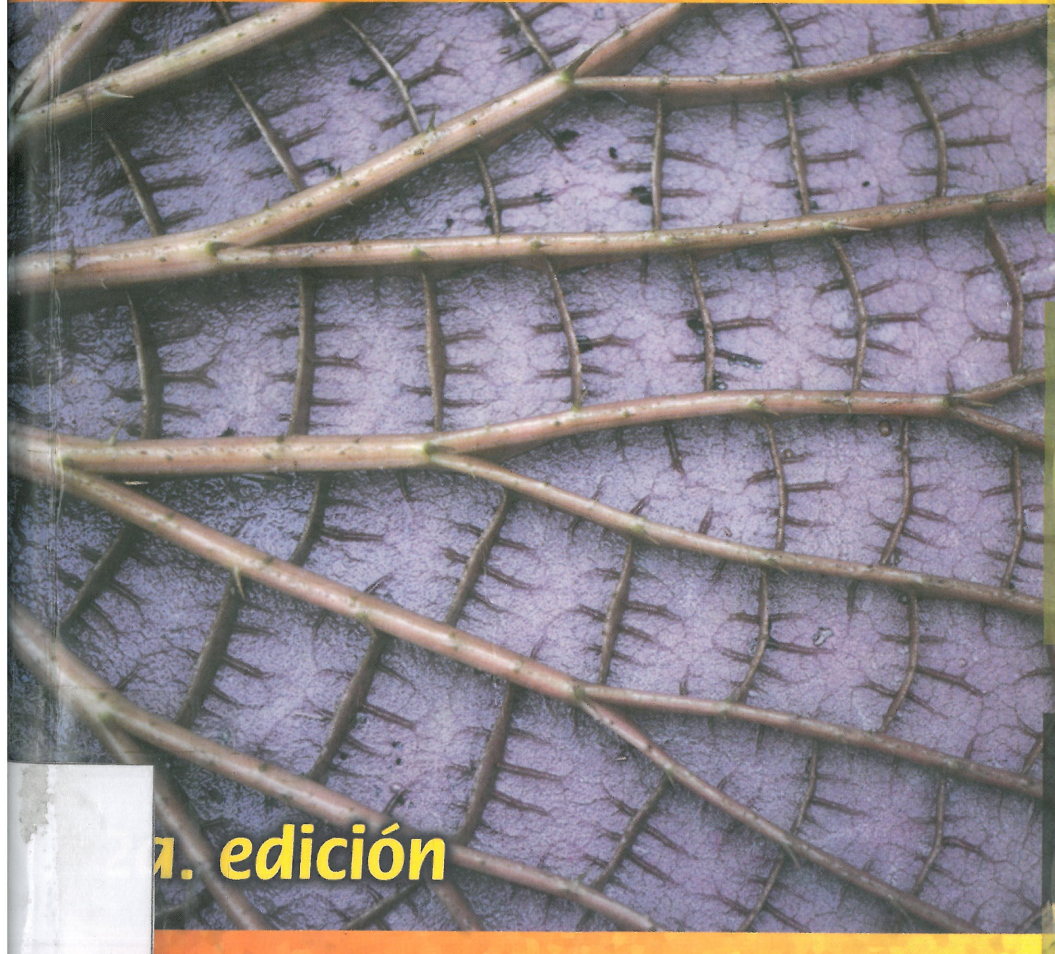
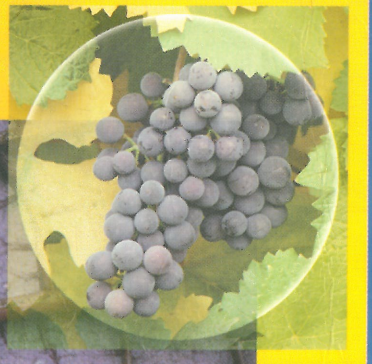
Introducción a la Química Orgánica

BIB002952

William H. Brown









a. edición

CECSA

Introducción a la
QUÍMICA ORGÁNICA

SEGUNDA EDICIÓN EN INGLÉS
(PRIMERA EDICIÓN EN ESPAÑOL)

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
BIBLIOTECA - ARANJUEZ

William H. Brown
Beloit College

SEGUNDA REIMPRESIÓN
MÉXICO, 2005

COMPAÑÍA EDITORIAL CONTINENTAL

Para establecer comunicación con nosotros puede hacerlo por:



correo:
Renacimiento 180, Col. San Juan Tlihuaca, Azcapotzalco, 02400, México, D.F.



fax pedidos:
(015) 561 4063 • 561 5231



e-mail:
info@patriacultural.com.mx



home page:
http://www.patriacultural.com.mx

CENIT - RECINTO ARANJUEZ
INSCRIPCIÓN
00003365
CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO

Título original de la obra:
Introduction to Organic Chemistry, second edition / by William H. Brown
ISBN: 0-03-025988-6
Copyright © 2000, 1997 by Harcourt, Inc.
All rights reserved.
Traducción autorizada de la edición en inglés publicada por
Harcourt, Inc.

Dirección editorial: Javier Enrique Callejas
Coordinación editorial: Elisa Pecina Rosas
Diseño de interiores: Guilllermo Rodríguez Luna
Diseño de portada: Enrique Román Esnaurrízar

Traductor:
Ma. Teresa Aguilar Ortega
Lic. en Química
Facultad de Química, UNAM

Revisión técnica:
Quím. Ma. del Carmen Doria Serrano
Profesora del Departamento de Ciencias
Universidad Iberoamericana

Introducción a la Química Orgánica
Derechos reservados respecto a la edición en español:
© 2002, GRUPO PATRIA CULTURAL, S.A. DE C.V.
bajo el sello de Compañía Editorial Continental
Renacimiento 180, Colonia San Juan Tlihuaca,
Delegación Azcapotzalco, Código Postal 02400, México, D.F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial
Registro núm. 43

ISBN 970-24-0208-5

Queda prohibida la reproducción o transmisión total o parcial del contenido de la presente obra en cualesquiera formas, sean electrónicas o mecánicas, sin el consentimiento previo y por escrito del editor.

Impreso en México
Printed in Mexico

Primera edición: 2002
Primera reimpresión: 2003
Segunda reimpresión: 2005

A Carolyn,
cuya compañía llena
mi vida de alegría.

Acerca del Autor

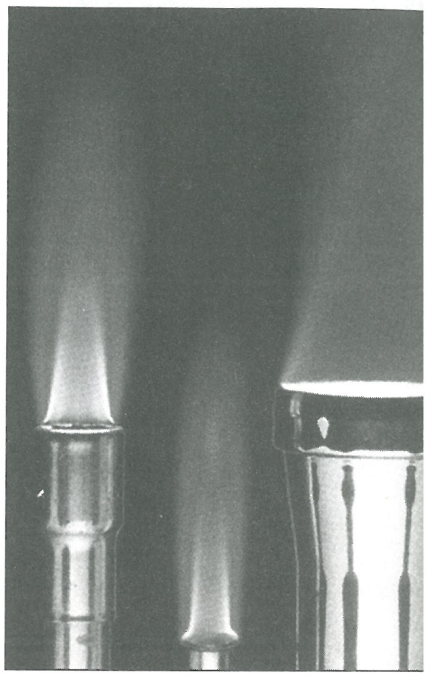
William H. Brown imparte cátedra de Química en Beloit College, en donde ha sido nombrado dos veces Maestro del Año. Además es autor del libro universitario *Química Orgánica,* 2a. edición, publicado en 1998. Sus responsabilidades regulares de enseñanza incluyen química orgánica, química orgánica avanzada y, más recientemente, temas especiales de farmacología y síntesis de fármacos. Se doctoró en la Universidad de Columbia bajo la dirección de Gilbert Stork y realizó trabajos posdoctorales en el California Institute of Technology y en la Universidad de Arizona.

Bill disfruta con su esposa Carolyn de la caminata a campo traviesa en el suroeste de Estados Unidos y estudia petroglifos y pictografías con ella. Dos veces ha ocupado el puesto de Director del World Outlook Seminar de Beloit College, un programa coordinado con la Universidad de Glasgow en Escocia.



Bill Brown en el Parque Nacional Capitol Reef, Utah. (*Carolyn S. Simonton*)

PREFACIO



PÚBLICO

El presente libro constituye una introducción a la química orgánica para estudiantes que se encaminan a carreras de ciencias y requieran buenos fundamentos de esta materia. Por este motivo, a lo largo del mismo se realiza un esfuerzo especial para demostrar la relación entre la química orgánica y otras áreas, en particular, las ciencias biológicas y de la salud. Al estudiar esta obra, los estudiantes comprenderán que la química orgánica es una herramienta para éstas y otras disciplinas, y que nos encontramos rodeados de compuestos orgánicos tanto de tipo natural como sintético, incluyendo productos farmacéuticos, plásticos, fibras, agroquímicos, recubrimientos de superficies, preparaciones de perfumería y cosméticos, aditivos alimenticios, adhesivos y elástomeros. Además, los estudiantes comprenderán que la química orgánica constituye un área dinámica y en expasión continua de la ciencia; un área que evidentemente aguarda a que las personas preparadas, tanto por el entrenamiento como por su naturaleza inquisitiva, formulen preguntas y realicen investigaciones.

ORGANIZACIÓN: GENERALIDADES

Los capítulos 1 al 14 constituyen el fundamento para el estudio de la química orgánica y en ellos se revisan en primer lugar las bases del enlace covalente, las formas de las moléculas y la química de ácidos y bases. Posteriormente se analiza la estructura y las reacciones características de los grupos importantes de compuestos orgánicos: alcanos, alquenos, alcoholes, benceno y sus derivados, aminas, aldehídos, cetonas y, por último, ácidos carboxílicos y sus derivados. El capítulo 15 aborda una breve introducción a la química orgánica de los polímeros.

En los capítulos 16 a 20 se presenta una introducción a la química orgánica de carbohidratos, lípidos, aminoácidos y proteínas, y ácidos nucleicos. El capítulo 20 (La química orgánica del metabolismo) explica de qué manera los conocimientos químicos con que se cuenta en la actualidad pueden aplicarse al estudio de dos de las vías metabólicas principales: la β-oxidación de los ácidos grasos y la glucólisis.

En los capítulos 21 y 22 se introduce la espectroscopia por RMN con ^{1}H, con ^{13}C e IR. El estudio de la espectroscopia no requiere de más conocimientos que aquéllos con los cuales cuentan los estudiantes de química general. Estos capítulos pueden utilizarse por sí solos y en el orden que se desee para cubrir un curso determinado. En los problemas que aparecen al final del capítulo de cada grupo funcional, se incluyen referencias para los problemas de los capítulos de espectroscopia relacionados.

Descripción de cada capítulo

El capítulo 1 se inicia con un repaso de la estructura electrónica de átomos y moléculas, y el uso del modelo VSEPR para predecir las formas de moléculas e iones poliatómicos. En la parte media del capítulo 1 se introduce la teoría de la resonancia y, con ella, el uso de flechas curvas para indicar desplazamiento de electrones. El conocimiento de la teoría de la resonancia, combinado con la facilidad para desplazar electrones, proporcionará a los estudiantes dos poderosas herramientas para escribir mecanismos de reacción y comprender la reactividad química. El estudio de la resonancia va seguido de una introducción a la descripción del enlace de valencia para el enlace covalente. El capítulo 1 concluye con una introducción a los grupos hidroxilo, carbonilo, carboxilo y amino, que son los grupos funcionales que se mencionan con más frecuencia en los capítulos 1 a 14.



El capítulo 2 aborda una introducción general a la química de ácidos y bases, y se concentra en dos temas principales. El primero es la determinación cualitativa de la posición del equilibrio en las reacciones ácido-base. El segundo tema es la relación entre la estructura y la acidez.

El capítulo 3 se inicia con una descripción de la estructura, nomenclatura y configuración de los alcanos y los cicloalcanos. En la sección 3.3A se introduce el sistema de la IUPAC para nombrar a los alcanos, y en la sección 3.5 se presenta el sistema de la IUPAC como un método general de nomenclatura. A partir de este momento y en todo el texto se establece una clara diferencia entre la nomenclatura de la IUPAC y los nombres comunes. Al introducir algún nombre se indica en primer lugar el nombre IUPAC y posteriormente, entre paréntesis, él o los nombres comunes cuando sea adecuado. En este capítulo se introduce el concepto de esteroisomería con un estudio de la isomería cis-trans en los cicloalcanos.

En el capítulo 4 se introducen los conceptos de quiralidad, enantiomería y diastereomería. Este material, aunado al uso frecuente de modelos moleculares tanto en el texto como en el CD-ROM interactivo que lo acompaña, alentará a los estudiantes a pensar en las moléculas orgánicas como objetos tridimensionales y considerarlas como tales, permitiéndoles comprender más a fondo la química de las reacciones orgánicas y bioquímicas.

En el capítulo 5 se presenta la estructura, nomenclatura y propiedades físicas de los alquenos y alquinos.

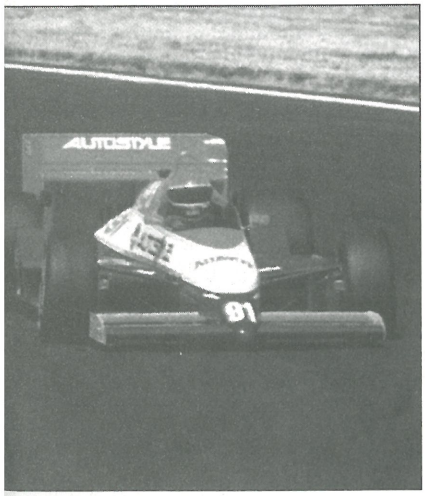
El capítulo 6 se inicia con una introducción a la energía química y al concepto de mecanismo de reacción. Este capítulo se centra en las reacciones de los alquenos organizadas en el siguiente orden: adiciones electrofílicas, oxidaciones y reducciones. Los conceptos paralelos de regioselectividad y estereoselectividad se introducen en el contexto de adiciones electrofílicas a los alquenos.

En el capítulo 7 se introducen los halogenuros de alquilo y se emplean como vehículo para discutir la sustitución nucleofílica y la β-eliminación. Se introducen en primer término los conceptos de sustituciones nucleofílicas en un solo paso y en dos pasos con la terminología S_N1 y S_N2 y, posteriormente, los conceptos E1 y E2 de los halogenuros de alquilo.

El capítulo 8 se concentra en la estructura y reacciones características de los alcoholes, incluyendo su transformación en halogenuros de alquilo, la deshidratación catalizada con ácido y la oxidación de alcoholes primarios y secundarios. A continuación se incluye una breve introducción a la estructura, preparación y apertura del anillo catalizada con ácido de los epóxidos. Dicho capítulo concluye con un análisis de la acidez de los tioles y su oxidación a disulfuros.

El capítulo 9 se inicia con la estructura y nomenclatura de los compuestos aromáticos y diversos compuestos aromáticos heterocíclicos importantes. Se introduce a los estudiantes a las estructuras similares de los anillos aromáticos a través de las propiedades ácido-base de los fenoles. A continuación se presenta en detalle el mecanismo de la sustitución aromática electrofílica, incluyendo la teoría de los efectos direccionales.

El capítulo 10 presenta la estructura y nomenclatura de las aminas y se concentra en su propiedad química más importante, es decir, su basicidad.

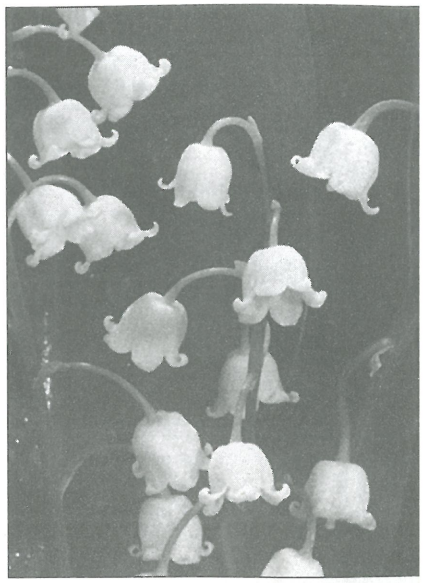


En los capítulos 11 a 14 se desarrolla la química de los compuestos que contienen el grupo carbonilo. En primer lugar, en el capítulo 11 se describe la química de aldehídos y cetonas, seguida por los ácidos carboxílicos en el capítulo 12 y sus derivados funcionales en el capítulo 13. Uno de los principales temas de estos capítulos es la adición de nucleófilos al grupo carbonilo para formar productos carbonilos tetraédricos de la adición. En el capítulo 14 se introduce el concepto del anión enolato y su participación en las reacciones aldólicas de Claisen y de Dieckmann para formar nuevos enlaces carbono-carbono.

El capítulo 15, nuevo en esta edición, constituye una introducción sistemática a la química de los polímeros orgánicos. Dada la importancia de los polímeros orgánicos en nuestro entorno, se agregó este material a la presente edición.

Los capítulos 16 a 20 presentan la química de los carbohidratos (capítulo 16), de los lípidos (capítulo 17), de los aminoácidos y de las proteínas (capítulo 18) y de los ácidos nucleicos (capítulo 19). El capítulo 20 aborda el estudio de dos vías metabólicas muy importantes: la β-oxidación de los ácidos grasos y la glucólisis. El objetivo de este material es demostrar que las reacciones de estas vías son los equivalentes bioquímicos de las reacciones de los grupos funcionales orgánicos ya estudiados en capítulos anteriores.

En los capítulos 21 y 22 se presentan los fundamentos de las herramientas para el estudio de la estructura: primero la espectroscopia de RNM de ^{1}H y RNM de ^{13}C, y después, la espectroscopia infrarroja.



CARACTERÍSTICAS ESPECIALES

Ilustraciones

Una de las características más distintivas del presente texto es su aspecto visual. Su extenso programa de ilustraciones incluye más de 200 fotografías y dibujos realizadas por los artistas profesionales John y Bette Woolsey.

Fotografía artística

Las fotos concebidas y desarrolladas para el presente texto ilustran la química orgánica cotidiana en el laboratorio y las fuentes naturales de diversos compuestos orgánicos.

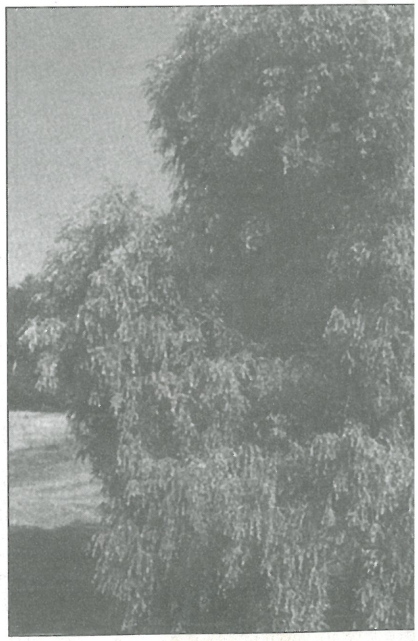
Modelos moleculares

William Brown desarrolló el conjunto de más de 275 modelos moleculares que se incorpora al presente texto. Su objetivo es ayudar a que los estudiantes visualicen las moléculas orgánicas como objetos tridimensionales. Todos los modelos fueron preparados con el software ChemDraw y Chem3D de CambridgeSoft Corporation y su energía está minimizada a 0.01RMS.

CD interactivo de química orgánica

Preparado por William Brown junto con CambridgeSoft Corporation, este CD contiene más de 300 modelos moleculares obtenidos con Chem3D. Gracias a la conexión que se proporciona con el CD, el usuario puede hacer girar cada modelo, cambiar los enlaces cilíndricos a espaciales, etc., medir los ángulos de enlace, las longitudes de enlace y la distancia entre átomos no enlazados. El icono [ ] indica en qué parte puede consultarse el CD para observar los modelos que se presentan en el texto. (Para mayor información sobre este CD, favor de contactar a su representante local de CECSA).

Recuadros de Conexiones Químicas



Cada uno de los 36 recuadros ilustra una aplicación de la química orgánica al medio cotidiano. Algunos de los recuadros de Conexiones Químicas, que se incluyen en la obra son: los fármacos quirales (capítulo 4), la morfina como clave para el diseño y descubrimiento de fármacos (capítulo 10), de la corteza de sauce llorón a la aspirina y más allá (capítulo 12) y el reciclado de plásticos (capítulo 15).

Química bioorgánica

Tanto en los recuadros de Conexión Química como en los problemas se hace énfasis en la química bioorgánica en todo el texto. Se incluyen referencias de 116 compuestos en *El Indice Merck* (Susan Budavari, Editor, 12a. edición, Merck Research Laboratories, 1996), donde los estudiantes podrán encontrar más datos acerca de estos compuestos.

Ejemplos incluidos en los capítulos

Se incluyen abundantes ejemplos en los capítulos, cada uno con una solución detallada. Después de cada ejemplo se incluye un problema de práctica similar, diseñado para proporcionar a los estudiantes la oportunidad de resolver un problema relacionado.



Problemas al final del capítulo

Se incluyen abundantes problemas al final de cada capítulo que están clasificados por temas. El icono de un tetraedro (◈) indica un problema de aplicación y los números en *color anaranjado* indican que el problema es más difícil.

Resúmenes del final de capítulo y de las reacciones fundamentales

En los resúmenes del final de capítulo se mencionan todos los nuevos términos y conceptos importantes incluidos en el capítulo. Además, se anota cada nueva reacción y se indica la sección donde se estudia.

Color

El color se usa para resaltar partes de moléculas y seguir el curso de las reacciones. En la siguiente tabla se muestra el uso de color y señalizaciones que se emplean de manera consistente en las ilustraciones del texto.

Elementos

Carbón (C) · Hidrógeno (H) · Oxígeno (O) · Cloro (Cl) · Bromo (Br)

Nitrógeno (N) · Fósforo (P) · Sodio (Na) · Magnesio (Mg) · Flúor (F)

Enlaces y orbitales

Orbitales electrónicos

Electrones y pares de electrones

Puente de hidrógeno

Enlace deslocalizado

Enlace simple

Doble enlace

Enlace triple

Espectroscopia

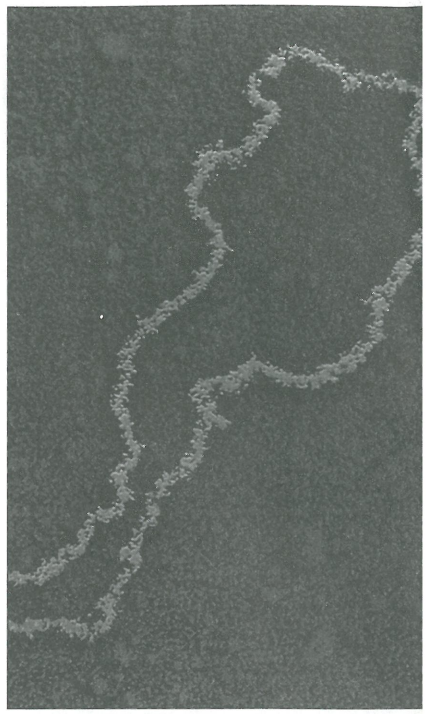
Espectros de RMN de ^{1}H

Espectros de RMN de ^{13}C

Espectros IR

Entrevistas

Se incluyen cuatro entrevistas con científicos prominentes, donde se describe cómo se interesaron en el campo de la química como profesión y su posterior desarrollo como educadores e investigadores. Su entusiasmo por su trabajo es evidente, y alentarán a los estudiantes a seguir intereses similares en el campo de las ciencias.

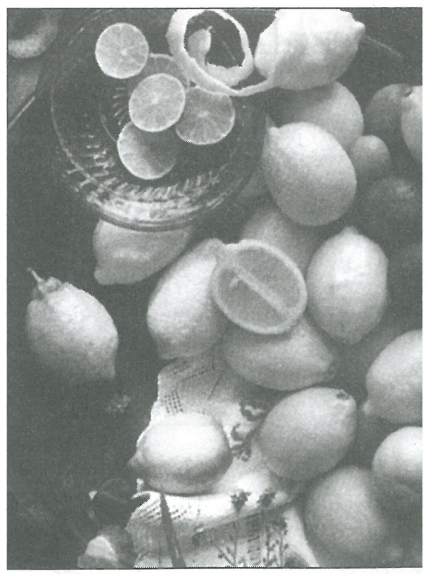


Definiciones al margen y glosario de términos fundamentales

Cada nuevo término tiene una definición independiente que se ubica en el margen adyacente al sitio donde se introduce por primera vez. Al final del libro todas las definiciones al margen se recopilan en el glosario, el cual incluye una anotación que indica la sección del texto en la cual se introdujo el término por primera vez.

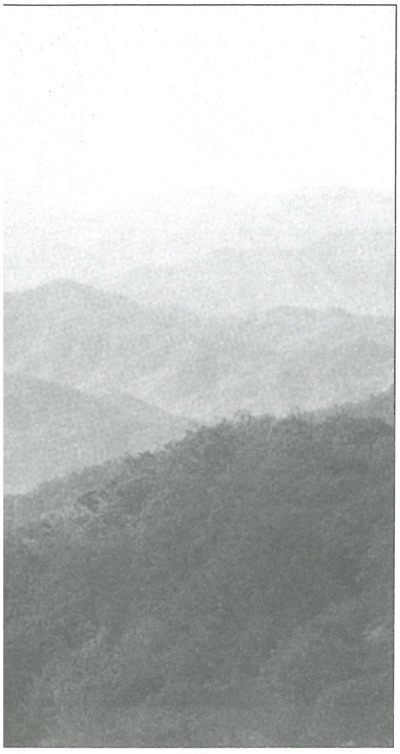
NOVEDADES DE LA PRESENTE EDICIÓN

- Amplio uso del software para la observación de los modelos moleculares, que incluye más de 275 modelos moleculares creados en Chem3D especialmente para el presente texto. Estos modelos se incluyen para convencer ampliamente a los estudiantes de que las moléculas orgánicas son objetos tridimensionales, y de que sus interacciones son reguladas en gran parte por su forma y su polaridad.
- El CD de Química Orgánica Interactiva contiene más de 300 modelos elaborados en Chem3D.
- El tema de Ácidos y Bases se pasó al capítulo 2, inmediatamente después de revisar el enlace covalente y las formas de las moléculas en el capítulo 1.
- El tema de Estereoquímica se adelantó al capítulo 3, inmediatamente antes de la química de los alquenos. La introducción de la estereoquímica en una etapa más temprana permite discutir la regioselectividad y la estereoselectividad de los alquenos de manera más profunda.
- Algo nuevo en la presente edición es el capítulo sobre la química de los polímeros orgánicos. El material sobre polimerización en cadena y polimerización por pasos de los capítulos de alquenos y derivados funcionales de ácidos carboxílicos se recopiló y agrupó para formar este nuevo capítulo. Además, se amplió la introducción a la química de los polímeros orgánicos.
- Los mecanismos, que constituyen elementos vitales para la organización de información al estudiar química orgánica, se incluyen por separado y se ilustran con una característica de diseño especial. Todos los pasos de cada mecanismo se presentan juntos en un recuadro. En el índice de contenido se incluye una lista de los mecanismos que se presentan a lo largo del texto.



PAQUETE DE APOYO

- **Presentación PowerPoint®**. Desarrollado por William Brown, es un conjunto de casi 700 notas de conferencias previamente elaboradas en Power Point®, que corresponden a cada capítulo del texto. Estas diapositivas pueden usarse junto con el PowerPoint® Viewer de distribución gratuita, o bien editarse y aplicarse con el programa de aplicación PowerPoint®.
- **Guía de soluciones para el estudiante** Elaborada por David Benson de la Universidad de Kansas, y Brent y Sheila Iverso de la Universidad de Texas, contiene soluciones detalladas para todos los problemas.



- **Banco de pruebas** Desarrollado por Jeffrey Elbert de la Universidad Estatal de Dakota del Sur, contiene 25 preguntas de opción múltiple por capítulo que los maestros pueden emplear como pruebas, ejercicios o tareas. También se encuentra disponible en forma computadorizada para computadoras Macintosh y compatibles con IBM.
- **Acetatos proyectables.** Selección de 125 figuras a todo color del texto.
- **CD de recursos para el profesor**. Contiene todas las imágenes de esta obra, así como de cientos más de otros textos de química de Saunders College Publishing.
- **CSC ChemOffice Limited, versión 4.5.** Incluye ChemDraw, Chem3D y ChemFinder, el cual editorial lo pone a su disposición a un precio razonable.
- **Desplazamiento de electrones: una guía para estudiantes de química orgánica,** tercera edición. Elaborado por Daniel P. Weeks, de la Universidad Northwestern. Libro de bolsillo diseñado para ayudar a los estudiantes a aprender las técnicas de desplazamiento de electrones. Su método programado enfatiza la repetición y la participación activa. (Para mayor información sobre estos suplementos de apoyo, favor de contactar a su representante de Editorial CECSA).

AGRADECIMIENTOS

Aunque por lo general en cualquier libro de texto se menciona a uno o varios "autores", el libro es de hecho el producto de la colaboración de muchos individuos, algunos evidentes y otros no tanto. Deseo expresar mi más profundo agradecimiento por sus aportaciones a todas estas personas. En primer lugar mencionaré a John Vondeling, vicepresidente y editor de Saunders College Publishing. Su agudo sentido de la mercadotecnia fue primordial para transformar la presente edición de un manuscrito burdo a un libro encuadernado y para el desarrollo de materiales suplementarios que lo acompañan.

Sandi Kiselice constituyó un sólido apoyo como editor de desarrollo. Deseo manifestarle mi gratitud por su habilidad para plantear programas de trabajo difíciles, pero al fin y al cabo accesibles, y por su constante aliento que me motivó a cumplir con las fechas de entrega. Constituyó además una fuente invaluable con quien pude discutir cualquier tema, desde los de tipo pedagógico hasta detalles sobre las ilustraciones.

Sarah Fitz-Hugh, la editora de proyecto, demostró su maestría para coordinar la transformación del manuscrito a galeras y páginas, y efectuar la incorporación de los diversos componentes del extenso programa de ilustraciones. Durante el proyecto llegué a conocer a Sarah muy bien y deseo expresarle mi más profundo respeto por su profesionalismo y buen criterio.

También deseo agradecer a otras personas de Saunders que aportaron su experiencia al presente proyecto, en particular a Caroline McGowan, directora de arte; Pauline Mula, estratega de mercadotecnia; y Charlene Squibb, gerente senior de producción.

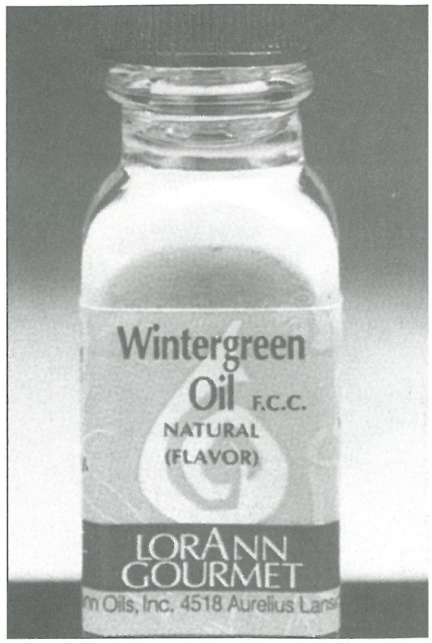
Por último, agradezco en particular al catedrático Dana Chatellier de la Universidad de Delaware su participación en este proyecto, primero como revisor de todo el manuscrito y después como lector sumamente cuidadoso y profundo, tanto de las pruebas como de las páginas. Dana realizó todos los esfuerzos posibles para asegurar que el libro tuviera el mínimo de errores posible.



LISTA DE REVISORES

Los siguientes revisores proporcionaron valiosas críticas de la presente obra en sus diversas etapas:
Robert Badger, *University of Wisconsin, Stevens Point*
David R. Benson, *University of Kansas*
Dana Chatellier, *University of Delaware*
Robert Chesnut, *Eastern Illinois University*
Curtis Czerwinski, *University of Wyoming*
Chip Frazier, *Virginia Polytechnic Institute and State University*
Bryant Gilbert, *Portland State University*

William D. Korte, *California State University, Chico*
Miroslav Krumpolc, *University of Illinois, Chicago*
Marco A. Lopez, *California State University, Long Beach*
Rita S. Majerle, *South Dakota State University*
Michael Natan, *Pennsylvania State University*
Edward J. Parish, *Auburn University*
Carmen Simone, *Casper College*
Ronald Starkey, *University of Wisconsin, Green Bay*
Jason R. Stenzel, *Southern Connecticut State University*



William H. Brown
Beloit College, Beloit, WI
Julio de 1999.

Contenido General

1 El enlace covalente y las formas de las moléculas *1*

2 Ácidos y bases *37*

3 Alcanos y cicloalcanos *51*

4 Quiralidad *85*

5 Alquenos y alquinos *113*

6 Reacciones de los alquenos *136*

7 Haloalcanos *165*

8 Alcoholes, éteres y tioles *189*

9 El benceno y sus derivados *222*

10 Aminas *259*

11 Aldehídos y cetonas *281*

12 Ácidos carboxílicos *313*

13 Derivados funcionales de los ácidos carboxílicos *339*

14 Aniones enolato *366*

15 Química de los polímeros orgánicos *387*

16 Carbohidratos *410*

17 Lípidos *440*

18 Aminoácidos y proteínas *464*

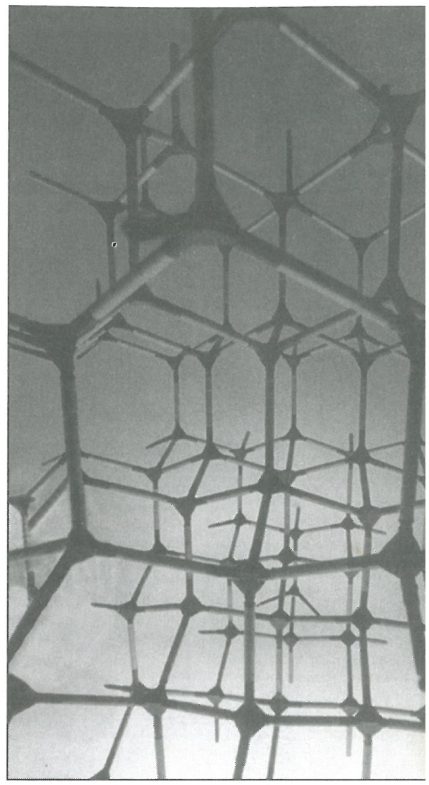
19 Ácidos nucleicos *492*

20 La química orgánica del metabolismo *516*

21 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear *542*

22 Espectroscopia infrarroja *676*

CONTENIDO



1 El enlace covalente y las formas de las moléculas *1*

1.1 Estructura electrónica de los átomos *2*
1.2 Modelo de Lewis del enlace *6*
1.3 Ángulos de enlace y formas de las moléculas *13*
CONEXIONES QUÍMICAS • El balón de bucky: una nueva forma de carbono *17*
1.4 Moléculas polares y no polares *17*
1.5 Resonancia *18*
1.6 Modelo de enlace de valencia del enlace covalente *21*
1.7 Grupos funcionales *26*
Resumen *29*
Problemas adicionales *30*

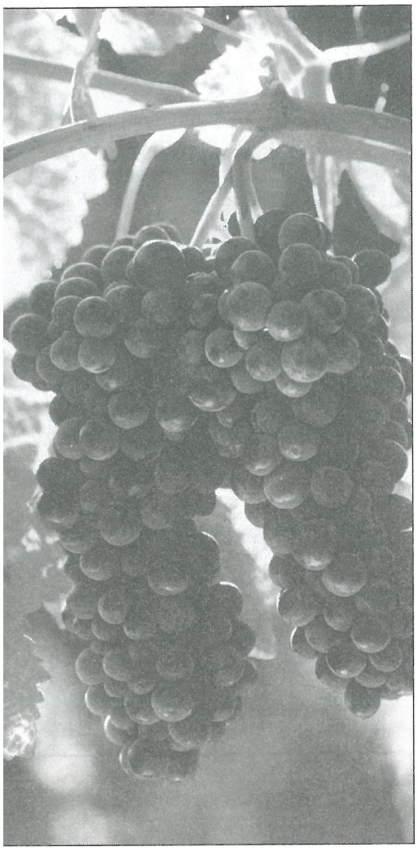
2 Ácidos y bases *37*

2.1 Ácidos y bases de Brønsted-Lowry *38*
2.2 Medición cuantitativa de la fuerza de ácidos y bases *40*
2.3 Estructura molecular y acidez *42*
2.4 Posición del equilibrio en las reacciones ácido-base *44*
2.5 Ácidos y bases de Lewis *46*
Resumen *47*
Reacciones importantes *47*
Problemas adicionales *48*

3 Alcanos y cicloalcanos *51*

3.1 Estructura de los alcanos *52*
3.2 Isomería estructural en los alcanos *53*
CONEXIONES QUÍMICAS • Recuento del número de isómeros estructurales *56*
3.3 Nomenclatura de los alcanos *56*
3.4 Cicloalcanos *60*
3.5 Sistema de la IUPAC: Un sistema de nomenclatura general *61*
3.6 Conformaciones de los alcanos y los cicloalcanos *63*
3.7 Isomería cis-trans en los cicloalcanos *69*

CONEXIONES QUÍMICAS • El venenoso pez globo 69
3.8 Propiedades físicas de los alcanos y cicloalcanos 73
3.9 Reacciones de los alcanos 75
3.10 Fuentes de los alcanos 76
Resumen 79
Reacciones importantes 80
Problemas adicionales 80



4 Quiralidad 85

4.1 Estereoisomería 86
4.2 Quiralidad 86
4.3 Nombre de los centros estereoméricos: el sistema R,S 89
4.4 Moléculas acíclicas con dos o más centros estereoméricos 93
4.5 Moléculas cíclicas con dos o más centros estereoméricos 96
4.6 Propiedades de los estereoisómeros 99
4.7 Actividad óptica: cómo se detecta la quiralidad en el laboratorio 99
4.8 Separación de los enantiómeros: resolución 102
4.9 Significado de la quiralidad en el mundo biológico 104
CONEXIONES QUÍMICAS • Fármacos quirales 105
Resumen 106
Problemas adicionales 107

5 Alquenos y alquinos 113

5.1 Estructura 115
5.2 Nomenclatura 116
CONEXIONES QUÍMICAS • El caso de las cepas Iowa y Nueva York del gusano barrenador del maíz europeo 123
5.3 Propiedades físicas 124
5.4 Alquenos de origen natural: los terpenos 124
CONEXIONES QUÍMICAS • ¿Por qué las plantan emiten isopreno? 125
CONEXIONES QUÍMICAS • Los terpenos de la planta del algodón 128
Resumen 127
Problemas adicionales 128
Una conversación con. . . CARL DJERASSI 133

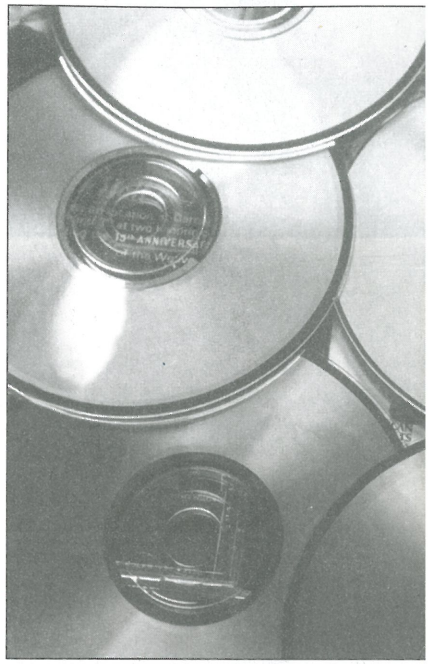
6 Reacciones de los alquenos 136

6.1 Generalidades 137
6.2 Mecanismos de reacción 138

6.3 Reacciones de adición electrofílica *140*
6.4 Oxidación de los alquenos: formación de glicoles *150*
6.5 Reducción de los alquenos: formación de alcanos *154*
6.6 Reacciones que producen compuestos quirales *156*
Resumen *159*
Reacciones importantes *160*
Problemas adicionales *160*

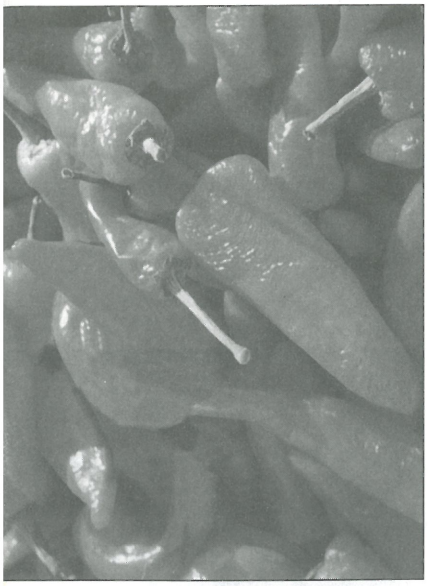
7 Haloalcanos *165*

7.1 Nomenclatura *166*
CONEXIONES QUÍMICAS • Bromuro de metilo: un pesticida que agota la capa de ozono *167*
CONEXIONES QUÍMICAS • Sangre artificial *169*
7.2 Sustitución alifática nucleofílica *169*
7.3 Mecanismos de sustitución alifática nucleofílica *171*
7.4 Factores que influyen en la velocidad de las reacciones S_N1 y S_N2 *174*
7.5 Análisis de diversas reacciones de sustitución nucleofílica *177*
7.6 β–eliminación *179*
7.7 Mecanismos de la β–eliminación *181*
Resumen *183*
Reacciones importantes *184*
Problemas adicionales *185*



8 Alcoholes, éteres y tioles *189*

8.1 Estructura *190*
8.2 Nomenclatura *191*
8.3 Propiedades físicas *196*
8.4 Reacciones de los alcoholes *199*
CONEXIONES QUÍMICAS • Detección de alcohol en la sangre *209*
8.5 Reacciones de los éteres *210*
8.6 Epóxidos *210*
8.7 Apertura del anillo epóxido catalizada con ácido *212*
CONEXIONES QUÍMICAS • El óxido del etileno: un esterilizador químico *212*
8.8 Reacciones de los tioles *214*
Resumen *215*
Reacciones importantes *215*
Problemas adicionales *217*

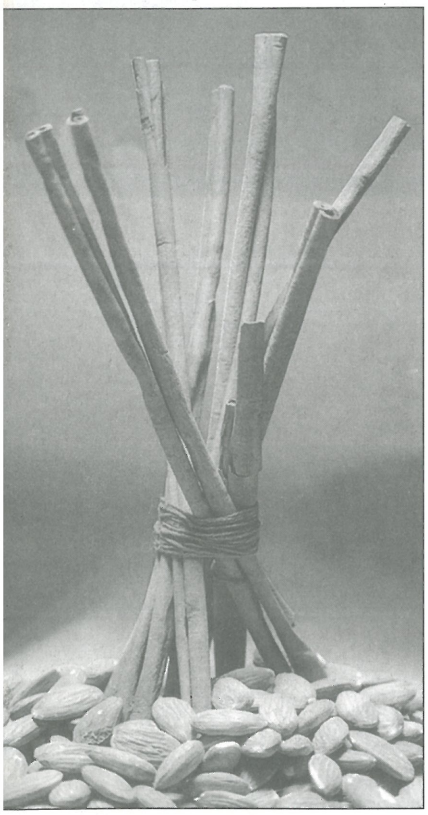


9 El benceno y sus derivados 222

9.1 La estructura del benceno 223
9.2 El concepto de aromaticidad 226
9.3 Nomenclatura 228
9.4 Fenoles 231
CONEXIONES QUÍMICAS • La capsaicina, para quienes gustan de lo picante 232
CONEXIONES QUÍMICAS • Las fitoalexinas: antibióticos naturales de las plantas 234
9.5 Oxidación en una posición bencílica 236
9.6 Sustitución aromática electrofílica 238
9.7 Mecanismo de la sustitución aromática electrofílica 238
9.8 Disustitución 245
Resumen 251
Reacciones importantes 252
Problemas adicionales 253

10 Aminas 259

10.1 Estructura y clasificación 260
CONEXIONES QUÍMICAS • La morfina y otros analgésicos relacionados 262
10.2 Nomenclatura 262
10.3 Propiedades físicas 265
10.4 Basicidad 266
CONEXIONES QUÍMICAS • Dardos venenosos de ranas en América del Sur: aminas mortales 268
10.5 Reacciones con ácidos 274
Resumen 274
Reacciones importantes 274
Problemas adicionales 275
Una conversación con. . . JACQUELYN GERVAY 279



11 Aldehídos y cetonas 281

11.1 Estructura y enlace 282
11.2 Nomenclatura 282
11.3 Propiedades físicas 286
11.4 Reacciones 287
11.5 Adición de carbono nucleofílico 287
11.6 Adición de oxígeno nucleofílico 291
11.7 Adición de nitrógeno nucleofílico 293
11.8 Tautomería cetoenólica 296
11.9 Oxidación 298

11.10 Reducción *300*

CONEXIONES QUÍMICAS • Una síntesis verde del ácido adípico *301*

Resumen *304*

Reacciones importantes *304*

Problemas adicionales *306*

12 Ácidos carboxílicos *313*

12.1 Estructura *314*

12.2 Nomenclatura *314*

CONEXIONES QUÍMICAS • El ácido abscísico, un potente regulador del crecimiento de las plantas *318*

12.3 Propiedades físicas *317*

12.4 Acidez *319*

12.5 Reducción *323*

CONEXIONES QUÍMICAS • De la corteza del sauce llorón a la aspirina y más allá *324*

12.6 Esterificación *326*

CONEXIONES QUÍMICAS • Los ésteres como agentes saborizantes *327*

12.7 Conversión a halogenuros de ácido *329*

12.8 Descarboxilación *330*

CONEXIONES QUÍMICAS • Los cuerpos cetónicos y la diabetes *331*

CONEXIONES QUÍMICAS • Filtros y bloqueadores solares *332*

Resumen *334*

Reacciones importantes *334*

Problemas adicionales *335*

13 Derivados funcionales de los ácidos carboxílicos *339*

13.1 Estructura y nomenclatura *340*

CONEXIONES QUÍMICAS • Del trébol mohoso a un adelgazador sanguíneo *342*

CONEXIONES QUÍMICAS • Insecticidas de origen vegetal: *N*-isobutilamidas poliinsaturadas *344*

CONEXIONES QUÍMICAS • Las penicilinas y las cefalosporinas: antibióticos β-lactama *346*

13.2 Reacciones características *345*

13.3 Reacción con agua: hidrólisis *347*

13.4 Reacción con alcoholes *350*

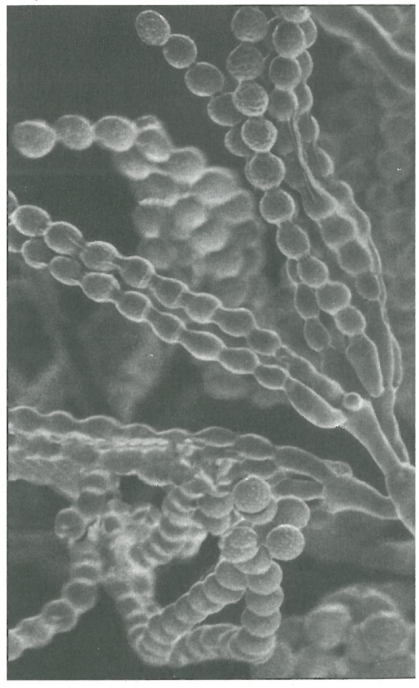
13.5 Reacción con amoniaco y aminas *351*

CONEXIONES QUÍMICAS • Las mascotas, las pulgas y las hormonas juveniles de los insectos *353*

13.6 Interconversión de derivados funcionales *354*

13.7 Ésteres con reactivos de Grignard *354*

13.8 Reducción *356*



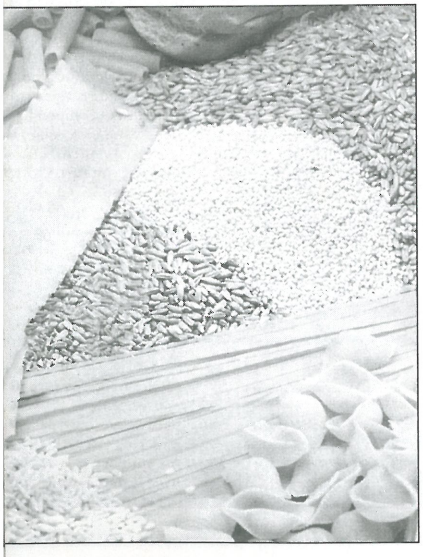
Resumen *358*
Reacciones importantes *359*
Problemas adicionales *360*

14 Aniones enolato *366*

14.1 Formación de aniones enolato *367*
14.2 La reacción aldólica *370*
14.3 Las condensaciones de Claisen y Dieckmann *374*
14.4 Las condensaciones de Claisen y Aldólica en el mundo biológico *380*
Resumen *382*
Reacciones importantes *382*
Problemas adicionales *383*

15 Química de los polímeros orgánicos *387*

15.1 La estructura de los polímeros *388*
15.2 Notación y nomenclatura de los polímeros *389*
15.3 Forma de los polímeros: materiales cristalinos en comparación con materiales amorfos *390*
15.4 Polimerizaciones por pasos *391*
CONEXIONES QUÍMICAS • Suturas que se disuelven *396*
15.5 Polimerizaciones en cadena *397*
CONEXIONES QUÍMICAS • Reciclado de plásticos *400*
Resumen *403*
Reacciones importantes *403*
Problemas adicionales *404*
Una conversación con. . . ROALD HOFFMANN *408*



16 Carbohidratos *410*

16.1 Monosacáridos *411*
CONEXIONES QUÍMICAS • El ingenio de Emil Fischer *415*
16.2 La estructura cíclica de los monosacáridos *416*
16.3 Propiedades físicas *421*
16.4 Reacciones de los monosacáridos *421*
16.5 Ensayo de glucosa: búsqueda de la especificidad *425*
16.6 Ácido L-ascórbico (vitamina C) *426*
16.7 Disacáridos y oligosacáridos *426*
CONEXIONES QUÍMICAS • Inhibidores de la glicosidasa: armas naturales de las plantas *428*
16.8 Polisacáridos *430*

Resumen *433*
Reacciones importantes *434*
Problemas adicionales *435*

17 Lípidos *440*

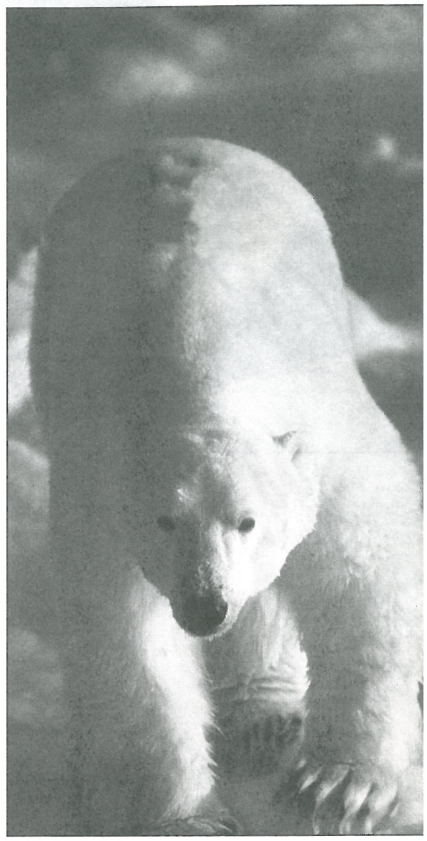
17.1 Triglicéridos *441*
17.2 Jabones y detergentes *444*
17.3 Prostaglandinas *446*
17.4 Esteroides *448*
CONEXIONES QUÍMICAS • Antagonistas de estrógenos no esteroides *452*
17.5 Fosfolípidos *454*
CONEXIONES QUÍMICAS • Las fosfolipasas del veneno de serpiente *456*
17.6 Vitaminas liposolubles *457*
Resumen *460*
Problemas adicionales *461*

18 Aminoácidos y proteínas *464*

18.1 Aminoácidos *465*
18.2 Propiedades ácido-base de los aminoácidos *468*
18.3 Polipéptidos y proteínas *472*
18.4 Estructura primaria de polipéptidos y proteínas *474*
18.5 Formas tridimensionales de polipéptidos y proteínas *478*
Resumen *485*
Reacciones importantes *486*
Problemas adicionales *487*

19 Ácidos nucleicos *492*

19.1 Nucleósidos y nucleótidos *493*
CONEXIONES QUÍMICAS • Retrovirus: del RNA al DNA *494*
CONEXIONES QUÍMICAS • La búsqueda de fármacos antivirales *495*
19.2 La estructura del DNA *496*
19.3 Ácidos ribonucleicos *503*
19.4 El código genético *505*
19.5 Determinación de la secuencia de los ácidos nucleicos *508*
CONEXIONES QUÍMICAS • Huellas de DNA *510*
Resumen *512*
Problemas adicionales *513*





20 La química orgánica del metabolismo *516*

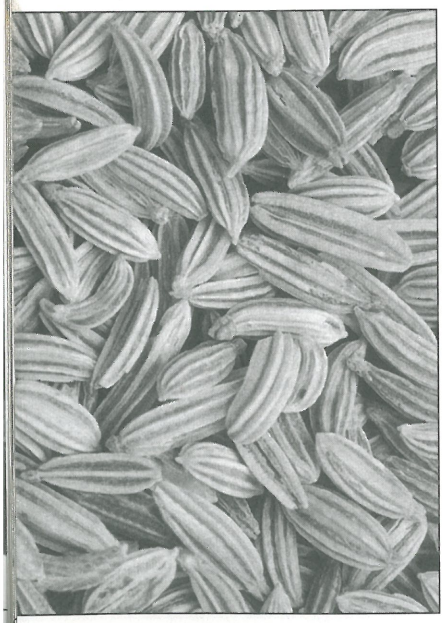
20.1 Cinco participantes clave en la β-oxidación y glucólisis *517*
20.2 Ácidos grasos como fuente de energía *521*
20.3 β-oxidación de los ácidos grasos *521*
20.4 Digestión y absorción de carbohidratos *525*
20.5 Glucólisis *525*
CONEXIONES QUÍMICAS • Intolerancia a la lactosa *526*
20.6 Las diez reacciones de la glucólisis *527*
20.7 Los destinos del piruvato *532*
Resumen *534*
Reacciones importantes *535*
Problemas adicionales *536*
Una conversación con. . . JONATHAN SESSLER *538*

21 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear *542*

21.1 Radiaciones electromagnéticas *543*
21.2 Espectroscopia molecular *545*
21.3 El origen de la resonancia magnética nuclear *546*
21.4 "Resonancia" magnética nuclear *547*
21.5 El espectrómetro de RMN *548*
21.6 Hidrógenos equivalentes *549*
21.7 Áreas de las señales *551*
21.8 Desplazamiento químico *552*
21.9 Desdoblamiento de las señales y la regla $(n + 1)$ *554*
21.10 Espectroscopia de RMN con ^{13}C *556*
CONEXIONES QUÍMICAS • Imaginología de resonancia magnética *557*
21.11 Interpretación de los espectros de RMN *558*
21.12 Resolución de problemas de RMN *563*
Resumen *567*
Problemas adicionales *567*

22 Espectroscopia infrarroja *576*

22.1 Espectroscopia infrarroja *577*
22.2 Interpretación de los espectros infrarrojos *580*
Resumen *586*
Problemas adicionales *586*



Apéndice 1 Los reactivos y sus usos *A.1*

Apéndice 2 Constantes de ionización ácida de las principales clases de ácidos orgánicos *A.3*

Apéndice 3 Desplazamientos químicos característicos en RMN de ^{1}H *A.4*

Apéndice 4 Desplazamientos químicos característicos en RMN de ^{13}C *A.5*

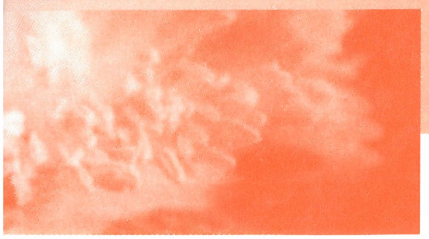
Apéndice 5 Frecuencias de absorción infrarroja características *A.6*

Glosario *G.1*

Índice *I.1*

Conexiones Químicas

El balón de bucky: una nueva forma del carbono *17*
Recuento del número de isómeros estructurales *56*
El venenoso pez globo *69*
Fármacos quirales *105*
El caso de las cepas Iowa y Nueva York del gusano barrenador del maíz europeo *123*
¿Por qué las plantas emiten isopreno? *125*
Los terpenos de la planta del algodón *128*
Bromuro de metilo: un pesticida que agota la capa de ozono *167*
Sangre artificial *169*
Detección de alcohol en la sangre *209*
El óxido de etileno: un esterilizador químico *212*
La capsaicina, para quienes gustan de lo picante *232*
Las fitoalexinas: antibióticos naturales de las plantas *234*
La morfina y otros analgésicos relacionados *262*
Dardos venenosos de ranas en América del Sur: aminas mortales *268*
Una síntesis verde del ácido adípico *301*
El ácido abscísico, un potente regulador del crecimiento de las plantas *318*
De la corteza del sauce llorón a la aspirina y más allá *324*
Los ésteres como agentes saborizantes *327*
Los cuerpos cetónicos y la diabetes *331*
Filtros y bloqueadores solares *332*
Del trébol mohoso a un adelgazador sanguíneo *342*
Insecticidas de origen vegetal: *N*-isobutilamidas poliinsaturadas *344*
Las penicilinas y las cefalosporinas: antibióticos β-lactama *346*
Las mascotas, las pulgas y las hormonas juveniles de los insectos *353*
Suturas que se disuelven *396*
Reciclado de plásticos *400*
El ingenio de Emil Fischer *415*
Inhibidores de la glicosidasa: armas naturales de las plantas *428*
Antagonistas de estrógenos no esteroides *452*
Las fosfolipasas del veneno de serpiente *456*
Retrovirus: del RNA al DNA *494*
La búsqueda de fármacos antivirales *495*
Huellas de DNA *510*
Intolerancia a la lactosa *526*
Imaginología de resonancia magnética *557*



Lista de Mecanismos

Capítulo 6 Reacciones de los alquenos

Adición electrofílica de HCl al 2-buteno *142*

Hidratación del propeno catalizada con ácido *147*

Adición antiestereoselectividad del bromo *150*

Capítulo 7 Haloalcanos

Una reacción S_N2 *171*

Una reacción S_N1 *172*

Reacción E1 del 2-bromo-2-metilpropano *181*

Reacción E2 del 1-bromopropano *182*

Capítulo 8 Alcoholes, éteres y tioles

Reacción de un alcohol terciario con HCl: un mecanismo S_N1 *202*

Reacción de un alcohol primario con HBr: un mecanismo S_N2 *203*

Deshidratación catalizada con ácido del 2-butanol: un mecanismo E1 *206*

Deshidratación catalizada con ácido de un alcohol primario: un mecanismo E2 *206*

Hidrólisis catalizada con ácido de un epóxido *212*

Capítulo 9 El benceno y sus derivados

Sustitución aromática electrofílica: cloración *239*

Formación del ion nitronio *240*

Alquilación de Friedel-Crafts *242*

Acilación de Friedel-Crafts: generación de un ion acilio *243*

Capítulo 11 Aldehídos y cetonas

Formación de un acetal catalizada con ácido *292*

Formación de una imina a partir de un aldehído o cetona *294*

Equilibrio catalizado con ácido de los tautómeros ceto y enol *297*

Reducción de un aldehído o cetona con borohidruro de sodio *302*

Capítulo 12 Ácidos carboxílicos

Esterificación de Fischer *328*
Descarboxilación de un ácido β-cetocarboxílico *330*
Descarboxilación de un ácido β-dicarboxílico *333*

Capítulo 13 Derivados funcionales de los ácidos carboxílicos

Hidrólisis de un éster en una base acuosa *348*
Reacción de cloruro de acetilo con amoniaco *352*
Reacción de un éster con un reactivo de Grignard *355*

Capítulo 14 Aniones enolato

Reacción aldólica catalizada con base *370*
Deshidratación de un producto aldólico catalizada con base *372*
Deshidratación de un producto aldólico catalizada con ácido *372*
Condensación de Claisen *375*
Condensación de Dieckmann *377*

Capítulo 15 Química de los polímeros orgánicos

Polimerización por radicales del etileno *398*
Catálisis Ziegler-Natta de la polimerización del etileno *402*

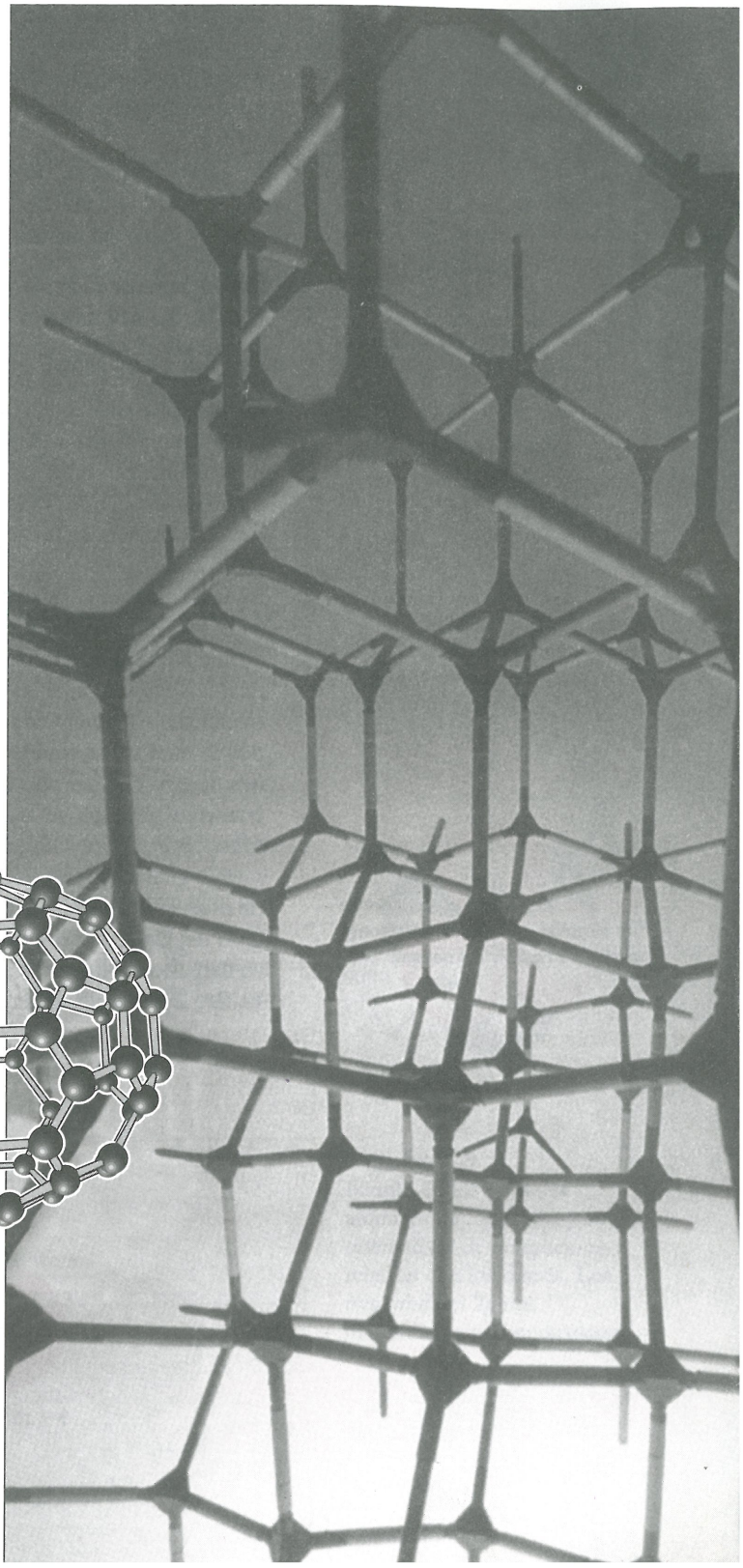
Capítulo 20 La química orgánica del metabolismo

Oxidación de un alcohol con NAD^+ *519*
Oxidación de un ácido graso $-CH_2-CH_2-$ a $-CH=CH-$ con FAD *520*
Condensación de Claisen inversa en la β-oxidación de los ácidos grasos *524*
Reacción aldólica inversa en el paso 4 de la glucólisis *530*
Oxidación del gliceraldehído 3-fosfato a 1,3-bisfofoglicerato *531*

1

El enlace covalente y las formas de las moléculas

1.1 Estructura electrónica de los átomos
1.2 Modelo de Lewis del enlace
1.3 Ángulos de enlace y formas de las moléculas
1.4 Moléculas polares y no polares
1.5 Resonancia
1.6 Modelo de enlace de valencia del enlace covalente
1.7 Grupos funcionales



Modelo de la estructura del diamante, una forma de carbono puro. Cada átomo de carbono del diamante está enlazado con otros cuatro átomos de carbono que ocupan los vértices de un tetraedro. Figura insertada: un modelo de una pelota de bucky, forma de carbono con fórmula molecular C_{60}. *(Charles D. Winters)*

Según la definición más sencilla, la **química orgánica** es el estudio de los compuestos de carbono. Quizá la característica más notable de la química orgánica sea que es la química del carbono y de algunos elementos, que son principalmente hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Los químicos han descubierto o sintetizado más de diez millones de compuestos formados por carbono y por estos tres elementos adicionales. Los compuestos orgánicos se encuentran en todo lo que nos rodea: en alimentos, saborizantes y fragancias; en medicamentos, artículos para baño y cosméticos; en plásticos, películas, fibras y resinas; en pinturas y barnices; en pegamentos y adhesivos, y, por supuesto, en el cuerpo humano y en todos los seres vivos. Iniciaremos el estudio de la química orgánica describiendo cómo se combinan los elementos C, H, O y N compartiendo sus pares de electrones para formar moléculas.

1.1 ESTRUCTURA ELECTRÓNICA DE LOS ÁTOMOS

Probablemente el lector ya esté familiarizado con los fundamentos de la **estructura electrónica de los átomos** por sus estudios previos de química. De manera breve, diremos que el átomo contiene un núcleo pequeño y denso constituido por neutrones (partículas neutras) y protones, con carga positiva. La mayor parte de la masa del átomo está contenida en su núcleo. Éste está rodeado de un espacio extranuclear mucho más grande, el cual contiene electrones con carga negativa. El núcleo de un átomo tiene un diámetro de 10^{-14} a 10^{-15} metros (m). El espacio extranuclear donde se encuentran sus electrones es un área mucho más grande, con un diámetro de aproximadamente 10^{-10} m (Fig. 1.1).

Los electrones no se desplazan con libertad en el espacio en torno al núcleo, sino que están confinados en regiones del espacio llamadas **niveles de energía principales** o, de manera más sencilla, **capas**. Las capas electrónicas se identifican por los números 1, 2, 3, y así sucesivamente. Cada una de ellas puede contener un máximo de $\mathbf{2}n^2$ **electrones**, donde n es el número de la capa. De este modo, la primera capa puede contener 2 electrones, la segunda 8, la tercera 18, la cuarta 32, y así sucesivamente (Tabla 1.1). Los electrones de la primera capa se encuentran más cercanos al núcleo, que tiene carga positiva, por lo cual son retenidos más fuertemente por él; por lo tanto, se dice que estos electrones tienen energía más baja. Los electrones de las capas de números más altos se encuentran más alejados del núcleo con carga positiva y, por lo tanto, son retenidos con menor fuerza por él; por ello se dice que estos electrones tienen energía más alta.

Capa Región del espacio que rodea al núcleo donde se encuentran los electrones.

Las capas se subdividen en subcapas que se designan por las letras *s, p, d* y *f,* y dentro de estas subcapas, los electrones se agrupan en orbitales (Tabla 1.2). Un **orbital** es una región del espacio que puede contener dos electrones. La primera capa tiene un orbital único llamado orbital 1*s*; la segunda, un orbital *s* y tres orbitales *p,* los cuales se designan como $2s$, $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$, y la tercera, un orbital $3s$, tres orbitales $3p$ y cinco orbitales $3d$. En el pre-

Orbital Región del espacio donde un electrón o un par de electrones pasa de 90 a 95% del tiempo.

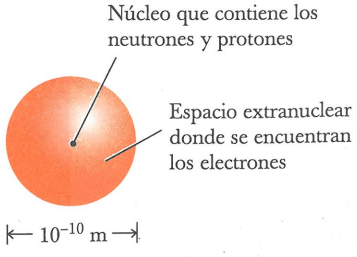


Figura 1.1
Ilustración esquemática de un átomo. La mayor parte de la masa del átomo está concentrada en su núcleo, el cual es denso y pequeño.

TABLA 1.1 Distribución de los electrones en las capas

Capa	Número de electrones que puede contener la capa	Energías relativas de los electrones de estas capas
4	32	más alta
3	18	
2	8	
1	2	más baja

sente curso se dirigirá la atención a los compuestos formados por carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno, en los cuales se usan únicamente los electrones de los orbitales *s* y *p* para formar enlaces covalentes. Por lo tanto, estudiaremos únicamente los orbitales *s* y *p*.

A. Formas de los orbitales atómicos

Una manera de visualizar la densidad electrónica relacionada con determinado orbital es dibujar una superficie limitante en torno a la región del espacio que abarca algún porcentaje arbitrario de la carga negativa relacionada con dicho orbital. De manera más común, se dibuja 95% de la superficie limitante. Cuando se dibuja de esta manera, se observa que todos los orbitales *s* tienen forma de esfera, en la cual el centro es ocupado por el núcleo (Fig. 1.2). De los diversos orbitales *s*, la esfera que representa al orbital 1*s* es la más pequeña. El orbital 2*s* es una esfera de mayor tamaño, y el orbital 3*s* una esfera aún mayor.

En la figura 1.3 se muestran las formas tridimensionales de los tres orbitales 2*p*, combinadas en un mismo diagrama para ilustrar sus orientaciones relativas en el espacio. Cada orbital 2*p* consta de dos lóbulos ordenados en línea recta, con el núcleo en la parte media. Los tres orbitales 2*p* son mutuamente perpendiculares y se denominan $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$.

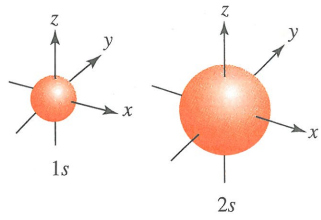


Figura 1.2
Formas de los orbitales atómicos 1*s* y 2*s*.

B. Configuración electrónica de los átomos

La configuración electrónica de un átomo es una descripción de los orbitales que ocupan sus electrones. Todo átomo tiene un número infinito de posibles configuraciones electrónicas, pero en esta etapa, nos preocupará únicamente la **configuración electrónica del estado basal**, es decir, la configuración electrónica de energía más baja. En la tabla 1.3 se muestran las configuraciones electrónicas del estado basal de los primeros 18 elementos de la tabla periódica. La configuración electrónica del estado basal de un átomo se determina por las tres reglas siguientes.

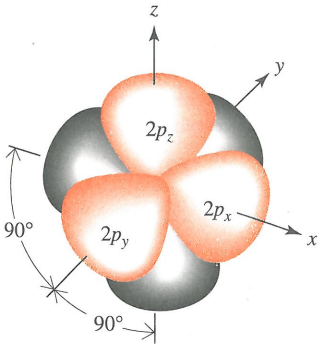
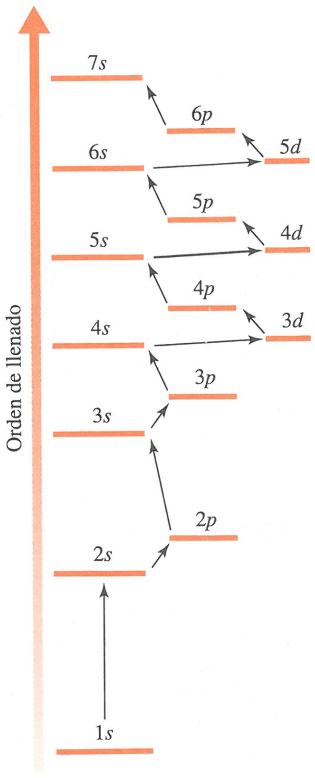


Figura 1.3
Formas de los orbitales atómicos $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$ y su orientación en el espacio en relación con los demás. Los tres orbitales 2*p* son mutuamente perpendiculares.

TABLA 1.2 Distribución de los orbitales en el interior de las capas

Capa	Orbitales que contiene esa capa
3	3*s*, $3p_x$, $3p_y$, $3p_z$, más cinco orbitales 3*d*
2	2*s*, $2p_x$, $2p_y$, $2p_z$
1	1*s*



Representación del orden de llenado de los orbitales en átomos que poseen varios electrones.

Configuración electrónica del estado basal La configuración electrónica de menor energía para un átomo, molécula o ion.

TABLA 1.3 Configuraciones electrónicas del estado basal para los elementos 1-18

Elemento	Número atómico	Orbital								
		$1s$	$2s$	$2p_x$	$2p_y$	$2p_z$	$3s$	$3p_x$	$3p_y$	$3p_z$
H	1	1								
He	2	2								
Li	3	2	1							
Be	4	2	2							
B	5	2	2	1						
C	6	2	2	1	1					
N	7	2	2	1	1	1				
O	8	2	2	2	1	1				
F	9	2	2	2	2	1				
Ne	10	2	2	2	2	2				
Na	11	2	2	2	2	2	1			
Mg	12	2	2	2	2	2	2			
Al	13	2	2	2	2	2	2	1		
Si	14	2	2	2	2	2	2	1	1	
P	15	2	2	2	2	2	2	1	1	1
S	16	2	2	2	2	2	2	2	1	1
Cl	17	2	2	2	2	2	2	2	2	1
Ar	18	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Regla 1. Los orbitales se llenan por orden de menor a mayor energía, desde el más bajo hasta el más alto.

Ejemplo: en el presente curso estudiaremos principalmente los elementos del primero, segundo y tercer periodos de la tabla periódica. Los orbitales de estos elementos se llenan en el siguiente orden $1s$, $2s$, $2p$, $3s$, $3p$.

Regla 2. Cada orbital puede contener un máximo de dos electrones.

Ejemplo: cuando hay cuatro electrones, se llenan los orbitales $1s$ y $2s$, y se representa como $1s^2 2s^2$. Con seis electrones adicionales, se llena un conjunto de tres orbitales $2p$, y esto se representa como $2p_x^2 2p_y^2 2p_z^2$. Otra alternativa es escribir el conjunto de los tres orbitales $2p$ llenos como $2p^6$.

Regla 3. Cuando hay disponibles orbitales de energía equivalente, pero no existen suficientes electrones para llenarlos por completo, entonces un electrón ocupa cada orbital equivalente antes de que un segundo electrón entre a cualquiera de ellos.

Ejemplo: después de llenar los orbitales $1s$ y $2s$ con cuatro electrones, el quinto electrón entrará al orbital $2p_x$; el sexto, al orbital $2p_y$, y el séptimo, al orbital $2p_z$. Sólo después de que cada orbital $2p$ contenga un electrón, un segundo electrón podrá ocupar el orbital $2p_x$. En el caso de 10 electrones, la configuración electrónica del estado basal es $1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^2 2p_z^2$ o $1s^2 2s^2 2p^6$.

EJEMPLO 1.1

Escriba las configuraciones electrónicas del estado basal de los siguientes elementos:

a) Litio
b) Oxígeno
c) Cloro

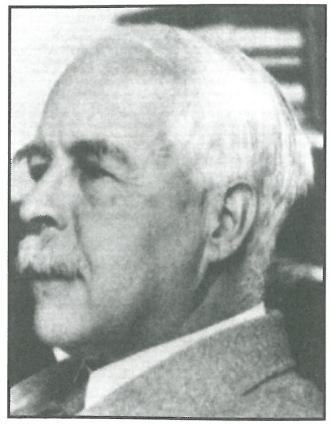
SOLUCIÓN

a) Litio (número atómico 3): $1s^2 2s^1$
b) Oxígeno (número atómico 8): $1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^1 2p_z^1$. De otra manera, los cuatro electrones de los orbitales $2p$ pueden agruparse para escribir la configuración electrónica como sigue $1s^2 2s^2 2p^4$.
c) Cloro (número atómico 17): $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^5$.

Problema de práctica 1.1

Escriba y compare las configuraciones electrónicas del estado basal de las parejas de elementos que se indican.

a) Carbono y silicio
b) Oxígeno y azufre
c) Nitrógeno y fósforo



Gilbert N. Lewis (1875-1946) propuso la teoría del par electrónico, la cual permitió ampliar la comprensión del enlace covalente y el concepto de ácidos y bases. En su honor, la estructura de "punto electrón" se conoce como estructura de Lewis. *(UPI/Bettmann)*

C. Estructuras de Lewis

Cuando se estudian las propiedades físicas y químicas de un elemento, los químicos a menudo se enfocan en la capa más externa de sus átomos, porque los electrones de esta capa son los que participan en la formación de enlaces químicos y en las reacciones químicas. El carbono, por ejemplo, con una configuración electrónica del estado basal de $1s^2 2s^2 2p^2$, tiene cuatro electrones en su capa más externa. Los electrones de la capa externa se denominan **electrones de valencia**, y el nivel de energía en el cual se encuentran se llama **capa de valencia**. Para ilustrar los electrones más externos del átomo se emplea comúnmente la representación llamada **estructura de Lewis**, en honor al químico estadounidense Gilbert N. Lewis, quien la diseñó. La estructura de Lewis muestra el símbolo del elemento rodeado de varios puntos, los cuales representan el número de electrones de la capa más externa de un átomo de ese elemento. En las estructuras de Lewis, el símbolo atómico representa el núcleo y todas las capas internas llenas. En la tabla 1.4 se muestran las estructuras de Lewis para los 18 primeros elementos de la tabla periódica.

Electrones de valencia Electrones que se encuentran en la capa de valencia de un átomo (la más externa).

Capa de valencia La capa electrónica más externa de un átomo.

Estructura de Lewis de un átomo Símbolo de un elemento rodeado de un número de puntos igual al número de electrones en la capa de valencia de dicho átomo.

Los gases nobles helio y neón tienen las capas de valencia llenas. La capa de valencia del helio se llena con 2 electrones, y la del neón, con 8. El neón y el argón comparten una configuración electrónica común, en la cual los orbitales s y p de sus capas de valencia están llenos, con 8 electrones. Las capas de valencia de todos los demás elementos que se muestran en la tabla 1.4 contienen menos de 8 electrones.

Compare las estructuras de Lewis que se dan en la tabla 1.4 con las configuraciones electrónicas del estado basal que se indican en la tabla 1.3. Por ejemplo, en la tabla 1.4 se muestra la estructura de Lewis del boro (B), con 3 electrones de valencia; éstos corresponden a los electrones $2s$ y al electrón único $2p_x$ que se muestran en la tabla 1.3. En la tabla 1.4 se muestra la estructura de Lewis para el carbono (C), con 4 electrones de va-

TABLA 1.4 Estructuras de Lewis para los elementos 1-18 de la tabla periódica

IA	IIA	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIIIA
H·							He:
Li·	Be:	B:	·C:	·N:	:O:	:F:	:Ne:
Na·	Mg:	Al:	·Si:	·P:	:S:	:Cl:	:Ar:

lencia; éstos son los 2 electrones $2s$ apareados y los electrones no apareados $2p_x$ y $2p_y$, que se muestran en la tabla 1.3.

Observe además que en la tabla 1.4 para C, N, O y F en el periodo 2 de la tabla periódica, los electrones de valencia corresponden a la segunda capa. Esta capa se llena en su totalidad con 8 electrones. Para el Si, P, S y Cl del periodo 3 de la tabla periódica, los electrones de valencia corresponden a la tercera capa. Dicha capa se llena tan sólo parcialmente con 8 electrones; los orbitales $3s$ y $3p$ están totalmente ocupados, pero los cinco orbitales $3d$ pueden acomodar 10 electrones de valencia adicionales. Debido a las diferencias en el número y tipo de orbitales de la capa de valencia disponibles en los elementos del segundo y el tercer periodos, se observan diferencias significativas en el enlace covalente del oxígeno y el azufre, y del nitrógeno y el fósforo. Por ejemplo, aunque el oxígeno y el nitrógeno no pueden acomodar más de 8 electrones en sus capas de valencia, muchos compuestos que contienen fósforo presentan 10 electrones en la capa de valencia del fósforo; y muchos compuestos que contienen azufre presentan 10 e inclusive 12 electrones en la capa de valencia del azufre.

1.2 MODELO DE LEWIS DEL ENLACE

A. Formación de iones

Regla del octeto Tendencia de los átomos de los elementos de los grupos IA-VIIA a reaccionar de manera tal, que su capa más externa complete ocho electrones de valencia.

En 1916, Lewis diseñó un modelo maravillosamente sencillo para unificar las diversas observaciones con respecto al enlace químico y las reacciones de los elementos. Señaló que la inactividad química de los gases nobles indica un alto grado de estabilidad de sus configuraciones electrónicas: el helio tiene una capa de valencia con 2 electrones ($1s^2$); el neón, con 8 electrones ($2s^22p^6$), y el argón, con 8 electrones ($3s^23p^6$). La tendencia de los átomos a reaccionar de manera que completen una capa externa con 8 electrones de valencia, es particularmente común entre los elementos de los grupos IA-VIIA (los elementos de los grupos principales) y recibe el nombre especial de **regla del octeto**.

EJEMPLO 1.2

Muestre de qué manera sigue el sodio la regla del octeto al formar el ion Na^+.

TABLA 1.5 Valores de electronegatividad de algunos átomos (escala de Pauling)

IA	IIA											IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA
							H 2.1									
Li 1.0	Be 1.5											B 2.0	C 2.5	N 3.0	O 3.5	F 4.0
Na 0.9	Mg 1.2	IIIB	IVB	VB	VIB	VIIB	VIIIB			IB	IIB	Al 1.5	Si 1.8	P 2.1	S 2.5	Cl 3.0
K 0.8	Ca 1.0	Sc 1.3	Ti 1.5	V 1.6	Cr 1.6	Mn 1.5	Fe 1.8	Co 1.8	Ni 1.8	Cu 1.9	Zn 1.6	Ga 1.6	Ge 1.8	As 2.0	Se 2.4	Br 2.8
Rb 0.8	Sr 1.0	Y 1.2	Zr 1.4	Nb 1.6	Mo 1.8	Tc 1.9	Ru 2.2	Rh 2.2	Pd 2.2	Ag 1.9	Cd 1.7	In 1.7	Sn 1.8	Sb 1.9	Te 2.1	I 2.5
Cs 0.7	Ba 0.9	La 1.1	Hf 1.3	Ta 1.5	W 1.7	Re 1.9	Os 2.2	Ir 2.2	Pt 2.2	Au 2.4	Hg 1.9	Tl 1.8	Pb 1.8	Bi 1.9	Po 2.0	At 2.2

<1.0 | 1.0 – 1.4 | 1.5 – 1.9 | 2.0 – 2.4 | 2.5 – 2.9 | 3.0 – 4.0

SOLUCIÓN

A continuación se indican las configuraciones electrónicas del estado basal del Na y Na^+:

$$Na\ (11\ electrones):\ 1s^2 2s^2 2p^6 3s^1$$

$$Na^+\ (10\ electrones):\ 1s^2 2s^2 2p^6$$

De este modo, el Na^+ tiene un octeto de electrones en su capa de valencia y la misma configuración electrónica que el neón.

Problema de práctica 1.2

Demuestre que se cumple la regla del octeto en los siguientes casos:

a) El azufre forma S^{2-}.

b) El magnesio forma Mg^{2+}.

B. Formación de enlaces químicos

Según el modelo de Lewis, los átomos se unen entre sí de manera que cada átomo que participa en el enlace químico adquiere una configuración electrónica en la capa de valencia igual a la del gas noble más cercano a él en número atómico. Los átomos adquieren capas de valencia completas de dos maneras:

1. Un átomo puede perder o ganar suficientes electrones para adquirir una capa de valencia completa. El átomo que gana electrones se transforma en **anión** (ion con carga negativa), y el átomo que pierde electrones se transforma en **catión** (ion con carga positiva). El enlace químico entre un anión y un catión se denomina enlace iónico.
2. El átomo puede compartir electrones con uno o más átomos para adquirir una capa de valencia llena. El enlace químico que se forma al compartir electrones se denomina **enlace covalente**.

Anión Átomo o grupo de átomos que llevan carga negativa.

Catión Átomo o grupo de átomos que llevan carga positiva.

Enlace iónico Enlace químico que resulta de la atracción electrostática entre un anión y un catión.

Enlace covalente Enlace químico formado al compartirse uno o más pares de electrones.

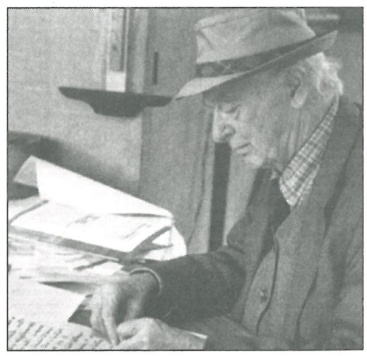
Electronegatividad Medida de la fuerza de la atracción de un átomo hacia los electrones que comparte en su enlace químico con otro átomo.

C. Electronegatividad y enlaces químicos

¿Cómo se estima el grado de carácter iónico o covalente de un enlace químico? Una manera es comparar las electronegatividades de los átomos que lo forman. La **electronegatividad** mide la fuerza de atracción del átomo hacia los electrones que comparte en un enlace químico con otro átomo. La escala de electronegatividades más ampliamente usada (Tabla 1.5) fue diseñada por Linus Pauling en la década de 1930.

La escala de Pauling asigna al flúor, el elemento más electronegativo, una electronegatividad de 4.0, y a todos los demás elementos les asigna valores con relación al flúor. Al estudiar los valores de electronegatividad de esta tabla, observe que aumentan de izquierda a derecha en cada periodo de la tabla periódica, y disminuyen de arriba hacia abajo en cada grupo. Los valores aumentan de izquierda a derecha por el incremento de carga positiva en el núcleo; y disminuyen de la parte superior a la inferior por la mayor distancia de los electrones de valencia con respecto al núcleo, lo cual conduce a una atracción más débil.

Es necesario estar consciente de que los valores de la tabla 1.5 son tan sólo aproximaciones. La electronegatividad de un elemento específico depende no sólo de su posición en la tabla periódica, sino también de su estado de oxidación. Por ejemplo, la electronegatividad del Cu(I) en Cu_2O es 1.8, mientras que la electronegatividad del Cu(II) en CuO es 2.0. A pesar de estas variaciones, la electronegatividad constituye una guía útil con respecto a la distribución de los electrones en un enlace químico.



Linus Pauling (1901-1994) fue la primera persona a quien se le concedieron dos premios Nobel no compartidos. En 1954 recibió el premio Nobel de química por sus contribuciones a la naturaleza del enlace químico, y en 1962 recibió el premio Nobel de la Paz por sus esfuerzos a favor del control internacional de las armas nucleares y pruebas nucleares. *(UPI/Bettmann)*

EJEMPLO 1.3

A juzgar por sus posiciones relativas en la tabla periódica, ¿qué elemento de las siguientes parejas tendrá mayor electronegatividad?

a) Litio o carbono
b) Nitrógeno u oxígeno
c) Carbono u oxígeno

SOLUCIÓN

Todos los elementos de estos pares ocupan el segundo periodo de la tabla periódica. La electronegatividad de este periodo aumenta de izquierda a derecha.

a) C > Li
b) O > N
c) O > C

Problema de práctica 1.3

A juzgar por sus posiciones relativas en la tabla periódica, ¿qué elemento de cada una de las siguientes parejas tendrá mayor electronegatividad?

a) Litio o potasio
b) Nitrógeno o fósforo
c) Carbono o silicio

Enlaces iónicos

Un enlace iónico se forma por la transferencia de electrones de la capa de valencia de un átomo de menor electronegatividad a la capa de valencia de un átomo de mayor electronegatividad. El átomo más electronegativo gana 1 o más electrones de valencia y se transforma en anión; y el átomo menos electronegativo pierde 1 o más electrones de valencia y se transforma en catión. Se dice que el enlace químico es iónico cuando la diferencia de electronegatividad entre los átomos enlazados es mayor que 1.9. Un ejemplo de enlace iónico es el que se forma entre el sodio (electronegatividad 0.9) y el flúor (electronegatividad 4.0). La diferencia de electronegatividad entre estos dos elementos es 3.1. En la siguiente ecuación se emplea una flecha de una sola cabeza para indicar la transferencia de 1 electrón del sodio al flúor.

$$Na\cdot + \cdot\ddot{F}: \longrightarrow Na^+ :\ddot{F}:^-$$

Al formarse el Na^+F^-, el único electrón de la capa de valencia $3s$ del sodio es transferido a la capa de valencia parcialmente llena del flúor.

$$Na(1s^2 2s^2 2p^6 3s^1) + F(1s^2 2s^2 2p^5) \longrightarrow Na^+ (1s^2 2s^2 2p^6) + F^- (1s^2 2s^2 2p^6)$$

Como resultado de esta transferencia de 1 electrón, tanto el sodio como el flúor forman iones que tienen la misma configuración electrónica que el neón, el gas noble más cercano a cada uno de ellos en número atómico.

Enlaces covalentes

El **enlace covalente** es el enlace químico que se forma cuando se comparten pares de electrones entre 2 átomos cuya diferencia de electronegatividad es igual o menor que 1.9. El ejemplo más sencillo de enlace covalente es el que se observa en la molécula de hidrógeno. Al unirse 2 átomos de hidrógeno, los electrones desapareados de cada uno se combinan para formar un par electrónico. Así, este par compartido completa la capa de valencia

de cada hidrógeno. Según el modelo de Lewis, un par de electrones en un enlace covalente funciona de dos maneras simultáneamente: es compartido por los 2 átomos y al mismo tiempo llena la capa de valencia de cada uno de ellos. Para representar el enlace covalente que se forma al compartir un par de electrones se emplea una línea entre los dos hidrógenos.

$$H\bullet + \bullet H \longrightarrow H—H \qquad \Delta H^0 = -104 \text{ kcal/mol } (-435 \text{ kJ/mol})$$

El modelo de Lewis explica la estabilidad de los átomos enlazados covalentemente del siguiente modo: cuando se forma un enlace covalente, un par electrónico ocupa la región entre los 2 núcleos y sirve para proteger a un núcleo con carga positiva de la fuerza de repulsión del otro núcleo con carga positiva. Simultáneamente el par electrónico atrae a ambos núcleos. En otras palabras, el par electrónico que ocupa el espacio entre los 2 núcleos, los une y fija la distancia internuclear dentro de límites muy precisos. La distancia entre los núcleos que participan en un enlace químico se llama **longitud de enlace**. Todo enlace covalente tiene una longitud de enlace definida. En H — H es 0.75 Å, donde 1 Å = 10^{-10} m.

Longitud de enlace La distancia entre los átomos en un enlace covalente.

Aunque todos los enlaces covalentes incluyen electrones que se comparten, difieren ampliamente en el grado en que esto sucede. Los enlaces covalentes se dividen en polar y no polar, dependiendo de la diferencia de electronegatividad entre los átomos enlazados (Tabla 1.6).

Por ejemplo, un enlace covalente entre el carbono y el hidrógeno se clasifica como covalente no polar, porque la diferencia de electronegatividad entre estos 2 átomos es 2.5 – 2.1 = 0.4 unidades. Un ejemplo de enlace covalente polar es el H — Cl. La diferencia de electronegativ idad entre el cloro y el hidrógeno es 3.0 – 2.1 = 0.9 unidades.

TABLA 1.6 Clasificación de los enlaces químicos

Diferencias de electronegatividad entre los átomos enlazados	Tipo de enlace
menos de 0.5	covalente no polar
de 0.5 a 1.9	covalente polar
más de 1.9	iónico

Enlace covalente no polar Enlace covalente entre átomos cuya diferencia de electronegatividad es menor que 0.5.

Enlace covalente polar Enlace covalente entre átomos cuya diferencia de eletronegatividad es de 0.5 a 1.9.

EJEMPLO 1.4

Clasifique cada uno de los siguientes enlaces como covalente no polar, covalente polar o iónico:

a) O — H b) N — H c) Na — F d) C — Mg

SOLUCIÓN

Basándose en las diferencias de electronegatividad entre los átomos enlazados, tres de estos enlaces son covalentes polares y uno iónico.

Enlace	Diferencias de electronegatividad	Tipo de enlace
a) O—H	3.5 – 2.1 = 1.4	covalente polar
b) N—H	3.0 – 2.1 = 0.9	covalente polar
c) Na—F	4.0 – 0.9 = 3.1	iónico
d) C—Mg	2.5 – 1.2 = 1.3	covalente polar

Problema de práctica 1.4

Clasifique cada uno de los siguientes enlaces como covalente no polar, covalente polar o iónico:

a) S—H b) P—H c) C—F d) C—Cl

Una consecuencia importante del compartimiento desigual de electrones en un enlace covalente polar es que el átomo más electronegativo comparte una mayor fracción de los electrones compartidos y adquiere una carga parcial negativa, la cual se indica por el símbolo δ–. El átomo menos electronegativo comparte una fracción menor de electrones y adquiere una carga parcial positiva, la cual se indica por el símbolo δ+.

EJEMPLO 1.5

Usando los símbolos δ– y δ+, indique el sentido de la polaridad en los siguientes enlaces covalentes polares.

a) C—O b) N—H c) C—Mg

SOLUCIÓN

La electronegatividad se indica debajo de cada átomo. El átomo con mayor electronegatividad tiene la carga parcial negativa, y el de menor electronegatividad, la carga parcial positiva.

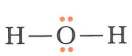
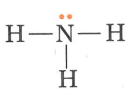
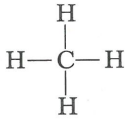
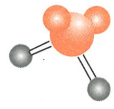
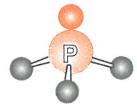
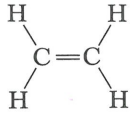
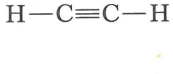
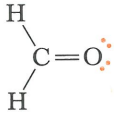
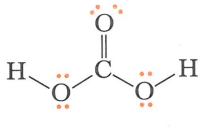
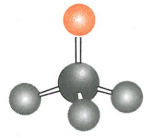
a) $\overset{\delta+}{C}—\overset{\delta-}{O}$ (2.5, 3.5) b) $\overset{\delta-}{N}—\overset{\delta+}{H}$ (3.0, 2.1) c) $\overset{\delta-}{C}—\overset{\delta+}{Mg}$ (2.5, 1.2)

Problema de práctica 1.5

Empleando los símbolos δ– y δ+, indique el sentido de la polaridad en los siguientes enlaces covalentes polares.

a) C—N b) N—O c) C—Cl

TABLA 1.7 Estructuras de Lewis de diversos compuestos

				 H_2O
H_2O (8) Agua	NH_3 (8) Amoniaco	CH_4 (8) Metano	HCl (8) Cloruro de hidrógeno	 NH_3
				 CH_4
C_2H_4 (12) Etileno	C_2H_2 (10) Acetileno	CH_2O (12) Formaldehído	H_2CO_3 (24) Ácido Carbónico	

D. Reglas para dibujar estructuras de Lewis para moléculas e iones

La capacidad de escribir las estructuras de Lewis para moléculas e iones constituye una destreza fundamental en química orgánica. Las siguientes reglas le ayudarán a adquirirla. A medida que las estudie, observe los ejemplos de la tabla 1.7.

1. Determine el número de electrones de valencia en la molécula o ion. Para ello, sume el número de electrones de valencia que aporta cada átomo. Para los iones, sume un electrón por cada carga negativa del ion, y reste un electrón por cada carga positiva del mismo. Por ejemplo, la estructura de Lewis de la molécula de agua, H_2O, debe indicar 8 electrones de valencia: 1 de cada hidrógeno y 6 del oxígeno. La estructura de Lewis para el ion hidroxilo, OH^-, también debe mostrar 8 electrones de valencia: 1 del hidrógeno, 6 del oxígeno y 1 de la carga negativa del ion.
2. Determine el ordenamiento de átomos en la molécula o el ion. Con excepción de las moléculas e iones más simples, este ordenamiento debe determinarse experimentalmente. En el caso de algunas moléculas e iones que se dan como ejemplo en el texto, se le pedirá que proponga un ordenamiento de átomos. Sin embargo, en la mayoría de los casos se le indicará el ordenamiento determinado experimentalmente.
3. Una los átomos mediante enlaces simples. Después ordene los electrones restantes por pares, de modo que cada átomo de la molécula o ion tenga una capa externa completa. Cada átomo de hidrógeno debe estar rodeado por 2 electrones; cada átomo de carbono, oxígeno, nitrógeno y halógenos debe estar rodeado por 8 electrones (por la regla del octeto).
4. Un par de electrones que participa en un enlace covalente (**electrones de enlace**) se muestra como un enlace simple; un par de electrones no compartidos (**de no enlace**) se muestra como un par de puntos.
5. En un **enlace simple** 2 átomos comparten un par de electrones; en un **enlace doble** comparten dos pares de electrones, y en un **enlace triple** comparten tres pares de electrones.

Electrones de enlace Electrones de valencia que participan en la formación de un enlace covalente; es decir, electrones compartidos.

Electrones de no enlace Electrones de valencia que no participan en la formación de enlaces covalentes; es decir, electrones no compartidos.

En la tabla 1.7 se muestran las estructuras de Lewis, las fórmulas moleculares y los nombres de diversos compuestos. Se indica entre paréntesis el número de electrones de valencia que contiene cada molécula. Observe que en estas moléculas cada hidrógeno está rodeado de 2 electrones de valencia, y cada carbono, nitrógeno, oxígeno y cloro están rodeados de 8 electrones de valencia. Además, cada carbono tiene cuatro enlaces; cada nitrógeno, tres enlaces y un par no compartido de electrones; cada oxígeno, dos enlaces y dos pares no compartidos de electrones, y el cloro (y también otros halógenos), un enlace y tres pares no compartidos de electrones.

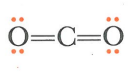
EJEMPLO 1.6

Dibuje las estructuras de Lewis para las siguientes moléculas, indicando todos los electrones de valencia:

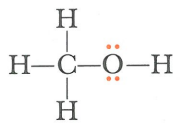
a) CO_2 b) CH_4O c) CH_3Cl

SOLUCIÓN

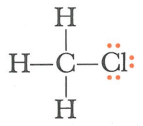
Debajo de la estructura de Lewis de cada molécula se indica el número de electrones de valencia que contiene.

a) 

Dióxido de carbono
(16 electrones de valencia)

b) 

Metanol
(14 electrones de valencia)

c) 

Clorometano
(14 electrones de valencia)

Problema de práctica 1.6

Dibuje las estructuras de Lewis para las siguientes moléculas, indicando todos los electrones de valencia:

a) C_2H_6 b) CS_2 c) HCN

E. Carga formal

Carga formal Carga que tiene un átomo de una molécula o ion poliatómico.

A lo largo del curso estudiaremos no solamente moléculas, sino también cationes y aniones poliatómicos. Algunos ejemplos de cationes poliatómicos son el ion hidronio, H_3O^+, y el ion amonio, NH_4^+. Un ejemplo de anión poliatómico es el ion bicarbonato, HCO_3^-. Es importante que el lector sea capaz de determinar qué átomo o átomos de la molécula o ion poliatómico llevan una carga positiva o negativa. La carga de un átomo que forma parte de una molécula o de un ion poliatómico se denomina **carga formal**. Para determinar una carga formal se debe realizar lo siguiente:

1. Escriba la estructura de Lewis correcta de la molécula o del ion.
2. Asigne a cada átomo todos sus electrones no compartidos (de no enlace) y la mitad de sus electrones compartidos (de enlace).
3. Compare este número con el número de electrones de valencia del átomo neutro no enlazado. Si el número de electrones que se asigna a un átomo enlazado es menor que el que se asigna al átomo no enlazado, entonces hay más cargas positivas en el núcleo que cargas negativas para contrarrestarlas, y el átomo tiene carga formal positiva. Por otra parte, si el número de electrones asignados al átomo enlazado es mayor que el que se asigna al átomo no enlazado, entonces dicho átomo tendrá una carga formal negativa.

$$\text{Carga formal} = \begin{matrix}\text{Número de electrones}\\ \text{de valencia en el átomo}\\ \text{neutro no enlazado}\end{matrix} - \left(\begin{matrix}\text{Todos los electrones}\\ \text{no compartidos}\end{matrix} + \begin{matrix}\text{La mitad de todos}\\ \text{los electrones}\end{matrix}\right)$$

EJEMPLO 1.7

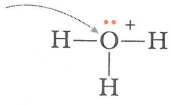
Dibuje las estructuras de Lewis para los siguientes iones, e indique en cada caso el átomo que lleva la carga formal:

a) H_3O^+ b) HCO_3^-

SOLUCIÓN

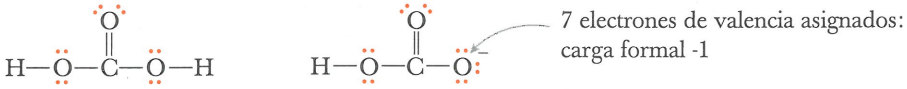
a) La estructura de Lewis del ion hidronio debe tener 8 electrones de valencia; 3 de los tres hidrógenos, 6 del oxígeno, menos 1 por la carga positiva. Un átomo de oxígeno tiene 6 electrones de valencia. Al átomo de oxígeno del H_3O^+ se le asignan 2 electrones no compartidos y 1 electrón de cada par compartido, por lo cual tiene una carga formal de $6 - (2 + 3) = +1$.

5 electrones de valencia asignados:
carga formal +1



b) La estructura de Lewis del ion bicarbonato debe tener 24 electrones de valencia: 4 del carbono, 18 de los tres oxígenos, 1 del hidrógeno y una carga negativa. La pérdida de un hidrógeno en el ácido carbónico (Tabla 1.7) da lugar al ion bicarbonato. Al carbono se le asigna 1 electrón de cada par compartido y carece de carga formal $(4 - 4 = 0)$. A cada uno de los 2 oxígenos se les asignan 6 electrones de valencia y

carecen de cargas formales (6 − 6 = 0). Al tercer oxígeno se le asignan 7 electrones de valencia y tiene una carga formal de 6 − (6 + 1) = −1.



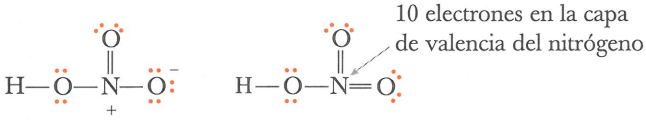
Ácido carbónico, H_2CO_3 Ion bicarbonato, HCO_3^-

Problema de práctica 1.7

Dibuje las estructuras de Lewis para los siguientes iones e indique qué átomo de cada una lleva la(s) carga(s) formal(es):

a) $CH_3NH_3^+$ b) CO_3^{2-} c) OH^-

Al escribir las estructuras de Lewis para moléculas e iones es necesario recordar que los elementos del segundo periodo, incluyendo carbono, nitrógeno y oxígeno, no pueden acomodar más de 8 electrones en los cuatro orbitales ($2s$, $2p_x$, $2p_y$, y $2p_z$) de sus capas de valencia. A continuación se indican dos estructuras de Lewis para el ácido nítrico, HNO_3, cada una de ellas con el número correcto de electrones de valencia, es decir, 24:



Estructura de Lewis aceptable

Estructura de Lewis no aceptable

La estructura de Lewis de la izquierda es aceptable; indica los 24 electrones de valencia necesarios, y cada oxígeno y cada nitrógeno tienen una capa de valencia completa de 8 electrones. Además, muestra una carga formal positiva sobre el nitrógeno y una carga formal negativa sobre uno de los oxígenos. Para que la estructura de Lewis sea aceptable debe mostrar estas cargas formales. A la derecha se muestra una estructura de Lewis no aceptable. Aunque en ella se indica el número correcto de electrones de valencia, se colocan 10 electrones en la capa de valencia del nitrógeno. Sin embargo, hay que recordar que ¡los cuatro orbitales de la segunda capa ($2s$, $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$) no pueden contener más de 8 electrones de valencia!

1.3 ÁNGULOS DE ENLACE Y FORMAS DE LAS MOLÉCULAS

En la sección 1.2 se empleó el par de electrones compartido como unidad fundamental del enlace covalente y se dibujaron las estructuras de Lewis para diversas moléculas e iones pequeños que contenían distintas combinaciones de enlaces simples, dobles y triples (véase, por ejemplo, la tabla 1.7). Podemos predecir los ángulos de enlace en éstas y otras moléculas de manera muy sencilla mediante el **modelo de repulsión en la capa de valencia del par electrónico (VSEPR, siglas en inglés de valence-shell electron-pair repulsion)**. Según el modelo VSEPR, el átomo está rodeado de una capa externa de electrones de valencia. Dichos electrones de valencia pueden participar en la formación de enlaces simples, dobles o triples, o pueden quedar sin compartir. Cada combinación da lugar a una región del espacio con carga negativa y, como las cargas similares se repelen entre sí, las diversas regiones de densidad electrónica en torno al átomo se reparten de modo que cada una se encuentra tan alejada de la otra como sea posible.

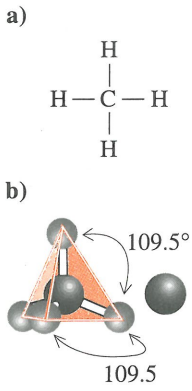


Figura 1.4
Forma de la molécula de metano, CH_4. a) Estructura de Lewis y b) forma. Los hidrógenos ocupan los cuatro vértice de un tetraedro regular y todos los ángulos del enlace H — C — H miden 109.5°.

El modelo VSEPR se emplea del siguiente modo para predecir la forma del metano, CH_4: la estructura de Lewis para el CH_4 muestra un átomo de carbono rodeado de cuatro regiones de densidad electrónica, cada una de las cuales contiene un par de electrones formando un enlace con un átomo de hidrógeno. Según el modelo VSEPR, las cuatro regiones se colocan radialmente en torno al carbono, de modo que quedan tan alejadas entre sí como sea posible. Esto ocurre cuando el ángulo entre dos pares de electrones cualesquiera es de 109.5°. Por lo tanto, predecimos que todos los ángulos del enlace H — C — H son de 109.5° y que la forma de la molécula es **tetraédrica** (Fig. 1.4). Se han medido experimentalmente los ángulos del enlace H — C — H en el metano y se determinó que son de 109.5°. Por lo tanto, los ángulos de enlace y la forma del metano que predice el modelo VSEPR son idénticos a los observados.

La forma de la molécula de amoniaco, NH_3, se predice exactamente del mismo modo. La estructura de Lewis del NH_3 muestra al nitrógeno rodeado por cuatro regiones de densidad electrónica. Tres regiones contienen pares de electrones que forman enlaces covalentes con los átomos de hidrógeno, y la cuarta región consta de un par de electrones no compartido [Fig. 1.5 a)]. Empleando el modelo VSEPR, predecimos que las cuatro regiones de densidad electrónica en torno al nitrógeno estarán ordenadas en forma tetraédrica y que todos los ángulos del enlace H — N — H serán de 109.5°. Los ángulos del enlace que se observan miden 107.3°; esta pequeña diferencia entre los ángulos predichos y los observados se explica mediante la propuesta de que el par de electrones no compartidos que queda sobre el nitrógeno, repele a los pares de electrones adyacentes con más fuerza que la que surge entre los pares de electrones de enlace al repelerse entre sí.

En la figura 1.6 se muestra la estructura de Lewis y el modelo de pelotas y varillas de la molécula de agua. En el H_2O, el oxígeno está rodeado de cuatro regiones de densidad electrónica: dos de estas regiones contienen pares de electrones que se usan para formar enlaces covalentes con dos hidrógenos, y las dos restantes contienen pares de electrones no compartidos. Usando el modelo VSEPR predecimos que las cuatro regiones de densidad electrónica en torno al oxígeno estarán ordenadas de manera tetraédrica y que el ángulo del enlace H — O — H será 109.5°. Las mediciones experimentales indican que el ángulo del enlace real es de 104.5°, un valor más pequeño del que se predijo. Esta diferencia entre el ángulo del enlace predicho y el observado se puede explicar con la propuesta, como se hizo para el NH_3, de que los pares de electrones no compartidos repelen a los pares adyacentes con más fuerza que los pares de enlace. Observe que la distorsión de 109.5° es mayor en el H_2O, la que tiene dos pares de electrones no compartidos, que en el NH_3, que sólo presenta un par de electrones no compartidos.

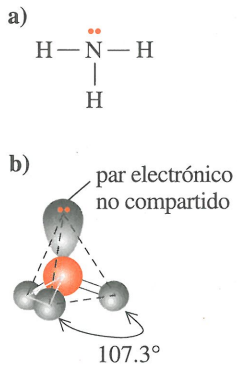


Figura 1.5
Forma de la molécula de amoniaco, NH_3. a) Estructura de Lewis y b) modelo de pelotas y varillas. El ángulo del enlace H — N — H es 107.3°, ligeramente menor que el ángulo del enlace H — C — H del metano.

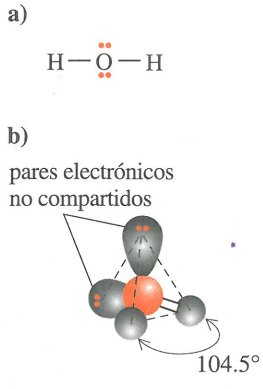


Figura 1.6
Forma de la molécula de agua, H_2O. a) Estructura de Lewis, b) modelo de pelotas y varillas. Los pares no compartidos de electrones repelen a los pares adyacentes de electrones, por lo cual el ángulo del enlace H — O — H es 104.5°.

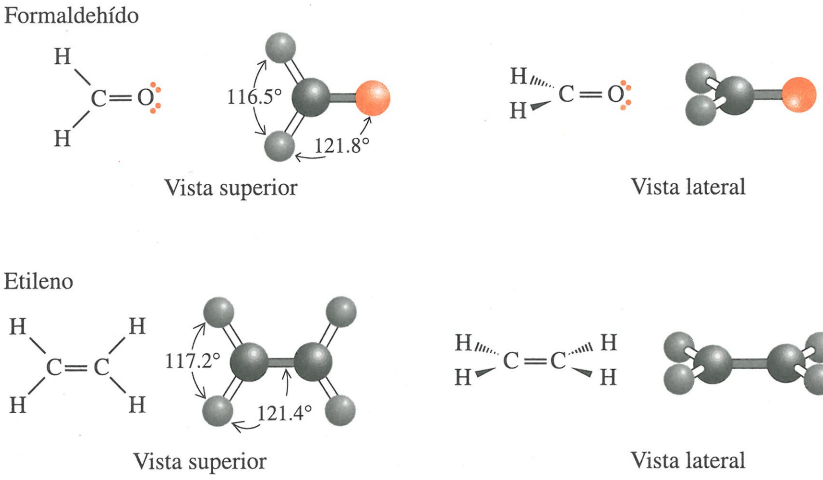


Figura 1.7
Formas del formaldehído, CH_2O, y del etileno, C_2H_4.

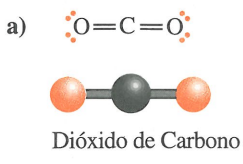


Figura 1.8
Formas de a) dióxido de carbono, CO_2, y b) acetileno, C_2H_2.

De esta discusión sobre las formas de las moléculas CH_4, NH_3 y H_2O, se deriva una predicción general: cuando una estructura de Lewis presenta cuatro regiones de densidad electrónica en torno al átomo, el modelo VSEPR predice una distribución tetraédrica de la densidad electrónica y ángulos de enlace de aproximadamente 109.5°.

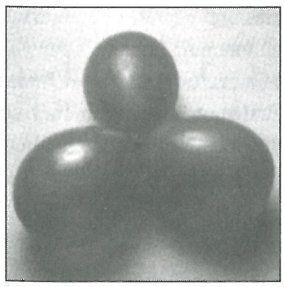
Muchas de las moléculas comunes poseen un átomo rodeado de tres regiones de densidad electrónica. En la figura 1.7 se muestran las estructuras de Lewis para el formaldehído, CH_2O, y etileno, C_2H_4.

Según el modelo VSEPR, el doble enlace se considera como una sola región de densidad electrónica. En el formaldehído, el carbono está rodeado de tres regiones de densidad electrónica: dos de ellas contienen pares únicos de electrones que forman enlaces simples con los átomos de hidrógeno, y la tercera contiene dos pares de electrones que forman un doble enlace con el oxígeno. En el etileno cada átomo de carbono también está rodeado de tres regiones de densidad electrónica: dos de ellas contienen pares únicos de electrones, y la tercera, dos pares de electrones.

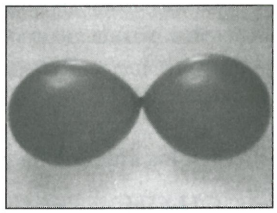
Las tres regiones de densidad electrónica en torno a un átomo se encuentran más distantes cuando son coplanares y forman ángulos de 120° entre sí. De esto modo, los ángulos de enlace que se predicen para H — C — H y H — C — O en el formaldehído y H — C — H y H — C — C en el etileno son todos de 120°. Además, todos los enlaces de estas moléculas se encuentran en un mismo plano. Tanto el formaldehído como el etileno son moléculas planas.

En otros tipos de moléculas se observa un átomo central rodeado únicamente de dos regiones de densidad electrónica. En la figura 1.8 se muestran las estructuras de Lewis y los modelos de pelotas y varillas para el dióxido de carbono, CO_2, y acetileno, C_2H_2.

En el dióxido de carbono, el carbono está rodeado de dos regiones de densidad electrónica: cada una contiene dos pares de electrones y constituye un doble enlace con un átomo de oxígeno. En el acetileno, cada carbono también está rodeado de dos regiones de

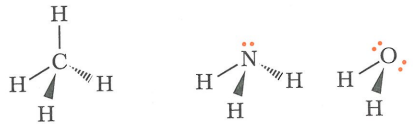
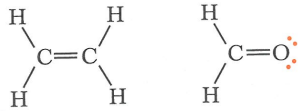


Tres balones unidos en un mismo plano forman una figura trigonal. *(Charles D. Winters)*



Dos balones unidos en un mismo plano forman una figura lineal. *(Charles D. Winters)*

TABLA 1.8 Formas moleculares que se predicen (modelo VSEPR)

Regiones de densidad electrónica en torno al átomo central	Distribución de densidad electrónica que se predice	Ángulos de enlace que se predicen	Ejemplos
4	tetraédrica	109.5°	
3	trigonal plana	120°	
2	lineal	180°	

densidad electrónica: una de ellas contiene un solo par de electrones y constituye un enlace simple con un átomo de hidrógeno; la otra contiene tres pares de electrones y constituye un triple enlace con un átomo de carbono. En cada caso, las dos regiones de densidad electrónica se encuentran más distantes al orientarse formando un línea recta con el átomo central y creando un ángulo de 180°. Tanto el dióxido de carbono como el acetileno son moléculas lineales. En la tabla 1.8 se resumen las predicciones del modelo VSEPR.

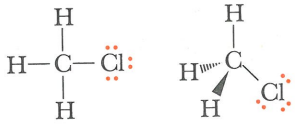
EJEMPLO 1.8

Prediga los ángulos de enlace de las siguientes moléculas.

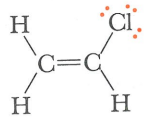
a) CH_3Cl b) $CH_2{=}CHCl$

SOLUCIÓN

a) La estructura de Lewis para el CH_3Cl muestra al carbono rodeado de cuatro regiones de densidad electrónica. Por lo tanto, se predice que la distribución de los pares de electrones en torno al carbono será tetraédrica, que todos los ángulos del enlace serán de 109.5° y que la forma del CH_3Cl será tetraédrica.



b) La estructura de Lewis para $CH_2{=}CHCl$ muestra que cada carbono está rodeado de tres regiones de densidad electrónica. Por lo tanto, se predice que todos los ángulos de enlace serán de 120°.



Problema de práctica 1.8

Prediga los ángulos de enlace para las siguientes moléculas.

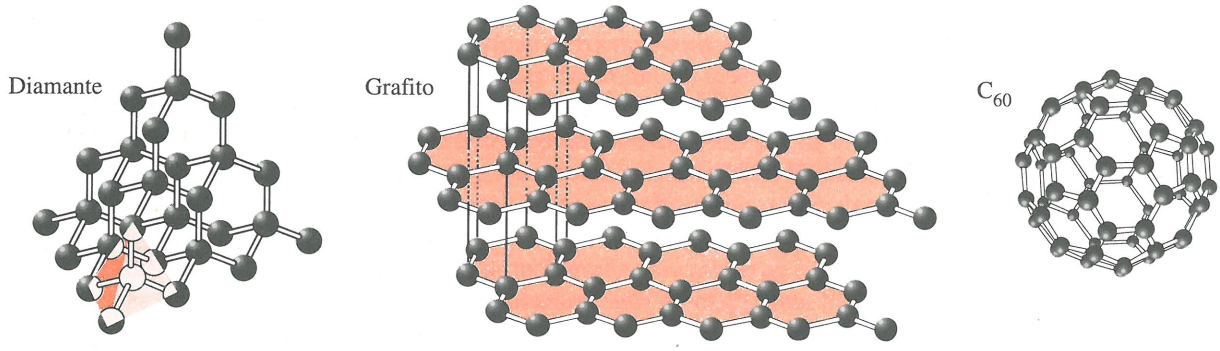
a) CH_3OH b) CH_2Cl_2 c) H_2CO_3 (ácido carbónico)

CONEXIONES QUÍMICAS

El balón de bucky: una nueva forma de carbono

Una pregunta favorita en los exámenes de química es ¿cuáles son las formas elementales de carbono? La respuesta usual es que el carbono puro se encuentra en dos formas: grafito y diamante. Estas formas se han conocido durante siglos y se creía que eran las únicas formas de carbono que presentaban redes extensas de átomos de C en estructuras bien definidas.

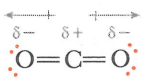
Pero ahora ¡todo esto ha cambiado! En 1985 el mundo científico quedó atónito cuando Richard Smalley, de la Universidad de Rice, Harry W. Kroto, de la Universidad de Sussex, en Gran Bretaña, y sus colaboradores anunciaron que habían detectado una nueva forma de carbono con fórmula molecular C_{60}. Sugirieron que la molécula tenía una estructura similar a la de un balón de futbol, con 12 anillos de cinco miembros y 20 anillos de seis miembros ordenados de manera que cada anillo de cinco miembros está rodeado de anillos de seis miembros. Esta estructura recordó a sus descubridores la forma de una carpa geodésica, estructura inventada por el innovador ingeniero y filósofo estadounidense R. Buckminster Fuller. Por lo tanto, el nombre oficial de este alótropo del carbono fue buckminsterfulereno o, de manera más sencilla, "fulereno", y muchos químicos llaman al C_{60} simplemente "balón de bucky". Kroto, Smalley y Robert F. Curl fueron galardonados con el Premio Nobel de Química en 1996 por estas investigaciones. También se han logrado aislar y estudiar varios fulerenos de tipo superior, como C_{70} y C_{84}.



1.4 MOLÉCULAS POLARES Y NO POLARES

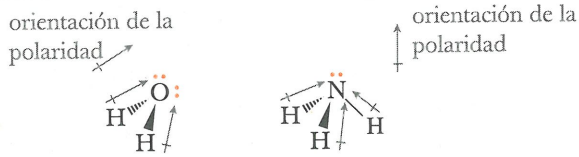
En la sección 1.2C, se utilizó el término "polar" para describir un enlace covalente en el cual un átomo lleva una carga parcial positiva, y el otro, una parcial negativa. Además, se vio que es posible usar la diferencia de electronegatividad entre los átomos enlazados para determinar las polaridades relativas de los enlaces covalentes. Ahora combinaremos nuestro conocimiento de la polaridad del enlace con el de la geometría molecular (Sección 1.3), para predecir la polaridad de las moléculas poliatómicas.

Una molécula será polar cuando 1) tenga enlaces polares y 2) el centro de la carga parcial positiva se encuentre en un sitio distinto en la molécula con respecto al centro de la carga parcial negativa. Consideremos primero el dióxido de carbono, CO_2. Cada enlace C — O es polar; el oxígeno, por ser el átomo más electronegativo, tiene una carga parcial negativa, mientras que el carbono una parcial positiva. Como el dióxido de carbono es una molécula lineal, los centros de las cargas parciales negativa y positiva coinciden, y por lo tanto, esta molécula es no polar.



Dióxido de carbono
(una molécula no polar)

En la molécula de agua, cada enlace O — H es polar, y el oxígeno, por ser el átomo más electronegativo, tiene una carga parcial negativa, y cada hidrógeno, una carga parcial positiva. Como la molécula de agua no es plana, el centro de su carga parcial positiva se encuentra entre los dos átomos de hidrógeno, y el centro de la carga parcial negativa se encuentra sobre el oxígeno. Por lo tanto, el agua tiene enlaces polares y es una molécula polar. El amoniaco tiene tres enlaces polares N — H y, por su geometría, los centros de las cargas parciales positiva y negativa se encuentran en distintos sitios de la molécula, por lo cual el amoniaco es una molécula polar.



Agua (una molécula polar) Amoniaco (una molécula polar)

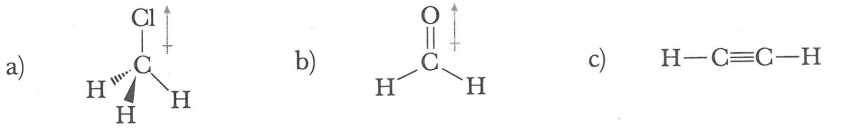
EJEMPLO 1.9

Diga cuáles de las siguientes moléculas son polares. En caso de que lo sean, especifique la orientación de su polaridad.

a) CH_3Cl b) CH_2O c) C_2H_2

SOLUCIÓN

El clorometano, CH_3Cl, y el formaldehído, CH_2O, tienen enlaces polares y, por su geometría, son moléculas polares. El acetileno, C_2H_2, por no contener enlaces polares, es una molécula no polar.



Clorometano (una molécula polar) Formaldehído (una molécula polar) Acetileno (una molécula no polar)

Problema de práctica 1.9

El dióxido de carbono, CO_2, y el ozono, O_3, son moléculas triatómicas. Explique el hecho de que el dióxido de carbono es una molécula no polar y el ozono, una molécula polar.

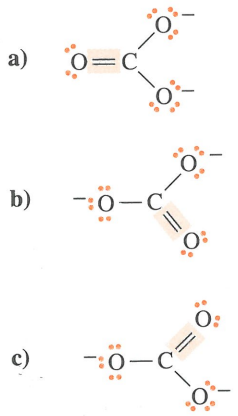


Figura 1.9
Tres estructuras de Lewis para el ion carbonato.

1.5 RESONANCIA

A medida que los químicos estudiaron más a fondo el enlace covalente de los compuestos orgánicos, se hizo evidente que es imposible utilizar una estructura de Lewis como una representación precisa de diversas moléculas e iones. Por ejemplo, en la figura 1.9 se muestran tres estructuras de Lewis para el ion carbonato, CO_3^{2-}, y en cada una de ellas se presenta el carbono enlazado con tres átomos de oxígeno mediante una combinación de un doble enlace y dos enlaces simples. Cada estructura de Lewis implica que un enlace carbono-oxígeno es diferente de los otros dos. Sin embargo, esto no ocurre en la realidad, pues se ha demostrado que los tres enlaces carbono-oxígeno son idénticos.

Para describir el ion carbonato y también otras moléculas e iones, para los cuales ninguna estructura única de Lewis resulta adecuada, recurriremos a la teoría de la resonancia.

A. La teoría de la resonancia

La teoría de la resonancia fue desarrollada por Linus Pauling en la década de 1930. Según dicha teoría, es más conveniente describir diversas moléculas e iones escribiendo dos o más estructuras de Lewis y considerando que la molécula o ion real está compuesto por estas estructuras. Las estructuras individuales de Lewis se llaman **estructuras contribuyentes**. Se indica que la molécula o ion real es un **híbrido de resonancia** de diversas estructuras contribuyentes interconectándolas con **flechas de doble cabeza**.

En la figura 1.10 se muestran tres estructuras contribuyentes para el ion carbonato. Se dice que las tres son equivalentes. Las **estructuras contribuyentes equivalentes** tienen patrones idénticos de enlace covalente y son de la misma energía.

El término "resonancia" para esta teoría del enlace covalente quizá sugiera al lector que los enlaces y pares de electrones cambian constantemente de una a otra posición con el transcurso del tiempo. No obstante, este concepto no es del todo correcto. Por ejemplo, el ion carbonato tiene una y sólo una estructura real; el problema reside en la dificultad para dibujarla. El método de resonancia es una manera de describir la estructura real y al mismo tiempo de conservar las estructuras de Lewis con enlaces de pares electrónicos. De este modo, aunque se comprende que el ion carbonato no está representado con precisión por ninguna de las estructuras contribuyentes que se muestran en la figura 1.10, se le continúa representando con una de ellas por conveniencia. Por supuesto, se entiende que se trata de un híbrido de resonancia.

Estructura contribuyente Representaciones de una molécula o ion que difieren únicamente por la distribución de los electrones de valencia.

Híbrido de resonancia Molécula o ion que se describe mejor como formada por diversas estructuras contribuyentes.

Flecha de doble cabeza Símbolo que se emplea para relacionar estructuras contribuyentes.

B. Flechas curvas y desplazamiento de electrones

Observe en la figura 1.10 que el único cambio de la estructura contribuyente a) a la b) y después de la b) a la c), es una redistribución de los electrones de valencia. Para indicar de qué manera ocurre esta redistribución de electrones de valencia, los químicos usan el símbolo llamado **flecha curva**, la cual indica el desplazamiento de un par de electrones con respecto a su origen (la cola de la flecha) y a su destino (la cabeza de la fecha). Este desplazamiento puede tener lugar de un átomo a un enlace adyacente, o bien de un enlace a un átomo adyacente.

Flecha curva Símbolo que se emplea para indicar la redistribución de los electrones de valencia.

La fecha curva es simplemente un símbolo de taquigrafía para tomar en cuenta los pares de electrones o, como algunos indican, el **desplazamiento de electrones**. Sin embargo, no se debe considerar como una representación sencilla. El desplazamiento de electrones ayuda a observar la relación entre las estructuras contribuyentes. Además, ayuda a seguir los pasos de ruptura de enlaces y la formación de enlaces en las reacciones orgánicas. Este tipo de desplazamiento electrónico constituye una herramienta indispensable en química orgánica.

C. Reglas para escribir estructuras contribuyentes aceptables

Al escribir estructuras contribuyentes aceptables es preciso tomar en cuenta las siguientes reglas:

1. Todas las estructuras contribuyentes deben tener el mismo número de electrones de valencia.
2. Todas las estructuras contribuyentes deben seguir las reglas del enlace covalente: ninguna estructura contribuyente puede tener más de 2 electrones en la capa de valencia del

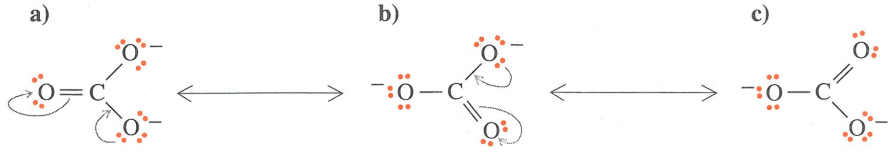


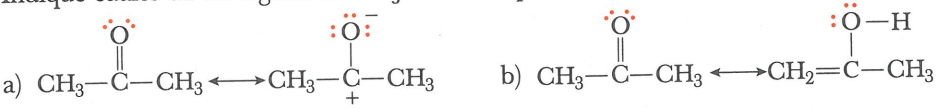
Figura 1.10
Representación del ion carbonato como híbrido de resonancia de tres estructuras contribuyentes equivalentes. Las flechas curvas indican la redistribución de los electrones de valencia entre una estructura contribuyente y la siguiente.

hidrógeno, o más de 8 electrones en la capa de valencia de un elemento del segundo periodo. Los elementos del tercer periodo, como azufre y fósforo, pueden tener hasta 12 electrones en sus capas de valencia.

3. Las posiciones de todos los núcleos deben permanecer invariables; es decir, las estructuras contribuyentes difieren únicamente en la distribución de los electrones de valencia.

EJEMPLO 1.10

Indique cuáles de los siguientes conjuntos son pares de estructuras contribuyentes:



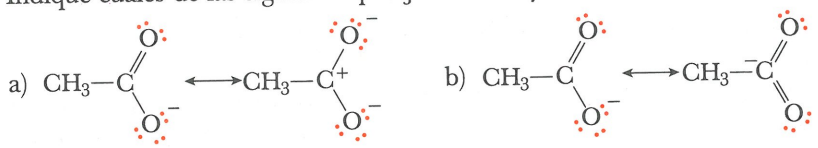
SOLUCIÓN

a) Son estructuras contribuyentes. Sólo difieren en la distribución de los electrones de valencia.

b) No son un conjunto de estructuras contribuyentes, pues difieren en el ordenamiento de sus átomos.

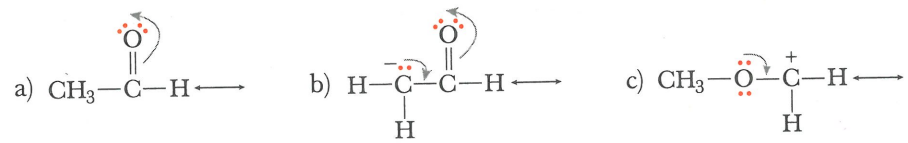
Problema de práctica 1.10

Indique cuáles de las siguientes parejas constituyen estructuras contribuyentes:

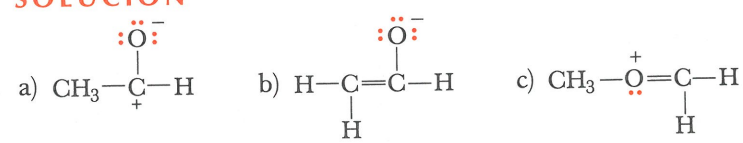


EJEMPLO 1.11

Dibuje la estructura contribuyente indicada por las flechas curvas. Asegúrese de representar todos los electrones de valencia y todas las cargas formales.

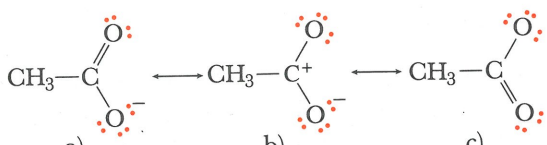


SOLUCIÓN



Problema de práctica 1.11

Emplee flechas curvas para indicar la redistribución de los electrones de valencia al transformarse la estructura a) en la estructura b), y luego al transformarse la estructura b) en la c).



1.6 MODELO DE ENLACE DE VALENCIA DEL ENLACE COVALENTE

Si bien, los modelos de Lewis y VSEPR son muy útiles para comprender el enlace covalente y la geometría de las moléculas, dejan muchas preguntas importantes sin responder. La más importante de ellas es acerca de la relación entre la estructura molecular y la reactividad química. Por ejemplo, los dobles enlaces carbono-carbono tienen reactividad química muy distinta a los enlaces simples carbono-carbono. La mayor parte de los enlaces simples carbono-carbono son muy poco reactivos, pero los dobles enlaces carbono-carbono reaccionan con una gran variedad de reactivos. El modelo de Lewis no nos permite explicar estas diferencias. Por lo tanto, explicaremos un nuevo modelo de enlace covalente: la formación de enlaces covalentes por la sobreposición o empalme de orbitales atómicos.

A. Formación de enlaces covalentes por empalme de orbitales atómicos

Según el modelo de enlace de valencia, el enlace covalente se forma cuando una porción de un orbital atómico de un átomo se empalma con la porción de un orbital atómico de otro átomo. Por ejemplo, para que se forme el enlace covalente en el H_2, dos hidrógenos se aproximan uno al otro de manera que sus orbitales atómicos $1s$ se sobreponen formando un enlace covalente sigma (Fig. 1.11). Un **enlace covalente sigma** (σ) es aquél en el cual el empalme de orbitales ocurre a lo largo del eje que une a los dos núcleos.

Enlace sigma (σ) Enlace covalente en el cual el empalme de orbitales atómicos se concentra a lo largo del eje de enlace.

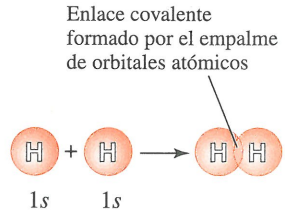
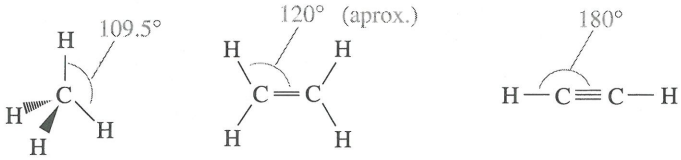


Figura 1.11
Formación del enlace covalente en el H_2 por empalme de los orbitales atómicos $1s$ de cada hidrógeno.

B. Hibridación de orbitales atómicos

La formación de un enlace covalente entre dos átomos de hidrógeno es sencilla. No obstante, la formación de enlaces covalentes con los elementos del segundo periodo presenta el siguiente problema: cuando se forman enlaces covalentes, los átomos de carbono, nitrógeno y oxígeno (todos ellos elementos del segundo periodo) emplean sus orbitales atómicos $2s$ y $2p$. Los tres orbitales atómicos $2p$ se encuentran en ángulos de 90° entre sí (Fig. 1.3) y, si los átomos de los elementos del segundo periodo usan estos orbitales para formar enlaces covalentes, los ángulos de enlace en torno a ellos serían aproximadamente de 90°. Sin embargo, casi nunca se observan ángulos de enlace de 90° en las moléculas orgánicas. En vez de ello, se observa que los ángulos de enlace suelen medir alrededor de 109.5° en las moléculas que sólo tienen enlaces simples; 120° en las moléculas con dobles enlaces, y 180° en las moléculas con triples enlaces.



Para explicar los ángulos de enlace observados, Pauling propuso que los orbitales atómicos se combinan y dan lugar a nuevos orbitales, llamados **orbitales híbridos**. El número de orbitales híbridos que se forma es igual al número de orbitales atómicos que se combinan. Los elementos del segundo periodo forman tres tipos de orbitales híbridos que se designan como sp^3, sp^2 y sp, y cada uno de ellos puede contener hasta dos electrones.

Hibridación Combinación de dos o más orbitales atómicos para formar un nuevo conjunto de orbitales atómicos.

C. Orbitales híbridos sp^3: ángulos de enlace de aproximadamente 109.5°

La combinación de un orbital atómico $2s$ y tres orbitales atómicos $2p$ da lugar a cuatro **orbitales híbridos** sp^3 equivalentes. Como se derivan de cuatro orbitales atómicos sp^3, los orbitales híbridos siempre ocurren en conjuntos de cuatro. Cada orbital híbrido sp^3

Orbital híbrido sp^3 Orbital atómico híbrido que se produce por la combinación de un orbital atómico *s* y tres orbitales atómicos *p*.

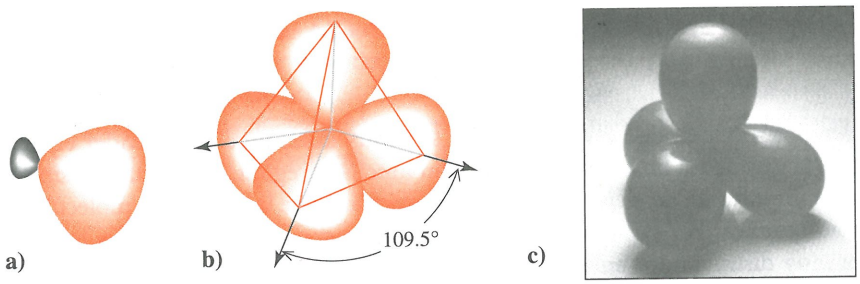


Figura 1.12
Orbitales híbridos sp^3. a) Representación de un orbital híbrido sp^3 único donde se observan dos lóbulos de tamaño desigual. b) Representación tridimensional de cuatro orbitales híbridos sp^3 orientados hacia los vértices de un tetraedro regular. Los lóbulos más pequeños de cada orbital híbrido sp^3 quedan ocultos por detrás de los lóbulos mayores. c) Si se amarran juntos cuatro globos de tamaño y forma similar, asumen de manera natural una geometría tetraédrica.

consta de un lóbulo más grande orientado en determinado sentido y un lóbulo más pequeño orientado en sentido opuesto. Los ejes de los cuatro orbitales híbridos sp^3 están orientados hacia los vértices de un tetraedro regular, y la hibridación sp^3 da lugar a ángulos de enlace de aproximadamente 109.5° (Fig. 1.12).

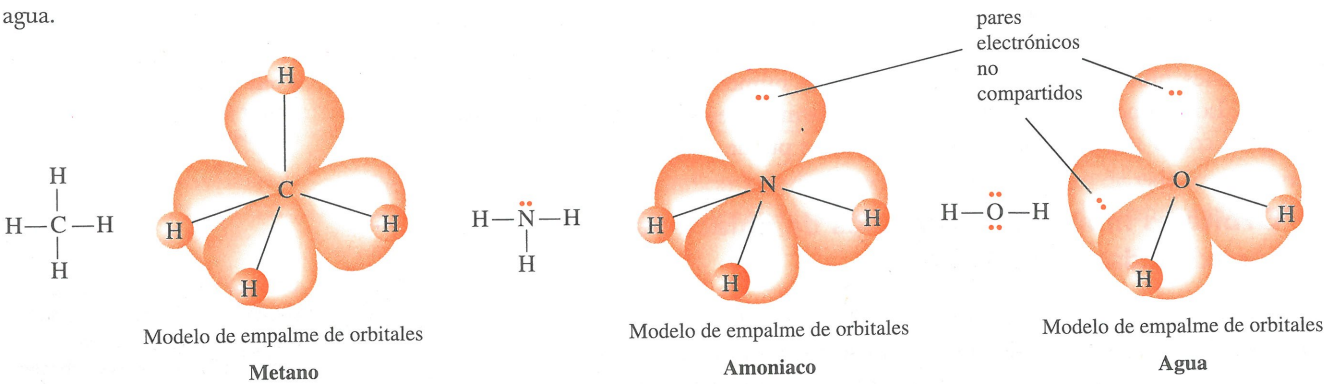
Es necesario recordar que los exponentes de los orbitales híbridos indican cuántos orbitales atómicos se combinaron para formar los orbitales híbridos. Por ejemplo, la designación sp^3 indica que se combinó *un* orbital atómico *s* y *tres* orbitales atómicos *p* para formar los orbitales híbridos. No hay que confundir este uso de los exponentes con el que se emplea para escribir la configuración electrónica del estado basal, por ejemplo, $1s^2 2s^2 2p^5$ para el flúor. En el caso de la configuración electrónica del estado basal, los exponentes indican el número de electrones en cada orbital o conjunto de orbitales.

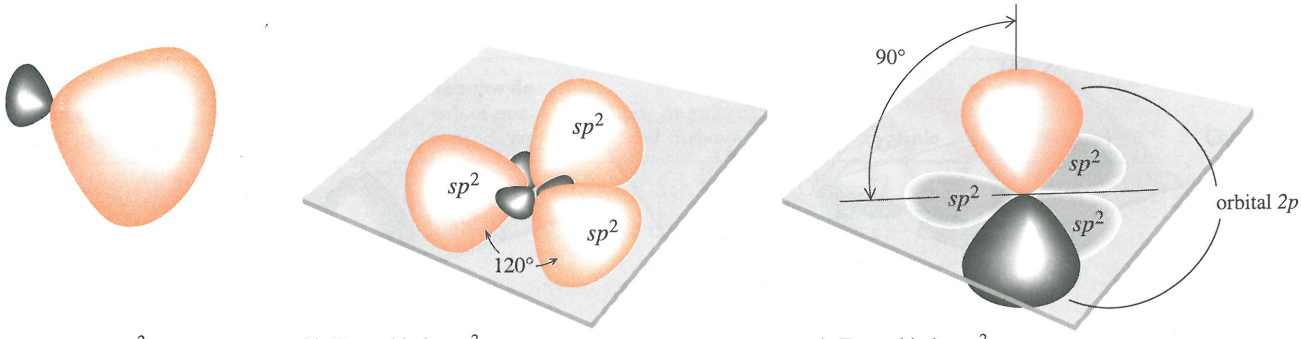
En la sección 1.2 se describió el enlace covalente en CH_4, NH_3 y H_2O en términos del modelo de Lewis, y en la sección 1.3 se utilizó el modelo VSEPR para predecir los ángulos de enlace de aproximadamente 109.5° en cada molécula. A continuación se considerará el enlace de estas moléculas en términos de la sobreposición de orbitales atómicos. Para enlazarse con otros cuatro átomos y formar ángulos de enlace de 109.5°, el carbono usa orbitales híbridos sp^3. El carbono tiene 4 electrones de valencia, y 1 electrón ocupa cada orbital híbrido sp^3. A continuación cada orbital híbrido sp^3 parcialmente lleno se empalma con un orbital atómico 1*s* parcialmente lleno del hidrógeno para formar un enlace sigma (σ), y los átomos de hidrógeno ocupan los vértices de un tetraedro regular (Fig. 1.13).

Al enlazarse con otros tres átomos, los 5 electrones de valencia del nitrógeno se distribuyen de modo que un orbital híbrido sp^3 queda lleno con un par de electrones, y los tres orbitales híbridos sp^3 restantes tienen 1 electrón cada uno. Al empalmarse estos orbitales híbridos sp^3 parcialmente llenos con los orbitales atómicos 1*s* de los átomos de hidrógeno, se obtiene la molécula de NH_3 (Fig. 1.13).

Al enlazarse con otros dos átomos, los 6 electrones de valencia del oxígeno quedan distribuidos de modo que los dos orbitales híbridos sp^3 quedan llenos y los dos restantes contienen 1 electrón cada uno. Cada orbital híbrido sp^3 parcialmente lleno se empalma con un orbital atómico 1*s* del hidrógeno, y los átomos de hidrógeno ocupan los dos vértices de un tetraedro regular. Los otros dos vértices restantes del tetraedro son ocupados por los pares de electrones no compartidos (Fig. 1.13).

Figura 1.13
Ilustraciones de empalmes de orbitales del metano, amoniaco y agua.





a) Un orbital sp^2 b) Tres orbitales sp^2 c) Tres orbitales sp^2 y un orbital 2p no hibridizado

Figura 1.14
Orbitales híbridos sp^2. a) Orbital híbrido sp^2 único donde se muestran dos lóbulos de tamaño desigual. b) Los tres orbitales híbridos sp^2 con sus ejes en un mismo plano, forman ángulos de 120°. c) El orbital atómico $2p$ no hibridizado, perpendicular al plano creado por los tres orbitales híbridos sp^2.

D. Orbitales híbridos sp^2: ángulos de enlace de aproximadamente 120°

La combinación de un orbital atómico $2s$ y dos orbitales atómicos $2p$ da lugar a tres **orbitales híbridos sp^2** equivalentes. Como se derivan de tres orbitales atómicos, los orbitales híbridos sp^2 siempre ocurren en conjuntos de tres. Cada orbital híbrido sp^2 consta de dos lóbulos, uno de ellos mayor que el otro. Los tres orbitales híbridos sp^2 se encuentran en un plano y están orientados hacia los vértices de un triángulo equilátero; el ángulo entre los orbitales híbridos sp^2 es de 120°. El tercer orbital atómico $2p$ (recuerde los orbitales $2p_x$, $2p_y$, $2p_z$) no participa en la hibridación y consta de dos lóbulos que se encuentran perpendiculares al plano de los orbitales híbridos sp^2. En la figura 1.14 se muestran tres orbitales híbridos sp^2 equivalentes junto con el orbital atómico $2p$ no hibridizado restante.

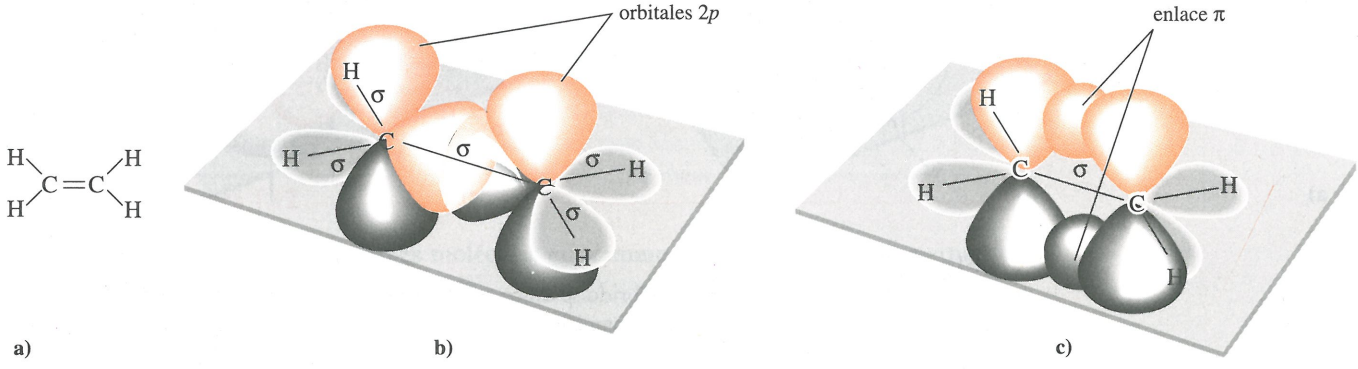
Orbital híbrido sp^2 Orbital atómico híbrido que se produce por la combinación de un orbital atómico s y dos orbitales atómicos p.

Enlace pi (π) Enlace covalente que se forma por el empalme de orbitales p paralelos.

Los elementos del segundo periodo usan los orbitales híbridos sp^2 para formar dobles enlaces. Consideremos al etileno, C_2H_4, cuya estructura de Lewis se muestra en la figura 1.15(a). Se forma un enlace sigma entre los carbonos del etileno por empalme de los orbitales híbridos sp^2 a lo largo de un eje común, como se observa en la figura 1.15(b). Cada carbono también forma enlaces sigma con dos hidrógenos. Los orbitales $2p$ restantes de los átomos de carbono adyacentes quedan paralelos uno al otro y se sobreponen para formar un enlace pi [(Fig. 1.15(c)]. El **enlace pi** (π) es un enlace covalente formado por el empalme de los orbitales p paralelos. Por ser menor el grado de sobreposición de los orbitales que forman orbitales pi en comparación con los que forman enlaces sigma, los enlaces pi generalmente son más débiles que los enlaces sigma.

El método del enlace de valencia describe todos los dobles enlaces del mismo modo que hemos utilizado para describir los dobles enlaces carbono-carbono. En el formalde-

Figura 1.15
Formación del enlace covalente en el etileno. a) Estructura de Lewis; b) empalme de los orbitales híbridos sp^2 que da lugar a un enlace sigma (σ) entre los átomos de carbono, y c) empalme de los orbitales paralelos $2p$ que da lugar a un enlace pi (π).



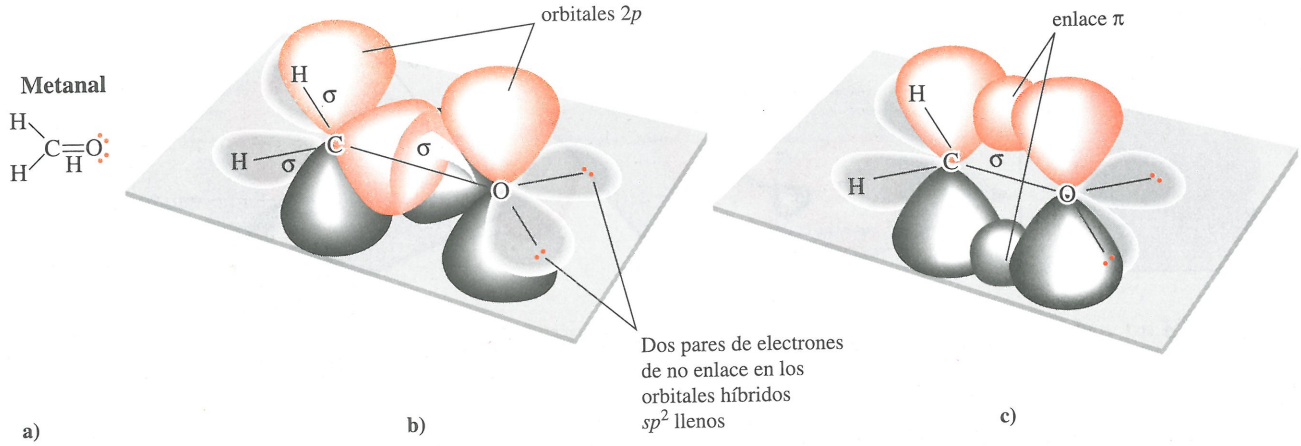


Figura 1.16
Doble enlace carbono-oxígeno. a) Estructura de Lewis para el formaldehído o metanal, $CH_2{=}O$; b) estructura del enlace sigma (σ) y los orbitales atómicos paralelos $2p$ no empalmados, y c) empalme de los orbitales atómicos $2p$ paralelos para formar un enlace pi (π).

hído, $CH_2{=}O$, la molécula orgánica más sencilla que contiene un doble enlace carbono-oxígeno, el carbono forma enlaces sigma con dos hidrógenos por empalme de los orbitales híbridos sp^2 del carbono con los orbitales atómicos $1s$ de los hidrógenos. El carbono y el oxígeno se unen mediante el enlace sigma formado por el empalme de los orbitales híbridos sp^2 y un enlace pi formado por el empalme de los orbitales atómicos $2p$ no hibridizados (Fig. 1.16).

E. Orbitales híbridos *sp*: ángulos de enlace de aproximadamente 180°

Orbital híbrido *sp* Orbital atómico híbrido que se produce por la combinación de un orbital atómico *s* y un orbital atómico *p*.

La combinación de un orbital atómico $2s$ con un orbital atómico $2p$ da lugar a dos **orbitales híbridos *sp*** equivalentes. Como se derivan de dos orbitales atómicos, los orbitales híbridos *sp* siempre ocurren en conjuntos de dos. Los dos orbitales híbridos *sp* forman un ángulo de 180° entre sí. Los ejes de los orbitales atómicos $2p$ no hibridizados son perpendiculares entre sí y al eje de los dos orbitales híbridos *sp*. En la figura 1.17 se muestran los orbitales híbridos *sp* sobre el eje *x* y los orbitales $2p$ no hibridizados sobre los ejes *y* y *z*.

En la figura 1.18 se muestra la estructura de Lewis y el diagrama de sobreposición de orbitales para el acetileno, C_2H_2. Un triple enlace carbono-carbono consta de un enlace sigma formado por el empalme de los orbitales híbridos *sp* y dos enlaces pi. El enlace pi se forma por el empalme de un par de orbitales atómicos $2p$ paralelos. El segundo enlace pi se forma por el empalme de un segundo par de orbitales atómicos $2p$ paralelos. La relación entre el número de grupos enlazados con el carbono, la hibridación de orbitales y los tipos de enlace que participan se resume en la tabla 1.9.

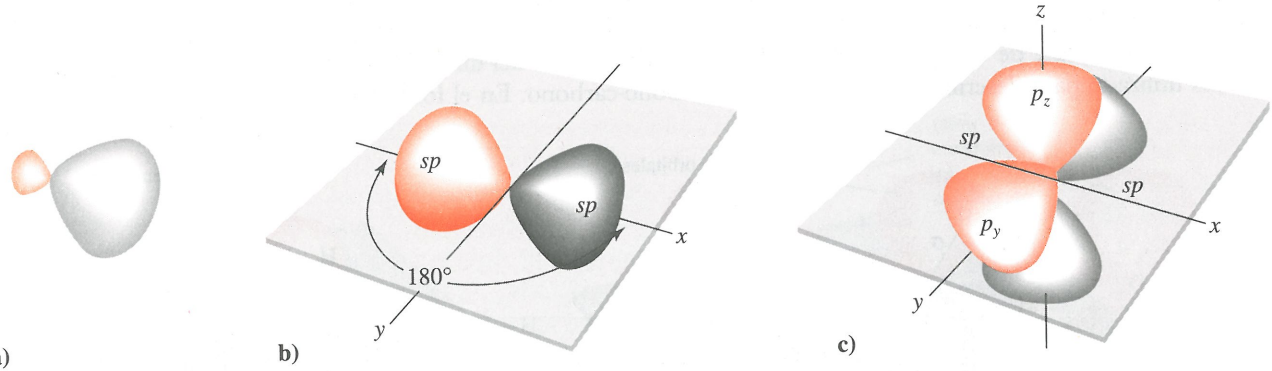
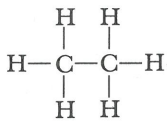
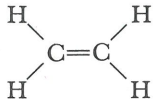
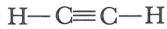


Fig. 1.17
Orbitales híbridos *sp*. a) Orbital híbrido *sp* único que consta de dos lóbulos de tamaño desigual. b) Dos orbitales híbridos *sp* en ordenamiento lineal. c) Los orbitales atómicos $2p$ no hibridizados son perpendiculares a la línea formada por los ejes de los dos orbitales híbridos *sp*.

TABLA 1.9 Enlace covalente del carbono

Grupos enlazados con el carbono	Hibridación de los orbitales	Ángulos de enlace que se predicen	Tipos de enlace con el carbono	Ejemplo	Nombre
4	sp^3	109.5°	cuatro enlaces sigma		etano
3	sp^2	120°	tres enlaces sigma y un enlace pi		etileno
2	sp	180°	dos enlaces sigma y dos enlaces pi		acetileno

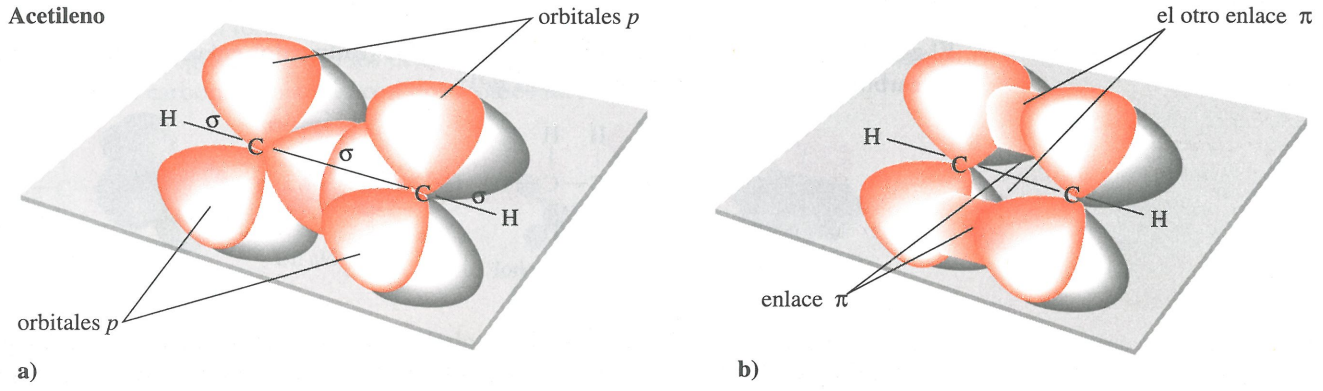


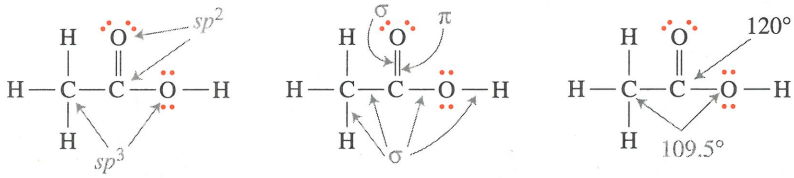
Fig. 1.18
Enlace covalente del acetileno. a) Estructura del enlace sigma y los orbitales atómicos $2p$ no empalmados. b) Formación de dos enlaces pi por empalme de dos conjuntos de orbitales atómicos $2p$ paralelos.

EJEMPLO 1.12

Describa el enlace del ácido acético, CH_3CO_2H, en términos de los orbitales que participan, y prediga todos los ángulos de enlace.

SOLUCIÓN

A continuación se incluyen tres estructuras de Lewis idénticas. Las flechas de la primera estructura señalan hacia los átomos e indican su hibridación. Las flechas de la segunda estructura señalan hacia los enlaces e indican el tipo de enlace, que puede ser sigma o pi. Las flechas de la tercera estructura señalan hacia los átomos, e indican los ángulos de enlace en torno a cada átomo, según lo predice el modelo de repulsión en la capa de valencia del par electrónico.



Problema de práctica 1.12

Describa los enlaces de las siguientes moléculas en términos de los orbitales que participan y prediga todos los ángulos de enlace:

a) $CH_3CH{=}CH_2$ b) CH_3NH_2

1.7 GRUPOS FUNCIONALES

Grupo funcional Átomo o grupo de átomos en el interior de una molécula que presentan un conjunto característico de propiedades físicas y químicas.

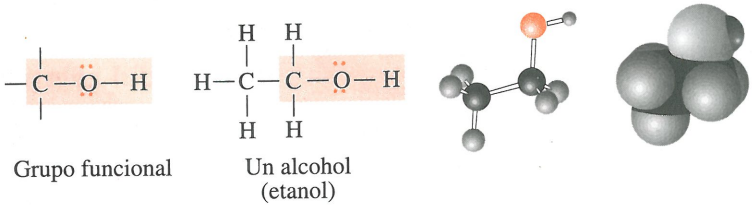
El carbono se combina con otros átomos (p. ej., C, H, N, O, S y halógenos) para formar unidades estructurales llamadas **grupos funcionales**. Estos grupos son importantes por tres motivos. Primero, son las unidades por las cuales se dividen los compuestos orgánicos en clases. Segundo, son los sitios donde se llevan a cabo las reacciones químicas; un grupo funcional específico, sin importar el compuesto del cual forma parte, experimentará el mismo tipo de reacciones químicas. Tercero, estos grupos sirven de base para nombrar los compuestos orgánicos.

A continuación introduciremos los diversos grupos funcionales que se utilizarán desde el inicio del curso. De momento, lo único importante es reconocer los diversos patrones. En los siguientes capítulos se estudiará más a fondo la estructura y las propiedades físicas y químicas de los distintos grupos funcionales. El forro delantero del texto incluye una lista completa de los principales grupos funcionales que se estudian en este libro.

A. Alcoholes

Grupo hidroxilo Un grupo –OH.

El grupo funcional de un **alcohol** es el grupo **–OH (hidroxilo)** enlazado con un átomo de carbono tetraédrico (con hibridación sp^3).



Grupo funcional — Un alcohol (etanol)

Es posible escribir la fórmula de este alcohol de manera más abreviada usando lo que se denomina **fórmula estructural condensada**. En este tipo de fórmula, CH_3 representa un carbono con tres hidrógenos unidos a él; CH_2, un carbono con dos hidrógenos unidos a él, y CH, un carbono unido únicamente con un hidrógeno. Generalmente, en la fórmula estructural condensada no se indican los pares de electrones no compartidos. A continuación se da la fórmula estructural condensada para el alcohol de fórmula molecular C_2H_6O. También es común escribir estas fórmulas de manera aún más condensada, omitiendo todos los enlaces simples del dibujo lineal.

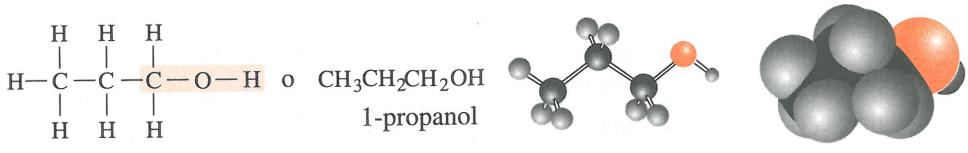
$$CH_3–CH_2–OH \quad \text{o} \quad CH_3CH_2OH$$

EJEMPLO 1.13

Escriba las fórmulas estructurales condensadas para los dos alcoholes de fórmula molecular C_3H_8O.

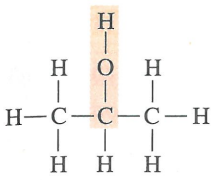
SOLUCIÓN

Los tres átomos de carbono de la cadena se enlazan con el grupo –OH (hidroxilo) unido al carbono terminal de la cadena, o bien se enlazan con el carbono intermedio de la cadena. Después, para completar cada fórmula estructural, se agregan siete hidrógenos, de modo que cada carbono tenga cuatro enlaces.

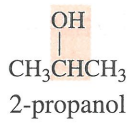


o $CH_3CH_2CH_2OH$

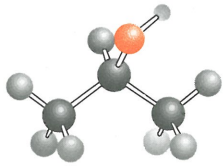
1-propanol

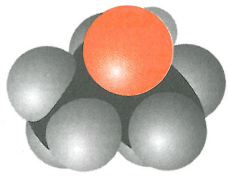


o



2-propanol





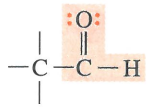
Problema de práctica 1.13

Escriba las fórmulas estructurales condensadas de los cuatro alcoholes de fórmula molecular $C_4H_{10}O$.

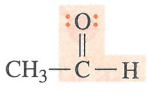
B. Aldehídos y cetonas

Los aldehídos y las cetonas contienen un grupo **C=O (carbonilo)**. El grupo funcional de un **aldehído** es un grupo carbonilo que está unido a través de su carbono con dos hidrógenos en el caso del formaldehído, CH_2O, el cual es el aldehído más simple, y a otro carbono y un hidrógeno en todos los demás aldehídos. El grupo funcional de una **cetona** es un grupo carbonilo enlazado con dos átomos de carbono.

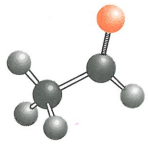
Grupo carbonilo Un grupo C=O.



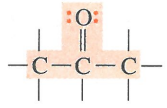
Grupo funcional

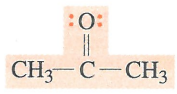


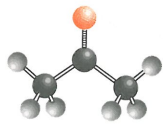
Un aldehído











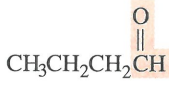


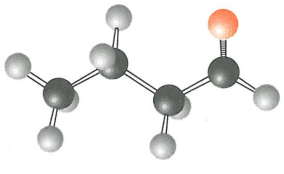
EJEMPLO 1.14

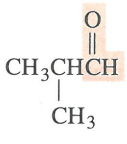
Escriba las fórmulas estructurales condensadas para los dos aldehídos de fórmula molecular C_4H_8O.

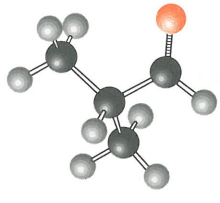
SOLUCIÓN

Primero se dibuja el grupo funcional del aldehído y después los carbonos restantes, los cuales pueden unirse de dos maneras distintas. A continuación se agregan siete hidrógenos para completar los cuatro enlaces de cada carbono, y proporcionar la fórmula molecular correcta. El grupo aldehído puede escribirse mostrando el doble enlace entre carbono y oxígeno como C=O, o de manera alterna, puede representarse como –CHO.









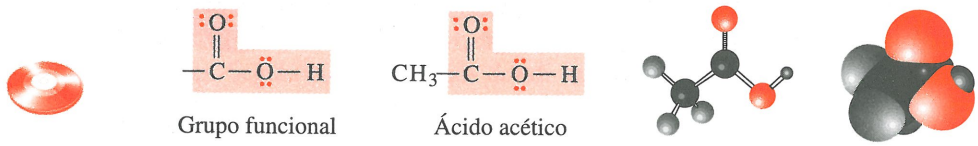
Problema de práctica 1.14

Dibuje las fórmulas estructurales condensadas para las tres cetonas cuya fórmula molecular es $C_5H_{10}O$.

C. Ácidos carboxílicos

Grupo carboxilo Un grupo $-CO_2H$.

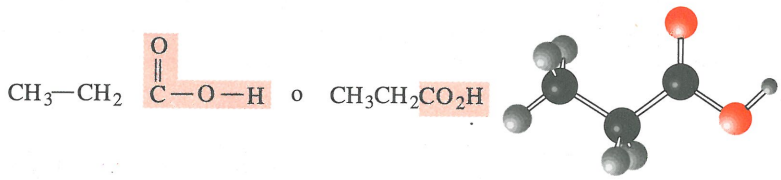
El grupo funcional de un ácido carboxílico es **$-CO_2H$ (carboxilo**: *carb*onilo + hidr*oxilo)*.



EJEMPLO 1.15

Dibuje la fórmula estructural condensada para el ácido carboxílico, cuya fórmula molecular es $C_3H_6O_2$.

SOLUCIÓN



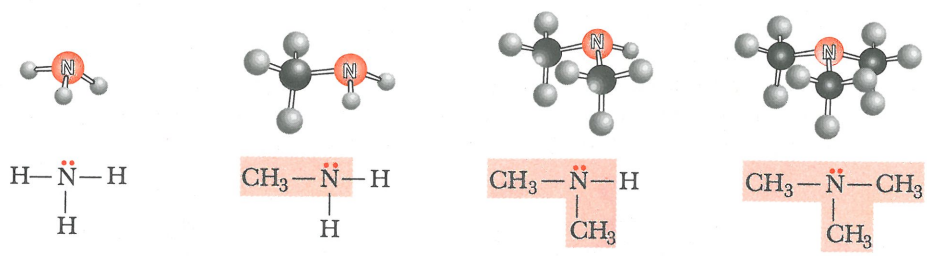
Problema de práctica 1.15

Dibuje las fórmulas estructurales condensadas para los dos ácidos carboxílicos de fórmula molecular $C_4H_8O_2$.

D. Aminas

Grupo amino Un átomo de nitrógeno con hibridación sp^3 enlazado con uno, dos o tres grupos de carbono.

El grupo funcional de una amina es el **grupo amino**, un átomo de nitrógeno con hibridación sp^3 enlazado con uno, dos o tres grupos de carbono. Una amina primaria (1a.) contiene un grupo carbono enlazado con el nitrógeno. Una amina secundaria (2a.) presenta dos grupos carbono enlazados con el nitrógeno; y en una amina terciaria (3a.), hay tres grupos carbono enlazados con el nitrógeno.

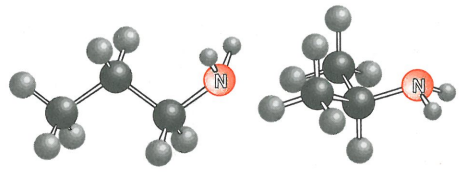


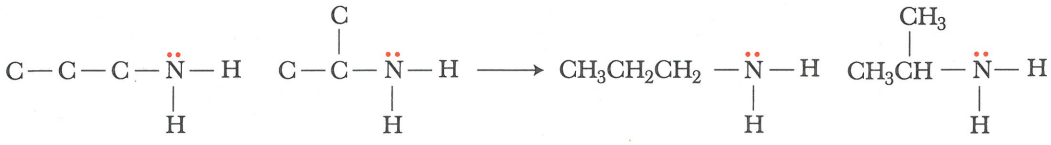
EJEMPLO 1.16

Dibuje las fórmulas estructurales para las dos aminas primarias de fórmula molecular C_3H_9N.

SOLUCIÓN

Para representar una amina primaria, se dibuja un átomo de nitrógeno enlazado con dos hidrógenos y un carbono. Los carbonos pueden estar unidos entre sí de dos maneras distintas. A continuación se agregan siete hidrógenos para que cada átomo de carbono tenga cuatro enlaces, con el fin de obtener la fórmula molecular correcta.





Los tres carbonos pueden fijarse al nitrógeno de dos formas

Se agregan siete hidrógenos para que cada carbono tenga cuatro enlaces y se da la fórmula molecular correcta

Problema de práctica 1.16

Dibuje las fórmulas estructurales de las tres aminas secundarias de fórmula molecular $C_4H_{11}N$.

RESUMEN

Los átomos constan de un núcleo denso y pequeño, y electrones concentrados en torno a él en regiones del espacio llamadas **capas** (Sección 1.1). Cada capa puede contener $2n^2$ electrones, donde n es el número de la capa. A su vez, cada capa está subdividida en regiones del espacio llamadas **orbitales**. La primera capa ($n = 1$), tiene un solo orbital s y puede contener $2 \times 1^2 = 2$ electrones. La segunda capa ($n = 2$), tiene un orbital s y tres orbitales p y puede contener $2 \times 2^2 = 8$ electrones. La **estructura de Lewis** (Sección 1.1) de un elemento es el símbolo del elemento rodeado de un número de puntos que representan el número de electrones de su **capa de valencia**. Según el **modelo de Lewis del enlace químico** (Sección 1.2), los átomos se unen entre sí de manera tal que cada átomo que participa en un enlace químico adquiere una configuración electrónica en la capa de valencia de tipo completo, similar a la del gas noble más cercano a él en número atómico. Los átomos que pierden suficientes electrones como para adquirir una capa de valencia completa se llaman **cationes**; aquéllos que ganan suficientes electrones como para adquirir una capa de valencia completa se denominan **aniones**. El **enlace iónico** es el enlace químico que se forma por la fuerza de atracción entre un anión y un catión. El **enlace covalente** es el enlace químico que se forma cuando se comparten pares de electrones entre átomos. La tendencia de los elementos del grupo principal (aquéllos de los grupos IA-VIIA) a alcanzar una capa externa con ocho electrones de valencia, se denomina **regla del octeto.**

La **electronegatividad** (Sección 1.2C) es la medida de la fuerza de atracción de un átomo hacia los electrones que comparte en su enlace químico con otro átomo. En la tabla periódica la electronegatividad aumenta de izquierda a derecha y de la parte superior a la inferior. El **enlace covalente no polar** (Sección 1.2C) es un enlace covalente en el cual la diferencia de electronegatividades entre los átomos enlazados es menor que 0.5 unidades. El **enlace covalente polar** es un enlace covalente en el cual la diferencia de electronegatividades entre los átomos enlazados es de 0.5 a 1.9 unidades. En el enlace covalente polar el átomo más electronegativo lleva una carga parcial negativa (δ–), y el átomo menos electronegativo, una carga parcial positiva (δ+).

La **estructura de Lewis** aceptable (Sección 1.2D) para una molécula o ion debe mostrar: 1) el ordenamiento correcto de los átomos; 2) el número correcto de los electrones de valencia; 3) no más de 2 electrones en la capa externa del hidrógeno; 4) no más de 8 electrones en la capa externa de cualquier elemento del segundo periodo, y 5) todas las cargas formales. La **carga formal** es la carga que adquiere un átomo que forma parte de una molécula o un ion poliatómico (Sección 1.2E).

Los ángulos de enlace de las moléculas e iones poliátomicos pueden predecirse empleando estructuras de Lewis y el **modelo de repulsión en la capa de valencia del par electrónico (VSEPR)** (Sección 1.3). Para átomos rodeados de cuatro regiones de densidad electrónica, se predicen ángulos del enlace de 109.5°; cuando están rodeados de tres regiones de densidad electrónica, se predicen ángulos del enlace de 120°, y cuando están rodeados de dos regiones de densidad electrónica, se predicen ángulos de enlace de 180°.

Una molécula es polar cuando tiene uno o más enlaces polares y sus centros de las cargas parciales positiva y negativa se encuentran en distintos sitios en el interior de la molécula (Sección 1.4).

Según la **teoría de la resonancia** (Sección 1.5A), las moléculas e iones, para los cuales ninguna estructura única de Lewis resulta adecuada, se describen mejor mediante dos o más **estructuras contribuyentes** y considerando que la molécula o ion real es un híbrido de resonancia de las diversas estructuras contribuyentes. Las estructuras contribuyentes del híbrido de resonancia se interconectan mediante **flechas de doble cabeza**. La manera en que los elec-

trones de valencia se redistribuyen de una estructura contribuyente a la siguiente se indica mediante **flechas curvas** (Sección 1.5B) que se extienden desde el sitio donde los electrones se encuentran inicialmente (sobre un átomo o en un enlace covalente) hasta su nueva ubicación (en un átomo adyacente o en un enlace covalente adyacente). De este modo, el uso de flechas curvas se denomina comúnmente **desplazamiento de electrones.**

Según el **modelo de enlace de valencia**, la formación de un enlace covalente se debe al empalme de orbitales atómicos (Sección 1.6A). Mientras mayor sea el empalme, el enlace covalente resultante será más fuerte. La combinación de orbitales atómicos se denomina **hibridación** (Sección 1.6B), y los orbitales resultantes son **orbitales híbridos**. La combinación de un orbital atómico $2s$ con tres orbitales atómicos $2p$ produce cuatro **orbitales híbridos** sp^3 equivalentes, cada uno de ellos dirigido hacia el vértice de un tetraedro regular y formando ángulos de 109.5° entre sí.

La combinación de un orbital atómico $2s$ con dos orbitales atómicos $2p$ da lugar a tres **orbitales híbridos** sp^2 equivalentes, cuyos ejes se encuentran sobre un plano formando ángulos de 120°. La mayoría de los dobles enlaces C=C y C=O son una combinación de un **enlace sigma** (σ) formado por el empalme de tres orbitales híbridos sp^2 y un **orbital pi** (π), formado por la sobreposición de orbitales atómicos $2p$ paralelos.

La combinación de un orbital atómico $2s$ y un orbital atómico $2p$ produce dos **orbitales híbridos** sp equivalentes, cuyos ejes se encuentran sobre un plano formando un ángulo de 180°. Todos los triples enlaces C≡C son una combinación de un enlace sigma, formado por el empalme de orbitales híbridos sp, y dos enlaces pi, formados por la sobreposición de dos pares de orbitales atómicos $2p$, paralelos.

Los **grupos funcionales** (Sección 1.7) son unidades estructurales características que permiten clasificar los compuestos orgánicos en clases y que sirven como base para la nomenclatura. También son los sitios de reactividad química; un grupo funcional específico, sin importar el compuesto del cual forme parte, experimentará el mismo tipo de reacciones. Los grupos funcionales importantes en esta etapa del curso son el **grupo hidroxilo** de los alcoholes; el **grupo carbonilo** de los aldehídos y cetonas; el **grupo carboxilo** de los ácidos carboxílicos, y el **grupo amino** de las aminas primarias, secundarias y terciarias.

PROBLEMAS ADICIONALES

Estructura electrónica de los átomos

1.17 Escriba la configuración electrónica del estado basal para cada uno de los átomos siguientes (entre paréntesis se indica el número atómico de cada átomo):

a) Sodio (11) **b)** Magnesio (12) **c)** Oxígeno (8) **d)** Nitrógeno (7)

1.18 Escriba la configuración electrónica del estado basal para cada uno de los siguientes átomos:

a) Potasio **b)** Aluminio **c)** Fósforo **d)** Argón

1.19 ¿Qué átomo tiene la configuración electrónica del estado basal?

a) $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^4$ **b)** $1s^2 2s^2 2p^4$

1.20 ¿Qué elemento o ion no posee la configuración electrónica del estado basal siguiente $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6$?

1.21 Defina capa de valencia y electrón de valencia.

1.22 ¿Cuántos electrones contiene la capa de valencia de cada uno de los siguientes átomos?

a) Carbono **b)** Nitrógeno **c)** Cloro **d)** Aluminio **e)** Oxígeno

Estructuras de Lewis

1.23 A juzgar por sus posiciones en la tabla periódica, diga qué átomo de cada uno de los siguientes pares es más electronegativo:

a) Carbono o nitrógeno **b)** Cloro o bromo **c)** Oxígeno o azufre

1.24 Indique qué compuestos tienen enlaces covalentes no polares, enlaces covalentes polares y enlaces iónicos.

a) LiF **b)** CH_3F **c)** MgCl **d)** HCl

1.25 Usando los símbolos δ– y δ+, indique el sentido de la polaridad en los siguientes enlaces covalentes, si es que la hay.

a) C–Cl **b)** S–H **c)** C–S **d)** P–H

1.26 Escriba las estructuras de Lewis para los siguientes compuestos. Indique todos los electrones de valencia. Ninguno de ellos contiene un anillo de átomos.

a) H_2O_2 Peróxido de hidrógeno **b)** N_2H_4 Hidracina **c)** CH_3OH Metanol

d) CH_3SH Metanotiol **e)** CH_3NH_2 Metilamina **f)** CH_3Cl Clorometano

g) CH_3OCH_3 Éter dimetílico **h)** C_2H_6 Etano **i)** C_2H_4 Etileno

j) C_2H_2 Acetileno **k)** CO_2 Dióxido de carbono **l)** CH_2O Formaldehído

m) CH_3COCH_3 Acetona **n)** H_2CO_3 Ácido carbónico **o)** CH_3CO_2H Ácido acético

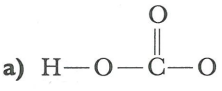
1.27 Escriba las estructuras de Lewis para los siguientes iones:

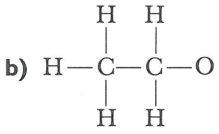
a) HCO_3^- Ion bicarbonato **b)** CO_3^{2-} Ion carbonato **c)** $CH_3CO_2^-$ Ion acetato **d)** Cl^- Ion cloruro

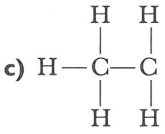
1.28 ¿Por qué son imposibles las siguientes fórmulas moleculares?

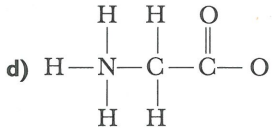
a) CH_5 **b)** C_2H_7

1.29 Siguiendo la regla de que cada átomo de carbono, oxígeno y nitrógeno reacciona para alcanzar una capa externa completa de 8 electrones de valencia, agregue pares de electrones no compartidos según sea necesario para completar la capa de valencia de cada uno de estos átomos en los siguientes iones. Después, asigne las cargas formales adecuadas.

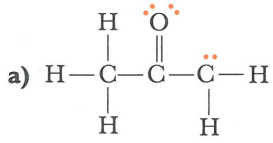
a) 

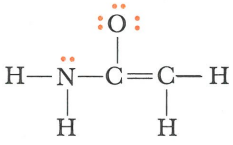
b) 

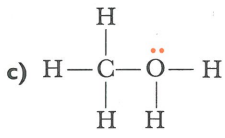
c) 

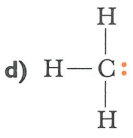
d) 

1.30 A continuación se incluyen diversas estructuras de Lewis, donde se indican todos los electrones de valencia. Asigne cargas formales a cada estructura según sea adecuado.

a) 

b) 

c) 

d) 

1.31 Cada uno de los siguientes compuestos contiene enlaces de tipo iónico y covalente. Dibuje una estructura de Lewis para cada paso e indique mediante cargas los enlaces iónicos y mediante líneas los enlaces covalentes.

a) NaOH **b)** $NaHCO_3$ **c)** NH_4Cl **d)** CH_3CO_2Na **e)** CH_3ONa

Polaridad de los enlaces covalentes

1.32 Diga qué información es cierta con respecto a la electronegatividad.

a) En un periodo de la tabla periódica, la electronegatividad aumenta de izquierda a derecha.

b) En una columna de la tabla periódica, la electronegatividad aumenta de la parte superior a la inferior.

c) El hidrógeno, que es el elemento de número atómico más bajo, tiene la menor electronegatividad.

d) A medida que el número atómico de un elemento es mayor, su electronegatividad aumenta.

1.33 ¿Por qué el flúor, elemento que ocupa el extremo superior derecho de la tabla periódica, tiene mayor electronegatividad que cualquier otro elemento?

1.34 Ordene los enlaces covalentes simples dentro de cada uno de los siguientes conjuntos, tomando en cuenta el aumento de polaridad.

a) C—H, O—H, N—H **b)** C—H, C—Cl, C—I

c) C—S, C—O, C—N **d)** C—Li, C—Hg, C—Mg

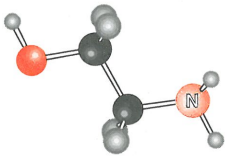
1.35 Utilizando los valores de electronegatividad de la tabla 1.5, prediga cuál de los enlaces que se indica en cada conjunto es más polar; y usando los símbolos δ+ y δ– indique la orientación de la polaridad.

a) CH_3—OH o CH_3O—H **b)** H—NH_2 o CH_3—NH_2

c) CH_3—SH o CH_3S—H **d)** CH_3—F o H—F

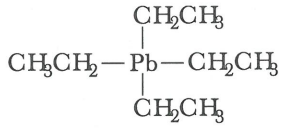
1.36 Identifique el enlace más polar en cada una de las siguientes moléculas.

a) $HSCH_2CH_2OH$ **b)** $CHCl_2F$ **c)** $HOCH_2CH_2NH_2$



1.37 Prediga si el enlace carbono-metal de los siguientes compuestos organometálicos es covalente no polar, covalente polar o iónico. Indique la orientación de la polaridad de cada enlace covalente polar con los símbolos δ+ y δ–.

a)



Tetraetilo de plomo

b) $CH_3—Mg—Cl$

Cloruro de metilmagnesio

c) $CH_3—Hg—CH_3$

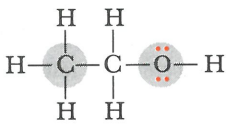


Dimetilmercurio

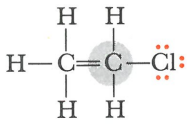
Ángulos de enlace y formas de las moléculas

1.38 Use el modelo VSEPR para predecir los ángulos de enlace en torno a cada átomo encerrado en un círculo sombreado.

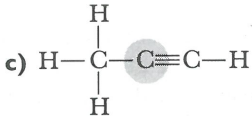
a)

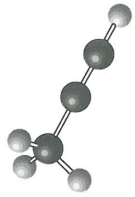


b)

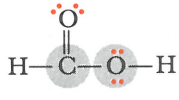


c)





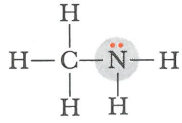
d)



e)



f)



1.39 Use el modelo VSEPR para predecir los ángulos de enlace en torno a cada átomo de carbono, nitrógeno y oxígeno en las siguientes moléculas. *Sugerencia:* agregue primero los pares no compartidos de electrones según sea necesario para completar la capa de valencia de cada átomo y después pronostique los ángulos de enlace.

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
BIBLIOTECA - ARANJUEZ

a) $CH_3-CH_2-CH_2-OH$ **b)** $CH_3-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H$ **c)** $CH_3-CH=CH_2$

d) $CH_3-C\equiv C-CH_3$ **e)** $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-CH_3$ **f)** $CH_3-\overset{\overset{CH_3}{|}}{N}-CH_3$

1.40 El silicio se encuentra inmediatamente por debajo del carbono en la tabla periódica. Pronostique el ángulo del enlace C-Si-C en el tetrametilsilano, $(CH_3)_4Si$.

Moléculas polares y no polares

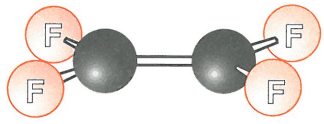
1.41 Dibuje una representación tridimensional para cada una de las siguientes moléculas. Indique qué moléculas son polares y la orientación de su polaridad.

a) CH_3F **b)** CH_2Cl_2 **c)** $CHCl_3$ **d)** CCl_4

e) $CH_2=CCl_2$ **f)** $CH_2=CHCl$ **g)** $CH_3C\equiv N$ **h)** $(CH_3)_2C=O$

1.42 El tetrafluoroetileno, C_2F_4, es el material inicial para sintetizar el polímero poli(tetrafluoroetileno), conocido comúnmente como Teflón. Las moléculas del tetrafluoroetileno son no polares. Proponga una fórmula estructural para este compuesto.

1.43 Los dos clorofluorocarbonos (CFC) más empleados como medio de transferencia de calor en sistemas de refrigeración eran el triclorofluorometano, CCl_3F, y el diclorodifluorometano, CCl_2F_2. Dibuje la representación tridimensional de cada molécula, e indique la orientación de su polaridad.



Tetrafluoroetileno

Resonancia y estructuras contribuyentes

1.44 Diga cuáles de las siguientes afirmaciones son correctas con respecto a las estructuras resonantes contribuyentes:

a) Todas las estructuras contribuyentes deben tener el mismo número de electrones de valencia.

b) Todas las estructuras contribuyentes deben tener el mismo ordenamiento de átomos.

c) Todos los átomos de una estructura contribuyente deben tener sus capas de valencia completas.

d) Todos los ángulos de enlace en los conjuntos de estructuras contribuyentes deben ser iguales.

1.45 Dibuje la estructura contribuyente que se indica mediante la(s) flecha(s) curva(s) y asigne las cargas formales según sea adecuado.

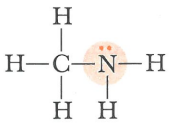
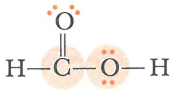
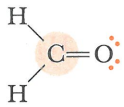
a) $H-\ddot{O}-C(=O)-\ddot{O}:^-$ ⟷ **b)** $H_2C=\ddot{O}:$ ⟷ **c)** $CH_3-\ddot{O}-C(=O)-\ddot{O}:^-$ ⟷

1.46 Usando el modelo VSEPR, pronostiquelos ángulos de enlace en torno a cada átomo de carbono en cada par de estructuras contribuyentes del Problema 1.45. ¿Cómo cambian los ángulos de enlace de una estructura contribuyente a otra?

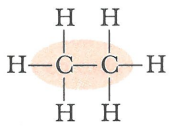
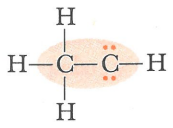
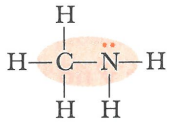
Modelo de enlace valencia

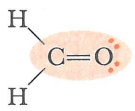
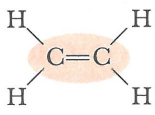
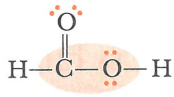
1.47 Indique la hibridación de orbitales de cada uno de los átomos que se encuentran dentro de un círculo sombreado.

a) H_3C-CH_3 **b)** $H_2C=CH_2$ **c)** $H-C\equiv C-H$

d)  **e)**  **f)** 

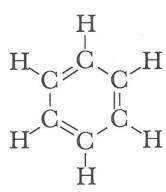
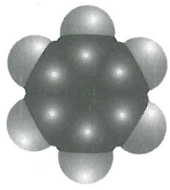
1.48 Describa cada enlace dentro del círculo sombreado en términos del empalme de orbitales atómicos.

a)  **b)**  **c)** 

d)  **e)**  **f)** 

1.49 A continuación se incluye una fórmula estructural y un modelo espacial del benceno, C_6H_6.

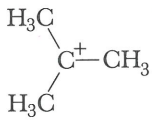
a) Pronostique el ángulo de enlace de cada H—C—C y cada C—C—C en el benceno.

b) Indique la hibridación de cada carbono del benceno.

c) Pronostique la forma de la molécula de benceno.

1.50 En el capítulo 6, se estudia el grupo de cationes orgánicos llamados carbocationes. A continuación se indica la estructura de un carbocatión de este tipo, el catión *tert*-butilo.

catión *tert*-butilo 

a) ¿Cuántos electrones contiene la capa de valencia del carbono que lleva la carga positiva?

b) Pronostique los ángulos de enlace en torno a este carbono.

c) Teniendo en cuenta los ángulos de enlace predichos en el inciso b), ¿qué hibridación pronostica para este carbono?

1.51 También se estudiará el catión isopropilo, $(CH_3)_2CH^+$.

a) Escriba la estructura de Lewis para este catión. Use un signo positivo para indicar la ubicación de la carga positiva.

b) ¿Cuántos electrones contiene la capa de valencia del carbono que lleva la carga positiva?

c) Use el modelo VSEPR para pronosticar todos los ángulos de enlace en torno al carbono que lleva carga positiva.

d) Describa la hibridación de cada carbono de este catión.

Grupos funcionales

1.52 Dibuje las estructuras de Lewis para los siguientes grupos funcionales. Asegúrese de representar todos los electrones de valencia en cada caso.

a) Grupo carbonilo **b)** Grupo carboxilo

c) Grupo hidroxilo **d)** Grupo amina primaria

1.53 Dibuje la estructura de un compuesto que tenga la siguiente fórmula molecular:

a) C_2H_6O y sea un alcohol.
b) C_3H_6O y sea un aldehído.
c) C_3H_6O y sea una cetona.
d) $C_3H_6O_2$ y sea un ácido carboxílico.
e) $C_4H_{11}N$ y sea una amina terciaria.

1.54 Dibuje fórmulas estructurales condensadas para todos los compuestos de fórmula molecular C_4H_8O que contengan

a) Grupo carbonilo (hay dos aldehídos y una cetona).
b) Doble enlace carbono-carbono y un grupo hidroxilo (hay ocho).

1.55 Dibuje fórmulas estructurales para

a) Ocho alcoholes de fórmula molecular $C_5H_{12}O$.
b) Ocho aldehídos de fórmula molecular $C_6H_{12}O$.
c) Seis cetonas de fórmula molecular $C_6H_{12}O$.
d) Ocho ácidos carboxílicos de fórmula molecular $C_6H_{12}O_2$.
e) Tres aminas terciarias de fórmula molecular $C_5H_{13}N$.

1.56 Identifique los grupos funcionales de cada uno de los siguientes compuestos. En las secciones que se indican se estudia cada compuesto en más detalle.

a) $CH_3-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OH$

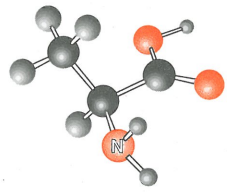
Ácido láctico
(Sección 20.7A)

b) $HO-CH_2-CH_2-OH$

Etilenglicol
(Sección 8.2A)

c) $CH_3-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OH$

Alanina
(Sección 18.1)

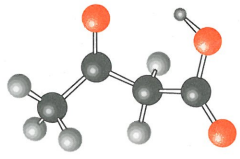


d) $HO-CH_2-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-H$

Gliceraldehído
(Sección 16.1)

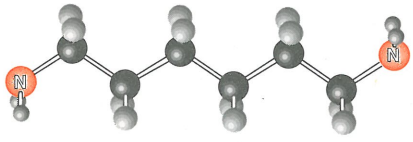
e) $CH_3-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OH$

Ácido acetoacético
(Sección 12.8A)



f) $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$

1,6-hexanodiamina
(Sección 15.4A)



PREGUNTAS INTERACTIVAS

Utilice el CD que acompaña al texto.

1.57 Determine las longitudes de enlace carbono-carbono y carbono-oxígeno en las siguientes moléculas y anote los resultados en la tabla adecuada. ¿Qué correlación hay entre la longitud del enlace y el tipo de enlace (simple, doble, triple)?



Compuesto	Nombre	Determinación de la longitud del enlace C–C (Å)
Etano	CH_3-CH_3	
Etileno	$CH_2=CH_2$	
Acetileno	$HC\equiv CH$	

Compuesto	Nombre	Determinación de la longitud del enlace C–C (Å)
Metanol	CH_3OH	
Formaldehído	CH_2O	

1.58 Determine todos los ángulos de enlace en cada una de las siguientes moléculas y compare sus resultados con los valores predichos por el modelo de repulsión en la capa de valencia del par electrónico.

a) CH_3CH_3 **b)** $CH_2{=}CH_2$ **c)** CH_3OH **d)** CH_3OCH_3
e) $CH_2{=}O$ **f)** $(CH_3)_2C{=}O$ **g)** CH_3NH_2 **h)** $CH_2{=}NH$
i) H_2CO_3 **j)** HCO_2H **k)** CH_3CO_2H

1.59 Determine las longitudes del enlace carbono-oxígeno en el ácido acético, CH_3CO_2H, y en el ion acetato, $CH_3CO_2^-$. ¿Cómo explica las diferencias entre ellos?

1.60 Identifique el o los grupos funcionales en las siguientes moléculas. No se preocupe por el nombre, pues en los capítulos posteriores se explicará cómo nombrar los compuestos orgánicos.

a) 1-butanol **b)** 2-butanamina **c)** 2-butanona
d) Ácido 2-hidroxibutanoico **e)** Ácido acetoacético **f)** Ácido acrílico
g) Alanina **h)** Alcohol alílico **i)** Dihidroxiacetona
j) Etanolamina **k)** Propanal **l)** Isopreno

2

Ácidos y bases

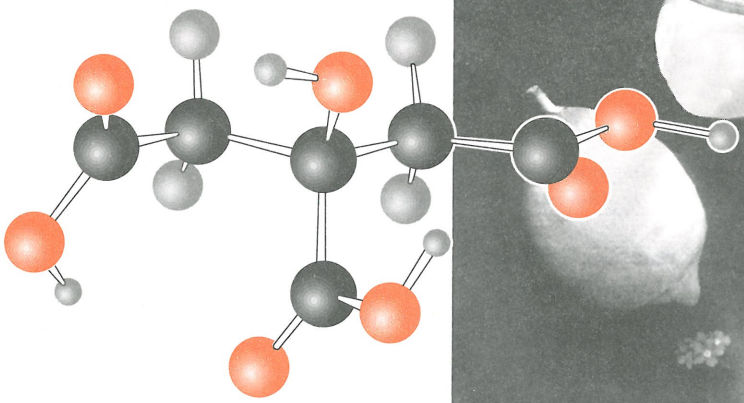
2.1 Ácidos y bases de Brønsted-Lowry

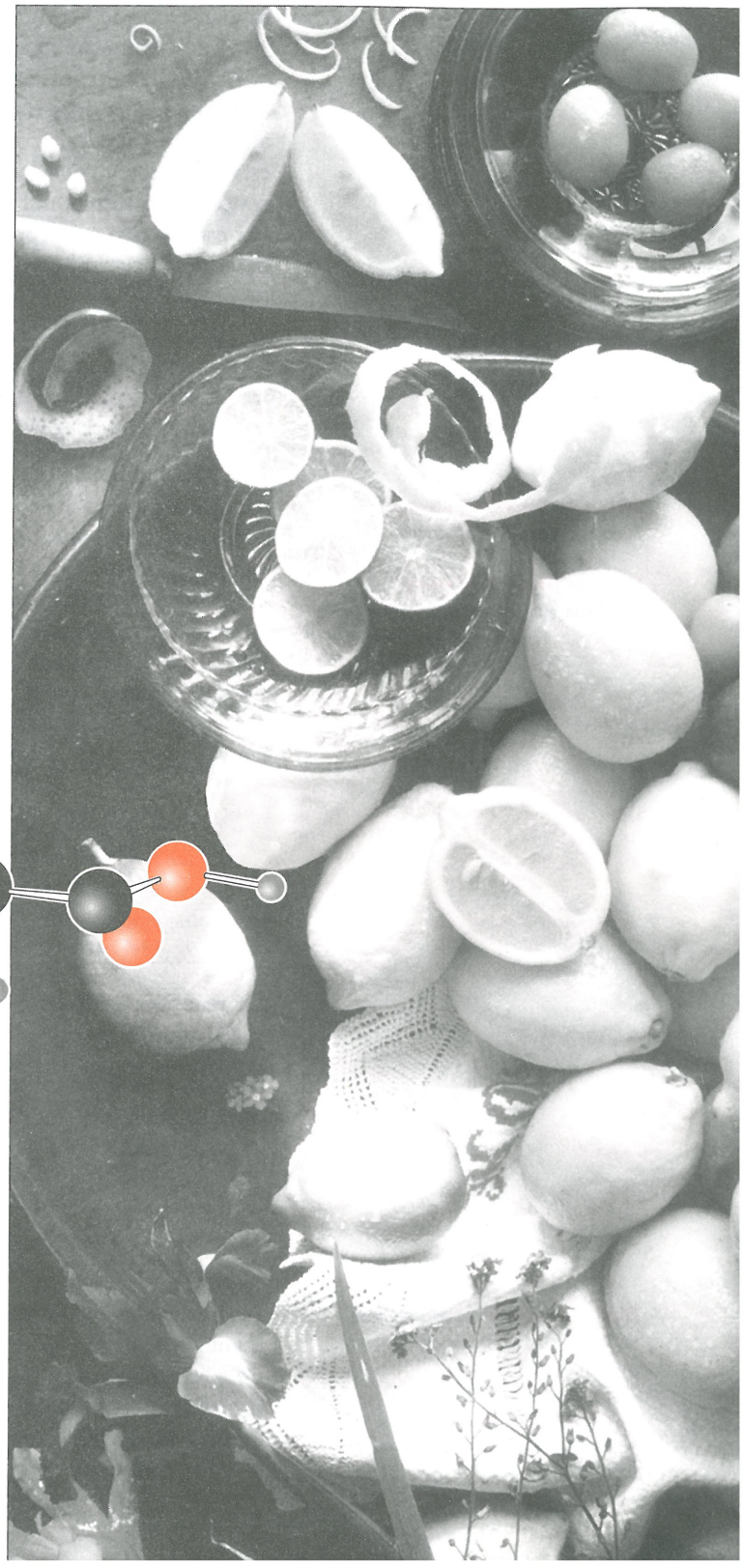
2.2 Medición cuantitativa de la fuerza de ácidos y bases

2.3 Estructura molecular y acidez

2.4 Posición del equilibrio en las reacciones ácido-base

2.5 Ácidos y bases de Lewis





Los cítricos son fuente de ácido cítrico. Por ejemplo, el jugo de limón contiene de 5 a 8% de ácido cítrico. Figura insertada: Un modelo del ácido cítrico.

Gran número de reacciones orgánicas son de tipo ácido-base. En este capítulo y en otros posteriores se estudian las propiedades ácido-base de los principales tipos de compuestos orgánicos, entre ellos alcoholes, fenoles, ácidos carboxílicos, compuestos carbonílicos que contienen hidrógenos α, aminas, aminoácidos y proteínas, y por último, ácidos nucleicos. Además, diversas reacciones orgánicas son catalizadas por ácidos donadores de protones, como H_3O^+. Otras más son catalizadas por ácidos de Lewis, como $AlCl_3$. En consecuencia, es esencial que el lector comprenda los fundamentos de la química de los ácidos y los bases.

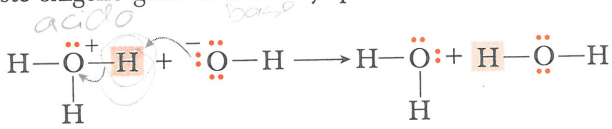
La primera definición útil de ácidos y bases fue propuesta por Svante Arrhenius en 1884. Según la definición de Arrhenius, un ácido es una sustancia que se disuelve en agua, aumentando la concentración de H^+. Una base es una sustancia que se disuelve en agua, aumentando la concentración de OH^-. El concepto de Arrhenius de ácidos y bases está íntimamente relacionado con las reacciones que tienen lugar en agua, por lo cual este concepto no resulta útil para estudiar las reacciones ácido-base en soluciones no acuosas. Por este motivo, en el presente capítulo nos concentraremos en las definiciones de ácidos y bases de Brønsted-Lowry, que son más útiles para discutir las reacciones de los compuestos orgánicos.

2.1 ÁCIDOS Y BASES DE BRØNSTED-LOWRY

Ácido de Brønsted-Lowry
Sustancia que dona protones.

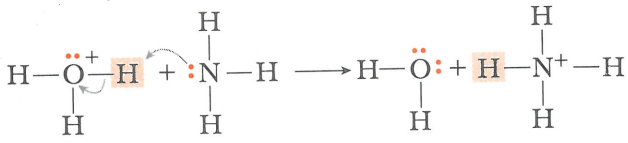
Base de Brønsted-Lowry
Sustancia que acepta de protones.

En 1923 el químico danés Johannes Brønsted y el químico inglés Thomas Lowry propusieron de manera independiente las siguientes definiciones: un ácido es un **donador de protones**; una base, un **aceptor de protones**. En una reacción de neutralización, por ejemplo, entre H_3O^+ y OH^-, se transfiere un protón del H_3O^+, que es un ácido de Brønsted, al OH^-, una base de Brønsted. Se emplean flechas curvas para indicar el flujo de electrones en las reacciones ácido-base. La flecha curva de la derecha en la siguiente ecuación indica que hay un par no compartido de electrones sobre el oxígeno, los cuales forman un nuevo enlace con el hidrógeno; al donar electrones, este oxígeno queda neutro. La flecha curva de la izquierda indica el par de electrones del enlace O–H que se desplaza hacia el oxígeno; este oxígeno gana electrones y queda neutro.



Donador de protones — Aceptor de protones

La reacción ácido-base entre H_3O^+ y NH_3 incluye la transferencia de un protón del H_3O^+, que es un donador de protones, al NH_3, un aceptor de protones. En esta reacción el oxígeno queda neutro y el nitrógeno adquiere carga positiva.

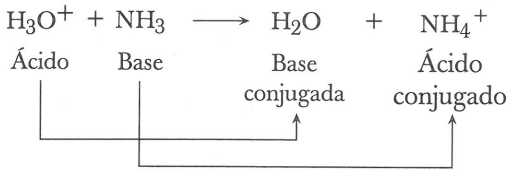


Donador de protones — Aceptor de protones

Base conjugada La especie que se forma cuando un ácido dona un protón.

Ácido conjugado La especie que se forma cuando una base acepta un protón.

Las relaciones recíprocas en las reacciones de transferencia de protones se describen mediante la siguiente terminología: cuando un ácido transfiere un protón a una base, el ácido se transforma en su **base conjugada**; cuando una base acepta un protón, la base se transforma en su **ácido conjugado**. Por ejemplo, en la reacción entre el ion hidronio y el amoniaco, el H_3O^+ se transforma en la base conjugada, H_2O, y el NH_3 se transforma en el ácido conjugado, NH_4^+.



EJEMPLO 2.1

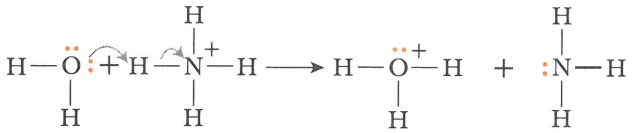
Escriba las siguientes reacciones ácido-base como reacciones de transferencia de protones. Marque el reactivo que es el ácido y el que es la base; indique qué producto es la base conjugada del ácido original y cuál es el ácido conjugado de la base original. Emplee flechas curvas para indicar el flujo de electrones en cada reacción.

a) $H_2O + NH_4^+ \longrightarrow H_3O^+ + NH_3$

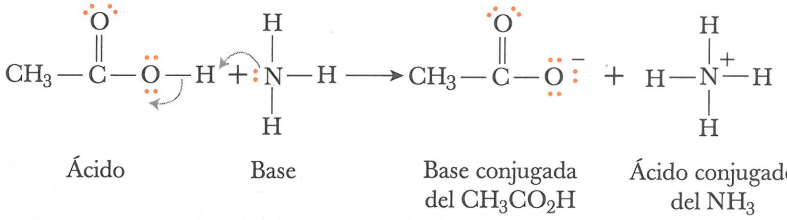
b) $CH_3COH + NH_3 \longrightarrow CH_3CO^- + NH_4^+$

SOLUCIÓN

a) Primero, se completan las estructuras de Lewis de cada reactivo indicando todos los electrones de valencia. El agua es la base (aceptor de protones) y el ion amonio es el ácido (donador de protones).



b) El ácido acético es el ácido (donador de protones) y el amoniaco es la base (receptor de protones).



Problema de práctica 2.1

Escriba cada una de las siguientes reacciones ácido-base como una reacción de transferencia de protones. Indique cuál reactivo es el ácido y cuál es la base; qué producto es la base conjugada del ácido original y cuál es el ácido conjugado de la base original. Emplee flechas curvas para indicar el flujo de electrones en cada reacción.

a) $CH_3SH + OH^- \longrightarrow CH_3S^- + H_2O$

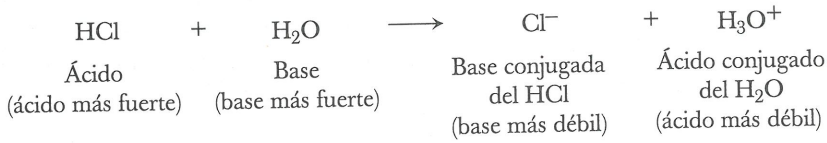
b) $CH_3OH + NH_2^- \longrightarrow CH_3O^- + NH_3$

2.2 MEDICIÓN CUANTITATIVA DE LA FUERZA DE ÁCIDOS Y BASES

Ácido fuerte Ácido que se ioniza totalmente en solución acuosa.

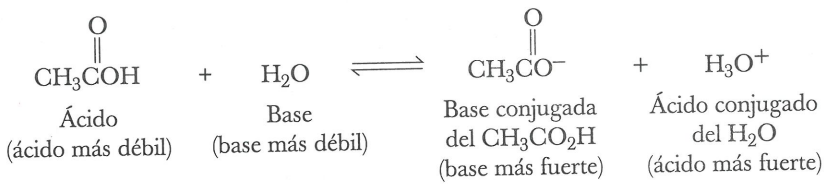
Base fuerte Base que se ioniza totalmente en solución acuosa.

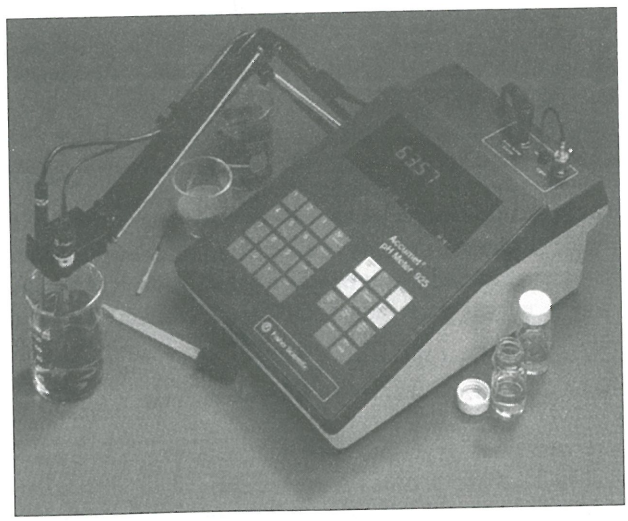
Un **ácido fuerte** o una **base fuerte** es aquel que se ioniza totalmente en solución acuosa. Al disolver HCl en agua se produce una transferencia completa de un protón del HCl al H_2O, para formar H_3O^+ y Cl^-. La reacción inversa no muestra tendencia a ocurrir, es decir, no se produce transferencia de un protón del H_3O^+ al Cl^- para formar HCl y H_2O. Por lo tanto, al comparar la acidez relativa del HCl y el H_3O^+, se llega a la conclusión de que el HCl es el ácido más fuerte y el H_3O^+ es el ácido más débil. De manera similar, el H_2O es la base más fuerte, y el Cl^-, la base más débil.



Algunos ejemplos de ácidos fuertes en solución acuosa son HCl, HBr, HI, HNO_3, $HClO_4$ y H_2SO_4. Algunos ejemplos de bases fuertes en solución acuosa son LiOH, NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$ y $Ba(OH)_2$.

Un **ácido débil** o una **base débil** es aquel que se ioniza de manera incompleta en solución acuosa. La mayoría de los ácidos y bases orgánicos son débiles. Entre los ácidos orgánicos más comunes se encuentran los ácidos carboxílicos, que contienen el grupo carboxilo, $-CO_2H$ (Sección 1.7C).





El medidor de pH se emplea para medir la concentración de ion hidrógeno en soluciones acuosas. *(Cortesía de Fisher Scientific)*

TABLA 2.1 Valores de pK_a de algunos ácidos orgánicos e inorgánicos

	Ácido	Fórmula	pK_a	Base conjugada	
Ácido más débil	etano	CH_3CH_3	51	$CH_3CH_2^-$	Base más fuerte
	amoniaco	NH_3	38	NH_2^-	
	etanol	CH_3CH_2OH	15.9	$CH_3CH_2O^-$	
	agua	H_2O	15.7	HO^-	
	ion metilamonio	$CH_3NH_3^+$	10.64	CH_3NH_2	
	ion bicarbonato	HCO_3^-	10.33	CO_3^{2-}	
	fenol	C_6H_5OH	9.95	$C_6H_5O^-$	
	ion amonio	NH_4^+	9.24	NH_3	
	ácido carbónico	H_2CO_3	6.36	HCO_3^-	
	ácido acético	CH_3CO_2H	4.76	$CH_3CO_2^-$	
	ácido benzoico	$C_6H_5CO_2H$	4.19	$C_6H_5CO_2^-$	
	ácido fosfórico	H_3PO_4	2.1	$H_2PO_4^-$	
	ion hidronio	H_3O^+	−1.74	H_2O	
	ácido sulfúrico	H_2SO_4	−5.2	HSO_4^-	
	cloruro de hidrógeno	HCl	−7	Cl^-	
Ácido más fuerte	bromuro de hidrógeno	HBr	−8	Br^-	Base más débil
	yoduro de hidrógeno	HI	−9	I^-	

La ecuación de la ionización de un ácido débil, HA, en agua y la constante de ionización ácida, K_a, para este equilibrio son

$$HA + H_2O \rightleftharpoons A^- + H_3O^+$$

$$K_a = K_{eq}[H_2O] = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}$$

Como las constantes de ionización ácida de ácidos débiles son números con exponentes negativos, la fuerza de los ácidos se expresan a menudo como $\mathbf{pK_a}$ donde $pK_a = -\log_{10} K_a$. En la tabla 2.1 se listan los nombres, las fórmulas moleculares y los valores de pK_a para algunos ácidos orgánicos e inorgánicos. Observe que a medida que el valor de pK_a es mayor, el ácido es más débil. Observe también la relación inversa entre la fuerza de los pares de ácido conjugado-base conjugada: a medida que el ácido es más fuerte, su base conjugada es más débil.

EJEMPLO 2.2

Para cada valor de pK_a, calcule el valor correspondiente de K_a. ¿Qué compuesto es el ácido más fuerte?

a) Etanol, $pK_a = 15.9$ b) Ácido carbónico, $pK_a = 6.36$

SOLUCIÓN

a) Para el etanol, $K_a = 1.3 \times 10^{-6}$ b) Para el ácido carbónico, $K_a = 1.3 \times 10^{-6}$

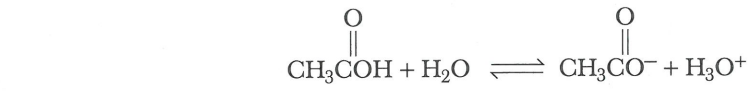
Como el valor de pK_a del ácido carbónico es menor que el del etanol, el ácido carbónico es el ácido más fuerte, y el etanol es el ácido más débil.

Problema de práctica 2.2

Para cada valor de K_a, calcule el valor correspondiente de pK_a. ¿Qué compuesto es el ácido más fuerte?

a) Ácido acético, $K_a = 1.74 \times 10^{-5}$ b) Agua, $K_a = 2.00 \times 10^{-16}$

Advertencia: En los ejercicios como el Ejemplo 2.2 y el Problema de práctica 2.2, se le pide que elija el ácido más fuerte. Es necesario que recuerde que éstos y todos los demás ácidos con constantes de ionización ácida considerablemente inferiores a 1.00, son ácidos débiles. Aunque en ocasiones se diga que alguno de ellos es más fuerte que otro, siguen siendo ácidos débiles, lo cual significa que sólo se ionizan levemente en solución acuosa. Así, aunque el ácido acético es un ácido considerablemente más fuerte que el agua, se ioniza muy poco en agua. Por ejemplo, la ionización del ácido acético en una solución 0.1*M* es aproximadamente de sólo 1.3%; la forma principal de este ácido débil presente en una solución 0.1*M* ¡es el ácido no ionizado!



Formas presentes en ácido acético 0.1*M*: 98.7% | 1.3%

2.3 ESTRUCTURA MOLECULAR Y ACIDEZ

A continuación examinaremos brevemente la relación entre la acidez de los compuestos orgánicos y su estructura molecular. Estas relaciones pueden comprenderse considerando 1) la electronegatividad del átomo enlazado con H; 2) la resonancia, y 3) el efecto inductivo. Cada uno de estos factores se estudia brevemente en el presente capítulo, y después más a fondo en capítulos posteriores al estudiar los grupos funcionales específicos.

A. Electronegatividad: acidez de HA dentro de un periodo de la tabla periódica

La acidez relativa de los ácidos que contienen hidrógeno en un periodo (una fila horizontal) de la tabla periódica, se determina por la estabilidad de A^-, el anión que se forma cuando se transfiere un protón de HA a una base. A medida que la electronegatividad de A es mayor, la estabilidad del anion A^- aumenta, y el ácido HA es más fuerte.

	$H_3C—H$	$H_2N—H$	HO—H	F—H
pK_a	51	38	15.7	3.5
Electronegatividad de A en A–H	2.5	3.0	3.5	4.0

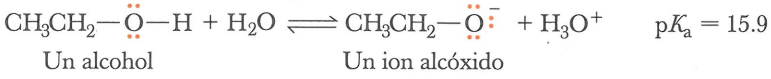
Aumento de la fuerza ácida

B. Efecto de resonancia: deslocalización de la carga en A^-

Los ácidos carboxílicos son ácidos débiles. Los valores de pK_a para la mayoría de los ácidos carboxílicos no sustituidos se encuentran dentro del rango de 4 a 5. El valor de pK_a para el ácido acético, por ejemplo, es 4.76.

$$CH_3CO_2H + H_2O \rightleftharpoons CH_3CO_2^- + H_3O^+ \qquad pK_a = 4.76$$

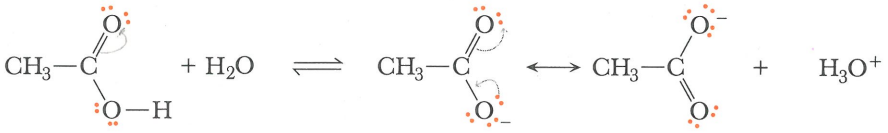
Los valores de pK_a para la mayoría de los alcoholes, que son compuestos que también contienen un grupo –OH, caen dentro del rango de 15 a 18; por ejemplo, el valor de pK_a para el etanol es 15.9. Por lo tanto, los alcoholes son ácidos ligeramente más débiles que el agua ($pK_a = 15.7$) y ácidos mucho más débiles que los ácidos carboxílicos.



$pK_a = 15.9$

La mayor acidez de los ácidos carboxílicos en comparación con los alcoholes se explica, en parte, por el modelo de resonancia y observando las estabilidades relativas del ion alcóxido y del ion carboxilato. Se toma en cuenta lo siguiente: a medida que el anión es más estable, la posición del equilibrio se desplaza más lejos hacia la derecha y el compuesto es más ácido.

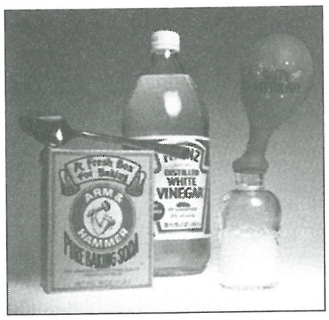
No hay estabilización por resonancia en el anión alcóxido. La ionización de un ácido carboxílico produce un anión para el cual es posible escribir dos estructuras contribuyentes equivalentes en las cuales la carga negativa del anión está deslocalizada; es decir, está distribuida de manera uniforme sobre los dos átomos de oxígeno. Por la deslocalización de su carga, el anión carboxilato es significativamente más estable que el anión alcóxido. Por lo tanto, el equilibrio de la ionización de un ácido carboxílico se desplaza hacia la derecha en relación con la ionización de un alcohol, y un ácido carboxílico es un ácido más fuerte que un alcohol.



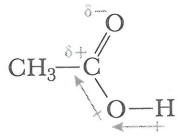
Estas estructuras contribuyentes son equivalentes; el anión carboxilato se estabiliza por la deslocalización de la carga negativa

C. El efecto inductivo: desplazamiento de la densidad electrónica del enlace HA

El **efecto inductivo** es la polarización de la densidad electrónica que se transmite a través de los enlaces covalentes por la presencia de un átomo cercano de mayor electronegatividad. A continuación se describe el efecto inductivo en el grupo carboxílico. En el grupo carboxilo, el oxígeno es más electronegativo que el carbono y polariza a los electrones del enlace C=O, creando una carga parcial negativa sobre el oxígeno y una carga parcial positiva sobre el carbono. A su vez, la carga parcial positiva sobre el carbono retira densidad electrónica de los enlaces C–O y O–H, y promueve la ionización del protón carboxílico.



El vinagre (que contiene ácido acético) y el polvo de hornear (bicarbonato de sodio) reaccionan para producir acetato de sodio, dióxido de carbono y agua. El dióxido de carbono infla el globo. *(Charles D. Winters)*



Por lo tanto, un ácido carboxílico es más ácido que un alcohol porque 1) el efecto inductivo de retirar electrones que ejerce el grupo carbonilo adyacente, debilita el enlace O–H, promoviendo su ionización y 2) el efecto de resonancia estabiliza al anión carboxilato, provocando la deslocalización de su carga negativa.

2.4 POSICIÓN DEL EQUILIBRIO EN LAS REACCIONES ÁCIDO-BASE

En las reacciones ácido-base, la posición del equilibrio favorece la reacción del ácido más fuerte con la base más fuerte para dar el ácido más débil y la base más débil. Por lo tanto, para determinar la posición del equilibrio de una reacción ácido-base, es necesario conocer cuál es el ácido más fuerte, o bien cuál es la base más fuerte.

Consideraremos el equilibrio en el cual HA es el ácido más fuerte y HB el más débil. Si HA es el ácido más fuerte, entonces A^- debe ser la base más débil, y por el contrario, si HB es el ácido más débil, entonces B^- debe ser la base más fuerte. Ahora podemos marcar los componentes de este equilibrio ácido-base como sigue:

$$\underset{\substack{\text{Ácido}\\ \text{más fuerte}}}{HA} + \underset{\substack{\text{Base}\\ \text{más fuerte}}}{B^-} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{Base}\\ \text{más débil}}}{A^-} + \underset{\substack{\text{Ácido}\\ \text{más débil}}}{HB}$$

La posición del equilibrio en esta reacción ácido-base favorece la reacción de HA, el ácido más fuerte, con B^-, la base más fuerte, para dar A^-, la base más débil, y HB, el ácido más débil. La posición del equilibrio se encuentra hacia la derecha, hacia la base más débil y el ácido más débil.

Por otra parte, si HB es el ácido más fuerte y HA es el ácido más débil, la posición del equilibrio para esta reacción ácido-base se encontrará hacia la izquierda, a favor de HA, el ácido más débil, y B^-, el ácido más débil.

$$\underset{\substack{\text{Ácido}\\ \text{más débil}}}{HA} + \underset{\substack{\text{Base}\\ \text{más débil}}}{B^-} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{Base}\\ \text{más fuerte}}}{A^-} + \underset{\substack{\text{Ácido}\\ \text{más fuerte}}}{HB}$$

Es posible predecir la posición del equilibrio en las reacciones ácido-base de este tipo empleando los datos de la tabla 2.1. Por ejemplo, considere la reacción entre soluciones acuosas de ácido acético y amoniaco. Es preciso tener en cuenta el siguiente equilibrio:

$$\underset{\substack{\text{Ácido acético}\\ pK_a\ 4.76\\ \text{(ácido más fuerte)}}}{CH_3CO_2H} + \underset{\text{Amoniaco}}{NH_3} \rightleftharpoons \underset{\text{Ion acetato}}{CH_3CO_2^-} + \underset{\substack{\text{Ion amonio}\\ pK_a\ 9.24\\ \text{(ácido más débil)}}}{NH_4^+}$$

El ácido acético (pK_a 4.76) es un ácido más fuerte que el ion amonio (pK_a 9.24); por lo tanto, la posición del equilibrio de esta reacción se encuentra hacia la derecha.

Considere también la reacción entre soluciones acuosas de ácido acético y bicarbonato de sodio que da acetato de sodio y ácido carbónico. Consulte en la ecuación de este equilibrio, se omite el ion sodio, Na^+, porque no experimenta un cambio químico en la reacción. En vez de ello, se escribe el equilibrio como una ecuación iónica neta y sólo se indican las especies que experimentan algún cambio químico.

$$CH_3CO_2H + HCO_3^- \rightleftharpoons CH_3CO_2^- + H_2CO_3$$

Ácido acético	Amoniaco	Ion acetato	Ion amonio
pK_a 4.76			pK_a 6.36
(ácido más fuerte)			(ácido más débil)

El ácido acético es el ácido más fuerte, y por lo tanto, la posición de este equilibrio se encuentra hacia la derecha. Se forma ácido carbónico, el cual se descompone posteriormente en dióxido de carbono y agua.

EJEMPLO 2.3

Pronostique la posición del equilibrio para las siguientes reacciones ácido-base. Consulte en la tabla 2.1 los valores de pK_a de cada ácido.

a) $C_6H_5OH + HCO_3^- \rightleftharpoons C_6H_5O^- + H_2CO_3$

Fenol — Ion bicarbonato — Ion fenóxido — Ácido carbónico

b) $C_6H_5CO_2H + NH_2^- \rightleftharpoons C_6H_5CO_2^- + NH_3$

Ácido benzoico — Ion amida — Ion benzoato — Amoniaco

SOLUCIÓN

a) El ácido carbónico es el ácido más fuerte; la posición de este equilibrio se encuentra hacia la izquierda. El fenol no transfiere un protón al ion bicarbonato para formar ácido carbónico.

$$C_6H_5OH + HCO_3^- \rightleftharpoons C_6H_5O^- + H_2CO_3$$

pK_a 9.95	pK_a 6.36
(ácido más débil)	(ácido más fuerte)

b) El ácido benzoico es el ácido más fuerte; la posición de este equilibrio se encuentra hacia la derecha.

$$C_6H_5CO_2H + NH_2^- \rightleftharpoons C_6H_5CO_2^- + NH_3$$

pK_a 4.19	pK_a 38
(ácido más fuerte)	(ácido más débil)

Problema de práctica 2.3

Pronostique la posición del equilibrio para las siguientes reacciones ácido-base. Consulte en la tabla 2.1 los valores de pK_a de cada ácido.

a) $CH_3NH_2 + CH_3CO_2H \rightleftharpoons CH_3NH_3^+ + CH_3CO_2^-$

Metilamina — Ácido acético — Ion metilamonio — Ion acetato

b) $CH_3CH_2O^- + NH_3 \rightleftharpoons CH_3CH_2OH + NH_2^-$

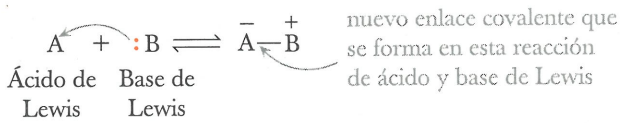
Ion etóxido — Amoniaco — Etanol — Ion amida

2.5 ÁCIDOS Y BASES DE LEWIS

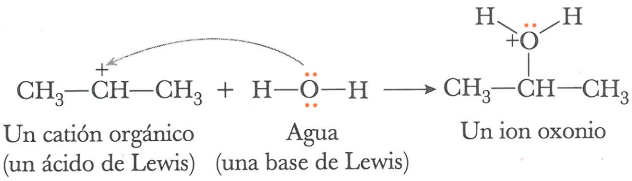
Ácido de Lewis Cualquier molécula o ion que pueda formar un nuevo enlace covalente aceptando un par de electrones.

Base de Lewis Cualquier molécula o ion que puede formar un nuevo enlace covalente, donando un par de electrones.

Gilbert Lewis, que propuso que los enlaces covalentes se forman cuando se comparte uno o más pares de electrones (Sección 1.2C), amplió su teoría de ácidos y bases para incluir un grupo de sustancias que no fueron tomadas en cuenta en el concepto de Brønsted-Lowry. Según la definición de Lewis, un **ácido de Lewis** es una especie que puede formar un nuevo enlace covalente aceptando un par de electrones, y una **base de Lewis** es una especie que puede formar un nuevo enlace covalente donando un par de electrones. En la siguiente ecuación general, el ácido de Lewis, A, acepta un par de electrones al formar un nuevo enlace covalente y adquiere una carga formal negativa. La base de Lewis, :B, dona el par de electrones al formar el nuevo enlace covalente y adquiere una nueva carga formal positiva.



Observe que, aunque se habla de que una base de Lewis "dona" un par de electrones, este término no es totalmente preciso. En este caso, la palabra "donar" no implica que el par electrónico bajo consideración se retire en su totalidad de la capa de valencia de la base, sino más bien implica que el par electrónico se comparte con otro átomo para formar un enlace covalente. Considere lo que ocurre cuando este catión orgánico reacciona con agua.



En esta reacción el catión orgánico es el aceptor del par de electrones (el ácido de Lewis) y la molécula de agua es el donador del par electrónico (la base de Lewis).

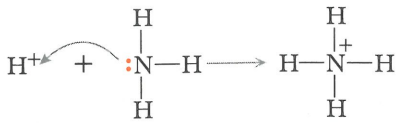
EJEMPLO 2.4

Escriba una ecuación para la reacción entre cada par de ácido y base de Lewis, indicando el flujo de electrones mediante flechas curvas.

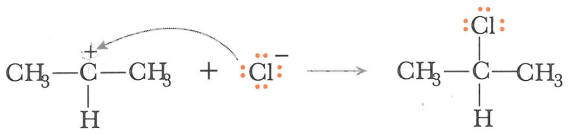
a) $H^+ + NH_3 \longrightarrow$ b) $CH_3\overset{+}{C}H{-}CH_3 + Cl^- \longrightarrow$

SOLUCIÓN

a) H^+ es el ácido de Lewis. El NH_3 tiene un par de electrones no compartidos en la capa de valencia del nitrógeno, y es la base de Lewis.



b) El átomo de carbono trivalente del catión orgánico tiene un orbital vacío en su capa de valencia y, por lo tanto, es el ácido de Lewis. El ion cloruro es la base de Lewis.



Ácido de Lewis Base de Lewis

Problema de práctica 2.4

Escriba una ecuación para la reacción de cada ácido de Lewis con la base de Lewis, indicando el flujo de electrones mediante flechas curvas. *Sugerencia*: el aluminio se encuentra en el Grupo IIIA de la tabla periódica, justo debajo del boro. El aluminio del $AlCl_3$ sólo tiene seis electrones en su capa de valencia y presenta un octeto incompleto.

a) $Cl^- + AlCl_3 \longrightarrow$ b) $CH_3Cl + AlCl_3 \longrightarrow$

RESUMEN

Un **ácido de Brønsted-Lowry** es un donador de protones, y una **base de Brønsted-Lowry**, un aceptor de protones (Sección 2.1). La neutralización de un ácido con una base es una **reacción de transferencia de protones**, en la cual el ácido se transforma en la **base conjugada**, y la base se transforma en el **ácido conjugado**.

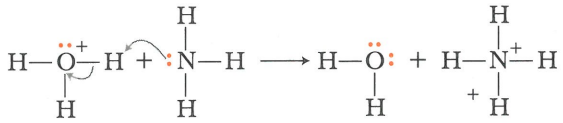
Un **ácido fuerte** o una **base fuerte** es aquel que se ioniza totalmente en agua. Un ácido débil o una base débil es aquel que sólo se ioniza parcialmente en agua (Sección 2.2). Entre los ácidos débiles orgánicos más comunes se encuentran los ácidos carboxílicos, compuestos que contienen el grupo $-CO_2H$ (carboxilo). El valor de K_a (la constante de ionización ácida) para el ácido acético, un ácido carboxílico representativo, es 1.74×10^{-5}; el valor de pK_a (el logaritmo negativo de K_a) para el ácido acético es 4.76.

La acidez relativa de los ácidos orgánicos, HA, se determina 1) por la electronegatividad de A; 2) por la estabilización por resonancia de la base conjugada, A^- (Sección 2.3), y 3) por el efecto inductivo que retira electrones y debilita el enlace H–A, promoviendo su ionización.

Un **ácido de Lewis** (Sección 2.5) es una especie que forma un nuevo enlace covalente aceptando un par de electrones; una **base de Lewis** es una especie que forma un nuevo enlace covalente donando un par de electrones.

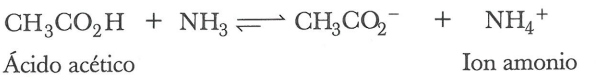
REACCIONES IMPORTANTES

1. Reacción de transferencia de protones (Sección 2.1)
Incluye la transferencia de un protón de un donador de protones (un ácido de Brønsted-Lowry) a un aceptor de protones (una base de Brønsted-Lowry).



Donador de protones Aceptor de protones

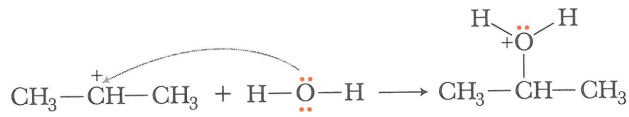
2. Posición del equilibrio en una reacción ácido-base (Sección 2.4)
El equilibrio favorece la reacción del ácido más fuerte con la base más fuerte, para dar el ácido más débil y la base más débil.



Ácido acético
pK_a 4.76
(ácido más fuerte)

Ion amonio
pK_a 9.24
(ácido más débil)

3. Reacción ácido-base de Lewis (Sección 2.5)
Una reacción ácido-base de Lewis implica que se comparte un par de electrones entre un donador del par de electrones (una base de Lewis) y un aceptor del par de electrones (un ácido de Lewis).



Un ácido de Lewis — Una base de Lewis

PROBLEMAS ADICIONALES

Ácidos y bases de Brønsted-Lowry

2.5 Complete una ecuación iónica neta para cada reacción de transferencia de protones usando flechas curvas para indicar el flujo de pares de electrones en cada reacción. Además, escriba las estructuras de Lewis para todos los reactivos iniciales y los productos. Señale el ácido original y su base conjugada, y marque la base original y su ácido conjugado. Si no sabe con certeza qué sustancia de la ecuación es la donadora de protones, consulte en la tabla 2.1 los valores de pK_a de los ácidos que contienen protones.

a) $NH_3 + HCl \longrightarrow$ **b)** $CH_3CH_2O^- + HCl \longrightarrow$
c) $HCO_3^- + OH^- \longrightarrow$ **d)** $CH_3CO_2^- + NH_4^+ \longrightarrow$
e) $NH_4^+ + OH^- \longrightarrow$ **f)** $CH_3CO_2^- + CH_3NH_3^+ \longrightarrow$
g) $CH_3CH_2O^- + NH_4^+ \longrightarrow$ **h)** $CH_3NH_3^+ + OH^- \longrightarrow$

2.6 Cada una de las siguientes moléculas e iones puede funcionar como base. Complete la estructura de Lewis de cada base y escriba la fórmula estructural del ácido conjugado que se forma por su reacción con HCl.

a) CH_3CH_2OH **b)** $H\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}H$ **c)** $(CH_3)_2NH$ **d)** HCO_3^-

2.7 Ofrezca una explicación para las siguientes observaciones.

a) El H_3O^+ es un ácido más fuerte que el NH_4^+.
b) El ácido nítrico, HNO_3, es un ácido más fuerte que el ácido nitroso, HNO_2 (pK_a 3.7).
c) El etanol y el agua tienen aproximadamente la misma acidez.
d) El ácido tricoloroacético, CCl_3CO_2H (pK_a 0.64), es un ácido más fuerte que el ácido acético, CH_3CO_2H (pK_a 4.74).
e) El ácido trifluoroacético, CF_3CO_2H (pK_a 0.23), es un ácido más fuerte que el ácido tricloroacético, CCl_3CO_2H (pK_a 0.64).

2.8 Como se verá en el capítulo 14, los hidrógenos que se encuentran sobre un carbono adyacente a un grupo carbonilo son mucho más ácidos que los no adyacentes a este grupo. Por ejemplo, el H de la propanona que se encuentra encerrado en el cuadrito sombreado es más ácido que el H del etano que se encuentra en el cuadrito sombreado. Explique la mayor acidez de la propanona en términos de a) el efecto inductivo y b) el efecto de resonancia.

$CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH_2-H$ — Propanono, p$K_a = 22$

CH_3CH_2-H — Etano, p$K_a = 51$

Medición cuantitativa de la fuerza de un ácido

2.9 Indique qué valor numérico es más grande.

a) El pK_a de un ácido fuerte o el pK_a de un ácido débil

b) La K_a de un ácido fuerte o la K_a de un ácido débil

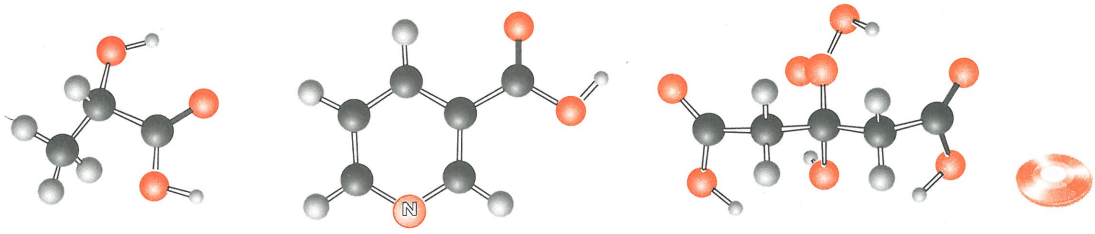
2.10 Elija el ácido más fuerte de los siguientes pares de compuestos:

a) Ácido pirúvico (pK_a 2.49) o ácido láctico (pK_a 3.85)

b) Ácido cítrico (pK_{a1} 3.08) o ácido fosfórico (pK_{a1} 2.10)

c) Ácido nicotínico (niacina, K_a 1.4×10^{-5}) o ácido acetilsalicílico (aspirina, K_a 3.3×10^{-4})

d) Fenol (K_a 1.12×10^{-10}) o ácido acético (K_a 1.74×10^{-5})



Ácido láctico
(aumenta en los músculos y la sangre tras la actividad vigorosa)

Ácido nicotínico
(se encuentra en el hígado, el pescado, la levadura y los granos de cereal)

Ácido cítrico
(en frutos cítricos; los limones contienen de 5 a 8% de su peso)

2.11 Arregle los compuestos de los siguientes conjuntos de menor a mayor fuerza ácida. Consulte en la tabla 2.1 los valores de pK_a de cada ácido.

a) CH_3CH_2OH (Etanol) $HOCO^-$ (Ion bicarbonato) C_6H_5COH (Ácido benzoico)

b) $HOCOH$ (Ácido carbónico) CH_3COH (Ácido acético) HCl (Cloruro de hidrógeno)

2.12 Ordene los compuestos de los siguientes conjuntos de menor a mayor fuerza básica. Consulte en la tabla 2.1 los valores de pK_a del ácido conjugado de cada base. (*Sugerencia*: A medida que el ácido es más fuerte, su base conjugada es más débil, y viceversa.)

a) NH_3 $HOCO^-$ $CH_3CH_2O^-$ **b)** OH^- $HOCO^-$ CH_3CO^-

c) H_2O NH_3 CH_3CO^- **d)** NH_2^- CH_3CO^- OH^-

Posición de equilibrios en reacciones ácido-base

2.13 A menos que se encuentre bajo presión, el ácido carbónico en solución acuosa se descompone en dióxido de carbono y agua, y el dióxido de carbono se desprende como burbujas de gas. Escriba una ecuación para la transformación de ácido carbónico en dióxido de carbono y agua.

2.14 ¿Se desprenderá dióxido de carbono al agregar bicarbonato de sodio a una solución acuosa de

a) H_2SO_4? **b)** CH_3CH_2OH? **c)** NH_4Cl?

2.15 El ácido acético CH_3CO_2H, es un ácido orgánico débil, con pK_a 4.76. Escriba ecuaciones para las reacciones en el equilibrio del ácido acético con cada una de las siguientes bases. ¿Qué equilibrios se encuentran desplazados considerablemente hacia la izquierda? ¿Cuáles se encuentran desplazados considerablemente hacia la derecha?

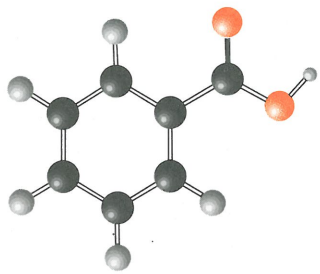
a) $NaHCO_3$ **b)** NH_3 **c)** H_2O **d)** NaOH

2.16 Los alcoholes son ácidos orgánicos débiles, con pK_a de 16 a 18. El pK_a del etanol CH_3CH_2OH, es 15.9. Escriba ecuaciones para las reacciones en el equilibrio del etanol con cada una de las siguientes bases. ¿Qué equilibrios se encuentran desplazados considerablemente hacia la derecha? ¿Cuáles hacia la izquierda?

a) $NaHCO_3$ **b)** NaOH **c)** $NaNH_2$ **d)** NH_3

2.17 El ácido benzoico, $C_6H_5CO_2H$, es insoluble en agua, pero su sal de sodio $C_6H_5CO_2^-Na^+$, es muy soluble en agua. Diga si el ácido benzoico se disolverá en

a) Hidróxido de sodio acuoso
b) Bicarbonato de sodio acuoso
c) Carbonato de sodio acuoso



Ácido benzoico
(la mayoría de las bayas contienen aproximadamente 0.05% en peso)

2.18 El fenol C_6H_5OH (pK_a 9.95), es muy poco soluble en agua, pero su sal de sodio, $C_6H_5O^-Na^+$, es muy soluble en agua. Diga si el fenol se disolverá en

a) NaOH acuosa? **b)** $NaHCO_3$ acuoso? **c)** Na_2CO_3 acuoso?

2.19 En una reacción ácido-base, una manera de indicar la especie predominante en el equilibrio es decir que la flecha de la reacción señala hacia el ácido con valor de pK_a más alto. Por ejemplo,

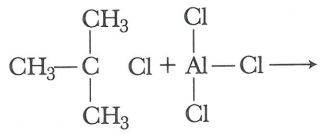
$$\underset{pK_a\ 9.24}{NH_4^+} + H_2O \longleftarrow NH_3 + \underset{pK_a\ -1.74}{H_3O^+}$$

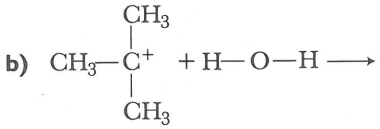
$$\underset{pK_a\ 9.24}{NH_4^+} + OH^- \longrightarrow NH_3 + \underset{pK_a\ 15.7}{H_2O}$$

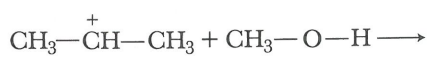
Explique por qué funciona esta regla.

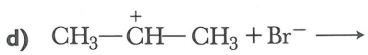
Ácidos y bases de Lewis

2.20 Complete las ecuaciones para las reacciones entre los siguientes pares de ácidos y bases de Lewis. Indique qué material inicial es el ácido de Lewis y cuál la base de Lewis, y use una flecha curva para mostrar el flujo del par de electrones en cada reacción. Al resolver los siguientes problemas, es fundamental que muestre todos los electrones de valencia de los átomos que participen directamente en cada reacción.

a)


b)


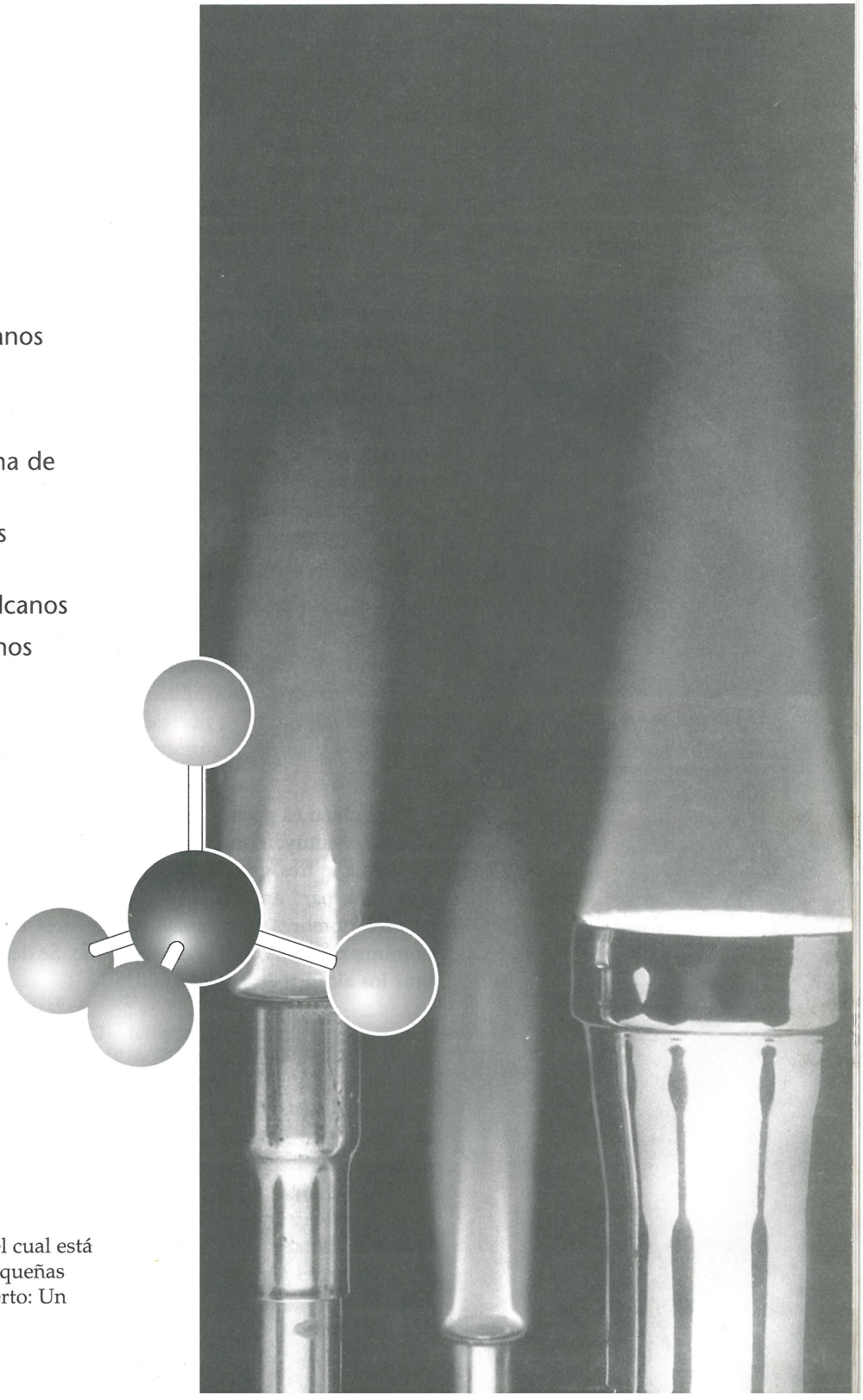
c)


d)


3

Alcanos y cicloalcanos

3.1 Estructura de los alcanos
3.2 Isomería estructural en los alcanos
3.3 Nomenclatura de los alcanos
3.4 Cicloalcanos
3.5 Sistema de la IUPAC: un sistema de nomenclatura general
3.6 Conformaciones de los alcanos y cicloalcanos
3.7 Isomería cis-trans en los cicloalcanos
3.8 Propiedades físicas de los alcanos y cicloalcanos
3.9 Reacciones de los alcanos
3.10 Fuentes de los alcanos



Los mecheros bunsen queman gas natural, el cual está constituido principalmente por metano y pequeñas cantidades de etano, propano y butano. Inserto: Un modelo del metano. (*Charles D. Winters*)

Hidrocarburo Compuesto que contiene únicamente átomos de carbono e hidrógeno.

Hidrocarburo saturado Hidrocarburo que contiene únicamente enlaces simples carbono-carbono.

Alcano Hidrocarburo saturado cuyos átomos de carbono están ordenados en forma de cadena abierta.

Hidrocarburo alifático Término alterno para describir un alcano.

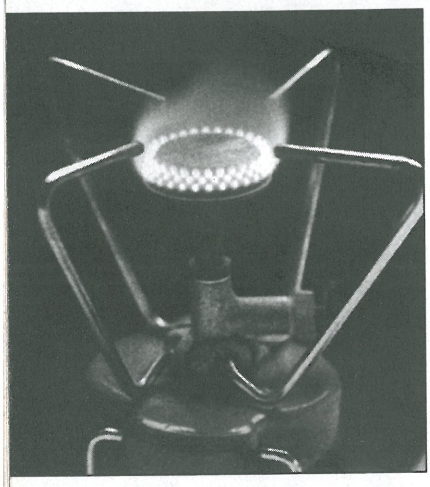
En el presente capítulo iniciaremos el estudio de los compuestos orgánicos describiendo las propiedades físicas y químicas de alcanos y cicloalcanos, ambos hidrocarburos saturados que se encuentran entre los tipos de compuestos orgánicos más sencillos.

Un **hidrocarburo** es un compuesto formado únicamente por carbono e hidrógeno. Los **hidrocarburos saturados** contienen solamente enlaces simples. En este contexto, la palabra saturado significa que cada carbono del alcano tiene el número máximo de hidrógenos enlazados a él. Un **alcano** es un hidrocarburo saturado cuyos átomos de carbono están ordenados en forma de cadena abierta. Los alcanos se llaman comúnmente **hidrocarburos alifáticos**, porque las propiedades físicas de los miembros superiores de este grupo se asemejan a las de las moléculas de largas cadenas de carbonos que se encuentran en las grasas animales y en los aceites vegetales (del griego: *aleiphar*, grasa o aceite).

3.1 ESTRUCTURA DE LOS ALCANOS

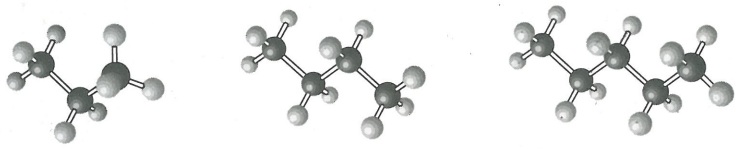
El metano, CH_4, y el etano, C_2H_6, son los dos primeros miembros de la familia de los alcanos. En la figura 3.1 se muestran las estructuras de Lewis y los modelos de pelotas y varillas de estas moléculas. La forma del metano es tetraédrica, y todos los ángulos del enlace H–C–H son de 109.5°. Además, cada átomo de carbono del etano es tetraédrico, y todos los ángulos de enlace son aproximadamente de 109.5°.

Aunque las formas tridimensionales de los alcanos de mayor tamaño son más complejas que las del metano y etano, los cuatro enlaces en torno a cada átomo de carbono siguen estando ordenados en forma tetraédrica y todos los ángulos de enlace son aproximadamente de 109.5°. Los siguientes miembros de la familia de los alcanos son propano, butano y pentano.



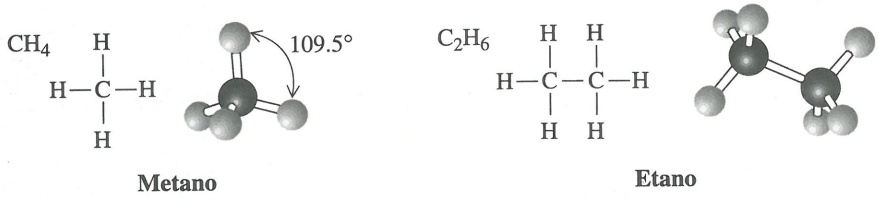
El butano se emplea como combustible en algunas estufas para acampar. (*Charles D. Winters*)

$CH_3CH_2CH_3$ $CH_3CH_2CH_2CH_3$ $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$



Propano (C_3H_8) **Butano** (C_4H_{10}) **Pentano** (C_5H_{12})

También es posible escribir fórmulas estructurales condensadas para los alcanos, las cuales constituyen una notación abreviada. Por ejemplo, la fórmula estructural del pentano contiene tres grupos CH_2 (**metileno**) en la parte media de la cadena. Estos pueden agruparse para escribir la fórmula estructural $CH_3(CH_2)_3CH_3$. En la tabla 3.1 se incluyen los nombres y fórmulas moleculares de los 20 primeros alcanos. Observe que los nombres de todos ellos acaban en -ano. Se describirá más ampliamente la manera de nombrar los alcanos en la Sección 3.3.



Metano **Etano**

Fig. 3.1
Metano y etano.

TABLA 3.1 Nombres, fórmulas moleculares y fórmulas estructurales condensadas de los 20 primeros alcanos de cadena

Nombre	Fórmula molecular	Fórmula estructural condensada	Nombre	Fórmula molecular	Fórmula estructural condensada
metano	CH_4	CH_4	undecano	$C_{11}H_{24}$	$CH_3(CH_2)_9CH_3$
etano	C_2H_6	CH_3CH_3	dodecano	$C_{12}H_{26}$	$CH_3(CH_2)_{10}CH_3$
propano	C_3H_8	$CH_3CH_2CH_3$	tridecano	$C_{13}H_{28}$	$CH_3(CH_2)_{11}CH_3$
butano	C_4H_{10}	$CH_3(CH_2)_2CH_3$	tetradecano	$C_{14}H_{30}$	$CH_3(CH_2)_{12}CH_3$
pentano	C_5H_{12}	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	pentadecano	$C_{15}H_{32}$	$CH_3(CH_2)_{13}CH_3$
hexano	C_6H_{14}	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	hexadecano	$C_{16}H_{34}$	$CH_3(CH_2)_{14}CH_3$
heptano	C_7H_{16}	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	heptadecano	$C_{17}H_{36}$	$CH_3(CH_2)_{15}CH_3$
octano	C_8H_{18}	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	octadecano	$C_{18}H_{38}$	$CH_3(CH_2)_{16}CH_3$
nonano	C_9H_{20}	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	nonadecano	$C_{19}H_{40}$	$CH_3(CH_2)_{17}CH_3$
decano	$C_{10}H_{22}$	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	eicosano	$C_{20}H_{42}$	$CH_3(CH_2)_{18}CH_3$



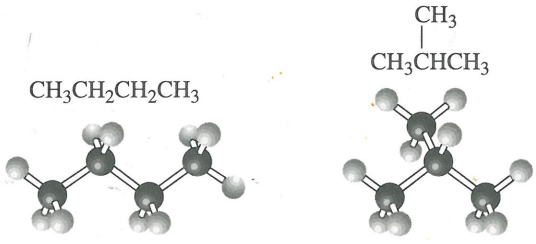
Tanque de combustible propano. (*Charles D. Winters*)

Los alcanos tienen la fórmula molecular general C_nH_{2n+2}. De este modo, si se conoce el número de átomos de carbono del alcano, es fácil determinar el número de hidrógenos en la molécula y también su fórmula molecular. Por ejemplo, el decano tiene 10 átomos de carbono y debe tener $(2 \times 10) + 2 = 22$ hidrógenos; por tanto, su fórmula molecular es $C_{10}H_{22}$.

3.2 ISOMERÍA ESTRUCTURAL EN LOS ALCANOS

En las fórmulas moleculares CH_4, C_2H_6 y C_3H_8, sólo es posible que los átomos estén ordenados de una manera. Sin embargo, en la fórmula molecular C_4H_{10}, los átomos pueden estar ordenados de dos maneras distintas: en una de ellas, llamada butano, los cuatro carbonos están unidos en una cadena; en la otra, llamada 2-metilpropano, tres carbonos están unidos en una cadena y el cuarto constituye una ramificación de la misma. El butano y el 2-metilpropano son **isómeros estructurales**; son compuestos distintos y tienen propiedades químicas y físicas diferentes.

Isómeros estructurales
Compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero los átomos están unidos de distinto modo.



Butano
(P.eb. –0.5°C)

2–Metilpropano
(P.eb. –11.6°C)

En la Sección 1.7 se describieron varios ejemplos de isómeros estructurales, aunque no se les llamó así de momento. Se vio que hay dos alcoholes de fórmula molecular C_3H_8O, dos aldehídos de fórmula molecular C_4H_8O y dos ácidos carboxílicos de fórmula molecular $C_4H_8O_2$.

Para determinar si dos o más fórmulas estructurales representan isómeros estructurales, se escribe la fórmula molecular de cada uno y a continuación se comparan. Todos los compuestos que tienen la misma fórmula molecular y diferente fórmula estructural son isómeros estructurales.

EJEMPLO 3.1

Diga si las fórmulas estructurales de cada uno de los siguientes conjuntos representan el mismo compuesto o isómeros estructurales:

a) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ y $CH_3CH_2CH_2(CH_2CH_2CH_3)$ (cada uno es C_6H_{14})

b) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$ y $CH_3CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ (cada uno es C_7H_{16})

SOLUCIÓN

Para determinar si estas fórmulas estructurales representan el mismo compuesto o isómeros, primero se encuentra la cadena más larga de átomos de carbono. Observe que no importa si la cadena se dibuja recta o doblada. Al dibujar las fórmulas estructurales de este problema, no se desea mostrar las formas tridimensionales. Segundo, se numera la cadena más larga a partir del extremo más cercano a la primera ramificación. Tercero, se comparan las longitudes de las cadenas y el tamaño y ubicación de cualquier ramificación. Las fórmulas estructurales que tienen el mismo orden de unión de átomos representan el mismo compuesto; las que tienen distinto orden de unión de átomos representan isómeros estructurales.

a) Cada fórmula estructural tiene una cadena no ramificada de seis carbonos; por lo tanto son idénticas y representan el mismo compuesto.

$\overset{1}{C}H_3\overset{2}{C}H_2\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_2\overset{5}{C}H_2\overset{6}{C}H_3$ y $\overset{1}{C}H_3\overset{2}{C}H_2\overset{3}{C}H_2(\overset{4}{C}H_2\overset{5}{C}H_2\overset{6}{C}H_3)$

b) Cada fórmula estructural tiene una cadena de cinco átomos de carbono con dos ramificaciones CH_3. Aunque las ramificaciones son idénticas, se encuentran en distinta ubicación sobre las cadenas. Por lo tanto, estas fórmulas representan isómeros estructurales.

$\overset{1}{C}H_3\overset{2}{C}H(\overset{5}{C}H_3)\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H(CH_3)$ y $\overset{5}{C}H_3\overset{4}{C}H_2\overset{3}{C}H(\overset{2}{C}H\overset{1}{C}H_3)(CH_3)$

Problema de práctica 3.1

Diga si las fórmulas estructurales de los siguientes conjuntos representan al mismo compuesto o son isómeros estructurales.

a) $CH_3CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ y $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$

b) $CH_3CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ y $CH_3CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$

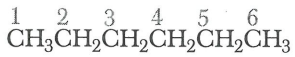
EJEMPLO 3.2

Dibuje las fórmulas estructurales de los cinco isómeros de fórmula molecular C_6H_{14}.

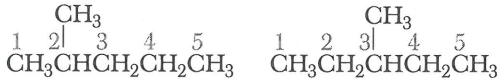
SOLUCIÓN

Para resolver problemas de este tipo, es necesario diseñar una estrategia y seguirla. A continuación describimos una estrategia adecuada. Primero, se dibuja la fórmula del isómero estructural colocando los seis carbonos en una cadena sin ramificaciones. Después, se dibujan las fórmulas de todos los isómeros estructurales con la cadena principal de cinco carbonos y una ramificación de un solo carbono. Por último, se dibujan las fórmulas de todos los isómeros estructurales colocando una cadena principal de cuatro carbonos y dos carbonos como ramificaciones.

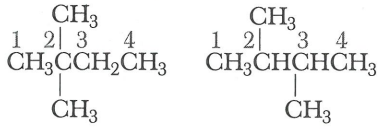
Seis carbonos en una cadena sin ramificaciones:



Cinco carbonos en la cadena principal; una ramificación de un carbono:



Cuatro carbonos en la cadena principal; dos carbonos: en las ramificaciones:



No es posible dibujar isómeros estructurales que sólo tengan tres carbonos en la cadena más larga para C_6H_{14}.

Problema de práctica 3.2

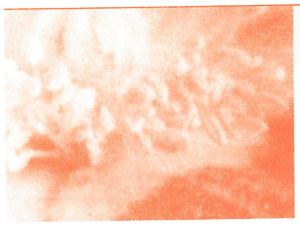
Dibuje las fórmulas estructurales de los tres isómeros de fórmula molecular C_5H_{12}.

La capacidad de los átomos de carbono para formar enlaces fuertes y estables con otros átomos de carbono da lugar a un número abrumador de isómeros estructurales. Como se muestra en la siguiente tabla, hay tres isómeros estructurales de fórmula molecular C_5H_{12}.

Para la fórmula molecular $C_{10}H_{22}$, hay 75 isómeros constitucionales, y para la $C_{25}H_{52}$, casi 37 millones.

Átomos de carbono	Isómeros estructurales
1	1
5	3
10	75
15	4,347
25	36,797,588
30	4,111,846,763

Así, inclusive para un número pequeño de átomos de carbono e hidrógeno, es posible escribir un gran número de isómeros estructurales. De hecho, el potencial de individualidad de grupos funcionales y estructurales en las moléculas orgánicas formadas a partir de las mismas unidades constitutivas de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno es prácticamente ilimitado.



CONEXIONES QUÍMICAS

Recuento del número de isómeros estructurales

En esta sección se vio que el hidrocarburo $C_{30}H_{62}$ tiene más de 4000 millones de isómeros estructurales. El número de isómeros constitucionales es cada vez mayor para los compuestos orgánicos con un grupo funcional. Por ejemplo, aunque existen 75 alcanos de fórmula molecular $C_{10}H_{22}$, existen 507 alcoholes de fórmula molecular $C_{10}H_{22}O$.

Evidentemente, estas cifras no pueden determinarse dibujando y contando todos los posibles isómeros estructurales. En vez de ello, se recurre a contarlos mediante un artificio matemático llamado **teoría gráfica**. El matemático inglés Arthur Cayley fue el primero en aplicar este concepto a las moléculas orgánicas y en su artículo publicado en 1874 con el título de *On the Mathematical Theory of Isomers* ("Sobre la teoría matemática de los isómeros"), anticipó diversos conceptos orgánicos fundamentales, entre ellos la idea de que los carbonos de los alcanos son tetraédricos. Para leer más acerca del concepto de la teoría gráfica aplicada al recuento de isómeros estructurales, véase P.J. Hansen y P.C. Jurs, *Journal of Chemical Education*, **65**, 661, 1988.

3.3 NOMENCLATURA DE LOS ALCANOS

A. El sistema de la IUPAC

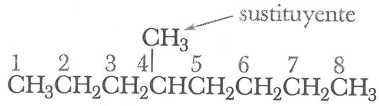
Idealmente, todo compuesto orgánico debería llamarse por un nombre que permitiera dibujar su fórmula estructural. Con este fin, los químicos adoptaron un conjunto de reglas establecidas por la organización llamada **Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, siglas en inglés de International Union of Pure and Applied Chemistry)**. El nombre IUPAC para un alcano de cadena no ramificada de átomos de carbono consta de dos partes: 1) un prefijo, que indica el número de átomos de carbono de la cadena principal, y 2) un sufijo **-ano**, que indica que el compuesto es un hidrocarburo saturado. En la tabla 3.2 se dan los prefijos que se emplean para indicar la presencia de 1 a 20 átomos de carbono.

TABLA 3.2 Prefijos que se emplean en el sistema de la IUPAC para indicar la presencia de 1 a 20 carbonos en la cadena no ramificada

Prefijo	Número de átomos de carbono	Prefijo	Número de átomos de carbono
met-	1	undec-	11
et-	2	dodec-	12
prop-	3	tridec-	13
but-	4	tetradec-	14
pent-	5	pentadec-	15
hex-	6	hexadec-	16
hept-	7	heptadec-	17
oct-	8	octadec-	18
non-	9	nonadec-	19
dec-	10	eicos-	20

Los primeros cuatro prefijos de la tabla 3.2 fueron elegidos por la IUPAC, porque se hallaban bien establecidos en el lenguaje de la química orgánica. De hecho, quedaron bien establecidos inclusive antes de que se tuvieran indicios de la teoría estructural en la que se basa esa disciplina. Por ejemplo, el prefijo *but-* aparece en el nombre del ácido butírico, compuesto de cuatro átomos de carbono que se forma cuando la grasa de la mantequilla es oxidada por el aire (del latín: *butyrum*, mantequilla). Los prefijos para indicar cinco o más átomos del carbono se derivan de los nombres en griego o en latín. En la tabla 3.1 se indican los nombres, las fórmulas moleculares y las fórmulas estructurales condensadas de los 20 primeros alcanos de cadena no ramificada.

Los nombres IUPAC para los alcanos de cadena ramificada constan del nombre original, que indica la cadena más larga de átomos de carbono en el compuesto, y de los nombres de los sustituyentes, que indican las ramificaciones unidas a la cadena principal.



4-Metiloctano

Un grupo sustituyente se deriva de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un alcano y se denomina **grupo alquilo**. El símbolo **R** se emplea comúnmente para representar un grupo alquilo. Los grupos alquilo se nombran sustituyendo el sufijo -ano del nombre del alcano original por el sufijo *-ilo*. En la tabla 3.3 se indican los nombres y fórmulas estructurales de ocho de los grupos alquilo más comunes.

Grupo alquilo Grupo que se deriva eliminando un hidrógeno de un alcano. Se representa por el símbolo R-.

R- Símbolo que se emplea para representar un grupo alquilo.

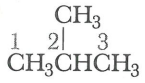
Las reglas del sistema de la IUPAC para nombrar los alcanos son las siguientes:

1. El nombre general de un hidrocarburo saturado de cadena abierta es alcano.
2. Para los hidrocarburos de cadena ramificada, el alcano que corresponde a la cadena de átomos de carbono más larga se considera como alcano principal y su nombre se usa como raíz del nombre del compuesto.

TABLA 3.3 Nombres de los grupos alquilo más comunes

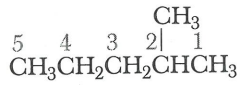
Nombre	Fórmula estructural condensada	Nombre	Fórmula estructural condensada
metilo	$-CH_3$	isobutilo	$-CH_2CH(CH_3)_2$
etilo	$-CH_2CH_3$	*sec*-butilo	$-CH(CH_3)CH_2CH_3$
propilo	$-CH_2CH_2CH_3$	*ter*-butilo	$-C(CH_3)_3$
isopropilo	$-CH(CH_3)_2$		
butilo	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$		

3. Los grupos unidos a la cadena principal se denominan sustituyentes. A cada sustituyente se le da un nombre y se le asigna un número. El número indica el átomo de carbono de la cadena principal con el cual está enlazado el sustituyente.



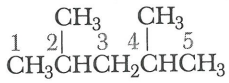
2-Metilpropano

4. Cuando hay un sustituyente, se enumera la cadena principal desde el extremo que permita dar el número más bajo a dicho sustituyente. El siguiente alcano debe numerarse como se muestra y se llama 2-metilpentano. Si se numera desde el otro extremo de la cadena se obtiene el nombre incorrecto de 4-metilpentano.



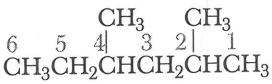
2-Metilpentano

5. Cuando el mismo sustituyente se repite más de una vez, se indica el número de cada carbono de la cadena principal sobre el cual ocurre dicho sustituyente. Además, se indica el número de veces que ocurre el sustituyente mediante el prefijo di-, tri-, tetra-, penta-, hexa-, y así sucesivamente.



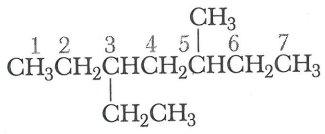
2,4-Dimetilpentano

6. Cuando hay dos o más sustituyentes idénticos, se numera la cadena principal a partir del extremo que permita dar el número más bajo al sustituyente que se encuentra primero.



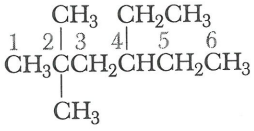
2,4-Dimetilhexano

7. Si hay dos o más sustituyentes distintos, se mencionan en orden alfabético y se numera la cadena desde el extremo que permite dar el número más bajo al sustituyente que se encuentre primero. En caso de que haya sustituyentes distintos en posiciones equivalentes sobre la cadena principal, se le da el número más bajo al sustituyente de orden alfabético menor.



3-Etil-5-metilheptano

8. Los prefijos, di-, tri-, tetra- y así sucesivamente, no se incluyen al alfabetizar. Se alfabetizan primero los nombres de los sustituyentes y después se insertan estos prefijos de multiplicación. En el siguiente ejemplo, las partes que se alfabetizan son etilo y metilo; no, etilo y dimetilo.

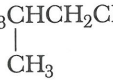


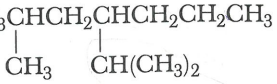
4-Etil-2,2-dimetilhexano

9. Los prefijos con guión como *sec-* y *tert-* no se consideran al alfabetizar. El prefijo iso- no lleva guión y sí se toma en cuenta al alfabetizar.

EJEMPLO 3.3

Escriba los nombres IUPAC para los siguientes alcanos.

a) 

b) 

SOLUCIÓN

Se numera la cadena más larga en cada caso desde el extremo de la misma y hacia el sustituyente que se encuentra primero (regla 4). Se ordenan los sustituyentes en b) por orden alfabético (regla 7).

a) $\overset{1}{C}H_3\overset{2}{C}H\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_3$ con CH_3 en C-2

2-Metilbutano

b) $\overset{1}{C}H_3\overset{2}{C}H\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H\overset{5}{C}H_2\overset{6}{C}H_2\overset{7}{C}H_3$ con CH_3 en C-2 y $CH(CH_3)_2$ en C-4

4-Isopropil-2-metilheptano

Problema de práctica 3.3

Escriba los nombres IUPAC para los siguientes alcanos.

a) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_2CH_2CH_3)CH_3$

b) $CH_3CH_2CH_2C(CH_2CH_2CH_3)(CH_3CHCH_3)CH_2CH_2CH_3$

B. Nombres comunes

En el antiguo sistema de **nomenclatura común**, el nombre del alcano se determina por el número total de átomos de carbono que contiene, sin importar la manera en que están ordenados. Los tres primeros alcanos son metano, etano y propano. Los alcanos de fórmula C_4H_{10} se llaman butanos, y todos los de fórmula C_5H_{12} se llaman pentanos, y los de fórmula C_6H_{14}, hexanos. En los alcanos más allá del propano, el prefijo **iso** indica que un extremo de la cadena que no posee otras ramificaciones, termina en un grupo $(CH_3)_2CH–$. A continuación se dan algunos ejemplos de nombres comunes.

$CH_3CH_2CH_2CH_3$	$CH_3CH(CH_3)CH_3$	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_3$
Butano	Isobutano	Pentano	Isopentano

Este sistema de nombres comunes no cuenta con un buen método para manejar otros patrones de ramificación, y en el caso de los alcanos más complejos es necesario usar el sistema de nomenclatura IUPAC, que es más flexible.

En el presente texto se utilizan los nombres IUPAC. No obstante, también se emplean nombres comunes, en particular cuando éstos se usan de manera casi exclusiva en las discusiones cotidianas de química y bioquímica. Cuando se indica tanto el nombre común como el UPAC en el texto, siempre se da primero el nombre IUPAC, seguido por el nombre común entre paréntesis. De esta forma, no habrá duda acerca de cuál es cuál.

C. Clasificación de los átomos de carbono e hidrógeno

Un átomo de carbono se clasifica como **primario** (1°), **secundario** (2°), **terciario** (3°) o **cuaternario** (4°) dependiendo del número de átomos de carbono unidos a él. El átomo de carbono unido a otro átomo de carbono es un carbono primario; si está unido con dos átomos de carbono es un carbono secundario, y así sucesivamente. Por ejemplo, el propano contiene dos carbonos primarios y uno secundario. El 2-metilpropano contiene tres

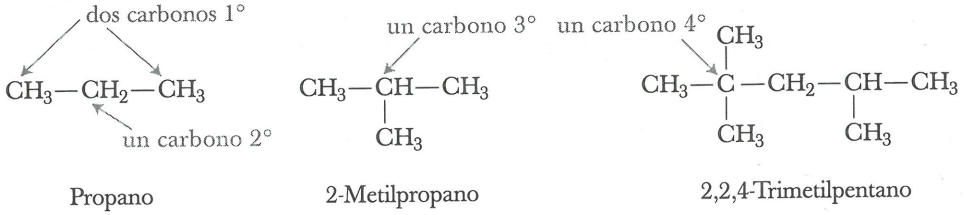
Carbono primario (1°)
Carbono enlazado con otro átomo de carbono.

Carbono secundario (2°)
Carbono enlazado con dos átomos de carbono.

Carbono terciario (3°)
Carbono enlazado con tres átomos de carbono.

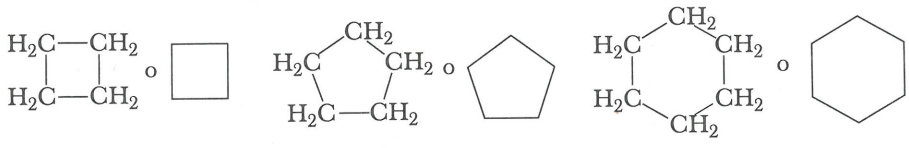
Carbono cuaternario (4°)
Carbono enlazado con cuatro átomos de carbono.

carbonos primarios y uno terciario. El 2,2,4-trimetilpentano contiene cinco carbonos primarios, un carbono secundario, un carbono terciario y uno cuaternario.



Propano 2-Metilpropano 2,2,4-Trimetilpentano

De manera similar, los hidrógenos también se clasifican en primarios, secundarios o terciarios, dependiendo del tipo de carbono al cual están unidos. Si están unidos a un carbono primario se clasifican como hidrógenos primarios, si están unidos a un carbono secundario, como secundarios, y si se unen a un carbono terciario, se les llama terciarios.



Ciclobutano Ciclopentano Ciclohexano

Fig. 3.2
Ejemplos de cicloalcanos.

3.4 CICLOALCANOS

Cicloalcano Hidrocarburo saturado que contiene átomos de carbono unidos para formar un anillo.

El hidrocarburo que contiene átomos de carbono unidos en forma de anillo se denomina **hidrocarburo cíclico**. Cuando todos los carbonos del anillo están saturados, el hidrocarburo se llama **cicloalcano**. En la naturaleza se encuentran cicloalcanos con anillos desde 3 hasta más de 30 miembros y en teoría no hay límite para el tamaño del anillo. En la naturaleza abundan los anillos de cinco miembros (ciclopentano) y de seis miembros (ciclohexano), y han merecido atención especial.

En la figura 3.2 se muestran las fórmulas estructurales de ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano. Por conveniencia, en química orgánica a menudo no se indican todos los carbonos e hidrógenos al escribir las fórmulas estructurales de los cicloalcanos. En vez de ello, se representan los anillos mediante polígonos regulares que tienen el mismo número de lados. Por ejemplo, el ciclobutano se representa mediante un cuadrado, y el ciclohexano, mediante un hexágono.

Dibujo de líneas y ángulos Forma abreviada para dibujar fórmulas estructurales, en la cual cada extremo de la línea representa un átomo de carbono y cada línea representa un enlace.

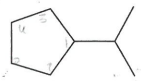
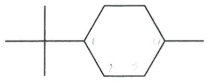
Las fórmulas estructurales abreviadas de la figura 3.2 se llaman dibujos de líneas y ángulos. En un **dibujo de líneas y ángulos** cada ángulo y cada extremo de la línea representa un carbono, y cada línea única representa un enlace C–C, cada línea doble representa un enlace C=C y cada línea triple representa un enlace C≡C. De este modo, sólo se muestra el esqueleto de carbono de la molécula y se sobreentienden los átomos de hidrógeno necesarios para completar la tetravalencia de cada carbono.

Los cicloalcanos contienen dos átomos de hidrógeno menos que un alcano del mismo número de átomos de carbonos. Por ejemplo, compare las fórmulas moleculares del ciclohexano C_6H_{12} y del hexano (C_6H_{14}). La fórmula general de un cicloalcano es $\mathbf{C_nH_{2n}}$.

Para nombrar un cicloalcano, se agrega el prefijo ciclo- al nombre del hidrocarburo correspondiente de cadena abierta y se nombra cada sustituyente del anillo. Cuando sólo hay un sustituyente en el anillo, no es necesario numerarlo. Si existen dos sustituyentes, se numera el anillo comenzando por el sustituyente de orden alfabético más bajo. Si hay tres o más sustituyentes se numera el anillo para proporcionarles el conjunto más bajo de números y después se ordenan alfabéticamente.

EJEMPLO 3.4

Escriba la fórmula molecular y diga el nombre IUPAC de cada uno de los siguientes cicloalcanos:

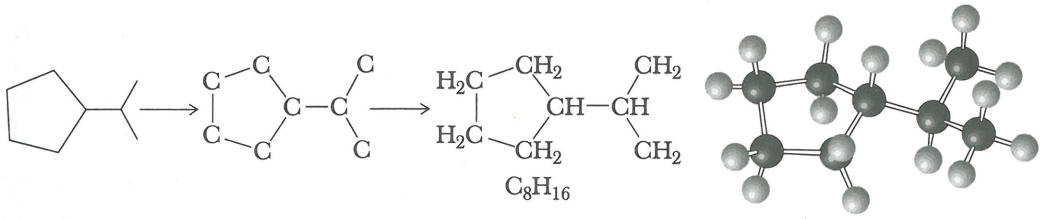
a)  b) 

a → 1-isopropil ciclopentano.

b → 1-ter-butil-4-metil ciclopentano

SOLUCION

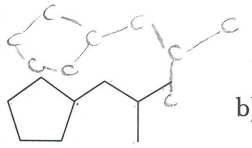
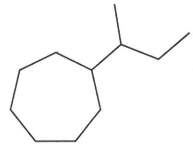
a) En primer lugar se reemplaza cada ángulo y línea terminal por un carbono y después se agregan los hidrógenos necesarios para que cada carbono tenga cuatro enlaces. La fórmula molecular de este compuesto es C_8H_{16}. Como sólo hay un sustituyente sobre el anillo, no es necesario numerar los átomos del mismo. Su nombre de la IUPAC es isopropilciclopentano.



b) Se numeran los átomos del anillo de ciclohexano comenzando por el *ter*-butilo, que es el sustituyente de orden alfabético más bajo. Su nombre es 1-*ter*-butil-4-metilciclohexano y su fórmula molecular, $C_{11}H_{22}$.

Problema de práctica 3.4

Escriba la fórmula molecular y mencione el nombre IUPAC de cada uno de los siguientes cicloalcanos:

a)  b)  c) 

3.5 SISTEMA DE LA IUPAC: UN SISTEMA DE NOMENCLATURA GENERAL

Los nombres de los alcanos y cicloalcanos de las secciones 3.3 y 3.4 ilustran la aplicación del sistema de nomenclatura IUPAC a dos tipos específicos de compuestos orgánicos. A continuación describiremos el método general del sistema de la IUPAC. El nombre que se asigna a cualquier compuesto con una cadena de átomos de carbono consta de tres partes: un **prefijo**, un **infijo** (elemento modificador insertado dentro de una palabra) y un **sufijo**. Cada parte proporciona información específica sobre la fórmula estructural del compuesto.

1. El prefijo indica el número de átomos de carbono en la cadena principal. En la tabla 3.2 se presentan los prefijos que sirven para indicar la presencia de 1 a 20 átomos de carbono en una cadena.
2. El infijo muestra la naturaleza de los enlaces carbono-carbono en la cadena principal.

Infijo	Naturaleza de los enlaces carbono-carbono en la cadena principal
-an-	todos son enlaces simples
-en-	uno o más enlaces dobles
-in-	uno o más enlaces triples

3. El sufijo indica el tipo de compuesto al cual pertenece la sustancia.

Sufijo	Clase de compuesto
-o	hidrocarburo
-ol	alcohol
-al	aldehído
-ona	cetona
-ácido -oico	ácido carboxílico

EJEMPLO 3.5

A continuación se dan los nombres IUPAC y las fórmulas estructurales de cuatro compuestos. Divida cada nombre en prefijo, infijo y sufijo, y especifique la información sobre la fórmula estructural contenida en cada parte del nombre.

a) $CH_2{=}CHCH_3$
Propano

b) CH_3CH_2OH
Etanol

c) $CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$
Ácido pentanoico

d) $HC{\equiv}CH$
Etileno

SOLUCIÓN

a) prop-en-o
- doble enlace carbono-carbono
- un hidrocarburo
- tres átomos de carbono

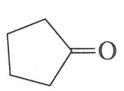
b) et-an-ol
- únicamente enlaces simples carbono-carbono
- un grupo hidroxilo –OH
- dos átomos de carbono

c) ácido pent-an-oico
- únicamente enlaces simples carbono-carbono
- un grupo carboxilo $-CO_2H$
- cinco átomos de carbono

d) et-in-o
- un triple enlace carbono-carbono
- un hidrocarburo
- dos átomos de carbono

Problema de práctica 3.5

Combine el prefijo, el infijo y el sufijo adecuados, y escriba el nombre IUPAC de cada uno de los siguientes compuestos:

a) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ b) $CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$ c)  d) 

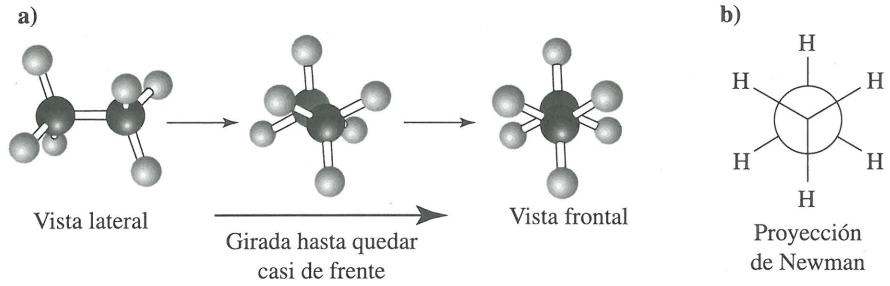


Fig. 3.3 Conformación escalonada del etano. a) Modelo de pelotas y varillas y b) proyección de Newman.

3.6 CONFORMACIONES DE LOS ALCANOS Y CICLOALCANOS

Conformación Cualquier ordenamiento tridimensional de átomos en una molécula que se produzca por rotación en torno a un enlace simple.

Aunque las fórmulas estructurales son útiles para indicar el orden de unión de los átomos, generalmente no muestran las formas tridimensionales. A medida que los químicos intentan comprender mejor las relaciones entre la estructura y las propiedades físicas y químicas de las moléculas, es cada vez más importante saber más sobre las formas tridimensionales de las mismas.

En la presente sección nos concentraremos en la manera de visualizar las moléculas como objetos tridimensionales, y no sólo sus ángulos de enlace, sino también las distancias entre los diversos átomos y grupos no enlazados entre sí. También describiremos la tensión intramolecular, la cual se divide en dos tipos: tensión de interacción entre átomos no enlazados, o tensión esférica, y tensión angular. Las moléculas orgánicas son objetos tridimensionales y es fundamental que se sienta cómodo considerándolas como tales.

A. Alcanos

Los alcanos de dos o más carbonos pueden ordenarse en diversos arreglos atómicos tridimensionales, haciendo girar uno o varios enlaces carbono-carbono. Cualquier arreglo tridimensional de átomos que se deba a la rotación en torno a un enlace simple se llama **conformación**. En la figura 3.3 a) se muestra un modelo de pelotas y varillas de **conformación escalonada** del etano. En esta conformación, los tres enlaces C–H de un carbono se encuentran tan lejos como es posible de los tres enlaces C–H del carbono adyacente. La figura 3.3 b) es una manera abreviada de representar esta conformación del etano y se llama **proyección de Newman**. En esta proyección la molécula se observa a lo largo del eje del enlace C–C. Los tres átomos o grupos de átomos más cercanos al observador se muestran sobre líneas que se extienden partiendo del centro del círculo en ángulos de 120°. Los tres átomos o grupos de átomos sobre el carbono más lejano al observador se indican sobre líneas que se extienden a partir de una circunferencia en ángulos de 120°. Recuerde que los ángulos de enlace en torno a cada carbono del etano son aproximadamente de 109.5°, y no de 120°, como parece sugerirlo esta proyección de Newman.

En la figura 3.4 se muestra un modelo de pelotas y varillas y una proyección de Newman para la **conformación eclipsada** del etano. En esta conformación, los tres enlaces C–H sobre uno de los carbonos está tan cerca como es posible a los tres enlaces C–H del carbono adyacente. En otras palabras, los átomos de hidrógeno del carbono trasero quedan eclipsados por los átomos de hidrógeno del carbono delantero.

Durante mucho tiempo, los químicos consideraron que la rotación en torno al enlace único C–C del etano era completamente libre. No obstante, los estudios sobre el etano y otras moléculas han demostrado que existe una diferencia de energía potencial entre la conformación escalonada, y la eclipsada, y que la rotación no es completamente libre. En el etano, la energía potencial de la conformación eclipsada es máxima, y la de la conformación escalonada, mínima. La diferencia de energía potencial entre estas dos conformaciones es aproximadamente de 2.9 kcal/mol (12.1 kJ/mol), lo que significa que, a

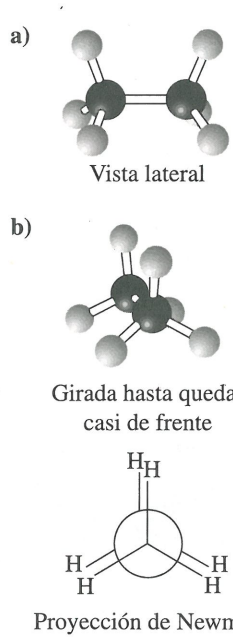


Fig. 3.4 Conformación eclipsada del etano. a, b) Modelos de pelotas y varillas y c) proyección de Newman.

Conformación escalonada Conformación en torno a un enlace simple carbono-carbono, en la cual los átomos de un carbono se encuentran tan lejos como es posible de los átomos del carbono adyacente.

Proyección de Newman Manera de observar una molécula mirándola a lo largo de un enlace carbono-carbono.

Conformación eclipsada Conformación en torno a un enlace simple carbono-carbono, en la cual los átomos de uno de los carbonos se encuentran lo más cerca posible de los átomos del carbono adyacente.

Tensión esférica Tensión que surge cuando los átomos no enlazados entre sí se ven obligados a quedar muy cerca unos de otros.

Tensión angular Tensión que surge cuando un ángulo de enlace queda comprimido o expandido en comparación con su valor normal.

temperatura ambiente, la proporción de moléculas de etano en conformación escalonada con respecto a la conformación eclipsada es aproximadamente de 100 a 1.

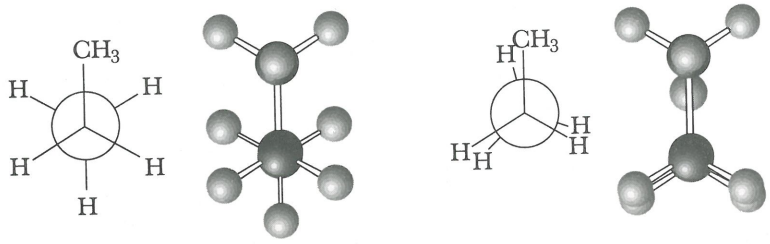
La tensión que se introduce en la conformación eclipsada del etano constituye un ejemplo de **tensión intramolecular**. Hay dos tipos de tensión intramolecular: la tensión esférica y la tensión angular. La **tensión esférica** surge porque los átomos que no están unidos entre sí son obligados a quedar cerca uno del otro, como ocurre, por ejemplo, con los hidrógenos eclipsados del etano. La **tensión angular** surge porque se crean ángulos de enlace anormales. Más adelante mencionaremos algunos ejemplos de tensión angular.

EJEMPLO 3.6

Dibuje proyecciones de Newman para una conformación escalonada y para una conformación eclipsada del propano.

SOLUCION

A continuación se dan las proyecciones de Newman y los modelos de pelotas y varillas para estas conformaciones.



Conformación escalonada Conformación eclipsada

Problema de práctica 3.6

Dibuje proyecciones de Newman para dos conformaciones escalonadas y dos conformaciones eclipsadas del 1,2-dicloroetano.

B. Cicloalcanos

Limitaremos la discusión de las conformaciones de los ciclopentanos y ciclohexanos, porque son los anillos de carbono más comunes en las moléculas que se encuentran en la naturaleza.

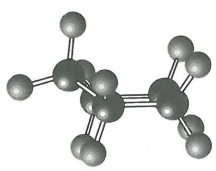


Fig. 3.5 Ciclopentano. La conformación más estable es la conformación plegada en forma de "sobre".

Ciclopentano

El ciclopentano puede dibujarse con conformación plana, con todos los ángulos de enlace C–C–C iguales a 108°. Este ángulo difiere muy poco del ángulo tetraédrico de 109.5°, y en consecuencia, hay poca tensión angular en la conformación plana del ciclopentano. Sin embargo, hay 10 enlaces C–H totalmente eclipsados, lo cual crea una tensión esférica aproximadamente igual a 10 kcal/mol (42kJ/mol). Para aliviar, cuando menos, parte de esta tensión, los átomos del anillo giran en la **conformación de "sobre"** que se muestra en la figura 3.5. En dicha conformación, cuatro átomos de carbono se encuentran en un plano, y el quinto queda fuera del mismo, como si fuera la cubierta de un sobre doblado hacia arriba. En la conformación de sobre, los ángulos del enlace C–C–C se reducen (aumentando la tensión angular), pero el número de interacciones de los hidrógenos eclipsa-

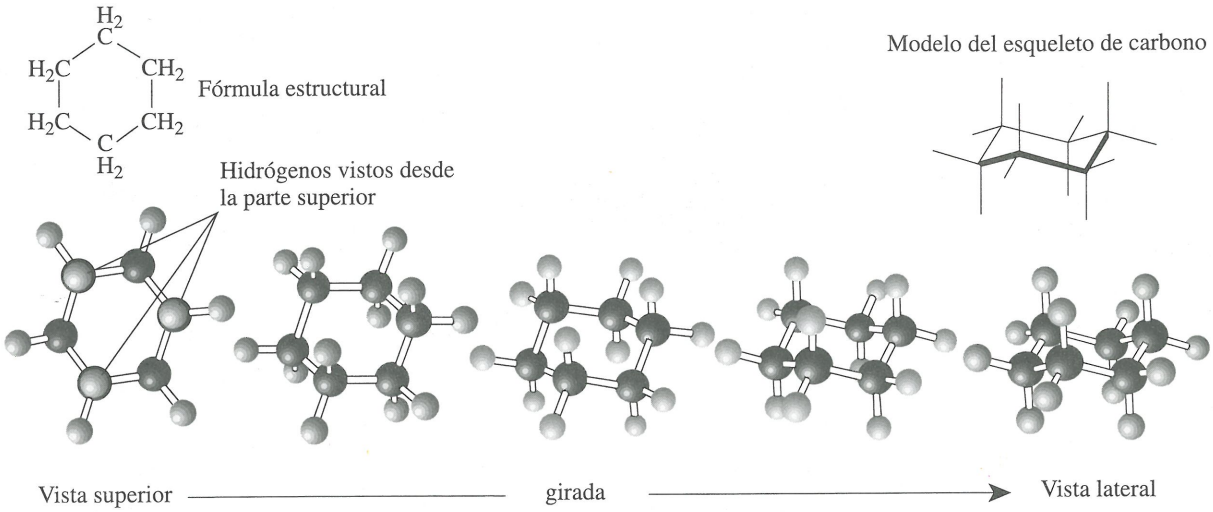


Fig. 3.6
Ciclohexano. La conformación más estable es la conformación plegada en forma de "silla".

dos también disminuye (reduciendo la tensión esférica). Los ángulos de enlace observados C–C–C en el ciclopentano son de 105°, lo que indica que en su conformación de energía más baja, el ciclopentano se encuentra ligeramente plegado. La energía de tensión del ciclopentano es aproximadamente de 5.6 kcal/mol (23.4 kJ/mol).

Ciclohexano

El ciclohexano adopta diversas conformaciones plegadas, la más estable de ellas es la **conformación de silla**. En este tipo de conformación (Fig. 3.6), todos los ángulos de enlace C–C–C son de 109°C (lo cual minimiza la tensión angular), y los hidrógenos que están unidos a los carbonos adyacentes se encuentran escalonados uno con respecto al otro (minimizando la tensión esférica). Por lo tanto, hay muy poca tensión intramolecular en la conformación de silla del ciclohexano.

Conformación de silla La conformación plegada más estable de un anillo de ciclohexano; en ella todos los ángulos de enlace miden aproximadamente 109.5o, y los enlaces de todos los carbonos adyacentes se encuentran escalonados.

En la conformación de silla, los enlaces C–H están ordenados en dos orientaciones distintas. Seis enlaces C–H se denominan **enlaces axiales**, y los otros seis, **enlaces ecuatoriales**. Una manera de visualizar la diferencia entre estos dos tipos de enlace es imaginar que el centro de la silla es atravesado por un eje, en sentido perpendicular al piso (Fig. 3.7). Los enlaces axiales son paralelos a dicho eje. Hay tres enlaces axiales orientados hacia arriba y otros tres hacia abajo. Observe también que los enlaces axiales se alternan, de modo que el primero está orientado hacia arriba y el siguiente hacia abajo, al pasar de un carbono del anillo al siguiente. Los enlaces ecuatoriales son aproximadamente perpendiculares al eje imaginario y también se alternan, de modo que el primero se encuentra levemente hacia arriba y el siguiente levemente hacia abajo al pasar de un carbono del anillo al siguiente. Observe además que cuando el enlace axial del carbono señala hacia arriba, el enlace ecuatorial de dicho carbono señala ligeramente hacia abajo. Por otra parte, cuando el enlace axial de determinado carbono señala hacia abajo, entonces el enlace ecuatorial del mismo señala ligeramente hacia arriba.

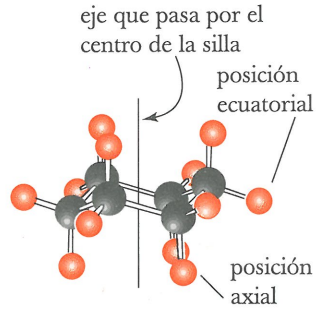


Fig. 3.7
Conformación de silla del ciclohexano donde se muestran los enlaces C–H axiales y ecuatoriales.

Hay muchas otras conformaciones no planas del ciclohexano, y una de ellas es la **conformación de bote**, que se muestra en la figura 3.8. Se puede visualizar la interconversión de las conformaciones de silla y bote girando el anillo, como se ilustra en la fi-

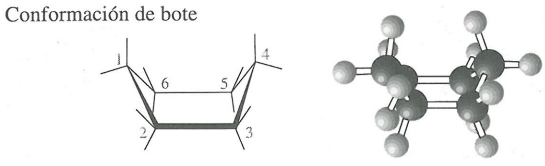


Fig. 3.8
Conformación de bote del ciclohexano

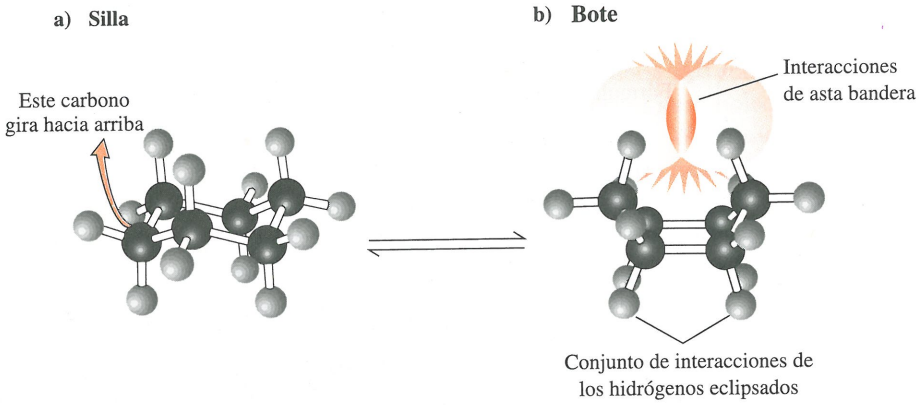


Figura 3.9
La transformación de (a) la conformación de silla a (b) la conformación de bote produce un conjunto de interacciones esféricas tipo "asta bandera" y cuatro conjuntos de interacciones eclipsadas C–H.

Posición axial Posición en una conformación de silla de un anillo de ciclohexano, que se extiende desde el anillo en forma paralela al eje imaginario del mismo.

Posición ecuatorial Posición en la conformación de silla de un anillo de ciclohexano, la cual se extiende partiendo del anillo de manera aproximadamente perpendicular al eje imaginario de dicho anillo.

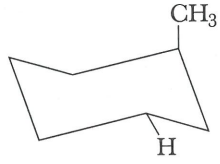
Conformación de bote Conformación plegada del anillo de ciclohexano, en la cual los carbonos 1 y 4 del anillo se encuentran próximos uno del otro.

gura 3.9 (a). La conformación de bote es mucho menos estable que la de conformación de silla, porque presenta cinco conjuntos de interacciones de no enlace: cuatro conjuntos de interacciones de los hidrógenos eclipsados y un conjunto de **interacciones de asta bandera**. La diferencia de energía potencial entre las conformaciones de silla y bote es aproximadamente de 6.5 kcal/mol (27 kJ/mol), lo que significa que a temperatura ambiente, aproximadamente 99.99% de todas las moléculas de ciclohexano adopta una conformación de silla.

Para el ciclohexano, las dos conformaciones de silla equivalentes pueden interconvertirse cambiando primero una conformación de silla a bote y después a la otra conformación de silla. Cuando una conformación de silla se convierte en otra, se produce un cambio en las orientaciones relativas en el espacio de los átomos de hidrógeno unidos a cada carbono. Todos los átomos de hidrógeno axiales en una conformación de silla quedan como ecuatoriales en la otra, y viceversa (Fig. 3.10). La transformación de una conformación de silla del ciclohexano en otra ocurre con rapidez a temperatura ambiente.

EJEMPLO 3.7

A continuación se muestra la conformación de silla de un ciclohexano, indicando un grupo metilo y un hidrógeno.



a) Indique si estos grupos son ecuatoriales o axiales.
b) Dibuje la otra conformación de silla y marque de nuevo cada grupo como ecuatorial o axial.

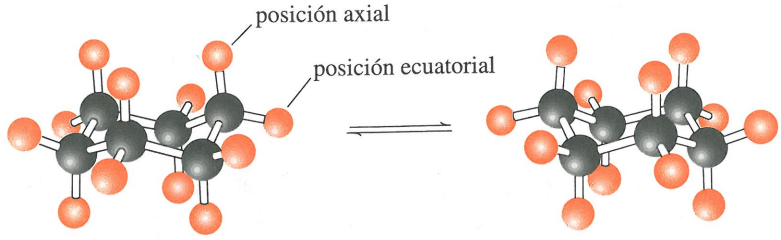
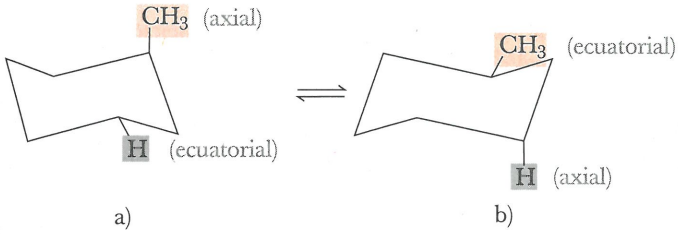


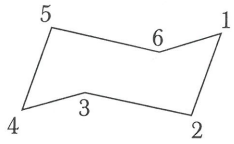
Fig. 3.10
Interconversión de los ciclohexanos con conformación de silla. Todos los enlaces ecuatoriales C–H de una conformación de silla ocupan la posición axial en la conformación de silla alterna y viceversa.

SOLUCIÓN



Problema de práctica 3.7

A continuación se muestra la conformación de silla del ciclohexano con los átomos de carbono numerados del 1 al 6.



a) Dibuje los átomos de hidrógeno que se encuentran por encima del plano del anillo sobre los carbonos 1 y 2, y por debajo del plano del anillo sobre el carbono 4.
b) ¿Cuáles de estos hidrógenos son ecuatoriales? ¿Cuáles son axiales?
c) Dibuje la otra conformación de silla. ¿Qué hidrógenos son ecuatoriales ahora? ¿Cuáles son axiales? ¿Cuáles se encuentran por encima del plano del anillo y cuáles por debajo de él?

Si un átomo de hidrógeno del ciclohexano es reemplazado por un grupo alquilo, éste ocupará una posición ecuatorial en una conformación de silla y una posición axial en la otra. Esto implica que las dos conformaciones de silla dejan de ser equivalentes y su estabilidad ya no es igual.

Una manera conveniente de describir las estabilidades relativas de las conformaciones de silla con sustituyentes ecuatoriales o axiales, es en términos de un tipo de tensión de interacción de no enlace llamada **interacción axial-axial**. Ésta se refiere a la repulsión entre un sustituyente axial y un hidrógeno axial (u otro grupo) que se encuentran del mismo lado del anillo. Consideraremos el metil-ciclohexano (Fig. 3.11). Cuando el $-CH_3$ se

Interacción axial-axial
Interacción entre grupos que ocupan posiciones axiales paralelas en un mismo lado de una conformación de silla de un anillo de ciclohexano.

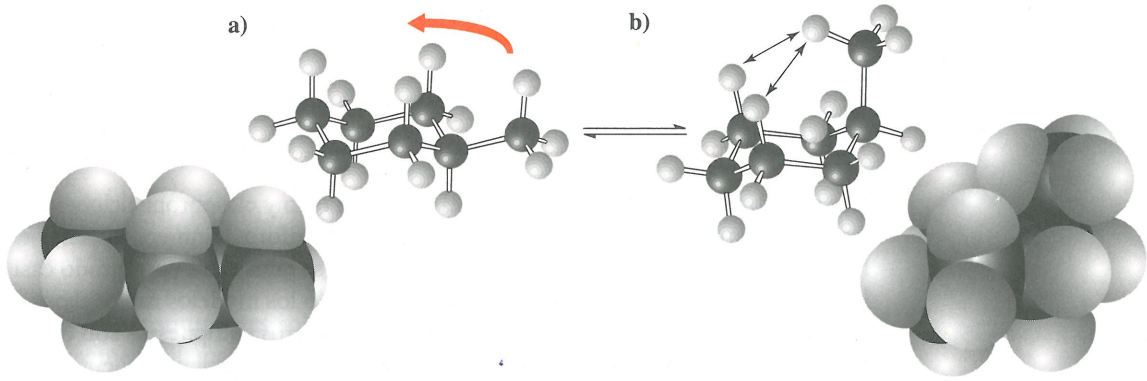


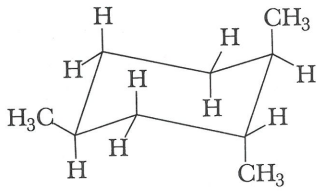
Fig. 3.11
Dos conformaciones de silla del metilciclohexano. Las dos interacciones axial-axial ocasionan que la conformación (b) sea menos estable que la conformación (a) aproximadamente por 1.74 kcal/mol (7.28 kJ/mol).

encuentra en posición ecuatorial, queda escalonado con respecto a los demás grupos de los átomos de carbono adyacentes. Cuando el $-CH_3$ se encuentra en posición axial, queda paralelo a los enlaces axiales C–H de los carbonos 3 y 5. Así, el metilciclohexano axial experimenta dos interacciones axial-axial desfavorables metil-hidrógeno. En el metilciclohexano, la conformación ecuatorial del metilo es favorecida con respecto a su conformación axial aproximadamente por 1.74 kcal/mol (7.28 kJ/mol). En el equilibrio a temperatura ambiente, aproximadamente 95% de todas las moléculas de metilciclohexano presenta su grupo metilo en posición ecuatorial, y menos de 5% lo presenta en posición axial.

Conforme el tamaño del sustituyente aumenta, también se incrementa la preferencia hacia conformaciones con el grupo en posición ecuatorial. Cuando el grupo es tan grande como el *tert*-butilo, la conformación ecuatorial es aproximadamente 4000 veces más abundante a temperatura ambiente que la conformación axial, y, en efecto, el anillo queda "fijo" en la conformación de silla con el grupo *tert*-butilo en posición ecuatorial.

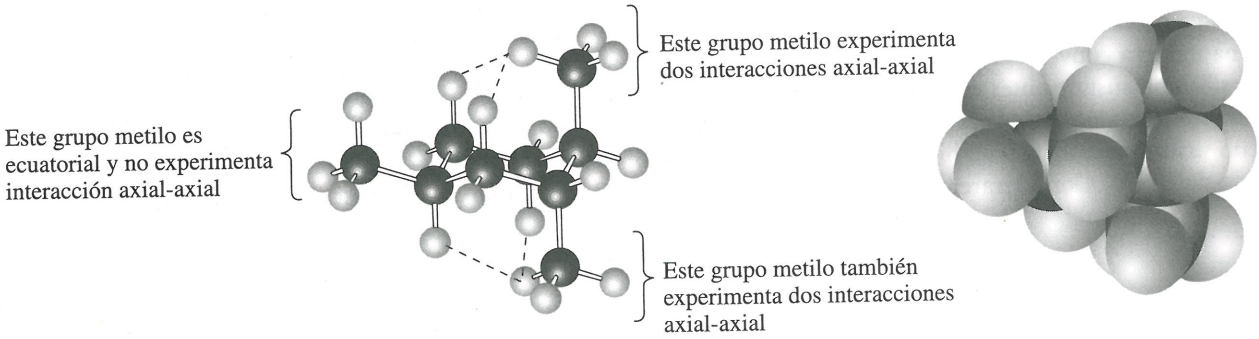
EJEMPLO 3.8

Marque todas las interacciones axial-axial en la siguiente conformación de silla:



SOLUCIÓN

Hay cuatro interacciones axial-axial; cada grupo metilo axial tiene dos conjuntos de interacciones axial-axial con los átomos de hidrógeno paralelos sobre el mismo lado del anillo. El grupo metilo en posición ecuatorial no presenta interacciones axial-axial.



Problema de práctica 3.8

Los equilibrios de conformación para el metilo, el etilo y el isopropilciclohexano se encuentran todos aproximadamente 95% a favor de la conformación ecuatorial, pero el equilibrio de conformación para el *tert*-butilciclohexano se encuentra desplazado casi totalmente hacia su conformación ecuatorial. Explique, usando los modelos moleculares del CD, por qué los equilibrios de conformación de los tres primeros compuestos son comparables, pero el del *tert*-butilciclohexano se encuentra desplazado considerablemente hacia la conformación ecuatorial.

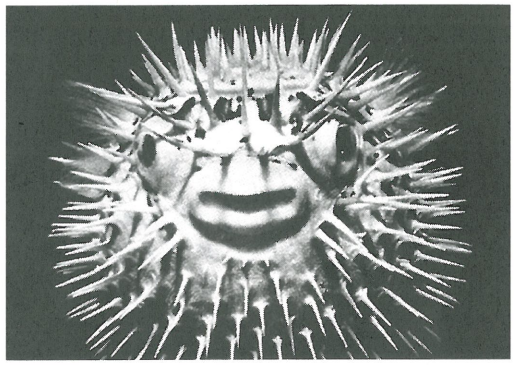


CONEXIONES QUÍMICAS

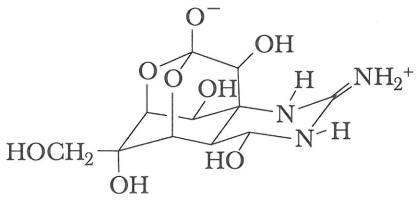
El venenoso pez globo

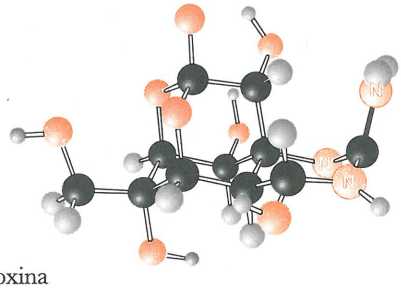
La naturaleza no se limita de ninguna manera a producir anillos de carbono de seis miembros. La tetrodotoxina, una de las toxinas más potentes que se conocen, está formada por un conjunto de anillos de seis miembros interconectados, cada uno de ellos con conformación de silla. Todos, con excepción de uno de los anillos, contienen átomos distintos del carbono. La tetrodotoxina es producida en el hígado y ovarios de diversas especies de la familia de los Tetraodóntidos, especialmente en el pez globo, llamado así porque cuando se asusta se infla hasta formar una bola espinosa esférica. Evidentemente, es una especie muy preocupada por su propia defensa, pero esto no interesa a los japoneses, quienes consideran al pez globo, llamado *fugu* en japonés, como platillo delicado. Para que este platillo sea servido en un restaurante público, el chef debe tener un documento que certifique que fue capacitado para eliminar los órganos tóxicos del pez de modo que su carne sea segura para el consumo humano.

Los síntomas de intoxicación por tetrodotoxina se inician con ataques de debilidad grave, que progresan hasta parálisis total, y posteriormente, la muerte. La tetrodotoxina ejerce su efecto de intoxicación aguda bloqueando los canales iónicos del Na^+ en las membranas excitables. El extremo $=NH_2^+$ de la tetrodotoxina se alberga en la entrada de un canal de iones Na^+, bloqueando así el transporte posterior de iones Na^+ a través del mismo.



(Tim Rock/Animals Animals)





Tetrodotoxina

3.7 ISOMERÍA CIS-TRANS EN LOS CICLOALCANOS

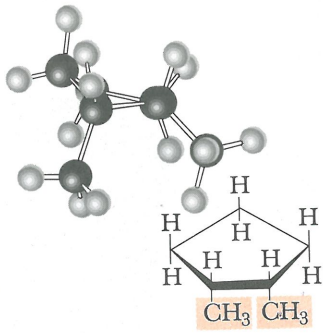
Los cicloalcanos con sustituyentes sobre dos o más átomos de carbono del anillo presentan un tipo de isomería llamada **isomería cis-trans**. Los isómeros cis-trans tienen 1) la misma fórmula molecular, 2) los átomos unidos de la misma manera y 3) un ordenamiento de átomos que no puede intercambiarse por rotación en torno a los enlaces sigma en condiciones normales. A manera de comparación, la diferencia de energía potencial entre las conformaciones es tan baja que pueden experimentar interconversión con facilidad en o cerca de la temperatura ambiente por rotación en torno a enlaces simples.

Isómeros cis-trans Isómeros en los cuales los átomos tienen el mismo orden de unión, pero distinto ordenamiento espacial por la presencia ya sea de un anillo o de un doble enlace carbono-carbono.

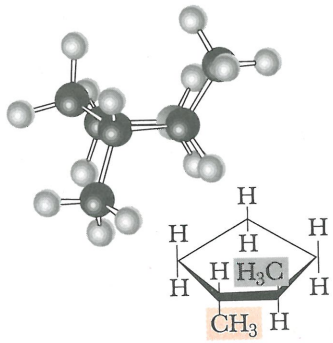
Cis Prefijo que significa del mismo lado.

Trans Prefijo que significa enfrente de.

La isomería cis-trans de las estructuras cíclicas puede ilustrarse mediante modelos del 1,2-dimetilciclopentano. En los siguientes dibujos se muestra el anillo de ciclopentano como un pentágono plano observado a través del plano del anillo. Los enlaces carbono-carbono del anillo que se proyectan hacia adelante, se muestran como líneas gruesas. Al observarlos desde esta perspectiva, los sustituyentes unidos al anillo se proyectan por encima y por debajo del plano del mismo. En un isómero del 1,2-dimetilciclopentano, los grupos metilo se encuentran del mismo lado del anillo, y en el otro, en lados opuestos. El prefijo ***cis*** (del latín, que significa del mismo lado) se utiliza para indicar que los sustituyentes se encuentran en el mismo lado del anillo; el prefijo ***trans*** (del latín: enfrente de) se usa para indicar que se encuentran en lados opuestos del anillo. En cada uno de los isómeros, la configuración de los grupos metilo es fija, y debido a la rotación restringida en torno a los enlaces C–C del anillo, el isómero cis no puede transformarse en el isómero trans, ni viceversa.



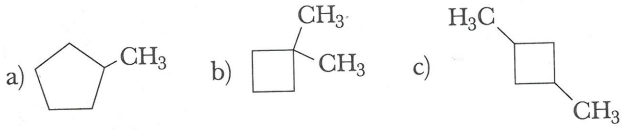
cis-1,2-Dimetilciclopentano



trans-1,2-Dimetilciclopentano

EJEMPLO 3.9

Indique cuáles de los siguientes cicloalcanos presentan isomería cis-trans. En caso de que la tengan, dibuje ambos isómeros.

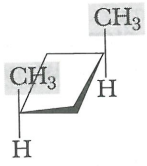


SOLUCIÓN

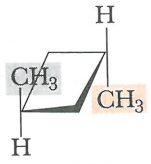
a) El metilciclopentano no presenta isomería cis-trans. Sólo tiene un sustituyente sobre el anillo.

b) El 1,1-dimetilciclobutano no presenta isomería cis-trans. Sólo es posible un ordenamiento para los dos grupos metilo del anillo: deben encontrarse en posición trans.

c) El 1,3-dimetilciclobutano presenta isomería cis-trans. Observe que en estas fórmulas estructurales sólo se muestran los hidrógenos de los carbonos que llevan los grupos metilo.



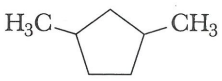
cis-1,3-Dimetilciclobutano

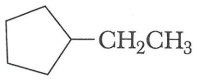


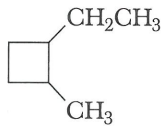
trans-1,3-Dimetilciclobutano

Problema de práctica 3.9

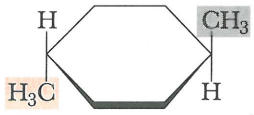
Indique cuáles de los siguientes cicloalcanos presentan isomería cis-trans. En caso de que la tengan, dibuje ambos isómeros.

a) 

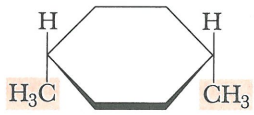
b) 

b) 

Con objeto de determinar el número de isómeros cis-trans en los cicloalcanos sustituidos, es adecuado dibujar el anillo del cicloalcano como un polígono plano, como se observa en los siguientes ciclohexanos disustituidos. El 1,4-dimetilciclohexano tiene dos isómeros cis-trans.

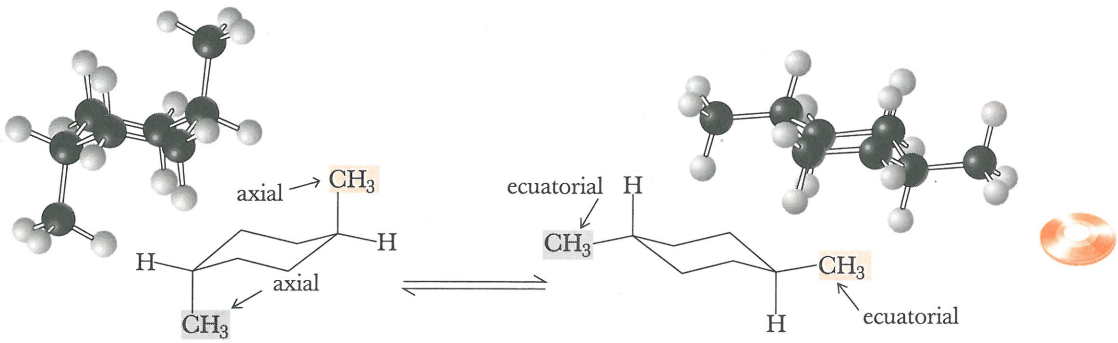


trans-1,4-Dimetilciclohexano



cis-1,4-Dimetilciclohexano

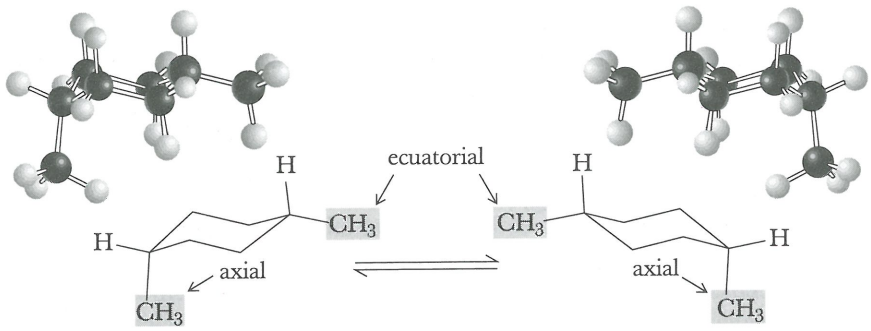
Los isómeros cis y trans del 1,4-dimetilciclohexano también pueden dibujarse en conformaciones de silla, que no son planas. Al trabajar con las conformaciones alternas de silla, vale la pena recordar que todos los grupos axiales en una conformación de silla son ecuatoriales en la conformación de silla alterna, y viceversa. En una conformación de silla del *trans*-1,4-dimetilciclohexano, los dos grupos metilo son axiales; pero en la conformación de silla alterna ocupan posiciones ecuatoriales. De estas conformaciones de silla, la que tiene ambos metilos en posición ecuatorial es considerablemente más estable.



(más estable) (menos estable)

trans-1,4-Dimetilciclohexano

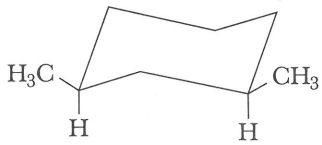
Las conformaciones alternas de silla del *cis*-1,4-dimetilciclohexano son de la misma energía. En una conformación de silla de esta molécula, un grupo metilo ocupa una posición ecuatorial y el otro una posición axial. En la otra conformación de silla, las orientaciones en el espacio de los grupos -CH_3 se invierten.



trans-1,4-Dimetilciclohexano
(estas conformaciones son de la misma estabilidad)

EJEMPLO 3.10

A continuación se muestra la conformación de silla del 1,3-dimetilciclohexano.

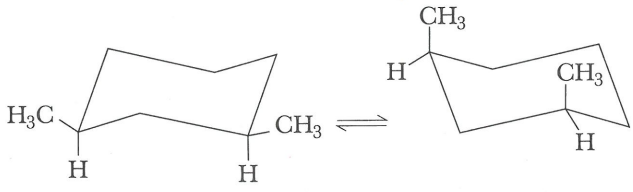


a) Diga si esta conformación de silla corresponde al *cis*-1,3-dimetilciclohexano o al *trans*-1,3-dimetilciclohexano
b) Dibuje la conformación de silla alterna. ¿Cuál de las dos conformaciones de silla es la más estable?
c) Dibuje una representación hexagonal plana para el isómero mostrando en este ejemplo.

SOLUCIÓN

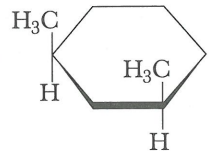
a) El isómero que se muestra es el *cis*-1,3-dimetilciclohexano; los dos grupos metilo se encuentran del mismo lado del anillo.

b)



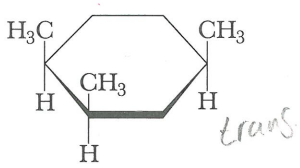
(más estable) (menos estable)

c)



Problema de práctica 3.10

A continuación se incluye una representación hexagonal plana para un isómero del 1,2,4-trimetilciclohexano. Dibuje las conformaciones alternas de silla de este compuesto, y diga qué conformación de silla es la más estable.



3.8 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ALCANOS Y CICLOALCANOS

El lector ya se encuentra familiarizado con las propiedades físicas de algunos alcanos y cicloalcanos a través de sus experiencias cotidianas. Los alcanos de peso molecular bajo, como metano, etano, propano y butano, son gases a temperatura ambiente y presión atmosférica. Los alcanos de peso molecular más alto, como los de la gasolina y el queroseno, son líquidos. Los alcanos de muy alto peso molecular, como los de la cera de parafina, son sólidos. En la tabla 3.4 se incluyen los puntos de fusión, los puntos de ebullición y las densidades de los primeros 10 alcanos no ramificados.

El metano es un gas a temperatura ambiente y presión atmosférica, y puede transformarse en líquido cuando se enfría a −164°C y en sólido si se enfría aún más, hasta −182°C. El hecho de que el metano (y en realidad cualquier otro compuesto) pueda existir como líquido o como sólido depende de las **fuerzas de atracción intermolecular** entre las moléculas del compuesto puro. Aunque estas fuerzas entre moléculas son todas de naturaleza electrostática, varían ampliamente en su fuerza relativa. Las fuerzas de atracción más fuertes se producen entre iones, por ejemplo entre Na^+ y Cl^- en NaCl (188 kcal/mol, 787kJ/mol). Los puentes de hidrógeno constituyen una fuerza de atracción más débil (2 –10 kcal/mol, 8–42 kJ/mol). En el capítulo 8 estudiaremos más ampliamente los enlaces que se denominan puentes de hidrógeno al discutir las propiedades físicas de los alcoholes, compuestos que contienen grupos polares O–H.

Las fuerzas de dispersión (0.02–2 kcal/mol, 0.08–8 kJ/mol) son las fuerzas de atracción intermolecular más débiles. Su existencia explica el hecho de que las sustancias no polares de bajo peso molecular como el metano, puedan licuarse. Por ejemplo, cuando el metano se transforma de líquido a gas a −164°C, el proceso de separación de sus moléculas requiere sólo de la energía suficiente para vencer fuerzas de dispersión muy débiles.

TABLA 3.4 Propiedades físicas de algunos alcanos no ramificados

Nombre	Fórmula estructural condensada	p.f. (°C)	p.eb. (°C)	Densidad del líquido* (g/mL a 0°C)
metano	CH_4	−182	−164	(gas)
etano	CH_3CH_3	−183	−88	(gas)
nonano	$CH_3CH_2CH_3$	−190	−42	(gas)
decano	$CH_3(CH_2)_2CH_3$	−138	0	(gas)
pentano	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	−130	36	0.626
hexano	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	−95	69	0.659
heptano	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	−90	98	0. 684
octano	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	−57	126	0.703
nonano	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	−51	151	0.718
decano	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	−30	174	0.730

* Como comparación, la densidad del H_2O es 1 g/ml a 4 °C.

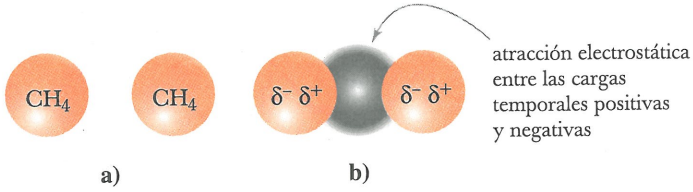


Fig. 3.12
Fuerzas de dispersión. (a) La distribución promedio de densidad electrónica en la molécula de metano es simétrica, y por lo tanto, carece de polaridad. (b) La polarización temporal de una molécula induce polarización temporal en la molécula adyacente. Las atracciones electrostáticas entre las cargas negativas y positivas temporales se denominan fuerzas de dispersión.

Fuerzas de dispersión Fuerzas de atracción intermolecular de tipo muy débil.

Para visualizar el origen de las fuerzas de dispersión, es necesario pensar en términos de distribuciones instantáneas de densidad electrónica, más que en las distribuciones promedio. Con el tiempo, la distribución de densidad electrónica en una molécula de metano es simétrica [Fig. 3.12(a)], y por lo tanto no presenta separación de cargas. Sin embargo, en cualquier instante dado existe la probabilidad de que la densidad electrónica se polarice (se desplace) más hacia una parte de la molécula de metano que hacia la otra. Dicha polarización temporal crea cargas negativas y positivas parciales temporales, que a su vez inducen cargas negativas y positivas parciales de tipo temporal en las moléculas de metano adyacentes [Fig. 3.12(b)]. Las **fuerzas de dispersión** son fuerzas de atracción electrostática débiles que ocurren entre las cargas negativas y positivas parciales temporales de los átomos o moléculas adyacentes.

Como las interacciones entre las moléculas de alcano consisten únicamente en fuerzas de dispersión muy débiles, los puntos de ebullición de los alcanos son más bajos que los de casi cualquier otro tipo de compuestos del mismo peso molecular. A medida que el número de átomos y el peso molecular del alcano aumentan, las fuerzas de dispersión entre una molécula y sus vecinas se incrementan, y en consecuencia, el punto de ebullición también se eleva.

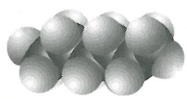
Los puntos de fusión de los alcanos también aumentan al incrementarse su peso molecular. Sin embargo, este aumento no es tan regular como el que se observa en los puntos de ebullición, porque la capacidad de las moléculas de empacarse en patrones ordenados en el sólido cambia conforme el tamaño y la forma de las moléculas.

La densidad promedio de los alcanos que se mencionan en la tabla 3.4 es aproximadamente de 0.7 g/ml; la de los alcanos de peso molecular más alto, de alrededor de 0.8 g/ml. Todos los alcanos líquidos y sólidos son menos densos que el agua (1.0 g/ml), y por lo tanto, flotan en ella.

Los alcanos que son isómeros estructurales son compuestos distintos y tienen propiedades físicas y químicas diferentes. En la tabla 3.5 se incluyen los puntos de ebullición, los puntos de fusión y las densidades de los cinco isómeros estructurales de fórmula molecular de C_6H_{14}. El punto de ebullición de cada uno de los isómeros de cadena ramificada del C_6H_{14}, es más bajo que el del propio hexano y a medida que presentan más ramificaciones, el punto de ebullición desciende. Dichas diferencias de puntos de ebullición se relacionan con la forma de las moléculas de la siguiente manera: las únicas fuerzas de atracción entre las moléculas de los alcanos son las fuerzas de dispersión. Conforme la ramificación aumenta, la forma de la molécula del alcano se hace más compacta y su área

TABLA 3.5 Propiedades físicas de los alcanos isoméricos de fórmula molecular C_6H_{14}

Nombre	p.eb. (°C)	p.f. (°C)	Densidad (g/mL)
hexano	68.7	−95	0.659
2-metilpentano	60.3	−154	0.653
3-metilpentano	63.3	−118	0.664
2,3-dimetilbutano	58.0	−129	0.661
2,2-dimetilbutano	49.7	−98	0.649


Hexano


2,2-Dimetilbutano

superficial disminuye. A medida que el área superficial se reduce, las fuerzas de dispersión disminuyen y los puntos de ebullición también. Así, en cualquier grupo de isómeros estructurales de un alcano, generalmente se observa que el isómero menos ramificado tiene el punto de ebullición más alto, y el isómero más ramificado el más bajo.

EJEMPLO 3.11

Ordene los alcanos de los siguientes conjuntos de menor a mayor punto de ebullición.

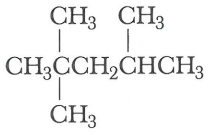
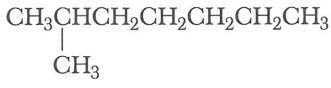
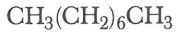
a) Butano, decano y hexano
b) 2-Metilheptano, octano y 2,2,4-trimetilpentano

SOLUCIÓN

a) Todos estos compuestos son alcanos no ramificados. A medida que el número de átomos de carbono de la cadena aumenta, hay más fuerzas de dispersión entre las moléculas y los puntos de ebullición se incrementan. El decano tiene el punto de ebullición más alto, y el butano, el más bajo.

$CH_3CH_2CH_2CH_3$	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	$CH_3(CH_2)_8CH_3$
Butano	Hexano	Decano
p.eb. - 0.5°C	p.eb. 69°C	p.eb. 174°C

b) Estos tres alcanos son isómeros estructurales, de fórmula molecular C_8H_{18}. Sus puntos de ebullición relativos dependen del grado de ramificación. El 2,2,4-trimetilpentano es el isómero más ramificado; tiene el área superficial más pequeña, y el punto de ebullición más bajo. El octano, que es el isómero no ramificado, tiene el área superficial más grande y el punto de ebullición más alto.

		
2,2,4-Trimetilpentano	2-Metilheptano	Octano
p.eb. 99°C	p.eb. 118°C	p.eb. 126°C

Problema de práctica 3.11

Ordene los alcanos de cada uno de los siguientes conjuntos de menor a mayor punto de ebullición:

a) 2-metilbutano, 2,2-dimetilpropano y pentano
b) 3,3-dimetilheptano, 2,2,4-trimetilhexano y nonano

3.9 REACCIONES DE LOS ALCANOS

Los alcanos y cicloalcanos reaccionan muy poco frente a la mayoría de los reactivos, comportamiento coherente con el hecho de que son compuestos no polares que contienen únicamente fuertes enlaces sigma. No obstante, sí reaccionan con el oxígeno, O_2, en determinadas condiciones. Su reacción más importante con el oxígeno es la oxidación (combustión), para formar dióxido de carbono y agua. La oxidación de los hidrocarburos saturados constituye la base de su uso como fuentes de energía para obtener calor [gas natural,

gas licuado de petróleo (GLP) y aceite combustible] y energía (gasolina, diesel y combustible para la aviación). A continuación se incluyen ecuaciones balanceadas para la combustión completa del metano, que es el principal componente del gas natural, y del propano, que es el principal componente del GLP.

$$\underset{\text{Metano}}{CH_4} + 2O_2 \longrightarrow CO_2 + 2H_2O \qquad \Delta H° = -212 \text{ kcal/mol } (-886 \text{ kJ/mol})$$

$$\underset{\text{Propano}}{CH_3CH_2CH_3} + 5O_2 \longrightarrow 3CO_2 + 4H_2O \qquad \Delta H° = -530 \text{ kcal/mol } (-2220 \text{ kJ/mol})$$

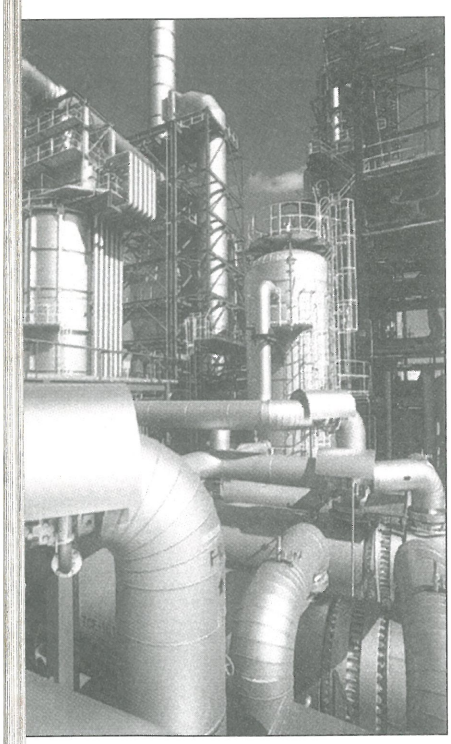
3.10 FUENTES DE LOS ALCANOS

Las tres principales fuentes de los alcanos en el mundo son los combustibles fósiles: el gas natural, el petróleo y el carbón. Los combustibles fósiles aportan cerca de 90% de la energía total consumida en Estados Unidos. La energía eléctrica nuclear y la energía hidroeléctrica constituyen la mayor parte del 10% restante. Además, los combustibles fósiles aportan la mayor parte de la materia prima para los productos químicos orgánicos que se consumen en el mundo.

A. Gas natural

El **gas natural** consiste aproximadamente de 90 a 95% de metano, 5 a 10% de etano y una mezcla de otros alcanos de punto de ebullición relativamente bajo, principalmente propano, butano y 2-metilpropano. En la actualidad, el uso tan amplio del etileno como la materia prima más importante en la industria de la química orgánica, se debe principalmente a la facilidad con que se puede separar el etano del gas natural y someterse a desintegración catalítica para obtener etileno. El **cracking** o **desintegración catalítica** es un proceso en el cual un hidrocarburo saturado se transforma en hidrocarburo insaturado más H_2. El etano se somete a desintegración catalítica calentándolo en un horno de 800 a 900°C por una fracción de segundo. La producción de etileno en Estados Unidos en 1997 fue de 51.1 miles de millones de libras, por lo cual, con base en el peso, fue el compuesto orgánico número uno que se produjo en la industria química estadounidense. En su mayoría se emplea para crear polímeros orgánicos, como se describe en el capítulo 15.

$$\underset{\text{Etano}}{CH_3CH_3} \xrightarrow[\text{(desintegración catalítica térmica)}]{800\text{–}900°C} \underset{\text{Etileno}}{CH_2{=}CH_2} + H_2$$



Refinería de petróleo. *(K. Straiton/Photo Researchers, Inc.)*

B. Petróleo

El **petróleo** es una mezcla líquida, viscosa y espesa, que contiene literalmente miles de compuestos, la mayoría de ellos son hidrocarburos, y que se forma por descomposición de plantas y animales marinos. El petróleo y los productos que de él se derivan se emplean como combustibles para automóviles, aviones y trenes. Suministran la mayoría de las grasas y lubricantes necesarios para la maquinaria de la sociedad altamente industrializada. Además, el petróleo, junto con el gas natural, aportan cerca de 90% de las materias primas orgánicas para la síntesis y manufactura de fibras sintéticas, plásticos, detergentes, fármacos, tintes y otros diversos productos.

En las refinerías de petróleo se obtienen productos útiles con un mínimo de desperdicio a partir de miles de distintos hidrocarburos de la mencionada mezcla líquida. Con este objeto, los diversos procesos físicos y químicos se dividen en dos amplias categorías: **procesos de separación**, que dividen a la mezcla compleja en diversas fracciones, y **procesos de reformación**, en los cuales se altera la estructura molecular de los hidrocarburos presentes.

El proceso de separación fundamental en la refinación del petróleo es la destilación fraccionada (Fig. 3.13). Prácticamente todo el aceite crudo que entra a la refinería se procesa en unidades de destilación, donde es calentado a temperaturas de hasta 370 a 425°C y se separa en fracciones. Cada fracción contiene una mezcla de hidrocarburos que alcanza el punto de ebullición en determinado rango de temperatura.

1. Los gases que alcanzan la ebullición a menos de 20°C se desprenden en la parte superior de la columna de destilación. Esta fracción es una mezcla de hidrocarburos de bajo peso molecular, principalmente propano, butano y 2-metilpropano, sustancias que pueden licuarse bajo presión a temperatura ambiente. La mezcla licuada, llamada gas licuado de petróleo (GLP), se almacena y embarca en tanques de metal y constituye una fuente de combustible gaseoso para la calefacción doméstica y para cocinar.
2. Las naftas, con punto de ebullición de 20 a 200°C, son una mezcla de alcanos y cicloalcanos de C_5 a C_{12}. La nafta también contiene pequeñas cantidades de benceno, tolueno, xileno y otros hidrocarburos aromáticos (cap. 9). La fracción de nafta ligera, de punto de ebullición de 20 a 150°C es la fuente de la gasolina normal y constituye aproximadamente 25% del petróleo crudo. En cierto sentido, las naftas constituyen la fracción de destilación más valiosa, porque son útiles no sólo como combustibles, sino también como fuente de materias primas para la industria de la química orgánica.
3. El queroseno, con punto de ebullición de 175 a 275°C, es una mezcla de hidrocarburos C_9 a C_{15}.
4. El aceite combustible, con punto de ebullición de 250 a 400°C, es una mezcla de hidrocarburos C_{15} a C_{18}. De esta fracción se obtiene el combustible diesel.
5. El aceite lubricante y el aceite combustible pesado se destilan de la columna a temperaturas superiores a 350°C.
6. El asfalto es el residuo negro y alquitranado que queda una vez eliminados las demás fracciones volátiles.

Los dos procesos de reformación más comunes son el *cracking* o desintegración catalítica, que se ilustra mediante la conversión térmica de etano a etileno (Sección 3.10A), y la **reformación catalítica**, que se ilustra por la transformación del hexano, primero, a ciclohexano y, después, a benceno.

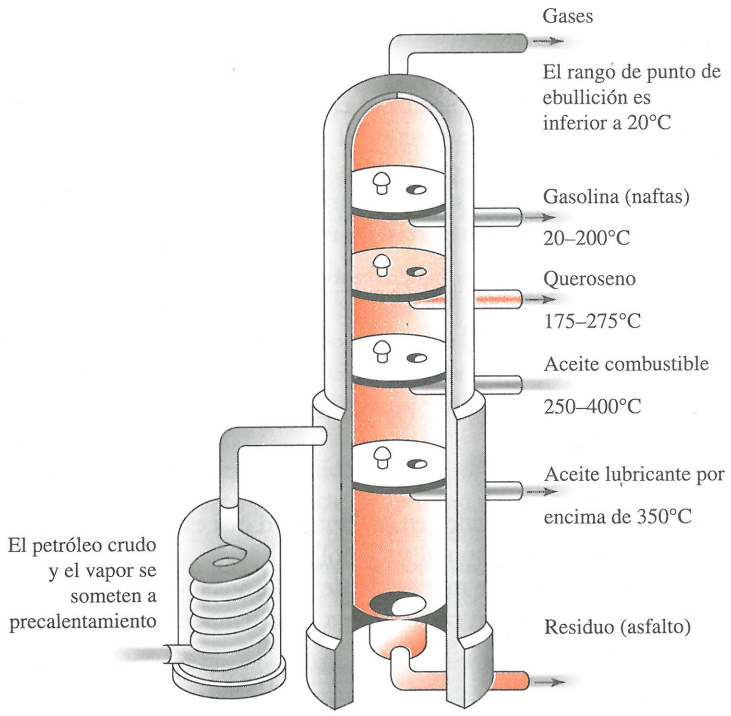
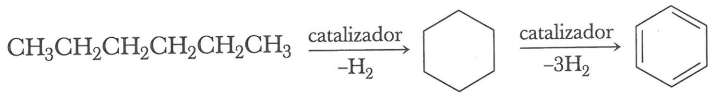
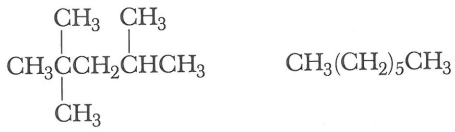


Fig. 3.13
Destilación fraccionada del petróleo. Las fracciones más volátiles y ligeras se retiran e la parte superior de la columna y las fracciones menos volátiles y más pesadas se retiran de las zonas inferiores.



Hexano Ciclohexano Benceno

La gasolina es una mezcla compleja de hidrocarburos C_6 a C_{12}. La calidad de la gasolina como combustible para máquinas de combustión interna se expresa en términos de su índice de octano. En los motores se produce golpeteo cuando una porción de la mezcla de aire y combustible explota de manera prematura (generalmente como resultado del calor que se desarrolla en el curso de la compresión) y de manera independiente a la ignición por las bujías. Se eligieron dos compuestos como combustibles de referencia. De ellos, el 2,2,4-trimetilpentano (isooctano) tiene muy buenas propiedades antigolpeteo (esta mezcla de aire y combustible se quema en la cámara de combustión sin producir golpeteo), por lo cual se le asignó el índice de octano de 100. (El nombre *isooctano* es de tipo trivial; su única relación con el nombre de 2,2,4-trimetilpentano es que ambos indican la presencia de ocho átomos de carbono). El heptano, que es el otro compuesto de referencia, tiene malas propiedades antigolpeteo, por lo cual se le asignó el índice de octano de 0.



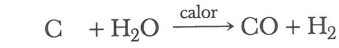
2,2,4-Trimetilpentano (índice de octano 100) Heptano (índice de octano 0)

Índice de octano Porcentaje de isooctano en una mezcla de isooctano y heptano con propiedades antigolpeteo equivalentes a las de una gasolina de prueba.

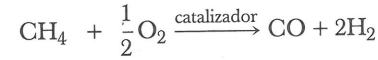
El **índice de octano** de una gasolina dada, corresponde al porcentaje de isooctano en la mezcla de isooctano y heptano que tiene propiedades antigolpeteo equivalentes. Por ejemplo, las propiedades antigolpeteo del 2-metilhexano son iguales a las de una mezcla de 42% de isooctano y 58% de heptano; por lo tanto, el índice de octano del 2-metilhexano es 42. El propio octano tiene un índice de octano de -20, lo cual significa que produce aún más golpeteo en los motores que el heptano.

C. Carbón

Para comprender cómo puede emplearse el carbón como materia prima para producir compuestos orgánicos, es necesario discutir el **gas de síntesis**, el cual es una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno en diversas proporciones, las cuales dependen del medio por el cual se fabrica. El gas de síntesis se prepara haciendo pasar vapor sobre carbón, y también se obtiene por oxidación parcial de metano con oxígeno.

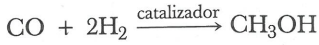


Carbón



Metano

Dos compuestos orgánicos producidos en la actualidad casi exclusivamente a partir de monóxido de carbono e hidrógeno son el metanol y el ácido acético. En la producción de metanol se ajusta la proporción de monóxido de carbono con respecto a hidrógeno a 1:2, y la mezcla se hace pasar sobre un catalizador a altas temperaturas y presiones.



Metanol

A su vez, el tratamiento del metanol con monóxido de carbono sobre un catalizador distinto, permite obtener ácido acético.

$$\underset{\text{Metanol}}{CH_3OH} + CO \xrightarrow{\text{catalizador}} \underset{\text{Ácido acético}}{CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH}$$

Como los procesos para fabricar directamente metanol y ácido acético a partir de monóxido de carbono ya se realizan a nivel comercial, es probable que en las próximas décadas se lleguen a desarrollar otras rutas para obtener otros productos químicos orgánicos del carbón a partir del metanol.

RESUMEN

Un **hidrocarburo** es un compuesto que contiene únicamente carbono e hidrógeno. Los **hidrocarburos saturados** presentan únicamente enlaces simples. Los alcanos tienen la fórmula general C_nH_{2n+2}. Los **isómeros estructurales** (Sección 3.2) tienen la misma fórmula molecular, pero sus átomos están unidos de distinta manera. Los alcanos se nombran siguiendo un conjunto de reglas desarrolladas por la **Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, siglas en inglés de International Union of Pure and Applied Chemistry)** (Sección 3.3A). El sistema de la IUPAC es un sistema general de nomenclatura (Sección 3.5). El nombre IUPAC para un compuesto consta de tres partes: 1) un **prefijo**, que indica el número de átomos de carbono en la cadena principal; 2) un **infijo**, que indica la naturaleza de los enlaces carbono-carbono en la cadena principal, y 3) un **sufijo**, que indica la clase a la cual pertenece dicho compuesto. Los sustituyentes que se derivan de los alcanos eliminando un átomo de hidrógeno se llaman **grupos alquilo** y se representan por el símbolo **R**. El nombre de un grupo alquilo se forma quitando el sufijo -ano del nombre del alcano original y agregando el sufijo -ilo en vez de él.

El átomo de carbono se clasifica como **primario (1°)**, **secundario (2°)**, **terciario (3°)** o **cuaternario (4°)** dependiendo del número de átomos de carbono enlazados a él (Sección 3.3C). El átomo de hidrógeno se clasifica como primario (1°), secundario (2°) o terciario (3°), dependiendo del tipo de carbono con el cual se encuentra enlazado.

El alcano que contiene átomos de carbono enlazados para formar un anillo se denomina **cicloalcano** (Sección 3.4). Para nombrar un cicloalcano se aplica el prefijo ciclo- al nombre del hidrocarburo de cadena abierta. Los anillos de cinco miembros (ciclopentanos) y los de seis miembros (ciclohexanos) son muy abundantes en el mundo biológico.

La **conformación** es el ordenamiento tridimensional de átomos de una molécula que se obtiene por rotación en torno a un enlace único (Sección 3.6). Una convención para representar las conformaciones es la **proyección de Newman**. Las conformaciones escalonadas son de energía más baja que las conformaciones eclipsadas.

La **tensión intramolecular** (Sección 3.6A) es de dos tipos: 1) **tensión angular**, la cual surge cuando se forman ángulos de enlace anormalmente grandes o anormalmente pequeños y 2) **tensión esférica**, que surge cuando los átomos que no está unidos entre sí quedan obligados de manera anormal a quedar muy cercanos uno del otro.

Los ciclopentanos, ciclohexanos y todos los cicloalcanos existen en forma de conformaciones plegadas que guardan un equilibrio dinámico. La conformación de más baja energía del ciclopentano es la de sobre. Las conformaciones de más baja energía de ciclohexano son dos conformaciones de silla interconvertibles (Sección 3.6B). En la conformación de silla, seis enlaces ocupan posición **axial** y seis enlaces ocupan posición **ecuatorial**. Los enlaces axiales en una conformación de silla ocupan las posiciones ecuatoriales en la conformación de silla alterna y viceversa. Una **conformación de bote** tiene energía más alta que las conformaciones de silla. La conformación más estable del ciclohexano sustituido es aquella que minimiza las **interacciones axial-axial**.

Los **isómeros cis-trans** (Sección 3.7) tiene la misma forma molecular y sus átomos están unidos de la misma manera, pero los ordenamientos espaciales de los átomos no pueden interconvertirse por rotación en torno a enlaces simples. La palabra **cis** significa que los sustituyentes se encuentran del mismo lado del anillo, y la palabra **trans** significa que se encuentran en lados opuestos del anillo. La mayoría de los cicloalcanos con sustituyentes sobre dos o más carbonos del anillo, presentan isomería cis-trans.

Los alcanos de bajo peso molecular, como metano, etano y propano, son gases a temperatura ambiente y presión atmosférica. Los alcanos de peso molecular más alto, como los de la gasolina y el queroseno, son líquidos. Los alcanos de peso molecular muy alto, como los de cera de parafina, son sólidos.

Los alcanos son compuestos no polares y las únicas fuerzas de atracción entre sus moléculas son las **fuerzas de dispersión** (Sección 3.8), que son débiles interacciones electrostáticas entre las cargas positivas y negativas parciales temporales de los átomos o moléculas. En un conjunto de isómeros estructurales de un alcano, generalmente el isómero menos ramificado tiene el punto de ebullición más alto y el más ramificado, el punto de ebullición más bajo.

El gas natural (Sección 3.10A) consta de 90 a 95% de metano, con cantidades menores de etano y otros hidrocarburos de bajo peso molecular. El **petróleo** (Sección 3.10B) es una mezcla líquida de literalmente miles de hidrocarburos distintos. El **gas de síntesis**, una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno, se deriva del gas natural y del carbón.

REACCIONES IMPORTANTES

1. Oxidación de alcanos (Sección 3.9)
La oxidación de los alcanos para formar dióxido de carbono y agua constituye la base de su aplicación para obtener calor y energía.

$$CH_3CH_2CH_3 + 5O_2 \longrightarrow 3CO_2 + 4H_2O + \text{energía}$$

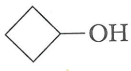
PROBLEMAS ADICIONALES

Isomería estructural

3.12 Indique qué enunciados sobre los isómeros estructurales son ciertas.

a) Tienen la misma fórmula molecular.
b) Tienen el mismo peso molecular.
c) Sus átomos se encuentran unidos en el mismo orden.
d) Tienen las mismas propiedades físicas.

3.13 Diga qué fórmulas estructurales representan compuestos idénticos y cuáles representan isómeros estructurales.

a) $CH_3CH_2CH(OH)CH_3$ **b)**  **c)**  **d)** $CH_3CH(CH_2OH)CH_3$

e) $HOCH_2CH(CH_3)CH_3$ **f)** $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ **g)** $CH_3CH(CH_2CH_3)OH$ **h)** $CH_3C(CH_3)(OH)CH_3$

3.14 Mencione el nombre de los nueve isómeros estructurales de fórmula molecular C_7H_{16} y dibuje sus fórmulas estructurales.

3.15 Averigüe si los compuestos de los siguientes conjuntos son isómeros estructurales:

a) CH_3CH_2OH y CH_3OCH_3 **b)** CH_3CCH_3 (O) y CH_3CH_2CH (O)

c) CH_3COCH_3 (O) y CH_3CH_2COH (O) **d)** $CH_3CHCH_2CH_3$ (OH) y $CH_3CCH_2CH_3$ (O)

e)  y $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$ **f)**  y $CH_2{=}CHCH_2CH_2CH_3$

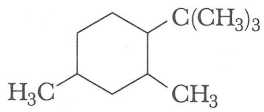
3.16 Dibuje las fórmulas estructurales de los siguientes compuestos:

a) Los cuatro alcoholes de fórmula molecular $C_4H_{10}O$.
b) Los dos aldehídos de fórmula molecular C_4H_8O.
c) La cetona de fórmula molecular C_4H_8O.
d) Las tres cetonas de fórmula molecular $C_5H_{10}O$.
e) Los cuatro ácidos carboxílicos de fórmula molecular $C_5H_{10}O_2$.

Nomenclatura de los alcanos y cicloalcanos

3.17 Escriba los nombres IUPAC de los siguientes alcanos y cicloalcanos:

a) $CH_3CHCH_2CH_2CH_3$ (con CH_3 sobre el segundo C) **b)** $CH_3CHCH_2CH_2CHCH_3$ (con CH_3 sobre el segundo C y CH_3 sobre el quinto C) **c)** $CH_3(CH_2)_4CHCH_2CH_3$ (con CH_2CH_3 sobre el quinto C)

d) $(CH_3)_2CHC(CH_3)_3$ **e)**  **f)** 

3.18 Escriba las fórmulas estructurales de los siguientes alcanos:

a) 2,2,4-Trimetilhexano
b) 2,2-Dimetilpropano
c) 3-Etil-2,4,5-trimetiloctano
d) 5-Butil-2,2-dimetilnonano
e) 4-Isopropiloctano
f) 3,3-Dimetilpentano
g) *trans*-1,3-dimetilciclopentano
h) *cis*-1,2-Dietilciclobutano

3.19 Explique por qué los siguientes nombres no cumplen con las reglas IUPAC. Escriba el nombre correcto IUPAC para los compuestos que se indican.

a) 1,3-Dimetilbutano
b) 4-Metilpentano
c) 2,3-Dietilbutano
d) 2-Etil-3-metilpentano
e) 2-Propilpentano
f) 2,2-Dietilheptano
g) 2,2-Dimetilciclopropano
h) 1-Etil-5-metilciclohexano

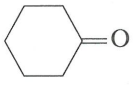
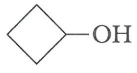
El sistema de nomenclatura de la IUPAC

3.20 Dibuje la fórmula estructural de cada uno de los siguientes compuestos:

a) Etanol
b) Etanal
c) Acido etanoico
d) Butanona
e) Butanal
f) Acido butanoico
g) Propanal
h) Ciclopropanol
i) Ciclopentanol
j) Ciclopenteno
k) Ciclopentanona

3.21 Escriba los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:

a) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ **b)** $CH_3(CH_2)_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$ **c)** $CH_3(CH_2)_8\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$

d)  **e)**  **f)** 

Conformaciones de los alcanos y cicloalcanos

3.22 ¿Cuántas conformaciones escalonadas hay para el 2-metilpropano? ¿Cuántas conformaciones eclipsadas distintas existen?

3.23 Observando a lo largo del enlace entre los carbonos 2 y 3 del butano, se detectan dos conformaciones escalonadas y dos conformaciones eclipsadas distintas. Dibuje proyecciones de Newman para cada una de ellas, y ordénelas de la conformación más estable a la menos estable.

3.24 Usando los modelos moleculares del CD, demuestre que un sustituyente ecuatorial en el ciclohexano es casi equidistante a los hidrógenos axiales y ecuatoriales de cada carbono adyacente.



Isomería cis-trans en los cicloalcanos

3.25 Mencione el nombre de los isómeros cis y trans del 1,2-dimetilciclopropano y dibuje sus fórmulas estructurales.

3.26 Diga el nombre de todos los cicloalcanos de fórmula molecular C_5H_{10} y dibuje sus fórmulas estructurales. Asegúrese de incluir los isómeros cis-trans y también los isómeros estructurales.



Planta de menta (*Mentha piperita*), hierba perenne con cualidades aromáticas que se emplean para fabricar dulces, goma de mascar, bebidas calientes y frías, y como adorno en ponches y platos de fruta. (© *John Kaprielian/Photo Researchers, Inc.*)

3.27 Representando el anillo de ciclopentano como pentágono plano, dibuje las fórmulas estructurales de los isómeros cis y trans de

a) 1,2-Dimetilciclopentano. **b)** 1,3-Dimetilciclopentano.

3.28 Dibuje las conformaciones de silla alternas para los isómeros cis y trans del 1,2-dimetilciclohexano, 1,3-dimetilciclohexano y 1,4-dimetilciclohexano.

a) Marque cada grupo metilo como axial o ecuatorial.

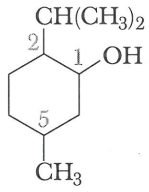
b) Diga para qué isómero o isómeros las conformaciones alternas de silla son de la misma estabilidad.

c) ¿Qué isómero o isómeros presentan una conformación de silla más estable que el (o los) otro(s)?

3.29 Use las respuestas del problema 3.28 para completar la siguiente tabla que muestra las correlaciones entre los derivados disustituidos del ciclohexano de tipo cis, trans, axial y ecuatorial.

Posición de sustitución	cis	trans
1,4-	a,e o e,a	e,e o a,a
1,3-	o	o
1,2-	o	o

3.30 El 2-isopropil-5-metilciclohexanol tiene cuatro isómeros cis-trans.



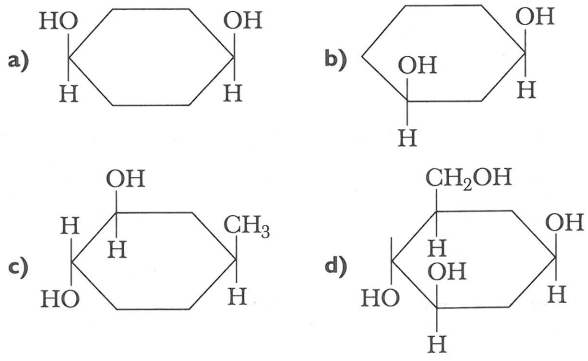
2-Isopropil-5-metilciclohexanol

a) Empleando una representación de hexágono plano para el anillo del de ciclohexano, dibuje las fórmulas estructurales de estos cuatro isómeros.

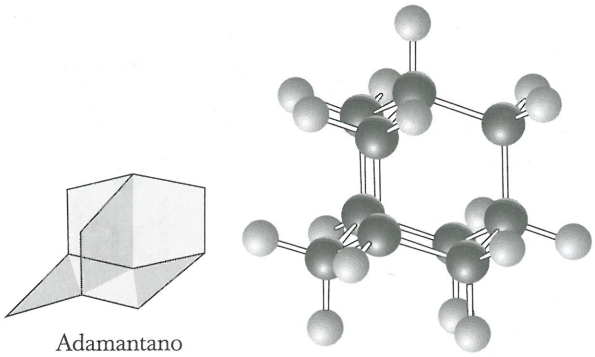
b) Dibuje la conformación de silla más estable para cada una de sus respuestas del inciso a).

c) De los cuatro isómeros cis-trans, ¿cuál es el más estable? (Si responde a esta parte de manera correcta, elegirá el isómero que se encuentra en la naturaleza y que recibe el nombre de mentol. *Indice Merck*, 12a. ed., #5882.)

3.31 Dibuje conformaciones alternas de silla para cada ciclohexano sustituido y diga qué conformación de silla es la más estable.

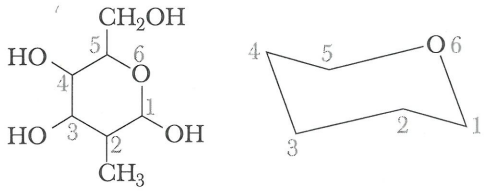


3.32 ¿Qué tipo de conformaciones presentan los anillos de seis miembros del adamantano?

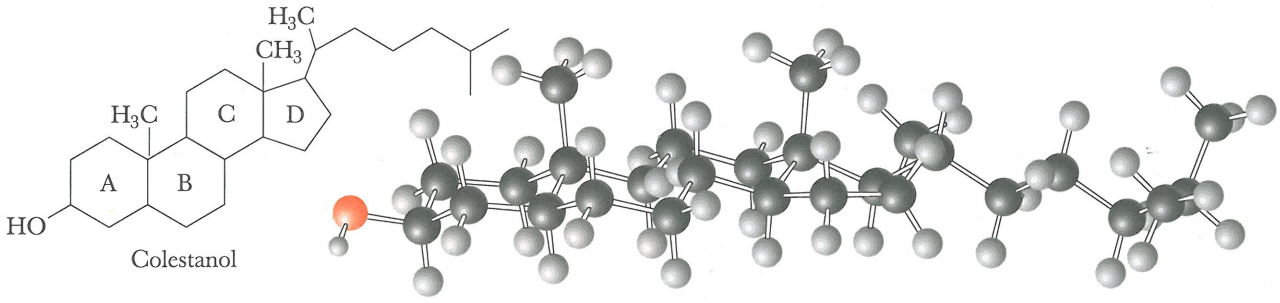


Adamantano

3.33 La glucosa (Sección 16.2B) contiene un anillo de seis miembros. En la conformación de silla más estable de esta molécula, todos los sustituyentes del anillo se encuentran en posición ecuatorial. Dibuje esa conformación de silla más estable usando el esqueleto del anillo que se incluye a la derecha.



3.34 A continuación se incluye la fórmula estructural y el modelo de pelotas y varillas del colestanol (*Indice Merck*, 12th ed., #2255). La única diferencia entre este compuesto y el colesterol (Sección 17.4A) es que éste último tiene un doble enlace carbono-carbono en el anillo B.



Colestanol

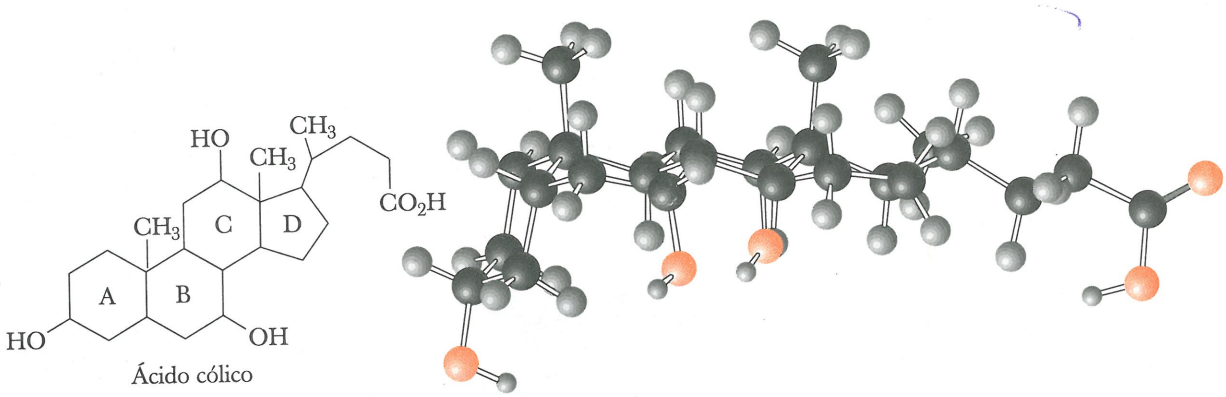
a) Describa la conformación de los anillos A, B, C y D del colestanol.

b) Diga si el grupo hidroxilo del anillo A se encuentra en la posición axial o ecuatorial.

c) Considere el grupo metilo que se encuentra en la unión de los anillos A/B. Diga si ocupa posición axial o ecuatorial con respecto al anillo A. Diga si ocupa la posición axial o ecuatorial con respecto al anillo B.

d) Diga si el grupo metilo que se encuentra en la unión de los anillos C/D, ocupa la posición axial o ecuatorial con respecto al anillo C.

3.35 A continuación se incluye la fórmula estructural del ácido cólico (Sección 17.4A), un componente de la bilis humana cuya función es ayudar a la absorción y digestión de las grasas de la dieta.



Ácido cólico

a) ¿Qué conformación tiene el anillo A? ¿el anillo B? ¿el anillo C? ¿y el anillo D?

b) Indique si cada uno de los grupos hidroxilo sobre los anillos A, B y C, ocupa la posición axial o ecuatorial.

c) Diga si el grupo metilo que se encuentra en la unión de los anillos A/B ocupa la posición axial o ecuatorial con respecto al anillo A. Diga si ocupa la posición axial o ecuatorial con respecto al anillo B.

d) Diga si el grupo metilo que se encuentra en la unión de los anillos C/D ocupa la posición axial o ecuatorial con respecto al anillo C.

Propiedades físicas de los alcanos y cicloalcanos

3.36 En el problema 3.14, el lector dibujó las fórmulas estructurales de todos los isómeros de fórmula molecular C_7H_{16}. Pronostique qué isómero tiene el punto de ebullición más bajo y cuál el más alto.

3.37 ¿Qué generalizaciones puede efectuar con respecto a las densidades de los alcanos en relación con las del agua?

3.38 ¿Qué alcano no ramificado tiene aproximadamente el mismo punto de ebullición que el agua (véase la tabla 3.4)? Calcule el peso molecular de este alcano, y compárelo con el del agua.

Reacciones de los alcanos

3.39 Escriba ecuaciones balanceadas para la combustión de cada uno de los siguientes hidrocarburos. Suponga que cada uno de ellos se transforma en su totalidad en dióxido de carbono y agua.

a) Hexano **b)** Ciclohexano **c)** 2-Metilpentano

3.40 A continuación se incluyen los calores de combustión del metano y el propano. Gramo por gramo, ¿cuál de estos hidrocarburos constituye la mejor fuente de energía calorífica?

Hidrocarburos	Componente del	$\Delta H°$ [kcal/mol (kJ/mol)]
CH_4	gas natural	−212 (− 886 kJ/mol)
$CH_3CH_2CH_3$	GLP	−530 (− 2220 kJ/mol)

4

Quiralidad

4.1 Estereoisomería

4.2 Quiralidad

4.3 Nombres de los centros estereoméricos: El sistema R,S

4.4 Moléculas acíclicas con dos o más centros estereoméricos

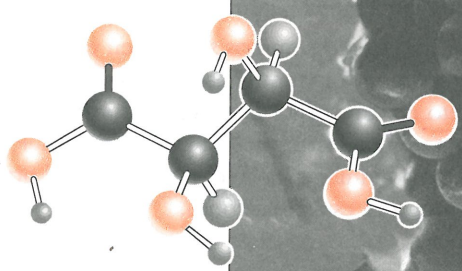
4.5 Moléculas cíclicas con dos o más centros estereoméricos

4.6 Propiedades de los estereoisómeros

4.7 Actividad óptica: Cómo se detecta la quiralidad en el laboratorio

4.8 Separación de los enantiómeros: resolución

4.9 Significado de la quiralidad en el mundo biológico



El ácido tartárico se encuentra en las uvas y otras frutas, tanto libre como en forma de sus sales. Inserto: modelo del ácido tartárico. *(Jerry Alexander/Tony Stone)*

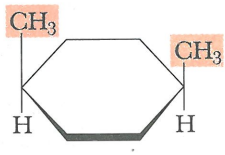
Nuestra meta en el presente capítulo es ampliar nuestro conocimiento de las moléculas como objetos tridimensionales. En particular, se explorarán las relaciones entre los objetos tridimensionales y sus imágenes en el espejo. Cuando una persona se ve al espejo observa una reflexión o imagen en el espejo de sí misma. Ahora supongamos que esta imagen en el espejo se transforma en un objeto tridimensional. Entonces el lector se podría preguntar qué relación hay entre el objeto original y su imagen en el espejo. Por analogía se preguntará, "¿Será posible superponer la reflexión sobre el objeto "original" de manera tal que todos los detalles de la reflexión correspondan exactamente al original?" La respuesta es que el objeto y su imagen en el espejo no pueden superponerse; si una persona tiene un anillo en el dedo meñique de la mano derecha, por ejemplo, su imagen en el espejo tendrá el anillo en el dedo meñique de la mano izquierda. Si se peina con raya en el lado derecho, la reflexión presentará la raya en el lado izquierdo. Para decirlo de manera simple, la persona y su reflexión son objetos distintos y es imposible superponerlos.

Comprender las relaciones de este tipo es algo fundamental para entender la química orgánica y la bioquímica. De hecho, la capacidad de considerar las moléculas como objetos tridimensionales constituye una destreza vital tanto en química orgánica como en bioquímica.

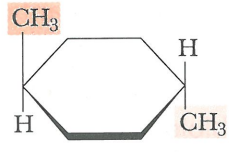
4.1 ESTEREOISOMERÍA

Estereoisómeros Isómeros que tienen la misma fórmula molecular y la misma conectividad, pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio.

Los **estereoisómeros** tienen la misma fórmula molecular y sus átomos están enlazadas en el mismo orden, aunque difieren por las orientaciones tridimensionales de sus átomos en el espacio. El ejemplo de estereoisómeros que se ha mencionado hasta el momento es el de los isómeros cis-trans de los cicloalcanos (Secc. 3.7), el cual surge por rotación restringida en torno a los enlaces de un anillo.



cis-1-4-dimetil-ciclohexano



trans-1,4-dimetil-ciclohexano

Imagen en el espejo Reflexión de un objeto en un espejo.

Enantiómeros Estereoisómeros cuyas imágenes no se superponen en el espejo; se refiere a una relación entre pares de objetos.

Diastereómeros Estereoisómeros que no son imágenes en el espejo uno del otro; se refiere a relaciones entre objetos.

Los estereoisómeros se dividen en dos grupos: aquéllos que son imágenes en el espejo uno del otro, y aquéllos que no lo son. Una **imagen en el espejo** es la reflexión de un objeto en un espejo. Los estereoisómeros que son imágenes en el espejo uno del otro se llaman **enantiómeros** (del griego *enantios* + *meros,* opuesto + parte). Los estereoisómeros que no son imágenes en el espejo uno del otro se llaman **diastereómeros**. En la figura 4.1 se muestran estas relaciones.

4.2 QUIRALIDAD

Quiral Del griego *cheir,* que significa mano; objetos que no se pueden superponer sobre sus imágenes en el espejo.

Se dice que las moléculas que no pueden superponerse a sus imágenes en el espejo son **quirales** (del griego *cheir,* que significa mano); es decir, son como las manos. Los objetos tridimensionales de este tipo presentan quiralidad: la mano izquierda es quiral y también la mano derecha; la espiral de un cuaderno también presenta quiralidad; el tornillo de una máquina, que tiene rosca hacia la derecha, es quiral; la hélice de un barco es quiral. Al examinar los objetos del mundo que nos rodea, sin duda, llegaremos a la conclusión de que la gran mayoría de ellos son quirales.

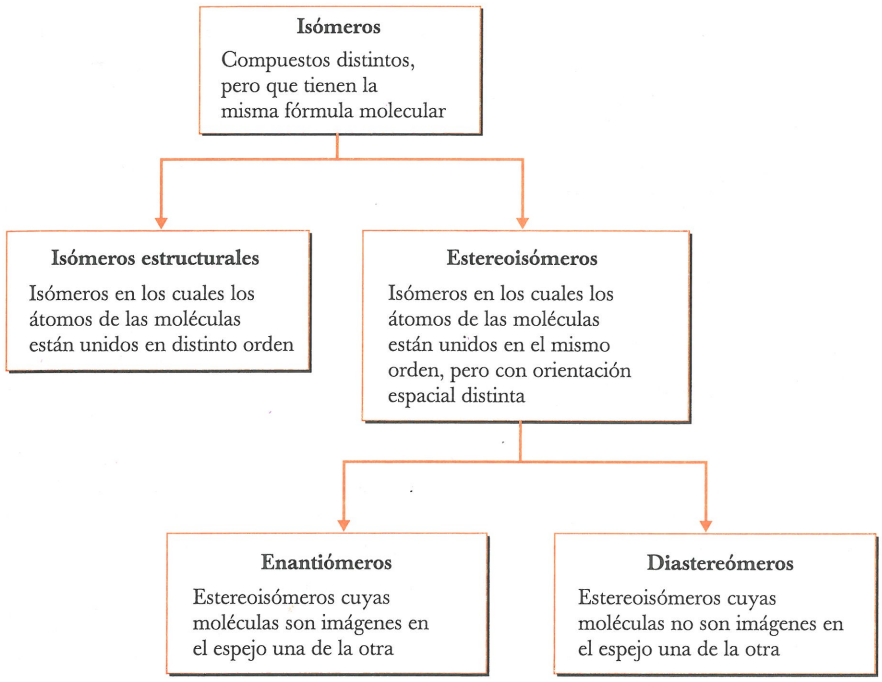


Fig. 4.1
Relaciones entre los isómeros.

Una situación que contrasta con la quiralidad ocurre cuando un objeto y su imagen en el espejo se superponen. Esto sólo se da cuando uno de ellos puede orientarse en el espacio de modo que todas sus características (vértices, aristas, puntos, diseños, etc.) correspondan exactamente a las del otro miembro del par. Cuando esto puede realizarse, el objeto y su imagen en el espejo son idénticos, y se dice que el objeto original es aquiral. Un objeto **aquiral** es aquél que carece de quiralidad. Algunos ejemplos de objetos aquirales son las tazas no decoradas, una concha como el dólar de arena, un tetraedro regular, un cubo y una esfera perfecta.

Aquiral Objeto que carece de quiralidad.

Un objeto es aquiral cuando posee un plano de simetría. El **plano de simetría** (llamado también **plano de espejo**) es un plano imaginario que atraviesa al objeto y lo divide de modo que una mitad del mismo es la reflexión de la otra mitad. El vaso de precipitados que se muestra en la figura 4.2 tiene un plano único de simetría, mientras que el cubo tiene varios planos de simetría. El compuesto bromoclorometano también tiene un plano único de simetría.

Plano de simetría Plano imaginario que atraviesa un objeto dividiéndolo de manera que una mitad es la imagen en el espejo de la otra mitad.

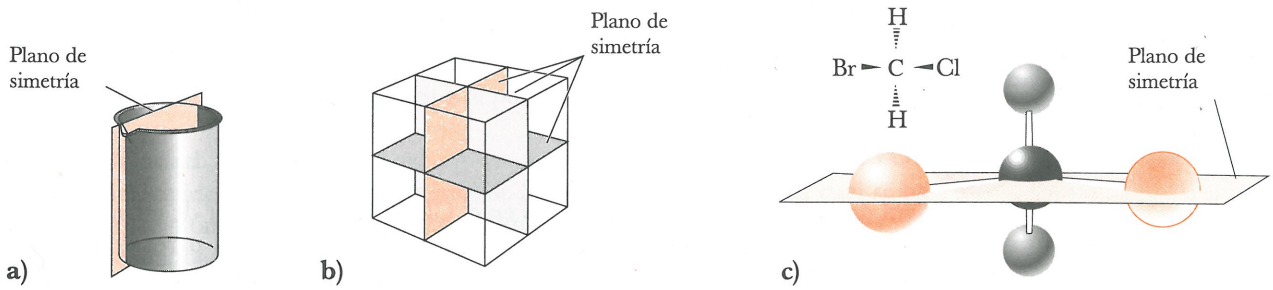


Fig. 4.2
Planos de simetría en a) un vaso de precipitados, b) un cubo y c) el CH_2BrCl. El vaso de precipitados y el CH_2BrCl tienen un plano de simetría; el cubo tiene varios planos de simetría.

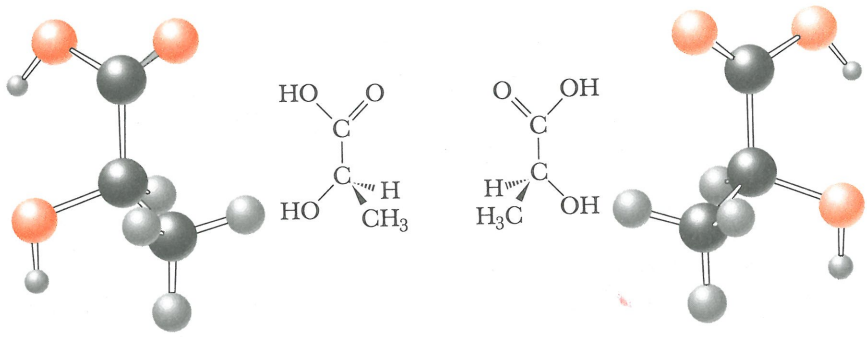


Fig. 4.3
Representaciones estereoméricas del ácido láctico y de su imagen en el espejo.

La quiralidad de una molécula orgánica se puede ilustrar considerando el ácido 2-hidroxipropanoico, llamado más comúnmente ácido láctico. En la figura 4.3 se muestran representaciones tridimensionales del ácido láctico y su imagen en el espejo. En ellas, todos los ángulos de enlace en torno al carbono central miden aproximadamente 109.5°, y los cuatro enlaces de este carbono están orientados hacia los vértices de un tetraedro regular.

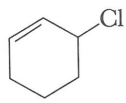
Es posible hacer girar y rotar un modelo del ácido láctico en cualquier dirección en el espacio, pero siempre y cuando sus enlaces no se rompan y reordenen, sólo dos de los cuatro grupos unidos al carbono central podrán hacerse coincidir con los de la imagen en el espejo. Como el ácido láctico y su imagen en el espejo no pueden superponerse, se clasifican como enantiómeros.

Centro estereomérico Átomo tetraédrico que tiene cuatro grupos distintos unidos a él.

En las moléculas orgánicas, la causa más común (aunque no la única) de quiralidad es la presencia de un **centro estereomérico** o **estereocentro**, un átomo de la molécula en el cual el intercambio de dos grupos a él enlazados da lugar a un estereoisómero. El tipo más común de centro estereomérico es algún átomo tetraédrico, usualmente el carbono, que tiene cuatro grupos distintos unidos a él. Por ejemplo, el átomo de carbono del ácido láctico que lleva los grupos –OH, –H, $-CH_3$ y $-CO_2H$ (Fig. 4.3) es un centro estereomérico tetraédrico. Al emplear el término *centro estereomérico* generalmente se implica que es tetraédrico porque es el más común.

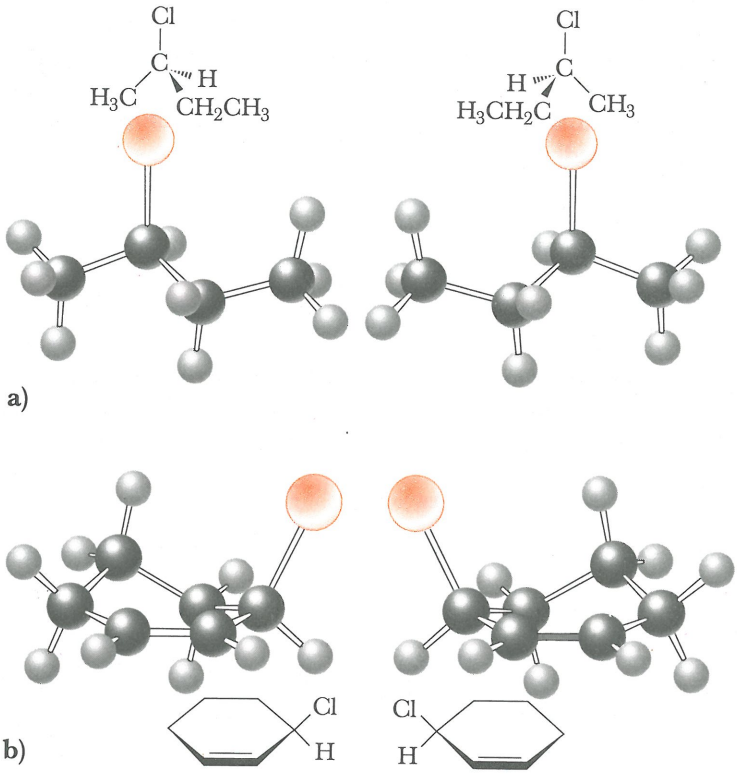
EJEMPLO 4.1

Cada una de las siguientes moléculas tiene un centro estereomérico. Dibuje representaciones estereoméricas de los enantiómeros de cada una.

a) $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ b) 

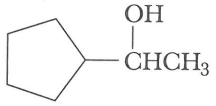
SOLUCIÓN

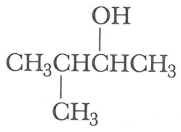
Será de utilidad estudiar los modelos en el CD-ROM de cada par de enantiómeros y observarlos desde distintas perspectivas. Cuando trabaje con estos pares de enantiómeros observe que cada uno tiene un átomo de carbono enlazado con cuatro grupos distintos, por lo cual la molécula es quiral.



Problema de práctica 4.1

Cada una de las siguientes moléculas tiene un centro estereomérico. Dibuje representaciones estereoméricas de los enantiómeros de cada una.

a) 

b) 

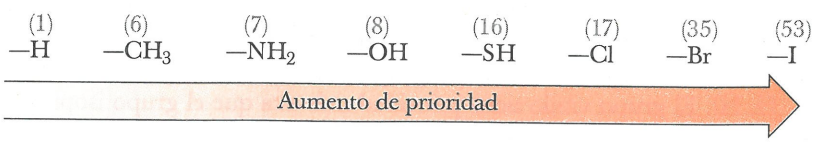
4.3 NOMBRE DE LOS CENTROS ESTEREOMÉRICOS: EL SISTEMA R,S

El **sistema R,S** que se emplea para designar la configuración de un centro estereomérico fue diseñado a fines de la década de 1950 por R.S. Cahn y C.K. Ingold en Inglaterra, junto con V. Prelog en Suiza. El primer paso para asignar una configuración R o S al centro estereomérico es ordenar los grupos unidos a él por orden de prioridad.

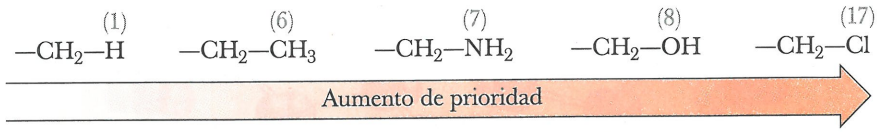
Sistema R,S Conjunto de reglas para especificar la configuración en torno a un centro estereomérico; llamado también convención de Cahn-Ingold-Prelog.

Reglas de prioridad

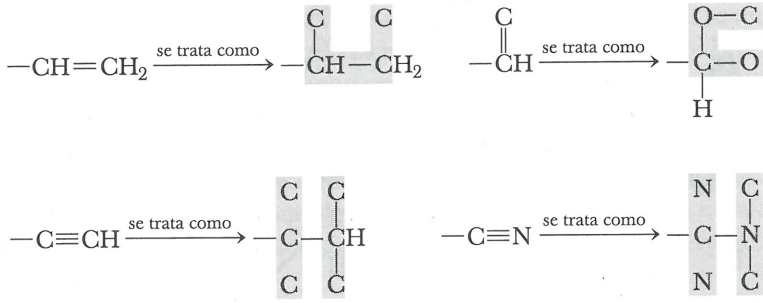
1. A cada átomo unido al centro estereomérico se le asigna una prioridad, la cual se basa en el número atómico: conforme el número atómico es más alto, la prioridad es más elevada. A continuación se incluyen diversos sustituyentes ordenados de mayor a menor prioridad. El número atómico del átomo que determina la prioridad se indica entre paréntesis.



2. Cuando es imposible asignar la prioridad basándose en los átomos enlazados directamente con el centro estereomérico, se observa el conjunto de átomos siguiente y se continúa así hasta que se pueda asignar una prioridad. La prioridad se asigna en el primer punto de diferencia. A continuación se incluye una serie de grupos ordenados de menor a mayor prioridad. Se indica el número atómico del átomo sobre el cual se basa la asignación de prioridad.



3. Los átomos que participan en un enlace doble o triple se consideran enlazados a un número equivalente de átomos similares por enlaces simples; es decir, los átomos de un doble enlace se replican y los átomos de un triple enlace se triplican.



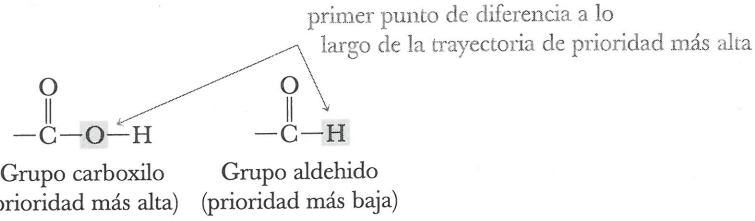
EJEMPLO 4.2

Asigne prioridades a los grupos de los siguientes conjuntos:

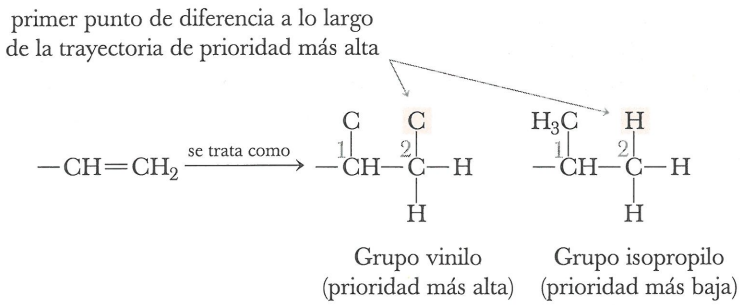
a) —COH y —CH b) —CH=CH2 y —CH(CH3)2

SOLUCIÓN

a) El primer punto de diferencia es el O del –OH en el grupo carboxilo en comparación con el –H del grupo aldehído. El grupo carboxilo tiene mayor prioridad.



b) El carbono 1 de cada grupo tiene el mismo patrón de átomos, es decir, C(C, C, H). El carbono 2 constituye el primer punto de diferencia. Para el grupo vinilo, el enlace en el carbono 2 es C(C, H, H). Para el grupo isopropilo, el enlace en el carbono 2 es C(H, H, H). El grupo vinilo tiene prioridad más alta que el grupo isopropilo.



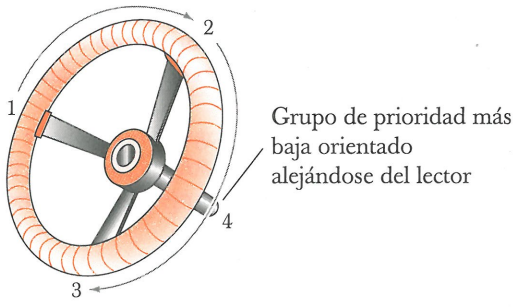
Problema de práctica 4.2

Asigne prioridades a los grupos de los siguientes conjuntos:

a) $-CH_2OH$ y $-CH_2CH_2OH$
b) $-CH_2OH$ y $-CH=CH_2$
c) $-CH_2OH$ y $-C(CH_3)_3$

Para asignar configuración R o S a un centro estereomérico:

1. Ubique el centro estereomérico, identifique sus cuatro sustituyentes, y asígneles prioridad del 1 (la más alta) al 4 (la más baja) a cada uno de ellos.
2. Oriente la molécula en el espacio de modo que el grupo de prioridad más baja (4) quede orientado lejos de usted; como si correspondiera al eje del volante de un automóvil. Así, los tres grupos de prioridad más alta (1 a 3) se proyectarán hacia usted, como ocurriría con los soportes del volante.
3. Lea los tres grupos que se proyectan hacia usted por orden de mayor (1) a menor prioridad (3).



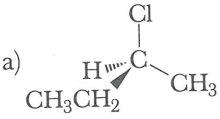
4. Si la lectura de los grupos se lleva a cabo en sentido de las manecillas del reloj, la configuración se designa como **R** (del latín *rectus,* derecho); si la lectura procede en sentido contrario a las manecillas del reloj, la configuración es **S** (del latín *sinister,* izquierdo). Esto también puede visualizarse como sigue: el hecho de dar vuelta al volante hacia la derecha es igual a R, y el hecho de darle vuelta hacia la izquierda es igual a S.

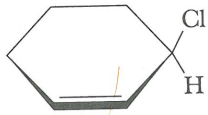
R Del latín *rectus,* que significa derecha; se emplea en el sistema R,S para indicar que el orden de prioridad de los grupos unidos a un centro estereomérico sigue el sentido de las manecillas del reloj.

S Del latín *sinister,* que significa izquierda; se emplea en el sistema R,S para indicar que el orden de prioridad de los grupos unidos a un centro estereomérico sigue el sentido contrario a las manecillas del reloj.

EJEMPLO 4.3

Asigne configuración R o S a los siguientes centros estereoméricos.

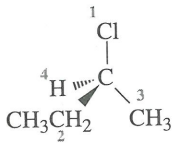
a) 

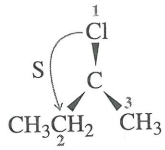
b) 

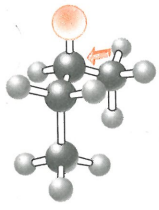
SOLUCIÓN

Observe cada molécula a través de su centro estereomérico y a lo largo del enlace que parte del centro del mismo hacia el grupo de menor prioridad.

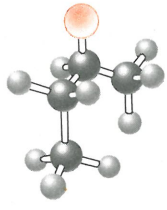
a) El orden de prioridad es $-Cl > -CH_2CH_3 > -CH_3 > -H$. El grupo de prioridad más baja, H, debe orientarse alejándose de usted. La lectura de los grupos en el orden 1, 2, 3 ocurre en sentido contrario a las manecillas del reloj, de modo que la configuración es S.

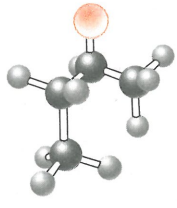




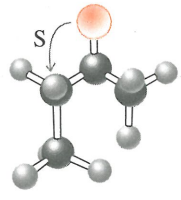


(S)-2-Clorobutano



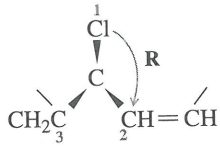


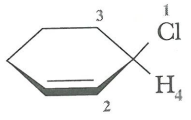
Si se hace girar la molécula de modo que se observe a lo largo del enlace C—H hacia el H...

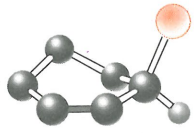


... se ve lo siguiente.

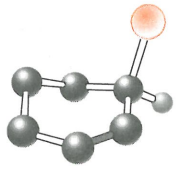
b) El orden de prioridad es $-Cl > -CH{=}CH > -CH_2\,-CH_2 > -H$. Se coloca el hidrógeno, que es el grupo de menor prioridad, orientado alejándose de usted. La lectura de los grupos en el orden 1, 2, 3 procede en sentido de las manecillas de reloj; por lo tanto, la configuración es R.

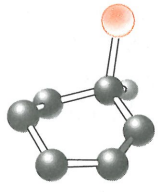




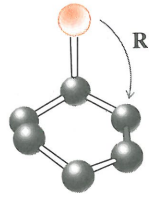


(R)-3-clorociclohexeno





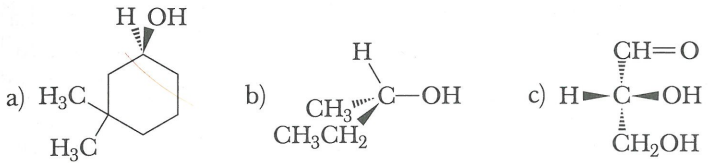
Si se hace girar la molécula de modo que se observe a lo largo del enlace C—H hacia el H...



... se ve lo siguiente.

Problema de práctica 4.3

Asigne configuración R o S a los siguientes centros estereoméricos:

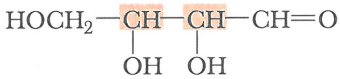


4.4 MOLÉCULAS ACÍCLICAS CON DOS O MÁS CENTROS ESTEREOMÉRICOS

Ya hemos visto varios ejemplos de moléculas con un centro estereomérico y verificado que son posibles dos estereoisómeros (un par de enantiómeros). A continuación consideraremos moléculas que tienen dos o más centros estereoméricos. De manera general, para una molécula con n centros estereoméricos, el número máximo de estereoisómeros posibles es 2^n. Ya se demostró que para una molécula con un centro estereomérico, son posibles $2^1 = 2$ estereoisómeros. Para una molécula con dos centros estereoméricos, son posibles $2^2 = 4$ estereoisómeros; para una molécula con tres centros estereoméricos, son posibles $2^3 = 8$ estereoisómeros, y así sucesivamente.

A. Enantiómeros y diastereómeros

Iniciaremos nuestro estudio de las moléculas con dos o más centros estereoméricos considerando el 2,3,4-trihidroxibutanal. Sus dos centros estereoméricos se muestran en los cuadros de color.



2,3,4-trihidroxibutanal

El número máximo posible de estereoisómeros para esta molécula es $2^2 = 4$, y se representan en la figura 4.4.

Los estereoisómeros a) y b) son imágenes que no se superponen en el espejo, y, por tanto, constituyen un par de enantiómeros. Los estereoisómeros c) y d) también son imágenes que no se superponen en el espejo y constituyen un segundo par de enantiómeros.

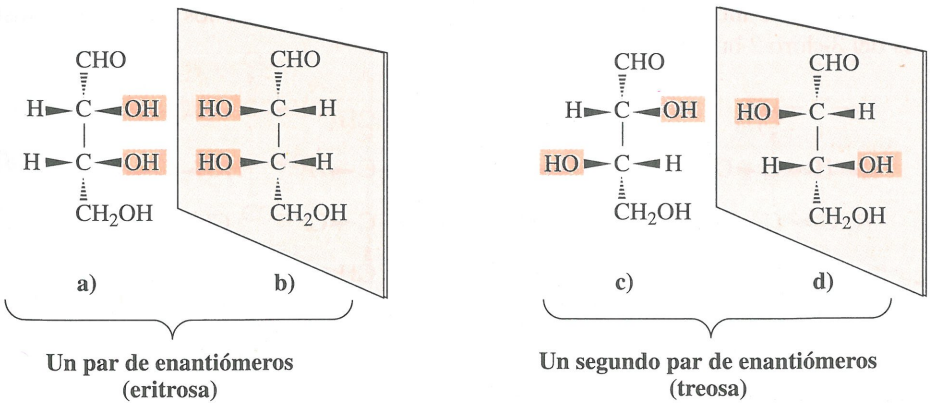


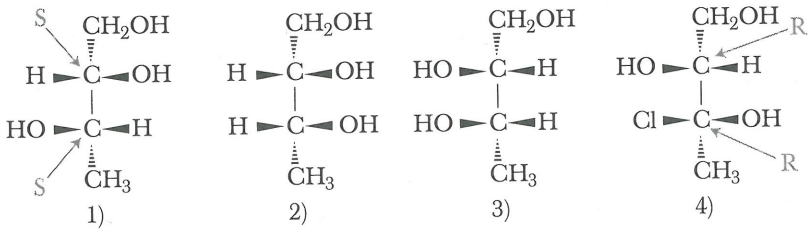
Fig. 4.4
Los cuatros estereoisómeros del 2,3,4-trihidroxibutanal, un compuesto que tiene dos centros estereoméricos.

Una manera de describir los cuatro estereoisómeros del 2,3,4-trihidroxibutanal es diciendo que consta de dos pares de enantiómeros. El enantiómero a) se llama (2R,3R)-eritrosa, pero también podría llamarse (2R,3R)-2,3,4-trihidroxibutanal. El enantiómero b) se llama (2S,3S)-eritrosa. Los enantiómeros c) y d) se llaman (2R,3S)-treosa y (2S,3R)-treosa. La eritrosa y la treosa pertenecen al tipo de compuestos llamados carbohidratos, que se estudiarán en el capítulo 16. La eritrosa es sintetizada en los eritrocitos (glóbulos rojos), y de ahí se deriva su nombre.

Ya especificamos la relación entre a) y b) y entre c) y d). Pero ¿qué relación hay entre a) y c), entre a) y d), entre b) y c), y entre b) y d)? La respuesta es que son diastereómeros. Los **diastereómeros** son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, son estereoisómeros que no son imágenes en el espejo uno del otro.

EJEMPLO 4.4

A continuación se incluyen las representaciones estereoméricas de los cuatro estereoisómeros del 1,2,3-butanotriol. Se dan las configuraciones R y S para los centros estereoméricos 1) y 4).



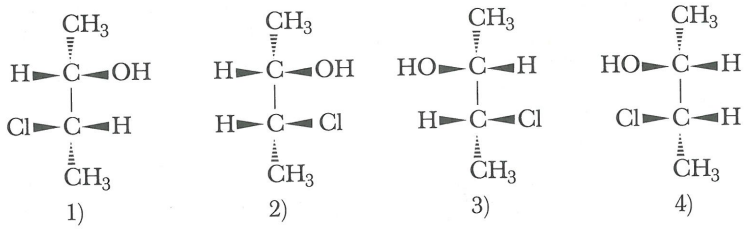
a) ¿Qué compuestos son enantiómeros?
b) ¿Qué compuestos son diastereómeros?

SOLUCIÓN

a) Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes en el espejo que no se superponen. Los compuestos 1) y 4) son un par de enantiómeros, y los compuestos 2) y 3) son un segundo par de enantiómeros. Observe que las configuraciones de los centros estereoméricos en 1) son el opuesto de las que presenta su enantiómero, el 4).
b) Los diastereómeros son estereoisómeros que no son imágenes en el espejo. Los compuestos 1) y 2), 1) y 3), 2) y 4), y 3) y 4) son diastereómeros.

Problema de Práctica 4.4

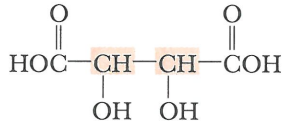
A continuación se incluyen las representaciones estereoméricas de los cuatro estereoisómeros del 3-cloro-2-butanol.



a) ¿Qué compuestos son enantiómeros?
b) ¿Qué compuestos son diastereómeros?

B. Compuestos meso

Algunas moléculas que contienen dos o más centros estereoméricos tienen propiedades de simetría especiales que reducen el número de estereoisómeros a un número menor que el máximo predicho por la regla 2^n. Una molécula de este tipo es el ácido 2,3-dihidroxibutanodioico, llamado de manera común ácido tartárico.



Ácido 2,3-dihidroxibutanodioico
(ácido tartárico)

El ácido tartárico es un compuesto cristalino e incoloro que abunda en el reino vegetal, en particular en las uvas. Durante la fermentación del jugo de uva, el bitartrato de potasio (un grupo $-CO_2H$ está presente como sal de potasio $-CO_2^-K^+$) se deposita como costra en las paredes de los barriles de vino. Después de recolectarlo y purificarlo, se vende comercialmente como cremor tártaro (*Índice Merck,* 12a. edición, #7776).

En el ácido tartárico, los carbonos 2 y 3 son centros estereoméricos, y al aplicar la regla 2^n, el número máximo de isómeros posibles sería $2^2 = 4$; sus representaciones estereoméricas se muestran en la figura 4.5. Las estructuras a) y b) son imágenes que no se puede superponer en el espejo, y por lo tanto, constituyen un par de enantiómeros. Las estructuras c) y d) también son imágenes en el espejo, pero sí se pueden superponer. Para observar esto, imagine que se hace girar el compuesto d) 180° en el plano del papel, se levanta del mismo y se coloca sobre c). Si realiza esta manipulación mental de manera correcta observará que d) sí puede superponerse a c). Por lo tanto, c) y d) no son moléculas distintas; son la misma molécula, aunque orientada de diferente manera. Como c) y su imagen se pueden superponer en el espejo, se dice que c) es aquiral.

Otra manera de determinar que c) es aquiral es observar que tiene un plano de simetría que bisecta la molécula de manera tal, que su parte superior es una reflexión de la parte inferior. Así, aunque c) tiene dos centros estereoméricos, es aquiral (Secc. 4.2).

El estereoisómero del ácido tartárico representado por c) o d) se llama compuesto meso. Un **compuesto meso** es un compuesto aquiral que contiene dos o más centros estereoméricos. Ahora regresemos a la cuestión original: ¿cuántos estereoisómeros tiene el ácido tartárico? La respuesta es tres: un compuesto meso y un par de enantiómeros. Observe que el compuesto meso es el diastereómero de cada uno de los otros estereoisómeros.

Compuesto meso Compuesto aquiral que posee dos o más centros estereoméricos.

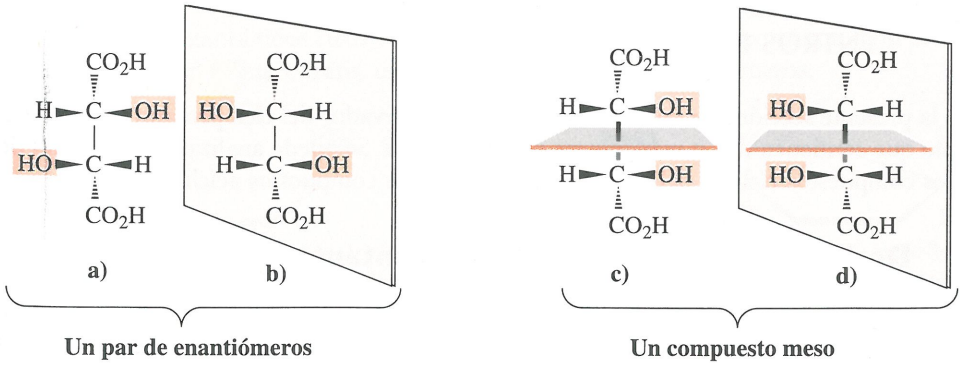
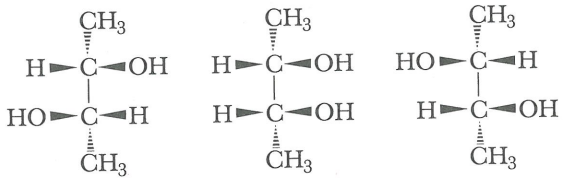


Fig. 4.5
Estereoisómeros del ácido tartárico. Un par de enantiómeros y un compuesto meso.

EJEMPLO 4.5

A continuación se incluyen las representaciones estereoméricas de los tres estereoisómeros del 2,3-butanodiol.



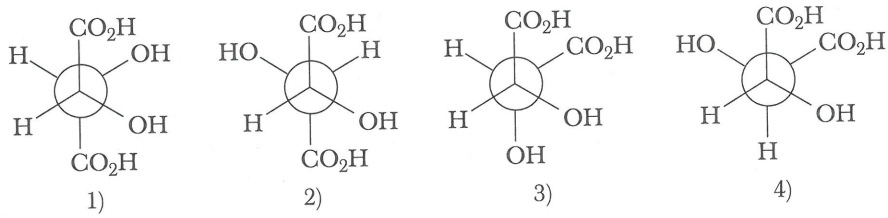
a) ¿Cuáles de ellas son enantiómeros?
b) ¿Cuál es el compuesto meso?

SOLUCIÓN

a) Los compuestos 1) y 3) son enantiómeros.
b) El compuesto 2) es un compuesto meso.

Problema de práctica 4.5

A continuación se incluyen cuatro proyecciones de Newman para el ácido tartárico.



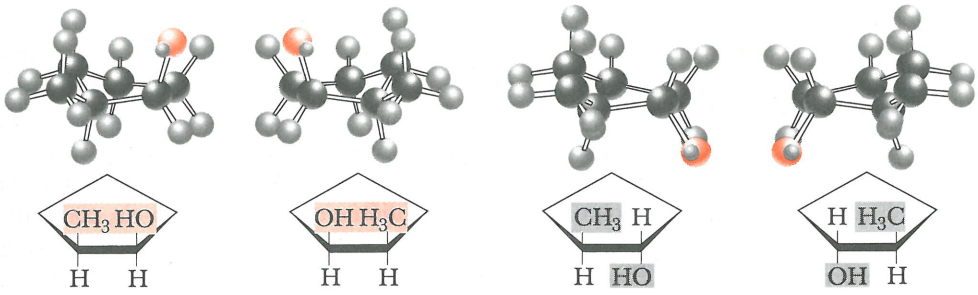
a) ¿Cuáles de ellas representan el mismo compuesto?
b) ¿Cuáles representan enantiómeros?
c) ¿Cuál representa el ácido tartárico meso?

4.5 MOLÉCULAS CÍCLICAS CON DOS O MÁS CENTROS ESTEREOMÉRICOS

En la presente sección nos concentraremos en los derivados del ciclopentano y el ciclohexano que contienen dos o más centros estereoméricos. Se puede analizar la quiralidad de estos compuestos cíclicos del mismo modo que en los compuestos acíclicos.

A. Derivados disustituidos del ciclopentano

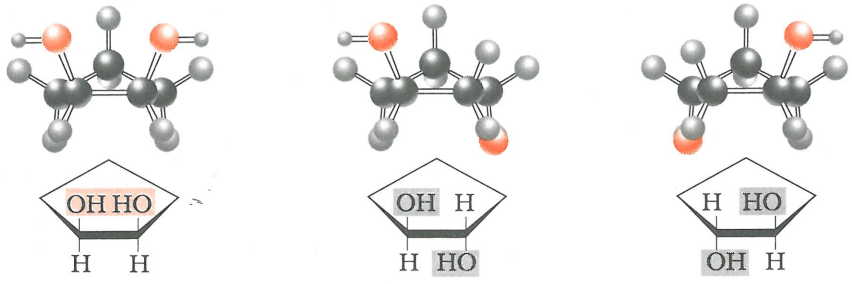
Comenzaremos por el 2-metilciclopentanol, un compuesto que tiene dos centros estereoméricos. Aplicando la regla 2^n, se predice un máximo de $2^2 = 4$ estereoisómeros. Tanto el isómero cis como el trans son quirales: el isómero cis existe como un par de enantiómeros, y el isómero trans, como un segundo par de enantiómeros.



cis-2-Metilciclopentanol (un par de enantiómeros)

trans-2-Metilciclopentanol (un par de enantiómeros)

El 1,2-ciclopentanodiol también tiene dos centros estereoméricos; por lo tanto, la regla 2^n predice un máximo de $2^2=4$ estereoisómeros. Como se observa en los siguientes dibujos estereoméricos, este compuesto sólo tiene tres estereoisómeros. El isómero cis es aquiral (meso), porque se puede superponer a su imagen en el espejo. Otra forma de analizarlo es que el isómero cis es aquiral, porque presenta un plano de simetría que bisecta la molécula en dos mitades, las cuales son reflexiones en el espejo. El isómero trans es quiral y existe como un par de enantiómeros.



cis-1,2-Ciclopentanodiol (un compuesto meso)

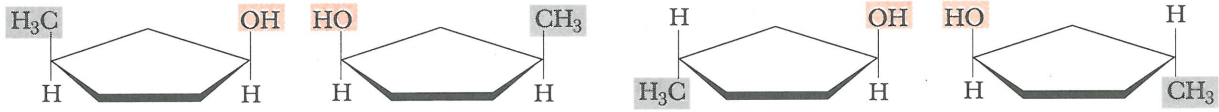
trans-1,2-Ciclopentanodiol (un par de enantiómeros)

EJEMPLO 4.6

¿Cuántos estereoisómeros tiene el 3-metilciclopentanol?

SOLUCIÓN

El 3-metilciclopentanol tiene cuatro estereoisómeros. El isómero cis existe como un par de enantiómeros, y el isómero trans, como un segundo par de enantiómeros.



cis-3-Metilciclopentanol (un par de enantiómeros)

trans-3-Metilciclopentanol (un par de enantiómeros

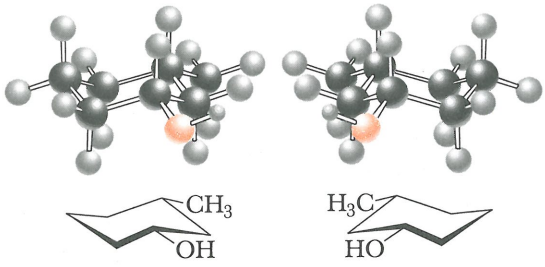
Problema de Práctica 4.6

¿Cuántos estereoisómeros tiene el 1,3-ciclopentanodiol?

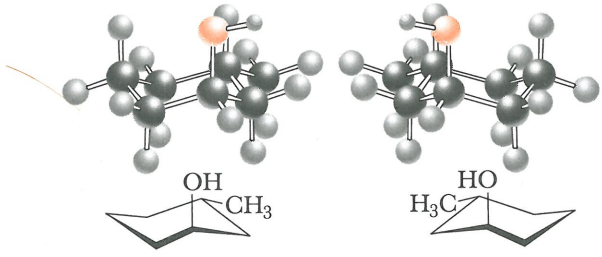
B. Derivados disustituidos del ciclohexano

Como ejemplos de un ciclohexano disustituido, consideraremos a los metilciclohexanoles. El 4-metilciclohexanol puede existir en forma de dos estereoisómeros: un par de isómeros cis-trans. Tanto el isómero cis como el trans son aquirales. Cada uno presenta un plano de simetría que atraviesa los grupos CH_3 y OH y los dos carbonos unidos a ellos.

El 3-metilciclohexanol tiene dos centros estereoméricos y posee $2^2 = 4$ estereoisómeros. El isómero trans existe como un par de enantiómeros, y el isómero cis, como un segundo par de enantiómeros. De manera similar, el 2-metilciclohexanol tiene dos centros estereoméricos y presenta $2^2 = 4$ estereoisómeros. El isómero cis presenta un par de enantiómeros, y el isómero trans, un segundo par de enantiómeros.



cis-3-Metilciclohexanol
(un par de enantiómeros)



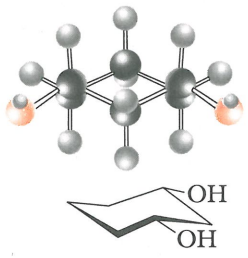
trans-3-Metilciclohexanol
(un par de enantiómeros)

EJEMPLO 4.7

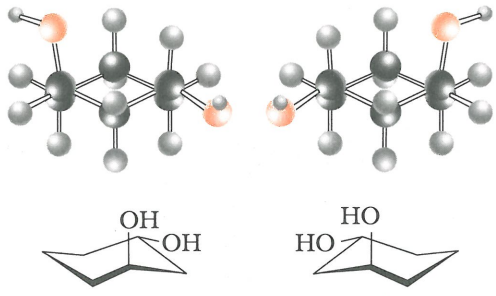
¿Cuántos estereoisómeros tiene el 1,3-ciclohexanodiol?

SOLUCIÓN

El 1,3-ciclohexanodiol tiene dos centros estereoméricos y, según la regla 2^n, tiene un máximo de $2^2 = 4$ estereoisómeros. El isómero trans de este compuesto presenta un par de enantiómeros. El isómero cis tiene un plano de simetría y es un compuesto meso. Por lo tanto, aunque la regla 2^n predice un máximo de cuatro estereoisómeros para el 1,3-ciclohexanodiol, sólo hay tres: un compuesto meso y un par de enantiómeros.



cis-1-3-Ciclohexanodiol
(meso)

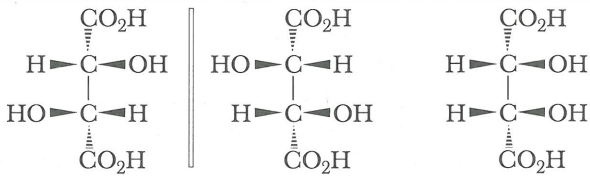


trans-1,3-Ciclohexanodiol
(un par de enantiómeros)

Problema de práctica 4.7

¿Cuántos estereoisómeros tiene el 1,4-ciclohexanodiol?

TABLA 4.1 Algunas propiedades físicas de los estereoisómeros del ácido tartárico



	El par de enantiómeros		Ácido meso-tartárico
Rotación específica*	+12.7	−12.7	0
Punto de fusión (°C)	171–174	171–174	146–148
Densidad a 20°C (g/cm^3)	1.7598	1.7598	1.660
Solubilidad en el agua a 20°C (g/100 mL)	139	139	125
pK_1 (25°C)	2.98	2.98	3.23
pK_2 (25°C)	4.34	4.34	4.82

* La rotación específica se discute en la sección 4.7.

4.6 PROPIEDADES DE LOS ESTEREOISÓMEROS

Los enantiómeros tienen propiedades físicas y químicas idénticas en entornos aquirales. Por ejemplo, los enantiómeros del ácido tartárico (Tabla 4.1), tienen el mismo punto de fusión, el mismo punto de ebullición y la misma solubilidad en agua y otros disolventes comunes, así como los mismo valores de pK_a (la constante de ionización ácida), y experimentan las mismas reacciones ácido-base. Sin embargo, los enantiómeros del ácido tartárico difieren en actividad óptica (la capacidad para hacer girar el plano de la luz polarizada), como se discute en la siguiente sección.

Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas y químicas, inclusive en entornos aquirales. El ácido meso-tartárico tiene distintas propiedades físicas a las de sus enantiómeros.

4.7 ACTIVIDAD ÓPTICA: CÓMO SE DETECTA LA QUIRALIDAD EN EL LABORATORIO

Como ya hemos establecido, los enantiómeros son compuestos distintos, y en consecuencia, se espera que difieran en algunas propiedades. Una propiedad que difiere entre los enantiómeros es su efecto sobre el plano de la luz polarizada. Cada miembro de un par de enantiómeros hace girar el plano de la luz polarizada, y por este motivo se dice que presenta **actividad óptica**.

Actividad óptica Actividad que presenta un compuesto que hace girar el plano de luz polarizada.

El fenómeno de actividad óptica fue descubierto en 1815 por el físico francés Jean Baptiste Biot. Para comprender cómo se detecta en el laboratorio, primero es preciso entender algo sobre la luz polarizada en un plano y el polarímetro, que es el dispositivo que se emplea para detectar la actividad óptica.

A. Luz polarizada en un plano

La luz ordinaria consta de ondas que vibran en todos los planos perpendiculares a su dirección de propagación (Fig. 4.6). Algunos materiales, como la calcita y las placas Polaroid (una película de plástico que contiene cristales orientados en forma adecuada de una sustancia orgánica embebida en él), transmiten de manera selectiva solamente ondas luminosas que vibran en planos paralelos. Se dice que la radiación electromagnética que vibra únicamente en plano paralelos es **luz polarizada en un plano**.

Luz polarizada en un plano Luz que vibra solamente en planos paralelos.

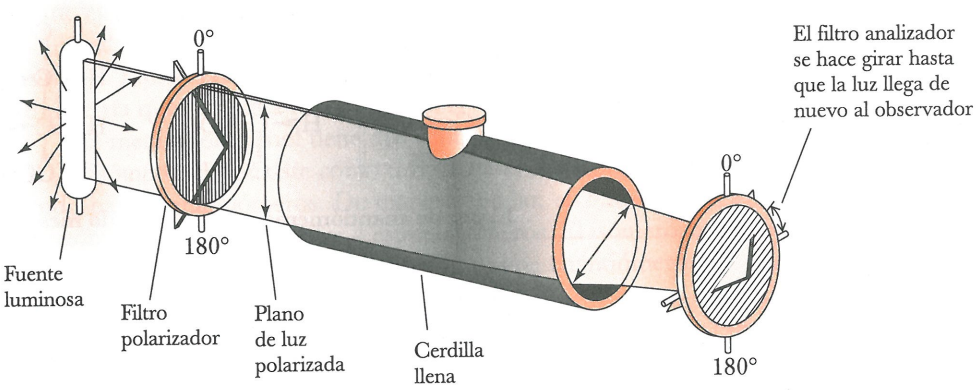


Fig. 4.6
Diagrama esquemático de un polarímetro cuya celdilla contiene la solución de un compuesto con actividad óptica. El filtro analizador se hizo girar en sentido de las manecillas del reloj $\propto$ grados para restaurar el campo luminoso.

B. El polarímetro

Polarímetro Dispositivo para medir la capacidad de un compuesto para hacer girar el plano de la luz polarizada.

El **polarímetro** consta de una fuente luminosa, un filtro polarizador y un filtro analizador (cada uno de ellos constituido por calcita o película Polaroid), y una celdilla para la muestra (Fig. 4.6). Con la celdilla vacía, la intensidad de luz que llega al detector (en este caso, el ojo humano) alcanza un máximo cuando los ejes polarizantes de los dos filtros se encuentra paralelos. Si se hace girar el filtro analizador, ya sea en el sentido de las manecillas del reloj o en sentido contrario, se transmite menos luz. Cuando el eje del filtro analizador se encuentra en ángulo recto al eje del filtro polarizador, la vista del campo se oscurece. Esta posición del filtro analizador se toma como 0° en la escala óptica.

La capacidad de las moléculas para **hacer girar el plano de la luz polarizada** puede observarse usando el polarímetro como se describe a continuación. En primer lugar, se coloca en el polarímetro la celdilla llena de disolvente. Después se ajusta el filtro analizador para que no pase luz hacia el observador, es decir, se fija en 0°. Al colocar una solución del compuesto con actividad óptica en la celdilla, cierta cantidad de luz atraviesa el filtro analizador; el compuesto con actividad óptica hace girar el plano de la luz polarizada del filtro polarizante, de modo que ya no queda en un ángulo de 90° con respecto al filtro analizador. Posteriormente se hace girar el filtro analizador para volver a oscurecer el campo visual (Fig. 4.6). El número de grados, α, que es necesario hacer girar el filtro analizador para restaurar la oscuridad al campo visual se llama **rotación observada**. Cuando es necesario hacer girar el filtro analizador hacia la derecha (en el sentido de las manecillas de reloj) para restaurar el campo oscuro, se dice que el compuesto es **dextrorrotatorio** (de latín *dexter,* que significa del lado derecho). Si el filtro analizador debe hacerse girar hacia la izquierda (en sentido contrario a las manecillas de reloj), se dice que el compuesto es **levorrotatorio** (del latín *laevus,* del lado izquierdo).

Rotación observada Número de grados que un compuesto hace girar el plano de la luz polarizada.

Dextrorrotatorio Que hacer girar el plano de la luz polarizada hacia la derecha en el polarímetro.

Levorrotatorio Que hace girar el plano de la luz polarizada hacia la izquierda en el polarímetro.

La magnitud de la rotación observada para un compuesto específico depende de su concentración, de la longitud de la celdilla de la muestra, de la temperatura, del disolvente y de la longitud de onda de luz que se emplea. La **rotación específica,** $[\alpha]$, se define como la rotación observada con una celda de longitud específica y con la concentración de la muestra expresada en gramos por mililitro.

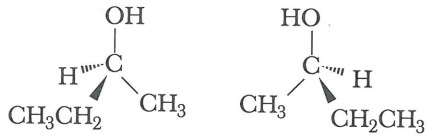
Rotación específica Rotación que se observa en el plano de la luz polarizada al colocar una muestra en una celda de 1.0 dm de largo a concentración de 1 g/mL.

$$\text{Rotación específica} = [\alpha]_{\lambda}^{T} = \frac{\text{Rotación observada (grados)}}{\text{Longitud (dm)} \times \text{Concentración (g/mL)}}$$

La longitud de una celda estándar es 1 decímetro (1 dm = 0.1 m). La concentración de una muestra líquida pura se expresa en gramos por mililitro (g/mL; densidad). La concentración de la muestra en el disolvente también suele expresarse en gramos por mililitro de solución. La temperatura (T, en grados centígrados) y la longitud de onda (λ, en nanómetros) de la luz se designan como superíndice y subíndice respectivamente. La fuente luminosa que se emplea con mayor frecuencia en los polarímetros es la línea D

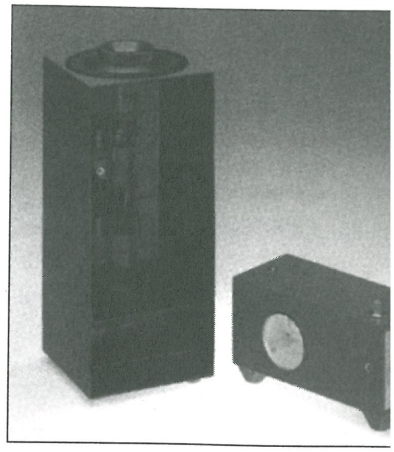
del sodio ($\lambda = 589$ nm), la misma línea que da lugar al color amarillo de las lámparas de vapor de sodio.

Al reportar ya sea la rotación observada o la rotación específica, si el compuesto es dextrorrotatorio, es común indicarla con un signo positivo entre paréntesis (+), o levorrotatorio, con un signo negativo entre paréntesis (–). En cualquier par de enantiómeros, un enantiómero es dextrorrotatorio y el otro levorrotatorio. El valor de sus rotaciones específicas será exactamente el mismo, aunque de signo contrario. A continuación se indican las rotaciones específicas de los enantiómeros del 2-butanol a 25°C empleando la línea D del sodio.



(S)-(+)-2-butanol
$[\alpha]_D^{25}$ + 13.52

(R)-(–)-2-butanol
$[\alpha]_D^{25}$ + 13.52



El polarímetro se emplea para medir la rotación del plano de la luz polarizada al pasar a través de la muestra. *(Richard Megna, 1992, Fundamental Photographs)*

EJEMPLO 4.8

Se prepara una solución disolviendo 400 mg de testosterona, la hormona sexual masculina (Tabla 17.3), en 10.0 mL de etanol y se coloca en una celdilla de 1.00 dm de largo. La rotación observada de esta muestra a 25°C empleando la línea D del sodio es +4.36. Calcule la rotación específica de la testosterona.

SOLUCIÓN

La concentración de la testosterona es 400 mg/10.0 mL = 0.0400 g/mL. La longitud de la celdilla es 1.00 dm. Sustituyendo estos valores en la ecuación para la rotación específica se obtiene:

$$\text{Rotación específica} = \frac{\text{Rotación observada (grados)}}{\text{Longitud (dm)} \times \text{Concentración (g/mL)}} = \frac{+4.36}{1.00 \times 0.0400} = +109$$

Problema de práctica 4.8

A 20°C la rotación específica de la progesterona, la hormona sexual femenina (Tabla 17.3) es +172. Calcule la rotación observada para una solución que se prepara disolviendo 300 mg de progesterona en 15.0 mL de dioxano y colocándolos en una celda de 1.00 dm de largo.

C. Mezclas racémicas

La mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina **mezcla racémica**, término que se deriva del nombre del ácido racémico (del latín *racemus*, racimo de uvas). Originalmente, el nombre de ácido racémico se daba a la mezcla equimolar de los enantiómeros del ácido tartárico (Tabla 4.1). Como una mezcla racémica contiene un número igual de moléculas dextrorrotatorias que de moléculas levorrotatorias, su rotación específica es cero. De otra manera, esto se expresa diciendo que una mezcla racémica es ópticamente inactiva. Una mezcla racémica se indica agregando el prefijo (±) al nombre del compuesto.

Mezcla racémica Mezcla de cantidades iguales de dos enantiómeros.

4.8 SEPARACIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS: RESOLUCIÓN

Resolución Separación de una mezcla racémica en sus enantiómeros.

La separación de una mezcla racémica en sus enantiómeros se llama **resolución**.

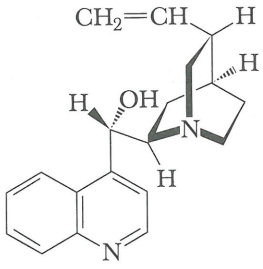
A. Resolución mediante sales diastereoméricas

Un método general para separar enantiómeros requiere la conversión del par de enantiómeros en dos diastereómeros con la ayuda de un **reactivo de resolución** quiral y enantioméricamente puro. Esta resolución química tiene éxito, porque los diastereómeros que así se forman presentan propiedades físicas distintas y a menudo pueden separarse por medios físicos (con frecuencia, cristalización fraccionada o cromatografía en columna) para purificarlos. El paso final de este método de resolución es efectuar la conversión química de los diasteréomeros separados a enantiómeros individuales y recuperar el agente de resolución quiral.

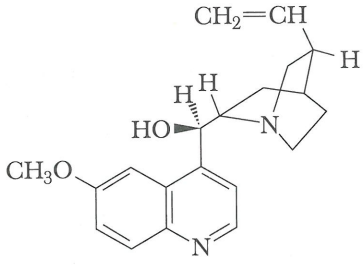
La formación de una sal es una reacción que permite la resolución química, porque se invierte con facilidad.

$$\underset{\text{Ácido carboxílico}}{RCO_2H} + \underset{\text{Base}}{:B} \longrightarrow \underset{\text{Sal}}{RCO_2^-\ HB^+}$$

Se han utilizado diversas bases enantioméricamente puras derivadas de plantas como agentes de resolución quiral para ácidos racémicos. Algunos ejemplos son la cinchonina y la quinina.

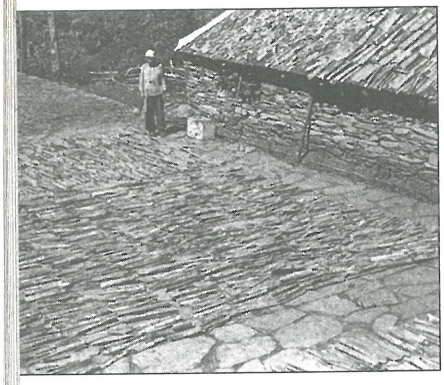


(+)-Cinchonina
$[\alpha]_D^{23} = +229°$



(−)-Quinina
$[\alpha]_D^{23} = -169°$

La base (+)-cinchonina (*Índice Merck,* 12a. ed., #2346) se encuentra en la corteza de la mayoría de las especies de *cinchona,* un género de árboles o arbustos perennes que crece en los valles tropicales de los Andes y que actualmente se cultiva de manera extensa por su corteza en la India, Java y algunas regiones de América del Sur. Los extractos de esta corteza se han utilizado durante siglos para curar las fiebres relacionadas con el paludismo. Se le dio este nombre en honor a la Condesa de Cinchón, esposa del virrey de Perú, quien se curó de la fiebre palúdica gracias a la corteza de cinchona y posteriormente llevó consigo una provisión de la misma al regresar a España. La corteza de cinchona también contiene (-)-quinina (*Índice Merck,* 12a. ed., #8245), un fármaco antipalúdico aún más potente que la cinchonina.



La corteza de la cinchona, fuente de la quinina, uno de los primeros fármacos antipalúdicos. (© *Walter H. Hodge/Peter Arnold, Inc.*)

La resolución del ácido (±)-mandélico por formación de sus sales diastereoméricas con cinchonina se ilustra en la figura 4.7. El ácido mandélico racémico y la (+)-cinchonina (Cin) ópticamente pura, se disuelven en agua en ebullición y se permite que la solución se enfríe, para que cristalice la sal diastereomérica menos soluble. Esta sal se recolecta y purifica mediante una recristalización posterior. Los filtrados quedan enriquecidos en la sal diastereomérica más soluble, la cual también se purifica por recristalización. Las sales diastereoméricas purificadas se tratan con HCl acuoso para precipitar los enantiómeros casi puros del ácido mandélico. La cinchonina queda en solución acuosa, en forma de su sal soluble en agua.

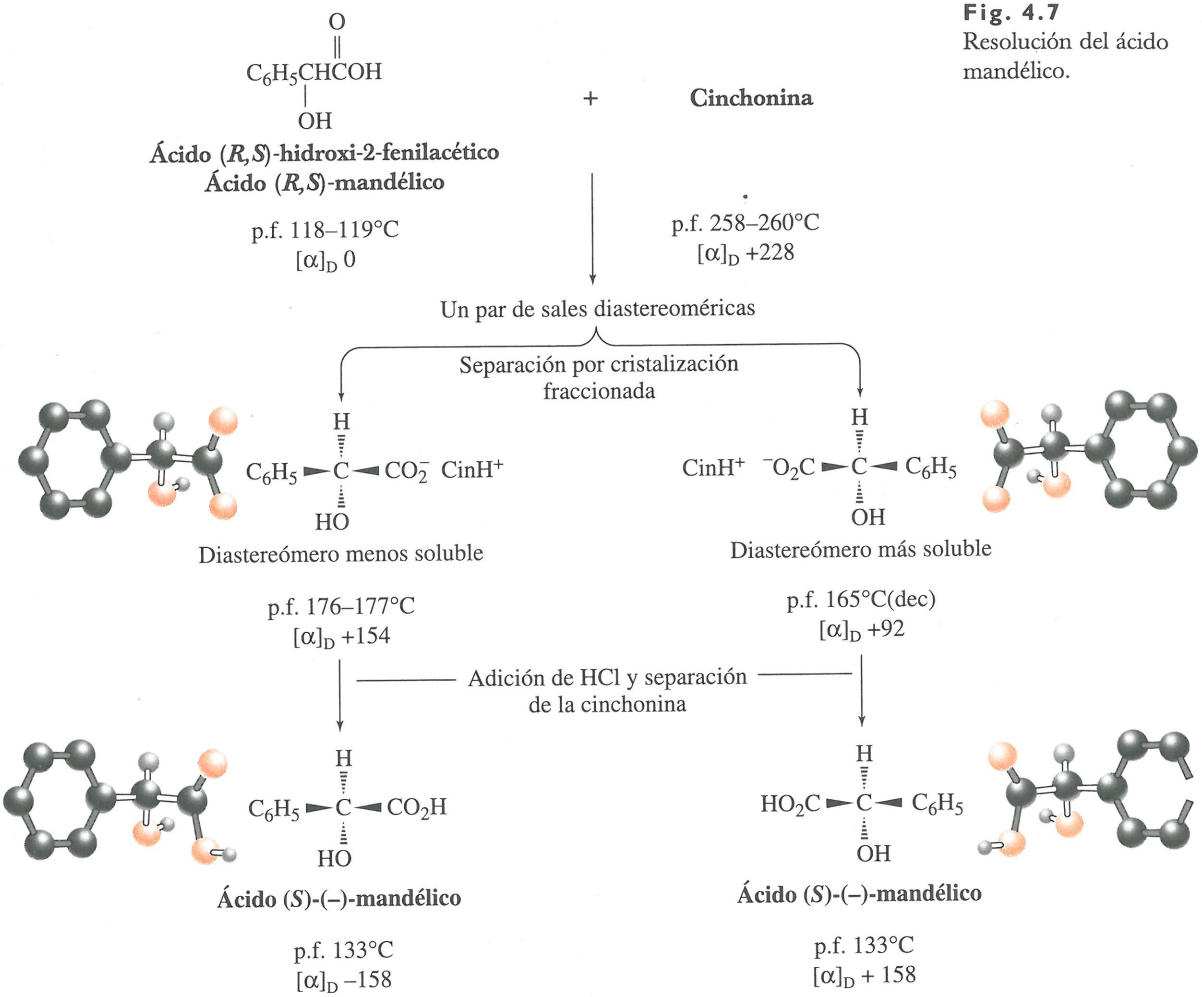


Fig. 4.7
Resolución del ácido mandélico.

En la figura 4.7 se indican los valores de rotación óptica, puntos de fusión del ácido mandélico racémico, la cinchonina, las sales diastereoméricas purificadas, y los enantiómeros puros del ácido mandélico. Observe lo siguiente: 1) el punto de fusión del ácido mandélico racémico difiere del de los enantiómeros puros. 2) Las sales diastereoméricas también tienen rotaciones específicas distintas y puntos de fusión diferentes. 3) Los enantiómeros del ácido mandélico tienen puntos de fusión idénticos y rotaciones específicas idénticas en magnitud, pero de signo contrario.

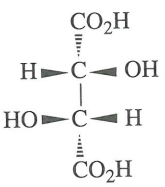
La resolución de una base racémica mediante la reacción con ácido quiral, se lleva a cabo de manera similar. Los ácidos que se han utilizado como agentes de resolución quiral son ácido (+)-tartárico, ácido (–)-málico, y ácido (+)-canfórico (Figura 4.8). Éstos y otros agentes de resolución quiral de tipo natural son producidos en los organismos vegetales y animales como enantiómeros únicos.

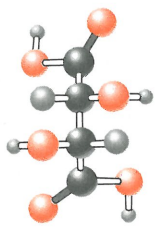
B. Las enzimas como agentes de resolución

En su búsqueda de compuestos enantioméricamente puros, los químicos orgánicos han desarrollado varias técnicas novedosas para la síntesis quiral. Un método consiste en utilizar enzimas como catalizadores quirales para sintetizar sustancias enantioméricamente puras a gran escala. Un tipo de enzimas que se han estudiado son las esterasas, las cuales catalizan la hidrólisis de los ésteres para dar un alcohol y un ácido carboxílico.

Los ésteres etílicos del naproxeno cristalizan en dos formas: una que contiene el (R)-éster y la otra que contiene el (S)-éster. Ambas son muy poco solubles en agua. A continuación los químicos usan una esterasa en solución alcalina para hidrolizar selectivamente

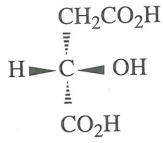
Fig. 4.8
Algunos ácidos carboxílicos que se emplean como agentes de resolución quiral.

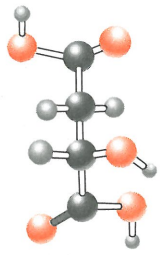




Ácido (2R, 3R)-(+)-tartárico

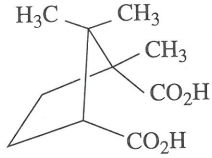
$[\alpha]_D^{20}$ +12.5°

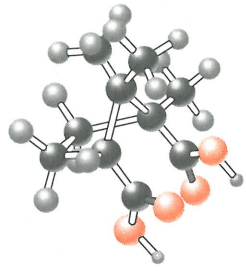




Ácido (S)-(-)-málico

$[\alpha]_D^{20}$ –27°

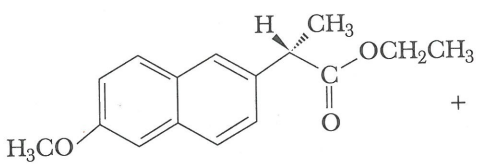




Ácido (1R, 3S)-(+)-canfórico

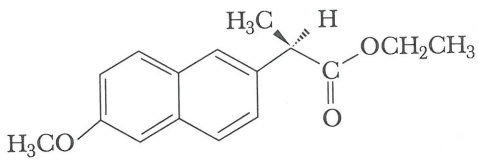
$[\alpha]_D^{20}$ +46.5°

al (S)-éster, el cual pasa a la solución en forma de la sal de sodio del ácido (S)-carboxílico. El (R)-éster no se ve afectado en estas condiciones. Al filtrar la solución alcalina se recuperan los cristales del (R)-éster. Después de retirar los cristales del (R)-éster, se acidifica la solución alcalina para obtener el (S)-naproxeno enantioméricamente puro (*Índice Merck*, 12a. ed., #6540). El (R)-éster recuperado se racemiza (se transforma en una mezcla R,S), y se trata con la esterasa. De este modo, al reciclar el (R)-éster, todo el éster racémico se transforma en (S)-naproxeno. La sal de sodio del (S)-naproxeno es el ingrediente activo del Aleve y de muchas otras preparaciones antiinflamatorias no esteroides que se adquieren sin receta.



Etil ester del (*S*)-naproxeno

+

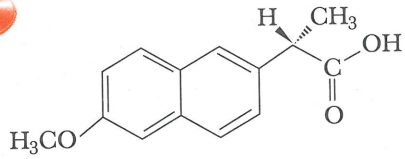


Etil ester del (*R*)-naproxeno
(no afectado por la esterasa)

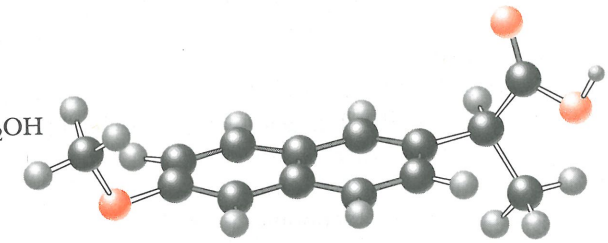
1. esterasa
2. HCl, H_2O

$NaOH, H_2O$





+ CH_3CH_2OH



(*S*)-naproxeno

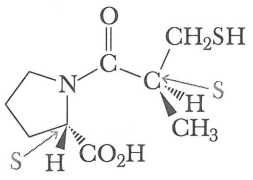
4.9 SIGNIFICADO DE LA QUIRALIDAD EN EL MUNDO BIOLÓGICO

Con excepción de las sales inorgánicas y muy pocas sustancias orgánicas de peso molecular bajo, las moléculas de los organismos vivos, tanto vegetales como animales, son quirales. Aunque estas moléculas pueden existir como diversos estereoisómeros, de manera casi invariable sólo se encuentra uno de ellos en la naturaleza. Por supuesto, en ciertos ca-

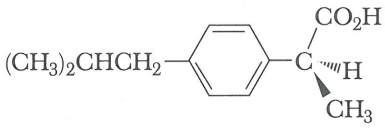
CONEXIONES QUÍMICAS

Fármacos quirales

Algunos de los fármacos comunes que se emplean en la medicina humana, por ejemplo la aspirina (Secc. 14.4B), son aquirales. Otros son quirales y se venden como enantiómeros aislados. Los antibióticos del tipo de la penicilina y la eritromicina, y el captopril son todos fármacos quirales. El captopril (*Índice Merck,* 12a. ed., #1817), que es muy eficaz para tratar la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca congestiva, se desarrolló en un programa de investigación diseñado para descubrir inhibidores eficaces de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y se fabrica y vende como (S,S)-estereoisómero (*Índice Merck,* 12a. ed., # 1817). No obstante, muchos otros fármacos quirales se venden como mezclas racémicas. El popular analgésico ibuprofeno (ingrediente activo de Motrin, Advil y muchos otros analgésicos que no contienen aspirina), constituye un ejemplo. Sólo el enantiómero S del ibuprofeno, fármaco para el alivio del dolor, tiene actividad biológica. Sin embargo, el organismo humano transforma el enantiómero R inactivo al enantiómero S activo.

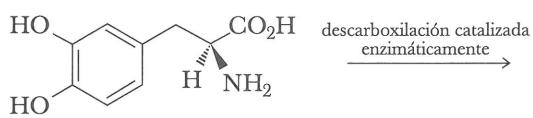


Captopril

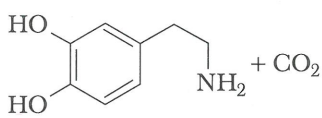


(S)-Ibuprofeno

Por lo que respecta a los fármacos racémicos, con frecuencia sólo uno de los enantiómeros ejerce efecto benéfico, mientras que el otro, o bien no tiene efecto, o ejerce un efecto nocivo. Por lo tanto, los fármacos enantioméricamente puros con mayor frecuencia son más eficaces que sus contrapartes racémicas. Un caso ilustrativo es la 3,4-dihidroxifenilalanina que se emplea para tratar la enfermedad de Parkinson. El fármaco activo es la dopamina (*Índice Merck,* 12a. ed., #3479). Desafortunadamente, este compuesto no atraviesa la barrera hematoencefálica para llegar al sitio de acción que se requiere en el cerebro. En consecuencia, en vez de él se administra el profármaco, un compuesto que no es activo en sí, pero que es transformado por el organismo humano en un fármaco activo. El profármaco, en este caso, es la 3,4-dihidroxifenilalanina (*Índice Merck,* 12a. ed., #3478). Ésta atraviesa la barrera hematoencefálica y después experimenta descarboxilación, catalizada por la enzima dopamina descarboxilasa, para formar dopamina. La dopamina descarboxilasa es específica para el enantiómero S, que se conoce comúnmente como L-DOPA. Por lo tanto, es fundamental administrar el profármaco enantioméricamente puro. Si se administrara el profármaco en forma racémica, se produciría una acumulación peligrosa del enantiómero R, el cual no puede ser metabolizado por las enzimas presentes en el cerebro.



(S)-(−)-3,4-Dihidroxifenilalanina
(L-DOPA)
$[\alpha]_D^{13}$ −13.1°



Dopamina

Recientemente, la FDA estadounidense (U.S. Food and Drug Administration) estableció nuevas guías para la prueba y comercialización de los fármacos quirales. Tras revisar estas guías, diversas compañías farmacológicas decidieron desarrollar únicamente los enantiómeros puros de los nuevos fármacos quirales. Además de la presión regulatoria, hay diversas consideraciones respecto a las patentes. Aunque una compañía tenga patentes para un fármaco racémico, a menudo es posible que se acepte el registro de una nueva patente para alguno de sus enantiómeros.

sos sí se encuentra más de un estereoisómero, pero dichos estereoisómeros casi nunca coexisten en un mismo sistema biológico.

A. Quiralidad de las biomoléculas

Quizá, los ejemplos más evidentes de quiralidad en las moléculas biológicas son las enzimas, y todas ellas poseen diversos centros estereoméricos. Como ejemplo mencionaremos

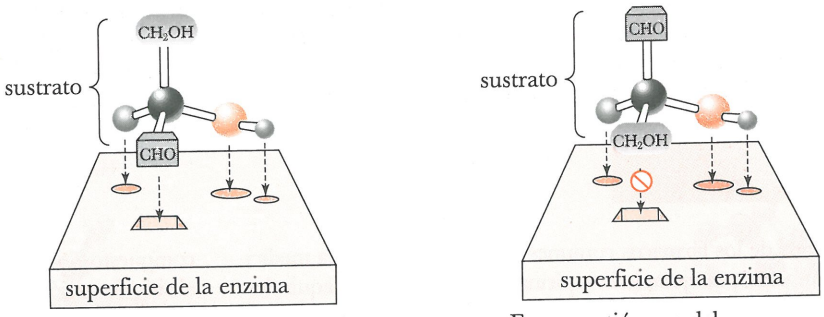


Fig. 4.9
Diagrama esquemático de una superficie enzimática capaz de interactuar con el (R)-(+)-gliceraldehido en tres sitios de enlace, pero sólo interactúa con el (S)-(−)-gliceraldehido en dos de esos sitios.

la quimiotripsina, enzima que se encuentra en el intestino de los animales y cataliza la digestión de las proteínas (Secc. 18.4B). La quimiotripsina posee 251 centros estereoméricos. El número máximo de estereoisómeros posibles es 2^{251}, el cual es un número inusitadamente grande, y que se encuentra más allá de nuestra comprensión. Afortunadamente, la naturaleza no desperdicia su preciosa energía y sus recursos de manera innecesaria, y un organismo dado sólo produce uno de estos estereoisómeros. Como las enzimas son sustancias quirales, la mayoría de ellas producen o reaccionan con sustancias acordes con sus requerimientos estereoquímicos.

B. Cómo diferencia una enzima entre una molécula y su enantiómero

Una enzima cataliza la reacción biológica de las moléculas posicionándolas en primer lugar en un **sitio de enlace** sobre su superficie. Una enzima con sitios de enlace específicos para tres de los cuatro grupos que se encuentran sobre el centro estereomérico, es capaz de diferenciar entre una molécula y su enantiómero o alguno de sus diastereómeros. Supongamos, por ejemplo, que una enzima que participa como catalizador en la reacción del gliceraldehido tiene tres sitios de enlace: uno específico para –H, un segundo sitio específico para –OH y un tercer sitio específico para –CHO. Supongamos además que estos tres sitios se encuentran ordenados sobre la superficie enzimática como se muestra en la figura 4.9. La enzima podrá diferenciar al (R)-(+)-gliceraldehido (la forma natural o biológicamente activa) de su enantiómero, porque el enantiómero natural puede ser absorbido de manera que sus tres grupos interaccionen con los sitios de enlace apropiados; en el caso del enantiómero S, sólo dos grupos, como máximo, pueden interactuar con estos sitios de enlace.

Teniendo en cuenta que las interacciones entre las moléculas de los sistemas vivos tienen lugar en un entorno quiral, no resulta sorprendente que una molécula de lugar a respuestas fisiológicas distintas que las de su enantiómero o sus diastereómeros.

RESUMEN

Los **estereoisómeros** (Secc. 4.1) tienen sus átomos unidos en un mismo orden, pero desde el punto de vista tridimensional la orientación espacial de sus átomos es distinta. Los estereoisómeros se dividen en enantiómeros y distereómeros. Los **enantiómeros** son estereoisómeros que son imágenes en el espejo uno del otro. Los **diastereómeros** son estereoisómeros que no son imágenes en el espejo uno del otro. Una **imagen en el espejo** es la reflexión de un objeto en un espejo.

Se dice que una molécula que no puede superponerse a su imagen en el espejo es **quiral** (Secc. 4.2). La quiralidad es una propiedad del objeto considerado en su conjunto, no de un átomo en particular. Un objeto aquiral es aquél que carece de quiralidad; es decir, es un objeto que posee una imagen en el espejo a la cual sí puede superponerse. Un objeto es aquiral cuando posee un plano de simetría. El **plano de simetría** es un plano imaginario que atraviesa un objeto dividiéndolo de manera que una mitad del mismo sea la reflexión de la otra mitad.

Un **centro estereomérico** (Secc. 4.2) es un átomo de una molécula, tal que el intercambio de dos átomos o grupos de átomos enlazados con él da lugar a un estereoisómero distinto. El tipo más común de centro estereomérico es el tetraédrico, y un ejemplo es un átomo de carbono enlazado con cuatro grupos distintos. La **configuración** del centro estereomérico se especifica mediante la **convención de Cahn-Ingold-Prelog**, conocida de manera alterna como **convención R,S** (Secc. 4.3). Para aplicar esta convención, 1) a cada átomo o grupo de átomos enlazado con el centro estereomérico se le asigna una prioridad, y se numeran por orden de prioridad del mayor al menor. 2) La molécula se orienta en el espacio de manera que el sustituyente de menor prioridad quede más lejos del observador y 3) se leen los tres grupos restantes en orden de mayor a menor prioridad. Cuando los grupos se leen en el sentido de las manecillas del reloj, se dice que la configuración es **R** (del latín *rectus,* derecha), y si la lectura se lleva a cabo en sentido contrario a las manecillas del reloj, se dice que la configuración es **S** (del latín *sinister,* izquierda).

Para una molécula con n centros estereoméricos, el número máximo de estereoisómeros posible es 2^n (Secc. 4.4). Algunas moléculas tienen propiedades especiales de simetría que reducen el número de estereoisómeros posibles que lo predicho por la regla 2n. Un compuesto **meso** (Secc. 4.4B) contiene dos o más centros estereoméricos unidos de tal manera que sus moléculas son aquirales.

Se dice que la luz que vibra únicamente en planos paralelos es **luz polarizada en un plano** (Secc. 4.7A). El **polarímetro** (Secc. 4.7B) es el instrumento que se emplea para detectar y medir la magnitud de la actividad óptica. La **rotación observada** es el número de grados que gira el plano de luz polarizada. La **rotación específica** es la rotación que se observa al emplear una celdilla de 1 dm de largo y una solución con concentración de 1 g/mL. Cuando es necesario hacer girar el filtro analizador en el sentido de las manecillas de reloj para restaurar el punto cero, el compuesto se denomina **dextrorrotatorio,** y cuando hay que hacer girar el filtro analizador en sentido contrario al de las manecillas del reloj para restaurar el punto cero, se dice que el compuesto es **levorrotatorio**. Se dice que un compuesto tiene **actividad óptica** cuando hace girar el plano de la luz polarizada. Cada miembro de un par de enantiómeros hace girar el plano de la luz polarizada un número igual de grados, pero en sentido contrario (Secc. 4.7B). Una **mezcla racémica** (Secc. 4.7C) contiene cantidades iguales de dos enantiómeros y tiene una rotación específica igual a cero.

La **resolución** (Secc. 4.8) es el proceso experimental que consiste en separar una mezcla de enantiómeros en dos enantiómeros puros. Un método químico común para resolver los compuestos orgánicos consiste en tratar una mezcla racémica con un agente de resolución quiral, el cual transforma la mezcla de enantiómeros en un par de diastereómeros. Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas y pueden separarse basándose en estas diferencias. Una vez separados cada uno podrá ser convertido al estereoisómero puro, no contaminado por su enantiómero. Otro método de resolución es tratar las mezclas racémicas con una enzima que catalice de manera específica la reacción de uno de los enantiómeros, y no del otro.

Las enzimas catalizan las reacciones biológicas de las moléculas posicionándolas en primer lugar en algún sitio de enlace sobre su superficie. Una enzima que posee un sitio de enlace específico para tres de los cuatro grupos de un centro estereomérico, es capaz de diferenciar entre una molécula y su enantiómero (Secc. 4.9B).

PROBLEMAS ADICIONALES

Quiralidad

4.9 Diga cuáles de los siguientes objetos son quirales (suponiendo que no tengan etiquetas ni ningún otro tipo de marcador que los identifique:

a) Un par de tijeras **b)** Una pelota de tenis

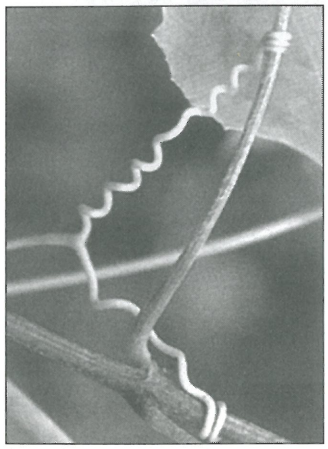
c) Un clip para papel **d)** Un vaso de precipitados

e) El remolino que se forma en el agua que sale de un lavabo o tina de baño

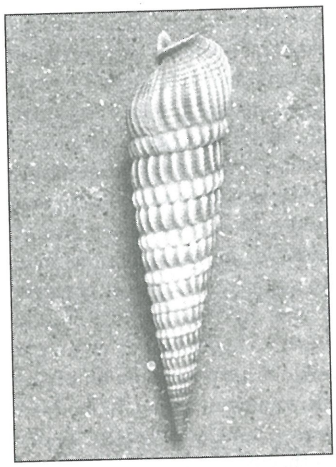
4.10 Piense en la espiral helicoidal de un cable de teléfono o la espiral de un cuaderno, y suponga que al observarla desde un extremo ve que gira hacia la derecha. Si la observara desde el otro extremo, ¿percibiría que gira hacia la izquierda o hacia la derecha?

4.11 La próxima vez que tenga oportunidad de mirar una colección de caracoles o cualquier otro tipo de conchas marinas con enroscamiento helicoidal, estudie la quiralidad de las mismas. ¿Encontrará un número igual de caracoles con enroscamiento hacia la derecha que hacia la izquierda, u observará que todos tienen enroscamiento en el mismo sentido? ¿Qué podría decir sobre el enroscamiento de los caracoles en comparación con la espiral de otros caracoles?

4.12 Un motivo por el cual se puede asegurar que los átomos de carbono con hibridación sp^3 son tetraédricos, es el número de estereoisómeros que existen para distintos compuestos orgánicos.



Esta planta trepadora envía zarcillos que se enroscan helicoidalmente. *(Charles D. Winters)*



Este caracol del Atlántico presenta enroscamiento helicoidal en el sentido de las manecillas del reloj. *(© Carolina Biological Supply/Phototake, NYC)*

a) ¿Cuántos estereoisómeros son posibles para $CHCl_3$, CH_2Cl_2, y CHBrClF considerando que los cuatro enlaces de carbono tienen geometría tetraédrica?

b) ¿Cuántos estereoisómeros son posibles para cada uno de los compuestos mencionados considerando que los cuatro enlaces del carbono tienen geometría cuadrada plana?

Enantiómeros

4.13 ¿Qué compuestos contienen centros estereoméricos?

a) 2-Cloropentano **b)** 3-Cloropentano

c) 3-Cloro-1-penteno **d)** 1,2-dicloropropano

4.14 Usando únicamente los átomos C, H y O, escriba fórmulas estructurales para la forma quiral de más bajo peso molecular de los siguientes compuestos:

a) Alcano **b)** Alcohol **c)** Aldehido

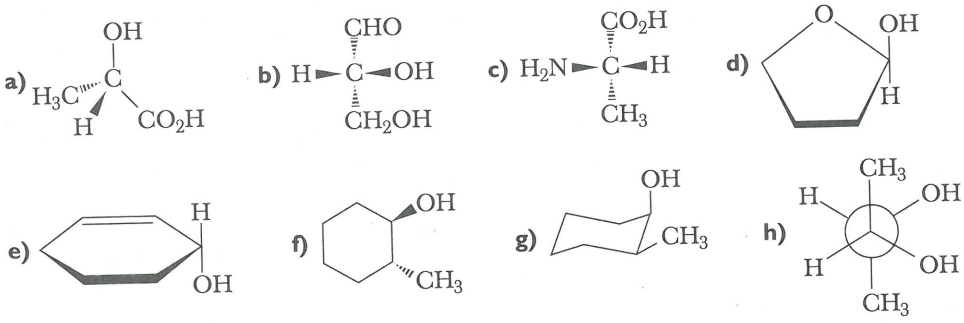
d) Cetona **e)** Ácido carboxílico

4.15 ¿Qué alcoholes de fórmula molecular $C_5H_{12}O$ son quirales?

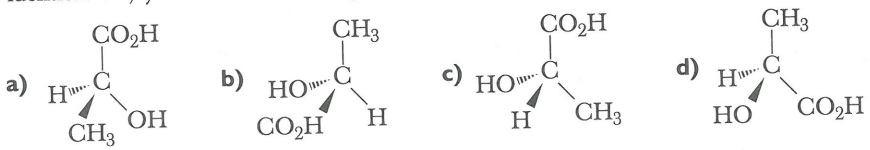
4.16 ¿Qué ácidos carboxílicos de fórmula molecular $C_6H_{12}O_2$ son quirales?

4.17 Escriba la fórmula estructural de un alcohol de fórmula molecular $C_6H_{14}O$ que contenga dos centros estereoméricos.

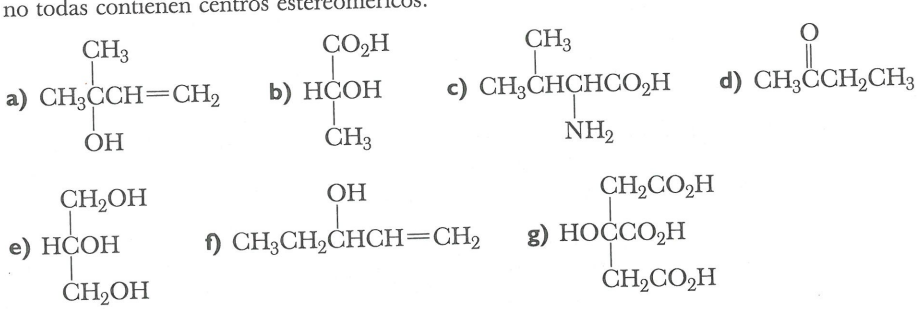
4.18 Dibuje las imágenes en el espejo de las siguientes moléculas.

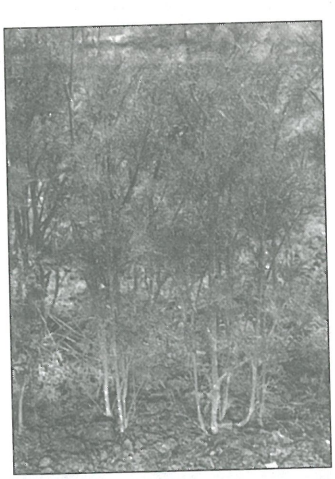


4.19 A continuación se incluyen cuatro representaciones estereoméricas del ácido láctico. Tome la representación a) como estructura de referencia. ¿Qué representaciones estereoméricas son idénticas a a) y cuáles son sus imágenes en el espejo?



4.20 Marque los centros estereoméricos de las siguientes moléculas con un asterisco. Observe que no todas contienen centros estereoméricos.





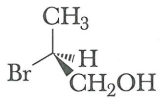
Eneldo *(Anethum graveolens). (Barry Runk/Grant Heilman Photography, Inc.)*

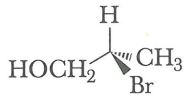
Designación de la configuración: la convención R,S

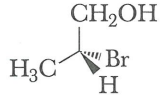
4.21 Asigne prioridades a los grupos de los siguientes conjuntos:

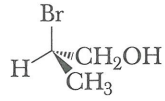
a) —H —CH_3 —OH —CH_2OH
b) —$CH_2CH{=}CH_2$ —$CH{=}CH_2$ —CH_3 —CH_2CO_2H
c) —CH_3 —H —CO_2^- —NH_3^+
d) —CH_3 —CH_2SH —NH_3^+ —CO_2^-

4.22 ¿Qué moléculas tienen configuraciones R?

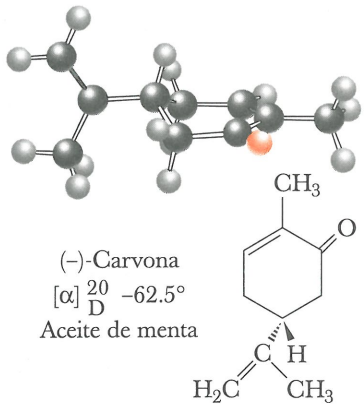
a) 

b) 

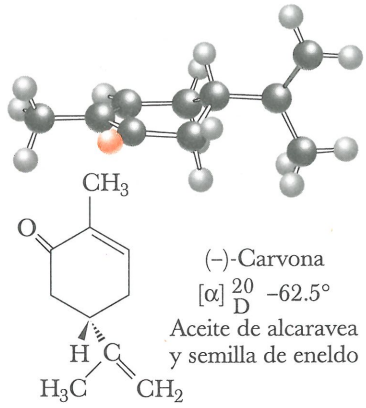
c) 

d) 

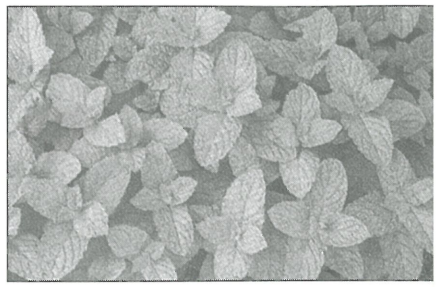
4.23 A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de los enantiómeros de la carvona. Cada uno de ellos tiene el olor característico de la fuente de la cual se aísla. Asigne configuración R o S a cada uno de los enantiómeros (*Índice Merck*, 12a. ed., #1925).



(–)-Carvona
$[\alpha]_D^{20}$ –62.5°
Aceite de menta

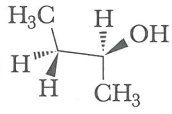


(–)-Carvona
$[\alpha]_D^{20}$ –62.5°
Aceite de alcaravea y semilla de eneldo



La menta (*Menthah spicata*) es una hierba aromática, perenne e invasiva, que se emplea en mermeladas, para preparar salsas y tés. (© *Betty Derig/Photo Researchers, Inc.*)

4.24 A continuación se incluye una configuración escalonada de uno de los estereoisómeros del 2-butanol.



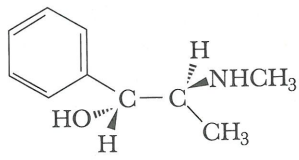
a) Diga si se trata del (R)-2-butanol o del (S)-2-butanol.
b) Dibuje la proyección de Newman para esta configuración escalonada, observándola a lo largo del enlace entre los carbonos 2 y 3.
c) Dibuje la proyección de Newman de otra configuración más escalonada de esta molécula. ¿Cuál de las dos configuraciones será la más estable? Suponga que los grupos –OH y $-CH_3$ son de tamaño comparable.

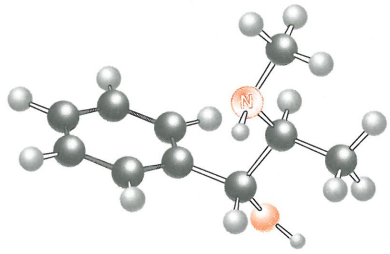


Ephedra sinica, fuente de la efedrina, un potente broncodilatador. (© *Paolo Koch/Photo Researchers, Inc.*)

Moléculas que poseen dos o más centros estereoméricos

4.25 Por siglos, en la medicina herbolaria china se han empleado extractos de *Ephedra sinica* para tratar el asma. La investigación fitoquímica de esta planta dio como resultado que se aislara la efedrina, un dilatador muy potente de las vías respiratorias pulmonares. El estereoisómero que se encuentra en la naturaleza es levorrotatorio y tiene la siguiente estructura. Asigne configuración R o S a cada centro estereomérico (*Índice Merck*, 12a. ed., #3645).





Efedrina $[\alpha]_D^{21}$ −41°

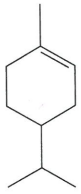
4.26 La rotación específica de la efedrina de origen natural y que se ilustra en el problema 4.25, es −41°. ¿Cuál es la rotación específica de su enantiómero?

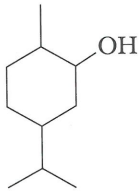
4.27 Marque los centros estereoméricos de las siguientes moléculas con un asterisco. ¿Cuántos centros estereoméricos son posibles en cada molécula?

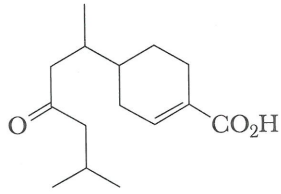
a) $CH_3CHCHCO_2H$ (HO, OH)

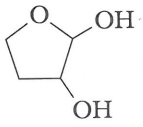
b) $CH_2{-}CO_2H$; $CH{-}CO_2H$; $HO{-}CH{-}CO_2H$

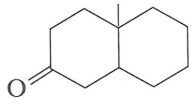
c) 

d) 

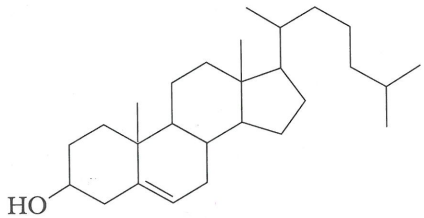
d) 

f) 

g) 

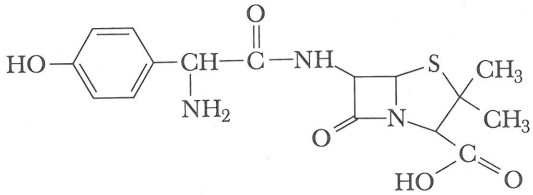
h) 

4.28 Marque los ocho centros estereoméricos del colesterol. ¿Cuántos estereoisómeros son posibles para una molécula de la siguiente fórmula estructural?



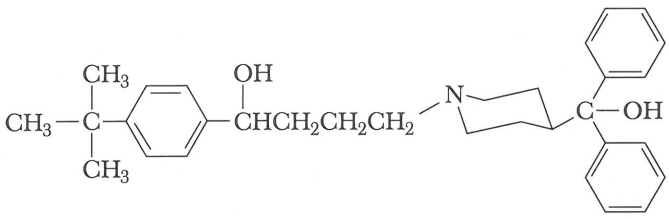
Colesterol

4.29 Marque los cuatro centros estereoméricos de la amoxicilina, que pertenece a la familia de las penicilinas semisintéticas (*Índice Merck*, 12a. ed., #617)



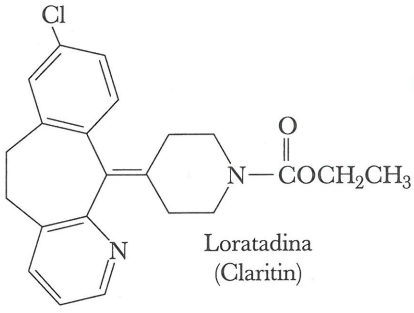
Amoxicilina

4.30 Marque todos los centros estereoméricos del antihistamínico terfenadina (*Índice Merck,* 12a. ed., #9307). La terfenadina fue aprobada por la FDA en mayo de 1985 y a fines de ese año ocupó el primer lugar en ventas de antihistamínicos en Estados Unidos. Proporciona alivio para afecciones alérgicas, pero a diferencia de otros antihistamínicos más antiguos, no provoca somnolencia. No obstante, el uso de terfenadina en combinación con algunos otros medicamentos se ha relacionado con ciertas afecciones cardiacas y, en 1997, esta sustancia fue retirada del mercado.

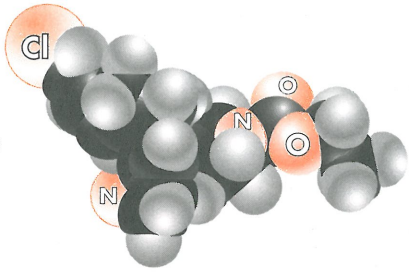


Terfenadina
(Seldane)

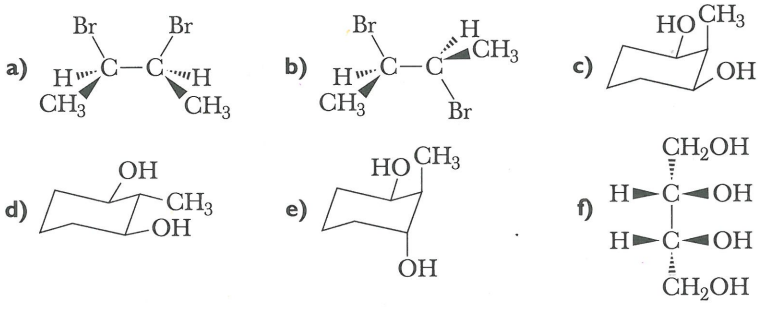
4.31 Marque todos los centros estereoméricos de la loratadina (Claritine, *Índice Merck,* 12a. ed., #5608), la cual ocupa actualmente el primero lugar en ventas de antihistamínicos en Estados Unidos. ¿Cuántos estereoisómeros de este compuesto son posibles?



Loratadina
(Claritin)



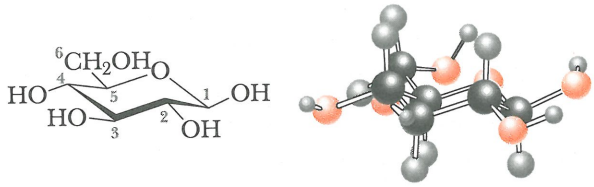
4.32 Diga cuáles de las siguientes fórmulas estructurales representan compuestos meso.



4.33 Dibuje una proyección de Newman vista a lo largo de los carbonos 2 y 3, para la configuración más estable y para la menos estable del ácido meso-tartárico.

4.34 ¿Cuántos estereoisómeros del 1,3-dimetilciclopentano son posibles? ¿Cuáles son pares de enantiómeros? ¿Cuáles son compuestos meso?

4.35 En el problema 3.33, se le pidió que dibujara la configuración de silla más estable de la glucosa, molécula en la cual todos los grupos del anillo de seis miembros ocupan la posición ecuatorial. A continuación se incluye un dibujo y un modelo molecular de dicha configuración.



a) Identifique todos los centros estereoméricos de esta molécula.

b) ¿Cuántos estereoisómeros son posibles?

c) ¿Cuántos pares de enantiómeros son posibles?

d) ¿Cuál la configuración (R o S) de los carbonos 1 y 5 del estereoisómero que se muestra?

5

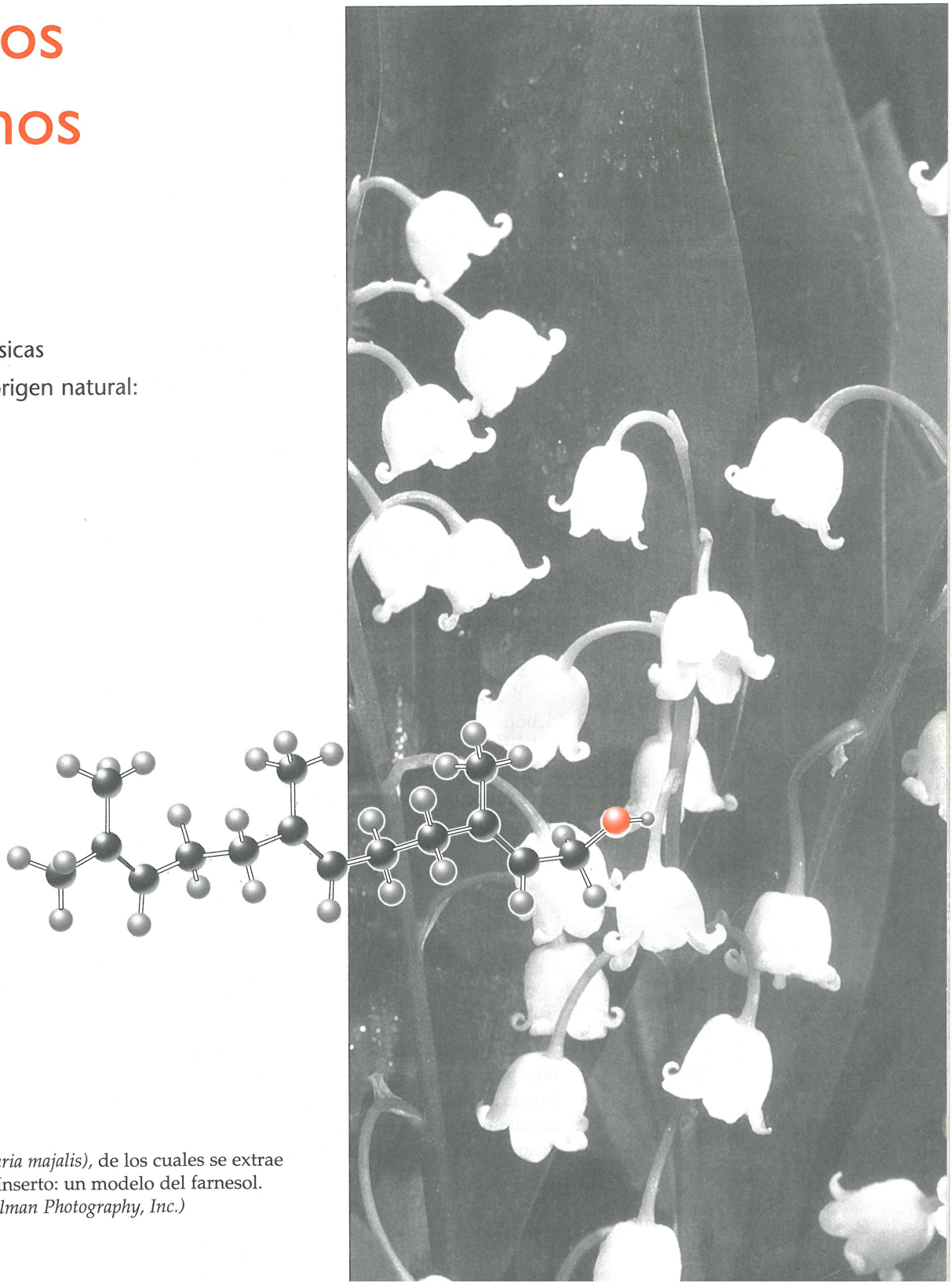
Alquenos y alquinos

5.1 Estructura

5.2 Nomenclatura

5.3 Propiedades físicas

5.4 Alquenos de origen natural: los terpenos

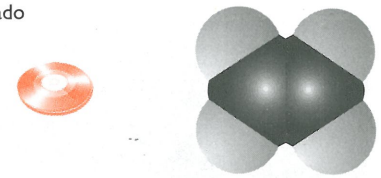


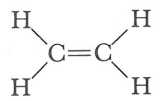
Lirios del valle (*Convallaria majalis*), de los cuales se extrae el farnesol, un terpeno. Inserto: un modelo del farnesol. *(Barry L. Runk/Grant Heilman Photography, Inc.)*

Alqueno Hidrocarburo insaturado que contiene un doble enlace carbono-carbono.

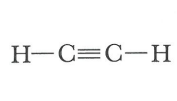
Alquino Hidrocarburo insaturado que contiene un triple enlace carbono-carbono.

Un **hidrocarburo insaturado** contiene uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono. El término *insaturación* indica que hay menos hidrógenos unidos al carbono que en el caso del alcano. Existen tres tipos de hidrocarburos insaturados: los alquenos, los alquinos y los arenos. Los **alquenos** contienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y los **alquinos**, uno o más triples enlaces carbono-carbono. El alqueno más simple es el eteno, y el alquino más simple, el etino.

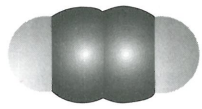




Eteno
(un alqueno)



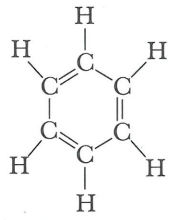
Etino
(un alquino)



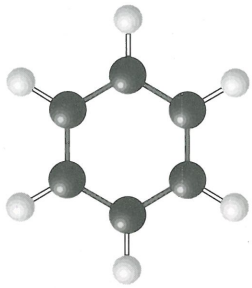
En el presente capítulo estudiaremos la estructura, la nomenclatura y las propiedades físicas de los alquenos y alquinos.

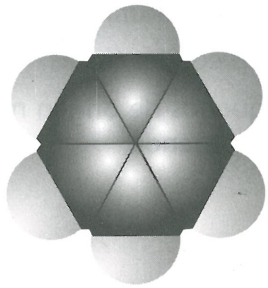
Areno Compuesto que contiene uno o más anillos bencénicos.

El tercer tipo de carbonos insaturados es los **arenos**. La estructura de Lewis del benceno, que es el areno más sencillo, es la siguiente:



Benceno
(un areno)



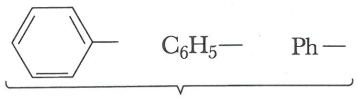


Del mismo modo que el grupo que se deriva de la eliminación de un H de un alcano se llama grupo alquilo y se representa por el símbolo R– (Sección 3.3A), el grupo que se deriva de la eliminación de un H de un areno se llama **grupo arilo** y se representa por el símbolo **Ar–**.

Cuando el anillo bencénico aparece como sustituyente sobre una cadena principal se denomina **grupo fenilo**. El lector podría pensar que al estar presente como sustituyente el benceno se transformaría en bencilo, del mismo modo que el etano se transforma en etilo. Sin embargo, ¡no es así! El nombre "Feno" es actualmente un nombre obsoleto para el benceno y aunque ha dejado de usarse, aún persiste el uso del nombre **fenilo**. A continuación se incluye la fórmula estructural del grupo fenilo y dos representaciones del mismo.



Benceno



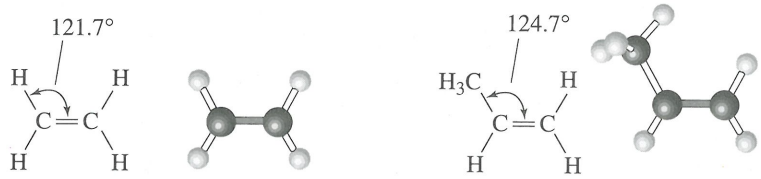
Representaciones
alternativas del grupo fenilo

La química del benceno y sus derivados es muy distinta a la de los alquenos y alquinos, pero aunque no se estudiará, sino hasta el capítulo 9, presentaremos las fórmulas estructurales de compuestos que contienen grupos arilo desde ahora. Es necesario recordar en este momento que el grupo arilo no es químicamente reactivo en ninguna de las condiciones que se describen en los capítulos 5 a 8.

5.1 ESTRUCTURA

A. Formas de los alquenos

Usando el modelo de repulsión en la capa de valencia del par electrónico (Sección. 1.3), se predice un valor de 120° para los ángulos de enlace en torno a cada carbono del doble enlace. El ángulo de enlace H–C–C observado en el etileno es 121.7°, cercano al predicho. En otros alquenos, las desviaciones del ángulo predicho de 120° son mayores, como resultado de la acción de interacciones de no enlace entre los grupos alquilo unidos a los carbonos del doble enlace. Por ejemplo, el ángulo de enlace C–C–C en el propeno es 124.7°.



Eteno **Propeno**

B. Modelo de empalme de orbitales para el doble enlace carbono-carbono

En la sección 1.6D se describe la formación de un doble enlace carbono-carbono en términos de empalmes de orbitales atómicos. Un doble enlace carbono-carbono consta de un enlace sigma y uno pi. Cada carbono del doble enlace usa sus tres orbitales híbridos sp^2 para formar enlaces sigma con tres átomos. Los orbitales atómicos $2p$ no hibridizados que se encuentran perpendiculares al plano formado por los ejes de los tres orbitales híbridos sp^2, se combinan para formar el enlace pi del doble enlace carbono-carbono.

Se requiere aproximadamente de 63 kcal/mol (264 kJ/mol) para romper el enlace pi del etileno, es decir, hacer rotar un átomo de carbono 90° con respecto al otro, de modo que no haya empalme entre los orbitales $2p$ de los carbonos adyacentes (Fig. 5.1). Esta energía es considerablemente más alta que la energía térmica disponible a temperatura

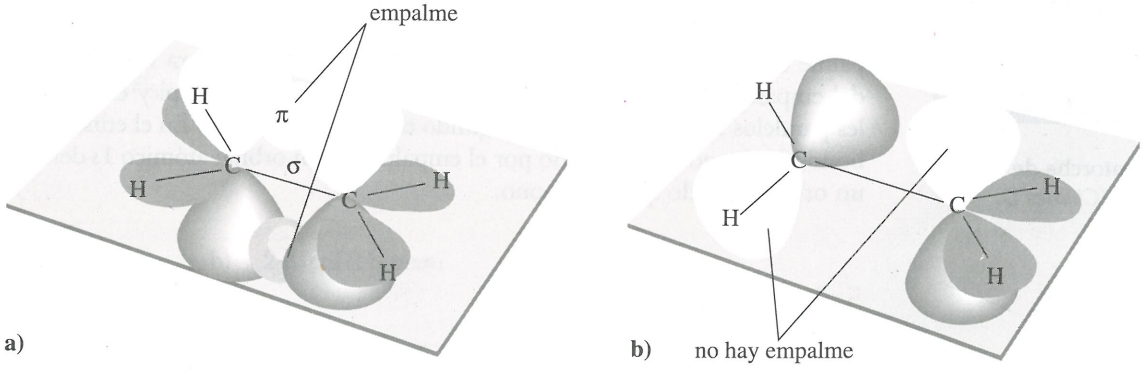


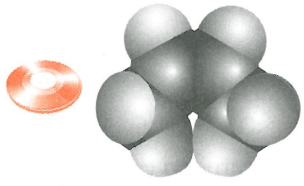
Fig. 5.1
Rotación restringida en torno al doble enlace carbono-carbono en el etileno. a) Modelo de empalme de orbitales donde se muestra el enlace pi. b) El enlace pi se rompe al hacer girar el plano del grupo H–C–H 90° con respecto al plano del otro grupo H–C–H.

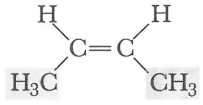
ambiente, y en consecuencia, la rotación en torno al doble enlace carbono-carbono está fuertemente restringida. Podríamos comparar dicha rotación en el etileno con la rotación en torno a un enlace sencillo carbono-carbono como en el etano (Sección 3.6A). Mientras que la rotación en torno al enlace sencillo carbono-carbono del etano es relativamente libre (con una barrera de energía de aproximadamente 3 kcal/mol), la rotación en torno al doble enlace carbono-carbono del etileno está restringida (con una barrera de energía de aproximadamente 63 kcal/mol).

Isomería cis-trans Isómeros que tienen los átomos unidos del mismo modo, pero ordenados de distinto modo en el espacio por la presencia, ya sea, de un anillo (capítulo 3) o de un doble enlace carbono-carbono (capítulo 5).

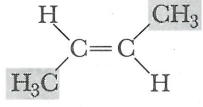
C. Isomería cis-trans en los alquenos

Debido a la rotación restringida en torno al doble enlace carbono-carbono, los alquenos en los cuales cada carbono del doble enlace presenta dos grupos distintos unidos a él, tienen isomería cis-trans. Por ejemplo, el 2-buteno tiene dos estereoisómeros. En el *cis*-2-buteno, los dos grupos metilo se encuentran en un mismo lado del doble enlace y los dos hidrógenos en el otro lado. En el *trans*-2-buteno, los dos grupos metilo se encuentran en lados opuestos del doble enlace. Estos dos compuestos no pueden interconvertirse a temperatura ambiente por la rotación restringida en torno al doble enlace, y en consecuencia, son compuestos distintos con propiedades físicas y químicas diferentes.

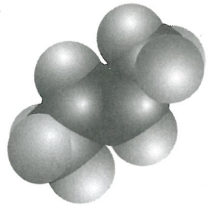




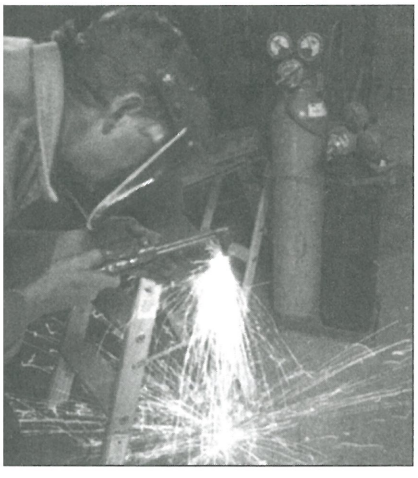
cis-2-buteno
p.f. -139°C, p.eb. 4°C



trans-2-buteno
p.f. –106°C, p.eb. 1°C



Los alquenos cis son menos estables que sus isómeros trans por la tensión esférica entre los sustituyentes alquilo que se encuentran en el mismo lado del doble enlace en el isómero cis, como se observa en los modelos espaciales de los isómeros cis y trans del 2-buteno. Este es el mismo tipo de tensión que da lugar a la preferencia de la forma ecuatorial con respecto a la axial del metilciclohexano (Sección 3.6B).



Corte con antorcha de oxiacetileno. *(Charles D. Winters)*

D. Formas de los alquinos

El grupo funcional de un alquino es el **triple enlace carbono-carbono**. El alquino más simple es el etino, C_2H_2. El etino es una molécula lineal y todos sus ángulos de enlace son de 180°.

Según la teoría del enlace valencia, un triple enlace se describe en términos del empalme de los orbitales híbridos *sp* de carbonos adyacentes para formar un enlace sigma, del empalme de orbitales paralelos $2p_y$ para formar un enlace pi y el empalme de orbitales paralelos $2p_z$ para formar un segundo enlace pi (Fig. 1.18). En el etino, cada enlace carbono-hidrógeno está formado por el empalme de un orbital atómico 1*s* del hidrógeno con un orbital híbrido *sp* del carbono.

5.2 NOMENCLATURA

Los alquenos se nombran siguiendo el sistema de la IUPAC, pero, como veremos, algunos suelen llamarse por sus nombres comunes.

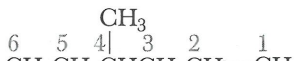
A. Nombres IUPAC

Los nombres IUPAC para los alquenos se forman cambiando el infijo **-an-** del alcano original por **-en-** (Sección 3.5). Por lo tanto, $CH_2{=}CH_2$ se llama eteno y $CH_3CH{=}CH_2$ se

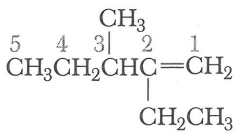
llama propeno. Para los alquenos superiores que presentan isómeros que difieren por la ubicación del doble enlace, es necesario emplear un sistema de numeración. Según el sistema de la IUPAC, la cadena más larga de carbonos que contenga el doble enlace se numera en sentido tal, que a los átomos de carbono del doble enlace se les asigne el conjunto de números más bajo. La ubicación del doble enlace se determina por el número que corresponde a su primer carbono. Los alquenos ramificados o sustituidos se nombran de manera similar a los alcanos. Primero se numeran los átomos de carbono, se ubican los grupos sustituyentes y se nombran, se ubica el doble enlace y se indica el nombre de la cadena principal.



1-Hexeno



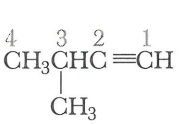
4-Metil-1-hexeno



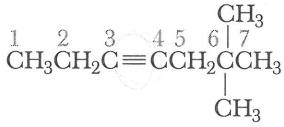
2-Etil-3-metil-1-penteno

Observe que el 2-etil-3-metil-1-penteno contiene una cadena de seis átomos de carbono. Sin embargo, como la cadena más larga que contiene el doble enlace sólo es de cinco carbonos, se considera que el hidrocarburo original es el pentano, y la molécula se nombra como un 1-penteno disustituido.

Los nombres IUPAC para los alquinos se forman cambiando el infijo **-an-** del alcano original por **-in-** (Sección 3.5). Así HC≡CH se llama etino y $CH_3C{\equiv}CH$ se llama propino. En el sistema de la IUPAC se retiene el nombre de acetileno; por lo tanto, el HC≡CH tiene dos nombres aceptables: etino y acetileno. De ellos, el nombre acetileno es el más empleado. En moléculas más grandes se numera la cadena de carbonos más larga que contenga el triple enlace, partiendo del extremo que permita dar a los carbonos que forman el triple enlace los números más bajos. La ubicación del triple enlace se indica por el número del primer carbono que en él participa.



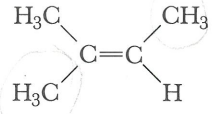
3-Metil-1-butino



6,6-Dimetil-3-heptino

EJEMPLO 5.1

Escriba el nombre IUPAC de los siguientes hidrocarburos:

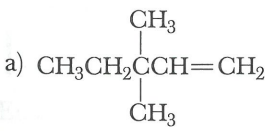
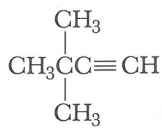
a) $CH_2{=}CH(CH_2)_5CH_3$ b)  c) $CH_3(CH_2)_2C{\equiv}CCH_3$

SOLUCIÓN

a) 1-Octeno b) 2-Metil-2-buteno c) 2-Hexino

Problema de práctica 5.1

Escriba el nombre IUPAC para los siguientes hidrocarburos:

a)  b) $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$ c) 

B. Nombres comunes

A pesar de la precisión y aceptación universal de la nomenclatura IUPAC, algunos alquenos y alquinos, en particular aquéllos de peso molecular bajo, son conocidos casi exclusivamente por sus nombres comunes, como se ilustra en los siguientes casos:

	$CH_2{=}CH_2$	$CH_3CH{=}CH_2$	$CH_3C(CH_3){=}CH_2$
Nombre IUPAC:	Eteno	Propeno	2-Metilpropeno
Nombre común:	Etileno	Propileno	Isobutileno

Además, los nombres comunes **vinilo** y **alilo** se usan con frecuencia para indicar la presencia de los siguientes grupos alquenilo:

Grupo alquenilo	Nombre común	Ejemplo
$CH_2{=}CH{-}$	vinilo	$CH_2{=}CHCl$ cloruro de vinilo
$CH_2{=}CHCH_2{-}$	alilo	$CH_2{=}CHCH_2Cl$ cloruro de alilo

Los nombres comunes de los alquinos se derivan anteponiendo como prefijo de los nombres de los sustituyentes sobre el triple enlace carbono-carbono al nombre del acetileno, como se ilustra en los siguientes ejemplos:

	$CH_3C{\equiv}CH$	$CH_3C{\equiv}CCH_3$	$CH_2{=}CHC{\equiv}CH$
Nombre IUPAC:	Propino	2-Butino	1-Butén-3-ino
Nombre común:	Metilacetileno	Dimetilacetileno	Vinilacetileno

EJEMPLO 5.2

Escriba el nombre común de los siguientes compuestos:

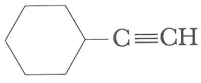
a) $CH_3CH(CH_3)CH_2C{\equiv}CCH_3$ b) $CH_3CH_2CH(CH_3)C{\equiv}CH$ c) $HC{\equiv}CC(CH_3)(CH_3)CH_3$

SOLUCIÓN

a) Isobutilmetilacetileno b) *sec*-Butilacetileno c) *tert*-butilacetileno

Problema de práctica 5.2

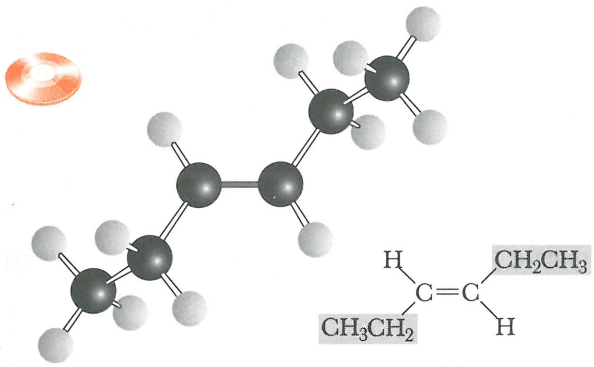
Escriba el nombre común de los siguientes compuestos:

a) $CH_3CH(CH_3)C{\equiv}CCH_3$ b)  c) $HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3$

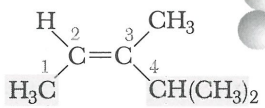
C. Sistemas para designar la configuración de los alquenos

El sistema cis-trans

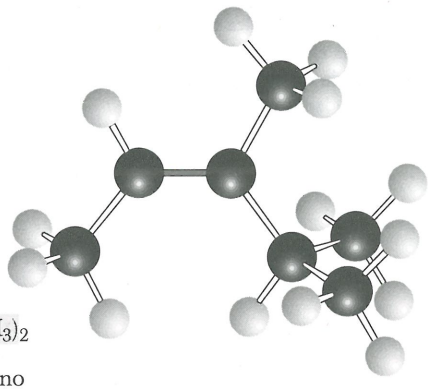
El método más común para especificar la configuración de los alquenos es usando los prefijos cis y trans. No queda ninguna duda al utilizar el nombre *trans*-3-hexano. En alquenos más complejos, la orientación de los átomos de la cadena original determina si el alqueno es cis o trans. A continuación se incluye la fórmula estructural del isómero cis del 3,4-dimetil-2-penteno. En este ejemplo, los átomos de carbono de la cadena principal (carbonos 1 y 4) se encuentran del mismo lado del doble enlace, y por lo tanto, la configuración de este alqueno es cis.



trans-3-Hexeno

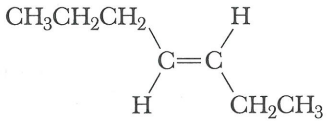


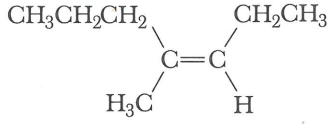
cis-3,4-Dimetil-2-penteno



EJEMPLO 5.3

Diga el nombre de los siguientes compuestos y muestre la configuración en torno al doble enlace utilizando el sistema cis-trans:

a) 

b) 

SOLUCIÓN

a) La cadena contiene siete átomos de carbono y se numera partiendo del extremo que permite dar el número más bajo al primer carbono del doble enlace. Su nombre es *trans*-3-hepteno.

b) La cadena más larga contiene siete átomos de carbono y se numera a partir de la derecha, de modo que el primer carbono del doble enlace es el carbono 3 de la cadena. Su nombre es *cis*-4-metil-3-hepteno.

Problema de práctica 5.3

¿Qué alquenos presentan isomería cis-trans? Para cada alqueno que la presente, dibuje el isómero trans.

a) 2-Penteno b) 2-Metil-2-penteno c) 3-Metil-2-penteno

En todo el texto se usa el sistema cis-trans para los alquenos en los cuales es evidente cuál es la cadena principal de carbono. En todos los demás casos se usa el sistema E,Z.

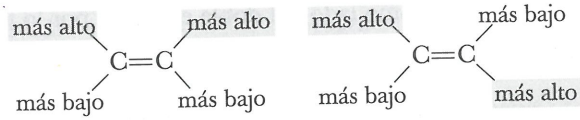
Sistema E,Z Sistema para especificar la configuración de grupos en torno al doble enlace carbono-carbono.

Z Del alemán *zusammen*, que significa juntos. Especifica que los grupos de más alta prioridad sobre los carbonos de un doble enlace se encuentran del mismo lado.

E Del alemán *entgegen*, que significa opuesto. Especifica que los grupos de más alta prioridad sobre los carbonos de un doble enlace se encuentran en lados opuestos.

El sistema E,Z

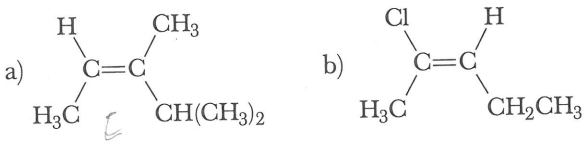
En el **sistema E,Z** se emplean las reglas de prioridad del sistema R,S (Sección 4.3) para asignar prioridades a los sustituyentes sobre cada carbono del doble enlace. Si los grupos de mayor prioridad se encuentran del mismo lado del doble enlace, el alqueno se designa como **Z** (del alemán *zusammen*, que significa cerca). Si los grupos de mayor prioridad se encuentran en lados opuestos del doble enlace, el alqueno se designa como **E** (del alemán *entgegen*, opuesto).



Z (zusammen = juntos) **E** (entgegen = opuestos)

EJEMPLO 5.4

Diga el nombre de los siguientes alquenos y especifique su configuración por el sistema E,Z.



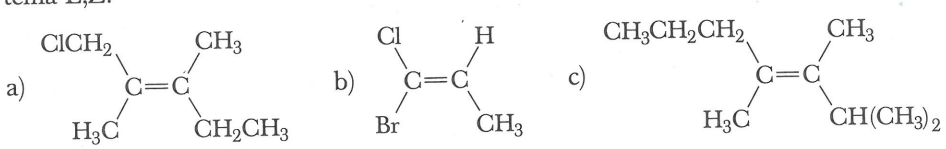
SOLUCIÓN

a) El grupo de más alta prioridad sobre el carbono 2 es el metilo; y el de más alta prioridad sobre el carbono 3 es el isopropilo. Como los grupos de más alta prioridad se encuentran del mismo lado del doble enlace carbono-carbono, el alqueno tiene configuración Z y su nombre es (Z)-3,4-dimetil-2-penteno. Según el sistema cis-trans se llama *cis*-3,4-dimetil-2-penteno.

b) Los grupos de mayor prioridad sobre los grupos 2 y 3 son –Cl y $-CH_2CH_3$. Como los grupos se encuentran en lados opuestos del doble enlace, la configuración del doble enlace es E y su nombre es (E)-2-cloro-2-penteno. Según el sistema cis-trans, se llama *cis*-2-cloro-2-penteno.

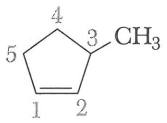
Problema de práctica 5.4

Diga el nombre de los siguientes alquenos y especifique su configuración mediante el sistema E,Z.

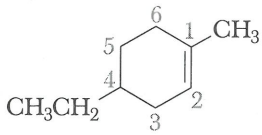


D. Cicloalquenos

Para nombrar los **cicloalquenos**, se numeran los átomos de carbono del doble enlace del anillo como 1 y 2 en el sentido que permita dar el número más bajo al primer sustituyente que se encuentre. Los sustituyentes se mencionan por orden alfabético.



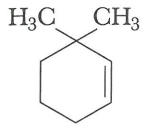
3-Metilciclopenteno

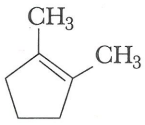


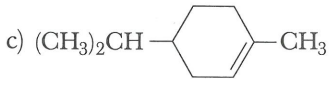
4-Etil-1-metilciclohexeno

EJEMPLO 5.5

Escriba el nombre IUPAC para los siguientes cicloalquenos:

a) 

b) 

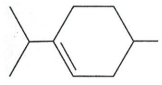
c) 

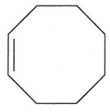
SOLUCIÓN

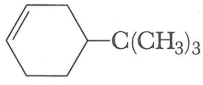
a) 3,3-Dimetilciclohexeno
b) 1,2-Dimetilciclopenteno
c) 1-isopropil-1-metilciclohexeno

Problema de práctica 5.5

Escriba el nombre IUPAC para los siguientes cicloalquenos:

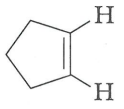
a) 

b) 

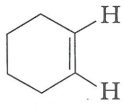
c) 

E. Isomería Cis-Trans en los cicloalquenos

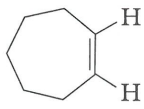
A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de cuatro cicloalquenos.



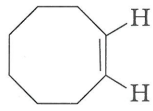
Ciclopenteno



Ciclohexeno



Cicloheptено

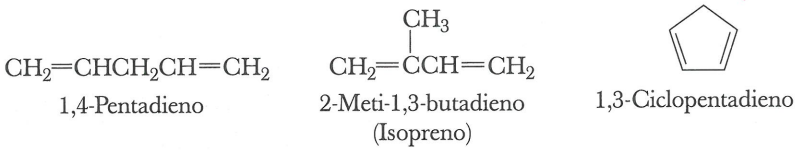


Cicloocteno

En estas representaciones la configuración en torno a cada doble enlace es cis. ¿Sería posible tener configuración trans en estos cicloalquenos y en otros más grandes? Hasta la fecha, el *trans*-cicloocteno es el *trans*-cicloalqueno más pequeño que se ha preparado en forma pura y estable a temperatura ambiente. Sin embargo, este *trans*-cicloalqueno presenta considerable tensión intramolecular. El *cis*-cicloocteno es más estable que su isómero trans por 9.1 kcal/mol.

F. Dienos, trienos y polienos

Los alquenos que contienen más de un doble enlace se llaman alcadienos, alcatrienos, y así sucesivamente. Los que contienen varios dobles enlaces también se denominan de manera más general polienos (del griego *poly,* que significa muchos). A continuación se indican ejemplos de tres dienos.



G. Isomería cis-trans en los dienos, trienos y polienos

Hasta el momento hemos considerado la isomería cis-trans en los alquenos que contienen únicamente un doble enlace carbono-carbono. Un alqueno que tiene un doble enlace carbono-carbono y que puede presentar isomería cis-trans puede tener dos estereoisómeros. Para un alqueno con n dobles enlaces carbono-carbono, cada uno de los cuales puede presentar isomería cis-trans, son posibles 2^n estereoisómeros.

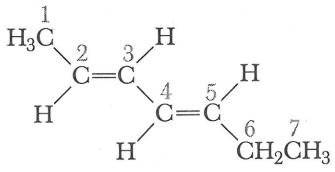
EJEMPLO 5.6

¿Cuántos estereoisómeros son posibles para el 2,4-heptadieno?

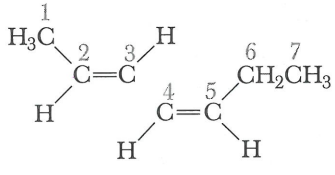
SOLUCIÓN

Esta molécula tiene dos dobles enlaces carbono-carbono, cada uno de los cuales presenta isomería cis-trans. Como se muestra en la tabla siguiente, hay $2^2 = 4$ estereoisómeros. A la derecha se dibujan dos de ellos.

Doble enlace	
C_2-C_3	C_4-C_5
trans	trans
trans	cis
cis	trans
cis	cis



trans,trans-2,4-Heptadieno



trans,cis-2,4-Heptadieno

Problema de práctica 5.6

Dibuje las fórmulas estructurales para los otros dos isómeros cis-trans del 2,4-heptadieno.

EJEMPLO 5.7

¿Cuántos estereoisómeros son posibles para el 10,12-hexadecadien-1-ol?

$$CH_3(CH_2)_2CH=CHCH=CH(CH_2)_8CH_2OH$$

10,12-Hexadecadien-1-ol

SOLUCIÓN

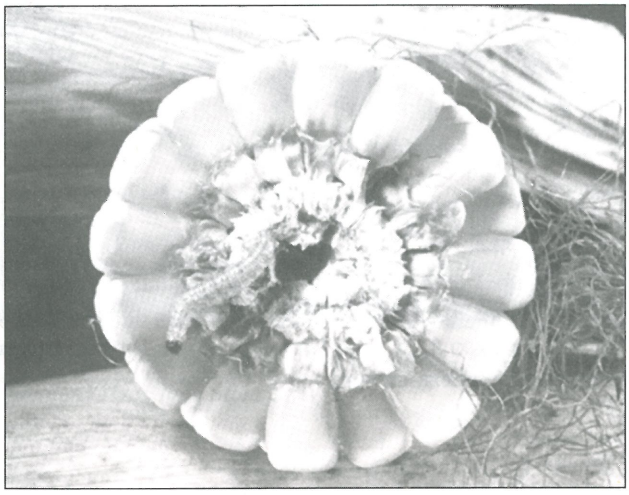
La isomería cis-trans es posible en torno a ambos enlaces, por lo cual son posibles cuatro isómeros.

CONEXIONES QUÍMICAS

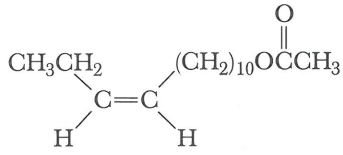
El caso de las cepas Iowa y Nueva York del gusano barrenador del maíz europeo

Aunque los humanos se comunican principalmente a través de la vista y el sonido, las señales químicas constituyen el medio primario de comunicación entre diversas especies del reino animal. A menudo, la comunicación de una especie se realiza de manera específica mediante uno de dos isómeros estructurales. Por ejemplo, quizá un miembro de determinada especie responda al isómero cis de un producto químico, pero no al isómero trans; o de manera alterna, tal vez responda a una mezcla muy precisa de isómeros cis y trans, pero no a otras mezclas de esos mismos isómeros.

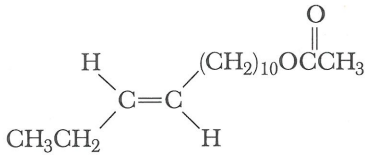
Diversos grupos de científicos han estudiado los componentes de las feromonas sexuales de las cepas Iowa y Nueva York del gusano barrenador del maíz europeo. Las hembras de estas especies relacionadas de manera cercana, secretan como atrayente sexual acetato de 11-tetradecenilo. Los machos de la cepa Iowa presentan la respuesta máxima a una mezcla que contiene 96% del isómero cis y 4% del isómero trans. Cuando se emplea únicamente el isómero cis, los machos experimentan una atracción débil. Los machos de la cepa Nueva York muestran un patrón de respuesta totalmente distinto. Responden al máximo a una mezcla que contiene 3% del isómero cis y 97% del isómero trans.



El gusano barrenador del maíz europeo, *Pyrausta nubilalis*. *(Runk/Schoenberger/Grant/Heilman Photography, Inc.)*



Acetato de *cis*-11-tetradecenilo



Acetato de *trans*-11-tetradecenilo

Se tiene evidencia de que la respuesta óptima a un rango bastante específico de estereoisómeros como la que se observa en este caso se encuentra ampliamente diseminada en la naturaleza, y que la mayoría de los insectos mantienen el aislamiento de su especie por lo que respecta al apareamiento y la reproducción gracias a la estereoquímica de sus feromonas. Véase "Sex Pheromones: Minor Amounts of Opposite Geometric Isomers Critical for Attraction" por J.A. Klun y cols., *Science* **181**:161 (1973).

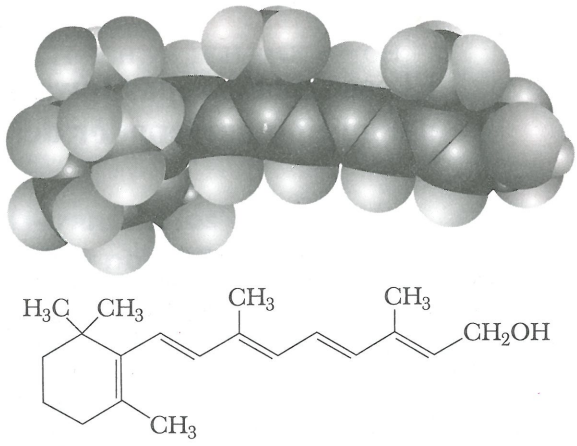
Problema de práctica 5.7

La feromona sexual del gusano de seda es (10E-12Z)-10,12-hexadecadien-1-ol. Dibuje la fórmula estructural de este compuesto.

Un ejemplo de un compuesto biológicamente importante para el cual son posibles varios isómeros cis-trans es la vitamina A. Hay cuatro dobles enlaces carbono-carbono en la cadena principal unida al anillo de ciclohexeno sustituido, y cada uno tiene el potencial de isomería cis-trans. Hay $2^4 = 16$ isómeros cis-trans posibles para esta fórmula estructural. La vitamina A es el isómero exclusivamente trans.



Gusanos de seda tejiendo capullos en un telar de un rancho de seda del Japón. *(Paul Chesley/Tony Stone Worldwide)*



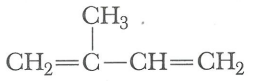
5.3 PROPIEDADES FÍSICAS

Los alquenos y los alquinos son compuestos no polares y las únicas fuerzas de atracción entre sus moléculas son las fuerzas de dispersión. Por lo tanto, sus propiedades físicas son similares a las de los alcanos (Sección 3.8) que tienen esqueletos de carbono similares. Aquellos que son líquidos a temperatura ambiente tienen densidades inferiores a 1.0 g/mL (son menos densos que el agua). Son insolubles en agua, pero solubles uno en otro, y también en otros líquidos orgánicos no polares y en etanol.

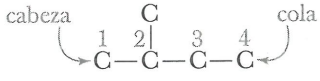
5.4 ALQUENOS DE ORIGEN NATURAL: LOS TERPENOS

Terpeno Compuesto cuyo esqueleto de carbono puede dividirse en dos o más unidades idénticas al esqueleto de carbono del isopreno.

Un **terpeno** es un compuesto cuyo esqueleto de carbono puede dividirse en dos o más unidades idénticas al esqueleto de carbono del isopreno. El carbono 1 de una **unidad isoprénica** se denomina la cabeza, y el carbono 4, la cola. Los terpenos se forman uniendo la cola de una unidad de isopreno con la cabeza de otra.



2-Metil-1,3-butadieno
(Isopreno)



Unidad isoprénica

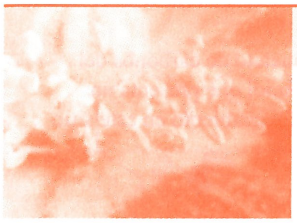


Laurel de California, *Umbellularia californica*, una de las fuentes del mirceno. *(© Dan Suzio)*

Los terpenos se encuentran entre los compuestos más ampliamente distribuidos en el mundo biológico, y el estudio de su estructura permite comprender la maravillosa diversidad que la naturaleza puede generar a partir de un simple esqueleto de carbono. Los terpenos también ilustran un principio importante en la lógica molecular de los sistemas vivos, es decir, que al construir moléculas de gran tamaño las subunidades pequeñas se unen entre sí por reacciones enzimáticas con un proceso iterativo y después se modifica su estructura por reacciones precisas catalizadas por enzimas. Los químicos usan los mismos principios en el laboratorio, pero sus métodos no tienen la precisión y selectividad de las reacciones catalizadas por enzimas de los sistemas celulares.

Probablemente los terpenos más conocidos para el lector, por lo menos por su olor, sean los componentes de los aceites esenciales de las plantas que se obtienen por destilación al vapor o extracción con éter de diversos tejidos vegetales. Los aceites esenciales contienen las sustancias de peso molecular relativamente bajo causales en gran parte de las fragancias características de las plantas. Muchos aceites esenciales, en particular los de las flores, se emplean para producir perfumes.

Un ejemplo de terpeno que se obtiene de un aceite esencial es el mirceno, $C_{10}H_{16}$, componente de la cera de bayas de laurel y los aceites de baya y verbena. El mirceno es



CONEXIONES QUÍMICAS

¿Por qué las plantas emiten isopreno?

Nombres como Cordillera Azul de Virginia, Pico Azul de Jamaica y Montañas Azules de Australia sin duda se refieren a la niebla azulosa que se encuentra por encima de las colinas boscosas en la época de verano. En la década de 1950 se descubrió que esta niebla era rica en isopreno, lo cual implica que este compuesto es mucho más abundante en la atmósfera de lo que se pensaba. Esta niebla se forma por la dispersión luminosa del aerosol que se produce por la fotooxidación del isopreno y otros hidrocarburos. Los científicos estiman que en la actualidad la emisión global de isopreno por las plantas es de 3×10^{14} g/año (3.3×10^8 ton/año), lo cual representa aproximadamente el 2% de todo el carbono que se fija por la fotosíntesis. Un estudio reciente de emisiones de hidrocarburos realizado en el área de Atlanta reveló que las plantas eran los principales emisores de hidrocarburos, y el isopreno que se deriva de ellas aporta cerca del 60% del total.



Niebla sobre las Montañas de la Cordillera Azul. *(Derke/O'Hare/Tony Stone Images)*

¿Por qué las plantas emiten tal cantidad de isopreno a la atmósfera en vez de emplearlo para sintetizar terpenos y otros productos naturales? Tom Sharkey, fisiólogo vegetal de la Universidad de Wisconsin, observó que la emisión de isopreno es sumamente sensible a la temperatura. Las plantas cultivadas a 20°C no emiten isopreno, pero comienzan a emitirlo cuando la temperatura de sus hojas aumenta a 30°C. En ciertas plantas la emisión de isopreno aumenta hasta 10 veces por cada incremento de 10°C en la temperatura de sus hojas. Sharkey estudió la relación entre los daños a las hojas inducidos por la temperatura y la concentración de isopreno en las hojas de la planta llamada kudzu [*Pueraria lobata* (Wild.) Ohwi]. Descubrió que los daños a las hojas medidos por la destrucción de la clorofila, comienzan a producirse a 37.5°C en ausencia de isopreno, pero se producen hasta los 45°C en presencia del mismo. Sharkey propuso que el isopreno se disuelve en las membranas de las hojas y de alguna manera aumenta su tolerancia ante la tensión por calor. Como el isopreno se fabrica con rapidez y también se desprende rápidamente, su concentración se correlaciona con la temperatura a lo largo del día. Véase "Why Plants Emit Isoprene" por T.D. Sharkey y E.L. Singsass, *Nature,* 374:27 (abril, 1995), p. 769.

un trieno con cadena principal de ocho átomos de carbono y dos ramificaciones de un carbono (Fig. 5.2).

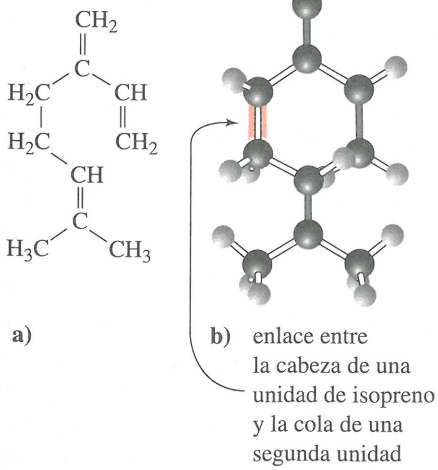
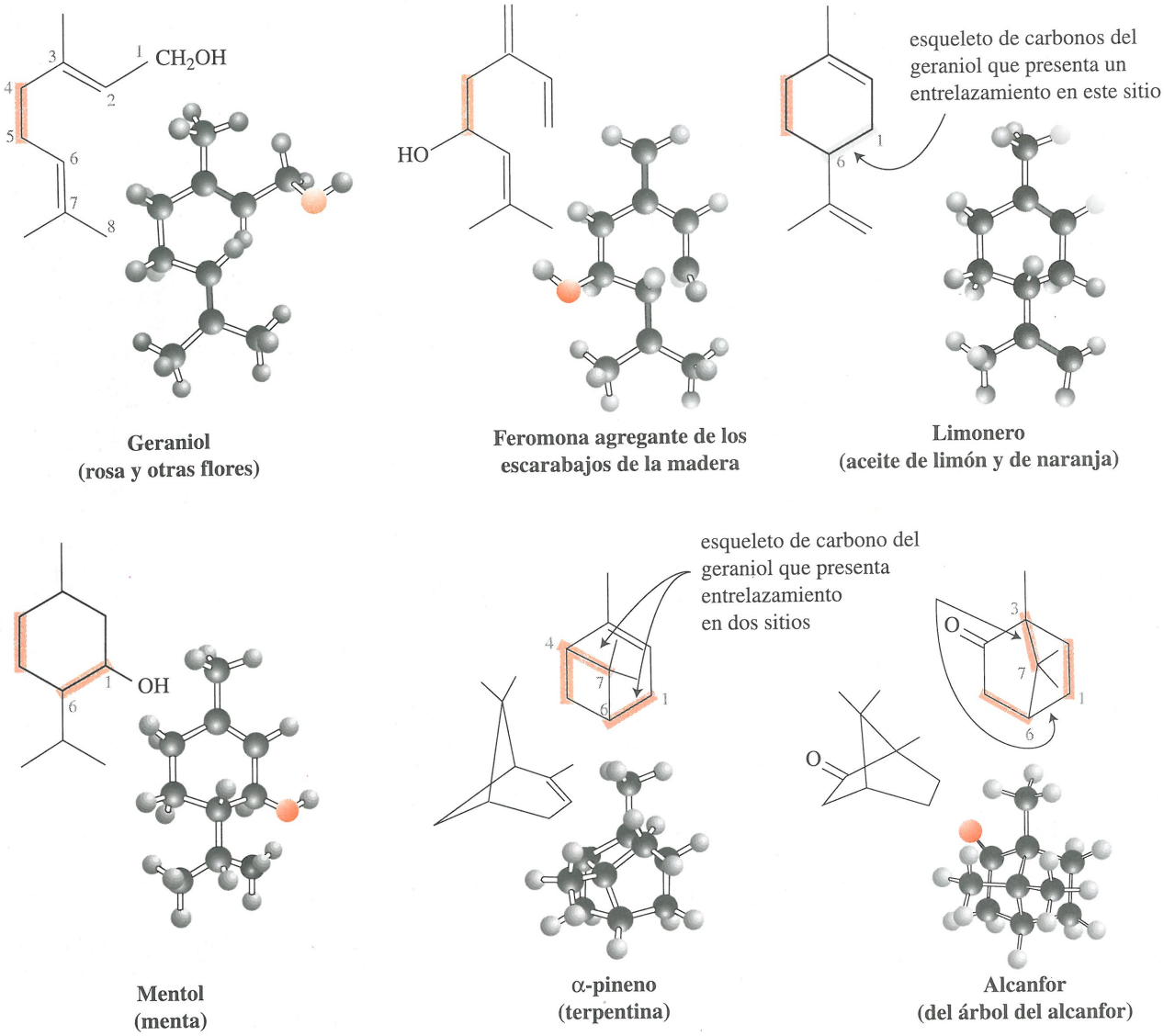


Fig. 5.2
Mirceno. a) Fórmula estructural del mirceno. b) Modelo de pelotas y varillas dividido para mostrar dos unidades de isopreno unidas por el enlace carbono-carbono entre la cabeza de una unidad en la cola de otra.



Geraniol
(rosa y otras flores)

Feromona agregante de los escarabajos de la madera

Limonero
(aceite de limón y de naranja)

Mentol
(menta)

α-pineno
(terpentina)

Alcanfor
(del árbol del alcanfor)

Fig. 5.3
Seis terpenos, cada uno de ellos divisible en dos unidades isoprénicas.

Los enlaces de cabeza con cola de las unidades de isopreno son mucho más comunes en la naturaleza que los patrones alternos de cabeza con cabeza, o cola con cola. En la figura 5.3 se muestran las fórmulas estructurales de otros seis terpenos, todos ellos derivados de dos unidades de isopreno. El geraniol y la feromona agregadora del escarabajo de la corteza tienen el mismo esqueleto de isopreno que el mirceno. Además, cada uno de ellos tiene un grupo –OH (hidroxilo). En los cuatro últimos terpenos de la figura 5.3, los átomos de carbono presentes en el mirceno, el geraniol y la feromona del escarabajo de la corteza se entrelazan para formar estructuras cíclicas. Para ayudar a identificar los puntos donde se encuentra el entre lazamiento y la formación de anillo, los átomos de carbono del esqueleto del geraniol se numeran del 1 al 8. Este patrón de numeración se emplea también en los demás terpenos para indicar los puntos de enlace entre unidades de isoprenos.

En la figura 5.4 se muestran las fórmulas estructurales de tres terpenos que pueden dividirse en tres unidades de isopreno. Como referencia, se numeraron del 1 al 12 los átomos de carbono de la cadena principal del farnesol. El enlace entre los átomos de carbono 1 y 6 de este esqueleto produce el esqueleto de carbono del zingibereno. Es

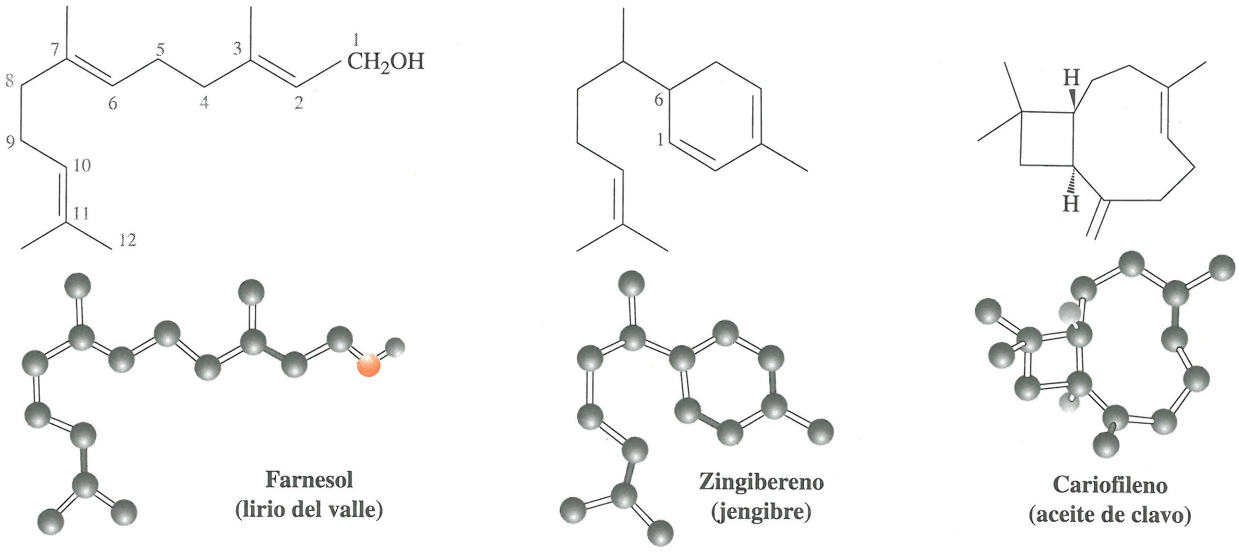


Fig. 5.4
Tres terpenos que contienen tres unidades isoprénicas.

conveniente que el lector intente descubrir por sí mismo qué patrón de enlace da lugar al esqueleto de carbono del cariofileno.

La vitamina A (Sección 5.2G), un terpeno de fórmula molecular $C_{20}H_{30}O$, consta de cuatro unidades isoprénicas unidas cabeza con cola y que forman un enlace lazados en determinado punto para dar lugar a un anillo de seis miembros.

RESUMEN

Un **alqueno** es un hidrocarburo insaturado que contiene un doble enlace carbono-carbono. Los alquenos tienen la fórmula general C_nH_{2n}. Un **alquino** es un hidrocarburo insaturado que contiene un triple enlace carbono-carbono. Los alquinos tienen la fórmula general C_nH_{2n-2}. Según el **modelo de empalme de orbitales** (Sección 5.1B), un doble enlace carbono-carbono consta de un enlace sigma formado por el empalme de orbitales híbridos sp^2 y un enlace pi formado por el empalme de orbitales atómicos $2p$ paralelos. Se requieren aproximadamente 63 kcal/mol (264 kJ/mol) para romper el enlace pi del etileno. Un enlace triple carbono-carbono consta de un enlace sigma formado por el empalme de orbitales híbridos sp, y dos enlaces pi formados por el empalme de pares de orbitales $2p$ paralelos.

La característica estructural que hace posible la **isomería cis-trans** en los alquenos es la rotación restringida en torno a los dos carbonos del doble enlace (Sección 5.1C). Hasta la fecha, el *trans*-ciclocteno es el transcicloalqueno más pequeño que se ha preparado en forma pura y es estable a temperatura ambiente.

En el sistema de la IUPAC (Sección 5.2A), la presencia de un **doble enlace carbono-carbono** se indica cambiando el infijo del hidrocarburo original de **-an-** a **en-**. Los nombres vinilo y alilo se emplean con frecuencia para indicar la presencia de grupos $-CH{=}CH_2$ y $-CH_2CH{=}CH_2$. La presencia de un **triple enlace carbono-carbono** se indica cambiando el infijo del alcano original de **-an-** a **-in-**.

Se determina si la configuración de un alqueno es cis o trans por la orientación de la cadena principal en torno al doble enlace (Sección 5.2C). Cuando los átomos de la cadena principal se encuentran en el mismo lado del doble enlace, la configuración del alqueno es cis; si se encuentran en lados opuestos, la configuración es trans. La configuración de un doble enlace carbono-carbono también se especifica por el **sistema E,Z** (Sección 5.2C) en el cual se sigue un conjunto de reglas de prioridad. Cuando los dos grupos de más alta prioridad se encuentran del mismo lado del doble enlace, la configuración del alqueno es **Z** (del alemán *zusammen,* que significa juntos); si se encuentran en lados opuestos es **E** (del alemán *entgegen,* que significa opuesto).

En el caso de compuestos que contienen dos o más enlaces dobles, el infijo se cambia a -adien, -atrien, y así sucesivamente (Sección 5.2F). Los compuestos que contienen varios dobles enlaces se llaman polienos.

Como los alquenos y los alquinos son compuestos no polares y las únicas interacciones entre sus moléculas son las **fuerzas de dispersión**, sus propiedades físicas son similares a las de los alcanos (Sección 5.3).

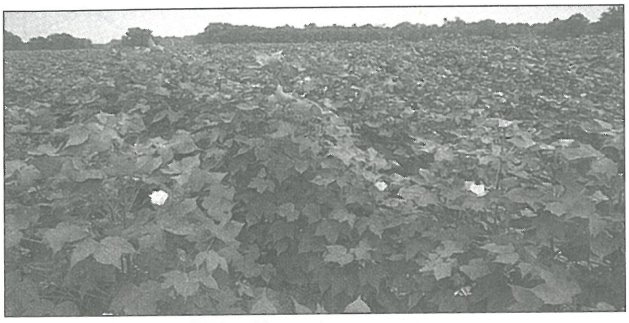
La característica estructural de un **terpeno** (Sección 5.4) es un esqueleto de carbonos que puede dividirse en dos o más **unidades isoprénicas**. Los terpenos ilustran un principio importante de la lógica molecular de los sistemas vivos, el cual consiste en que para formar moléculas de gran tamaño, se unen pequeñas subunidades mediante procesos iterativos y después se modifican químicamente a través de reacciones precisas catalizadas por enzimas.

CONEXIONES QUÍMICAS

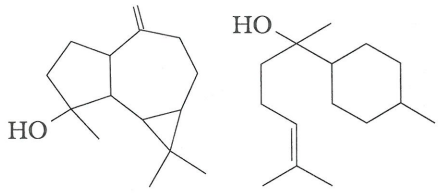
Los terpenos de la planta del algodón

La fragancia floral de la planta del algodón *(Gossypium)* se debe en gran parte a un grupo de terpenos volátiles de bajo peso molecular, que son producidos por las glándulas de las hojas. Se han aislado e identificado por lo menos doce componentes de este aroma e incluyen mirceno, limoneno y _-pineno. Entre los terpenos divisibles en tres unidades isoprénicas, se encuentran el espatulenol, el gossonorol y el β-bisabolol.

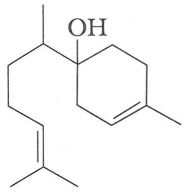
Lo notable de estos tres compuestos es su estructura tan diversa. Resulta sorprendente el hecho de que la planta de algodón los produzca. ¿Habrán constituido en algún momento de la evolución parte importante de las defensas químicas de la planta de algodón contra los insectos depredadores o las infecciones fungales? ¿Desempeñan algún papel importante al respecto en la actualidad? Se desconoce la respuesta a estas preguntas. Por lo que respecta al papel que desempeñan otros dos terpenos, hemigossipol y gossipol, en la defensa de la planta de algodón contra las infecciones fungales, véase el recuadro de Conexión Química del capítulo 16, "Fitoalexinas: Resistencia natural de las plantas a los hongos patógenos".



Campo de algodón. *(© John Elk III)*



espatulenol gossonorol



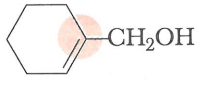
β-bisabolol

PROBLEMAS ADICIONALES

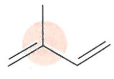
Estructura de los alquenos y los alquinos

5.8 Pronostique todos los ángulos de enlace en torno a los átomos de carbono coloreados. Para efectuar estas predicciones, emplee el modelo de repulsión en la capa de valencia del par electrónico (VSEPR) (Sección 1.3).

a) 

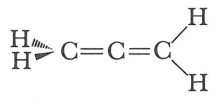
b) 

c) $HC{\equiv}C{-}CH{=}CH_2$

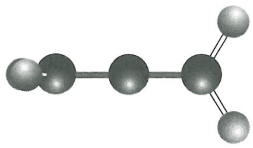
d) 

5.9 En cada carbono de color del problema 5.8, identifique los orbitales que se emplean para formar cada enlace sigma y los que se utilizan para formar cada enlace pi.

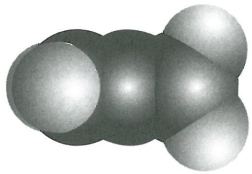
5.10 A continuación se incluye la estructura del 1,2-propadieno (aleno). En ella, el plano formado por H–C–H del carbono 1 es perpendicular al formado por H–C–H del carbono 3.



1,2-Propadieno
(Aleno)



Modelo de pelotas
y varillas



Modelo espacial

a) Indique la hibridación orbital de cada carbono del aleno.

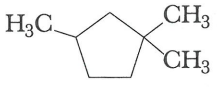
b) Explique la geometría molecular del aleno en términos del modelo de empalme de orbitales.

Nomenclatura de alquenos y alquinos

5.11 Dibuje las fórmulas estructurales para los siguientes compuestos:

a) *trans*-2-metil-3-hexeno
b) 2-Metil-3-hexino
c) 2-Metil-1-buteno
d) 3-Etil-3-metil-1-pentino
e) 2,3-Dimetil-2-buteno
f) *cis*-2-Penteno
g) (Z)-1-Cloropropeno
h) 3-Metilciclohexeno
i) 1-Isopropil-4-metilciclohexeno
j) (6E)2,6-Dimetil-2,6-octadieno
k) Alilciclopropano
l) Dietilacetileno
m) 2-Cloropropeno
n) Tetracloroetileno

5.12 Mencione el nombre de los siguientes compuestos:

a) $CH_2{=}C(CH_2)_4CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$ **b)**  **c)** 

d) $(CH_3)_2CHCH{=}C(CH_3)_2$

e) $CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CH$

f) $(CH_3)_2CHC{\equiv}CC(CH_3)_3$

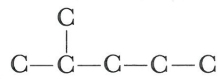
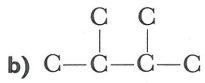
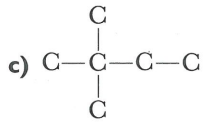
5.13 ¿Qué alquenos existen como pares de isómeros cis-trans? Dibuje el isómero trans para que cada alqueno tenga esta característica.

a) $CH_2{=}CHBr$ **b)** $CH_3CH{=}CHBr$ **c)** $BrCH{=}CHBr$

d) $(CH_3)_2C{=}CHCH_3$ **e)** $(CH_3)_2CHCH{=}CHCH_3$

5.14 Escriba el nombre y dibuje las fórmulas estructurales de todos los alquenos de fórmula molecular C_5H_{10}. Al dibujarlos, recuerde que los isómeros cis y trans son compuestos distintos y deben tomarse en cuenta por separado.

5.15 Mencione el nombre y dibuje las fórmulas estructurales de todos los alquenos de fórmula molecular C_6H_{12} que tienen los siguientes esqueletos de carbono. ¡No olvide los isómeros cis y trans!

a)  **b)**  **c)** 

5.16 Ordene los grupos de cada uno de los siguientes conjuntos de menor a mayor prioridad. (Sección de repaso 4.3.)

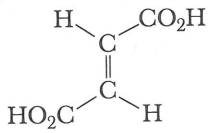
a) $-CH_3$ $-Br$ $-CH_2CH_3$

b) $-OCH_3$ $-CH(CH_3)_2$ $-CH{=}CH_2$

c) $-CH_2OH$ $-CO_2H$ $-OH$

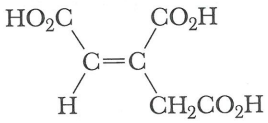
5.17 Asigne la configuración E o Z, o configuración cis o trans a los siguientes ácidos carboxílicos, cada uno de los cuales es un intermediario en el ciclo del ácido tricarboxílico. Debajo de cada uno se incluye el nombre común.

a)



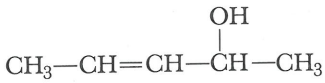
Ácido fumárico

b)



Ácido aconítico

5.18 El 3-penten-2-ol tiene cuatro estereoisómeros.



3-Pentén-2-ol

a) Explique de dónde surgen estos cuatro estereoisómeros.

b) Dibuje el estereoisómero que tiene configuración E en torno al doble enlace carbono-carbono y configuración R en el centro estereomérico.

5.19 Dibuje la fórmula estructural de, por lo menos, un bromoalqueno de fórmula molecular C_5H_9Br el cual tenga las siguientes características:

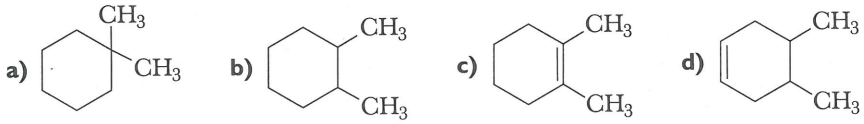
a) Que no presente isomería E,Z ni enantiomerismo.

b) Que presente isomería E,Z pero no enantiomerismo.

c) Que presente enantiomerismo pero no isomería E,Z.

d) Que presente tanto enantiomerismo como isomería E,Z.

5.20 Dibuje el isómero cis para cada una de las siguientes moléculas que presenten isomería cis-trans.



5.21 Dibuje fórmulas estructurales para todos los compuestos de fórmula molecular C_5H_{10} que sean

a) Alquenos que no presenten isomería cis-trans.

b) Alquenos que sí presenten isomería cis-trans.

c) Cicloalcanos que no presenten isomería cis-trans.

d) Cicloalcanos que sí presenten isomería cis-trans.

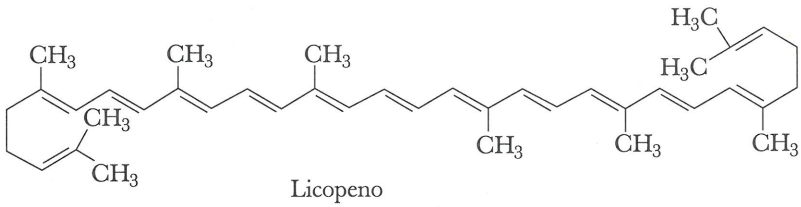
5.22 El β-ocimeno *(Índice Merck,* 12a. ed., #6837), un trieno presente en la fragancia de los botones de algodón y en diversos aceites esenciales, tiene el siguiente nombre IUPAC: (3Z)-3,7-dimetil-1,3,6-octatrieno. Dibuje la fórmula estructural del β-ocimeno.

Terpenos

5.23 Indique cómo podrá enroscarse y entrelazarse el esqueleto de carbonos del farnesol para dar el esqueleto de carbonos del cariofileno (Fig. 5.3).

5.24 Demuestre que la fórmula estructural de la vitamina A (Sección 5.3G) puede dividirse en cuatro unidades isoprénicas unidas por enlaces cabeza con cola y con entrelazarse en determinado punto para formar el anillo de seis miembros.

5.25 A continuación se muestra la fórmula estructural del licopeno *(Índice Merck,* 12a. ed., # 5650), un compuesto de color rojo oscuro que es en parte responsable del color rojo de los frutos maduros, en particular de los tomates. Es posible aislar aproximadamente 20 mg de licopeno de 1 kg de tomates maduros.



Licopeno

a) Demuestre que el licopeno es un terpeno, que su esqueleto de carbonos puede dividirse en dos conjuntos de cuatro unidades isoprénicas y que las unidades de cada conjunto están unidas cabeza con cola.

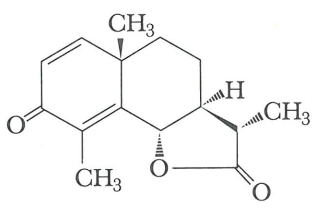
b) ¿Cuántos de los dobles enlaces carbono-carbono del licopeno tienen posibilidad de isomería cis-trans? El licopeno está constituido exclusivamente por isómero trans.

5.26 La fórmula estructural del β-caroteno (*Índice Merck,* 12a. ed., #1902), precursor de la vitamina A, se muestra en la Sección 17.6A. Como el lector probablemente deduzca, se aisló en primer lugar de las zanahorias. Las soluciones de β-caroteno son de color amarillo, por lo tanto se emplea como colorante de alimentos. En las plantas esta sustancia casi siempre está presente combinada con la clorofila y ayuda a fijar la energía de la luz solar. Conforme las hojas mueren en el otoño, el verde de las moléculas de clorofila es desplazado por los amarillos y rojos del caroteno y las moléculas relacionadas con él. Compare los esqueletos de carbono del β-caroteno y del licopeno. ¿En qué se parecen? ¿En qué difieren?

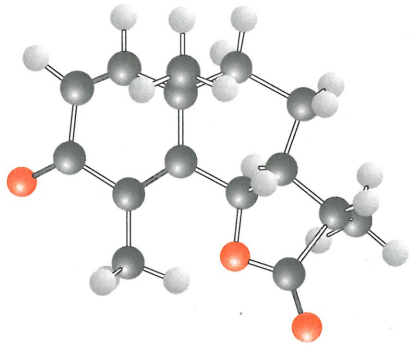


El caroteno y las moléculas similares a él están emparentadas con la clorofila natural, ya que ayudan a la fijación de la energía de la luz solar. Durante el otoño las moléculas de clorofila verde son destruidas y se observan los amarillos y rojos del caroteno y otras moléculas relacionadas. El color rojo de los tomates se debe al licopeno, una molécula relacionada con el caroteno. A medida que el tomate madura, su clorofila es destruida y el color verde es reemplazado por el rojo del licopeno. *(Charles D. Winters)*

5.27 La α-santonina (*Índice Merck,* 12a. ed., #8509), que se aísla de las flores de ciertas especies de artemisa, es un antihelmíntico, es decir, es un fármaco que se emplea para liberar al organismo de las lombrices (helmintos). Se estima que más de la tercera parte de la población mundial está infestada por estos parásitos.



Santonina



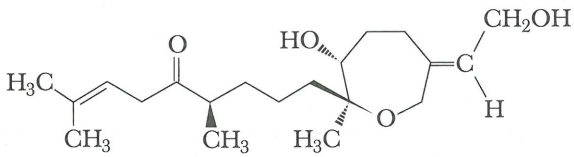
a) Marque todos los centros estereoméricos de la santonina. ¿Cuántos estereoisómeros de la misma pueden existir?

b) Ubique las tres unidades isoprénicas de la santonina y demuestre de qué manera el esqueleto de carbono del farnesol podría enroscarse y entrelazarse para dar la santonina. Dos distintos patrones de enroscamiento del esqueleto de carbono pueden dar lugar a santonina. Intente encontrarlos.



La santonina se aísla de las cabezas de *Artemisia absinthium,* el ajenjo. Sus principales hábitats son el Turquestán chino y los montes Urales del sur. *(© Kenneth J. Stein, Phototake, NYC)*

5.28 En diversos sitios de América del Sur, se emplean extractos de las hojas y ramas de *Montanoa tomentosa* como anticonceptivo, para estimular la menstruación, para facilitar el trabajo de parto y como abortivo. Las investigaciones fitoquímicas sobre esta planta han permitido aislar un compuesto muy potente para regular la fertilidad llamado zoapatanol (*Índice Merck,* 12. ed., #10318).



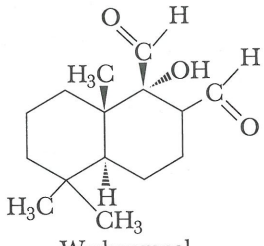
Zoapatanol

a) Demuestre que el esqueleto de carbonos del zoapatanol puede dividirse en cuatro unidades isoprénicas unidas cabeza con cola y que después se entrelazan en determinado punto a lo largo de la cadena.

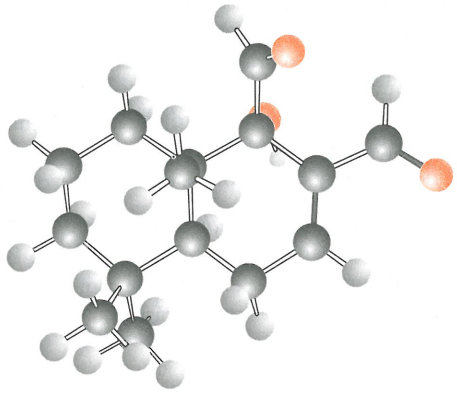
b) Especifique la configuración en torno al doble enlace carbono-carbono con el anillo de siete miembros según el sistema E,Z.

c) ¿Cuántos isómeros cis-trans son posibles para el zoapatanol? Considere las posibilidades de isomería cis-trans en compuestos cíclicos y en torno a los dobles enlaces carbono-carbono.

5.29 A continuación se incluye la fórmula estructural del warburganal *(Índice Merck,* 12a. ed., #10173), un sólido cristalino que se aísla de la planta *Warburgia ugandensis* (Canellaceae). Una aplicación importante del warburganal es su actividad contra la lombriz del ejército africano (*African army worm*). Además, actúa como regulador del crecimiento de las plantas y tiene propiedades citotóxicas, antimicrobianas y moluscicidas.



Warburganal



a) Demuestre que el warburganal es un terpeno.

b) Marque cada uno de sus centros estereoméricos y especifique el número de estereoisómeros posibles para una molécula de esta estructura.

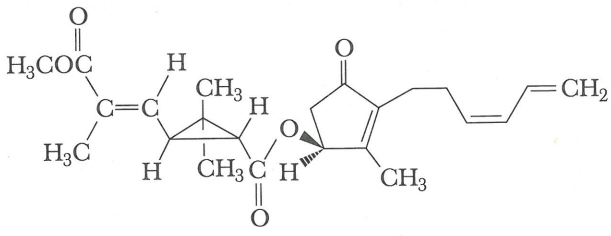
5.30 La Piretrina II y la piretrosina son productos naturales que se aislan de las plantas de la familia de los crisantemos. La Piretrina II es un insecticida natural y se vende como tal *(Índice Merck,* 12a. ed., #8148 y #8149).

a) Marque todos los centros estereoméricos tetraédricos de cada una de estas moléculas y todos los dobles enlaces carbono-carbono en torno a los cuales es posible la isomería cis-trans.

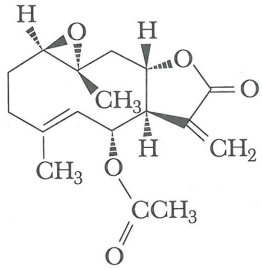
b) Indique el número de estereoisómeros posible para cada molécula.

c) Demuestre que el sistema de anillo de la piretrosina está formado por tres unidades isoprénicas.


La piretrosina y la piretrina II son productos naturales que se aislan de las flores del crisantemo. *(© Scott Camazine/Photo Researchers, Inc.)*



Piretrina II

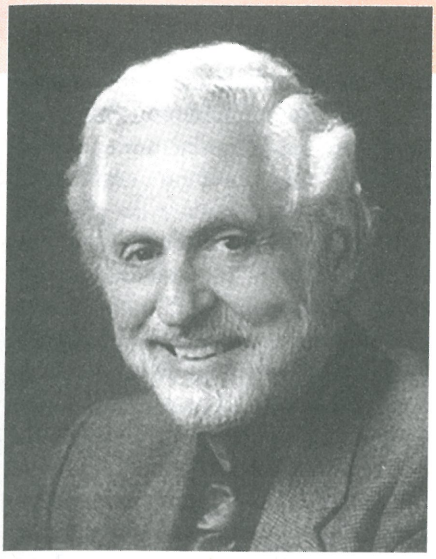


Piretrosina

5.31 Demuestre que los esqueletos de carbono de los tres terpenos dibujados en el recuadro de Conexión química "Los terpenos de la planta de algodón" pueden dividirse cada uno en tres unidades isoprénicas enlazadas cabeza con cola y después entrelazan los carbonos adecuados.

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
BIBLIOTECA - ARANJUEZ

CARL DJERASSI



Carl Djerassi, catedrático de química de la Universidad de Stanford, es uno de los pocos hombres del renacimiento moderno. Su magnífico desarrollo profesional incluye diversas contribuciones notables como químico investigador industrial, catedrático universitario, autor de poesías, drama y ficción, patrocinador y coleccionista de las bellas artes. Djerassi nació en Viena en 1923.

Desempeñó su primer empleo en Ciba Pharmaceutical Corporation, Nueva Jersey. En poco tiempo se convirtió en un prestigioso químico investigador al sintetizar la piribenzamina, uno de los primeros antihistamínicos empleados para controlar las alergias.

En Syntex, una pequeña compañía farmacéutica ubicada entonces en la Ciudad de México, Djerassi y George Rosenkranz dirigieron al grupo de investigadores que en 1951 sintetizaron por primera vez la importante hormona llamada cortisona, la cual se emplea como fármaco antiinflamatorio. Poco tiempo después dirigió el equipo de investigación que sintetizó el primer anticonceptivo oral, la noretindrona, que aún es ampliamente utilizado en la actualidad.

Djerassi ha publicado más de 1000 artículos de investigación y siete libros sobre esteroides, alcaloides, antibióticos, lípidos y terpenoides. Sus diversos premios de investigación incluyen la National Medal of Science (Medalla Nacional de Ciencias) (1973) por la primera síntesis de un anticonceptivo oral, la National Medal of Technology (Medalla Nacional de Tecnología) (1991) por la promoción de métodos novedosos para el control de insectos, y la Medalla Priestley (1992), el premio más alto que concede la American Chemical Society. Es miembro de la National Academy of Science y del National Inventors' Hall of Fame.

Además de su carrera como químico, Djerassi ha publicado una colección de cuentos breves, cinco novelas, una colección de poemas, una colección de ensayos *(From the Lab into the World: A Pill for People, Pets, and Bugs)*, y dos autobiografías que describen su carrera profesional: *The Pill, Pygmy Chimps, and Degas' Horse* y *Steroids Made It Possible* (http://www.djerassi.com).

Djerassi se encuentra en el proceso de expandir sus logros literarios al campo de la ciencia en el teatro, y planea una trilogía de obras que presentan la ciencia de manera realista a través de una trama interesante y el diálogo de los actores. Su primera obra de teatro, *An Immaculate Misconception,* fue premiada en el Edinburgh Fringe Festival de 1998.

Por lo que respecta a sus actividades como coleccionista y patrocinador del arte, Djerassi comenzó a adquirir en la década de 1960 trabajos del artista suizo Paul Klee (1870-1940). Esta colección, que constituye una de las mayores colecciones privadas de trabajos de Klee, se encuentra en exhibición permanente en el Museo de Arte Moderno de San Francisco. En 1979 Djerassi estableció una colonia de artistas residentes cerca de Woodside, California. Este programa, que ha patrocinado a 1000 artistas hasta la fecha, proporciona residencia y un espacio de estudio a artistas de los ramos visual, literario, coreográfico y musical.

Sus primeros logros científicos

"De niño no tenía ningún interés en la química. Nunca tuve un juego de química en casa, ni hice explotar ningún sótano. Cuando vivía en Viena, mi educación se basó mucho más en las humanidades que en las ciencias. Mi padre y mi madre eran físicos y siempre supusieron que yo también lo sería. Pero llegó la época de Hitler y dejé la ciudad de Viena tras el *Anschluss*.

"Mientras aguardaba a que me concedieran la visa estadounidense, asistí a una escuela americana durante un año en Sofía, Bulgaria, sitio donde vivía mi padre. Ahí aprendí inglés. Como ya tenía muy buenas bases educativas y hablaba muy bien el inglés, al llegar a América me dirigí al Newark Junior College en vez de terminar los dos últimos años de preparatoria. Inicié mis estudios con un programa premédico que incluía química. Tuve un magnífico profesor de química, Nathan Washton, y sin lugar a dudas, él hizo que esta materia captara mi interés".

Motivación educativa y profesional

"Tras haber estudiado un año en Newark Junior College, cursé un semestre en Tarkio College y posteriormente solicité mi transferencia a Kenyon College. Mi padre había permanecido en Bulgaria y mi madre, que no contaba con permiso para ejercer la medicina en Estados Unidos, tomó un trabajo como ayudante médico en un barrio de Nueva York. Así que yo vivía solo.

En Kenyon sólo había dos catedráticos de química, pero obtuve una educación de primera y comencé a realizar investigaciones. También presenté solicitudes de empleo en varias compañías farmacéuticas, y fui contratado como ayudante de químico en Ciba. Fue al final de mis estudios en Kenyon y ciertamente al trabajar para Ciba realizando investigaciones de química médica sobre antihistamínicos, cuando me di cuenta de lo mucho que me interesaba la química".

Premios por investigaciones industriales

"Las investigaciones que realizaba en Ciba fueron en realidad bastante sencillas, considerando que al graduarme en 1942 apenas tenía 19 años. Fui asigna-

do para trabajar con el químico en jefe, Charles Huttrer, que era un inmigrante vienés, y que me trató más como un colega que como su ayudante. Iniciamos un importante proyecto para sintetizar antihistamínicos, ya que en ese tiempo no se contaba con ninguno en Estados Unidos; las primeras investigaciones se iniciaron en Francia. Tuvimos suerte: la investigación se realizó con rapidez y en un año logramos sintetizar la piribenzamina, uno de los primeros antihistamínicos que se produjeron en Estados Unidos".

"Cuando la patente fue registrada, fui mencionado como uno de los inventores, y también se me mencionó como uno de los autores en el artículo de investigación presentado al *Journal of the American Chemical Society*. Por lo tanto, en tan sólo un año participé en el desarrollo de un fármaco que muy pronto cien-

Siempre he sido un polígamo intelectual. En esta era de especialización tan alta, considero que es muy importante que las personas se interesen en más de un solo campo intelectual.

tos de miles de personas tomarían para tratar sus alergias; hecho que fue realmente asombroso y que me hizo realmente optimista. Por supuesto, el éxito es el incentivo más grande que pueda haber. Así que cuando me matriculé en la escuela de graduados de Wisconsin, ya era considerado como alguien que había efectuado un descubrimiento importante".

Interés en la química de los esteroides

"Siempre supuse que, tras realizar mi tesis de postgrado, regresaría a trabajar a Ciba y no había considerado otras opciones en ese entonces, aunque interiormente sabía que deseaba realizar labores académicas. Los laboratorios centrales de Ciba en Suiza eran el emporio de los esteroides en esa época, y como las hormonas esteroides resultaban un tema tan familiar dentro de la organización (aunque yo estaba trabajando con antihistamínicos), comencé a leer el famoso texto de Louis Fieser sobre los esteroides, *Natural Products Related to Phenanthrene* (Productos Naturales Relacionados con el Fenantreno)".

"Así decidí que deseaba realizar mi tesis doctoral sobre los esteroides. Dos jóvenes ayudantes de profesor estaban trabajando en esa área, William S. Johnson y Alfred L. Wilds, y yo terminé trabajando con el último. Trabajé en la conversión de andrógenos a estrógenos, en ese momento un problema químico muy difícil. Con la ventaja de tener un compañero de investigación de tiempo completo y un año de experiencia en Ciba, terminé el programa en tan sólo dos años".

Participación en Syntex y trabajo en la Ciudad de México

"Regresé a Ciba como químico en jefe y continué trabajando en antihistamínicos y antiespasmódicos. A fines de la década de 1940 se descubrieron las propiedades terapéuticas de la cortisona, y ésta se convirtió en el tema más importante y competitivo en el campo de la química orgánica. Yo deseaba trabajar en la síntesis de cortisona, pero no se me permitió hacerlo en Ciba, ya que era un proyecto reservado para los laboratorios en Suiza".

"Entonces, cierto día recibí una carta por correo en la que una compañía mexicana llamada Syntex me hacía una oferta de trabajo. Me invitaron a una entrevista y realmente quedé encantado con la Ciudad de México y con George Rosenkranz, el director técnico de la compañía. Me dijo que querían que desarrollara la síntesis de la cortisona a partir de una especie de camote mexicano y que estaría a cargo de ese proyecto, pero que también podría trabajar en los proyectos de otros esteroides. El tiempo que ahí pasé, desde fines de 1949 hasta principios de 1952, probablemente haya sido el periodo más productivo de mi vida científica".

Síntesis de un anticonceptivo oral

"Nuestra meta inicial era desarrollar una hormona progestacional de administración oral; en otras palabras, un compuesto que simulara las propiedades biológicas de la progesterona. En ese momento la progesterona se empleaba clínicamente para tratar los trastornos menstruales y la infertilidad, pero se creía en la posibilidad de emplearla como anticonceptivo, porque la progesterona impide la ovulación posterior tras la fertilización del óvulo. No obstante, la progesterona en sí no es activa por vía oral, por lo cual se requerirían inyecciones diarias. Basándonos en una combinación de ideas de investigadores de Europa y Estados Unidos, iniciamos la síntesis de un esteroide que no sólo fuera activo por vía oral, sino que también aumentara la actividad progestacional".

"Este compuesto fue la 19-nor-17α-etiniltestosterona (noretindrona), cuya síntesis se finalizó el 15 de octubre de 1951. Primero fue aprobada para casos de trastornos menstruales y problemas de fertilidad, y posteriormente como anticonceptivo oral. Casi 50 años después de su síntesis, aún sigue siendo el ingrediente activo en casi la tercera parte de todos los anticonceptivos orales empleados en el mundo".

De los anticonceptivos al control de los insectos

"Conceptualmente existía cierta relación entre nuestras investigaciones sobre anticonceptivos orales y el control de los insectos. En cierto modo, se podría decir que los anticonceptivos orales de tipo esteroide constituyeron verdaderos métodos de racionalidad biológica para el control de la natalidad humana, puesto que la progesterona, nuestro principal compuesto anticonceptivo, es, en realidad, un anticonceptivo natural. Por otra parte, surgió la idea de intentar el control de los insectos basándonos en un compuesto similar, las hormonas juveniles de los insectos. En ese momento (finales de 1960), yo estaba a cargo de los trabajos de investigación en Syntex, además de ser catedrático de la Universidad de Stanford. Tanto el gobierno como el público se

dieron cuenta de que los métodos convencionales para el control de plagas, principalmente el rociado con hidrocarburos clorados como el DDT, estaban dañando el medio ambiente".

"Para efectuar la síntesis de hormonas para el control de los insectos, formamos una nueva compañía en el Parque Industrial de Stanford llamada Zoecon. En la década de 1960 se descubrió una hormona juvenil basada en la cadena de sesquiterpeno, y decidimos centrar nuestra atención en ella. Los insectos pasan una etapa juvenil controlada por la hormona juvenil, cuya producción es anulada posteriormente por otra hormona, de modo que los insectos experimentan una maduración posterior. Nuestro método racional biológico consistió en sintetizar un hormona juvenil artificial, la cual continuaría aplicándose para preservar la inmadurez de los insectos, de modo que nunca alcanzaran la etapa de reproducción. Este nuevo método para controlar mosquitos, pulgas, cucarachas y otros insectos impidiéndoles madurar hasta la etapa de su vida adulta, fue finalmente aprobado por la Agencia de Protección del Ambiente para uso por el público".

Explorando temas científicos a través de la ficción

"Los científicos prestan muy poca atención a la manera de comportarse y a las costumbres. Este tipo de temas no se enseña en los cursos universitarios o de postgrado. Tampoco hay cursos sobre cómo llegar a ser un científico o sobre cómo comportarse como tal. Esto se aprende por ósmosis de los mentores y colegas. Como químicos, somos muy analíticos con respecto al trabajo que se realiza a nuestro alrededor, pero realizamos muy poco análisis introspectivo".

"Al escribir el tipo especial de ficción al que yo llamo 'ciencia en la ficción', tomo en cuenta todos estos aspectos. Tuve la buena idea de comenzar a escribir ficción en la etapa tardía de mi vida, ya que considero que esta actividad se realiza mejor cuando se tiene experiencia, bases para efectuar comparaciones, así como una perspectiva histórica. En muchos aspectos el hecho de escribir ficción me ha permitido relatar ciertos aspectos científicos en los cuales no había profundizado mucho. Posteriormente me convencí de su importancia pedagógica".

"En lugar de decir a mis lectores, 'Permítanme transmitirles algo sobre mis conocimientos científicos', y teniendo en cuenta que muchos lectores no familiarizados con la ciencia no prestan atención a este tema y se asustan a la simple mención de la palabra "ciencia", en la actualidad simplemente les digo, 'Permítanme narrarles un cuento'. Y mientras les narro esa historia, les enseño diversos aspectos sobre la ciencia y los científicos. Y soy excepcionalmente preciso al respecto, por lo cual la llamo ciencia en la ficción más que ficción científica. En un reciente curso para graduados impartí el 'El Discurso ético a través de la ciencia en la ficción', demostré que es mucho más fácil demostrar estos aspectos de manera anónima [*Nature,* **393:** 511 (1998)]. Al discutir estos aspectos del comportamiento científico como si fueran ficción podemos ilustrar dilemas éticos que las personas nunca discutirían de manera franca por discreción, pena o temor a represalias".

Balance entre mis tres intereses principales

"Siempre me he considerado como un polígamo intelectual. En esta era de especialización tan alta, considero que es muy importante que las personas se interesen en más de un solo campo intelectual. Y no me refiero sólo a las diversas áreas de la química, o a las distintas áreas de la ciencia. Siempre me he interesado en hacer varias cosas al mismo tiempo, por lo cual empleo el término 'poligamia', ya que se refiere al hombre que tiene varias esposas al mismo tiempo. Por supuesto, no lo empleo en el contexto sexual, sino intelectual. En la poligamia verdadera, cada esposa ocupa más o menos un plano de igualdad. Yo también diría que no tengo una esposa favorita, aunque en esta etapa tengo varias: la académica, la industrial, la literaria, la artística, y así sucesivamente. Todas ellas son componentes importantes de mi vida".

6

Reacciones de los alquenos

6.1 Generalidades

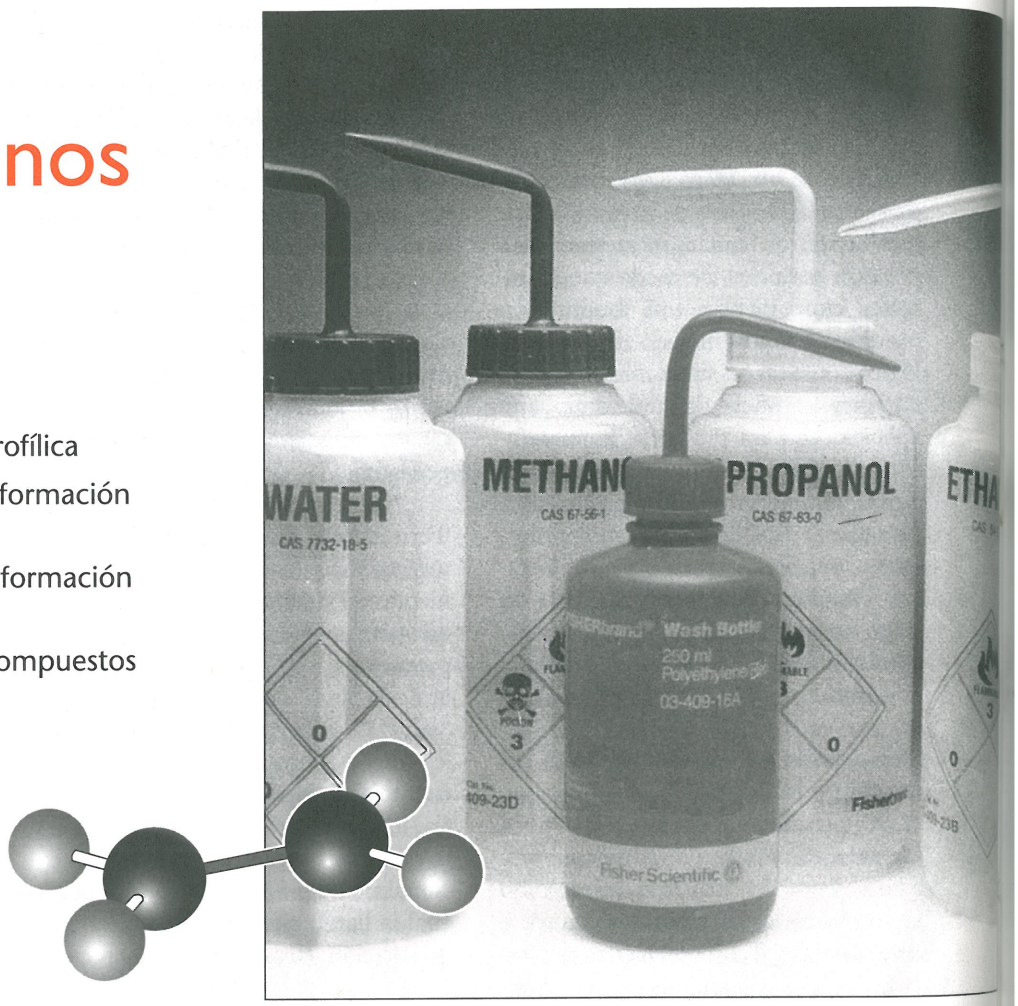
6.2 Mecanismos de reacción

6.3 Reacciones de adición electrofílica

6.4 Oxidación de los alquenos: formación de glicoles

6.5 Reducción de los alquenos: formación de alcanos

6.6 Reacciones que producen compuestos quirales



Pisetas de polietileno. Inserto: Un modelo del etileno. (*Charles D. Winters*)

El presente capítulo se inicia con un estudio sistemático de los mecanismos de reacción, los cuales constituyen uno de los conceptos unificadores más importantes en química orgánica. Para introducir dicho concepto, utilizaremos las reacciones de los alquenos.

6.1 GENERALIDADES

La reacción más característica de los alquenos es la **adición al doble enlace carbono-carbono** de manera tal que se rompe el enlace pi y, en vez de él, se forman enlaces sigma con dos nuevos átomos o grupos de átomos. En la tabla 6.1 se muestran conjuntamente varios ejemplos de reacciones del doble enlace carbono-carbono y el o los nombres descriptivos que se relacionan con ellas.

Una segunda reacción característica de los alquenos es la formación de **cadenas de polímeros** (de las palabras griegas *poly*, que significa mucho, y *meros* parte). En la presencia de ciertos catalizadores, llamados iniciadores, muchos alquenos forman polímeros por adición paso a paso de **monómeros** (de las palabras griegas *mono*, que significa uno y *meros* parte) a una cadena de polímero en crecimiento, como se ilustra con la formación de polietileno a partir del etileno. En los polímeros de alquenos de importancia industrial y comercial, *n* suele ser un número grande, generalmente de varios millares.

$$\underset{\substack{\text{Etileno}\\ \text{(un monómero)}}}{n\mathrm{CH_2{=}CH_2}} \xrightarrow{\text{iniciador}} \underset{\substack{\text{Polietileno}\\ \text{(un polímero)}}}{-(\mathrm{CH_2CH_2})_{\overline{n}}-}$$

Discutiremos esta reacción en el capítulo 15.

TABLA 6.1 Reacciones características de adición de los alquenos

Reacción	Nombre(s) descriptivo(s)
$\underset{/\quad\backslash}{\backslash\ \ /}\mathrm{C{=}C} + \underset{(\mathrm{HX})}{\mathrm{HCl}} \longrightarrow -\underset{\mathrm{H}}{\overset{\mid}{\mathrm{C}}}-\underset{\mathrm{Cl}}{\overset{\mid}{\mathrm{C}}}-\ (\mathrm{X})$	hidrocloración (hidrohalogenación)
$\underset{/\quad\backslash}{\backslash\ \ /}\mathrm{C{=}C} + \mathrm{H_2O} \longrightarrow -\underset{\mathrm{H}}{\overset{\mid}{\mathrm{C}}}-\underset{\mathrm{OH}}{\overset{\mid}{\mathrm{C}}}-$	hidratación
$\underset{/\quad\backslash}{\backslash\ \ /}\mathrm{C{=}C} + \underset{(\mathrm{X_2})}{\mathrm{Br_2}} \longrightarrow -\underset{\mathrm{Br}}{\overset{\mid}{\mathrm{C}}}-\underset{\mathrm{Br}}{\overset{\mid}{\mathrm{C}}}-\ (\mathrm{X})\ (\mathrm{X})$	bromación (halogenación)
$\underset{/\quad\backslash}{\backslash\ \ /}\mathrm{C{=}C} + \mathrm{OsO_4} \longrightarrow -\underset{\mathrm{HO}}{\overset{\mid}{\mathrm{C}}}-\underset{\mathrm{OH}}{\overset{\mid}{\mathrm{C}}}-$	hidroxilación (oxidación)
$\underset{/\quad\backslash}{\backslash\ \ /}\mathrm{C{=}C} + \mathrm{H_2} \longrightarrow -\underset{\mathrm{H}}{\overset{\mid}{\mathrm{C}}}-\underset{\mathrm{H}}{\overset{\mid}{\mathrm{C}}}-$	hidrogenación (reducción)

6.2 MECANISMOS DE REACCIÓN

Mecanismo de reacción Descripción paso a paso de la manera en que ocurre una reacción química.

Diagrama de energía potencial (EP) Gráfica que muestra los cambios de energía en el curso de una reacción química; la energía se grafica sobre el eje *y*, y el progreso de la reacción sobre el eje *x*.

Coordenada de reacción Medida del progreso de una reacción que se grafica sobre el eje *x* en un diagrama de energía potencial.

Calor de reacción Diferencia de energía potencial entre los reactivos y productos.

Reacción exotérmica Reacción en la cual la energía de los productos es más baja que la de los reactivos; reacción que libera calor.

Reacción endotérmica Reacción en la cual la energía de los productos es más alta que la de los reactivos; reacción que absorbe calor.

Un **mecanismo de reacción** describe cómo ocurre una reacción. Indica los enlaces que se rompen y los nuevos enlaces que se forman, además del orden y las velocidades relativas de los diversos pasos de ruptura y la formación de enlaces. Cuando la reacción incluye un catalizador, el mecanismo de reacción también describe la función que ése desempeña.

A. Diagramas de energía potencial y estados de transición

Consideremos una reacción general en la cual A y B reaccionan para formar C y D. La **energía total**, *E*, del sistema reaccionante es la suma de su **energía cinética**, KE, y su **energía potencial**, PE.

$$A + B \longrightarrow C + D \qquad E = KE + PE$$

Los reactivos A y B tienen determinada energía cinética. Al experimentar colisiones, parte de su energía cinética es absorbida y se transforma en energía potencial, en forma de movimientos vibracionales de los enlaces. Para comprender la relación entre una reacción química y la energía potencial, consideraremos que un enlace químico es como un resorte. Al estirarlo con respecto a su posición de reposo, su energía potencial aumenta, y conforme regresa a su posición de reposo, su energía potencial disminuye. De manera similar, en el curso de una reacción química la ruptura de los enlaces corresponde a un incremento de energía potencial, y la formación de enlaces a una disminución de la energía potencial. Se emplea un **diagrama de energía potencial** para mostrar los cambios de energía que ocurren al pasar de los reactivos a los productos. La energía potencial se mide a lo largo del eje vertical, y el cambio de posición de los átomos durante la reacción sobre el eje horizontal, el cual se llama **coordenada de reacción**.

En la figura 6.1 se muestra un diagrama de energía potencial para la reacción de transferencia de protones que ocurre al disolver cloruro de hidrógeno en agua. Esta reacción se lleva a cabo en un solo paso, lo que significa que la ruptura de los enlaces de los reactivos y la formación de los enlaces de los productos ocurren simultáneamente.

La diferencia de energía potencial entre los reactivos y los productos se llama **calor de reacción**. Cuando la energía de los productos es más baja que la de los reactivos, se libera calor y la reacción es **exotérmica**. Si la energía de los productos es más alta que la de los reactivos se absorbe calor y la reacción es **endotérmica**. La reacción de transferencia de protones de un solo paso que se muestra en la figura 6.1 es exotérmica: la energía de H_3O^+ y Cl^- es más baja que la de H_2O y HCl.

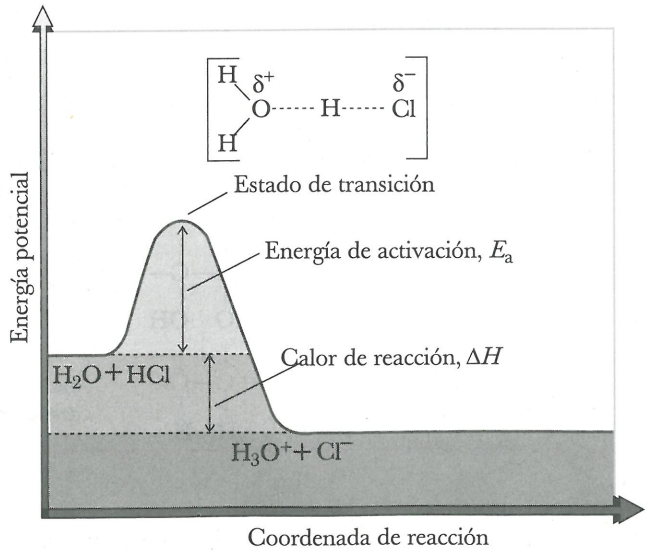


Fig. 6.1
Diagrama de energía potencial para una reacción de transferencia de protones entre HCl y H_2O. Las líneas punteadas indican que en el estado de transición se forma un nuevo enlace parcial O–H y se rompe parcialmente el enlace H–Cl. La energía de los reactivos es más alta que la de los productos, y la reacción es exotérmica.

El **estado de transición** es el punto sobre la coordenada de reacción en el cual la energía potencial alcanza un máximo. Al alcanzar el estado de transición se ha concentrado suficiente energía potencial en los enlaces adecuados, de modo que los enlaces de los reactivos se rompen y se forman los nuevos enlaces de los productos. Después de llegar al estado de transición, la reacción continúa para la formación de productos y liberación de energía. El estado de transición tiene una geometría definida, un ordenamiento definido de electrones de enlace y no enlace, y una distribución definida de densidad electrónica y carga. Como el estado de transición se encuentra en un máximo de energía, en el diagrama de energía potencial, no puede aislarse, y es imposible determinar de manera experimental su estructura. Aunque no es posible observar directamente un estado de transición por métodos experimentales, a menudo se pueden hacer inferencias importantes con respecto a su probable estructura mediante otras observaciones experimentales.

Estado de transición Especie inestable de energía máxima que se forma en el curso de una reacción; un máximo de energía en un diagrama de energía potencial.

En la reacción de transferencia de protones que se ilustra en la figura 6.1, se utilizan líneas punteadas para indicar los enlaces parciales del estado de transición. A medida que el par no compartido de electrones del oxígeno comienza a formar un nuevo enlace covalente con el hidrógeno (como indica la línea punteada), el oxígeno desarrolla una carga parcial positiva. Por otra parte, a medida que el par de electrones de enlace de H–Cl se transfiere al cloro (como se indica por la otra línea punteada), el cloro desarrolla una carga parcial negativa.

La diferencia de energía potencial entre los reactivos y el estado de transición se llama **energía de activación**, E_a. La energía de activación es la cantidad mínima de energía potencial que deben generar las colisiones entre las partículas reaccionantes para que se lleve a cabo la reacción; puede considerarse como una barrera energética para la reacción. La E_a determina la velocidad de la reacción, es decir, la rapidez con que ocurre. Cuando la E_a tiene un valor alto, sólo ocurren pocas colisiones moleculares con suficiente energía para alcanzar el estado de transición, y la reacción es lenta. Si la E_a es baja, un número abundante de colisiones genera suficiente energía para llegar al estado de transición, y la reacción es rápida.

Energía de activación Diferencia de energía potencial entre los reactivos y el estado de transición.

Cuando la reacción ocurre en dos o más pasos, cada uno de ellos tiene su propio estado de transición y su energía de activación. En la figura 6.2 se muestra un diagrama de energía potencial para la transformación de reactivos a productos en dos pasos. El **intermediario de reacción** corresponde a un mínimo de energía potencial entre dos estados de transición, en este caso, entre los estados de transición 1 y 2. Observe que debido a que las energías de los intermediarios de reacción que se describen son más altas que las de los reactivos o los productos, estas especies son muy reactivas y sólo pueden aislarse en casos excepcionales.

Intermediario de reacción Especie inestable que se encuentra en el mínimo de energía potencial entre dos estados de transición.

El paso que cruza la barrera de energía potencial más alta en una reacción de varios pasos se denomina **paso limitante de la velocidad**, y es el que determina la velocidad total de la reacción. En la secuencia de reacción de dos pasos de la figura 6.2, el paso 1 es el que limita la velocidad.

Paso limitante de la velocidad Paso de una secuencia de reacción en el cual se cruza la barrera más alta de energía potencial; el paso más lento en una reacción de varios pasos.

B. Determinación de un mecanismo de reacción

Para determinar un mecanismo de reacción, los químicos comienzan por diseñar experimentos que revelen detalles sobre determinada reacción química. A continuación, combinando su experiencia e intuición, proponen varios conjuntos de pasos o mecanismos, cada uno de los cuales podría explicar la transformación química total. Por último, comparan cada mecanismo propuesto con las observaciones experimentales, para excluir aquellos mecanismos no congruentes con los hechos.

El mecanismo, generalmente, se establece excluyendo las alternativas razonables y demostrando que es consistente con todas las pruebas que se pueden proponer. Por supuesto, esto no implica que un mecanismo generalmente aceptado constituya una descripción precisa de los fenómenos químicos, sino que sólo constituye la mejor explicación que los químicos han logrado determinar. Es importante tener presente que, a medida que se obtenga nueva evidencia experimental, quizá, sea necesario modificar el mecanismo generalmente aceptado o, tal vez, haya que descartarlo y comenzar de nuevo.

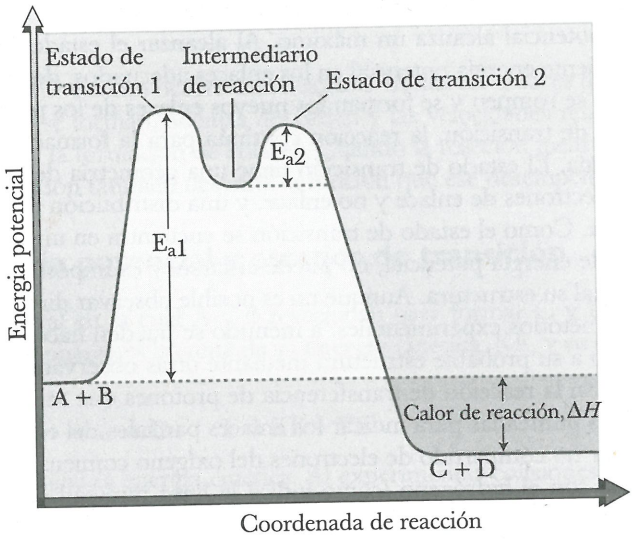


Fig. 6.2
Diagrama de energía potencial para una reacción en dos pasos que incluye la formación de un intermediario. La energía de los reactivos es más alta que la de los productos, y se libera calor al efectuarse la conversión de A + B a C + D, por lo cual la reacción es exotérmica.

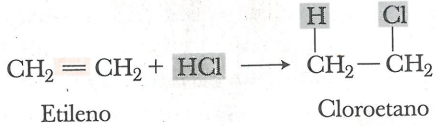
Antes de pasar a considerar las reacciones y los mecanismos de reacción, podríamos preguntarnos por qué vale la pena establecerlos y aprenderlos. Uno de los motivos es de tipo práctico: los mecanismos proporcionan un contexto teórico que permite organizar diversos datos de química descriptiva. Por ejemplo, si se comprende la manera en que los reactivos se agregan a determinados alquenos, es posible efectuar generalizaciones y después predecir cómo podrían adicionarse esos mismos reactivos a otros alquenos. Un segundo motivo se debe a la satisfacción intelectual que se deriva de construir modelos que reflejen de manera precisa el comportamiento de los sistemas químicos. Por último, para un científico creativo, un mecanismo constituye una herramienta que le permitirá obtener nuevos conocimientos y mejorar su comprensión. Un mecanismo consistente con todo lo que se sabe acerca de una reacción, podrá emplearse para, primero, efectuar predicciones sobre interacciones químicas aún no exploradas, y posteriormente diseñar experimentos para comprobar dichas predicciones. De este modo, los mecanismos de reacción no sólo constituyen una manera de organizar los conocimientos, sino también de ampliarlos.

6.3 REACCIONES DE ADICIÓN ELECTROFÍLICA

Comenzaremos la introducción a la química de los alquenos examinando tres tipos de reacciones de adición: adición de halogenuros de hidrógeno (HCl, HBr y HI), de agua (H_2O) y de halógenos (Br_2, Cl_2). Primero estudiaremos algunas observaciones experimentales sobre cada reacción de adición y posteriormente su mecanismo. A través del estudio de estas reacciones específicas, desarrollaremos una comprensión general sobre la manera en que los alquenos experimentan reacciones de adición.

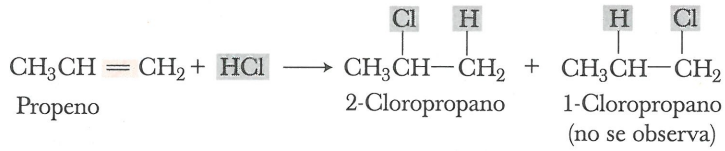
A. Adición de halogenuros de hidrógeno

Los halogenuros de hidrógeno (HCl, HBr y HI) se agregan a los alquenos para formar haloalcanos (halogenuros de alquilo). Estas adiciones pueden efectuarse ya sea con reactivos puros o en presencia de un disolvente polar, como el ácido acético. Cuando se agrega HCl al etileno se forma cloroetano (cloruro de etilo).



Cuando se agrega HCl al propeno se forma 2-cloropropano (cloruro de isopropilo); el hidrógeno se agrega al carbono 1 del propeno, y el cloro se agrega al carbono 2. Si se invirtiera la orientación de la adición se formaría 1-cloropropano (cloruro de propilo). El resultado observado es que se forma 2-cloropropano y prácticamente no se forma 1-cloropropano. Se dice que la adición de HCl al propeno es una **reacción altamente regioselectiva**.

Reacción regioselectiva Reacción en la cual ocurre la formación o ruptura de un enlace en determinado sentido, de manera preferencial a todos los demás sentidos.

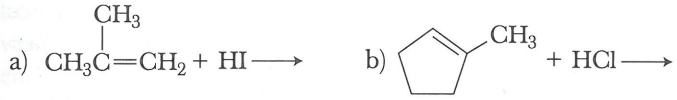


Esta regioselectividad fue observada por Vladimir Markovnikov, quien efectuó la generalización que se conoce como **regla de Markovnikov**: cuando se agrega H–X a un alqueno, el hidrógeno se une al carbono del doble enlace que tiene mayor número de hidrógenos enlazados a él. Aunque la regla de Markovnikov constituye una manera de predecir el producto de diversas reacciones de adición en alquenos, no explica por qué predomina determinado producto con respecto a otros posibles productos.

Regla de Markovnikov En la adición de HX o H_2O a un alqueno, el hidrógeno se agrega al carbono del doble enlace que tiene mayor número de hidrógenos.

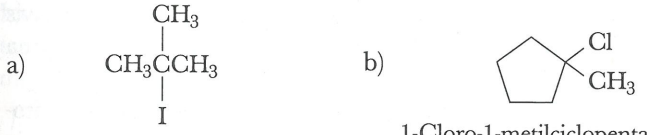
EJEMPLO 6.1

Mencione y dibuje la fórmula estructural del producto de las siguientes reacciones de adición a alquenos:



SOLUCIÓN

Al aplicar la regla de Markovnikov, se predice que el producto de a) será el 2-yodo-2-metilpropano, y el producto de b) el 1-cloro-1-metilciclopentano.

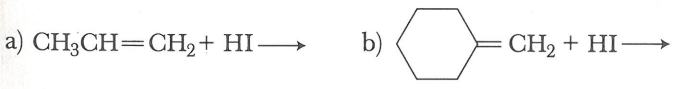


2-Yodo-2-metilpropano

1-Cloro-1-metilciclopentano

Problema de práctica 6.1

Mencione y dibuje la fórmula estructural del producto de cada una de las siguientes reacciones de adición a un alqueno:

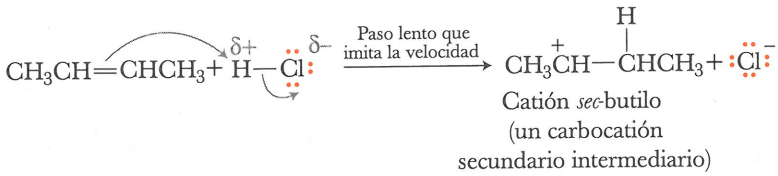


Los químicos explican la adición de HX a un alqueno mediante un mecanismo de dos pasos, que ilustraremos mediante la reacción del 2-buteno con cloruro de hidrógeno para dar 2-clorobutano. Primero se describirá este mecanismo de dos pasos de manera general y después se estudiará cada paso en detalle. En general, la adición se inicia por la transferencia de un protón del HCl al 2-buteno, como se indica mediante las dos flechas curvas a la izquierda del paso 1. La primera flecha curva indica que el enlace pi del alqueno se rompe y que su par electrónico se usa para formar un nuevo enlace covalente con el átomo de hidrógeno del HCl. La segunda flecha curva indica que el enlace covalente polar del HCl se rompe y que su par electrónico es cedido en su totalidad al cloro

para formar el ion cloruro. El paso 1 de este mecanismo da lugar a la formación de un catión orgánico y el ion cloruro. El paso 2 es la reacción del catión orgánico con el ion cloruro para formar 2-clorobutano.

MECANISMO Adición electrofílica de HCl al 2-Buteno

Paso 1: Formación del catión *sec*-butilo, un carbocatión secundario intermediario.



Catión *sec*-butilo (un carbocatión secundario intermediario)

Paso 2: Reacción del catión *sec*-butilo (un ácido de Lewis) con el ion cloruro (una base de Lewis) para completar la capa de valencia del carbono.



Ion cloruro (una base de Lewis) — Catión *sec*-Butilo (un ácido de Lewis)

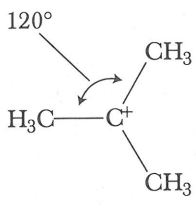
Ahora estudiaremos en detalle los pasos individuales. En ellos se aplican conceptos muy importantes de química orgánica y es conveniente que el lector los comprenda perfectamente.

El paso 1 da lugar a la formación de un catión orgánico. Uno de los átomos de carbono de este catión sólo tiene seis electrones en su capa de valencia y presenta una carga +1. La especie que contiene un átomo de carbono con carga positiva se denomina **carbocatión** (de *carbono* + *catión*). Los carbocationes se clasifican en **primarios** (1o.), **secundarios** (2o.) o **terciarios** (3o.), dependiendo del número de átomos de carbono enlazados con el carbono que tiene carga positiva. Todos los carbocationes son ácidos de Lewis (Secc. 2.5) y también electrófilos. Literalmente, el término **electrófilo** significa que "ama a los electrones".

Carbocatión Especie que contiene un átomo de carbono con sólo tres enlaces y que lleva carga positiva.

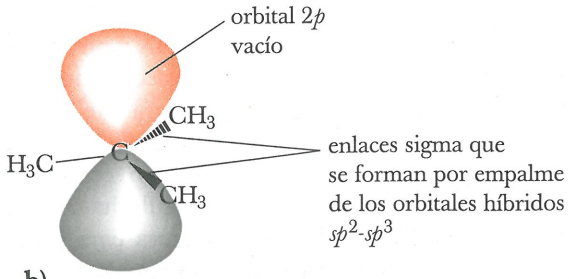
Electrófilo Cualquier molécula o ion que puede aceptar un par de electrones para formar un nuevo enlace covalente; un ácido de Lewis.

En un carbocatión, el carbono que tiene carga positiva se enlaza con otros tres átomos según predice el modelo de repulsión del par electrónico en la capa de valencia (VSEPR), y los tres enlaces que lo redondean son coplanares y forman ángulos de enlace de aproximadamente 120°. Según el modelo del enlace de valencia, el carbono deficiente en electrones del carbocatión emplea sus orbitales híbridos sp^2 para formar enlaces sigma con los tres grupos unidos a él. Su orbital $2p$ no hibridizado queda perpendicular al enlace sigma, y no contiene electrones. En la figura 6.3 se muestran la estructura de Lewis y un diagrama de empalme de orbitales del catión *tert*-butilo.



catión *tert*-Butilo

a)



b)

Fig. 6.3
La estructura del catión *tert*-butilo. a) Estructura de Lewis y b) diagrama de orbitales.

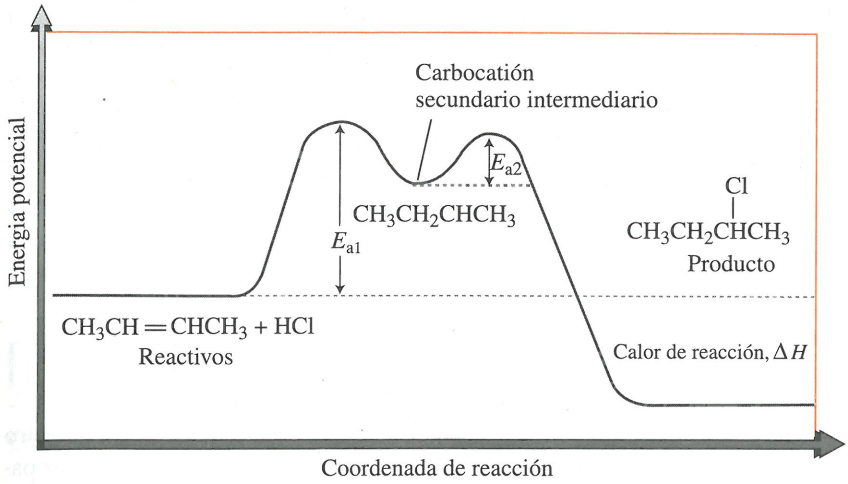
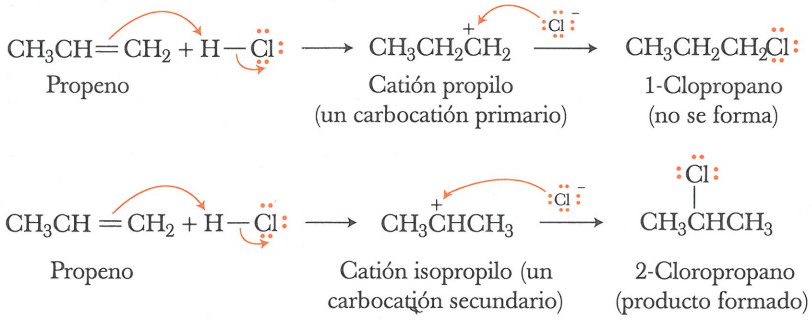


Fig. 6.4
Diagrama de energía potencial para la adición en dos pasos de HCl al 2-buteno. La reacción es exotérmica.

En la figura 6.4 se muestra el diagrama de energía potencial para la reacción en dos pasos del 2-buteno con HCl. El paso más lento y el que limita la velocidad (el que cruza la barrera de energía potencial más alta) es el paso 1, que conduce a la formación del segundo catión intermediario. Este carbocatión intermediario se encuentra en un mínimo de energía entre los estados de transición de los pasos 1 y 2. Tan pronto se forma el carbocatión intermediario (un ácido de Lewis), reacciona con el ion cloruro (una base de Lewis) en una reacción ácido-base de Lewis para dar 2-clorobutano. Observe que el nivel energético del 2-clorobutano (el producto) es más bajo que el nivel energético del 2-buteno y el HCl (los reactivos). Por lo tanto, en esta reacción de adición a un alqueno se libera calor, y se dice que es exotérmica.

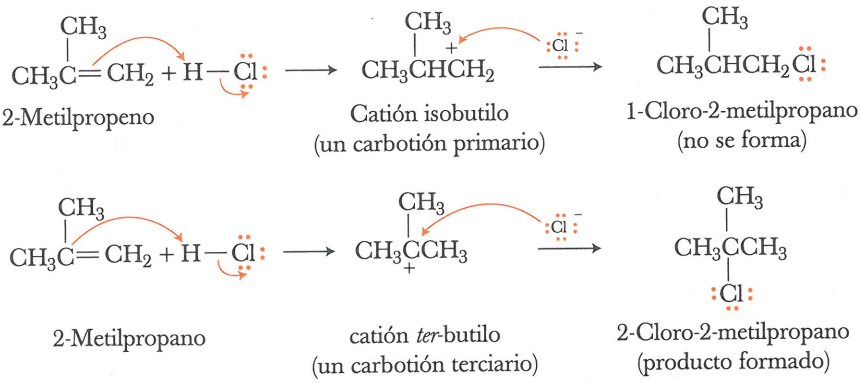
Estabilidades relativas de los carbocationes: regioselectividad y regla de Markovnikov

La reacción de HX con un alqueno puede dar dos carbocationes intermediarios diferentes, por lo menos en teoría, dependiendo del átomo de carbono del doble enlace que forme un enlace con H^+, como se ilustra con la reacción de HCl con propeno.



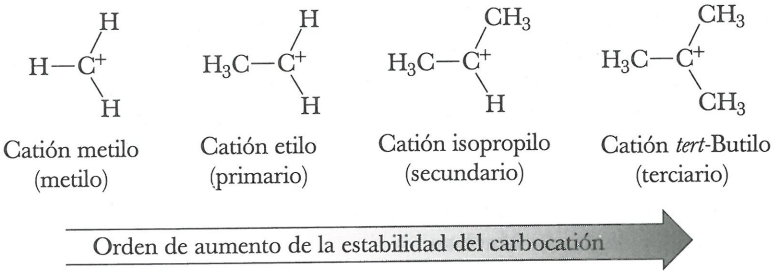
El catión propilo es un carbocatión primario, y el catión isopropilo uno secundario. El primero de ellos reacciona con el ion cloruro para dar 1-cloropropano, y el segundo con el ion cloruro para dar 2-cloropropano. El producto que se observa es 2-cloropropano, lo cual indica que el carbocatión secundario se forma de manera preferencial al carbocatión primario.

De modo similar, en la reacción de HCl con 2-metilpropeno, la adición de H^+ al doble enlace carbono-carbono podría dar lugar al catión isobutilo (un carbocatión primario) o al catión *tert*-butilo (un carbocatión terciario).



La reacción del catión isobutilo con el ion cloruro da 1-cloro-2-metilpropano (cloruro de isobutilo); la reacción del catión *tert*-butilo con el ion cloruro da 2-cloro-2-metilpropano (cloruro *tert*-butilo). El producto que se observa es el 2-cloro-2-metilpropano, lo cual indica que el carbocatión terciario se forma de manera preferencial al carbocatión primario.

Mediante este tipo de experimentos y basándose en evidencia experimental muy amplia, se sabe que un carbocatión terciario es más estable y que requiere de energía de activación más baja para su formación que un carbocatión secundario, el cual a su vez es más estable y requiere de energía de activación inferior para su formación que un carbocatión primario. Por lo tanto, se deduce que el carbocatión intermediario más estable se forma con más rapidez y el menos estable más lentamente. A continuación se indica el orden de estabilidad de cuatro tipos de carbocationes de alquilo.



Ahora que conocemos el orden de estabilidad de los carbocationes, ¿cómo podríamos explicarlo? Los principios de física indican que un sistema que lleva carga (ya sea positiva o negativa) es más estable cuando dicha carga está deslocalizada. La deslocalización de la carga positiva en los carbocationes se debe al **efecto inductivo de atracción de electrones** del carbono trivalente con carga positiva. Dicho efecto funciona como sigue: el átomo de carbono que tiene carga positiva y es deficiente en electrones, atrae a los electrones de los enlaces sigma adyacentes. Por lo tanto, la carga positiva del catión no está ubicada sobre el carbono trivalente, sino que se encuentra deslocalizada en los átomos cercanos. A medida que el volumen en el cual la carga positiva se encuentra deslocalizada es

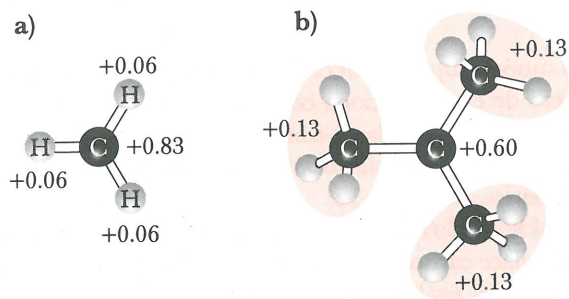
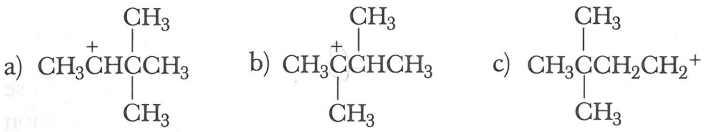


Fig. 6.5
Cationes metilo y *tert*-butilo. La carga positiva se deslocaliza por el efecto inductivo que atrae electrones al carbono trivalente con carga positiva, según los cálculos de los orbitales moleculares.

mayor, la estabilidad del catión aumenta. De este modo, a medida que el número de grupos alquilo enlazados con el carbono catiónico se incrementa, la estabilidad del catión se eleva. Se ilustran el efecto inductivo de atracción de electrones del carbono con carga positiva y la deslocalización de carga resultante en la figura 6.5. Según los cálculos de mecánica cuántica, la carga sobre el carbono del catión metilo es aproximadamente + 0.83, y la carga sobre cada uno de sus átomos de hidrógeno es + 0.006. De este modo, inclusive en el catión metilo, la carga positiva está parcialmente deslocalizada sobre el volumen de espacio que ocupa todo el ion. La polarización de densidad electrónica y la deslocalización de carga son aún más extensas en el catión *tert*-butilo.

EJEMPLO 6.2

Ordene los siguientes carbocationes del menos al más estable.

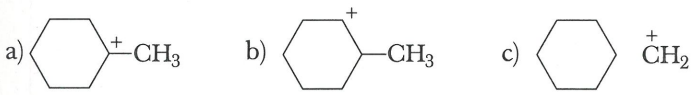


SOLUCIÓN

El carbocatión a) es secundario; el b) terciario, y el c) primario. Por orden de menor a mayor estabilidad se tiene c < a < b.

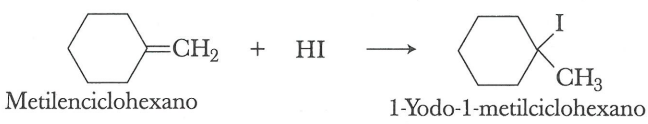
Problema de práctica 6.2

Ordene los siguientes carbocationes de menor a mayor estabilidad.



EJEMPLO 6.3

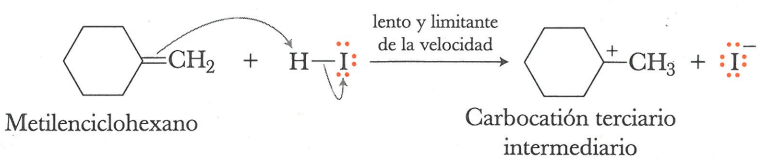
Proponga un mecanismo para la adición de HI al metileneciclohexano para dar 1-yodo-1-metilciclohexano. ¿Cuál es el paso limitante de la velocidad en este mecanismo?



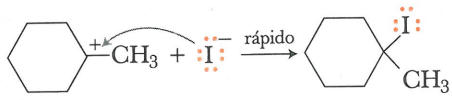
SOLUCIÓN

Proponga un mecanismo de dos pasos similar al de la adición de HCl al propeno.

Paso 1: La transferencia de un protón del HI al doble enlace en el paso limitante de la velocidad da un carbocatión terciario como intermediario.



Paso 2: La reacción del carbocatión terciario intermediario (un ácido de Lewis) con el ion yoduro (una base de Lewis) completa la capa de valencia del carbono y da lugar al producto.



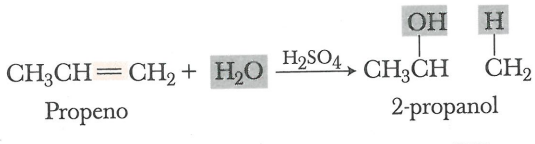
Problema de práctica 6.3

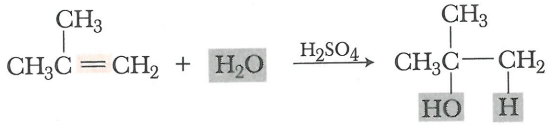
Proponga un mecanismo para la adición de HI al 1-metilciclohexeno para dar 1-yodo-1-metilciclohexano. ¿Qué paso del mecanismo es el que limita la velocidad?

B. Adición de agua: hidratación catalizada con ácido

Hidratación Adición de agua.

En presencia de un catalizador ácido, que suele ser ácido sulfúrico concentrado, el agua se adiciona al doble enlace carbono-carbono de un alqueno para dar un alcohol. La adición de agua se llama **hidratación**. En el caso de alquenos simples, el ion H^+ se agrega al carbono del doble enlace que tiene mayor número de hidrógenos, y el –OH se agrega al carbono con menos hidrógenos, de modo que H–OH se agrega a los alquenos según la regla de Markovnikov.

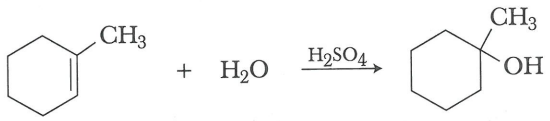




EJEMPLO 6.4

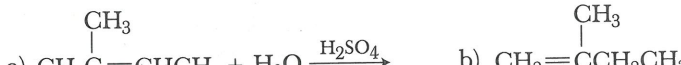
Dibuje una fórmula estructural para el producto de la hidratación catalizada con ácido del 1-metilciclohexeno.

SOLUCIÓN



Problema de práctica 6.4

Dibuje una fórmula estructural para el producto de las reacciones de hidratación de los siguientes alquenos:

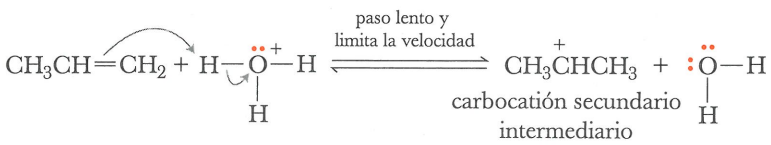


El mecanismo de la hidratación catalizada con ácido de los alquenos es muy parecido al que propusimos para la adición de HCl, HBr y HI a los alquenos y se ilustrará mediante la hidratación del propeno. En el paso 1, la transferencia del protón del H_3O^+ al alqueno forma un carbocatión secundario intermediario (un ácido de Lewis). Posteriormente, este intermediario completa su capa de valencia en el paso 2, formando un nuevo enlace covalente con un par de electrones no compartido del átomo de oxígeno del H_2O (una base de Lewis) para dar un **ion oxonio**. Por último, la transferencia de protones al H_2O, en el paso 3, da lugar al alcohol y a una nueva molécula de catalizador. La formación del carbocatión intermediario del paso 1 es el paso que limita la velocidad. Este mecanismo es consistente con el hecho de que el ácido es un catalizador. Se consume un H_3O^+ en el paso 1, pero se genera otro en el paso 3.

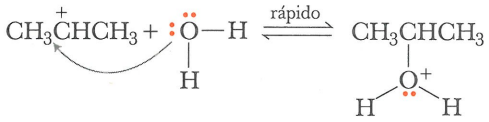
Ion oxonio Ion en el cual el oxígeno está enlazado con otros tres átomos y lleva carga positiva.

MECANISMO Hidratación de propeno catalizada con ácido

Paso 1: La transferencia de un protón del catalizador ácido al propeno, da lugar al carbocatión secundario intermediario.

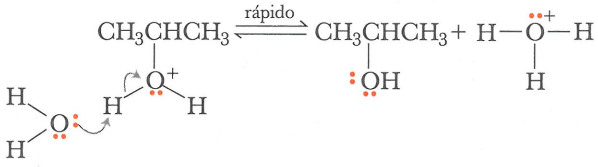


Paso 2: La reacción del cabocatión intermediario (un ácido de Lewis) con agua (una base de Lewis), da lugar al ion oxonio.



Un ion oxonio

Paso 3: La transferencia del protón del ion oxonio al agua da lugar al alcohol y genera una nueva molécula de catalizador



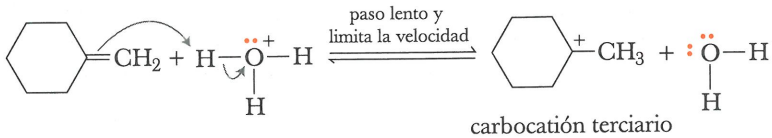
EJEMPLO 6.5

Proponga un mecanismo para la hidratación catalizada con ácido del metilenciclohexano para dar 1-metilciclohexanol. ¿Qué paso de este mecanismo es el que limita la velocidad?

SOLUCIÓN

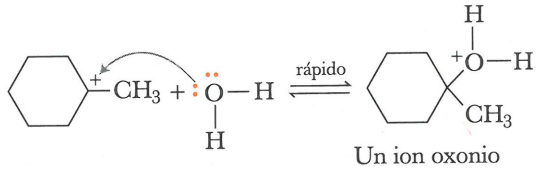
Se propone un mecanismo de tres pasos, similar al de la hidratación catalizada con ácido del propeno. La formación del carbocatión terciario intermediario en el paso 1 es la que limita la velocidad.

Paso 1: La transferencia de un protón del catalizador ácido al alqueno da lugar al carbocatión terciario intermediario.



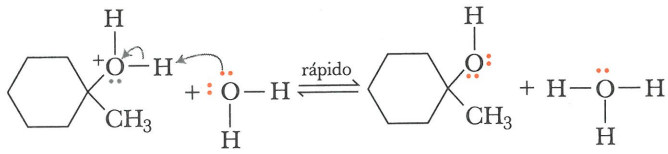
carbocatión terciario intermediario

Paso 2: La reacción del carbocatión intermediario (un ácido de Lewis) con agua (una base de Lewis) completa la capa de valencia del carbono y da lugar al ion oxonio.



Un ion oxonio

Paso 3: La transferencia del protón al H_2O completa la reacción y genera una nueva molécula de catalizador.

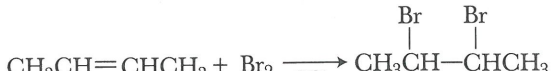


Problema de práctica 6.5

Proponga un mecanismo para la hidratación catalizada con ácido del 1-metilciclohexeno para dar 1-metilciclohexanol. ¿Qué paso de este mecanismo es el que limita la velocidad?

C. Adición de bromo y cloro

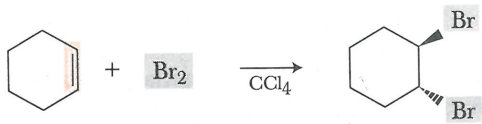
El cloro, Cl_2, y el bromo, Br_2, reaccionan con los alquenos a temperatura ambiente por adición de los átomos de halógeno a los dos átomos de carbono del doble enlace, con formación de dos nuevos enlaces carbono-halógeno. La reacción generalmente se lleva a cabo con los reactivos puros o mezclándolos con un disolvente inerte, como el tetracloruro de carbono, CCl_4, o el diclorometano, CH_2Cl_2.



2-Buteno 2,3-Dibromobutano

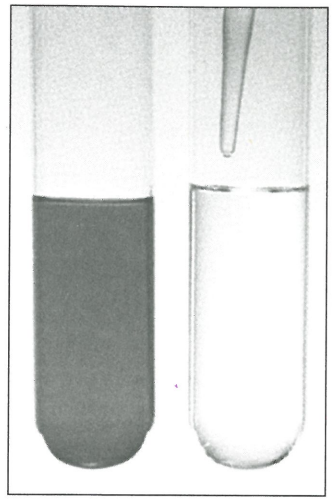
Reacción estereoselectiva
Reacción en la cual se forma o destruye un estereoisómero de manera preferencial a todos los otros que podrían formarse o destruirse.

La adición de bromo y cloro a un cicloalqueno da un trans dihalocicloalcano. Por ejemplo, la adición de bromo al ciclohexeno da *trans*-1,2-dibromociclohexano; el isómero cis no se forma. Por eso, se dice que la adición de un halógeno a un alqueno es **estereoselectiva**.



Ciclohexeno *trans*-1,2-Dibromociclohexano

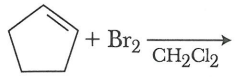
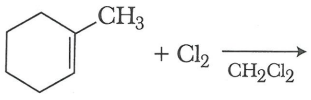
La adición de bromo a un alqueno es una prueba cualitativa particularmente útil para detectar la presencia de un doble enlace carbono-carbono. Cuando se disuelve el bromo en tetracloruro de carbono, la solución presentan un color rojizo. Tanto los alquenos como los dibromoalcanos son incoloros. Si se mezclan unas pocas gotas de la solución de bromo con un alqueno, se forma un dibromoalcano y la solución queda incolora.



La solución de bromo en tetracloruro de carbono es roja. Al agregarle unas cuantas gotas de un alqueno, el color desaparece. (*Charles D. Winters*)

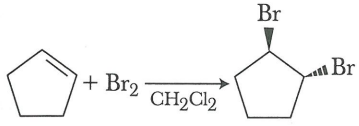
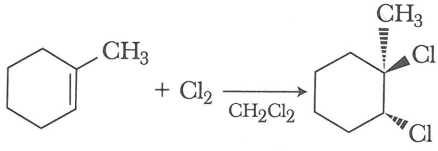
EJEMPLO 6.6

Complete las siguientes reacciones, indicando la estereoquímica del producto:

a)  b) 

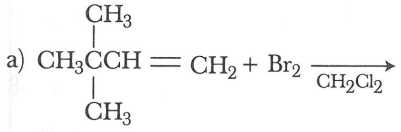
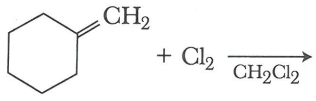
SOLUCIÓN

La adición de Br_2 y Cl_2 es estereoselectiva. Los átomos de halógeno quedan en posición trans uno con respecto al otro en cada uno de los productos.

a)  b) 

Problema de práctica 6.6

Complete las siguientes reacciones:

a)  b) 

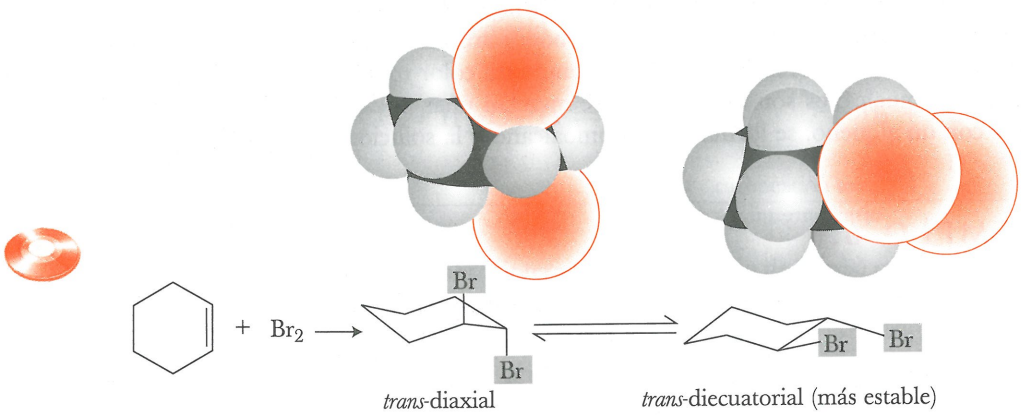
Estereoselectividad e intermediarios con puente de ion halogenonio

La adición de bromo y cloro a los alquenos y su estereoselectividad, se explican mediante un mecanismo de dos pasos que se ilustrará con la reacción de bromo con un alqueno. La reacción comienza en el paso 1 por interacción de los electrones pi del alqueno con el bromo para formar un intermediario de reacción en el cual el bromo lleva carga positiva. El átomo de bromo con carga positiva se llama **ion bromonio**, y la estructura cíclica de la que forma parte se llama puente de ion bromonio. Una reacción comparable con el cloro da lugar a un intermediario con puente de ion cloronio. Este intermediario de la reacción se muestra como un híbrido de tres estructuras contribuyentes, y la más importante de ellas es el puente de ion bromonio. Después, en el paso 2, un ion bromuro reacciona con este intermediario desde el lado opuesto al ocupado por el átomo de bromo, para dar el dibroalcano. De este modo, los átomos de bromo se agregan en las caras opuestas del doble enlace carbono-carbono, y se dice que esta adición se lleva a cabo con **estereoselectividad anti**.

Ion halogenonio Ion en el cual el átomo de halógeno lleva carga positiva.

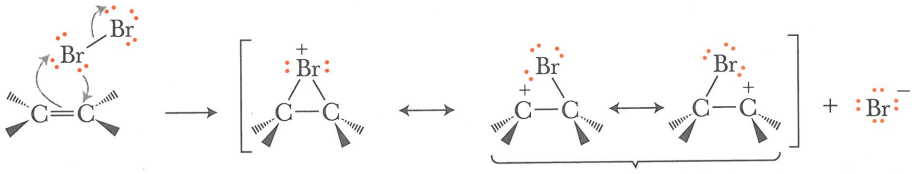
Adición anti Adición de átomos o grupos de átomos en los lados o caras opuestas de un doble enlace carbono-carbono.

La adición de cloro o bromo al ciclohexeno y sus derivados da un producto diaxial trans, porque sólo las posiciones axiales sobre átomos adyacentes de un anillo de ciclohexano tienen conformación anti y coplanar. La conformación inicial diaxial trans del producto se encuentra en equilibrio con la conformación diecuatorial trans y en derivados simples del ciclohexano, la última es más estable y predomina.



MECANISMO Adición antiestereoselectiva de bromo

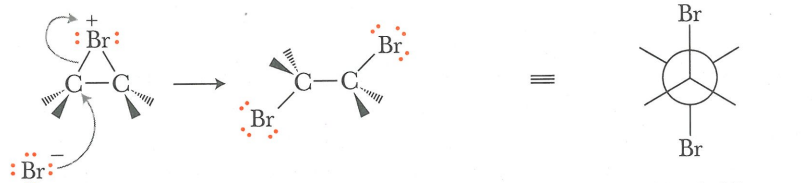
Paso 1: La reacción de los electrones pi del doble enlace carbono-carbono con el bromo, da lugar a un intermediario, un punte de ion bromonio.



El ion con un puente de bromorio es la estructura contribuyente más importante

Estos carbocationes son estructuras contribuyentes menores.

Paso 2: El ataque del ion bromuro (una base de Lewis) sobre el carbono (un ácido de Lewis) en el lado opuesto al sitio en que se encuentra el puente de ion bromorio, abre el anillo de tres miembros.



Orientación anti(coplar trans) de los átomos de bromo agregados

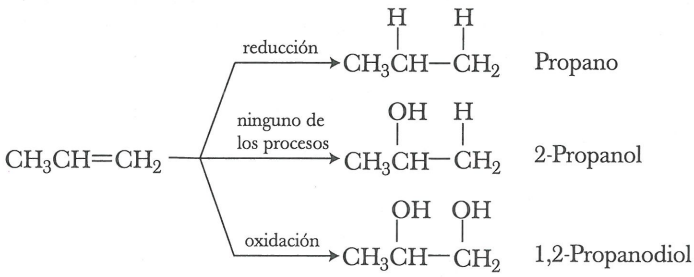
Proyección de Newman del producto

6.4 OXIDACIÓN DE LOS ALQUENOS: FORMACIÓN DE GLICOLES

En la presente sección y en la que sigue se estudiarán la oxidación y reducción de los alquenos. Comenzaremos por un método general que permitirá al lector reconocer las reacciones de óxido-reducción.

A. Cómo reconocer una óxido-reducción

En las siguientes reacciones, el propeno se transforma en tres compuestos distintos por reacciones que se estudian en el presente capítulo. La primera es una reducción; la tercera una oxidación, y en la segunda no se lleva a cabo ni oxidación ni reducción. Dichas ecuaciones no están completas, porque no se especifican otros reactivos más que el propeno; es decir, no se indica qué reactivos son necesarios para producir esa transformación específica. Sin embargo, sí se especifica que los átomos de carbono de los productos se derivan de los del propeno.



Es posible decidir si las transformaciones de este tipo incluyen una oxidación, una reducción o ninguno de estos procesos, utilizando **semirreacciones balanceadas**. Para escribir una semirreacción balanceada se hace lo siguiente:

1. Se escribe una semirreacción donde se muestre el o los reactivos orgánicos y el o los productos.
2. Se lleva a cabo un balance de materia, es decir, se balancea el número de átomos en ambos lados de la semirreacción. Para balancear el número de oxígenos e hidrógenos de una reacción que se lleva a cabo en solución ácida, se emplea H_2O para obtener oxígeno y después H^+ para los hidrógenos. Si la reacción se lleva a cabo en solución básica, se emplea OH^- y H_2O.
3. Se completa el balance de cargas, es decir, se balancean las cargas en ambos lados de la semirreacción. Para balancear las cargas, se suman los electrones (e^-) en uno u otro lado, según se requiera. La reacción que se completa en este paso es una semirreacción balanceada.

La **oxidación** es una pérdida de electrones. La aparición de electrones en el lado derecho de la semirreacción balanceada indica que el reactivo ha cedido sus electrones y se ha oxidado. La **reducción** es una ganancia de electrones. Si éstos aparecen en el lado izquierdo de una semirreacción balanceada, el reactivo ha ganado electrones y se ha reducido. Cuando no aparecen electrones en la semirreacción balanceada, entonces la transformación no incluye oxidación ni reducción. Aplicaremos estos pasos a la transformación de propeno a propano.

Oxidación Pérdida de electrones.

Reducción Ganancia de electrones.

Paso 1: Semirreacción.

$$CH_3CH{=}CH_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH_3$$

Paso 2: Balance de materia.

$$CH_3CH{=}CH_2 + 2H^+ \longrightarrow CH_3CH_2CH_3$$

Paso 3: Semirreacción balanceada.

$$CH_3CH{=}CH_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow CH_3CH_2CH_3$$

Como aparecen a electrones del lado izquierdo de la semirreacción balanceada (paso 3), la conversión del propeno a propano es una reducción con 2 electrones. Para que tenga lugar se requiere un agente reductor.

A continuación se da la semirreacción balanceada para la transformación de propeno a 2-propanol.

Semirreacción balanceada: $CH_3CH{=}CH_2 + H_2O \longrightarrow CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$

Propeno — 2-Propanol

Como no se requieren electrones para lograr el balance de cargas, la conversión del propeno a 2-propanol no es ni oxidación ni reducción.

La semirreacción balanceada para la transformación del propeno a 1,2-propanediol requiere 2 electrones en el lado derecho de la ecuación para balancear las cargas; esta transformación es una oxidación con 2 electrones.

Semirreacción balanceada: $CH_3CH{=}CH_2 + 2H_2O \longrightarrow CH_3\underset{\displaystyle HO}{\underset{|}{C}}H\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}H_2 + 2H^+ + 2e^-$

Propeno — 1,2-Propanodiol

Es importante observar que esta estrategia para reconocer la oxidación y la reducción es simplemente eso: una estrategia. De ninguna manera indica cómo podría llevarse a cabo determinada oxidación o reducción en el laboratorio. Por ejemplo, la semirreacción balanceada para la transformación de propeno a propano requiere $2H^+$ y $2e^-$. Sin embargo, en el procedimiento de laboratorio más frecuente para reducir propeno a propano no se emplea H^+; se utiliza hidrógeno molecular, H_2, y un metal de transición como catalizador (Secc. 6.5).

Utilizaremos este método de semirreacciones balanceadas en todo el texto para reconocer transformaciones en las que se lleva a cabo una oxidación, los casos en que tiene lugar una reducción y cuándo no ocurre ni oxidación ni reducción.

EJEMPLO 6.7

Balancee cada semirreacción para demostrar que en la siguiente transformación se lleva a cabo una oxidación.

a) $CH_3CH_2CH_2OH \longrightarrow CH_3CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H$

b) $CH_3CH{=}CH_2 \longrightarrow CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H + H\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H$

SOLUCIÓN

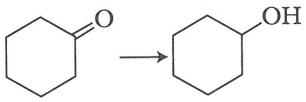
Primero se realiza un balance de materia y después un balance de cargas. La parte a) es una oxidación con 2 electrones; la parte b), una oxidación con 4 electrones. Para que se produzca cada una de ellas se requiere un agente oxidante.

a) $CH_3CH_2CH_2OH \longrightarrow CH_3CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H + 2H^+ + 2e^-$

b) $CH_3CH{=}CH_2 + 2H_2O \longrightarrow CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H + H\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H + 4H^+ + 4e$

Problema de práctica 6.7

Balancee cada una de las siguientes semirreacciones para demostrar que en cada transformación se lleva a cabo una reducción.

a) 

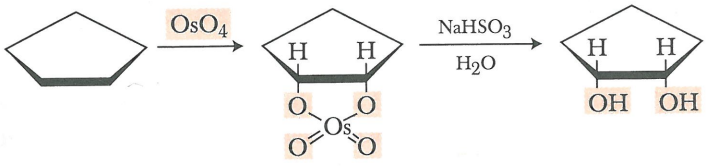
b) $CH_3CH_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH \longrightarrow CH_3CH_2CH_2OH$

B. OsO_4: Oxidación de un alqueno a glicol

Glicol Compuesto con dos grupos hidroxilo (–OH) sobre carbonos adyacentes.

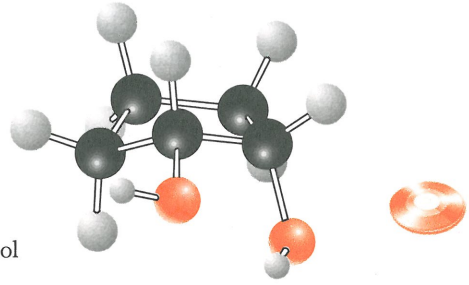
Adición syn Adición de átomos o grupos de átomos sobre un mismo enlace o cara de un doble enlace carbono-carbono.

Algunos óxidos de los metales de transición, y en particular el tetróxido de osmio, OsO_4, son agentes oxidantes eficaces para transformar un alqueno en un **glicol**, el cual es un compuesto con dos grupos hidroxilo unidos a carbonos adyacentes. La oxidación de un alqueno con tetróxido de osmio es estereoselectiva, ya que incluye una **adición syn** (adición en el mismo lado) de grupos –OH a los carbonos del doble enlace. Por ejemplo, la oxidación del ciclopenteno con OsO_4 da *cis*-1,2-ciclopentanodiol, el cual es un **glicol cis**. Observe que para este glicol son posibles tanto los isómeros cis como los trans.



Un ester ósmico cíclico

cis-1,2-Ciclopenntanodiol (un glicol *cis*)



La estereoselectividad de la oxidación de los alquenos con tetróxido de osmio se explica por la formación de un éster ósmico cíclico, en el cual los átomos de oxígeno del OsO_4 forman nuevos enlaces covalentes con cada carbono del doble enlace de manera tal que el anillo de cinco miembros que contiene osmio se fusiona en configuración cis con el alqueno original. Es posible aislar y caracterizar los ésteres de osmio. Sin embargo, por lo general se tratan de manera directa con un agente reductor, como $NaHSO_3$, el cual rompe los enlaces entre el osmio y el oxígeno para dar el glicol cis y la forma de osmio reducido.

El inconveniente del OsO_4 es que es costoso y sumamente tóxico. Una estrategia para evitar el elevado costo del OsO_4 es usarlo en cantidades catalíticas, junto con cantidades estequiométricas de otro agente oxidante, el cual reoxida las formas reducidas del osmio; de este modo, se logra que el reactivo de osmio se recicle. Los agentes oxidantes empleados con este fin son peróxido de hidrógeno e hidroperóxido de *tert*-butilo. Cuando se sigue este procedimiento, no hay necesidad del paso de reducción con $NaHSO_3$.

HOOH

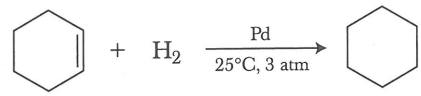
Peróxido de hidrógeno

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3COOH \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

Hidroperóxido de *ter*-butilo (*t*-BuOOH)

6.5 REDUCCIÓN DE LOS ALQUENOS: FORMACIÓN DE ALCANOS

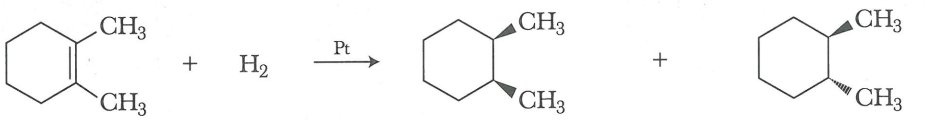
Prácticamente todos los alquenos reaccionan de manera cuantitativa con el hidrógeno molecular, H_2, en presencia de un metal de transición como catalizador para formar alcanos. Los metales de transición de uso común como catalizador incluyen platino, paladio, rutenio y niquel. Para convertir un alqueno en alcano, el primero se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador por el proceso denominado **reducción catalítica** o **hidrogenación catalítica**.



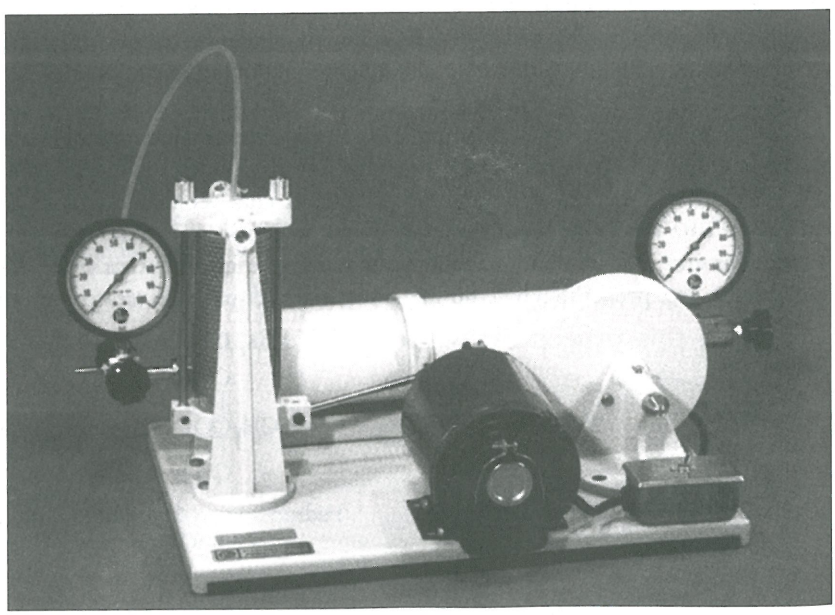
Ciclohexeno — Ciclohexano

El catalizador metálico se emplea como sólido pulverizado finamente, sobre un soporte de algún material inerte, como alúmina o carbón en polvo. La reacción se lleva a cabo disolviendo el alqueno en etanol o en otro disolvente orgánico inerte, agregando el catalizador sólido, y exponiendo la mezcla al hidrógeno gaseoso a presiones de 1 a 100 atm. Otra alternativa es formar un complejo del metal con ciertas moléculas orgánicas y utilizarlo en forma de complejo soluble.

El patrón más común de reducción catalítica de un alqueno es la adición syn de hidrógenos al doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, la reducción catalítica de 1,2-dimetilciclohexeno, da principalmente *cis*-1,2-dimetilciclohexano. Junto con el isómero cis se forman menores cantidades de *trans*-1-2,dimetilciclohexano.



1,2-Dimetilciclohexano — 70–85% *cis*-1,2-Dimetilciclohexeno — 30–15% *trans*-1,2-Dimetilciclohexano



Aparato de hidrogenación con agitación tipo Parr. (*Parr Instrument Co., Moline, IL*)

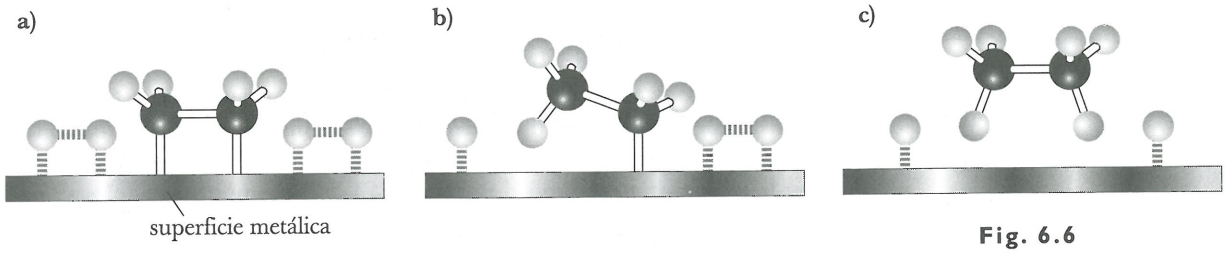


Fig. 6.6
Adición de un hidrógeno a un alqueno que incluye un metal de transición como catalizador. a) El hidrógeno y el alqueno se adsorben sobre la superficie del metal y b) uno de los átomos del hidrógeno es transferido al alqueno formando un nuevo enlace C–H. El otro carbono permanece adsorbido sobre la superficie del metal. c) Se forma un segundo enlace C–H y el alcano se desorbe.

A. Reducción catalítica

Los metales de transición que se emplean para efectuar la reducción catalítica son capaces de adsorber grandes cantidades de hidrógeno sobre su superficie, probablemente mediante la formación de un enlace sigma entre el metal y el hidrógeno. De manera similar, los alquenos también se adsorben sobre superficies metálicas con la formación de enlaces carbono-metal [Fig. 6.6(a)]. La adición de átomos de hidrógeno al alqueno se lleva a cabo en dos pasos. Primero se forma un nuevo enlace C–H para dar un intermediario en el cual el alqueno permanece parcialmente adsorbido sobre la superficie metálica [Fig. 6.6(b)]. Después, se agrega un segundo hidrógeno del mismo lado que el primero.

B. Calores de hidrogenación y estabilidades relativas de los alquenos

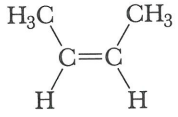
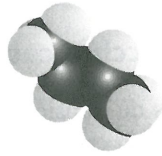
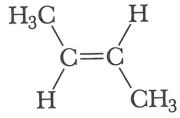
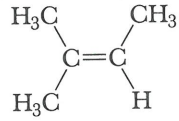
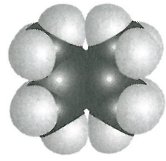
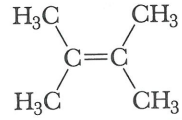
El calor de hidrogenación de un alqueno se define como su calor de reacción, ΔH°, con hidrógeno para formar un alcano. En la tabla 6.2 se muestra una lista de los calores de hidrogenación de varios alquenos. De esta información se derivan tres puntos importantes:

1. La reducción de un alqueno para formar un alcano es un proceso exotérmico. Esta observación es consistente con el hecho de que en el curso de la hidrogenación se produce una conversión neta de un enlace pi más débil a un enlace sigma más fuerte; es decir, se rompe un enlace sigma (H–H) y un enlace pi (C=C), y se forman dos nuevos enlaces sigma (C–H).
2. Los calores de hidrogenación dependen del grado de sustitución del doble enlace carbono-carbono; mientras mayor sea la sustitución, será menor el calor de hidrogenación. Comparemos, por ejemplo, el calor de hidrogenación del etileno (que no tiene sustituyente) con el del propeno (que tiene un sustituyente), del 1-buteno (tiene un sustituyente) y el de los isómeros cis y trans del 2-buteno (que tienen dos sustituyentes cada uno).
3. El calor de hidrogenación de un alqueno trans es más bajo que el del alqueno cis que constituye su isómero. Comparemos, por ejemplo, los calores de hidrogenación del *cis*-2-buteno y el *trans*-2-buteno. Como cada uno de estos alquenos al reducirse da butano, cualquier diferencia de calores de hidrogenación debe ser ocasionada por una diferencia de energía relativa entre los dos alquenos (Fig. 6.7). El alqueno con valor de ΔH° más bajo (menos negativo) es el más estable.

La mayor estabilidad de los alquenos trans en relación con los alquenos cis se explica en términos de la tensión de interacción de no enlace. En el *cis*-2-buteno, los dos grupos $-CH_3$ están suficientemente cercanos uno del otro de modo que se produce repulsión entre sus nubes electrónicas.

Esta repulsión se refleja en el calor de hidrogenación más alto (menor estabilidad) del *cis*-2-buteno en comparación con el *trans*-2-buteno (aproximadamente 1.0 kcal/mol).

TABLA 6.2 Calores de hidrogenación de varios alquenos

Nombre	Formula estructural	$\Delta H°$ [kcal/mol (kJ/mol)]	
etileno	$CH_2{=}CH_2$	−32.8 (−137)	 Etileno
propeno	$CH_3CH{=}CH_2$	−30.1 (−126)	
1-buteno	$CH_3CH_2CH{=}CH_2$	−30.3 (−127)	
cis-2-buteno		−28.6 (−120)	
trans-2-buteno		−27.6 (−115)	*trans*-2-buteno
2-metil-2-buteno		−26.9(−113)	
2,3-dimetil-2-buteno		−26.6 (−111)	2,3-Dimetil-2-buteno

6.6 REACCIONES QUE PRODUCEN COMPUESTOS QUIRALES

A medida que la estructura de un compuesto orgánico se altera en el curso de una reacción, se crean, se invierten o se destruyen uno o más centros estereoméricos, usualmente sobre el carbono. Consideraremos dos ejemplos en este capítulo para ilustrar estas posibilidades.

La adición del bromo al 2-buteno (Secc. 6.3C) da lugar al 2,3-dibromobutano, una molécula con dos centros estereoméricos. Este compuesto puede tener tres estereoisómeros: un compuesto meso y un par de enantiómeros (Secc. 4.4B). A continuación nos preguntamos si el producto será un enantiómero, un par de enantiómeros, un compuesto meso o una mezcla de los tres estereoisómeros. Una respuesta parcial es que el producto que se forma depende de la configuración del alqueno. Primero examinaremos la adición del bromo al *cis*-2-buteno.

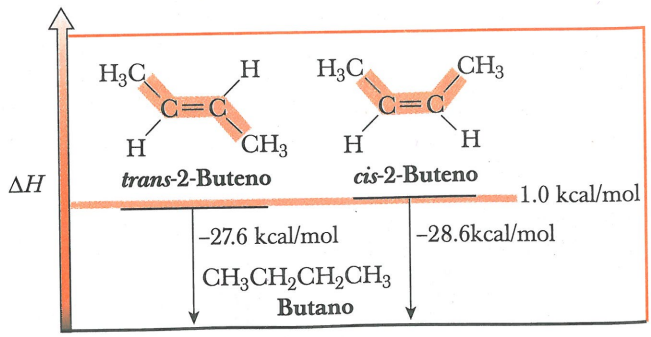
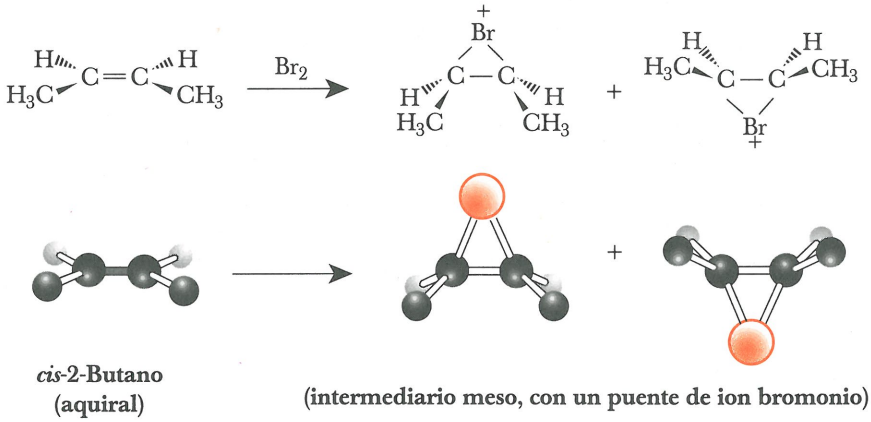


Fig. 6.7
Calores de hidrogenación del *cis*-2-buteno y el *trans*-2-buteno. El *trans*-2-buteno es más estable que el *cis*-2-buteno por 1.0 kcal/mol (4.2 kJ/mol).

Cuando el bromo ataca al *cis*-2-buteno desde cualquier cara de la parte plana de la molécula, se produce el mismo ion intermediario bromonio (Fig. 6.8). Aunque este intermediario posee dos centros estereoméricos, tiene un plano de simetría, y por lo tanto es meso. El ataque del Br^- a este intermediario por el lado opuesto con respecto al puente de ion bromonio da un par de enantiómeros. Cuando el ion bromuro ataca al carbono 2 de este intermediario meso se produce el enantiómero (2S,3S). Si el ion bromuro ataca el carbono 3 se forma el enantiómero (2R,3R). Si el ion bromuro ataca con igual velocidad a ambos carbonos, los enantiómeros se forman en cantidades iguales y se obtiene 2,3-dibromobutano como una mezcla racémica (Fig. 6-8). Hemos demostrado el ataque del Br_2 desde un lado del doble enlace carbono-carbono. El ataque del Br_2 en el lado opuesto, seguido

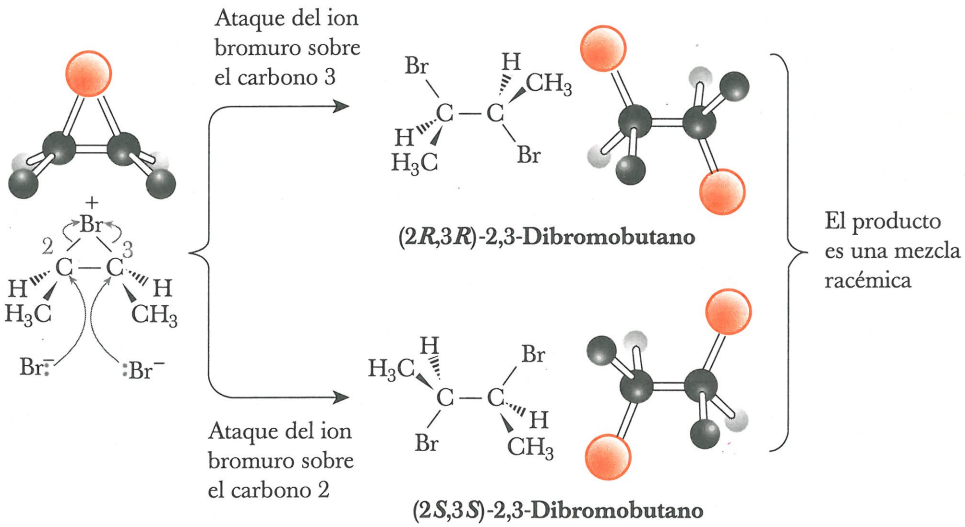
Paso 1: Formación de un ion bromonio intermediario meso



***cis*-2-Butano (aquiral)**

(intermediario meso, con un puente de ion bromonio)

Paso 2: Ataque del ion bromuro sobre el carbono 2 da lugar a un enantiómero; el ataque sobre el carbono 3 forma el otro enantiómero. Ambos ataques ocurren con igual probabilidad y velocidad en los carbonos 2 y 3 y dan lugar a una mezcla racémica.



(2*R*,3*R*)-2,3-Dibromobutano

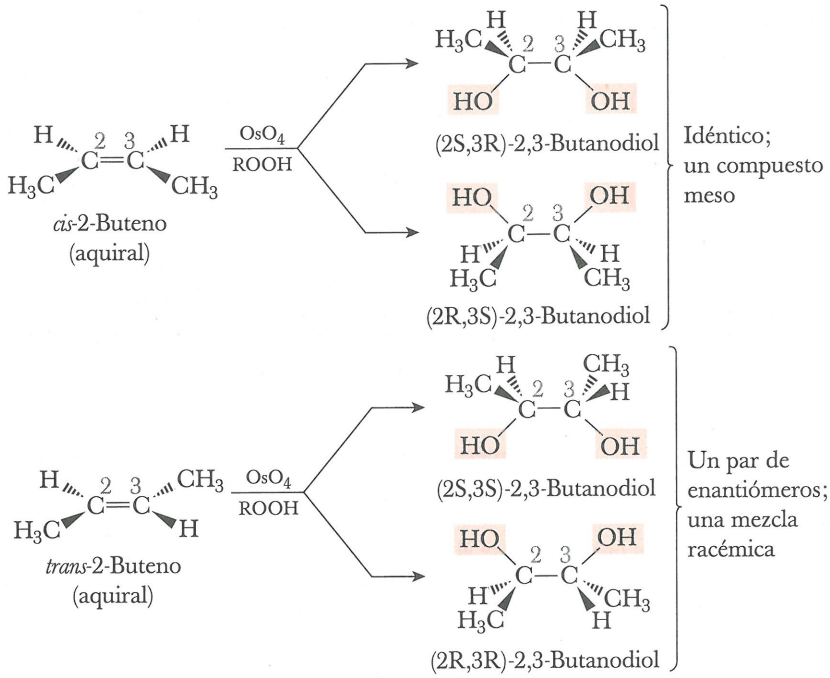
(2*S*,3*S*)-2,3-Dibromobutano

Fig. 6.8
La adición anti del bromo al *cis*-2-buteno da 2,3-dibromobutano como mezcla racémica.

por la apertura del ion bromonio intermediario resultante, produce estos mismos dos estereoisómeros.

La adición del Br_2 al *trans*-2-buteno conduce a dos intermediarios de ion bromonio enantioméricos. El ataque de Br^- sobre cualquiera de los átomos de carbono de cualesquiera de los iones bromonio intermediarios da lugar al producto meso, el cual es ópticamente inactivo (Fig. 6.9).

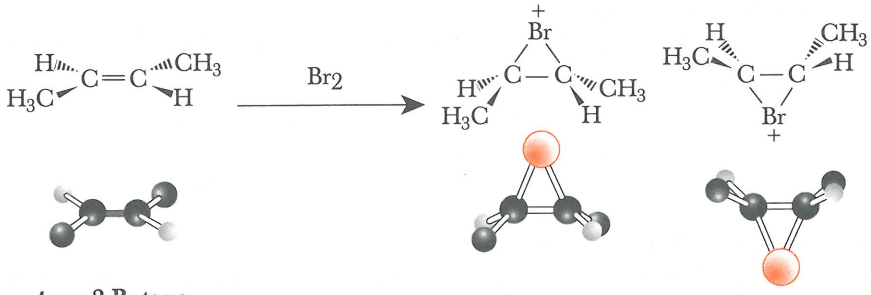
En la sección 6.4B se estudió la oxidación de los alquenos con tetróxido de osmio en presencia de peróxido de hidrógeno. Esta oxidación da lugar a la hidroxilación estereoselectiva syn del alqueno para formar un glicol. El paso 1 incluye la formación de un éster ósmico cíclico, seguida por su reacción en el paso 2 con agua, para formar un glicol. Como se muestra en las siguientes secuencias: la hidroxilación syn del *cis*-2-buteno da el meso-2,3-butanodiol; la hidroxilación syn del *trans*-2-buteno da 2,3-butanediol racémico.



De estos ejemplos se deduce un principio general: la actividad óptica nunca se logra a partir de reactivos ópticamente inactivos; aunque el producto contenga moléculas quirales, se producirán enantiómeros en cantidades iguales, y el producto no hará girar el plano de la luz polarizada.

En lo que resta del texto, se describirán diversas reacciones en las cuales reactivos aquirales se transforman en productos quirales. Por conveniencia, con frecuencia sólo se dibujará uno de los productos enantioméricos, pero es necesario tener presente que ambos se forman en cantidades iguales.

Paso 1: Reacción del *trans*-2-buteno con bromo para formar enantiómeros con un puente de ion bromonio.

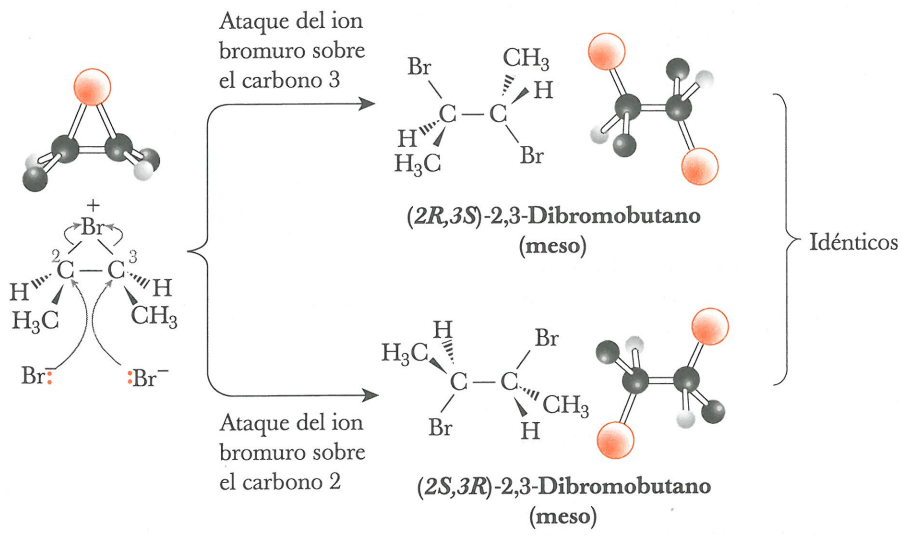


***trans*-2-Butano (aquiral)**

(intermediario, con un puente de ion bromonio; un par de enantiómeros)

Fig. 6.9
La adición anti del bromo al *trans*-2-buteno da el meso-2,3-dibromobutano.

Paso 2: El ataque del bromo sobre cualquiera de los carbonos de los enantiómeros da lugar al meso-2,3-dibromobutano.



(*2R,3S*)-2,3-Dibromobutano (meso)

(*2S,3R*)-2,3-Dibromobutano (meso)

RESUMEN

Un **mecanismo de reacción** (Secc. 6.2) es la descripción de cómo ocurre una reacción química, los enlaces que se rompen y los nuevos enlaces que se forman, el orden en el cual los diversos pasos de ruptura y la formación de enlace tienen lugar y sus velocidades relativas, y la función del catalizador, en caso de que se emplee alguno en la reacción. La **teoría del estado de transición** (Secc. 6.2A) constituye un modelo para comprender las relaciones entre velocidad de reacción, estructura molecular y energética. Un postulado clave de la teoría del estado de transición es la formación del **estado de transición**. La diferencia de energía potencial entre los reactivos y el estado de transición se denomina **energía de activación**. El **intermediario** ocupa un mínimo de energía potencial entre dos estados de transición. El paso más lento en una reacción de pasos múltiples, el cual se denomina **paso limitante de la velocidad**, es aquel que cruza la barrera de energía potencial más alta.

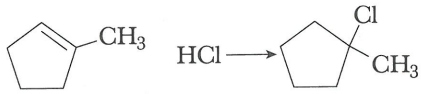
Una reacción característica de los alquenos es la **adición**, en el curso de la cual se rompe un enlace pi y se forman enlaces sigma con dos nuevos átomos o grupos de átomos.

Un **electrófilo** (Secc. 6.3A) es cualquier molécula o ion que puede aceptar un par de electrones para formar un nuevo enlace covalente. El paso limitante de la velocidad en una **adición electrofílica** a un alqueno es la reacción de un electrófilo con el doble enlace carbono-carbono para formar un **carbocatión**. Éste último contiene un carbono que sólo tiene 6 electrones en su capa de valencia y lleva carga positiva. Los carbocationes son planos, con ángulos de enlace de 120° en torno al carbono positivo. El orden de estabilidad de los carbocationes es terciario > secundario > primario > metilo (Secc. 6.3A).

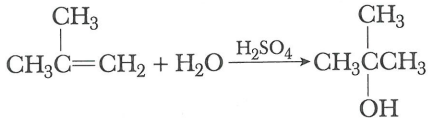
En el curso de las reacciones químicas nunca se obtiene un producto con actividad óptica a partir de reactivos ópticamente inactivos (Secc. 6.6). Aunque los productos puedan contener moléculas quirales, se formarán enantiómeros en cantidades iguales, y el producto no hará girar el plano de la luz polarizada.

REACCIONES IMPORTANTES

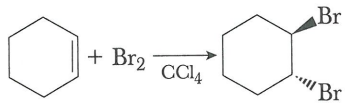
1. Adición de HX (Secc. 6.3A)
Esta adición es regioselectiva y sigue la regla de Markovnikov. La reacción se lleva a cabo en dos pasos, e incluye la formación de un carbocatión intermediario.



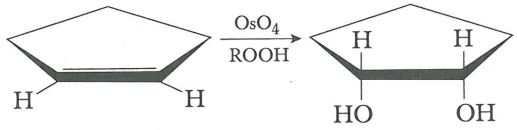
2. Hidratación catalizada con ácido (Secc. 6.3B)
Esta adición es regioselectiva y sigue la regla de Markovnikov. La reacción ocurre en dos pasos, e incluye la formación de un carbocatión intermediario.



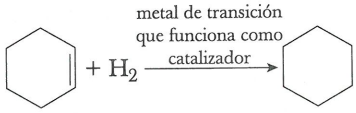
3. Adición de bromo y cloro (Secc. 6.3C)
Esta adición es estereoselectiva. La adición ocurre en dos pasos e incluye la adición anti a través de un intermediario bromonio o cloronio.



4. Oxidación: formación de glicoles (Secc. 6.4B)
Esta oxidación da un glicol, el cual se produce por la adición syn de grupos -OH al doble enlace, a través de un éster ósmico cíclico.



5. Reducción: formación de alcanos (Sección 6.5)
Esta reducción catalítica consiste principalmente en la adición syn de hidrógeno.



PROBLEMAS ADICIONALES

Diagramas de energía potencial

6.8 Describa las diferencias entre un estado de transición y un intermediario de reacción.

6.9 Dibuje el diagrama de energía potencial para una reacción en un solo paso que sea muy lenta y muy poco exotérmica. ¿Cuántos estados de transición se producen en esta reacción? ¿Cuántos intermediarios?

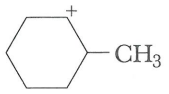
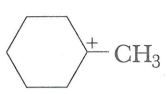
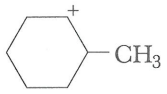
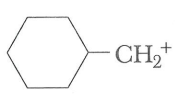
6.10 Dibuje el diagrama de energía potencial para una reacción en dos pasos que sea endotérmica en el primero y exotérmica en el segundo, y exotérmica de manera general. ¿Cuántos estados de transición se producen en esta reacción de dos pasos? ¿Cuántos intermediarios?

Adicciones electrofílicas

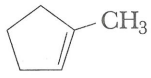
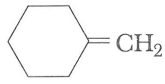
6.11 Elija el carbocatión más estable de los siguientes pares:

a) $CH_3CH_2CH_2^+$ o $CH_3\overset{+}{C}HCH_3$ **b)** $CH_3CH(CH_3)\overset{+}{C}HCH_3$ o $CH_3C(CH_3)(\overset{+}{C}H_2)CH_3$

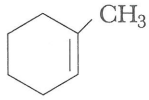
6.12 Elija el carbocatión más estable de los siguientes pares:

a)  o  **b)**  o 

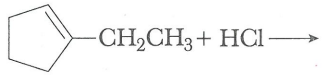
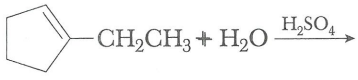
6.13 Dibuje las fórmulas estructurales de los carbocationes intermediarios isoméricos que se forman cuando un alqueno reacciona con HCl. Indique si cada carbocatión es primario, secundario o terciario, y diga cuál de los carbocationes isoméricos se forma con más facilidad, en caso de que esto ocurra.

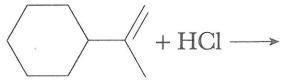
a) $CH_3CH_2C(CH_3)=CHCH_3$ **b)** $CH_3CH_2CH=CHCH_3$ **c)**  **d)** 

6.14 De cada par de compuestos, elija aquel que reaccione más rápidamente con HI. Dibuje la fórmula estructural del producto principal que se forme en cada caso y explique en qué se basó para efectuar la clasificación.

a) $CH_3CH=CHCH_3$ y $CH_3C(CH_3)=CHCH_3$ **b)**  y 

6.15 Complete las siguientes ecuaciones:

a)  **b)** 

c) $CH_3(CH_2)_5CH=CH_2 + HI \longrightarrow$ **d)** 

e) $CH_3CH=CHCH_2CH_3 + H_2O \xrightarrow{H_2SO_4}$ **f)** $CH_2=CHCH_2CH_2CH_3 + H_2O \xrightarrow{H_2SO_4}$

6.16 La reacción del 2-metil-2-penteno con los siguientes reactivos es regioselectiva. Dibuje una fórmula estructural para el producto que se obtiene en cada una de las reacciones y explique la regioselectividad observada.

a) HI **b)** H_2O en presencia de H_2SO_4

6.17 La adición de bromo y cloro a los cicloalquenos es estereoselectiva. Prediga la estereoquímica del producto que se forma en las siguientes reacciones, y explique la estereoselectividad propuesta:

a) 1-Metilciclohexeno + Br_2 **b)** 1,2-Dimetilciclopenteno + Cl_2

6.18 Dibuje la fórmula estructural de un alqueno con la fórmula molecular que se indica, que produzca el compuesto que se muestra como producto principal. Observe que más de un alqueno puede dar el mismo compuesto como producto principal.

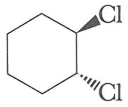
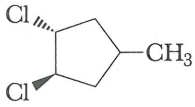
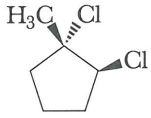
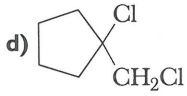
a) $C_5H_{10} + H_2O \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3C(OH)(CH_3)CH_2CH_3$ **b)** $C_5H_{10} + Br_2 \longrightarrow CH_3CH(Br)CH(Br)CH_2$

c) $C_7H_{12} + HCl \longrightarrow$ 

6.19 Dibuje la fórmula estructural del alqueno de fórmula molecular C_5H_{10}, que reacciona con Br_2 para dar cada uno de los siguientes productos:

a) $CH_3C(CH_3)(Br)-CH(Br)CH_3$ **b)** $CH_2(Br)C(CH_3)(Br)CH_2CH_3$ **c)** $CH_2(Br)CH(Br)CH_2CH_2CH_3$

6.20 Dibuje la fórmula estructural del cicloalqueno de fórmula molecular C_6H_{10}, que reacciona con Cl_2 para dar cada uno de los siguientes compuestos:

a)  **b)**  **c)**  **d)** 

6.21 Dibuje la fórmula estructural del alqueno de fórmula molecular C_5H_{10}, que reacciona con HCl para dar el cloroalcano que se indica como producto principal:

a) $CH_3C(CH_3)(Cl)CH_2CH_3$ **b)** $CH_3CH(Cl)CH(CH_3)CH_3$ **c)** $CH_3CH(Cl)CH_2CH_2CH_3$

6.22 Dibuje la fórmula estructural del alqueno que experimenta hidratación catalizada con ácido para dar el alcohol que se indica como producto principal. Más de un alqueno puede dar cada uno de los siguientes compuestos como producto principal:

a) 3-Hexanol **b)** 1-Metilciclobutanol

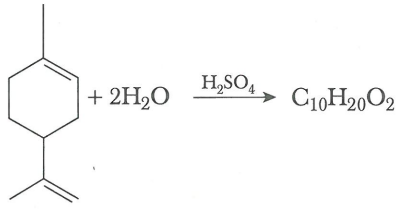
c) 2-Metil-2-butanol **d)** 2-Propanol

6.23 Dibuje la fórmula estructural del alqueno que experimenta hidratación catalizada con ácido para dar cada uno de los siguientes alcoholes como producto principal. Más de un alqueno puede dar cada uno de los siguientes compuestos como producto principal:

a) Ciclohexanol **b)** 1,2-Dimetilciclopentanol

c) 1-Metilciclohexanol **d)** 1-Isopropil-4-metilciclohexanol

6.24 La terpina (*Índice Merck*, 12a. ed., #9314) se prepara comercialmente por hidratación del limoneno catalizada con ácido (Fig. 5.3). La terpina se emplea en medicina como expectorante.

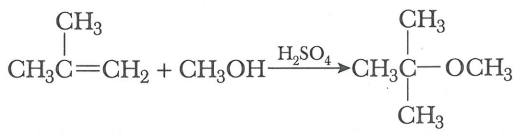


Limoneno Terpina

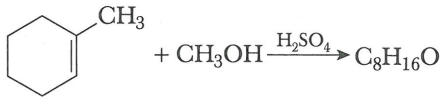
a) Proponga una fórmula estructural para la terpina y un mecanismo para su formación.

b) ¿Cuántos isómeros cis-trans son posibles para la fórmula estructural que propuso?

6.25 Al tratar 2-metilpropeno con metanol en presencia de ácido sulfúrico como catalizador, se obtiene metil *tert*-butil éter. Proponga un mecanismo para la formación de este éter.

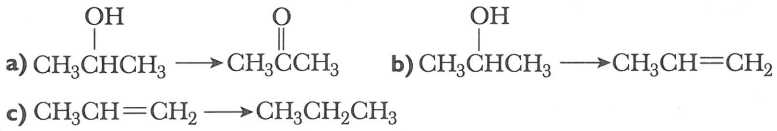


6.26 Al tratar 1-metilciclohexano con metanol en presencia de ácido sulfúrico como catalizador, se obtiene el compuesto de fórmula molecular $C_8H_{16}O$. Proponga una fórmula estructural para este compuesto y un mecanismo para su formación.



Oxidación y reducción

6.27 Emplee semireacciones balanceadas para indicar en qué transformaciones se lleva a cabo una oxidación, en cuáles una reducción y en cuáles no se lleva a cabo ni oxidación ni reducción.

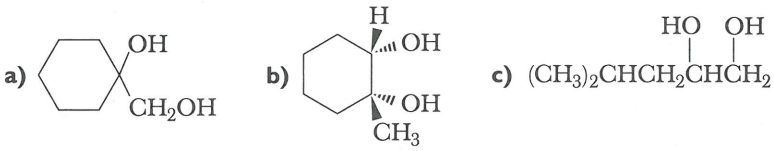


6.28 Escriba una ecuación balanceada para la combustión de 2-metilpropeno en aire para dar dióxido de carbono y agua. El agente oxidante es O_2, el cual constituye cerca de 20% del aire.

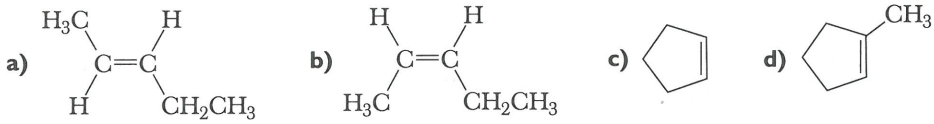
6.29 Dibuje el producto que se forma al tratar cada uno de los siguientes alquenos con OsO_4/ROOH acuoso:

a) 1-Metilciclopenteno **b)** Vinilciclohexano **c)** *cis*-2-Penteno

6.30 ¿Qué alqueno da cada uno de los siguientes glicoles al ser tratado con OsO_4/ROOH?



6.31 Dibuje el producto que se forma al tratar cada uno de los siguientes alquenos con H_2/Ni:

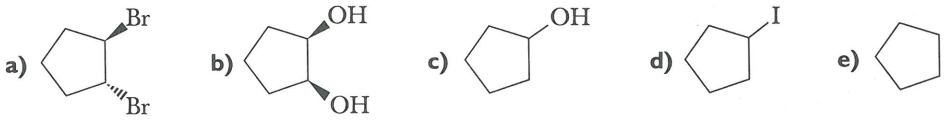


6.32 El hidrocarburo A, C_5H_8, reacciona con dos moles de Br_2 para dar 1,2,3,4-tetrabromo-2-metilbutano. ¿Cuál es la estructura del hidrocarburo A?

Síntesis

6.33 Indique cómo transformar etileno en los siguientes compuestos:

a) Etano **b)** Etanol **c)** Bromoetano
d) 1,2-Dibromoetano **e)** 1,2-Etanodiol **f)** Cloroetano

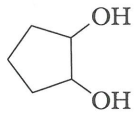


6.34 Indique cómo transformar el ciclopenteno en los siguientes compuestos:

Reacciones que producen compuestos quirales

6.35 Demuestre que la hidratación catalizada con ácido del 1-buteno da una mezcla racémica de (R)-2-butanol y (S)-2-butanol, y, por lo tanto, un producto ópticamente inactivo.

6.36 Considere el compuesto 1,2-ciclopentanediol.



a) ¿Cuántos estereoisómeros son posibles para este compuesto?

b) ¿Cuál de los posibles estereoisómeros se forma al tratar el ciclopenteno con OsO_4/ROOH?

6.37 Considere el compuesto 1,2-dibromociclopentano.

a) ¿Cuántos estereoisómeros son posibles para este compuesto?

b) ¿Cuáles de los posibles estereoisómeros se forman cuando se trata el ciclopenteno con bromo, Br_2?

6.38 En este punto, es posible asignar los siguientes problemas de espectroscopia: para RMN con ^1H y RMN con ^{13}C, los problemas del final del capítulo 21.10-21.15 y para IR, los problemas del final del capítulo 22.3 y 22.4.

7

Haloalcanos

7.1 Nomenclatura

7.2 Sustitución alifática nucleofílica

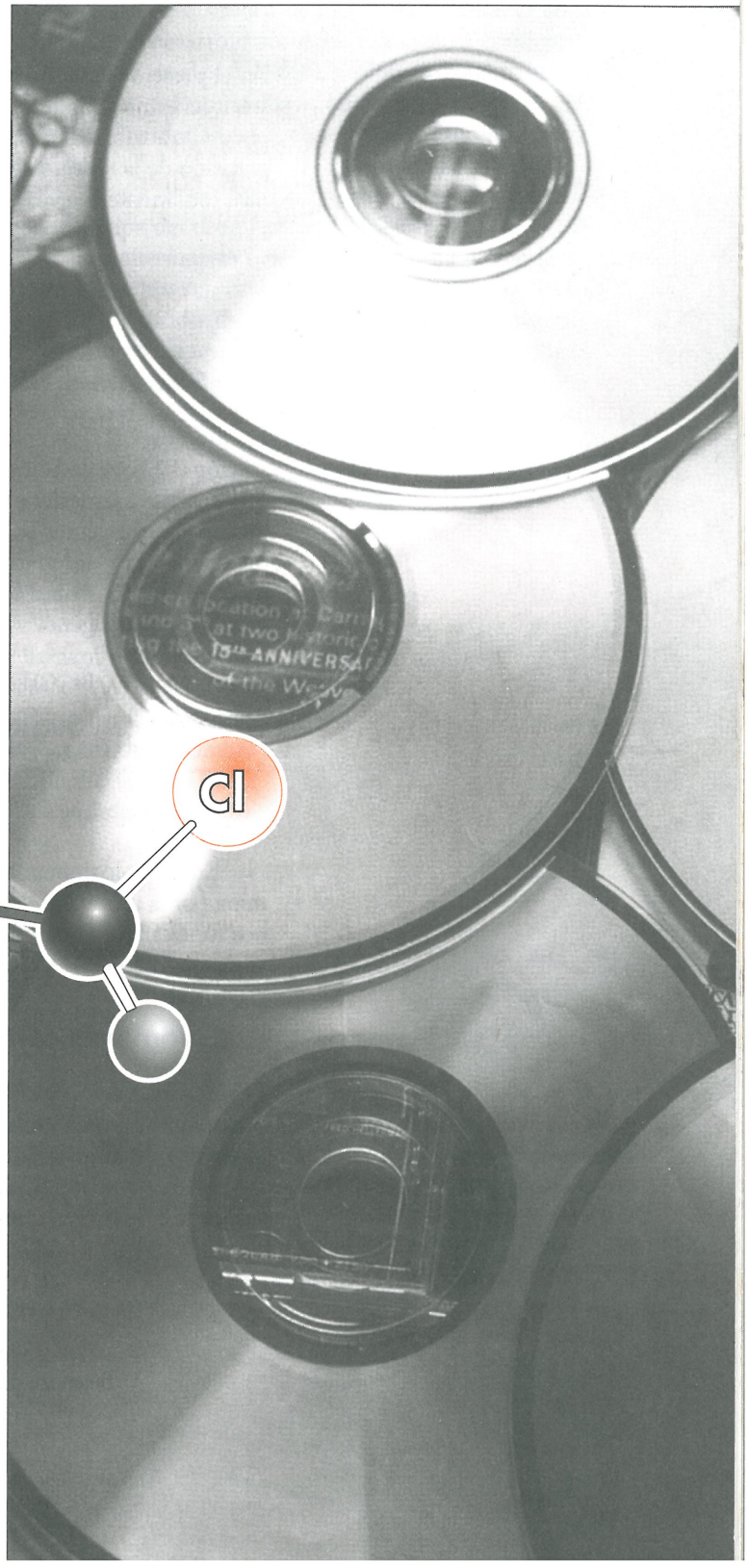
7.3 Mecanismos de sustitución alifática nucleofílica

7.4 Factores que influyen en la velocidad de las reacciones S_N1 y S_N2

7.5 Análisis de diversas reacciones de sustitución nucleofílica

7.6 β-eliminación

7.7 Mecanismos de la β-eliminación



Los discos compactos se fabrican con cloruro de polivinilo. Inserto: Un modelo del cloruro de vinilo (*Charles D. Winters*)

Los compuestos que contienen un átomo de halógeno unido por un enlace covalente a un carbono con hibridación sp^3 se llaman haloalcanos o, en el sistema de nomenclatura común, halogenuros de alquilo. El símbolo general de un **halogenuro de alquilo** es R–X, donde –X puede ser –F, –Cl, –Br o –I.



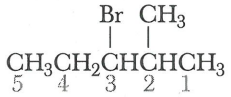
Un haloalcano
(un halogenuro de alquilo)

En el presente capítulo estudiaremos dos reacciones características de los haloalcanos: la sustitución nucleofílica y la β-eliminación. En estas reacciones los halogenuros de alquilo pueden transformarse en alcoholes, éteres, tioles, aminas y alquenos. Por lo tanto, la comprensión de la sustitución nucleofílica y la β-eliminación abrirán áreas de la química orgánica totalmente nuevas al lector.

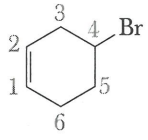
7.1 NOMENCLATURA

A. Sistema de la IUPAC

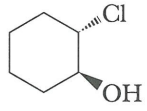
Los nombres IUPAC para los haloalcanos se derivan según las reglas mencionadas en la sección 3.3A. Se localiza la cadena principal del hidrocarburo, y se numera en el sentido que permita asignar el número más bajo al primer sustituyente que se encuentre. Los halógenos sustituyentes se indican mediante los prefijos fluoro, cloro, bromo y yodo, y se mencionan por orden alfabético, junto con otros sustituyentes. La ubicación de cada átomo de halógeno sobre la cadena principal se indica mediante un número que precede al nombre del halógeno.



3-Bromo-2-metilpentano



4-Bromociclohexeno



trans-2-Clorociclohexanol

En los haloalquenos, la numeración de la cadena principal de hidrocarburo se determina por la ubicación del doble enlace carbono-carbono. En moléculas que contienen grupos funcionales designados por un sufijo (p. ej., -ol, -al, -ona y ácido -oico), la numeración se determina por la ubicación del grupo funcional indicada por el sufijo.

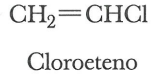
B. Nombres comunes

Halogenuro de alquilo
Compuesto que contiene un átomo de halógeno unido por un enlace covalente con un grupo alquilo; se representa por el símbolo RX.

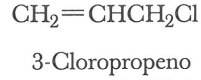
Los nombres comunes de los haloalcanos constan del nombre del halogenuro como palabra aparte, seguida por el nombre común del grupo alquilo. Por lo tanto, el nombre **halogenuro de alquilo** constituye un nombre común para este tipo de compuestos. En los siguientes ejemplos, se menciona en primer lugar el nombre IUPAC del compuesto, en segundo el nombre común entre paréntesis.



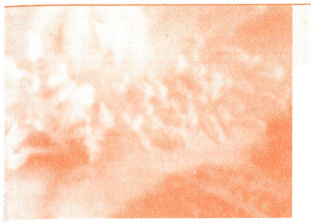
2-Bromobutano
(bromuro de *sec*-butilo)



Cloroeteno
(cloruro de vinilo)



3-Cloropropeno
(cloruro de alilo)



CONEXIONES QUÍMICAS

Bromuro de metilo: un pesticida que agota la capa de ozono

Aunque quizá no consideremos que el bromuro de metilo constituye un pesticida de utilidad, de hecho, sí lo es. Por ejemplo, la producción mundial de este compuesto en 1996 fue de 68 424 toneladas métricas, y más de 70% del mismo se empleó como pesticida para tratar los suelos antes de la siembra. Otro 20% de la producción mundial se utilizó como pesticida para tratar productos perecederos, como flores y frutas y no perecederos, como nueces y madera. El bromuro de metilo resulta atractivo para estos fines, debido a su bajo costo en relación con otros pesticidas y a su eficacia contra una gran variedad de plagas.

El problema con respecto a su uso es que se ha identificado como sustancia que agota la capa de ozono. Según las previsiones del Protocolo de Montreal sobre Sustancias que Agotan la Capa de Ozono, la producción e importación de bromuro de metilo en Estados Unidos y otros países desarrollados debe reducirse a comienzos de 2002, y su producción debe prohibirse totalmente en el 2005. Los países en desarrollo tienen hasta el año 2015 para abandonar gradualmente la producción de ese producto.

Quizá sea difícil encontrar otros productos que no agoten la capa del ozono para reemplazar al bromuro de metilo. Las alternativas que se están estudiando en la actualidad son fluoruro de sulfurilo (SO_2F_2), fosfina (PH_3) disuelta en dióxido de carbono y sulfuro de carbonilo (COS). Como expresó un portavoz de los productores de bromuro de metilo en Estados Unidos: "Reemplazar el bromuro de metilo constituye una tarea monumental; será difícil encontrar una sustancia que ejerza los mismos efectos positivos y no produzca efectos negativos."

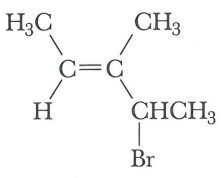
Varios de los polihalometanos son disolventes comunes, y se llaman, generalmente, por sus nombres comunes o triviales. El diclorometano (cloruro de metileno) es el haloalcano más utilizado como disolvente. Los compuestos del tipo CHX_3 se llaman **haloformos**. Por ejemplo, el nombre común del $CHCl_3$ es cloroformo. A partir del nombre cloroformo se deriva el nombre común metilcloroformo para el compuesto CH_3CCl_3. El metilcloroformo y el tricloroetileno son disolventes comunes que se emplean en los procesos comerciales de lavado en seco.

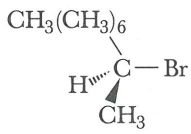
CH_2Cl_2	$CHCl_3$	CH_3CCl_3	$CCl_2{=}CHCl$
Diclorometano (cloruro de metileno)	Triclorometano (cloroformo)	1,1,1-Tricloroetano (metil cloroformo)	Tricloroetano (triclor)

EJEMPLO 7.1

Escriba el nombre IUPAC de los siguientes compuestos.

a) $CH_3CH(CH_3)CH_2Br$

b) 

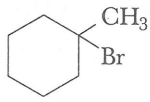
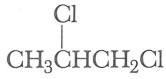
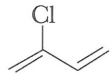
c) 

SOLUCIÓN

a) 1-Bromo-2-metilpropano. Su nombre común es bromuro de isobutilo.
b) (E)-4-Bromo-3-metil-2-penteno o *trans*-4-bromo-3-metil-2-penteno.
c) (S)-2-Bromononano.

Problema de práctica 7.1

Escriba el nombre IUPAC de los siguientes compuestos.

a) $(CH_3)_2C$ $CHCH_2Cl$ b)  c)  d) 

De todos los fluoroalcanos, los **clorofluorocarbonos (CFC)**, que se fabrican bajo el nombre comercial de **freones**, son los más conocidos. Los CFC son no tóxicos, no inflamables, inodoros y no corrosivos, y constituyeron un reemplazo ideal para los peligrosos compuestos que se empleaban como medios de transferencia de calor en los sistemas de refrigeración. Entre los CFC que se empleaban más ampliamente para este fin mencionaremos el triclorofluorometano (CCl_3F, Freón-11) y el diclorodifluorometano (CCl_2F_2, Freón-12).

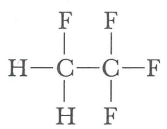
Los CFC se utilizaban ampliamente como disolventes para la limpieza industrial con el fin de preparar superficies para su recubrimiento, de eliminar aceites de corte y ceras de moliendas, y retirar recubrimientos protectores. Los CFC también eran empleados como propelentes para aerosoles.

La preocupación con respecto al impacto ambiental de los CFC surgió en la década de 1970, cuando se demostró que se emitían más de 4.5×10^5 kg/año de CFC a la atmósfera. Después, en 1974 Sherwood Rowland de la Universidad de California, Irvine, y Mario Molina del Massachusetts Institute of Technology, anunciaron su teoría de la destrucción del ozono por estos compuestos. Al ser liberados a la atmósfera, los CFC escapan a las regiones más bajas, pero por ser inertes no se descomponen. Lentamente, llegan a la estratosfera, donde absorben radiaciones ultravioleta del sol y después se descomponen. Al hacerlo, inician una reacción química que conduce a la destrucción de la capa de ozono en la estratosfera, la cual actúa protegiendo a la Tierra contra el exceso de radiaciones ultravioleta del sol. En teoría, la mayor cantidad de radiaciones ultravioleta que llegan a la Tierra podrían ocasionar la destrucción de ciertas cosechas y especies agrícolas, e inclusive aumentar la incidencia de cáncer de piel en individuos sensibles.

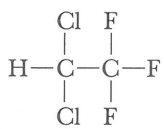
Como resultado de esta preocupación, se realizaron dos convenciones: una en Viena en 1985, y la otra en Montreal en 1987, a través del Programa Ambiental de las Naciones Unidas (United Nations Environmental Program). La convención de 1987 dio como resultado el "Protocolo de Montreal", que fija los límites para la producción y uso de CFC que agotan la capa de ozono, e indican la conveniencia de dejar de producirlos gradualmente en 1996. El hecho de que se llegara a un acuerdo internacional sobre el medio ambiente para fijar los límites sobre la producción de una sustancia dada, resultó sorprendente, y parece conllevar buenos augurios para la salud de nuestro planeta.

A Rowland, a Molina y a Paul Crutzen, un químico holandés del Instituto de Química Max Planck en Alemania, se les concedió el Premio Nobel de Química en 1995. Como se mencionó en el discurso de premiación en la Real Academia Sueca de Ciencias: "Al explicar los mecanismos químicos que afectan el espesor de la capa de ozono, estos tres investigadores contribuyeron a que nos salváramos de un problema ambiental mundial que podría haber tenido consecuencias catastróficas".

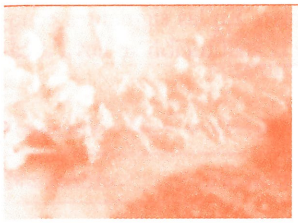
La industria química ha respondido desarrollando productos alternativos a los CFC que no agoten la capa de ozono, entre los cuales se encuentran los hidrofluorocarbonos (HFC) y los hidroclorofluorocarbonos (HCFC).



HFC-134a



HCFC-123

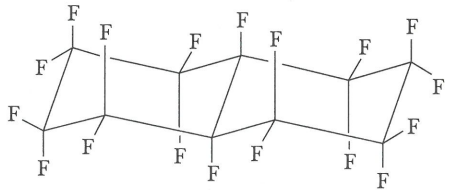


CONEXIONES QUÍMICAS

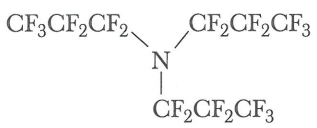
Sangre artificial

En la actualidad, la aplicación más conocida de los fluorocarbonos se enfoca en las vajillas antiadherentes. En el futuro, este mismo tipo de compuestos quizá desempeñe un papel fundamental como sustituto temporal de la sangre.

La sangre capta el oxígeno a través de la hemoglobina (una proteína que contiene hierro) de los eritrocitos. Cada 100 ml de sangre pueden transportar aproximadamente 20 mL de oxígeno, o sea, 20% en volumen de oxígeno. Los hidrocarburos fluorados, como la perfluorodecalina y la perfluorotripropilamina, son capaces de transportar hasta 50% en volumen de oxígeno disuelto.



trans- Perfluorodecalina



Perfluorotripropilamina

Los fluorocarbonos no pueden emplearse directamente en la sangre porque no son polares y no se mezclan con el agua. Sin embargo, pueden utilizarse como emulsión de fluorocarbono con agua. Una preparación de este tipo es el Fluosol DA, que es una emulsión al 20% de perfluorodecalina y perfluorotripropilamina en agua. Se ha observado que los mamíferos pueden continuar vivos aunque se reemplace gran parte de su hemoglobina por fluorocarbonos de este tipo. Por ejemplo, se ha observado que los perros tratados con una emulsión de 25% de perfluorotributilamina en agua para reemplazar el 70% de su sangre, continúan viviendo un lapso de vida normal.

En 1989, se aprobó una nueva aplicación farmacológica para el perflubron en Estados Unidos (LiquiVent), una emulsión en agua de 1-bromoperfluorooctano, que se emplea como sustituto sanguíneo.

$CF_3(CF_2)_6CF_2Br$
1-Bromoperfluorooctano

En 1996 se realizaron pruebas clínicas de este sustituto de la sangre en pacientes que sufrían de diversas enfermedades y lesiones pulmonares que ponen en peligro la vida, incluyendo infecciones, casos de ahogamiento e inhalación de humo. Si se continúan obteniendo resultados prometedores, es de esperarse que los químicos orgánicos logren sintetizar nuevos compuestos de perfluorocarbono optimizados para su uso como sustitutos sanguíneos. (*Índice Merck*, 12a. ed., #4221 y #7299).

Sin embargo, no debemos suponer que los haloalcanos son vertidos exclusivamente al medio ambiente por las actividades humanas. Por ejemplo, se estima que la producción anual de bromometano a partir de fuentes naturales es de 2.7×10^8 kg, y proviene principalmente de algas marinas, algas gigantes y volcanes. Además, se estima que la emisión global de clorometano es de 4.5×10^9 kg/año, y la mayor parte proviene de la biomasa terrestre y marina. Sin embargo, estos haloalcanos tienen una vida atmosférica breve y sólo una diminuta fracción de los mismos llega a la estratosfera. Los CFC constituyen el problema, ya que tienen una vida atmosférica más prolongada, llegan hasta la estratosfera y causan daños ahí.

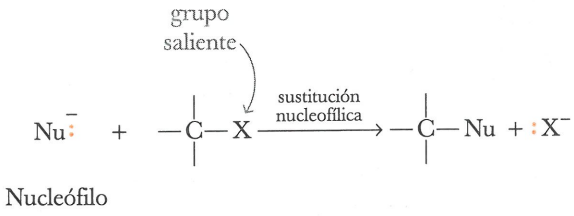
7.2 SUSTITUCIÓN ALIFÁTICA NUCLEOFÍLICA

Un **nucleófilo** (reactivo que ama al núcleo) es cualquier reactivo que dona un par de electrones no compartido para formar un nuevo enlace covalente. La **sustitución nucleofílica**

Nucleófilo Átomo o grupo de átomos que pueden donar un par de electrones a otro átomo o grupo de átomos para formar un nuevo enlace covalente.

Sustitución nucleofílica Reacción en la cual un nucleófilo es sustituido por otro.

es cualquier reacción en la cual un nucleófilo es sustituido por otro. En las siguientes ecuaciones generales, $Nu:^-$ es el nucleófilo, X es el grupo saliente, y la sustitución se lleva a cabo sobre un átomo de carbono con hibridación sp^3.



Las reacciones de sustitución nucleofílica de los halogenuros de alquilo conducen a una gran variedad de nuevos grupos funcionales, algunos de los cuales se ilustran en la tabla 7.1. Al estudiar las entradas de esta tabla, tenga en cuenta los siguientes puntos:

1. Cuando el nucleófilo tiene carga negativa (por ejemplo, OH^- y Cl^-), el átomo que dona el par de electrones en la reacción de sustitución queda neutro en el producto.
2. Si el nucleófilo carece de carga (por ejemplo, NH_3 y CH_3OH), entonces el átomo que dona el par de electrones en la reacción de sustitución queda con carga positiva en el producto.

EJEMPLO 7.2

Complete las siguientes reacciones de sustitución nucleofílica:

a) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br + Na^+OH^- \longrightarrow$

b) $CH_3CH_2CH_2CH_2Cl + NH_3 \longrightarrow$

SOLUCIÓN

a) El ion hidróxido es el nucleófilo, y el ion bromuro, el grupo saliente.

$$\underset{\text{1-Bromobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} + \underset{\substack{\text{Hidróxido}\\\text{de sodio}}}{Na^+OH^-} \longrightarrow \underset{\text{1-Butanol}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OH} + \underset{\substack{\text{Bromuro}\\\text{de sodio}}}{Na^+Br^-}$$

b) El amoniaco es el nucleófilo y el cloruro, el grupo saliente.

$$\underset{\text{1-Clorobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Cl} + \underset{\text{Amoniaco}}{NH_3} \longrightarrow \underset{\text{Cloruro de butilamonio}}{CH_3CH_2CH_2CH_2NH_3^+Cl^-}$$

Programa de práctica 7.2

Complete las siguientes reacciones de sustitución nucleofílica:

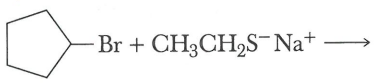
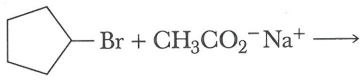
a)  b) 

TABLA 7.1 Algunas reacciones de sustitución nucleofílica

Reacción: $Nu^- + CH_3Br \longrightarrow CH_3Nu + Br^-$

Nucleófilo		Producto	Tipo de compuesto que se forma
HO^-	⟶	CH_3OH	alcohol
RO^-	⟶	CH_3OR	éter
HS^-	⟶	CH_3SH	tiol (un mercaptano)
RS^-	⟶	CH_3SR	sulfuro (un tioéter)
I^-	⟶	CH_3I	yoduro de alquilo
NH_3	⟶	$CH_3NH_3^+$	ion alquilamonio
HOH	⟶	$CH_3O^+(H)-H$	alcohol protonado
CH_3OH	⟶	$CH_3O^+(H)-CH_3$	éter protonado

7.3 MECANISMOS DE SUSTITUCIÓN ALIFÁTICA NUCLEOFÍLICA

Hay dos mecanismos limitantes en las sustituciones nucleofílicas, y la diferencia fundamental entre ellos es el momento en que se rompe el enlace entre el carbono y el grupo saliente, y se forma el enlace entre el carbono y el nucleófilo. En un extremo, ambos procesos están concertados, lo que significa que la ruptura y la formación de enlaces ocurren simultáneamente. Este mecanismo se designa como S_N2, donde S representa la palabra *S*ustitución, N representa la palabra *N*ucleofílico y 2 representa la palabra *bi*molecular. Una **reacción bimolecular** es aquella en la cual dos reactivos (en este caso, un halogenuro de alquilo y un nucleófilo) participan en la etapa que conduce al estado de transición del paso limitante de la velocidad.

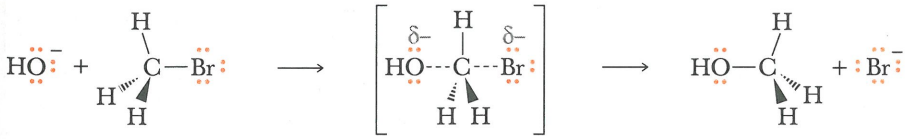
Reacción bimolecular
Reacción en la cual participan dos especies en la etapa que conduce al estado de transición del paso limitante de la velocidad.

A. Mecanismo S_N2

A continuación se explica el mecanismo S_N2 de la reacción del ion hidróxido y el bromometano para formar metanol y un ion bromuro. Se muestra el nucleófilo que ataca al centro

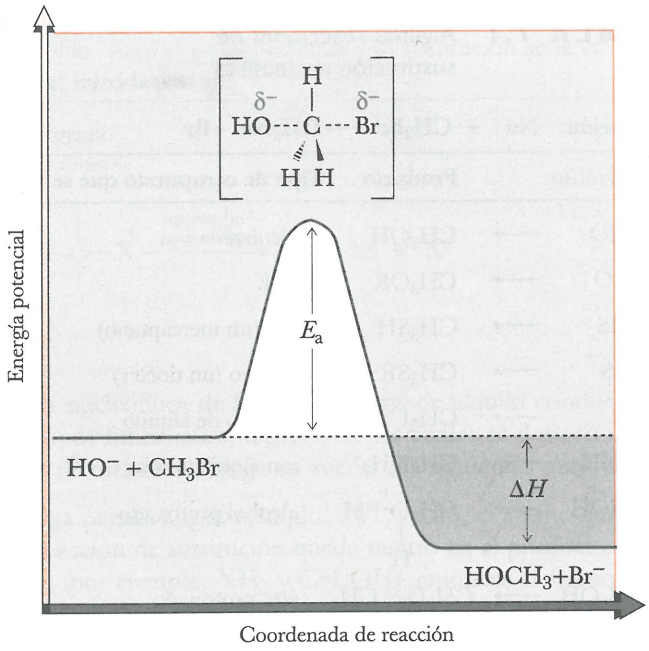
MECANISMO Una reacción S_N2

El nucleófilo ataca el centro de reacción por el lado opuesto al que ocupa el grupo saliente, lo cual da lugar a la inversión de la configuración.



Estado de transición con ruptura y formación simultáneas de enlaces

Fig. 7.1
Diagrama de energía potencial para una reacción S_N2. Se forma un estado de transición, y no hay intermediario de reacción.

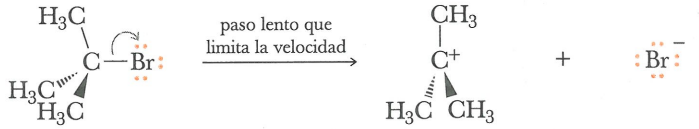


reactivo desde el lado de la molécula opuesto al grupo saliente; es decir, en esta reacción el nucleófilo efectúa un **ataque por detrás**. El ataque posterior a un centro estereomérico da lugar a la inversión de la configuración.

En la figura 7.1 se muestra el diagrama de energía potencial para una reacción S_N2. Hay un solo estado de transición y no se forma intermediario de la reacción.

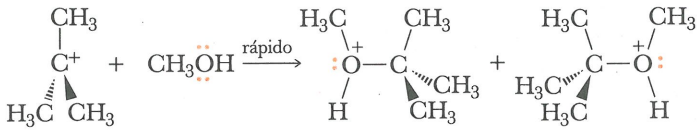
MECANISMO Una reacción S_N1

Paso 1: La ionización de un enlace C—X da un carbocatión intermediario.

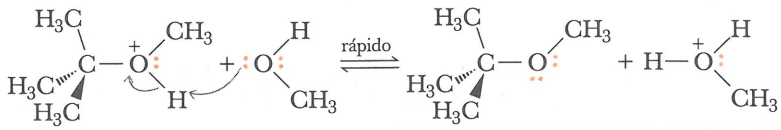


Carbocatión intermediario; el carbono es trigonal plano

Paso 2: El metanol, que es el nucleófilo, reacciona por ambos lados del carbono plano del carbocatión intermediario.



Paso 3: La transferencia del protón al metanol (el disolvente), forma *tert*-butil metil éter.



B. Mecanismo S_N1

Reacción unimolecular
Reacción en la cual sólo participa una especie en la etapa que conduce al estado de transición del paso limitante de la velocidad.

En el mecanismo S_N1, la ruptura del enlace entre el carbono y el grupo saliente se completa en su totalidad antes de que se inicie la formación del enlace con el nucleófilo. En la designación **S_N1**, S representa la palabra *S*ustitución, N representa la palabra *N*ucleofílica y 1 se refiere a *uni*molecular. Una **reacción unimolecular** es aquella en la cual sólo un reactivo (en este caso sólo el halogenuro de alquilo) participa en la reacción que conduce al estado de transición del paso limitante de la velocidad. Una reacción S_N1 puede ilustrarse con la reacción entre el 2-bromo-2-metilpropano y el metanol para formar *tert*-butil metil éter y HBr. La ionización del enlace C–Br en el paso 1 forma un carbocatión terciario intermediario, el cual reacciona posteriormente con el metanol, que es el nucleófilo del paso 2, para dar un ion oxonio. El ataque del nucleófilo se produce con igual probabilidad desde cualquier lado del carbono plano en el carbocatión intermediario. La pérdida de H^+ por transferencia de un protón del ion oxonio en el paso 3 da lugar al éter. Este último paso constituye una reacción ácido-base, después de que termina la reacción S_N1.

En la figura 7.2 se muestra el diagrama de energía potencial para la reacción S_N1 del 2-bromo-2-metilpropano con metanol. Se produce un estado de transición que conduce a la formación del carbocatión intermediario en el paso 1 y un segundo estado de transición en la reacción del carbocatión intermediario con metanol para dar ion oxonio en el paso 2. La reacción que conduce a la formación del carbocatión intermediario cruza la barrera de energía potencial más alta, y por lo tanto, es el paso que limita la velocidad.

Cuando se lleva a cabo una reacción S_N1 en un centro estereométrico tetraédrico, el principal producto es una mezcla racémica. Podemos ilustrar este resultado mediante el ejemplo siguiente: en la ionización, el enantiómero R forma un carbocatión intermediario aquiral. El ataque del nucleófilo sobre la cara izquierda del carbocatión intermediario da el enantiómero S; el ataque se realiza sobre la cara derecha y se forma el enantiómero R. Como el ataque del nucleófilo ocurre con igual probabilidad sobre cualquier lado del car-

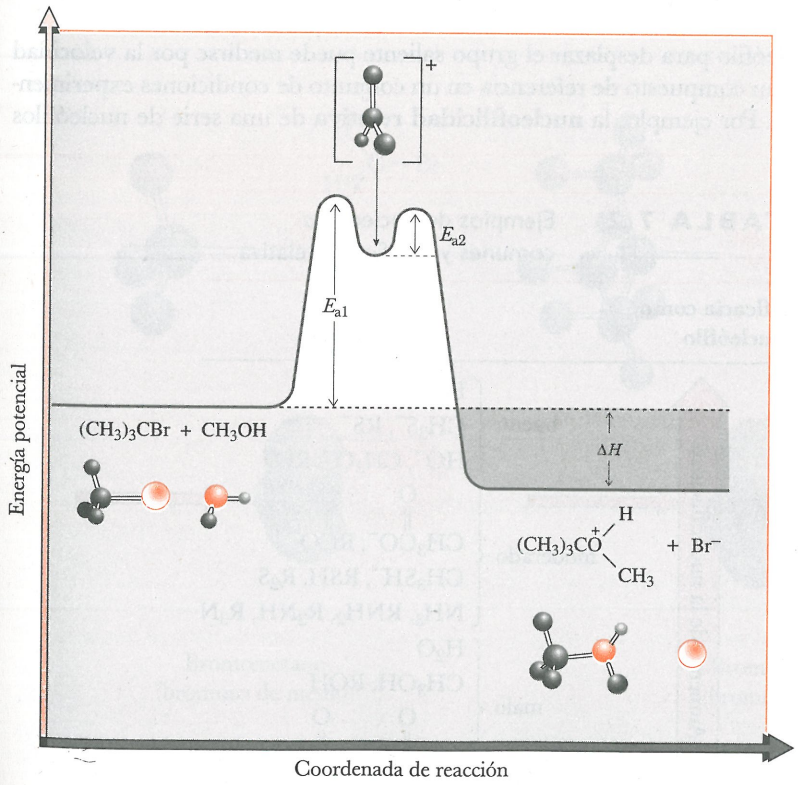
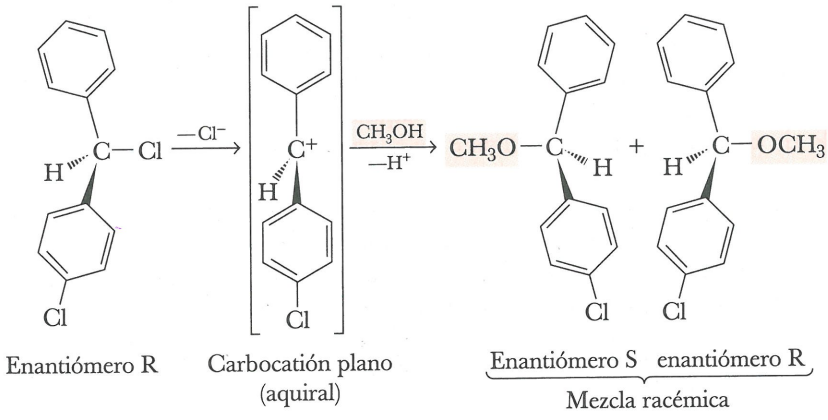


Fig. 7.2
Diagrama de energía potencial para la reacción S_N1 del 2-bromo-2-metilpropano con metanol. Se forman dos estados de transición y un intermediario de reacción. El paso 1, en el cual se cruza la barrera de energía potencial más alta, constituye el paso limitante de la velocidad de la reacción.

bocatión intermediario plano, se forman enantiómeros R y S en cantidades iguales, y el producto es una mezcla racémica.



Enantiómero R — Carbocatión plano (aquiral) — Enantiómero S + enantiómero R (Mezcla racémica)

7.4 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE LAS REACCIONES S_N1 Y S_N2

A continuación examinaremos parte de la evidencia experimental en la cual se basan estos dos mecanismos. Al hacerlo, consideraremos las siguientes preguntas:

A. ¿Qué efecto ejerce la estructura del nucleófilo en la velocidad de reacción?
B. ¿Qué efecto ejerce la estructura del halogenuro de alquilo en la velocidad de la reacción?
C. ¿Qué efecto ejerce la estructura del grupo saliente en la velocidad de reacción?
D. ¿Qué efecto ejerce el disolvente en el mecanismo de reacción?

Nucleofilicidad relativa
Velocidad relativa a la cual reacciona un nucleófilo en una reacción de sustitución nucleofílica de referencia.

A. Estructura del nucleófilo

La eficacia del nucleófilo para desplazar el grupo saliente puede medirse por la velocidad a la cual ataca a algún compuesto de referencia en un conjunto de condiciones experimentales estandarizadas. Por ejemplo, la **nucleofilicidad relativa** de una serie de nucleófilos

TABLA 7.2 Ejemplos de nucleófilos comunes y su eficacia relativa

Eficacia como nucleófilo	Nucleófilo
Aumento de la nucleofilicidad ↑	
bueno	Br^-, I^-
	CH_3S^-, RS^-
	HO^-, CH_3O^-, RO^-
moderado	CH_3CO^-, RCO^-
	CH_3SH^-, RSH, R_2S
	NH_3, RNH_2, R_2NH, R_3N
malo	H_2O
	CH_3OH, ROH
	CH_3COH, RCOH

puede establecerse midiendo la velocidad a la cual cada uno de ellos desplaza al ion bromuro del bromuro de etilo en etanol a 25°C.

$$CH_3CH_2Br + :Nu^- \longrightarrow CH_3CH_2Nu + Br^-$$

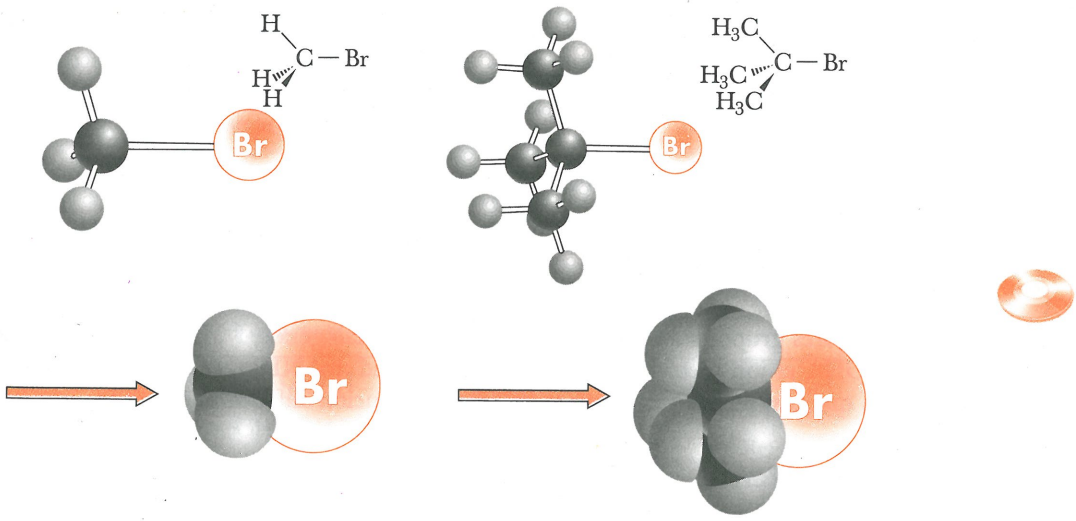
En la tabla 7.2 se muestran varios ejemplos de nucleófilos de actividad alta, moderada y baja.

B. Estructura del halogenuro de alquilo

Las reacciones S_N1 son regidas principalmente por **factores electrónicos**, es decir, por las estabilidades relativas de los carbocationes intermediarios. Por otra parte, las reacciones S_N2 son regidas por **factores estéricos**, y sus estados de transición son particularmente sensibles al apiñamiento en torno al sitio de reacción.

Impedimento estérico
Capacidad de un átomo o grupo de átomos de impedir el acceso a un sitio de reacción a consecuencia de su tamaño.

1. *Estabilidades relativas de los carbocationes.* Como se vio en la Sección 6-3A, los carbocationes terciarios son los más estables (requieren menor energía de activación para su formación), y el carbocatión metilo es el menos estable (requiere mayor energía de activación para formarse). Por lo tanto, es probable que los halogenuros de alquilo terciarios reaccionen formando carbocationes, los halogenuros de alquilo secundarios presenten reactividad intermedia y los halogenuros primarios y metilo nunca reaccionen formando carbocationes.
2. *Impedimento estérico.* Para completar una reacción de sustitución, el nucleófilo debe aproximarse al centro de sustitución y comenzar a formar un nuevo enlace covalente con él. Si comparamos la facilidad de aproximación al centro de sustitución, del halogenuro de metilo con la de un halogenuro de alquilo terciario, se observa que la aproximación es mucho más fácil en el caso del halogenuro de metilo. El lado posterior del centro de sustitución del halogenuro de metilo está resguardado por tres átomos de hidrógeno, mientras que el lado posterior del centro de sustitución de un halogenuro de alquilo terciario está resguardado por tres grupos alquilo. El término *impedimento estérico* se utiliza para indicar la capacidad de los grupos de impedir el acceso al sitio de reacción de una molécula, debido a su tamaño.



Bromometano
(bromuro de metilo)

2-Bromo-2-metilpropano
(bromuro de *tert*-butilo)

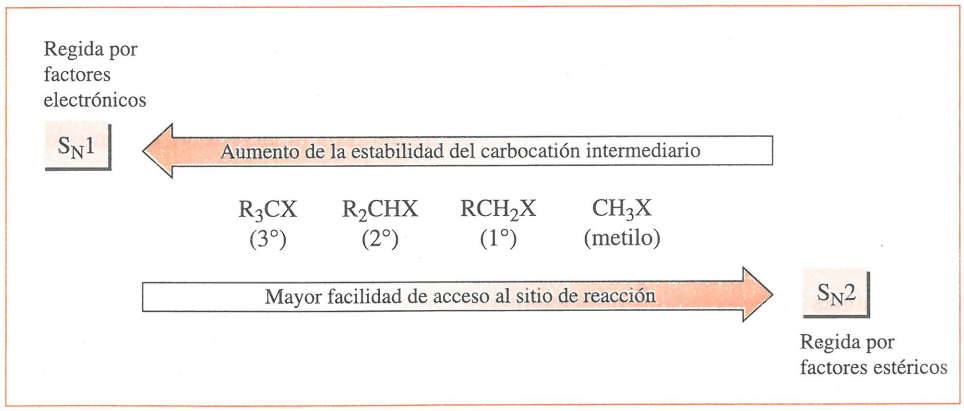
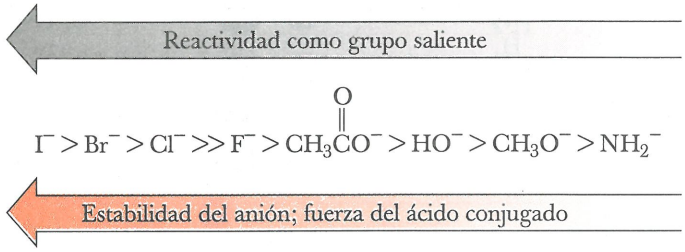


Fig. 7.3
Efecto de los factores electrónicos y estéricos en la competencia entre las reacciones S_N1 y S_N2 de halogenuros alquilo.

Dada la competencia entre los factores electrónicos y estéricos, se observa que los halogenuros de alquilo terciarios reaccionan por un mecanismo S_N1, porque los carbocationes terciarios intermediarios son particularmente estables; los halogenuros de alquilo terciarios nunca reaccionan por un mecanismo S_N2. Los halogenuros de metilo y los halogenuros de alquilo primarios presentan poco apiñamiento en torno al sitio de reacción, y reaccionan por un mecanismo S_N2; nunca siguen un mecanismo S_N1, porque los carbocationes metilo y primarios son muy inestables. Los halogenuros de alquilo secundarios pueden reaccionar, ya sea por un mecanismo S_N1 o S_N2, dependiendo de la elección del nucleófilo y el disolvente. Se resumen la competencia entre los factores electrónicos y estéricos y sus efectos sobre las velocidades relativas de las reacciones de sustitución nucleofílica de los halogenuros de alquilo en la figura 7.3.

C. Grupo saliente

En el estado de transición de una sustitución nucleofílica de un halogenuro de alquilo, el grupo saliente desarrolla una carga parcial negativa en las reacciones S_N1 y S_N2; por lo tanto, la capacidad de un grupo dado para funcionar como un grupo saliente se relaciona con su estabilidad como anión. Los aniones más estables y los mejores grupos salientes son las bases conjugadas de ácidos fuertes. Por lo tanto, se puede usar la información sobre la fuerza relativa de los ácidos orgánicos e inorgánicos de la tabla 2.1 para determinar qué aniones son los mejores grupos saliente. Dicho orden se muestra a continuación.



Los mejores grupos salientes de esta serie son los halógenos, I^-, Br^- y Cl^-. El ion hidroxilo, OH^-, el ion metóxido, CH_3O^- y el ion aniduro, NH_2^-, son grupos salientes tan malos que casi nunca son desplazados en la sustitución alifática nucleofílica.

D. Disolvente

Disolvente prótico Un disolvente que no puede establecer puentes de hidrógeno; por ejemplo, agua, etanol y ácido acético.

Los disolventes constituyen el medio en el cual se disuelven los reactivos y se llevan a cabo las reacciones de sustitución nucleofílica. Los disolventes comunes para estas reacciones se dividen en dos grupos: disolventes próticos y apróticos. Los **disolventes próticos** contienen grupos –OH. Los disolventes próticos comunes para reacciones de sustitución nucleofílica son agua, alcoholes de bajo peso molecular y ácidos carboxílicos de bajo peso molecular (Tabla 7.3).

TABLA 7.3 Disolventes próticos comunes ordenados de menor a mayor polaridad

Disolvente prótico	Estructura	Polaridad del disolvente	Notas
agua	H_2O	Aumento	Estos disolventes favorecen las reacciones S_N1. Conforme la polaridad del disolvente aumenta, es más fácil que se formen carbocationes en él.
ácido fórmico	HCO_2H		
metanol	CH_3OH		
etanol	CH_3CH_2OH		
ácido acético	CH_3CO_2H		

Los disolventes próticos disuelven los compuestos iónicos por la interacción electrostática entre sus oxígenos con carga parcialmente negativa y los cationes del soluto, y entre sus hidrógenos con carga parcial positiva y los aniones del soluto. Estas mismas propiedades ayudan a la ionización de los enlaces C–X para dar carbocationes; por lo tanto, los disolventes próticos son buenos disolventes para llevar a cabo reacciones S_N1.

Los **disolventes apróticos** no contienen grupos –OH. Los disolventes apróticos utilizados con mayor frecuencia en reacciones de sustitución nucleofílica se mencionan en el cuadro 7.4. El dimetilsulfóxido y la acetona se clasifican como disolventes apróticos polares. El diclorometano y el éter dietílico se clasifican como disolventes apróticos no polares. Los disolventes apróticos que se mencionan en la tabla 7.4 son particularmente buenos para llevar a cabo reacciones S_N2.

Disolvente aprótico
Disolvente que no puede establecer puentes de hidrógeno; por ejemplo, acetona, éter dietílico y diclorometano.

En la tabla 7.5 se resumen los factores que favorecen las reacciones S_N1 o S_N2. También se muestra el cambio de configuración cuando se lleva a cabo una sustitución nucleofílica sobre un centro estereométrico.

7.5 ANÁLISIS DE DIVERSAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Las predicciones sobre el mecanismo para una reacción de sustitución nucleofílica específica deben basarse en consideraciones sobre la estructura del halogenuro de alquilo, el nucleófilo, el grupo saliente y el disolvente. A continuación se incluyen tres reacciones de sustitución nucleofílica y se analiza cada una de ellas.

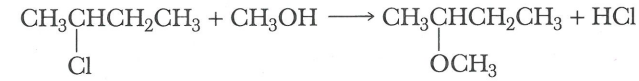
TABLA 7.4 Disolventes apróticos comunes

Disolvente aprótico	Estructura	Polaridad del disolvente	Notas
dimetilsulfóxido (DMSO)	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{S}CH_3$	Aumento	Estos disolventes favorecen las reacciones S_N2. Aunque los disolventes que se encuentran en la parte superior de esta lista son polares, la formación de carbocationes en ellos es mucho más difícil que en los disolventes próticos.
acetona	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$		
diclorometano	CH_2Cl_2		
éter dietílico	$(CH_3CH_2)_2O$		

TABLA 7.5 Resumen de reacciones S_N1 y S_N2 de los halogenuros de alquilo

Tipo de halogenuro de alquilo	S_N2	S_N1
metilo CH_3X	**Favorece la reacción S_N2**	Nunca ocurre una reacción S_N1. El catión metilo es tan inestable que nunca se observa en solución.
primario RCH_3X	**Favorece la reacción S_N2**	La reacción S_N1 se produce en pocas ocasiones. Los cationes primarios son tan inestables que casi nunca se observan en solución.
secundario R_2CHX	**Favorece la reacción S_N2** en disolventes apróticos con nucleófilos buenos.	**Se favorece la reacción S_N1** en disolventes próticos con nucleófilos malos.
terciario R_3CX	No ocurre reacción S_N2 por el impedimento estérico en torno al centro de sustitución.	**Se favorece la reacción S_N1** por la facilidad de formación de carbocationes terciarios.
sustitución en un centro estereomérico	**Inversión de la configuración.** El nucleófilo ataca el centro estereomérico por el lado opuesto al grupo saliente.	**Racemización.** El carbocatión intermediario es plano, y el ataque del nucleófilo ocurre con igual probabilidad sobre cualquiera de sus caras.

Sustitución nucleofílica 1



Configuración R

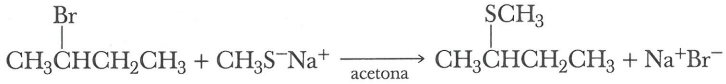
El metanol es un disolvente prótico polar y es bueno para que se formen carbocationes. El 2-clorobutano se ioniza en metanol para formar un carbocatión secundario intermediario. El metanol es un nucleófilo débil y, por ello, se predice que la reacción seguirá un mecanismo S_N1. Posteriormente, el carbocatión secundario intermediario reacciona con el metanol como nucleófilo para dar el producto observado. El producto es una mezcla 50:50 de las configuraciones R y S; es decir, se forma una mezcla racémica.

Sustitución nucleofílica 2



Éste es un bromuro de alquilo primario en presencia de ion yoduro, un buen nucleófilo. Como los carbocationes primarios son tan inestables que nunca se forman en solución, no es posible que se lleve a cabo una reacción S_N1. El dimetilsulfóxido (DMSO), un disolvente polar aprótico, constituye un buen disolvente para llevar a cabo reacciones S_N2. Según este análisis, se predice que esta reacción se lleva a cabo por un mecanismo S_N2.

Sustitución nucleofílica 3

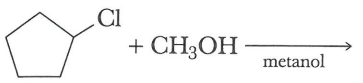


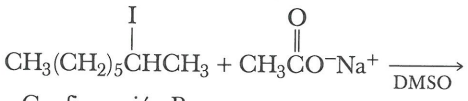
Configuración S

El ion bromuro es un buen grupo saliente en un carbono secundario. El ion sulfuro de metilo es un buen nucleófilo. La acetona, un disolvente polar aprótico, constituye un buen medio para llevar a cabo reacciones S_N2, pero un mal medio para llevar a cabo reacciones S_N1. Se predice que la reacción se efectuará por un mecanismo S_N2 y que el producto formado tendrá configuración R.

EJEMPLO 7.3

Escriba el producto y prediga el mecanismo por el cual se lleva a cabo cada una de las siguientes reacciones de sustitución nucleofílica:

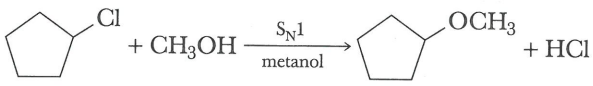
a) 

b) 

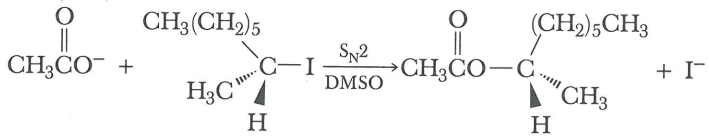
Configuración R

SOLUCIÓN

a) El metanol es un mal nucleófilo y un disolvente polar prótico. La ionización del cloruro de alquilo forma un carbocatión secundario intermediario. Se predice un mecanismo S_N1.



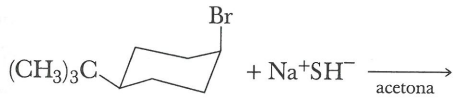
b) El yoduro es un buen grupo saliente en un carbono secundario. El ion acetato es un nucleófilo moderado. El DMSO es un disolvente particularmente bueno para reacciones S_N2. Se predice sustitución por un mecanismo S_N2 con inversión de la configuración en el centro estereométrico.

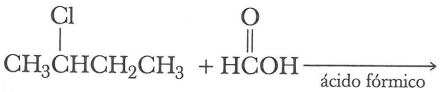


Configuración R Configuración S

Problema de práctica 7.3

Escriba el producto y prediga el mecanismo por el cual se forman los productos de cada una de las siguientes reacciones de sustitución nucleofílica:

a) 

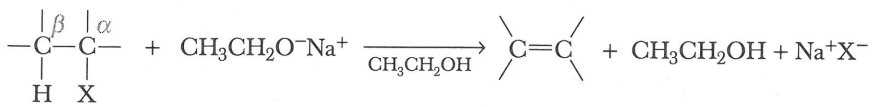
b) 

Configuración R

7.6 β-ELIMINACIÓN

En presencia de una base fuerte, como el ion hidróxido o el ion etóxido, se puede retirar el halógeno del carbono de un halogenuros de alquilo y el hidrógeno del carbono adyacente para formar un doble enlace carbono-carbono por la reacción llamada **deshidrohalogenación**. El carbono que lleva el halógeno se llama carbono α, y el carbono adyacente es el carbono β.

Deshidrohalogenación
Eliminación de –H y –X en carbonos adyacentes; un tipo de β-eliminación.

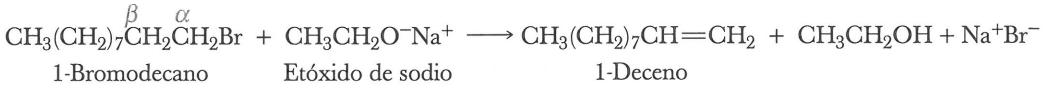


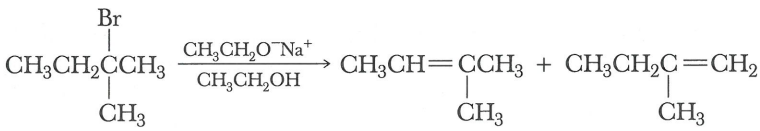
Halogenuro de alquilo Base Alqueno

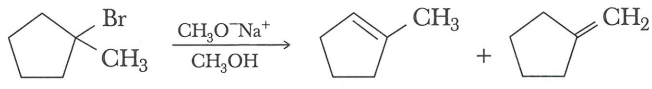
Reacción de β-eliminación Eliminación de átomos o grupo de átomos en dos átomos de carbono adyacentes (por ejemplo, eliminación de H y X de un halogenuro de alquilo o de H y OH en un alcohol) para formar un doble enlace carbono-carbono.

La eliminación de una pequeña molécula como HCl, HBr, o HI, de una molécula más grande, se llama **reacción de eliminación**, y como los elementos de HX se retiran de átomos de carbono adyacentes, este tipo de reacción de eliminación se llama **β-eliminación**.

A continuación se mencionan tres ejemplos de reacciones de eliminación beta favorecidas por bases. En el segundo y tercer ejemplos la base es un reactivo, aunque se incluye encima de la flecha de reacción.





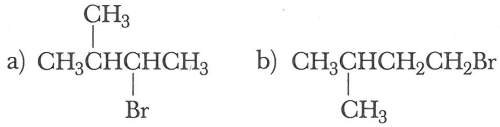


Regla de Zaitsev El principal producto en una reacción de β-eliminación contiene el doble enlace carbono-carbono más sustituido.

Cuando se obtienen alquenos isoméricos por la deshidrohalogenación de un halogenuro de alquilo, generalmente predomina el alqueno que tiene mayor número de sustituyentes en el doble enlace. Esta generalización se denomina **regla de Zaitsev**.

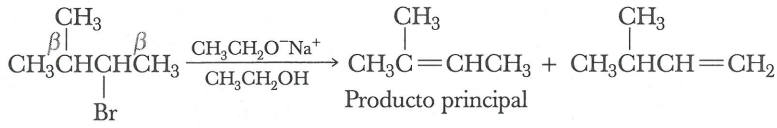
EJEMPLO 7.4

Prediga el o los productos de β-eliminación que se forman al tratar los siguientes bromoalcanos con etóxido de sodio en etanol. En caso de que se puedan formar dos productos, prediga cuál se formará en mayor cantidad.

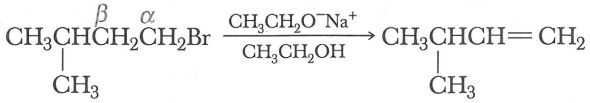


SOLUCIÓN

a) En este bromoalcano hay dos carbonos β no equivalentes y son posibles dos alquenos. El 2-Metil-2-buteno, el alqueno más sustituido, será el producto principal.

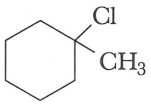


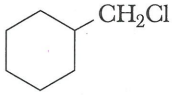
b) En este bromoalcano sólo hay un carbono β y sólo es posible un alqueno.

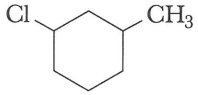


Problema de práctica 7.4

Prediga el o los productos de β-eliminación que se forman al tratar cada uno de los siguientes cloroalcanos con etóxido de sodio en etanol. En caso de que puedan formarse dos productos, prediga cuál se formará en mayor cantidad.

a) 

b) 

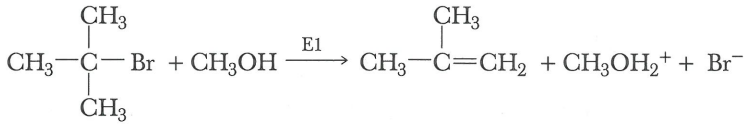
c) 

7.7 MECANISMOS DE LA β-ELIMINACIÓN

Los químicos proponen dos mecanismos limitantes para las β-eliminaciones. La diferencia fundamental entre ellos es el momento en que se producen los pasos de ruptura y formación de enlaces.

A. Mecanismo E1

En uno de los extremos, la ruptura del enlace C–X termina antes de que ocurra algún tipo de reacción con la base para que se pierda un hidrógeno y se forme el doble enlace carbono-carbono. Este mecanismo se designa como **E1**, donde E representa la palabra *E*liminación y 1 indica el hecho de que sólo participa *una* especie (en este caso el halogenuro de alquilo) en el estado de transición del paso que limita la velocidad. La reacción del 2-bromo-2-metilpropano para formar 2-metilpropeno constituye un ejemplo de reacción E1.

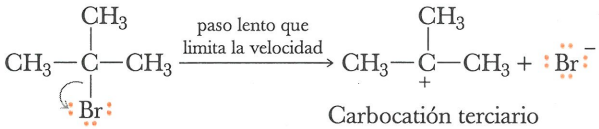


2-Bromo-2-metilpropano — 2-Metilpropeno

El mecanismo E1 consta de dos pasos: el paso 1 constituye una ionización lenta, del enlace C–X para formar un carbocation intermediario y es el paso que limita la velocidad de la reacción. Observe que éste es el mismo primer paso del mecanismo S_N1. En el paso 2, el carbocatión intermediario reacciona con una base para perder un hidrógeno y formar el alqueno.

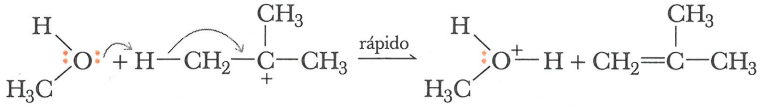
MECANISMO Reacción E1 del 2-Bromo-2-metilpropano

Paso 1: La ionización limitante de la velocidad del enlace C—Br forma un carbocatión intermediario.



Carbocatión terciario intermediario

Paso 2: La transferencia de un protón del carbocatión intermediario a una molécula de disolvente (que en este caso es metanol), da lugar al alqueno.

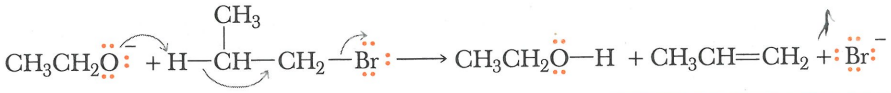


B. Mecanismo E2

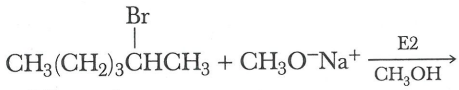
En el otro extremo se lleva a cabo un proceso concertado, que se designa como **E2**; E significa que es una reacción de *E*liminación, y 2, porque *dos* especies, en este caso la base y el halogenuro de alquilo, participan en el estado de transición del paso limitante de la velocidad. En el mecanismo E2 sólo hay un paso. La base retira un hidrógeno como protón del carbono β, al mismo tiempo que se forma el doble enlace, y el grupo saliente se desprende.

MECANISMO Reacción E2 del 1-Bromopropano

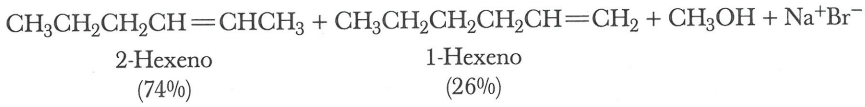
Todos los pasos de ruptura y formación de enlaces ocurren simultáneamente.



En las reacciones E1 y E2, el principal producto es aquel que se forma según la regla de Zaitsev (Secc. 7.6), como se ilustra en la siguiente reacción E2.



2-Bromohexano



2-Hexeno (74%) 1-Hexeno (26%)

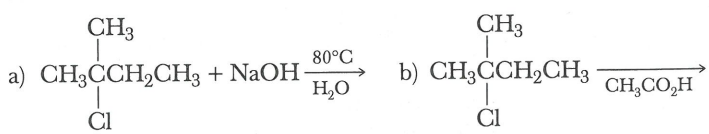
Se resumen las generalizaciones sobre las reacciones de β-eliminación de los halogenuros de alquilo en el cuadro 7.6.

TABLA 7.6 Resumen de las reacciones E1 y E2 de los halogenuros de alquilo

Halogenuro	Reacción	Comentarios
primario	E2	Reacción principal con bases fuertes como HO^- y RO^-.
(RCH_2—X)	E1	Los cationes primarios casi nunca se forman en solución; por lo tanto, las reacciones E1 de halogenuros primarios rara vez se observan.
secundario	E2	Principal reacción con bases fuertes como HO^- y RO^-.
(R_2CH—X)	E1	Común en reacciones con bases débiles como $CH_3CO_2^-$.
terciario	E2	Principal reacción con bases fuertes como HO^- y RO^-.
(R_3C—X)	E1	Principal reacción con bases débiles como $CH_3CO_2^-$ y ROH.

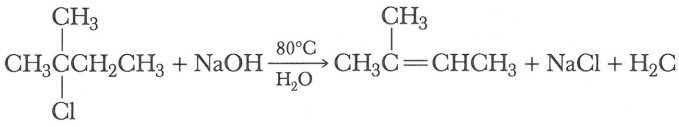
EJEMPLO 7.5

Prediga si las siguientes reacciones de β-eliminación procederán principalmente por un mecanismo E1 o E2. Escriba la fórmula estructural del principal producto orgánico que se forma.

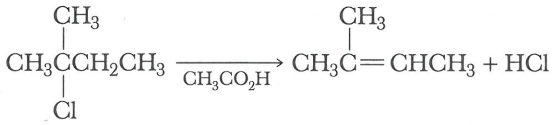


SOLUCIÓN

a) Se calienta un halogenuro de alquilo terciario con una base fuerte. La eliminación E2 predominará, la cual da como producto principal 2-metil-2-buteno.



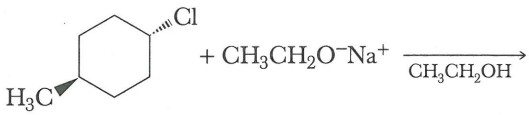
b) Se disuelve un halogenuro de alquilo terciario en ácido acético (disolvente que promueve la formación de carbocationes), forma un carbocatión terciario, y después pierde un protón para dar como producto principal 2-metil-2-buteno. La reacción se llevará a cabo por un mecanismo E1.



Problema de práctica 7.5

Prediga si las siguientes reacciones de eliminación se llevarán a cabo principalmente por un mecanismo E1 o E2. Escriba la fórmula estructural del principal producto orgánico que se obtenga.

a) 

b) 

RESUMEN

Los **haloalcanos** contienen un halógeno unido por un enlace covalente con un carbono de hibridación sp^3. En el sistema de la IUPAC, los átomos de halógeno se nombran como sustituyentes fluoro-, cloro-, bromo- o yodo-, y se citan en orden alfabético junto con los demás sustituyentes (Secc. 7.1A). En el sistema común, los haloalcanos se llaman **halogenuros de alquilo**. Los nombres comunes se derivan nombrando al halogenuro como palabra aparte, seguido por el grupo alquilo (Secc. 7.1B). Los compuestos del tipo CHX_3 se denominan **haloformos**.

Un **nucleófilo** (Secc. 7.2) es cualquier molécula o ion con un par de electrones no compartidos que pueden ser donados a otro átomo o ion para formar un nuevo enlace covalente. La **reacción S_N2** (Secc. 7.3A) se lleva a cabo en un solo paso. El desprendimiento del grupo saliente es favorecido por la entrada del nucleófilo, y tanto el nucleófilo como el grupo saliente participan en el estado de transición. Una reacción S_N2 en un centro estereomérico procede con inversión de la configuración.

Una **reacción S_N1** se lleva a cabo en dos pasos (Secc. 7.3B). El paso 1 es lento, y constituye una ionización que limita la velocidad de la reacción del enlace C–X para formar un carbocatión intermediario es seguido por el paso 2, en el cual se lleva a cabo la reacción rápida del carbocatión intermediario con un nucleófilo para completar la sustitución. En las reacciones S_N1 que se llevan a cabo en un centro estereomérico, la reacción principal se lleva a cabo con racemización.

La **nucleofilicidad** de un reactivo se mide por la velocidad de su reacción en una sustitución nucleofílica de referencia (Secc. 7.4A). Las reacciones S_N1 son regidas por **factores electrónicos**, que son las estabilidades relativas de los carbocationes intermediarios. Las reacciones S_N2 son regidas por **factores estéricos**, que se refieren al grado de apiñamiento en torno al sitio de sustitución.

La capacidad de un grupo para funcionar como grupo saliente se relaciona con su estabilidad como anión (Secc. 7.4C). Los aniones más estables y los mejores grupos saliente son las bases conjugadas de ácidos fuertes.

Los **disolventes próticos** contienen grupos –OH (Secc. 7.4D). Los disolventes próticos interaccionan fuertemente con moléculas e iones polares, y son buenos disol-

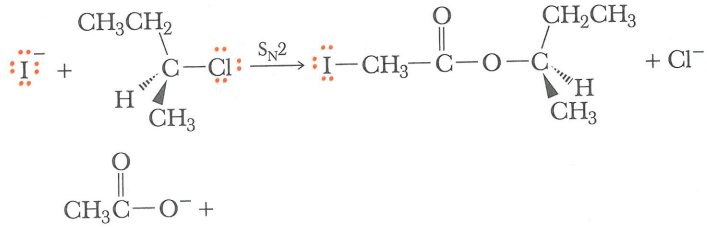
ventes para la formación de carbocationes y favorecen las reacciones S_N1. Los **disolventes apróticos** no contienen grupos –OH. Los disolventes apróticos comunes son dimetilsulfóxido, acetona, éter dietílico y diclorometano. Los disolventes apróticos no interactúan con tanta fuerza con las moléculas e iones polares, y es menos probable que se formen carbocationes en ellos; los disolventes apróticos favorecen las reacciones S_N2.

La **deshidrohalogenación**, un tipo de **reacción de β-eliminación**, es la eliminación de un H y un X en átomos de carbono adyacentes (Secc. 7.6). La β-eliminación que forma el alqueno más sustituido se llama **eliminación de Zaitsev**. Una **reacción E1** se lleva a cabo en dos pasos: ruptura del enlace C–X para formar un carbocatión intermediario, seguida por la pérdida de un H^+ para formar el alqueno. Una **reacción E2** ocurre en un solo paso: reacción simultánea con la base para eliminar un H^+, formación del alqueno, y desprendimiento del grupo saliente.

REACCIONES IMPORTANTES

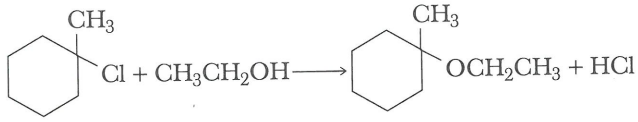
1. Sustitución alifática nucleofílica: S_N2 (Secc. 7.3A)

En las reacciones S_N2 se efectúa la inversión de la configuración en el centro de sustitución. El nucleófilo puede tener carga negativa o ser neutro.



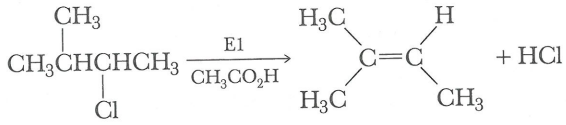
2. Sustitución alifática nucleofílica: S_N1 (Secc. 7.3B)

Las reacciones S_N1 se llevan a cabo con la formación de un carbocatión intermediario. Una reacción S_N1 en un centro estereomérico da un producto racémico.



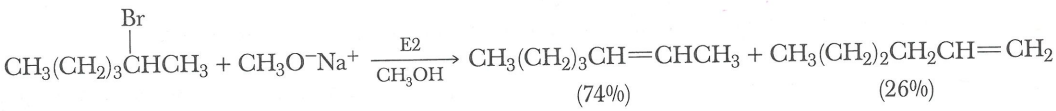
3. β-eliminación E1 (Secc. 7.7A)

Las reacciones E1 consisten en la eliminación de átomos o grupos de átomos en carbonos adyacentes. Esta reacción se lleva a cabo en dos pasos e incluye la formación de un carbocatión intermediario.



4. β-eliminación E2 (Secc. 7.7B)

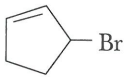
Las reacciones E2 consisten en la eliminación de átomos o grupos de átomos sobre átomos de carbono adyacentes. La reacción ocurre en un solo paso.



PROBLEMAS ADICIONALES

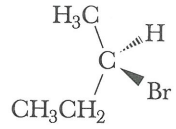
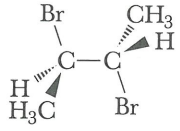
Nomenclatura

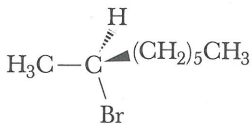
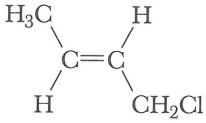
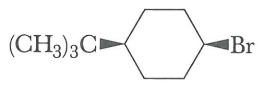
7.6 Escriba el nombre IUPAC de los siguientes compuestos:

a) $CH_2{=}CF_2$ **b)**  **c)** $(CH_3)_2CHCH_2CH_2\overset{\overset{\displaystyle Cl}{|}}{C}HCH_3$

d) $Cl(CH_2)_6Cl$ **e)** CF_2Cl_2 **f)** $CH_3CH_2\overset{\overset{\displaystyle Br}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle CH_2CH_3}{|}}{C}}CH_2CH_3$

7.7 Escriba el nombre IUPAC de los siguientes compuestos. Asegúrese de incluir una designación de su configuración en su respuesta.

a)  **b)**  **c)** 

d)  **e)**  **f)** 

7.8 Dibuje la fórmula estructural de cada uno de los siguientes compuestos (se dan los nombres IUPAC):

a) 3-Bromopropeno **b)** (R)-2-Cloropentano
c) meso-3,4-Dibromohexano **d)** *trans*-1-Bromo-3-isopropilciclohexano
e) 1,2-Dicloroetano **f)** Bromociclobutano

7.9 Dibuje la fórmula estructural de cada uno de los siguientes compuestos (se incluyen los nombres comunes):

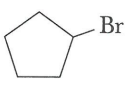
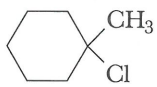
a) Cloruro de isopropilo **b)** Bromuro de *sec*-butilo **c)** Yoduro de alilo
d) Cloruro de metileno **e)** Cloroformo **f)** Cloruro de *tert*-butilo
g) Cloruro de isobutilo

7.10 Diga cuales de los siguientes compuestos son halogenuros de alquilo secundarios:

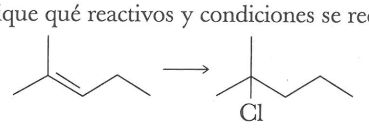
a) Cloruro de isobutilo **b)** 2-Yodooctano
c) *trans*-1-Cloro-4-metilciclohexano

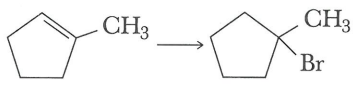
Síntesis de halogenuros de alquilo

7.11 Qué alqueno o alquenos y qué condiciones de reacción darán un buen rendimiento de los siguientes halogenuros de alquilo:

a)  **b)** $CH_3\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle Br}{|}}{C}}CH_2CH_2CH_3$ **c)** 

7.12 Indique qué reactivos y condiciones se requieren para lograr las siguientes transformaciones:

a)  **b)** $CH_3CH_2CH{=}CH_2 \longrightarrow CH_3CH_2\overset{\overset{\displaystyle \uparrow}{|}}{C}HCH_3$

c) $CH_3CH{=}CHCH_3 \longrightarrow CH_3\underset{\underset{\displaystyle Cl}{|}}{C}HCH_2CH_3$ **d)** 

Sustitución alifática nucleofílica

7.13 Escriba las fórmulas estructurales de los siguientes disolventes orgánicos comunes:

a) Cloruro de metileno **b)** Acetona **c)** Etanol

d) Éter dietílico **e)** Dimetilsulfóxido

7.14 Ordene los siguientes disolventes próticos de menor a mayor polaridad:

a) H_2O **b)** CH_3CH_2OH **c)** CH_3OH

7.15 Ordene los siguientes disolventes apróticos de menor a mayor polaridad:

a) Acetona **b)** Pentano **c)** Eter dietílico

7.16 Elija el mejor nucleófilo de los siguientes pares:

a) H_2O o OH^- **b)** $CH_3CO_2^-$ o OH^-

c) CH_3SH o CH_3S^-

7.17 ¿Cuáles de las declaraciones siguientes son ciertas sobre las reacciones S_N2 de los halogenuros de alquilo?

a) Tanto el halogenuro de alquilo como el nucleófilo participan en el estado de transición.

b) La reacción procede con inversión de la configuración en el centro de sustitución.

c) La reacción procede con retención de la actividad óptica.

d) El orden de reactividad es $3^o > 2^o > 1^o >$ metilo.

e) El nucleófilo debe tener un par de electrones no compartido y llevar carga negativa.

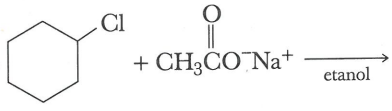
f) Conforme la nucleofilicidad del nucleófilo es más alta, la velocidad de la reacción es mayor.

7.18 Complete las siguientes reacciones S_N2:

a) $Na^+I^- + CH_3CH_2CH_2Cl \xrightarrow[\text{acetona}]{}$ **b)** $NH_3 +$  $\xrightarrow[\text{etanol}]{}$

c) $CH_3CH_2O^-Na^+ + CH_2{=}CHCH_2Cl \xrightarrow[\text{etanol}]{}$

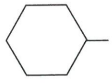
7.19 Complete las siguientes reacciones S_N2:

a) 

b) $CH_3\underset{\displaystyle I}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 + CH_3CH_2S^-Na^+ \xrightarrow[\text{acetona}]{}$

c) $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2Br + Na^+I^- \xrightarrow[\text{acetona}]{}$

d) $(CH_3)_3N + CH_3I \xrightarrow[\text{acetona}]{}$

e)  $+ CH_3O^-Na^+ \xrightarrow[\text{metanol}]{}$

e)  $+ CH_3S^-Na^+ \xrightarrow[\text{etanol}]{}$

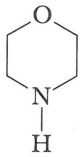
g)  $+ CH_3(CH_2)_6CH_2Cl \xrightarrow[\text{etanol}]{}$

h)  $+ NH_3 \xrightarrow[\text{etanol}]{}$

7.20 Se indicó que cada una de las reacciones del problema 7.19 procede por mecanismo S_N2. Suponga que desconoce el mecanismo. Describa cómo podría llegar a la conclusión de que, de hecho, se trata de una reacción S_N2 por la estructura del halogenuro de alquilo, el nucleófilo y el disolvente en cada una de esas reacciones.

7.21 En las siguientes reacciones, el halogenuro de alquilo se trata con un compuesto que tiene dos sitios nucleofílicos. Elija el sitio más nucleofílico de cada molécula, y muestre el producto de cada reacción S_N2.

a) $HOCH_2CH_2NH_2 + CH_3I \xrightarrow[\text{etanol}]{}$

b)  $+ CH_3I \xrightarrow[\text{etanol}]{}$

c) $HOCH_2CH_2SH + CH_3I \xrightarrow[\text{etanol}]{}$

7.22 ¿Qué declaraciones son ciertas para las reacciones S_N1 de los halogenuros de alquilo?

a) Tanto el haluro de alquilo como el nucleófilo participan en el estado de transición del paso limitante de la velocidad.

b) La reacción en el centro estereomérico procede con retención de la configuración.

c) La reacción en el centro estereomérico procede con pérdida de la actividad óptica.

d) El orden de reactividad es 3° > 2° > 1° > metilo.

e) A medida que hay más apiñamiento estérico en torno al centro reactivo, la velocidad de la reacción es más baja.

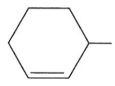
f) La velocidad de reacción es más alta cuando se utilizan buenos nucleófilos, en comparación con nucleófilos malos.

7.23 Dibuje la fórmula estructural del producto de cada una de las siguientes reacciones S_N1:

a) $CH_3\overset{\overset{\displaystyle Cl}{|}}{C}HCH_2CH_3 + CH_3CH_2OH \xrightarrow[\text{etanol}]{}$
Configuración S

b)  $+ CH_3OH \xrightarrow[\text{metanol}]{}$

c) $CH_3\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle CH_3}{|}}{C}}Cl + CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH \xrightarrow[\text{ácido acético}]{}$

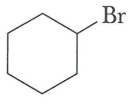
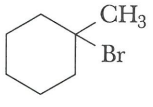
d)  $- Br + CH_3OH \xrightarrow[\text{metanol}]{}$

7.24 Se indicó que cada reacción de sustitución del problema 7.23 procede por mecanismo S_N1. Suponga que desconoce el mecanismo. Describa cómo podría llegar a la conclusión de que se trata, de hecho, de una reacción S_N1 por la estructura del halogenuro de alquilo, el nucleófilo y el disolvente en cada caso.

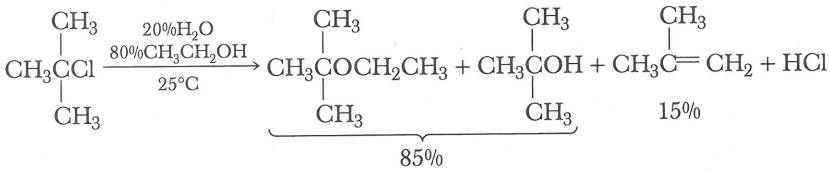
7.25 Elija el miembro de los siguientes pares que experimenta sustitución nucleofílica en etanol acuoso con más rapidez:

a) $CH_3(CH_2)_3CH_2Cl$ o $CH_3(CH_2)_2\overset{\overset{\displaystyle Cl}{|}}{C}HCH_3$

b) $CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{\displaystyle Br}{|}}{C}HCH_3$ o $CH_3CH_2\overset{\overset{\displaystyle Br}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle CH_3}{|}}{C}}CH_3$

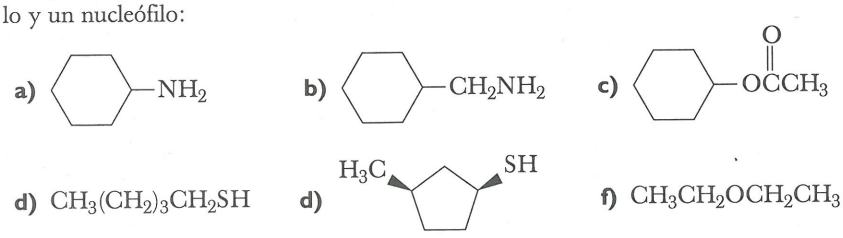
c)  o 

7.26 Proponga un mecanismo para la formación de los productos de la siguiente reacción (sin indicar sus porcentajes relativos):



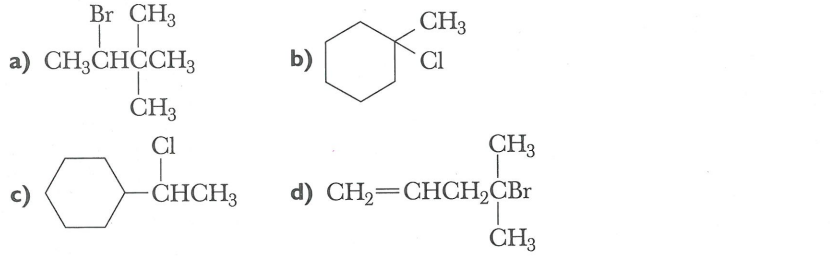
7.27 La velocidad de reacción del problema 7.26 aumenta 140 veces cuando se lleva a cabo en 80% de agua: 20% de etanol, en comparación con 40% de agua: 60% de etanol. Explique esta diferencia de velocidad.

7.28 Indique cómo podría sintetizar los siguientes compuestos a partir de un halogenuro de alquilo y un nucleófilo:



β-eliminaciones

7.29 Dibuje las fórmulas estructurales de el o los alquenos que se obtienen al tratar cada uno de los siguientes halogenuros de alquilo con etóxido de sodio en etanol. Suponga que la eliminación se realiza por un mecanismo E2. En caso de que se puedan formar dos alquenos, use la regla de Zaitsev para predecir cuál de ellos será el producto principal.



7.30 ¿Cuáles de los siguientes halogenuros de alquilo experimentan deshidrohalogenación para formar alquenos que no presentan isomería cis-trans?

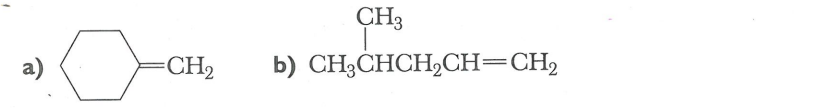
a) 2-Cloropentano **b)** 2-Clorobutano **c)** Clorociclohexano

d) Cloruro de isobutilo

7.31 ¿Cuántos isómeros, incluyendo los isómeros cis-trans, son posibles para el producto principal de la deshidrohalogenación de cada uno de los siguientes haloalcanos?

a) 3-Cloro-3-metilhexano **b)** 3-Bromohexano

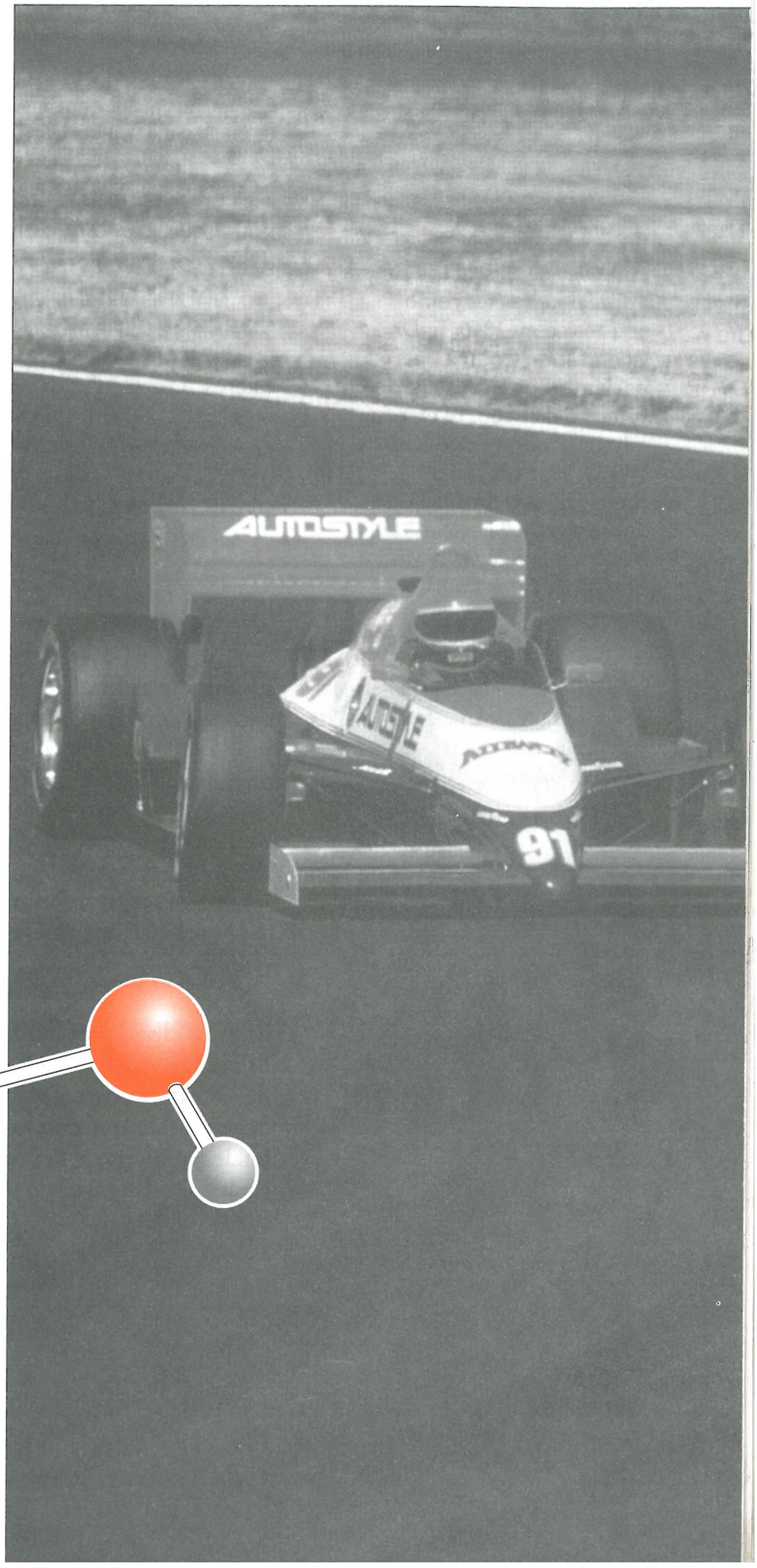
7.32 ¿Qué halogenuro de alquilo se podría usar como material inicial para producir cada uno de los siguientes alquenos con alto rendimiento y sin contaminación por alquenos isoméricos?



8

Alcoholes, éteres y tioles

8.1 Estructura
8.2 Nomenclatura
8.3 Propiedades físicas
8.4 Reacciones de los alcoholes
8.5 Reacciones de los éteres
8.6 Epóxidos
8.7 Apertura de anillos epóxidos catalizada con ácido
8.8 Reacciones de los tioles



El metanol se emplea como combustible para autos que participan en carreras como la de Indianápolis 500. Inserto: modelo del metanol. *(Stuart Westmorland/© Tony Stone Images)*



En esta pintura de Robert Hinckley se ilustra la primera aplicación de éter como anestésico en 1846. El Dr. Robert John Collins operó al paciente Gilbert Abbott de un tumor del cuello. El éter fue administrado por el dentista W.T.G. Morton, quien descubrió sus propiedades anestésicas. *(Biblioteca Médica Boston en la Biblioteca Médica Francis A. Countway)*

En el presente capítulo estudiaremos las propiedades físicas y químicas de los alcoholes y éteres, que son dos clases de compuestos que contienen oxígeno. También estudiaremos los tioles, una clase de compuestos que contienen azufre. La estructura de un tiol es similar a la de un alcohol, con excepción de que presenta el grupo –SH en lugar del grupo –OH.

CH_3CH_2OH	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	CH_3CH_2SH
Etanol	Dietil éter	Etanotiol
(un alcohol)	(un éter)	(un tiol)

Sin duda, el lector está familiarizado con los tres compuestos siguientes: el etanol, que es el aditivo del combustible gasohol, es el alcohol de las bebidas alcohólicas, y un disolvente importante para la industria y el laboratorio; el éter dietílico o éter, como se conoce de manera común, que fue el primer anestésico inhalado que se empleó en cirugía general, y también es un disolvente importante para la industria y el laboratorio; el etanotiol que, como otros tioles de bajo peso molecular, tiene mal olor. Los olores desagradables como el olor a zorrillo, a huevos podridos y a caño son provocados por los tioles.

Los alcoholes son particularmente importantes en las transformaciones de laboratorio y bioquímicas de los compuestos orgánicos. Pueden convertirse en otros tipos de compuestos como alquenos, halogenuros de alquilo, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y ésteres. Los alcoholes no sólo se convierten en estos compuestos, sino también pueden prepararse a partir de ellos. De este modo, los alcoholes desempeñan una función central en la interconversión de grupos funcionales orgánicos.

8.1 ESTRUCTURA

A. Alcoholes

Alcohol Compuesto que contiene un grupo hidroxilo, –OH, enlazado con un carbono con hibridación sp^3.

El grupo funcional de un **alcohol** es el grupo hidroxilo, –OH, enlazado a un átomo de carbono con hibridación sp^3 (Secc. 1.7A). El átomo de oxígeno del alcohol también tiene hibridación sp^3. Dos orbitales híbridos sp^3 del oxígeno forman enlaces sigma con los átomos de carbono e hidrógeno. Los otros dos orbitales híbridos sp^3 del oxígeno contienen cada uno un par de electrones no compartidos. En la figura 8.1 se muestra la estructura de Lewis y el modelo de pelotas y varillas del metanol, CH_3OH, que es el alcohol más simple. El ángulo del enlace H–C–O del metanol es de 108.9°, muy cercano al ángulo tetraédrico de 109.5°.

B. Éteres

Éter Compuesto que contiene un átomo de oxígeno enlazado con dos átomos de carbono.

El grupo funcional de un **éter** es un átomo de oxígeno enlazado con dos átomos de carbono. En la figura 8.2 se muestra la estructura de Lewis y el modelo de pelotas y varillas del éter dimetílico, CH_3OCH_3, el éter más sencillo. En el éter dimetílico, dos orbitales híbridos sp^3 del oxígeno forman enlaces sigma con los átomos de carbono. Los otros dos orbitales híbridos sp^3 del oxígeno contienen cada uno un par de electrones no compartidos. El ángulo del enlace C–O–C del éter dimetílico es 110.3°, cercano al ángulo tetraédrico predicho de 109.5°.

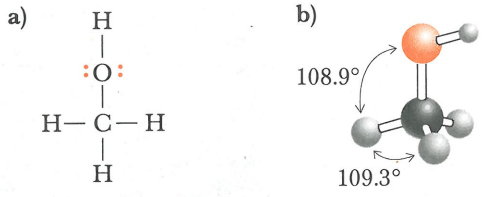


Fig. 8.1
Metanol, CH_3OH. a) Estructura de Lewis y b) modelos de pelotas y varillas.

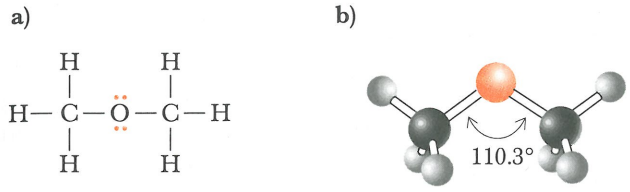


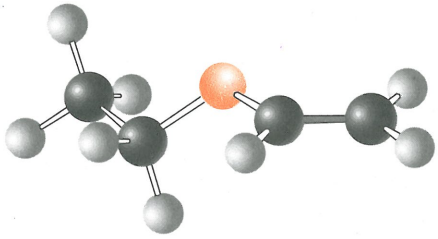
Fig. 8.3
Metanotiol, CH_3SH. a) Estructura de Lewis y b) modelo de pelotas y varillas.

En el éter etil vinílico, el oxígeno del éter está enlazado con un carbono de hibridación sp^3 y un carbono de hibridación sp^2.



$CH_3CH_2–O—CH=CH_2$

etil vinil éter



C. Tioles

El grupo funcional de un **tiol** es el grupo sulfhidrilo, –SH. En la figura 8.3 se muestra la estructura de Lewis y el modelo de pelotas y varillas del metanotiol, CH_3SH, que es el tiol más simple. El ángulo del enlace C–S–H del metanotiol es 100.3°.

Tiol Compuesto que contiene un grupo –SH (sulfhidrilo).

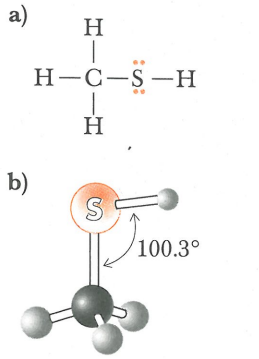


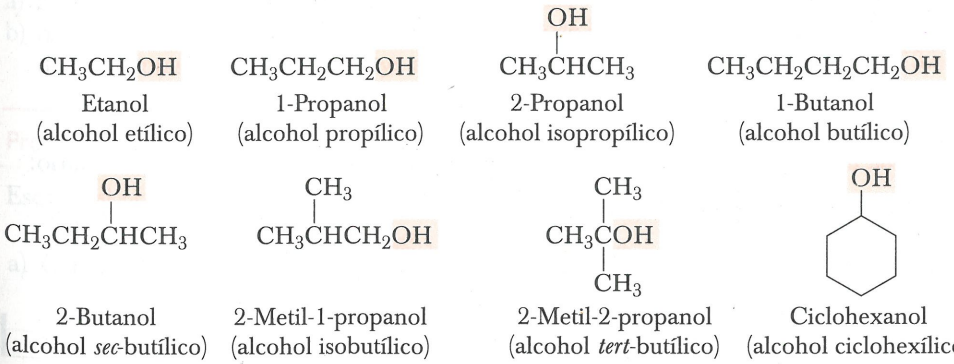
Fig. 8.3
Dimetil éter, CH_3OCH_3. a) Estructura de Lewis y b) modelo de pelotas y varillas.

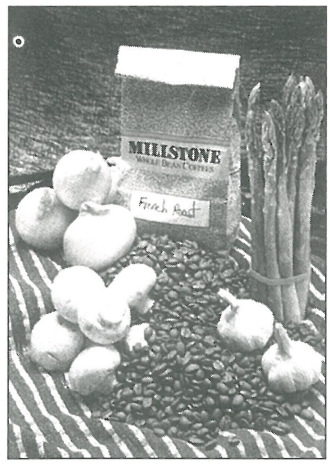
8.2 NOMENCLATURA

A. Alcoholes

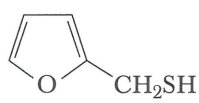
En el sistema de la IUPAC, se elige la cadena más larga de átomos de carbono que contenga el grupo –OH como la cadena principal y se numera a partir del extremo más cercano al grupo –OH. Para indicar que el compuesto es un alcohol, se cambia el sufijo del alcano original por -ol (Secc. 3.5), y se emplea un número para indicar dónde está ubicado el grupo –OH. Al numerar la cadena principal, la ubicación del grupo –OH tiene prioridad con respecto a los grupos alquilo y halógenos sustituyentes. En los alcoholes cíclicos, la numeración se inicia en el carbono que lleva el grupo –OH.

Los nombres comunes de los alcoholes incluyen la palabra "alcohol", y se nombra el grupo alquilo unido al grupo –OH con la terminación "ico". A continuación se incluyen los nombres IUPAC y, entre paréntesis, los nombres comunes de los ocho alcoholes de peso molecular más bajo.





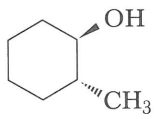
Los champiñones, la cebolla, el ajo y el café contienen compuestos de azufre. Uno de estos compuestos presentes en el aroma del café es el



(Charles D. Winters)

EJEMPLO 8.1

Escriba los nombres IUPAC de los siguientes alcoholes:

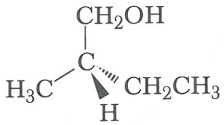
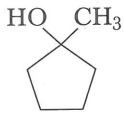
a) $CH_3(CH_2)_6CH_2OH$ b) $CH_3CHCH_2CHCH_3$ (OH, CH_3) c) 

SOLUCIÓN

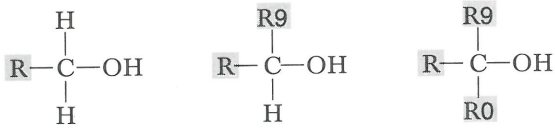
a) 1-Octanol b) 4-Metil-2-pentanol c) *trans*-2-Metilciclohexanol

Problema de práctica 8.1

Escriba los nombres IUPAC de los siguientes alcoholes:

a)  b)  c) $(CH_3)_3CCH_2OH$

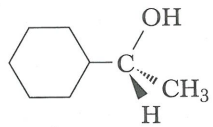
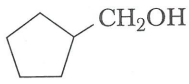
Los alcoholes se clasifican como **primarios (1°)**, **secundarios (2°)**, o **terciarios (3°)** dependiendo de que el grupo –OH se encuentre sobre un carbono primario, secundario o terciario (Secc. 3.3C).



Primario (1o) Secundario (2o) Terciario (3o)

EJEMPLO 8.2

Clasifique cada uno de los siguientes alcoholes como primario, secundario o terciario:

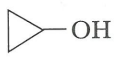
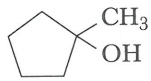
a)  b) CH_3COH (CH_3, CH_3) c) 

SOLUCIÓN

a) Secundario (2°) b) Terciario (3°) c) Primario (1°)

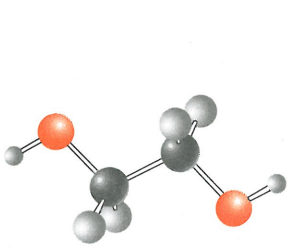
Problema de práctica 8.2

Clasifique cada uno de los siguientes alcoholes como primario, secundario o terciario:

a) CH_3CCH_2OH (CH_3, CH_3) b)  c) $CH_2{=}CHCH_2OH$ d) 

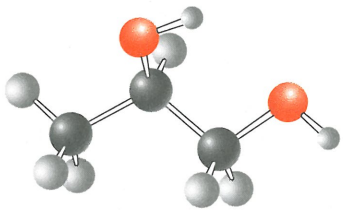
En el sistema de la IUPAC, el compuesto que presenta dos grupos hidroxilo se llama **diol**, el que contiene tres grupos hidroxilo **triol**, y así sucesivamente. En los nombres de la IUPAC de los dioles, trioles, etc., se retiene el sufijo -o del nombre del alcano original; por ejemplo, 1,2-etanodiol. Como ocurre con diversos compuestos orgánicos, aún se continúan usando los nombres comunes de ciertos dioles y trioles. Los compuestos que contienen dos grupos hidroxilo sobre carbonos adyacentes se llaman, a menudo, **glicoles** (Secc. 6.4B). El etilenglicol y el propilenglicol se sintetizan a partir del etileno y propileno, respectivamente, y de ahí se derivan sus nombres comunes.

Glicol Compuesto que contiene dos grupos hidroxilo (–OH) en carbonos adyacentes.



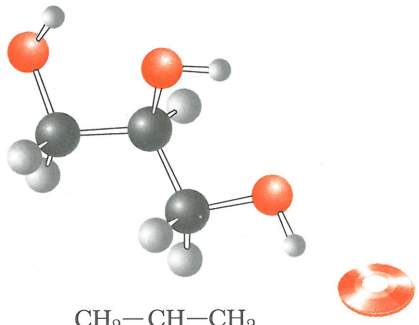
$CH_2(OH)-CH_2(OH)$

1,2-Etanodiol
(etilenglicol)



$CH_3-CH(OH)-CH_2(OH)$

1,2-propanodiol
(propilenglicol)



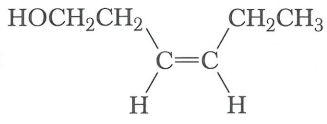
$CH_2(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$

1,2,3-propanotriol
(glicerol, glicerina)

Los compuestos que contienen –OH y grupos C=C también se llaman **alcoholes insaturados**, por la presencia del doble enlace carbono-carbono. En el sistema de la IUPAC se numera el alcano original de modo que el grupo –OH tenga el número más bajo posible. El doble enlace se indica cambiando el infijo del alcano original de -an a -en (Secc. 3.5), y el alcohol se indica cambiando el sufijo del alcano original de -o a -ol. Es necesario utilizar números para indicar la ubicación tanto del doble enlace carbono-carbono como del grupo hidroxilo. Al numerar la cadena original de estas moléculas difuncionales, se da prioridad al grupo funcional indicado por el sufijo con respecto al que indica el infijo.

EJEMPLO 8.3

Escriba el nombre IUPAC de los siguientes alcoholes insaturados:

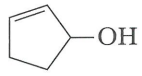
a) $CH_2=CHCH_2OH$ b) 

SOLUCIÓN

a) 2-propen-1-ol. Su nombre común es alcohol alílico.
b) *cis*-3-Hexen-1-ol. En ocasiones se llama alcohol de hojas porque se obtiene de las hojas de las plantas aromáticas, incluye árboles y arbustos (*Índice Merck,* 12a. ed., #4737).

Problema de práctica 8.3

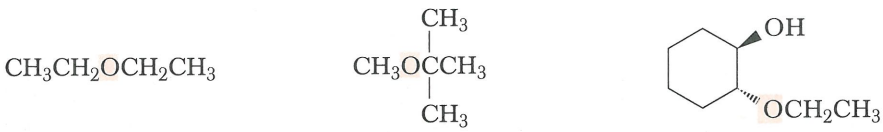
Escriba el nombre IUPAC de los siguientes alcoholes insaturados:

a) $CH_2=CHCH_2CH_2OH$ b) 

B. Éteres

Grupo alcóxido Un grupo –OR, donde R es el grupo alquilo.

En el sistema de la IUPAC, los éteres se nombran eligiendo la cadena de carbonos más larga como cadena principal y nombrando el grupo –OR unido a ella como **grupo alcóxido**. Los nombres comunes se derivan mencionando, primero, los grupos alquilo unidos al oxígeno, por orden alfabético, y después la palabra "éter". A continuación se incluyen los nombres IUPAC y, entre paréntesis, los nombres comunes de tres éteres de peso molecular bajo.



Etoxietano (dietil éter)

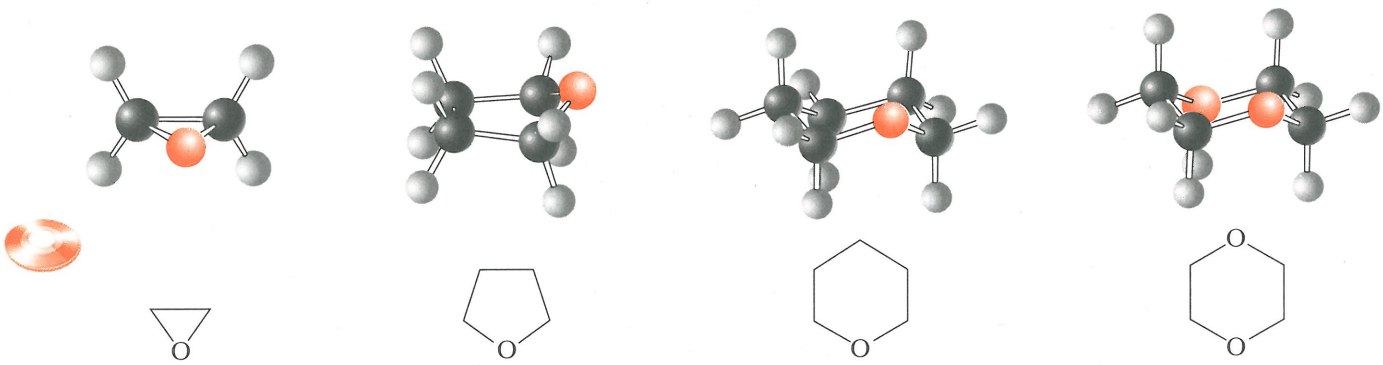
2-Metoxi-2-metilpropano (metil *tert*-butil éter, MTBE)

trans-2-etoxiciclohexano

Los químicos utilizan de manera casi invariable los nombres comunes de los éteres de peso molecular bajo. Por ejemplo, aunque el nombre IUPAC de $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ es etoxietano, casi nunca se le llama así, sino éter dietílico, éter etílico o, con frecuencia, simplemente éter. La abreviatura del metil *tert*-butil éter, el cual ha adquirido cada vez más importancia como aditivo de las gasolinas para mejorar su octanaje, es MTBE, y corresponde a sus siglas en inglés methyl *tert*-butyl ether.

Éter cíclico Éter en el cual el oxígeno del éter forma parte de un anillo.

Los **éteres cíclicos** son compuestos heterocíclicos en los cuales el oxígeno del éter es uno de los átomos del anillo. Dichos éteres se conocen generalmente por sus nombres comunes.



Óxido de etileno

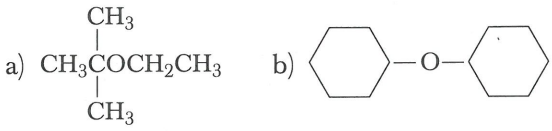
Tetrahidrofurano

Tetrahidropirano

1,4-Dioxano

EJEMPLO 8.4

Escriba el nombre IUPAC y el nombre común de los siguientes éteres.



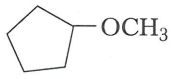
SOLUCIÓN

a) 2-Etoxi-2-metilpropano (etil *tert*-butil éter)
b) Ciclohexoxiciclohexano (diciclohexil éter)

Problema de práctica 8.4

Escriba el nombre IUPAC y el nombre común de los siguientes éteres:

a) $CH_3CHCH_2OCH_2CH_3$ (con CH_3 sobre el primer carbono)

b) 

C. Tioles

El análogo con azufre de un alcohol se llama tiol (el sufijo ti- se deriva del griego *theion,* que significa azufre) o en la literatura más antigua, **mercaptano**, que significa literalmente compuesto que captura el mercurio. Los tioles reaccionan con Hg^{2+} en solución acuosa formando sulfuros como precipitados insolubles. Por ejemplo, el tiofenol, C_6H_5SH, forma $(C_6H_5S)_2Hg$.

Mercaptano Nombre común de cualquier molécula que contenga un grupo –SH.

Según el sistema de la IUPAC, los tioles se nombran eligiendo como cadena principal la cadena más larga de átomos de carbono que contenga el grupo –SH. Para indicar que el compuesto es un tiol, se retiene la -o final del nombre del alcano original y se agrega el sufijo -tiol. Es necesario emplear un número para ubicar el grupo –SH sobre la cadena principal.

Los nombres comunes para los tioles simples se derivan mencionando el grupo alquilo unido al –SH y agregando la palabra "mercaptano". A continuación se incluyen los nombres IUPAC y entre paréntesis, los nombres comunes de dos tioles de bajo peso molecular.

CH_3CH_2SH	CH_3CHCH_2SH (con CH_3 sobre el segundo carbono)	$HSCH_2CH_2OH$
Etanotiol (etil mercaptano)	2-Metil-1-propanotiol (isobutil mercaptano)	2-mercaptoetanol

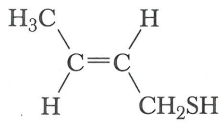
En compuestos que contienen otros grupos funcionales, la presencia del grupo –SH se indica por el prefijo **mercapto-**. Según el sistema de la IUPAC, el –OH tiene prioridad con respecto al –SH tanto en la numeración como en el nombre.

Los análogos de los éteres que se forman con azufre se nombran usando la palabra "sulfuro" para indicar la presencia del grupo –S–. A continuación se incluyen los nombres comunes de dos sulfuros.

CH_3SCH_3	$CH_3CH_2SCHCH_3$ (CH_3 sobre el segundo carbono)
Sulfuro de dimetilo	Sulfuro de etil isopropilo

EJEMPLO 8.5

Escriba los nombres de los siguientes compuestos.

a) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2SH$ b) $CH_3CH_2SCH_2CH_3$ c) 

SOLUCIÓN

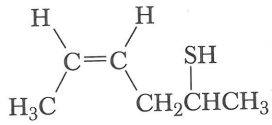
a) 1-Pentanotiol b) Sulfuro de dietilo c) *trans*-2-Buteno-1-tiol

Problema de práctica 8.5

Escriba los nombres de los siguientes compuestos:

a) $CH_3CHCH_2CH_2SH$ (con CH_3 sobre el segundo carbono)

b) $CH_3SCH_2CH_3$

c) 

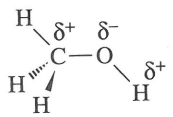
8.3 PROPIEDADES FÍSICAS

A. Alcoholes

En la tabla 8.1 se muestra una lista de los puntos de ebullición y las solubilidades en agua de cinco grupos de alcoholes y alcanos de peso molecular similar. Observe que de los compuestos que se comparan en cada grupo, el alcohol tiene el punto de ebullición más alto y es el más soluble en agua. El punto de ebullición más alto de los alcoholes en comparación con el de los alcanos de peso molecular similar, se debe al hecho de que los primeros son moléculas polares y se unen en estado líquido mediante el tipo de atracción intermolecular llamada **puente de hidrógeno**. En la figura 8.4 se muestra la polaridad de los enlaces C–O–H de un alcohol; se inducen cargas parciales positivas sobre el carbono y el hidrógeno, y una carga parcial negativa sobre el oxígeno. Se ilustra la unión de los alcoholes en estado líquido por puentes de hidrógeno en la figura 8.5. La fuerza de los puentes de hidrógeno entre las moléculas de alcohol es aproximadamente de 2 a 5 kcal/mol (8.4 a 21 kJ/mol). Como comparación, mencionaremos que la fuerza del enlace covalente O–H en una molécula de alcohol es de aproximadamente 110 kcal/mol (460 kJ/mol). Como se observa, al comparar estas cifras, un puente de hidrógeno O-----H es considerablemente más débil que un enlace covalente O–H.

Puente de hidrógeno Fuerza de atracción entre una carga parcial positiva sobre el hidrógeno y una carga parcial negativa sobre un átomo de oxígeno, nitrógeno o flúor cercanos.

Como entre las moléculas de alcohol en estado líquido se forman puentes de hidrógeno, se necesita energía adicional para separar cada molécula de sus vecinas y, por tanto, el punto de ebullición de los alcoholes es relativamente alto en comparación con el de los alcanos. La presencia de grupos hidroxilo adicionales en la moléculas aumenta aún más la formación de puentes de hidrógeno, como puede verse al comparar los puntos de



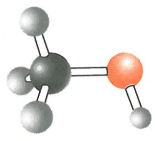


Fig. 8.4
Polaridad de los enlaces C–O–H en los alcoholes.

TABLA 8.1 Puntos de ebullición y solubilidades en agua de cinco grupos de alcoholes e hidrocarburos de peso molecular similar

Fórmula estructural	Nombre	Peso molecular	p.eb. (°C)	Solubilidad en agua
CH_3OH	metanol	32	65	infinita
CH_3CH_3	etano	30	−89	insoluble
CH_3CH_2OH	etanol	46	78	infinita
$CH_3CH_2CH_3$	propano	44	−42	insoluble
$CH_3CH_2CH_2OH$	1-propanol	60	97	infinita
$CH_3CH_2CH_2CH_3$	butano	58	0	insoluble
$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	1-butanol	74	117	8 g / 100 g
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	pentano	72	36	insoluble
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	1-pentanol	88	138	2.3 g / 100 g
$HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH$	1,4-butanodiol	90	230	infinita
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	hexano	86	69	insoluble

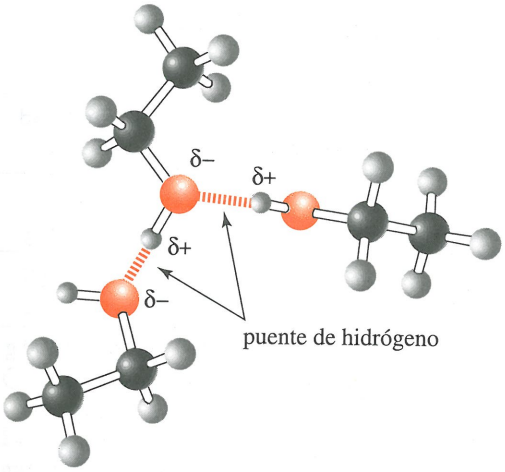
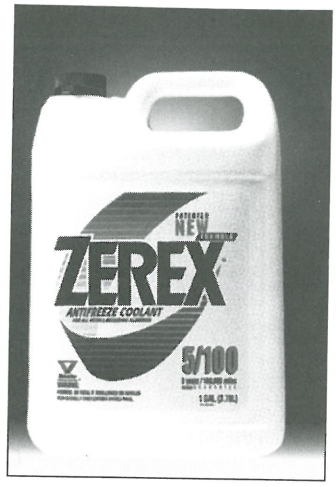


Fig. 8.5
Unión de las moléculas de etanol en estado líquido. Cada O–H puede formar hasta tres puentes de hidrógeno (uno a través del hidrógeno y dos a través de oxígeno). Sólo dos de estos tres posibles puentes de hidrógeno por molécula se muestran en este caso. La formación de puentes de hidrógeno imparte a los alcoholes una fuerza de atracción adicional entre sus moléculas.



El anticongelante comercial contiene etilenglicol. *(Charles D. Winters)*

ebullición del hexano (p.eb. 69°C), del 1-pentanol (p.eb. 138°C) y del 1,4-butanodiol (p.eb. 230°C), todos ellos de peso molecular aproximadamente similar. Debido al aumento de fuerzas de dispersión (Secc. 3.8) entre las moléculas de tamaño más grande, los puntos de ebullición de todo tipo de compuestos, incluyendo los alcoholes, aumentan al incrementarse su peso molecular. Compare, por ejemplo, los puntos de ebullición del etanol, 1-propanol, 1-butanol y 1-pentanol.

Como los alcoholes pueden interactuar con el agua formando puentes de hidrógeno, son mucho más solubles en ella que los alcanos, alquenos y alquinos de peso molecular comparable. El metanol, el etanol y el 1-propanol son solubles en agua en cualquier proporción. Conforme aumenta su peso molecular, las propiedades físicas de los alcoholes se asemejan más a las de los hidrocarburos de peso molecular comparable. Los alcoholes de peso molecular más alto son considerablemente menos solubles en agua por el aumento de tamaño de la porción de la molécula que corresponde al hidrocarburo.

B. Éteres

Los éteres son compuestos polares en los cuales el oxígeno lleva una carga parcial negativa y cada carbono unido a él lleva una carga parcial positiva (Fig. 8.6). Por el impedimento estérico, sólo existen débiles fuerzas de atracción entre sus moléculas en el líquido puro; en consecuencia, los puntos de ebullición de los éteres son más bajos que los de los alcoholes de peso molecular comparable (Tabla 8.2). Los puntos de ebullición de los éteres son cercanos a los de los hidrocarburos de peso molecular comparable (compare las Tablas 3.4 y 8.2).

Como el átomo de oxígeno de un éter lleva una carga parcial negativa, los éteres forman puentes de hidrógeno con el agua (Fig. 8.7) y son más solubles en ella que los hidrocarburos de peso y forma molecular comparables (compare los datos de las Tablas 3.4 y 8.2).

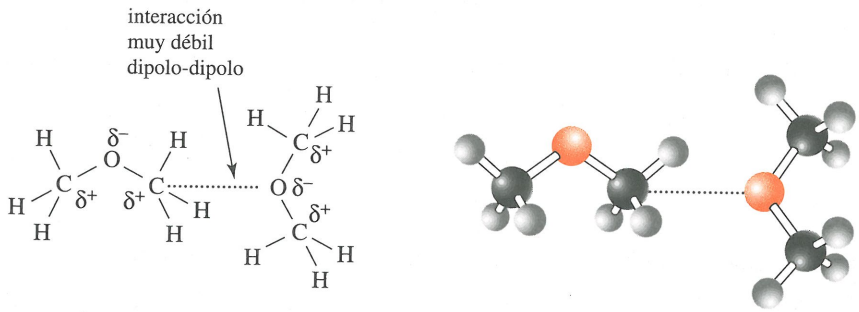
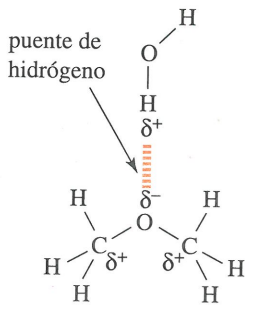


Fig. 8.6
Los éteres son moléculas polares, pero debido al impedimento estérico, existen sólo débiles interacciones de atracción entre sus moléculas en el líquido puro.



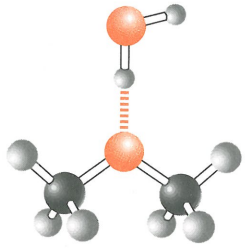


Fig. 8.7
Los éteres son únicamente aceptores de puentes de hidrógeno; no donadores de éstos.

TABLA 8.2 Puntos de ebullición y solubilidades en agua de algunos alcoholes y éteres de peso molecular comparable

Fórmula estructural	Nombre	Peso molecular	p.eb. (°C)	Solubilidad en agua
CH_3CH_2OH	etanol	46	78	infinita
CH_3OCH_3	dimetil éter	46	−24	7 g / 100 g
$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	3-butanol	74	117	8 g / 100 g
$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	dietil éter	74	35	8 g / 100 g
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	1-pentanol	88	138	2.3 g / 100 g
$HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH$	1,4-butanodiol	90	230	infinita
$CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_3$	butil metil éter	88	71	ligera
$CH_3OCH_2CH_2OCH_3$	etilenglicol dimetil éter	90	84	infinita

El efecto de la formación de puentes de hidrógeno se ilustra de manera dramática comparando los puntos de ebullición del etanol (p.eb 78°C) y su isómero estructural metil éter (p.eb −24°C). La diferencia de puntos de ebullición entre estos dos compuestos se debe a la presencia del grupo polar O–H en el etanol, el cual es capaz de formar puentes de hidrógeno. La formación de estos puentes aumenta las uniones intermoleculares y por lo tanto, el etanol presenta un punto de ebullición más alto que el dimetil éter.

CH_3CH_2OH	CH_3OCH_3
Etanol p.eb. 78°C	Dimetil éter p.eb. −24°C

EJEMPLO 8.6

Ordene los siguientes compuestos de menor a mayor solubilidad en agua:

$CH_3OCH_2CH_2OCH_3$	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
Etilenglicol dimetil éter	Dietil éter	Hexano

SOLUCIÓN

El agua es un disolvente polar. El hexano, un hidrocarburo no polar, tiene la solubilidad más baja en agua. Tanto el dietil éter como el etilenglicol dimetil éter son compuestos polares, por la presencia de sus grupos C–O–C polares, y cada uno de ellos interactúa con el agua como aceptor de puentes de hidrógeno. Como el etilenglicol dimetil éter tiene más sitios en su molécula para la formación de puentes de hidrógeno, es más soluble en agua que el dietil éter.

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	$CH_3OCH_2CH_2OCH_3$
Insoluble	8g/100 g de agua	Soluble en todas las proporciones

Problema de práctica 8.6

Ordene los siguientes compuestos de menor a mayor punto de ebullición:

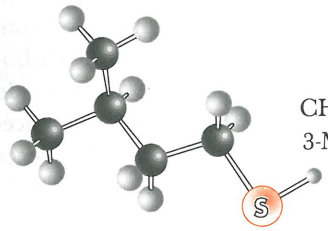
$CH_3OCH_2CH_2OCH_3$ $HOCH_2CH_2OH$ $CH_3OCH_2CH_2OH$

TABLA 8.3 Puntos de ebullición de tres tioles y alcoholes del mismo número de átomos de carbono

Tiol	p.eb. (°C)	Alcohol	p.eb. (°C)
metanotiol	6	metanol	65
etanotiol	35	etano	78
1-butanotiol	98	1-butanol	117

C. Tioles

La característica física más notable de los tioles de bajo peso molecular es su mal olor. Al gas natural se le agregan trazas de tioles de bajo peso molecular, generalmente etanotiol (etil mercaptano), con objeto de detectar las fugas de gas por el olor del tiol. El olor de los zorrillos se debe principalmente a los dos tioles siguientes:

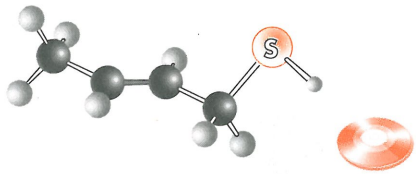


$$CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2SH$$

3-Metil-1-butanotiol

$$CH_3CH{=}CHCH_2SH$$

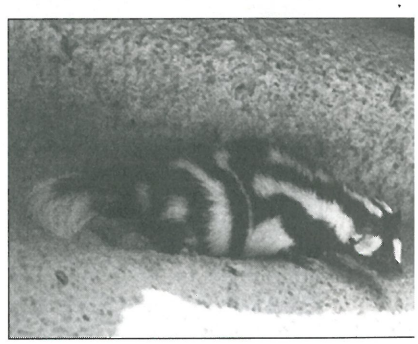
2-Buteno-1-tiol



Debido a la polaridad muy baja del enlace S–H, los tioles muestran poca formación de puentes de hidrógeno. En consecuencia, tienen puntos de ebullición más bajos y son menos solubles en agua y otros disolventes polares que los alcoholes de pesos moleculares comparables. En la tabla 8.3 se muestran los puntos de ebullición de tres tioles de bajo peso molecular. Se incluyen como comparación los puntos de ebullición de alcoholes que tienen el mismo número de átomos de carbono.

Con anterioridad ilustramos la importancia de la formación de puentes de hidrógeno en los alcoholes comparando los puntos de ebullición del etanol (p.eb. 78°C) y su isómero estructural, el dimetil éter (p.eb. –24°C). En comparación, el punto de ebullición del etanotiol es 35°C, y el de su isómero estructural, sulfuro de dimetilo, 37°C. El hecho de que los puntos de ebullición de estos isómeros estructurales son casi idénticos, indica que la formación de puentes de hidrógeno entre las moléculas del tiol es poca o nula.

CH_3CH_2SH	CH_3SCH_3
Etanotiol	Sulfuro de dimetilo
p.eb. 35°C	p.eb. 37°C

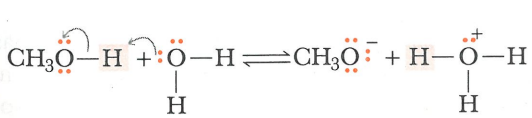


El olor del zorrillo manchado, nativo del Desierto de Sonora, es una mezcla de dos tioles: el 3-metil-1-butanotiol y el 2-buteno-1-tiol. *(Stephen J. Krasemann/Photo Researchers, Inc.)*

8.4 REACCIONES DE LOS ALCOHOLES

A. Acidez de los alcoholes

En solución acuosa diluida los alcoholes son débilmente ácidos, como se ilustra en la ionización del metanol.



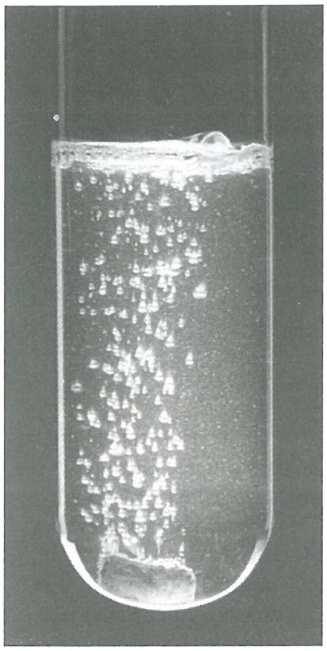
$$K_a = \frac{[CH_3O^-][H_3O^+]}{[CH_3OH]} = 3.2 \times 10^{-16}$$

TABLA 8.4 Valores de pK_a para alcoholes selectos en solución acuosa diluida*

Compuesto	Fórmula estructural	pK_a	
cloruro de hidrógeno	HCl	−7	Ácido más fuerte
ácido acético	CH_3CO_2H	4.8	
metanol	CH_3OH	15.5	
agua	**H_2O**	**15.7**	
etanol	CH_3CH_2OH	15.9	
2-propanol	$(CH_3)_2CHOH$	17	
2-metil-2-propanol	$(CH_3)_3COH$	18	Ácido más débil

* También se incluyen los valores de pK_a del agua, ácido acético y cloruro de hidrógeno con fines de comparación.

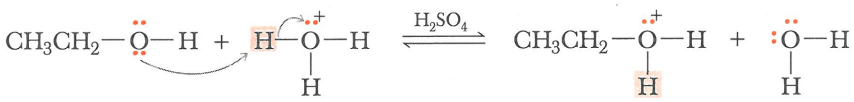
En la tabla 8.4 se incluyen las constantes de ionización ácida de varios alcoholes de bajo peso molecular. El metanol y etanol son casi tan ácidos como el agua. Los alcoholes de peso molecular más alto y solubles en agua son ácidos ligeramente más débiles que ella. De este modo, aunque los alcoholes tienen una leve acidez, no son ácidos suficientemente fuertes como para reaccionar con bases débiles como el bicarbonato de sodio o el carbonato de sodio. (En este momento es recomendable revisar la sección 2.4 y la discusión de la posición en equilibrio en las reacciones ácido-base.) Observe que aunque el ácido acético es un "ácido débil", en comparación con ácidos como HCl, su acidez es 10^{10} veces mayor que la de los alcoholes.



El sodio metálico reacciona con metanol, con desprendimiento de hidrógeno gaseoso. *(Charles D. Winters)*

B. Basicidad de los alcoholes

En presencia de ácidos fuertes, el átomo de oxígeno de un alcohol es una base débil y reacciona con un ácido aceptando un protón para formar el ion oxonio.



Etanol — Ion hidronio ($pK_a - 1.7$) — Ion etiloxonio ($pK_a - 2.4$)

En consecuencia, se deduce que los alcoholes pueden funcionar como ácidos débiles o como bases débiles.

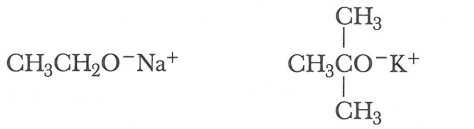
C. Reacción con metales activos

Como el agua, los alcoholes reaccionan con Li, Na, K, Mg y otros metales activos, liberando hidrógeno y formando sales llamadas alcóxidos.

$$2CH_3OH + 2Na \longrightarrow \underset{\text{Metóxido de sodio}}{2CH_3O^-Na^+} + H_2$$

Para nombrar la sal de un alcohol, se indica el nombre del anión seguido por el del catión. El nombre del ion alcóxido se deriva de un prefijo que indica el número de átomos de carbono y su ordenamiento (met-, et-, isoprop-, *tert*-but-, y así sucesivamente) seguido por el sufijo –óxido.

Los iones alcóxido son bases ligeramente más fuertes que el ion hidróxido. Además del metóxido de sodio, las siguientes sales metálicas de los alcoholes se usan comúnmente en reacciones orgánicas que requieren de una base fuerte en un disolvente no acuoso; por ejemplo, etóxido de sodio en etanol.

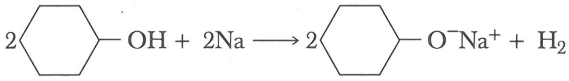


Etóxido de sodio — *ter*-butóxido de potasio

EJEMPLO 8.7

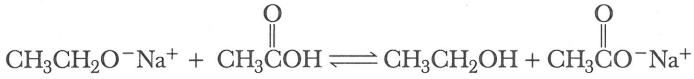
Escriba una ecuación balanceada para la reacción de ciclohexanol con sodio metálico.

SOLUCIÓN



Problema de práctica 8.7

Calcule la posición del equilibrio para la siguiente reacción ácido-base: (*Sugerencia:* repase la sección 2.4.)

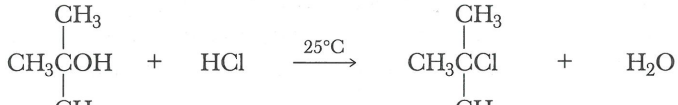


D. Conversión a halogenuros de alquilo

Para que un alcohol se transforme en halogenuro de alquilo es necesario que se efectúe la sustitución del halógeno por –OH en un carbono saturado. Los reactivos más comunes para esta transformación son los ácidos halogenados y $SOCl_2$. Estas reacciones son ejemplos de **sustituciones alifáticas nucleofílicas** (Secc. 7.2).

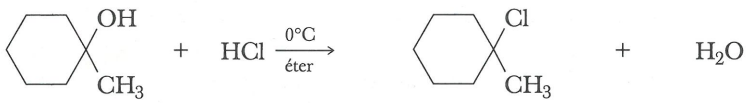
Reacción con HCl, HBr y HI

Los alcoholes terciarios solubles en agua reaccionan muy rápidamente con HCl, HBr y HI. Al mezclar un alcohol terciario con ácido clorhídrico concentrado, y después de algunos minutos a temperatura ambiente, se produce la transformación del alcohol en cloruro de alquilo. La reacción se evidencia por la formación de un cloroalcano insoluble en agua, el cual se separa de la capa acuosa. Los alcoholes primarios y secundarios de bajo peso molecular y solubles en agua, no reaccionan en estas condiciones.



2-Metil-2-propanol — 2-Cloro-2-metilpropano

Los alcoholes terciarios insolubles en agua se transforman en halogenuros terciarios haciendo burbujear HX gaseoso a través de una solución del alcohol disuelto en dietil éter o tetrahidrofurano (THF).



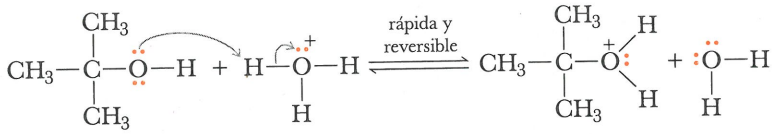
1-Metilciclohexanol — 1-Cloro-1-metilciclohexano

Los alcoholes primarios y secundarios insolubles en agua reaccionan muy lentamente en estas condiciones.

Para explicar la reacción entre un alcohol terciario y un HX, los químicos proponen un mecanismo S_N1. El paso 1 es una transferencia reversible y rápida del protón de HX (o H_3O^+ cuando se usa ácido acuoso) al grupo hidroxilo, para formar un ion oxonio. A continuación, en el paso 2 se pierde una molécula de agua (grupo saliente) para formar un carbocatión 3° intermediario. Éste a su vez reacciona con el ion halogenuro del paso 3 para formar el producto. La formación del carbocatión intermediario en el paso 2 es el paso limitante de la velocidad.

MECANISMO Reacción de un alcohol terciario con HCl: una reacción S_N1

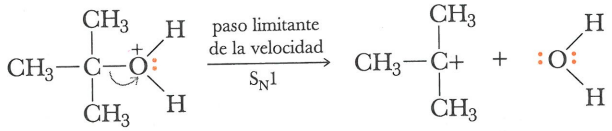
Paso 1: Transferencia rápida y reversible de un protón al grupo OH para formar un ion oxonio.



2-Metil-2-propanol
(alcohol *tert*-butílico)

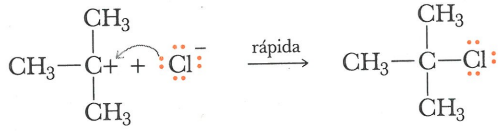
Un ion oxonio

Paso 2: La eliminación de agua del ion oxonio da un carbocatión 3° intermediario.



Un carbocatión 3°
intermediario

Paso 3: La reacción del carbocatión 3° intermediario (un ácido de Lewis) con un ion cloruro (una base de Lewis) da lugar al producto.



2-cloro-2-metilpropano
(cloruro de *tert*-butilo)

Los alcoholes primarios y secundarios se transforman a bromoalcanos y yodoalcanos por tratamiento con ácido bromhídrico y yodohídrico. Por ejemplo, al calentar a reflujo, el 1-butanol con HBr concentrado se transforma en 1-bromobutano.

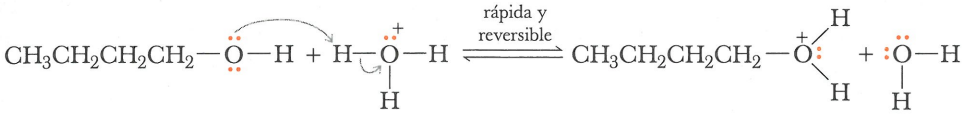
$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH + HBr \xrightarrow[\text{reflujo}]{H_2O} CH_3CH_2CH_2CH_2Br + H_2O$$

1-Butanol 1-Bromobutano

Para explicar la transformación de los alcoholes primarios a bromuros y yoduros de alquilo, los químicos proponen un mecanismo S_N2. El paso 1 es una reacción rápida y reversible del grupo hidroxilo con H_3O^+ para formar un ion oxonio. En el paso 2, el ion halogenuro reacciona con el carbono que lleva el ion oxonio desplazando el oxígeno y formando un enlace C–X. El desplazamiento del ion halogenuro se efectúa por el lado opuesto al ion oxonio que sale del carbono primario. El paso 2 es el que limita la velocidad.

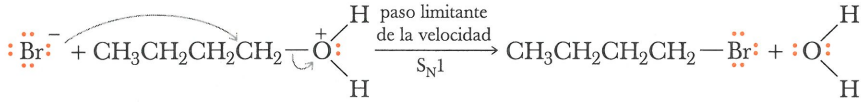
MECANISMO **Reacción de un alcohol primario con HBr: un mecanismo S_N2**

Paso 1: La transferencia rápida y reversible de un protón al grupo OH da lugar al ion oxonio.



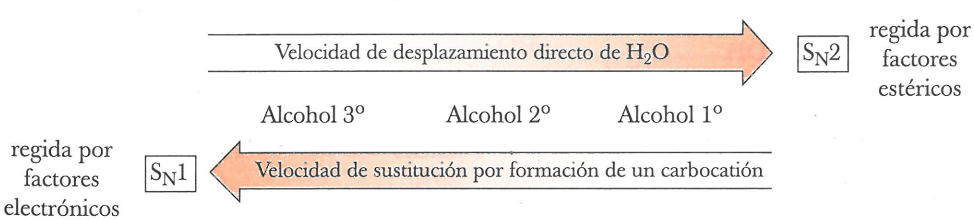
Un ion oxonio

Paso 2: El desplazamiento nucleofílico del H_2O por Br- da lugar al bromuro de alquilo.



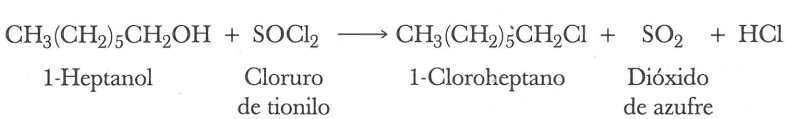
¿Por qué los alcoholes terciarios reaccionan con HX por formación de un carbocatión 3° intermediario, mientras que los alcoholes primarios reaccionan por desplazamiento directo del –OH (con mayor precisión, por desplazamiento de $-OH_2^+$)? La respuesta es una combinación de los mismos dos factores que influyen en las reacciones de sustitución nucleofílica de los halogenuros de alquilo (Secc. 7.4B).

1. *Factores electrónicos* Los carbocationes terciarios son más estables (tienen energía de activación más baja para su formación), mientras que los carbocationes primarios son los menos estables (tienen energía de activación más alta para su formación). Por lo tanto, es más probable que los alcoholes terciarios reaccionen por formación de un carbocatión; los alcoholes secundarios son intermediarios y los alcoholes primarios casi nunca reaccionan con la formación de carbocationes.
2. *Factores estéricos* Para formar un nuevo enlace carbono-halógeno, el ion halogenuro debe aproximarse al centro de sustitución y comenzar a formar un nuevo enlace covalente con él. Si comparamos la facilidad de aproximación al centro de sustitución de un alcohol primario a la de un alcohol terciario, se observa que la aproximación es mucho más fácil en el caso del primero. El lado posterior del centro de sustitución de un alcohol primario está protegido por dos átomos de hidrógeno y un grupo alquilo, mientras que el lado posterior del centro de sustitución de un alcohol terciario está protegido por tres grupos alquilo.



Reacciones con cloruro de tionilo

Uno de los reactivos más empleados para transformar alcoholes primarios y secundarios en cloruros de alquilo es el cloruro de tionilo, $SOCl_2$. Entre los subproductos de esta reacción de sustitución nucleofílica se encuentran el HCl y SO_2, y ambos se desprenden como gases.

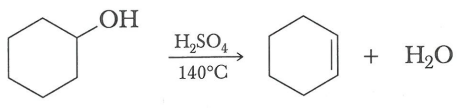


E. Deshidratación catalizada con ácido de alcoholes para formar alquenos

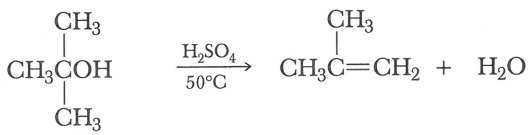
Deshidratación Eliminación de una molécula de agua de un compuesto.

Un alcohol puede transformarse en un alqueno por la eliminación de una molécula de agua de los átomos de carbono adyacentes. La eliminación del agua se llama **deshidratación**. En el laboratorio, la deshidratación de un alcohol se produce con mayor frecuencia calentándolo con ácido fosfórico al 85% o con ácido sulfúrico concentrado. Los alcoholes primarios son los más difíciles de deshidratar, y generalmente, requieren de calentamiento con ácido sulfúrico concentrado a temperaturas hasta de 180°C. Los alcoholes secundarios experimentan deshidratación catalizada con ácido a temperaturas ligeramente inferiores. Para realizar la deshidratación catalizada con ácido de alcoholes terciarios, a menudo se requieren temperaturas tan sólo ligeramente más altas que la temperatura ambiente.

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow[180°C]{H_2SO_4} CH_2{=}CH_2 + H_2O$$



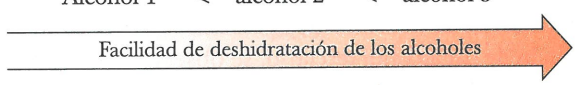
Ciclohexanol — Ciclohexeno



2-Metil-2-propanol (alcohol *tert*-butílico) — 2-Metilpropeno (isobutileno)

De este modo, la deshidratación catalizada con ácido de los alcoholes se efectúa con el siguiente orden de facilidad:

Alcohol 1° < alcohol 2° < alcohol 3°



Cuando se obtienen alquenos isoméricos de la deshidratación catalizada con ácido de un alcohol, generalmente predomina el alqueno que tiene el mayor número de sustituyentes sobre el doble enlace; es decir, la deshidratación catalizada con ácido de los alcoholes sigue la **regla de Zaitsev** (Secc. 7.6).

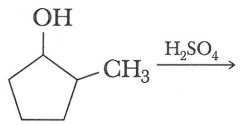
$$CH_3CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{85\%\ H_3PO_4} CH_3CH{=}CHCH_3 + CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

2-Butanol — 2-Buteno (80%) — 1-Buteno (20%)

EJEMPLO 8.8

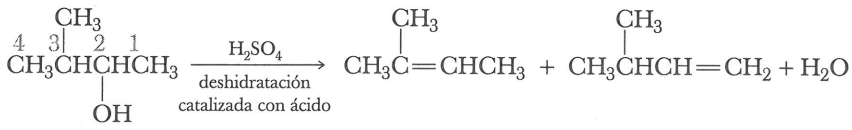
Dibuje las fórmulas estructurales de los alquenos que se forman al efectuar la deshidratación catalizada con ácido de cada uno de los siguientes alcoholes. En cada caso prediga qué alqueno será el producto principal.

a) $CH_3CH(OH)CHCH_3$ $\xrightarrow{H_2SO_4}$

b) 

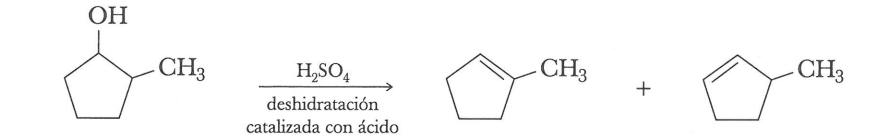
SOLUCIÓN

a) Cuando se elimina H_2O de los carbonos 2-3 se forma 2-metil-2-buteno; la eliminación en los carbonos 1-2 da 3-metil-1-buteno. El 2-metil-2-buteno, que tiene tres grupos alquilo (tres grupos metilo) sobre el doble enlace es el producto principal. El 3-metil-1-buteno, que sólo tiene un grupo alquilo (un grupo isopropilo) sobre el doble enlace, es el producto que se forma en menor cantidad.



3-Metil-2-butanol — 2-Metil-2-buteno (producto principal) — 3-Metil-1-buteno

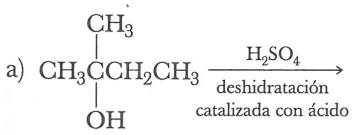
b) El producto principal, el 1-metilciclopenteno, tiene tres sustituyentes alquilo sobre el doble enlace. El producto secundario, 3-metilciclopenteno, sólo tiene dos sustituyentes alquilo sobre el doble enlace.

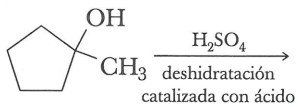


2-Metilciclopentanol — 1-Metilciclopenteno (producto principal) — 3-Metilciclopenteno

Problema de práctica 8.8

Dibuje las fórmulas estructurales de los alquenos que se producen en la deshidratación catalizada con ácido de los siguientes alcoholes. En cada caso, prediga el producto principal.

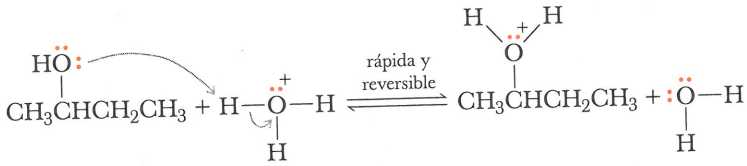
a) 

b) 

Los químicos proponen el siguientes mecanismo de tres pasos para la deshidratación catalizada con ácido de los alcoholes secundarios y terciarios. En el paso 2, la formación del carbocatión intermediario, es el que limita la velocidad.

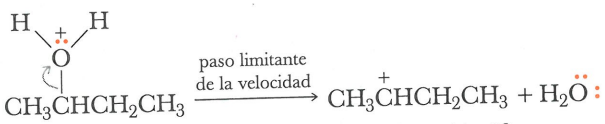
MECANISMO Deshidratación catalizada con ácido del 2-butanol: un mecanismo E1

Paso 1: La transferencia de un protón del H_3O^+ al grupo OH del alcohol da lugar al ion oxonio.



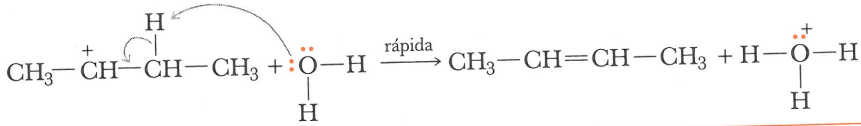
Un ion oxonio

Paso 2: La eliminación de H_2O en el ion oxonio da lugar al carbocatión 2° intermediario.



Un carbocatión 2° intermediario

Paso 3: La transferencia de un protón del carbocatión intermediario al H_2O completa la reacción de eliminación. Los electrones sigma de un enlace C–H adyacente al carbono con carga positiva se transforman en los electrones pi del doble enlace carbono-carbono.

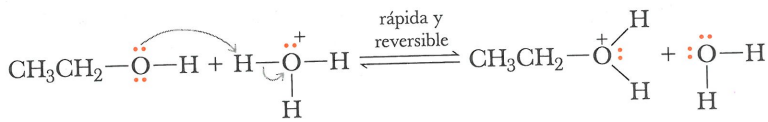


Como el paso que limita la velocidad en la deshidratación catalizada con ácido de los alcoholes secundarios y terciarios es la formación de un carbocatión intermediario, la facilidad relativa de deshidratación de estos alcoholes es paralela a la facilidad de formación de los carbocationes. Los alcoholes terciarios experimentan deshidratación catalizada con ácido más rápidamente que los alcoholes secundarios, porque los carbocationes terciarios se forman más fácilmente que los carbocationes secundarios.

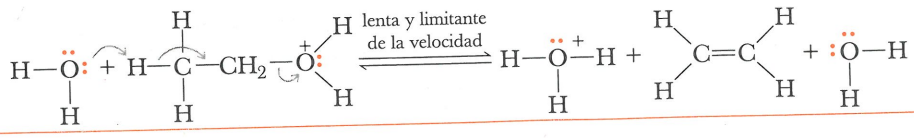
Los alcoholes primarios casi nunca experimentan deshidratación catalizada con ácido por la formación de un carbocatión intermediario. En vez de ello, reaccionan por el siguiente mecanismo de dos pasos; en éste el paso 2 es el que limita la velocidad.

MECANISMO Deshidratación catalizada con ácido de un alcohol primario: mecanismo E2

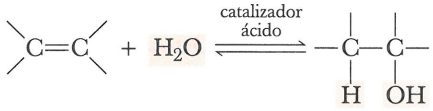
Paso 1: La transferencia de un protón de H_3O^+ al grupo OH del alcohol da lugar a un ion oxonio.



Paso 2: La eliminación simultánea de H del carbono β y de OH_2 del carbono α da lugar al alqueno.



En la sección 6.3B se analizó la hidratación catalizada con ácido de los alquenos para dar alcoholes. En la presente sección discutimos la deshidratación catalizada con ácido de los alcoholes para dar alquenos. De hecho, las reacción de hidratación y deshidratación son reversibles. Las reacciones de hidratación de un alqueno y deshidratación del alcohol son competitivas, y existe el siguiente equilibrio entre ellas:

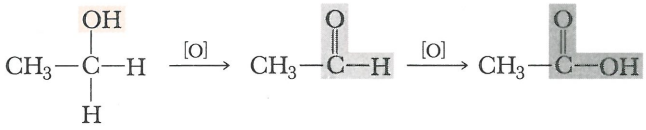


Un alqueno Un alcohol

La presencia de una gran cantidad de agua (el uso de ácido acuoso diluido) favorece la formación del alcohol, mientras que la escasez de agua (el uso de ácido concentrado) o las condiciones experimentales donde se retira agua (calentamiento de la mezcla de reacción a más de 100°C) favorecen la formación del alqueno. De este modo, dependiendo de las condiciones experimentales, es posible usar el equilibrio de hidratación-deshidratación para preparar alcoholes o alquenos, cualquiera de ellos con alto rendimiento.

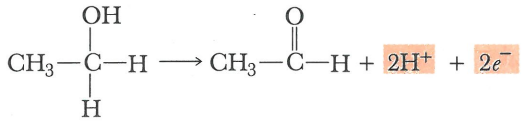
F. Oxidación de alcoholes primarios y secundarios

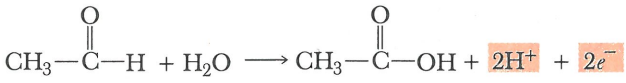
Un alcohol primario puede oxidarse para formar un aldehído o un ácido carboxílico, dependiendo de las condiciones experimentales. Los alcoholes secundarios se oxidan para formar cetonas, y los alcoholes terciarios no se oxidan. A continuación se da una serie de transformaciones en las cuales el alcohol primario se oxida, primero, para aldehído y, después, para dar ácido carboxílico. El hecho de que en cada transformación se efectúa una oxidación se indica mediante el símbolo O entre paréntesis cuadrados sobre la flecha de reacción.



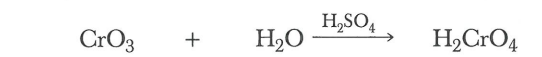
Un alcohol primario Un aldehído Un ácido carboxílico

Al examinar las semireacciones balanceadas (Secc. 6.4.A) se ve que cada transformación es una oxidación en la que intervienen dos electrones.

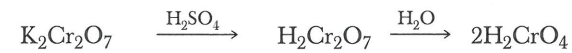




El reactivo que se emplea con más frecuencia en el laboratorio para oxidar un alcohol primario para formar ácido carboxílico, y un alcohol secundario para formar una cetona es el ácido crómico, H_2CrO_4. Éste se prepara disolviendo óxido de cromo(VI) o dicromato de potasio en ácido sulfúrico acuoso.

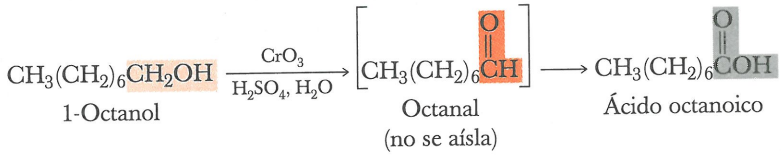


Óxido de cromo(VI) Ácido crómico



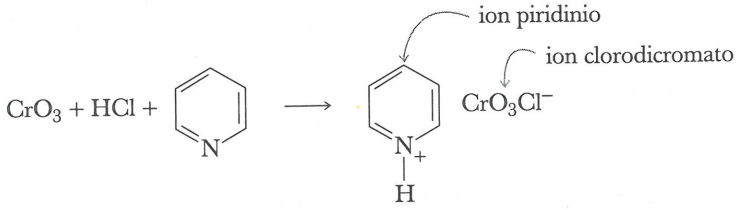
Dicromato de potasio Ácido crómico

La oxidación de 1-octanol con ácido crómico en ácido sulfúrico acuoso produce ácido octanoico con alto rendimiento. Estas condiciones experimentales son más que suficientes para oxidar el aldehído intermediario para formar ácido carboxílico.



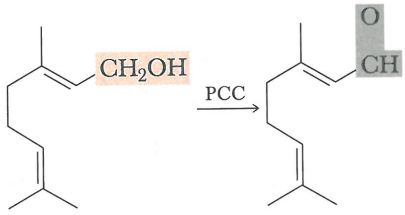
1-Octanol — Octanal (no se aísla) — Ácido octanoico

La forma de Cr(VI) que se emplea de manera común para oxidar un alcohol primario para formar un aldehído se prepara disolviendo CrO_3 en HCl acuoso y agregándole piridina para que precipite el **clorocromato de piridinio (PCC)** como un sólido.



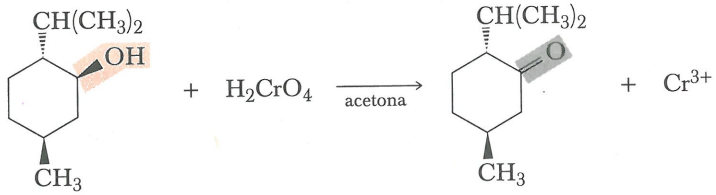
Piridina — Clorocromato de piridinio (PCC)

Este reactivo no sólo es muy selectivo para oxidar alcoholes primarios para formar aldehídos, sino que tiene poco efecto sobre los dobles enlaces carbono-carbono y otros grupos funcionales de fácil oxidación. En el siguiente ejemplo, el geraniol se oxida a geranial, sin que se afecte ninguno de sus dobles enlaces carbono-carbono.



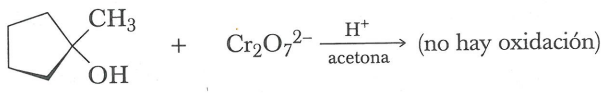
Geraniol — Geranial

Los alcoholes secundarios se oxidan para dar cetonas tanto con ácido crómico como con PCC.

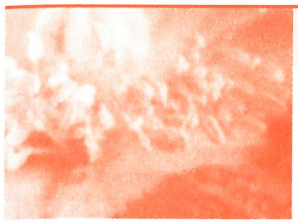


2-Isopropil-5-metilciclohexanol (mentol) — 2-Isopropil-5-metilciclohexanona (mentona)

Los alcoholes terciarios se resisten a la oxidación, porque el carbono que lleva el ion –OH está enlazado con tres átomos de carbono, y por lo tanto, no puede formar un doble enlace carbono-oxígeno.



1-Metilciclopentanol



CONEXIONES QUÍMICAS

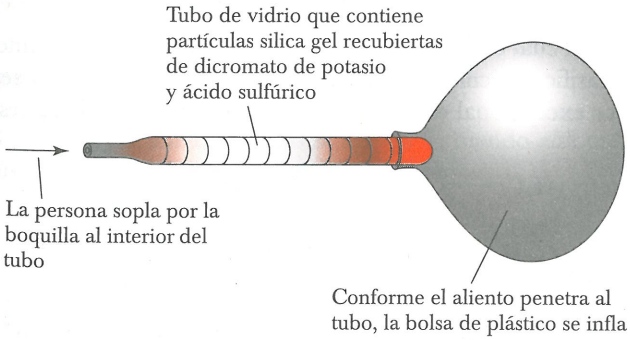
Detección de alcohol en la sangre

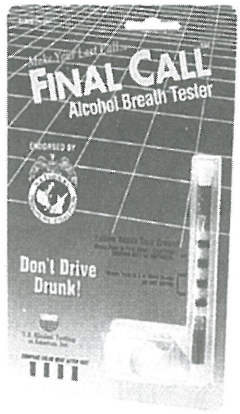
La oxidación del etanol con dicromato de potasio para formar ácido acético constituye la base del dispositivo original para detectar alcohol en el aliento, que emplean las agencias para el cumplimiento de la ley, con el fin de determinar el contenido de alcohol en la sangre de una persona (CAS). La prueba se basa en la diferencia de color entre el ion dicromato (naranja rojizo) del reactivo y el ion cromo(III) (verde) del producto. De este modo, el cambio de color puede emplearse para medir la cantidad de etanol presente en la muestra de aliento.

$$\underset{\text{Etanol}}{CH_3CH_2OH} + \underset{\text{Ion dicromato}}{Cr_2O_7^{2-}} \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4}$$

$$\underset{\text{Ácido acético}}{CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH} + \underset{\text{Ion cromo (III)}}{Cr_3^+}$$

En su forma más sencilla, el dispositivo para detección de alcohol en el aliento consta de un tubo de vidrio sellado que contiene el reactivo de dicromato de potasio-ácido sulfúrico impregnado sobre gel de sílice. Para realizar la prueba se rompen los extremos del tubo, se adapta una boquilla a uno de ellos, y el otro se inserta en el cuello de una bolsa de plástico. Se pide a la persona examinada que sople en la boquilla hasta que la bolsa de plástico se infle.





Dispositivo para comprobar la presencia de etanol en el aliento. Esta prueba funciona porque el etanol se oxida con el dicromato de potasio. El color amarillo naranja del ion dicromato se transforma en azul-verdoso cuando se reduce a ion cromo(III). *(Charles D. Winters)*

A medida que el aliento que contiene vapores de etanol pasa por el tubo, el ion dicromato de color naranja rojizo se reduce a ion cromo(III) de color verde. Posteriormente se estima la concentración de alcohol en el aliento midiendo hasta dónde se extiende el color verde a lo largo del tubo. Cuando se extiende más allá de la mitad, se considera que la persona tiene un contenido suficientemente alto de alcohol en la sangre como para someterla a otras pruebas de tipo más preciso.

El Breathalyzer, un dispositivo de prueba más preciso, se basa en el mismo principio que esta prueba de detección simplificada. En la prueba con el Breathalyzer, se hace burbujear un volumen medido de aliento por una solución de dicromato de potasio en ácido sulfúrico diluido, y se mide el cambio de color por espectrofotometría.

Estas pruebas miden el contenido de alcohol en el aliento. La definición legal de que la persona se encuentra bajo la influencia del alcohol se basa en el contenido de alcohol en la sangre, no en el aliento. La correlación química entre estas dos medidas es que el aire que se encuentra en los pulmones está en equilibrio con la sangre que pasa por las arterias pulmonares, y se establece un equilibrio entre el alcohol en la sangre y el alcohol en el aliento. Mediante pruebas en personas que beben alcohol se ha determinado que 2100 mL de aliento contienen la misma cantidad de etanol que 1.00 mL de sangre. Véase W.C. Timmer, *J. Chem. Ed.*, **63**:897 (1986).

EJEMPLO 8.9

Dibuje el producto que se obtiene al tratar cada uno de los siguientes alcoholes con PCC.

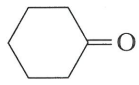
a) Hexanol b) 2-Hexanol c) Ciclohexanol

SOLUCIÓN

El 1-hexanol es un alcohol primario y cuando se oxida forma hexanal. El 2-hexanol es un alcohol secundario, y cuando se oxida forma 2-hexanona; y el ciclohexanol, que es un alcohol secundario, cuando se oxida forma ciclohexanona.

a) $CH_3(CH_2)_4\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$ Hexanal

b) $CH_3(CH_2)_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ 2-Hexanona

c)  Ciclohexanona

Problema de práctica 8.9

Dibuje el producto que se obtiene al tratar cada uno de los alcoholes del ejemplo 8.9 con ácido crómico.

8.5 REACCIONES DE LOS ÉTERES

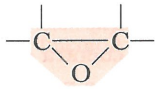
Los éteres, R–O–R, se asemejan a los hidrocarburos por su resistencia a las reacciones químicas. No reaccionan con agentes oxidantes como el dicromato de potasio o el permanganato de potasio. No son afectados por la mayoría de los ácidos o bases a temperaturas moderadas. Por sus buenas propiedades disolventes y porque, en general, son inertes a las reacciones químicas, los éteres constituyen excelentes disolventes para llevar a cabo diversas reacciones orgánicas.

8.6 EPÓXIDOS

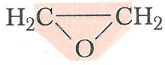
A. Estructura y Nomenclatura

Epóxido Éter cíclico en el cual el oxígeno es un átomo de un anillo de tres miembros.

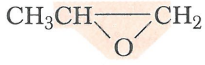
Un **epóxido** es un éter cíclico en el cual el oxígeno forma parte de un anillo de tres miembros. Aunque los epóxidos se clasifican técnicamente como éteres, se estudiarán por separado por su reactividad química excepcional en comparación con otros tipos de éteres.



Grupo funcional de un epóxido



Óxido de etileno

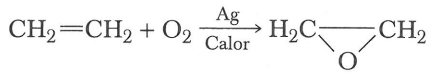


Óxido de propileno

Los nombres comunes de los epóxidos se derivan indicando la palabra "óxido" seguido por el alqueno del cual se derivaría; un ejemplo es el óxido de etileno.

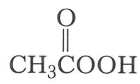
B. Síntesis a partir de alquenos

El óxido de etileno, uno de los pocos epóxidos que se fabrican en la industria, se prepara haciendo pasar una mezcla de etileno y aire (u oxígeno) sobre un catalizador de plata.



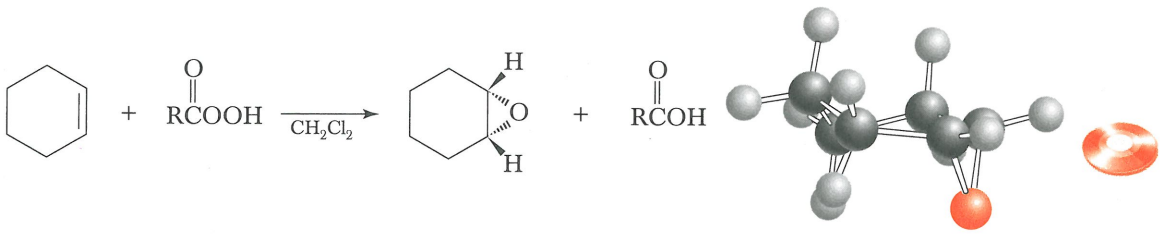
Etileno Óxido de etileno

El método de laboratorio más común para sintetizar epóxidos a partir de alquenos es la oxidación con un ácido peroxicarboxílico, RCO_3H; por ejemplo, el ácido peroxiacético.



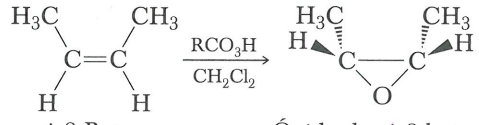
Ácido peroxiacético
(ácido peracético)

A continuación se incluye una ecuación balanceada para la epoxidación del ciclohexeno con un ácido peroxicarboxílico. En el proceso, el ácido peroxicarboxílico se reduce a ácido carboxílico.



Ciclohexeno Un ácido peroxicarboxílico 1,2-Epoxiciclohexano (óxido de ciclohexeno) Un ácido carboxílico 1,2-Epoxiciclohexano

La epoxidación de un alqueno es estereoselectiva. Por ejemplo, la epoxidación del *cis*-2-buteno forma únicamente óxido de *cis*-2-buteno.



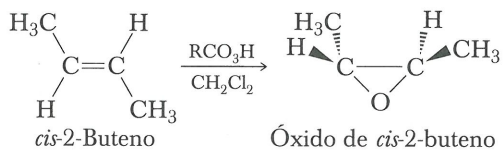
cis-2-Buteno Óxido de *cis*-2-buteno

EJEMPLO 8.10

Dibuje una fórmula estructural del epóxido que se forma al tratar el *trans*-2-buteno con un ácido peroxicarboxílico.

SOLUCIÓN

El oxígeno del anillo epóxido se agrega formando ambos enlaces carbono-oxígeno por el mismo lado del doble enlace carbono-carbono.



cis-2-Buteno Óxido de *cis*-2-buteno

Problema de práctica 8.10

Dibuje la fórmula estructural del epóxido que se forma al tratar 1,2-dimetil-ciclopenteno con un ácido peroxicarboxílico.



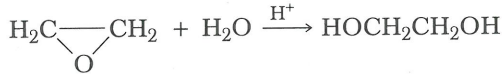
CONEXIONES QUÍMICAS

El óxido de etileno: un esterilizador químico

Como el óxido de etileno es una molécula tan tensionada, reacciona con los grupos nucleofílicos presentes en el material biológico. A concentración suficientemente alta, el óxido de etileno reacciona con suficientes moléculas de las células como para causar la muerte de microorganismos. Esta propiedad tóxica constituye la base del uso del óxido de etileno como esterilizador químico. En los hospitales, los instrumentos quirúrgicos y otros artículos no desechables se esterilizan, en la actualidad, por exposición a óxido de etileno.

8.7 APERTURA DEL ANILLO EPÓXIDO CATALIZADA CON ÁCIDO

Normalmente, los éteres no son susceptibles a reaccionar con ácido acuoso. Sin embargo, los epóxidos son especialmente reactivos por la tensión angular en su anillo de tres miembros. El ángulo de enlace normal en torno a un carbono con hibridación sp^3 o un átomo de oxígeno es 109.5°C. Por la tensión que se relaciona con la compresión de los ángulos de enlace del anillo epóxido de tres miembros de 109.5°C normales a 60°, los epóxidos experimentan reacciones de apertura de anillo con diversos reactivos. En presencia de un catalizador ácido, que con mayor frecuencia es el ácido perclórico, los epóxidos se hidrolizan a glicoles. Por ejemplo, la hidrólisis catalizada con ácido del óxido de etileno da 1,2-etanodiol.

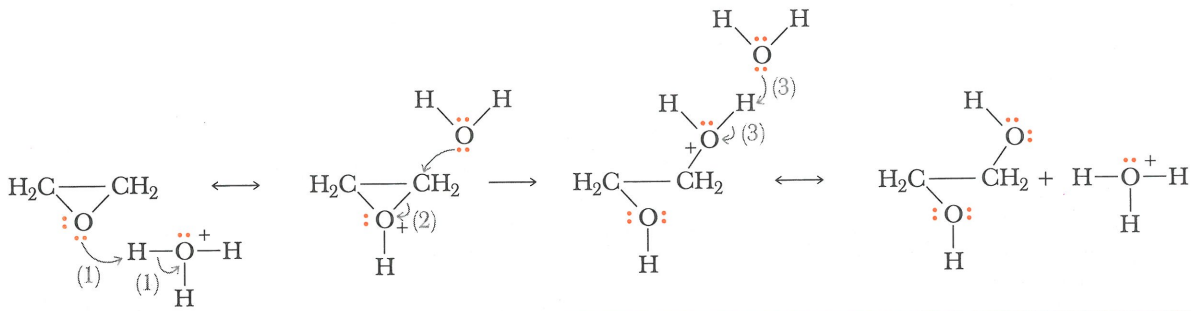


Óxido de etileno — 1,2-Etanodiol (etilenglicol)

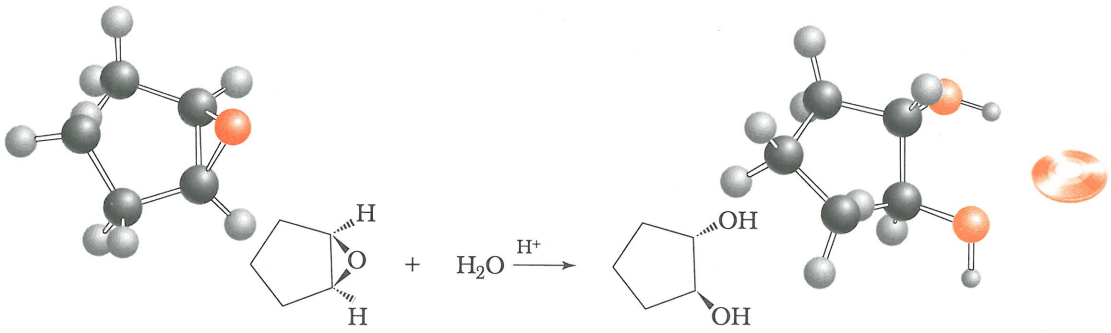
En condiciones ácidas, el átomo de oxígeno del epóxido se protona, en el paso 1, para formar un ion intermediario oxonio. El ion es atacado posteriormente por agua, en el paso 2, por el lado opuesto al que se encuentra el puente del ion oxonio, lo cual da lugar a la apertura del anillo. La reacción se completa por la transferencia de un protón en el paso 3.

MECANISMO Hidrólisis catalizada con ácido de un epóxido

Paso 1: La transferencia de un protón del catalizador ácido al oxígeno del epóxido da lugar a un ion oxonio.
Paso 2: El ataque del H_2O por la parte posterior del epóxido protonado abre el anillo de tres miembros.
Paso 3: La transferencia del protón al disolvente completa la formación del glicol.



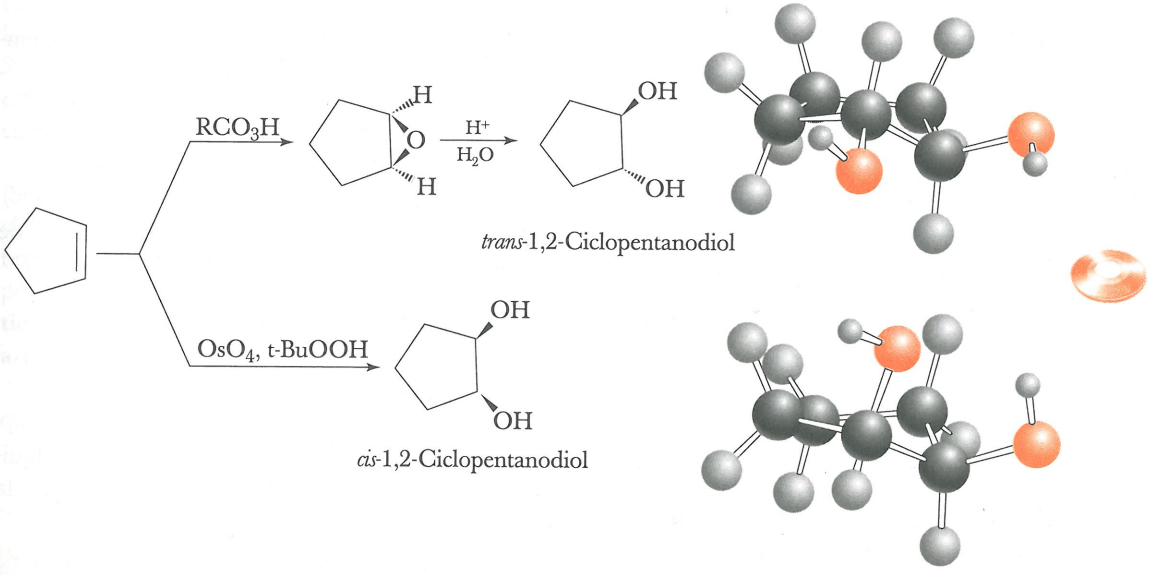
El ataque que efectúa un nucleófilo sobre un epóxido protonado muestra la estereoselectividad característica de las reacciones S_N2; el nucleófilo ataca en posición anti al grupo hidroxilo saliente, y los grupos –OH del glicol así formado tienen configuración anti. Como resultado, la hidrólisis de un epoxicicloalcano da un *trans*-1,2-cicloalcanodiol.



1,2-Epoxiciclopentano
(óxido de ciclopenteno)

trans-1,2-Ciclopentanodiol

En este punto comparemos la estereoquímica del glicol que se forma durante la hidrólisis catalizada con ácido de un epóxido con el que se forma por la oxidación de un alqueno con tetróxido de osmio (Secc. 6.4B). Ambas secuencias de reacción son estereoselectivas, pero dan un isómero distinto. La hidrólisis catalizada con ácido del óxido de ciclopenteno da el *trans*-1,2-ciclopentanodiol; la oxidación con tetróxido de osmio del ciclopenteno da el *cis*-1,2-ciclopentanodiol. De este modo, si se elige el reactivo correcto, el cicloalqueno puede transformarse en un cis glicol o en un trans glicol.



trans-1,2-Ciclopentanodiol

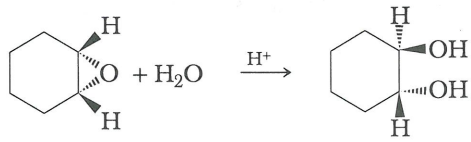
cis-1,2-Ciclopentanodiol

EJEMPLO 8.11

Dibuje la fórmula estructural del producto que se obtiene al tratar óxido de ciclohexeno con ácido acuoso. Asegúrese de indicar la estereoquímica del producto.

SOLUCIÓN

La hidrólisis catalizada con ácido del epóxido de tres miembros da un glicol trans.



trans-1,2-Ciclohexanodiol

Problema de práctica 8.11

Indique cómo transformar el ciclohexeno en un *cis*-1,2-ciclohexanodiol.

8.8 REACCIONES DE LOS TIOLES

En esta sección discutiremos la acidez de los tioles y su reacción con bases fuertes, como hidróxido de sodio, y con oxígeno molecular.

A. Acidez

El sulfuro de hidrógeno es un ácido más fuerte que el agua.

$$H_2O + H_2O \rightleftharpoons HO^- + H_3O^+ \qquad pK_a = 15.7$$
$$H_2S + H_2O \rightleftharpoons HS^- + H_3O^+ \qquad pK_a = 7.0$$

De manera similar, los tioles son ácidos más fuertes que los alcoholes. Compare, por ejemplo, los valores de pK_as del etanol y el etanotiol en solución acuosa diluida.

$$CH_3CH_2OH + H_2O \rightleftharpoons CH_3CH_2O^- + H_3O^+ \qquad pK_a = 15.9$$
$$CH_3CH_2SH + H_2O \rightleftharpoons CH_3CH_2S^- + H_3O^+ \qquad pK_a = 8.5$$

Los tioles son ácidos suficientemente fuertes, de modo que al disolverse en hidróxido de sodio acuoso, se transforman en su totalidad en alquil sulfuros.

$$\underset{\substack{pK_a\ 8.5\\ \text{Ácido más fuerte}}}{CH_3CH_2SH} + \underset{\text{Base más fuerte}}{Na^+OH^-} \longrightarrow \underset{\text{Base más débil}}{CH_3CH_2S^-Na^+} + \underset{\substack{pK_a\ 15.7\\ \text{Ácido más débil}}}{H_2C}$$

Para determinar el nombre de las sales de los tioles, se indica el nombre del grupo alquilo al cual se agrega el sufijo –sulfuro, seguido por el nombre del catión. Por ejemplo, la sal de sodio que se deriva del etanotiol se llama etilsulfuro de sodio.

B. Oxidación de los tioles

Diversas propiedades químicas de los tioles se derivan del hecho de que el átomo de azufre del tiol se oxida fácilmente a estados de oxidación más altos. La reacción de oxido-reducción más común de los compuestos de azufre en sistemas biológicos es la interconversión entre un tiol y un disulfuro. El grupo funcional **disulfuro** es el grupo –S–S–.

$$\underset{\text{Un tiol}}{2R{-}S{-}H} \underset{\text{reducción}}{\overset{\text{oxidación}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Un disulfuro}}{R{-}S{-}S{-}R}$$

Los nombres comunes de los disulfuros se derivan indicando la palabra "disulfuro" y mencionando los nombres de los grupos unidos al azufre.

Los tioles se oxidan fácilmente a disulfuros con oxígeno molecular. De hecho, los tioles son tan susceptibles a la oxidación, que es necesario protegerlos del contacto con el aire durante su almacenamiento.

$$\underset{\text{Metanotiol (un tiol)}}{2CH_3SH} + \tfrac{1}{2}O_2 \longrightarrow \underset{\text{Disulfuro de dimetilo (un disulfuro)}}{CH_3SSCH_3} + H_2O$$

El enlace disulfuro constituye una característica estructural de importancia en diversas biomoléculas, incluyendo las proteínas (Capítulo 18).

RESUMEN

El grupo funcional de un alcohol (Secc. 8.1) es un grupo **hidroxilo**, **–OH**, enlazado a un carbono de hibridación sp^3. El grupo funcional de un **éter** es un átomo de oxígeno unido a dos átomos de carbono. Un **tiol** (Secc. 8.1) es el análogo con azufre de un alcohol; contiene un grupo **sulfhidrilo**, **–SH**, en vez de un grupo –OH. Los nombres IUPAC de los alcoholes (Secc. 8.2A) se derivan cambiando el sufijo – o del alcano original por –ol. La cadena se numera de modo que el carbono que lleva el –OH tenga el número más bajo. Los nombres comunes de los alcoholes se derivan indicando la palabra "alcohol" y a continuación el nombre del grupo alquilo enlazado con –OH con la terminación "ico". Los alcoholes se clasifican como **1°**, **2°**, o **3°** (Secc. 8.2A) dependiendo de que el grupo –OH esté enlazado con un carbono primario, secundario o terciario.

Para nombrar un éter según las reglas de la IUPAC (Secc. 8.2B), se menciona el grupo –OR como sustituyente alcóxido y se indica el nombre del alcano original. Los nombres comunes se derivan indicando el nombre de los dos grupos unidos al oxígeno seguidos de la palabra "éter". Para los **tioéteres** se indica el nombre de los dos grupos unidos al azufre seguidos por la palabra "sulfuro".

Los tioles (Secc. 8.2C) se nombran del mismo modo que los alcoholes, pero se retiene el sufijo –o, y se agrega la sufijo –tiol. Los nombres comunes de los tioles se derivan indicando el grupo alquilo enlazado al grupo –SH y agregando la palabra "mercaptano". En compuestos que contienen grupos funcionales de mayor precedencia, la presencia del ion –SH se indica por el prefijo mercapto–.

Los alcoholes son compuestos polares (Secc. 8.3A), y el oxígeno lleva una carga parcial negativa, y tanto el carbono como el hidrógeno enlazados a él llevan cargas parciales positivas. Debido a la unión intermolecular mediante **puentes de hidrógeno**, los puntos de ebullición de los alcoholes son más altos que los de los hidrocarburos de peso molecular comparable. Por la mayor cantidad de fuerzas de dispersión, los puntos de ebullición de los alcoholes aumentan al elevarse su peso molecular. Los alcoholes interactúan con agua formando puentes de hidrógeno, y por lo tanto, son más solubles en agua que los hidrocarburos de peso molecular comparable. Los éteres son compuestos débilmente polares (Secc. 8.3B). Sus puntos de ebullición son cercanos a los de los hidrocarburos de peso molecular comparable. Como los éteres son aceptores de puentes de hidrógeno, son más solubles en agua que los hidrocarburos de peso molecular comparable.

El enlace S–H es no polar y las propiedades físicas de los tioles son similares a las de los hidrocarburos de peso molecular comparable.

REACCIONES IMPORTANTES

Alcoholes

1. Acidez (Secc. 8.4A)

En solución acuosa diluida, el metanol y el etanol tienen acidez comparable a la del agua. Los alcoholes secundarios y terciarios son ácidos más débiles.

$$CH_3OH + H_2O \rightleftharpoons CH_3O^- + H_3O^+ \qquad pK_a = 15.5$$

2. Reacción con metales activos (Secc. 8.4C)
Los alcoholes reaccionan con el Li, Na, K y otros metales activos para formar alcóxidos metálicos, que son bases ligeramente más fuertes que NaOH y KOH.

$$2CH_3CH_2OH + 2Na \longrightarrow 2CH_3CH_2O^-Na^+ + H_2$$

3. Reacción con HCl, HBr, y HI (Secc. 8.4D)
Los alcoholes primarios reaccionan con HBr y HI por un mecanismo S_N2.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH + HBr \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2Br + H_2O$$

Los alcoholes terciarios reaccionan con HCl, HBr y HI por un mecanismo S_N1, con formación de un carbocatión intermediario.

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH_3COH \\ | \\ CH_3 \end{array} + HCl \xrightarrow{25°C} \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH_3CCl \\ | \\ CH_3 \end{array} + H_2O$$

Los alcoholes secundarios pueden reaccionar por un mecanismo S_N2 o S_N1, dependiendo del alcohol y de las condiciones experimentales.

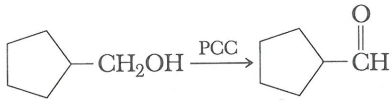
4. Reacción con $SOCl_2$ (Secc. 8.4D)
Con frecuencia éste es el método de elección para transformar un alcohol en cloruro de alquilo.

$$CH_3(CH_2)_3OH + SOCl_2 \longrightarrow CH_3(CH_2)_5Cl + SO_2 + HCl$$

5. Deshidratación catalizada con ácido (Secc. 8.4E)
Cuando es factible que se formen alquenos isoméricos, el producto principal, generalmente, es el alqueno más sustituido (regla de Zaitsev).

$$\begin{array}{l} OH \\ | \\ CH_3CH_2CHCH_3 \end{array} \xrightarrow[\text{calor}]{H_3PO_4} \underset{\text{producto principal}}{CH_3CH{=}CHCH_3} + CH_3CH_2CH{=}CH_2 + H_2O$$

6. Oxidación de un alcohol primario para formar un aldehído (Secc. 8.4F)
Esta oxidación se lleva a cabo de manera más conveniente usando clorocromato de piridinio (PCC).



7. Oxidación de un alcohol primario para formar un ácido carboxílico (Secc. 8.4F)
Un alcohol primario se oxida con ácido crómico para formar ácido carboxílico.

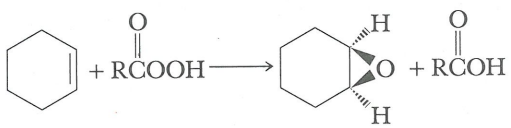
$$CH_3(CH_2)_4CH_2OH + H_2CrO_4 \xrightarrow[\text{acetona}]{H_2O} CH_3(CH_2)_4\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH + Cr^{3+}$$

8. Oxidación de un alcohol secundario para formar cetona (Secc. 8.4F)
Un alcohol secundario se oxida con ácido crómico y PCC para formar una cetona.

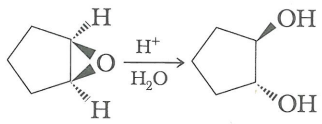
$$\begin{array}{l} OH \\ | \\ CH_3(CH_2)_4CHCH_3 \end{array} + H_2CrO_4 \longrightarrow CH_3(CH_2)_4\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 + Cr^{3+}$$

Epóxidos

9. Formación de alquenos (Secc. 8.6B)
El método más común para sintetizar un epóxido a partir de un alqueno es oxidándolo con un ácido peroxicarboxílico, como el ácido peroxiacético.



10. Hidrólisis catalizada con un ácido (Secc. 8.7)
La hidrólisis de un epóxido derivado de un cicloalqueno produce un glicol trans.



Tioles

11. Acidez (Secc. 8.8A)
Los tioles son ácidos débiles, con pK_a de 8 a 9, pero son ácidos considerablemente más fuertes que los alcoholes, que tienen pK_a de 16 a 18.

$$CH_3CH_2SH + H_2O \rightleftharpoons CH_3CH_2S^- + H_3O^+ \qquad pK_a = 8.5$$

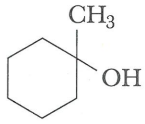
12. Oxidación para formar disulfuros (Secc. 8.8B)
Cuando se oxida un tiol con O_2 se produce un disulfuro.

$$2RSH + \tfrac{1}{2}O_2 \longrightarrow RSSR + H_2O$$

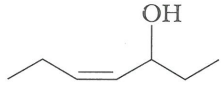
PROBLEMAS ADICIONALES

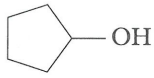
Estructura y nomenclatura

8.12 ¿Cuáles de los siguientes son alcoholes secundarios?

a) 

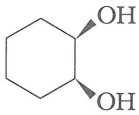
b) $(CH_3)_3COH$

c) 

d) 

8.13 Diga el nombre de los siguientes compuestos.

a) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ **b)** $HOCH_2CH_2CH_2OH$ **c)** $CH_2{=}CHCH_2CH_2OH$

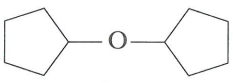
d) $HOCH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3$ **e)** 

f) $CH_3CH_2CH_2CH_2SH$

8.14 Dibuje la fórmula estructural de cada uno de los alcoholes siguientes:

a) Alcohol isopropílico **b)** Propilenglicol
c) (R)-5-Metil-2-hexanol **d)** 2-Metil-2-propil-1,3-propanodiol
e) 2,2-Dimetil-1-propanol **f)** 2-Mercaptoetanol
g) 1,4-Butanodiol **h)** (Z)-5-Metil-2-hexen-1-ol
i) *cis*-3-Penten-1-ol **j)** *trans*-1,4-Ciclohexanodiol

8.15 Escriba los nombres de los siguientes éteres:

a) 

b) $[CH_3(CH_2)_4]_2O$ **c)** $CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$

8.16 Mencione el nombre de los ocho alcoholes isoméricos de fórmula molecular $C_5H_{12}O$ y dibuje sus fórmulas estructurales. ¿Cuales de ellos son quirales?

Propiedades físicas

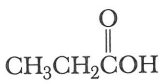
8.17 Ordene los siguientes compuestos de menor a mayor punto de ebullición: (Sus valores en °C son –42, 78, 117 y 198.)

a) $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ **b)** CH_3CH_2OH **c)** $HOCH_2CH_2OH$
d) $CH_3CH_2CH_3$

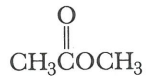
8.18 Ordene los siguientes compuestos de menor a mayor punto de ebullición: (Sus valores en °C son −42, −24, 78 y 118.)

a) CH_3CH_2OH **b)** CH_3OCH_3 **c)** $CH_3CH_2CH_3$ **d)** CH_3CO_2H

8.19 El ácido propanoico y el acetato de metilo son isómeros estructurales, y ambos son líquidos a temperatura ambiente. Uno de estos compuestos tiene punto de ebullición de 141°C; el otro punto de ebullición de 57°C. Diga a qué compuesto corresponde cada uno de los puntos de ebullición.



Ácido propanoico



Acetato de metilo

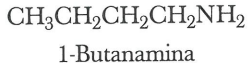
8.20 Los compuestos que contienen un grupo N–H se enlazan mediante puentes de hidrógeno.

a) ¿Espera usted que dicha unión sea más fuerte o más débil que entre los compuestos que contienen un grupo O–H?

b) Dependiendo de su respuesta al inciso a), prediga qué compuesto tendrá punto de ebullición más alto, ¿el 1-butanol o la 1-butanamina?



1-Butanol

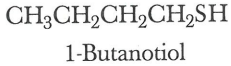


1-Butanamina

8.21 A continuación se incluyen las fórmulas estructurales del 1-butanol y el 1-butanotiol. Uno de estos compuestos tiene punto de ebullición de 98.5°C, y el otro de 117°C. Diga qué punto de ebullición corresponde a cada compuesto.



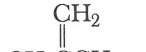
1-Butanol



1-Butanotiol

8.22 Elija el compuesto de cada una de las siguientes parejas que sea más soluble en agua:

a) CH_2Cl_2 o CH_3OH

b) o 

c) CH_3CH_2Cl o $NaCl$

d) $CH_3CH_2CH_2SH$ o $CH_3CH_2CH_2OH$

e)  o 

8.23 Ordene los compuestos de los siguientes grupos de mayor a menor solubilidad en agua:

a) Etanol; butano; dietil éter **b)** 1-Hexanol; 1,2-hexanodiol; hexano

8.24 Cada uno de los compuestos que se mencionan a continuación es un disolvente orgánico común. De cada pareja de compuestos elija el disolvente más soluble en agua.

a) CH_2Cl_2 o CH_3CH_2OH

b) $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ o CH_3CH_2OH

c)  o $CH_3CH_2OCH_2CH_3$

d) $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ o $CH_3(CH_2)_3CH_3$

Síntesis de alcoholes

Hemos descrito tres reacciones para sintetizar alcoholes, incluyendo glicoles.

1. Hidratación catalizada con ácido de los alquenos (Secc. 6.3B).
2. Oxidación de alquenos a glicoles con OsO_4 (Secc. 6.4B).
3. Apertura del anillo epóxico catalizada con ácido para formar glicoles (Secc. 8.7).

8.25 Mencione la fórmula estructural del alqueno o los alquenos a partir de los cuales pueda prepararse cada uno de los siguientes alcoholes o glicoles:

a) 2-Butanol **b)** 1-Metilciclohexanol **c)** 3-Hexanol
d) 2-Metil-2-pentanol **e)** Ciclopentanol **f)** 1,2-Propanodiol

8.26 La adición de bromo al ciclopenteno y la hidrólisis catalizada con ácido del ciclopenteno son ambas estereoselectivas, y en cada una se obtiene un producto trans. Compare los mecanismos de estas dos reacciones e indique cómo se forma el producto trans en cada caso.

Acidez de alcoholes y tioles

8.27 De cada uno de los siguientes pares de compuestos, elija el ácido más fuerte. Escriba la fórmula estructural de la base conjugada de cada ácido fuerte.

a) H_2O o H_2CO_3 **b)** CH_3OH o CH_3CO_2H
c) CH_3CH_2OH o CH_3CH_2SH

8.28 Ordene los siguientes compuestos de menor a mayor acidez (del más débil al más fuerte):

$$CH_3CH_2CH_2OH \qquad CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH \qquad CH_3CH_2CH_2SH$$

8.29 Elija la base más fuerte de cada uno de los siguientes pares de compuestos. Escriba la fórmula estructural del ácido conjugado para cada base fuerte.

a) OH^- o CH_3O^- **b)** $CH_3CH_2S^-$ o $CH_3CH_2O^-$
c) $CH_3CH_2O^-$ o NH_2^-

8.30 Clasifique el ácido más fuerte, la base más fuerte, el ácido más débil y la base más débil en los siguientes equilibrios. Además, prediga la posición de cada equilibrio. Consulte los valores de pK_a en la tabla 2.1.

a) $CH_3CH_2O^- + HCl \rightleftharpoons CH_3CH_2OH + Cl^-$

b) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH + CH_3CH_2O^- \rightleftharpoons CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}O^- + CH_3CH_2OH$

8.31 Prediga la posición del equilibrio en las siguientes reacciones ácido-base; es decir, diga si se encuentra considerablemente hacia la izquierda o hacia la derecha, o si las concentraciones se encuentran equilibradas.

a) $CH_3CH_2OH + Na^+OH^- \rightleftharpoons CH_3CH_2O^-Na^+ + H_2O$
b) $CH_3CH_2SH + Na^+OH^- \rightleftharpoons CH_3CH_2S^-Na^+ + H_2O$
c) $CH_3CH_2OH + CH_3CH_2S^-Na^+ \rightleftharpoons CH_3CH_2O^-Na^+ + CH_3CH_2SH$

d) $CH_3CH_2S^-Na^+ \; CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH \rightleftharpoons CH_3CH_2SH + CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}O^-Na^+$

Reacciones de alcoholes

8.32 Explique cómo diferenciar entre el ciclohexanol y el ciclohexeno mediante una prueba química simple. (*Sugerencia:* trate cada uno de ellos con Br_2 en CCl_4 y observe lo que ocurre.)

8.33 Escriba las ecuaciones de la reacción de 1-butanol, un alcohol primario, con los siguientes reactivos:

a) Na metálico **b)** HBr, calor **c)** $K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4, calor
d) $SOCl_2$ **e)** Clorocromato de piridinio (PCC)

8.34 Escriba las ecuaciones de la reacción del 2-butanol, un alcohol secundario, con los siguientes reactivos:

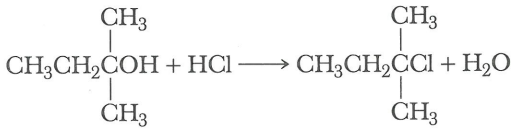
a) Na metálico **b)** H_2SO_4, calor **c)** HBr, calor
d) $K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4, calor **e)** $SOCl_2$
f) Clorocromato de piridinio (PCC)



Planta para manufactura de metil *tert*-butil éter. *(Ashland Petroleum)*

8.35 Cuando se deja reposar el (R)-2-butanol en ácido acuoso, pierde lentamente su actividad óptica. Al recuperar el material orgánico de la solución acuosa, sólo se obtiene 2-butanol. Explique la pérdida de actividad óptica que se observa.

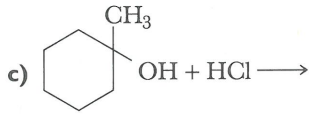
8.36 ¿Cuál es el mecanismo más probable de la siguiente reacción? Dibuje la fórmula estructural del intermediario que se forma en el curso de la misma.



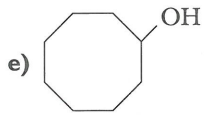
8.37 Complete las siguientes ecuaciones de reacción:

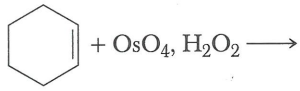
a) $CH_3CH_2CH_2OH + H_2CrO_4 \longrightarrow$

b) 

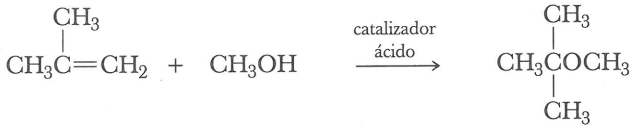
c) 

d) $HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH + HBr \xrightarrow{\text{calor}}$

e) 

f) 

8.38 Durante la síntesis comercial del metil *tert*-butil éter (MTBE), un aditivo antigolpeteo para mejorar el octanaje de la gasolina, se hace pasar 2-metilpropeno y metanol sobre un catalizador ácido para obtener el éter. Proponga un mecanismo para esta reacción.



2-Metilpropeno (isobutileno) — Metanol — 2-Metoxi-2-metilpropano (metil *tert*-butil éter, MTBE)

Síntesis

8.39 Indique cómo transformar

a) 1-Propanol a 2-propanol en dos pasos.

b) Ciclohexeno a ciclohexanona en dos pasos.

c) Ciclohexanol a *cis*-1,2-ciclohexanodiol en dos pasos.

d) Propeno a propanona (acetona) en dos pasos.

8.40 Indique cómo transformar el ciclohexanol en los siguientes compuestos:

a) Ciclohexeno **b)** Ciclohexano **c)** Ciclohexanona

8.41 Indique los reactivos y las condiciones experimentales necesarias para sintetizar los siguientes compuestos a partir del 1-propanol. Cualquier derivado del 1-propanol que se prepara en la primera parte de este problema puede ser utilizado en alguna síntesis posterior.

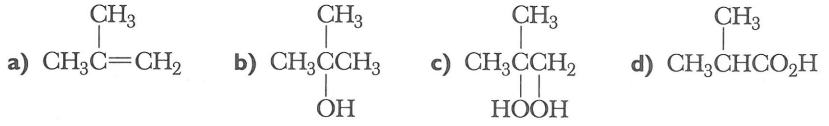
a) Propanal **b)** Ácido propanoico

c) Propeno **d)** 2-Propanol

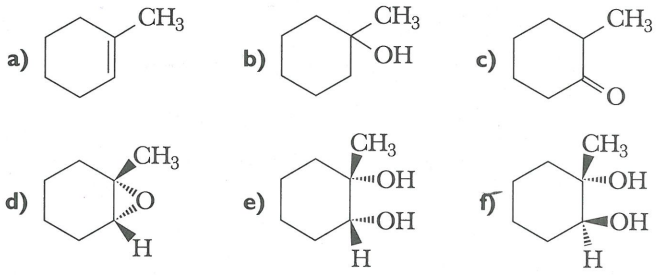
e) 2-Bromopropano **f)** 1-Cloropropano

g) Propanona **h)** 1,2-Propanodiol

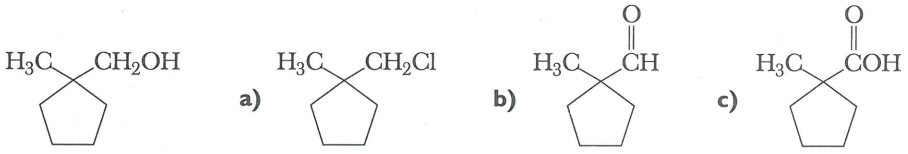
8.42 Indique cómo preparar cada uno de los siguientes compuestos a partir del 2-metil-1-propanol (alcohol isobutílico). Si la preparación incluye más de un paso, señale cada compuesto intermediario que se forme.



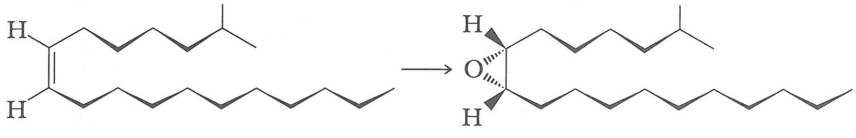
8.43 Indique cómo preparar cada uno de los siguientes compuestos a partir del 2-metilciclohexanol. En caso de que la preparación incluya más de un paso, indique el compuesto intermediario que se forma.



8.44 Indique cómo transformar el alcohol de la izquierda a los compuestos a), b) y c).



8.45 El disparlure, el atractivo sexual de la lagarta *(Porthetria dispar)*, se ha logrado sintetizar en el laboratorio a partir del siguiente (Z)-alqueno (*Índice Merck*, 12a. ed., # 3425).



(Z)-2-Metil-7-octadeceno Disparlure

a) ¿Cómo se podría transformar el (Z)-alqueno en disparlure?

b) ¿Cuántos estereoisómeros son posibles en el disparlure? ¿Cuántos de ellos se forman en la secuencia que usted eligió?

8.46 El nombre químico del bombicol, la feromona sexual que secreta la polilla femenina del gusano de seda para atraer a las polillas masculinas de su especie, es el *trans*-10-*cis*-12-hexadecadien-1-ol. (Tiene un grupo hidroxilo y dos dobles enlaces carbono-carbono en una cadena de 16 carbonos.)

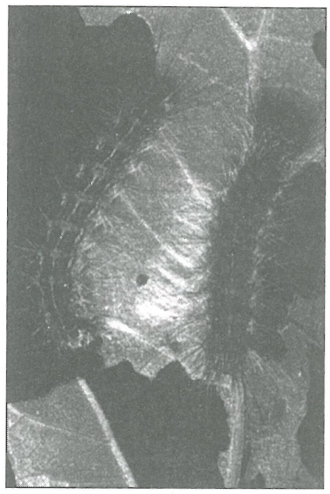
a) Dibuje la fórmula estructural del bombicol, indicando la configuración correcta en torno a cada doble enlace carbono-carbono.

b) ¿Cuántos isómeros cis-trans son posibles para esta fórmula estructural? Todos los isómeros cis-trans posibles han sido sintetizados en el laboratorio, pero sólo el llamado bombicol es producido por la polilla del gusano de seda de sexo femenino, y atrae únicamente a las polillas del gusano de seda de sexo masculino.

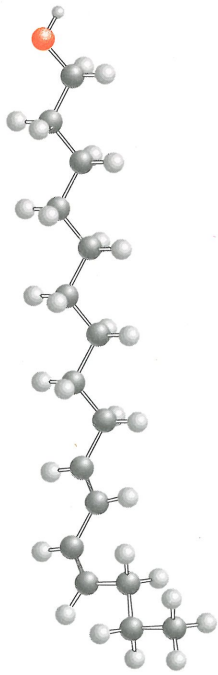
8.47 En este momento se pueden asignar los siguientes problemas de espectroscopía:

RMN con ^{1}H y RMN con ^{13}C: Problemas adicionales 21.15–21.18.

Problemas de IR: Problemas adicionales 22.5–22.6.



El disparlure es una feromona sexual de la lagarta, *Porthetria dispar*. *(Aimals, Animals/© William D. Griffin)*

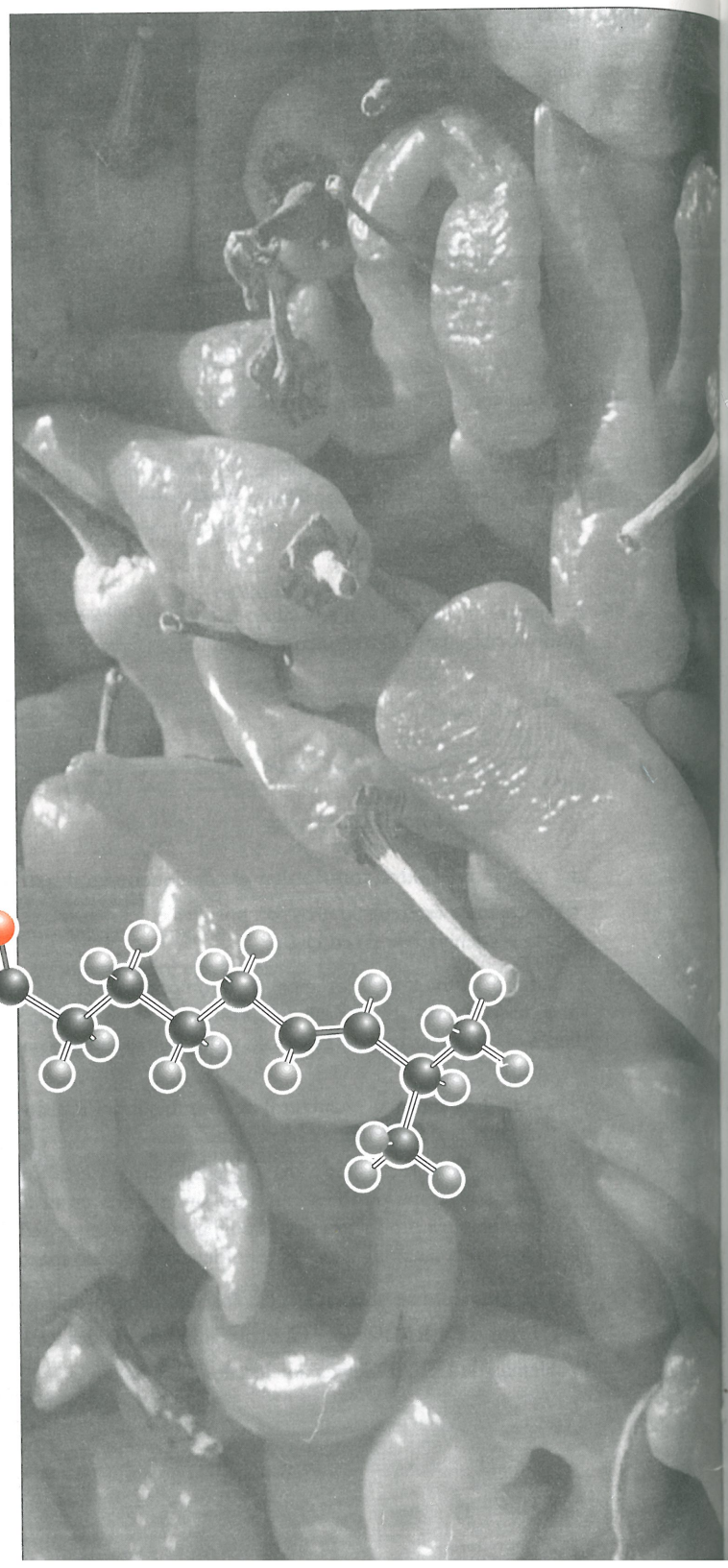


Bombicol

9

El benceno y sus derivados

9.1 La estructura del benceno
9.2 El concepto de aromaticidad
9.3 Nomenclatura
9.4 Fenoles
9.5 Oxidación en una posición bencílica
9.6 Sustitución aromática electrofílica
9.7 Mecanismo de la sustitución aromática electrofílica
9.8 Disustitución



Pimientos de la familia de los ajís. Inserto: Modelo de la capsaicina *(Douglas Brown)*

El benceno es un compuesto incoloro, con punto de fusión de 6°C y punto de ebullición de 80°C. Fue aislado por primera vez por Michael Faraday en 1825 a partir del residuo aceitoso que se juntaba en las tuberías de la iluminación de gas de Londres. La fórmula molecular del benceno, C_6H_6, sugiere un alto grado de insaturación. En comparación, un alcano de seis carbonos tiene la fórmula molecular C_6H_{14}, y un cicloalcano de seis carbonos la fórmula molecular C_6H_{12}. Considerando el alto grado de insaturación del benceno, es de esperar que experimente las diversas reacciones características de los alquenos. No obstante, ¡el benceno es notablemente estable! y no experimenta las reacciones de adición, oxidación y reducción características de los alquenos. Por ejemplo, el benceno no reacciona con bromo, cloruro de hidrógeno u otros reactivos que, por lo general, se agregan a los dobles enlaces carbono-carbono. No se oxida con ácido crómico o tetróxido de osmio en las condiciones en que los alquenos se oxidan fácilmente. Cuando el benceno reacciona lo hace por sustitución, en la cual un átomo de hidrógeno es reemplazado por otro átomo o grupo de átomos.

El término **compuesto aromático** se emplea para clasificar el benceno y sus derivados porque muchos de ellos tienen un olor característico. Sin embargo, se hizo evidente que sería más lógico clasificar estos compuestos basándose en su estructura y reactividad química, y no en su aroma. Aunque el término "aromático" se ha conservado, en la actualidad se refiere al hecho de que estos compuestos son altamente insaturados, o inesperadamente estables frente a los reactivos que reaccionan con alquenos. Se emplea el término **areno** para describir los hidrocarburos aromáticos por analogía con el alcano y alqueno. El benceno es el areno original. Del mismo modo que el grupo que se deriva de la eliminación de un H de un alcano se llama grupo alquilo y se representa por el grupo R–, el grupo que se deriva de la eliminación de un H de un areno se llama **grupo arilo,** y se representa por el símbolo **Ar–**.

Compuesto aromático Término que se emplea para clasificar el benceno y sus derivados.

Areno Un hidrocarburo aromático.

Grupo arilo Grupo que se deriva de un compuesto aromático (un areno) por eliminación de un H; se representa por el símbolo Ar—.

Ar— Símbolo que se usa para el grupo arilo por analogía con R— para un grupo alquilo.

9.1 La Estructura del Benceno

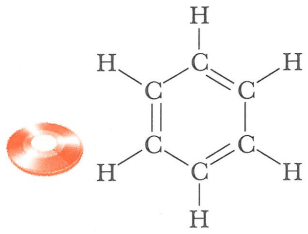
Imaginemos que nos encontramos a mediados del siglo XIX y que examinamos la evidencia en la cual los químicos se basaron para intentar construir un modelo de la estructura del benceno. Primero, como la fórmula molecular del benceno es C_6H_6, es evidente que la molécula debe ser altamente insaturada. Sin embargo, el benceno no presenta las propiedades químicas de los alquenos, que son los únicos hidrocarburos insaturados que se conocían en ese tiempo. El benceno sí experimenta reacciones químicas, pero su reacción característica es la sustitución, más que la adición. Cuando se trata el benceno con bromo en presencia de cloruro férrico como catalizador, por ejemplo, sólo se forma un compuesto de fórmula molecular C_6H_5Br. Por esta observación los químicos concluyeron que los seis carbonos y los seis hidrógenos del benceno eran equivalentes.

$$\underset{\text{Benceno}}{C_6H_6} + Br_2 \xrightarrow{FeCl_3} \underset{\text{Bromobenceno}}{C_6H_5Br} + HBr$$

A. Modelo de Kekulé para el benceno

La primera estructura para el benceno fue propuesta por Augusto Kekulé en 1872 y constaba de un anillo de seis miembros con enlaces simples y dobles alternados, y con un hidrógeno unido a cada carbono. Como todos los carbonos e hidrógenos de la estructura de Kekulé son equivalentes, al sustituir cualquiera de los hidrógenos por bromo se obtiene un mismo compuesto. Por lo tanto, la estructura que Kekulé propuso era consistente con el hecho de que al tratar benceno con bromo en presencia de cloruro férrico se obtenía solamente un compuesto de fórmula molecular C_6H_5Br.

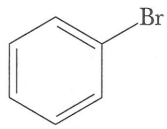
Aunque la propuesta de Kekulé era consistente con ésta y muchas otras observaciones experimentales, no fue aceptada por varios años. La principal objeción era que no explicaba



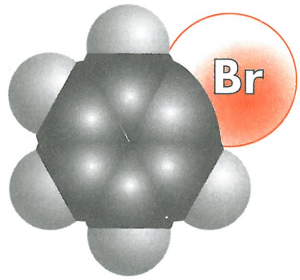
Estructura de Kekulé, donde se muestran todos los átomos



Estructura de Kekulé como un dibujo de líneas y ángulos



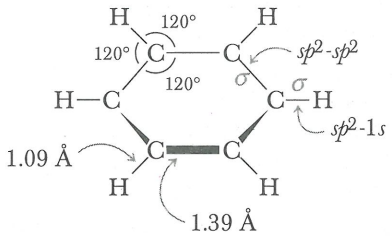
Estructura de Kekulé para el bromobenceno



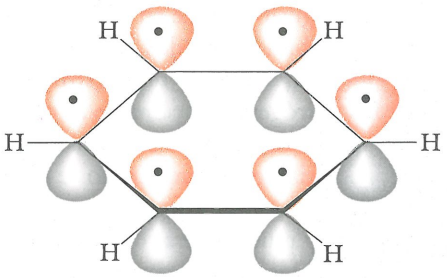
el comportamiento químico desusado del benceno. Los críticos de Kekulé preguntaban: si el benceno contiene tres dobles enlaces, ¿por qué no experimenta las reacciones características de los alquenos? Por ejemplo, ¿por qué el benceno reacciona con bromo por sustitución en vez de adición?

B. El modelo de enlace de valencia del benceno

Los conceptos de **hibridación de orbitales atómicos** y **teoría de la resonancia,** desarrollados en la década de 1930, proporcionaron la primera descripción adecuada de la estructura del benceno. El esqueleto de carbonos del benceno forma un hexágono regular con ángulos de enlace C–C–C y H–C–C de 120°. En este tipo de enlace, el carbono usa orbitales híbridos sp^2 (Secc. 1.6D). Cada carbono forma enlaces sigma con dos carbonos adyacentes por el empalme de orbitales híbridos sp^2-sp^2 , y un enlace sigma con el hidrógeno por empalme de orbitales sp^2-1s. Como se determina experimentalmente, todos los enlaces carbono-carbono del benceno tienen la misma longitud, 1.39 Å, que es un valor intermedio entre la longitud del enlace simple entre los carbonos con hibridación sp^3 (1.54Å) y el enlace doble entre carbonos con hibridación sp^2 (1.33Å).



Además, cada carbono tiene un solo orbital 2p no hibridizado que contiene un electrón. Estos seis orbitales 2p se encuentran perpendiculares al plano del anillo y se empalman para formar una nube pi continua que abarca los seis átomos de carbono. La densidad electrónica del sistema pi del anillo bencénico se encuentra sobre una región toroide (región con forma de dona) por encima del plano del anillo y una segunda región toroide por debajo del plano del anillo (Fig. 9.1).



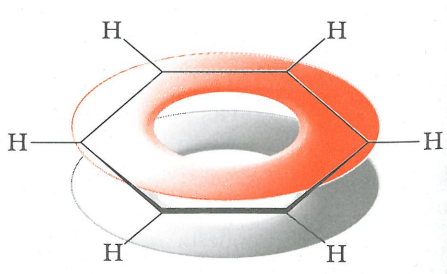
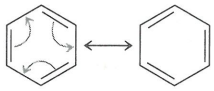


Fig. 9.1
Modelo de enlace de valencia para el enlace del benceno. a) Esqueleto del carbono e hidrógeno. Los seis orbitales 2p, cada uno con un electrón, se muestran sin combinar. b) El empalme de orbitales 2p paralelos forma una nube pi continua que se indica mediante una estructura toroide por encima del plano del anillo y una segunda estructura de este tipo por debajo del plano del anillo.

C. El modelo de resonancia del benceno

Uno de los postulados de la teoría de la resonancia es que cuando una molécula o ion puede representarse por dos o más estructuras contribuyentes, entonces no es representada de manera adecuada por ninguna de ellas individualmente. El benceno se representa como un híbrido de dos estructuras contribuyentes equivalentes, a menudo conocidas como estructuras de Kekulé. Cada estructura de Kekulé efectúa una contribución igual al híbrido, y por lo tanto, los enlaces C–C no son simples ni dobles, sino de tipo intermedio.



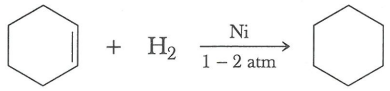
El benceno como híbrido de dos estructuras contribuyentes equivalentes

Reconocemos que ninguna de estas estructuras contribuyentes existe; simplemente son maneras alternas de aparear los orbitales $2p$, y no hay motivo para preferir una con respecto a la otra. Sin embargo, los químicos continúan usando una sola estructura contribuyente para representar esta molécula, porque es lo más cercano a una estructura precisa dentro de las limitaciones de las estructuras clásicas del enlace valencia y toma en cuenta la tetravalencia del carbono.

D. La energía de resonancia del benceno

Energía de resonancia
Diferencia de energía entre un híbrido de resonancia y la más estable de sus estructuras constituyentes hipotéticas.

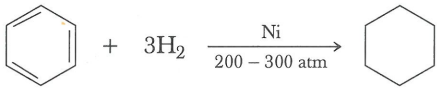
La **energía de resonancia** es la diferencia de energía entre un híbrido de resonancia y su estructura contribuyente más estable. Una manera de estimar la energía de resonancia del benceno es comparando los calores de hidrogenación del ciclohexeno y el benceno. El ciclohexeno se reduce fácilmente a ciclohexano con hidrógeno en presencia de un catalizador de algún metal de transición (Secc. 6.5).



$\Delta H^0 = -28.6$ kcal / mol
$(-120$ kJ / mol)

Ciclohexeno Ciclohexano

El benceno sólo se reduce lentamente a ciclohexano en estas condiciones, pero se reduce con más rapidez cuando se calienta y se somete a presión de varios cientos de atmósferas de hidrógeno.



$\Delta H^0 = -49.8$ kcal / mol
$(-208$ kJ / mol)

Benceno Ciclohexano

La reducción del ciclohexeno es exotérmica y produce 28.6 kcal/mol (120 kJ/mol). Como es posible dibujar el benceno con tres dobles enlaces carbono-carbono, se esperaría que su hidrogenación fuese exotérmica y produjera 3 × 28.6 u 85.8 kcal/mol (359 kJ/mol). En vez de ello, en la reducción catalítica del benceno a ciclohexano sólo se desprenden 49.8 kcal/ mol (208 kJ/mol). La diferencia entre el valor esperado y el valor que se observa experimentalmente, 36.0 kcal/mol (151 kJ/mol), es la **energía de resonancia del benceno**. En la figura 9.2 se muestran estos resultados en una gráfica.

Como comparación, la fuerza de un enlace simple carbono-carbono es de alrededor de 80–100 kcal/mol (333–418 kJ/mol), y la de los puentes de hidrógeno del agua y de los alcoholes de bajo peso molecular es aproximadamente 2–5 kcal/mol (8.4–21 kJ/mol). De este modo, aunque la energía de resonancia del benceno es inferior a la fuerza de un enlace simple carbono-carbono, es bastante mayor que la fuerza de los puentes de hidrógeno del agua y los alcoholes. En la sección 8.3 se vio que los puentes de hidrógeno ejercen un efecto considerable sobre las propiedades físicas de los alcoholes, en comparación con

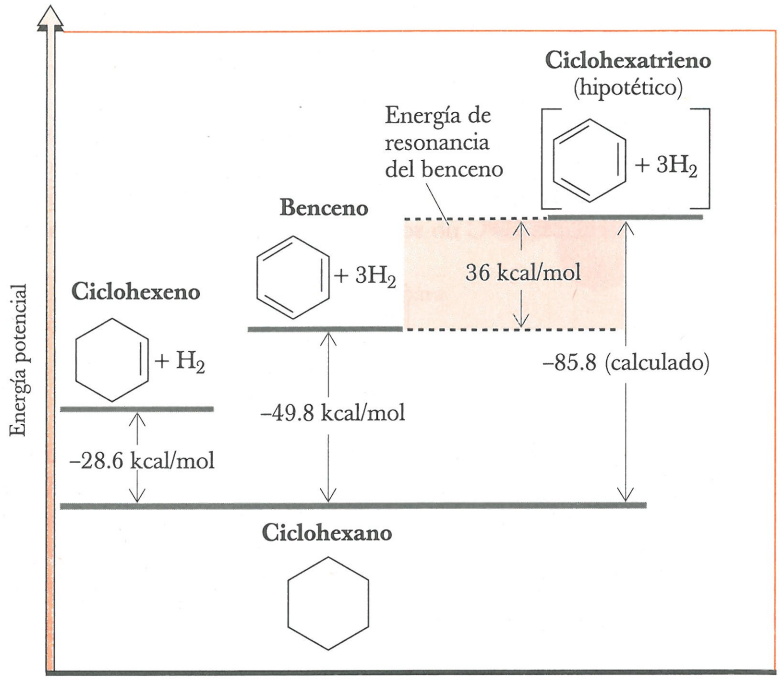


Fig. 9.2
Energía de resonancia del benceno determinada al comparar los calores de hidrogenación del ciclohexeno y el benceno.

los alcanos. En este capítulo veremos que la energía de resonancia del benceno y otros hidrocarburos aromáticos ejerce un efecto importante sobre su reactividad química.

9.2 EL CONCEPTO DE AROMATICIDAD

Muchos otros tipos de moléculas, además del benceno y sus derivados, presentan carácter aromático; es decir, tienen un alto grado de insaturación, aunque no experimenten las reacciones características de adición y oxido-reducción de los alquenos. Lo que los químicos intentan comprender son los principios del carácter aromático. La respuesta a este problema fue propuesta por primera vez en la década de 1930 por el fisicoquímico alemán Eric Hückel.

Los criterios de Hückel se resumen como sigue: para que un anillo de cinco o seis miembros sea aromático debe cumplir con las siguientes características:

1. Ser plano.
2. Tener un orbital $2p$ en cada átomo del anillo.
3. Tener seis electrones pi (un sexteto aromático) en el ordenamiento cíclico de orbitales $2p$.

Aplicaremos estos criterios a los siguientes compuestos heterocíclicos, que son todos ellos aromáticos:

Compuesto heterocíclico
Compuesto orgánico que contiene uno o más átomos distintos del carbono en su anillo.

Un **compuesto heterocíclico** es aquél que contiene más de un tipo de átomos en el anillo. La manera en que se emplea el término "heterocíclico" en química orgánica hace referencia a un anillo, en el cual uno o más de los átomos difieren del carbono. La piridina y la pirimidina son análogos heterocíclicos del benceno. En la piridina, un grupo CH del benceno es reemplazado por un átomo de nitrógeno, y en la pirimidina, dos grupos CH son reemplazados por átomos de nitrógeno. Cada molécula cumple los criterios de aromaticidad de Hückel: son cíclicas y planas; tienen un orbital $2p$ en cada átomo del anillo, y tienen seis electrones en el sistema pi. En la piridina, el nitrógeno tiene hibridación sp^2, y su par de electrones no compartido ocupa un orbital sp^2 perpendicular a los orbitales $2p$ del sistema pi; por lo tanto, no forma parte del sistema pi. En la pirimidina, ninguno de los pares de electrones no compartidos del nitrógeno forman parte del sistema pi.

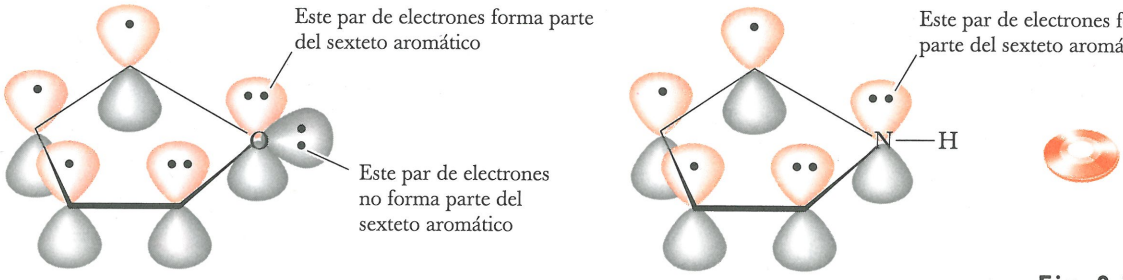
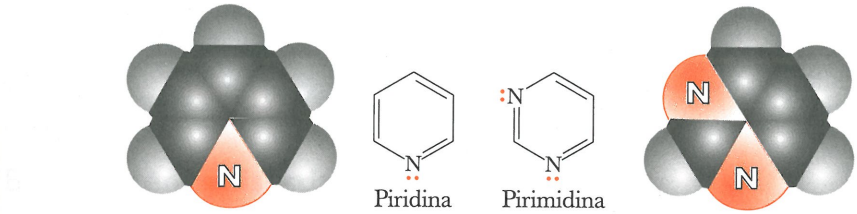
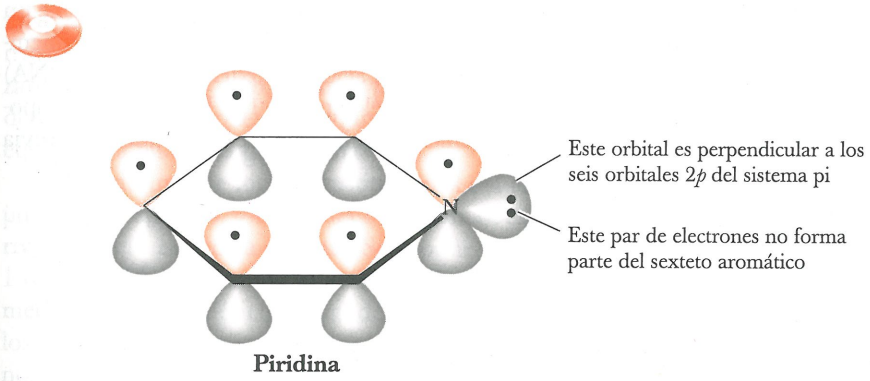


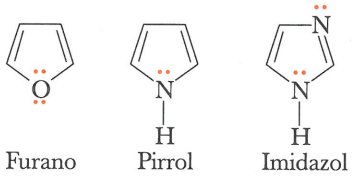
Fig. 9.3
Origen de los 6 electrones pi (el sexteto aromático) en el furano y el pirrol. La energía de resonancia del furano es 16 kcal/mol (67 kJ/mol); la del pirrol, 21 kcal/mol (88 kJ/mol).

La energía de resonancia de la piridina es 32 kcal/mol (134 kJ/mol), ligeramente inferior a la del benceno. La energía de resonancia de la pirimidina es 26 kcal/mol (109 kJ/mol).



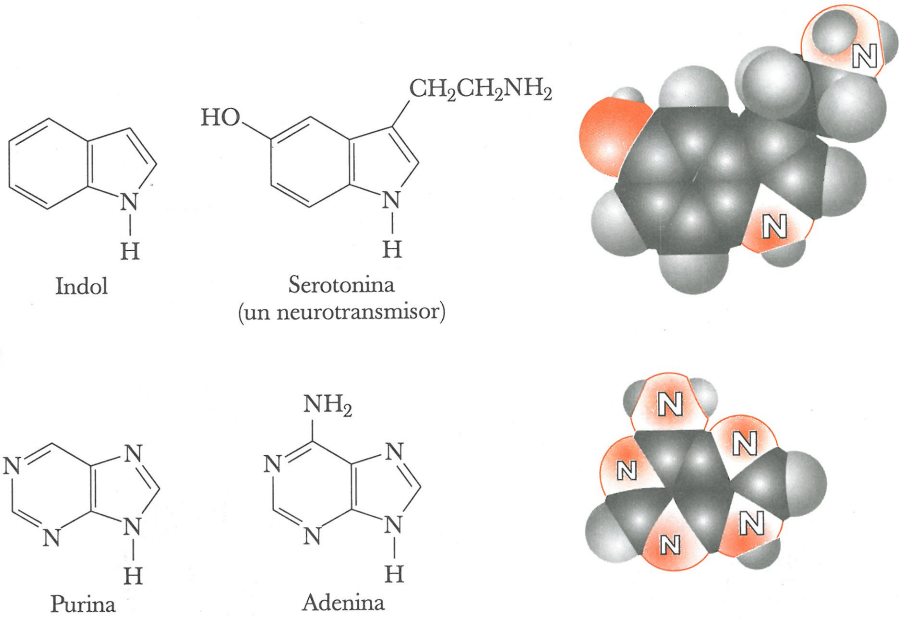


Los compuestos cíclicos de cinco miembros, furano, pirrol e imidazol, también son aromáticos.



En estos compuestos heterocíclicos planos, cada heteroátomo tiene hibridación sp^2, y su orbital $2p$ no hibridizado forma parte de un ciclo continuo de cinco orbitales $2p$. En el furano, un par no compartido de electrones del heteroátomo se encuentra en el orbital $2p$ no hibridizado y forma parte del sistema pi (Fig. 9.3). El otro par de electrones no compartido se encuentra sobre un orbital híbrido sp^2, perpendicular a los orbitales $2p$, y no forma parte del sistema pi. En el pirrol, el par no compartido de electrones del nitrógeno forma parte del sexteto aromático. En el imidazol, el par de electrones no compartido de un nitrógeno forma parte del sexteto aromático; pero, el par no compartido del otro nitrógeno, no.

En la naturaleza abundan los compuestos con anillos heterocíclicos fusionados con uno o más anillos adicionales. Dos compuestos de este tipo particularmente importantes en el mundo biológico son el indol y la purina. El indol contiene un anillo pirrólico fusionado con un anillo bencénico. Los compuestos que se derivan del indol incluyen el ami-

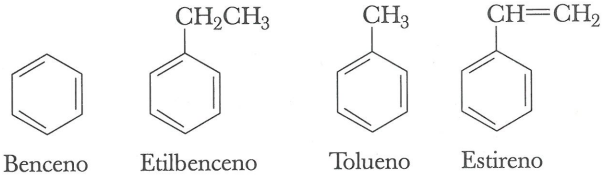


noácido L-triptófano (Secc. 18.1A) y el neurotransmisor serotonina. La purina contiene un anillo de pirimidina de seis miembros fusionado con un anillo imidazólico de cinco miembros. La adenina es uno de los bloques constitutivos del ácido desoxirribonucleico (DNA) y del ácido ribonucleico (RNA), como se describe en el capítulo 19. También es componente del oxidante biológico llamado nicotinamida adenin denucleótido, que se abrevia NAD^+ (Secc. 20.1B).

9.3 NOMENCLATURA

A Bencenos monosustituidos

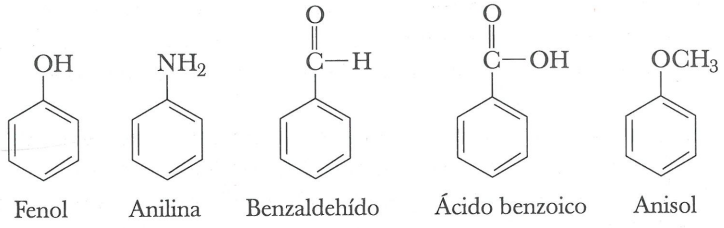
Los alquilbencenos monosustituidos se nombran como derivados del benceno; por ejemplo, el etilbenceno. En el sistema de la IUPAC se retienen ciertos nombres comunes para algunos de los alquilbencenos monosustituidos más simples. Algunos ejemplos son **tolueno** (en vez de metilbenceno) y **estireno**(en vez de feniletileno).



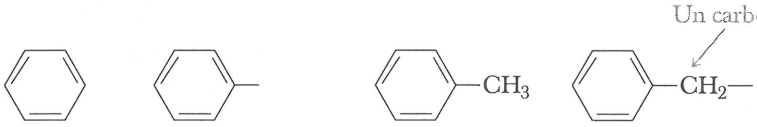
Grupo fenilo C_6H_5—, el grupo arilo que se deriva eliminando un hidrógeno del benceno.

Grupo bencilo $C_6H_5CH_2$—, el grupo alquilo que se deriva eliminando un hidrógeno del grupo metilo del tolueno.

En el sistema de la IUPAC también se retienen los nombres comunes **fenol**, **anilina**, **benzaldehído**, **ácido benzoico** y **anisol**.

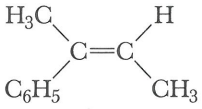


Como se mencionó en la introducción del capítulo 5, el grupo sustituyente que se deriva de la pérdida de un H de un benceno, es un **grupo fenilo**; el que se deriva de la pérdida de un H del grupo metilo del tolueno se denomina **grupo bencilo**.



Benceno Grupo fenilo Tolueno Grupo bencilo

En las moléculas que contienen otros grupos funcionales, los grupos fenilo y bencilo, a menudo se mencionan como sustituyentes.



(Z)-2-Fenil-2-buteno

$C_6H_5CH_2CH_2OH$

2-Feniletanol

$C_6H_5CH_2Cl$

Cloruro de bencilo

B. Bencenos disustituidos

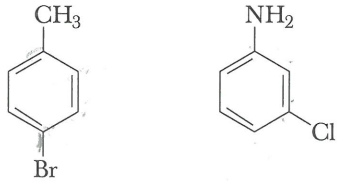
Cuando hay dos sustituyentes sobre un anillo bencénico, son posibles tres isómeros estructurales. Los sustituyentes pueden ubicarse numerando los átomos del anillo, o utilizando las palabras **orto**, **meta** y **para**. Las posiciones 1,2- equivalen a orto (del griego: derecho); las posiciones 1,3- equivalen a meta (del griego: después); y las posiciones 1,4- equivalen a para (del griego: más allá).

Cuando uno de los dos sustituyentes del anillo confiere un nombre especial al compuesto (por ejemplo, tolueno, fenol y anilina), entonces el compuesto se nombra como derivado de esa molécula original. Se supone que el sustituyente especial ocupa la posición 1 del anillo. En el sistema de la IUPAC se retiene el nombre común **xileno** para tres dimetilbencenos isoméricos. Cuando ningún grupo confiere un nombre especial, se ubican los dos sustituyentes y se mencionan en orden alfabético antes de la terminación –benceno. El carbono del anillo bencénico que tiene el sustituyente de rango alfabético más bajo se numera como C-1.

Orto (*o*) Se refiere a los grupos que ocupan las posiciones 1,2 en un anillo bencénico.

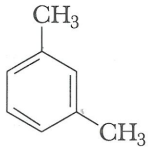
Meta (*m*) Se refiere a los grupos que ocupan las posiciones 1,3 en un anillo bencénico.

Para (*p*) Se refiere a los grupos que ocupan las posiciones 1,4 en un anillo bencénico.

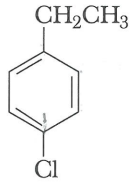


4-Bromotolueno (*p*-bromotolueno)

3-Cloroanilina (*m*-cloroanilina)



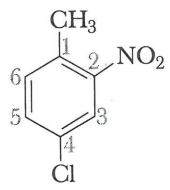
1,3-Dimetilbenceno (*m*-xileno)



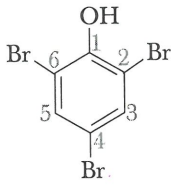
1-Cloro-4-etilbenceno (*p*-cloroetilbenceno)

C. Bencenos polisustituidos

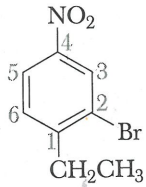
Cuando hay tres o más sustituyentes presentes en un anillo, su ubicación se especifica con números. Si alguno de los sustituyentes concede un nombre especial, entonces la molécula se nombra como derivado de esa molécula original. Si ninguno de los sustituyentes confiere un nombre especial, entonces se ubican dichos sustituyentes; se numeran de modo que se obtenga el conjunto de números más bajo, y se mencionan en orden alfabético antes de la terminación –benceno. En los siguientes ejemplos el primer compuesto es un derivado del tolueno, y el segundo, del fenol. Como el tercer compuesto no tiene nombre especial, se mencionan sus tres sustituyentes en orden alfabético, seguidos por la palabra "benceno".



4-Cloro-2-nitrotolueno



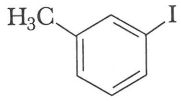
2,4,6-Tribromofenol

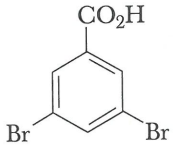


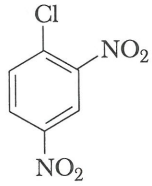
2-Bromo-1-etil-4-nitrobenceno

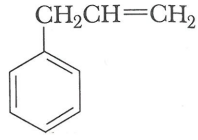
EJEMPLO 9.1

Escriba los nombres de los siguientes compuestos:

a) 

b) 

c) 

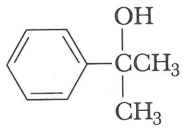
d) 

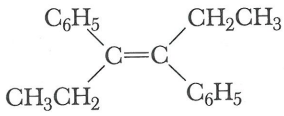
SOLUCIÓN

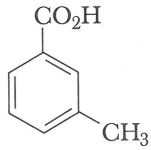
a) 3-Yodotolueno o *m*-yodotolueno
b) ácido 3,5-Dibromobenzoico
c) 1-Cloro-2,4-dinitrobenceno
d) 3-Fenilpropeno

Problema de práctica 9.1

Escriba los nombres de los siguientes compuestos:

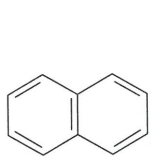
a) 

b) 

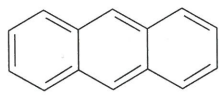
c) 

Hidrocarburo aromático polinuclear Hidrocarburo que contiene dos o más anillos aromáticos fusionados.

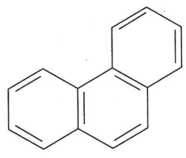
Los **hidrocarburos aromáticos polinucleares (HAP)** contienen dos o más anillos aromáticos, y cada par de ellos comparte dos átomos de carbono del anillo. El naftaleno, el antraceno y el fenantreno, los HAP más comunes, y las sustancias que de ellos se derivan, se encuentran en el alquitrán de hulla y en los residuos de petróleo de alto punto de ebullición. Antiguamente el naftaleno se empleaba como repelente de la polilla e insecticida para preservar prendas de lana y pieles, pero su uso ha disminuido por la introducción de hidrocarburos clorados como el *p*-diclorobenceno.



Naftaleno

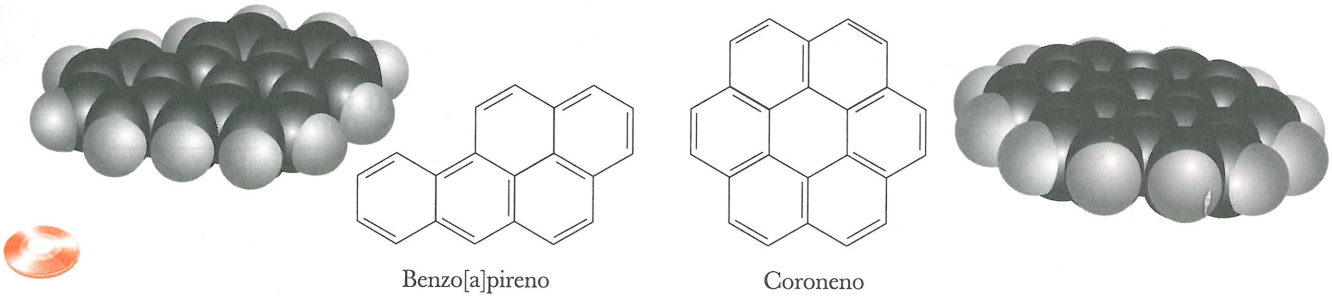


Antraceno



Fenantreno

El alquitrán de hulla también contiene cantidades menores de los siguientes HAP: [Estos compuestos pueden encontrarse en los gases de escape de los motores de combustión interna a base de gasolina (por ejemplo, los motores automotrices) y en el humo del cigarro. El benzo(a)pireno ha atraído interés, en particular, por ser un carcinógeno y mutágeno muy potente.]



Benzo[a]pireno

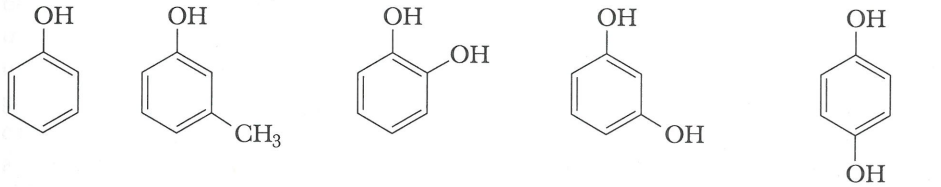
Coroneno

9.4 FENOLES

A. Estructura y nomenclatura

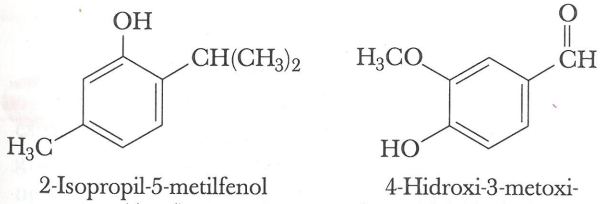
El grupo funcional de un **fenol** es un grupo hidroxilo enlazado con un anillo bencénico. Los fenoles sustituidos se nombran ya sea como derivados del fenol o por su nombre común.

Fenol Compuesto que contiene un –OH enlazado a un anillo bencénico.



Fenol | 3-Metilfenol (*m*-cresol) | 1,2-Bencenodiol (catecol) | 1,3-Bencenodiol (resorcinol) | 1,4-Bencenodiol (hidroquinona)

Los fenoles se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. El propio fenol y los cresoles isoméricos (*o*-, *m*- y *p*-cresol) se encuentran en el alquitrán de hulla. El timol y la vainillina son constituyentes importantes de las vainas de tomillo y vainilla, respectivamente.

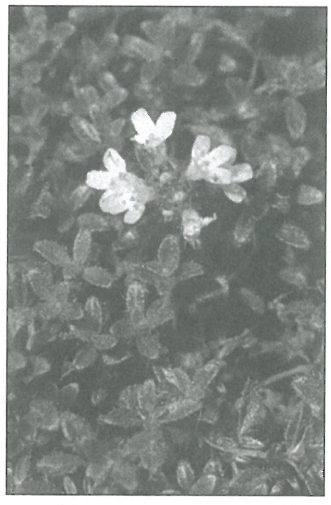


2-Isopropil-5-metilfenol (timol)

4-Hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (vainillina)



El fenol o ácido carbólico, como se llamaba antiguamente, es un sólido de bajo punto de fusión, muy poco soluble en agua. A concentraciones suficientemente altas es corrosivo para todo tipo de células. En solución diluida tiene propiedades antisépticas y fue introducido a la práctica de la cirugía por Joseph Lister, quien demostró su técnica de cirugía aséptica en el anfiteatro quirúrgico de la Escuela de Medicina de la Universidad de Glasgow en 1865. El fenol ha sido reemplazado por antisépticos más poderosos y que producen menos efectos secundarios indeseables. Entre ellos se encuentran el hexilresorcinol y eugenol. El hexilresorcinol (*Índice Merck,* 12a. ed., #4750) es ampliamente usado en preparaciones que no requieren prescripción como antiséptico leve y desinfectante. El eugenol (*Índice Merck,* 12a. ed., #3944) es aislado de los capullos (clavos) de *Eugenia aromatica* y es empleado como antiséptico dental y analgésico.



El timol es constituyente del tomillo común, *Thymus vulgaris.* (© *Connie Toops*)

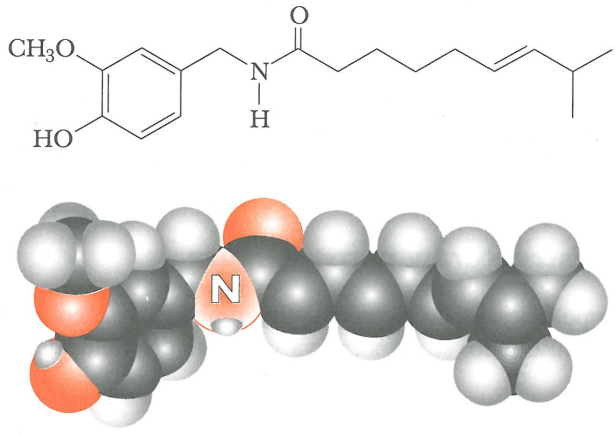
CONEXIONES QUÍMICAS

La capsaicina, para quienes gustan de lo picante

La capsaisina, la sustancia picante del fruto de diversas especies de chiles (Capsicum y Solanaceas), fue aislada en 1876 y su estructura fue determinada en 1919 (*Índice Merck,* 12a. ed., #1811). Las propiedades irritantes de la capsaicina son bien conocidas; la lengua humana es capaz de detectar tan sólo una gota de la misma en 5 L de agua. Todos hemos sentido la sensación quemante en la boca y el lagrimeo repentino que provoca una buena dosis de chiles picantes. Los extractos que contienen capsaicina y que se derivan de estos alimentos picantes también se emplean en aerosoles para ahuyentar a los perros y a otros animales que podrían morder a las personas que acostumbran correr o montar en bicicleta.

De manera irónica, la capsaicina es capaz tanto de provocar dolor como de aliviarlo. En la actualidad, dos cremas que contienen capsaicina, Mioton y Zostrix, se prescriben para tratar la sensación quemante que se relaciona con la neuralgia posherpética, una complicación del herpes zoster. También se prescriben a los diabéticos para aliviar dolores persistentes en pies y piernas.

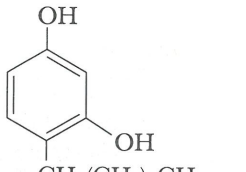
No se comprende bien el mecanismo por el cual la capsaicina alivia este tipo de dolores. Sin embargo, se ha sugerido que su aplicación insensibiliza temporalmente las terminaciones nerviosas del área responsable de la transmisión del dolor. La capsaicina queda enlazada a sitios receptores específicos de estas neuronas transmisoras del dolor y las bloquea, impidiendo su acción. Posteriormente la capsaicina es eliminada de estos sitios receptores, pero de manera momentánea, su presencia proporciona el alivio necesario del dolor.



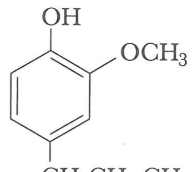
Capsaicina
(de diversos tipos de chiles)



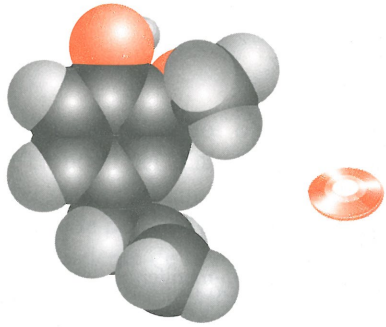
El eugenol, que es utilizado por los dentistas como agente antiséptico, se aísla de la planta *Eugenia aromatica. (G. Büttner/Naturbild/OKAPIA/Photo Researchers, Inc.)*



Hexilresorcinol

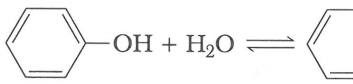


Eugenol



B. Acidez de los fenoles

Tanto los fenoles como los alcoholes contienen grupos hidroxilo, –OH. Sin embargo, los fenoles se agrupan como una clase diferente de compuestos, porque sus propiedades químicas son muy distintas a las de los alcoholes. Una de las diferencias más importantes es que los fenoles son considerablemente más ácidos que los alcoholes. La constante de ionización ácida del fenol ies 10^6 veces mayor que la del etanol!



$K_a = 1.1 \times 10^{-10}$ $pK_a = 9.95$

Fenol — Ion fenóxido

$CH_3CH_2OH + H_2O \rightleftharpoons CH_3CH_2O^- + H_3O^+$ $K_a = 1.3 \times 10^{-16}$ $pK_a = 15.9$

Etanol — Ion etóxido

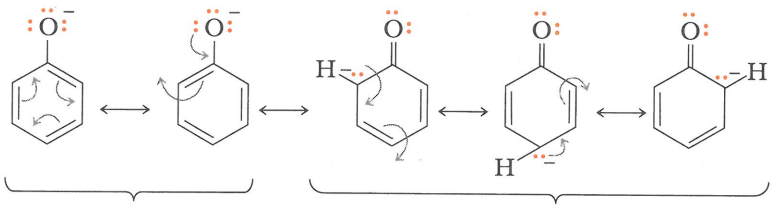
TABLA 9.1 Acidez relativa de soluciones 0.1 *M* de etanol, fenol y HCl

Ecuación de ionización ácida	$[H^+]$	pH
$CH_3CH_2OH + H_2O \rightleftharpoons CH_3CH_2O^- + H_3O^+$	1×10^{-7}	7.0
$C_6H_5OH + H_2O \rightleftharpoons C_6H_5O^- + H_3O^+$	3.3×10^{-6}	5.4
$HCl + H_2O \rightleftharpoons Cl^- + H_3O^+$	0.1	1.0

Otra manera de comparar el grado de acidez relativa del etanol y el fenol, es observar la concentración de iones hidrógeno y el pH de una solución acuosa 0.1 *M* de cada uno de ellos (Tabla 9.1). Como comparación, se incluye también la concentración del ion hidrógeno y el pH del HCl 0.1 *M*.

En solución acuosa, los alcoholes son sustancias neutras, y la concentración de ion hidrógeno del etanol 0.1 *M* es la misma que la del agua pura. Una solución 0.1 *M* de fenol es ligeramente ácida y tiene un pH de 5.4. En cambio, el HCl 0.1 *M* es un ácido fuerte (totalmente ionizado en solución acuosa) y tiene un pH de 1.0.

Los fenoles son más ácidos que los alcoholes, porque la deslocalización de la carga negativa por resonancia estabiliza el ion fenóxido con relación al ion alcóxido. Se puede observar la deslocalización de la carga del ion fenóxido en las siguientes estructuras contribuyentes: (En las dos estructuras contribuyentes de la izquierda, la carga negativa está ubicada sobre el oxígeno. En las tres estructuras contribuyentes de la derecha, la carga negativa está en las posiciones orto y para del anillo. En estas estructuras contribuyentes, la carga negativa del ion fenóxido se reparte de modo que queda deslocalizada sobre cuatro átomos. Dicha deslocalización de la carga negativa estabiliza el ion fenóxido con relación al ion alcóxido, en el cual no es posible que exista deslocalización.)

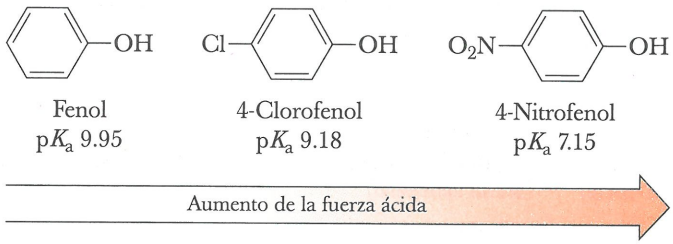


Estas dos estructuras de Kekulé son equivalentes

Estas tres estructuras contribuyentes presentan carga negativa deslocalizada sobre los átomos de carbono del anillo

Observe que aunque el modelo de resonancia permite comprender por qué el fenol es un ácido más fuerte que el etanol, no constituye un medio cuantitativo para predecir el grado mayor de acidez que tiene. Para comparar la fuerza de un ácido con la de otro, es necesario determinar sus valores de pK_a experimentalmente y compararlos.

Los sustituyentes del anillo, en particular los grupos halógeno y nitro, ejercen efectos notables sobre la acidez de los fenoles. Como los halógenos son más electronegativos que el carbono, atraen la densidad electrónica del anillo aromático, debilitando el enlace O–H, y estabilizando el ion fenóxido. Los grupos nitro también atraen la densidad electrónica del anillo, debilitan el enlace O–H, estabilizan el ion fenóxido, y, por lo tanto, aumentan su acidez.



Fenol
pK_a 9.95

4-Clorofenol
pK_a 9.18

4-Nitrofenol
pK_a 7.15



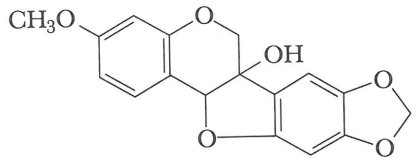
CONEXIONES QUÍMICAS

Las fitoalexinas: antibióticos naturales de las plantas

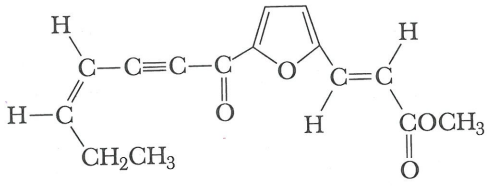
Las plagas de insectos y las infecciones fungales provocan pérdidas considerables en cosechas de alimentos y forrajes en el mundo. Aunque estas pérdidas atraen la atención, a menudo ocasionan que se pase por alto el hecho de que la resistencia más que la susceptibilidad constituye una regla en la naturaleza. Aunque todas las plantas se encuentran expuestas a una variedad muy amplia de hongos potencialmente patógenos, son totalmente resistentes a la mayoría de ellos.

Los científicos han descubierto que uno de los mecanismos de resistencia consiste en la acumulación de productos químicos protectores en el sitio de posible infección fungal. Estos antibióticos naturales de las plantas se conocen como fitoalexinas, palabra que se deriva del griego *phyto* (planta) y *alexein* (defender, proteger). Aunque se ha iniciado la investigación sistemática sobre estos mecanismos naturales de defensa de las plantas, es evidente que la síntesis de fitoalexinas constituye un mecanismo común de resistencia a las enfermedades entre los vegetales superiores.

Los diversos cientos de fitoalexinas caracterizados hasta la fecha, presentan amplias variaciones en su estructura. La pisatina, por ejemplo, una fungitoxina producida por los guisantes de olor, tiene cinco éteres fenólicos en su estructura. La wyerona del frijol ancho contiene un triple enlace carbono-carbono.



Pisatina
(de los guisantes de olor)



Wyerona
(del frijol ancho)

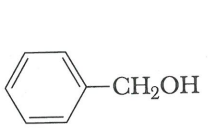
Las fitoalexinas más ampliamente estudiadas, las del algodón (Gossypium), incluyen el terpeno hemigosipol, su producto de oxidación gosipol (el pigmento amarillo de la semilla de algodón), y un grupo amplio de compuestos terpénicos relacionados. Además de su función como fitoalexina, el gosipol es tóxico para gran variedad de herbívoros y diversos insectos. En la República Popular de China se ha reportado que actúa además como agente de infertilidad masculina en humanos.

EJEMPLO 9.2

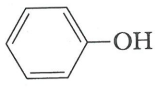
Ordene los siguientes compuestos de menor a mayor acidez: 2,4-dinitrofenol, fenol y alcohol bencílico.

SOLUCIÓN

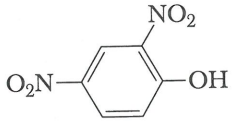
El alcohol bencílico, un alcohol primario, tiene un pK_a de aproximadamente 16-18 (Secc. 8.4A). El pK_a del fenol es 9.95. Los grupos nitro atraen electrones y aumentan la acidez del grupo –OH del fenol. Al ordenar estos compuestos de menor a mayor acidez, se tiene



Alcohol bencílico
pK_a 16–18



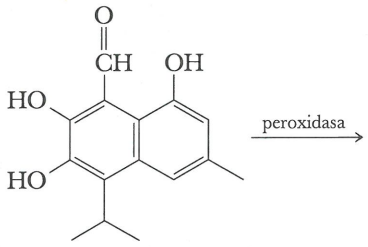
Fenol
pK_a 9.95



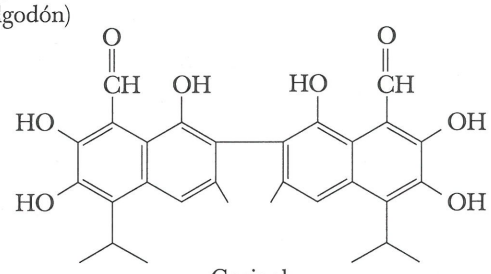
2,4-Dinitrofenol
pK_a 3.96

Problema de práctica 9.2

Ordene los siguientes compuestos de menor a mayor acidez: 2,4-diclorofenol, fenol, ciclohexanol.



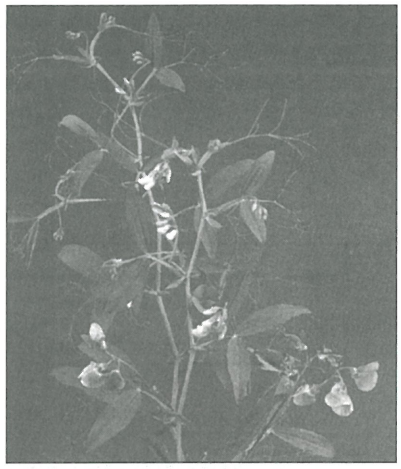
Hemigosipol
(del algodón)



Gosipol
(del algodón)

El hecho de que estos agentes vegetales fungicidas no logren detener el progreso de ciertos hongos patógenos, no necesariamente indica que sean ineficaces. En cambio, revela que estos hongos han coevolucionado con las plantas, desarrollando un mecanismo bioquímico para detoxificar las fitoalexinas vegetales tan pronto como se producen.

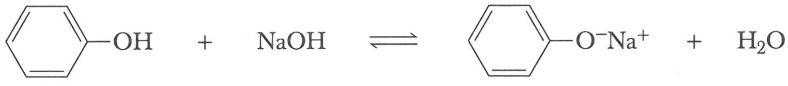
Al cultivar nuevas variedades de plantas resistentes, es probable que estemos seleccionando la capacidad de producir fitoalexinas más eficaces. Si logramos comprender la bioquímica de su producción, tal vez podamos seleccionar y después transferir esta capacidad de las variedades resistentes a las susceptibles por ingeniería genética. Otra alternativa es que la comprensión de la estructura química de las fitoalexinas y su modo de acción sugiera métodos para desarrollar fungicidas sintéticos nuevos y más seguros. Véase *Natural Resistance of Plants to Pests: Roles of Allelochemicals,* M.B. Green y P.A. Hedin, dirs., ACS Symposium Series No. 387, American Chemical Society, Washington, DC, 1986.



Planta de guisante de olor, *Lathyrus latifolius. (Runk/Schoenberger tomado de Grant Heilman)*

C. Reacciones ácido-base de los fenoles

Los fenoles son ácidos débiles y reaccionan con bases fuertes como NaOH para formar sales solubles en agua.



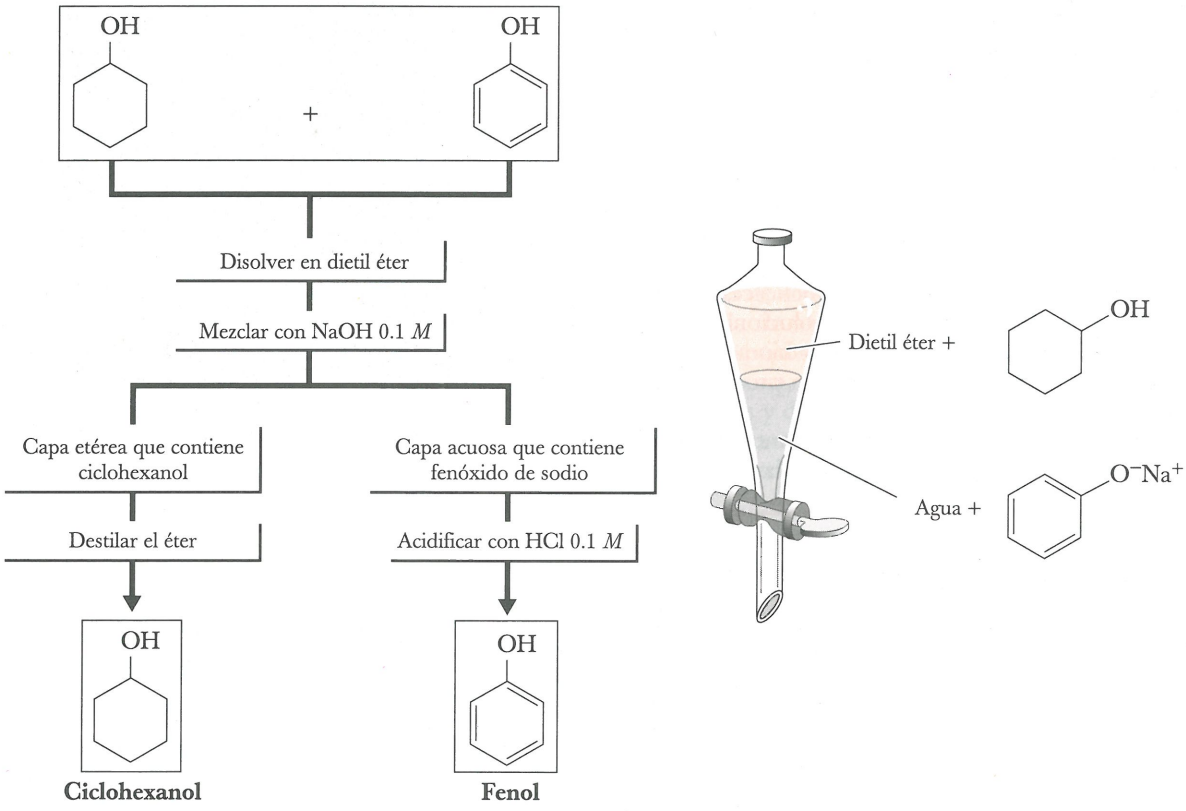
Fenol	Hidróxido de sodio	Fenóxido de sodio	Agua
pK_a 9.95			pK_a 15.7
(ácido más fuerte)	(base más fuerte)	(base más débil)	(ácido más débil)

La mayoría de los fenoles no reaccionan con bases más débiles como bicarbonato de sodio; no se disuelven en bicarbonato de sodio acuoso. El ácido carbónico es un ácido más fuerte que la mayoría de los fenoles, y, en consecuencia, el equilibrio de éstos en su reacción con bicarbonato se encuentra hacia la izquierda. (Repase la sección 2.4.)



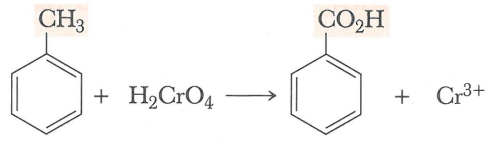
Fenol	Bicarbonato de sodio	Fenóxido de sodio	Ácido carbónico
pK_a 9.95			pK_a 6.36
(ácido más débil)	(base más débil)	(base más fuerte)	(ácido más fuerte)

El hecho de que los fenoles son ácidos más débiles, mientras que los alcoholes son neutros, constituye una forma muy conveniente de separar los fenoles de los alcoholes insolubles en agua. Suponga que se desea separar el fenol del ciclohexanol. Ambos son ligeramente solubles en agua; por lo tanto, no pueden separarse por su solubilidad en ella. Sin embargo, sí pueden separarse basándose en sus diferencias de acidez. Primero, se disuelve la mezcla de ambos en dietil éter o en algún otro disolvente inmiscible en agua. A continuación se coloca la solución etérea en un embudo de separación y se agita con NaOH acuoso diluido. En estas condiciones, el fenol reacciona con el NaOH y se transforma en fenóxido de sodio, una sal soluble en agua. La capa superior del embudo de separación es ahora dietil éter (densidad 0.74 g/cm^3), que contiene únicamente ciclohexanol disuelto, y la capa acuosa inferior contiene fenóxido de sodio disuelto. Se separan las capas, y tras destilar el éter (p.eb. 35°C) se obtiene el ciclohexanol puro (p.eb. 161°C). Al acidificar la fase acuosa con HCl 0.1 *M* u otro ácido fuerte, el fenóxido de sodio se transforma en fenol, el cual es insoluble en agua y puede extraerse con éter y recuperarse en forma pura. Estos pasos experimentales se resumen en el siguiente diagrama de flujo:

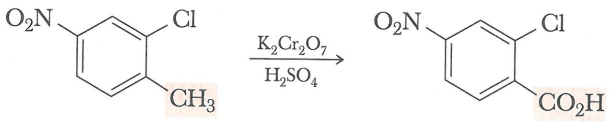


9.5 OXIDACIÓN EN UNA POSICIÓN BENCÍLICA

El benceno no es afectado por los agentes oxidantes fuertes como H_2CrO_4 y $KMnO_4$. Al tratar el tolueno con estos agentes oxidantes en condiciones vigorosas, el grupo metilo lateral se oxida a grupo carboxílico para dar ácido benzoico. El hecho de que el grupo metilo lateral se oxide, pero el anillo aromático no cambie, ilustra la notable estabilidad química del anillo aromático.



Los sustituyentes halogenados y nitrados de un anillo aromático no se ven afectados por estas oxidaciones. Por ejemplo, el 2-cloro-4-nitrotolueno se oxida a ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico.



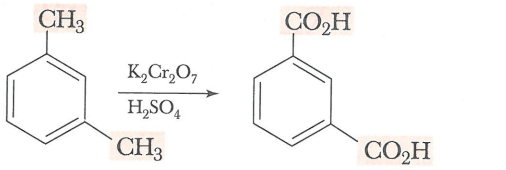
2-Cloro-4-nitrotolueno — Ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico

El etilbenceno y el isopropilbenceno también se oxidan en estas condiciones para dar ácido benzoico. La cadena lateral del *ter*-butibenceno, que no contiene hidrógeno bencílico, no se ve afectada por estas condiciones de oxidación.

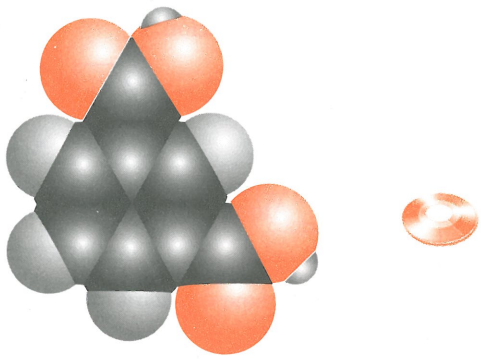
Por estas observaciones se llega a la conclusión de que en caso de que exista un hidrógeno bencílico, entonces el **carbono bencílico** (Secc. 9.3A) se oxida a grupo carboxilo, y todos los carbonos de la cadena lateral son eliminados. En caso de que no exista hidrógeno bencílico (por ejemplo, en el *ter*-butilbenceno), no se produce oxidación de la cadena lateral.

Carbono bencílico Un carbono con hibridación sp^3 enlazado con un anillo de benceno.

Cuando está presente más de un sustituyente aquilo lateral, cada uno de ellos se oxida a $-CO_2H$. La oxidación del *m*-xileno produce ácido 1,3-bencendicarboxílico, conocido comúnmente como ácido isoftálico.



m-Xileno — Ácido 1,3-bencendicarboxílico (isoftálico)

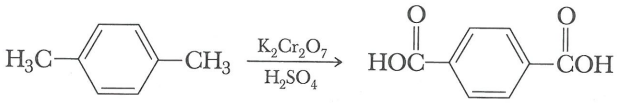


EJEMPLO 9.3

Dibuje fórmulas estructurales para el producto de la oxidación vigorosa del *p*-xileno con $K_2Cr_2O_7$ en H_2SO_4 acuoso.

SOLUCIÓN

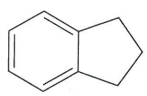
Ambos grupos alquilo se oxidan a $-CO_2H$. El producto es el ácido tereftálico, uno de los dos monómeros necesarios para sintetizar poliéster Dacron y Mylar (Secc. 15.4B).

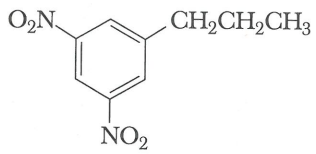


1,4-Dimetilbenceno (*p*-xileno) — Ácido 1,4-Bencendicarboxílico (ácido tereftálico)

Problema de práctica 9.3

Prediga los productos que se obtienen por la oxidación vigorosa con $K_2Cr_2O_7$ en H_2SO_4 acuoso de cada uno de los siguientes compuestos:

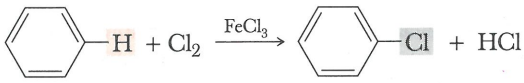
a) 

b) 

9.6 SUSTITUCIÓN AROMÁTICA ELECTROFÍLICA

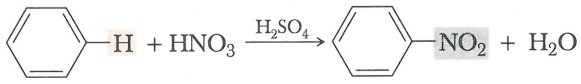
La reacción más característica de los compuestos aromáticos es la sustitución en los carbonos del anillo. Algunos grupos que se introducen directamente al anillo son los halógenos, el grupo nitro ($-NO_2$), el grupo del ácido sulfónico ($-SO_3H$) y los grupos alquilo ($-R$) y acilo ($RCO-$). En las siguientes ecuaciones se representa cada una de estas reacciones de sustitución:

Halogenación:



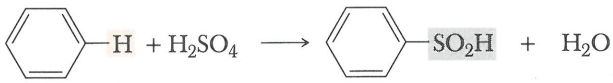
Clorobenceno

Nitración:



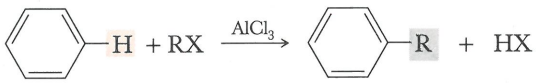
Nitrobenceno

Sulfonación:



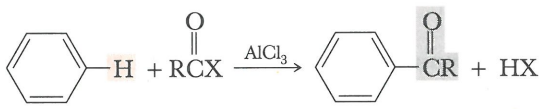
Ácido bencensulfónico

Alquilación:



Un alquilbenceno

Acilación:

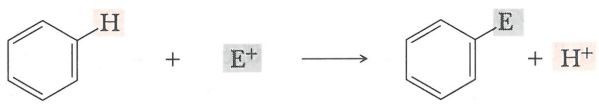


Un acilbenceno

9.7 MECANISMO DE LA SUSTITUCIÓN AROMÁTICA ELECTROFÍLICA

Sustitución aromática electrofílica Reacción en la cual un hidrógeno de un anillo aromático es sustituido por un electrófilo.

Un **electrófilo** es una especie deficiente en electrones que puede aceptar un par de electrones de un nucleófilo para formar un nuevo enlace covalente. La reacción por la cual un átomo de hidrógeno del anillo aromático es reemplazado con un electrófilo se denomina **sustitución aromática electrofílica**.



Un electrófilo

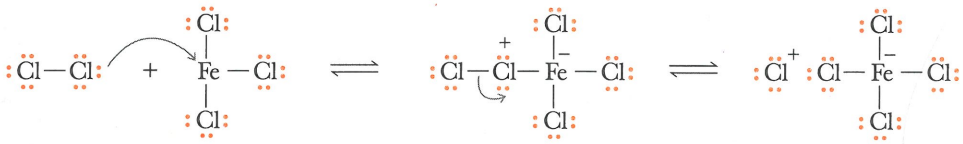
En la presente sección estudiaremos varios tipos comunes de electrófilos, incluye la manera en que se genera cada uno de ellos y el mecanismo por el cual sustituyen el hidrógeno de un anillo aromático.

A. Cloración y bromación

El cloro por sí solo no reacciona con el benceno, en comparación con su adición instantánea al ciclohexeno (Secc. 6.3C). En presencia de un catalizador ácido de Lewis como cloruro férrico o cloruro de aluminio (Secc. 2.5), se lleva a cabo una reacción para formar clorobenceno y HCl. El primer paso de esta reacción incluye la interacción del cloro con el catalizador ácido de Lewis para formar un **ion cloronio**, Cl^+, como parte de un par iónico. La reacción del par iónico Cl_2–$FeCl_3$ con la nube electrónica pi del anillo aromático forma un catión intermediario, que se estabiliza por resonancia y se representa en este caso como un híbrido de tres estructuras contribuyentes. La transferencia de un protón del catión intermediario catiónico al $FeCl_4^-$ forma HCl, regenera el catalizador ácido de Lewis y da lugar al clorobenceno.

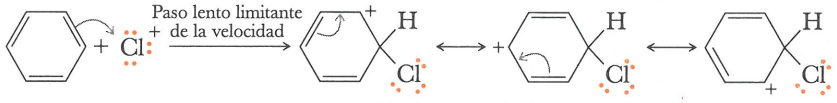
MECANISMO Sustitución aromática electrofílica: cloración

Paso 1: La reacción entre el cloro (una base de Lewis) y el $FeCl_3$ (un ácido de Lewis) forma un par iónico que contiene un ion cloronio.



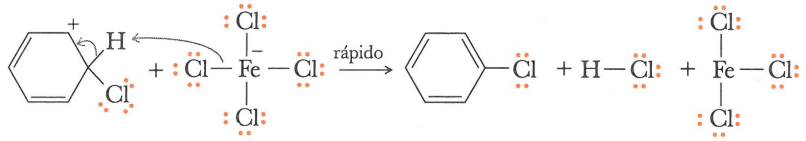
Cloro (base de Lewis) | Cloruro férrico (ácido de Lewis) | Complejo molecular con carga positiva sobre el cloro y carga negativa sobre el hierro | Par iónico que contiene un ion cloronio

Paso 2: La reacción del ion cloronio con los electrones pi del anillo aromático produce un catión intermediario que se estabiliza por resonancia.



catión intermediario que se estabiliza por resonancia

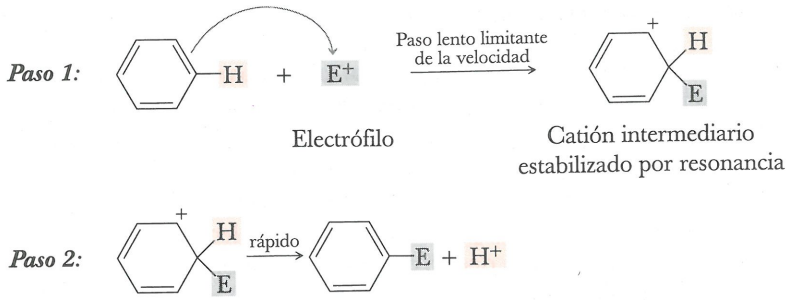
Paso 3: La transferencia de un protón del catión intermediario regenera el carácter aromático del anillo.



catión intermediario | Clorobenceno

Al tratar benceno con bromo en presencia de cloruro férrico o cloruro de aluminio se obtiene bromobenceno y HBr. El mecanismo de esta reacción es el mismo que el de la cloración del benceno que se ilustró con anterioridad.

Es posible escribir un mecanismo general de dos pasos para la sustitución aromática electrofílica. El primer paso y el que limita la velocidad es la reacción del electrófilo E^+, con los electrones pi del anillo aromático para dar un catión intermediario que se estabiliza por resonancia. En el segundo paso, que es más rápido, la pérdida de H^+ del catión intermediario regenera el anillo aromático y da lugar al producto.



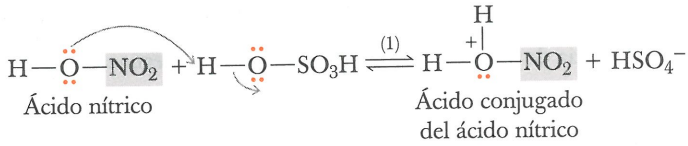
La principal diferencia entre la adición de un halógeno a un alqueno y la sustitución de un halógeno a un anillo aromático, se basa en el destino del catión intermediario que se forma en el primer paso de cada reacción. Recuerde que, como se dijo en la sección 6.3C, la adición de cloro a un alqueno es un proceso de dos pasos, el primero y más lento de los cuales es la formación de un puente formado por un ion cloronio intermediario. A continuación este intermediario reacciona con el ion cloruro para completar la adición. En los compuestos aromáticos, el catión intermediario pierde H^+ para regenerar el anillo aromático, con el fin de recuperar su amplia estabilización por resonancia. En el caso de un alqueno no se logra una estabilización por resonancia de este tipo.

B. Nitración y sulfonación

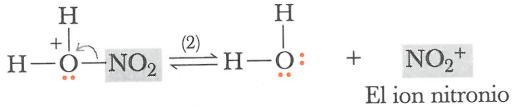
La secuencia de pasos para la nitración y la sulfonación del benceno es similar a la de la cloración y bromación. En la nitración, el electrófilo es el **ion nitronio**, NO_2^+, que se genera por reacción del ácido nítrico con ácido sulfúrico. En la siguiente ecuación, el ácido nítrico se escribió $HO–NO_2$ para indicar con mayor claridad el origen del ion nitronio.

MECANISMO Formación del ion nitronio

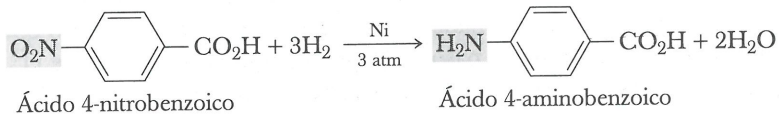
Paso 1: La transferencia de un protón del ácido sulfúrico al grupo OH del ácido nítrico da lugar al ácido conjugado del ácido nítrico.



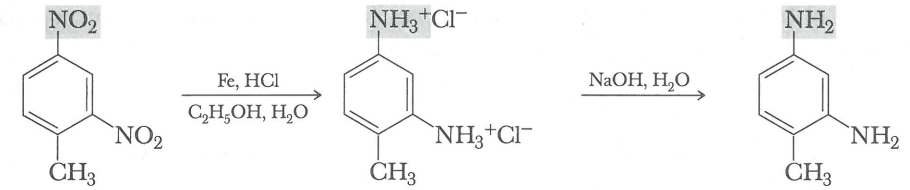
Paso 2: La pérdida de agua de este ácido conjugado da lugar al ion nitronio.



Una aplicación particular de la nitración es que el grupo nitro resultante, $–NO_2$, puede reducirse a un grupo amino primario, $–NH_2$, por hidrogenación en presencia de un catalizador de un metal de transición como níquel, paladio, o platino. Este método tiene la desventaja potencial de que otros grupos susceptibles, como el doble enlace carbono-carbono, y el grupo carbonilo de un aldehído o cetona, también pueden reducirse. Observe que el $–CO_2H$ y el anillo aromático no se reducen en estas condiciones.



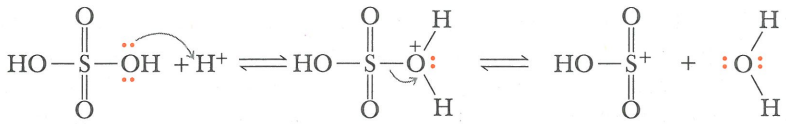
De manera alterna, un grupo nitro puede reducirse a un grupo amino primario utilizando un metal en medio ácido. Los agentes metálicos reductores que se emplean con mayor frecuencia son el hierro, zinc y estaño, en HCl diluido. Cuando se reduce con un metal y ácido clorhídrico, la amina se obtiene en forma de sal, la cual se trata posteriormente con una base fuerte para liberar la amina libre.



2,4-Dinitrotolueno

4-Metil-1,3-bencendiamina
(2,4-diaminotolueno)

La sulfonación del benceno se lleva a cabo con ácido sulfúrico concentrado. En estas condiciones el electrófilo es HSO_3^+, el cual es formado por el ácido sulfúrico como sigue:



Ácido sulfúrico

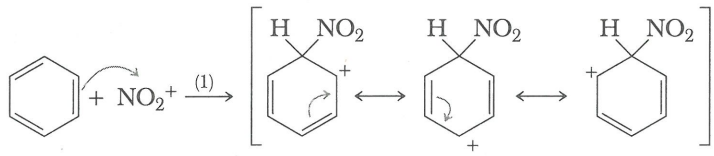
El electrófilo

EJEMPLO 9.4

Escriba el mecanismo de nitración del benceno paso a paso.

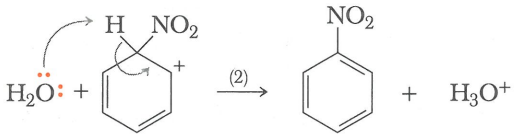
SOLUCIÓN

Paso 1: La reacción del ion nitronio con los electrones pi del anillo bencénico da lugar a un catión intermediario que se estabiliza por resonancia.



catión intermediario estabilizado por resonancia

Paso 2: La transferencia de un protón de este intermediario al H_2O regenera el anillo aromático y forma nitrobenceno.



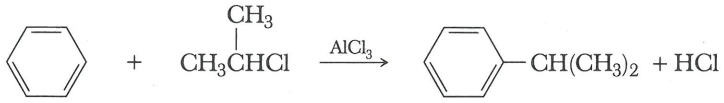
Nitrobenceno

Problema de práctica 9.4

Escriba el mecanismo de la sulfonación del benceno paso a paso.

C. Alquilación y acilación de Friedel-Crafts

La alquilación de hidrocarburos aromáticos fue descubierta en 1877 por el químico francés Charles Friedel y un químico estadounidense visitante, James Crafts. Descubrieron que al mezclar benceno con un halogenuro de alquilo y $AlCl_3$, se formaba un alquilbenceno y HX. En la **alquilación de Friedel-Crafts** se forma un nuevo enlace carbono-carbono entre el benceno y un grupo alquilo, como ilustra la reacción del benceno con 2-cloropropano en presencia de cloruro de aluminio.

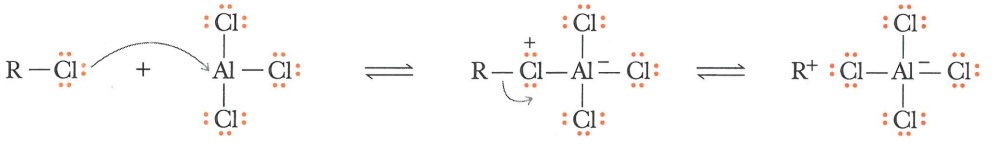


Benceno — 2-Cloropropano (cloruro de isopropilo) — Isopropilbenceno

La alquilación de Friedel-Crafts es uno de los métodos más importantes para formar nuevos enlaces carbono-carbono con el anillo aromático. Se inicia con la formación de un complejo entre el halogenuro de alquilo y el cloruro de aluminio, en el cual el aluminio tiene carga formal negativa, y el halógeno del halogenuro de alquilo carga formal positiva. La redistribución de electrones en este complejo da lugar al carbocatión alquilo como parte de un par iónico. La reacción de carbocatión alquilo con un anillo aromático da un carbocatión intermediario que se estabiliza por resonancia, el cual a su vez pierde H^+ para dar un alquilbenceno.

MECANISMO Alquilación de Friedel-Crafts

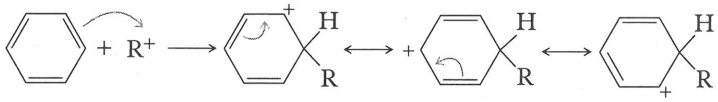
Paso 1: a reacción de un halogenuro de alquilo (una base de Lewis) con cloruro de aluminio (un ácido de Lewis), forma un par iónico que contiene un carbocatión alquilo.



Complejo molecular con carga positiva sobre el cloro y carga negativa sobre el aluminio

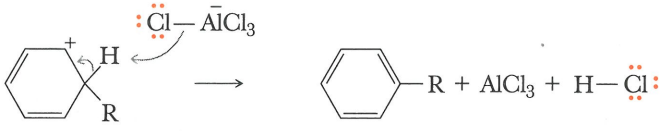
Par iónico que contiene un carbocatión

Paso 2: La reacción del carbocatión alquilo con los electrones pi del anillo aromático, forma un catión intermediario que se estabiliza por resonancia.



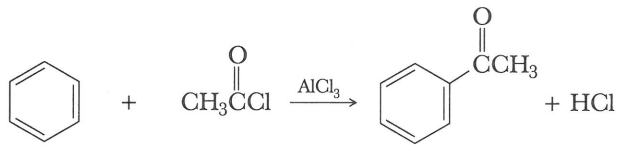
La carga positiva se encuentra deslocalizada sobre tres átomos del anillo

Paso 3: La transferencia de un protón regenera el carácter aromático del anillo y el catalizador ácido de Lewis.



Friedel y Crafts también descubrieron que al tratar un hidrocarburo aromático con un halogenuro de acilo (Secc. 13.1A) en presencia de cloruro de aluminio se obtenía una cetona. El **halogenuro de acilo** es un derivado del ácido carboxílico en el cual el –OH del grupo carboxilo es reemplazado por un halógeno, que con frecuencia es el cloro. Los halogenuros de acilo también se denominan halogenuros ácidos. El grupo RCO– se denomina grupo acilo, y, por lo tanto, la reacción de un halogenuro de acilo con un hidrocarburo aromático se conoce como **acilación de Friedel-Crafts**, como se ilustra por la reacción del benceno con cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio para dar acetofenona.

Halogenuro de acilo
Derivado de un ácido carboxílico en el cual el –OH del grupo carboxilo es reemplazado por un halógeno, que con frecuencia es el cloro.



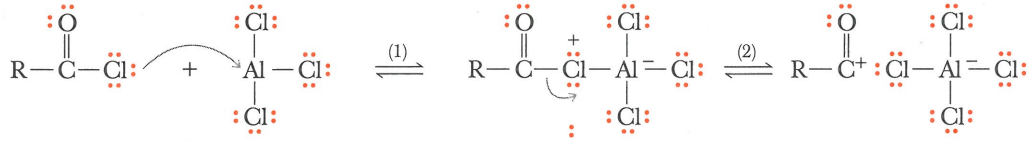
Benceno — Cloruro de acetilo (un halogenuro de acilo) — Acetofenona (una cetona)

La acilación de Friedel-Crafts se inicia con la donación de un par de electrones del halógeno del halogenuro de acilo al cloruro de aluminio para formar un complejo molecular similar al dibujado para la alquilación de Friedel-Crafts. En este complejo, el halógeno tiene carga formal positiva, y el aluminio carga formal negativa. La redistribución de electrones del enlace carbono-cloro forma un par iónico que contiene un **ion acilio**.

MECANISMO Acilación de Friedel-Crafts: generación de un ion acilo

Paso 1: La reacción entre el átomo de halógeno del cloruro ácido (una base de Lewis) y el cloruro de aluminio (un ácido de Lewis) da un complejo molecular.

Paso 2: La redistribución de los electrones de valencia de este complejo molecular da un par iónico que contiene un ion acilo.



Cloruro de acilo (base de Lewis) — Cloruro de aluminio (ácido de Lewis) — Complejo molecular con carga positiva sobre el cloro y carga negativa sobre el aluminio — Par iónico que contiene un ion acilo

EJEMPLO 9.5

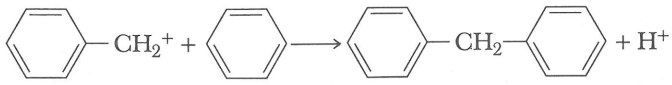
Escriba la fórmula estructural del producto que se forma por alquilación o acilación de Friedel-Crafts de benceno con

a) $C_6H_5CH_2Cl$ Cloruro de bencilo

b) C_6H_5CCl (O) Cloruro de benzoilo

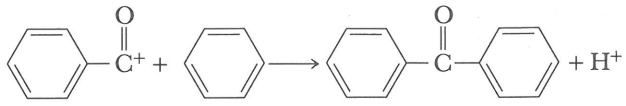
SOLUCIÓN

a) Al tratar el cloruro de bencilo con cloruro de aluminio se obtiene el catión bencilo. Cuando este catión reacciona con benceno y después pierde H^+, se obtiene difenilmetano.



Catión bencilo Difenilmetano

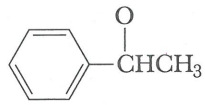
b) Al tratar cloruro de benzoilo con cloruro de aluminio se obtiene un catión acilo. Cuando este catión reacciona con benceno y después pierde H^+, se obtiene benzofenona.



Catión benzoilo Benzofenona

Problema de práctica 9.5

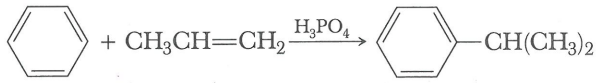
Escriba la fórmula estructural del producto que se forma por la acilación o alquilación de Friedel-Crafts del benceno y

a) $(CH_3)_3CCCl$ (O) b) $(CH_3)_2CHCl$ c) 

D. Otras alquilaciones aromáticas electrofílicas

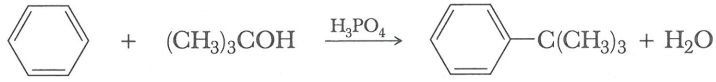
Una vez que se descubrió que en las alquilaciones y acilaciones de Friedel-Crafts participaban cationes intermediarios, se dedujo que sería posible efectuar las mismas reacciones con otras combinaciones de reactivos y catalizadores. En la presente sección se estudian dos métodos de este tipo: la generación de carbocationes a partir de alquenos y alcoholes.

Como se vio en la sección 6.3, al tratar un alqueno con un ácido fuerte, que con frecuencia es H_2SO_4 o H_3PO_4, se genera un carbocatión. El isopropilbenceno se sintetiza de manera industrial por reacción del benceno con propeno en presencia de un catalizador ácido.



Benceno Propeno Isopropilbenceno

Los carbocationes también se generan al tratar un alcohol con H_2SO_4 o H_3PO_4 (Secc. 8.4D).



Benceno 2-Metil-2-propanol (alcohol ter-butílico) *ter*-Butilbenceno

El siguiente ejemplo de sustitución aromática electrofílica incluye una alquilación intramolecular para formar un anillo de seis miembros. El producto de esta reacción es un derivado del naftaleno, en el cual se han agregado hidrógenos a los carbonos 1, 2, 3 y 4.



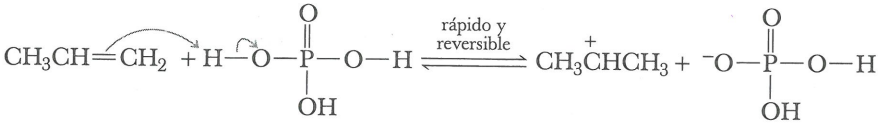
4-Fenil-1-butanol 1,2,3,4-Tetrahidronaftaleno (tetralina)

EJEMPLO 9.6

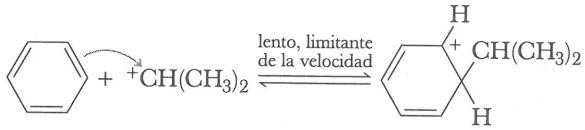
Escriba un mecanismo para la formación de isopropilbenceno (cumeno) a partir de benceno y propeno en presencia de ácido fosfórico.

SOLUCIÓN

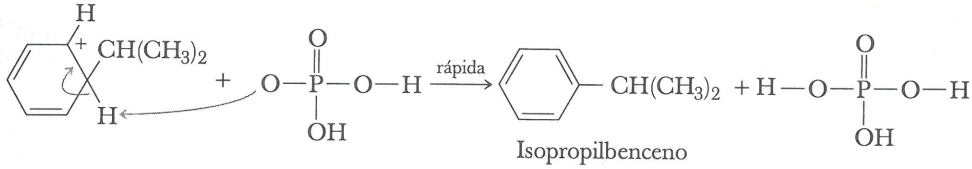
Paso 1: La transferencia de un protón del ácido fosfórico al propeno da lugar al catión isopropilo.



Paso 2: La reacción del catión isopropilo con benceno da un carbocatión intermediario que se estabiliza por resonancia.



Paso 3: La transferencia de un protón de este intermediario al ion dihidrógeno fosfato da isopropilbenceno.



Isopropilbenceno

Problema de práctica 9.6

Escriba un mecanismo para la formación de *tert*-butilbenceno a partir de benceno y alcohol *tert*-butílico en presencia de ácido fosfórico.

9.8 DISUSTITUCIÓN

A. Efectos de un grupo sustituyente sobre las sustituciones posteriores

Es posible plantear las siguientes generalizaciones sobre la manera en que el sustituyente ya presente influye en las sustituciones aromáticas electrofílicas posteriores:

1. Los sustituyentes ya presentes afectan la orientación de los nuevos grupos. Algunos sustituyentes dirigen a un segundo sustituyente de manera preferente hacia las posiciones orto y para, mientras que otros los dirigen de manera preferente hacia la posición meta. En otras palabras, los sustituyentes del anillo bencénico pueden clasificarse como **directores orto-para** o como **directores meta**.
2. Los sustituyentes ya presentes afectan la velocidad de las sustituciones posteriores. Algunos sustituyentes ocasionan que la velocidad de una segunda sustitución sea mayor que la del propio benceno; mientras que otros ocasionan que la velocidad de la segunda sustitución sea más lenta que en el caso del benceno. En otras palabras, los grupos sobre el anillo bencénico se clasifican como **activadores** o **desactivadores** con respecto a las sustituciones posteriores.

Estos efectos directores y de activación y desactivación pueden observarse comparando las reacciones del anisol y el nitrobenceno. La bromación del anisol se lleva a cabo a

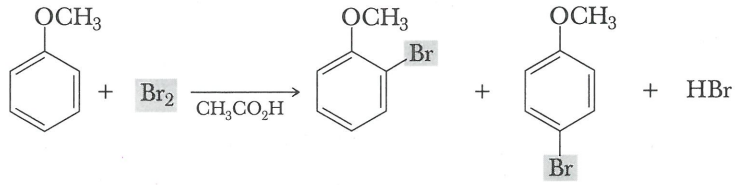
Director orto-para Cualquier sustituyente de un anillo bencénico que dirige la sustitución aromática electrofílica preferentemente hacia las posiciones orto y para.

Director meta Cualquier sustituyente de un anillo bencénico que dirige la sustitución aromática electrofílica preferentemente hacia la posición meta.

Grupo activador Cualquier sustituyente de un anillo bencénico que ocasiona que la velocidad de la sustitución aromática electrofílica sea mayor que la del benceno.

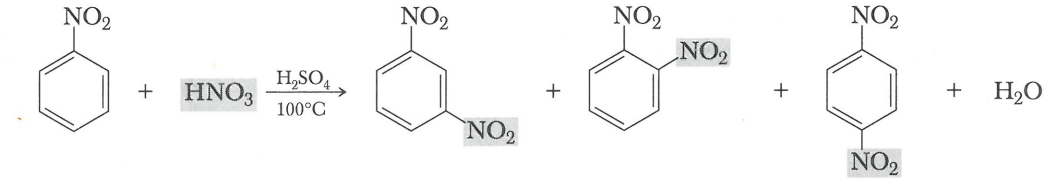
Grupo desactivador Cualquier sustituyente en un anillo bencénico que ocasiona que la velocidad de la sustitución aromática electrofílica sea más lenta que la del benceno.

velocidad considerablemente mayor que la bromación del benceno (el grupo metóxido es activador), y el producto es una mezcla de *o*-bromoanisol y *p*-bromoanisol (el grupo metóxido es director orto-para).



Anisol — *o*-Bromoanisol (4%) — *p*-Bromoanisol (96%)

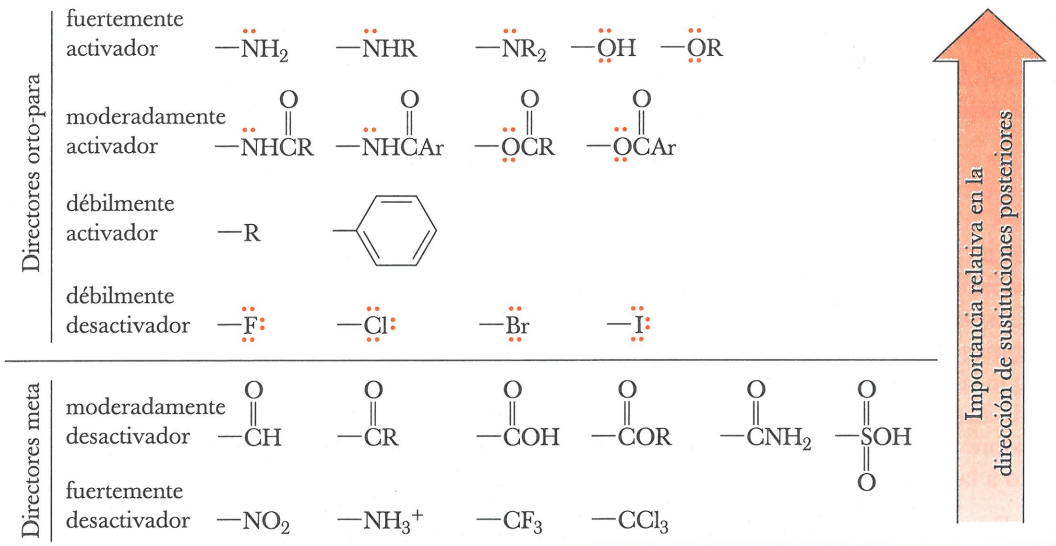
En la nitración del nitrobenceno el caso es muy distinto. En primer lugar, la reacción requiere una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico y temperatura más alta. Como la nitración del nitrobenceno se lleva a cabo mucho más lentamente que la del propio benceno, se dice que el grupo nitro es desactivador. Segundo, el producto consta de aproximadamente 93% del isómero meta y menos de 7% de los isómeros orto y para; por lo tanto, el grupo nitro es un director meta.



Nitrobenceno — *m*-Dinitrobenceno (93%) — *o*-Dinitrobenceno, *p*-Dinitrobenceno (Ambos menos de 7%)

En la tabla 9.2 se indican los efectos directores y de activación-desactivación de los principales grupos funcionales que se estudian en el presente texto.

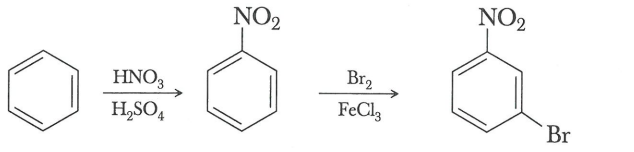
TABLA 9.2 Efectos de los sustituyentes en las sustituciones aromáticas electrofílicas posteriores



Al comparar estos directores orto-para y meta con respecto a sus semejanzas y diferencias estructurales, se pueden hacer las siguientes generalizaciones:

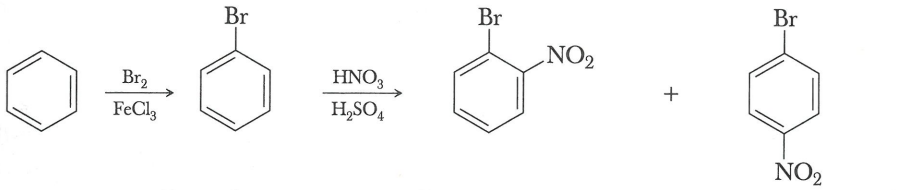
1. Los grupos alquilo, los grupos fenilo y los sustituyentes en los cuales el átomo enlazado al anillo tiene un par de electrones no compartido, son directores orto-para. Todos los demás sustituyentes son directores meta.
2. Todos los grupos directores orto-para, excepto los halógenos, activan las sustituciones posteriores. Los halógenos son débilmente desactivadores.

Es posible ilustrar la utilidad de estas generalizaciones considerando la síntesis de dos derivados disustituidos del benceno de distinto tipo. Supongamos que deseamos preparar *m*-bromonitrobenceno a partir de benceno. Esta conversión puede llevarse a cabo en dos pasos: nitración y bromación. Si los pasos se llevan a cabo en ese orden, se obtiene como principal producto el *m*-bromonitrobenceno. El grupo nitro es un director meta, y, por lo tanto, dirige la bromación hacia la posición meta.



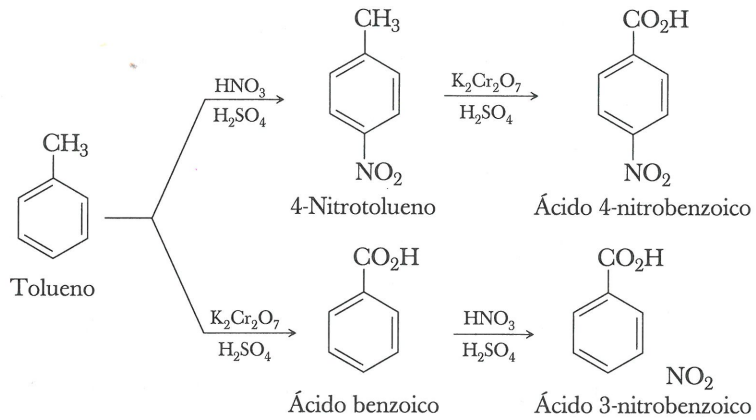
Nitrobenceno *m*-Bromonitrobenceno

Sin embargo, si se invierte el orden de los pasos y primero se obtiene el bromobenceno, se cuenta con un grupo director orto-para en el anillo, y la nitración del bromobenceno se lleva a cabo de manera preferente en las posiciones orto y para.



Bromobenceno *o*-Bromonitrobenceno *p*-Bromonitrobenceno

Como otro ejemplo de la importancia del orden de las sustituciones aromáticas electrofílicas, consideraremos la conversión de tolueno a ácido nitrobenzoico. El grupo nitro puede introducirse empleando una mezcla de nitración preparada con los ácidos nítrico y sulfúrico. El grupo carboxilo puede producirse oxidando el grupo metilo (Secc. 9.5).



Tolueno 4-Nitrotolueno Ácido 4-nitrobenzoico

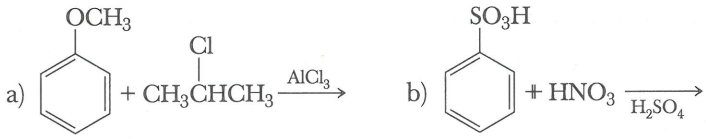
Ácido benzoico Ácido 3-nitrobenzoico

La nitración del tolueno da un producto con los dos sustituyentes en posición para, uno con respecto al otro. Por otra parte, la nitración del ácido benzoico da un producto con los sustituyentes en posición meta, uno con respecto al otro. Nuevamente se observa que el orden en el cual se llevan a cabo las reacciones es muy importante.

Mencionaremos además que en este último ejemplo se ilustró la nitración del tolueno para producir únicamente el isómero para. Como el metilo es un grupo director orto-para, se forman los isómeros tanto orto como para. En los problemas de este tipo, cuando se pida preparar alguno de estos isómeros, se supondrá que ambos se forman, pero que es posible aplicar métodos físicos para separarlos y obtener el isómero que se desea.

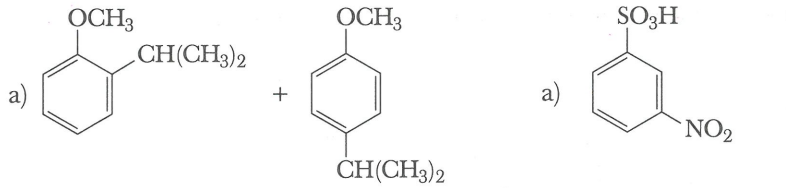
EJEMPLO 9.7

Complete las siguientes reacciones de sustitución aromática electrofílica: (Cuando prediga una sustitución meta, indique únicamente el producto meta, y cuando prediga sustitución orto-para, indique ambos productos.)



SOLUCIÓN

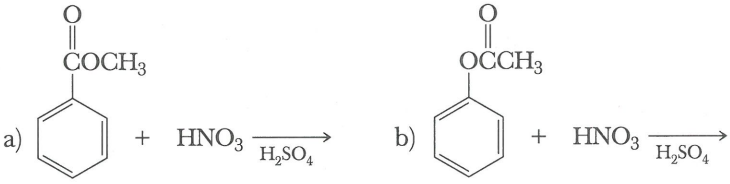
El grupo metoxilo del inciso a) es director orto-para y fuertemente activador. El grupo del ácido sulfónico del inciso b) es director meta y es moderadamente desactivador.



2-Isopropilanisol 4-Isopropilanisol Ácido 3-nitrobencensulfónico

Problema de práctica 9.7

Complete las siguientes reacciones de sustitución aromática electrofílica: (En caso de predecir una sustitución meta, indique sólo el producto meta. Cuando prediga una sustitución orto-para, indique ambos productos.)



B. Teoría de los efectos directores

Como hemos visto, el grupo que se encuentra sobre un anillo aromático ejerce un efecto de importancia sobre los patrones de sustituciones posteriores. Estos patrones se explican comenzando por el mecanismo general que se introdujo en la sección 9.7 para la sustitución aromática electrofílica. A continuación emplearemos este mecanismo para considerar de qué manera el grupo ya presente sobre el anillo puede afectar las estabilidades relativas de los cationes intermediarios que se forman durante una segunda reacción de sustitución.

Comenzaremos por el hecho de que la velocidad de una sustitución aromática electrofílica está determinada por el paso más lento del mecanismo. En las sustituciones que consideraremos, el paso limitante de la velocidad es la reacción del electrófilo con el anillo

aromático para formar un catión intermediario que se estabiliza por resonancia. Primero se dibujan las estructuras contribuyentes del catión intermediario formado por la reacción del electrófilo en posición meta, y después las del catión formado por su reacción en la posición orto o para. Se sabe que la reacción avanza por la vía del catión intermediario que se estabiliza más por resonancia. Por lo tanto, es necesario determinar si la sustitución orto-para o meta es la que genera el carbocatión más estabilizado por resonancia.

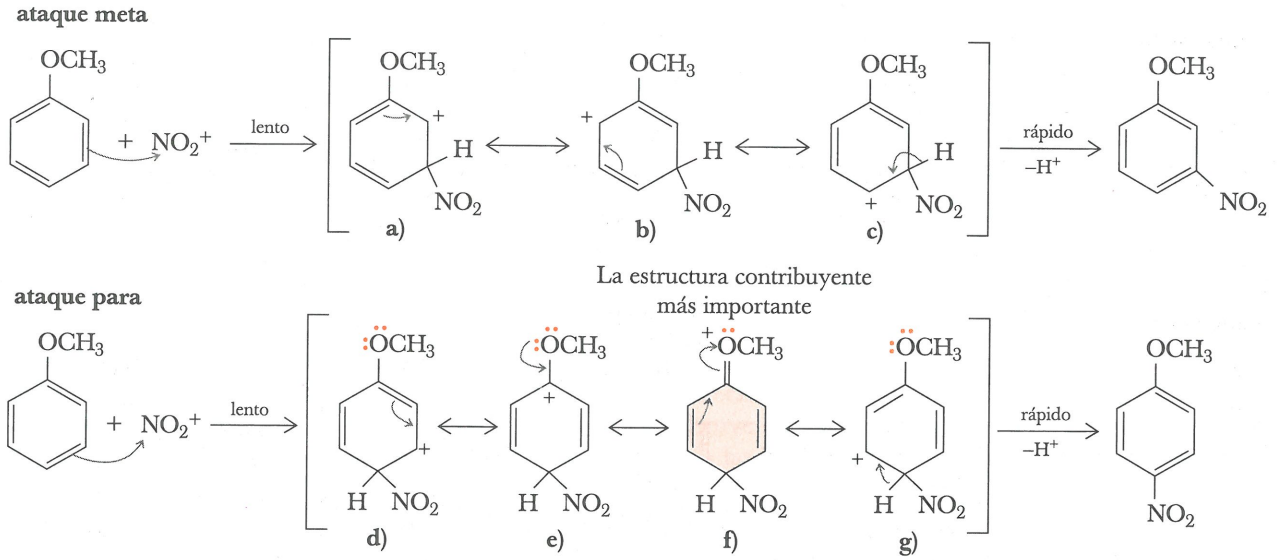
Nitración del anisol

El paso limitante de la velocidad es la reacción del ion nitronio con el anillo aromático para producir un catión intermediario estabilizado por resonancia. En la figura 9.4 se muestra el catión intermediario formado por la reacción del electrófilo en la posición meta con respecto al grupo metóxido. También se muestra el catión intermediario formado por la reacción en la posición al grupo metóxido. El catión intermediario formado por la reacción en posición meta es un híbrido de tres estructuras contribuyentes principales: a), b) y c). El catión intermediario formado por la reacción en posición para es un híbrido de cuatro estructuras contribuyentes principales: d), e), f) y g). En cada orientación es posible dibujar tres estructuras contribuyentes que colocan la carga positiva sobre los átomos de carbono del anillo bencénico. Éstas tres son las únicas estructuras contribuyentes de importancia que pueden dibujarse para la reacción en posición meta. Sin embargo, para la reacción en posición para (y también en posición orto), es posible dibujar una cuarta estructura contribuyente, f). Esta estructura incluye un par no compartido de electrones sobre el átomo de oxígeno del grupo metóxido y coloca una carga positiva sobre este oxígeno. La estructura f) contribuye más que las estructuras d), e) o g) porque todos los átomos en ella tienen octetos completos. Puesto que el catión que se forma por la reacción en posición orto o para en el anisol tiene un mayor grado de estabilización por resonancia y, en consecuencia, una energía de activación más baja para su formación, la nitración del anisol ocurre de manera preferente en posiciones orto y para.

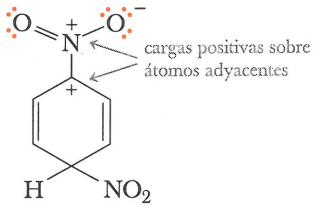
Nitración del nitrobenceno

En la figura 9.5 se muestran los catión intermediarios estabilizados por resonancia que se forman al entrar el ion nitronio en posición meta con respecto al grupo nitro y también en posición para con respecto al mismo grupo. Cada uno de los cationes de la figura 9.5 es un híbrido de tres estructuras contribuyentes; no es posible dibujar otras más. Ahora es necesario comparar la estabilización por resonancia relativa de cada híbrido. Si dibujamos una estructura de Lewis para el grupo nitro en la cual se indique la carga positiva sobre

Fig. 9.4
Nitración del anisol. Reacción del electrófilo en posiciones meta y para con respecto al grupo metóxi.



el nitrógeno, se observa que la estructura contribuyente e) coloca cargas positivas sobre los átomos adyacentes. Debido a la repulsión electrostática que se genera, esta estructura tiene una contribución despreciable al híbrido.



Ninguna de las estructuras contribuyentes para la reacción en posición meta coloca cargas positivas sobre los átomos adyacentes. En consecuencia, la estabilización por resonancia del catión que se forma por reacción en la posición meta, es mayor que la que se forma por reacción en la posición para (u orto). De manera alterna, la energía de activación para la reacción en la posición meta es menor que para la reacción en posición para.

La comparación de los datos de la tabla 9.2 indica que casi todos los grupos directores orto-para tienen un par de electrones no compartido sobre el átomo que se enlaza con el anillo aromático. Por lo tanto, el efecto director de la mayoría de estos grupos se debe principalmente a la capacidad del átomo enlazado con el anillo a deslocalizar las cargas positivas adicionales sobre el anillo aromático del catión intermediario.

El hecho de que los grupos alquilo también sean directores orto-para indica que también ayudan a estabilizar el catión intermediario. En la sección 6.3A se vio que los grupos alquilo estabilizan los carbocationes intermediarios y que el orden de estabilidad de los carbocationes es 3° > 2° > 1° > metilo. Del mismo modo que los grupos alquilo estabilizan los carbocationes intermediarios que se forman en las reacciones de alquenos, también estabilizan los carbocationes que se forman en las sustituciones aromáticas electrofílicas.

Para resumir, cualquier sustituyente de un anillo aromático que estabilice de manera adicional el catión intermediario será un director orto-para. Por el contrario, cualquier grupo que desestabilice el intermediario catiónico será un director meta.

EJEMPLO 9.8

El grupo metóxido es un director orto-para porque el oxígeno del grupo metóxido participa en la estabilización del catión intermediario. Dibuje las estructuras contribuyentes

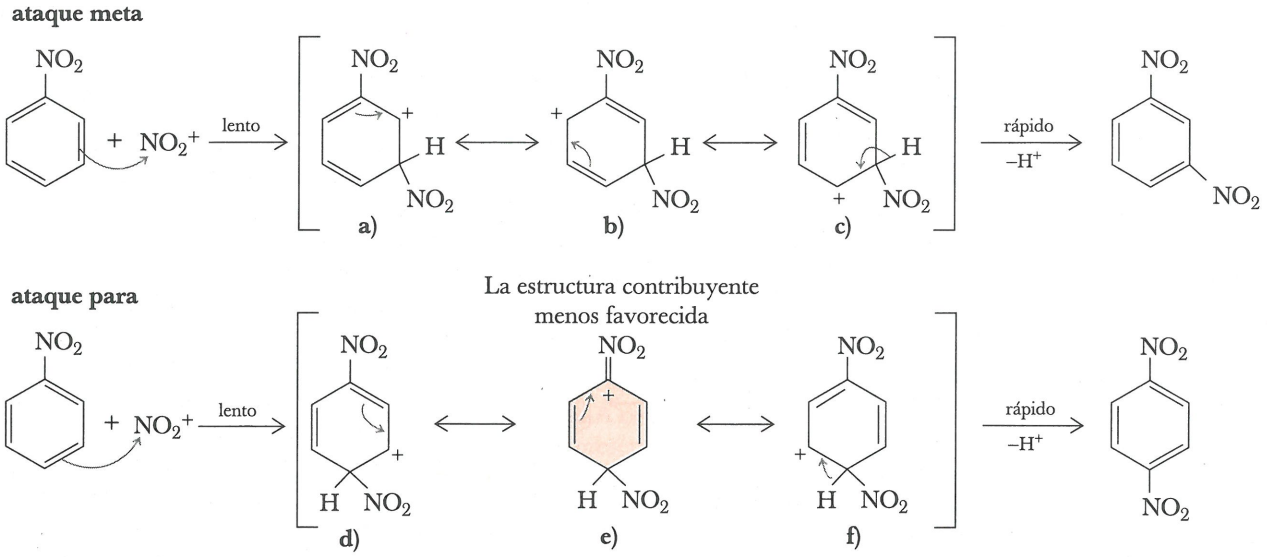
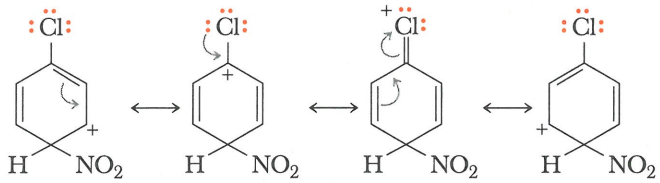


Fig. 9.5
Nitración del nitrobenceno. Reacción del electrófilo en posiciones meta y para con respecto al grupo nitro.

que se forman durante la nitración del clorobenceno e indique de qué manera participa el cloro en dirigir el ion nitronio entrante hacia las posiciones orto-para.

SOLUCIÓN

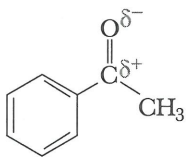
Las estructuras contribuyentes a), b) y d) colocan la carga positiva sobre los átomos del anillo. La estructura contribuyente (c) la coloca sobre el cloro y, por lo tanto, crea una estabilización por resonancia adicional para el catión intermediario.



a) b) c) d)

Problema de práctica 9.8

Como la electronegatividad del oxígeno es mayor que la del carbono, el carbono del grupo carbonilo lleva carga parcial positiva, y su oxígeno lleva carga parcial negativa. Con esta información, demuestre que el grupo carbonilo es un director meta.



RESUMEN

El benceno y sus derivados alquilados se clasifican como **hidrocarburos aromáticos** o **arenos**. Los conceptos de **hibridación de orbitales atómicos** y **teoría de resonancia** (Secc. 9.1B), desarrollados en la década de 1930, proporcionaron la primera descripción adecuada de la estructura del benceno. La **energía de resonancia** del benceno es aproximadamente de 36 kcal/mol (151 kJ/mol) (Secc. 9.1D).

Según los criterios de aromaticidad de Hückel, un anillo de cinco o seis miembros es aromático cuando: 1) tiene un orbital *p* sobre cada átomo del anillo; 2) es plano, de modo que el empalme de todos los orbitales *p* del anillo es continuo o casi continuo, y 3) tiene 6 electrones pi en el sistema de empalme de orbitales *p*. Los **compuestos aromáticos heterocíclicos** (Secc. 9.2) contienen uno o más átomos distintos del carbono en el anillo aromático.

Los compuestos aromáticos se nombran según el sistema de la IUPAC. Los nombres comunes tolueno, xileno, estireno, fenol, anilina, benzaldehído y ácido benzoico (Secc. 9.3) se retienen. El grupo C_6H_5- se llama **fenilo**, y el grupo $C_6H_5CH_2-$ se llama **bencilo**. Los sustituyentes sobre el anillo bencénico se ubican numerando los átomos del anillo o usando las palabras **orto** (*o*), **meta** (*m*) y **para** (*p*).

Los **hidrocarburos aromáticos polinucleares** (Secc. 9.3) contienen dos o más anillos bencénicos fusionados. El naftaleno, el antraceno, el fenantreno y sus derivados son particularmente abundantes.

El grupo funcional de un **fenol** es el grupo –OH enlazado con el anillo bencénico (Secc. 9.4A). El fenol y sus derivados son ácidos débiles con pK_a de aproximadamente 10.0, pero son ácidos considerablemente más fuertes que los alcoholes (pK_a 16-18).

Una reacción característica de los compuestos aromáticos es la **sustitución aromática electrofílica** (Secc. 9.6). Los sustituyentes sobre el anillo aromático influyen tanto en el sitio donde se efectúan las sustituciones posteriores, como en su velocidad de reacción (Secc. 9.8A). Los grupos sustituyentes que dirigen un nuevo grupo principalmente hacia las posiciones orto y para se denominan **directores orto-para**. Los que dirigen el nuevo grupo de manera preferente hacia la posición meta se denominan **directores meta**. Los grupos que ocasionan que la velocidad de las sustituciones posteriores sea más rápida que la del benceno,

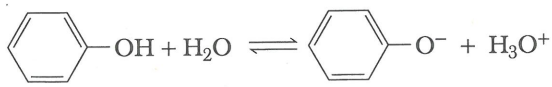
se denominan **activadores**; aquéllos que provocan que la velocidad de las sustituciones posteriores sea más lenta que la del benceno, se denominan **desactivadores**.

La explicación de los efectos directores se basa en el grado de estabilización por resonancia de los posibles cationes intermediarios que se forman cuando el anillo aromático reacciona con el electrófilo (Secc. 9.8B). Los grupos que estabilizan el catión intermediario son directores orto-para; los que lo desestabilizan se denominan directores meta.

REACCIONES IMPORTANTES

1. Acidez de los fenoles (Secc. 9.4B)

Los fenoles son ácidos débiles. Cuando son sustituidos por grupos que atraen electrones como los halógenos y el grupo nitro, su acidez aumenta.

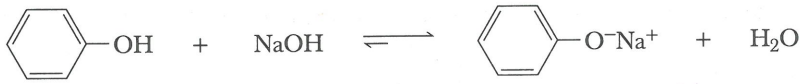


$K_a = 1.1 \times 10^{-10}$
$pK_a = 9.95$

Fenol — Ion fenóxido

2. Reacción de los fenoles con bases fuertes (Secc. 9.4C)

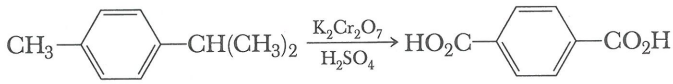
Los fenoles insolubles en agua reaccionan cuantitativamente con bases fuertes, formando sales solubles en agua.



Fenol	Hidróxido de sodio	Fenóxido de sodio	Agua
pK_a 9.95			pK_a 15.7
(ácido fuerte)	(base fuerte)	(base débil)	(ácido débil)

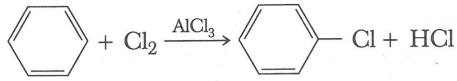
3. Oxidación en posición bencílica (Secc. 9.5)

Un carbono bencilo enlazado, por lo menos, con un hidrógeno, se oxida a grupo carboxílico.



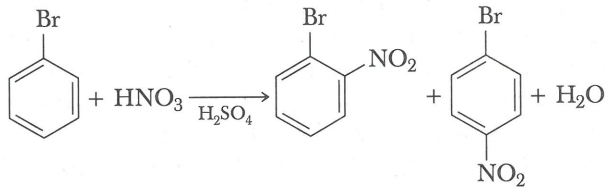
4. Cloración y bromación (Secc. 9.7A)

El electrófilo es un ion halonio, Cl^+ o Br^+, formado al tratar Cl_2 o Br_2 con $AlCl_3$ o $FeCl_3$.



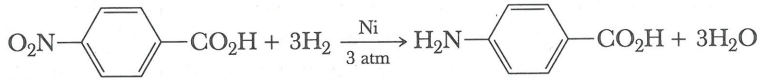
5. Nitración (Secc. 9.7B)

El electrófilo es el ion nitronio, NO_2^+, el cual se forma tratando ácido nítrico con ácido sulfúrico.

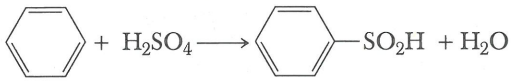


6. Reducción de un grupo nitro a un grupo amino primario (Secc. 9.7B)

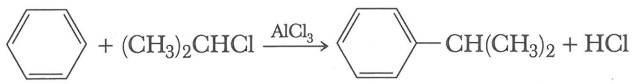
La reducción puede efectuarse empleando H_2/Ni u otro catalizador de un metal de transición. También puede efectuarse usando hierro, zinc o estaño en HCl.



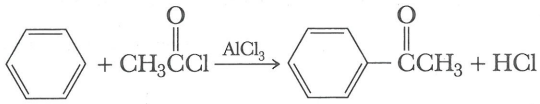
7. Sulfonación (Secc. 9.7B)
El electrófilo es el HSO_3^+.



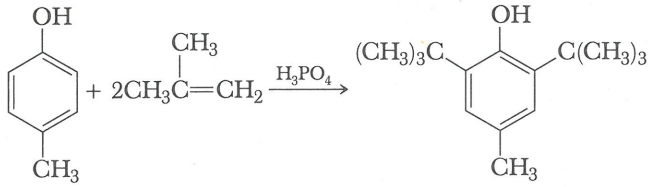
8. Alquilación de Friedel-Crafts (Secc. 9.7C)
El electrófilo es el carbocatión alquilo que se forma al tratar un halogenuro de alquilo con un ácido de Lewis.



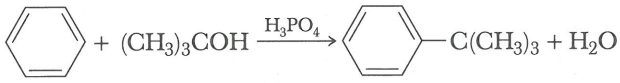
9. Acilación de Friedel-Crafts (Secc. 9.7C)
El electrófilo es el catión acilo que se forma al tratar un halogenuro de acilo con un ácido de Lewis.



10. Alquilación con un alqueno (Secc. 9.7D)
El electrófilo es el carbocatión que se forma al tratar un alqueno con H_2SO_4 o H_3PO_4.



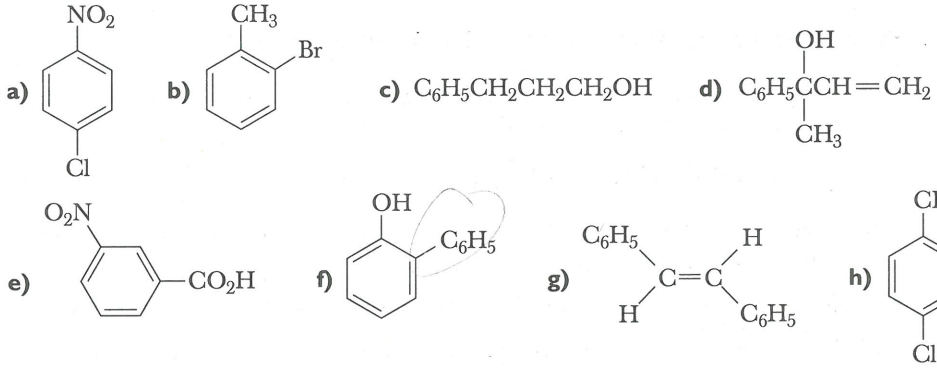
11. Alquilación con un alcohol (Secc. 9.7D)
El electrófilo es el carbocatión que se forma al tratar un alcohol con H_sSO_4 o H_3PO_4.



PROBLEMAS ADICIONALES

Nomenclatura y fórmulas estructurales

9.9 Indique el nombre de los siguientes compuestos:



9.10 Dibuje las fórmulas estructurales de los siguientes compuestos:

a) 1-Bromo-2-cloro-4-etilbenceno
b) 4-Yodo-1,2-dimetilbenceno
c) 2,4,6-Trinitrotolueno
d) 4-Fenil-2-pentanol
e) *p*-Cresol
f) 2,4-Diclorofenol

g) 1-Fenilciclopropanol **h)** Estireno (feniletileno)

i) *m*-Bromofenol **j)** 2,4-Dibromoanilina

k) Isobutilbenceno **i)** *m*-Xileno

9.11 Demuestre que la piridina puede representarse como un híbrido de dos estructuras contribuyentes equivalentes.

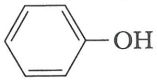
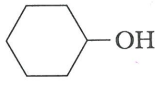
9.12 Demuestre que el naftaleno puede representarse como un híbrido de tres estructuras contribuyentes, e indique mediante flechas curvas cómo se transforma una estructura contribuyente en otra.

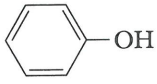
9.13 Dibuje cuatro estructuras contribuyentes para el antraceno.

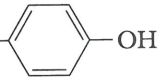
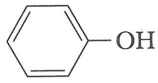
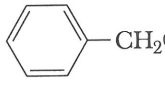
Acidez de los fenoles

9.14 Aplique la teoría de resonancia para explicar el hecho de que el fenol (pK_a 9.95) sea un ácido más fuerte que el ciclohexanol (pK_a de aproximadamente 18).

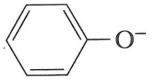
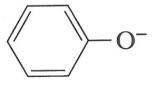
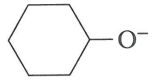
9.15 Ordene los compuestos de los siguientes conjuntos de menor a mayor acidez:

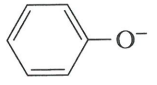
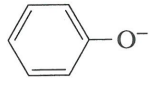
a)   CH_3CO_2H

b)  $NaHCO_3^-$ H_2O

b) O_2N   

9.16 Elija la base más fuerte de los siguientes pares de compuestos.

a)  o OH^- **b)**  o 

c)  o HCO_3^- **d)**  o $CH_3CO_2^-$

9.17 Explique el hecho de que los ácidos carboxílicos insolubles en agua (pK_a 4-5) se disuelvan en bicarbonato de sodio al 10% con desprendimiento de un gas, pero los fenoles insolubles en agua (pK_a 9.5-10.5) no se disuelvan en esta solución.

9.18 Describa un procedimiento para separar una mezcla de 1-hexanol y 2-metilfenol (*o*-cresol) y recuperar cada uno de ellos en forma pura. Los dos son insolubles en agua, pero solubles en dietil éter.

Sustitución aromática electrofílica: monosustitución

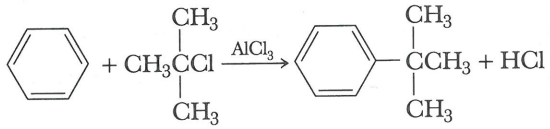
9.19 Dibuje una fórmula estructural para el compuesto que se forma al tratar benceno con las siguientes combinaciones de reactivos:

a) $CH_3CH_2Cl/AlCl_3$ **b)** $CH_2{=}CH_2/H_2SO_4$ **c)** CH_3CH_2OH/H_2SO_4

9.20 Indique tres distintas combinaciones de reactivos que se podrían emplear para transformar el benceno en isopropilbenceno.

9.21 ¿Cuántos productos monoclorados pueden obtenerse al tratar naftaleno con $Cl_2/AlCl_3$?

9.22 Escriba un mecanismo por pasos para la siguiente reacción: (Emplee flechas curvas para indicar el flujo de electrones en cada paso.)



9.23 Escriba un mecanismo paso a paso para preparar difenilmetano tratando benceno con diclorometano en presencia de cloruro de aluminio como catalizador.

Sustitución aromática electrofílica: disustitución

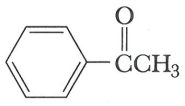
9.24 Al tratar *o*-xileno (1,2-dimetilbenceno) con $Cl_2/AlCl_3$, se obtiene una mezcla de dos productos. Dibuje las fórmulas estructurales de los mismos.

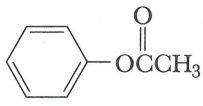
9.25 ¿Cuántos productos de monosustitución es posible obtener al tratar 1,4-dimetilbenceno (*p*-xileno) con $Cl_2/AlCl_3$? ¿Y al tratar *m*-xileno (1,3-dimetilbenceno) con $Cl_2/AlCl_3$?

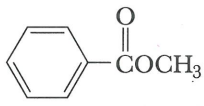
9.26 Dibuje la fórmula estructural del principal producto que se obtiene al tratar los siguientes compuestos con $Cl_2/AlCl_3$:

a) Tolueno **b)** Nitrobenceno **c)** Ácido benzoico

d) Clorobenceno **e)** *ter*-Butilbenceno

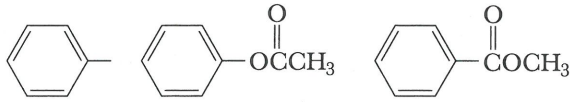
f) 

g) 

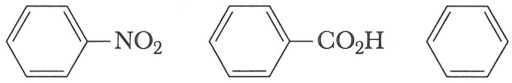
h) 

9.27 ¿Qué compuesto experimenta una sustitución aromática electrofílica con más rapidez al ser tratado con $Cl_2/AlCl_3$, el clorobenceno o el tolueno? Explique su respuesta y dibuje fórmulas estructurales para el o los principales productos de cada reacción.

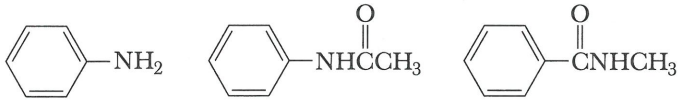
9.28 Ordene los compuestos de los siguientes conjuntos de menor a mayor reactividad, es decir, de los que experimentan sustitución aromática electrofílica más rápida a los que la experimentan más lentamente:

a) 

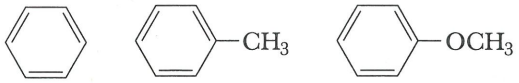
A) B) C)

b) 

A) B) C)

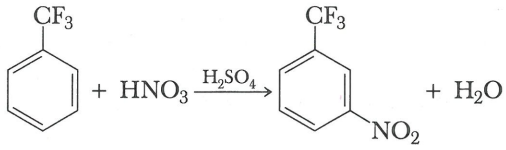
c) 

A) B) C)

d) 

A) B) C)

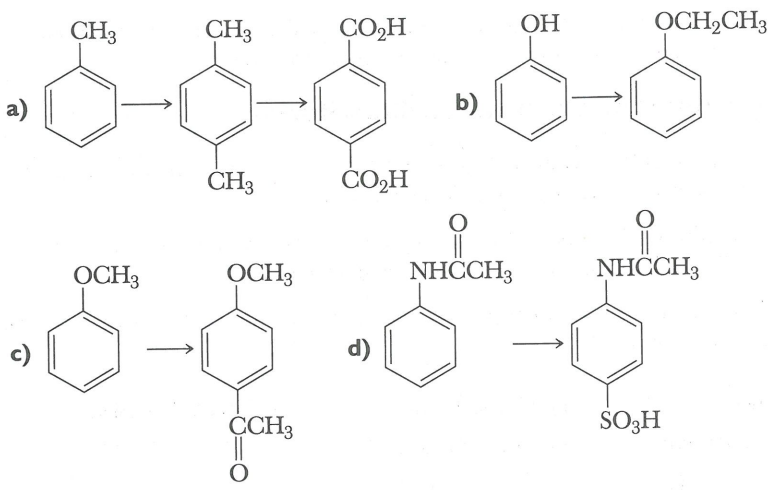
9.29 Explique la observación de que el grupo trifluorometilo es un director meta, como se muestra en el siguiente ejemplo.



9.30 Indique cómo transformar el tolueno en los siguientes ácidos carboxílicos:

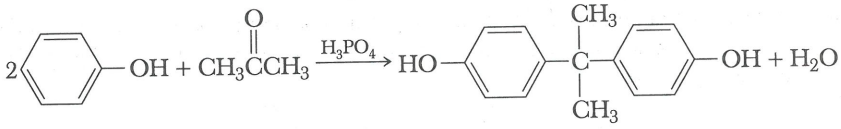
a) Ácido 4-clorobenzoico **b)** Ácido 3-clorobenzoico

9.31 Indique los reactivos y las condiciones necesarias para lograr las siguientes conversiones:



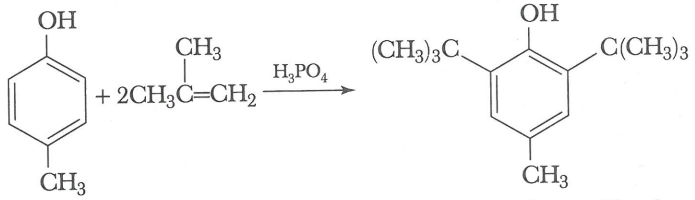
9.32 Proponga una síntesis para trifenilmetano a partir de benceno como única fuente de anillos aromáticos. Emplee los reactivos adicionales que se requieran.

9.33 La reacción del fenol con acetona en presencia de un catalizador ácido produce bisfenol A, compuesto que se emplea para producir policarbonato y resinas epóxicas (Secciones 15.4C y 15.4E). Proponga un mecanismo para la formación del bisfenol A.



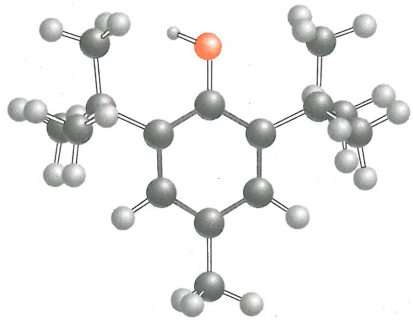
Bisfenol A

9.34 El 2,6-Di-*ter*-butil-4-metilfenol, conocido de manera común con hidroxitolueno butilado o BHT, se emplea como antioxidante en los alimentos para "retardar su descomposición" (*Índice Merck*, 12a. ed., #1583). Industrialmente el BHT se sintetiza a partir de 4-metilfenol (*p*-cresol) por reacción de 2-metilpropeno en presencia de ácido fosfórico. Proponga un mecanismo para esta reacción.

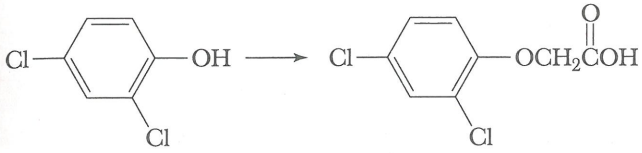


4-Metilfenol
(*p*-cresol)

2,6-Di-*ter*-butil-4-metilfenol
"hidroxitolueno butilado"
(BHT)

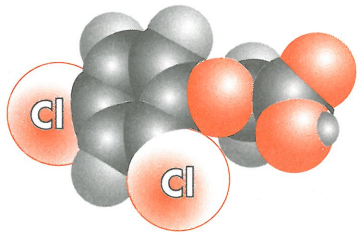


9.35 El primer herbicida que se usó ampliamente para el control de las hierbas fue el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D). Demuestre cómo se podría sintetizar este compuesto a partir del 2,4-diclorofenol y ácido cloroacético, $ClCH_2CO_2H$.



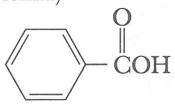
2,4-Diclorofenol

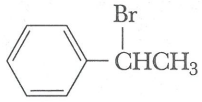
Ácido 2,4-diclorofenoxiacético
(2,4-D)

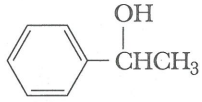


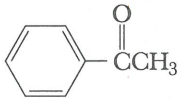
Síntesis

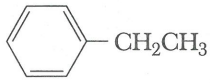
9.36 Empleando el estireno, $C_6H_5CH{=}CH_2$, como único material aromático inicial, indique cómo sintetizaría los siguientes compuestos: (Además de estireno, emplee cualquier otro producto químico orgánico o inorgánico necesario. Cualquier compuesto que se haya sintetizado en alguna parte de este problema puede emplearse para fabricar cualquier otro compuesto del problema.)

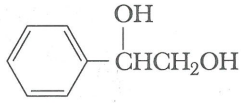
a) 

b) 

c) 

d) 

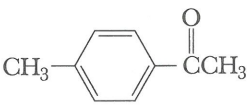
e) 

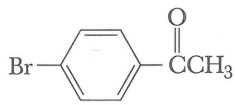
f) 

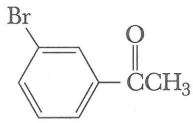
9.37 Comenzando con benceno, tolueno o fenol como única fuente de anillos aromáticos, indique cómo sintetizaría los siguientes compuestos: (Suponga en todas las síntesis que las mezclas de productos orto-para pueden separarse para obtener el isómero deseado en forma pura.)

a) *m*-Bromonitrobenceno
b) 1-Bromo-4-nitrobenceno
c) 2,4,6-Trinitrotolueno (TNT)
d) Ácido *m*-bromobenzoico
e) Ácido *p*-bromobenzoico
f) *p*-Diclorobenceno
g) Ácido *m*-nitrobencensulfónico
h) 1-Cloro-3-nitrobenceno

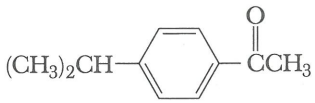
9.38 Comenzando con benceno o tolueno como únicas fuentes de anillos aromáticos, indique cómo sintetizar las siguientes cetonas aromáticas: (Suponga en todas las síntesis que las mezclas de productos orto-para pueden separarse para obtener el isómero deseado en forma pura.)

a) 

b) 

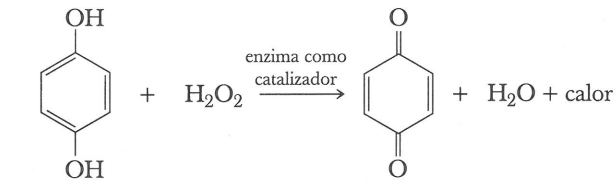
c) 

9.39 La siguiente cetona, que se aísla de las raíces de diversos miembros de la familia de los lirios, tiene un olor similar al de las violetas y se emplea como fragancia en perfumes. Describa la síntesis de esta cetona a partir del benceno.



4-Isopropilacetofenona

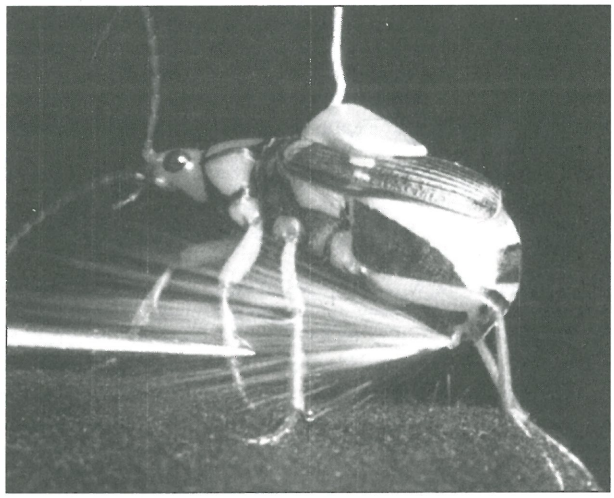
9.40 El escarabajo bombardero genera *p*-quinona, un producto químico irritante, por la oxidación catalizada enzimáticamente de hidroxiquinona, usando peróxido de hidrógeno como único agente oxidante. El calor que se genera en esta oxidación produce vapor supercalentado, el cual es expulsado junto con la *p*-quinona con fuerza explosiva.



Hidroquinona *p*-Quinona

a) Balancee la ecuación.

b) Demuestre mediante una semirreacción balanceada que la conversión de hidroquinona a *p*-quinona es una oxidación de dos electrones. (*Sugerencia:* repase la sección 6.4A sobre el uso de semirreacciones.)

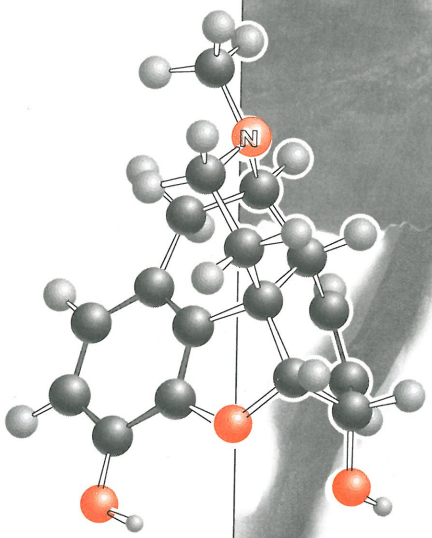


El escarabajo bombardero expulsa una mezcla de vapor supercalentado y *p*-quinona. *(Thomas Eisner y David Anenshansley, Universidad de Cornell)*

10

Aminas

10.1 Estructura y clasificación
10.2 Nomenclatura
10.3 Propiedades físicas
10.4 Basicidad
10.5 Reacciones con ácidos

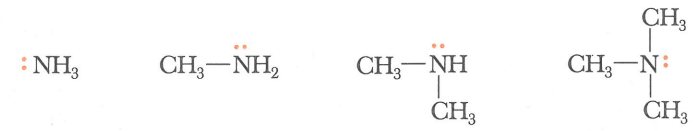


La adormidera *(Papaver somniferum)*, de la cual se aíslan la morfina, la codeína y diversos alcaloides relacionados con ellas. Inserto: Modelo de la morfina. *(Frank Orel/Tony Stone Images)*

El carbono, el hidrógeno y el oxígeno son los tres elementos más comunes en los compuestos orgánicos. Por la amplia distribución de las aminas en el mundo biológico, el nitrógeno es el cuarto componente más importante entre los compuestos orgánicos. La propiedad química más importante de las aminas es su basicidad.

10.1 ESTRUCTURA Y CLASIFICACIÓN

Las aminas se clasifican como **primarias (1°)**, **secundarias (2°)** o **terciarias (3°)** dependiendo del número de átomos de hidrógeno del amoniaco que son reemplazados por grupos alquilo o arilo (Secc. 1.7D).



Amoniaco — Metilamina (una amina 1°) — Dimetilamina (una amina 2°) — Trimetilamina (una amina 3°)

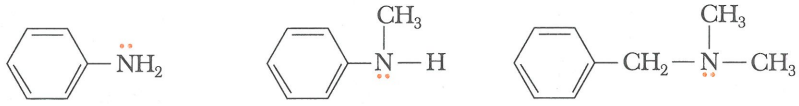
Amina alifática Amina en la cual el nitrógeno se encuentra enlazado únicamente con grupos alquilo.

Amina aromática Amina en la cual el nitrógeno se encuentra enlazado con uno o más grupos arilo.

Amina heterocíclica Amina en la cual el hidrógeno forma parte de un anillo.

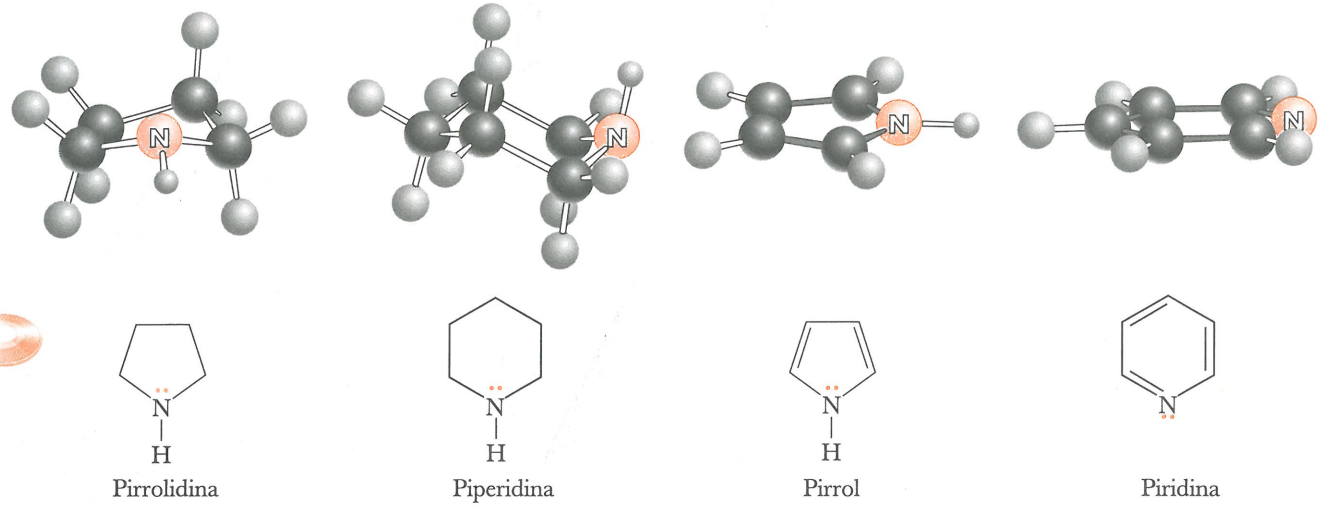
Amina aromática heterocíclica Amina en la cual el nitrógeno forma parte de un anillo aromático.

Las aminas se dividen, además, en aminas alifáticas y aromáticas. En una **amina alifática**, todos los carbonos enlazados directamente con el nitrógeno se derivan de grupos alquilo; en una **amina aromática**, uno o más de los grupos enlazados directamente con el nitrógeno son grupos arilo.



Anilina (una amina aromática 1°) — N-Metilanilina (una amina aromática 2°) — Bencildimetilamina (una amina alifática 3°)

Una amina en la cual el átomo de nitrógeno forma parte del anillo se clasifica como **amina heterocíclica**. Cuando el nitrógeno forma parte del anillo aromático (Secc. 9.2), la amina se clasifica como **amina aromática heterocíclica**. A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de dos aminas alifáticas heterocíclicas y de dos aminas aromáticas heterocíclicas.

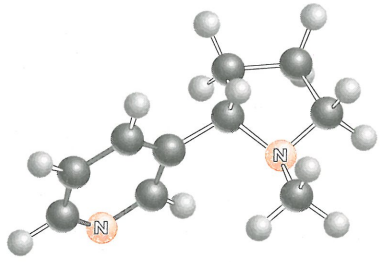


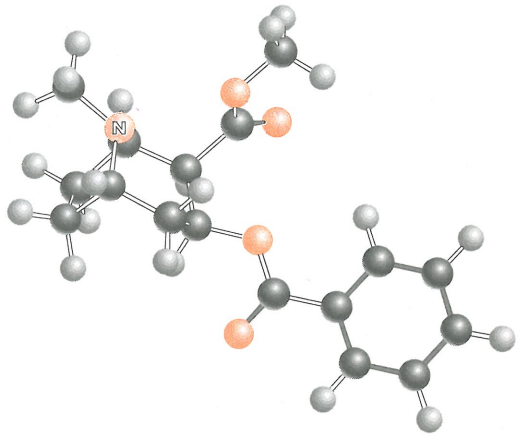
Pirrolidina — Piperidina — Pirrol — Piridina

(aminas alifáticas heterocíclicas) (aminas aromáticas heterocíclicas)

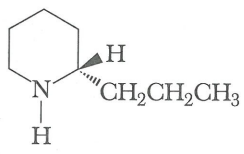
EJEMPLO 10.1

Los **alcaloides** son compuestos básicos que contienen nitrógeno; son de origen vegetal, y muchos de ellos tienen alguna actividad fisiológica cuando se administran a los seres humanos. Clasifique cada grupo amino de los siguientes alcaloides según su tipo (es decir, amina primaria, secundaria, terciaria, alifática o aromática): [La coniína (*Índice Merck,* 12a. ed., #2569), que se aísla de la cicuta, es sumamente tóxica. Su ingestión provoca debilidad, dificulta la respiración, ocasiona parálisis y, por último, la muerte. Es la sustancia tóxica que se empleó para preparar el veneno que causó la muerte de Sócrates. La nicotina (*Índice Merck,* 12a. ed., #6611) se extrae de la planta del tabaco; en dosis bajas es un estimulante adictivo; en dosis más altas provoca depresión, náusea y vómito, y en a dosis aún mayores constituye un veneno mortal. Las soluciones de nicotina en agua se emplean como insecticidas. La cocaína (*Índice Merck,* 12a. ed., #2516) es un estimulante del sistema nervioso central que se obtiene de las hojas de la planta de la coca.]



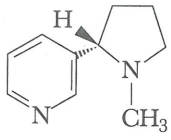


a)



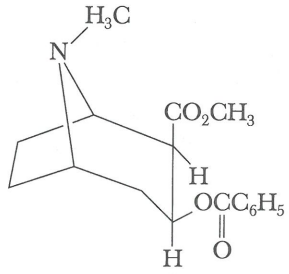
(s)- Coniína

b)



(s) - Nicotina

c)



Cocaína

SOLUCIÓN

a) Una amina alifática heterocíclica secundaria.
b) La nicotina contiene una amina alifática heterocíclica terciaria y una amina aromática heterocíclica.
c) Una amina alifática heterocíclica terciaria.

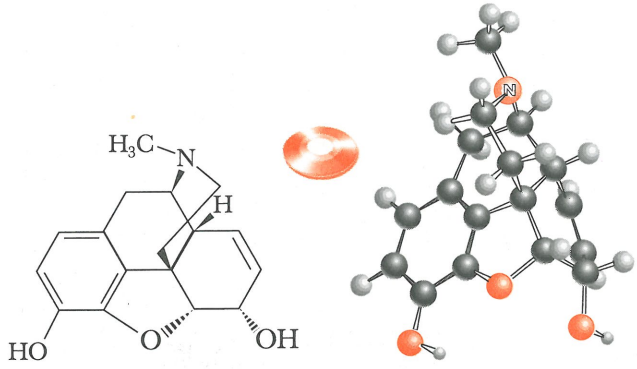
Problema de práctica 10.1

Identifique todos los carbonos quirales en la coniína, la nicotina y la cocaína.

CONEXIONES QUÍMICAS

La morfina y otros analgésicos relacionados

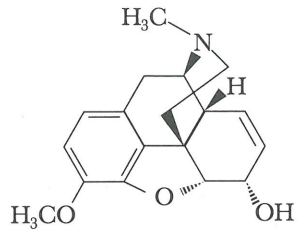
Las propiedades analgésicas, soporíferas y de euforia que produce el jugo seco que se obtiene de las cápsulas de las semillas no maduras de la adormidera *Papaver somniferum,* son conocidas desde hace siglos. A comienzos del siglo XIX se aisló el principal ingrediente activo de la morfina (*Índice Merck,* 12a. ed., #6359) y se determinó su estructura.



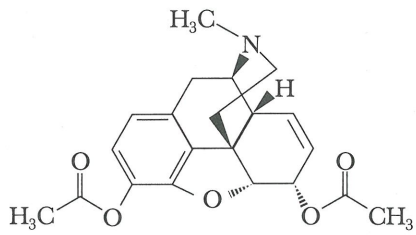
Morfina

La adormidera también contiene codeína (*Índice Merck,* 12a. ed., #2525), un monometil éter de la morfina. La heroína (*Índice Merck,* 12a. ed., #3012) es el producto que se obtiene al tratar la morfina con dos moles de anhídrido acético.

Aunque la morfina es uno de los productos más eficaces de la medicina moderna para el alivio del dolor, tiene dos desventajas graves: en primer lugar, es adictiva, y, en segundo, deprime el centro del control respiratorio del sistema nervioso central. Las dosis grandes de morfina (y también de heroína) pueden producir la muerte por insuficiencia respiratoria. Por este motivo, los químicos intentaron producir sustancias para el alivio del dolor que tuvieran una estructura relacionada con la morfina, pero que no ocasionaran estos graves inconvenientes. Una estrategia de esta investigación continua ha sido sintetizar compuestos de estructura relacionada con la morfina con la esperanza de que sean analgésicos de igual eficacia, pero produzcan menos efectos secundarios. A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de dos compuestos de este tipo cuya eficacia clínica se ha comprobado. El enantiómero levorrotatorio del racemetorfano (*Índice Merck,* 12a. ed., #8274) es un analgésico muy potente. De manera interesante, el enantiómero dextrorrotatorio, llamado dextrometorfano, no tiene actividad analgésica.



Codeina

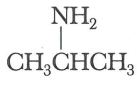


Heroína

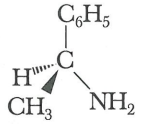
10.2 NOMENCLATURA

A. Nombres sistémicos

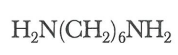
Los nombres sistémicos de las aminas alifáticas se derivan del mismo modo que los de los alcoholes. Se retira el sufijo –o del alcano original y se reemplaza por –amina; es decir, se nombran como **alcanaminas**.



2-Propanamina

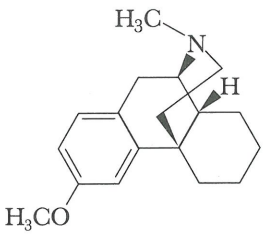


(s)-1-Feniletanamina



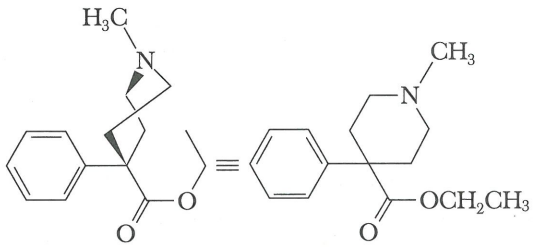
1,6-Hexanodiamina

Sin embargo, presenta la misma actividad de supresión de la tos que la morfina; por lo tanto, se emplea ampliamente en los remedios para la tos.



mezcla (+/–) = Racemetorfán
enantiómero –(–) = Levometorfán
enantiómero – (+) = Dextrometorfán

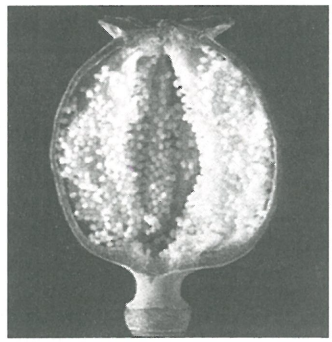
Se ha descubierto que es posible simplificar aún más la estructura de los analgésicos similares a la morfina. Una simplificación estructural es la que representa la meperidina, cuyo clorhidrato constituye un analgésico ampliamente usado, llamado Demerol (*Índice Merck,* 12a. ed., #5894).



Meperidina

Se esperaba que la meperidina y otros fármacos sintéticos relacionados estuvieran libres de efectos secundarios similares a los de la morfina. Sin embargo, en la actualidad se sabe que no es así. Por ejemplo, la meperidina es definitivamente adictiva. A pesar de investigaciones tan amplias, en la actualidad aún no se cuenta con agentes tan eficaces como la morfina para el alivio del dolor grave que estén absolutamente libres del riesgo de adicción.

¿De qué modo y en qué regiones del cerebro actúa la morfina? En 1979 los científicos descubrieron que existen sitios receptores específicos para la morfina y otros opiáceos, y que éstos se encuentran agrupados en el sistema límbico del cerebro, el área que participa en la percepción del dolor y las emociones. A continuación los científicos se preguntaron: ¿por qué el cerebro humano tiene sitios receptores específicos para la morfina? ¿Podría ser que el cerebro produjera sus propios opiáceos? En 1974 los científicos descubrieron que, en realidad, hay compuestos similares a los opiáceos en el cerebro, y en 1975 aislaron un opiáceo cerebral al que se dio el nombre de encefalina, que significa "en el cerebro". Los científicos aún no han logrado comprender la función de estos opiáceos cerebrales naturales. Quizá cuando se logre dilucidar su función bioquímica, descubriremos indicios que nos conduzcan al diseño y a la síntesis de analgésicos más potentes, pero menos adictivos.



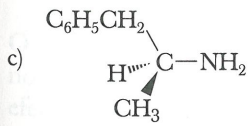
(© Dr. Jeremy Burgess/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.)

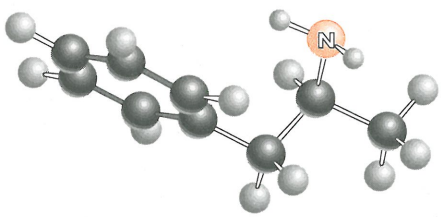
EJEMPLO 10.2

Escriba los nombres IUPAC de las siguientes aminas:

a) $CH_3(CH_2)_5NH_2$ (b) $H_2N(CH_2)_4NH_2$

c)





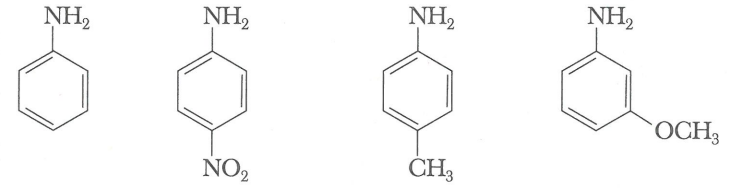
SOLUCIÓN

a) 1-Hexanamina
b) 1,4-Butanodiamina
c) Su nombre sistemático es (S)-1-fenil-2-propanamina. Su nombre común es anfetamina. El isómero dextrorrotatorio de la anfetamina (que aquí se muestra) es un estimulante del sistema nervioso central y se fabrica y distribuye bajo diversos nombres comerciales. La sal con ácido sulfúrico se encuentra en el mercado con el nombre de sulfato de dexedrina (*Índice Merck,* 12a. ed., #2996).

Problema de práctica 10.2

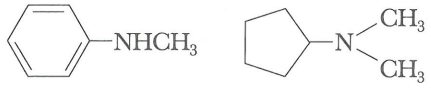
Escriba una fórmula estructural para las siguientes aminas:
a) 2-Metil-1-propanamina
b) Ciclohexanamina
c) (R)-2-Butanamina

En la nomenclatura de la IUPAC se retiene el nombre común **anilina** para $C_6H_5NH_2$, la amina aromática más sencilla. Sus derivados simples se nombran con los prefijos *o-*, *m-* y *p-*, o con números para indicar los sustituyentes. Diversos derivados de la anilina tienen nombres comunes que aún se emplean con frecuencia, entre ellos la **toluidina**, que es una anilina con un sustituyente metilo, y la **anisidina**, que es una anilina con un sustituyente metóxido.



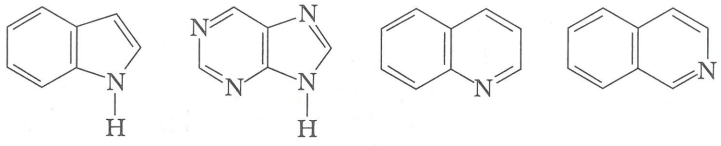
Anilina — 4–Nitroanilina — 4–Metilanilina (*p*–toluidina) — 3–Metoxianilina (*m*–anisidina)

Las aminas secundarias y terciarias asimétricas se nombran comúnmente como aminas primarias *N*-sustituidas. El grupo más grande se toma como la amina original, y el o los grupos más pequeños unidos al nitrógeno se nombran indicando su ubicación por el prefijo *N* (lo cual indica que están unidos con el nitrógeno).



N–Metilanilina — *N,N*–Dimetil–ciclopentanamina

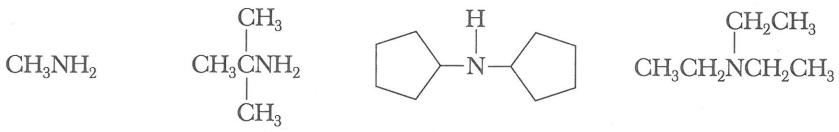
A continuación se indican los nombres y fórmulas estructurales de cuatro aminas aromáticas heterocíclicas, cuyos nombres comunes aún se emplean en la nomenclatura de la IUPAC.



Indol — Purina — Quinolina — Isoquinolina

B. Nombres comunes

Los nombres comunes de la mayoría de las aminas alifáticas se derivan mencionando los grupos alquilo unidos al nitrógeno por orden alfabético en una palabra que termina en el sufijo **-amina**; es decir, se nombran como **alquilaminas**.

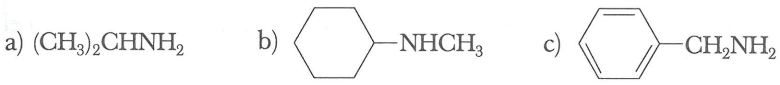


Metilamina — *ter*-Butilamina — Diciclopentilamina — Trietilamina

EJEMPLO 10.3

Escriba la fórmula estructural de las siguientes aminas:
a) Isopropilamina b) Ciclohexilmetilamina c) Bencilamina

SOLUCIÓN



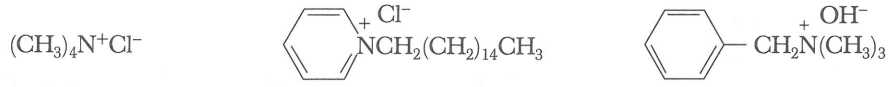
Problema de práctica 10.3

Escriba la fórmula estructural de las siguientes aminas:
a) Isobutilamina b) Trifenilamina c) Diisopropilamina



Diversos enjuagues bucales que se expenden sin receta contienen cloruro de *N*-alquilpiridinio como agente bactericida. *(Charles D. Winters)*

Cuando hay cuatro átomos o grupos de átomos enlazados con un átomo de nitrógeno, el compuesto se nombra como la sal de la amina correspondiente. Se indica primero el nombre del anión (cloruro, acetato, y así sucesivamente) y la terminación -amina (o anilina, piridina u otra similar) se reemplaza por -amonio (o anilinio, piridinio u otro similar). Los compuestos que contienen estos iones tienen propiedades características de las sales.



Cloruro de tetrametilamonio — Cloruro de hexadecilpiridinio (Cloruro de cetilpiridinio) — Hidróxido de benciltrimetilamonio

El cloruro de cetilpiridinio se emplea como antiséptico tópico y desinfectante (*Índice Merck*, 12a. ed., #2074).

10.3 PROPIEDADES FÍSICAS

Las aminas son compuestos polares, y tanto las aminas primarias como secundarias forman puentes de hidrógeno intermoleculares (Fig. 10.1).

Un puente de hidrógeno N–H------N es más débil que un puente de hidrógeno O–H------O porque la diferencia de electronegatividad entre el nitrógeno y el hidrógeno (3.0 – 2.1 = 0.9) es menor que entre el oxígeno y el hidrógeno (3.5 – 2.1 = 1.4). El efecto de los puentes de hidrógeno intermoleculares puede ilustrarse comparando los puntos de ebullición de la metilamina y el metanol. Ambos compuestos tienen moléculas polares e interactúan en el líquido puro formando puentes de hidrógeno. El metanol tiene el

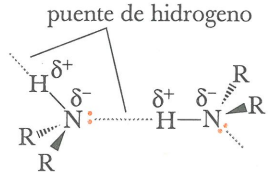


Fig. 10.1
Unión intermolecular mediante puente de hidrógeno en aminas primarias y secundarias. El nitrógeno tiene forma aproximadamente tetraédrica, y el eje del enlace con el hidrógeno se encuentra a lo largo de la cuarta posición del tetraedro.

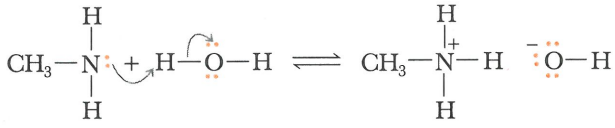
punto de ebullición más alto, porque los puentes de hidrógeno que unen a sus moléculas son más fuertes que los que unen a las moléculas de metilamina.

	CH_3NH_2	CH_3OH
PM (g/mol)	31.1	32.0
p.eb. (°C)	−6.3	65.0

Todos los tipos de aminas forman puentes de hidrógeno con agua y son más solubles en agua que los hidrocarburos de peso molecular comparable. La mayoría de las aminas de bajo peso molecular son totalmente solubles en agua (Tabla 10.1). Las aminas de peso molecular más alto son moderadamente solubles o insolubles.

10.4 BASICIDAD

Como el amoniaco, todas las aminas son bases débiles, y las soluciones acuosas de las aminas son básicas. La siguiente reacción ácido-base entre una amina y el agua se escribe empleando flechas curvas para indicar que en esta reacción de transferencia de un protón, el par no compartido de electrones del nitrógeno forma un nuevo enlace covalente con el hidrógeno y desplaza el ion hidróxido.



Metilamina Hídroxido de metilamonio

TABLA 10.1 Propiedades físicas de algunas aminas

Nombre	Fórmula estructural	p.f. (°C)	p.eb. (°C)	Solubilidad en agua
amoniaco	NH_3	−78	−33	muy soluble
Aminas primarias				
metilamina	CH_3NH_2	−95	−6	muy soluble
etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	−81	17	muy soluble
propilamina	$CH_3CH_2CH_2NH_2$	−83	48	muy soluble
isopropilamina	$(CH_3)_2CHNH_2$	−95	32	muy soluble
butilamina	$CH_3(CH_2)_3NH_2$	−49	78	muy soluble
bencilamina	$C_6H_5CH_2NH_2$	—	185	muy soluble
ciclohexilamina	$C_6H_{11}NH_2$	−17	135	poco soluble
Aminas secundarias				
dimetilamina	$(CH_3)_2NH$	−93	7	muy soluble
dietilamina	$(CH_3CH_2)_3NH$	−48	56	muy soluble
Aminas terciarias				
trimetilamina	$(CH_3)_3N$	−117	3	muy soluble
trietilamina	$(CH_3CH_2)_2N$	−114	89	poco soluble
Aminas aromáticas				
anilina	$C_6H_5NH_2$	−6	184	poco soluble
Aminas aromáticas heterocíclicas				
piridina	C_5H_5N	−42	116	muy soluble

La constante de equilibrio para la reacción de una amina con agua, K_{eq}, tiene la siguiente forma, ilustrada para la reacción de metilamina para dar hidróxido de metilamonio:

$$K_{eq} = \frac{[CH_3NH_3^+][OH^-]}{[CH_3NH_2][H_2O]}$$

Como la concentración de agua en las soluciones diluidas de metilamonio en agua es prácticamente una constante ($[H_2O] = 55.5$ mol/L), se combina con K_{eq} en una nueva constante llamada constante de ionización de bases, K_b. El valor de K_b para la metilamina es 4.37×10^{-4} ($pK_b = 3.36$).

$$K_b = K_{eq}[H_2O] = \frac{[CH_3NH_3^+][OH^-]}{[CH_3NH_2]} = 4.37 \times 10^{-4}$$

También es común discutir la basicidad de las aminas haciendo referencia a la constante de ionización ácida del ácido conjugado correspondiente, como se ilustra para la ionización del ion metilamonio.

$$CH_3NH_3^+ + H_2O \rightleftharpoons CH_3NH_2 + H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[CH_3NH_2][H_3O^+]}{[CH_3NH_3^+]} = 2.29 \times 10^{-11} \qquad pK_a = 10.64$$

Los valores de pK_a y pK_b para cualquier ácido y su base conjugada, se relacionan con la siguiente ecuación:

$$pK_a + pK_b = 14.00$$

En la tabla 10.2 se indican los valores de pK_a y pK_b de algunas aminas.

EJEMPLO 10.4

Prediga la posición del equilibrio en la siguiente reacción ácido-base.

$$CH_3NH_2 + CH_3CO_2H \rightleftharpoons CH_3NH_3^+ + CH_3CO_2^-$$

SOLUCIÓN

Al emplear el método desarrollado en el capítulo 2 para predecir la posición de equilibrio en las reacciones ácido-base, se observa que el equilibrio favorece la formación del ácido más débil y la base más débil. De este modo, en esta reacción el equilibrio favorece la formación del ion metilamonio y el ion acetato.

CH_3NH_2 +	CH_3CO_2H $\rightleftharpoons$	$CH_3NH_3^+$ +	$CH_3CO_2^-$
	pK_a 4.76	pK_a 10.64	
Base más fuerte	Ácido más fuerte	Ácido más débil	Base más débil

Problema de práctica 10.4

Prediga la posición del equilibrio de la siguiente reacción ácido-base:

$$CH_3NH_3^+ + H_2O \rightleftharpoons CH_3NH_2 + H_3O^+$$

CONEXIONES QUÍMICAS

Dardos venenosos de ranas en América del Sur: aminas mortales

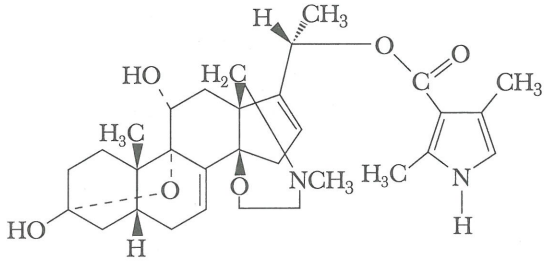
Los pueblos noanamá y embrá de las selvas de Colombia Occidental han empleado dardos envenenados durante siglos, quizá milenios. El veneno se obtiene de las secreciones cutáneas de diversas ranas de intensos colores del género *Phyllobates (neará* y *kokoi* en la lengua de los aborígenes). De una sola rana se puede extraer suficiente veneno como para 20 dardos. En el caso de la especie más venenosa *(Phyllobates terribilis),* basta con frotar el dardo sobre la superficie de la rana para que quede envenenado.

Los científicos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) se interesaron en estudiar los venenos de este tipo al descubrir que actúan sobre los canales iónicos celulares, pues pensaron que podrían constituir herramientas utiles en las investigaciones básicas sobre los mecanismos de transporte iónico. Establecieron una estación de campo al oeste de Colombia para recolectar ranas cuyo veneno era útil para preparar dardos venenosos relativamente comunes. De 5000 ranas, extrajeron 11 mg de batracotoxina y batracotoxina A. Estos nombres se derivan de la palabra *batrachos,* que en griego significa rana.

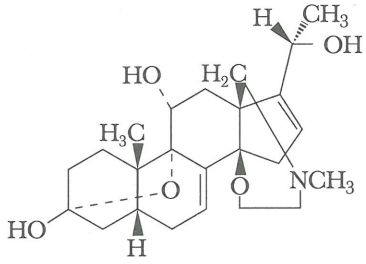


Rana venenosa, *Phyllobates terribilis. (Animals, Animals/© Juan M. Renjifo)*

La batracotoxina y la batracotoxina A son dos de los venenos más letales que se han descubierto. Se estima que bastan tan sólo 200 μg de batracotoxina para inducir el paro cardiaco irreversible en el ser humano. Se ha determinado que actúan ocasionando el bloqueo de los canales con compuerta de Na^+ en células nerviosas y musculares, de modo que quedan abiertos, lo cual ocasiona un enorme influjo de iones Na^+ a la célula afectada.



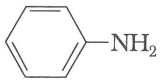
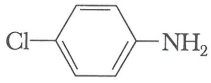
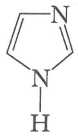
Batracotoxina



Batracotoxina A

La historia de la batracotoxina ilustra varios temas comunes en el descubrimiento de los fármacos. Primero, a menudo se obtiene información sobre el tipo de compuestos con actividad biológica y su origen de los nativos de una región. Segundo, las selvas tropicales constituyen una fuente muy rica de sustancias con actividad biológica y estructura compleja. Tercero, todo el ecosistema, no sólo las plantas, constituye una fuente potencial de fascinantes moléculas orgánicas. Véase J.W. Daly *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products,* volumen 41, editado por W. Herz, H. Grisebach y G.W. Kirby, Springer-Verlag, Wien, p. 205, 1982.

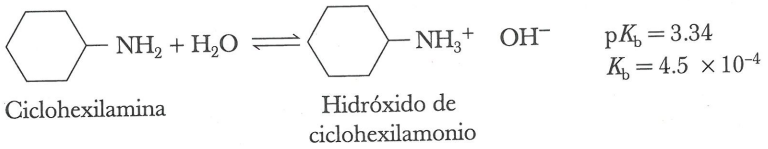
TABLA 10.2 Basicidad de algunas aminas y acidez de sus ácidos conjugados*

Amina	Estructura	pK_b	pK_a
amoniaco	NH_3	4.74	9.26
Aminas primarias			
metilamina	CH_3NH_2	3.36	10.64
etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	3.19	10.81
ciclohexilamina	$C_6H_{11}NH_2$	3.34	10.66
Aminas secundarias			
dimetilamina	$(CH_3)_2NH$	3.27	10.73
dietilamina	$(CH_3CH_2)_2NH$	3.02	10.98
Aminas terciarias			
trimetilamina	$(CH_3)_3N$	4.19	9.81
trietilamina	$(CH_3CH_2)_3N$	3.25	10.75
Aminas aromáticas			
anilina		9.37	4.63
4-metilanilina		8.92	5.08
4-cloroanilina		9.85	4.15
4-nitroanilina		13.0	1.0
Aminas aromáticas heterocíclicas			
piridina		8.75	5.25
imidazol		7.05	6.95

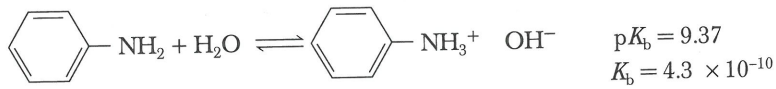
* Para cada amina, $pK_a + pK_b = 14.00$.

Al tomar en cuenta la información que contiene la tabla 10.2, se pueden realizar las siguientes generalizaciones con respecto a las propiedades ácido-base de las diversas clases de aminas:

1. Todas las aminas alifáticas tienen aproximadamente la misma fuerza básica, pK_b 3.0-4.0, y son ligeramente más básicas que el amoniaco.
2. Las aminas aromáticas y las aminas aromáticas heterocíclicas son bases considerablemente más débiles que las aminas alifáticas. Compare, por ejemplo, los valores de pK_b para la anilina y la ciclohexilamina. La constante de ionización básica para la anilina es menor (a medida que el valor de pK_b es mayor, la base es más débil) que para la ciclohexilamina por un factor de 10^6.

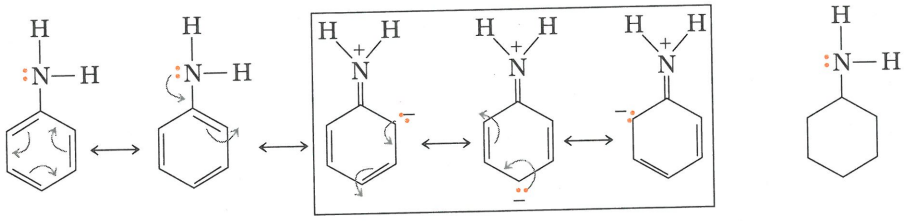


Ciclohexilamina — Hidróxido de ciclohexilamonio



Anilina — Hidróxido de anilinio

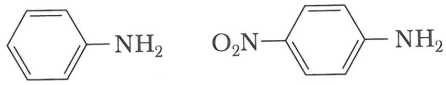
Las aminas aromáticas son bases más débiles que las aminas alifáticas por la interacción de resonancia del par de electrones no compartidos del nitrógeno, con el sistema pi del anillo aromático. Como no es posible que una alquilamina experimente una interacción de resonancia de ese tipo, el par de electrones del nitrógeno se encuentra más disponible para reaccionar con un ácido.



Interacción del parde electrones del nitrógeno con el sistema pi del anillo aromático

En las alquilaminas no es posible la resonancia

3. Los grupos que atraen electrones, como los halógenos y los grupos nitro y carbonilo, reducen la basicidad de las aminas aromáticas sustituidas al disminuir la disponibilidad del par de electrones del nitrógeno. Recuerde que en la sección 9.4B se mencionó que estos mismos sustituyentes aumentan la acidez de los fenoles.

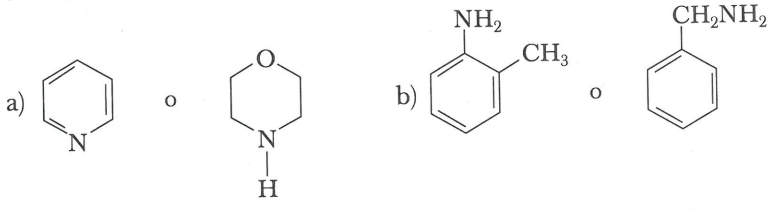


Anilina
pK_b 9.37

4–Nitroanilina
pK_b 13.0

EJEMPLO 10.5

Seleccione la base más fuerte de los siguientes pares de aminas.



A) B) C) D)

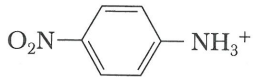
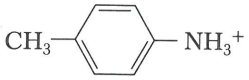
SOLUCIÓN

a) La morfolina (B) es la base más fuerte (pK_b 5.79). Tiene una basicidad comparable a la de las aminas alifáticas secundarias. La piridina (A), una amina aromática heterocíclica (pK_b 8.75), es considerablemente menos básica que las aminas alifáticas.

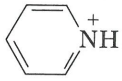
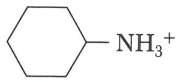
b) La bencilamina (D) es una amina alifática primaria, y es la base más fuerte (pK_b 3-4). La *o*-toluidina (C), una amina aromática, es la base más débil (pK_b 9-10).

Problema de práctica 10.5

Elija el ácido más fuerte de los siguientes pares de iones:

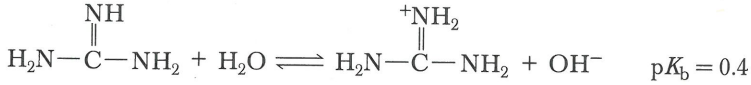
a)  o 

A) B)

b)  o 

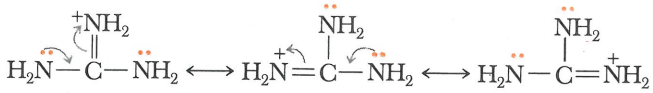
C) D)

La guanidina (*Índice Merck,* 12a. ed., #4591), pK_b 0.4, es la base más fuerte entre los compuestos neutros.



Guanidina Ion guanidinio

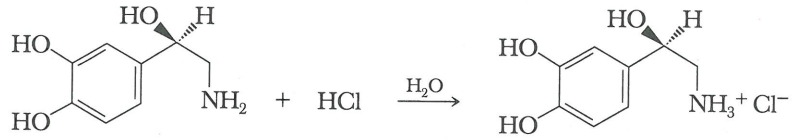
La notable basicidad de la guanidina se atribuye al hecho de que la carga positiva sobre el ion guanidinio se encuentra deslocalizada de igual manera sobre tres átomos de nitrógeno, como se indica mediante las siguientes tres estructuras contribuyentes equivalentes:



Tres estructuras contribuyentes equivalentes

10.5 REACCIONES CON ÁCIDOS

Las aminas, ya sean solubles o insolubles en agua, reaccionan cuantitativamente con ácidos fuertes para formar sales solubles en agua, como se ilustra por la reacción de (R)-norepinefrina (noradrenalina; *Índice Merck,* 12a. ed., #6788) con HCl acuoso para formar una sal llamada clorhidrato. La norepinefrina, secretada por la médula de las glándulas suprarrenales, es un neurotransmisor. Se ha sugerido que es un neurotransmisor en aquellas áreas del cerebro que median el comportamiento emotivo.

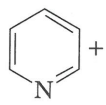


(R) – (–) Noradrenalina (muy poco soluble en agua)

Clorhidrato de (R)-(–)-noradrenalina (sal soluble en agua)

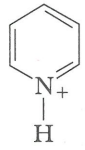
EJEMPLO 10.6

Complete las siguientes reacciones ácido-base y diga el nombre de la sal que se forma:

a) $(CH_3CH_2)_2NH + HCl \longrightarrow$ b)  $+ CH_3CO_2H \longrightarrow$

SOLUCIÓN

a) $(CH_3CH_2)_2NH_2^+ Cl^-$
Cloruro de dietilamonio

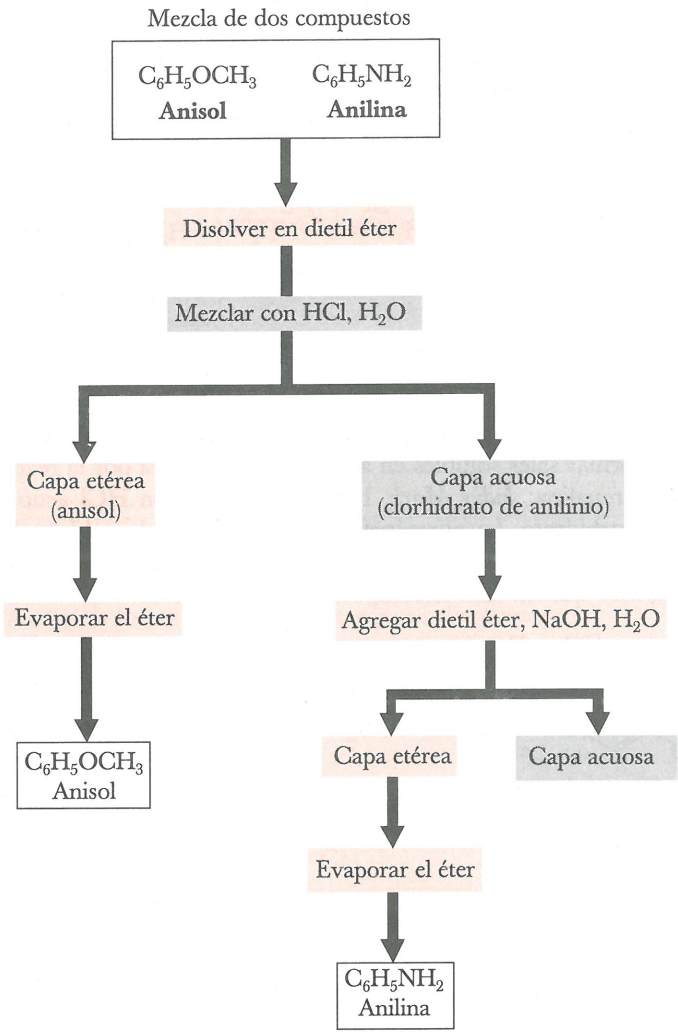
b)  $CH_3CO_2^-$
Acetato de piridino

Problema de práctica 10.6

Complete las siguientes reacciones ácido-base y diga el nombre de la sal que se forma:

a) $(CH_3CH_2)_3N + HCl \longrightarrow$ b)  $+ CH_3CO_2H \longrightarrow$

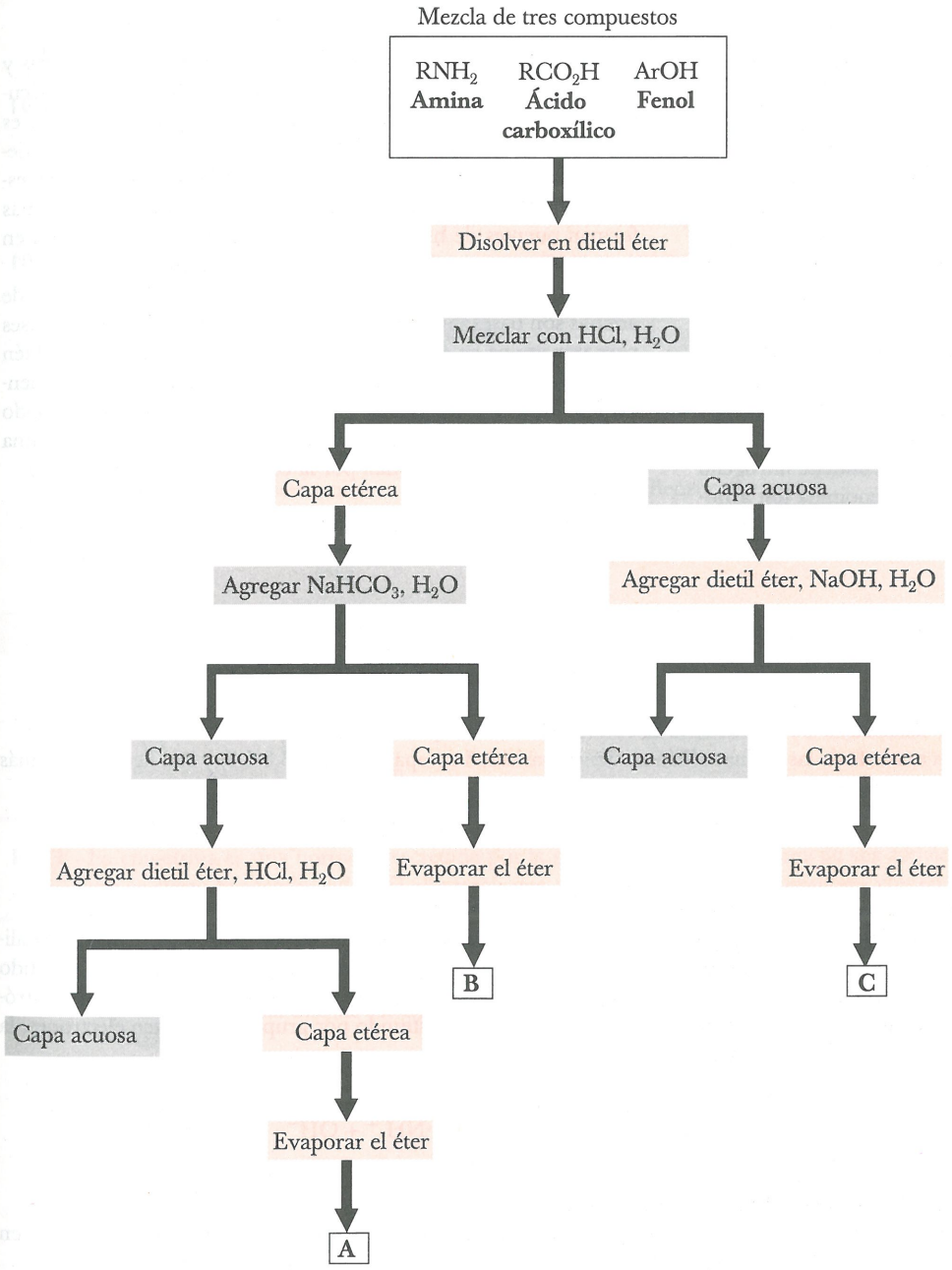
La basicidad de las aminas y la solubilidad de sus sales en agua puede usarse para separar las aminas de los compuestos no bases e insolubles en agua. El diagrama de flujo que se indica a continuación es un método para separar la anilina del anisol. Observe que la anilina se recupera de su sal por tratamiento con NaOH.



Separación y purificación de una amina y un compuesto neutro.

EJEMPLO 10.7

A continuación se incluye el diagrama de flujo para la separación de la mezcla de una amina alifática primaria (RNH_2, pK_a 10.8), un ácido carboxílico (RCO_2H, pK_a 5) y un fenol (ArOH, pK_a 10). Suponga que todos son insolubles en agua, pero solubles en dietil éter. La mezcla se separa en las fracciones A, B y C. ¿Cuál de ellas contendrá la amina, cuál el ácido carboxílico y cuál el fenol? *Sugerencia:* el pK_a de H_2CO_3 es 6.36 (Tabla 2.1).



SOLUCIÓN

La fracción C es RNH_2, la fracción B es ArOH, y la fracción A es RCO_2H.

Problema de práctica 10.7

¿Cómo diferirán los resultados del procedimiento de separación y purificación descritos en el ejemplo 10.7 si ocurriera lo siguiente:

a) si se usara NaOH acuoso en vez de $NaHCO_3$ acuoso?

b) si la mezcla inicial contuviera una amina aromática, $ArNH_2$, en vez de una amina alifática, RNH_2?

RESUMEN

Las aminas se clasifican como **primarias**, **secundarias** o **terciarias**, dependiendo del número de átomos de hidrógeno del amoniaco que sean reemplazados por grupos alquilo o arilo (Secc. 10.1). En una **amina alifática**, todos los átomos de carbono unidos con el nitrógeno se derivan de grupos alquilo. En una **amina aromática**, uno o más de los grupos enlazados con el nitrógeno son grupos arilo. Una **amina heterocíclica** es aquélla en la cual el átomo de nitrógeno forma parte de un anillo. Una **amina aromática heterocíclica** es aquélla en la cual el átomo de nitrógeno forma parte de un anillo aromático.

En la nomenclatura sistemática (Secc. 10.2), las aminas alifáticas se denominan **alcanaminas**. En el sistema común de nomenclatura las aminas alifáticas se denominan **alquilaminas**; los grupos alquilo se mencionan por orden alfabético en una palabra que termina con el sufijo -amina. Un ion que contiene nitrógeno enlazado con cuatro grupos alquilo o arilo se denomina **ion amonio cuaternario**.

Las aminas son compuestos polares y las aminas primarias y secundarias se unen mediante puentes de hidrógeno intermoleculares (Secc. 10.3). Como un puente de hidrógeno N–H-----N es más débil que el puente de hidrógeno O–H-----O, las aminas tienen puntos de ebullición más bajos que los alcoholes de peso y estructura molecular comparables. Todos los tipos de aminas forman puentes de hidrógeno con el agua y son más solubles en ésta que los hidrocarburos de peso molecular comparable.

Las aminas son bases débiles, y las soluciones acuosas de aminas son bases (Secc. 10.4). La constante de ionización de bases para una amina en agua se representa por el símbolo K_b. También es común discutir las propiedades ácido-base de las aminas haciendo referencia a la constante de ionización ácida, K_a, de su ácido conjugado. Las constantes de ionización ácida y de bases de una amina en agua se relacionan por la ecuación $pK_a + pK_b = 14.0$.

REACCIONES IMPORTANTES

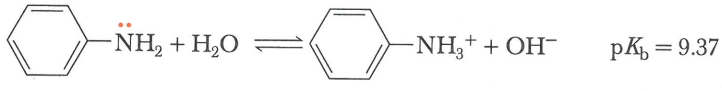
1. Basicidad de las aminas alifáticas (Secc. 10.4)

La mayoría de las aminas alifáticas tienen basicidad comparable (pK_b 3.0-4,0) y son ligeramente más fuertes que el amoniaco.

$$CH_3NH_2 + H_2O \rightleftharpoons CH_3NH_3^+ + OH^- \qquad pK_b = 3.36$$

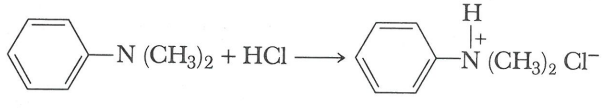
2. Basicidad de las aminas aromáticas (Secc. 10.4)

Las aminas aromáticas (pK_b 9.0-10.0) son bases considerablemente más débiles que las aminas alifáticas. La estabilización por resonancia debido a la interacción del par electrónico no compartido del nitrógeno con el sistema pi del anillo aromático, disminuye la disponibilidad de este par electrónico para reaccionar con ácido. Cuando el anillo es sustituido por grupos que atraen electrones, la basicidad del grupo $-NH_2$ disminuye.



3. Reacción con ácidos fuertes (Secc. 10.5)

Todas las aminas reaccionan cuantitativamente con ácidos fuertes para formar sales solubles en agua.



Insoluble en agua — Sal soluble en agua

PROBLEMAS ADICIONALES

Estructura y nomenclatura

10.8 Dibuje la fórmula estructural de las siguientes aminas:

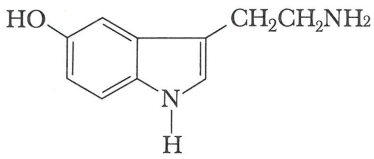
a) (R)-2-Butanamina
b) 1-Octanamina
c) 2,2-Dimetil-1-propanamina
d) 1,5-Pentanodiamina
e) 2-Bromoanilina
f) Tributilamina
g) *N*,*N*-Dimetilanilina
h) Bencilamina
i) *tert*-Butilamina
j) *N*-Etilciclohexanamina
k) Difenilamina
l) Isobutilamina

10.9 Dibuje la fórmula estructural de las siguientes aminas:

a) Ácido 4-aminobutanoico
b) 2-Aminoetanol (etanolamina)
c) Ácido 2-aminobenzoico
d) Ácido (S)-2-aminopropanoico (alanina)
e) 4-Aminobutanal
f) 4-Amino-2-butanona

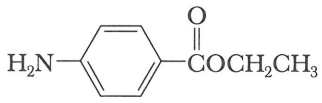
10.10 Clasifique los siguientes grupos amino como primarios, secundarios o terciarios, y como alifáticos o aromáticos.

a)



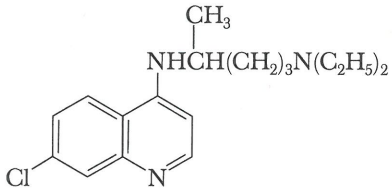
Serotonina
(un neurotransmisor)

b)

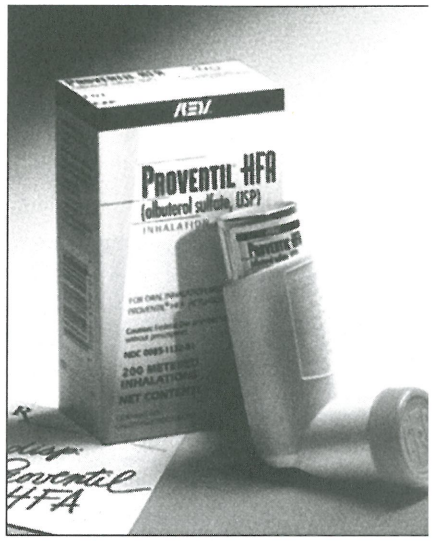


Benzocaína
(anestésico tópico)

c)



Cloroquín
(fármaco para el tratamiento del paludismo)

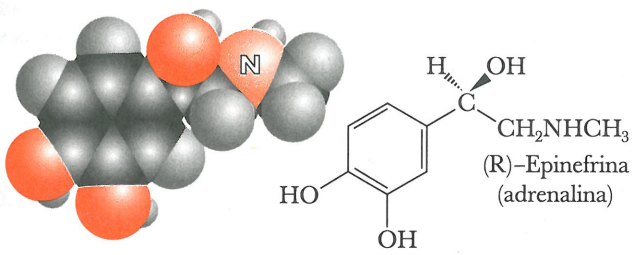


Este inhalador suministra albuterol en aerosol (Proventil), un potente broncodilatador con estructura similar a la de la epinefrina (adrenalina). (© *Key Pharmaceuticals, Inc. Reservados todos los derechos.)*

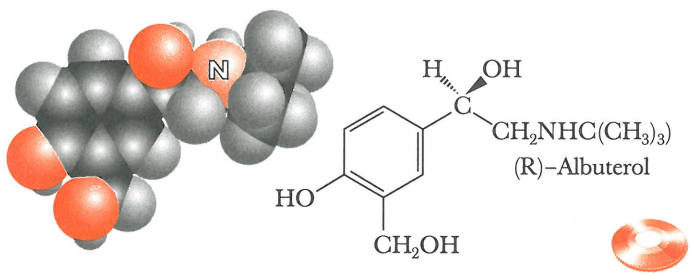
10.11 La epinefrina es una hormona secretada por la médula suprarrenal, y una de sus actividades es como broncodilatador. El albuterol, que se vende bajo diversos nombres comerciales, incluyendo Proventil y Salbumol, es uno de los fármacos antiasmáticos más eficaces y más ampliamente prescritos (*Índice Merck,* 12a. ed., # 217). El enantiómero R del albuterol es 68 veces más eficaz para tratar el asma que el enantiómero S.

a) Clasifique cada uno de los siguientes grupos amino como primario, secundario o terciario.

b) Elabore una lista de las semejanzas y diferencias entre las fórmulas estructurales de los dos compuestos siguientes:



(R)–Epinefrina
(adrenalina)



(R)–Albuterol

10.12 Hay ocho isómeros estructurales de fórmula molecular $C_4H_{11}N$. Diga el nombre y dibuje la fórmula estructural de cada uno de ellos. Clasifique cada amina como primaria, secundaria, o terciaria.

10.13 Dibuje la fórmula estructural de cada uno de los siguientes compuestos cuya fórmula molecular se indica:

a) Una arilamina 2°, C_7H_9N **b)** Una arilamina 3°, $C_8H_{11}N$

c) Una amina alifática 1°, C_7H_9N **d)** Una amina 1° quiral, $C_4H_{11}N$

e) Una amina 3° heterocíclica, $C_5H_{11}N$ **f)** Una arilamina 1° trisustituida, $C_9H_{13}N$

g) Una sal cuaternaria de amonio quiral, $C_9H_{22}NCl$

Propiedades físicas

10.14 La propilamina, la etilmetilamina y la trimetilamina son isómeros estructurales de fórmula molecular C_3H_9N. Explique por qué la trimetilamina tiene el punto de ebullición más bajo de todas ellas.

$CH_3CH_2CH_2NH_2$	$CH_3CH_2NHCH_3$	$(CH_3)_3N$
p.eb. 48°C	p.eb. 37°C	p.eb. 3°C

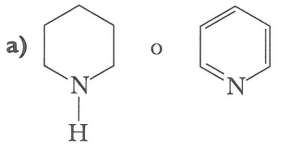
10.15 Explique por qué la 1-butanamina tiene punto de ebullición inferior al 1-butanol.

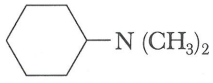
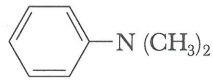
$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$
p.eb. 117°C	p.eb. 78°C

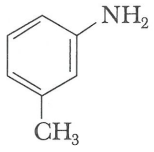
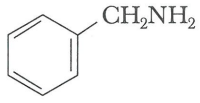
Basicidad de las aminas

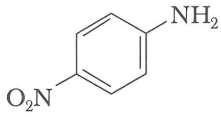
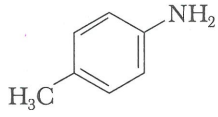
10.16 Explique por qué las aminas son más básicas que los alcoholes.

10.17 Elija la base más fuerte de los siguientes pares de compuestos:

a)  o

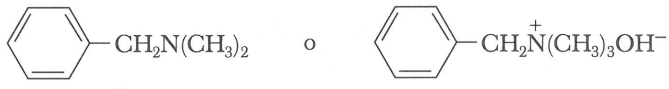
b)  o 

c)  o 

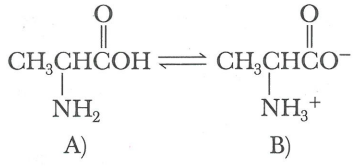
d)  o 

10.18 Explique por qué la sustitución de un grupo nitro ocasiona que una amina aromática sea una base más débil, pero que el fenol sea un ácido más fuerte. Por ejemplo, la 4-nitroanilina es una base más débil que la anilina, pero el 4-nitrofenol es un ácido más fuerte que el fenol.

10.19 Elija la base más fuerte del siguiente par de compuestos:

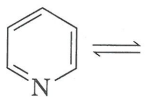


10.20 A continuación se incluyen dos fórmulas estructurales de la alanina (ácido 2-aminopropanoico), una de las unidades estructurales de las proteínas (capítulo 18). Diga si la alanina se representa mejor mediante la fórmula estructural (A) o (B) y explique su respuesta.

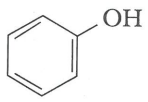


A) B)

10.21 Complete las siguientes reacciones ácido-base y prediga la posición del equilibrio en cada caso: [Justifique su predicción citando los valores de pK_a para el ácido más fuerte y el más débil en cada equilibrio. Consulte los valores de las constantes de ionización ácida en la tabla 2.1 (valores de pK_a de algunos ácidos inorgánicos y orgánicos), en la tabla 8.4 (valores de pK_a de los alcoholes), en la sección 9.4B (acidez de los fenoles), y en la tabla 10.2 (fuerza de la basicidad de las aminas). En caso de no contar con las constantes de ionización, efectúe la mejor estimación a partir de la información contenida en las tablas y secciones de referencia.]

a) CH_3CO_2H +  ⇌

Ácido acético Piridina

b)  + $(CH_3CH_2)_3N$ ⇌

Fenol Trietilamina

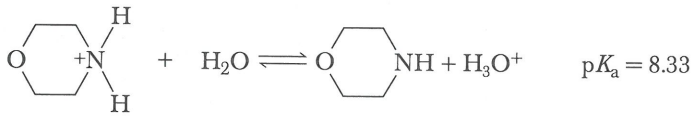
c) $PhCH_2CH(CH_3)NH_2$ + $CH_3CH(OH)CO_2H$ ⇌

1-Fenil-2-propanamina (anfetamina); Ácido 2-hidroxipropanoico (ácido lactico)

d) $PhCH_2CH(CH_3)NHCH_3$ + CH_3CO_2H ⇌

Metanfenamina Ácido acético

10.22 El valor de pK_a del ion morfolinio es 8.33.



$pK_a = 8.33$

Ion morfolinio Morfolina

a) Calcule la proporción de morfolina con respecto al ion morfolinio en solución acuosa a pH 7.0.

b) ¿A qué pH se igualarán las concentraciones de morfolina e ion morfolinio?

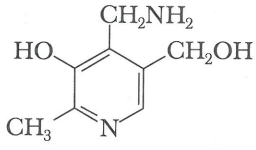


Rana venenosa. *(Tom McHugh/Photo Researchers, Inc.)*

10.23 El pK_b de la anfetamina (Ejemplo 10.2) es aproximadamente 3.2. Calcule la proporción entre la anfetamina y su ácido conjugado a pH 7.4, que es el pH del plasma sanguíneo.

10.24 Calcule la proporción entre la anfetamina y su ácido conjugado a pH 1.0; por ejemplo, el ácido gástrico.

10.25 A continuación se incluye la fórmula estructural de la piridoxamina, una forma de la vitamina B_6.

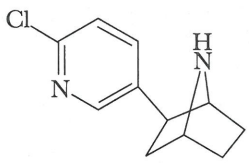


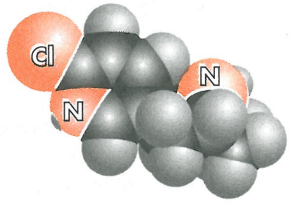
Piridoxamina (vitamina B_6)

a) ¿Qué átomo de nitrógeno de la piridoxamina es el más ácido?

b) Dibuje la fórmula estructural del clorhidrato que se forma cuando la piridoxamina se trata con 1 mol de HCl.

10.26 La epibatidina, un aceite incoloro que se aísla de la piel de la rana venenosa ecuatoriana *Epipedobates tricolor,* tiene una potencia analgésica varias veces superior a la del morfina. Es el primer analgésico no opiáceo (de estructura distinta a la morfina) que contiene cloro y ha sido aislado de una fuente natural (*Índice Merck,* 12a. ed., #3647).



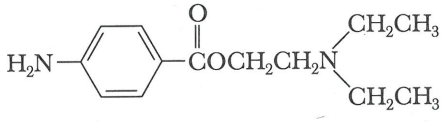


Epibatidina

a) ¿Cuál de los dos átomos de nitrógeno de la epibatidina es más básico?

b) Marque todos los centros quirales de esta molécula.

10.27 La procaína fue uno de los primeros anestésicos locales para infiltración y anestesia local. Su clorhidrato se vende como Novocaína (*Índice Merck,* 12a. ed., #7937).



Procáina

a) ¿Qué átomo de nitrógeno de la procaína es el de mayor basicidad?

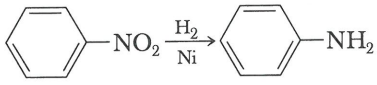
b) Dibuje la fórmula de la sal que se obtiene al tratar la procaína con 1 mol de HCl.

10.28 Al tratar la trimetilamina con acetato de 2-cloroetilo se obtiene el neurotransmisor acetilcolina (*Índice Merck,* 12. ed., #88) en forma de su sal clorada. Proponga una fórmula estructural para esta sal cuaternaria de amonio y un mecanismo para su formación.

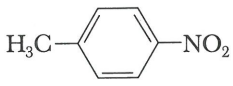


Cloruro de acetilcolina

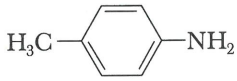
10.29 La anilina se prepara por reducción catalítica del nitrobenceno. Diseñe un procedimiento químico donde se emplee la basicidad de la anilina para separarla de cualquier nitrobenceno sin reaccionar.



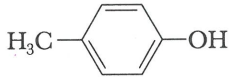
10.30 Suponga que tiene una mezcla de los tres compuestos siguientes: (Diseñe un procedimiento químico basado en su acidez o basicidad relativa para obtener cada uno de ellos en forma pura.)



4–Nitrotolueno
(*p*–nitrotolueno)



4–Metilanilina
(*p*–toluidina)



4–Metilfenol
(*p*– cresol)

JACQUELYN GERVAY



Jacquelyn Gervay es una joven miembro del personal docente universitario y su vida conlleva una miríada de nuevas responsabilidades. Sus tareas incluyen enseñar varios cursos por primera vez, establecer un programa de investigación independiente, escribir propuestas para obtener fondos, y trabajar con estudiantes graduados y no graduados en el laboratorio.

Gervay estudió química orgánica y es catedrática asociada de química en la Universidad de Arizona en Tucson. Está entregada a la enseñanza y a la investigación. Sin embargo, aún se da tiempo para otros intereses como correr, patinar, e inclusive algún partido ocasional de basquetbol o tenis.

Gervay caracteriza su método de investigación como "mixto", pues emplea la química, la biología y la inmunología en un esfuerzo por comprender los procesos biológicos a nivel molecular. Sus proyectos actuales incluyen la síntesis de carbohidratos y nuevos materiales helicoidales; el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos en sitios específicos para el tratamiento de meningitis de la médula ósea, cáncer e infecciones por HIV; y el desarrollo de nuevas técnicas de resonancia magnética nuclear para comprender los mecanismos de reacción. Por sus logros en la investigación, Gervay recibió el Premio Académico de Eli Lilly en 1997 y fue nominada Fellow de la Fundación Alfred P. Sloan en 1998. Gervay también se interesa en la educación química. Con fondos de la National Science Foundation, está desarrollando un método para introducir los temas de investigación al salón de clases. En 1997, Gervay recibió el Premio College of Science Innovation in Teaching (Innovaciones en la Enseñanza de las Ciencias a Nivel Universitario) de la Universidad de Arizona, como reconocimiento a sus logros en la enseñanza de la química orgánica.

Gervay obtuvo los grados de licenciatura y doctorado en química en la Universidad de California en Los Ángeles y desempeñó un puesto posdoctoral en el laboratorio de síntesis orgánicas Samuel J. Danishefsky de la Universidad de Yale.

Un inicio tardío

"Mi interés en la química surgió en etapa tardía. Nunca estudié química en secundaria ni preparatoria; de hecho, cuando me inscribí a la UCLA, planeaba graduarme en psicobiología. Se requería química para obtener este grado, de modo que me inscribí en los cursos introductorios en mi primer año en la UCLA. Me fue bien, aunque lo consideré simplemente como un requisito necesario para cumplir con mis metas. Después, durante el segundo año, tomé el curso de química orgánica. Aunque me esforcé mucho, no logré entender bien esta materia, de modo que comprendo perfectamente a los estudiantes que tienen dificultades con la química orgánica a pesar de esforzarse. Aguardé hasta el último año de la carrera para terminar la secuencia de orgánica. El instructor, Mike [Michael E.] Jung, era un profesor maravilloso. De pronto logré entender la química orgánica y quedé cautivada por ese tema, y lo que me emocionó más fueron las descripciones que Mike hacía de sus investigaciones de laboratorio. La investigación me permitió comprender que la química es una ciencia viva. Durante ese curso decidí convertirme en catedrática de química, pero como tomé esta decisión en una etapa tan tardía de mi carrera, fue necesario que estudiara otro año y medio para obtener mi título de química. Esta etapa de mi vida me resultó emocionante porque conocía con precisión lo que deseaba lograr".

Mi experiencia en la escuela de graduados

"Después de optar por el título de químico, consideré conveniente adquirir experiencia práctica de laboratorio. Me puse en contacto con el catedrático Christopher Foote (de UCLA) y le pregunté si podía trabajar en su laboratorio en el verano. Había lugar en su grupo de colaboradores, por lo cual me permitió unirme a él. Allí trabajé con el oxígeno singulete. Examiné la reacción 'ene' del oxígeno singulete y realicé otros tipos de experimentos fotoquímicos; el proceso de investigación me resultó divertido y todo un reto. Después de esa experiencia me uní al grupo de investigación de Mike Jung para realizar experimentos de síntesis de compuestos orgánicos. Llegó el momento de hacer mi solicitud para los estudios de posgrado y la presenté únicamente ante la UCLA. Escogí esta universidad porque en primer lugar deseaba continuar trabajando con el grupo de Mike Jung y, segundo, porque mi esposo tenía un negocio en Los Ángeles y me hubiese sido muy difícil realizar mis estudios de posgrado en otro sitio".

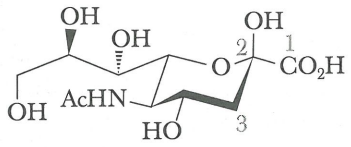
Síntesis Orgánica

"En la escuela para graduados, dediqué aproximadamente dos años a intentar desarrollar una ruta para la síntesis de la reserpina [producto natural con propiedades tranquilizantes] mediante una reacción intramolecular de Diels-Alder.[1] Desafortunadamente, no pudimos vencer la naturaleza poco reactiva del dienófilo de Diels-Alder. Más adelante Mike [Jung] regresó de una conferencia con una interesante idea sobre una ciclización intramolecular de Diels-Alder y decidimos examinar los efectos de los sustituyentes en la velocidad de la reacción. Sinteticé diversos compuestos de prueba con diferentes grupos alquilo cerca del sitio de reacción y después estudié su ciclización. Realizamos todos los experimentos clásicos para probar que las reacciones eran esencialmente irreversibles y después publicamos un

artículo reportando este resultado ligeramente sorprendente. Más adelante comencé a realizar las reacciones en un disolvente diferente y observé algunas diferencias notables e inesperadas en las velocidades de reacción. Esto realmente nos intrigó y, por último, descubrimos que en el curso de la reacción se llevan a cabo algunas interacciones dipolo desfavorables, las cuales se acentúan en los disolventes polares que aceleran la reacción".

Un nuevo interés envía a Gervay al este

"Realicé mis estudios posdoctorales en la Universidad de Yale con el fin de trabajar con Samuel J. Danishefsky, un notable químico dedicado a las síntesis orgánicas. Yo deseaba trabajar con la molécula llamada ácido siálico, que es un 3-desoxi azúcar con un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo sobre el carbono anomérico.



Ácido siálico

Este compuesto se encuentra en los glicolípidos celulares y me resultó cautivador por su función biológica y como proyecto de síntesis.

"Mis años como estudiante de posdoctorado fueron sumamente formativos. Casi todo lo que estudio actualmente se basa en los trabajos que realicé en Yale. Allí entendí la química de los carbohidratos y ayudé a terminar la síntesis completa del Sialil-Lewis X glical [un tetrasacárido que puede transformarse en compuestos que se sabe son importantes en las metástasis tumoral y atraen a los leucocitos hacia los tejidos dañados]. También fue muy emocionante para mí interactuar con estudiantes graduados y otros de posdoctorado que llegaban a ese sitio procedentes de todas partes del mundo".

Repentinamente entendí la química orgánica y me sentí cautivada por ella.

Mi labor como catedrática

"En el otoño de 1992 me uní al personal docente de la Universidad de Arizona. La parte más compensadora de ser catedrático es el hecho de trabajar con los estudiantes. Yo siempre aprendo algo de ellos. y ellos, a su vez, aprenden algo de mí. Empleando fondos de la National Science Foundation, una de las metas principales de mis clases para nivel licenciatura es demostrar a los estudiantes que, al tener una comprensión básica de los aspectos químicos, podrán proponer ideas de investigación originales y serán capaces de aprender a pensar de manera crítica acerca de temas importantes de química orgánica. Les proporciono artículos originales de investigación y les pido que propongan otras ideas para investigaciones más amplias. Muchas de las ideas que han propuesto ya han sido investigadas, por lo cual procedo a encontrar los reportes de la literatura, lo cual les resulta muy emocionante. No pueden creer que en tan sólo su segundo año de química orgánica sean capaces de concebir ideas que los científicos han estudiado y acerca de las cuales se han escrito artículos para revistas. Después les pido que piensen un poco más y más aún, hasta que propongan temas que no se hayan explorado todavía. En ese punto les pido que diseñen algunos experimentos que pudieran ayudar a resolver sus interrogantes. Basándose en sus ideas, los estudiantes son asignados a equipos de investigación y presentan sus ideas de manera combinada en una sesión de carteles. Este trabajo constituye el examen final del primer semestre. Durante el segundo semestre, los equipos de investigación llevan a cabo los experimentos propuestos y reportan sus observaciones en una conferencia electrónica en la World Wide Web".

El hecho de ser un científico del sexo femenino

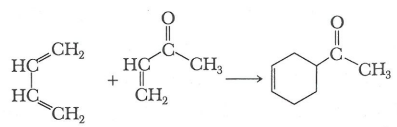
"Estoy consciente de que algunas mujeres afrontan barreras en el campo científico, pero yo no he tenido esa experiencia. Algunas de mis estudiantes me han comentado que para ellas es muy importante que yo sea una química profesional de sexo femenino. Afirman sentirse mucho más cómodas hablando conmigo que con un profesor del otro sexo, sobre todo cuando no comprenden algo. No se sienten intimidadas al preguntarme sus dudas, y yo a mi vez, considero que si el hecho de hablar con alguien del mismo sexo les ayuda a cumplir sus metas, estoy dispuesta a ayudarlas en todo lo posible".

Consejos a los estudiantes de ciencias

"No espero que todos los estudiantes se interesen en la química, pues no considero que esto sería prudente. Mi meta es lograr que todos los estudiantes que asistan a mis clases aprecien la química. De manera simultánea, comento con mis estudiantes de segundo año que la química, y con toda seguridad la química orgánica, no es estrictamente intuitiva. Es difícil entender los conceptos de esta materia; no se debe a la falta de inteligencia; la química orgánica constituye todo un reto, es algo similar a una lengua extranjera; y creo que una gran parte de estudiarla con éxito es esforzarse en practicarla. Una de las cosas más importantes para aquellos estudiantes que estén considerando estudiar una carrera de química, es adquirir experiencia de laboratorio en un medio de investigación, no solamente asistir a clases de laboratorio. De este modo podrán decidir si realmente desean estudiar la carrera de química".

---

[1] En una reacción típica de Diels-Alder, un dieno reacciona con un dienófilo para producir un compuesto que tiene un anillo de seis miembros. A continuación se incluye un ejemplo:

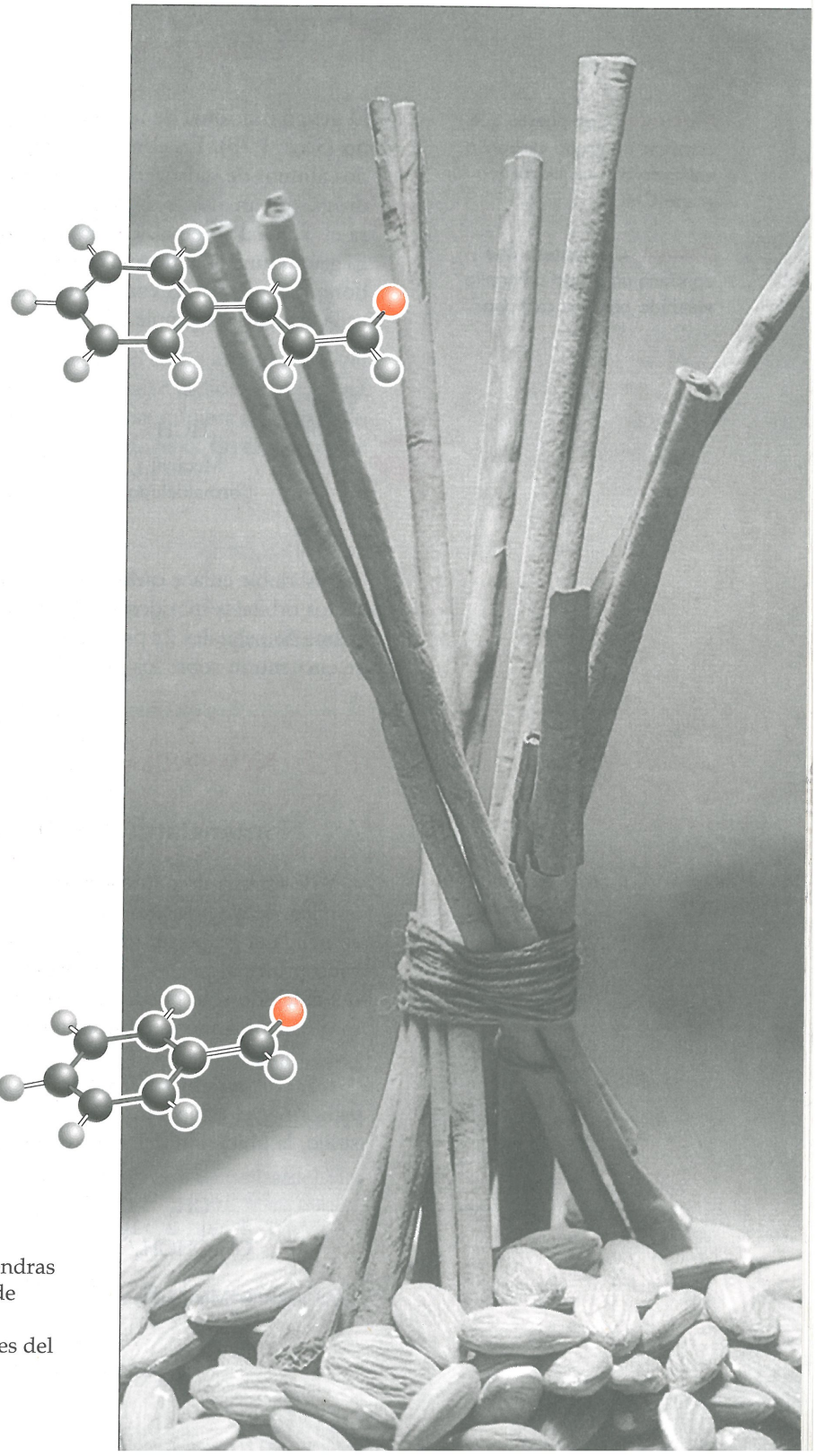


1,3-Butadieno (undieno) 3-Buten-2-ona (un dienófilo) 4-Ciclohexenil metil cetona

11

Aldehídos y cetonas

11.1 Estructura y enlace
11.2 Nomenclatura
11.3 Propiedades físicas
11.4 Reacciones
11.5 Adición de carbono nucleofílico
11.6 Adición de oxígeno nucleofílico
11.7 Adición de nitrógeno nucleofílico
11.8 Tautomería cetoenólica
11.9 Oxidación
11.10 Reducción



El benzaldehído se encuentra en el centro de las almendras amargas. El cinamaldehído se encuentra en el aceite de canela de Ceilán y China. Se muestran los modelos moleculares de cada uno. Inserto: modelos moleculares del cinamaldehído y benzaldehído. *(Charles D. Winters)*

En éste y en varios de los capítulos siguientes, estudiaremos las propiedades físicas y químicas de los compuestos que contienen el **grupo carbonilo**, **C=O**. Como éste es el grupo funcional de aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y sus derivados, es uno de los grupos funcionales más importantes en química orgánica. Las propiedades químicas del mismo son simples y tras comprender sus reacciones características el lector entenderá con rapidez gran variedad de reacciones orgánicas.

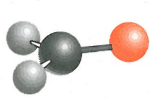
11.1 ESTRUCTURA Y ENLACE

Aldehído Compuesto que contiene un grupo carbonilo enlazado con un hidrógeno (un grupo CHO).

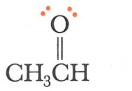
Cetona Compuesto que contiene un grupo carbonilo enlazado con dos carbonos.

El grupo funcional de un **aldehído** es un grupo carbonilo unido a un átomo de hidrógeno (Secc. 1.7B). En el metanal, el aldehído más simple, el grupo carbonilo está unido a dos átomos de hidrógeno. En otros aldehídos se encuentra enlazado con un átomo de hidrógeno y un átomo de carbono. A continuación se incluyen las estructuras de Lewis para el metanal y etanal. Debajo de cada uno se incluye el nombre común entre paréntesis. El grupo funcional de una **cetona** es un grupo carbonilo enlazado con dos átomos de carbono (Secc. 1.7B). A continuación se incluye la estructura de Lewis de la propanona, que es la cetona más simple.





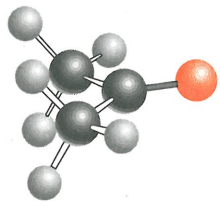
Metanal
(formaldehído)



Etanal
(acetaldehído)



Propanona
(acetona)



El doble enlace carbono-oxígeno consta de un enlace sigma formado por el empalme de los orbitales híbridos sp^2 del carbono y el oxígeno, y un enlace pi formado por el empalme de orbitales $2p$ paralelos. Los dos pares de electrones no compartidos del oxígeno se encuentran sobre los dos orbitales híbridos sp^2 restantes del oxígeno (Fig. 1.16).

11.2 NOMENCLATURA

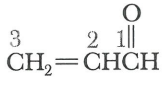
A. Nomenclatura de la IUPAC

El sistema de nomenclatura de la IUPAC para aldehídos y cetonas sigue el patrón familiar de elegir como alcano principal la cadena más larga de átomos de carbono que contenga el grupo funcional. El grupo aldehído se indica modificando el sufijo –o del alcano principal por –al; por ejemplo, metanal (Secc. 3.5). Puesto que el grupo carbonilo del aldehído sólo puede aparecer al final de una cadena principal y la numeración debe iniciarse tomando este carbono como 1, su posición es clara y no es necesario usar números para indicarla.

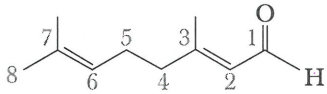
En los **aldehídos insaturados**, la presencia de un doble enlace carbono-carbono se indica por el infijo –en-. Como ocurre con otras moléculas que tienen tanto infijo como sufijo, la ubicación del sufijo determina el patrón numérico.



3–Metilbutanal

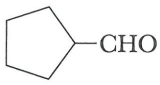


2–Propenal
(acroleína)

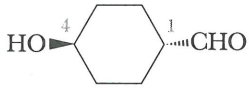


(2E)-3,7–Dimetil-2,6-octadienal
(geranial)

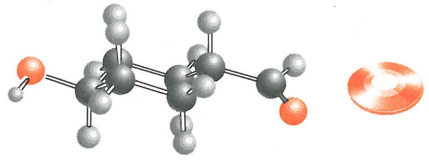
En las moléculas cíclicas en donde el –CHO está enlazado directamente con el anillo, se indica el nombre agregando el sufijo –carbaldehído al nombre del anillo. El átomo del anillo al cual está unido el grupo aldehído se numera como 1. Entre los aldehídos para los cuales se retienen nombres comunes en el sistema de la IUPAC se encuentran el benzaldehído y cinamaldehído.

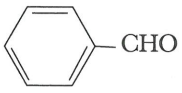


Ciclopentanocarbaldehído

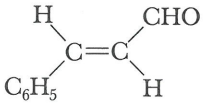


trans-4-Hidroxiciclohexanocarbaldehído

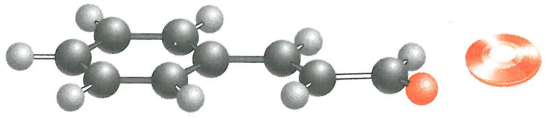




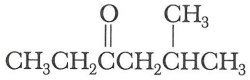
Benzaldehído



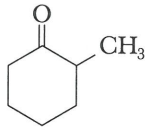
trans-3-Fenil-2-propenal (cinamaldehído)



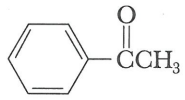
En el sistema de la IUPAC, las cetonas se nombran eligiendo como alcano principal la cadena más larga que contenga el grupo carbonilo y después se indica su presencia cambiando el sufijo –o por –ona (Secc. 3.5). La cadena principal se numera en el sentido que permita asignar al carbono del grupo carbonilo el número más bajo. En el sistema de la IUPAC se retienen los nombres comunes acetofenona y benzofenona.



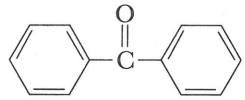
5-Metil-3-hexanona



2-Metilciclohexanona



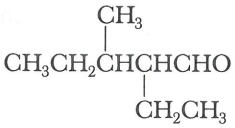
Acetofenona

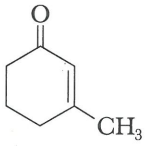


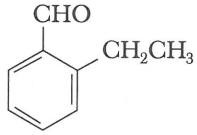
Benzofenona

EJEMPLO 11.1

Escriba el nombre IUPAC para los compuestos siguientes:

a) 

b) 

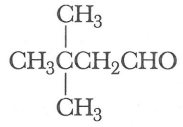
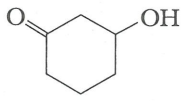
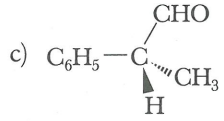
c) 

SOLUCIÓN

a) La cadena más larga tiene seis carbonos, pero la cadena más larga que contiene el grupo carbonilo tiene cinco carbonos. Su nombre es 2-etil-3-metilpentanal.
b) Se numera el anillo de seis miembros comenzando por el carbono carbonílico. El nombre IUPAC es 3-metil-2-ciclohexanona.
c) Esta molécula se deriva del benzaldehído. Su nombre IUPAC es 2-etilbenzaldehído.

Problema de práctica 11.1

Escriba el nombre IUPAC para los siguientes compuestos y especifique la configuración del compuesto c):

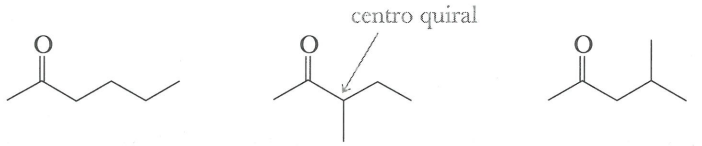
a)  b)  c) 

EJEMPLO 11.2

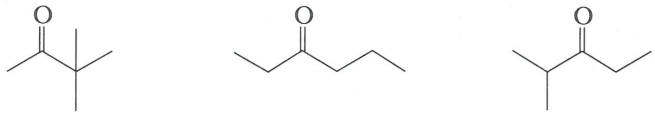
Escriba las fórmulas estructurales de todas las cetonas de fórmula molecular $C_6H_{12}O$, e indique el nombre IUPAC de cada una. ¿Cuáles son quirales?

SOLUCIÓN

A continuación se incluyen las representaciones de líneas y ángulos y los nombres IUPAC de las seis cetonas con esta fórmula molecular. Sólo la 3-metil-2-pentanona tiene un centro quiral y es quiral.



2-Hexanona | 3-Metil-2-pentanona | 4-Metil-2-pentanona



3,3-Dimetil-2-butanona | 3-Hexanona | 2-Metil-3-pentanona

Problema de práctica 11.2

Escriba las fórmulas estructurales de todos los aldehídos de fórmula molecular $C_6H_{12}O$ e indique el nombre IUPAC de cada uno de ellos. ¿Cuáles son quirales?

B. Nombres IUPAC para aldehídos y cetonas más complejos

Orden de prioridad de los grupos funcionales Sistema para clasificar los grupos funcionales por orden de prioridad según la nomenclatura de la IUPAC.

Para nombrar compuestos que contienen más de un grupo funcional que puede indicarse mediante un sufijo, el sistema de la IUPAC ha establecido un **orden de prioridad de los grupos funcionales**. En la tabla 11.1 se indica el orden de prioridad de los grupos funcionales estudiados hasta el momento.

EJEMPLO 11.3

Escriba el nombre IUPAC para cada uno de los siguientes compuestos.

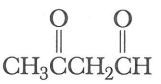
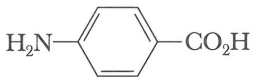
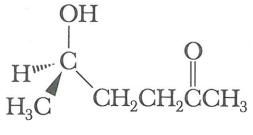
a)  b)  c) 

TABLA 11.1 Seis grupos funcionales por orden de menor a mayor prioridad

	Grupo funcional	Sufijo en caso de que sea de mayor prioridad	Prefijo en caso de que sea de menor prioridad
Aumento de prioridad ↑	$-CO_2H$	-ácido-oico	—
	$-CHO$	-al	oxo-
	$>C=O$	-ona	oxo-
	$-OH$	-ol	hidroxi-
	$-NH_2$	-amina	amino-
	$-SH$	-tiol	mercapto-

SOLUCIÓN

a) Un aldehído tiene prioridad sobre una cetona. La presencia del grupo carbonilo de la cetona se indica por el prefijo oxo-. El nombre IUPAC para este compuesto es 3-oxobutanal.

b) El grupo carboxilo es de mayor prioridad. La presencia de un grupo amino se indica por el prefijo amino-. El nombre IUPAC es ácido 4-aminobenzoico. Otra alternativa es llamarlo ácido *p*-aminobenzoico, que se abrevia PABA. El PABA es un factor de crecimiento para los microorganismos y es necesario para la síntesis de ácido fólico (*Índice Merck,* 12a. ed., #443).

c) El grupo C=O tiene mayor prioridad que el grupo –OH. El grupo –OH se indica mediante el prefijo hidroxi-. El nombre IUPAC para este compuesto es (R)-5-hidroxi-2-hexanona.

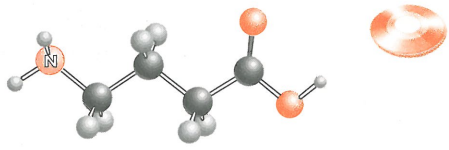
Problema de práctica 11.3

Escriba los nombres IUPAC para los siguientes compuestos, cada uno de los cuales es un intermediario importante del metabolismo: (A continuación se incluye el nombre común que se emplea para ellos en ciencias biológicas.)

a) $CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCO_2H$
Ácido láctico (producto de la glucólisis anaerobia)

b) $CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CO_2H$
Ácido pirúvico (producto de la glucólisis anaerobia)

c) $H_2NCH_2CH_2CH_2CO_2H$
Ácido γ–aminobutírico (unneurotransmisor)

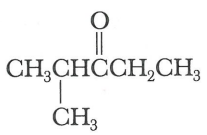


C. Nombres comunes

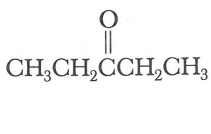
El nombre común de un aldehído se deriva del nombre común del ácido carboxílico correspondiente, quitando la palabra "ácido" y cambiando el sufijo –ico u –oico por –aldehído. Como aún no hemos estudiado los nombres comunes de los ácidos carboxílicos, no será posible discutir los nombres comunes de los aldehídos. Sin embargo, podemos ilustrar cómo se derivan haciendo referencia a dos nombres comunes de ácidos carboxílicos conocidos para el lector. El nombre formaldehído se deriva del ácido fórmico; el nombre acetaldehído se deriva del ácido acético.

$HC\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H$	$HC\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OH$	$CH_3C\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H$	$CH_3C\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OH$
Formaldehído	Ácido fórmico	Acetaldehído	Ácidiacético

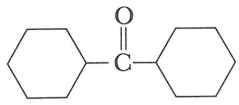
Los nombres comunes de las cetonas se derivan nombrando cada grupo alquilo o arilo unido al grupo carbonilo como palabra aparte, seguido por la palabra "cetona".



Etil isopropil cetona



Dietil cetona



Dicicloexil cetona

11.3 PROPIEDADES FÍSICAS

El oxígeno es más electronegativo que el carbono (3.5 en comparación con 2.5, tabla 1.5); por lo tanto, el doble enlace carbono-oxígeno es polar; y el oxígeno lleva la carga parcial negativa y el carbono la carga parcial positiva.



Polaridad de un grupo carbonilo

Debido a la polaridad del grupo carbonilo, los aldehídos y cetonas son compuestos polares y tienen puntos de ebullición más altos que los compuestos no polares de peso molecular comparable. En la tabla 11.2 se indican los puntos de ebullición de seis compuestos de peso molecular comparable.

De estos seis compuestos el pentano y el dietil éter tienen los puntos de ebullición más bajos. Tanto el butanal como la 2-butanona son compuestos polares y, debido a la atracción intermolecular entre los grupos carbonilo, sus puntos de ebullición son más altos que los del pentano y el dietil éter. Los alcoholes (Secc. 8.3A) y los ácidos carboxílicos (Secc. 12.3) son compuestos polares y sus moléculas se unen por puentes de hidrógeno; sus puntos de ebullición son más altos que los del butanal y la 2-butanona, compuestos cuyas moléculas no pueden unirse por puentes de hidrógeno.

Como los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas interactúan con las moléculas de agua formando puentes de hidrógeno, los aldehídos y cetonas de bajo peso molecular son más solubles en agua que los compuestos no polares de peso molecular comparable. En la tabla 11.3 se mencionan los puntos de ebullición y las solubilidades en agua de varios aldehídos y cetonas de bajo peso molecular.

TABLA 11.2 Puntos de ebullición de seis compuestos de peso molecular comparable

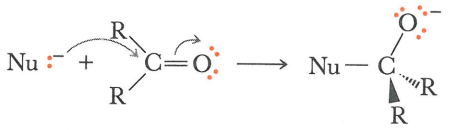
Nombre	Fórmula estructural	Peso molecular	p.eb. (°C)
dietil éter	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	74	34
pentano	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	72	36
butanal	$CH_3CH_2CH_2CHO$	72	76
2-butanona	$CH_3CH_2COCH_3$	72	80
1-butanol	$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	74	117
ácido propanoico	$CH_3CH_2CO_2H$	72	141

TABLA 11.3 Propiedades físicas de algunos aldehídos y cetonas

Nombre IUPAC	Nombre común	Fórmula estructural	p.eb. (°C)	Solubilidad (g/100 g agua)
metanal	formaldehído	HCHO	−21	infinita
etanal	acetaldehído	CH_3CHO	20	infinita
propanal	propionaldehído	CH_3CH_2CHO	49	16
butanal	butiraldehído	$CH_3CH_2CH_2CHO$	76	7
hexanal	caproaldehído	$CH_3(CH_2)_4CHO$	129	baja
propanona	acetona	CH_3COCH_3	56	infinita
2-butanona	etil metil cetona	$CH_3COCH_2CH_3$	80	26
3-pentanona	dietil cetona	$CH_3CH_2COCH_2CH_3$	101	5

11.4 REACCIONES

La reacción general más común del grupo carbonilo es la adición de un nucleófilo para formar un **intermediario carbonilo tetraédrico de la adición**. En la siguiente reacción general, el reactivo nucleofílico se representa como Nu^-: para enfatizar la presencia de su par de electrones no compartidos.



Intermediario carbonilo tetraédrico de la adición

11.5 ADICIÓN DE CARBONO NUCLEOFÍLICO

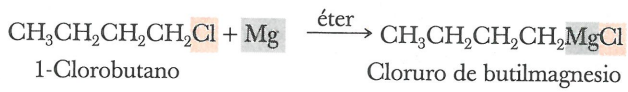
Desde la perspectiva de la química orgánica, la adición de carbonos nucleofílicos es el tipo más importante de adición a un grupo carbonilo, porque en estas reacciones se forman nuevos enlaces carbono-carbono. En la presente sección se describe la preparación de los reactivos de Grignard, un tipo común de carbonos nucleofílicos, y su reacción con aldehídos y cetonas.

A. Formación y estructura de los compuestos organometálicos de magnesio

Los halogenuros de alquilo y arilo reaccionan con los metales del Grupo I, Grupo II y algunos otros para formar **compuestos organometálicos**. Los compuestos organometálicos de magnesio se llaman **reactivos de Grignard** en honor a Victor Grignard, quien recibió el Premio Nobel de Química en 1912 por haberlos descubierto y aplicado a síntesis orgánicas. Por ejemplo, el cloruro de butilmagnesio se prepara tratando 1-clorobutano con magnesio metálico en dietil éter.

Compuesto organometálico
Compuesto que contiene un enlace carbono-metal.

Reactivo de Grignard
Compuesto organometálico de magnesio del tipo RMgX o ArMgX.

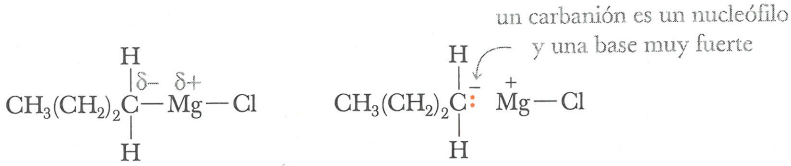


1-Clorobutano — Cloruro de butilmagnesio

La diferencia de electronegatividad entre el carbono y el magnesio es 1.3 unidades (2.5-1.2); por lo tanto, el enlace carbono-magnesio es covalente polar, como indica la siguiente

Carbanión Anión en el cual el carbono tiene un par de electrones no compartidos y lleva carga negativa.

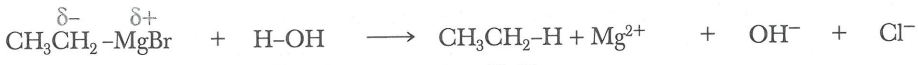
estructura de la izquierda. En este enlace organometálico, el carbono lleva carga parcial negativa, y el magnesio, carga parcial positiva. En la estructura de la derecha se muestra el enlace carbono-magnesio como enlace iónico. En todas sus reacciones, el reactivo de Grignard se comporta como **carbanión**, un ion que contienen un átomo de carbono con un par de electrones no compartidos y que lleva carga negativa.



Enlace AC–Mg que se muestra como enlace covalente polar

Enlace AC–Mg que se muestra como enlace iónico

Los reactivos de Grignard son bases muy fuertes y reaccionan con gran variedad de ácidos (donadores de protones) para formar alcanos. Por ejemplo, el bromuro de etilmagnesio reacciona instantáneamente con el agua formando etano y sales de magnesio. Éste es un ejemplo, de la reacción de un ácido más fuerte con una base más fuerte para formar un ácido más débil y una base más débil (Sección 2.4).



Base más fuerte	Ácido más fuerte	Ácido más débil	Base más débil
	pK_a 15.7	pK_a 51	

A continuación se incluyen varios tipos de ácidos donadores de protones que reaccionan fácilmente con los reactivos de Grignard.

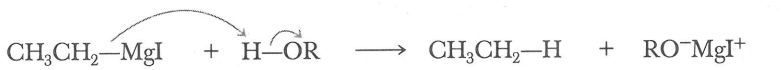
R_2NH	ROH	HOH	ArOH	RSH	RCO_2H
pK_a 38–40	pK_a 16–18	pK_a 15.7	pK_a 9–10	pK_a 8–9	pK_a 4–5
Aminas	Alcoholes	Agua	Fenoles	Tioles	Ácidos carboxílicos

EJEMPLO 11.4

Escriba una ecuación para la reacción ácido-base entre el yoduro de etilmagnesio y un alcohol. Emplee flechas curvas para indicar el flujo de electrones en esta reacción. Además, demuestre que es un ejemplo de una reacción de un ácido más fuerte con una base más fuerte para formar un ácido más débil y una base más débil.

SOLUCIÓN

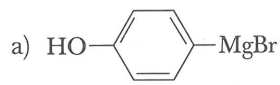
El alcohol es el ácido más fuerte y el carbanión etilo es la base más fuerte.



Yoduro de etilmagnecio (base más fuerte)	Un alcohol pK_a 16-18 (ácido más fuerte)	Etano pK_a 51 (ácido más débil)	Alcóxido de magnesio (base más débil)

Problema de práctica 11.4

Explique cómo reaccionan los siguientes reactivos de Grignard con moléculas de su mismo tipo para "autodestruirse":

a) 

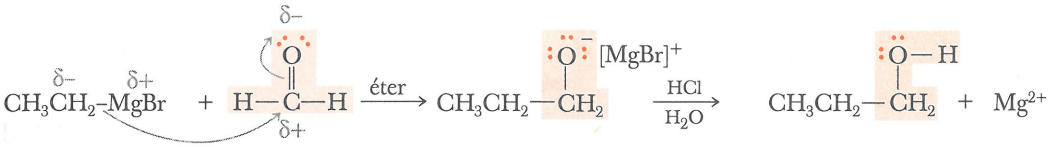
b) 

B. Adición de reactivos de Grignard

El valor especial de los reactivos de Grignard es que constituyen un método excelente para formar nuevos enlaces carbono-carbono. Un carbanión es un buen nucleófilo y se agrega al grupo carbonilo de un aldehído o cetona para formar un compuesto carbonilo tetraédrico de la adición. La fuerza que impulsa estas reacciones es la atracción de la carga negativa parcial del carbono del compuesto organometálico hacia la carga positiva parcial del carbono carbonílico. En los siguientes ejemplos, el enlace magnesio-oxígeno se expresa como $-O^-[MgBr]^+$ para enfatizar su carácter iónico. Los iones alcóxido que se forman en las reacciones de Grignard son bases fuertes (Secc. 8.4C) y al tratarlas con un ácido acuoso como HCl, forman alcoholes.

La adición al formaldehído produce un alcohol primario

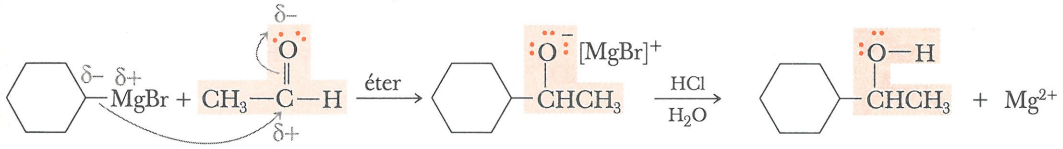
Al tratar un reactivo de Grignard con formaldehído y efectuar posteriormente su hidrólisis con ácido acuoso se obtiene un alcohol primario.



Formaldehído — Alcóxido de magnesio — 1- Propanol (un alcohol primario)

La adición a un aldehído (con excepción del formaldehído) produce un alcohol secundario

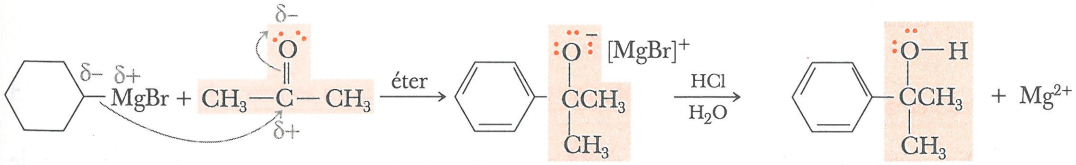
Al tratar un reactivo de Grignard con un aldehído distinto del formaldehído y efectuar su hidrólisis con ácido acuoso, se obtiene un alcohol secundario.



Acetaldehído — Alcóxido de magnesio — 1-Ciclohexiletanol (un alcohol secundario)

La adición a una cetona produce un alcohol terciario

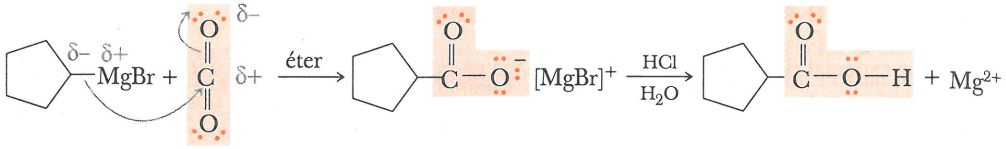
Al tratar un reactivo de Grignard con una cetona y después efectuar su hidrólisis con ácido acuoso se obtiene un alcohol terciario.



Acetona — Alcóxido de magnesio — 2-Fenil-2-propanol (un alcohol terciario)

La adición al dióxido de carbono produce un ácido carboxílico

Al tratar un reactivo de Grignard con dióxido de carbono se obtiene la sal de magnesio de un ácido carboxílico, y al efectuar su hidrólisis con ácido acuoso se obtiene el ácido carboxílico. Por lo tanto, la carboxilación de un reactivo de Grignard es un método conveniente para transformar un halogenuro de alquilo o arilo en un ácido carboxílico.

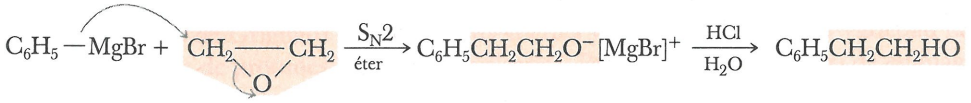


Dióxido de carbono

Ácido ciclopentanocarboxílico

La adición al óxido de etileno produce un alcohol primario

Los reactivos de Grignard se agregan a los epóxidos por sustitución nucleofílica. Tratar un reactivo de Grignard con óxido de etileno es un método muy conveniente para alargar una cadena de carbonos en dos átomos, como se ilustra con la reacción del bromuro de fenilmagnesio con óxido de etileno.



Óxido de etileno

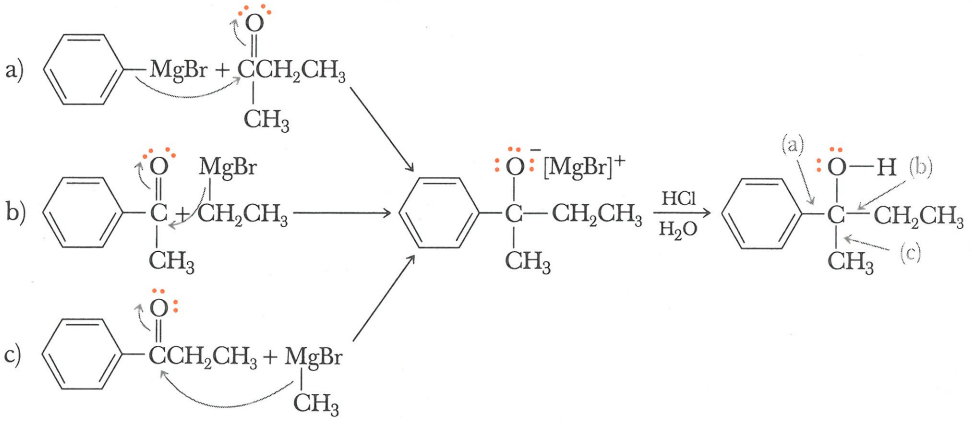
2-Feniletanol

EJEMPLO 11.5

El 2-fenil-2-butanol puede sintetizarse mediante tres combinaciones distintas de un reactivo de Grignard y una cetona. Indique estas combinaciones.

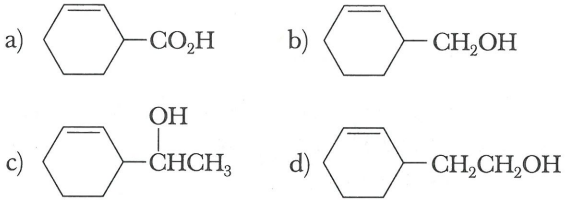
SOLUCIÓN

En cada solución, las flechas curvas indican la formación de un nuevo enlace carbono-carbono.



Problema de práctica 11.5

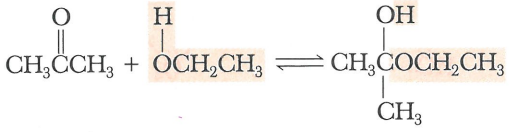
Diga cómo se podrían sintetizar estos cuatro compuestos a partir del mismo reactivo de Grignard.



11.6 ADICIÓN DE OXÍGENO NUCLEOFÍLICO

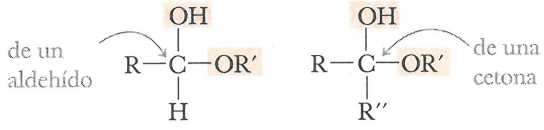
La adición de una molécula de alcohol al grupo carbonilo de un aldehído o cetona da lugar a un **hemiacetal** (la mitad de un acetal). El oxígeno se agrega al carbono del grupo carbonilo y el hidrógeno se agrega al oxígeno del carbonilo.

Hemiacetal Molécula que contiene un grupo –OH y un grupo –OR u –OAr enlazados con el mismo carbono.



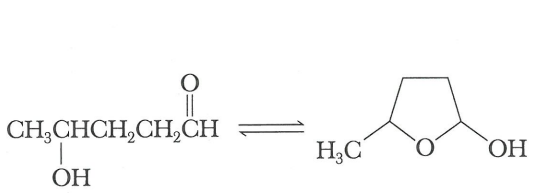
Un hemicetal

El grupo funcional hemiacetal es un carbono enlazado con un grupo –OH y un grupo –OR u –OAr.



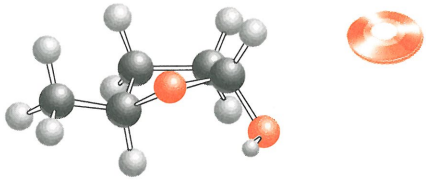
Hemiacetales

Los hemiacetales generalmente son inestables y sólo son componentes menores de una mezcla en equilibrio, excepto en cierto tipo de moléculas de gran importancia. Cuando el grupo hidroxilo forma parte de la misma molécula que contiene el grupo carbonilo y es posible que se forme un anillo de cinco o seis miembros, el compuesto existe casi en su totalidad como un hemiacetal cíclico. Hablaremos más ampliamente sobre los hemiacetales cíclicos al considerar la química de los carbohidratos en el capítulo 16.



4-Hidroxipentanal

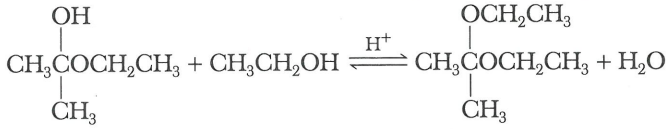
hemiacetal cíclico (principal forma presente en el equilibrio)



(el isómero trans)

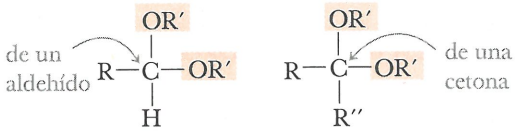
Los hemiacetales pueden reaccionar con los alcoholes para formar **acetales** y una molécula de agua. Esta reacción se cataliza con ácido.

Acetal Molécula que contiene dos grupos –OR u –OAr enlazados con el mismo carbono.



hemiacetal dietíl acetal

El grupo funcional acetal es un carbono enlazado con dos grupos –OR u –OAr.

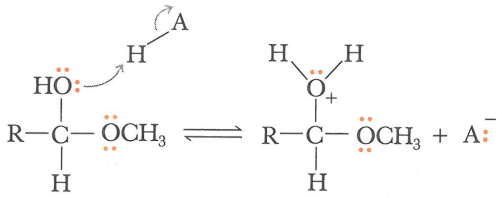


Acetales

El mecanismo para la conversión catalizada con ácido de un hemiacetal a un acetal puede dividirse en cuatro pasos. Observe que el ácido H–A es un verdadero catalizador en esta reacción, pues se emplea en el paso 1, y se genera en el paso 4.

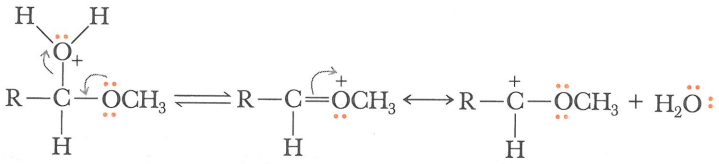
MECANISMO Formación de un acetal catalizada con ácido

Paso 1: La transferencia de un protón del ácido H—A al grupo OH del hemiacetal forma el ion oxonio.



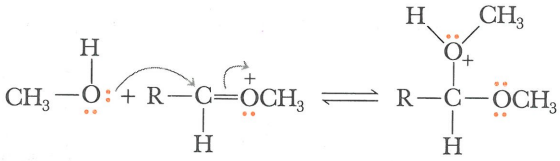
ion oxonio

Paso 2: La pérdida de agua del primer ion oxonio forma un nuevo ion oxonio.



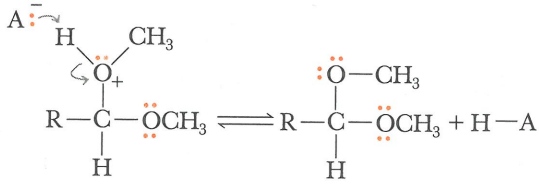
Ion oxonio estabilizado por resonancia

Paso 3: La reacción del ion oxonio estabilizado por resonancia (un ácido de Lewis) con metanol (una base de Lewis) forma el ácido conjugado del acetal.



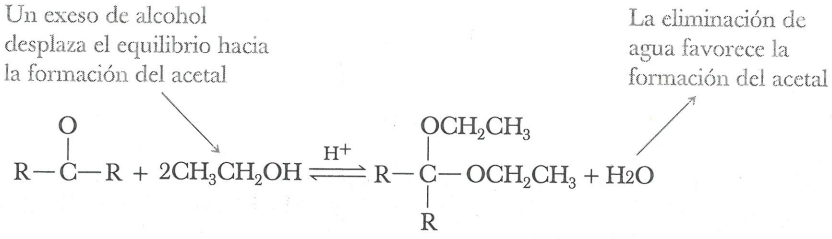
Acetal protonado

Paso 4: La transferencia de un protón de un acetal protonado a A- forma el acetal y genera una nueva molécula de H-A, el catalizador ácido.



acetal protonado Acetal

Todos los pasos de formación del acetal son reversibles, por lo cual es posible impulsar el equilibrio de reacción hacia la derecha, es decir, hacia la formación del acetal ya sea empleando un gran exceso de alcohol o retirando agua de la mezcla en equilibrio.

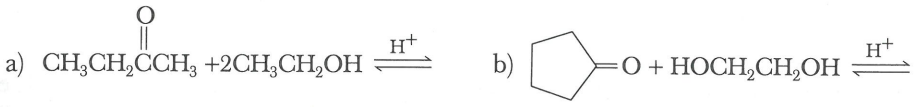


Un dietil acetal

La formación de acetales a menudo se lleva a cabo empleando el alcohol como disolvente. Puesto que el alcohol actúa como reactivo y como disolvente, se encuentra presente en gran exceso molar, lo cual fuerza la posición de equilibrio hacia la derecha y favorece la formación del acetal.

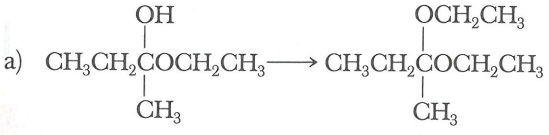
EJEMPLO 11.6

Muestre la reacción del grupo carbonilo de cada cetona con una molécula de alcohol para formar un hemiacetal y después con una segunda molécula de alcohol para formar un acetal. Observe que el etilénglicol del inciso b) es un diol y que una molécula del mismo proporciona ambos grupos –OH.

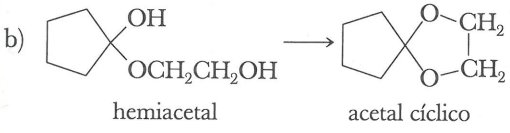


SOLUCIÓN

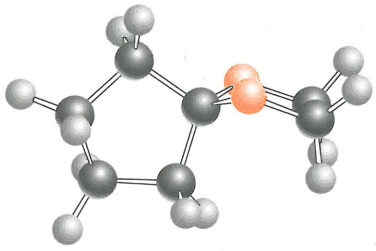
A continuación se indican las fórmulas estructurales del hemiacetal y del acetal.



hemiacetal acetal

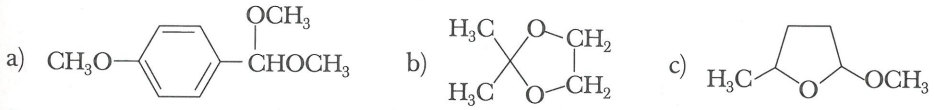


hemiacetal acetal cíclico



Problema de práctica 11.6

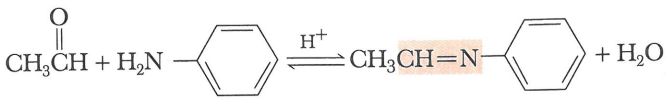
La hidrólisis de un acetal forma un aldehído o cetona y dos moléculas de alcohol. A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de tres acetales. Dibuje las fórmulas estructurales de los productos de hidrólisis de cada uno de ellos en ácido acuoso.



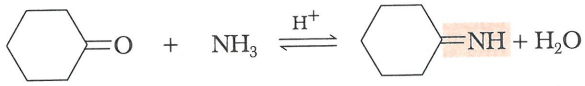
11.7 ADICIÓN DE NITRÓGENO NUCLEOFÍLICO

El amoniaco, las aminas alifáticas primarias (RNH_2) y las aminas aromáticas primarias ($ArNH_2$) reaccionan con el grupo carbonilo de aldehídos y cetonas en presencia de un catalizador ácido para dar un producto que contiene un doble enlace carbono-nitrógeno. Una molécula que contiene un doble enlace carbono-nitrógeno se llama **imina** o **base de Schiff**.

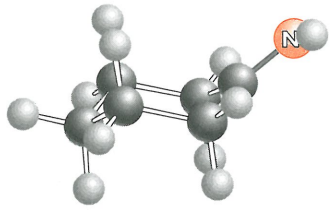
Imina Compuesto que contiene un doble enlace carbono-nitrógeno; también se conoce como base de Schiff.



Etanal Anilina imina (base de schiff)



Ciclohexanona Amoniaco imina (base de schiff)

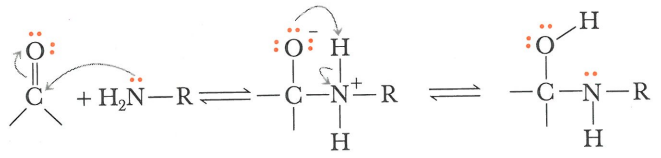


Imina

El mecanismo de formación de la imina puede dividirse en dos pasos. En el paso 1, el átomo de nitrógeno del amoniaco o una amina primaria, ambos buenos nucleófilos, se adicionan al carbono carbonílico para formar un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición. La deshidratación catalizada con ácido de este intermediario de la adición en el paso 2, es el paso lento que limita la velocidad.

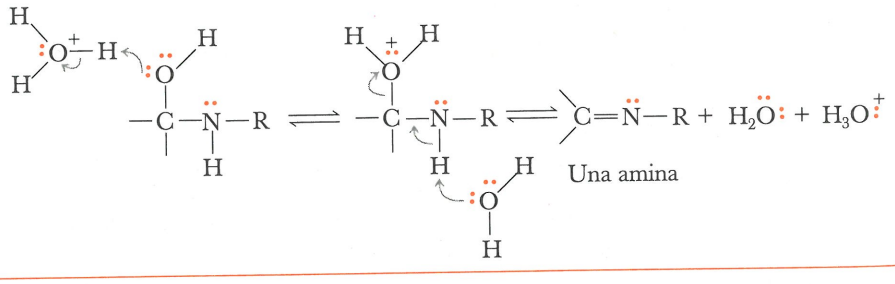
MECANISMO Formación de una imina a partir de un aldehído o cetona

Paso 1: La adición de nitrógeno nucleofílico al carbono del carbonilo seguida por la transferencia de un protón produce un intermediario tetrédrico de la adición.



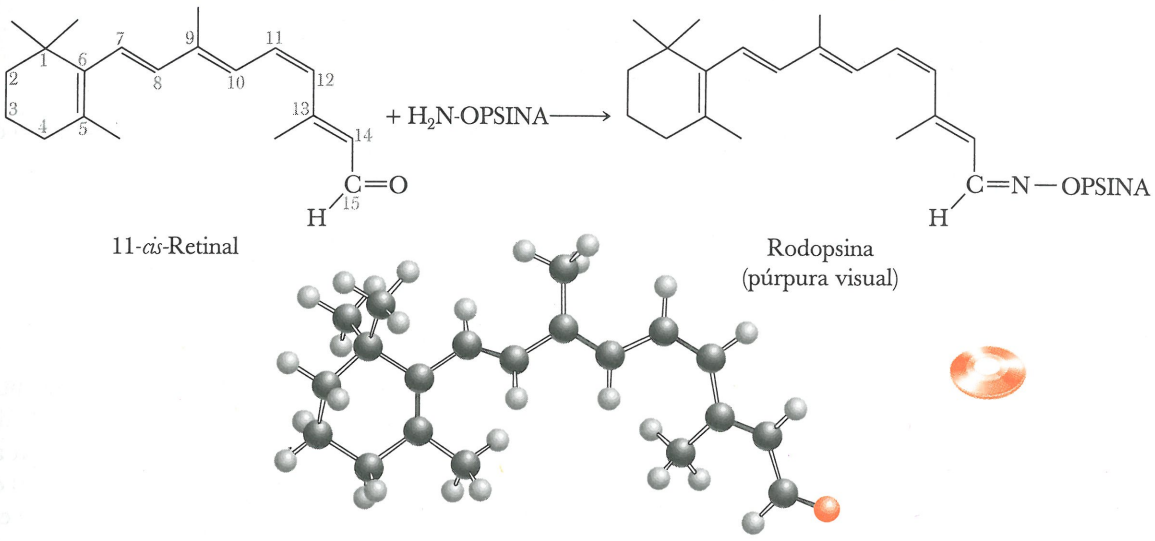
Intermediario carbonilo tetraédrico de la adición

Paso 2: La protonación del grupo OH seguida por la pérdida de agua y la transferencia de un protón al disolvente forma la imina.



Una amina

Para mencionar tan sólo un ejemplo de la importancia de las iminas en los sistemas biológicos, la forma activa del **aldehído de la vitamina A** (retinal) se encuentra enlazada con la proteína **opsina** en la retina humana en forma de una imina. El grupo amino primario para esta reacción es suministrado por la cadena lateral del aminoácido lisina (Tabla 18.1). La imina se llama **rodopsina** o **púrpura visual**.

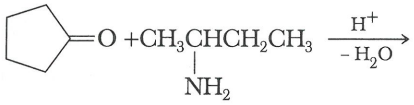


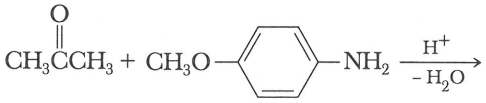
11-*cis*-Retinal

Rodopsina
(púrpura visual)

EJEMPLO 11.7

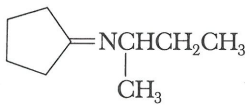
Escriba la fórmula estructural de la imina que se forma en cada una de las siguientes reacciones.

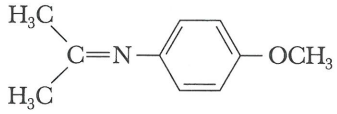
a) 

b) 

SOLUCIÓN

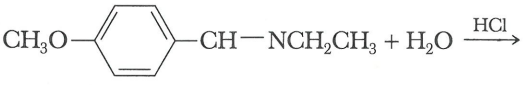
A continuación se indica la fórmula estructural de cada imina.

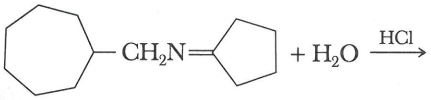
a) 

b) 

Problema de práctica 11.7

La hidrólisis catalizada con ácido de una imina da una amina y un aldehído o cetona. Si se emplea un equivalente de ácido, la imina se transforma en su sal de amonio. Escriba las fórmulas estructurales para los productos de hidrólisis de cada imina usando un equivalente de HCl.

a) 

b) 

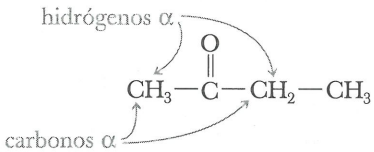
11.8 TAUTOMERÍA CETOENÓLICA

A. Formas ceto y enol

Carbono α Átomo de carbono adyacente a un grupo carbonilo.

Hidrógeno α Hidrógeno unido a un carbono α.

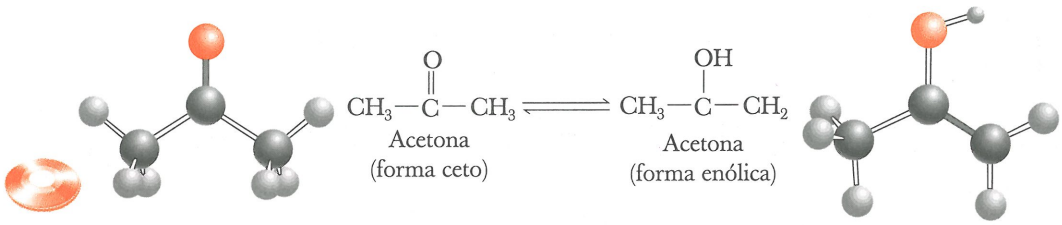
El átomo de carbono adyacente a un grupo carbonilo se llama **carbono α**, y el átomo de hidrógeno enlazado a este carbono se llama **hidrógeno α**.



Enol Molécula que contiene un grupo –OH enlazado con un carbono que forma parte de un doble enlace carbono-carbono.

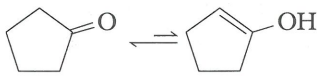
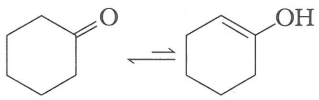
Tautómeros Isómeros estructurales que difieren en la ubicación del hidrógeno y el doble enlace en relación con O, N o S.

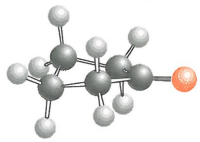
El compuesto carbonílico que tiene un hidrógeno sobre un carbono α se encuentra en equilibrio con un isómero estructural llamado **enol**. El nombre enol se deriva de la designación de la IUPAC para este compuesto que es tanto un alqueno (-en-) como un alcohol (-ol). Las formas ceto y enol son ejemplos de **tautómeros**, isómeros estructurales en equilibrio entre sí, que difieren por la ubicación de un átomo de hidrógeno y un doble enlace en relación con un heteroátomo, que con frecuencia es O, S o N. Este tipo de isomería se llama **tautomería**.

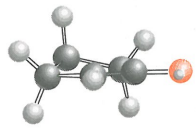


Para los aldehídos y cetonas más simples, la posición del equilibrio en la tautomería cetoenólica está muy desplazada hacia la forma ceto (Tabla 11.4) porque el doble enlace carbono-oxígeno es más fuerte que el doble enlace carbono-carbono.

TABLA 11.4 Posición del equilibrio ceto-enol de cuatro aldehídos y cetonas*

	Forma ceto	Forma enol	% de enol presente en el equilibrio
etanal	CH_3CH (O)	$CH_2=CH$ (OH)	6×10^{-5}
acetona	CH_3CCH_3 (O)	$CH_3C=CH_2$ (OH)	6×10^{-7}
ciclopentanona			1×10^{-6}
cicloexanona			4×10^{-5}


Ciclopentanona (forma ceto)

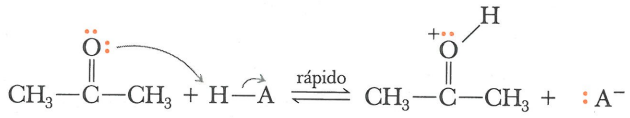

Ciclopentanona (forma enol)

* Datos tomados de J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4a. ed., (New York, Wiley Interscience), 1992, p. 70.

El equilibrio de las formas ceto y enol está catalizado por ácido, como se muestra en el siguiente mecanismo de dos pasos. Observe que se consume una molécula de H–A en el paso 1, pero se genera otra en el paso 2.

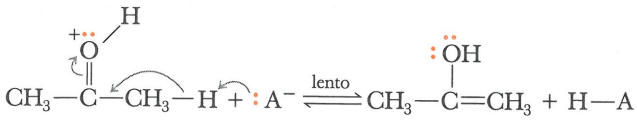
MECANISMO Equilibrio catalizado con ácido de los tautómeros ceto y enol

Paso 1: La transferencia de un protón del catalizador ácido, H—A, al oxígeno del carbonilo forma el ácido conjugado del aldehído o cetona.



Forma ceto — El ácido conjugado d la cetona

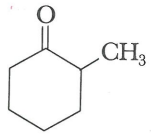
Paso 2: La transferencia de un protón del carbono a a la base, A-, da el enol y genera una nueva molécula del catalizador ácido, H—A.



Forma enólica

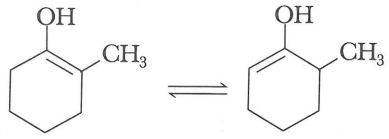
EJEMPLO 11.8

Escriba dos formas enol para cada uno de los siguientes compuestos: (¿Qué enol predomina en el equilibrio?)

a) 

b) $CH_3CCH_2(CH_2)_2CH_3$ (O)

SOLUCIÓN

a) 

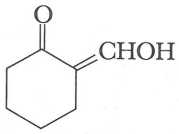
Principal forma enólica (doble enlace más sustituido)

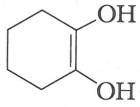
b) $CH_2{=}CCH_2(CH_2)_2CH_3$ (OH) $\rightleftharpoons$ $CH_3C{=}CH(CH_2)_2CH_3$ (OH)

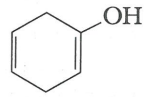
Principal forma enólica (doble enlace más sustituido)

Problema de práctica 11.8

Dibuje la fórmula estructural de la forma ceto de cada uno de los siguientes enoles:

a) 

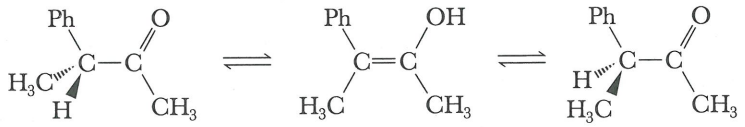
b) 

c) 

B. Racemización en el carbono α

Cuando se disuelven en etanol los enantiómeros puros R o S del compuesto 3-fenil-2-butanona, no ocurre cambio de la actividad óptica de la solución con el transcurso del tiempo. Sin embargo, al agregar una traza de ácido (por ejemplo, HCl), la actividad óptica de la solución comienza a disminuir y gradualmente desciende hasta cero. Cuando se aísla la 3-fenil-2-butanona de esta solución, se observa que es una mezcla racémica (Secc. 4.7C). Esta observación puede explicarse por la formación catalizada con ácido de un intermediario enol aquiral. La tautomería del enol aquiral con respecto a la forma ceto quiral genera los enatiómeros R y S con igual probabilidad. La **racemización** por este mecanismo sólo ocurre en los carbonos α quirales que tienen por lo menos un hidrógeno α.

acemización Conversión de un enantiómero puro en una mezcla racémica.

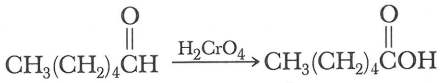


(R)-3-Fenil-2-butanona — Un enol aquiral — (S)-3-Fenil-2-butanol

11.9 OXIDACIÓN

A. Oxidación de aldehídos a ácidos carboxílicos

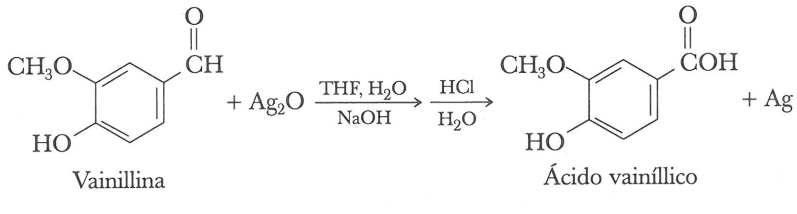
Los aldehídos son oxidados a ácidos carboxílicos por diversos agentes oxidantes comunes, incluyendo ácido crómico y oxígeno molecular. De hecho, los aldehídos son uno de los grupos funcionales que se oxidan con mayor facilidad. La oxidación con ácido crómico se ilustra por la transformación del hexanal a ácido hexanoico.



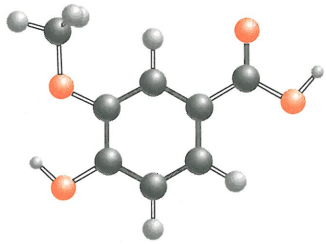
Hexanal — Ácido hexanoico

Los aldehídos también se oxidan a ácidos carboxílicos en presencia del ion plata(I). El procedimiento de laboratorio es agitar una solución del aldehído disuelto en etanol acuoso o tetrahidrofurano (THF) con una mezcla de Ag_2O.

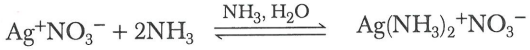




Vainillina — Ácido vainíllico



El **reactivo de Tollens**, otra forma de plata(I), se prepara disolviendo nitrato de plata en agua, agregando hidróxido de sodio para que precipite la plata(I) como Ag_2O y después agregando amoniaco acuoso para redisolver la plata(I) en la forma del ion complejo de plata amoniacal.

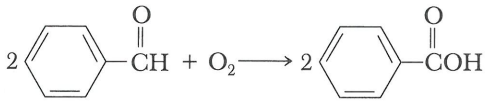


Cuando se agrega reactivo de Tollens a un aldehído, éste se oxida al anión carboxílico y la plata(I) se reduce a plata metálica. Si se lleva a cabo la reacción de la manera correcta, la plata se precipita como un depósito liso semejante a un espejo, y de ahí se deriva el nombre de **prueba del espejo de plata**. Actualmente casi nunca se emplea plata(I) para oxidar aldehídos por su costo y porque se dispone de otros métodos más convenientes para la oxidación. Sin embargo, esta reacción aún se emplea para platear espejos.

$$RCH + 2Ag(NH_3)_2^+ \xrightarrow{NH_3,\ H_2O} RCO^- + 2Ag + 4NH_3$$

Precipita como espejo de plata

Los aldehídos también se oxidan hasta ácidos carboxílicos frente a oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno.



Benzaldehído Ácido benzouco

El oxígeno molecular es el agente oxidante menos costoso y más accesible, y a escala industrial la oxidación atmosférica de moléculas orgánicas, incluyendo aldehídos, es muy común. La oxidación de los aldehídos en presencia de aire también puede constituir un problema. Los aldehídos líquidos a temperatura ambiente son tan sensibles a la oxidación frente al oxígeno molecular, que es necesario protegerlos del contacto con la atmósfera durante su almacenamiento. A menudo esto se lleva a cabo sellando el recipiente que contiene el aldehído en atmósfera de nitrógeno.



Vainilla de las Indias Occidentales, *Vanilla pompona. (Jane Grushow tomado de Grant Heilman)*

EJEMPLO 11.9

Dibuje la fórmula estructural para el producto que se obtiene al tratar cada uno de los siguientes compuestos con el reactivo de Tollens, seguido por acidificación con HCl acuoso:

a) Pentanal b) Ciclopentanocarbaldehído

SOLUCIÓN

El grupo aldehído de cada compuesto se oxida hasta un grupo carboxílico.

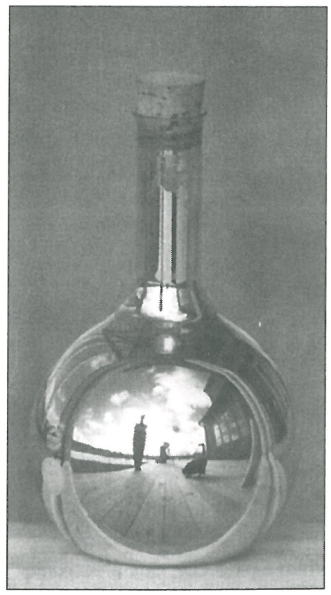
a) $CH_3(CH_2)_3COH$ b)

Ácido pentanoico Ácido ciclopentanocarboxílico

Problema de práctica 11.9

Complete las siguientes oxidaciones:

a) Hexanoidal + H_2O_2 ⟶ b) 3-Fenilpropanal + reactivo de Tollens ⟶



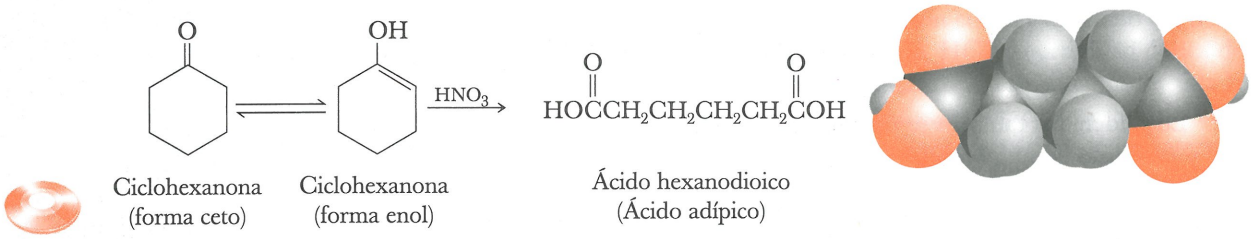
En el interior de este matraz se observa el espejo de plata obtenido por reacción de un aldehído con el reactivo de Tollens. *(Charles D. Winters)*

B. Oxidación de cetonas a ácidos carboxílicos

Las cetonas son mucho más resistentes a la oxidación que los aldehídos. Por ejemplo, las cetonas normalmente no se oxidan con ácido crómico o permanganato de potasio. De hecho, estos reactivos se emplean de manera rutinaria para oxidar alcoholes secundarios a las cetonas correspondientes, con buenos rendimientos (Secc. 8.4F).

Las cetonas experimentan ruptura oxidativa a través de su forma enólica con dicromato de potasio y permanganato de potasio a temperaturas más altas y concentraciones más elevadas de ácido o base. El doble enlace carbono-carbono del enol se rompe para formar dos grupos carboxilo o cetona, dependiendo del patrón de sustitución de la cetona original. Una aplicación industrial importante de esta reacción es la oxidación de ciclo-

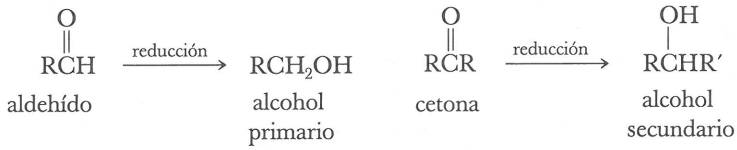
hexanona para formar ácido hexanodioico (ácido adípico), uno de los dos monómeros necesarios para la síntesis del polímero nailon 66 (Secc. 15.4A).



Ciclohexanona (forma ceto) ⇌ Ciclohexanona (forma enol) $\xrightarrow{HNO_3}$ Ácido hexanodioico (Ácido adípico)

11.10 REDUCCIÓN

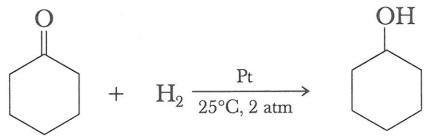
Los aldehídos se reducen a alcoholes primarios, y las cetonas a alcoholes secundarios.



aldehído → alcohol primario; cetona → alcohol secundario

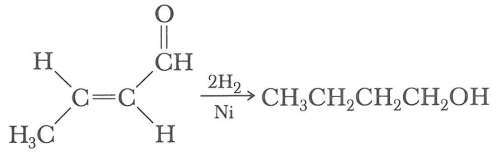
A. Reducción catalítica

El grupo carbonilo de un aldehído o cetona puede reducirse al hidroxilo correspondiente con hidrógeno en presencia de un catalizador, comúnmente un metal de transición como paladio, platino, níquel o rodio finamente divididos. Las reducciones, en general, se llevan a cabo a temperaturas de 25 a 100°C y presiones de hidrógeno de 1 a 5 atm. En estas condiciones, la ciclohexanona se reduce a ciclohexanol.



Ciclohexanona → Ciclohexanol

La reducción catalítica de aldehídos y cetonas es simple de efectuar, los rendimientos suelen ser altos, y es muy fácil aislar el producto final. Una desventaja es que algunos otros grupos funcionales también se reducen en estas condiciones; por ejemplo, los dobles enlaces carbono-carbono.

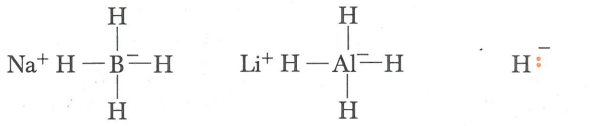


trans-2- Butenal (crotonaldehído) → 1-Butanol

B. Reducciones con hidruros metálicos

Los reactivos de laboratorio más comunes para reducir el grupo carbonilo de un aldehído o cetona a hidroxilo, son el borohidruro de sodio y el hidruro de litio y aluminio (HLA). Estos compuestos se comportan como fuentes del **ion hidruro**, un nucleófilo muy fuerte.

Ion hidruro Átomo de hidrógeno con dos electrones en su capa de valencia; $H:^-$.

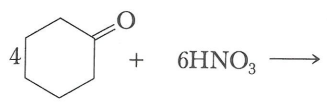


Borohidruro de sodio; Hidruro de litio y aluminio (HLA); Ion hidruro

CONEXIONES QUÍMICAS

Una síntesis verde del ácido adípico

La producción industrial actual de ácido adípico se basa en la oxidación de una mezcla de ciclohexanol y ciclohexanona con ácido nítrico.



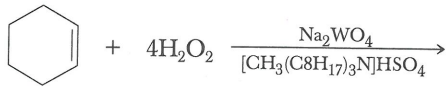
Ciclohexanona



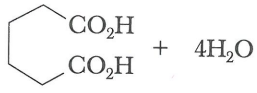
Ácido hexanodioico (ácido adípico) Óxido nitroso

Un subproducto de esta oxidación es el óxido nitroso, gas que se considera que desempeña cierta función en el calentamiento global, el agotamiento de la capa de ozono y también contribuye a la lluvia ácida y a la niebla ácida. Teniendo en cuenta que la producción mundial de ácido adípico es aproximadamente de 2.2 miles de millones de toneladas métricas al año, la producción de óxido nitroso es muy grande. A pesar de los avances tecnológicos que permiten su recuperación y reciclaje, se estima que alrededor de 400 mil toneladas métricas al año no se recuperan y son liberadas a la atmósfera.

Ryoji Noyori y colaboradores de la Universidad de Nagoya, Japón, desarrollaron recientemente una ruta "verde" para obtener ácido adípico, que consiste en oxidar ciclohexeno con peróxido de hidrógeno al 30% empleando como catalizador tungstato de sodio, Na_2WO_4.



Ciclohexeno

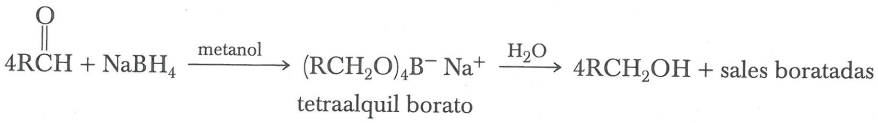


Ácido hexanodioico

En este proceso el ciclohexeno se mezcla con peróxido de hidrógeno acuoso al 30%. Al sistema de dos fases resultante (el ciclohexeno es insoluble en agua) se le agrega tungstato de sodio y sulfato ácido de metiltrioctilamonio. En estas condiciones, el ciclohexeno se oxida a ácido adípico, con un rendimiento de aproximadamente 90%.

Aunque esta ruta para obtener ácido adípico es amigable para el medio ambiente, aún no resulta competitiva con respecto al método de oxidación con ácido nítrico, debido al elevado costo del peróxido de hidrógeno al 30%. Lo que permitiría que fuera competitiva sería una reducción considerable del costo del peróxido de hidrógeno, instituir normas más estrictas con respecto a la emisión de óxido nitroso a la atmósfera o una combinación de ambas. Vea K.S. Aoki y R. Noyori, *Science,* **281,** 1647 (1998).

Las reducciones en las que se emplea borohidruro de sodio se llevan a cabo en metanol acuoso, en metanol puro o en etanol. El producto inicial de la reducción es un tetraalquil borato que, al ser tratado con agua, se transforma en un alcohol y sales de sodio de borato. Una mol de borohidruro de sodio reduce 4 moles de aldehído o cetona.

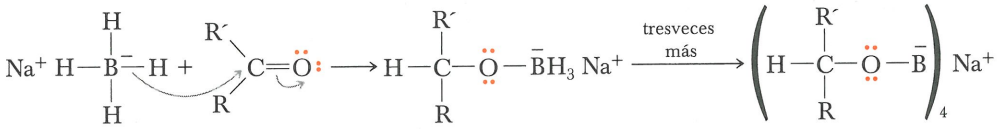


tetraalquil borato

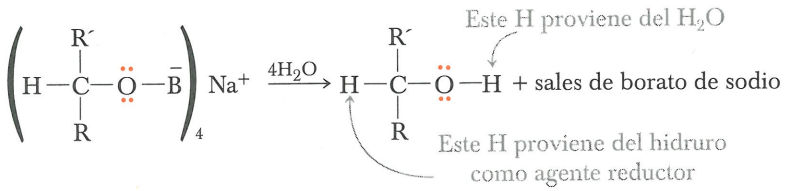
Un paso clave en la reducción de un aldehído o cetona con un hidruro metálico es la transferencia del ion hidruro del agente reductor al carbono del carbonilo, para formar un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición. Al reducir un aldehído o cetona a un alcohol, sólo el átomo de hidrógeno enlazado al carbono procede del agente reductor; el átomo de hidrógeno unido al oxígeno proviene del agua, en el curso de la hidrólisis de la sal de alcóxido metálico.

MECANISMO Reducción de un aldehído o cetona con borohidruro de sodio

Paso 1: Un ion hidruro se transfiere del agente reductor al carbono del grupo carbonilo.

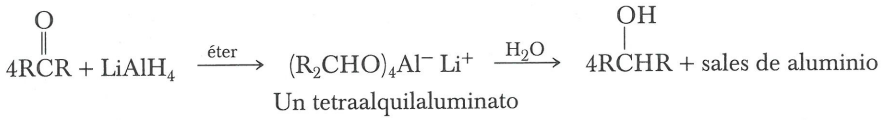


Paso 2: La hidrólisis del tetraalquil borato produce el alcohol.



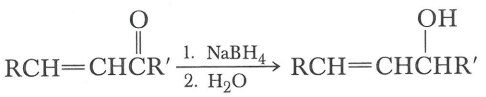
El hidruro de litio y aluminio es un agente reductor muy poderoso; no sólo reduce los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas con rapidez, sino también los de ácidos carboxílicos (Secc. 12.5) y sus derivados funcionales (Secc. 13.8). El borohidruro de sodio es un agente mucho más selectivo, que reduce únicamente a los aldehídos y cetonas con rapidez.

El hidruro de litio y aluminio reacciona violentamente con agua, metanol y otros disolventes próticos para liberar hidrógeno gaseoso y formar hidróxidos metálicos y alcóxidos. Por lo tanto, las reducciones de aldehídos y cetonas con este reactivo deben efectuarse en disolventes apróticos, como el dietil éter o tetrahidrofurano. La estequiometría de las reducciones con HLA es la misma que con borohidruro de sodio: 1 mol de HLA reduce 4 moles de aldehído o cetona.

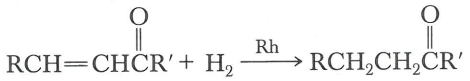


Las siguientes ecuaciones ilustran la reducción selectiva de un grupo carbonilo en presencia de un doble enlace carbono-carbono, y la reducción selectiva de un doble enlace carbono-carbono en presencia de un grupo carbonilo.

Reducción selectiva de un grupo carbonilo

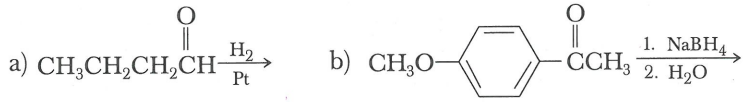


Reducción selectiva de un doble enlace carbono-carbono



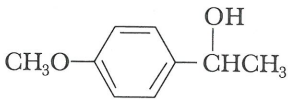
EJEMPLO 11.10

Complete las siguientes reducciones:



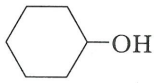
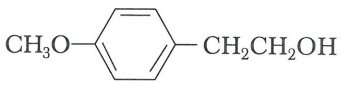
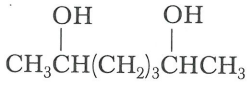
SOLUCIÓN

El grupo carbonilo del aldehído del inciso a) se reduce a alcohol primario, y el de la cetona de b) se reduce a un alcohol secundario.

a) $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ b) 

Problema de práctica 11.10

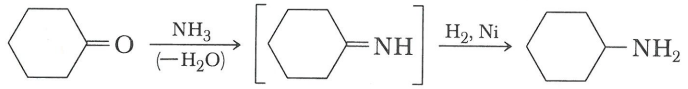
Indique qué aldehídos o cetonas producen los siguientes alcoholes al someterlos a reducción con $NaBH_4$:

a)  b)  c) 

C. Aminación reductiva de aldehídos y cetonas

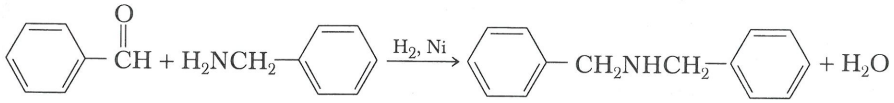
Los aldehídos y las cetonas reaccionan con el amoniaco y las aminas primarias (Secc. 11.7) para formar **iminas**, las cuales se reducen con el hidrógeno en presencia de un metal de transición como catalizador para dar aminas. La formación de una imina seguida por su reducción a amina, se llama **aminación reductiva**. Esta transformación en dos pasos de un aldehído o cetona a una amina, puede efectuarse en el laboratorio mezclando el compuesto carbonílico, la amina o amoniaco, el hidrógeno y el metal de transición, como se ilustra por la conversión de la ciclohexanona a ciclohexanamina, una amina primaria. La imina intermediaria no se aísla.

Aminación reductiva
Formación de una imina a partir de un aldehído o cetona, seguida por su reducción hasta una amina.



Ciclohexanano — Una imina; no se aísla — Ciclohexanamina (ciclohexilamina)

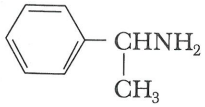
La aminación reductiva puede usarse para sintetizar también aminas secundarias y terciarias. Las aminas secundarias se preparan con un aldehído o cetona y una amina primaria en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación. Las aminas terciarias se preparan de manera similar, empleando una amina secundaria y un aldehído o cetona.



Benzaldehído — Bencilamina — Dibencilamina

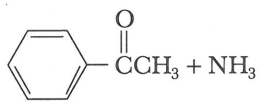
EJEMPLO 11.11

Demuestre cómo se podrían sintetizar las aminas siguientes por aminación reductiva:

a)  b) $[(CH_3)_2CH]_2NH$

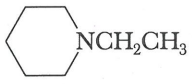
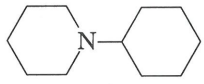
SOLUCIÓN

El compuesto adecuado se trata con amoniaco o una imina en presencia de H_2/Ni.

a)  b) $CH_3CCH_3 + CH_3CHCH_3$ (NH_2)

Problema de práctica 11.11

Indique cómo podría transformarse la piperidina para dar los siguientes compuestos, usando como reactivos cualquier compuesto orgánico que se requiera:

a)  b) 

RESUMEN

Un **aldehído** (Secc. 11.1) contiene un grupo carbonilo enlazado a un átomo de hidrógeno y a un átomo de carbono. Una **cetona** contiene un grupo carbonilo enlazado con dos carbonos. El aldehído se nombra cambiando la terminación –o del alcano original por –al (Secc. 11.2). La presencia de un grupo CHO enlazado a un anillo se indica por el sufijo –carbaldehído. Las cetonas se nombran cambiando la terminación –o del alcano original por –ona y usando un número para indicar la ubicación del grupo carbonilo. Para nombrar compuestos que contienen más de un grupo funcional, el sistema de la IUPAC ha establecido un **orden de prioridad de los grupos funcionales** (Secc. 11.2B). Cuando el grupo carbonilo de un aldehído o cetona es de menor prioridad que otros grupos funcionales de la molécula, se indica por el infijo –oxo.

Los aldehídos y cetonas son compuestos polares (Secc. 11.3) e interactúan en su estado puro por interacciones dipolo-dipolo; tienen puntos de ebullición más altos y son más solubles en agua que los compuestos no polares de peso molecular comparable.

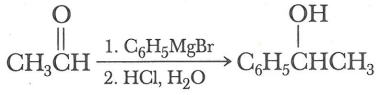
El enlace carbono-metal en los **reactivos de Grignard** (Secc. 11.5A) tiene un elevado grado de carácter iónico parcial. Los reactivos de Grignard se comportan como carbaniones, y son bases fuertes y buenos nucleófilos.

El átomo de carbono adyacente a un grupo carbonilo se denomina **carbono** α (Secc. 11.8A), y el hidrógeno unido a este carbono se llama **hidrógeno** α.

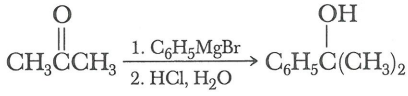
REACCIONES IMPORTANTES

1. Reacción con reactivos de Grignard (Sección 11.5B)

Al tratar el formaldehído con un reactivo de Grignard y efectuar su hidrólisis en ácido acuoso, se obtiene un alcohol primario. El tratamiento similar de cualquier otro tipo de aldehído produce un alcohol secundario.

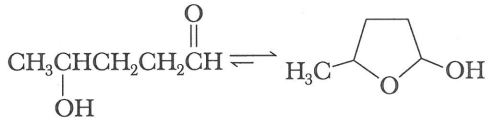


Al tratar una cetona con un reactivo de Grignard se obtiene un alcohol terciario.



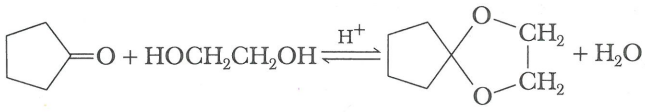
2. Adición de alcoholes para formar hemiacetales (Sección 11.6)

Los hemiacetales son componentes menores de una mezcla en equilibrio de un aldehído o cetona y un alcohol, excepto cuando los grupos –OH y C=O forman parte de la misma molécula y es factible que se forme un anillo de cinco o seis miembros.

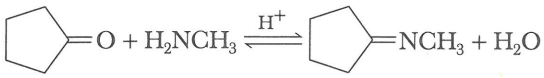


4-Hidroxipentanal hemiacetal cíclico

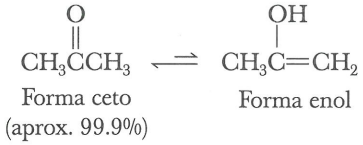
3. Adición de alcoholes para formar acetales (Secc. 11.6)
La formación de acetales es catalizada por ácido. Los acetales son estables en agua y en bases acuosas, pero se hidrolizan en ácido acuoso.



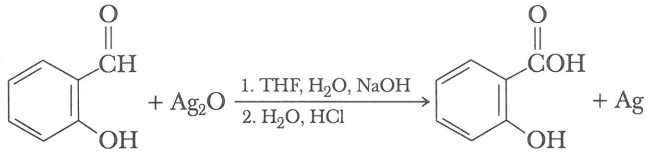
4. Adición de amoniaco y sus derivados: formación de iminas (Sección 11.7)
La adición de amoniaco o una amina primaria al grupo carbonilo un aldehído o cetona, da lugar a un intermediario de adición tetraédrico. La pérdida de agua produce una imina (una base de Schiff).



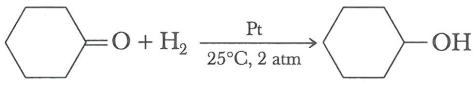
5. Tautomería cetoenólica (Secc. 11.8A)
La forma ceto generalmente predomina en el equilibrio.



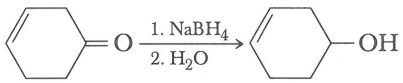
6. Oxidación de un aldehído a ácido carboxílico (Secc. 11.9A)
El grupo aldehído es uno de los grupos funcionales que se oxidan con más facilidad. Los agentes oxidantes incluyen $K_2Cr_2O_7$, reactivo de Tollens, H_2O_2 y O_2.



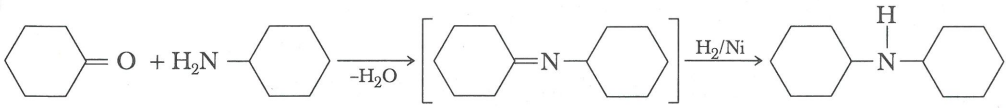
7. Reducción catalítica (Sección 11.10A)
La reducción catalítica del grupo carbonilo de un aldehído o cetona para producir un grupo hidroxilo, es sencilla de efectuar y su rendimiento es elevado. Una desventaja de este método es que algunos otros grupos funcionales, incluyendo los dobles enlaces carbono-carbono, también pueden reducirse.



8. Reducción con hidruro metálico (Secc. 11.10B)
Tanto el $LiAlH_4$ como el $NaBH_4$ son selectivos, porque ninguno de ellos reduce dobles enlaces carbono-carbono aislados.



9. Aminación reductiva a aminas (Secc. 11.10C)
El doble enlace carbono-nitrógeno de una imina puede reducirse con hidrógeno en presencia de un metal de transición como catalizador para formar un enlace sencillo carbono-nitrógeno.

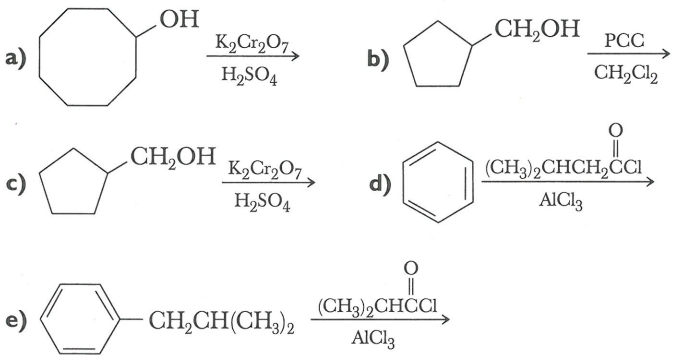


PROBLEMAS ADICIONALES

Preparación de aldehídos y cetonas

Los métodos descritos hasta el momento para preparar aldehídos y cetonas son la oxidación de alcoholes primarios y secundarios (Secc. 8.4F) y la acilación de Friedel-Crafts de arenos (Secc. 9.7C).

11.12 Complete las siguientes reacciones:



11.13 Indique cómo podrían efectuarse las siguientes transformaciones:

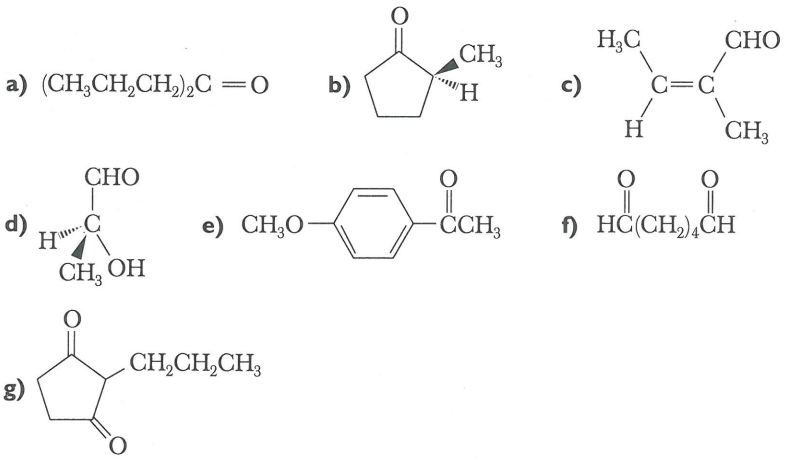
a) 1-Pentanol a pentanal
b) 1-Pentanol a ácido pentanoico
c) 2-Pentanol a 2-pentanona
d) 1-Penteno a 2-pentanona
e) Benceno a acetofenona
f) Estireno a acetofenona
g) Ciclohexanol a ciclohexanona
h) Ciclohexeno a ciclohexanona

Estructura y nomenclatura

11.14 Dibuje la fórmula estructural de la cetona de fórmula molecular C_4H_8O y de los dos aldehídos de fórmula molecular C_4H_8O.

11.15 Dibuje las fórmulas estructurales de las seis cetonas de fórmula molecular $C_6H_{12}O$. ¿Cuáles son quirales? ¿Cuáles contienen dos centros quirales?

11.16 Diga el nombre de los siguientes compuestos:



11.17 Dibuje las fórmulas estructurales de los siguientes compuestos:

a) 1-Cloro-2-propanona
b) 3-Hidroxibutanal
c) 4-Hidroxi-4-metil-2-pentanona
d) 3-metil-3-fenilbutanal
e) 1,3-Ciclohexanodiona
f) 3-Metil-3-buten-2-ona
g) 5-Oxohexanal
h) 2,2-Dimetilciclohexanocarbaldehído
i) Ácido 3-oxobutanoico

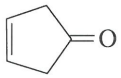
Adición de carbono nucleofílico

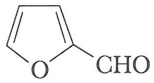
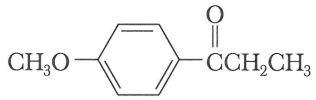
11.18 Escriba una ecuación para la reacción ácido-base entre el yoduro de fenilmagnesio y un ácido carboxílico. Emplee flechas curvas para indicar el flujo de electrones en la reacción. Además, demuestre que esta reacción es un ejemplo de la reacción entre un ácido más fuerte y una base más fuerte para dar un ácido más débil y una base más débil.

11.19 El dietil éter se prepara a escala industrial por la deshidratación de etanol catalizada con ácido. Explique por qué el dietil éter que se emplea para preparar reactivos Grignard debe purificarse con cuidado para eliminar todas las trazas de etanol y agua.

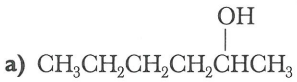
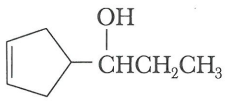
$$2CH_3CH_2OH \xrightarrow[180°C]{H_2SO_4} CH_3CH_2OCH_2CH_3 + H_2O$$

11.20 Dibuje fórmulas estructurales del producto que se obtiene al tratar cada uno de los siguientes compuestos con bromuro de propilmagnesio y a continuación efectuar su hidrólisis en ácido acuoso:

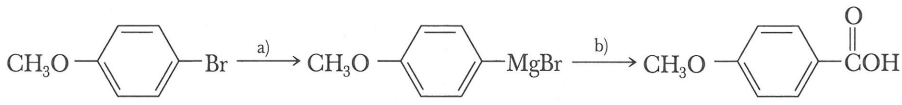
a) CH_2O **b)** **c)**  **d)** 

e) CO_2 **f)**  **g)** 

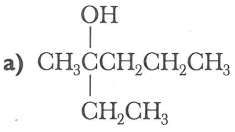
11.21 Escriba fórmulas estructurales para todas las combinaciones de reactivos de Grignard y aldehídos o cetonas que podrían usarse para sintetizar los siguientes alcoholes:

a)  **b)** 

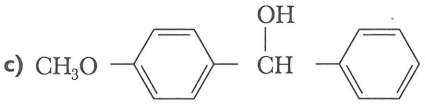
11.22 Diga qué reactivos se necesitan para efectuar la siguiente conversión:



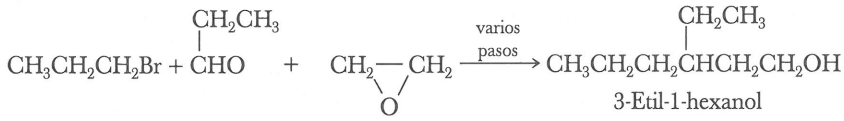
11.23 Sugiera una síntesis para los siguientes alcoholes comenzando por un aldehído o cetona y un reactivo de Grignard adecuado: (Debajo de cada molécula se indica entre paréntesis el número de combinaciones de reactivos de Grignard y aldehídos o cetonas que pueden usarse.)

a) 
(3 combinaciones)

b) 
(2 combinaciones)

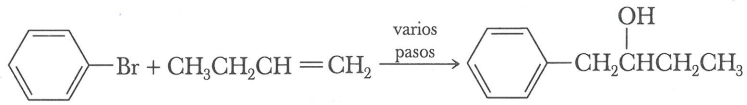
c) 
(2 combinaciones)

11.24 Indique cómo sintetizar 3-etil-1-hexanol usando 1-bromopropano, propanal y óxido de etileno como únicas fuentes de átomos de carbono. Esto se puede llevar a cabo empleando cada compuesto una sola vez. (*Sugerencia:* lleve a cabo una reacción de Grignard para formar un alcohol, transforme el alcohol en halogenuro de alquilo y después efectúe una segunda reacción de Grignard.)



3-Etil-1-hexanol

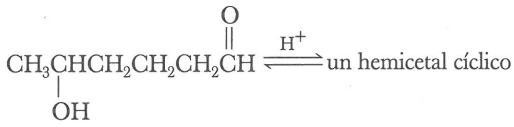
11.25 El 1-fenil-2-butanol se emplea en perfumería. Indique cómo sintetizar este alcohol a partir de bromobenceno, 1-buteno y los demás reactivos necesarios.



Bromobenceno 1-Buteno 1-Fenil-2-butal

Adición de oxígeno nucleofílico

11.26 El 5-hidroxihexanal forma un hemiacetal cíclico de seis miembros, que predomina en el equilibrio en solución acuosa.



5-Hidroxihexanal

a) Dibuje la fórmula estructural de este hemiacetal cíclico.

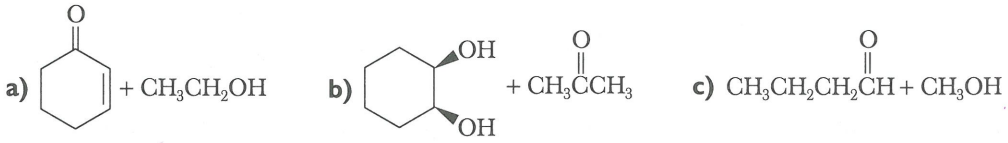
b) ¿Cuántos estereoisómeros del 5-hidroxihexanal son posibles?

c) ¿Cuántos estereoisómeros de este hemiacetal cíclico son posibles?

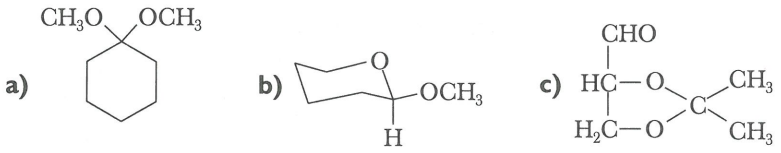
d) Dibuje las posibles conformaciones de silla para cada uno de los estereoisómeros.

e) ¿Qué conformación de silla es más estable para cada estereoisómero?

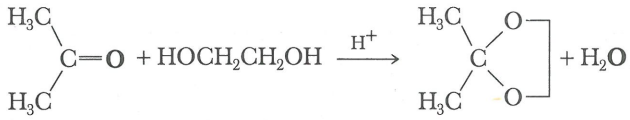
11.27 Dibuje las fórmulas estructurales del hemiacetal y después para el acetal que se forma a partir de cada par de reactivos en presencia de una catalizador ácido.



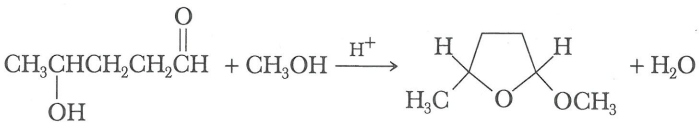
11.28 Dibuje las fórmulas estructurales de los productos de hidrólisis de cada uno de los siguientes acetales en ácido acuoso:



11.29 Proponga un mecanismo para la formación de un acetal cíclico al tratar acetona con etilenglicol en presencia de un catalizador ácido. El mecanismo debe ser consistente con el hecho de que el átomo de oxígeno de la molécula de agua se deriva del oxígeno del carbonilo de la acetona.



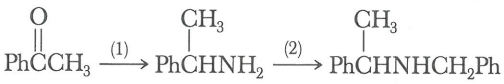
11.30 Proponga un mecanismo para la formación de un acetal cíclico a partir de 4-hidroxipentanal y un equivalente de metanol. Si el oxígeno del carbonilo del 4-hidroxipentanal se marca con oxígeno-18, ¿será probable que el oxígeno marcado aparezca en el acetal cíclico o en el agua? Explique su respuesta.



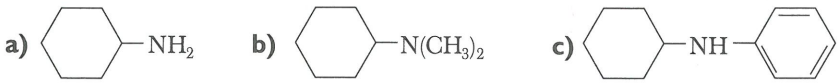
4-Hidroxipentanal — Unacetal cíclico

Adición de nitrógeno nucleofílico

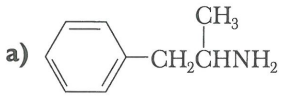
11.31 Indique cómo se puede preparar la siguiente amina secundaria mediante dos aminaciones reductivas sucesivas:



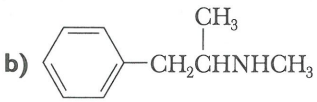
11.32 Indique cómo transformar la ciclohexanona en las siguientes aminas:



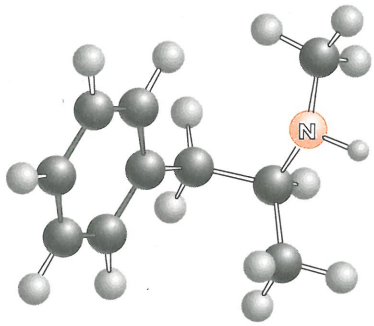
11.33 A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de la anfetamina y la metanfetamina (*Índice Merck,* 12a. ed., #623 y #6015). Los principales efectos de la anfetamina y los fármacos similares a ella sobre el sistema nervioso central son la estimulación de la locomoción, euforia y excitación, comportamiento estereotipado y anorexia. Indique cómo sintetizar cada uno de los siguientes fármacos mediante la aminación reductiva de un aldehído o cetona adecuado. Asigne la configuración R o S al centro quiral del enantiómero de la metanfetamina que se muestra a continuación:



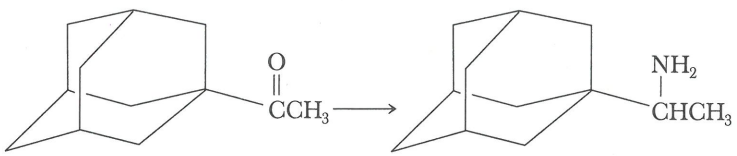
Anfetamina



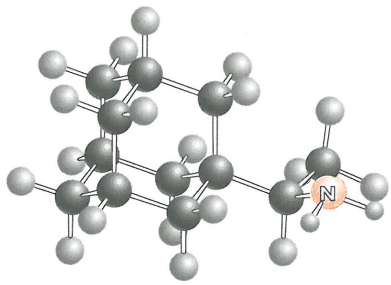
Metanfetamina



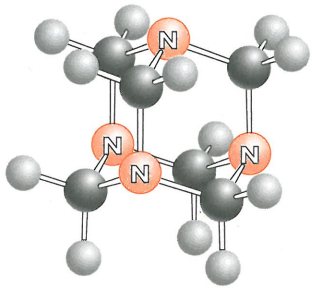
11.34 La rimantadina es eficaz para prevenir las infecciones provocadas por el virus de la influenza A y para el tratamiento de la enfermedad (*Índice Merck,* 12a. ed., #8390). Se cree que ejerce su efecto antiviral bloqueando una etapa tardía del ensamblaje del virus. A continuación se indica el paso final en la síntesis de ese compuesto. Describa las condiciones experimentales necesarias para que se produzca esta conversión.

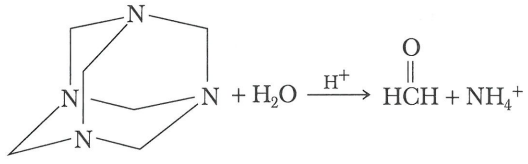


Rimantadina
(un agente antiviral)



11.35 La metenamina, un producto de la reacción del formaldehído y el amoniaco, es un profármaco; es decir, un compuesto inactivo en sí, pero que se transforma en fármaco activo en el cuerpo mediante una transformación bioquímica. La estrategia en que se basa el uso de la metenamina como profármaco es que casi todas las bacterias son sensibles al formaldehído a concentraciones de 20 mg/mL o mayores. Sin embargo, el formaldehído no se usa directamente en medicina, porque es imposible alcanzar una concentración plasmática efectiva con dosis seguras. La metenamina es estable a pH 7.4 (el pH del plasma sanguíneo), pero experimenta hidrólisis catalizada con ácido para dar formaldehído e ion amonio en condiciones ácidas en los riñones y vías urinarias. Por lo tanto, la metenamina puede usarse como fármaco específico con el fin de tratar infecciones urinarias (*Índice Merck,* 12a. ed., #6036).





Metenamina
(Hexametilentetramina)

a) Balancee la ecuación de hidrólisis de la metenamina para producir formaldehído e ion amonio.

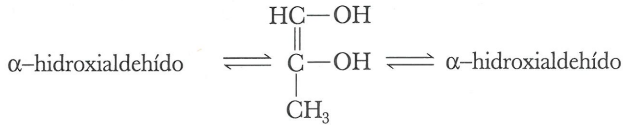
b) Diga si el pH de una solución acuosa de metenamina aumenta, permanece igual o disminuye como resultado de su hidrólisis y explique su respuesta.

c) Explique el significado de lo siguiente: el grupo funcional de la metenamina es el análogo nitrogenado de un acetal.

d) Explique la observación de que la metenamina es estable en el plasma sanguíneo, pero experimenta hidrólisis en las vías urinarias.

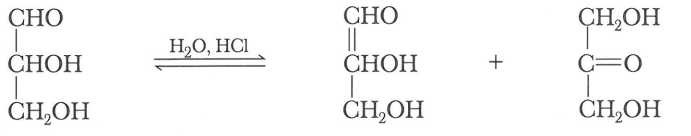
Tautomería cetoenólica

11.36 La siguiente molécula pertenece al tipo de compuestos llamados enedioles; cada carbono del doble enlace lleva un grupo –OH. Dibuje las fórmulas estructurales de la α-hidroxiacetona y el α-hidroxialdehído con los cuales se encuentra en equilibrio este enediol.



Un enediol

11.37 En ácido acuoso diluido, el (R)-gliceraldehído se transforma en una mezcla en equilibrio de (R,S)-gliceraldehído y dihidroacetona. Proponga un mecanismo para esta isomerización.



(R)-Gliceraldehído (R,S)-Gliceraldehído Dihidroxiacetona

Oxidación y reducción de aldehídos y cetonas

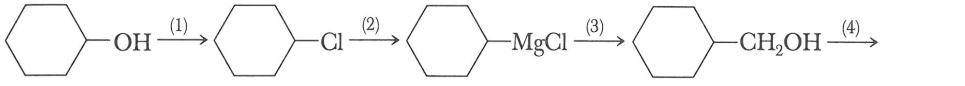
11.38 Dibuje la fórmula estructural del producto que se obtiene al tratar butanal con cada uno de los siguientes reactivos:

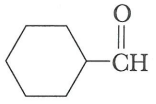
a) LiAlH4 seguido por H_2O
b) $NaBH_4$ en CH_3OH/H_2O
c) H_2/Pt
d) $Ag(NH_3)_2^+$ en NH_3/H_2O, después HCl/H_2O
e) $K_2Cr_2O_7/H_2SO_4$
f) $C_6H_5NH_2$ en presencia de H_2/Ni

11.39 Dibuje la fórmula estructural del producto de la reacción de *p*-bromoacetofenona con cada uno de los reactivos del problema 11.38.

Síntesis

11.40 Indique los reactivos y las condiciones necesarias para lograr la conversión del ciclohexanol a ciclohexanocarbaldehído.





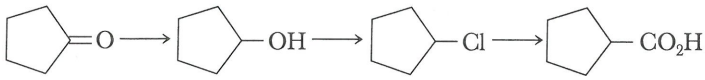
11.41 Comenzando por la ciclohexanona, indique cómo preparar los siguientes compuestos: (Además de ese material inicial, emplee cualquier otro tipo de reactivos orgánicos o inorgánicos que requiera.)

a) Ciclohexanol
b) Ciclohexeno
c) *cis*-1,2-Ciclohexanodiol
d) 1-Metilciclohexanol
e) 1-Metilciclohexeno
f) 1-Fenilciclohexanol
g) 1-Fenilciclohexeno
h) Óxido de ciclohexeno
i) *trans*-1,2-Ciclohexanodiol

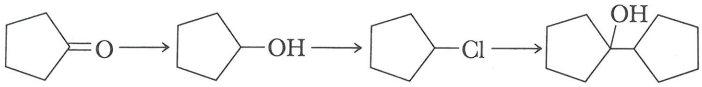
11.42 Indique cómo efectuar las siguientes conversiones: (Además de los reactivos que se indican, puede emplear cualquier otro reactivo orgánico o inorgánico que requiera.)

a) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3 \longrightarrow C_6H_5\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3 \longrightarrow C_6H_5CH{=}CHCH_3$

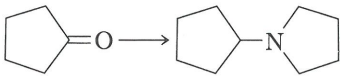
b)



c)

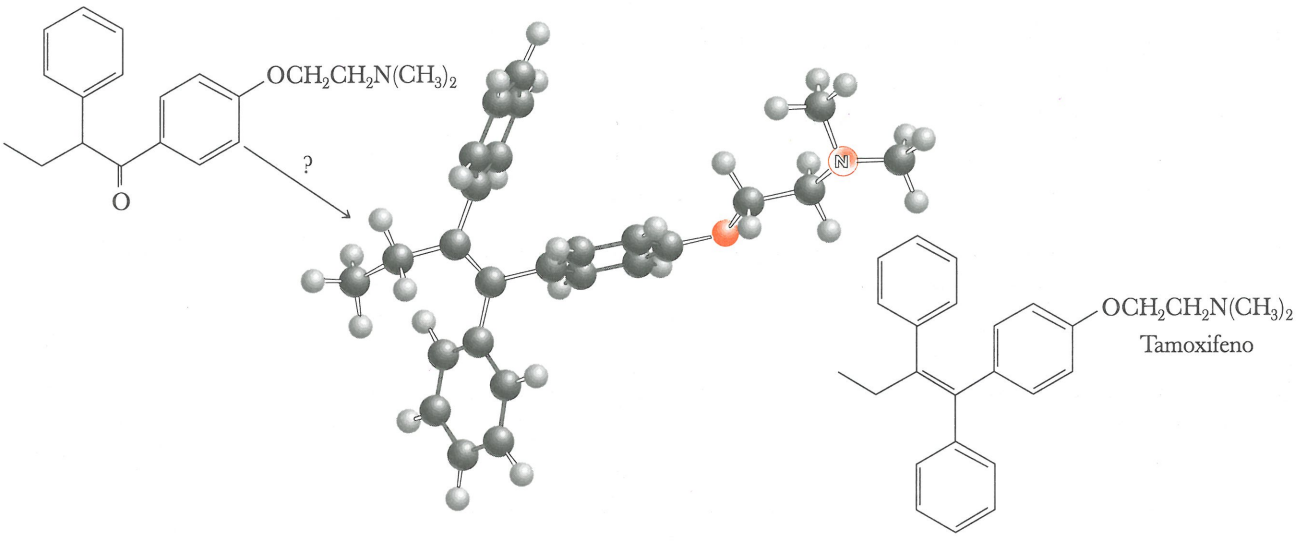


d)



11.43 Diversos tumores de mama son dependientes de los estrógenos. Los fármacos que interfieren con la actividad de los estrógenos, ejercen actividad antitumoral, e inclusive ayudan a evitar que se formen tumores. Un fármaco antiestrogénico muy empleado es el tamoxifeno (*Índice Merck,* 12a. ed., #9216).





a) ¿Cuántos estereoisómeros tiene el tamoxifeno?

b) Especifique la configuración del estereoisómero que aquí se muestra.

c) Indique cómo se puede sintetizar tamoxifeno a partir de la cetona indicada empleando una reacción de Grignard seguida de una deshidratación.

Espectroscopía

11.44 En este momento es posible asignar los siguientes problemas de espectroscopía:

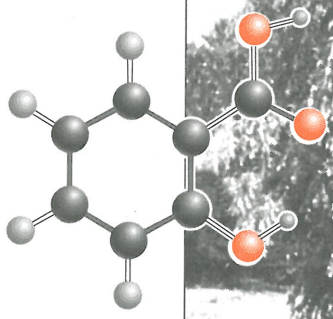
RMN del ^{1}H (de protones) y RMN del ^{13}C (de carbono 13): Problemas adicionales 21.24-21.27.

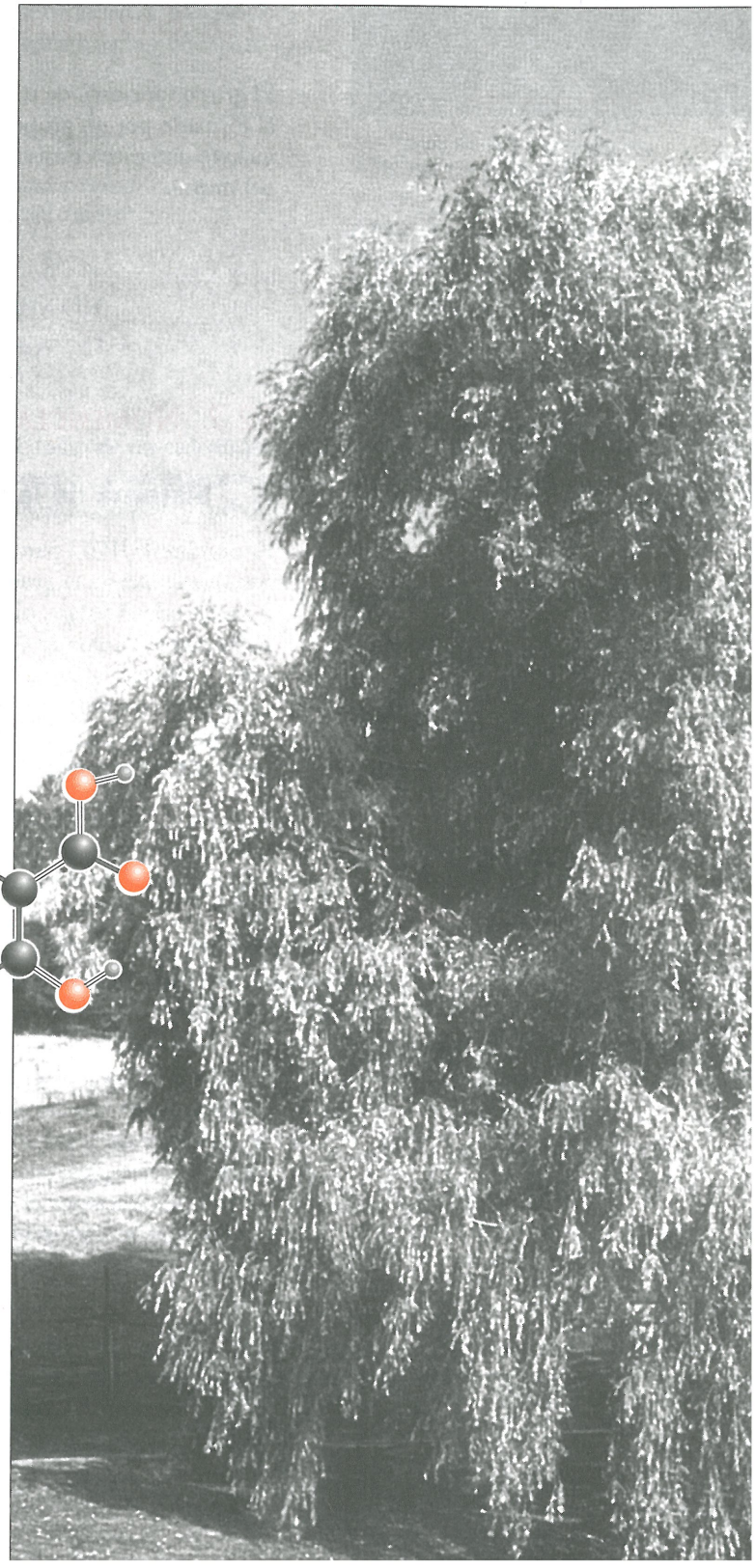
IR: Problema adicional 22.9.

12

Ácidos carboxílicos

12.1 Estructura
12.2 Nomenclatura
12.3 Propiedades físicas
12.4 Acidez
12.5 Reducción
12.6 Esterificación
12.7 Conversión a halogenuros de ácido
12.8 Descarboxilación





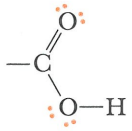
La corteza del sauce llorón fue la primera fuente de ácido salicílico, el compuesto del cual se derivó la aspirina. Actualmente el ácido salicílico se sintetiza a nivel industrial a partir del fenol. Inserto: un modelo del ácido salicílico. *(Charles D. Winters)*

La propiedad química más importante de los ácidos carboxílicos, otro tipo de compuestos orgánicos que contienen el grupo carbonilo, es su acidez. Además, los ácidos carboxílicos forman numerosos derivados importantes, entre ellos los ésteres, las amidas, los anhídridos y los halogenuros ácidos. En el presente capítulo estudiaremos los ácidos carboxílicos, y en el capítulo 13, sus derivados.

12.1 ESTRUCTURA

Grupo carboxilo Un grupo $-CO_2H$.

El grupo funcional de un ácido carboxílico es el **grupo carboxilo**, llamado así porque está formado por un grupo **carb**onilo y un grupo hidr**oxilo** (Secc. 1.7C). A continuación se incluye una estructura de Lewis para el grupo carboxilo y también dos representaciones del mismo:



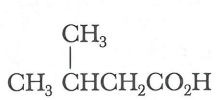
—COOH —CO_2H

12.2 NOMENCLATURA

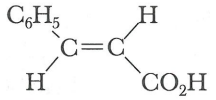
A. Sistema de la IUPAC

El nombre IUPAC para el ácido carboxílico se deriva de la cadena más larga de carbonos que contenga el grupo carboxilo retirando el -o final del nombre del alcano principal y agregando el sufijo -oico antecedido por la palabra "ácido" (Secc. 3.5). La cadena se numera comenzando por el carbono del grupo carboxilo. Como se sobreentiende que el carbono carboxílico es el número 1, no es necesario numerarlo. En caso de que el ácido carboxílico contenga un doble enlace carbono-carbono, se cambia el infijo -an- por -en- para indicar la presencia del doble enlace y se muestra la ubicación del mismo con un número. En los siguientes ejemplos se incluye el nombre común entre paréntesis:

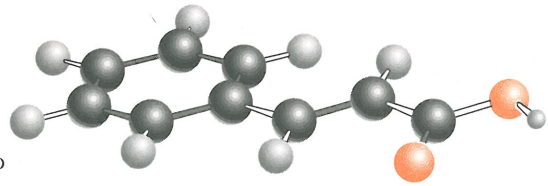




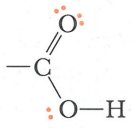
Ácido 3-metilbutanoico
(ácido isovalérico)



Ácido *trans*-3-fenilpropenoico
(ácido cinámico)



En el sistema de la IUPAC, el grupo carboxilo tiene prioridad con respecto a la mayoría de los demás grupos funcionales (Tabla 11.1), entre ellos los grupos hidroxilo y amino, además de los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas. Como se ilustra en los siguientes ejemplos, cuando hay un grupo carboxilo en una molécula, el grupo -OH del alcohol se indica por el prefijo hidroxi-, el grupo $-NH_2$ de la amina se indica por el prefijo amino-, y el grupo =O de un aldehído o cetona por el prefijo oxo-.

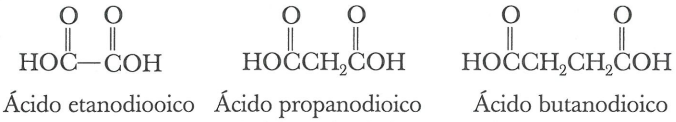


—COOH —CO_2H

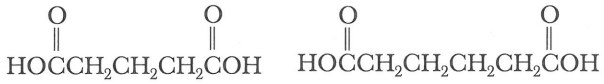
Los ácidos dicarboxílicos se nombran con la palabra ácido y agregando el sufijo -dioico al nombre de la cadena principal que contiene ambos grupos carboxilo. No se indican los números de los carbonos carboxílicos, porque sólo pueden encontrarse en los extremos de la cadena principal. A continuación se incluyen los nombres IUPAC y los nombres comunes de varios ácidos dicarboxílicos alifáticos importantes. El nombre del ácido oxálico se deriva de una de sus fuentes en el mundo biológico, es decir, las plantas del género *Oxalis,* una de las cuales es el ruibarbo. El ácido adípico es uno de los dos monómeros que se requieren para la síntesis del polímero nailon 66. En 1995, la industria química estadounidense produjo 1.8 mil millones de libras (aproximadamente 8.2 cien millones de kilogramos) de ácido adípico, exclusivamente para sintetizar nailon 66.



Las hojas de la planta de ruibarbo contienen el venenoso ácido oxálico en forma de su sal de sodio o potasio. (© *Hans Reinhard/OKAPIA/Photo Researchers, Inc.)*

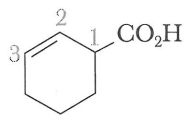


Ácido etanodioico (ácido oxálico) | Ácido propanodioico (ácido malónico) | Ácido butanodioico (ácido succínico)

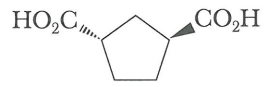


Ácido pentanodioico (ácido glutárico) | Ácido hexanodioico (ácido adípico)

Si el ácido carboxílico contiene un grupo carboxilo unido al anillo de un cicloalcano, se enuncia con el nombre del anillo y agregando el sufijo -carboxílico, todo esto antecedido por la palabra ácido. Los átomos del anillo se numeran comenzando por el carbono que lleva el grupo $-CO_2H$.

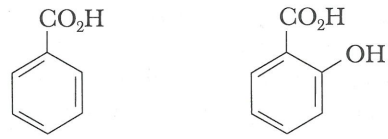


Ácido 2-Ciclohexanocarboxílico



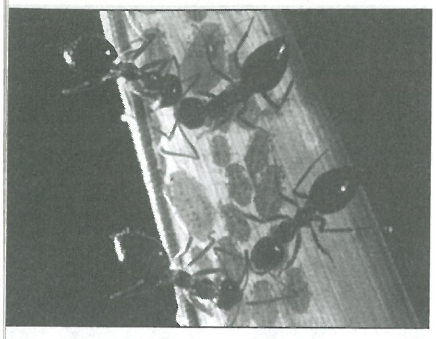
Ácido *trans*-1,3-ciclopentanodicarboxílico

El ácido carboxílico aromático más sencillo es el benzoico. Sus derivados se nombran usando números y prefijos para indicar la presencia y ubicación de los sustituyentes en relación con el grupo carboxilo. Algunos ácidos carboxílicos aromáticos tienen nombres comunes, que son los que se emplean con frecuencia. Por ejemplo, el ácido 2-hidroxibenzoico también se llama ácido salicílico, nombre que se deriva del hecho de que este ácido carboxílico aromático se obtuvo por primera vez de la corteza del sauce, un árbol del género *Salix*.



Ácido benzoico | Ácido 2-hidroxibenzoico (ácido salicílico)

Los ácidos dicarboxílicos aromáticos se nombran agregando las palabras "ácido dicarboxílico" al nombre "benceno". A continuación se incluyen las fórmulas estructurales del ácido 1,2-bencendicarboxílico y el ácido 1,4-bencendicarboxílico. Ambos son más conocidos por los nombres de ácido ftálico y ácido tereftálico, respectivamente. El ácido



El ácido fórmico se obtuvo por primera vez en 1670 por destilación destructiva de las hormigas, cuyo género en latín en *Formica*. Es uno de los componentes del veneno que inyectan las hormigas al picar. *(Ted Nelson/Dembinsky Photo Associates)*

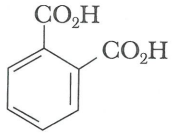
TABLA 12.1 Diversos ácidos carboxílicos alifáticos y su nombre común

Estructura	Nombre IUPAC	Nombre común	Derivación
HCO_2H	ácido metanoico	ácido fórmico	Del latín: *formica*, hormiga
CH_3CO_2H	ácido etanoico	ácido acético	Del latín: *acetum*, vinagre
$CH_3CH_2CO_2H$	ácido propanoico	ácido propiónico	Del griego: *propion*, primera grasa
$CH_3(CH_2)_2CO_2H$	ácido butanoico	ácido butírico	Del latín: *butyrum*, mantequilla
$CH_3(CH_2)_3CO_2H$	ácido pentanoico	ácido valérico	Del latín: *valeriana*, planta con flores
$CH_3(CH_2)_4CO_2H$	ácido hexanoico	ácido caproico	Del latín: *caper*, cabra
$CH_3(CH_2)_6CO_2H$	ácido octanoico	ácido caprílico	Del latín: *caper*, cabra
$CH_3(CH_2)_8CO_2H$	ácido decanoico	ácido cáprico	Del latín: *caper*, cabra
$CH_3(CH_2)_{10}CO_2H$	ácido dodecanoico	ácido láurico	Del latín: *laurus*, laurel
$CH_3(CH_2)_{12}CO_2H$	ácido tetradecanoico	ácido mirístico	Del griego: *myristikos*, fragantes
$CH_3(CH_2)_{14}CO_2H$	ácido hexadecanoico	ácido palmítico	Del latín: *pakma*, palmera
$CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$	ácido octadecanoico	ácido esteárico	Del griego: *stear*, grasa sólida
$CH_3(CH_2)_{18}CO_2H$	ácido eicosanoico	ácido araquírico	Del griego: *arachis*, cacahuate

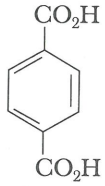


Planta del cacahuate, de la cual se aisló ácido araquídico por primera vez. *(Kenneth W. Fink/Photo Researchers, Inc.)*

tereftálico es uno de los dos componentes orgánicos que se requieren para sintetizar la fibra textil llamada poliéster Dacrón (Secc. 15.4B).



Ácido 1,2-bencenodicarboxídolico (ácido ftálico)

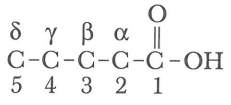


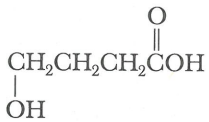
Ácido 1,4-bencenodicarboxílico (ácido tereftálico)

B. Nombres comunes

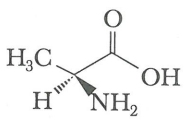
Los ácidos carboxílicos alifáticos, muchos de los cuales se conocían antes de que se propusiera la teoría estructural y la nomenclatura de la IUPAC, se nombran según la fuente de donde provienen o por alguna propiedad característica. En la tabla 12.1 se incluye una lista de los diversos ácidos carboxílicos alifáticos no ramificados que se encuentran en la naturaleza, junto con el nombre común de cada uno de ellos. Los que contienen 16, 18 y 20 átomos de carbono son particularmente abundantes en grasas y aceites (Secc. 17.1) y en los fosfolípidos de las membranas biológicas (Secc. 17.5).

Al emplear nombres comunes, a menudo se utilizan las letras griegas α, β, γ y δ como prefijo para indicar la ubicación de los sustituyentes. La posición a en un ácido carboxílico es la que se encuentra junto al grupo carboxilo; un sustituyente a en un nombre común equivale a un sustituyente 2 en un nombre IUPAC.

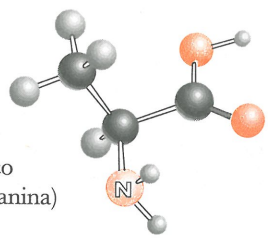




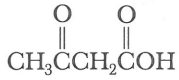
Ácido 4-hidrixibutanoico (ácido γ-hidroxibutírico)



Ácido 2-aminopropanoico (ácido α-aminopropiónico, alanina)



En los nombres comunes, la presencia de una cetona como sustituyente de un ácido carboxílico se indica por el prefijo ceto-, como ilustra el nombre común de ácido β-cetobutírico.



Ácido 3-oxobutanoico (ácido β-cetobutírico; ácido acetoacético)



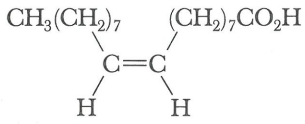
Grupo acetilo (Grupo aceto)

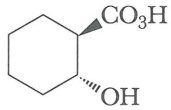
Este ácido carboxílico sustituido también se llama ácido acetoacético. Para derivar este nombre, se considera que el ácido 3-oxobutanóico es un ácido acético sustituido, y el sustituyente $CH_3CO–$ se nombra como **grupo aceto**.

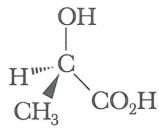
Grupo aceto Un grupo $CH_3CO–$.

EJEMPLO 12.1

Escriba el nombre IUPAC para los siguientes ácidos carboxílicos.

a) 

b) 

c) 

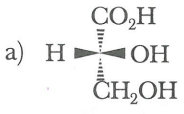
d) $ClCH_2CO_2H$

SOLUCIÓN

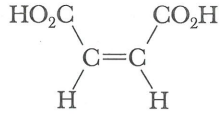
a) Ácido *cis*-9-octadecenoico (ácido oleico)
b) Ácido *trans*-2-hidroxiciclohexanocarboxílico
c) Ácido (R)-2-hidroxipropanoico [ácido (R)-láctico]
d) Ácido cloroacético

Problema de práctica 12.1

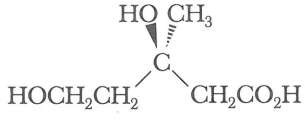
Cada uno de los siguientes compuestos tiene un nombre común bien reconocido. Un derivado del ácido glicérico es un intermediario en la glucólisis. El ácido maleico es un intermediario en el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA). El ácido mevalónico es un intermediario en la biosíntesis de esteroides (Secc. 17.4). Escriba el nombre IUPAC para cada uno de los siguientes compuestos, asegurándose también de incluir su configuración:

a) 

Ácido glicérico

b) 

Ácido maleico

c) 

Ácido mevalónico

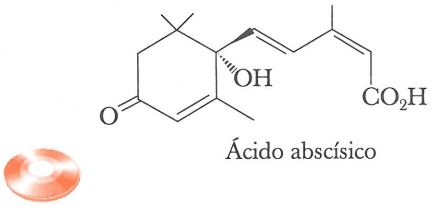
12.3 PROPIEDADES FÍSICAS

En estado líquido y sólido, los ácidos carboxílicos se unen mediante puentes intermoleculares de hidrógeno formando dímeros, como se muestra para el ácido acético. Los ácidos carboxílicos tienen puntos de ebullición significativamente más altos que otros tipos de compuestos orgánicos de peso molecular comparable, como alcoholes, aldehídos y cetonas. Por ejemplo, el ácido butanoico (Tabla 12.2) tiene un punto de ebullición más alto que el 1-pentanol o el pentanal. Los puntos de ebullición más altos de los ácidos carboxílicos se deben a su polaridad y al hecho de que forman puentes de hidrógeno intermoleculares muy fuertes.

CONEXIONES QUÍMICAS

El ácido abscísico, un potente regulador del crecimiento de las plantas

Durante su crecimiento, las plantas se encuentran expuestas a tensiones ambientales como sequías, exceso de humedad, hongos patógenos e insectos y animales que se alimentan de ellas. Por lo tanto, no resulta sorprendente que hayan desarrollado un método químico para protegerse de estas agresiones. El ácido abscísico (*Índice Merck,* 12a. ed., #7) uno de dichos productos, se encuentra distribuido ampliamente en las plantas superiores y ejerce acciones diversas. Esta sustancia estimula la abscisión (caída de las hojas), el desarrollo de la etapa de latencia en los brotes, y la formación de los tubérculos de la papa. También se ha descubierto que, durante épocas de carencia del agua necesaria para el crecimiento, la concentración de ácido abscísico en las plantas de tomate aumenta hasta 50 veces. Esta concentración mayor de ácido abscísico no sólo inhibe a las hormonas que producen el crecimiento por extensión y la división celular, sino que su presencia en las hojas también conduce al cierre del soma y, por lo tanto, reduce las pérdidas de agua. De este modo, las plantas se protegen en tiempos de sequía produciendo un producto químico que conserva la energía y reduce la velocidad del crecimiento y las pérdidas de agua. (Véase S.T.C. Wright y R.W.P. Hiron, *Nature (Londres),* **224,** 719, 1969.)



Ácido abscísico

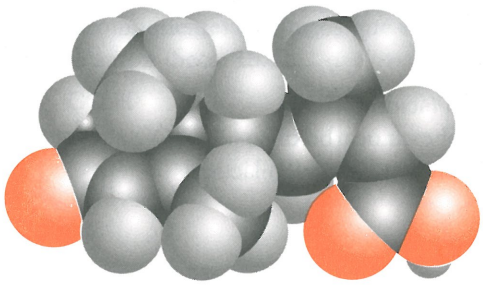
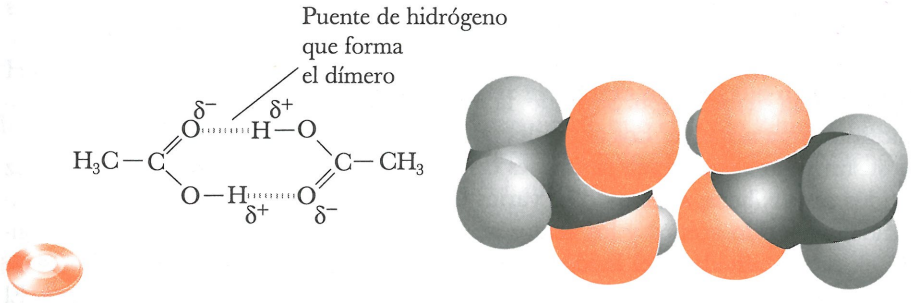


TABLA 12.2 Puntos de ebullición y solubilidades en agua de algunos ácidos carboxílicos, alcoholes y aldehídos de peso molecular comparable

Estructura	Nombre	Peso molecular	Punto de ebullición (°C)	Solubilidad (g/100 ml H_2O)
CH_3CO_2H	ácido acético	60.5	118	infinita
$CH_3CH_2CH_2OH$	1-propanol	60.1	97	infinita
CH_3CH_2CHO	propanal	58.1	48	16
$CH_3(CH_2)_2CO_2H$	ácido butanoico	88.1	163	infinita
$CH_3(CH_2)_3CH_2OH$	1-pentanol	88.1	137	2.3
$CH_3(CH_2)_3CHO$	pentanal	86.1	103	ligera
$CH_3(CH_2)_4CO_2H$	ácido hexanoico	116.2	205	1.0
$CH_3(CH_2)_5CH_2OH$	1-heptanol	116.2	176	0.2
$CH_3(CH_2)_5CHO$	heptanal	114.1	153	0.1

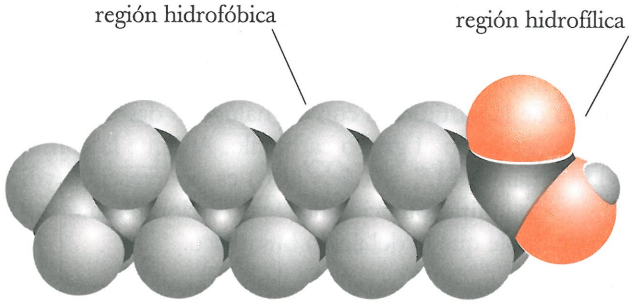


Los ácidos carboxílicos también interactúan con las moléculas de agua formando puentes de hidrógeno con ella a través de sus grupos carbonilo e hidroxilo. Por estas interacciones de puentes de hidrógeno, los ácidos carboxílicos son más solubles en agua que los alcoholes, éteres, aldehídos y cetonas de peso molecular comparable. La solubilidad de un ácido carboxílico en agua disminuye conforme su peso molecular aumenta. Esta tendencia se explica del siguiente modo: un ácido carboxílico consta de dos regiones de polaridad muy diferente: el grupo carboxílico hidrofílico polar y, con excepción del ácido fórmico, una cadena de un hidrocarburo hidrofóbico no polar. El grupo carboxílico es **hidrofílico** y aumenta la solubilidad de este compuesto en agua, mientras que la cadena del hidrocarburo es **hidrofóbica** y la disminuye.

Hidrofílico De la palabra griega que significa que ama el agua.

Hidrofóbico De la palabra griega que significa que odia el agua.

Los cuatro primeros ácidos carboxílicos alifáticos (metanoico, etanoico, propanoico y butanoico) son infinitamente solubles en agua, porque el carácter hidrofóbico de su cadena de hidrocarburo es más que compensado por el carácter hidrofílico del grupo carboxilo. Conforme la cadena de hidrocarburo aumenta de tamaño en relación con el del grupo carboxilo, la solubilidad en agua disminuye. La solubilidad del ácido hexanoico (de 6 carbonos) en agua es 1.0 g/100 g de agua, mientras que la del ácido decanoico (de 10 carbonos) es tan sólo de 0.2 g/100 g de agua.



Ácido decanoico
(0.2g/100 ml, H_2O)

12.4 ACIDEZ

A. Constantes de ionización ácida

Los ácidos carboxílicos son ácidos débiles, y los valores de K_a para la mayoría de los ácidos carboxílicos aromáticos y alifáticos no sustituidos se encuentran en el rango de 10^{-4} a 10^{-5}. Por ejemplo, el valor de K_a para el ácido acético es 1.74×10^{-5} y su pK_a es 4.76.

$$CH_3CO_2H + H_2O \rightleftharpoons CH_3CO_2^- + H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[CH_3CO_2^-][H_3O^+]}{[CH_3CO_2H]} = 1.74 \times 10^{-5}$$

$$pK_a = 4.76$$

Como se discutió en la sección 2.3, dos factores contribuyen a la mayor acidez de los ácidos carboxílicos (pK_a 4–5) en comparación con los alcoholes (pK_a 16–18). En primer lugar, el efecto inductivo de atracción de electrones del grupo carbonilo debilita el enlace O–H adyacente y facilita su ionización. Segundo, la resonancia estabiliza el anión carboxilato deslocalizando su carga negativa. Los alcoholes no presentan ninguno de estos efectos.

Los sustituyentes que atraen electrones cerca del grupo carboxilo aumentan la acidez de los ácidos carboxílicos, a menudo en varios órdenes de magnitud. Compare, por ejemplo, la acidez del ácido acético y los ácidos acéticos con sustituyentes halogenados. Conforme la electronegatividad del halógeno aumenta, su efecto inductivo de atracción de electrones se incrementa y la fuerza del ácido como sustituyente halogenado aumenta. El ácido fluoroacético es el más fuerte de los ácidos acéticos monohalogenados.

Fórmula:	CH_3CO_2H	ICH_2CO_2H	$BrCH_2CO_2H$	$ClCH_2CO_2H$	FCH_2CO_2H
Nombre:	Ácido acético	Ácido yodoacético	Ácido bromoacético	Ácido cloroacético	Ácido fluoroacético
pK_a:	4.76	3.18	2.90	2.86	2.59

Aumento de acidez

Para observar los efectos de la sustitución múltiple con halógenos, compare los valores de pK_a de los ácidos mono-, di- y tricloroacético. Tanto el ácido dicloroacético como el tricloroacético son más fuertes que el H_3PO_4 (pK_{a1} 2.1).

Fórmula:	CH_3CO_2H	$ClCH_2CO_2H$	Cl_2CHCO_2H	Cl_3CCO_2H
Nombre:	Ácido acético	Ácido cloroacético	Ácido dicloroacético	Ácido tricloroacético
pK_a:	4.76	2.86	1.48	0.70

Aumento de acidez

El efecto inductivo de la sustitución con un halógeno desciende con rapidez conforme aumenta la distancia respecto al grupo carboxilo. Aunque la constante de ionización ácida del ácido 2-clorobutanoico ($K_a = 1.5 \times 10^{-3}$) es cien veces mayor que la del ácido butanoico, la constante de ionización ácida del ácido 4-clorobutanoico ($K_a = 3.0 \times 10^{-5}$) es aproximadamente el doble que la del ácido butanoico.

Fórmula:	$CH_3CH_2CH_2CO_2H$	$CH_2CH_2CH_2CO_2H$ (Cl)	$CH_3CHCH_2CO_2H$ (Cl)	$CH_3CH_2CHCO_2H$ (Cl)
Nombre:	Ácido butanoico	Ácido 4-clorobutanoico	Ácido 3-clorobutanoico	Ácido 2-clorobutanoico
pK_a:	4.82	4.52	3.98	2.83

Aumento de acidez

EJEMPLO 12.2

Indique cuál es el ácido más fuerte de los siguientes conjuntos.

a) $CH_3CH_2CO_2H$ (Ácido propanoico) o CH_3CHCO_2H (OH) (Ácido 2-hidroxipropanoico (ácido láctico))

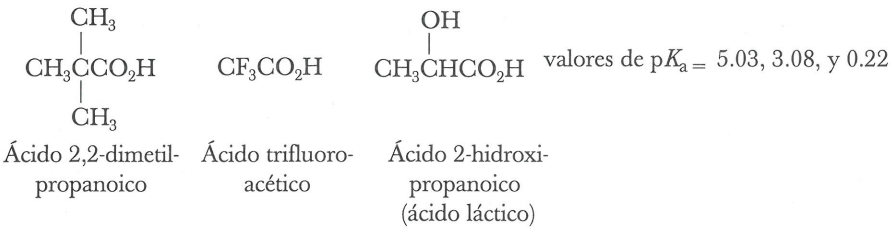
b) CH_3CHCO_2H (OH) (Ácido 2-hidroxipropanoico (ácido láctico)) o CH_3CCO_2H (O) (Ácido 2-oxopropanoico (ácido pirúvico))

SOLUCIÓN

a) El ácido 2-hidroxipropanoico (pK_a 3.08) es más fuerte que el ácido propanoico (pK_a 4.87) por el efecto inductivo de atracción de electrones del oxígeno del hidroxilo.
b) El ácido 2-oxopropanoico (pK_a 2.06) es más fuerte que el ácido 2-hidroxipropanoico (pK_a 3.08) por el mayor efecto inductivo de atracción de electrones del oxígeno del carbonilo en comparación con el oxígeno del hidroxilo.

Problema de práctica 12.2

Iguale cada compuesto a su valor adecuado de pK_a.

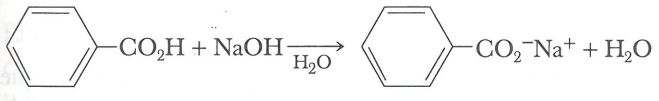


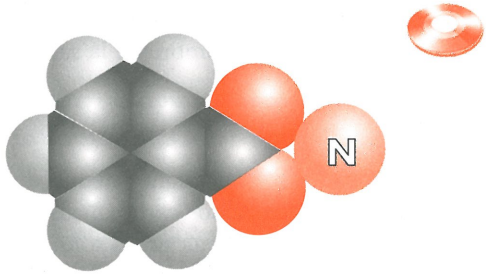


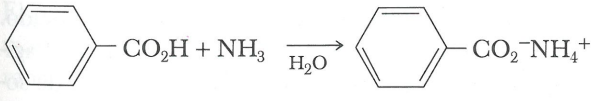
El benzoato de sodio y el propanoato de calcio se emplean como conservadores para alimentos horneados. *(Charles D. Winters)*

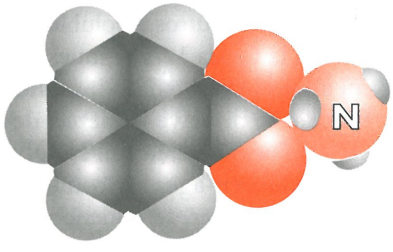
B. Reacción con bases

Todos los ácidos carboxílicos, ya sean solubles o insolubles en agua, reaccionan con NaOH, KOH y otras bases fuertes para formar sales solubles en agua. El benzoato de sodio (*Índice Merck,* 12a. ed., #8725), un inhibidor del crecimiento de los hongos, a menudo se agrega a los alimentos horneados "para retrasar su descomposición". El propanoato de calcio (*Índice Merck,* 12a. ed., #1745) también se emplea con el mismo fin. Además, los ácidos carboxílicos forman sales solubles en agua con amoniaco y aminas.





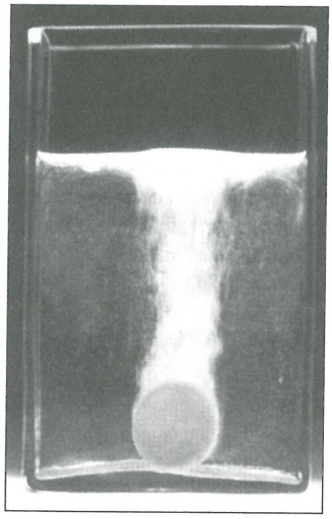




Como se describe en la sección 2.4, los ácidos carboxílicos reaccionan con bicarbonato de sodio y carbonato de sodio para formar sales solubles en agua y ácido carbónico (un ácido más débil). A su vez, el ácido carbónico se descompone formando agua y dióxido de carbono, el cual se desprende en forma de gas.

$$CH_3CO_2H + Na^+HCO_3^- \longrightarrow CH_3CO_2^-Na^+ + CO_2 + H_2O$$

Las sales de los ácidos carboxílicos se nombran del mismo modo que las sales de los ácidos inorgánicos; se menciona primero el anión y en seguida el catión. El nombre del anión se deriva del nombre del ácido carboxílico retirando el sufijo ácido –ico y agregando el sufijo –ato. Por ejemplo, $CH_3CH_2CO_2^-$ Na^+ se llama propanoato de sodio y $CH_3(CH_2)_{14}CO_2^-Na^+$ es el hexadecanoato de sodio (palmitato de sodio).



Un remedio comercial para el exceso de ácido estomacal. Las burbujas son dióxido de carbono, el cual se forma al reaccionar el ácido cítrico con el bicarbonato de sodio. *(Charles D. Winters)*

EJEMPLO 12.3

Complete las siguientes reacciones ácido-base y diga el nombre de la sal que se forma:

a) $CH_3(CH_2)_2CO_2H + NaOH \longrightarrow$

b) $CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCO_2H + NaHCO_3 \longrightarrow$

SOLUCIÓN

Cada ácido carboxílico se convierte en su sal de sodio. En el inciso b) se forma ácido carbónico, el cual se descompone en dióxido de carbono y agua.

a) $CH_3(CH_2)_2CO_2H + NaOH \longrightarrow CH_3(CH_2)_2CO_2^-Na^+ + H_2O$

Ácido butanoico — Butanoato de sodio

b) $CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCO_2H + NaHCO_3 \longrightarrow CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCO_2^-Na^+ + H_2O + CO_2$

Ácido 2-hidroxipropanoico (ácido láctico) — 2-hidroxipropanoatode sodio (lactato de sodio)

Problema de práctica 12.3

Escriba una ecuación para la reacción de cada ácido del ejemplo 12.3 con amoniaco y diga el nombre de la sal que se forma.

Una consecuencia de la solubilidad en agua de las sales de ácidos carboxílicos es que los ácidos carboxílicos insolubles en agua pueden transformarse en sales de amonio o de metales alcalinos solubles en agua y después extraerse en solución acuosa. A su vez, la sal puede transformarse en el ácido carboxílico libre agregando HCl, H_2SO_4 o cualquier otro ácido fuerte. Estas reacciones permiten separar con facilidad a los ácidos carboxílicos de compuestos neutros insolubles en agua.

En la figura 12.1 se muestra el diagrama de flujo para la separación del ácido benzoico, un ácido carboxílico insoluble en agua, del alcohol bencílico, un compuesto no ácido. Primero se disuelve la mezcla de ácido benzoico y alcohol bencílico en dietil éter. Al agitar la solución etérea con NaOH acuoso, el ácido benzoico se transforma en la sal de sodio soluble en agua. A continuacion se separan las fases etérea y acuosa. Al destilar la solución del éter, se obtiene primero dietil éter (p.eb. 35°C) y después alcohol bencílico (p.eb. 205°C). La solución acuosa se acidifica con HCl y el ácido benzoico se precipita como sólido insoluble en agua (p.f. 122°C) y se recupera por filtración.

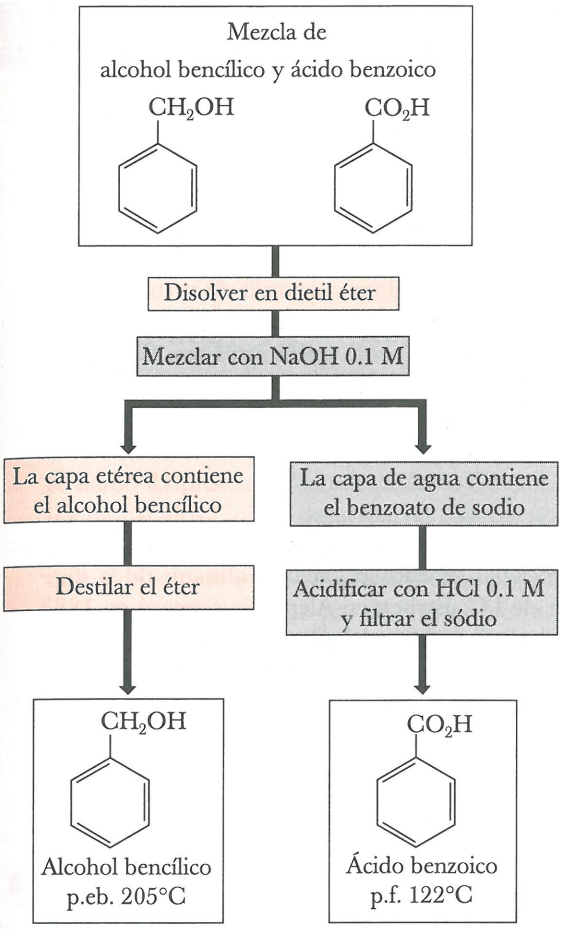


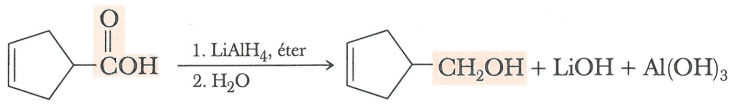
Fig. 12.1
Diagrama de flujo para separar ácido benzoico del alcohol bencílico.

12.5 REDUCCIÓN

El grupo carboxilo es uno de los grupos funcionales orgánicos más resistentes a la reducción. No es afectado por la reducción catalítica en condiciones en las cuales los aldehídos y cetonas se reducen con facilidad a alcoholes, y los alquenos se reducen a alcanos. El reactivo más común para la reducción de los ácidos carboxílicos hasta alcoholes primarios es el potente agente reductor llamado hidruro de litio y aluminio (Secc. 11.10B).

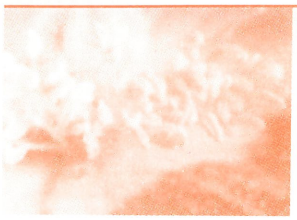
A. Reducción del grupo carboxilo

El hidruro de litio y aluminio $LiAlH_4$ (HLA), reduce el grupo carboxilo a un alcohol primario, con excelente rendimiento. La reducción se lleva a cabo en dietil éter o tetrahidrofurano (THF). El producto inicial es un alcóxido de aluminio, el cual se trata posteriormente con agua para dar el alcohol primario y los hidróxidos de aluminio y litio. Estos hidróxidos son insolubles en dietil éter o THF y se eliminan por filtración. Al evaporar el disolvente, se obtiene el alcohol primario.



Ácido 3-ciclopentenocarboxílico — 4-hidrixometil-ciclopenteno

Los alquenos, generalmente, no son afectados por reactivos como los hidruros metálicos reductores. Estos reactivos funcionan como donadores de ion hidruro, es decir, son nucleófilos, y los alquenos no son atacados por los nucleófilos.

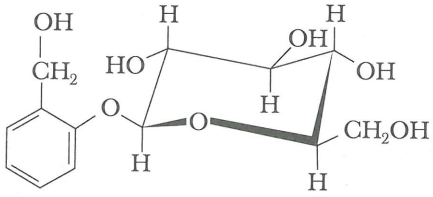


CONEXIONES QUÍMICAS

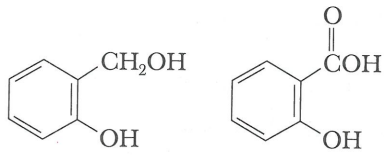
De la corteza del sauce llorón a la aspirina y más allá

El primer fármaco desarrollado para uso general fue la aspirina, y en la actualidad ésta es la sustancia más común para el alivio del dolor. Los estadounidenses consumen aproximadamente ¡80 mil millones de tabletas de aspirina al año! La historia del desarrollo de esta moderna sustancia para el alivio del dolor data de hace más de 2000 años. En el año 400 A.C., el médico griego Hipócrates recomendó masticar la corteza del árbol de sauce llorón para aliviar el dolor del parto y tratar infecciones oculares. En 1763, el reverendo Edward Stone escribió: "He observado por experiencia personal, que la corteza de cierto árbol de Inglaterra es un poderoso astringente y resulta muy eficaz para curar la angustia y trastornos intermitentes".

Posteriormente se determinó que el componente activo de la corteza del sauce llorón era la salicilina, un compuesto formado por un alcohol salicílico unido a una unidad de b-D-glucosa (Secc. 16.4). También se descubrió que la salicilina podía hidrolizarse en medio ácido acuoso para formar alcohol salicílico, el cual a su vez podía oxidarse a ácido salicílico. Se comprobó que este ácido aliviaba de manera más eficaz el dolor, la fiebre y la inflamación que la salicilina, y que carecía del sabor sumamente amargo de esta última. Desafortunadamente, los pacientes reconocieron pronto el principal efecto secundario del ácido salicílico: irritación grave de la membrana mucosa del estómago.

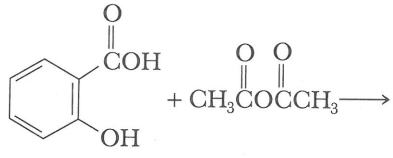


Salicilina
(Índice Merck,
12a. ed., #8476)

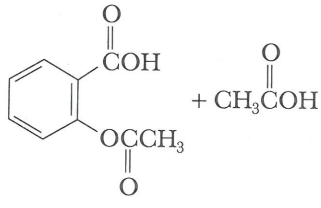


Alcohol salicílico Ácido salicílico

En busca de derivados del ácido salicílico menos irritantes pero igual de eficaces, Felix Hofmann de la división Bayer de I.G. Farben en Alemania preparó en 1883 ácido acetilsalicílico. Heinrich Dreser, director de investigaciones de Bayer, la bautizó con el nombre de aspirina, palabra que se deriva del alemán spiräure (ácido salicílico) que incluye la inicial "a" por el grupo acetilo.



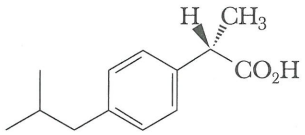
Ácido salicílico Anhídrido acético



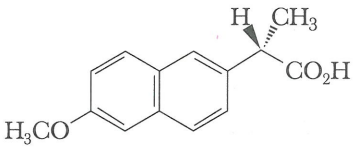
Salicilato de acetilo
(Aspirina)

Comprobó que la aspirina era menos irritante para el estómago que el ácido salicílico y también más eficaz para aliviar el dolor y la inflamación ocasionada por la artritis reumatoide. En 1899 se inició la producción a gran escala de la aspirina en Bayer.

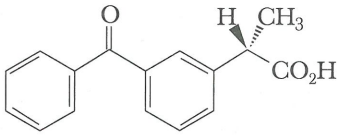
En busca de fármacos analgésicos aún más eficaces y menos irritantes y de antiinflamatorios, en la década de 1960 la Boots Pure Drug Company (Compañía Boots de Fármacos Puros) de Inglaterra estudió otros compuestos de estructura relacionada con el ácido salicílico y se logró descubrir un compuesto más potente, al cual se llamó ibuprofeno. Poco después, la Corporación Syntex de Estados Unidos desarrolló el naproxeno y Rhône-Poulenc de Francia desarrolló el ketoprofeno. Observe que cada uno de estos compuestos tiene un centro quiral y puede existir como un par de enantiómeros. La forma fisiológicamente activa de cada fármaco es el enantiómero S. Aunque el enantiómero R carece de la actividad analgésica y antiinflamatoria, en el organismo se transforma al enantiómero S activo.



(S) - (+) -Ibuprofeno
(*Índice Merck,*
12a. ed., #4925)



(S) Naproxeno
(*Índice Merck,*
12a. ed., #6504)

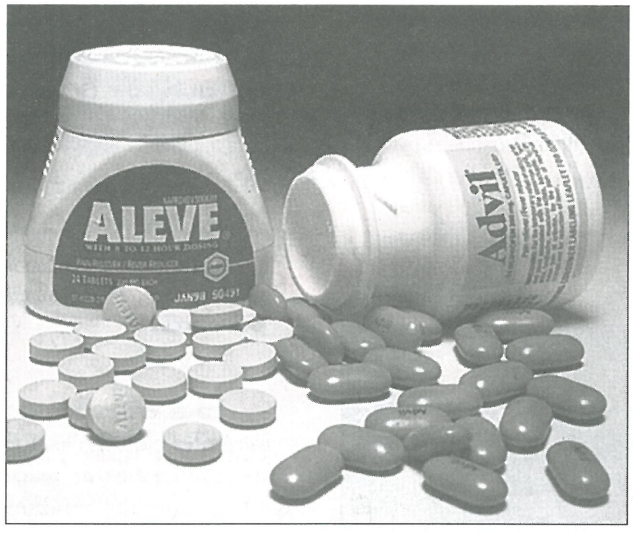


(S) Keto profeno
(*Índice Merck,*
12a. ed., #5316)

En la década de 1960, se descubrió que la aspirina actúa inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), una enzima clave en la transformación de ácido araquidónico en prostaglandinas (Secc. 17.3). Tras este descubrimiento se logró comprender por qué solamente un enantiómero del ibuprofeno, del naproxeno y del ketoprofeno es activo: sólo el enantiómero S de cada uno de ellos tienen la orientación correcta para unirse con la COX e inhibir su actividad.

El descubrimiento de que estos fármacos deben su eficacia a la inhibición de la enzima COX, abrió una ruta totalmente nueva en la investigación farmacológica. Cuando se conozca mejor la estructura y el funcionamiento de esta enzima clave, tal vez se logre diseñar y descubrir fármacos antiinflamatorios no esteroides aún más eficaces para el tratamiento de la artritis reumatoide y otras afecciones inflamatorias.

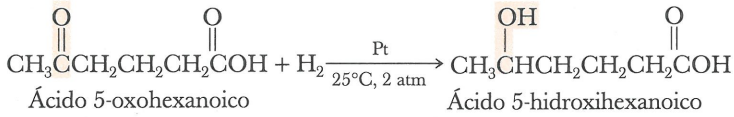
Y así continúa la historia que se inició con el descubrimiento de los efectos benéficos de masticar la corteza del sauce llorón.



Dos medicamentos para el alivio del dolor que se adquieren sin receta. *(Charles D. Winters)*

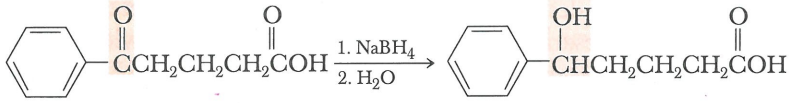
B. Reducción selectiva de otros grupos funcionales

Como los grupos carboxilo no son afectados por las condiciones de reducción catalítica que normalmente reducen a aldehídos, cetonas y alquenos, es posible reducir estos grupos funcionales a alcoholes o alcanos de manera selectiva en presencia de grupos carboxilo.



Ácido 5-oxohexanoico — Ácido 5-hidroxihexanoico

En la sección 11.10B se vio que los aldehídos y cetonas se reducen a alcoholes tanto con $LiAlH_4$ como con $NaBH_4$. Sin embargo, sólo el $LiAlH_4$ reduce a los grupos carboxilo. De este modo, es posible reducir selectivamente un grupo carbonilo de un aldehído o cetona en presencia de un grupo carboxilo empleando $NaBH_4$ como agente reductor, porque el grupo carboxilo es menos reactivo.



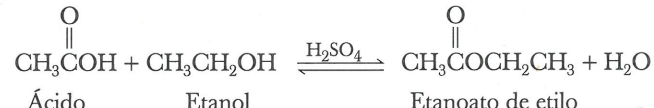
Ácido 5-oxo-5-fenilpentanoico — Ácido 5-hidroxi-5-fenilpentanoico

12.6 ESTERIFICACIÓN

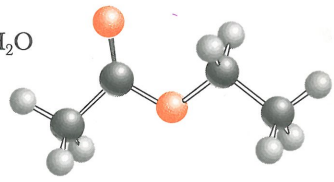
A. Esterificación de Fischer

Esterificación de Fischer
Proceso de formación de un éster por reflujo de un ácido carboxílico y un alcohol en presencia de un catalizador ácido, que con frecuencia es el ácido sulfúrico.

Los ésteres pueden prepararse tratando un ácido carboxílico con un alcohol en presencia de un catalizador ácido, que con frecuencia es el ácido sulfúrico concentrado. La conversión de un ácido carboxílico y un alcohol en un éster recibe el nombre especial de **esterificación de Fischer**, en honor al químico alemán Emil Fischer (1852-1919). Como ejemplo de esterificación de Fischer, al tratar ácido acético con etanol en presencia de ácido sulfúrico concentrado se obtiene acetato de etilo y agua. En el capítulo 13 estudiaremos en detalle la estructura, nomenclatura y reacciones de los ésteres. En el presente capítulo únicamente discutiremos su preparación a partir de ácidos carboxílicos.



Ácido etanoico (ácido acético) — Etanol (alcohol etílico) — Etanoato de etilo (acetato de etilo)



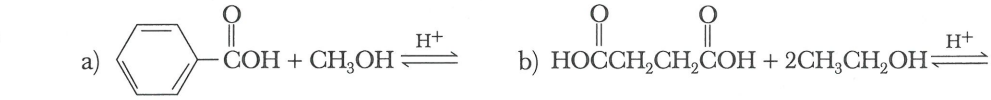
La esterificación catalizada con ácido es reversible y en general, en el equilibrio, hay presentes cantidades apreciables de ácido carboxílico y alcohol. Sin embargo, al controlar las condiciones de reacción es posible emplear la esterificación de Fischer para preparar ésteres con alto rendimiento. Si el alcohol es poco costoso en comparación con el ácido carboxílico, puede utilizarse un gran exceso del mismo para impulsar el equilibrio hacia la derecha y alcanzar una elevada conversión de ácido carboxílico en su éster.



Los productos domésticos que contienen acetato de etilo incluyen el removedor de esmalte para uñas y algunos pegamentos. *(Charles D. Winters)*

EJEMPLO 12.4

Complete las siguientes reacciones de esterificación de Fischer:

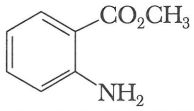


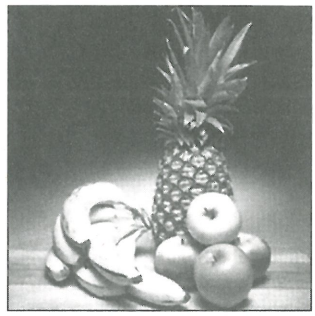


CONEXIONES QUÍMICAS

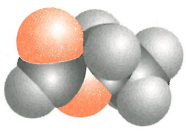
Los ésteres como agentes saborizantes

Los agentes saborizantes constituyen la clase más amplia de aditivos alimentarios. En la actualidad se dispone de más de mil sabores naturales y sintéticos, y la mayoría de ellos son concentrados o extractos del material cuyo sabor se desea y a menudo son mezclas complejas de decenas y hasta centenas de compuestos. En la industria se sintetizan diversos ésteres saborizantes, muchos de los cuales tienen sabor muy parecido al sabor que se desea y basta agregar uno o varios de ellos para fabricar helados, refrescos o impartir sabor natural a los caramelos.

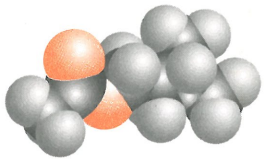
Estructura	Nombre	Sabor
$HCO_2CH_2CH_3$	formiato de etilo	ron
$CH_3CO_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	acetato de isopentilo	plátano
$CH_3CO_2CH_2(CH_2)_6CH_3$	acetato de octilo	naranja
$CH_3(CH_2)_2CO_2CH_3$	butanoato de metilo	manzana
$CH_3(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	butanoato de etilo	piña
	2-aminobenzoato de metilo	uva



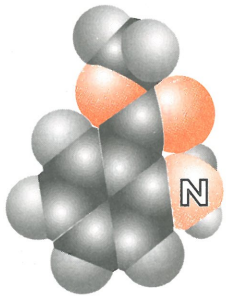
Los agentes saborizantes sintéticos tienen sabores muy similares al sabor original. *(Charles D. Winters)*



Formiato de etilo



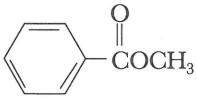
Acetata de isopentilo



2-aminobenzoato de metilo

SOLUCIÓN

A continuación se incluye la fórmula estructural del éster que se produce en cada reacción:

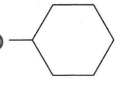
a) 

b) $CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$

Problema de práctica 12.4

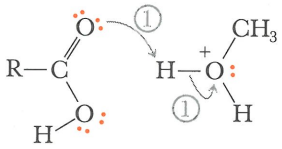
Complete las siguientes reacciones de esterificación de Fischer:

a) $HOCH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \xrightleftharpoons{H^+}$ un éster cíclico

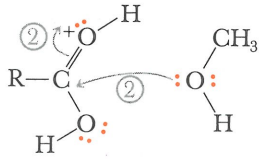
b) $CH_3\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + HO-$  $\xrightleftharpoons{H^+}$

MECANISMO Esterificación de Fischer

(1) La transferencia de un protón a partir del catalizador ácido hasta el oxígeno del carbonilo aumenta la electrofilicidad del carbono del carbonilo...

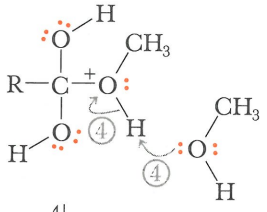


(2) que después es atacado por el átomo de oxígeno nucleofílico del alcohol...



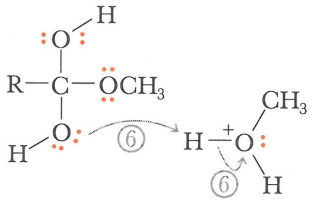
(3) para formar un ion oxonio.

(4) La transferencia de un protón a partir del ion oxonio hacia una segunda molécula de alcohol...



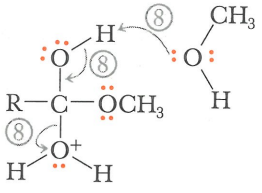
(5) produce un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición.

(6) La transferencia de un protón de uno de los grupos –OH del intermediario...

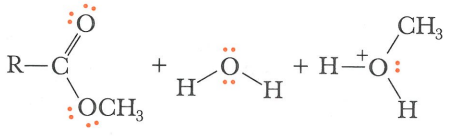


(7) genera un nuevo ion oxonio.

(8) Al perder agua por este ion oxonio...



(9) se obtiene un éster y agua.

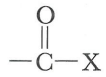


B. El mecanismo de la esterificación de Fischer

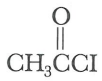
Es importante que el lector comprenda este mecanismo a fondo, porque es un modelo para muchas de las reacciones de los derivados funcionales de ácidos carboxílicos que se presentan en el capítulo 13.

12.7 CONVERSIÓN A HALOGENUROS DE ÁCIDO

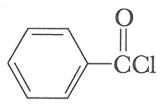
El grupo funcional de un halogenuro de ácido es un grupo carbonilo unido a un átomo de halógeno. Entre los halogenuros de ácido, los cloruros de ácido son los que se usan con mayor frecuencia en el laboratorio y en química orgánica industrial.



Grupo funcional de un halogenuro de ácido



Coruro de acetilo



Cloruro de benzoilo

En el capítulo 13 se estudia la nomenclatura, estructura y reacciones características de los halogenuros de ácido. En el presente capítulo únicamente describiremos su síntesis a partir de ácidos carboxílicos.

Los cloruros de ácido se preparan con mayor frecuencia tratando un ácido carboxílico con cloruro de tionilo, el mismo reactivo que se emplea para transformar un alcohol en un cloroalcano (Secc. 8.4D).



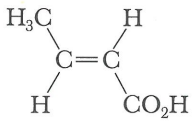
Ácido butanoico — Cloruro de tionilo — Cloruro de butanoilo

EJEMPLO 12.5

Complete las siguientes ecuaciones:

a) $CH_3(CH_2)_6CO_2H + SOCl_2 \longrightarrow$

b)



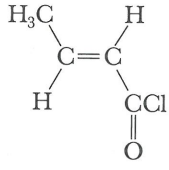
$+ SOCl_2$

SOLUCIÓN

A continuación se indican los productos de las reacciones anteriores.

a) $CH_3(CH_2)_6COCl + SO_2 + HCl$

b)

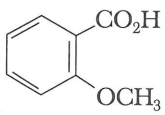


$+ SO_2 + HCl$

Problema de práctica 12.5

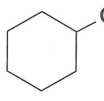
Complete las siguientes ecuaciones:

a)



$+ SOCl_2 \longrightarrow$

b)



$+ SOCl_2 \longrightarrow$

12.8 DESCARBOXILACIÓN

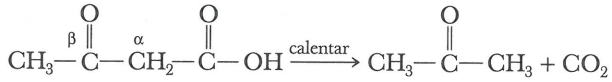
A. Descarboxilación de β-cetoácidos

Descarboxilación
Desprendimiento de CO_2 de una molécula orgánica.

La **descarboxilación** es la pérdida del CO_2 del grupo carboxilo. Casi cualquier ácido carboxílico, al ser calentado a temperatura muy alta, experimenta una descarboxilación.



Sin embargo, la mayoría de los ácidos carboxílicos son bastante resistentes al calor moderado y se funden o inclusive alcanzan su punto de ebullición sin experimentar la descarboxilación. Algunas excepciones son los ácidos carboxílicos que tienen un grupo carbonilo en posición β con respecto al grupo carboxilo. Este tipo de ácidos carboxílicos experimentan descarboxilación con bastante facilidad mediante un calentamiento suave. Por ejemplo, cuando el ácido 3-oxobutanoico (ácido acetoacético) se calienta de manera moderada, experimenta una descarboxilación para formar acetona y dióxido de carbono.



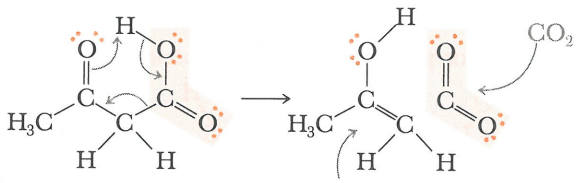
Ácido 3-oxobutanoico (ácido acetoacético) — Acetona

La descarboxilación por el calentamiento moderado es una propiedad singular de los ácidos 3-oxocarboxílicos (β-cetoácidos), y no se observa con otros tipos de cetoácidos.

El mecanismo de descarboxilación de un β-cetoácido incluye la redistribución de 6 electrones en un estado de transición cíclico de seis miembros para dar dióxido de carbono y un enol. Posteriormente el enol se reacomoda en su forma ceto más estable mediante una tautomería cetoenólica (Secc. 11.8A).

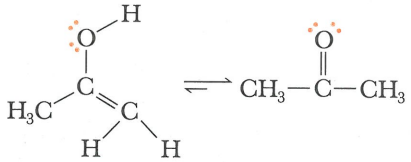
MECANISMO Descarboxilación de un ácido β-cetocarboxílico

Paso 1: El reordenamiento de 6 electrones en un estado de transición cíclico de seis miembros produce dióxido de carbono y un enol.



Estado de transición cíclicode seis miembros — enol de una cetona

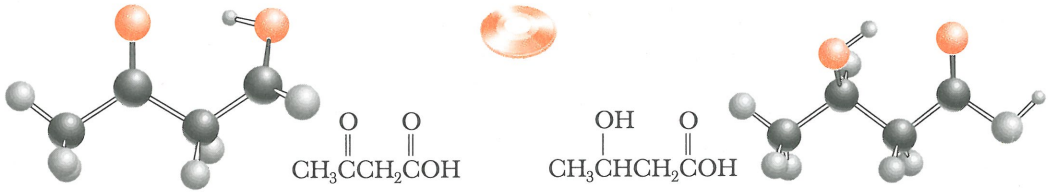
Paso 2: La tautomería cetoenólica genera la forma ceto más estable del producto.



CONEXIONES QUÍMICAS

Los cuerpos cetónicos y la diabetes

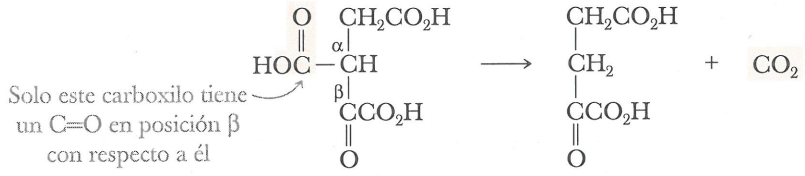
El ácido 3-oxobutanoico (ácido acetoacético) y su producto de reducción, el ácido 3-hidroxibutanoico, se sintetizan en el hígado a partir de la acetil-CoA, un producto del metabolismo de los ácidos grasos (Secc. 20.3) y ciertos aminoácidos. De manera general, el ácido 3-hidroxibutanoico y el ácido 3-oxobutanoico se conocen como cuerpos cetónicos. La concentración de cuerpos cetónicos en la sangre de un ser humano saludable y bien alimentado es aproximadamente de 0.01 mM/L. Sin embargo, las personas que sufren de inanición o diabetes mellitus, presentan concentraciones de cuerpos cetónicos que aumentan hasta 500 veces del valor normal. En estas condiciones, la concentración de ácido acetoacético aumenta hasta el punto en donde experimenta una descarboxilación espontánea para formar acetona y dióxido de carbono. La cetona no es metabolizada por los seres humanos y se excreta a través de los riñones y pulmones. El "aliento dulzón" característico de los pacientes diabéticos graves, se debe al olor de la acetona.



CH_3CCH_2COH (O, O) — Ácido 3-oxobutanoico (ácido acetoacético)

CH_3CHCH_2COH (OH, O) — Ácido 3-hidroxibutanoico (ácido β-hidroxibutírico)

Un ejemplo importante de descarboxilación de un β-cetoácido en el mundo biológico ocurre durante la oxidación de los alimentos en el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA). Uno de los intermediarios de este ciclo es el ácido oxalosuccínico, que experimenta una descarboxilación espontánea para producir el ácido α-cetoglutárico. Sólo uno de los tres grupos carboxilo del ácido oxalosuccínico tiene un grupo carbonilo en posición β, y este grupo carboxílico es el que se desprende en forma de CO_2.



B. Descarboxilación del ácido malónico y de los ácidos malónicos sustituidos

Para facilitar la descarboxilación, basta la presencia de un grupo carbonilo de un aldehído o una cetona en el carbono β con respecto al grupo carboxilo. En la reacción general, la descarboxilación es facilitada por la presencia de cualquier grupo carbonilo sobre el carbono β, incluyendo la de un grupo carboxilo o éster. Por ejemplo, el ácido malónico y los ácidos malónicos sustituidos experimentan descarboxilación al calentarse, como se ilustra por la descarboxilación del ácido malónico cuando se calienta un poco por arriba de su punto de fusión de 135 a 137°C.



CONEXIONES QUÍMICAS

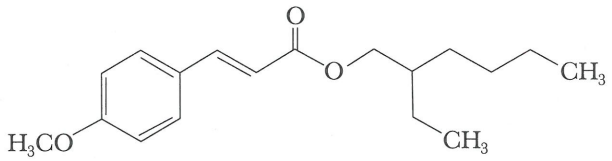
Filtros y bloqueadores solares

Las radiaciones ultravioleta (UV) que penetran la capa de ozono de la Tierra pueden dividirse en dos regiones: UVB (2900-3200 Å) y UVA (3200-4000 Å). Las radiaciones UVB interactúan directamente sobre las biomoléculas de la piel y los ojos, provocando cáncer de la piel, envejecimiento cutáneo, daños oculares y quemadura solar retardada, que aparece de 12 a 24 horas tras la exposición. En cambio, las radiaciones UVA actúan directamente a través de especies reactivas de oxígeno y su función en la promoción del cáncer cutáneo es menos clara.

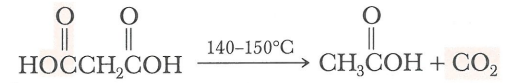
Los filtros solares comerciales se clasifican según su factor de protección solar (FPS), el cual se define como la dosis mínima eficaz (DME) de radiaciones UV en unidades de joules por metro cuadrado (J/m^2) que produce una quemadura solar retardada en la piel protegida, en comparación con la piel sin protección. En la siguiente ecuación, la piel protegida se define como piel cubierta por 2 mg/cm^2 de filtro solar:

$$\text{FPS} = \frac{\text{DEM en piel protegida}}{\text{DEM en piel no protegida}}$$

Los filtros y bloqueadores solares contienen dos tipos de ingredientes activos. El bloqueador solar más común es el dióxido de titanio, TiO_2, que refleja las radiaciones UV y las dispersa. (El TiO_2 también se emplea ampliamente en pinturas porque cubre mejor que cualquier otro pigmento blanco inorgánico.) Los filtros solares de tipo químico, que son el segundo tipo de ingrediente activo, absorben las radiaciones UV y después las irradian en forma de calor. Estos compuestos son más eficaces para filtrar las radiaciones UVB, pero menos eficaces para filtrar las radiaciones UVA. A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de cinco filtros solares químicos que bloquean las UVB junto con el nombre con el cual aparecen mencionados en la sección de ingredientes activos en la etiqueta de los productos comerciales.



p-Metoxicinamato de octilo
(*Índice Merck*, 12a. ed., #6864)

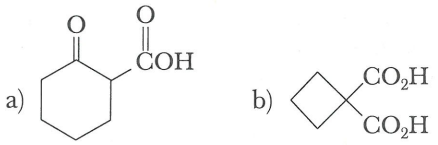


Ácido propanodioico
(Ácido malónico)

El mecanismo de descarboxilación de los ácidos malónicos es muy similar al descrito para la descarboxilación de los β-cetoácidos. La formación de un estado de transición con un ciclo de seis miembros que incluye el reordenamiento de tres pares de electrones forma la forma enólica del ácido carboxílico, que se isomeriza para producir el ácido carboxílico.

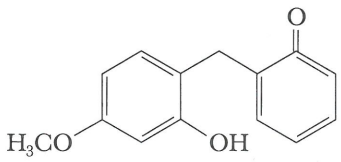
EJEMPLO 12.6

Los siguientes ácidos carboxílicos experimentan descarboxilación térmica. Dibuje una fórmula estructural del intermediario enólico y el producto final que se forma en cada una de las siguientes reacciones:

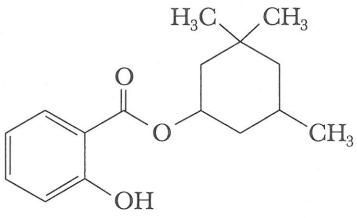


Los bloqueadores y filtros solares protegen a la piel contra los daños producidos por ciertas radiaciones UV. *(Bachmann/Photo Researchers, Inc.)*

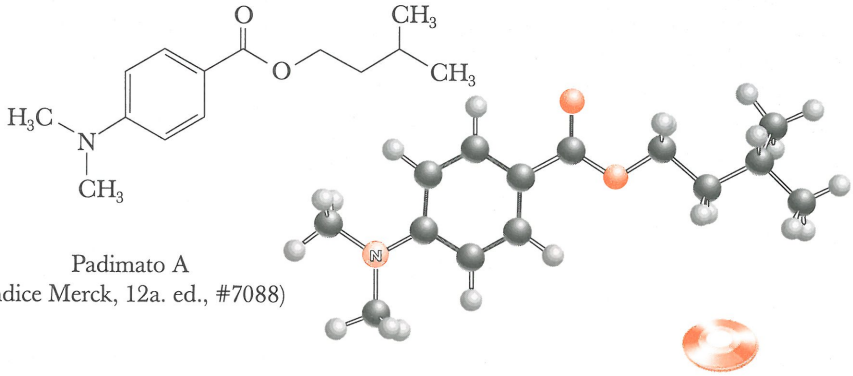




Oxibenzona
(Índice Merck, 12a. ed., #7088)

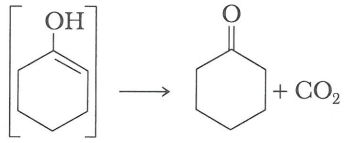


Homosalato
(Índice Merck, 12a. ed., #4776)

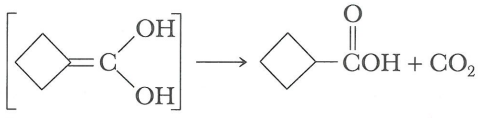


Padimato A
(Índice Merck, 12a. ed., #7088)

SOLUCIÓN

a) 

Intermediario enólico

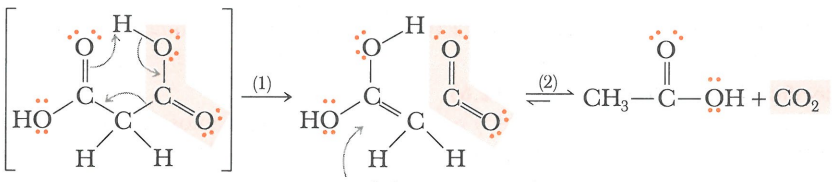
b) 

Intermediario enólico

MECANISMO Descarboxilación de un ácido β-dicarboxílico

Paso 1: El reordenamiento de 6 electrones en un estado de transición cíclico de seis miembros, genera dióxido de carbono y la forma enólica del grupo carboxilo.

Paso 2: La tautomería cetoenólica (Secc. 11.8) produce la forma ceto más estable del grupo carboxilo.

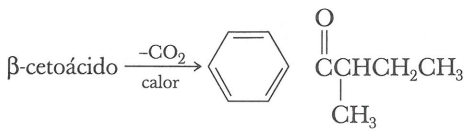


Estado de transición cíclico de seis miembros

enol de un grupo carboxilo

Problema de práctica 12.6

Dibuje la fórmula estructural del β-cetoácido que se indica.



RESUMEN

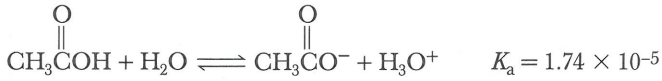
El grupo funcional de un **ácido carboxílico** (Secc. 12.1) es el **grupo carboxilo**, **$-CO_2H$**. Los nombres de la IUPAC para los ácidos carboxílicos (Secc. 12.2) se derivan indicando la palabra ácido seguida del alcano principal y sustituyendo el sufijo -o por la terminación -oico. Los ácidos dicarboxílicos se nombran como ácidos -dioicos.

Los ácidos carboxílicos son compuestos polares (Secc. 12.3) y en estado líquido y sólido, se unen mediante puentes de hidrógeno formando dímeros. Los ácidos carboxílicos tienen puntos de ebullición más altos y son más solubles en agua que los alcoholes, aldehídos, cetonas y éteres de peso molecular comparable. Un ácido carboxílico consta de dos regiones de polaridad muy distinta: el grupo carboxílico que es polar e **hidrofílico** y aumenta su solubilidad en agua, y una cadena de hidrocarburo que es no polar e **hidrofóbica**, que reduce su solubilidad en agua. Los cuatro primeros ácidos carboxílicos alifáticos son muy solubles en agua porque el grupo carboxilo hidrofílico compensa la presencia de la cadena hidrofóbica de hidrocarburo. No obstante, conforme el tamaño de la cadena de carbono aumenta, el grupo hidrofóbico predomina y su solubilidad en agua disminuye.

REACCIONES IMPORTANTES

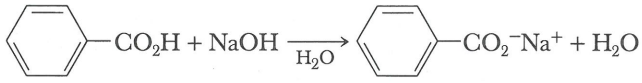
1. Acidez de los ácidos carboxílicos (Secc. 12.4A)

Los valores de pK_a para la mayoría de los ácidos carboxílicos aromáticos y alifáticos no sustituidos se encuentran dentro del rango de pK_a de 4 a 5. La sustitución por grupos que atraen electrones reduce el pK_a (aumenta la acidez).



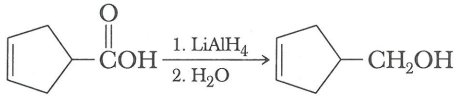
2. Reacción de los ácidos carboxílicos con bases (Secc. 12.4B)

Los ácidos carboxílicos forman sales solubles en agua con los hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos y bicarbonatos, así como con el amoniaco y las aminas.



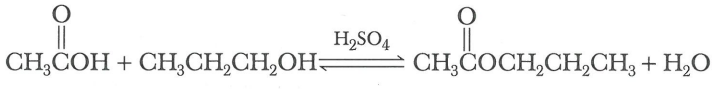
3. Reducción con hidruro de litio y aluminio (Secc. 12.5)

El hidruro de litio y aluminio reduce al grupo carboxilo a un alcohol primario.



4. Esterificación de Fischer (Secc. 12.6)

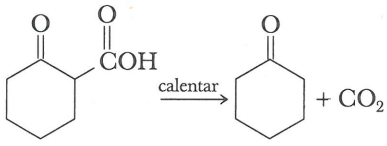
La esterificación de Fischer es reversible, y para lograr altos rendimientos del éster es necesario forzar el equilibrio hacia la derecha. Una manera de lograr esto es emplear un exceso de alcohol.



5. Conversión a halogenuros de ácido (Secc. 12.7)
Los cloruros de ácido, que son los halogenuros de ácido más comunes y ampliamente usados, se preparan tratando ácidos carboxílicos con cloruro de tionilo.

$$CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + SOCl_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl + SO_2 + HCl$$

6. Descarboxilación de β-cetoácidos (Secc. 12.8A)
El mecanismo de descarboxilación incluye redistribución de los electrones de enlace para formar un estado de transición cíclico de seis miembros.



7. Descarboxilación de ácidos β-dicarboxílicos (Secc. 12.8B)
El mecanismo de descarboxilación de un ácido β-dicarboxílico es similar al de la descarboxilación de un β-cetoácido.

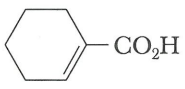
$$HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \xrightarrow{\text{calor}} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + CO_2$$

PROBLEMAS ADICIONALES

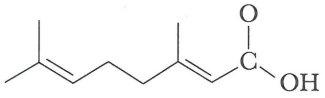
Estructura y nomenclatura

12.7 Diga el nombre de los cuatro ácidos carboxílicos de fórmula molecular $C_5H_{10}O_2$ y dibuje sus fórmulas estructurales. ¿Cuál de ellos es quiral?

12.8 Escriba el nombre IUPAC de los siguientes compuestos:

a)


b) $CH_3\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2CO_2H$

c)


d)


e) $CH_3(CH_2)_4CO_2^-NH_4^+$

f) $HO_2C\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_2CO_2H$

12.9 Dibuje fórmulas estructurales para los siguientes ácidos carboxílicos:

a) Ácido 4-nitrofenilacético
b) Ácido 4-aminobutanoico
c) Ácido 3-cloro-4-fenilbutanoico
d) Ácido *cis*-3-hexenodioico
e) Ácido 2,3-dihidroxipropanoico
f) Ácido 3-oxohexanoico
g) Ácido 2-oxociclohexanocarboxílico
h) Ácido 2,2-dimetilpropanoico

12.10 El ácido megatomoico, el atractivo sexual de la polilla negra de alfombras del sexo femenino, tiene la estructura

$$CH_3(CH_2)_7CH{=}CHCH{=}CHCH_2CO_2H$$
Ácido megatomoico

a) ¿Cuál es su nombre IUPAC?
b) Indique el nombre de los estereoisómeros posibles de este compuesto.



Polilla negra de alfombras. *(Animals, Animals/© Oxford Scientific Films)*

12.11 El nombre IUPAC para el ibuprofeno es ácido 2-(4-isobutilfenil)propanoico. Dibuje su fórmula estructural.

12.12 Dibuje las fórmulas estructurales de las siguientes sales:

a) Benzoato de sodio **b)** Acetato de litio
c) Acetato de amonio **d)** Adipato de sodio
e) Salicilato de sodio **f)** Butanoato de calcio

12.13 La sal de monopotasio del ácido oxálico (*Índice Merck,* 12a. ed., #7820) está presente en ciertos vegetales con hojas, incluyendo el ruibarbo. Tanto el ácido oxálico como sus sales son venenosas en altas concentraciones. Dibuje la fórmula estructural del oxalato de monopotasio.

12.14 El sorbato de potasio se agrega como conservador a ciertos alimentos para prevenir que las bacterias y los mohos ocasionen descomposición alimentaria y preservar así la vida de anaquel de los alimentos. El nombre IUPAC para el sorbato de potasio es 2,4-hexadienoato de potasio. Dibuje la fórmula estructural del sorbato de potasio (*Índice Merck,* 12a. ed., #7841).

12.15 El 10-undecenoato de zinc, la sal de zinc del ácido 10-undecenoico, se emplea para tratar ciertas infecciones micóticas, en particular *tinea pedis* (pie de atleta). Dibuje una fórmula estructural para esta sal de zinc (*Índice Merck,* 12a. ed., #9983).

Propiedades físicas

12.16 Ordene de menor a mayor los punto de ebullición de los compuestos de los siguientes conjuntos:

a) $CH_3(CH_2)_5COH$ $CH_3(CH_2)_6CH$ $CH_3(CH_2)_6CH_2OH$

b) CH_3CH_2COH $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ $CH_3CH_2OCH_2CH_3$

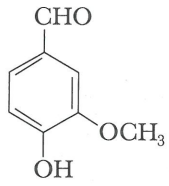
Preparación de ácidos carboxílicos

Hemos visto cuatro métodos generales para preparar ácidos carboxílicos:

1. Oxidación de alcoholes primarios (Secc. 8.4F)
2. Oxidación de las cadenas laterales de arenos (Secc. 9.5)
3. Carboxilación de reactivos de Grignard (Secc. 11.5B)
4. Oxidación de aldehídos (Secc. 11.9A)

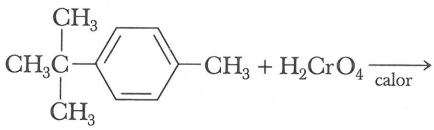
12.17 Complete las siguientes oxidaciones:

a) $CH_3(CH_2)_4CH_2OH + Cr_2O_7^{2-} \xrightarrow[\text{calor}]{H^+}$

b) 

vainillina

$+ Ag(NH_3)_2^+ \xrightarrow{NH_3, H_2O}$

c) 

$+ H_2CrO_4 \xrightarrow[\text{calor}]{}$

d) 

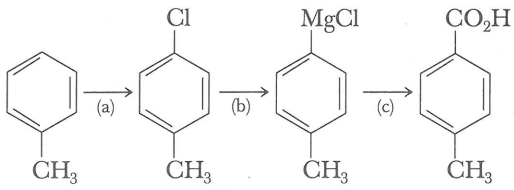
$+ H_2CrO_4 \longrightarrow$

12.18 Dibuje la fórmula estructural de un compuesto de fórmula molecular tal que al ser oxidado con ácido crómico, forme el ácido carboxílico o el ácido dicarboxílico que se indica.

a) $C_6H_{14}O \xrightarrow{\text{oxidación}} CH_3(CH_2)_4\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$ **b)** $C_6H_{12}O \xrightarrow{\text{oxidación}} CH_3(CH_2)_4\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$

c) $C_6H_{14}O_2 \xrightarrow{\text{oxidación}} HO\overset{\overset{O}{\|}}{C}(CH_2)_4\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$

12.19 Indique los reactivos y las condiciones experimentales necesarias para completar la siguiente síntesis.



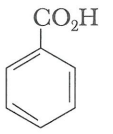
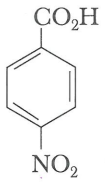
Acidez de ácidos carboxílicos

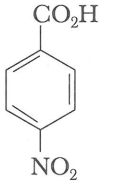
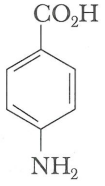
12.20 Indique qué ácido de los siguientes pares es el más fuerte:

a) Fenol (pK_a 9.95) o ácido benzoico (pK_a 4.17)

b) Ácido láctico (K_a 8.4×10^{-4}) o ácido ascórbico (K_a 7.9×10^{-5})

12.21 Asigne al ácido de cada conjunto su pK_a adecuado.

a)  y  (pK_a 4.19 y 3.14)

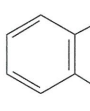
b)  y  (pK_a 4.92 y 3.14)

c) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CO_2H$ y $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CO_2H$ (pK_a 3.58 y 2.49)

d) $CH_3\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCO_2H$ y $CH_3CH_2CO_2H$ (pK_a 4.78 y 3.08)

12.22 Complete las siguientes reacciones ácido-base:

a)  $+ NaOH \longrightarrow$ **b)** $CH_3CH{=}CHCH_2CO_2H + NaHCO_3 \longrightarrow$

c)  $+ NaHCO_3 \longrightarrow$ **d)** $CH_3\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCO_2H + H_2NCH_2CH_2OH \longrightarrow$

e) $CH_3CH{=}CHCH_2CO_2^-Na^+ + HCl \longrightarrow$

12.23 El pH normal del plasma sanguíneo es 7.35 a 7.45. En estas condiciones, prediga si el grupo carboxilo del ácido láctico (pK_a 4.07) existirá principalmente como grupo carboxilo o como anión carboxilato. Explique su respuesta.

12.24 El K_a del ácido ascórbico (Secc. 12.6) es 7.94×10^{-5}. Prediga si el ácido ascórbico disuelto en el plasma sanguíneo, con pH 7.35–7.45, existirá principalmente como ácido ascórbico o como anión ascorbato. Explique su respuesta.



El ingrediente activo de la Solarcaína es el anestésico tópico benzocaína, que es el *p*-aminobenzoato de etilo. *(Charles D. Winters)*

12.25 El exceso de ácido ascórbico se excreta en la orina, cuyo pH normalmente se encuentra en el rango de 4.8 a 8.4. ¿Qué forma de ácido ascórbico estará presente en la orina a pH 8.4, el ácido ascórbico o el anión ascorbato?

12.26 El pH del jugo gástrico humano normalmente se encuentra en el rango de 1.0 a 3.0. Qué forma de ácido láctico (pK_a 4.07) estará presente en el estómago, ¿el ácido láctico o su anión?

Reacciones de los ácidos carboxílicos

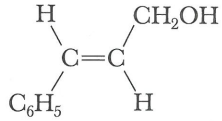
12.27 Indique los productos orgánicos que probablemente se formen al tratar ácido fenilacético, $PhCH_2CO_2H$, con los siguientes reactivos:

a) $SOCl_2$ **b)** $NaHCO_3$, H_2O

c) NaOH, H_2O **d)** NH_3, H_2O

e) $LiAlH_4$ seguido por H_2O **f)** $CH_3OH + H_2SO_4$ (catalizador)

12.28 Indique cómo transformar el ácido *trans*-3-fenil-2-propenoico (ácido cinámico) en los siguientes compuestos:

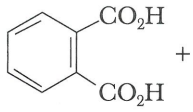
a) 

b) $C_6H_5CH_2CH_2CO_2H$ **c)** $C_6H_5CH_2CH_2CH_2OH$

12.29 Indique cómo convertir el ácido 3-oxobutanoico (ácido acetoacético) a los siguientes compuestos:

a) $CH_3CH(OH)CH_2CO_2H$ **b)** $CH_3CH(OH)CH_2CH_2OH$ **c)** $CH_3CH{=}CHCO_2H$

12.30 Complete los siguientes ejemplos de esterificación de Fischer: (Suponga que se utiliza un exceso del alcohol.)

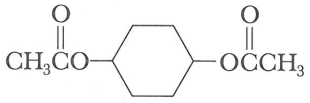
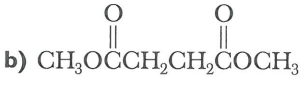
a) $CH_3CO_2H + HOCH_2CH_2CH(CH_3)_2 \overset{H^+}{\rightleftharpoons}$ **b)**  $+ CH_3OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons}$

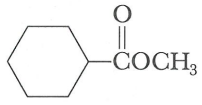
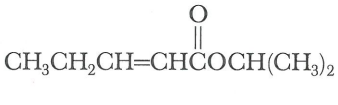
c) $HO_2C(CH_2)_2CO_2H + CH_3CH_2OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons}$

12.31 El 2-hidroxibenzoato de metilo (salicilato de metilo) huele a aceite de pirola. Este éster se prepara por esterificación de Fischer del ácido 2-hidroxibenzoico (ácido salicílico) con metanol. Dibuje la fórmula estructural del 2-hidroxibenzoato de metilo.

12.32 La benzocaína, un anestésico tópico, se prepara tratando ácido 4-aminobenzoico con etanol en presencia de un catalizador ácido, seguido de una neutralización. Dibuje la fórmula estructural de la benzocaína (*Índice Merck,* 12a. ed., #1116).

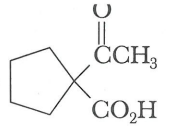
12.33 Diga de qué ácido carboxílico y de qué alcohol se deriva cada uno de los siguientes ésteres:

a)  **b)** 

c)  **d)** 

12.34 Al tratar ácido 4-hidroxibutanoico con un catalizador ácido, se forma una lactona (un éster cíclico). Dibuje la fórmula estructural de esta lactona.

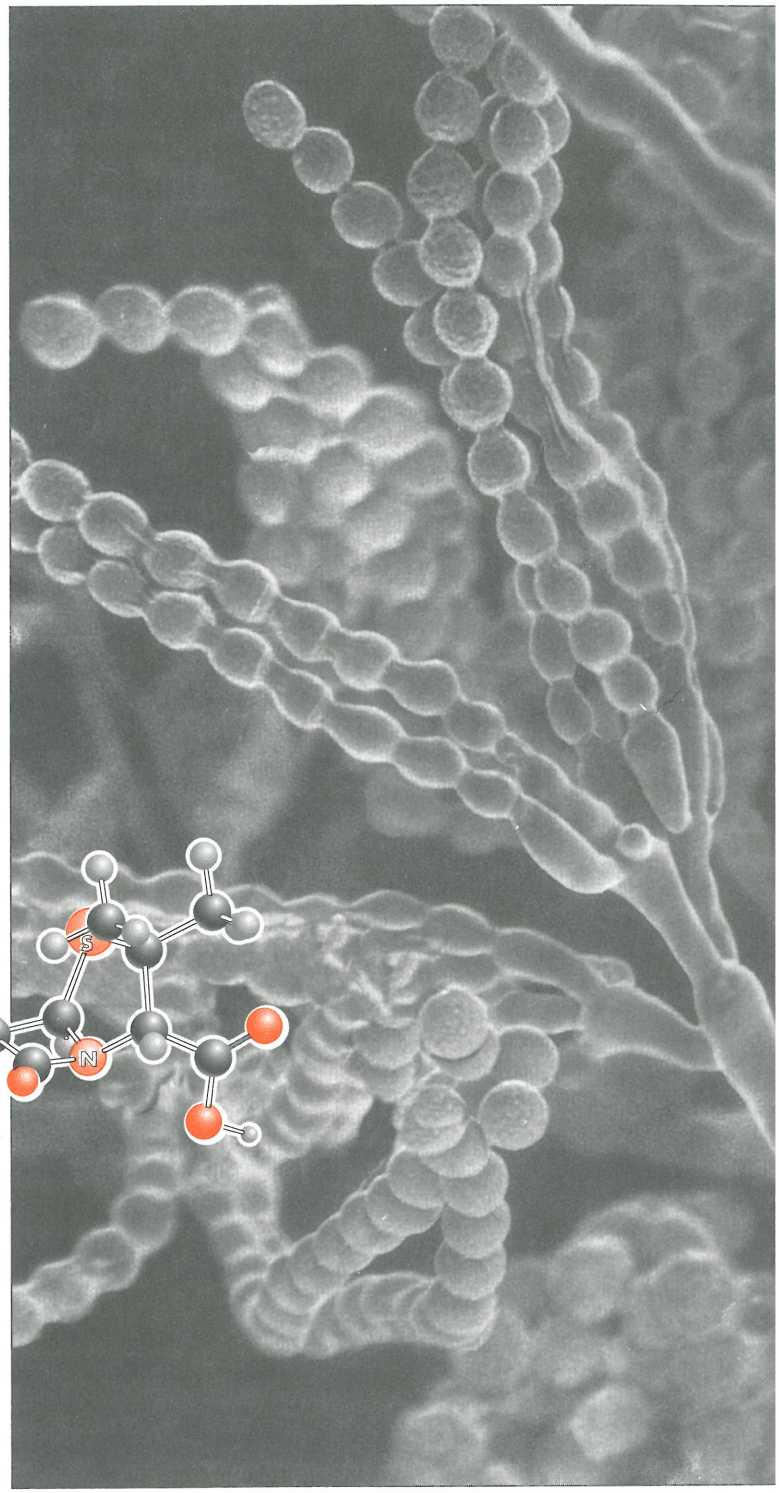
12.35 Dibuje el producto que se forma al efectuar la descarboxilación térmica de los siguientes compuestos:

a) $C_6H_5CCH_2CO_2H$ **b)** $C_6H_5CH_2CH(CO_2H)CO_2H$ **c)** 

13

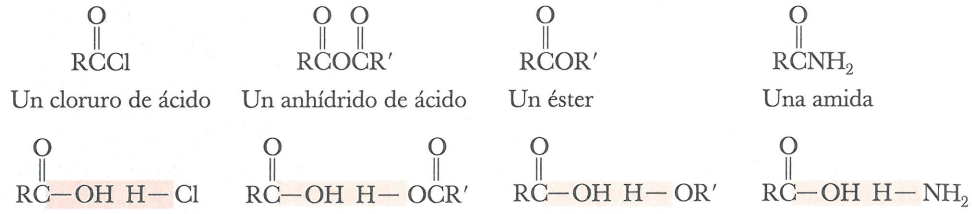
Derivados funcionales de los ácidos carboxílicos

13.1 Estructura y nomenclatura
13.2 Reacciones características
13.3 Reacción con agua: hidrólisis
13.4 Reacción con alcoholes
13.5 Reacción con amoniaco y aminas
13.6 Interconversión de derivados funcionales
13.7 Ésteres con reactivos de Grignard
13.8 Reducción



Microfotografía en colores obtenida con microscopio electrónico de barrido del hongo Penicillium s. Los objetos similares a tallos son conidióforos, a los cuales se encuentran unidas numerosas conidias. Las conidias son los cuerpos fructificadores del hongo. Inserto: Un modelo de la amoxicilina. (© *SCIMAT/Science Source/Photo Researchers, Inc.*)

En el presente capítulo estudiaremos cuatro tipos de compuestos orgánicos, todos ellos derivados del grupo carboxilo: halogenuros de ácido, anhídridos de ácido, ésteres y amidas. Bajo la fórmula general de cada grupo funcional se incluye un dibujo para ayudar al lector a comprender cómo se relaciona estructuralmente con un grupo carboxilo. Por ejemplo, la pérdida del –OH de un grupo carboxilo y del H– del H–Cl, forman un cloruro de ácido. De manera similar, la pérdida del –OH de un grupo carboxilo y del H– del amoniaco forman una amida.

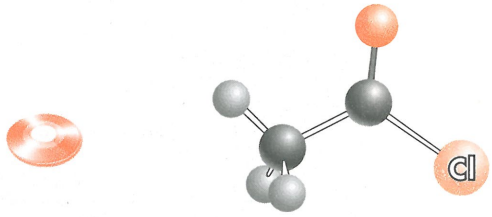


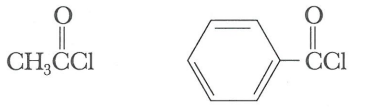
13.1 ESTRUCTURA Y NOMENCLATURA

A. Halogenuros de ácido

Halogenuro de ácido
Derivado de un ácido carboxílico, en el cual el –OH de los grupos carboxilo ha sido reemplazado por un halógeno que comúnmente es el cloro.

El grupo funcional de un **halogenuro de ácido** (halogenuro de acilo) es el **grupo acilo (RCO–)** enlazado con el átomo del halógeno (Secc. 12.7). Los cloruros de ácido son los halogenuros de ácido más comunes. Los halogenuros de ácido se nombran cambiando la palabra ácido y el sufijo -ico del nombre del ácido carboxílico original, por halogenuro de -ilo.





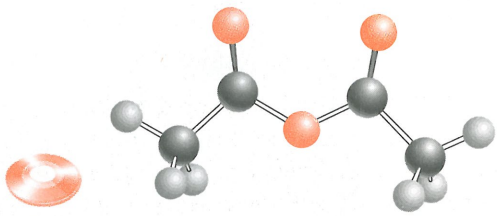
Cloruro de etanoilo (cloruro de acetilo) Cloruro de benzoilo

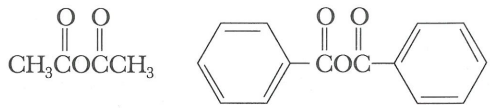
B. Anhídridos de ácidos

Anhídrido carboxílico
Compuesto que presenta dos grupos acilo enlazados con un oxígeno.

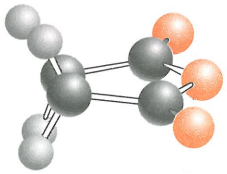
Anhídridos carboxílicos

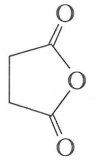
El grupo funcional de un **anhídrido carboxílico** está formado por dos grupos acilo enlazados por un átomo de oxígeno. El anhídrido puede ser simétrico (formado por dos grupos acilo idénticos) o de tipo mixto (formado por dos grupos acilo distintos). Los anhídridos cíclicos se nombran a partir de los ácidos dicarboxílicos de los cuales se derivan. A continuación se incluyen los anhídridos cíclicos que se derivan del ácido succínico y el ácido ftálico.



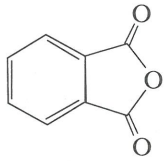


Anhídrido succínico Anhídrido benzoico

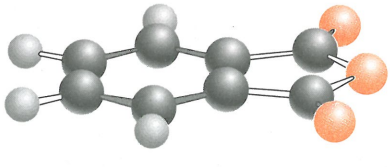




Anhídrido succínico

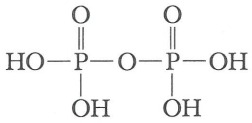


Anhídrido ftálico

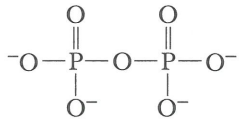


Anhídridos fosfóricos

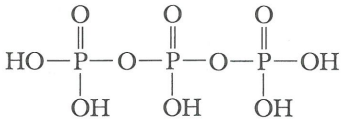
Debido a la importancia especial de los anhídridos del ácido fosfórico en los sistemas bioquímicos (cap. 20), se incluyen aquí con el fin de mostrar su semejanza con los anhídridos de los ácidos carboxílicos. El grupo funcional del **anhídrido fosfórico** consta de dos grupos fosforilo enlazados a un átomo de oxígeno. A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de dos anhídridos del ácido fosfórico, H_3PO_4 y los iones que se derivan por la ionización de los hidrógenos ácidos.



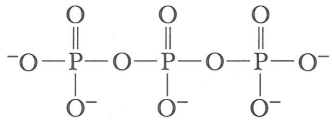
Ácido difosfórico (ácido pirofosfórico)



Ion difosfato (ion pirofosfato)



Ácido trifosfórico

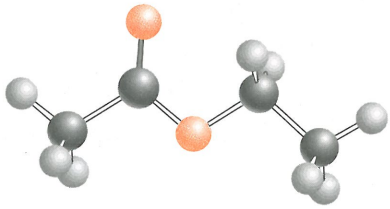


Ion trifosfato

C. Ésteres

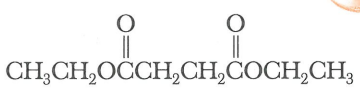
Ésteres de ácidos carboxílicos

El grupo funcional de un **éster carboxílico** es un grupo acilo enlazado con un –OR o un –OAr. Tanto los nombres IUPAC como los nombres comunes de los ésteres se derivan de los nombres de los ácidos carboxílicos originales. Se nombra el ácido reemplazando el sufijo -ico por el sufijo -ato, y a continuación se indica el grupo alquilo o arilo enlazado con el oxígeno.





Etanoato de etilo (acetato de etilo)



Butanodioato de dietilo (succinato de dietilo)

Lactonas: ésteres cíclicos

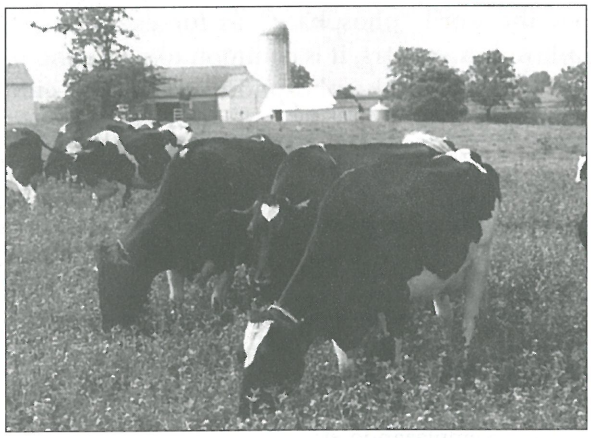
Los ésteres cíclicos se llaman **lactonas**. El sistema de la IUPAC desarrolló un conjunto de reglas para nombrar estos compuestos. No obstante, las lactonas más simples siguen nombrándose retirando el sufijo -ico o -oico del nombre del ácido carboxílico original y agregando el sufijo -olactona. La ubicación del átomo de oxígeno en el anillo se indica por un número cuando se usa el nombre IUPAC del ácido, o por una letra griega α, β, γ, δ, ε, y así sucesivamente, cuando se emplea el nombre común del ácido.

Lactona Un éster cíclico.

CONEXIONES QUÍMICAS

Del trébol mohoso a un adelgazador sanguíneo

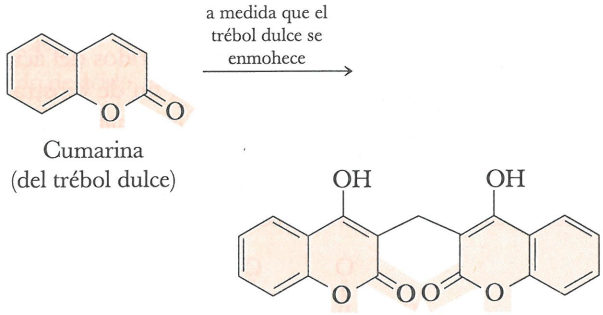
En 1933, un descorazonado agricultor llevó una paca de trébol enmohecido, una cubeta de sangre sin coagular y una vaca muerta al laboratorio del Dr. Carl Link de la Universidad de Wisconsin. Seis años después y tras haber examinado muchas pacas de trébol enmohecido, Link y sus colaboradores aislaron de ellas el anticoagulante dicumarol (*Indice Merck*, 12a. ed., #3140), sustancia que retrasa o impide la coagulación sanguínea. Cuando las vacas son alimentadas con trébol enmohecido, ingieren dicumarol, su coagulación sanguínea se inhibe y sufren hemorragias con facilidad y mueren por cortadas y raspones menores.



El poderoso anticoagulante dicumarol fue aislado por primera vez del trébol enmohecido. (*Grant Heilman/Gran Heilman Photography, Inc.*)

El dicumarol ejerce su efecto anticoagulante interfiriendo con la actividad de la vitamina K (Secc. 17.6D). Pocos años después de su descubrimiento comenzó a usarse de manera amplia para tratar a víctimas de ataques cardiacos y otras personas con riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos.

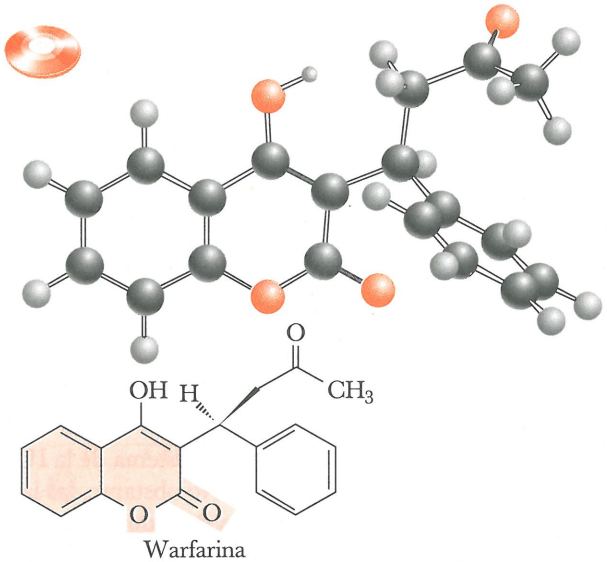
El dicumarol es un derivado de la cumarina, una lactona que imparte al trébol dulce su agradable aroma. La cumarina, que no interfiere con la coagulación sanguínea y ha sido empleada como agente saborizante, se transforma en dicumarol cuando el trébol dulce es atacado por los mohos.



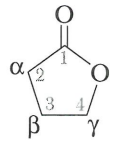
Cumarina (del trébol dulce)

Dicumarol (un anticuagulante)

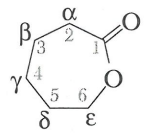
En búsqueda de anticoagulantes aún más poderosos, Link desarrolló la warfarina (nombrada así en honor de la Wisconsin Alumni Research Foundation), la cual se emplea en la actualidad principalmente como raticida. Cuando las ratas la consumen su sangre deja de coagularse y sufren hemorragias hasta morir. La warfarina también se emplea como adelgazador de la sangre en los seres humanos. En 1989, los médicos prescribieron más de 2700 libras (aproximadamente 1242 kg) de "veneno para ratas" para aplicaciones en medicina humana (véase *Índice Merck*, 12a. ed., #10174). El enantiómero S que aquí se muestra es más activo que el enantiómero R. El producto comercial se vende como una mezcla racémica.



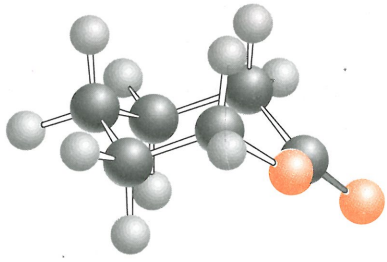
Warfarina (Un anticuagulante sintético)



4-Butanolactona
(γ-butirolactona)

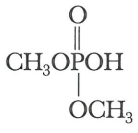


6-Hexanolactona
(ε-caprolactona)

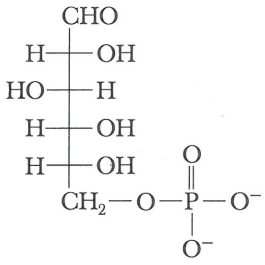


Ésteres del ácido fosfórico

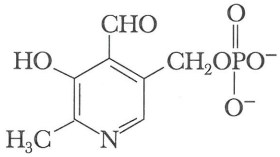
El ácido fosfórico tiene tres grupos –OH y forma ésteres mono-, di- y trifosfóricos que se nombran indicando el o los nombres de los grupos alquilo o arilo unidos con el oxígeno, seguidos por la palabra "fosfato", por ejemplo, dimetil fosfato. En ésteres fosfóricos más complejos es común decir el nombre de la molécula orgánica, y después indicar la presencia del éster fosfórico usando, ya sea la palabra "fosfato", o el prefijo fosfo-. A continuación se incluyen dos ésteres fosfóricos de importancia especial en el mundo biológico. La primera reacción del metabolismo de la glucosa es la formación de un éster fosfórico para formar D-glucosa-6-fosfato (Secc. 20.6). El fosfato de piridoxal es una de las formas metabólicamente activas de la vitamina B_6. Cada uno de estos ésteres se muestra en su forma ionizada a pH 7.4, que es el pH del plasma sanguíneo; los dos hidrógenos de cada grupo fosfato se ionizan, impartiendo al grupo fosfato una carga de –2.



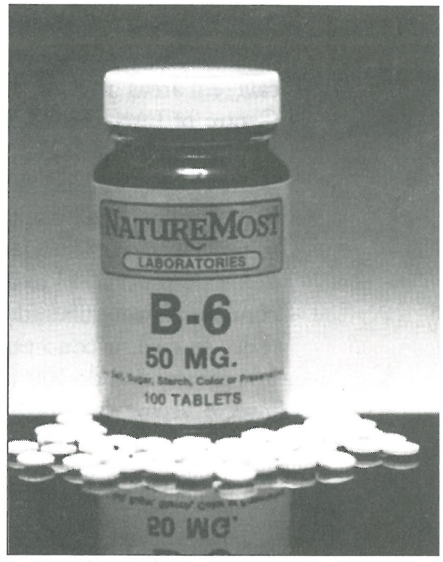
Fosfato de dimetilo



D-Glucosa-6-fosfato



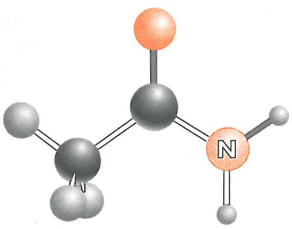
Fosfato de piridoxal

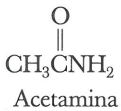


Vitamina B_6 o piridoxal.
(*Charles D. Winters*)

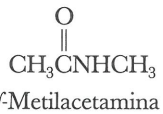
D. Amidas, lactamas e imidas

El grupo funcional de una **amida** es un grupo acilo enlazado con un átomo de nitrógeno trivalente. Las amidas se nombran retirando la palabra ácido y el sufijo -oico del nombre IUPAC del ácido original, o la palabra ácido y el sufijo -ico de su nombre común y agregando la terminación -amida. Cuando el átomo de nitrógeno de una amida está enlazado con un grupo alquilo o arilo, se indica el nombre del grupo y su ubicación sobre el nitrógeno mediante la letra *N*–. Cuando hay dos grupos alquilo o arilo sobre el nitrógeno se indican como *N*,*N*-di. Los enlaces amida unen entre sí a los aminoácidos para formar polipéptidos y proteínas (cap. 18).

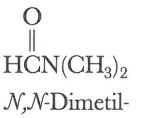




Acetamina
(una amida primaria)



N-Metilacetamina
(una amina secundaria)



N,*N*-Dimetilformamida (DMF)
(una amida terciaria)

Las amidas cíclicas reciben el nombre especial de **lactamas**. Sus nombres comunes se derivan de manera similar a los de las lactonas, con la diferencia de que se reemplaza el sufijo -olactona por -olactama.

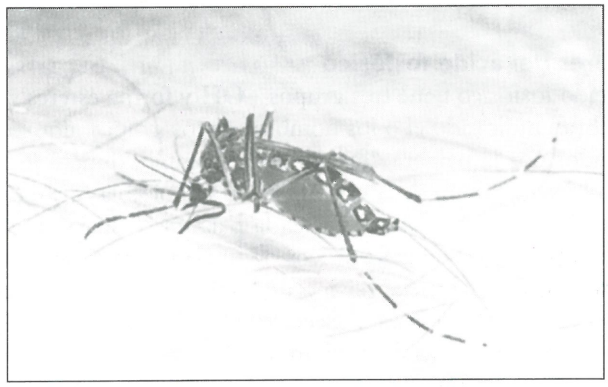
Lactama Una amida cíclica.



CONEXIONES QUÍMICAS

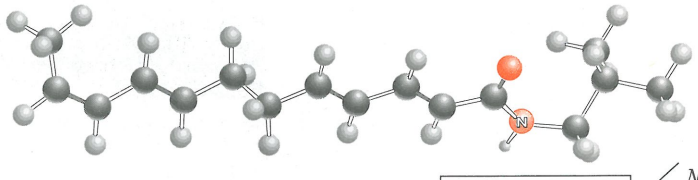
Insecticidas de origen vegetal: *N*-isobutilamidas poliinsaturadas

Las sustancias de origen vegetal, que casi dejaron de emplearse durante la era de los insecticidas sintéticos como el DDT, nuevamente se encuentran en estudio, por constituir agentes seguros y selectivos para el control de insectos. En la actualidad, es ampliamente reconocido que casi todas las especies vegetales han desarrollado un conjunto singular de productos químicos que las protegen de los insectos depredadores. En búsqueda de un método natural para el control de mosquitos en pequeña escala en áreas rurales, los científicos del International Centre of Insect Physiology and Ecology (ICIPE, Centro Internacional de Fisiología de Insectos y Ecología) en Nairobi, Kenya, investigaron la *Spilanthes mauritiana* (Compositae), una planta medicinal que se emplea para tratar infecciones bucales, dolor de estómago, diarrea y dolor de muelas. El extracto con metanol de sus hojas contiene *N*-isobutilamida de un ácido graso tetrainsaturado, la cual, a concentración de 10^{-5} mg/mL, provoca una mortalidad de 100% de las larvas de *Aedes aegypti*, el insecto vector de la fiebre amarilla.

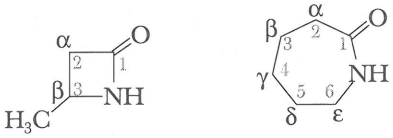


Aedes aegypti, el mosquito vector de la fiebre amarilla. (*D.R. Specker/Animals, Animals*)

Se espera que este tipo de extractos vegetales sean de utilidad en aquellas comunidades rurales donde los mosquitos se reproducen en pequeños estanques de agua, y también en charcos temporales producidos por la lluvia, en recipientes y tambores. El tratamiento periódico de este tipo de agua con insecticidas de origen vegetal podría reducir considerablemente la multiplicación de los mosquitos que transmiten enfermedades. (Véase *Insecticides of Plant Origin*, J.T. Arnason, B.J.R. Philogène, y P. Morand, dirs., ACS Symposium Series No. 387, American Chemical Society, Washington, D.C., 1989.)

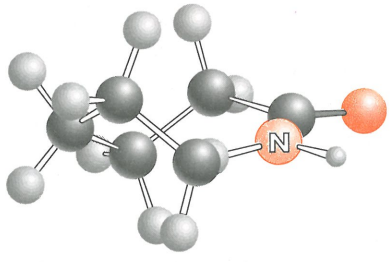


N-Isobutil-(2E,4E,8E,10Z)-2,4,8,10,-dodecatetraenamida



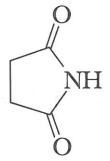
3-Butanolactamina
(β-butirolactama)

6-Hexanolactama
(ε-caprolactama)

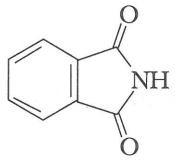


Imida Compuesto que contiene dos grupos acilo, RCO– o ArCO–, enlazados con un átomo de nitrógeno.

El grupo funcional de una **imida** consta de dos grupos acilo enlazados por un nitrógeno. La succinimida y la ftalimida son imidas cíclicas.



Succinimida



Ftalimida

EJEMPLO 13.1

Escriba el nombre IUPAC para los siguientes compuestos.

a) $CH_3CHCH_2COCH_3$ (con CH_3 y O)

b) $CH_3CCH_2COCH_2CH_3$ (con dos O)

c) $H_2NC(CH_2)_4CNH_2$ (con dos O)

d) $PhCH_2COCCH_2Ph$ (con dos O)

SOLUCIÓN

Se indican primero los nombres IUPAC y después los nombres comunes, entre paréntesis.

a) 3-Metilbutanoato de metilo (isovalerato de metilo, procede del ácido isovalérico)
b) 3-Oxobutanoato de etilo (β-cetobutirato de etilo, procede del ácido β-cetobutírico)
c) Hexanodiamida (adipamida, procede del ácido adípico)
d) Anhídrido feniletanoico (anhídrido fenilacético, procede del ácido fenilacético)

Problema de práctica 13.1

Dibuje la fórmula estructural de los siguientes compuestos:

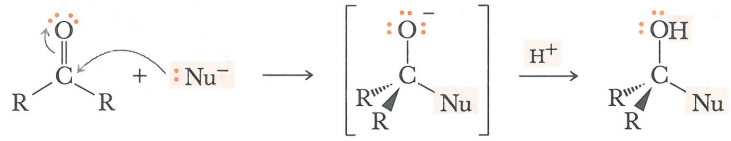
a) *N*-ciclohexilacetamida
b) Acetato de *sec*-butilo
c) Butanoato de ciclobutilo
d) *N*-(2-Octil)succinimida
e) Adipato de dietilo
f) Anhídrido propanoico

13.2 REACCIONES CARACTERÍSTICAS

El tema de reacción más común de los halogenuros de ácido, anhídridos, ésteres y amidas es la adición de un **nucleófilo** al grupo carbonilo para formar un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición. Hasta este punto, la reacción de estos grupos funcionales es similar a la adición nucleofílica a los grupos carbonilo de los aldehídos y cetonas (Secc. 11.4). Al intermediario carbonilo tetraédrico de la adición que se forma a partir de un aldehído o cetona, posteriormente se adiciona H^+ para formar el producto.

Nucleófilo Molécula o ion que dona un par de electrones a otra molécula o ion para formar un nuevo enlace covalente; una base de Lewis.

Adición acílica nucleofílica



Un aldehído o cetona

Intermediario carbonilo tetraédrico de la adición

Producto de adición



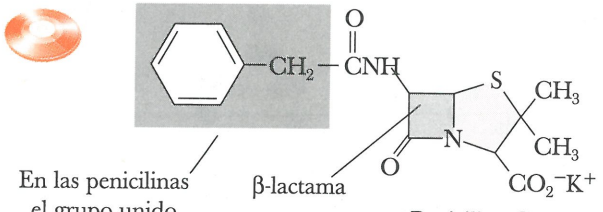
CONEXIONES QUÍMICAS

Las penicilinas y las cefalosporinas: antibióticos β-lactama

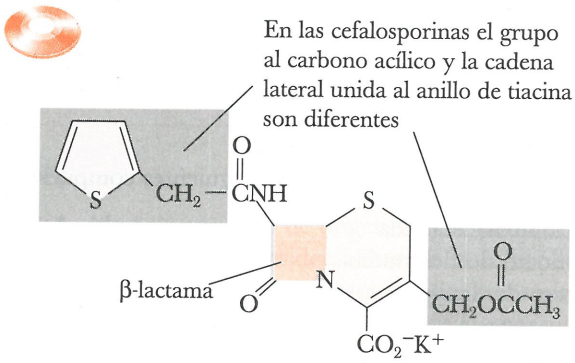
Las **penicilinas** fueron descubiertas en 1928 por el bacteriólogo escocés Sir Alexander Fleming. Como resultado de los brillantes trabajos experimentales de Sir Howard Florey, un patólogo australiano y Ernst Chain, un químico alemán que huyó de la Alemania nazi, la penicilina G fue introducida a la práctica médica en 1943. Por sus trabajos pioneros en el desarrollo de uno de los antibióticos más eficaces de todos los tiempos, Fleming, Florey y Chain recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1945.

El moho a partir del cual Fleming derivó la penicilina fue *Penicilium notatum*, cepa que da un rendimiento relativamente bajo de esta sustancia. Para la producción comercial del antibiótico se reemplazó por *P. chrysogenum*, cepa que se cultivó a partir de un moho que crecía en las toronjas de cierto mercado de Peoria, Illinois. Una característica estructural común a todas las penicilinas es que presentan un anillo β-**lactama** fusionado con un anillo de tiazolidina de cinco miembros. Las penicilinas deben su actividad bactericida a un mecanismo común que inhibe la biosíntesis de una parte vital de la pared celular de las bacterias.

Poco después de que las penicilinas se introdujeron a la práctica médica, comenzaron a aparecer cepas de bacterias resistentes a la penicilina, las cuales han proliferado. Un método para combatir las cepas resistentes es sintetizar penicilinas nuevas y más eficaces. Entre las desarrolladas se encuentran la ampicilina, la meticilina y la amoxicilina. Otro método es buscar antibióticos β-lactama novedosos y más eficaces. Hasta el momento las más eficaces son las **cefalosporinas**, la primera de las cuales se aisló del hongo *Cephalosporium acremonium*. Este tipo de antibióticos β-lactama tiene un espectro aun más amplio de actividad bactericida que las penicilinas y son eficaces contra muchas cepas bacterianas resistentes a la penicilina.



Penicilina G
(un antibiótico β-lactama)

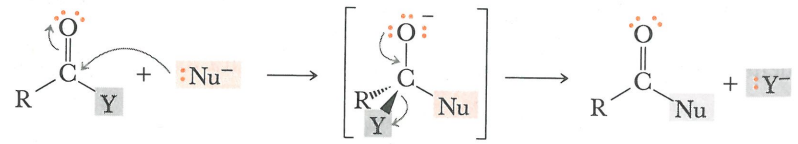


Una cefalosporina, la cual es un antibiótico β-lactama de nueva generación.

Sustitución nucleofílica del acilo Reacción en la cual un nucleófilo enlazado al carbono de un carbonilo es reemplazado por otro nucleófilo.

En los derivados funcionales de ácidos carboxílicos, la suerte del intermediario carbonilo tetraédrico de la adición es muy distinta. Este intermediario regenera al grupo carbonilo. El resultado de esta secuencia de adición-eliminación es una **sustitución nucleofílica del acilo**.

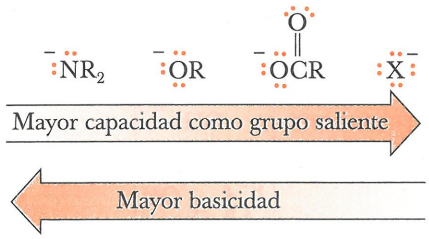
Sustitución acílica nucleofílica



La principal diferencia entre estos dos tipos de reacciones de adición al carbonilo es que los aldehídos y cetonas no tienen un grupo Y, que pueda salir como anión estable. Sólo

experimentan una adición nucleofílica al acilo. Los cuatro derivados del ácido carboxílico que estudiamos en el presente capítulo sí tienen un grupo Y, que puede salir como anión estable; por lo tanto, experimentan una sustitución nucleofílica del acilo.

En la siguiente reacción general se muestran el nucleófilo y el grupo saliente en forma de aniones, aunque no siempre se encuentran así. Las moléculas neutras, como agua, alcoholes, amoniaco y aminas, también pueden servir como nucleófilos, catalizada cuando la reacción está con ácido. En este caso se muestra el grupo saliente como anión, para ilustrar un hecho importante de los grupos salientes: conforme la base es más débil, el grupo saliente es mejor (Secc. 7.4C).



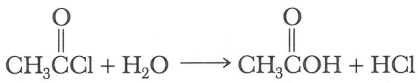
La base más débil de esta serie y el mejor grupo saliente es el ion halogenuro; los halogenuros de ácido son más reactivos hacia la sustitución nucleofílica del acilo. La base más fuerte y el peor grupo saliente es el ion amida; las amidas son menos reactivas hacia la sustitución nucleofílica del acilo. Los halogenuros de ácido y los anhídridos de ácido son tan reactivos, que no se encuentran en la naturaleza. Sin embargo, los ésteres y amidas se encuentran ampliamente extendidos en la naturaleza.



13.3 REACCIÓN CON AGUA: HIDRÓLISIS

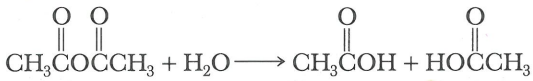
A. Cloruros de ácido

Los cloruros de ácido de bajo peso molecular reaccionan muy rápidamente con el agua formando ácidos carboxílicos y HCl. Los cloruros de ácido de alto peso molecular son menos solubles y, en consecuencia, reaccionan menos rápido con el agua.



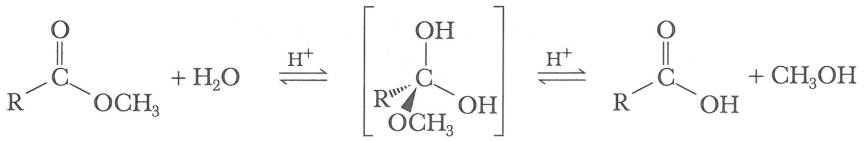
B. Anhídridos de ácido

Los anhídridos de ácido generalmente son menos reactivos que los cloruros de ácido. Los anhídridos de peso molecular bajo reaccionan rápidamente con el agua para formar dos moléculas de ácido carboxílico.



C. Ésteres

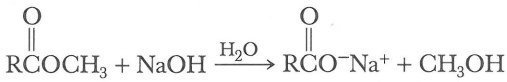
Los ésteres se hidrolizan con gran lentitud, inclusive en agua a ebullición. Sin embargo, su hidrólisis se acelera de manera considerable cuando se someten a reflujo con una solución acuosa ácida o básica. Ya se analizó la esterificación catalizada con ácido (de Fischer) en la sección 12.6B, señalado que es una reacción en equilibrio. La hidrólisis de ésteres en ácido acuoso también es una reacción en equilibrio y procede por el mismo mecanismo que la esterificación, pero en sentido contrario. La función del catalizador ácido es protonar al oxígeno del carbonilo. Al hacerlo, aumenta el carácter electrofílico del carbono del carbonilo frente al ataque del agua, para formar un **intermediario carbonilo tetraédrico de la adición**. El intermediario forma un ácido carboxílico y un alcohol. En esta reacción, el ácido es un catalizador; se consume en el primer paso, pero se regenera al final de la reacción.



Intermediario carbonilo tetraédrico de la adición

Saponificación Hidrólisis de un éster en NaOH o KOH acuoso para formar un alcohol y la sal de sodio o potasio de un ácido carboxílico.

La hidrólisis de los ésteres también puede efectuarse en base acuosa caliente; por ejemplo, NaOH. La hidrólisis de ésteres en base acuosa suele llamarse **saponificación**, haciendo referencia al uso de esta reacción para fabricar jabones (Secc. 17.2A). Aunque el grupo carbonilo de un éster no es fuertemente electrofílico, el ion hidróxido es un buen nucleófilo y se agrega al carbono del carbonilo para formar un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición que a su vez forma un ácido carboxílico y un ion alcóxido. El ácido carboxílico reacciona con el ion alcóxido o cualquier base presente para formar un anión del ácido carboxílico. De este modo, cada mol de éster hidrolizada requiere 1 mol de base, como se indica en la siguiente ecuación balanceada:

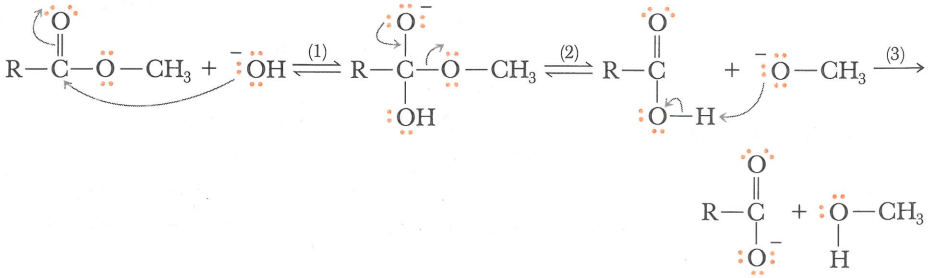


MECANISMO Hidrólisis de un éster en una base acuosa

Paso 1: La adición del ion hidróxido al carbono del carbonilo del éster forma un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición.

Paso 2: Este intermediario regenera un ácido carboxílico y un ion alcóxido.

Paso 3: La transferencia del protón del grupo carboxilo al ion alcóxido forma el anión carboxílico.

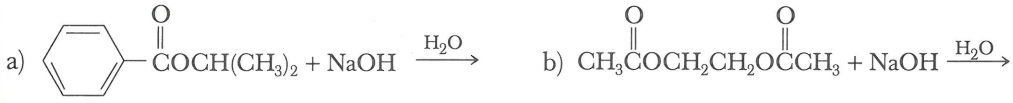


Existen dos diferencias importantes entre la hidrólisis de ésteres en ácido acuoso y en base acuosa:

1. Para la hidrólisis en ácido acuoso sólo se requiere una cantidad catalítica de ácido. Para la hidrólisis en base acuosa se requiere base en cantidades equimolares, porque es un reactivo, no sólo un catalizador.
2. La hidrólisis de un éster en ácido acuoso es reversible; su hidrólisis en medio básico acuoso es irreversible. Un anión de ácido carboxílico no es atacado por ROH.

EJEMPLO 13.2

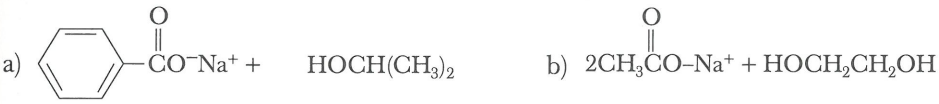
Complete y balancee las ecuaciones de hidrólisis de los siguientes ésteres en hidróxido de sodio acuoso: (Indique todos los productos que se encuentran ionizados en NaOH acuoso.)



a) $C_6H_5COCH(CH_3)_2 + NaOH \xrightarrow{H_2O}$ b) $CH_3COCH_2CH_2OCCH_3 + NaOH \xrightarrow{H_2O}$

SOLUCIÓN

Los productos de la hidrólisis del inciso a) son ácido benzoico y 2-propanol. En NaOH acuoso, el ácido benzoico se transforma en su sal de sodio. Por lo tanto, se requiere 1 mol de NaOH para la hidrólisis de cada mol del éster. El compuesto del inciso b) es un diéster del etilenglicol. Se requieren dos moles de NaOH para su hidrólisis.

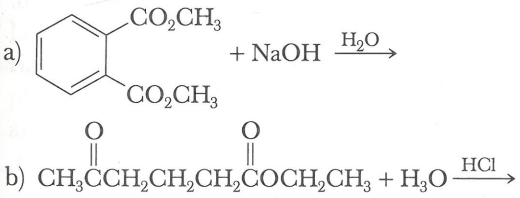


a) $C_6H_5CO^-Na^+ + HOCH(CH_3)_2$ b) $2CH_3CO^-Na^+ + HOCH_2CH_2OH$

Benzonato de sodio — 2-propanol (alcohol isopropílico) — Acetato de sodio — 1,2-Etanodiol (etilenglicol)

Problema de práctica 13.2

Complete y balancee las ecuaciones de hidrólisis de los siguientes ésteres en solución acuosa: (Escriba cada producto en su forma ionizada en las condiciones experimentales que se indican.)

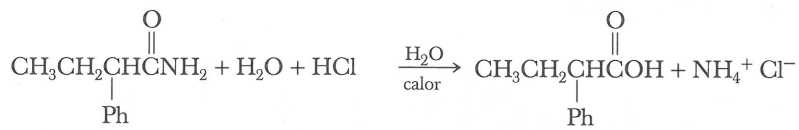


a) $C_6H_4(CO_2CH_3)_2 + NaOH \xrightarrow{H_2O}$

b) $CH_3CCH_2CH_2CH_2COCH_2CH_3 + H_3O \xrightarrow{HCl}$

D. Amidas

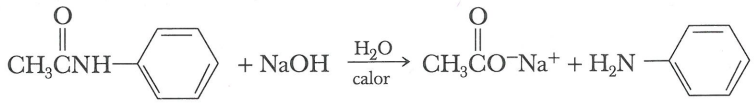
Las amidas requieren condiciones considerablemente más vigorosas para su hidrólisis que los ésteres, tanto en medio ácido como básico. Las amidas experimentan hidrólisis en ácido acuoso caliente para formar un ácido carboxílico y el ion amonio. El equilibrio de la hidrólisis es desplazada hacia los productos por la reacción ácido-base entre el amoniaco o la amina y el ácido para formar un ion amonio. Se requiere una mol de ácido por cada mol de amida.



$CH_3CH_2CH(Ph)CNH_2 + H_2O + HCl \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O} CH_3CH_2CH(Ph)COH + NH_4^+ Cl^-$

2-Fenilbutanamina — Ácido 2-Fenilbutanoico

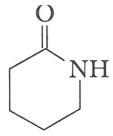
En base acuosa, los productos de la hidrólisis de la amida son la sal del ácido carboxílico y amoniaco o una amina. La hidrólisis catalizada con base es desplazada hacia los productos por la reacción ácido-base entre el ácido carboxílico y la base para formar una sal. Se requiere una mol de base por cada mol de amida.



N-feniletanamida (*N*-fenilacetamida, acetanilida) — Acetato de sodio — Anilina

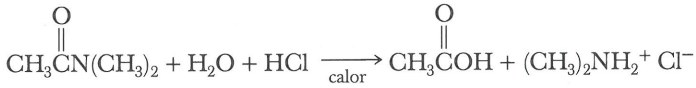
EJEMPLO 13.3

Escriba las ecuaciones de hidrólisis de las siguientes amidas en HCl acuoso concentrado: (Escriba todos los productos tal como existen en HCl acuoso, e indique el número de moles de HCl necesarias para la hidrólisis de cada amida.)

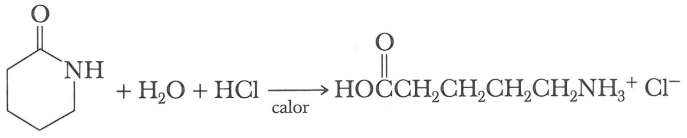
a) $CH_3CN(CH_3)_2$ b) 

SOLUCIÓN

a) La hidrólisis de la *N*,*N*-dimetilacetamida produce ácido acético y dimetilamina. Ésta última, que es una base, es protonada por el HCl para formar el ion dimetilamonio, y se muestra en la ecuación balanceada como cloruro de dimetilamonio.



b) La hidrólisis de esta δ-lactama genera la forma protonada del ácido 5-aminopentanoico.



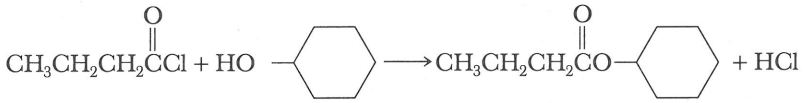
Problema de práctica 13.3

Complete las ecuaciones de hidrólisis de las amidas del ejemplo 13.3 en NaOH acuoso concentrado. Escriba todos los productos tal como existen en el NaOH acuoso e indique el número de moles de NaOH que se requieren para la hidrólisis de cada amida.

13.4 REACCIÓN CON ALCOHOLES

A. Cloruros de ácido

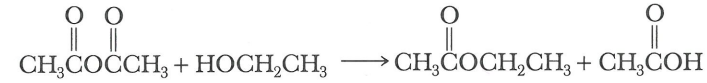
Los cloruros de ácido reaccionan con los alcoholes para formar un éster y HCl. Como los cloruros de ácido son tan reactivos inclusive ante nucleófilos débiles como los alcoholes, no se requiere catalizador para estas reacciones. El fenol y los fenoles sustituidos también reaccionan con cloruros de ácido para formar ésteres.



Cloruro de butanoilo Ciclohexanol Butanoato de ciclohexilo

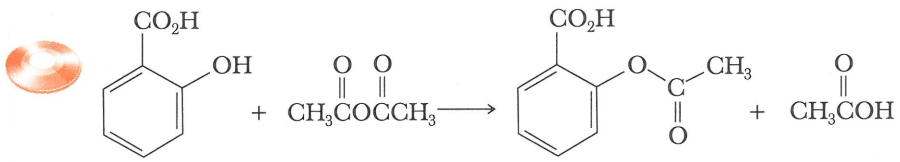
B. Anhídridos de ácido

Los anhídridos de ácido reaccionan con alcoholes para formar un mol de éster y un mol de ácido carboxílico. De este modo, la reacción de un alcohol con un anhídrido constituye un método útil para la síntesis de ésteres.

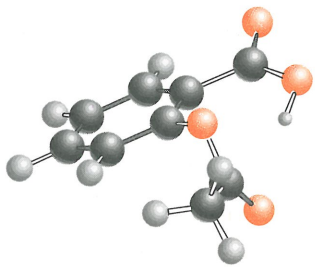


Anhídrido acético Etanol Acetato de etilo Ácido acético

La Aspirina se sintetiza a escala industrial haciendo reaccionar anhídrido acético con ácido salicílico.



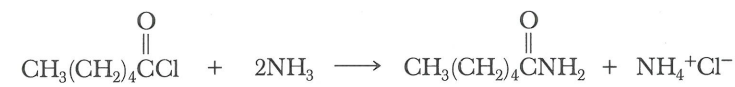
Ácido 2-Hidroxibenzoico (Ácido salicílico) Anhídrido acético Ácido acetilsalicílico (Aspirina) Ácido acético



13.5 REACCIÓN CON AMONIACO Y AMINAS

A. Cloruros de ácido

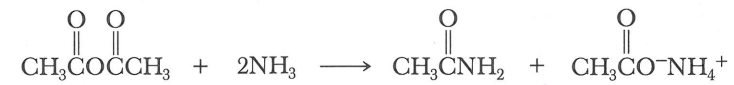
Los cloruros de ácido reaccionan con facilidad con el amoniaco y con las aminas primarias y secundarias para formar amidas. Para que un cloruro de ácido se transforme completamente en amida se requieren dos moles de amoniaco o amina: una para formar la amida y otra para neutralizar el cloruro de hidrógeno que se forma.



Cloruro de hexanoilo Amoniaco Hexanamida Cloruro de amonia

B. Anhídridos de ácido

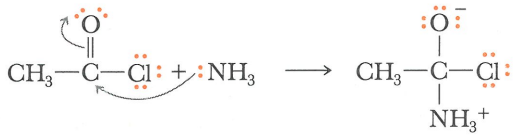
Los anhídridos de ácido reaccionan con el amoniaco y las aminas primarias y secundarias para formar amidas. Igual que en el caso de los cloruros de ácido, se requieren dos moles del amoniaco o de la amina: uno para formar la amida y otro para neutralizar el ácido carboxílico que se obtiene como subproducto.



Anhídrido acético Amoniaco Etanamida (acetamida) Acetato de amonio

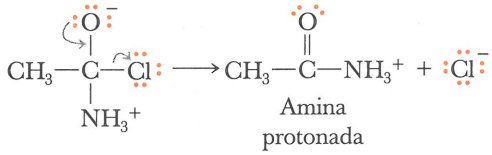
MECANISMO Reacción de cloruro de acetilo con amoniaco

Paso 1: La adición nucleofílica de amoniaco al carbono del carbonilo forma un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición.



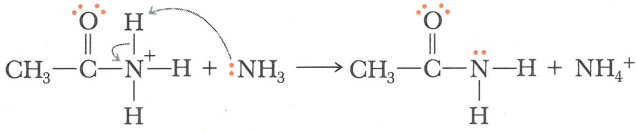
Intermediario carbonilo tetraédrico de la adición

Paso 2: Este intermediario produce el ion cloruro y una amida protonada.



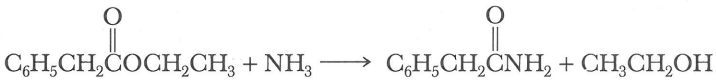
Amina protonada

Paso 3: La transferencia de un protón al amoniaco forma la amida y el ion amonio.



C. Ésteres

Los ésteres reaccionan con el amoniaco y las aminas primarias y secundarias para formar amidas. Como el anión alcóxido es un mal grupo saliente en comparación con los iones halogenuro o carboxilato, los ésteres son menos reactivos frente al amoniaco, las aminas primarias y aminas secundarias que los cloruros de ácido o los anhídridos de ácido.



Fenilacetato de etilo — Felilacetamida

EJEMPLO 13.4

Complete las siguientes ecuaciones: (En cada ecuación se indica la estequiometría correspondiente.)

a) $CH_3CH{=}CHCOCH_2CH_3 + NH_3 \longrightarrow$

2-Butenoato de etilo

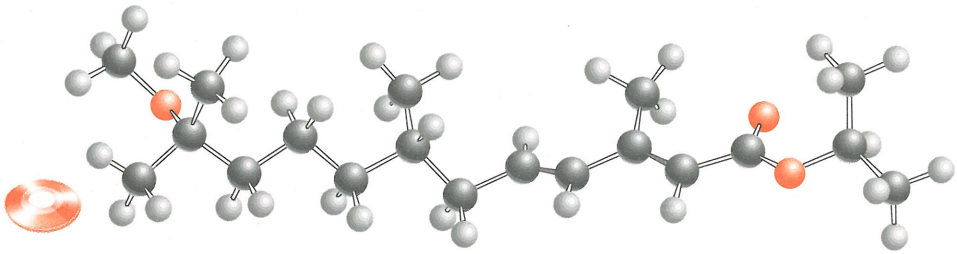
b) $CH_3CH_2OCOCH_2CH_3 + 2NH_3 \longrightarrow$

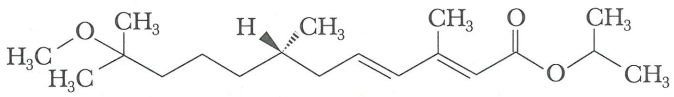
Carbonato de dietilo

Conexiones Químicas

Las mascotas, las pulgas y las hormonas juveniles de los insectos

¿Qué persona que posea una mascota no se ha lamentado de que existan las pulgas, esos puntitos negros casi invisibles y saltarines que pican a las mascotas provocándoles erupciones y una comezón insoportable? Una manera de tratarlas son los aerosoles que contienen piretrina (*Índice Merck*, 12a. ed., #8148) la cual mata a los insectos adultos, pero deja los miles de huevecillos puestos por las hembras sin sufrir ningún daño. Otro tratamiento alterno más eficaz en el mercado actual son los llamados reguladores del crecimiento de los insectos, los cuales fueron diseñados para interferir con una fase muy específica del desarrollo de las pulgas. Uno de estos reguladores del crecimiento es el (S)-metopreno (*Índice Merck*, 12a. ed., #6063), manufacturado por Sandoz Animal Health (Salud Animal Sandoz) de Des Plaines, Illinois, el cual se vende bajo el nombre comercial de Precor. Este producto ha estado disponible por más de una década en aerosoles para animales, para el hogar y para el jardín, y en collares antipulgas y garrapatas. El (S)-metopreno es un análogo sintético de la hormona juvenil de los insectos y su función es interferir con las etapas normales del desarrollo de las pulgas. Durante la transición normal del estado larvario a la etapa de pupa, las concentraciones de hormona juvenil de la pulga disminuyen en forma drástica. Sin embargo, cuando el insecto queda expuesto al (S)-metopreno, sus valores de hormona juvenil permanecen altos, lo cual impide el desarrollo de la pupa. Además el (S)-metopreno es absorbido por los ovarios de las pulgas adultas, en donde altera el desarrollo de los huevecillos, inclusive antes de que sean depositados en su exterior. (Véase Elizabeth Wilson, "Flea Control Methods Capture Public's Fancy", *C&EN*, 31 de julio, 1995.)





(S)-Metropeno

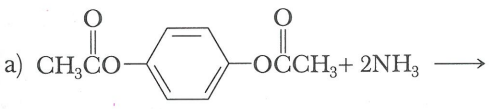
SOLUCIÓN

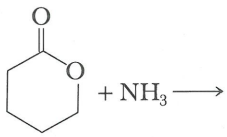
a) $CH_3CH{=}CHCNH_2 + CH_3CH_2OH$ (2-Butenamida)

b) $H_2NCNH_2 + 2CH_3CH_2OH$ (Urea)

Problema de práctica 13.4

Complete las siguientes ecuaciones: (En cada ecuación se indica la estequiometría correspondiente.)

a) 

b) 

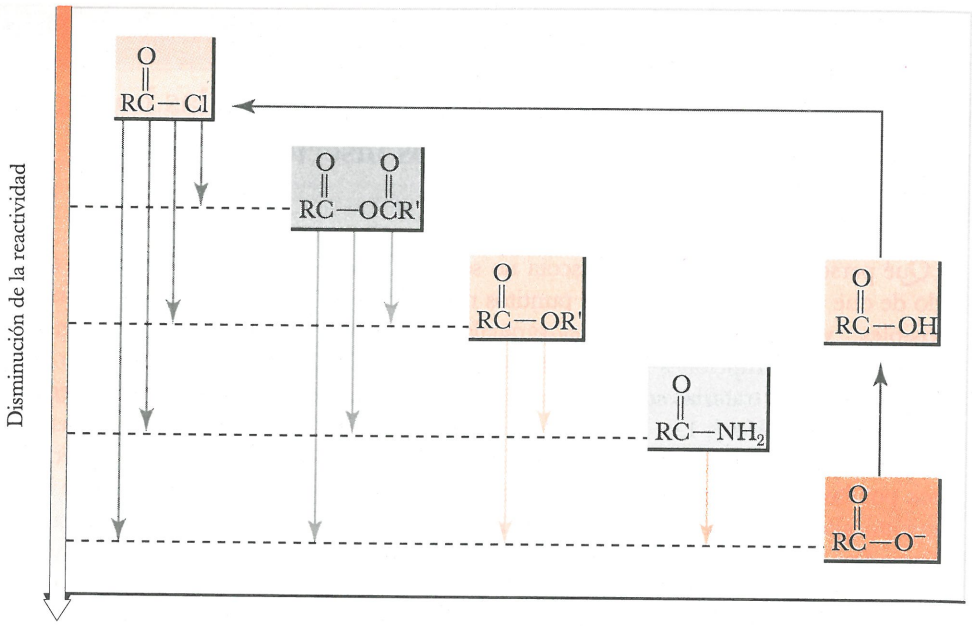


Fig. 13.1
Reactividad relativa de los derivados de los ácidos carboxílicos frente a la sustitución nucleofílica del acilo. Un derivado más reactivo puede transformarse en un derivado menos reactivo tratándolo con un nucleófilo adecuado. Al tratar un ácido carboxílico con cloruro de tionilo se transforma en un cloruro de ácido más reactivo. Los ácidos carboxílicos son aproximadamente igual de reactivos que los ésteres en condiciones ácidas, pero se transforman en aniones carboxilato no reactivos en condiciones básicas.
1. Disminución de la reactividad

13.6 INTERCONVERSIÓN DE DERIVADOS FUNCIONALES

En las secciones anteriores se vio que los cloruros de ácido son sumamente reactivos ante la sustitución nucleofílica del acilo en comparación con las amidas, que son las menos reactivas.

Amida < Éster < Anhídrido de ácido < Halogenuro de ácido

Aumento de reactividad hacia la sustitución acílica nucleofílica

En la figura 13.1 se resume una manera útil de considerar la reactividad relativa de estos cuatro derivados funcionales de los ácidos carboxílicos. Cualquier grupo funcional en la parte inferior de esta figura puede prepararse a partir de cualquier grupo funcional en la parte superior mediante tratamiento con el nucleófilo con oxígeno o nitrógeno adecuado. Por ejemplo, un cloruro de ácido puede transformarse en anhídrido de ácido, en éster, en amida o en ácido carboxílico. Sin embargo, un anhídrido de ácido, un éster o una amida, no reaccionan con el ion cloruro para dar un cloruro de ácido.

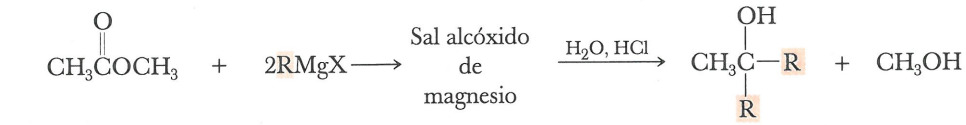
13.7 ÉSTERES CON REACTIVOS DE GRIGNARD

Al tratar el éster fórmico con dos moles de reactivo de Grignard y efectuar la hidrólisis de la sal alcóxido de magnesio en ácido acuoso, se obtiene un alcohol secundario. Al tratar un éster distinto del formato con un reactivo de Grignard, se produce un alcohol terciario en el cual dos de los grupos enlazados con el carbono que lleva el grupo –OH, son iguales.

$$HCOCH_3 + 2RMgX \longrightarrow \text{Sal alcóxido de magnesio} \xrightarrow{H_2O,\ HCl} HC(OH)(R)(R) + CH_3OH$$

Un éster del ácido fórmico

Un alcohol secundario



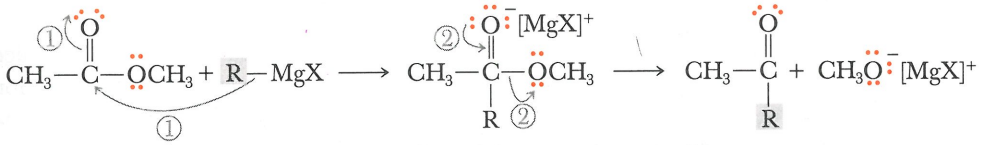
Un éster de cualquier ácido distinto del ácido fórmico

Un alcohol terciario

La reacción de un éster con un reactivo de Grignard se inicia con la adición de una mol de reactivo de Grignard al carbono del carbonilo para formar un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición. Este intermediario de la adición forma una cetona (o aldehído si el material inicial es un éster fórmico) y una alcóxido de magnesio. Posteriormente, la nueva cetona reacciona con una segunda mol del reactivo de Grignard para formar un segundo intermediario carbonilo tetraédrico de la adición, el cual, tras su hidrólisis en medio ácido acuoso, forma un alcohol terciario (o un alcohol secundario cuando el material inicial es un éster fórmico). Es importante considerar que no es posible usar RMgX y un éster para preparar una cetona; la cetona intermediaria es más reactiva que el éster y reacciona de inmediato con el reactivo de Grignard para dar un alcohol terciario.

MECANISMO Reacción de un éster con un reactivo de Grignard

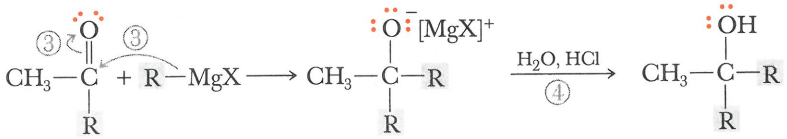
Paso 1 y 2: La adición del reactivo de Grignard al carbono del carbonilo forma un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición, el cual forma después una cetona.



Una sal de magnesio (un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición)

Una cetona

Paso 3 y 4: La reacción de una cetona con una segunda molécula de reactivo de Grignard forma un segundo intermediario carbonilo tetraédrico de la adición. La hidrólisis de este intermediario en ácido acuoso da lugar al alcohol.



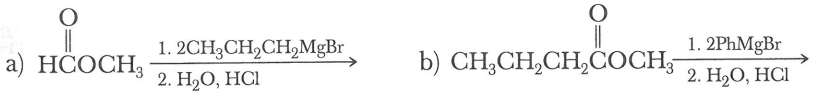
Una cetona

Una sal de magnesio

Un alcohol terciario

EJEMPLO 13.5

Complete las siguientes reacciones de Grignard:



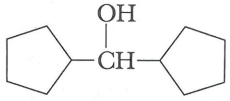
SOLUCION

La secuencia del inciso a) da lugar a un alcohol secundario, y la secuencia del inciso b) a un alcohol terciario.

a) $CH_3CH_2CH_2CH(OH)CH_2CH_2CH_3$ b) $CH_3CH_2CH_2C(OH)(Ph)Ph$

Problema de práctica 13.5

Indique cómo preparar los siguientes alcoholes tratando un éster con un reactivo de Grignard.

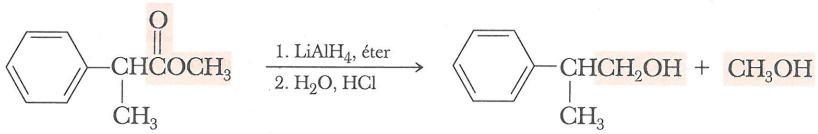
a)  b) $CH_2{=}CHCH_2C(OH)(Ph)CH_2CH{=}CH_2$

13.8 REDUCCIÓN

La mayoría de las reducciones de compuestos carbonílicos, incluyendo aldehídos y cetonas, se llevan a cabo en la actualidad por transferencia de iones hidruro de compuestos de boro o de aluminio. Ya hemos visto el uso de borohidruro de sodio para reducir los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas a grupos hidroxilo (Secc. 11.10B) y el uso del hidruro de litio y aluminio para reducir, no sólo los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas, sino también los grupos carboxilo (Secc. 12.5A) a grupos hidroxilo.

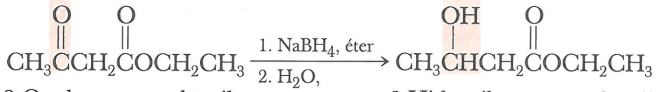
A. Ésteres

Un éster es reducido por el hidruro de litio y aluminio para producir dos alcoholes; el alcohol que se deriva del grupo acilo es primario y usualmente suele ser la meta de la reducción.



2-Fenilpropanoato de metilo — 2-Fenil-1-propanol + Metanol

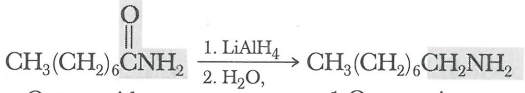
El borohidruro de sodio también reduce los ésteres hasta alcoholes primarios, pero mucho más lento que el hidruro de litio y aluminio. Por la selectividad del borohidruro de sodio, es posible reducir el grupo carbonilo de un aldehído o cetona a un grupo hidroxilo empleando este reactivo, sin reducir un éster o un grupo carboxilo que se encuentre en la misma molécula.



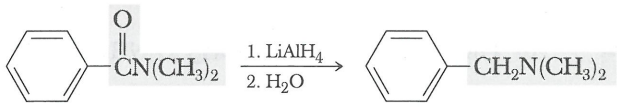
3-Oxobutanoato de etilo (acetoacetato de etilo) — 3-Hidroxibutanoato de etilo

B. Amidas

La reducción con hidruro de litio y aluminio de las amidas permite preparar aminas primarias, secundarias o terciarias, dependiendo del grado de sustitución de la amida.

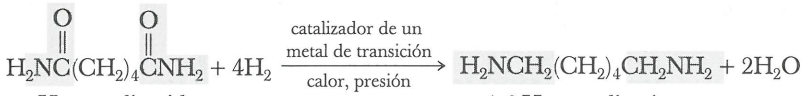


Octanamida — 1-Octanamina



N,*N*-Dimetilbenzamida *N*,*N*-Dimetilbenzilamina

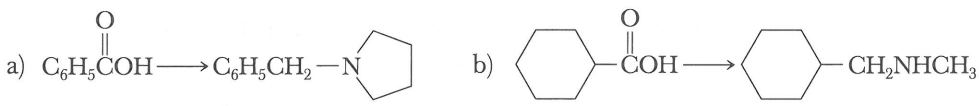
Las amidas también se reducen frente al hidrógeno en presencia de un catalizador de un metal de transición. Antiguamente, la principal preparación comercial de la 1,6-hexanodiamina, uno de los dos monómeros necesarios para la síntesis del nailon 66, se realizaba por reducción catalítica de la hexanodiamida.



Hexanodiamida (adipamida) 1,6-Hexanodiamina (hexamitilendiamina)

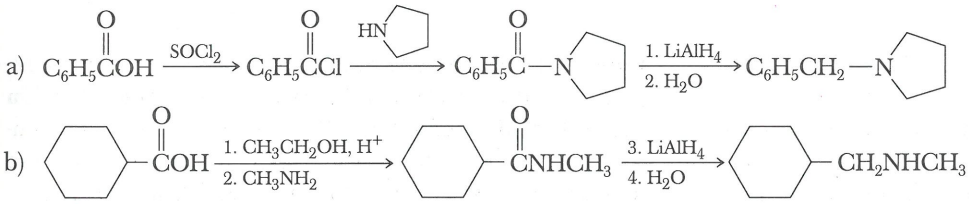
EJEMPLO 13.6

Indique cómo producir las siguientes transformaciones:



SOLUCIÓN

La clave en cada caso es transformar el ácido carboxílico en una amida, y después reducir a ésta con $LiAlH_4$ (Secc. 13.8B). La amida puede prepararse tratando el ácido carboxílico con $SOCl_2$ para formar el cloruro de ácido (Secc. 12.7) y después tratar el cloruro de ácido con una amina (Sección 13.5A). De manera alterna, el ácido carboxílico puede transformarse en un éster etilo mediante una esterificación de Fischer (Secc. 12.6), y el éster puede tratarse con una amina para obtener la amida. En la solución del inciso a) se emplea la ruta del cloruro de ácido, y en la solución del inciso b) se emplea la ruta del éster.



Problema de práctica 13.6

Indique cómo transformar el ácido hexanoico en las siguientes aminas, con buen rendimiento:

a) $CH_3(CH_2)_5N(CH_3)_2$ b) $CH_3(CH_2)_5NHCH(CH_3)_2$

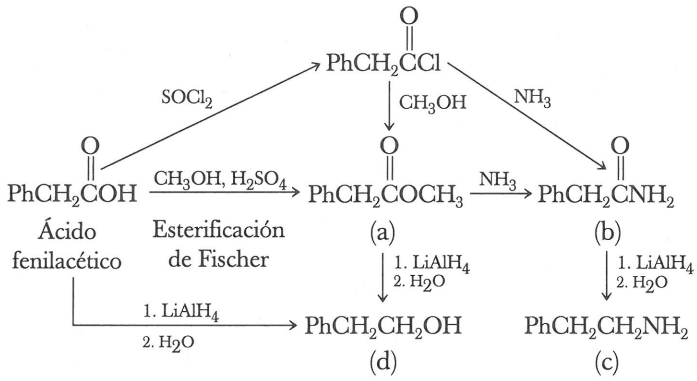
EJEMPLO 13.7

Indique cómo convertir el ácido fenilacético en los siguientes compuestos:

a) $PhCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$ b) $PhCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$ c) $PhCH_2CH_2NH_2$ d) $PhCH_2CH_2OH$

SOLUCIÓN

Se prepara el metil éster del inciso a) mediante una esterificación de Fischer (Secc. 12.6) del ácido fenilacético con metanol y después se trata este éster con amoniaco para preparar la amida del inciso b). Otra alternativa es tratar el ácido fenilacético con cloruro de tionilo (Secc. 12.7) para formar un cloruro de ácido y después tratar éste con dos equivalentes de amoniaco para formar la amida del inciso b). La reducción de la amida del inciso b) con $LiAlH_4$ produce la amina primaria del inciso c). Una reducción similar del ácido fenilacético o del éster del inciso a) produce el alcohol del inciso d).



Problema de práctica 13.7

Indique cómo transformar el ácido (R)-2-fenilpropanoico en los siguientes compuestos:

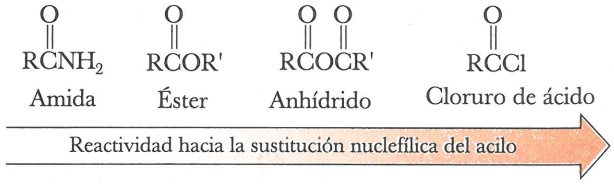
(a) (R)-$PhCH(CH_3)CH_2OH$ (R)-2-Fenil-1-propanol

(b) (R)-$PhCH(CH_3)CH_2NH_2$ (R)-2-Fenil-1-propanamina

RESUMEN

El grupo funcional de un **halogenuro de ácido** (Secc. 13.1A) es un grupo acilo enlazado con un halógeno. Los compuestos más comunes y ampliamente usados de este tipo son los cloruros de ácido. El grupo funcional del **anhídrido carboxílico** (Secc. 13.1B) consta de dos grupos acilo enlazados con un oxígeno. El grupo funcional de un **éster** (Secc. 13.1C) consta de un grupo acilo enlazado con –OR o –OAr. Los ésteres cíclicos reciben el nombre de **lactonas**. El ácido fosfórico tiene tres grupos –OH y puede formar mono-, di- y triésteres. El grupo funcional de una **amida** (Secc. 13.1D) es un grupo acilo enlazado con un nitrógeno trivalente. Las amidas cíclicas reciben el nombre de **lactamas**. El grupo funcional de una **imida** es un nitrógeno trivalente enlazado con dos grupos acilo.

Un tema común de reacción de los derivados funcionales de los ácidos carboxílicos es la **adición nucleofílica** al carbono del carbonilo para formar un **intermediario carbonilo tetraédrico de la adición**, el cual posteriormente regenera al grupo carbonilo. El resultado es una **sustitución nucleofílica del acilo** (Secc. 13.2). A continuación se mencionan estos derivados funcionales por orden de aumento de reactividad hacia la sustitución nucleofílica del acilo.



Cualquier derivado funcional más reactivo puede transformarse en un derivado funcional menos reactivo por reacción con el oxígeno o nitrógeno nucleofílico adecuado (Secc. 13.6).

REACCIONES IMPORTANTES

1. Hidrólisis de un cloruro de ácido (Secc. 13.3A)
Los cloruros de ácido de bajo peso molecular reaccionan vigorosamente con el agua. Los cloruros de ácido de peso molecular más alto reaccionan más lentamente.

$$CH_3CCl + H_2O \longrightarrow CH_3COH + HCl$$

2. Hidrólisis de un anhídrido de ácido (Secc. 13.3B)
Los anhídridos de ácido de peso molecular bajo reaccionan fácilmente con el agua. Los anhídridos de ácido de alto peso molecular reaccionan más lentamente.

$$CH_3COCCH_3 + H_2O \longrightarrow CH_3COH + HOCCH_3$$

3. Hidrólisis de un éster (Secc. 13.3C)
Los ésteres sólo se hidrolizan en presencia de ácido o base. El ácido es un catalizador, y la base se requiere en cantidad equimolar.

$$CH_3CO\text{—}C_6H_4\text{—} + NaOH \xrightarrow{H_2O} CH_3CO^- Na^+ + HO\text{—}C_6H_4\text{—}$$

4. Hidrólisis de una amida (Secc. 13.3D)
Se requiere ácido o base en cantidad equivalente a la de la amida.

$$CH_3CH_2CH_2CNH_2 + H_2O + HCl \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O} CH_3CH_2CH_2COH + NH_4^+ Cl^-$$

$$CH_3CNH\text{—}C_6H_4\text{—} + NaOH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O} CH_3CO^- Na^+ + H_2N\text{—}C_6H_4\text{—}$$

5. Reacción de un cloruro de ácido con un alcohol (Secc. 13.4A)
Al tratar un cloruro de ácido con un alcohol se obtiene un éster y HCl.

$$CH_3CH_2CH_2CCl + HO\text{—}C_6H_4\text{—} \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CO\text{—}C_6H_4\text{—} + HCl$$

6. Reacción de un anhídrido de ácido con un alcohol (Secc. 13.4B)
Al tratar un anhídrido de ácido con un alcohol se obtiene un éster y un ácido carboxílico.

$$CH_3COCCH_3 + HOCH_2CH_3 \longrightarrow CH_3COCH_2CH_3 + CH_3COH$$

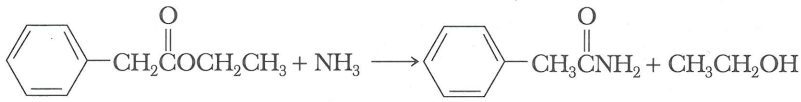
7. Reacción de un cloruro de ácido con amoniaco o con una amina (Secc. 13.5A)
En la reacción se requieren dos moles de amoniaco o amina: 1 mol para formar la amida y 1 mol para neutralizar el HCl que se forma como subproducto.

$$CH_3CCl + 2NH_3 \longrightarrow CH_3CNH_2 + NH_4^+Cl^-$$

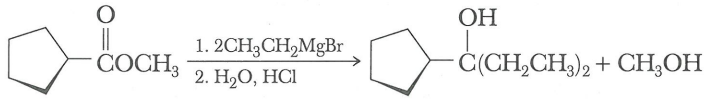
8. Reacción de un anhídrido de ácido con amoniaco o con amina (Secc. 13.5B)
En la reacción se requieren dos moles de amoniaco o amina: 1 mol para formar la amida y otro mol para neutralizar el ácido carboxílico que se forma como subproducto.

$$CH_3COCCH_3 + 2NH_3 \longrightarrow CH_3CNH_2 + CH_3CO^- NH_4^+$$

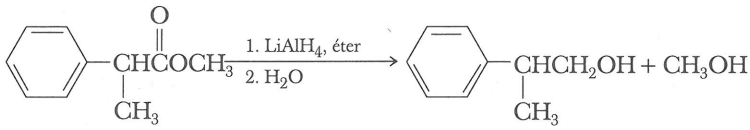
9. Reacción de un éster con amoniaco o con una amina (Secc. 13.5C)
Al tratar un éster con amoniaco, con una amina primaria o con una amina secundaria, se obtiene una amida.



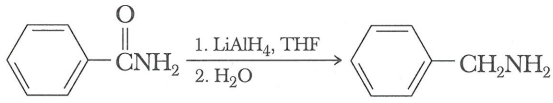
10. Reacción de un éster con un reactivo de Grignard (Secc. 13.7)
Al tratar un éster fórmico con un reactivo de Grignard y efectuar a continuación su hidrólisis, se obtiene un alcohol secundario. Al tratar cualquier otro tipo de éster con un reactivo de Grignard se obtiene un alcohol terciario.



11. Reducción de un éster (Secc. 13.8A)
La reducción con hidruro de litio y aluminio da lugar a dos alcoholes.



12. Reducción de una amida (Secc. 13.8B)
La reducción con hidruro de litio y aluminio produce una amina.



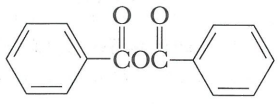
PROBLEMAS ADICIONALES

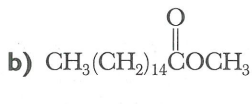
Estructura y nomenclatura

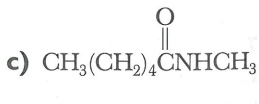
13.8 Dibuje la fórmula estructural de los siguientes compuestos:

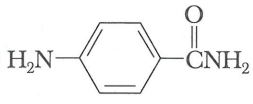
a) Carbonato de dimetilo
b) *p*-Nitrobenzamida
c) Cloruro de octanoilo
d) Oxalato de dietilo
e) *cis*-2-Pentenoato de etilo
f) Anhídrido butanoico
g) Dodecanamida
h) 3-Hidroxibutanoato de etilo

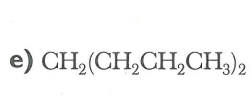
13.9 Escriba el nombre IUPAC para los siguientes compuestos:

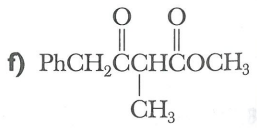
a) 

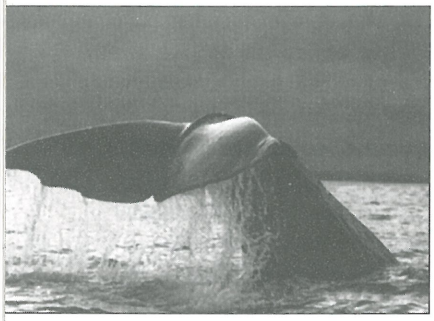
b) 

c) 

d) 

e) 

f) 



Cachalote, *Physterer macrocephalus*, zambulléndose en Kaikoura, Nueva Zelanda. (*Kim Westerskov/Tony Stone Images*)

13.10 Al enfriar el aceite que se obtiene de la cabeza de los cachalotes cristaliza de la mezcla el espermaceti, una cera transparente de color blanco y brillo aperlado. El espermaceti, que constituye 11% del aceite de ballena, está formado principalmente por hexadecanoato de hexadecilo (palmitato de cetilo). En otros tiempos el espermaceti era muy empleado para fabricar cosméticos, jabones perfumados y velas (*Índice Merck*, 12a. ed. #8892). Dibuje la fórmula estructural del palmitato de cetilo.

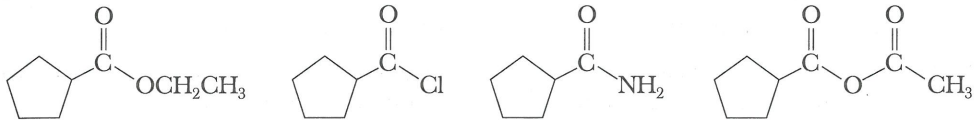
Propiedades físicas

13.11 El ácido acético y el formato de metilo son isómeros estructurales. Ambos son líquidos a temperatura ambiente: uno de ellos tiene punto de ebullición de 32°C y el otro de 118°C. ¿Cuál de ellos tiene el punto de ebullición más alto?

13.12 El ácido acético tiene punto de ebullición de 118°C, mientras que su metil éster metílico tiene punto de ebullición de 57°C. Explique el hecho de que el punto de ebullición del ácido acético sea más alto que el de su metil éster, aunque el ácido acético tenga peso molecular más bajo.

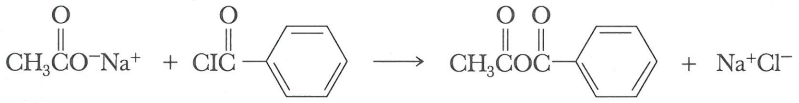
Reacciones

13.13 Ordene los siguientes compuestos de menor a mayor reactividad frente a la sustitución nucleofílica del acilo.



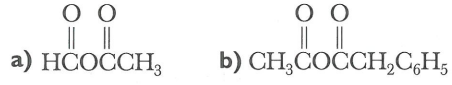
(1) (2) (3) (4)

13.14 Un método común para preparar anhídridos de ácido es tratar un cloruro de ácido con la sal de sodio de un ácido carboxílico. Por ejemplo, al tratar el cloruro de benzoilo con acetato de sodio se obtiene el anhídrido acético benzoico. Escriba un mecanismo para esta reacción de sustitución nucleofílica del acilo.

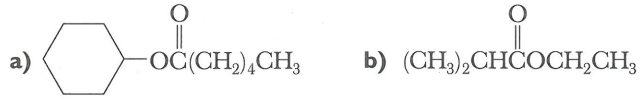


Acetato de sodio Cloruro de benzoilo Anhídrido acético benzoico

13.15 Indique cómo preparar los siguientes anhídridos mixtos por el método que se describe en el problema 13.14: (*Sugerencia*: el HCOCl es demasiado inestable como para poderlo usar.)

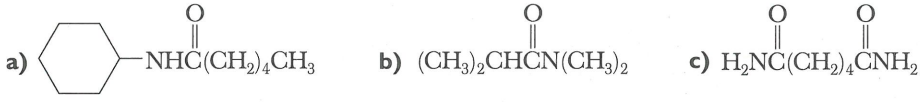


13.16 Un ácido carboxílico puede transformarse en un éster mediante una esterificación de Fischer. Indique cómo sintetizar los siguientes ésteres a partir de un ácido carboxílico y un alcohol, mediante una esterificación de Fischer:

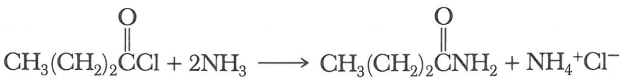


13.17 Un ácido carboxílico también puede transformarse en un éster mediante dos reacciones, primero transformando el ácido carboxílico en cloruro de ácido y después tratando el cloruro de ácido con un alcohol. Indique cómo preparar los ésteres del problema 13.16 a partir de un ácido carboxílico y un alcohol por este método de dos pasos.

13.18 Indique cómo preparar las siguientes amidas haciendo reaccionar un cloruro de ácido con amoniaco o con una amina.



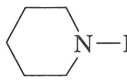
13.19 Escriba un mecanismo para la reacción de cloruro de butanoilo con amoniaco con el fin de obtener butanamida y cloruro de amonio.



13.20 ¿Qué producto se forma al tratar el cloruro de benzoilo con los siguientes reactivos?

a) C_6H_6, $AlCl_3$ **b)** $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$

c) $CH_3CH_2CH_2CH_2SH$ **d)** $CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$ 2 equivalentes

e) H_2O **f)**  2 equivalentes

13.21 Escriba el o los productos que se obtienen al tratar el anhídrido propanoico con los siguientes reactivos:

a) Etanol (1 equivalente) **b)** Amoniaco (2 equivalentes)

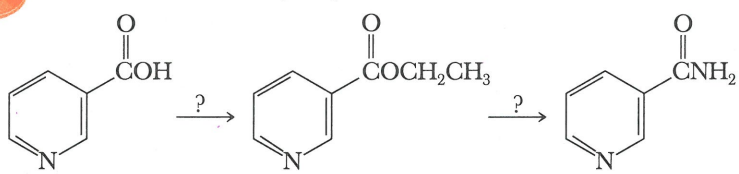
13.22 Escriba el producto que se obtiene al tratar el anhídrido succínico con los siguientes reactivos:

a) Etanol (1 equivalente) **b)** Amoniaco (2 equivalentes)

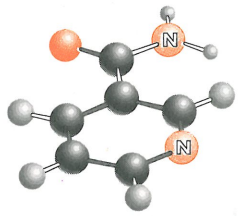
13.23 El analgésico fenacetina (*Índice Merck*, 12a. ed. #7344) se sintetiza tratando la 4-etoxianilina con anhídrido acético. Escriba una ecuación para la formación de la fenacetina.

13.24 El analgésico acetaminofeno (*Índice Merck*, 12a. ed., #45) se sintetiza tratando el 4-aminofenol con un equivalente de anhídrido acético. Escriba una ecuación para la formación de acetaminofeno. (*Sugerencia*: el grupo $-NH_2$ es un mejor nucleófilo que el grupo $-OH$).

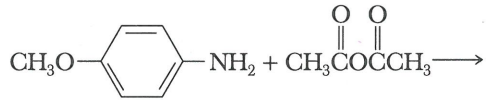
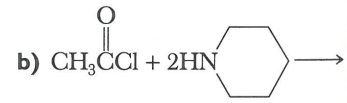
13.25 El ácido nicotínico (*Índice Merck*, 12a. ed., #6612), conocido comúnmente por el nombre de niacina, es una de las vitaminas B. Indique cómo puede convertirse el ácido nicotínico a nicotinato de etilo y después a nicotinamida.

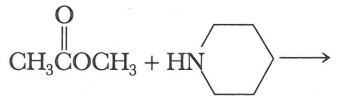
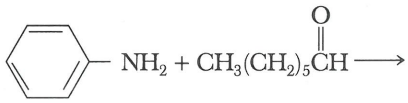


Ácido nicotínico (niacina) Nicotilato de etilo Nicotinamida



13.26 Complete las siguientes reacciones:

a)  **b)** 

c)  **d)** 

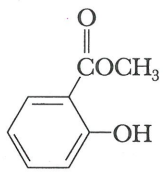
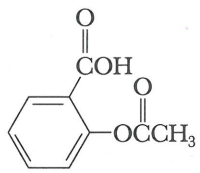
13.27 ¿Qué producto se forma al tratar el benzoato de etilo con los siguientes reactivos?

a) H_2O, NaOH, calor **b)** $LiAlH_4$, a continuación H_2O

c) H_2O, N_2SO_4, calor **d)** $CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$

e) C_6H_5MgBr (2 moles), después H_2O/HCl

13.28 Indique cómo transformar el ácido 2-hidroxibenzoico (ácido salicílico) en los siguientes compuestos:

a)  **b)** 

Salicilato de metilo (aceite de pirola) Ácido acetilsalicílico (Aspirina)

13.29 ¿Qué producto se forma al tratar la benzamida con los siguientes reactivos?

a) H_2O, HCl, calor **b)** NaOH, H_2O, calor **c)** $LiAlH_4$, despúes H_2O

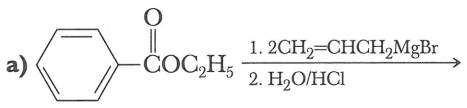
13.30 Indique el producto que se obtiene al tratar la g-butirolactona con los siguientes reactivos:

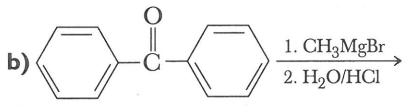
a) NH_3 **b)** $LiAlH_4$, despúes H_2O **c)** NaOH, H_2O, calor

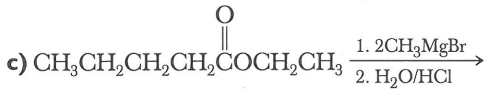
13.31 Indique el producto que obtiene al tratar la *N*-metil-g-butirolactama con los siguientes reactivos:

a) H_2O, HCl, calor **b)** NaOH, H_2O, calor **c)** $LiAlH_4$, despúes H_2O

13.32 Complete las siguientes reacciones:

a) 

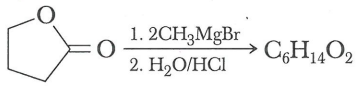
b) 

c) 

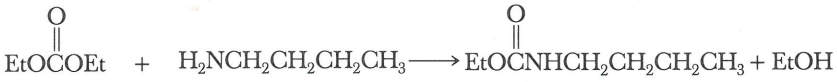
13.32 ¿Qué combinación de éster y reactivo de Grignard puede emplearse para preparar los siguientes alcoholes?

a) 2-Metil-2-butanol **b)** 3-Fenil-3-pentanol **c)** 1,1-Difeniletanol

13.34 Al tratar la g-butirolactona con dos equivalentes de bromuro de metilmagnesio y efectuar su hidrólisis en ácido acuoso, se obtiene un compuesto de fórmula molecular $C_6H_{14}O_2$. Proponga una fórmula estructural para este compuesto.

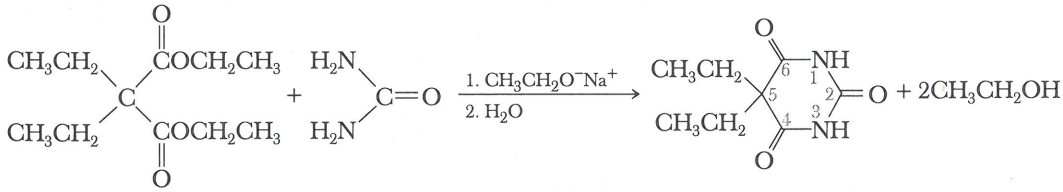


13.35 Al reaccionar una amina primaria o secundaria con carbonato de dietilo en condiciones controladas, se obtiene un éster carbámico. Proponga un mecanismo para esta reacción.



Carbonato de dietilo Butilamina Un éster carbánico

13.36 Los barbituratos se preparan tratando malonato de dietilo o un derivado del mismo con urea y en presencia de etóxido de sodio como catalizador. A continuación se incluye la ecuación para preparar barbital, un hipnótico y sedante de larga duración, a partir de dietilmalonato de dietilo y urea. El barbital se prescribe bajo más de una docena de nombres comerciales (*Índice Merck*, 12a. ed., #989).



Dietilmalotode dietilo Urea Ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital)



Cristales del fenobarbital observados con luz polarizada. (© *1966 Mel Pollinger/Fran Heyl Associates*)

a) Proponga un mecanismo para esta reacción.

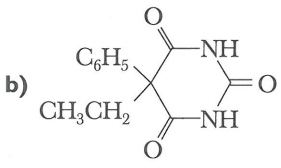
b) El pK_a del barbital es 7.4. ¿Cuál es el hidrógeno más ácido de esta molécula y cómo se puede explicar su acidez?

13.37 Dibuje fórmulas estructurales para los productos de la hidrólisis completa del meprobamato y el fenobarbital en ácido acuoso caliente. El meprobamato es un tranquilizante que se prescribe bajo más de 58 nombres comerciales distintos. El fenobarbital es un sedante, hipnótico y anticonvulsivo de larga duración (*Índice Merck*, 12a. ed. #5908 y #7386) [*Sugerencia*: recuerde que al calentar los ácidos b-dicarboxílicos y los beta-cetoácidos, éstos experimentan descarboxilación (Secc. 12.8B).]

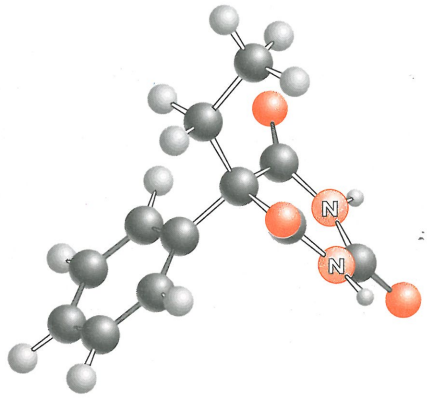
a) $H_2NCOCH_2C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)CH_2OCNH_2$ (O, O)

Meprobamato

b)

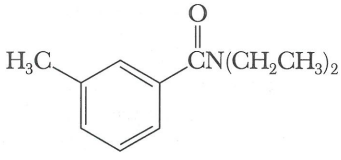


Fenobarbital

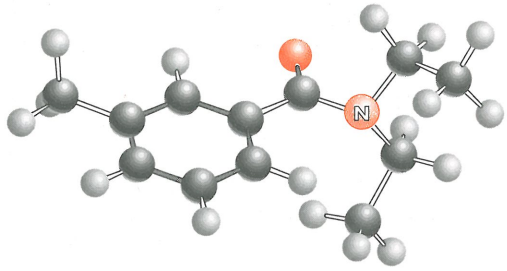


Síntesis

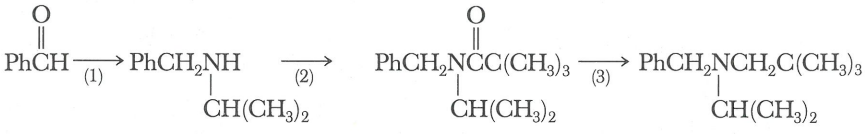
13.38 La *N,N*-dietil-*m*-toluamida (Deet, *Índice Merck*, 12a. ed., #2912), ingrediente activo de diversos repelentes de insectos de uso común, se sintetiza a partir del ácido 3-metilbenzoico (ácido *m*-toluico) y la dietilamina. Indique cómo se puede efectuar esta síntesis.



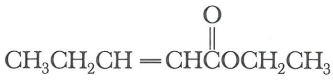
N, N-Dietil-*m*-toloamida (DEET)



13.39 Indique los reactivos necesarios para sintetizar la siguiente amina terciaria:

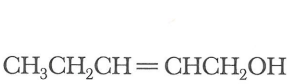


13.40 Indique cómo transformar el 2-pentenoato de etilo en los siguientes compuestos:



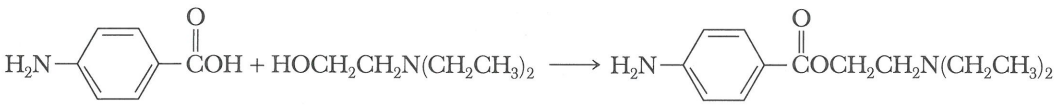
2-Pentenoato de etilo





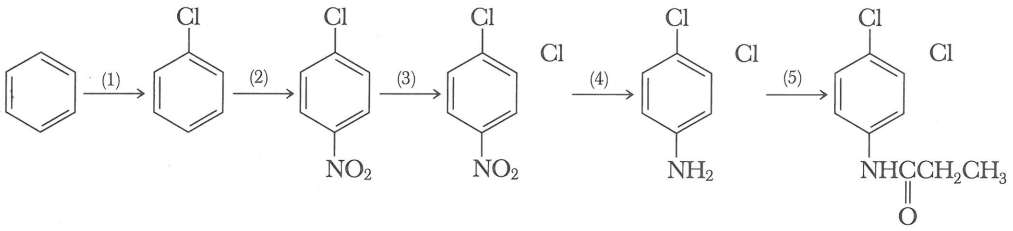


13.41 La procaína (cuyo clorhidrato se vende bajo el nombre de Novocaine) fue uno de los primeros anestésicos locales para infiltración y anestesia regional. Indique cómo sintetizar procaína empleando los siguientes reactivos como fuentes de átomos de carbono:



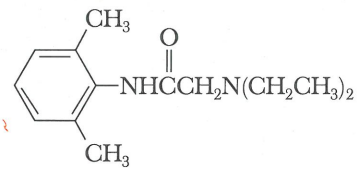
Ácido *p*-aminobenzoico 2-Dietilaminoetanol Procaína (novocaína)

13.42 Los materiales iniciales para sintetizar el herbicida propranilo, el cual se emplea en los campos de arroz, son el benceno y el ácido propanoico. Indique los reactivos necesarios para efectuar las siguientes síntesis:

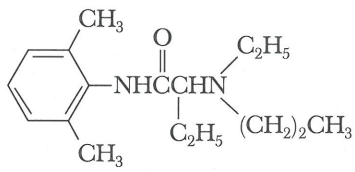


Propranilo

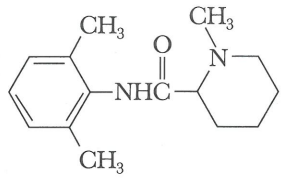
13.43 A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de tres anestésicos locales. La lidocaína (*Índice Merck*, 12a. ed., #5505) fue introducida en 1948 y actualmente es el anestésico de mayor uso para infiltración y anestesia regional. Su clorhidrato se vende bajo el nombre comercial de Xilocaine. La etidocaína (*Índice Merck*, 12a. ed., #3907, cuyo clorhidrato se vende bajo el nombre comercial de Duranest) es comparable a la lidocaína en un principio, pero su acción analgésica dura de dos a tres veces más. La acción analgésica de la mepivucaína (*Índice Merck*, 12a. ed., #5905, cuyo clorhidrato se vende bajo el nombre de Carbocaine) es más rápida y su duración es ligeramente superior a la de la lidocaína.



Lidocaina (Xilocaina)



Etidocaína (Duranest)



Mepivucaína (Carbocaína)

a) Proponga una síntesis de lidocaína a partir de 2,6-dimetilanilina, cloruro de cloroacetilo ($ClCH_2COCl$), y dietilamina.

b) Proponga una síntesis de etidocaína a partir de 2,6-dimetilanilina, cloruro de 2-clorobutanoilo y etilpropilamina.

c) ¿Qué amina y qué cloruro de ácido pueden reaccionar para obtener mepivucaína?

13.44 En este momento, es posible asignar todos los problemas adicionales de espectroscopía RMN de ^1H y RMN de ^{13}C (problemas 21.10-21.34).

13.45 En este momento, es posible asignar todos los problemas adicionales de espectroscopía IR (Problemas 22.1-22.13).

14

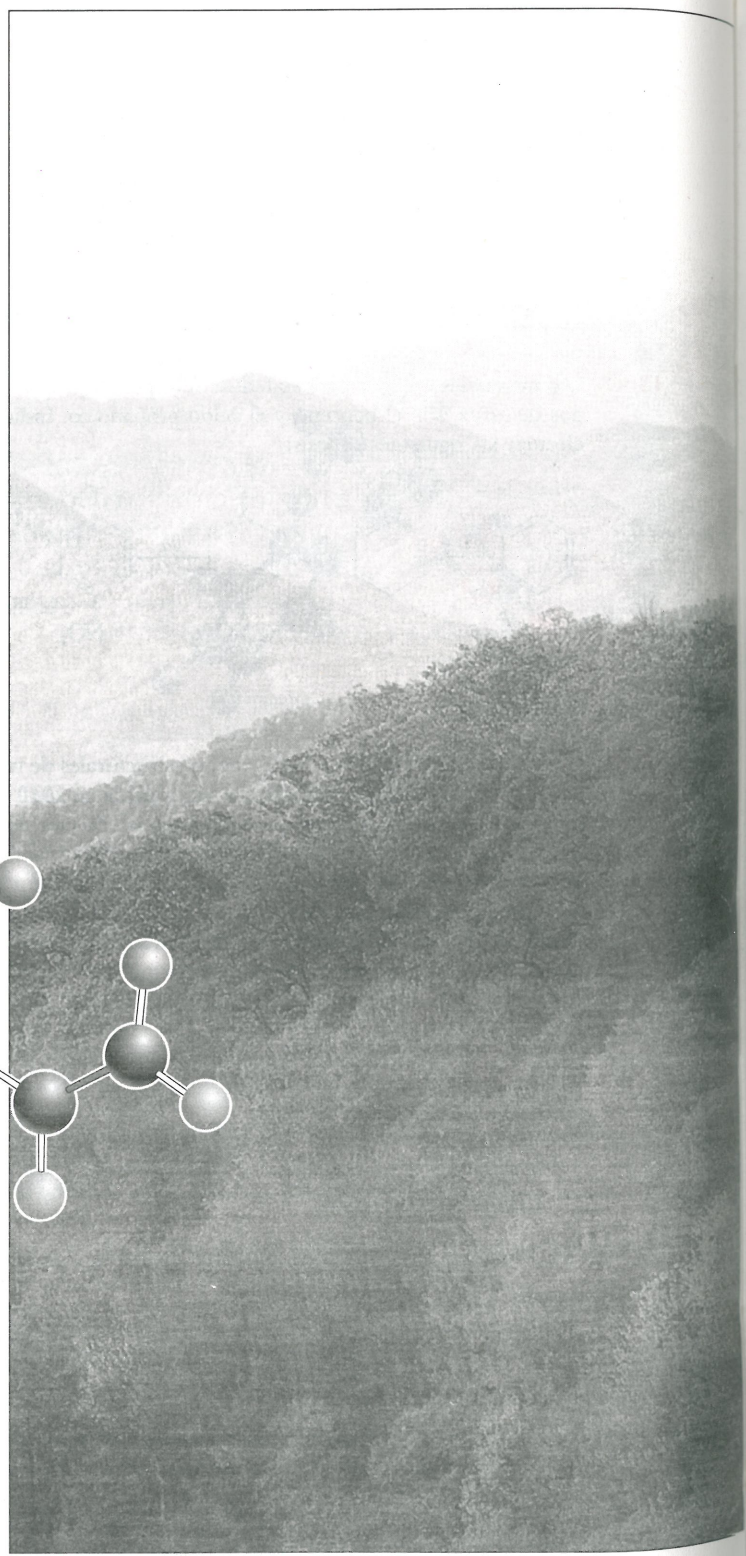
Aniones enolato

14.1 Formación de aniones enolato

14.2 La reacción aldólica

14.3 Las condensaciones de Claisen y Dieckmann

14.4 Las condensaciones de Claisen y aldólica en el mundo biológico



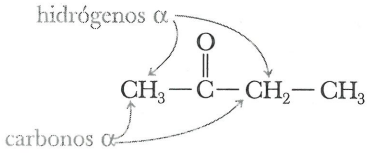
Niebla sobre las Montañas Azules (Blue Ridge Mountains). Inserto: un modelo del isopreno. (*Bob Thomason/Tony Stone Images*)

El presente capítulo es una continuación de la química de los compuestos carbonílicos. En los capítulos 11-13 nos concentramos en el grupo carbonilo y en las adiciones nucleofílicas que se realizan sobre él para formar compuestos carbonilos tetraédricos de la adición. En este capítulo estudiaremos la química de los compuestos que contienen el grupo carbonilo y consideraremos la acidez de sus hidrógenos α, y la formación y reacciones de los aniones enolato.

14.1 FORMACIÓN DE ANIONES ENOLATO

A. Acidez de los hidrógenos α

El átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo se llama **carbono α**, y el átomo de hidrógeno enlazado con este carbono se llama **hidrógeno α**.

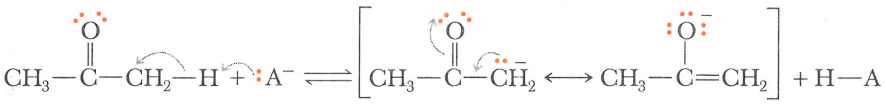


Como el carbono y el hidrógeno tienen electronegatividades comparables, el enlace C–H normalmente tiene poca polaridad y el átomo de hidrógeno unido con el carbono muestra una acidez muy baja. Sin embargo, esta situación cambia para los hidrógenos en posición α con respecto a un grupo carbonilo. Como se muestra en la tabla, los hidrógenos α son considerablemente más ácidos que los hidrógenos de los alcanos, pero menos ácidos que los hidrógenos –OH de los alcoholes.

Tipo de enlace	pK_a
$CH_3CH_2O—H$	16
$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2—H$	20
$CH_3CH_2—H$	51

Los hidrógenos en posición alfa con respecto al grupo carbonilo de un aldehído o cetona son más ácidos que los hidrógenos de los alcanos debido a dos factores. Primero, el efecto inductivo de atracción de electrones del grupo carbonilo adyacente debilita el enlace del hidrógeno alfa y promueve su ionización. Segundo, la carga negativa sobre el **anión enolato** resultante se deslocaliza por resonancia y se estabiliza así en relación con el anión del alcano. Recuerde que estos mismos dos factores se emplearon en la sección 2.3 para explicar la mayor acidez de los ácidos carboxílicos en comparación con los alcoholes.

Anión enolato Anión que se forma cuando se elimina un hidrógeno α de un compuesto que contiene un grupo carbonilo.



anión enolato estabilizado por resonancia

EJEMPLO 14.1

Identifique los hidrógenos α ácidos de los siguientes compuestos:

a) Butanal b) 2-Butanona

SOLUCIÓN

Los átomos de hidrógeno sobre el átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo (hidrógenos α) tienen acidez débil en comparación con otros hidrógenos de los alcanos. El butanal tiene un conjunto de hidrógenos α ácidos; la 2-butanona tiene dos conjuntos de hidrógenos α ácidos.

a) $CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$ b) $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$

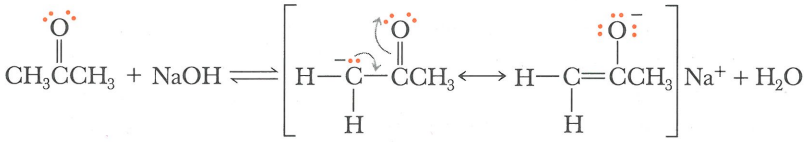
Problema de práctica 14.1

Identifique los hidrógenos ácidos de los siguientes compuestos:

a) Ciclohexanona b) Acetofenona

B. Formación de aniones enolato

Cuando se trata un aldehído o cetona que contiene un hidrógeno α ácido con una base fuerte como el hidróxido de sodio o el etóxido de sodio, se obtiene un anión enolato, el cual es un híbrido de dos estructuras contribuyentes principales.



Un ion enolato

EJEMPLO 14.2

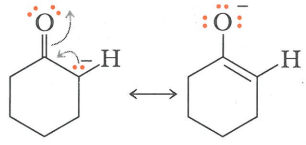
Dibuje el anión enolato que se forma al tratar cada uno de los siguientes compuestos con una base:

a) Butanal b) Ciclohexanona

SOLUCIÓN

Cada anión enolato es un híbrido de dos estructuras contribuyentes: una de ellas con la carga negativa sobre el carbono α, y la otra con la carga negativa sobre el oxígeno.

a) $CH_3CH_2\overset{-}{C}H-\overset{\overset{O}{\|}}{C}H \longleftrightarrow CH_3CH_2CH=\overset{\overset{-}{O}:}{C}H$ b)

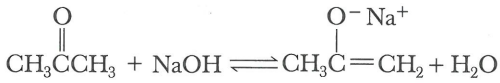


Problema de práctica 14.2

Al tratar la 2-butanona con base se obtienen dos aniones enolato. Dibuje cada uno de ellos como híbrido de dos estructuras contribuyentes.

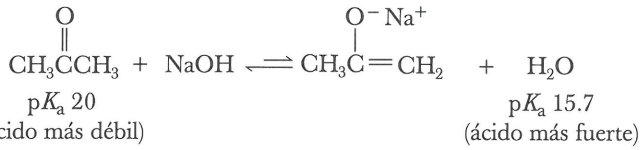
EJEMPLO 14.3

Prediga la posición del equilibrio en la siguiente reacción: (*Sugerencia:* el pK_a de un hidrógeno α de la acetona es aproximadamente 20.)



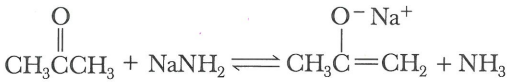
SOLUCIÓN

El agua es el ácido más fuerte, y la acetona es el ácido más débil. El equilibrio se encuentra hacia la izquierda.

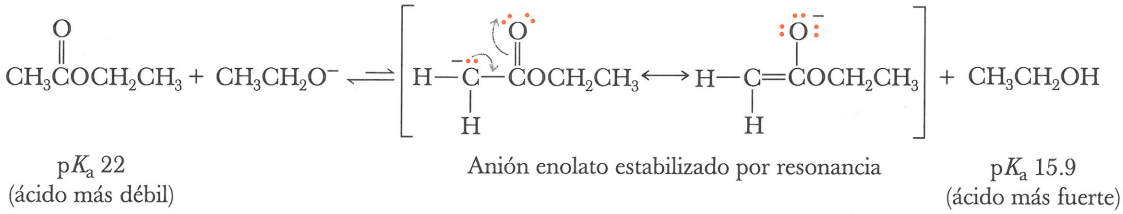


Problema de práctica 14.3

Prediga la posición del equilibrio en la siguiente reacción: (Consulte en la tabla 2.1 el pK_a del NH_3.)



El pK_a de los hidrógenos α de un éster es aproximadamente 22. El anión enolato de un éster también es un híbrido de dos estructuras contribuyentes, en las cuales la carga negativa es compartida por el carbono α y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo.

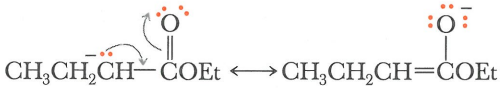


EJEMPLO 14.4

Dibuje el anión enolato que se forma al tratar el butanoato de etilo con etóxido de sodio.

SOLUCIÓN

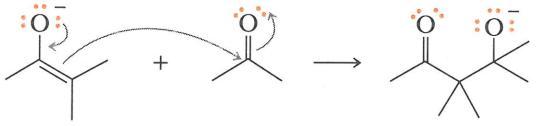
En las siguientes estructuras contribuyentes, el grupo etilo del éster se abrevia Et.



Problema de práctica 14.4

Dibuje el anión enolato que se forma al tratar el fenilacetato de metilo con metóxido de sodio.

Los aniones enolato experimentan un tipo de reacción muy importante en la cual el carbono α del anión enolato se agrega al carbono del carbonilo de otro compuesto que contenga un grupo carbonilo para formar un nuevo enlace carbono-carbono.

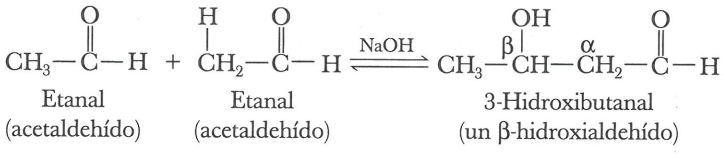


Anión enolato — Grupo carbonilo de otro compuesto que contiene un grupo carbonilo

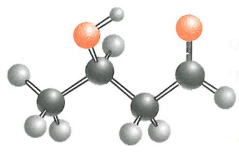
En este capítulo indicaremos cómo se pueden emplear los aniones enolato que se derivan de aldehídos, cetonas y ésteres para formar nuevos enlaces carbono-carbono.

14.2 LA REACCIÓN ALDÓLICA

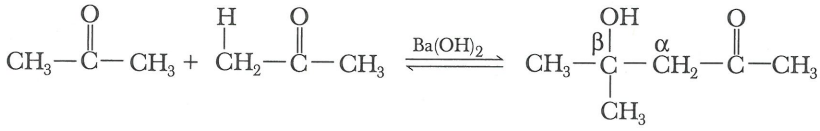
La adición del anión enolato que se deriva de un aldehído o cetona al grupo carbonilo de otro aldehído o cetona, se ilustra en los siguientes ejemplos:



Etanal (acetaldehído) + Etanal (acetaldehído) → 3-Hidroxibutanal (un β-hidroxialdehído)







Propanal (acetona) + Propanal (acetona) → 4-Hidroxi-4-metil-2-pentanona (una β-hidroxicetona)

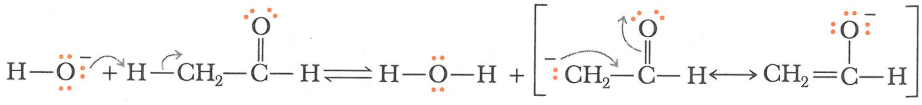
El nombre común del producto que se deriva de la reacción del acetaldehído en medio básico es **aldol**, el cual se llama así porque es tanto un **ald**ehído como un alcoh**ol**. Además, la palabra aldol también es un nombre genérico que se da a cualquier producto que se forma en este tipo de reacción. El grupo funcional del producto de una **reacción aldólica** es un β-hidroxialdehído o una β-hidroxicetona.

Reacción aldólica Reacción de condensación en la que participan los carbonilos de dos aldehídos o cetonas para formar un β-hidroxialdehído o una β-hidroxicetona.

El paso clave de una reacción aldólica catalizada con una base es la adición nucleofílica del anión enolato de una molécula, al grupo carbonilo de otra molécula que contiene un carbonilo, para formar un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición. Este mecanismo se ilustra por la reacción aldólica entre dos moléculas de acetaldehído. Observe que en este mecanismo de tres pasos OH^- es un catalizador: se utiliza un OH^- en el paso 1, pero se genera otro OH^- en el paso 3.

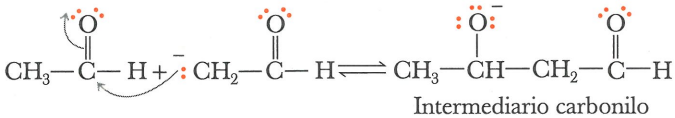
MECANISMO Reacción aldólica catalizada con base

Paso 1: La eliminación de un hidrógeno α por la base forma un anión enolato que se estabiliza por resonancia.



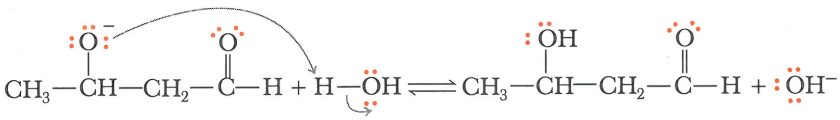
Anión enolato

Paso 2: La adición nucleofílica del anión enolato al carbonilo de otro aldehído (o cetona), forma un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición.



Intermediario carbonilo tetraédrico de la adición

Paso 3 : La reacción del intermediario carbonilo tetraédrico de la adición con un donador de protones forma el producto aldólico y genera otro ion hidróxido.



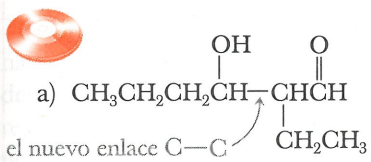
EJEMPLO 14.5

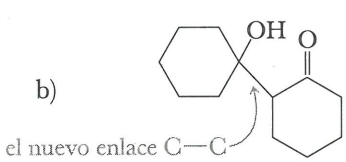
Dibuje el producto de la reacción catalizada con base de los siguientes compuestos:

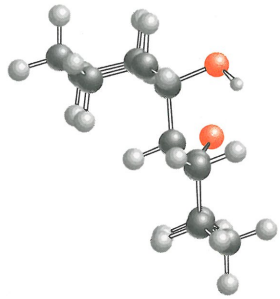
a) Butanal b) Ciclohexanona

SOLUCIÓN

El aldol se forma por adición nucleofílica del carbono α de un compuesto al carbonilo del otro.





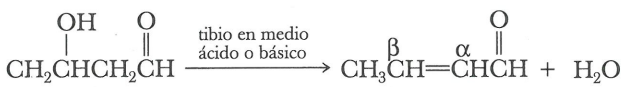


Problema de práctica 14.5

Dibuje el producto de la reacción aldólica catalizada con base de los siguientes compuestos:

a) Acetofenona b) Ciclopentanona

Los β-hidroxialdehídos y las β-hidrocetonas se deshidratan con gran facilidad, y a menudo las condiciones necesarias para producir una reacción aldólica bastan para causar la deshidratación. Ésta también puede lograrse calentando el producto aldólico con ácido diluido. El producto principal de la deshidratación de un producto aldólico es un doble enlace carbono-carbono conjugado con el grupo carbonilo, es decir, el producto es un aldehído o cetona α, β-insaturada.



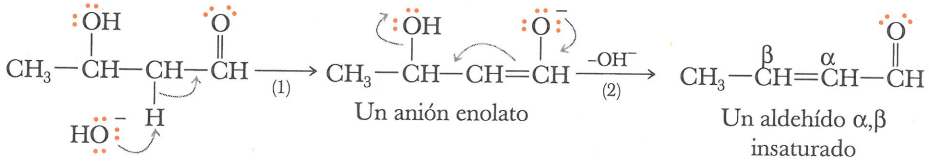
Un aldehído α,β-insaturado

En una deshidratación catalizada con base, se retira un hidrógeno α para formar un nuevo anión enolato, el cual expulsa posteriormente el ion hidróxido. A continuación se indica un mecanismo en dos pasos para esta reacción.

MECANISMO Deshidratación de un producto aldólico catalizada con base

Paso 1: En la reacción catalizada con ácido o base se elimina un hidrógeno a para dar un anión enolato.

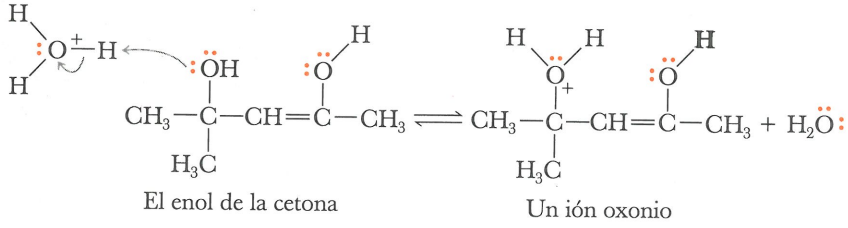
Paso 2: El anión enolato expulsa al ion hidróxido y da el compuesto carbonílico α,β-insaturado.



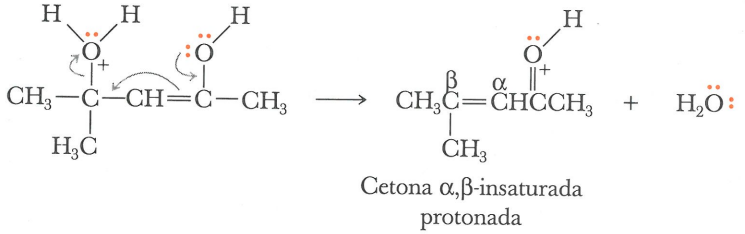
La deshidratación catalizada con ácido de un producto aldólico se lleva a cabo por el siguiente mecanismo de tres pasos.

MECANISMO Deshidratación de un producto aldólico catalizada con ácido

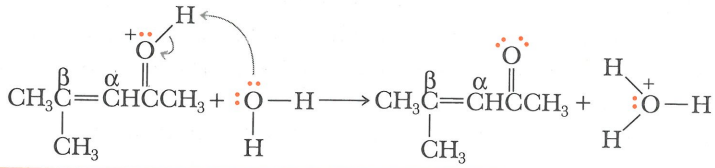
Paso 1: La transferencia del protón del catalizador ácido a la forma enólica del producto aldólico da lugar al ion oxonio.



Paso 2: El ion oxonio sufre la pérdida concertada de agua para formar el ácido conjugado del producto final.



Paso 3: La transferencia de un protón de este ácido conjugado al disolvente completa la reacción.



EJEMPLO 14.6

Dibuje el producto de la deshidratación catalizada con base de cada producto aldólico del ejemplo 14.5.

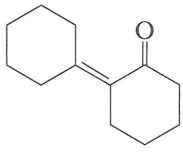
SOLUCIÓN

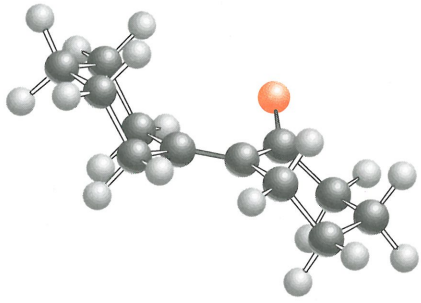
La pérdida de H_2O del producto aldólico del inciso a) forma un aldehído α, β-insaturado; la pérdida de H_2O del producto aldólico del inciso b) forma una cetona α, β-insaturada.

a) $CH_3CH_2CH_2CH{=}C(CH_2CH_3)CH{=}O$



b)





Problema de práctica 14.6

Dibuje el producto de la deshidratación catalizada con ácido de cada producto aldólico del problema de práctica 14.5.

Las reacciones aldólicas catalizadas con base son fácilmente reversibles, y en general, hay poco producto aldólico presente en el equilibrio. Las constantes de equilibrio para la deshidratación, no obstante, suelen ser grandes, de modo que cuando las condiciones de reacción son suficientemente vigorosas para producir la deshidratación, es posible obtener buenos rendimientos de producto.

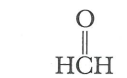
Los reactivos en el paso clave de una reacción aldólica son el anión enolato y un aceptor del anión enolato. Estos reactivos pueden ser desempeñados por un solo tipo de molécula. También pueden efectuarse **reacciones aldólicas cruzadas**; por ejemplo, entre la acetona y el formaldehído. El formaldehído no puede formar un anión enolato, porque no tiene hidrógeno α. Sin embargo, es un aceptor particularmente bueno del anión enolato, porque su grupo carbonilo no tiene impedimentos. La acetona forma un anión enolato, pero su grupo carbonilo, que está enlazado con dos grupos alquilo, es menos reactivo que el del formaldehído. En consecuencia, la reacción aldólica cruzada entre la acetona y el formaldehído forma la 4-hidroxi-2-butanona.

Reacción aldólica cruzada
Reacción aldólica entre dos aldehídos o cetonas diferentes.

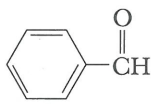
$$CH_3CCH_3 + HCH \xrightleftharpoons{NaOH} CH_3CCH_2CH_2OH$$

4-Hidroxi-2-butanona

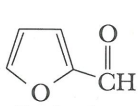
Como se ilustra en este ejemplo, para que la reacción aldólica cruzada tenga éxito, uno de los dos reactivos no debe tener hidrógeno α, de modo que el anión enolato no se puede formar. También es de ayuda que el compuesto que no tiene hidrógenos α tenga el carbonilo más reactivo; por ejemplo, cuando es un aldehído. A continuación se incluyen ejemplos de aldehídos que no tienen hidrógenos α y pueden emplearse en reacciones aldólicas cruzadas. Si no se cumple con estos requerimientos, se obtiene una mezcla compleja de productos.



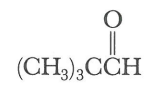
Metanal (formaldehído)



Benzaldehído



Furfural

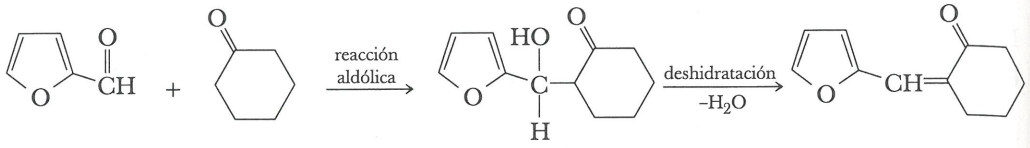


2,2-Dimetilpropanal

EJEMPLO 14.7

Dibuje el producto de la reacción aldólica cruzada entre el furfural y la ciclohexanona y el producto que se forma por su deshidratación catalizada con una base.

SOLUCIÓN

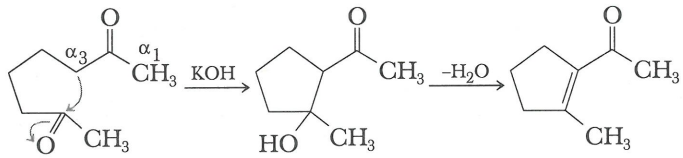


Furfural Ciclohexanona Producto aldólico

Problema de práctica 14.7

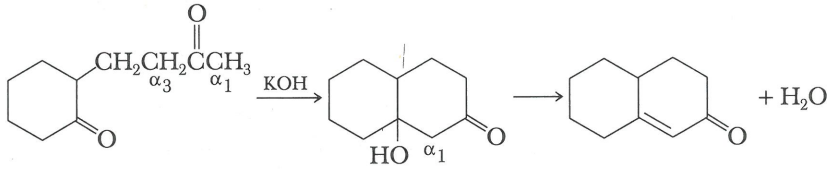
Dibuje el producto de la reacción aldólica cruzada entre el benzaldehído y la 3-pentanona y el producto que se forma por su deshidratación catalizada con una base.

Cuando tanto el anión enolato como el grupo carbonilo al cual se agrega se encuentran dentro de la misma molécula, la reacción aldólica da lugar a la formación de un anillo. Este tipo de **reacción aldólica intramolecular** es de particular utilidad para formar anillos de cinco y seis miembros. La reacción aldólica intramolecular de la 2,7-octanodiona forma un anillo de cinco miembros.



2,7-Octanidiona

A continuación se muestra un ejemplo en el cual es posible formar, ya sea un anillo de cuatro miembros (a través de un anión enolato en la posición α_3), o un anillo de seis miembros (a través de un anión enolato en la posición α_1). Por la mayor estabilidad de los anillos de seis miembros en comparación con los de cuatro miembros, en esta reacción aldólica intramolecular se forma el anillo de seis miembros.



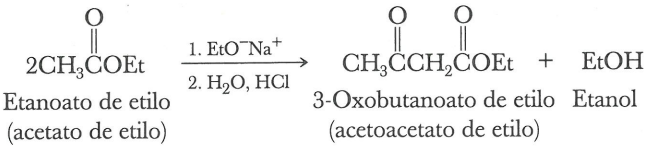
14.3 LAS CONDENSACIONES DE CLAISEN Y DIECKMANN

A. Condensación de Claisen

Condensación de Claisen
Reacción de condensación en la que participan los carbonatos entre dos ésteres para dar un β-cetoéster.

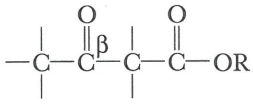
En esta sección examinaremos la formación de un anión enolato a partir de un éster, seguida por la sustitución nucleofílica del acilo sobre el carbono del carbonilo de otro éster. Una de las primeras reacciones de este tipo que se descubrieron fue la **condensación de Claisen**, llamada así en honor a su descubridor, el químico alemán Ludwig Claisen (1851-1930).

La condensación de Claisen se ilustra por la condensación de dos moléculas de acetato de etilo en presencia de etóxido de sodio, seguida por acidificación, para dar acetoacetato de etilo.



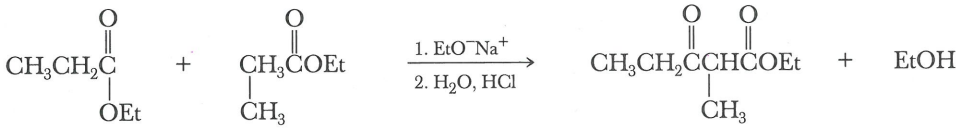
Las condensaciones de Claisen, igual que la reacción aldólica, requieren de una base. Sin embargo, no es posible usar bases acuosas como NaOH en las condensaciones de Claisen, porque esto produciría la hidrólisis del éster. En vez de ello, las bases que suelen emplearse en las condensaciones de Claisen son de tipo no acuoso, como el etóxido de sodio en etanol y el metóxido de sodio en metanol.

El grupo funcional del producto de una condensación de Claisen es un **β-cetoéster**.



Un β-cetoéster

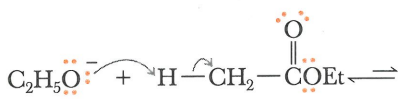
La condensación de Claisen de dos moléculas de propanoato de etilo da el siguiente β-cetoéster.

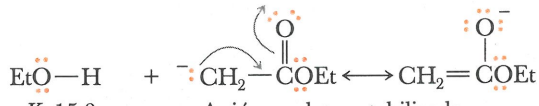


Los primeros pasos de una condensación de Claisen se asemejan mucho a los pasos de una reacción aldólica (Secc. 14.2). En ambos casos, la base retira un protón del carbono α en el paso 1 para formar un anión enolato, que se estabiliza por resonancia. En el paso 2 el anión enolato ataca al carbonilo de otra molécula de éster, formando un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición, que en el paso 3 forma el β–cetoéster. La reacción total es desplazada hacia los productos porque el β–cetoéster que se forma es un ácido más fuerte que el etanol. El β–cetoéster (el ácido más fuerte) reacciona con el ion etóxido (la base más fuerte) en el paso 4 para formar etanol (ácido más débil) y el anión del β–cetoéster (base más débil).

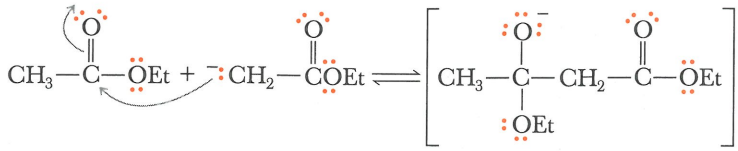
MECANISMO Condensación de Claisen

Paso 1: La base retira un hidrógeno α del éster para formar un anión enolato.



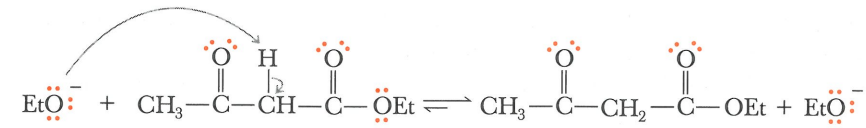


Paso 2: El ataque del anión enolato sobre el carbonilo de otra molécula de éster da lugar al intermediario carbonilo tetraédrico de la adición.



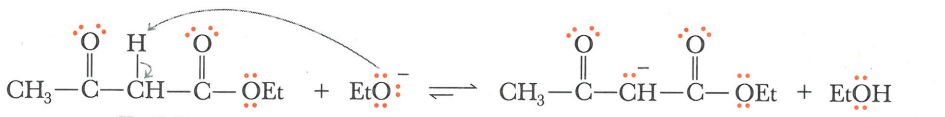
Intermediario carbonilo tetraédrico de la adición

Paso 3: El intermediario carbonilo tetraédrico de la adición de un β-cetoéster genera un nuevo ion etóxido.



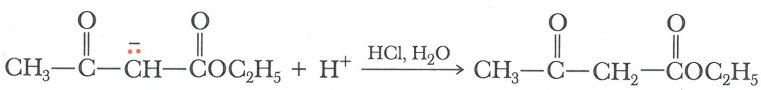
(base más fuerte) pK_a 10.7 (ácido más fuerte)

Paso 4: La formación del anión enolato del β-cetoéster desplaza la condensación de Claisen hacia la derecha.



pK_a 10.7 (ácido más fuerte) (base más fuerte) (base más débil) pK_a 15.9 (ácido más débil)

De este modo, el material inicial que se requiere para una condensación de Claisen exitosa es un éster con dos hidrógenos α: uno de ellos para formar el anión enolato inicial y el otro para formar el anión enolato del β–cetoéster resultante. El β–cetoéster que se forma, se aísla al efectuar una acidificación con ácido acuoso.

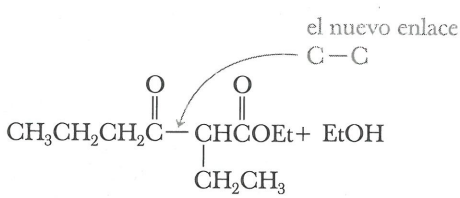


EJEMPLO 14.8

Indique el producto de la condensación de Claisen del butanoato de etilo en presencia de etóxido de sodio seguida por acidificación con HCl acuoso.

SOLUCIÓN

El nuevo enlace que se forma en la condensación de Claisen ocurre entre el grupo carbonilo de un éster y el carbono α de otro.



2-Etil-3-oxohexanoato de etilo

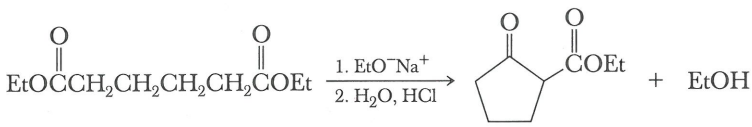
Problema de práctica 14.8

Indique el producto de la condensación de Claisen del 3-metilbutanoato de etilo en presencia de etóxido de sodio.

B. Condensación de Dieckmann

Condensación de Dieckmann Condensación intramolecular de Claisen del éster de un ácido dicarboxílico para formar un anillo de cinco o seis miembros.

La condensación intramolecular de Claisen de un éster dicarboxílico para dar un anillo de cinco o seis miembros, recibe el nombre especial de **condensación de Dieckmann**. Por ejemplo, en presencia de un equivalente de etóxido de sodio, el hexanodioato de dietilo (adipato de dietilo) experimenta una condensación intramolecular, formando un anillo de cinco miembros.



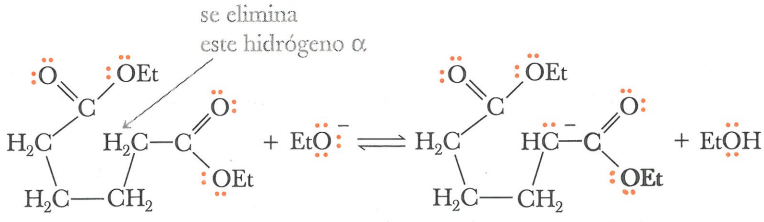
Hexanodioato de dietilo (adipato de dietilo)

2-Oxociclopentanocarboxilato de etilo

El mecanismo de la condensación de Dieckmann es idéntico al descrito para la condensación de Claisen. El anión que se forma en el carbono α de un grupo éster en el paso 1, se agrega al carbonilo del otro grupo éster en el paso 2, dando lugar a un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición. Dicho intermediario expulsa al ion etóxido en el paso 3 para regenerar al grupo carbonilo. La ciclización es seguida por la formación de la base conjugada del β–cetoéster en el paso 4, del mismo modo que en la condensación de Claisen. El β–cetoéster se aísla tras la acidificación con ácido acuoso.

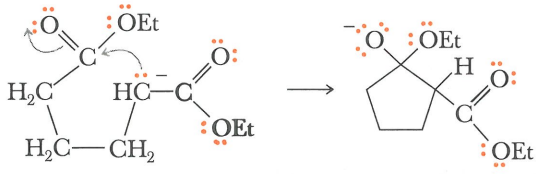
MECANISMO Condensación de Dieckmann

Paso 1: La transferencia de un protón al ion etóxido da un anión enolato.



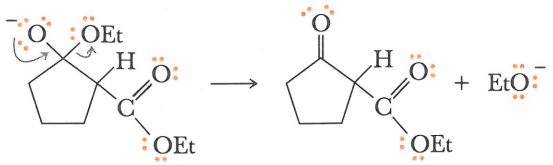
Un ion enolato

Paso 2: El ataque del anión enolato sobre el otro carbonilo del diéster, forma un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición.



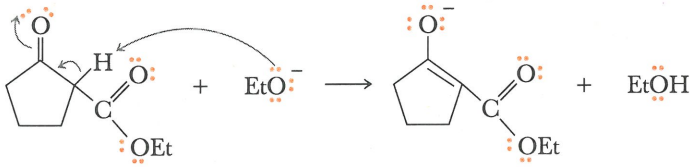
Intermediario carbonilo tetraédrico de la adición

Paso 3: El colapso del intermediario carbonilo tetraédrico de la adición da un β-cetoéster y genera un nuevo ion etóxido.



Intermediario carbonilo tetraédrico de la adición

Paso 4: La transferencia de un protón del β-cetoéster al ion etóxido forma el anión del β-cetoéster, el cual desplaza la condensación de Dieckmann hacia su terminación. El tratamiento final con ácido acuoso produce el β-cetoéster.

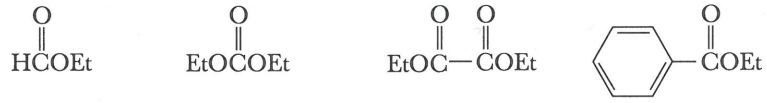


Anión enolato del β-cetoéster estabilizado por resonancia

C. Condensación de Claisen cruzada

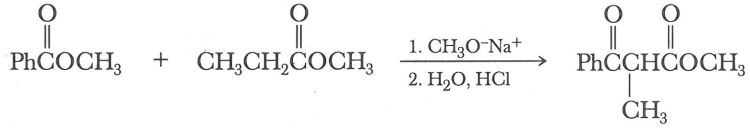
Condensación de Claisen cruzada Condensación de Claisen entre dos ésteres distintos.

La **condensación de Claisen cruzada** entre dos ésteres distintos, cada uno de ellos con dos hidrógenos α, produce una mezcla de cuatro β-citoésteres, y por lo tanto, las condensaciones cruzadas de Claisen de este tipo, no son útiles desde el punto de vista sintético. Sin embargo, este tipo de condensación es útil cuando hay diferencias apreciables de reactividad entre los dos ésteres; por ejemplo, cuando uno de ellos no tiene hidrógenos α y puede funcionar solamente como aceptor de anión enolato. Estos ésteres carecen de hidrógenos α:



Formato de etilo — Carbonato de etilo — Etanodioato de dietilo (oxanolato de dietilo) — Benzoato de etilo

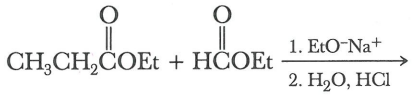
Las condensaciones cruzadas de Claisen de este tipo generalmente se llevan a cabo usando un exceso del éster sin hidrógenos α. En el siguiente ejemplo se utiliza benzoato de metilo en exceso.



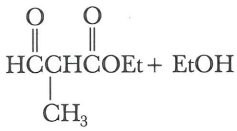
Benzoato de metilo — Propanoato de metilo — 2-Metil-3-oxo-3-fenilpropanoato de metilo

EJEMPLO 14.9

Complete la siguiente condensación de Claisen cruzada:

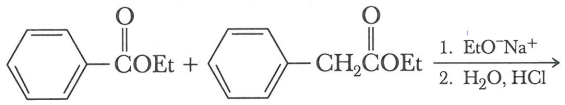


SOLUCIÓN



Problema de práctica 14.9

Complete la siguiente condensación de Claisen:



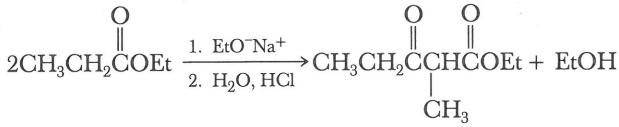
D. Hidrólisis y descarboxilación de β-cetoésteres

Recuerde que en la sección 13.3C se dijo que la hidrólisis de un éster en hidróxido de sodio acuoso (**saponificación**) seguida por la acidificación de la mezcla de reacción con HCl u otro ácido mineral, transforma el éster en ácido carboxílico. El lector recordará también que en la sección 12.8 se estudió que los β-cetoácidos y los ácidos β-dicarboxílicos experimentan una **descarboxilación** (pierden CO_2) cuando se calientan. Las siguientes ecuaciones ilustran el resultado de una condensación de Claisen seguida por saponificación, acidificación y descarboxilación.

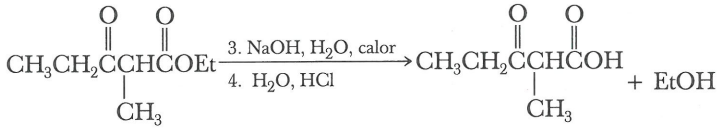
Saponificación Hidrólisis de un éster con NaOH o KOH acuoso, para formar un alcohol y la sal de sodio o potasio de un ácido carboxílico.

Descarboxilación Pérdida de CO_2 en una molécula orgánica.

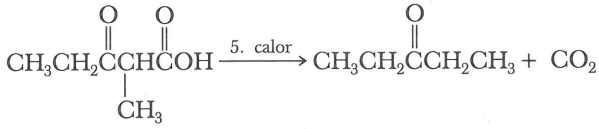
Condensación de Claisen:



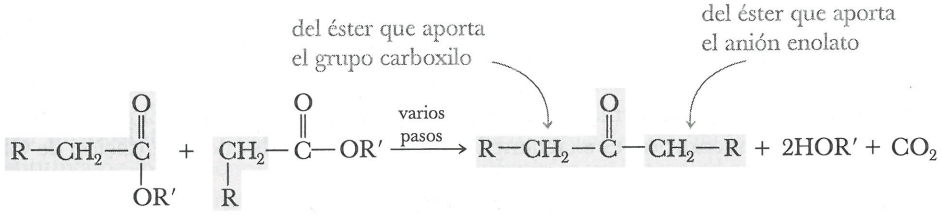
Saponificación seguida por acidificación:



Descarboxilación:



El resultado de estos cinco pasos es la reacción entre dos moléculas de éster, una de las cuales aporta un grupo carboxilo y la otra aporta un anión enolato, para dar una cetona y dióxido de carbono. En la reacción general, ambas moléculas de éster son las mismas y el producto es una cetona simétrica.



EJEMPLO 14.10

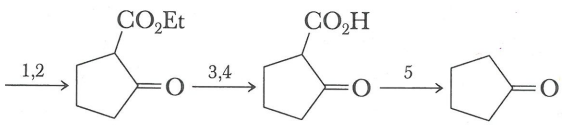
Los siguientes conjuntos de compuestos experimentan (1,2) una condensación de Claisen, (3) saponificación seguida por (4) acidificación y (5) descarboxilación térmica. Dibuje la fórmula estructural del producto que se obtiene después de esta secuencia de reacciones.

a) $PhCOEt + CH_3COEt$ b) $EtOC(CH_2)_4COEt$

SOLUCIÓN

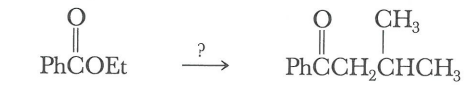
Los pasos 1 y 2 producen una condensación de Claisen cruzada en a) y una condensación de Dieckmann en b) para formar un β-cetoéster. Los pasos 3 y 4 producen una hidrólisis del β-cetoéster para formar un β-cetoácido y el paso 5 produce la descarboxilación para producir una cetona.

a) $\xrightarrow{1,2}$ $PhCCH_2COEt$ $\xrightarrow{3,4}$ $PhCCH_2COH$ $\xrightarrow{5}$ $PhCCH_3$

b) 

Problema de práctica 14.10

Indique cómo transformar el benzoato de etilo en 3-metil-1-fenil-1-butanona (isobutil fenilcetona) empleando una condensación de Claisen en alguna etapa de la síntesis.

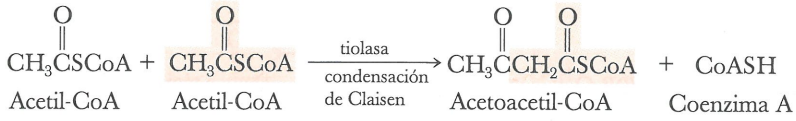


Benzoato etilo — 3-Metil-1-fenil-butanona

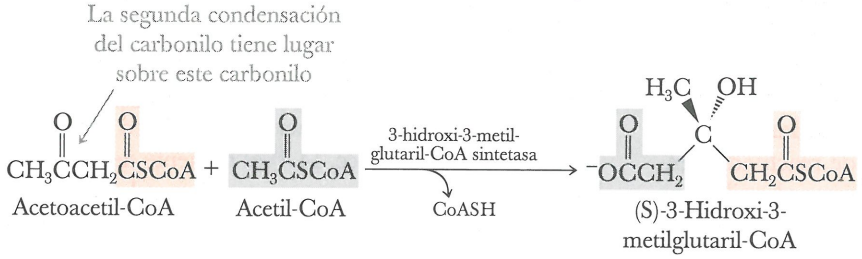
14.4 LAS CONDENSACIONES DE CLAISEN Y ALDÓLICA EN EL MUNDO BIOLÓGICO

Las condensaciones del grupo carbonilo son de las reacciones más frecuentes en el mundo biológico para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono en biomoléculas de tal importancia como ácidos grasos, colesterol, hormonas esteroidales y terpenos. Una fuente de átomos de carbono para sintetizar estas biomoléculas es la **acetil-CoA**, un tioéster del ácido acético y el grupo tiol de la coenzima A (Problema adicional 16.27). Observe que en la discusión siguiente no nos interesamos en el mecanismo por el cual se llevan a cabo estas reacciones catalizadas enzimáticamente. Más bien, lo que deseamos es reconocer el tipo de reacción que tiene lugar.

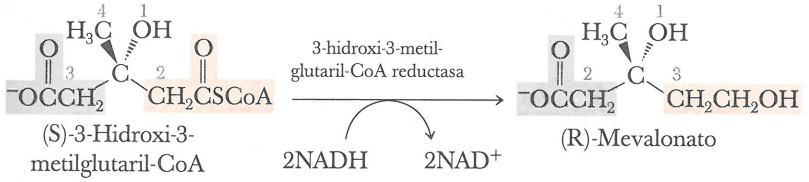
En la condensación de Claisen catalizada por la enzima tiolasa, la acetil-CoA se transforma en el anión enolato, el cual ataca posteriormente al grupo carbonilo de una segunda molécula de acetil-CoA para formar un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición. Este intermediario forma la acetoacetil-CoA al perder CoASH. El mecanismo de esta reacción de condensación es exactamente el mismo que el de la condensación de Claisen (Secc. 14.3A).

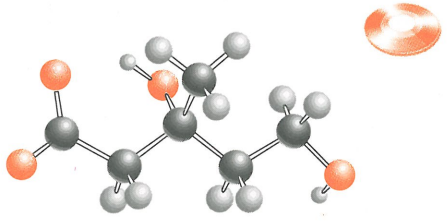


La reacción aldólica catalizada enzimáticamente con una tercer molécula de acetil-CoA sobre el carbonilo de la cetona de la acetoacetil-CoA, forma la (S)-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA. Observe tres características de esta reacción. Primero, la formación de un nuevo centro quiral es estereoselectiva; sólo se forma el enantiómero S. Aunque el grupo acetilo de cada uno de los reactivos es aquiral, su condensación se lleva a cabo en el entorno quiral creado por la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintetiza. Segundo, la hidrólisis del grupo tioéster de la acetil-CoA se acopla con la reacción aldólica. Tercero, se muestra el grupo carboxilo de la manera en que se ioniza a pH 7.4, que es el pH aproximado del plasma sanguíneo y de muchos líquidos celulares.

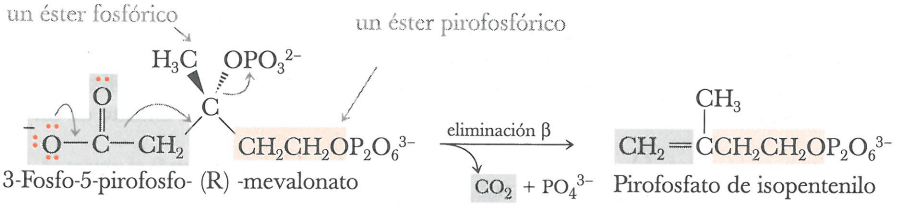


La reducción enzimática por NADH (Secc. 20.1B) del grupo tioéster de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA hasta la formación del alcohol primario produce ácido mevalónico, que en este caso se muestra como su anión. Observe que en el curso de esta reducción se produce un cambio en la designación de la configuración de S a R, no porque haya cambio en la configuración en el centro quiral, sino más bien por un cambio de prioridad entre los cuatro grupos enlazados con dicho centro.

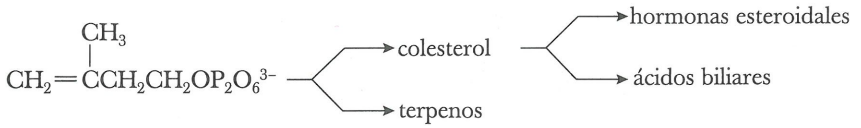




La transferencia enzimática de un grupo fosfato del trifosfato de adenosina (ATP, Secc. 191.) al grupo 3-hidroxilo del mevalonato, produce un éster fosfórico en el carbono 3. La transferencia enzimática de un grupo pirofosfato de una segunda molécula de ATP, da un éster pirofosfórico en el carbono 5. La β-eliminación enzimática de esta molécula da lugar a la pérdida de CO_2 y PO_4^{3-}, los cuales constituyen buenos grupos salientes.



El **pirofosfato de isopentilo** tiene el esqueleto de carbonos del isopreno, la unidad constitutiva de los terpenos (Secc. 5.4). Esta molécula es un intermediario clave en la biosíntesis de isopreno, terpenos, colesterol, hormonas esteroidales y ácidos biliares.



Pirofosfato de isopentenilo

RESUMEN

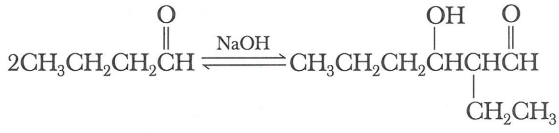
El **anión enolato** se forma al eliminar un hidrógeno α de un compuesto que contiene un grupo carbonilo. Los aldehídos, cetonas y ésteres pueden transformarse en aniones enolato por tratamiento con un alcóxido metálico u otra base fuerte. Una **reacción aldólica** (Secc. 14.2) consiste en la adición del anión enolato de un aldehído o cetona al grupo carbonilo de otro aldehído o cetona, para formar un **β-hidroxialdehído** o **β-hidroxicetona**. La deshidratación del producto de una reacción aldólica forma un **aldehído** o **cetona α, β-insaturado**. Las **reacciones aldólicas cruzadas** sólo son útiles cuando hay diferencias apreciables de reactividad entre los dos compuestos que contienen grupos carbonilo; por ejemplo, cuando uno de ellos carece de hidrógenos α y funciona únicamente como aceptor de anión enolato. Cuando ambos grupos carbonilo se encuentran en una misma molécula, la reacción aldólica da lugar a la formación de un anillo. La reacción aldólica intramolecular es de particular utilidad para formar anillos de cinco y seis miembros.

Un paso clave en las **condensaciones de Claisen** y **Dieckmann** (Secc. 14.3) es la adición del anión enolato de un éster a un grupo carbonilo de otro éster para formar un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición, seguida por la formación de un β–cetoéster. Esta condensación constituye un ejemplo de sustitución nucleofílica del acilo.

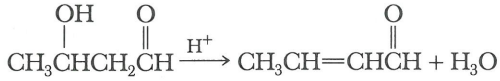
La **acetil-CoA** (Secc. 14.4) es la fuente de átomos de carbono para la síntesis de terpenos, colesterol y ácidos grasos. Los intermediarios clave en la síntesis de estas biomoléculas son el ácido mevalónico y el pirofosfato de isopentenilo.

REACCIONES IMPORTANTES

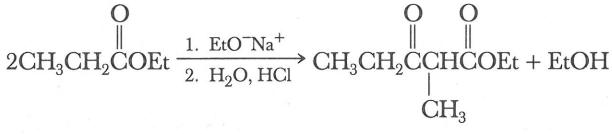
1. La reacción aldólica (Secc. 14.2)
En la reacción aldólica se efectúa la adición nucleofílica del anión enolato de un aldehído o cetona al carbono del carbonilo de otro aldehído o cetona, para formar un β–hidroxialdehído o cetona.



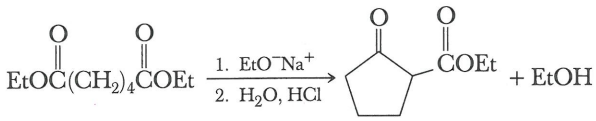
2. Deshidratación del producto de una reacción aldólica (Secc. 14.2)
La deshidratación de un β–hidroxialdehído o cetona de una reacción aldólica ocurre con gran rapidez en condiciones ácidas o básicas, para producir un aldehído o cetona α,β–insaturado.



3. La condensación de Claisen (Secc. 14.3A)
El producto de una condensación de Claisen es un β–cetoéster. La condensación se lleva a cabo por sustitución nucleofílica del acilo, en la cual el nucleófilo que ataca es el anión enolato de un éster.

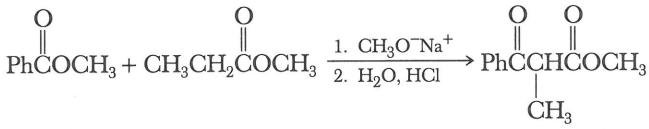


4. Condensación de Dieckmann (Secc. 14.3B)
La condensación intramolecular de Claisen recibe el nombre de condensación de Dieckmann.



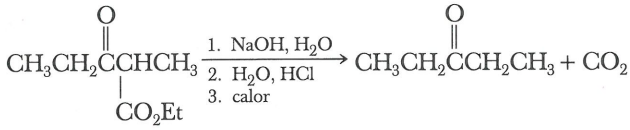
5. Condensaciones de Claisen cruzadas (Secc. 14.3C)

Las condensaciones de Claisen cruzadas son útiles únicamente cuando hay una diferencia apreciable de reactividad entre los dos ésteres. Por ejemplo, en el caso de que el éster carezca de hidrógenos α y pueda funcionar únicamente como aceptor del anión enolato.



6. Hidrólisis y descarboxilación de β-cetoésteres (Secc. 14.3D)

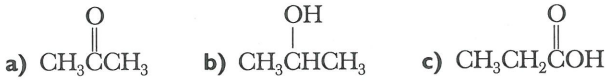
La hidrólisis del éster seguida por la descarboxilación del β–cetoácido resultante da una cetona y dióxido de carbono.



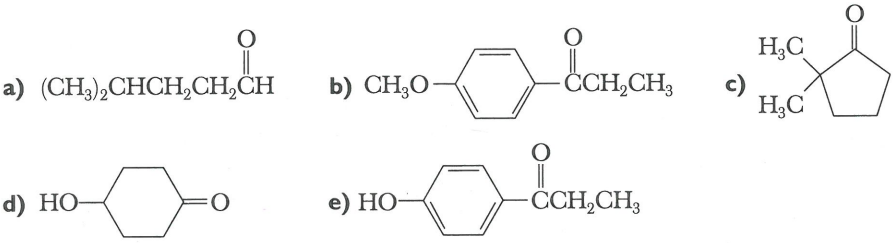
PROBLEMAS ADICIONALES

La reacción aldólica

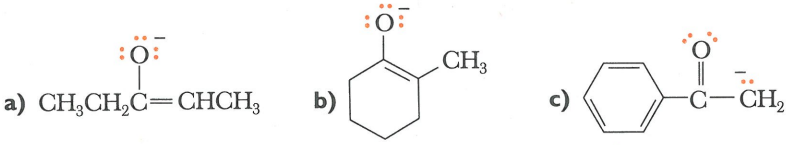
14.11 Estime el pK_a de los siguientes compuestos y después ordénelos de mayor a menor acidez:



14.12 Identifique el o los hidrógenos más ácidos en los siguientes compuestos:

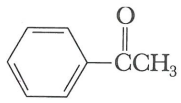


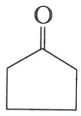
14.13 Escriba una segunda estructura contribuyente de cada anión y emplee flechas curvas para indicar la redistribución de electrones que da lugar a la segunda estructura.



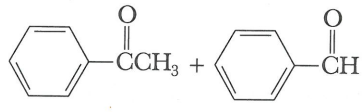
14.14 Al tratar la 2-metilciclohexanona con base se obtienen dos aniones enolato distintos. Dibuje para cada uno una estructura contribuyente que coloque la carga negativa sobre el carbono.

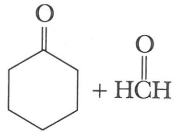
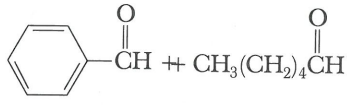
14.15 Dibuje una fórmula estructural para el producto de la reacción aldólica de los siguientes compuestos con el aldehído o cetona α, β-insaturado formado por la deshidratación de cada producto aldólico:

a) $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ **b)** 

c)  **d)** $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$

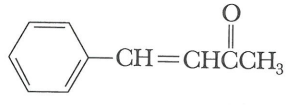
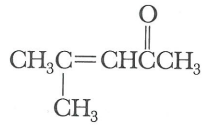
14.16 Dibuje una fórmula estructural para el producto de las siguientes reacciones aldólicas cruzadas y para el compuesto que se forma por deshidratación de cada uno de los productos aldólicos:

a) $(CH_3)_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ **b)** 

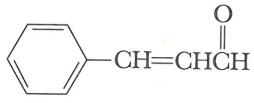
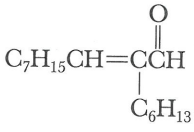
c)  **d)** 

14.17 Cuando se trata con base una mezcla 1:1 de acetona y 2-butanona, es posible obtener seis productos aldólicos. Dibuje una fórmula estructural para cada uno de ellos.

14.18 Indique cómo preparar las siguientes cetonas α, β-insaturadas mediante una reacción aldólica seguida por deshidratación del producto aldólico:

a)  **b)** 

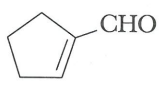
14.19 Indique cómo preparar los siguientes aldehídos α, β-insaturados mediante una reacción aldólica seguida por deshidratación del producto aldólico:

a)  **b)** 

14.20 Al tratar con base al siguiente compuesto, éste experimenta una reacción aldólica intramolecular, seguida por una deshidratación, para dar un producto que contiene un anillo (con rendimiento del 78%). Proponga una fórmula estructural para este producto.

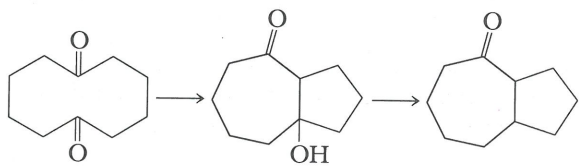
$$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow[\text{reacción aldólica}]{\text{base}} C_{10}H_{14}O + H_2O$$

14.21 Proponga una fórmula estructural para el compuesto de fórmula molecular $C_6H_{10}O_2$ que experimenta una reacción aldólica seguida por deshidratación para dar el siguiente aldehído α, β-insaturado:

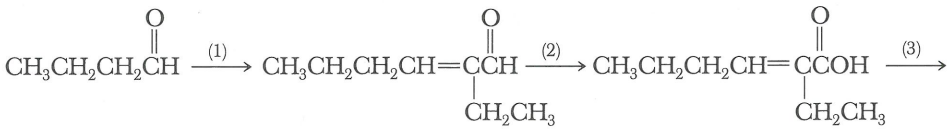
$$C_6H_{10}O_2 \xrightarrow{\text{base}} \text{  } + H_2O$$

1-Ciclopentenocarbaldehído

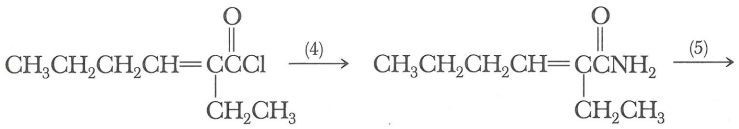
14.22 Indique cómo efectuar la siguiente conversión:



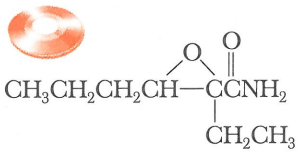
14.23 La oxanamida (*Índice Merck*, 12a. ed., #7053), un sedante suave, se sintetiza a partir del butanal mediante los siguientes cinco pasos:



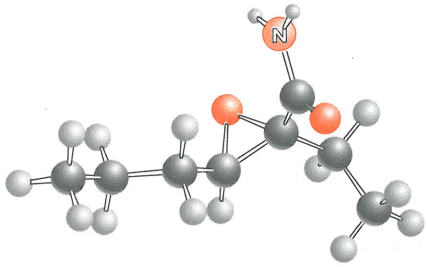
Butanal — 2-Etil-2-hexenal — Ácido 2-etil-2-hexenoico



Cloruro de 2-etil-2-hexenoilo — 2-Etil-2-hexenamida



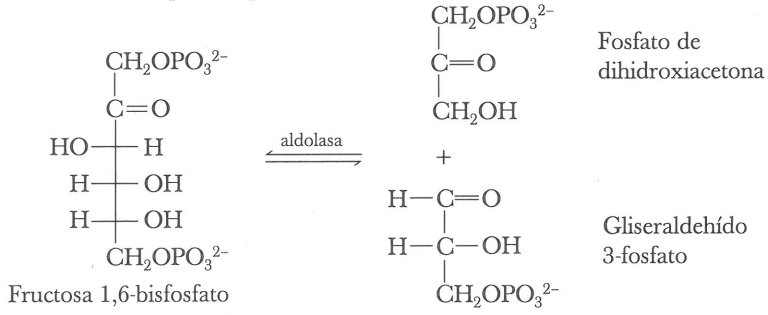
2-Etil-2,3-epoxihexanamida
(oxanamida)



a) Indique los reactivos y condiciones experimentales necesarias para realizar cada paso de esta síntesis.

b) ¿Cuántos centros quirales tiene la oxanamida? ¿Cuántos esteroisómeros puede tener este compuesto?

14.24 La siguiente reacción es uno de los 10 pasos de la glucólisis (Secc. 20.6), que es una serie de reacciones enzimática por las cuales la glucosa se oxida para producir dos moléculas de piruvato. Demuestre que este paso es el inverso de una reacción aldólica.



Fructosa 1,6-bisfosfato — Fosfato de dihidroxiacetona — Gliseraldehído 3-fosfato

Las condensaciones de Claisen y Dieckmann

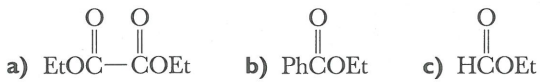
14.25 Indique el producto de condensación de Claisen de los siguientes ésteres:

a) Fenilacetato de etilo en presencia de etóxido de sodio.

b) Hexanoato de metilo en presencia de metóxido de sodio.

14.26 Cuando se trata una mezcla 1:1 de propanoato de etilo y butanoato de etilo con etóxido de sodio, es posible obtener cuatro productos de condensación de Claisen. Dibuje la fórmula estructural de cada uno de ellos.

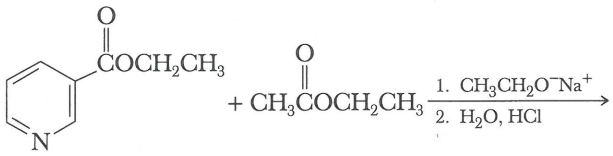
14.27 Dibuje la fórmula estructural del β-cetoéster que se forma por la condensación de Claisen cruzada de propanoato de etilo con los siguientes ésteres:



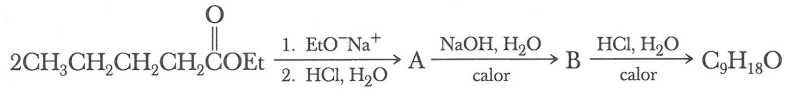
a) EtOC—COEt **b)** PhCOEt **c)** HCOEt

14.28 Dibuje una fórmula estructural para el producto de saponificación, acidificación y descarboxilación de cada uno de los β-cetoésteres formados en el problema adicional 14.27.

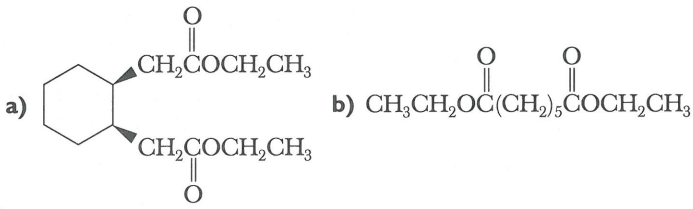
14.29 Complete la ecuación de la siguiente condensación cruzada de Claisen:



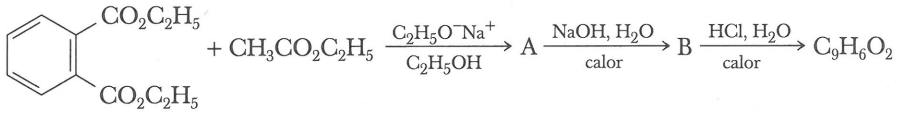
14.30 La condensación de Claisen puede emplearse como un paso en la síntesis de cetonas, como se ilustra mediante la siguiente secuencia de reacciones. Proponga fórmulas estructurales para los compuestos A, B y la cetona que se forman en la siguiente secuencia:



14.31 Dibuje una fórmula estructural para la cetona que se forma al tratar los siguientes diésteres con etóxido de sodio y a continuación acidificarlos con HCl. (*Sugerencia*: se trata de condensaciones de Dieckmann).

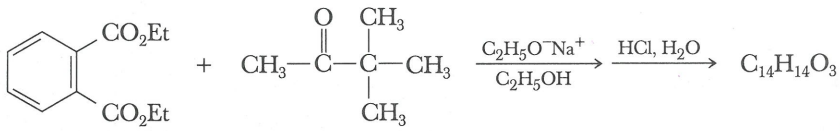


14.32 La condensación de Claisen entre el ftalato de dietilo y el acetato de etilo seguida por saponificación, acidificación y descarboxilación, forma una dicetona, $C_9H_6O_2$. Proponga las fórmulas estructurales para los compuestos A, B y para la dicetona.



Ftalato de dietilo Acetato de etilo

14.33 El rodenticida e insecticida llamado pindona (*Índice Merck*, 12a. ed. #7598) se sintetiza mediante la siguiente secuencia de reacciones. Proponga una fórmula estructural para la pindona. (*Sugerencia:* la pindona es una tricetona).



Ftalato de dietilo 3,3-Dimetil-2-butanona Pindona

14.34 La siguiente reacción es la cuarta de un conjunto de cuatro pasos enzimáticos, por los cuales la cadena de hidrocarburo de un ácido graso (Secc. 20.3) se oxida de dos en dos carbonos hasta producir acetilcoenzima A. Demuestre que esta reacción es el inverso de una condensación de Claisen.



β-cetoacil-CoA Coenzima A Un acil-CoA Acetil-CoA

15

Química de los polímeros orgánicos

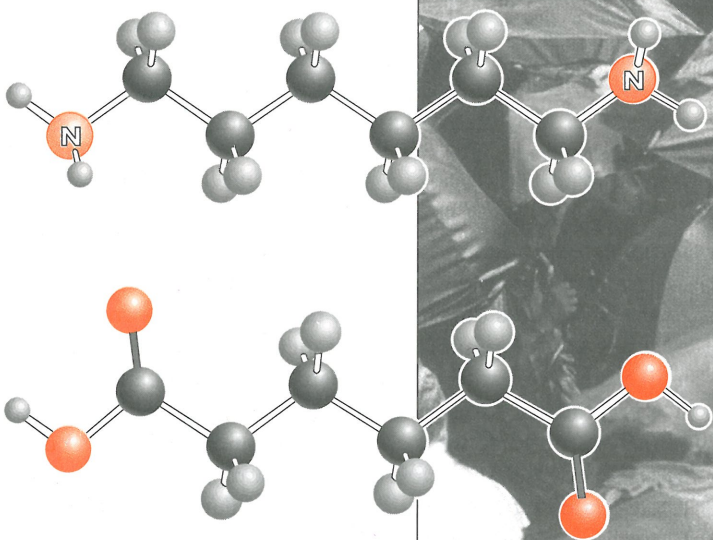
15.1 La estructura de los polímeros

15.2 Notación y nomenclatura de los polímeros

15.3 Forma de los polímeros: materiales cristalinos en comparación con materiales amorfos

15.4 Polimerizaciones por pasos

15.5 Polimerizaciones en cadena



Mar de paraguas en un día lluvioso en Shangai, China. Inserto: Las dos unidades monoméricas del nailon 66. (*Gavin Hellier/Tony Stone Images*)

A partir de la década de 1930 se realizaron amplias investigaciones y desarrollos en la química de los polímeros orgánicos, se originó una producción casi explosiva de plásticos y recubrimientos, y la tecnología del hule dio lugar a una industria de miles de millones de dólares en el mundo. Este desarrollo excepcional se debe a algunas características básicas: primero, la materia prima para los polímeros sintéticos se deriva principalmente del petróleo, y gracias al perfeccionamiento de los procesos de refinación del petróleo, la materia prima para la síntesis de polímeros, en general, se abarató y fue posible producirla en grandes cantidades. Segundo, dentro de límites amplios, los científicos aprendieron a producir polímeros según los requerimientos de su aplicación final. Tercero, diversos productos para el consumo se fabricaron de manera más económica mediante polímeros sintéticos que a partir de materiales competitivos como madera, productos cerámicos y metales. Por ejemplo, la tecnología de los polímeros dio lugar a pinturas a base de agua (de látex) que revolucionaron la industria de los recubrimientos; lo mismo ocurrió con las películas plásticas y las espumas en la industria de los empaques. Esta lista resultaría interminable si pensamos en el número de artículos manufacturados de uso común.

15.1 LA ESTRUCTURA DE LOS POLÍMEROS

Polímero Del griego *poly* + *meros*, muchas partes. Cualquier molécula de cadena larga que se sintetiza por enlace de diversas partes individuales llamadas monómeros.

Monómero Del griego *mono* + *meros*, parte única. Unidad no redundante más sencilla a partir de la cual se sintetiza un polímero.

Plástico Polímero moldeable en caliente y que retiene su forma cuando se enfría.

Termoplástico Polímero que puede fundirse y moldearse en una forma que se retiene cuando se enfría.

Plástico termofijo Polímero que puede moldearse cuando se prepara por primera vez, pero que una vez que se enfría se endurece irreversiblemente y no puede fundirse nuevamente.

Los **polímeros** (del griego: *poli* + *meros*, muchas partes) son moléculas de cadena larga que se sintetizan enlazando **monómeros** (del griego *mono* + *meros*, una sola parte) mediante reacciones químicas. Los pesos moleculares de los polímeros generalmente son elevados en comparación con los de compuestos orgánicos comunes y suelen ser desde 10 000 g/mol hasta más de 1 000 000 g/mol. La estructura de estas macromoléculas es muy diversa. Algunos tipos de estructuras de polímeros incluyen cadenas lineales y ramificadas, además de estructuras con forma de peine, escalera y estrella (Fig. 15.1). Es posible lograr variaciones estructurales adicionales introduciendo enlaces cruzados de tipo covalente entre las cadenas poliméricas individuales.

El término **plástico** se refiere a cualquier polímero que puede moldearse en caliente y que puede retener su forma al enfriarse. Los **termoplásticos** son polímeros que pueden fundirse y quedar suficientemente fluidos para ser moldeados en formas que se retienen tras el enfriamiento. Los **plásticos termofijos** pueden moldearse cuando se preparan por primera vez, pero una vez enfriados, se endurecen de manera irreversible y no pueden fundirse nuevamente. Por sus características físicas tan diferentes, los termoplásticos y los termofijos deben procesarse de distinto modo y se emplean para aplicaciones muy diferentes.

La propiedad más importante de los polímeros a nivel molecular es el tamaño y la forma de sus cadenas. Un buen ejemplo de la importancia del tamaño es la comparación de una cera de parafina, que es un polímero natural, con el polietileno, que es un polímero sintético. Estos dos materiales diferentes tienen unidades reiterativas idénticas, es decir $-CH_2-$, pero el tamaño de sus cadenas es muy distinto. La cera de parafina tiene de 25 a 50 átomos de carbono por cadena; mientras que el polietileno, de 1 000 a 3 000 carbonos por cadena. La cera de parafina; como la que se emplea en las velas para pastel, es suave y quebradiza, pero el polietileno que se usa en las botellas de plástico para bebidas, es resistente, flexible y fuerte. Estas propiedades tan distintas surgen directamente de la diferencia de tamaño y estructura molecular de las cadenas poliméricas individuales.

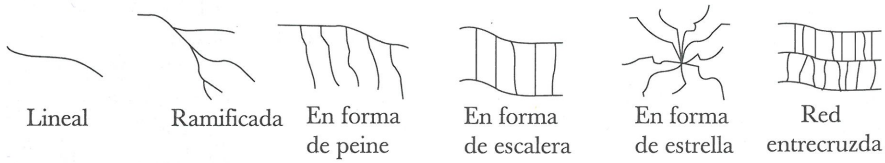
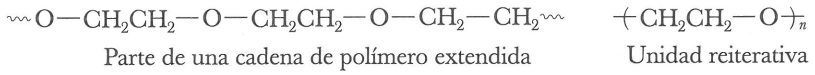


Fig. 15.1
Estructura de diversos polímeros.

15.2 NOTACIÓN Y NOMENCLATURA DE LOS POLÍMEROS

La estructura de un polímero se indica colocando entre paréntesis la **unidad reiterativa**, la cual es el fragmento molecular más pequeño que contiene todas las características estructurales no reiterativas de la cadena. De este modo, la estructura de toda una cadena polimérica puede reproducirse repitiendo la estructura encerrada entre paréntesis en ambos sentidos. Fuera del paréntesis se coloca el subíndice n, llamado **grado promedio de polimerización**, para indicar que esta unidad se repite n veces.

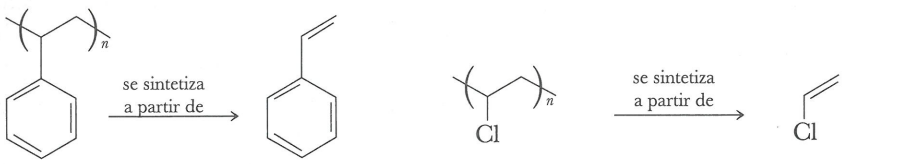
Grado promedio de polimerización, *n* Subíndice que se coloca fuera del paréntesis de la unidad no redundante más simple de un polímero para indicar que esa unidad se repite *n* veces en el polímero.



Parte de una cadena de polímero extendida — Unidad reiterativa

Algunas excepciones a esta notación son los polímeros que se forman a partir de monómeros simétricos, como el polietileno, $+CH_2CH_2+_n$, y el politetrafluoroetileno $+CF_2CF_2+_n$. Aunque las unidades reiterativas más simples son $-CH_2-$ y $-CF_2-$ respectivamente, se indican dos grupos metileno y dos grupos difluorometileno porque se originan a partir del etileno ($CH_2{=}CH_2$) y el tetrafluoroetileno ($CF_2{=}CF_2$), las unidades monoméricas de las cuales se derivan estos polímeros.

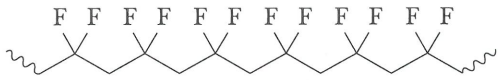
El método más común de nombrar un polímero es unir el prefijo poli- al nombre del monómero del cual se deriva el polímero; por ejemplo, en las palabras polietileno y poliestireno. En el caso de un monómero más complejo o cuando el nombre del monómero incluye más de una palabra, por ejemplo el monómero de cloruro de vinilo, se utilizan paréntesis para encerrar el nombre del monómero.



Poliestireno — Estireno — poli (cloruro de vinilo) (PVC) — Cloruro de vinilo

EJEMPLO 15.1

Dada la siguiente estructura, determine las unidades reiterativas del polímero, dibújela empleando la notación simplificada con paréntesis, e indique el nombre del polímero.

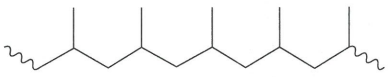


SOLUCIÓN

La unidad reiterativa es $-CH_2CF_2-$ y el polímero se escribe como sigue $+CH_2CF_2+_n$. La unidad reiterativa se deriva del 1,1-difluoroetileno, por lo que el nombre del polímero es poli(1,1-difluoroetileno). Este polímero se emplea en diafragmas para micrófonos.

Problema de práctica 15.1

Dada la siguiente estructura, determine la unidad reiterativa del polímero, dibújelo empleando la notación simplificada con paréntesis, e indique su nombre.



15.3 FORMA DE LOS POLÍMEROS: MATERIALES CRISTALINOS EN COMPARACIÓN CON MATERIALES AMORFOS

Dominios cristalinos Regiones cristalinas ordenadas que presenta un polímero en estado sólido. También se llaman cristalitos.

Dominios amorfos Regiones desordenadas no cristalinas que presenta un polímero en estado sólido.

Temperatura de transición de fusión, T_m Temperatura a la cual las regiones cristalinas de un polímero se funden.

Temperatura de transición vítrea T_g Temperatura a la cual un polímero experimenta una transición de sólido rígido a líquido muy viscoso.

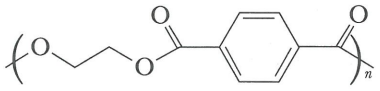
Elastómero Material que tras elongarse o distorsionarse de alguna manera recupera su forma original al desaparecer la fuerza de distorsión.

Los polímeros, igual que las pequeñas moléculas orgánicas, tienden a cristalizarse al precipitar, o cuando el material fundido se enfría. Sus moléculas de gran tamaño y sus estructuras en ocasiones complicadas o irregulares actúan inhibiendo esta tendencia, ya que evitan el empacamiento eficiente de las cadenas. Como resultado, los polímeros en estado sólido suelen estar compuestos de **dominios cristalinos** (cristalitos) ordenados y **dominios amorfos** (de tipo desordenado). Las cantidades relativas de dominios cristalinos y amorfos difieren de uno a otro polímero, y a menudo dependen de la manera en la cual se procesa el material.

En los polímeros de estructura regular y compacta y que presentan fuertes fuerzas intermoleculares del tipo de puentes de hidrógeno, suele observarse un alto grado de cristalinidad. La temperatura a la cual se funden los cristalitos corresponde a la **temperatura de transición de fusión (T_m)** del polímero. A medida que el grado de cristalinidad del polímero aumenta, su valor de T_m también se incrementa, y se hace más opaco por la dispersión de la luz en sus dominios cristalinos. Al aumento de cristalinidad corresponde también un incremento de fuerza y rigidez. Por ejemplo, el ácido poli(6-aminohexanoico), conocido de manera más común como nailon 6, tiene una $T_m = 223°C$. A temperatura ambiente y muy por encima de ella, este polímero es un material duro y durable que no experimenta ningún cambio apreciable de sus propiedades, inclusive en las tardes cálidas de verano. Sus usos abarcan desde fibras textiles hasta suelas para zapatos.

Los dominios amorfos presentan en general poco o ningún orden. Los polímeros sumamente amorfos se denominan en ocasiones polímeros **vítreos**. Por su ausencia de dominios cristalinos que dispersen la luz, los polímeros amorfos son transparentes. Además, suelen ser polímeros débiles, tanto en términos de su gran flexibilidad, como por su baja fuerza mecánica. Al calentarse, los polímeros amorfos se transforman del estado de vidrio duro a un estado ahulado suave y flexible. La temperatura a la cual ocurre esta transición se llama **temperatura de transición vítrea (T_g)**. Por ejemplo, el poliestireno amorfo tiene una $T_g = 100°C$. A temperatura ambiente, es un sólido rígido que se emplea para fabricar tazas para bebidas, materiales espumosos de empaque, artículos médicos desechables, carretes para cinta, y así sucesivamente. Cuando se coloca en agua hirviendo, adquiere consistencia suave y ahulada.

La relación entre las propiedades mecánicas y el grado de cristalinidad puede ilustrarse mediante el poli (tereftalato de etileno) (PET).



poli (tereftalato de etileno)
(PET)

El PET puede fabricarse con un porcentaje de dominios cristalinos desde 0% hasta aproximadamente 55%. El PET completamente amorfo se forma enfriando el material fundido con rapidez. Cuando se prolonga el tiempo de enfriamiento, se obtiene una difusión molecular más amplia y se forman cristalitos conforme las cadenas adquieren mayor orden. Las diferencias de propiedades mecánicas entre estas formas de PET son grandes. El PET con bajo grado de cristalinidad se emplea para fabricar botellas de plástico para bebidas, mientras que las fibras que se derivan del PET de alta cristalinidad se usan como fibras textiles y para cuerdas de neumáticos.

Los materiales ahulados deben tener valores de T_g bajos para comportarse como **elastómeros**. Cuando la temperatura desciende por debajo de su valor de T_g, el material se transforma en un sólido rígido y pierde todas sus propiedades elastoméricas. Una mala comprensión de este comportamiento de los elastómeros contribuyó al desastre de la nave espacial *Challenger* en 1985. Los empaques elastoméricos que se utilizaron para sellar los cohetes propulsores tenían un valor de T_g alrededor de 0°C. Cuando la temperatura descendió a un valor inusitadamente bajo la mañana del lanzamiento del *Challenger*, los

empaques se encontraban por debajo de su valor de $\mathcal{T}_g$ y se transformaron, en consecuencia, de elastómeros a vidrios rígidos, perdiendo toda su capacidad para sellar. El resto constituye una historia trágica. El físico Richard Feynman explicó este hecho al público en una famosa conferencia televisiva, en la cual colocó empaques del tipo que se usaron en el *Challenger* en agua fría ¡y demostró cómo perdían su elasticidad!

15.4 POLIMERIZACIONES POR PASOS

Las polimerizaciones en las cuales el crecimiento de la cadena ocurre por pasos se denominan **polimerizaciones por pasos** o **por condensación**. Los polímeros que crecen por pasos se forman por reacción entre moléculas bifuncionales, y cada nuevo enlace se crea en un paso diferente. En el curso de la polimerización, los monómeros reaccionan para formar dímeros, los dímeros reaccionan con los monómeros para formar trímeros, los dímeros reaccionan con dímeros para formar tetrámeros y así sucesivamente.

Existen dos tipos comunes de procesos por pasos: 1) la reacción entre monómeros del tipo A–A y B–B para dar polímeros $+A–A–B–B+_n$ condensación de monómeros A–B para dar polímeros $+A–B+_n$. En ambos casos, el grupo funcional A reacciona exclusivamente con un grupo funcional B, y el grupo funcional B reacciona exclusivamente con un grupo funcional A. En general, los nuevos enlaces covalentes de las polimerizaciones por pasos se forman por reacciones polares; por ejemplo, sustitución nucleofílica del acilo. En la presente sección discutiremos cinco tipos de polímeros que se obtienen por pasos: poliamidas, poliésteres, policarbonatos, poliuretanos y resinas epóxicas.

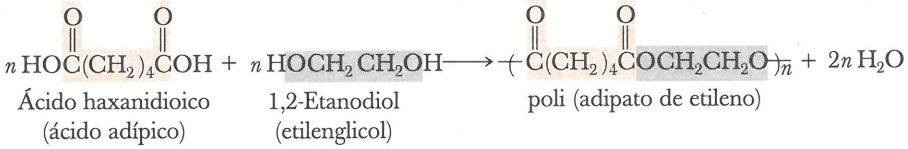
Polimerización por pasos Polimerización en la cual el crecimiento de la cadena ocurre paso a paso por reacciones entre monómeros bifuncionales; por ejemplo, entre ácido adípico y hexametilendiamina para formar nailon 66.

Polimerización por condensación Polimerización en la cual el crecimiento de la cadena ocurre por pasos en reacciones entre monómeros bifuncionales. También se llaman polimerización por pasos.

Poliamida Polímero en el cual cada unidad monomérica está unida a la siguiente por un enlace amida; por ejemplo, el nailon 66.

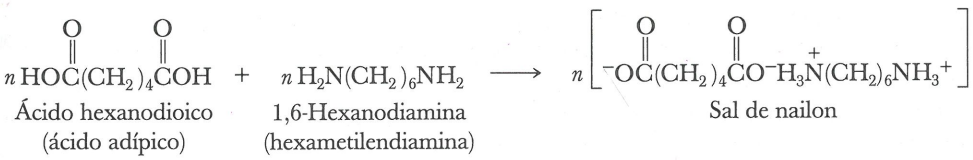
A. Poliamidas

A comienzos de la década de 1930, Wallace Carothers y sus colaboradores de E.I. DuPont de Nemours & Company iniciaron investigaciones fundamentales sobre las reacciones de los ácidos dicarboxílicos alifáticos y los dioles. A partir del ácido adípico y el etilenglicol, obtuvieron un poliéster de alto peso molecular con el que se podían fabricar fibras.



Estas primeras fibras de poliéster presentaban temperaturas de fusión ($\mathcal{T}_m$) demasiado bajas como para ser empleadas en fibras textiles, por lo cual la investigación no prosiguió. Carothers puso su atención en las reacciones de los ácidos dicarboxílicos y las diaminas para formar poliamidas y, en 1934 sintetizó el nailon 66, la primera fibra totalmente sintética. El nailon 66 se llama así porque se sintetiza a partir de dos monómeros distintos, cada uno de los cuales contiene seis átomos de carbono.

Para la síntesis del nailon 66, se disuelve ácido hexanodioico (ácido adípico) y 1,6-hexanodiamina (hexametilendiamina) en etanol acuoso, donde reaccionan formando una sal en proporción 1:1 llamada sal de nailon. Ésta se calienta en un autoclave a 250°C, donde su presión interna aumenta aproximadamente hasta 15 atm. En estas condiciones, los grupos $–CO_2–$ del ácido adípico y $–NH_3^+$ de la hexametilendiamina reaccionan perdiendo H_2O para formar una poliamida. El nailon 66 que se obtiene en estas condiciones funde de 250 a 260°C y tiene un peso molecular en el rango de 10 000 a 20 000 g/mol.

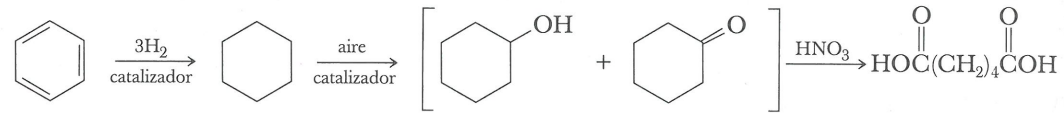


$$\xrightarrow{\text{calor}} \left(\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{CNH}(\text{CH}_2)_6\text{NH} \right)_n + 2n\text{H}_2\text{O}$$

Nailon 66
(una poliamida)

En la primera etapa de producción de fibras, el nailon 66 crudo se funde, se teje en forma de fibras y se enfría. A continuación, las fibras tejidas en la fusión se **estiran en frío** (se estiran a temperatura ambiente) hasta una longitud aproximadamente cuatro veces mayor que la original, para aumentar su grado de cristalinidad. Conforme las fibras se someten al estiramiento, las moléculas poliméricas individuales se orientan en el sentido del eje de la fibra y se forman puentes de hidrógeno entre los oxígenos del carbonilo de una cadena y los hidrógenos de la amida de la otra cadena (fig. 15.2). El efecto de la orientación de las moléculas de la poliamida sobre las propiedades físicas de las fibras es sorprendente: aumenta notablemente su resistencia a la tensión y su rigidez. El estiramiento en frío constituye un paso importante en la producción de la mayoría de las fibras sintéticas.

La materia prima básica que se emplea actualmente para la producción de ácido adípico es el benceno, el cual se deriva casi en su totalidad de la desintegración catalítica y la reformación del petróleo. La reducción catalítica del benceno a ciclohexano seguida por oxidación catalizada con aire, produce una mezcla de ciclohexanol y ciclohexanona. La oxidación de esta mezcla con ácido nítrico forma ácido adípico.



Benceno — Ciclohexano — Ciclohexanol — Ciclohexanona — Ácido hexanodioico (ácido adípico)

A su vez, el ácido adípico constituye el material inicial para la síntesis de hexametilendiamina. Al tratar al ácido adípico con amoniaco se obtiene una sal de amonio, que al calentarse forma la adipamida. La reducción catalítica de la adipamida forma hexametilendiamina. De este modo, las fuentes de carbono para producir nailon 66 se derivan exclusivamente del petróleo, el cual, por desgracia, es un recurso no renovable.

$$\underset{\text{Hexanodioato de amonio (adipato de amonio)}}{\text{NH}_4^+{}^-\text{OC}(\text{CH}_2)_4\text{CO}^-\text{NH}_4^+} \xrightarrow{\text{calor}} \underset{\text{Hexanodiamina (adipamida)}}{\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2)_4\text{CNH}_2} \xrightarrow[\text{catalizador}]{4\text{H}_2} \underset{\text{1,6Hexanodiamina (hexametilendiamina)}}{\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2}$$

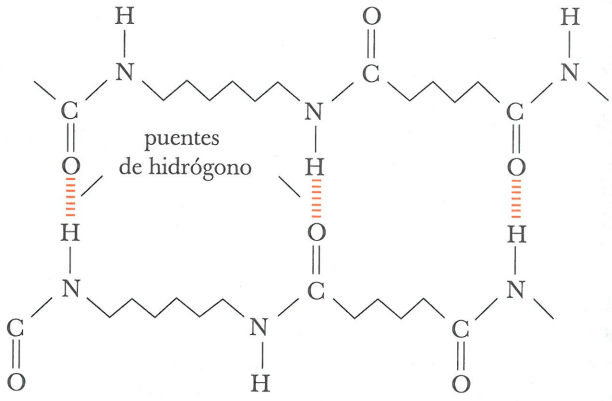
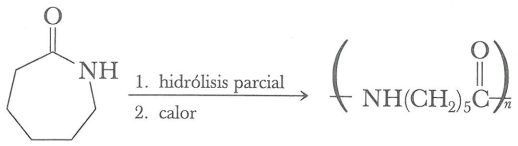
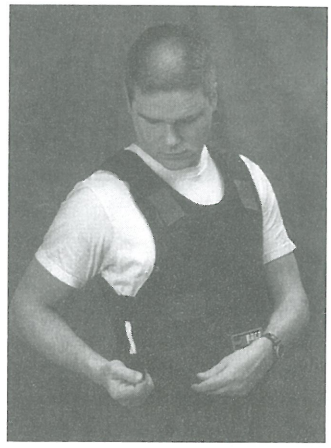


Fig. 15.2
Estructura del nailon 66 estirado en frío. Los puentes de hidrógeno entre las cadenas de polímero adyacentes imparten resistencia a la tensión adicional y rigidez a las fibras.

Los nailones son una familia de polímeros, cuyos miembros presentan propiedades ligeramente diferentes que los adaptan para diversos usos. Los dos miembros más usados de esta familia son el nailon 66 y el nailon 6. El nailon 6 se llama así porque se sintetiza a partir de la caprolactama, un monómero de seis carbonos. En esta síntesis, la caprolactama se hidroliza parcialmente hasta ácido 6-aminohexanoico y después se caliente a 250°C para permitir la polimerización. A partir de nailon 6 se fabrican fibras, cerdas para cepillo, cuerdas, moldes de alto impacto y cuerdas para neumáticos.

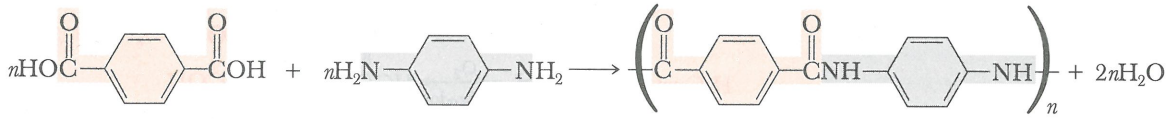


Caprolactama Nailon 6



Los chalecos a prueba de balas tienen una gruesa capa de Kevlar. (*Charles D. Winters*)

Basándose en la amplia investigación sobre la relación entre la estructura molecular y las propiedades físicas de los polímeros, los científicos de DuPont razonaron que una poliamida que contuviera anillos aromáticos sería más rígida y fuerte que el nailon 66 o el nailon 6, y a comienzos de 1960, introdujo el Kevlar, fibra de una amida poliaromática (**aramida**) que se sintetiza a partir del ácido tereftálico y la *p*-fenilendiamina.



Ácido 1,4-bencendicarboxílico (ácido tereftálico) 1,4-Bencendiamina (*p*-fenilendiamina) Kevlar

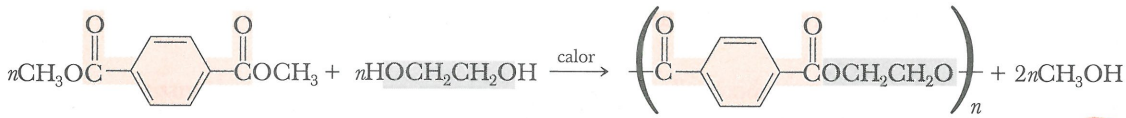
Aramida Amida poliaromática; polímero en el cual las unidades de monómero son una diamina aromática y un ácido dicarboxílico aromático.

Una de las características notables del Kevlar es su peso ligero, en comparación con otros materiales de resistencia similar. Por ejemplo, un cable de 7.6 cm (3 in) tejido con Kevlar tiene una resistencia igual a la de un cable de acero de 7.6 cm (3 in) tejido de manera similar, pero mientras que el cable de acero pesa aproximadamente 30 kg/m (20 lb/ft), el cable de Kevlar pesa tan sólo 6 kg/m (4 lb/ft). En la actualidad, el Kevlar se emplea en artículos como cables para anclas de las plataformas de perforación marina y fibras de refuerzo para neumáticos automotrices. El Kevlar también se teje para dar una tela tan resistente, que se emplea para fabricar chalecos a prueba de balas, sacos e impermeables.

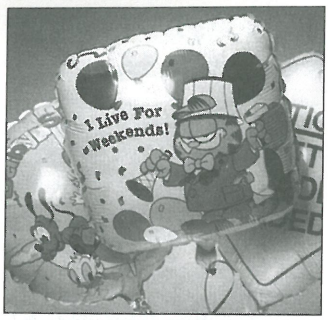
B. Poliésteres

Poliéster Polímero en el cual cada unidad monomérica está unida a la siguiente por un enlace éster; por ejemplo, el poli (tereftalato de etileno).

Recordemos que a comienzos de la década de 1930, Carothers y colaboradores llegaron a la conclusión de que las fibras de poliéster que se obtenían a partir de ácidos dicarboxílicos alifáticos y etilenglicol no eran adecuadas para aplicaciones textiles por tener puntos de fusión demasiado bajos. Winfield y Dickson de la Calico Printers Association de Inglaterra, investigaron más ampliamente los poliésteres en la década de 1940 y arguyeron que una mayor resistencia a la rotación en la cadena principal del polímero permitiría obtener un polímero más rígido, elevando su punto de fusión y, por lo tanto, produciendo una fibra de poliéster más aceptable. Para facilitar la rigidez en la cadena del polímero, usaron el ácido tereftálico. La polimerización de este ácido dicarboxílico aromático con etilenglicol produce el poli (tereftalato de etileno), que se abrevia PET. En la actualidad, prácticamente todo el PET se fabrica mediante la siguiente reacción de transesterificación (intercambio de ésteres):



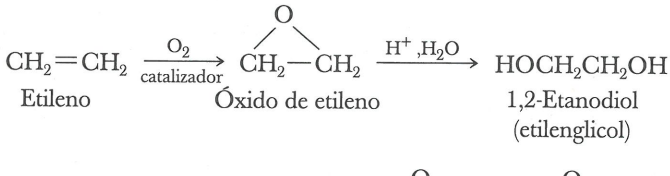
Tereftalato de dimetilo 1,2-Etanodial (etilenglicol) poli (teraftalato de etileno) (Dacrón, Mylar)

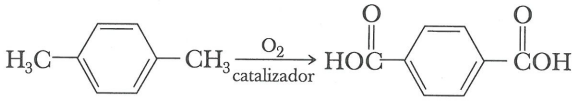


El Mylar forma películas sumamente resistentes. Como la película tiene poros muy pequeños, se emplea para globos que se inflan con helio; los átomos de helio se difunden muy lentamente a través de los poros de la película. (*Charles D. Winters*)

El poliéster crudo se fusiona, se extruye y después se estira en frío para formar la fibra textil poliéster Dacrón, que tiene características sobresalientes como rigidez (aproximadamente cuatro veces superior al nailon 66), muy alta resistencia, y poca tendencia a arrugarse o formar pliegues. Como las primeras fibras del poliéster Dacrón resultaban duras al tacto por su rigidez, en general se mezclaban con algodón o lana para formar fibras textiles aceptables. Con nuevas técnicas de fabricación fue posible producir fibras textiles de poliéster Dacrón más suaves. El PET también se emplea para fabricar películas de Mylar y recipientes de plástico reciclables para bebidas.

El etilenglicol para la síntesis del PET se obtiene por la oxidación con aire del etileno para formar óxido de etileno (Secc. 8.6B), seguida por la hidrólisis para obtener el glicol (Secc. 8.7). A su vez, el etileno se deriva en su totalidad de la desintegración del petróleo o del etano que se deriva del gas natural (Secc. 3.10A). El ácido tereftálico se obtiene por oxidación del *p*-xileno (Secc. 9.5), un hidrocarburo aromático que se obtiene junto con el benceno y el tolueno por la desintegración catalítica y reformación de naftas y otras fracciones del petróleo (Secc. 3.10B).

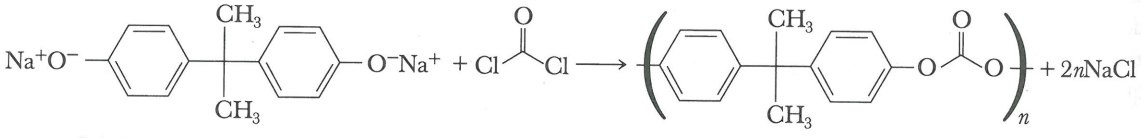


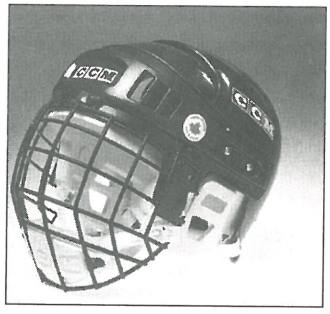


C. Policarbonatos

Policarbonato Poliéster en el cual los grupos carboxilo se derivan del ácido carbónico.

El **policarbonato** más conocido es el Lexan, y sus compuestos constituyen una clase de poliésteres artificiales de importancia comercial. El Lexan se forma por reacción entre la sal de sodio del bisfenol A (Problema 9.33) y el fosgeno.



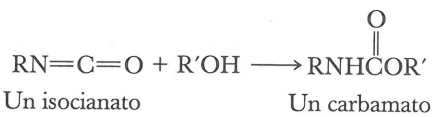


Careta de hockey fabricada con policarbonato. (*Charles D. Winters*)

El Lexan es un polímero resistente y transparente con alta resistencia al impacto y a la tensión, y que retiene sus propiedades en un amplio rango de temperaturas. Se emplea en diversas aplicaciones en equipos deportivos, como cascos para ciclismo, futbol americano, motociclismo y trineos de nieve, y también en las caretas de los jugadores de hockey y receptores de beisbol. Además, se emplea para fabricar protecciones ligeras, pero resistentes al impacto, para aparatos domésticos y equipo automotriz y aéreo, y para fabricar vidrios de seguridad y ventanas irrompibles.

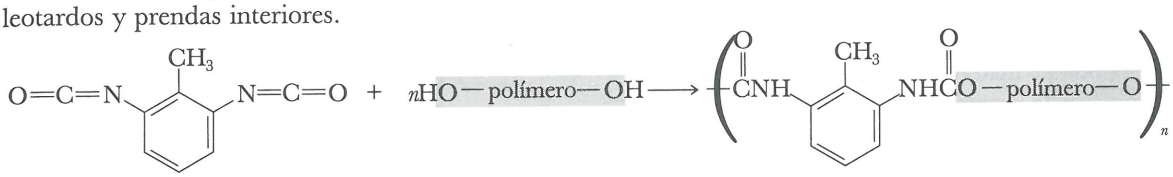
D. Poliuretanos

El uretano, o carbamato, es un éster del ácido carbámico, H_2NCO_2H. Los carbamatos se preparan con frecuencia tratando un isocianato con un alcohol.



Poliuretano Polímero que contiene grupos —$NHCO_2$— como unidad repetitiva.

Los **poliuretanos** constan de unidades flexibles de poliéster o poliéter (un bloque) que se alternan con unidades rígidas de uretano (otro bloque). Los bloques rígidos de uretano se derivan de un diisocianato, que comúnmente es una mezcla de 2,4- y 2,6-tolueno diisocianato. Los bloques más flexibles se derivan de poliésteres o poliéteres de bajo peso molecular (P.M. = 1 000-4 000) con grupos –OH en cada extremo de sus cadenas poliméricas. Las fibras de poliuretano son blandas y elásticas y con ellas se fabrican los materiales llamados Spandex y Lycra, las telas "elásticas" que se emplean en trajes de baño, leotardos y prendas interiores.



2,6-Tolueno diisocianato

Poliéster o poliéster de bajo peso molecular con grupos OH en ambos extremos de la cadena

Un poliuretano

Las espumas de poliuretano que se usan en tapicería y como materiales aislantes, se fabrican agregando pequeñas cantidades de agua en el curso de la polimerización. El agua reacciona con los grupos isocianato produciendo dióxido de carbono gaseoso, que actúa como agente espumante.



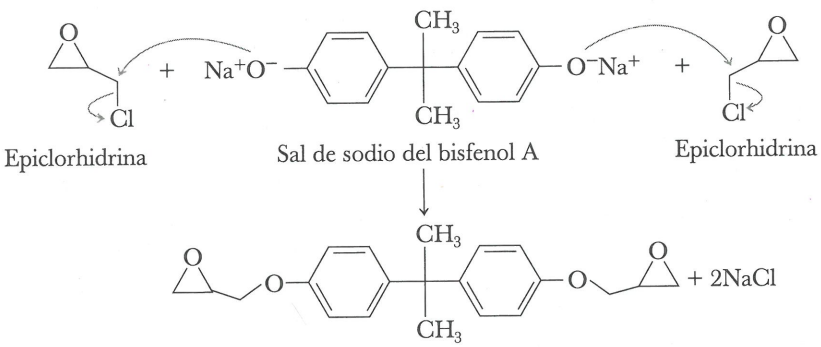
Un isocianato

Un ácido carbámico (inestable)

E. Resinas epóxicas

Resina epóxica Material que se prepara por una polimerización en la cual un monómero contiene por lo menos dos grupos epoxia.

Las **resinas epóxicas** son materiales que se preparan por polimerización y en los cuales un monómero contiene por lo menos dos grupos epoxia. Dentro de este ámbito es posible sintetizar materiales poliméricos muy variados y las resinas epóxicas se producen en formas que abarcan desde líquidos de baja viscosidad hasta sólidos de alto punto de fusión. El monómero epóxico más empleado es el diepóxido que se prepara tratando un mol de bisfenol A (problema 9.33) con dos moles de epiclorohidrina.



Epiclorhidrina

Sal de sodio del bisfenol A

Epiclorhidrina

Un diepóxido



Estuche que contiene una resina epóxica. (*Charles D. Winters*)

Para preparar la siguiente resina epóxica, el monómero diepóxido se trata con 1,2-etanodiamina (etilendiamina). Este componente suele denominarse el catalizador en las fórmulas de dos componentes que se adquieren en las ferreterías; también es el componente de olor acre.

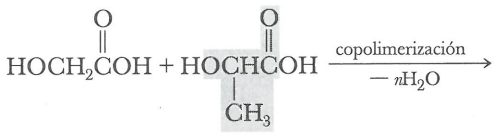
CONEXIONES QUÍMICAS

Suturas que se disuelven

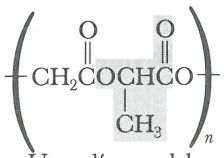
A medida que se amplían las capacidades tecnológicas de la medicina, la demanda de materiales sintéticos que puedan usarse en el interior de organismo también aumenta. Los polímeros tienen muchas de las características de un biomaterial ideal: son ligeros y resistentes, inertes o biodegradables, dependiendo de su estructura química, y tienen propiedades físicas (son blandos, rígidos, elásticos) que se adaptan con facilidad para igualar las propiedades de los tejidos naturales. Los polímeros formados por una cadena de carbonos son resistentes a la degradación y se emplean ampliamente para el reemplazo permanente de órganos y tejidos.

Aunque la mayoría de las aplicaciones médicas de los materiales poliméricos requieren de bioestabilidad, se han desarrollado ciertas aplicaciones donde se aprovecha la naturaleza biodegradable de algunas macromoléculas. Un ejemplo es el uso del poli (ácido glicólico) y los copolímeros de ácido glicólico/ácido láctico como suturas absorbibles.

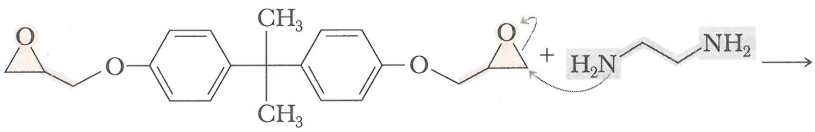
Los materiales tradicionales de sutura como el catgut, deben ser retirados por un especialista en cuidados de la salud después de que realizan su función. Sin embargo, las suturas de los polímeros hidroxiéster se hidrolizan con lentitud en un periodo de aproximadamente dos semanas, y llegado el momento en que los tejidos dañados cicatrizan, estas suturas se degradan totalmente por lo que no es necesario retirarlas. Los ácidos glicólico y láctico que se forman durante la hidrólisis de las puntadas son metabolizados y excretados por las vías bioquímicas del organismo.



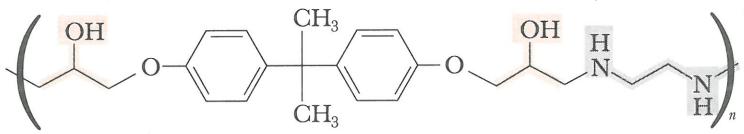
Ácido glicólico Ácido láctico



Un polímero del poli (ácido glicólico) -poli (ácido láctico)



Un diepóxido



Una resina epóxica

Las resinas epóxicas son muy empleadas como adhesivos y recubrimientos superficiales aislantes, pues tienen buenas propiedades para utilizarse como aislantes eléctricos, lo cual facilita su uso para encapsular componentes eléctricos que abarcan desde tableros de circuitos integrados, hasta bobinas de conexión y aislantes para sistemas de transmisión de energía. También se emplean para formar materiales compuestos con otras sustancias como fibra de vidrio, papel, hojas metálicas y otras fibras sintéticas, para crear componentes estructurales para aviones de propulsión a chorro, cubiertas para motores de cohetes y otras aplicaciones similares.

EJEMPLO 15.2

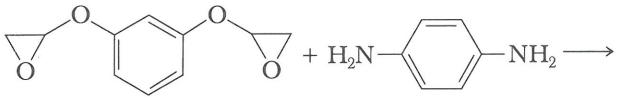
a) ¿Qué tipo de mecanismo se lleva a cabo en la reacción entre la sal de sodio del bisfenol A y la epiclorhidrina?

SOLUCIÓN

Por un mecanismo S_N2. El ion fenóxido del bisfenol A es un buen nucleófilo, y el cloro del carbono primario de la epiclorhidrina constituye el grupo saliente.

Problema de práctica 15.2

Escriba la unidad reiterativa de la resina epóxica que se forma a partir de la siguiente reacción:



Un diepóxido Una diamina

15.5 POLIMERIZACIONES EN CADENA

Desde la perspectiva de la industria química, el tipo de reacción más importante de los alquenos es la **polimerización en cadena**, un tipo de polimerización en la cual se unen las unidades monoméricas sin pérdida de átomos. Un ejemplo es la formación del polietileno a partir del etileno.

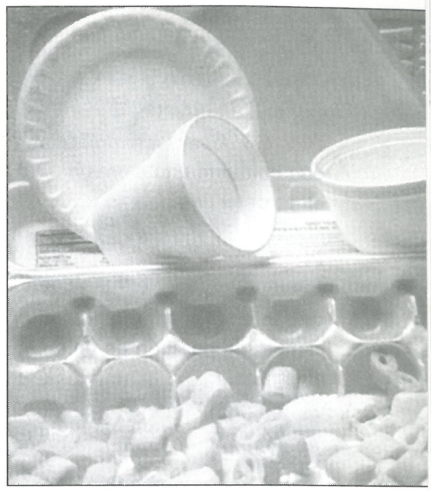
$$n\,CH_2{=}CH_2 \xrightarrow{\text{catalizador}} {+}CH_2CH_2{+}_n$$

Etileno Polietileno

En la tabla 15.1 se mencionan varios polímeros importantes derivados del etileno y de etilenos sustituidos, junto con sus nombres comunes y sus aplicaciones más importantes.

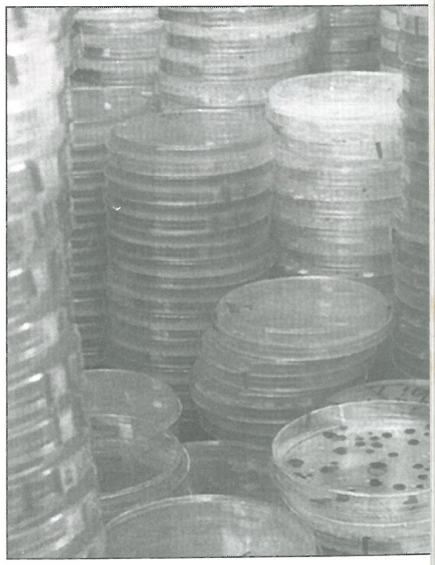
TABLA 15.1 Polímeros derivados de etilenos sustituidos

Fórmula del monómero	Nombre común	Nombre y aplicaciones comerciales de los polímeros
$CH_2{=}CH_2$	etileno	polietileno, Politeno; recipientes irrompibles y materiales de empaque
$CH_2{=}CHCH_3$	propileno	polipropileno, Herculon; fibras textiles y para alfombras
$CH_2{=}CHCl$	cloruro de vinilo	poli (cloruro de vinilo), PVC; tubería para la construcción
$CH_2{=}CCl_2$	1,1-dicloroetileno	poli (1,1-dicloroetileno); el plástico para envolver saran es un copólimero con cloruro de vinilo
$CH_2{=}CHCN$	acrilonitrilo	poliacrilonitrilo, Orlon; productos acrilicos y acrilatos
$CF_2{=}CF_2$	tetrafluoroetileno	poli (tetrafluoretileno), Teflon; recubrimientos antiaderentes
$CH_2{=}CHC_6H_5$	estireno	poliestireno, Styrofoam; material aislante
$CH_2{=}CHCO_2CH_2CH_3$	acrilato de etilo	poli (acrilato de etilo); pinturas de latex
$CH_2{=}C(CH_3)CO_2CH_3$	metacrilato de metilo	poli 8metacrilato de metilo), Lucita, Plexiglas; sustitutos del vidrio



Por su baja conductividad térmica, el poliestireno es un buen material aislante. (*Charles D. Winters*)

Polimerización en cadena
Polimerización en la cual se llevan a cabo reacciones secuenciales de adición, ya sea a monómeros insaturados, o de monómeros que tienen otros grupos funcionales reactivos.



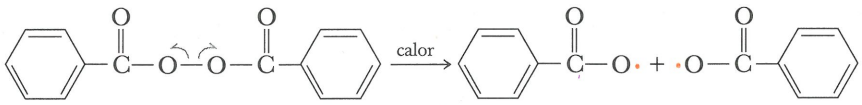
Cajas Petri fabricadas con Plexiglas. (© *Dan McCoy, Rainbow*)

A. Polimerizaciones en cadena por radicales

Radical Cualquier molécula que contiene uno o más electrones desapareados.

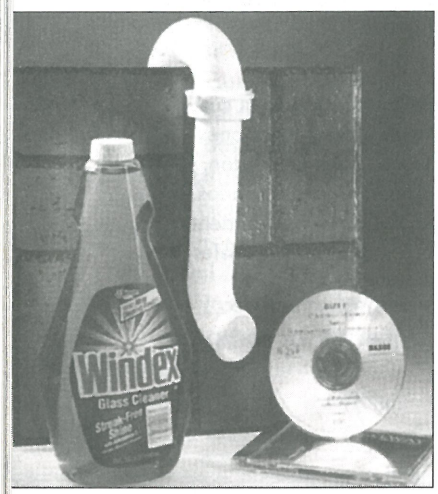
Flecha en forma de anzuelo Flecha curva de un solo pico que se emplea para indicar el cambio de posición de un solo electrón.

Las primeras polimerizaciones comerciales del etileno se iniciaron mediante radicales que se formaban por descomposición térmica de peróxidos orgánicos, como el peróxido de benzoilo. Un **radical** es una molécula que contiene uno o más electrones desapareados. Los radicales pueden formarse por ruptura de un enlace, de manera tal que cada átomo o fragmento que participa en el enlace retiene un electrón. En la siguiente ecuación se emplean **flechas en forma de anzuelo** para indicar el cambio de posición de cada electrón.



Peróxido de benzoilo — Radicales benzoiloxi

La polimerización por radicales del etileno y los etilenos sustituidos consta de tres pasos: 1) iniciación de la cadena, 2) propagación de la cadena y 3) terminación de la cadena. A continuación se ilustran estos tres pasos y posteriormente se discute cada uno de ellos.



Algunos productos que se fabrican con cloruro de polivinilo (PVC). (*Charles D. Winters*)

MECANISMO Polimerización por radicales del etileno

Paso 1: Iniciación de la cadena: formación de radicales a partir de compuestos que no son radicales.

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

$$In\cdot + CH_2{=}CH_2 \longrightarrow In{-}CH_2CH_2\cdot$$

Un radical alquino

Paso 2: Propagación de la cadena: reacción de un radical y una molécula para formar u nuevo radical.

El primer paso de propagación de la cadena

$$In{-}CH_2CH_2\cdot + CH_2{=}CH_2 \longrightarrow In{-}CH_2CH_2CH_2CH_2\cdot$$

El producto de (n-1) pasos de propagación de la cadena

$$In{-}CH_2CH_2\cdot + (n-1)\ CH_2{=}CH_2 \longrightarrow In{-}(CH_2CH_2)_n\cdot$$

Paso 3: Terminación de la cadena: destrucción de los radicales.

$$\sim\!CH_2CH_2\cdot + \cdot CH_2CH_2\!\sim \longrightarrow \sim\!CH_2CH_2{-}CH_2CH_2\!\sim$$

Paso de iniciación de la cadena En la polimerización por radicales, formación de radicales a partir de moléculas que solamente contienen electrones apareados.

La característica del **paso de iniciación de la cadena** es la formación de radicales a partir de moléculas que sólo tienen electrones apareados. En el caso de las polimerizaciones de alquenos iniciadas con peróxido, la iniciación de cadena se lleva a cabo mediante la ruptura inducida térmicamente del enlace O–O de un peróxido para formar dos radicales alcóxido y la reacción de un radical alcóxido con una molécula de alqueno para formar un radical alquilo. En el mecanismo general que se muestra en el recuadro anterior, el catalizador de iniciación se representa por el símbolo In-In, y su radical por el símbolo In • .

La estructura y la forma de los radicales del carbono es muy similar a la de los carbocationes de alquilo: son planos o casi planos, con ángulos de enlace de aproximadamente 120° en torno al carbono con el electrón desapareado. Las estabilidades relativas de los radicales alquilo son similares a las de los carbocationes de alquilo.

metilo < 1° < 2° < 3°

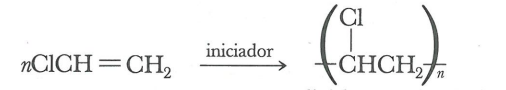
Aumento de estabilidad de los radicalesalquilo

La característica del **paso de propagación de la cadena** es la reacción de un radical y una molécula para formar un nuevo radical. El producto de cada paso de propagación de la cadena en la polimerización por radicales del etileno es un nuevo radical alquilo, cuya longitud de cadena aumenta en una unidad CH_2CH_2.

Los pasos de propagación se repiten una y otra vez (se propagan) de manera tal que el radical que se forma en un paso reacciona con un monómero para producir un nuevo radical, y así sucesivamente. El número de veces que se repite el ciclo de pasos de propagación de la cadena se denomina **longitud de la cadena** y se representa por el símbolo *n*. En la polimerización del etileno, las reacciones de elongación de la cadena ocurren a muy alta velocidad, y a menudo se realizan miles de adiciones por segundo, dependiendo de las condiciones experimentales.

En teoría, los pasos de propagación en cadena podrían continuar hasta que todos el material inicial se consumiera, pero en la práctica, continúan solamente hasta que dos radicales reaccionan entre sí para terminar el proceso. La característica del **paso de terminación de la cadena** es la destrucción de los radicales. En el mecanismo de polimerización por radicales del etileno que se muestra en el recuadro, la terminación de la cadena ocurre cuando se aparean dos radicales para formar un nuevo enlace simple carbono-carbono.

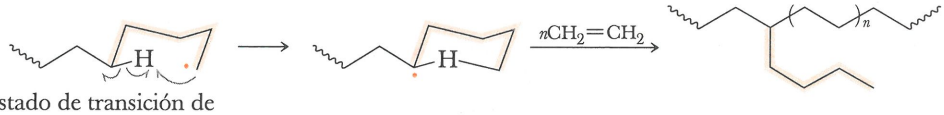
El propeno y otros monómeros del etileno sustituido también pueden polimerizarse en diversas condiciones experimentales, incluyendo polimerización en cadena por radicales. La polimerización por radicales del cloruro de vinilo da poli(cloruro de vinilo), en el cual los átomos de cloro se repiten de manera regular sobre carbonos alternos de la cadena del polímero.



Cloruro de vinilo — poli (cloruro de vinilo)

El primer proceso comercial para la polimerización del etileno empleaba peróxidos como catalizadores a temperaturas de 500°C y presiones de 1 000 atm y se obtenía un polímero suave y resistente llamado polietileno de baja densidad (LDPE), el cual tiene una densidad de 0.91 a 0.94 g/cm^3 y temperatura de fusión (T_m) cercana a 115°C. Como su punto de fusión es poco mayor que 100°C, no puede emplearse para productos que se vayan a exponer al agua en ebullición. A nivel molecular, las cadenas de LDPE se encuentran muy ramificadas.

La ramificación de las cadenas en el polietileno de baja densidad se debe a una reacción de "retro reacción" en la cual el radical terminal abstrae un hidrógeno del cuarto carbono hacia atrás (el quinto carbono de la cadena). La abstracción de este hidrógeno es particularmente sencilla porque el estado de transición que se relaciona con el proceso puede adoptar una conformación similar a la de silla del ciclohexano. Además, el radical primario menos estable se transforma en un radical secundario más estable. Esta reacción secundaria se denomina **reacción de transferencia de la cadena** porque la actividad del grupo final se "transfiere" de una cadena a otra. Al continuar la polimerización del monómero a partir de este nuevo centro radical, se produce una ramificación de cuatro carbonos de longitud.



Estado de transición de seis miembros que conduce a la abstracción de hidrógeno 1,5

Aproximadamente 65% del polietileno de baja densidad se emplea para fabricar películas mediante la técnica de moldeado por soplado que se ilustra en la figura 15.3. Se forza el paso de LDPE fundido por un tubo junto con un chorro de aire comprimido a través de una apertura para formar una burbuja gigantesca de paredes delgadas. Después se

Paso de propagación de la cadena En la polimerización por radicales, reacción entre un radical y una molécula para dar un nuevo radical.

Paso de terminación de la cadena En la polimerización por radicales, reacción en la cual dos radicales se combinan para formar un enlace covalente.



Bolsa de polietileno de baja densidad (LDPE). (*Charles D. Winters*)

Reacción de transferencia de la cadena En la polimerización por radicales, la transferencia de reactividad del grupo terminal de una cadena a otra durante una polimerización.

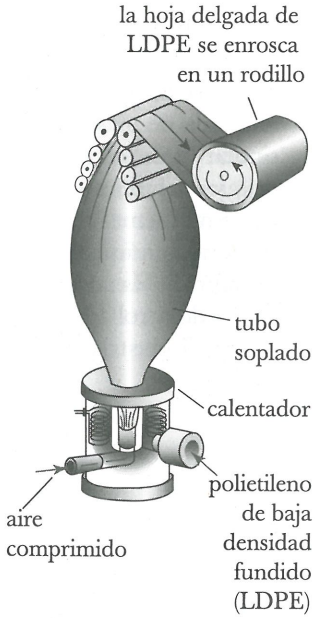


Fig. 15.3
Fabricación de una película de LDPE.

CONEXIONES QUÍMICAS

Reciclado de plásticos

Los polímeros en forma de plásticos son materiales de los que nuestra sociedad depende mucho. Probablemente los plásticos durables y ligeros sean de los materiales sintéticos más versátiles que existen; de hecho, su producción actual en Estados Unidos excede a la del acero. No obstante, los plásticos han sido criticados por la función que desempeñan en la acumulación de basura. Constituyen cerca de 21% del volumen y el 8% del peso de los desechos sólidos, la mayoría de los cuales se derivan de empaques y envolturas desechables. De los 1.1×10^8 kg de materiales termoplásticos producidos en 1993 en Estados Unidos, menos de 2% fue reciclado.

¿Por qué no se reciclan más plásticos? La durabilidad y el grado de inercia química de la mayoría de los plásticos los hacen materiales ideales para reciclarse. La respuesta a esta pregunta tiene que ver con la economía y los hábitos de los consumidores, más que con obstáculos tecnológicos. Como los procesos de recolección de basura a domicilio y las estaciones centralizadas de basura se han hecho comunes hasta hace poco tiempo, la cantidad de material usado disponible para reprocesamiento ha sido poca. Esta limitación, combinada con la necesidad de un paso adicional de clasificación y separación, hace que el uso de plásticos reciclados para manufactura resulte costoso en comparación con el material virgen. No obstante, el aumento de conciencia ambiental en la última década ha dado como resultado una mayor demanda de productos reciclados. A medida que los fabricantes se adapten para satisfacer este nuevo mercado, el reciclado de plásticos alcanzará en poco tiempo un nivel similar al del reciclado de otros materiales, como el vidrio y el aluminio.

En la actualidad se emplean seis tipos de plásticos de manera común para aplicaciones de empaque. En 1988 los fabricantes adoptaron los números de código de reciclado desarrollados por la Society of the Plastics Industry (Industria de la Sociedad del Plástico). Como la industria de reciclado de plásticos aún no se encuentra totalmente desarrollada, en la actualidad sólo se reciclan en grandes cantidades el tereftalato de polietileno (PET) y el polietileno de alta densidad (HDPE). El polietileno de baja densidad, que constituye cerca de 40% de la basura plástica, se ha sometido a procesos de reciclado con lentitud. Se cuenta con instalaciones para el reprocesamiento del cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno y poliestireno, aunque son poco comunes.

El proceso para el reciclado de la mayoría de los plásticos es simple, y el paso que requiere más mano de obra es la separación de los desechos plásticos de otros contaminantes. Por ejemplo, las botellas de refresco de PET por lo general tienen etiqueta de papel y adhesivos,



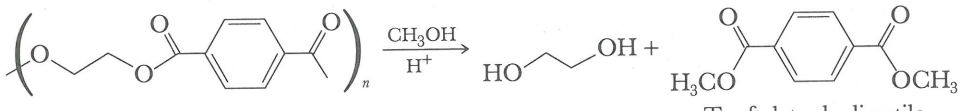
Estas estudiantes llevan sudaderas fabricadas con un producto reciclado de botellas de refresco de PET. (*Charles D. Winters*)

enfría esta película y se coloca sobre un rodillo. Esta película de doble pared puede cortarse de forma lateral para obtener la película de LDPE, o puede sellarse en determinados puntos de su longitud para obtener bolsas de LDPE. La película de LDPE es poco costosa, por lo cual es ideal para empacar artículos comerciales como alimentos horneados, verduras y otros productos, y para fabricar bolsas de basura.

Código de reciclado	Polímero	Usos comunes	Usos de polímero reciclado
1 PET	poli (tereftalato de etileno)	botellas para refresco, botellas para productos químicos caseros, películas, fibras textiles	botellas para refresco, botellas para productoquímicos caseros, películas fibras textiles
2 HDPE	polietileno de alta densidad	jarras de leche y agua, bolsas para abarrotes, botellas	botellas, recipientes moldeados
3 V	poli (cloruro de vinilo), PVC	botellas para champú, tuberías, cortinas para baño, cubrimientos vinílicos, aislantes para cables cubrientos para pisos, tarjetas de crédito	tapetes plásticos
4 LDPE	polietileno de baja densidad	envolturas transparentes(para regalo), bolsas para basura y abarrotes, bolsas para sandwich, botellas suaves	bolsas de basura y para abarrotes
5 PP	polipropileno	tapas de plástico, fibras textiles, tapas para botellas, juguetes, recubrimiento para pañales	componentes mixtos de plásticos
6 PS	poliestireno	tazas de poliestireno (*styrofoam*), cartones para huevo, utensilios desechables, materiales de empaque, aparatos	artículos moldeados, como charolas para cafetería, reglas de plástico, *frisbees* (platillos voladores, un juguete), recipi- recipientes (botes)
7	todos los demás plásticos y plásticos mixtos	diversos	madera plástica, equipos para juegos infantiles, reflectores para carretera

y es necesario retirar ambos para que el PET puede reciclarse. El proceso de reciclado se inicia con la clasificación manual o mecánica, después de la cual los envases se cortan para obtener pedazos pequeños. A continuación un ciclón de aire remueve el papel y otros materiales ligeros. Los restos de etiquetas y adhesivos se eliminan mediante un lavado con detergentes, y posteriormente los pedacitos de PET se secan. El PET que se produce por este método se encuentra libre de contaminantes en un 99.9% y se vende aproximadamente a la mitad del precio que el material virgen. Por desgracia, los plásticos de densidades similares no pueden separarse mediante esta tecnología; tampoco es posible descomponer los plásticos formados por diversos polímeros en sus componentes puros. Sin embargo, los plásticos mixtos reciclados pueden moldearse para formar madera plástica, la cual es fuerte, durable y resistente al grafiti.

Una alternativa a este proceso, en el cual sólo se emplean métodos físicos de purificación, es el reciclado químico. Eastman Kodak recicla grandes cantidades de sus desechos de película de PET mediante una reacción de transesterificación. Estos desechos se tratan con metanol en presencia de un catalizador ácido para dar etilenglicol y tereftalato de dimetilo. Dichos monómeros se purifican por destilación o recristalización y se emplean como materia prima para producir más película de PET.



Poli (tereftalato de etileno) (PET) — Etilenglicol — Tereftalato de dimetilo

B. Polimerización en cadena de Ziegler-Natta

Un método alterno para la polimerización de los alquenos que no incluye radicales, fue desarrollado por Karl Ziegler de Alemania y Giulio Natta de Italia en la década de 1950. Los primeros catalizadores Ziegler-Natta eran materiales heterogéneos sumamente acti-



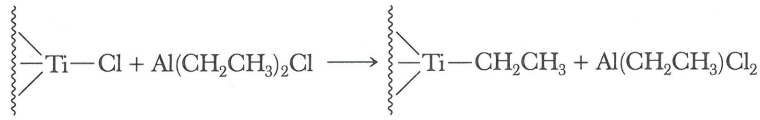
Las películas de polietileno se producen al extrudir el plástico fundido a través de una brecha similar a un anillo e inflar posteriormente la película para formar un globo. (*The Stock Market*)

vos, compuestos de un soporte de $MgCl_2$, un halogenuro de metal de transición del Grupo IVB como $TiCl_4$, y un compuesto de alquilaluminio como $Al(CH_2CH_3)_2Cl$. Estos catalizadores producen la polimerización del etileno y el propileno a presiones de 1 a 4 atm y temperaturas de tan sólo 60°C.

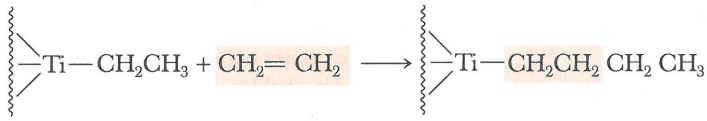
Se cree que el catalizador activo en la polimerización de Ziegler-Natta es un compuesto de alquiltitanio formado por alquilación del halogenuro de titanio con $Al(CH_2CH_3)_2Cl$ sobre la superficie de una partícula de $MgCl_2/TiCl_4$. Una vez formada, esta especie inserta de manera repetida unidades de etileno en el enlace titanio-carbono, para formar polietileno.

MECANISMO Catálisis Ziegler-Natta de la polimerización del etileno

Paso 1: Formación de un enlace titanio-etilo



Paso 2: Inserción del etileno en el enlace titanio-carbono.



Cada año se producen más de 60 mil millones de libras (aproximadamente 27 mil millones de kilogramos) de polietileno en el mundo usando catalizadores optimizados de Ziegler-Natta, y los reactores de gran tamaño pueden producir hasta 1.3×10^5 kg de polietileno por hora. La producción de polímero a esta escala se debe parcialmente a las condiciones poco drásticas que se requieren para efectuar la polimerización de Ziegler-Natta y al hecho de que el polímero que se obtiene tiene propiedades físicas y mecánicas sustancialmente diferentes con respecto al que se obtiene en la polimerización por radicales. El polietileno que se obtiene en los sistemas Ziegler-Natta se denomina **polietileno de alta densidad (HDPE)**, tiene una densidad (0.96 g/cm^3) y una temperatura de transición de fusión (133°C) más altas que el polietileno de baja densidad, es de tres a diez veces más resistente y es opaco en vez de transparente. Este incremento de resistencia y opacidad se debe a un grado muy inferior de ramificación de las cadenas y al mayor grado de cristalinidad resultante del HDPE en comparación con el LDPE.

Aproximadamente 45% de todo el HDPE que se emplea en Estados Unidos se moldea por soplado. Para el moldeado por soplado se introduce una longitud corta de tubería de HDPE en un dado abierto (Fig. 15.4a); se cierra el dado sellando la parte inferior del tubo. Se hace pasar aire comprimido al conjunto de polietileno y el dado en caliente y la tubería literalmente explota y toma la forma del molde (Fig. 15.4b). Después de que se enfría el dado, se abre (Fig. 15.4c), ¡y así se obtiene un recipiente!



Algunos productos comunes empacados en recipientes de polietileno de alta densidad (HDPE). (*Charles D. Winters*)

Es posible mejorar aun más las propiedades del HDPE mediante técnicas especiales de procesamiento. En estado fundido, las cadenas de HDPE adoptan conformaciones enroscadas aleatorias similares a las del espagueti cocido. Los ingenieros han desarrollado técnicas especiales extrusión que forzan a las cadenas individuales de polímero HDPE a desenroscarse y adoptar una conformación lineal extensa. Posteriormente, estas cadenas extendidas se alinean una con otra para formar materiales sumamente cristalinos. El HDPE que se procesa de este modo es más rígido que el acero, ¡y tiene aproximadamente cuatro veces la resistencia a la tensión de éste! Como la densidad del polietileno (aprox. 1.0 g/cm^3) es considerablemente inferior a la del acero (8.0 g/cm^3), estas comparaciones de resistencia y rigidez son aun más favorables cuando se toma como base el peso de los materiales.

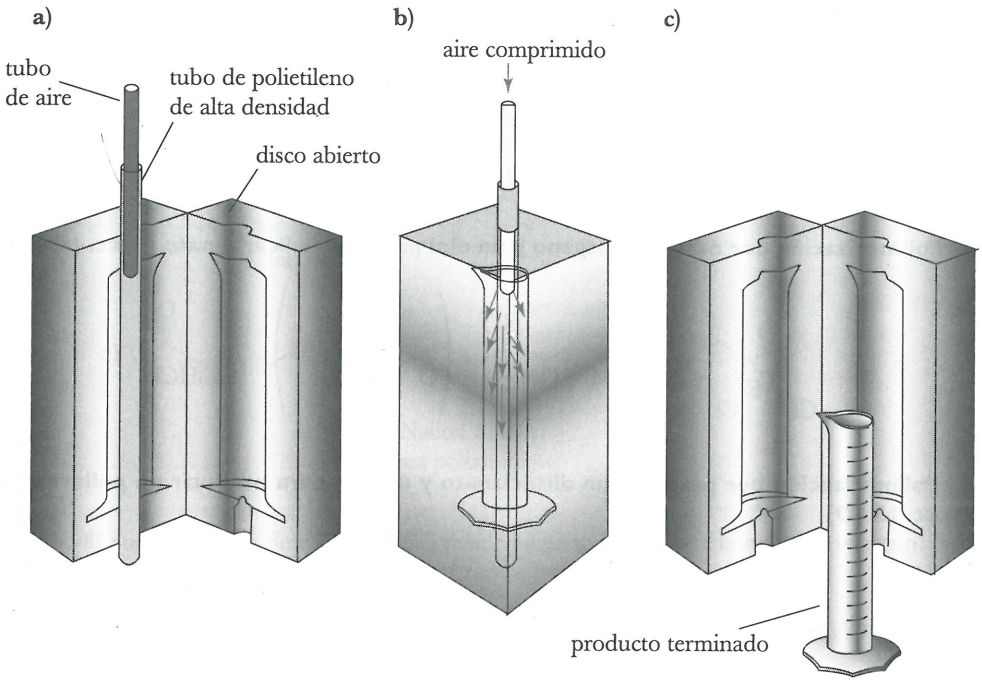


Fig. 15.4
Moldeado por soplado de un recipiente de HDPE.

RESUMEN

La **polimerización** es un proceso en el cual se unen varios **monómeros** pequeños para dar **polímeros** de alto peso molecular y mayor tamaño (Secc. 15.1). Las propiedades de los materiales poliméricos dependen de la estructura de la unidad reiterativa, la estructura de la cadena y la forma (Secc. 15.2).

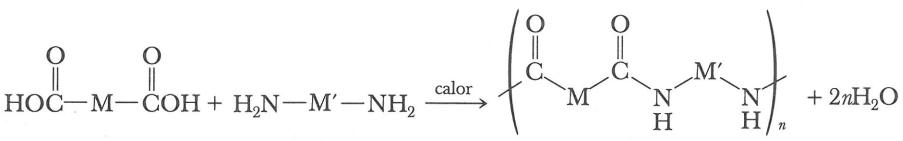
Las **polimerizaciones por pasos** incluyen la reacción paso a paso de monómeros funcionales (Secc. 15.4). Algunos polímeros de importancia comercial que se sintetizan mediante procesos de polimerización por pasos incluyen poliamidas, poliésteres, policarbonatos, poliuretanos y resinas epóxicas.

La **polimerización en cadena** procede mediante la adición secuencial de unidades monoméricas a un grupo final reactivo de una cadena (Secc. 15.5). La **polimerización por radicales** (Secc. 15.5A) consta de tres etapas: iniciación, propagación y terminación de la cadena. En la etapa de **iniciación de la cadena**, se forman radicales a partir de moléculas que no contienen radicales. En el paso de **propagación de la cadena** un radical reacciona con un monómero para dar un nuevo radical. La **longitud de la cadena** es el número de veces que se repite el ciclo de propagación de la cadena. En el paso de **terminación de la cadena**, los radicales se destruyen. Los radicales alquilo son planos o casi planos, con ángulos de enlace de aproximadamente 120° en torno al carbono que tiene el electrón desapareado. Las **polimerizaciones en cadena de Ziegler-Natta** incluyen la formación de un compuesto alquílico con un metal de transición y después la inserción repetida de monómeros de alqueno al enlace entre el metal de transición y el carbono para dar una cadena de polímero saturada (Secc. 15.5B).

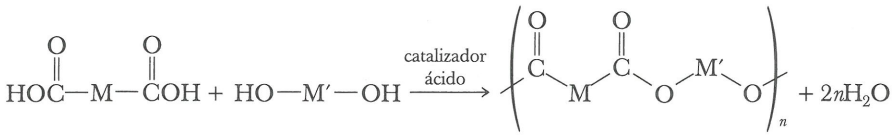
REACCIONES IMPORTANTES

1. Polimerización por pasos de un ácido dicarboxílico y una diamina para dar una poliamida (Secc. 15.4A)

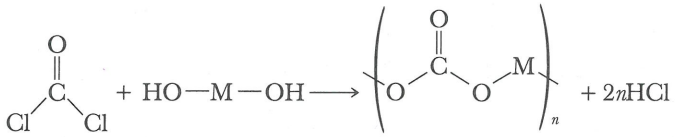
En esta ecuación, M y M′ indican el resto de cada unidad monomérica.



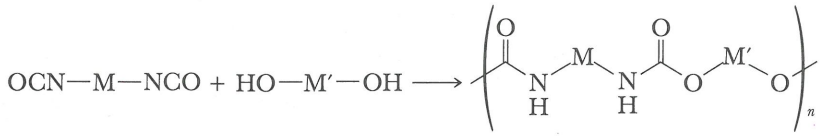
2. Polimerización por pasos de un ácido dicarboxílico y un diol para dar un poliéster (Secc. 15.4B)



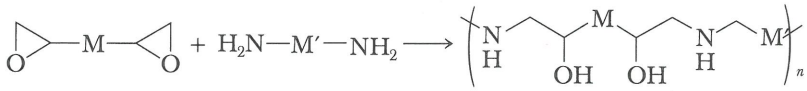
3. Polimerización por pasos de fosgeno y un diol para dar policarbonato (Secc. 15.4C)



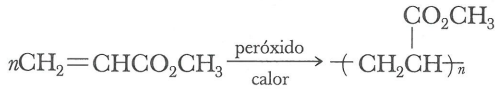
4. Polimerización por pasos de un diisocianato y un diol para producir un poliuretano (Secc. 15.4D)



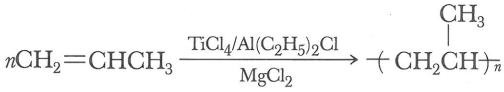
5. Polimerización por pasos de un diepóxido y una diamina para formar una resina epóxica (Secc. 15.4E)



6. Polimerización en cadena por radicales del etileno y etilenos sustituidos (Secc. 15.5A)



7. Polimerización en cadena de Ziegler-Natta del etileno y etilenos sustituidos (Secc. 15.5B)

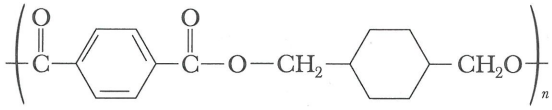


PROBLEMAS ADICIONALES

Polimerización por pasos

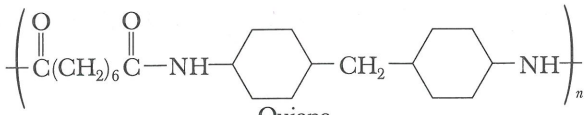
15.3 Identifique los monómeros necesarios para sintetizar por pasos cada uno de los siguientes polímeros:

a)



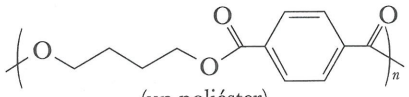
Kodel
(un poliéster)

b)



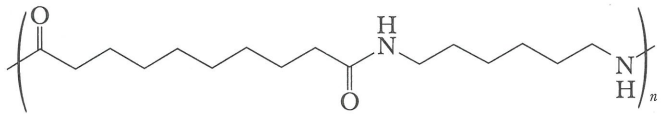
Quiana
(una poliamida)

c)



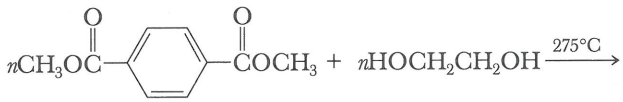
(un poliéster)

d)



Nailon 6, 10
(una poliamida)

15.4 El poli (tereftalato de etileno) (PET) puede prepararse mediante la siguiente reacción: (Proponga un mecanismo para su polimerización por pasos.)



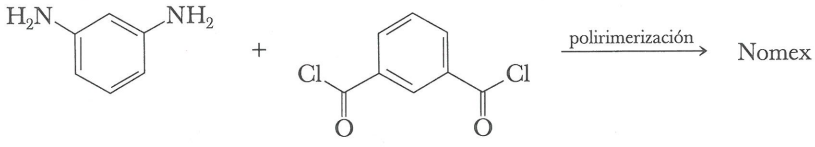
Tereftalato de dimetilo Etilenglicol



Poli (tereftalato de etileno) Metanol

15.5 En la actualidad, cerca de 30% de las botellas para refresco de PET se reciclan. En cierto proceso de reciclado, los restos del PET se calientan con metanol en presencia de un catalizador ácido. El metanol reacciona con el polímero, liberando etilenglicol y tereftalato de dimetilo. Posteriormente, estos monómeros se emplean como materia prima para producir nuevos productos de PET. Escriba la ecuación de la reacción del PET con metanol para producir etilenglicol y tereftalato de dimetilo.

15.6 El Nomex es una poliamida aromática (aramida) que se prepara por polimerización de la 1,3-benzendiamina y el cloruro de ácido 1,3-bencendicarboxílico. Las propiedades físicas del polímero lo hacen adecuado para aplicaciones que requieren alta resistencia y alta temperatura de operación como cordones para paracaídas y neumáticos para aviones de propulsión a chorro. Dibuje la fórmula estructural de la unidad reiterativa del Nomex.

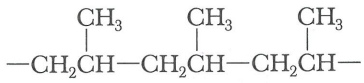


1,3-Bencediamina Cloruro de 1,3-bencendicarbonilo

15.7 El nailon 6,10 [Problema adicional 15.3(d)] puede prepararse mediante la reacción de una diamina con un cloruro de diácido. Dibuje la fórmula estructural de cada uno de los reactivos.

Polimerización en cadena

15.8 A continuación se muestra la fórmula estructural de una sección de polipropileno derivado de tres unidades del monómero propileno.



Polipropileno

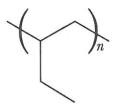
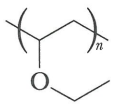
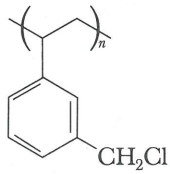
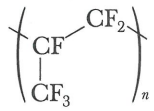
Dibuje la fórmula estructural de una sección comparable de

a) poli (cloruro de vinilo) **b)** Politetrafluoroetileno **c)** poli (metacrilato de metilo)

15.9 A continuación se incluyen las fórmulas estructurales para secciones de tres polímeros. ¿De qué alqueno se deriva cada uno de ellos?

a) $-CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H-CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H-CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H-$ **b)** $-CH_2\underset{\displaystyle F}{\underset{|}{C}}H-CH_2\underset{\displaystyle F}{\underset{|}{C}}H-CH_2\underset{\displaystyle F}{\underset{|}{C}}H-$

15.10 Dibuje la estructura del alqueno que se empleó como monómero para construir los siguientes polímeros por polimerización en cadena:

a)  **b)**  **c)**  **d)** 

15.11 El polietileno de baja densidad (LDPE) tiene mayor grado de ramificación en sus cadenas que el polietileno de alta densidad (HDPE). Explique la relación entre la ramificación de las cadenas y la densidad.

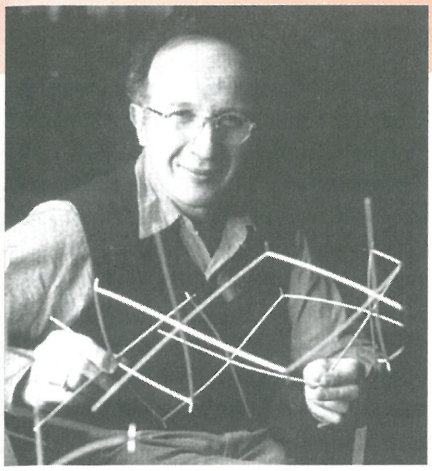
15.12 Compare las densidades del polietileno de baja densidad (LDPE) y el polietileno de alta densidad (HDPE) con las densidades de los alcanos líquidos que se mencionan en la tabla 2.4. ¿Cómo se podrían explicar las diferencias entre ellos?

15.13 La polimerización del acetato de vinilo produce el poli (acetato de vinilo). La hidrólisis de este polímero en hidróxido de sodio acuoso produce poli (alcohol vinílico). Dibuje las unidades reiterativas del poli (acetato de vinilo) y del poli (alcohol vinílico).

Acetato de vinilo $CH_3-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-O-CH=CH_2$

15.14 Como se vio en el problema anterior, el poli (alcohol vinílico) se prepara polimerizando acetato de vinilo y efectuando su posterior hidrólisis en hidróxido de sodio acuoso. ¿Por qué el poli (alcohol vinílico) no se prepara por polimerización del alcohol vinílico, $CH_2=CHOH$?

ROALD HOFFMANN



Roald Hoffmann es una persona notable. En 1981 cuando apenas tenía 44 años, compartió el Premio Nobel de Química con Kenichi Fukui de Japón por sus trabajos de química teórica aplicada. Además, ha recibido premios de la American Chemical Society tanto de química orgánica como inorgánica, siendo el único científico que ha logrado este honor. Además, en 1990 fue condecorado con la Medalla Priestley, la más alta distinción que concede la American Chemical Society.

Los numerosos honores para celebrar sus logros en el campo de la química revelan tan sólo una parte de la historia de su vida. Nació de una familia judía polaca en Zloczow, Polonia, en 1937 y fue bautizado con el nombre de Roald en honor al famoso explorador noruego Roald Amundsen. Poco después del inicio de la Segunda Guerra Mundial, en 1939, los nazis lo obligaron a él y a sus padres a trasladarse a un gueto y posteriormente a un campo de trabajos forzados. Sin embargo, su padre logró sacar tanto a Hoffmann como a su madre a escondidas del campo, y los ocultó durante más de un año en el ático de una escuela en Ucrania. Posteriormente, su padre fue asesinado por los nazis tras un intento de organizar un escape del campo de trabajos forzados. Después de la guerra, Hoffmann, su madre y su padrastro se dirigieron hacia el oeste, a Checoslovaquia, Austria y después a Alemania. Finalmente emigraron a Estados Unidos y llegaron a Nueva York en 1949. El hecho de que Hoffmann y su madre sobrevivieran, se debió a la suerte. De los 12 000 judíos que vivían en Zloczow en 1941 cuando entraron los nazis, sólo 80 personas, tres de ellas niños, sobrevivieron al Holocausto, y uno de los tres niños fue Roald Hoffmann.

Al llegar a Nueva York, Hoffmann aprendió su sexto idioma: el inglés. Asistió a escuelas públicas de la ciudad de Nueva York y realizó su bachillerato en Stuyvesant, una de las escuelas más selectas de ciencias de esa ciudad. Posteriormente asistió a la Universidad de Columbia y después a la Universidad de Harvard, donde obtuvo su doctorado en 1962. Poco después comenzó a trabajar con el profesor R.B. Woodward, lo cual lo condujo finalmente a ganar el Premio Nobel. Desde 1965 es catedrático de la Universidad de Cornell.

Además de sus trabajos en química, el profesor Hoffmann también escribe artículos sobre ciencias para el *American Scientist* y otras revistas, y ha publicado dos volúmenes de poesías escritas por él. Por último, apareció en una serie de 26 programas televisivos de media hora de duración impartiendo un curso de química llamado "The World of Chemistry" ("El Mundo de la Química"), el cual ha salido al aire en la televisión pública y en los canales de televisión por cable.

De la medicina al cemento y a la química teórica

La oficina del profesor Hoffmann en la Universidad de Cornell se encuentra llena de muestras de minerales, modelos moleculares y arte japonés. Cuando le preguntamos por qué se dedicó al estudio de la química, el contestó: "Me dediqué a la química en etapa tardía, no me interesó en mi niñez". Sin embargo, evidentemente considera que aunque uno se interese en la química en etapa tardía, pueden surgir de ello cosas muy positivas. "Siempre me preocupan aquellos campos en los cuales las personas exhiben precocidad, como la música y las matemáticas. La precocidad es evidencia de que la persona debe tener talento, y eso no me gusta. Me agrada la idea de que los seres humanos puedan dedicarse a cualquier cosa que deseen; en ocasiones necesitan entrenamiento, necesitan un profesor que despierte su inteligencia. Pero para ser un químico no se requiere ningún talento especial, "me agrada decir que cualquier persona puede lograrlo si trabaja duro".

En 1981 cuando apenas tenía 44 años de edad, Roald Hoffmann compartió el Premio Nobel de Química con Kenichi Fukui de Japón por su trabajo en química teórica aplicada.

En el bachillerato tomó un curso normal de química. Recuerda que fue un buen curso, pero aparentemente consideraba que la biología era más agradable, pues según relata, en su anuario de bachillerato "en mi foto con cabello de corte militar, escribí 'investigaciones médicas' debajo de mi nombre". En realidad, él dice que "las investigaciones médicas constituyeron un compromiso entre su interés en las ciencias y las presiones típicas de la familia judía de clase media para que llegara a ser doctor en medicina. He escuchado que los asiático-estadounidenses sufren ese mismo tipo de presiones en la actualidad".

Para asistir a la Universidad de Columbia, Hoffmann se inscribió como estudiante de medicina, pero diversos factores le impidieron dedicarse a la medicina como profesión. Uno de ellos fue su empleo en la National Bureau of Standards (Oficina Nacional de Normas) en Washington, D.C., durante dos veranos y después en el Laboratorio Nacional de Brookhaven durante

un tercer verano. Dice que estas experiencias le revelaron lo emocionante que eran las investigaciones químicas. Sin embargo, durante su primer verano en la Bureau of Standards, "realicé trabajos poco emocionantes sobre la termoquímica del cemento". Durante su segundo verano en ese sitio, asistió a los National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud) para enterarse de qué se trataba la investigación médica. "Para mi sorpresa", indica, "la mayoría de las personas tenían doctorados y no simplemente maestrías. Yo no estaba consciente de esto. Los jóvenes con frecuencia desconocen lo que se necesita para una profesión dada. Cuando me enteré, y además cuando supe que me desempeñaba bien en química, me di cuenta de que en realidad no era necesario que fuera médico, sino que también podía dedicarme a la investigación química o biológica. Posteriormente, lo que me decidió a dedicarme a la química teórica fue un excelente profesor".

"Lo hermoso de sintetizar una molécula es la posibilidad de obtener derivados de la misma en los cuales se puedan variar los sustituyentes, las partes de la molécula, y el hecho de saber que esos sustituyentes imparten la función a la molécula y la hacen compleja y diversa".

"Al mismo tiempo, tuve contacto con las humanidades, en parte por el plan de estudios básicos de Columbia - que considero es una gran idea- incluía cursos sobre civilización contemporánea y humanidades. Yo aproveché esta educación en artes liberales al máximo, y me ha sido útil durante toda mi vida. Mis maestros de humanidades han quedado permanentemente fijos en mi mente y han modificado mi manera de pensar. Estas fueron las personas que, en verdad, ejercieron impacto intelectual en mí y me ayudaron a moldear mi vida".

"Recordando mi trayectoria, incursioné en el campo de la química en etapa tardía y me sentí inspirado por la investigación. Pienso que la *investigación* es el modo de interesarse en la química. Permite que uno adquiera una percepción distinta".

Amor por la complejidad

Tras discutir lo que le indujo a estudiar química, lo cuestioné sobre su opinión de las características que un estudiante debe tener para seguir una profesión en este campo. El me dijo: "Una cosa necesaria para ser químico es amor hacia la complejidad y la variedad. Esto también es aplicable en cierto grado a la biología y la historia natural. Pienso que una de las cosas más maravillosas acerca de la química es que comprende más de 10 000 000 de compuestos, cada uno de ellos con propiedades diferentes. Lo hermoso de sintetizar una molécula es la posibilidad de obtener derivados en los cuales se pueden variar los sustituyentes, las partes de la molécula, y el hecho de saber que esos sustituyentes imparten la función a la molécula, y la hacen compleja y diversa. Por este motivo, una proteína o ácido nucleico con toda su variedad es algo fundamental para la vida. Por eso, en mi opinión, desde el punto de vista intelectual, la isomería y la estereoquímica de la química orgánica constituyen el corazón de la química. Pienso que deberíamos introducir estos temas en una etapa mucho más temprana, pues no se requieren conocimientos de matemáticas para estudiarlos, sino tan sólo nociones de construcción de modelos; esto puede hacerse sin teoría. Pienso que, sin duda, es el motivo por el cual la química orgánica atrajo a los intelectuales en su época de oro".

Experimentación y teoría

El profesor Hoffmann ha pasado gran parte de su vida profesional sumergido en las teorías químicas. Sin embargo, cree que fundamentalmente "la química es una ciencia experimental, a pesar de que algunos de mis colegas digan lo contrario. Sin embargo, el proceso educativo ciertamente favorece el aspecto teórico. Es natural que tanto el profesor como los estudiantes deseen estudiar y dar prioridad a las cosas fáciles de resolver y comprender, a expensas de otros temas. También aplicamos esta filosofía reduccionista a la ciencia; se tiene el concepto de que las ciencias sociales se derivan de la biología, la biología se deriva de la química, la química de la física, y así sucesivamente. Este punto de vista concede una importancia desmedida al pensamiento teórico, y considera que mientras más matemáticas se incluyan, mejor. Por supuesto, esto no es cierto, pero constituye toda una ideología; es una religión dentro de la ciencia".

Por supuesto, el aspecto teórico desempeña cierto papel. "Es imposible reportar simplemente hechos o reportar hechos de manera exclusiva, pues resultan monótonos en sí mismos. Es necesario incluirlos dentro de un contexto para mejorar su comprensión. Generalmente, esto se lleva a cabo mediante una teoría, la cual, quizá, no sea matemática, pero requiere de una red cualitativa de relaciones". En realidad, Hoffmann cree que la incorporación de la teoría a la química "es lo que permitió que la ciencia estadounidense fuera mejor que la de muchos otros países. El énfasis de la química en la teoría y en la comprensión teórica es algo muy importante, pero no tan importante como la síntesis y las reacciones de moléculas.

"Aunque pienso que es necesario que a los químicos les guste realizar experimentos, eso no implica que las personas como yo no puedan desempeñar un papel en esta ciencia. Sucede que, en realidad, soy un químico experimental oculto bajo mi aspecto teórico. Pienso que ésa es la clave de mi éxito. Es decir, pienso que puedo entender lo que molesta a los químicos experimentales. En otra época, quizá, me hubiese transformado en un químico experimental".

Principales problemas de la química y las ciencias actuales

El profesor Hoffmann ha trabajado y continúa trabajando en la actualidad al frente de diversas áreas importantes de la química. Está muy interesado en la ciencia de superficies. "Por ejemplo, en el proceso de Fischer-Tropsch, se observan aspectos muy interesantes en detalle. El monóxido de carbono y el hidrógeno gaseoso entran en contacto con un catalizador metálico, una superficie de cierto tipo, y como resultado se desprenden hidrocarburos de cadena larga y alcoholes. La complejidad de todas las reacciones que ocurren resulta intrigante y estamos a punto de comprenderlas. Actualmente contamos con información estructural muy confiable sobre las superficies, y estamos comenzando a obtener información cinética. La ciencia de superficies toca los campos de la química, la física y la ingeniería. La ciencia de superficies quizá se transforme en una ciencia diferente, aunque me gustaría que se mantuviese dentro de la química".

"La química bioinorgánica es otro campo de este tipo. Mi grupo de investigación está realizando trabajos para dilucidar el mecanismo de producción de oxígeno en la fotosíntesis, en sus últimos pasos. Se sabe muy poco al respecto. Hay una enzima en el fotosistema II que incluye 3 o 4 átomos de manganeso, los cuales se encuentran en estado de oxidación de tres a cuatro, y de alguna manera transforman el óxido o el hidróxido a peróxido y posteriormente a oxígeno molecular. Eso es todo lo que sabemos. Desde el punto de vista experimental y no teórico, considero que la química bioinorgánica constituye un campo sumamente interesante".

Por último, Hoffmann mencionó: "Cada vez contaremos con métodos más delicados para controlar la síntesis de moléculas, lo cual constituye la actividad fundamental de los químicos. Si deseara señalar lo más notable que hacen los químicos, mencionaría el hecho de que sintetizan moléculas. La química es la ciencia de las moléculas y de sus transformaciones, y dichas transformaciones son la parte esencial. Considero que hay interesantes posibilidades de intervenir en la química de los sistemas biológicos con un grado de control cada vez más delicado. No debemos temer a la naturaleza. Podemos simularla e inclusive mejorar sus capacidades de síntesis; además, podemos encontrar la manera de cooperar con ella".

Instrucción científica y democracia

A Roald Hoffmann le preocupan mucho no sólo las ciencias en general y la química en particular, sino también la sociedad. Una de sus preocupaciones es la instrucción científica porque "en la actualidad, cierto grado de instrucción científica es absolutamente necesario para la población en general, como parte de un sistema democrático de gobierno. Las personas deben tomar decisiones inteligentes sobre todo tipo de aspectos tecnológicos". Recientemente hizo comentarios sobre este importante aspecto en el *New York Times*. Escribió lo siguiente: "Lo que me preocupa sobre la ignorancia científica o humanística es la barrera que plantea para el gobierno democrático nacional. La democracia ocasionalmente cede ante la *tecnocracia*; es decir, confía en expertos sobre algunos aspectos como ingeniería genética, disposición de desechos nucleares o costo de los cuidados médicos. Eso está bien, pero es necesario que las personas puedan votar de manera inteligente con respecto a estos problemas. Mientras menos conocimientos tengan los ciudadanos, más tendrán que confiar en los expertos y es más probable que los demagogos nos den soluciones erróneas. Es necesario que tengamos más conocimientos."

La responsabilidad de los científicos

"Los científicos tienen una obligación muy grande de hablar con el público", dice Hoffmann. "Tenemos la obligación, como educadores, de entrenar a las generaciones venideras. Debemos prestar igual atención a quienes *no* van a ser químicos y en ocasiones tendremos que hacer concesiones con respecto a lo que enseñaremos y la naturaleza de nuestros cursos. Considero que los científicos tienen la obligación de hablar al público de manera general, y además, pienso que han sido negligentes al respecto. Pienso que la sociedad les paga dinero a los científicos para que realicen investigaciones y ellos a su vez les deben explicaciones en lenguaje sencillo. Por eso dediqué tanto tiempo al programa televisivo 'El mundo de la Química' ['The World of Chemistry']".

Soy profesor de química y me siento muy orgulloso de serlo

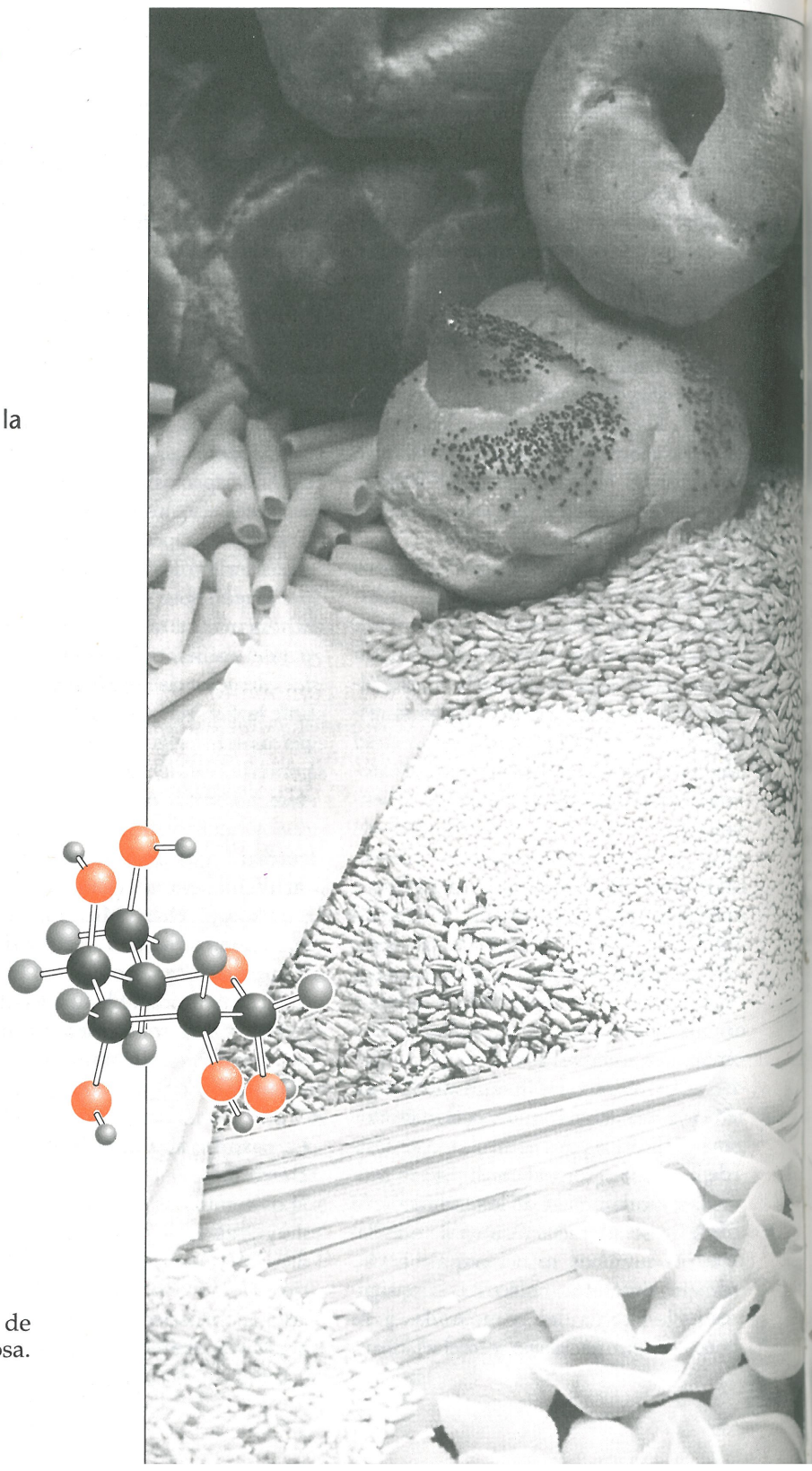
En el Anuario del Premio Nobel, el profesor Hoffmann escribió que la descripción técnica de su trabajo "no transmite aquello que considero constituye mi principal contribución soy un profesor y me siento orgulloso de ello. En la Universidad de Cornell he enseñado principalmente a estudiantes no graduados ... También he dado cursos de química a no científicos, y cursos sobre teoría del enlaces y mecánica cuántica para graduados. He intentado enseñar a la comunidad química en general y a mis compañeros científicos una "química teórica aplicada": una mezcla especial de cálculos simulados mediante experimentos y acoplados a la construcción de modelos generales: un contexto que facilite la comprensión". Su éxito en esta área es incuestionable.

"Por eso, en mi opinión, desde el punto intelectual, la isomería y la estereoquímica de la química orgánica constituyen el corazón de la química".

16

Carbohidratos

16.1 Monosacáridos
16.2 La estructura cíclica de los monosacáridos
16.3 Propiedades físicas
16.4 Reacciones de los monosacáridos
16.5 Ensayo de glucosa: la búsqueda de la especificidad
16.6 Ácido L-ascórbico (vitamina C)
16.7 Disacáridos y oligosacáridos
16.8 Polisacáridos



Los panes, los granos y las pastas son fuentes de carbohidratos. Inserto: Un modelo de la glucosa. (*Charles D. Winters*)

Los carbohidratos son los compuestos orgánicos más abundantes del mundo vegetal. Entre las diversas funciones vitales de estos compuestos se encuentran sus funciones como almacenadores de la energía química (glucosa, almidón, glicógeno); como componentes de estructuras de apoyo de las plantas (celulosa) y paredes de las células bacterianas (mucopolisacáridos) y componentes esenciales de los ácidos nucleicos (D-ribosa y 2-desoxi-D-ribosa). Además, enlazados a las membranas plasmáticas de las células animales se encuentran diversos carbohidratos relativamente pequeños que median las interacciones entre las células. Por ejemplo, los tipos de sangre A, B y O están determinados por carbohidratos específicos unidos a la membrana.

Las moléculas más simples de la familia de los carbohidratos suelen llamarse **sacáridos**, por el sabor dulce de los azúcares (del latín: *saccharum*, azúcar). El nombre de "carbohidrato" o hidrato de carbono se deriva de la fórmula $C_n(H_2O)_m$ para diversos miembros de esta clase. En la siguiente tabla se muestran dos ejemplos de carbohidratos, cuyas fórmulas moleculares pueden escribirse como hidratos de carbono.

Sacárido El miembro más simple de la familia de los carbohidratos; por ejemplo, la glucosa.

Carbohidratos	Fórmula molecular	Fórmula molecular como hidrato de carbono
glucosa (azúcar de la sangre)	$C_6H_{12}O_6$	$C_6(H_2O)_6$
sacarosa (azúcar de mesa)	$C_{12}H_{22}O_{11}$	$C_{12}(H_2O)_{11}$

Sin embargo, no todos los carbohidratos tienen esta fórmula general. Algunos contienen muy pocos átomos de oxígeno como para adaptarse a dicha fórmula, mientras que otros poseen átomos de oxígeno en exceso. Otros también contienen nitrógeno; pero el término "carbohidrato" ha quedado firmemente enraizado en la nomenclatura química y aunque no es completamente exacto, sigue usándose para esta clase de compuestos.

A nivel molecular, la mayoría de los **carbohidratos** son polihidroxialdehídos, polihidroxicetonas o compuestos que las forman por hidrólisis. Por lo tanto, la química de los carbohidratos es fundamentalmente la química de los grupos hidroxilo, los grupos carbonilo y los enlaces acetal que se forman entre estos dos grupos funcionales.

Carbohidrato Polihidroxialdehído, polihidroxicetona o sustancia que produce estos compuestos por hidrólisis.

Los carbohidratos se clasifican en monosacáridos, oligosacáridos o polisacáridos, dependiendo de su estructura. La mayor parte del presente capítulo se dedica al estudio de los monosacáridos.

16.1 MONOSACÁRIDOS

A. Estructura

Los **monosacáridos** son los monómeros a partir de los cuales se construyen otros carbohidratos más complejos; tienen la fórmula general $C_nH_{2n}O_n$; los monosacáridos más comunes poseen valores de n de 3 a 8. El sufijo -osa indica que la molécula es un carbohidrato, y los prefijos tri, tetr-, pent-, y así sucesivamente, muestran el número de átomos de carbono en la cadena. Los monosacáridos que contienen un grupo aldehído se clasifican como **aldosas**, y los que tienen un grupo cetona, como **cetosas**.

Monosacárido Carbohidrato que no puede hidrolizarse para formar un compuesto más simple.

Aldosa Monosacárido que contiene un grupo aldehído.

Cetosa Monosacárido que contiene un grupo cetona.

Sólo existen dos triosas: el gliceraldehído, que es una aldotriosa, y la dihidroxiacetona, que es una cetotriosa.



Gliceraldehídos (una aldotriosa)

Dihidroxiacetona (una cetotriosa)

A menudo se omiten las designaciones aldo- y ceto-, y estas moléculas se llaman simplemente triosas, tetrosas, y así sucesivamente. Aunque estos términos no indican la

Clasificación de los monosacáridos según el número de átomos de carbono

Nombre	Fórmula
triosa	$C_3H_6O_3$
tetrosa	$C_4H_8O_4$
pentosa	$C_5H_{10}O_5$
hexosa	$C_6H_{12}O_6$
heptosa	$C_7H_{14}O_7$
octosa	$C_8H_{16}O_8$

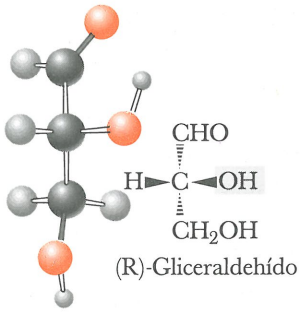
naturaleza del grupo carbonilo, por lo menos muestran que el monosacárido contiene tres y cuatro átomos de carbono, respectivamente.

B. Nomenclatura

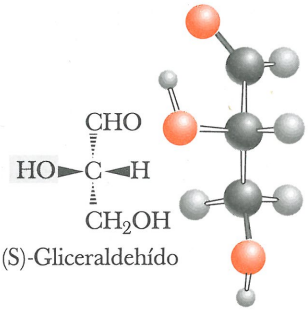
El nombre gliceraldehído es de tipo común; el nombre IUPAC para este monosacárido es 2,3-dihidroxipropanal. De manera similar, el nombre dihidroxiacetona es común; su nombre IUPAC es 1,3-dihidroxipropanona. Sin embargo, los nombres comunes de éstos y otros monosacáridos se encuentran tan firmemente arraigados en la literatura de la química orgánica y la bioquímica, que se utilizan de manera casi exclusiva para referirse a estos compuestos. Por lo tanto, a lo largo de nuestro estudio de la química de los carbohidratos, utilizaremos los nombres comunes en la literatura química y bioquímica.

C. Estereoisomería

El gliceraldehído contiene un centro quiral y existe como un par de enantiómeros. El estereoisómero que se muestra a la izquierda tiene configuración R y se llama (R)-gliceraldehído; su enantiómero, que se muestra a la derecha, se denomina (S)-gliceraldehído.



(R)-Gliceraldehído

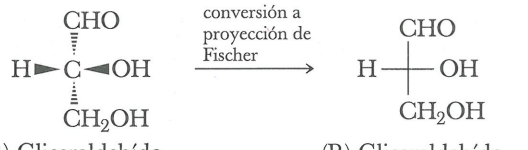


(S)-Gliceraldehído

D. Fórmulas de proyección de Fischer

Proyección de Fischer
Representación bidimensional de la configuración de un centro quiral; las líneas horizontales representan enlaces que se proyectan hacia adelante del centro quiral y las líneas verticales representan los enlaces que se proyectan hacia atrás.

Los químicos a menudo emplean representaciones bidimensionales llamadas **proyecciones de Fischer** para mostrar la configuración de los carbohidratos. Al escribir una proyección de Fischer, el centro quiral se orienta de manera que los enlaces verticales del mismo queden orientados alejándose del lector y los enlaces horizontales queden orientados hacia él. Después se escribe la molécula como una estructura bidimensional con el centro quiral indicado por el punto en el cual se cruzan los enlaces: así se obtiene la proyección de Fischer. Los dos segmentos horizontales de esta proyección representan enlaces orientados hacia el lector y los dos segmentos verticales representan enlaces orientados alejándose del lector. El único átomo que se encuentra sobre el plano del papel es el centro quiral.



(R)-Gliceraldehído (representación tridimencional)

(R)-Gliceraldehído (proyección de fischer)

E. Monosacáridos D y L

Aunque el sistema R,S es ampliamente aceptado en la actualidad como estándar para designar la configuración, los carbohidratos aún se designan por el sistema D,L, propuesto por Emil Fischer en 1891. En esa época se sabía que un enantiómero del gliceraldehído tenía rotación específica de +13.5°, y el otro de −13.5°. Fischer propuso que se designaran estos enantiómeros como D y L. Pero entonces surgió la interrogante de cuál era la rotación

específica de cada enantiómero y como era imposible resolver experimentalmente el problema en esa época, Fischer hizo la única cosa posible: realizó una asignación arbitraria. Asignó al enantiómero dextrorrotatorio la siguiente configuración y lo llamó D-gliceraldehído, y nombró L-gliceraldehído a su enantiómero. Fischer pudo haberse equivocado, pero por un golpe de suerte, tuvo razón. En 1952 se comprobó que la asignación de la configuración a los enantiómeros del gliceraldehído era correcta mediante una aplicación especial de la cristalografía de rayos X.



D-Gliceraldehído $[\alpha]_D^{25} = +13.5°$ L-Gliceraldehído $[\alpha]_D^{25} = +13.5°$

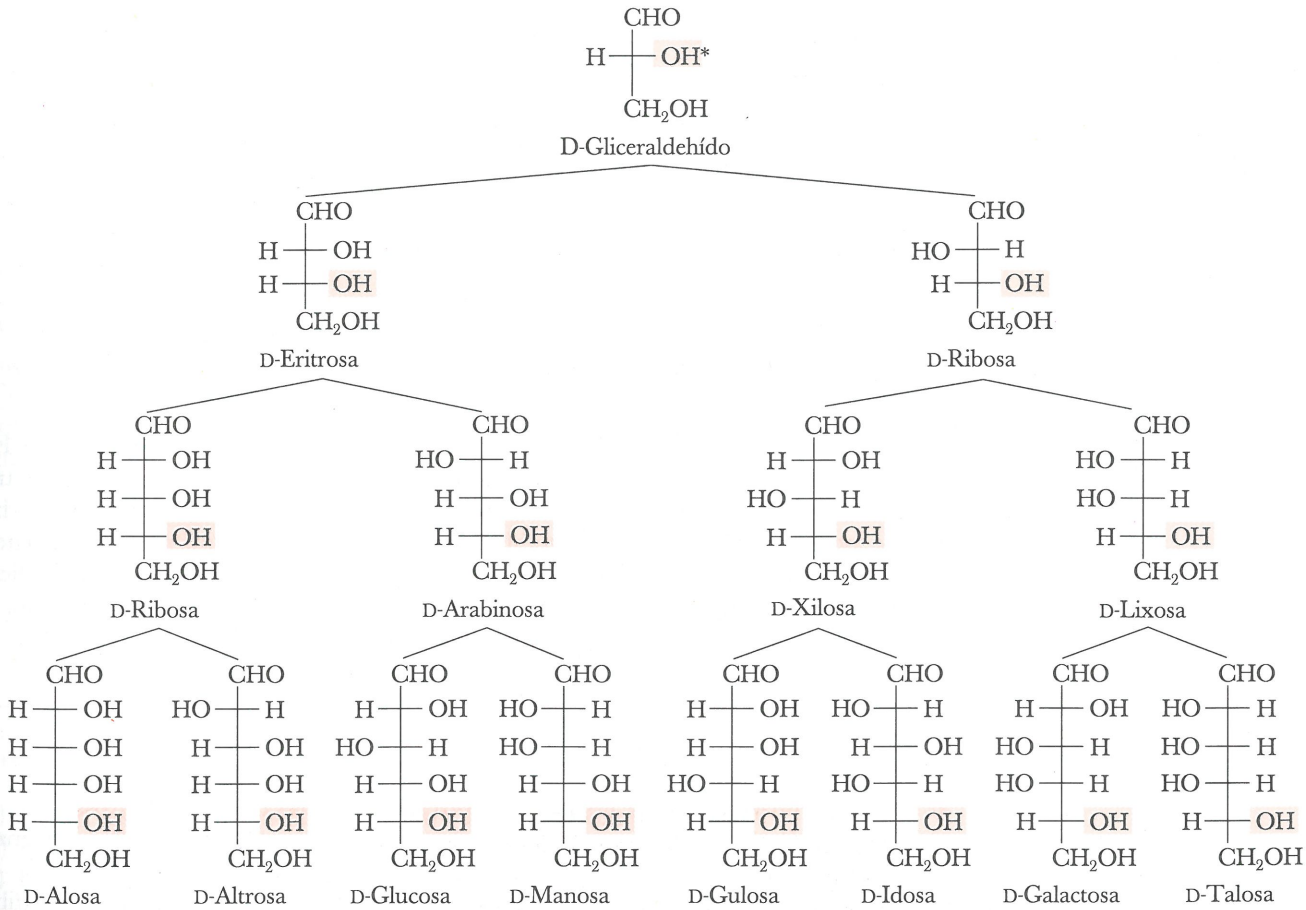
El D-gliceraldehído y el L-gliceraldehído sirven como puntos de referencia para asignar configuraciones relativas a todas las demás aldosas y cetosas. El punto de referencia es el centro quiral más lejano del grupo carbonilo. Como este centro quiral se encuentra junto al último carbono de la cadena, se llama **penúltimo carbono**. Un D-**monosacárido** es el monosacárido cuyo penúltimo carbono tiene la misma configuración que el D-gliceraldehído, y un L-**monosacárido** es el monosacárido cuyo penúltimo carbono tiene la misma configuración que el L-gliceraldehído.

Penúltimo carbono El centro quiral de un monosacárido que se encuentra más alejado del grupo carbonilo; por ejemplo, el carbono 5 de la glucosa.

D-Monosacárido Monosacárido que al escribirse como proyección de Fisher, presenta el —OH del penúltimo carbono hacia la derecha.

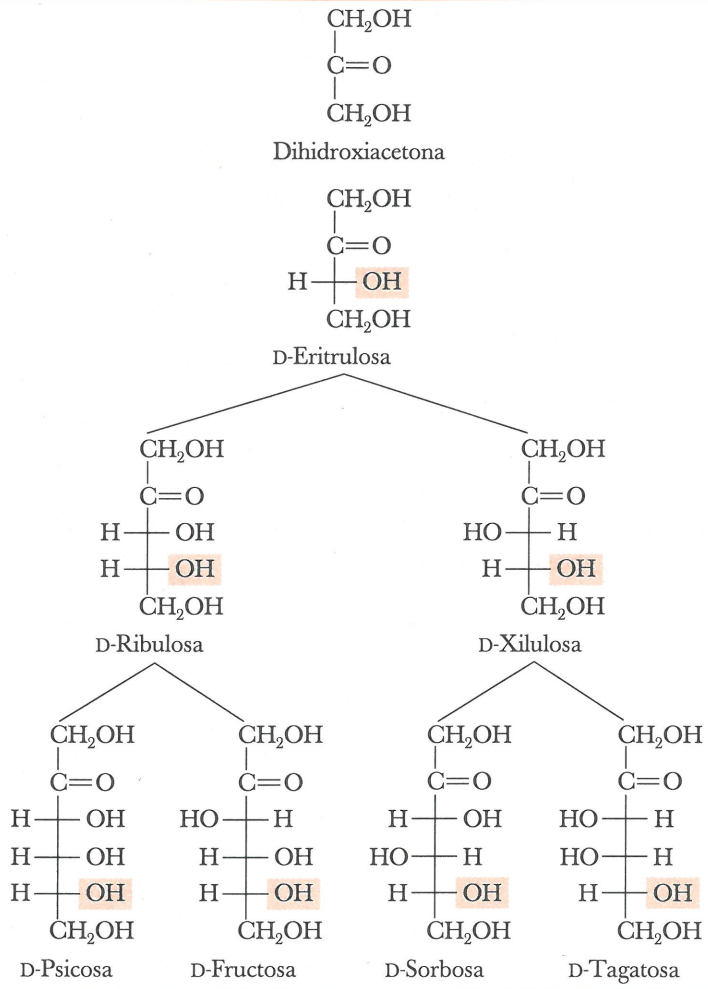
L-Monosacárido Monosacárido que, al escribirse como proyección de Fisher, presenta el —OH del penúltimo carbono hacia la izquierda.

TABLA 16.1 Relaciones configuracionales entre las D-aldotetrosas, D-aldopentosas y D-aldohexosas isoméricas



*La configuración del –OH de referencia del penúltimo carbono se muestraen distinto color.

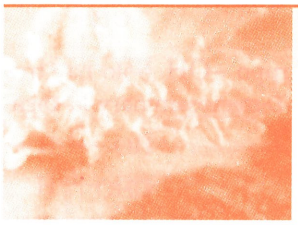
TABLA 16.2 Relaciones configuracionales entre las D-2-cetopentosas y las D-2-cetohexosas



En las tablas 16.1 y 16.2 se incluyen los nombres y las fórmulas de proyección de Fischer para las D-aldo- y D-2-cetotetrosas, pentosas y hexosas. Cada nombre consta de tres partes: la letra D especifica la configuración en el centro quiral más lejano al grupo carbonilo. Se incluyen prefijos como rib-, arabín- y gluc- en estos compuestos sin tomar en cuenta la configuración R o S de ningún centro quiral. Sin embargo, estos prefijos especifican la configuración relativa de un centro quiral con respecto a otro en el monosacárido. El sufijo -osa indica que el compuesto es un carbohidrato.

EJEMPLO 16.1

a) Dibuje las proyecciones de Fischer que corresponden a las cuatro aldotetrosas.
b) Indique cuáles son D-monosacáridos, cuáles son L-monosacáridos y cuáles son enantiómeros.
c) Haciendo referencia a la tabla 16.1, diga el nombre de cada aldotetrosa que haya dibujado.



CONEXIONES QUÍMICAS

El ingenio de Emil Fischer

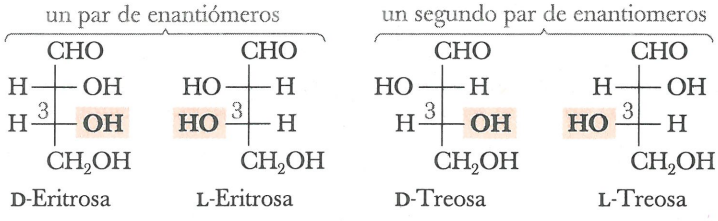
Emil Fischer nació en un pueblo de Alemania cercano a Colonia en 1852. Asistió a escuelas públicas de Alemania y continuó sus estudios en la Universidad de Berlín donde, en contra de los deseos de su padre, que era comerciante, se inscribió en un programa para graduados en ciencias. Obtuvo su doctorado en química en 1874. Entre sus primeros logros mencionaremos la síntesis de la fenilhidracina, $C_6H_5NHNH_2$, y el descubrimiento de que al tratar los carbohidratos con este compuesto se obtienen derivados cristalinos. Dicho descubrimiento permitió trabajar más fácilmente con los carbohidratos. Hasta esa época había sido muy difícil trabajar con ellos, por su tendencia a formar mezclas similares a jarabes. (Piense en la miel, que es una mezcla concentrada de glucosa y fructosa). Empleando la reacción con fenilhidracina y otras secuencias de reacciones por las cuales es posible prolongar las cadenas de monosacárido agregando un carbono a la vez, Fischer logró asignar configuraciones relativas a cada uno de los centros quirales de la glucosa. Publicó sus resultados en 1891.

Los trabajos de Fischer se basan en la teoría propuesta en 1874 por el físicoquímico holandés Jacobus H. van't Hoff y el químico orgánico francés Joseph-Achille Le Bel, quienes sugirieron que el carbono es tetraédrico y que un compuesto que contiene un carbono unido a cuatro grupos distintos existe como formas enantioméricas. No obstante, esta teoría no fue aceptada por todos los científicos. Cuando Fischer estableció la estructura de la glucosa, basándose en el concepto del átomo del carbono tetraédrico, ofreció pruebas que apoyaron la teoría de van't Hoff y Le Bel, por lo cual ésta fue aceptada con rapidez de manera general. De este modo, al establecer las configuraciones relativas de los centros quirales de la glucosa, Fischer ayudó a dilucidar las complejidades de la estructura de los carbohidratos y de manera simultánea, ayudó a comprobar la validez del átomo de carbono tetraédrico. Ambos logros fueron igualmente significativos. En 1902, Fischer fue laureado con el Premio Nobel de Química por sus trabajos sobre la química de los carbohidratos y las purinas.

En cierta ocasión, Fischer dijo que su meta era ser el primero en sintetizar un "fermento artificial" (lo que actualmente conocemos como enzima) y que consideraría haber completado la misión de su vida al alcanzar esa meta. No obstante, no logró alcanzarla y probablemente nunca imaginó las dificultades y las décadas de investigación necesarias para ello. Fischer murió en 1919 por intoxicación crónica con su primer "amor químico", la fenilhidracina.

SOLUCIÓN

A continuación se incluyen las proyecciones de Fischer de las cuatro aldotetrosas. Las letras D- y L- se refieren a la configuración del penúltimo carbono el cual, en el caso de las aldotetrosas, es el carbono 3. En la proyección de Fischer de una D-aldotetrosa, el –OH sobre el carbono 3 se encuentra a la derecha, y en una L-aldotetrosa, se encuentra a la izquierda.

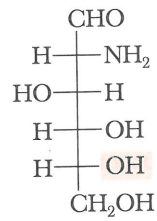


Problema de práctica 16.1

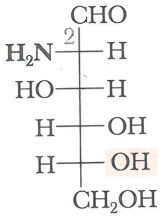
a) Dibuje las proyecciones de Fischer para todas las 2-cetopentosas.
b) Indique cuáles son D-cetopentosas, cuáles son L-cetopentosas y cuáles son enantiómeros.
c) Haciendo referencia a la tabla 16.2, escriba los nombres de todas las cetopentosas dibujadas.

F. Aminoazúcares

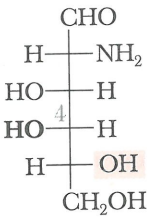
Los aminoazúcares contienen un grupo $-NH_2$ en vez de un grupo –OH. Sólo hay tres aminoazúcares comunes en la naturaleza: la D-glucosamina, la D-manosamina y la D-galactosamina.



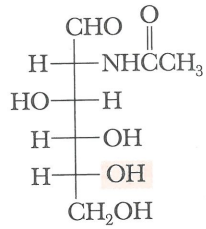
D-Glucosamina



D-Manosamina (estereoisómero C-2 de la D-glucosamina)



D-Galactosamina (estereoisómero C-2 de la D-glucosamina)



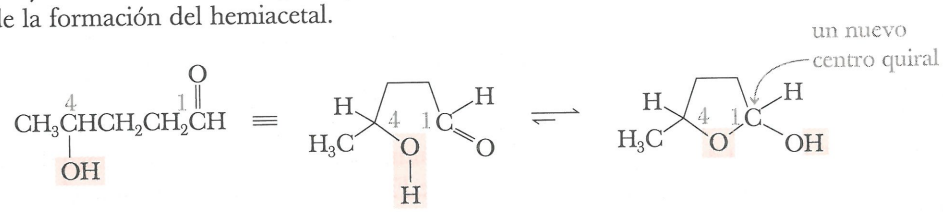
N-Acetil-D-glucosamina

La *N*-acetil-D-glucosamina, un derivado de la D-glucosamina, es un componente de diversos polisacáridos, incluyendo la quitina, que constituye el exoesqueleto similar a una concha presente en cangrejos, langostas, camarones y otros crustáceos. Otros aminoazúcares diversos son componentes de antibióticos naturales. A menudo, la síntesis de estos aminoazúcares constituye la parte más difícil de las síntesis de antibióticos en el laboratorio.

16.2 LA ESTRUCTURA CÍCLICA DE LOS MONOSACÁRIDOS

Hemiacetal Molécula que contiene un carbono enlazado con un —OH y un grupo —OR; el producto que se obtiene cuando reacciona una molécula de alcohol con el grupo carbonilo de un aldehído o cetona.

En la sección 11.6 se vio que los aldehídos y cetonas reaccionan con los alcoholes formando **hemiacetales**. Además, mencionamos que los hemiacetales cíclicos se forman fácilmente cuando los grupos hidroxilo y carbonilo que son parte de una misma molécula reaccionan dando lugar a un anillo de cinco o seis miembros. Por ejemplo, el 4-hidroxipentanal forma un hemiacetal cíclico de cinco miembros. Observe que el 4-hidroxipentanal ya contiene un centro quiral y que se genera uno más en el carbono 1 como resultado de la formación del hemiacetal.



4-Hidroxipentanal (dibujado de otra manera para indicar cómo se forma el hemiacetal) Un hemiacetal cíclico

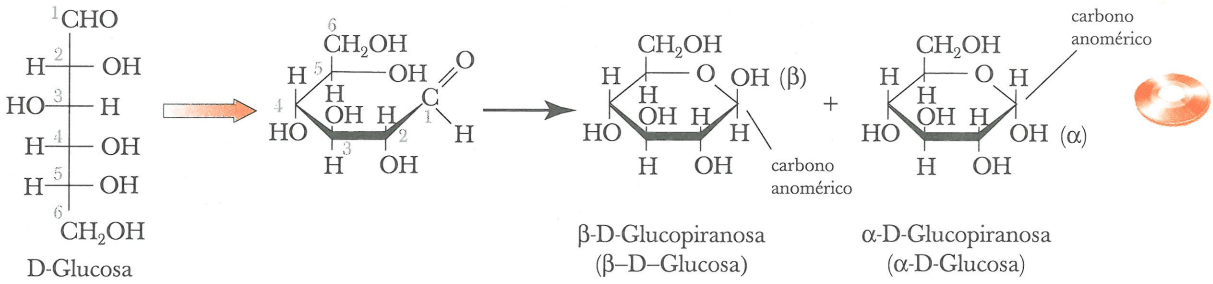
Los monosacáridos tienen grupos hidroxilo y carbonilo en la misma molécula, y existen casi exclusivamente como hemiacetales cíclicos de cinco y seis miembros.

Proyección de Haworth Manera de representar las formas furanosa y piranosa de los monosacáridos. El anillo se dibuja sobre un plano y se observa a lo largo de su borde de manera que el carbono anomérico quede orientado hacia la derecha, y el átomo de oxígeno del anillo, hacia atrás y a la derecha.

Carbono anomérico Carbono hemiacetal en la forma cíclica de un monosacárido.

A. Proyecciones de Haworth

Una manera común de representar la estructura cíclica de los monosacáridos es mediante una **proyección de Haworth**, llamada así en honor al químico inglés Sir Walter N. Haworth (laureado con el Premio Nobel en 1937). En la proyección de Haworth se representa el hemiacetal cíclico de cinco o seis miembros como un pentágono o hexágono plano, según sea el caso, ubicado perpendicularmente al plano del papel. Los grupos unidos a los carbonos del anillo quedan entonces por encima o por debajo del plano del anillo. El nuevo centro quiral del carbono que se crea al formar la estructura cíclica se llama **carbono anomérico**. Los **diastereómeros** que así se obtienen reciben el nombre



especial de **anómeros**. Las proyecciones de Haworth se escriben con frecuencia con el carbono anomérico hacia la derecha y el oxígeno del hemacetal hacia atrás y a la derecha (Fig. 16.1). En las proyecciones de Haworth, el –OH del carbono anomérico del hemiacetal cíclico se encuentra en posición cis o trans con respecto al $-CH_2OH$ terminal, dependiendo de la orientación del grupo aldehído cuando reacciona con el –OH del carbono 5.

Fig. 16.1
Proyecciones de Haworth de la α-D-glucopiranosa y β-D-glucopiranosa.

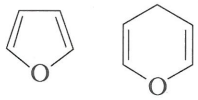
Anómeros Monosacáridos que difieren de la configuración de sus carbonos anoméricos.

En la terminología química de los carbohidratos, la designación β significa que el –OH del carbono anomérico del hemiacetal cíclico se encuentra hacia arriba; es decir, del mismo lado que el $-CH_2OH$ terminal. Por el contrario, la designación α significa que el –OH sobre el carbono anomérico del hemiacetal cíclico, se encuentra orientado hacia abajo y en el lado opuesto al $-CH_2OH$ terminal.

La presencia de un anillo hemiacetal de seis miembros se indica mediante el infijo -piran, y la de un anillo hemiacetal de cinco miembros por el infijo -furan. Los términos **furanosa** y **piranosa** se emplean porque los anillos de los monosacáridos de cinco y seis miembros corresponden a los compuestos heterocíclicos llamados furano y pirano.

Furanosa Hemiacetal cíclico de cinco miembros de un monosacárido.

Piranosa Hemiacetal cíclico de seis miembros de un monosacárido.



Furano Pirano

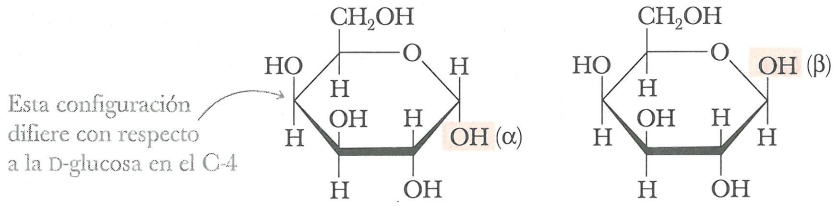
Como las formas α y β de la glucosa son hemiacetales cíclicos de seis miembros, se les da el nombre de α-D-glucopiranosa y β-D-glucopiranosa. Sin embargo, por conveniencia suelen llamarse simplemente α-D-glucosa y β-D-glucosa. Es conveniente que el lector recuerde la configuración de los grupos en las proyecciones de Haworth de la α-D-glucopiranosa y la β-D-glucopiranosa como estructuras de referencia. Si se sabe en qué difieren las configuraciones de cadena abierta de cualquier otro monosacárido con respecto a la de la D-glucosa, se puede construir su proyección de Haworth haciendo referencia a la proyección de Haworth de esta última.

EJEMPLO 16.2

Dibuje las proyecciones de Haworth para los anómeros α y β de la D-galactopiranosa.

SOLUCIÓN

Una manera de encontrar las estructuras de los anómeros α y β de la D-galactopiranosa es usar las formas α y β de la D-glucopiranosa como referencia, y recordar o examinar la tabla 16.1, donde la D-galactosa difiere de la D-glucosa únicamente por su configuración en el carbono 4. A continuación se incluyen las proyecciones de Haworth de la α-D-galactopiranosa y la β-D-galactopiranosa.



α-D-Galatopiranosa (α-D-galactosa)

β-D-Galatopiranosa (β-D-galactosa)

Problema de práctica 16.2

La manosa existe en solución acuosa como una mezcla de α-D-manopiranosa y β-D-manopiranosa. Dibuje las proyecciones de Haworth para estas moléculas.

Las formas predominantes de la D-ribosa y otras pentosas en el mundo biológico son furanosas. En la figura 16.2 se muestran las proyecciones de Haworth de la α-D-ribofuranosa (α-D-ribosa) y la β-2-desoxi-D-ribofuranosa (β-2-desoxi-D-ribosa). La D-ribosa y 2-desoxi-D-ribosa presentes en los ácidos nucleicos y en otras moléculas biológicas se encuentran casi exclusivamente en la configuración β. El prefijo 2-desoxi indica la ausencia de oxígeno en el carbono 2.



α-D-Ribofuranosa (α-D-Ribosa)

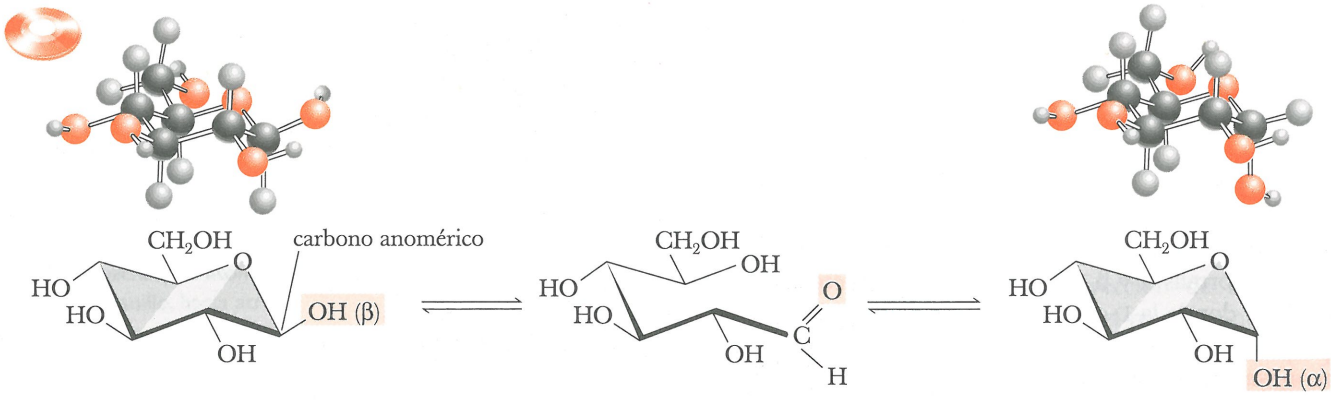
β-2-desoxi-D-Ribofuranosa (β-2-desoxa-D-Ribosa)

Fig. 16.2
Proyecciones de Haworth de dos D-ribofuranosas.

B. Representaciones conformacionales

Un anillo de cinco miembros está tan cerca de ser plano, que las proyecciones de Haworth resultan adecuadas para representar las furanosas. Sin embargo, el anillo de seis miembros de las piranosas se representa de manera más exacta mediante una **configuración de silla**, en la cual la tensión es mínima. Las fórmulas estructurales de la α-D-glucopiranosa y la β-D-glucopiranosa se dibujan de este modo en la figura 16.3. También se muestra la cadena abierta o la forma donde el aldehído está libre, con la que los hemiacetales cíclicos se encuentran en equilibrio en solución acuosa. Observe que cada grupo es ecuatorial, incluyendo el –OH anomérico de la conformación de silla de la β-D-glucopiranosa. Observe

Fig. 16.3
Conformaciones de silla de la α-D-glucopiranosa y la β-D-glucopiranosa.



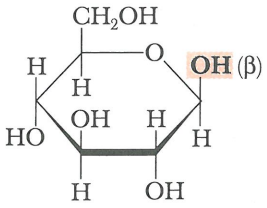
β-D-Glucopiranosa
$[\alpha]_D^{25} + 18.7°$

D-Glucosa

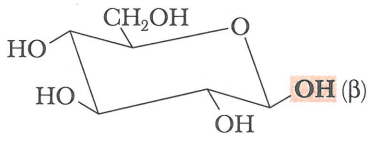
α-D-Glucopiranosa
$[\alpha]_D^{25} + 112°$

además que el grupo –OH del carbono anomérico se encuentra en posición axial en la α-D-glucopiranosa. Debido a la orientación ecuatorial del –OH sobre el carbono anomérico, la β-D-glucopiranosa es más estable y predomina en solución acuosa.

En este momento es conveniente que el lector compare las orientaciones relativas de los grupos del anillo de la D-glucopiranosa en la proyección de Haworth y la conformación de silla. Observe que las orientaciones de los grupos sobre los carbonos 1 a 5 en la proyección de Haworth de la β-D-glucopiranosa son hacia arriba, hacia abajo, hacia arriba, hacia abajo, y hacia arriba, respectivamente. Lo mismo ocurre en la conformación de silla.



β-D-Glucopiranosa
(proyección de Haworth)



β-D-Glucopiranosa
(conformación de silla)

Otros monosacáridos también forman hemiacetales cíclicos. Igual que en los ejemplos estudiados, los hemiacetales cíclicos de cinco y seis miembros son los más comunes. En la figura 16.4 se muestran los hemiacetales cíclicos de cinco miembros de la fructosa. La forma β-D-fructofuranosa se encuentra en el disacárido sacarosa (Secc. 16.7C).

EJEMPLO 16.3

Dibuje las conformaciones de silla de la α-D-galactopiranosa y la β-D-galactopiranosa. Marque el carbono anomérico en cada hemiacetal cíclico.

SOLUCIÓN

La D-galactosa difiere de la D-glucosa únicamente por la configuración del carbono 4. Por lo tanto, se dibujan las formas α y β de la D-glucopiranosa y después se intercambian las posiciones de los grupos –OH y –H en el carbono 4. Además, se muestra la rotación específica de cada anómero.

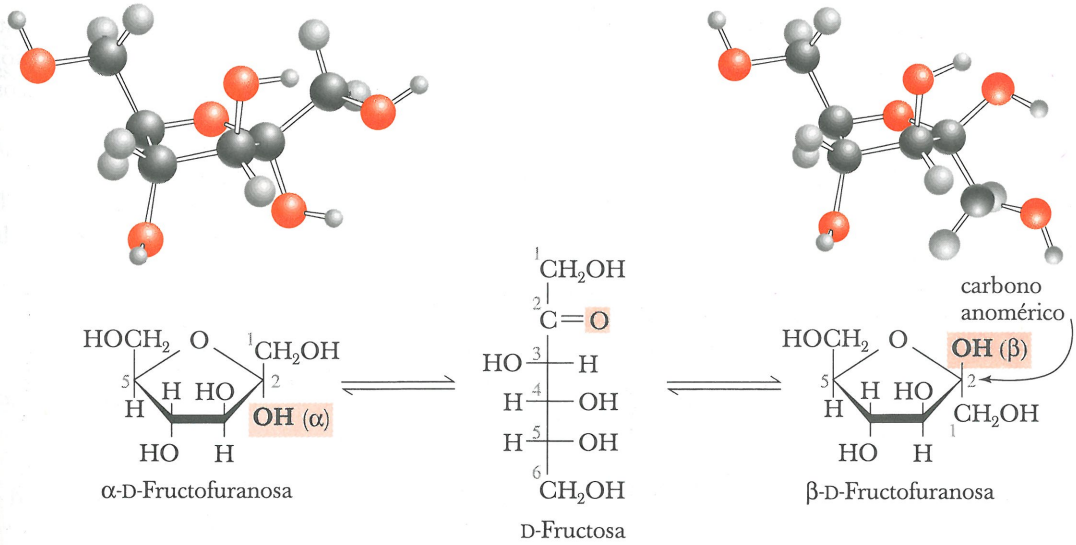
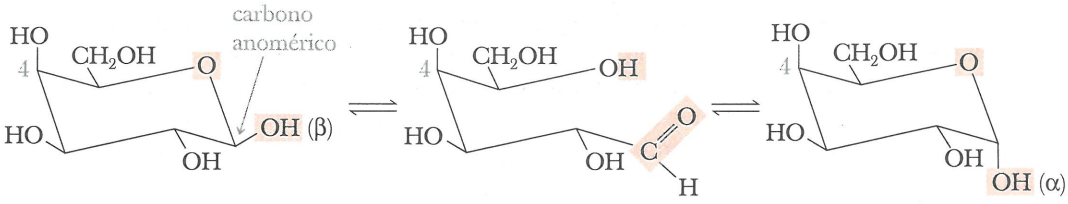


Fig. 16.4
Formas de furanosa de la D-fructosa en el equilibrio en solución acuosa.



β-D-Galactopiranosa
(β-D-galactosa)
$[\alpha]_D^{25} = +52.8°$

D-Galactosa

α-D-Galactopiranosa
(α-D-galactosa)
$[\alpha]_D^{25} = +150.7°$

Problema de práctica 16.3

Dibuje conformaciones de silla para la α-D-manopiranosa y la β-D-manopiranosa. Marque el átomo de carbono anomérico en ellas.

C. Mutarrotación

Mutarrotación Cambio de actividad óptica que ocurre cuando la forma α o β de un carbohidrato se transforma en una mezcla de ambas formas en el equilibrio.

La **mutarrotación** es el cambio de rotación específica que acompaña a la interconversión de los anómeros α y β en solución acuosa. Por ejemplo, una solución que se prepara disolviendo α-D-glucopiranosa cristalina en agua, muestra una rotación inicial de +112° (Tabla 16.3), la cual disminuye gradualmente a un valor de equilibrio de +52.7° conforme la α-D-glucopiranosa se equilibra con la β-D-glucopiranosa. Una solución de β-D-glucopiranosa también experimenta mutarrotación, durante la cual la rotación específica cambia del valor inicial de +18.7° al mismo valor de +52.7° en el equilibrio. Además, se ha determinado con técnicas modernas, en particular con espectroscopia de RMN de ^{13}C, que sólo están presentes trazas de furanosa y formas de cadena abierta en la solución acuosa en equilibrio. En el equilibrio, la mezcla consta de 64% de β-D-glucopiranosa y 36% de α-D-glucopiranosa, y sólo contiene trazas (0.003%) de la forma de cadena abierta.

La mutarrotación es común en todos los carbohidratos que existen en forma de hemiacetal. En la tabla 16.3 también se muestran las rotaciones específicas de soluciones recién preparadas de formas α y β de D-galactopiranosa, junto con los valores de rotación específica de cada compuesto después de que se alcanza el equilibrio. En el equilibrio en solución acuosa, sólo están presentes trazas de furanosa y formas de cadena abierta.

A partir del análisis de la composición de mezclas en equilibrio de monosacáridos en agua, se pueden efectuar las siguientes generalizaciones para la mayoría de los monosacáridos en solución acuosa:

1. Hay presente poco aldehído o cetona libre.
2. Las formas piranosa predominan con respecto a las formas furanosa. Es importante no confundir esta afirmación sobre la forma presente en el equilibrio en solución acuosa, con la afirmación sobre la forma que predomina en los sistemas biológicos,

TABLA 16.3 Rotaciones específicas de los anómeros α y β de la D-glucopiranosa y la D-galactopiranosa antes y después de la mutarrotación

Monosacáridos	Rotación específica (grados)	Rotación específica tras la mutarrotación (grados)	Porcentaje presente en el equilibrio
α-D-glucosa	+ 112.0	+ 52.7	36
β-D-glucosa	+ 18.7	+ 52.7	64
α-D-galactosa	+ 150.7	+ 80.2	28
β-D-galactosa	+ 52.8	+ 80.2	72

pues en ocasiones son muy distintas. Por ejemplo, aunque la D-ribosa y 2-desoxi-D-ribosa existen en solución acuosa principalmente en forma de piranosa, ambas se encuentran exclusivamente en los ácidos nucleicos en forma de β-furanosa.

16.3 PROPIEDADES FÍSICAS

Los monosacáridos son sólidos cristalinos e incoloros. Como pueden formarse puentes de hidrógeno entre sus grupos –OH polares y el agua, todos los monosacáridos son muy solubles en agua. Son poco solubles en alcohol, y son insolubles en disolventes no polares como dietil éter, cloroformo y benceno.

Aunque todos los monosacáridos son de sabor dulce, algunos son más dulces que otros (Tabla 16.4). La D-fructosa es la más dulce, e inclusive es más dulce que la sacarosa (azúcar de mesa, Secc. 16.7C). Para obtener sacarosa se hierve caña de azúcar o remolacha con agua y se enfría la solución resultante. Los cristales de sacarosa se separan y se recolectan. Se efectúa una ebullición subsecuente para concentrar la solución seguida por enfriamiento, para obtener un jarabe espeso y oscuro llamado melasa. El sabor dulce de la miel se debe principalmente a la D-fructosa y la D-glucosa, y el del jarabe de miel de maíz, a la D-glucosa. La lactosa (Secc. 16.7B) es poco dulce y en ocasiones se agrega a los alimentos como relleno. Algunas personas no toleran bien la lactosa, por lo cual deben evitar este tipo de alimentos.

TABLA 16.4 Dulzura relativa de algunos carbohidratos que se emplean como agentes edulcorantes

Monosacaridos		Disacáridos		Otros carbohidratos que se emplean como agentes edulcorantes	
D-fructosa	174	sacarosa (azúcar de mesa)*	100	miel	97
D-glucosa	74	lactosa (azúcar de la leche)	0.16	melasa	74
D-xilosa	0.40			jarabe de maíz	74
D-galactosa	0.22				

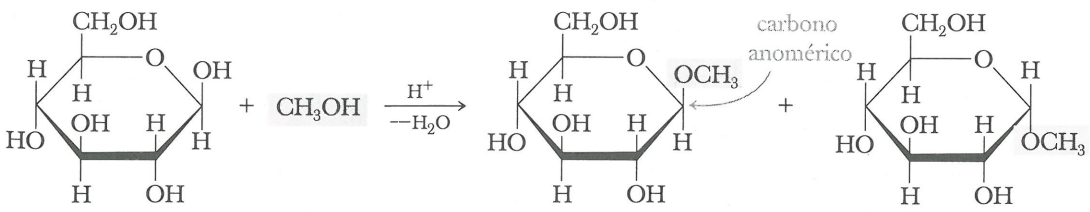
*La sacarosa es el estándar de dulzura relativa y se le asignan el valor de 100.

16.4 REACCIONES DE LOS MONOSACÁRIDOS

En la presente sección se analizarán las reacciones de los monosacáridos con los alcoholes, los agentes reductores y los agentes oxidantes.

A. Formación de glicósidos (acetales)

El tratamiento de un monosacárido en forma de hemiacetal con un alcohol forma un acetal, como se ilustra por la reacción de la β-D-glucopiranosa (β-D-glucosa) con metanol.



β-D-Glucopiranosa (β-D-glucosa)

Metil β-D-glucopiranósido (metil β-D-glucósido)

Metil α-D-glucopiranósido (metil α-D-glucósido)

Glicósido Carbohidrato en el cual el –OH enlazado al carbono anomérico es reemplazado por un –OR.

Enlace glicosídico Enlace del carbono anomérico de un glicósido con un grupo –OR.

El acetal cíclico derivado de un monosacárido se llama **glicósido**, y el enlace entre el carbono anomérico y el grupo –OH se llama **enlace glicosídico**. El glicósido no puede experimentar mutarrotación porque, a diferencia de un hemiacetal, el acetal no está en equilibrio con el compuesto de cadena abierta que contiene el carbonilo en solución neutra o alcalina.

Los glicósidos se nombran escribiendo el nombre del grupo alquilo o arilo unido al oxígeno, seguido del nombre del carbohidrato principal, en el cual la terminación –o se reemplaza por -ido. Por ejemplo, los glicósidos derivados de la β-D-glucopiranosa se llaman β-D-glucopiranósidos; los derivados de la β-D-ribofuranosa se llaman β-D-ribofuranósidos.

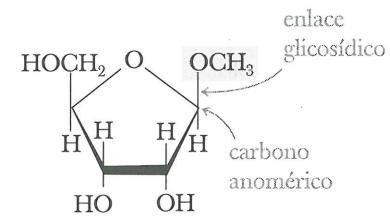
EJEMPLO 16.4

Dibuje la fórmula estructural de cada uno de los siguientes glicósidos. Marque el carbono anomérico y el enlace glicosídico en cada uno.

a) Metil β-D-ribofuranósido (metil β-D-ribósido)
b) Metil α-D-galactopiranósido (metil α-D-galactósido)

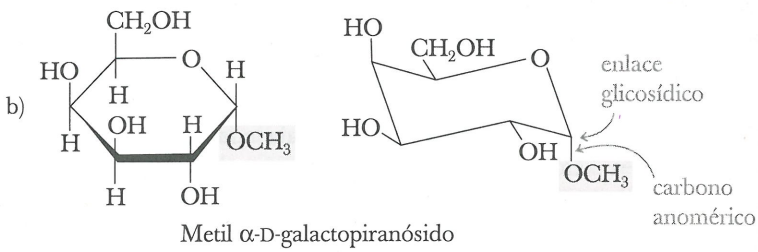
SOLUCIÓN

a)



Metil β-D-ribofuranósido
(metil β-D-ribósido)

b)



Metil α-D-galactopiranósido
(metil α-D-galactósido)

Problema de práctica 16.4

Dibuje la fórmula estructural de los siguientes glicósidos. Marque el carbono anomérico y el enlace glicosídico en cada uno de ellos.

a) Metil β-D-fructofuranósido (metil β-D-fructósido)
b) Metil α-D-manopiranósido (metil α-D-mannósido)

Los glicósidos son estables en agua y bases acuosas, pero como otros acetales (Secc. 11.6B), se hidrolizan en ácido acuoso, dando un alcohol y un monosacárido.

Del mismo modo que el carbono anomérico de un hemiacetal cíclico, reacciona con el grupo –OH de un alcohol para formar un glicósido, también reacciona con el grupo –NH de una amina formando un *N*-glicósido. De particular importancia en el mundo biológico son los *N*-glicósidos que se forman entre la D-ribosa y la 2-desoxi-D-ribosa, cada una de ellas como furanosa, y las aminas aromáticas heterocíclicas uracilo, citosina, timina, adenina y guanina (Fig. 16.5). Los *N*-glicósidos de estos compuestos son las unidades estructurales de los ácidos nucleicos (Cap. 19).

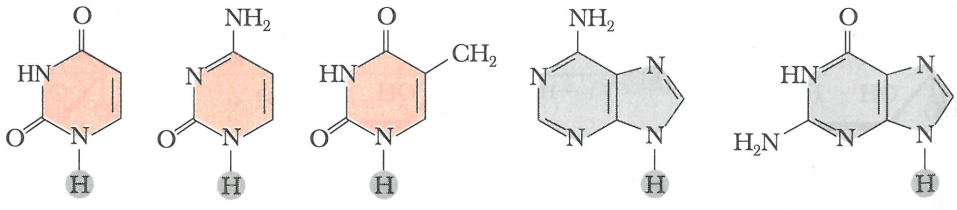
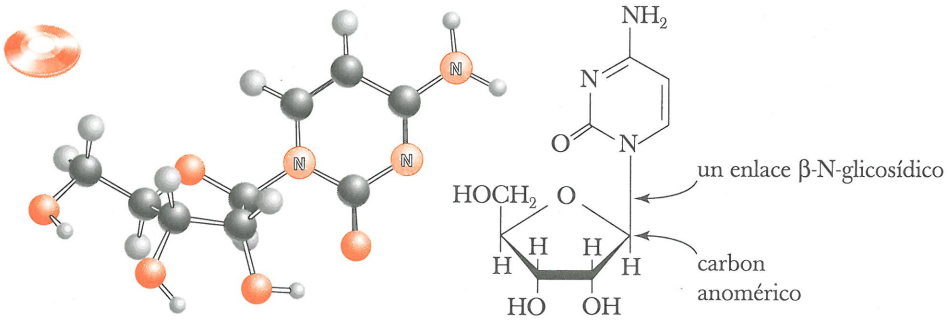


Fig. 16.5
Fórmulas estructurales de las cinco bases púricas y pirimídicas que se encuentran en el DNA y RNA. El átomo de hidrógeno que se muestra de distinto color, se pierde al forma un *N*-glicósido.

EJEMPLO 16.5

Dibuje la fórmula estructural del β-*N*-glicósido que se forma entre la D-ribofuranosa y la citosina. Marque el carbono anomérico y el enlace *N*-glicosídico.

SOLUCIÓN

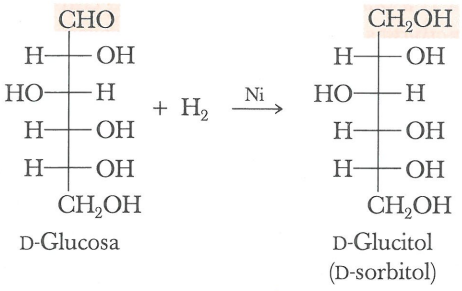


Problema de práctica 16.5

Dibuje la fórmula estructural del β-*N*-glicósido que se forma entre la β-D-ribofuranosa y la adenina.

B. Reducción a alditoles

El grupo carbonilo de un monosacárido se reduce hasta el grupo hidroxilo con diversos agentes reductores, incluyendo $NaBH_4$ e hidrógeno, en presencia de un metal de transición como catalizador. Los productos de la reducción se conocen como **alditoles**. La reducción de la D-glucosa produce el D-glucitol, conocido de comúnmente como D-sorbitol. Observe que en este caso la D-glucosa se muestra como una cadena abierta. Sólo hay una pequeña cantidad de esta forma presente en solución, pero conforme se va reduciendo, el equilibrio entre las formas del hemiacetal cíclico y la forma de cadena abierta se desplaza para reemplazarla.



D-Glucosa — D-Glucitol (D-sorbitol)

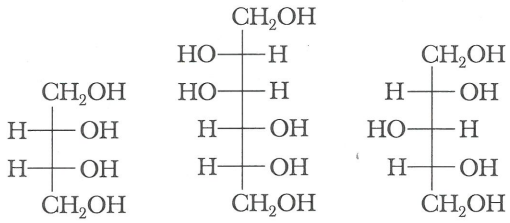
El sorbitol se encuentra en el mundo vegetal en diversas bayas (con excepción de las uvas) y en cerezas, ciruelas, peras, manzanas, algas y algas marinas. Tiene un sabor dulce que equivale aproximadamente a 60% de la sacarosa (azúcar de mesa) y se emplea para fabricar dulces y como sustituto del azúcar para diabéticos.

Otros compuestos comunes en el mundo biológico son el eritritol, el D-manitol y el xilitol.

Alditol El producto que se forma cuando el grupo C=O de un monosacárido se reduce a un grupo CHOH.



Diversos productos "sin azúcar" contienen alcoholes derivados de azúcares, como el D-sorbitol y xilitol. (*Gregory Smolin*)



El xilitol se emplea como agente endulzante para la goma de mascar, dulces y cereales endulzados "sin azúcar".

EJEMPLO 16.6

La D-glucosa es reducida por el $NaBH_4$ hasta D-glucitol. ¿Será ópticamente activo o inactivo el alditol que se forma en estas condiciones? Explique su respuesta.

SOLUCIÓN

El D-glucitol es una sustancia quiral. Tomando en cuenta el hecho de que la reducción con $NaBH_4$ no afecta ninguno de los centros quirales y el producto carece de plano de simetría, se predice que el producto tendrá el mismo número de centros quirales que la glucosa y será ópticamente activo.

Problema de práctica 16.6

Se reduce D-eritrosa con $NaBH_4$ para obtener eritritol. ¿El alditol formado en estas condiciones será ópticamente activo o inactivo? Explique su respuesta.

C. Oxidación a ácidos aldónicos

Azúcar reductor
Carbohidrato que reduce el Ag(I) a Ag, o el Cu(II) a Cu(I).

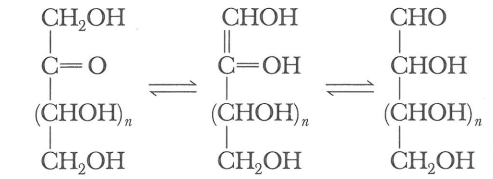
Los monosacáridos (y los carbohidratos en general) se clasifican como azúcares reductores o no reductores, según su comportamiento frente al Ag(I) (reactivo de Tollens, Secc. 11.9A) o Cu(II) (solución de Benedict y solución de Fehling). Los que reducen el ion cobre(II) a Cu_2O, o la plata(I) a plata metálica se clasifican como **azúcares reductores**. Los que no reducen estos reactivos se clasifican como **azúcares no reductores**. Una prueba positiva de Tollens consiste en la formación de un espejo de plata.

$$\underset{\text{Solución de Tollens}}{RCH(=O) + Ag(NH_3)_2^+} \xrightarrow{NH_3,\ H_2O} \underset{\text{Precipita como un espejo de plata}}{RCO^-NH_4^+ + Ag}$$

La solución de Benedict se prepara disolviendo sulfato de cobre(II) en citrato de sodio acuoso. La solución de Fehling se prepara disolviendo sulfato de cobre(II) en tartrato de sodio acuoso. La función del citrato de sodio y del tartrato de sodio es amortiguar la solución formando un ion complejo con el cobre(II). La prueba positiva de Benedict o de Fehling se indica por la formación de óxido de cobre(I), el cual precipita como un sólido rojo.

$$RCH(=O) + Cu^{2+} \xrightarrow{\text{solución amortiguadora de citrato o tartrato}} RCO^- + \underset{\text{Precipita como un sólido rojo}}{Cu_2O}$$

Las cetosas también reducen estas soluciones. El carbono 1 de una cetosa no se oxida directamente; sin embargo, en las condiciones básicas de la prueba se cataliza la isomerización de una 2-cetosa a una aldosa mediante un enediol intermediario. Posteriormente, la aldosa da prueba positiva con las soluciones de Tollens, Fehling o Benedict.



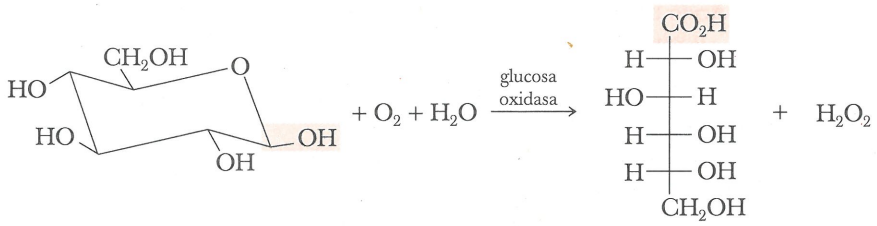
Una 2-cetosa — Un enediol — Una aldosa

16.5 ENSAYO DE GLUCOSA: BÚSQUEDA DE LA ESPECIFICIDAD

El procedimiento analítico que se lleva a cabo con mayor frecuencia en los laboratorios de química clínica es la determinación de glucosa en sangre, orina u otro líquido biológico. La necesidad de contar con una prueba rápida y confiable para la glucosa se deriva de la alta incidencia de diabetes mellitus. En Estados Unidos hay aproximadamente dos millones de diabéticos y se estima que hay cerca de otro millón no diagnosticados.

La diabetes mellitus se caracteriza por valores sanguíneos insuficientes de la hormona polipeptídica insulina (Secc. 18.5C). Cuando la concentración de insulina es insuficiente las células musculares y hepáticas no absorben glucosa, lo cual a su vez produce un aumento de los niveles de glucosa en sangre (hiperglicemia), alteración del metabolismo de las grasas y proteínas, cetosis y en último término, coma diabético. Por ello, es crítico contar con un procedimiento rápido para determinar los niveles de glucosa en sangre, a fin de efectuar un diagnóstico temprano y controlar con eficacia esta enfermedad. Además de ser rápida, la prueba debe también ser específica para la D-glucosa; debe dar prueba positiva para la glucosa sin reaccionar con otras sustancias normalmente presentes en los líquidos biológicos.

Con este fin, la determinación de los niveles de glucosa en sangre se lleva a cabo actualmente mediante un procedimiento enzimático que utiliza la enzima **glucosa oxidasa**. Dicha enzima cataliza la oxidación de la β-D-glucosa a ácido D-glucónico.



β-D-Glucopiranosa — Ácido D-glucónico — Peróxido de hidrógeno

La glucosa oxidasa es específica para la β-D-glucosa. Por lo tanto, para la oxidación total de cualquier muestra que contenga simultáneamente β-D-glucosa y α-D-glucosa, se requiere una conversión de la forma α a la forma β. Por fortuna, esta interconversión es rápida y completa en el corto tiempo necesario para realizar la prueba. El oxígeno molecular, O_2, es el agente oxidante de la reacción y se reduce hasta peróxido de hidrógeno, H_2O_2, cuya concentración puede determinarse por espectrofotometría.

En otro procedimiento, el peróxido de hidrógeno que se forma en la reacción catalizada por la glucosa oxidasa, se utiliza para oxidar la *o*-toluidina a un producto colorido, en una reacción catalizada por la enzima peroxidasa. Se determina por espectrofotometría la concentración del producto de oxidación colorido, la cual es proporcional a la concentración de glucosa en la solución de prueba. En diversos estuches comerciales de prueba se utiliza la reacción de la glucosa oxidasa para determinar cuantitativamente la glucosa en orina.

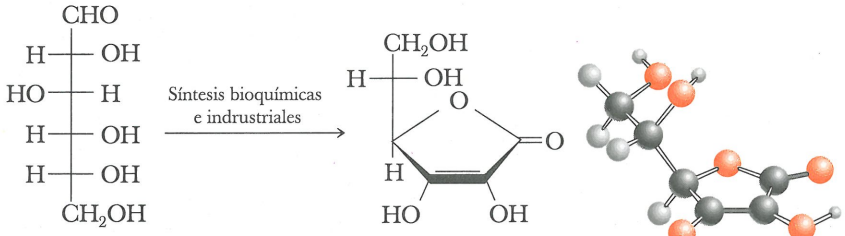


Estuche comercial para la determinación de la concentración de glucosa en sangre. (*Charles D. Winters*)

$$o\text{-toluidina} + H_2O_2 \xrightarrow{\text{peroxidasa}} \text{producto colorido} + H_2O$$

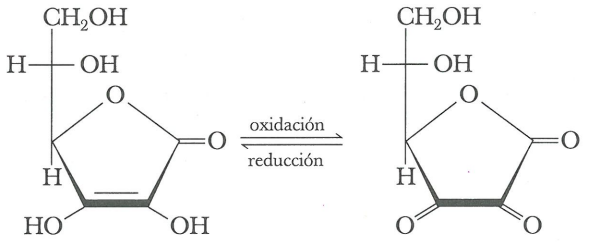
16.6 ÁCIDO L-ASCÓRBICO (VITAMINA C)

La fórmula estructural del ácido L-ascórbico (vitamina C) es similar a la de un monosacárido. De hecho, esta vitamina se sintetiza tanto bioquímicamente por las plantas y algunos animales, como comercialmente a partir de D-glucosa. Los seres humanos carecen de los sistemas enzimáticos necesarios para la síntesis de ácido L-ascórbico, y por lo tanto, esta sustancia es una vitamina para ellos. En Estados Unidos se sintetizan anualmente cerca de 66 millones de kilogramos de vitamina C.



D-Glucosa — Ácido L-ascórbico (vitamina C)

El ácido L-ascórbico se oxida muy fácilmente hasta ácido L-dehidroascórbico, una dicetona. Tanto el ácido L-ascórbico como el ácido L-dehidroascórbico tienen actividad fisiológica y se encuentran juntos en la mayoría de los líquidos corporales.



Ácido L-ascóbico (vitaminá C) — Ácido deshidroascórbico

16.7 DISACÁRIDOS Y OLIGOSACÁRIDOS

Disacárido Carbohidrato que contiene dos unidades de monosacárido unidas por un enlace glicosídico.

Oligosacárido Carbohidrato que contiene de cuatro a diez unidades de monosacárido unidas entre sí por enlaces glicosídicos.

Polisacárido Carbohidrato que contiene gran número de unidades de monosacárido unidas entre sí por uno o más enlaces glicosídicos.

La mayoría de los carbohidratos de la naturaleza contienen más de una unidad de monosacárido. Los que contienen dos unidades se denomina **disacáridos**; los que contienen tres, **trisacáridos**, y así sucesivamente. A menudo se emplea el término más general, **oligosacárido**, para los carbohidratos que contienen de cuatro a diez unidades de monosacárido. Los carbohidratos que contienen mayor número de unidades se denominan **polisacáridos**.

En un disacárido, dos unidades de monosacárido están unidas mediante el enlace glicosídico entre el carbono anomérico de una unidad y el –OH de la otra. Tres disacáridos de importancia son la maltosa, la lactosa y la sacarosa.

A. Maltosa

La maltosa deriva su nombre de su presencia en la malta, el jugo de los brotes de la cebada germinada y otros granos de cereal. Consta de dos moléculas de D-glucopiranosa unidas por un enlace glicosídico entre el carbono 1 (el carbono anomérico) de una unidad de

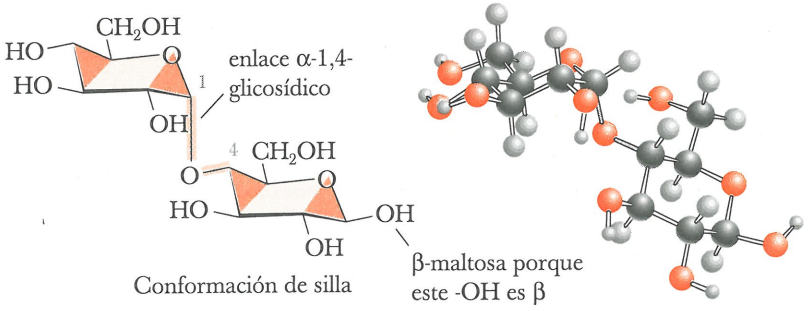


Fig. 16.6
β-Maltosa (que se deriva de la hidrólisis del almidón).

glucopiranosa y el carbono 4 de la segunda unidad. Como el átomo de oxígeno del carbono anomérico de la primera unidad de glucopiranosa es α, el enlace que une a ambos se llama enlace α-1,4-glicosídico. En la figura 16.6 se muestra la configuración de silla de la β-maltosa, llamada así porque el –OH del carbono anomérico de la unidad de la glucosa de la derecha es β. La maltosa es un azúcar reductor, ya que el grupo hemiacetal que se forma sobre la unidad de la derecha de la D-glucopiranosa se encuentra en equilibrio con el aldehído libre y puede oxidarse a ácido carboxílico.

B. Lactosa

La lactosa (Fig. 16.7) es el principal azúcar presente en la leche y constituye de 5 a 8% de la leche humana y de 4 a 6% de la leche de vaca. La hidrólisis de la lactosa produce D-glucosa y D-galactosa. En la lactosa, la D-galactopiranosa está unida mediante un enlace β-1,4-glucosídico con el carbono 4 de la D-glucopiranosa. La lactosa es un azúcar reductor.

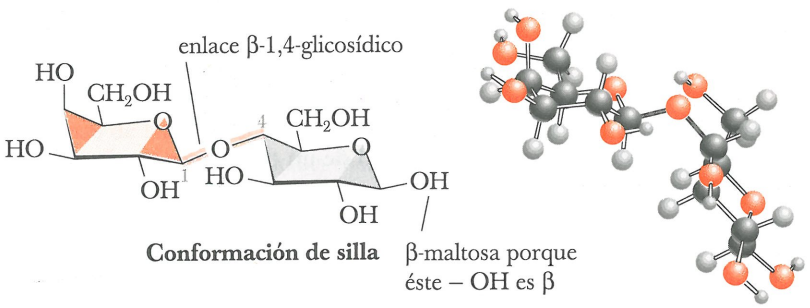
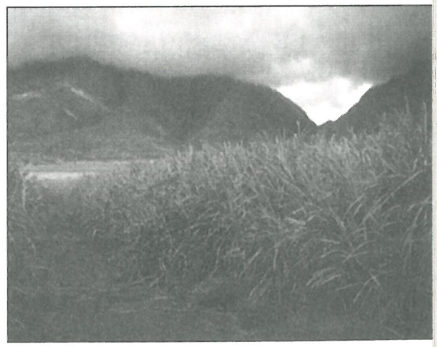


Fig. 16.7
Lactosa (de la leche de los mamíferos).



Caña de azúcar, Hawaii (*D.E. Cox/Tony Stone Images*)

C. Sacarosa

La sacarosa (azúcar de mesa) es el disacárido más abundante en el mundo biológico (Fig. 16.8) y se obtiene principalmente del jugo de la caña de azúcar y de la remolacha. En la sacarosa, el carbono 1 de la D-glucopiranosa está unido al carbono 2 de la D-fructofuranosa mediante un enlace α-1,2-glicosídico. Observe que la glucosa es un anillo de seis miembros (piranosa), mientras que la fructosa es un anillo de cinco miembros (furanosa). Como los carbonos anoméricos de las unidades de glucopiranosa y fructofuranosa participan en la formación del enlace glicosídico, la sacarosa es un azúcar no reductor.

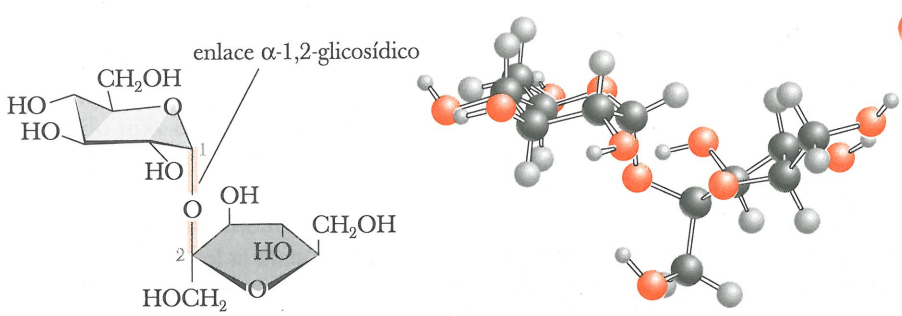


Fig. 16.8
Sacarosa (de la caña de azúcar y la remolacha).



CONEXIONES QUÍMICAS

Inhibidores de la glicosidasa: armas naturales de las plantas

Las plantas y sus herbívoros coevolucionan. Los ajustes continuos entre ellos reflejan la biosíntesis de compuestos de defensa por parte de las plantas y el desarrollo de mecanismos de detoxificación por parte de los herbívoros. Algunos ejemplos de compuestos de defensa son el grupo de las polihidroxipiperidinas y polihidroxipirrolidinas descubiertas recientemente en diversos miembros de la familia de los guisantes. Discutiremos uno de estos compuestos, el cual es un poderoso inhibidor de la actividad de la glicosidasa en los insectos, mamíferos y microorganismos. Las **glicosidasas** son un tipo de enzimas que catalizan la hidrólisis de los enlaces glicosídicos. Estas enzimas permiten que las plantas y animales transformen los di-, tri- y polisacáridos en monosacáridos, los cuales pueden emplearse posteriormente como fuentes de energía y de carbono para la síntesis de otras biomoléculas.

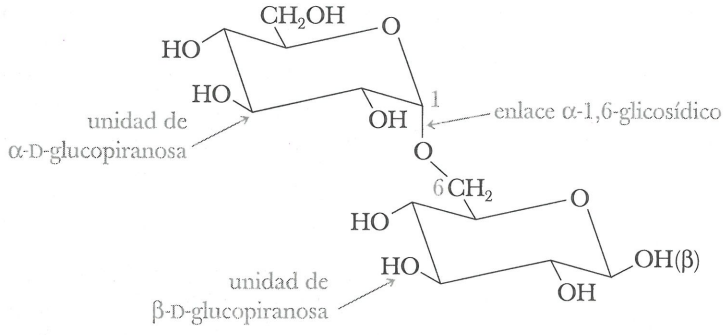
La desoxinojirimicina, que se aísla no sólo de los guisantes sino también de algunas especies de bacterias y de los árboles de moras, es un inhibidor de la actividad de α y β-glicosidasa en insectos sensibles (*Índice Merck*, 12a. ed., #2952). Una posible causa de esa inhibición es que la estructura de la desoxijirimicina es similar a la de la D-glucopiranosa, lo cual puede observarse dibujando la desoxinojirimicina en conformación de silla y comparándola con la conformación de silla de la β-D-glucopiranosa. En la desoxinojirimicina, el –O– del hemiacetal cíclico de la D-glucopiranosa ha sido reemplazado por –NH-, y falta un –OH en el carbono 2 del anillo (de ahí el prefijo desoxi-). Por lo tanto, la desoxinojirimicina es "similar" a un monosacárido. La glicosidasa acepta esta molécula similar como si fuera un monosacárido, y así el inhibidor bloquea a la enzima, impidiendo que catalice la hidrólisis de glicósidos.

EJEMPLO 16.7

Dibuje la configuración de silla para el anómero β de un disacárido en el cual dos unidades de D-glucopiranosa están unidas mediante un enlace α-1,6-glicosídico.

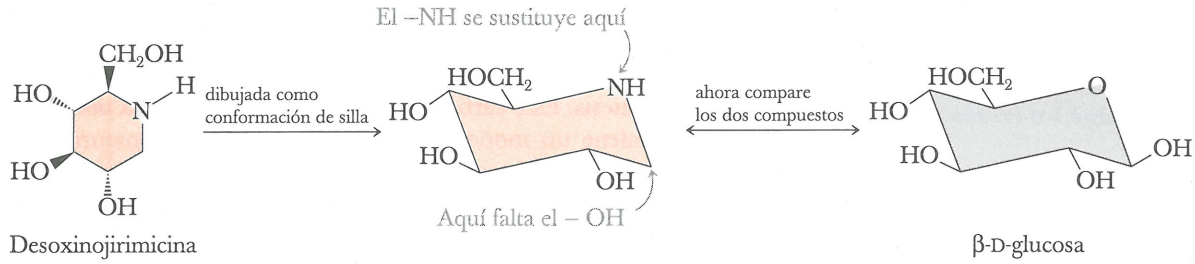
SOLUCIÓN

Primero se dibuja la fórmula estructural de la α-D-glucopiranosa. Después se une el carbono anomérico de este monosacárido con el carbono 6 de una segunda unidad de D-glucopiranosa mediante un enlace α-glicosídico. La molécula resultante será α o β, dependiendo de la orientación del grupo –OH en el extremo reductor del disacárido. El disacárido que aquí se muestra es β.



Problema de práctica 16.7

Dibuje las fórmulas de Haworth y de configuración de silla para la forma α de un disacárido que contiene dos unidades de D-glucopiranosa unidas por un enlace β-1,3-glicosídico.

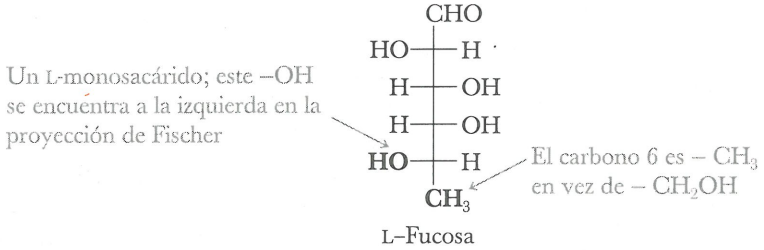


Aún no se comprende a la perfección de qué manera funciona este inhibidor de glicosidasa como arma en los sistemas químicos de defensa. Una sugerencia es que las glicosidasas de los insectos se activan cuando el insecto entra en contacto con alguna fuente de alimento adecuado. Estas enzimas, al activarse, catalizan la liberación de azúcares libres en la planta, lo que a su vez desencadena la respuesta de alimentación. Como la desoxinojirimicina inhibe la actividad de glicosidasa, quizá su función de defensa consista en inhibir la liberación de azúcares libres, y por lo tanto actúe como disuasivo de la alimentación. O bien, quizá sea un disuasivo de ésta por su sabor desagradable para los escarabajos que constituyen graves plagas desde el punto de vista económico para las cosechas de guisantes.

Sin importar el mecanismo bioquímico disuasivo de la alimentación, muchos insectos han desarrollado resistencia ante este tipo de inhibidores y probablemente algunos de ellos hayan desarrollado la capacidad de emplearlos como fuentes de átomos de carbono y nitrógeno para su propio crecimiento. Vea *Natural Resistance of Plants to Pests*, M.B. Green y P.A. Hedin editors. ACS Symposium Series No. 296, American Chemical Society, Washington, D.C., 1986.

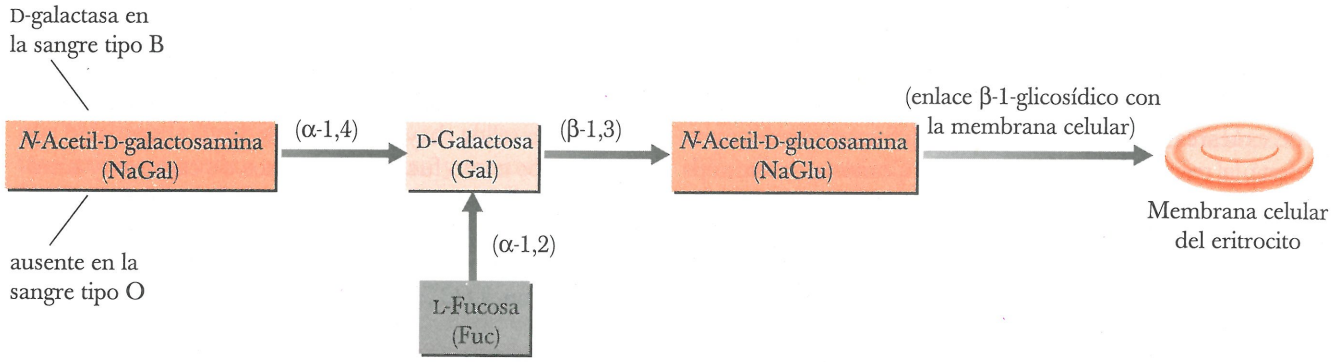
D. Sustancias de los grupos sanguíneos

Las membranas de las células plasmáticas animales tienen abundantes carbohidratos relativamente pequeños unidos a dichas membranas. De hecho, parece ser que el exterior de la mayoría de las membranas de las células plasmáticas se encuentra literalmente "tapizada de azúcar". Estos carbohidratos enlazados con la membrana, forman parte del mecanismo por el cual los diferentes tipos de células se reconocen entre sí y actúan como marcadores bioquímicos (determinantes antigénicos). Los carbohidratos unidos a la membrana contienen, generalmente, de 4 a 17 unidades de monosacárido, que constan de algunos monosacáridos como D-galactosa (Gal), D-manosa (Man), L-fucosa (fuc), *N*-acetiL-D-glucosamina (NAGlu) y *N*-acetiL-D-galactosamina (NAGal). La L-fucosa es una 6-desoxialdohexosa.



Entre los primeros carbohidratos unidos a las membranas que fueron descubiertos y que han sido más estudiados, se encuentran las **sustancias de los grupos sanguíneos**. Aunque las sustancias de los grupos sanguíneos están ubicados principalmente sobre la superficie de los eritrocitos (glóbulos rojos), también se encuentran en las proteínas y lípidos de otras partes del organismo. En el sistema ABO, descrito por primera vez en 1900, los individuos se clasifican de acuerdo con cuatro tipos sanguíneos: A, B, AB y O. La sangre de los individuos del mismo tipo puede mezclarse sin que los eritrocitos se aglutinen. Sin embargo, si se mezcla sangre tipo A con sangre tipo B, o viceversa, los eritrocitos se

aglutinan. El suero de un individuo tipo O es compatible con los tipos A, B y AB. A nivel celular, la base química de esta clasificación es un conjunto de carbohidratos relativamente pequeño enlazado a la membrana. A continuación se indica la composición del tetrasacárido que se encuentra en la membrana celular de los eritrocitos de los individuos con sangre tipo A. Las configuraciones de los enlaces glicosídicos entre las unidades de monosacárido y el enlace glicosídico entre el tetrasacárido y la pared celular del eritrocito se indican entre paréntesis. Este carbohidrato unido a la membrana tiene varias características. Primero, contiene un monosacárido de la serie L o no natural, la L-fucosa. Segundo, contiene D-galactosa a la cual están enlazados otros dos monosacáridos: uno mediante un enlace α-1,2-glicosídico y el segundo mediante enlace α-1,4-glicosídico. Este segundo monosacárido es lo que determina la clasificación ABO. En la sangre tipo A, la cadena termina en *N*-acetil-D-galactosamina (NAGal); en la sangre tipo B termina en D-galactosa (Gal), y en la sangre tipo O, el cuarto monosacárido está ausente en su totalidad. Los sacáridos de la sangre tipo AB contienen tetrasacáridos tanto A como B.



16.8 POLISACÁRIDOS

Los polisacáridos constan de gran número de unidades de monosacáridos unidos entre sí por enlaces glicosídicos. Tres polisacáridos de importancia, todos ellos constituidos por unidades de glucosa, son el almidón, el glicógeno y la celulosa.

A. El almidón: la amilosa y la amilopectina

Las plantas utilizan el amidón para almacenar energía. Este polisacárido se encuentra en todas las semillas y tubérculos de las plantas, y es la forma en la cual se almacena la glucosa para su uso posterior. El almidón puede separarse en dos polisacáridos principales: la amilosa y la amilopectina. Aunque el almidón de cada planta es único, la mayoría de los almidones contienen de 20 a 25% de amilosa y de 75 a 80% de amilopectina. La hidrólisis completa de la amilosa y la amilopectina sólo produce D-glucosa. La amilosa está compuesta de cadenas continuas no ramificadas de hasta 4 000 unidades de D-glucosa, unidas por enlaces α-1,4-glicosídicos.

La amilopectina tiene una estructura muy ramificada y contiene dos tipos de enlaces glicosídicos. Este polímero posee el mismo tipo de cadenas de D-glucosa unidas por enlaces α-1,4-glicosídicos que la amilosa, pero las cadenas de polímero varían de longitud de 24 a 30 unidades (Fig. 16.9). Además, se observa considerable ramificación en esta red lineal. En los puntos de ramificación se inician nuevas cadenas mediante enlaces α-1,6-glicosídicos. De hecho, la amilopectina tiene una estructura tan ramificada que es casi imposible distinguir entre las cadenas principales y las ramificaciones.

¿Por qué los carbohidratos en las plantas almacenan polisacáridos en vez de monosacáridos, que constituyen una fuente de energía que puede utilizarse de manera más directa? La respuesta tiene que ver con la **presión osmótica**, la cual es proporcional a la concentración molar del soluto y no a su peso molecular. Si 1 000 moléculas de glucosa

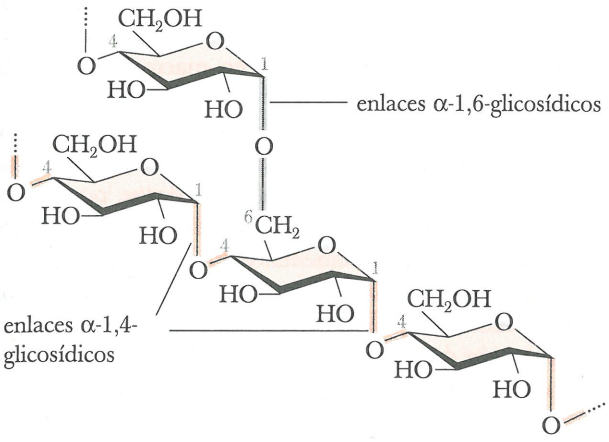


Fig. 16.9
La amilopectina es un polímero muy ramificado de D-glucosa. Sus cadenas constan de 24 a 30 unidades de D-glucosa unidas por enlaces α-1,4-glicosídicos y ramificaciones creadas por enlaces α-1,6-glicosídicos.

forman una macromolécula de almidón, una solución que contenga 1 g de almidón por 10 mL sólo tendrá una milésima de la presión osmótica en relación con una solución de 1 g de glucosa en el mismo volumen. Esta característica de empacamiento constituye una ventaja muy grande, porque reduce la tensión sobre diversas membranas que contienen soluciones de macromoléculas de este tipo.

B. Glicógeno

El glicógeno es un carbohidrato de reserva en los animales. Como la amilopectina, el glicógeno es un polímero no lineal de D-glucosa, unido por enlaces α-1,4- y α-1,6-glicosídicos, pero con peso molecular más bajo y estructura aun más ramificada. La cantidad total de glucógeno en el cuerpo de un adulto bien nutrido es cercana a 350 g, y se encuentra casi en igual cantidad en el hígado y músculo.

C. Celulosa

La celulosa, el esqueleto de polisacárido más ampliamente distribuido en el reino vegetal, constituye casi la mitad del material de las paredes celulares de la madera. El algodón es casi exclusivamente celulosa pura. La celulosa es un polímero lineal formado por unidades de D-glucosa unidas por enlaces β-1,4-glicosídicos (Fig. 16.10) y tiene un peso molecular promedio de 400 000, que corresponde aproximadamente a 2 800 unidades de glucosa

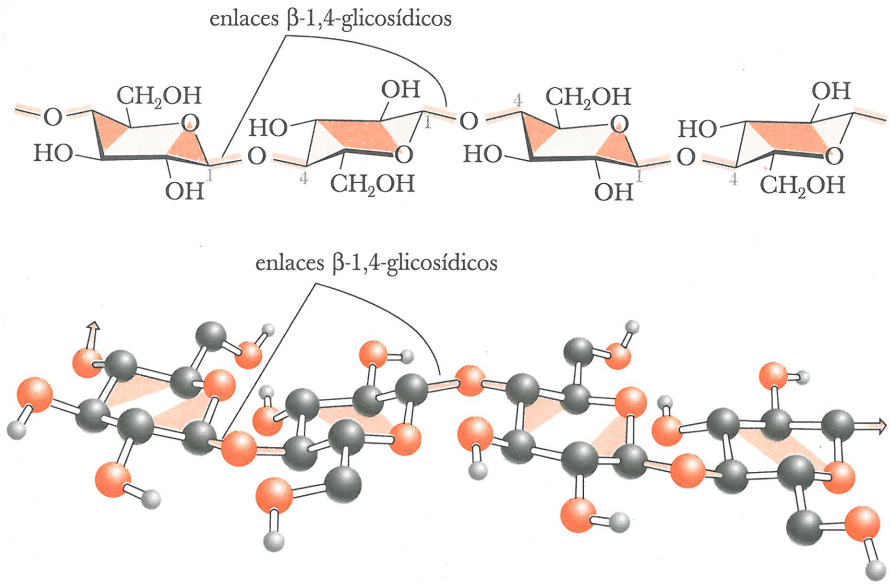


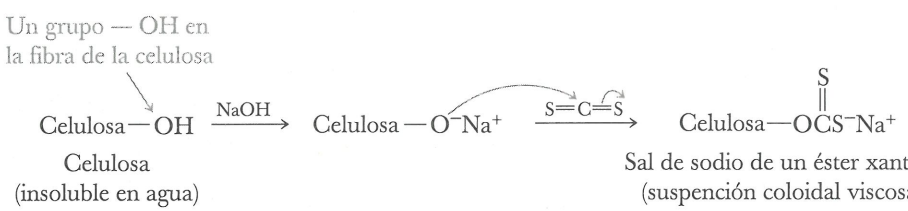
Fig. 16.10
La celulosa es un polímero lineal constituido hasta 3 000 unidades de D-glucosa unidas por enlaces β-1,4-glicosídicos.

por molécula. Las fibras de glucosa constan de macizos de cadenas paralelas de polisacárido unidas entre sí por puentes de hidrógeno que se forman entre los grupos hidroxilo de cadenas adyacentes. Este ordenamiento de cadenas paralelas en macizos, imparte la elevada resistencia mecánica a las fibras de celulosa.

Los seres humanos y otros animales no pueden emplear la celulosa como alimento, porque sus aparatos digestivos carecen de β-glucosidasas, las enzimas que catalizan la hidrólisis de los enlaces β-glucosídicos. En cambio, disponen de α-glucosidasas; por lo tanto, los polisacáridos que emplean como fuentes de glucosa son el almidón y el glucógeno. Por otra parte, diversas bacterias y microorganismos contienen β-glucosidasas que pueden digerir la celulosa. Las termitas tienen este tipo de bacterias en sus intestinos, y por ello utilizan la madera como su principal alimento (cosa poco conveniente a los seres humanos). Los rumiantes y los caballos también digieren el pasto y el heno, porque su aparato digestivo contiene microorganismos productores de β-glucosidasa.

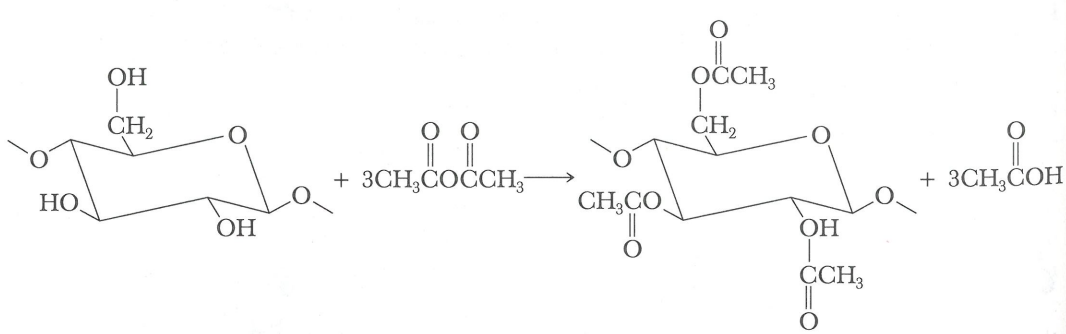
D. Obtención de fibras textiles a partir de celulosa

Tanto el rayón como el acetato de rayón se fabrican a partir de celulosa químicamente modificada, y fueron las primeras fibras textiles sintéticas de importancia comercial. Para producir rayón, se tratan fibras de celulosa con disulfuro de carbono, CS_2, en hidróxido de sodio acuoso. En esta reacción, algunos grupos –OH de la fibra de celulosa se transforman en la sal de sodio de un éster xantato, lo cual provoca que las fibras se disuelvan en álcali y formen una dispersión coloidal viscosa.



La solución de xantato de celulosa se separa de las sustancias alcalinas insolubles de la madera y se hace pasar por una tejedora (un disco metálico con muchos hoyos diminutos) hacia un recipiente con ácido sulfúrico diluido, donde se hidrolizan los grupos éster del xantato y precipita la celulosa regenerada. La celulosa regenerada que se obtiene a manera de filamento se denomina hilo de rayón viscosa.

En la síntesis industrial del acetato de rayón, la celulosa se trata con anhídrido acético (Secc. 13.4B). A continuación, la celulosa acetilada se disuelve en un disolvente adecuado, se precipita y se estira para detener las fibras de acetato de rayón. En la actualidad, en Estados Unidos la producción de este polímero ocupa el cuarto lugar, y sólo es superada por las de poliéster dacrón, nailon y rayón.



Unidad de glucosa en una fibra de celulosa — Anhídrido acético — Unidad de glucosa totalmente acetilada

RESUMEN

Los **monosacáridos** (Secc. 16.1A) son polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas. Los más comunes tienen la fórmula general $C_nH_{2n}O_n$, donde n varía de 3 a 8. Sus nombres contienen el sufijo -osa. Los prefijos tri-, tetr-, pent-, y así sucesivamente indican el número de átomos de carbono de la cadena. El prefijo aldo- indica un aldehído, y el prefijo ceto- una cetona. En la **proyección de Fischer** de un carbohidrato, la cadena de carbono se escribe en forma vertical, con el carbono de mayor número de oxidación hacia la parte superior. Las líneas horizontales indican los grupos que se proyectan por encima del plano de la página y las líneas verticales indican los grupos que se proyectan por detrás del plano de la página.

El **penúltimo carbono** de un monosacárido es el que se encuentra junto al último carbono en la proyección de Fischer de dicho monosacárido. El monosacárido con la misma configuración en el penúltimo carbono que el D-gliceraldehído se llama D-**monosacárido**; el que tiene la misma configuración en el penúltimo carbono que el L-gliceraldehído se denomina L-**monosacárido**.

Los monosacáridos existen principalmente como hemiacetales cíclicos (Secc. 16.2A) y el nuevo centro estereomérico que resulta de la formación del hemiacetal se denomina **carbono anomérico**. Los estereoisómeros así formados se denominan **anómeros**. El hemiacetal cíclico de seis miembros se llama **piranosa**; el hemiacetal cíclico de cinco miembros se denomina **furanosa**. El símbolo β- indica que el –OH del carbono anomérico se encuentra del mismo lado en el anillo que el $-CH_2OH$ terminal. El símbolo α- indica que el –OH del carbono anomérico se encuentra en el lado opuesto con respecto al $-CH_2OH$ terminal. Las furanosas y piranosas pueden representarse mediante **proyecciones de Haworth**. Las piranosas también pueden mostrarse como **configuraciones de silla** libres de tensión (Secc. 16.2B).

La **mutarrotación** (Secc. 16.2C) es el cambio de rotación específica que acompaña a la formación de una mezcla en equilibrio de anómeros α y β en solución acuosa.

Un **glicósido** (Secc. 16.4A) es un acetal derivado de un monosacárido. El nombre de glicósido se deriva del nombre del grupo alquilo o arilo unido al átomo de oxígeno del acetal, seguido del nombre del monosacárido en el cual la terminación -a se reemplaza por -ido.

Un **alditol** (Secc. 16.4B) es un compuesto polihidroxilado que se forma por reducción del grupo carbonilo de un monosacárido hasta grupo hidroxilo. Un **ácido aldónico** (Secc. 16.4C) es un ácido carboxílico formado por la oxidación del grupo aldehído de una aldosa. Los **azúcares reductores** (Secc. 16.4C) reducen las soluciones de Tollens, Fehling y Benedict. Cuando actúa como agente reductor, el azúcar se oxida a ácido aldónico.

El **ácido L-ascórbico** (Secc. 16.6) se sintetiza en la naturaleza a partir de D-glucosa mediante una serie de pasos catalizados enzimáticamente.

Un **disacárido** (Secc. 16.7) contiene dos unidades de monosacárido unidas por un enlace glicosídico. Los términos que se aplican a los carbohidratos que contienen gran número de monosacáridos son **trisacárido**, **tetrasacárido**, **oligosacárido** y **polisacárido**. La **maltosa** es un disacárido de dos moléculas de D-glucosa unidas por un enlace α-1,4-glicosídico. La **lactosa** es un disacárido que consta de D-galactosa unida con D-glucosa mediante un enlace β-1,4-glicosídico. La **sacarosa** es un disacárido que consta de D-glucosa unida con D-fructosa mediante un enlace α-1,2-glicosídico.

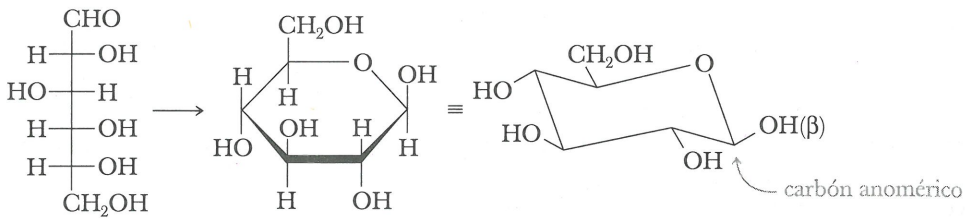
A nivel celular, la base estructural de la clasificación de los tipos de sangre A, B, AB y O es un grupo de carbohidratos relativamente pequeño unido a la membrana, llamado **sustancias de los grupos sanguíneos**.

El **almidón** (Secc. 16.8A) puede separarse en dos fracciones, a las cuales se da los nombres de amilosa y amilopectina. La **amilosa** es un polímero lineal de hasta 4 000 unidades de D-glucopiranosa unidas por enlaces α-1,4-glicosídicos. La **amilopectina** es un polímero muy ramificado de D-glucosa, unido por enlaces α-1,4-glicosídicos y que en sus puntos de ramificación presenta enlaces α-1,6-glicosídicos. El glicógeno (Secc. 16.8B) es el carbohidrato de reserva de los animales, y es un polímero muy ramificado de la D-glucopiranosa unida por enlaces α-1,4-glicosídicos, y en los puntos de ramificación por enlaces α-1,6-glicosídicos. La **celulosa** (Secc. 16.8C), el polisacárido que constituye el esqueleto de las plantas, es un polímero lineal de D-glucopiranosa unida por enlaces β-1,4-glicosídicos. El **rayón** (Secc. 16.8D) está constituido por celulosa químicamente modificada y regenerada. El acetato de **rayón** se fabrica por acetilación de la celulosa.

REACCIONES IMPORTANTES

1. Formación de hemiacetales cíclicos (Secc. 16.2)

El monosacárido que existe como anillo de cinco miembros se denomina furanosa; si existe como anillo de seis miembros se denomina piranosa. Las piranosas generalmente se representan mediante proyecciones de Haworth o en la conformación de silla.

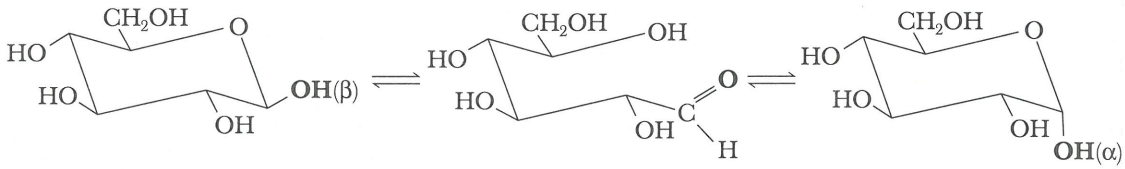


D-Glucosa

β-D-Glucopiranosa
(β-D-glucosa)

2. Mutarrotación (Secc. 16.2C)

Las formas anoméricas de un monosacárido se encuentran en equilibrio en solución acuosa. La mutarrotación es el cambio de rotación específica que acompaña a dicho equilibrio.



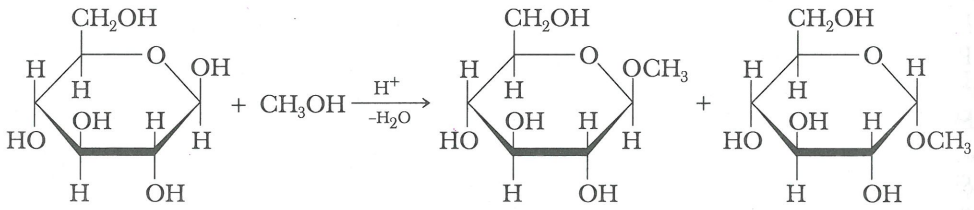
β-D-Glupiranosa
$[\alpha]_D^{25}$ + 18.7°

Forma de cadena abierta

α-D-Glupiranosa
$[\alpha]_D^{25}$ + 112°

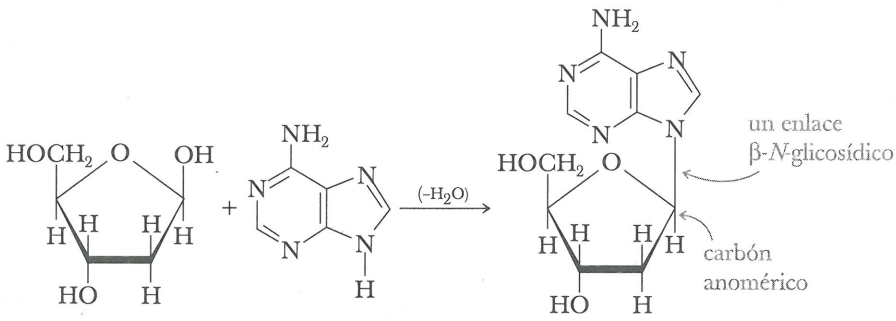
3. Formación de glicósidos (Secc. 16.4A)

Al tratar un monosacárido con un alcohol en presencia de un catalizador ácido se forma un acetal cíclico llamado glicósido. El enlace con el nuevo grupo –OR se llama enlace glicosídico.

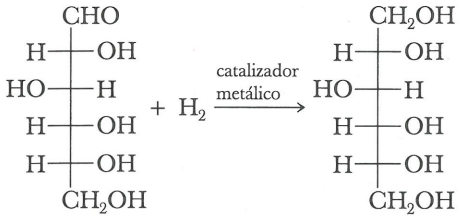


4. Formación de N-glicósidos (Secc. 16.4A)

Los *N*-glicósidos que se forman entre un monosacárido y una amina aromática heterocíclica son de particular importancia en el mundo biológico.

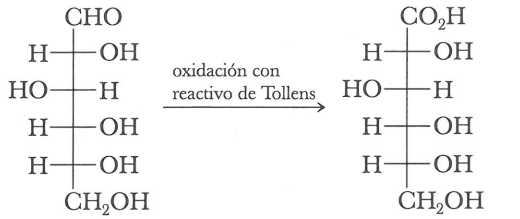


5. Reducción (Sección 16.4B)
La reducción del grupo carbonilo de una aldosa o cetosa a un grupo hidroxilo, forma un compuesto polihidroxilado llamado alditol.



D-Glucosa — D-Glucitol (D-sorbitol)

6. Oxidación a ácido aldónico (Secc. 16.4C)
La oxidación del grupo aldehído de una aldosa a un grupo carboxilo mediante un agente oxidante suave, forma un ácido polihidroxicarboxílico llamado ácido aldónico.



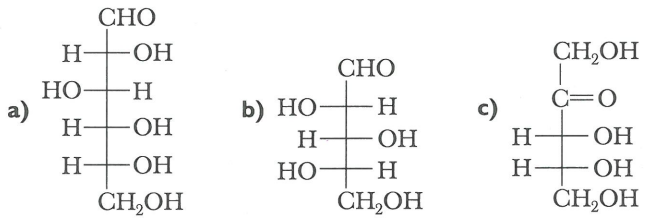
D-Glucosa — Ácido D-Glucónico

PROBLEMAS ADICIONALES

Monosacáridos

16.8 Explique el significado de las designaciones D y L que se emplean para especificar las configuraciones de los carbohidratos.

16.9 Diga qué compuestos son D-monosacáridos y cuáles son L-monosacáridos.



16.10 Escriba las proyecciones de Fischer de la L-ribosa y la L-arabinosa.

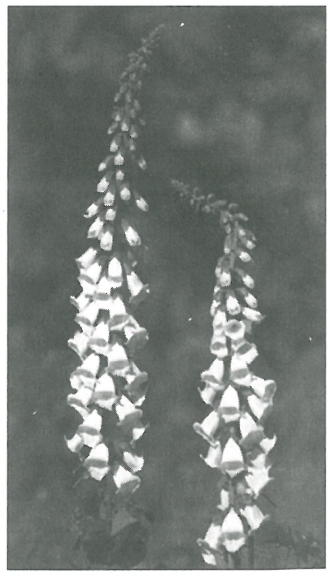
16.11 La 2,6-didesoxi-D-altrosa, conocida también como D-digitoxosa (*Índice Merck*, 12a. ed., #3207), es un monosacárido que se obtiene por hidrólisis de la digitoxina, producto natural que se extrae de la dedalera púrpura (*Digitalis purpurea*). La digitoxina ha encontrado amplias aplicaciones en cardiología, porque reduce la frecuencia del pulso, regulariza el ritmo cardiaco y refuerza los latidos cardiacos (véase *Índice Merck*, 12a. ed., #3206). Dibuje la fórmula estructural de la 2,6-didesoxi-D-altrosa.

Estructura cíclica de los monosacáridos

16.12 Defina el término "carbono anomérico".

16.13 Explique la convención para emplear las letras α y β con el fin de designar la configuración de las formas cíclicas de los monosacáridos.

16.14 Dibuje una α-D-glucopiranosa (α-D-glucosa) como proyección de Haworth. Ahora, utilizando la información que se da a continuación, dibuje las proyecciones de Haworth de los siguientes monosacáridos:

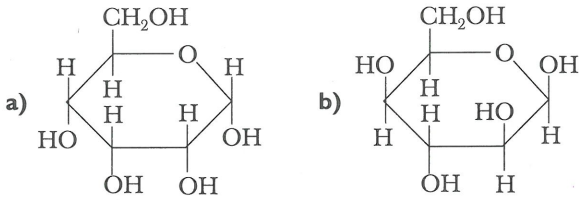


La planta dedalera produce el importante medicamento cardiaco llamado digital. © *Lois Moulton, Tony Stone Images*)

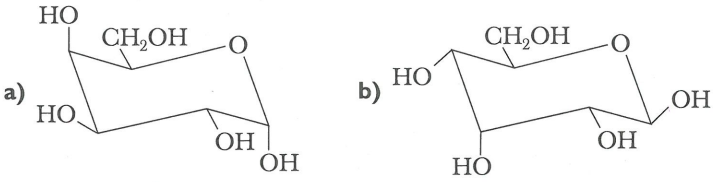
a) α-D-mannopiranosa (α-D-mannosa). La configuración de la D-mannosa difiere de la configuración de la D-glucosa únicamente en el carbono 2.

b) α-D-gulopiranosa (α-D-gulosa). La configuración de la D-gulosa difiere de la configuración de la D-glucosa en los carbonos 3 y 4.

16.15 Convierta cada una de las siguientes proyecciones en una forma de cadena abierta y después en una proyección de Fischer. Indique el nombre de los monosacáridos dibujados.



16.16 Transforme las siguientes conformaciones de silla a la forma de cadena abierta y después a una proyección de Fischer: (Indique el nombre de los monosacáridos dibujados.)



16.17 La configuración de la D-arabinosa difiere de la configuración de la D-ribosa únicamente en el carbono 2. Usando esta información, dibuje la proyección de Haworth de la α-D-arabinofuranosa (α-D-arabinosa).

16.18 Explique el fenómeno de mutarrotación que se observa en los carbohidratos. ¿Por qué método se detecta?

Reacciones de los monosacáridos

16.19 Dibuje proyecciones de Fischer para el o los productos que se forman al reaccionar D-galactosa con los siguientes reactivos: (Además, indique si cada uno de los productos es ópticamente activo o inactivo.)

a) $NaBH_4$ en H_2O **b)** H_2/Pt **c)** $AgNO_3$ en NH_3, H_2O

16.20 Repita el problema 16.19 usando la D-ribosa.

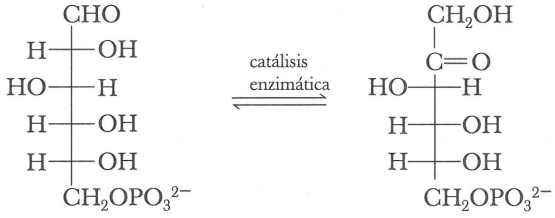
16.21 Hay cuatro D-aldopentosas (Tabla 16.1). Si se reduce cada una de ellas con $NaBH_4$, ¿en qué casos se obtendrán alditoles ópticamente activos?, ¿y alditoles ópticamente inactivos?

16.22 Explique la observación de que al reducir D-glucosa con $NaBH_4$ se obtiene un alditol ópticamente activo; mientras que al reducir D-galactosa con $NaBH_4$, un alditol ópticamente inactivo.

16.23 Mencione dos D-aldohexosas que formen aditoles ópticamente inactivos (meso) al ser reducidas con $NaBH_4$.

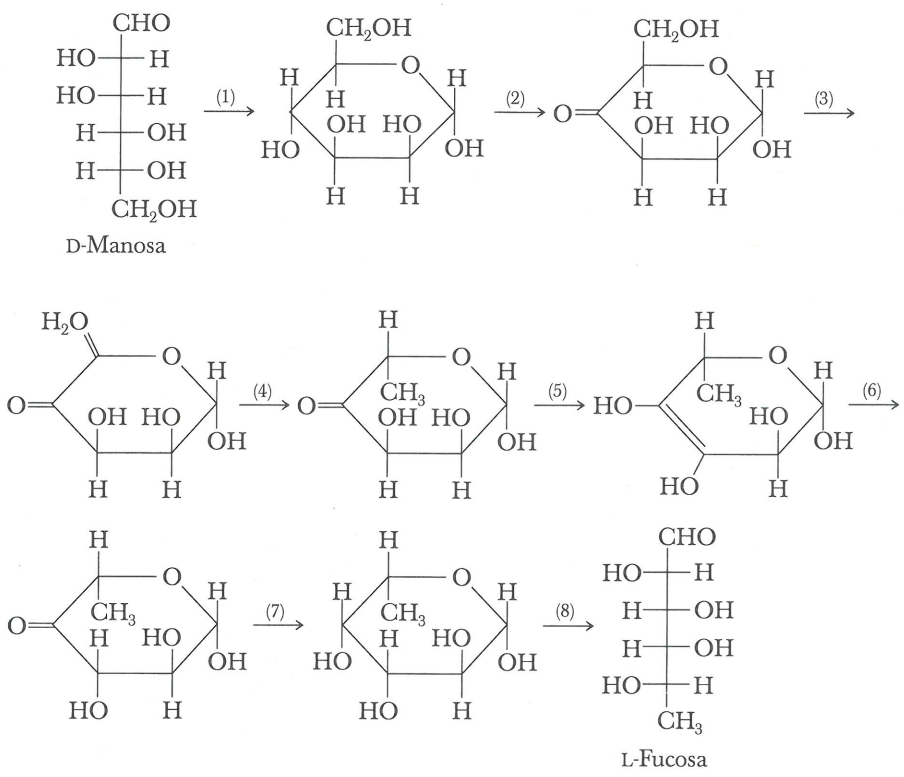
16.24 Indique el nombre de los dos alditoles que se forman al reducir la D-fructosa con $NaBH_4$.

16.25 Una vía para el metabolismo de la glucosa-6-fosfato es su conversión catalizada enzimáticamente a fructosa-6-fosfato. Demuestre que esta transformación puede considerarse como dos tautomerizaciones cetoenólicas.



D-Glucosa-6-fosfato D-Fructosa-6-fosfato

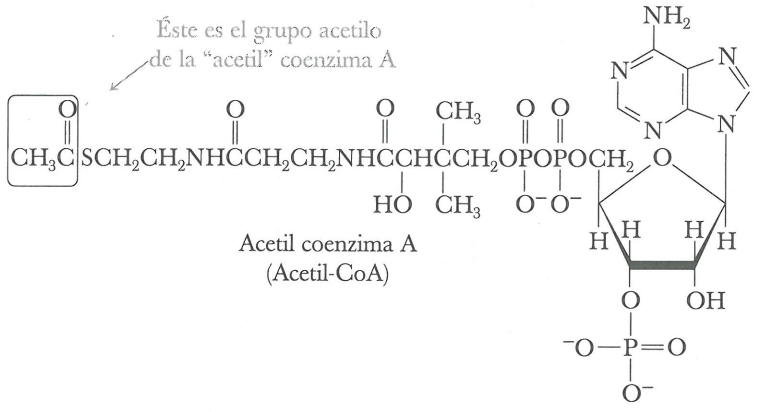
16.26 La L-fucosa es uno de los diversos monosacáridos que se encuentran comúnmente en los polisacáridos en la superficie de las células animales (Secc. 16.7D), y se sintetiza por reacciones bioquímicas a partir de D-mannosa mediante los siguientes ocho pasos:



a) Describa el tipo de reacción que se realiza en cada paso (oxidación, reducción, hidratación, deshidratación u otra similar).

b) Explique por qué este monosacárido que se deriva de la D-manosa ahora pertenece a la serie L.

16.27 Dibuje las fórmulas estructurales de los productos que se forman por hidrólisis a pH 7.4 (el pH de plasma sanguíneo) de todos los enlaces éster, tioéster, amida, anhídrido y glucosídico de la acetil coenzima A (acetil-CoA). Nombre todos los productos de hidrólisis que conozca.



Ácido ascórbico

16.28 Escriba una semirreacción balanceada para demostrar que la conversión de ácido L-ascórbico a ácido L-deshidroascórbico es una oxidación. ¿Cuántos electrones participan en esta oxidación? Indique si el ácido ascórbico es un agente biológico oxidante o reductor.

16.29 El ácido ascórbico es un ácido diprótico con las siguientes constantes de ionización ácida:

$$pK_{a1} = 4.10 \qquad pK_{a2} = 11.79$$

Los dos hidrógenos ácidos se encuentran unidos al enediol de la molécula. ¿A qué hidrógeno corresponde cada una de las constantes de ionización? (*Sugerencia*: elabore esquemas para cada uno de los aniones que se derivan cuando se pierde cada uno de estos hidrógenos. ¿Qué anión tiene mayor grado de estabilización por resonancia?)

Disacáridos y oligosacáridos

16.30 Defina el término "enlace glicosídico".

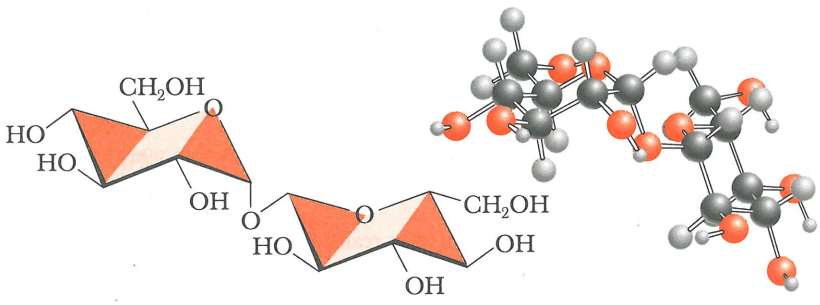
16.31 ¿Cuál es la diferencia del significado entre los términos "enlace glicosídico" y "enlace glucosídico"?

16.32 Al fabricar dulce o jarabe azucarado, la sacarosa se hierve en agua con un poco de ácido; por ejemplo, jugo de limón. ¿Por qué la mezcla que se produce sabe más dulce que la solución inicial de sacarosa?

16.33 ¿Qué disacáridos se reducen con $NaBH_4$?

a) Maltosa **b)** Lactosa **c)** Sacarosa

16.34 La trehalosa se encuentra en los hongos jóvenes y constituye el principal carbohidrato de la sangre de algunos insectos. La trehalosa es un disacárido que consta de dos unidades de D-monosacárido unidas entre sí mediante un enlace α-1,1-glicosídico (*Índice Merck*, 12a. ed., #9713).



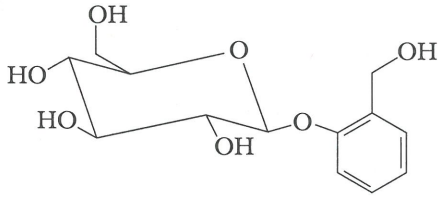
Trehalosa

a) Indique si la trehalosa es un azúcar reductor.

b) Indique si la trehalosa experimenta mutarrotación.

c) Diga el nombre de las dos unidades de monosacárido que conforman a la trehalosa.

16.35 Los extractos en agua caliente de corteza de sauce molida alivian el dolor de manera eficaz. Desafortunadamente, este líquido es tan amargo, que la mayoría de las personas se niegan a beberlo. La sustancia de esta infusión que alivia el dolor es la salicina (*Índice Merck*, 12a. ed., #8476). Indique el nombre de la unidad de monosacárido de la salicina.



Salicina

Polisacáridos

16.36 En la sección 16.1F se muestra una proyección de Fischer de la *N*-acetil-D-glucosamina.

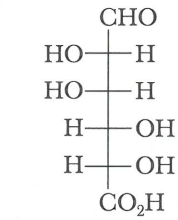
a) Dibuje la estructura de Haworth y la conformación de silla de las formas de α y β-piranosa de este monosacárido.

b) Dibuje la estructura de Haworth y la configuración de silla del disacárido que se forma al unir dos unidades de piranosa de la *N*-acetil-D-glucosamina mediante un enlace β-1,4-glicosídico. Si lo dibuja de manera correcta, obtendrá la fórmula estructural del dímero que se repite en la quitina, el polisacárido estructural de las conchas de la langosta y otros crustáceos.

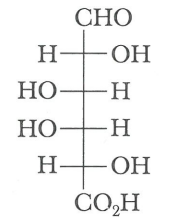
16.37 Proponga fórmulas estructurales para la unidad de disacárido que se repite en los siguientes polisacáridos:

a) Ácido algínico (*Índice Merck*, 12a. ed., #241), el cual se aísla de las algas marinas, y se emplea como agente espesante para helados y otros alimentos. El ácido algínico es un polímero del ácido D-manurónico en forma de piranosa unida por enlaces β-1,4-glicosídicos.

b) El ácido péctico, que es el principal componente de la pectina (*Índice Merck*, 12a. ed., #7194), permite formar jaleas de frutas y bayas. Este ácido es el polímero del ácido D-galacturónico en forma de piranosa unido por enlaces α-1,4-glicosídicos.



Ácido D-manurónico



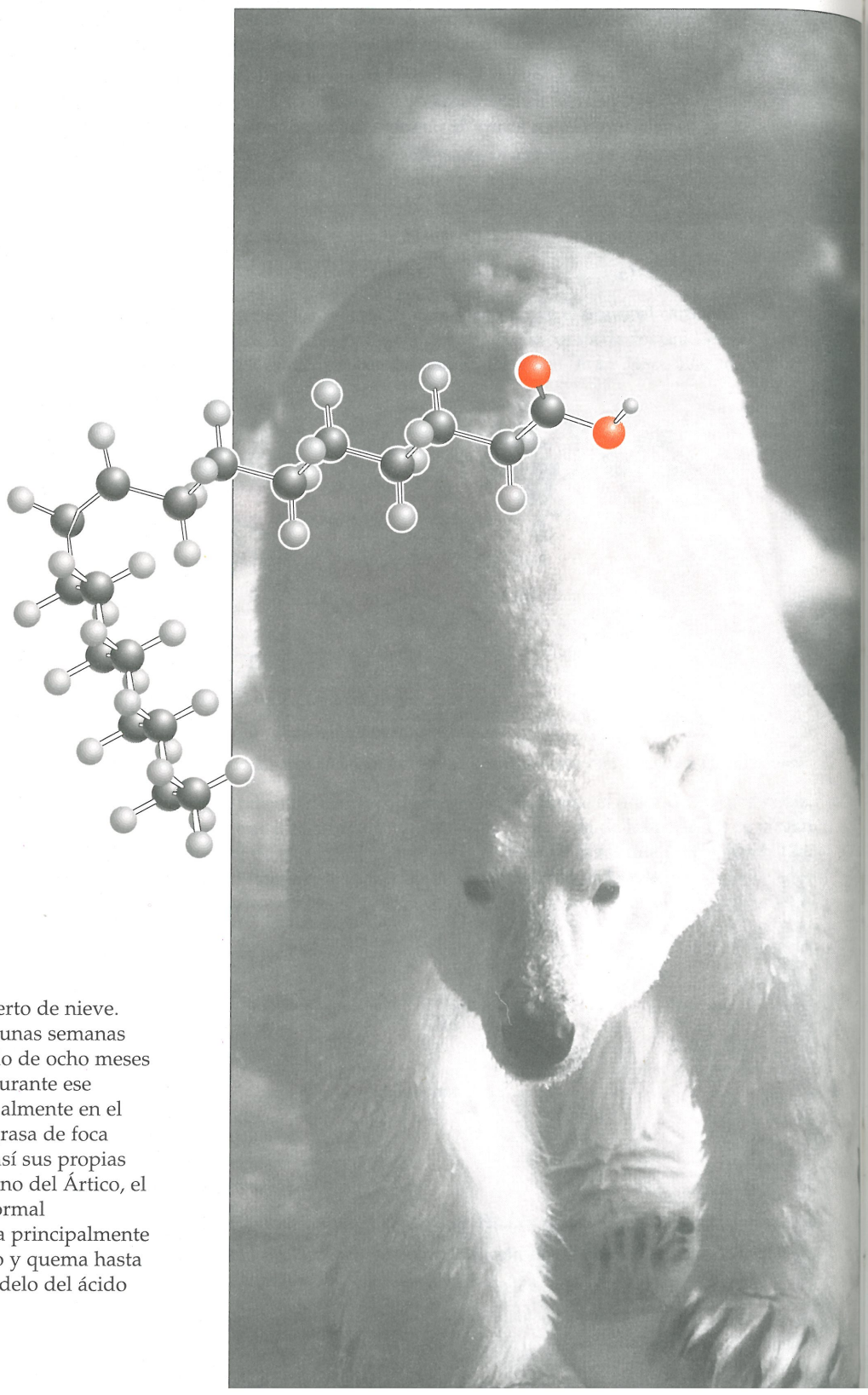
Ácido D-galacturónico


El polisacárido llamado quitina es el polisacárido estructural del exoesqueleto de las langostas y otros crustáceos. (*David Hall/Tony Stone Images*)

17

Lípidos

17.1 Triglicéridos
17.2 Jabones y detergentes
17.3 Prostaglandinas
17.4 Esteroides
17.5 Fosfolípidos
17.6 Vitaminas liposolubles



Oso polar en un paisaje canadiense cubierto de nieve. Los osos polares sólo comen durante algunas semanas del año y después ayunan por un periodo de ocho meses o más, sin consumir agua ni alimentos durante ese periodo. El oso polar se alimenta principalmente en el invierno y de manera casi exclusiva de grasa de foca (compuesta de triglicéridos), formando así sus propias reservas de triglicéridos. Durante el verano del Ártico, el oso polar mantiene su actividad física normal recorriendo largas distancias, pero utiliza principalmente su grasa corporal para su mantenimiento y quema hasta 1-1.5 kg de grasa diarios. Inserto: Un modelo del ácido oleico. (*Daniel J. Cox/Tony Stone Images*)

Los **lípidos** son un grupo heterogéneo de compuestos orgánicos naturales que se clasifican juntos tomando como base sus propiedades comunes de solubilidad. Los lípidos son insolubles en agua, pero solubles en disolventes orgánicos apróticos no polares, incluyendo dietiléter, cloruro de metileno y acetona.

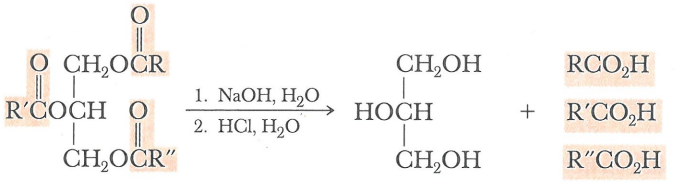
Lípido Tipo de biomolécula que se aísla de fuentes vegetales o animales por extracción con disolventes orgánicos no polares como dietiléter y acetona.

Los lípidos se dividen en dos grupos principales. En primer lugar describiremos los lípidos que contienen una región hidrofóbica no polar de gran tamaño, que generalmente es de naturaleza alifática, y una región polar hidrofílica. A este grupo corresponden los ácidos grasos, triglicéridos, fosfolípidos, prostaglandinas y las vitaminas liposolubles. En segundo lugar, mencionaremos los lípidos que contienen un sistema tetracíclico llamado núcleo esteroide e incluyen el colesterol, las hormonas esteroides y los ácidos biliares. En el presente capítulo se estudiará la estructura y las funciones biológicas de ambos tipos de lípidos.

17.1 TRIGLICÉRIDOS

Las grasas animales y los aceites vegetales, que son los lípidos más abundantes en la naturaleza, son triésteres de glicerol y ácidos carboxílicos de cadena larga. Las grasas y los aceites también se denominan **triglicéridos** o **triacilgliceroles**. La hidrólisis de un triglicérido con base acuosa seguida de una acidificación, forma glicerol y tres ácidos grasos.

Triglicérido (triacilglicerol) Éster formado por glicerol y tres ácidos grasos.



Un triglicérido — 1,2,3-Propanotriol (glicerol, glicerina) — Ácidos grasos

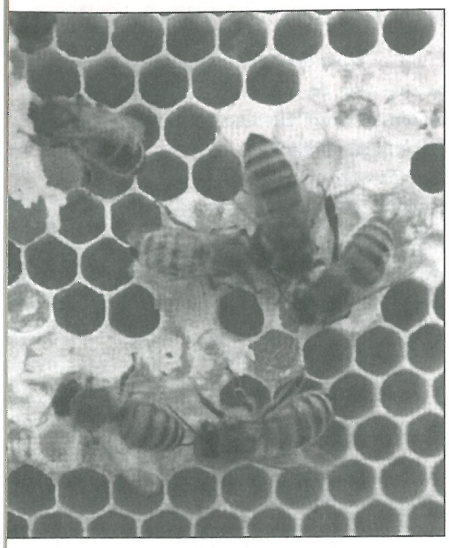
A. Ácidos grasos

Se han aislado más de 500 **ácidos grasos** diferentes de las diversas células y tejidos, y en la tabla 17.1 se incluyen los nombres comunes y las fórmulas estructurales de los más abundantes compuestos de este tipo. El número de carbonos del ácido graso y el número de dobles enlaces carbono-carbono en la cadena de hidrocarburo se indican mediante dos números separados por dos puntos. Por ejemplo, con esta notación, el ácido linoleico se designa como un ácido graso 18:2; su cadena de 18 carbonos contiene dos dobles enlaces carbono-carbono. A continuación se incluyen varias características de los ácidos grasos más abundantes en las plantas y animales superiores.

Ácido graso Ácido carboxílico de cadena larga y no ramificada, comúnmente de 12 a 20 carbonos, que se deriva de la hidrólisis de grasas animales, aceites vegetales o fosfolípidos de las membranas biológicas.

1. Casi todos los ácidos grasos tienen un número par de átomos de carbono, en su mayoría de 12 a 20, en una cadena no ramificada.
2. Los tres ácidos grasos más abundantes en la naturaleza son el ácido palmítico (16:0), el ácido esteárico (18:9) y el ácido oleico (18:1).
3. La mayoría de los ácidos grasos insaturados predominan como isómero cis; el isómero trans es poco frecuente.
4. Los ácidos grasos no saturados tienen puntos de fusión más bajos que los ácidos grasos saturados. A medida que el grado de insaturación es mayor, el punto de fusión es más bajo. Compare, por ejemplo, los puntos de fusión del ácido linoleico, un **ácido graso poliinsaturado**, y el ácido estereárico, un ácido graso saturado.

Ácido graso poliinsaturado Ácido graso que tiene dos o más dobles enlaces carbono-carbono en su cadena de hidrocarburo.



Entre los componentes de la cera de abeja se encuentra el palmitato de triacontilo, $CH_3(CH_2)_{14}CO_2(CH_2)_{29}CH_3$, un éster del ácido palmítico. (*Charles D. Winters*)

TABLA 17.1 Los ácidos grasos más abundantes en las grasas animales, los aceites vegetales y las membranas biológicas

Átomos de carbono/ dobles enlaces*	Estructura	Nombre común	Punto de fusión (°C)
Ácidos grasos saturados			
12:0	$CH_3(CH_2)_{10}CO_2H$	ácido láurico	44
14:0	$CH_3(CH_2)_{12}CO_2H$	ácido mirístico	58
16:0	$CH_3(CH_2)_{14}CO_2H$	ácido palmítico	63
18:0	$CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$	ácido esteárico	70
20:0	$CH_3(CH_2)_{18}CO_2H$	ácido araquírico	77
Ácidos grasos insaturados			
16:1	$CH_3(CH_2)_5CH=CH(CH_2)_7CO_2H$	ácido palmitoleico	1
18:1	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CO_2H$	ácido oleico	16
18:2	$CH_3(CH_2)_4(CH=CHCH_2)_2(CH_2)_6CO_2H$	ácido linoleico	−5
18:3	$CH_3(CH_2)_4(CH=CHCH_2)_3(CH_2)_6CO_2H$	ácido linoléico	−11
20:4	$CH_3(CH_2)_4(CH=CHCH_2)_4(CH_2)_2CO_2H$	ácido araquidónico	−49

*El primer número corresponde al número de carbonos en el ácido graso y el segundo al número de dobles enlaces carbono-carbono en la cadena de hidrocarburos.



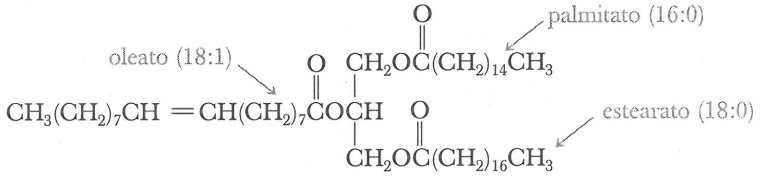
Algunos aceites vegetales. (*Charles D. Winters*)

EJEMPLO 17.1

Dibuje la fórmula estructural del triglicérido que se deriva de una molécula de cada uno de los siguientes ácidos: palmítico, oleico y esteárico, que son los tres ácidos grasos más abundantes en el mundo biológico.

SOLUCIÓN

En esta estructura, el ácido palmítico se esterifica en el carbono 1 del glicerol, el ácido oleico en el carbono 2 y el ácido esteárico en el carbono 3.



Un triglicérido

Problema de práctica 17.1

a) ¿Cuántos isómeros estructurales son posibles para el triglicérido que contiene una molécula de cada uno de los siguientes ácidos: palmítico, oleico y esteárico?
b) ¿Cuáles de estos isómeros estructurales son quirales?

B. Propiedades físicas

Las propiedades físicas de un triglicérido dependen de los componentes de sus ácidos grasos. En general, el punto de fusión del triglicérido aumenta a medida que el número de carbonos de la cadena de hidrocarburo se incrementa y a medida que disminuye el número

TABLA 17.2 Gramos de ácido graso por 100 g de triglicérido de diversas grasas y aceites*

	Aceites grasos saturados			Aceites grasos insaturados	
Grasa o aceite	Láurico (12:0)	Palmítico (16:0)	Esteárico (18:0)	Oleico (18:1)	Linoleico (18:2)
grasa humana	—	24.0	8.4	46.9	10.2
grasa de res	—	27.4	14.1	49.6	2.5
grasa de mantequilla	2.5	29.0	9.2	26.7	3.6
aceite de coco	45.4	10.5	2.3	7.5	trace
aceite de maíz	—	10.2	3.0	49.6	34.3
aceite de olivo	—	6.9	2.3	84.4	4.6
aceite de palma	—	40.1	5.5	42.7	10.3
aceite de cacahuate	—	8.3	3.1	56.0	26.0
aceite de soya	0.2	9.8	2.4	28.9	50.7

*Solo se indican los ácidos grasos más abundantes; no obstante, hay presentes otros ácidos grasos en menores cantidades.

de dobles enlaces carbono-carbono. Los triglicéridos ricos en ácido oleico, ácido linoleico y otros ácidos grasos no saturados generalmente son líquidos a temperatura ambiente y se llaman **aceites**; por ejemplo, el aceite de maíz y el aceite de oliva. Los triglicéridos ricos en ácido palmítico, esteárico y otros ácidos grasos saturados suelen ser semisólidos o sólidos a temperatura ambiente y se denominan **grasas**; por ejemplo, la grasa humana y la grasa de la mantequilla. Las grasas de los animales terrestres generalmente contienen de 40 a 50% en peso de ácidos grasos saturados (Tabla 17.2). Por otra parte, la mayoría de los aceites vegetales contienen 20% o menos de ácidos grasos saturados y 80% o menos de ácidos grasos insaturados. La excepción más notable a esta generalización sobre los aceites vegetales son los **aceites tropicales** (por ejemplo, el aceite de coco y de palma), los cuales son considerablemente más ricos en ácidos grasos saturados de bajo peso molecular.

Los puntos de fusión más bajos de los triglicéridos ricos en ácidos grasos insaturados se relacionan con diferencias en la forma tridimensional de las cadenas de hidrocarburo de sus ácidos grasos insaturados y saturados. En la figura 17.1 se muestra un modelo espacial de la tripalmitina, un triglicérido saturado. En dicho modelo las cadenas hidrocarburo se encuentran paralelas entre sí, por lo cual la molécula tiene una forma compacta y ordenada. Por esta forma tridimensional compacta y la resistencia debida a las fuerzas de dispersión entre las cadenas de moléculas adyacentes, los triglicéridos ricos en ácidos grasos saturados, tienen puntos de fusión por encima de la temperatura ambiente.

La forma tridimensional de un ácido graso insaturado es muy distinta a la de un ácido graso saturado. Recuerde que en la sección 17.1A se vio que los ácidos grasos insaturados de los organismos superiores tienen principalmente configuración cis; las configuraciones trans son poco frecuentes. En la figura 17.2 se muestra el modelo espacial de un **triglicérido poliinsaturado**, derivado de una molécula de los siguientes ácidos: esteárico, oleico y linoleico. Cada doble enlace de este triglicérido poliinsaturado tiene configuración cis.

Los triglicéridos poliinsaturados tienen una estructura menos ordenada y no están tan compactados como los triglicéridos saturados. Presentan fuerzas de dispersión, intramoleculares e intermoleculares más débiles, y como resultado, los triglicéridos poliinsaturados tienen puntos de fusión más bajos que sus contrapartes saturadas.

C. Reducción de cadenas de ácidos grasos

Por diversos motivos, en parte por conveniencia y en parte por preferencias dietéticas, la transformación de aceites a grasas constituye una industria muy importante en la actualidad. Este proceso se denomina **endurecimiento** de aceites, e incluye una reducción catalítica (Secc. 6.5A) de algunos o todos los dobles enlaces carbono-carbono. En la práctica,

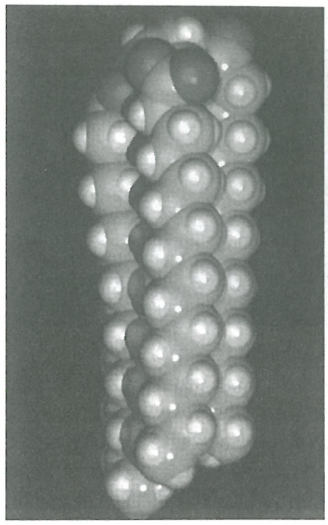


Fig. 17.1
La tripalmitina, un triglicérido saturado. (*Brent Iverson, University of Texas*)

Aceite Triglicérido líquido a temperatura ambiente.

Grasa Triglicérido semisólido o sólido a temperatura ambiente.

Triglicérido poliinsaturado Triglicérido que tiene varios dobles enlaces carbono-carbono en las cadenas de hidrocarburo de sus tres ácidos grasos.

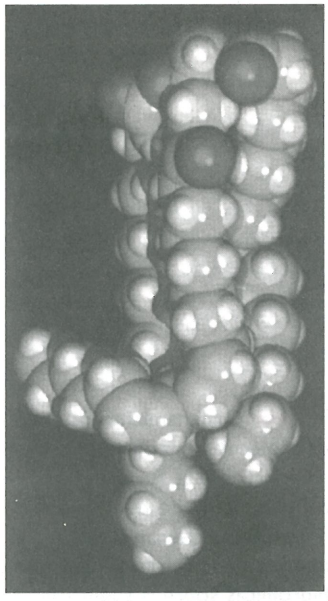
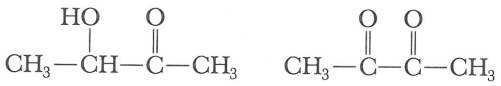


Fig. 17.2
Un triglicérido poliinsaturado. (*Brent Iverson, University of Texas*)



La hidrogenación de un aceite para obtener una grasa se llama endurecimiento, porque un aceite líquido se convierte en una grasa semisólida o sólida. (*Charles D. Winters*)

el grado de endurecimiento se controla cuidadosamente para producir grasas de la consistencia deseada. Las grasas que resultan se utilizan para cocinar (Crisco, Spry y otras). La margarina y otros sustitutos de la mantequilla se producen por hidrogenación parcial de aceites poliinsaturados derivados del maíz y de semillas de algodón, de cacahuate y de aceite de soya. A los aceites endurecidos se les agrega b-caroteno, con objeto de impartir un color amarillo al producto final y darle apariencia de mantequilla, sal y aproximadamente 15% de leche en volumen para formar una emulsión final. Además, a menudo se le agregan vitaminas A y D. Como el producto carece de sabor en esta etapa, suele agregársele acetoína (*Índice Merck*, 12a. ed., #61) y diacetilo (*Índice Merck*, 12a. ed., #3010). Estos dos compuestos imitan el sabor característico de la mantequilla.



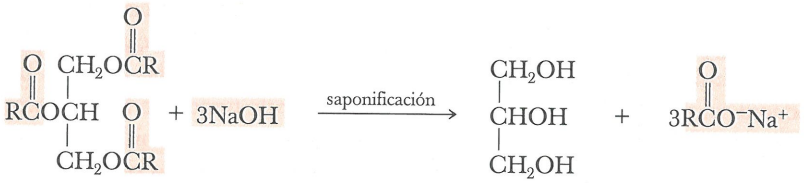
3-Hidroxi-2-butanona (acetoína) — 2,3-Butanodiona (diacetilo)

17.2 JABONES Y DETERGENTES

A. Estructura y preparación de los jabones

Jabón Sal de sodio o potasio de un ácido graso.

Los jabones naturales se preparan, con frecuencia, de una mezcla de aceites de coco y sebo. Para preparar el sebo se funde grasa sólida de res con vapor, y se retira la capa de sebo que se forma en la parte superior. La preparación de jabones se inicia llevando a ebullición estos triglicéridos con hidróxido de sodio. La reacción que tiene lugar se llama **saponificación** (del latín *saponem*, jabón). A nivel molecular, la saponificación corresponde a una hidrólisis de los grupos éster de los triglicéridos promovida por una base (Secc. 13.3C). Los jabones resultantes contienen principalmente las sales de sodio de los ácidos palmítico, esteárico y oleico del sebo y las sales de sodio de los ácidos láurico y mirístico del aceite de coco.



Un triglicérido — 1,2,3-Propanotiol (glicerol; glicerina) — Jabones de sodio

Al finalizar la hidrólisis, se agrega cloruro de sodio para precipitar el jabón en forma de cuajos gruesos. Después se retira la capa acuosa y se recupera el glicerol por destilación al vacío. El jabón crudo contiene cloruro de sodio, hidróxido de sodio y otras impurezas. Éstas se retiran llevando a ebullición el cuajo en agua y reprecipitándolo con más cloruro de sodio. Tras varias purificaciones, este jabón puede emplearse sin más procesamiento como jabón industrial económico. Mediante otros tratamientos, el jabón crudo se transforma en jabones cosméticos de pH controlado, jabones medicinales y otros similares.

Micela Ordenamiento esférico de moléculas orgánicas en solución acuosa, las cuales se agrupan de modo que sus zonas hidrofóbicas quedan en el interior de la esfera, y sus zonas hidrofílicas sobre la superficie de la misma y en contacto con el agua.

B. Cómo limpian los jabones

El jabón debe sus notables propiedades de limpieza a su capacidad de actuar como agente emulsificante. Como las largas cadenas de hidrocarburos de los jabones naturales son insolubles en agua, tienden a agruparse de tal manera que minimizan su contacto con las moléculas de agua circundantes. Por otra parte, los grupos carboxilato polares tienden a permanecer en contacto con las moléculas circundantes de agua. De este modo, en el agua las moléculas de jabón se agrupan espontáneamente en **micelas** (Fig. 17.3).

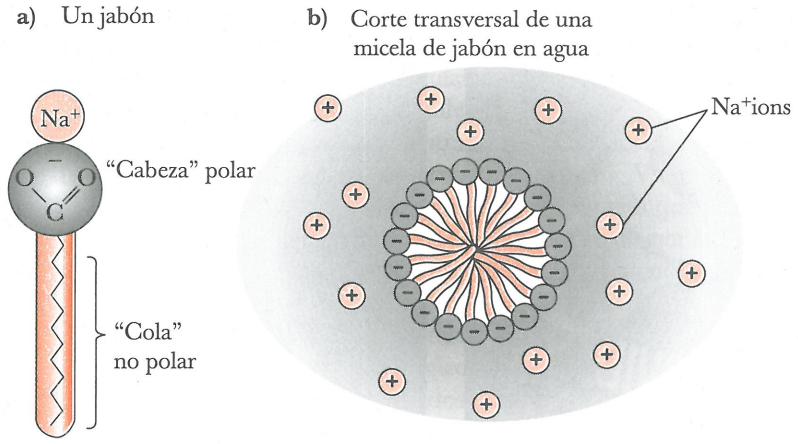


Fig. 17.3
Micelas de jabón. Las cadenas no polares (hidrofóbicas) de los hidrocarburos se agrupan en el interior de la micela, y los grupos polares (hidrofílicos) carboxilato quedan en la superficie de la misma. Las micelas de jabón se repelen unas a otras por sus cargas superficiales negativas.

La mayoría de las sustancias que se consideran comúnmente como suciedad (por ejemplo, el aceite y las manchas de grasas) son no polares e insolubles en agua. Si se mezcla jabón con este tipo de suciedad, por ejemplo en una máquina de lavado, las zonas internas de hidrocarburo no polar de las micelas de jabón "disuelven" las moléculas no polares de suciedad y, en efecto, se forman nuevas micelas de jabón; esta vez con moléculas de suciedad no polar en la parte central (Fig. 17.4). De este modo, la grasa orgánica no polar, el aceite y la grasa se "disuelven" y son arrastradas por el agua del lavado, que es polar.

Los jabones también tienen algunas desventajas, y una de las principales es que forman sales insolubles cuando se usan en agua que contiene iones Ca (II), Mg (II), o Fe(III) (agua dura).

$$2CH_3(CH_2)_{14}CO_2\text{–}Na + Ca^{2+} \longrightarrow [CH_3(CH_2)_{14}CO_2^-]_2Ca^{2+} + 2Na^+$$

Un jabón de sodio (soluble en agua en forma de micelas) — Sal de calcio de un ácido graso (insoluble en agua)

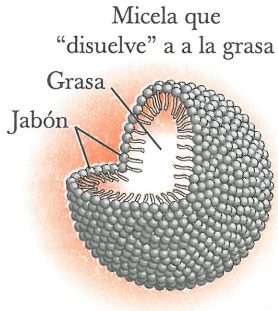


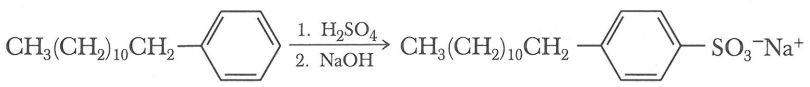
Fig. 17.4
Micela de jabón que "disuelve" a una gotita de aceite o grasa.

Estas sales de calcio, magnesio y hierro de los ácidos grasos ocasionan problemas, incluyendo formación de anillos de depósitos en las tinas de baño, películas que quitan el brillo del cabello, y apariencia gris y áspera en los productos textiles tras repetidos lavados.

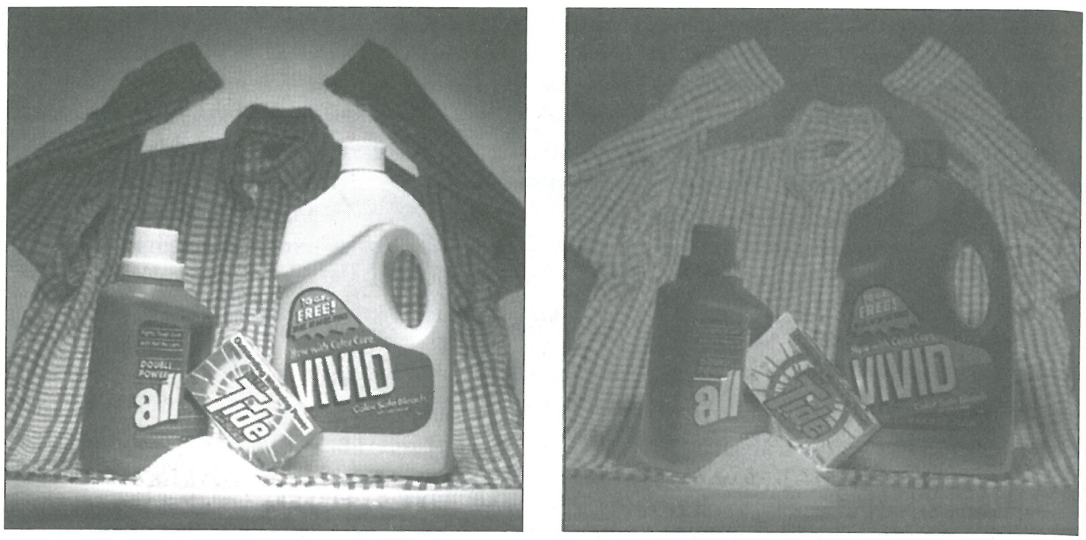
C. Detergentes sintéticos

Cuando se comprendió la acción limpiadora de los jabones, se procedió a diseñar un detergente sintético. Las moléculas de un buen detergente deben tener una cadena larga de hidrocarburo, de preferencia de 12 a 20 átomos de carbono de longitud, y un grupo polar en un extremo de la molécula que no forme sales insolubles con los iones Ca(II), Mg(II) o Fe(III) presentes en el agua dura. Los químicos reconocieron que estas características fundamentales del jabón podrían lograrse con una molécula que tuviera un grupo sulfato o sulfonato, en vez de un grupo carboxilato. Las sales de calcio, magnesio y hierro de los ácidos monoalquilsulfúrico y sulfónico son mucho más solubles en agua que las sales comparables de ácidos grasos.

Los detergentes sintéticos más ampliamente usados son los alquilbencensulfonatos lineales (LAS); y uno de los más comunes es el 4-dodecilbencensulfonato de sodio. Para preparar este tipo de detergente, se trata un alquilbenceno lineal con ácido sulfúrico (Secc. 9.7B) para formar un ácido alquilbencensulfónico. Posteriormente, el ácido sulfónico se neutraliza con NaOH, el producto se mezcla con sustancias que dan cuerpo, y se seca por aspersión para obtener un polvo suave y fluido. El silicato de sodio es la sustancia fina que se emplea con mayor frecuencia para dar cuerpo.



Dodecilbenceno — 4-Dodecilbencenosulfonato (SDS) (un detergente aniónico)



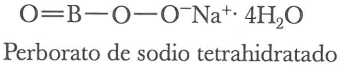
Efecto de los blanqueadores ópticos: *(izquierda)* luz normal; *(derecha)* luz negra. (*Charles D. Winters*)

Los detergentes alquilbencensulfónicos se introdujeron a fines de la década de 1950, y en la actualidad abarcan casi 90% del mercado que antiguamente tenían los jabones naturales.

Entre los aditivos más comunes para las preparaciones de detergentes se encuentran los estabilizadores de espuma, los blanqueadores y los abrillantadores ópticos. Un estabilizador de espuma que se agrega comúnmente a los jabones líquidos, pero no a los detergentes de lavandería (por motivos obvios: basta imaginar una máquina lavadora totalmente llena y con la espuma escapando por la tapa), es la amida que se prepara a partir del ácido dodecanoico (ácido láurico) y el 2-aminoetanol (etanolamina). El blanqueador más común es el perborato de sodio tetrahidratado (*Índice Merck*, 12a. ed., #8797), el cual se descompone a temperaturas superiores a 50°C para formar peróxido de hidrógeno, el cual es el verdadero agente blanqueador.



N-(2-Hidroxietil)dodecanamida
(un estabilizante de la espuma)



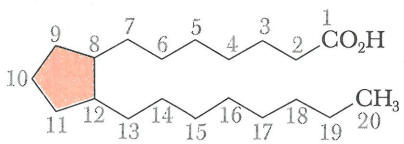
Perborato de sodio tetrahidratado
(un blanqueador)

A los detergentes de lavandería se les agregan blanqueadores ópticos, también llamados abrillantadores ópticos, los cuales son absorbidos por las telas y al absorber la luz fluorescen con un color azul, compensando así el color amarillo causando por el envejecimiento de las telas. De manera literal, estos abrillantadores ópticos producen una apariencia "más blanca que el blanco". Sin duda el lector habrá observado los efectos de los abrillantadores ópticos en el brillo de las camisetas o blusas "blancas" expuestas a la luz negra (radiación UV).

17.3 PROSTAGLANDINAS

Prostaglandina Miembro de la familia de compuestos que tienen el esqueleto de 20 carbonos del ácido prostanoico.

Las **prostaglandinas** son una familia de compuestos que tienen el esqueleto de 20 átomos de carbono del ácido prostanoico.



Ácido prostanoico

La historia del descubrimiento y determinación de la estructura de estos notables compuestos se inició en 1930, cuando los ginecólogos Raphael Kurzrok y Charles Lieb reportaron que el líquido seminal humano estimulaba la contracción del músculo uterino aislado. Pocos años después en Suecia, Ulf von Euler confirmó este reporte y observó que el líquido seminal humano también produce contracción del músculo liso intestinal y reduce la presión arterial cuando se inyecta al torrente sanguíneo. Von Euler propuso el nombre de *prostaglandina* para la misteriosa sustancia o las sustancias que causan estos diversos efectos, porque en esa época se pensaba que eran sintetizadas por la próstata. Aunque en la actualidad se sabe que la producción de prostaglandinas no está limitada a la próstata, aún se utiliza este nombre.

Las prostaglandinas no se almacenan como tales en los tejidos blanco; en vez de ello, son sintetizadas en respuesta a estímulos fisiológicos específicos. Los materiales iniciales para la biosíntesis de prostaglandinas son los ácidos grasos poliinsaturados de 20 átomos de carbono, que se almacenan hasta que se necesitan en forma de fosfolípidos en las membranas. En respuesta a algún estímulo fisiológico, el éster se hidroliza y se libera el ácido graso, y así se inicia la síntesis de prostaglandinas. En la figura 17.5 se describen los pasos de la síntesis de diversas prostaglandinas a partir de ácido araquidónico. Un paso clave

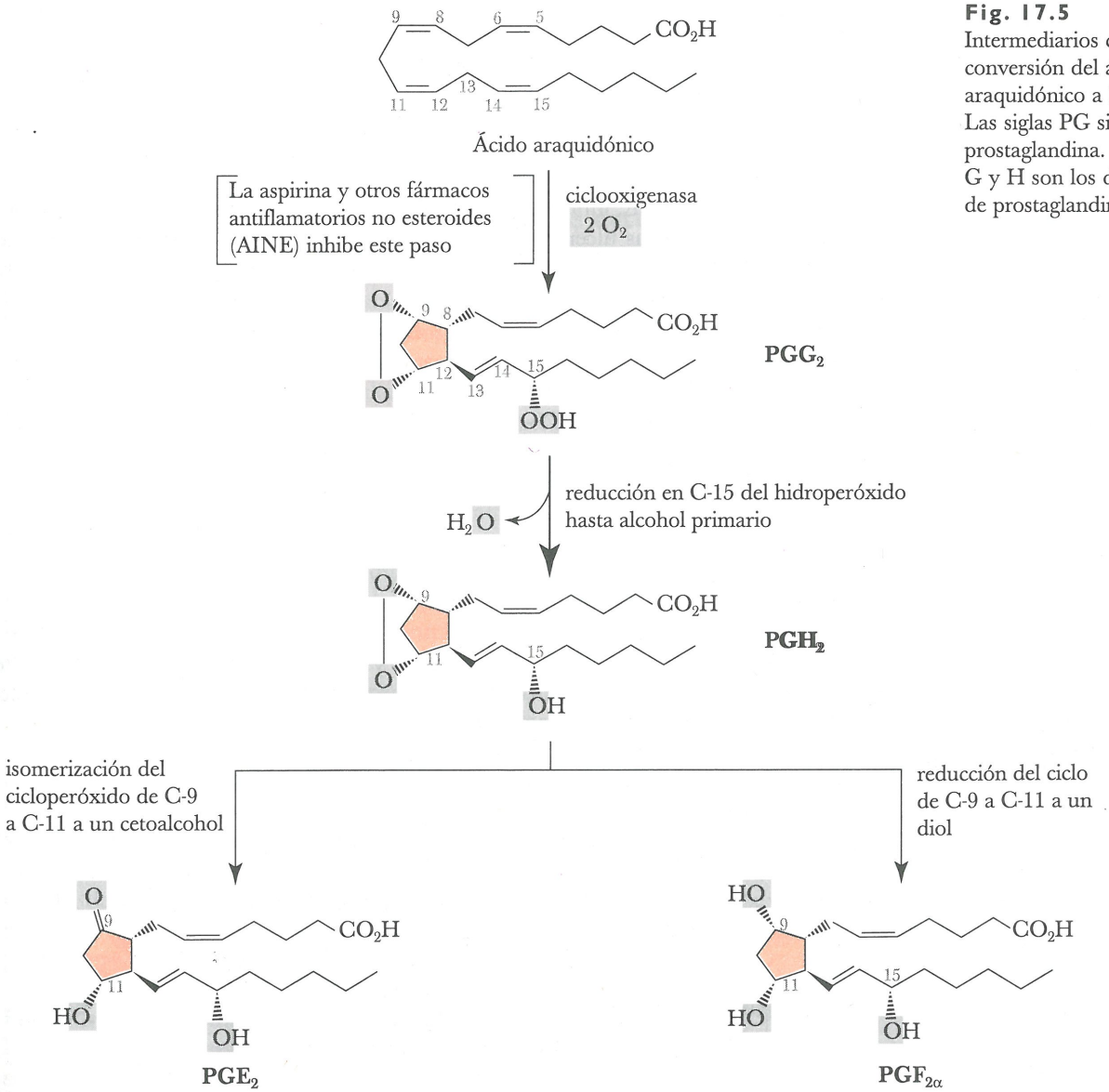
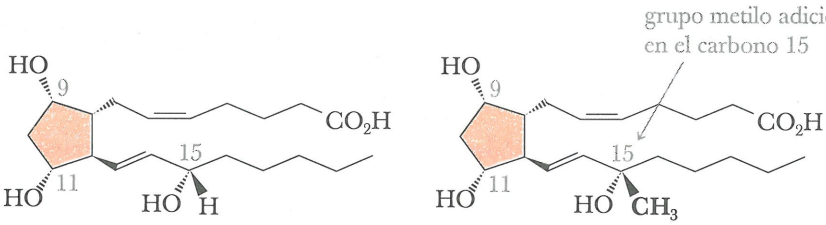


Fig. 17.5
Intermediarios clave en la conversión del ácido araquidónico a PGE_2 y PGF_{2a}. Las siglas PG significan prostaglandina. Las letras E, F, G y H son los diferentes tipos de prostaglandinas.

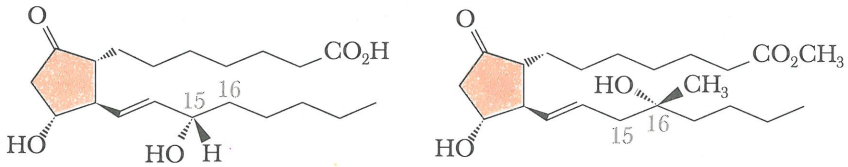
en esta biosíntesis es la reacción enzimática del ácido araquidónico con dos moléculas de O_2 para formar la prostaglandina G_2 (PGG_2). El efecto antiinflamatorio de la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), se debe a su capacidad de inhibir la enzima que cataliza esta reacción.

Las investigaciones sobre la participación de las prostaglandinas en la fisiología reproductiva y el proceso inflamatorio han producido varios derivados de las prostaglandinas de utilidad clínica. La observación de que la PGF_{2a} estimula las contracciones del músculo liso del útero, condujo a un derivado sintético que se emplea para inducir el aborto terapéutico. Un problema que presenta el uso de las prostaglandinas naturales para este fin es que son degradadas muy rápidamente por el organismo. En busca de prostaglandinas que se degraden más lentamente se han preparado diversos análogos, y uno de los más eficaces es el carboprost (*Índice Merck*, 12a. ed., #1871). Esta prostaglandina sintética es de 10 a 20 veces más potente que la $PGF_{2\,a}$ natural y es degradada con lentitud en el organismo. La comparación de estas dos prostaglandinas ilustra cómo un simple cambio estructural en el fármaco puede ocasionar una modificación significativa de su eficacia.



$PGF_{2\alpha}$ Carboprost (15S) - metil-$PGF_{2\alpha}$

Las prostaglandinas E, junto con otras PG diversas, suprimen la ulceración gástrica y, al parecer, cicatrizan las úlceras gástricas. Un análogo de PGE_1, llamado misoprostol (véase *Índice Merck*, 12a. ed., #6297), se emplea actualmente para prevenir las úlceras relacionadas con los AINES del tipo de la aspirina.



PGE_1 Misoprostol

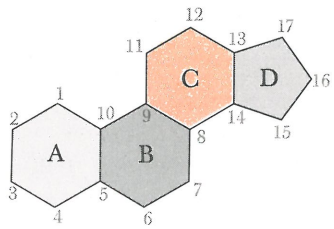


Fig. 17.6
Sistema de anillos tetracíclico característico de los esteroides.

17.4 ESTEROIDES

Esteroide Lípido vegetal o animal que tiene la estructura característica de un tetracíclico, el cual consta de tres anillos de seis miembros y un anillo de cinco miembros.

Los **esteroides** son un grupo de lípidos animales y vegetales formados por el sistema tetracíclico que se muestra en la figura 17.6. Las características comunes al sistema tetracíclico de la mayoría de los esteroides naturales se ilustran en la figura 17.7.

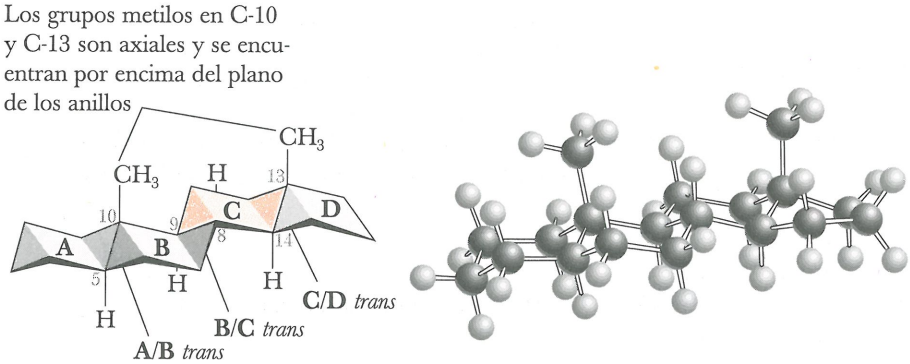
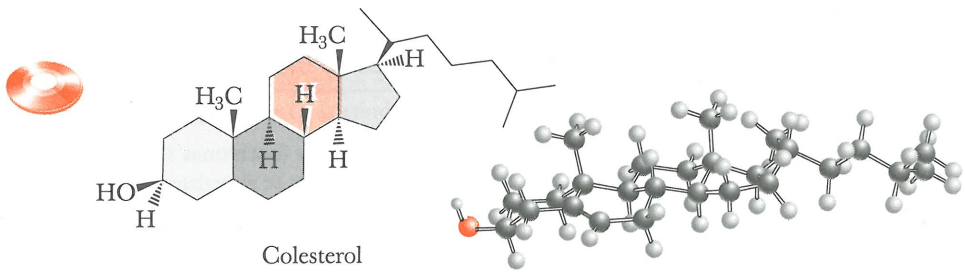


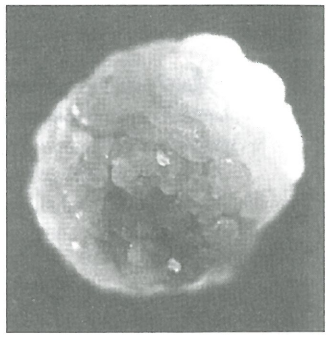
Fig. 17.7
Características comunes al sistema tetracíclico de diversos esteroides.



Colesterol

Fig. 17.8
El colesterol se encuentra en el plasma sanguíneo y en todos los tejidos animales.

1. La fusión de anillos tiene conformación trans, y cada átomo o grupo de átomos que se encuentra en la unión de anillos tiene orientación axial. Compare, por ejemplo, las orientaciones de –H en C5 y $-CH_3$ en el C-10.
2. El patrón de átomos o grupos a lo largo de los puntos de fusión de los anillos (carbonos 5 a 10, 9 a 8, 14 a 13) es casi siempre trans-anti-trans-anti-trans.
3. Por el ordenamiento trans-anti-trans-anti-trans de los átomos o grupos de átomos a lo largo de los puntos de fusión de los anillos, el sistema de anillos esteroide es casi plano y muy rígido.
4. Muchos esteroides tienen grupos metilo en posición axial sobre el C-10 y el C-13 del sistema tetracíclico.


Los cálculos biliares humanos están formados de colesterol casi puro; este cálculo biliar mide alrededor de 0.5 cm de diámetro. (© *Carolina Biological Supply Company, Phototake, NYC)*

A. Estructura de los principales tipos de esteroides

El colesterol

El colesterol es un sólido seroso, insoluble en agua y de color blanco que se encuentra en el plasma sanguíneo y en todos los tejidos animales. Esta sustancia forma parte integral del metabolismo humano de dos maneras: 1) Es un componente esencial de las membranas biológicas. El cuerpo de un adulto saludable contiene aproximadamente 140 g de colesterol, de los cuales alrededor de 120 g están presentes en las membranas. Por ejemplo, las membranas del sistema nervioso central y periférico contienen aproximadamente 10% en peso de colesterol. 2) Es el compuesto a partir del cual se sintetizan las hormonas sexuales, las hormonas adrenocorticoides, la vitamina D y los ácidos biliares. Por lo tanto, en cierto sentido, el colesterol es un esteroide del cual se derivan muchos compuestos.

El colesterol tiene ocho centros quirales, y una molécula con esta característica estructural puede existir como 280 256 estereoisómeros (128 pares de enantiómeros). Sólo uno de estos estereoisómeros existe en la naturaleza, y es el de la configuración que se muestra en la figura 17.8.

El colesterol es insoluble en el plasma sanguíneo, pero puede transportarse en él como un complejo soluble que se forma entre el colesterol y las proteínas llamadas lipoproteínas. Las **lipoproteínas de baja densidad (LDL)** transportan el colesterol desde el sitio en que es sintetizado en el hígado, hasta diversos tejidos y células del organismo, donde se emplea posteriormente. El colesterol unido a LDL es el que se acumula en los vasos sanguíneos formando depósitos que causan la arterioesclerosis. Las **lipoproteínas de alta densidad (HDL)** transportan el exceso de colesterol y el que no es utilizado por las células, de regreso al hígado para su transformación hasta ácidos biliares y su posterior excreción a través de las heces. Se cree que la HDL retrasa o reduce la formación de depósitos antes mencionados.

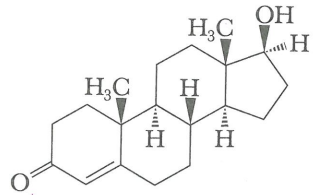
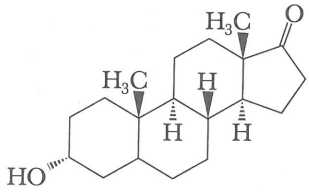
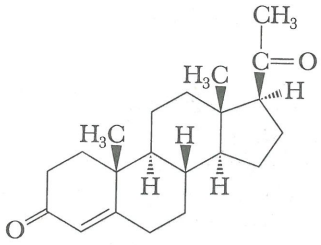
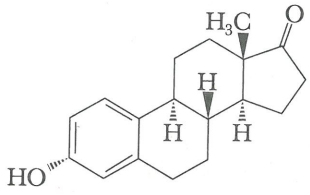
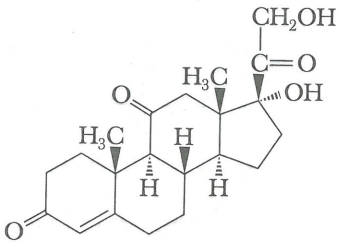
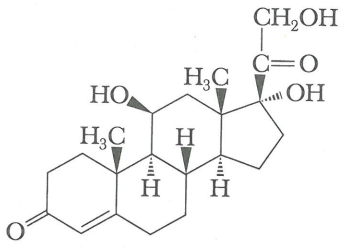
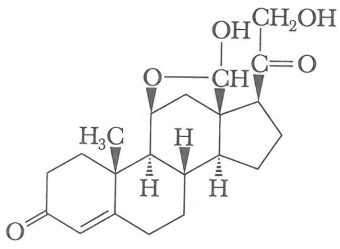
Lipoproteínas de baja densidad (LDL) Partículas plasmáticas con densidad de 1.02 a 1.06 g/mL, que constan de aproximadamente 25% de proteínas, 50% de colesterol, 21% de fosfolípidos y 4% de triglicéridos.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL) Partículas plasmáticas con densidad de 1.06 a 1.21 g/mL, que constan aproximadamente de 33% de proteínas, 30% de colesterol, 29% de fosfolípidos y 8% de triglicéridos.

Hormonas esteroides

En la tabla 17.3 se presentan las principales clases de hormonas esteroides, y se indican sus funciones más importantes.

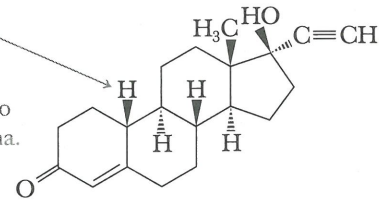
TABLA 17.3 Algunas hormonas esteroides

Estructura	Fuente y efectos principales
 Testosterona	andrógenos (hormonas sexuales masculinas): se sintetizan en los testículos; dan lugar al desarrollo de las características sexuales masculinas secundarias
 Androsterona	
 Progesterona	estrógenos (hormonas sexuales femeninas): se sintetizan en los ovarios; dan lugar al desarrollo de las características sexuales femeninas secundarias y controlan el ciclo mestrual
 Estrona	
 Cortisona	hormonas glucocorticoides: se sintetizan en la corteza suprarrenal; regulan el metabolismo de los carbohidratos, disminuyen la inflamación y participan en la reación producida por la tensión
 Cortisol	
 Aldosterona	una hormona mineralocorticoide: se sintetiza en la corteza suprarrenal; regula la presión arterial y el volumen sanguíneo estimulado alos riñones para absorber Na^+, Cl^- y HCO_3^-

Estrógeno Hormona esteroide (por ejemplo, el estradiol) que interviene en el desarrollo y las características sexuales femeninas.

Cuando se comprendió la función de la **progesterona** en la inhibición de la ovulación, se vislumbró su potencial como posible anticonceptivo. La progesterona por sí misma es relativamente ineficaz cuando se toma por vía oral, pero como resultado de un programa masivo de investigación en laboratorios industriales y académicos, se logró disponer de diversos esteroides sintéticos similares a la progesterona en la década de 1960. (Vea "Una conversación con Carl Djerassi".) Cuando se toman regularmente, estos fármacos evitan la ovulación; sin embargo, permiten que las mujeres mantengan un ciclo menstrual normal. Algunas de las preparaciones más eficaces de este tipo contienen algún análogo de la progesterona como la noretindrona (*Índice Merck*, 12a. ed., #6790), que se combina con una cantidad menor de un material similar a un estrógeno para ayudar a evitar el flujo menstrual irregular durante el uso prolongado de píldoras anticonceptivas.

Las siglas "Nor" se refieren a la ausencia de un grupo metilo en este punto. El grupo metilo está presente en la etindrona.

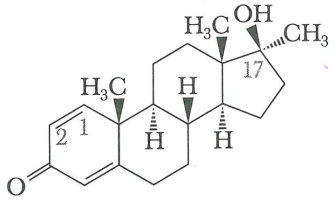


Noretindrona
(analogo sintético de la progesterona)

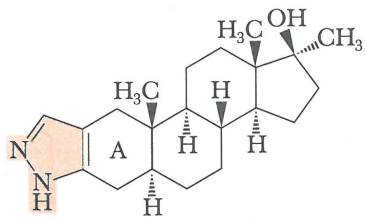
La principal función de la testosterona y otros **andrógenos** es promover el desarrollo normal de los órganos reproductivos masculinos (características sexuales primarias) y el desarrollo de la voz profunda, el patrón de vello corporal y facial, y la musculatura característica (llamadas características sexuales secundarias). Aunque la testosterona produce estos efectos, no es activa cuando se toma por vía oral porque se metaboliza en el hígado a un esteroide inactivo. Se han desarrollado diversos **esteroides anabólicos** orales para su uso en medicina de rehabilitación, en particular, cuando ocurre atrofia muscular durante la recuperación de una lesión. Entre los esteroides anabólicos sintéticos más ampliamente prescritos para este fin se encuentran la metandrostenolona y el estanozolol (*Índice Merck*, 12a. ed., #6018 y #8951). La fórmula estructural de la metandrostenolona difiere con respecto a la de testosterona por la introducción de 1) un grupo metilo en C-17 y 2) un doble enlace carbono-carbono adicional entre C-1 y C-2. En el estanozolol, el anillo A se modifica uniéndole un anillo de pirazol.

Andrógeno Hormona esteroide (por ejemplo, la testosterona) que interviene en el desarrollo y las características sexuales masculinas.

Esteroide anabólico Hormona esteroide (por ejemplo, la testosterona) que promueve el crecimiento y desarrollo de tejidos y músculos.



Metandrostenolona



Estanozolol

Entre ciertos atletas, es frecuente el mal uso de los esteroides anabólicos para incrementar la masa muscular y la fuerza, en particular en quienes participan en deportes que requieren de acción explosiva. Los riesgos que se relacionan con el abuso de esteroides anabólicos para este fin son considerables: aumento de la agresividad, esterilidad, impotencia y riesgo de muerte prematura por complicaciones como diabetes, enfermedad coronaria y cáncer hepático.

Ácidos biliares

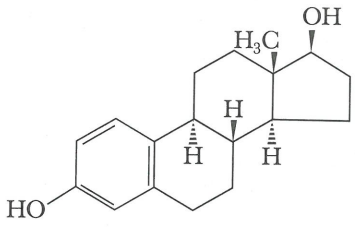
En la figura 17.9 se muestra la fórmula estructural del ácido cólico, un constituyente de la bilis humana. La molécula se muestra como anión, la forma ionizada que se encuentra en la bilis y en los líquidos intestinales. Los **ácidos biliares**, o de manera más correcta las sales biliares, se sintetizan en el hígado, se almacenan en la vesícula y se secretan hacia el intestino, donde su función es emulsificar las grasas de la dieta y, por lo tanto, ayudar a su absorción y digestión. Además, las sales biliares son productos finales del metabolismo del colesterol y, en consecuencia, constituyen una vía importante para la eliminación de esta sustancia del organismo. Una característica estructural de las sales biliares es la fusión cis de los anillos A/B.

Ácido biliar Molécula de detergente derivada del colesterol (por ejemplo, el ácido cólico) que es secretada desde la vesícula biliar al intestino, para ayudar a la absorción de los lípidos de la dieta.

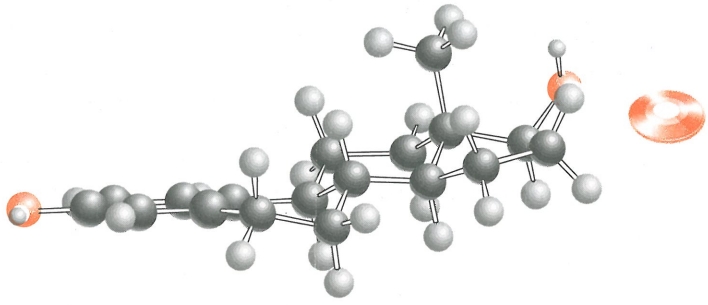
CONEXIONES QUÍMICAS

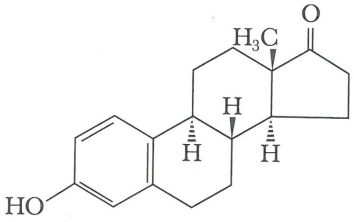
Antagonistas de estrógenos no esteroides

Los estrógenos son las hormonas sexuales femeninas, y los más importantes son la estrona, el estradiol y el estriol. Uno de ellos, el β-estradiol, es el más potente. (*Nota*: Por convención, en la nomenclatura de los esteroides la designación b significa hacia el lector, sobre el lado superior cuando se miran los anillos como aquí se muestran; a significa siempre alejándose del lector, en la parte inferior.) Observe en el modelo del b-estriol, que estas moléculas son planas con los grupos metilo angulares proyectándose en sentido vertical al plano de la molécula. Observe además que el anillo C se encuentra plegado en conformación de silla, y el anillo D doblado en conformación de sobre.

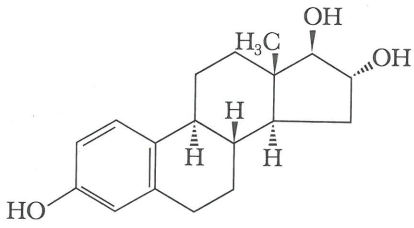


β-Estradial
(*Índice Merck*, 12a. ed., #3746)



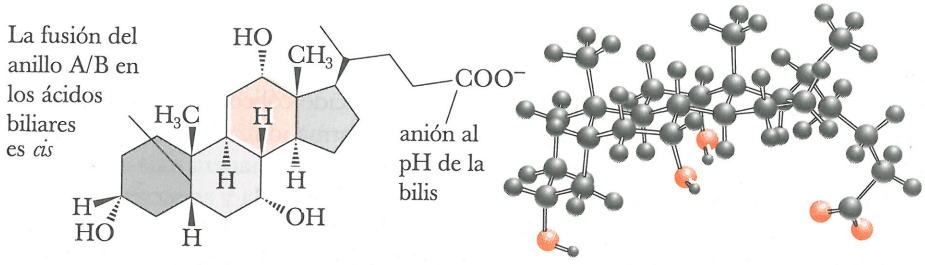


Estrona
(*Índice Merck*, 12a. ed., #3751)



Estriol
(*Índice Merck*, 12a. ed., #3750)

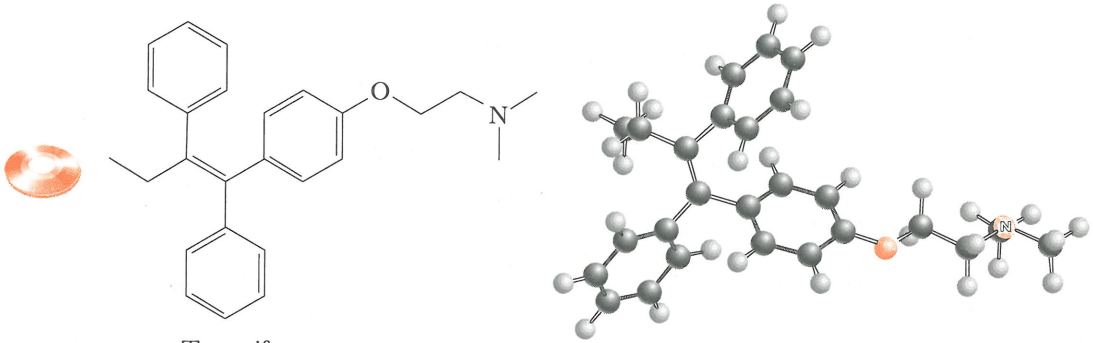
Fig. 17.9
El ácido cólico, un constituye importante de la bilis humana. Cada anillo de seis miembros tiene conformación de silla.



B. Biosíntesis del colesterol

La biosíntesis del colesterol ilustra un aspecto que señalamos en la introducción a la estructura de los terpenos (Secc. 5.4); en la formación de moléculas de gran tamaño, uno de los patrones comunes en el mundo biológico es comenzar por una o más subunidades más pequeñas, unirlas por un proceso iterativo y después modificar el esqueleto de carbonos ya formado por oxidación, reducción, adición, eliminación, o procesos relacionados, para obtener una biomolécula con identidad única.

Tan pronto se aislaron estos compuestos a comienzos de la década de 1930 y se estudió su farmacología, se hizo evidente que eran muy potentes. En los últimos años se han realizado esfuerzos intensos para diseñar y sintetizar moléculas que puedan unirse al receptor de los estrógenos. Una meta de estas investigaciones son los antagonistas de estrógenos no esteroides, compuestos que interactuarían con el receptor de estrógenos como antagonistas, es decir, compuestos que bloqueen el efecto de los estrógenos endógenos o exógenos. Una característica común a diversos compuestos de este tipo que se han desarrollado, es la presencia de 1,2-difeniletileno con uno de los anillos benceno con un sustituyente dialquilaminoetoxilo. El primer antagonista de estrógenos no esteroide de este tipo que adquirió importancia clínica fue el tamoxifeno (*Índice Merck*, 12a. ed., #9216), que en la actualidad constituye un fármaco importante para la prevención y tratamiento del cáncer de mama.



Tamoxifeno

La unidad constitutiva de la cual se derivan todos los átomos de carbono de los esteroides es el grupo acetilo de la acetil-CoA (Problema adicional 13.27). El bioquímico estadounidense Konrad Bloch, quien compartió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1964 con el bioquímico alemán Feodor Lynen por sus descubrimientos respecto a la biosíntesis del colesterol y los ácidos grasos, demostró que 15 de los 27 átomos de carbono del colesterol se derivan del grupo metilo de la acetil-CoA; los 12 átomos de carbono restantes se derivan del grupo carbonilo de la acetil-CoA (Fig. 17.10).

Una característica notable de la biosíntesis de colesterol a partir de acetil-CoA es que es totalmente estereoselectiva; únicamente da lugar a 1 de los 256 estereoisómeros posibles. Es imposible duplicar este complejo grado de estereoselectividad en el laboratorio. Además, el colesterol es el intermediario clave en la síntesis de todos los demás esteroides.

colesterol →
- ácidos biliares (p. ej., ácido cólico)
- hormonas sexuales (p. ej., testosterona y estrona)
- hormonas mineralocorticoides (p. ej., aldosterona)
- hormonas glucocorticoides (p. ej., cortisona)

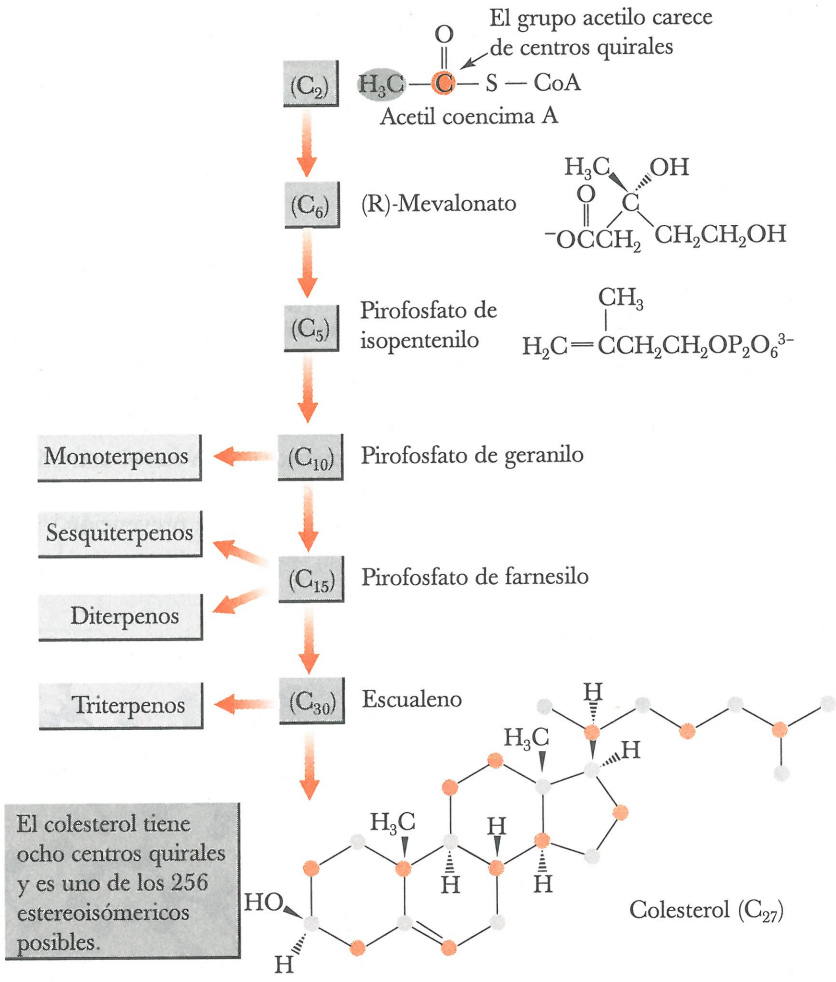
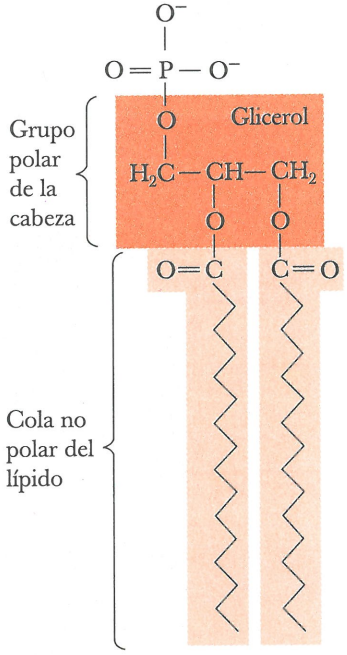


Fig. 17.10
Diversos intermediarios de importancia en la síntesis del colesterol a partir de los grupos acetilo de la acetil CoA. Se requieren 18 moles de acetil CoA para la síntesis de 1 mol de colesterol.

17.5 FOSFOLÍPIDOS

A. Estructura

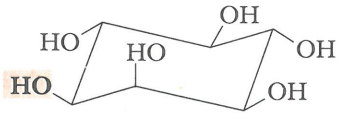


Los **fosfolípidos**, o fosfoacilgliceroles como se llaman de manera correcta, son el segundo grupo de lípidos más abundantes en la naturaleza y se encuentran de manera casi exclusiva en las membranas de las células vegetales y animales, las cuales generalmente constan de 40 a 50% de fosfolípidos y de 50 a 60% de proteínas. Los fosfolípidos más abundantes se derivan del ácido fosfatídico (Fig. 17.11).

Los ácidos grasos más comunes en los ácidos fosfatídicos son el palmítico y el esteárico (ambos totalmente saturados) y el oleico (que tiene un doble enlace en su cadena de hidrocarburo). La esterificación posterior de un ácido fosfatídico con un alcohol de bajo peso molecular, forma un fosfolípido. En la tabla 17.4 se mencionan varios de los alcoholes más comunes que forman fosfolípidos. Todos los grupos funcionales de esta tabla y de la figura 17.11 se muestran en su forma ionizada a pH 7.4, que es el pH aproximado del plasma sanguíneo y de muchos líquidos biológicos. En estas condiciones, cada grupo fosfato lleva una carga negativa, y cada grupo amino, una carga positiva.

Fig. 17.11
En un ácido fosfatídico, el glicerol se encuentra esterificado con dos moléculas de ácido graso y una molécula de ácido fosfórico. Si el ácido fosfórico se esterifica posteriormente con un alcohol de bajo peso molecular, se obtiene un fosfolípido.

TABLA 17.4 Alcoholes de bajo peso molecular más comunes en los fosfolípidos

Alcoholes que se encuentran en los fosfolípidos		
Formula estructural	**Nombre**	**Nombre de los fosfolípidos**
$HOCH_2CH_2NH_2$	etanolamina	fosfatidiletanolamina (cefalina)
$HOCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3$	colina	fosfatidilcolina (lecitina)
$HOCH_2\underset{\displaystyle NH_3^+}{\underset{\vert}{C}}HCO_2^-$	serina	fosfatidiserina
	inositol	fosfatidilinositol

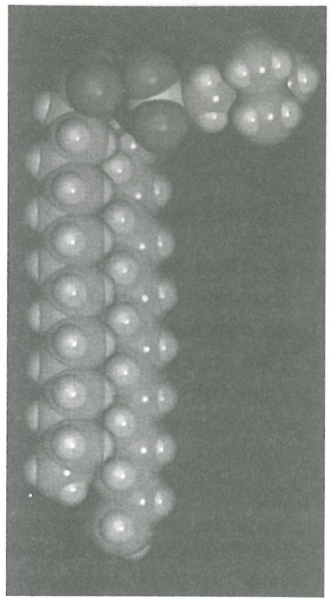


Fig. 17.12
Modelo espacial de una lecitina. (*Brent Iverson, University of Texas*)

Fosfolípido Lípido que contiene un glicerol esterificado con dos moléculas de ácido graso y una molécula de ácido fosfórico.

B. Bicapas de lípidos

En la figura 17.12 se muestra un modelo espacial de la lecitina (una fosfatidilcolina). Este y otros fosfolípidos son moléculas alargadas similares a varillas, con las cadenas de hidrocarburos no polares (hidrofóbicos) casi paralelas una a otra y el grupo del éster fosfórico polar (hidrofílico) orientado en sentido opuesto.

Cuando se colocan en solución acuosa, los fosfolípidos forman espontáneamente una **bicapa de lípidos** (Fig. 17.13) en la cual los grupos de las cabezas polares se encuentran en la superficie, impartiéndole a la bicapa un recubrimiento iónico. Las cadenas no polares de hidrocarburos de los ácidos grasos quedan protegidos en el interior de la bicapa. El autoensamblaje de fosfolípidos para formar una bicapa constituye un proceso espontáneo, favorecido por dos tipos de fuerzas no covalentes: 1) efectos hidrofóbicos, que surgen cuando las cadenas no polares de hidrocarburos se unen excluyendo a las moléculas

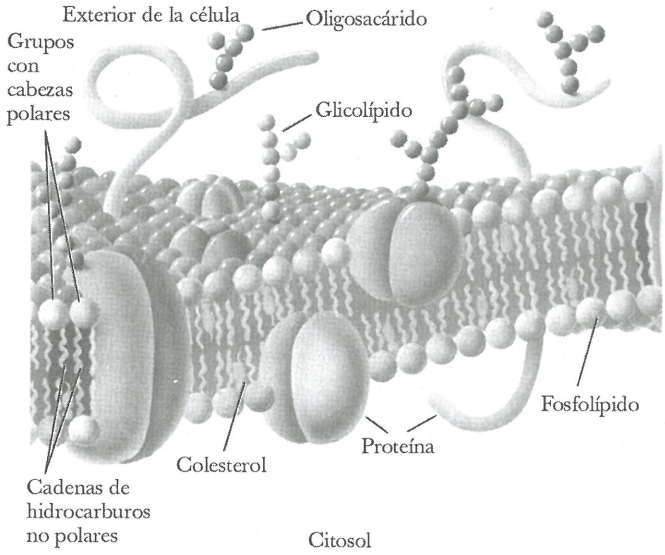


Fig. 17.13
Modelo del mosaico fluido de una membrana biológica donde se muestra la bicapa de lípidos y las proteínas de la membrana orientadas sobre la superficie interna y externa de la membrana, y atravesando todo el espesor de la misma.

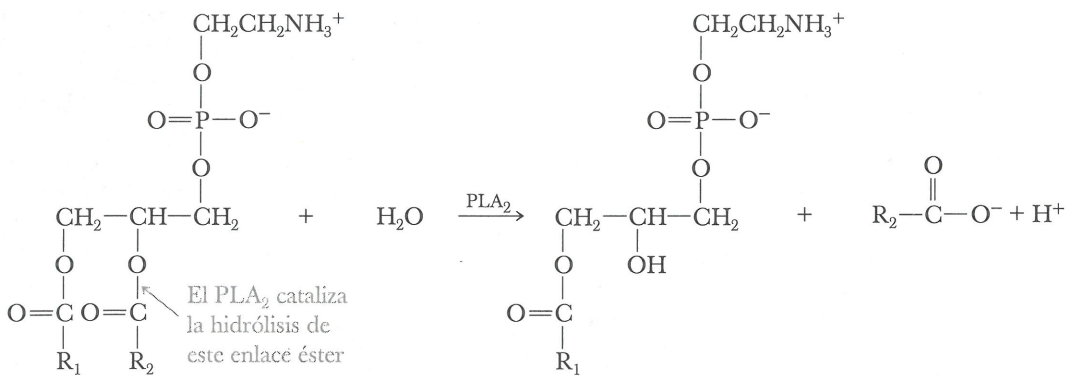


Todos estos productos contienen lecitina. (*Charles D. Winters*)

CONEXIONES QUÍMICAS

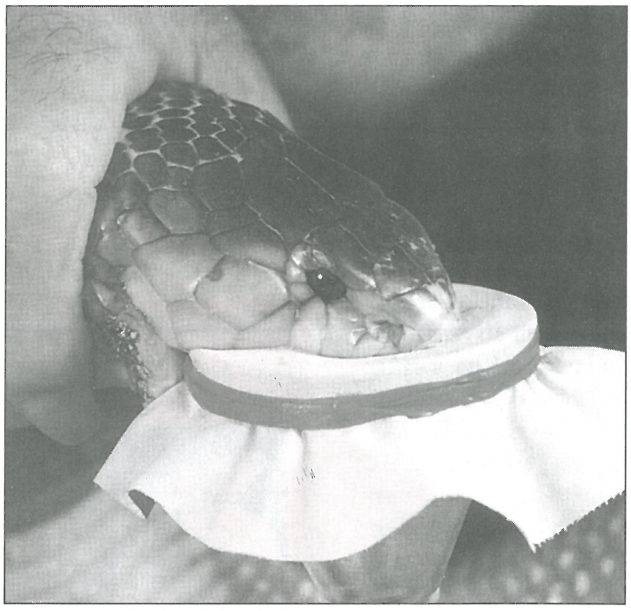
Las fosfolipasas del veneno de serpiente

El veneno de ciertas serpientes contiene unas enzimas llamadas fosfolipasas. Estas enzimas catalizan la hidrólisis de los enlaces éster carboxílicos de los fosfolípidos. El veneno de la víbora de cascabel oriental con lomo de diamante (*Crotalus adamanteus*) y la cobra hindú (*Naja naja*) contienen fosfolipasa PLA_2, la cual cataliza la hidrólisis de los ésteres en el carbono 2 de los fosfolípidos. El producto de la descomposición de esta hidrólisis es la lisolecitina, que actúa como detergente y disuelve las membranas de los eritrocitos, provocando su ruptura. Cada año, las cobras hindús causan la muerte de varios miles de personas.



Un fosfolípido

Una lisolecitina



Extracción del veneno de una cobra hindú. (*Dan McCoy/Rainbow*)



Serpiente de cascabel occidental con lomo de diamantes. (*Leonard Lee Rule III/Photo Researchers, Inc.*)

de agua, y 2) interacciones electrostáticas, que surgen cuando los grupos de cabezas polares interactúan con el agua y otras moléculas polares en el entorno acuoso.

En la Sección 17.2B se mencionó que la formación de micelas de jabón se ve favorecida por estas mismas fuerzas no covalentes. Los grupos carboxilato polares (hidrofílicos)

de las moléculas de jabón quedan en la superficie de la micela y se unen con las moléculas de agua, y las cadenas no polares de hidrocarburo (hidrofóbicas) se agrupan en el interior de la micela, y por lo tanto, evitan el contacto con el agua.

El ordenamiento de las cadenas de hidrocarburo en el interior de la bicapa de fosfolípidos varía de rígido a fluido, dependiendo del grado de insaturación de las propias cadenas de hidrocarburo. Las cadenas saturadas de hidrocarburos tienden a colocarse paralelas y bien empacadas, produciendo rigidez en la bicapa. Las cadenas insaturadas, por otra parte, tienen uno o más dobles enlaces cis, lo cual ocasiona que las cadenas "se retuerzan" y como resultado, no tengan un empacamiento regular ni tanto orden como las cadenas saturadas. El empacamiento desordenado de las cadenas de hidrocarburo insaturado imparten fluidez a la bicapa.

Las membranas biológicas están constituidas por bicapas de lípidos. El modelo más satisfactorio para explicar el ordenamiento de fosfolípidos, proteínas y colesterol en las membranas vegetales y animales es el del **mosaico fluido**, propuesto en 1972 por S.J. Singer y G. Nicolson (Fig. 17.13). El término "mosaico" significa que los diversos componentes de la membrana coexisten uno junto a otro en forma de unidades discretas, en vez de combinarse para formar nuevas moléculas o iones. La palabra "fluido" significa que las membranas presentan el mismo tipo de fluidez que el observado en las bicapas de lípidos. Además, los componentes proteicos de las membranas "flotan" en la bicapa y pueden desplazarse lateralmente a lo largo del plano de la membrana.

Bicapa de lípidos
Ordenamiento apilado de monocapas de fosfolípidos.

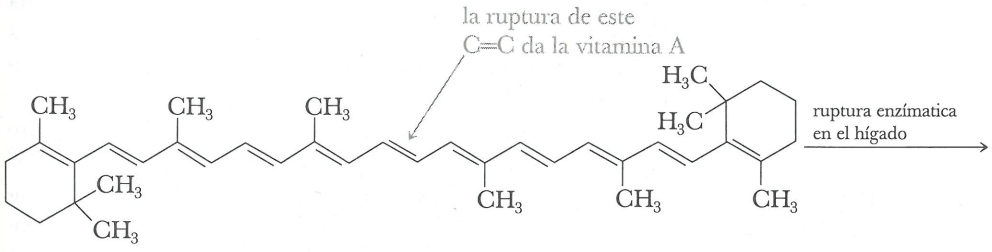
Modelo de mosaico fluido
Una membrana biológica consta de una bicapa de fosfolípidos que contiene proteínas, carbohidratos y otros lípidos embebidos dentro y sobre la superficie de esta bicapa.

17.6 VITAMINAS LIPOSOLUBLES

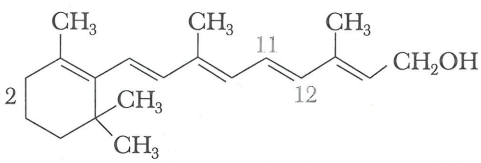
Las vitaminas se dividen en dos grandes grupos según su solubilidad: las liposolubles (que se clasifican también como lípidos) y las hidrosolubles. Entre las vitaminas liposolubles se encuentran la A, D, E y K.

A. Vitamina A

La vitamina A, o retinol, se encuentra únicamente en el mundo animal, y sus mejores fuentes son el aceite de hígado de bacalao y otros aceites de hígado de pescado, el hígado de los animales y los productos lácteos. La vitamina A en forma de un precursor, o provitamina, se encuentra en el mundo vegetal en un grupo de pigmentos de tetraterpeno (C_{40}) llamados carotenos. El más común de ellos es el β-caroteno, que abunda en las zanahorias, pero también en otras verduras, en particular las amarillas y las verdes. El β-caroteno carece de la actividad de la vitamina A; sin embargo, tras su ingestión se rompe en el doble enlace carbono-carbono central para formar retinol (vitamina A).



β-Caroteno



Retinol
(vitamina A)

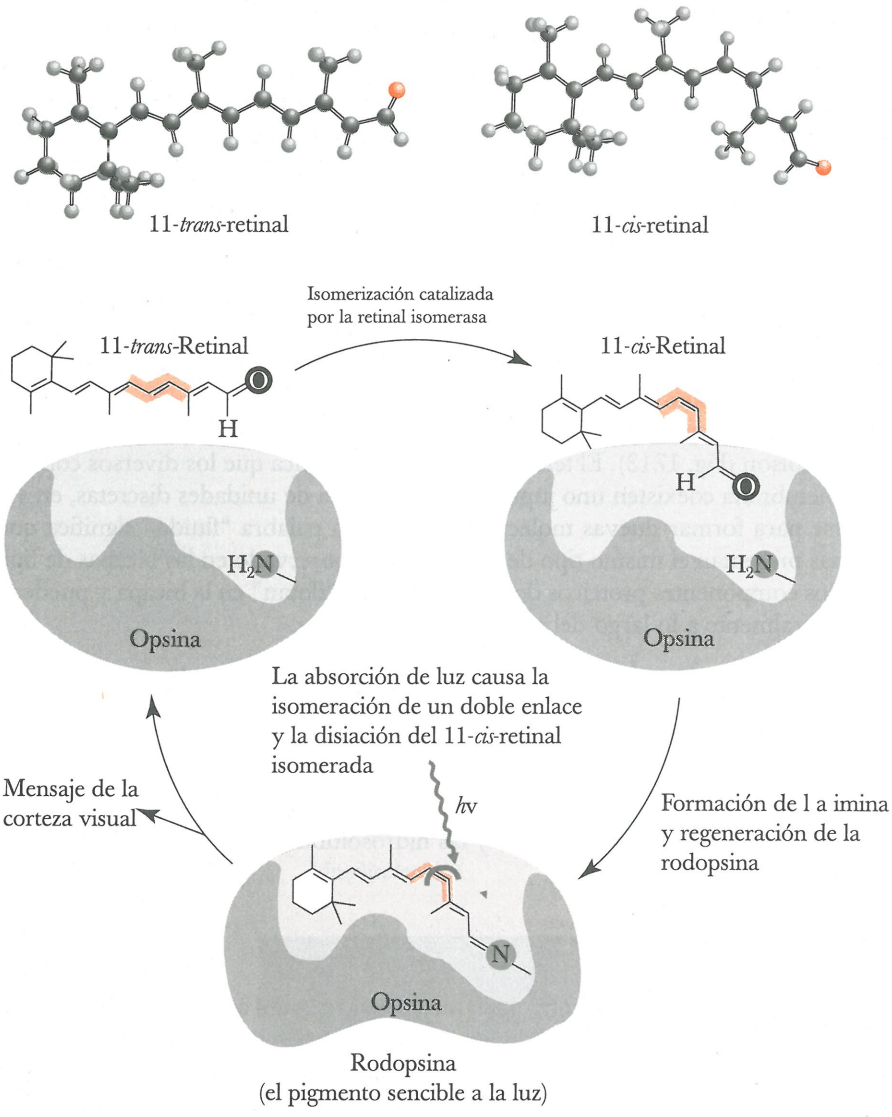


Fig. 17.14
La reacción química primaria que permite la visión y se efectúa en los bastoncillos, es la absorción de luz por la rodopsina seguida por isomerización de un doble enlace carbono-carbono de configuración cis a configuración trans.

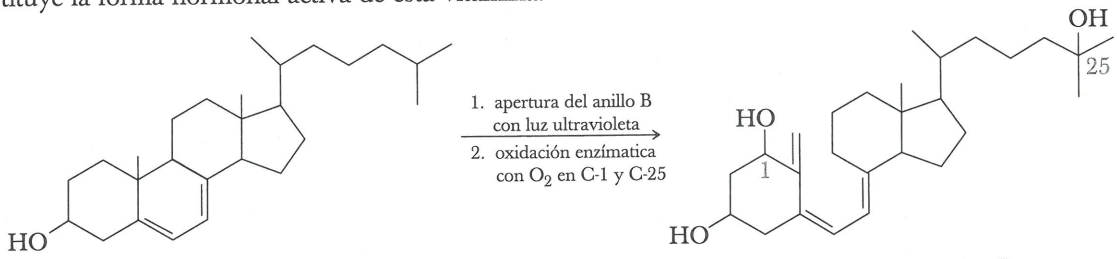
Tal vez la función mejor comprendida de la vitamina A sea su participación en el ciclo visual en las células llamadas bastoncillos.* Mediante una serie de reacciones enzimáticas (Fig. 17.14), el retinol sufre una oxidación con 2 electrones para formar el *trans*-retinal, isomerización en torno al doble enlace C-11 a C-12, para dar 11-*cis*-retinal, y formar una imina (Secc. 11.7) con la $-NH_2$ de una lisina de la proteína, opsina. El producto de estas reacciones es la rodopsina, un pigmento de alta conjugación que muestra absorción intensa en la región azul-verde del espectro visual.

El evento primario de la visión es la absorción de luz por la rodopsina de los bastoncillos para producir una molécula excitada. En algunos picosegundos (1 picoseg = 10^{-12} seg), el exceso de energía se transforma en energía vibracional y rotacional, y el doble enlace 11-*cis* se isomeriza para formar un doble enlace 11-*trans* más estable. Dicha isomerización desencadena un cambio de conformación en la proteína opsina, el cual provoca disparos en las neuronas del nervio óptico y produce una imagen visual. De manera acoplada a este cambio inducido por la luz se efectúa la hidrólisis de la rodopsina, para dar 11-*trans*-retinal y opsina libre. En este momento, el pigmento visual se decolora y entra a un periodo refractario. La rodopsina se regenera mediante una serie de reacciones enzimáticas que transforman el 11-*trans* retinal a 11-*cis*-retinal y después a rodopsina. En la figura 17.14 se muestra de manera abreviada el **ciclo visual**.

* Que se encuentran en la retina del ojo.

B. Vitamina D

El nombre de vitamina D abarca un grupo de compuestos estructuralmente relacionados que desempeñan una función importante en la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo. La deficiencia de vitamina D durante la niñez se relaciona con el raquitismo, una enfermedad del metabolismo de los minerales que causa piernas zambas, rodillas abultadas y articulaciones agrandadas. La vitamina D_3, la forma más abundante de la vitamina en el sistema circulatorio, se produce en la piel de los mamíferos por acción de la radiación ultravioleta sobre el 7-deshidrocolesterol (colesterol con un doble enlace entre los carbonos 7 y 8). En el hígado, la vitamina D_3 experimenta una oxidación enzimática en el carbono 25 de la cadena lateral y forma la 25-hidroxivitamina D_3; el agente oxidante es el oxígeno molecular, O_2. La 25-hidroxivitamina D_3 experimenta una oxidación más amplia en los riñones, también por el O_2 para formar 1,25-dihidroxivitamina D_3, la cual constituye la forma hormonal activa de esta vitamina.

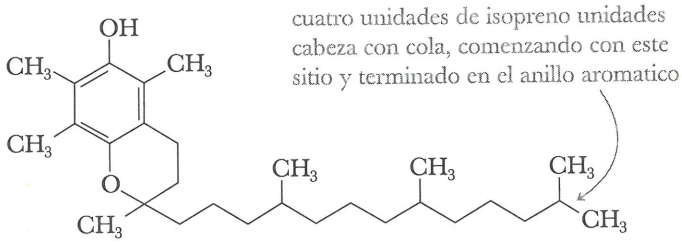


7-Deshidrocolesterol

1,25-Dihidroxivitamina D_3

C. Vitamina E

La vitamina E fue reconocida por primera vez en 1922 como factor dietético esencial para la reproducción normal de las ratas, y de ahí el nombre de tocoferol, el cual se deriva del griego: *tocos*, nacimiento y *pherin*, producir. La vitamina E comprende un grupo de compuestos de estructura similar, el más activo de los cuales es el α-tocoferol. Esta vitamina se encuentra en el aceite de pescado y otros aceites (por ejemplo, el de semilla de algodón y el de cacahuate), y en los vegetales de hojas verdes. La fuente más rica en vitamina E es el aceite de germen de trigo.

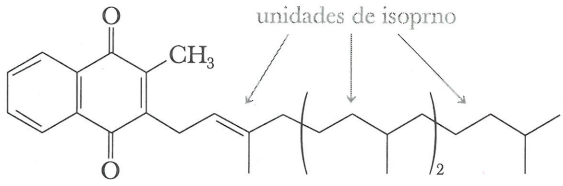


Vitamina E
(α-tocoferol)

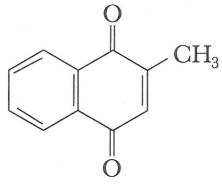
En el cuerpo, la vitamina E funciona como antioxidante: atrapa los radicales peroxi del tipo HOO· y ROO· que se forman como resultado de la oxidación enzimática por oxígeno molecular de las cadenas de hidrocarburo insaturadas de los fosfolípidos de la membrana. Se ha especulado que quizá los radicales peroxi tienen una función en el proceso de envejecimiento y se ha propuesto que, quizá, la vitamina E y otros antioxidantes retarden este proceso. La vitamina E también es necesaria para el desarrollo y funcionamiento correcto de las membranas de los eritrocitos.

D. Vitamina K

El nombre de esta vitamina se deriva de la palabra alemán *koagulation*, indica su importante función en el proceso de coagulación sanguínea. La deficiencia de vitamina K produce una coagulación sanguínea más lenta.



Vitamina K_1



Menadiona
(un análogo sintético de la vitamina K)

Las vitaminas naturales de la familia K han sido reemplazadas en los suplementos vitamínicos por compuestos sintéticos. La menadiona, un material sintético de este tipo que tiene la actividad de la vitamina K, sólo tiene un hidrógeno en vez de la cadena alquílica.

RESUMEN

Los **lípidos** son un tipo de compuestos heterogéneos que se agrupan juntos basándose en sus propiedades de solubilidad; son insolubles en agua y solubles en éter dietiléter, acetona y cloruro de metileno. Los carbohidratos, aminoácidos y proteínas son insolubles en estos disolventes orgánicos.

Los **triglicéridos (triacilgliceroles)** son los lípidos más abundantes, y son ésteres del glicerol y ácidos grasos (Secc. 17.1). Los **ácidos grasos** (Sección 17.1A) son ácidos carboxílicos de cadena larga que se derivan de la hidrólisis de las grasas, los aceites y los fosfolípidos de las membranas biológicas. El punto de fusión de un triglicérido aumenta conforme 1) la longitud de las cadenas de hidrocarburos son mayores y 2) el grado de saturación se eleva. Los triglicéridos ricos en ácidos grasos saturados son sólidos a temperatura ambiente; aquellos ricos en ácidos grasos insaturados son aceites a temperatura ambiente (Secc. 17.1B).

Los **jabones** son sales de sodio o potasio de los ácidos grasos (Secc. 17.2A). En el agua los jabones forman **micelas**, las cuales "disuelven" la grasa y los aceites orgánicos no polares. Los jabones naturales precipitan en forma de sales insolubles en agua los iones Mg^{2+}, Ca^{2+} y Fe^{3+} del agua dura. Los **detergentes sintéticos** más comunes y más ampliamente usados (Secc. 17.2C) son los alquilbencensulfonatos lineales.

Las **prostaglandinas** son un grupo de compuestos que tienen el esqueleto de 20 carbonos del ácido prostanoico (Secc. 17.3). Se sintetizan en respuesta a estímulos fisiológicos a partir del ácido araquidónico (20:4) y de otros ácidos grasos de 20 carbonos.

Los **esteroides** son un grupo de lípidos animales y vegetales que tienen una estructura tetracíclica característica formada por tres anillos de seis átomos y un anillo de cinco átomos (Secc. 17.4). El **colesterol** forma parte integral de las membranas animales, y es el compuesto a partir del cual se sintetizan las hormonas sexuales humanas, las hormonas adrenocorticoides, los ácidos biliares y la vitamina D. Las **lipoproteínas de baja densidad (LDL)** transportan el colesterol desde el sitio donde se sintetizan en el hígado, hacia los tejidos y células donde se utiliza posteriormente. Las **lipoproteínas de alta densidad (HDL)** transportan el colesterol de las células al hígado, donde se degrada hasta ácidos biliares y posteriormente se excreta a través de las heces.

Las píldoras **anticonceptivas orales** contienen una progestina sintética del tipo de la noretindrona, la cual evita la ovulación; sin embargo, permiten que las mujeres mantengan un ciclo menstrual normal. Se dispone de diversos **esteroides anabólicos** sintéticos que se emplean en medicina de rehabilitación cuando el tejido muscular se ha debilitado o deteriorado a consecuencia de lesiones. Los **ácidos biliares** difieren de la mayoría de los demás esteroides porque tienen configuración cis en la unión de los anillos A y B.

El esqueleto de carbonos del colesterol y el de las moléculas biológicas que se derivan de él, se originan del grupo acetilo (una unidad C_2) de la **acetil-CoA** (Secc. 17.4B).

Los **fosfolípidos** (Secc. 17.5A), el segundo grupo más abundante de lípidos naturales, se derivan de los ácidos fosfatídicos, compuestos que contienen glicerol esterificado con dos moléculas de ácido graso y una molécula de ácido fosfórico. La esterificación del ácido fosfórico con un alcohol de bajo peso molecular, que con frecuencia es etanolamina, colina, serina o inositol, forma un fosfolípido. Cuando los fosfolípidos se encuentran en solución acuosa, forman espontáneamente **bicapas de lípidos** (Secc. 17.5B).

Según el **modelo del mosaico fluido** (Secc. 17.5B), los fosfolípidos de las membranas forman bicapas de lípidos con proteínas unidas a la bicapa, y que pueden ser proteínas periféricas o integrales.

La **vitamina A** (Secc. 17.6A) se encuentra únicamente en el mundo animal. Los carotenos del mundo vegetal son tetraterpenos (C_{40}), y tras su ingestión se rompen para dar vitamina A. La función mejor comprendida de la vitamina A es su participación en el **ciclo visual**.

La **vitamina D** (Secc. 17.6B) se sintetiza en la piel de los mamíferos por acción de la radiación ultravioleta sobre

el 7-deshidrocolesterol. Esta vitamina tiene una función importante en la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo. La **vitamina E** (Secc. 17.6C) es un grupo de compuestos de estructura similar, el más activo de los cuales es el a tocoferol. En el organismo, la vitamina E funciona como antioxidante. La **vitamina K** (Secc. 17.6D) se requiere para la coagulación sanguínea.

PROBLEMAS ADICIONALES

Ácidos grasos y triglicéridos

17.2 Defina el término "hidrofóbico".

17.3 Identifique la o las regiones hidrofóbicas e hidrofílicas de un triglicérido.

17.4 Explique por qué los puntos de fusión de los ácidos grasos insaturados son inferiores a los de los ácidos grasos saturados.

17.5 Qué compuesto tendrá punto de fusión más alto, ¿el trioleato de glicerilo o el trilinoleato de glicerilo?

17.6 Dibuje la fórmula estructural del linoleato de metilo. Asegúrese de mostrar la configuración correcta de los grupos en torno a cada doble enlace carbono-carbono.

17.7 Explique por qué el aceite de coco es un triglicérido líquido, aunque la mayoría de los ácidos grasos que lo componen son saturados.

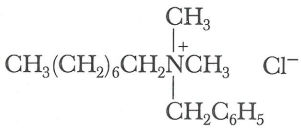
17.8 Es común que se incluya "no contiene aceites tropicales" en las etiquetas de los aceites de cocina, lo cual significa que el aceite no contiene aceite de palma o coco. ¿En qué difiere la composición de los aceites tropicales de la de los aceites vegetales, como el aceite de maíz, el de soya y el de cacahuate?

17.9 ¿Qué significa el término "endurecimiento" aplicado a los aceites?

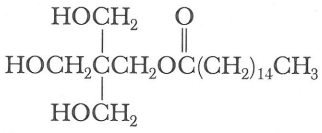
17.10 ¿Cuántas moles de H_2 se emplean para la hidrogenación catalítica de 1 mol de un triglicérido derivado de glicerol, ácido esteárico, ácido linoleico y ácido araquidónico?

17.11 Mencione las características estructurales necesarias para fabricar un buen detergente sintético.

17.12 A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de un detergente catiónico y uno neutro. Explique las propiedades detergentes de cada uno de ellos.



Cloruro de bencildimetiloctilamonio
(un detergente catiónico)



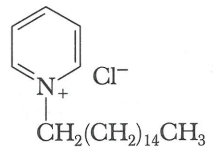
Palmitato de pentaeritritilo
(un detergentye neutro)

17.13 Identifique algunos de los detergentes que se emplean en los champús y líquidos para lavar trastes. Diga si estos detergentes son principalmente de tipo aniónico, neutro o catiónico.

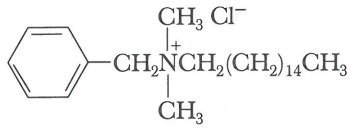
17.14 Indique cómo transformar el ácido palmítico (ácido hexadecanoico) en los siguientes compuestos.

a) Palmitato de etilo **b)** Cloruro de palmitoilo
c) 1-Hexadecanol (alcohol cetílico) **d)** 1-Hexadecanamina
e) *N,N*-Dimetilhexadecanamida

17.15 El ácido palmítico (ácido hexadecanoico) es la fuente del grupo hexadecilo (cetilo) en los siguientes compuestos: [Los dos son germicidas y fungicidas de acción superficial suave y se emplean como antisépticos y desinfectantes tópicos (*Índice Merck*, 12a. ed., #2074 y #2059).]



Cloruro de cetilpiridinio



Cloruro de bencilcetildimetilamonio

a) El cloruro de cetilpiridinio se prepara tratando piridina con 1-clorohexadecano (cloruro de cetilo). Indique cómo transformar el ácido palmítico en cloruro de cetilo.

b) El cloruro de bencilcetildimetilamonio se prepara tratando cloruro de bencilo con *N*,*N*-dimetil-1-hexadecanamina. Indique cómo se puede preparar esta amina terciaria a partir de ácido palmítico.

Prostaglandinas

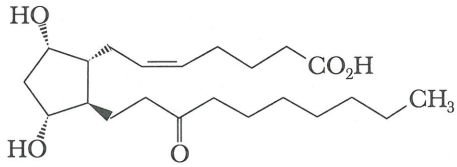
17.16 Examine la estructura de la $PGF_{2\alpha}$ y

a) Identifique todos los centros quirales.

b) Identifique todos los dobles enlaces en torno a los cuales es posible la isomería cis-trans.

c) Indique el número de estereoisómeros posibles para una molécula de esta estructura.

17.17 A continuación se incluye la estructura de la unoprostona (*Índice Merck*, 12a. ed., #9984), compuesto fabricado de manera similar a las prostaglandinas naturales (Secc. 17.3). La résCula, el éster isopropílico de la unoprostona, es un fármaco antiglaucoma que se emplea para tratar la hipertensión ocular. Compare la fórmula estructural de esta prostaglandina sintética con la de la $PGF_{2\alpha}$.



Unoprostona

Esteroides

17.18 Dibuje la fórmula estructural del producto que se obtiene al tratar colesterol con H_2/Pd; con Br_2.

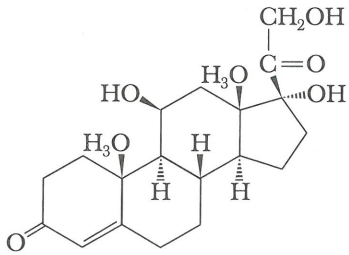
17.19 Mencione varias razones por las que el colesterol es necesario para los seres humanos. ¿Por qué muchas personas requieren restringir su ingesta dietética de colesterol?

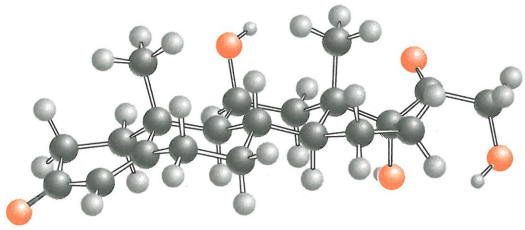
17.20 Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) constan de un núcleo interno de triacilgliceroles y ésteres de colesterol, rodeado de una sola capa de fosfolípido. Dibuje la fórmula estructural del linoleato de colestirilo, uno de los ésteres de colesterol que se encuentran en este núcleo.

17.21 Examine las fórmulas estructurales de la testosterona (una hormona sexual masculina) y la progesterona (una hormona sexual femenina). ¿Qué semejanzas de estructura hay entre ambas? ¿Qué diferencias presentan?

17.22 Examine la fórmula estructural del ácido cólico y explique la capacidad de ésta y otras sales biliares para emulsificar grasas y aceites y por lo tanto ayudar a su digestión.

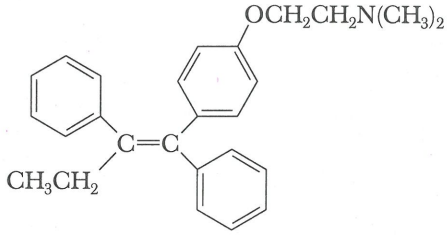
17.23 A continuación se incluye la fórmula estructural del cortisol (hidrocortisona). Dibuje una representación estereométrica de esta molécula indicando la conformación de los anillos de cinco y seis miembros.



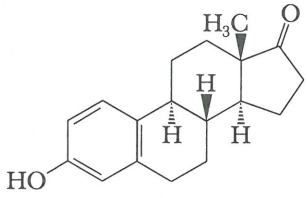


Cortisol
((hidrocortisona)

17.24 Como algunos tipos de tumores requieren de un estrógeno para sobrevivir, los compuestos que compiten con el receptor de estrógeno que se encuentra sobre las células tumorales son fármacos anticancerígenos útiles. El tamoxifeno es un fármaco de este tipo. ¿A qué parte de la molécula de estrona se asemeja la estructura del tamoxifeno?



Tamoxifeno



Estrona

Fosfolípidos

17.25 Dibuje la fórmula estructural de una lecitina que contenga una molécula de ácido palmítico y una molécula de ácido linoleico.

17.26 Identifique la o las regiones hidrofóbicas e hidrofílicas de un fosfolípido.

17.27 El efecto hidrofóbico es una de las fuerzas no covalentes más importantes que dirigen el autoensamblaje de biomoléculas en solución acuosa. El efecto hidrofóbico se debe a las tendencias de la biomolécula a 1) ordenar sus grupos polares de modo que interactúen con el entorno acuoso mediante puentes de hidrógeno y 2) ordenar sus grupos no polares de modo que queden resguardados del entorno acuoso. Indique cómo participa el efecto hidrofóbico en dirigir los siguientes procesos:

a) Formación de micelas en jabones y detergentes.

b) Formación de bicapas de lípidos en fosfolípidos.

17.28 ¿En qué contribuye la presencia de ácidos grasos insaturados a la fluidez de las membranas biológicas?

17.29 Las lecitinas pueden actuar como agentes emulsificantes. La lecitina de la clara de huevo, por ejemplo, se emplea para hacer mayonesa. Identifique la o las partes hidrofóbicas y la o las partes hidrofílicas de la lecitina. ¿Qué zonas interactúan con los aceites que se emplean para preparar la mayonesa? ¿Qué zonas interactúan con el agua?

Vitaminas liposolubles

17.30 Examine la fórmula estructural de la vitamina A y diga el número de isómeros cis-trans posibles para esta molécula.

17.31 La forma de la vitamina A presente en diversos suplementos alimenticios es el palmitato de vitamina A. Dibuje la fórmula estructural de esta molécula.

17.32 Examine las fórmulas estructurales de la vitamina A, la vitamina 1,25-dihidroxi-D_3, la vitamina E y la vitamina K_1 (Secc. 17.6). ¿Serán más solubles en agua o en diclorometano? ¿Serán solubles en el plasma sanguíneo?

18

Aminoácidos y proteínas

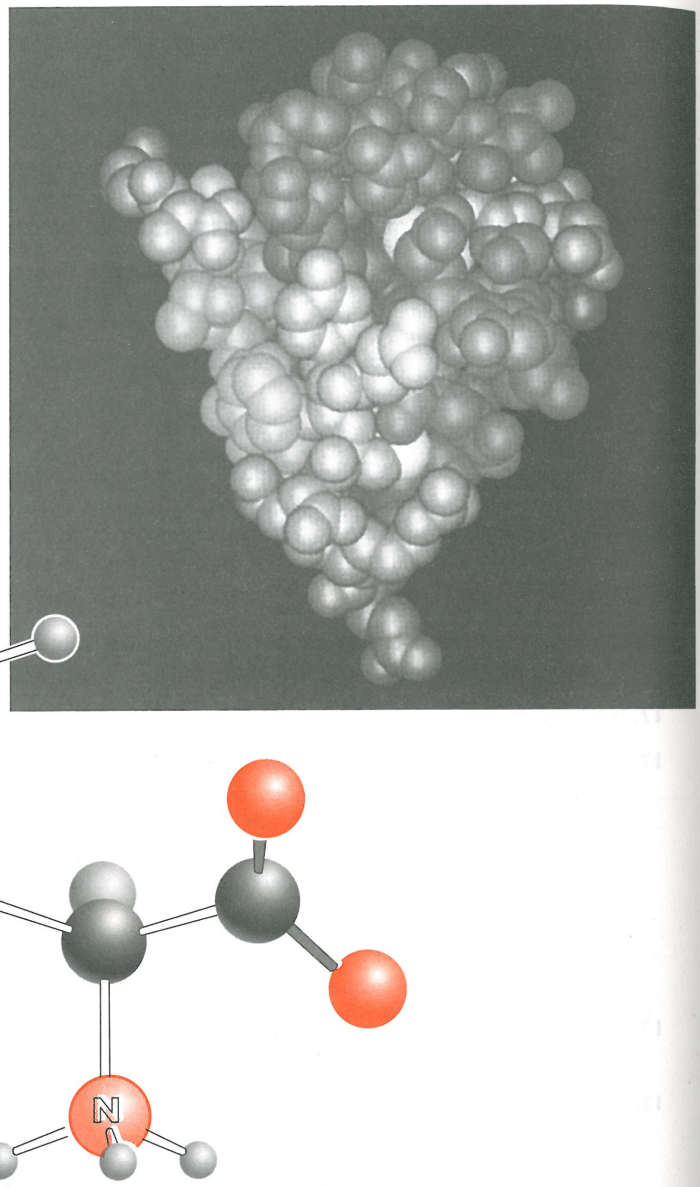
18.1 Aminoácidos

18.2 Propiedades ácido-base de los aminoácidos

18.3 Polipéptidos y proteínas

18.4 Estructura primaria de polipéptidos y proteínas

18.5 Formas tridimensionales de polipéptidos y proteínas



Modelo molecular de la proteína llamada insulina unida mediante enlaces disulfuro. Inserto: Un modelo de la cisteína. (*Charles Grisham*)

El presente capítulo se inicia con un estudio de los aminoácidos, compuestos cuya química se basa en las aminas (Cap. 10) y los ácidos carboxílicos (Cap. 12). Nos concentraremos en particular en las propiedades ácido-base de los aminoácidos, porque son muy importantes para determinar diversas propiedades de las proteínas, entre ellas la función catalítica de las enzimas. Tras explicar la química de los aminoácidos, examinaremos la estructura de las proteínas.

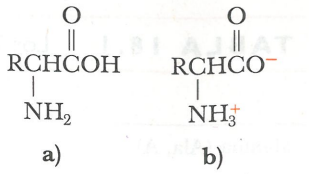


Fig. 18.1
Un α-aminoácido. a) Forma no ionizada y b) forma de sal interna (zwitterión).

18.1 AMINOÁCIDOS

A. Estructura

Un **aminoácido** es un compuesto que contiene un grupo carboxilo y un grupo amino. Aunque se conocen muchos tipos de aminoácidos, los más importantes en el mundo biológico son los **α-aminoácidos,** porque son los monómeros a partir de los cuales se construyen las proteínas. En la figura 18.1 se muestra la fórmula estructural general de un α-aminoácido.

Aunque la figura 18.1 la muestra una manera común de escribir las fórmulas estructurales de los aminoácidos, es poco precisa, porque indica que hay un ácido ($-CO_2H$) y una base ($-NH_2$) dentro de una misma molécula. Estos grupos ácidos y básicos reaccionan entre sí formando un ion dipolar o sal interna (Fig. 18.1b). La sal interna de un aminoácido recibe el nombre especial de **zwitterión** (ion doble). Observe que el zwitterión no tiene carga neta; contiene una carga positiva y una carga negativa.

Por existir como zwitteriones, los aminoácidos tienen muchas de las propiedades que se relacionan con las sales. Son sólidos cristalinos con puntos de fusión altos y son bastante solubles en agua, pero insolubles en disolventes orgánicos no polares como el éter y los hidrocarburos.

Aminoácido Compuesto que contiene un grupo amino y un grupo carboxilo.

α-Aminoácido Aminoácido en el cual el grupo amino se encuentra sobre el carbono adyacente al grupo carboxilo.

Zwitterión (ion dipolar) Sal interna de un aminoácido.

B. Quiralidad

Con excepción de la glicina, $H_2NCH_2CO_2H$, todos los aminoácidos derivados de las proteínas tienen por lo menos un centro quiral y, en consecuencia, son quirales. En la figura 18.2 se muestran las proyecciones de Fischer para los enantiómeros de la alanina. La mayoría de los carbohidratos en el mundo biológico son de la serie D; mientras que la mayoría de los α-aminoácidos del mundo biológico son de la serie L.

C. Aminoácidos derivados de las proteínas

En la tabla 18.1 se indican los nombres comunes, las fórmulas estructurales y las abreviaturas de tres y una letras para los 20 L-aminoácidos más comunes que constituyen a las proteínas. Los aminoácidos de esta tabla se dividen en cuatro categorías: con cadenas laterales no polares; con cadenas laterales polares pero no ionizadas; con cadenas laterales ácidas, y con cadenas laterales básicas. Es conveniente tener en cuenta las siguientes características estructurales de estos aminoácidos:

1. Todos los 20 aminoácidos derivados de las proteínas son α-aminoácidos, lo cual significa que el grupo amino está ubicado en el carbono en posición α con respecto al grupo carboxilo.
2. En 19 de los 20 aminoácidos, el grupo α-amino es primario. La prolina es distinta, pues su grupo α-amino es secundario.
3. Con excepción de la glicina, el carbono α de cada aminoácidos es un centro quiral. Aunque no se muestra en esta tabla, los 19 aminoácidos quirales tienen la misma configuración relativa en el carbono α. Según la convención D,L, todos son L-aminoácidos.

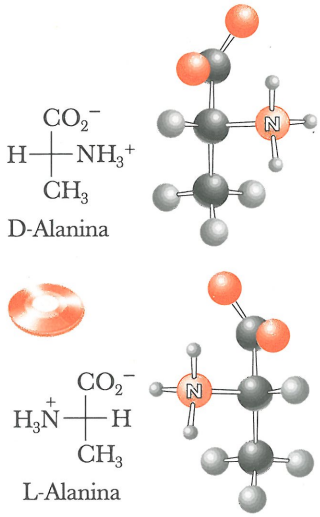
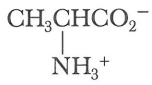
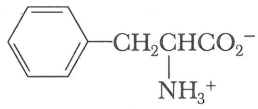
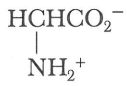
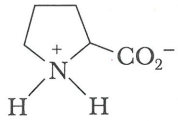
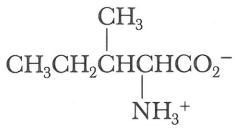
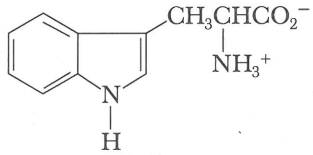
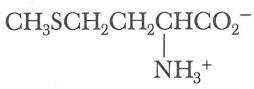
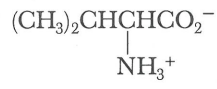
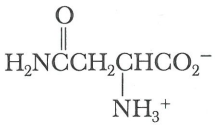
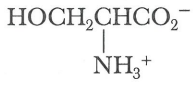
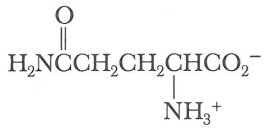
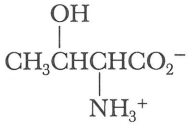
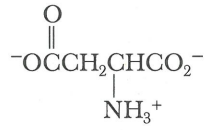
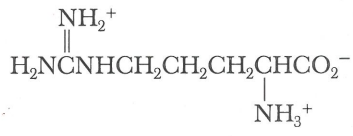
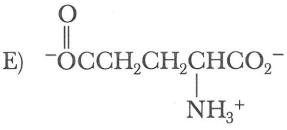
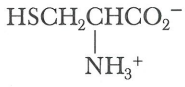
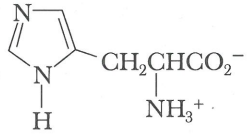
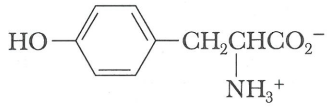
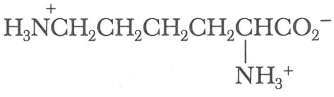


Fig. 18.2
Enantiómeros de la alanina. La mayoría de los α-aminoácidos del mundo biológico tienen configuración L en el carbono α.

TABLA 18.1 Los 20 aminoácidos más comunes que se encuentran en las proteínas

Cadenas laterales no polares			
alanina (Ala, A)		fenilalanina (Phe, F)	
glicina (Gly, G)		prolina (Pro, P)	
isoleucina (Ile, I)		triptófano (Trp, W)	
leucina (Leu, L)			
meionina (met, M)		valina (Val, V)	
Cadenas laterales no polares			
asparagina (Asn, N)		serina (Ser, S)	
glutamina (Gln, Q)		treonina (Thr, T)	
Cadenas laterales ácidas		**Cadenas laterales básicas**	
ácido aspártico (Asp, D)		arginina (Arg, R)	
ácido glutáminico (Glu, E)			
cisteína (Cys, C)		histidina (His, H)	
tirosina (Tyr, Y)		lisina (Lys, K)	

*Cada grupo funcional ionizable se muestra en la forma que presenta una mayor concentración de Ph 7.0.

4. La isoleucina y la treonina contienen un segundo centro quiral. Son posibles cuatro estereoisómeros para cada uno de estos aminoácidos, pero sólo uno de ellos se encuentra en las proteínas.
5. El grupo sulfhidrilo de la cisteína, el grupo imidazol de la histidina y el hidroxilo del fenol de la tirosina se encuentran parcialmente ionizados a pH 7.0, pero la forma iónica no es la principal forma presente a este pH.

EJEMPLO 18.1

Diga cuántos de los aminoácidos derivados de proteínas que se muestran en la tabla 18.1, contienen a) anillos aromáticos, b) grupos hidroxilo en la cadena lateral, c) grupos –OH fenólicos y d) azufre.

SOLUCIÓN

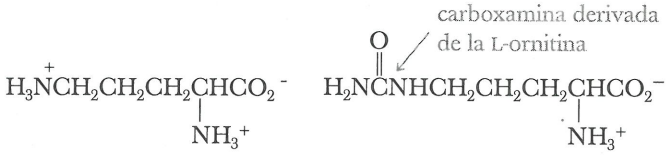
a) La fenilalanina, el triptófano, la tirosina y la histidina contienen anillos aromáticos.
b) La serina y la treonina contienen grupos hidroxilo en la cadena lateral.
c) La tirosina contiene un grupo –OH fenólico.
d) La metionina y la cisteína contienen azufre.

Problema de práctica 18.1

De los 20 aminoácidos derivados de las proteínas que se muestran en la tabla 18.1, diga cuáles a) no contienen un centro quiral, b) contienen dos centros quiral.

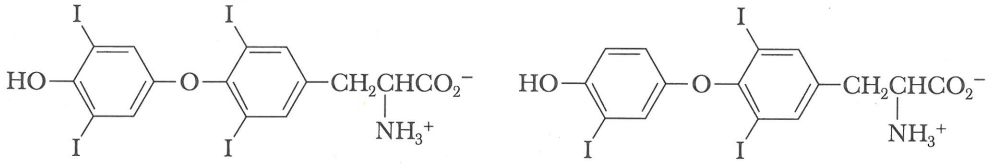
D. Algunos otros L-aminoácidos comunes

Aunque la mayoría de las proteínas vegetales y animales se sintetizan a partir de estos 20 α-aminoácidos, en la naturaleza también se encuentran otros aminoácidos diversos. Por ejemplo, la ornitina y la citrulina están principalmente en el hígado y forman parte integral del ciclo de la urea, la vía metabólica por la cual el amoniaco se transforma en urea.



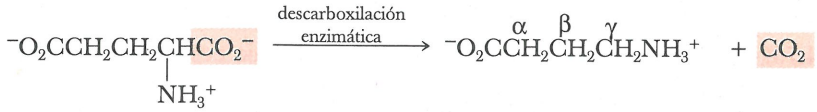
L-Ornitina L-Citrulina

La tiroxina y la triyodotironina, dos de las diversas hormonas que se derivan del aminoácido tirosina, se encuentran en el tejido tiroideo. Su principal función es estimular el metabolismo de otras células y tejidos.



L-Tiroxina, T_4 L-Triyodotironina, T_3

El ácido 4-aminobutanoico (ácido γ-aminobutírico, GABA) se encuentra en altas concentraciones (0.8 m*M*) en el cerebro, pero en cantidades insignificantes en otros tejidos de los mamíferos. Es sintetizado en el tejido neural por descarboxilación del grupo α-carboxílico del ácido glutámico y es un neurotransmisor del sistema nervioso central de los invertebrados y, posiblemente, también de los humanos.



Ácido glutámico Ácido 4-aminobutanoico
(ácido γ-aminobutírico, GABA)

TABLA 18.2 Valores de pK_a para los grupos ionizables de los aminoácidos

Aminoácido	pK_a del α-CO_2H	pK_a del α-NH_3^+	pK_a de la cadena lateral	Punto isoeléctrico (pI)
alanina	2.35	9.87	—	6.11
arginina	2.01	9.04	12.48	10.76
asparagina	2.02	8.80	—	5.41
ácido aspártico	2.10	9.82	3.86	2.98
cistwína	2.05	10.25	8.00	5.02
ácido glutámico	2.10	9.47	4.07	3.08
glutamina	2.17	9.13	—	5.65
glicina	2.35	9.78	—	6.06
histidina	1.77	9.18	6.10	7.64
isoleucina	2.32	9.76	—	6.04
leucina	2.33	9.74	—	6.04
lisina	2.18	8.95	10.53	9.74
metionina	2.28	9.21	—	5.74
fenilalanina	2.58	9.24	—	5.91
prolina	2.00	10.60	—	6.30
serina	2.21	9.15	—	5.68
treonina	2.09	9.10	—	5.60
triptófano	2.38	9.39	—	5.88
tirosina	2.20	9.11	10.07	5.63
valina	2.29	9.72	—	6.00

Las proteínas están constituidas exclusivamente de L-aminoácidos; los D-aminoácidos participan en el metabolismo de los organismos superiores en raras ocasiones. Sin embargo, en las formas de vida inferiores sí se encuentran diversos D-aminoácidos, junto con sus L-enantiómeros. Por ejemplo, la D-alanina y el ácido D-glutámico son componentes estructurales de las paredes celulares de ciertas bacterias. También se encuentran varios D-aminoácidos en los antibióticos peptídicos.

18.2 PROPIEDADES ÁCIDO-BASE DE LOS AMINOÁCIDOS

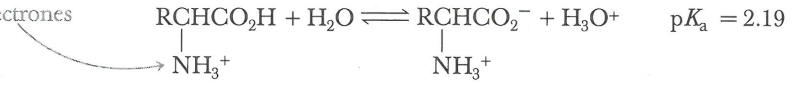
A. Grupos ácidos y básicos de los aminoácidos

Una de las propiedades químicas más importantes de los aminoácidos es su acidez y basicidad; todos ellos son ácidos polipróticos débiles por sus grupos $-CO_2H$ y $-NH_3^+$. En la tabla 18.2 se muestran los valores de pK_a para cada grupo ionizable de los 20 aminoácidos derivados de proteínas.

Acidez de los grupos α-carboxílicos

El valor promedio del pK_a de un grupo α-carboxílico de un aminoácido protonado es 2.19; de este modo, el grupo α-carboxilo es un ácido considerablemente más fuerte que el acético (pK_a 4.76) y que otros ácidos carboxílicos alifáticos de bajo peso molecular. Esta mayor acidez se explica por el efecto inductivo de atracción de electrones del grupo $-NH_3^+$ adyacente. Recuerde que se aplicó un razonamiento similar en la Sección 12.4*A* para explicar la acidez relativa del ácido acético y sus mono-, di- y tricloroderivados.

El grupo amonio ejerce un efecto inductivo de atracción de electrones

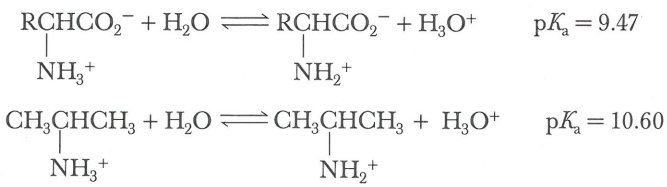


Acidez de los grupos carboxilo de una cadena lateral

Debido al efecto inductivo de atracción de electrones del grupo α-NH_3^+, el grupo carboxilo de la cadena lateral del ácido aspártico y del ácido glutámico también son ácidos más fuertes que el acético (pK_a 4.76). Observe que este efecto inductivo que aumenta la acidez, disminuye al aumentar la distancia del $-CO_2H$ con respecto al α-NH_3^+. Compare la acidez del α-CO_2H de la alanina (pK_a 2.35), la del β-CO_2H del ácido aspártico (pK_a 3.86) y la del γ-CO_2H del ácido glutámico (pK_a 4.07).

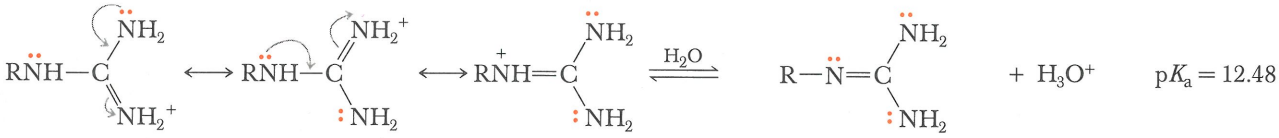
Acidez de los grupos α-amonio

El valor promedio del pK_a de un grupo α-amonio, α-NH_3^+ es 9.47, en comparación con un valor promedio de 10.76 para los iones amonio alifáticos primarios (Secc. 10.4). De este modo, el grupo α-amonio de un aminoácido es un ácido ligeramente más fuerte que un ion amonio alifático primario. Por otra parte, un grupo α-amino es una base ligeramente más débil que una amina alifática primaria.



Basicidad del grupo guanidina de la arginina

El grupo guanidina de la cadena lateral de la arginina es una base considerablemente más fuerte que una amina alifática. Como se vio en la sección 10.4, la guanidina (pK_b 0.4) es la base más fuerte entre los compuestos neutros. La notable basicidad del grupo guanidinio de la arginina se atribuye a la amplia estabilización por resonancia de la forma protonada en relación con la forma neutra.



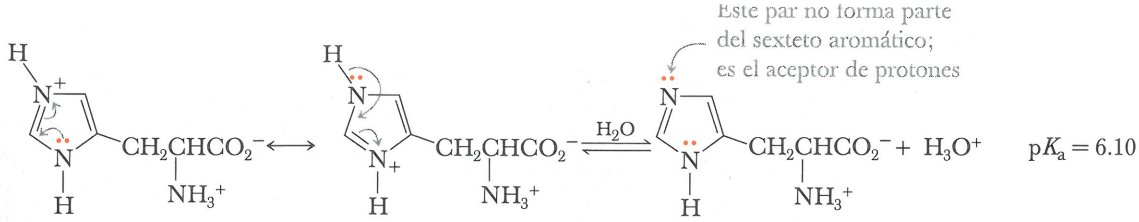
La cadena lateral de la arginina que tiene el ion guanidinio es un híbrido de tres estructuras contribuyentes

No se produce estabilización por resonancia sin separación de cargas.

Basicidad del grupo imidazol de la histidina

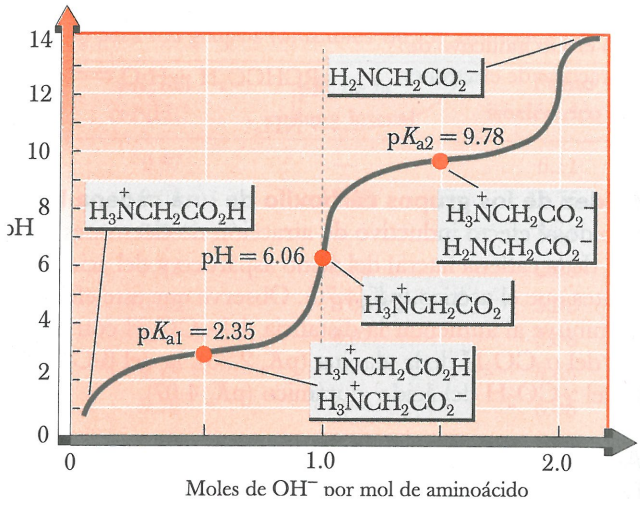
Como el grupo imidazol de la cadena lateral de la histidina contiene 6 electrones π en un anillo plano totalmente conjugado, el imidazol se clasifica como amina aromática heterocíclica (Secc. 9.2). El par de electrones no compartidos sobre uno de los nitrógenos forma parte del sexteto aromático, mientras que el par del otro nitrógeno, no. El par de los electrones que no forman parte del sexteto aromático da lugar a las propiedades básicas del anillo imidazol. La protonación de este nitrógeno produce un catión que se estabiliza por resonancia.

Este par no forma parte del sexteto aromático; es el aceptor de protones



Catón imidazolio estabilizado por resonancia

Fig. 18.3
Titulación de la glicina con hidróxido de sodio.



B. Titulación de los aminoácidos

Los valores de pK_a para los grupos ionizables de los aminoácidos se obtienen comúnmente por una titulación ácido-base, midiendo el pH de la solución en función de la cantidad base agregada (o el ácido agregado, dependiendo de cómo se realice la titulación). Para ilustrar este procedimiento experimental, considere una solución que contiene 1.00 mol de glicina a la cual se agrega suficiente ácido fuerte, de modo que el grupo amino y el grupo carboxilo se encuentran totalmente protonados. A continuación, esta solución se titula con NaOH 1.00 *M*; se registra el volumen de base agregada y el pH de la solución resultante, y después se grafican como se muestra en la figura 18.3. El grupo más ácido y el que reacciona primero con el hidróxido de sodio que se agrega, es el grupo carboxilo. Cuando se han agregado exactamente 0.50 moles de NaOH, el grupo carboxilo se encuentra semineutralizado. En este punto, la concentración del zwitterión es igual a la del ion con carga positiva, y el pH de 2.35 es igual al pK_a del grupo carboxilo (pK_{a1})

$$\text{a pH} = pK_{a1} \qquad \underset{\text{Ion positivo}}{[H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2H]} = \underset{\text{Zwitterión}}{[H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2^-]}$$

El punto final de la primera parte de la titulación se alcanza al agregar 1.00 mol de NaOH. En este punto, la especie que predomina es el zwitterión, y el pH en la solución es 6.06.

La siguiente sección de la curva representa la titulación del grupo $-NH_3^+$. Cuando se han agregado otras 0.50 moles de NaOH (haciendo un total de 1.50 moles), la mitad de los grupos $-NH_3^+$ están neutralizados y se han transformado en NH_2. En este punto, las concentraciones del zwitterión y el ion con carga negativa son iguales, y el pH es 9.78, el pK_a del grupo amino de la glicina (pK_{a2}).

$$\text{a pH} = pK_{a2} \qquad \underset{\text{Zwitteerión}}{[H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2^-]} = \underset{\text{Ion negativo}}{[H_2NCH_2CO_2^-]}$$

El segundo punto final de la titulación se alcanza al agregar un total de 2.00 moles de NaOH, y la glicina se transforma totalmente en un anión.

C. Punto isoeléctrico

Las curvas de titulación similares a la de la glicina nos permiten determinar los valores de pK_a de los grupos ionizables de los aminoácidos. Además, permiten determinar otra propiedad importante: el punto isoeléctrico. El **punto isoeléctrico, pI**, de un aminoácido es el pH al cual la mayoría de las moléculas en solución tienen carga neta de cero (son zwitteriones). Al examinar la curva de titulación, se observa que el punto isoeléctrico de la glicina es el punto medio entre los valores de pK_a de los grupos carboxilo y amino.

Punto isoeléctrico (pI) El pH al cual un aminoácido, polipéptido o proteína carece de carga eléctrica neta.

$$pI = \tfrac{1}{2}(pK_{a2}\ \alpha\text{-}CO_2H + pK_a\ \alpha\text{-}NH_3^+)$$
$$= \tfrac{1}{2}\ (2.35 + 9.78) = 6.06$$

A pH 6.06, la forma predominante de las moléculas de glicina es el ion dipolar; además, a este pH la concentración de moléculas de glicina con carga positiva es igual a la concentración de moléculas de glicina con carga negativa.

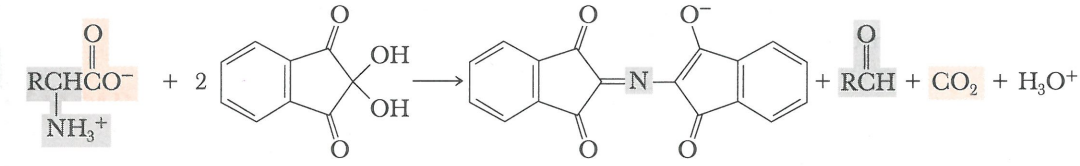
Si se conoce el valor del punto isoeléctrico de un aminoácido, es posible estimar la carga que presenta a cualquier pH. Por ejemplo, la carga de la tirosina a pH 5.63, que es su punto isoeléctrico, es cero. Una pequeña fracción de moléculas de tirosina tienen carga positiva a pH 5.00 (0.63 unidades menos que su pI), y prácticamente todas tienen carga positiva a pH 3.63 (2.00 unidades menos que su pI). Como ejemplo adicional, mencionaremos que la carga neta de la lisina es cero a pH 9.74. A valores de pH inferiores a 9.74, una fracción cada vez mayor de moléculas de lisina presenta carga positiva.

D. Electroforesis

Electroforesis Proceso para separar compuestos basándose en su carga eléctrica.

La **electroforesis** es el proceso para separar compuestos basándose en sus cargas isoeléctricas, y se utiliza para separar e identificar mezclas de aminoácidos y proteínas. Las separaciones por electroforesis se llevan a cabo usando papel, almidón, agar, ciertos plásticos y acetato de celulosa como soportes sólidos. En la electroforesis en papel, una tira de papel saturada con una solución amortiguadora acuosa a un pH predeterminado, sirve como puente entre dos recipientes que contienen los electrodos (Fig. 18.4). A continuación se aplican las muestras de aminoácidos en forma de manchas sobre la tira de papel. Posteriormente se aplica un potencial eléctrico a los electrodos, y los aminoácidos migran hacia el electrodo con carga opuesta a la propia. Las moléculas con mayor densidad de carga se desplazan con más rapidez que aquellas con menor densidad de carga. Cualquier molécula que se encuentre en su punto isoeléctrico permanece en el origen. Una vez terminada la separación, la tira se seca y se rocía con un tinte (revelador) para hacer visibles los componentes ya separados.

El revelador que se emplea comúnmente para detectar los aminoácidos es la ninhidrina (monohidrato de 1,2,3-indanotriona). La ninhidrina reacciona con los α-aminoácidos produciendo un aldehído, dióxido de carbono y un anión color púrpura. Esta reacción se emplea con frecuencia tanto para el análisis cualitativo como cuantitativo de los aminoácidos.



Un α-aminoácido Ninhidrina Anión de color purpura

Diecinueve de los 20 α-aminoácidos que se derivan de las proteínas tienen grupos amino primarios y forman el mismo anión color púrpura con la ninhidrina. La prolina, una amina secundaria, forma un compuesto diferente de color anaranjado.

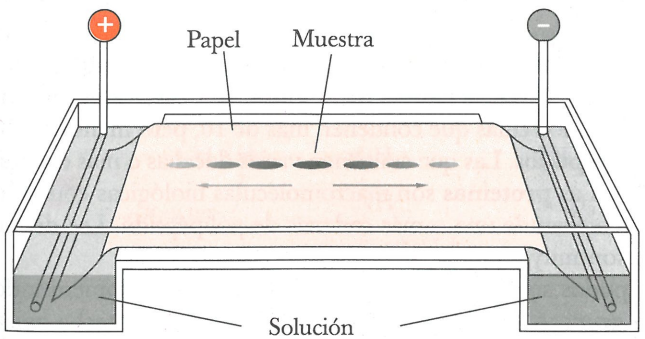


Fig. 18.4
Aparato de electroforesis para mezclas de aminoácidos. Los aminoácidos con carga negativa se desplazan hacia el electrodo positivo y los que tienen carga positiva se desplazan hacia el electrodo negativo; los que no tienen carga permanecen en el origen.

EJEMPLO 18.2

El punto isoeléctrico de la tirosina es 5.63. ¿Hacia qué electrodo migrará la tirosina al someterla a electroforesis en papel a pH 7.0?

SOLUCIÓN

Al efectuar la electroforesis en papel a pH 7.0 (valor más básico que su punto isoeléctrico), la tirosina adquiere carga negativa neta y migra hacia el electrodo positivo.

Problema de práctica 18.2

El punto isoeléctrico de la histidina es 7.64. ¿Hacia qué electrodo migrará la histidina al someterla a electroforesis en papel a pH 7.0?

EJEMPLO 18.3

Se lleva a cabo la electroforesis de una mezcla de lisina, histidina y cisteína a pH 7.64. Describa el comportamiento de cada aminoácido en estas condiciones.

SOLUCIÓN

El punto isoeléctrico de la histidina es 7.64. A este pH, la histidina tiene carga neta de cero y no se desplaza del origen. El pI de la cisteína es 5.02; a pH 7.64 (más básico que su punto isoeléctrico), la cisteína tiene carga negativa neta y se desplaza hacia el electrodo positivo. El pI de la lisina es 9.74; a pH 7.64 (más ácido que su punto isoeléctrico), la lisina tiene carga positiva neta y se desplaza hacia el electrodo negativo.

Problema de práctica 18.3

Describa el comportamiento de una mezcla de ácido glutámico, arginina y valina sometida a electroforesis en papel a pH 6.0.

18.3 POLIPÉPTIDOS Y PROTEÍNAS

Enlace peptídico Nombre especial que se da al enlace amino que se forma entre el grupo α-amino de un aminoácido y el grupo α-carboxílico de otro aminoácido.

Dipéptido Molécula que contiene dos aminoácidos unidos por un enlace peptídico.

Tripéptido Molécula que contiene tres aminoácidos unidos por enlaces peptídicos.

Polipéptido Macromolécula que contiene 10 o más aminoácidos unidos por enlaces peptídicos.

En 1902, Emil Fischer propuso que las proteínas son largas cadenas de aminoácidos unidas entre sí por enlaces amida entre el α-carboxilo de un aminoácido y el grupo α-amino de otro. Fischer propuso el nombre especial de **enlace peptídico** para estos enlaces amida. En la figura 18.5 se muestra el enlace peptídico que se forma entre la serina y la alanina en el dipéptido serilalanina.

El nombre péptido se emplea para referirse a un polímero corto de los aminoácidos. Los péptidos se clasifican por el número de unidades de aminoácidos en la cadena. Una molécula que contiene dos aminoácidos unidos por un enlace amida se llama **dipéptido**. Los que contienen de tres a 10 aminoácidos se llaman **tripéptidos**, **tetrapéptidos**, **pentapéptidos**, y así sucesivamente. Las moléculas que contienen más de 10, pero menos de 20 aminoácidos, se denominan **oligopéptidos**. Las que contienen varias docenas o más de aminoácidos se llaman **polipéptidos**. Las **proteínas** son macromoléculas biológicas con peso molecular de 5 000 o más, que constan de una o más cadenas de polipéptido. Las distinciones en esta terminología no son muy precisas.

Por convención, los polipéptidos se escriben partiendo de la izquierda, comenzando por el aminoácido que tiene el grupo $-NH_3^+$ libre y procediendo hacia la derecha hacia

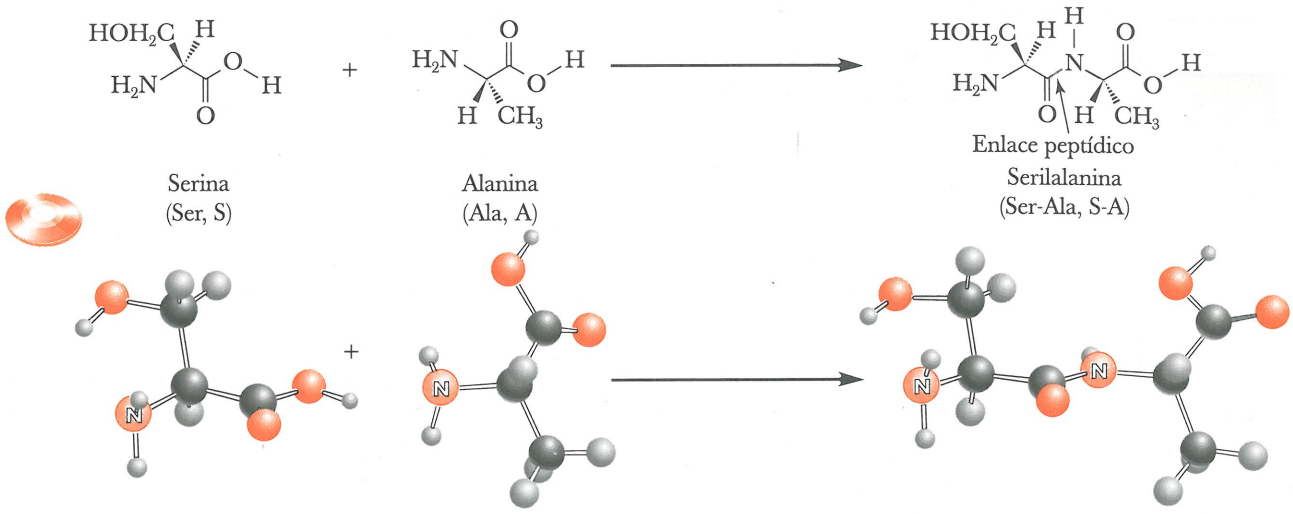
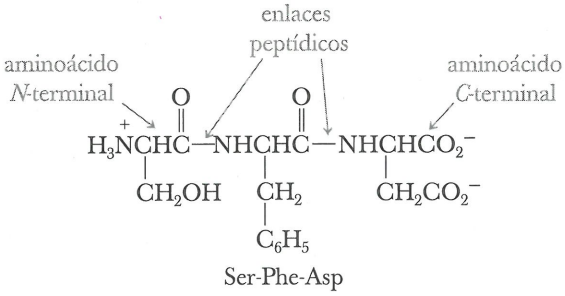


Fig. 18.5
El enlace peptídico de la serilalanina.

el aminoácido que tiene el grupo $-CO_2^-$ libre. El aminoácido con el grupo $-NH_3^+$ libre se llama **aminoácido *N*-terminal**, y el que tiene el grupo $-CO_2^-$ libre se llama **aminoácido *C*-terminal**.

Aminoácido *N*-terminal
Aminoácido que se encuentra en el extremo de una cadena polipeptídica y que tiene un grupo $—NH_2$ libre.

Aminoácido *C*-terminal
Aminoácido que se encuentra en el extremo de una cadena polipeptídica y que tiene un grupo $—CO_2H$ libre.

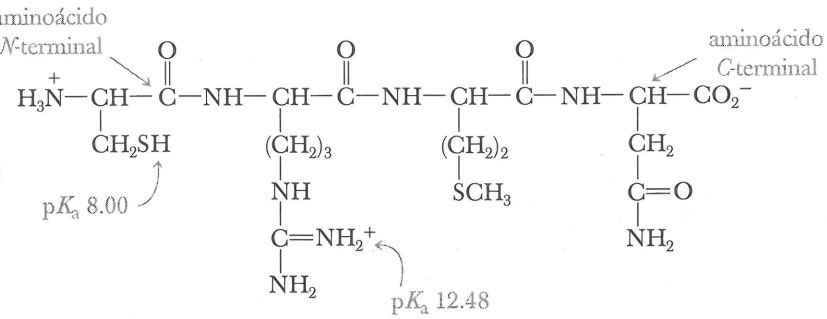


EJEMPLO 18.4

Dibuje la fórmula estructural de Cys-Arg-Met-Asn. Marque el aminoácido *N*-terminal y el *C*-terminal. ¿Qué carga neta tiene este tetrapéptido a pH 6.0?

SOLUCIÓN

La cadena principal de este tetrapéptido es una secuencia reiterativa de nitrógeno-carbono-α-carbonilo. La carga neta de este tetrapéptido a pH 6.0 es + 1.



Problema de práctica 18.4

Dibuje la fórmula estructural de la Lys-Phe-Ala. Marque el aminoácido *N*-terminal y el *C*-terminal. ¿Qué carga neta tiene este tripéptido a pH 6.0?

18.4 ESTRUCTURA PRIMARIA DE POLIPÉPTIDOS Y PROTEÍNAS

Estructura primaria de las proteínas Secuencia de aminoácidos de una cadena polipeptídica, la cual se lee desde el aminoácido *N*-terminal hasta el aminoácido *C*-terminal.

La **estructura primaria (1°)** de un polipéptido o proteína se refiere a la secuencia de aminoácidos en la cadena del polipéptido. En este sentido, la estructura primaria es una descripción completa de todos los enlaces covalentes de un polipéptido o proteína.

En 1953, Frederick Sanger de la Universidad de Cambridge, Inglaterra, reportó la estructura primaria de las dos cadenas de polipéptido de la hormona insulina. Esto constituyó un logro notable en química analítica, y también estableció con claridad que las moléculas de una proteína dada tienen todas las misma composición y la misma secuencia de aminoácidos. En la actualidad se conocen las secuencias de aminoácidos de más de 20 000 proteínas diferentes.

A. Análisis de aminoácidos

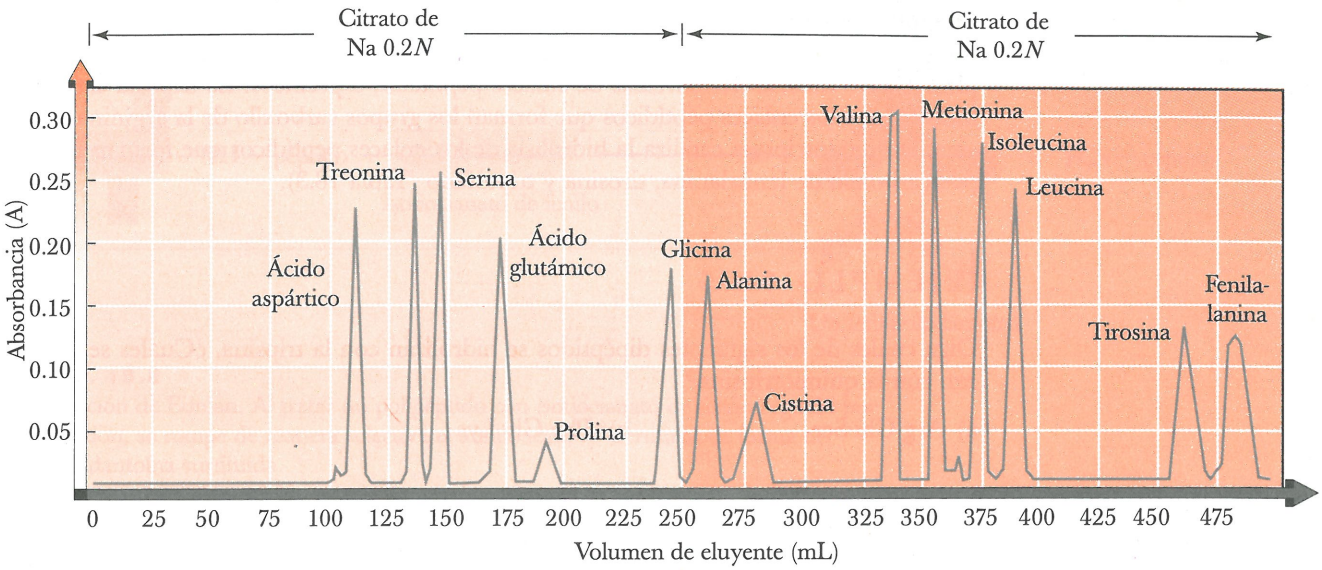
El primer paso para determinar la estructura primaria de un polipéptido es la hidrólisis y el análisis cuantitativo de su composición de aminoácidos. Recuerde que en la sección 13.3D se mencionó que los enlaces amida son muy resistentes a la hidrólisis. En general, las muestras de proteína se hidrolizan con HCl 6 *M* en viales de vidrio sellados a 110°C de 24 a 72 horas. Esta hidrólisis puede realizarse en un horno de microondas en un tiempo menor. Después de que el polipéptido se hidroliza, la mezcla resultante de aminoácidos se analiza por cromatografía de intercambio iónico. Los aminoácidos se detectan conforme emergen de la columna mediante su reacción con ninhidrina (Secc. 18.2D), seguida por espectroscopia de absorción. Los procedimientos actuales para hidrólisis de polipéptidos y análisis de las mezclas de aminoácidos se han refinado hasta el punto en que es posible obtener la composición de aminoácidos con una cantidad de tan sólo 50 nanomoles (50×10^{-9} mol) de polipéptido. En la figura 18.6 se muestra el análisis del hidrolisado de un polipéptido por cromatografía de intercambio iónico. Observe que en el curso de la hidrólisis, los grupos amida de la cadena lateral de asparagina y glutamina se hidrolizan, y estos aminoácidos se detectan como ácido aspártico y ácido glutámico. Por cada glutamina o asparagina que se hidroliza, se forma una cantidad equivalente de cloruro de amonio.

B. Análisis de la secuencia

Una vez que se determina la composición de aminoácidos del polipéptido, el siguiente paso es determinar el orden en el cual los aminoácidos se encuentran unidos en la cadena polipeptídica. La estrategia más común para determinar la secuencia es romper el polipéptido en los enlaces peptídicos específicos (p. ej., empleando bromuro de cianógeno o algunas enzimas proteolíticas), determinar la secuencia de cada fragmento (p. ej., mediante degradación de Edman), y después empalmar los fragmentos para determinar así la secuencia del polipéptido.

Bromuro de cianógeno

El bromuro de cianógeno (BrCN) es específico para romper los enlaces peptídicos que forma el grupo carboxilo de la metionina (Fig. 18.7). Los productos de esta ruptura son una γ-lactona sustituida (Secc. 13.1C) derivada de la porción *N*-terminal del polipéptido, y un segundo fragmento que contiene la porción *C*-terminal de dicho polipéptido.



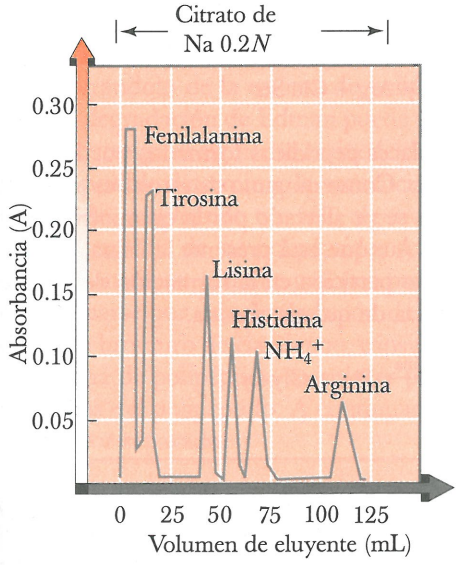


Fig. 18.6
Análisis de una mezcla de aminoácidos por cromatografía de intercambio iónico con Amberlita IR-120, una resina sulfonada de poliestireno. La resina contiene grupos fenilo-$SO_3^-Na^+$. La mezcla de aminoácidos se aplica a la columna a pH bajo (3.25), y en estas condiciones los aminoácidos ácidos (Asp, Glu) se atraen débilmente a la resina y los aminoácidos básicos (Lys, His, Arg) se unen fuertemente. Posteriormente se emplean soluciones amortiguadoras de citrato de sodio a dos concentraciones distintas y tres valores de pH diferentes para eluir los aminoácidos de la columna. La cisteína se determina como cistina, Cys-S-S-Cys, el disulfuro de la cisteína.

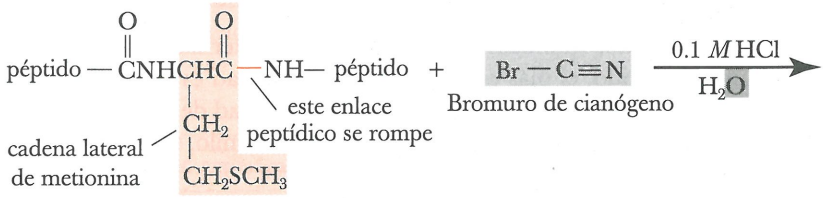
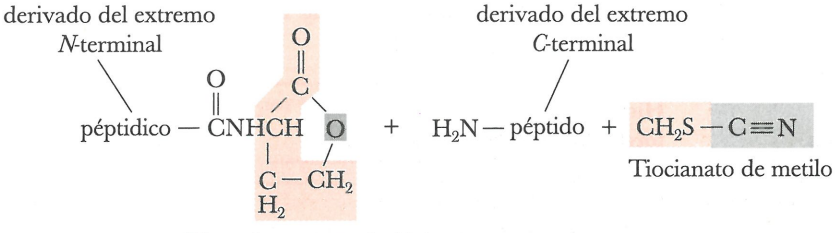


Fig. 18.7
Ruptura con bromuro de cianógeno, BrCN, de un enlace peptídico formado por el grupo carboxilo de la metionina.



Hidrólisis de enlaces peptídicos catalizada con enzimas

Un grupo de enzimas proteolíticas, entre ellas la tripsina y la quimiotripsina, pueden emplearse para catalizar la hidrólisis de enlaces peptídicos específicos. La tripsina cataliza la hidrólisis de los enlaces peptídicos que forman los grupos carboxilo de la arginina y la lisina; la quimiotripsina cataliza la hidrólisis de los enlaces peptídicos que forman los grupos carboxilo de fenilalanina, tirosina y triptófano (Tabla 18.3).

EJEMPLO 18.5

Diga cuáles de los siguientes dipéptidos se hidrolizan con la tripsina. ¿Cuáles se hidrolizan con la quimiotripsina?

a) Arg-Glu-Ser b) Phe-Gly-Lys

SOLUCIÓN

a) La tripsina cataliza la hidrólisis de los enlaces peptídicos que forman los grupos carboxilo de lisina y arginina. Por lo tanto, el enlace peptídico entre arginina y ácido glutámico se hidroliza en presencia de tripsina.

$$\text{Arg-Glu-Ser} + H_2O \xrightarrow{\text{tripsina}} \text{Arg} + \text{Glu-Ser}$$

La quimiotripsina cataliza la hidrólisis de los enlaces peptídicos formados por los grupos carboxilo de fenilalanina, tirosina y triptófano. Como ninguno de estos tres aminoácidos aromáticos está presente, el tripéptido a no se ve afectado por la quimiotripsina.

b) El tripéptido b no se ve afectado por la tripsina. Aunque está presente la lisina, su grupo carboxilo se encuentra en el *C*-terminal y no participa en la formación del enlace peptídico. El tripéptido b se hidroliza en presencia de quimiotripsina.

$$\text{Phe-Gly-Lys} + H_2O \xrightarrow{\text{quimiotripsina}} \text{Phe} + \text{Gly-Lys}$$

Problema de práctica 18.5

¿Cuáles de los siguientes tripéptidos se hidrolizan con tripsina? ¿Cuáles con quimiotripsina?

a) Tyr-Gln-Val b) Thr-Phe-Ser c) Thr-Ser-Phe

Degradación de Edman

Degradación de Edman
Método para romper selectivamente e identificar el aminoácido *N*-terminal de una cadena polipeptídica.

Entre los diversos métodos químicos desarrollados para determinar la secuencia de aminoácidos de un polipéptido, el más empleado en la actualidad es la **degradación de Edman**, introducida en 1950 por Pehr Edman de la Universidad de Lund, Suecia. En dicho procedimiento, el polipéptido se trata con isotiocianato de fenilo, $C_6H_5N{=}C{=}S$ y después

TABLA 18.3 Ruptura de enlaces peptídicos específicos catalizada por tripsina y quimiotripsina

Enzima	Hidrólisis del enlace peptídico formado por el grupo carboxilo de
tripsina	arginina, lisina
quimiotripsina	fenilalanina, tirosina, triptófano

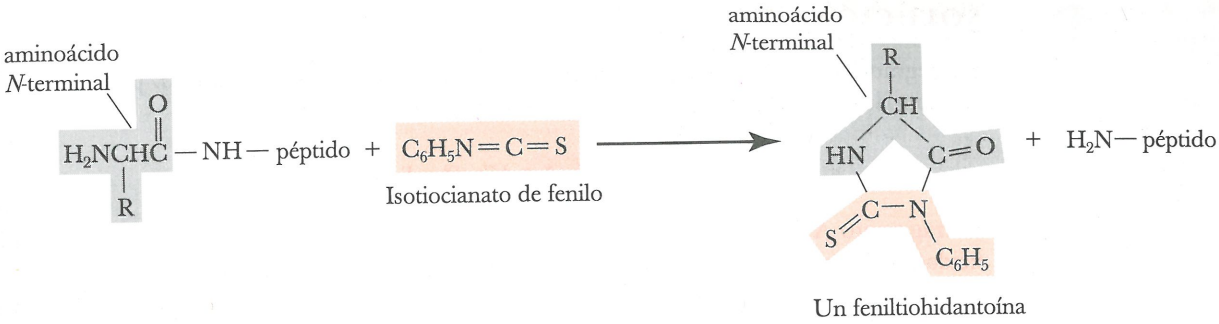


Figura. 18.8
Degradación de Edman. Al tratar un polipéptido con isotiocianato de fenilo seguido por acidificación, se rompe de manera selectiva el aminoácido *N*-terminal en forma de feniltiohidantoína sustituida.

con ácido. El efecto de la degradación de Edman es eliminar selectivamente el aminoácido *N*-terminal como feniltiohidantoína sustituida (Fig. 18.8), la cual posteriormente se separa e identifica.

El valor especial de la degradación de Edman es que rompe el aminoácido *N*-terminal separándolo de la cadena de polipéptido sin afectar otros enlaces de la cadena. Además, la degradación de Edman puede repetirse sobre el polipéptido acortado, permitiendo que se extraiga el siguiente aminoácido de la secuencia para su identificación. En la práctica, es posible determinar la secuencia de 20 a 30 aminoácidos de un polipéptido por este método, empleando tan sólo algunos miligramos de material.

La mayoría de los polipéptidos de la naturaleza miden más de 20 o 30 aminoácidos, lo cual constituye el límite práctico para el número de aminoácidos cuya secuencia puede determinarse por una degradación de Edman reiterativa. El valor especial de la degradación con bromuro de cianógeno, tripsina y quimiotripsina, es que permite romper una larga cadena de polipéptido en enlaces peptídicos específicos, para obtener fragmentos más pequeños del polipéptido. A continuación se puede determinar la secuencia de cada fragmento por separado.

EJEMPLO 18.6

Deduzca la secuencia de aminoácidos de un pentapéptido mediante los siguientes resultados experimentales: (Observe que los aminoácidos incluidos bajo el encabezado Composición de aminoácidos, se encuentran en orden alfabético. No obstante, recuerde que esta lista no proporciona información sobre la estructura primaria.)

Procedimiento experimental	Composición de aminoácidos
Pentapéptido	Arg, Glu, His, Phe, Ser
Degradaciónde Edman	Glu
Hidrólisis catalizada por quimiotripsina	
Fragmento A	Glu, His, Phe
Fragmento B	Arg, Ser
Hidrólisis catalizada por tripsina	
Fragmento C	Arg, Glu, His, Phe
Fragmento D	Ser

SOLUCIÓN

La degradación de Edman desprende el aminoácido Glu del pentapéptido; por lo tanto, el aminoácido *N*-terminal debe ser el ácido glutámico.

Glu-(Arg, His, Phe, Ser)

El fragmento A de la hidrólisis catalizada con quimiotripsina contiene Phe. Por la especificidad de la quimiotripsina, Phe debe ser el aminoácidos *C*-terminal del fragmento A. El fragmento A también contiene Glu, que ya sabemos es el aminoácido *N*-terminal. Por estas observaciones se llega a la conclusión de que los tres primeros aminoácidos de la cadena deben ser Glu-His-Phe, por lo que es posible escribir la siguiente secuencia parcial:

Glu-His-Phe-(Arg, Ser)

El hecho de que la tripsina rompa al pentapéptido significa que Arg debe encontrarse dentro de la cadena del pentapéptido; no puede ser el aminoácido *C*-terminal. Por lo tanto, la secuencia completa debe ser

Glu-His-Phe-Arg-Ser

Problema de práctica 18.6

Deduzca la secuencia de aminoácidos de un undecapéptido (formado por 11 aminoácidos) mediante los resultados experimentales que se muestran en la tabla.

Procedimiento experimental	Composición de aminoácidos
Undecapéptido	Ala, Arg, Glu, Lys_2, Met, Phe, Ser, Thr, Trp, Val
Degradación de Edman	Ala
Hidrólisis catalizada con tripsina	
Fragmento E	Ala, Glu, Arg
Fragmento F	Thr, Phe, Lys
Fragmento G	Lys
Fragmento H	Met, Ser, Trp, Val
Hidrólisis catalizada con quimiotripsina	
Fragmento I	Ala, Arg, Glu, Phe, Thr
Fragmento J	Lys_2, Met, Ser, Trp, Val
Tratamiento con bromuro de cianógeno	
Fragmento K	Ala, Arg, Glu, Lys_2, Met, Phe, Thr, Val
Fragmento L	Trip, Ser

18.5 FORMAS TRIDIMENSIONALES DE POLIPÉPTIDOS Y PROTEÍNAS

A. La geometría del enlace peptídico

A fines de la década de 1930, Linus Pauling inició una serie de estudios para determinar la geometría del enlace peptídico y uno de sus primeros descubrimientos fue que el propio enlace peptídico, es plano. Como se muestra en la figura 18.9, los cuatro átomos del enlace peptídico y los dos carbonos-α unidos a él se encuentran en el mismo plano. Si en el capítulo 1 hubiéramos pedido al lector que describiera la geometría de un enlace peptídico, probablemente hubiese predicho ángulos de enlace de 120° en torno al carbono del carbonilo y de 109.5° en torno al nitrógeno de la amida. Esta predicción concuerda con los ángulos de enlace observados de aproximadamente 120° en torno al carbono del carbonilo;

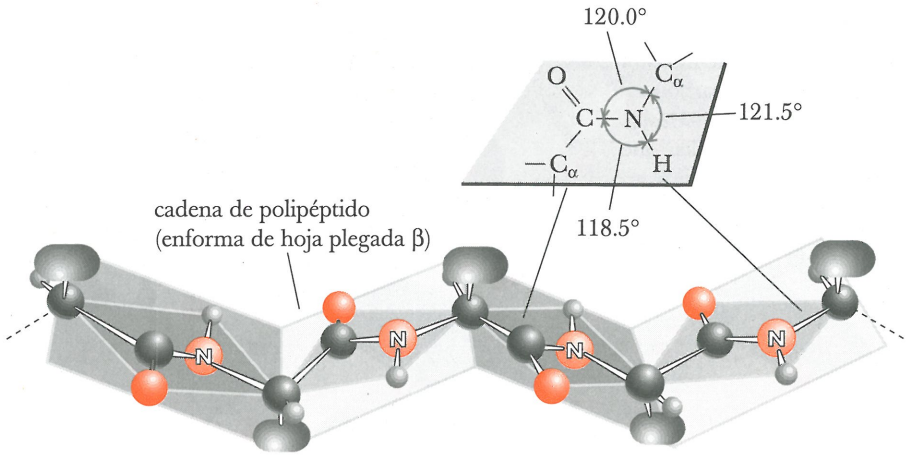
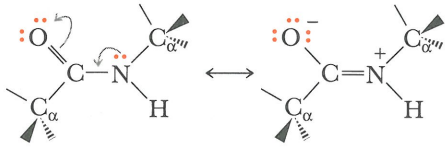


Fig. 18.9
Planaridad del enlace peptídico. Los ángulos de enlace en torno al carbono del carbonilo y el nitrógeno de la amida son aproximadamente de 120°.

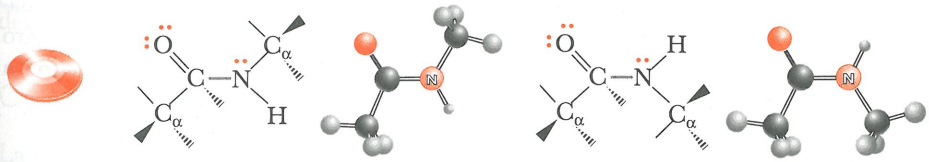
sin embargo, no concuerda con los ángulos de enlace de 120° en torno al nitrógeno de la amida. Para explicar la geometría observada, Pauling propuso que el enlace peptídico se representara de manera más exacta como un híbrido de resonancia de las siguientes dos estructuras contribuyentes:



1) 2)

En la estructura contribuyente 1) se muestra un doble enlace carbono-oxígeno, y en la estructura 2) un doble enlace carbono-nitrógeno. Por supuesto, el híbrido no es ninguno de ellos; en la estructura real, el enlace carbono-nitrógeno tiene más carácter de doble enlace. En consecuencia, en el híbrido, el grupo de seis átomos es plano.

Son posibles dos configuraciones para los átomos de un enlace peptídico plano. En una de ellas, los dos carbonos α en posición cis uno con respecto al otro; y en la otra, en posición trans. La configuración trans es más favorable, porque los carbonos a que tienen los grupos más voluminosos unidos a ellos, se encuentran más lejanos entre sí que en la configuración cis. Prácticamente todos los enlaces peptídicos de las proteínas naturales estudiadas hasta la fecha, tienen configuración trans.



configuración trans configuración cis

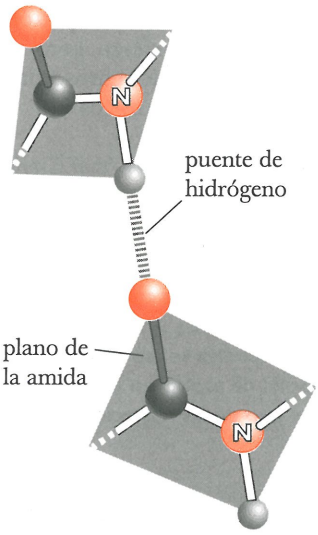
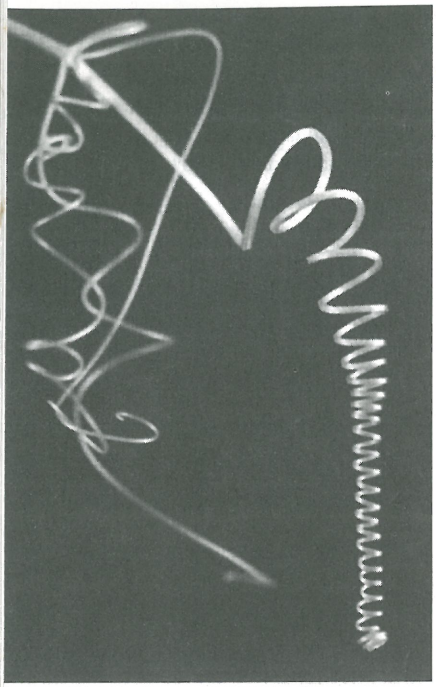


Fig. 18.10
Puente de hidrógeno entre grupos amida.

B. Estructura secundaria

La **estructura secundaria** (2°) se refiere a los ordenamientos (conformaciones) de los aminoácidos en regiones específicas del polipéptido o molécula proteica. Los primeros estudios de las conformaciones de polipéptidos fueron realizados por Linus Pauling y Robert Corey a comienzos de 1939. Supusieron que en las conformaciones de mayor estabilidad todos los átomos del enlace peptídico se encuentran en un mismo plano con un hidrógeno enlazado entre el N–H de un enlace peptídico y el C=O de otro, como se muestra en la figura 18.10.

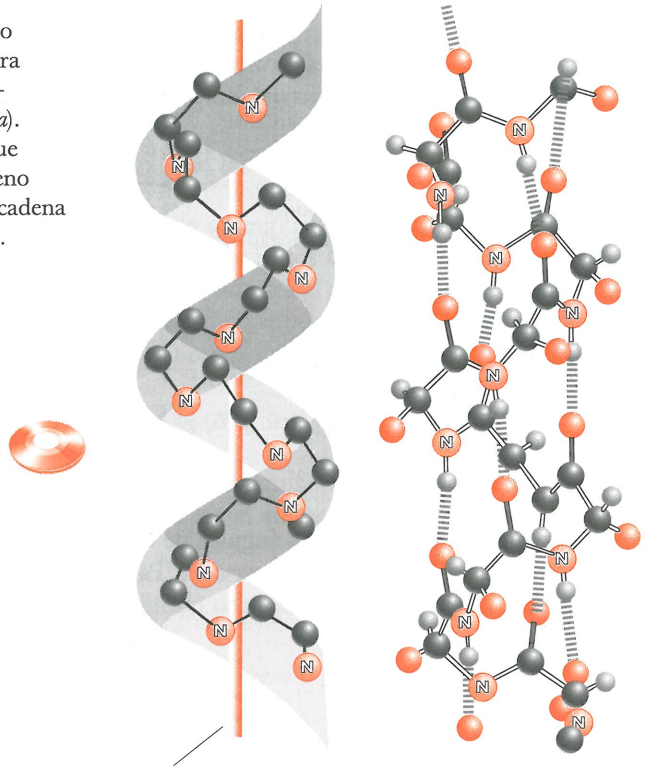
Estructura secundaria de las proteínas Ordenamientos (conformaciones) de aminoácidos en regiones localizadas de un polipéptido o proteína.



El pepino con forma de estrella, *Sycyos angulatus*, emplea los zarcillos helicoidales que giran hacia la izquierda para unirse a las plantas trepadoras. Su patrón helicoidal es análogo, pero inverso a la hélice enroscada hacia la derecha de los polipéptidos. (*Runk/Schoenberger from Grant Heilman*)

Hélice α Tipo de estructura secundaria en la cual una sección de una cadena polipeptídica se enrosca en forma de espiral en el sentido del giro de las manecillas del reloj.

Fig. 18.11
Una hélice α (*izquierda*). Modelo de pelotas y varillas que muestra la cadena principal de carbono-nitrógeno de la hélice α (*derecha*). Modelo de pelotas y varillas que muestra los puentes de hidrógeno entre cadenas, a lo largo de la cadena principal de carbono-nitrógeno.



Basándose en la construcción de modelos, Pauling propuso que dos tipos de estructura secundaria serían particularmente estables: la hélice α y la hoja plegada β antiparalela.

La hélice α

En el patrón de **hélice** α que se muestra en la figura 18.11, la cadena del polipéptido se encuentra enroscada en forma de espiral. Al estudiar esta sección de la hélice α de la figura 18.11, observe lo siguiente:

1. La hélice se encuentra enroscada en el sentido del giro de las manecillas del reloj, o sea, hacia la derecha. Esto implica que al hacer girar la hélice en el sentido del giro las manecillas del reloj, se alejará del lector. En este aspecto, una hélice en el sentido del giro las manecillas del reloj es análoga a una rosca hacia la derecha de un tornillo común para madera o metal.
2. Existen 3.6 aminoácidos por vuelta de la hélice.
3. Cada enlace peptídico es trans y plano.
4. El grupo N–H de cada enlace peptídico está orientado hacia abajo, paralelo al eje de la hélice, y el C=O de cada enlace peptídico está orientado hacia arriba, paralelo al eje de la hélice.
5. El grupo carbonilo de cada enlace peptídico está unido por un puente de hidrógeno con el grupo N–H del enlace peptídico que se encuentra a una distancia de cuatro aminoácidos de él. Los puentes de hidrógeno se muestran como líneas punteadas.
6. Todos los grupos R– están orientados hacia el exterior de la hélice.

Casi inmediatamente después que Pauling propuso la conformación de hélice α, otros investigadores comprobaron la presencia de conformaciones de hélice α en la queratina, la proteína del cabello y la lana. Pronto se hizo evidente que la hélice α es uno de los patrones fundamentales en que se pliegan las cadenas de polipéptido.

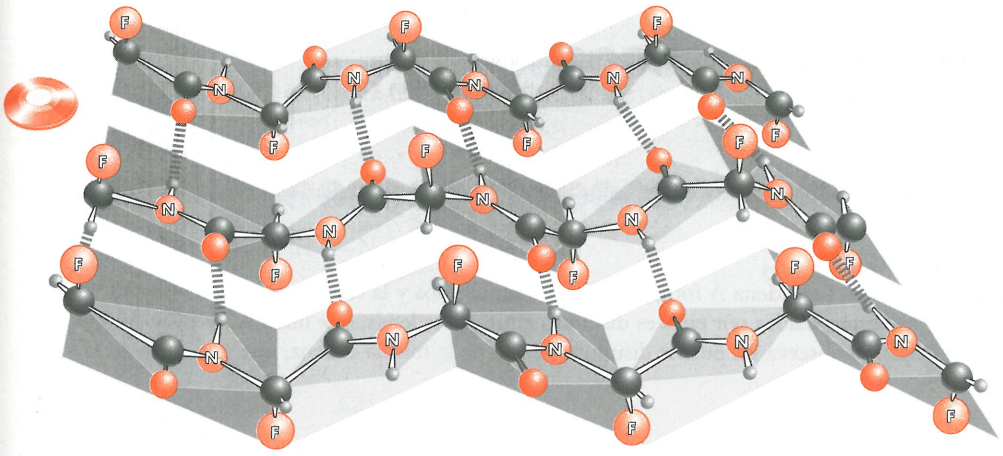


Fig. 18.12
Conformación de hoja plegada β de tres cadenas polipeptídicas que corren en sentidos opuestos (antiparalelas). Los puentes de hidrógeno entre las cadenas se indican mediante líneas interrumpidas. (*Irving Geis*)

La hoja plegada β

Una **hoja plegada** β antiparalela consta de cadenas de polipéptido extendidas, con las cadenas vecinas dispuestas en sentido opuesto (antiparalelas). En una hoja plegada β paralela, las cadenas de polipéptido se disponen en el mismo sentido. A diferencia del ordenamiento de hélice α, los grupos N–H y C=O se encuentran en el plano de la hoja y son aproximadamente perpendiculares al eje de la misma. El grupo C=O de cada enlace peptídico forma un puente de hidrógeno con el grupo N–H del enlace peptídico de una cadena vecina (Fig. 18.12).

Hoja plegada β Tipo de estructura secundaria en la cual dos secciones de una cadena polipeptídica se encuentran alineadas en forma paralela o antiparalela una con respecto a la otra.

Al estudiar esta sección de la hoja plegada β, observe lo siguiente:

1. Tres cadenas de polipéptido se encuentran adyacentes una a otra y están dispuestas en sentidos opuestos (son antiparalelas).
2. Cada enlace peptídico es plano y los carbonos α se encuentran en posición trans uno con respecto al otro.
3. Los grupos C=O y N–H de los enlaces peptídicos de las cadenas adyacentes están orientados uno hacia el otro y en el mismo plano, de modo que es posible que se formen puentes de hidrógeno entre las cadenas de polipéptidos adyacentes.
4. Los grupos R– en cada una de las cadenas se alternan, orientándose primero por encima, después por abajo del plano de la hoja, y así sucesivamente.

La conformación de hoja plegada β se estabiliza mediante puentes de hidrógeno entre los grupos N–H de una cadena y los grupos C=O de la cadena adyacente. Como comparación, la hélice α se estabiliza por puentes de hidrógeno entre los grupos N–H y C=O dentro de una misma cadena de polipéptido.

C. Estructura terciaria

La **estructura terciaria** (3°) se refiere al patrón total de plegamiento y al ordenamiento espacial de todos los átomos en una sola cadena polipeptídica. No existe una división bien delimitada entre la estructura secundaria y la terciaria. La estructura secundaria se refiere al ordenamiento espacial de aminoácidos que se encuentran cercanos unos de otros en una cadena polipeptídica, mientras que la estructura terciaria se refiere al ordenamiento tridimensional de todos los átomos de una cadena polipeptídica. Entre los factores más importantes para preservar la estructura terciaria se encuentran los enlaces disulfuro, las interacciones hidrofóbicas, los puentes de hidrógeno y los enlaces iónicos.

Estructura terciaria de las proteínas Ordenamiento espacial tridimensional de todos los átomos de una cadena polipeptídica.

Los **enlaces disulfuro** tienen una función importante para preservar la estructura terciaria. Se forman entre cadenas laterales de dos unidades de cisteína por oxidación de sus grupos tiol (–SH) para formar un enlace disulfuro (Secc. 8.8B). El tratamiento de un enlace disulfuro con un agente reductor regenera los grupos tiol.

Enlace disulfuro (puente de disulfuro) Enlace covalente entre dos átomos de azufre; un enlace —S—S—.

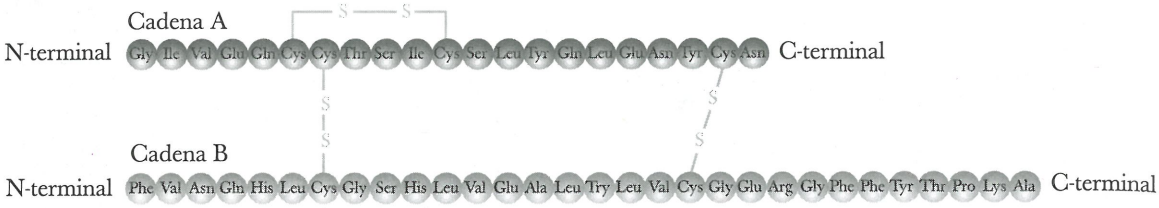
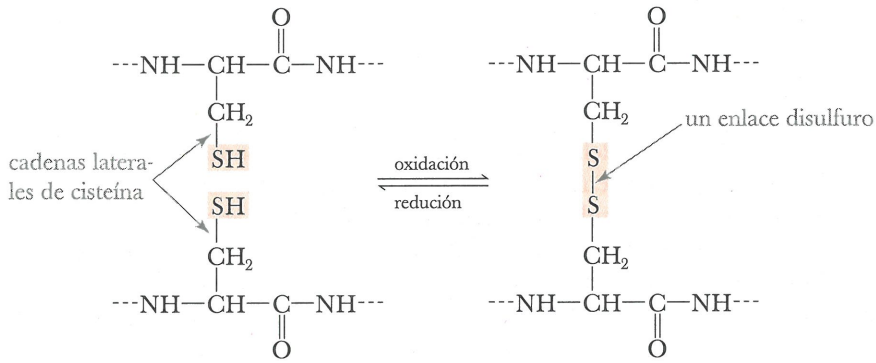


Fig. 18.13
Insulina humana. La cadena A formada por 21 aminoácidos y la cadena B formada por 30 aminoácidos, están unidas por enlaces disulfuro entre las cadenas, que unen A7 y B7 y A20 y B19. Además, se observa un puente disulfuro dentro de la misma cadena, que une A6 y A11.



En la figura 18.13 se muestra la secuencia de aminoácidos de la insulina humana. Esta proteína consta de dos cadenas polipeptídicas: una cadena A de 21 aminoácidos, y una cadena B de 30 aminoácidos. La cadena A se encuentra enlazada con la cadena B por dos puentes disulfuro entre las cadenas. También hay un enlace disulfuro dentro de la cadena, el cual conecta a las unidades de cisteína que se encuentran en las posiciones 6 y 11 de la cadena A.

Como ejemplo de estructura secundaria y terciaria, examinaremos la estructura tridimensional de la mioglobina, proteína que se encuentra en el músculo esquelético y es particularmente abundante en los mamíferos que se zambullen, como focas, ballenas y delfines. La mioglobina y su pariente estructural, la hemoglobina, son las moléculas que sirven para el transporte y almacenamiento de oxígeno de los vertebrados. La hemoglobina se enlaza con el oxígeno molecular de los pulmones y lo transporta hasta la mioglobina, que se encuentra en los músculos. La mioglobina almacena el oxígeno molecular hasta que es requerida para la oxidación metabólica.



Dorothy Crowfoot Hodgkin. Una biografía reciente menciona que "más que cualquier otro científico, ella llevó a cabo la transformación de la cristalografía de un arte oscuro a una herramienta científica indispensable... No sólo realizó un descubrimiento brillante, sino toda una serie de ellos, al descifrar la estructura de un compuesto importante tras otro. Su primer logro relevante fue la determinación de la estructura de la penicilina, proyecto en el cual trabajó de 1942 a 1949. Posteriormente realizó la determinación de la estructura de una cefalosporina y la insulina. En 1964 fue galardonada con el Premio Nobel de Química por su determinación de la estructura de la vitamina B_{12}, realizada en 1948". (*Corbis-Bettman*)

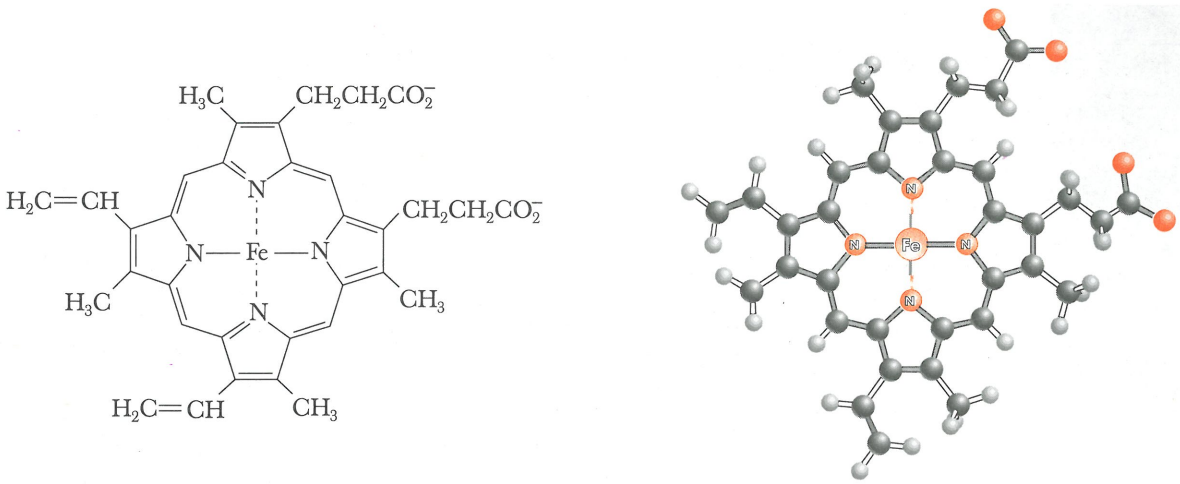


Fig. 18.14
Estructura del grupo hem que se encuentra en la mioglobina y la hemoglobina.

La mioglobina consta de una sola cadena polipeptídica de 153 aminoácidos. Además, la mioglobina también contiene una unidad hem única. El hem consta de un ion Fe^{2+} unido por un enlace coordinado cuadrado plano con los cuatro átomos de nitrógeno de una molécula de porfirina (Fig. 18.14).

La determinación de la estructura tridimensional de la mioglobina representó un avance muy importante en el estudio de la estructura molecular. Por su contribución a estas investigaciones, los británicos John C. Kendrew y Max F. Perutz compartieron el Premio Nobel de Química en 1962. En la figura 18.15 se muestra la estructura secundaria y terciaria de la mioglobina. La cadena única polipeptídica está plegada en forma compleja, similar a la de un cubo. Algunas características estructurales importantes de la forma tridimensional de la mioglobina son las siguientes:

1. La cadena principal consta de ocho secciones relativamente rectas de hélice α, cada una separada de las demás por una curva de la cadena polipeptídica. La hélice α más larga contiene 24 aminoácidos y la más corta 7. Casi 75% de los aminoácidos se encuentra en estas ocho regiones de hélices α.
2. Las cadenas laterales hidrofóbicas de fenilalanina, alanina, valina, leucina, isoleucina y metionina se encuentran agrupadas en el interior de la molécula, donde quedan resguardadas del contacto con el agua. Las **interacciones hidrofóbicas** constituyen el principal factor que dirige el plegamiento de la cadena polipeptídica de la mioglobina, dando lugar a su compacta estructura tridimensional.

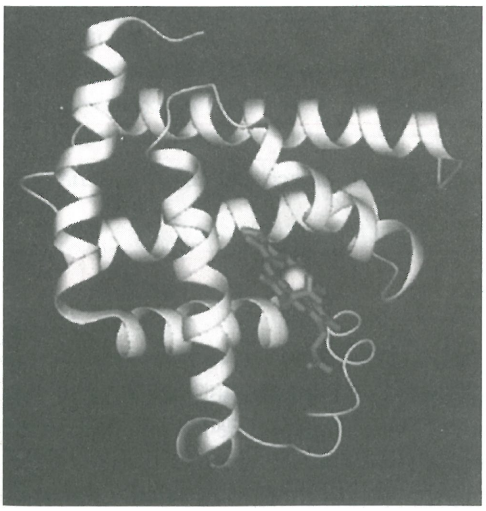
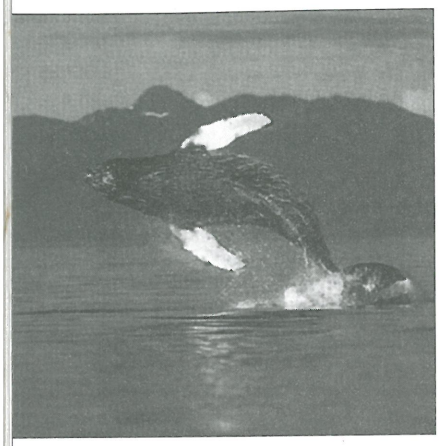


Fig. 18.15
Modelo de cinta de la mioglobina. La cadena polipeptídica se muestra en color claro, el ligando hem en color oscuro, y los átomos de Fe como una esfera blanca. (*Brent Iverson, University of Texas*)



La ballena jorobada emplea la mioglobina como almacén de oxígeno. (*Stuart Westmoreland/Tony Stone Images*)

3. La superficie externa de la mioglobina está recubierta de cadenas laterales hidrofílicas; por ejemplo, las de lisina, arginina, serina, ácido glutámico, histidina y glutamina, las cuales interactúan con el entorno acuoso mediante **puentes de hidrógeno**. Las únicas cadenas laterales polares orientadas hacia el interior de la molécula de mioglobina son las de dos unidades de histidina, que están orientadas hacia el interior, donde se encuentra el grupo hem.
4. Las cadenas laterales de los aminoácidos de carga opuesta cercanas entre sí en la estructura tridimensional, interactúan por atracciones electrostáticas llamadas **enlaces salinos** o enlaces iónicos. Un ejemplo de enlace salino es la atracción de las cadenas laterales de lisina ($-NH_3^+$) y ácido glutámico ($-CO_2^-$).

Se han logrado determinar las estructuras terciarias de cientos de proteínas. Es evidente que las proteínas contienen estructuras de hélice α y de hoja plegada β, pero hay variaciones muy amplias en las cantidades relativas de cada una de ellas. La lisozima, que tiene 129 aminoácidos en una sola cadena polipeptídica, sólo presenta 25% de sus aminoácidos en regiones de hélice α. El citocromo, con 104 aminoácidos en una sola cadena polipeptídica, carece de estructura en hélice α, pero sí contiene varias regiones de hoja plegada β. Sin embargo, sin importar las proporciones de hélice α, hoja plegada β u otra estructura periódica, prácticamente todas las cadenas laterales no polares de las proteínas hidrosolubles están orientadas hacia el interior de la molécula; mientras que las cadenas laterales polares se encuentran en la superficie de la molécula y en contacto con el entorno acuoso. Observe que este ordenamiento de grupos polares y no polares en las proteínas hidrosolubles, se asemeja mucho al ordenamiento de grupos polares y no polares de las moléculas de jabón en las micelas (Fig. 17.3). También es similar al ordenamiento de los fosfolípidos en las bicapas de lípidos (Fig. 17.13).

EJEMPLO 18.7

Indique con cuáles de las cadenas laterales de los siguientes aminoácidos puede formar puentes de hidrógeno una cadena lateral de treonina:

a) Valina b) Asparagina c) Fenilalanina
d) Histidina e) Tirosina f) Alanina

SOLUCIÓN

La cadena lateral de treonina contiene un grupo hidroxilo, que puede participar en la formación de puentes de hidrógeno de dos maneras: su oxígeno tiene una carga parcial negativa y puede funcionar como aceptor de un puente de hidrógeno, y su hidrógeno tiene una carga parcial positiva y puede funcionar como donador. Por lo tanto, la cadena lateral de treonina puede formar puentes de hidrógeno con las cadenas laterales de tirosina, asparagina e histidina.

Problema de práctica 18.7

¿Con qué cadenas laterales de aminoácidos puede formar enlaces salinos la cadena lateral de lisina a pH 7.4?

Estructura cuaternaria de las proteínas Ordenamiento de monómeros de un polipéptido para formar un agregado sin enlaces covalentes.

D. Estructura cuaternaria

La mayoría de las proteínas de peso molecular superior a 50 000 constan de dos o más cadenas polipeptídicas con enlaces no covalentes. El ordenamiento de los monómeros en un agregado, se denomina **estructura cuaternaria (4°)**. Un buen ejemplo es la hemoglobina, proteína que consta de cuatro cadenas polipeptídicas distintas, dos cadenas α de 141

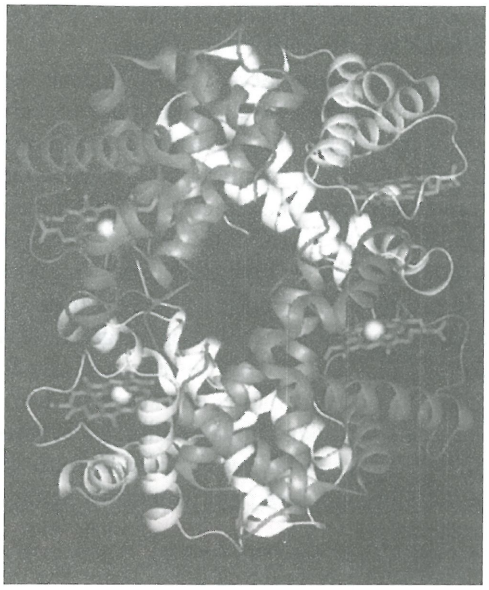


Fig. 18.16
Modelo de cintas de la hemoglobina. Las cadenas α se muestran en color oscuro, las cadenas β en color claro, los ligandos heme en color y los átomos de Fe como esferas blancas. (*Brent Iverson, University of Texas*)

aminoácidos cada una y dos cadenas β de 146 aminoácidos cada una. En la figura 18.16 se muestra la estructura cuaternaria de la hemoglobina.

El principal factor que estabiliza la agregación de las subunidades es el **efecto hidrofóbico**. Cuando distintas cadenas polipeptídicas se pliegan en formas tridimensionales compactas para exponer sus cadenas laterales polares al entorno acuoso y resguardar las cadenas laterales no polares del contacto con el agua, aún aparecen ciertas "zonas" hidrofóbicas sobre su superficie, en contacto con el agua. Estas zonas pueden resguardarse del agua cuando dos o más monómeros se juntan, de modo que sus partes hidrofóbicas queden en contacto. En la tabla 18.4 se muestra el número de subunidades de varias proteínas que presentan estructura cuaternaria.

Efecto hidrofóbico Tendencia de los grupos no polares a agruparse de manera tal que quedan resguardados del contacto con el entorno acuoso.

TABLA 18.4 Estructura cuaternaria de algunas proteínas

Proteína	Número de subunidades
alcohol deshidrogenasa	2
aldolasa	4
hemoglobina	4
lactato deshidrogenasa	4
insulina	6
glutamina sintetasa	12
disco proteico del virus del mosaico del tabaco	17

RESUMEN

Los α-**aminoácidos** son compuestos que contienen un grupo amino y un grupo carboxilo (Secc. 18.1A). Un **zwitterión** (llamado también ion doble) es una sal interna de un aminoácido. Con excepción de la glicina, todos los aminoácidos derivados de proteínas son quirales (Secc. 18.1B). Según la convención D,L, todos son L-aminoácidos. La isoleucina y la treonina contienen un segundo centro quiral. Los 20 aminoácidos derivados de las proteínas comúnmente se dividen en cuatro categorías: nueve tienen cadenas laterales no polares; cuatro, cadenas laterales polares pero no ioniza-

das; cuatro, cadenas laterales ácidas, y tres, cadenas laterales básicas.

El **punto isoeléctrico, pI**, de un aminoácido, polipéptido o proteína, es el pH en el cual carece de carga neta (Secc. 18.2C). La **electroforesis** es el proceso para separar compuestos basándose en su carga eléctrica (Secc. 18.2D). Los compuestos con densidad de carga más alta se desplazan más rápido que aquellos con densidad de carga más baja. Cualquier aminoácido o proteína en una solución con pH igual al pI del compuesto permanece en el origen.

El nombre de **enlace peptídico** es un nombre especial que se da al enlace amida que se forma entre los α-aminoácidos (Secc. 18.3). Un **polipéptido** es una macromolécula biológica que contiene 10 o más aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Por convención, la secuencia de aminoácidos del polipéptido se escribe comenzando por el **aminoácido *N*-terminal** y dirigiéndose hacia el **aminoácido *C*-terminal**. La **estructura primaria (1°)** de un polipéptido es la secuencia de aminoácidos en su cadena.

El **enlace peptídico** es plano (Secc. 18.5A), es decir, los cuatro átomos del enlace amida y los dos carbonos α del enlace peptídico se encuentran en el mismo plano. Los ángulos de enlace en torno al nitrógeno amida y el carbono del carbonilo de la amida son aproximadamente de 120°. La **estructura secundaria (2°)** (Secc. 18.5B) se refiere al arreglo ordenado (las conformaciones) de los aminoácidos en regiones localizadas de un polipéptido o proteína. Dos tipos de estructura secundaria son la hélice α y la hoja plegada β. La **estructura terciaria (3°)** (Secc. 18.5C) se refiere al patrón general de plegamiento y ordenamiento en el espacio de todos los átomos de una sola cadena polipeptídica. La **estructura cuaternaria (4°)** (Secc. 18.5D) es el ordenamiento de cadenas polipeptídicas individuales para formar un agregado sin enlaces covalentes.

REACCIONES IMPORTANTES

1. Acidez del grupo α-carboxilo (Secc. 18.2A)

El α-CO_2H (con pK_a de aproximadamente 2.19) de un aminoácido protonado es un ácido considerablemente más fuerte que el acético (pK_a 4.76) o cualquier otro ácido carboxílico alifático de bajo peso molecular, debido al efecto inductivo de atracción de electrones del grupo α-NH_3^+.

$$\mathrm{RCHCO_2H} + \mathrm{H_2O} \rightleftharpoons \mathrm{RCHCO_2^-} + \mathrm{H_3O^+} \qquad pK_a = 2.19$$
$$\mathrm{NH_3^+} \qquad\qquad \mathrm{NH_3^+}$$

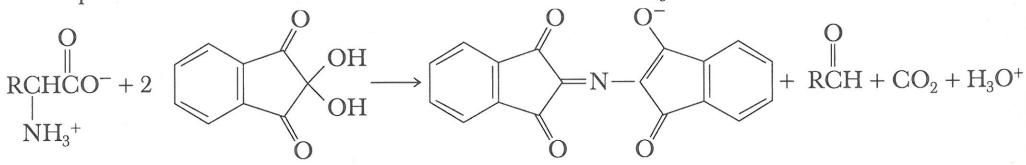
2. Acidez del grupo α-amonio (Secc. 18.2A)

El grupo α-NH_3^+ (con pK_a de aproximadamente 9.47) es un ácido ligeramente más fuerte que el ion amonio alifático primario (con pK_a de aproximadamente 10.76).

$$\mathrm{RCHCO_2^-} + \mathrm{H_2O} \rightleftharpoons \mathrm{RCHCO_2^-} + \mathrm{H_3O^+} \qquad pK_a = 9.47$$
$$\mathrm{NH_3^+} \qquad\qquad \mathrm{NH_2}$$

3. Reacción de un α-aminoácido con ninhidrina (Secc. 18.2D)

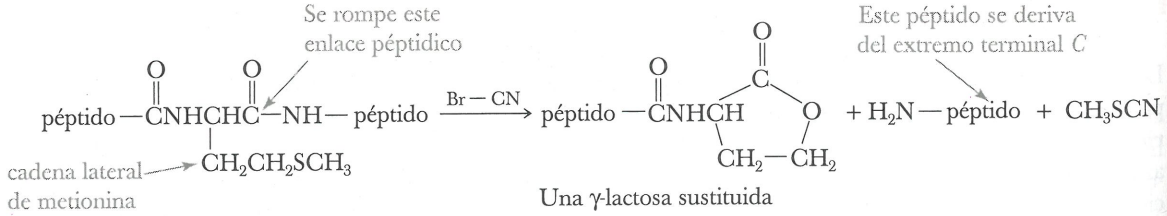
Cuando se trata un α-aminoácido con ninhidrina se obtiene una solución color púrpura. Al tratar la prolina con ninhidrina se obtiene una solución color naranja.



Un α-aminoácido — Ninhidrina — Anión de color púpura

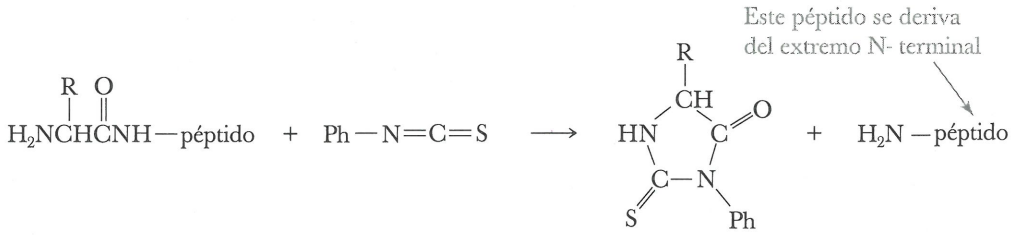
4. Ruptura de un enlace peptídico con bromuro de cianógeno (Secc. 18.4B)

Esta ruptura es regioselectiva para el enlace peptídico formado con el grupo carboxilo de la metionina.



Una γ-lactosa sustituida

5. Degradación de Edman (Secc. 18.4B)
El tratamiento con isotiocianato de fenilo seguido por ácido elimina el aminoácido *N*-terminal en forma de feniltiohidantoína sustituida, la cual posteriormente se separa e identifica.



Isotiocianato de fenilo Una feniltiohidantoína

PROBLEMAS ADICIONALES

Aminoácidos

18.8 ¿A qué aminoácido representa cada una de las siguientes abreviaturas?
a) Phe **b)** Ser **c)** Asp **d)** Gln **e)** His **f)** Gly **g)** Tyr

18.9 La configuración del centro quiral de los α-aminoácidos se especifica mediante la convención D,L, aunque también pueden identificarse mediante la convención R,S (Secc. 3.3). Diga si el centro quiral de la L-serina tiene configuración R o S.

18.10 Asigne configuración R o S al centro quiral de los siguientes aminoácidos:
a) L-fenilalanina **b)** Acido L-glutámico **c)** L-Metionina

18.11 El aminoácido treonina tiene dos centros quirales. El estereoisómero que se encuentra en las proteínas tiene la configuración 2S,3R en torno a los dos centros quirales. Dibuje una proyección de Fischer de este estereoisómero y también una representación tridimensional.

18.12 Defina el término "zwitterión".

18.13 Dibuje las formas zwitteriónicas de los siguientes aminoácidos:
a) Valina **b)** Fenilalanina **c)** Glutamina

18.14 ¿Por qué los aminoácidos Glu y Asp se consideran ácidos?

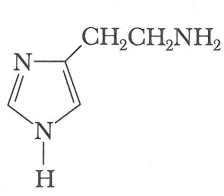
18.15 ¿Por qué se considera que la Arg es un aminoácido básico? Mencione otros dos aminoácidos que también sean básicos.

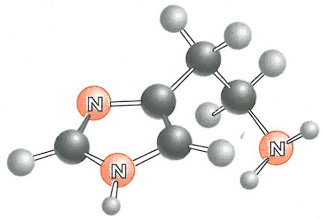
18.16 ¿Cuál es el significado de la letra α que se emplea en el nombre α-aminoácido?

18.17 Existen varios β-aminoácidos. Por ejemplo, hay una unidad de β-alanina dentro de la estructura de la coenzima A (Problema 13.27). Escriba la fórmula estructural de la β-alanina.

18.18 Aunque las proteínas sólo contienen L-aminoácidos, los D-aminoácidos a menudo forman parte del metabolismo de los organismos inferiores. Por ejemplo, el antibiótico actinomicina D, una unidad de D-valina, y el antibiótico bacitracina A, unidades de D-asparagina y ácido D-glutámico. Dibuje proyecciones de Fischer y representaciones tridimensionales de estos tres D-aminoácidos.

18.19 La histamina (*Índice Merck*, 12a. ed., #4756) se sintetiza a partir de 1 de los 20 aminoácidos derivados de las proteínas. Sugiera qué aminoácido es su precursor bioquímico y el tipo de reacción o reacciones orgánicas que participan en su biosíntesis (p. ej., oxidación, reducción, descarboxilación, sustitución nucleofílica).

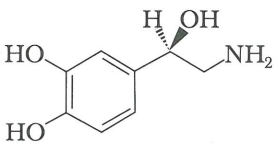




Histamina

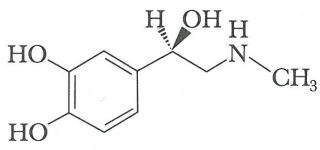
18.20 La norepinefrina y la epinefrina (*Índice Merck*, 12a. ed., #6788 y #3656) se sintetizan a partir del mismo aminoácido. ¿A partir de qué aminoácido se sintetizan y qué tipos de reacciones participan en su biosíntesis?

a)



Norepirefrina

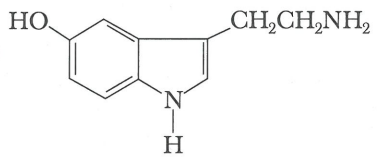
b)



Epinefrina
(Adrenalina)

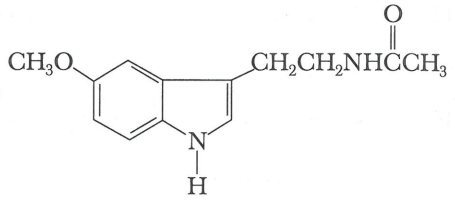
18.21 ¿A partir de qué aminoácido se sintetiza la serotonina y la melatonina (*Índice Merck*, 12a. ed., #8607 y #5857) y qué tipos de reacciones participan en su biosíntesis?

a)



Serotonina

b)



Melatonona

Comportamiento ácido-base de los aminoácidos

18.22 Dibuje una fórmula estructural para la forma de los siguientes aminoácidos que prevalece a pH 1.0:

a) Treonina **b)** Arginina **c)** Metionina **d)** Tirosina

18.23 Dibuje una fórmula estructural para la forma de cada uno de los siguientes aminoácidos que más prevalece a pH 10.0:

a) Leucina **b)** Valina **c)** Prolina **d)** Ácido aspártico

18.24 Escriba la forma de zwitterión de la alanina e indique cómo reacciona con

a) 1 mol de NaOH **b)** 1 mol de HCl

18.25 Escriba la forma de la lisina que prevalece a pH 1.0 y después indique cómo reacciona con los siguientes compuestos: (Consulte en la tabla 18.2 los valores de pK_a de los grupos ionizables de la lisina.)

a) 1 mol de NaOH **b)** 2 moles de NaOH **c)** 3 moles de NaOH

18.26 Escriba la forma del ácido aspártico que prevalece a pH 1.0 y después indique cómo reacciona con los reactivos siguientes. Consulte en la tabla 18.2 los valores de pK_a de los grupos ionizables del ácido aspártico.

a) 1 mol de NaOH **b)** 2 moles de NaOH **c)** 3 moles de NaOH

18.27 Dados los valores de pK_a para los grupos ionizables (Tabla 18.2), dibuje las curvas de titulación de a) ácido glutámico con NaOH y b) histidina con NaOH.

18.28 Dibuje una fórmula estructural para el producto que se obtiene al tratar alanina con los siguientes reactivos:

a) NaOH acuoso **b)** HCl acuoso

c) CH_3CH_2OH, H_2SO_4 **d)** $(CH_3CO)_2O$, CH_3CO_2Na

18.29 Explique por qué el punto isoeléctrico de la glutamina (pI 5.65) es más alto que el punto isoeléctrico del ácido glutámico (pI 3.08).

18.30 La descarboxilación enzimática del ácido glutámico produce ácido 4-aminobutanoico (Secc. 18.1D). Determine el pI del ácido 4-aminobutanoico.

18.31 La guanidina y el grupo guanidino presentes en la arginina son dos de las bases orgánicas más fuertes que se conocen. Explique su basicidad.

18.32 Diga si la mayoría de los aminoácidos de origen proteico tendrán carga negativa neta o carga positiva neta a pH 7.4, que es el pH del plasma sanguíneo.

18.33 Indique si los siguientes compuestos migrarán hacia el cátodo o hacia el ánodo al someterlos a electroforesis al pH que se especifica:

a) Histidina a pH 6.8 **b)** Lisina a pH 6.8

c) Ácido glutámico a pH 4.0 **d)** Glutamina a pH 4.0

e) Glu-Ile-Val a pH 6.0 **f)** Lys-Gln-Tyr a pH 6.0

18.34 ¿A qué pH llevaría a cabo una electroforesis para separar los aminoácidos de las siguientes mezclas?

a) Ala, His, Lys **b)** Glu, Gln, Asp **c)** Lys, Leu, Tyr

18.35 Examine la secuencia de aminoácidos de la insulina humana (Fig. 18.14) y haga una lista de cada Asp, Glu, His, Lys y Arg en esta molécula. ¿Será probable que la insulina humana tenga un punto isoeléctrico cercano al de los aminoácidos ácidos (pI 2.0-3.0), los aminoácidos neutros (pI 5.5-6.5) o los aminoácidos básicos (pI 9.5-11.0)?

Estructura primaria de polipéptidos y proteínas

18.36 Si una proteína contiene cuatro grupos SH diferentes, ¿cuántos enlaces disulfuro diferentes podrá presentar si sólo se forma un solo enlace disulfuro? ¿Cuántos enlaces disulfuro diferentes son posibles si se forman dos enlaces disulfuro?

18.37 ¿Cuántos tetrapéptidos diferentes pueden formarse en los siguientes casos?

a) Si el tetrapéptido contiene una unidad de cada uno de los siguientes aminoácidos: Asp, Glu, Pro y Phe

b) Al usar todos los 20 aminoácidos, pero sólo uno a la vez.

18.38 Cierto decapéptido tiene la siguiente composición de aminoácidos:

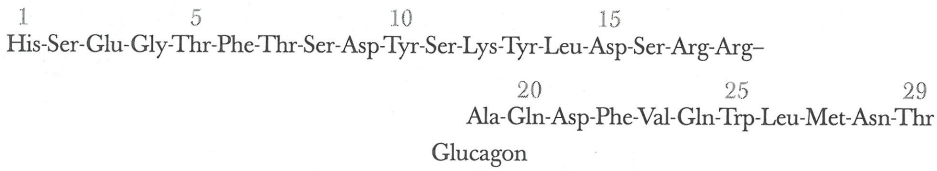
$$Ala_2, Arg, Cys, Glu, Gly, Leu, Lys, Phe, Val$$

Su hidrólisis parcial produce los siguientes tripéptidos:

Cys-Glu-Leu + Gly-Arg-Cys + Leu-Ala-Ala + Lys-Val-Phe + Val-Phe-Gly

Al efectuar un tratamiento de degradación de Edman se obtiene la feniltiohidantoina de la lisina. Con esta información, deduzca la estructura primaria de este decapéptido.

18.39 A continuación se incluye la estructura primaria del glucagon, una hormona polipeptídica formada por 29 aminoácidos. El glucagon es producido por las células α del páncreas y ayuda a mantener los niveles de glucosa en la sangre dentro del rango de concentración normal.



Glucagon

¿Qué enlaces peptídicos se hidrolizan al tratar este polipéptido con cada uno de los siguientes reactivos?

a) Isotiocianato de fenilo **b)** Quimiotripsina

c) Tripsina **d)** Br–CN

18.40 Cierto tetradecapéptido (con 14 residuos de aminoácidos) produce los siguientes fragmentos peptídicos al someterlo a hidrólisis parcial. Con esta información, deduzca la estructura primaria de este polipéptido. Los fragmentos se encuentran agrupados según su tamaño.

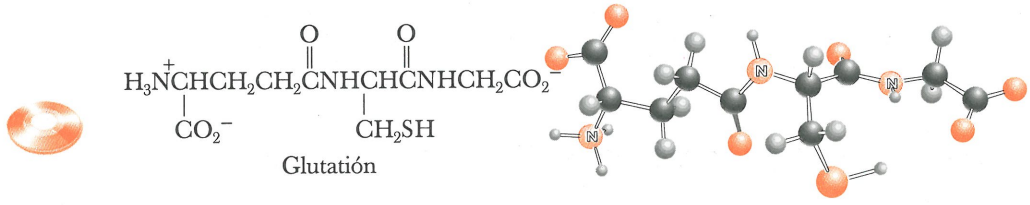
Fragmentos de pentapéptido	Fragmentos de tetrapéptido
Phe-Val-Asn-Gln-His	Gln-His-Leu-Cys
His-Leu-Cys-Gly-Ser	His-Leu-Val-Glu
Gly-Ser-His-Leu-Val	Leu-Val-Glu-Ala

18.41 Dibuje la fórmula estructural de los siguientes tripéptidos: (Marque cada enlace peptídico, el aminoácido *N*-terminal y el aminoácido *C*-terminal.

a) Phe-Val-Asn **b)** Leu-Val-Gln

18.42 Estime el pI de cada uno de los tripéptidos del problema 18.41.

18.43 El glutatión (G–SH, *Índice Merck*, 12a. ed., #4483) es uno de los tripéptidos más comunes en animales, plantas y bacterias, y es un depurador de radicales libres. Al reaccionar con los agentes oxidantes, el glutatión se transforma en G–S–S–G.



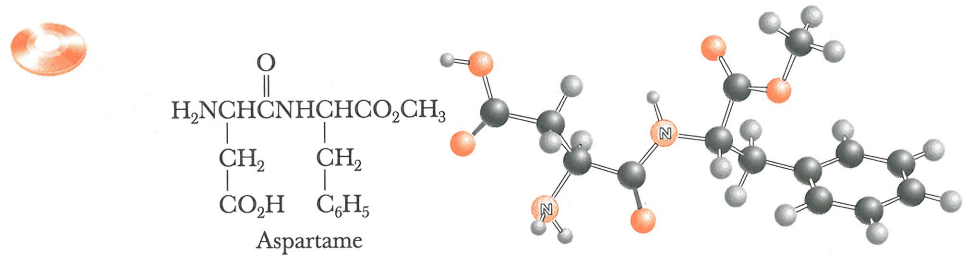
a) Diga el nombre de los aminoácidos que forman este tripéptido.

b) ¿Qué es poco usual con respecto al enlace peptídico que forma el aminoácido *N*-terminal?

c) Escriba la semirreacción balanceada de la reacción de dos moléculas de glutatión para formar un enlace disulfuro. Indique si el glutatión es un agente biológico oxidante o reductor.

d) Escriba la ecuación balanceada de la reacción del glutatión con oxígeno molecular, O_2, para formar G–S–S–G y H_2O. Indique si el oxígeno molecular se oxida o se reduce en este proceso.

18.44 A continuación se muestra la fórmula estructural y el modelo de pelotas y varillas del edulcorante artificial aspartame (*Índice Merck*, 12a. ed., #874). Cada uno de los aminoácidos tiene configuración L.



a) Indique el nombre de los dos aminoácidos de esta molécula.

b) Calcule el punto isoeléctrico del aspartame.

c) Escriba las fórmulas estructurales de los productos de hidrólisis del aspartame en HCl 1 *M*.



El aspartame está presente en muchos alimentos y bebidas endulzados artificialmente. (*Charles D. Winters*)

Formas tridimensionales de polipéptidos y proteínas

18.45 Examine la conformación de hélice α. Indique si las cadenas de aminoácidos están ordenadas en el interior de la hélice, en el exterior de la hélice o de manera aleatoria.

18.46 Indique qué diferencia hay entre los puentes de hidrógeno intermoleculares e intramoleculares que se forman entre los grupos de las cadenas principales de polipéptidos. ¿En qué tipo de estructura secundaria se observan puentes de hidrógeno intermoleculares? ¿En qué tipo de estructura se observan puentes de hidrógeno intramoleculares?

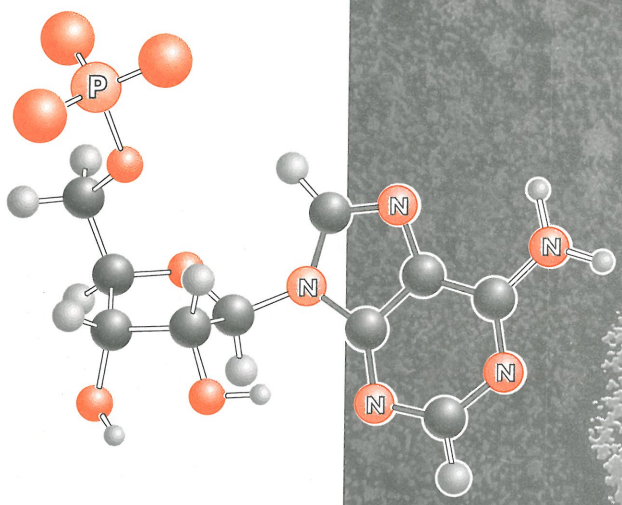
18.47 Diversas proteínas plasmáticas que se encuentran en medio acuoso son de forma globular. ¿Qué cadenas laterales de aminoácidos esperaría encontrar en la superficie de una proteína globular, en contacto con el entorno acuoso? ¿Qué cadenas esperaría encontrar en el interior, resguardadas del contacto con el entorno acuoso? Explique su respuesta.

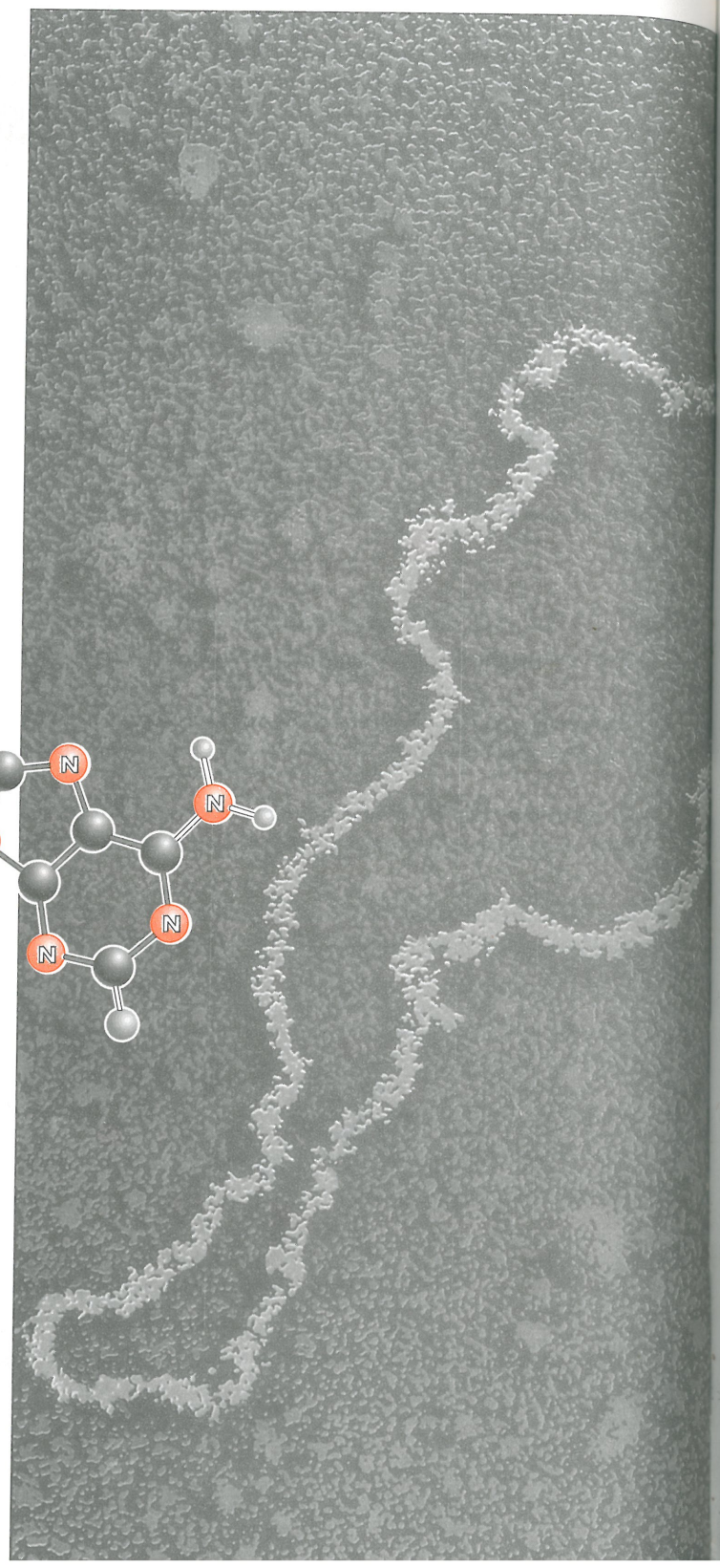
a) Leu **b)** Arg **c)** Ser **d)** Lys **e)** Phe

19

Ácidos nucleicos

19.1 Nucleósidos y nucleótidos
19.2 La estructura del DNA
19.3 Ácidos ribonucleicos
19.4 El código genético
19.5 Determinación de la secuencia de los ácidos nucleicos





Microfotografía electrónica con transmisión con colores falsos del DNA de un plásmido bacteriano. Cuando la pared celular de una bacteria como *Escherichia coli* se digiere parcialmente y después se somete a choque osmótico diluyendo en agua, su contenido se extruye hacia el exterior. En esta microfotografía electrónica se observa el cromosoma bacteriano en torno a la célula. (*Professor Stanley Cohen/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.*)

La organización, el mantenimiento y la regulación del funcionamiento celular requieren de enormes cantidades de información, y todas éstas deben procesarse cada vez que se duplica una célula. Con muy pocas excepciones, la **información genética** se encuentra almacenada y se transmite de una generación a la siguiente en forma de **ácidos desoxirribonucleicos (DNA)**. Los genes, que constituyen las unidades hereditarias de los cromosomas, son largos tirantes de DNA de doble hebra. Si se desenroscara el DNA de un cromosoma humano contenido en una sola célula, ¡mediría aproximadamente 1.8 metros de largo!

La información genética se expresa en dos etapas: la transcripción del DNA a los **ácidos ribonucleicos (RNA)** y posteriormente, la traducción para la síntesis de proteínas.

$$\text{DNA} \xrightarrow{\text{transcripción}} \text{RNA} \xrightarrow{\text{traducción}} \text{proteínas}$$

De este modo, el DNA constituye un depósito de la información genética de las células, mientras que el RNA sirve para transcribir y traducir esta información, la cual se expresa posteriormente a través de la síntesis de proteínas.

En el presente capítulo se examina la estructura de los nucleósidos y nucleótidos, y la manera en que estos monómeros se enlazan por enlaces covalentes para formar **ácidos nucleicos**. Después se describe cómo se codifica la información genética en las moléculas de DNA, la función de los tres tipos de ácidos ribonucleicos y, por último, cómo se determina la estructura primaria de una molécula de DNA.

Ácido nucleico Biopolímero que contiene tres tipos de unidades monoméricas: bases amina aromáticas heterocíclicas que se derivan de la purina y la pirimidina, los monosacáridos D-ribosa o 2-desoxi-D-ribosa y fosfato.

19.1 NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS

La hidrólisis controlada de los ácidos nucleicos produce tres componentes: bases aminas aromáticas heterocíclicas, los monosacáridos D-ribosa o 2-desoxi-D-ribosa (Secc. 16.1) y los iones fosfato. Las cinco bases aminas aromáticas heterocíclicas más comunes en los ácidos nucleicos se muestran en la figura 19.1. El uracilo, la citosina y la timina se llaman bases pirimidínicas por el nombre de la base a partir de la cual se originan; la adenina y la guanina se denominan bases púricas.

Un **nucleósido** es un compuesto que contiene D-ribosa o 2-desoxi-D-ribosa enlazada con una base amina aromática heterocíclica por un enlace β-*N*-glicosídico (Secc. 16.4A). El componente monosacárido del DNA es la 2-desoxi-D-ribosa, mientras que el del RNA es la D-ribosa. El enlace glicosídico se forma entre el *C*-1′ (el carbono anomérico) de la ribosa o 2-desoxirribosa y el *N*-1 de una base pirimidínica o el *N*-9 de una base púrica. En la figura 19.2 se muestra la fórmula estructural de un nucleósido derivado de la ribosa y el uracilo.

Nucleósido Unidad constitutiva de los ácidos nucleicos, que consta de D-ribosa o 2-desoxi-D-ribosa enlazada con una base amina aromática heterocíclica mediante un enlace β-*N*-glicosídico.

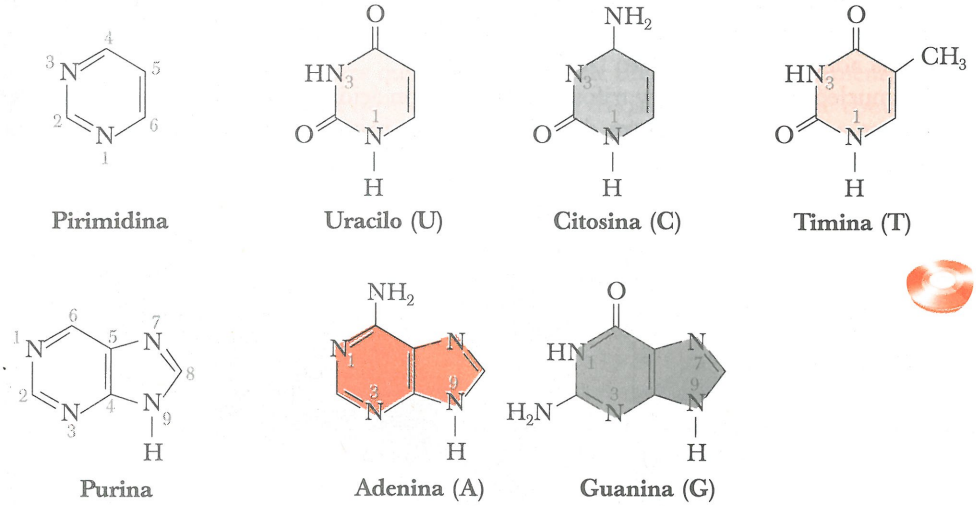
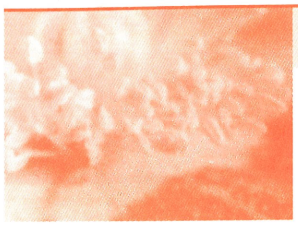


Fig. 19.1
Nombres y abreviaturas de una letra para las bases aminas aromáticas heterocíclicas más comunes en el DNA y RNA. Las bases se enumeran según los patrones de los compuestos de los cuales se derivan, pirimidina y purina.

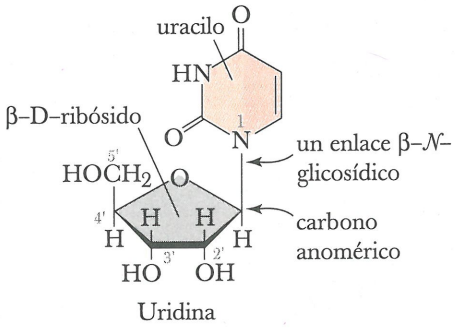


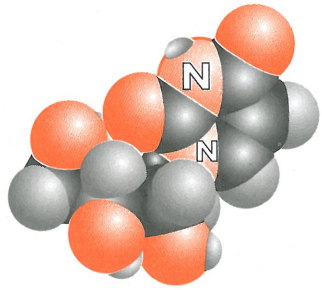
CONEXIONES QUÍMICAS

Retrovirus: del RNA al DNA

Una excepción importante en la secuencia de la expresión de la información genética, que es: DNA-RNA-proteína, son los retrovirus, organismos simples que guardan su información genética en forma de RNA, en vez de DNA. Los virus son incapaces de reproducirse por sí mismos, y deben emplear la maquinaria biosintética de las células huésped para reproducirse. Las células huésped no reconocen al RNA como forma de almacenamiento de la información genética, por lo cual la información codificada en el RNA viral debe transcribirse primero al DNA mediante el proceso llamado transcripción inversa. Posteriormente, esta información viral se transcribe a formas de RNA reconocidas por el mecanismo para la síntesis de proteínas de la célula huésped. El **virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)** es un retrovirus y produce la afección llamada **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)**.

Fig. 19.2
La uridina, un nucleósido. Los números de los átomos de los anillos del monosacárido llevan el símbolo prima para diferenciarlos de los números de los átomos de las bases aminas aromáticas heterocíclicas.





Nucleótido Nucleósido en el cual una molécula de ácido fosfórico está esterificada con el —OH de un monosacárido, con mayor frecuencia el 3′—OH o el 5′—OH.

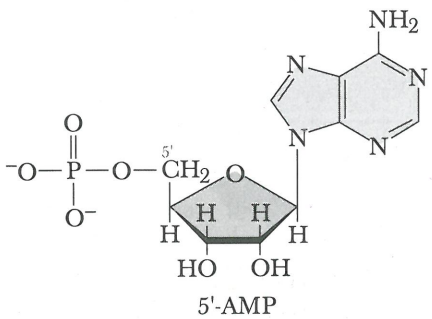
Un **nucleótido** es un nucleósido en el cual una molécula de ácido fosfórico se halla esterificada con un hidroxilo libre del monosacárido, que comúnmente es el 3′-hidroxilo o el 5′-hidroxilo. Los nucleótidos se nombran por el nombre del nucleósido del cual se derivan seguidos por la palabra "monofosfato". La posición del éster fosfórico se especifica por el número del carbono al cual se encuentra enlazado. En la figura 19.3 se muestra una fórmula estructural y un modelo espacial de la adenosina 5′-monofosfato. Los ésteres monofosfóricos son ácidos dipróticos con valores de pK_a de aproximadamente 1 y 6. Por lo tanto, a pH 7 los dos hidrógenos de un monoéster fosfórico se encuentran totalmente ionizados, e imparten al nucleótido una carga de –2.

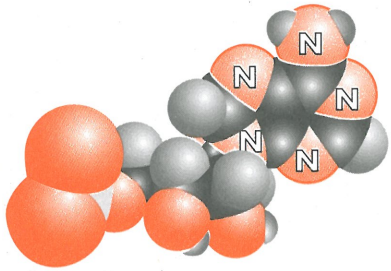
Los nucleósidos monofosfato pueden fosforilarse más ampliamente para formar nucleósidos difosfato y nucleósidos trifosfato. En la figura 19.4 se muestra la fórmula estructural de la adenosina 5′-trifosfato (ATP).

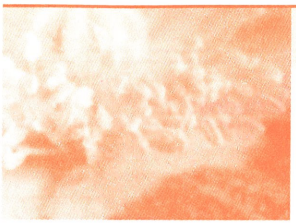
Los nucleósidos difosfato y trifosfato también son ácidos polipróticos y se ionizan extensamente a pH 7.0. Los valores de pK_a de los tres primeros pasos de ionización de la

Fig. 19.3
Adenosina 5'-monofosfato, un nucleótido. El grupo fosfato se encuentra totalmente ionizado a pH 7.0, por lo cual este nucleótido tiene carga de –2.









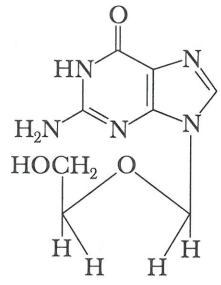
CONEXIONES QUÍMICAS

La búsqueda de fármacos antivirales

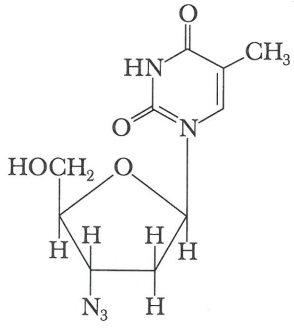
La búsqueda de fármacos antivirales ha sido más difícil que la búsqueda de fármacos antibacterianos, principalmente porque la replicación viral depende de los procesos metabólicos de la célula invadida. De este modo, es probable que los fármacos antivirales también dañen a las células que albergan al virus. El reto en el desarrollo de fármacos antivirales es comprender la bioquímica de los virus y desarrollar fármacos dirigidos contra procesos específicos para ellos. En comparación con el amplio número de fármacos antibacterianos de que se dispone, sólo se cuenta con unos cuantos fármacos antivirales, y no son de acción tan eficaz como los antibióticos en contra de las infecciones bacterianas.

El aciclovir (*Índice Merck*, 12a. ed., #148) es uno de los primeros fármacos de una nueva familia para tratar enfermedades infecciosas causadas por el virus DNA llamado virus del herpes. Las infecciones por herpes en el ser humano son de dos tipos: herpes simple tipo 1, que da lugar a úlceras en boca y ojos, y herpes simple tipo 2, que da lugar a infecciones genitales graves. El aciclovir es sumamente eficaz contra las infecciones genitales causadas por el virus herpético. Este fármaco es activado *in vivo* por conversión del –OH primario (que corresponde al 5'-OH de una ribosa o desoxirribosa) para formar un trifosfato. Por su semejanza con la desoxiguanosina trifosfato, un precursor esencial para la síntesis de DNA, la DNA polimerasa viral toma el aciclovir trifosfato y forma un complejo enzima-sustrato, el cual carece del 3'-OH para que la replicación continúe. De este modo, el complejo enzima-sustrato pierde su actividad (se transforma en un complejo terminal), alterando la replicación viral, y el virus se destruye.

Quizá el más conocido de los nuevos antimetabolitos virales sea la zidovudina (AZT, *Índice Merck*, 12a. ed., #10254), un análogo de la desoxitimidina, en el cual el 3'–OH ha sido reemplazado por un grupo azida, N_3. El AZT es eficaz contra el HIV-1, el retrovirus que es el agente causal del sida. Es transformado *in vivo* por las enzimas celulares a 5'-trifosfato, reconocido como desoxitimidina 5'-trifosfato por la DNA polimerasa dependiente del RNA (transcriptasa inversa), y se agrega a la cadena de DNA en crecimiento. Una vez en su sitio, detiene la elongación de la cadena, porque no cuenta con un 3'–OH para que se agregue el siguiente desoxinucleótido. El AZT debe su eficacia al hecho de que se enlaza más fuertemente con la transcriptasa inversa viral que con la DNA polimerasa humana.

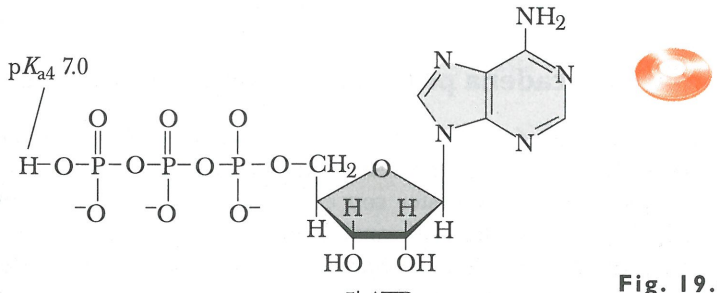


Aciclovir
(dibujado para mostrar su relación estructural con la 2-desoxiguanosina)



Zidovudina
(ácidotimidina; AZT)

adenosina trifosfato son menores que 5.0 y su valor de pK_{a4} es aproximadamente 7.0. Por lo tanto, a pH 7.0 alrededor de 50% de la adenosina trifosfato está presente como ATP^{4-}, y 50% como ATP^{3-}.



5'-ATP

Fig. 19.4
Adenosina trifosfato, ATP

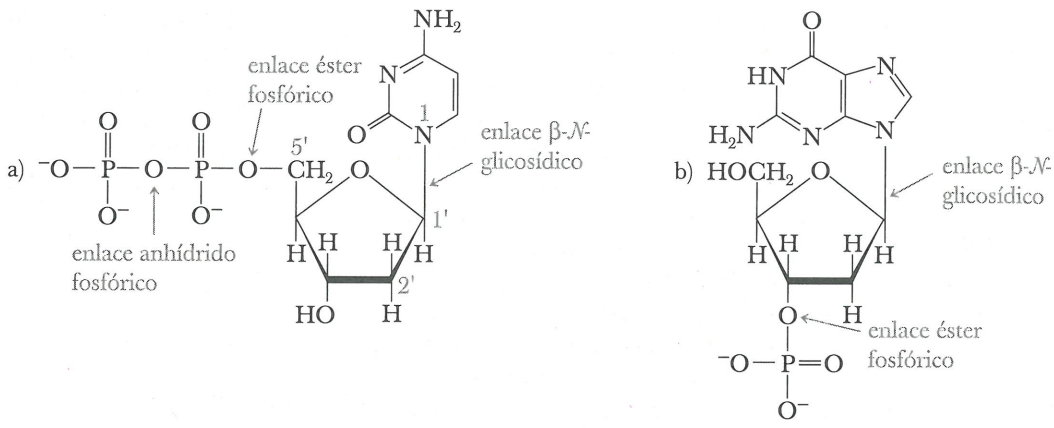
EJEMPLO 19.1

Dibuje la fórmula estructural de cada uno de los siguientes nucleótidos:

a) 2′-Desoxicitidina 5′-difosfato
b) 2′-Desoxiguanosina 3′-monofosfato

SOLUCIÓN

a) La citosina está unida mediante un enlace β-*N*-glicosídico entre el *N*-1 de la citosina y el *C*-1 del hemiacetal cíclico de la 2-desoxi-D-ribosa. El 5′-hidroxilo de la pentosa está enlazado con un grupo fosfato mediante un enlace éster, y a su vez, este fosfato está enlazado con un segundo grupo fosfato mediante un enlace anhídrido.
b) La guanina está enlazada mediante un enlace β-*N*-glicosídico entre la *N*-9 guanina y el *C*-1 del hemiacetal cíclico de la 2-desoxi-D-ribosa. El grupo 3′-hidroxilo de la pentosa está unido con un grupo fosfato mediante un enlace éster.



Problema de práctica 19.1

Dibuje una fórmula estructural de los siguientes nucleótidos:

a) 2′-Desoxitimidina 5′-monofosfato
b) 2′-Desoxitimidina 3′-monofosfato

19.2 LA ESTRUCTURA DEL DNA

En el capítulo 18 se mencionó que los cuatro niveles de complejidad estructural de los polipéptidos y proteínas se denominan estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria. En los ácidos nucleicos se observan tres niveles de complejidad estructural, y aunque estos niveles son comparables en cierto grado a los de polipéptidos y proteínas, también difieren de manera significativa.

A. Estructura primaria: la cadena principal de enlaces covalentes

Los ácidos desoxirribonucleicos constan de una cadena principal donde se alternan unidades de desoxirribosa y fosfato, y en la cual el grupo 3′-hidroxilo de una unidad de desoxirribosa está unido mediante un enlace fosfodiéster con el grupo 5′-hidroxilo de otra unidad de desoxirribosa (Fig. 19.5). Esta cadena principal de pentosa-fosfodiéster es constante a lo largo de toda la molécula de DNA. Una base amina aromática heterocíclica (adenina, guanina, timina o citosina) se encuentra enlazada a cada unidad de desoxirribosa

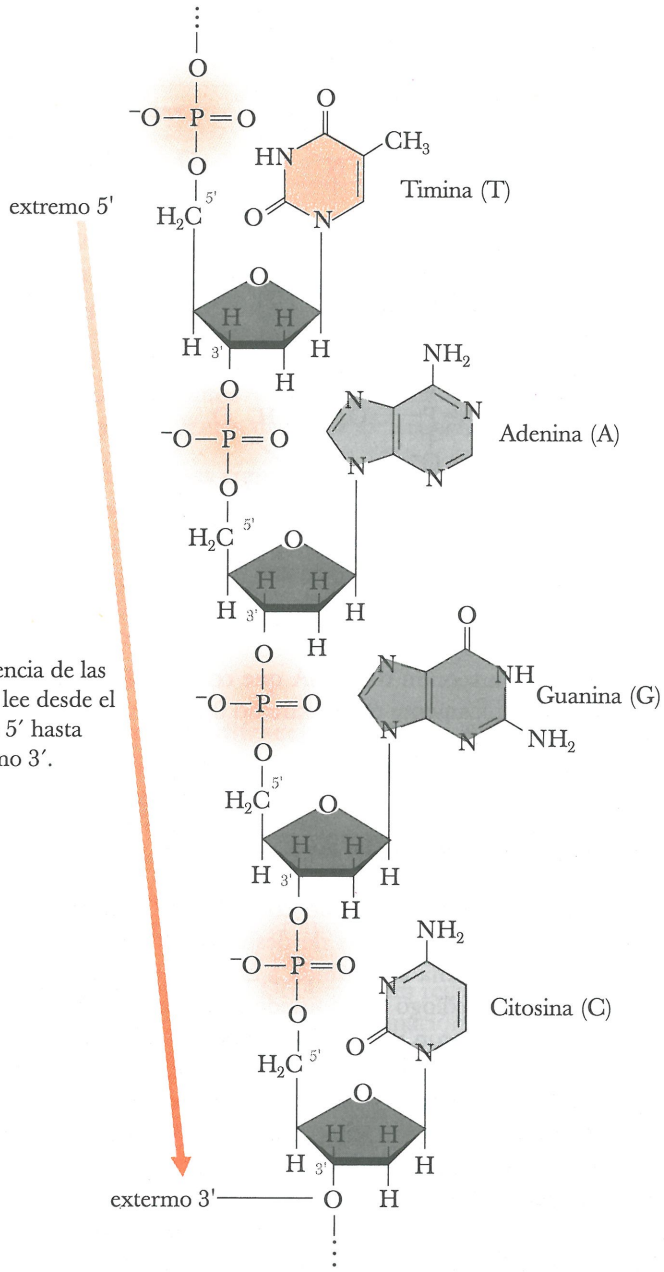


Fig. 19.5
Tetranucleótido de una sección de DNA de una sola hebra.

mediante un enlace β-*N*-glicosídico. La **estructura primaria** del DNA se refiere al orden de las bases heterocíclicas a lo largo de la cadena principal de pentosa-fosfodiéster. La secuencia de bases se lee desde el **extremo 5′** hasta el **extremo 3′**.

Estructura primaria de los ácidos nucleicos Secuencia de bases a lo largo de la cadena principal de pentosa-fosfodiéster de una molécula de DNA o RNA, la cual se lee desde el extremo 5' hasta el extremo 3'.

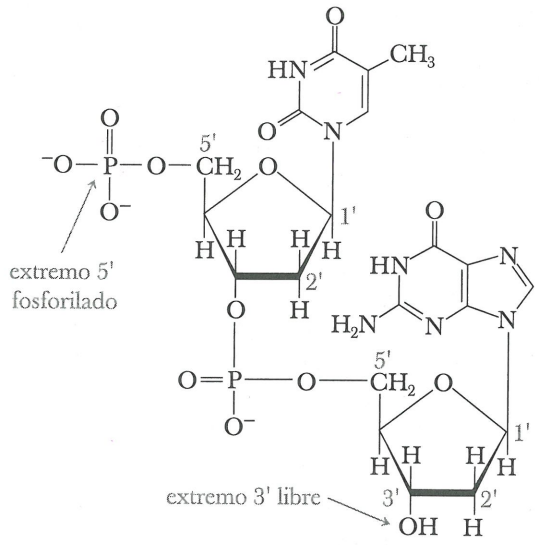
Extremo 5' El extremo de un polinucleótido en el cual el 5'-OH de la pentosa terminal se encuentra libre.

Extremo 3' Extremo de un polinucleótido en el cual el 3' —OH de la pentosa terminal se encuentra libre.

EJEMPLO 19.2

Dibuje la fórmula estructural del dinucleótido TG del DNA que está fosforilado únicamente en el extremo 5′.

SOLUCIÓN



Problema de práctica 19.2

Dibuje la fórmula estructural de la sección del DNA que contiene la secuencia de bases CTG y se encuentra fosforilada únicamente en el extremo 3′.

B. Estructura secundaria: la doble hélice

Estructura secundaria de los ácidos nucleicos Arreglo ordenado de las hebras de ácido nucleico.

A comienzos de la década de 1950 se determinó con claridad que las moléculas de DNA constan de cadenas de unidades alternas de desoxirribosa y fosfato unidas por enlaces 3′,5′-fosfodiéster, y que hay una base unida a cada desoxirribosa mediante un enlace β-*N*-glicosídico. En 1953, el biólogo estadounidense James D. Watson y el físico británico Francis H.C. Crick propusieron un modelo de doble hélice para la **estructura secundaria del DNA**. Watson, Crick y Maurice Wilkins compartieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1962 por "sus descubrimientos con respecto a la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su significado para la transferencia de información en la materia viva". Aunque Rosalind Franklin también participó en esta investigación, su nombre se omitió de la lista del Premio Nobel a consecuencia de su defunción en 1958, a los 37 años de edad. La fundación Nobel no concede premios póstumos.

El modelo de Watson y Crick se basó en modelos moleculares y en dos líneas de observaciones experimentales: el análisis químico de las composiciones de bases del DNA y el análisis matemático de los patrones de los cristales de DNA obtenidos por difracción de rayos X.

Composición de bases

En determinado momento se pensó que las cuatro bases principales se producían en las mismas proporciones y que quizá se repetían en un patrón regular a lo largo de la cadena principal de pentosa-fosfodiéster del DNA en todas las especies. Sin embargo, las determinaciones más precisas de la composición de las bases realizadas por Erwin Chargaff, revelaron que éstas no se producen en las mismas proporciones (Tabla 19.1).

TABLA 19.1 Comparación de la composición de bases, y el porcentaje molar del DNA de varios organismos

	Purinas		Pirimidinas				
Organismo	**A**	**G**	**C**	**T**	**A/T**	**G/C**	**Purinas/ pirimidinas**
humano	30.4	19.9	19.9	30.1	1.01	1.00	1.01
oveja	29.3	21.4	21.0	28.3	1.04	1.02	1.03
levadura	31.7	18.3	17.4	32.6	0.97	1.05	1.00
E. coli	26.0	24.9	25.2	23.9	1.09	0.99	1.04

Basándose en estos datos y otros relacionados, los investigadores llegaron a las siguientes conclusiones: (Dentro del error experimental.)

1. La composición de bases como porcentaje molar de cualquier organismo es la misma en todas las células de dicho organismo y es característica de él.
2. Los porcentajes molares de adenina (una base púrica) y timina (una base pirimidina) son iguales. Los porcentajes molares de guanina (una base púrica) y citosina (una base pirimidínica) también son iguales.
3. Los porcentajes molares de las bases púricas (A + G) y de las bases pirimidínicas (C + T) son iguales.

Análisis de patrones por difracción de rayos X

Rosalind Franklin y Maurice Wilkins obtuvieron información adicional sobre la estructura del DNA analizando las fotografías obtenidas por difracción de rayos X. Estos patrones de difracción revelaron que, aunque la composición de bases del DNA aislado de diferentes organismos varía, las propias moléculas de DNA son de un espesor notablemente uniforme. Son largas y bastante rectas, con un diámetro externo de aproximadamente 20 Å, y no tienen más de 12 átomos de grosor. Además, el patrón cristalográfico se repite cada 34 Å. Éste constituyó uno de los principales problemas por resolver: ¿Por qué las dimensiones moleculares del DNA eran tan regulares, aunque los porcentajes relativos de las diversas bases diferían tanto? La información acumulada permitió proponer una hipótesis sobre la estructura del DNA.



Watson y Crick con su modelo de una molécula de DNA. (*Tomado de M.M. Jones* y col., *Chemistry, Man, and Society, 4th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1983, p. 256*)



Rosalind Franklin (1920-1958). En 1951 ingresó al Laboratorio de Biofísica de King's College, Londres, donde inició sus estudios sobre la aplicación de métodos de difracción de rayos X al estudio del DNA. Se le atribuyen los descubrimientos que establecieron la densidad del DNA, su conformación helicoidal y otros aspectos importantes. Por lo tanto, su trabajo fue importante para el modelo del DNA desarrollado por Watson y Crick. Murió en 1958, a los 37 años, y como el Premio Nobel nunca se concede de manera póstuma, no compartió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1962 con Watson, Crick y Wilkins. Inicialmente, la relación entre Watson, Crick y Franklin era difícil, pero más adelante Watson indicó que "posteriormente logramos apreciar ... las dificultades que esta inteligente mujer afronta para ser aceptada por el mundo científico, donde a menudo se considera que las mujeres son simples distracciones del pensamiento serio". (*Vittorio Luzzati/Centre Nationale de Génétique Moléculaire*)

Modelo de Watson y Crick Modelo de doble hélice para la estructura secundaria de una molécula de DNA.

Doble hélice Tipo de estructura secundaria de las moléculas de DNA en el cual dos hebras de polinucleótidos antiparalelas están enroscadas hacia la derecha en torno a un mismo eje.

La doble hélice

El fundamento del **modelo de Watson y Crick** es el postulado de que la molécula de DNA está formada por una **doble hélice** complementaria. Consta de dos hebras antiparalelas de polinucleótidos enroscados hacia la derecha en torno al mismo eje para formar una doble hélice. Como ilustran los modelos de cintas de la figura 19.6, la doble hélice se relaciona con la quiralidad; las dobles hélices que se enroscan hacia la izquierda o hacia la derecha, se relacionan por la reflexión del mismo modo que los enantiómeros.

Para explicar las relaciones de bases observadas y el grosor uniforme del DNA, Watson y Crick postularon que las bases púricas y pirimídicas se proyectan hacia adentro, hacia el eje de la hélice y siempre se aparean de manera muy específica. Según modelos a escala, las dimensiones del par de bases adenina-timina son casi idénticas a las del par de bases guanina-citosina, y la longitud de cada par es consistente con el espesor de la cadena interna del DNA (Fig. 19.7). De este modo, si la primera base púrica de una cadena es la adenina, entonces su base complementaria en la cadena antiparalela es la timina. De manera similar, si la base púrica de una cadena es la guanina, su base complementaria en la cadena antiparalela es la citosina.

Una característica importante del modelo de Watson y Crick es que ningún otro apareamiento de bases es consistente con el espesor observado de la molécula de DNA. Un par de bases pirimidínicas resultan demasiado pequeñas para explicar el espesor observado, mientras que un par de bases púricas resultan demasiado grandes. Así, de acuerdo con el modelo de Watson-Crick, las unidades que se repiten en una molécula de DNA de doble hélice no son bases sencillas de diferentes dimensiones, sino pares de bases de dimensiones casi idénticas.

Para explicar la periodicidad observada en los datos de rayos X, Watson y Crick postularon que los pares de bases se apilan uno sobre otro con una distancia de 3.4 Å entre cada par y que cada vuelta de la hélice está constituida por 10 pares de bases. Se produce una vuelta completa de la hélice cada 34 Å. En la figura 19.8 se observa un modelo de **DNA-B** de doble hebra, el cual constituye la forma predominante de DNA en solución acuosa diluida y se cree es la forma más abundante en la naturaleza.

En la doble hélice, las bases de cada par no se encuentran directamente opuestas una a la otra a lo largo del diámetro de la hélice, sino que están ligeramente desplazadas. Este desplazamiento y la orientación relativa de los enlaces glicosídicos que unen a cada base con la cadena principal de azúcar-fosfato dan lugar a dos muescas de diferente tamaño, la muesca menor y la mayor (Fig. 19.8). Cada muesca corre a lo largo de la longitud de una columna cilíndrica de la doble hélice. La muesca mayor mide aproximadamente 22 Å de ancho, y la muesca menor aproximadamente 12 Å de ancho.

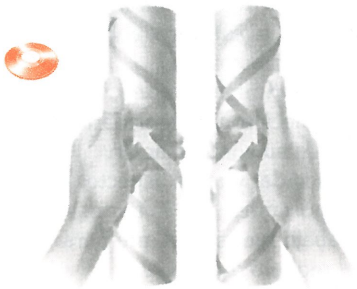


Fig. 19.6
La doble hélice del DNA tiene quiralidad relacionada con la hélice. Las dobles hélices enroscadas hacia la derecha y hacia la izquierda de cadenas de DNA idénticas en otros aspectos, son imágenes en el espejo no superponibles.

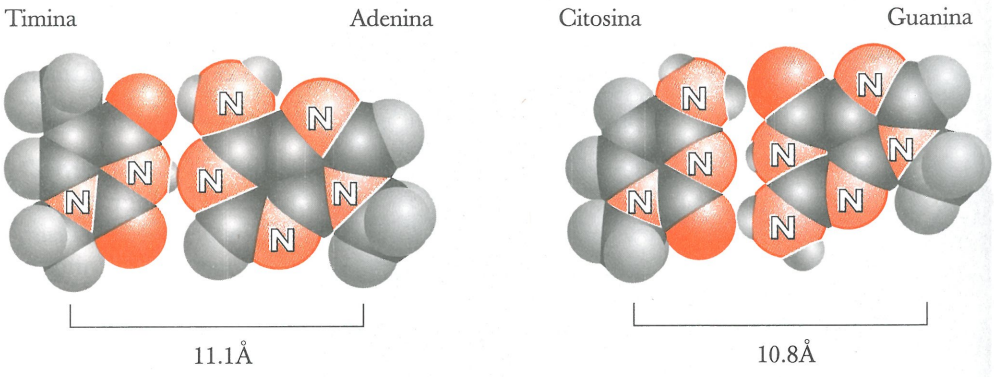


Fig. 19.7
Apareamiento de bases entre adenina y timina (A-T) y entre guanina y citosina (G-C). El par de bases A-T está unido por dos puentes de hidrógeno, mientras que el par de bases G-C está unido por tres puentes de hidrógeno.

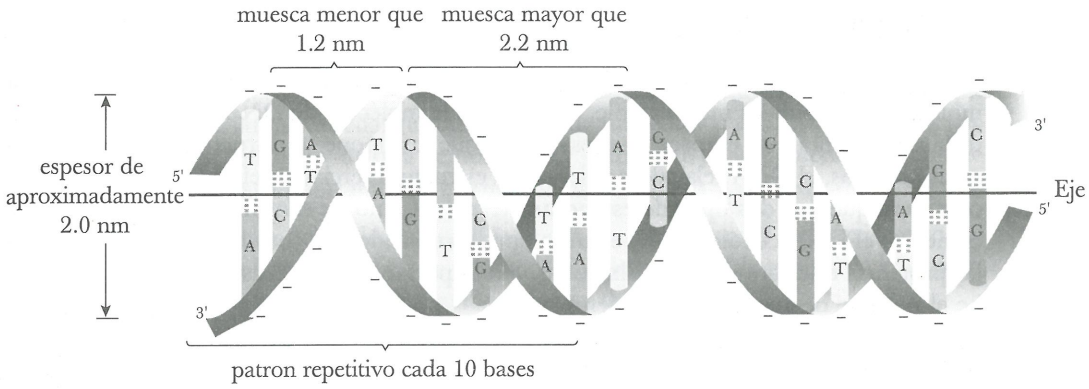


Fig. 19.8
Modelo de cintas del DNA-B de doble hebra. Cada cinta representa la cadena principal de pentosa-fosfodiéster de una molécula de DNA de hebra sencilla. Las hebras son antiparalelas: una hebra corre hacia la izquierda, del extremo 5′ al 3′, y la otra hacia la derecha, del extremo 5′ al 3′. Se muestran los puentes de hidrógeno mediante tres líneas punteadas entre cada par de bases G-C y dos líneas punteadas entre cada par de bases A-T.

En la figura 19.9 se muestra en más detalle la doble hélice idealizada del DNA-B. En este modelo se reconocen con claridad la muesca mayor y la muesca menor.

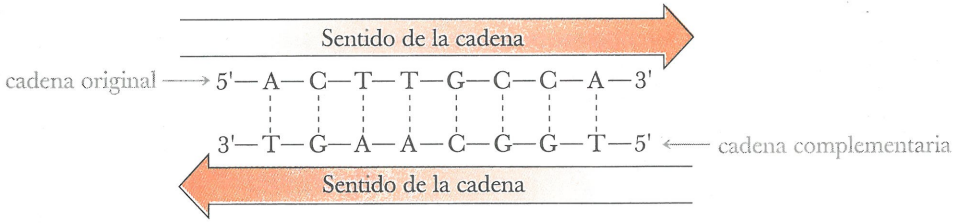
Se conocen otras formas de estructura secundaria que difieren en la distancia entre los pares de bases apilados y en el número de pares de bases por cada vuelta de la hélice. Una de las más comunes, el **DNA-A**, también es una hélice hacia la derecha, pero más gruesa que el DNA-B, y presenta una distancia de repetición de tan sólo 29 Å. Hay 10 pares de bases por vuelta de la hélice, con un espaciamiento de 2.9 Å entre pares.

EJEMPLO 19.3

La hebra de cierta molécula de DNA contiene la siguiente secuencia de bases 5′-ACTTGCCA-3′. Escriba la cadena complementaria de esta secuencia de bases del DNA.

SOLUCIÓN

Recuerde que la secuencia de bases siempre se escribe partiendo del extremo 5′ de la cadena hacia el extremo 3′, que A se aparea con T, y que G se aparea con C. En el DNA de doble hebra, ambas tiras corren en sentido opuesto (son antiparalelas), de modo que el extremo 5′ de una de ellas se une con el extremo 3′ de la otra.



A partir del extremo 5′, la cadena complementarias es 5′-TGGCAAGT-3′.

Problema de práctica 19.3

Escriba la secuencia de bases complementaria para la siguiente secuencia de DNA 5′-CCGTACGA-3′:

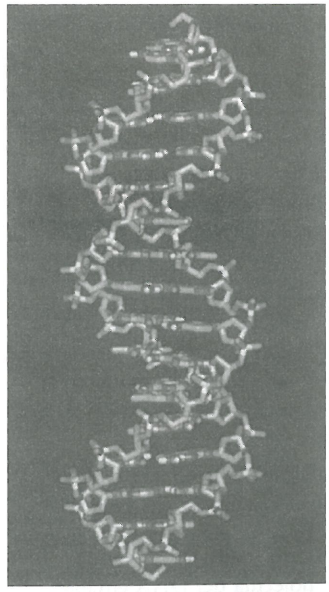


Fig. 19.9
B-DNA. Modelo del DNA-B.

C. Estructura terciaria: el DNA superenroscado

Estructura terciaria de los ácidos nucleicos Ordenamiento tridimensional de todos los átomos de un ácido nucleico, denominado superenroscamiento.

DNA circular Tipo de DNA de doble hebra, en el cual los extremos 5′ y 3′ están unidos por grupos fosfodiéster.

La longitud de una molécula de DNA es considerablemente mayor que su diámetro y la molécula extendida es muy flexible. Se dice que la molécula de DNA se encuentra relajada si no presenta más enroscamientos que los que le impone su estructura secundaria. En otras palabras, el DNA relajado no tiene una estructura terciaria definida con claridad. Se considera que hay dos tipos de **estructura terciaria**, uno de ellos inducido por perturbaciones en el DNA circular y un segundo tipo introducido por coordinación del DNA con las proteínas nucleares llamadas histonas. Sin importar su tipo, la estructura terciaria recibe el nombre de **superenroscamiento**.

Superenroscamiento del DNA circular

El **DNA circular** es un tipo de DNA de doble hebra en el cual los dos extremos de cada hebra están unidos por enlaces fosfodiéster (Fig. 19.10a). Este tipo de DNA, que constituye la forma más importante en bacterias y virus, también se denomina DNA circular dúplex (porque tiene doble cadena). Es posible abrir una cadena del DNA circular, desenroscarla parcialmente y después volverla a unir. La sección desenroscada introduce una tensión en la molécula, porque el tramo no helicoidal es menos estable que las secciones helicoidales de bases apareadas por puentes de hidrógeno. En ocasiones, la tensión queda localizada en la brecha no helicoidal, o puede también diseminarse uniformemente en todo el DNA circular por introducción de **giros superhelicoidales**, un giro por cada vuelta de hélice desenroscada. El DNA circular de la figura 19.10b fue desenroscado cuatro vueltas completas de la hélice. La tensión introducida por este desenroscamiento se distribuye de manera uniforme en toda la molécula por introducción de cuatro giros superhelicoidales (Fig. 19.10c). La interconversión del DNA relajado a superenroscado es catalizada por un grupo de enzimas llamado topoisomerasas y girasas.

Histona Proteína abundante en los aminoácidos lisina y arginina; esta proteína se encuentra unida con las moléculas de DNA.

Cromatina Complejo que se forma entre las moléculas de DNA con carga negativa y las histonas con carga positiva.

Superenroscamiento del DNA lineal

El superenroscamiento del DNA lineal en plantas y animales es de otro tipo y se debe a las interacciones entre las moléculas de DNA con carga negativa y un grupo de proteínas con carga positiva llamado **histonas**. Éstas últimas son particularmente ricas en lisina y arginina, y al pH de la mayoría de los líquidos del cuerpo, presentan abundante sitios con carga positiva en toda su estructura. El complejo entre el DNA con cargas negativas y las histonas con cargas positivas se llama **cromatina**. Las histonas se unen para formar partículas en torno a las cuales se enrosca el DNA de doble hebra. El enroscamiento posterior del DNA produce la cromatina, la cual se encuentra en el núcleo de las células.

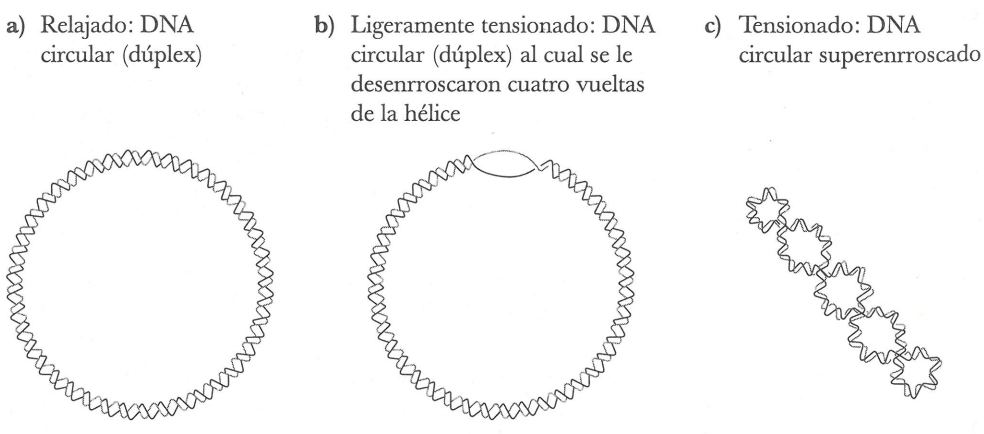


Fig. 19.10 DNA relajado y superenroscado. a) El DNA circular está relajado. b) Se rompe una cadena, se desenroscan cuatro giros y se vuelven a unir los extremos. La tensión del enroscamiento se encuentra ubicada en el tramo no helicoidal. c) El superenrroscamiento de cuatro giros distribuye la tensión del desenroscamiento uniformemente en toda la molécula del DNA circular.

19.3 ÁCIDOS RIBONUCLEICOS

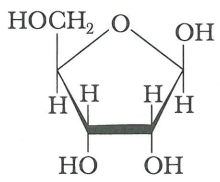


DNA superenroscado de una mitocondria. (*Fran Heyl Associates*)

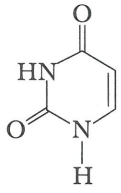
Los ácidos ribonucleicos (RNA) se asemejan a los ácidos desoxirribonucleicos porque también constan de largas cadenas no ramificadas de nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster entre el 3′-hidroxilo de una pentosa y el 5′-hidroxilo de la siguiente. Sin embargo, hay tres diferencias importantes de estructura entre el RNA y el DNA:

1. La unidad de pentosa del RNA es una β-D-ribosa, en vez de una β-2-desoxi-D-ribosa.
2. Las bases pirimidínicas del RNA son uracilo y citosina, en vez de timina y citosina.
3. El RNA está formada por una sola cadena, en vez de dos.

A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de la forma furanosa de la D-ribosa y del uracilo.



β-D-Ribofuranosa
(β-D-Ribosa)



Uracilo (U)

Las células contienen hasta ocho veces más RNA que DNA, y además, el RNA existe en diferentes formas, y hay múltiples copias de cada forma. Las moléculas de RNA se clasifican según su estructura y función en tres tipos principales: RNA ribosómico, RNA de transferencia y RNA mensajero. En la tabla 19.2 se resume el rango de pesos moleculares, el número de nucleótidos y el porcentaje de abundancia de estos tipos de moléculas en las células de *E. coli*.

TABLA 19.2 Tipos de RNA que se encuentran en las células de *E. coli*

Tipo	Rango de peso molecular (g/mol)	Número de nucléotidos	Porcentaje de RCA en la célula
mRNA	25,000–1,000,000	75–3000	2
tRNA	23,000–30,000	73–94	16
rRNA	35,000–1,100,000	120–2904	82

A. RNA ribosómico

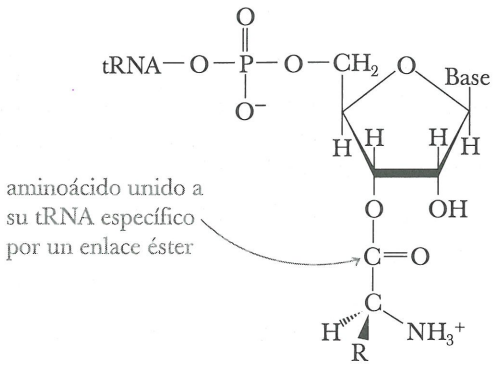
La mayor parte del **RNA ribosómico (rRNA)** se encuentra en el citoplasma, en las partículas subcelulares llamadas ribosomas, que pueden contener hasta 60% de RNA y 40% de proteínas. Los ribosomas son el sitio donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas en la célula.

RNA ribosómico (rRNA) Ácido ribonucleico que se encuentra en los ribosomas, que son los sitios donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas.

B. RNA de transferencia

El **RNA de transferencia (tRNA)** está constituido por moléculas de peso molecular más bajo que los demás ácidos nucleicos y consta de 73 a 94 nucleótidos en una cadena única. La función del tRNA es llevar los aminoácidos a los sitios de síntesis de proteínas en los ribosomas. Cada aminoácido tiene por lo menos un tRNA dedicado de manera específica a este fin, y algunos aminoácidos tienen más de uno. En el proceso de transferencia, el aminoácido se une con el tRNA específico mediante un enlace éster entre el grupo α-carboxilo del aminoácido y el grupo 3′-hidroxilo de la ribosa en el extremo 3′ del tRNA.

RNA de transferencia (tRNA) Ácido ribonucleico que transporta un aminoácido específico hacia el sitio donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas en los ribosomas.



C. RNA mensajero

RNA mensajero (mRNA)
Ácido ribonucleico que lleva la información genética codificada del DNA a los ribosomas para la síntesis de proteínas.

Los **RNA mensajeros (mRNA)** están presentes en la célula en cantidades relativamente bajas y son de corta duración. Presentan una hebra única y su síntesis es dirigida por la información codificada en las moléculas de DNA. El DNA de hebra doble se desenrosca, y se inicia la síntesis de una hebra complementaria de mRNA utilizando una de las hebras de DNA como patrón, comenzando a partir del extremo 3′. La síntesis de mRNA a partir de una hebra de DNA se llama transcripción, porque la información genética contenida en la secuencia de bases del DNA se transcribe como una secuencia complementaria de bases en el mRNA. El nombre "mensajero" se deriva de la función de este tipo de RNA: llevar la información genética codificada del DNA a los ribosomas para la síntesis de nuevas proteínas.

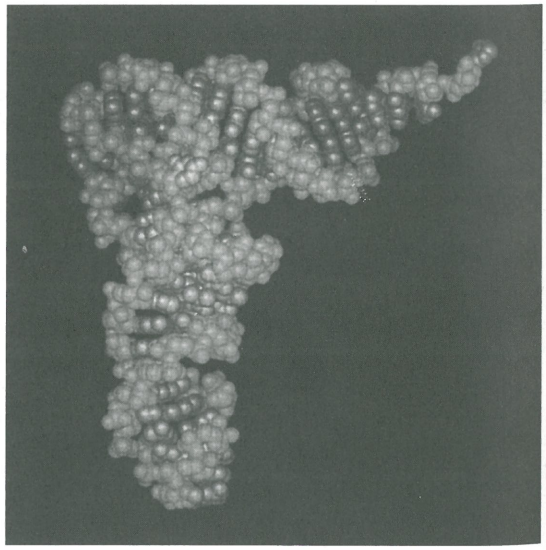
EJEMPLO 19.4

A continuación se muestra la secuencia de bases de una porción de DNA. Escriba la secuencia de bases del mRNA que se sintetiza empleando esta sección del DNA como patrón.

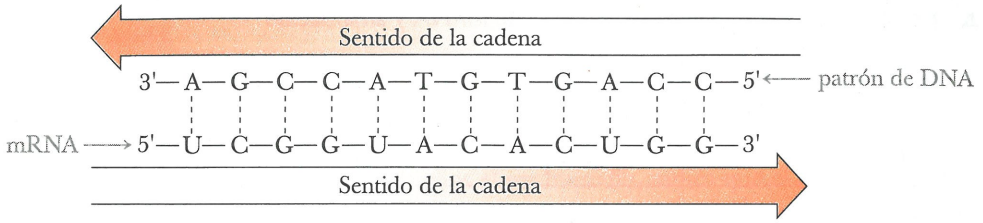
3′-A-G-C-C-A-T-G-T-G-A-C-C-5′

SOLUCIÓN

La síntesis del RNA comienza en el extremo 3′ del patrón del DNA y avanza hacia el extremo 5′. La cadena complementaria de mRNA se forma usando las bases C, G, A y U. El uracilo (U) es la base complementaria de la adenina (A) del DNA.



Modelo espacial de la tRNA fenilalanina de la levadura. (*Según S.H. Kim, in P. Schimmel, D. Söll, and J.N. Abelson, dirs., Transfer RNA: Structure, Properties, and Recognition, New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1979*)



Partiendo del extremo 5′, la secuencia del mRNA es 5′-UCGGUACACUGG-3′.

Problema de práctica 19.4

A continuación se incluye una porción de la secuencia de nucleótidos del tRNA de la fenilalanina.

3′-ACCACCUGCUCAGGCCUU-5′

Escriba la secuencia de nucleótidos de su DNA complementario.

19.4 El código genético

A. Naturaleza de triplete del código genético

A comienzos de la década de 1950 se hizo evidente que la secuencia de bases en las moléculas de DNA era el sitio donde se almacena la información genética y que esa secuencia de bases dirige la síntesis del RNA mensajero, el cual a su vez dirige la síntesis de las proteínas. Sin embargo, afirmar que "la secuencia de bases del DNA dirige la síntesis de proteínas" da lugar al siguiente problema: ¿De qué modo una molécula que sólo contiene cuatro unidades variables (adenina, citosina, guanina y timina) puede dirigir la síntesis de moléculas que contienen hasta 20 unidades variables (los aminoácidos que se derivan de las proteínas)? ¿Cómo se puede codificar con un alfabeto de tan sólo cuatro letras el orden de las letras en un alfabeto constituido por 20 caracteres, como se observa en las proteínas?

Una respuesta evidente es que el aminoácido no es codificado por una sola base, sino más bien por una combinación de ellas. Si el código consta de pares de nucleótidos, hay $4^2 = 16$ combinaciones posibles; eso constituye un código más extenso, pero aún no es suficiente como para codificar 20 aminoácidos. Si el código consta de nucleótidos en grupos de tres, habrá $4^3 = 64$ combinaciones posibles; éste sí constituye un código con amplitud suficiente para la estructura primaria de una proteína. Esto parece ser una solución muy simple para el problema y quizá la evolución haya incurrido en intentos fallidos durante millones de años para lograr desarrollarlo. Sin embargo, actualmente se cuenta con pruebas obtenidas al comparar las secuencias de los genes (ácidos nucleicos) y las proteínas (aminoácidos), que indican que la naturaleza sí emplea este código simple de tres letras llamado triplete para almacenar la información genética. Cada triplete de nucleótidos se denomina **codón**.

Codón Triplete de nucleótidos del mRNA que dirige la incorporación de un aminoácido específico a la secuencia de un polipéptido.

B. Desciframiento del código genético

La siguiente pregunta es, ¿cuál de los 64 tripletes codifica a cada aminoácido? En 1961, Marshall Nirenberg propuso un método experimental simple para resolver este problema, el cual se basó en la observación de que los polinucleótidos sintéticos dirigen la síntesis de polipéptidos de manera muy similar a los mRNA naturales. Nirenberg incubó ribosomas,

TABLA 19.3 El código genético: codones de mRNA y aminoácido que dirige cada codón

Primera posición (extremo 5')	Segunda posición								Tercera posición (extremo 3')
	U		C		A		G		
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CUU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG*	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gy	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G

* El AUG también sirve como principal codón de iniciación

aminoácidos, tRNA y enzimas adecuadas para la síntesis de proteínas. Al emplear únicamente estos componentes, no se produjo síntesis de polipéptidos; sin embargo, cuando agregó un ácido poliuridílico sintético (poli U), se sintetizó un polipéptido de alto peso molecular. Lo más importante, el polipéptido sintético contenía únicamente fenilalanina. Gracias a este descubrimiento se logró descifrar el primer elemento del código genético: el triplete UUU codifica para la fenilalanina.

Se llevaron a cabo experimentos similares con diferentes polirribonucleótidos sintéticos y se determinó, por ejemplo, que el ácido poliadenílico (poli A) conduce a la síntesis de polilisina, y que el ácido policitidílico (poli C), a la síntesis de poliprolina. Para 1964 ya se habían descifrado los 64 codones (Tabla 19.3).

C. Propiedades del código genético

Al estudiar la tabla 19.3 se observan diversas características del código genético:

1. Los aminoácidos son codificados únicamente por 61 tripletes. Los tres restantes (UAA, UAG y UGA) constituyen señales de terminación de la cadena; señalan al mecanismo de síntesis de proteínas de la célula que la secuencia primaria de la proteína se ha completado. En la tabla 19.3 los tres tripletes de terminación se indican por la palabra "Stop".
2. El código es degenerado, lo que significa que algunos tripletes codifican a más de un aminoácido. Únicamente la metionina y el triptófano son codificados por un triplete único. La leucina, la serina y la arginina son codificadas por seis tripletes, y los aminoácidos restantes son codificados por dos, tres o cuatro tripletes.
3. Sólo la tercera letra del código para los 15 aminoácidos codificados por dos, tres o cuatro tripletes varía. Por ejemplo, la glicina es codificada por los tripletes GGA, GGG, GGC y GGU.

4. El código no es ambiguo, lo cual significa que cada triplete codifica únicamente a un aminoácido.

Por último, es preciso formular una última pregunta sobre el código genético: ¿se trata de un código universal?, es decir, ¿es el mismo para todos los organismos? Toda la evidencia experimental de que se dispone hasta la fecha, derivada del estudio de virus, bacterias y animales superiores, entre ellos el ser humano, indica que el código es universal. Además, el hecho de que sea el mismo para todos estos organismos significa que ha sido el mismo durante millones de años de evolución.

EJEMPLO 19.5

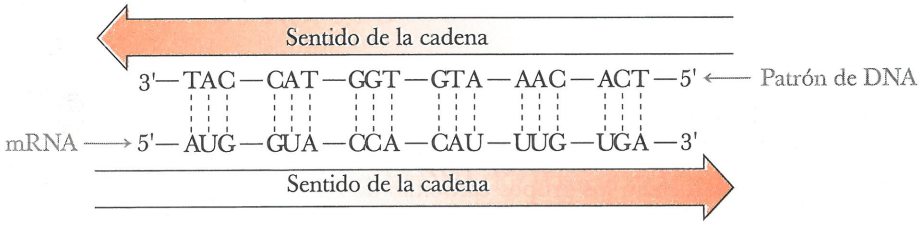
En el curso de la transcripción se sintetiza una porción de mRNA con la siguiente secuencia de bases:

5′-AUG-GUA-CCA-CAU-UUG-UGA-3′

a) Escriba la secuencia de nucleótidos del DNA a partir del cual se sintetizó esta porción de mRNA.
b) Escriba la estructura primaria del polipéptido codificado por esta sección del mRNA.

SOLUCIÓN

a) Durante la transcripción, el mRNA se sintetizó a partir de una cadena de DNA, comenzando por su extremo 3′. Por tanto, la cadena de DNA debe ser complementaria a la cadena de mRNA recién sintetizada.



Observe que el codón UGA codifica la terminación de la cadena de polipéptido que se está sintetizando; por lo tanto, la secuencia que se indica en el problema codifica a un pentapéptido.
b) A continuación se muestra la secuencia de aminoácidos que corresponde a la cadena de mRNA.

5'-AUG-GUA-CCA-CAU-UUG-UGA-3'

Met–Val–Pro–His–Leu–Stop

Problema de práctica 19.5

La siguiente sección del DNA codifica a la oxitocina, una hormona polipeptídica:

3'-ACG-ATA-TAA-GTT-TTA-ACG-GGA-GAA-CCA-ACT-5'

a) Escriba la secuencia de bases del mRNA sintetizado a partir de esta sección del DNA.
b) Dada la secuencia de bases del inciso a), escriba la estructura primaria de la oxitocina.

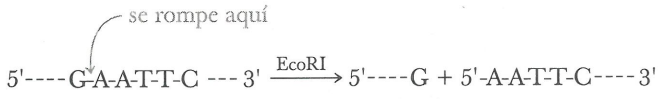
19.5 DETERMINACIÓN DE LA SECUENCIA DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

En 1975, la tarea de determinar la estructura primaria de un ácido nucleico se consideraba mucho más difícil que la de determinar la estructura primaria de una proteína, ya que los ácidos nucleicos sólo contienen cuatro unidades distintas; mientras que las proteínas, 20 unidades distintas. Si sólo se cuenta con cuatro unidades distintas, habrá menos sitios específicos para una ruptura específica, será más difícil reconocer las secuencias distintivas y habrá mayor probabilidad de ambigüedad al asignar una secuencia. Dos descubrimientos invirtieron esta situación. El primero fue el desarrollo de un tipo de electroforesis llamado **electroforesis en gel de poliacrilamida**, la cual es una técnica tan sensible que permite separar fragmentos de ácidos nucleicos que difieren uno del otro tan sólo por un nucleótido. El segundo avance fue el descubrimiento de las enzimas llamadas **endonucleasas de restricción**, aisladas principalmente de bacterias.

A. Endonucleasas de restricción

Endonucleasa de restricción
Enzima que cataliza la hidrólisis de un enlace fosfodiéster específico dentro de una hebra de DNA.

Una **endonucleasa de restricción** reconoce un patrón determinado de cuatro a ocho nucleótidos y rompe una cadena de DNA por hidrólisis de los enlaces fosfodiéster en cualquier sitio que contenga esa secuencia específica. Se han aislado casi 1 000 endonucleasas de restricción y su especificidad se ha caracterizado; cada una de ellas rompe el DNA en un sitio diferente y produce un conjunto distinto de fragmentos de restricción. Por ejemplo, *E. coli* tiene la endonucleasa de restricción EcoRI, que reconoce la secuencia de hexanucleótido, GAATTC y la rompe entre G y A.



Observe que la acción de las endonucleasas de restricción es análoga a la de la tripsina (Secc. 18.4B), la cual cataliza la hidrólisis de los enlaces amida que forman los grupos carboxilo de Lys y Arg, y también a la de la quimiotripsina, la cual cataliza la ruptura de los enlaces amida que forman los grupos carboxilo de Phe, Tyr y Trp.

EJEMPLO 19.6

A continuación se incluye una sección del código genético de la rodopsina de bovino, junto con diversas endonucleasas de restricción, sus secuencias de reconocimiento y sus sitios de hidrólisis. ¿Qué endonucleasas catalizarán la ruptura de esta sección del DNA?

5'-GCCGTCTACAACCCGGTCATCTACTATCATGATCAACAAGCAGTTCCGGAACT-3'

Enzima	Secuencia de reconocimiento	Enzima	Secuencia de reconocimiento
*Alu*I	AG↓CT	*Hpa*II	C↓CGG
*Bal*I	TGG↓CCA	*Mbo*I	↓GATC
*Fnu*DII	CG↓CG	*Not*I	GC↓GGCCGC
*Hea*III	GG↓CC	*Sac*I	GAGCT↓C

SOLUCIÓN

Sólo las endonucleasas de restricción *Hpa*II y *Mbo*I catalizan la ruptura de este polinucléotido: *Hpa*II en dos sitios y *Mbo*I en un sitio.



Problema de práctica 19.6

A continuación se incluye otra sección del gen de rodopsina de bovino. ¿Qué endonucleasa del ejemplo 19.6 catalizará la ruptura de esta sección?

5'-ACGTCGGGTCGTCGTCCTCTCGCGGTGGTGAGTCTTCCGGCTCTTCT-3'

B. Métodos para determinar la secuencia de los ácidos nucleicos

Cualquier determinación de la secuencia del DNA se inicia con la ruptura en sitios específicos del DNA de doble hebra por una o más endonucleasas de restricción para formar fragmentos más pequeños, llamados **fragmentos de restricción**. Posteriormente, se determina la secuencia de cada fragmento de restricción por separado, se identifican las secuencias de bases empalmadas y se deduce toda la secuencia de bases.

Se cuenta con dos métodos para determinar la secuencia de los fragmentos de restricción. El primero de ellos fue desarrollado por Allan Maxam y Walter Gilbert y se denomina **método Maxam-Gilbert**, y depende de la ruptura química en bases específicas. El segundo fue desarrollado por Frederick Sanger y se conoce como **método didesoxi** o de **terminación de cadena**, depende de la interrupción de la síntesis de DNA catalizada por una polimerasa. Sanger y Gilbert compartieron el Premio Nobel de Bioquímica en 1980 por su "desarrollo del análisis químico y bioquímico de la estructura del DNA". En la actualidad, el método más empleado es el didesoxi de Sanger, por lo cual es el único que describiremos.

Método didesoxi de Sanger
Método desarrollado por Frederick Sanger, para determinar la secuencia de bases de la molécula de DNA.

C. Replicación del DNA *in vitro*

Para apreciar la lógica del método didesoxi, primero es necesario comprender algunos aspectos bioquímicos de la replicación del DNA. En el curso de la replicación, la secuencia de nucleótidos de una hebra es copiada en una hebra complementaria, la cual formará la segunda hebra de una molécula de DNA. La síntesis de la cadena complementaria es catalizada por la enzima DNA polimerasa. Ésta última lleva a cabo también dicha síntesis *in vitro*, empleando como patrón DNA de hebra sencilla, siempre y cuando estén presentes los cuatro monómeros desoxinucleótidos trifosfato (dNTP) y un iniciador. El **iniciador** es un oligonucleótido capaz de formar una sección corta de DNA de doble hebra (dsDNA) por apareamiento de bases complementarias sobre un DNA de hebra sencilla (ssDNA). Como la nueva hebra de DNA crece desde el extremo 5′ hacia el 3′, el iniciador debe tener un grupo 3′-OH libre al cual se agregue el primer nucleótido de la cadena en crecimiento (Fig. 19.11).

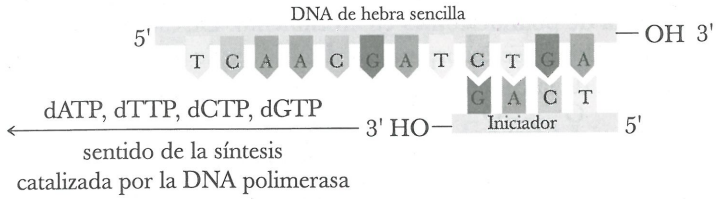


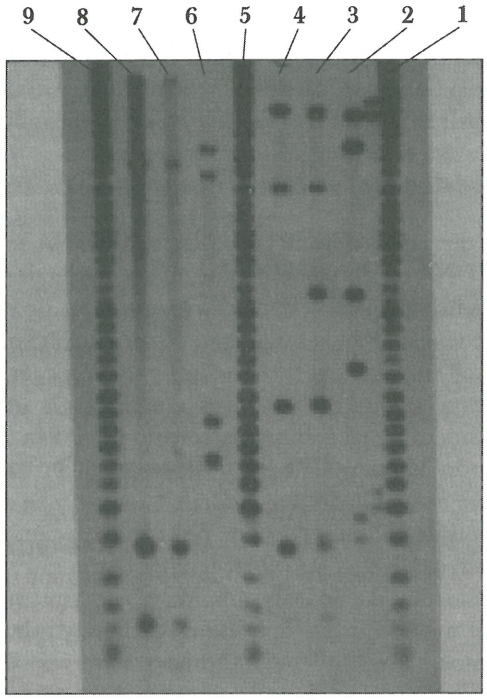
Fig. 19.11
La DNA polimerasa cataliza la síntesis *in vitro* empleando DNA de hebra sencilla como patrón cuando están presentes los cuatro desoxinucleótidos trifosfato (dNTP) y un iniciador. El iniciador proporciona un tramo corto de DNA de doble hebra formado por el apareamiento de bases complementarias sobre el DNA de hebra sencilla.

CONEXIONES QUÍMICAS

Huellas de DNA

Todo ser humano tiene una constitución genética que consta aproximadamente de tres mil millones de pares de nucleótidos, y con excepción de los gemelos idénticos, la secuencia de bases del DNA de un individuo difiere con respecto a la de todos los demás individuos. Como resultado, cada persona tiene huellas únicas de su DNA. Para determinar la huella de un DNA se trata una muestra de DNA tomada de trazas de sangre, de piel o de cualquier otro tejido, con un conjunto de endonucleasas de restricción y se marca el extremo 5' de cada fragmento de restricción con fósforo-32. Los fragmentos de restricción resultantes marcados con ^{32}P se separan posteriormente por electroforesis en gel de poliacrilamida y se observan colocando una placa fotográfica sobre el gel revelado.

En los patrones de huellas de DNA que se muestran en la figura, los carriles 1, 5 y 9 son estándares internos y se llaman también carriles de control. Consisten en el patrón de huellas de DNA de un virus estándar tratado con un conjunto estándar de endonucleasas de restricción. Los carriles 2, 3 y 4 se usaron para aclarar una demanda de paternidad. Las huellas de DNA de la madre en el carril 4 contienen cinco bandas que son iguales a cinco de las seis bandas de las huellas del hijo, en el carril 3. Las huellas de DNA del supuesto padre, en el carril 2, presentan seis bandas, tres de las cuales son iguales a las bandas de DNA del niño. Como el niño sólo hereda la mitad de los genes del padre, se espera únicamente que la mitad de las huellas de DNA del niño sean iguales a las del padre. En este caso se logró ganar la demanda de paternidad basándose en la comparación de huellas de DNA.

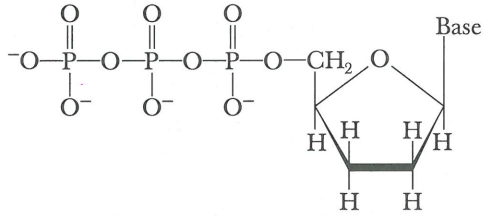


Huellas de DNA. (*Cortesía del Dr. Lawrence Kobilinsky*)

Los carriles 6, 7 y 8 contienen patrones de huellas de DNA empleados como evidencia en un caso de violación. Los carriles 6 y 7 son huellas de DNA del semen obtenido de la víctima de la violación. El carril 8 es el patrón de huellas de DNA del supuesto violador. Los patrones de huellas de DNA no fueron iguales a las del supuesto violador, lo cual permitió excluir al sospechoso del caso.

D. Terminación de la cadena o método didesoxi

Un paso clave en el método de terminación de cadena es la adición al medio de síntesis de un 2′,3′-didesoxinucleósido trifosfato (ddNTP). Como el ddNTP carece de grupo –OH en la posición 3′, no puede servir como aceptor para el nucleótido que se adicionaría a la cadena de polinucleótido en crecimiento. De este modo, la síntesis termina en cualquier punto donde se incorpora un ddNTP, y de aquí se deriva el nombre de método de terminación de la cadena.



Un 2′,3′-didesoxinucleósidotrifosfato (ddNTP)

En el método de terminación de la cadena, se mezcla un DNA de cadena sencilla de secuencia desconocida con un indicador, y la mezcla se divide en cuatro mezclas de reacción distintas. A cada una se le agregan los cuatro desoxinucleósidos trifosfato (dNTPs), uno de los cuales está marcado en el grupo fosfato 5′ con ^{32}P, de modo que permite visualizar los fragmentos recién sintetizados por autorradiografía.

$$^{32}_{15}P \longrightarrow {}^{32}_{16}S + \text{partícula } \beta + \text{rayos gamma}$$

También se agrega a cada mezcla de reacción un DNA polimerasa y uno de los cuatro ddNTPs. Se ajusta la proporción de dNTP con respecto a ddNTP en cada mezcla de reacción para que la incorporación de un ddNTP se lleve a cabo con poca frecuencia. En cada mezcla de reacción se lleva a cabo la síntesis de DNA, y en una población dada de moléculas, la síntesis se interrumpe en todos los sitios posibles (Fig. 19.12).

Cuando se termina la electroforesis en gel de cada mezcla de reacción, se coloca una placa de rayos X sobre el gel, y los rayos gamma que libera la desintegración radiactiva del ^{32}P oscurecen dicha placa, creando un patrón sobre ella, el cual es una imagen de los oligonucleótidos separados. A continuación se lee directamente la secuencia de bases complementarias a la hebra sencilla original, desde la parte inferior hasta la superior de la placa revelada.

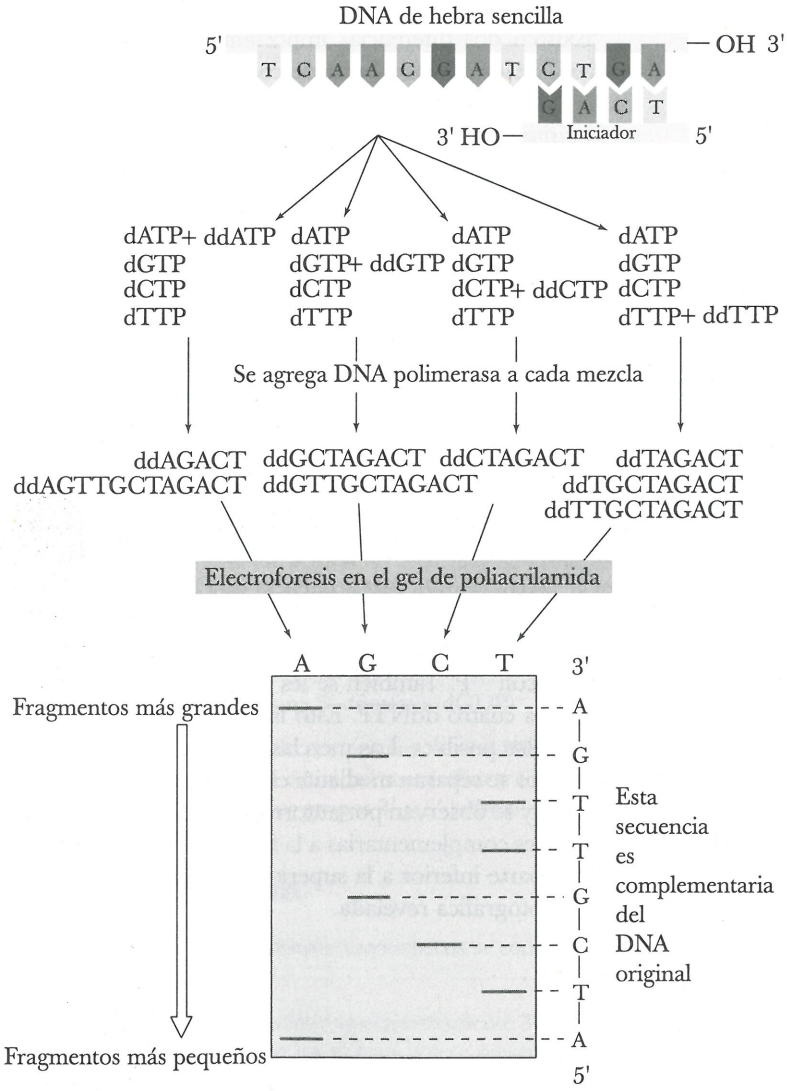


Fig. 19.12
Método didesoxi o de terminación de la cadena para determinar la secuencia del DNA. Una secuencia de DNA con su iniciador se divide en cuatro mezclas de reacción distintas. A cada una se le agregan los cuatro dNTP, la DNA polimerasa y uno de los cuatro ddNTP. Esto interrumpe la síntesis en todos los sitios posibles. Las mezclas de oligonucleótidos se separan por electroforesis en gel de poliacrilamida. Se lee la secuencia de bases complementarias del DNA desde la parte inferior hasta la superior (partiendo del extremo 5′ y hasta el extremo 3′) del gel revelado.

Si la secuencia complementaria del DNA sintetizado es 5' A-T-C-G-T-T-G-A-3'
Entonces la secuncia del DNA original debe ser 5'-T-C-A-A-C-G-A-T-3'

Una variación de este método es emplear una mezcla de reacción única, marcar cada uno de los cuatro ddNTP con un indicador fluorescente distinto y posteriormente detectar cada marcador por su espectro característico. Las máquinas automáticas para determinar la secuencia del DNA que emplean esta variación del método, son capaces de determinar secuencias de hasta 10 000 pares de bases en un solo día. En la actualidad, uno de los retos más difíciles es determinar la secuencia de todo el genoma humano, el cual contiene aproximadamente tres mil millones de pares de bases.

RESUMEN

Los **ácidos nucleicos** están formados por tres tipos de unidades monoméricas: bases aromáticas heterocíclicas derivadas de la purina y la pirimidina, los monosacáridos D-ribosa o 2-desoxi-D-ribosa e iones fosfato (Secc. 19.1). Un **nucleósido** es un compuesto que contiene D-ribosa o 2-desoxi-D-ribosa enlazado con una base aromática heterocíclica mediante un enlace β-*N*-glicosídico. Un **nucleótido** es aquel en el cual una molécula de ácido fosfórico está esterificada con un –OH del monosacárido, en posición 3′ o 5′. Los nucleósidos mono-, di- y trifosfato son ácidos polipróticos fuertes y se encuentran ampliamente ionizados a pH 7.0. A este pH, por ejemplo, la adenosina trifosfato existe como una mezcla 50:50 de ATP^{3-} y ATP^{4-}.

La **estructura primaria del ácido desoxirribonucleico (DNA)** consta de unidades de 2-desoxirribosa enlazadas mediante enlaces 3′,5′-fosfodiéster (Secc. 19.2A). Una base aromática heterocíclica se encuentra unida con cada unidad de desoxirribosa mediante un enlace β-*N*-glicosídico. La secuencia de bases se lee partiendo desde el extremo 5′ de la cadena de polinucleótido hasta el extremo 3′.

La base del **modelo de Watson y Crick** es el postulado que dice que la molécula de DNA consta de dos hebras polinucleotídicas antiparalelas enroscadas hacia la derecha en torno a un mismo eje, formando una **doble hélice** (Secc. 19.2B). Las bases púricas y pirimidínicas están orientadas hacia el interior del eje de la hélice y siempre se aparean G con C y A con T. En el **DNA-B** hay pares de bases apilados unos sobre otros con un espaciamiento de 3.4 Å, y la separación de 10 pares de bases es de 34 Å. En el **DNA-A**, las bases están apiladas con espaciamiento de 2.9 Å entre los pares de bases y hay 10 pares de bases cada 29 Å de la hélice.

La estructura terciaria del DNA se denomina comúnmente **superenroscamiento** (Secc. 19.2C). El **DNA circular** es un tipo de DNA de doble hebra en el cual los extremos de cada cadena están unidos por grupos fosfodiéster. La apertura de una cadena seguida por el desenroscamiento parcial y la reunión de los extremos, genera tensión en el tramo no helicoidal. Dicha tensión puede distribuirse en toda la molécula de DNA circular mediante **giros superhelicoidales**. Las **histonas** son proteínas particularmente ricas en lisina y arginina, y por lo tanto, presentan abundantes cargas positivas. La unión de DNA con histonas produce una estructura llamada **cromatina**.

Existen dos diferencias importantes entre la estructura primaria de los **ácidos ribonucleicos (RNA)** y el DNA (Secc. 19.3): 1) la unidad de monosacárido en el RNA es la D-ribosa, 2) tanto el RNA como el DNA contienen las bases púricas adenina (A) y guanina (G), y la base pirimidínica citosina (C). Sin embargo, el RNA contiene como cuarta base al uracilo (U), mientras que el DNA, la timina (T).

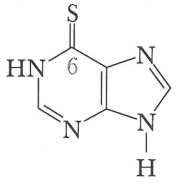
El **código genético** (Secc. 19.4) consta de nucleósidos en grupos de tres; es decir, es un código de tripletes. Sólo 61 tripletes codifican a los aminoácidos, y los tres restantes codifican la terminación de la síntesis de polipéptidos.

Las **endonucleasas de restricción** reconocen una secuencia dada de cuatro a ocho nucleótidos y rompen la cadena de DNA al hidrolizar los enlaces fosfodiéster en cualquier sitio que contenga esa secuencia específica (Secc. 19.5A). En el **método didesoxi** o de **terminación de la cadena** para determinar la secuencia de DNA, desarrollado por Frederick Sanger (Secc. 19.5D), una secuencia de DNA patrón y su iniciador se divide en cuatro mezclas de reacción distintas. A cada una se le agregan los cuatro dNTP, uno de los cuales está marcado con ^{32}P. También se les agrega DNA polimerasa y uno de los cuatro ddNTP. Esto interrumpe la síntesis en todos los sitios posibles. Las mezclas de oligonucleótidos recién sintetizados se separan mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y se observan por autorradiografía. Se lee la secuencia de bases complementarias a la secuencia original de DNA, desde la parte inferior a la superior (del extremo 5′ al 3′) de la placa fotográfica revelada.

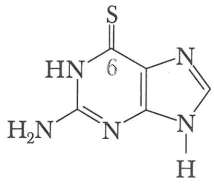
PROBLEMAS ADICIONALES

Nucleósidos y nucleótidos

19.7 Dos fármacos que se emplean para tratar leucemia aguda son la 6-mercaptopurina (*Índice Merck*, 12a. ed., #5919) y la 6-tioguanina (*Índice Merck*, 12a. ed., #9473). En cada fármaco, el oxígeno del carbono 6 de la molécula original es reemplazado por azufre divalente. Dibuje las fórmulas estructurales de la forma enetiol (equivalente con azufre de un enol) de la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina.

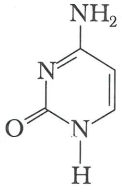


6-Mercaptopurina

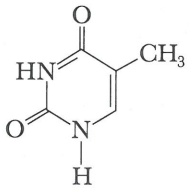


6-Tioguanina

19.8 A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de la citosina y la timina. Dibuje dos formas tautoméricas adicionales para la citosina y tres formas tautoméricas adicionales para la timina.



Citosina (C)



Tiamina (T)

19.9 Dibuje una fórmula estructural para el nucleósido formado por

a) β-D-ribosa y adenina

b) β-2-Desoxi-D-ribosa y citosina

19.10 Los nucleósidos son estables en agua y en base diluida. Sin embargo, en ácido diluido el enlace glicosídico de un nucleósido se hidroliza para dar una pentosa y una base aromática heterocíclica. Proponga un mecanismo para esta hidrólisis catalizada con ácido.

19.11 Explique la diferencia en la estructura de un nucleósido y un nucleótido.

19.12 Dibuje la fórmula estructural de cada uno de los siguientes nucleótidos y estime su carga neta a pH 7.4, que es el pH del plasma sanguíneo:

a) 2′-Desoxiadenosina 5′-trifosfato (dATP)

b) Guanosina 3′-monofosfato (GMP)

c) 2′-Desoxiguanosina 5′-difosfato (dGDP)

19.13 El AMP cíclico, aislado por primera vez en 1959, participa en diversos procesos biológicos como regulador de la actividad metabólica y fisiológica. Un solo grupo fosfato del mismo está esterificado con los grupos 3′ y 5′-hidroxilo de la adenosina. Dibuje la fórmula estructural del AMP cíclico.

La estructura del DNA

19.14 ¿Por qué los ácidos desoxirribonucleicos se consideran ácidos? ¿Cuáles son los grupos ácidos de su estructura?

19.15 El DNA humano contiene aproximadamente 30.4% de A. Estime los porcentajes de G, C y T, y compárelos con los valores que se presentan en la tabla 19.1.

19.16 Dibuje una fórmula estructural para el tetranucleótido de DNA 5′-A-G-C-T-3′. Estime la carga neta de este tetranucleótido a pH 7.0. ¿Cuál es el tetranucleótido complementario de esta secuencia?

19.17 Mencione los postulados del modelo de Watson y Crick para la estructura secundaria del DNA.

19.18 El modelo de Watson y Crick se basa en ciertas observaciones experimentales de la composición de bases y las dimensiones moleculares. Describa estas observaciones y demuestre cómo explica dicho modelo cada una de ellas.

19.19 Compare la hélice a de las proteínas con la doble hélice del DNA respecto a:

a) Las unidades que se repiten en la cadena principal del polímero.

b) La proyección espacial de los sustituyentes a lo largo de la cadena principal (grupos R en el caso de aminoácidos, bases púricas y pirimidínicas en el caso del DNA de doble cadena) en relación con el eje de la hélice.

19.20 Discuta la función de las interacciones hidrofóbicas para estabilizar

a) El DNA de doble cadena **b)** Las bicapas de lípidos **c)** Las micelas de jabón

19.21 Diga el nombre del o los enlaces covalentes que unen a los monómeros de estos biopolímeros.

a) Polisacáridos **b)** Polipéptidos **c)** Ácidos nucleicos

19.22 En términos de puentes de hidrógeno, diga qué tiene más estabilidad, ¿un par de bases A–T o un par de bases G–C?

19.23 A altas temperaturas, los ácidos nucleicos se desnaturalizan, es decir, se desenroscan para formar DNA de hebra sencilla. Explique la observación de que a medida que el contenido de G–C de un ácido nucleico es más alto, se requiere mayor temperatura para su desnaturalización térmica.

19.24 Escriba la cadena de DNA complementaria de la secuencia 5′-ACCGTTAAT-3′. Asegúrese de marcar el extremo 5′ y el extremo 3′ de la cadena complementaria.

19.25 Escriba la cadena de DNA complementaria de la secuencia 5′-TCAACGAT-3′.

Ácidos ribonucleicos

19.26 Compare el número de puentes de hidrógeno del par de bases A–T que se encuentra en el DNA, con el que se observa en el par de bases A–U que se encuentra en el RNA.

19.27 Compare el DNA y el RNA respecto a:

a) Las unidades de monosacáridos

b) Las principales bases púricas y pirimidínicas

c) La estructura primaria

d) Su ubicación en la célula

e) Función en la célula

19.28 ¿Qué tipo de RNA tiene vida más corta en la célula?

19.29 Escriba la cadena de mRNA complementaria de la secuencia 5′-ACCGTTAAT-3′. Asegúrese de marcar los extremos 5′ y 3′ de la cadena del mRNA.

19.30 Escriba la cadena de mRNA complementaria de la secuencia 5′-TCAACGAT-3′.

El código genético

19.31 ¿Qué significa que el código genético es degenerado?

19.32 Escriba los codones de mRNA para la a) valina, b) histidina y c) glicina.

19.33 El ácido aspártico y el ácido glutámico tienen grupos carboxilos en sus cadenas laterales, por lo que se llaman aminoácidos ácidos. Compare los codones para estos dos aminoácidos.

19.34 Compare las fórmulas estructurales de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina. Compare también los codones para estos dos aminoácidos.

19.35 La glicina, la alanina y la valina se clasifican como aminoácidos no polares. Compare sus codones. ¿Qué semejanzas encuentra? ¿Qué diferencias detecta?

19.36 Los codones del conjunto CUU,CUC, CUA y CUG codifican todos al aminoácido leucina. En este conjunto, la primera y la segunda base son idénticas, y la identidad de la tercera base es irrelevante. Diga en qué otro conjunto de codones es irrelevante la tercera base y qué aminoácido(s) codifica cada conjunto.

19.37 Compare los codones que incluyen una pirimidina, ya sea U o C, como segunda base. Indique si la mayoría de los aminoácidos especificados por estos codones tienen cadenas laterales hidrofóbicas o hidrofílicas.

19.38 Compare los codones que incluyen a una purina, ya sea A o G, como segunda base. Indique si la mayoría de los aminoácidos especificados por estos codones tienen cadenas laterales hidrofílicas o hidrofóbicas.

19.39 ¿Qué polipéptido es codificado por la siguiente secuencia de mRNA?

5′-GCU-GAA-GUC-GAG-GUG-UGG-3′

19.40  La cadena a de la hemoglobina humana tiene 141 aminoácidos en una sola cadena polipeptídica. Calcule el número mínimo de bases que se requieren en el DNA para codificar la cadena α. Incluya en sus cálculos las bases necesarias para especificar la terminación de la síntesis del polipéptido.

19.41  En la HbS, que es la hemoglobina humana de los individuos que padecen anemia falciforme, el ácido glutámico de la posición 6 en la cadena β se encuentra reemplazado por valina.

a) Elabore una lista de los dos codones para el ácido glutámico y de los cuatro codones para la valina.

b) Demuestre que uno de los codones de ácido glutámico puede transformarse en codón para valina mediante una sola mutación de sustitución, es decir, cambiando una sola letra del codón.

20

La química orgánica del metabolismo

20.1 Cinco participantes clave en la β-oxidación y glucólisis

20.2 Ácidos grasos como fuente de energía

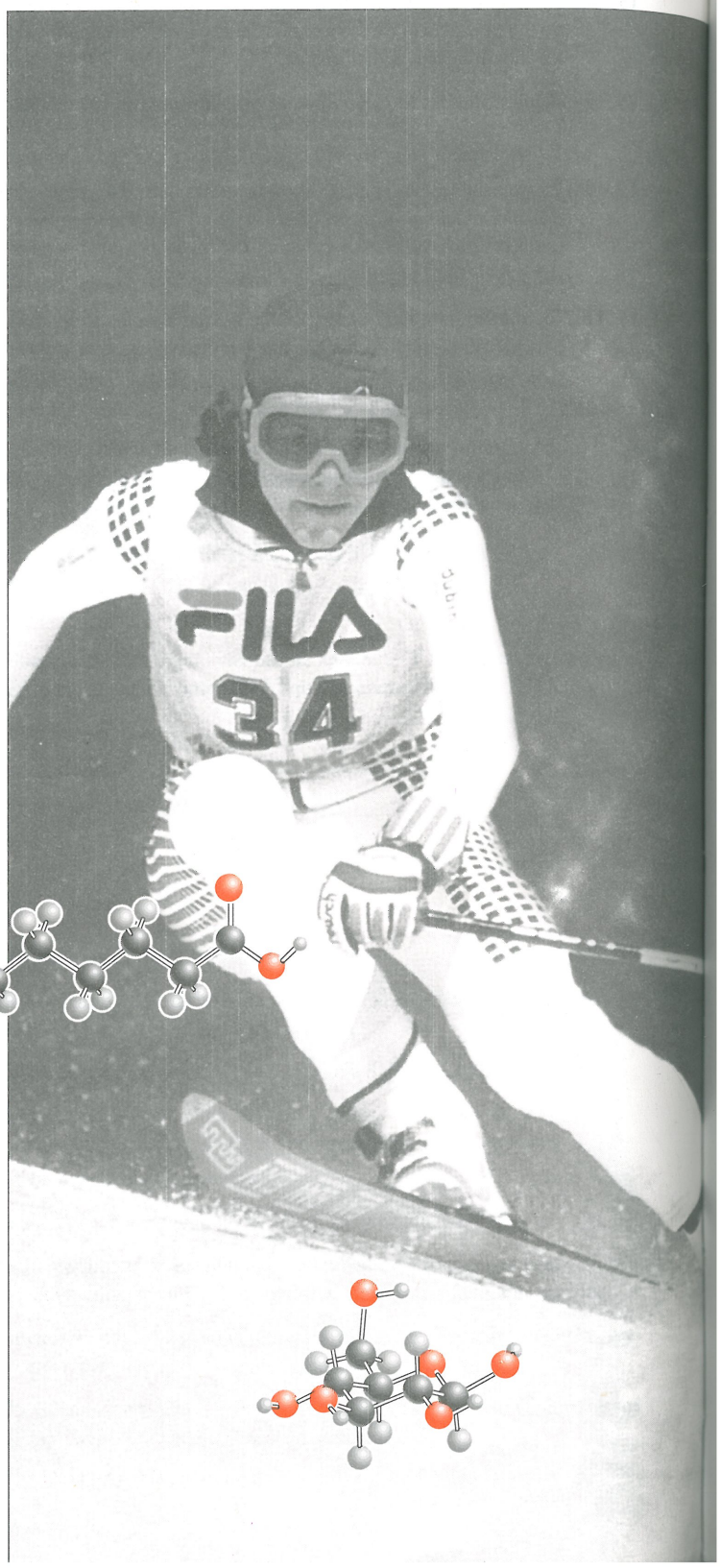
20.3 β-Oxidación de los ácidos grasos

20.4 Digestión y absorción de carbohidratos

20.5 Glucólisis

20.6 Las diez reacciones de la glucólisis

20.7 Los destinos del piruvato



Algunas etapas importantes en la producción de energía metabólica son la glucólisis y la β-oxidación. Inserto: modelos del ácido esteárico y la glucosa. (*Andrea Levskosek/Photo Researchers, Inc.*)

Ya estudiamos la estructura y las reacciones típicas de los principales grupos funcionales orgánicos. Además, estudiamos la estructura de carbohidratos, lípidos, aminoácidos y proteínas y ácidos nucleicos. A continuación veremos cómo aplicar estos conocimientos al estudio de la química orgánica del metabolismo. En el presente capítulo se describen dos vías metabólicas de importancia: la β-oxidación de los ácidos grasos y la glucólisis. La primera de ellas es la vía por la cual se degradan las cadenas de hidrocarburo de los ácidos grasos, dos carbonos a la vez, para dar acetil coenzima A. La segunda es la vía por la cual la glucosa se transforma en piruvato y después en acetil coenzima A.

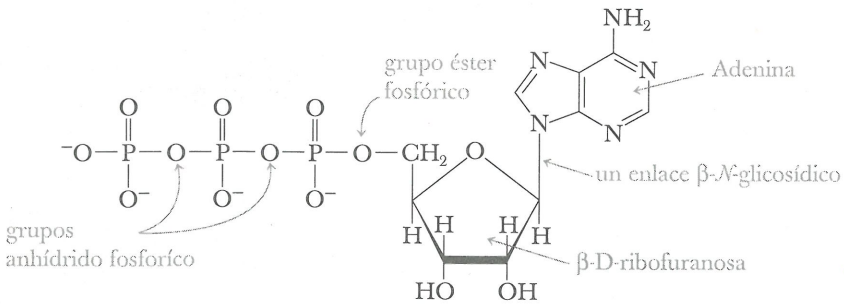
Quienes continúen con los cursos de bioquímica, sin duda estudiarán estas vías metabólicas en forma detallada, que incluye su función en la producción y conservación de la energía, su regulación y las enfermedades que se relacionan con errores en determinados pasos del metabolismo. En este capítulo sólo se describen someramente. El objetivo es demostrar que las reacciones de estas vías constituyen el equivalente bioquímico de las reacciones de los grupos funcionales orgánicos que ya hemos estudiado en detalle. En estas vías encontraremos ejemplos de tautomería cetoenólica; oxidación de un aldehído a un ácido carboxílico; oxidación de un alcohol secundario a una cetona; reacción aldólica inversa; condensación de Claisen inversa y formación e hidrólisis de ésteres, iminas, tioésteres y anhídridos mixtos. En el presente capítulo emplearemos los mecanismos estudiados con anterioridad para comprender los mecanismos de estas reacciones; todas éstas son enzimáticas.

20.1 CINCO PARTICIPANTES CLAVE EN LA β-OXIDACIÓN Y GLUCÓLISIS

Para comprender cómo se efectúa la β-oxidación de los ácidos grasos y la glucólisis, primero es necesario introducir cinco de los principales compuestos que participan en éstas y en muchas otras vías metabólicas de importancia. Tres de estos compuestos (ATP, ADP y AMP) son centrales para el almacenamiento y la transferencia de grupos fosfato. Los otros dos, NAD^+/NADH y FAD/$FADH_2$, son **coenzimas** que participan en la oxidación y reducción de intermediarios metabólicos.

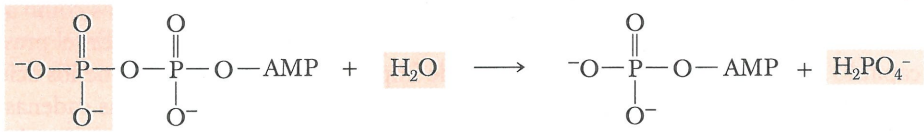
A. El ATP, ADP y AMP: agentes para el almacenamiento y la transferencia de grupos fosfato

A continuación se incluye la fórmula estructural de la adenosina trifosfato (Secc. 19.1), el más importante de los compuestos que participan en el almacenamiento y transporte de grupos fosfato. Una de las unidades constitutivas del ATP es la adenosina, la cual consta de una unidad de adenina unida a una unidad de D-ribofuranosa por un enlace β-*N*-glicosídico. En el extremo terminal $-CH_2OH$ de la ribosa se encuentran enlazadas tres unidades de fosfato: una de ellas está unida por un enlace éster fosfórico y las otras dos por enlaces anhídrido fosfórico.



adenosina trifosfato (ATP)

La hidrólisis del grupo fosfato terminal del ATP forma ADP. En las siguientes fórmulas estructurales abreviadas, la adenosina y su único grupo éster fosfórico se representan con el símbolo AMP.



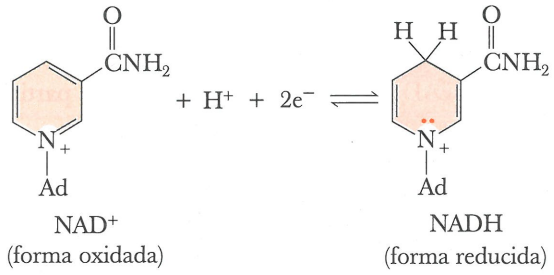
La reacción que se muestra es la hidrólisis del anhídrido fosfórico; el aceptor del fosfato es el agua. En las dos primeras reacciones de la glucólisis, los aceptores de fosfato son los grupos –OH de la glucosa y la fructosa, respectivamente, para formar ésteres fosfóricos de estas moléculas. En la glucólisis se producen dos reacciones en las cuales el aceptor de fosfato es el ADP, el cual se transforma en ATP.

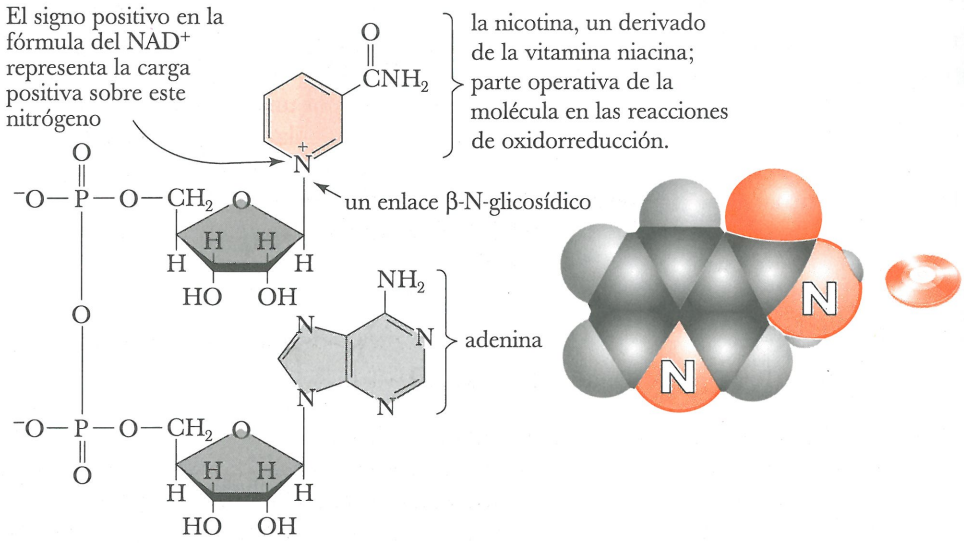
B. NAD⁺ y NADH: agentes para la transferencia de electrones en reacciones biológicas de oxidorreducción

Dinucleótido de adenina–nicotinamida (NAD^+) Agente oxidante biológico. Cuando actúa como agente oxidante, el NAD^+ se reduce a NADH.

El **dinucleótido de adenina nicotinamida** (NAD^+, *Índice Merck*, 12a. ed., #6429) es uno de los agentes centrales para la transferencia de electrones en las oxidaciones y reducciones metabólicas. El NAD^+ está formado por una unidad de ADP unida por un enlace éster fosfórico con el $-CH_2OH$ terminal de la β-D-ribofuranosa, la cual a su vez está unida con el anillo de piridina de la nicotinamida por un enlace β-*N*-glicosídico.

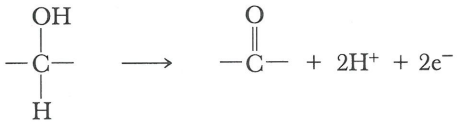
El NAD^+ es un agente oxidante que acepta dos electrones, como se ve en la siguiente semirreacción balanceada, donde se reduce a NADH. A su vez, este último es un agente reductor que cede dos electrones y se oxida a NAD^+. En estas fórmulas estructurales abreviadas, el dinucleótido de adenina de la molécula se representa con el símbolo Ad.



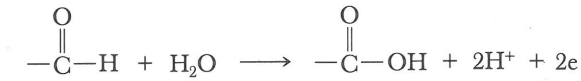


Dinucleótido de adenina–nicotinamida (NAD^+)

El NAD^+ participa en diversas reacciones de oxidorreducción enzimáticas. Los dos tipos de oxidaciones que se estudian en este capítulo son la oxidación de un alcohol secundario a cetona y la oxidación de un aldehído a ácido carboxílico. Ambas son oxidaciones en las que se transfieren dos electrones.



Un alcohol secundario — Una cetona

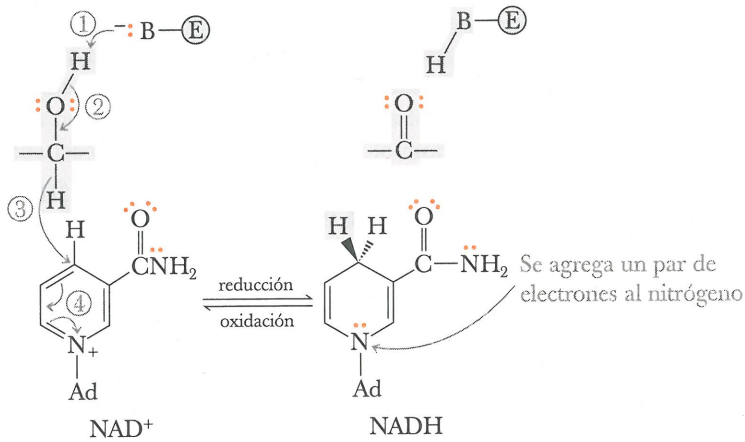


Un aldehído — Un ácido carboxílico

La oxidación de cada grupo funcional incluye la transferencia de un ion hidruro al NAD^+.

MECANISMO Oxidación de un alcohol con NAD+

Paso 1: El grupo básico, B^-, que se encuentra sobre la superficie de la enzima, retira el H+ del grupo –OH.
Paso 2: Los electrones del enlace sigma H–O se transforman en electrones pi del enlace C=O.
Paso 3: Un ion hidruro se transfiere del carbono al NAD^+ para formar un nuevo enlace C–H.
Paso 4: Los electrones del anillo fluyen hacia el nitrógeno con carga positiva.

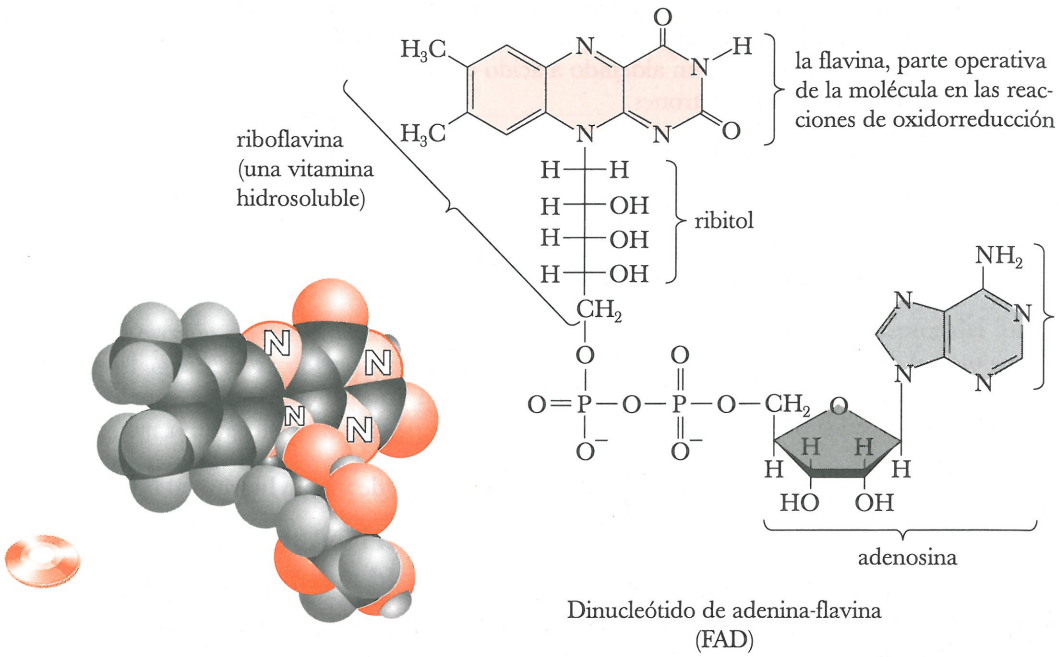


El ion hidruro, $H:^-$, que se transfiere del alcohol secundario al NAD^+, contiene dos electrones, y por lo tanto, el NAD^+ y el NADH funcionan exclusivamente en oxidaciones y reducciones en las que se transfieren dos electrones.

C. FAD Y FADH2: agentes para la transferencia de electrones en oxidaciones y reducciones biológicas

Dinucleótido de adenina–flavina (FAD)
Agente oxidante biológico. Cuando actúa como agente oxidante, el FAD se reduce a $FADH_2$.

El **dinucleótido de adenina–flavina (FAD**, *Índice Merck*, 12a. ed., #4131) también es un componente central en la transferencia de electrones en las oxidaciones y reducciones metabólicas. En el FAD, la flavina se encuentra enlazada con el monosacárido de cinco carbonos llamado ribitol, el cual a su vez está unido con el grupo fosfato terminal del ADP.



Dinucleótido de adenina-flavina
(FAD)

El FAD participa en diversos tipos de reacciones de oxidorreducción enzimáticas. En el presente capítulo se estudia su función en la oxidación de un enlace simple carbono-carbono de la cadena de hidrocarburo de un ácido graso, para formar un doble enlace carbono-carbono. Como se ve por las semirreacciones balanceadas, la oxidación de la cadena de hidrocarburo al ceder dos electrones se acopla a la reducción con dos electrones del FAD.

Semirreacciones balanceadas:

Oxidación de la cadena de hidrocarburo: $-CH_2-CH_2- \longrightarrow -CH=CH- + 2H^+ + 2e^-$

Reducción del FAD: $FAD + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow FADH_2$

El mecanismo por el cual el FAD oxida el $-CH_2-CH_2-$a$-CH=CH-$ incluye la transferencia de un ion hidruro de la cadena de hidrocarburo del ácido graso al FAD, como se muestra en el siguiente diagrama: (Las flechas curvas individuales de esta figura están numeradas del 1 al 6, para ilustrar con claridad el flujo de electrones en esta transformación.)

MECANISMO Oxidación de un ácido graso $—CH_2—CH_2—$ a $—CH=CH—$ por FAD

Paso 1: El grupo básico sobre la superficie de la enzima remueve un hidrógeno del carbono en posición a al grupo carboxilo (que aquí se muestra como R_2).

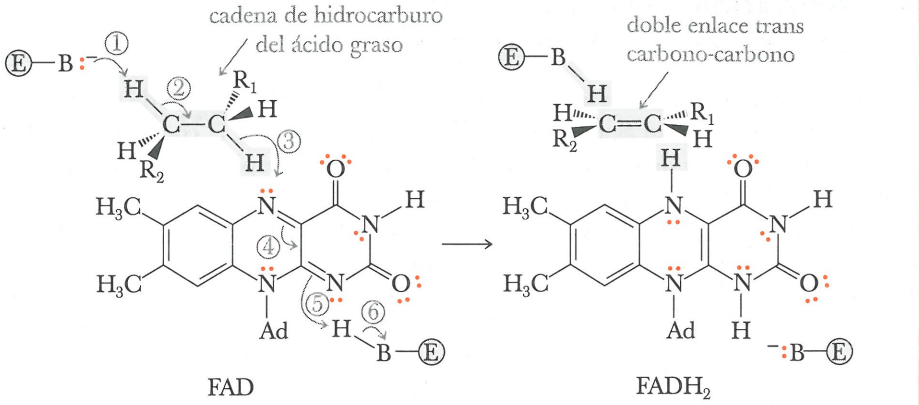
Paso 2: Los electrones de ese enlace sigma C–H se transforman en los electrones pi del nuevo doble enlace C–C.

Paso 3: Un ion hidruro es transferido del carbono en posición b al grupo carboxilo, hacia un átomo del nitrógeno de la flavina.

Paso 4: Los electrones pi de la flavina se redistribuyen.

Paso 5: Los electrones del enlace C=N remueven un hidrógeno de la enzima.

Paso 6: Se forma un nuevo grupo básico sobre la enzima.



Observe que uno de los átomos de hidrógeno agregados al FAD para producir $FADH_2$ proviene de la cadena de hidrocarburo, y el otro de un grupo ácido sobre la superficie de la enzima que cataliza esta oxidación. Observe además que un grupo de la enzima funciona como aceptor de protones, y otro como donador de protones.

20.2 Ácidos Grasos como Fuente de Energía

Los ácidos grasos que forman parte de los triglicéridos constituyen la principal forma de almacenamiento de energía para la mayoría de los organismos. La principal ventaja de almacenar la energía de esta forma es que las cadenas de hidrocarburo del ácido graso constan principalmente de grupos $-CH_2-$ y son una forma de carbono más reducida que las cadenas oxigenadas de los carbohidratos; por lo tanto, el rendimiento energético por gramo de ácido graso oxidado es mayor que por gramo de carbohidrato. Por ejemplo, la oxidación completa de 1 g de ácido palmítico proporciona una cantidad de energía casi 2.5 veces mayor que la que se obtiene de 1 g de glucosa.

	Rendimiento energético	
	(kcal/mol)	(kcal/g)
$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O$ Glucosa	−686	−3.8
$CH_3(CH_2)_{14}CO_2H + 23O_2 \longrightarrow 16CO_2 + 16H_2O$ Ácido palmítico	−2340	−9.3

20.3 β-Oxidación de los Ácidos Grasos

La primera fase del catabolismo de los ácidos grasos incluye su liberación de los triglicéridos, almacenados en el tejido adiposo o provenientes de la dieta, mediante la hidrólisis catalizada por el grupo de enzimas llamado lipasas. Posteriormente, los ácidos grasos libres pasan al torrente sanguíneo, en donde son llevados a los sitios de utilización. Hay dos etapas principales en la **β-oxidación de los ácidos grasos**: A) la activación de un ácido graso libre en el citoplasma y su transporte a través de la membrana interna de la mitocondria, seguido por B) la β-oxidación, una secuencia repetida de cuatro reacciones.

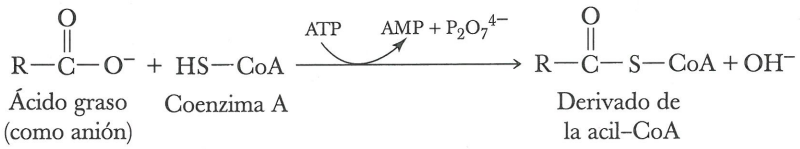
β-oxidación Serie de cuatro reacciones catalizadas por enzimas en la que se desprenden átomos de carbono de dos en dos desde el extremo carboxilo de un ácido graso.

A. Activación de los ácidos grasos: formación de un tioéster con la coenzima A

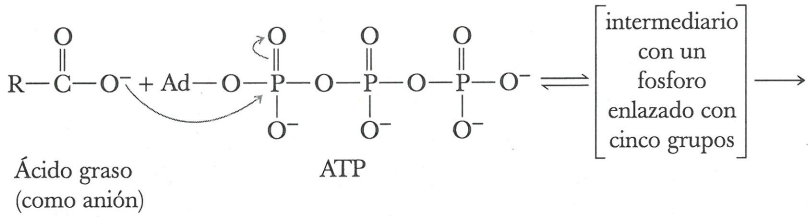
Tioéster Éster en el cual un átomo de oxígeno del grupo carboxilato es reemplazado por un átomo de azufre.

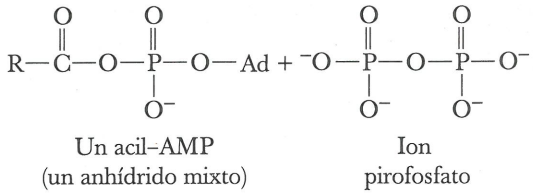
Coenzima Molécula o ion no proteínico de bajo peso molecular que se enlaza de manera reversible con una enzima, funciona como segundo sustrato para ella y es regenerado en reacciones posteriores.

El proceso de β-oxidación se inicia en el citoplasma con la formación de un **tioéster** entre el grupo carboxilo de un ácido graso y el grupo sulfhidrilo de la **coenzima A** (Problema 13.27). La formación de este derivado de acil-CoA está acoplada a la hidrólisis de ATP, para formar AMP e ion pirofosfato. Al escribir las reacciones bioquímicas, es común indicar algunos reactivos y productos mediante una flecha curva que se coloca por encima o por debajo de la flecha principal de la reacción. A continuación se usa esta convención para indicar que el ATP es un reactivo y que el AMP y el ion pirofosfato son los productos.

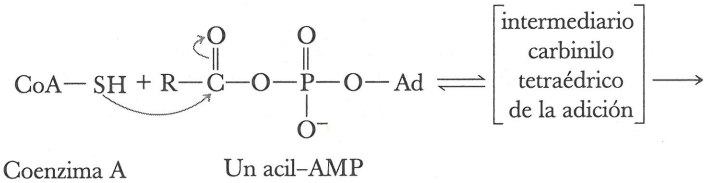


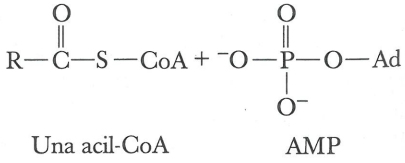
El mecanismo de esta reacción incluye el ataque del anión carboxilato del ácido graso sobre un P=O de un anhídrido fosfórico del ATP, para formar un intermediario análogo al intermediario carbonilo tetraédrico de la adición que se forma en la adición a un grupo C=O; en el intermediario que se forma en la reacción entre el ácido graso y el ATP, el fósforo atacado por el anión carboxilato está enlazado con cinco grupos. Posteriormente, este intermediario forma un acil-AMP, el cual es un anhídrido mixto sumamente reactivo del grupo carboxilo del ácido graso y el grupo fosfato del AMP.





Después, este anhídrido mixto sufre una reacción de adición al grupo carbonilo por el grupo sulfhidrilo de la coenzima A para formar un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición, que genera AMP y acil-CoA (un ácido graso tioéster de la coenzima A).



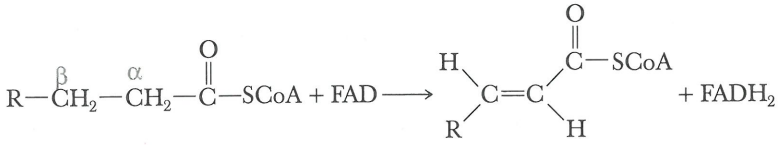


En este punto, el ácido graso activado es transportado hacia la mitocondria, donde su cadena de carbonos se degrada por las reacciones de la β-oxidación.

B. Las cuatro reacciones de la β-oxidación

Reacción 1: Oxidación de un enlace sencillo carbono-carbono para formar un doble enlace carbono-carbono

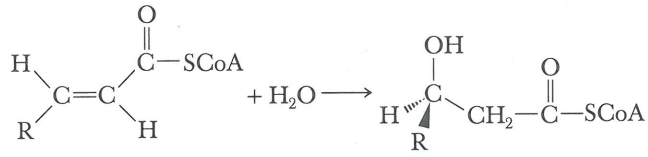
En la primera reacción de la β-oxidación, la cadena de carbonos se oxida y se forma un doble enlace entre los carbonos α y β de la misma. El agente oxidante es el FAD, el cual se reduce a $FADH_2$.



Un acil-CoA — Una *trans*-enoil-CoA

Reacción 2: Hidratación del doble enlace carbono-carbono

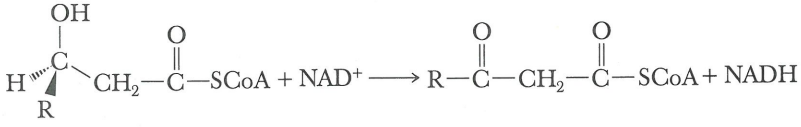
La segunda reacción de la β-oxidación es la hidratación enzimáticas del doble enlace carbono-carbono para formar una (R)-β-hidroxiacil-CoA. La reacción es regioselectiva porque se agrega un grupo –OH al carbono 3 de la cadena. También es estereoselectiva porque se forma únicamente el enantiómero R.



Una *trans*-enoil-CoA — (R)-β-Hidroxiacil-CoA

Reacción 3: Oxidación del grupo β-hidroxilo para formar un grupo carbonilo

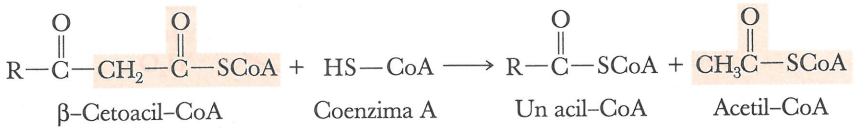
En el segundo paso de la oxidación de la β-oxidación, el alcohol secundario se oxida a una cetona. El agente oxidante es NAD^+, el cual se reduce a NADH.



(R)-β-Hidroxiacil-CoA — β-Cetoacil-CoA

Reacción 4: Ruptura de la cadena de carbonos por condensación de Claisen inversa

El paso final de la β-oxidación es una condensación de Claisen inversa que da lugar a la ruptura de la cadena entre los carbonos 2 y 3 para formar una molécula de acetil coenzima A y una nueva acil-CoA, cuya cadena de hidrocarburo queda acortada por dos átomos de carbono.



β-Cetoacil-CoA — Coenzima A — Un acil-CoA — Acetil-CoA

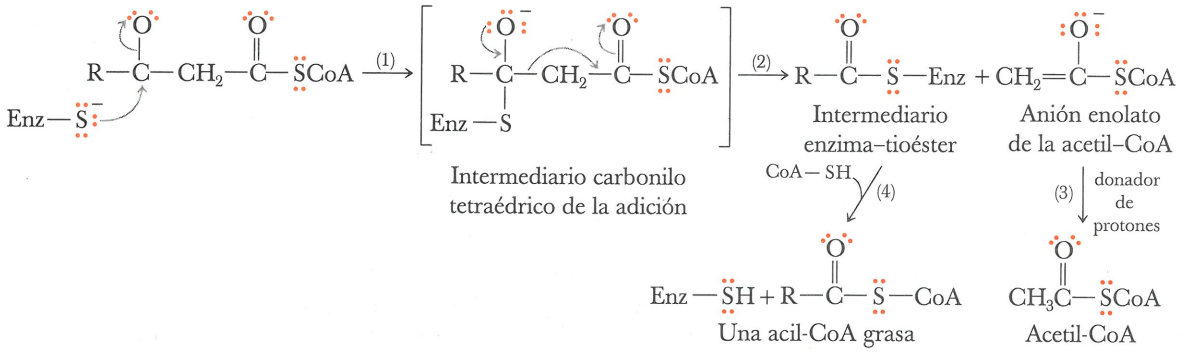
MECANISMO Condensación de Claisen inversa en la β-oxidación de los ácidos grasos

Paso 1: Un grupo sulfhidrilo de la enzima tiolasa ataca al carbono del carbonilo de la cetona, para formar un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición.

Paso 2: El intermediario de adición forma un tioéster unido a la enzima, el cual se encuentra acortado por dos carbonos.

Paso 3: El anión enolato reacciona con un donador de protones para formar acetil-CoA.

Paso 4: El intermediario enzima-tioéster reacciona con una molécula de coenzima A para regenerar el grupo sulfhidrilo sobre la superficie de la enzima y liberar la acil-CoA, ahora acortada por dos átomos de carbono.



Si se leen de manera inversa los pasos 1-3 de este mecanismo, se comprende que constituye un ejemplo de **condensación de Claisen** (Secc. 14.3A): el anión enolato de la acetil-CoA ataca al grupo carbonilo de un tioéster para formar un intermediario carbonilo tetraédrico de la adición, que posteriormente forma un β-cetotioéster.

En la figura 20.1 se resumen los cuatro pasos de la β-oxidación.

C. Al repetirse la espiral de la β-oxidación se forman unidades adicionales de acetato

Esta serie de cuatro reacciones se repite posteriormente sobre la cadena acortada de acil-CoA, y continúa hasta que toda la cadena de ácido graso es degradada para formar acetil-CoA. Por ejemplo, siete ciclos de β-oxidación del ácido palmítico producen ocho

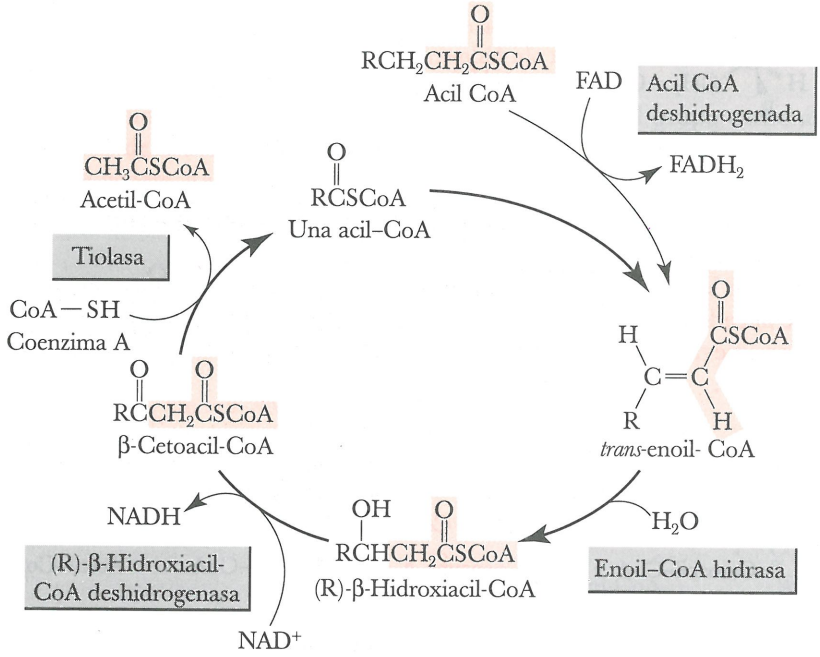


Fig. 20.1
Las cuatro reacciones de la β-oxidación. Los pasos de la β-oxidación parecen una espiral, porque después de una serie de cuatro reacciones, la cadena de carbonos se acorta en dos átomos de carbono.

moléculas de acetil-CoA, e incluyen siete oxidaciones utilizando FAD y siete oxidaciones usando NAD^+.

$$\underset{\text{Ácido hexadecanoico (ácido palmitico)}}{CH_3(CH_2)_{14}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH} + 8CoA{-}SH + 7NAD^+ + 7FAD \xrightarrow{ATP \quad AMP + P_2O_7^{4-}} 8\underset{\text{Acetil coenzima A}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA} + 7NADH + 7FADH_2$$

20.4 DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

La principal función de los carbohidratos de la dieta es ser fuente de energía. En la dieta estadounidense típica, los carbohidratos suministran de 50 a 60% de las necesidades cotidianas de energía; el resto es aportado por grasas y proteínas. Durante la digestión de los carbohidratos, los enlaces glicósido (acetal) de los disacáridos y polisacáridos se hidrolizan (Secc. 11.6) para formar los grupos hemiacetal e hidroxilo de los monosacáridos. La hidrólisis es catalizada por el grupo de enzimas llamado **glicosidasas**, cada una de las cuales tiene un nombre específico común que indica el tipo de carbohidrato cuya hidrólisis cataliza.

$$\text{almidón} + n H_2O \xrightarrow[\text{(boca e intestino)}]{\alpha\text{-amilasa}} n \text{ maltosa}$$

$$\text{maltosa} + H_2O \xrightarrow[\text{(intestino)}]{\text{maltasa}} \text{glucosa} + \text{glucosa}$$

$$\text{sacarosa} + H_2O \xrightarrow[\text{(intestino)}]{\text{sucrasa}} \text{glucosa} + \text{fructosa}$$

$$\text{lactosa} + H_2O \xrightarrow[\text{(intestino)}]{\text{lactasa}} \text{glucosa} + \text{galactosa}$$

La hidrólisis del almidón se inicia en la boca, y es catalizada por la α-amilasa, un componente de la saliva. En ese sitio se hidroliza a polisacáridos más pequeños y al disacárido maltosa. La hidrólisis de la sacarosa, la lactosa, la maltosa y los polisacáridos restantes, termina en el intestino delgado.

20.5 GLUCÓLISIS

Casi todas las células vivas llevan a cabo el proceso de glucólisis. Los seres vivos aparecieron por primera vez en un entorno donde no había O_2, y la glucólisis fue una vía temprana e importante para extraer energía de las moléculas de nutrientes, pues sus reacciones se llevan a cabo sin requerir oxígeno. La glucólisis desempeñó una función central en los procesos del metabolismo anaerobio durante los primeros miles de millones de años de evolución biológica en la Tierra. Los organismos modernos aún la emplean para suministrar moléculas precursoras para las vías aerobias como el ciclo del ácido tricarboxílico, y como fuente de energía a corto plazo, cuando el suministro de oxígeno es limitado.

La **glucólisis** consiste en una serie de 10 reacciones enzimáticas donde se lleva a cabo la oxidación de glucosa para obtener dos moléculas de piruvato.

$$\underset{\text{Glucosa}}{C_6H_{12}O_6} \xrightarrow[\text{10 pasos enzimáticos}]{\text{glucólisis}} 2\underset{\text{Piruvato}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CO_2^-} + 2H^+$$

Glucólisis Del griego *glyko*, dulce y *lysis*, división. Serie de 10 reacciones enzimáticas mediante la cual la glucosa se oxida para formar dos moléculas de piruvato.



CONEXIONES QUÍMICAS

Intolerancia a la lactosa

La lactosa es el principal carbohidrato de la leche, y tanto la leche humana como la leche de vaca contienen alrededor de 5% de lactosa en peso. Los bebés humanos nacen con las enzimas digestivas necesarias para hidrolizar la lactosa a glucosa y galactosa, pero a medida que maduran, pueden perder esta capacidad, afección conocida como intolerancia a la lactosa. En estos casos, la lactosa pasa por el aparato digestivo hasta llegar al intestino grueso. Ahí incrementa la presión osmótica de los líquidos intestinales, lo que a su vez interfiere con la reabsorción de agua y ocasiona diarrea. Además, las bacterias intestinales fermentan la lactosa produciendo gases, principalmente dióxido de carbono, metano e hidrógeno, lo cual irrita aun más el recubrimiento intestinal y produce náusea y vómito. La intolerancia a la lactosa generalmente se desarrolla alrededor de los cuatro años en individuos sensibles.

Los individuos que no toleran nada de lactosa, pueden beber leche tratada previamente con lactasa. Este tratamiento rompe la lactosa en glucosa y galactosa, produciendo una leche de sabor algo más dulce, pero libre de lactosa. Las tabletas Lactaid, que pueden consumirse con la leche o antes de ingerirla, también contienen lactasa.



Estos productos ayudan a los individuos que padecen intolerancia a la lactosa a cubrir sus necesidades de calcio. (*Charles D. Winters*)

EJEMPLO 20.1

Demuestre mediante una semirreacción balanceada que la reacción neta de la glucólisis incluye una oxidación. No se preocupe de momento por determinar el agente oxidante; esto se estudiará posteriormente en esta sección.

SOLUCIÓN

Para balancear la semirreacción se requieren cuatro electrones a la derecha; por lo tanto, la reacción neta de glucólisis es una oxidación en la que se transfieren cuatro electrones. Como veremos, se lleva a cabo en dos pasos diferentes en oxidaciones de dos electrones, y en cada uno se requiere el NAD^+ como agente oxidante.

$$\underset{\text{Glucosa}}{C_6H_{12}O_6} \xrightarrow{\text{glucólisis}} \underset{\text{Piruvato}}{2CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CO_2^-} + 6H^+ + 4e^-$$

Problema de práctica 20.1

En condiciones anaerobias (sin oxígeno), la glucosa se transforma en lactato por la vía metabólica llamada glucólisis anaerobia o, fermentación láctica. Indique si la glucólisis anaerobia constituye una oxidación neta, una reducción neta o ninguna de éstas.

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow[\text{anaerobia}]{\text{glucólisis}} 2CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCO_2^- + 2H^+$$

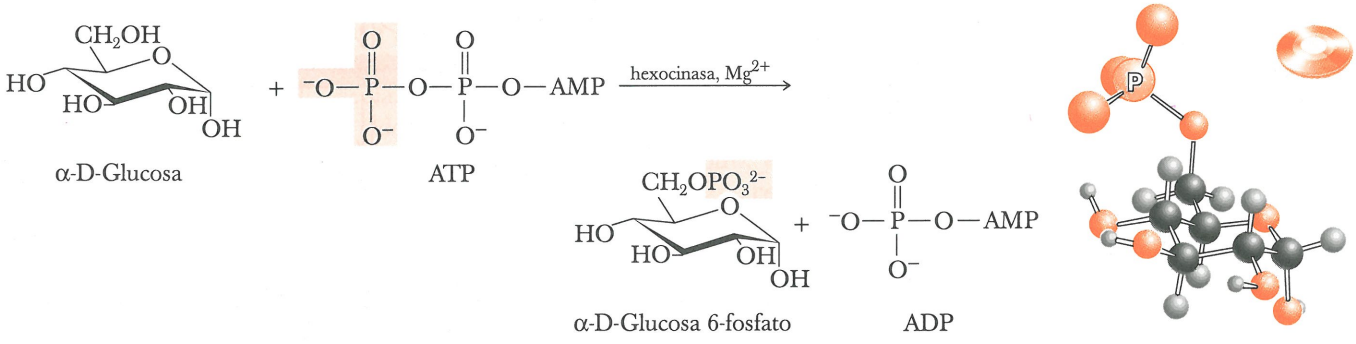
Glucosa — Lactato

20.6 LAS DIEZ REACCIONES DE LA GLUCÓLISIS

Aunque es sencillo escribir la reacción neta de la glucólisis, se requirieron varias décadas de trabajo intenso y paciente por parte de muchos científicos para describir cada una de las reacciones por las cuales la glucosa se transforma en piruvato. Con frecuencia, a la glucólisis se le llama vía de Embden-Meyerhof en honor a los bioquímicos alemanes Gustav Embden y Otto Meyerhof, quienes contribuyeron de manera destacada a los conocimientos actuales sobre la misma. En la figura 20.2 se resumen las diez reacciones de la glucólisis.

Reacción 1: Fosforilación de la α-D-glucosa

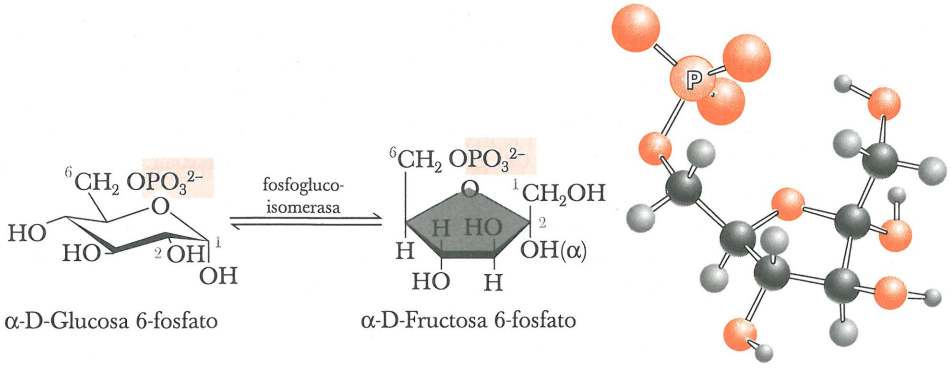
La transferencia de un grupo fosfato del ATP a la glucosa constituye un ejemplo de la reacción de un anhídrido con un alcohol para formar un éster (Secc. 13.4B); en este caso, la reacción del anhídrido fosfórico con el alcohol primario de la glucosa para formar un éster fosfórico. En la Sección 13.6 se vio cómo un grupo carboxilo más reactivo puede transformarse en otro grupo carboxilo menos reactivo, y el mismo principio se aplica a los derivados del ácido fosfórico. En la reacción 1 de la glucólisis, un anhídrido fosfórico, que es un grupo funcional más reactivo, se convierte en un éster fosfórico, el cual es un grupo funcional menos reactivo.



Esta reacción enzimática requiere del ion magnesio divalente, Mg^{2+}, cuya función es coordinarse con los dos oxígenos con carga negativa del grupo fosfato terminal del ATP y facilitar que el grupo –OH de la glucosa ataque al átomo de fósforo del grupo P=O.

Reacción 2: Isomerización de la glucosa-6-fosfato para dar fructosa 6-fosfato

En esta reacción, la glucosa 6-fosfato, que es una aldohexosa, se transforma en fructosa 6-fosfato, una 2-cetohexosa.



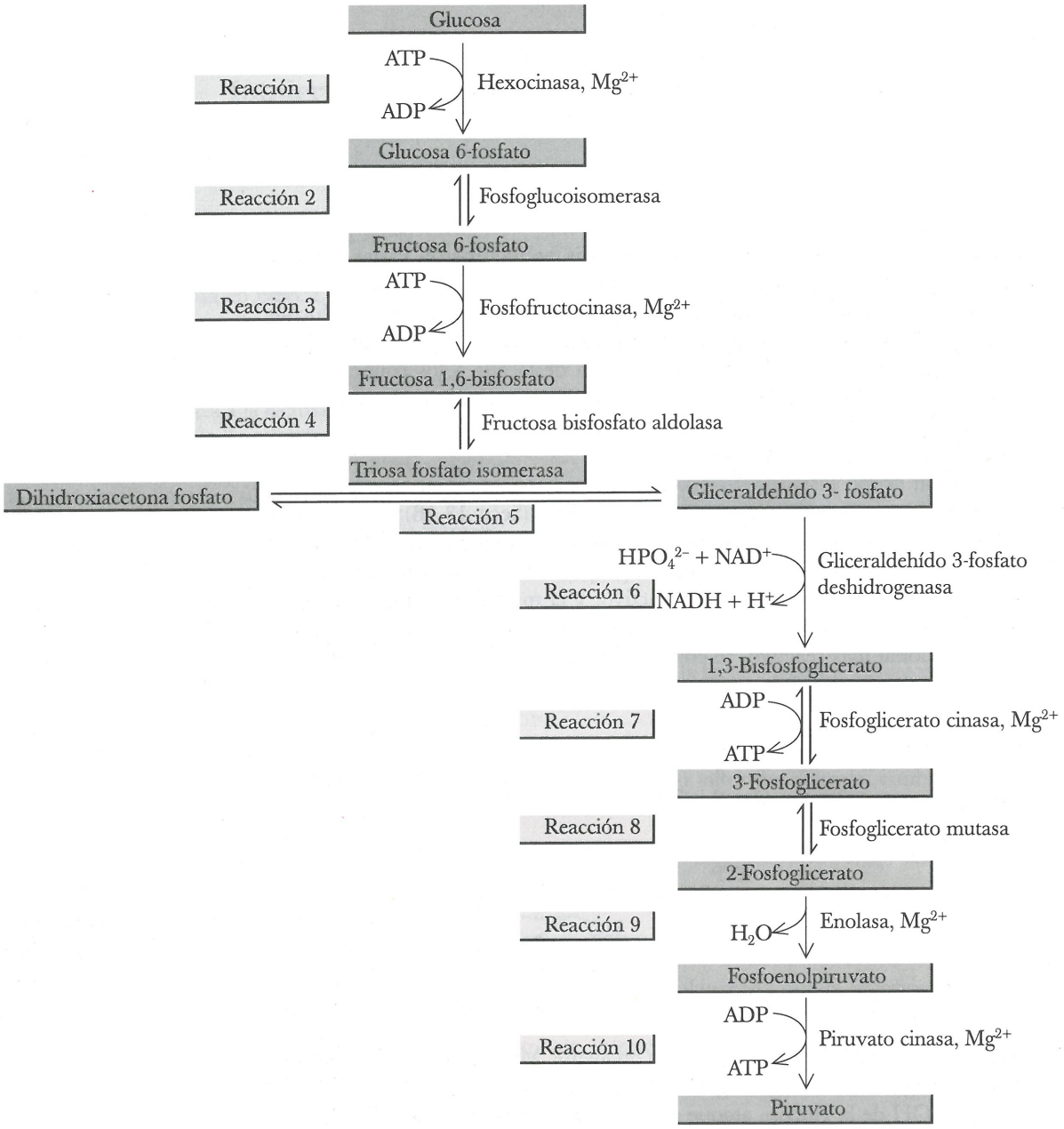
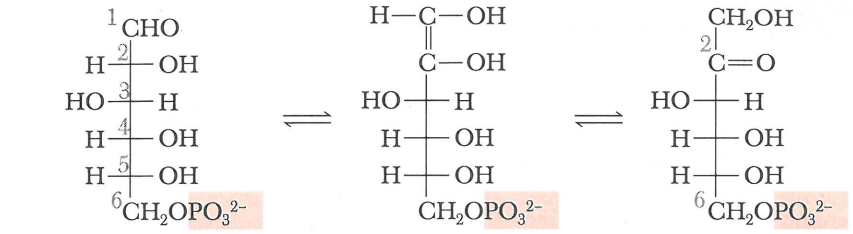


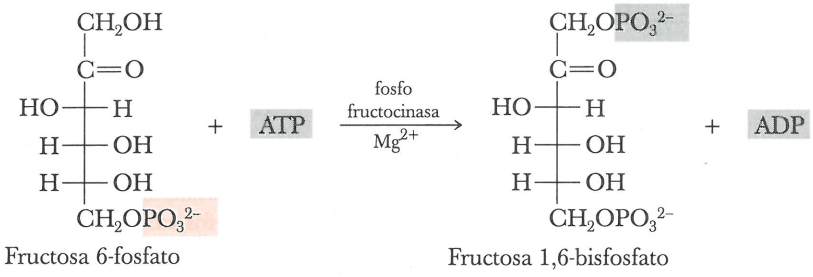
Fig. 20.2
Las 10 reacciones de la glucólisis.

Aunque tanto la glucosa 6-fosfato como la fructosa 6-fosfato existen casi exclusivamente en forma de hemiacetal cíclico, la química de esta isomerización se comprende con más facilidad al considerar las formas de cadena abierta de estos dos monosacáridos. Esta transformación constituye un ejemplo de tautomería cetoenólica para formar un enediol, el cual forma posteriormente la cetona del grupo carbonilo de la fructosa 6-fosfato. (Repase la Secc. 11.8B y los problemas 11.36 y 11.37.)



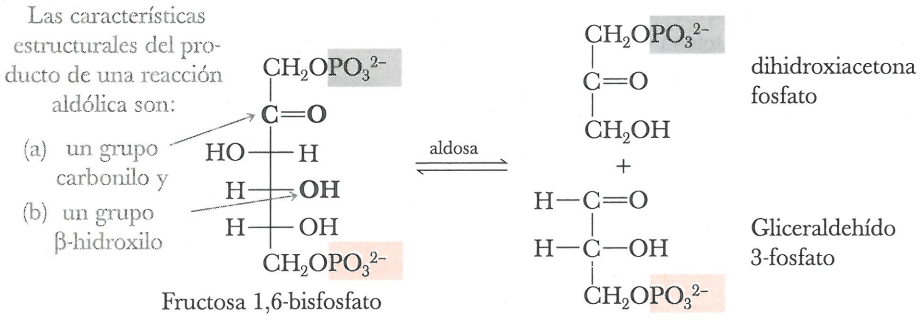
Reacción 3: Fosforilación de la fructosa 6-fosfato

En la tercera reacción se usa una segunda mol de ATP para convertir la fructosa 6-fosfato en fructosa 1,6-bisfosfato.



Reacción 4: Ruptura de la fructosa 1,6-bifosfato para formar dos moléculas de triosa fosfato

En la cuarta reacción, la fructosa 1,6-bisfosfato se rompe para formar dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído 3-fosfato mediante una reacción que es el inverso de una reacción aldólica. Recuerde que la reacción aldólica tiene lugar entre el carbono α de un compuesto que contiene un grupo carbonilo y el carbono del carbonilo de otro, y que el grupo funcional del producto de la reacción aldólica es un β-hidroxialdehído o cetona (Secc. 14.2).



Un intermediario clave en esta reacción aldólica inversa enzimática es la imina (Secc. 11.7) que se forma entre el grupo carbonilo de la fructosa 1,6-bisfosfato y el grupo amina de la cadena lateral de la lisina (Secc. 18.1A), uno de los aminoácidos estructurales de la enzima que cataliza esta reacción. En las siguientes fórmulas, el símbolo B representa el grupo de la enzima que participa en la transferencia de un protón. Al estudiar esta secuencia observe la formación e hidrólisis de la imina y la naturaleza concertada de la ruptura del enlace y la formación del enlace en la reacción aldólica inversa. Observe además que la enzima se regenera sin cambios tras llevar a cabo su función catalítica.

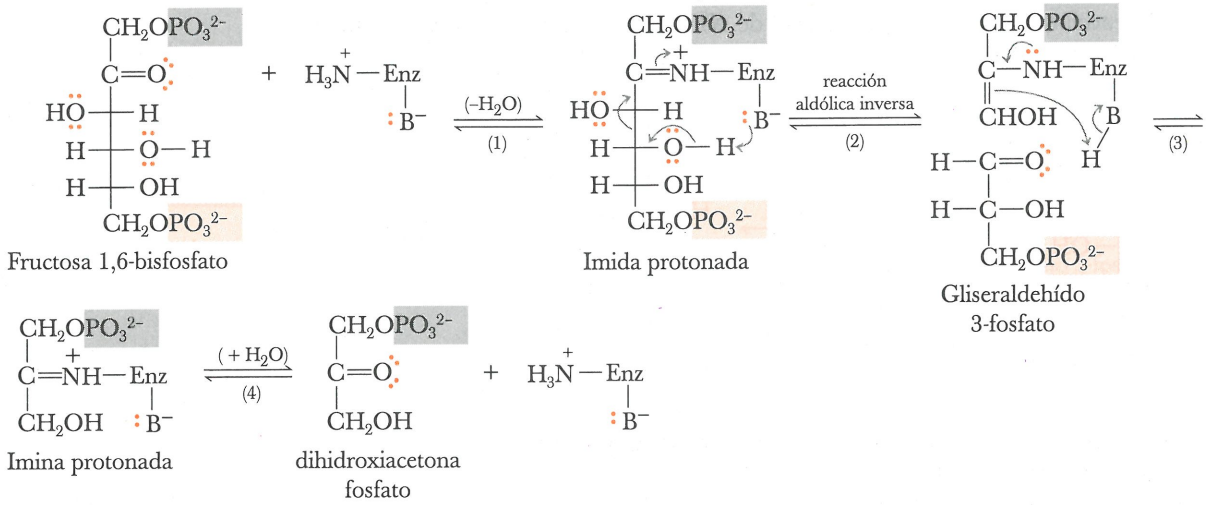
MECANISMO Reacción aldólica inversa en el paso 4 de la glucólisis

Paso 1: La reacción de un grupo amonio que se encuentra sobre la superficie de la enzima, con el grupo carbonilo de la fructosa 1,6-bisfosfato, forma una imina protonada.

Paso 2: Mediante una reacción aldólica inversa enzimática el monosacárido de seis carbonos se rompe para formar dos moléculas de tres carbonos.

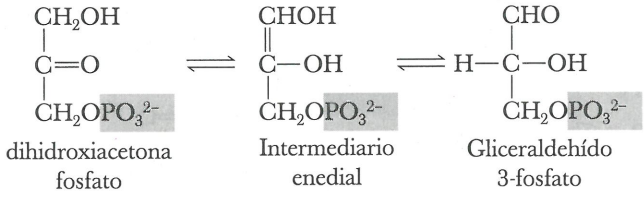
Paso 3: La transferencia de un protón de la enzima acompañada por una redistribución de los electrones de valencia, produce una nueva imina protonada.

Paso 4: La hidrólisis de la nueva imina protonada forma dihidroxiacetona fosfato y regenera la enzima activa, que ahora se encuentra lista para catalizar la ruptura de otra molécula de fructosa 1,6-bisfosfato.



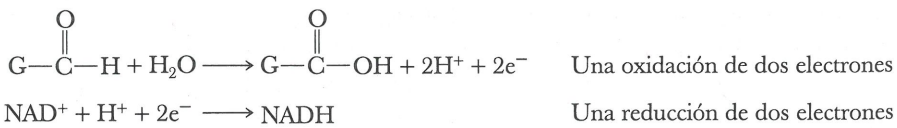
Reacción 5: Isomerización de dihidroxiacetona fosfato para formar gliceraldehído 3-fosfato

Esta interconversión de triosas fosfato ocurre por el mismo tipo de tautomería cetoenólica formando un intermediario enediol, como se vio en la isomerización de la glucosa 6-fosfato para dar fructosa 6-fosfato.



Reacción 6: Oxidación del grupo aldehído del gliceraldehído 3-fosfato

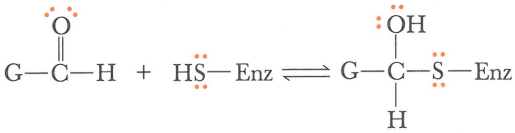
Para simplificar las fórmulas estructurales de la reacción 6, el gliceraldehído 3-fosfato se abrevia G–CHO. En esta molécula ocurren dos cambios. Primero el grupo aldehído se oxida para formar un grupo carboxilo, el cual a su vez se transforma en un anhídrido mixto. La oxidación del grupo aldehído se lleva a cabo por transferencia de dos electrones. El agente oxidante es el NAD^+, el cual se reduce a NADH.



Esta reacción es mucho más complicada de lo que podría parecer al combinar las semirreacciones balanceadas. Como se muestra en el recuadro de Mecanismo, incluye 1) la formación de un tiohemiacetal, 2) la transferencia de un ion hidruro para formar un tioéster, y 3) la conversión del tioéster a un anhídrido mixto.

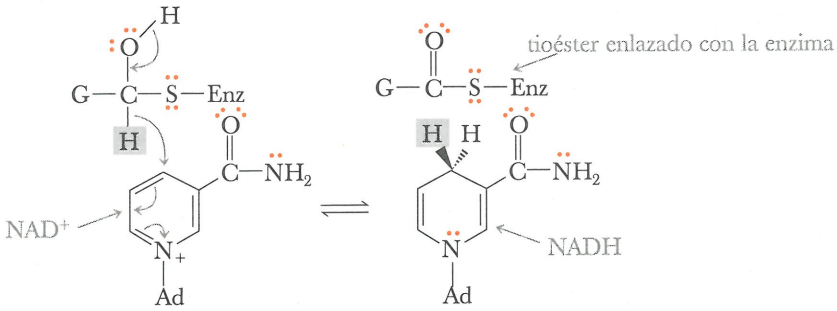
MECANISMO Oxidación del gliceraldehído 3-fosfato a 1,3-bisfosfoglicerato

Paso 1: La reacción entre el gliceraldehído 3-fosfato y un grupo sulfhidrilo de la enzima forma un tiohemiacetal (Secc. 11.6).

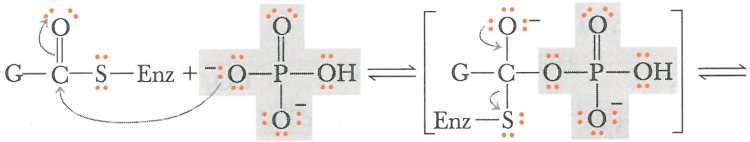


Gliceraldehído 3-fosfato — Un tiohemiacetal

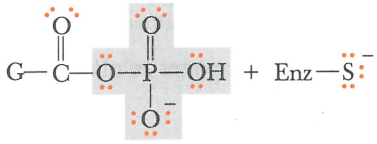
Paso 2: La oxidación ocurre por transferencia de un ion hidruro del tiohemiacetal al NAD^+.



Paso 3: La reacción del tioéster con el ion fosfato da un intermediario de adición tetraédrico, el cual regenera la enzima y forma un anhídrido mixto de ácido fosfórico y ácido glicérico.



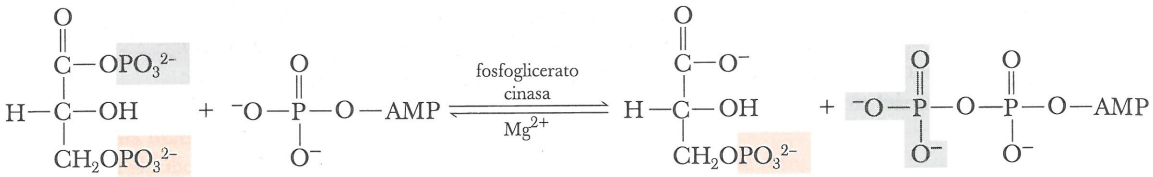
Intermediario corbonilo tetraédrico de la adición



1,3-Bisfosfoglicerato (un anhídrido mixto)

Reacción 7: Transferencia de un grupo fosfato del 1,3-bisfosfoglicerato al ADP

La transferencia de un grupo fosfato en esta reacción incluye el intercambio de un grupo anhídrido por otro, es decir, el anhídrido mixto del 1,3-bisfosfoglicerato se transforma en el nuevo anhídrido fosfórico del ATP.



1,3-Bisfosfoglicerato + ADP ⇌ 3-fosfoglicerato + ATP

Reacción 8: Isomerización del 3-fosfoglicerato a 2-fosfoglicerato

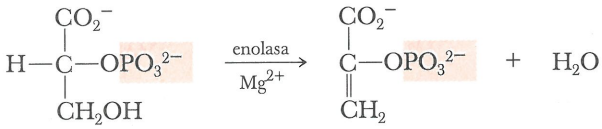
Un grupo fosfato se transfiere del grupo –OH primario del carbono 3 al grupo –OH secundario del carbono 2.



3-fosfoglicerato ⇌ 2-fosfoglicerato

Reacción 9: Deshidratación del 2-fosfoglicerato

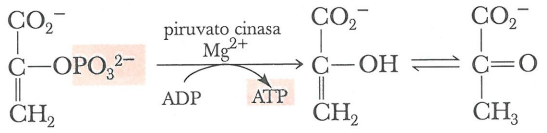
La deshidratación del alcohol primario (Secc. 8.4E) forma fosfoenolpiruvato, el cual es el éster del ácido fosfórico, y la forma enol del ácido pirúvico.



2-fosfoglicerato → Fosfoenolpiruvato + H_2O

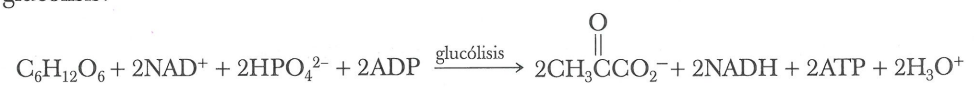
Reacción 10: Transferencia de un grupo fosfato del fosfoenolpiruvato al ADP

La reacción 10 se divide en dos pasos: la transferencia de un grupo fosfato al ADP para producir ATP y la conversión de la forma enol del piruvato a su forma ceto mediante una tautomería cetoenólica (Secc. 11.8A).



Fosfoenolpiruvato → Enol de piruvato ⇌ Piruvato

Al sumar estas 10 reacciones se obtiene la ecuación balanceada para la reacción neta de la glucólisis:



Glucosa: $C_6H_{12}O_6 + 2NAD^+ + 2HPO_4^{2-} + 2ADP$ → Piruvato: $2CH_3CCO_2^- + 2NADH + 2ATP + 2H_3O^+$

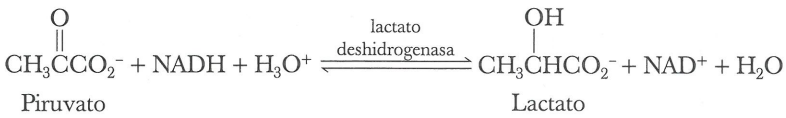
20.7 LOS DESTINOS DEL PIRUVATO

El piruvato no se acumula en las células, sino que experimenta una de tres posibles reacciones enzimáticas, dependiendo del estado de oxigenación y el tipo de célula en la cual se produce. Una clave para comprender la lógica bioquímica que da lugar a dos de los posi-

bles destinos del piruvato es reconocer que se produce por la oxidación de la glucosa mediante las reacciones de la glucólisis. El NAD^+ es el agente oxidante y se reduce a NADH. La glucólisis requiere un aporte continuo de NAD^+; por lo tanto, en condiciones anaerobias (cuando no hay oxígeno presente para la reoxidación del NADH), dos de las vías metabólicas que describiremos emplean el piruvato de manera que se regenera el NAD^+.

A. Reducción al lactato: fermentación láctica

En los vertebrados, la vía más importante para regenerar el NAD^+ en condiciones anaerobias es la reducción de piruvato a lactato, catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa.



Aunque la **fermentación láctica** permite que la glucólisis continúe en ausencia de oxígeno, también ocasiona un aumento de la concentración de lactato y, quizá lo más importante, un incremento de la concentración de ion hidrógeno, H_3O^+, en los tejidos musculares y el torrente sanguíneo. Esta acumulación de lactato y H_3O^+ se relaciona con la fatiga muscular. Cuando el lactato en la sangre alcanza una concentración de alrededor de 0.4 mg/100 ml, el tejido muscular queda totalmente exhausto.

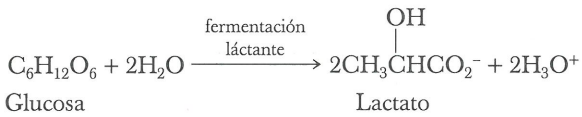
Fermentación láctica Vía metabólica por la cual la glucosa se transforma en dos moléculas de ácido láctico.

EJEMPLO 20.2

Escriba una ecuación balanceada que demuestre que la glucólisis seguida por la reducción del piruvato a lactato (fermentación láctica) aumenta la concentración de iones hidrógeno en el torrente sanguíneo.

SOLUCIÓN

La fermentación láctica produce ácido láctico, el cual se encuentra totalmente ionizado a pH 7.4, que es el pH normal del plasma sanguíneo. Por lo tanto, la concentración de iones hidrógeno aumenta.

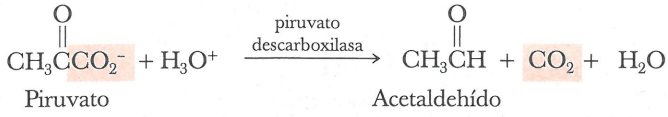


Problema de práctica 20.2

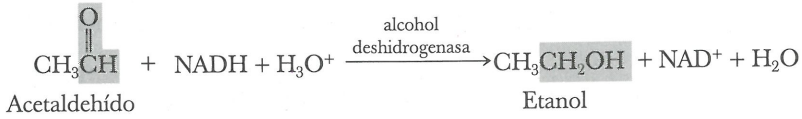
Indique si la fermentación láctica da lugar al aumento o disminución del pH sanguíneo.

B. Reducción a etanol: fermentación alcohólica

Las levaduras y diversos organismos han desarrollado una vía alterna para regenerar NAD^+ en condiciones anaerobias. En el primer paso de esta vía, el piruvato experimenta una descarboxilación enzimática para formar acetaldehído.

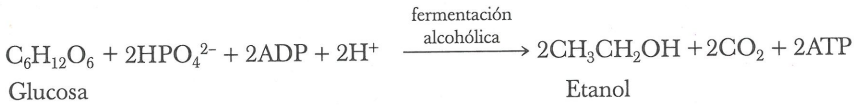


El dióxido de carbono producido en esta reacción da lugar a la espuma de la cerveza y a la carbonatación natural de los vinos y champañas. En un segundo paso, el acetaldehído es reducido por NADH a etanol.



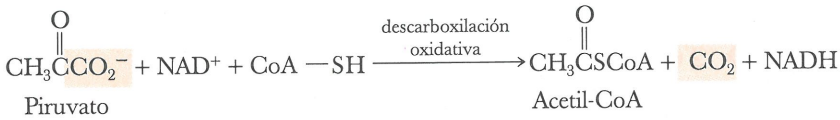
Fermentación alcohólica Vía metabólica por la cual la glucosa se transforma en dos moléculas de etanol y dos moléculas de CO_2.

Al sumar la descarboxilación del piruvato y la reducción del acetaldehído con la reacción neta de la glucólisis, se obtiene la reacción total de la **fermentación alcohólica**.

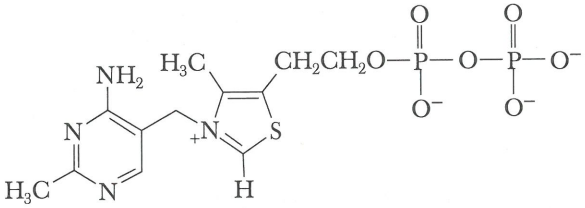


C. Oxidación y descarboxilación para formar acetil-CoA

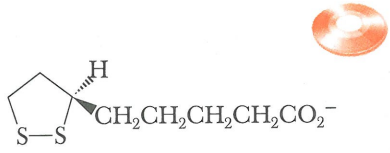
En condiciones aerobias, el piruvato experimenta una descarboxilación oxidativa. El grupo carboxilato se transforma en dióxido de carbono, y los dos carbonos restantes, en el grupo acetilo de la acetil-CoA.



La descarboxilación oxidativa del piruvato es considerablemente más compleja de lo que sugiere la ecuación anterior. Además de NAD^+ y coenzima A, esta transformación también requiere FAD, tiamina pirofosfato (*Índice Merck*, 12a. ed., #9431), el cual se deriva de la tiamina (vitamina B_1) y ácido lipoico (*Índice Merck*, 12a. ed., #9462).



Tiamina pirofosfato



Ácido lipoico
(que se muestra como anión carboxilato)

Así, la acetil CoA se transforma en el combustible para el ciclo del ácido tricarboxílico, el cual da lugar a la oxidación de la cadena de dos carbonos del grupo acetilo para formar CO_2 y producir NADH y $FADH_2$. A su vez, estas coenzimas reducidas se oxidan a NAD^+ y FAD durante la respiración, con el O_2 como agente oxidante.

RESUMEN

El **ATP**, el **ADP** y el **AMP** (Secc. 20.1A) son agentes para el almacenamiento y transporte de grupos fosfato. El **dinucleótido de adenina–nicotinamida (NAD$^+$)** (Secc. 20.1B) y el **dinucleótido de adenina–flavina (FAD)** (Secc. 20.1C) son agentes para el almacenamiento y transporte de electrones en las oxidaciones y reducciones metabólicas. El NAD^+ es un agente oxidante que acepta dos electrones y se reduce a NADH. A su vez, éste es un agente reductor que cede dos electrones y se oxida a NAD^+. En las reacciones de la β-oxidación de los ácidos grasos donde participa el FAD, funciona como agente oxidante, donde acepta dos electrones y se reduce a $FADH_2$.

Los **ácidos grasos** que forman a partir de los triglicéridos constituyen la principal forma de almacenamiento de

energía en la mayoría de los organismos (Secc. 20.2). Las cadenas de hidrocarburo de los ácidos grasos son una forma de carbono más reducida que las cadenas oxigenadas de los carbohidratos. El rendimiento de energía por gramo de ácido graso que se oxida, es mayor que el que se obtiene por gramo de carbohidrato.

El metabolismo de los ácidos grasos consta de dos etapas principales (Secc. 20.3): A) activación de los ácidos grasos libres en el citoplasma por formación de tioésteres con la **coenzima A** y transporte de los ácidos grasos activados a través de la membrana interna de la mitocondria, seguido por B) la β-oxidación. La **β-oxidación de los ácidos grasos** (Secc. 20.3B) es una serie de cuatro reacciones enzimáticas, por las cuales un ácido graso se degrada hasta acetil-CoA.

Durante la digestión de los carbohidratos, la hidrólisis de los enlaces glicosídicos es catalizada por el grupo de enzimas llamado **glicosidasas** (Secc. 20.4). La **glucólisis** es una serie de diez reacciones enzimáticas, donde la glucosa se oxida para formar dos moléculas de piruvato. Las 10 reacciones de la glucólisis (Secc. 20.6) pueden agruparse como sigue:

- Transferencia de un grupo fosfato del ATP a un grupo –OH de un monosacárido para formar un éster fosfórico (Reacciones 1 y 3).
- Interconversión de isómeros estructurales por una tautomería cetoenólica (Reacciones 2 y 5).
- Reacción aldólica inversa (Reacción 4).
- Oxidación de un grupo aldehído para formar un anhídrido mixto formado por un ácido carboxílico y ácido fosfórico (Reacción 6).
- Transferencia del grupo fosfato de un monosacárido intermediario al ADP para formar ATP (Reacciones 7 y 10).
- Transferencia del grupo fosfato de un alcohol primario a un alcohol secundario (Reacción 8).
- Deshidratación de un alcohol primario para formar un doble enlace carbono-carbono (Reacción 9).

El piruvato, que es el producto de la glucólisis anaerobia, no se acumula en la célula, sino que lleva a cabo alguna de las tres posibles reacciones enzimáticas, dependiendo del estado del oxigenación y el tipo de célula en el cual tenga lugar (Secc. 20.7). En la **fermentación láctica**, el piruvato se reduce a lactato con NAD^+. En la **fermentación alcohólica**, el piruvato se convierte en acetaldehído, el cual se reduce a etanol con NADH. En condiciones aerobias, el piruvato es oxidado hasta acetil coenzima A utilizando NAD^+.

REACCIONES IMPORTANTES

1. β-oxidación de los ácidos grasos (Secc. 20.3)
Serie de cuatro reacciones enzimáticas, después de cada una de las cuales la cadena de carbono del ácido graso se acorta en dos átomos de carbono.

$$CH_3(CH_2)_{14}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + 8CoA{-}SH + 7NAD^+ + 7FAD \xrightarrow{ATP \quad AMP + P_2O_7^{4-}} 8CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + 7NADH + 7FADH_2$$

Ácido hexadecanoico (ácido palmítico)

Acetil coenzima A

2. Glucólisis (Secc. 20.6)
Serie de 10 reacciones enzimáticas, por las cuales la glucosa se transforma en piruvato.

$$C_6H_{12}O_6 + 2NAD^+ + 2HPO_4^{2-} + 2ADP \xrightarrow{\text{glucólisis}} 2CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CO_2^- + 2NADH + 2ATP + 2H_3O^+$$

Glucosa — Piruvato

3. Reducción del piruvato al lactato: fermentación láctica (Secc. 20.7A)

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CO_2^- + NADH + H^+ \underset{\text{deshidrogenasa}}{\overset{\text{lactato}}{\rightleftharpoons}} CH_3\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCO_2^- + NAD^+$$

Piruvato — Lactato

4. Reducción del piruvato a etanol: fermentación alcohólica (Secc. 20.7B)
El dióxido de carbono que se forma en esta reacción da lugar a la espuma de la cerveza y a la carbonatación natural de los vinos y champañas fermentados.

$$\underset{\text{Piruvato}}{CH_3CCO_2^- + 2H^+ + NADH} \xrightarrow[\text{alcohólica}]{\text{fermentación}} \underset{\text{Etanol}}{CH_3CH_2OH + CO_2 + NAD^+}$$

5. Descarboxilación oxidativa del piruvato hasta acetil-CoA (Secc. 20.7C)

$$\underset{\text{Piruvato}}{CH_3CCO_2^- + NAD^+ + CoA-SH} \xrightarrow[\text{oxidativa}]{\text{descarboxilación}} \underset{\text{Acetil CoA}}{CH_3CSCoA + CO_2 + NADH}$$

PROBLEMAS ADICIONALES

β-oxidación

20.3 Escriba las fórmulas estructurales de los ácidos palmítico, oleico y esteárico, que son los ácidos grasos más abundantes.

20.4 Un ácido graso debe activarse para que pueda ser metabolizado en las células. Escriba una ecuación balanceada para la activación del ácido palmítico.

20.5 Mencione tres coenzimas necesarias para la β-oxidación de los ácidos grasos. ¿De qué vitamina se deriva cada una de ellas?

20.6 Hemos examinado la β-oxidación de ácidos grasos saturados, como el ácido palmítico y el esteárico. El ácido oleico, un ácido graso insaturado, también es un componente común de las grasas y aceites de la dieta. Este ácido graso insaturado se degrada por β-oxidación, pero en cierta etapa de la degradación, requiere una enzima adicional llamada enoil-CoA isomerasa. ¿Por qué es necesaria esta enzima, y qué isomerización cataliza? (*Sugerencia:* considere tanto la configuración del doble enlace carbono-carbono del ácido oleico como su posición en la cadena de carbonos.)

Glucólisis

20.7 Mencione una coenzima necesaria para la glucólisis. ¿De qué vitamina se deriva?

20.8 Numere los átomos de carbono de la glucosa del 1 al 6 e indique de qué átomo de carbono de la glucosa se deriva el grupo carboxilo de cada molécula de piruvato.

20.9 ¿Cuántas moles de lactato se producen a partir de tres moles de glucosa?

20.10 Aunque la glucosa constituye la principal fuente de carbohidratos para la glucólisis, la fructosa y la galactosa también se metabolizan para obtener energía.

a) ¿Cuál es la principal fuente de fructosa en la dieta? y ¿de galactosa?

b) Proponga una serie de reacciones por las cuales la fructosa pueda entrar a la glucólisis.

c) Proponga una serie de reacciones por las cuales la galactosa pueda entrar a la glucólisis.

20.11 ¿Cuántas moles de etanol se producen por mol de sacarosa en las reacciones de glucólisis y fermentación alcohólica ¿Cuántas moles de CO_2 se producen?

20.12 El glicerol derivado de la hidrólisis de triglicéridos y fosfolípidos también se metaboliza para obtener energía. Proponga una serie de reacciones por las cuales el esqueleto de carbonos del glicerol pueda entrar a la glucólisis y oxidarse hasta piruvato.

20.13 El etanol es oxidado en el hígado hasta el ion acetato por el NAD^+.

a) Escriba una ecuación balanceada para esta oxidación.

b) Como resultado del metabolismo de una cantidad significativa de etanol, ¿será probable que el pH del plasma sanguíneo aumente, disminuya o permanezca igual?

20.14 Escriba un mecanismo para describir la función del NADH en la reducción de un aldehído a etanol.

20.15 Cuando el piruvato se reduce a lactato utilizando NADH, se agregan al piruvato dos hidrógenos: uno de ellos al carbono del carbonilo y el otro al oxígeno del carbonilo. ¿Cuál de estos hidrógenos se deriva del NADH?

20.16 Revise las reacciones de oxidación de la glucólisis y la β-oxidación y compare los tipos de grupos funcionales oxidados por NAD^+ con los oxidados por FAD.

20.17 ¿Por qué la glucólisis se denomina vía anaerobia?

20.18 Indique qué carbonos de la glucosa se desprenden como CO_2 durante la fermentación alcohólica.

20.19 ¿Qué pasos de la glucólisis requieren de ATP? ¿En qué pasos se produce ATP?

20.20 El cociente respiratorio (QR) se emplea en estudios del metabolismo energético y fisiología del ejercicio, y se define como la relación entre el volumen de dióxido de carbono producido y el volumen de oxígeno utilizando.

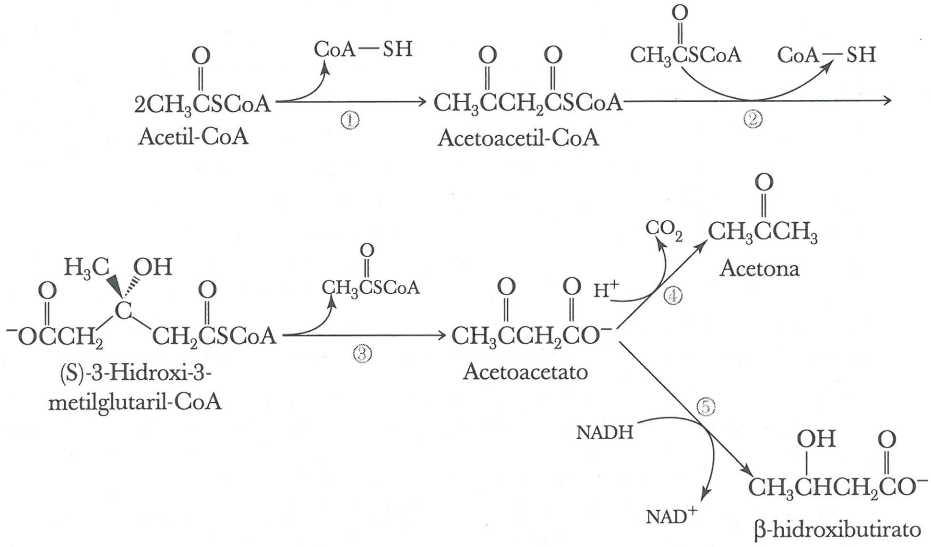
$$\text{QR} = \frac{\text{Volumen de } CO_2}{\text{Volumen de } O_2}$$

a) Demuestre que el QR para la glucosa es 1.00. (*Sugerencia:* observe la ecuación balanceada de la oxidación completa de la glucosa para dar dióxido de carbono y agua)

b) Calcule el QR para la trioleína, un triglicérido de fórmula molecular $C_{57}H_{104}O_6$.

c) En un individuo que consume una dieta normal, el QR es aproximadamente 0.85. Indique si este valor aumentará o disminuirá en caso de que el etanol cubra una porción apreciable de las necesidades calóricas.

20.21 El acetoacetato, el β-hidroxibutirato y la acetona se conocen comúnmente en el campo de ciencias de la salud como cuerpos cetónicos, a pesar del hecho de que uno de ellos no es cetona. Son productos del metabolismo humano y siempre están presentes en el plasma sanguíneo. En la mayoría de los tejidos, con la notable excepción del cerebro, tienen los sistemas enzimáticos necesarios para utilizarlos como fuentes de energía. La síntesis de cuerpos cetónicos ocurre por las siguientes reacciones enzimáticas. Los nombres de las enzimas son 1) tiolasa, 2) β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA sintasa, 3) β-hidroxil-β-metilglutaril-CoA liasa, y 5) β-hidroxibutirato deshidrogenasa. La reacción (4) es espontánea y no requiere de catalizador.



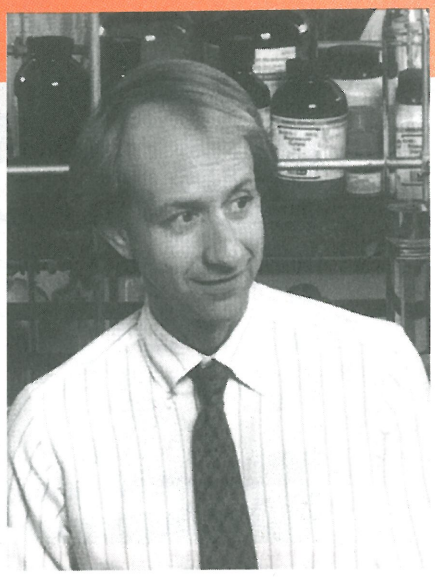
Describa el tipo de reacción que se lleva a cabo en cada uno de estos pasos.

20.22 Un punto de conexión entre la glucólisis anaerobia y la β-oxidación es la formación de acetil-CoA. ¿Qué átomos de carbono de la glucosa aparecen como grupos metilo de la acetil-CoA? ¿Qué átomos de carbono del ácido palmítico aparecen como grupos metilo de la acetil-CoA?



Estuche comercial disponible en las farmacias para determinar la presencia de cuerpos cetónicos en la orina. (*Charles D. Winters*)

JONATHAN SESSLER



Jonathan Sessler, catedrático de química de la Universidad de Texas en Austin, ha dedicado su vida a aprender diferentes idiomas. Para él, la ciencia es internacional y ha intentado incluir ese elemento en su educación y carrera profesional. A la edad de seis años comenzó a aprender francés, y poco después, hebreo. Cuando tenía casi 10 años, su padre, catedrático de física teórica en el Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley en California, viajó a Génova, Suiza, en su año sabático. Sessler asistió durante un año a una escuela pública en ese sitio, en la cual se hablaba francés.

Tras graduarse de licenciatura en química en la Universidad de California en Berkeley en 1977, con los honores más altos, Sessler se matriculó en la escuela para graduados de la Universidad de Stanford, donde trabajó en el grupo de investigadores de James P. Collman. Tras su primer año en la escuela para graduados, Sessler desempeñó un trabajo de investigación durante el verano en el Instituto Max Planck de Investigaciones Médicas en Heidelberg, Alemania.

Sessler se doctoró en química orgánica en Stanford en 1982 por sus trabajos con Collman sobre modelos para la hemoglobina y la mioglobina. Posteriormente dedicó un año y medio como National Science Foundation Fellow (miembro de la Fundación Nacional de Ciencias) junto con Jean-Marie Lehn, laureada con el Premio Nobel, en la Universidad Louis Pasteur de Estrasburgo, Francia, donde ayudó a generar los primeros sistemas artificiales que podían formar complejos tanto con sustratos orgánicos como inorgánicos dentro del mismo marco molecular.

Durante seis meses en 1984, Sessler se desempeñó como científico visitante de la Japanese Society for the Promotion of Science (Sociedad Japonesa para la Promoción de la Ciencia) en el grupo de Iwao Tabushi en la Universidad de Kyoto, Japón. En ese sitio trabajó sobre sistemas de modelos de transporte electrónico basados en la quinona. En septiembre de 1984, Sessler inició su carrera profesional como profesor ayudante de química en la Universidad de Texas, en Austin, y fue promovido a catedrático en 1992 (htpp://www.cm.utexas.edu/faculty/profiles/Sessler.html).

Sessler ha recibido diversos honores y becas de apoyo para la investigación durante su carrera académica. Fue laureado con el Camille & Henry Dreyfus Foundation Award for Newly Appointed Faculty (Premio de la Fundación Camille & Henry Dreyfus para Personal Universitario Recién Nominado) en 1984 y recibió el NSF Presidential Young Investigador Award (Premio Presidencial NSF para Investigadores Jóvenes) en 1986. También recibió el Arthur C. Cope Scholar Award (Premio Universitario Arthur C. Cope) de la American Chemical Society en 1991.

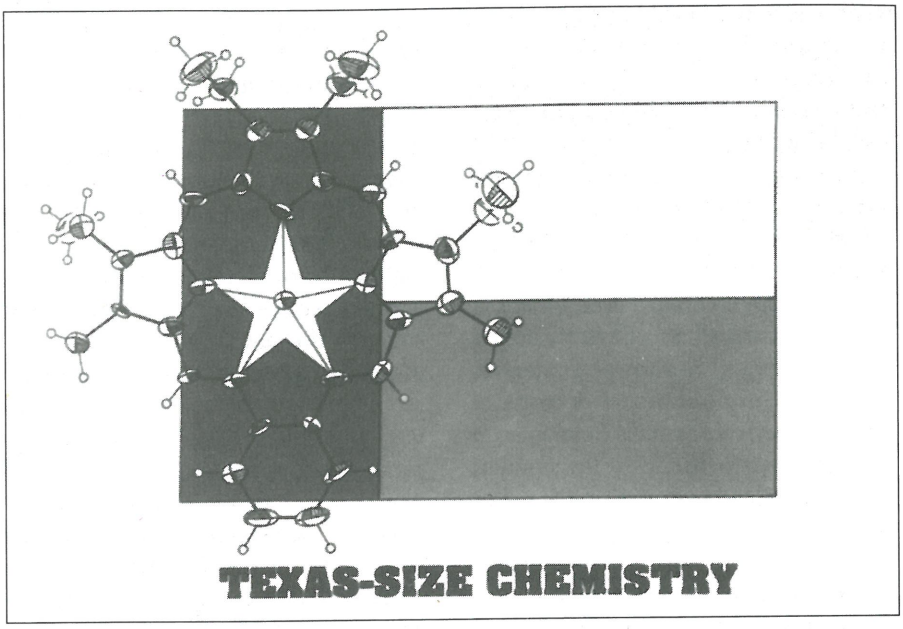
Una de las actividades de las cuales Sessler gusta más es la enseñanza y ha recibido varios premios en este campo de la Universidad de Texas, en Austin, que incluyen el College of Natural Science Teaching Excellence Award (Premio a la Excelencia en la Enseñanza del Colegio de Ciencias Naturales) (1985 y 1990), el President's Associates Teaching Excellence Award (Premio Presidencial a la Excelencia en la Enseñanza) (1988) y el Outstanding Professor Award in the College of Natural Sciences (Premio al Catedrático más Destacado del Colegio de Ciencias Naturales) (1992).

Cuando Sessler se asoció con los miembros de la facultad de la UT en Austin, fue introducido a la cultura del Estado de Una Sola Estrella (Lone Star State) y aprendió con rapidez que en Texas se supone que todo debe ser más grande. Por lo tanto, fue algo natural que uno de sus primeros proyectos consistiera en encontrar métodos para expandir las porfirinas, y lograr que estos pigmentos sanguíneos naturales fuesen más grandes. Atinadamente, Sessler dio el nombre de texafirina al primer compuesto de este tipo que logró sintetizar, para reflejar tanto su mayor tamaño, como su núcleo central de Estrella Solitaria formado por cinco átomos de nitrógeno. Desde entonces, la texafirina se ha transformado en la molécula estatal no oficial de Texas.

Desde sus comienzos observó que las texafirinas tendrían aplicaciones biomédicas importantes, en particular en el área del cáncer. El interés en desarrollar sistemas de texafirina como fármacos terapéuticos anticancerígenos se deriva de la propia experiencia de Sessler con el cáncer. Mientras cursaba el cuarto año en UC, Berkeley, Sessler tuvo un diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin, la cual es un tipo de linfoma. Tras recibir tratamiento con radiaciones, su enfermedad entró en remisión, pero por desgracia experimentó una recaída durante su segundo año en la escuela de graduados en Stanford. Uno de sus médicos en Stanford, Richard A. Miller, se interesó en la vocación de Sessler como químico, y lo retó a aplicar sus destrezas químicas para desarrollar un mejor tratamiento contra el cáncer.

En 1989, después de que Sessler y colaboradores desarrollaron el primer conjunto de texafirinas, Sessler y Miller intentaron ponerse en contacto con compañías dispuestas a invertir capital con objeto de obtener los fondos necesarios para iniciar una compañía dispuesta a desarrollar, probar y comercializar las texafirinas y usarlas tanto para el diagnóstico como para la terapia del cáncer, y además para tratar otras enfermedades. En 1991 fundaron de una nueva compañía, Pharmacyclics Inc. (http://www.pcyc.com).

En la actualidad Pharmacyclics cuenta con diversas texafirinas y otros fármacos en distintas etapas de desarrollo clínico. Dos ejemplos son la xcitrina, una texafirina que contiene gadolinio, que es un sensibilizador a las radiaciones y que fue diseñado para mejorar la eficacia de la radioterapia; una antrina, la cual es un producto a base de texafirina y que contiene lutecio, formulado para permitir la eliminación, utilizando luz, de la placa aterosclerótica, la cual causa afecciones vasculares coronarias o periféricas. En otros trabajos adicionales a los realizados para Pharmacyclics, Sessler ha iniciado una investigación para determinar si cierto grupo de agentes de enlace aniónico a los cuales llama calixpirroles pueden ser de utilidad para el tratamiento de la fibrosis quística.



Decisiones tempranas en su carrera profesional

"Mi padre es un físico teórico y mi madre, quien también estudió física, adora la vida académica. Así que siempre supusieron desde que yo era pequeño que tanto mi hermano como yo seríamos investigadores en el ámbito académico. Evidentemente no nos íbamos a dedicar a la física (pues deseábamos hacer algo distinto), de modo que mi hermano se dedicó a la medicina y yo a la química".

Trabajo posdoctoral

"La etapa posdoctoral de la vida profesional constituye una época maravillosa. Permite amplias oportunidades de trabajar en otros países, si uno lo desea. En mi caso, como me encantaba viajar, me dediqué a buscar un sitio en Europa que se adaptara a mi meta de progresar profesionalmente. Por fortuna tuve un maravilloso director de investigación en Stanford, Jim Collman, y durante mi tercer año de la escuela de graduados, tuve la buena suerte de que Jean-Marie Lehn viniera a darnos una conferencia. Quedé impresionado por sus conocimientos científicos, su personalidad y su evidente inteligencia. Tuve la suerte de obtener un par de becas posdoctorales que me llevaron a Estrasburgo, Francia, donde pasé año y medio trabajando con ahínco. El aprendizaje del francés técnico fue todo un reto para mí, pues lo que yo había aprendido a los 10 años de edad era muy distinto del lenguaje cotidiano de laboratorio. (¡En cierta ocasión emplee la palabra francesa para "condón" cuando quise describir la protección de un sitio de enlace de la porfirina!)

"Tomé la decisión de ir a Japón después de haber estado en Francia, pues estaba consciente de que la etapa posdoctoral quizá sea la última oportunidad de libertad relacionada con los viajes antes de enfrascarse en lo que probablemente constituya una profesión absorbente. Decidí tomarme un periodo de un año y fui a trabajar con otro de los grandes químicos a nivel mundial, el finado Iwao Tabushi. El profesor Tabushi fue una de las personas más creativas en el área del reconocimiento molecular. Desafortunadamente falleció muy joven. En realidad muchas ideas importantes se han derivado de sus innovadoras ideas".

Inicio de un programa de investigación en la UT en Austin

"Uno de nuestros proyectos más divertidos y exitosos (el relacionado con la texafirina) se inició porque al llegar a Texas directamente del Japón tomé un seminario de cuatro días sobre la enseñanza en Texas. Uno de los temas que me llamó la atención es la idea de que en Texas todo es más grande. Como estudiante graduado, en mi posdoctorado yo había trabajado con un tipo de moléculas llamadas porfirinas, las cuales se reconocen entre otras cosas por ser importantes pigmentos sanguíneos. Mientras asistía a ese seminario, se me ocurrió la idea de hacer estas moléculas más grandes; hacerlas de un tamaño adecuado para Texas."

Amor por la enseñanza

"La enseñanza constituye mi principal vocación y una de las que más me agradan, por eso siempre quise dedicarme a la vida académica. Sin duda muchos de mis estudiantes son más inteligentes que yo; tal vez no tengan tantos conocimientos, pero poseen entusiasmo, energía y vigor y para mí es un verdadero honor y un gozo estar rodeado por las mejores y más brillantes personas de la próxima generación. Estoy consciente de que la mayoría de los estudiantes no se dedicarán a la química, pero eso no significa que no podamos compartir con ellos nuestro entusiasmo por este campo. Además, en el proceso de entender cómo pensamos, se pueden transformar en ciudadanos informados sobre aspectos técnicos".

Reconocimiento de los patrones estructurales naturales en compuestos como las porfirinas y desarrollo de estrategias para su investigación

"Sabemos que la naturaleza usa las porfirinas y otros macrociclos pirrólicos similares para coordinar metales como magnesio en el caso de la clorofila, cobalto en el caso de la vitamina B_{12} y hierro en el caso de la hemoglobina. Diversos científicos prominentes, entre ellos mi director del doctorado, Jim Collman, estudian las funciones de estos sistemas naturales y los simulan con un éxito cada vez mayor. Mi método fue intentar comprender lo que ocurre con las propiedades de las porfirinas al aumentar su tamaño para equipararlo con el de Texas; es decir, al aumentar el número de átomos de nitrógeno en el núcleo, incrementando el número de electrones pi en la periferia de la porfirina de 18 a 22 o 26, y expandiendo todo ese núcleo de manera que deje de ser aromático. Parte de la diversión consiste en observar de qué manera afecta a la química de los sistemas estos cambios en la estructura y el carácter electrónico".

Síntesis y caracterización de las porfirinas

"Llevamos esto a cabo como se enseña en la clase de química orgánica: primero se efectúa una retrosíntesis. Intentamos romper estas grandes moléculas en pedazos más sencillos. En el caso de las porfirinas y las porfirinas expandidas, los pedazos más sencillos son pirroles: compuestos con un anillo de cinco miembros que contienen nitrógeno y que son análogos del benceno. Empleándolos como unidades constitutivas, intentamos conectarlas sintéticamente para producir la estructura final deseada. En ocasiones es posible mezclar estas unidades constitutivas y algunos otros elementos para obtener la porfirina que se desea, o para que se sintetice directamente la porfirina expandida. En otros casos, es necesario reunir primero las unidades constitutivas y después hacer reaccionar ese producto intermedio de modo de obtener lo que se desea. Los nuevos sistemas se caracterizan por métodos comunes de la química orgánica, como espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, espectroscopía UV-visible y, en ocasiones, difracción de rayos X. También observamos los colores con cuidado. Uno de los gozos de trabajar con las porfirinas y otros compuestos de ese tipo es que son coloridos. Además, y esto es algo importante desde la perspectiva del análisis, estos colores a menudo nos enseñan bastante en el sentido cualitativo sobre la estructura, el tamaño y la forma de la molécula".

Estoy consciente de que la mayoría de los estudiantes no se dedicarán a la química, pero esto no significa que no podamos compartir con ellos nuestro entusiasmo por este campo.

Las propiedades singulares logradas al sintetizar porfirinas expandidas del tipo de la texafirina

"En el caso de la texafirina, aumentamos la periferia electrónica del anillo de 18 a 22 electrones p. Esto modificó el color del rojo o púrpura característico de las porfirinas (el nombre de porfirina proviene de la palabra griega *porphyra*, que significa púrpura) a verde. Otra diferencia es que modificamos el número de átomos de nitrógeno del anillo de cuatro a cinco. También aumentamos el tamaño del anillo interno, en un 20% aproximadamente, incrementando el radio de 2.0 Å hasta alrededor de 2.4 Å. Estos dos últimos cambios permiten a la texafirina enlazarse con cationes metálicos más grandes como los de la serie de los lantánidos trivalentes. Esta capacidad para formar complejos estables 1:1 con los cationes lantánidos(III) no es una propiedad de las porfirinas normales (esos complejos son mucho menos estables). Sin embargo, las texafirinas comparten una característica fundamental con las porfirinas. Cuando se inyectan por vía intravenosa, localizan los tejidos neoplásicos (anormales), incluyendo diversos tumores cancerosos, y son retenidas por ellos".

El desarrollo clínico de las texafirinas

"Al sintetizar las texafirinas, su combinación de características de enlazarse con los lantánidos y ubicar los tejidos cancerosos me condujo a pensar en su posible utilidad para el diagnóstico y tratamiento del cáncer y otras enfermedades, incluyendo posiblemente el sida. Como es normal en este campo, enviamos de inmediato una propuesta a los National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud) solicitando fondos para llevar a cabo esta investigación. Sin embargo, la solicitud fue totalmente rechazada. Poco después de recibir esta respuesta de los NIH, visité la zona de la Bahía de San Francisco y me sometí a unos exámenes médicos con el doctor Miller. Le recordé nuestras ideas de lucha contra el cáncer y la mala aceptación por parte de los NIH. El me indicó que le gustaría leer la propuesta. Esto fue la víspera del día de Acción de Gracias, en 1989. El propio día de Acción de Gracias me dijo: "Jonathan, esto es algo grandioso. Creo que podríamos iniciar una compañía". Al día siguiente tuvimos una junta con un inversionista potencial y comenzamos a evaluar las posibilidades. Discutimos cómo recabar datos biológicos y cómo obtener donativos y demostrar los alcances del proyecto. Inspirado por estas discusiones y armado con datos mejores, volví a someter la propuesta ante los NIH. Afortunadamente sí recibí los fondos necesarios en esta ocasión, y en 1991, Pharmacyclics abrió sus puertas como una compañía real. Desde esa fecha, mi papel en esa compañía ha sido actuar como directivo del comité de orientación científica y consultor y colaborador, manteniendo mi enfoque firmemente en la investigación".

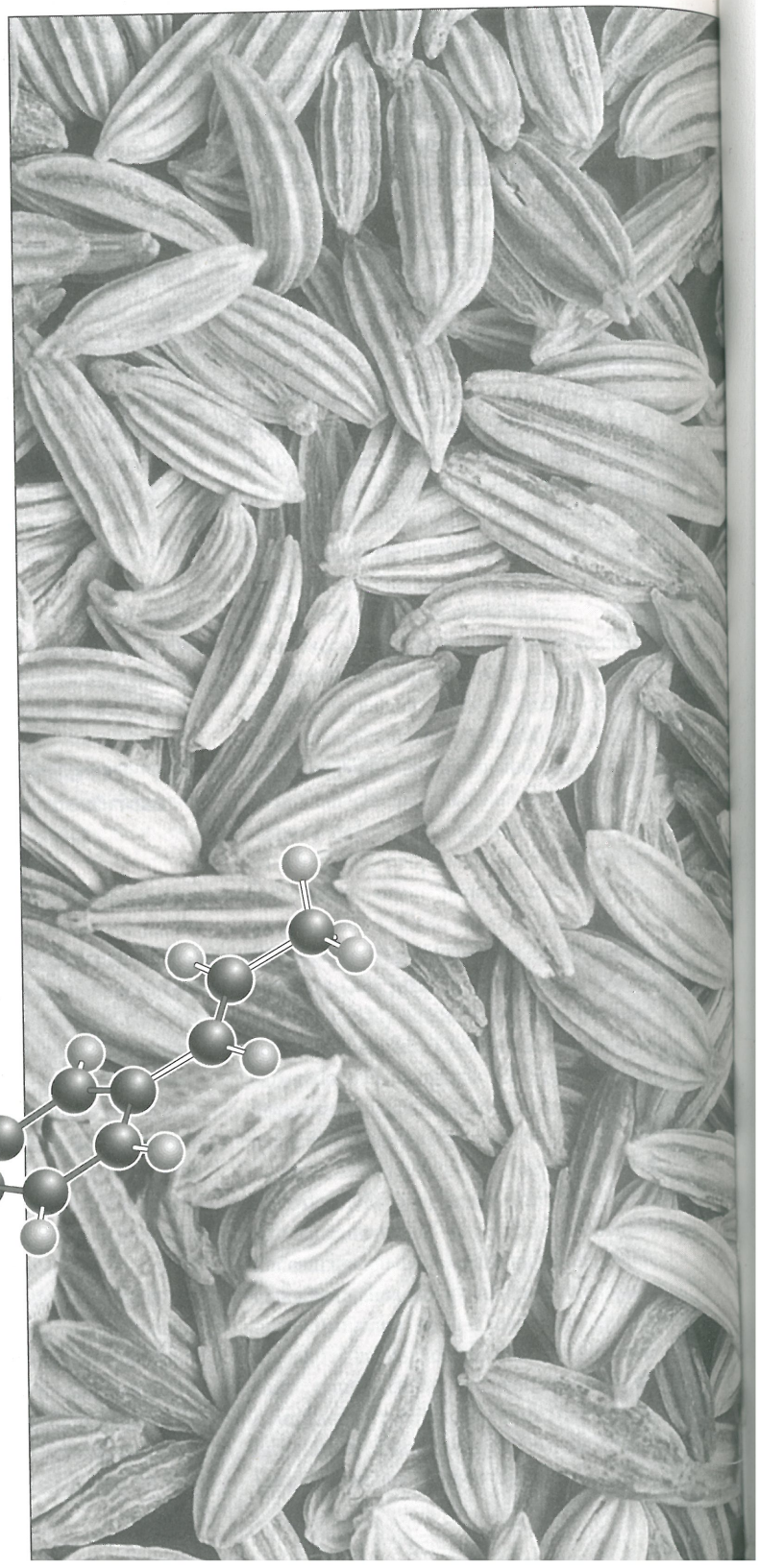
Pruebas con texafirinas en seres humanos

"Comenzamos con la idea de que la introducción del gadolinio a la texafirina permitiría obtener imágenes de resonancia magnética. Con rapidez confirmamos que las texafirinas realmente son captadas por los tejidos cancerosos y que esto ocurre en mayor grado que con las porfirinas. Con el patrocinio de Pharmacyclics, la gadoliniotexafirina se encuentra en la actualidad en la etapa final de las pruebas en seres humanos. En caso de que estas pruebas arrojen resultados positivos, los oncólogos y los radiólogos contarán con un nuevo agente terapéutico que les permitirá aumentar la eficacia de la radioterapia. Esto significa que las personas que reciben radiaciones (como yo lo hice en el pasado) podrán obtener los mismos beneficios con una dosis inferior o usar la misma dosis de radiaciones, pero obtener mayores beneficios terapéuticos. Aunque es difícil predecir el futuro, nos agrada pensar que si tenemos éxito realizaremos un descubrimiento muy grande, del tamaño de Texas. Hay alrededor de un millón de pacientes cancerosos al año y las tres cuartas partes de ellos reciben radiaciones. Desafortunadamente, como la mayoría de nosotros sabemos por algún tipo de experiencia personal, la mayoría de estos pacientes no logran un efecto curativo. Por lo tanto, si logramos aumentar aunque sea en grado mínimo el porcentaje de curaciones por radioterapia, el amplio número de pacientes que se beneficiarán implicará que en último término lograremos efectuar una contribución significativa en el campo del tratamiento del cáncer".

21

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

21.1 Radiaciones electromagnéticas
21.2 Espectroscopia molecular
21.3 El origen de la resonancia magnética nuclear
21.4 "Resonancia" magnética nuclear
21.5 El espectrómetro de RMN
21.6 Hidrógenos equivalentes
21.7 Áreas de las señales
21.8 Desplazamiento químico
21.9 Desdoblamiento de las señales y la regla ($n + 1$)
21.10 Espectroscopia de RMN de ^{13}C
21.11 Interpretación de los espectros de RMN
21.12 Resolución de problemas de RMN



El anetol es el principal constituyente del anís, el anís estrella y los aceites de hinojo, que se emplean como saborizantes alimenticios. Vea su espectro de RMN de ^1H en el problema adicional 21.35. Inserto: modelo del anetol. (*Charles D. Winters*)

La determinación de la estructura molecular constituye un tema central de la química orgánica. Con este fin, los químicos utilizan casi exclusivamente en la actualidad métodos de análisis instrumentales; a continuación se discuten los dos métodos más comunes de este tipo. El capítulo se inicia con la discusión de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) y en el siguiente capítulo, la espectroscopia infrarroja (IR). Para comprender los fundamentos de la espectroscopia, primero es necesario repasar algunos conceptos fundamentales sobre las radiaciones electromagnéticas.

21.1 RADIACIONES ELECTROMAGNÉTICAS

Los rayos gamma, los rayos X, la luz ultravioleta, la luz visible, la radiación infrarroja, las microondas y las ondas de radio forman todas ellas parte del espectro electromagnético. La **radiación electromagnética** se comporta como una onda que viaja a la velocidad de la luz, por lo cual esta radiación puede describirse en términos de su longitud de onda y su frecuencia. En la tabla 21.1 se muestra un resumen de las longitudes de onda, frecuencias y energía de algunas regiones del espectro electromagnético.

Radiación electromagnética La luz y otras formas de energía radiante.

La **longitud de onda** es la distancia entre dos puntos idénticos y consecutivos de una onda, se representa por el símbolo λ (lambda griega) y suele expresarse en metros como unidad fundamental SI. Otras unidades derivadas que se usan para expresar la longitud de onda se incluyen en la tabla 21.2.

Longitud de onda (λ) Distancia entre dos picos consecutivos de una onda.

La **frecuencia**, el número de ciclos completos de onda que pasan por un punto dado por segundo, se representa por el símbolo ν (nu griega) y se reporta en **hertz** (Hz), donde 1 MHz = 10^6 Hz. La longitud de onda y la frecuencia son inversamente proporcionales, y se puede calcular una a partir de la otra mediante la siguiente relación:

Frecuencia (ν) Número de ciclos completos de una onda que pasa por un punto en un periodo dado.

Hertz (Hz) Unidad en la cual se reporta la frecuencia de una onda; s^{-1} (se lee *por segundo*).

$$\nu\lambda = c$$

donde ν es la frecuencia en hertz; c, la velocidad de la luz, 3.00×10^8 m/s, y λ la longitud de onda en metros. Por ejemplo, considere la radiación infrarroja o radiación calorífica, como también se conoce, de longitud de onda de 1.5×10^{-5} m. La frecuencia de esta radiación es 2.0×10^{13} Hz.

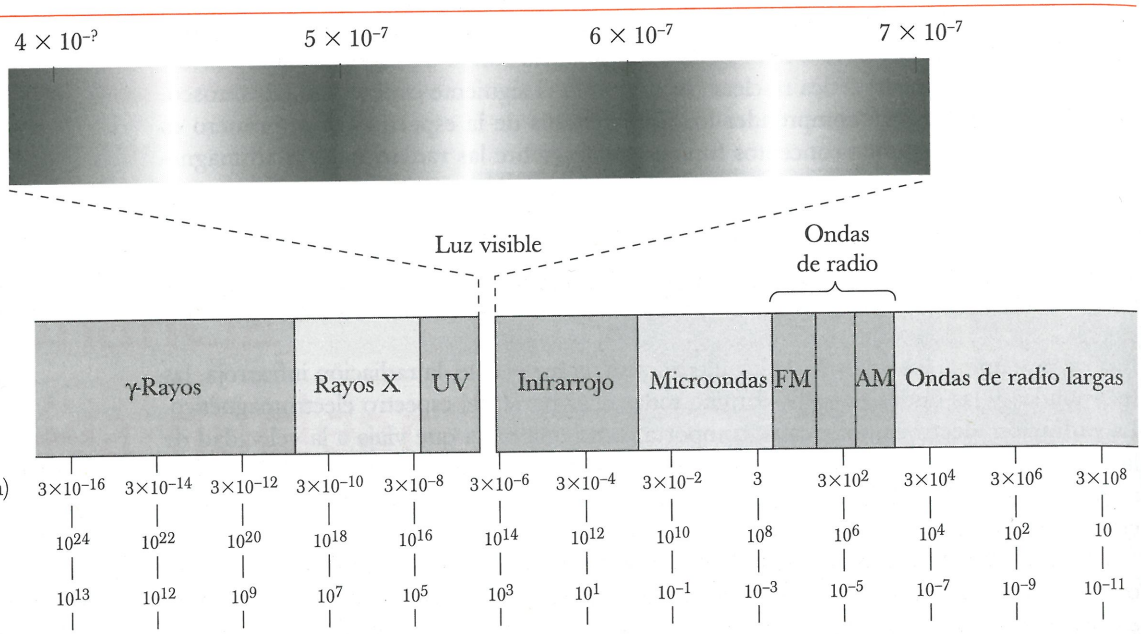
$$\upsilon = \frac{3.0 \times 10^8 \text{ m/s}}{1.5 \times 10^{-5}\text{m}} = 2.0 \times 10^{13} \text{ Hz}$$

Otra manera de describir la radiación electromagnética es en términos de sus propiedades como corriente de partículas, llamada **fotones**. La energía de un mol de fotones se relaciona con la frecuencia de la radiación mediante la ecuación

$$E = h\upsilon = h\frac{c}{\lambda}$$

donde E es la energía en kcal/mol y h es la constante de Planck, 9.54×10^{-14} kcal · s · mol^{-1} (3.99×10^{-13} kJ · s · mol^{-1}). Esta ecuación indica que las radiaciones de alta energía corresponden a longitudes de ondas cortas y viceversa. De este modo, la luz ultravioleta (de energía más alta) tiene una longitud de onda más corta (de aproximadamente 10^{-7} m) que la radiación infrarroja (de energía más baja), la cual tiene una longitud de onda de aproximadamente 10^{-5} m.

TABLA 21.1 Longitud de onda; frecuencia y relaciones energéticas de algunas regiones del espectro electromagnético



EJEMPLO 21.1

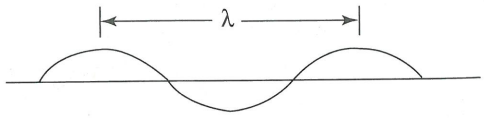
Calcule la energía en kilocalorías por mol de una radiación de longitud de onda de 2.50 μm. ¿A qué tipo de energía radiante corresponde? (Consulte la tabla 21.1.)

SOLUCIÓN

Se emplea la fórmula $E = hc/\lambda$. Es necesario comprobar que las dimensiones de la distancia sean consistentes; si la longitud de onda se indica en metros, entonces la velocidad de la luz debe expresarse en metros por segundo. Primero se transforma 2.50 μm a metros por la relación 1 μm = 10^{-6} m (Tabla 21.2).

$$2.50\ \mu\text{m} \times \frac{10^{-6}\ \text{m}}{1\ \mu\text{m}} = 2.50 \times 10^{-6}\ \text{m}$$

TABLA 21.2 Unidades comunes para expresar la longitud de onda (λ)

Unidad	Relación con el metro	Diagrama de la longitud de onda
metro (m)	—	
milímetro (mm)	1 mm = 10^{-3}m	
micrómetro (μm)	1 μm = 10^{-6}m	
nanómetro (μm)	1 nm = 10^{-9}m	
Ángstrom (Å)	1 Å = 10^{-10}m	

Ahora se sustituye este valor en la ecuación $E = hc/\lambda$.

$$E = \frac{hc}{\lambda} = 9.54 \times 10^{-14} \frac{\text{kcal·s}}{\text{mol}} \times 3.00 \times 10^{8} \frac{\text{m}}{\text{s}} \times \frac{1}{2.50 \times 10^{-6}\text{m}} = 11.4 \text{ kcal/mol}$$

$$= 47.7 \text{ kJ/mol}$$

La radiación electromagnética con energía de 11.4 kcal/mol corresponde a una radiación en la región infrarroja.

Problema de práctica 21.1

Calcule la energía de la luz roja (680 nm) en kilocalorías por mol. ¿Qué forma de la radiación lleva más energía, la radiación infrarroja con longitud de onda de 2.50 μm o la luz roja con longitud de onda de 680 nm?

21.2 ESPECTROSCOPIA MOLECULAR

Las moléculas orgánicas son estructuras flexibles. Como se discutió en el capítulo 3, los átomos y grupos de átomos giran en torno a los enlaces covalentes sencillos. Además, los enlaces covalentes se elongan y se doblan como si los átomos estuviesen unidos por resortes flexibles. Algunos electrones de las moléculas se mueven de un nivel de energía electrónica a otro. Por último, ciertos núcleos son partículas rotatorias con carga que generan campos magnéticos y cambian de un nivel de espín energético a otro. A través de observaciones experimentales y por teorías sobre la estructura molecular, se sabe que todos los cambios de energía dentro de una molécula están cuantizados: por ejemplo, las vibraciones de los enlaces entre las moléculas experimentan transiciones únicamente entre los niveles energéticos permitidos.

Se puede lograr que un átomo o molécula experimente una transición del estado energético E_1 a un estado energético más alto E_2 irradiándolos con radiación electromagnética que corresponda a la diferencia de energía entre los estados E_1 y E_2 como se ilustra en el esquema de la figura 21.1. Cuando el átomo o molécula regresa al estado basal E_1, emite una cantidad equivalente de energía.

La **espectroscopia molecular** es el proceso experimental que consiste en medir las frecuencias de radiación absorbidas o emitidas por sustancias específicas y después correlacionar dichas frecuencias con estructuras moleculares dadas.

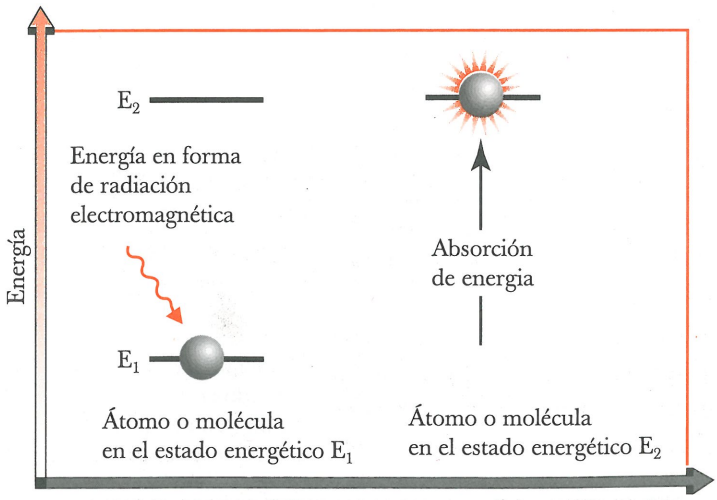


Fig. 21.1
La absorción de energía en forma de radiación electromagnética ocasiona que un átomo o molécula que se encuentra en el estado energético E_1 cambie a un estado E_2 de energía más alta.

En el presente capítulo nos concentraremos en la absorción de las radiaciones de radiofrecuencia, las cuales causan transiciones entre niveles energéticos del espín nuclear; es decir, nos concentraremos en la espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

El fenómeno de la resonancia magnética nuclear fue detectado por primera vez en 1946 por los estadounidenses Félix Bloch y Edward Purcell, quienes compartieron el Premio Nobel de Física en 1952. El valor de la **espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)** es que proporciona información sobre el número y tipo de átomos de una molécula; por ejemplo, el número y tipo de hidrógenos puede determinarse por **espectroscopia RMN de ^{1}H** y el número y tipo de carbonos, por **espectroscopia RMN de ^{13}C**.

Espectroscopia molecular
Estudio de las frecuencias de radiación electromagnética absorbidas o emitidas por una sustancia y la correlación entre estas frecuencias y los tipos específicos de estructuras moleculares.

21.3 EL ORIGEN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Quizá el lector esté familiarizado por sus conocimientos de química general con el concepto de que el electrón tiene un espín y que la carga que produce dicho espín (giro) da lugar a un campo magnético asociado. En efecto, el electrón se comporta como si fuera una diminuta barra imantada. Los núcleos de ^{1}H y ^{13}C, que son isótopos de los dos elementos más comunes de los compuestos orgánicos, también tienen un espín y se comportan como si fueran imanes diminutos. Observe que los núcleos de ^{12}C y ^{16}O no tienen espín, por lo cual no se comportan como imanes diminutos. De este modo, en este sentido los núcleos de ^{1}H y ^{13}C son muy distintos de los núcleos de ^{12}C y ^{16}O.

En un conjunto de átomos de ^{1}H y ^{13}C, los espines de estos diminutos imanes nucleares tienen una orientación totalmente aleatoria. Sin embargo, cuando se colocan entre los polos de un imán poderoso, las interacciones entre los espines nucleares y el campo magnético aplicado se cuantizan, y sólo son permisibles dos orientaciones (Fig. 21.2). Por convención, los núcleos con espín + 1/2 se alinean en el sentido del campo aplicado y se encuentran en un estado energético más bajo; los núcleos con espín − 1/2 se alinean en contra del sentido del campo y se encuentran en el estado energético más alto.

Al aplicar un campo de fuerza de 7.05 T, el cual puede lograrse con facilidad gracias a los electroimanes superconductores de la actualidad, la diferencia de energía entre los estados de espín nuclear del ^{1}H es 0.0286 cal/mol (0.120 kJ/mol), lo cual corresponde a una radiación electromagnética de aproximadamente 300 MHz (300,000,000 Hz). Con un campo magnético de la misma fuerza, la diferencia de energía entre los estados de espín nuclear del ^{13}C es 0.0072 cal/mol (0.035 kJ/mol), lo cual corresponde a la radiación electromagnética de 75 MHz. De este modo, es posible emplear la radiación electromagnética del rango de la radiofrecuencia para detectar cambios en los estados de espín nuclear del ^{1}H y el ^{13}C. En las siguientes secciones se describe cómo se realiza este tipo de mediciones para los estados de espín nuclear de estos dos isótopos y cómo se correlaciona esta información con la estructura molecular.

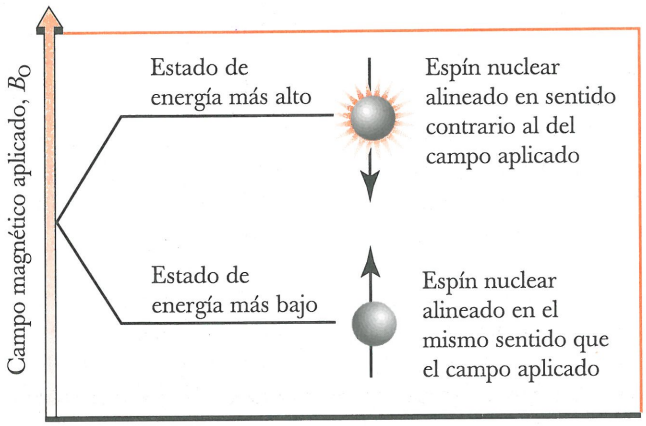


Fig. 21.2
Los núcleos de ^{1}H y ^{13}C con espín + 1/2 se encuentran alineados en el sentido del campo magnético aplicado y están en estado energético de espín más bajo; los que tienen espín − 1/2 están alineados en contra del sentido del campo magnético aplicado y se encuentran en su estado energético de espín alto.

21.4 "RESONANCIA" MAGNÉTICA NUCLEAR

Cuando se colocan núcleos de hidrógeno en un campo magnético, un pequeño número de espines nucleares se alinea en el sentido del campo aplicado y queda en el estado de energía inferior. Cuando los núcleos que se encuentran en el estado de espín energético más bajo se irradian con una radiofrecuencia de energía adecuada, la absorben y sus espines nucleares cambian del estado energético más bajo al más alto, como se ilustra en la figura 21.2. Dentro de este contexto, la **resonancia** es la absorción de radiación electromagnética por un núcleo que gira y el cambio que tiene como consecuencia el estado de su espín nuclear. El instrumento que detecta esta absorción y el cambio resultante del estado de espín nuclear, los registra como una **señal** de resonancia.

Resonancia (RMN) Absorción de radiación electromagnética por un núcleo que gira y "cambio" resultante de su espín de un estado de energía más bajo a otro de mayor energía.

Señal Registro en un espectro de RMN de una resonancia magnética nuclear.

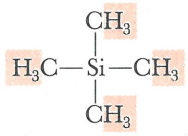
Si se utilizaran núcleos de ^1H aislados de todos los demás átomos y electrones, cualquier combinación de campo aplicado y radiación electromagnética que produjera una señal de resonancia para un núcleo de hidrógeno, produciría la misma señal de resonancia para todos los demás núcleos de hidrógeno; en otras palabras, sería imposible distinguir a los hidrógenos unos de otros. Sin embargo, los hidrógenos de una molécula orgánica están rodeados de electrones, los cuales a su vez tienen un espín y crean **campos magnéticos locales** que se oponen al campo aplicado. Aunque estos campos magnéticos locales creados por los electrones son varias órdenes de magnitud más débiles que los campos magnéticos que se aplican en espectroscopia de RMN, son significativos a nivel molecular. El resultado de estos campos magnéticos locales es que los hidrógenos quedan protegidos del campo aplicado. A medida que la **protección** de un hidrógeno específico por los campos magnéticos locales es mayor, se requiere aplicar un campo de mayor fuerza para lograr que ese hidrógeno entre en resonancia.

Protección En espectroscopia de RMN, los electrones en torno al núcleo crean sus propios campos magnéticos locales, y por lo tanto, protegen al núcleo del campo magnético aplicado.

Las diferencias de las frecuencias de resonancia entre los diversos núcleos de ^1H de una molécula debido a la protección, suelen ser muy bajas. Por ejemplo, la diferencia entre las frecuencias de resonancia de los hidrógenos del clorometano en comparación con las de los hidrógenos del fluorometano, es sólo de 360 Hz con un campo aplicado de 7.05 T. Considerando que la radiación de radiofrecuencia que se emplea para aplicar este campo es alrededor de 300 MHz, la diferencia de frecuencias de resonancia entre estos dos conjuntos de hidrógenos es un poco mayor que una parte por millón (1 ppm), en comparación con la frecuencia de irradiación.

$$\frac{360\ \text{Hz}}{300 \times 10^6\ \text{Hz}} = \frac{1.2}{10^6} = 1.2\ \text{ppm}$$

Se acostumbra medir las frecuencias de resonancia de núcleos individuales en relación con la frecuencia de resonancia de los mismos núcleos en un compuesto de referencia. El compuesto de referencia que se utiliza en la actualidad para la espectroscopia de RMN de ^1H y RMN de ^{13}C es el **tetrametilsilano (TMS)**.



Cuando se determina el espectro RMN de ^1H para un compuesto, las señales de resonancia de sus hidrógenos se reportan indicando la distancia que se desplazan con respecto a la señal de resonancia de los 12 hidrógenos equivalentes del TMS. Al determinar un espectro de RMN de ^{13}C, las frecuencias de resonancia de los carbonos se reportan indicando cuanto se desplazan con respecto a la señal de resonancia de los cuatro carbonos equivalentes del TMS.

Para estandarizar los datos de RMN se ha adoptado la cantidad llamada **desplazamiento químico** (δ), que se expresa en partes por millón.

Desplazamiento químico, δ Posición de una señal en un espectro de RMN en relación con la señal del tetrametilsilano (TMS); se expresa en unidades δ (delta), donde 1 δ es igual a 1 ppm.

$$\delta = \frac{\text{Desplazamiento de la frecuencia de una señal respecto al TMS (Hz)}}{\text{Frecuencia de operación del espectrómetro (Hz)}}$$

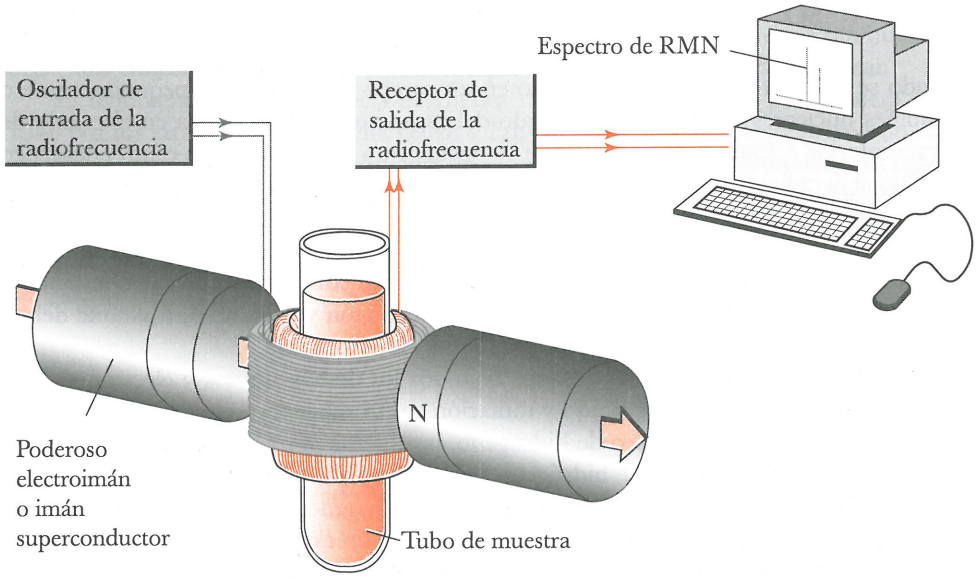


Fig. 21.3
Esquema de un espectrómetro de resonancia magnética nuclear.

21.5 EL ESPECTÓMETRO DE RMN

Los elementos esenciales del espectrómetro de RMN son un imán poderoso, un generador de radiofrecuencia, un detector de radiofrecuencia y un tubo para la muestra (Fig. 21.3).

La muestra se disuelve en un disolvente que carezca de hidrógenos, como tetracloruro de carbono (CCl_4), deuterocloroformo ($CDCl_3$) u óxido de deuterio (D_2O). La celda para la muestra es un pequeño tubo de vidrio suspendido en una brecha entre los polos del imán y que se hace girar sobre su eje mayor para asegurar que todas las zonas de la muestra experimenten un campo homogéneo. En un espectro típico de RMN de ^1H, el eje horizontal representa la escala δ (delta) con valores desde 0, a la derecha hasta 10 a la izquierda. El eje vertical representa la intensidad de la señal de resonancia. Todos los espectros de RMN de ^1H que se incluyen en el presente texto fueron registrados con un campo magnético aplicado de 7.05 T y una radiofrecuencia de 300 MHz. Todos los espectros de RMN de ^{13}C se registraron a 7.05 T y 75 MHz.

La figura 21.4 es el espectro de RMN de ^1H a 300 MHz para el acetato de metilo. La pequeña señal en δ 0 en este espectro es causada por los hidrógenos del compuesto de referencia, TMS. El resto del espectro contiene dos señales: una para los tres hidrógenos

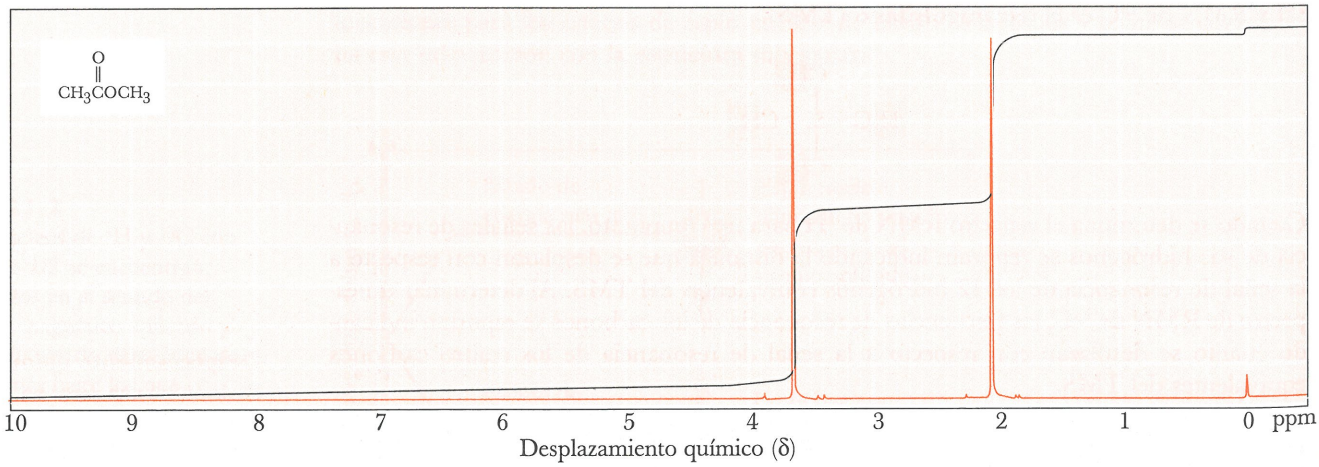


Fig. 21.4
Espectro de RMN de ^1H del acetato de metilo.

del metilo adyacente al oxígeno y otra para los tres hidrógenos del metilo adyacente al grupo carbonilo. De momento, no nos interesa determinar qué hidrógenos dan lugar a cada señal, sino solamente reconocer la forma en la cual se registra el espectro de RMN y el origen de las marcas de calibración.

Una observación sobre la terminología: cuando la señal se desplaza hacia la izquierda sobre el papel gráfico, se dice que se desplaza hacia **campo más bajo**, lo que significa que los núcleos que dan origen a esa señal están menos protegidos y entran en resonancia al aplicar un campo más débil. Por el contrario, si la señal se desplaza hacia la derecha sobre el papel gráfico, se dice que se desplaza hacia **campo más alto**, lo cual indica que los núcleos que dan origen a esa señal se encuentran más protegidos y entran en resonancia al aplicar un campo más grande.

21.6 HIDRÓGENOS EQUIVALENTES

Dada la fórmula estructural de un compuesto, ¿cómo se sabe cuántas señales esperar? La respuesta es que los **hidrógenos equivalentes** producen la misma señal en la RMN de ^1H y los hidrógenos no equivalentes producen señales distintas en la RMN de ^1H. Una manera directa para determinar qué hidrógenos de una molécula son equivalentes, es reemplazarlos de uno en uno por un átomo de prueba; por ejemplo, por un átomo de halógeno. Si al reemplazar dos hidrógenos por el átomo de prueba se obtiene el mismo compuesto, los hidrógenos son equivalentes. Si al efectuar el remplazo se obtienen compuestos distintos, esos hidrógenos no son equivalentes.

Hidrógenos equivalentes
Hidrógenos que tienen el mismo entorno químico.

Usando esta prueba de sustitución se puede demostrar que el propano contiene dos conjuntos de hidrógenos equivalentes: un conjunto de seis hidrógenos primarios equivalentes y otro conjunto de dos hidrógenos secundarios equivalentes. En el espectro de RMN de ^1H del propano, se puede esperar que haya dos señales, una para los seis hidrógenos equivalentes de los CH_3 y otra para los dos hidrógenos equivalentes del $-CH_2-$.

El remplazo de cualquiera de estos seis hidrógenos por el cloro da 1-cloropropano

$CH_3-CH_2-CH_3$

Propano

El remplazo de cualquiera de estos hidrógenos pro cloro da 2- cloropropano

$CH_3-CH_2-CH_3$

Propano

EJEMPLO 21.2

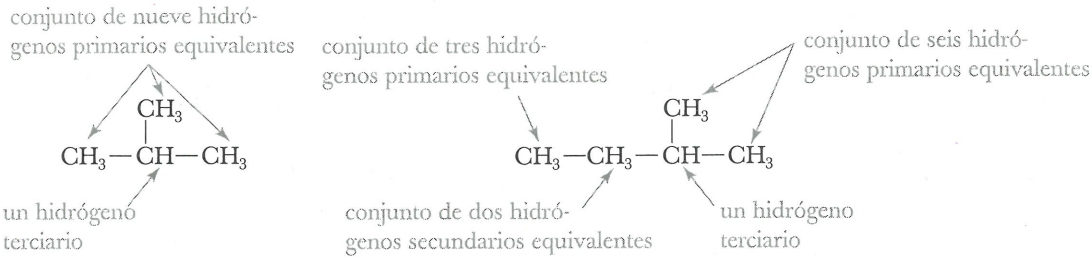
Indique cuántos conjuntos de hidrógenos equivalentes tienen cada uno de los siguientes compuestos y el número de hidrógenos en cada conjunto:

a) 2-Metilpropano b) 2-Metilbutano

SOLUCIÓN

a) El 2-metilpropano contiene dos conjuntos de hidrógenos equivalentes: un conjunto de nueve hidrógenos primarios equivalentes y un hidrógeno terciario.

b) El 2-metilbutano contiene cuatro conjuntos de hidrógenos equivalentes. Nueve hidrógenos primarios: tres de ellos en un conjunto y seis en el segundo conjunto. Al reemplazar por cloro cualquiera de los hidrógenos del conjunto de tres se obtiene 1-cloro-3-metilbutano y al reemplazar cualquiera de los hidrógenos del conjunto de seis se obtiene 1-cloro-2-metilbutano.

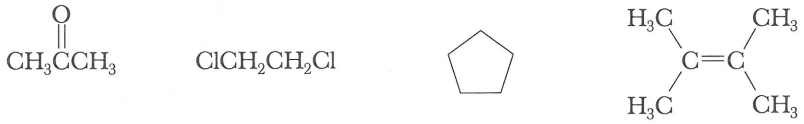


Problema de práctica 21.2

Indique cuántos conjuntos de hidrógenos equivalentes tiene cada uno de los siguientes compuestos y el número de hidrógenos en cada conjunto:

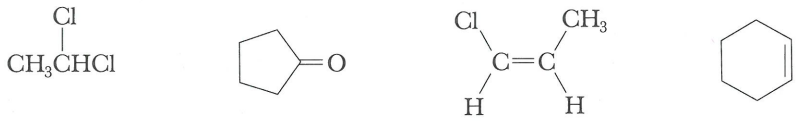
a) 3-Metilpentano b) 2,2,4-Trimetilpentano

A continuación se ilustran cuatro compuestos orgánicos, cada uno de los cuales tiene un conjunto de hidrógenos equivalentes y da una señal en su espectro RMN de ^1H.



Propanona (acetona) | 1,2-Dicloroetano) | Ciclopentano | 2,3-Dimetil-2-buteno

Las moléculas con dos o más conjuntos de hidrógenos equivalentes dan lugar a una señal de resonancia diferente para cada conjunto. Por ejemplo, el 1,1-dicloroetano tiene un conjunto de tres hidrógenos primarios equivalentes y un hidrógeno secundario, y su espectro de RMN de ^1H presenta dos señales de resonancia.



1,1-Dicloetano (dos señales) | Ciclopentanona (dos señales) | (Z)-1-Cloropropeno (tres señales) | Ciclohexeno (tres señales)

El lector comprenderá de inmediato la valiosa información sobre la estructura molecular que puede obtenerse simplemente contando el número de señales en el espectro de RMN de ^1H de un compuesto. Considere, por ejemplo, los dos isómeros estructurales de fórmula molecular $C_2H_4Cl_2$. El compuesto 1,2-dicloroetano tiene un conjunto de hidrógenos equivalentes y una señal en su espectro de RMN de ^1H. Su isómero estructural, el 1,1-dicloroetano, tiene dos conjuntos de hidrógenos equivalentes y dos señales en su espectro de RMN de ^1H. De este modo, simplemente contando las señales se pueden diferenciar estos dos compuestos.

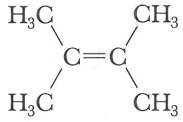
EJEMPLO 21.3

Cada uno de los siguientes compuestos muestra una sola señal en su espectro de RMN de ^1H. Proponga una fórmula estructural para cada uno de ellos.

a) C_2H_6O b) $C_3H_6Cl_2$ c) C_6H_{12}

SOLUCIÓN

A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de cada compuesto.

a) CH_3OCH_3 b) $CH_3\overset{\overset{Cl}{|}}{\underset{\underset{Cl}{|}}{C}}CH_3$ c)  o 

Problema de práctica 21.3

Cada uno de los siguientes compuestos muestra una sola señal en su espectro de RMN de ^1H. Proponga una fórmula estructural para cada uno de ellos.

a) C_3H_6O b) C_5H_{10} c) C_5H_{12} d) $C_4H_6Cl_4$

21.7 ÁREAS DE LAS SEÑALES

Hemos visto que el número de señales del espectro de RMN de ^1H proporciona información sobre los diversos conjuntos de hidrógenos equivalentes. Las áreas relativas de las señales proporcionan información adicional de la siguiente manera: a medida que se corre el espectro, la computadora del instrumento integra numéricamente el área debajo de cada señal. En los espectros que se incluyen en este texto, esta información se presenta en forma de una **línea de integración** superpuesta al espectro original. La elevación vertical de la línea de integración sobre cada señal, es proporcional al área bajo la señal, la cual a su vez es proporcional al número de hidrógenos que dan lugar a esa señal. En la figura 21.5 se muestra un espectro de RMN de ^1H integrado para el acetato de *tert*-butilo. Dicho espectro presenta señales en δ 1.44 y 1.95. Las alturas integradas de las señales guardan una proporción 3:1, consistente con la presencia de un conjunto de nueve hidrógenos equivalentes y otro conjunto de tres hidrógenos equivalentes.

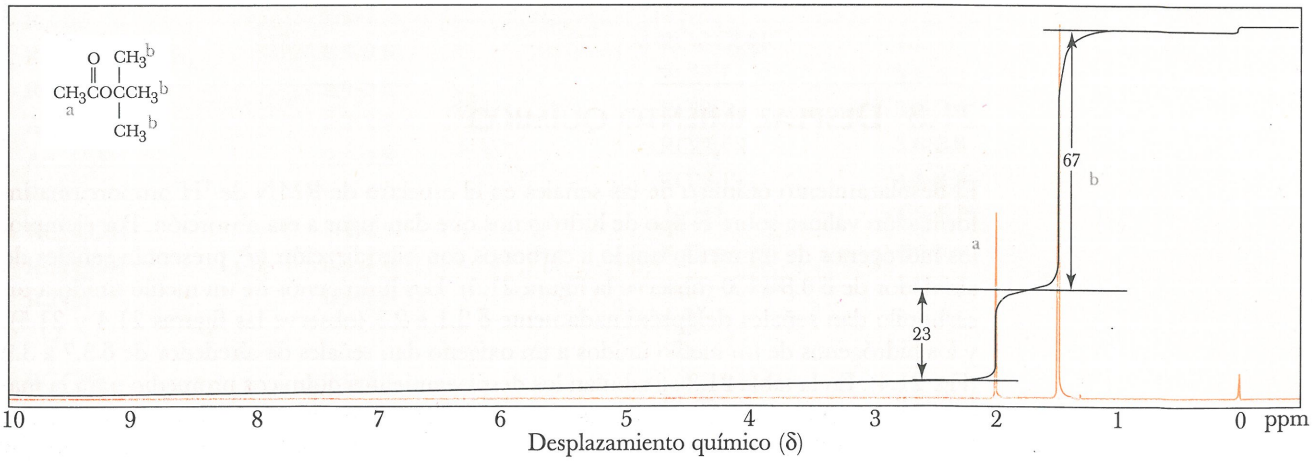
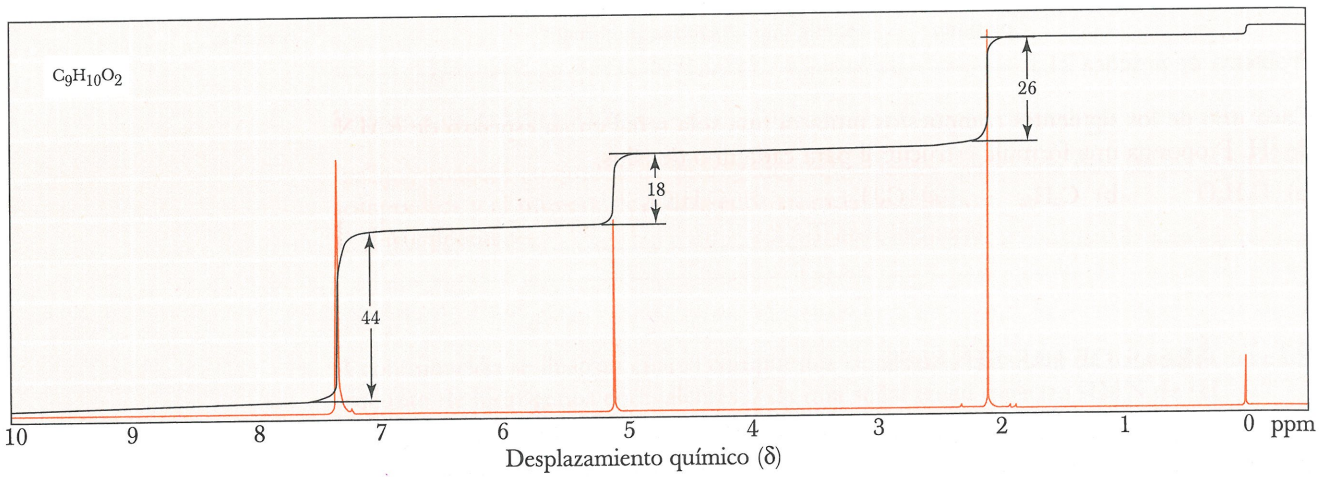


Fig. 21.5
Espectro de RMN de ^1H del acetato de *ter*-butilo, $C_6H_{12}O_2$, donde se muestra una línea de integración. La elevación vertical total de las 90 divisiones del papel gráfico corresponden a 12 hidrógenos, nueve en un conjunto y tres en el otro.

EJEMPLO 21.4

A continuación se incluye el espectro de RMN de ^1H para un compuesto de fórmula molecular $C_9H_{10}O_2$. Tras efectuar el análisis de la línea de integración, calcule el número de hidrógenos que da lugar a cada señal.



SOLUCIÓN

La altura total de las línea de integración es de 88 unidades o divisiones del diagrama y corresponde a 10 hidrógenos. Se calcula que 44/88 × 10, o sea 5, de los hidrógenos dan lugar a la señal en δ 7.34. Las señales en δ 5.08 y δ 2.06 se deben a dos hidrógenos y tres hidrógenos, respectivamente.

Problema de práctica 21.4

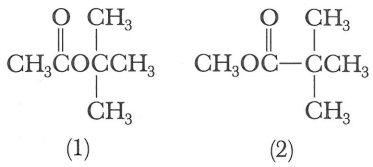
La línea de integración de las dos señales en el espectro de RMN de ^1H de una cetona de fórmula molecular $C_7H_{14}O$ muestra una altura de 62 y 10 divisiones del diagrama, respectivamente. Calcule el número de hidrógenos que da lugar a cada señal y proponga una fórmula estructural para esta cetona.

21.8 DESPLAZAMIENTO QUÍMICO

El desplazamiento químico de las señales en el espectro de RMN de ^1H proporciona información valiosa sobre el tipo de hidrógenos que dan lugar a esa absorción. Por ejemplo, los hidrógenos de un metilo unido a carbonos con hibridización sp^3, presentan señales de alrededor de δ 0.8 a 1.0 (observe la figura 21.5). Los hidrógenos de un metilo unido a un carbonilo dan señales de aproximadamente δ 2.1 a 2.3 (observe las figuras 21.4 y 21.5), y los hidrógenos de un metilo unidos a un oxígeno dan señales de alrededor de δ 3.7 a 3.9 (Fig. 21.4). En la tabla 21.3 se tabulan los desplazamientos químicos promedio para la mayoría de los tipos de hidrógenos estudiados en el presente curso. Observe que gran parte de estos valores caen dentro de un rango bastante estrecho, de 0 a 8 unidades δ (ppm).

EJEMPLO 21.5

A continuación se muestran dos isómeros estructurales de fórmula molecular $C_6H_{12}O_2$.

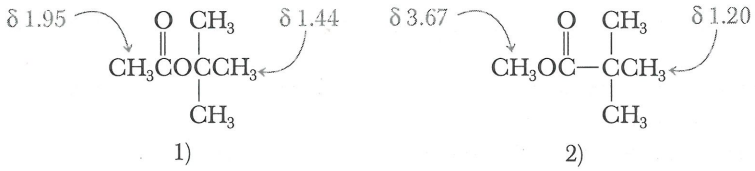


(1) (2)

a) Prediga cuántas señales presentará el espectro de RMN de ^1H de cada isómero.
b) Prediga la relación de las áreas de las señales de cada espectro.
c) Indique cómo diferenciar estos isómeros basándose en el desplazamiento químico.

SOLUCIÓN

El espectro de RMN de ^1H de cada uno consta de dos señales en la proporción 9:3 o 3:1. Estos isómeros estructurales pueden diferenciarse por el desplazamiento químico del grupo $-CH_3$ aislado. Los hidrógenos de CH_3O están menos protegidos (aparecen hacia campo más bajo) que los hidrógenos de $CH_3C{=}O$. En la tabla 21.3 se incluyen los valores aproximados de cada uno de estos desplazamientos químicos. Los valores experimentales son:



1) 2)

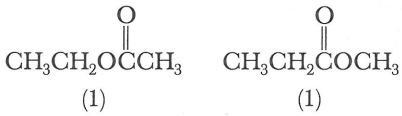
TABLA 21.3 Valores promedio de los desplazamientos químicos de hidrógenos de tipos representativos

Tipo de hidrógeno (R = alquilo, Ar = arilo)	Desplazamiento químico (δ)*	Tipo de hidrógeno (R = alquilo, Ar = arilo)	Desplazamiento químico (δ)*
$(CH_3)_4Si$	0 (por definición)	$RCOCH_3$	3.7–3.9
RCH_3	0.8–1.0	$RCOCH_2R$	4.1–4.7
RCH_2R	1.2–1.4	RCH_2I	3.1–3.3
R_3CH	1.4–1.7	RCH_2Br	3.4–3.6
$R_2C{=}CRCHR_2$	1.6–2.6	RCH_2Cl	3.6–3.8
$RC{\equiv}CH$	2.0–3.0	RCH_2F	4.4–4.5
$ArCH_3$	2.2–2.5	$ArOH$	4.5–4.7
$ArCH_2R$	2.3–2.8	$R_2C{=}CH_2$	4.6–5.0
ROH	0.5–6.0	$R_2C{=}CHR$	5.0–5.7
RCH_2OH	3.4–4.0	ArH	6.5–8.5
RCH_2OR	3.3–4.0	RCH	9.5–10.1
R_2NH	0.5–5.0	$RCOH$	10–13
$RCCH_3$	2.1–2.3		
$RCCH_2R$	2.2–2.6		

* Los valores son aproximados. Otros átomos de la molécula pueden ocasionar que la señal aparezca fuera de estos rangos.

Problema de práctica 21.5

A continuación se incluyen dos isómeros estructurales de fórmula molecular $C_4H_8O_2$.



(1) (1)

a) Prediga el número de señales del espectro de RMN de ^1H de cada isómero.
b) Prediga la relación de las áreas de las señales en cada espectro.

21.9 DESDOBLAMIENTO DE LAS SEÑALES Y LA REGLA (*n* + 1)

Hasta el momento hemos visto tres tipos de información que puede deducirse al examinar un espectro de RMN de ^1H.

1. El número de señales permite determinar el número de conjuntos de hidrógenos equivalentes.
2. La integración del área de las señales permite determinar el número relativo de hidrógenos que da lugar a cada señal.
3. El desplazamiento químico de cada señal permite deducir el tipo de hidrógenos de cada conjunto.

También puede deducirse un cuarto tipo de información del patrón de despoblamiento de cada señal. Considere, por ejemplo, el espectro de RMN de ^1H del 1,1-dicloroetano (Fig. 21.6). Esta molécula contiene dos conjuntos de hidrógenos, y según lo aprendido hasta el momento, se pueden predecir dos señales con áreas relativas 3:1 que corresponden a los tres hidrógenos del grupo CH_3 y al hidrógeno del $-CHCl_2$. Sin embargo, como se ve en el espectro, se producen seis **picos**. Un pico es la unidad en la cual se divide una señal de RMN: dos picos forman un doblete; tres picos, un triplete, y así sucesivamente. El agrupamiento de dos picos en δ 2.1 es la señal que corresponde a los tres hidrógenos del grupo $-CH_3$, y el agrupamiento de cuatro picos en δ 5.9 es la señal del hidrógeno único del grupo $-CHCl_2$. Se dice que la señal de CH_3 en δ 2.1 está desdoblada en un doblete y que

Picos (RMN) Unidades en las cuales se desdobla una señal de RMN; un doblete consta de dos picos; un triplete, de tres picos, y así sucesivamente.

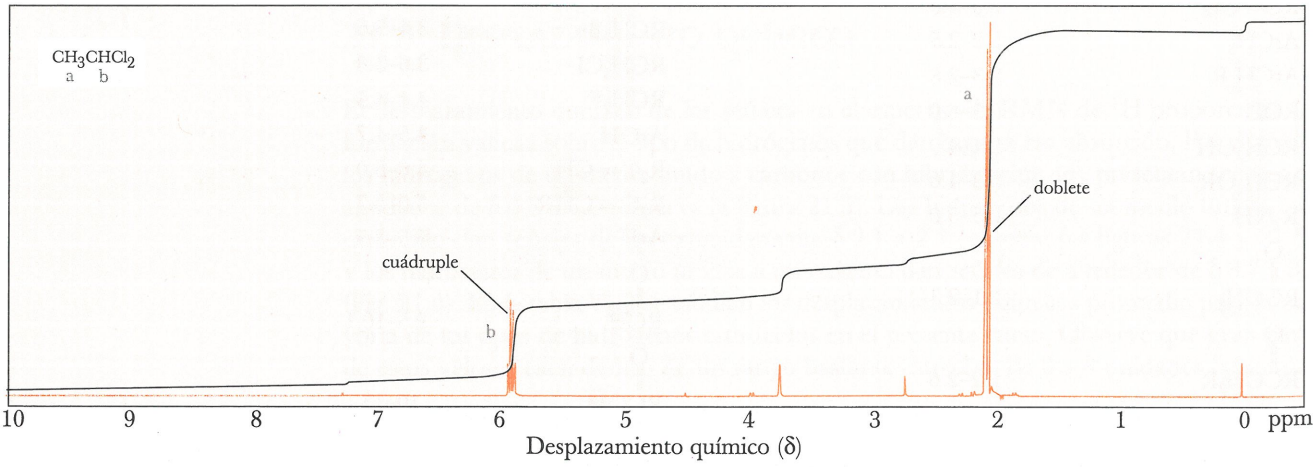
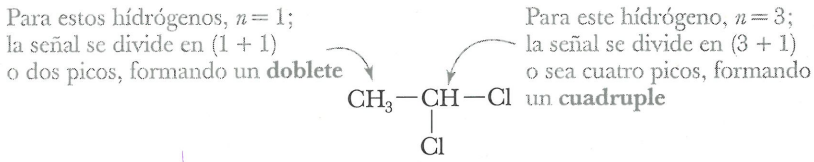


Fig. 21.6
Espectro de RMN de ^1H del 1,1-dicloroetano.

la señal de CH en δ 5.9 está desdoblada en un cuadruplete. Este fenómeno se llama **desdoblamiento de las señales**. La señal de RMN de ^{1}H de un conjunto de hidrógenos se divide por la influencia de los hidrógenos vecinos no equivalentes.

El grado de desdoblamiento de una señal puede predecirse por la **regla (n + 1)**. Según esta regla, cuando un hidrógeno tiene n hidrógenos no equivalentes a él pero equivalentes entre sí en el mismo átomo o en átomos adyacentes, su señal de RMN de ^{1}H se divide en (n + 1) picos.

Aplicaremos la regla (n + 1) al análisis del espectro del 1,1-dicloroetano. Los tres hidrógenos del grupo $-CH_3$ tienen un hidrógeno vecino no equivalente ($n = 1$), por lo que su señal se desdobla en un doblete. El hidrógeno único del grupo $-CHCl_2$ tiene un conjunto de tres hidrógenos vecinos no equivalentes a él ($n = 3$), por lo que su señal se desdobla en un cuadruplete.



Desdoblamiento de señal Separación de una señal de RMN en un conjunto de picos por influencia de núcleos vecinos.

Regla (n + 1) La señal RMN de ^{1}H de hidrógeno o conjunto de hidrógenos equivalentes, se separa en (n + 1) picos por un conjunto de n hidrógenos no equivalentes a él, pero equivalentes entre sí que se encuentran en el mismo carbono o carbonos adyacentes.

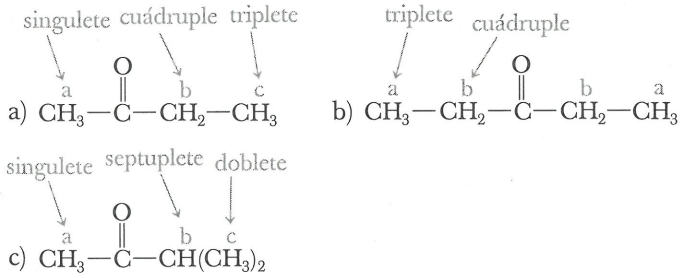
EJEMPLO 21.6

Prediga el número de señales y el patrón de desdoblamiento de cada señal en el espectro de RMN de ^{1}H de cada uno de los siguientes compuestos.

a) $CH_3CCH_2CH_3$ (O) b) $CH_3CH_2CCH_2CH_3$ (O) c) $CH_3CCH(CH_3)_2$ (O)

SOLUCIÓN

Los conjuntos de hidrógenos equivalentes en cada molécula se marcan con las letras a, b y c. La molécula a) presenta un singulete, un cuadruplete y un triplete, en proporción 3:2:3. La molécula b) muestra un triplete y un cuadruplete, en proporción 3:2. La molécula c) muestra un singulete, un septuplete y un doblete, en proporción 3:1:6.



Problema de práctica 21.6

A continuación se incluyen algunos pares de isómeros estructurales. Prediga el número de señales y el patrón de desdoblamiento de cada señal en el espectro de RMN de ^{1}H de cada isómero.

a) $CH_3OCH_2CCH_3$ (O) y $CH_3CH_2COCH_3$ (O) b) CH_3CCH_3 (Cl) y $ClCH_2CH_2CH_2Cl$

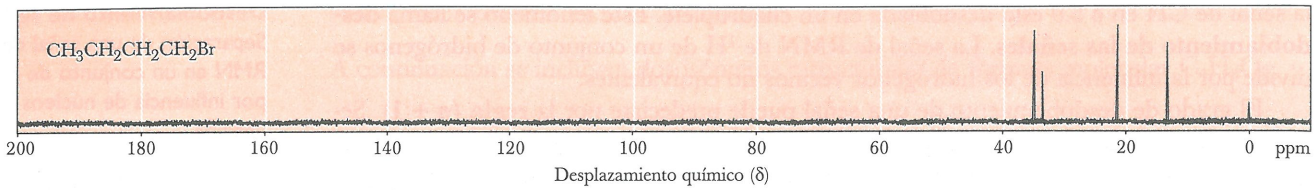


Fig. 21.7
Espectro de RMN de ^{13}C con desacoplamiento del hidrógeno para el 1-bromobutano.

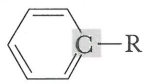
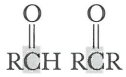
21.10 ESPECTROSCOPIA DE RMN DE ^{13}C

Los núcleos de carbono-12, el isótopo natural más abundante del carbono (98.89%), no tienen espín nuclear y no se detectan por espectroscopia de RMN. Sin embargo, los núcleos de carbono 13 (abundancia natural, 1.11%) sí tienen espín nuclear y se detectan por espectroscopia de RMN del mismo modo que los hidrógenos.

Puesto que tanto el ^{13}C y el ^{1}H tienen núcleos que giran y generan campos magnéticos, el ^{13}C se acopla a cada ^{1}H unido a él y produce un desdoplamiento de la señal según la regla $(n + 1)$. En el método más común para registrar un espectro ^{13}C, este acoplamiento se elimina con objeto de simplificar el espectro. En un espectro con desacoplamiento de los hidrógenos, todas las señales del ^{13}C aparecen como singuletes. El espectro de RMN de ^{13}C con desacoplamiento de los hidrógenos del 1-bromobutano (Fig. 21.7) consta de cuatro singuletes.

En la tabla 21.4 se muestran los desplazamientos químicos aproximados para la espectroscopia de ^{13}C. Observe que el rango de desplazamientos químicos en esta técnica espectroscópica es mucho más amplio que en la de RMN de ^{1}H. Mientras que la mayoría de los desplazamientos químicos en la espectroscopia de RMN de ^{1}H se encuentran dentro de un rango angosto, de 0 a 10 ppm, los que se producen en la RMN de ^{13}C abarcan de 0 a 220 ppm. Debido a esta escala expandida, es muy poco frecuente encontrar dos carbonos no equivalentes en una misma molécula con desplazamientos químicos idénticos. Por lo general, cada uno de los distintos tipos de carbono de una molécula, produce una señal clara, distinta y resuelta de todas las demás señales. Observe además que el desplazamiento químico del carbono de un carbonilo es muy distinto al de los carbonos con hibridización sp^3 y al de otros tipos de carbono con hibridización sp^2. La presencia o ausencia del carbono de un carbonilo es muy fácil de reconocer en un espectro de RMN de ^{13}C.

TABLA 21.4 Desplazamientos químicos en RMN de ^{13}C

Tipo de carbono	Desplazamiento químico (δ)	Tipo de carbono	Desplazamiento químico (δ)
RCH_3	0–40		110–160
RCH_2R	15–55		
R_3CH	20–60		
RCH_2I	0–40		160–180
RCH_2Br	25–65		
RCH_2Cl	35–80		165–180
R_3COH	40–80		
R_3COR	40–80		175–185
$RC{=}CR$	65–85		
$R_2C{=}CR_2$	100–150		180–210

CONEXIONES QUÍMICAS

Imaginología de resonancia magnética

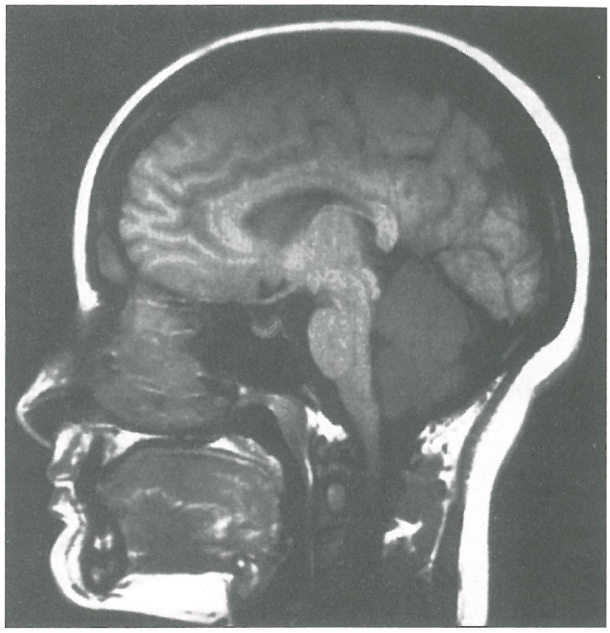
El fenómeno de RMN fue descubierto y explicado por los físicos en la década de 1950; y en la década de 1960 se transformó en una herramienta analítica muy valiosa para los químicos. A comienzos de la década de 1970 se observó que era posible obtener imágenes de zonas del cuerpo humano por RMN, lo cual constituyó un aporte valioso para la medicina diagnóstica. Como el término "resonancia magnética nuclear" suena para muchas personas como que la técnica incluye el uso de material radiactivo, el personal al cuidado de la salud llama a esta técnica "imaginología de resonancia magnética (IRM)".

El cuerpo contiene varios núcleos que, en principio, podrían emplearse para IRM. De estos núcleos, los hidrógenos, la mayoría de los cuales provienen del hidrógeno del agua, de los triglicéridos y de los fosfolípidos de la membrana, aportan las señales más útiles. También se emplea IRM de fósforo en medicina diagnóstica.

Recordemos que en la espectroscopia de RMN, la energía en forma de radiaciones de radiofrecuencia es absorbida por los núcleos de la muestra. El tiempo de relajación es el tiempo característico en el cual los núcleos excitados liberan esta energía y regresan a su estado basal.

En 1971 se descubrió que la relajación del agua en algunos tumores cancerosos toma un tiempo mucho mayor que la relajación del agua en las células normales. Por lo tanto, se pensó que si se lograba obtener una imagen de relajación del cuerpo humano, sería posible identificar los tumores en etapa temprana. Trabajos subsecuentes demostraron que es posible identificar muchos tipos de tumores de este modo. Otra aplicación importante de la IRM es para examinar el cerebro y la médula espinal. La materia gris se distingue fácilmente de la blanca en IRM y esto es útil para el estudio de enfermedades como la esclerosis múltiple. La imaginología de resonancia magnética y la imaginología de rayos X en muchos casos se complementan. Las capas dura y externa del hueso son prácticamente invisibles en IRM, pero se observan muy bien en las imágenes de rayos X, mientras que los tejidos blandos son casi transparentes a los rayos X, pero sí se observan en la IRM.

La clave para cualquier técnica de imaginología médica es saber qué parte del organismo humano da lugar a cada tipo de señal. En la IRM, la información espacial se codifica mediante gradientes de campo magnético. Se sabe que hay una relación lineal entre la frecuencia a la cual un núcleo resuena y la intensidad del campo magnético aplicado. En la espectroscopia de RMN de ^{1}H, se utiliza un campo magnético homogéneo, en el cual todos los hidrógenos equivalentes absorben a la misma radiofrecuencia y presentan el mismo desplazamiento químico. En IRM, el paciente es colocado en un gradiente de campo magnético, que puede variarse de un sitio a otro. Los núcleos que se encuentran en un gradiente de campo magnético más débil absorben la frecuencia más baja, mientras que los núcleos de otros sitios que se encuentran en un campo magnético más fuerte, absorben a frecuencia más alta. El gradiente a lo largo de un solo eje produce imágenes de un plano. Dos gradientes mutuamente perpendiculares dan imágenes de un segmento de línea, y tres gradientes mutuamente perpendiculares producen la imagen de un punto. En la práctica, se emplean procedimientos más complicados para obtener imágenes por resonancia magnética, pero todos ellos se basan en el concepto de los gradientes de campo magnético.



Monitoreo por IRM computarizada de un cerebro humano normal, donde la glándula pituitaria (hipófisis) se indica en otro color. (*Scott Camazine/Photo Researchers*)

Una gran ventaja de la espectroscopia de RMN de ^{13}C es que generalmente se puede contar el número de tipos de átomos de carbono en la molécula. Sin embargo, es preciso tener cautela: debido a la manera particular por la cual los núcleos de ^{13}C con cambio de espín regresan a sus estados energéticos inferiores, la integración de la altura de las señales a menudo es poco confiable y, en general, no es posible determinar el número de carbonos de cada tipo basándose en estas alturas.

EJEMPLO 21.7

Prediga el número de señales en el espectro de RMN de ^{13}C con desacoplamiento de protones para cada uno de los siguientes compuestos:

a) CH_3COCH_3 b) $CH_3CH_2CH_2CCH_3$ c) $CH_3CH_2CCH_2CH_3$

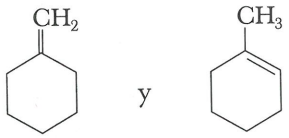
SOLUCIÓN

A continuación se indica el número de señales en cada espectro, junto con el desplazamiento químico de cada una. Los desplazamientos químicos del carbono de un carbonilo es muy característico (Tabla 21.4) y en estos ejemplos ocurren en δ 171.37, 208.85 y 211.97.

a) Acetato de metilo: tres señales δ (171.37, 51.53 y 20.63).
b) 2-Pentanona: cinco señales δ (208.85, 45.68, 29.79, 17.35 y 13.68).
c) 3-Pentanona: tres señales δ (211.97, 35.45 y 7.92).

Problema de práctica 21.7

Explique cómo diferenciar entre los miembros de cada par de isómeros estructurales basándose en el número de señales del espectro de RMN de ^{13}C de cada miembro.

a)  y

b) $CH_3CH{=}CHCH_2CH_2CH_3$ y $CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_3$

21.11 INTERPRETACIÓN DE LOS ESPECTROS DE RMN

A. Alcanos

Todos los hidrógenos de los alcanos se encuentran en entornos químicos muy similares, por lo cual los desplazamientos químicos de sus hidrógenos en RMN de ^1H se encuentran dentro de un rango estrecho de δ 0.8 a 1.7. Los desplazamientos químicos de los carbonos de los alcanos en espectroscopía de RMN de ^{13}C están dentro de un rango considerablemente más amplio, de δ 0 a 60.

B. Alquenos

Los desplazamientos químicos en la RMN de ^1H de los hidrógenos vinílicos (hidrógenos sobre un doble enlace carbono-carbono) son mayores que los de los hidrógenos de los alcanos y generalmente caen dentro del rango de δ 4.5 a 5.7. En la figura 21.8 se muestra el espectro de RMN de ^1H del 1-metilciclohexeno. La señal de un hidrógeno vinílico aparece

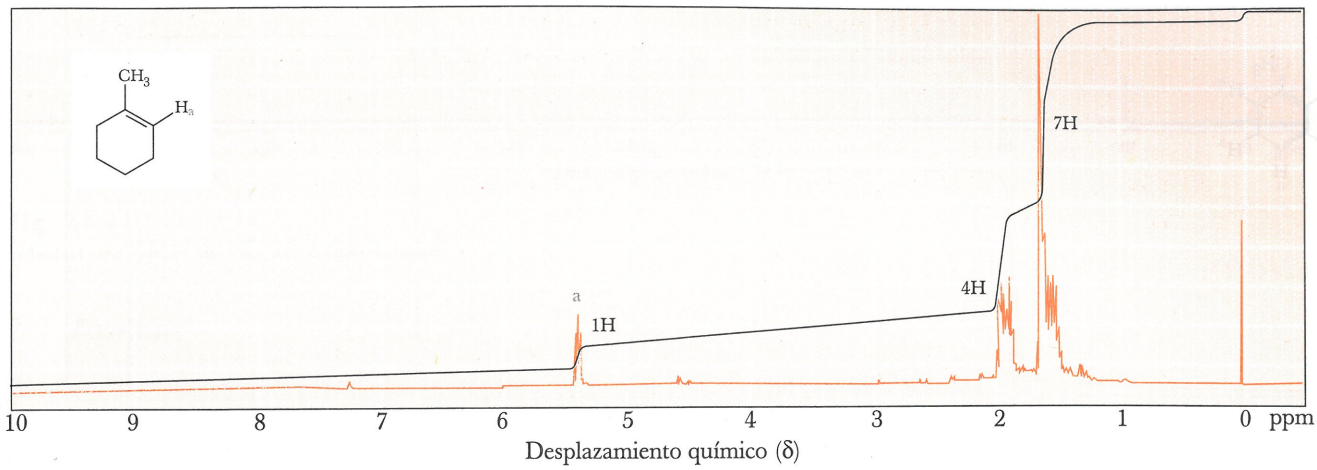


Fig. 21.8
Espectro de RMN de ^1H del 1-metilciclohexeno.

en δ 5.7, y se desdobla en un triplete debido a los dos hidrógenos del grupo $-CH_2-$ vecinos del anillo.

Los carbonos con hibridización sp^2 de los alquenos entran en resonancia en espectroscopia RMN de ^{13}C en el rango de δ 100 a 150 (Tabla 21.4), el cual se encuentra en una región a distancia considerable a campo más bajo con respecto a las resonancias de los carbonos con hibridización sp^3.

C. Alcoholes

El desplazamiento químico del hidrógeno de un grupo hidroxilo en un espectro de RMN de ^1H es variable, y depende de la pureza de la muestra, del disolvente y de la temperatura. Normalmente aparece en el rango de δ 3.0 a 4.5, pero dependiendo de las condiciones experimentales, puede aparecer hasta δ 0.5. Los hidrógenos sobre el carbono que lleva el grupo –OH pierden su protección debido al efecto inductivo de atracción de electrones del átomo de oxígeno, y sus absorciones generalmente aparecen en un rango de δ 3.4 a 4.0. En la figura 21.9 se muestra el espectro de RMN de ^1H del 1-propanol. Este espectro consta de cuatro señales. El hidrógeno del hidroxilo aparece en δ 3.18 como un triplete de desplazamiento cercano. La señal de los hidrógenos que se encuentran unidos al carbono que lleva el grupo hidroxilo aparece como un multiplete en δ 3.56.

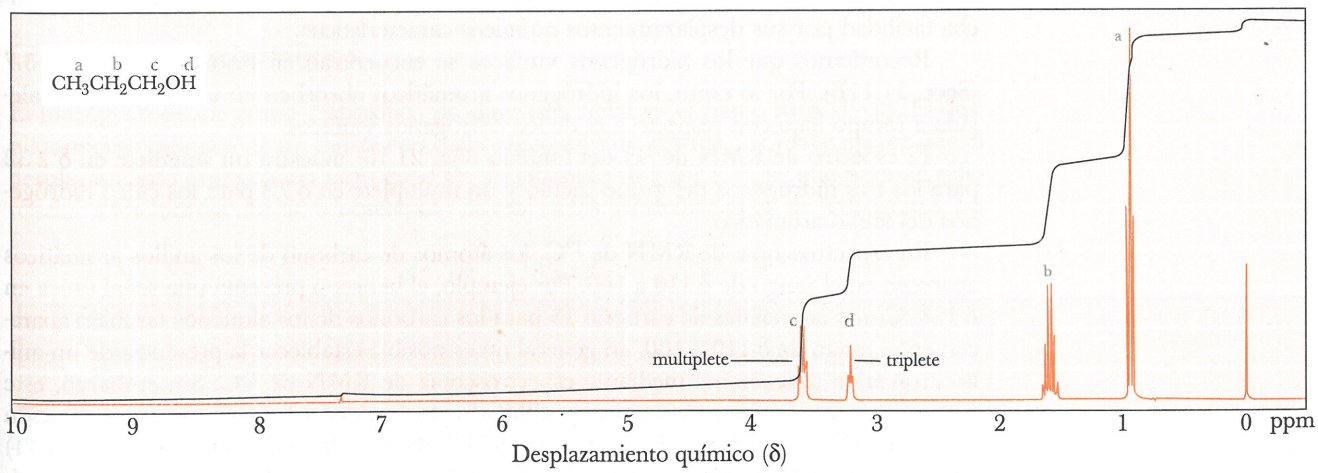


Fig. 21.9
Espectro de RMN de ^1H del 1-propanol.

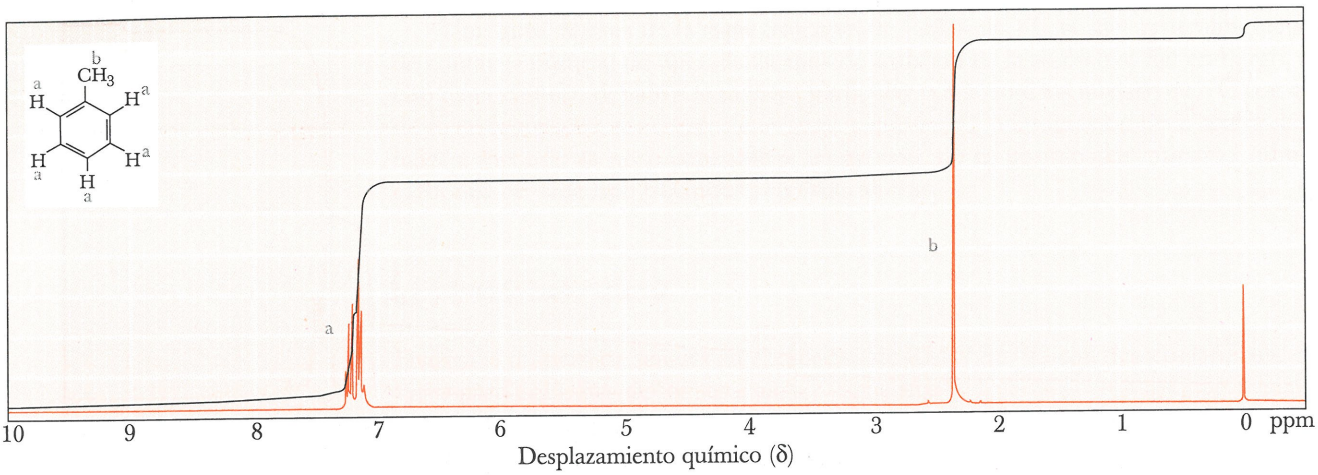
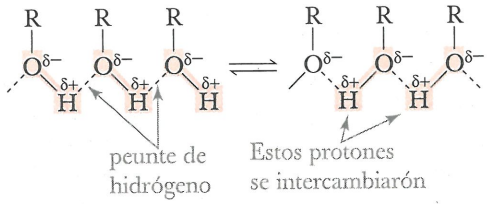


Fig. 21.10
Espectro de RMN de ^1H del tolueno.

El desdoblamiento de las señales entre el hidrógeno del O–H y sus vecinos del grupo $-CH_2-$ adyacente, se observa en el espectro de RMN de ^1H del 1-propanol. Sin embargo, se detecta con poca frecuencia. El motivo es que la mayoría de las muestras de alcohol contienen trazas de ácido, base, u otras impurezas que catalizan la transferencia del protón del hidroxilo del oxígeno de una molécula de alcohol, al oxígeno de otra. Esta transferencia, que es muy rápida en comparación con la escala de tiempo necesaria para efectuar la medición de RMN, desacopla a este protón de todos los demás protones de la molécula. Por este mismo motivo, el protón del hidroxilo generalmente no se acopla a ninguno de los hidrógenos α.



D. El benceno y sus derivados

Los seis hidrógenos del benceno son equivalentes, y sus señales aparecen en el espectro de RMN de ^1H como un singulete bien marcado en δ 7.27. Los hidrógenos unidos a un anillo bencénico sustituido aparecen en la región δ 6.5–8.5. Pocos hidrógenos adicionales absorben en esta región, y por lo tanto, los hidrógenos aromáticos se identifican con mucha facilidad por sus desplazamientos químicos característicos.

Recordemos que los hidrógenos vinílicos se encuentran en resonancia a δ 4.6–5.7 (Secc. 21.11B). Por lo tanto, los hidrógenos aromáticos absorben en una región más alejada a campo bajo con respecto a la de los hidrógenos vinílicos.

El espectro de RMN de ^1H del tolueno (Fig. 21.10) muestra un singulete en δ 2.32 para los tres hidrógenos del grupo metilo y un multiplete en δ 7.3 para los cinco hidrógenos del anillo aromático.

En espectroscopia de RMN de ^{13}C, los átomos de carbono de los anillos aromáticos aparecen en el rango de δ 110 a 160. Por ejemplo, el benceno presenta una señal única en δ 128. Como las señales de carbono 13 para los carbonos de los alquenos también aparecen en el rango de δ 110 a 160, en general no es posible establecer la presencia de un anillo aromático únicamente mediante espectroscopia de RMN de ^{13}C. Sin embargo, este tipo de espectroscopia es de particular utilidad para establecer los patrones de sustitución de los anillos aromáticos. El espectro de RMN de ^{13}C del 2-clorotolueno (Fig. 21.11) muestra seis señales en la región aromática; su isómero 4-clorotolueno, por ser más simétrico (Fig. 21.12) sólo muestra cuatro señales en esta región. De este modo, basta contar las señales para diferenciar entre estos isómeros estructurales.

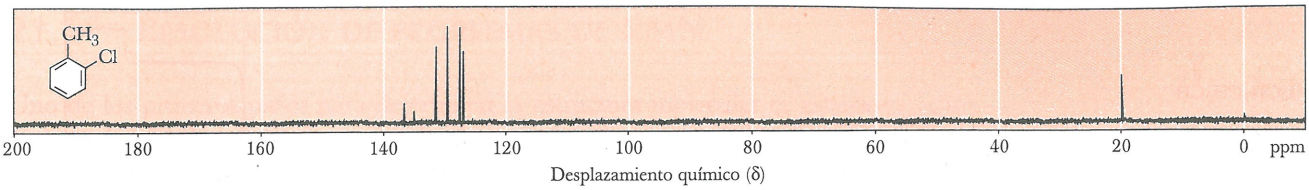


Fig. 21.11
Espectro de RMN de ^{13}C del 2-clorotolueno.

E. Aminas

Los desplazamientos químicos de los hidrógenos de una amina, de manera similar a los hidrógenos de un alcohol, son variables y pueden encontrarse en la región de δ 0.5 a 5.0, dependiendo del disolvente, de la concentración y de la temperatura. Además, la velocidad de intercambio intermolecular de los hidrógenos de una amina es muy rápida en comparación con la escala de tiempo de las mediciones de RMN, lo cual evita el desdoblamiento de señales entre estos hidrógenos y los que se encuentran en un carbono a adyacente. De este modo, los hidrógenos de una amina generalmente aparecen como singuletes. Por ejemplo, los hidrógenos del NH_2 en la bencilamina, $C_6H_5CH_2NH_2$ aparecen como un singulete en δ 1.34.

F. Aldehídos y cetonas

La espectroscopía de RMN de ^1H es un método importante para identificar a los aldehídos y para diferenciar entre ellos y otros compuestos que contienen grupos carbonilo. Del mismo modo que el doble enlace carbono-carbono causa un plazamiento hacia campo más bajo en la señal de un hidrógeno vinílico (Secc. 21.11B), el doble enlace carbono-oxígeno también ocasiona un desplazamiento hacia campo más bajo en la señal del hidrógeno de un aldehído, generalmente a δ 9.5–10.1. La división de señal entre este hidrógeno y aquellas del carbono a adyacente es leve; en consecuencia, la señal del hidrógeno del aldehído a menudo aparece como un singulete, en vez de un doblete o triplete. Por ejemplo, el espectro del butanal muestra un singulete en δ 9.78 para este hidrógeno (Fig. 21.13).

Del mismo modo que la señal del hidrógeno de un aldehído no se desdobla a consecuencia de los hidrógenos α no equivalentes, los hidrógenos α no se desdoblan a consecuencia del hidrógeno del aldehído. Los hidrógenos de un carbono α a un aldehído o cetona en general aparecen en la región cercana a δ 2.1–2.6. Los carbonos del carbonilo de aldehídos y cetonas se identifican fácilmente mediante espectroscopia de RMN de ^{13}C por la posición de su señal entre δ 180 y 210.

G. Ácidos carboxílicos

El hidrógeno de un grupo carboxílico produce una señal en el rango de δ 10–13. El desplazamiento químico de un hidrógeno carboxílico es muy grande, inclusive mayor que el desplazamiento químico del hidrógeno de un aldehído (δ 9.5–10.1), lo que permite diferenciar a los hidrógenos de un carboxilo de casi todos los demás tipos de hidrógenos. La

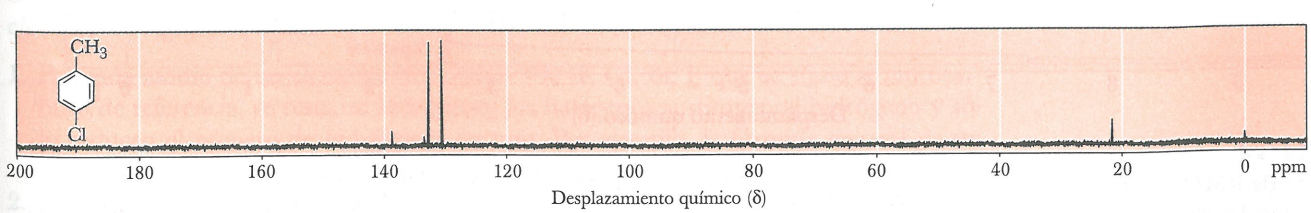


Fig. 21.12
Espectro de RMN de ^{13}C del 4-clorotolueno.

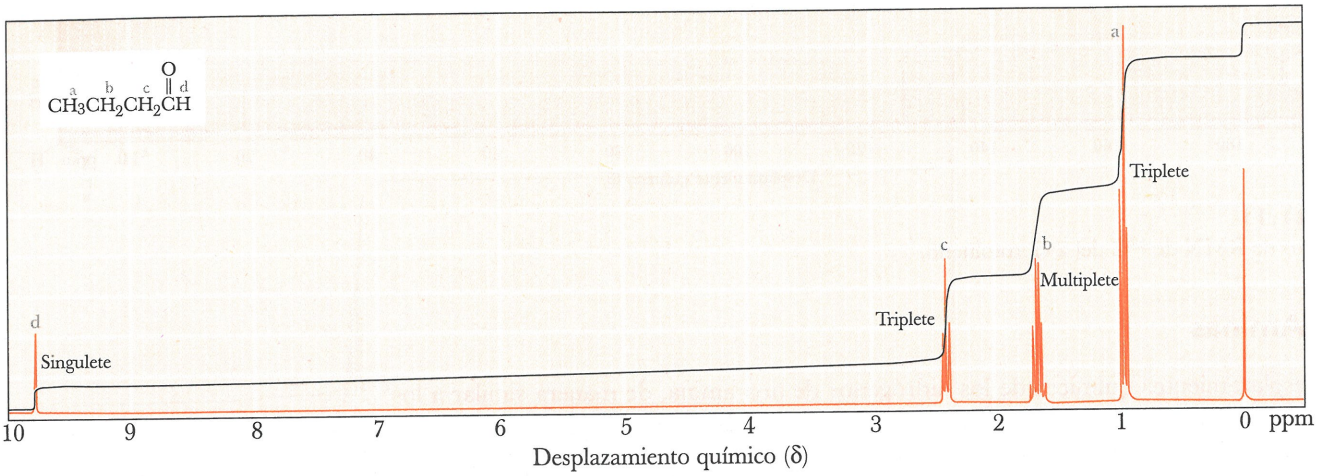
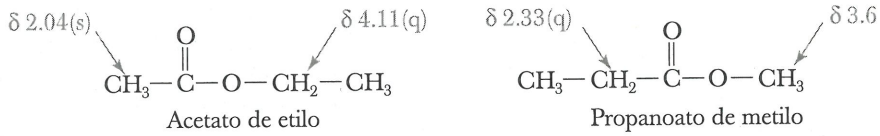


Fig. 21.13
Espectro de RMN de ^1H del butanal.

señal del hidrógeno carboxílico del ácido 2-metilpropanoico se encuentra a la izquierda en el espectro de RMN de ^1H en la figura 21.14 y experimenta un desplazamiento fuera de campo de δ 2.4. El desplazamiento químico de este hidrógeno es δ 12.2.

H. Ésteres

Los hidrógenos que se encuentran sobre el carbono en posición a al grupo carbonilo de un éster están un poco menos protegidos y dan señales a δ 2.1 a 2.6. Los hidrógenos que se encuentran sobre el carbono unido al oxígeno del éster se encuentran aun menos protegidos y dan señales a δ 3.7–4.7. Es posible diferenciar entre el acetato de etilo y su isómero estructural, el propanoato de metilo, por los desplazamientos químicos de la absorción del singulete del $-CH_3$ (compare δ 2.04 y 3.68) o la absorción del cuadruplete $-CH_2-$ (compare δ 4.11 y 2.33).



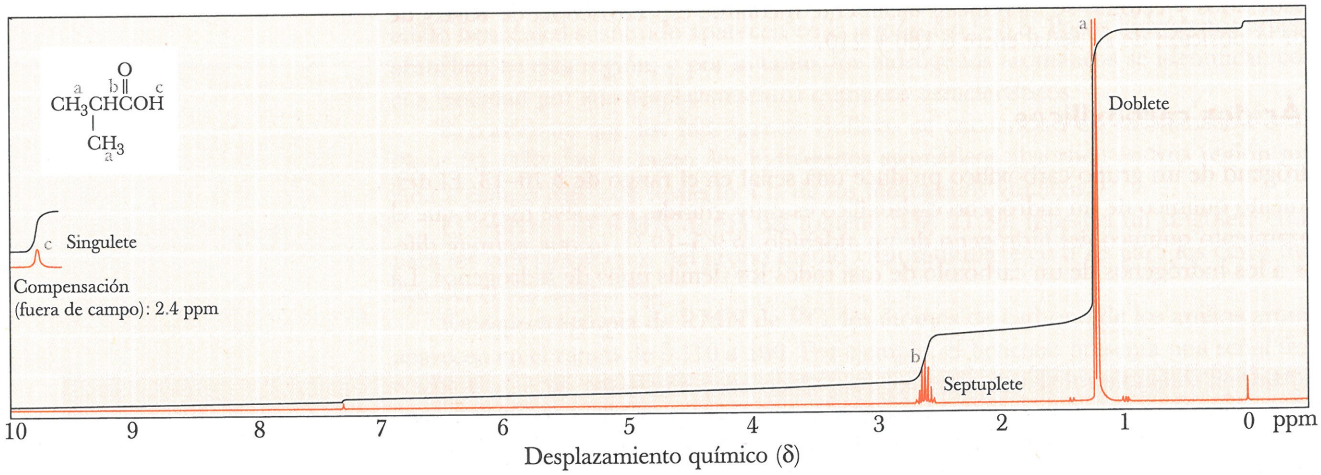


Fig. 21.14
Espectro de RMN de ^1H del ácido 2-metilpropanoico (ácido isobutírico).

21.12 RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS DE RMN

Uno de los primeros pasos para determinar la estructura molecular es establecer la fórmula molecular. En el pasado, esto se hacía por un análisis elemental, una combustión para determinar la composición porcentual y otras pruebas. En la actualidad, los pesos moleculares y la fórmula molecular se determinan por espectrometría de masas. En los siguientes ejemplos se supone que ya se ha determinado la fórmula molecular del compuesto desconocido y se continúa aplicando el análisis espectroscópico para determinar la fórmula estructural.

A. Índice de deficiencia de hidrógenos

Es posible obtener valiosa información sobre la fórmula estructural de un compuesto desconocido examinando su fórmula molecular. Además de determinar el número de átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y otros más en la fórmula molecular del compuesto, también es posible conocer lo que se llama **índice de deficiencia de hidrógenos**, que es la suma del número de anillos y enlaces pi en una molécula. Esta cantidad se determina comparando el número de hidrógenos en la fórmula molecular del compuesto de estructura desconocida con el número de hidrógenos en un **compuesto de referencia** que tenga el mismo número de átomos de carbono y no presente anillos ni enlaces pi. La fórmula molecular de un hidrocarburo de referencia es C_nH_{2n+2} (Secc. 2.1).

$$\text{Índice de deficiencia de hidrógenos} = \frac{(H_{\text{referencia}} - H_{\text{moécula}})}{2}$$

EJEMPLO 21.8

Calcule el índice de deficiencia de hidrógenos del 1-hexeno, fórmula molecular C_6H_{12} y explique esta deficiencia haciendo referencia a su fórmula estructural.

SOLUCIÓN

La fórmula molecular del hidrocarburo de referencia de seis átomos de carbono es C_6H_{14}. El índice de deficiencia de hidrógenos del 1-hexeno es $(14 - 12)/2 = 1$ y se explica porque el 1-hexeno tiene un enlace pi.

Problema de práctica 21.8

Calcule el índice de deficiencia de hidrógenos del ciclohexeno, y explique esta deficiencia haciendo referencia a su fórmula estructural.

Para determinar la fórmula molecular de un compuesto de referencia que contenga otros elementos además de carbono e hidrógeno, se escribe la fórmula del hidrocarburo de referencia, se le suman otros elementos contenidos en el compuesto desconocido, y se efectúan los siguientes ajustes al número de átomos de hidrógeno:

1. Por cada átomo de un elemento del Grupo VII (F, Cl, Br, I) que se sume al hidrocarburo de referencia, se resta un hidrógeno; los halógenos sustituyen al hidrógeno y sólo reducen el número de hidrógenos en uno. Por ejemplo, la fórmula general de un monocloroalcano acíclico es $C_nH_{2n+1}Cl$.
2. No se requiere corrección por la adición de átomos divalentes de elementos del Grupo VI (O, S, Se) al hidrocarburo de referencia. La inserción de un elemento divalente del Grupo VI a un hidrocarburo de referencia no modifica el número de hidrógenos.

3. Por cada átomo de un elemento trivalente del Grupo V (N, P, As) que se agrega a la fórmula del hidrocarburo de referencia, se suma un hidrógeno. La inserción de un elemento trivalente del Grupo V agrega un hidrógeno a la fórmula molecular del compuesto de referencia. Por ejemplo, la fórmula molecular general de una alquilamina acíclica es $C_nH_{2n+3}N$.

EJEMPLO 21.9

El acetato de isopentilo, un compuesto con olor a plátano, es el componente de la feromona de alarma de las abejas productoras de miel. La fórmula molecular del acetato de isopentilo es $C_7H_{14}O_2$. Calcule el índice de deficiencia de hidrógenos de este compuesto.

SOLUCIÓN

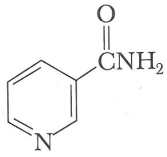
La fórmula molecular del hidrocarburo de referencia es C_7H_{16}. Al sumar oxígenos a esta fórmula no es necesario efectuar la corrección en el número de hidrógenos. La fórmula molecular del compuesto de referencia es $C_7H_{16}O_2$ y el índice de deficiencia de hidrógenos es $(16 - 14)/2 = 1$, lo que indica la presencia de un anillo o un enlace pi. A continuación se indica la fórmula estructural del acetato de isopentilo. Contiene un enlace pi, en este caso, el doble enlace carbono-oxígeno.



Acetato de isopentilo

Problema de práctica 21.9

El índice de deficiencia de hidrógenos de la niacina es 5. Explique este índice de deficiencia de hidrógenos haciendo referencia a la fórmula estructural de este compuesto.



Nicotinamida
(niacina)

B. De un espectro de RMN de ^1H a una fórmula estructural

Los siguientes pasos serán de utilidad como método sistemático para resolver problemas espectrales de RMN de ^1H:

Paso 1: *Fórmula molecular e índice de deficiencia de hidrógeno.* Examine la fórmula molecular y calcule el índice de deficiencia de hidrógenos y deduzca la información que pueda sobre la presencia o ausencia de anillos o enlaces pi.

Paso 2: *Número de señales.* Cuente el número de señales para determinar el número mínimo de conjuntos de hidrógenos equivalentes en el compuesto.

Paso 3: *Integración.* Emplee la integración de la señal y la fórmula molecular para determinar el número de hidrógenos en cada conjunto.

Paso 4: *Patrón de desplazamientos químicos.* Examine el espectro RMN para detectar las señales características de los siguientes tipos de hidrógenos equivalentes. Tenga en cuenta que éstos son rangos amplios y que los hidrógenos de cualquier tipo pueden desplazarse ya sea hacia campo más alto o más bajo, dependiendo de los detalles de la estructura molecular.

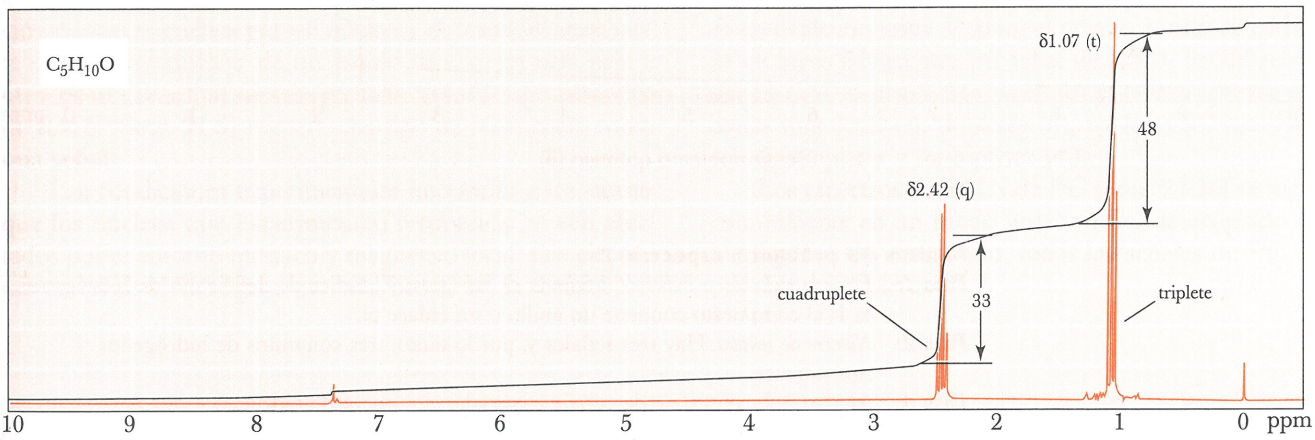
Tipo de hidrógenos	Nombre descriptivo	Absorben de manera típica dentro del rango (δ)
RCH_3 RCH_2R R_3CH	hidrógenos de un alquilo	0.8–1.7
$R_2C{=}CRCHR_2$	hidrógenos alílicos	1.6–2.6
RCH_2OH RCH_2OR	hidrógenos en un carbono adyacente a un oxígeno con hibridización sp^3	3.3–4.0
$R_2C{=}CH_2$ $R_2C{=}CHR$	hidrógenos vinílicos	4.6–5.7
RCH (O)	hidrógenos de un aldehído	9.5–10.1
RCOH (O)	hidrógenos de un carboxilo	10–13

Paso 5: *Patrones de desdoblamiento.* Examine los patrones de desdoblamiento para obtener información sobre el número de hidrógenos no equivalentes vecinos.

Paso 6: *Fórmula estructural.* Escriba una fórmula estructural congruente con la información previa.

Problema espectral I

Un líquido incoloro de fórmula molecular $C_5H_{10}O$.



Desplazamiento químico (δ)

Análisis del problema espectral I

Paso 1: *Fórmula molecular e índice de deficiencia de hidrógenos.* El compuesto de referencia es $C_5H_{12}O$, y por lo tanto el índice de deficiencia de hidrógenos es 1; la molécula contiene ya sea un anillo o un enlace pi.

Paso 2: *Número de señales.* Hay dos señales (un triplete y un cuadruplete) y, por lo tanto, dos conjuntos de hidrógenos equivalentes.

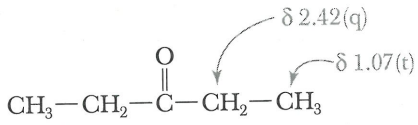
Paso 3: *Integración.* Mediante la integración de las señales se calcula que el número de hidrógenos que dan lugar a cada señal se encuentra en la relación 3:2. Como hay 10 hidrógenos, se concluye que 6H dan lugar a la señal en δ 1.07, y 4H a la señal en δ 2.42.

Paso 4: *Patrón de desplazamientos químicos.* La señal en δ 1.07 se encuentra en la región de los alquilos, y basándose en su desplazamiento químico, probablemente represente un grupo metilo. No hay señal en δ 4.6 a 5.7; por lo tanto, no hay hidrógenos vinílicos. Si hay un doble enlace carbono-carbono en la molécula, no contiene hidrógenos (es decir, está tetrasustituido).

Paso 5: *Patrón de división.* La señal del metilo en δ 1.07 es un triplete (t); debe tener dos vecinos, lo cual indica la presencia de $-CH_2CH_3$. La señal en δ 2.42 es un cuadruplete (q); debe

tener tres vecinos. Estas dos señales se explican mediante un grupo etilo. No hay otras señales en el espectro, y por lo tanto, no hay otros tipos de hidrógenos en la molécula.

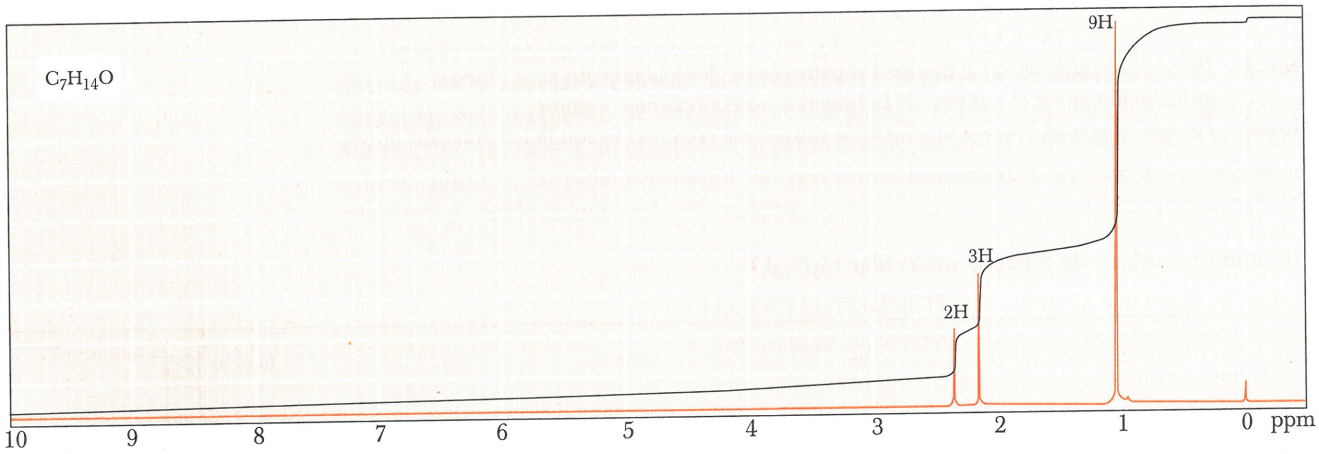
Paso 6: *Fórmula estructural.* Utilice toda esta información para llegar a la siguiente fórmula estructural. El desplazamiento químico del grupo metileno ($-CH_2-$) en δ 2.42 es congruente con un grupo alquilo adyacente a un grupo carbonilo.



3-Pentanona

Problema espectral 2

Un líquido incoloro de fórmula molecular $C_7H_{14}O$.



Desplazamiento químico (δ)

Análisis del problema espectral 2

Paso 1: *Fórmula molecular e índice de deficiencia de hidrógenos.* El índice de deficiencia de hidrógenos es 1; el compuesto contiene un anillo o un enlace pi.

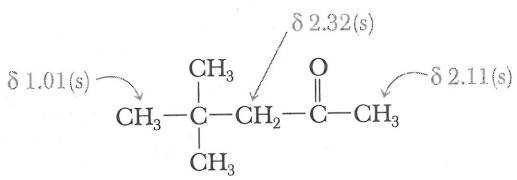
Paso 2: *Número de señales.* Hay tres señales y, por lo tanto, tres conjuntos de hidrógenos equivalentes.

Paso 3: *Integración.* Leyendo de derecha a izquierda, el número de hidrógenos que dan lugar a estas señales son 9, 3 y 2.

Paso 4: *Patrón de desplazamiento químico.* El singulete en δ 1.01 es característico de un grupo metilo adyacente a un carbono con hibridización sp^3. Los singuletes en δ 2.11 y 2.32 son característicos de grupos alquilos adyacentes a un grupo carbonilo.

Paso 5: *Patrón de desdoblamiento.* Todas las señales son singuletes (s).

Paso 6: *Fórmula estructural.* El compuesto es la 4,4-dimetil-2-pentanona.



4,4-Dimetil-2-pentanona

RESUMEN

La radiación electromagnética (Secc. 21.1) puede describirse en términos de su **longitud de onda (l)** y su **frecuencia (n)**. La frecuencia se reporta en hertz (Hz). Otra manera de describir la radiación electromagnética es en términos de su energía, donde $E = hn$ (Secc. 21.1).

La **espectroscopia molecular** (Secc. 21.2) es un proceso experimental que consiste en medir las frecuencias de radiación absorbidas o emitidas por una sustancia y correlacionar estos patrones con detalles de la estructura molecular. La interacción de las moléculas con la **radiación de radiofrecuencia** nos proporciona información sobre los niveles energéticos del espín nuclear.

Los núcleos de ^1H y ^{13}C, isótopos de los dos elementos más comunes en los compuestos orgánicos, tienen un espín y se comportan como diminutas barras imantadas (Secc. 21.3). Cuando se colocan entre los polos de un imán poderoso, los espines nucleares de estos elementos se alinean, ya sea en el sentido del campo aplicado, o en contra de él. Los espines nucleares alineados en el sentido del campo aplicado se encuentran en un estado energético inferior; los alineados en contra del sentido del mismo, en un estado energético superior. La **resonancia** es la absorción de radiación electromagnética por un núcleo y el "cambio" resultante de su espín nuclear de un estado de energía más baja a otro estado de espín de energía más alta. El espectrómetro de RMN (Secc. 21.5) registra este tipo de resonancia como una **señal**.

Las condiciones experimentales necesarias para causar que los núcleos que experimenten resonancia se ven afectados por el entorno químico y magnético local. Los electrones en torno al hidrógeno también tienen espín (Secc. 21.4) y crean un campo magnético local que **protege** al hidrógeno del campo aplicado.

La señal de resonancia de un espectro de RMN de ^1H se reporta determinando qué tan lejos se desplaza con respecto a la señal de resonancia de los 12 hidrógenos equivalentes del **tetrametilsilano (TMS)**. La señal de resonancia en el espectro RMN de ^{13}C se reporta por la distancia que se desplaza con respecto a la señal de resonancia de los cuatro carbonos equivalentes del TMS. El **desplazamiento químico (d)** (Secc. 21.4) es el desplazamiento de frecuencia respecto al TMS dividido entre la frecuencia de operación del espectrómetro.

Los **hidrógenos equivalentes** de una molécula tienen desplazamientos químicos idénticos (Secc. 21.6). El área de una señal RMN de ^1H es proporcional al número de hidrógenos equivalentes que dan lugar a dicha señal (Secc. 21.7). En el **desdoblamiento de la señal**, la señal de RMN de ^1H de un hidrógeno o un conjunto de hidrógenos equivalentes se multiplica por influencia de los hidrógenos no equivalentes que se encuentran sobre el mismo átomo de carbono o sobre otros adyacentes (Secc. 21.9). Según la **regla (n + 1)**, si un hidrógeno tiene n hidrógenos no equivalentes a él, pero equivalentes entre sí sobre el mismo átomo de carbono o sobre otros adyacentes, su señal de RMN de ^1H se desdobla en (n + 1) picos. Los patrones que resultan se conocen como singuletes (s), dobletes (d), tripletes (t), cuadrupletes (q), quintupletes y multipletes (m).

Los espectros de RMN de ^{13}C (Secc. 21.10) se registran comúnmente en un modo instrumental desacoplado de los hidrógenos. De este modo, todas las señales de ^{13}C aparecen como singuletes.

PROBLEMAS ADICIONALES

Índice de deficiencia de hidrógenos

21.10 Complete la siguiente tabla:

Tipo de compuesto	Fórmula molecular	Índice de deficiencia de hidrógenos	Motivo de la deficiencia de hidrógenos
alcano	C_nH_{2n+2}	0	(hidrocarburo de referencia)
alqueno	C_nH_{2n}	1	un enlace pi
alquino	_____	_____	_____
alcadieno	_____	_____	_____
cicloalcano	_____	_____	_____
cicloalqueno	_____	_____	_____

21.11 Calcule el índice de deficiencia de hidrógenos de cada uno de los siguientes compuestos:

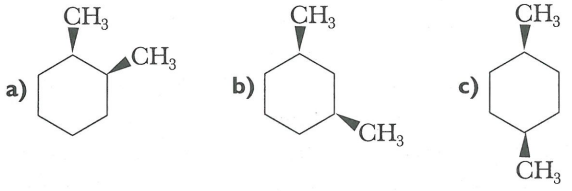
a) Aspirina, $C_9H_8O_4$ **b)** Ácido ascórbico (vitamina C) $C_6H_8O_6$

c) Piridina, C_5H_5N **d)** Urea, CH_4N_2O

e) Colesterol, $C_{27}H_{46}O$ **f)** Ácido tricloroacético, $C_2HCl_3O_2$

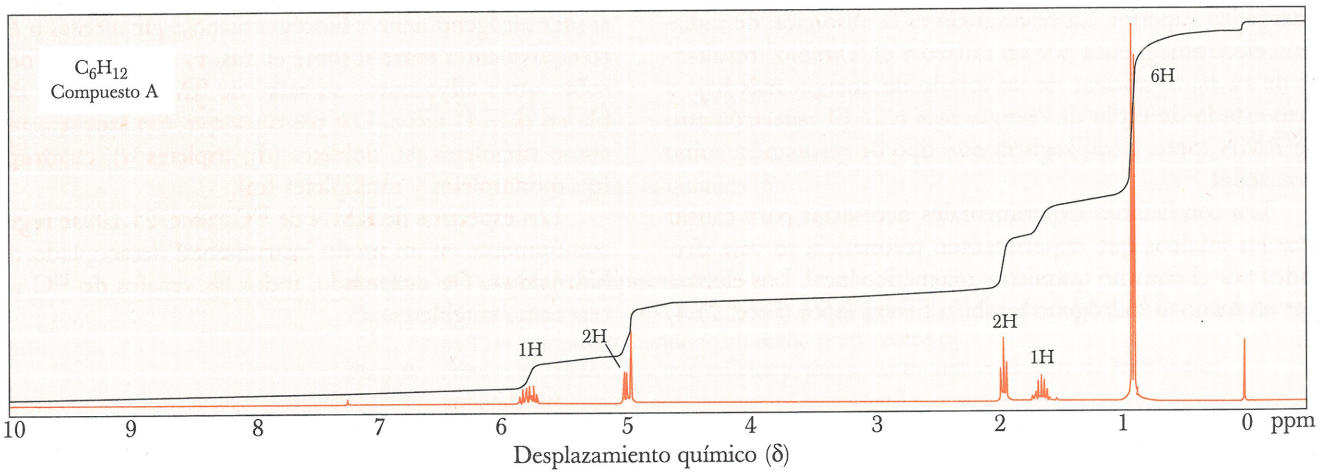
Interpretación de los espectros de RMN de ^1H y RMN de ^{13}C

21.12 A continuación se incluyen fórmulas estructurales para los isómeros cis del 1,2-, 1,3- y 1,4-dimetilciclohexano, y tres conjuntos de datos espectrales de RMN de ^{13}C. Asigne a cada isómero estructural sus datos espectrales correctos.

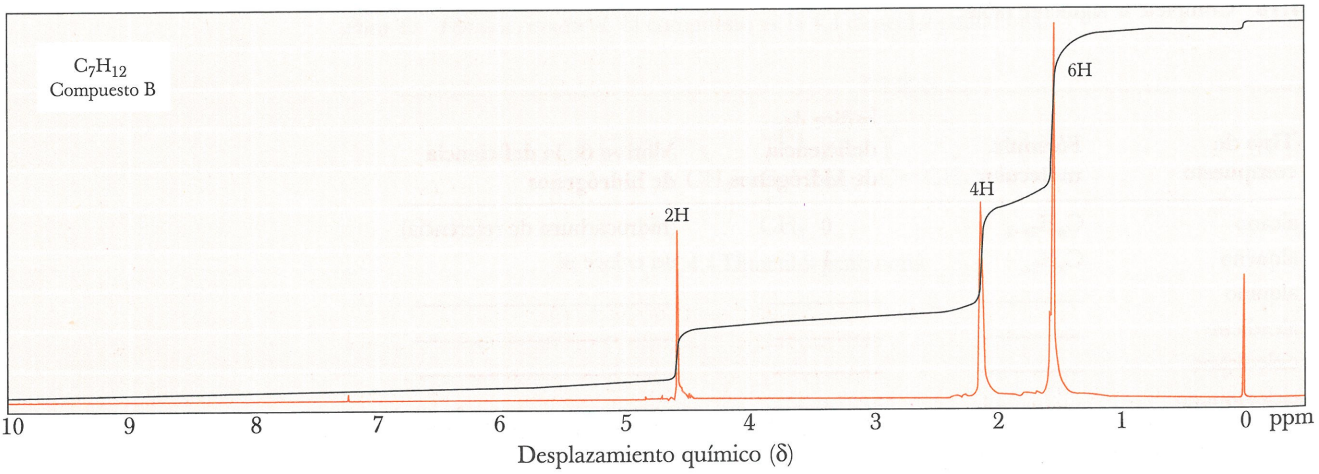


Espectro 1	Espectro 2	Espectro 3
31.35	34.20	44.60
30.67	31.30	35.14
20.85	23.56	32.88
	15.97	26.54
		23.01

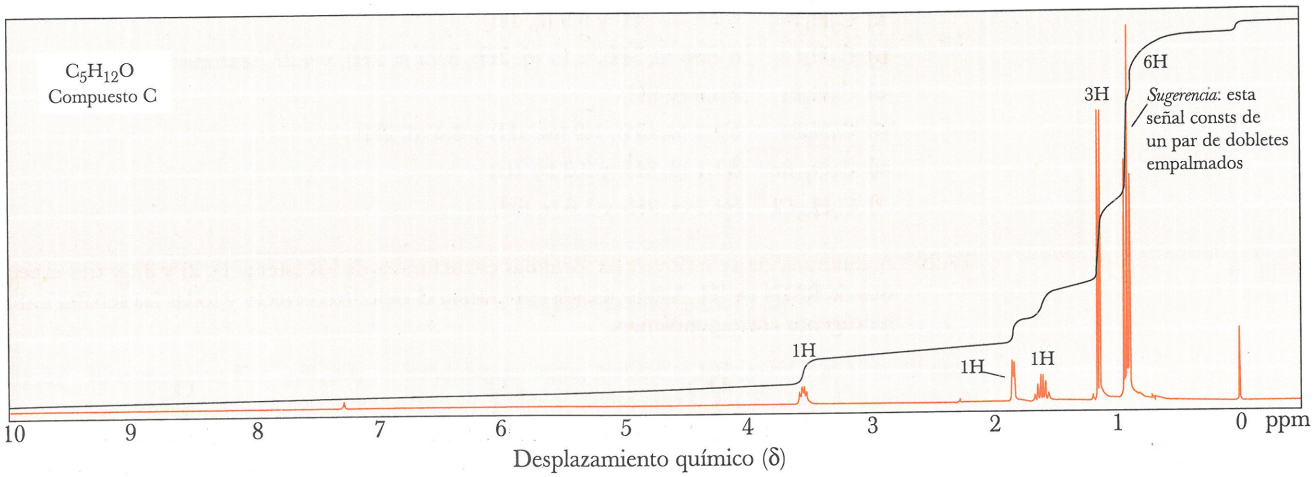
21.13 A continuación se incluye el espectro de RMN de ^1H para un compuesto A, de fórmula molecular C_6H_{12}. El compuesto A decolora una solución de bromo en tetracloruro de carbono. Proponga una fórmula estructural para el mismo.

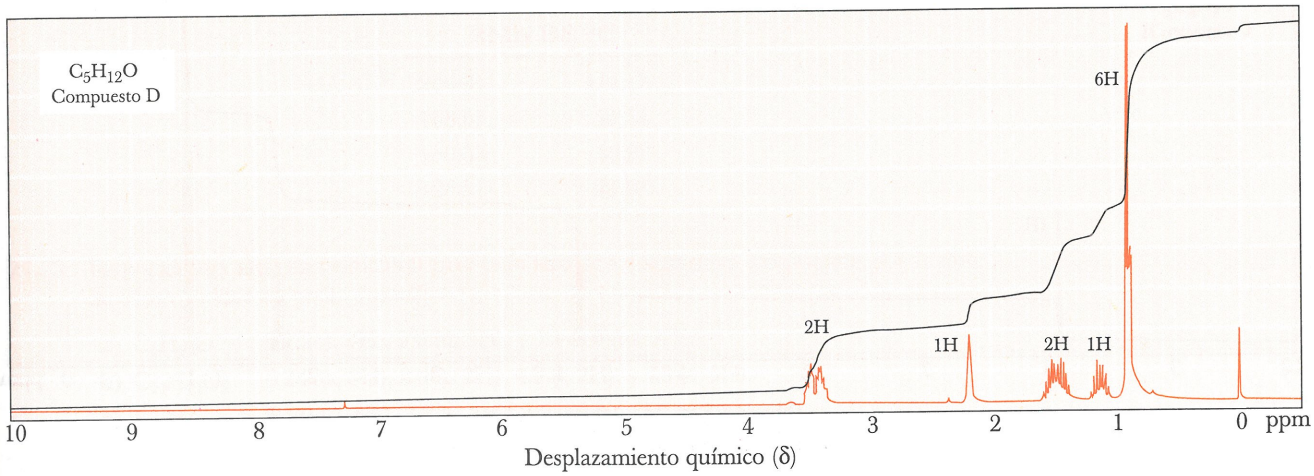


21.14 A continuación se incluye el espectro de RMN de ^1H de un compuesto B, C_7H_{12}. El compuesto B decolora una solución de Br_2 en CCl_4. Proponga una fórmula estructural para el mismo.



21.15 A continuación se incluyen los espectros de RMN de ^1H para los compuestos C y D, cada uno con fórmula molecular $C_5H_{12}O$. Cada uno es líquido a temperatura ambiente, ligeramente soluble en agua y reacciona con sodio metálico con emisión de un gas. Proponga fórmulas estructurales para los compuestos C y D.





21.16 A continuación se incluyen las fórmulas estructurales para tres alcoholes de fórmula molecular $C_7H_{16}O$ y tres conjuntos de datos espectrales de RMN de ^{13}C. Asigne a cada isómero estructural los datos espectrales correctos.

a) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$

b) $CH_3C(OH)(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$

c) $CH_3CH_2C(OH)(CH_2CH_3)CH_2CH_3$

Espectro 1	Espectro 2	Espectro 3
74.66	70.97	62.93
30.54	43.74	32.79
7.73	29.21	31.86
	26.60	29.14
	23.27	25.75
	14.09	22.63
		14.08

21.17 El alcohol E, de fórmula molecular $C_6H_{14}O$, experimenta deshidratación catalizada con ácido cuando se calienta con ácido fosfórico, dando el compuesto F de fórmula molecular C_6H_{12} como producto principal. El espectro de RMN de ^1H del compuesto E muestra picos en δ 0.89 (t, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.38 (s, 1H) y 1.48 (q, 4H). El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto E muestra picos en δ 72.98, 33.72, 25.85 y 8.16. Proponga fórmulas estructurales para los compuestos E y F.

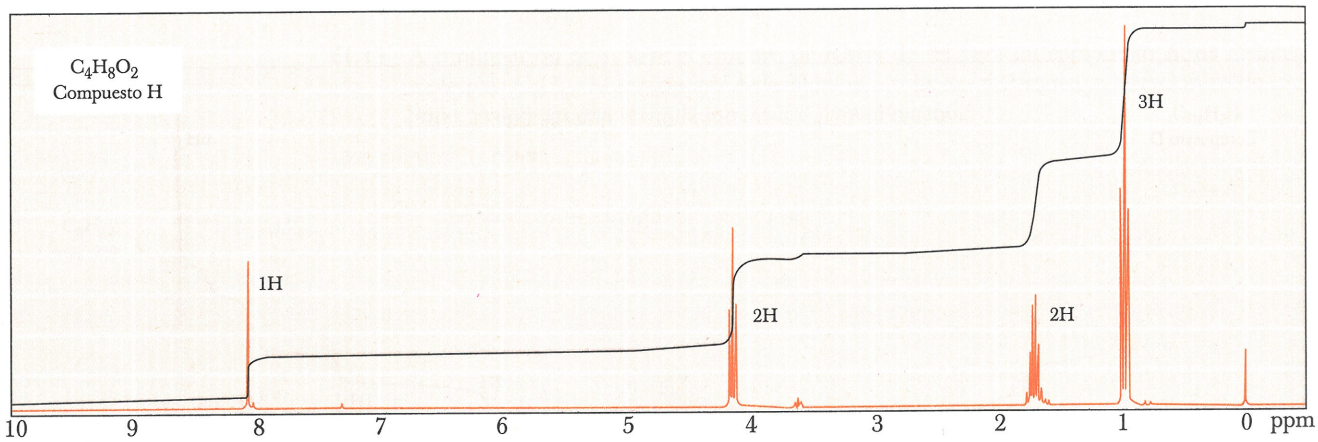
21.18 El compuesto G, G, $C_6H_{14}O$ no reacciona con sodio metálico y no decolora al Br_2 en CCl_4. Su espectro de RMN de ^1H consta sólo de dos señales. Un doblete 12H en δ 1.1 y un septuplete 2H en δ 3.6. Proponga una fórmula estructural para el compuesto G.

21.19 Proponga una fórmula estructural para los siguientes haloalcanos:

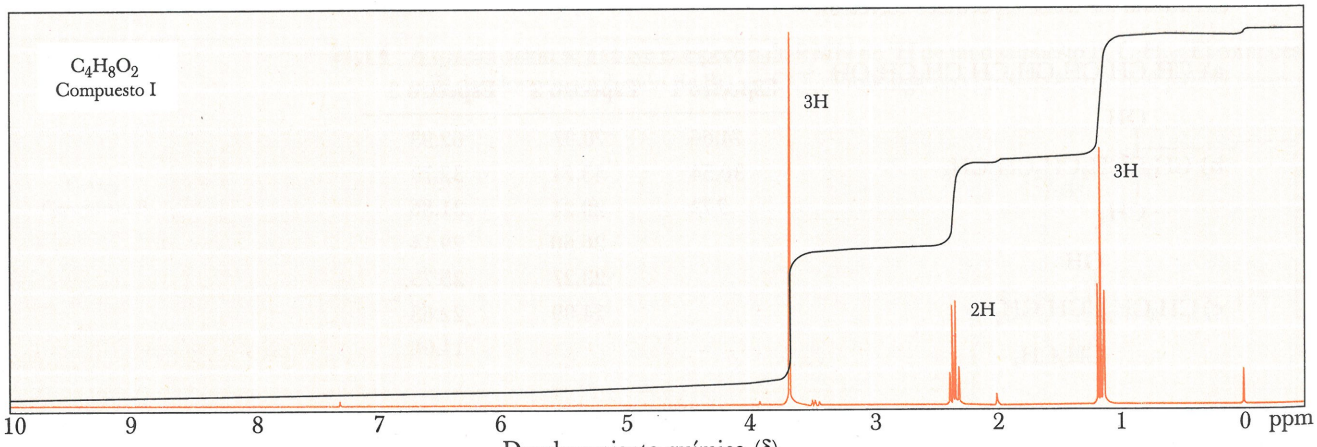
a) $C_2H_4Br_2$ δ 2.5 (d, 3H) y 5.9 (q, 1H)
b) $C_4H_8Cl_2$ δ 1.60 (d, 3H), 2.15 (q, 2H), 3.72 (t, 2H), y 4.27 (sextuplete, 1H)
c) $C_5H_8Br_4$ δ 3.6 (s, 8H)
d) C_4H_9Br δ 1.1 (d, 6H), 1.9 (m, 1H) y 3.4 (d, 2H)
e) $C_5H_{11}Br$ δ 1.1 (2, 9H) y 3.2 (s, 2H)
f) $C_7H_{15}Cl$ δ 1.1 (s, 9H) y 1.6 (s, 6H)

21.20 A continuación se incluyen las fórmulas estructurales de los ésteres 1), 2) y 3), y tres espectros de RMN de ^1H. Asigne a cada compuesto el espectro correcto y todas las señales a sus hidrógenos correspondientes.

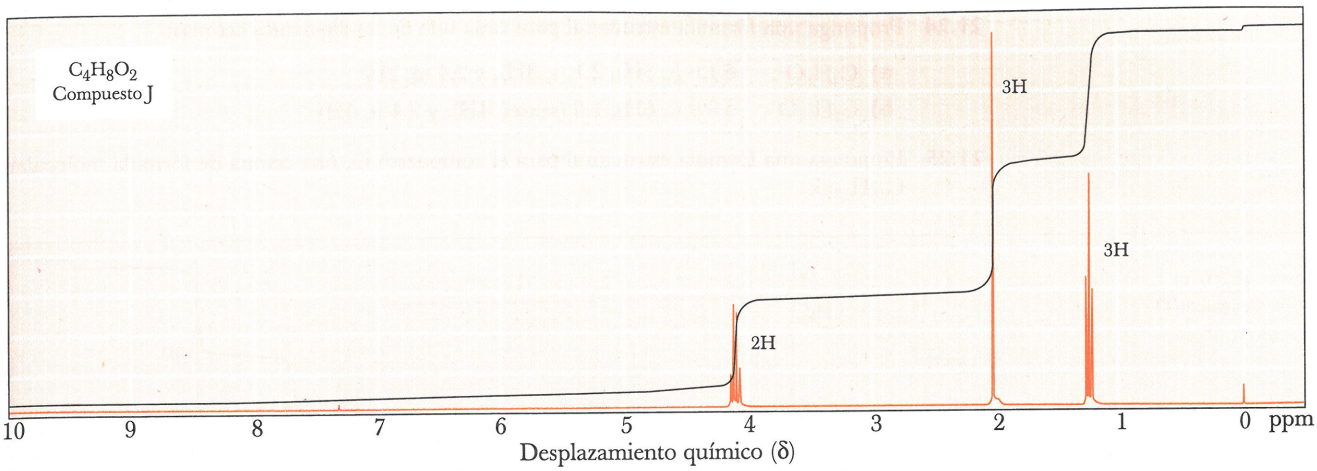
(1) $CH_3COCH_2CH_3$ (2) $HCOCH_2CH_2CH_3$ (1) $CH_3OCCH_2CH_3$



Desplazamiento químico (δ)



Desplazamiento químico (δ)



21.21 El compuesto K, $C_{10}H_{12}O_2$, es insoluble en agua, NaOH al 10% y HCl al 10%. El compuesto K se reduce con borohidruro de sodio al compuesto L, $C_{10}H_{14}O_2$. A continuación se incluye el espectro de RMN de ^1H y datos espectrales de RMN de ^{13}C para el compuesto K. Proponga fórmulas estructurales para los compuestos K y L.

RMN DE ^{13}C	
206.51	114.17
158.67	55.21
130.33	50.07
126.31	29.03

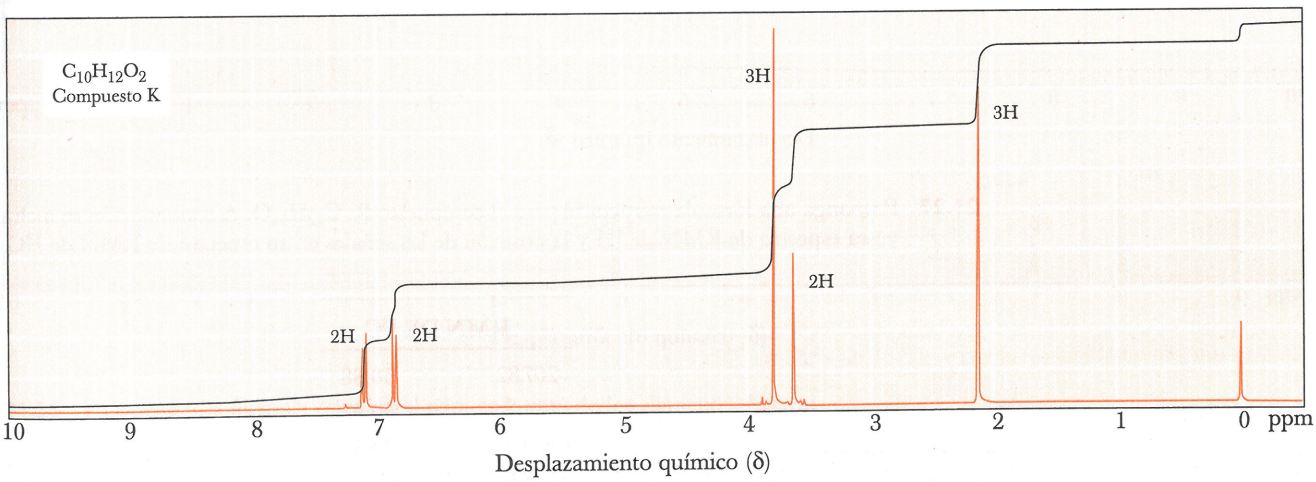
21.22 Proponga una fórmula estructural para cada uno de los siguientes compuestos: (Cada uno de ellos contiene un anillo aromático.)

a) $C_9H_{10}O$ δ 1.2 (t, 3H), 3.0 (q, 2H), y 7.4–8.0 (m, 5H)

b) $C_{10}H_{12}O_2$ δ 2.2 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), y 7.3 (s, 5H)

c) $C_{10}H_{14}$ δ 1.2 (d, 6H), 2.3 (s, 3H), 2.9 (septet, 1H), y 7.0 (s, 4H)

d) C_8H_9Br δ 1.8 (d, 3H), 5.0 (q, 1H), y 7.3 (s, 5H)



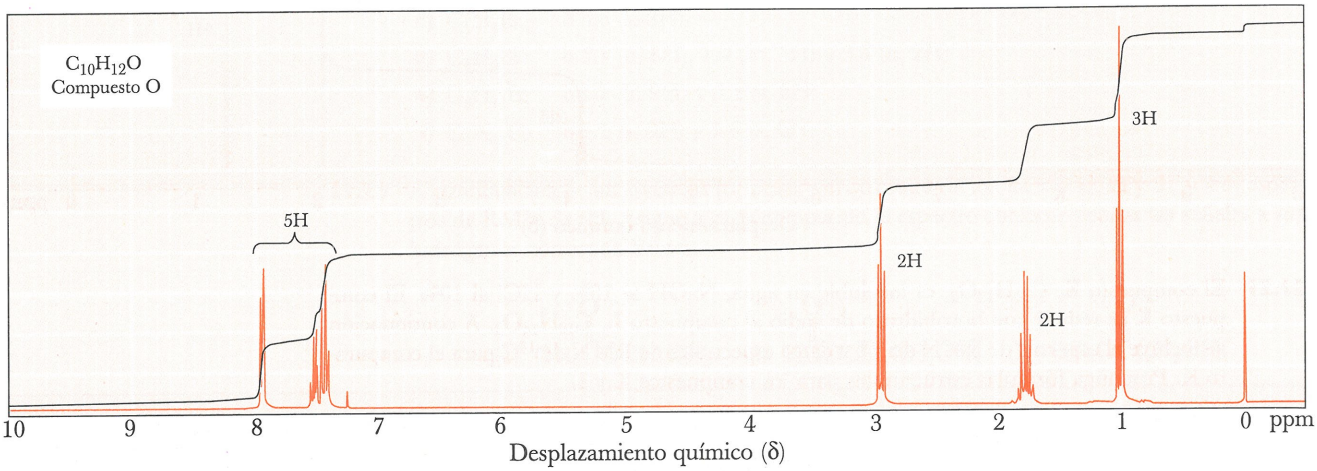
21.23 El compuesto M, de fórmula molecular $C_9H_{12}O$, experimenta con rapidez una deshidratación catalizada con ácido para dar el compuesto N, C_9H_{10}. El espectro de RMN de ^1H del compuesto M muestra señales en d 0.91 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.26 (d, 1H), 4.55 (m, 1H) y 7.31 (m, 5H). Con esta información, proponga fórmulas estructurales para los compuestos M y N.

21.24 Proponga una fórmula estructural para cada una de las siguientes cetonas:

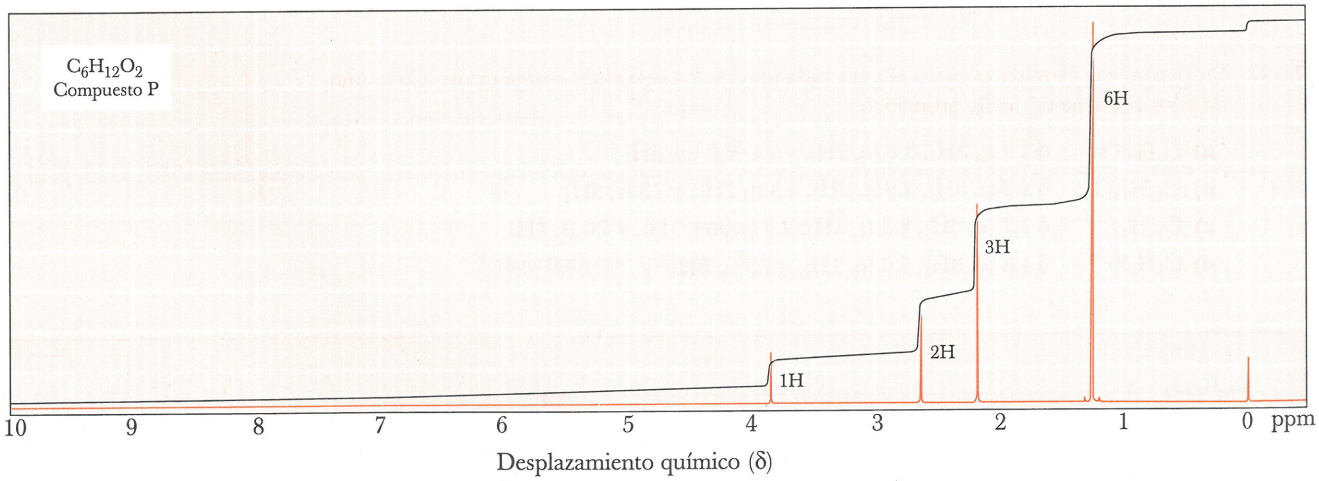
a) C_4H_8O δ 1.0 (t, 3H), 2.1 (s, 3H), y 2.4 (q, 2H)

b) $C_7H_{14}O$ δ 0.9 (t, 6H), 1.6 (sextet, 4H), y 2.4 (t, 4H)

21.25 Proponga una fórmula estructural para el compuesto O, una cetona de fórmula molecular $C_{10}H_{12}O$.

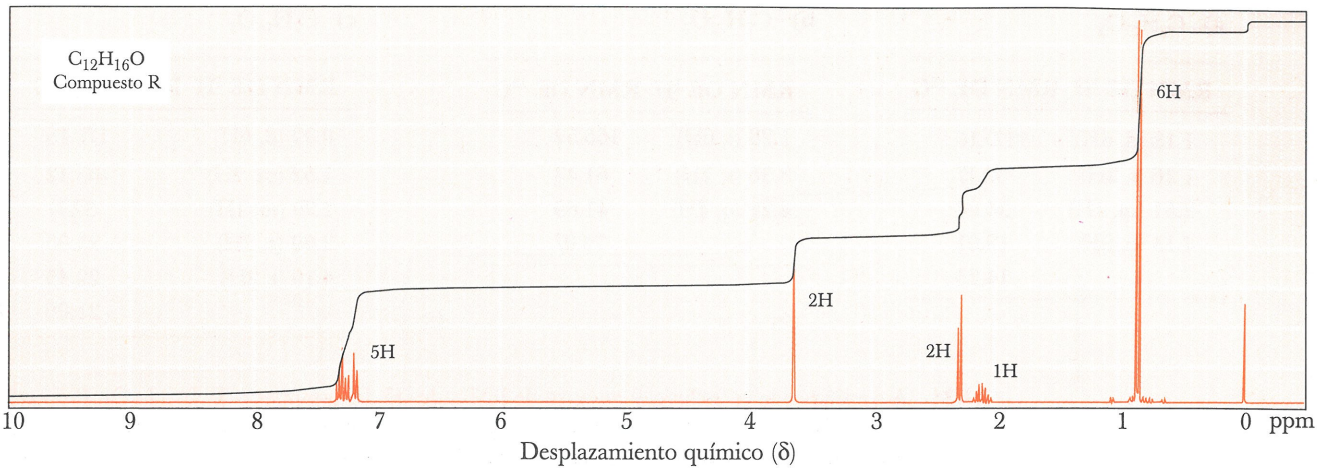


21.26 A continuación se incluye el espectro de RMN de ^1H para el compuesto P, $C_6H_{12}O_2$. Este compuesto experimenta deshidratación catalizada con ácido para dar el compuesto Q, $C_6H_{10}O$. Proponga fórmulas estructurales para los compuestos P y Q.



21.27 Proponga una fórmula estructural para el compuesto R, $C_{12}H_{16}O$. A continuación se incluye su espectro de RMN de ^1H y la posición de las señales en su espectro de RMN de ^{13}C.

RMN DE ^{13}C	
207.82	50.88
134.24	50.57
129.36	24.43
128.60	22.48
126.86	



21.28 Proponga una fórmula estructural para cada uno de los siguientes ácidos carboxílicos:

a) $C_5H_{10}O_2$

RMN DE ^{1}H	RMN DE ^{13}C
0.94 (t, 3H)	180.7
1.39 (m, 2H)	33.89
1.62 (m, 2H)	26.76
2.35 (t, 2H)	22.21
12.0 (s, 1H)	13.69

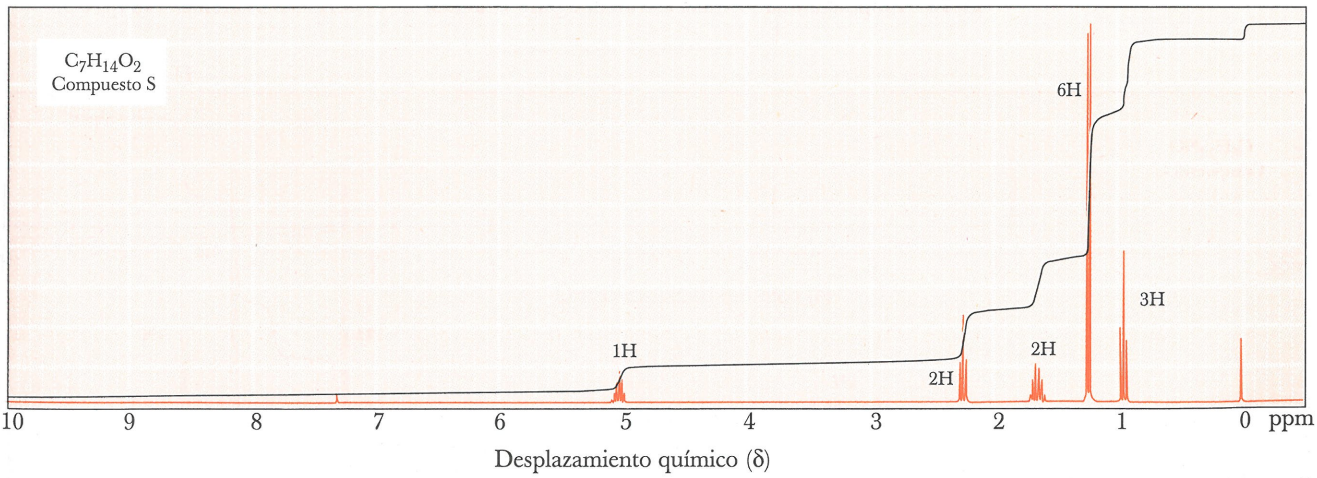
b) $C_6H_{12}O_2$

RMN DE ^{1}H	RMN DE ^{13}C
1.08 (s, 9H)	179.29
2.23 (s, 2H)	46.82
12.1 (s, 1H)	30.62
	29.57

c) $C_5H_8O_4$

RMN DE ^{1}H	RMN DE ^{13}C
0.93 (t, 3H)	170.94
1.80 (m, 2H)	53.28
3.10 (t, 1H)	21.90
12.7 (s, 2H)	11.81

21.29 A continuación se incluye un espectro de RMN de ^{1}H del compuesto S. La reducción del compuesto S con hidruro de litro y aluminio produce dos alcoholes de fórmulas moleculares $C_4H_{10}O$ y C_3H_8O. Proponga las fórmulas estructurales para el compuesto S y los dos alcoholes.



21.30 Proponga una fórmula estructural para cada uno de los siguientes ésteres:

a) $C_6H_{12}O_2$

RMN DE ^1H	RMN DE ^{13}C
1.18 (d, 6H)	177.16
1.26 (t, 3H)	60.17
2.51 (m, 1H)	34.04
4.13 (q, 2H)	19.01
	14.25

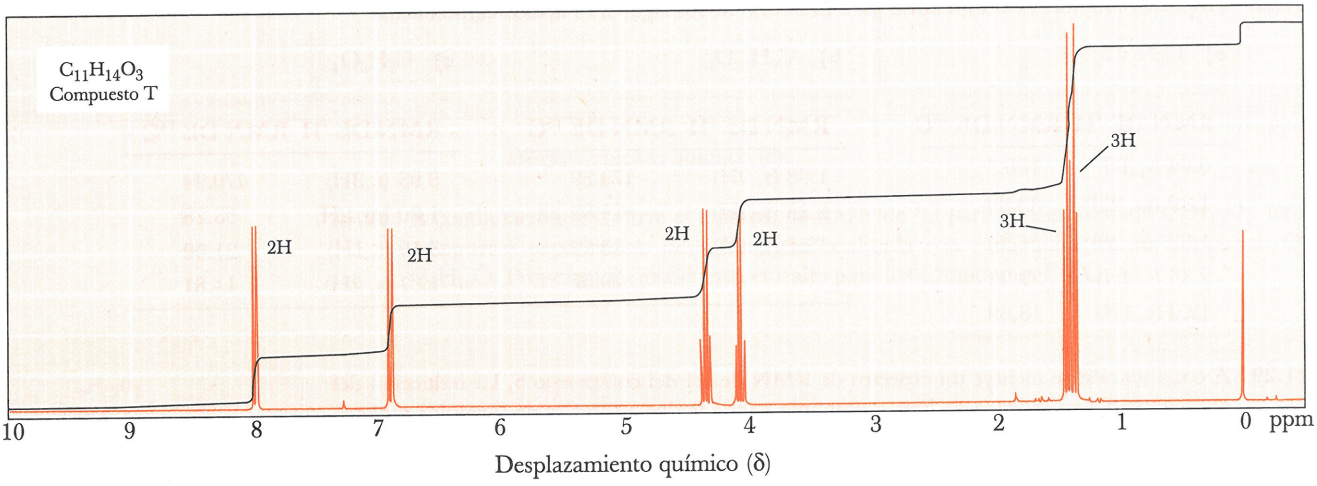
b) $C_7H_{12}O_4$

RMN DE ^1H	RMN DE ^{13}C
1.28 (t, 6H)	166.52
3.36 (s, 2H)	61.43
4.21 (q, 4H)	41.69
	14.07

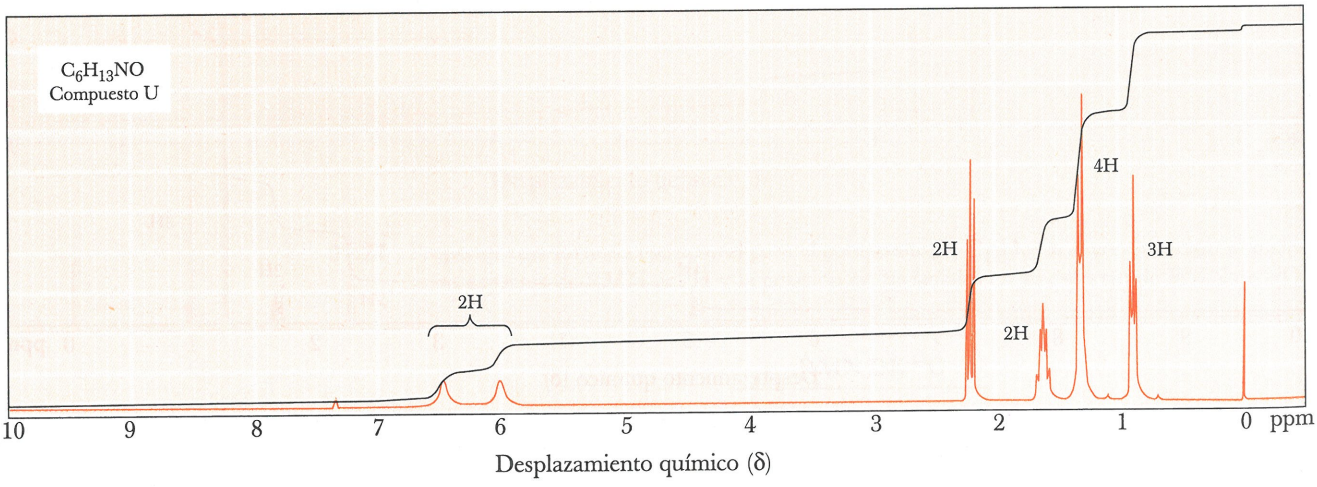
c) $C_7H_{14}O_2$

RMN DE ^1H	RMN DE ^{13}C
0.92 (d, 6H)	171.15
1.52 (m, 2H)	63.12
1.70 (m, 1H)	37.31
2.09 (s, 3H)	25.05
4.10 (t, 2H)	22.45
	21.06

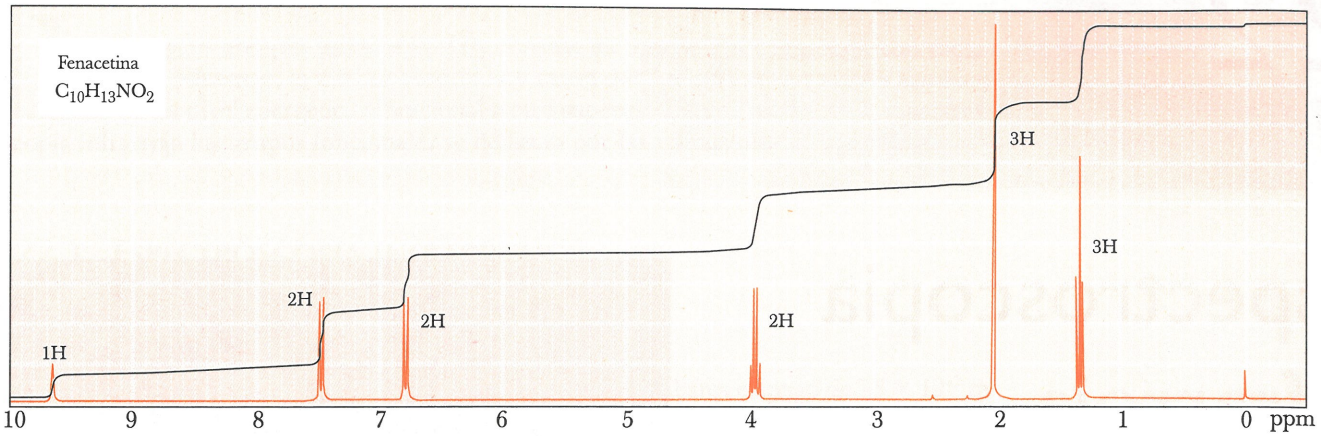
21.31 A continuación se incluye el espectro de RMN de ^1H del compuesto T, $C_{11}H_{14}O_3$. Proponga una fórmula estructural para este compuesto. (*Sugerencia*: la señal en δ 1.4 son, en realidad, dos señales, y cada una de ellas consta de un triplete.)



21.32 Proponga una fórmula estructural para la amida U, de fórmula molecular $C_6H_{13}NO$.

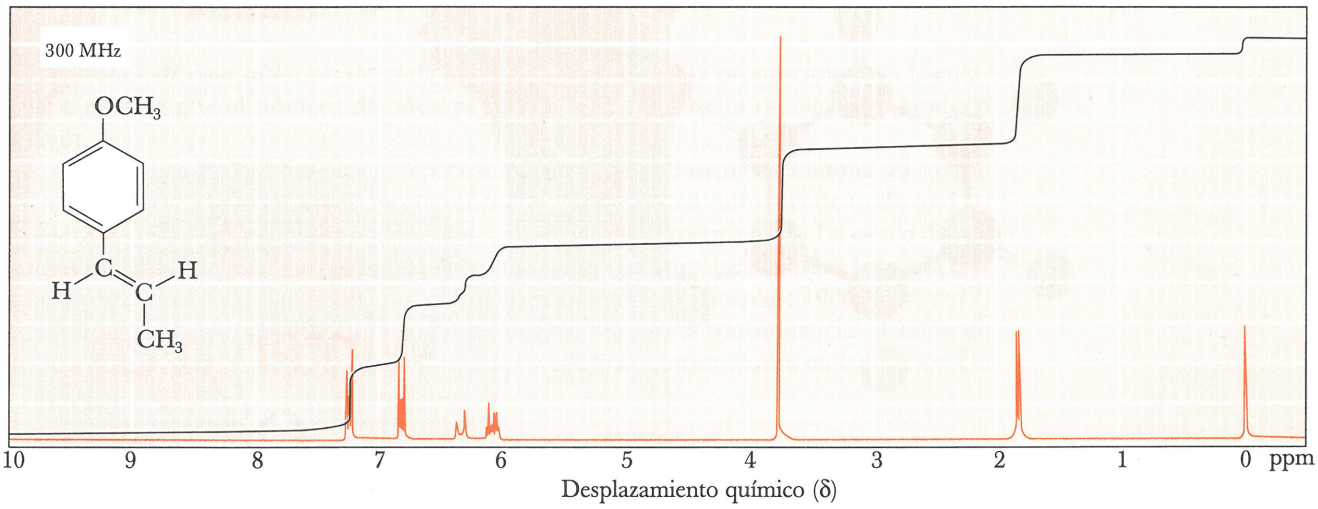


21.33 Proponga una fórmula estructural para el analgésico fenacetina, de fórmula molecular $C_{10}H_{13}NO_2$ basándose en su espectro de RMN de ^1H.



21.34 Proponga una fórmula estructural para el compuesto V, un líquido aceitoso de fórmula molecular $C_8H_9NO_2$. El compuesto V es insoluble en agua y NaOH acuoso, pero se disuelve en HCl al 10%. Cuando su solución en HCl se neutraliza con NaOH, el compuesto V se recupera sin cambio. El espectro de RMN de ^1H del compuesto V presenta señales en δ 3.84 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 7.60 (d, 2H) y 8.70 (d, 2H).

21.35 A continuación se incluye el espectro por RMN de ^1H y la fórmula estructural del anetol, $C_{10}H_{12}O$, un producto natural oloroso que se obtiene del anís. Usando la línea de integración, determine el número de protones que dan lugar a cada señal. Demuestre que este espectro es consistente con la estructura del anetol.

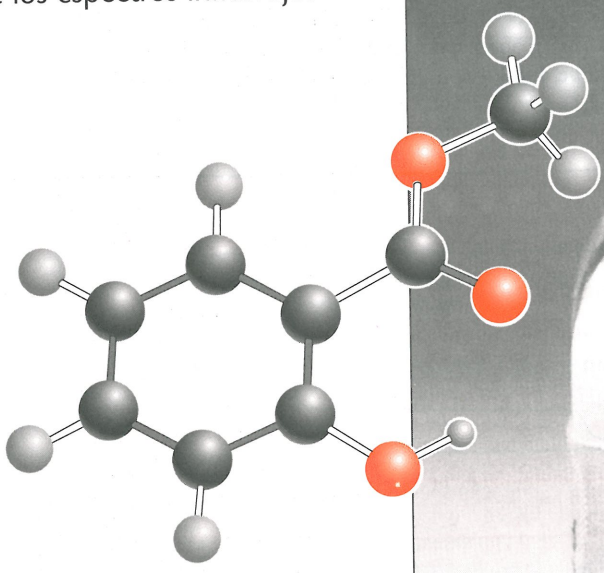


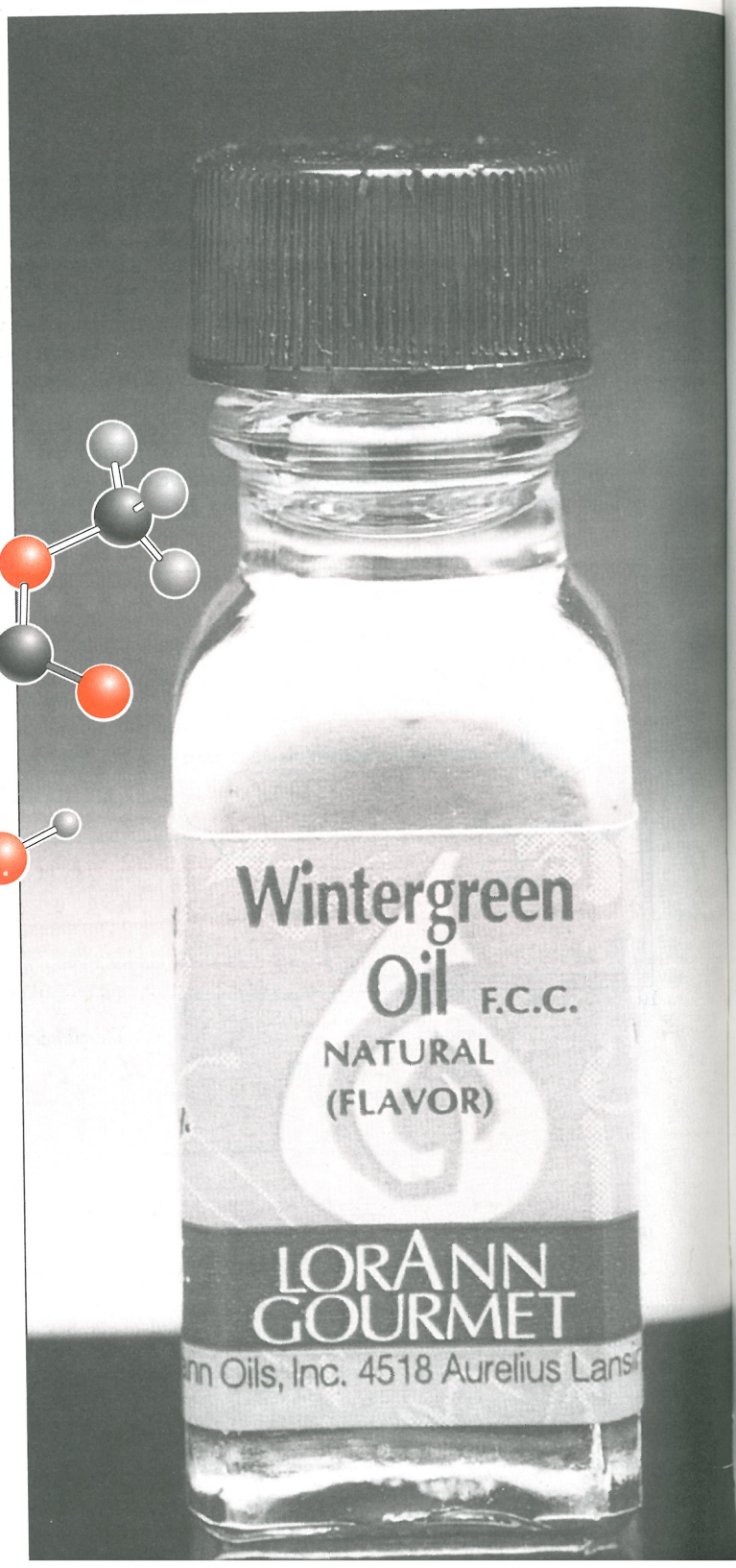
22

Espectroscopia infrarroja

22.1 Espectroscopia infrarroja

22.2 Interpretación de los espectros infrarrojos





Aceite de pirola. Inserto: Modelo del salicilato de metilo. Vea su espectro IR en el problema adicional 22.14. (*Charles D. Winters*)

La espectroscopia infrarroja (IR) consiste en irradiar un compuesto con radiación infrarroja, la cual es absorbida y causa que los enlaces covalentes cambien de un nivel energético vibracional a otro superior. De este modo, en la espectroscopia infrarroja los grupos funcionales se detectan por las vibraciones de sus enlaces.

22.1 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

A. El espectro infrarrojo vibracional

La región infrarroja del espectro electromagnético (Tabla 21.1) abarca el rango de 7.8×10^{-7} m (justo por encima de la región visible) hasta 2.0×10^{-3} m (justo por debajo de la región de microondas). No obstante, sólo la porción intermedia de este rango, llamada región infrarroja vibracional, se utiliza de manera rutinaria en química orgánica. La **región infrarroja vibracional** abarca de 2.5×10^{-6} a 2.5×10^{-5} m. La radiación en esta región se describe por su **número de onda** ($\bar{\nu}$), el cual corresponde al número de ondas por centímetro.

Infrarrojo vibracional
Porción de la región infrarroja que abarca de 4 000 a 400 cm^{-1}.

Número de onda ($\bar{\nu}$)
Característica de la radiación electromagnética que es igual al número de ondas por centímetro.

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda\ (\text{cm})} = \frac{10^{-2}\ (\text{m} \cdot \text{cm}^{-1})}{\lambda\ (\text{m})}$$

Cuando se expresa en números de onda, la región vibracional del espectro infrarrojo abarca desde 4 000 hasta 400 cm^{-1}. La unidad cm^{-1} se lee "centímetros recíprocos".

$$\bar{\nu} = \frac{10^{-2}\ \text{m} \cdot \text{cm}^{-1}}{2.5 \times 10^{-6}\ \text{m}} = 4000\ \text{cm}^{-1} \qquad \bar{\nu} = \frac{10^{-2}\ \text{m} \cdot \text{cm}^{-1}}{2.5 \times 10^{-5}\ \text{m}} = 4000\ \text{cm}^{-1}$$

Una ventaja de usar números de onda es que son directamente proporcionales a la energía; a medida que el número de onda es mayor, la energía de la radiación es también mayor.

En la figura 22.1 se muestra el espectro infrarrojo de la 3-metil-2-butanona. El eje horizontal en la parte inferior del papel gráfico está calibrado en números de onda (cm^{-1}); la parte superior está calibrada en longitudes de onda (micrómetros, μm). La escala de números de onda suele estar dividida en dos o más regiones lineales. En todos los espectros que se reproducen en este texto, está dividida en tres regiones lineales: 4000–2200 cm^{-1}, 2200–1000 cm^{-1} y 1000–400 cm^{-1}. En el eje vertical se mide la transmitancia: el 100% de transmitancia se encuentra en la parte superior y el 0% de transmitancia en la inferior. De

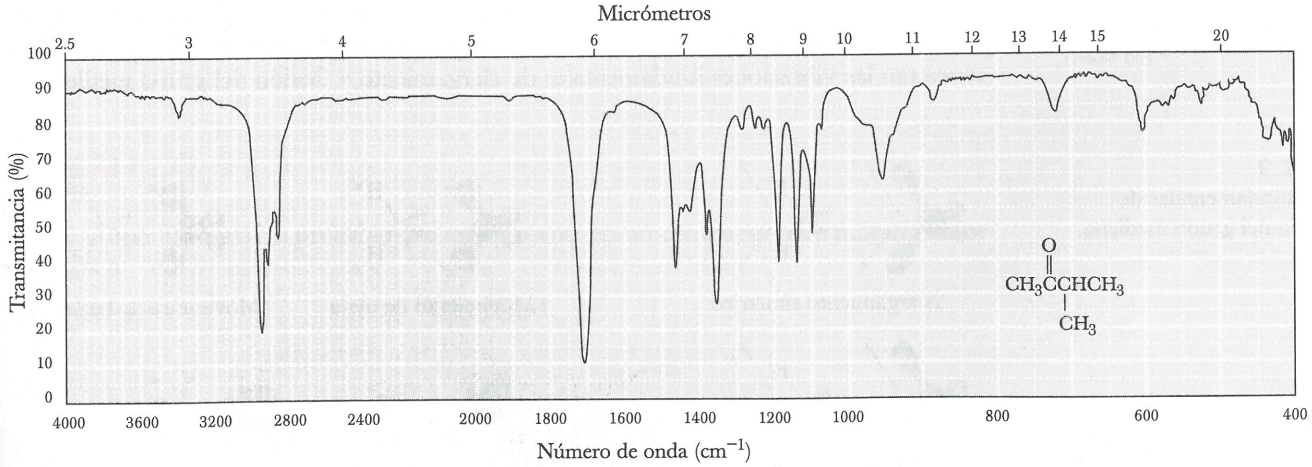
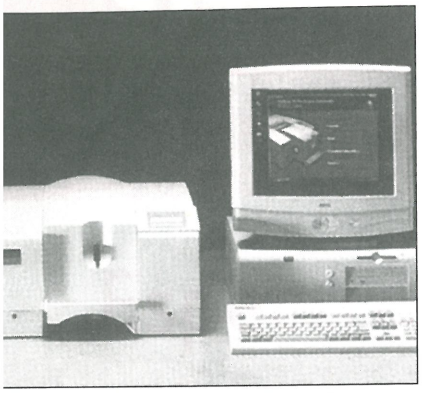


Fig. 22.1
Espectro infrarrojo de la 3-metil-2-butanona.



Espectrofotómetro infrarrojo Perkin-Elmer Paragon 1000 de Transformada de Fourier. Se muestran espectros en el monitor. (*Cortesía de la Perkin-Elmer Corporation*)

este modo, la línea basal de un espectro infrarrojo (100% de transmitancia de la radiación a través de la muestra, 0% de la absorción) se encuentra en la parte superior del papel gráfico, y la absorción de la radiación corresponde a un valle o mínimo. Aunque parezca extraño, las absorciones infrarrojas también se denominan picos o máximos, aunque su apariencia es el inverso de un pico.

El espectro de la figura 22.1 se registró con una muestra **pura**, lo que implica que se usó un líquido puro. Se colocaron unas cuantas gotas de líquido entre dos discos de cloruro de sodio y se esparcieron para formar una película delgada, a través de la cual se hizo pasar la radiación infrarroja. Las muestras líquidas y sólidas también pueden disolverse en tetracloruro de carbono u otro disolvente con absorción infrarroja mínima y analizarse en una celda para muestras líquidas. Otra manera de obtener un espectro infrarrojo de un sólido es mezclarlo con bromuro de potasio y compactar la mezcla a alta presión para formar una oblea delgada, la cual se coloca en la trayectoria del haz del espectrofotómetro. Tanto el NaCl como el KBr son transparentes a la radiación infrarroja. Los espectros infrarrojos de muestras gaseosas se determinan con celdas para manejo de gases de construcción especial.

B. Vibraciones moleculares

Los átomos unidos por enlaces covalentes no están fijos de manera permanente en una posición, sino que experimentan vibraciones continuas unos con respecto a otros. Las energías relacionadas con estas vibraciones están cuantizadas, lo cual significa que dentro de una molécula sólo están permitidos determinados niveles energéticos vibracionales. Las energías que se relacionan con las transiciones entre los niveles energéticos vibracionales en la mayoría de las moléculas covalentes abarcan de 2 a 10 kcal/mol (8.4 a 42 kJ/mol). Este tipo de transiciones puede ser inducido por absorción de radiación en la región infrarroja del espectro electromagnético.

Para que una molécula absorba radiación infrarroja, el enlace que experimenta la vibración debe ser polar; a medida que su polaridad es mayor, la absorción es más intensa. Se dice que cualquier vibración que cumpla con este criterio es **activa en el infrarrojo**. Los enlaces covalentes en moléculas diatómicas homonucleares, como H_2, Br_2 y algunos dobles enlaces carbono-carbono en alquenos simétricos no absorben radiación infrarroja, porque no son enlaces polares.

Una molécula no lineal que contenga n átomos, puede presentar $3n - 6$ vibraciones fundamentales permitidas. Una molécula tan sencilla como el etanol, C_2H_6O, presenta 21 vibraciones fundamentales, y el ácido hexanoico, $C_6H_{12}O_2$, 54. Así, aun para moléculas relativamente simples, hay un amplio número de niveles energéticos vibracionales, y los patrones de absorción de energía para éstas y otras moléculas de mayor tamaño son muy complejos.

Los movimientos vibracionales más simples de las moléculas que dan lugar a la absorción de radiación infrarroja son los de **alargamiento** y **flexión**. En la figura 22.2 se muestran las vibraciones fundamentales de alargamiento y flexión del grupo metileno.

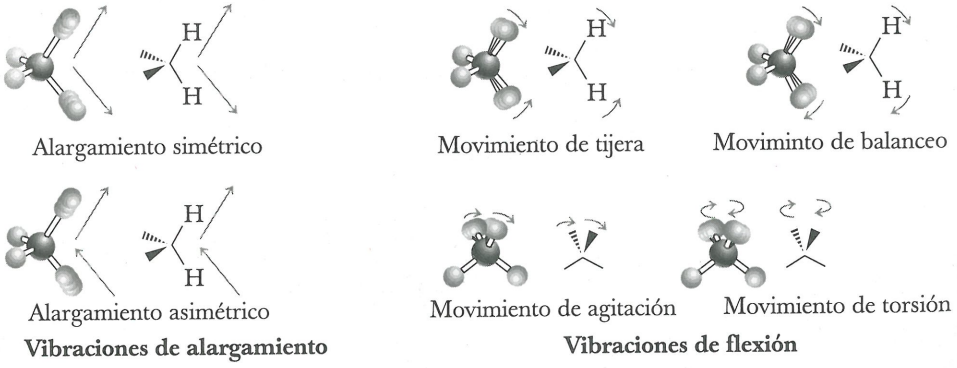


Fig. 22.2
Modos fundamentales de vibración del grupo metileno.

TABLA 22.1 Absorciones IR características de algunos grupos funcionales

Enlace	Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad
O—H	3 200–3 500	fuerte y ancha
N—H	3 100–3 500	mediana
C—H	2 850–3 100	mediana a fuerte
C=O	1 630–1 800	fuerte
C=C	1 600–1 680	débil
C—O	1 050–1 250	fuerte

Los patrones de absorción de los espectros infrarrojos suministran una cantidad de información muy amplia respecto a la estructura de las sustancias químicas a las personas adiestradas en la interpretación de este tipo de espectros. Sin embargo, no tenemos el tiempo ni la necesidad de desarrollar este nivel de competencia. El valor de los espectros infrarrojos para nosotros, es que pueden emplearse para determinar la presencia o ausencia de grupos funcionales específicos. Por ejemplo, un grupo carbonilo muestra una absorción fuerte aproximadamente de 1630 a 1800 cm^{-1}. La posición de la absorción para un grupo carbonilo específico depende de si forma parte de un aldehído, una cetona, un ácido carboxílico, un éster o una amida, o si el carbono del carbonilo se encuentra en un anillo, o del tamaño del anillo.

C. Tablas de correlación

Los datos sobre los patrones de absorción de determinados grupos funcionales se encuentran recopilados en tablas que reciben el nombre de **tablas de correlación**. La tabla 22.1 es una lista de este tipo donde se mencionan las absorciones infrarrojas características de los tipos de enlaces y grupos funcionales más comunes. En el Apéndice 5 se incluye un diagrama de correlación acumulativo. En estas tablas, la intensidad de una absorción específica se clasifica como **fuerte(s)**, **mediana(m)** o **débil(w)**.

En general, se presta más atención a la región de 3 650 a 1 000 cm^{-1} porque las vibraciones de alargamiento características de la mayoría de los grupos funcionales se producen en esta región. Las vibraciones que corresponden a la región de 1 000 a 400 cm^{-1} son mucho más complejas y difíciles de analizar. Inclusive las leves variaciones de estructura molecular y patrones de absorción son muy evidentes en esta región, por lo cual suele llamarse **región de huellas digitales**. Cuando dos compuestos presentan aunque sea una leve diferencia en su estructura, las diferencias en sus espectros infrarrojos se discernen con más claridad en esta región.

Región de huellas digitales
Porción de la región infrarroja vibracional que abarca de 1 000 a 400 cm^{-1}.

EJEMPLO 22.1

¿Qué grupo funcional es probable que esté presente en un compuesto que muestra absorción IR a

a) 1705 cm^{-1} b) 2950 cm^{-1}

SOLUCIÓN

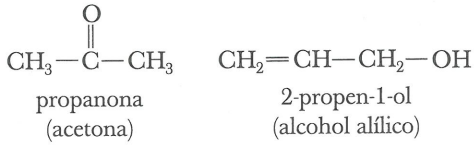
a) Un grupo C=O b) Un grupo C–H alifático

Problema de práctica 22.1

Un compuesto muestra una absorción IR muy fuerte y amplia en la región de 3200–3500 cm^{-1} y una absorción fuerte a 1 715 cm^{-1}. ¿Qué grupo funcional produce ambas absorciones?

EJEMPLO 22.2

La propanona y el 2-propen-1-ol son isómeros estructurales. Indique cómo diferenciarlos por espectroscopia IR.



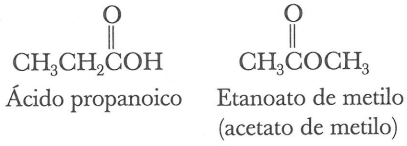
propanona (acetona) — 2-propen-1-ol (alcohol alílico)

SOLUCIÓN

Sólo la propanona muestra absorción fuerte en la región de alargamiento de C=O, 1630–1800 cm^{-1}. En cambio, sólo el 2-propen-1-ol muestra absorción fuerte en la región de alargamiento O–H, 3200–3500 cm^{-1}.

Problema de práctica 22.2

El ácido propanoico y el etanoato de metilo son isómeros estructurales. Indique cómo diferenciarlos por espectroscopia IR.



Ácido propanoico — Etanoato de metilo (acetato de metilo)

22.2 INTERPRETACIÓN DE LOS ESPECTROS INFRARROJOS

A. Alcanos

Los espectros infrarrojos de los alcanos suelen ser simples y con pocos picos; los más comunes se dan en la tabla 22.2.

TABLA 22.2 Absorciones IR características de alcanos y alquenos

Hidrocarburo	Vibración	Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad
Alcano			
C— H	alargamiento	2 850–3 000	fuerte
CH_2	flexión	1 450	mediana
CH_3	flexión	1 375 y 1 450	débil a mediana
Alqueno			
C— H	alargamiento	3 000–3 100	débil a mediana
C= C	alargamiento	1 600–1 680	débil a mediana

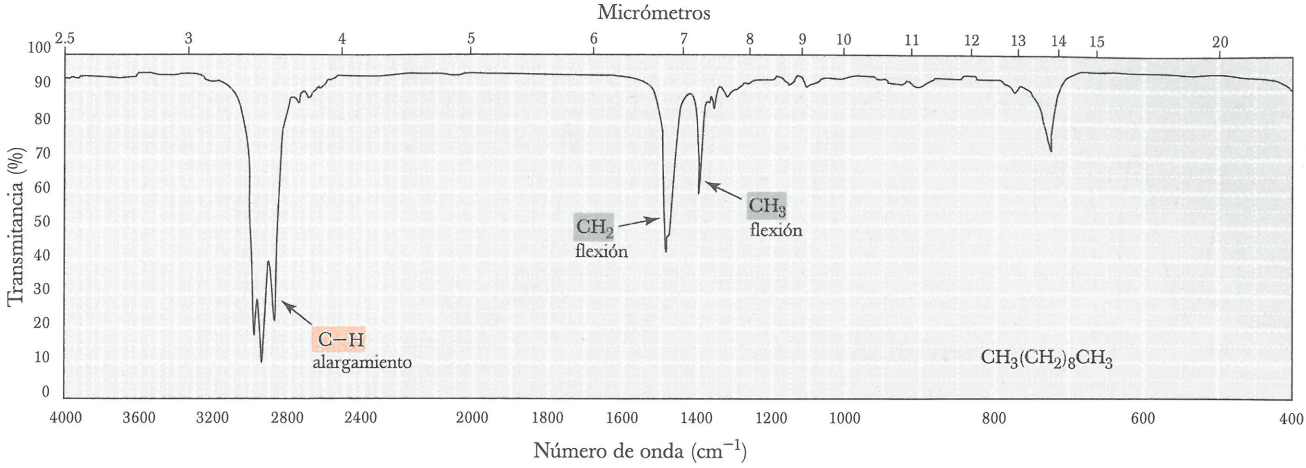


Fig. 22.3
Espectro infrarrojo del decano (puro, placas salinas).

La figura 22.3 muestra el espectro infrarrojo del decano. La fuerte absorción con múltiples picos entre 2 850 y 3 000 cm^{-1} es característica del alargamiento C–H. Los otros picos importantes en este espectro son la absorción de flexión del metileno a 1 465 cm^{-1} y la absorción de flexión del metilo a 1 380 cm^{-1}.

B. Alquenos

Una absorción fácilmente reconocible de los alquenos es el alargamiento del C–H vinílico que se encuentra ligeramente hacia la izquierda (a mayor número de onda) de 3 000 cm^{-1}. También es característica de los alquenos el alargamiento C=C, que se produce de 1 600 a 1 680 cm^{-1}. Sin embargo, esta vibración a menudo es débil y difícil de observar. Se puede ver el alargamiento vinílico C–H y C=C en el espectro infrarrojo del ciclohexeno (Fig. 22.4). También son visibles el alargamiento alifático C–H alrededor de 2 900 cm^{-1}, y la flexión del metileno, cerca de 1 440 cm^{-1}.

C. Alcoholes

Tanto la posición de la absorción del alargamiento del O–H como su intensidad dependen de la cantidad de puentes de hidrógeno (Secc. 8.3A). En condiciones normales, cuando hay abundantes puentes de hidrógeno entre las moléculas del alcohol, esta vibración

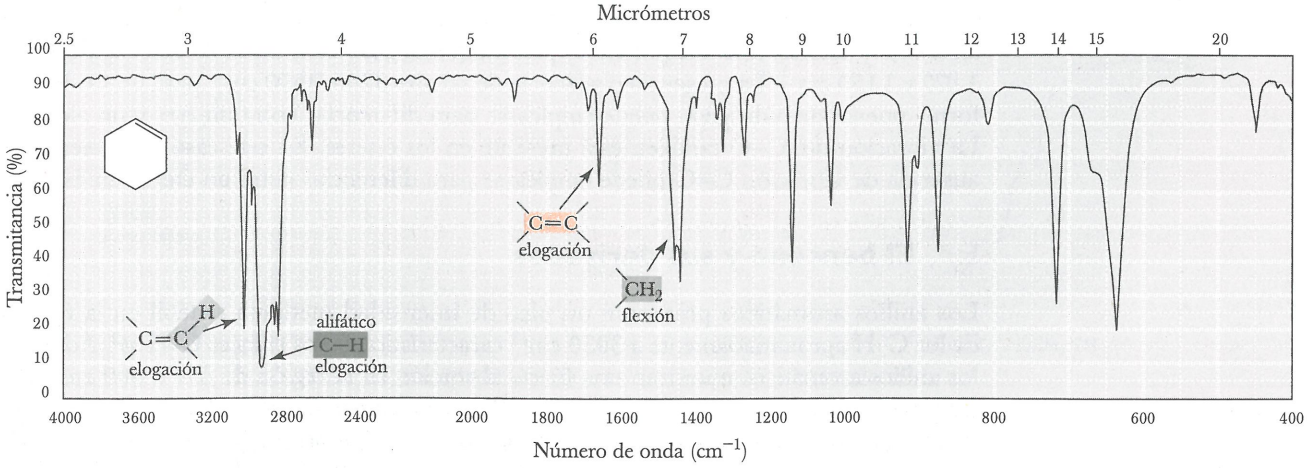


Fig. 22.4
Espectro infrarrojo del ciclohexano (puro, placas salinas).

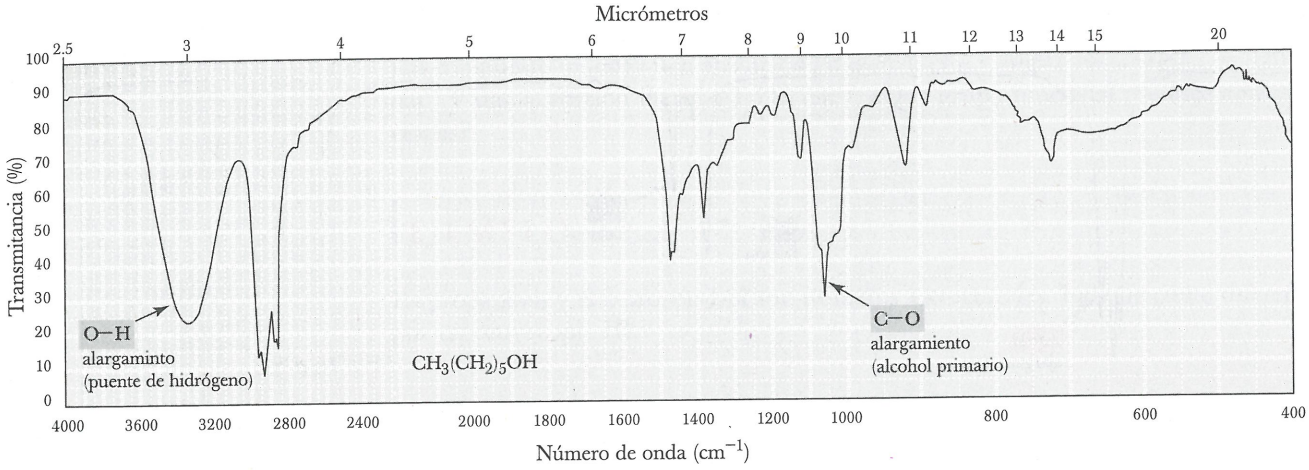


Fig. 22.5
Espectro infrarrojo del 1-hexanol (puro, placas salinas).

del O–H da lugar a un pico ancho a 3200–3500 cm^{-1}. La vibración de alargamiento de C–O de los alcoholes aparecen en rango de 1050–1250 cm^{-1} (Tabla 22.3).

TABLA 22.3 Absorciones IR características de los alcoholes

Enlace	Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad
O — H (puente de hidrógeno)	3 200–3 500	mediana, ancha
C — O	1 050–1 250	mediana

La figura 22.5 muestra el espectro infrarrojo de 1-hexanol. La absorción del O–H del puente de hidrógeno aparece como un pico ancho, de intensidad mediana, centrado a 3 340 cm^{-1}. El pico del C–O aparece cerca de 1 050 cm^{-1}, valor característico de los alcoholes primarios.

D. Éteres

Las frecuencias de alargamiento C–O de los éteres son similares a las que se observan en alcoholes y ésteres. Los dialquil éteres presentan una absorción única en esta región entre 1 070 y 1 150 cm^{-1}. La presencia o ausencia de señales 3200–3500 cm^{-1} para un O–H que forma puente de hidrógeno puede emplearse para diferenciar entre un éter y un alcohol. La vibración del C–O también está presente en los ésteres. En este caso, la presencia o ausencia de vibración C=O puede emplearse para diferenciar entre un éter y un éster.

E. El benceno y sus derivados

Los anillos aromáticos presentan un pico de intensidad mediana a débil en la región de los C–H aproximadamente a 3030 cm^{-1} característica de los enlaces C–H sp^2. Además, los anillos aromáticos muestran una fuerte absorción en la región de 690 a 900 cm^{-1} debido a la flexión C–H. Por último, los anillos aromáticos muestran varias absorciones debido al alargamiento de C=C de 1 450 a 1 600 cm^{-1} (Tabla 22.4). Los patrones de absorción característicos de C–H y C=C entre los anillos aromáticos pueden verse en el espectro infrarrojo del tolueno (Fig. 22.6).

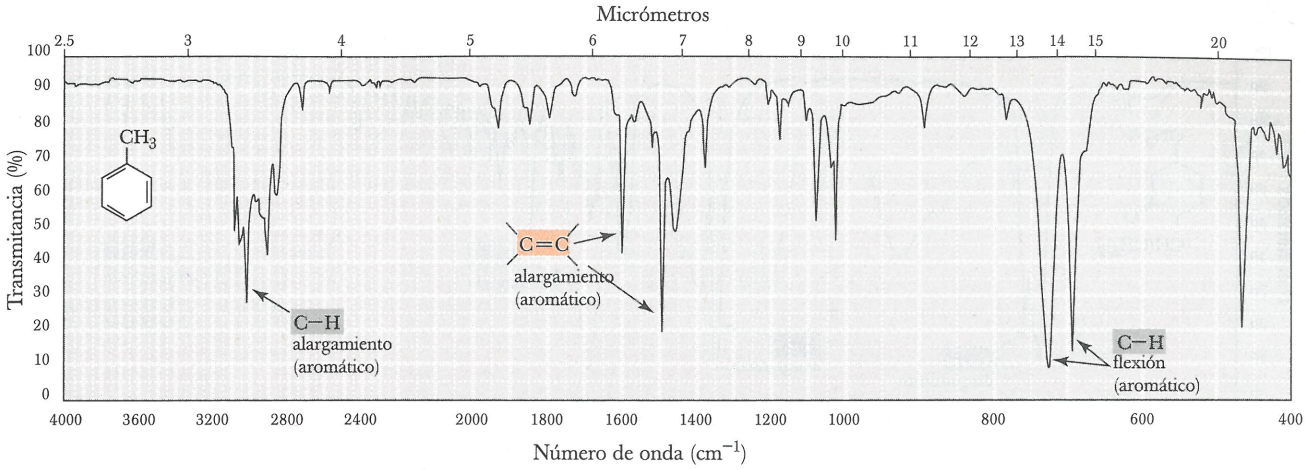


Fig. 22.6
Espectro infrarrojo del tolueno.

TABLA 22.4 Absorciones IR características de los hidrocarburos aromáticos

Enlace	Vibración	Frecuencia (cm^{-1})	Intencidad
C—H	alargamiento	3 030	mediana a débil
C—H	flexión	690–900	fuerte
C=C	alargamiento	1 475 y 1 600	de fuerte a mediana

F. Aminas

Las absorciones infrarrojas más importantes que se observan fácilmente en las aminas primarias y secundarias se deben a las vibraciones de N–H y aparecen en la región de 3100–3500 cm^{-1}. Las aminas primarias tienen dos bandas en esta región, una de ellas se debe a la vibración de alargamiento simétrico, y la otra al alargamiento asimétrico. En el espectro infrarrojo de la butilamina (Fig. 22.7) se observan las dos absorciones de N–H características de una amina primaria. Las aminas secundarias sólo producen una absorción en esta región. Las aminas terciarias carecen de N–H, y por lo tanto, son transparentes en esta región infrarroja.

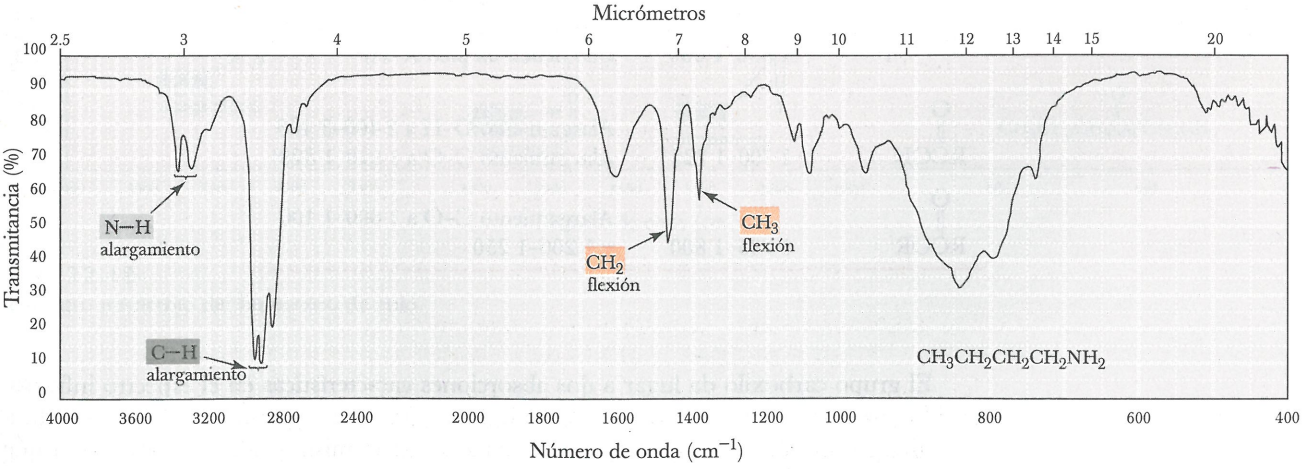


Fig. 22.7
Espectro infrarrojo de la butilamina, una amina primaria.

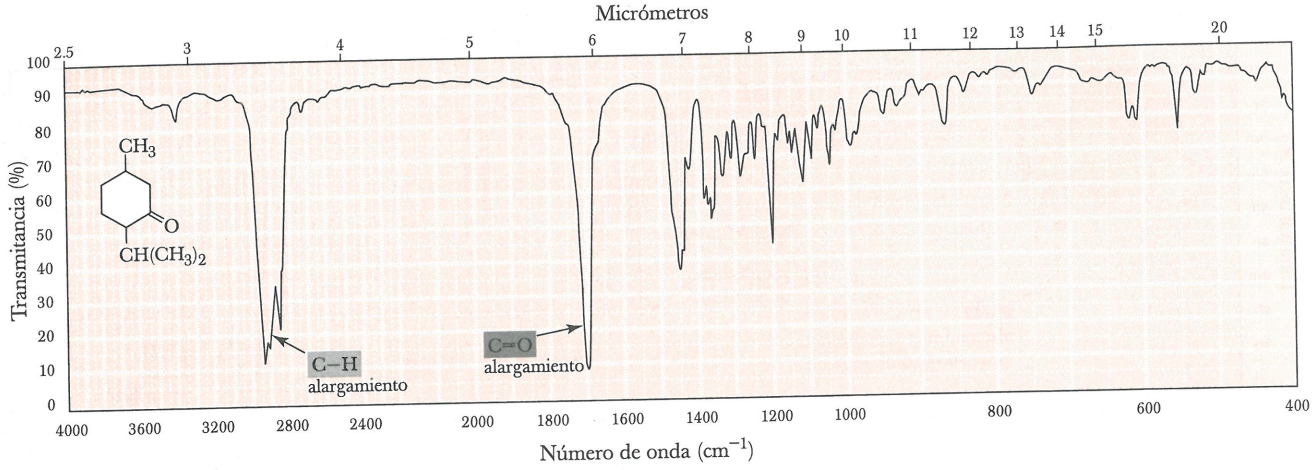


Fig. 22.8
Espectro infrarrojo de la mentona.

G. Aldehídos y cetonas

Los aldehídos y cetonas muestran una absorción infrarroja fuerte característica, de 1 705 a 1 780 cm^{-1}, la cual se relaciona con la vibración del doble enlace carbono-oxígeno. La vibración para el grupo carbonilo de la mentona se produce a 1 705 cm^{-1} (Fig. 22.8).

Puesto que diversos grupos funcionales contienen un grupo carbonilo, con frecuencia no es fácil saber si el compuesto que contiene el carbonilo es un aldehído, una cetona, un ácido carboxílico o un éster por su absorción en esta región.

H. Ácidos carboxílicos y sus derivados

Las absorciones infrarrojas más importantes de los ácidos carboxílicos y sus derivados funcionales se deben a la vibración del C=O; la información se muestra en la tabla 22.5.

TABLA 22.5 Absorciones IR características de C=O de ácidos carboxílicos, ésteres y amidas

Compuesto	Frecuencia (cm^{-1})	Absorciones adicionales (cm^{-1})
$RCNH_2$	1 630–1 680	Elogancia N–H a 3 200 y 3 400 (las amidas primarias tienen dos picos N–H) (las amidas secundarias sólo tienen un pico N–H)
RCOH	1 700–1 725	Alargamiento O–H a 2 400–3 400 Alargamiento C–O a 1 210–1 320)
RCOR	1 735–1 800	Alargamiento C–O a 1 000–1 100 y 1 200–1 250

El grupo carboxilo da lugar a dos absorciones características en el espectro infrarrojo. Una de ellas se produce en la región de 1700–1725 cm^{-1} y se relaciona con la vibración del grupo carbonilo. Éste es fundamentalmente el mismo rango de absorción que para el grupo carbonilo de aldehídos y cetonas. La otra absorción infrarroja característica del grupo carboxilo es el pico que se encuentra entre 2 400 y 3 400 cm^{-1} y se debe a

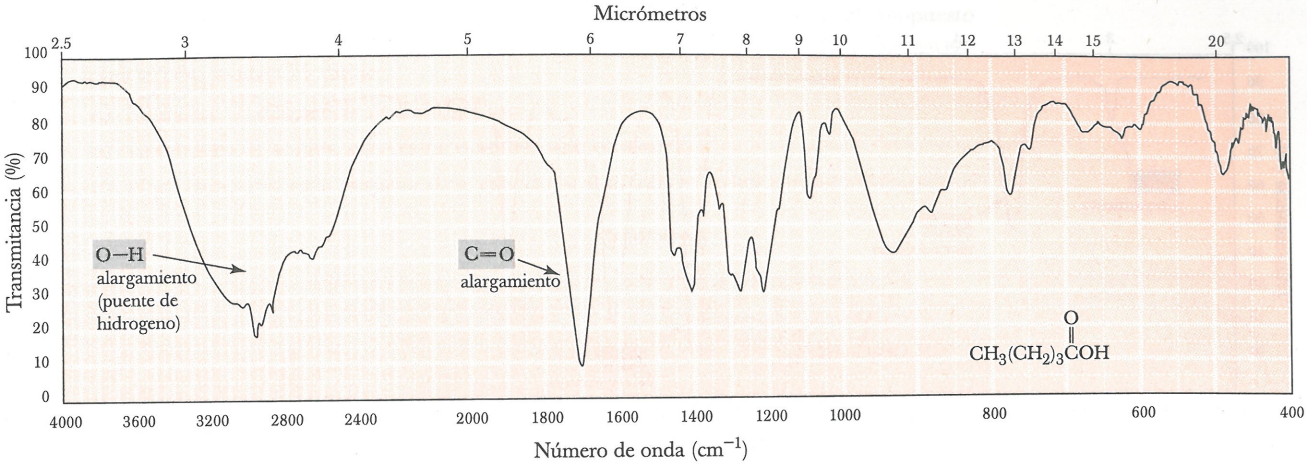


Fig. 22.9
Espectro infrarrojo del ácido pentanoico.

la vibración del grupo O–H y a menudo se empalma con las absorciones de C–H. Generalmente, esta absorción es muy ancha debido a los puentes de hidrógeno entre las moléculas del ácido carboxílico. Es posible observar las vibraciones de C=O y O–H en el espectro infrarrojo del ácido pentanoico en la figura 22.9.

Los ésteres presentan una fuerte absorción de C=O en la región de 1 735 a 1 780 cm^{-1}. Además, presentan una fuerte absorción de C–O en la región 1000–1250 cm^{-1} (Fig. 22.10). La vibración del carbonilo de las amidas ocurre de 1 630 a 1 680 cm^{-1}, un número de onda inferior al de otros compuestos carbonílicos. Las amidas primarias y secundarias muestran una absorción de N–H en la región de 3 200 a 3 400 cm^{-1}; las amidas primarias ($RCONH_2$) muestran dos absorciones de N–H, mientras que las amidas secundarias (RCONHR) sólo, una absorción de N–H (Fig. 22.11).

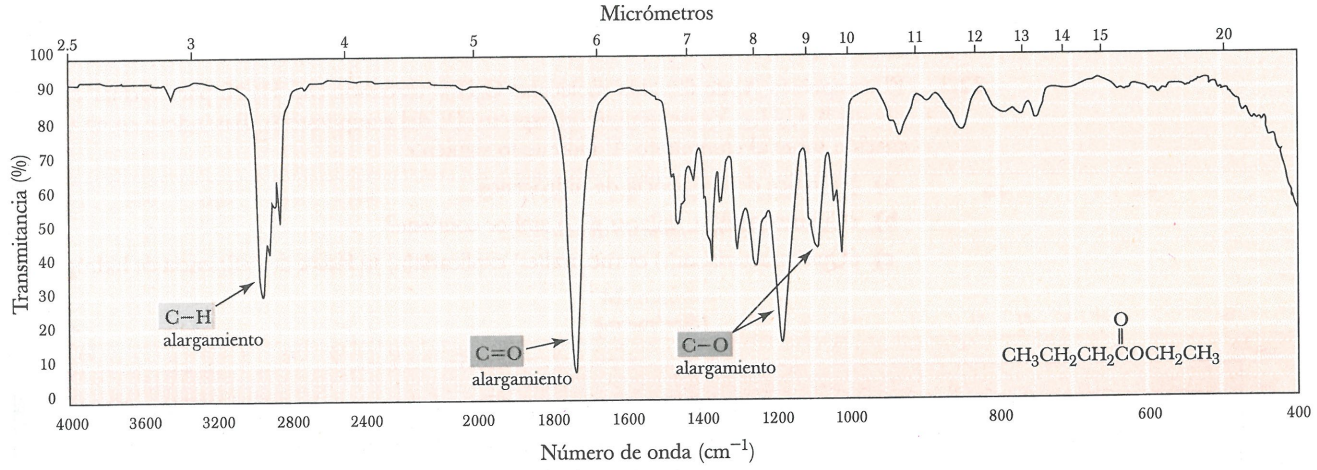


Fig. 22.10
Espectro infrarrojo del butanoato de etilo.

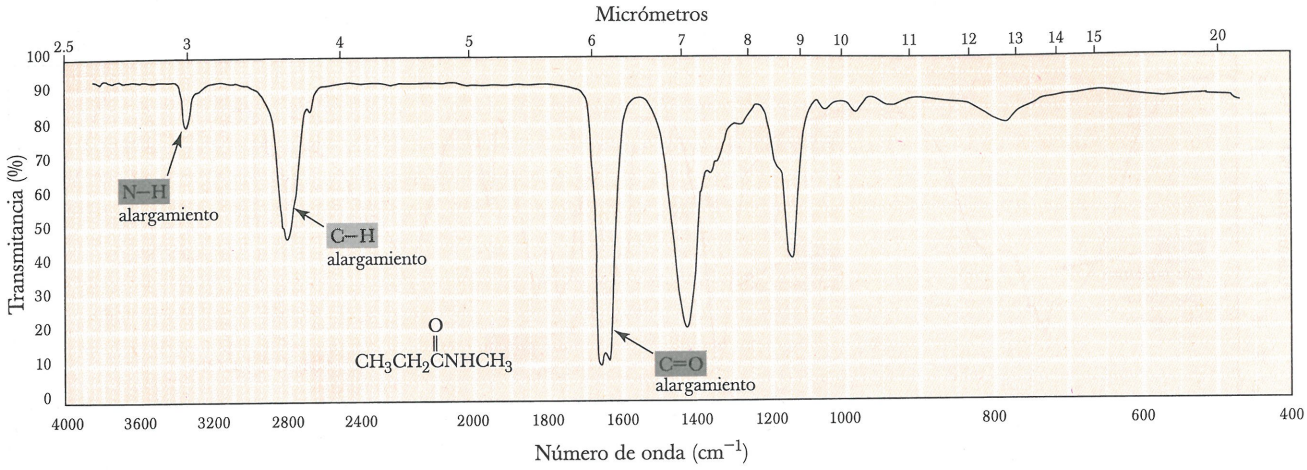


Fig. 22.11
Espectro infrarrojo de la *N*-metilpropanamida (una amida secundaria).

RESUMEN

El espectro **infrarrojo vibracional** (Secc. 22.1) abarca de 4 000 a 400 cm^{-1}. Se hace referencia a la radiación en esta región por su número de onda $\bar{\nu}$ en centímetros recíprocos (cm^{-1}). Para tener **actividad infrarroja** (Secc. 22.1B), un enlace debe ser polar; a medida que es más polar, su absorción de radiación IR es más fuerte. Para una molécula no lineal que contiene n átomos hay $3n - 6$ vibraciones fundamentales permitidas. Las vibraciones más simples que dan lugar a absorción de radiación infrarroja son las de **alargamiento** y **flexión**. El alargamiento puede ser simétrico o asimétrico. Los nombres que se dan a los tipos de vibraciones de flexión son movimiento de tijeras, movimiento de balanceo, movimiento de agitación y movimiento de torsión.

Una **tabla de correlación** es una lista de los patrones de absorción de los grupos funcionales. La intensidad de los picos se clasifica en fuerte(s), mediana(m) o débil (w). Las vibraciones de alargamiento de la mayoría de los grupos funcionales aparecen en la región de 3 400 a 1 000 cm^{-1}. La región de 1 000 a 400 cm^{-1} se denomina **región de huellas digitales** (Secc. 22.1C).

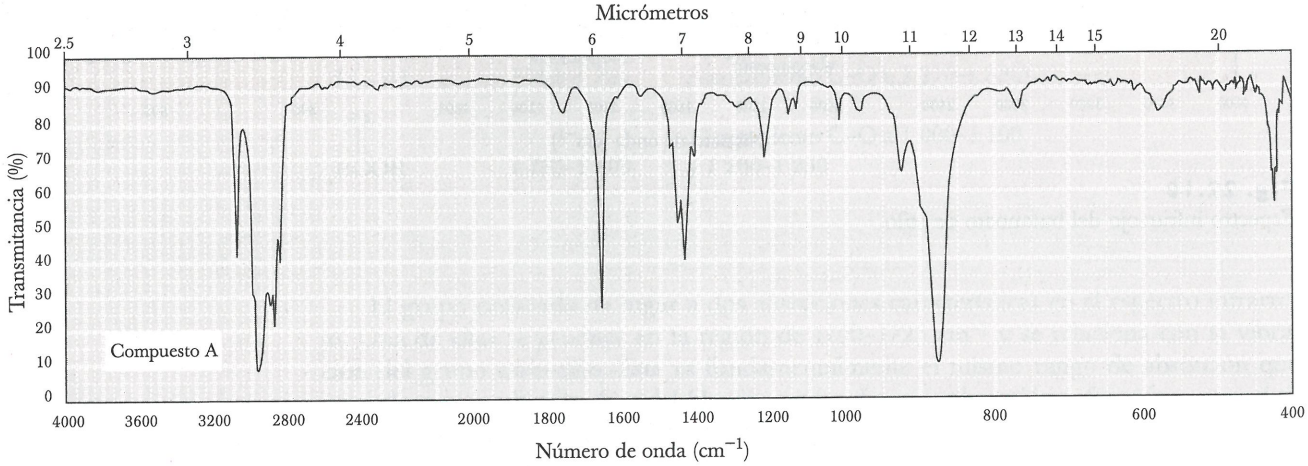
PROBLEMAS ADICIONALES

22.3 El compuesto A, de fórmula molecular C_6H_{10}, reacciona con H_2/Ni para formar el compuesto B, C_6H_{12}. Véase también el espectro IR del compuesto A. Basándose en esta información sobre el compuesto A, indique lo siguiente:

a) Su índice de deficiencia de hidrógenos.

b) ¿Cuántos anillos, enlaces pi, o ambos contiene?

c) ¿Qué característica(s) estructural(es) explicaría(n) su índice de deficiencia de hidrógenos?

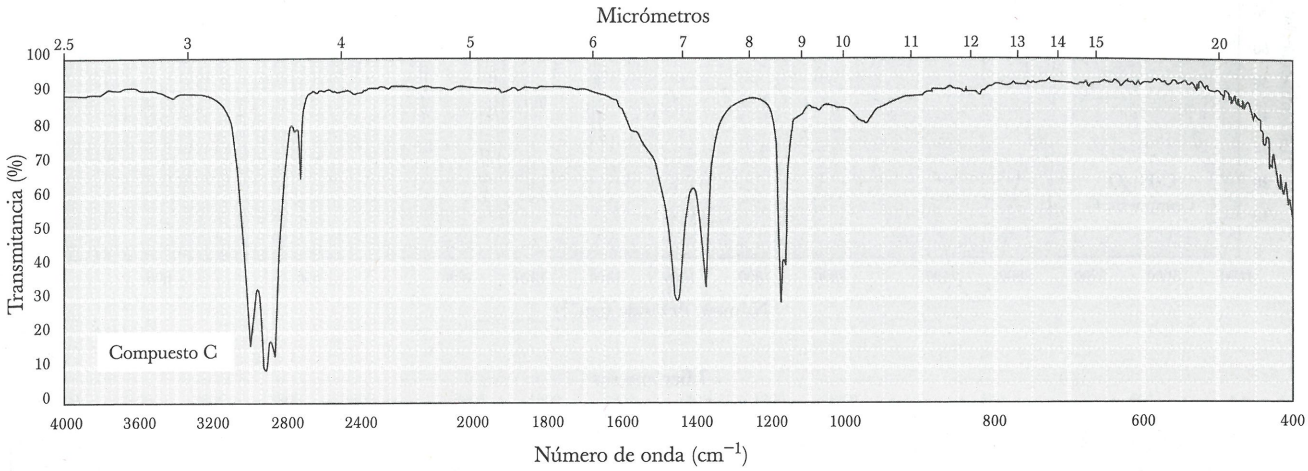


22.4 El compuesto C de fórmula molecular C_6H_{12} reacciona con H_2/Ni para dar el compuesto D, C_6H_{14}. A continuación se incluye el espectro IR del compuesto C. Con esta información sobre el compuesto C indique:

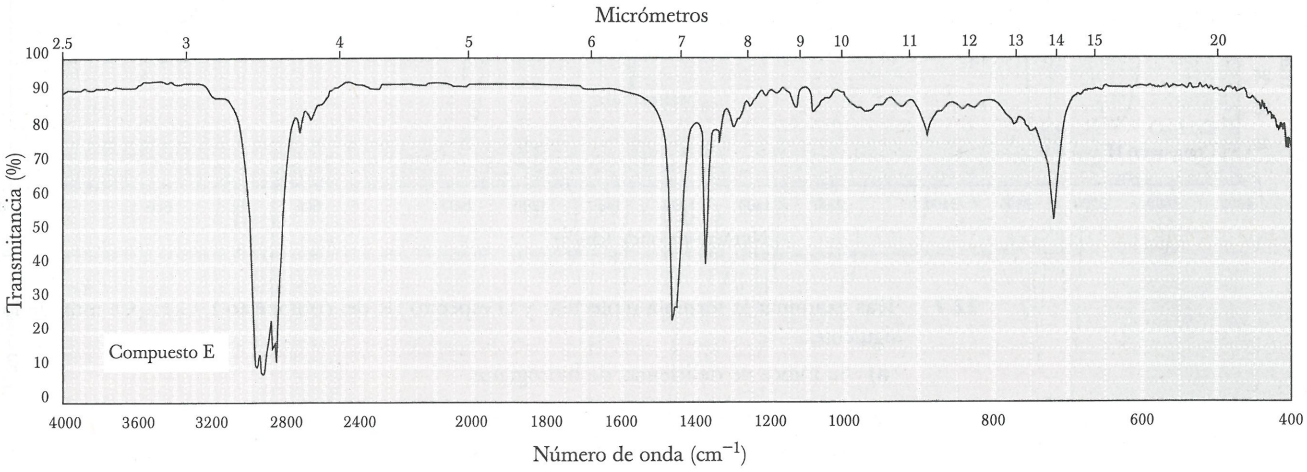
a) Su índice de deficiencia de hidrógenos.

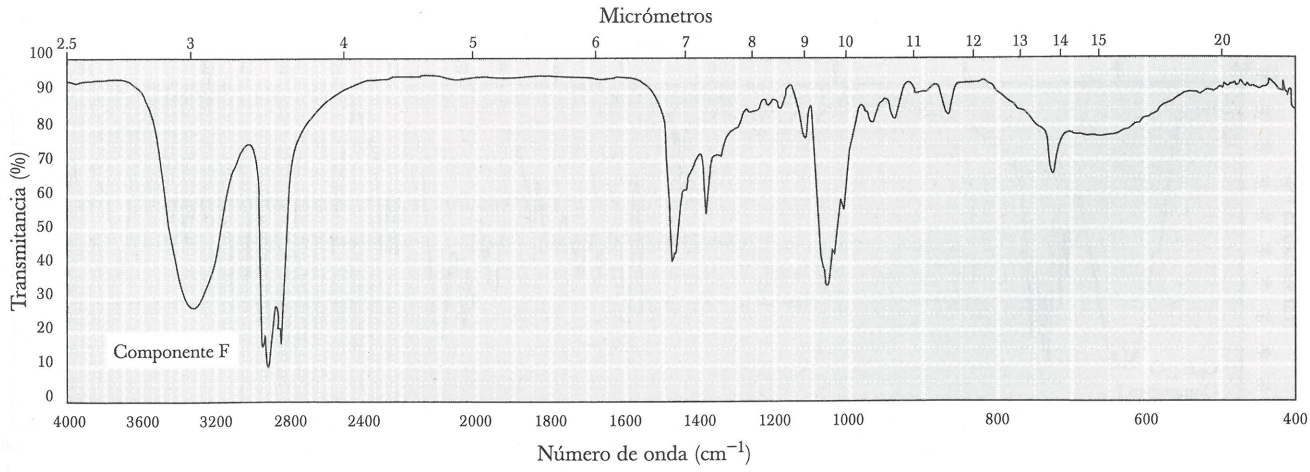
b) El número de anillos, enlaces pi, o ambos que contiene.

c) ¿Qué característica(s) estructural(es) explicaría(n) su índice de deficiencia de hidrógenos?

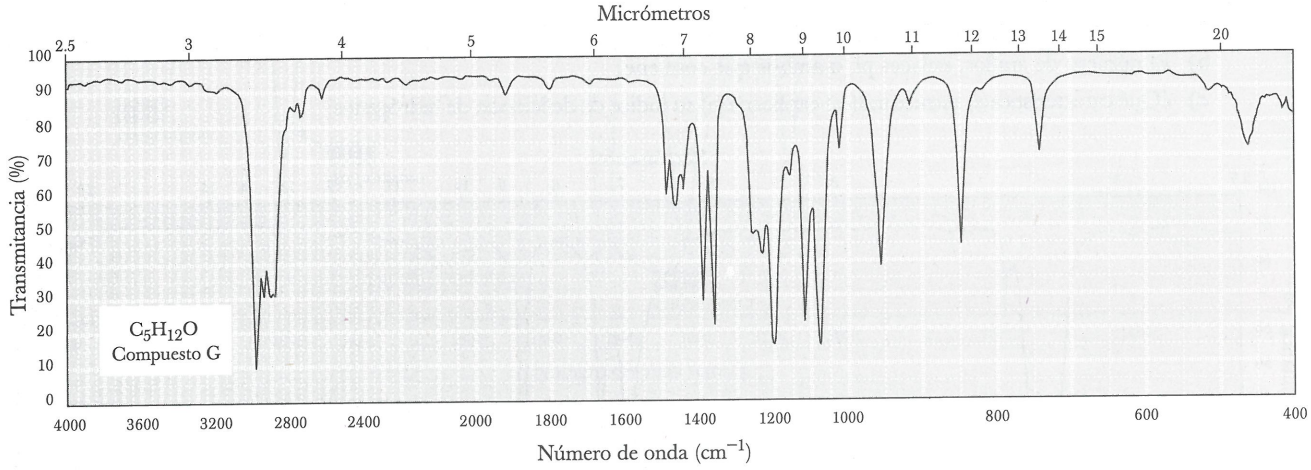


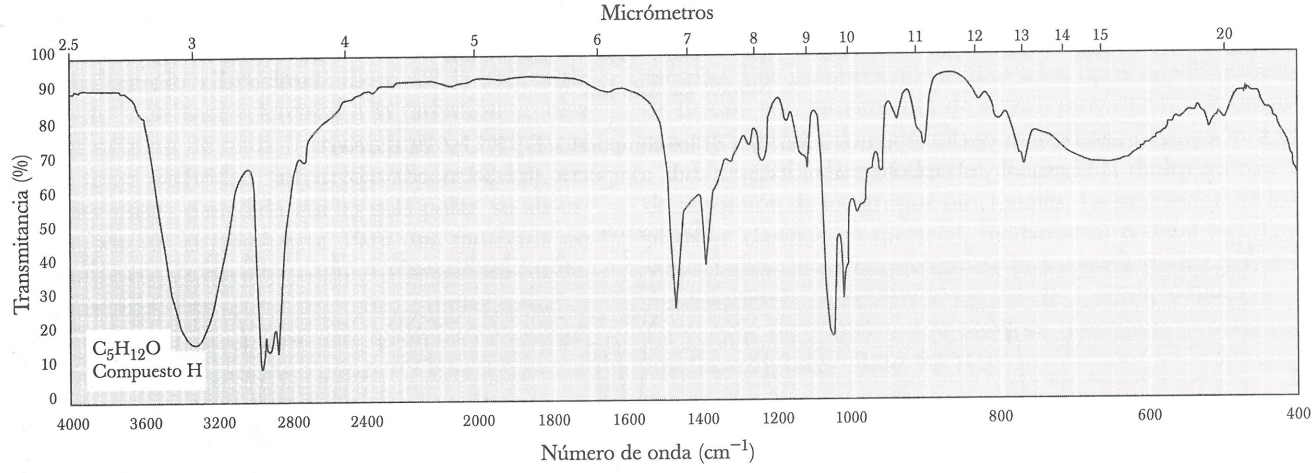
22.5 A continuación se incluyen los espectros infrarrojos de los compuestos E y F. Uno de ellos corresponde al 1-hexanol y el otro al nonano. Asigne a cada compuesto su espectro correcto.





22.6 El 2-metil-1-butanol y el metil tert-butil éter son isómeros estructurales de fórmula molecular $C_5H_{12}O$. Asigne a cada compuesto su espectro infrarrojo correcto, G o H.





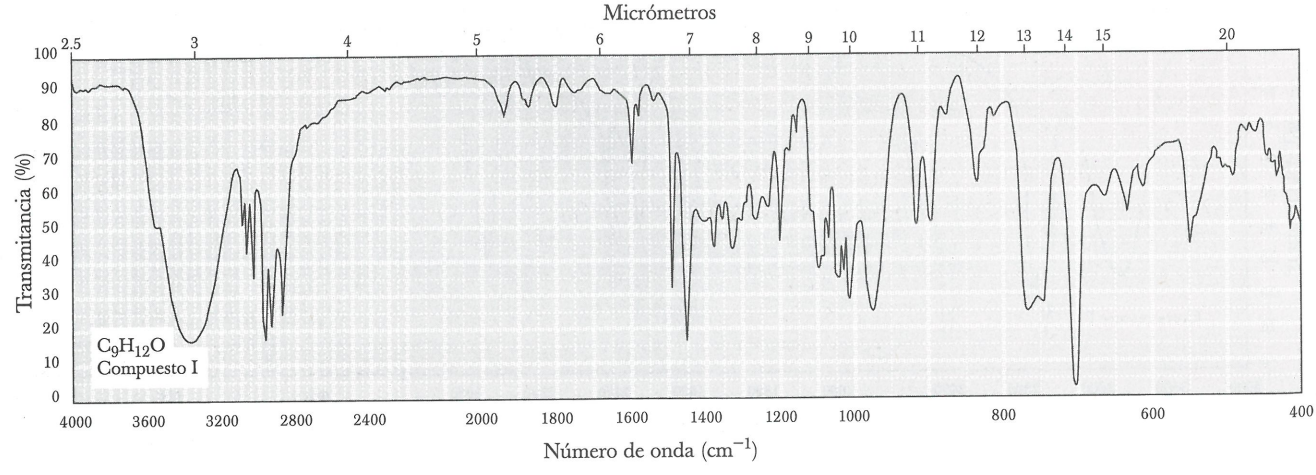
22.7 Tras examinar la fórmula molecular y el espectro IR del compuesto I, $C_9H_{12}O$, indique lo siguiente:

a) Su índice de deficiencia de hidrógenos.

b) ¿Cuántos anillos y/o enlaces pi contiene?

c) ¿Qué característica estructural explicaría este índice de deficiencia de hidrógenos?

d) ¿Qué grupo funcional que contiene oxígeno está presente en dicho compuesto?

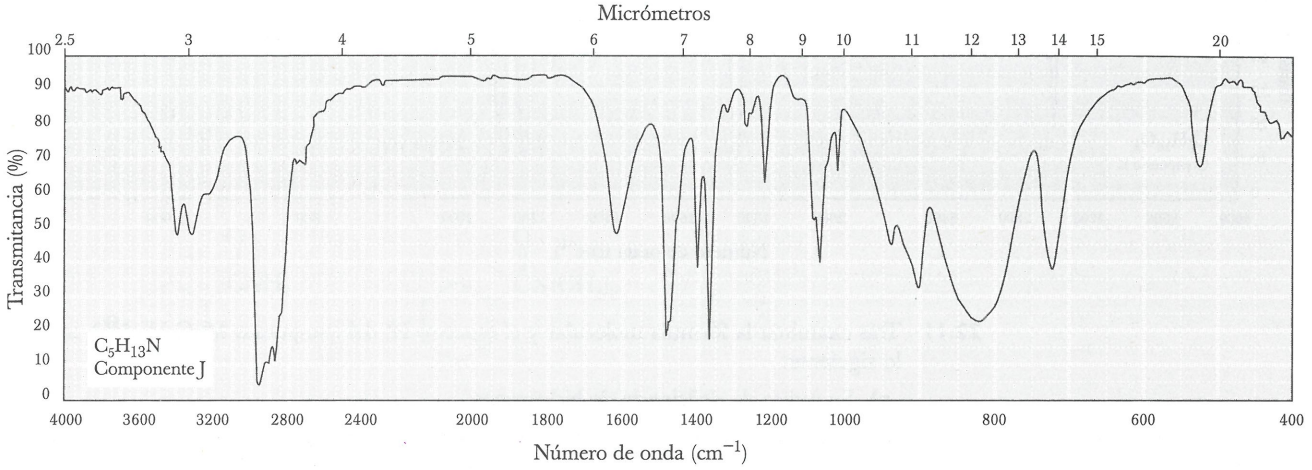


22.8 Tras examinar la fórmula molecular y el espectro IR del compuesto J, $C_5H_{13}N$, indique lo siguiente:

a) Su índice de deficiencia de hidrógenos.

b) ¿Cuántos anillos, enlaces pi, o ambas cosas contiene?

c) El o los grupos funcionales con nitrógeno que podría contener.

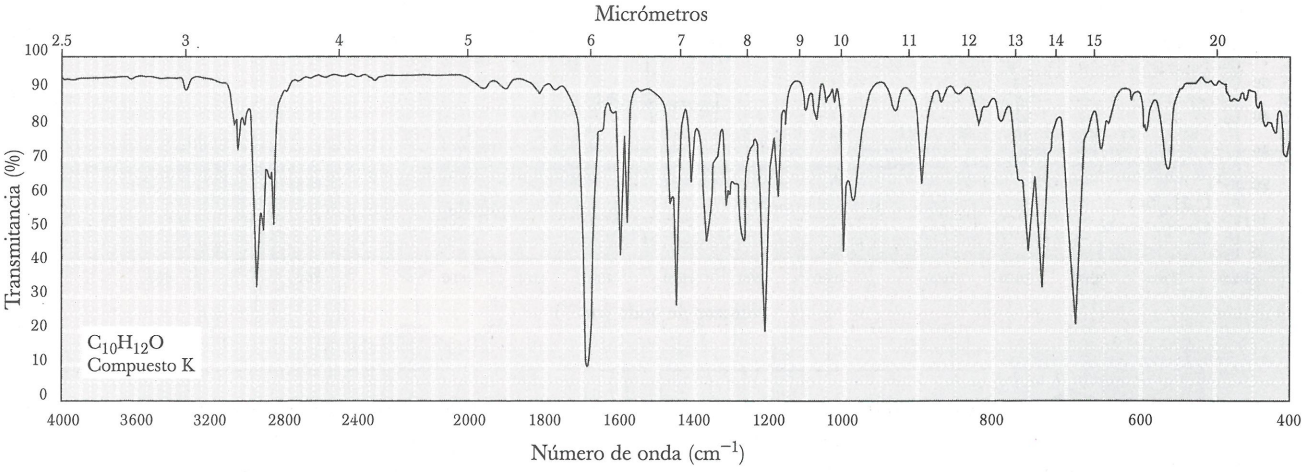


22.9 Tras examinar la fórmula molecular y el espectro IR del compuesto K, $C_{10}H_{12}O$, indique lo siguiente:

a) Su índice de deficiencia de hidrógenos.

b) ¿Cuántos anillos, enlaces pi, o ambos contiene?

c) ¿Qué características estructurales explicarían este índice de deficiencia de hidrógenos?

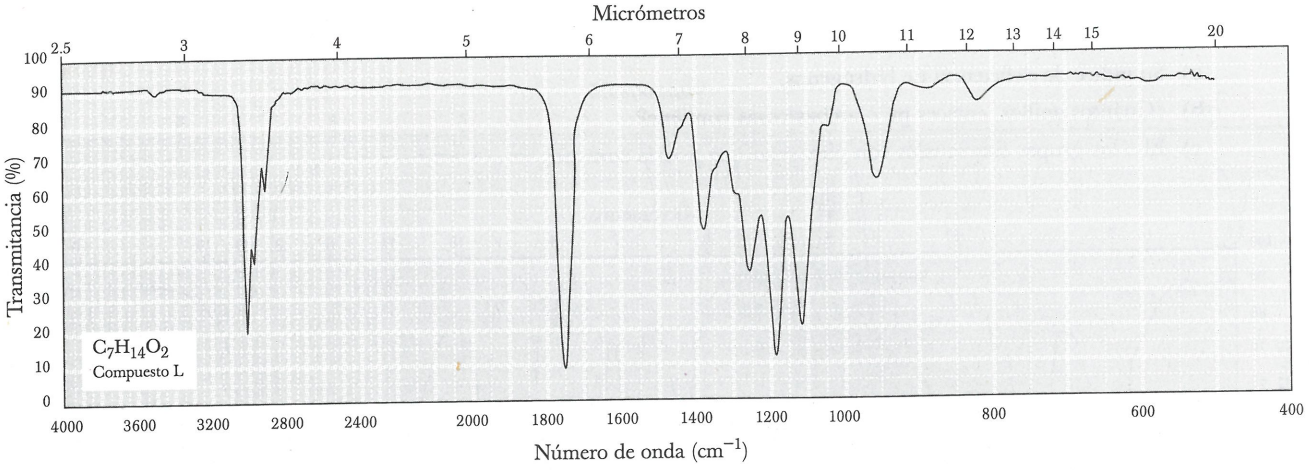


22.10 Tras examinar la fórmula molecular y el espectro IR del compuesto L, $C_7H_{14}O_2$ indique lo siguiente:

a) Su índice de deficiencia de hidrógenos.

b) ¿Cuántos anillos, enlaces pi, o ambos contiene?

c) El o los grupos funcionales con oxígeno que podrían presentar.

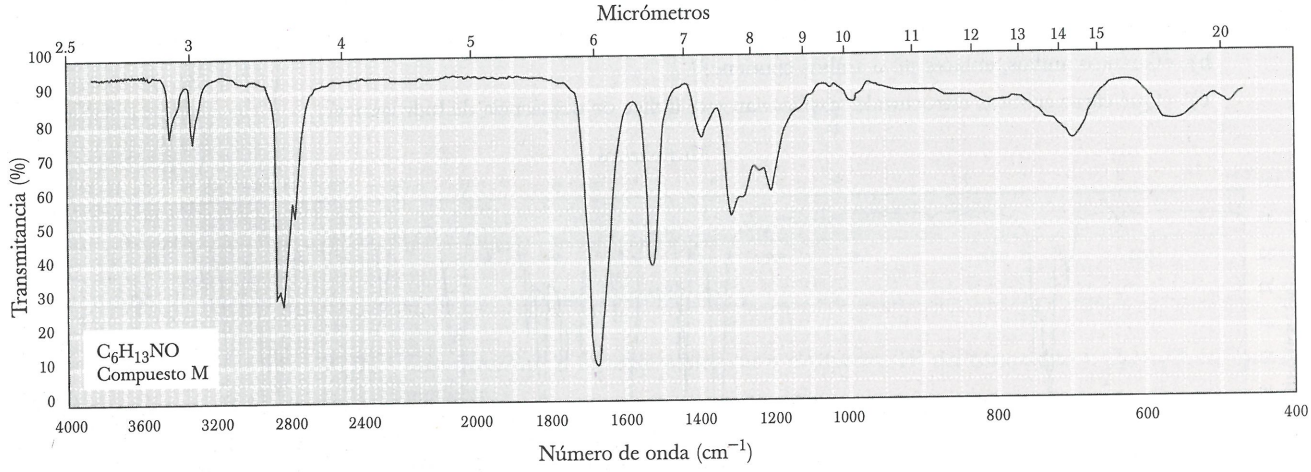


22.11 Tras examinar la fórmula molecular y el espectro IR del compuesto M, $C_6H_{13}NO$, indique lo siguiente:

a) Su índice de deficiencia de hidrógenos.

b) El número de anillos, enlaces pi, o ambos que contiene.

c) El o los grupos funcionales con oxígeno y nitrógeno que presenta.



22.12 Indique cómo se puede emplear la espectroscopia IR para diferenciar entre los siguientes compuestos.

a) 1-Butanol y dietil éter

b) Ácido butanoico y 1-butanol

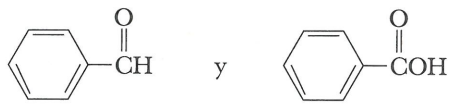
c) Ácido butanoico y 2-butanona

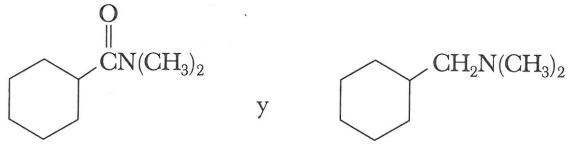
d) Butanal y 1-buteno

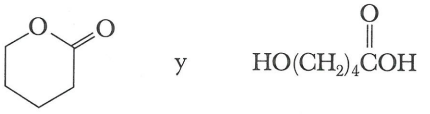
e) 2-Butanona y 2-butanol

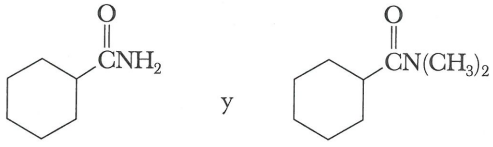
f) Butano y 2-buteno

22.13 Para las siguientes parejas de compuestos, indique cuál será la principal característica del espectro IR que se observará para cada uno de ellos, pero no para el otro. En la respuesta debe indicar qué tipo de vibración de enlace da lugar a la característica especial mencionada y su posición aproximada en el espectro IR.

a) 

b) 

c) 

d) 

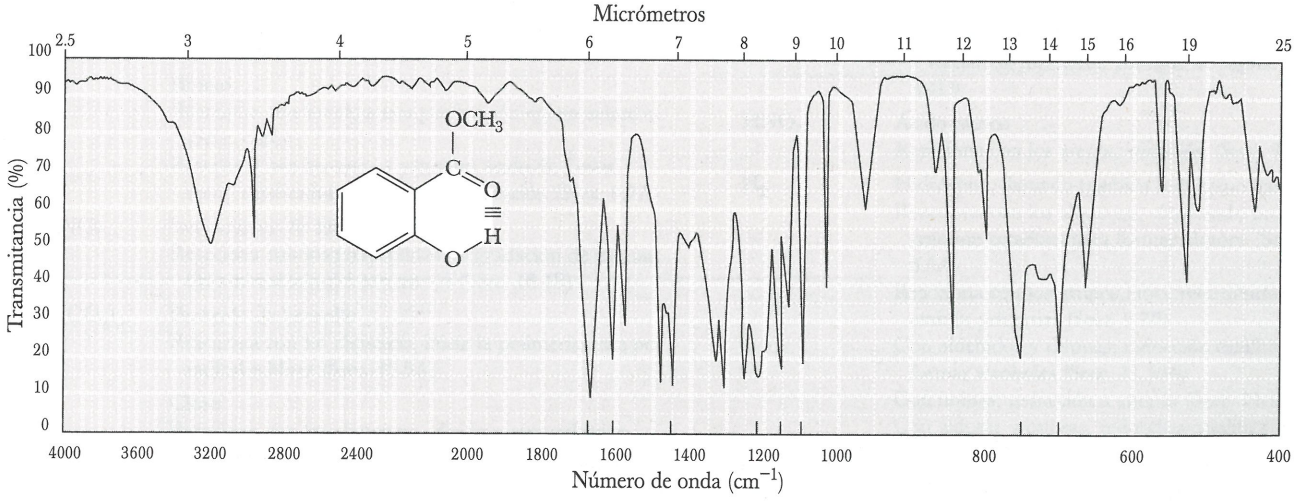
22.14 A continuación se incluye el espectro infrarrojo y la fórmula estructural del salicilato de metilo, el componente aromático del aceite de pirola. El espectro se registró usando líquido puro entre placas de KBr. La línea punteada entre el O del grupo C=O, y el H del grupo -OH indica un puente de hidrógeno intramolecular. Localice en este espectro los picos de absorción que se deben a:

a) Alargamiento O–H del grupo –OH que forma el puente de hidrógeno (muy ancha y de intensidad mediana)

b) Alargamiento C–H del anillo aromático (pronunciada y de intensidad débil).

c) Alargamiento C=O del grupo éster (pronunciada y de intensidad fuerte).

d) Alargamiento C=C del anillo aromático (pronunciada y de intensidad mediana).



APÉNDICE 1

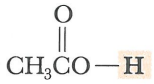
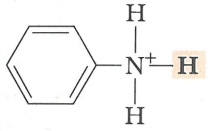
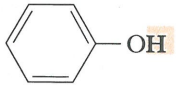
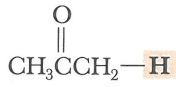
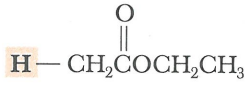
LOS REACTIVOS Y SUS USOS

Reactivo	Nombres comunes y sus usos
$Ag(NH_3)_2^+$	Reactivo de Tollens Reacciona con aldehídos; oxidación a ácidos carboxílicos (Secc. 11.9A) Reacciona con aldosas y cetonas; oxidándolos a ácido aldónico (Sec. 16.4C)
Ag_2O	Óxido de plata Reacciona con aldehídos; oxidación a ácidos carboxílicos (Secc. 11.9A)
$AlCl_3$	Cloruro de aluminio Ácido de Lewis catalizador para alquilaciones y acilaciones Friedel-Crafts (Secc. 9.7)
$ArCO_3H$	Ácido peroxicarboxílico o perácido. Reacciona con alquenos produciendo oxidación estereoselectiva a epóxidos (Secc. 8.6B)
BrCN	Bromuro de cianógeno Reacciona con polipéptidos; rompe los enlaces peptídicos en el grupo carboxilo de la metionina (Secc. 18.4B)
Br_2	Bromo Reacciona con los alquenos por adición estereoselectiva (Secc. 6.3C) Reacciona con los arenos y con un ácido de Lewis como catalizador; reacción de bromación (Secc. 9.7A)
C_6H_5NCS	Isotiocianato de fenilo Reacciona con los polipéptidos; degradación de Edman del aminoácido del extremo *N* (Secc. 18.4B)
$(C_6H_5CO_2)_2$	Peróxido de benzoilo Reacciona con los alquenos; inicia la polimerización por radicales libres (Secc. 15.5A)
Cl_2	Cloro Reacciona con los alquenos; adición estereoselectiva (Secc. 6.3C) Con arenos y con un ácido de Lewis como catalizador: cloración (Sección 9.7A)
CO_2	Dióxido de carbono Reacciona con los reactivos de Grignard; formación de ácidos carboxílicos (Secc. 11.5B)
$FeCl_3$	Cloruro de hierro(III), llamado también cloruro férrico ácido de Lewis catalizador para la cloración y bromación de arenos (Secc. 9.7)
HBr	Bromuro de hidrógeno; cuando se encuentra en solución acuosa se llama ácido bromihídrico
HBr	Reaccionan con alquenos; adición regioselectiva (Secc. 6.3A) Reacción con alcoholes primarios, secundarios y terciarios: formación de bromuros de alquilo (Secc. 8.4D)
HCl	Cloruro de hidrógeno; cuando se encuentra en solución acuosa se llama ácido clorhídrico Reacciona con los alquenos; adición regioselectiva (Secc. 6.3A) Con halogenuros de alquilo secundarios y terciarios, forma cloruros de alquilo (Secc. 8.4D) Con aminas, forma sales hidrosolubles (Sección 10.5)
HI	Yoduro de hidrógeno; cuando se encuentra en solución acuosa se llama ácido yodhídrico Reacciona con los alquenos; adición regioselectiva (Secc. 6.3A) Reacciona con los alcoholes primarios, secundarios y terciarios, formando yoduros de alquilo (Secc. 8.4D)
HNO_3	Ácido nítrico Reacciona con los arenos; nitración (Secc. 9.7B)
H_2	Hidrógeno; llamado también hidrógeno gaseoso Reacciona con los alquenos; efectuando una reacción catalítica para formar alcanos (Secc. 6.5A) Reacciona con los grupos nitro; reduciéndolos a aminas primarias (Secc. 9.7B) Con aldehídos y cetonas; reducción catalítica para formar alcoholes (Secc. 11.10A) Con iminas; reducción a aminas (Secc. 11.10C) Con aldosas y cetosas; reducción catalítica (Secc. 16.4B)
H_2CrO_4	Ácido crómico Con alcoholes primarios; oxidación a ácidos carboxílicos (Secc. 8.4F) Con alcoholes secundarios; oxidación a cetonas (Secc. 8.4F) Con aldehídos; oxidación a ácidos carboxílicos (Secc. 11.9A) Con cetonas; oxidación hasta ácidos carboxílicos (Secc. 11.9A) Con alquilarenos; oxidación a ácidos carboxílicos aromáticos (Secc. 9.5)

Reactivo	Nombres comunes y sus usos
H_2O_2	Peróxido de hidrógeno Con aldehídos; oxidación a ácidos carboxílicos (Secc. 11.9A)
H_2SO_4	Ácido sulfúrico Con alquenos; catalizador de la hidratación regioselectiva (Secc. 6.3B) Con alcoholes; catalizador de la deshidratación regioselectiva (Secc. 8.4E) Con arenos; sulfonación (Secc. 9.7B)
H_3PO_4	Ácido fosfórico Con alcoholes; catalizador de la deshidratación regioselectiva (Secc. 8.4E) Con alquenos y arenos; catalizador de la alquilación de arenos (Secc. 9.7D) Con alcoholes y arenos; catalizador de la alquilación de arenos (Secc. 9.7D)
K	Potasio; llamado también potasio metálico Con alcoholes; formación de alcóxidos de potasio (Secc. 8.4C)
Li	Litio; llamado también litio metálico Con alcoholes; formación de alcóxidos de litio (Secc. 8.4C)
$LiAlH_4$	Hidruro de litio y aluminio (LAH) Con aldehídos y cetonas; reducción a alcoholes (Secc. 11.10B) Con ácidos carboxílicos; reducción a alcoholes primarios (Secc. 12.5A) Con ésteres; reducción a dos alcoholes (Secc. 13.8A) Con amidas; reducción a aminas (Secc. 13.8B)
Mg	Magnesio; llamado también magnesio metálico Con halogenuros de alquilo y arilo; formación de reactivos de Grignard (Secc. 11.5A)
Na	Sodio; llamado también sodio metálico Con alcoholes, formación de alcóxidos de sodio (Secc. 8.4C)
$NaBH_4$	Borohidruro de sodio Con aldehídos y cetonas; reducción a alcoholes (Secc. 11.10B)
NH_3	Amoniaco Con aldehídos y cetonas; formación de iminas (Secc. 11.7) Con cloruros de ácido; formación de amidas (Secc. 13.5A) Con anhídridos de ácido; formación de amidas (Secc. 13.5B) Con ésteres; formación de amidas (Secc. 13.5C)
O_2	Oxígeno; llamado también oxígeno molecular Con alcanos; combustión (Secc. 3.9) Con tioles; oxidación a disulfuros (Secc. 8.8B) Con aldehídos; oxidación a ácidos carboxílicos (Secc. 11.9A)
OsO_4	Tetróxido con osmio Con alquenos; oxidación estereoselectiva syn para dar un glicol (Secc. 6.4B)
PCC	Clorocromato de piridinio Con alcoholes primarios; oxidación a aldehídos (Secc. 8.4F) Con alcoholes secundarios; oxidación a cetonas (Secc. 8.4F)
RCO_3H	Un ácido peroxicarboxílico; también se llama perácido Con alquenos; oxidación estereoselectiva a epóxidos (Secc. 8.6B)
RMgX	Alquil o aril magnesio; también se denomina reactivo de Grignard Con aldehídos y cetonas; formación de alcoholes (Secc. 11.5B) Con dióxido de carbono; formación de ácidos carboxílicos (Secc. 11.5B) Con óxido de etileno; formación de un alcohol primario (Secc. 11.5B) Con ésteres; formación de alcoholes (Secc. 13.7)
R_2NH	Amina secundaria Con cloruros de ácido; formación de amidas (Secc. 13.5A) Con anhídridos de ácido; formación de amidas (Secc. 13.5B) Con ésteres; formación de amidas (Secc. 13.5C)
RNH_2	Amina primaria Con aldehídos y cetonas; formación de iminas (Secc. 11.7) Con cloruros de ácido; formación de amidas (Secc. 13.5A) Con anhídridos de ácido; formación de amidas (Secc. 13.5B) Con ésteres; formación de amidas (Secc. 13.5C)
$SOCl_2$	Cloruro de tionilo Con alcoholes; formación de cloruros de alquilo (Secc. 8.4D) Con ácidos carboxílicos; formación de cloruros de ácido (Secc. 12.7)

APÉNDICE 2

CONSTANTES DE IONIZACIÓN ÁCIDA DE LAS PRINCIPALES CLASES DE ÁCIDOS ORGÁNICOS

Nombre y ejemplo	pK_a típico	Nombre y ejemplo	pK_a típico
ácido carboxílico 	3-5	ion alquilamonio $(CH_3CH_2)_3N^+-H$	10-12
ion arilamonio 	4-5	β-cetoéster 	11
tion CH_3CH_2S-H	8-12	agua $HO-H$	15.7
fenol 	9-10	alcohol CH_3CH_2O-H	15-19
ion amonio NH_3-H^+	9.24	aldehído, cetona 	18-20
β-dicetona 	10	éster 	23-25
		amoniaco NH_2-H	38

Apéndice 3

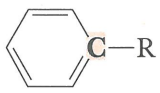
Desplazamientos Químicos Característicos en RMN de ^1H

Tipo de hidrógeno (R = alquilo, Ar = arilo)	Desplazamiento químico (δ)*	Tipo de hidrógeno (R = alquilo, Ar = arilo)	Desplazamiento químico (δ)*
$(CH_3)_4Si$	0 (por definición)	$RCOCH_3$	3.7–3.9
RCH_3	0.8–1.0	$RCOCH_2R$	4.1–4.7
RCH_2R	1.2–1.4	RCH_2I	3.1–3.3
R_3CH	1.4–1.7	RCH_2Br	3.4–3.6
$R_2C{=}CRCHR_2$	1.6–2.6	RCH_2Cl	3.6–3.8
$RC{\equiv}CH$	2.0–3.0	RCH_2F	4.4–4.5
$ArCH_3$	2.2–2.5	$ArOH$	4.5–4.7
$ArCH_2R$	2.3–2.8	$R_2C{=}CH_2$	4.6–5.0
ROH	0.5–6.0	$R_2C{=}CHR$	5.0–5.7
RCH_2OH	3.4–4.0	ArH	6.5–8.5
RCH_2OR	3.3–4.0	RCH	9.5–10.1
R_2NH	0.5–5.0	$RCOH$	10–13
$RCCH_3$	2.1–2.3		
$RCCH_2R$	2.2–2.6		

*Los valores son aproximados. La presencia de otros átomos en la molécula pueden provocar que la señal aparezca fuera de estos rangos.

Apéndice 4

Desplazamientos Químicos Característicos en RMN de ^{13}C

Tipo de carbono	Desplazamiento químico (δ)	Tipo de carbono	Desplazamiento químico (δ)
RCH_3	0–40		110–160
RCH_2R	15–55		
R_3CH	20–60		
RCH_2I	0–40		160–180
RCH_2Br	25–65		
RCH_2Cl	35–80		165–180
R_3COH	40–80		
R_3COR	40–80		175–185
$RC{\equiv}CR$	65–85		
$R_2C{=}CR_2$	100–150		180–210

Apéndice 5

Frecuencias de Absorción Infrarroja Características

Enlace		Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad *
C—H	alcano	2850–3000	w-m
	alqueno	3000–3100	w-m
	alquino	3300	s
	aromático	3000–3100	s
C—C	alcano	(no es util desde el punto de vista de interpretación)	
C=C	alqueno	1600–1680	w-m
	aromático	1450 y 1600	w-m
C—O	alcohol, éter, éster ácido carboxílico	1050–1250	s
C=O	amida	1630–1680	s
	ácido carboxilico	1700–1750	s
	cetona	1705–1780	s
	aldehído	1705–1740	s
	éster	1735–1800	s
O—H	alcohol, fenol con puentes de hidrógeno	3200–3500	m
	ácido carboxilico	2400–3400	m
N—H	amina y amida	3100–3500	m-s

*m = media, s = fuerte, w = débil.

GLOSARIO

α-aminoácido (Sección 18.1A) Aminoácido en el cual el grupo amino se encuentra sobre el carbono adyacente al grupo carboxilo.

Aceite (Sección 17.1B) Triglicérido líquido a temperatura ambiente.

Acetal (Sección 11.6) Molécula que contiene dos grupos –OR o bien –OAr enlazados con el mismo carbono.

Ácido biliar (Sección 17.4A) Molécula de detergente derivada del colesterol (por ejemplo, el ácido cólico) que es secretada desde la vesícula al intestino para ayudar a la absorción de los lípidos de la dieta.

Ácido conjugado (Sección 2.1) Especie que se forma cuando una base acepta un protón.

Ácido de Brønsted-Lowry (Sección 2.1) Un donador de protones.

Ácido de Lewis (Sección 2.5) Cualquier molécula o ion que puede formar un nuevo enlace covalente aceptando un par de electrones.

Ácido fuerte (Sección 2.2) Ácido que se ioniza completamente en solución acuosa.

Ácido graso (Sección 17.1A) Ácido carboxílico de cadena larga y no ramificada, generalmente contiene de 12 a 20 carbonos, que se deriva de la hidrólisis de grasas animales, aceites vegetales o de los fosfolípidos de las membranas biológicas.

Ácido graso poliinsaturado (Sección 17.1A) Ácido graso que tiene dos o más dobles enlaces carbono-carbono en su cadena de hidrocarburo.

Ácido nucleico (Sección 19.1) Biopolímero que contiene tres tipos de unidades monoméricas: bases amina aromáticas heterocíclicas que se derivan de la purina y pirimidina, los monosacáridos de D-ribosa o 2-desoxi-D-ribosa y fosfato.

Actividad óptica (Sección 4.7A) Propiedad que indica que un compuesto hace girar el plano de la luz polarizada plana.

Adición anti (Sección 6.3C) Adición de átomos o grupos de átomos sobre las caras o lados opuestos de un doble enlace carbono-carbono.

Adición syn (Sección 6.4A) Adición de átomos o grupos de átomos sobre un mismo lado o cara de un doble enlace carbono-carbono.

Alcano (Sección 3.1) Hidrocarburo saturado cuyos átomos de carbono están ordenados en forma de cadena abierta.

Alcohol (sección 8.1A) Compuesto que contiene un grupo –OH (hidroxilo) enlazado con un carbono con hibridación sp^3.

Aldehído (Sección 11.1) Compuesto que contiene un grupo carbonilo enlazado con un hidrógeno (un grupo CHO).

Alditol (Sección 16.4B) El producto que se forma cuando el grupo C=O de un monosacárido se reduce a un grupo CHOH.

Aldosa (Sección 16.2A) Monosacárido que contiene un grupo aldehído.

Alqueno (Sección 5.1) Hidrocarburo insaturado que contiene un doble enlace carbono-carbono.

Alquino (Sección 5.1) Hidrocarburo insaturado que contiene un triple enlace carbono-carbono.

Amina alifática (Sección 10.1) Amina en la cual el nitrógeno está enlazado únicamente con grupos alquilo.

Amina aromática (Sección 10.1) Amina en la cual el nitrógeno está enlazado con uno o más grupos arilo.

Amina aromática heterocíclica (Sección 10.1) Amina en la cual el átomo de nitrógeno forma parte de los átomos de un anillo aromático.

Amina heterocíclica (Sección 10.1) Amina en la cual el átomo de nitrógeno forma parte de un anillo.

Amina primaria (1a) (Sección 1.7D) Amina en la cual un hidrógeno del amoniaco ha sido reemplazado por un grupo alquilo o arilo.

Amina secundaria (2a) (Sección 1.7D) Amina en la cual dos hidrógenos del amoniaco han sido reemplazados por grupos alquilo o arilo.

Amina terciaria (3a) (Sección 1.7D) Amina en la cual tres hidrógenos del amoniaco han sido reemplazados por grupos alquilo o arilo.

Aminación reductiva (Sección 11.10C) Formación de una imina a partir de un aldehído o cetona, seguida por su reducción para dar una amina.

Aminoácido (Sección 18.1A) Compuesto que contiene un grupo amino y un grupo carboxilo.

Aminoácido *C*-terminal (Sección 18.3) Aminoácido que se encuentra en el extremo de una cadena polipeptídica y que tiene un grupo $-CO_2H$ libre.

Aminoácido *N*-terminal (Sección 18.3) Aminoácido que se encuentra en el extremo de una cadena polipeptídica y que tiene un grupo $-NH_2$ libre.

Andrógeno (Sección 17.4A) Hormona esteroide (por ejemplo, la testosterona) que interviene en el desarrollo y las características sexuales de los varones.

Anhídrido de ácido carboxílico (Sección 13.1B) Compuesto que presenta dos grupos acilo enlazados por un oxígeno.

Anión (Sección 1.2B) Átomo o grupo de átomos que presentan carga negativa.

Anión enolato (Sección 14.1A) Anión que se forma eliminando un hidrógeno a de un compuesto que contiene un grupo carbonilo.

Anómeros (Sección 16.2A) Monosacáridos que difieren únicamente de la configuración de sus carbonos anoméricos.

Aquiral (Sección 4.2) Objeto que carece de quiralidad; objeto que no produce rotación óptica.

Ar- (Sección 9.1) Símbolo que se emplea para un grupo arilo, por analogía con el símbolo R- para el grupo alquilo.

Aramida (Sección 15.4A) Una **amida** poli**a**romática (siglas en inglés de poly**a**romatic **amide**); polímero en el cual las unidades monoméricas son una diamina aromática y un ácido dicarboxílico aromático.

Areno (Sección 5.1) Compuesto que contiene uno o más anillos bencénicos.

Azúcar reductor (Sección 16.4B) Carbohidrato que reduce Ag(I) a Ag, o Cu(II) a Cu(I).

β-oxidación (Sección 20.3A) Serie de cuatro reacciones catalizadas por enzimas en la que se desprenden dos átomos de carbono de dos en dos desde el extremo carboxilo de un ácido graso.

Base conjugada (Sección 2.1) Especie que se forma cuando un ácido dona un protón.

Base de Brønsted-Lowry (Sección 2.1) Un aceptor de protones.

Base de Lewis (Sección 2.5) Cualquier molécula o ion que puede formar un nuevo enlace covalente donando un par de electrones.

Base fuerte (Sección 2.2) Base que se ioniza completamente en solución acuosa.

Bicapa de lípidos (Sección 17.5B) Ordenamiento apilado de monocapas de fosfolípidos.

Calor de reacción (Sección 6.2A) La diferencia de energía potencial entre los reactivos y los productos.

Capa (Sección 1.1) Región del espacio que rodea al núcleo, en la cual se encuentran los electrones.

Capa de valencia (Sección 1.1.C) La capa electrónica más externa de un átomo.

Carbanión (Sección 11.5A) Anión en el cual el carbono tiene un par de electrones no compartidos, y presenta carga negativa.

Carbocatión (Sección 6.3A) Especie que contiene un átomo de carbono que sólo presenta tres enlaces y lleva carga positiva.

Carbohidrato (Sección 16.1) Polihidroxialdehído, polihidroxicetona o sustancia que produce a estos compuestos por hidrolisis.

Carbono anomérico (Sección 16.2A) Carbono hemiacetal en la forma cíclica de un monosacárido.

Carbono bencílico (Sección 9.5) Carbono con hibridación sp^3 enlazado con un anillo bencénico.

Carbono cuaternario (4a) (Sección 3.3C) Carbono enlazado con otros cuatro átomos de carbono.

Carbono primario (1a) (Sección 3.3C) Carbono enlazado con otro átomo de carbono.

Carbono secundario (2a) (Sección 3.3C) Carbono enlazado con otros dos átomos de carbono.

Carbono terciario (3a) (Sección 3.3C) Carbono enlazado a otros tres átomos de carbono.

Carbono α (Sección 11.8A) Átomo de carbono adyacente a un grupo carbonilo.

Carga formal (Sección 1.2E) La carga que tiene un átomo de una molécula o ion poliatómico.

Catión (Sección 1.2B) Átomo o grupo de átomos que llevan carga positiva.

Centro quiral (Sección 4.2) Átomo que presenta cuatro grupos distintos unidos a él.

Cetona (Sección 11.1) Compuesto que contiene un grupo carbonilo enlazado con dos carbonos.

Cetosa (Sección 16.2A) Monosacárido que contiene un grupo cetona.

Cicloalcano (Sección 3.4) Hidrocarburo saturado cuyos átomos de carbono están unidos formando un anillo.

Cis (Sección 3.7) Prefijo que significa del mismo lado.

Codón (Sección 19.4A) Triplete de nucleótidos del mRNA que dirige la incorporación de un aminoácido específico a la secuencia de un polipéptido.

Coenzima (Sección 20.1) Molécula o ion no proteínico de bajo peso molecular que se enlaza de manera reversible con una enzima, funciona como segundo sustrato para la misma y es regenerado en una reacción posterior.

Compuesto aromático (Sección 9.1) Término que se emplea para clasificar al benceno y sus derivados.

Compuesto heterocíclico (Sección 9.2) Compuesto orgánico cuyo anillo contiene uno o más átomos distintos del carbono.

Compuesto meso (Sección 4.4B) Compuesto aquiral que presenta dos o más centros estereoméricos.

Compuesto organometálico (Sección 11.5A) Compuesto que contiene un enlace carbono-metal.

Condensación de Claisen (Sección 14.3A) Reacción de condensación de carbonilo entre dos ésteres para dar un β-cetoéster.

Condensación de Claisen cruzada (Sección 14.3C) Condensación de Claisen entre dos ésteres distintos.

Condensación de Dieckmann (Sección 14.3B) Condensación intramolecular de Claisen del éster de un ácido dicarboxílico para dar un anillo de cinco o seis miembros.

Configuración electrónica del estado basal (Sección 1.1B) La configuración electrónica de energía más baja de un átomo, molécula o ion.

Conformación (Sección 3.6A) Ordenamiento tridimensional de los átomos de una molécula que se produce por rotación en torno a un enlace simple.

Conformación de bote (Sección 3.6B) Conformación plegada de un anillo de ciclohexano en la cual los carbonos 1 y 4 del anillo se encuentran próximos entre sí.

Conformación de silla (Sección 3.6B) La conformación plegada más estable de un anillo de ciclohexano; en ella todos los ángulos de enlace miden aproximadamente 109.5° y los enlaces de todos los carbonos adyacentes se encuentran escalonados.

Conformación eclipsada (Sección 3.6A) Conformación en torno a un enlace simple carbono-carbono en la cual los átomos de un carbono se encuentran tan cerca como es posible a los átomos del carbono adyacente.

Conformación escalonada (Sección 3.6A) Conformación en torno a un enlace simple carbono-carbono, en la cual los átomos unidos a uno de los carbonos se encuentran tan lejos como es posible de los átomos del carbono adyacente.

Convención R,S (Sección 4.3) Conjunto de reglas para especificar la configuración en torno a un centro quiral; conocida también como convención de Cahn-Ingold-Prelog.

Coordenada de reacción (Sección 6.2A) Medida del progreso de una reacción, que se grafica sobre el eje x en un diagrama de energía potencial.

Cromatina (Sección 19.2C) Complejo que se forma entre las moléculas de DNA con carga negativa y las histonas con carga positiva.

Degradación de Edman (Sección 18.4B) Método para romper de manera selectiva e identificar el aminoácido *N*-terminal de una cadena polipeptídica.

Descarboxilación (Sección 12.8) Pérdida del CO_2 de una molécula orgánica.

Desdoblamiento de señal (Sección 21.9) Separación de una señal de RMN en un conjunto de picos por influencia de núcleos vecinos.

Deshidratación (Sección 8.4E) Eliminación de una molécula de agua en un compuesto.

Deshidrohalogenación (Sección 7.6) Eliminación de –H y –X en carbonos adyacentes; un tipo de β-eliminación.

Desplazamiento químico, δ (Sección 21.4) Posición de una señal en un espectro de RMN en relación con la señal del tetrametilsilano (TMS); se expresa en unidades delta (δ), donde 1 δ es igual a 1 ppm.

Dextrorrotatorio (Sección 4.7B) Que hace girar el plano de la luz polarizada plana hacia la derecha en el polarímetro.

Diagrama de energía potencial (EP) (Sección 6.2A) Gráfica que muestra los cambios de energía que ocurren en el curso de una reacción química; la energía se grafica sobre el eje *y*, y el progreso de la reacción se grafica sobre el eje *x*.

Diastereómeros (Sección 4.1) Estereoisómeros que no son imágenes en el espejo uno del otro; se refiere a relaciones entre objetos.

Dinucleótido de adenina-flavina (FAD) (Sección 20.1C) Agente oxidante biológico. Cuando actúa como agente oxidante, el FAD se reduce a $FADH_2$.

Dinucleótido de adenina-nicotinamida (NAD^+) (Sección 20.1B) Agente oxidante biológico. Cuando actúa como agente oxidante, el NAD^+ se reduce a NADH.

Dipéptido (Sección 18.3) Molécula que contiene dos aminoácidos unidos por un enlace peptídico.

Director meta (Sección 9.8A) Cualquier sustituyente de un anillo bencénico que dirija la sustitución aromática electrofílica de manera preferente hacia la posición meta.

Director orto-para (Sección 9.8A) Cualquier sustituyente de un anillo bencénico que dirija la sustitución aromática electrofílica de manera preferencial hacia las posiciones orto y para.

Disacárido (Sección 16.7A) Carbohidrato que contiene dos unidades de monosacárido unidas por un enlace glicosídico.

Disolvente aprótico (Sección 7.4D) Disolvente que no puede servir para formar puentes de hidrógeno; por ejemplo, acetona, éter dietílico y diclorometano.

Disolvente prótico (Sección 7.4D) Disolvente donador de hidrógeno; Por ejemplo, como el agua, el etanol y el ácido acético.

D-monosacárido (Sección 16.2E) Monosacárido que al escribirse como proyección de Fischer, presenta el –OH del penúltimo carbono hacia la derecha.

DNA circular (Sección 19.2C) Tipo de DNA de doble hebra en el cual los extremos 5' y 3' están unidos por grupos fosfodiéster.

Doble hélice (Sección 19.2B) Tipo de estructura secundaria de las moléculas de DNA en el cual dos hebras de polinucleótidos antiparalelas están enroscadas hacia la derecha en torno a un mismo eje.

Dominios amorfos (Sección 15.3) Regiones desordenadas y no cristalinas que presenta un polímero en estado sólido.

Dominios cristalinos (Sección 15.3) Regiones cristalinas ordenadas en el estado sólido de un polímero; también se denominan cristalitos.

E (Sección 5.2C) Del alemán *etgegen*, que significa opuesto; especifica que los grupos de más alta prioridad sobre los carbonos de un doble enlace se encuentran en lados opuestos.

Efecto hidrofóbico (Sección 18.5C) Tendencia de los grupos no polares a agruparse de manera tal que quedan resguardados del contacto con el entorno acuoso.

Elastómero (Sección 15.3) Material que tras ser elongado o distorsionado de alguna manera, recupera su forma original al desaparecer la fuerza de distorsión.

Electrófilo (Sección 6.3A) Cualquier molécula o ion que puede aceptar un par de electrones para formar un nuevo enlace covalente; un ácido de Lewis.

Electroforesis (Sección 18.2D) Proceso para separar compuestos basándose en su carga eléctrica.

Electronegatividad (Sección 1.2C) Medida de la fuerza de atracción de un átomo hacia los electrones que comparte en un enlace químico con otro átomo.

Electrones de enlace (Sección 1.2D) Electrones de valencia que participan en la formación de un enlace covalente, es decir, electrones compartidos.

Electrones de valencia (Sección 1.1C) Electrones que se encuentran en la capa de valencia del átomo (la más externa).

Electrones no compartidos (Sección 1.2D) Electrones de valencia que no participan en la formación de enlaces covalentes;

Enantiómeros (Sección 4.1) Estereoisómeros que son imágenes en el espejo no superponibles; se refiere a la relación entre pares de objetos.

Endonucleasa de restricción (Sección 19.4B) Enzima que cataliza la hidrólisis de un enlace fosfodiéster específico dentro de una hebra de DNA.

Energía de activación (Sección 6.2A) Diferencia de energía potencial entre los reactivos y el estado de transición.

Energía de resonancia (Sección 9.1D) Diferencia de energía entre un híbrido de resonancia y la más estable de sus estructuras hipotéticas contribuyentes.

Enlace covalente (Sección 1.2B) Enlace químico que se forma cuando se comparten uno o más pares de electrones.

Enlace covalente no polar (Sección 1.2C) Enlace covalente entre átomos cuya diferencia de electronegatividad es menor de 0.5.

Enlace covalente polar (Sección 1.2C) Enlace covalente entre átomos cuya diferencia de electronegatividad es de 0.5 a 1.9.

Enlace disulfuro (Sección 18.5C) Enlace covalente entre dos átomos de azufre; un enlace –S-S-.

Enlace glicosídico (Sección 16.4A) Enlace que se forma entre el enlace anomérico de un glicósido y un grupo –OR.

Enlace iónico (Sección 1.2B) Enlace químico que resulta de la atracción electrostática entre un anión y un catión.

Enlace peptídico (Sección 18.3) Nombre especial que se da al enlace amino que se forma entre el grupo a-amino de un aminoácido y el grupo a-carboxilo de otro aminoácido.

Enlace pi (π) (Sección 1.6D) Enlace covalente que se forma por el empalme de orbitales *p* paralelos.

Enlace sigma (σ) (Sección 1.6A) Enlace covalente en el cual el traslape de orbitales atómicos se concentra a lo largo del eje del enlace.

Enol (Sección 11.8A) Molécula que contiene un grupo –OH enlazado a uno de los carbonos de un doble enlace carbono-carbono.

Epóxido (Sección 8.6A) Éter cíclico en el cual el oxígeno es uno de los átomos del anillo de tres miembros.

Espectroscopia molecular (Sección 21.2) Estudio de las frecuencias de radiación electromagnética absorbidas o emitidas por una sustancia y la correlación entre estas frecuencias y los tipos especificos de estructuras moleculares.

Estado de transición (Sección 6.2A) Especie inestable de máxima energía que se forma en el curso de una reacción; máximo de energía en un diagrama de energía potencial.

Estereoisómeros (Sección 4.1) Isómeros que tienen la misma fórmula molecular y están unidos de la misma forma, pero diferente orientación de sus átomos en el espacio.

Esterificación de Fischer (Sección 12.6A) Proceso de formación de un éster por reflujo de un ácido carboxílico con un alcohol en presencia de un catalizador ácido, que generalmente es el ácido sulfúrico.

Esteroide (Sección 17.4A) Lípido animal o vegetal que tiene la estructura característica de un anillo tetracíclico del núcleo esteroide, el cual consta de tres anillos de seis miembros y un anillo de cinco miembros.

Esteroide anabólico (Sección 17.4A) Hormona esteroide (por ejemplo, la testosterona) que promueve el desarrollo y crecimiento de tejidos y músculos.

Estrógeno (Sección 17.4A) Hormona esteroide (por ejemplo, el estradiol), que interviene en el desarrollo y las características sexuales del sexo femenino.

Estructura atómica de Lewis (Sección 1.1C) Símbolo del átomo de un elemento rodeado por un número de puntos igual al número de electrones en su capa de valencia.

Estructura cuaternaria de las proteínas (Sección 18.5C) Ordenamiento de monómeros de un polipéptido para formar un agregado sin enlaces covalentes.

Estructura primaria de las proteínas (Sección 18.4A) Secuencia de aminoácidos de una cadena polipeptídica, la cual se lee desde el aminoácido *N*-tyerminal hasta aminoácido *C*-terminal.

Estructura primaria de los ácidos nucleicos (Sección 19.2A) Secuencia de bases a lo largo de la cadena pentosa-fosfodiéster de una molécula de DNA o RNA, la cual se lee desde el extremo 5' hasta el extremo 3'.

Estructura secundaria de las proteínas (Sección 18.5B) Ordenamientos (conformaciones) de aminoácidos en regiones localizadas de un polipéptido o proteína.

Estructura secundaria de los ácidos nucleicos (Sección 19.2B) Arreglo ordenado de las hebras de ácidos nucleicos.

Estructura terciaria de las proteínas (Sección 18.5C) Ordenamiento espacial tridimensional de todos los átomos de una cadena polipeptídica.

Estructura terciaria de los ácidos nucleicos (Sección 19.2C) Ordenamiento tridimensional de todos los átomos de un ácido nucleico denominado superenroscamiento.

Estructuras contribuyentes (Sección 1.5A) Representaciones de una molécula o ion que difieren únicamente en la distribución de los electrones de valencia.

Éter (Sección 8.1B) Compuesto que contiene un átomo de oxígeno enlazado con dos átomos de carbono.

Éter cíclico (Sección 8.2B) Éter en el cual el oxígeno del éter es uno de los átomos del anillo.

Extremo 3' (Sección 19.2A) Extremo de un polinucleótido en el cual el 3'-OH de la pentosa terminal está libre.

Extremo 5' (Sección 19.2A) Extremo de un polinucleótido en el cual el 5'-OH de la pentosa terminal está libre.

Fenol (Sección 9.4A) Compuesto que contiene un ion –OH enlazado a un anillo bencénico.

Fermentación alcohólica (Sección 20.7B) Vía metabólica por la cual la glucosa se transforma en dos moléculas de etanol y dos moléculas de CO_2.

Fermentación láctica (Sección 20.7A) Vía metabólica por la cual la glucosa se transforma en dos moléculas de ácido láctico.

Flecha curva (Sección 1.5B) Símbolo que se usa para indicar una redistribución de los electrones de valencia.

Flecha de doble cabeza (Sección 1.5A) Símbolo que se emplea para relacionar estructuras contribuyentes.

Flecha en forma de anzuelo (Sección 15.5A) Flecha curva de un solo pico que se usa para indicar el cambio de posición de un solo electrón.

Fosfolípido (Sección 17.5A) Lípido que contiene un glicerol esterificado con dos moléculas de ácido graso y una molécula de ácido fosfórico.

Frecuencia (ϖ) (Sección 21.1) Número de ciclos completos de una onda que paso por un punto en un periodo dado.

Fuerzas de dispersión (Sección 3.8) Fuerzas de atracción intermolecular muy débiles.

Furanosa (Sección 16.2A) Hemiacetal cíclico de cinco miembros de un monosacárido.

Glicol (Secciones 6.4B, 8.2A) Compuesto que contiene dos grupos hidroxilo (–OH) en carbonos adyacentes.

Glicósido (Sección 16.4A) Carbohidrato en el cual el –OH enlazado al carbono anomérico es reemplazado por un grupo

Glucólisis (Sección 20.5) Del griego *glyko,* dulce, y *lysis,* división; serie de 10 reacciones enzimáticas mediante la cual la glucosa se oxida para formar dos moléculas de piruvato.

Grado promedio de polimerización, *n* (Sección 15.2) Subíndice que se coloca fuera del paréntesis de la unidad no redundante más sencilla de un polímero, para indicar que esta unidad se repite *n* veces en el polímero.

Grasa (Sección 17.1B) Triglicérido semisólido o sólido a temperatura ambiente.

Grupo aceto (Sección 12.2B) Un grupo CH_3CO-.

Grupo activador (Sección 9.8A) Cualquier sustituyente de un anillo bencénico que ocasiona que una sustitución aromática electrofílica se efectúe con mayor velocidad que una sustitución en el benceno.

Grupo alcóxido (Sección 8.2B) Grupo –OR, en donde R es un qrupo alquilo.

Grupo alquilo (Sección 3.3.A) Grupo que se deriva eliminando un hidrógeno de un alcano; se representa por el símbolo R-.

Grupo amino (Sección 1.7D) Un átomo de nitrógeno con hibridación sp^3 que se encuentra enlazado con uno, dos o tres grupos de carbono.

Grupo arilo (Sección 9.1) Grupo que se deriva de un compuesto aromático (llamado areno) por eliminación de un H; se representa por el símbolo Ar-.

Grupo bencilo (Sección 9.3A) $C_6H_5CH_2$-, el grupo alquilo que se deriva al eliminar un hidrógeno de un grupo metilo del tolueno.

Grupo carbonilo (Sección 1.7B) Un grupo C=O.

Grupo carboxilo (Sección 1.7C) Un grupo $-CO_2H$.

Grupo desactivador (Sección 9.8A) Cualquier sustituyente de un anillo bencénico que cause que la velocidad de la sustitución aromática electrofílica sea menor que para el benceno.

Grupo fenilo (Sección 9.3A) C_6H_5, el grupo arilo que se deriva al eliminar un hidrógeno del benceno.

Grupo funcional (Sección 1.7) Átomo o grupo de átomos de una molécula que presentan un conjunto característico de propiedades físicas y químicas.

Grupo hidroxilo (Sección 1.7A) Grupo –OH.

Halogenuro de ácido (Secciones 9.7C, 13.1A) Derivado del ácido carboxílico en el cual el –OH del grupo carboxilo es reemplazado por un halógeno, que con más frecuencia es el cloro.

Halogenuro de alquilo (Sección 7.1) Compuesto que contiene un átomo de halógeno que forma un enlace covalente con un grupo alquilo; se representa por el símbolo RX.

Hélice α (Sección 18.5B) Tipo de estructura secundaria en la cual una sección de una cadena polipeptídica se enrosca en forma de una espiral, en el sentdo del giro de las manesillas del reloj.

Hemiacetal (Sección 11.6) Molécula que contiene un –OH, un –OR o un grupo –OAr enlazados con un mismo carbono.

Hertz (Hz) (Sección 21.1) Unidad en la cual se reporta la frecuencia de una onda; s^{-1} (se lee *por segundo*).

Hibridación (Sección 1.6B) Combinación de dos o más orbitales atómicos para formar un nuevo conjunto de orbitales atómicos.
Híbrido de resonancia (Sección 1.5A) Molécula o ion que se describe más correctamente como formada por diversas estructuras contribuyentes.
Hidratación (Sección 6.3B) Adición de agua.
Hidrocarburo (Sección 3.1) Compuesto que contiene únicamente átomos de carbono e hidrógeno.
Hidrocarburo alifático (Sección 3.1) Término alterno para describir un alcano.
Hidrocarburo aromático polinuclear (Sección 9.3C) Hidrocarburo que contiene dos o más anillos aromáticos fusionados.
Hidrocarburo saturado (Sección 3.1) Hidrocarburo que contiene únicamente enlaces simples carbono-carbono.
Hidrofílico (Sección 12.3) Palabra derivada del griego que significa 'que ama el agua'.
Hidrofóbico (Sección 12.3) Palabra derivada del griego que significa 'que odia el agua'.
Hidrógeno α (Sección 11.8A) Hidrógeno unido a un átomo de carbono α.
Hidrógenos equivalentes (Sección 21.6) Hidrógenos que tienen el mismo entorno químico.
Histona (Sección 19.2C) Proteína abundante en los aminoácidos lisina y arginina, esta proteína se encuentra unida con las moléculas de DNA.
Hoja plegada β (Sección 18.5B) Tipo de estructura secundaria en la cual dos secciones de una cadena de polipéptidos se encuentran alineadas en forma paralela o antiparalela una con respecto a la otra.

Imagen en el espejo (Sección 4.1) Reflejo de un objeto en un espejo.
Imida (Sección 13.1D) Compuesto que contiene dos grupos acilo, RCO- o ArCO-, enlazados a un átomo de nitrógeno.
Imina (Sección 11.7) Compuesto que contiene un doble enlace carbono-nitrógeno; también se llama base de Schiff.
Impedimento estérico (Sección 7.4B) Capacidad de un átomo o grupo de átomos de impedir el acceso a un sitio de reacción a consecuencia de su tamaño.
Indice de octano u octanaje (Sección 3.10B) Porcentaje de isooctano de una mezcla de isooctano y heptano que tiene propiedades de golpeteo equivalentes a las de una gasolina de prueba.
Infrarrojo vibracional (Sección 22.1A) Porción de la región infrarroja que abarca de 4 000 a 400 cm^{-1}.
Interacción axial-axial (Sección 3.6B) Interacción entre grupos que ocupan posiciones axiales paralelas en un mismo lado de una conformación de una silla de un anillo de ciclohexano.
Intermediario de reacción (Sección 6.2A) Especie inestable que se forma en el curso de una reacción de dos pasos, y ocupa un mínimo de energía potencial entre dos estados de transición.
Ion amonio cuaternario (4°) (Sección 10.2B) Ion en el cual el hidrógeno está enlazado con cuatro grupos alquilo o arilo y lleva carga positiva.
Ion halogenonio (Sección 6.3C) Ion en el cual un halógeno lleva carga positiva.
Ion hidruro (Sección 11.10B) Átomo de hidrógeno que tiene dos electrones en su capa de valencia; $H:^-$.
Ion oxonio (Sección 6.3B) Ion en el cual el oxígeno está enlazado con otros tres átomos y lleva carga positiva.
Isomería cis, trans (Sección 5.1C) Isómeros que tienen sus átomos unidos en el mismo orden, aunque con distinta disposición espacial por la presencia ya sea de un anillo (Capítulo 3) o de un doble enlace carbono-carbono (Capítulo 5).
Isómeros estructurales (Sección 3.2) Compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero cuyos átomos están unidos en distinto orden.

Jabón (Sección 17.2A) Sal de sodio o potasio de un ácido graso.

Lactama (Sección 13.1D) Una amida cíclica.
Lactona (Sección 13.1C) Un éster cíclico.
Levorrotatorio (Sección 4.7B) Que hace girar el plano de la luz polarizada hacia la izquierda en el polarímetro.
Lípidos (Sección 17.1) Tipo de biomoléculas aisladas de fuentes vegetales o animales mediante extracción con disolventes orgánicos no polares como éter dietílico y acetona.
Lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Sección 17.4A) Partículas plasmáticas con densidad de 1.06 a 1.21 g/mL, que están constituidas aproximadamente por 33% de proteínas, 30% de colesterol, 29% de fosfolípidos y 8% de triglicéridos.
Lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Sección 17.4A) Partículas plasmáticas con densidad de 1.02 a 1.06 g/mL, que están constituidas aproximadamente por 25% de proteínas, 50% de colesterol, 21% de fosfolípidos y 4% de triglicéridos.
L-Monosacárido (Sección 16.2E) Monosacárido que al escribirse como proyección de Fischer, presenta el –OH del penúltimo carbono hacia la izquierda.
Longitud de enlace (Sección 1.2C) Distancia entre los átomos de un enlace covalente.
Longitud de onda (λ) (Sección 21.1) Distancia entre los dos picos consecutivos de una onda.
Luz polarizada en plano (Sección 4.7A) Luz que vibra únicamente en planos paralelos.

Mecanismo de reacción (Sección 6.2) Descripción paso a paso de la manera en que se lleva a cabo una reacción química.
Mercaptano (Sección 8.2C) Nombre común para cualquier molécula que contenga un grupo –SH.
Meta (μ) (Sección 9.3B) Se refiere a los grupos que ocupan las posiciones 1 y 3 en un anillo bencénico.
Método didesoxi de Sanger (Sección 19.4D) Método desarrollado por Frederick Sanger, para determinar la secuencia de bases del DNA.
Mezcla racémica (Sección 4.7C) Mezcla de cantidades iguales de dos enantiómeros.
Micela (Sección 17.2B) Ordenamiento esférico de moléculas orgánicas en solución acuosa, las cuales se agrupan de manera que sus partes hidrofóbicas quedan en el interior de una esfera y sus partes hidrofílicas sobre la superficie de la misma y en contacto con el agua.
Modelo de Watson y Crick (Sección 19.2B) Modelo de doble hélice para la estructura secundaria de una molécula de DNA.
Modelo del mosaico fluido (Sección 17.5B) Una membrana biológica consta de una bicapa de fosfolípidos que contiene proteínas, carbohidratos y otros lípidos embebidos dentro y encima de la superficie de dicha bicapa.
Monómero (Sección 15.1) Del griego *mono,* que significa uno, y *meros,* parte; la unidad más simple no redundante a partir de la cual se sintetiza un polímero.

Monosacárido (Sección 16.2A) Carbohidrato que no puede hidrolizarse para formar un compuesto más simple.

Mutarrotación (Sección 16.2C) Cambio de actividad óptica que ocurre cuando la forma a o b de un carbohidrato se convierte en una mezcla de ambas formas en el equilibrio.

Nucleofilicidad relativa (Sección 7.4A) Velocidad relativa a la cual el nucleófilo reacciona en una sustitución nucleofílica de referencia.

Nucleófilo (Sección 7.2) Átomo o grupo de átomos que puede donar un par de electrones a otro átomo o grupo de átomos para formar un nuevo enlace covalente.

Nucleósido (Sección 19.1) Unidad constitutiva de los ácidos nucleicos, que consta de D-ribosa o 2-desoxi-D-ribosa enlazada con una base amínica aromática heterocíclica mediante un enlace β-*N*-glucosídico.

Nucleótido (Sección 19.1) Nucleósido en el cual una molécula de ácido fosfórico está esterificada con el –OH de un monosacárido, con mayor frecuencia, el 3'–OH o el 5'–OH.

Número de onda ($\bar{\nu}$) (Sección 22.1A) Característica de la radiación electromagnética que es igual al número de ondas por centímetro.

Oligosacárido (Sección 16.7A) Carbohidrato que contiene de cuatro a diez unidades de monosacárido, cada una de ellas unida entre sí por uno o más enlaces glicosídico.

Orbital (Sección 1.1) Región del espacio donde un electrón o un par de electrones pasan del 90 al 95% del tiempo.

Orbital híbrido *sp* (Sección 1.6E) Orbital atómico híbrido que se produce por la combinación de un orbital atómico *s* y un orbital atómico *p*.

Orbital híbrido sp^2 (Sección 1.6D) Orbital atómico híbrido que se produce por la combinación de un orbital atómico *s* y dos orbitales atómicos *p*.

Orbital híbrido sp^3 (Sección 1.6C) Orbital atómico híbrido que se produce por la combinación de un orbital atómico *s* y tres orbitales atómicos *p*.

Orden de prioridad de los grupos funcionales (Sección 11.2B) Sistema de clasificación de los grupos funcionales según su prioridad para los fines de nomenclatura de la IUPAC.

Orto(o) (Sección 9.3B) Se refiere a los grupos que ocupan las posiciones 1 y 2 en un anillo bencénico.

Oxidación (Sección 6.4A) Pérdida de electrones.

Para (p) (Sección 9.3B) Se refiere a los grupos que ocupan las posiciones 1 y 4 en un anillo bencénico.

Paso de iniciación de la cadena (Sección 15.5A) En la polimerización por radicales, formación de radicales a partir de moléculas que contienen únicamente electrones apareados.

Paso de propagación de la cadena (Sección 15.5A) En la polimerización por radicales, reacción entre un radical y una molécula para dar un nuevo radical.

Paso de terminación de la cadena (Sección 15.5A) En la polimerización por radicales, reacción en la cual se combinan dos radicales para formar un enlace covalente.

Paso limitante de la velocidad (Sección 6.2A) El paso en una secuencia de reacción en el cual se atraviesa la barrera de energía potencial más alta; el paso más lento en una reacción de varios pasos.

Penúltimo carbono (Sección 16.2E) El centro quiral de un monosacárido que se encuentra más lejano del grupo carbonilo; por ejemplo, el carbono-5 de la glucosa.

Picos (RMN) (Sección 21.9) Unidades en las cuales se desdobla una señal de RMN; un doblete consta de dos picos; un triplete, de tres picos, y así sucesivamente.

Piranosa (Sección 16.2A) Hemiacetal cíclica de seis miembros de un monosacárido.

Plano de simetría (Sección 4.2) Plano imaginario que atraviesa un objeto y lo divide de modo que una de sus mitades es la imagen en el espejo de la otra mitad.

Plástico (Sección 15.1) Polímero que puede moldearse cuando está caliente y retiene su forma cuando se enfría.

Plástico termofijo (Sección 15.1) Polímero que puede moldearse cuando se prepara por primera vez, pero que una vez que se enfría, se endurece de manera irreversible y no puede volverse a fundir.

Polarímetro (Sección 4.7B) Dispositivo para medir la capacidad de un compuesto para hacer girar el plano de la luz polarizada.

Poliamida (Sección 15.4A) Polímero en el cual cada monómero está unido al siguiente por un enlace amida, como en el nailon 66.

Policarbonato (Sección 15.4C) Poliéster en el cual los grupos carboxilo se derivan del ácido carbónico.

Poliéster (Sección 15.4B) Polímero en el cual cada unidad monomérica está unida a la siguiente por un enlace éster; Por ejemplo, poli(tereftalato de etileno).

Polimerización en cadena (Sección 15.5) Polimerización que consiste en reacciones secuenciales de adición, ya sea de monómeros insaturados o de monómeros que presentan otros grupos funcionales reactivos.

Polimerización por condensación (Sección 15.4) Polimerización en la cual el crecimiento de la cadena ocurre paso a paso entre monómeros bifuncionales. Se llama también polimerización paso a paso.

Polimerización por pasos (Sección 15.4) Polimerización en la cual el crecimiento de la cadena ocurre paso a paso por reacciones entre monómeros bifuncionales; por ejemplo, entre el ácido adípico y hexametilendiamina para formar nailon 66.

Polímero (Sección 15.1) Del griego *poli* que significa muchos, y *meros,* partes. Cualquier molécula de cadena larga que se sintetiza uniendo entre sí muchas partes individuales llamadas monómeros.

Polipéptido (Sección 18.3) Macromolécula que contiene 10 o más aminoácidos unidos por un enlaces peptídicos.

Polisacárido (Sección 16.7A) Carbohidrato que contiene gran número de monosacáridos unidos entre sí por uno o varios enlaces glicosídicos.

Poliuretano (Sección 15.4D) Polímero que contiene el grupo $-NHCO_2-$ como unidad reiterativa.

Posición axial (Sección 3.6B) Posición en la conformación de una cadena de anillo de ciclohexano, la cual se extiende desde el anillo en forma paralela al eje imaginario del mismo.

Posición ecuatorial (Sección 3.6B) Posición en la conformación de silla de un anillo de ciclohexano, la cual se extiende partiendo del anillo en posición aproximadamente perpendicular al eje imaginario de dicho anillo.

Prostaglandina (Sección 17.3) Miembro de la familia de compuestos que tienen un esqueleto de 20 carbonos del ácido prostanoico.

Protección (Sección 21.4) En espectroscopia de RMN, los electrones en torno al núcleo crean sus propios campos magnéticos locales, y por lo tanto, protegen al núcleo del campo magnético aplicado.

Proyección de Fischer (Sección 16.2D) Representación bidimensional de la configuración de un centro quiral; las líneas horizontales representan los enlaces que se proyectan hacia adelante con respecto al centro quiral, y las líneas verticales representan los enlaces que se proyectan hacia la parte de atrás.

Proyección de Haworth (Sección 16.2A) Manera de representar las formas de furanosa y piranosa de los monosacáridos. El anillo se dibuja sobre un plano y se observa a lo largo de su borde, de manera que el carbono anomérico quede a la derecha y el átomo de oxígeno del anillo hacia atrás y a la derecha.

Proyección de Newman (Sección 3.6A) Manera de observar una molécula a lo largo de un enlace carbono-carbono.

Puente de hidrógeno (Sección 8.3A) Fuerza de atracción entre una carga parcial positiva del hidrógeno y una carga parcial negativa de algún átomo cercano de oxígeno, nitrógeno o flúor.

Punto isoeléctrico (pI) (Sección 18.2C) El pH al cual un aminoácido, polipéptido o proteína carece de carga eléctrica neta

Quiral (Sección 4.2) Del griego *cheir,* que significa mano; objetos que no pueden superponerse sobre sus imágenes en el espejo.

R- (Sección 3.3.A) Símbolo que se emplea para representar un grupo alquilo.

R (Sección 4.3) Del latín *rectus,* que significa hacia la derecha; se emplea en la convención R,S para indicar que el orden de prioridad de los grupos de un centro quiral sigue el sentido de las manecillas del reloj.

Racemización (Sección 11.8B) Transformación de un enantiómero puro en una mezcla racémica.

Radiación electromagnética (Sección 21.1) La luz y otras formas de energía radiante.

Radical (Sección 15.5A) Molécula que contiene uno o más electrones desapareados.

Reacción aldólica (Sección 14.2) Reacción de condensación de carbinilo entre dos aldehídos o cetonas para formar un β-hidroxialdehido o una β-hidroxicetona.

Reacción aldólica cruzada (Sección 14.2) Reacción aldólica entre dos aldehídos distintos, dos cetonas distintas o entre estos dos tipos de sustancias.

Reacción bimolecular (Sección 7.3A) Reacción en la cual participan dos especies para dar lugar al estado de transición del paso que limita la velocidad.

Reacción de transferencia de la cadena (Sección 15.5A) En la polimerización por radicales, transferencia de reactividad de un grupo terminal de una cadena a otra durante la polimerización.

Reacción endotérmica (Sección 6.2A) Reacción en la cual la energía de los productos es más alta que la energía de los reactivos; reacción en la cual se absorbe calor.

Reacción estereoselectiva (Sección 6.3C) Reacción en la cual un estereoisómero se forma o se destruye de manera preferente a todos los demás que pueden formarse o romperse.

Reacción exotérmica (Sección 6.2A) Reacción en la cual la energía de los productos es más baja que la energía de los reactivos; reacción en la cual se libera calor.

Reacción regioselectiva (Sección 6.3A) Reacción en la cual se forma o rompe un enlace en determinado sentido con preferencia a todas las demás orientaciones.

Reacción unimolecular (Sección 7.3B) Reacción en la cual sólo una especie participa en el paso limitante de la velocidad que conduce al estado de transición.

Reacción de β-eliminación (Sección 7.6) Eliminación de átomos o grupos de átomos en dos átomos de carbono adyacentes; por ejemplo, eliminación de H y X en un halogenuro de alquilo, o eliminación de H y OH en un alcohol, para formar un doble enlace carbono-carbono.

Reactivo de Grignard (Sección 11.5A) Compuesto organometálico de magnesio del tipo RMgX o ArMgX.

Reducción (Sección 6.4A) Ganancia de electrones.

Región de huellas digitales (Sección 22.1C) Porción de la región infrarroja vibracional que abarca de 1 000 a 400 cm^{-1}.

Regla (*n* + 1) (Sección 21.9) La señal de RMN de ^1H de un hidrógeno o conjunto de hidrógenos equivalentes, se separa en $(n + 1)$ picos por un conjunto de n hidrógenos no equivalentes a él, pero equivalenes entre sí, que se encuentra en el mismo carbono o carbonos adyacentes.

Regla de Markovnikov (Sección 6.3A) Cuando se agrega HX o H_2O a un alqueno, el hidrógeno se une al carbono del doble enlace que tiene mayor número de hidrógenos.

Regla de Zaitsev (Sección 7.6) El principal producto de una reacción de β-eliminación que contiene el doble enlace carbono-carbono más altamente sustituido.

Regla del octeto (Sección 1.2A) Tendencia de los átomos de los elementos del Grupo IA-VIIA a reaccionar de manera tal, que les permita llegar a tener una capa externa de ocho electrones de valencia.

Representación de líneas y ángulos (Sección 3.4) Manera abreviada de dibujar fórmulas estructurales en la cual cada extremo de una línea representa un átomo de carbono y cada línea representa un enlace.

Resina epóxica (Sección 15.4E) Material que se prepara por polimerización, en el cual un monómero contiene por lo menos dos grupos epoxia.

Resolución (Sección 4.8A) Separación de una mezcla racémica en sus enantiómeros.

Resonancia magnética nuclear (RMN) (Sección 21.4) Absorción de radiación electromagnética por un núcleo que gira y "cambio" resultante de su espín de un estado de energía más bajo a otro de mayor energía.

RNA de transferencia (tRNA) (Sección 19.3B) Ácido ribonucleico que transporta un aminoácido específico hacia el sitio donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas en los ribosomas.

RNA mensajero (mRNA) (Sección 19.3C) Ácido ribonucleico que lleva la información genética codificada del DNA a los ribosomas para la síntesis de proteínas.

RNA ribosómico (rRNA) (Sección 19.3A) Ácido ribonucleico que se encuentra en los ribosomas, que son los sitios donde se efectúa la síntesis de proteínas.

Rotación específica (Sección 4.7B) Rotación que se observa del plano de la luz polarizada cuando se coloca una muestra de concentración de 1 g/mL en una celda de 1.0 dm de largo.

Rotación observada (Sección 4.7B) Número de grados que un compuesto hace girar al, plano de la luz polarizada plana.

S (Sección 4.3) Del latín *sinister,* que significa izquierdo; se emplea en la convención R,S para indicar que el orden de prioridad de los grupos sobre un centro quiral sigue un sentido contrario al de las manecillas del reloj.

Sacárido (Sección 16.1) El miembro más simple de la familia de los carbohidratos; por ejemplo, la glucosa.

Saponificación (Sección 13.3C) Hidrólisis de un éster con NaOH o KOH acuoso para formar un alcohol y la sal de sodio o potasio de un ácido carboxílico.

Señal (Sección 21.4) Registro en un espectro de RMN de una resonancia magnética nuclear.

Sistema E,Z (Sección 5.2C) Sistema que especifica la conformación de grupos en torno a un doble enlace carbono-carbono.

Sustitución aromática electrofílica (Sección 9.7) Reacción en la cual un hidrógeno de un anillo aromático es sustituido por un electrófilo.

Sustitución nucleofílica (Sección 7.2) Reacción en la cual un nucleófilo es sustituido por otro.

Sustitución nucleofílica del acilo (Sección 13.2) Reacción en la cual un nucleófilo enlazado al carbono de un carbonilo es reemplazado por otro nucleófilo.

Tautómeros (Sección 11.8A) Isómeros estructurales que difieren por la ubicación del hidrógeno y el doble enlace en relación con O, N o S.

Temperatura de transición de fusión, T_m (Sección 15.3) Temperatura a la cual las regiones cristalinas de un polímero se funden.

Temperatura de transición vítrea, T_g (Sección 15.3) Temperatura a la cual un polímero experimenta transición de sólido rígido a líquido muy visciso.

Tensión angular (Sección 3.6A) Tensión que surge cuando un ángulo de enlace se encuentra comprimido o expandido en comparación con su valor normal.

Tensión esférica (Sección 3.6A) Tensión que surge cuando los átomos que no están enlazados entre sí se ven obligados a quedar muy cercanos uno del otro.

Termoplástico (Sección 15.1) Polímero que puede fusionarse y moldearse para darle forma, la cual retiene cuando se enfría.

Terpeno (Sección 5.4) Compuesto cuya cadena de carbonos puede dividirse en dos o más unidades idénticas a la cadena de carbonos del isopreno.

Tioéster (Sección 20.3A) Éster en el cual un átomo de oxígeno del grupo carboxilato es reemplazado por un átomo de azufre.

Tiol (Sección 8.1C) Compuesto que contiene un grupo –SH (sulfhidrilo).

Trans- (Sección 3.7) Prefijo que significa enfrente de.

Triglicérido (triacilglicerol) (Sección 17.1) Éster formado por glicerol y tres ácidos grasos.

Triglicérido poliinsaturado (Sección 17.1B) Triglicérido que tiene varios dobles enlaces carbono-carbono en las cadenas de hidrocarburo de sus tres ácidos grasos.

Tripéptido (Sección 18.3) Molécula que contiene tres aminoácidos, unidos por enlaces peptídicos.

Z (Sección 5.2C) Del alemán *zusamen*, que significa juntos. Especifica que los grupos de más alta prioridad en los carbonos de un doble enlace se encuentran del mismo lado.

Zwitterión (ion dipolar) (Sección 18.1A) Sal interna de un aminoácido.

ÍNDICE

β-d-fructosa 6-fosfato, 528
β-d-glucopiranosa, 417
α-D-glucosa 6-fosfato, 527
α-D-glucosa, 417-418
α-D-ribofuranosa, 418
α-D-ribosa, 418
α-pineno, 126
α-tocoferol, 459
β-butirolactama, 344
β-caroteno, 131, 457
β-cetoésteres, 375, 379
_-d-glucopiranosa, 417
β-D-glucosa, 417-418
β-D-ribofuranosa, 418
β-D-ribosa, 418
β-glucosidasa, 432
β-hidroxibutirato, 331, 537
β–ocimeno, 130
β–oxidación, de ácidos grasos, 521-525
ε-caprolactama, 344, 393
ε-caprolactona, 343
γ–butirolactona, 343
(R)-gliceraldehído, 411-412
(R)-mevalonato, 454
(S)-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA, 381
(S)-gliceraldehído, 411-412
(S)-ibuprofeno, 325
(S)-ketoprofeno, 325
(S)-metopreno, 353
(S)-Naproxeno, 325
1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 244
1,2-etanodiol, 193
1,2-propadieno, 128
1,2-propanodiol, 193
1,3-bisfofoglicerato, 532
1,4-bencenodiamina, 393
1,4-butanodiol, 196
1,4-dioxano, 194
1,6-diaminohexano, 391-393
1,6-hexanodiamina, 357, 391, 392
10-undecenoato de zinc, 336
15-metil-$PGF_{2\alpha}$, 448
1-butanotiol, 199
1-pentanol, 196
2,2,4-trimetilpentano, 78
2,2-dimetilpropanal, 373
2,3,4-trihidroxibutanal, 93
2,4-dinitrofenol, 234
2,7-octanodiona, 374
2-aminobenzoato de metilo, 327
2-buteno-1-tiol, 199
2-desoxi-D-ribosa, 418, 493
2-fosfoglicerato, 532
2-mercaptoetanol, 195
2-metil-1,3-butadieno, 122
2-metil-1-propanotiol, 195
2-propen-1-ol, 194
3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), 105
3-butanolactama, 344
3-cloropropeno, 166
3-fenil-2-propenal, 283
3-fosfoglicerato, 532
3-hidroxibutanal, 370
3-hidroxibutanoato de etilo, 356
3-metil-butanotiol, 199
3-oxobutanoato de etilo, 375
4-butanolactona, 343
4-clorofenol, 233
4-hidroxipentanal, 309
4-isopropilacetofenona, 257
4-nitroanilina, basicidad, 270
4-nitrofenol, 233
5-hidroxihexanal, 308
6-hexanolactama, 344
6-hexanolactona, 343
6-mercaptopurina, 513

A

abrillantadores ópticos, 446
aceite,
  combustible, 78
  de alcaravea, 109
  de cacahuate, 443
  de coco, 443
  de gaulteria, 338
  de maíz, 443
  de menta, 109
  de oliva, 443
  de palma, 443
  de soya, 443
aceites,
  esenciales, 124
  tropicales, 443, 461
  vegetales, 443
acetaldehído, 282, 285
  a partir del piruvato, 533
  reducción a etanol, 534
acetales, 291-293, 330
  a partir de monosacáridos, 421
acetamida, 343, 351, 352
acetaminofeno, 362
acetato de 11-tetradecenilo, 123
acetato de etilo, 341, 375
acetato de isopentilo, 327
acetato de octilo, 327
acetato de rayón, 432
acetato de vinilo, 406
acetil coenzima A, *vea* acetil-CoA
acetil-CoA, 381, 437, 453
  a partir de ácidos grasos, 525
  a partir de piruvato, 534
acetileno, 10, 23
acetoacetato de etilo, 356, 375
acetoacetil-CoA, 381
acetofenona, 283
acetoína, 444
acetona, 282
  acidez de los hidrógenos α, 367
  anión enolato, 368
  como cuerpo cetónico, 331, 357
  como disolvente aprótico, 177
  pK_a, 49
  reacción aldólica, 370
aciclovir, 495
acidez y
  β-cetoésteres, 375
  ácidos carboxílicos, 43, 322
  alcoholes, 43, 199-202
  aminoácidos, 468-470
  efecto de la resonancia en la, 43
  efecto inductor, 43
  electronegatividad, 42
  estructura molecular, 42-44
  fenoles, 231-235
  hidrógenos α, 367
  iones amonio, 268
  periodicidad química, 42
  pK_a, de ácidos selectos, 41
  tioles, 214
ácido 1,2-bencendicarboxílico, 315
ácido 1,4-bencendicarboxílico, 394
ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4D), 256-257
ácido 2-clorobutanoico, pK_a, 320
ácido 2-hidroxibenzoico, 315
ácido 2-hidroxipropanoico, pK_a, 320
ácido 3-clorobutanoico, pK_a, 320
ácido 3-fenilpropenoico, 314
ácido 3-hidroxibutanoico, 331, 537
ácido 3-oxobutanoico, 317, 330, 331
ácido 4-aminobenzoico (PABA), 240, 285
ácido 4-aminobutanoico, 467
ácido 4-clorobutanoico, pK_a, 320
ácido 5-hidroxihexanoico, 314
ácido 5-oxohexanoico, 314
ácido 6-aminohexanoico, 392
ácido abscísico, 318
ácido acético, 41, 45, 79

ácido acetoacético, 317
  como cuerpo cetónico, 331, 537
  descarboxilación, 330
ácido aconítico, 130
ácido adípico, 300-301, 315, 391-393
ácido alcanfórico, 111
ácido araquídico, 316, 316, 442
ácido araquidónico, 442, 447
ácido argínico, 439
ácido ascórbico, 337, 426, 437
ácido aspártico (Asp, D), 466
ácido bencensulfónico, 236
ácido benzoico, 41, 50, 229, 315
ácido butanodioico, 315
ácido butanoico, 316, 318
ácido butírico, 316
ácido cáprico, 316
ácido caprílico, 316
ácido caproico, 316
ácido carbámico, 394
ácido carbólico, 231
ácido carbónico, 134
ácido cinámico, 314
ácido cítrico, pK_a, 49
ácido cloroacético, pK_a, 321
ácido cólico, 84, 452
ácido conjugado, 38
ácido crómico, 208, 298
ácido débil, 40
ácido decanoico, 316
ácido dicloroacético, pK_a, 320
ácido difosfórico, 341
ácido D-manurónico, 439
ácido dodecanoico, 316
ácido esteárico, 316, 442
ácido etanodioico, 315
ácido fluoroacético, pKa, 320
ácido fórmico, 316
ácido fosfatídico, 454
ácido fosfórico, 41
ácido ftálico, 316
ácido fuerte, 40
ácido fumárico, 130
ácido galacturónico, 439
ácido glicérico, 317
ácido glicólico, 396
ácido glutámico (Glu, E), 466
ácido glutárico, 315
ácido hexadecanoico, 316
ácido hexanodioico, 300, 315, 391
ácido hexanoico, 316, 318
ácido icosanoico, 316
ácido isoftálico, 237
ácido isovalérico, 314
ácido láctico, 88, 285, 396
  en plasma sanguíneo, 337
  pK_a, 48-49, 321
ácido láurico, 316, 442
ácido linolénico, 442
ácido lipoico, 534
ácido maléico, 317
ácido málico, 104
ácido malónico, 315, 331
ácido mandélico, 103
ácido megatomoico, 335
ácido mevalónico, 317, 381
ácido mirístico, 316, 442
ácido nicotínico, 49, 362
ácido nítrico, 13
ácido nitroso, pK_a, 48
ácido octadecanoico, 316
ácido octanoico, 208, 316
ácido oleico, 442
ácido oxálico, 315
ácido oxalosuccínico, 331
ácido palmítico, 316, 442
ácido palmitoleico, 442
ácido *p*-aminobenzoico (PABA), 240, 285
ácido péctico,439
ácido pentanodioico, 315
ácido pentanoico, 316
ácido peracético, 211
ácido peroxiacético, 211
ácido pirofosfórico, 341
ácido pirúvico, 49, 285, 320
ácido propanodioico, 315, 331
ácido propiónico, 316
ácido prostanoico, 446
ácido salicílico, 315, 324, 351
ácido succínico, 315
ácido tartárico, 95, 99, 104
ácido tereftálico, 237, 316
  Kevlar a partir de, 393
  poli (tereftalato de etileno) a partir de, 393
  por oxidación del *p*-xileno, 394
ácido tetradecanoico, 316
ácido tricloroacético, pK_a, 5, 320
ácido trifluoroacético, pK_a, 48, 320
ácido trifluoroacético, pK_a, 48, 321
ácido trifosfórico, 341
ácido vainíllico, 298
ácido valérico, 316
ácido yodoacético, pK_a, 320
ácido α-cetoglutárico, 331
ácido β-cetobutírico, 317
ácido γ-aminobutírico (GABA), 285, 467
ácidos biliares, 451
ácidos carboxílicos, 314, 334
  a partir de alcoholes primarios, 208
  a partir de amidas, 349
  a partir de anhídridos de ácido, 347
  a partir de carbonatación de RMgX, 289
  a partir de cloruros de ácido, 347
  acidez, 43, 319-323
  descarboxilación, 330-334
  espectroscopia de RMN, 561
  espectroscopía IR, 581
  esterificación de Fischer, 326-328
  nombre de las sales de, 322
  propiedades físicas, 317-319
  reacción con bases, 321
  reacción con $SOCl_2$, 329
  reducción con HLA, 323
ácidos desoxirribonucleicos, *vea* DNA, 493
ácidos grasos, 441
  como fuente de energía, 521
  en grasas y aceites, 443
  oxidación β de, 521-523
ácidos nucleicos, 493-511
ácidos ribonucleicos (RNA), *vea* RNA, 503
ácidos y bases de Bronsted-Lowry, 132
ácidos y bases de Lewis, 46-47
acilación de Friedel-Crafts, 243
acilación, Friedel-Crafts, 242
acroleína, 282
actividad óptica, 99-101
adamantano, 83
adenina, 422, 493
adenosina difosfato (ADP), 517
adenosina monofosfato (AMP) 494
adenosina trifosfato (ATP), *vea* ATP
adición anti-, 150
adipamida, 357, 392
adipato de dietilo, 377
ADP, 517
adrenalina, 487
Advil, 105
Aedes aegypti, y fiebre amarilla, 344
agentes oxidantes
  ácido crómico, 207, 236
  ácido nítrico, 300
  ácido peracético, 211
  FAD, 519
  NAD^+, 518
  óxido de plata, 298
  oxígeno, O_2, 76, 299, 425
  PCC, 208
  reactivo de Tollens, 298, 424
  solución de Benedict, 424
  solución de Fehling, 424
  tetróxido de osmio, 153
agentes reductores
  borohidruro de sodio, 300, 356
  Fe, HCl, 241
  H_2, 240, 357
  HLA, 300, 323, 356
  NADH, 518 B
agua dura, 445
agua, 14, 18, 22
alanina (Ala, A), 466
albuterol, 275
alcaloides, 261
alcanfor, 126
alcanos, 52
alcohol butílico, 191
alcohol insaturado, 193
alcohol isobutílico, 191
alcohol isopropílico, 191
alcohol propílico, 191
alcohol *sec*-butílico, 191

alcohol *tert*-butílico, 191
alcoholes, 190-210
  a partir de ácidos carboxílicos, 323
  a partir de aldehídos, 289
  a partir de alquenos, 146
  a partir de cetonas, 299
  a partir de epóxidos, 290
  a partir de ésteres con RMgX, 354
  acidez, 199-200
  basicidad, 200
  clasificación, 192
  deshidratación catalizada con ácido, 204-207
  espectroscopia de RMN, 558
  espectroscopia IR, 581
  insaturados, 193
  isomería cis-trans en, 116
  nomenclatura, 192-193
  oxidación, 207-210
  pK_a, 200
  primaria, 192
  propiedades físicas, 196-197
  puentes de hidrógeno en, 196
  reacción con HX, 201-202
  reacción con metales activos, 200
  reacción con $SOCl_2$, 203
  secundaria, 192
  terciaria, 192
alcóxido, 106
aldehído de la vitamina A (retinal), 294
aldehídos, 27, 282-304
  a partir de alcoholes primarios, 207
  acetales a partir de, 292
  acidez de los hidrógenos α, 367
  aminación reductiva, 303
  espectroscopia de RMN, 561
  espectroscopía IR, 583
  hemiacetales a partir de, 291
  nomenclatura, 282-286
  oxidación, 298-299
  propiedades físicas, 286-287
  racemización en carbonos α, 298
  reacción con alcoholes, 291-293
  reacción con aminas, 293-295
  reacción con RMgX, 289-290
  reacciones aldólicas, 370-374
  reducción, 300-302
  tautomería cetoenólica, 296-298
alditol, 423
aldol, 370
aldolasa, 529
  de aldopentosa, 413
aldosas, 411
aldosterona, 450
aleno, 129
Aleve, 103
algodón, 128, 235, 431
almidón, 430
alquenos, 114, 127
  a partir de halogenuro de alquilo, 180
  calores de hidrogenación, 155
  espectroscopia de RMN, 558
  espectroscopia IR, 580
  estabilidades relativas, 154
  glicoles a partir de, 153
  nomenclatura, 116
  polimerización en cadena, 397, 403
  propiedades físicas, 124
  reacción con Br_2, Cl_2, 148-150, 156
  reacción con H_2, 154-155
  reacción con H_2O/H_2SO_4, 146-148
  reacción con HX, 141-146
  reacción con OsO_4, 153, 158
  reacciones características, 137
  reducción con H_2, 154
alquilación de Friedel-Crafts, 242
alquilbencensulfonatos lineales, 445
alquinos, 114, 117, 124
alquitrán de carbón, 230
amidas, 343
  a partir de anhidridos de ácido, 351
  a partir de ésteres, 352
  a partir de halogenuro de ácido, 351
  espectroscopia IR, 584
  hidrólisis, 350
  reducción, 281
amilopectina, 430
amilosa, 430
amina alifática, 260
amina aromática, 260
amina primaria, 28
amina secundaria, 28
amina terciaria, 28
aminación reductiva, 303
aminas primarias a partir de nitroarenos, 240
aminas, 261-274
  a partir de aldehídos y cetonas, 303
  a partir de reducción de amidas, 356
  alifáticas, 260
  aromáticas, 260
  basicidad, 266-271
  clasificación, 28, 260
  espectroscopia de RMN, 561
  espectroscopia IR, 583
  heterocíclicas aromáticas, 260
  heterocíclicas, 260
  nomenclatura, 262-265
  primarias, 28, 260
  propiedades físicas, 265-271
  reacción con ácidos, 271-274
  secundarias, 28, 260
  separación de compuestos neutros, 272
  terciarias, 28, 260
amino azúcares, 416
aminoácidos, 465-472
  cromatografía de intercambio iónico, 473
  derivados de proteínas, 465
  electroforesis de, 471
  propiedades ácido-base, 468, 470
  punto isoeléctrico, 467, 470
  quiralidad, 465
  titulación ácido-base, 470
  titulación con NaOH, 470
amoniaco, 14, 18, 22, 41
amoxicilina, 110
AMP, 494
andrógenos, 451
androsterona, 450
anemia falciforme, 515
anemia falciforme, 515
anetol, 575
anfetamina, 264, 277, 309
ängstrom (Å), 544
anhídrido acético, 340, 351
anhídrido benzoico, 340
anhídrido carboxílico, 340
anhidrido ftálico, 341
anhidrido succínico, 341
anhídridos de ácido, 340
  hidrólisis, 348
  reacción con alcoholes, 350
  reacción con aminas, 351
anhídridos fosfóricos, 341
anilina, 228, 264
anión, 7
aniones enolato, 367, 368
anisidina, 264
anisol, 228, 246, 249
antagonistas de estrógenos no esteroides, 452
antibióticos β-lactama, 346
anticonceptivos orales, 452
antiestereoselectividad, 149
antihelmínticos, 409
antihistaminas, 111
antraceno, 230
aparato de hidrogenación de Parr, 154
aquiral, 87
aramida, 393
arenos, 114, 223-251
arginina (Arg, R), 466
asfalto, 77
asparagina (Asn, N), 466
aspartame, 490
Aspirina, 447
  a partir de ácido salicílico, 351
  descubrimiento, 325
  pK_a, 48
átomos, configuración electrónica, 2-4
ATP, 494, 517
  en activación de ácidos grasos, 522
  en fosforilación de fructuosa 6-fosfato, 529
  en fosforilación de glucosa, 527
  en transferencia de fosfato, 517
  formación, en glucólisis, 532
azidotimidina (AZT), 494
azúcares no reductores, 424
azúcares reductores, 424

B

balón de bucky, 17
barbital, 363

barbituratos, 363
base conjugada, 38
base de Schiff, 293
base débil, 40
base fuerte, 40
basicidad
  de las aminas, 266
  y capacidad de actuar como grupo saliente, 158, 162
batracotoxina, 266
benceno, 34, 223-225
bencilamina (pKa), 271
benzaldehído, 228, 283, 373
benzo[a]pireno, 231
benzoato de amonio, 321
benzoato de etilo, 378
benzoato de sodio, 321-322
benzocaína, 275, 338
benzofenona, 244, 283
BHT, 256
bicapa de lípidos, 455-457
bisabolol, 129
bisfenol A, 256, 394, 395
Bloch, Konrad, 453
bloqueador solar, 332
bombicol, 221
borohidruro de sodio, 301, 323, 356
bromo (Br), 2
  ácido bromoacético (pKa), 319
  reacción con alquenos, 148-150, 156
  reacción con arenos, 239
bromo perfluoro octano, 169
bromometano, 167
bromuro de cianógeno, 475
bromuro de metilo, 167
bromuro de *sec*-butilo, 166
broncodilatador, 275
Bronsted, Johannes, 38
buckminsterfulereno, 17
butano, 53, 73
butanoato de etilo, 327
butiraldehído, 287

C

calor de reacción, ΔH°, 138
caña de azúcar, 427
capa de valencia, 5
capas electrónicas, 2
capsaicina, 232
Captopril, 105
Carbocaína, 365
carbocationes, 142-143
  a partir de alcoholes, 207
  a partir de alquenos, 141
  a partir de halogenuros de alquilo, 145
  en alquilaciones de Friedel-Crafts, 207
carbohidratos, 411, 432
  digestión y absorción, 5, 64
  disacáridos, 426-428
  monosácaridos, 411-426
  polisacáridos, 430-432
carbón, 79
carbonato de dietilo, 352, 363, 378
carbono α, 296
carbono anomérico, 416
carbono cuaternario, 59
carbono primario, 59
carbono secundario, 59
carbono terciario, 59
carbono α, 367
carboprost, 448
carga formal, 12
cariofileno, 127
Carothers, Wallace M., 391
carvona, 109
catecol, 231
catión isopropilo, 34
catión *tert*-butilo, 34
catión, 7
Cayley, Arthur, 56
cefalosporinas, 346
celulosa, 431
centros quirales, 89-94
cetona, 27
cetonas, 282-304
  a partir de alcoholes secundarios, 208
  acetales a partir de, 291-292
  acidez de los hidrógenos α, 367
  aminación reductiva, 303
  espectroscopía de RMN, 561
  espectroscopia IR, 582
  hemiacetales a partir de, 291
  oxidación, 299-300
  propiedades físicas, 286-287
  racemización en el carbono α, 298
  reacción con alcoholes, 291-293
  reacción con aminas, 293-295
  reacción con RMgX, 289-290
  reacciones aldólicas, 370-374
  reducción, 300-303
  tautomería cetoenólica, 296-297
Chain, Ernst, 346
chicle sin azúcar, 423
ciclo visual, 458
cicloalcanos, 60
  a partir de alquenos, 154
  espectroscopia de RMN, 558
  espectroscopia IR, 579
  fórmula general, 53
  fuente, 76, 78
  nomenclatura, 56, 59
  oxidación, 76
  propiedades físicas, 73, 74
cicloalcanos, 60-62
  conformaciones, 65-68
  dibujos de líneas y ángulos, 60
  fórmula general, 60
  isomería cis-trans, 69-72
  nomenclatura, 60
cicloalquenos, 120-121
ciclobutano, 60
ciclohexano, 60-68
ciclohexanol, 191
cicloocteno, 121
ciclooxigenasa (COX), 325-447
ciclopentano, 60-64
ciclopentanocarbaldehído, 283
cinamaldehído, 283
cinchonina, 102
cisteína, (Cys, C), 466
citosina, 422-493
citrulina, 467
Claisen, Ludwig, 374
Claritina, 111
Cloro, Cl_2
  reacción con alquenos 148-150, 156
  reacción con arenos, 239
clorocromato de piridinio (PCC), 208
clorofluorocarbonos (CFC), 168
cloroformo, 167
clorometano, 18, 168
cloroquín, 275
cloruro de acetilcolina, 278
cloruro de acetilo, 329, 340
cloruro de alilo, 118, 166
cloruro de aluminio
  como ácido de Lewis, 239, 242
  en acilaciones de Friedel-Crafts, 243
  en alquilaciones de Friedel-Crafts, 242
cloruro de bencilcetildimetilamonio, 460
cloruro de benzoilo, 243, 329, 340
cloruro de butanoilo, 329
cloruro de cetilpiridinio, 265, 462
cloruro de etanoilo, 340
cloruro de metileno, 167
cloruro de tetradecilpiridinio, 265
cloruro de tetrametilamonio, 265
cloruro de tionilo, 203, 329
cloruro de vinilo, 118, 166
cloruros de ácido, 340
  a partir de grupos carboxilo, 329
  hidrólisis, 347
  reacción con alcoholes, 350
  reacción con aminas, 351
cocaína, 261
cociente respiratorio, 537
codeína, 262
código genético, 505-507
codón, 505
coenzima A, 522
colecalciferol (vitamina D_3), 459
colestanol, 83
colesterol, 449
  ácidos biliares derivados del, 455
  biosíntesis, 452
  centros quirales, 110
  hormonas esteroides a partir de, 454
  transporte por lipoproteínas, 449
colina, 454
combustible diesel, 77
combustión, de alcanos, 75-76
compuesto aromático heterocíclico, 226-227

compuesto heterocíclico, 226
compuestos aromáticos, 223-251
  acilación de Friedel-Crafts, 243
  alquilación de Friedel-Crafts, 242-243
  alquilación, 242-243, 244
  bromación, 239
  cloración, 239
  espectroscopia de RMN, 560
  espectroscopia IR, 581
  nitración, 240
  nomenclatura, 228-231
  oxidación, 236-237
  sulfonación, 240
  sustitución aromática electrofílica, 238-241
compuestos meso, 95-96
condensación de Claisen inversa, 524
condensación de Claisen, 374-375, 378
  en el mundo biológico, 380-382
  inversa, 524
condensación de Dieckmann, 377
configuración electrónica del estado basal, 3
configuración electrónica, 4
configuración, designación de
  sistema cis-trans, 119
  sistema D,L, 412-413
  sistema E,Z, 120
  sistema R,S, 89-94
conformación de bote, del cicloalcano, 65
conformación de silla, 65, 66, 418
conformación, 63
  de los alcanos, 63-64
  de los cicloalcanos, 64-68
conformaciones, 63-64
coniína, 261
constante de ionización ácida, K_a, 41
constante de Planck, 543
coordenada de reacción, 138
Corey, Robert, 479
coroneno, 231
corteza de cinchona, 102
corteza de sauce, 324
cortisol, 450, 462
cortisona, 450
cracking (desintegración catalítica), del etano, 76
Crafts, James, 242
cresol, 231
Crick, Francis, H.C., 498
cromatina, 502
crotonaldehído, 300
Crutzen, Paul, 168
cuerpos cetónicos, 331, 537
cumarina, 342
Curl, Robert F., 17

D

D-aldohexosas, 413
D-aldotetrosas, 413
D-alosa, 413
D-altrosa, 413
D-arabinosa, 413
Dardos venenosos de rana, 267
D-cetohexosas, 415
D-cetopentosas, 414
D-digitoxosa, 435
decano, 53
dedalera púrpura, 435
Deet, 364
degradación de Edman, 476
Demerol, 262
d-eritrosa, 413
d-eritrulosa, 414
descarboxilación oxidativa del piruvato, 534
descarboxilación, 330-334, 534
deshidratación, 204-207, 316
desoxinojirimicina, 428
desplazamiento de electrones, 19
desplazamiento químico (δ), 547
  RMN de ^{13}C, 556
  RMN de ^{1}H, 554
detección de alcohol en sangre, 209
detergentes, 445-446, 461
dextrometorfano, 262
dextrorrotatorio, 100
d-fructosa, 414, 419, 421
d-galactosa, 413, 420
d-galactosamina, 416
D-glucosa, 413
  ácido ascórbico a partir de, 426
  análisis en química clínica, 425
  como fuente de energía, 521
  dulzura, 421
  estructura cíclica, 416
  fosforilación con ATP, 527
  mutarrotación, 420
  reducción con H_2, 423
D-glucosamina, 416
D-gulosa, 413
di metil éter, 191, 198
diacetilo, 444
diagrama de energía potencial, 138-140
  adición de HCl al 2-buteno, 143
  para una reacción en dos pasos, 139
  para una reacción en un solo paso, 138
  reacción S_N1, 173
  reacción S_N2, 172
diamante, 17
diastereómeros, 86, 93
diciclohexilcetona, 286
diciclopentilamina, 265
diclorometano, 167, 177
dicromato de potasio, 207
  en detección de alcohol en sangre, 209
  oxidación de alcoholes, 208
  oxidación de alquilbencenos, 236
  oxidación en las posiciones bencílicas, 236
  y prueba de alcohol en el aliento, 209
dicumarol, 342
didesoxinucleósido trifosfato (ddNTP), 509-512
dietil cetona, 286
dietil éter, 177, 194, 198, 307
dietilmalonato de dietilo, 363
difenilmetano, 243
Digitalis purpurea, 435
digitoxina, 435
dihidroxicetona, 411, 414
diisocianato de 2,6-tolueno, 395
dimetilacetileno, 118
dimetilformamida (DMF), 177, 344
dimetilmercurio, 32
dimetilsulfóxido, 177
dinucleótido de adenina-flavina, vea FAD
dinucleótido de adenina-nicotinamida, *vea* NAD^+
diol, 193
dióxido de carbono, 15, 17, 290
dipéptido, 472
disacáridos, 426-428
  lactosa, 427
  maltosa, 426
  sacarosa, 427
  trihalosa, 438
disolventes apróticos, 177
disolventes próticos, 176
disparlure, 221
disulfuro de dimetilo, 215
disulfuro, 214
D-lixosa, 413
D-manitol, 424
D-manosa, 413, 420, 437
D-manosamina, 416
DNA, 496-502
  apareamiento de bases en el, 500
  circular, 502
  componentes, 493
  composición de bases, 498
  DNA-A, 501
  DNA-B, 501
  doble hélice, 500
  estructura primaria, 497
  estructura secundaria, 498
  estructura terciaria, 502
  huellas digitales, 510
  modelo de Watson y Crick, 498
  replicación in vitro, 509
  secuencia, 508-511
  superenroscamiento, 502
doble enlace carbono-carbono, 115
doble enlace, 11, 23
doble hélice, 498
dodecano, 53
dominios amorfos, 390
dominios cristalinos, 390
dopamina, 105
D-psicosa, 414
D-ribosa, 413, 493
D-ribulosa, 414
D-sorbosa, 414
D-tagatosa, 414
D-talosa, 413
D-treosa, 413

Duranest, 365
D-xilosa, 413
D-xilulosa, 414
D-yodosa, 413

E

E (entgegen), 120
Edman, Pehr, 476
efecto hidrofóbico, 456
  en agregación de proteínas, 485
  en bicapas de lípidos, 455-457
  en micelas de jabón, 444
efecto inductivo, 43-44
  y acidez de los ácidos carboxílicos, 43-44
  y acidez de los fenoles, 235
  y acidez de los hidrógenos α, 367
  y estabilidad de los carbocationes, 145
efedrina, 110
eicosano, 53
elastómero, 390
electrófilo, 143
electroforesis en gel de poliacrilamida, 508
electroforesis, 471
electrón de valencia, 5
electronegatividad, 7-10
  de los átomos, 8
  y acidez, 42
  y enlaces químicos, 7-9
electrones
  de enlace, 11
  distribución en capas, 2
  no compartidos, 11
eliminación beta, 179, 183
  a partir de alcoholes, 201
  a partir de alquenos, 141, 148
  acilación de Friedel-Crafts, 243
  alcoholes primarios con HX, 203
  alcoholes terciarios con HX, 202
  alquilación de Friedel-Crafts, 242
  alquilación, Friedel-Crafts, 242-243
  condensación de Claisen inversa, 524
  condensación de Claisen, 375
  condensación de Dieckmann, 377
  descarboxilación de ácidos malónicos, 333
  descarboxilación de β–cetoácidos, 330
  eliminación beta, 181
  ésteres con RMgX, 355
  esterificación de Fischer, 329
  formación de imina, 294
  halogenación de alquenos, 150
  halogenación del benceno, 239
  hidrólisis de ésteres, 348
  nitración del benceno, 240
  oxidación con FAD, 520
  oxidación con NAD^+, 519
  oxidación de alquenos con OsO_4, 153
  polimerización del etileno por radicales, 398
  racemización en carbonos α, 298
  reacción aldólica inversa, 524
  reacciones E1, 181-183
  reacciones E2, 182-183
  reacciones S_N1, 172-179
  reacciones S_N2, 171-179
  reducción catalítica de los alquenos, 154
  reducción con $NaBH_4$, 302
  sulfonación del benceno, 241
  sustitución aromática electrofílica, 238
  sustitución nucleofílica, 169, 183
  sustitución nucleofílica, 171-179
  tautomería cetoenólica, 297
eliminación β, 181-183, 204-207
Embden, Gustav, 527
enantiómeros, 86, 93, 99, 102
encefalina, 263
endonucleasa de restricción, 508
endurecimiento, de aceites, 444
enediol, 310
energía de activación, 138
energía de resonancia
  de la piridina, 226
  de la pirimidina, 226
  del benceno, 225
  del furano, 227
  del pirrol, 227
enfermedad de Parkinson, 105
enlace axial, 65
enlace covalente no polar, 9
enlace covalente polar, 9
enlace covalente
  modelo de enlace valencia, 21-25
  modelo de Lewis, 6-12
enlace disulfuro, 481
enlace ecuatorial, 65
enlace glicosídico, 422
enlace peptídico, 472, 479
enlace pi (π), 23
enlace sigma (σ), 21
enlace simple, 11
enlaces iónicos, modelo de Lewis, 7-8
epibatidina, 278
epinefrina, 275, 488
epóxidos, 211-214, 290
eritritol, 423, 424
eritrosa, 94
escarabajo bombardero, 258
escualeno, 454
espatulenol, 128
espectro de RMN de ^{13}C
espectro de RMN de ^1H
  1,1-dicloroetano, 554
  1-metilciclohexeno, 559
  1-propanol, 559
  3-pentanona, 566
  4,4-dimetil-pentanona, 566
  acetato de metilo, 548
  acetato de *tert*-butilo, 551
  ácido 2-metilpropanoico, 562
  butanal, 562
  tolueno, 560
espectro electromagnético, 543
espectros IR
  1-hexanol, 582
  3-metil-2-butanona, 577
  ácido pentanoico, 585
  butanoato de etilo, 585
  butilamina, 583
  ciclohexeno, 581
  decano, 581
  mentona, 584
  N-metilpropanamida, 586
  tolueno, 583
espectroscopia de RMN con ^{13}C, 556-558
espectroscopia de RMN, 543-566
  de ácidos carboxílicos, 561
  de alcanos, 558
  de alcoholes, 559
  de aldehídos, 561
  de alquenos, 558
  de aminas, 561
  de cetonas, 561
  de compuestos aromáticos, 560
  de ésteres, 562
  desdoblamiento de señales, 554-555
  desplazamiento campo más alto, 549
  desplazamiento campo más bajo, 549
  desplazamiento químico (δ), 547
  desplazamientos químicos ^{13}C, 556
  desplazamientos químicos ^1H, 552
  estados de espín nuclear, 546
  hidrógenos equivalentes, 549
  integración de las áreas de las señales, 551
  integración de las señales, 551-552
  orígenes, 546
  protección y desprotección, 547
  regla n + 1, 554
espectroscopia infrarroja, *vea* espectroscopia IR, 576
espectroscopia IR, 577-586
  activa en infrarrojo, 577
  de ácidos carboxílicos, 584
  de alcanos, 579
  de alcoholes, 581-582
  de aldehidos, 584
  de alquenos, 581
  de amidas, 586
  de aminas, 583
  de cetonas, 584
  de ésteres, 582
  del benceno y sus derivados, 582
  región de huellas digitales, 579
  tablas de correlación, 579
  vibracional, IR 577
  vibraciones de elongación, 578-579
  vibraciones de flexión, 578-579
  vibraciones moleculares, 578-579
espectroscopia molecular, 545
espuma de poliuretano *(styrofoam)*, 397
espumas de poliuretano, 395
estado de transición, 138
estanozolol, 452
éster carbámico, 363

estereoisómeros, 86
compuesto meso, 95
diastereómero, 86
enantiómero, 86
regla 2^n, 93
ésteres como agentes saborizantes, 327
ésteres del ácido fosfórico, 343
ésteres fosfóricos, 343
ésteres, 341
a partir de anhídridos de ácido, 351
a partir de cloruros de ácido, 350
a partir de esterificación de Fischer, 326-328
acidez de los hidrógenos β, 369
espectroscopia de RMN, 562
espectroscopia IR, 585
hidrólisis, 347-350
nomenclatura, 341
reacción con aminas, 352
reacción con RMgX, 354
reducción, 356
esterificación de Fischer, 326-328
esteroides anabólicos, 451
esteroides, 448-453
ácidos biliares, 451
colesterol, 449
hormonas esteroides, 449
estireno, 228
estradiol, 451
estriol, 451
estrona, 450, 451
estructura cuaternaria, de los polipéptidos, 484
estructura de Kekulé para el benceno, 223
estructura electrónica de los átomos, 2-6
estructura primaria
de polipéptidos y proteínas, 474-478
del DNA, 496
estructura secundaria
de polipéptidos y proteínas, 479
del DNA, 498
estructura terciaria
de polipéptidos y proteínas, 481
del DNA, 502
estructuras contribuyentes, 19-20
estructuras de Lewis, 5-12
etanal, vea acetaldehído
etano, 52, 63, 73
a partir de gas natural, 76
cracking (desintegración catalítica), 76
pKa, 41
etanodionato de dietilo, 378
etanol, 196
etanolamina, 455
etanotiol, 195, 199
éter etil vinílico, 191
éteres, 190
como aceptores de puentes de hidrógeno, 197
espectroscopia IR, 581
nomenclatura, 194-195
propiedades físicas, 197-198
reacciones, 210
etidocaína, 365
etil éter, 194
etilendiamina, 395
etilenglicol dimetil éter, 198
etilenglicol, 193, 391
acetales con, 293
poliéster dacrón a partir de, 393
a partir de óxido de etileno, 212
propiedades físicas, 198
etileno, 10, 23
transformación a óxido de etileno, 211
por cracking (desintegración catalítica) del etano, 76
a partir de HDPE, 401
a partir de LDPE, 399
polimerización de, 137
etilisopropil cetona, 286
etilmercaptano, 195
etilnicotinato, 362
etóxido de sodio, 201
eugenol, 232

F

FAD, 519
en oxidación de ácidos grasos, 520, 522
mecanismo de oxidación por, 520
transferencia de ion hidruro al, 520
FADH2, 519
Faraday, Michael, 223
fármacos antivirales, 495
farnesol, 127
fenacetina, 362, 574
fenantreno, 230
fenilalanina (Fe, F), 466
fenobarbital, 364
fenol, 41, 51, 228
fenoles, 231-236
reacciones ácido-base, 235
acidez, 232-234
separación de los alcoholes, 236
fermentación alcohólica, 533
fermentación láctica, 533
feromonas sexuales, 123, 124
filtros solares, 332
Final Call, 209
Fischer, Emil, 326, 412, 415
fitoalexinas, 234
flecha curva, 19
flecha en forma de anzuelo, 398
flecha
curva, en desplazamiento de electrones, 19
de doble cabeza, en resonancia, 19
en forma de anzuelo, 398
Fleming, Sir Arthur, 346
Florey, Sir Howard, 346
fluoruro de sulfurilo, 167
Fluosol DA, 169
formaldehido, 11, 15, 282, 285, 373
como agente bactericida, 309
modelo de empalme de orbitales, 23
polaridad, 18
formamida, 352
formato de etilo, 327, 378
fórmula estructural condensada, 26
fosfato de dihidroxicetona, 385, 529
fosfato de piridoxal, 343
fosfina, 167
fosfoacilgliceroles, 455
fosfodiesterasas de veneno de serpiente, 456
fosfoenolpiruvato, 532
fosfolipasa, 456
fosfolípidos, 454-456
fosgeno, 394
fotones, 543
fragmentos de restricción, 509
Franklin, Rosalind, 498
frecuencia (v), 543
Freones, 168-169
Friedel, Charles, 242
fructosa 1,6-bisfosfato, 385, 529
fructosa 6-fosfato, 436
ftalimida, 345
fuerzas de dispersión, 74
fuerzas intermoleculares, 73
furano, 227, 417
furanosa, 417
furanósido, 422
furfural, 374

G

gas de síntesis, 78
gas licuado de petróleo (GLP), 77
gas natural, 76
gas noble, 6
gasolina, 78
geranial, 208, 282
geraniol, 126, 208
Gilbert, Walter, 509
gliceraldehído 3-fosfato, 385, 529
gliceraldehído, 411
glicerina, 193, 441
glicerol, 193
en fosfolípidos, 454
en triglicéridos, 441
glicina (Gly, G), 466
glicógeno, 431
glicol, 193
glicoles a partir de alquenos, 153
glicólisis, 525-532
glicósidos, 422
GLP, 76
glucagon, 489
glucitol, 423
glucosa oxidasa, 425
glucosa-6-fosfato, 343, 436
glutamina (Gln, Q), 466
glutatión, 490
gosipol, 235
gosonorol, 128

grasas animales, 443
grasas animales, 443
Grignard, Victor, 287
grupo acetilo, 351
grupo aceto, 317
grupo acilo (RCO-), 340
grupo alcóxido, (OR), 194
grupo alilo, 118
grupo alquilo, 57
grupo amino, 28
grupo Ar- (grupo arilo), 114, 223
grupo arilo (Ar-), 114, 223
grupo bencilo, 229
grupo butilo, 57
grupo carbaldehído, 283
grupo carbonilo, 27, 286
grupo carboxilo, 28, 314
grupo de saliente, 176
grupo directores orto/para, 246
grupo fenilo, 114, 228
grupo guanidino, 469
grupo hidroxilo, 26, 190
grupo imidazol, 469
grupo isobutilo, 57
grupo isopropilo, 57
grupo mercapto, 195, 285
grupo metileno, 53
grupo oxo, 285
grupo propilo, 58
grupo *sec*-butilo, 57
grupo sulfhidrilo, 191
grupo *tert*-butilo, 57
grupo vinilo, 118
grupos activadores, 247
grupos desactivadores, 247
grupos directores meta, 245, 246
grupos funcionales, 26-29
  amida, 343
  anhídrido fosfórico, 341
  anhídrido, 340
  éster, 341
  grupo aceto, 317
  grupo acilo, 340
  grupo alcoxilo, 194
  grupo amino, 28
  grupo carbaldehído, 283
  grupo carboxilo, 28, 314
  grupo del ácido sulfónico, 238
  grupo hidroxilo, 26, 190
  grupo mercapto, 285
  grupo oxo, 285
  grupo sulfhidrilo, 191
  halogenuro de ácido, 340
  imida, 344
  lactama, 343
  lactona, 343
  orden de prioridad, 285
guanidina, pK_b, 271
guanina, 422, 493
gusano barrenador del maíz europeo, 123
gusano de seda, 124, 221

H

haloalcano, *vea* halogenuro de alquilo
haloformas, 167
halogenación
  de alquenos, 148-150, 156
  de arenos, 238-239
halogenuro de acilo, 243
halogeruros de alquilo, 166-169
Haworth, Sir Walter N., 416
HDPE, 402
hélice-α, 480
hem, 483
hemiacetal cíclico, 291, 416-421
hemiacetales, 291, 416
hemigosipol, 235
hemoglobina, 484-485
heptadecano, 53
heptano, 53, 73
heptosa, 411
heroína, 262
hertz (Hz), 543
hexadecano, 53
hexadecanoato de hexadecilo, 360
hexametilendiamina, 357, 391, 392
hexametilentetramina, 310
hexanamida, 351-352
hexano, 53, 73
hexanodiamida, 357, 392
hexanodiorato de dietilo, 377
hexilresorcinol, 236
hexosa, 411
hibridación de orbitales atómicos, 21-25
hidratación de alquenos, 140
hidrocaburos aromáticos polinucleares (PAH), 230
hidrocarburo alifático, 52
hidrocarburo insaturado, 114
hidrocarburo saturado, 52
hidrocarburo, 52
  alifático, 52
  no saturado, 114
  saturado, 52
hidroclorofluorocarbonos (HCFC), 168
hidrocortisona, 462
hidrofílico, 319
hidrofluorocarbonos (HFC), 168
hidrofóbico, 319
hidrógeno α, 296
hidrógeno primario, 59
hidrógeno secundario, 59
hidrógeno terciario, 59
hidrógeno α, 367
hidrógenos equivalentes, 549-551
hidrólisis
  de acetales, 293
  de amidas, 349
  de anhídridos de ácido, 347
  de cloruros de ácido, 347
  de ésteres, 348-349
  de iminas, 295
hidroquinona, 231, 257-258
hidroxitolueno butilado, 256
hidruro de aluminio y litio (HLA), 301, 356
  reducción de ácidos carboxílicos, 323
  reducción de aldehídos, 302
  reducción de amidas, 356
  reducción de cetonas, 302
  reducción de ésteres, 356
histamina, 488
histidina (His, H), 466
histonas, 502
Hodgkin, Dorothy Crowfoot, 482
hoja plegada β, 481
Homosalato, 333
hormona juvenil de los insectos, 353
Hückel, criterios de aromaticidad, 226
Hückel, Eric, 226

I

ibuprofeno, 105
imagen en el espejo, 86
imaginología de resonancia magnética (IRM), 557
imidas, 343, 344
imidazol, 227
iminas, 293, 295
impedimento estérico, 174
índice de deficiencia de hidrógeno, 563
índice de octano (octanaje), 78
indol, 228, 264
infijo, 61
Ingold, Christopher K., 89
inhibidores de la glicosidasa, 428
iniciación de la cadena, 398
inositol, 455
insulina, humana, 482
interacción axial-axial, 67
interacciones de asta bandera, 66
intermediario carbonilo tetrahédrico de la adición, 287
intermediario de reacción, 139
intermediario de reacción, 139
intolerancia a la lactosa, 526
ion acilio, 243
ion bicarbonato (pKa), 41
ion bromonio, 149
ion carbonato, 18, 19
ion cloronio, 239
ion difosfato, 341
ion fenóxido, 232
ion guanidinio, 271
ion halogenonio, 149
ion hidronio, pK_a, 41
ion hidruro, 301
  en reducción con $NaBH_4$, 301
  transferencia en oxidaciones con FAD, 520-521
  transferencia en oxidaciones con NAD^+, 518-519, 531-532
ion nitronio, 240
ion oxonio, 147, 200
ion pirofosfato, 342, 522

ion trifosfato, 341
IRM (imaginología de resonancia magnética), 557
isobutano, 59
isobutileno, 118
isobutilmercaptano, 195
isocianato, 394
isoleucina (Ile, I), 466
isomería cis-trans
  en alquenos, 116
  en cicloalcanos, 69-72
  en cicloalquenos, 120-121
  en dienos, trienos, etc., 121-122
isomería estructural, 53, 56
isómeros estructurales, 53-56, 74
isómeros
  cis-trans, en alquenos, 116
  cis-trans, en cicloalcanos, 70
  compuestos meso, 95-96
  diastereómeros, 86
  enantiómeros, 86
  estereoisómeros, 86
  estructurales, 53
isopentano, 59
isopreno, 124-125
isoquinolina, 264
isotiocianato de fenilo, 477
jabones, 444-445
jarabe de maíz, 421

K

Kekulé, August, 223
Kendrew, John, 483
Kevlar, 393
Kroto, Harry W., 17

L

Lactaid, 526
lactamas, 343
lactasa, 525
lactato deshidrogenasa, 533
lactona, 341
lactosa, 421, 427
laurel de California, 124
L-DOPA, 105
LDPE, 399
lecitina, 455
leucina (Leu, L), 466
levorrotatorio, 100
Lewis, Gilbert N., 5, 46
Lexan, 394
l-fucosa, 429, 436
L-gliceraldehído, 413
licopeno, 131
lidocaína, 365
limoneno, 126, 162
Link, Carl, 342
lípidos, 441-460
  bicapas de lípidos, 455-457
  esteroides, 448-453
  fosfolípidos, 454-456
  grasas y aceites, 443
  lipoproteínas de alta densidad, 449
  lipoproteínas de baja densidad, 449
  prostaglandinas, 446-448
  vitaminas liposolubles, 457-460
lipoproteínas de alta densidad (HDL), 449
lipoproteínas de baja densidad (LDL), 449
LiquiVent, 169
lisina (Lys, K), 466
Lister, Joseph, 231
longitud de enlace, 9
longitud de la cadena, 399
longitud de onda (λ), 543
loratadina, 111
Lowry, Thomas, 38
Lucita, 397
luz polarizada en un plano, 99
Lycra, 394
Lynen, Feodor, 453

M

maltasa, 525
maltosa, 426
margarina, 444
Markovnikov, Vladimir, 141
Maxam, Allan, 509
mecanismos de reacción, 138-140
  formación de acetal, 292
  cloruro de ácido con amoniaco, 351
  deshidratación de alcoholes catalizada con ácido, 206
  deshidratación de producto aldólico catalizada con ácido, 372
  adición de HX a alquenos, 142
  adición de X_2 a alquenos, 150
  alquilación de compuestos aromáticos, 242, 244
  deshidratación de un producto aldólico catalizada con base, 372
  hidratación de alquenos catalizada con ácido, 147
  hidrólisis de un epóxido catalizada con ácido, 212
media reacción, 151-152
melatonina, 488
melaza, 421
menadiona, 460
mentol, 82, 126, 208
mentona, 208
meperidina, 262
mepivacaína, 365
meprobamato, 364
mercaptano, 195
meta, 228
metanal, *vea* formaldehído
metandrostenolona, 451
metanfetamina, 309
metano, 13, 22, 52, 73
  a partir de gas natural, 76
  calor de combustión, 84
  oxidación con O_2, 75
metanol, 78, 190
metanotiol, 191, 199
metenamina, 310
metil cloroformo, 167
metil *tert*-butil éter (MTBE), 194, 220
metil tert-butil éter, 162
metilacetileno, 118
metilamina, 265
metilciclohexano, 67
metionina (Met, M), 466
método didesoxi, 509
metóxido de sodio, 201
Meyerhof, Otto, 527
mezcla racémica, 101
micela, 444
micra (μ), 544
micrómetro (μm), 544
miel, 421
mioglobina, 482
Miotón, 232
mirceno, 125
misoprostol, 448
modelo de enlace valencia, 21-25
modelo de mosaico fluido, 455
modelo de repulsión del par electrónico en la capa de valencia (VSEPR), 13-16
Molina, Mario, 168
monómero, 137, 388
monosacáridos, 411-426
  amino azúcares, 416
  dulzura, 421
  estructura cíclica, 416-421
  forma alfa, 417
  forma beta, 417
  formación de acetales, 421
  formas hemiacetales, 416
  glicósidos, 421-423
  mutarrotación, 420-421
  N-glicósidos, 423
  nomenclatura, 412
  oxidación, 424
  propiedades físicas, 421
  proyecciones de Fischer, 412
  proyecciones de Haworth, 416
  reducción, 423
morfina, 262
morfolina, 270, 277
Motrin, 105
MTBE, 194, 220
mutarrotación, 420-421
Mylar, 393

N

N,*N*-dietiltoluamida (Deet), 364
N-acetil-D-glucosamina, 416, 429, 438
NAD^+, 518
  mecanismo de oxidación con, 519
  oxidación de un alcohol, 519
  oxidación del gliceraldehído 3-fosfato, 530
  transferencia de ion hidruro al, 519
  β–oxidación de ácidos grasos, 524

NADH, 518
  reducción de acetaldehído con, 534
  reducción de piruvato con, 532
naftaleno, 230
naftas, 78
nailon 6, 393
nailon 6,10, 405
nailon 66, 392
nanómetro (nm), 544
naproxeno de sodio, 104
N-glicósidos, 422
niacina, 49, 362
nicotina, 261
nicotinamida, 362
ninhidrina, 471
Nirenberg, Marshall, 505
nitrobenceno, 246, 249
nivel de energía principal, 2
N-metilacetamida, 344
N-metilanilina, 264
nomenclatura de la IUPAC, 61-62
Nomex, 405
nonadecano, 53
nonano, 53
noradrenalina, 271
norepinefrina, 271, 488
noretindrona, 451
Novocaína, 277, 365
Noyori, R., 301
nucleofilicidad, 174
nucleófilo, 169
nucleósido difosfato, 494
nucleósido monofosfato, 494
nucleósido trifosfato, 494
nucleósidos, 493
nucleótidos, 494
número de onda, 577

O

octadecano, 53
octano, 53, 73
octosa, 411
oligopéptidos, 472
opsina, 294
orbital *p*, 2
orbital S, 2
orbital, 2
orbitales atómicos, 3
  2*p*, formas, 3
  2*s*, formas, 3
  enlaces covalentes por empalme de, 21
  hibridación, 21
  orden de llenado, 4
orbitales híbridos *sp*, 23
orbitales híbridos sp^2, 23
orbitales híbridos sp^3, 33
orbitales híbridos, 21-25
Orlon, 397
ornitina, 467
orto, 228
oxalato de dietilo, 378
oxalato de monopotasio, 336
oxanamida, 385
Oxibenzona, 333
oxidación, 151
  de alcanos, 75
  de alcoholes, 207-210
  de aldehídos, 298
  de alquenos, 153
  de alquilbencenos, 236
  de cetonas, 299
  de monosacáridos, 422, 424
  de tioles, 214
óxido de ciclohexeno, 211
óxido de cromo (VI), 207
óxido de etileno, 194, 210
  a partir de etileno, 211
  como esterilizador químico, 212
  reacción con RMgX, 289
óxido de plata, 298
óxido de propileno, 210

P

Padimato A, 333
palmitato de cetilo, 360
palmitato de pentaeritrilo, 461
par iónico, 239
para, 228
paso limitante de la velocidad, 139
Pauling, Linus, 7, 19, 21, 478
PCC, *vea* clorocromato de piridinio, 208
penicilinas, 346
pentadecano, 53
pentano, 53, 73
pentosa, 411
penúltimo carbono, 413
perborato de sodio tetrahidratado, 446
perfluorodecalina, 169
perfluorotripropilamina, 169
peroxidasa, 425
Perutz, Max, 483
PET, 390, 393
petróleo, 76-78
pez globo, 69
p-fenilendiamina, 393
picos, 554
pie de atleta, 336
pindona, 386
piperidina, 260
pirano, 417
piranosa, 417
piranósido, 422
piretrina II, 132
piretrosina, 132
piridina, 227, 260
piridoxamina, 277
pirimidina, 227, 493
pirofosfato de farnesilo, 454
pirofosfato de isopentilo, 381-382
pirrol, 227, 260
pirrolidina, 260
piruvato
  descarboxilación a acetaldehído, 533
  descarboxilación oxidativa, 534
  formación, en la glucólisis, 532
  reducción a lactato, 533
pisatina, 234
pK_a
  de ácidos carboxílicos, 43, 320
  de ácidos selectos, 41
  de alcoholes, 199
  de aminoácidos, 468
  de hidrógenos α, 367
  de iones amonio, 268-269
  de nucleósido difosfatos, 494
  de nucleósido trifosfatos, 494
  de nucleótidos, 494
  de tioles, 214
pK_a, de aminas, 266-271
plano de simetría, 87
plástico termofijo, 388
plásticos, 388, 399, 401
Plexiglas, 397
p-metoxicinamato de octilo, 332
polaridad, 9, 17
polarímetro, 99
poli (acetato de vinilo), 406
poli (adipato de etileno), 391
poli (alcohol vinílico), 406
poli (cloruro de vinilo) (PVC), 397
poli (metacrilato de metilo), 397
poli (tereftalato de etileno), 390, 393
poliacrilonitrilo, 397
poliamida quiana, 495
policarbonatos, 394
poliéster dacrón, 394
poliéster Kodel, 404
poliésteres, 391-394
poliestireno, 397
polietileno de alta densidad (HDPE), 402
polietileno de baja densidad (LDPE), 399
polietileno, 397-403
polimeración por pasos, 391-397
  poliamidas, 391
  policarbonatos, 394
  poliésteres, 394
  poliuretanos, 395
  resinas epóxicas, 397
polimerización en cadena, 398-403
polímeros, 388-403
  amorfos, 390
  cristalinos, 390
  elastómeros, 390
  en cadena, 397-403
  estirados en frío, 392
  estructura, 388
  forma, 390
  grado de polimerización, *n*, 389
  nomenclatura, 389
  polimerización de Ziegler-Natta, 401

por pasos, 391-397
temperatura de transición de fusión, T_m, 390
temperatura de transición vítrea, T_g, 390
polipéptidos y proteínas, 472-485
estructura cuaternaria, 484-485
estructura primaria, 474-478
estructura secundaria, 479-481
estructura terciaria, 481-484
estructura tridimensional, 478
polipropileno, 397
polisacárido, 426
polisacáridos, 426, 430-432
amilopectina, 430
amilosa, 430
celulosa, 431
glicógeno, 431
almidón, 430
poliuretanos, 394
porfirina, 483
posición bencílica, oxidación en la, 236-237
p-quinona, 258
Precor, 353
Prelog, Vladimir, 89
presión osmótica, 430
procaína, 278-365
profármaco, 310
progesterona, 101, 449
prolina (Pro, P), 466
propagación de la cadena, 399
propano, 73, 76, 84
propanoato de calcio, 321
propanona, 282
propenal, 282
propilenglicol, 193
propileno, 118
propionaldehído, 287
propranilo, 365
prostaglandinas, 446-448
proteínas, 472-485
análisis de aminoácidos, 474-475
estructura cuaternaria, 484-485
estructura primaria, 474-478
estructura secundaria, 479-481
estructura terciaria, 481-484
Proventil, 275
proyección de Fischer, 412
proyección de Haworth, 416-417
proyección de Newmann, 63
prueba del espejo de plata, 299
puente de ion halogenanio, 149
puentes de hidrógeno, 265-266
en ácidos carboxílicos, 317
en alcoholes, 196-197
en aminas, 265-266
en hélice-α, 480
en hoja plegada β, 481
en nailon estirado en frío, 62, 392
en polipéptidos, 480
punto isoeléctrico (pI), 470-471
purina, 228, 264, 493
púrpura visual, 294
p-xileno, 394

Q

queroseno, 77
quetosa, 411
quimotripsina, 106, 476
quinina, 102
quinolina, 264
quiral, 86
quiralidad, 86, 107
quitina, 472, 415, 438

R

racemetorfano, 262
radiación electromagnética, 543-544
radical, 398
rayón, 432
reacción aldólica inversa, 529
reacción bimolecular, 171
reacción de transferencia de la cadena, 399
reacción endotérmica, 138
reacción estereoselectiva, 148-150, 156
adición de X_2 a alquenos, 149
oxidación de alquenos con OsO_4, 153, 158
reacción exotérmica, 138
reacción regioselectiva, 141
reacción unimolecular, 173
reacciones ácido-base, 38-47
concepto de Brönsted-Lowry, 38
concepto de Lewis, 46-47
posición de equilibrio en, 44
reacciones aldólicas cruzadas, 373
reacciones aldólicas, 370, 374
cruzadas, 373
intramoleculares, 374
inversas, 529
mecanismo, 370
reacciones E1, 181
reacciones E2, 182
reacciones S_N1, 172-179
reacciones S_N2, 171-179
reactivo de Tollens, 298, 424
reactivos de Grignard, 287-290
a partir de halogenuros de alquilo, 287-288
basicidad, 287
carbonación, 289
polaridad, 288
reacción con aldehídos, 289-290
reacción con cetonas, 289-290
reacción con CO_2, 289-290
reacción con donadores de protones, 288
reacción con epóxidos, 290
reacción con ésteres, 354-355
reducción catalítica
de alquenos, 154-155
de monosacáridos, 423
de triglicéridos polinsaturados, 443
del benceno, 225
reducción, 151
de ácidos carboxílicos, 323
de ácidos grasos, 443
de aldehídos, 299
de alquenos con H_2, 154-155
de amidas, 356
de cetonas, 299
de enlaces disulfuro, 481
de ésteres, 356
de iminas, 303
de monosacáridos, 423
de nitroarenos, 240
de triglicéridos poliinsaturados, 443
reformación catalítica, 77
regioselectividad
adición de HX a alquenos, 141
hidratación de alquenos catalizada con ácido, 146
regla de Markovnikov, 141
regla de Markovnikov, 141
regla de Saitsev, 180, 204
regla del octeto, 6
reglas de prioridad, en el sistema R,S, 89-94
remolacha, 427
representación de líneas y ángulos, 60
Rescula, 462
resinas epóxicas, 395
resolución, 102-104
resonancia, 18-20
y acidez de los ácidos carboxílicos, 43
y acidez de los fenoles, 232-234
y acidez de los hidrógenos α, 367
y basicidad de la guanidina, 271
y basicidad de las aminas aromáticas, 270
resorcinol, 231
retinal (aldehído de la vitamina A), 295
retinol, 457
retrovirus, 494
riboflavina, 520
rimantadina, 309
RNA de transferencia, 503
RNA mensajero, 504
RNA ribosómico, 503
RNA, 503-505
de transferencia, 503
mensajero, 504
ribosómico, 503
rodopsina, 294, 458
rotación específica, [α], 100
rotación observada, 100
Rowland, Sherwood, 168
ruibarbo, 336

S

sacárido, 411
Salbutamol, 275
salicilato de acetilo, 351
salicilato de metilo, 338
salicina, 324, 438
Sanger, Frederick, 474, 509
sangre, artificial, 169

sangre, clasificación ABO, 429
santonina, 131
saponificación, 348, 444
Saran, 397
Seldane, 111
serina (Ser, S), 466
serina, 455
serotonina, 228, 275, 488
sexteto aromático, 227
Sharkey, Tom, 125
síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 494
sistema D,L, 412-413
sistema R,S, 89
sitio de enlace, 106
Smalley, Richard, 17
sodio, reacción con alcoholes, 200
solución de Benedict, 424
solución de Fehling, 424
sorbato de potasio, 336
sorbitol, 423
Spandex, 395
spermaceti, 360
succinato de dietilo, 341
succinimida, 345
sucrasa, 525
sucrosa, 427
sulfato de Dexedrina, 264
sulfuro de carbonilo, 167
sulfuro de di metilo, 195
sulfuro de etilisopropilo, 195
sulfuro, 195
sustancias de los grupos sanguíneos, 429
sustitución alifática nucleofílica, 169-179
  efecto del disolvente, 176
  efecto del grupo saliente, 176
  estereoquímica, 172, 173
  estructura del halogenuro de alquilo, 175
  estructura del nucleófilo, 174
  factores que influyen en, 173, 177
  mecanismo S_N1, 172-179
  mecanismo S_N2, 171-179
sustitución aromática electrofílica, 238-251
  grupos activadores y desactivadores, 245-246
  grupos directores orto-para, 245
  mecanismo, 238
  teoría de los efectos directores, 248
sustitución nucleofílica de acilo, 346

T

tamoxifeno, 312, 453, 463
tautomería cetoenólica, 296-297, 436
  de hexosa fosfato, 528
  de triosa fosfato, 531
tautómeros, 296
tensión angular, 64
tensión esférica, 64
tensión intramolecular, 64
tensión
  angular, 64
  interacción axial-axial, 67
  tensión esférica, 64
terfenadina, 111
terminación de la cadena, 399
termoplástico, 388
terpenos, 124-127
terpina, 162
tert-butilamina, 265
tert-butilbenceno, 244
tert-butóxido de potasio, 201
testosterona, 101
tetracloruro de carbono, 167
tetradecano, 53
tetraetilo de plomo, 32
tetrafluroetileno, 33
tetrahidrofurano (THF), 277
tetrahidropirano, 194
tetralina, 244
tetrametilsilano (TMS), 547
tetrapéptido, 472
tetrodotoxina, 69
tetrosa, 411
tetróxido de osmio, 153, 158
THF, 195
tiamina pirofosfato, 534
timina, 422, 493
timol, 231
tioéster, 522
tioguanina, 513
tiohemiacetal, 531
tioles, 191, 195
  acidez, 214
  formación de sales sódicas, 215
  oxidación de disulfuros, 214
  propiedades físicas, 199-200
  reacciones, 214
tirosina (Tir, Y), 466
tiroxina, T4, 467
tolueno, 228, 236
toluidina, 264
trans-2-butenal, 300
treonina (Thr, T), 466
treosa, 94
triacilgliceroles, 441
triclorometano, 167
tridecano, 53
trietilamina, 265
trifluorometilbenceno, 255
triglicéridos poliinsaturados, 443
triglicéridos, 441-444
trihalosa, 438
triol, 193
triosa, 411
tripalmitina, 443
tripéptido, 472
triple enlace, 10, 11, 24
tripsina, 476
triptofano (Trp, W), 466
trisacárido, 426
triyodotironina (T3), 467

U

undecano, 53
Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (por sus siglas en inglés, IUPAC), 56
unoprostona, 462
uracilo, 422, 493
urea, 363
uridina, 494

V

vainillina, 231, 298
valina (Val, V), 466
vía de Embden-Meyehof, 527
vinilacetileno, 118
virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), 494
virus del herpes, 495
vitamina A, 123, 127, 457
vitamina B_1, 534
vitamina B_6, 277
vitamina C, *vea* ácido ascórbico, 426
vitamina D, 459
vitamina E, 459
vitamina K, 342, 459
vitaminas liposolubles, 457-460

W

warburganal, 132
warfarina, 342
Watson, James D., 498
Wilkins, Maurice, 498
wyerona, 234

X

xileno, 229
xilitol, 424
Xilocaína, 365

Z

Z *(zusammen)*, 120
zidovudina (AZT), 495
Ziegler, Karl, 401
zingibereno, 127
zoapatanol, 131
zorrillo manchado, 199
Zostrix, 232
zwitterión, 465

Esta obra se terminó de imprimir en mayo del 2005
en los talleres de Fusión Servicios Gráficos
Miguel Negrete No.34 - 401
Col. Niños Héroes C.P. 03440 México D.F.







Todos los estudiantes que toman un curso introductorio de química orgánica encontrarán esta obra sumamente útil. Aplicaciones prácticas, abundantes problemas y ejercicios, modelos moleculares tridimensionales y entrevistas con notables químicos modernos son sólo algunas de las principales herramientas que se utilizan para despertar el interés del lector.

Dirigida a estudiantes que se encaminan a carreras de ciencias y que requieren de buenos fundamentos en esta materia, *Introducción a la Química Orgánica* resalta además la relación entre ésta y otras áreas como las ciencias biológicas y de la salud.

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES

Ilustraciones y fotografía artística
Se incluyen más de 200 fotografías y dibujos concebidos y desarrollados especialmente para esta obra, los cuales ilustran la química orgánica cotidiana en el laboratorio y en las fuentes naturales de diversos compuestos orgánicos.

Modelos moleculares
Más de 275 modelos moleculares se desarrollaron para esta obra. Su objetivo: ayudar al estudiante a visualizar las moléculas orgánicas como objetivos tridimensionales.

Ejemplos y problemas de prácticas
Se incluyen abundantes ejemplos en los capítulos, cada uno con una solución detallada. Después se presenta un problema de práctica similar, diseñado para proporcionar a los estudiantes la oportunidad de aplicar sus conocimientos del tema que acaban de aprender.

Recuadros de "Conexiones Químicas"
Cada uno de estos 36 recuadros ilustra las aplicaciones de la química orgánica en el medio cotidiano.

Por su moderno esquema didáctico, esta obra constituye una valiosa herramienta para ayudar a los estudiantes a valorar la química orgánica como un área dinámica de la ciencia: un área que aguarda a las personas preparadas y de naturaleza inquisitiva, que formulen preguntas y realicen investigaciones.

GRUPO PATRIA CULTURAL

COMPAÑÍA EDITORIAL CONTINENTAL