

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Departamento de Química Orgánica



Temas selectos de Química Orgánica

Segunda Edición

Gloria Pérez Cendejas
Fernando León Cedeño



TEMAS SELECTOS DE QUÍMICA ORGÁNICA
PROBLEMAS

SEGUNDA EDICIÓN



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Departamento de Química Orgánica



TEMAS SELECTOS DE QUÍMICA ORGÁNICA
PROBLEMAS
SEGUNDA EDICIÓN

Gloria Pérez Cendejas

Fernando León Cedeño

Primera edición: 2015
Segunda edición: 2020
Fecha de edición: 28 de febrero de 2019

D.R. © 2020 UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán,
C.P. 04510, Ciudad de México.

ISBN: 978-607-30-3784-6

“Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio,
sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales”.

Impreso y hecho en México

Publicación autorizada por el Comité Editorial de la Facultad de Química

ÍNDICE

<u>IN MEMORIAM</u>	xxi
<u>A MANERA DE PRÓLOGO</u>	xxv

CAPÍTULO 1

Reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr) en el benceno y sus derivados	1
<u>Mecanismo para las reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr)</u>	4
<u>Reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr) en derivados del benceno</u>	6
<u>Bibliografía. Reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr)</u>	16
<u>Problemas de Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr)</u>	18
<u>Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr)</u> <u>Mecanismo de Adición-Eliminación</u>	23
<u>Sustitución Nucleofílica Aromática</u> <u>Mecanismo de Eliminación-Adición: benceno</u>	25
<u>Bibliografía. Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr)</u> <u>Mecanismo de Adición-Eliminación</u>	27
<u>Problemas de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr)</u>	27
<u>Arenos. Oxidación de alquilbencenos</u>	31
<u>Problemas de arenos</u>	31

CAPÍTULO 2

Sustitución Nucleofílica Alifática. Características generales	33
<u>Nucleofilicidad</u>	34
<u>Nucleofugacidad</u>	37
<u>Reacción S_N2. Cinética</u>	40
<u>Reacción S_N2. Mecanismo</u>	40
<u>Reacción S_N1. Cinética</u>	43
<u>Reacción S_N1. Mecanismo</u>	43
<u>Resumen de los factores que influyen en el Mecanismo de Reacción</u>	44
<u>S_N2</u>	44
<u>S_N1</u>	45
<u>Bibliografía</u>	47
<u>Problemas de Sustitución Nucleofílica Alifática</u>	48

CAPÍTULO 3

Alcoholes	57
<u>Clasificación</u>	57
<u>Estructura y nomenclatura</u>	58
<u>Clasificación de los monohidroxicóholes</u>	59
<u>Métodos de obtención</u>	60
<u>Reacciones químicas</u>	73
<u>Bibliografía</u>	79
<u>Problemas de alcoholes</u>	81
<u>Problemas de síntesis de alcoholes</u>	86

CAPÍTULO 4

Dienos conjugados	97
<u>Dienos aislados (no conjugados)</u>	97
<u>Equilibrio conformacional en dienos</u>	98

<u>Estabilidad de dienos. Calores de hidrogenación en dienos conjugados y no conjugados</u>	98
<u>Sistema alílico</u>	99
<u>Dienos conjugados. Reacciones de adición electrofílica</u>	99
<u>Control cinético y termodinámico</u>	99
<u>Mecanismo de las reacciones de adición</u>	100
<u>Problemas de dienos conjugados</u>	104
<u>Reacción de Diels-Alder</u>	106
<u>El dieno en la reacción de Diels-Alder</u>	107
<u>El dienófilo en la reacción de Diels-Alder</u>	107
<u>Estereoespecificidad</u>	109
<u>Predicción de los productos principales</u>	111
<u>El producto principal: endo</u>	111
<u>Los productos preferidos son pseudo-orto o pseudo-para</u>	112
<u>Análisis de la estereoquímica en la reacción de Diels-Alder</u>	114
<u>Bibliografía</u>	115
<u>Problemas de la reacción de Diels-Alder</u>	116

CAPÍTULO 5

Nitrocompuestos	119
<u>Importancia de los nitrocompuestos</u>	120
<u>Nomenclatura de los nitrocompuestos</u>	123
<u>Efecto -R</u>	127
<u>Efecto -I</u>	127
<u>Propiedades físicas</u>	128
<u>Síntesis de nitrocompuestos</u>	132
<u>Nitrocompuestos aromáticos</u>	145
<u>Nitración del benceno</u>	146
<u>Mezclas nitrantes</u>	148

<u>Reactividad de nitrocompuestos</u>	160
<u>Nitrocompuestos alifáticos</u>	160
1) Reacciones ácido-base. Reacción de Henry <u>(β-hidroxinitrocompuestos)</u>	160
2) Reacciones ácido-base. Reacción de Michael <u>(adición-1,4). Nucleófilos ambidentados</u>	168
3) Reacción de Nef (transformación de nitrocompuestos <u>a cetonas)</u>	170
<u>Nitrocompuestos alifáticos y aromáticos</u>	181
4) Reducción	181
a) Metal / H⁺	181
b) Metal / OH⁻	187
c) Yoduro de samario (SmI₂) y acetilacetonato de hierro (III)	191
d) H₂/Pd soportado en carbono	196
e) Con S₈ (reducción de Zinin)	197
f) Hidruros metálicos	205
<u>Nitrocompuestos aromáticos</u>	209
5) Reacción S_NAr	209
a) Meisenheimer	209
b) Vicaria	214
<u>Espectroscopia</u>	219
<u>Infrarrojo</u>	219
<u>RMN-¹H</u>	220
<u>Ultravioleta</u>	221
<u>Bibliografía</u>	223
<u>Problemas de nitrocompuestos</u>	228

CAPÍTULO 6

Compuestos con azufre	233
<u>Importancia de los compuestos con azufre</u>	233
<u>Derivados de azufre como productos naturales</u>	235
<u>Uniones S-S en la queratina (cabello, uñas)</u>	236
Fármacos.....	238
Estados de oxidación	241
<u>Estados de oxidación del azufre en compuestos orgánicos</u>	242
Otros compuestos	244
A. Tioles y tioéteres	244
Tioles RSH.....	244
Propiedades ácido-base de los tioles	245
Clasificación de los tioles	247
Nomenclatura	247
Propiedades físicas	248
Métodos de síntesis.....	249
1. <u>A partir de haluros de alquilo</u>	249
1.1 <u>Por reacción con bisulfuro de sodio</u>	249
1.2 <u>Con tiourea</u>	250
1.3 <u>Con O-etilxantato de potasio (ditiocarbonato de O-alquilo)</u>	252
1.4 <u>Con tiosulfato de sodio</u>	252
1.5 <u>Con tioacetato de sodio</u>	253
1.6 <u>Con azufre elemental</u>	256
2. <u>A partir de sales de diazonio y xantatos</u>	257
3. <u>Por reducción</u>	258
3.1 <u>De haluros de sulfonio</u>	258
3.2 <u>De bisulfuros</u>	258

<u>Propiedades químicas</u>	259
<u>1. Propiedades ácido-base de los tioles</u>	259
<u>2. Reacciones de alquilación. Formación de sulfuros</u>	260
<u>2.1 A partir de haluros de alquilo</u>	260
<u>2.2 A partir de alquenos activados con grupos electroattractores.</u> <u> Adición de Michael</u>	269
<u>2.3 Adición del radical tior a un alqueno no activado</u>	273
<u>2.3.1 Adición por radicales libres</u>	273
<u>2.3.2 Adición iónica</u>	276
<u>3. Reacciones de los tioéteres</u>	276
<u>3.1 Reacciones de oxidación. Formación de sulfóxidos y sulfonas</u>	276
<u>3.2 Formación de sales de sulfonio</u>	280
<u>3.3 Reacciones de sales de sulfonio</u>	282
<u>3.3.1 Haluros de sulfonio más importantes. Reacción</u> <u> Corey-Chaykovsky</u>	285
<u>3.3.1.1 Reacción Corey-Chaykovsky. Adiciones-1,2</u> <u> contra Adiciones-1,4. Ciclopropanación ó</u> <u> epoxidación de Corey-Chaykovsky</u>	288
<u>3.3.2 Rearreglo sigmatrópico [2,3]</u>	290
<u>3.4 Reacciones de sales de alcóxidosulfonio</u>	294
<u>3.4.1 Reacciones de sustitución en el C y reacciones</u> <u> de eliminación: Reacciones de oxidación</u>	296
<u>3.4.1.1 Reacciones de oxidación Pfitzner-Moffatt</u>	296
<u>3.4.1.2 Reacción de oxidación Swern</u>	288
<u>3.4.1.2.1 Modificación de Corey y Kim</u>	299
<u>3.4.2 Reacciones de sustitución en el C</u>	304
<u>3.4.3 Reacciones de eliminación</u>	305
<u>3.4.4 Reacción de Pummerer</u>	305

B. Tioacetales	307
<u>Síntesis a partir de compuestos carbonílicos</u>	307
<u>Reacciones</u>	311
1. <u>Hidrólisis. Obtención de compuestos carbonílicos</u>	311
2. <u>Inversión de la polaridad (umpolung). Reacciones de alquilación</u>	316
3. <u>Hidrogenólisis con níquel-Raney</u>	319
C. Sulfóxidos	322
<u>Métodos de obtención de los sulfóxidos</u>	325
1. <u>Oxidación de sulfuros</u>	325
2. <u>Adición de cloruros de sulfenilo a alcoholes alílicos.</u> <u>Rearreglo sigmatrópico-[2.3] de ésteres sulfenato</u>	327
3. <u>Reacción de ésteres sulfinato con el reactivo de Grignard</u>	328
<u>Reacciones de los sulfóxidos</u>	328
1. <u>Oxidación a sulfonas (con peróxidos o peroxiácidos)</u>	328
2. <u>Reducción a sulfuros</u>	331
3. <u>Eliminación sin-periplanar</u>	334
4. <u>Síntesis asimétrica utilizando sulfóxidos quirales ópticamente activos</u>	336
D. Sulfonas	338
<u>Métodos de obtención de las sulfonas</u>	339
1. <u>Oxidación de tioéteres y sulfóxidos</u>	339
2. <u>Utilizando haluros de sulfonilo</u>	339
2.1 <u>A través de reacciones de S_EAr con haluros de sulfonilo</u>	339
2.2 <u>Por reacciones de adición de alquenos y posterior eliminación</u>	339
<u>Reacciones de las sulfonas</u>	340
1. <u>Reacciones ácido-base y alquilación de sulfonas</u>	340
1.1 <u>Influencia de un grupo electroattractor en posición α al carbanión</u>	341
2. <u>Reacciones sucesivas o dominó</u>	342
3. <u>Uso de las sulfonas en síntesis orgánica</u>	345
4. <u>Eliminación reductiva. Reacción de Ramberg-Bäcklund</u>	347

E. Derivados de ácidos sulfénicos y haluros de sulfenilo	348
<u>Métodos de síntesis</u>	348
1. <u>A partir de tioles por reacción con cloruro de tionilo</u>	348
2. <u>A partir de disulfuros por reacción con cloro gas</u>	349
<u>Reacciones</u>	350
1. <u>Formación de derivados: ésteres y amidas</u>	350
1.1 <u>Ésteres sulfenato. Transposición alílica a sulfóxidos</u>	351
1.2 <u>Sulfenamidas</u>	353
2. <u>Hidrólisis</u>	355
3. <u>Reacciones de adición sobre alquenos.</u>	
<u>Obtención de β-clorosulfuros de alquilo</u>	355
F. Ácidos sulfínicos	360
<u>Métodos de síntesis</u>	360
1. <u>A partir de cloruros de arilsulfinilo</u>	360
1.1 <u>Reacciones de reducción</u>	360
1.2 <u>A partir de cloruros de alquilsulfinilo</u>	360
1.2.1 <u>Reacción de hidrólisis</u>	360
1.3 <u>A partir de tioles</u>	361
1.3.1 <u>Reacciones de oxidación</u>	361
1.4 <u>A partir de anhídrido sulfuroso</u>	361
1.4.1 <u>Reacciones de adición de reactivos organometálicos</u>	361
1.5. <u>A partir de sulfonas</u>	362
1.5.1 <u>Reacción de β-eliminación</u>	362
<u>Reacciones</u>	362
1. <u>Propiedades ácido-base</u>	362
1.1 <u>Adiciones-1,4 sobre sistemas α,β-insaturados.</u>	
<u>Teoría HSAB</u>	364

2. Derivados de ácido	364
2.1 Cloruro de sulfinilo	364
2.2 Ésteres	365
2.2.1 Rearreglos sigmatrópicos-[2,3]	365
G. Ácidos sulfónicos	366
Síntesis	367
1. Oxidación de tioles	367
2. Sulfonación de compuestos aromáticos	368
3. Detergentes. Dodecibencensulfonato de sodio	369
Reacciones	371
1. Propiedades ácido-base	371
2. Cloruros de sulfonilo. Clorosulfonación	374
3. Derivados de ácidos sulfónicos: ésteres sulfónicos	376
3.1 <u>Uso como grupos salientes en reacciones de</u> <u>sustitución nucleofílica</u>	376
4. Sulfonamidas	380
4.1 <u>Formación de sulfonamidas. Reacción de Hinsbergh</u>	380
4.2 <u>Acidez del enlace N-H en las sulfonamidas</u>	381
5. <u>Obtención de edulcorantes y fármacos</u>	385
5.1 <u>Sacarina</u>	385
5.1.1 <u>Proceso de Remsen y Fahlberg</u>	385
5.1.2 <u>Proceso de von Heyden</u>	386
5.1.3 <u>Proceso de la Compañía Maumee Chemical's</u>	387
5.2 <u>Sildenafil</u>	388
5.3 <u>Drogas sulfa</u>	389

<u>6. Sulfonilhidrazinas</u>	396
<u>6.1 Descomposición térmica</u>	396
<u>6.2 Reacción de Bamford-Stevens</u>	397
<u>6.3 Reacción de Shapiro</u>	399
<u>6.4 Reacción de Eschenmoser</u>	403
<u>Espectroscopia</u>	407
<u>1. IR</u>	407
<u>2. RMN-¹H</u>	408
<u>3. MS. Espectrometría de masas</u>	410
<u>Bibliografía</u>	411
<u>Problemas de compuestos con azufre</u>	422
<u>RESPUESTAS</u>	427
<u>Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr)</u>	427
<u>Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr)</u>	435
<u>Arenos</u>	437
<u>Sustitución Nucleofílica Alifática</u>	439
<u>Alcoholes</u>	446
<u>Síntesis de alcoholes</u>	455
<u>Dienos conjugados</u>	472
<u>Diels-Alder</u>	476
<u>Nitrocompuestos</u>	480
<u>Compuestos con azufre</u>	489
<u>ANEXO 1 AROMATICIDAD</u>	501
<u>BIBLIOGRAFÍA GENERAL</u>	529

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO 1

Reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr) en el benceno y sus derivados

<u>Tabla 1.1</u>	Características de las cuatro reacciones S_EAr más importantes.....	3
<u>Tabla 1.2</u>	Rapidez de reacción para reacciones típicas de bencenos monosustituídos.....	7
<u>Tabla 1.3</u>	Orientación en reacciones típicas de bencenos monosustituídos.....	12
<u>Tabla 1.4</u>	Efectos de orientación y reactividad de sustituyentes en el anillo aromático.....	13
<u>Tabla 1.5</u>	Efectos de orientación y activación/desactivación de grupos funcionales.....	16

CAPÍTULO 2

Sustitución Nucleofílica Alifática. Características generales

<u>Tabla 2.1</u>	Nucleofilicidad de diferentes nucleófilos.....	35
<u>Tabla 2.2</u>	Nucleofugacidad de diferentes nucleófilos.....	38
<u>Tabla 2.3</u>	pKa de ácidos sulfónicos.....	39
<u>Tabla 2.4</u>	pKa de diferentes haloácidos.....	40
<u>Tabla 2.5</u>	Comparación de los mecanismos S_N1 y S_N2 de la sustitución nucleofílica en haluros de alquilo.....	46

CAPÍTULO 3

Alcoholes

<u>Tabla 3.1</u>	Comparación de la rapidez de reacción en la reacción de hidratación en función del tipo de R-X.....	62
----------------------------------	---	----

CAPÍTULO 4

Dienos conjugados

<u>Tabla 4.1</u> Diferentes opciones de orientación, para las adiciones endo y exo.....	110
---	-----

CAPÍTULO 5

Nitrocompuestos

<u>Tabla 5.1</u> Estados de oxidación de diferentes compuestos derivados del átomo de nitrógeno.	119
<u>Tabla 5.2</u> Orden de prioridad en nomenclatura de diferentes compuestos orgánicos.....	123
<u>Tabla 5.3</u> Efectos I y R de diferentes tipos de grupos funcionales.	126
<u>Tabla 5.4</u> Puntos de transición de derivados nitrados aromáticos.....	129
<u>Tabla 5.5</u> Momentos dipolos en D, de los tres isómeros del dinitrobenzeno. Diseñados en el programa <i>Spartan</i>	130
<u>Tabla 5.6</u> Rendimientos de las reacciones de oxidación a partir de aminas con perácidos.....	145
<u>Tabla 5.7</u> Influencia del catión en las sales nitrato empleada en reacciones de nitración.....	155
<u>Tabla 5.8</u> Reacción de nitración del ácido salicílico. Influencia del tipo de ácido	159
<u>Tabla 5.9</u> Ejemplos de reacciones de reducción de nitrocompuestos con PHMS	208
<u>Tabla 5.10</u> Influencia de la nucleofilicidad del nucleófilo en una S_NAr	211
<u>Tabla 5.11</u> Influencia del nucleófilo en una S_NAr	212
<u>Tabla 5.12</u> Influencia del grupo electroattractor en una S_NAr	213
<u>Tabla 5.13</u> Grupos funcionales estables en la reacción S_NAr vicaria para formar fenoles	218

CAPÍTULO 6

Compuestos con azufre

<u>Tabla 6.1</u>	Estructuras de diversos compuestos de azufre, clasificados en función del estado de oxidación del átomo de azufre.	242
<u>Tabla 6.2</u>	Fórmulas desarrolladas de diferentes compuestos de azufre	243
<u>Tabla 6.3</u>	Comparación de los valores de pKa de compuestos oxigenados vs azufrados.	246
<u>Tabla 6.4</u>	Energías de disociación enlaces O-H y S-H	246
<u>Tabla 6.5</u>	Energías de enlace. Compuestos con enlaces O-H y -SH	246
<u>Tabla 6.6</u>	Puntos de transición líquido-gas de tioles comparados con alcoholes	248
<u>Tabla 6.7</u>	Ejemplos de la reacción Buchwald Hartwig para obtener sulfuros de diarilo	263
<u>Tabla 6.8</u>	Ejemplos de la reacción de desprotección de éteres metil-arílicos	268
<u>Tabla 6.9</u>	Ejemplos de la reacción de desprotección de éteres metil-arílicos con 2-(dietilamino)etanotiol	269
<u>Tabla 6.10</u>	Ejemplos de obtención de sulfuros a través de adiciones-1,4	270
<u>Tabla 6.11</u>	Obtención de sulfuros por la adición-1,4 de tiofenol sobre ésteres α,β -insaturados	272
<u>Tabla 6.12</u>	Reacciones de epoxidación con el reactivo de Corey-Chaykovsky	289
<u>Tabla 6.13</u>	Reacciones de ciclopropanación con el reactivo de Corey-Chaykovsky	290
<u>Tabla 6.14</u>	Modificación de Corey-Kim a la reacción de Swern	300
<u>Tabla 6.15</u>	Ejemplos de oxidación con las condiciones de Corey-Kim. empleando cloruro de oxalilo	302

<u>Tabla 6.16</u>	Ejemplos de oxidación con las condiciones de Corey-Kim empleando 1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluoro-6-metansulfenilhexano	304
<u>Tabla 6.17</u>	Ejemplos de ruptura de tiocetales con IBX	314
<u>Tabla 6.18</u>	Formación de tioles a partir de grupos carbonilo.	318
<u>Tabla 6.19</u>	Comparación entre la reacción de oxidación de sulfuros con permanganato de potasio, con disolvente o sin disolvente empleando (o no) ultrasonido	330
<u>Tabla 6.20</u>	Reacción de reducción de sulfóxidos a sulfuros con KI/Tf ₂ O	332
<u>Tabla 6.21</u>	Reducción de sulfóxidos a sulfuros con PPh ₃ /SOCl ₂	333
<u>Tabla 6.22</u>	Comparación de los valores de pKa de sulfóxidos y de sulfonas	341
<u>Tabla 6.23</u>	Valores de pKa sulfonas	341
<u>Tabla 6.24</u>	Síntesis de los terpenos oxigenados con importancia biológica	358
<u>Tabla 6.25</u>	Comparación del pKa del ácido benzoico (ácido carboxílico) y el ácido fenilsulfínico	363
<u>Tabla 6.26</u>	Valores de pKa de diferentes ácidos sulfónicos	371
<u>Tabla 6.27</u>	Estructura de los diferentes ésteres sulfónicos	379
<u>Tabla 6.28</u>	pKa de alquilsulfonamidas	381
<u>Tabla 6.29</u>	pKa de arilsulfonamidas	382
<u>Tabla 6.30</u>	Valores de pKa trifluorometilsulfonamidas	382
<u>Tabla 6.31</u>	Regiones de absorción en el IR de compuestos de azufre	407
<u>Tabla 6.32</u>	Desplazamientos químicos (ppm) característicos de un tiol	409

ANEXO 1

AROMATICIDAD

<u>Tabla 1</u>	Electronegatividades de los heteroátomos en relación con las ER de los anillos heterocíclicos.	525
-----------------------	---	-----

IN MEMORIAM
DRA. GLORIA PÉREZ CENDEJAS
(23 de julio 1937-10 de octubre 2019)



La Dra. Gloria Pérez Cendejas nació en Villa Jiménez, Michoacán, México. Fue egresada de la Escuela Nacional de Ciencias Químicas de la UNAM (hoy Facultad de Química). Su tesis de licenciatura tuvo como título *Síntesis de compuestos derivados del indol relacionados con alcaloides*, con la cual se graduó de la carrera de Química, el 8 de noviembre de 1962, con Mención honorífica. Sus estudios de doctorado en Ciencias Químicas los realizó en la misma Institución, con la tesis *Estereoquímica de cetonas y β -dicetonas, en compuestos esteroidales*, obteniendo el grado el 31 de octubre de 1967.

Fue profesora de numerosas generaciones en su *Alma Mater*, de 1963 a 2009. En licenciatura impartió clases de Química Orgánica (teoría y laboratorio), de las carreras de Química, Química Farmacéutico Biológica y Química de Alimentos; en posgrado impartió varios cursos de Química Orgánica avanzada en la Maestría en Ciencias Químicas.

Su labor como Consejera Interna de la División de Estudios de Posgrado, de la Facultad de Química (de 1979 a 2001), fue trascendental, ya que el programa de Maestría y Doctorado recibió los beneficios de su experiencia tanto académica como administrativa. No menos importante fue su labor como Representante del Subcomité de Becas, siempre contando con la invaluable ayuda de D. Beatriz López Rosas (conocida en el medio de los estudiantes de posgrado, como *Betty Becas*).

La Dra. Gloria Pérez también se desempeñó como Coordinadora de la Maestría y Doctorado en Química Orgánica (de 1978 a 1990), Secretaria de Asuntos Docentes de la División de Estudios de Posgrado de la FQ (de 1997 a 2008) y Secretaria Académica del Departamento de Química Orgánica (de 1994 a 1997).

En investigación, la Dra. Pérez Cendejas participó como corresponsable en tres proyectos de investigación para el Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica, A.C. (CEMIFAR), en convenios con la Facultad de Química de la UNAM. De igual forma, fue corresponsable en la elaboración de 15 perfiles tecnológicos para la síntesis de los respectivos medicamentos, dentro de un convenio entre CEMIFAR, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y la FQ.

Igual de importante fue su participación durante 27 años en el programa Olimpiadas Nacionales de Química, auspiciadas por la Academia Mexicana de Ciencias y la Facultad de Química de la UNAM, como integrante del Comité Organizador y del Jurado Calificador en cada una de las Olimpiadas Nacionales que se celebran año con año. Asimismo, intervino activamente en el proceso de selección anual de los cuatro mejores alumnos concursantes de las Olimpiadas internacionales de Química (de 1992 hasta 2017).

La Dra. Gloria Pérez y un servidor coincidimos en 1982, en el Laboratorio 203 del Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado de la FQ. Yo me integré como técnico académico de la Dra. Elvira Santos Santos, mi mentora, maestra y jefa. A lo largo de los años, la Dra. Gloria Pérez y yo empezamos a conocernos y fuimos encontrando puntos de interés común, ya que ambos compartimos un gusto especial por la lectura, particularmente la narrativa de novelas policiacas, entre otras, las escritas por Hércules Poirot, que nos gustaban sobremanera. Ella me regaló varias novelas de Agatha Christie, la cuales guardo y atesoro en mi biblioteca particular. La diferencia en nuestras edades (alrededor de 20 años) nunca representó un obstáculo para mantener nuestra amistad: juntos, llegamos a impartir durante tres semestres el laboratorio de la materia Compuestos Orgánicos Heterocíclicos para la carrera de Química.

En el año de 1992, la Dra. Gloria Pérez y la Mtra. Ernestina Cervera Flores me invitaron a participar en el ya comentado Programa Olimpiadas de Química.

Como fruto de esta actividad, una buena parte del libro que está usted leyendo resultó de los problemas empleados en dicho Programa, con el fin de seleccionar a los mejores alumnos que participaban para representar a México en las Olimpiadas Internacionales de Química (la International Chemistry Olympiad (IChO) y la Olimpiada Iberoamericana de Química). Recuerdo y valoro con especial cariño los momentos cuando, al concluir los laboratorios en cada una de las Olimpiadas Nacionales de Química, y justo al terminar la ardua labor de calificar, ella siempre me decía: “vamos a tomar un whisky, Fer”, y fue así como ella me introdujo en el gusto de poder disfrutar de un buen whisky con hielo.

Cuando en México empezaron a transmitir por televisión de paga series policíacas, como *Morse*, *Lewis*, *Padre Brown*, *Montalbano* y *El joven Montalbano*, comentábamos siempre todo sobre los últimos capítulos de estas series. En fin, teníamos invariablemente temas para comentar y, por supuesto, en algunas ocasiones comentábamos también de cómo nos estaba yendo en la vida.

Dra. Gloria: La extraño y estoy seguro de que cuando nos volvamos a ver, podremos platicar sobre los últimos capítulos de *Montalbano*, que usted ya no pudo ver, pero yo me encargaré de platicárselos.

Descanse en paz, querida amiga.

Dr. Fernando León
Noviembre de 2019

A MANERA DE PRÓLOGO

La presente obra tiene la intención de reunir y disponer de una referencia rápida, los puntos más importantes de los siguientes temas que se revisan en un curso introductorio de Química Orgánica:

Material de referencia aportado en el presente escrito		
Química del benceno	a) Reacciones de Sustitución electrofílica aromática (S_EAr^*) b) Reacciones de Sustitución nucleofílica aromática (S_NAr)	<ul style="list-style-type: none">• Tabla de rapidez hacia la S_EAr, grupos activantes y desactivantes• Tabla de orientación en reacciones típicas de bencenos sustituidos hacia la S_EAr• Mecanismos S_NAr
Química de arenos (alquilbencenos)		
Química de haluros de alquilo	Reacciones S_N1 , S_N2 , S_Ni	Tablas de nucleofilicidad Tablas de nucleofugacidad Comparación reacciones S_N1 y S_N2
Química de alcoholes		Aplicación del material que se presenta en la química de los haluros de alquilo
Química de dienos		<ul style="list-style-type: none">• Adiciones 1,2 vs 1,4• Reacciones de Diels-Alder
Nitrocompuestos		Métodos de obtención y reacciones de nitrocompuestos alifáticos y aromáticos
Compuestos con azufre		Métodos de obtención y reacciones de derivados de azufre: tioles, sulfuros, sulfóxidos, sulfonas, ácidos sulfénicos, ácidos sulfinicos y ácidos sulfónicos

* Lo usual es usar el acrónimo S_EA , pero para que haya congruencia con las reacciones S_NAr (sustituciones nucleofílicas aromáticas), se propone el uso S_EAr (de acuerdo con Isaacs, N.S.; Physical Organic Chemistry, pág. 453, Ed. Longman Group UK Limited, 1987).

Además, se presentan una serie de problemas junto con sus soluciones, en los que se ilustra la química de estos compuestos. Estos ejercicios permitirán que el estudiante desarrolle la habilidad necesaria para proponer mecanismos de reacción. Algunos de estos problemas los hemos aplicado en los exámenes de selección y de entrenamiento de los alumnos de bachillerato que participan en la Olimpiada Nacional de Química, el cual es un evento anual para seleccionar a los mejores cuatro alumnos que representan a México en las Olimpiadas Internacionales de Química. Asimismo, este material lo hemos utilizado en nuestros respectivos cursos de Química Orgánica, que impartimos en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Esta segunda edición incorpora los temas Nitrocompuestos y Compuestos con azufre, los cuales no se encuentran descritos en los libros modernos de Química Orgánica. Con esto pretendemos que los alumnos de Química de nivel superior dispongan de este material y los ayude en el estudio de estos temas, por demás fascinantes.

Los autores

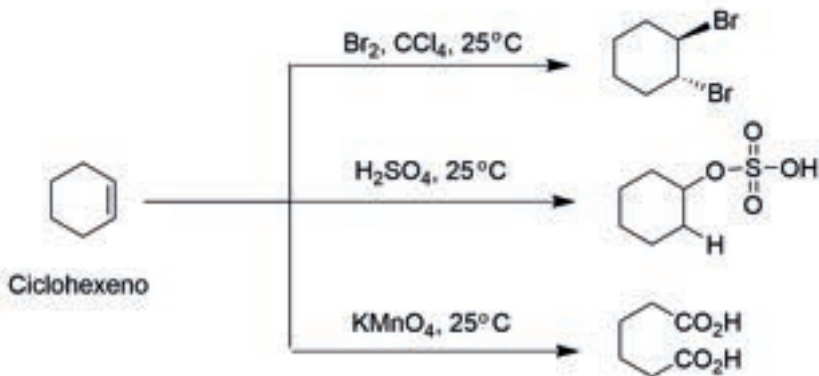
“Dime y lo olvido. Enséñame y lo recuerdo. Involúcrame y lo aprendo”.

Benjamin Franklin (1706-1790)

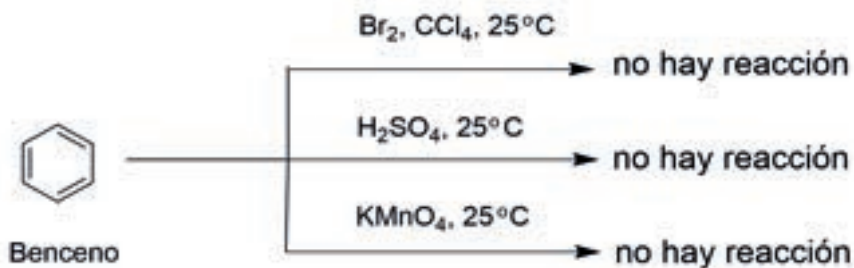
CAPÍTULO 1

REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA (S_{EAr}) EN EL BENCENO Y SUS DERIVADOS

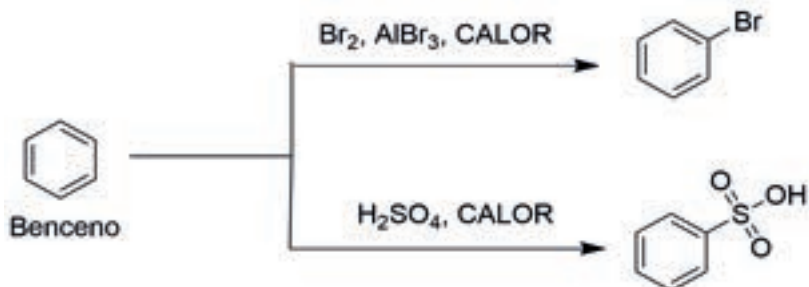
La reactividad química del benceno y sus derivados contrasta con la de los alquenos, ya que en los primeros ocurren preferentemente reacciones de sustitución más que de adición. Si se comparan el ciclohexeno y el benceno (**esquemas 1.1 y 1.2**), se puede observar que en los alquenos se llevan a cabo con facilidad reacciones de adición electrofílica.



Esquema 1.1 Reacciones de adición electrofílica en ciclohexeno.



Esquema 1.2 Reacciones de adición electrofílica en benceno. No ocurren.



Esquema 1.3 Reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) en benceno. Ocurren bajo calentamiento.

Las reacciones características de un alqueno como el ciclohexeno son las reacciones de adición. En dos de las reacciones indicadas se pueden ver cambios físicos evidentes, ya que en la reacción de bromación hay un cambio de color en la disolución, pasando de un color rojo-anaranjado a una disolución incolora. En el caso de la reacción de oxidación con permanganato de potasio, la solución cambia de color violeta a un color café (por la formación del dióxido de manganeso).

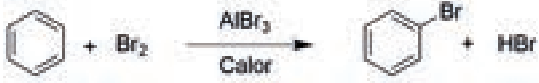

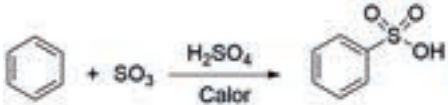


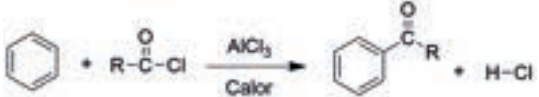

En el caso del benceno, no hay reacción bajo las condiciones típicas de una adición. Sí habrá reacción, al ser un compuesto aromático (ver **Anexo 1, Aromaticidad**) es más estable al presentar energía de resonancia, de 36 kcal/mol, pero bajo las condiciones típicas de sustitución, las cuales implican utilizar ácidos de Lewis y calor.

Las principales reacciones de sustitución en el benceno son cuatro:

1. Halogenación.
2. Nitración.
3. Sulfonación.⁵
4. Friedel-Crafts: a) alquilación
b) acilación

Todas estas reacciones tienen en común la generación de intermediarios reactivos que son electrófilos (amantes de electrones), esto es, son ácidos de Lewis. Por ello, estas reacciones se conocen como *reacciones de sustitución electrofílica aromática* (S_EAr). En la **Tabla 1.1** se muestran las características de estas cuatro reacciones. En el **Anexo 1** se explica ampliamente el tema de aromaticidad.

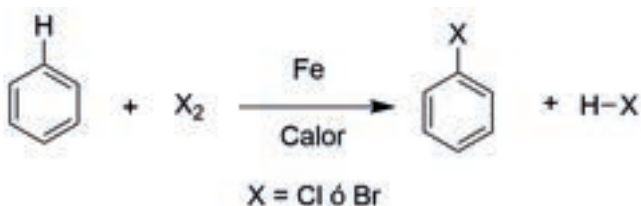
Tabla 1.1 Características de las cuatro reacciones S_EAr más importantes.

Tipo de reacción	Ecuación general	Electrófilo
Halogenación		Br [⊕]
Nitración		NO ₂ [⊕]
Sulfonación		
Friedel-Crafts: alquilación		R [⊕]
Friedel-Crafts: acilación		

MECANISMO PARA LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA (S_EAr)

Experimentalmente se ha determinado que el mecanismo general para las reacciones de S_EAr consiste en dos pasos elementales. El primero de ellos, el paso determinante de la rapidez de la reacción, consiste en una adición en la que ocurre la ruptura de la aromaticidad en el anillo bencénico y se forma un enlace sigma entre uno de los carbonos del anillo con el electrófilo. Esto da lugar a un carbocatión como intermediario reactivo, el cual es estabilizado por resonancia a través del dieno conjugado. El segundo paso, que es rápido, consiste en una reacción de eliminación, normalmente de un protón, para regenerar la aromaticidad, para que al final se obtenga un benceno sustituido. Esto se puede ilustrar con la reacción de halogenación del benceno (en el caso particular de la reacción de nitración, el paso lento es la formación del electrófilo: el ion nitronio).

La reacción que se lleva a cabo se muestra a continuación (ver **Esquema 1.4**):



Esquema 1.4 Halogenación de benceno en presencia de un catalizador.

La transformación global consiste en sustituir un electrófilo presente en el benceno, un protón H⁺, por otro electrófilo, un ion halonio X⁺ (cloronio o bromonio).

El catalizador activo no es el Fe (0), sino un trihaluro de hierro, el cual se forma por medio de una reacción de óxido-reducción.



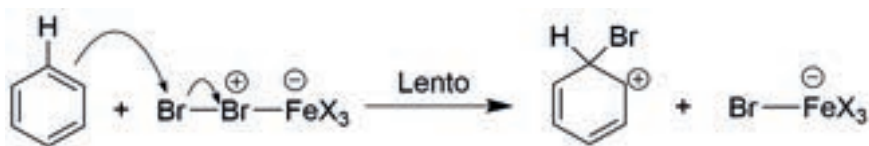
Esquema 1.5 Reacción redox para la formación del haluro de hierro (III).

Los reactivos en la reacción de S_EAr son el propio halógeno (que actúa como base de Lewis) y el ácido de Lewis generado *in situ* (FeX_3). Cuando interactúan se forma un aducto de Lewis:



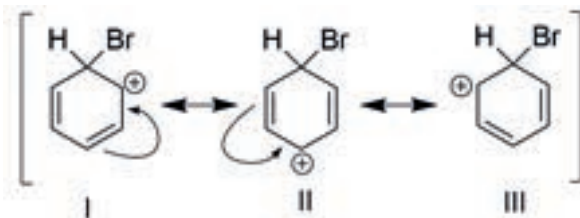
Esquema 1.6 Reacción ácido-base (Lewis), entre la molécula de halógeno (base de Lewis) y el haluro de hierro (III) (ácido de Lewis).

El aducto de Lewis tiene dentro de su estructura a la especie electrofílica, el ion bromonio Br^+ . Una vez que se forma el aducto de Lewis, el anillo bencénico (rico en electrones y, por lo tanto, una base de Lewis) actúa sobre el aducto para formar el intermediario σ :



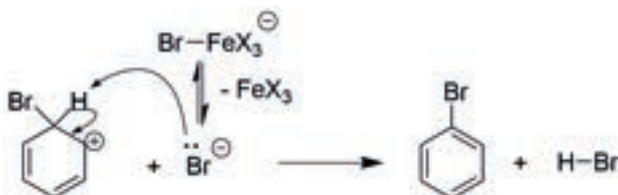
Esquema 1.7 Formación del complejo σ .

En el intermediario σ , se encuentra un carbocatión ciclohexadienilo, en el cual la aromaticidad se destruye, pero es estable por resonancia, dando lugar a las formas canónicas I a III, dispersándose la carga positiva en 5 centros (esto es, los 4 átomos de carbono del dieno conjugado y el propio carbocatión), ver el **Esquema 1.8**.



Esquema 1.8 Estabilización por resonancia del carbocatión arílico. Dispersión de la carga en 5 centros.

El último paso en la S_EAr consiste en una reacción de eliminación, para que al final se regenere la aromaticidad, que finalmente conduce a los dos productos de sustitución (ver **Esquema 1.9**).



Esquema 1.9 Reacción de eliminación. Se regenera la aromaticidad.

REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA (S_EAr) EN DERIVADOS DEL BENCENO

Cuando un benceno sustituido se hace reaccionar bajo las condiciones de una sustitución electrofílica aromática (S_EAr), se deben considerar dos factores, los cuales están relacionados, para poder predecir cuál será el producto principal de dicha reacción.

- El primer factor es la reactividad relativa del compuesto, comparada con el propio benceno. Diversos experimentos han demostrado que los sustituyentes presentes en un anillo bencénico pueden influir en gran medida en la reactividad del anillo. Esto se puede ver cuantitativamente en la **Tabla 1.2**.

Tabla 1.2 Rapidez de reacción para reacciones típicas de bencenos monosustituídos.

BENCENO MONOSUSTITUIDO Ph-Y Y:	NOMBRE DEL COMPUESTO	CLORACIÓN ^a	NITRACIÓN ^b	BROMACIÓN ^c
		$\frac{K C_6H_5-Y}{K C_6H_6}$	$\frac{K C_6H_5-Y}{K C_6H_6}$	$\frac{K C_6H_5-Y}{K C_6H_6}$
-OCH ₃	Anisol	9.7×10^6	-----	-----
-NH-C(O)-CH ₃	Acetanilida	6.2×10^5	-----	-----
-C ₆ H ₅	Bifenilo	4.2×10^2	3.5×10^1	1.3×10^1
-CH ₃	Tolueno	3.4×10^2	2.2×10^1	3.6×10^1
-H	Benceno	1	1	1
-F	Fluorobenceno	7.4×10^{-1}	1.4×10^{-1}	-----
-Cl	Clorobenceno	1×10^{-1}	3.1×10^{-2}	-----
-Br	Bromobenceno	7.2×10^{-2}	2.8×10^{-2}	-----
-C(O)-OH	Ácido benzoico	-----	-----	7.5×10^{-3}
-NO ₂	Nitrobenceno	-----	-----	1.6×10^{-5}
- ⁺ N(CH ₃) ₃	Sal de trimetilanilinio	-----	1.5×10^{-8}	1.6×10^{-5}

a) Cl₂ en ácido acético a 25 °C.

b) HNO₃ en anhídrido acético a 25 °C.

c) HBrO en HClO₄, mezcla dioxano-agua (50%-50%), a 25 °C.

Por ejemplo, un sustituyente metoxi (presente en el anisol) incrementa la reactividad (esto es, activa la S_EAr) en aproximadamente un millón de veces, ya que el anisol reacciona 9.7×10^6 veces más rápido que el propio benceno en la reacción de cloración. Por el otro lado, en una reacción de bromación, un sustituyente nitro (presente en el nitrobenceno) disminuye la reactividad (desactiva la S_EAr) del anillo en 1.6×10^{-5} veces con respecto a la del benceno.

Esta activación o desactivación del anillo bencénico hacia las reacciones S_EAr se pueden correlacionar con la influencia electrodonadora, o bien, electroattractora de los sustituyentes presentes en el anillo, la cual se puede medir a través de los momentos dipolo moleculares. En la **Figura 1.1** se observan los dipolos moleculares de cuatro compuestos que tienen grupos que activan al anillo bencénico (observe que el dipolo parte del sustituyente y se dirige hacia el anillo bencénico):⁶

Sustituyentes electrodonadores activantes

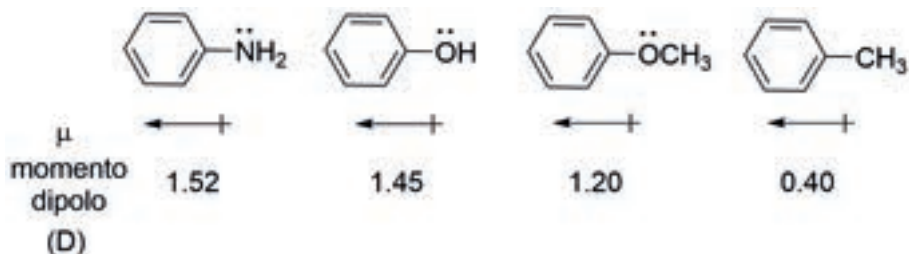


Figura 1.1 Momentos dipolo de diferentes derivados de benceno sustituidos con grupos electrodonadores.

En la **Figura 1.2** se pueden ver los dipolos moleculares de cuatro compuestos en los que se encuentran sustituyentes electroattractores y que desactivan al anillo bencénico, con lo cual el anillo se hace menos reactivo hacia la S_EAr . Observe que los dipolos moleculares parten del anillo y se dirigen al sustituyente.

Sustituyentes electroattractores desactivantes

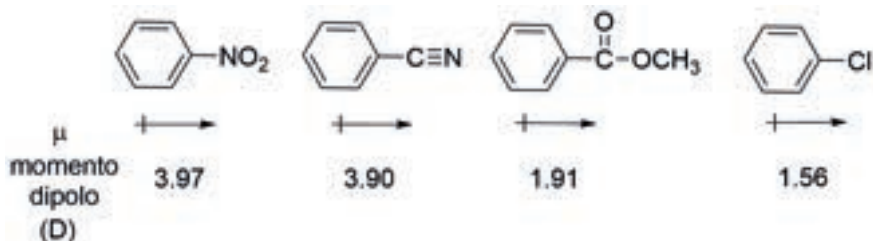


Figura 1.2 Momentos dipolo de diferentes derivados de benceno sustituidos con grupos electroattractores.

La influencia que ejerce un sustituyente en la reactividad del benceno se puede explicar por la interacción de dos efectos: el primer efecto del sustituyente es de tipo inductivo; con excepción de los metales y del carbono, la mayoría de los elementos tienen una mayor electronegatividad que el hidrógeno. En consecuencia, los sustituyentes en los que estén presentes los átomos de nitrógeno,

de oxígeno o de halógeno y que formen enlaces sigma con el anillo aromático ejercerán un efecto electrotractor inductivo, por lo que desactiva al anillo.



Figura 1.3 Derivados de benceno sustituidos con grupos atractores por efecto inductivo.

El segundo efecto es el resultado de la conjugación que puede presentar un sustituyente con el anillo aromático. Esta interacción de tipo conjugativo puede ser de donación o atracción, e implica que se done un par de electrones libres y es diferente al desplazamiento por el efecto inductivo. Si el átomo unido al anillo tiene en su capa de valencia uno o más electrones de no enlace como el nitrógeno, el oxígeno o los halógenos, los electrones pueden fluir hacia el anillo aromático por una conjugación $p-\pi$ (resonancia), como se muestra a continuación (ver **Esquema 1.10**):



Esquema 1.10 Activación del anillo bencénico por grupos electrodonadores.

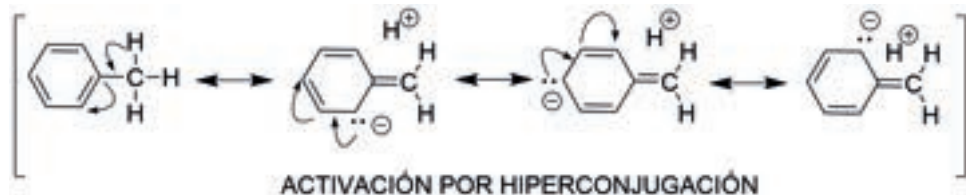
Finalmente, los sustituyentes que tengan dentro de su estructura enlaces dobles y triples conjugados con el anillo bencénico pueden ser electroattractores por resonancia, como se muestra a continuación:



Esquema 1.11 Desactivación del anillo bencénico por grupos electroattractores.

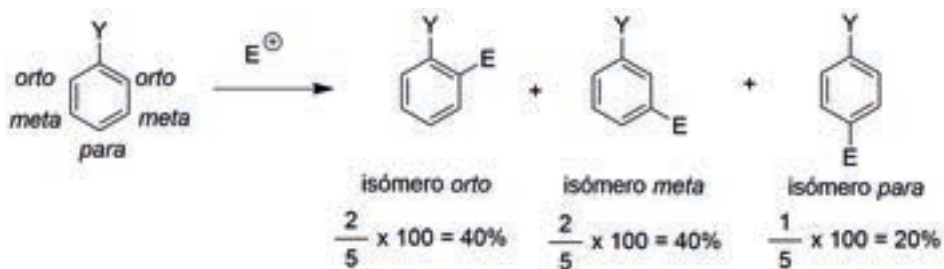
En los dos casos en los que hay resonancia, la distribución de la carga en el anillo bencénico es mayor en las posiciones *orto* y *para* con respecto al sustituyente. En el caso de grupos activantes con átomos de nitrógeno y oxígeno, como se puede ver en la tabla de reactividad, predomina la donación de electrones por resonancia (que son los sustratos más reactivos) sobre el efecto inductivo, con lo cual se explica que estos compuestos muestren una reactividad excepcional hacia las reacciones S_EAr .

En el caso de los halógenos, no obstante que sus átomos tienen pares de electrones no compartidos, de no enlace, y éstos pueden participar en interacciones $p-\pi$ (resonancia), su fuerte efecto inductivo predomina y compuestos como el clorobenceno son menos reactivos que el propio benceno. La atracción por resonancia se presenta en bencenos sustituidos y es un ejemplo de la electroatracción por resonancia con los enlaces dobles o triples polares, en estos casos el efecto inductivo está presente, incrementando la desactivación del anillo bencénico, como se observa en la tabla con el nitrobenzénico. Si se tienen sustituyentes alquilo, como el grupo metilo, éstos aumentan la densidad electrónica de los anillos aromáticos, de la misma manera como lo hace un enlace doble, pero en forma inversa (hiperconjugación), como se muestra en el **Esquema 1.12**:



Esquema 1.12 Activación del anillo bencénico por hiperconjugación.

- b) El segundo factor que llega a ser importante en las reacciones de bencenos sustituidos tiene que ver con la posición en la cual ocurre la S_EAr . Puesto que un benceno monosustituido tiene dos posiciones *orto* equivalentes, dos posiciones *meta* equivalentes y una sola posición *para*, en una reacción de sustitución electrofílica aromática se pueden formar tres posibles isómeros constitucionales. Desde el punto de vista estadístico, si la reacción ocurriera en las posiciones disponibles, la mezcla esperada de los productos isoméricos debería ser un 40% del *orto*, un 40% del *meta* y un 20% del *para* (**Esquema 1.13**).



Esquema 1.13 Relación de los productos de disustitución en anillos bencénicos monosustituidos, en función de las diferentes posiciones a sustituir.

Sin embargo, los resultados experimentales que se muestran en la **Tabla 1.3** indican que la naturaleza del sustituyente influye en la proporción de los productos en una forma dramática:

Tabla 1.3 Orientación en reacciones típicas de bencenos monosustituídos.

Y en C_6H_5-Y	Reacción	% Producto <i>orto</i> -	% Producto <i>meta</i> -	% Producto <i>para</i> -
-O-CH ₃	Nitración	30-40	0-2	60-70
-O-CH ₃	Acilación Friedel-Crafts	5-10	0-5	90-95
-NO ₂	Nitración	5-8	90-95	0-5
-CH ₃	Nitración	55-65	1-5	35-45
-CH ₃	Sulfonación	30-35	5-10	60-65
-CH ₃	Acilación Friedel-Crafts	10-15	2-8	85-90
-Br	Nitración	35-45	0-4	55-65
-Br	Cloración	40-45	5-10	50-60

Por ejemplo, la nitración del metoxibenceno (anisol) es muy rápida y da lugar principalmente al isómero *para*-nitro con un 60-70%, acompañado de un 30-40% del isómero *orto* y del isómero *meta* sólo se observan trazas (se dice que el grupo metoxi es un orientador *orto-para*). Por el otro lado, la nitración del nitrobenzeno requiere de un fuerte calentamiento para llevarse a cabo y produce el isómero *meta*-nitro con un 90-95% como el producto principal (orientador *meta*).

En la misma tabla se pueden observar algunos ejemplos adicionales de la distribución de productos isoméricos. Es importante hacer notar que las condiciones de reacción de estas reacciones de sustitución no son las mismas y se deben de ajustar para alcanzar la reactividad del sustrato C_6H_5-Y . Por ejemplo, la alta reactividad del anisol requiere que la reacción se lleve a cabo bajo condiciones muy suaves (baja temperatura y sin catalizador). En el caso del nitrobenzeno, el cual es poco reactivo, se deben emplear condiciones de reacción más drásticas para que la transformación se complete.

Estas observaciones y muchas otras similares han permitido que los químicos postulen una clasificación empírica de los diversos sustituyentes, que es común

encontrarlos en reacciones de S_EAr. Así, los sustituyentes que activan al anillo bencénico hacia el ataque electrofílico, en general, dirigen la sustitución hacia las posiciones *orto* y *para*. Con algunas excepciones, como el caso de los halógenos, los sustituyentes que desactivan al anillo frente al ataque del electrófilo, dirigen la sustitución hacia la posición *meta*. La **Tabla 1.4** puede servir como referencia para hacer predicciones de reacciones S_EAr en bencenos sustituidos. Se ha propuesto el término *Afinidad* hacia el electrófilo.^{7,8}

Tabla 1.4 Efectos de orientación y reactividad de sustituyentes en el anillo aromático.

Sustituyentes activantes orientación <i>orto</i> y <i>para</i>	Sustituyentes desactivantes orientación <i>meta</i>	Sustituyentes desactivantes orientación <i>orto</i> y <i>para</i>
-O ⁽⁻⁾	-CO ₂ H	-F
-OH	-CO ₂ R	-Cl
-OR	-CONH ₂	-Br
-OC ₆ H ₅	-CHO	-I
-OCOCH ₃	-COR	-CH ₂ Cl
-NH ₂	-CN	
-NR ₂	-NO ₂	
-NHCOCH ₃	-CH=CHNO ₂	
-R	-NR ₃ ⁽⁺⁾	
-C ₆ H ₅	-PR ₃ ⁽⁺⁾	
	-SR ₂ ⁽⁺⁾	
	-SO ₃ H	
	-SO ₂ R	

Como ya se comentó, la información de la tabla anterior es muy útil para racionalizar y predecir el curso de una reacción S_EAr; pero, en la práctica, la mayoría de los químicos encuentran más conveniente entender los principios físicos que están detrás y que contribuyen a esta clasificación.

Ya se han discutido y analizado las propiedades activantes y desactivantes de los sustituyentes en función de los efectos inductivos y de resonancia; estos mismos factores se pueden utilizar para racionalizar su influencia en la orientación de la sustitución. Lo primero que se debe hacer es reconocer, en un caso dado, que las proporciones de los tres isómeros: *orto*, *meta* y *para* en la reacción de sustitución electrofílica aromática reflejan la diferente rapidez con la que se llevan a cabo las tres reacciones en competencia.

Si usamos la nitración del benceno como referencia, se puede asignar una rapidez de reacción de 1.0 en uno de los carbonos. Puesto que en el benceno se encuentran seis carbonos equivalentes, la rapidez total será de 6.0. Si analizamos la nitración del tolueno, del *ter*-butilbenceno, del clorobenceno y del benzoato de etilo de la misma manera, podremos asignar la rapidez relativa para las posiciones *orto*, *meta* y *para* en cada uno de estos compuestos. Esta rapidez relativa para cada posición se muestra en la **Figura 1.4**, la rapidez total se da abajo de cada estructura y refleja la proporción 2 a 1 de las posiciones *orto* y *meta* con respecto a la posición *para*. La rapidez global relativa, referenciada con el benceno como 1.0, se calcula dividiendo entre 6.0. Es claro que los sustituyentes alquilo activan al anillo bencénico en la reacción de nitración y que los sustituyentes cloro y éster desactivan al anillo.

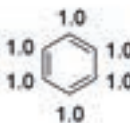
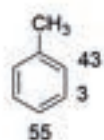
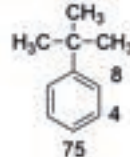
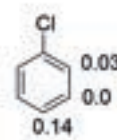
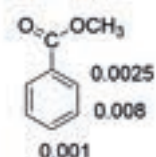
					
RAPIDEZ TOTAL	6.0	147	99	0.20	0.022
RAPIDEZ RELATIVA	1.0	24.5	16.5	0.033	0.004

Figura 1.4 Rapidez de reacción en la nitración en anillos bencénicos monosustituídos.

A partir de datos de este tipo, es muy simple calcular las proporciones de los tres isómeros en una reacción de sustitución. En la reacción de nitración del tolueno se obtiene un 58.5% del *orto*-nitrotolueno, un 37% del *para*-nitro-

lueno y únicamente un 4.5% del isómero *meta*. El mayor volumen que presenta el grupo *ter*-butilo impide el ataque en las posiciones *orto*, por lo que la mezcla de productos que se obtiene está formada por un 16% del *orto*-nitro-*ter*butilbenceno, un 8% del *meta*-nitro-*ter*butilbenceno y un 75% del *para*-nitro-*ter*butilbenceno.

No obstante que el clorobenceno es mucho menos reactivo que el benceno, la rapidez con la que ocurre la sustitución en *orto* y *para* es mucho mayor que el producto de sustitución en *meta*, dando una mezcla de productos del 30% del *orto* y el 70% del *para*-nitroclorobenceno. Por último, el éster benzoico da predominantemente el producto de sustitución en *meta* (73%), acompañado por los isómeros *orto* (22%) y *para* (5%). Cuando se hacen estudios sobre la rapidez equivalente y la distribución de los isómeros para otras reacciones de sustitución, se llega a conclusiones similares. Por ejemplo, la cloración electrofílica del tolueno es cien veces más rápida que la cloración del benceno, pero la rapidez relativa es tal que la mezcla de los productos está constituida por el 60% del *orto*-clorotolueno, el 39% del isómero *para* y el 1% del isómero *meta*, la cual es una proporción similar a la observada en la reacción de nitración.

En la **Tabla 1.5** se resume todo lo dicho hasta el momento y puede ser usada para hacer predicciones en reacciones de S_EAr sobre bencenos sustituidos.

Tabla 1.5 Efectos de orientación y activación/desactivación de grupos funcionales.

Grupo funcional	Nombre	Efecto de orientación	Activación/desactivación
-NH ₂ , -NR ₂	Amino	<i>o, p</i>	+
-OH	Hidroxi	<i>o, p</i>	+
-OR	Alcoxi	<i>o, p</i>	+
-NHCOR	Acilamino	<i>o, p</i>	+
-OCOR	Aciloxi	<i>o, p</i>	+
-R	Alquilo	<i>o, p</i>	+
-F, -Cl, -Br, -I	Halógenos	<i>o, p</i>	-
-COOH, -COOR, -CONH ₂	Carboxi Alcoxicarbonil (Carbalcoxi) Acetamido	<i>m</i>	-
-COR	Acilo	<i>m</i>	-
-SO ₃ H	Sulfonilo	<i>m</i>	-
-CN	Ciano	<i>m</i>	-
-NO ₂	Nitro	<i>m</i>	-

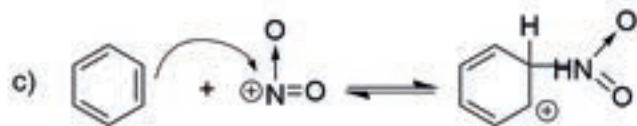
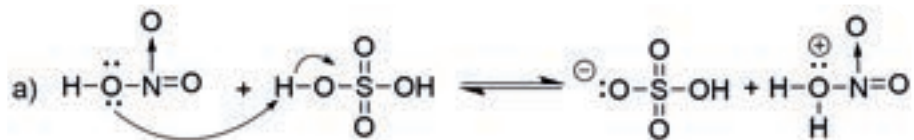
BIBLIOGRAFÍA**REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA (S_EAr)**

- 1) Isaacs, N.S.; *Physical Organic Chemistry*, Ed. Longman Sc & Tech, United Kingdom (UK), 1993.
- 2) Jones, R.A.Y.; *Physical and mechanistic organic Chemistry*, 2nd ed. Ed. Cambridge University Press in Cambridge [Cambridgeshire], New York. 1984.

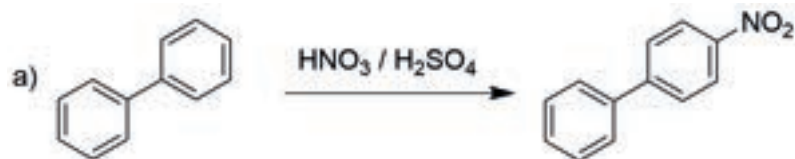
- 3) Harris, J.M.; Wamser, C.C.; *Fundamentals of Organic Reaction Mechanisms*. Ed. John Wiley & Sons, Inc. United States of America, 1976.
- 4) Sainsbury, M.; *Aromatic Chemistry* (Oxford Chemistry Primers). Ed. Oxford University Press. U.K., 1992.
- 5) Koleva, G.; Galabov, B.; Kong, J.; Schaefer III, H.F.; Schleyer, P.von R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19094-19101.
- 6) Galabov, B.; Nalbantova, D.; Schleyer, P. von R.; Schaefer, III, H.F.; *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 1191-1199.
- 7) Koleva, G.; Galabov, B.; Wu, J.I.; Schaefer III, H.F.; Schleyer, P.von R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14722-14727.
- 8) Galabov, B.; Koleva, G.; Schaefer III, H.F.; Schleyer, P.von R.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2813-2819.

PROBLEMAS DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA (S_EAr)

1. Indique cuál es el paso determinante (lento) en la reacción de nitración del benceno con la mezcla sulfonítrica (HNO₃/H₂SO₄)

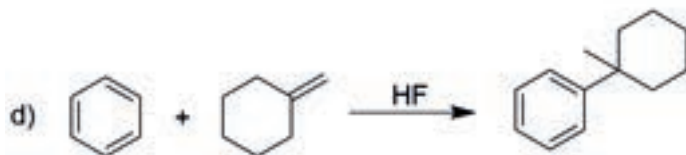
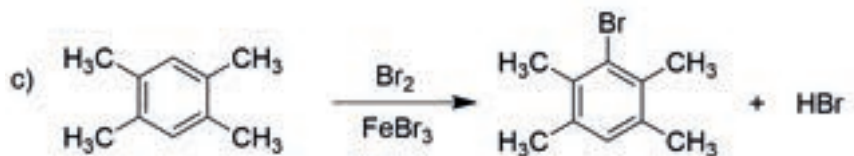
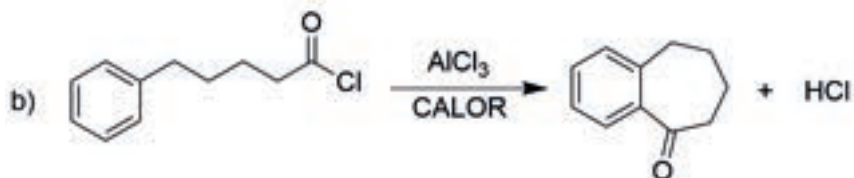


2. Proponga mecanismos de reacción para cada una de las siguientes transformaciones:

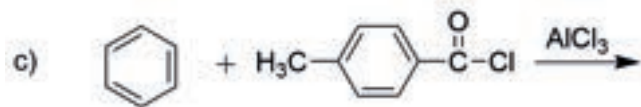
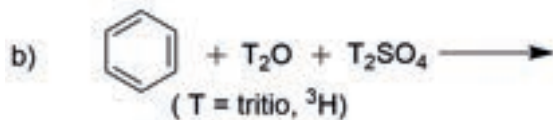
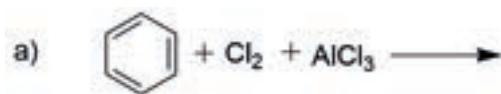


Continúa en la página siguiente

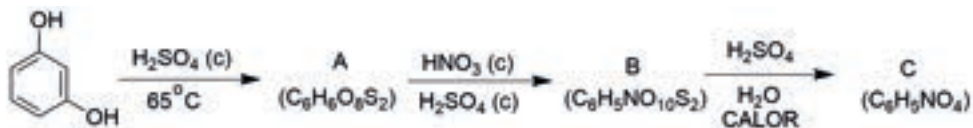
2. Continuación



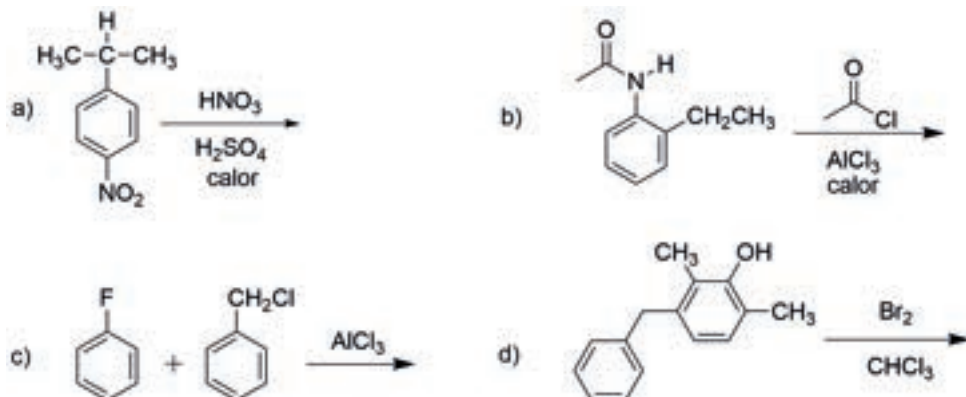
3. Dé la estructura del producto principal que se forma en cada una de las siguientes reacciones:



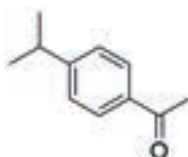
4. Indique estructuras razonables para los compuestos A, B y C.



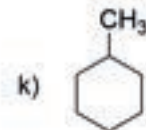
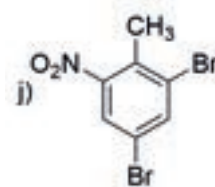
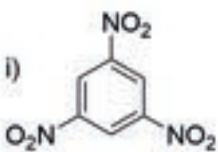
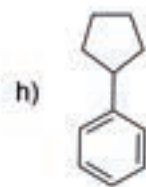
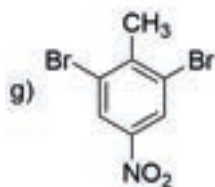
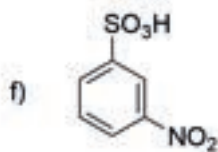
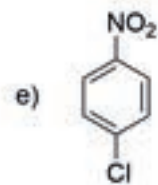
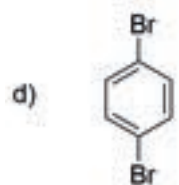
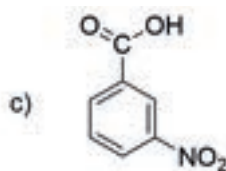
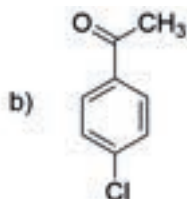
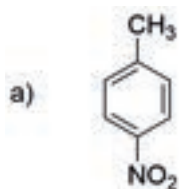
5. El 2,6-diterbutil-4-metilfenol se conoce como hidroxitolueno butilado o BHT, se empleó como antioxidante en los alimentos para retardar su descomposición. Industrialmente el BHT se sintetiza a partir del 4-metilfenol (*p*-cresol), que se hace reaccionar con el 2-metilpropeno en presencia de ácido fosfórico. Proponga un mecanismo de reacción razonable.
6. Indique la estructura del producto principal de cada una de las siguientes reacciones:



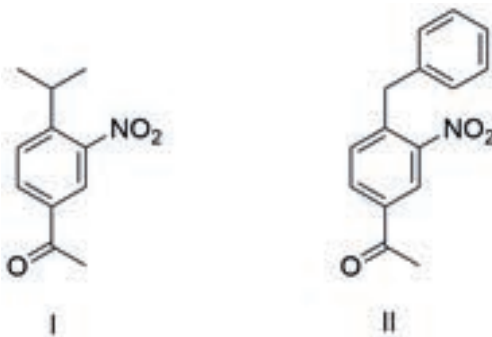
7. La siguiente cetona se aísla de las raíces de diversos miembros de la familia de los lirios y tiene un olor similar al de las violetas, por lo que se emplea como fragancia en perfumes. Proponga una síntesis razonable para esta cetona a partir de benceno.



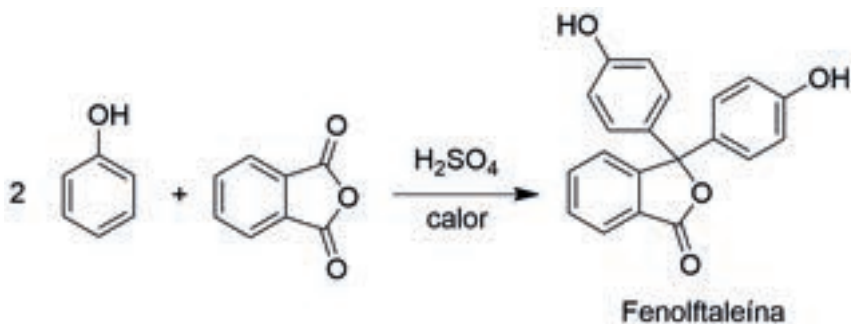
8. Proponga una síntesis razonable para cada uno de los siguientes compuestos, utilizando como materia prima benceno. Puede utilizar cualquier otro reactivo inorgánico u orgánico que necesite:



9. Proponga una ruta de síntesis razonable para los siguientes compuestos, utilizando benceno como materia prima.



10. Los fenoles reaccionan con el anhídrido ftálico en presencia de H_2SO_4 para dar lugar a una serie de compuestos triarilmetílicos conocidos como ftaleínas, dentro de las cuales se encuentra un grupo importante de indicadores y colorantes. Escriba un mecanismo para la reacción siguiente:

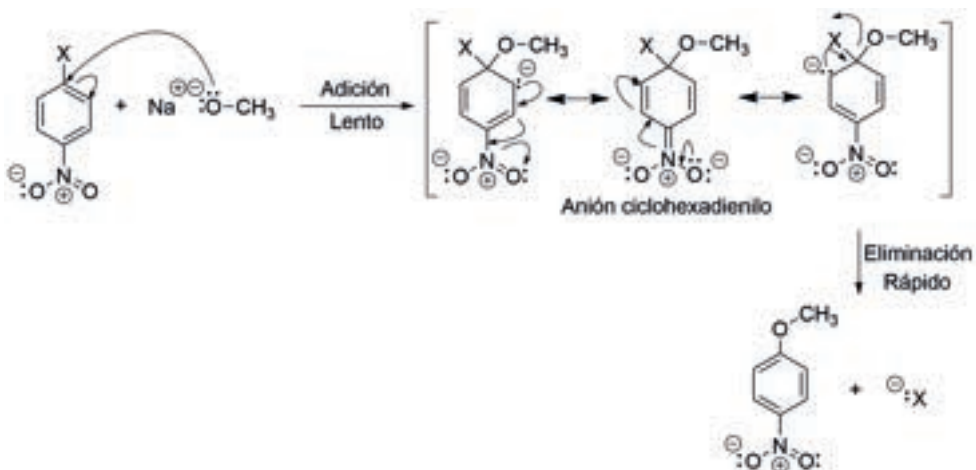


11. Dos alcoholes A y B tienen la misma fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$ y reaccionan con H_2SO_4 para dar el mismo hidrocarburo C. El compuesto A es ópticamente activo, por otro lado, el compuesto B, no. La hidrogenación catalítica del compuesto C origina el hidrocarburo D (C_9H_{12}), el que da únicamente dos productos cuando se nitra con la mezcla sulfonítrica (HNO_3 en H_2SO_4). Proponga estructuras razonables para los compuestos A, B, C y D.

12. Cuando el bromobenceno se hace reaccionar con cloro en presencia de tricloruro de aluminio, se obtienen dos productos isoméricos A y B, que tienen la fórmula molecular C_6H_4BrCl . Posteriormente, se lleva a cabo la bromación del compuesto A (bromo y tribromuro de aluminio), que da lugar a varios productos isoméricos entre sí, con la fórmula molecular $C_6H_3Br_2Cl$. Por otro lado, la bromación del compuesto B (bromo y tribromuro de aluminio) da lugar a dos isómeros C y D con la fórmula molecular $C_6H_3Br_2Cl$. El compuesto C es idéntico a uno de los compuestos obtenidos de la bromación de A; sin embargo, el compuesto D es diferente a cualquiera de los compuestos isoméricos obtenidos en la bromación del compuesto A. Proponga la estructura de los compuestos A al D y explique el razonamiento que empleó para proponer dichas estructuras.

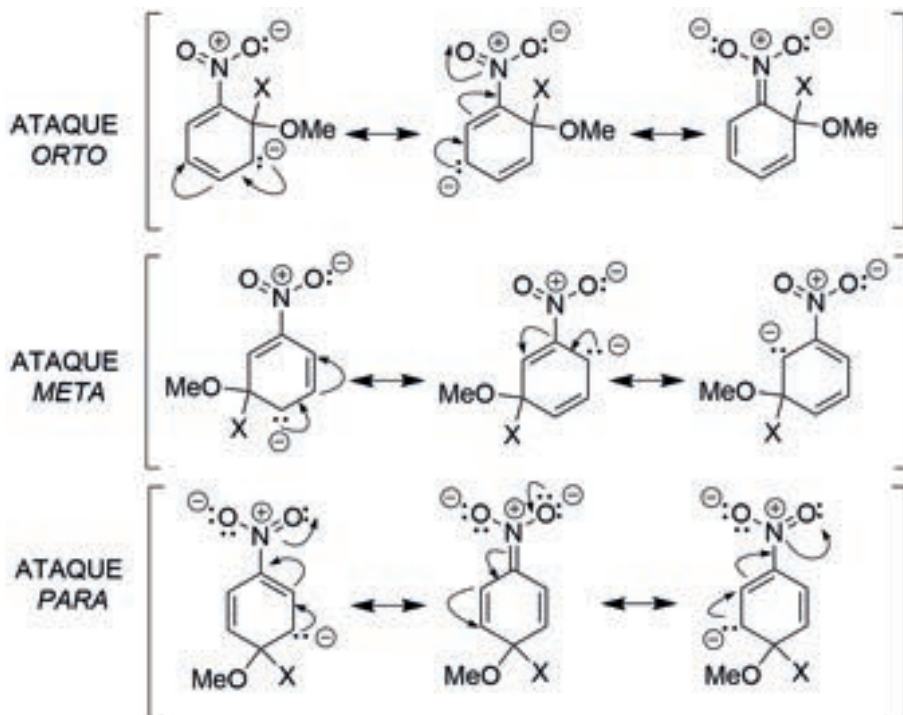
SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA (S_NAr) MECANISMO DE ADICIÓN-ELIMINACIÓN

La alta densidad de electrones π de un anillo aromático da como resultado una predominante reactividad hacia los electrófilos. Sin embargo, en el caso de ciertos sustituyentes presentes en el anillo aromático, como los halógenos, en particular sus aniones que son buenos nucleófugos (grupos salientes), pueden ser desplazados por nucleófilos fuertes. La reacción se ve favorecida por la presencia en el anillo de sustituyentes electroattractores, que disminuyen la densidad de los electrones π y facilitan la aproximación de un nucleófilo. El mecanismo procede, en el paso determinante de la reacción, a través del ataque nucleofílico en la posición del anillo en la que va a ocurrir la reacción de sustitución para dar un complejo de Meisenheimer, el cual tiene una carga negativa. La posterior pérdida del nucleófugo regenera la aromaticidad a través de una reacción global de adición-eliminación, ver **Esquema 1.14**.



Esquema 1.14 Mecanismo general de la reacción de Meisenheimer (S_NAr).

Los dos pasos del mecanismo propuesto tienen como base el aislamiento de muchas sales de Meisenheimer. La evidencia para que el primer paso sea el determinante de la rapidez de reacción proviene de la observación de que los compuestos fluoroaromáticos experimentan la reacción de sustitución nucleofílica aromática con una mayor rapidez que los compuestos iodoaromáticos; no obstante, el hecho de que el ion yoduro (I^-) es un mejor nucleófilo que el anión fluoruro (F^-). La evidencia experimental se puede explicar si se toma en cuenta que el flúor es más electroattractor por efecto inductivo que el yodo, lo que da como resultado que se disminuya la densidad electrónica en el anillo aromático y de esta manera se incrementa la rapidez del ataque nucleofílico. La alta energía del intermediario de Meisenheimer es estabilizada por resonancia, lo que da como resultado una mayor densidad electrónica en las posiciones *orto* y *para*. Por lo que sustituyentes electroattractores en las posiciones *orto* y *para*, con respecto a la posición en la que va a ocurrir la sustitución, son muy efectivos para promover una reacción S_NAr . Este efecto permite una sustitución regioselectiva con sustratos que posean dos grupos salientes idénticos que se encuentren situados en diferentes posiciones con respecto a los grupos desactivantes, ver **Esquema 1.15**.

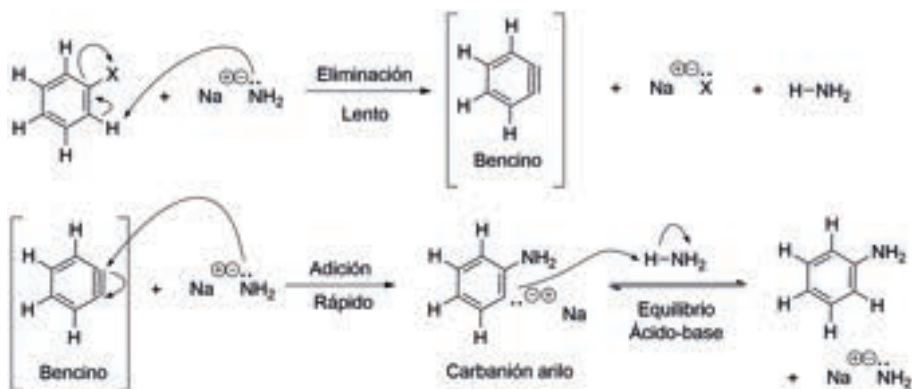


Esquema 1.15 Análisis de los intermediarios, carbaniones arílico, en una reacción de S_NAr a través de la reacción de Meisenheimer.

La S_NAr se ve facilitada por la presencia de grupos electroattractores fuertes (e.g. NO_2) que se encuentren en las posiciones *orto* o *para* con respecto a la posición en la que va a ocurrir la sustitución, ya que así se estabiliza al anión por resonancia.

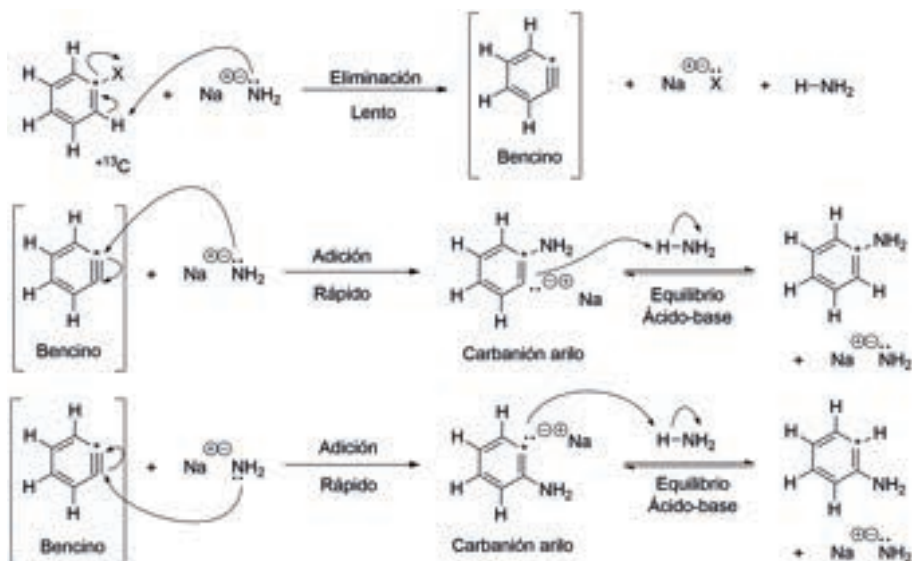
SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA MECANISMO DE ELIMINACIÓN-ADICIÓN: BENCENO

Este mecanismo se presenta cuando el nucleófilo es una base muy fuerte (e.g. ion amiduro, NH_2^-) y no están presentes grupos electroattractores:



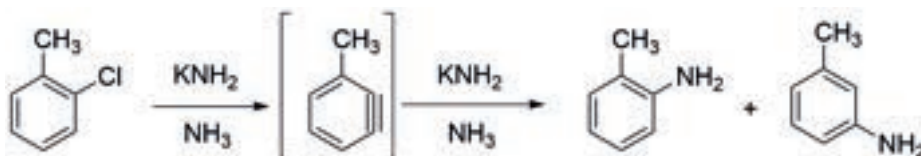
Esquema 1.16 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ a través del bencino como intermediario reactivo.

La reacción de sustitución nucleofílica por el mecanismo del bencino puede dar la sustitución del nucleófilo tanto en el mismo carbono que soporta al grupo saliente, o bien, en un carbono adyacente. En el **Esquema 1.17** se muestran los resultados que se obtuvieron cuando se realizó la reacción sobre un sustrato con marcado isotópico (carbono 13).



Esquema 1.17 Diferentes productos en la reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ a través del intermediario bencino.

Esta última situación se visualiza con facilidad cuando hay otro sustituyente presente en el compuesto aromático, como en el *orto*-clorotolueno. Al llevar a cabo la reacción de sustitución se obtienen dos productos: la *meta*-toluidina y la *orto*-toluidina, en una proporción de 1:1, ver **Esquema 1.18**.



Esquema 1.18 Productos obtenidos con *orto*-clorotolueno.

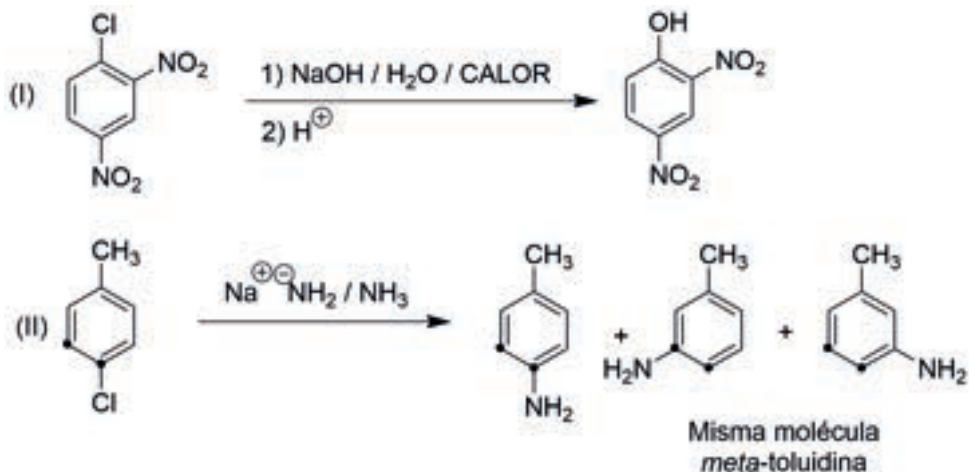
BIBLIOGRAFÍA

SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA (S_NAr) MECANISMO DE ADICIÓN-ELIMINACIÓN

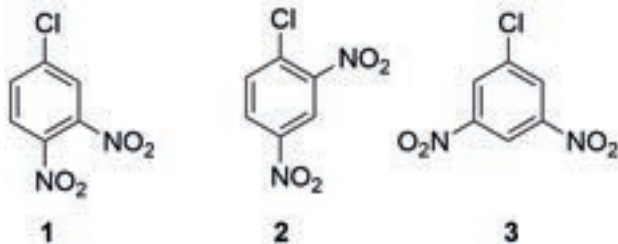
- 1) Isaacs, N.S.; *Physical Organic Chemistry*, Ed. Longman Sc & Tech, United Kingdom (UK), 1993.
- 2) Jones, R.A.Y.; *Physical and mechanistic organic Chemistry*, 2nd ed. Ed. Cambridge University Press in Cambridge [Cambridgeshire], New York. 1984.
- 3) Harris, J.M.; Wamser, C.C.; *Fundamentals of Organic Reaction Mechanisms*. Ed. John Wiley & Sons, Inc. United States of America, 1976.
- 4) Boga, C.; Del Vecchio, E.; Forlani, L.; Mazzanti, A.; Lario, C.M.; Todesco, P.E.; Tozzi, S.; *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 5568-5575.

PROBLEMAS DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA (S_NAr)

1. Responda verdadero o falso (V/F) a las siguientes aseveraciones sobre las reacciones (I) y (II). En este último caso el *p*-clorotolueno de partida está marcado con isótopo ^{13}C en las posiciones indicadas por los puntos.



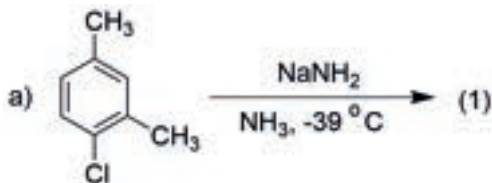
- La reacción (I) es una S_NAr ____
 - La reacción (I) no puede tener lugar sobre un anillo aromático tan desactivado ____
 - La reacción (I) sigue un mecanismo vía bencino ____
 - La reacción (II) es una S_EAr ____
 - La reacción (II) es una S_NAr ____
 - La reacción (II) sigue un mecanismo de eliminación-adición vía bencino ____
- Dibuje los dos principales intermediarios de la reacción b) del problema anterior.
 - Complete el mecanismo de la reacción a) del problema 1 mostrando las dos formas resonantes más representativas de intermediario en las que participan los grupos nitro.
 - Ordene los siguientes isómeros en un orden de reactividad decreciente frente a la S_NAr :



5. Explique las siguientes observaciones:

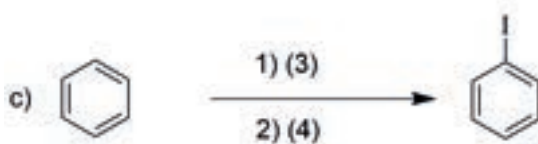
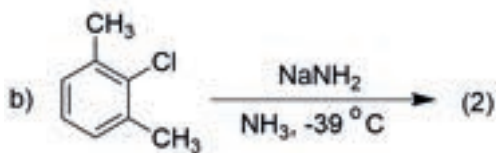
- a) El ácido *p*-nitrobenzensulfónico se forma mediante la reacción de *p*-nitroclorobenceno con NaHSO₃, pero no se puede formar ácido benzensulfónico a partir de clorobenceno mediante esta reacción.
- b) El 2,4,6-trinitroanisol con EtONa da el mismo intermediario que el 2,4,6-trinitrofenil etil éter (2,4,6-trinitrofenetol) con CH₃ONa.
- c) Cuando reacciona 1 mol de C₆H₅Cl con (C₆H₅)₃C: [⊖]⊕K en presencia de KNH₂/NH₃ se forma un hidrocarburo C₂₅H₂₀.
- d) El 2,4-dinitroclorobenceno se prepara por nitración del C₆H₅Cl, pero no se aísla cuando el producto de reacción se lava con disolución acuosa de NaHCO₃ para eliminar el ácido.

6. Proporcione los reactivos o productos faltantes, según se requiera, para completar las siguientes ecuaciones: los elementos que se habrán de incluir se indican mediante un número, por ejemplo (1), si no ocurre ninguna reacción indíquelo.

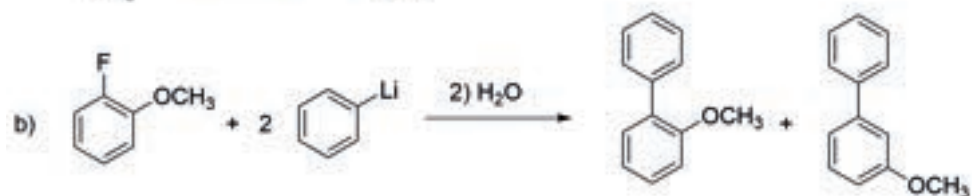
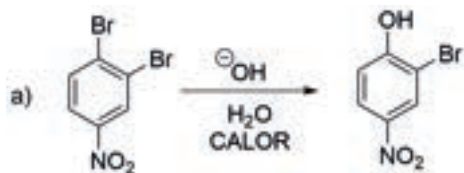


Continúa en la página siguiente

6. Continuación



7. Proponga un mecanismo para explicar las siguientes observaciones experimentales.



8. La reducción del cloruro de 2,6-dibromobencendiazonio debería de dar *m*-dibromobenceno, sin embargo, se obtiene principalmente *m*-bromoclorobenceno. ¿Cómo explica este hecho?

ARENOS. OXIDACIÓN DE ALQUILBENCENOS

No obstante que el benceno y un alcano son poco reactivos hacia los agentes oxidantes de uso común (KMnO₄, K₂Cr₂O₇, etc.), la presencia del anillo aromático hace que la cadena alifática sea muy susceptible a la oxidación. Como resultado de la reacción de oxidación, la cadena lateral se degrada y, al final, permanece un grupo carboxilo (COOH) para indicar la posición de la cadena lateral original. Para lograr este propósito, el agente oxidante que normalmente se usa es el permanganato de potasio, aunque se puede utilizar el dicromato de potasio, o bien, el ácido nítrico, ver el **Esquema 1.19**.



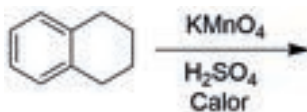
Esquema 1.19 Oxidación del grupo alquilo en un areno.

Esta reacción es de importancia ya que se usa con dos propósitos:

- a) La síntesis de ácidos benzoicos.
- b) La identificación de alquilbencenos, al ser convertidos en los ácidos benzoicos correspondientes.

PROBLEMAS DE ARENOS

1. Dé la estructura del producto principal de la siguiente reacción:



2. El areno A (C₁₀H₁₄) tiene 5 posibles derivados monobromados (C₁₀H₁₃Br). La oxidación vigorosa de B da un compuesto ácido, C₈H₆O₄, que tiene

únicamente un producto de sustitución mononitrado, $C_8H_5NO_6$. Deduzca todas las fórmulas estructurales.

3. La oxidación del 4-*ter*butil-1,2-dimetil-benceno con ácido crómico produjo un solo compuesto orgánico. ¿Cuál es ese compuesto?
4. ¿Cómo podría preparar *p*-cloroestireno (4-cloroetenilbenceno) a partir de benceno?

CAPÍTULO 2

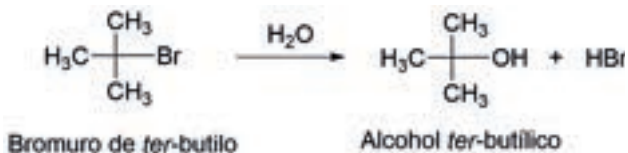
SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA ALIFÁTICA CARACTERÍSTICAS GENERALES

Una de las reacciones más comunes de los haluros de alquilo y sustancias relacionadas es una sustitución nucleofílica (o desplazamiento). En un haluro de alquilo, el enlace carbono-halógeno (C-X) se encuentra polarizado con una carga parcial negativa en el halógeno. Por esta razón, el átomo de carbono es susceptible de ser atacado por un nucleófilo (un reactivo que tiene un par libre de electrones) y el halógeno se separa como un ion haluro (X^-), tomando los dos electrones del enlace C-X. Es usual que el nucleófilo sea neutro o que tenga una carga negativa y algunos ejemplos son OH^- , H_2O , $MeOH$, EtO^- , RS^- . La ecuación general para una sustitución nucleofílica por un nucleófilo $Y:^-$ se muestra en el **Esquema 2.1**.



Esquema 2.1 Reacción general de una sustitución nucleofílica alifática.

Cuando el nucleófilo también se usa como disolvente para la reacción de sustitución, ésta recibe el nombre de *solvolisis*. Este término es muy usado en estudios mecanísticos, sobre todo en la literatura más antigua (ver **Esquema 2.2**).



Esquema 2.2 Reacción de sustitución nucleofílica por medio de una solvolisis.

La reacción (b) que se muestra a continuación es una reacción de sustitución nucleofílica, la cual se puede comparar con un equilibrio ácido base, de acuerdo con la teoría de Brønsted-Lowry que se muestra en la reacción a), **Esquema 2.3**.



Esquema 2.3 Diferencia entre base y nucleófilo.

En general, el equilibrio de estas reacciones se encuentra bastante desplazado hacia la derecha. En la reacción de Brønsted-Lowry, el ion hidróxido desplaza al ion bromuro del HBr. En la reacción que corresponde a Química Orgánica, el ion hidróxido desplaza al ion bromuro del R-Br. Así, por analogía, en las reacciones de sustitución nucleofílica, el equilibrio favorece a la liberación de la base más débil. Con este antecedente se entiende por qué la reacción inversa no está favorecida; *i.e.*, el ion bromuro no desplaza al ion hidróxido. Por esta razón decimos que el ion hidróxido es un buen nucleófilo y el ion bromuro es un buen nucleófugo (grupo saliente). La nucleofilicidad y la nucleofugacidad se pueden estimar al comparar los valores de pKa de todas las especies involucradas.

NUCLEOFILICIDAD⁴

La nucleofilicidad (η) se ha definido como el logaritmo decimal de la relación que existe entre la rapidez de la reacción de un nucleófilo sobre el bromuro de metilo y la rapidez de la reacción del metanol (como nucleófilo) sobre el bromuro de metilo (ver **Esquema 2.4**). En la **Tabla 2.1** se muestran diferentes nucleófilos y su nucleofilicidad.

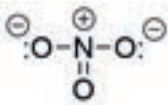
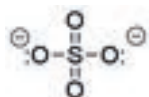
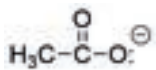

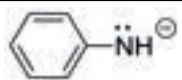
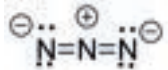


Esquema 2.4 Reacción general para definir nucleofilicidad.

$$\eta = \log \frac{k_{\text{Nu}^{\ominus}}}{k_{\text{CH}_3\text{OH}}}$$

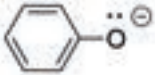
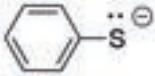
Ecuación 2.1 Definición de nucleofilicidad.

Tabla 2.1 Nucleofilicidad de diferentes nucleófilos.

Nu: \ominus	η :
CH ₃ OH	0.00
H ₂ O	1.00
	1.50
F: \ominus	2.70
	3.50
	4.30
Cl: \ominus	4.33
	5.23
	5.70
	5.78

Continúa en la página siguiente

Tabla 2.1 Nucleofilicidad de diferentes nucleófilos. (*Continúa*)

	5.79
$\text{H}_3\text{C}-\text{O}^\ominus$	6.29
$\text{N}\equiv\text{C}-\text{S}^\ominus$	6.70
$\text{N}\equiv\text{C}^\ominus$	6.70
$^\ominus\text{O}=\text{N}=\text{O}$	7.42
$\text{Et}_3\text{P}^\ominus$	8.72
	9.92

Al analizar los diferentes nucleófilos y su nucleofilicidad se observa que los siguientes factores se deben considerar para hacer predicciones, o bien, para predecir o explicar las diferencias en η .

- a) **Nucleófilo como ácido o base conjugada.** Si se compara el metanol con una $\eta = 0$ y su base conjugada, el ion metóxido con una $\eta = 6.29$, se concluye que cuando sea posible, la base conjugada es mejor nucleófilo que el ácido conjugado, **Figura 2.1**.


Figura 2.1 Comparación de η entre el ácido y la base conjugada de un nucleófilo.

- b) **Electronegatividad.** Si se compara el ion fenóxido, con una $\eta = 5.79$, con el ion tiofenóxido, con una $\eta = 9.92$, se concluye que las especies similares que presenten un átomo más electronegativo, tomando como base la escala de electronegatividad de Pauling (el oxígeno tiene una electronega-

tividad de 3.5), comparado con uno menos electronegativo (el azufre tiene una electronegatividad de 2.5), es un mejor nucleófilo el átomo menos electronegativo, ya que retiene con menor fuerza al par de electrones y lo cede con mayor facilidad, **Figura 2.2**.

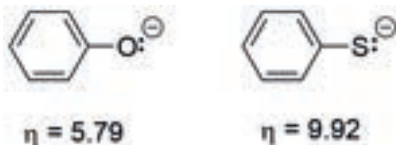
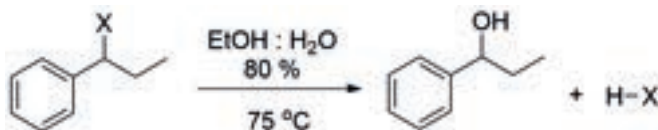


Figura 2.2 Comparación de η entre dos nucleófilos de la misma familia de la tabla periódica y de periodos diferentes.

- c) **El volumen del átomo.** Éste es un factor importante, ya que los átomos más grandes (el anión S^{2-} tiene un radio iónico de 184 pm) tienden a ser mejores nucleófilos que los átomos más pequeños (el anión O^{2-} tiene un radio iónico de 140 pm), ya que, a mayor volumen del anión, la nube electrónica se distorsiona con mayor facilidad y cede con rapidez sus electrones (ver **Figura 2.2**).

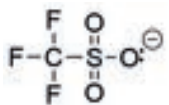
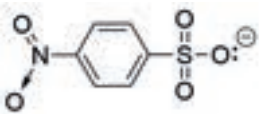
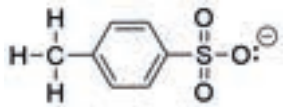
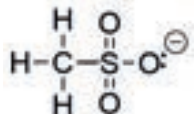
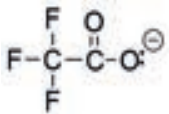
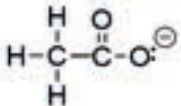
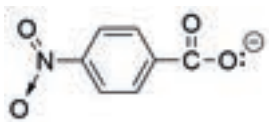
NUCLEOFUGACIDAD

En general, todas las bases débiles de Brønsted-Lowry son excelentes nucleofugos, ya que no son buenos nucleófilos. En la **Tabla 2.2**, se muestran diferentes nucleofugos y su nucleofugacidad, la cual se define como una constante de rapidez relativa, considerando como reacción de referencia al 1-cloro-1-fenilpropano, en una reacción de solvólisis en la que se emplea una mezcla de etanol-agua al 80%.



Esquema 2.5 Reacción general para definir nucleofugacidad.

Tabla 2.2 Nucleofugacidad de diferentes nucleófilos.

$X:^{\ominus}$	K_{relativa}
	4.4×10^5
	1.4×10^5
	3.7×10^4
	3.0×10^4
$I:^{\ominus}$	91
$Br:^{\ominus}$	14
	2.1
$Cl:^{\ominus}$	1
	1.4×10^{-6}
	5.5×10^{-6}
$F:^{\ominus}$	9.0×10^{-6}

Al analizar los diferentes nucleófilos y su nucleofugacidad, se observa que los siguientes factores se deben considerar para predecir o explicar las diferencias observadas en la tabla anterior.

- a) **Base débil, estable por resonancia.** Las bases conjugadas de ácidos fuertes son bases débiles y, si en ellas hay estabilización por resonancia, son excelentes nucleófilos, **Tabla 2.3**.

Tabla 2.3 pKa de ácidos sulfónicos.

Ácido conjugado	Base conjugada	pKa
$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{S}-\text{OH} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{S}-\text{O}^{\ominus} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{O} \end{array}$	-15.0
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}^{\ominus} \\ \\ \text{H} \end{array}$	4.76

Si se analizan los dos extremos en cuanto al mejor y el peor nucleófilo, por un lado, se tiene al ácido trifluorometansulfónico y al ácido acético. El primer ácido es fuerte ($pK_a \approx -15$, $K_a = 10^{15}$), por lo que su base conjugada es débil, estable por resonancia y además el grupo trifluorometilo ejerce un efecto electroatratador por efecto inductivo, todo esto hace que el grupo trifluorometansulfónico (triflato) sea hasta el día de hoy el mejor nucleófilo que se conoce. En el otro extremo, el ácido acético es débil ($pK_a \approx 4.76$, $K_a = 10^{-4.76}$), por lo cual su base conjugada es fuerte y, por lo tanto, es el nucleófilo más débil que se conoce; en consecuencia, el ion acetato es un buen nucleófilo (ver **Tabla 2.1**).

- b) **Electronegatividad.** En la **Tabla 2.4** se encuentran los cuatro haluros de hidrógeno con sus bases conjugadas y los valores de pKa:

Tabla 2.4 pKa de diferentes haloácidos.

Ácido conjugado	Base conjugada	pKa
H-F	F: [⊖]	3.17
H-Cl	Cl: [⊖]	-6.20
H-Br	Br: [⊖]	-9.00
H-I	I: [⊖]	-9.50

La tendencia se repite, en el sentido de que el ácido más fuerte (el ácido yodhídrico, pKa = -9.50, Ka = 10^{9.50}), tiene asociada una base débil (el anión yoduro), por lo que el anión yoduro es un mejor nucleófugo (mal nucleófilo) si se compara con el ácido más débil que es el ácido fluorhídrico (pKa = 3.17, Ka = 10^{-3.17}), el cual tiene una base fuerte (el anión fluoruro) que es un mal nucleófugo.

REACCIÓN S_N2. CINÉTICA

Las reacciones de sustitución nucleofílica siguen diferentes cinéticas, dependen del mecanismo de reacción que siga una determinada transformación. La expresión para la reacción de S_N2 es la que se muestra a continuación:

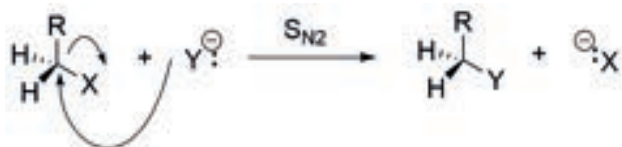
$$\text{Rapidez} = k [\text{RX}][\text{Nu}]$$

Donde *k* es la constante de rapidez, RX es el haluro de alquilo y Nu es el nucleófilo.

REACCIÓN S_N2. MECANISMO

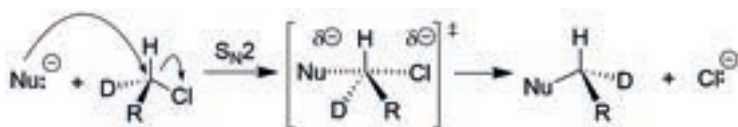
En consecuencia, la rapidez de la reacción es de segundo orden global. Esto también nos indica que la reacción es bimolecular, *i.e.*, dos especies están

involucradas en el paso determinante de la rapidez. Si la cinética se determina experimentalmente, es posible proponer un mecanismo que sea consistente con los datos experimentales y, a falta de otra evidencia, se podría proponer el siguiente mecanismo que se explica en el **Esquema 2.6**:



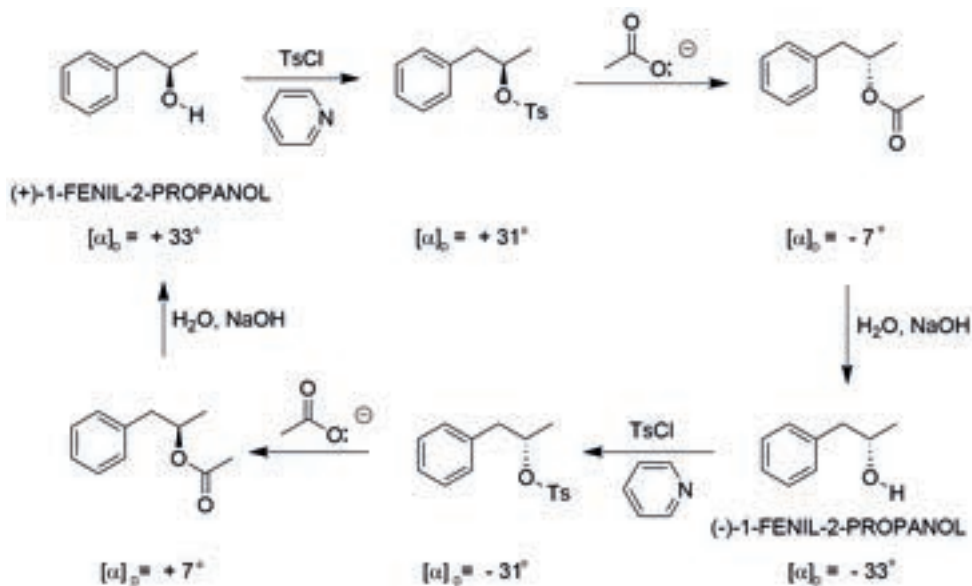
Esquema 2.6 Propuesta errónea de un mecanismo S_N2 .

Esta propuesta para un mecanismo de una reacción S_N2 da lugar a una pregunta interesante: si la sustitución se lleva a cabo en un carbón quiral, ¿qué sucede con la estereoquímica?, ¿la reacción procede con retención, inversión o pérdida de la estereoquímica? La respuesta a estas preguntas se ve en la dirección del ataque que sigue el nucleófilo que entra, si el ataque ocurre por el mismo lado en el que se encuentra el halógeno, ocurriría una retención de la estereoquímica. Si el ataque es por el lado opuesto en el que se encuentra el halógeno, ocurriría una inversión en la estereoquímica. Una mezcla de estas dos posibilidades daría lugar a una pérdida en la estereoquímica del carbono quiral. Experimentalmente se ha determinado que una reacción S_N2 pura en un carbón quiral procede con inversión de la estereoquímica (ver **Esquema 2.7**).



Esquema 2.7 Mecanismo general para una reacción S_N2 .

En 1896, el químico alemán Paul Walden reportó la conversión del ácido (+)-(R)-málico enantiopuro, en el enantiómero (-)-(S)-málico, aunque él no sabía en cuál paso de la reacción había ocurrido dicha inversión. En la década de 1920, Kenyon y Phillips investigaron un proceso similar al estudiado por Walden, pero con el 1-fenil-2-propanol (ver **Esquema 2.8**).



Esquema 2.8 Ciclo de Kenyon-Phillips.

A partir de este ciclo y de varios similares, Kenyon y Phillips concluyeron que la reacción de sustitución nucleofílica de haluros y tosilatos de alquilo primarios y secundarios siempre procede con inversión de la estereoquímica. En el ciclo anterior, la inversión toma lugar en la sustitución nucleofílica del tosilato por el ion acetato (los otros dos pasos no tocan el centro quiral).

La reacción S_N2 es favorecida por los nucleófilos básicos como el hidróxido y desfavorecida por los disolventes próticos como los alcoholes y el agua. La reacción también depende de la naturaleza del sustrato: los sustratos primarios reaccionan fácilmente, los sustratos secundarios reaccionan con mayor lentitud y los sustratos terciarios son prácticamente inertes. En medios próticos con nucleófilos no básicos bajo condiciones neutras o ácidas, los sustratos terciarios pueden ser más reactivos por varios órdenes de magnitud que sus contrapartes primarias y secundarias. Es obvio que el mecanismo S_N2 no puede explicar este hecho experimental y se puede concluir que debe operar un mecanismo diferente bajo estas condiciones. Este mecanismo se conoce como *mecanismo S_N1* , el cual denota una sustitución unimolecular por un

nucleófilo. Esto es, sólo una especie está involucrada en el paso determinante de la rapidez de la reacción.

REACCIÓN S_N1. CINÉTICA

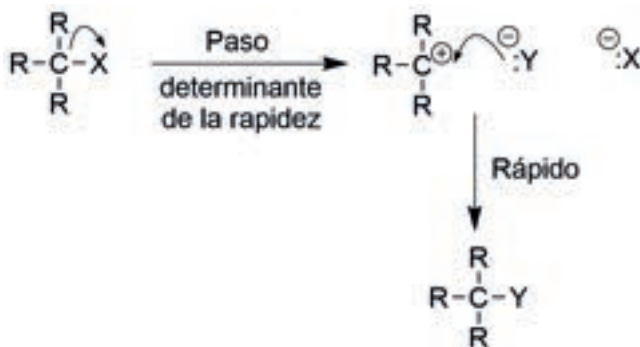
La reacción S_N1 es de primer orden y la rapidez varía conforme varía la concentración del haluro de alquilo.

$$\text{Rapidez} = k [\text{RX}]$$

Se ha determinado que la rapidez de la reacción es independiente con respecto a la concentración del nucleófilo. En otras palabras, el nucleófilo no toma parte en el paso determinante de la rapidez.

REACCIÓN S_N1. MECANISMO

Con base en la cinética de la reacción, cualquier mecanismo que se proponga para la misma deberá tener al haluro de alquilo experimentando algún cambio sin la ayuda del nucleófilo. En consecuencia, el primer paso debe ser la ruptura del enlace C-X para formar un carbocatión; a continuación, debe ocurrir la reacción con el nucleófilo para dar el producto de la sustitución.



Esquema 2.9 Mecanismo general para la reacción S_N1.

Es claro que este mecanismo es diferente del mecanismo S_N2 , en consecuencia, la estereoquímica debe ser distinta. Los carbocationes tienen hibridación sp^2 y, por lo tanto, son especies planas unidas a tres sustituyentes con ángulos de valencia de 120° . A primera vista, el nucleófilo $Y:^\ominus$ podría atacar al carbocatión por cualquiera de sus dos caras (por arriba o por abajo del plano) con la misma probabilidad. Podríamos predecir que esto daría lugar a una racemización completa, si el haluro de alquilo de partida fuera ópticamente activo. En la práctica es raro ver una racemización completa y es usual observar un menor exceso de la inversión (arriba del $\approx 20\%$). Una explicación de lo anterior la propuso Winstein, un fisicoquímico orgánico. Él propuso que en las reacciones S_N1 está presente un par iónico entre el carbocatión y el grupo saliente $X:^\ominus$, el cual bloquea de forma parcial el ataque del nucleófilo por una cara. De esta manera se explica que la inversión domine ligeramente en las reacciones S_N1 .

RESUMEN DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL MECANISMO DE REACCIÓN

S_N2



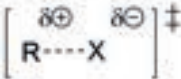
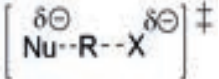
- **Efectos estéricos:** el estado de transición en la reacción S_N2 implica un enlace parcial entre el nucleófilo y el sustrato. Si el sustrato es grande (presenta impedimento estérico), será más difícil alcanzar el estado de transición. El orden de reactividad para el haluro de alquilo es: $1^\circ > 2^\circ > 3^\circ$.
- **El nucleófilo:** por definición, un nucleófilo debe tener un par libre de electrones, ya sea que esté cargado o sea neutro. La nucleofilicidad está relacionada con la basicidad, por lo que se pueden usar los valores de pK_a . Es usual que la nucleofilicidad se incremente al ir hacia abajo en un grupo de la tabla periódica. El orden de reactividad de los nucleófilos más comunes es: $CN^\ominus > I^\ominus > MeO^\ominus > HO^\ominus > Cl^\ominus > H_2O$ (ver **Tabla 2.1**).
- **El grupo saliente:** es normal que el grupo saliente se elimine con carga negativa. En consecuencia, los mejores grupos salientes son aquellos que mejor puedan estabilizar una carga negativa. En general, las bases débiles (TsO^\ominus , I^\ominus , Br^\ominus) son buenos grupos salientes; mientras que las bases fuertes (F^\ominus , HO^\ominus , RO^\ominus), en general, son malos grupos salientes (ver **Tabla 2.2**).

- **El disolvente:** para las reacciones S_N2 , los mejores disolventes son del tipo aprótico polar. Este tipo de disolventes incluyen al acetonitrilo (CH_3CN), al dimetilsulfóxido (Me_2SO) y a la *N,N*-dimetilformamida (Me_2NCHO). Los disolventes próticos tienden a formar un arreglo molecular parecido a una caja de solvatación alrededor del nucleófilo, disminuyendo así su reactividad.

S_N1

- **El sustrato:** los sustratos que pueden formar intermediarios que sean carbocationes relativamente estables favorecerán las reacciones S_N1 . El orden de estabilidad de los carbocationes es: $3^\circ > 2^\circ > \text{bencílico} > \text{alílico} > 1^\circ$.
- **El nucleófilo:** no está involucrado en el paso determinante de la rapidez de la reacción en una transformación S_N1 ; pero es muy probable que en este mecanismo el siguiente paso sea el ataque de un nucleófilo débil, e.g. H_2O .
- **El grupo saliente:** está involucrado en el paso determinante de la rapidez para una reacción S_N1 , por lo que se observa el mismo orden de la reactividad que en una reacción S_N2 (ver **Tabla 2.2**).
- **El disolvente:** puede tener efecto en la rapidez de la reacción S_N1 ; pero por razones diferentes que en la reacción S_N2 . Los efectos del disolvente provienen de la estabilización del estado de transición y no de los propios reactivos. La rapidez de la reacción S_N1 se ve incrementada en un disolvente polar como el agua o etanol acuoso.

Tabla 2.5 Comparación de los mecanismos S_N1 y S_N2 de la sustitución nucleofílica en haluros de alquilo.

	S _N 1	S _N 2
Características del mecanismo	Dos etapas elementales: Etapa 1:  Etapa 2:  La ionización del haluro de alquilo (etapa 1) es la etapa determinante.	Etapa única: $\text{Nu}^{\ominus} + \text{R-X} \longrightarrow \text{Nu-R} + \text{:X}^{\ominus}$ El nucleófilo desplaza al grupo saliente; el enlace con el nucleófilo que entra acompaña a la ruptura del enlace con el grupo saliente.
Estado de transición determinante de la rapidez		
Molecularidad	Unimolecular	Bimolecular
Cinética y evaluación de rapidez	Primer orden: Rapidez = k [R-X]	Segundo orden: Rapidez = k [R-X][nucleófilo]
Reactividad de los grupos salientes haluros	RI > RBr > RCl > RF	RI > RBr > RCl > RF
Efecto de la estructura sobre la rapidez	$\text{R}_3\text{CX} > \text{R}_2\text{CHX} > \text{RCH}_2\text{X} > \text{CH}_3\text{X}$ La rapidez está determinada por la estabilidad del carbocatión que se forma en el paso de ionización. Los haluros de alquilo terciarios pueden reaccionar solamente por el mecanismo S _N 1; nunca reaccionan por el mecanismo S _N 2.	$\text{CH}_3\text{X} > \text{RCH}_2\text{X} > \text{R}_2\text{CHX} > \text{R}_3\text{CX}$ La rapidez está determinada por los efectos estéricos (compresión en el estado de transición). Los haluros de metilo y de alquilo primarios pueden reaccionar solamente por el mecanismo S _N 2, nunca reaccionan por el mecanismo S _N 1.
Efecto del nucleófilo sobre la rapidez	La rapidez de sustitución es independiente de la concentración y de la naturaleza del nucleófilo. Los nucleófilos no participan hasta después de la etapa determinante de la rapidez.	La rapidez depende de la naturaleza del nucleófilo y su concentración.

Continúa en la página siguiente

Tabla 2.5 Comparación de los mecanismos S_N1 y S_N2 de la sustitución nucleofílica en haluros de alquilo. (*Continúa*)

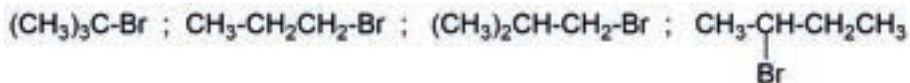
	S_N1	S_N2
Efecto del disolvente sobre la rapidez	La rapidez aumenta con el incremento de la polaridad del disolvente medida por su constante dieléctrica ϵ .	Los disolventes polares apróticos dan diferentes magnitudes en la rapidez de sustitución, siendo más altas que en las correspondientes en disolventes próticos; la solvatación del nucleófilo es mínima y la nucleofilia se incrementa.
Estereoquímica	No estereoespecífica: cuando el grupo saliente se localiza en un centro estereogénico, se observa racemización.	Estereoespecífica: un 100% de inversión de configuración en el sitio de reacción. El nucleófilo ataca al carbono desde la cara opuesta al enlace con el grupo saliente.
Transposiciones potenciales	El carbocatión intermediario es capaz de sufrir transposiciones.	No hay carbocatión intermediario; no hay transposición.

BIBLIOGRAFÍA

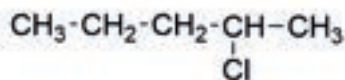
- 1) Isaacs, N.S.; *Physical Organic Chemistry*, Ed. Longman Sc & Tech, United Kingdom (UK), 1993.
- 2) Jones, R.A.Y.; *Physical and mechanistic organic Chemistry*, 2nd ed. Ed. Cambridge University Press in Cambridge [Cambridgeshire], New York, 1984.
- 3) Harris, J.M.; Wamser, C.C.; *Fundamentals of Organic Reaction Mechanisms*. Ed. John Wiley & Sons, Inc. United States of America, 1976.
- 4) Jaramillo, P.; Fuentealba, P.; Pérez, P.; *Chemical Physics Letters*, **2006**, 427,4-6, 421-425.

PROBLEMAS DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA ALIFÁTICA

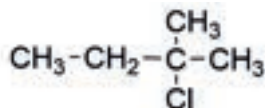
1. Considerando sólo la sustitución nucleofílica, ordene los siguientes compuestos en orden de reactividad creciente hacia el ion hidróxido en un disolvente con un 60% de etanol y un 40% de agua.



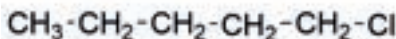
2. El 2-bromooctano ópticamente activo puede reaccionar bajo las condiciones siguientes: 1) hidróxido de sodio disuelto en dimetilsulfóxido y 2) hidróxido de sodio disuelto en etanol al 60% en agua. En los dos casos se aísla el 2-octanol. ¿Qué podría predecir acerca de la actividad óptica del producto formado en cada reacción?, ¿qué condiciones favorecen la reactividad $\text{S}_{\text{N}}1$ y cuáles la $\text{S}_{\text{N}}2$?
3. De los siguientes compuestos



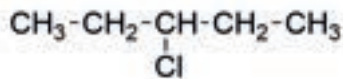
A



B



C



D

Tomando en cuenta los puntos más importantes de una reacción de eliminación, ¿cuál es el más reactivo hacia?

- a) La reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ b) La reacción $\text{S}_{\text{N}}1$
 c) La reacción E2 d) La reacción E1

4. Cada uno de los siguientes enunciados es cierto en el caso de uno o más de los mecanismos S_N1 , S_N2 , E1 y E2. Después de cada enunciado indique cuál o todos los mecanismos para los que sea válido con respecto a los haluros de alquilo.

- a) Comprende intermediarios carbocatiónicos
- b) Sigue una cinética de 1^{er} orden
- c) Sigue una cinética de 2^o orden
- d) Reactividad de R-X : 3^o > 2^o > 1^o
- e) Reactividad de R-X : 1^o > 2^o > 3^o
- f) Resulta de una deshidrohalogenación
- g) Comprende la eliminación *anti*
- h) Ocurre vía un mecanismo concertado
- i) Comprende el ataque del lado posterior
- j) El estado de transición contiene cinco grupos alrededor de un carbono

5.

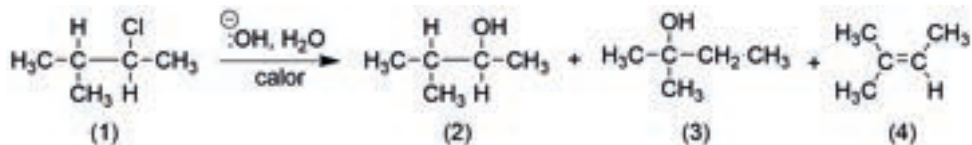
a) Considerando los incisos de la pregunta 4 (a→j) indique cuál de las siguientes opciones es correcta.

- I. S_N1 : b), c), d) y f); S_N2 : a) y e)
- II. S_N1 : a) y e); S_N2 , b), c), d) y f)
- III. S_N1 : a), b) y d); S_N2 : c), e) y i)
- IV. S_N1 : a), e) y f); S_N2 : b), c) y d)

b) Indique en qué mecanismo de sustitución nucleofílica (S_N1 o S_N2):

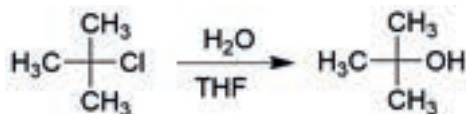
- I. Se produce una inversión en la configuración en el átomo de carbono que sufre la reacción de sustitución.
- II. Se produce racemización en el átomo de carbono que sufre la sustitución.
- III. Pueden producirse transposiciones.

6. Cuando se calienta el 2-cloro-3-metilbutano (1) con una base acuosa diluida, se forman 3 productos:



Escriba los mecanismos indicados en los incisos a) al c). Señale todos los pasos e intermediarios, así como la rapidez relativa de reacción donde sea conveniente.

- Dos mecanismos que muestren cómo puede obtenerse (2) a partir del compuesto (1).
 - Un mecanismo razonable que muestre cómo puede obtenerse (3) a partir del compuesto (1).
 - Un mecanismo razonable que muestre cómo puede obtenerse (4) a partir del compuesto (1).
7. El cloruro de *ter*-butilo reacciona con agua en un disolvente adecuado, tal como THF.

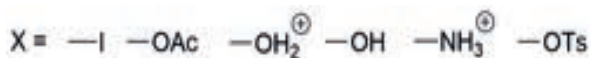


- Indique el tipo de mecanismo de esta reacción.
- ¿Afectará la polaridad del disolvente a la rapidez de reacción? (Sí/No)
- Seleccione de entre los tres siguientes, el disolvente que proporcione mayor rapidez en la reacción:

1) Etanol 2) Acetona 3) THF

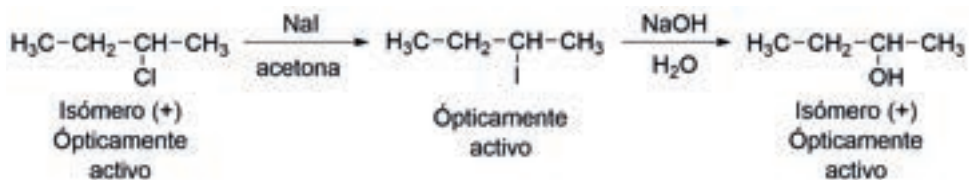
- En caso de usar agua en etanol, se produce además del alcohol *ter*-butílico un segundo producto. Indique su estructura.

- e) Si la reacción se hace con disolución de NaOH en lugar de agua, el alcohol *ter*-butílico pasa a ser un producto minoritario. Muestre la estructura del producto mayoritario de esta reacción.
8. Se dispone de una serie de compuestos $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$, con distintos grupos funcionales X, para someterlos a sustitución nucleofílica. Indique:
- Los dos mejores grupos salientes
 - Los dos peores grupos salientes

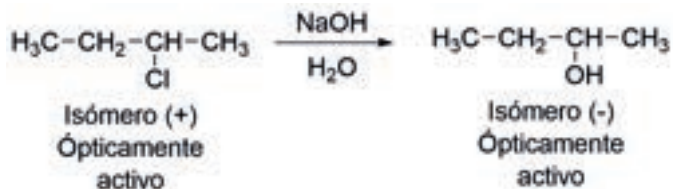


9. Considere las reacciones siguientes que se llevan a cabo con el 2-clorobutano ópticamente activo:

Reacción I



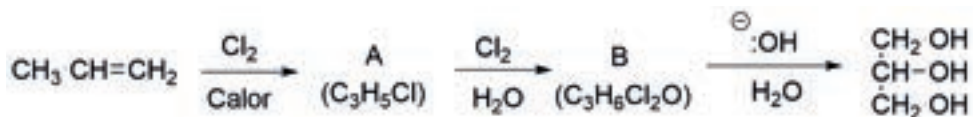
Reacción II



Las rotaciones ópticas del 2-butanol obtenido a partir de estas dos reacciones son de igual magnitud, pero de signo opuesto. Observe que se indican los signos de rotación. Proponga un mecanismo de reacción a través del cual se expliquen estos resultados, mediante estructuras tridimensionales. Señale los intermediarios importantes y explique los resultados estereoquímicos.

10. El glicerol es un importante producto industrial y el precursor del trinitrato de glicerol o nitroglicerina. Por lo regular, se le prepara industrialmente utili-

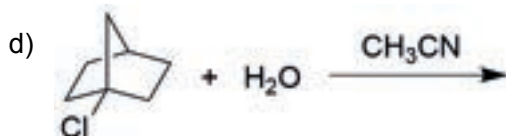
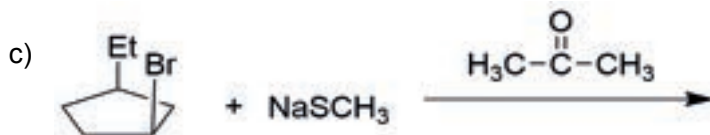
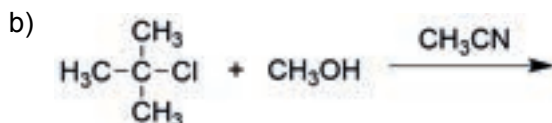
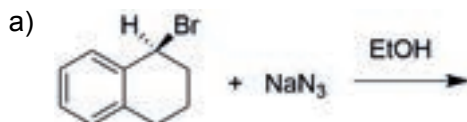
zando como materia prima propeno, como se muestra en la siguiente serie de reacciones:



Escriba las estructuras de los intermedios A y B.

11. A continuación, se muestran una serie de reacciones de sustitución nucleofílica. En cada una escriba la estructura del producto principal, las cuales pueden ser de sustitución o de eliminación, incluso su respuesta puede ser “No reacciona”. En caso de que la reacción sea de sustitución, debe:

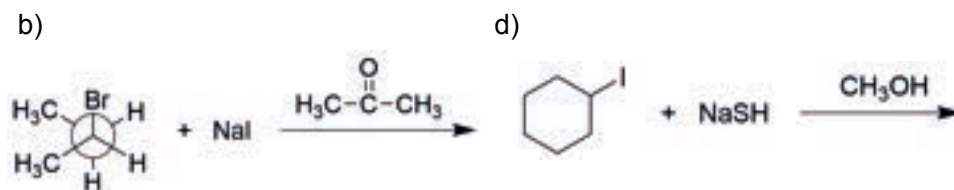
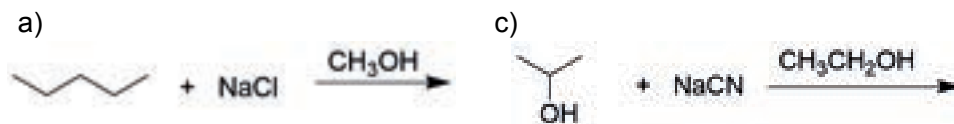
- Predecir a través de qué mecanismo puede ocurrir esta reacción ($\text{S}_{\text{N}}1$ o $\text{S}_{\text{N}}2$).
- Si está establecida la configuración del centro estereoquímico, debe indicar con claridad si hay inversión en la quiralidad, o bien, racemización.



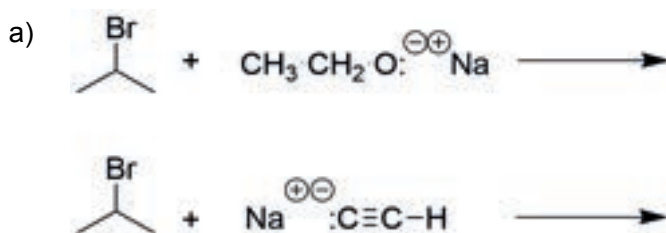
12. ¿Cómo prepararía usted cada una de las siguientes moléculas a través de una reacción de sustitución nucleofílica?



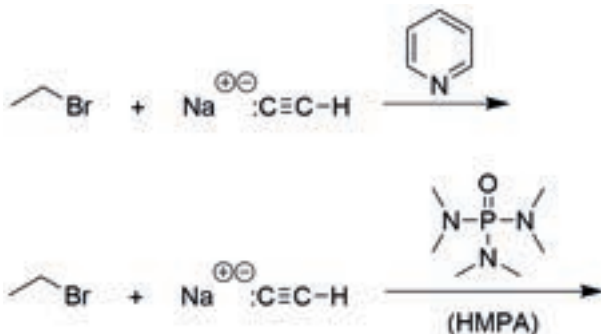
13. Dé la estructura del producto principal de cada una de las siguientes reacciones. En el caso de que alguna (o algunas) de estas reacciones no ocurra, indíquelo.



14. En cada uno de los siguientes pares de reacciones indique cuál presenta una mayor rapidez de reacción:

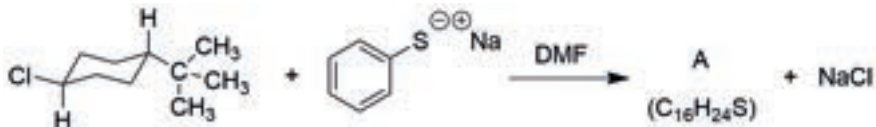


b)

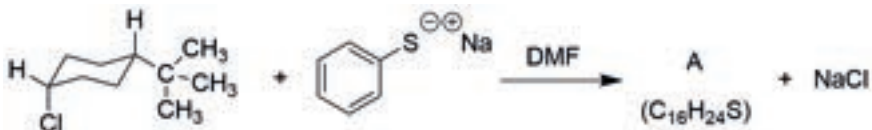


15. Tomando en cuenta el mecanismo básico para las S_N2 , indique por qué en las siguientes reacciones los productos obtenidos A y B son isómeros entre sí. Explique estas diferencias por medio de mecanismos de reacción razonables (tome en cuenta todo lo que conoce sobre el análisis conformacional).

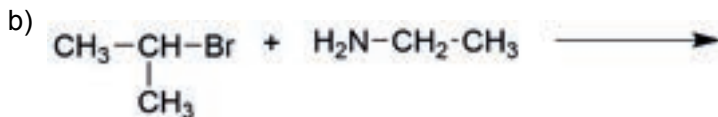
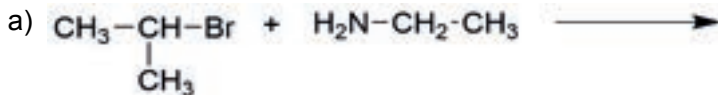
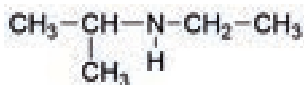
a)

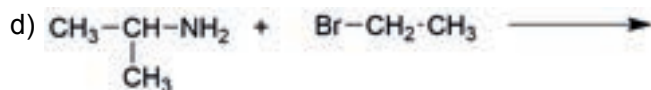
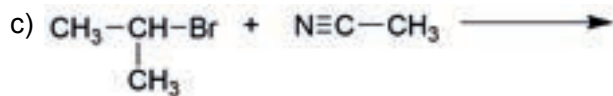


b)

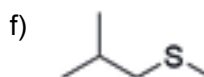
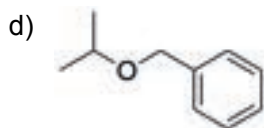
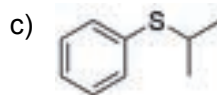
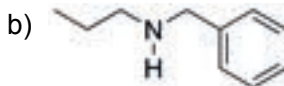
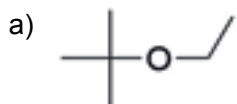


16. ¿Cuál reacción será la más apropiada para realizar la síntesis del siguiente compuesto?





17. ¿Cuáles serían los reactivos necesarios para preparar cada uno de los siguientes compuestos a través de la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ entre un haluro de alquilo y un nucleófilo apropiado?



18. ¿Cuál es el orden de reacción de los siguientes haluros en la $\text{S}_{\text{N}}2$? Escriba primero el que reacciona con mayor rapidez.

- a) CH_3F
- b) CH_3Cl
- c) CH_3Br
- d) CH_3I

CAPÍTULO 3

ALCOHOLES^{1,3}

Los alcoholes son un grupo de compuestos que se caracterizan por tener dentro de su estructura uno o más grupos hidroxilo: -OH.

CLASIFICACIÓN

Para identificar el tipo de alcohol, se analiza la naturaleza de la cadena hidrocarbonada unida al grupo -OH. Se pueden distinguir varios tipos de alcoholes (ver **Figura 3.1**).

- Si está unido a una cadena hidrocarbonada saturada (acíclica o cíclica), el alcohol correspondiente es un alcohol saturado; e.g. el etanol.
- Si la cadena hidrocarbonada tiene un enlace doble o un enlace triple, el alcohol correspondiente es un alcohol insaturado; e.g. el alcohol alílico y el alcohol propargílico.
- Si la cadena hidrocarbonada contiene un anillo aromático, el alcohol correspondiente es un alcohol aromático; e.g. el alcohol bencílico.

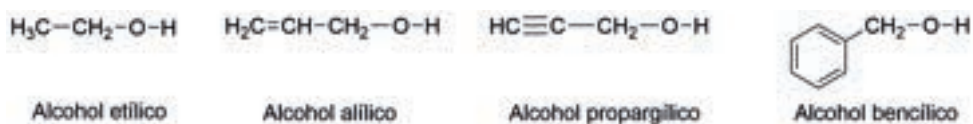


Figura 3.1 Identificación de alcoholes por la naturaleza del grupo alquilo, R.

Los alcoholes también se pueden diferenciar en dos tipos en función del número de grupos hidroxilo presentes en la molécula: los monohidroxilados (e.g. alcohol etílico) y los polihidroxilados (e.g. glicerina). Los alcoholes que

contengan dos grupos hidroxilos y que estén conectados por átomos de carbono diferentes se llaman *glicoles* (e.g. etilenglicol), **Figura 3.2**.

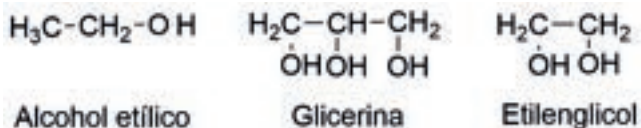


Figura 3.2 Identificación de alcoholes por el número de grupos OH.

ESTRUCTURA Y NOMENCLATURA

En la fórmula de los alcoholes monohidroxilados, R-OH, se observa que se pueden considerar, por un lado, como derivados de hidrocarburos (por reemplazo de un átomo de hidrógeno con un grupo hidroxilo -OH) y, por otro, derivados del agua, (como el resultado de la sustitución de un átomo de hidrógeno por una cadena hidrocarbonada). Los alcoholes contienen un grupo hidroxilo -OH unido a un átomo de carbono a través de una valencia. Ejemplo: si se hace reaccionar un alcohol con ácido clorhídrico, se obtienen como productos un derivado halogenado (clorado) y agua (ver **Esquema 3.1**).



Esquema 3.1 Reacción general de un alcohol con ácido clorhídrico.

No obstante que la nomenclatura de la IUPAC para los alcoholes se forma considerando la cadena de hidrocarburo sobre la que se sustituye un H por el grupo hidroxilo, y por lo que se añade el sufijo “ol” (o el prefijo “hidroxi”) al nombre básico del hidrocarburo. En la actualidad se sigue usando la nomenclatura común o trivial, en la que el nombre que se le da al alcohol es indicado por la asociación del término alcohol con el nombre de la respectiva cadena alquílica. Por ejemplo, el etanol también se nombra como alcohol etílico y el propanol, como alcohol *n*-propílico (ver **Figura 3.3**).

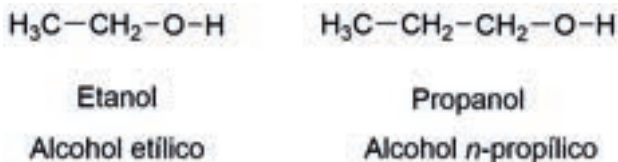


Figura 3.3 Nomenclatura de alcoholes, común e IUPAC.

En el nombre que se le da a un alcohol se debe tomar en cuenta la posición del átomo de carbono unido directamente al grupo hidroxilo y la posibilidad de que se presenten isómeros. Por ejemplo, si se toman en cuenta la existencia de dos isómeros del propanol, se designan como 1-propanol y 2-propanol (ver **Figura 3.4**).

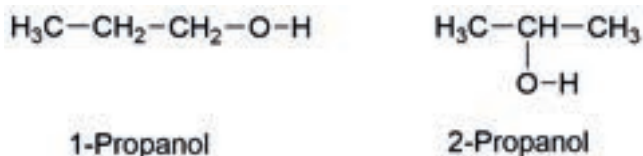


Figura 3.4 Nomenclatura de alcoholes, tomando en cuenta la posición del OH (IUPAC).

CLASIFICACIÓN DE LOS MONOHIDROXIALCOHOLES

Los monohidroxicóholes se pueden clasificar como primarios, secundarios y terciarios en función del número de grupos alquilo unidos al átomo de carbono unido directamente al grupo hidroxilo, lo que da lugar a alcoholes primarios, secundarios y terciarios (ver **Figura 3.5**).

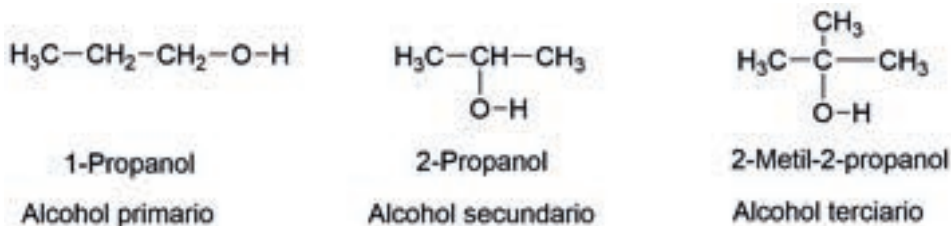
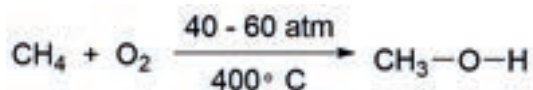


Figura 3.5 Clasificación de alcoholes monohidroxilados.

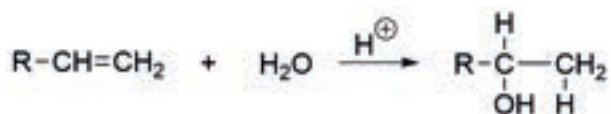
MÉTODOS DE OBTENCIÓN

1. A partir de alcanos. Reacción de combustión controlada (ver **Esquema 3.2**).



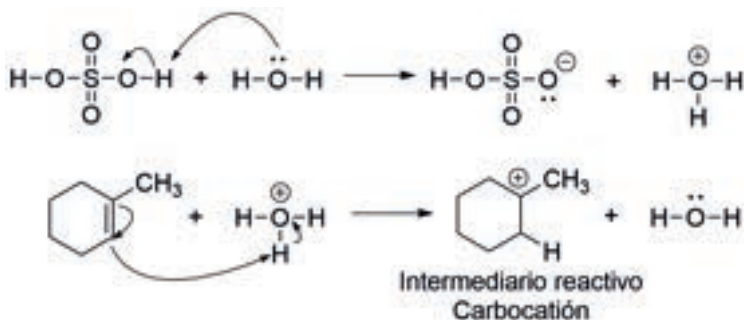
Esquema 3.2 Obtención de alcoholes por una reacción de combustión controlada.

2. Por la adición de agua a alquenos (reacción de hidratación).

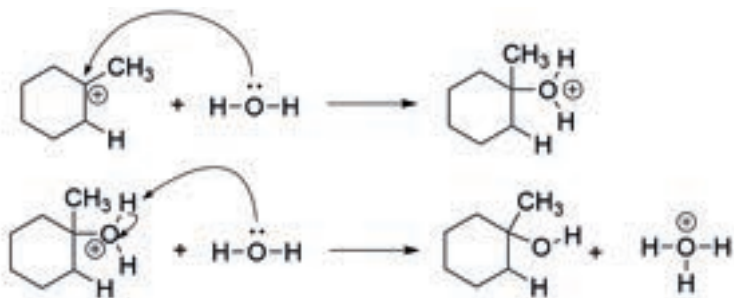


Esquema 3.3 Reacción general de hidratación de alquenos.

Si se adiciona agua a un alqueno, no se observa reacción alguna. Sin embargo, si se emplea un catalizador ácido, *e.g.* ácido sulfúrico (pKa – 3), o bien, ácido clorhídrico (pKa – 8)² y bajo calentamiento, se observa que procede la reacción, ya que estos ácidos se disocian completamente, y sobre el alqueno ocurre una adición electrofílica, en este caso, de un protón, el cual rompe heterolíticamente el enlace π del alqueno, formándose un carbocatión como intermediario reactivo. Sobre el intermediario, el agua presente actúa como nucleófilo, formándose un enlace C-O. En el último paso, la sal de oxonio participa como ácido fuerte, donando un protón y regenerándose el ion hidronio, (ver **Esquema 3.4**).³

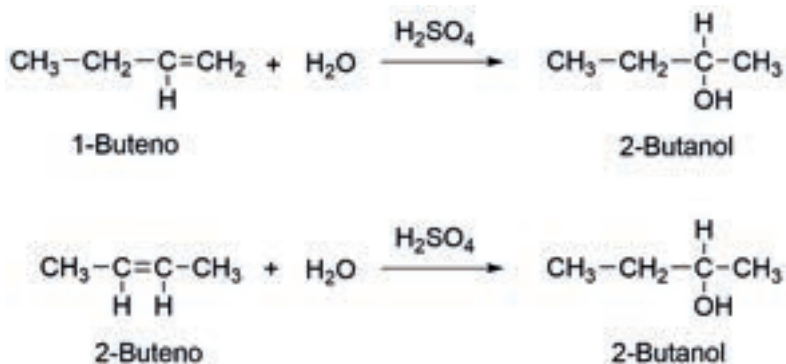


Continúa en la página siguiente



Esquema 3.4 Mecanismo general de la hidratación de un alqueno.

Ejemplos:



Esquema 3.5 Ejemplos de la reacción de hidratación de alquenos.

3. A partir de derivados halogenados



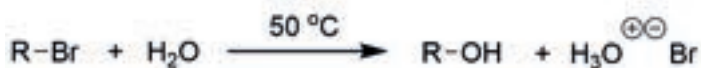
Esquema 3.6 Reacción general de hidratación de haluros de alquilo.

La reacción depende de la fuerza del enlace C-X, (ver **Figura 3.6**).⁴



Figura 3.6 Orden de reactividad de haluros de arilo en la reacción de hidratación.

La naturaleza del sustrato interviene en el mecanismo por el cual ocurre la hidrólisis del haluro de alquilo, en el esquema se muestran las reacciones de hidrólisis de haluro de alquilo terciario, secundario y primario, y su respectiva rapidez de reacción. El mejor sustrato es un haluro de alquilo terciario, el cual reacciona a través de un mecanismo S_N1 . Por otro lado, la reacción más lenta es con un haluro de alquilo primario, el cual reacciona a través de un mecanismo S_N2 (ver **Esquema 3.7** y **Tabla 3.1**).⁵

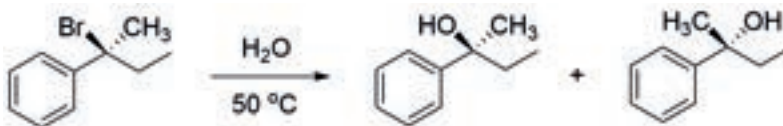


Esquema 3.7 Influencia del tipo de haluro de alquilo en la reacción de hidratación.

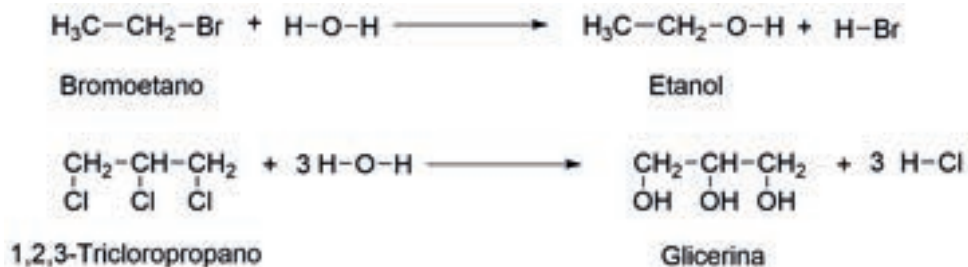
Tabla 3.1 Comparación de la rapidez de reacción en la reacción de hidratación en función del tipo de R-X.

R-X Nombre del haluro de alquilo	Tipo de grupo alquilo	K_{relativa}
Bromuro de <i>ter</i> -butilo	3°	1.2×10^6
Bromuro de <i>sec</i> -propilo	2°	11.6
Bromuro de etilo	1°	1

Un bromuro de alquilo secundario quiral, como el bromuro de 2-fenil-*sec*-butilo, que además tenga dentro de su estructura a un grupo que estabilice por resonancia a un carbocatión como intermediario reactivo, reaccionará con agua, a través de un mecanismo S_N1 , en consecuencia se obtendrán los alcoholes racémicos (ver **Esquema 3.8**).⁶ El **Esquema 3.9** muestra ejemplos de reacción de hidratación de haluros de alquilo.



Esquema 3.8 Reacción de hidratación de un haluro de alquilo secundario, ópticamente activo en un alcohol racémico.



Esquema 3.9 Ejemplos de la reacción de hidratación de haluros de alquilo.

4. A partir de compuestos carbonílicos. Reacciones de reducción

a) Hidrogenación catalítica (**Esquema 3.10**):



Esquema 3.10 Reacción general de la hidrogenación catalítica de grupos carbonilo.

Ejemplos:

Se han descrito diversos catalizadores para realizar esta reacción de reducción. En el ejemplo concreto que aquí se muestra, se diseñó un catalizador Knölker a base de hierro, ver **Figura 3.7**.⁹

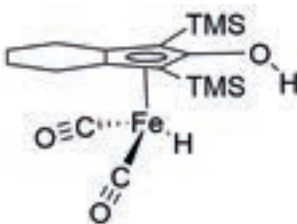
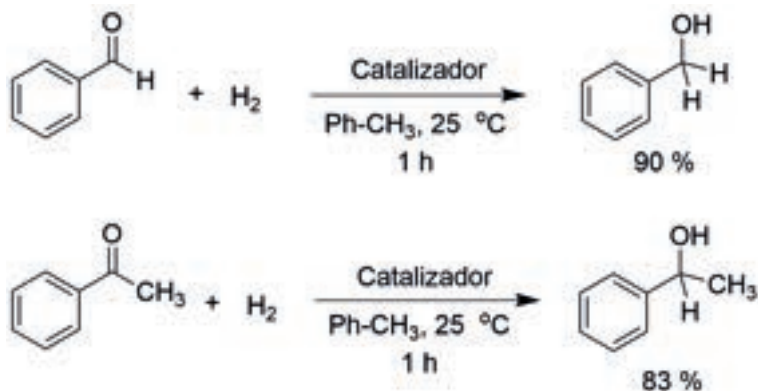


Figura 3.7 Estructura de un catalizador de hierro de Knölker.

Este catalizador demostró ser eficiente en la reducción de aldehídos y cetonas aromáticas (ver **Esquema 3.11**).⁷



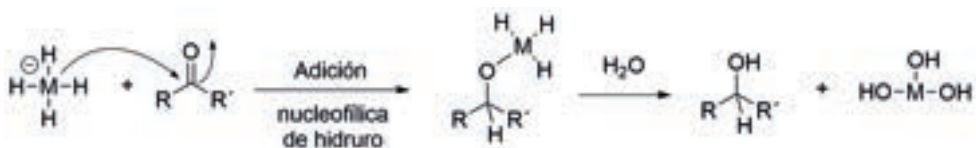
Esquema 3.11 Ejemplos de la reacción de reducción de grupos carbonilo con el catalizador Knölker.

b) Reducción con hidruros metálicos

Los agentes reductores más utilizados, que permiten aportar iones hidruro, son el borohidruro de sodio y el hidruro doble de litio y aluminio. Estos dos reactivos son los extremos en cuanto a reactividad, ya que el más reactivo y menos selectivo es el hidruro doble de litio y aluminio; por otro lado, el menos reactivo y más selectivo es el borohidruro de sodio. Esta diferencia de reactividad no es fácil de explicar.

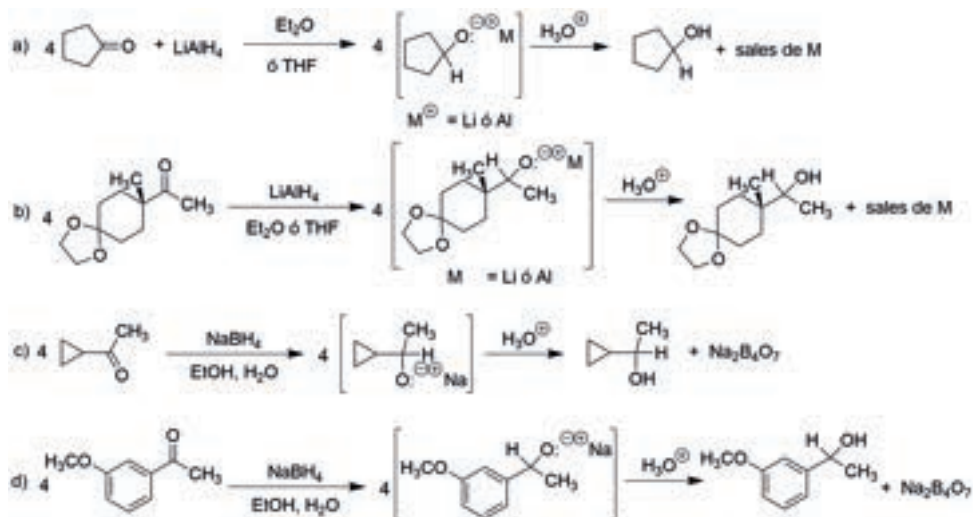
En 2001, se publicó un artículo en el que se estudiaron las propiedades termodinámicas y de enlace del dialano.⁸ El dialano (Al₂H₆) es estructuralmente similar al diborano, B₂H₆, pero el primero es mucho menos estable y no se ha caracterizado bien. Se determinó que la afinidad por hidruro en fase gaseosa del alano, AlH₃, para formar AlH₄⁻, implica que el costo de energía de una reducción de hidruro (H⁻) es la misma que la del borano, BH₃ para formar BH₄⁻. Esto significa que los dos aniones deben tener las mismas capacidades reductoras en fase gaseosa. Con base en estos resultados sorprendentes, se concluyó que la diferencia en las reactividades de los dos reactivos, LiAlH₄ y NaBH₄ en disolución, es muy probable que esté relacionada con las propiedades de los cationes y/o disolventes empleados, más que con las propiedades de los aniones hidruro.

Los mecanismos de las reacciones de reducción se pueden simplificar en el modelo que se muestra en el **Esquema 3.12**, pero hay evidencia de que pueden ser más complejos.⁹



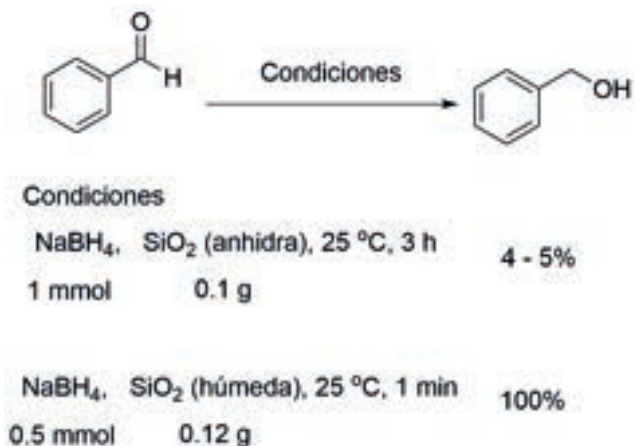
Esquema 3.12 Mecanismo simplificado de la reducción con hidruros metálicos.

Algunos ejemplos de reacciones de reducción con los reactivos que transfieren hidruros se pueden ver en el **Esquema 3.13**.¹⁰



Esquema 3.13 Ejemplos de reducción de compuestos carbonílicos con los agentes reductores que transfieren hidruros.

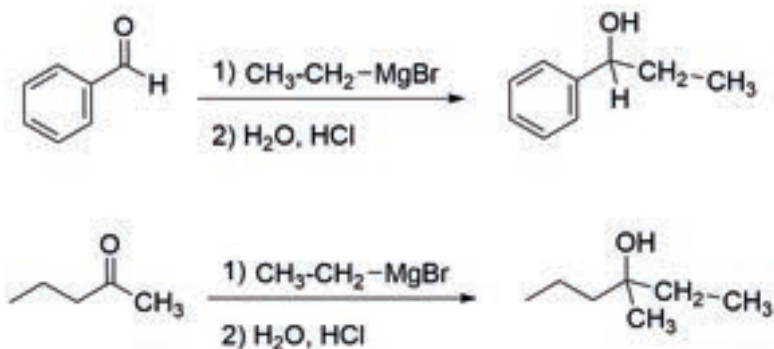
Se ha descrito que las reacciones de reducción con borohidruro de sodio se llevan a cabo a temperatura ambiente y con excelentes rendimientos si se utiliza como catalizador sílica gel húmeda (ver **Esquema 3.14**).¹¹



Esquema 3.14 Reducción con borohidruro de sodio empleando sílica gel húmeda.

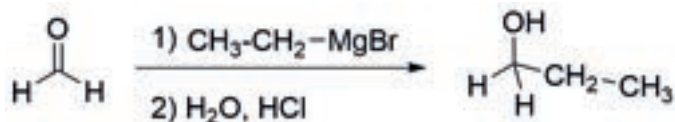
5. A partir de compuestos carbonílicos. Reacciones de alquilación con reactivos organometálicos.¹²
- a) A partir de carbaniones y compuestos carbonílicos (reacción de adición del reactivo de Grignard).

La reacción de Grignard consiste en la adición de un haluro de organomagnesio (que se conoce como el *reactivo de Grignard*) a un aldehído o una cetona, para formar respectivamente un alcohol secundario o uno terciario (ver **Esquema 3.15**).



Esquema 3.15 Reacción de grupos carbonilo con el bromuro de etilmagnesio.

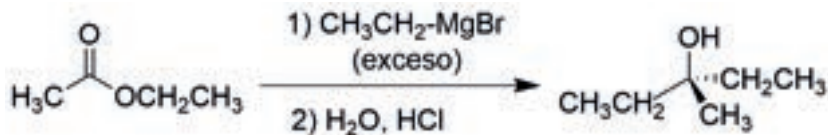
La reacción con formaldehído da lugar a un alcohol primario (ver **Esquema 3.16**).



Esquema 3.16 Obtención de un alcohol primario con el reactivo de Grignard.

- b) A partir de carbaniones y derivados de ácidos carboxílicos (ésteres), reacción de doble adición del reactivo de Grignard.

Cuando se lleva a cabo la adición de un exceso del reactivo de Grignard a un éster o una lactona (éster cíclico), se obtiene un alcohol terciario en el que dos grupos alquilo son iguales (ya que provienen del propio reactivo de Grignard), ver **Esquema 3.17**.



Esquema 3.17 Obtención de alcoholes terciarios con dos grupos alquilo idénticos.

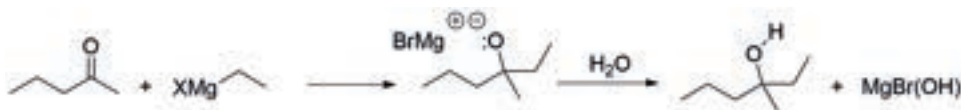
- c) A partir de carbaniones y epóxidos, reacción de apertura del reactivo de Grignard.

Una reacción interesante es la del reactivo de Grignard con epóxidos, ya que la reacción de apertura del anillo heterocíclico es bajo condiciones $\text{S}_{\text{N}}2$, esto es por el lado menos impedido como se muestra en el **Esquema 3.18**.



Esquema 3.18 Obtención de alcoholes por apertura de epóxidos.

El mecanismo por el cual se explican las reacciones de adición de los reactivos de Grignard sobre los compuestos carbonílicos puede consistir en la adición del carbanión sobre el grupo carbonilo, como se muestra en el **Esquema 3.19**.¹³



Esquema 3.19 Mecanismo de la adición del reactivo de Grignard a una cetona.

Se ha descrito que la estructura del reactivo de Grignard no es tan simple, ya que las moléculas del disolvente juegan un papel importante en la estabilidad del mismo, ver **Figura 3.8**.¹²

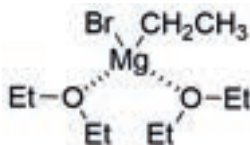


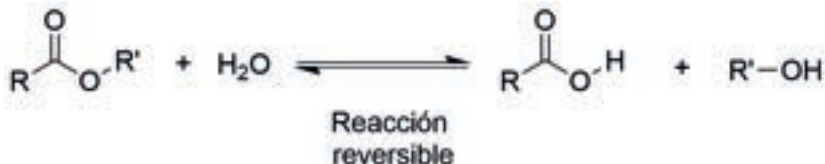
Figura 3.8 Estructura del reactivo de Grignard, bromuro de etilmagnesio, estabilizado con dos moléculas de dietiléter.

Wilhem Schlenk descubrió el equilibrio que lleva su nombre, en el cual determinó que hay más de una especie conteniendo magnesio en una disolución etérea del reactivo de Grignard, ver **Esquema 3.20**.¹²



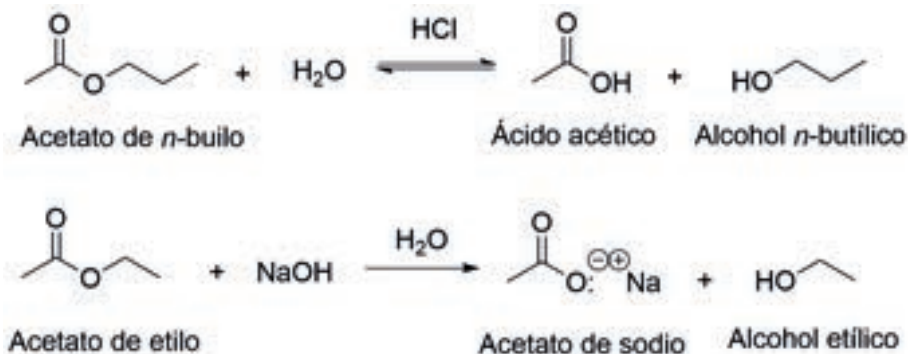
Esquema 3.20 Equilibrio de Schlenk.

6. Obtención de alcoholes por reacción de hidrólisis de ésteres, reacciones S_NAc, ver **Esquema 3.21**.



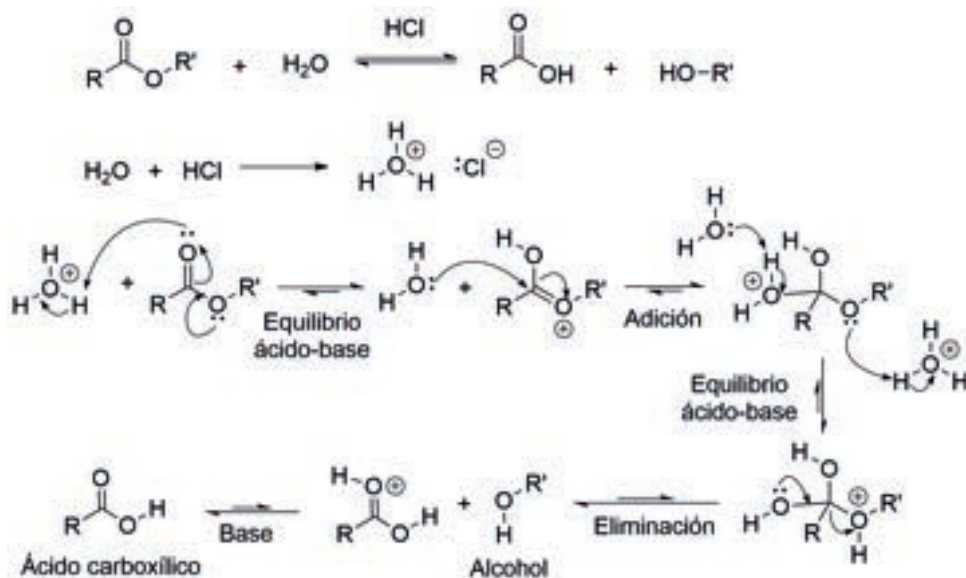
Esquema 3.21 Reacción general de hidrólisis de un éster.

Hay dos tipos de catálisis: ácida y básica, ver **Esquema 3.22**.¹³



Esquema 3.22 Ejemplos de hidrólisis de un éster, empleando catálisis ácida o catálisis básica.

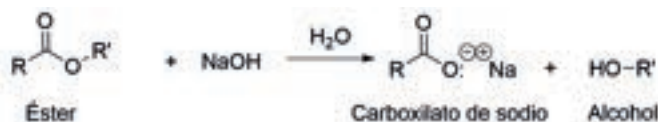
El mecanismo a través del cual se explica la hidrólisis de un éster bajo catálisis ácida se muestra en el **Esquema 3.23**. En el medio ácido se llevan a cabo equilibrios ácido base, los cuales al inicio de la reacción incrementan la electrofilia del grupo carbonilo. Sobre el sustrato protonado puede actuar el agua como nucleófilo, para llevar a cabo una reacción de adición, formándose el intermediario tetraédrico; sobre éste se lleva a cabo un equilibrio ácido base para formar una molécula de alcohol como grupo saliente. En el último paso se lleva a cabo la reacción de eliminación, formándose el ácido carboxílico protonado y la molécula de alcohol. Al final, el ácido se libera al tratar la mezcla de reacción con una base.¹³



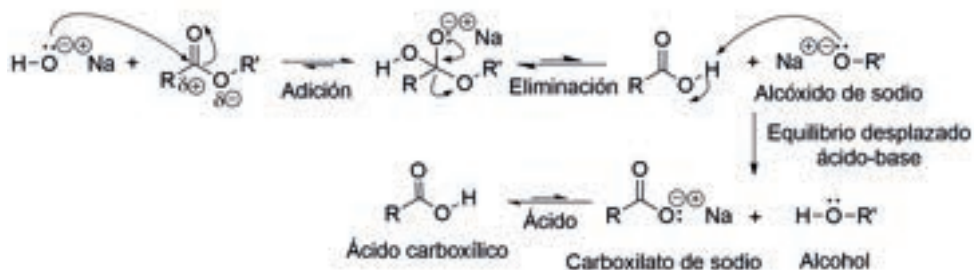
Esquema 3.23 Hidrólisis de un éster bajo catálisis ácida.

En el **Esquema 3.24** se muestra el mecanismo de reacción para la hidrólisis de un éster empleando catálisis básica.¹⁴

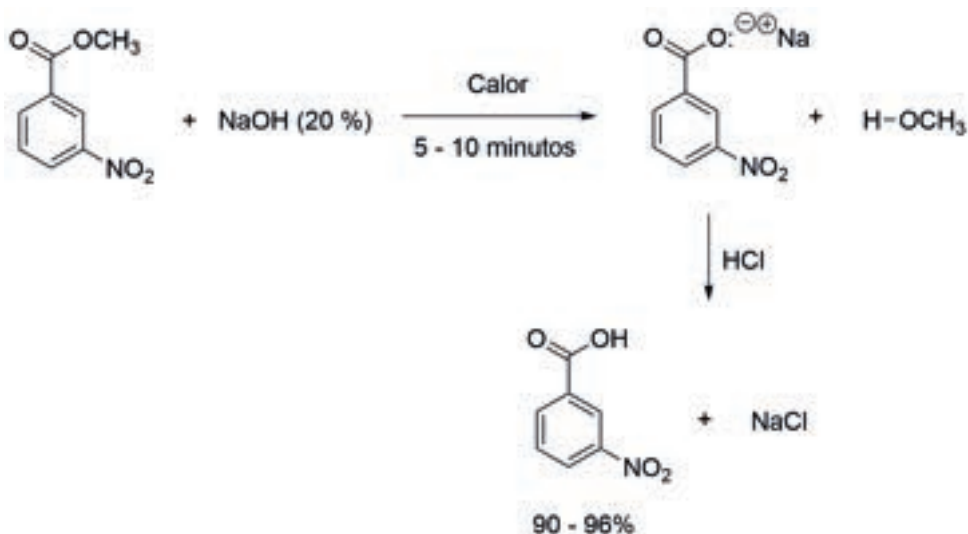
En el medio básico está presente el anión hidróxido, un buen nucleófilo (ver **Tabla 2.1** y discusión de las páginas 35 y 36) que se adiciona sobre el grupo carbonilo del éster, formándose el intermediario tetraédrico. En un equilibrio poco favorecido, se elimina un grupo alcóxido, el cual, al ser una base muy fuerte (pK_a 16-17),² inmediatamente toma el hidrógeno ácido del ácido carboxílico a través de un equilibrio ácido-base desplazado hacia la formación del alcohol y del carboxilato de sodio. Al final, el carboxilato se libera al acidular la mezcla de reacción.



Continúa en la página siguiente



Esquema 3.24 Hidrólisis de un éster bajo catálisis básica.

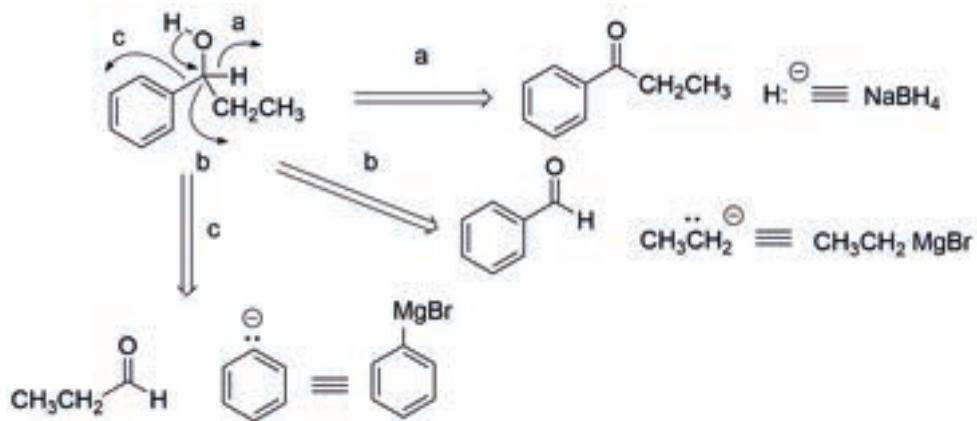


Esquema 3.25 Ejemplo de la hidrólisis de un éster bajo catálisis básica.¹⁵

7. Estrategia general para proponer la síntesis de cualquier alcohol

De acuerdo con las reacciones anteriores, se puede pensar en la síntesis de un alcohol con base en el análisis retrosintético que se muestra en el **Esquema 3.26**. La estrategia consiste en romper el enlace O-H de un alcohol y formar así un compuesto carbonílico (aldehído o cetona); así se debe romper el enlace entre el carbono del carbinol, en este caso concreto entre un H (transformación a), un carbono del grupo etilo (transformación b) y un carbono de un grupo

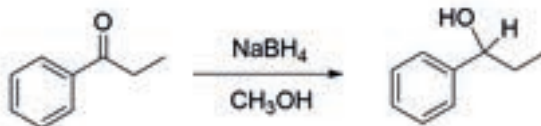
fenilo (transformación c). Como la reactividad del grupo carbonilo es que el carbono es deficiente de electrones y se comporta como un ácido de Lewis, por lo que el átomo de H o los de carbono deberán ser bases de Lewis.¹⁶



Esquema 3.26 Estrategias sintéticas para desconectar enlaces en un alcohol.

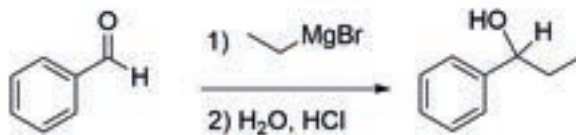
En la transformación (a), se genera propiofenona como compuesto carbonílico y un ion hidruro, cuyo equivalente sintético podría ser el borohidruro de sodio, por ejemplo. En la transformación (b), se genera benzaldehído y un carbanión etilo, cuyo equivalente sintético es el bromuro de etilmagnesio. Y finalmente, en la transformación (c), se forma propionaldehído y el carbanión fenilo, cuyo equivalente sintético es el bromuro de fenilmagnesio. Las reacciones que permitirán obtener al 1-fenilpropanol son las siguientes:

Reacción transformada (a)

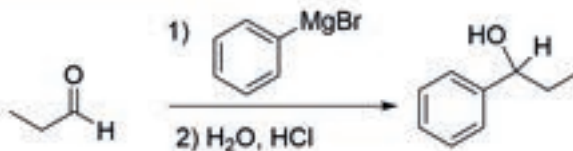


Continúa en la página siguiente

Reacción transformada (b)



Reacción transformada (c)



Esquema 3.27 Reacciones propuestas con base en el análisis retrosintético.

REACCIONES QUÍMICAS

1. La sustitución del H del grupo O-H (acidez de los alcoholes), ver **Esquema 3.28**.



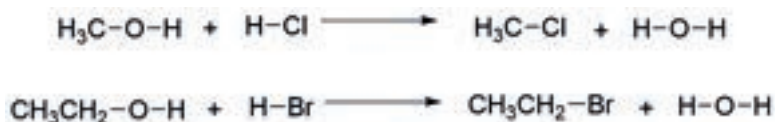
Esquema 3.28 Acidez de una molécula de un alcohol.

2. Ruptura del enlace R-O de un alcohol. Reacción con ácidos inorgánicos, **Esquema 3.29**.



Esquema 3.29 Reacción de sustitución del grupo -OH por un haluro, -X.

Más ejemplos en el **Esquema 3.30**:



Esquema 3.30 Ejemplos de reacción de formación de haluros de alquilo a partir de un alcohol.

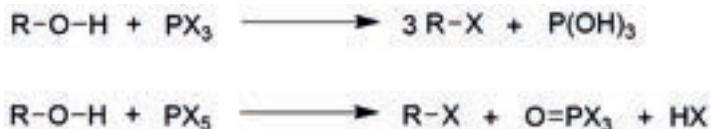
3. Reacción de esterificación. Reacción con ácidos carboxílicos (reacción S_NAc)

En la siguiente transformación se ilustra una reacción de esterificación, la que se conoce como la reacción de esterificación de Fischer (o de Fischer-Speier), la cual fue descrita por primera vez por Emil Fischer y Arthur Speier en 1895 (ver **Esquema 3.31**).¹⁸ Ésta consiste en el uso de catalizadores ácidos de Lewis o de Brönsted, en la reacción entre ácidos carboxílicos y alcoholes para formar como productos los ésteres correspondientes. Es una reacción típica, en la que los productos y los reactivos se encuentran en equilibrio. Se puede modificar este equilibrio por la remoción de un producto de la mezcla de reacción (e.g. la eliminación de agua por medio de una destilación azeotrópica, o bien, con mallas moleculares) o empleando un exceso de uno de los reactivos.



Esquema 3.31 Reacción general de esterificación de Fischer.

4. La reacción con haluros de fósforo PX₅ y PX₃ para obtener haluros de alquilo se presenta en el **Esquema 3.32**.



Esquema 3.32 Reacciones generales de obtención de haluros de alquilo a partir de alcoholes empleando haluros de fósforo.

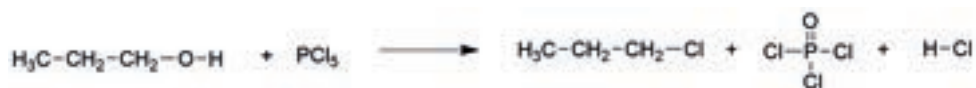
Los alcoholes reaccionan con cloruro de fósforo (III), un líquido que también se conoce como tricloruro de fósforo, para formar los cloroalcanos correspondientes (ver **Esquema 3.33**).

Ejemplo:



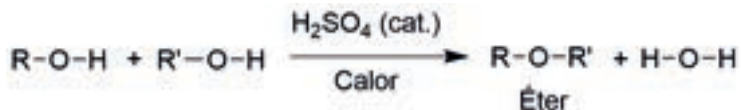
Esquema 3.33 Ejemplo de la formación de cloruro de *n*-propilo, empleando tricloruro de fósforo.

El pentacloruro de fósforo (o cloruro de fósforo (V)) es un compuesto sólido, reacciona violentamente con alcoholes a temperatura ambiente, para producir haluros de alquilo y cloruro de hidrógeno gaseoso. No es un buen método para formar cloroalcanos, pero se llega a usar como una prueba para identificar grupos -OH en Química Orgánica. Para demostrar que una sustancia es un alcohol, en primer lugar, se deben de eliminar todos los otros compuestos que también podrían reaccionar con el cloruro de fósforo (V). Por ejemplo, los ácidos carboxílicos (que contienen el grupo carboxi, -C(O)-O-H), reaccionan con el reactivo (debido a la presencia del grupo -O-H en el -COOH), al igual que el agua. Por lo tanto, si se tiene un líquido neutro, no contaminado con agua, y cuando se trata con el cloruro de fósforo (V) forma cloruro de hidrógeno, entonces se tiene un alcohol dentro de la estructura (ver **Esquema 3.34**).



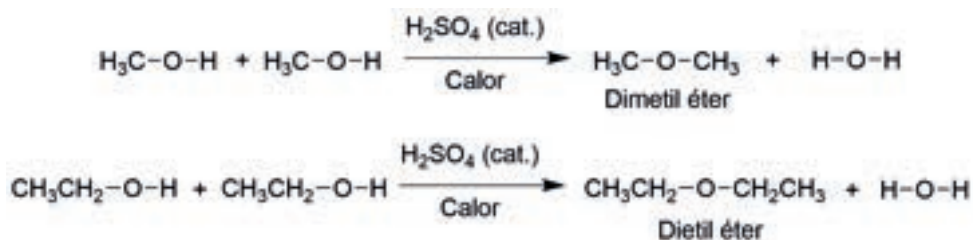
Esquema 3.34 Ejemplo de la formación de cloruro de *n*-propilo, empleando pentacloruro de fósforo.

5. Formación de éteres (reacción alcohol + alcohol), **Esquema 3.35**.

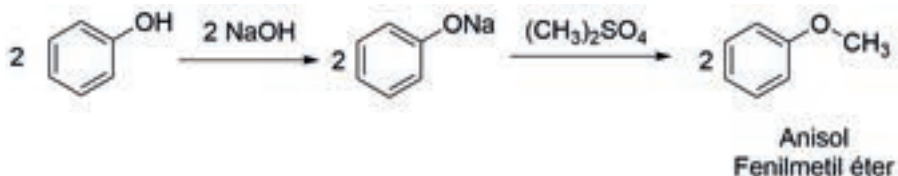


Esquema 3.35 Reacciones generales de obtención de éteres por medio de la deshidratación de alcoholes.

En la práctica, esta reacción funciona para éteres simétricos, esto es, que provienen del mismo alcohol. Sin embargo, si uno de los alcoholes puede formar carbocationes estabilizados, se puede aplicar esta síntesis para obtener éteres no simétricos (ver **esquemas 3.36** y **3.37**):

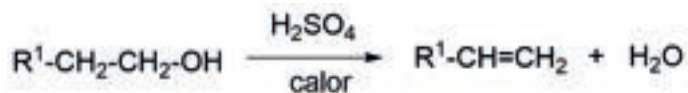


Esquema 3.36 Ejemplos de reacciones de obtención de éteres simétricos por medio de la deshidratación de alcoholes.



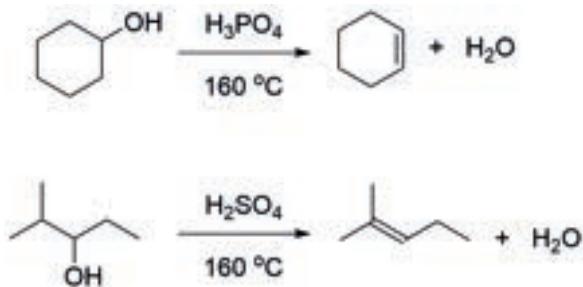
Esquema 3.37 Ejemplos de reacciones de obtención de éteres no simétricos por medio de la síntesis de éteres de Williamson.

6. Reacción de eliminación (deshidratación):



Esquema 3.38 Reacciones generales para obtener alquenos por medio de la deshidratación de alcoholes.

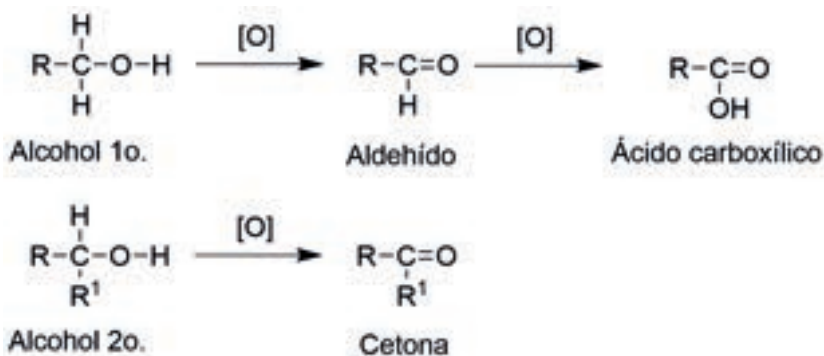
Más ejemplos de reacciones de deshidratación para obtener alquenos en el **Esquema 3.39**.



Esquema 3.39 Ejemplos de reacciones para obtener alquenos por medio de la deshidratación de alcoholes.

7. Reacción de oxidación

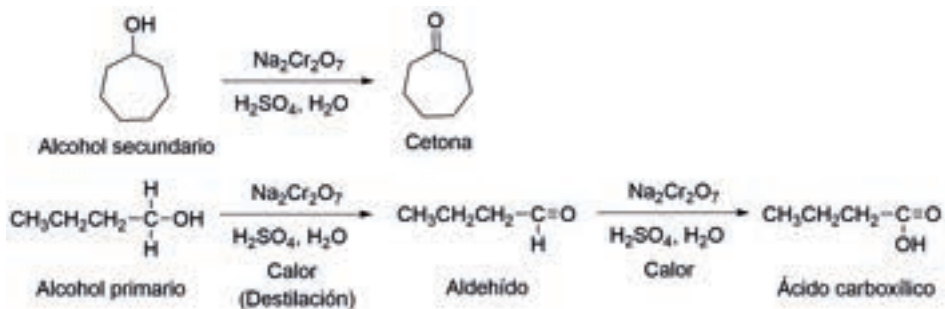
Las reacciones de oxidación permiten formar compuestos carbonílicos o ácidos carboxílicos. Si el alcohol es primario, éste se puede oxidar en un aldehído y éste a su vez se puede oxidar a un ácido carboxílico. Por el otro lado, si el alcohol es secundario, éste se puede oxidar a una cetona (ver **Esquema 3.40**).



Esquema 3.40 Reacciones generales de obtención de compuestos carbonílicos por oxidación de alcoholes.

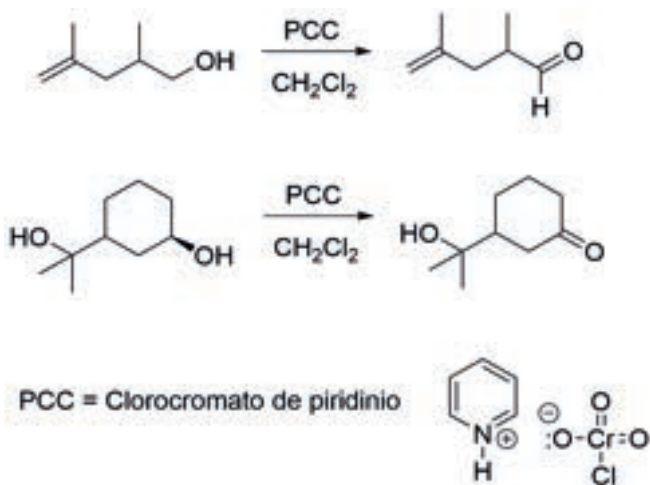
Ejemplos de obtención de compuestos carbonílicos por oxidación de alcoholes.

a) Empleando el reactivo de Jones (H_2CrO_4), ver **Esquema 3.41**.



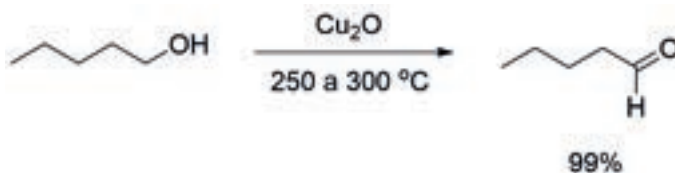
Esquema 3.41 Ejemplos de reacciones de oxidación de alcoholes secundarios y alcoholes primarios con reactivos de cromo.

Empleando el clorocromato de piridinio, **Esquema 3.42**.



Esquema 3.42 Ejemplos de reacciones de oxidación de alcoholes secundarios y alcoholes primarios con clorocromato de piridinio.

c) Empleando óxido cuproso (óxido de cobre (I)), **Esquema 3.43**.



Esquema 3.43 Oxidación de alcoholes con Cu (I).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Sawyer, C.N.; McCarty, P.L.; Parkin, G.F.; *Chemistry for environmental engineering and science*. 5th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2003. New York, N.Y.
- 2) Cooley, J.H.; McCown, J.D.R.; Shill, M.; *Journal of Chemical Education*, **1967**, *44*, 280-281.
- 3) Carey, F.A.; Giuliano, R.M.; *Organic Chemistry*, 9th ed., Ed. McGraw-Hill Education; NY, NY. 2013.
https://en.wikibooks.org/wiki/Organic_Chemistry/Alcohols
- 4) Ripin, D.H., and Evans, D.A.; *pKa's Tables for Organic Compounds*; http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf
- 5) Clayden, J.; Greeves, N.; and Warren, S.; *Organic Chemistry*. 2nd ed., pp 444-447. Oxford University Press, Ed. Oxford, USA, 2012.
https://en.wikipedia.org/wiki/Hydration_reaction#Alkenes
- 6) Jones, A.Y.R.; *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*. 1st ed., pp 141-166. Cambridge University Press, Cambridge London, 1984.
<http://staff.um.edu.mt/ratk1/HaloAlkaneProps.htm>
- 7) Smith, M.B.; *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, John Wiley & Sons, p 431, 7th ed., New York, NY. 2013.

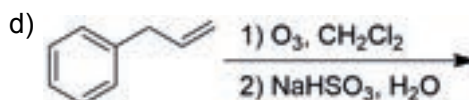
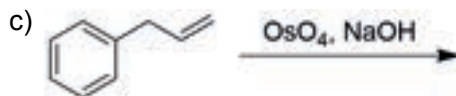
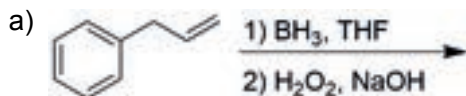
- 8) Jones, A.Y.R.; *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*. 1st ed., pp 141-166. Cambridge University Press, Cambridge London, 1984.
<https://www.masterorganicchemistry.com/2012/07/13/the-sn1-mechanism/>
- 9) Casey, C.P.; Guan, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **200**, *129*, 5816-5817.
- 10) Goebbert, D.J.; Hernandez, H.; Francisco, J.S.; Wenthold, P.G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11684.
- 11) Clayden, J.; Greeves, N.; and Warren, S.; *Organic Chemistry*. 2nd ed., pp 144-145. Oxford University Press, Ed. Oxford, USA, 2012.
- 12) Hudlicky, M.; *Reductions in Organic Chemistry*, First Edition, pp 96-119. Ed. Hellis Horwood Limited, Great Britain, 1984.
https://home.cc.umanitoba.ca/~hultin/chem2220/Support/Reduction_of_Carbonyl_Compounds_using_NaBH4_or_LiAlH4.pdf
- 13) Maruyama, K.; Katagiri, T.J.; *Phys. Org. Chem.* **1989**, *2* (3): 205-213.
<https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/virttxtjml/aldket1.htm>
- 14) Zeynizadeh, B.; Behyar, T.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, *16*, No. 6A, 1200-1209,
<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-50532005000700018>.
- 15) Seyferth, D.; *Organometallics* **2009**, *28*, 1598-1605.
- 16) Clayden, J.; Greeves, N.; and Warren, S.; *Organic Chemistry*. 2nd ed., pp 191-194. Oxford University Press, Ed. Oxford, USA, 2012.
<https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/grignard-reaction.shtml>
- 17) Yates, K., and McClelland, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, *89* (11), 2686-2692.
- 18) Jones, A.Y.R.; *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*. 1st ed., pp 265-285. Cambridge University Press, Cambridge London, 1984.
- 19) Warren, S.; *Designing organic synthesis, A programmed introduction to the synthon approach*, pp. 13-28, Ed. John Wiley & Sons, Great Britain, 1979.
- 20) Starkey, L.S, *Introduction to Strategies for Organic Synthesis*, pp 48-57. First edition. Ed. John Wiley & Sons, New Jersey, USA, 2012.
https://www.science.oregonstate.edu/~gablek/CH336/Chapter8/bare_AlcRetro.htm

21) Fischer, E.; Speier, A.; "Darstellung der Ester". Chemische Berichte, **1895**, 28, 3252-3258.

Clayden, J.; Greeves, N.; and Warren, S.; Organic Chemistry. 2nd ed., pp 244-246. Oxford University Press, Ed. Oxford, USA, 2012.

PROBLEMAS DE ALCOHOLES

1. Proponga la estructura del producto principal de cada una de las siguientes reacciones:



2. Indique cómo se transformaría el alcohol *n*-amílico (1-pentanol) en:

a) Bromuro de *n*-pentilo

d) *n*-pentóxido de potasio

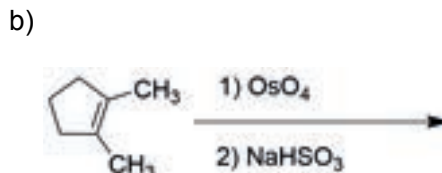
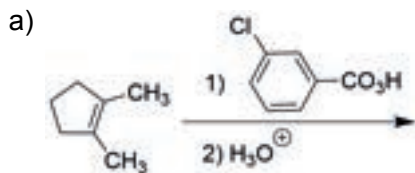
b) 1-penteno

e) 1-propoxipentano

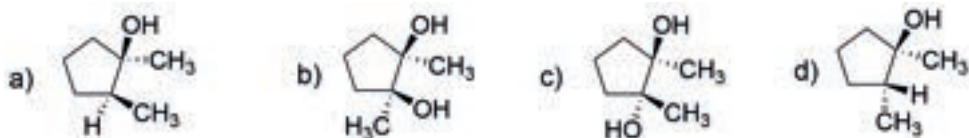
c) Ácido pentanoico

f) 1,2-dibromopentano

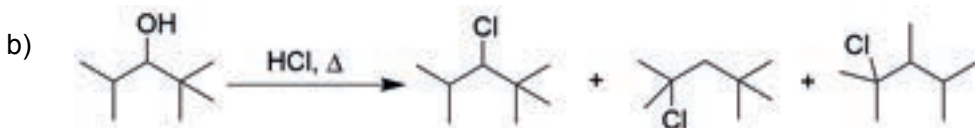
3. Para las siguientes reacciones:



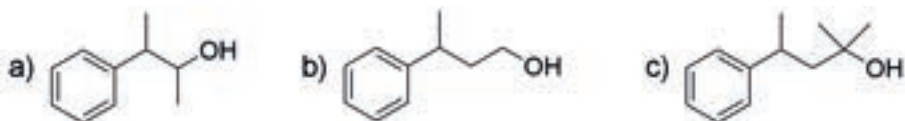
De los siguientes compuestos, elija el producto principal para cada una de las reacciones indicadas arriba.



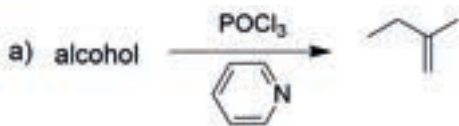
4. Proponga mecanismos de reacción razonables para cada una de las siguientes reacciones:

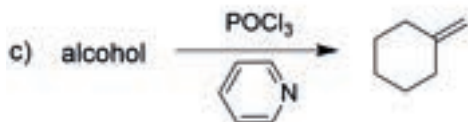
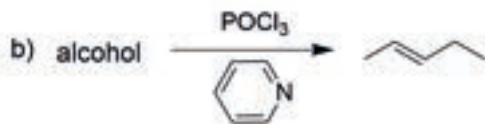


5. Proponga por lo menos tres métodos de obtención para cada uno de los siguientes alcoholes:

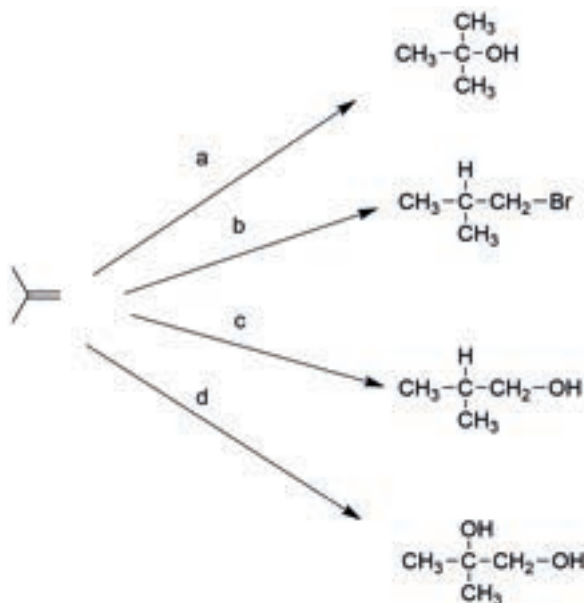


6. ¿Cuál es la estructura del alcohol que, al hacerlo reaccionar, en cada caso, con oxiclورو de fósforo (V) y piridina da los correspondientes alquenos?

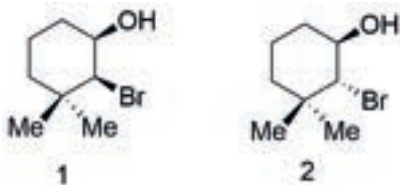




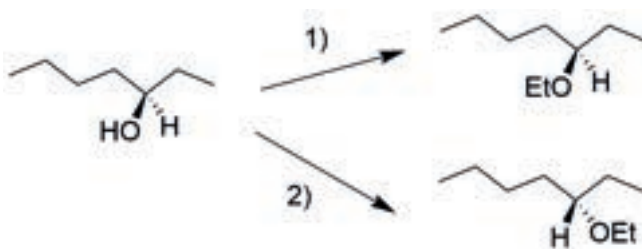
7. Indique cómo se podrían llevar a cabo las siguientes transformaciones:



8. El (1*R*,2*S*)-2-bromo-3,3-dimetil-ciclohexanol (1) y su isómero (1*R*,2*R*)-2-bromo-3,3-dimetilciclohexanol (2), cuando son tratados con una base fuerte impedida, dan respectivamente A (C₈H₁₄O) y su isómero B, que no son alcoholes. Complete usted el esquema dibujando los dos confórmers de silla de cada alcohol, y sobre dichas estructuras proponga mecanismos de reacción razonables que expliquen tales resultados.

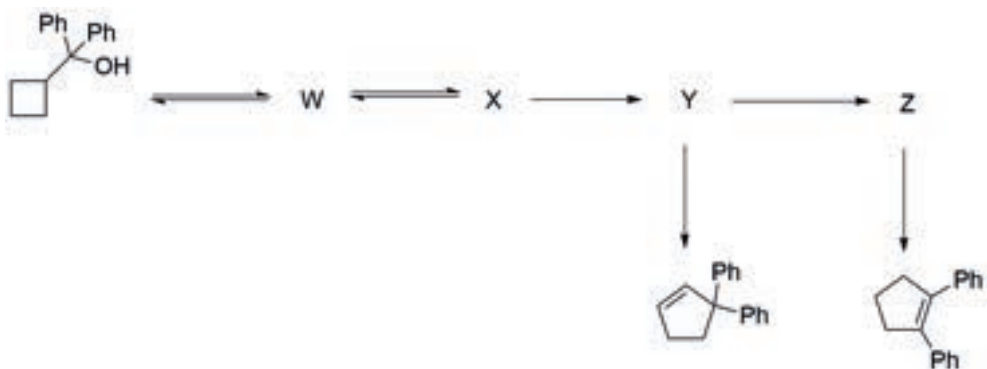


9. Seleccione, de entre las condiciones de reacción a-d, los dos más adecuados para que se puedan realizar las transformaciones 1 y 2.

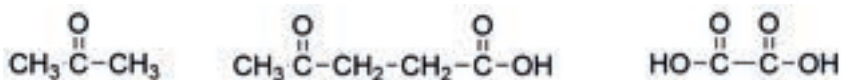


- a) 1. TsCl / Piridina 2. Et₂O b) EtO:[⊖] Na[⊕] / EtOH
 c) 1. NaH 2. Et-I d) H₂SO₄ / EtOH

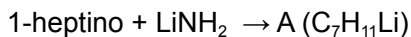
10. Complete la reacción del alcohol con un ácido no nucleofílico, utilizando flechas para ilustrar el mecanismo.



11. A partir de formaldehído y 2-butanol, sintetice 1,2-dibromo-2-metilbutano.
12. Prepare 1-fenil-1-(*p*-bromofenil)-1-propanol a partir de ácido benzoico.
13. El geraniol ($C_{10}H_{18}O$) es un terpeno que se encuentra en el aceite de rosas. Si se adicionan al geraniol 2 moles de bromo se forma un tetrabromuro: $C_{10}H_{18}OBr_4$. El geraniol también se puede oxidar a un aldehído o a un ácido carboxílico de 10 carbonos. Por oxidación vigorosa, el geraniol da:



- a) Recordando la regla isoprénica, ¿cuál es la estructura más probable del geraniol?
 - b) El nerol puede convertirse en el mismo alcohol saturado que da el geraniol. Además, el nerol da lugar a los mismos productos de oxidación que el geraniol. Sin embargo, el nerol presenta propiedades físicas diferentes, ¿cuál es la relación estructural más probable entre geraniol y nerol?
 - c) El H_2SO_4 convierte al geraniol en α -terpinol, al igual que al nerol, pero mucho más lentamente; con estas bases, ¿qué estructuras se podrían asignar al nerol y al geraniol?
14. El atrayente sexual de la polilla de penacho de abeto de Douglas se ha sintetizado de la siguiente manera:

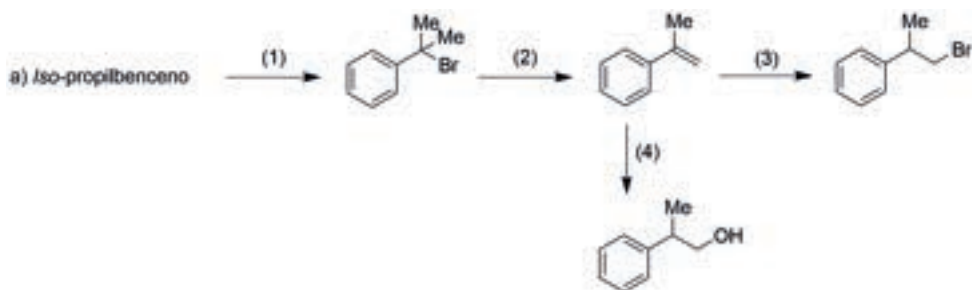


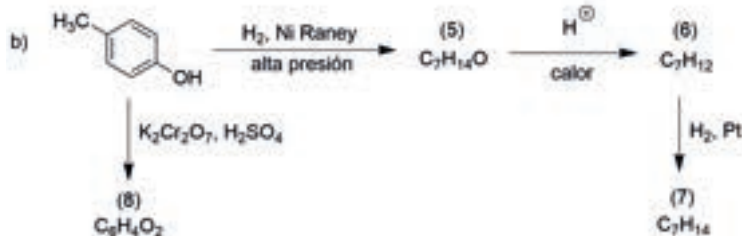
Dé la estructura del atrayente sexual y de todos los componentes intermedarios.

15. Proponga usted estructuras razonables para los compuestos E al K
- (R)-(+)-1-bromo-2,4-dimetilpentano + Mg \rightarrow E
- E + (CH₃)₂CH-CH₂CHO, luego H₂O \rightarrow F (C₁₂H₂₆O) una mezcla
- F + CrO₃ \rightarrow G (C₁₂H₂₄O)
- G + CH₃MgBr, luego H₂O \rightarrow H (C₁₃H₂₈O) una mezcla
- H + H₂SO₄ \rightarrow I (C₁₃H₂₆) una mezcla
- I + H₂, Ni \rightarrow J (C₁₃H₂₈) + K (C₁₃H₂₈)
- ópticamente activo
ópticamente inactivo
16. A partir de alcoholes de 4 carbonos o menos sintetice el *trans*-1,2-dimetilciclopropano.
17. Una feromona producida por las hembras del escarabajo del olmo es el 4-metil-3-heptanol. Sugiera una síntesis eficiente de esta feromona a partir de alcoholes de 5 átomos de carbono o menos.

PROBLEMAS DE SÍNTESIS DE ALCOHOLES

1. Proporcione los reactivos o productos faltantes, según sea necesario, para completar las siguientes reacciones. Las condiciones o las estructuras que se habrán de escribir se indican con un número. Si no se espera ninguna reacción, indíquelo.





2. Proponga métodos adecuados para efectuar las transformaciones siguientes:

a) Ácido bencensulfónico \rightarrow *m*-nitrofenol

b) Clorobenceno \rightarrow 2,4-dinitrofenol

c) Benceno \rightarrow

d) Ácido bencensulfónico \rightarrow

3. Empleando un alcohol, indique la mejor síntesis posible para las siguientes sustancias:

a) Éter *ter*-butilciclopentílico

b) 2-metoxibutano ópticamente activo

4. Indique cómo se podrían efectuar cada una de las siguientes transformaciones:

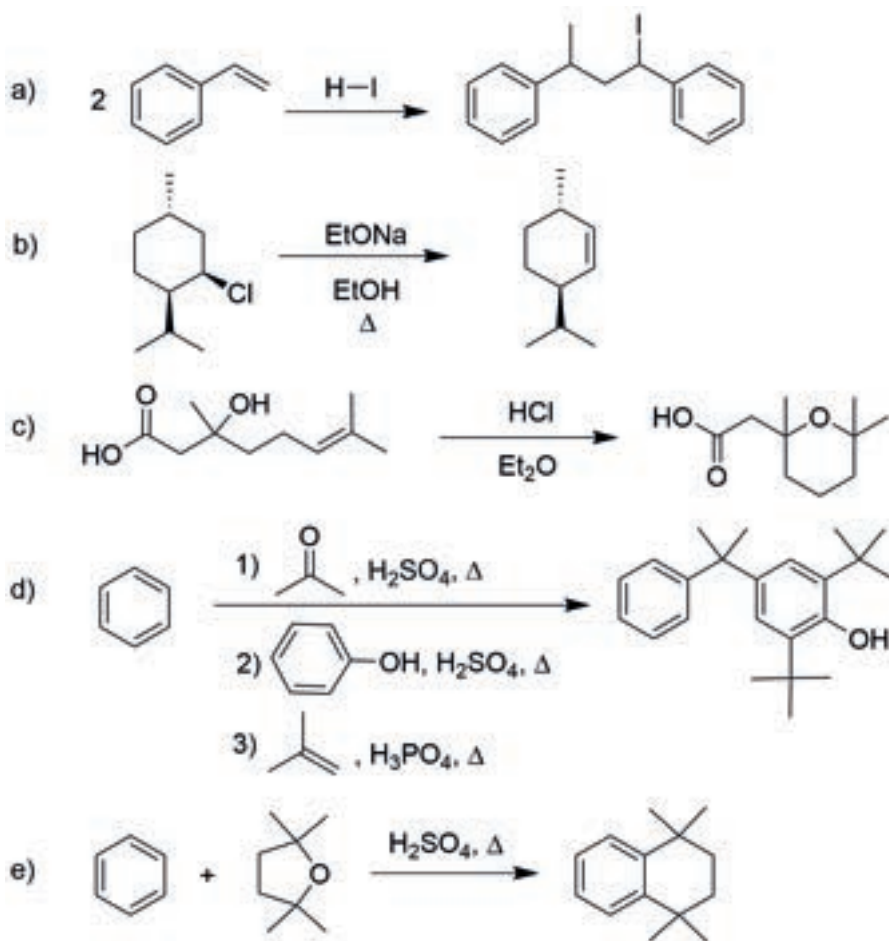
a) 1-propanol \rightarrow yoduro de *n*-propilo

b) 1-propanol \rightarrow 2-propanol

c) Alcohol *n*-pentílico \rightarrow 1,2 dicloropentano

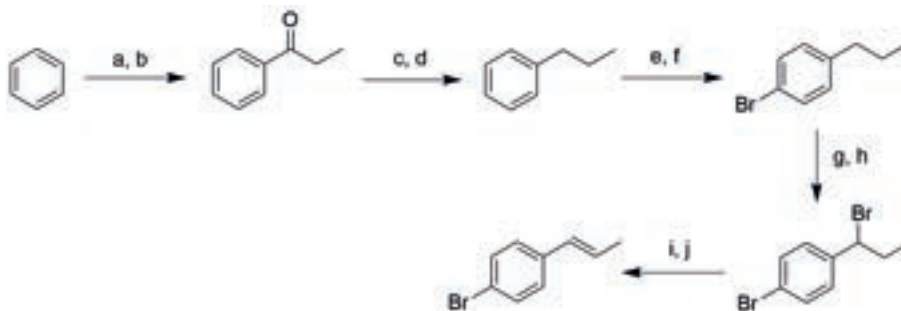
d) Ciclopentanol \rightarrow cianuro de ciclopentilo

5. Proponga mecanismos de reacción razonables que expliquen cada una de las siguientes reacciones:

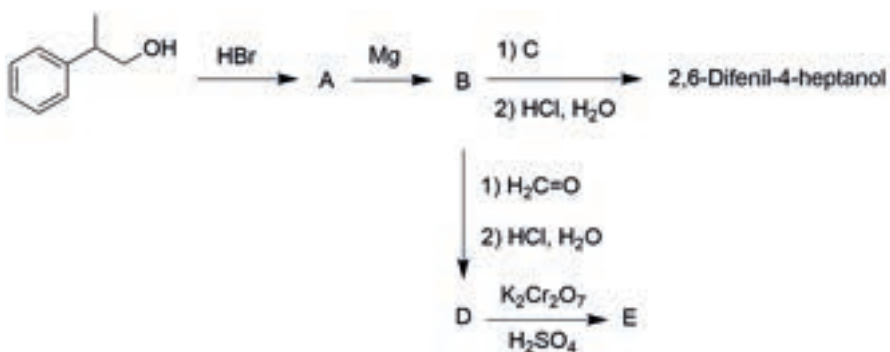


6. Complete las siguientes secuencias sintéticas:

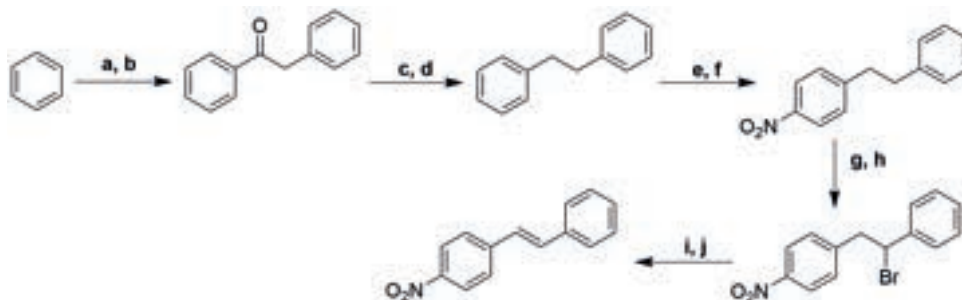
i)



ii)

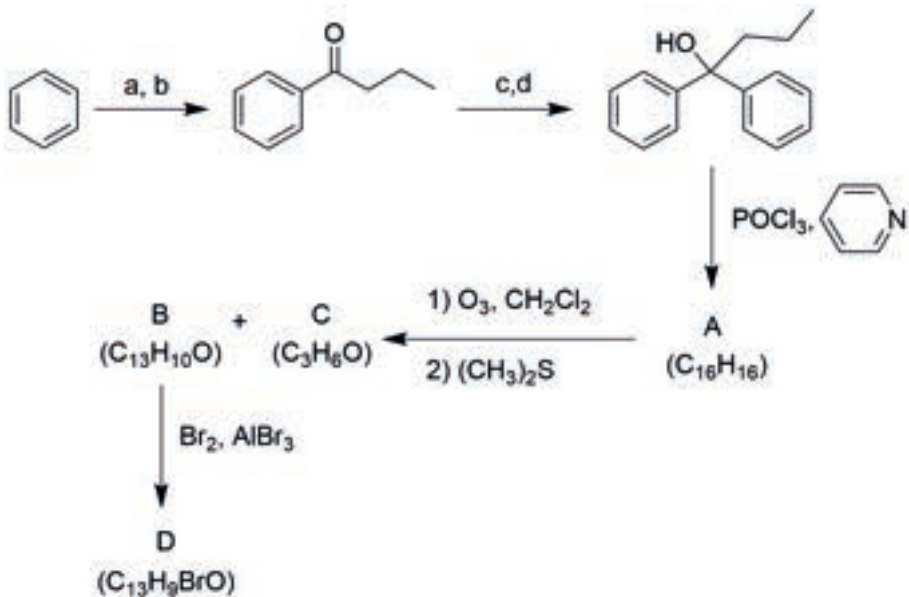


iii)

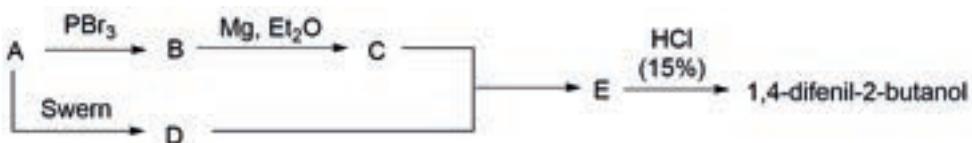


6. Continuación

iv)

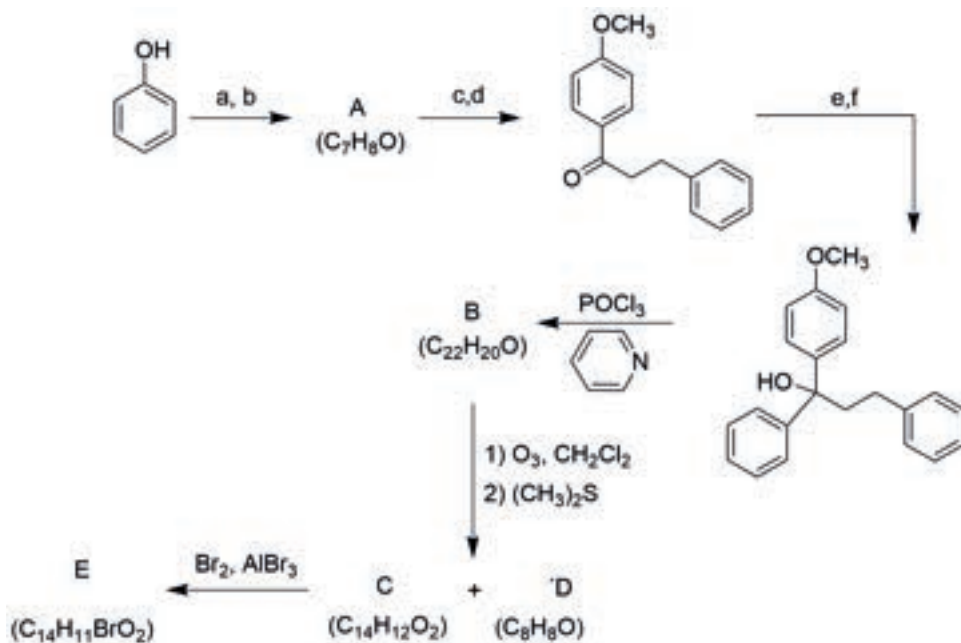


v)



6. Continuación

vi)



7. El compuesto A, $C_9H_{11}ClO$, es un compuesto aromático que, a través de una oxidación vigorosa con permanganato de potasio e hidróxido de potasio (seguida de una neutralización), dio lugar a un nuevo compuesto aromático B, $C_7H_5ClO_2$, que es un ácido benzoico sustituido. Al tratar el compuesto B con bromo y bromuro férrico como catalizador, se produjeron solamente dos derivados monobromados C y D (no se detectaron trazas de algún otro derivado monobromado), cada uno con la fórmula molecular $C_7H_4BrClO_2$.

Al tratar el compuesto A con sodio metálico, se desprendió hidrógeno del seno de la reacción. Al hacer reaccionar el compuesto A con el reactivo de Jones, bajo condiciones de oxidación controladas, se obtuvo primero el compuesto E, C_9H_9ClO . El compuesto E reacciona con la hidroxilamina y la 2,4-dinitrofenilhidrazina, así mismo da un espejo de plata al ser tratado

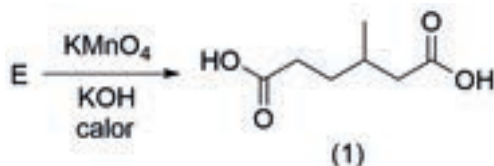
con el reactivo de Tollens. La posterior oxidación del compuesto E, dio lugar al compuesto F, $C_9H_9ClO_2$. Por tratamiento del compuesto F con una disolución de bicarbonato de sodio, se observó el desprendimiento de un gas (anhídrido carbónico), lo que indica la presencia de un grupo carboxilo.

Cuando el compuesto A se calentó con ácido sulfúrico concentrado, se obtuvo solamente un compuesto G, C_9H_9Cl . Al hacer reaccionar el compuesto G con ozono a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, y después con sulfuro de dimetilo a temperatura ambiente, dio lugar a formaldehído y al compuesto H, que ya no puede ser oxidado con ácido crómico.

Con base en todos estos datos, proponga estructuras razonables para los compuestos A al H.

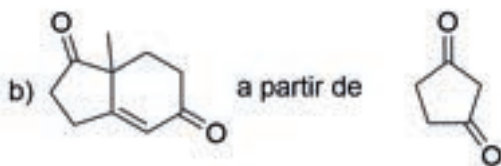
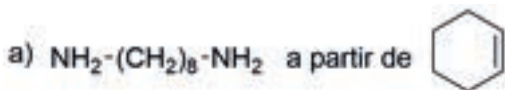
8. El compuesto A, C_9H_{12} , es aromático. Cuando el compuesto A se trató con cloro gaseoso en presencia de luz ultravioleta, se obtuvieron 3 productos monoclorados, los cuales son isómeros entre sí: B, C y D, cada uno de ellos con la fórmula molecular $C_9H_{11}Cl$. Tanto el producto B como el C, al ser tratados con una disolución de hidróxido de potasio en etanol, dieron el mismo compuesto E, con fórmula molecular C_9H_{10} . Por otro lado, bajo las mismas condiciones, a partir del compuesto D no se puede obtener un compuesto con la fórmula C_9H_{10} . El compuesto C puede ser resuelto en 2 compuestos ópticamente activos, que son enantiómeros entre sí, mientras que los compuestos B y D no lo pueden hacer. Cuando el compuesto A se trató con cloro gaseoso en presencia de cloruro férrico, se obtuvieron 2 productos monoclorados isoméricos: F y G, que tienen la fórmula molecular $C_9H_{11}Cl$ (no se detectaron trazas de cualquier otro isómero). Proponga estructuras razonables para los compuestos A al G, y explique con detalle el razonamiento que siguió para proponer dichas estructuras.
9. Tomando en cuenta las siguientes evidencias experimentales, proponga estructuras razonables para los compuestos A al E. Asimismo, indique las reacciones que ocurren y cómo a través de ellas se pueden deducir las estructuras de los compuestos desconocidos.

- a) El compuesto A, $C_4H_{10}O$, reacciona con sodio metálico con la liberación de un gas. Asimismo, el compuesto A no reacciona con el reactivo de Jones.
- b) El compuesto B, $C_4H_{10}O$, reacciona con sodio metálico con la liberación de un gas. De igual manera, el compuesto B reacciona lentamente con el reactivo de Lucas ($HCl-ZnCl_2$).
- c) El compuesto C, $C_7H_{14}O$, reacciona con el ácido crómico caliente para dar un solo compuesto D, $C_7H_{12}O$. Cuando el compuesto C se trata con H_2SO_4 concentrado y con calentamiento, se produce el compuesto E, C_7H_{12} , sin observarse la formación de algún otro compuesto isomérico. Cuando se trata el compuesto E con una solución caliente de $KMnO_4$ básica, se obtiene el compuesto (1).

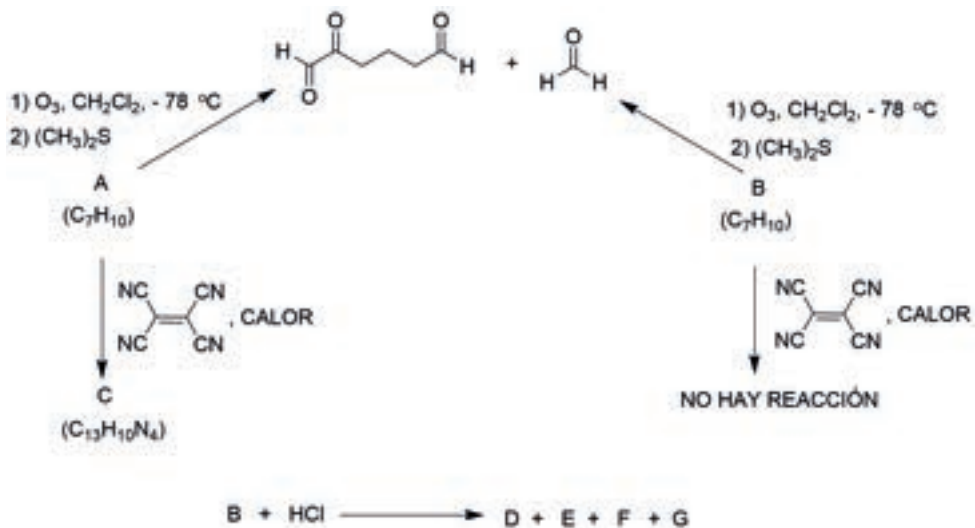


10. Un hidrocarburo A tiene la fórmula molecular C_5H_{10} , que no reacciona con el agua de bromo, pero sí con el bromo en presencia de luz ultravioleta, para dar un solo producto B con fórmula molecular C_5H_9Br . Cuando el compuesto B se trata con KOH en etanol y se calienta a reflujo, se convierte en un hidrocarburo C con fórmula molecular C_5H_8 , que ya se disuelve en $CHCl_3$ y después se hace reaccionar con ozono, seguido de un tratamiento con sulfuro de metilo para dar el 1,5-pentanodial. Escriba las reacciones efectuadas y proponga las estructuras de los compuestos formados que estén de acuerdo con todos los datos indicados.

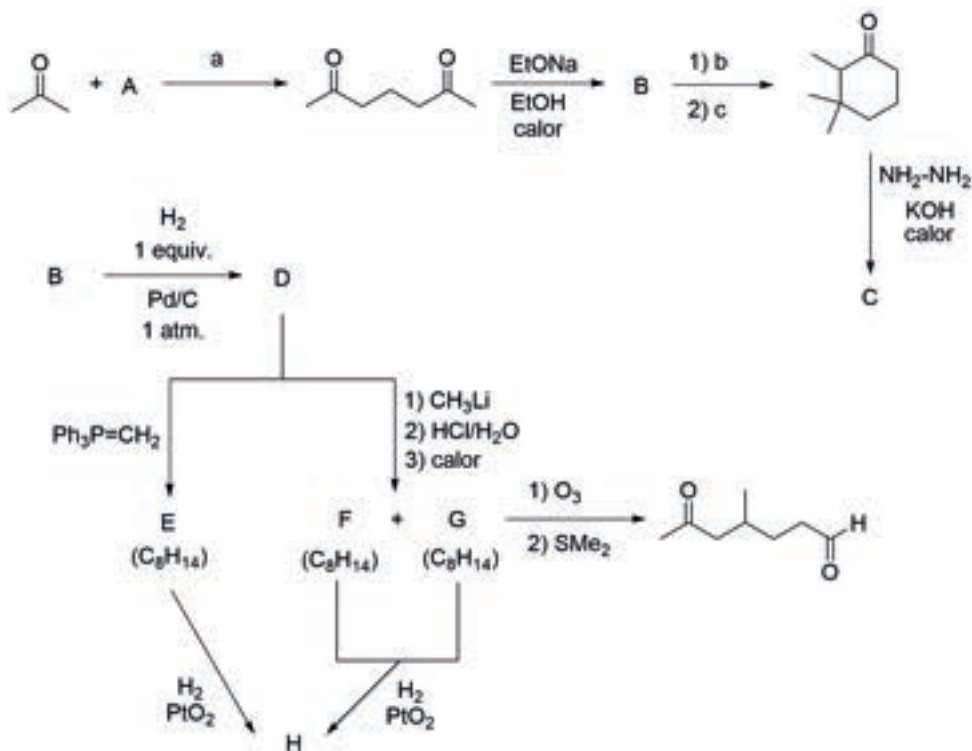
11. Proponga una síntesis razonable para los siguientes compuestos, utilizando el producto de partida indicado y cualquier otro reactivo que crea conveniente.



12. Complete el siguiente esquema, incluyendo la estructura de los productos de reacción señalados.

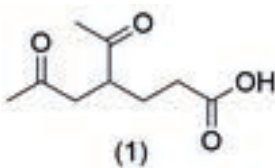


13. Complete el siguiente esquema, escribiendo la estructura de los productos de reacción señalados.



14. El limoneno, C₁₀H₁₆, un terpeno que se encuentra en las cáscaras de naranjas, limones y toronjas, sólo absorbe dos moles de hidrógeno para dar *p*-mentano, C₁₀H₂₀. La oxidación con KMnO₄ convierte el limoneno en (1).
- ¿Cuántos anillos tiene el limoneno, si los tiene?
 - ¿Qué estructuras concuerdan con el producto de la oxidación?
 - Basados en la regla isoprénica, ¿cuál es la estructura más probable para el limoneno? y ¿cuál para el *p*-mentano?

- d) La adición de una mol de agua convierte el limoneno en un alcohol, ¿cuáles serán las estructuras más probables para este alcohol?
- e) La adición de dos moles de agua al limoneno da hidrato de terpinol, ¿cuál es la estructura más probable para el hidrato de terpinol?



CAPÍTULO 4

DIENOS CONJUGADOS

Los dienos conjugados son moléculas con enlaces dobles alternados y unidos por un enlace sencillo. Se caracterizan por ser más estables que los enlaces dobles no conjugados debido a la posibilidad de traslapamiento entre los orbitales p de los enlaces dobles vecinos (ver **Figura 4.1**).

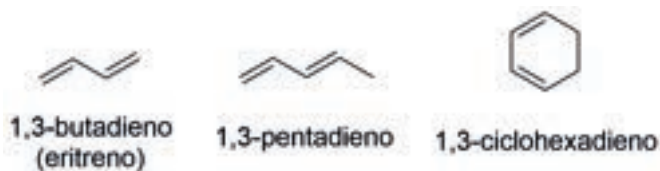


Figura 4.1 Diferentes tipos de dienos conjugados.

DIENOS AISLADOS (NO CONJUGADOS)

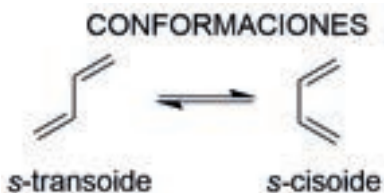
En este tipo de dienos, los enlaces dobles están separados por carbonos con hibridación sp^3 (**Figura 4.2**).



Figura 4.2 Diferentes tipos de dienos.

EQUILIBRIO CONFORMACIONAL EN DIENOS

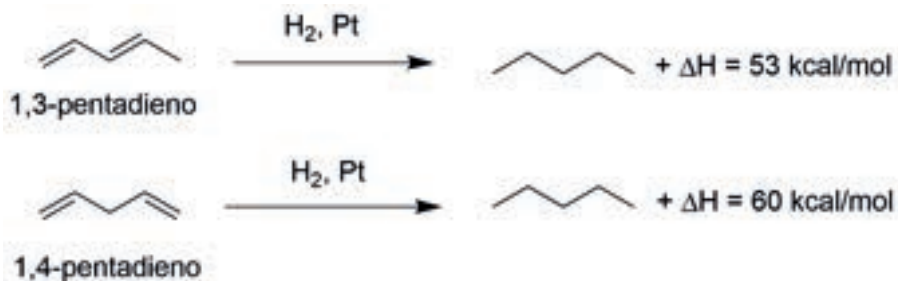
El 1,3-butadieno puede adoptar dos posibles conformaciones llamadas *s-cisoides* y *s-transoides*, las cuales se interconvierten por rotación alrededor del enlace C-C. Es importante este equilibrio en la reacción de Diels-Alder, ya que sólo la conformación *s-cisoides* es la reactiva (ver **Esquema 4.1**).



Esquema 4.1 Equilibrio conformaciones *s-transoides* con *s-cisoides*.

ESTABILIDAD DE DIENOS. CALORES DE HIDROGENACIÓN EN DIENOS CONJUGADOS Y NO CONJUGADOS

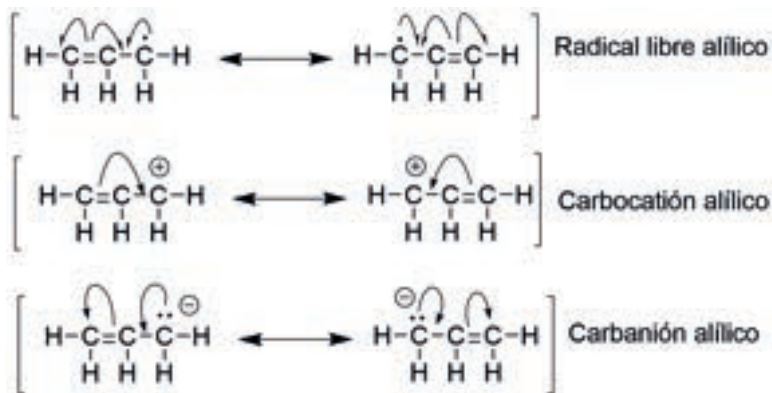
Como puede observarse en las reacciones del **Esquema 4.2**, el dieno conjugado desprende menos calor al hidrogenarse, debido a que contiene menor energía, es decir, posee una mayor estabilidad.



Esquema 4.2 Calores de hidrogenación de un dieno conjugado y un dieno aislado.

SISTEMA ALÍLICO

El sistema alílico es un sistema insaturado conjugado y se puede estabilizar por resonancia. Un radical libre, carbocatión o carbanión se encuentran deslocalizados en este tipo de sistemas (ver **Esquema 4.3**).



Esquema 4.3 Formas resonantes de diversos intermediarios alílicos.

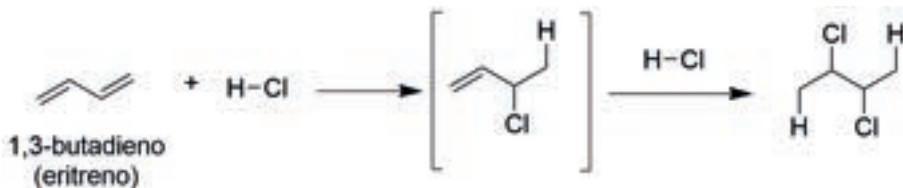
DIENOS CONJUGADOS. REACCIONES DE ADICIÓN ELECTROFÍLICA

Como ya se mostró, los dienos conjugados son compuestos que presentan dos enlaces dobles separados por un enlace sencillo. Los enlaces dobles de los dienos conjugados son más estables que los de los alquenos simples. La adición electrofílica a dienos conjugados, mol a mol, se desarrolla de acuerdo con las siguientes condiciones de reacción que implican un control cinético o un control termodinámico.

CONTROL CINÉTICO Y TERMODINÁMICO

La adición electrofílica, mol a mol, puede dar lugar a dos productos diferentes, que existirán en mayor o menor proporción dependiendo de la temperatura y del tiempo de reacción a los que se lleve a cabo. Al producto más estable

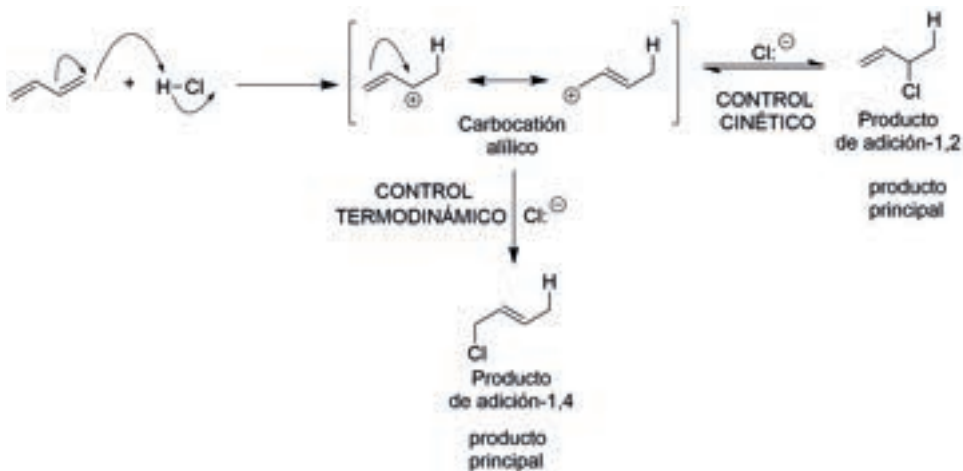
(alqueno más sustituido) se le atribuye el control termodinámico de la reacción. Al producto menos estable (alqueno menos sustituido) se le atribuye el control cinético. En el caso de que se use un exceso de moles, se obtienen alcanos con dos átomos de cloro (ver **Esquema 4.4**).



Esquema 4.4 Producto de la doble adición de H-Cl sobre un dieno conjugado.

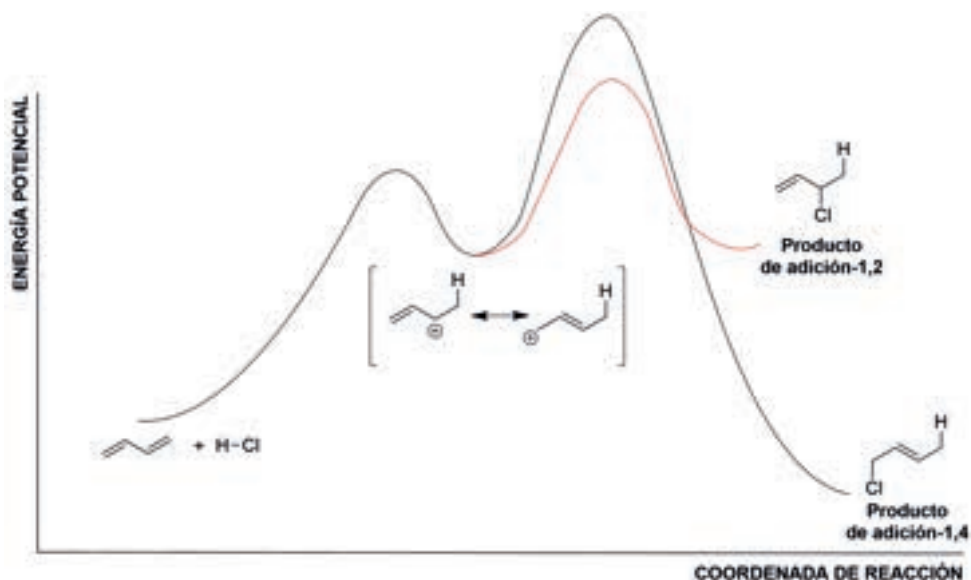
MECANISMO DE LAS REACCIONES DE ADICIÓN

El control cinético se establece empleando temperaturas bajas y tiempos de reacción cortos. Bajo estas condiciones ocurre una adición-1,2 del reactivo, formándose así el producto menos estable (el alqueno menos sustituido):



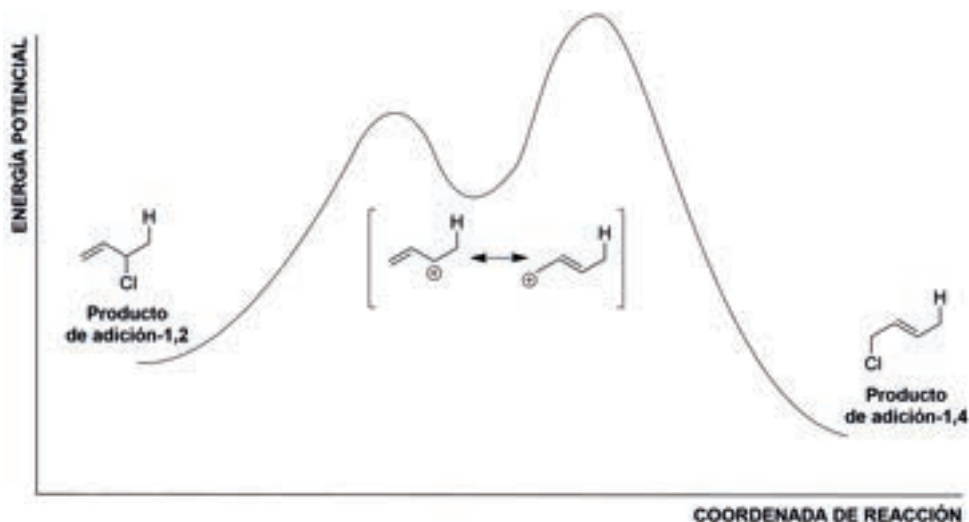
Esquema 4.5. Productos de la monoación de H-Cl sobre un dieno conjugado. Adición cinética vs adición termodinámica.

El control termodinámico se establece empleando temperaturas altas y tiempos de reacción largos. Bajo estas condiciones ocurre una adición-1,4 del reactivo, formándose así el producto más estable (el alqueno más sustituido). En la **Gráfica 4.1**, se considera la variación de la energía potencial contra coordenada de reacción, se muestra el perfil de la reacción en la que, una vez adicionado el hidrógeno del H-Cl, se forma un carbocatión alílico.



Gráfica 4.1 Perfiles energéticos de la monoación de H-Cl sobre un dieno conjugado. Adición cinética vs adición termodinámica.

El estado de transición para la adición-1,2 tiene una menor energía que el estado de transición para la adición-1,4. Por ello, la adición-1,2 tiene una menor energía de activación y ocurre con facilidad a bajas temperaturas y tiempos de reacción cortos. El producto de la adición-1,2 es el resultado de la adición del anión cloruro a la forma resonante del carbocatión alílico secundario, que soporta una mayor proporción de la carga positiva porque está más estabilizado que el carbocatión primario, al ser un carbocatión más sustituido. Como la adición-1,2 tiene menor energía de activación que la adición-1,4, la primera se lleva a cabo con mayor rapidez (a todas las temperaturas), ver **Gráfica 4.2**.



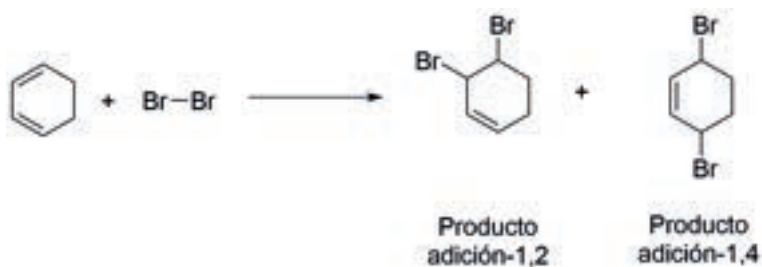
Gráfica 4.2 Perfiles energéticos de la monoación de H-Cl sobre un dieno conjugado, a partir del carbocatión generado como intermediario (carbocatión alílico). Adición cinética vs adición termodinámica.

El ataque al catión alílico por el anión cloruro es un proceso muy exotérmico, por lo tanto, la reacción inversa tiene una energía de activación muy grande. A $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ pocas colisiones tienen la energía suficiente para superar esta barrera y, por lo tanto, la rapidez de la reacción inversa es prácticamente nula. Bajo estas condiciones predomina el producto que se forma más rápidamente. Como la cinética de la reacción determina los resultados a esta situación, se le llama *control cinético de la reacción* y al producto 1,2, favorecido en estas condiciones, se le llama *producto de control cinético*.

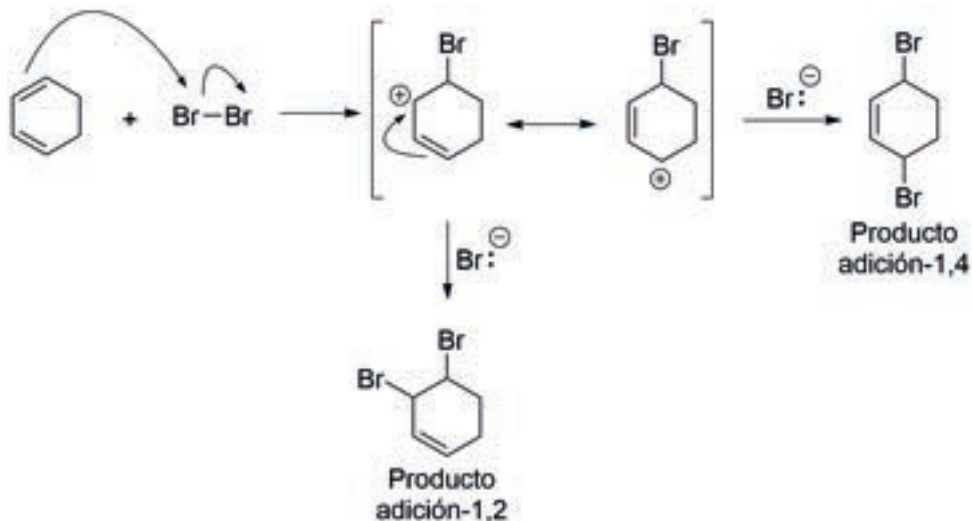
A $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ se incrementa en forma apreciable el número de colisiones que tienen la energía suficiente para permitir las reacciones inversas. Sin embargo, la energía de activación para la reacción inversa de la adición-1,2 es menor que la energía de activación de la reacción inversa adición-1,4. Aunque el producto 1,2 se forma con mayor rapidez, también se revierte con mayor rapidez al carbocatión alílico intermedio. A $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ se establece un equilibrio y la concentración de las especies se determina por sus estabilidades relativas. El producto 1,4 es el más estable y es el que predomina. Como la termodinámica de la

reacción determina los resultados a esta situación, se le llama *control termodinámico de la reacción* y al producto 1,4, favorecido en estas condiciones, se le llama *producto de control termodinámico*. A diferencia de la adición de bromo a alquenos, los dienos conjugados no forman iones halonio debido a la gran estabilidad del carbocatión formado.

En el caso de dienos conjugados cíclicos como el 1,3-ciclohexadieno, si se hacen reaccionar con bromo, en una relación 1 a 1, se llegan a observar los productos de adición-1,2 y el de la adición-1,4 (ver **Esquema 4.6**).



Mecanismo:

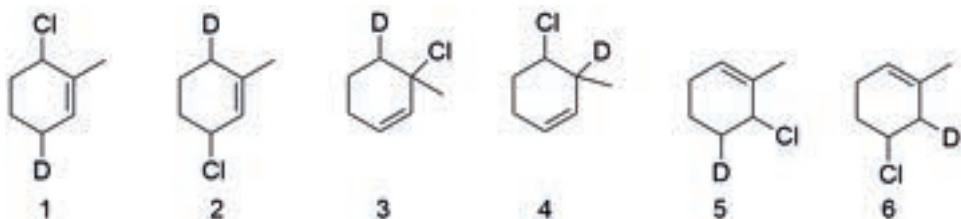


Esquema 4.6 Reacción de adición de bromo sobre un dieno conjugado.

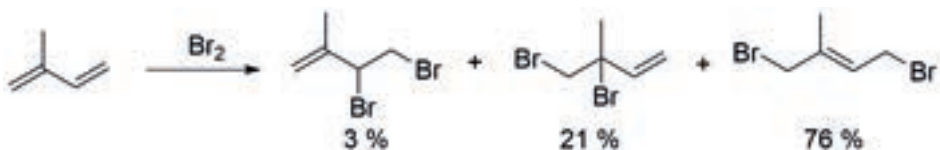
PROBLEMAS DE DIENOS CONJUGADOS

1. La adición de DCl al 2-metil-1,3-ciclohexadieno produce una mezcla de cuatro regioisómeros (no considere la estereoquímica).

a) Localícelos entre las estructuras 1-6:

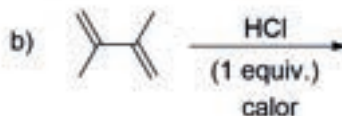
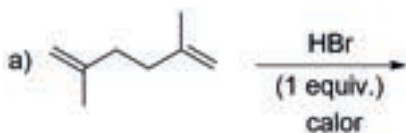


- b) Dibuje las dos formas resonantes más representativas de los dos intermedios que justifican el resultado anterior.
2. Escriba la estructura de los posibles productos que se formarían de la reacción de un equivalente de HCl con el 1-fenil-1,3-butadieno. ¿Cuál de los productos sería el producto principal?
3. ¿Qué productos espera obtener de la reacción del 1,3-ciclohexadieno con cada uno de los siguientes reactivos?
- 1 mol de Br_2 en CH_2Cl_2
 - 1 mol de HCl en Et-O-Et
 - O_3 en CH_2Cl_2 y después con $\text{CH}_3\text{-S-CH}_3$
 - con la 3-buten-2-ona
 - 1 mol de DCl en Et-O-Et
 - Exceso de OsO_4 seguida de NaHSO_3
4. La adición electrofílica de Br_2 al isopreno da lugar a la siguiente mezcla de productos:



Proponga un mecanismo de reacción razonable que explique la formación de los 3 productos obtenidos. De los 2 productos que se obtuvieron en menor proporción, explique por qué se obtuvo el 3,4-dibromo-3-metil-1-buteno en mayor proporción (21%) que el 3,4-dibromo-2-metil-1-buteno (3%).

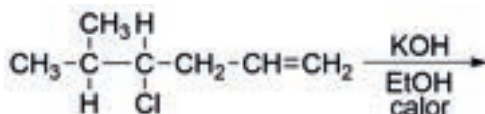
5. Dé la estructura del producto principal de las siguientes reacciones:



6. ¿Cómo se llevaría a cabo la siguiente reacción?



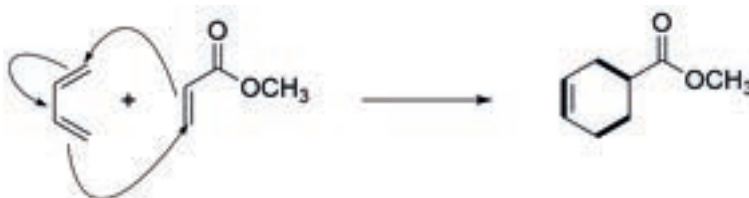
7. ¿Cuál es el producto de la siguiente reacción?



Justifique su respuesta.

8. Escriba los posibles productos de la reacción del 2-metil-1,3-butadieno con un mol de HI.
9. La reacción del 1,3-butadieno con $\text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{SO}_4$ da lugar a dos productos de adición, los cuales son isómeros entre sí.
 - a) Mostrar el mecanismo de la reacción.
 - b) Señalar cuál es el producto mayoritario cuando la reacción se lleva a cabo a baja temperatura y por un corto periodo de tiempo (control cinético).
 - c) Cuando esa misma reacción se efectúa en presencia de NaBr se obtienen, además de los citados, otros dos productos. Dibújelos.

pérdida de 3 enlaces π , y se forma un nuevo enlace π y dos nuevos enlaces σ . Todo lo anterior permite explicar por qué razón se ve favorecida la reacción como se ha escrito en la siguiente ecuación, pero no previene que ocurra la reacción en la forma inversa, ver **Esquema 4.7**.



Esquema 4.7 Movimiento electrónico en la reacción de Diels-Alder.

EL DIENO EN LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER

Se debe hacer notar que la reacción de Diels-Alder sólo procede con la conformación *s-cisoide*, **Esquema 4.1**. Los carbonos terminales de cada dieno son los que están involucrados en la formación de los nuevos enlaces. La reacción de Diels-Alder procede con una mayor rapidez con los siguientes dienos cíclicos, en comparación con los dienos de cadena abierta, ya que en los primeros ya está fija la conformación *s-cisoide* (ver **Figura 4.3**).



Figura 4.3 Estructura de diferentes dienos conjugados.

EL DIENÓFILO EN LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER

Como este reactivo es el que recibe los electrones del dieno, los mejores dienófilos serán los que tengan dentro de su estructura grupos atractores de electrones.

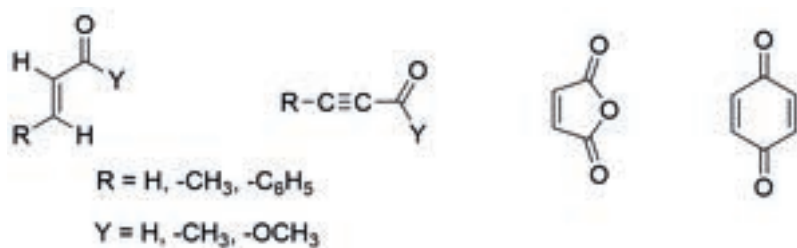
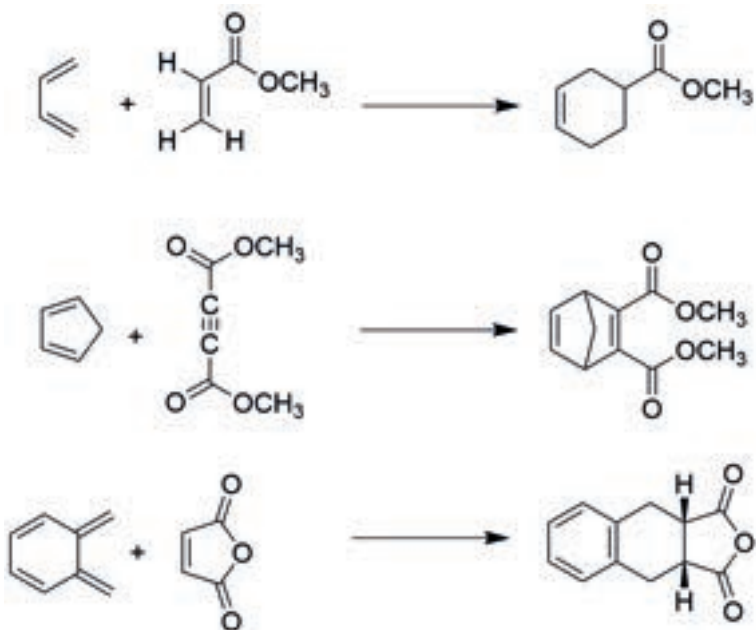


Figura 4.4 Estructura de diferentes dienófilos.

Ejemplos de reacciones de Diels-Alder, **Esquema 4.8**.



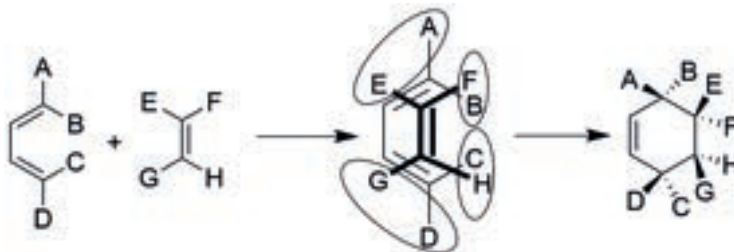
Esquema 4.8 Ejemplos de reacciones de Diels-Alder, con diferentes dienos conjugados y dienófilos.

ESTEREOESPECIFICIDAD

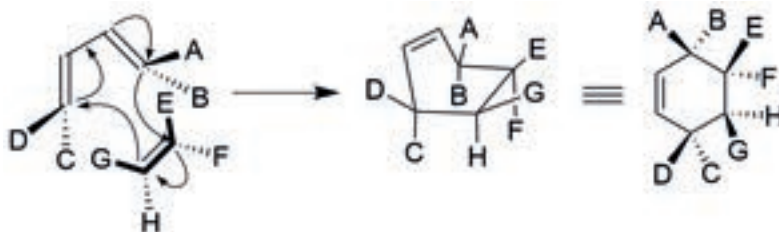
En un intento para visualizar la estereoquímica, hay muchas maneras de observar cómo se aproximan los grupos presentes en los dos reactivos, el dieno y el dienófilo. Más adelante se muestran la vista superior y la inferior. La primera nos ayuda a ver cómo se alinean los sustituyentes a partir del dieno y del dienófilo. Se debe recordar que la reacción de Diels-Alder es una reacción concertada, la relación estereoquímica entre los sustituyentes del dieno (relativas entre sí) y las del dienófilo permanecen constantes. Observe que, en todos los ejemplos, los sustituyentes que son *cis*, siempre serán *cis* y los sustituyentes que son *trans* siempre serán *trans*. Como en el dienófilo se escribieron arbitrariamente a los sustituyentes E y G *cis* entre sí, ellos siempre serán *cis*. De igual manera en el dieno conjugado, A y D están orientados hacia la parte externa, por lo que ellos siempre estarán *cis* uno con respecto al otro en el producto (lo mismo aplica para los sustituyentes B y C que están en la parte interna del dieno).

Las relaciones entre los sustituyentes en los reactivos separados no están bien especificadas. A continuación, se muestra una de las ocho posibles formas en las que los reactivos pueden ser orientados. Cuando se trabaja con la estereoquímica del producto tal como se muestra, se debe tener en cuenta que los sustituyentes unidos por medio de los óvalos están *cis* uno al otro. Este resultado es el que se genera sólo para esta manera de orientar a los reactivos. A diferencia de los sustituyentes en el dieno o de todos los del dienófilo, aquí la relación depende de la orientación de los grupos cuando se produce la colisión exitosa, ver **esquemas 4.9 y 4.10**.

Vista superior (Esquema 4.9):



Esquema 4.9 Vista superior de la aproximación del dieno y del dienófilo en la reacción de Diels-Alder.

Vista inferior (Esquema 4.10):


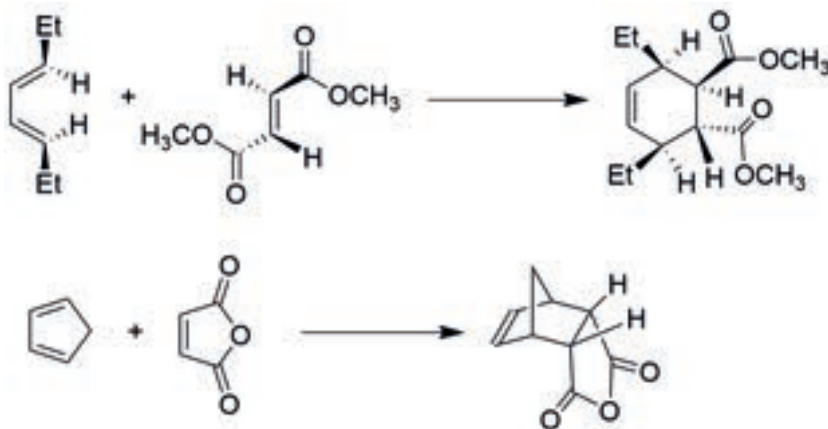
Esquema 4.10 Vista inferior de la aproximación del dieno y del dienófilo en la reacción de Diels-Alder.

En la **Tabla 4.1**, se muestran las diferentes opciones de orientación, antes de establecer cuál de las opciones es la más adecuada para hacer la predicción de la estereoquímica. Se va a mantener el dieno en una posición constante y se va a voltear el dienófilo. Se puede voltear el dienófilo lado a lado (intercambiando los sustituyentes E y F, e intercambiando los sustituyentes G y H) o podemos voltear extremos por extremos (intercambiando los sustituyentes E y G, e intercambiando los sustituyentes F y H). Esto da lugar a cuatro diferentes orientaciones, y a sus respectivas imágenes especulares, por lo que al final serán ocho las posibles orientaciones.

Tabla 4.1 Diferentes opciones de orientación, para las adiciones endo y exo.

Posibilidades	“E” endo	“E” exo
A cercano a E y a F		
A cercano a G y a H		

Ejemplos de la estereoquímica resultante de las diferentes opciones de orientación se muestran en el **Esquema 4.11**, pero faltan por considerar las imágenes especulares, para tener el total de 8 posibles orientaciones.



Esquema 4.11 Estereoquímica en la reacción de Diels-Alder, considerando sólo uno de los posibles enantiómeros.

PREDICCIÓN DE LOS PRODUCTOS PRINCIPALES

Cuando el dienófilo es sustituido con grupos electroattractores y cuando el dieno es sustituido con grupos electrodonadores, como es el caso usual, la reacción es bastante predecible. Como se puede ver en la **Tabla 4.1** y en la discusión anterior, hay dos posibilidades: *endo* contra *exo* y la regioselectividad implicada por el intercambio extremo-extremo.

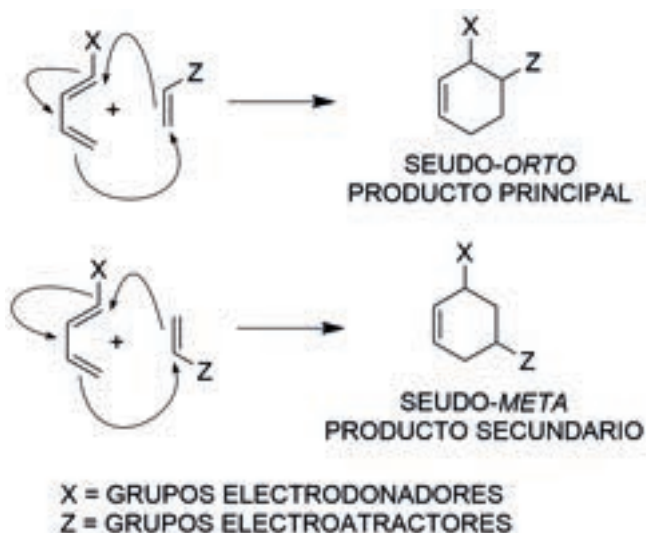
EL PRODUCTO PRINCIPAL: ENDO

Si existe la posibilidad, en el dieno se colocan los sustituyentes electroattractores en la posición *endo*, la cual es ocupada por los sustituyentes E y G en el primer ejemplo dado y se ve muy favorecida. Esta posibilidad es el resultado de una atracción electrónica entre los grupos de electroattractores y los electrones del dieno en el estado de transición.

LOS PRODUCTOS PREFERIDOS SON PSEUDO-ORTO O PSEUDO-PARA

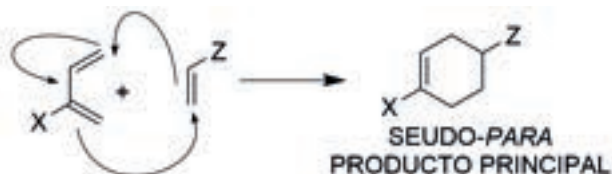
Si existe la posibilidad, coloque los sustituyentes en una relación pseudo-orto o pseudo-para, ya que éstas están favorecidas debido a que se prefiere un traslape de los orbitales. Observe que esto no es una estereoselectividad, ya que los isómeros que se forman son isómeros constitucionales no son estereoisómeros (ver **esquemas 4.12 y 4.13**).

Productos pseudo-orto

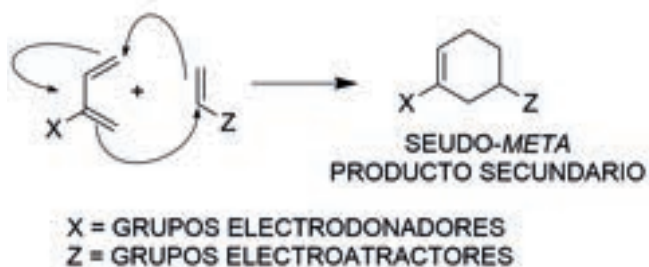


Esquema 4.12 Análisis de la formación de productos pseudo-orto vs pseudo-meta.

Productos pseudo-para



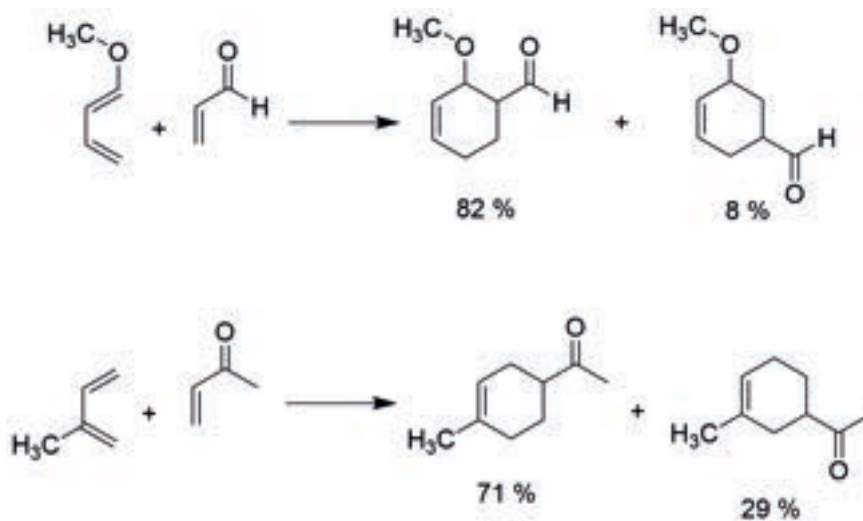
Continúa en la página siguiente



Esquema 4.13 Análisis de la formación de productos pseudo-*para* vs pseudo-*meta*.

Ejemplos:

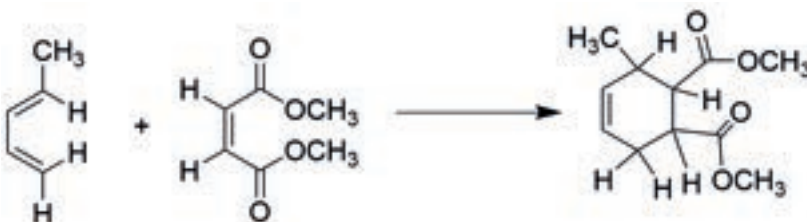
Ejemplos de la formación de productos pseudo-*orto* y pseudo-*para* se muestran en el **Esquema 4.14**.



Esquema 4.14 Ejemplos de la formación de productos pseudo-*orto* y pseudo-*para*.

ANÁLISIS DE LA ESTEREOQUÍMICA EN LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER

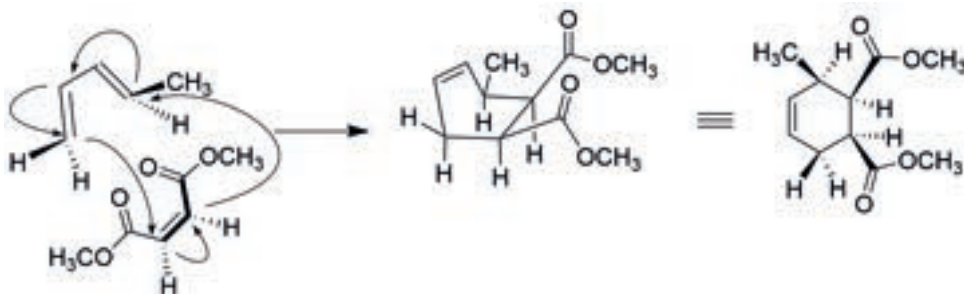
Para analizar la estereoquímica de la reacción de Diels-Alder, se debe considerar la que se muestra en el **Esquema 4.15**.



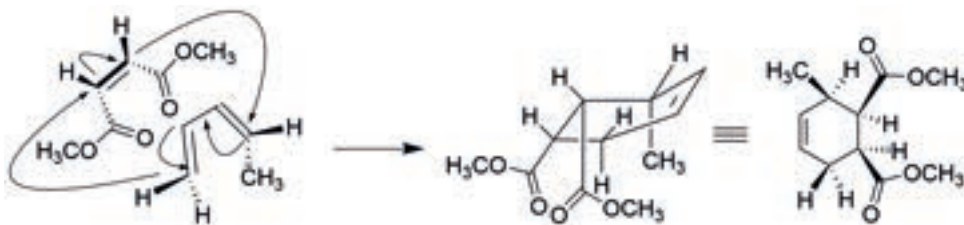
Esquema 4.15 Reacción de Diels-Alder a analizar.

Ataque *exo*

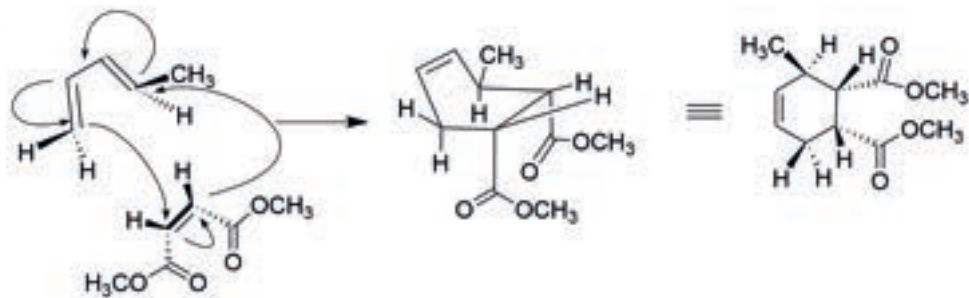
Se consideran las dos aproximaciones: *endo* en el **Esquema 4.16** y *exo* en el **Esquema 4.17**.



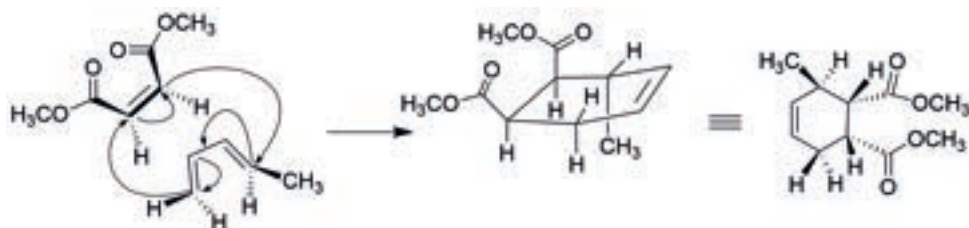
Esquema 4.16. Aproximación *endo*.



Esquema 4.17 Aproximación *exo*.



Esquema 4.18 Aproximación exo.



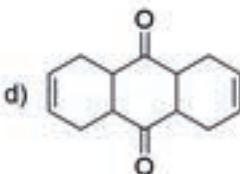
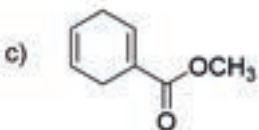
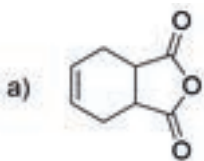
Esquema 4.19 Aproximación endo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Carey, F.A.; Giuliano, R.M.; *Organic Chemistry*, 9th ed., Ed. McGraw-Hill Education; NY, NY, 2013.
<https://www.cliffsnotes.com/study-guides/chemistry/organic-chemistry-i/conjugated-dienes/12-and-14-additions>.
- 2) Carey, F.A.; *Organic Chemistry*, 4th ed., Ed. McGraw-Hill, Boston, USA, 2000.
- 3) Ross, A.G.; Townsend, S.D.; Danishefsky, S.J.; *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 204-210.
- 4) Gregoritza, M.; Brandl, F.P.; *Eur J. Pharm Biopharm*, **2015**, 97,438-453.

PROBLEMAS DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER

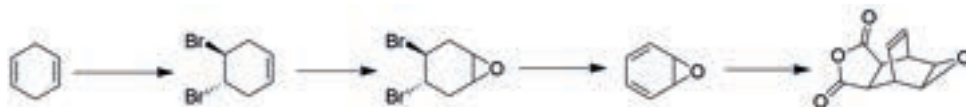
1. La reacción del isopreno (2-metil-1,3-butadieno) con el acrilato de etilo (propenoato de etilo) da una mezcla de dos productos de Diels-Alder. Dé la estructura de cada uno y prediga cuál será el producto principal.
2. El Aldrin es un insecticida clorado y su uso está prohibido en los Estados Unidos. Este compuesto se hacía a través de la reacción de Diels-Alder del hexacloro-1,3-ciclopentadieno con el norbornadieno. ¿Cuál es la estructura del Aldrin?
3. ¿Cómo se podría preparar cada uno de los siguientes compuestos?



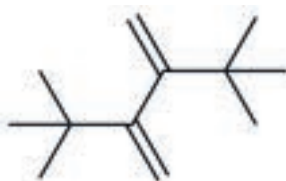
4. La reacción de cicloadición de Diels-Alder es un proceso concertado que ocurre en un solo paso, a través de un estado de transición cíclico. Tomando en cuenta lo anterior, proponga mecanismos de reacción que expliquen las siguientes reacciones:



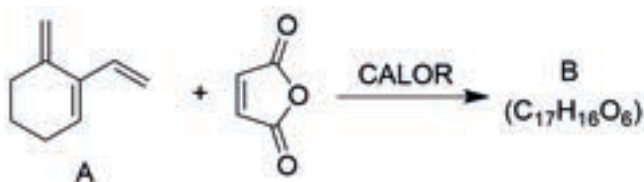
5. Sugiera reactivos apropiados para llevar a cabo cada paso de la siguiente secuencia sintética:



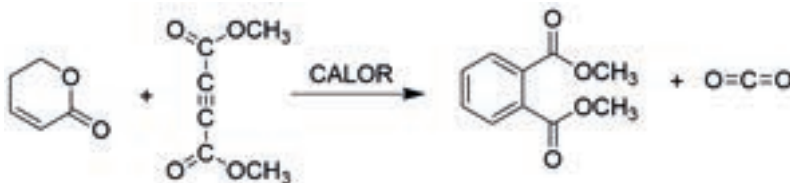
6. Explique por qué con el 2,3-diter-butil-1,3-butadieno no ocurre la reacción de Diels-Alder.



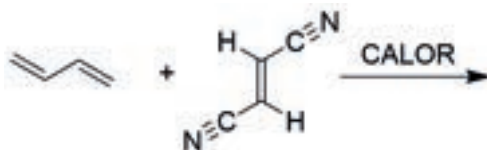
7. El trieno A reacciona con 2 equivalentes de anhídrido maleico para producir el compuesto B, que tiene la fórmula molecular $C_{17}H_{16}O_6$. Proponga un mecanismo de reacción razonable que explique la formación del compuesto B.



8. Proponga un mecanismo razonable para la siguiente reacción:



9. Dé la estructura del producto principal de la siguiente reacción:

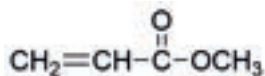


10. Escriba la estructura del producto de cicloadición que se forma cuando se genera bencino en presencia de furano.



Furano

11. La reacción de Diels-Alder de 1,3-ciclopentadieno con acrilato de metilo, forma una mezcla de dos diastereómeros. Escriba sus fórmulas estructurales.



Acrilato de metilo

CAPÍTULO 5

NITROCOMPUESTOS¹

Los nitrocompuestos pueden ser aromáticos, o bien, alifáticos (ver **Figura 5.1**).



Figura 5.1 Estructura de nitrocompuestos.

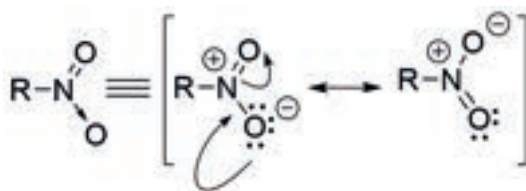
En estos compuestos el átomo de nitrógeno se encuentra en su más alto estado de oxidación (ver **Tabla 5.1**).

Tabla 5.1 Estados de oxidación de diferentes compuestos derivados del átomo de nitrógeno.

Estado de oxidación	-3	-2	-1	0	+1	+3
Fórmulas (nombre)	R_3N AMINAS	$\text{R}_2\text{N}-\text{NR}$ HIDRAZINAS	$\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}$ AZO-COMPUUESTOS	$\text{N}=\text{N}$ NITRÓGENO	$\text{R}-\text{N}=\text{O}$ NITROSO	$\text{R}-\text{NO}_2$ NITRO
	R_3N^+ SALES DE AMONIO	$\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$ HIDRAZONAS	$\text{R}-\text{N}(\text{OH})_2$ HIDROXILAMINA	$\text{R}-\text{N}=\text{N}^+$ SAL DE DIAZONIO		$\text{R}-\text{O}-\text{N}=\text{O}$ ÉSTER NITRITO
	$\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$ IMINAS		$\text{R}_2\text{N}-\text{NO}$ N-ÓXIDO DE AMINA			
	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ NITRILOS					

Estructura

El átomo de nitrógeno es trigonal plano con ángulos de enlace de 120° . Hay dos formas resonantes que implican que los dos átomos de oxígeno son equivalentes (ver **Esquema 5.1**).



Esquema 5.1 Fórmulas para representar un grupo nitro.

IMPORTANCIA DE LOS NITROCOMPUESTOS

El 2-nitrofenol, **Figura 5.2**, es una feromona de agregación de garrapatas (**Figura 5.3**).

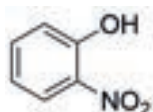


Figura 5.2 Estructura del 2-nitrofenol.

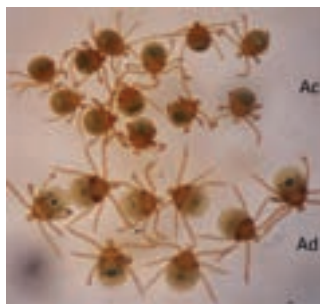


Figura 5.3 Larvas sin alimentar de *Amblyomma cajennense* (Ac) y *Amblyomma dubitatum* (Ad) bajo un microscopio estereoscópico (Brites-Neto, 2013).²

El 2-nitrofenol es el componente principal de las feromonas de atracción-agregación-apego (AAA), las cuales son secretadas por machos de algunas especies de *Amblyomma*. Estas feromonas aseguran la atracción, la agregación y el acoplamiento de machos y hembras sin alimentar, incluso se ha observado en las ninfas en el mismo sitio de alimentación. Después de una unión exitosa, se forman las larvas, quienes se alimentan de un huésped. Este compuesto vo-

látil también se secreta entre vertebrados, especialmente en los bovinos, y puede señalar a un huésped adecuado para el varón pionero de las garrapatas.³

Otro derivado de los nitrocompuestos es el **cloranfenicol**, **Figura 5.4**, el cual es un antibiótico. Fue obtenido por primera vez de una bacteria del suelo de la familia de los actinomicetales, *Streptomyces venezuelae*, y posteriormente se elaboraría a partir de otras especies de *Streptomyces*. En la actualidad se produce por síntesis.⁴

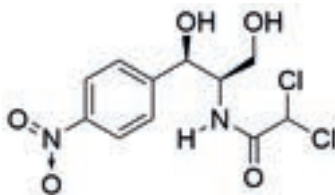


Figura 5.4 Estructura del cloranfenicol.

La 3,5-dinitrobenzamida (nitromida), **Figura 5.5**, es un potente agente antibacterial.⁵

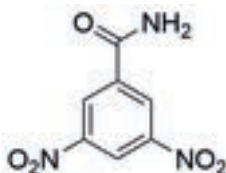


Figura 5.5 Estructura de la 3,5-dinitrobenzamida (nitromida).

El compuesto ultradulce (Ultrasüss o P-4000) es la 5-nitro-2-propoxianilina (**Figura 5.6**) el cual resultó ser 4 mil 100 veces más dulce que el azúcar común, pero es tóxico.⁶

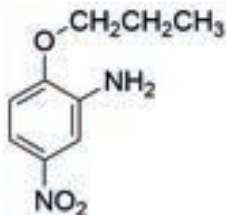


Figura 5.6 Estructura del compuesto Ultrasüss o P-4000.

Compuestos nitroalifáticos que se encuentran en la naturaleza⁴

El ácido β -nitropropiónico (**Figura 5.7**) es una micotoxina que se encuentra en hongos⁷ y en plantas del género *Indigofera*:⁸

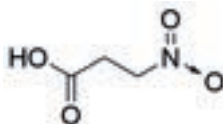


Figura 5.7 Estructura del ácido β -nitropropiónico.

Varios artrópodos se involucran en la guerra química con la asistencia de compuestos nitrados. El alcaloide espirocíclico nitropolizonamina (**Figura 5.8**) ha sido aislado de las glándulas de defensa del milpiés *Polyzonium rosalbum*.^{9,10}

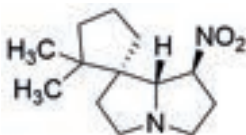


Figura 5.8 Estructura de la nitropolizonamina.

Este compuesto, el cual es secretado en respuesta al ataque de hormigas, hace que éstas se dispersen, el mismo también participa en la limpieza del cienpiés.⁴

Dos de las siete familias de termitas utilizan la defensa química y al menos tres especies de *rhinotermitid* utilizan nitroalquenos como mecanismo de defensa. Las glándulas de contacto frontales de los soldados de tres especies: *Prorhinotermes* sp., *Canalifrons Prorhinotermes*, *Prorhinotermes inopinatus* y *Prorhinotermes simplex* contienen nitroalquenos y nitroalcanos. El componente principal de las glándulas es el (*E*)-1-nitropentadec-1-eno, **Figura 5.9**.

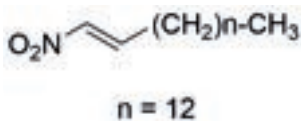


Figura 5.9 Estructura del (*E*)-1-nitropentadec-1-eno.


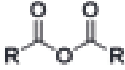




Hasta el momento, el mecanismo de formación del grupo nitro en estos compuestos es desconocida.¹¹

NOMENCLATURA DE LOS NITROCOMPUESTOS

Estos compuestos se nombran considerando al grupo NO₂ como un sustituyente nitro. Como se puede ver en la **Tabla 5.2**, el grupo nitro sólo está por encima de los alcanos.¹²



Nomenclatura y prioridad de grupos funcionales. Nomenclatura IUPAC

Tabla 5.2 Orden de prioridad en nomenclatura de diferentes compuestos orgánicos.

Prioridad	Grupo funcional	Fórmula	Sufijo	Prefijo
1	Ácido carboxílico		Ácido <u>alcanoico</u>	Carboxi
2	Anhídrido		Anhídrido <u>alcanoico</u>	
3	Éster		Alcano <u>ato</u> de alquilo	Alcoxicarbonilo
4	Haluro de acilo		Haluro de <u>alcanoilo</u>	Halo carbonilo
5	Amida		Alcan <u>amida</u>	Carbomoilo
6	Nitrilo	$R-C\equiv N$	Alcanonit <u>ri</u> lo	Ciano
7	Aldehído		Alcan <u>al</u>	Alcanoilo

Continúa en la página siguiente

Tabla 5.2 Orden de prioridad en nomenclatura de diferentes compuestos orgánicos. (*Continúa*)

Prioridad	Grupo funcional	Fórmula	Sufijo	Prefijo
8	Cetona		Alcanona	Oxo
9	Alcohol	R-OH	Alcanol	Alcoxi
10	Tioles	R-SH	Alcanotiol	Tioalcoxi
11	Aminas	R-NH ₂ , R-N-R', R-N-R' H R''	Alcanamina	Amino
12	Éter	R-O-R'	Alquil-alkil éter	Alcoxi
13	Sulfuro	R-S-R'	Alquil-alkil sulfuro	Tioalcoxi
14	Alqueno		Alqueno	Alquenilo
15	Alquino	-C≡C-	Alquino	Alquinilo
16	Haluro	R-X	Haloalcano Haluro de alquilo	Halo
17	Nitro	R-NO ₂	Nitroalcano	Nitro
18	Alcano	R-H	Alcano	Alquilo

Ejemplos de nomenclatura

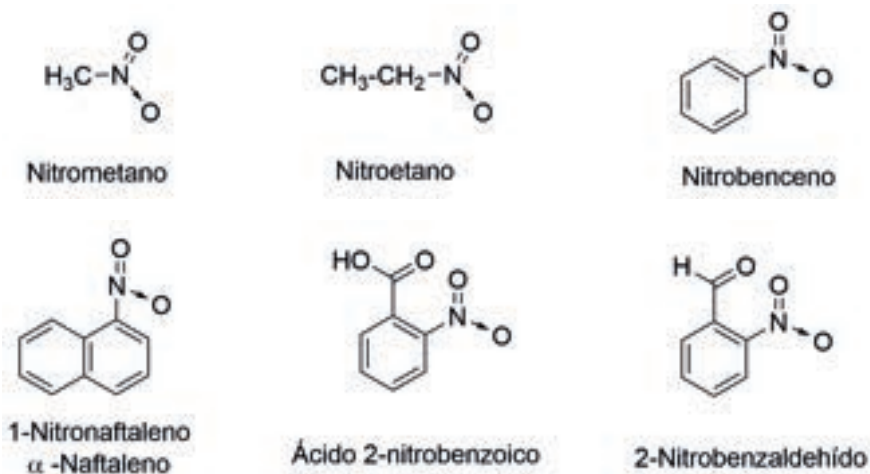


Figura 5.10 Ejemplos de nomenclatura de nitrocompuestos.

Efectos electrónicos

Los grupos nitro son grupos electroattractores, tanto por efecto inductivo de atracción por los átomos electronegativos presentes en los mismos, -I, como por efecto resonante por la conjugación, -R, **Figura 5.11**. Esto significa que tanto el enlace C-N y el sistema π están fuertemente polarizados, ver la **Tabla 5.3**:

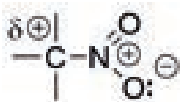
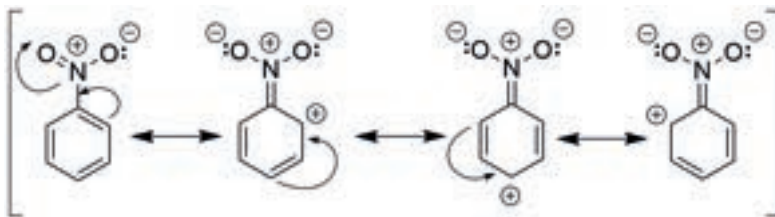


Figura 5.11 Estructura del grupo nitro.

EFEECTO -R

Esto se ve con claridad en la desactivación del anillo bencénico hacia la S_EAr por parte del grupo nitro en el nitrobeneno. El grupo NO_2 hace sentir su efecto por resonancia, -R, en las posiciones *orto* y *para* a través de los enlaces π . También opera el efecto -I, pero éste es menos obvio, ver **Esquema 5.2**.



Esquema 5.2 Formas resonantes del nitrobeneno.

EFEECTO -I

El grupo nitro por efecto inductivo genera un dipolo en el carbono α al propio grupo $-\text{NO}_2$.

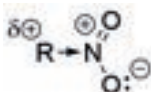
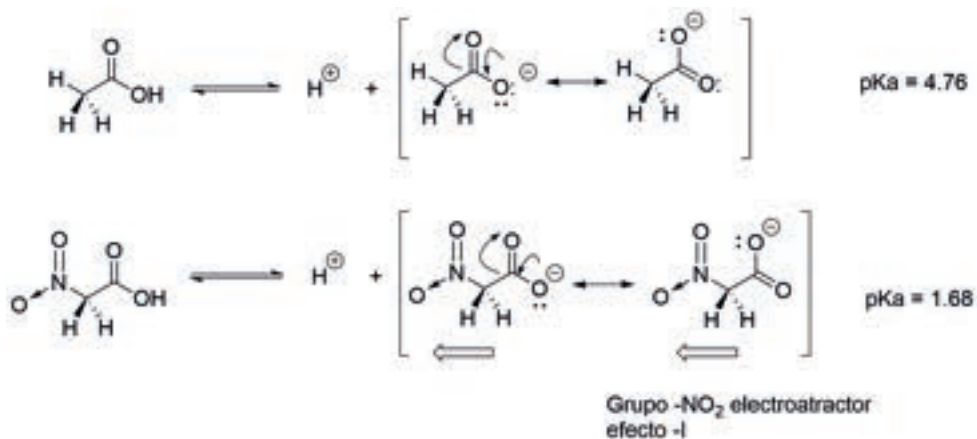


Figura 5.12 Influencia de un grupo nitro sobre un grupo alquilo en posición α .

El efecto inductivo, -I, del grupo NO_2 se puede inferir por los valores de pK_a de los ácidos carboxílicos, ya que si se compara el valor de pK_a del ácido acético ($\text{pK}_a = 4.76$) con el ácido nitroacético ($\text{pK}_a = 1.68$), se ve con claridad que el ácido nitroacético es mucho más ácido, debido a la sustitución de un $-\text{H}$ del ácido acético por el grupo $-\text{NO}_2$, el cual atrae los electrones de los enlaces por el efecto -I, incrementando la acidez al formar una base más débil: el anión del nitroacetato.¹³



Esquema 5.3 Diferencias en pKa del ácido acético y el ácido nitroacético.

PROPIEDADES FÍSICAS

Al comparar a los nitrocompuestos aromáticos con otros compuestos aromáticos que tengan la misma masa molecular, se observa un incremento en el punto de ebullición fuera de proporción, lo que es un indicio de la alta polaridad del grupo nitro:

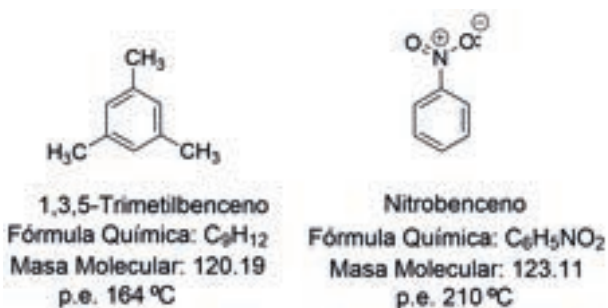
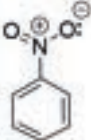
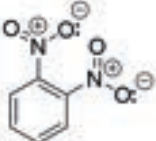
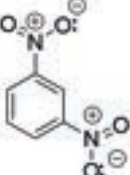
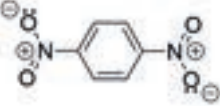


Figura 5.13 Diferencia en los puntos de transición líquido-gas (p.e.) entre 1,3,5-trimetilbenceno y nitrobenceno.

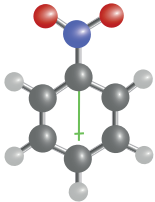
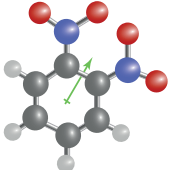
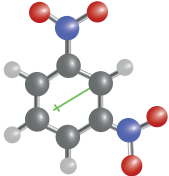
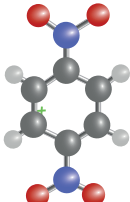
Si en el anillo bencénico se toma como base del nitrocompuesto y se consideran los tres derivados disustituídos del dinitrobenceno, se observan los siguientes puntos de transición (tanto puntos de fusión como de ebullición), ver **Tabla 5.4**:

Tabla 5.4 Puntos de transición de derivados nitrados aromáticos.

Compuesto	p.f. (°C)	p.e. (°C)
	57	210 (760 mm Hg)
	118	319 (774 mm Hg)
	89.8	303 (774 mm Hg)
	174	299 (777 mm Hg)

Para explicar las diferencias observadas en la **Tabla 5.4**, se debe considerar la polaridad que va a presentar la molécula debido a los momentos dipolo que presenta cada uno de los isómeros dinitrados. Por medio del programa *Spartan* se hicieron los cálculos de dichos momentos dipolos y los resultados se muestran en la **Tabla 5.5**.

Tabla 5.5 Momentos dipolos en D, de los tres isómeros del dinitrobenceno. Diseñados en el programa *Spartan*.

Estructura	Nombre	Momento dipolo
	NITROBENCENO	5.27
	1,2-DINITROBENCENO	6.50
	1,3-DINITROBENCENO	4.97
	1,4-DINITROBENCENO	0

La molécula más polar, debido a que se suman los dos dipolos de los grupos nitro, es el isómero *orto*. Le sigue en polaridad el isómero *meta*, ya que la suma de los vectores indica que éstos se empiezan a anular entre sí y, por último, en el isómero *para* se anulan los dos vectores, teniendo una molécula no polar. Esto se ve reflejado en los puntos de transición de fase líquida a fase gaseosa y en la temperatura necesaria para hacer dicha transición en cada uno de los isómeros:

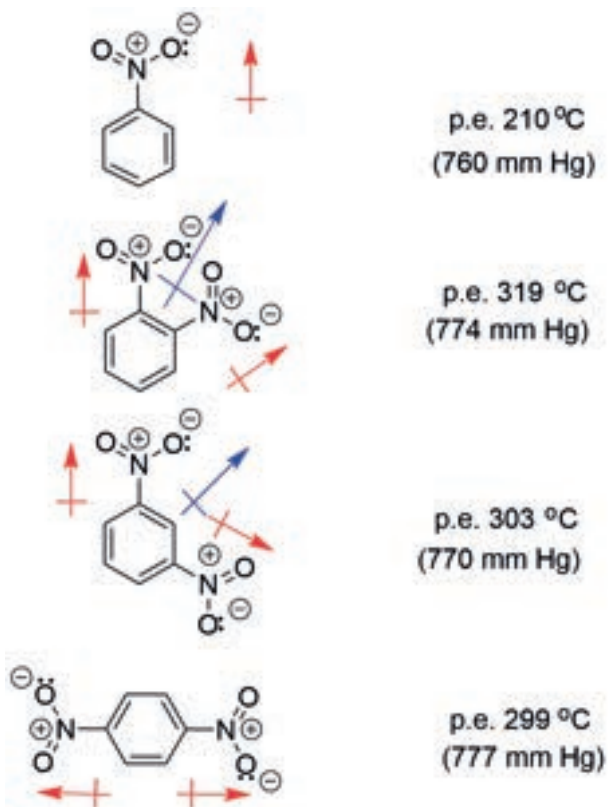


Figura 5.14 Momentos dipolos en D, de los tres isómeros del dinitrobenzeno.

Para la transición de fase sólida a fase líquida, no influye tanto la polaridad de la molécula, sino la posibilidad de formar una red cristalina. El mejor isómero del dinitrobenzeno es el *para*, ya que con este isómero se acomodan mejor las moléculas y se forma una mejor estructura cristalina, **Figura 5.15**.

ESTRUCTURA CRISTALINA

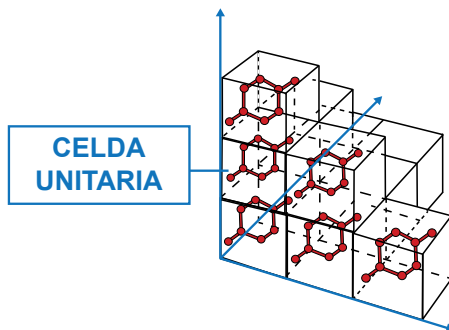


Figura 5.15 Red cristalina del isómero 1,4-dinitrobenzeno, propiciada por la menor interacción de los grupos nitro.

Solubilidad

Los nitrocompuestos son insolubles en agua, a menos que contengan dentro de su estructura un grupo que interactúe con ella, **Figura 5.16**.

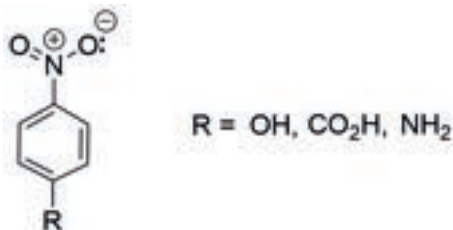


Figura 5.16 Derivados de nitrobenzeno con sustituyentes que favorecen la solubilidad en agua.

SÍNTESIS DE NITROCOMPUESTOS

Los nitrocompuestos alifáticos se sintetizan por medio de las siguientes reacciones:

- Nitración en fase gaseosa de alcanos
- Reacción S_N2 del anión nitrito sobre haluros de alquilo

- c) Nitración electrofílica de aniones enolato
- d) Oxidación de aminas con perácidos

A continuación, se describirán cada uno de estos métodos.

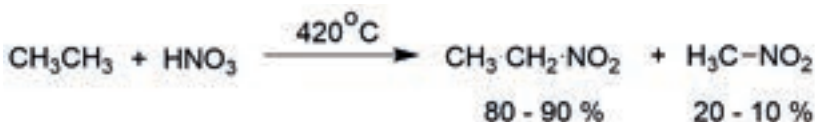
a) **Nitración en fase gaseosa de alcanos**

Éste es un proceso industrial que ocurre a través de radicales libres y que involucra al radical NO_2 . La reacción funciona bien con metano, ver **Esquema 5.4**.



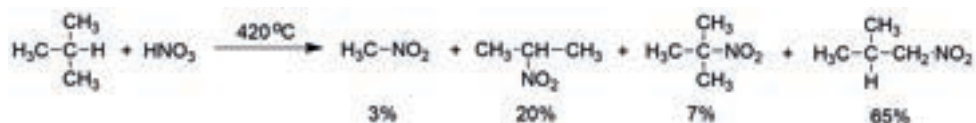
Esquema 5.4 Reacción de nitración del metano en fase gaseosa.

Se empiezan a presentar reacciones en competencia con el etano (**Esquema 5.5**).



Esquema 5.5 Reacción de nitración del etano en fase gaseosa.

Con el 2-metilpropano, se obtiene una mezcla compleja de productos, como se muestra en el **Esquema 5.6**.

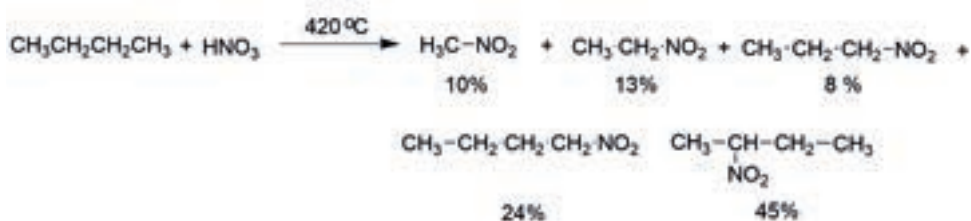


Esquema 5.6 Reacción de nitración del 2-metilpropano, en fase gaseosa.

Con respecto al último sustrato, se debe recalcar que el factor estadístico (número de H en los grupos CH_3 [primarios]: 9, contra el hidrógeno C-H [terciario]: 1) es el que predomina en esta reacción, ya que se obtiene el nitrocompuesto que se forma a partir de un radical primario (nueve hidrógenos pueden formar este intermediario) y el siguiente producto que se obtiene es el que se forma de un radical terciario, pero también se observan otros productos, e.g. ocurrió

previamente una homólisis de un enlace C-C. El producto que correspondería al radical más estable (el terciario) se obtiene sólo con un 7% de rendimiento.

Como es de esperarse con un alcano superior, como el butano, se obtiene una mezcla de productos, dentro de los cuales el nitrocompuesto que corresponde al radical más estable, el secundario, es el producto principal, pero se obtiene con un rendimiento bajo (45%), **Esquema 5.7**.

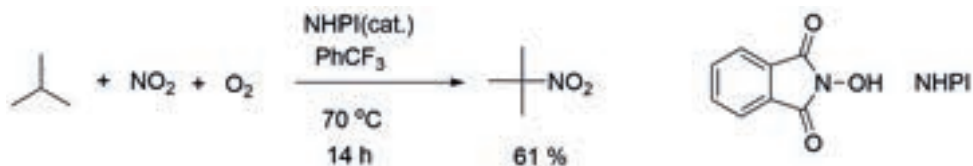


Esquema 5.7 Reacción de nitración del butano, en fase gaseosa.

Se ha descrito una metodología para poder realizar la reacción de nitración bajo condiciones más suaves, tanto de alcanos ligeros como de la cadena lateral de alquilbencenos, los que se hicieron reaccionar con NO_2 , o bien, con HNO_3 , en presencia de *N*-hidroxiftalimida (NHPI) y aire, empleando una autoclave de vidrio, con una presión de 5 atmósferas.¹⁴

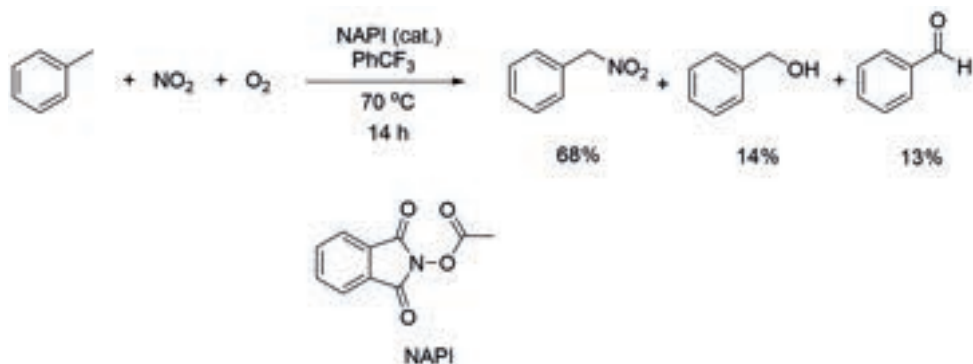
A continuación, se muestran dos ejemplos.

En el **Esquema 5.8**, se muestra la reacción sobre el 2-metilpropano (*iso*-butano), en donde se observa que el producto principal es el 2-metil-2-nitropropano, el cual proviene del radical libre más estable (3°).



Esquema 5.8 Reacción de nitración sobre el 2-metilpropano, empleando (NHPI, dióxido de nitrógeno y aire).

En el **Esquema 5.9**, se muestra la reacción con el tolueno, empleando las mismas condiciones ya descritas. El 1-fenil-1-nitrometano es el producto principal, pero ya se observan productos de oxidación como el alcohol bencílico y el benzaldehído.

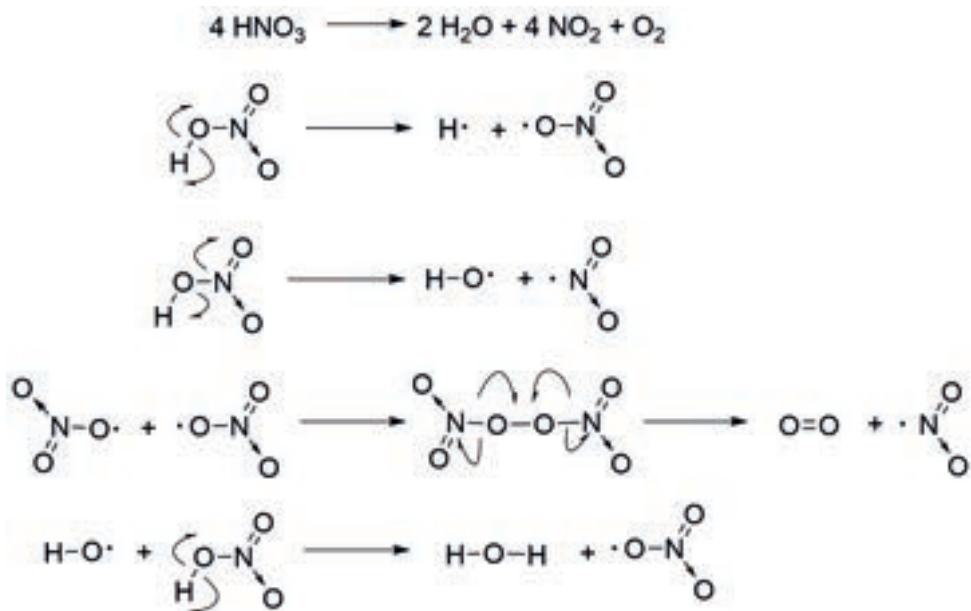


Esquema 5.9 Reacción de nitración sobre el tolueno, empleando (NHPI, dióxido de nitrógeno y aire).

El mecanismo de reacción que permite explicar cómo participan todos los reactivos y el catalizador es a través de una reacción por radicales libres, la cual consta de tres reacciones elementales:

- Iniciación
- Propagación
- Terminación

En las reacciones de nitración a partir del ácido nítrico en fase gaseosa, se ha descrito que este ácido se descompone en los compuestos que se muestran en el **Esquema 5.10**.^{14,15,16}

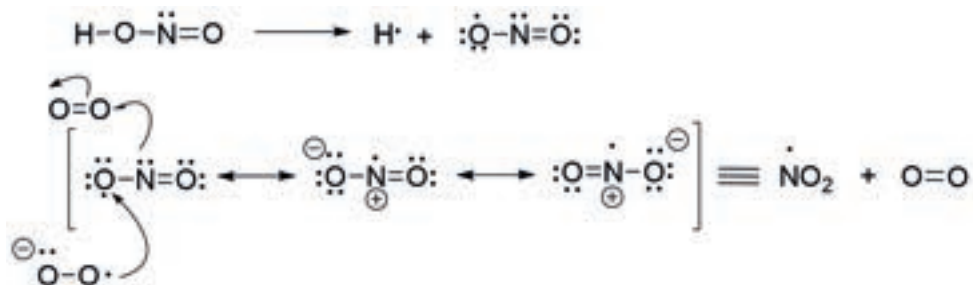


Esquema 5.10 Reacciones de descomposición del ácido nítrico en fase gaseosa.

A continuación se describen cada una de las reacciones elementales ya mencionadas:

1) Iniciación

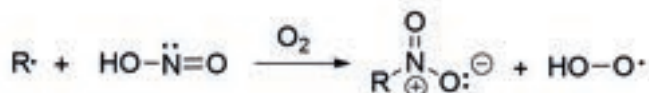
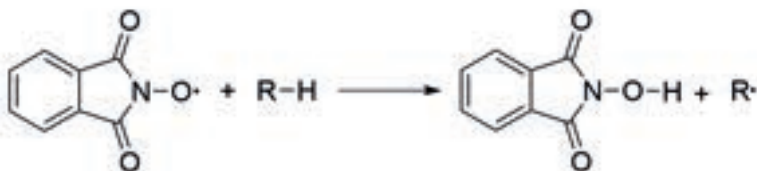
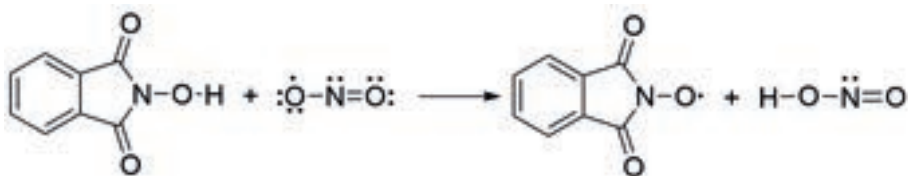
Por definición, esta reacción elemental implica la formación de dos radicales libres a partir de una molécula neutra. El enlace más débil es el H-O del ácido nítrico, con lo que se forman dos radicales libres: hidrógeno y nitrosilo, este último es estable por resonancia (ver **Esquema 5.11**).



Esquema 5.11 Paso de iniciación.

2) Propagación

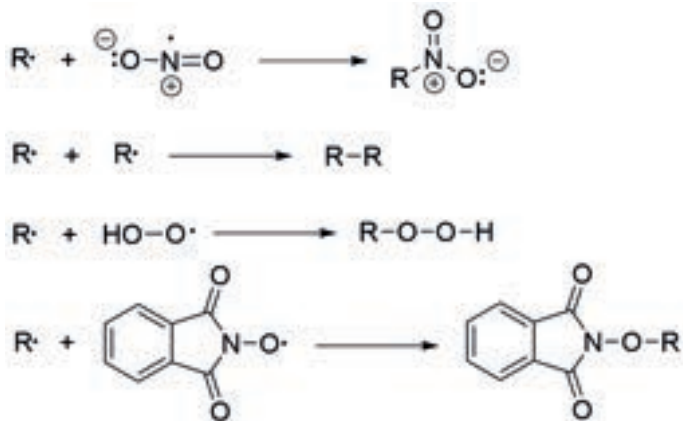
Por definición, un paso de propagación implica la interacción de un radical libre con una molécula neutra, para formar una molécula de producto (o subproducto) la cual debe ser neutra y un nuevo radical libre. En esta reacción en particular se debe comentar que se determinó que la reacción procede en presencia de oxígeno molecular (ver **Esquema 5.12**).



Esquema 5.12 Pasos de propagación.

3) Terminación

Por definición, en una reacción de terminación se unen dos radicales libres para dar una molécula neutra. Ya no se propaga la reacción. La reacción más importante de terminación es la formación del dímero, el cual es una evidencia concluyente de que el proceso ocurrió a través de radicales libres, en este caso el radical alquilo (ver **Esquema 5.13**).



Esquema 5.13 Pasos de terminación.

b) **Reacción S_N2 del anión nitrito sobre haluros de alquilo**

El nitrito de sodio puede actuar como un nucleófilo ambivalente, tanto por el átomo de nitrógeno, como por el átomo de oxígeno, **Figura 5.17**.



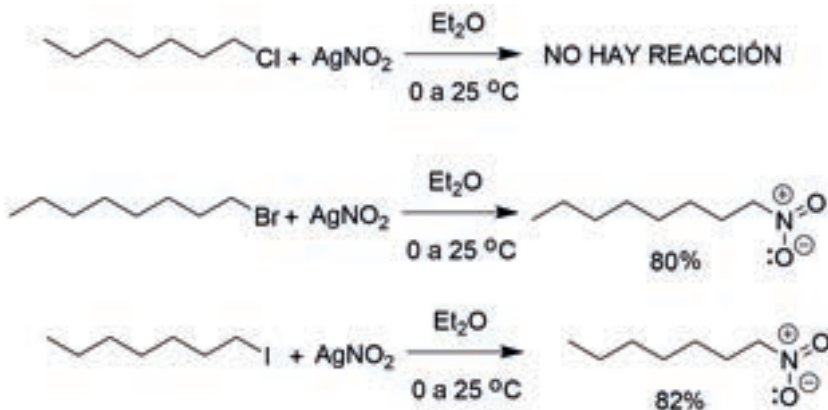
Figura 5.17 Estructura del nitrito de sodio.

Cuando se hace reaccionar al nitrito de plata con un haluro primario, como el 1-yodooctano, éste puede actuar a través de los átomos de O ó de N como nucleófilos, por lo que se obtienen dos productos: un nitro compuesto y un éster nitrito (ver **Esquema 5.14**).^{17,18}



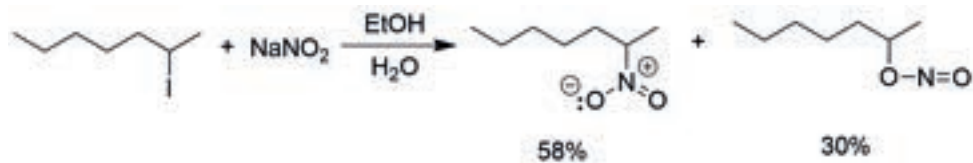
Esquema 5.14 Reacción de sustitución nucleofílica del nitrito de plata con el 1-yodooctano.

El AgNO_2 es insoluble en éter y esto explica los bajos rendimientos. Se estudió el efecto del halógeno en estas reacciones y como se puede ver en los ejemplos del **Esquema 5.15**, la reacción no ocurre con el cloro, pero sí con el bromo y el yodo (mejores grupos salientes que el cloro).



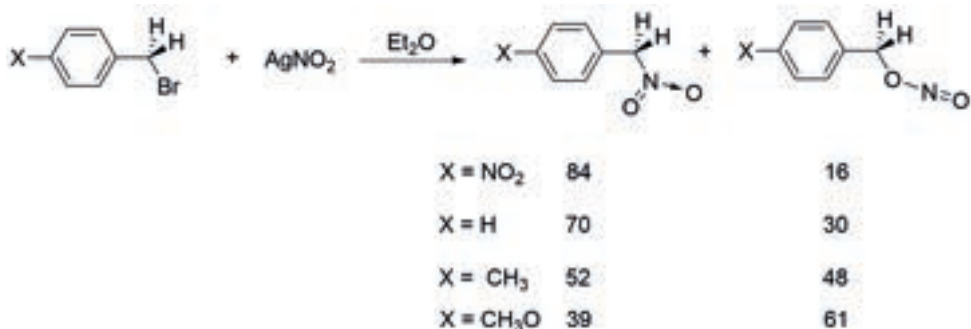
Esquema 5.15 Influencia del tipo de halógeno en la reacción de haluros de alquilo con el nitrito de plata.

En presencia de una mezcla de disolventes que favorecen la formación de cargas, esto es, que se disocie el sustrato antes de que ocurra el ataque del nucleófilo NO_2^- , se incrementa la formación del éster nitrito debido a que empieza a predominar el mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ a través del cual se forma un carbocatión secundario, aunque el nitrocompuesto sigue siendo el producto principal (ver **Esquema 5.16**).



Esquema 5.16 Reacción de sustitución con nitrito de sodio sobre un haluro de alquilo.

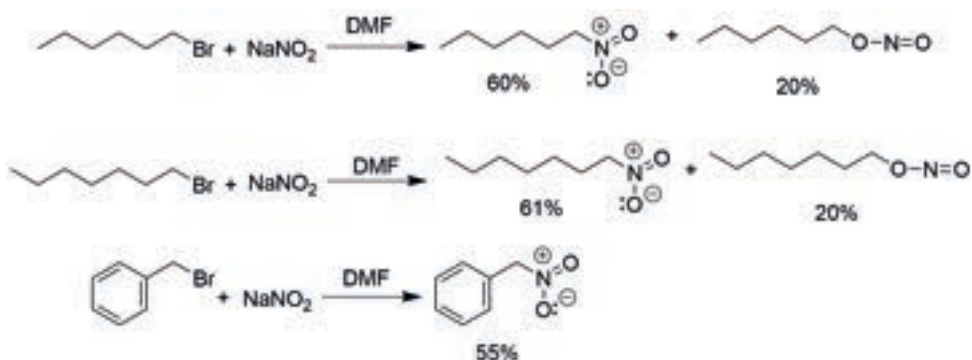
Con haluros de bencilo sustituidos en la posición *para*, se obtienen los resultados mostrados en el **Esquema 5.17**.



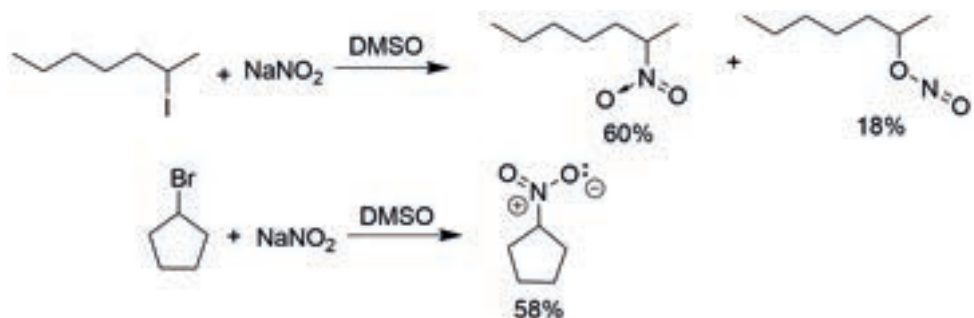
Esquema 5.17 Efecto del sustituyente en posición *para* en haluros de bencilo.

Como se puede ver en los resultados mostrados en el **Esquema 5.17**, están involucrados dos mecanismos: S_N2 vs S_N1. Con grupos electroattractores como el grupo NO₂, el mecanismo que predomina es el S_N2 y el producto principal es el nitrocompuesto. Con grupos electrodonadores, el mecanismo que opera es el S_N1 y ahora el producto principal es el éster nitrito.

En lugar del sistema NaNO₂/Et₂O, se puede usar NaNO₂ empleando como disolventes DMF, o bien, DMSO, con los cuales se tiene la ventaja de emplear una sal menos costosa, y al emplear DMF o DMSO se obtienen los nitrocompuestos con rendimientos aceptables, reacciones mostradas en los **esquemas 5.18 y 5.19**.



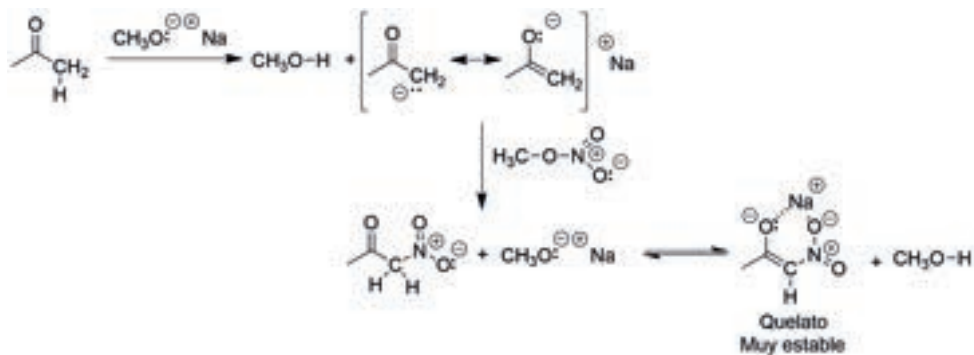
Esquema 5.18 Reacciones de sustitución con NaNO₂, empleando DMF como disolvente.



Esquema 5.19 Reacciones de sustitución con NaNO_2 , empleando DMSO como disolvente.

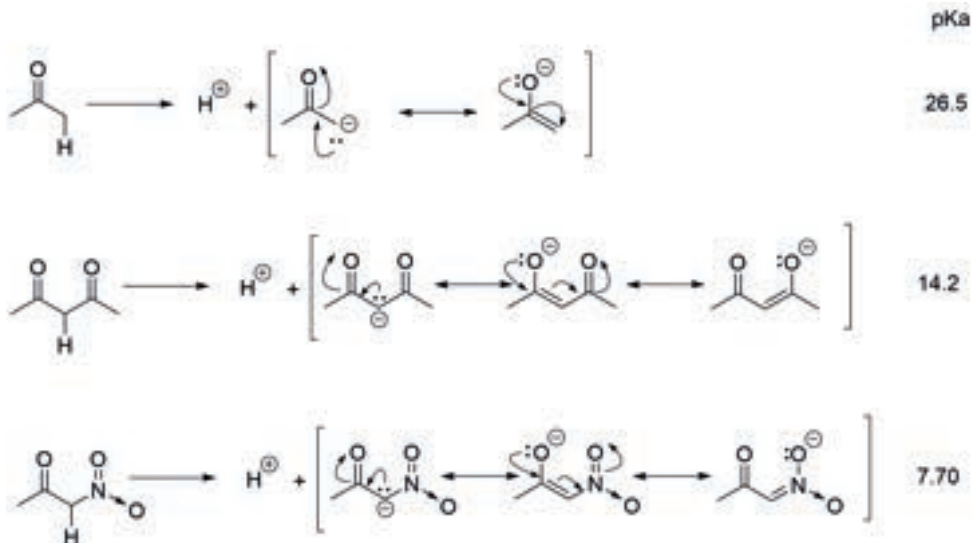
c) Nitración electrofílica de aniones enolato

El uso de los aniones enolato de compuestos con metilenos activos forma un producto muy estable, debido a la formación de un quelato con el contraión.



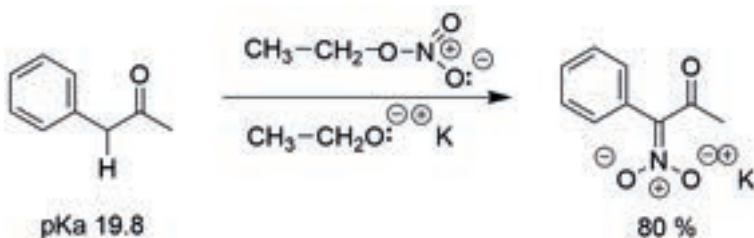
Esquema 5.20 Formación del anión enolato de la α -nitroacetona.

La acidez de los hidrógenos en posición α a un grupo electroattractor, como un grupo carbonilo, se va incrementando si el carbono está unido a otro grupo electroattractor (GEA), e.g. otro grupo carbonilo, o bien, si el otro GEA es un grupo nitro, como se puede ver en el **Esquema 5.21**.¹³



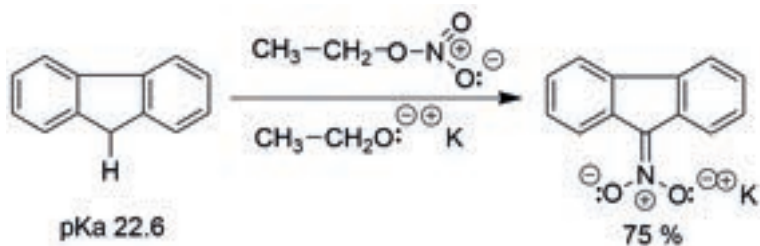
Esquema 5.21 Influencia de los grupos electroattractores en la acidez de los hidrógenos en posición α a un grupo carbonilo.

En una molécula como la fenilacetona se incrementa la acidez del hidrógeno en el carbono α , tanto al grupo carbonilo como al grupo fenilo, debido a que el grupo fenilo también es un grupo electroactor, como se puede ver en el **Esquema 5.22**.



Esquema 5.22 Reacción de formación de la 1-fenil-1-nitropropanona.

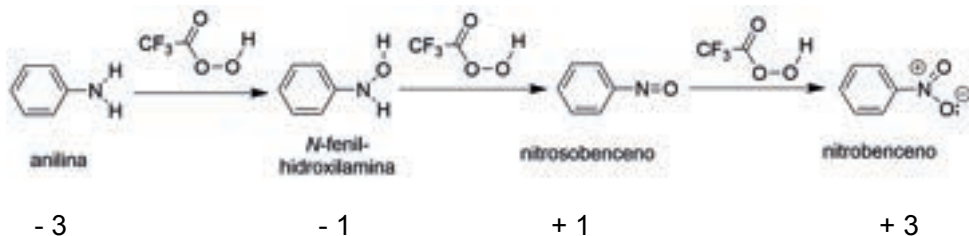
Lo anterior se corrobora cuando la misma reacción se lleva a cabo con el fluoreno, en el que hay un carbono en posición α a dos grupos fenilo, lo que implica que presente un valor de pKa de 22.6 (ver **Esquema 5.23**).



Esquema 5.23 Reacción de nitración del 9-nitrofluoreno.

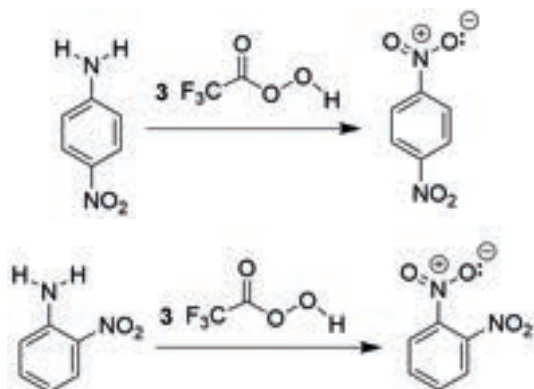
d) Oxidación de aminas con perácidos

Los nitrocompuestos se pueden obtener por medio de la oxidación de aminas con perácidos. En el **Esquema 5.24**, se muestran los estados de oxidación en el nitrógeno.



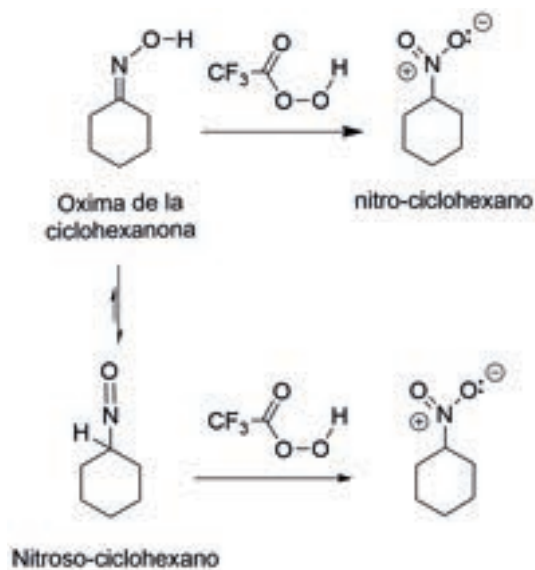
Esquema 5.24 Diferentes especies oxidadas de N y sus respectivos estados de oxidación.

En los siguientes ejemplos, se observa que se forma el nitrocompuesto correspondiente al utilizar un exceso de agente oxidante, no importando el impedimento estérico (e.g. oxidación de la *orto*-nitroanilina), ver el **Esquema 5.25**.



Esquema 5.25 Reacciones de oxidación de anilina con un exceso de ácido trifluoroacético.

El siguiente ejemplo es interesante, ya que la oxima de la ciclohexanona es un taurómero de un nitroso compuesto, el cual es un intermediario que se puede, a su vez, oxidar y formar el nitrocompuesto correspondiente (ver **Esquema 5.26**).



Esquema 5.26 Oxidación de un nitroso compuesto a un nitrocompuesto.

Se ha descrito la oxidación de diferentes aminas primarias con ácido peracético, generado *in situ* a partir de anhídrido acético, agua oxigenada y en presencia de ácido sulfúrico. Después de la adición de los reactivos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calienta a reflujo. En la **Tabla 5.6** se muestran algunos resultados de esta reacción de oxidación.¹⁹

Tabla 5.6 Rendimientos de las reacciones de oxidación a partir de aminas con perácidos.

Derivado de anilina	Rendimiento de nitrobenzeno (%)
anilina	83
<i>p</i> -toluidina	72
<i>o</i> -toluidina	70
<i>p</i> -anisidina	82
2-amino- <i>p</i> -cimeno	72
<i>o</i> -anisidina	70
<i>p</i> -cloroanilina	62
<i>p</i> -aminobenzoato de etilo	66

NITROCOMPUESTOS AROMÁTICOS

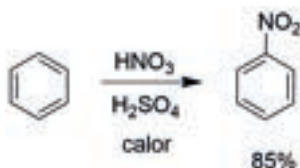
Son sintetizados por medio de la reacción de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) con ion nitronio (NO_2^+) como electrófilo.



Esquema 5.27 Reacción de nitración de benceno.

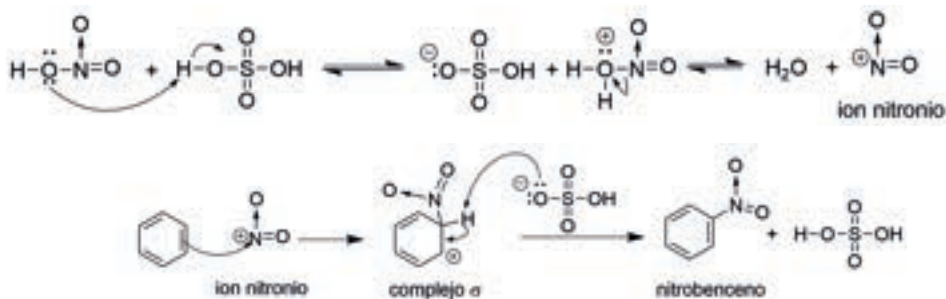
NITRACIÓN DEL BENCENO

El benceno puede reaccionar con ácido nítrico concentrado y caliente para formar nitrobenceno. Sin embargo, a pesar de que esta reacción es lenta, también es peligrosa, ya que una mezcla caliente de ácido nítrico concentrado en presencia de un material oxidable podría dar lugar a una explosión. Un procedimiento más seguro y conveniente es usar una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico (mezcla sulfonítrica). El ácido sulfúrico es un catalizador, a través del cual la nitración se efectúa con una mayor rapidez y temperaturas más bajas, ver el **Esquema 5.28**.



Esquema 5.28 Reacción de nitración de benceno con la mezcla sulfonítrica.

El mecanismo de la reacción de nitración inicia con una reacción ácido-base, a través de la cual el ácido sulfúrico reacciona con el ácido nítrico para formar el ion nitronio (NO_2^+), un electrófilo muy reactivo. El ácido sulfúrico primero protona al grupo hidroxilo del ácido nítrico y permite que este grupo se elimine en forma de agua, formándose un ion nitronio. El ion nitronio reacciona con el benceno y forma un complejo sigma. La pérdida de un protón del complejo sigma permite que se forme el nitrobenceno. La sustitución electrofílica aromática por el ion nitronio forma el nitrobenceno (ver **Esquema 5.29**).



Esquema 5.29 Mecanismo de la reacción de nitración, empleando la mezcla sulfonítrica.

Dependiendo del sustrato sobre el que se quiera efectuar la reacción de nitración, existen diferentes mezclas nitrantes.

Los grupos nitroaromáticos se reducen con facilidad a grupos amino (NH_2) cuando se hacen reaccionar con un metal activo, como el estaño, zinc o hierro, en presencia de un ácido diluido. Con frecuencia, el mejor método para introducir un grupo amino en un anillo aromático es realizar una nitración y a continuación una reducción.

Un reto fundamental en la preparación de las especies aromáticas altamente nitradas es superar la desactivación inherente del anillo, causada por la incorporación de dos o más grupos nitro. Por lo tanto, aunque las mono- y dinitraciones de compuestos aromáticos en general son fáciles de llevar a cabo, las trinitraciones son comparativamente más difíciles. Las trinitraciones suelen requerir condiciones de reacción más vigorosas que las mono- o dinitraciones y como resultado se llegan a favorecer las condiciones para que ocurra la descomposición oxidativa de los materiales de partida, intermedios y productos que conducen a rendimientos químicos muy bajos.

Se han descrito diversas estrategias de nitración, pero pocas son las que se han aplicado de manera eficiente a compuestos aromáticos trinitrados. Las disoluciones de ácido sulfúrico con sales de nitrato (NaNO_3 , KNO_3) fueron ampliamente utilizadas como agentes de nitración, pero con el tiempo perdieron popularidad en favor de la mezcla sulfonítrica, la cual es fácil de llevar a cabo. Se han descrito ejemplos recientes de compuestos nitroaromáticos que se han sintetizado a partir de ácido sulfúrico u óleum, o bien, de disoluciones de ácido sulfúrico con nitrato de potasio.²⁰

MEZCLAS NITRANTES

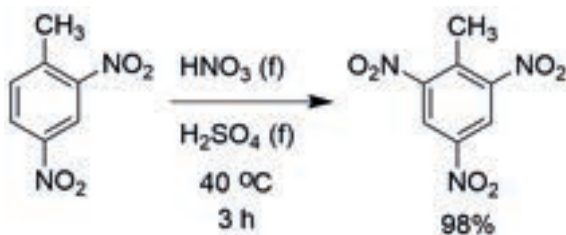
- HNO_3 (fumante, 95 a 100%) + H_2SO_4 (fumante, 10% de SO_3)
- HNO_3 (concentrado, 65 a 70%, $d = 1.4$ a 1.42 g/mL) + H_2SO_4 (concentrado, 98%, $d = 1.84$ g/mL)
- KNO_3 + H_2SO_4 (concentrado, 98%, $d = 1.84$ g/mL)
- HNO_3 (fumante, 95 a 100%) + Ac_2O

- e) HNO_3 (concentrado, 65 a 70%, $d = 1.4$ a 1.42 g/mL) + AcOH
 f) HNO_3 (concentrado, 65 a 70%, $d = 1.4$ a 1.42 g/mL) + Sílica-gel

A continuación, se discutirán cada una de ellas.

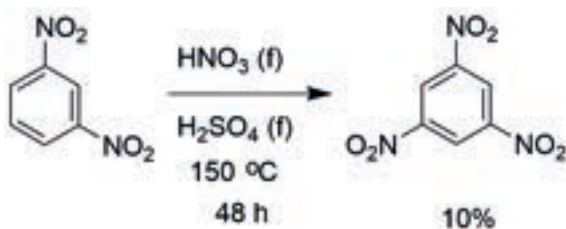
a) HNO_3 (fumante, 95 a 100%) + H_2SO_4 (fumante, 10% de SO_3)

Esta mezcla se usa para efectuar la nitración sobre anillos disustituídos o trisustituídos. Por ejemplo, en la obtención del TNT (2,4,6-trinitrotolueno) a partir del 2,4-dinitrotolueno, se necesita llevar a cabo una tercera $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ y, no obstante que predomina la activación del grupo CH_3 , ya hay dos grupos desactivantes presentes en el anillo: dos grupos NO_2 (ver **Esquema 5.30**).



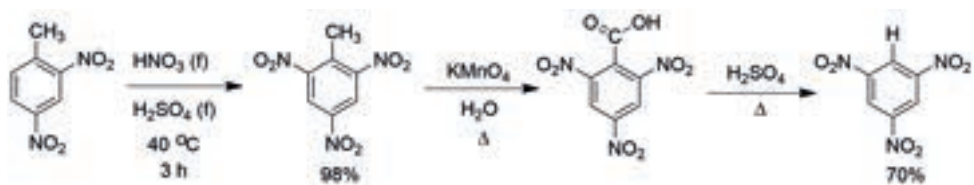
Esquema 5.30 Obtención de TNT empleando la mezcla sulfonítrica.

Para obtener el 1,3,5-trinitrobenceno (TNB) a partir del 1,3-dinitrobenceno, no hay un grupo que active o facilite la tercera $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ como en el caso del TNT. Debido a que el anillo está doblemente desactivado por los dos grupos NO_2 , la tercera nitración solo procede a altas temperaturas y el rendimiento con el que se obtiene el TNB es demasiado bajo (10%), ver **Esquema 5.31**.



Esquema 5.31 Nitración del 1,3-dinitrobenceno.

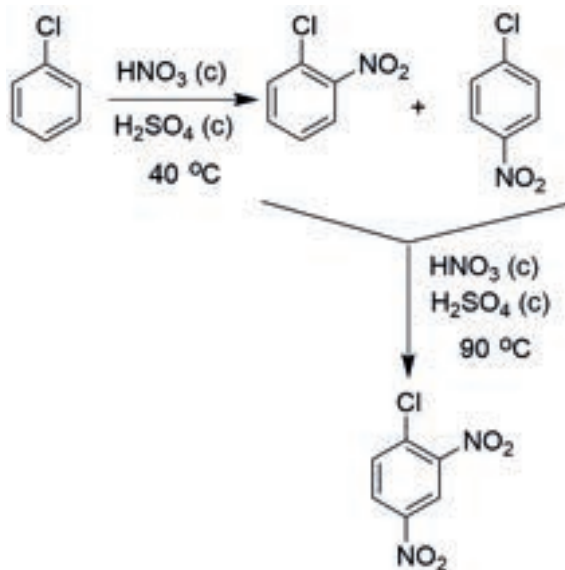
La obtención del TNB no se lleva a cabo por medio de la reacción anterior, sino que a partir del TNT se lleva a cabo una reacción de oxidación del grupo CH_3 al ácido carboxílico ($-\text{CO}_2\text{H}$) correspondiente y, por último, se lleva a cabo una reacción de descarboxilación. A través de este proceso se obtiene el TNB con un rendimiento mayor, pero moderado, ya que no hay reportes del rendimiento de la reacción de oxidación (ver **Esquema 5.32**).



Esquema 5.32 Obtención del 1,3,5-trinitrobenzeno.

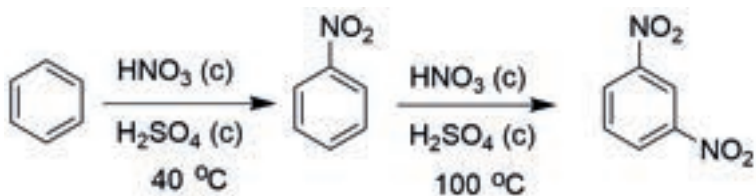
b) HNO_3 (concentrado, 65 a 70%, $d = 1.4$ a 1.42 g/mL) + H_2SO_4 (concentrado, 98%, $d = 1.84\text{ g/mL}$)

Ésta es la mezcla sulfonítrica más versátil. Es la primera opción a probar para realizar una reacción de nitración. En el **Esquema 5.33**, se observa cómo con esta mezcla se pueden llevar a cabo disustituciones o inclusive trisustituciones en el anillo bencénico. En la primera reacción para obtener *orto*-nitroclorobenceno y *para*-nitroclorobenceno, se usa la mezcla sulfonítrica con los dos ácidos concentrados y se emplea una temperatura de $40\text{ }^\circ\text{C}$. Si la mezcla anterior se nitra, se vuelve a emplear la misma mezcla sulfonítrica, pero como en el anillo bencénico hay dos grupos desactivantes, uno moderado (Cl) y uno muy fuerte (NO_2), es necesario realizar la nitración a una temperatura más alta: $90\text{ }^\circ\text{C}$.



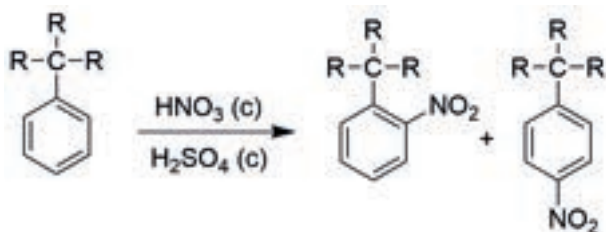
Esquema 5.33 Obtención del 2,4-dinitroclorobenceno.

Para la obtención del *meta*-dinitrobenzenceno a partir de benceno, la primera reacción de nitración se lleva a cabo con la mezcla sulfonítrica y a una temperatura de 40 °C. La siguiente reacción de nitración puede emplear la misma mezcla sulfonítrica, pero como el anillo está desactivado por la presencia del grupo desactivante, ahora la temperatura de reacción se debe incrementar a 100 °C (ver **Esquema 5.34**).



Esquema 5.34 Obtención del *meta*-dinitrobenzenceno.

Con alquilbencenos, la reacción de nitración se lleva a cabo con la mezcla sulfonítrica y la temperatura de la reacción puede ser a temperatura ambiente, o bien, puede necesitar calentamiento a reflujo, aunque con tiempos de reacción cortos (ver **Esquema 5.35**).^{21, 22}



Esquema 5.35 Influencia del impedimento estérico en la reacción de nitración de arenos.

Conforme se incrementa el impedimento estérico en la posición *orto* del alquilbenceno, se incrementa la regioselectividad hacia la posición *para*, pero no llega a ser una reacción regioespecífica.

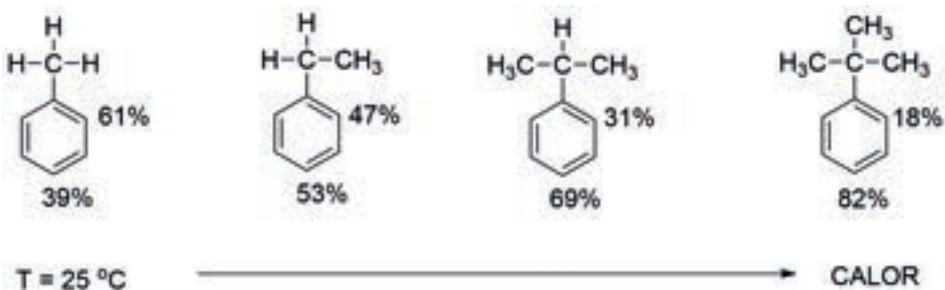
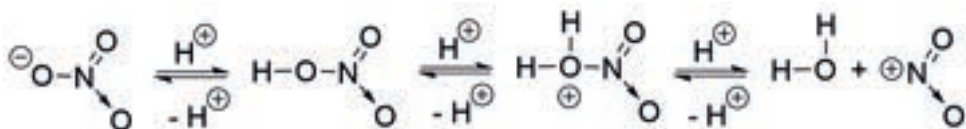


Figura 5.18 Porcentaje de los isómeros dinitrados de arenos. Influencia del impedimento estérico.

c) $\text{KNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ (concentrado, 98%, $d = 1.84 \text{ g/mL}$)

La combinación de nitrato de potasio con ácido sulfúrico da lugar a un agente nitrante que es una alternativa a la mezcla sulfonítrica. El equilibrio adicional entre el anión nitrato y el ácido nítrico distingue este reactivo de la mezcla sulfonítrica, ver el **Esquema 5.36**.

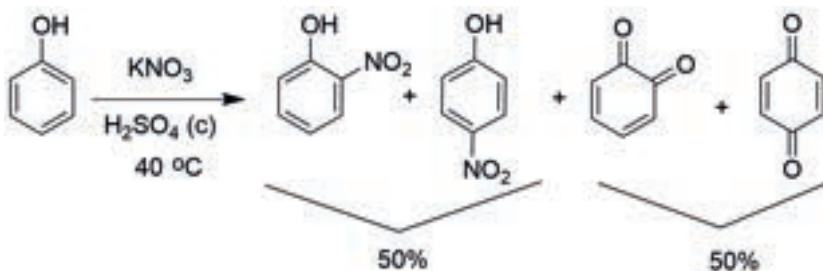


Esquema 5.36 Formación del ion nitrosonio a partir de KNO_3 y H_2SO_4 .

El equilibrio inicial, se supone, sirve para mediar en la reacción de nitración, a través del control de la cantidad de ácido nítrico que se genera y los iones nitronio posteriores que estarán disponibles para el ataque nucleofílico del sustrato aromático. La sal de nitrato en ácido sulfúrico tiene varias ventajas sobre la mezcla sulfonítrica:

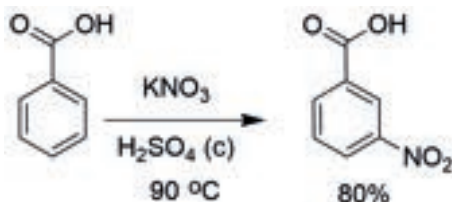
- 1) En general, las sales de nitrato son más económicas, tienen una vida útil más larga y son menos peligrosas que el propio ácido nítrico.
- 2) Se observa un aumento mínimo de temperatura cuando se mezclan las sales de nitrato con ácido sulfúrico, en comparación con la considerable exotermia que se observa cuando se adiciona el ácido nítrico al ácido sulfúrico.
- 3) Cuando se calienta la sal de nitrato con ácido sulfúrico, no se generan gases de NOx que sean visibles.
- 4) El ácido sulfúrico se neutraliza parcialmente con la sal de nitrato a medida que avanza la reacción, ayudando en la eliminación del ácido sulfúrico consumido. Además, la generación *in situ* de ácido nítrico limita la cantidad de oxidante disponible en disolución para competir con la reacción de nitración.

En la reacción de nitración del fenol, se obtienen los productos esperados, *orto*-nitrofenol y *para*-nitrofenol, pero el 50% de la mezcla de reacción consiste de productos de oxidación (ver **Esquema 5.37**).



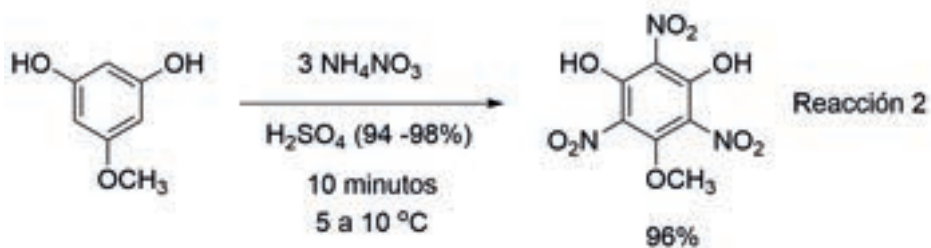
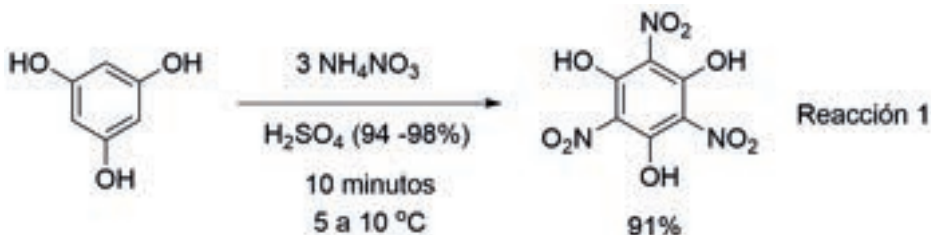
Esquema 5.37 Nitración del fenol.

Sin embargo, en la nitración del ácido benzoico bajo las mismas condiciones, pero empleando una temperatura más alta (90 °C), se obtiene el ácido *meta*-nitrobenzoico con un 80% de rendimiento (ver **Esquema 5.38**).

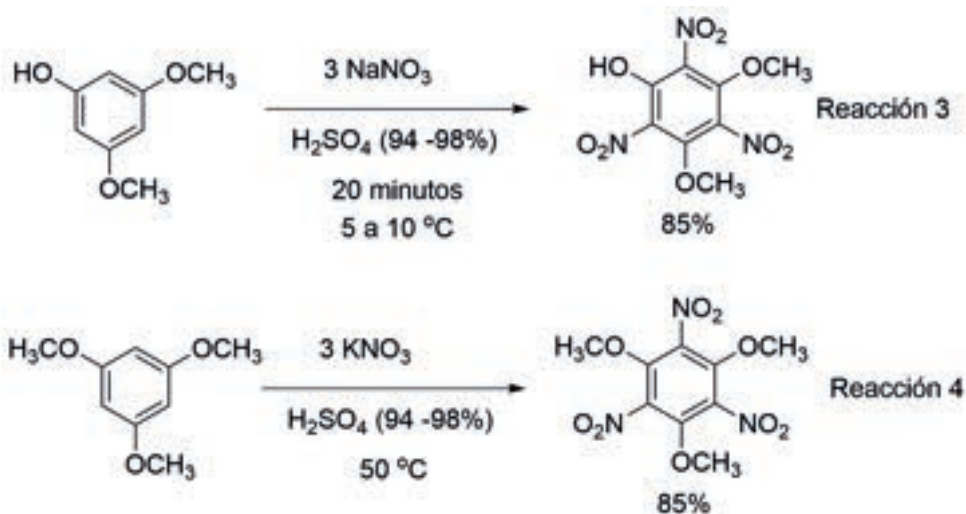


Esquema 5.38 Nitración del ácido benzoico.

Recientemente, se hizo un estudio para evaluar la eficacia de tres sales de nitrato disueltas individualmente en ácido sulfúrico (94-98%), como agentes de nitración para cuatro materias primas aromáticas (ver **Esquema 5.39**).



Continúa en la página siguiente



Esquema 5.39 Ejemplos de reacciones de nitración sobre diferentes sustratos, empleando nitratos con tres cationes diferentes.

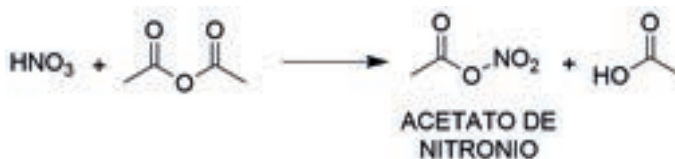
La elección del catión de la sal de nitrato tuvo poco efecto en el rendimiento y la pureza de los productos en las reacciones 1 y 2. En general, con las tres sales nitrato empleadas, los productos obtenidos fueron los productos trinitrados con rendimientos y purezas comparables, no importando el catión del nitrato y con un tiempo de reacción de 10 minutos. En última instancia, el nitrato de amonio fue la sal preferida debido a su rápida disolución en ácido sulfúrico y consistentemente dio excelentes rendimientos tanto en la reacción 1 (91%) como en la reacción 2 (96%), ver la **Tabla 5.7**.²³

Tabla 5.7 Influencia del catión en las sales nitrato empleada en reacciones de nitración.

Reacción	XNO ₃	Tiempo de reacción (minutos)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	NH ₄ ⁺	10	10	91
	K ⁺	10	10	89
	Na ⁺	10	10	88
2	NH ₄ ⁺	10	10	96
	K ⁺	10	10	90
	Na ⁺	10	10	90
3	NH ₄ ⁺	10	10	80
	K ⁺	15	10	83
	Na ⁺	20	10	85
4	NH ₄ ⁺		40	61
	K ⁺		50	62
	Na ⁺		65	52
	Na ⁺		40	60

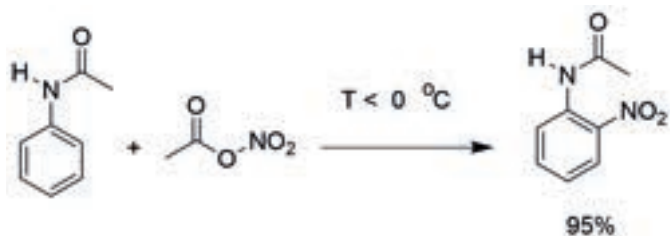
d) HNO₃ (fumante, 95 a 100%) + Ac₂O

Al mezclar los dos reactivos, en una reacción exotérmica, se genera el acetato de nitronio, el cual es el agente nitrante. La temperatura bajo la que se genera y se lleva a cabo la reacción de nitración debe ser por debajo de 0 °C (ver **Esquema 5.40**).²⁴



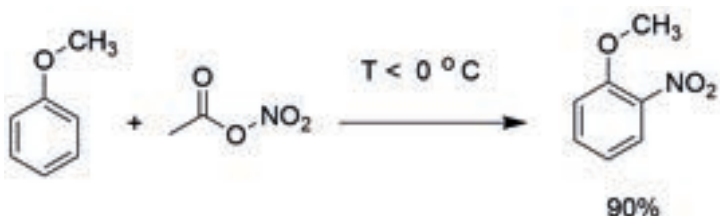
Esquema 5.40 Reacción de formación del acetato de nitronio.

La reacción de nitración se lleva a cabo sobre anillos bencénicos sustituidos con grupos electrodonadores, e.g. la acetanilida, dando la *orto*-nitroacetanilida como producto principal, ver el **Esquema 5.41**.



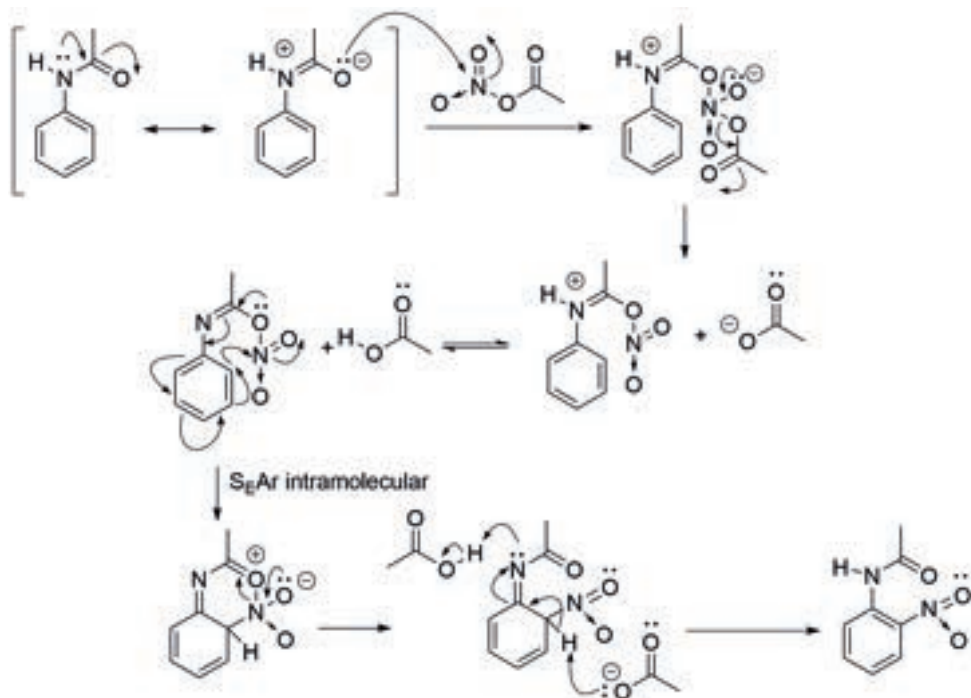
Esquema 5.41 Regioselectividad hacia la posición *orto*, en la nitración de la acetanilida empleando acetato de nitronio.

Se obtiene un resultado parecido con el anisol, ya que bajo las mismas condiciones se obtiene el *orto*-nitroanisol (ver **Esquema 5.42**).



Esquema 5.42 Regioselectividad hacia la posición *orto*, en la nitración del anisol con el acetato de nitronio.

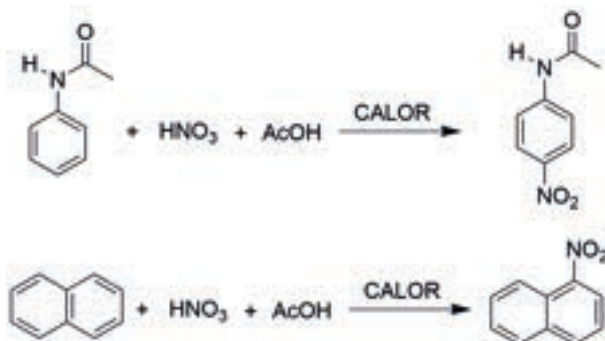
Para poder explicar la regioselectividad en la reacción de nitración hacia la posición *orto*, se ha propuesto que hay una interacción previa a la reacción $S_{E}Ar$ por parte de una de las formas resonantes de la acetanilida, como se muestra en el **Esquema 5.43**.²⁵ Gracias a esta interacción la $S_{E}Ar$ es intramolecular, lo cual explicaría la alta selectividad hacia la posición *orto*.



Esquema 5.43 Mecanismo de la nitración de la acetanilida empleando acetato de nitronio.

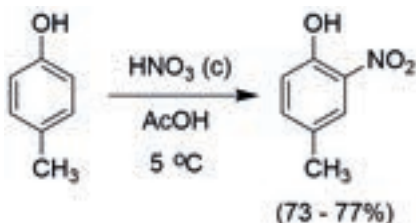
e) HNO_3 (concentrado, 65 a 70%, $d = 1.4$ a 1.42 g/mL) + AcOH

Otra mezcla nitrante se obtiene al mezclar ácido nítrico concentrado y ácido acético. El ácido acético glacial se utiliza porque es un disolvente polar, y al disociarse en el medio de reacción forma el anión acetato, el cual es un nucleófilo poco reactivo y no interferirá en el transcurso de la reacción de nitración (ver **Esquema 5.44**).²⁶



Esquema 5.44 Ejemplos de la nitración empleando la mezcla ácido nítrico y ácido acético.

Además, el uso del ácido acético disminuye el poder oxidante del ácido nítrico, como se puede ver en la reacción de nitración del *para*-cresol para obtener el 4-metil-2-nitrofenol con un rendimiento del 77% (ver **Esquema 5.45**).



Esquema 5.45 Nitración del *para*-cresol con ácido nítrico-ácido acético.

Se ha estudiado la reacción de nitración del ácido salicílico empleando ácido nítrico, en presencia de diferentes ácidos, así como la relación molar entre ellos (ver **Esquema 5.46**).²⁶ Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 5.8**.



Esquema 5.46 Nitración del ácido salicílico empleando una mezcla de ácido nítrico y diferentes ácidos.

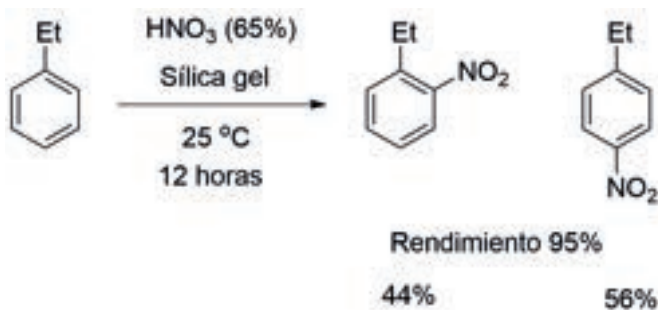
Tabla 5.8 Reacción de nitración del ácido salicílico. Influencia del tipo de ácido.

Ácido	Relación Ácido/ HNO ₃	Tiempo (minutos)	Rendimiento (%) Ácido 5-nitrosalicílico	Pureza (%)	Rendimiento (%) Ácido 3-nitrosalicílico
H ₂ SO ₄	2/1	135	50.4	68	32
AcOH/Ac ₂ O			50.3	75	
-----		60	40.9		
H ₂ SO ₄	1/10		92.0	96	

Como se puede ver en los resultados de la **Tabla 5.8**, las mejores condiciones fueron cuando se empleó una relación entre el ácido sulfúrico y el ácido nítrico de 1 a 10.

f) HNO₃ (concentrado, 65 a 70%, d = 1.4 a 1.42 g/mL) + Sílica-gel

Se ha descrito el uso de sílica gel para realizar una reacción de nitración.²⁷ Estas condiciones implican ausencia de disolvente. Por ejemplo, la nitración de etilbenceno con ácido nítrico al 65%, en presencia de sílica gel y a temperatura ambiente, permitió obtener los derivados nitrados en 2 y en 5, en la proporción que se indica en el **Esquema 5.47**.



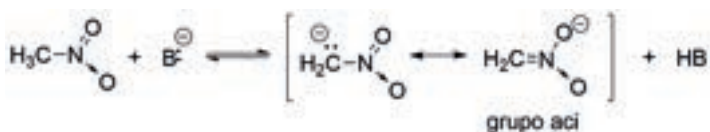
Esquema 5.47 Nitración con ácido nítrico en presencia de sílica-gel.

REACTIVIDAD DE NITROCOMPUESTOS

NITROCOMPUESTOS ALIFÁTICOS

1) Reacciones ácido-base. Reacción de Henry (β -hidroxinitrocompuestos)

Los hidrógenos en el carbono α al grupo NO_2 son bastante ácidos, ya que la base conjugada es estable por resonancia, la cual se conoce como grupo aci, **Esquema 5.48**.



Esquema 5.48 Reacción de un nitrocompuesto con una base. Formación del tautómero aci.

El nitrometano, MeNO_2 , tiene un $\text{pK}_a = 10$, por lo que una base como el hidróxido de sodio es capaz de abstraer dicho protón, H_2O $\text{pK}_a = 14.0$, **Figura 5.19**.¹³

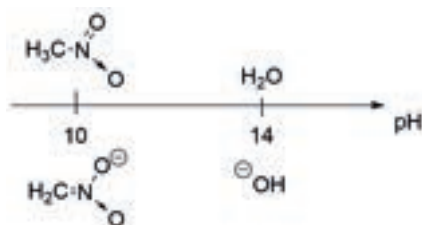
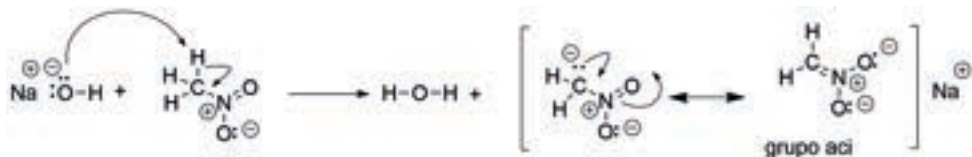


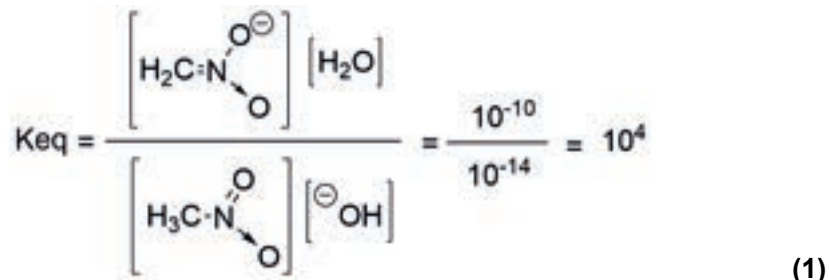
Figura 5.19 Escala de pH, pK_a de nitrometano y del agua.

La reacción que se lleva a cabo se muestra en el **Esquema 5.49**.



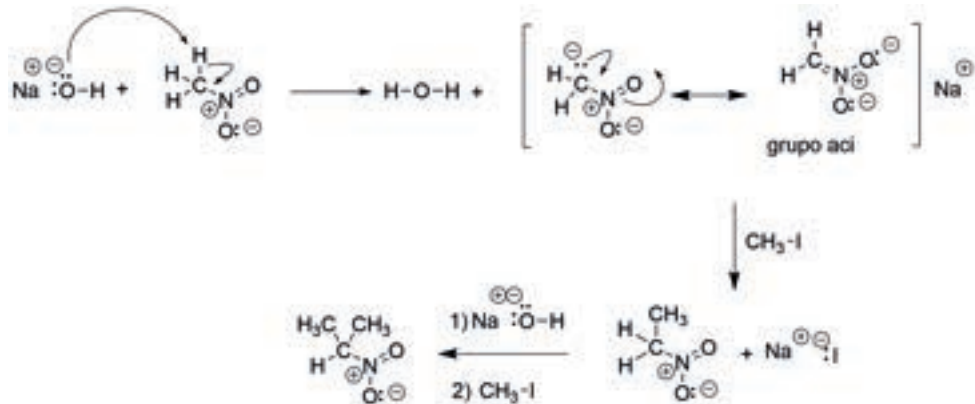
Esquema 5.49 Reacción ácido-base entre el hidróxido de sodio y el nitrometano.

La constante de equilibrio tiene la magnitud que se muestra en la **Ecuación (1)**.



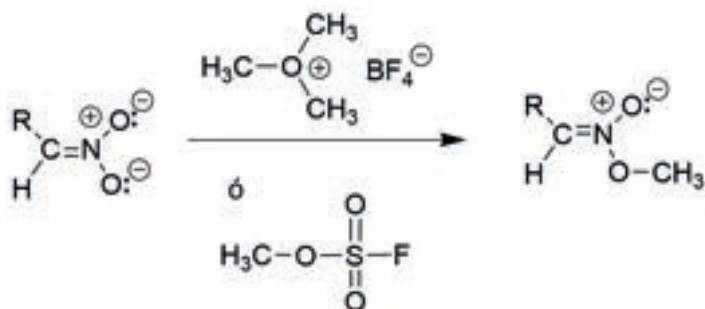
De acuerdo con lo anterior, el equilibrio de la reacción se encuentra desplazado hacia la derecha.

Con base en la reacción ácido-base anterior, es posible formar un carbanión, el cual puede actuar como un nucleófilo frente a reactivos electrofílicos, como los haluros de alquilo y, de esta manera, formar enlaces C-C. La reacción de alquilación se puede repetir, en función del número de hidrógenos ácidos que estén presentes en el carbono α , ver **Esquema 5.50**.



Esquema 5.50 Doble alquilación de nitrometano. Formación de 2-nitropropano.

La O-alquilación es posible en el grupo aci, si se emplea como agente alquilante un ácido duro como el reactivo de Meerwein (tetrafluoroborato de trimetiloxonio) el que actúa como una fuente de Me^{\oplus} , o bien, se puede emplear el fluorosulfonato de metilo (ver **Esquema 5.51**).



Esquema 5.51 Reacción de O-metilación de la forma aci de un nitrocompuesto con la sal de Meerwein o con fluorosulfato de metilo.

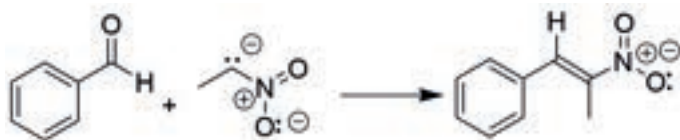
El tetrafluoroborato de trimetiloxonio se puede preparar a partir del etearato de trifluoruro de boro, dimetiléter y la epiclohidrina, ver el **Esquema 5.52**.²⁸



Esquema 5.52 Formación de la sal de Meerwein.

Reacción de Henry

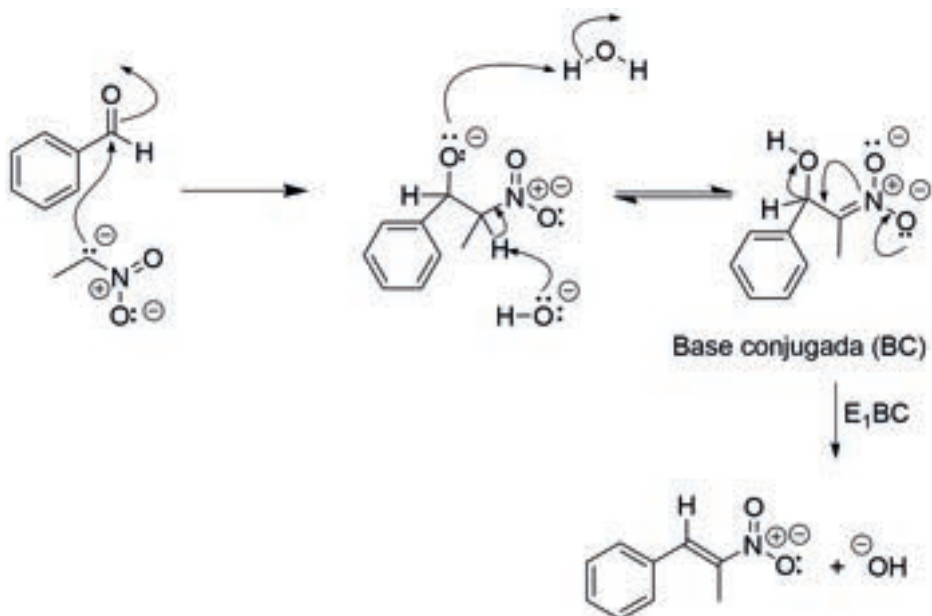
Ésta es una reacción análoga a la condensación aldólica.²⁹ Se hace reaccionar el anión del compuesto alquilnitro con un aldehído y, dependiendo de las condiciones de reacción, se puede obtener un nitrocompuesto con un hidroxilo en el carbono β , o bien, un nitrocompuesto α,β -insaturado (ver **Esquema 5.53**).



Esquema 5.53 Reacción de Henry.

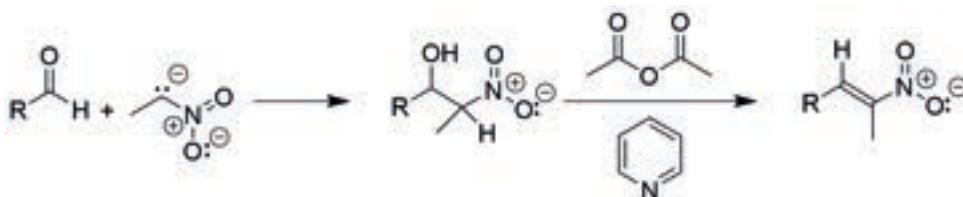
En la primera parte de la reacción, el carbanión del nitrocompuesto se adiciona sobre el grupo carbonilo del aldehído, para formar un enlace C-C. Después

de un equilibrio ácido-base, el grupo aci tiene un hidroxilo en el carbono β y a través de un mecanismo de eliminación E_1BC , procede la eliminación del hidroxilo para formar un compuesto nitro α,β -insaturado, (ver **Esquema 5.54**).



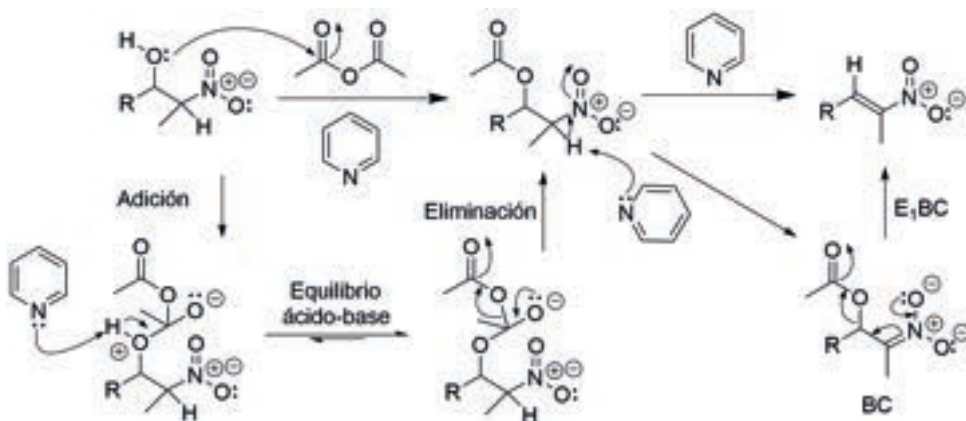
Esquema 5.54 Mecanismo de la reacción de Henry.

Si el aldehído es alifático, se necesita utilizar anhídrido acético para llevar a cabo la eliminación (ver **Esquema 5.55**).



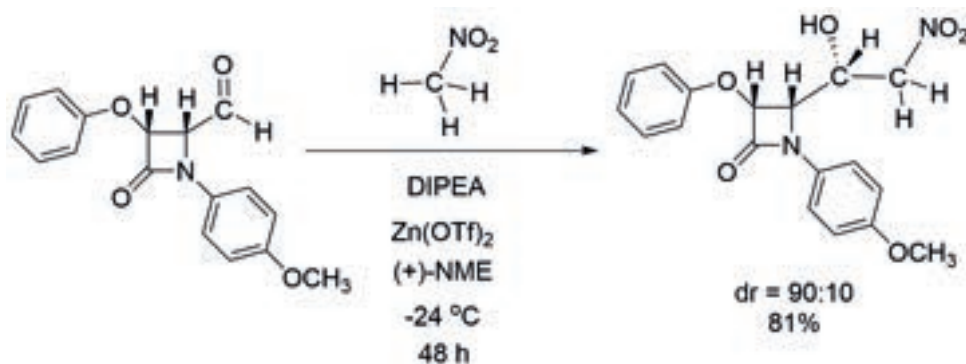
Esquema 5.55 Reacción de Henry con aldehídos alifáticos.
Uso de anhídrido acético.

El anhídrido acético se utiliza para acetilar al alcohol y convertirlo en un mejor grupo saliente, para favorecer la reacción de eliminación (ver **Esquema 5.56**).



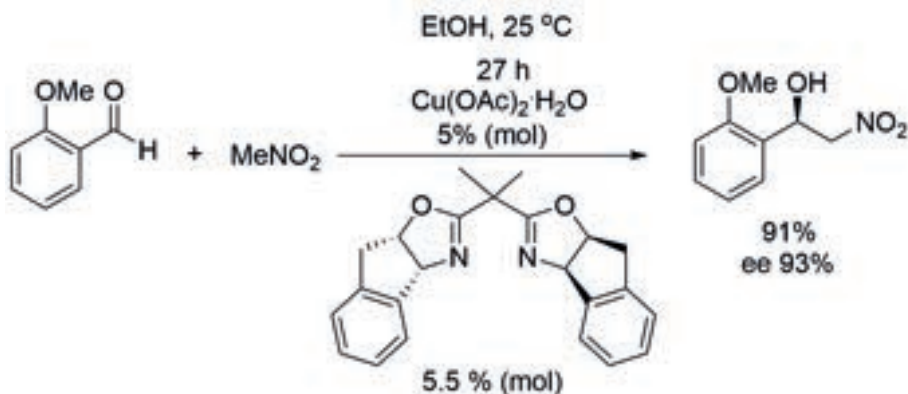
Esquema 5.56 Reacción de eliminación del β-nitroalcohol empleando anhídrido acético.

Se han descrito varias reacciones en las que el producto principal es el β-hidroxinitrocompuesto. Por ejemplo, se ha llevado a cabo una reacción de Henry organocatalizada, diastereoselectiva, para obtener 4-oxo-2-azetidincarbaldéhdos enantiopuros (ver **Esquema 5.57**).³⁰



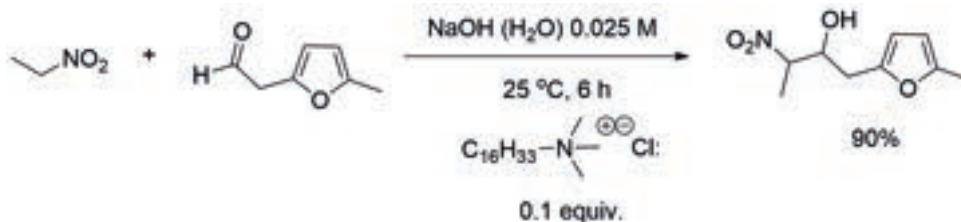
Esquema 5.57 Ejemplo de la reacción de Henry diastereoselectiva. Obtención de β-nitroalcoholes enantiopuros.

Se ha descrito una reacción de Henry enantioselectiva, empleando un nuevo catalizador de acetato de cobre-bis(oxazolina), ver **Esquema 5.58**.³¹



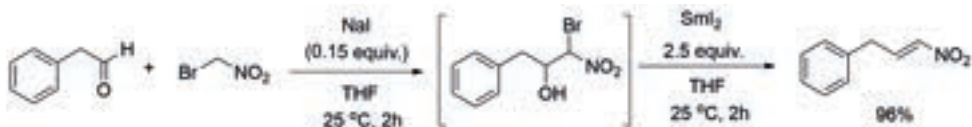
Esquema 5.58 Ejemplo de la reacción de Henry enantioselectiva. Obtención de β -nitroalcoholes enantiopuros.

Una aportación importante en la reacción de Henry fue el emplear agua como disolvente, en presencia de catalizadores de transferencia de fase (ver **Esquema 5.59**).³²



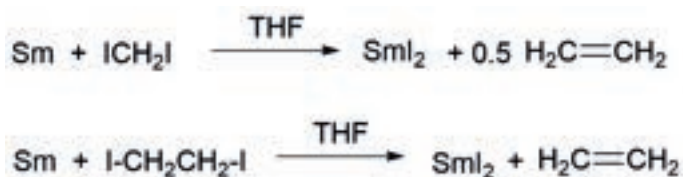
Esquema 5.59 Reacción de Henry empleando agua como disolvente.

La obtención de (*E*)-nitroalquenos alifáticos se llevó a cabo por medio de una síntesis empleando yoduro de samario, bajo condiciones de reacción suaves, (ver **Esquema 5.60**).³³



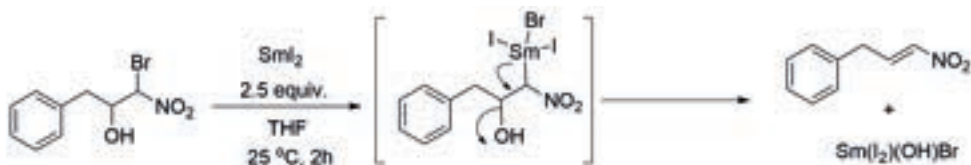
Esquema 5.60 Obtención de alquenos empleando la reacción de Henry y favoreciendo la reacción de eliminación con yoduro de samario.

El yoduro de samario se puede preparar de dos maneras, como se ejemplifica en el **Esquema 5.61**.



Esquema 5.61 Obtención de yoduro de samario.

Se ha propuesto que hay una inserción oxidativa en el enlace C-X por parte del samario (reacción redox a través de un mecanismo SET, transferencia de un electrón) y a partir del compuesto de organosamario se lleva a cabo la reacción de β -eliminación (ver **Esquema 5.62**).³⁴



Esquema 5.62 Mecanismo de la reacción de eliminación con yoduro de samario.

Efedrina

La efedrina es una amina simpatomimética de uso común como estimulante (**Figura 5.20**). Es un supresor del apetito, descongestionante y se usa para tratar la hipotensión asociada con la anestesia. La efedrina es un medicamento utilizado para prevenir la presión arterial baja durante la anestesia espinal.

También se ha utilizado para el asma, la narcolepsia y obesidad, pero no es el tratamiento preferido. Se puede tomar por vía oral o por inyección en un músculo, vena o debajo de la piel. El efecto por vía intravenosa es rápido; mientras que si es inyectada en un músculo, puede tardar 20 minutos en presentar su efecto, y por vía oral, el efecto puede tomar una hora. Cuando se administra mediante una inyección, el efecto dura aproximadamente una hora; tomada por vía oral puede durar hasta cuatro horas.³⁵

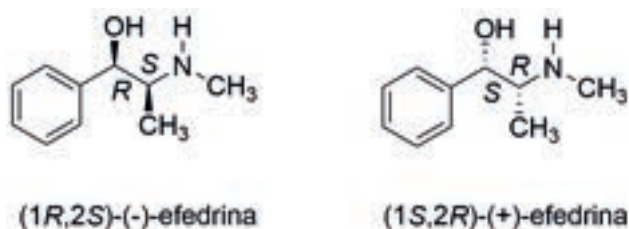


Figura 5.20 Enantiómero de la efedrina.

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2mahlpS> para que conozcas los canutillos (*Ephedra* spp.), un tipo de arbusto que crece en las zonas áridas de México.

Químicamente, la efedrina es un alcaloide que se deriva de varias plantas del género *Ephedra* (familia *Ephedraceae*). La efedrina es similar en estructura a los derivados sintéticos de la anfetamina y la metanfetamina, **Figura 5.21**.

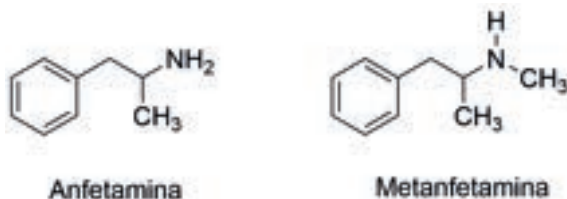
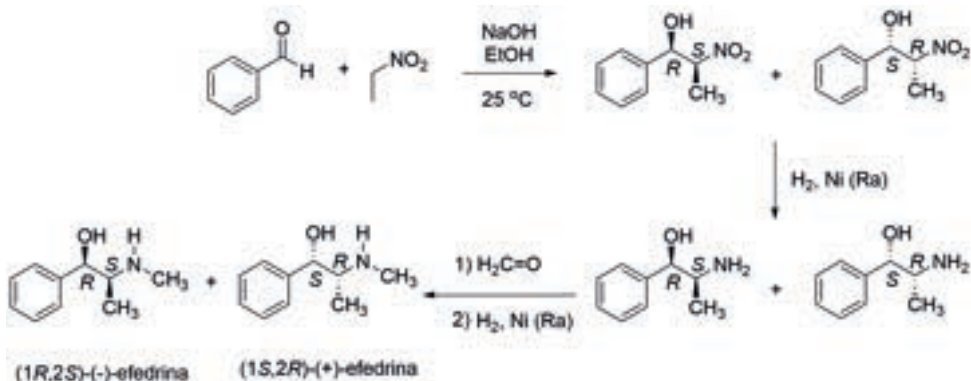


Figura 5.21 Estructuras de la anfetamina y la metanfetamina.

La **anfetamina** es un potente estimulante del sistema nervioso central (CNS) que se utiliza en el tratamiento del trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), la narcolepsia y la obesidad. La anfetamina existe como dos partes iguales de enantiómeros *levo*-anfetamina y *dextro*-anfetamina.

La **metanfetamina** es un fuerte estimulante del sistema nervioso central (SNC) que se utiliza principalmente como una droga recreativa. El clorhidrato de la metanfetamina fue aprobado por la Administración de alimentos y drogas de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA), bajo el nombre comercial Desoxyn, para el trastorno de hiperactividad por déficit de atención y la obesidad en adultos y niños. En algunas ocasiones se receta para la narcolepsia y la hipersomnia idiopática.

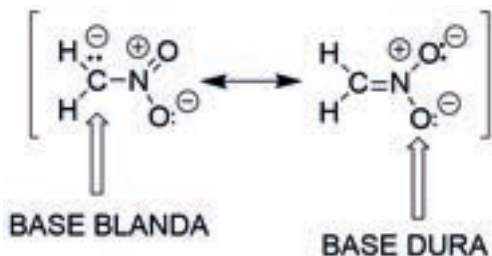
La síntesis reportada para la efedrina se muestra en el **Esquema 5.63**.^{37,38}



Esquema 5.63 Síntesis descrita de la efedrina.

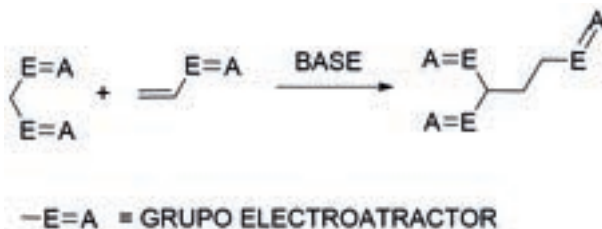
2) Reacciones ácido-base. Reacción de Michael (adición-1,4). Nucleófilos ambidentados

Los aniones nitronato por sí mismos pueden actuar como nucleófilos ambidentados, tanto por el C (nucleófilo suave) como por el O (nucleófilo fuerte), ver el **Esquema 5.64**. Estos centros reactivos reaccionarán con electrófilos (suaves o duros, respectivamente).



Esquema 5.64 Anión del nitrometano. Formas resonantes.

La adición de Michael es una adición conjugada al enlace doble de un centro ácido suave de un compuesto α,β -insaturado, el cual debe tener dentro de su estructura un grupo electroattractor (un compuesto carbonílico, un éster, un nitrilo, etc.), siendo el propio grupo electroattractor el centro ácido duro (ver **Esquema 5.65**).



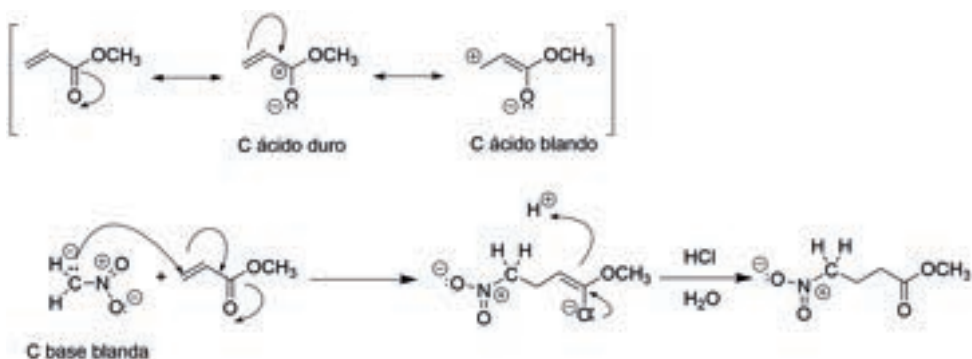
Esquema 5.65 Adición de Michael, descrita por el químico norteamericano Arthur Michael.³⁹

Conoce más en línea:



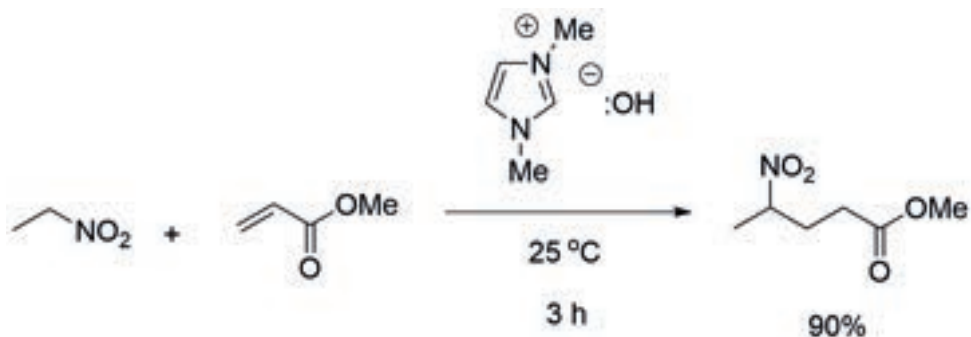
Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2m7WoRP> para conocer más sobre la vida del químico norteamericano Arthur Michael.

En el caso del acrilato de metilo, hay una polarización del enlace C=O y, posteriormente, del enlace doble C=C. Como se puede ver en el **Esquema 5.66**, dentro del grupo carbonilo del éster, el carbocatión es un ácido duro, pero en la resonancia el carbocatión de la posición alílica, ahora es un ácido blando.



Esquema 5.66 Mecanismo de la adición de Michael.

Al hacer reaccionar el anión del nitrometano con el acrilato de metilo, las interacciones son entre la base blanda y el ácido blando, para formar un enlace C-C. La última reacción consiste en la protonación del enolato para dar el producto de la adición de Michael (ver **Esquema 5.67**).



Esquema 5.67 Reacción de adición de Michael empleando un líquido iónico.

Se ha descrito el uso de líquidos iónicos para llevar esta reacción a temperatura ambiente y con tiempos de reacción de dos horas.⁴⁰

3) Reacción de Nef (transformación de nitrocompuestos a cetonas)

John Ulric Nef descubrió la reacción que lleva su nombre, la cual consiste en la conversión de nitrocompuestos en compuestos carbonílicos.⁴²

Conoce más en línea:

Escanea los códigos o haz clic en las direcciones



<https://bit.ly/2nK078m> en ésta puedes conocer algunos documentos de John Ulric Nef que resguarda la Universidad de Chicago;



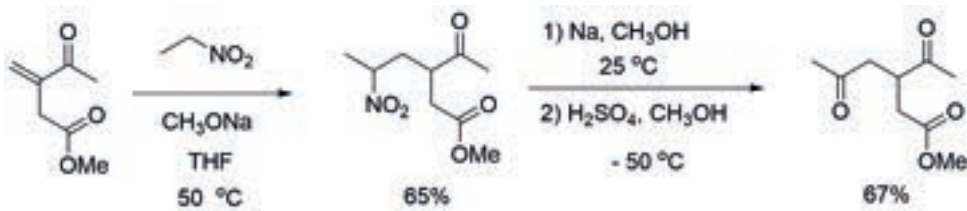
<https://bit.ly/2IGMRkr> en esta otra, puedes leer una biografía de este químico.

Se han desarrollado varias metodologías, pero dentro de ellas, la más importante es el procedimiento estándar: una sal nitronato preformada se vierte en ácido acuoso fuerte (pH <1). Algunas de las modificaciones (1. a) NaOH; b) H₂SO₄; 2. Oxono (KHSO₅), CH₃OH, NaOH; 3. DBU, CH₃CN; 4. TiCl₃, H₂O) se describen a continuación.

Metodologías para la reacción de Nef

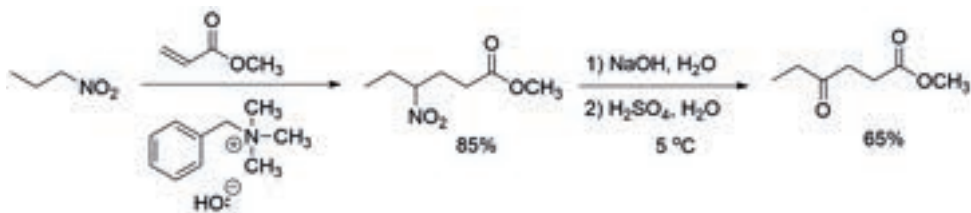
i) a) NaOH b) H₂SO₄

En el siguiente ejemplo se muestra un método de obtención de compuestos γ -cetocarbonílicos, posición relativa con respecto al grupo nitro, en una combinación de la adición de Michael y la reacción de Nef, **Esquema 5.68**.⁴³

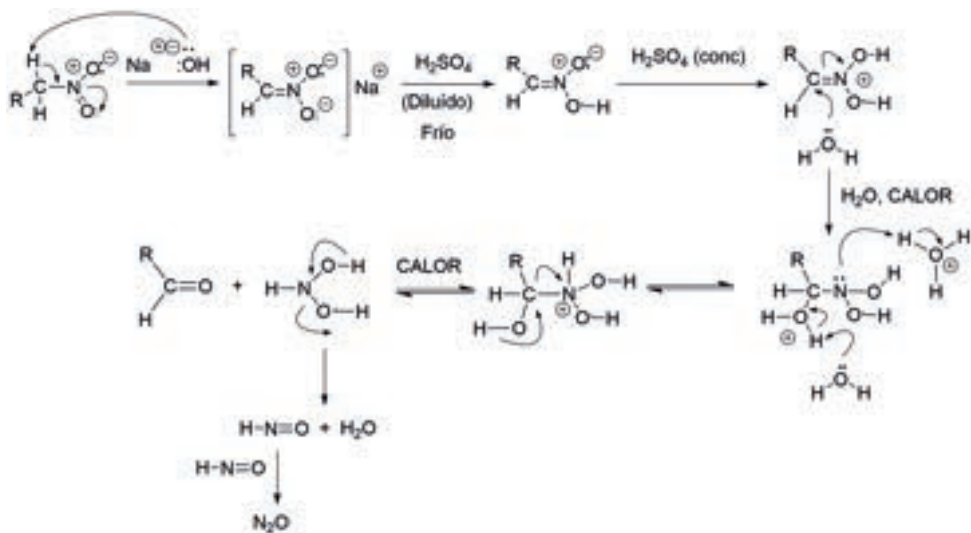


Esquema 5.68 Ejemplo de una reacción de Michael y de una reacción de Nef.

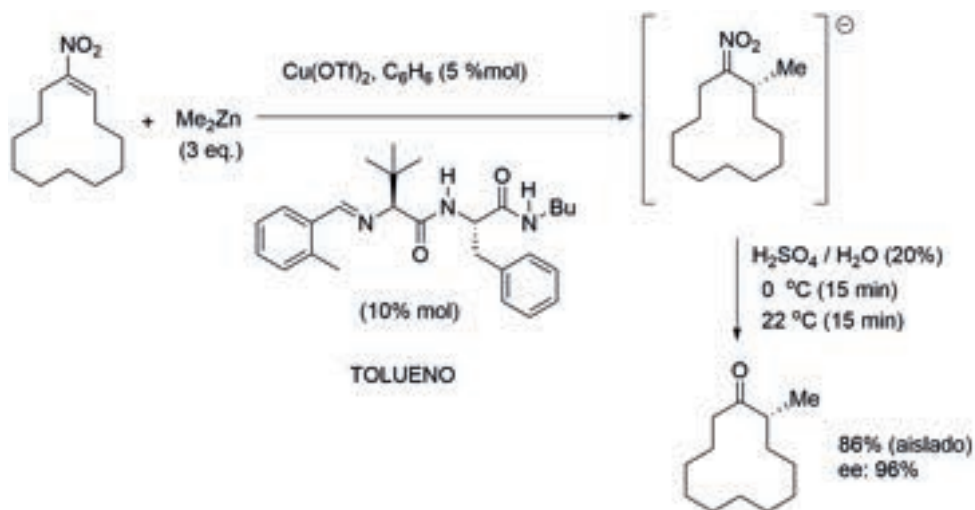
En otro ejemplo se ilustra el uso de un catalizador de transferencia de fase para llevar a cabo una reacción de adición de Michael empleando un nitrocompuesto y un sistema aceptor α,β -insaturado. La reacción de Nef descrita emplea como base el hidróxido de sodio (**Esquema 5.69**).


Esquema 5.69 Ejemplo de la reacción de Nef.

El mecanismo a través del cual se explica la reacción de Nef se muestra en el **Esquema 5.70**.⁴⁴


Esquema 5.70 Mecanismo de la reacción de Nef.

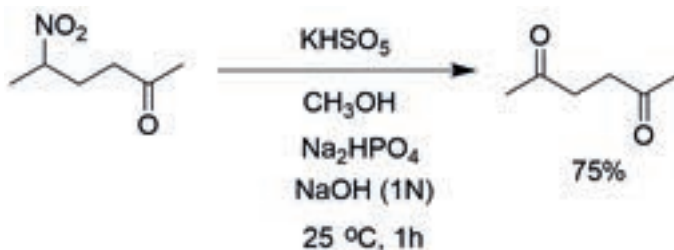
En el siguiente ejemplo, se lleva a cabo una reacción de adición de Michael sobre un nitrocompuesto cíclico α,β -insaturado, utilizando como nucleófilo dimetilzinc, en presencia de cobre como catalizador (triflato de cobre) y un ligando quiral, para dar el producto de adición, que es un anión nitronato, que al ser hidrolizado en presencia de ácido sulfúrico da la cetona cíclica quiral correspondiente (ver **Esquema 5.71**).⁴⁵



Esquema 5.71 Secuencia de reacciones: adición de Michael con control de la estereoquímica y reacción de Nef.

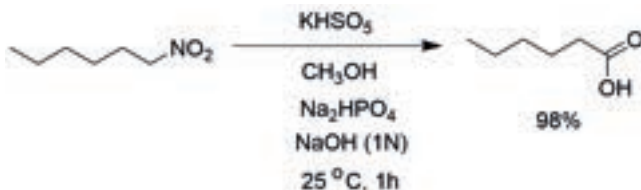
ii) Oxono (KHSO_5), CH_3OH , NaOH

Se ha llevado a cabo la conversión de un nitrocompuesto a un grupo carbonilo, empleando oxono (monopersulfato de potasio) en medio básico, en presencia de un amortiguador del pH (ver **Esquema 5.72**).⁴⁶



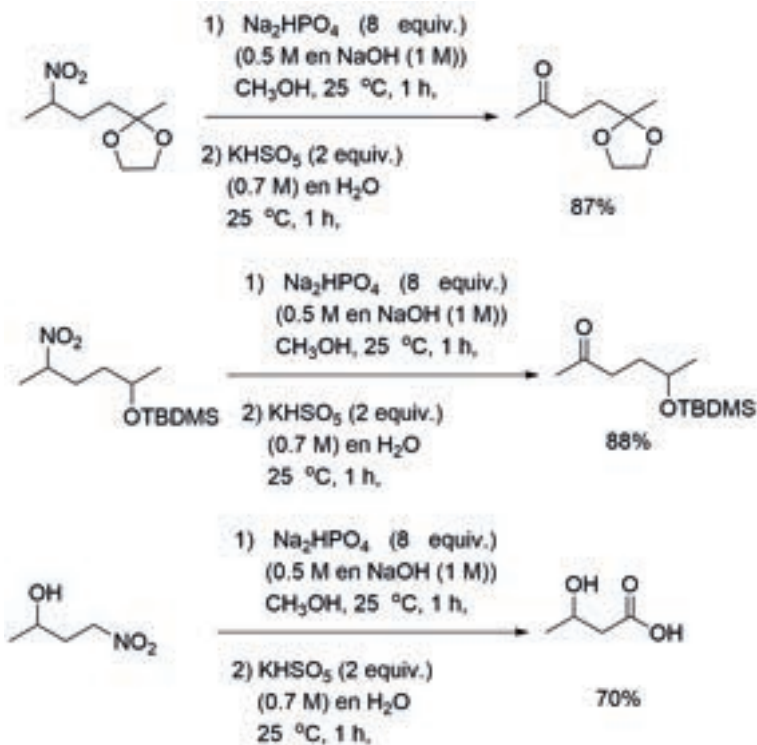
Esquema 5.72 Reacción de Nef empleando oxono.

Si el nitrocompuesto tiene un grupo alquilo primario, el producto es un ácido carboxílico (ver **Esquema 5.73**).



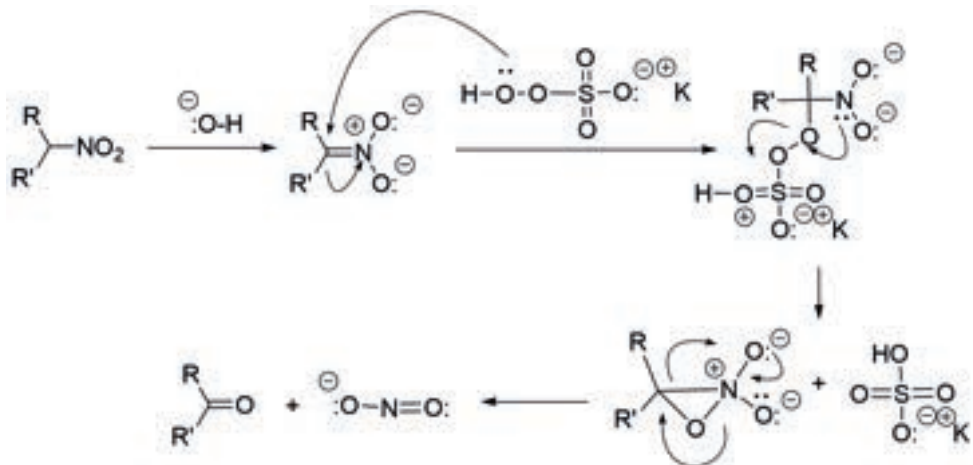
Esquema 5.73 Reacción de Nef sobre el 1-nitrohexano para formar el ácido hexanoico.

Las condiciones de reacción son tales, que el grupo alcohol, o bien, grupos protectores como los cetales o los éteres de trialquilsilicio son estables en dichas condiciones (ver **Esquema 5.74**).



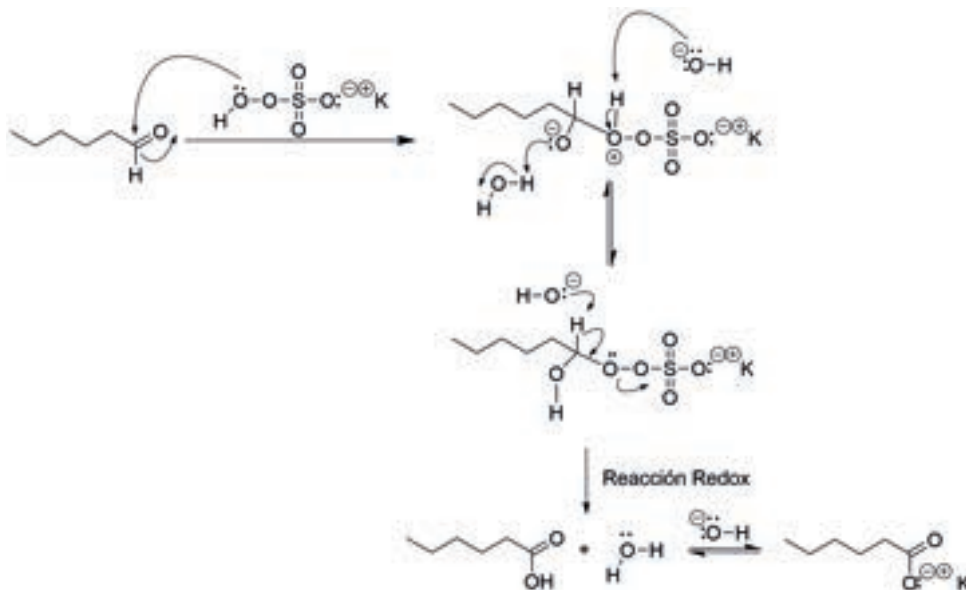
Esquema 5.74 Ejemplos de la reacción de Nef empleando oxono.

El mecanismo propuesto para la reacción del nitrocompuesto con oxono se muestra en el **Esquema 5.75**.⁴⁷ La adición del monopersulfato de potasio se lleva a cabo a través del mejor nucleófilo, gracias al efecto α . El intermediario clave es la formación de una oxaziridina, la cual se transpone para formar el compuesto carbonílico y el anión nitrito correspondientes.



Esquema 5.75 Mecanismo de la reacción de Nef empleando oxono.

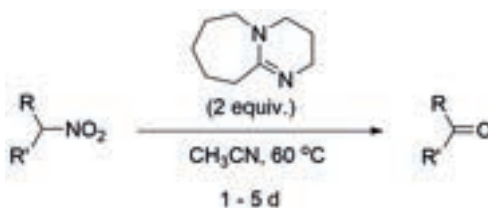
En el caso de 1-nitrocompuestos, el aldehído que se forma es susceptible de una posterior oxidación, debido a que el monopersulfato de potasio tiene el potencial redox necesario para que proceda dicha reacción (ver **Esquema 5.76**).



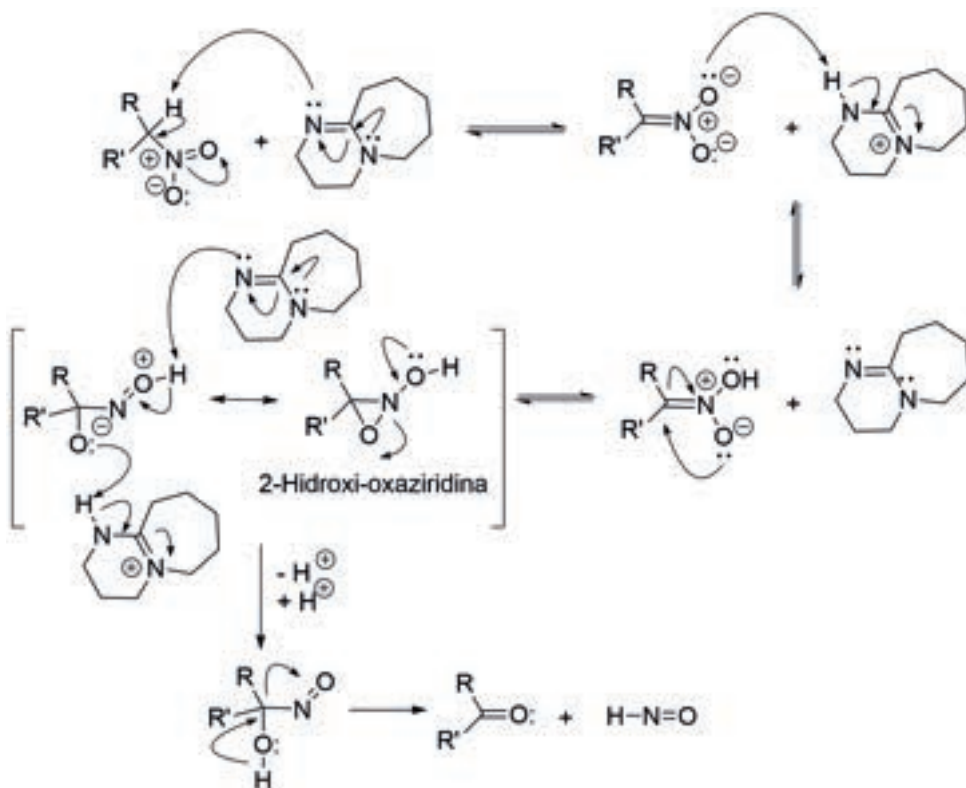
Esquema 5.76 Mecanismo de la oxidación de un aldehído con el oxono.
Obtención del ácido carboxílico.

iii) DBU, CH₃CN

Recientemente se describió una metodología, a través de la cual la reacción de Nef se lleva a cabo en fase homogénea,⁴⁸ empleando una base fuerte como DBU (1,8-diazabicyclo- [5.4.0]undec-7-eno), **Esquema 5.77**.



Esquema 5.77 Reacción de Nef empleando DBU.

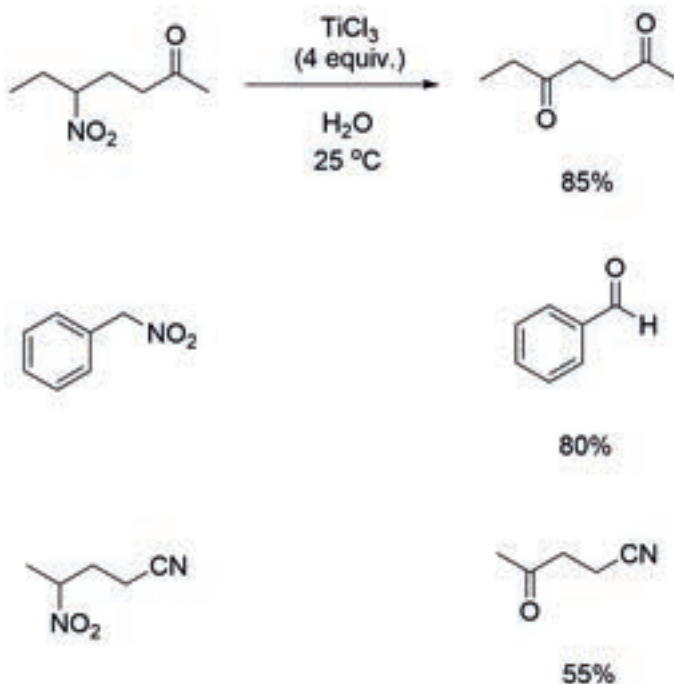


Esquema 5.79 Mecanismo de la reacción de Nef empleando DBU.

iv) TiCl₃, H₂O como base

Reacción con TiCl₃, ruptura reductiva

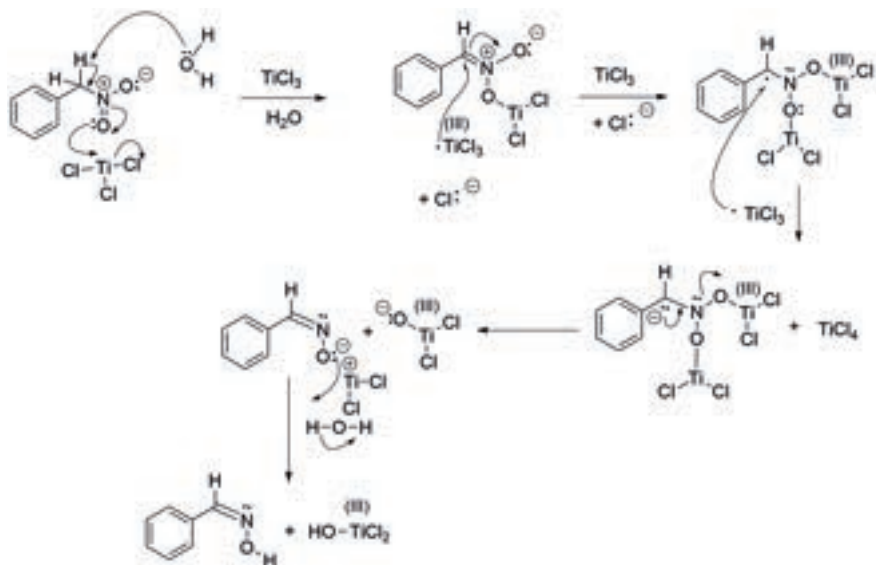
Este método reductivo permite obtener oximas a partir de nitrocompuestos, las cuales pueden ser hidrolizadas a los compuestos carbonílicos correspondientes. El titanio (III) permite reducir el enlace N-O, ya que el titanio tiene una fuerte afinidad hacia el oxígeno, lo que facilita la hidrólisis completa para que ocurra la conversión. En el **Esquema 5.80**, se muestran los resultados que se obtuvieron a pH 1.⁴⁸



Esquema 5.80 Reacción de Nef empleando triclорuro de titanio.

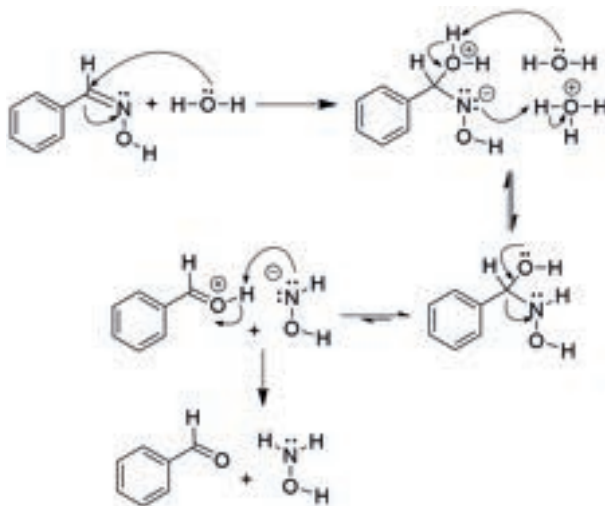
Como se puede ver en el **Esquema 5.80**, éste es un excelente método para obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos, los cuales son muy importantes en la síntesis de compuestos orgánicos heterocíclicos. El nitrilo resultó ser estable bajo las condiciones de la reacción.

En cuanto al mecanismo de reacción que explica esta transformación, lo primero que ocurre es una reacción redox, a través del mecanismo SET (*Single Electron Transfer*), que permite obtener la oxima a partir del anión nitronato, **Esquema 5.81**.



Esquema 5.81 Mecanismo de la reacción de Nef empleando TiCl_3 .

En la segunda parte del mecanismo, ocurre la hidrólisis de la oxima del benzaldehído, para obtener finalmente este aldehído, **Esquema 5.82**.



Esquema 5.82 Segunda parte del mecanismo de la reacción de Nef empleando TiCl_3 .

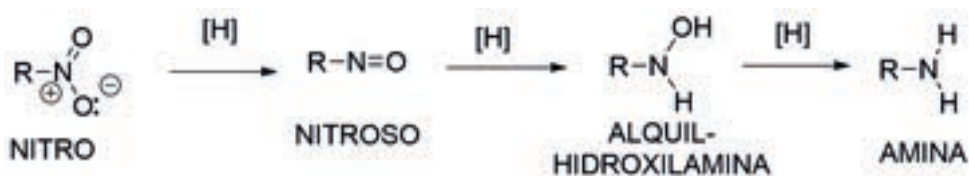
NITROCOMPUESTOS ALIFÁTICOS Y AROMÁTICOS

4) Reducción

La importancia de esta transformación es tal que se muestran a continuación seis métodos para poder llevarla a cabo.

- Metal / H^+
- Metal / OH^-
- Yoduro de samario (SmI_2) y acetilacetonato de hierro (III)
- H_2/Pd soportado en carbono
- Con S_8 (reducción de Zinin)
- Hidruros metálicos

Todos los métodos anteriores tienen en común el pasar de la especie más oxidada, el grupo nitro, a la más reducida, el grupo amino, a través de dos intermediarios, el nitrosocompuesto y la alquilhidroxilamina, **Esquema 5.83**.



Esquema 5.83 Intermediarios clave en la reducción de un grupo nitro a la amina correspondiente.

a) Metal / H^+

Balanceo reacciones redox en Química Orgánica⁴⁹

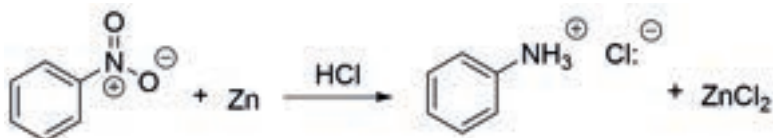
Hay varias maneras para balancear reacciones redox. En Química Orgánica se considera el balancear por el equivalente químico y en concreto se utilizan los hidrógenos atómicos.

Los pasos a seguir son los siguientes:

- Identificar las semi-reacciones de oxidación y de reducción.
- Ajustar las cargas utilizando H^+ si la disolución es ácida; OH^- si es básica.
- Ajustar el oxígeno con H_2O .

- 4) Ajustar los hidrógenos con **[H]**.
- 5) Sumar las semi-reacciones de la manera habitual.

En el caso de la reacción de reducción del nitrobeneno (**Esquema 5.84**):



Esquema 5.84 Reacción de reducción del nitrobeneno, sin balancear.

El primer paso consiste en identificar las dos medias reacciones, **Esquema 5.85**.

a) Semirreacción de reducción:

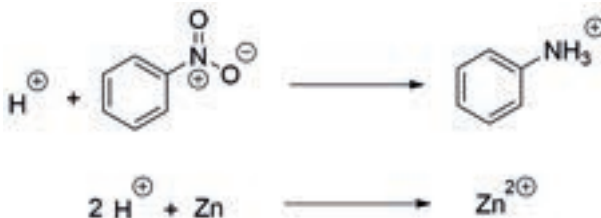


b) Semirreacción de oxidación:



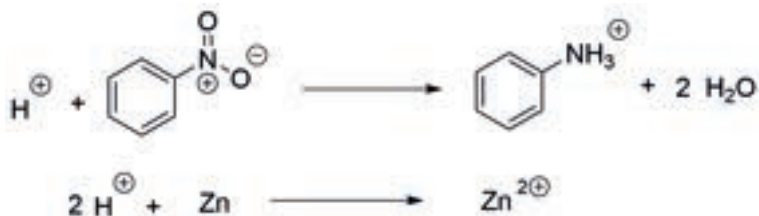
Esquema 5.85 Reducción del nitrobeneno. Las dos medias reacciones de reducción y de oxidación.

El siguiente paso es balancear las cargas (principio de electroneutralidad). Considerando el medio, que es ácido, las cargas se balancean con H^+ , **Esquema 5.86**:



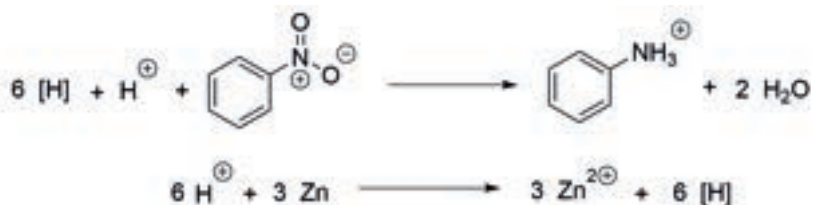
Esquema 5.86 Balanceo de las cargas.

Los oxígenos se balancean como moléculas de agua, **Esquema 5.87**.



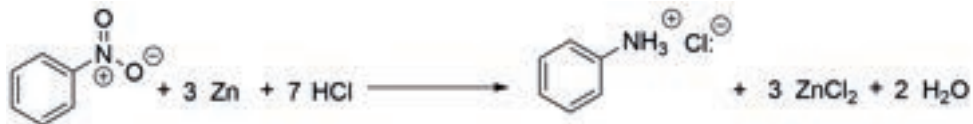
Esquema 5.87 Balanceo de los átomos de oxígeno.

Finalmente, los hidrógenos se balancean con átomos de H y ya balanceadas las semirreacciones de oxidación y de reducción, se suman estas dos ecuaciones, **Esquema 5.88**.



Esquema 5.88 Balanceo de los átomos H.

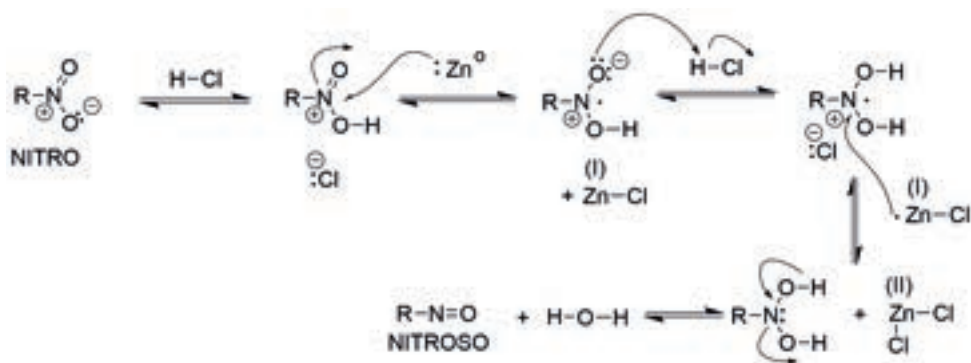
Por último, se debe considerar que los protones provienen de ácido clorhídrico, por lo que la ecuación redox balanceada quedará como se muestra en el **Esquema 5.89**.



Esquema 5.89 Ecuación balanceada de la reducción del nitrobeneno.

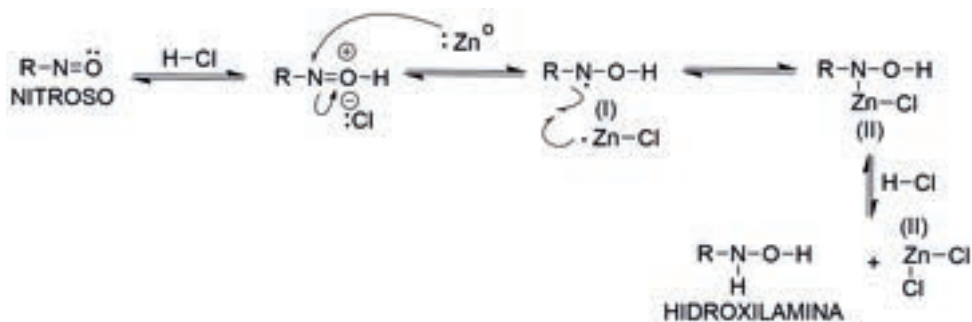
En las reacciones de reducción con un metal en medio ácido, el mecanismo propuesto es a través de SET, y se deben explicar la formación de los dos intermediarios que se forman durante el proceso de reducción, **Esquema 5.83**.

El primer intermediario es el nitrosocompuesto, el cual se forma a partir del nitrocompuesto, lo que implica usar un equivalente de zinc metálico y dos moléculas de ácido clorhídrico, **Esquema 5.90**.



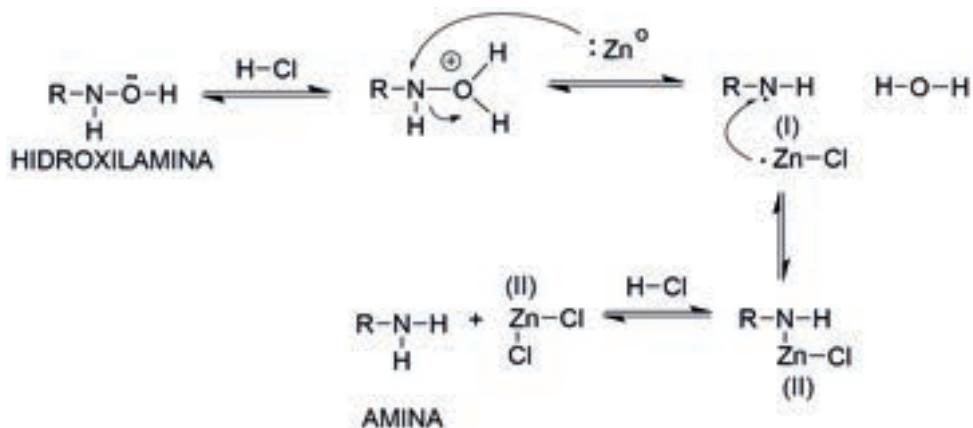
Esquema 5.90 Mecanismo SET para la formación del primer intermediario: nitrosocompuesto.

Una vez que se ha generado el nitrosocompuesto, se necesitan nuevamente un equivalente de zinc metálico y dos moléculas de ácido clorhídrico para obtener la hidroxilamina, a través del mecanismo SET, **Esquema 5.91**.



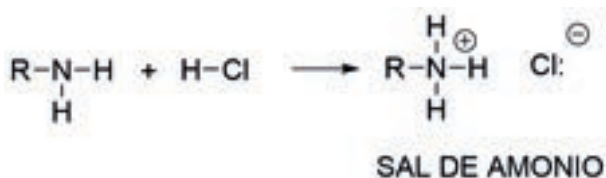
Esquema 5.91 Mecanismo SET para la formación del segundo intermediario: N-alkilhidroxilamina.

Finalmente, a partir de la *N*-alquilhidroxilamina se forma, a través del mismo mecanismo SET, la amina correspondiente, para lo cual se necesitan un equivalente de zinc metálico y dos moléculas de ácido clorhídrico, **Esquema 5.92**.



Esquema 5.92 Mecanismo SET para la formación del producto final: la amina primaria.

En el medio ácido, la amina primaria reacciona para formar la sal de amonio, por lo que se necesita una molécula más de ácido clorhídrico, **Esquema 5.93**.



Esquema 5.93 Reacción ácido-base: formación de la sal de amonio.

Con las reacciones anteriores se explica por qué se necesitan los tres equivalentes de Zn y los siete de HCl, para transformar un equivalente de nitrobenzono en un equivalente de la amina (que queda en forma de sal de amonio), formándose dos equivalentes de cloruro de zinc y dos equivalentes de agua.

Se ha descrito el uso de hierro metálico en medio ácido, para llevar a cabo la reducción de un grupo nitro a la amina primaria correspondiente, **Esquema 5.94**.⁵⁰



Esquema 5.94 Reducción de 2-nitrooctano con hierro metálico.

En los siguientes ejemplos se puede ver la influencia del pH. A pH ácido, el producto de la reacción con zinc es la amina, ya que el potencial redox del sistema es el adecuado, **Esquema 5.95**.



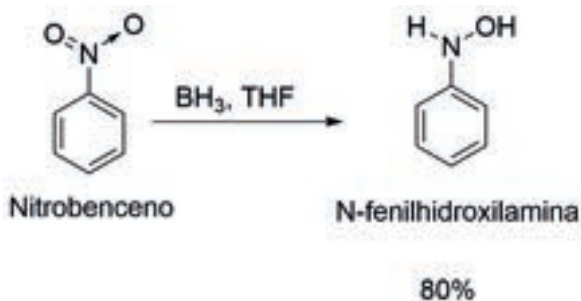
Esquema 5.95 Reducción de nitrobenceno con zinc metálico en medio ácido.

Si en la reacción de reducción con zinc metálico se emplea hidróxido de amonio, ésta se detiene a nivel de la *N*-fenilhidroxilamina, ya que el potencial redox del sistema sólo permite llegar al segundo intermediario de la reacción de reducción, **Esquema 5.96**.



Esquema 5.96 Reducción de nitrobenceno con zinc metálico en presencia de hidróxido de amonio.

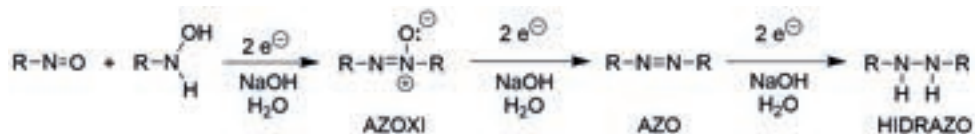
Si la reacción de reducción se lleva a cabo con borano, ésta también se detiene a nivel de la *N*-fenilhidroxilamina, **Esquema 5.97**.



Esquema 5.97 Reducción de nitrobenzeno con borano.

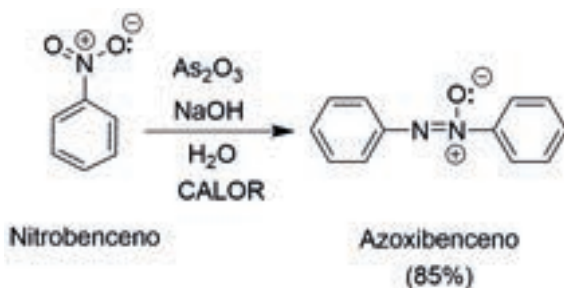
b) Metal / OH⁻

Si la reacción de reducción se lleva a cabo en medio básico, se obtienen una serie de productos derivados de reacciones de condensación entre los dos intermediarios que se forman durante la reacción de reducción: el nitrosocompuesto y la *N*-alquilhidroxilamina, como se muestra en el **Esquema 5.98**.



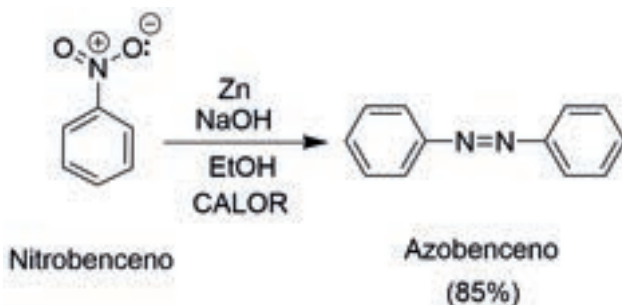
Esquema 5.98 Reacciones de condensación y redox de nitrosocompuestos y *N*-alquilhidroxilaminas.

Si en la reducción de nitrobenzeno se emplea como agente reductor el trióxido de diarsénico en presencia de hidróxido de sodio en medio acuoso, se obtiene el azobenceno con un rendimiento del 85%, **Esquema 5.99**.



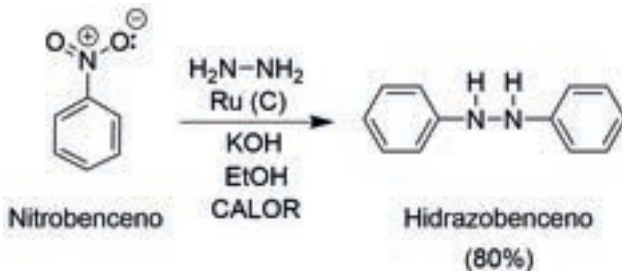
Esquema 5.99 Formación de azobibenceno.

Si la reacción de reducción del nitrobenzeno se lleva a cabo con zinc metálico en presencia de hidróxido de sodio y de etanol, se obtiene el azobenceno con un rendimiento del 85%, **Esquema 5.100**.



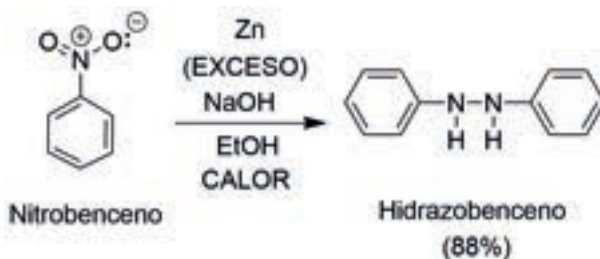
Esquema 5.100 Formación de azobenceno.

Si la reacción de reducción del nitrobenzeno se lleva a cabo con hidrazina, en presencia de rutenio soportado sobre carbono, hidróxido de potasio y etanol, se obtiene el hidrazobenceno con un rendimiento del 80%, **Esquema 5.101**.



Esquema 5.101 Formación de hidrazobenceno.

El hidrazobenceno también se puede obtener si la reacción de reducción del nitrobenzenceno se lleva a cabo con zinc metálico en exceso, en presencia de hidróxido de sodio y de etanol, para obtenerlo con un rendimiento del 88%, **Esquema 5.102**.



Esquema 5.102 Formación de hidrazobenceno por reducción con zinc metálico en medio básico.

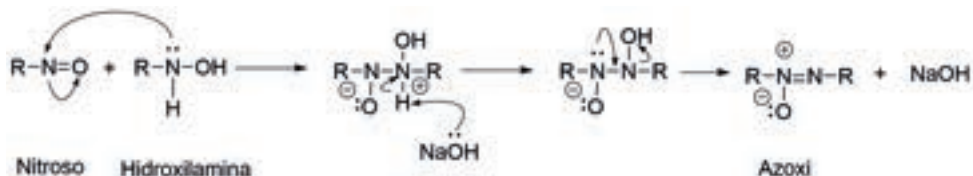
Lo interesante es que todos los productos anteriores: azobenceno, azobenzenceno e hidrazobenceno, si se tratan con zinc en medio ácido, todos conducen a la anilina, **Esquema 5.103**.



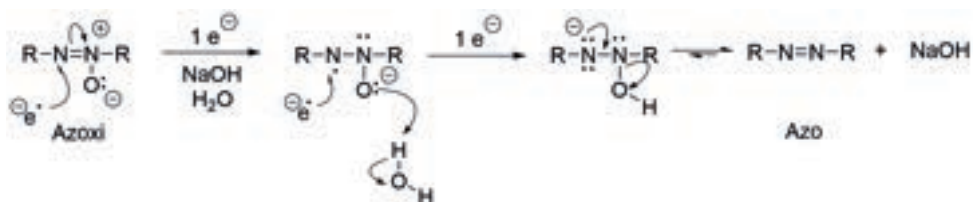
Esquema 5.103 Reducción con Zn, HCl de todos los derivados para formar la amina primaria correspondiente.

La formación de los tres productos de las reacciones de reducción en medio básico se puede explicar a través de los mecanismos de reacción que se muestran en los siguientes esquemas.

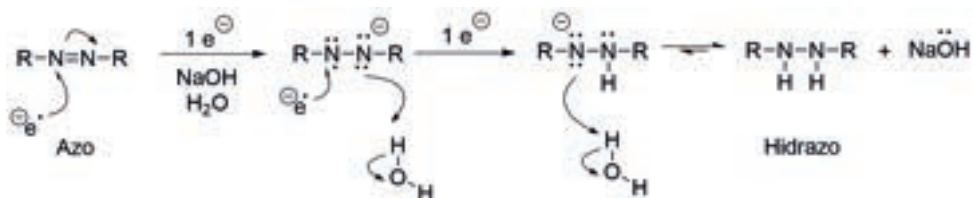
Formación del azobenceno, a través de la condensación de una molécula de un nitrosocompuesto y una *N*-alquilhidroxilamina. A partir del intermediario que se forma, se elimina el átomo de oxígeno como anión hidróxido, para formar el azoxicompuesto correspondiente, **Esquema 5.104**.

**Esquema 5.104** Formación del azoxicompuesto.

Formación del azobenceno, a partir del azoxicompuesto. Este proceso ocurre a través del mecanismo SET, el cual requiere dos electrones, para que al eliminarse el átomo de oxígeno como anión hidróxido, se forme el azocompuesto correspondiente, **Esquema 5.105**.

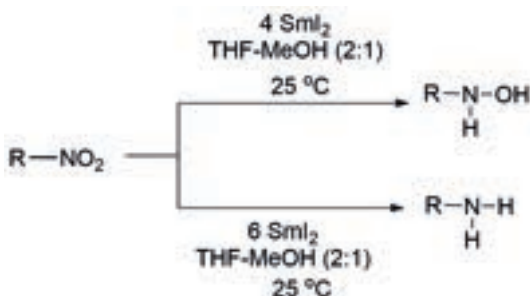
**Esquema 5.105** Formación del azocompuesto.

Formación del hidrazobenceno, a partir del azocompuesto. Nuevamente esta transformación ocurre a través del mecanismo SET, en el que se adicionan dos electrones para reducir el doble enlace N=N y formar así el hidrazocompuesto correspondiente, **Esquema 5.106**.

**Esquema 5.106** Formación del hidrazocompuesto.

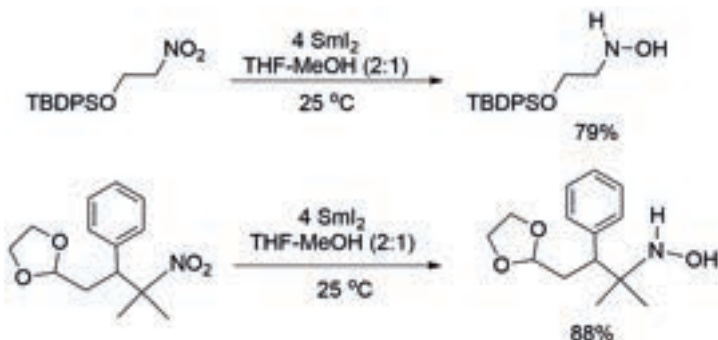
c) Yoduro de samario (SmI_2) y acetilacetato de hierro (III)

Se ha descrito la reducción de nitrocompuestos para formar las hidroxilaminas, o bien, las aminas correspondientes, utilizando yoduro de samario en presencia de tetrahidrofurano (THF) y metanol (MeOH) como disolventes en una relación 2:1. Las reducciones proceden a temperatura ambiente. Para obtener las hidroxilaminas se utilizan cuatro equivalentes de SmI_2 , con tiempos de reacción cortos. Las aminas correspondientes se obtienen empleando seis equivalentes de SmI_2 , con tiempos de reacción de 12 horas, **Esquema 5.107**.^{51,52}



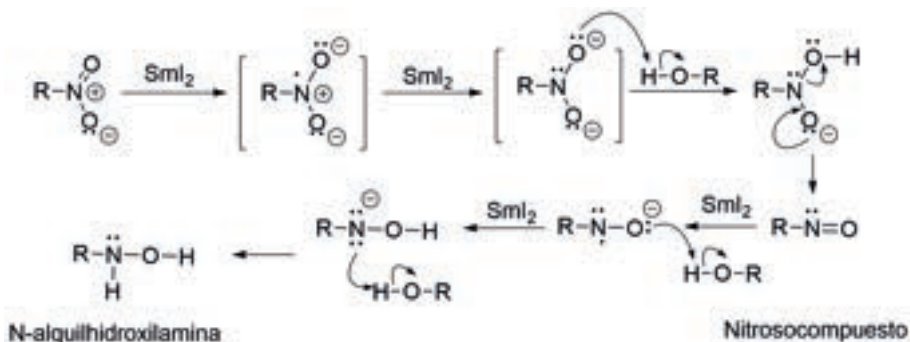
Esquema 5.107 Reacciones de reducción de nitrocompuestos con yoduro de samario (II).

Los grupos protectores como los trialquilsilicio y los cetales son estables bajo las condiciones de la reacción de reducción, como se puede ver en los ejemplos que se muestran en el **Esquema 5.108**.



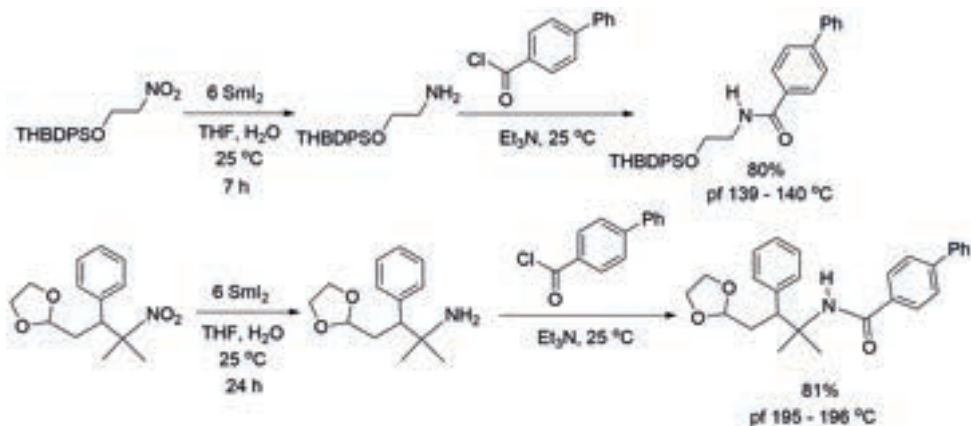
Esquema 5.108 Ejemplos de reacciones de reducción de nitrocompuesto con yoduro de samario (II).

El mecanismo de la reducción de un nitrocompuesto a una hidroxilamina con yoduro de samario se muestra a continuación, en donde se explica la necesidad de emplear los cuatro equivalentes de yoduro de samario (**Esquema 5.109**).

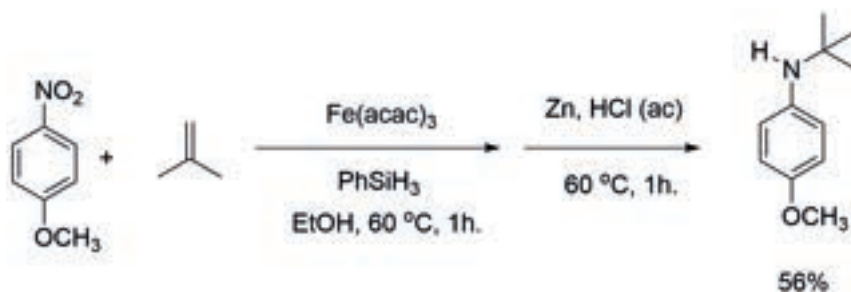


Esquema 5.109 Mecanismo de la reducción de nitrocompuestos con yoduro de samario para formar N-alkilhidroxilaminas.

Los grupos protectores como los trialquilsilicio y los cetales son estables bajo las condiciones de la reacción de reducción, aun cuando se emplean seis equivalentes de agente reductor y con tiempos de reacción de 7 o 24 horas, como se puede ver en los siguientes ejemplos. Se formó la amida correspondiente (4-fenilbenzamida) para facilitar la identificación de la amina obtenida, **Esquema 5.110**.

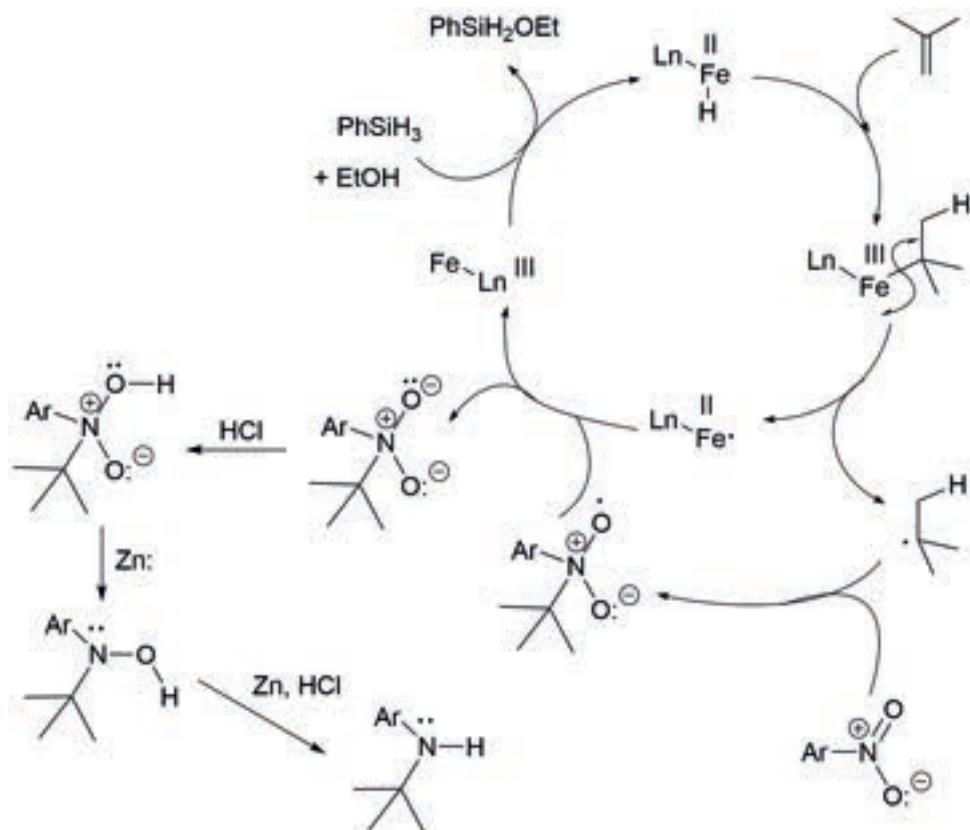


Esquema 5.110 Ejemplos de la reducción de nitrocompuestos con seis equivalentes de yoduro de samario.



Esquema 5.112 Reacciones consecutivas de reducción de un nitrocompuesto y reacción de alquilación de la amina resultante.

El mecanismo de reacción toma en cuenta lo reportado previamente para un tipo de sistema relacionado con éste.⁵⁴ La catálisis del hierro se explica por el ciclo catalítico que se muestra en el siguiente esquema, a través del cual, a partir del alqueno, se forma un radical libre terciario, que interacciona con el nitrocompuesto para adicionar dicho radical libre al átomo de nitrógeno. A través de una reacción redox se regenera el hierro (III) que se reduce a hierro (II) con el hidruro de arilsilicio (fenilsilano), en presencia de etanol, para regenerar la especie de hidruro de hierro (II) con la que se reinicia el ciclo catalítico. La especie de nitrógeno es reducida a la amina correspondiente con el zinc en medio ácido, **Esquema 5.113**.



Esquema 5.113 Ciclo catalítico para la reducción de un nitrocompuesto, seguida de una alquilación, formándose la amina secundaria alquilada correspondiente.

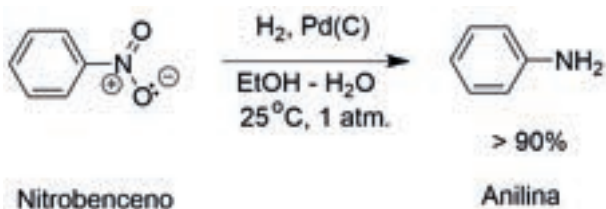
La versatilidad del método es muy amplia y se ha utilizado para obtener los siguientes intermediarios que se utilizan en la síntesis de productos farmacológicos (**Figura 5.22**).



Figura 5.22 Ejemplos de moléculas sintetizadas a través de la reducción con acetilacetato de hierro, isobuteno y zinc metálico.

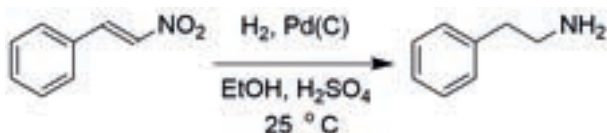
d) H_2/Pd soportado en carbono

Las reacciones de hidrogenación catalítica, en presencia de Pd, o bien, de Pt, se pueden utilizar para llevar a cabo una reacción en la que una vez absorbido el hidrógeno en la superficie del catalizador, se puedan transferir heterogéneamente tanto un H^- como un H^+ de la superficie del metal hacia un grupo nitro (el enlace H-H interactúa como una base de Lewis sobre los orbitales sp^3d^2 del metal (ácido de Lewis), polarizándose el enlace y formando las especies $\delta^-H---H^{\delta+}$), **Esquema 5.114**.⁵⁵



Esquema 5.114 Reacción de reducción por medio de una hidrogenación catalítica de un nitrocompuesto.

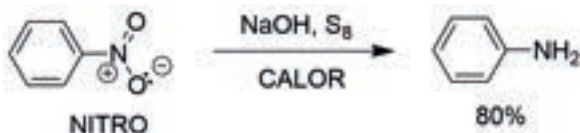
Con un nitrocompuesto α,β -insaturado se lleva a cabo la reducción de todas las insaturaciones, **Esquema 5.115**.



Esquema 5.115 Reacción de reducción por medio de una hidrogenación catalítica de un nitrocompuesto α,β -insaturado.

e) Con S_8 (reducción de Zinin)

El bisulfuro de sodio (NaSH), el polisulfuro de sodio (Na_2S_x) o el bisulfuro de amonio ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2$) se pueden utilizar para reducir regioselectivamente un grupo nitro de otros presentes en la misma molécula y es posible que dicha reacción también proceda a través de un mecanismo tipo SET, **Esquema 5.116**.



Esquema 5.116 Reacción de reducción de nitrobenzeno con azufre en medio básico.

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2IE6QA6> para leer una semblanza de Nicolay Nicolaevich Zinin.

La reacción fue descrita por Nikolay Nikolaevich Zinin,⁵⁶ quien describió la reacción de reducción de nitrocompuestos aromáticos, empleando sulfuro de sodio.⁵⁷ Para compuestos dinitrados, la reactividad se correlaciona con la electrofilia relativa de las dos posiciones. La explicación más simple es que el ion sulfuro o bisulfuro dona uno o dos electrones al grupo nitro más electrofílico en el paso determinante de la rapidez de reacción, este grupo es el que se reduce para dar el producto. Se ha postulado que en la reducción con disulfuro de compuestos mononitrados aromáticos, el ataque de ion bisulfuro sobre el nitrógeno positivo depende del valor positivo E° (3.55 eV), el cual ya se ha determinado para esta reacción, **Figura 5.23**.⁵⁸

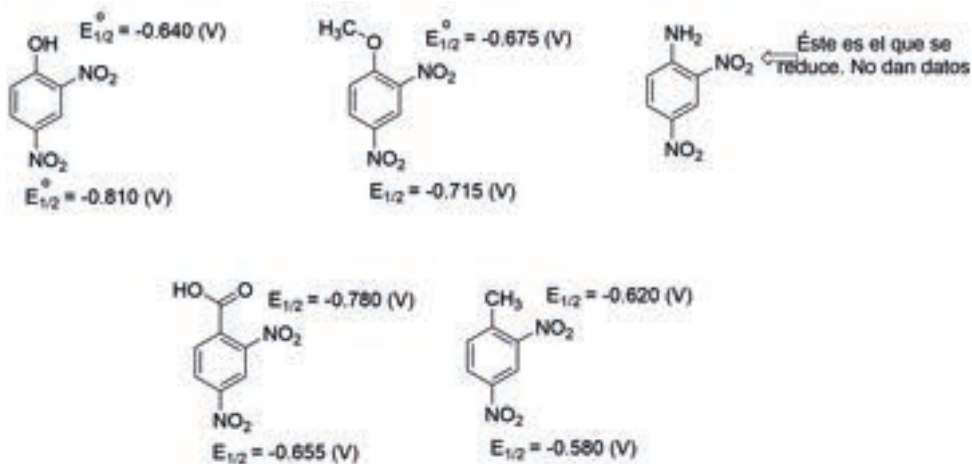
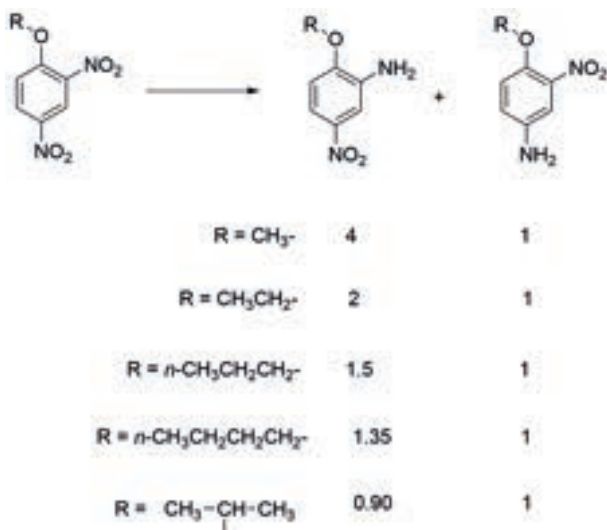


Figura 5.23 Potenciales de media celda (E°) para diferentes arenos dinitrados.

En el **Esquema 5.117**, se observa que el impedimento estérico es importante en la proporción de los derivados aminados obtenidos a partir de diferentes 2,4-dinitroalcoixibencenos:



Esquema 5.117 Importancia del impedimento estérico en la reacción de Zinin.

Se ha reportado que la reacción de reducción balanceada con sulfuro de amonio es la que se muestra en el **Esquema 5.118**.⁵⁹

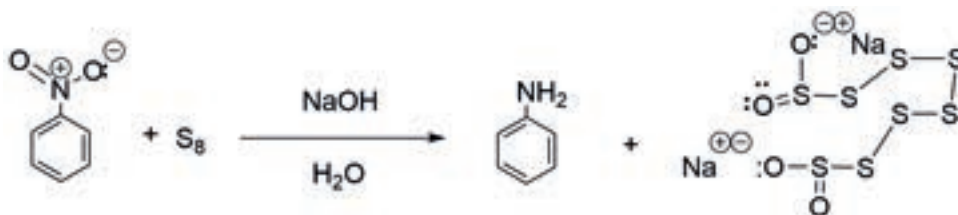


Esquema 5.118 Reacción balanceada en la reducción de nitrobenzeno con sulfuro de amonio.

Como es de esperar, el sulfuro se oxida a tiosulfato y el grupo nitro se reduce a la amina primaria.

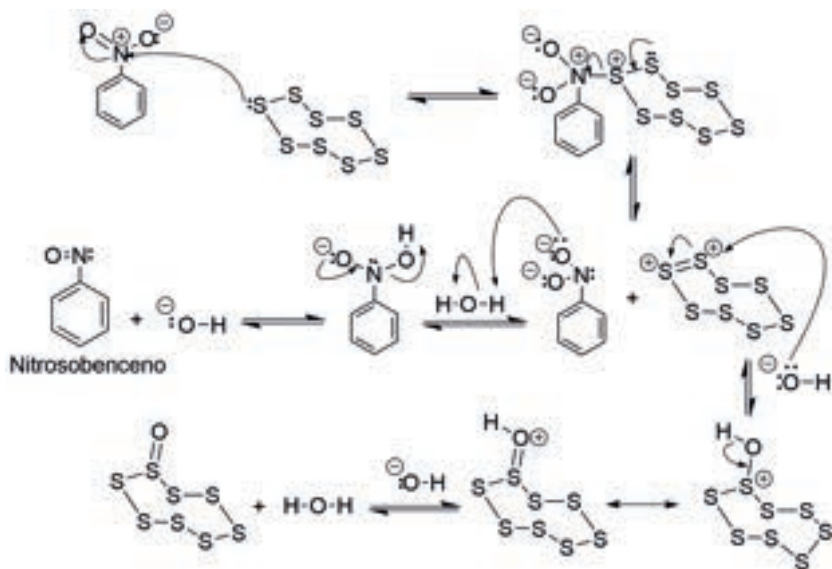
Con base en los datos experimentales anteriores, se ha propuesto el siguiente mecanismo en la reacción de Zinin, considerando que el S_8 actúa como agente reductor, y que el nitrocompuesto actúa como agente oxidante y se reduce a la amina primaria, pasando por los dos intermediarios, el nitrosocompuesto y la *N*-alquilhidroxilamina, los cuales se muestran en el **Esquema 5.83**.

Para la reacción de reducción del nitrobenzeno a anilina, bajo las condiciones de la reacción de Zinin, la ecuación balanceada se muestra en el **Esquema 5.119**.



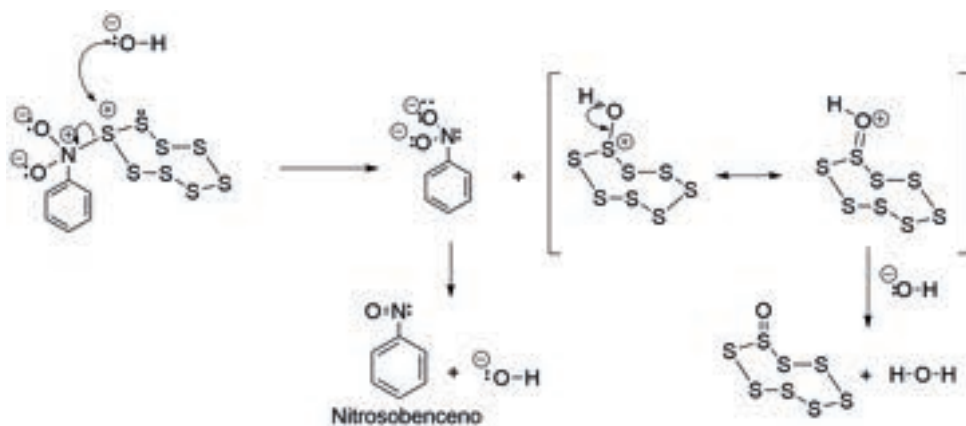
Esquema 5.119 Reacción balanceada de Zinin con nitrobenzeno y S_8 .

Formación del nitrosocompuesto. Uno de los átomos de azufre, como nucleófilo, se une al átomo nitrógeno (electrófilo), para formar un enlace S-N. Uno de los electrones en posición α al azufre positivo permite que se rompa el enlace S-N, y en este momento se lleva a cabo la reacción redox. La eliminación del grupo hidroxilo permite formar el nitrosobenceno. Sobre la sal de sulfonio se adiciona el hidroxilo, formándose un sulfóxido, **Esquema 5.120**.



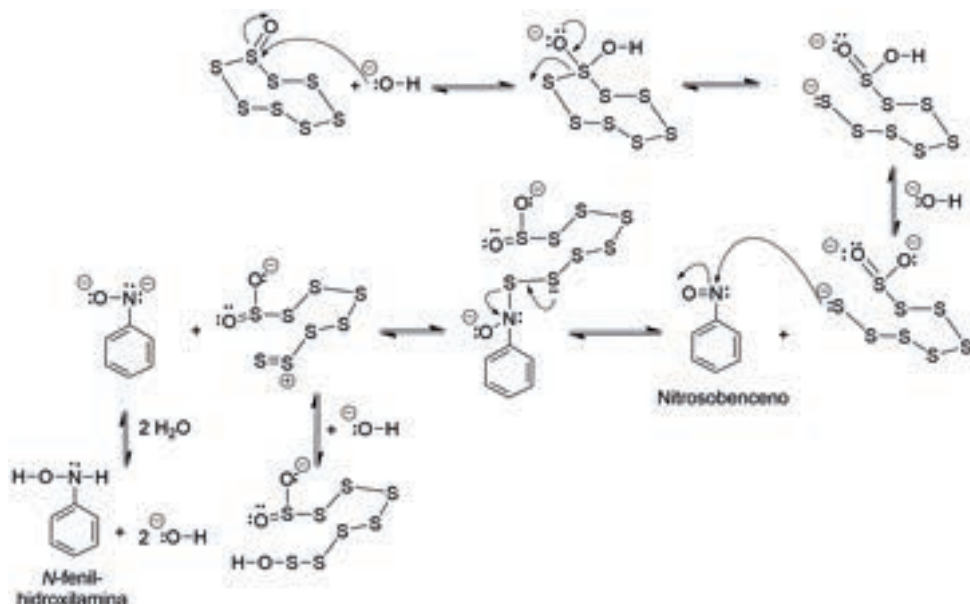
Esquema 5.120 Formación del nitrosobenceno como intermediario en la reducción del nitrobenceno.

La siguiente propuesta para el paso anterior es de García Ortega (2018), **Esquema 5.121**.



Esquema 5.121 Propuesta de García Ortega (2018) para la reacción redox mostrada en el **Esquema 5.120**.

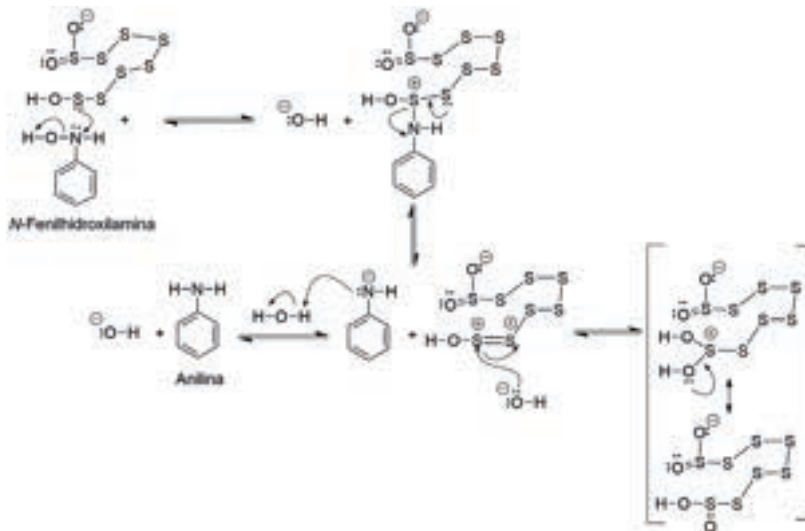
Formación de la *N*-arilhidroxilamina. La adición del ion hidróxido al sulfóxido, obtenido en la primera reacción redox, permite obtener un derivado de ácido sulfínico y un sulfuro, el cual puede unirse al nitrosobenceno. En el momento en el que se forma el enlace S-N, ocurre la reacción redox, la asistencia de otro azufre en posición α al S de la sal de sulfonio, libera al dianión, que toma H del agua presente en el medio, para dar la *N*-fenilhidroxilamina, **Esquema 5.122**.



Esquema 5.122 Formación de la *N*-fenilhidroxilamina como intermediario en la reducción del nitrobeneno.

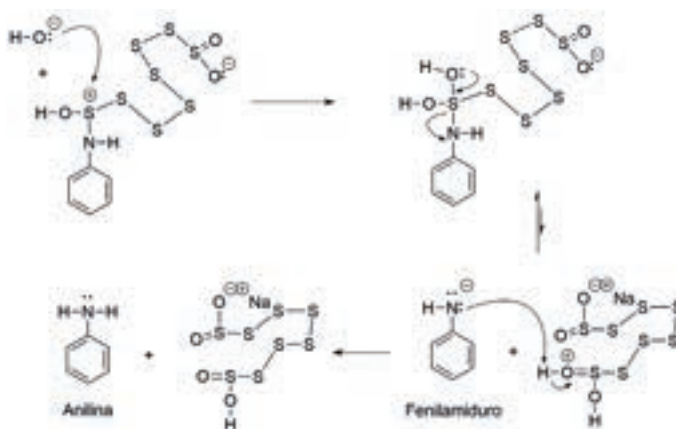
Formación de la amina primaria (anilina) a partir de la *N*-arilhidroxilamina. A partir de la porción del ácido sulfénico, el átomo de S puede actuar como nucleófilo debido al efecto α característico en nucleófilos ambivalentes, formándose así un enlace S-N.

La asistencia del átomo de azufre en posición α a la sal de sulfonio, permite que se lleve a cabo la reacción redox, formándose el fenilamiduro, el cual toma H del agua, para dar finalmente la anilina. Sobre la parte inorgánica, se adiciona el hidróxido, para formar una molécula con dos grupos derivados de ácidos sulfínicos, **Esquema 5.123**.



Esquema 5.123 Formación de la anilina, como producto final en la reacción de reducción de nitrobeneno.

De acuerdo con la propuesta de García Ortega (2018), en el último paso de la reacción redox se podría llevar a cabo como se muestra en el **Esquema 5.124**.



Esquema 5.124 Propuesta de García Ortega (2018) para la formación de la anilina, como producto final en la reacción de reducción de nitrobeneno.

Reducción de nitrocompuestos con disulfuro de sodio

Se ha descrito el uso de disulfuro de sodio para efectuar la reducción de un grupo nitro a la amina primaria correspondiente.⁶⁰ En este artículo se hace un estudio de la cinética de la reacción, en el que se han identificado las especies que se forman como subproductos en la reacción redox, formándose tiosulfato de sodio, **Esquema 5.125**.

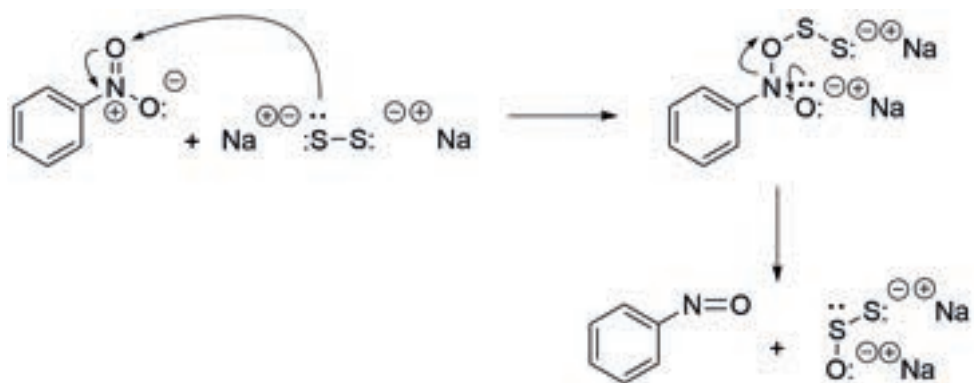


Esquema 5.125 Reacción de reducción de nitrobenzono con disulfuro de sodio.

La reducción debe pasar por los dos intermediarios clave: el nitroso compuesto y la hidroxilamina (ver **Esquema 5.83**).

Formación del nitrosocompuesto

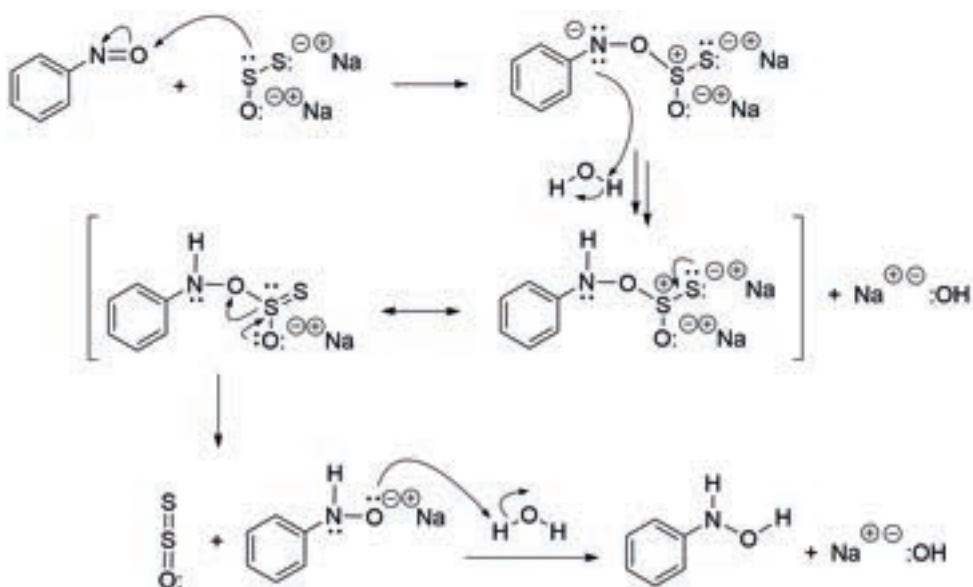
El disulfuro de sodio aporta electrones para reducir al átomo de nitrógeno, a través del átomo de oxígeno, ocurriendo la reacción redox. Se elimina la especie $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}$, lo que permite formar el nitrosobenceno, **Esquema 5.126**.



Esquema 5.126 Mecanismo de la reducción de nitrobenzono con disulfuro de sodio. Formación de intermediario: nitrosobenceno.

Formación de la *N*-fenilhidroxilamina

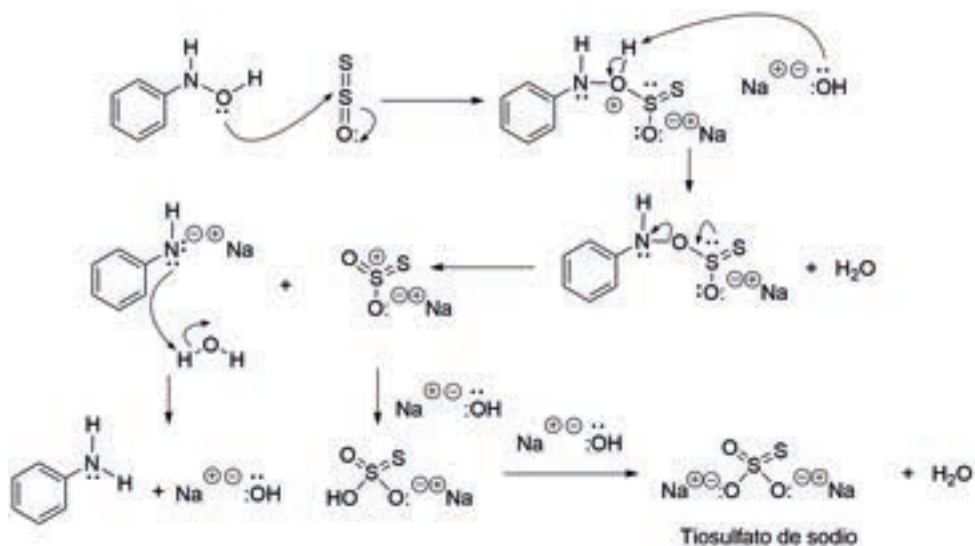
El ataque es por el átomo de S que está unido al átomo de O, presenta una mayor reactividad como nucleófilo (efecto α), ya que los electrones del átomo electronegativo (O) hacen que los electrones del átomo de azufre se encuentren en un orbital HOMO de más alta energía, el que formará con mayor facilidad el enlace con el orbital LUMO del nitroso compuesto, ocurriendo la reacción redox. La molécula de azufre que se elimina es el monóxido de disulfuro o subóxido de azufre, **Esquema 5.127**.⁶¹



Esquema 5.127 Formación de la *N*-fenilhidroxilamina.

Formación de la anilina

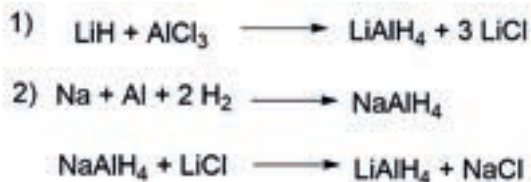
A partir de la *N*-arilhidroxilamina se forma la amina primaria (anilina) y el tiosulfato de sodio, para lo cual se funcionaliza el grupo hidroxilo de la hidroxilamina por interacción de la misma con el monóxido de disulfuro, y a través de una eliminación asistida por el átomo de azufre, se forma el fenilamiduro de sodio, el cual toma protón del agua, **Esquema 5.128**.



Esquema 5.128 Formación de la anilina.

f) Hidruros metálicos

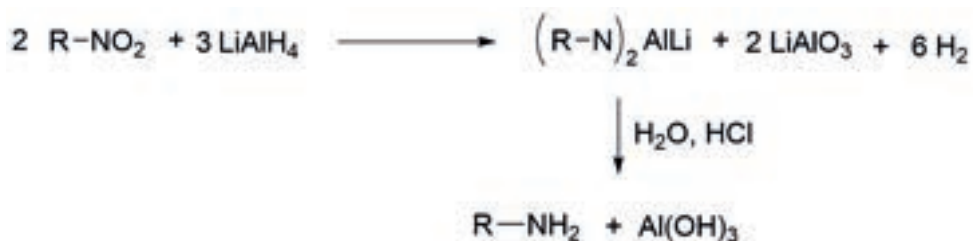
El hidruro doble de litio y aluminio (LAH, LiAlH_4) es el agente reductor más reactivo que se conoce hasta el momento. El LAH se puede preparar de diferentes maneras. En el **Esquema 5.129** se muestran dos de ellas. En la primera, se hace reaccionar el hidruro de litio con tricloruro de aluminio para formar el reactivo. En la segunda de ellas, se forma primero el hidruro doble de sodio y aluminio, a través de una reacción redox con sodio y aluminio metálicos en presencia de hidrógeno gas. En la última reacción se intercambia el sodio por el litio para formar LAH.



Esquema 5.129 Síntesis del hidruro doble de litio y aluminio.

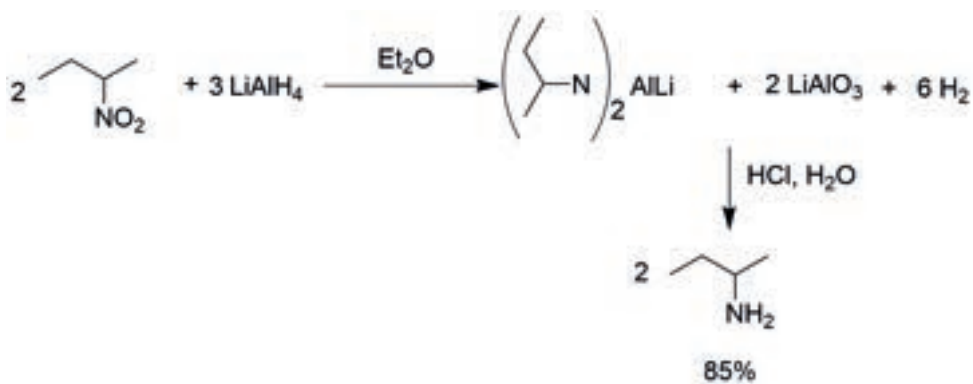
El hidruro doble de litio y aluminio (LiAlH_4) puede reducir al grupo nitro por la transferencia de un hidruro, H^- . El producto dependerá del tipo de nitrocompuesto: si es aromático o alifático.

La reacción de reducción de nitrocompuestos alifáticos da lugar a las aminas primarias correspondientes, **Esquema 5.130**.⁶²



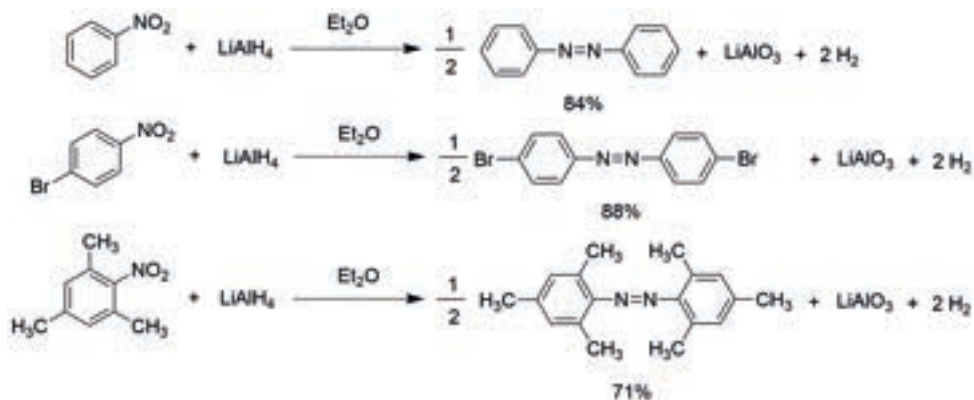
Esquema 5.130 Reacción general de reducción de nitrocompuestos con LAH.

Por ejemplo, el 2-nitrobutano da lugar al 2-aminobutano (*sec*-butilamina), **Esquema 5.131**.



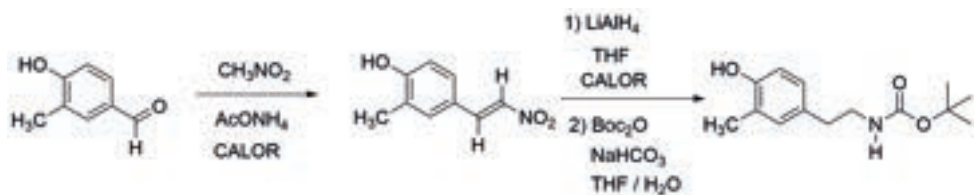
Esquema 5.131 Ejemplo de la reacción de reducción de 2-nitrobutano con LAH.

Sin embargo, en el caso de los nitrocompuestos aromáticos, la reacción de reducción con hidruro doble de litio y aluminio da como productos principales azobencenos, **Esquema 5.132**.⁶³



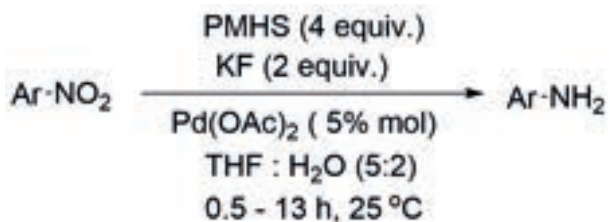
Esquema 5.132 Ejemplos de la reacción de reducción de nitrocompuestos aromáticos con LAH.

En la secuencia de reacciones que se muestran en el **Esquema 5.133**, se llevan a cabo dos reacciones de nitrocompuestos alifáticos ya discutidas. La primera de ellas es una reacción de Henry y, posteriormente, se lleva a cabo una reducción del nitrocompuesto con LiAlH_4 . La amina primaria obtenida se protege con el grupo *ter*-butoxicarbonil, para formar el carbamato correspondiente.⁶⁴



Esquema 5.133 Secuencia de reacciones: Henry y reducción con LAH.

Se ha descrito un excelente método para efectuar la reducción de nitrocompuestos, el cual describe el uso del polimetilhidrosiloxano (PMHS) como fuente de hidruros, el que se hace reaccionar en presencia de acetato de paladio (II) y fluoruro de potasio, en una mezcla de THF agua, a temperatura ambiente, **Esquema 5.134**.⁶⁵



Esquema 5.134 Ejemplo de la reducción de un nitrocompuesto con PMHS.

Como se puede ver en la **Tabla 5.9**, no importa si el grupo nitro está impedido o si están presentes grupos funcionales ácidos, como un fenol, o bien, grupos electroattractores como un éster o un nitrilo, ya que éstos son estables a las condiciones de la reacción de reducción.

Tabla 5.9 Ejemplos de reacciones de reducción de nitrocompuestos con PHMS.

Sustrato	Producto	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)
		3	100
		0.5	100
		0.5	93
		4	98

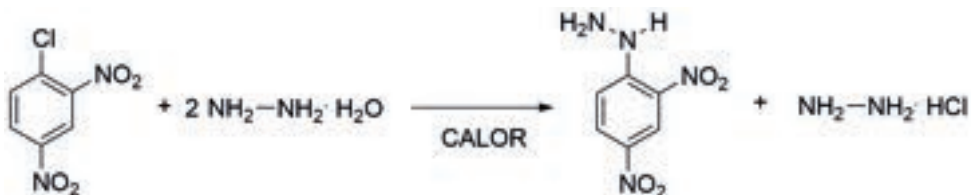
La ventaja del método, aparte de las condiciones de reacción, es que se hace uso del polimetilhidrosiloxano (PMHS), el cual es un subproducto de la industria de la silicona. Es un agente reductor barato, fácil de manejar y amigable con el ambiente. El PMHS es más estable al aire y a la humedad que otros silanos, y puede ser almacenado durante largos periodos de tiempo sin pérdida de actividad.

NITROCOMPUESTOS AROMÁTICOS

5) Reacción S_NAr

a) Meisenheimer

Esta reacción se lleva a cabo a partir de clorobenzenos con grupos electroattractores en las posiciones *orto* o *para* con respecto al cloro. Se necesita emplear catálisis básica, **Esquema 5.135**. Esta reacción fue descrita por Jakob Meisenheimer.⁶⁶



Esquema 5.135 Ejemplo de una reacción de Meisenheimer.

Conoce más en línea:



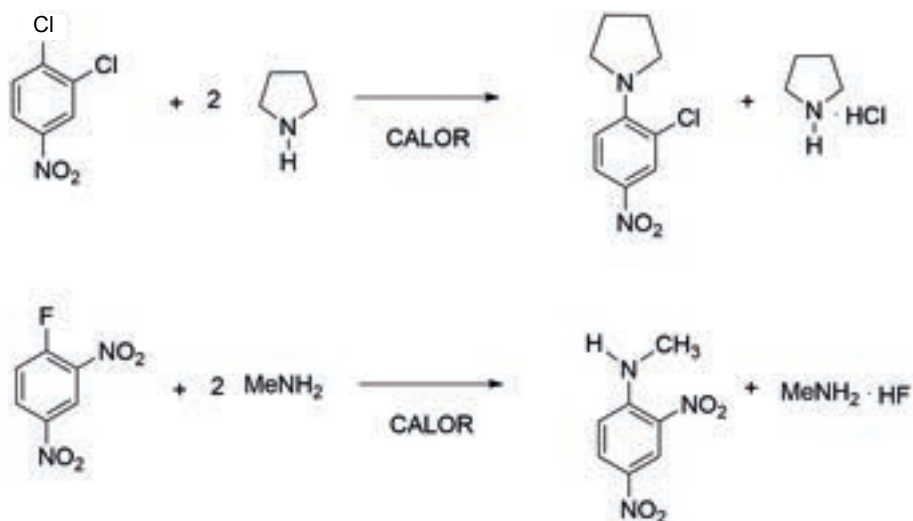
Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2pNXaF1> para conocer una imagen del químico alemán Meisenheimer.

En el clorobenceno, la densidad electrónica se encuentra en el propio átomo de Cl y en los carbonos del anillo bencénico. Por el contrario, en el 2,4-dinitroclorobenceno, la densidad electrónica se encuentra sobre los grupos NO_2 , por lo que ahora el átomo de cloro tiene una menor densidad electrónica y su reactividad es la de un nucleófilo, favoreciéndose su eliminación en una S_NAr .⁶⁷

Conoce más en línea:

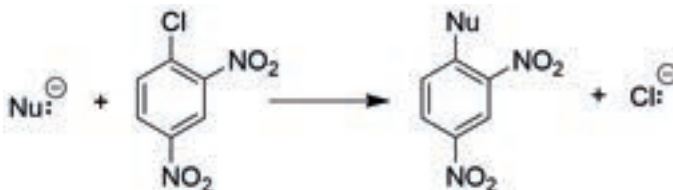
Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2LNmGmn> para que observes cómo los átomos de cloro son diferentes, de acuerdo con las imágenes de los mapas de potencial electrostático correspondientes al clorobenceno y al 2,4-dinitroclorobenceno.

En el **Esquema 5.136**, se muestran dos ejemplos interesantes. En uno de ellos, se lleva a cabo la reacción sobre el 4-nitro-1,2-diclorobenceno y, bajo las condiciones de la reacción de Meisenheimer, sólo se lleva a cabo la sustitución del cloro que se encuentra en posición *para* al grupo NO_2 . En el otro ejemplo se lleva a cabo la reacción con el reactivo de Sanger, y con rapidez se sustituye el átomo de F por el nucleófilo, la metilamina.⁶⁸



Esquema 5.136 Ejemplos de la reacción de Meisenheimer.

Como en toda reacción de sustitución nucleofílica aromática, en la reacción de Meisenheimer la naturaleza del nucleófilo es importante,²⁵ ya que la rapidez de la reacción $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ será más alta conforme el nucleófilo sea menos electro-negativo y muy polarizable (**Tabla 2.1**). Para la reacción general de la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ que se muestra en el **Esquema 5.137**, se varía el tipo de nucleófilo, sobre el mismo sustrato, el 2,4-dinitroclorobenceno.



Esquema 5.137 Reacción general para la reacción S_NAr , determinando la influencia del nucleófilo.

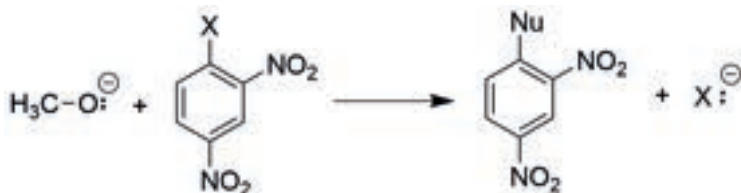
En la **Tabla 5.10**, se muestra que la rapidez de la reacción es más alta con el tiofenóxido, dentro del que se encuentra el átomo de S que cumple con lo ya comentado.

Tabla 5.10 Influencia de la nucleofilicidad del nucleófilo en una S_NAr .

$Nu:^{\ominus}$	$10^4 (K/M^{-1}, \text{min}^{-1})$
$\text{Ph}-\ddot{\text{N}}\begin{matrix} \text{H} \\ \text{H} \end{matrix}$	< 0.0500
$\text{H}-\text{O}^{\ominus}$	0.0662
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\ddot{\text{N}}\begin{matrix} \text{H} \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$	0.0662
$\text{Ph}-\text{O}^{\ominus}$	0.7180
$\text{H}_3\text{C}-\text{O}^{\ominus}$	2.2000
$\text{Ph}-\text{S}^{\ominus}$	1,300,000

Para determinar la influencia del grupo saliente, se llevó a cabo la reacción con un sustrato con diferentes nucleófilos y dos grupos nitro en posiciones 2 y 4, llevando a cabo la reacción con el mismo nucleófilo, el anión metóxido, **Esquema 5.138**. Como se puede ver en la **Tabla 5.11**, en las reacciones de

S_NAr , el grupo que actúa como nucleóforo también es importante. El reactivo de Sanger (2,4-dinitrofluorobenceno) es el más reactivo, con lo que se ha establecido que el paso determinante de la rapidez de la reacción es la adición del nucleófilo, paso en el que se rompe la aromaticidad del anillo.²⁵

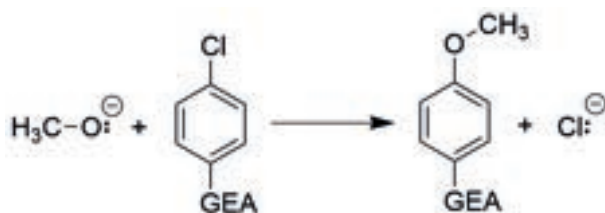


Esquema 5.138 Reacción general para la reacción S_NAr , determinando la influencia del nucleóforo sobre el sustrato.

Tabla 5.11 Influencia del nucleóforo en una S_NAr .

X:	K_{relativa}
Ph-O-	0.88
I-	1.00
Br-	3.40
Cl-	5.20
O ₂ N-	2,590.00
F-	3,100.00

También se ha estudiado la influencia del tipo de grupo electroattractor en las reacciones de S_NAr , llevando a cabo la reacción en clorobenceno sustituido en posición *para* con diferentes grupos electroattractores y empleando metóxido como nucleófilo, **Esquema 5.139**.



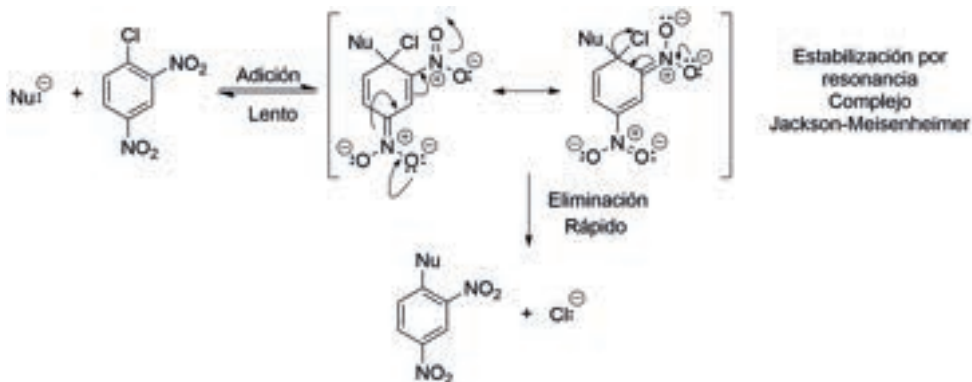
Esquema 5.139 Reacción general para la reacción S_NAr , determinando la influencia del grupo electroattractor en el sustrato.

En la **Tabla 5.12** se puede ver que el grupo NO_2 es el más reactivo, ya que es el que estabiliza de mejor manera la carga negativa cuando se rompe la aromaticidad en el sustrato.²⁵

Tabla 5.12 Influencia del grupo electroattractor en una S_NAr .

GEA:	$K_{relativa}$
H-	1.00
F_3C-	800.00
$H_3C-C(=O)-$	2,000.00
$N\equiv C-$	8,000.00
$H_3C-S(=O)_2-$	12,000.00
$CH_3-N^+(CH_3)_2-$	21,000.00
NO_2-	114,000.00

Con base en todo lo anterior, el mecanismo propuesto para la reacción S_NAr implica un primer paso, el cual es lento, determinante de la rapidez de la reacción de adición, a través del que se forma el complejo Jackson-Meisenheimer. El segundo paso consiste en la eliminación del nucleófilo para regenerar la aromaticidad, **Esquema 5.140**.

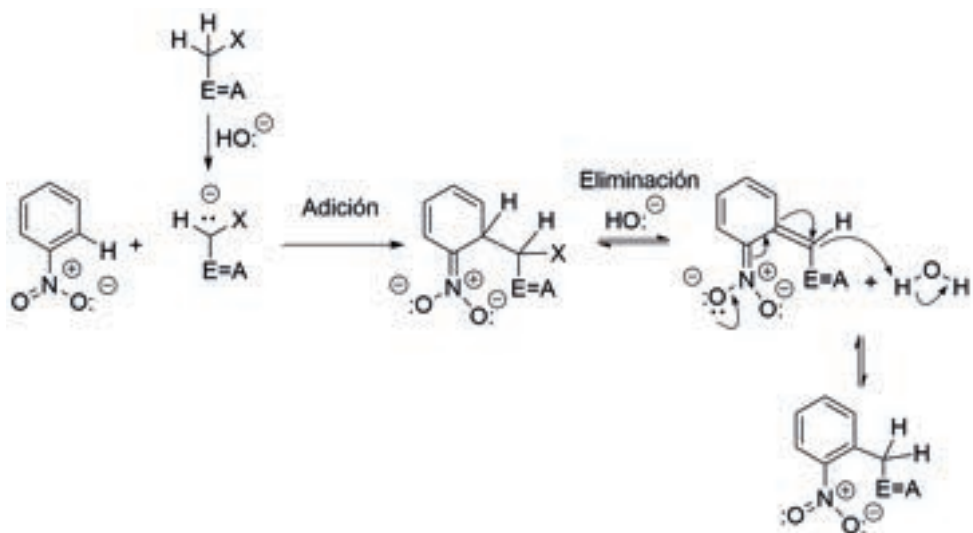


Esquema 5.140 Mecanismo de la reacción S_NAr a través del mecanismo de Meisenheimer.

b) Vicaria

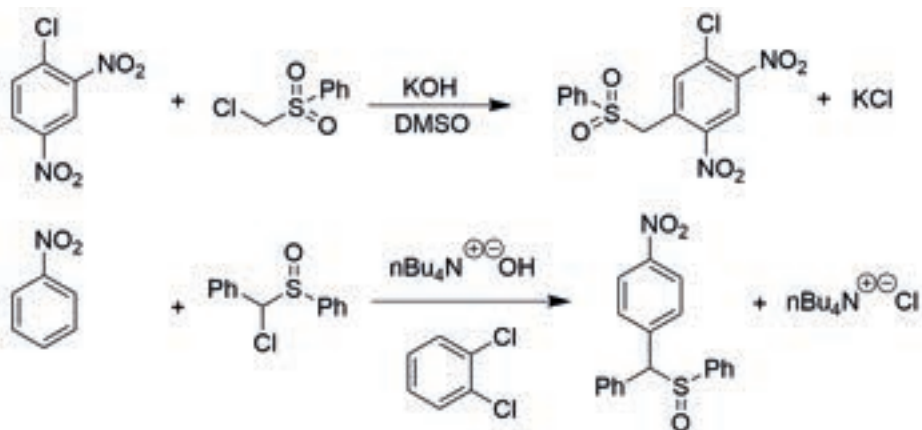
De acuerdo con la Real Academia de la Lengua, el término vicario(a) se refiere a quien tiene poder y facultades de otra persona o la sustituye;⁶⁹ por ejemplo, se denomina al Papa el “Vicario de Cristo”, esto implica que él tiene el mismo poder y autoridad que Cristo tiene sobre la Iglesia.

En el caso de una S_NAr vicaria, uno de los reactivos va a actuar como nucleófilo y aportará el grupo saliente. En el **Esquema 5.141**, se muestra la reacción general de una S_NAr vicaria.^{70,71}

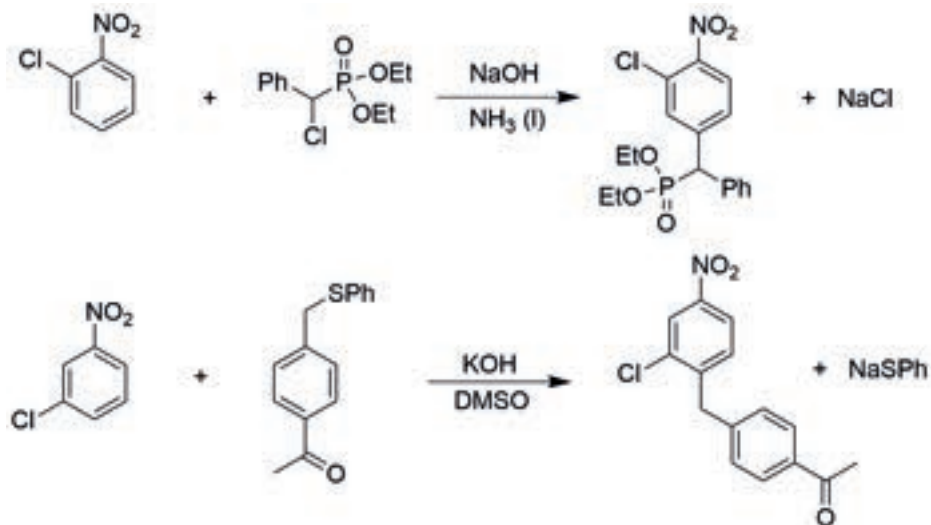


Esquema 5.141 Mecanismo de una S_NAr vicaria.

En el **Esquema 5.142** se muestran varios ejemplos de la S_NAr vicaria.

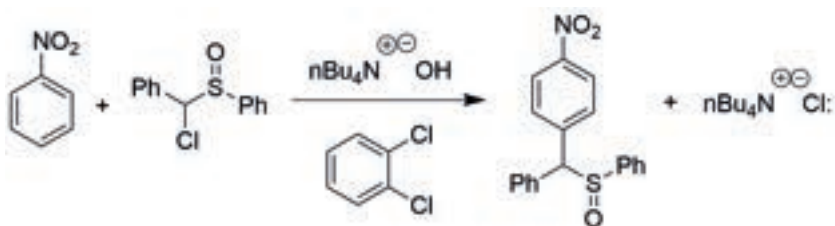


Continúa en la página siguiente



Esquema 5.142 Ejemplos de reacciones de S_NAr vicaria.

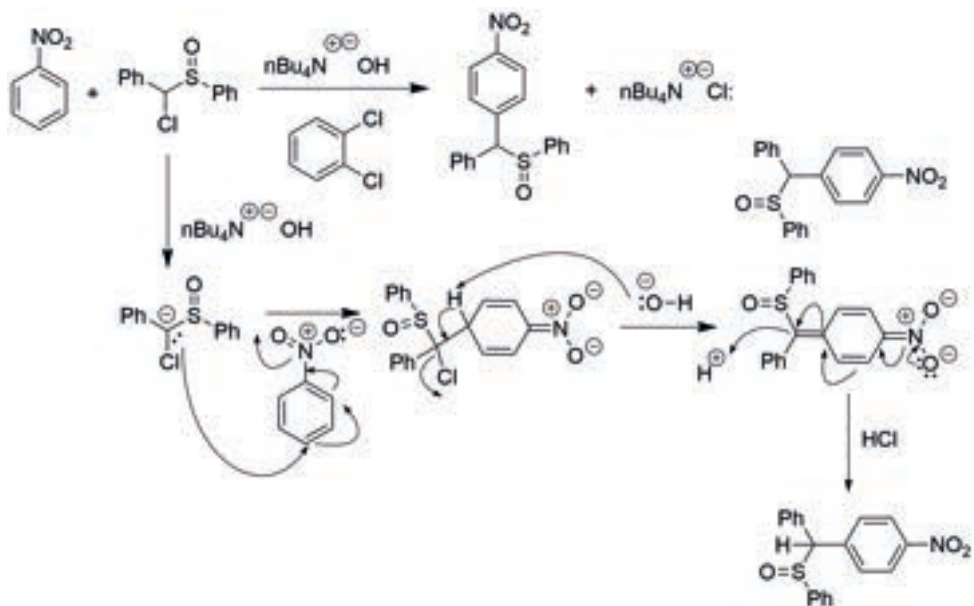
Para la reacción que se muestra en el **Esquema 5.143**, se lleva a cabo una reacción de S_NAr vicaria utilizando como sustrato nitrobenzeno y el α -clorobencil-fenilsulfóxido.



Esquema 5.143 Reacción S_NAr vicaria con nitrobenzeno y el α -clorobencil-fenilsulfóxido.

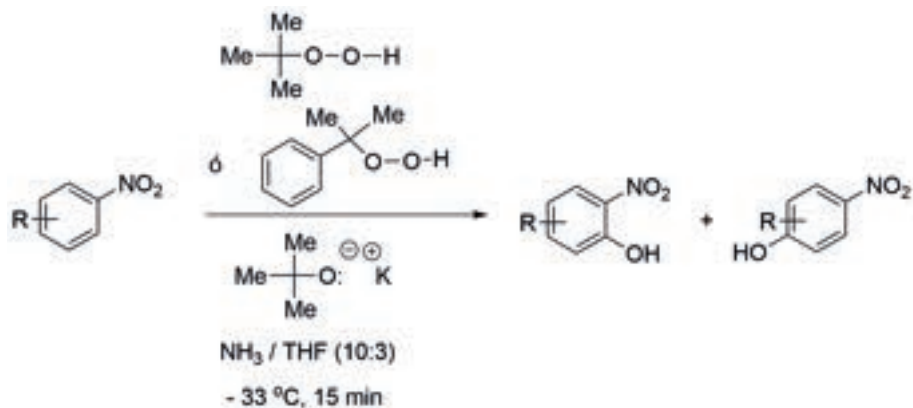
El mecanismo de reacción propuesto se muestra en el **Esquema 5.144**. La primera reacción es un ácido-base, entre el sulfóxido y el anión hidróxido. Formada la base conjugada del nucleófilo, éste se adiciona en posición *para* con respecto al grupo nitro del sustrato, rompiéndose la aromaticidad del mismo. Se elimina el

hidrógeno de la posición *para*, junto con el átomo de cloro, y al acidular la mezcla de reacción, a través de una tautomería, se regenera la aromaticidad.



Esquema 5.144 Mecanismo de la reacción S_NAr vicaria con nitrobenzeno y el α -clorobencil-fenilsulfóxido.

Una aplicación por demás interesante de la S_NAr vicaria es la obtención de fenoles.⁷² Los nitroarenos reaccionan con aniones de los hidroperóxidos de *ter*-butilo y/o cumilo en presencia de bases fuertes para formar *o*- y *p*-nitrofenoles sustituidos. La reacción generalmente procede con altos rendimientos y es de utilidad como método de síntesis de nitrofenoles, **Esquema 5.145**.



Esquema 5.145 Reacción para obtener fenoles a partir de nitrobenzeno a través de una $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ vicaria.

En la **Tabla 5.13** se pueden ver diferentes ejemplos que ilustran la versatilidad del método.

Tabla 5.13 Grupos funcionales estables en la reacción $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ vicaria para formar fenoles.

Sustrato	ROOH	<i>t</i> -BuOk (equiv.)	Producto	Rendimiento (%)
		5		73
		5		62
		5 (1 hora)		6
		2.5		83
		2.5		63

Aunque sólo hay un ejemplo, cuando hay un sustituyente en la posición *orto* al grupo NO₂, la reacción procede, pero con un rendimiento muy bajo.

ESPECTROSCOPIA

INFRARROJO⁷³

Las vibraciones de alargamiento (*stretching*) del enlace N=O en nitroalcanos se presenta cerca de los 1550 cm⁻¹ (asimétrica) y 1365 cm⁻¹ (simétrica). Siendo la banda a 1550 cm⁻¹ la más intensa de las dos.

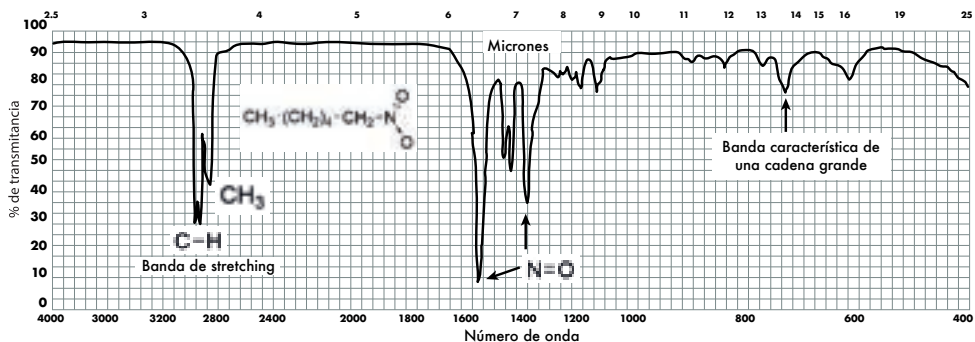
Si el grupo nitro se encuentra unido a un anillo aromático, las vibraciones de alargamiento (*stretching*) del enlace N=O se desplazan hacia abajo, presentando números de onda menores: 1550-1475 cm⁻¹ y 1360-1290 cm⁻¹.

Resumen:

N=O vibraciones de alargamiento asimétrico de 1550-1475 cm⁻¹

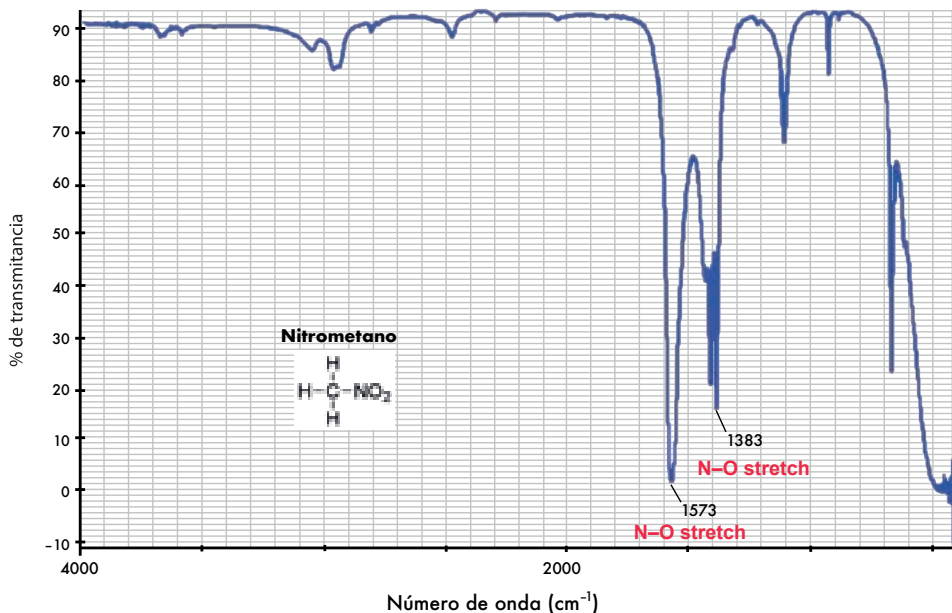
N=O vibraciones de alargamiento simétrico 1360-1290 cm⁻¹

El espectro de infrarrojo del 1-nitrohexano se muestra en el **Espectro 5.1**, en el cual se observan las bandas a 1550 y 1400 cm⁻¹, características del grupo –NO₂.



Espectro 5.1 IR del 1-nitrohexano.

El espectro de infrarrojo del nitrometano se muestra en el **Espectro 5.2**. En éste se observan las bandas a 1573 y 1383 cm^{-1} , características del grupo $-\text{NO}_2$.



Espectro 5.2 IR del nitrometano.

RMN- ^1H

Para un protón CH, adyacente al grupo NO_2 , se observa un desplazamiento químico $\delta = 4.0\text{-}5.0$ ppm, debido al efecto electrotractor, ver **Figura 5.24**.⁷⁴

$\delta = 4.0 - 5.0$ ppm

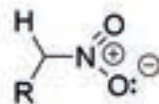
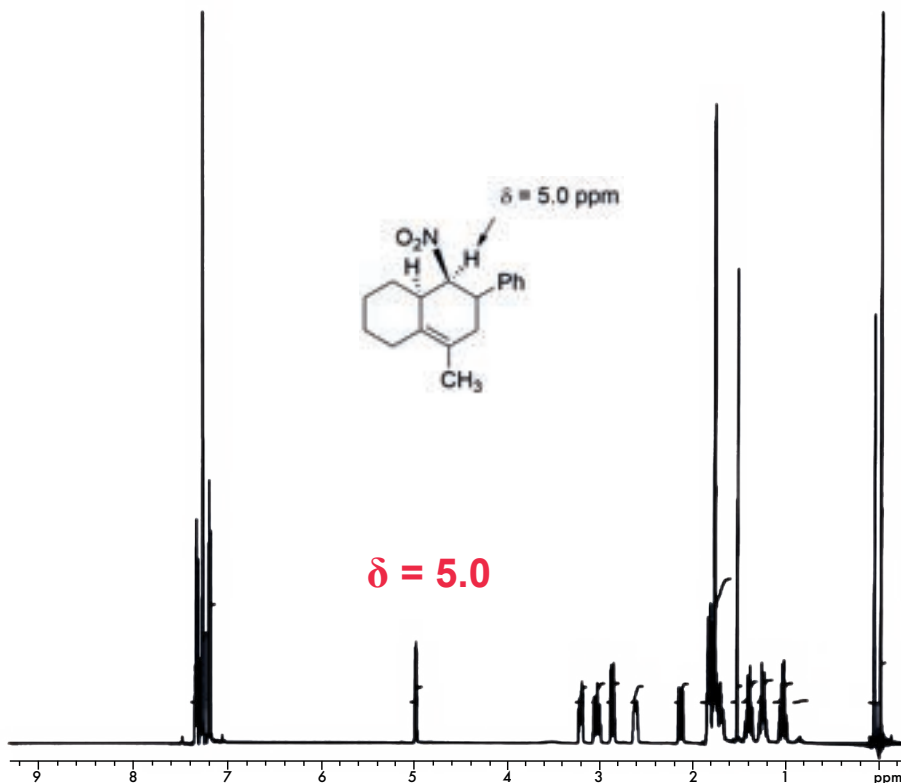


Figura 5.24 Efecto del grupo $-\text{NO}_2$ en el δ de los hidrógenos en el carbono α .

En el **Espectro 5.3**, se muestra el espectro del (1*R*,3*R*,9*S*)-3-fenil-4-metil-1-nitro-4(5)-decaleno, en el que se observa que el δ del H en el carbono 1 (en posición α al grupo $-\text{NO}_2$) es de 5.0 ppm.



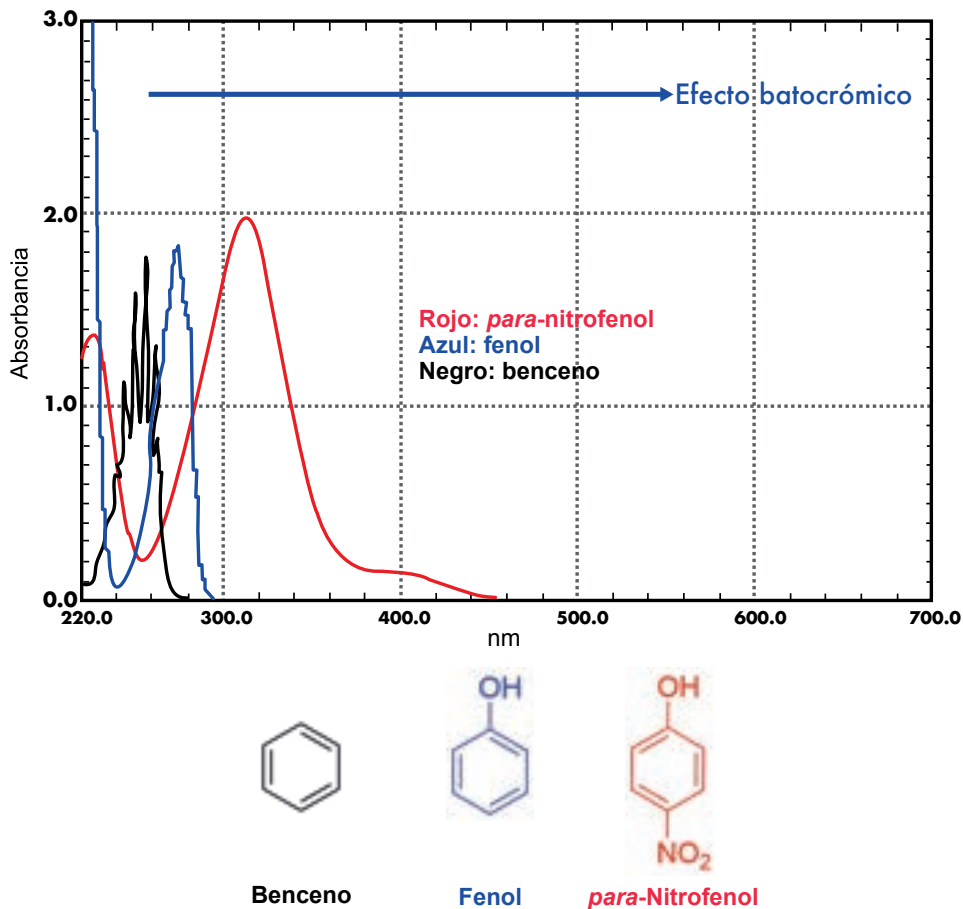
Supplementary Material (ESI) for Chemical Communications
This journal is (c) The Royal Society of Chemistry 2009

Espectro 5.3 RMN-¹H del (1*R*,3*R*,9*S*)-3-fenil-4-metil-1-nitro-4(5)-decaleno.

ULTRAVIOLETA

El grupo nitro da lugar a un desplazamiento pronunciado de la λ en la que se presenta la absorción máxima (ϵ_{max}), hacia longitudes de onda más largas cuando está conjugado a sistemas insaturados π , el cual es un efecto batocrómico. Ésta es la causa por la que los nitrocompuestos con frecuencia

son de color amarillo.⁷⁵ En el **Espectro 5.4**, se observan los espectros de UV del benceno, fenol y *para*-nitrofenol, en los que se observa que con la presencia en el anillo bencénico de los grupos -OH y -NO₂, hay un efecto batocrómico, siendo más importante en el *para*-nitrofenol.



Espectro 5.4 UV de benceno, fenol y *para*-nitrofenol.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Fieser, L.F.; Fieser, M.; *Organic Chemistry*, International Edition, pp 571-587, Reinhold Publishing Corporation, New York, 1956, and Maruzen Company Limited, Tokyo, 1956.
- 2) Brites-Neto, J.; Nieri-Bastos, F.A.; Brasil, J.; Roncato-Duarte, K.M.; Fernandes-Martins, T.; Veríssimo, C.J.; Mar-Barbieri, A.R.; Bahia-Labruna, M.; *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, **2013**, 22[3], 367-372 (Jaboticabal, July/Sept).
<http://dx.doi.org/10.1590/S1984-29612013000300008>
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-29612013000300367
- 3) Fernandes, S.S.; Miranda-Ferreira, F.L.M.; *Acta Tropica*, **2012**, 124, [3], 192-198.
- 4) Parry, R.; Nishino, S.; Spain, J.; *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28, 152-167.
<https://en.wikipedia.org/wiki/Chloramphenicol>
- 5) Wang, A.; Huang, G.; Wang, B.; Lv, K.; Wang, H.; Tao, Z.; Mingliang Liu, M.; Guo, H.; Lu, Y.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2018, 28, 2945-2948.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4511#section=Biological-Test-Results>
- 6) Inglett, G.E.; *J Toxicol Environ Health*, **1976**, 2, 207-14.
<https://en.wikipedia.org/wiki/5-Nitro-2-propoxyaniline>
<http://documents.mx/documents/edulcorantes-55b07d72d4f95.html>
- 7) Roberts, T.J.; *Stroke Genomics*, **2004**, 104, 203.
https://en.wikipedia.org/wiki/Beta-Nitropropionic_acid.
- 8) Fletcher, M.T.; Rafat, A.M.; Al Jassim, R.A.M.; Cawdell-Smith, A.J.; *Agriculture*, **2015**, 5, 427-440.
- 9) Takagi, Y.; Mori, K.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2000**, 11, [6], 578-583.
- 10) Eisner, T.; Alsop, D.; Hicks, K.; Meinwald, J.; Defensive Secretions of Millipeds, Arthropod Venoms, Volume 48 of the series: *Handbook of Experimental Pharmacology* (Handbuch der experimentellen Pharmakologie), pp 41-72.

- 11) Jirošová, A.; Maje, P.; Jančařík, A.; Dolejšová, K.; Tykva, R.; Šobotník, J.; Jiroš, P.; Hanus, R.; *Chembiochem*, 2014, 15, 533-536.
https://www.researchgate.net/publication/259883076_Sphinganine-Like_Biogenesis_of_E_-1-Nitropentadec-1-ene_in_Termite_Soldiers_of_the_Genus_Proprhinotermes
- 12) Carey, F.A.; Giuliano, R.M.; *Organic Chemistry*, 9th ed. Ed. McGraw-Hill Education; NY, USA, 2013.
<http://www.savitapall.com/organic/notes/Functional%20Group%20Notes-Ryder.pdf>
- 13) Ripin, D.H., and Evans, D.A.; *pKa's Tables for Organic Compounds*;
http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf
- 14) Nishiwaki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y.; *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5663-5668.
- 15) Robertson, G.D. Jr.; Mason, D.M.; Corcor, W.H.; *J. Phys. Chem.*, **1955**, 59(8), 683-69.
- 16) Greenwood, N.; Earnshaw, A.; *Chemistry of the elements*. 2nd. ed. Ed. Elsevier Butterworth-Heinemann, Amsterdam, 1997.
https://en.wikipedia.org/wiki/Nitric_acid
- 17) Kornblum, N.; Hardies, D.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1704.
- 18) Kornblum, N.; Jones, W.J.; Hardies, D.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1707.
- 19) Emmons, W.D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5528-5530.
- 20) Hoggett, J.G.; Moodie, R.B.; Penton J. R.; Schofield; K.; *Nitration and aromatic reactivity*, Cambridge University Press, **1971**.
- 21) Mawardi, R.; *Pcrtanika*, **1982**, 5(1), 7-11.
- 22) Davis, M.; Deady, L.W.; Paproth, T.G.; *J. Chem. Educ.*, **1978**, 55(1), 34.
- 23) Straessler, N.A.; *Synthetic Communications*, **2010**, 40, 2513-2519.
- 24) Martin, P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5332-5333.
- 25) Isaacs, N.S.; *Physical Organic Chemistry*, 2nd ed. Ed. Prentice-Hall, **1996**.
- 26) Andreozzi, R.; Canterino, M.; Caprio, V.; Di Somma, I.; Sanchirico, R.; *Organic Process Research & Development*, **2006**, 10, 1199-1204.

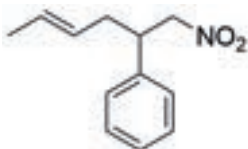
- 27) Onitsuka, S.; Zhi Jin, Y.; Shaikh, A.C.; Hiroshi, F.; Inanaga, J.; *Molecules*, **2012**, *17*, 11469-11483.
- 28) Curphey, T.J.; *Org. Synth.*, **1971**, *51*, 142.
- 29) Henry, L. *Compt. Rend.*, **1895**, *120*, 1265.
- 30) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; de Arriba, M.P.; Torres, M.R.; *ARKIVOC* **2007**, (iv), 285-296.
- 31) Evans, D.A.; Seidel, D.; Rueping, M.H.; Lam, W.; Shaw, J.T.; Downey, C.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12692-12693.
- 32) Ballini, R.; Bosica, G.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 425-427.
- 33) Concellón, J.M.; Bernad, P.L.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5421-5423.
- 34) Künzer, H.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 949.
- 35) Manske, R.H.F.; Johnson, T.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, *51*, 1906-1909
<https://en.wikipedia.org/wiki/Ephedrine>
- 36) Gifford, E.M.; Foster, A.S. Morphology and evolution of vascular plants. 3rd ed. W. H. Freeman and Company, New York, USA, 1996.
http://www.thecompositaehut.com/www_tch/webcurso_spv/familias_pv/gimnospermas/ephedraceae.html
- 37) Nagai, N. & Kanao, A. *Chem.*, **1929**, *470*, 157.
- 38) Hoover, F.W.; Hass, H.B.; *J. Org. Chem.*, **1947**, *12*, 506-507.
- 39) https://en.wikipedia.org/wiki/Arthur_Michael.
- 40) Ranu, B.C.; Banerjee, S.; *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3049-3052.
- 41) [https://en.wikipedia.org/wiki/John_Ulric_Nef_\(chemist\)](https://en.wikipedia.org/wiki/John_Ulric_Nef_(chemist))
- 42) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Petrini, M.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5233-5235.
https://en.wikipedia.org/wiki/Nef_reaction
- 43) Lahmar, N.; Ben Ayed, T.; Bellassoued, M.; Amri, H.; *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2005**, *1*, 11.

- 44) Mundy, B.P.; Ellerd, M.G.; *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, Ed. John Wiley and sons, Inc., New York, NY, 1988.
<http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/nef-reaction.shtml>
- 45) Luchaco-Cullis, C.A.; Hoveyda, A.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 8192-8193.
- 46) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M.C.; Epifano, F.; Rosati, O.; *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 3057-3064.
- 47) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Petrini, M.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5233-5235.
- 48) McMurry, J.E.; Melton, J.; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 4367-4373.
- 49) Morrison, R.; Boyd, R.N.; *Organic Chemistry*, 2nd ed., 1972.
- 50) Nielsen, A.T.; *J. Org. Chem.*, **1962**, *27* (6): 1998-2001.
 Dauben, Jr., H.J.; Ringold, H.J.; Wade, R.H.; Pearson, D.L.; Anderson, Jr., A.G.; *Org. Synth. Coll. Vol.*, **1963**, *4*, 221.
 Senkus, M.; *Ind. Eng. Chem.* **1948**, *40*: 506.
<https://www.organic-chemistry.org/synthesis/N1H/reductionsnitrocompounds.shtml>
- 51) Kende, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1699.
- 52) Banik, B.K.; Mukhopadhyay, Ch.; Venkatraman, M.S.; Becker, F.F.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7243-7246
[https://en.wikipedia.org/wiki/Reductions_with_samarium\(II\)_iodide](https://en.wikipedia.org/wiki/Reductions_with_samarium(II)_iodide).
- 53) Gui, J.; Pan, C-M.; Jin, Y.; Qin, T.; Lo, J.C.; Lee, B.J.; Spergel, S.H.; Mertzman, M.E.; Pitts, W.J.; La Cruz, T.E.; Schmidt, M.A.; Darvatkar, N.; Natarajan, S.R.; Baran, P.; *Science*, **2015**, *348* (6237), 886-891.
- 54) Zheng, J.; Cui, S.; *Organic Lett.*, **2015**, *17*, 4572-4575.
- 55) Adams, R.; Cohen, F.L.; Rees, O.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, *49*, 1093-1099.
- 56) Leicester, H.M.; *J. Chem. Educ.*, **1940**, *17*, 303-306.
- 57) Zinin, N. *Ann. Chem. Pharm.*, **1842**. *44*. 283-287.
idem., **1844**, *52*, 361-362.
idem., **1853**, *85*, 328-329.

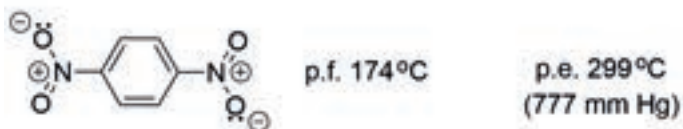
- 58) Weiss, H.M.; *J. Chem. Educ.*, **1966**, 43, 384-385.
- 59) Maity, S.K.; Pradhan, N.C.; Patwardhan, A.V.; *Appl. Catal. A Gen.*, **2006**, 301, 251-258.
- 60) Hojo, M.; Takagi, Y.; Ogata, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 2459-2462.
- 61) Greenwood, N.; Earnshaw, A.; *Chemistry of the elements*. 2nd ed., Ed. Elsevier Butterworth-Heinemann. Amsterdam, 1997.
https://en.wikipedia.org/wiki/Disulfur_monoxide
- 62) Nystrom, R.F.; Brown, W.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3738-3740.
- 63) Di Gioia, M.L.; Leggio, A.; Guarino, I.F.; Leotta, V.; Romio, E.; Liguori, A.; *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 5341-5344.
- 64) Hart, M.E.; Suchland, K.L.; Miyakawa, M.; Bunzow, J.R.; Grandy, D.K.; Scanlan, T.S.; *Med. Chem.*, **2006**, 49, 1101-1112.
- 65) Rahaim, R.J.; Maleczka, R.E. (Jr.), *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5087-5090.
- 66) https://en.wikipedia.org/wiki/Jakob_Meisenheimer#/media/File:Jakob_Meisenheimer.jpg
- 67) Lennox, A.J.J.; *Angew. Chem.*, Int. Ed., 2018, 57, 4686-4688.
http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/en/ch/12/oc/vlu_organik/aromaten/reaktionen/reaktionen_aromaten.vlu/Page/vsc/en/ch/12/oc/aromaten/reaktionen/ar_sn/mechanismus/mechanismus.vscml.html
- 68) Chalone, R.; *Organic Chemistry: A Mechanistic approach*, Ed. CRC Press, **2014**.
- 69) <http://150dle.rae.es/?id=bjqD0OK>
- 70) Małosza, M.; Winiarski, J.; *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20 [8], 282-289.
- 71) Małosza, M.; *Pure & Appl. Chem.*, **1997**, 69, [3], 559-564.
- 72) Małosza, M.; Sienkiewicz, K.; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4199-4208.
- 73) <http://orgchemboulder.com/Spectroscopy/irtutor/nitrosir.shtml>
- 74) Wade, P.A.; Pipic, A.; Santhanaraman, M.; Le, H.T.; *Chem. Commun.*, **2009**, 3531-3532.
- 75) <http://www.shimadzu.com/an/uv/support/uv/ap/apl.html>

PROBLEMAS DE NITROCOMPUESTOS

1. ¿Cuál es el nombre del siguiente compuesto?



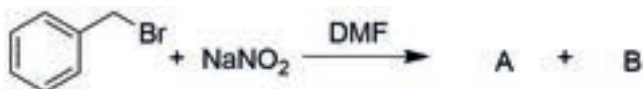
- a) (*E*)-2-fenil-4-nitrohexeno
 - b) (*Z*)-5-fenil-6-nitro-2-hexeno
 - c) (*E*)-5-fenil-6-nitro-2-hexeno
 - d) (*Z*)-1-nitrometil-4-fenilpenteno
2. Los isómeros del dinitrobenceno presentan los siguientes puntos de transición:

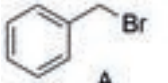
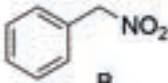
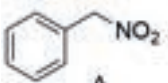
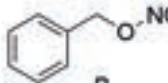
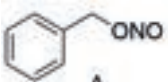
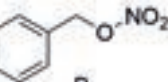
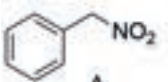
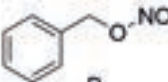


Para poder explicar el hecho de que el isómero *para* presenta el mayor punto de fusión (transición fase sólida a fase líquida) con respecto a los otros dos isómeros, se considera que:

- a) este isómero forma una buena red cristalina, ya que no hay impedimento entre los dos grupos nitro.
 b) este isómero presenta un $\mu = 0$ D, debido a que se anulan los momentos dipolo de cada grupo nitro.





3. ¿Cuáles son las estructuras de los productos de la siguiente reacción?



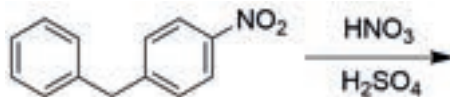
a)	 	b)	 
c)	 	d)	 

4. ¿Cuál sería la mejor manera para efectuar la siguiente transformación?



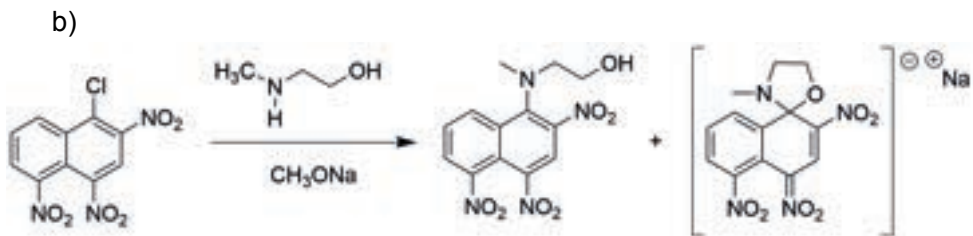
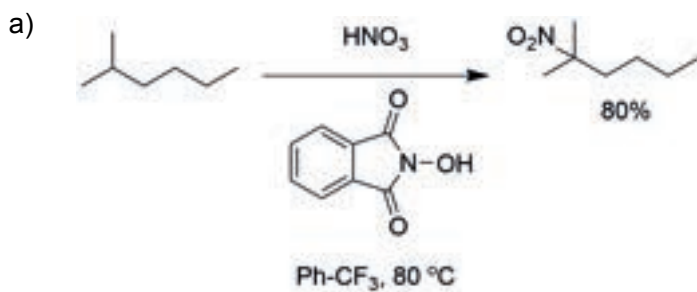
a)	1)  NO ₂ , NaOH 2) H ₂ , Pd (C), EtOH
b)	1)  NO ₂ , NaOH 2) NaBH ₄
c)	1)  NO ₂ , NaOH 2) H ₂ , Pd (C), EtOH
d)	1) H ₂ , Pd (C), EtOH 2)  NO ₂ , NaOH

5. Indique cuál es la estructura del producto principal en la reacción de mononitración del siguiente compuesto:

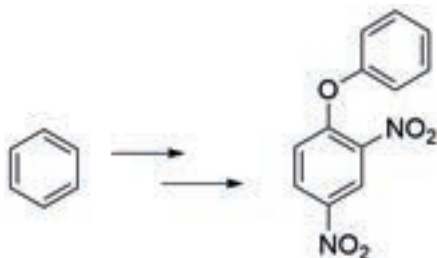


a)		b)	
c)		d)	

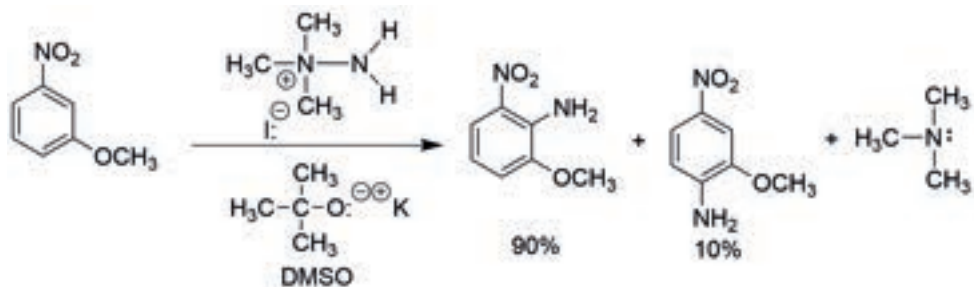
6. Proponga mecanismos de reacción razonables para cada una de las siguientes transformaciones:



7. ¿Cómo llevaría a cabo la siguiente transformación?



8. Proponga un mecanismo de reacción razonable para la siguiente transformación:



CAPÍTULO 6

COMPUESTOS CON AZUFRE

IMPORTANCIA DE LOS COMPUESTOS CON AZUFRE

La (L)-cisteína es un aminoácido semi-esencial, lo que significa que puede ser sintetizado por los humanos. El grupo tiol (-SH) de la cisteína es nucleofílico y fácilmente oxidable. La reactividad aumenta cuando el tiol se encuentra ionizado ($-S: ^{\ominus}\oplus H$) y los residuos de cisteína en proteínas tienen valores de pH cercanos a 7, por lo que a menudo los grupos tioles se encuentran en forma reactiva en la célula. Debido a su alta reactividad, el grupo tiol de la cisteína presenta numerosas funciones biológicas, *e.g.* la formación de los puentes disulfuro tienen un papel importante en el ensamblaje y la estabilidad de algunas proteínas (ver **Figura 6.1**).¹

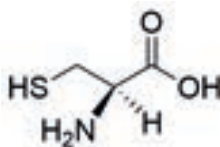


Figura 6.1 Estructura de la L-cisteína.

Junto a la cisteína, la metionina es uno de los dos aminoácidos proteínogénicos que contienen azufre (**Figura 6.2**). Éste se transforma en el derivado S-Adenosil metionina (SAM), el cual actúa como un donador de grupos metilo (la SAM también es usada por las plantas en la síntesis del etileno, en un proceso conocido como *ciclo de la metionina* o *ciclo de Yang*). La metionina es un intermediario en la biosíntesis de la cisteína, la carnitina, la taurina, la lecitina, la fosfatidilcolina y otros fosfolípidos. La deficiencia de metionina puede causar aterosclerosis.²

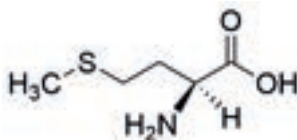


Figura 6.2 Estructura de la metionina.

La S-adenosil metionina (SAM, SAME, SAM-e) es un co-sustrato común que interviene en la transferencia de grupos metilo (**Figura 6.3**).

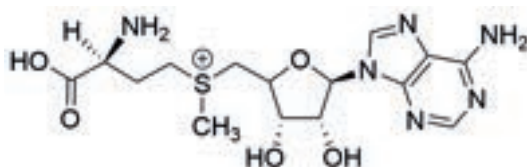


Figura 6.3 Estructura de la S-adenosil metionina.

El glutatión, **Figura 6.4**, es un tripéptido no proteínico. Es un antioxidante que ayuda a proteger las células de especies reactivas de oxígeno como los radicales libres y los peróxidos.³

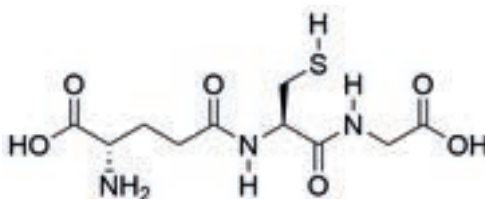


Figura 6.4 Estructura del glutatión.

El (*R*)-litolipineol se encuentra en los compuestos volátiles de la toronja y de una especie de durazno extra (melocotón), ver **Figura 6.5**. Se utiliza en perfumería y en la industria de los aromas para impartir aromas y sabores cítricos.⁴

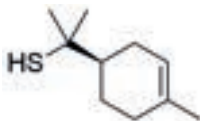


Figura 6.5 Estructura del (*R*)-litolipineol.

La secreción defensiva del zorrillo rayado (*Mephitis mephitis*) se compone de siete componentes volátiles principales; éstos se pueden dividir en dos grupos principales: tioles y derivados de acetato de estos tioles.

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2naKs1R> para que veas una foto del zorrillo rayado (*Mephitis mephitis*).

Dos de los tioles que son los responsables del fuerte olor repelente de la secreción son: (*E*)-2-buteno-1-tiol y 3-metil-1-butanotiol. Hay un tercer tiol, 2-quinolinmetanotiol, el cual no es tan oloroso debido a su baja volatilidad; de hecho, los grandes tioles no activan el receptor olfativo humano. La estructura química de estos tres compuestos y el porcentaje en el que se encuentran dentro de secreción defensiva se muestra en la **Figura 6.6**.⁵

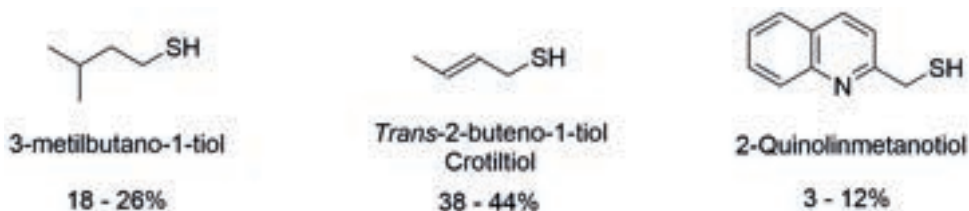


Figura 6.6 Estructuras de los derivados de tioles que se encuentran dentro de la secreción del zorrillo.

DERIVADOS DE AZUFRE COMO PRODUCTOS NATURALES

Dentro de los compuestos de la fracción volátil de la trufa, se ha detectado el dimetiltiocetal del formaldehído, **Figura 6.7**.⁶



Figura 6.7 Estructura del dimetiltiocetal del formaldehído.

Conoce más en línea:

Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/30R6GEh> para que conozcas más sobre la química de la trufa negra en un artículo publicado en Elsevier.

UNIONES S-S EN LA QUERATINA (CABELLO, UÑAS)

La elasticidad es la propiedad más importante de la queratina. En la corteza, la capa intermedia, que es la parte más resistente de pelo, las fibras, enrolladas en espiral, permiten que el cabello se estire como un resorte y, a continuación, vuelva con facilidad a su longitud inicial. Estas propiedades están relacionadas con las estructuras secundarias y terciarias que se encuentran dentro de las proteínas (ver **Figura 6.8**).

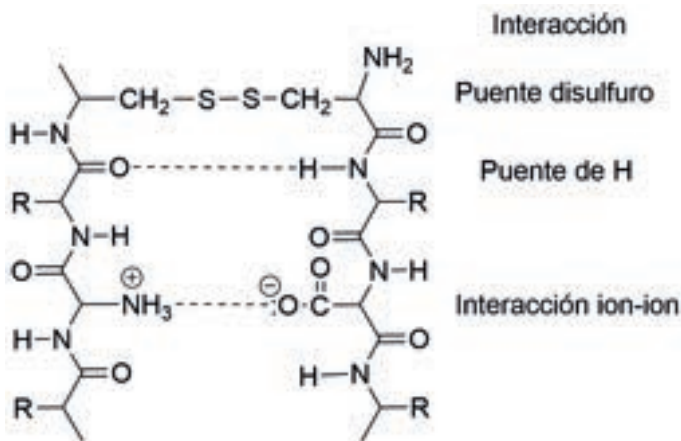


Figura 6.8 Estructuras secundaria y terciaria de una proteína.

La queratina es una proteína importante, ya que la piel, vello, cabello y uñas están hechas a partir de ella. Aparte de que la queratina está presente en tejidos que presentan diversas características físicas, también desempeña una amplia variedad de funciones dentro del cuerpo, tales como la curación por regeneración, el crecimiento celular, la señalización celular y la apoptosis (muerte

celular). Originalmente, se pensaba que toda la queratina aislada de diferentes fuentes iba a ser el mismo tipo de proteína, pero se ha descubierto que en realidad hay 54 expresiones genéticas diferentes en los seres humanos.

Diferentes tipos de queratina

Aunque hay muchas formas diferentes de queratina, éstas se pueden dividir en dos tipos básicos:

1. El primer tipo es el que forma las porciones exteriores endurecidas del cuerpo, tales como el cabello y las uñas. Estas proteínas se llaman *queratinas tricocíticas*, lo que significa que son mucho más duras que el segundo tipo. Estas estructuras no presentan sensibilidad, con excepción de las de la piel, debido a que los nervios se extienden precisamente por debajo de ésta. Son muy altas en contenido de azufre.
2. El segundo tipo incluye a todas las queratinas “blandas”, las citoqueratinas, que dentro del cuerpo se combinan con las células epiteliales para conseguir funciones especiales. Las células epiteliales se refieren a cualquier célula que forma el revestimiento de una cavidad tal como los pulmones o de un folículo piloso. Realizan tareas especiales como el cierre de una herida, la división celular, la apoptosis y más. Las queratinas epidérmicas (piel) entran en esta categoría debido a que la epidermis es mucho más suave que las uñas, etc.⁷

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2Ovg4ef> para que conozcas más sobre la proteína queratina, en un video realizado por el Instituto Tecnológico de Sonora.

De acuerdo con un estudio realizado en 2008, casi la mitad de todas las queratinas residen en los folículos pilosos. Estas proteínas juegan un papel crucial durante la formación y maduración del cabello durante las tres etapas de crecimiento del mismo:

Anágena. Durante esta fase inicial, las queratinas ayudan en forma directa a la actividad mitótica de las células epiteliales (tasa de división celular). Una queratina específica, en particular la llamada K17, es la responsable de la persistencia de la fase anágena (crecimiento) del estado en los folículos pilosos.

Catágena. En esta segunda fase, el folículo del pelo comienza a encogerse. La queratina es la responsable de la apoptosis controlada (muerte celular) que hace que las estructuras en el folículo piloso puedan ser destruidas, de tal manera que el folículo puede reducir de tamaño en preparación para la siguiente fase. Cuando se madura el cabello, también comienza a sufrir la queratinización, un proceso en el que la queratina se funde con el cabello para proporcionar durabilidad y soporte estructural. En esencia, estas proteínas especializadas ayudan a anclar el cabello en el cuero cabelludo.

Telógena. Para esta última fase, el cabello está totalmente compuesto de queratina, y ahora está listo para salirse del cuero cabelludo. Al igual que las uñas y la capa externa de la piel, el pelo se ha vuelto completamente endurecido y ya no está “vivo”.

Piel. La epidermis (la capa más externa de la piel) está hecha de queratinocitos amortiguados, que son células epiteliales a las que se ha asignado una tarea especializada: viajar hacia arriba desde los niveles inferiores de la piel hasta formar la epidermis.⁸

FÁRMACOS

En 2015, dentro de las diez drogas más vendidas en los Estados Unidos, siete de éstas contienen azufre dentro de su estructura, **Figura 6.9**.⁹

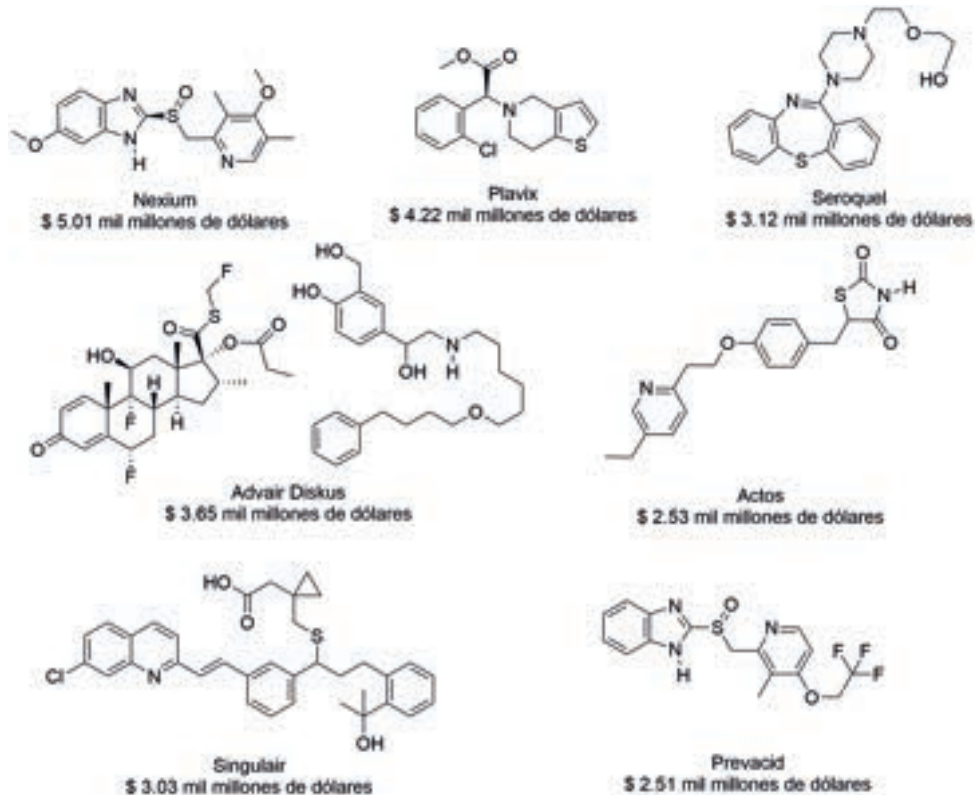


Figura 6.9 Compuestos de azufre que se encontraban entre las drogas más vendidas en 2015, las cifras corresponden a las ganancias obtenidas por las farmacéuticas ese año, en los Estados Unidos.

Nexium

Está aprobado para tratar el reflujo ácido frecuente, úlceras de estómago, esófago dañado y el trastorno de reflujo gastroesofágico (ERGE). En enero de 2015, la Food and Drug Administration aprobó el primer genérico de Nexium (esomeprazol).¹⁰

Plavix

Pertenece a un grupo de medicamentos denominados *antiagregantes plaquetarios*. Las plaquetas son unas células muy pequeñas que se encuentran en la

sangre y se agregan cuando la sangre se coagula, al prevenir dicha agregación, estos medicamentos reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos (un proceso denominado trombosis).¹¹

Seroquel

La quetiapina (marca comercial original Seroquel®; genérico bioequivalente: Quetidin®) es un fármaco neuroléptico perteneciente al grupo de los antipsicóticos atípicos, utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia y de los episodios maníacos y depresivos severos del trastorno bipolar.¹²

Advair Diskus

Contiene fluticasona, un esteroide que impide la liberación de sustancias en el cuerpo que causan inflamación, y salmeterol, un broncodilatador que relaja los músculos de las vías respiratorias para mejorar su función. Advair se utiliza para prevenir los ataques de asma o el empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la cual se asocia con la bronquitis crónica y/o enfisema. El Advair Diskus y el Advair HFA se usa en adultos y niños, el primero está indicado para infantes mayores de cuatro años y el segundo para mayores de 12 años.¹³

Actos

Contiene Pioglitazona, un medicamento que se usa para controlar los niveles de azúcar en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de la insulina). Este tipo de diabetes se presenta generalmente en los adultos. Actos permite que el cuerpo utilice mejor la insulina que produce y los comprimidos pueden utilizarse solos o en combinación con Metformina o alguna Sulfonilurea, ambos también son antidiabéticos orales. Actos se puede emplear en combinación con la insulina.¹⁴

Singulair

Su nombre genérico es Montelukast. Es un inhibidor de los leucotrienos, químicos que libera el cuerpo cuando se respiran alérgenos (como el polen) que causan hinchazón en los pulmones y constricción de los músculos alrededor del aparato respiratorio, lo que puede resultar en síntomas como asma. Montelukast se usa para prevenir un ataque de asma en adultos y niños de 12 meses o mayores; también evita el broncoespasmo causado por el ejercicio en adultos y niños mayores de seis años de edad; así mismo, se emplea en el tratamiento de los síntomas de alergias perennes en adultos o en niños mayores de seis meses. Incluso se usa para tratar los síntomas de alergias estacionales en adultos y niños que tienen al menos dos años.¹⁵

Prevacid

Su nombre genérico es Lansoprazol, de venta libre y sin prescripción médica (Prevacid OTC), se usa para tratar la acidez estomacal frecuente que se presenta dos o más días de la semana y no para el alivio inmediato de los síntomas de la acidez.¹⁶ El Omeprazol reduce la cantidad de ácido producido en el estómago (es un inhibidor de la bomba de protones), a diferencia del Lansoprazol que se usa en el tratamiento y la prevención de las úlceras del estómago y el intestino, la esofagitis erosiva (daño al esófago por el ácido estomacal) y otras condiciones relacionadas con un exceso del ácido estomacal, como en el síndrome de Zollinger-Ellison.

ESTADOS DE OXIDACIÓN

Como se puede ver en la **Tabla 6.1**, el azufre es un elemento muy versátil, ya que presenta diferentes estados de oxidación, así como diferentes números de coordinación.

Tabla 6.1 Estructuras de diversos compuestos de azufre, clasificados en función del estado de oxidación del átomo de azufre.

Compuestos de azufre								
Estado de oxidación	S(II)			S(IV)		S(VI)		
Número de Coordinación	0	1	2	3	4	4	6	7
Ejemplo	S ²⁻	RS ⁻	R ₂ S	R ₂ S=O	SF ₄	R ₂ SO ₂	SF ₆	SF ₇ ⁻

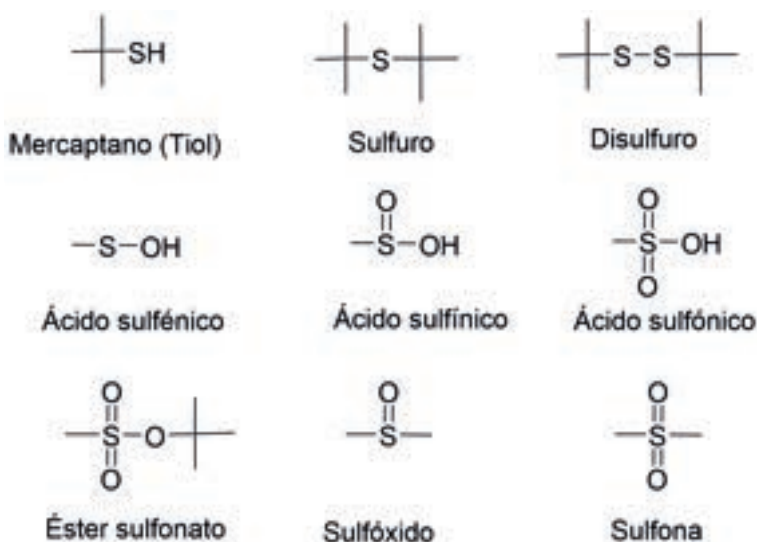


Figura 6.10 Estructura y nombre de diferentes compuestos de azufre.

ESTADOS DE OXIDACIÓN DEL AZUFRE EN COMPUESTOS ORGÁNICOS¹⁷

En la **Tabla 6.2**, se muestran las fórmulas desarrolladas de diferentes compuestos de azufre, los cuales se van a discutir en el presente capítulo.

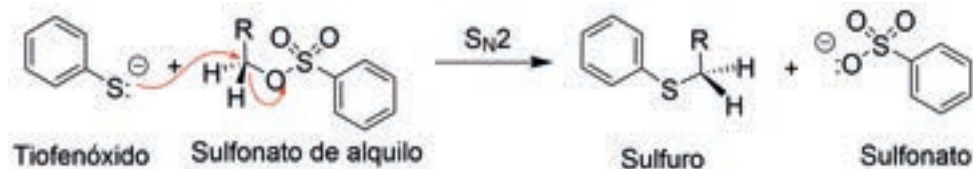
Tabla 6.2 Fórmulas desarrolladas de diferentes compuestos de azufre.

- 2	- 1	0	+ 2	+ 4	+ 6
H-S-H	R-S-S-R Disulfuro	S ⁰	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{S}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ Sulfona	SO ₂	SO ₃
R-SH Mercaptano (tiol)		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{S}-\text{R} \end{array}$ Sulfóxido	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{S}-\text{OH} \end{array}$ Ácido sulfínico	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{S}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ Ácido sulfónico	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{S}-\text{O}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ Éster sulfato
R-S-R Sulfuro		R-S-OH Ácido sulfínico		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{S}-\text{O}-\text{R} \end{array}$ Éster sulfito	
$\begin{array}{c} \oplus \\ \\ \text{R}-\text{S}-\text{R} \\ \\ \text{R} \end{array}$ Sal de sulfonio					

Nucleófilo y nucleófilo

El azufre es un excelente nucleófilo, debido a su baja electronegatividad y a su alta polarizabilidad.

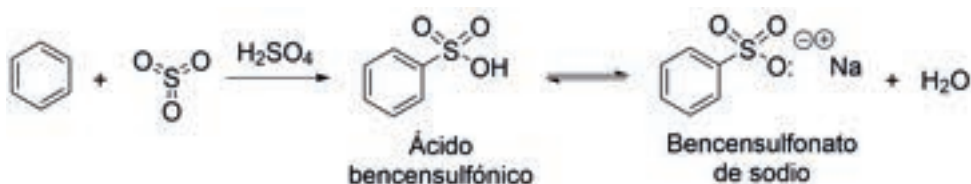
En la reacción del **Esquema 6.1**, hay dos reactivos, los cuales poseen dos tipos diferentes de átomos de azufre. En el primero de ellos está el tiofenóxido, uno de los mejores nucleófilos, debido a lo ya comentado anteriormente (páginas 35 a 37). En el otro compuesto se tiene un sulfonato de alquilo, en el que está presente el grupo bencensulfonato, con un átomo de azufre muy oxidado (estado de oxidación +5), esto implica que, si se elimina la base conjugada (grupo bencensulfonato), éste es una base muy débil y un excelente nucleófilo.



Esquema 6.1 Diferentes átomos de S, actuando uno como sustrato y otro como reactivo en una reacción S_N2.

Azufre en compuestos actuando como electrófilo (S_EAr)

En las reacciones de sulfonación, el azufre presenta un alto estado de oxidación (+6) y es un excelente electrófilo para llevar a cabo reacciones de sulfonación en medio ácido, **Esquema 6.2**.



Esquema 6.2 Reacción de sulfonación de benceno, empleando SO_3 como electrófilo.

OTROS COMPUESTOS

A. TIOLES Y TIOÉTERES

TIOLES RSH

Los tioles en particular son compuestos con olor desagradable, *e.g.* el crotiltiol y el preniltiol están presentes en las excreciones de los zorrillos, como ya se había comentado.⁵ Por otro lado, pueden tener olores agradables como en los granos de café tostado como el furfural mercaptano, en bajas concentraciones (**Figura 6.11**).¹⁹

Mercaptano presente:

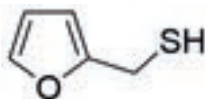


Figura 6.11 Estructura del furfural mercaptano.

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/356k6iY> para aprender sobre la química del café.

El metanotiol es liberado durante la descomposición de la materia orgánica en los pantanos, **Figura 6.12**. Además, está presente en el gas natural de ciertas regiones, así como en el alquitrán y en algunos tipos de petróleo crudo.^{20, 21, 22}

Mercaptano presente:



Figura 6.12 Estructura del metilmercaptano.

El etilmercaptano se adiciona al gas natural. Nuestro sentido del olfato puede detectar concentraciones tan bajas como 1 parte en 50 billones de partes de aire.²³

Mercaptano presente:

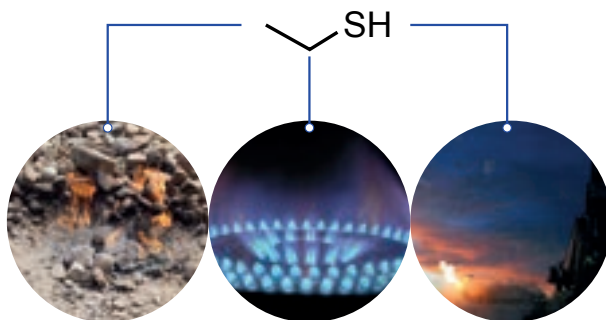
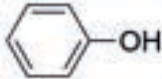
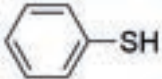
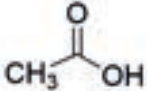
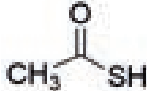


Figura 6.13 Estructura del etanotiol o etilmercaptano.

PROPIEDADES ÁCIDO-BASE²⁴ DE LOS TIOLES

Los tioles son compuestos relativamente ácidos. Comparados con sus compuestos análogos con átomos de oxígenos, se observan los valores de pKa que se muestran en la **Tabla 6.3**:

Tabla 6.3 Comparación de los valores de pKa de compuestos oxigenados vs azufrados.

Compuesto	pKa	Compuesto	pKa
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OH}$	16	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-SH}$	10.5
	10		6.5
	4.7		3.3

Un tiol es 10^5 veces más ácido que el alcohol, debido a la mayor longitud del enlace S-H, además de que es más fácil la solvatación sobre un átomo más polarizable (el S). El enlace S-H es débil. La energía de disociación de los enlaces O-H y S-H se muestra en la **Tabla 6.4**.²⁵

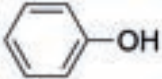
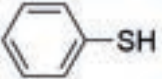
Tabla 6.4 Energías de disociación, enlaces O-H y S-H.

Enlace	D (kJ/mol)
O-H	436
S-H	367

Los tiolatos presentan una alta nucleofilicidad. Los tioles y los tiolatos se consideran que son suaves, ya que presentan una alta polarizabilidad, de acuerdo con la teoría HSAB de Pearson.

Tabla 6.5 Energías de enlace. Compuestos con enlaces O-H y -SH.

Energía de enlace (kJ mol⁻¹)

Compuesto	E (kJ/mol)	Compuesto	E (kJ/mol)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-SH}$	435	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OH}$	364
	356		314

De acuerdo con los valores mostrados en las **tablas 6.3, 6.4 y 6.5**, (D, E o pKa), los tioles se disocian con mayor facilidad que los correspondientes compuestos oxigenados, ya que al tener el enlace una menor energía, los tiolatos correspondientes se forman con facilidad, ya que se forma una base más débil.^{22, 23, 24}

CLASIFICACIÓN DE LOS TIOLES²⁶

Al igual que los alcoholes, los tioles se clasifican en función del tipo de grupo alquilo al que está unido dicho grupo, **Figura 6.14**.

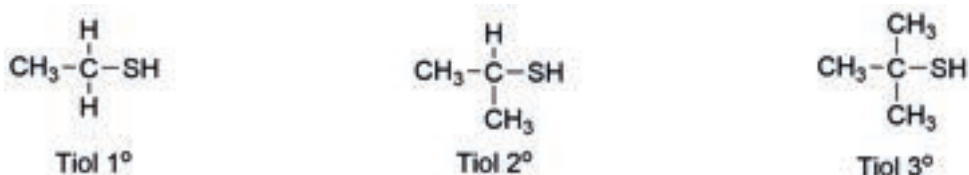


Figura 6.14 Clasificación de los tioles.

NOMENCLATURA

Cuando un grupo tiol es un sustituyente en un alcano, hay varias maneras de nombrar el tiol resultante. Por ejemplo, el tiol que se muestra en la **Figura 6.15**.



Figura 6.15 Estructura del tiol más simple.

- a) IUPAC: se adiciona el sufijo *-tiol* al nombre del alcano, metanotiol (cuya estructura se muestra en la **Figura 6.15**).
- b) Común: considera a los tioles como derivados de los alcoholes correspondientes, y se nombra el grupo alquilo seguido de la palabra *mercaptano*, siempre tomando como base el nombre del alcohol equivalente, **Figura 6.16**.



Figura 6.16 Nomenclatura común de tioles.

- c) Cuando se subordina a otros grupos funcionales, se describe el grupo como un prefijo y se utilizan los términos *sulfanilo* o *mercapto*.

Por ejemplo, en la **Figura 6.17** se muestra la mercaptopurina.

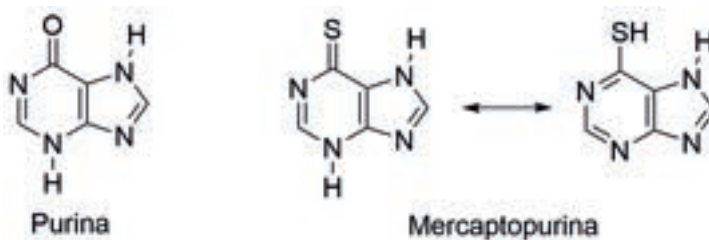


Figura 6.17 Nomenclatura cuando el tior no es el grupo funcional importante.

PROPIEDADES FÍSICAS

Fuerzas intermoleculares. Las diferencias en electronegatividad entre S e H son muy bajas; sin embargo, entre O e H son más altas:

S-H es un enlace covalente no polar
 O-H es un enlace covalente polar

En el caso de los tioles, como ya se comentó, las fuerzas intermoleculares son muy débiles, ya que la longitud del enlace S–H es muy grande, comparadas con sus alcoholes equivalentes, **Tabla 6.6**.

Tabla 6.6 Puntos de transición líquido-gas de tioles comparados con alcoholes.

Tiol (R-SH)	p.e. (°C)	Alcohol (R-OH)	p.e. (°C)
Metanotiol	6	Metanol	65
Etanotiol	35	Etanol	78
1-Butanotiol	98	1-Butanol	117

Si consideramos la masa molar del metanol (alcohol metílico) y el metanotiol, el tiol debería tener el punto de transición líquido-gas más alto (punto de ebullición) debido a que tiene una masa molar más alta, **Figura 6.18**.



Figura 6.18 Pesos moleculares del alcohol metílico y metilmercaptano.

Los puntos de transición líquido-gas (p.e.) son los que se muestran en la **Figura 6.19**.



Figura 6.19 Puntos de ebullición, alcohol metílico y metilmercaptano.

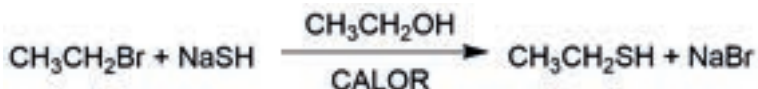
Esta diferencia se explica en el hecho de que en los alcoholes el enlace O-H está más polarizado, por la diferencia de electronegatividad entre los dos átomos, comparado con el enlace S-H.²⁴

MÉTODOS DE SÍNTESIS

1. A partir de haluros de alquilo

1.1 Por reacción con bisulfuro de sodio

La reacción de haluros de alquilo con bisulfuro de sodio permite obtener los tioles correspondientes, bajo condiciones $\text{S}_{\text{N}}2$, en las que los mejores sustratos son haluros de metilo o de un alquilo primario y, ya con dificultad, los haluros de alquilo secundarios, con los cuales ya puede haber reacciones en competencia, **Esquema 6.3**.^{27, 28}



Esquema 6.3 Obtención de tioles a partir de haluros de alquilo. Reacción $\text{S}_{\text{N}}2$.

El problema principal es que, en medio básico, los tioles formados son muy ácidos, y forman los tiolatos correspondientes, los que también compiten con el anión bisulfuro para formar los sulfuros de dialquilo correspondientes, **Esquema 6.4**.



Esquema 6.4 Reacción entre un haluro de alquilo y H_2S en medio básico.

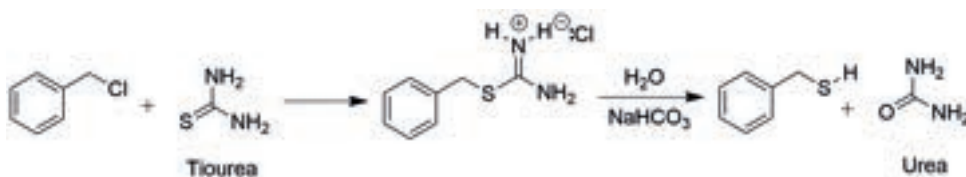
En un laboratorio de investigación, la síntesis del bisulfuro de sodio se lleva a cabo por la reacción de metóxido de sodio y ácido sulfhídrico, **Esquema 6.5**.²⁹



Esquema 6.5 Formación del bisulfuro de sodio.

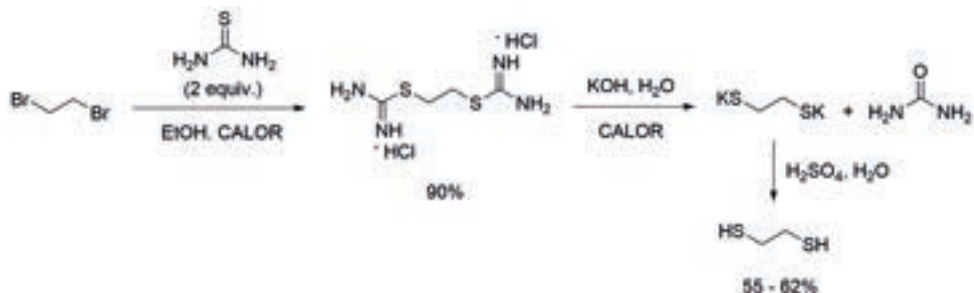
1.2 Con tiourea

Para evitar el problema de la formación del sulfuro de dialquilo, se ha descrito un método que plantea el uso de tiourea, en lugar del bisulfuro de sodio. La ventaja de emplear la tiourea es que ésta sólo se puede monoalquilar, al formarse la sal de S-2-bencilisotiuronio. Este intermediario se puede descomponer en presencia de una base en medio acuoso, para formar el tiol correspondiente y urea como subproducto (ver **Esquema 6.6**).



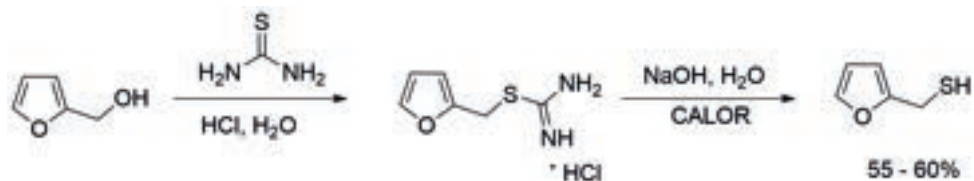
Esquema 6.6 Formación de tioles empleando tiourea.

El método es tan versátil que inclusive se puede utilizar con un sustrato como un dihaluro de alquilo, e.g. 1,2-dibromoetano, para formar en primer lugar la sal de diisotiuronio correspondiente y después de una posterior hidrólisis en medio básico y acidulación, se obtuvo el etanoditiol, **Esquema 6.7**.³⁰



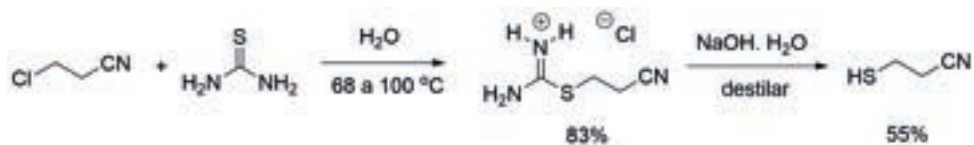
Esquema 6.7 Obtención de un ditiol, a partir de un dihaluro, empleando tiourea.

Se ha descrito la reacción, utilizando como materia prima un alcohol en lugar del correspondiente haluro de alquilo. En la reacción que se muestra en el **Esquema 6.8**, se utiliza como sustrato el alcohol 2-furfúrico, en medio ácido, el cual se hace reaccionar con tiourea bajo condiciones S_N1 para formar así el intermediario, la sal de isotiuronio (cloruro de S-2-furfurilisotiuronio). Después de la hidrólisis con hidróxido de sodio, se obtiene el 2-furfurilmercaptano.³¹



Esquema 6.8 Obtención de 2-furfurilmercaptano.

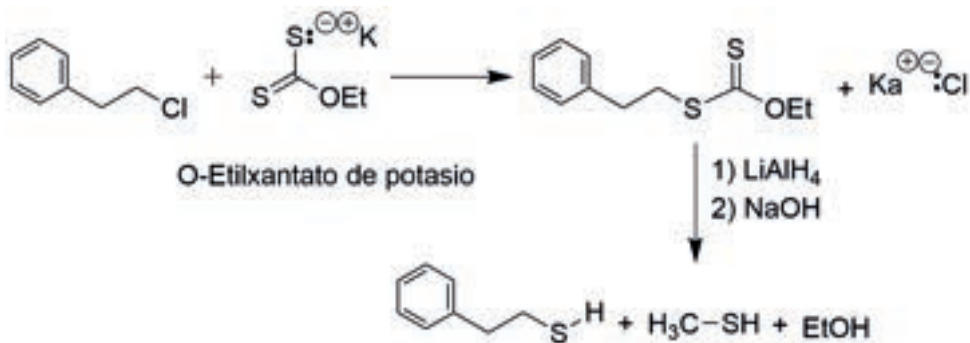
El método se utilizó con un sustrato que también contenía un grupo nitrilo, el cual fue estable durante todo el proceso. La primera reacción con tiourea permitió obtener el cloruro de S-2-cianoetilbencilisotiuronio. La hidrólisis básica de este cloruro dio lugar al β -mercaptopropionitrilo, **Esquema 6.9**.³²



Esquema 6.9 Obtención del β -mercaptopropionitrilo.

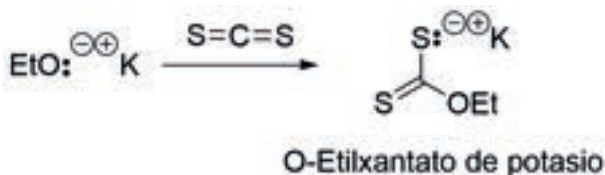
1.3 Con O-etilxantato de potasio (ditiocarbonato de O-alquilo)

En la reacción que se muestra en el **Esquema 6.10**, se obtiene el 2-feniletanotiol (feniletilmercaptano) a partir del 2-cloro-1-feniletano:



Esquema 6.10 Formación del 2-feniletanotiol a partir del 2-cloro-1-feniletano y ditiocarbonato de O-Etilo.

Los O-alquixantatos de S-sodio o potasio se pueden obtener a través de la reacción de un alcóxido con disulfuro de carbono, **Esquema 6.11**.³³



Esquema 6.11 Obtención del O-etilxantato de potasio.

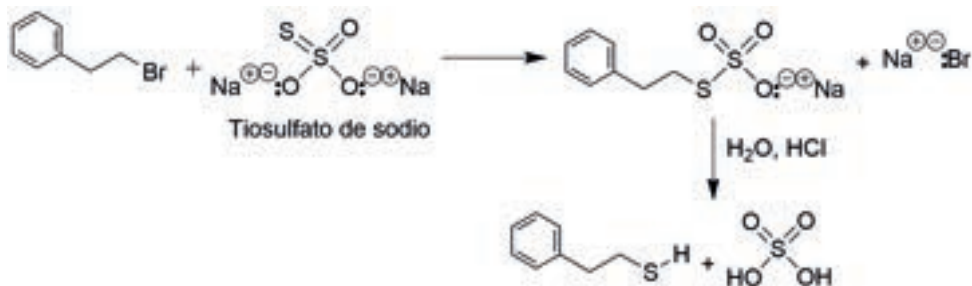
1.4 Con tiosulfato de sodio

Otra aproximación para evitar el problema de la formación de los sulfuros de dialquilo hace uso del tiosulfato de sodio, también conocido como sal de Bunte, **Esquema 6.12**.³⁴

Conoce más en línea:



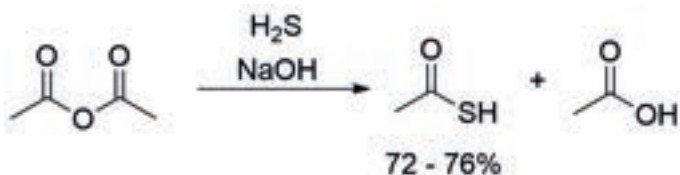
Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2LN94rj> para leer una breve semblanza del químico alemán Hans Hugo Christian Bunte.³⁵



Esquema 6.12 Formación de tioles con el tiosulfato de sodio (sal de Bunte).

1.5 Con tioacetato de sodio

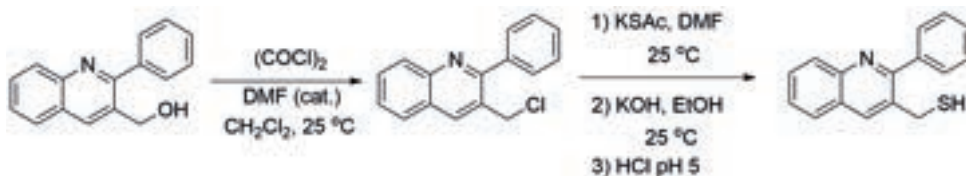
Otra manera de evitar el problema de la formación de los sulfuros de dialquilo hace uso del ácido tioacético, el que se puede obtener a partir del anhídrido acético, **Esquema 6.13**.³⁶



Esquema 6.13 Formación del ácido tioacético.

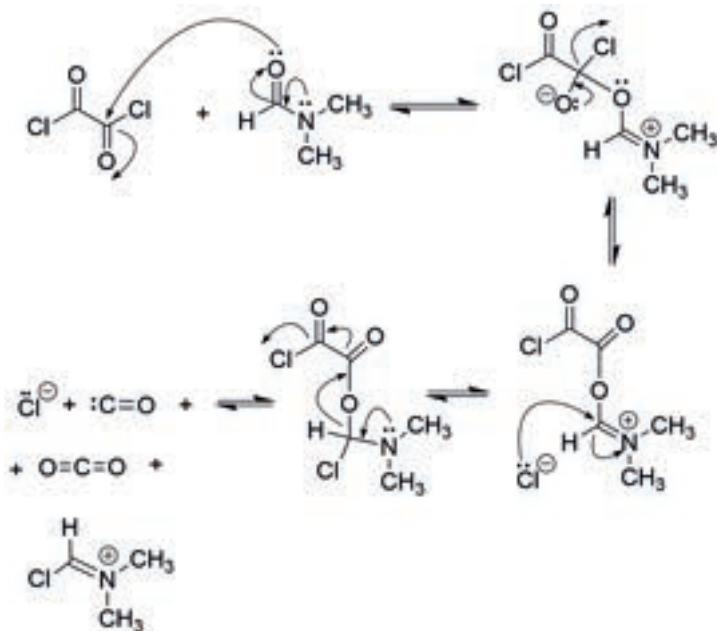
El ácido tioacético se ha empleado en la formación de tioles a partir de alcoholes, como la 2-fenil-3-hidroxi-metilquinolina. Para esto se transforma el alcohol en el derivado clorado al hacerlo reaccionar con cloruro de oxalilo y empleando como catalizador la dimetilformamida (DMF), para formar la 2-fenil-3-clorome-

tilquinolina. Sobre el derivado clorado se lleva a cabo una reacción S_N2 con el tioacetato de potasio. El S-tioéster correspondiente se hidroliza y después de una reacción ácido-base con ácido clorhídrico se obtiene la 2-fenil-3-tiohidroximetilquinolina, **Esquema 6.14**.³⁷



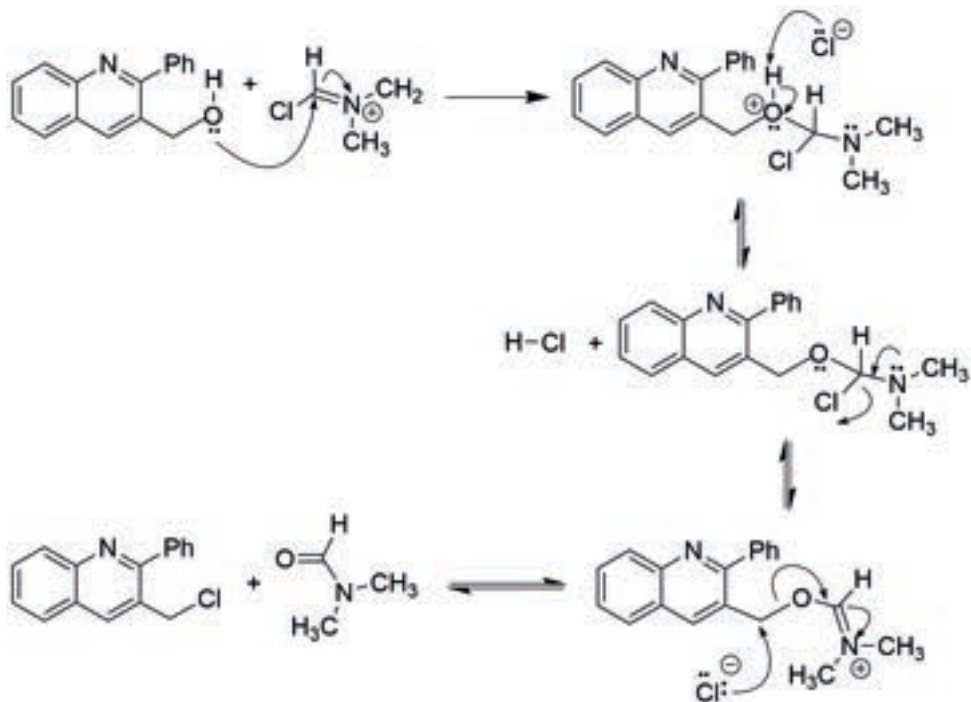
Esquema 6.14 Formación de tioles a partir de alcoholes.

El mecanismo de reacción más probable para explicar la transformación del alcohol en el cloruro correspondiente, empleando cloruro de oxalilo y dimetilformamida como catalizador, **Esquema 6.15**. La primera reacción consiste en una adición de la DMF al cloruro de oxalilo, a través del átomo de oxígeno debido a la resonancia que se establece en el grupo amida. Sobre la sal de iminio se sustituye el cloroéster por el átomo de cloro, a través de un mecanismo que consiste de dos pasos elementales: adición seguida de una eliminación, siendo esta última favorecida por la eliminación de dos gases, dióxido de carbono y monóxido de carbono, además de un cloruro.



Esquema 6.15 Formación de la sal de iminio, sal de Vilsmeier.

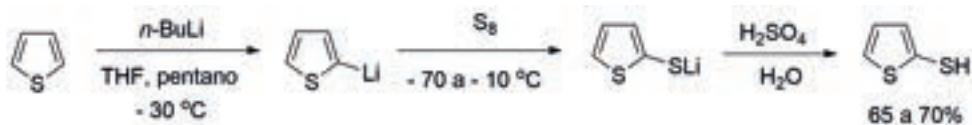
Una vez que se forma la sal de Vilsmeier, el alcohol se adiciona a la misma, sustituyendo el átomo de cloro por el hidroxilo del alcohol. En este momento el O se transforma en un excelente grupo saliente. Finalmente, uno de los átomos de cloro, presentes en el medio de reacción como cloruro, lleva a cabo una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, sustituyendo al átomo de oxígeno y regenerando la DMF, **Esquema 6.16**.



Esquema 6.16 Formación del cloruro de alquilo a partir del alcohol y la sal de Vilsmeier.

1.6 Con azufre elemental

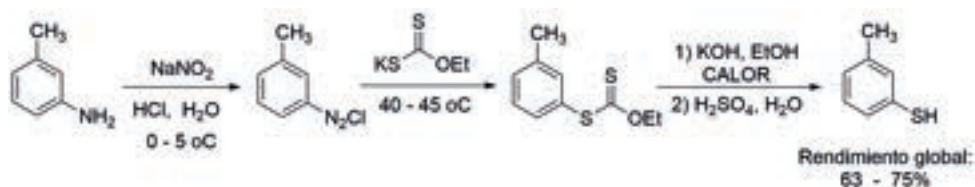
A través de otra aproximación completamente diferente, se obtienen tioles a través de la formación de carbaniones. En la siguiente reacción se ilustra el método a partir de tiofeno para obtener el 2-tiofenol. Los hidrógenos ácidos del tiofeno se encuentran en las posiciones 2 y 5. Cuando se hace reaccionar con *n*-butillitio, se forman butano y 2-tienillitio, el que se hace reaccionar con azufre en polvo (S_8) para formar el 2-tieniltiolato de litio, el cual al adicionar ácido sulfúrico diluido permitió obtener el 2-tiofenotiol, **Esquema 6.17**.³⁸



Esquema 6.17 Formación de tioles por la reacción de carbaniones y azufre elemental.

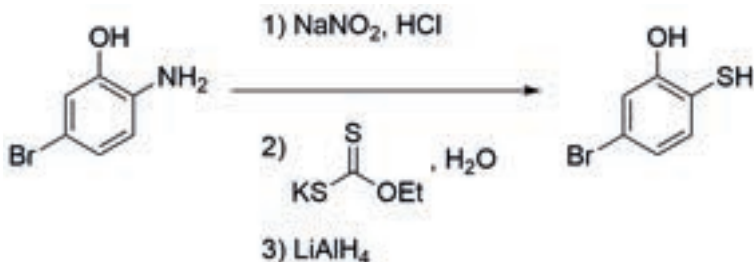
2. A partir de sales de diazonio y xantatos

Otra aproximación para evitar la formación de sulfuros de dialquilo es llevar a cabo la reacción entre sales de diazonio con O-alkilxantatos de sodio o potasio. Por ejemplo, con el cloruro de *m*-metilbencendiazonio (cloruro de *m*-tolildiazonio), para que bajo condiciones de reacción S_N1 se forme el xantato de *m*-toliletilo, el cual, al ser hidrolizado en medio básico, permite obtener el *m*-tiocresol, **Esquema 6.18**.³⁹



Esquema 6.18 Obtención de derivados de tifenol por medio de la reacción de sales de diazonio con O-alkilxantatos de sodio o potasio.

Se ha descrito otro ejemplo con la misma aproximación, a partir de un derivado de fenol, el 2-amino-5-bromofenol, el cual a través de una reacción de nitrosación forma la sal de diazonio correspondiente. Esta sal se hace reaccionar con el O-etilxantato de potasio, para obtener el correspondiente O-etilxantato de S-arilo, el cual, a hacerlo reaccionar con el hidruro doble de litio y aluminio, permite obtener el tiol correspondiente, el 2-tiohidroxi-5-bromofenol, **Esquema 6.19**.⁴⁰

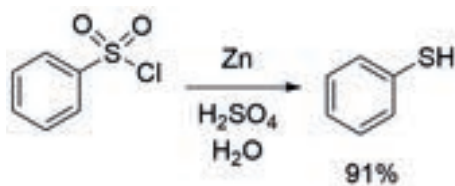


Esquema 6.19 Obtención de tioles por medio de la nitrosación de 2-amino-5-bromofenoles y reacción con el O-etilxantato de potasio.

3. Por reducción

3.1 De haluros de sulfonio

Se ha descrito otra aproximación para evitar la formación de los sulfuros de dialquilo, la que hace uso de una reducción de cloruros de arilsulfonilo, con metales en medio ácido. En el **Esquema 6.20** se muestra la reacción para obtener tiofenol (bencenotiol).⁴¹



Esquema 6.20 Obtención del tiofenol por reducción del cloruro de bencensulfonilo.

Se ha mejorado esta aproximación, utilizando amalgama de zinc en la obtención del 1,5-naftalenoditiol, también en medio ácido, **Esquema 6.21**.⁴²

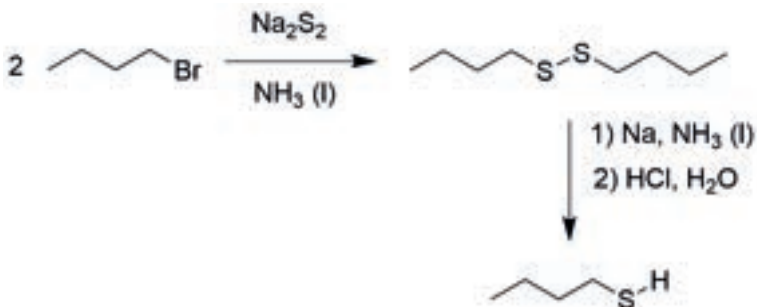


Esquema 6.21 Obtención del 1,5-naftalenoditiol con amalgama de zinc.

3.2 De bisulfuros

Esta aproximación sintética parte del disulfuro de dialquilo, el cual se puede formar a partir de dos equivalentes de un haluro de alquilo primario, cuando se trata con disulfuro de sodio a través de reacciones tipo S_N2 . El disulfuro de dialquilo se reduce con un metal alcalino en presencia de amoníaco líquido (reacción de Birch), para que a través de un mecanismo SET (Single Electron

Transfer) se reduzca el enlace disulfuro y se formen los tioles correspondientes, **Esquema 6.22.**⁴³



Esquema 6.22 Obtención de un tiol por medio de la reducción de un disulfuro de dialquilo.

Una de las maneras para formar el disulfuro de sodio es por medio de una reacción de óxido-reducción entre sodio metálico y azufre octorrómbico, en presencia de amoníaco líquido. Es importante que los dos reactivos se adicionen en cantidades equivalentes, **Esquema 6.23.**⁴⁴



Esquema 6.23 Obtención del disulfuro de sodio.

PROPIEDADES QUÍMICAS

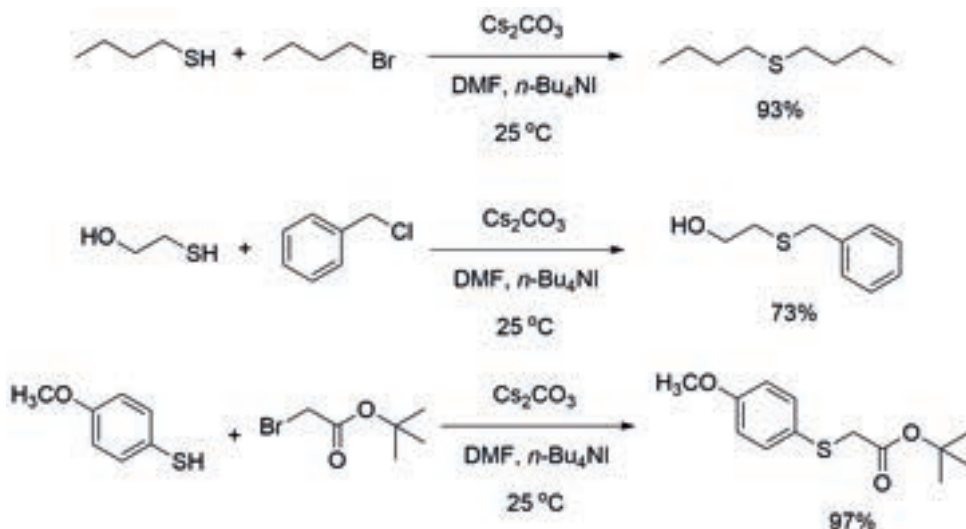
1. Propiedades ácido-base de los tioles

Como ya se ha explicado, la diferencia en la fuerza del enlace hidroxilo comparada con la del tiohidroxilo es considerable, por lo que una base como un carbonato puede formar con facilidad el tioalcóxido correspondiente, pero no el alcóxido, **Tabla 6.4.**

2. Reacciones de alquilación. Formación de sulfuros

2.1 A partir de haluros de alquilo

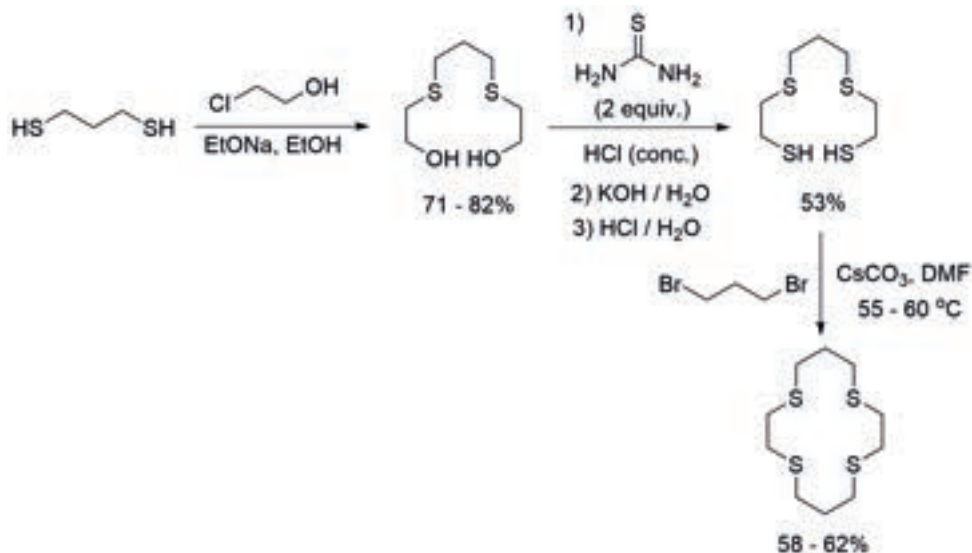
Por la acidez de los tioles, los carbonatos son bases apropiadas para formar los tioalcóxidos correspondientes y los tioéteres alquilo-alquilo y aril-alquilo, a través de reacciones S_N2 con los haluros correspondientes. Funcionan bien para yoduros de alquilo secundarios (yoduro de *iso*-propilo), pero no con haluros terciarios. No hay racemización cuando se usa el metiléter de la L-cisteína. En el **Esquema 6.24** se presentan algunos ejemplos, que muestran la versatilidad de este método.⁴⁵



Esquema 6.24 Ejemplos de formación de sulfuros de dialquilo a través de reacciones S_N2 .

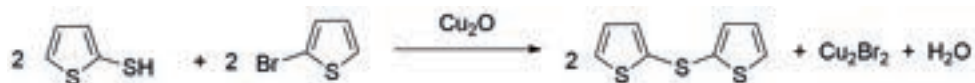
En una aproximación interesante, se llevó a cabo la síntesis de sulfuros macrocíclicos empleando tiolatos de cesio, para obtener el 1,4,8,11-tetratiaciclodecano. La materia prima fue el 1,3-propanoditio, el cual se hizo reaccionar con clorohidrina en medio básico para formar el sulfuro de dialquilo correspondiente: el 3,7-ditianonano-1,9-diol. La reacción de dicho disulfuro-diol con tiourea (2 equivalentes), seguida de una hidrólisis básica y una última reacción ácido-base, permitió obtener 3,7-ditianonano-1,9-ditio. Una última reacción del

ditiol con 1,3-dibromopropano, en presencia de carbonato de cesio, permitió obtener el 1,4,8,11-tetratiacicotetradecano, **Esquema 6.25**.⁴⁶



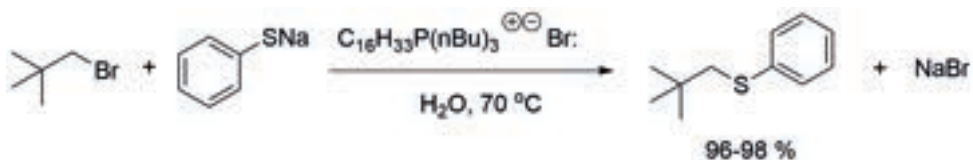
Esquema 6.25 Obtención del 1,4,8,11-tetratiacicotetradecano.

La obtención del sulfuro de 2,2'-ditienuilo [2,2'-tiobistifeno]⁴⁶ se lleva a cabo mediante la reacción tipo Ullmann, entre el 2-(tiohidroxi)tienuilo y el 2-bromotienuilo, en presencia de óxido de cobre (I), formándose así el sulfuro de 2,2'-ditienuilo, **Esquema 6.26**.⁴⁷



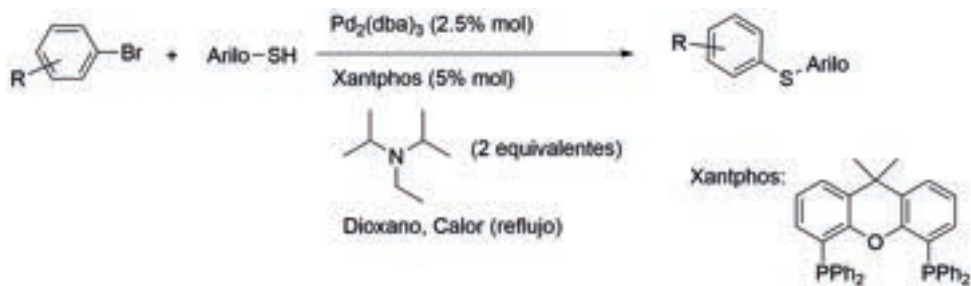
Esquema 6.26 Obtención del sulfuro de 2,2'-ditienuilo.

También se ha obtenido el sulfuro de fenilneopentilo [2,2-dimetilpropil-tio-benceno], bajo las condiciones de reacción S_N2, empleando como materia prima un halogenuro primario (bromuro de neopentilo) y como nucleófilo el tiofenóxido de sodio, en presencia de una sal de fosfonio como catalizador de transferencia de fase, **Esquema 6.27**.⁴⁸



Esquema 6.27 Obtención del sulfuro de fenilneopentilo.







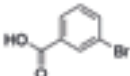


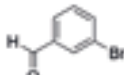

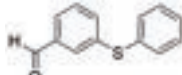
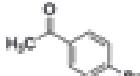

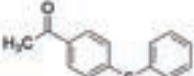



Se ha descrito una aproximación para formar sulfuros de diarilo, empleando bromuros de arilo y ariltioles como equivalentes de sulfuro, **Esquema 6.28**.



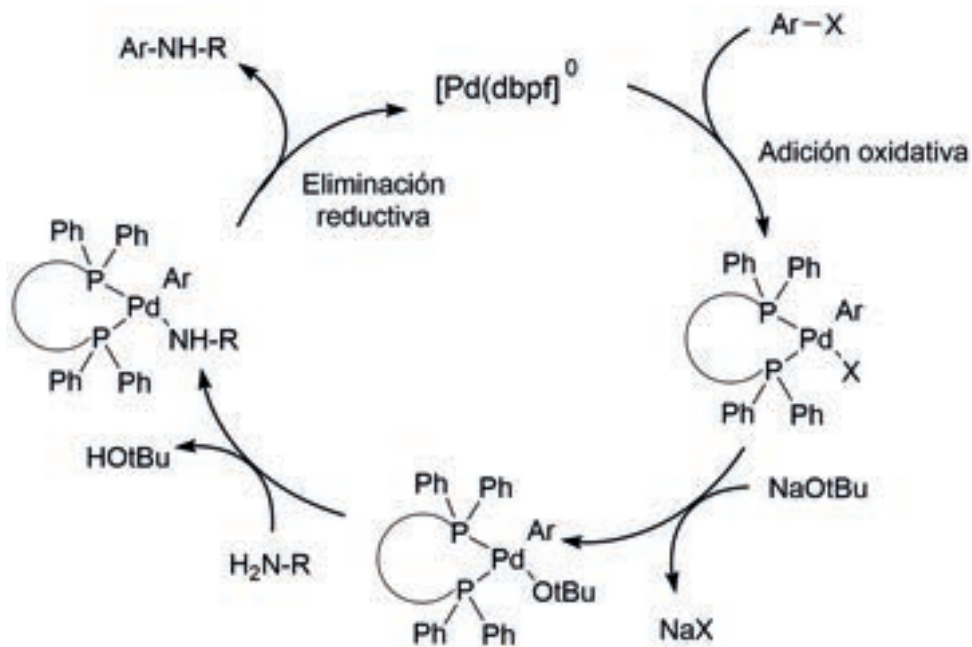
Esquema 6.28 Reacción general para obtener sulfuros arilo-arilo.

La versatilidad del método tipo Buchwald-Hartwig se ha comprobado empleando diferentes sustituyentes en los anillos de arilo, los cuales fueron estables bajo las condiciones de reacción, **Tabla 6.7**.⁴⁹

Tabla 6.7 Ejemplos de la reacción Buchwald-Hartwig para obtener sulfuros de diarilo.

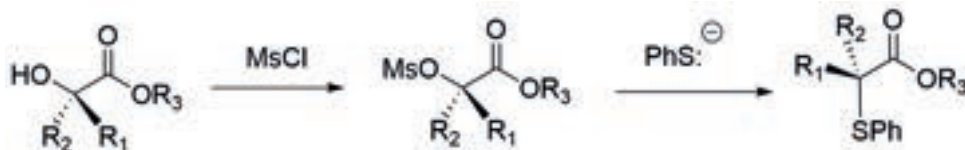
Ar-Br	Ar-SH	Producto	Rendimiento (%)
			85
			90
			83
			86
			90
			72

El mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento tipo Buchwald-Hartwig se muestra a continuación, para la reacción de acoplamiento entre un haluro de arilo y una amina. En el caso de la reacción para formar los sulfuros de diarilo, entre los tioles y los haluros de arilo, es muy probable que opere el mismo ciclo catalítico para explicar la formación del sulfuro, **Esquema 6.29**.⁵⁰



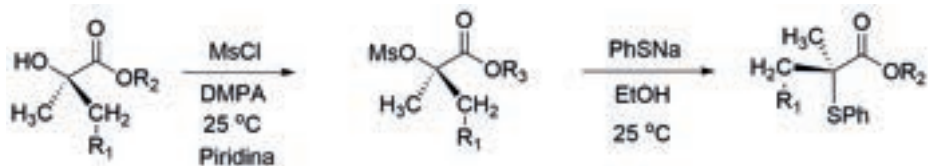
Esquema 6.29 Mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento tipo Buchwald-Hartwig.

En una aproximación para obtener tioles terciarios y tioéteres por medio de una síntesis asimétrica, se utilizaron como materias primas α -hidroxiésteres quirales, los cuales se transformaron en el mesilato correspondiente. Al final, a través de una reacción S_N2 con tienofenóxido, se formó el sulfuro con inversión de la configuración, **Esquema 6.30**.⁵¹



Esquema 6.30 Obtención de sulfuros de dialquilo a través de una síntesis asimétrica.

En el **Esquema 6.31** se muestran dos ejemplos, en los que se obtienen los sulfuros de dialquilo con excelentes rendimientos químicos, así como con excelentes proporciones de uno de los enantiómeros.



$R_1 = \text{Ph}, R_2 = \text{Et}$

78%

96%, 98.2 er

$R_1 = \text{CH}_2\text{OPMP}, R_2 = \text{Alilo}$

81%

96%, 97.3 er

er: relación enantiomérica

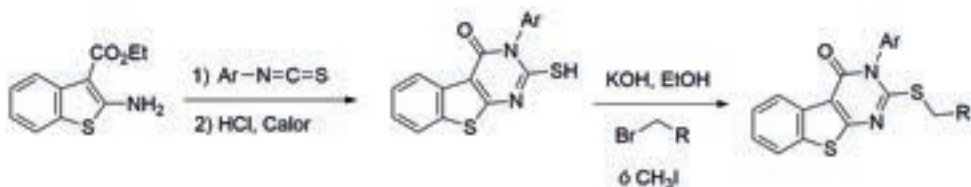
Esquema 6.31 Ejemplos de síntesis de sulfuros de dialquilo a través de una síntesis asimétrica.

Se ha utilizado la reacción de Mitsunobu para obtener el tioéter correspondiente, a partir de un alcohol, **Esquema 6.32**⁵¹



Esquema 6.32 Obtención de un sulfuro de dialquilo (tioéter) a partir de un alcohol.

En la formación de heteroaril-tioles a partir de isotiocianatos, se utilizan una amina y un éster, generándose un grupo tiol como producto de la reacción de condensación. Para realizar una reacción de S-alkilación, la reacción se lleva a cabo con haluros de alquilo, yoduro de metilo, o bien, haluros de alquilo primarios, en presencia de KOH, **Esquema 6.33**.⁵²



Esquema 6.33 Reacción de S-alquilación para formar un tioéter.

Se ha descrito que algunos de los derivados sintetizados presentan actividad contra la necrostatina-1 (Nec-1), lo que ha permitido disponer de un tratamiento para prevenir la muerte celular. En la **Figura 6.20**, se muestran tres derivados y dentro de éstos, el que presentó la actividad ya mencionada fue el derivado que mostró la EC_{50} a 0.15 μ M.

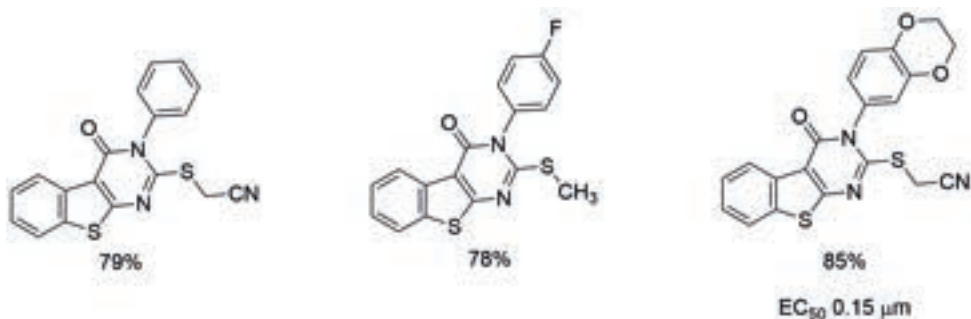
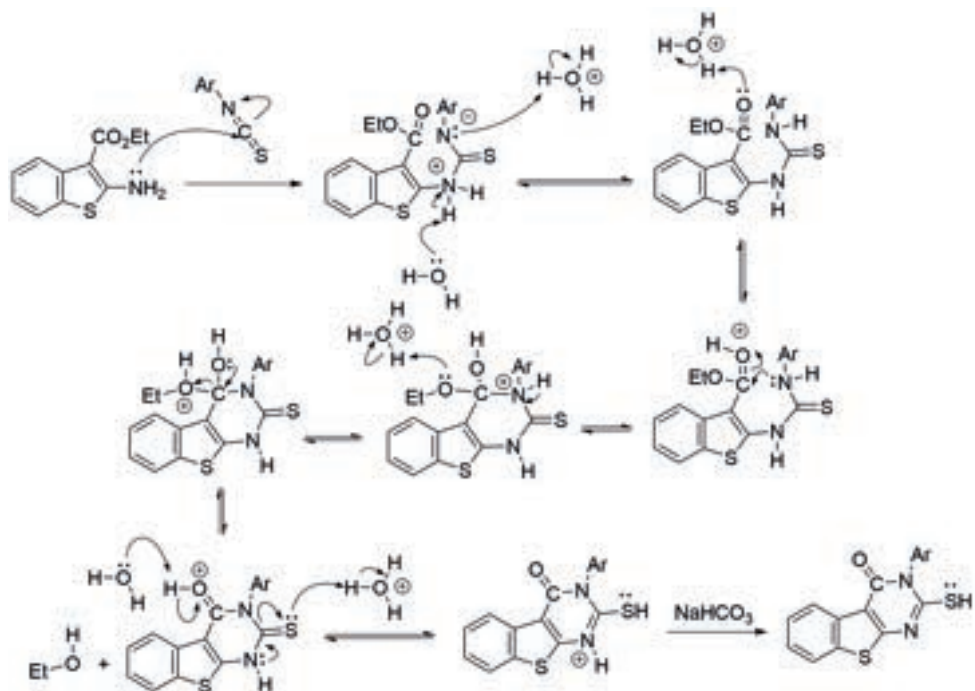


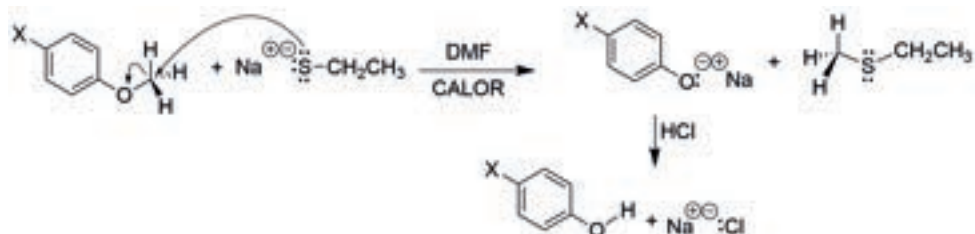
Figura 6.20 Estructura de tres derivados de tioéter que presentaron actividad contra la necrostatina-1 (Nec-1).

El mecanismo de reacción probable que permite explicar la formación del anillo de pirimidina implica la reacción entre el 2-amino-3-etoxicarbonilbenzo[b]-tiofeno y el arilisocianato, seguida de una hidrólisis en medio ácido con calor, **Esquema 6.34:**



Esquema 6.34 Mecanismo de la reacción de ciclización y formación del tiol.

Se ha descrito la desprotección de éteres metilarílicos empleando tioalcoxido de sodio en presencia de DMF bajo calentamiento a reflujo, **Esquema 6.35**.⁵³



Esquema 6.35 Desprotección de éteres arilmetílicos.

Como se puede ver en la **Tabla 6.8**, el método funciona bien cuando está presente, en la posición *para* con respecto al éter metílico, un grupo electroa-

tractor por resonancia. Este grupo hace que el fenóxido sea un mejor grupo saliente al estabilizarlo por resonancia, haciéndolo una base débil.

Tabla 6.8 Ejemplos de la reacción de desprotección de éteres metil-arílicos.

X	Rendimiento (%)
$-\text{C}\equiv\text{N}$	89
$-\text{NO}_2$	81
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	77
$-\text{F}$	13

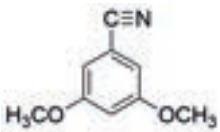
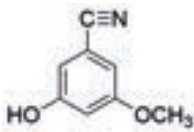
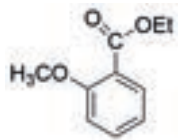
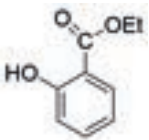
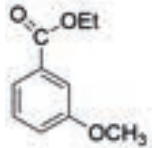
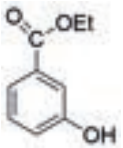
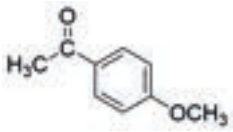
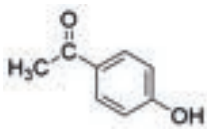
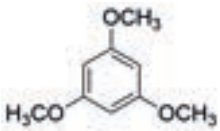
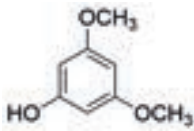
Se ha descrito el uso de un nuevo reactivo para la desprotección de diversos éteres metil-arílicos, el 2-(dietilamino)etanotiol, el cual da lugar a los fenoles correspondientes con rendimientos que van de buenos a excelentes. El reactivo y el subproducto (sulfuro de 2-(dietilamino) metilo) son solubles en ácido diluido, lo que permite un método de desprotección inodoro, **Esquema 6.36**.⁵⁴



Esquema 6.36 Reacción de desprotección de éteres metil-arílicos con 2-(dietilamino)etanotiol.

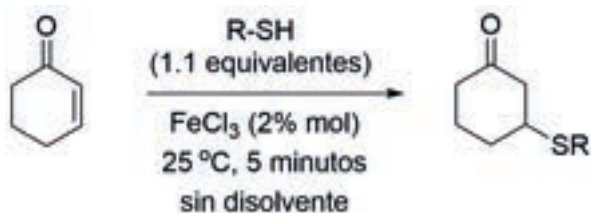
Al igual que con el método que emplea el tioalcóxido de sodio, en este método los mejores sustratos son los que tienen un grupo electrotractor en posición *para* al grupo metoxilo, o bien, en *orto*, pero en estos últimos casos se observa la influencia del impedimento estérico en la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ (ver **Tabla 6.9**). El que es sorprendente es el ejemplo con el trimetiléter del fluoroglucinol, el que da el producto monodesmetilado con un excelente rendimiento.

Tabla 6.9 Ejemplos de la reacción de desprotección de éteres metil-arílicos con 2-(dietilamino)etanol.

Sustrato	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
	3		80
	1		56
	0.3		14
	1		91
	2		84

2.2 A partir de alquenos activados con grupos electroattractores. Adición de Michael

Se ha descrito una aproximación para obtener sulfuros, a partir de enonas (cetonas α,β -insaturadas), sobre las cuales se lleva a cabo una adición-1,4 (tipo Michael) con diferentes tioles (alquil o ariltioles) en presencia de cloruro férrico, en ausencia de disolvente, a temperatura ambiente y con diferentes tiempos de reacción, obteniéndose los sulfuros correspondientes, **Esquema 6.37**.⁵⁵



Esquema 6.37 Reacciones de adición-1,4 de tioles sobre sistemas α,β -insaturados.

Algunos ejemplos de esta reacción de adición-1,4 se muestran en la **Tabla 6.10**.

Tabla 6.10 Ejemplos de obtención de sulfuros a través de adiciones-1,4.

Reactivo	Producto	Rendimiento (%)
		94
		93
		95
		94
		93

El mecanismo de reacción para estas reacciones de adición-1,4 implica la activación de la enona al interactuar con el catalizador, el cloruro de hierro (III). El sistema deficiente de electrones favorece la formación de una carga positiva en la posición 4 del sistema (esta posición no tiene que ver con la nomenclatura del compuesto, sino con los átomos implicados en la adición-1,4), **Figura 6.21**.

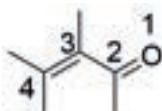
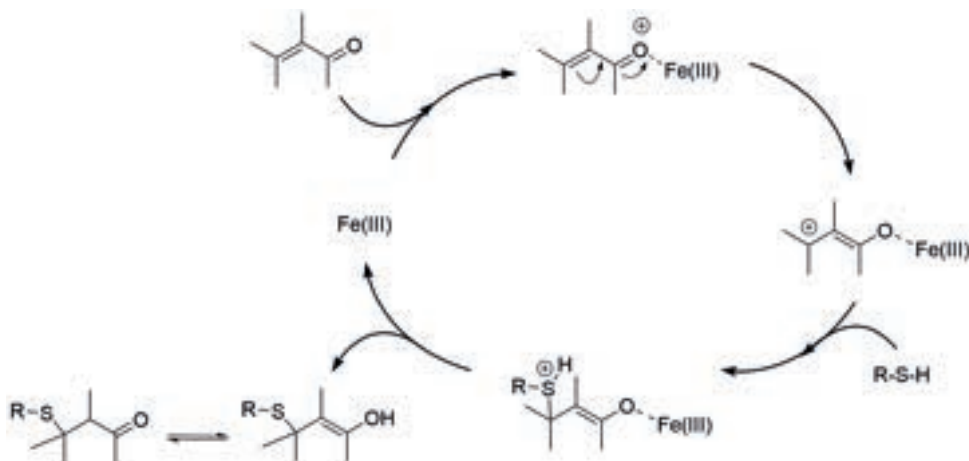


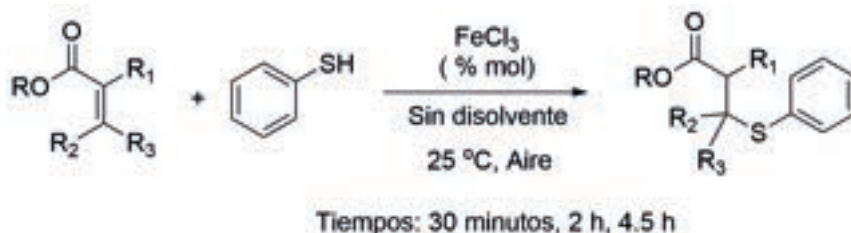
Figura 6.21 Sistema α,β -insaturado. Posiciones relativas.

Sobre la posición 4 activada se adiciona el tiol para dar, después de un equilibrio, un enol, el que se tautomeriza en su tautómero ceto, regenerándose el catalizador de hierro (III), **Esquema 6.38**.



Esquema 6.38 Mecanismo de la reacción de adición-1,4, de tioles sobre sistemas α,β -insaturados, catalizados con cloruro de hierro (III).

Con ésteres derivados del ácido acrílico, se ha estudiado la misma reacción de adición-1,4, empleando tiofenol como nucleófilo, **Esquema 6.39**.



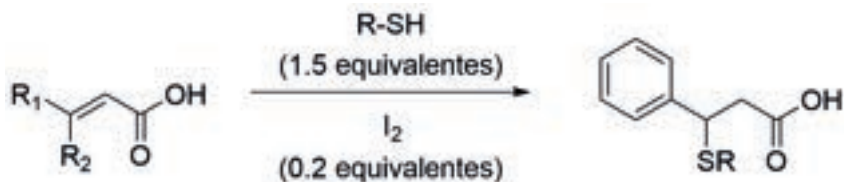
Esquema 6.39 Formación de sulfuros de dialquilo por adición-1,4 de tiofenol sobre ésteres α,β -insaturados.

Como se puede ver en la **Tabla 6.11**, la reacción procede bien cuando no hay impedimento estérico en la posición 4 del sistema α,β -insaturado. Cuando hay un grupo metilo, se obtiene el producto, aunque disminuye el rendimiento. Sin embargo, si el grupo es un fenilo, el rendimiento baja al 15%. Cuando en la molécula del sustrato está presente un grupo electroattractor adicional (e.g. un derivado del malonato de dimetilo), se requiere una menor cantidad del catalizador, un menor tiempo de reacción y el producto se obtiene con rendimientos excelentes.

Tabla 6.11 Obtención de sulfuros por la adición-1,4 de tiofenol sobre ésteres α,β -insaturados.

Sustrato	Producto	FeCl ₃ (% mol)	Tiempo de reacción	Rendimiento (%)
		15	2.0 h	88
		15	2.0 h	76
		15	4.5 h	15
		5	30 minutos	95

Empleando como catalizador yodo molecular, la reacción procede con ácidos carboxílicos α,β -insaturados. Sobre estos sustratos se llevan a cabo reacciones de adición-1,4 (Michael), pero ahora la temperatura tiene que ser más alta y los tiempos de reacción son más largos. Los rendimientos obtenidos son excelentes, **Esquema 6.40**.



$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{R}_3 = \text{Ph}, 50\text{ }^\circ\text{C}, 4\text{ h. } 95\%$

$\text{R}_1 = \text{Ph}, \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{Ph}, 25\text{ }^\circ\text{C}, 1.5\text{ h. } 97\%$

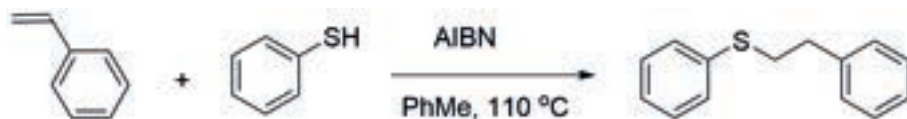
$\text{R}_1 = \text{Ph}, \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = n\text{-Pr}, 50\text{ }^\circ\text{C}, 4\text{ h. } 97\%$

Esquema 6.40 Reacción de adición-1,4 sobre ácidos carboxílicos α,β -insaturados con tioles.

2.3 Adición del radical tiol a un alqueno no activado

2.3.1 Adición por radicales libres

El enlace débil S–H puede favorecer la ruptura homolítica para formar el radical libre RS^\bullet . La adición sobre el doble enlace $\text{C}=\text{C}$ del estireno se formará un sulfuro de dialquilo. El estireno es susceptible de una polimerización por radicales libres, por lo que la formación del aducto 1:1 habla de la eficiencia del paso de transferencia de la cadena que involucra la ruptura del enlace S–H. En general, los tioles son buenos donadores de átomos de hidrógeno en reacciones por radicales libres.



AIBN = Azobis(*iso*-butironitrilo)

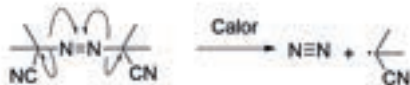
Esquema 6.41 Reacción de adición de tiofenol sobre estireno, por un proceso por radicales libres.

En los procesos por radicales libres, los mecanismos de reacción implican tres pasos elementales:

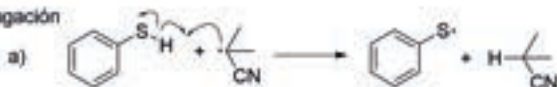
- 1) Iniciación: una de las moléculas de reactivo forma dos radicales libres.
- 2) Propagación. Consiste de dos reacciones elementales:
 - a) En la primera, uno de los radicales libres interacciona con una molécula neutra para formar una molécula de producto y un nuevo radical libre.
 - b) En la segunda, el radical libre interacciona con la primera molécula de producto que inició el proceso, para formar una molécula neutra y el radical libre que participa en la primera de las reacciones de propagación.
 De esta manera ya no es necesario el paso de iniciación.
- 3) Terminación: por definición es la interacción de cualesquiera de los radicales libres formados en los dos pasos de Iniciación y de Propagación, que darán lugar a moléculas neutras.

Estos tres pasos elementales se muestran en el **Esquema 6.42**, para explicar la reacción.

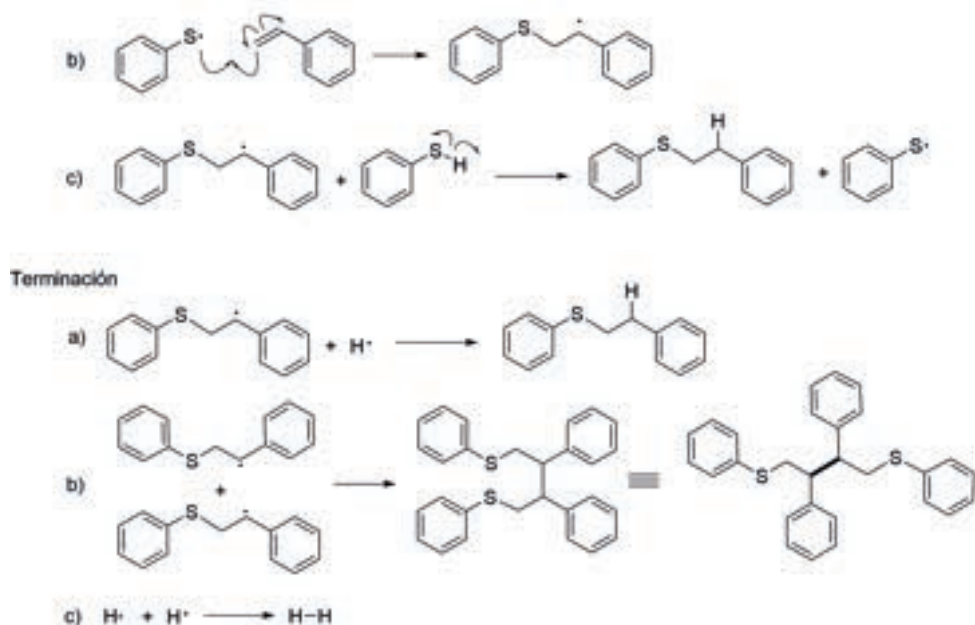
Iniciación



Propagación

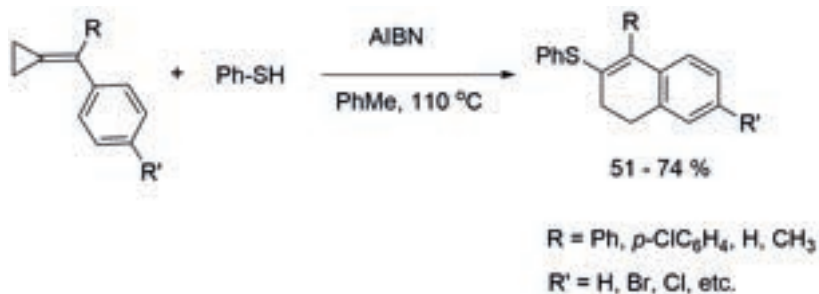


Continúa en la página siguiente



Esquema 6.42 Mecanismo de reacción para la reacción por radicales libres a partir de estireno y tiofenol.

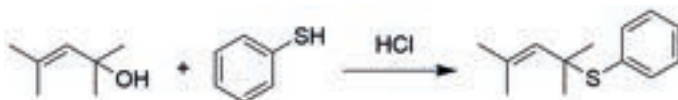
Se ha descrito un proceso similar al anterior, en el que se lleva a cabo una ciclización por radicales, la cual procede de mejor manera bajo condiciones de alta dilución, **Esquema 6.43**.⁵⁶



Esquema 6.43 Reacción por radicales libres entre un derivado del estireno y tiofenol. Formación de un tioéter con la formación de un derivado del naftaleno.

2.3.2 Adición iónica

Los alcoholes alílicos en medios ácidos forman el carbocatión alílico correspondiente, estabilizado por resonancia, el cual puede reaccionar con un buen nucleófilo como el tiofenol, formando el sulfuro correspondiente.



Esquema 6.44 Formación de un tioéter a través de un mecanismo iónico, formando un carbocatión alílico como intermediario reactivo.

3. Reacciones de los tioéteres

3.1 Reacciones de oxidación. Formación de sulfóxidos y sulfonas

Los estados de oxidación del azufre en sulfuros, sulfóxidos y sulfonas se muestran en la **Figura 6.22**.

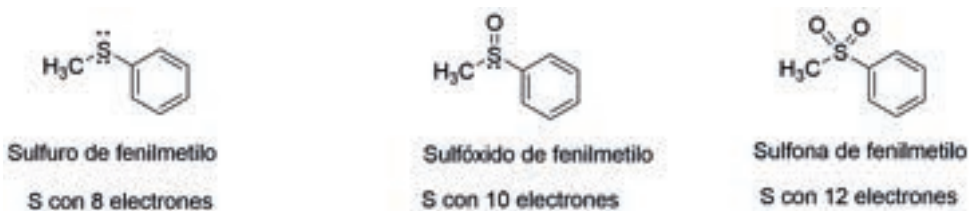
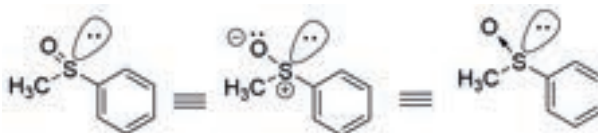


Figura 6.22 Estructura de un tioéter, un sulfóxido y una sulfona.

En la **Figura 6.23** se muestran las representaciones de los enlaces de los sulfóxidos y sulfonas.



Continúa en la página siguiente

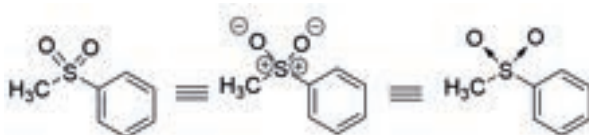
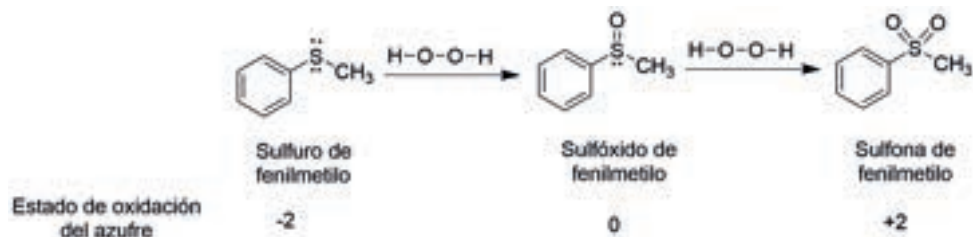


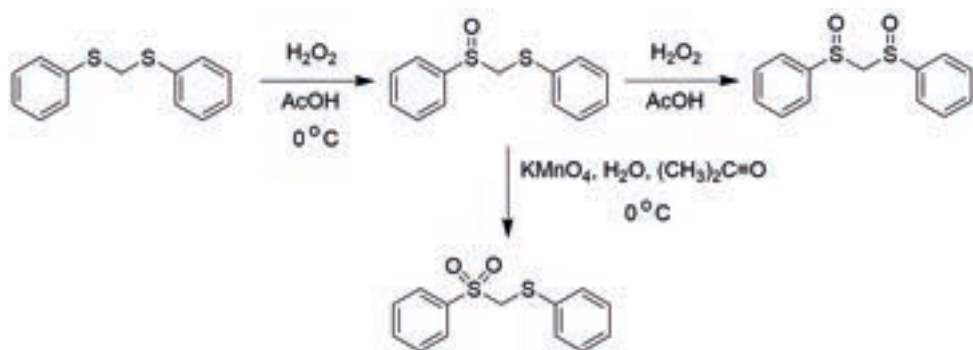
Figura 6.23 Representaciones diferentes de las estructuras de un sulfóxido y una sulfona.

A partir de un sulfuro, éste se puede oxidar directamente a un sulfóxido y éste, a su vez, se puede oxidar a una sulfona, empleando como agente oxidante agua oxigenada, **Esquema 6.45**.⁵⁷



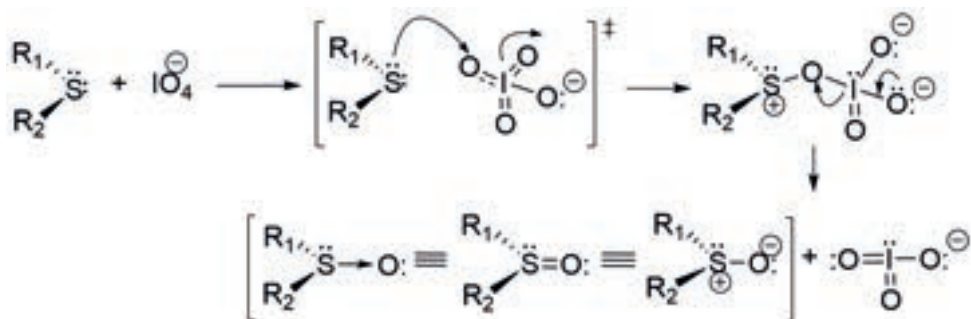
Esquema 6.45 Obtención de sulfóxidos y sulfonas, por reacciones de oxidación.

Bajo las condiciones apropiadas pueden ocurrir reacciones de oxidación selectiva, **Esquema 6.46**.



Esquema 6.46 Reacciones de oxidación selectiva de dos grupos tioéter.

Oxidación de un sulfuro a un sulfóxido con peryodato de sodio (NaIO_4)
Esquema 6.47.



Esquema 6.47 Oxidación de un tioéter con peryodato de sodio.

Una propiedad importante de los sulfóxidos es que pueden ser quirales, de acuerdo con la regla secuencial de Cahn, Ingold y Prelog, al par de electrones del azufre, el centro estereogénico, se le da el valor de 0, **Figura 6.24**.

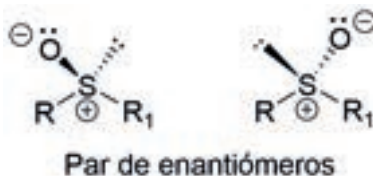


Figura 6.24 Par de enantiómeros de un sulfóxido quiral.

Para obtener sulfóxidos quirales, se puede emplear la oxidación de Kagan,^{58, 59} la cual emplea las condiciones de epoxidación de Sharpless. En ambas reacciones de oxidación, se utilizan los dos auxiliares quirales que se muestran en la **Figura 6.25**.⁶⁰

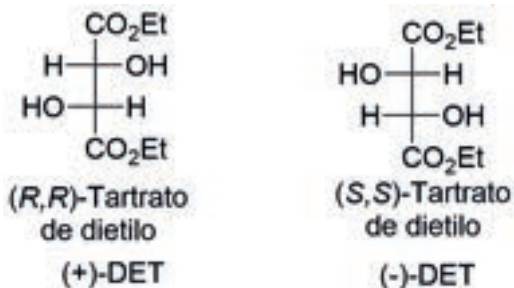
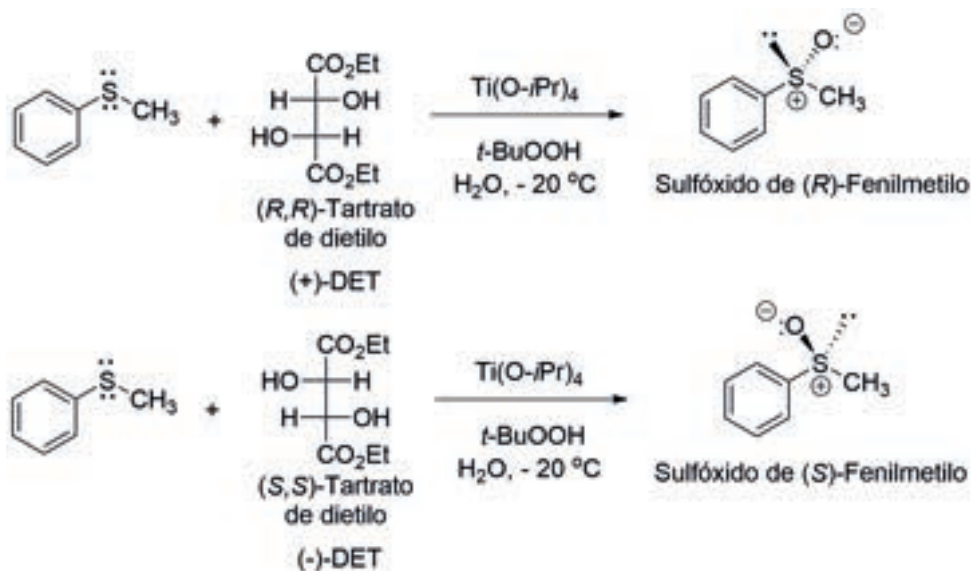


Figura 6.25 Auxiliares quirales utilizados en las reacciones de Sharpless y Kagan.

Para obtener los sulfóxidos quirales se llevan a cabo las reacciones que se muestran en el **Esquema 6.48**.

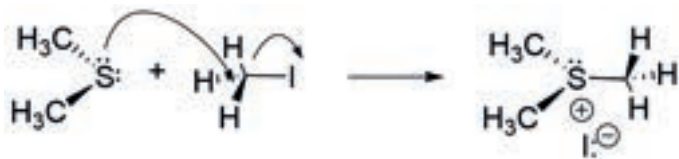


Esquema 6.48 Formación de los sulfóxidos quirales del sulfuro de fenilmetilo, empleando la oxidación de Kagan.

El mecanismo de la reacción de oxidación se discutirá más adelante en el tema de sulfóxidos.

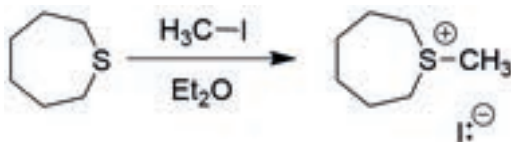
3.2 Formación de sales de sulfonio

Los tioéteres se alquilan con facilidad para dar sales de sulfonio muy estables, **Esquema 6.49**.



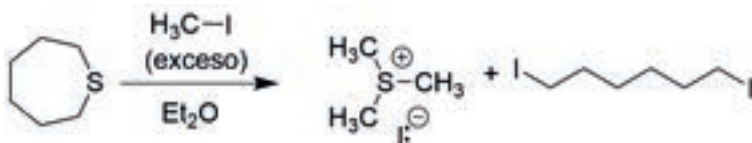
Esquema 6.49 Formación de sales de sulfonio a través de reacciones S_N2 .

En la reacción que se muestra en el **Esquema 6.50**, se lleva a cabo la alquilación sobre un sulfuro cíclico: el tiaepano (tiacicloheptano). Cuando se emplea una relación molar 1:1, entre el sulfuro cíclico y el yoduro de metilo, se forma la sal de sulfonio correspondiente: el yoduro de 1-metiltiaepanilo:



Esquema 6.50 Formación de una sal de sulfonio, empleando un sulfuro cíclico.

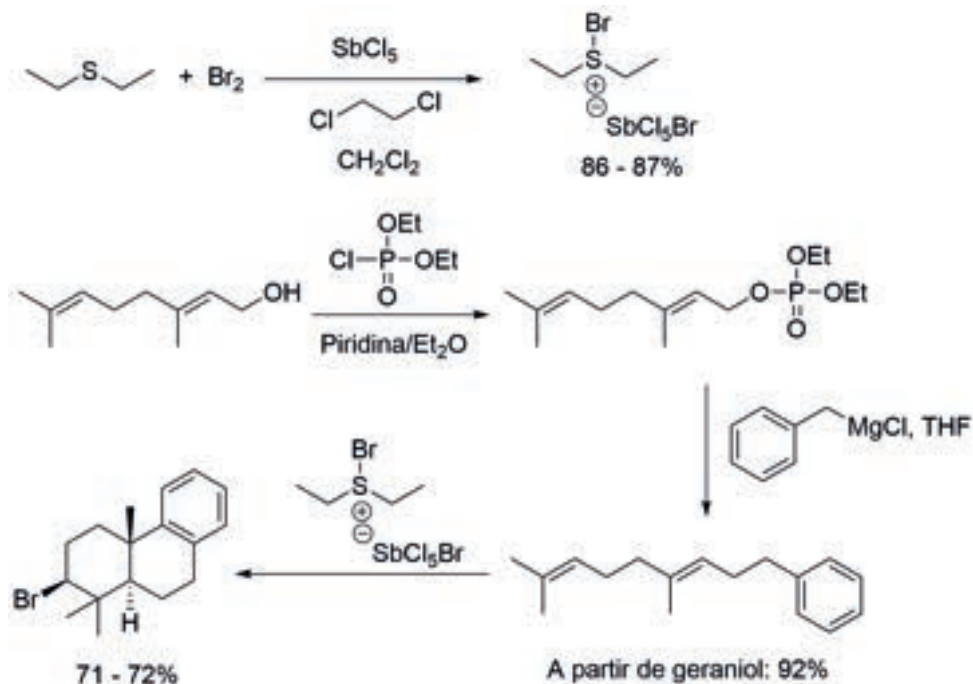
Con el mismo sustrato, cuando se emplea un exceso de yoduro de metilo, se obtiene el yoduro de trimetilsulfonio y el 1,6-diyodoheptano, **Esquema 6.51**.



Esquema 6.51 Apertura de la de tiazolio con exceso de agente alquilante.

El bromopentacloroantimonato de bromodietilsulfonio (BDSB) se puede preparar a partir de sulfuro de dietilo, a través de su bromación en presencia de pentacloruro de antimonio, el cual se ha utilizado en una reacción en cascada

para formar un derivado del fenantreno. El geraniol se hace reaccionar con el clorofosfato de dietilo, en presencia de piridina y éter, para formar el fosfato de dietil-geraniol. El fosfato de dietil-geraniol se hace reaccionar con cloruro de bencilmagnesio, para formar el homogeranilbenceno, el que se cicliciza en presencia del BDSB, para formar el derivado de fenantreno, **Esquema 6.52**.⁶¹



Esquema 6.52 Obtención de un derivado de fenantreno a partir del fosfato de dietil-geraniol.

Sal de sulfonio natural

El β -dimetilsulfoniopropionato (DMSP) es un metabolito de ion híbrido que se puede encontrar en el fitoplancton marino, algas y algunas especies de plantas vasculares terrestres y acuáticas. Funciona como un osmolito, además de otras actividades fisiológicas y ambientales, **Figura 6.26**.^{62, 63}

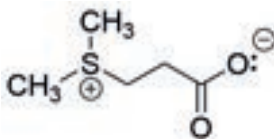


Figura 6.26 Estructura del β -dimetilsulfoniopropionato (DMSP).

3.3 Reacciones de sales de sulfonio

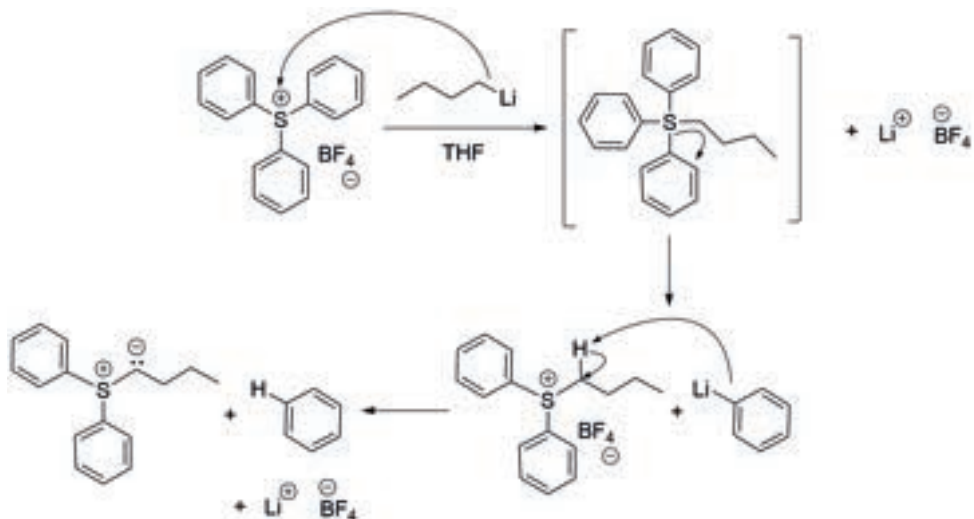
Estos compuestos permiten obtener cuatro diferentes tipos de compuestos, los cuales se forman a través de cuatro mecanismos diferentes, **Esquema 6.53**.⁶⁴

- Pueden presentar reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular si hay un grupo alquilo primario dentro de su estructura, actuando como nucleóforo la sal de sulfonio.
- Se puede unir un nucleófilo al átomo de azufre de la sal de sulfonio.
- Si se hacen reaccionar con bases fuertes, se puede dar una reacción de β -eliminación.
- Si se hacen reaccionar con bases fuertes, se puede formar un iluro de sulfonio.



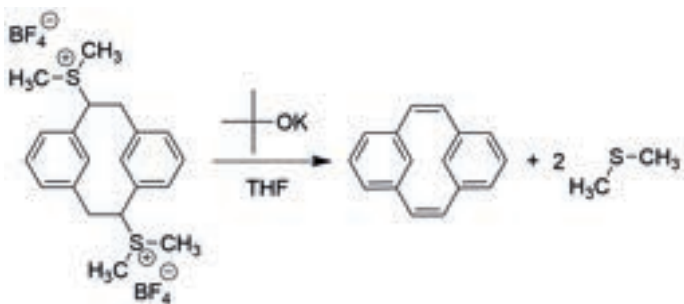
Esquema 6.53 Principales reacciones de las sales de sulfonio.

En el **Esquema 6.54**, se ejemplifican las reacciones (b) y (d) del **Esquema 6.53**.



Esquema 6.54 Reacciones de adición nucleofílica y rearreglo para formar iluros de sulfonio.

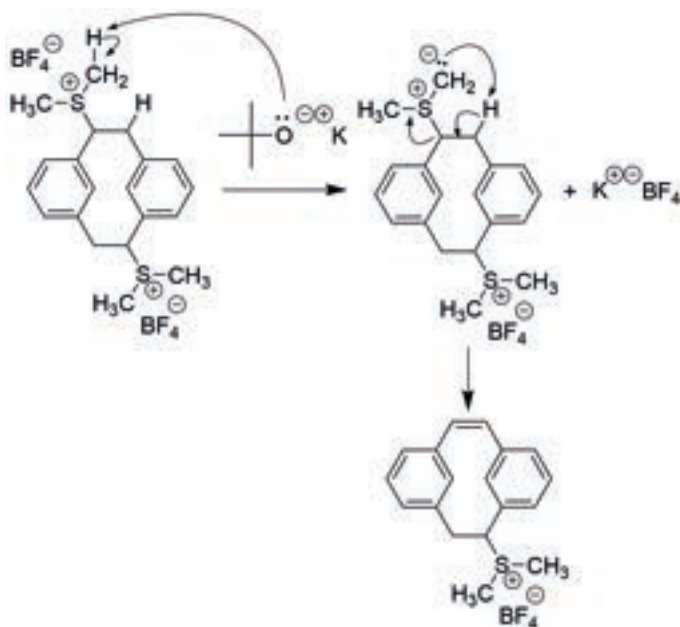
En la reacción que se muestra en el **Esquema 6.55**, se ejemplifica la reacción (c) (**Esquema 6.53**), una β -eliminación a través de un mecanismo E_i (eliminación intramolecular tipo Cope, mecanismo *sin*-periplanar):



Esquema 6.55 Reacción de β -eliminación sobre una sal de sulfonio.

Mecanismo de reacción: eliminación *sin*-periplanar, **Esquema 6.56**.

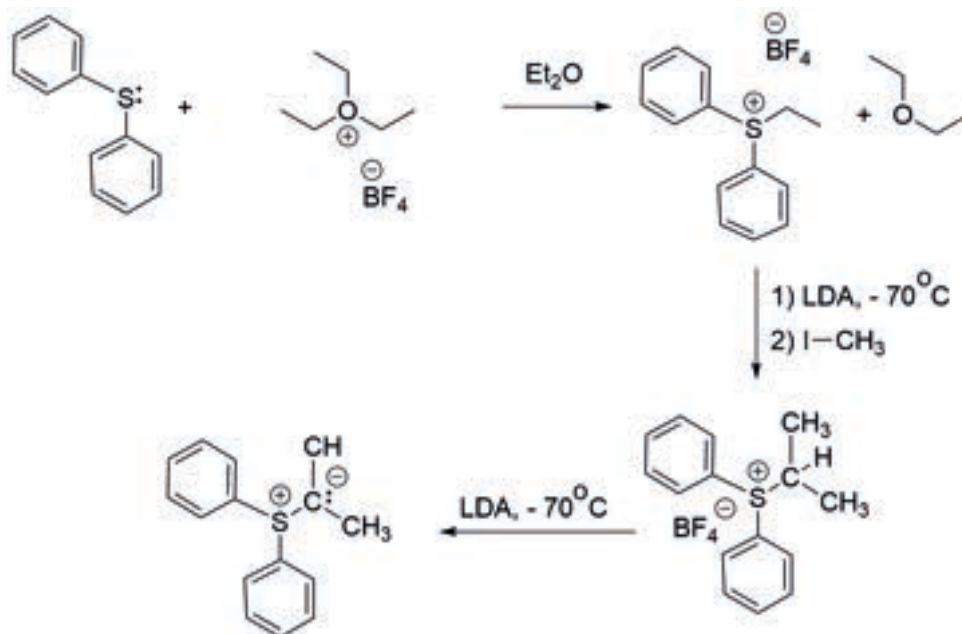
Esta reacción implica en el primer paso elemental una reacción ácido-base, en la que se genera el metilenuro de trialquilsulfonio. El metilenuro actúa como base, eliminándose un hidrógeno en la posición β .



Esquema 6.56 Mecanismo de la reacción *sin*-periplanar.

Obviamente, el proceso se repite con la otra sal de sulfonio.

En el **Esquema 6.57**, se muestra un ejemplo de reacción (d) (**Esquema 6.53**), en la que se utiliza como sustrato el sulfuro de difenilo, sobre el cual se genera la sal de sulfonio correspondiente al hacerlo reaccionar con una sal de Meerwein. Una vez que se forma el tetrafluoroborato de etildifenilsulfonio, éste se hace reaccionar con una base fuerte (LDA), formándose el iluro correspondiente, que se hace reaccionar con yoduro de etilo, para formar ahora el tetrafluoroborato de difenil-*iso*-propilsulfonio. Una última reacción ácido-base con LDA permite obtener el dimetilmetiluro de difenilsulfonio.



Esquema 6.57 Formación de un iluro de sulfonio a través de una sal de sulfonio.

3.3.1 Iluros de sulfonio más importantes. Reacción Corey-Chaykovsky

Los iluros de sales de sulfonio más importantes son el metiluro de dimetilsulfonio y el metiluro de dimetil-oxo-sulfonio, **Figura 6.27**.⁶⁵

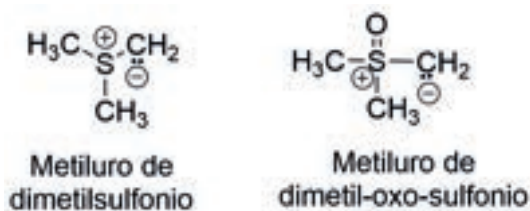
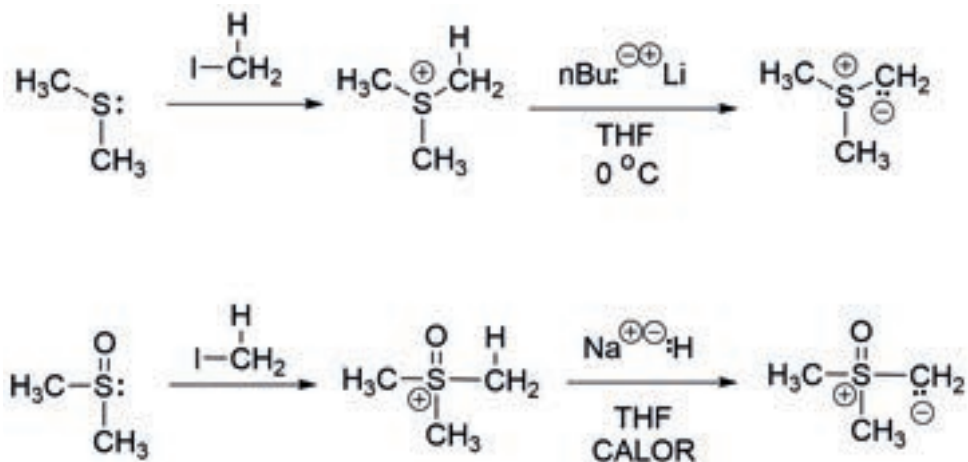


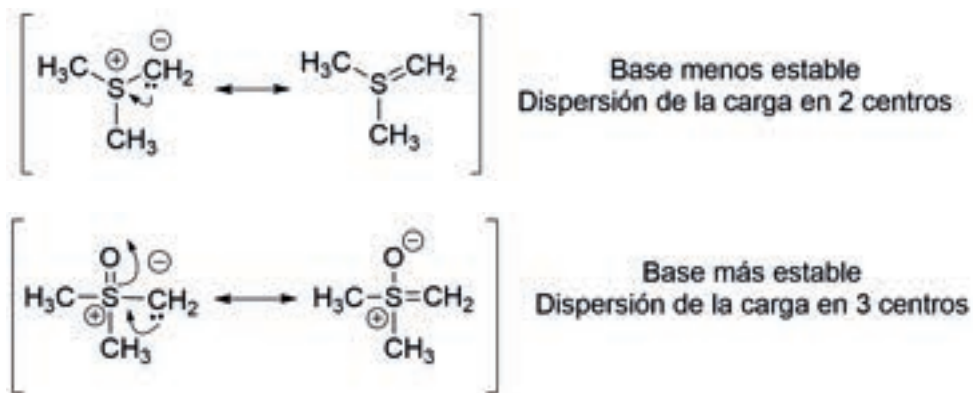
Figura 6.27 Iluros de sulfonio más importantes.

Estos iluros se pueden formar a partir de las sales de sulfonio correspondientes, **Esquema 6.58**.



Esquema 6.58 Formación del iluro de dimetilsulfonio y del iluro de dimetiloxisulfonio.

La formación del alquilinuro a partir de la sal de sulfonio hace uso de dos bases diferentes, lo cual depende de la estructura de la sal de sulfonio, **Esquema 6.59**.

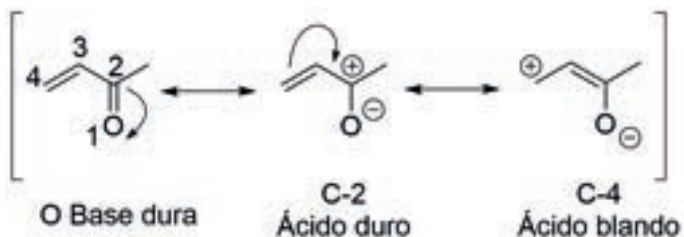


Esquema 6.59 Estabilidad de los dos iluros: de dimetilsulfonio y de dimetiloxisulfonio.

Para formar el metiluro de dimetilsulfonio se necesita una base fuerte como el *n*-butillitio, el cual tiene un pKa de 56 (DMSO); para el metiluro de dimetiloxo-

sulfonio la base que se necesita es hidruro de sodio, que tiene un pKa de 36 (DMSO). Esto se explica con base en la estabilidad de los aniones, ya que en el metiluro de dimetiloxosulfonio la carga negativa se estabiliza en tres centros, siendo uno de ellos un átomo de oxígeno, esto hace que sean más ácidos los hidrógenos. Por otro lado, el yoduro de trimetiloxosulfonio genera una base estabilizada: el metiluro de dimetilsulfonio, pero ahora la carga negativa sólo se distribuye en dos centros. Los hidrógenos de la sal yoduro de trimetilsulfonio son menos ácidos, ya que generan una base menos estable.

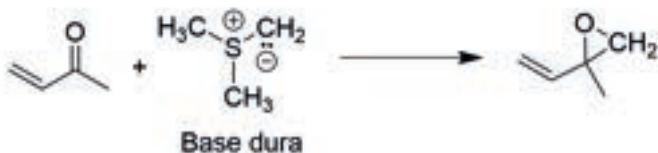
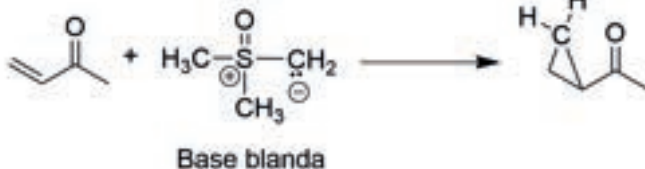
Esta diferencia estructural, permite observar diferencias importantes en los productos que se pueden formar en reacciones que dependen de la interacción ácido-base fuertes o ácido-base débiles. Por ejemplo, en las reacciones sobre enonas como sustratos, en las que estructuralmente hay dos centros reactivos, los cuales son dos carbonos electrofílicos que pueden actuar, uno como un ácido duro (carbono de la posición 2) y otro como un ácido blando (carbono de la posición 4), **Esquema 6.60**.



Esquema 6.60 Centros electrofílicos reactivos en una enona.

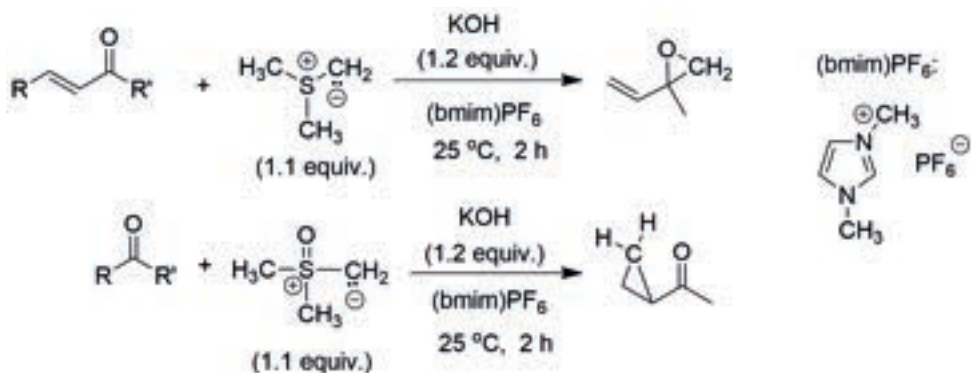
3.3.1.1 Reacción Corey-Chaykovsky. Adiciones-1,2 contra Adiciones-1,4. Ciclopropanación o epoxidación de Corey-Chaykovsky

El metiluro de dimetilsulfonio, al ser menos estable, actúa como una base dura y, por lo tanto, se adiciona en la posición 2 de la enona, para dar como producto un epóxido (oxirano). Por el otro lado, el metiluro de dimetiloxosulfonio, al ser más estable, actúa como una base blanda, por lo que se adiciona en la posición 4 de la enona, dando como producto un ciclopropano, **Esquema 6.61**.

Control cinético

Control termodinámico


Esquema 6.61 Reacciones de ciclopropanación o de epoxidación con los iluros de sulfonio.

Se han utilizado líquidos iónicos (reciclables) para realizar una epoxidación, o bien la ciclopropanación, ambas con el reactivo de Corey-Chaykovsky, empleando los dos iluros: metiluro de dimetilsulfonio y el metiluro de dimetil-oxo-sulfonio, **Esquema 6.62**.



Esquema 6.62 Reacciones de epoxidación o de ciclopropanación, empleando líquidos iónicos.

En la **Tabla 6.12** se muestran ejemplos para las reacciones de epoxidación y en la **Tabla 6.13** de las reacciones de ciclopropanación. Las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y con un tiempo de reacción de dos horas.⁶⁶

Tabla 6.12 Reacciones de epoxidación con el reactivo de Corey-Chaykovsky.

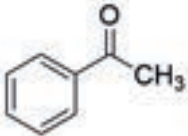
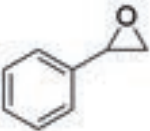
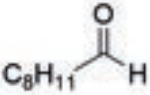

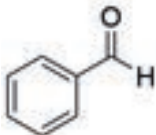
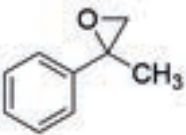
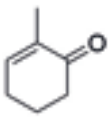
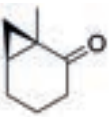
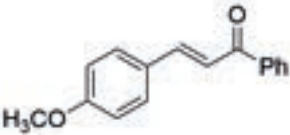
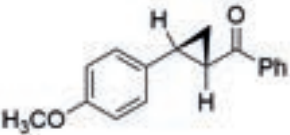
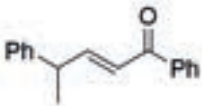
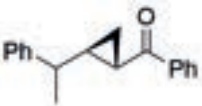
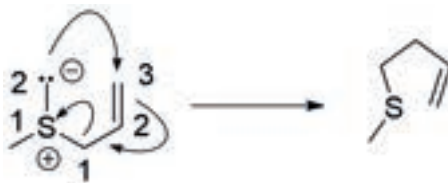
EJEMPLOS DE EPOXIDACIÓN		
Sustrato	Producto	Rendimiento (%)
		87
		77
		90

Tabla 6.13 Reacciones de ciclopropanación con el reactivo de Corey-Chaykovsky.

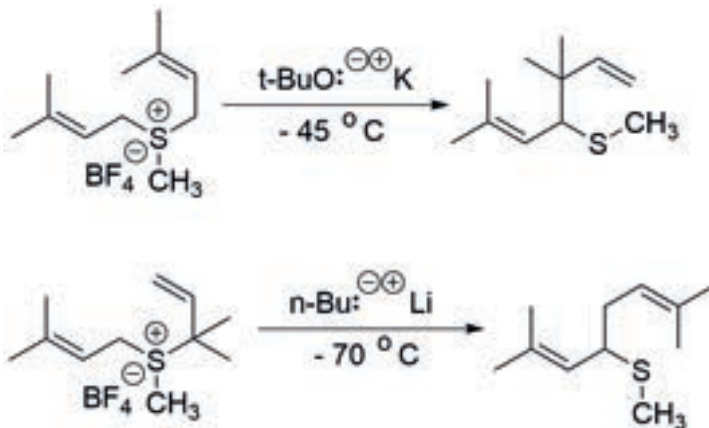
EJEMPLOS DE CICLOPROPANACIÓN		
Sustrato	Producto	Rendimiento (%)
		92
		92
		90

3.3.2 Rearreglo sigmatrópico [2,3]

Este tipo de rearreglo se lleva a cabo con rapidez sobre sales de sulfonio en las que esté presente un grupo alilo y un alquilinuro. Al generar el iluro a baja temperatura, simplemente ocurre la reacción, **Esquema 6.63**.^{67,68}

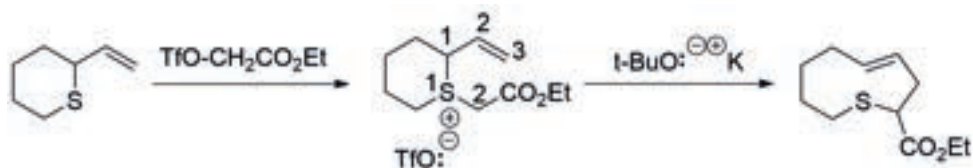


Esquema 6.63 Rearreglo sigmatrópico [2,3] sobre sales de alil-dialquilsulfonio.



Esquema 6.64 Ejemplos de rearreglo sigmatrópico [2,3].

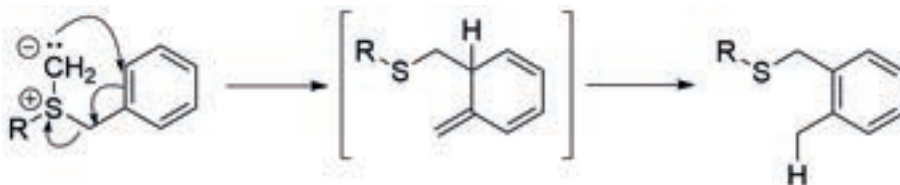
En el **Esquema 6.65** se muestra una secuencia de dos reacciones, en una de ellas se forma la sal de sulfonio a partir de un sulfuro y, posteriormente, sobre la sal de sulfonio formada se lleva a cabo un rearreglo sigmatrópico [2,3], para formar la 2,3,4,5,8,9-hexahidro-tionina.



Esquema 6.65 Formación de la 3,4,5,8,9-hexahidro-tionina.

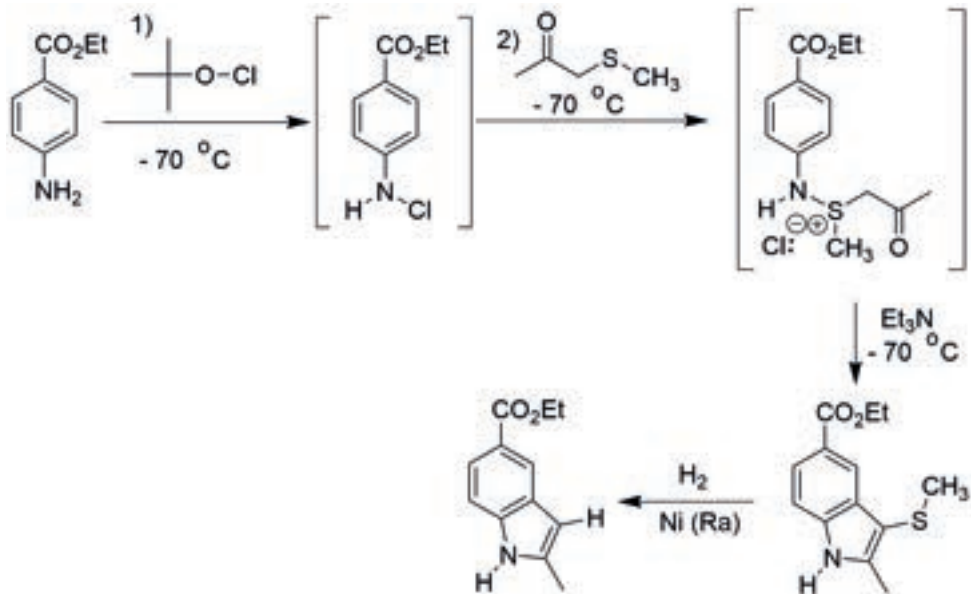
Cuando se tienen iluros de sulfonio bencílicos, se pueden formar dos tipos de productos:

- a) Uno de ellos proviene de un rearrreglo sigmatrópico-[2,3], en la posición *orto* del anillo bencénico, seguido de una rearomatización (rearrreglo tipo Sommelet-Hauser).⁶⁹



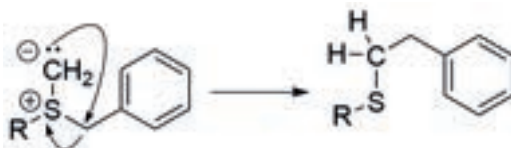
Esquema 6.66 Reacción de rearrreglo sigmatrópico [2,3] sobre un iluro de sulfonio bencílico.

En la reacción que se muestra en el **Esquema 6.67**, se ilustra la utilidad del rearrreglo tipo Sommelet-Hauser, ya que se obtiene un indol a partir de un derivado de anilina. Se parte de un derivado de anilina, el que forma *in situ* la cloroamina correspondiente a través de la reacción con hipoclorito de *ter*-butilo. Sobre la cloroamina reacciona un sulfuro de dialquilo (sulfuro de acetnilmetilo) para formar una sal de sulfonio. Finalmente, cuando la sal de sulfonio se hace reaccionar con una base (triethylamina) se forma el iluro de sulfonio correspondiente, para que ocurra el rearrreglo tipo Sommelet-Hauser.⁷⁰



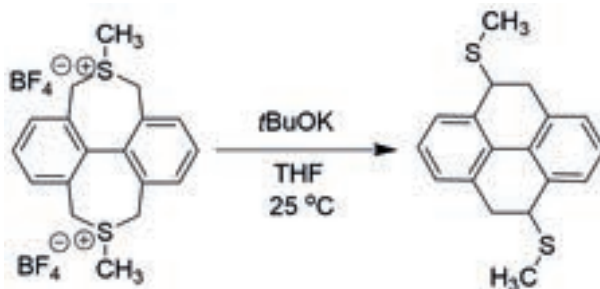
Esquema 6.67 Obtención de un derivado del indol haciendo uso de un rearreglo sigmatrópico [2,3].

- b) El otro tipo es un desplazamiento [1,2] del grupo bencilo (rearreglo de Stevens), **Esquema 6.68**.⁷¹



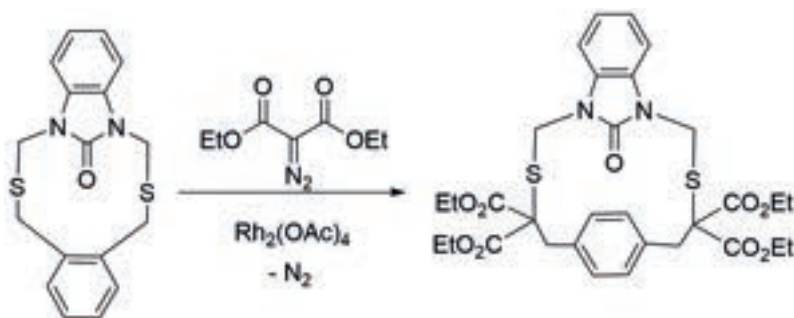
Esquema 6.68 Rearreglo de Stevens (sigmatrópico [1,2]) en un iluro de bencilalquilsulfonio.

En el **Esquema 6.69**, se ilustra el rearreglo de Stevens a partir de una sal de sulfonio, la cual se hace reaccionar con una base (t -butóxido de potasio) para formar el alquilinuro correspondiente, sobre el que ocurre el rearreglo de Stevens:



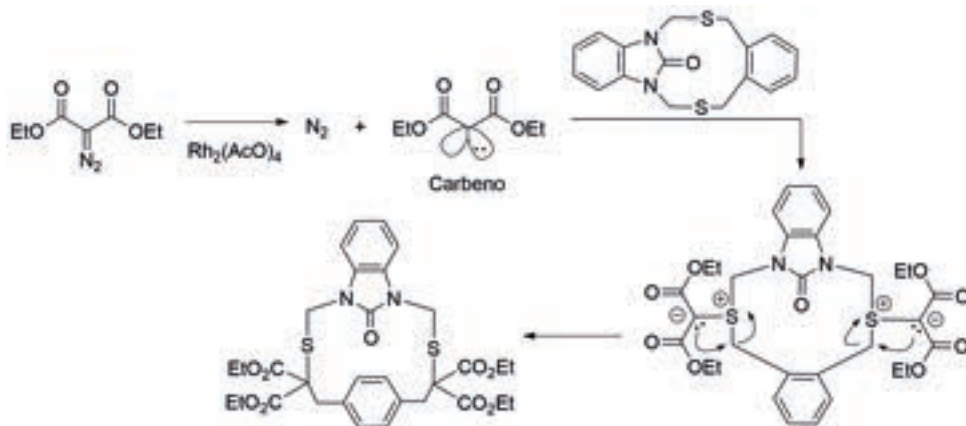
Esquema 6.69 Ejemplo de la reacción de Stevens.

En la reacción que se muestra en el **Esquema 6.70**, se parte del α -diazomalonato de dietilo, que se descompone para formar un carbeno. Este carbeno reacciona con el sulfuro, para formar el alquilinuro de sulfonio correspondiente. Sobre este intermediario se lleva a cabo un doble rearrreglo de Stevens para formar un anillo de ciclofeno. El iluro se prepara *in situ* por reacción del diazocompuesto etil diazomalonato con un sulfuro, reacción catalizada por el tetraacetato de dirodio, bajo calentamiento a reflujo de xileno.⁷²



Esquema 6.70 Reacción de Stevens sobre un diazocompuesto.

El mecanismo de la reacción del sulfuro con el diazocompuesto se muestra en el **Esquema 6.71**.

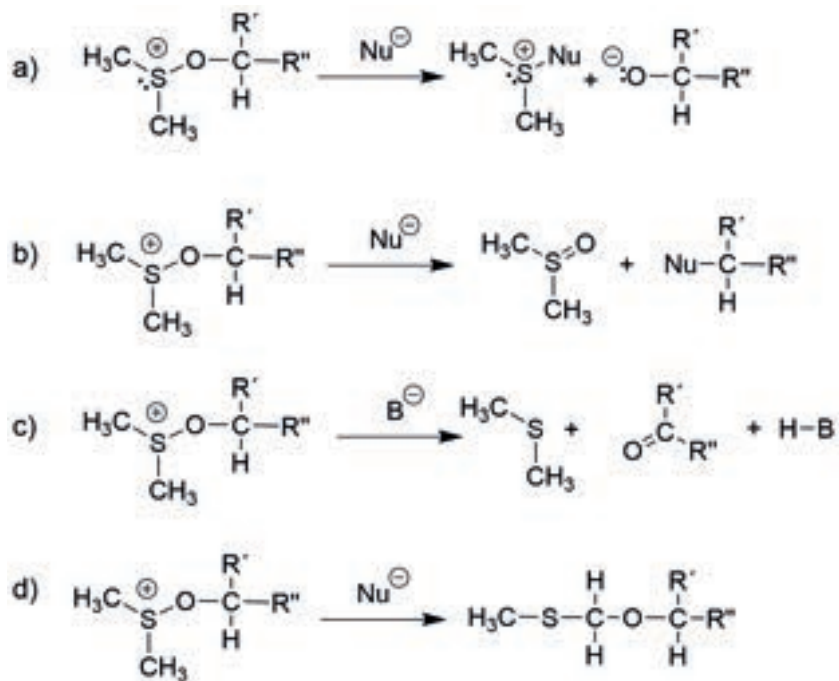


Esquema 6.71 Mecanismo de reacción del sulfuro con el diazocompuesto.

3.4 Reacciones de sales de alcoxisulfonio

Hay cuatro tipos de reacciones de las sales de alcoxisulfonio, **Esquema 6.72**.⁶⁴

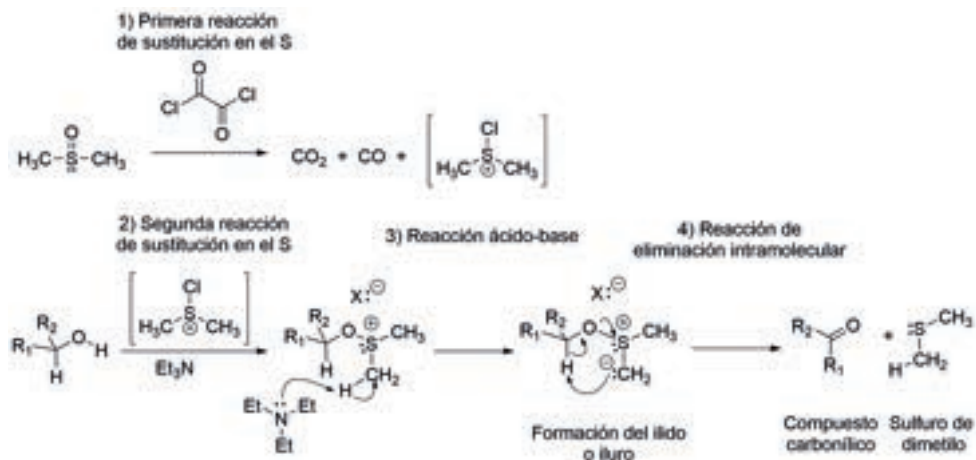
- Reacciones de sustitución en el S, formándose un enlace entre el S y el nucleófilo, y saliendo como grupo saliente el grupo alcoxi.
- Reacciones de sustitución en el C, formándose un enlace entre el C y el nucleófilo, y saliendo como grupo saliente un sulfóxido:
- Reacciones de eliminación, en las que se genera *in situ* un metiluro de sulfonio, y a partir del iluro se lleve a cabo una reacción de eliminación intramolecular que permite obtener un compuesto carbonílico y sulfuro de dimetilo:
- Reacción de Pummerer, en la que se reorganiza una sal de alcoxisulfonio en un α -aciloxi-tioéter.



Esquema 6.72 Principales reacciones de las sales de alcoxisulfonio.

3.4.1 Reacciones de sustitución en el C y reacciones de eliminación: reacciones de oxidación

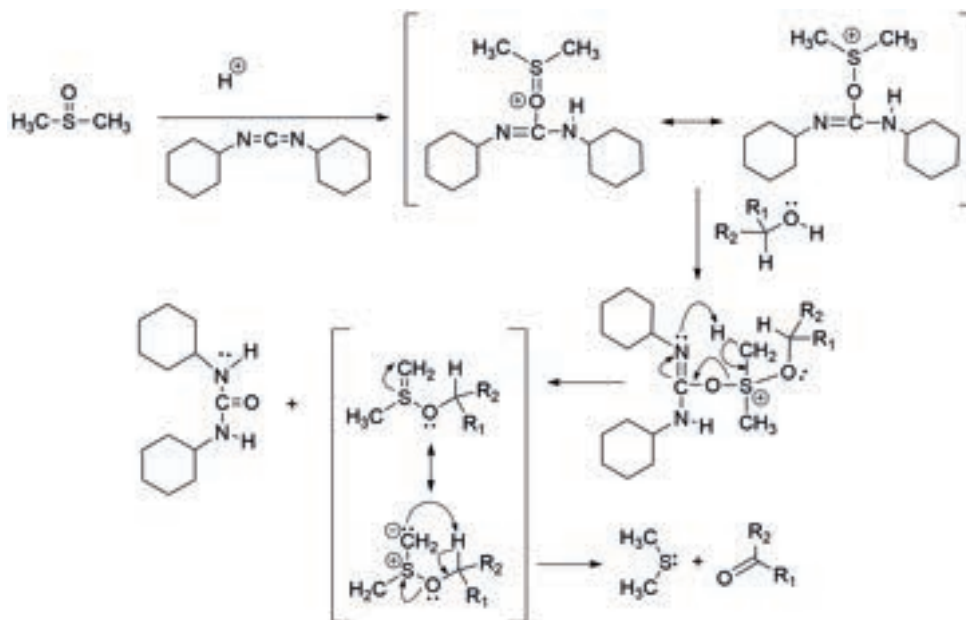
Implican una serie de reacciones, que comienzan con dos reacciones de sustitución sobre el S, seguidas de una reacción ácido-base para formar un ílido de sulfonio y al final ocurre una reacción de eliminación, para formar un compuesto carbonílico y un sulfuro de alquilo. Estas tres reacciones se llevan a cabo en reacciones de oxidación de alcoholes para formar compuestos carbonílicos, **Esquema 6.73**.



Esquema 6.73 Ejemplo de la reacción (a), con una doble sustitución del S, seguida de una reacción ácido-base y finalmente una eliminación.

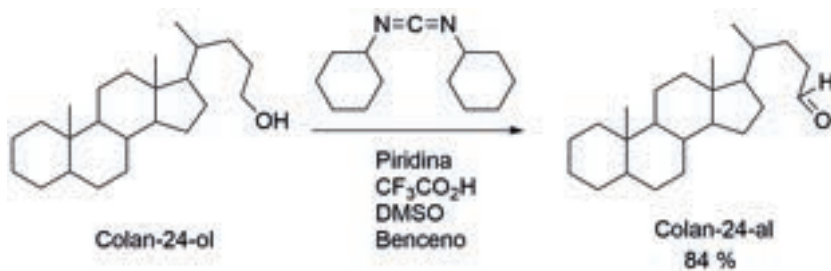
3.4.1.1 Reacciones de oxidación Pfitzner-Moffatt

La oxidación de Pfitzner-Moffatt, a veces denominada simplemente *oxidación de Moffatt*, es una reacción de oxidación de alcoholes primarios y secundarios por dimetilsulfóxido (DMSO), el cual es activado con una carbodiimida, como la dicitclohexilcarbodiimida (DCC). El ílido de alcoxisulfonio que se genera se rearregla para formar compuestos carbonílicos y sulfuro de dimetilo, **Esquema 6.74**.^{73,74}



Esquema 6.74 Reacción general y mecanismo de la reacción de oxidación Pfitzner-Moffatt.

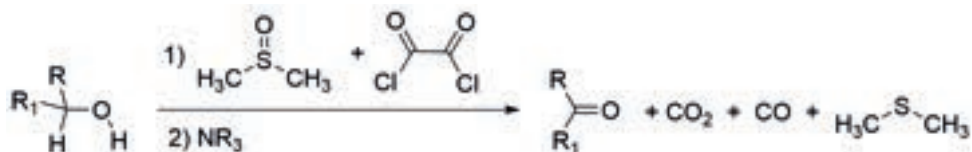
Por ejemplo, bajo las condiciones de la oxidación de Pfitzner-Moffatt el colan-24-ol se oxidó al colan-24-al con un rendimiento del 84%, **Esquema 6.75**.⁷⁴



Esquema 6.75 Ejemplo de la oxidación Pfitzner-Moffatt.

3.4.1.2 Reacción de oxidación de Swern

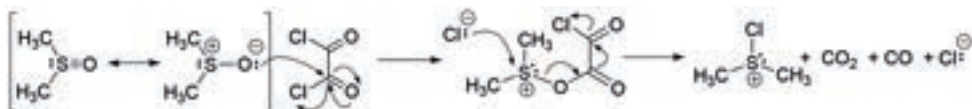
Este método de oxidación fue descrito en 1976 por Daniel Swern y sus colaboradores. Esta oxidación de alcoholes evita el uso de metales tóxicos tales como el cromo y se puede efectuar bajo condiciones de reacción muy suaves. Esta reacción permite la preparación de aldehídos y cetonas a partir de alcoholes primarios y secundarios, respectivamente. Los aldehídos no reaccionan de forma adicional para dar los ácidos carboxílicos. Un inconveniente es la generación del sulfuro de dimetilo, el cual es un subproducto secundario con mal olor, **Esquema 6.76**.^{74, 75, 76}



Esquema 6.76 Reacción general de la oxidación de Swern.

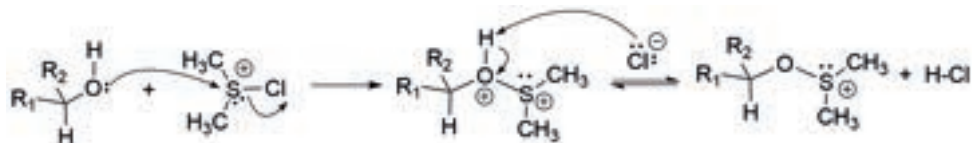
Mecanismo de la reacción de Swern

- 1) El ion dimetilclorosulfonio se genera *in situ* a partir del DMSO y del cloruro de oxalilo, **Esquema 6.77**.



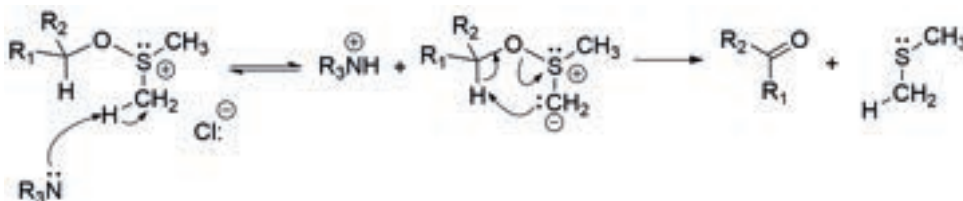
Esquema 6.77 Primera reacción de sustitución en el S en la oxidación de Swern.

- 2) La reacción del ion dimetilclorosulfonio con un alcohol a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ genera un ion alcoxisulfonio, **Esquema 6.78**.



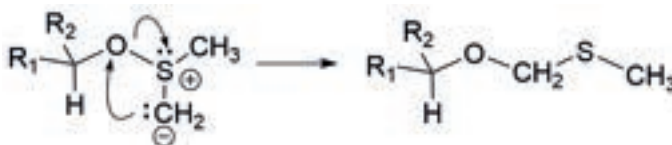
Esquema 6.78 Segunda reacción de sustitución en el S en la oxidación de Swern.

- 3) Una reacción ácido-base del cloruro de dimetilalcoxisulfonio da lugar a la formación de un iluro, el que a través de un proceso intramolecular ácido-base toma el H del grupo carbinol, a través de un estado de transición de 5 átomos y ocurre la ruptura de enlaces para dar el compuesto carbonílico y DMS (sulfuro de dimetilo).



Esquema 6.79 Reacción ácido-base, formación del iluro de sulfonio y reacción de óxido-reducción.

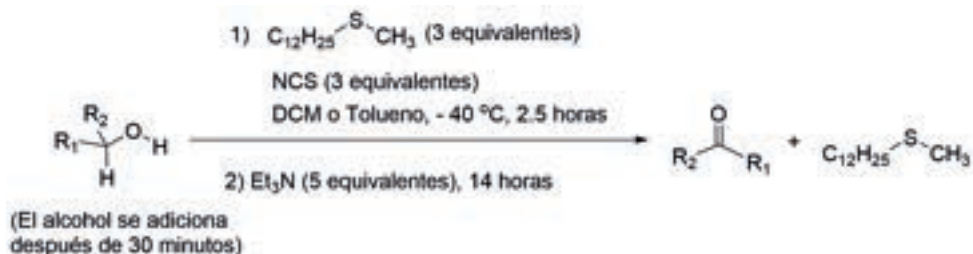
Si la temperatura no se mantiene a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se puede obtener un tioacetal mixto, **Esquema 6.80**.



Esquema 6.80 Reacción de formación de un cetal mixto.

3.4.1.2.1 Reacción de oxidación de Swern. Modificación de Corey y Kim

Corey y Kim desarrollaron una modificación a la reacción de Swern para evitar el mal olor del sulfuro de dimetilo, generándose ahora sulfuro de dodecil-metilo como subproducto, el cual es menos volátil, **Esquema 6.81**.⁷⁸



Esquema 6.81 Reacción general de la reacción de Corey-Kim.

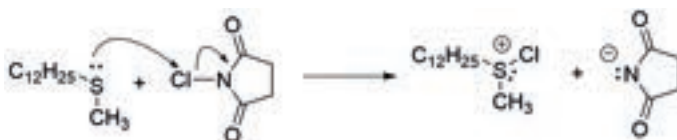
En la **Tabla 6.14** se muestran dos ejemplos de la reacción Corey-Kim, donde se puede observar la importancia del disolvente para llevarla a cabo con éxito. En la oxidación de bencilo a la benzoína, el diclorometano fue el disolvente con el que ocurrió la reacción redox. En la oxidación del alcohol secundario del anillo esteroidal, se obtuvo la cetona correspondiente con un mejor rendimiento cuando se cambió el disolvente de diclorometano a tolueno, esto posiblemente debido a la mejor solubilidad del anillo esteroidal en el último disolvente.⁷⁸

Tabla 6.14 Modificación de Corey-Kim a la reacción de Swern.

Alcohol	Producto	Rendimiento (%)	
		CH_2Cl_2	Tolueno
		99	No hay reacción
		91	97

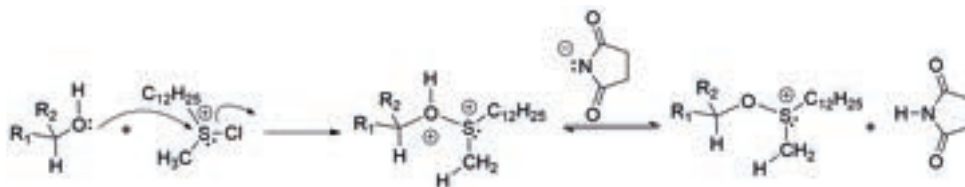
Mecanismo de la reacción Corey-Kim

A partir del sulfuro de dodecilmetilo y de la *N*-clorosuccinimida, se genera *in situ* el ion dodecilmetilclorosulfonio, **Esquema 6.82**.



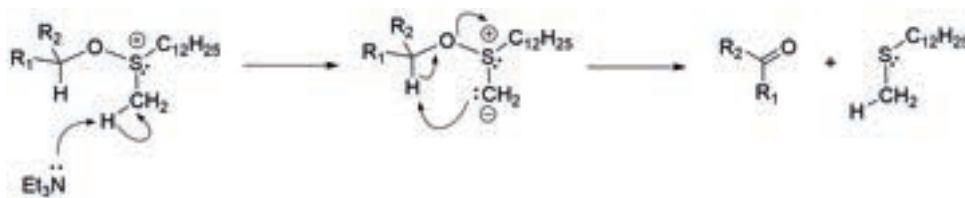
Esquema 6.82 Reacción de la sal de cloro para formar la sal de dodecilmetilsulfonio.

Un alcohol reacciona con ion dodecilmetilclorosulfonio para formar la sal de alcoxi-dodecilmetilsulfonio, a través de una reacción de sustitución, **Esquema 6.83**.



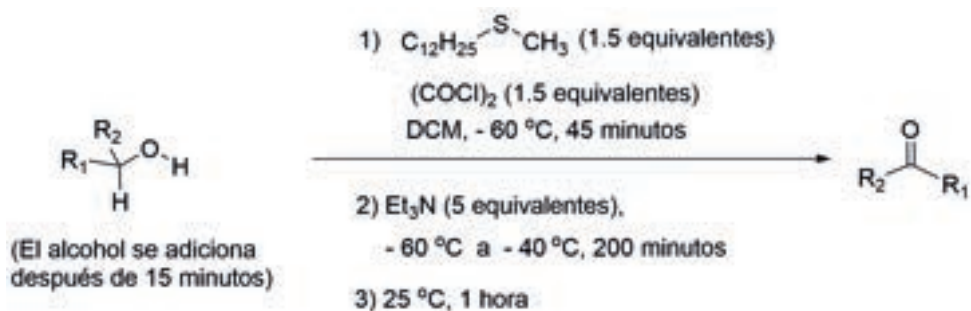
Esquema 6.83 Formación de la sal de alcoxi-dodecilmetilsulfonio.

A través de una reacción ácido-base con trietilamina, el ion alcoxi-dodecilmetilsulfonio forma el ílido correspondiente, el cual a través de un proceso intramolecular ácido-base toma el H del grupo carbinol, a través de un estado de transición de 5 átomos y ocurre la ruptura de enlaces para dar el compuesto carbonílico y el sulfuro de dodecil-metilo, **Esquema 6.84**.



Esquema 6.84 Formación del ílido de sulfonio y reacción redox intramolecular.

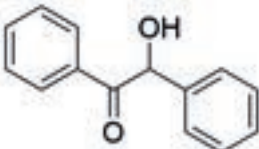
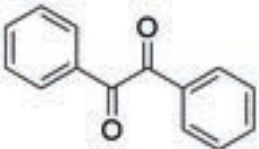

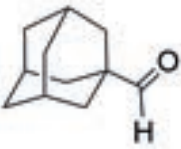
En lugar de utilizar NCS, se ha descrito una técnica utilizando cloruro de oxalilo, **Esquema 6.85**.⁷⁸



Esquema 6.85 Reacción de Corey-Kim, utilizando cloruro de oxalilo.

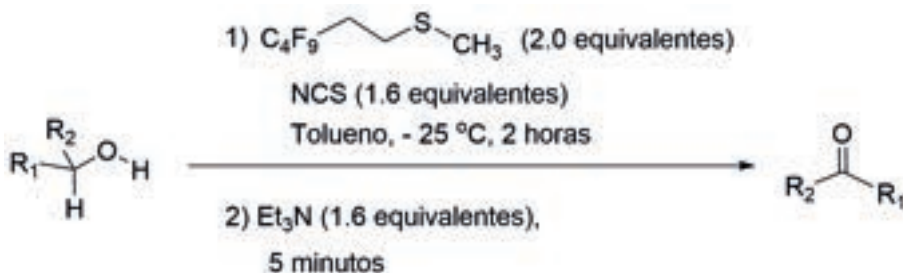
En la **Tabla 6.15** se muestran dos ejemplos de la reacción de Corey-Kim, empleando cloruro de oxalilo. La reacción procede bien, tanto con alcoholes primarios como con secundarios, dando los respectivos productos de oxidación, con buenos rendimientos.

Tabla 6.15 Ejemplos de oxidación con las condiciones de Corey-Kim, empleando cloruro de oxalilo.

Alcohol	Producto	Rendimiento (%)
		91
		93

Como se puede ver en las condiciones de reacción (**Esquema 6.85**), la reacción con cloruro de oxalilo requiere tiempos de reacción más cortos.


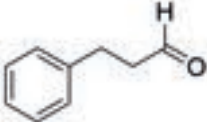


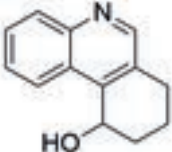
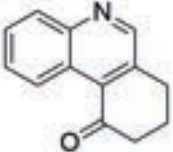
Se ha descrito otra modificación, empleando un sulfuro menos volátil que tiene átomos de flúor: el 1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluoro-6-metansulfenilhexano, el que se hace reaccionar con NCS, en presencia de tolueno. En un segundo paso, se hace reaccionar con trietilamina, para formar los compuestos carbonílicos correspondientes, **Esquema 6.86**.



Esquema 6.86 Reacción Corey-Kim empleando 1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluoro-6-metansulfenilhexano.

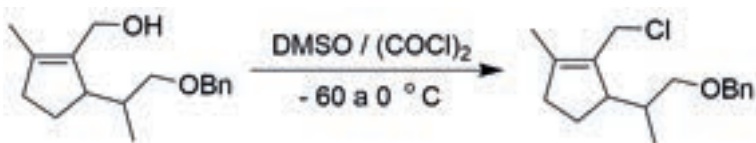
En la **Tabla 6.16** se muestran ejemplos de reacciones de oxidación bajo las condiciones de Corey-Kim, empleando el 1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluoro-6-metansulfenilhexano. Si se comparan con los de las **tablas 6.14** y **6.15**, no se observa una mejora en el rendimiento empleando el derivado fluorado.⁷⁹

Tabla 6.16 Ejemplos de oxidación con las condiciones de Corey-Kim, empleando 1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluoro-6-metansulfenilhexano.

Alcohol	Producto	Rendimiento (%)
		83
		88
		78

3.4.2 Reacciones de sustitución en el C

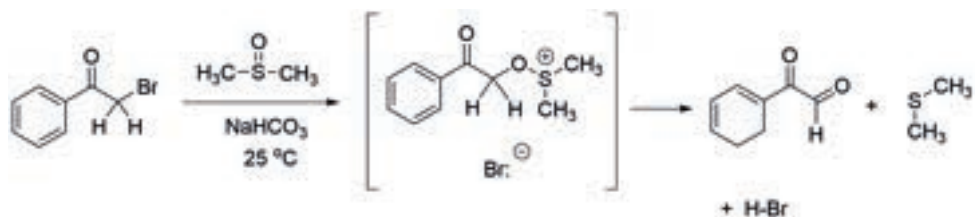
Se llegan a observar reacciones de sustitución en el C, cuando se tratan alcoholes alílicos y/o bencílicos empleando DMSO y cloruro de oxalilo, **Esquema 6.87**.



Esquema 6.87 Obtención de haluros alílicos o bencílicos a partir de los alcoholes correspondientes, empleando DMSO y cloruro de oxalilo.

3.4.3 Reacciones de eliminación

Empleando DMSO se pueden convertir haluros primarios (o secundarios) activados, a compuestos carbonílicos, en presencia de una base como bicarbonato de sodio (ver **Esquema 6.88**).

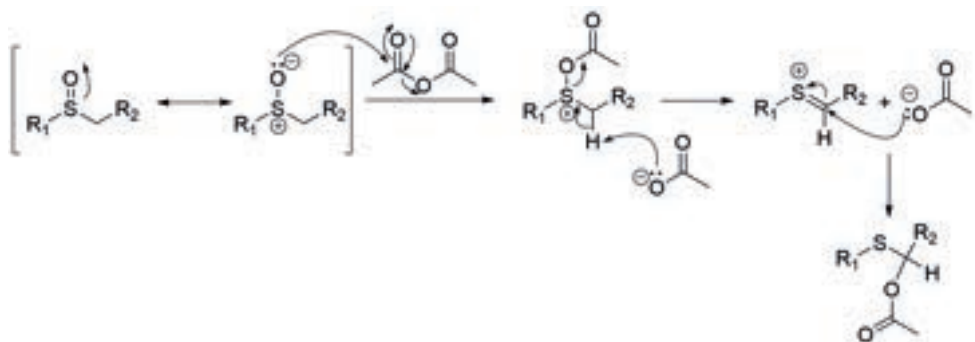


Esquema 6.88 Transformación de un haluro de alquilo en un compuesto carbonílico.

3.4.4 Reacción de Pummerer

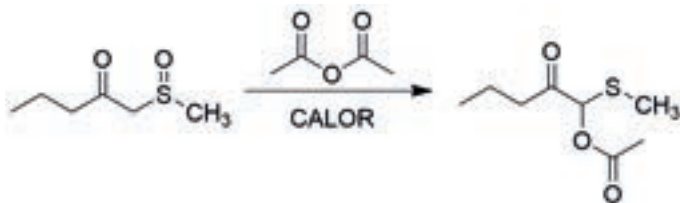
Esta reacción fue descrita por Rudolf Pummerer (1882-1973), la cual consiste en el rearrreglo de un alquilsulfóxido en un α -aciloxi-tioéter en presencia de anhídrido acético. En esta reacción, el azufre se reduce, mientras que el átomo de carbono adyacente se oxida.^{80, 81, 82}

En el mecanismo de reacción propuesto, la formación del iluro de sulfonio como intermediario, se ha determinado por experimentos con marcado isotópico (deuterio), **Esquema 6.89**.



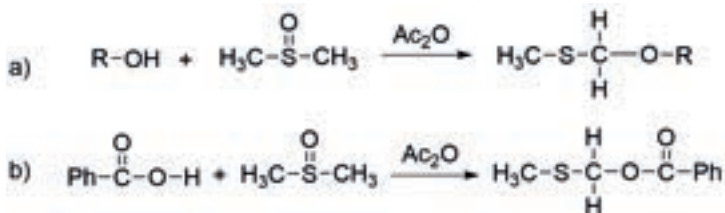
Esquema 6.89 Reacción general de Pummerer.

Cuando se emplean sulfóxidos no simétricos, la reacción no depende de factores estéricos sino de factores electrónicos, ya que la carga se va a encontrar por el lado en el que sea más estable el intermediario. Sobre el sulfóxido de metil(2-oxopentilo) se llevó a cabo la reacción de Pummerer con anhídrido acético para formar el sulfuro de metil(1-metoxi-2-oxopentilo), **Esquema 6.90**.

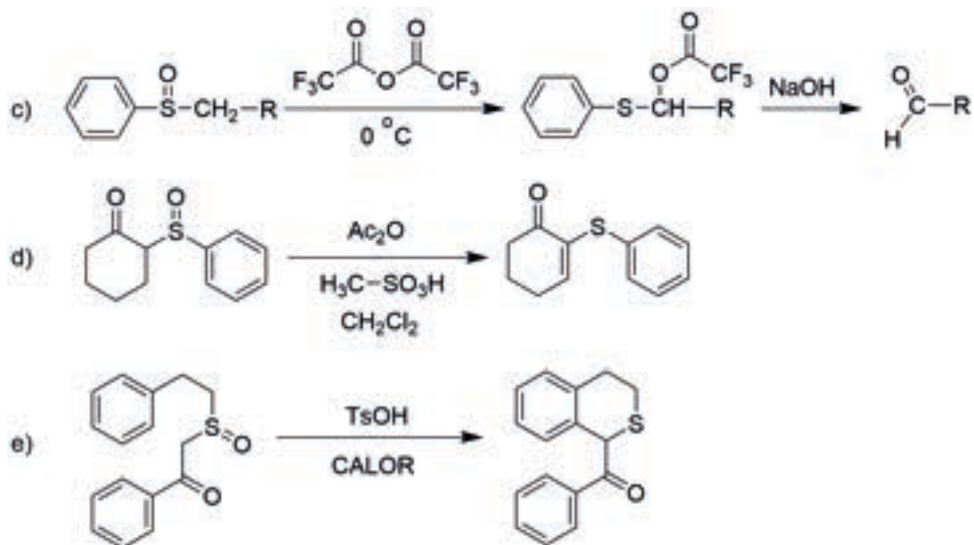


Esquema 6.90 Ejemplo de la reacción de Pummerer.

En las reacciones que se muestran en el **Esquema 6.91**, se observa el alcance y las implicaciones sintéticas de la reacción de Pummerer. En el ejemplo del inciso (a), a partir de un alcohol y DMSO, se obtiene el 1-alcoxi-1-tiometoimetano. En el ejemplo del inciso (b) a partir de un ácido carboxílico y DMSO, se obtiene el 1-tiometoxi-1-benzoato de metilo. En el ejemplo del inciso (c), el fenilalquilsulfóxido se hace reaccionar con anhídrido trifluoroacético, para obtener el 1-tiometóxido-1-trifluoroacetato de alquilo, el cual al ser hidrolizado permite obtener un aldehído. En el inciso (d), el ciclohexil-fenilsulfóxido, se hace reaccionar con anhídrido acético en presencia del ácido metansulfónico, para obtener una cetona α,β -insaturada, la 2-tiofenoxi-2-ciclohexenona. Finalmente, se obtiene el 3,4-dihidro-1*H*-2-benzotioirano, al hacer reaccionar 1-fenil-2-[2-(feniletil)sulfinil]etanonona con ácido *para*-toluensulfónico.⁶⁴



Continúa en la página siguiente



Esquema 6.91 Ejemplos de la reacción de Pummerer.

B. TIOACETALES

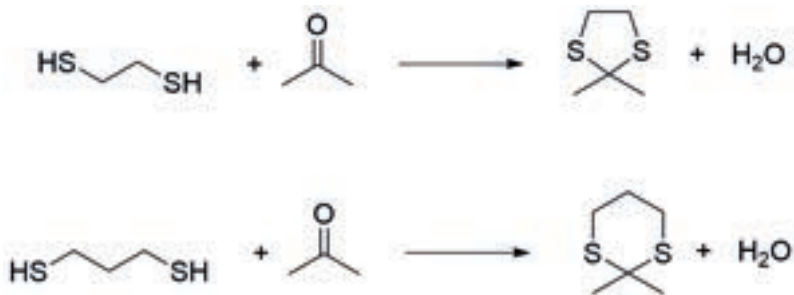
SÍNTESIS A PARTIR DE COMPUESTOS CARBÓNICOS

Cuando se hacen reaccionar los tioles con cloruros de ácido se forman los tioésteres correspondientes, **Esquema 6.92**.⁶⁴



Esquema 6.92 Reacción de los tioles con cloruros de ácido.

Con compuestos carbonílicos (aldehídos o cetonas), se forman los tioacetales correspondientes. Si se utiliza el 1,2-etanoditiol y éste se hace reaccionar con acetona, se forma el 2,2-dimetil-1,3-ditiolano correspondiente, mientras que si se utiliza el 1,3-propanoditiol y el mismo compuesto carbonílico, se obtiene el 2,2-dimetil-1,3-ditiano correspondiente, **Esquema 6.93**.



Esquema 6.93 Formación de tioacetales cíclicos.

En estas reacciones es importante eliminar agua del medio de reacción. Uno de los métodos para lograr esto consiste en emplear una trampa de Dean-Stark y formar un azeótropo secundario o ternario, **Figura 6.28**.^{83,84}

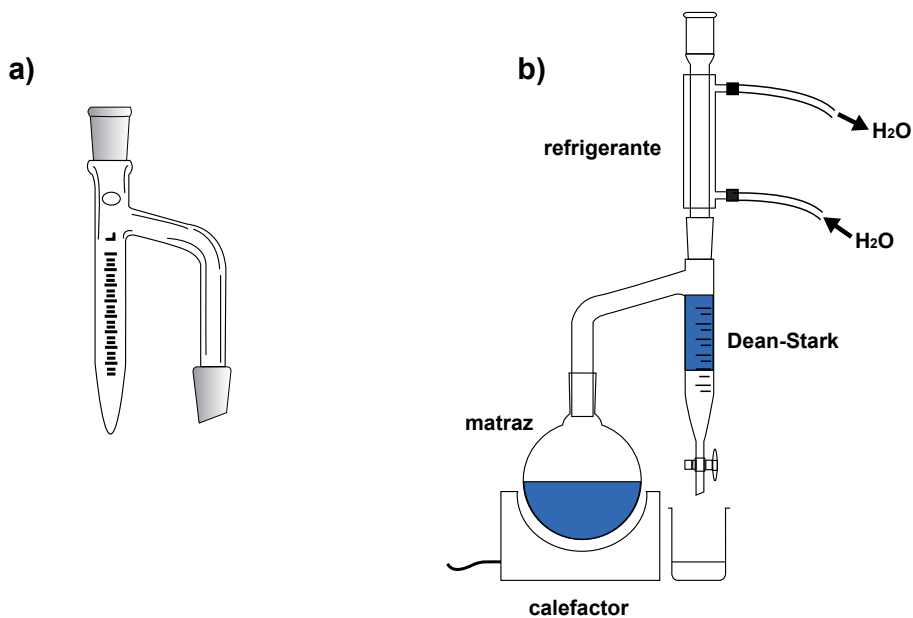
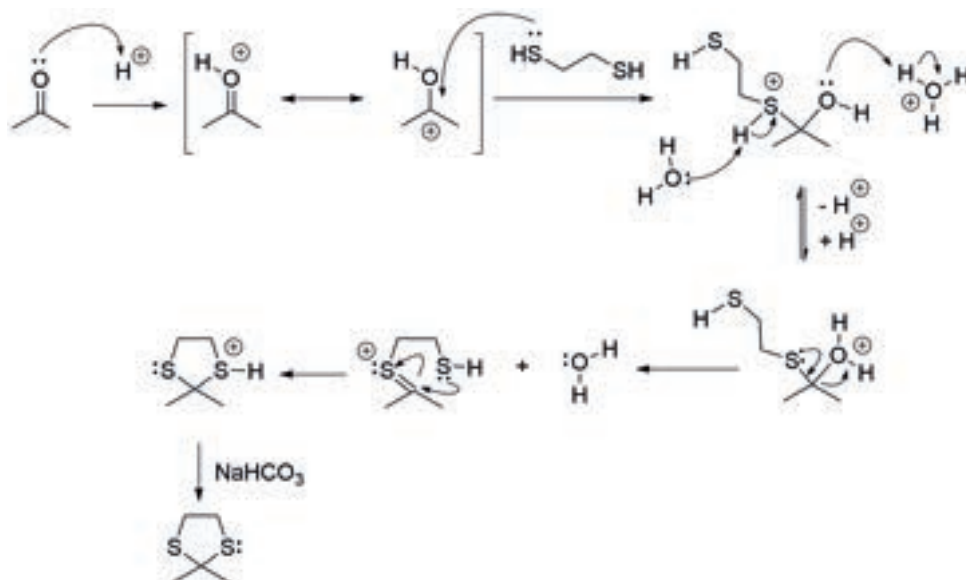


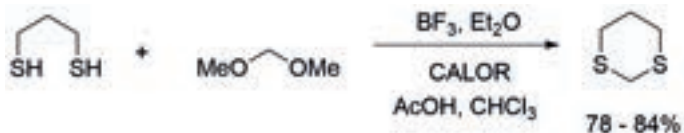
Figura 6.28 a) Trampa de Dean-Stark y b) equipo para eliminar el agua de una reacción de tioacetalización.

El mecanismo de la formación del 1,3-ditiano se muestra en el siguiente esquema, en el que se puede ver por qué razón es importante eliminar el agua durante la reacción, debido a la reversibilidad que se puede presentar sobre la sal de tiocarbonilo, antes de que actúe el otro grupo tiol, **Esquema 6.94**.



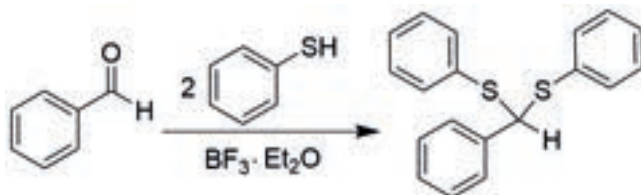
Esquema 6.94 Mecanismo de la formación de un tioacetal, un 1,3-ditiano.

Por ejemplo, el 1,3-ditiano se puede obtener a partir del dimetilacetal del formaldehído, a través de una reacción de transtiocetalización con el 1,3-propanditio en presencia de un ácido de Lewis (eteurato de trifluoruro de boro), para formar el tioacetal correspondiente: 1,3-ditiano, **Esquema 6.95**.⁸⁵



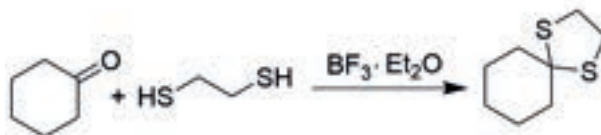
Esquema 6.95 Ejemplo de una reacción de transtiocetalización.

Si se hace reaccionar el benzaldehído con el tiofenol, en presencia del mismo ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), se obtiene del difeniltioacetal del benzaldehído, **Esquema 6.96**.



Esquema 6.96 Formación del 1,1-bis-(tiofenoxi)-fenilmetano.

Si se hace reaccionar la ciclohexanona con el 1,2-etanoditiol en presencia del mismo ácido de Lewis, se obtiene el tioacetal correspondiente, el 1,4-ditiaespiro [4.5]-decano, **Esquema 6.97**.



Esquema 6.97 Formación del 1,4-ditiaespiro[4.5]-decano.

El desarrollo de la química de los tioacetales tuvo un gran impulso gracias a los trabajos de Dieter Seebach, químico alemán, y de Elias James Corey, químico estadounidense.^{86, 87, 88}

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2mb1lcC> para que conozcas el vínculo de Dieter Seebach con la Química mexicana.

Conoce más en línea:



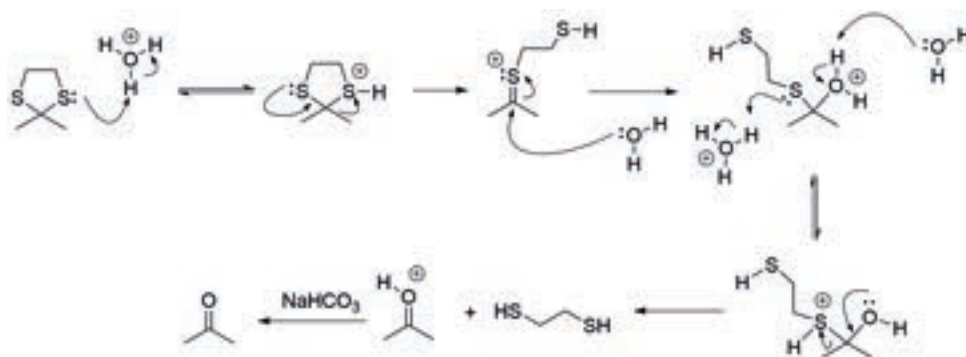
Escanea el código o haz clic en la dirección <https://mayocl.in/2mm8LcP> y lee una breve semblanza de Elias James Corey.

REACCIONES

1. Hidrólisis. Obtención de compuestos carbonílicos

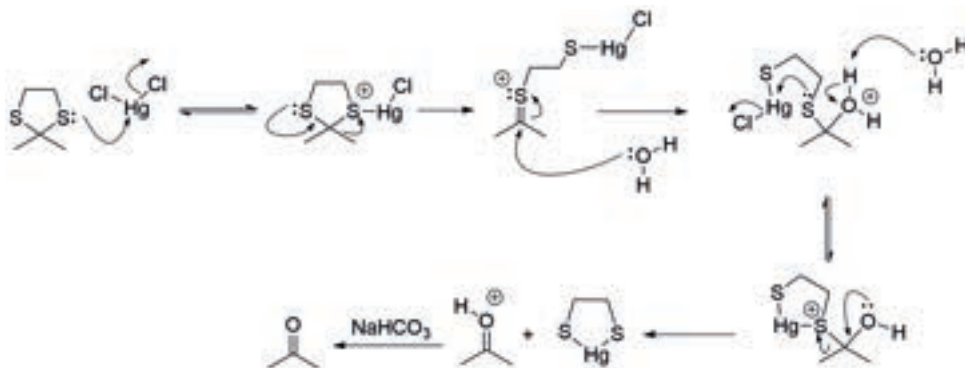
La hidrólisis de 1,3-ditianos en condiciones suaves es muy lenta. Se ha descrito la obtención de compuestos carbonílicos con altos rendimientos, llevando a cabo la reacción en presencia de mercurio (II), en algunos casos con cobre (II), o bien, por oxidación.⁹¹

El mecanismo de reacción de la hidrólisis ácida de 1,3-ditianos es exactamente el mecanismo inverso al de la formación del tioacetal, sólo que ahora se adiciona agua y ésta es la que actúa como nucleófilo, **Esquema 6.98**.



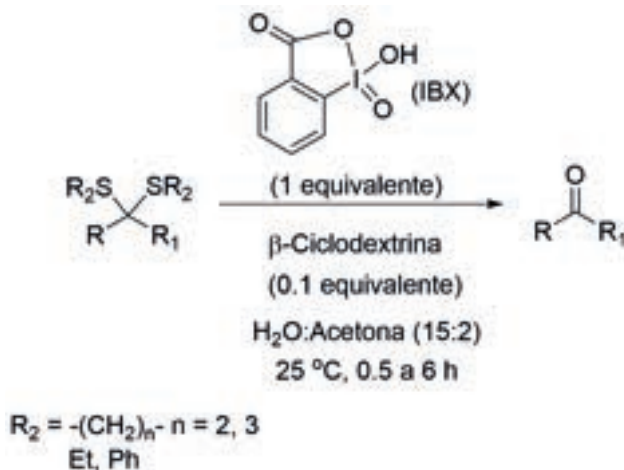
Esquema 6.98 Mecanismo de la reacción de hidrólisis de un tioacetal, bajo catálisis ácida.

La misma reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo, pero utilizando sales de mercurio. El mecanismo de reacción de la hidrólisis en presencia de Hg (II) de 1,3-ditianos se muestra en el **Esquema 6.99**.⁹²



Esquema 6.99 Mecanismo de la reacción de hidrólisis de tioacetales con cloruro de mercurio (II).

Ante el problema de cómo llevar a cabo la hidrólisis de los tioacetales bajo condiciones suaves, se ha descrito un método que hace uso del ácido *orto*-iodoxibenzoico (IBX) en presencia de β -ciclodextrina en agua, a temperatura ambiente, **Esquema 6.100**.⁹³



Esquema 6.100 Reacción de hidrólisis de un tioacetal a temperatura ambiente, empleando IBX.

Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas típicas contienen un número determinado de unidades de glucosa, que van de 6 a 8 unidades, formando tanto un anillo como un cono:

- α -**ciclodextrina**: una molécula con un anillo de 6 unidades.
- β -**ciclodextrina**: una molécula con un anillo de 7 unidades.
- γ -**ciclodextrina**: una molécula con un anillo de 8 unidades.

Debido a que las ciclodextrinas son hidrofóbicas por la parte interior e hidrofílicas en la parte externa, son capaces de formar complejos con compuestos hidrofóbicos, **Figura 6.29**.⁹⁴

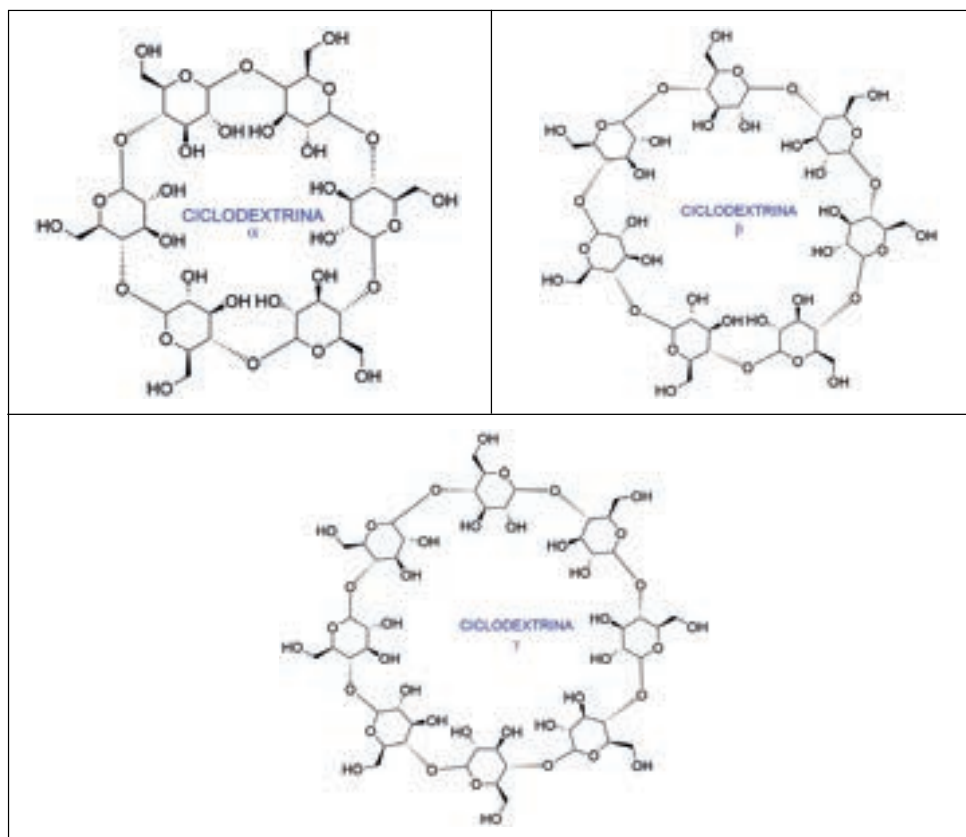
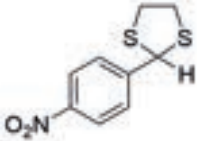
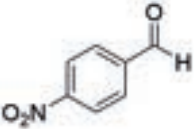
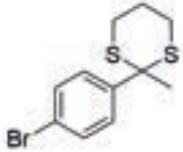
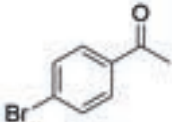
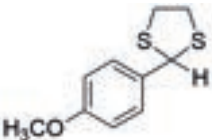
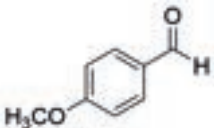
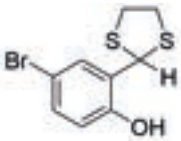
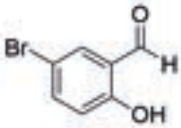
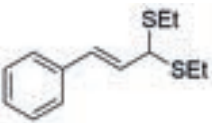
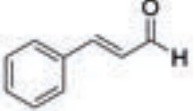
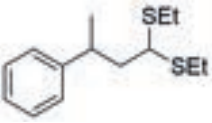
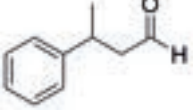


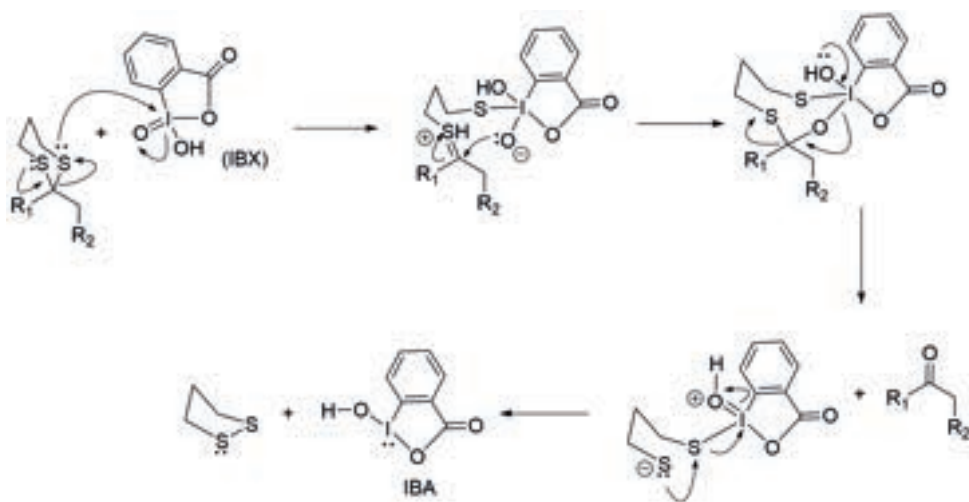
Figura 6.29 Estructura de las ciclodextrinas α , β y γ .

En la **Tabla 6.17** se muestran diversos ejemplos a través de los cuales se puede ver la versatilidad del método de ruptura de los tioacetales con ácido *orto*-iodoxibenzoico (IBX).^{95,96}

Tabla 6.17 Ejemplos de ruptura de tioacetales con IBX.

Sustrato	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
	1.5		86
	2.0		90
	1.0		94
	3.0		85
	1.0		85
	7.0		96

Como se puede ver en los resultados de la **Tabla 6.17**, si hay grupos electroattractores o electrodonadores en la posición 4 del anillo bencénico, la reacción procede con rendimientos que van de buenos a excelentes. Si hay dos grupos presentes en el sustrato, uno electroattractor y el otro electrodonador, y además hay impedimento en la posición *orto*, el tiempo de reacción es más largo y el rendimiento es ligeramente más bajo. Con el dietiltioacetal del cinamaldehído, el tiempo de reacción es corto, pero el rendimiento es ligeramente más bajo. En general, con los aldehídos los tiempos de reacción son más bajos (con excepción del dietiltioacetal del 3-fenilbutanal, con 7 horas de tiempo de reacción, pero con un rendimiento del 96%) y los rendimientos más altos. Con base en estos resultados, se ha propuesto el siguiente mecanismo de reacción, **Esquema 6.101**.⁹⁶

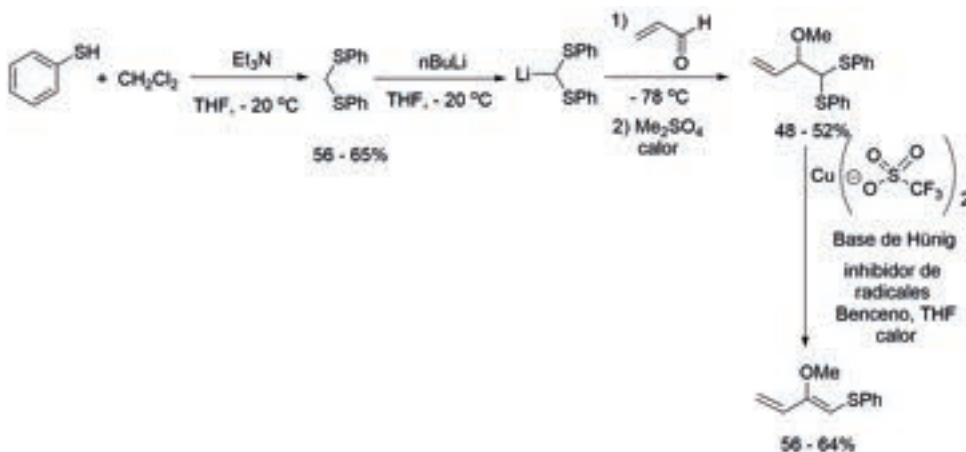


Esquema 6.101 Mecanismo de la reacción de hidrólisis de tioacetales con IBX.

La reacción inicia con la adición nucleofílica de uno de los átomos de S del tioacetal al I hipervalente del ácido *orto*-iodoxibenzoico (IBX), seguido de la adición intramolecular de un alcóxido a la sal de tiocarbonilo. A través de la eliminación del átomo de oxígeno se obtiene el compuesto carbonílico. Los subproductos de la reacción son el 1,2-ditiolano y el ácido yodosilbenzoico (IBA).

2. Inversión de la polaridad (*umpolung*). Reacciones de alquilación

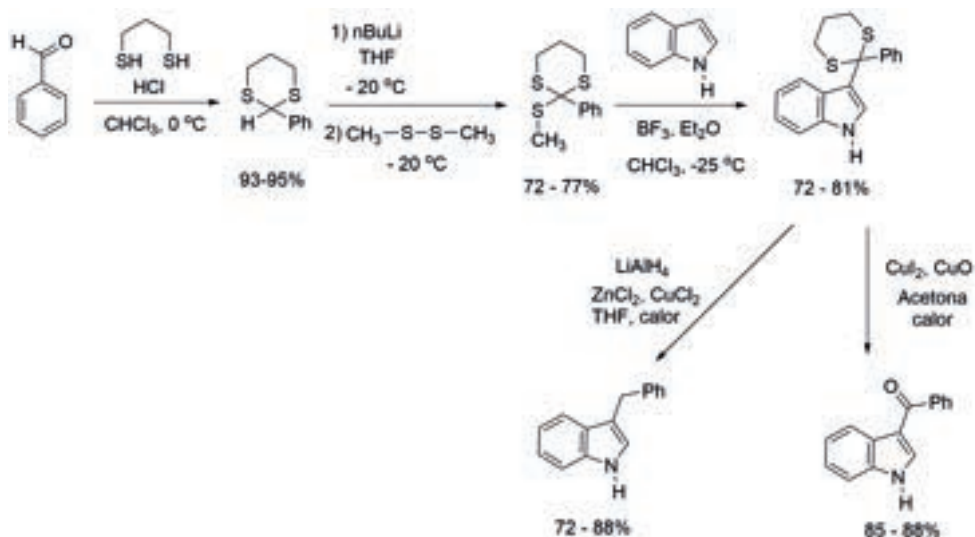
En esta aproximación se utiliza como materia prima al tiofenol, que se hace reaccionar con diclorometano, para que a través de dos reacciones S_N2 se obtenga el difeniltioacetel del formaldehído, *bis*(feniltio)metano. Este tioacetel se hace reaccionar con *n*-butillitio, para formar butano y el carbanión correspondiente, que al ser un nucleófilo duro (sal de litio) interactúa con el centro ácido duro del aldehído α,β -insaturado (acroleína), para que a través de una adición-1,2 se forme el alcohol correspondiente, el que forma el éter metílico con el sulfato de dimetilo: 4,4-*bis*(feniltio)-3-metoxi-1-buteno. Finalmente, se lleva a cabo la eliminación de un tiol, al hacer reaccionar el 4,4-*bis*(feniltio)-3-metoxi-1-buteno con el trifluorometansulfonato de cobre (I) en presencia de la base de Hünig (dietilisopropilamina), para obtener finalmente el (*Z*)-2-metoxi-1-feniltio-1,3-butadieno, **Esquema 6.102**.⁹⁷



Esquema 6.102 Reacción que ilustra la inversión de la polaridad.

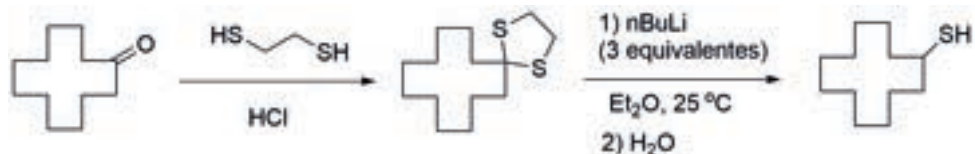
Se ha descrito una secuencia de reacciones en las que se utiliza como materia prima el benzaldehído, el cual al reaccionar con el 1,3-propanoditio forma el 2-fenil-1,3-ditiano. A través de la reacción del 2-fenil-1,3-ditiano con *n*-butillitio y disulfuro de dimetilo se obtiene 2-fenil-2-metiltio-1,3-ditiano. La reacción del 2-fenil-2-metiltio-1,3-ditiano con indol en presencia de un ácido de Lewis, permite obtener a través de una reacción S_EAr el 3-(2-fenil-1,3-ditiano-2-il)-

1*H*-indol. A partir del 3-(2-fenil-1,3-ditiano-2-il)-1*H*-indol pueden ocurrir dos reacciones diferentes. En la primera de ellas se lleva a cabo una reducción con hidruro doble de litio y aluminio en presencia de cloruro de zinc y cloruro cúprico para formar el 3-bencilindol. En la segunda, se lleva a cabo la descomposición del ditiano con yoduro cúprico y óxido cúprico, para formar el 3-benzoilindol, **Esquema 6.103**.⁹⁶



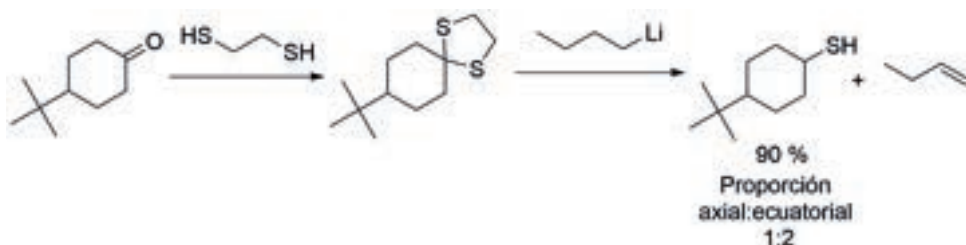
Esquema 6.103 Ejemplo de inversión de la polaridad en benzaldehído.

Para obtener mercaptanos a partir de tioacetales como el ciclododecilmercaptano, se utiliza como materia prima la ciclododecanona, la que se hace reaccionar con 1,2-etanoditiol en presencia de ácido clorhídrico para formar el 1,4-ditiaspiro[4.11]-hexadecano. Este ditiaspirocompuesto se hace reaccionar con exceso de *n*-butillitio para obtener el ciclododecilmercaptano, **Esquema 6.104**.⁹⁹



Esquema 6.104 Reacción de ditianos, sin hidrógenos ácidos, con bases fuertes.

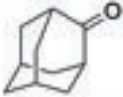


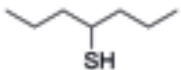
Este método permite obtener mercaptanos secundarios o impedidos, los cuales son difíciles de obtener. La reacción de ruptura de un ditiano es un método para generar *in situ* y con facilidad tiocetonas, que se reducen con *n*-butillitio a mercaptanos secundarios por transferencia β -hidrógeno, **Esquema 6.105**.^{100, 101, 102}



Esquema 6.105 Ejemplo de la formación de tioles a partir de cetonas, a través de un ditiano como intermediario.

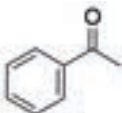
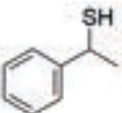
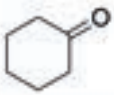
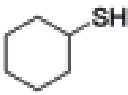
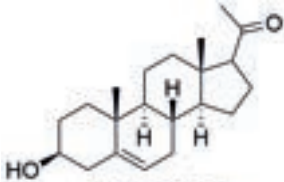
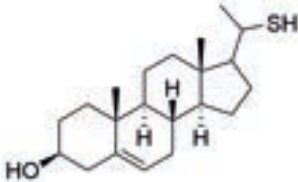
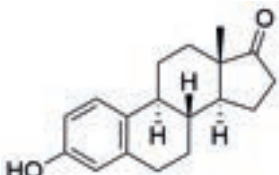
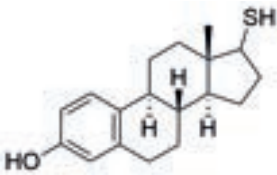
En la **Tabla 6.18**, se muestra la gran versatilidad del método, ya que se obtienen diferentes mercaptanos preparados a partir de tiocetales saturados con rendimientos que van del 78-90%. El ejemplo con un grupo arilo (acetofenona) da rendimientos más bajos, en parte, debido a la posibilidad de reacciones laterales como la metalación del anillo.

Tabla 6.18 Formación de tioles a partir de grupos carbonilo.

Sustrato	Producto	Rendimiento (%)
 2-Adamantanona	 	90
 4-Heptanona	 	81

Continúa en la siguiente página

Tabla 6.18 Formación de tioles a partir de grupos carbonilo. (*Continúa*)

Sustrato	Producto	Rendimiento (%)
 <p>Acetofenona</p>		36
 <p>Ciclohexanona</p>		78
 <p>Pregnenolona</p>		65
 <p>Estrona</p>		90

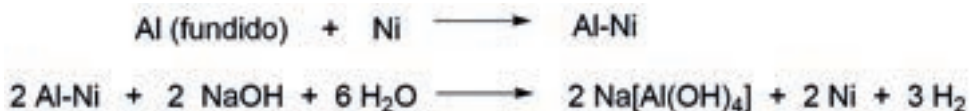
3. Hidrogenólisis con níquel-Raney

En 1927, Murray Raney obtuvo una patente en la que se describe un método para producir níquel finamente dividido, el cual puede ser usado como catalizador en reacciones de hidrogenación.¹⁰⁴

Conoce más en línea:

Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2IE8UIm> lee artículo sobre la catálisis del níquel, desarrollado por el químico estadounidense Murray Raney.

Primero se forma una aleación de aluminio y níquel, posteriormente, ésta se hace reaccionar con hidróxido de sodio acuoso, el que reacciona con el aluminio presente en la aleación, formando hidrógeno y un complejo de tetrahidroxialuminato de sodio y níquel negro, el cual es el que actúa como catalizador. Esta reacción deja poros en el níquel metálico (activación).

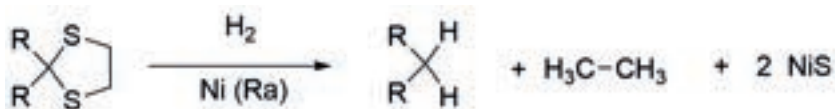


Esquema 6.106 Reacciones químicas durante la formación del níquel negro (activado).

Conoce más en línea:

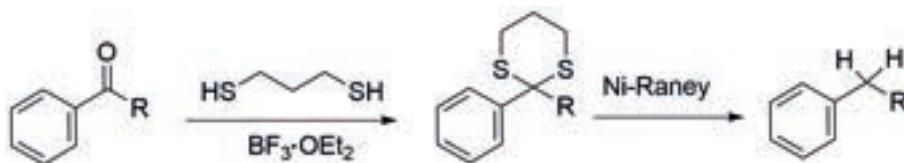
Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2OstkQP> y conoce la diferencia entre el níquel Raney¹⁰⁵ y el níquel.

La reducción de Mozingo, también conocida como reacción *Mozingo o reducción de tiocetal*, es una reacción capaz de reducir completamente el tiocetal de una cetona o aldehído al alcano correspondiente, **Esquema 6.107**.^{106, 107, 108}



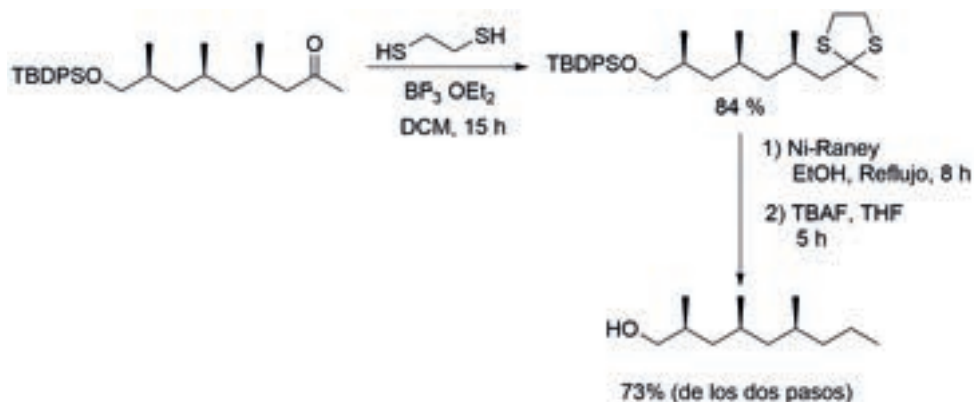
Esquema 6.107 Reducción de un ditiano a un metileno.

La reacción de Mzingo se ha empleado para obtener alquilbencenos a partir de compuestos carbonílicos, **Esquema 6.108**.¹⁰⁹



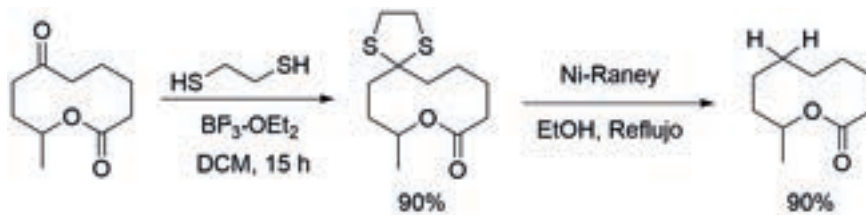
Esquema 6.108 Reacción general para reducir arilalquilcetonas al 1-fenilalcano correspondiente.

Se ha descrito el uso de la reacción de Mzingo en la síntesis total asimétrica de un componente de la feromona sexual de la avispa parásita *Turkestanica trichogramma*, **Esquema 6.109**.¹¹⁰



Esquema 6.109 Ejemplo del uso de la reacción de Mzingo en la síntesis de una feromona.

En el siguiente ejemplo se ilustra la síntesis del 9-decanólido, en el que se ve la utilidad de la reacción de Mzingo, ya que la lactona es estable bajo las condiciones de la reducción (**Esquema 6.110**).¹¹¹



Esquema 6.110 Ejemplo del uso de la reacción de Mingo en la síntesis de una lactona.

C. SULFÓXIDOS

La fórmula general de los sulfóxidos se muestra en la **Figura 6.30**.

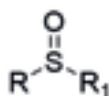
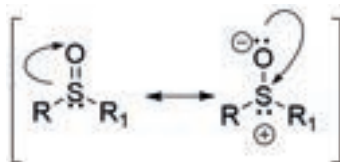


Figura 6.30 Estructura de un sulfóxido.

Donde R y R₁ son grupos alquilo o arilo. El enlace entre el S y el O es diferente al de un enlace doble convencional entre C y O, como en las cetonas. La interacción S-O tiene un aspecto electrostático, que resulta en un carácter dipolar significativo, con la carga negativa centrada en el átomo de O.

Hay una resonancia en la que la carga negativa se encuentra centrada en el átomo de oxígeno y, en consecuencia, en el átomo de azufre hay una carga positiva, **Esquema 6.111**.



Esquema 6.111 Formas resonantes de un sulfóxido.

Un sulfóxido natural es la aliina, la cual es un constituyente natural del ajo fresco, **Figura 6.31**.

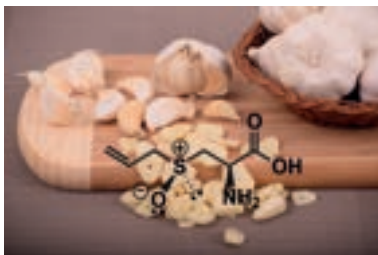


Figura 6.31 Estructura de la aliina.

Cuando el ajo fresco es picado o molido, la enzima aliinasa convierte a la aliina en la alicina, siendo esta última uno de los compuestos principales responsables del aroma en el ajo fresco, **Esquema 6.112**.^{112,113}



Esquema 6.112 Formación de la alicina a partir de la aliina.

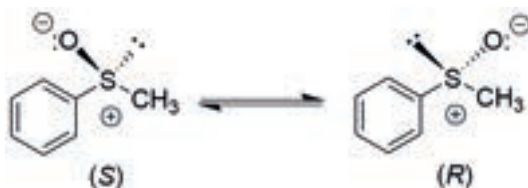
Quiralidad en los sulfóxidos

En los sulfóxidos, el átomo de S presenta una hibridación tetraédrica sp^3 , **Figura 6.32**.



Figura 6.32 Diferentes representaciones para la estructura de un sulfóxido.

Cuando son diferentes los grupos R y R₁, el S es un centro estereogénico, como en el caso del sulfóxido de fenilmetilo, debido a que el par de electrones es un elemento de quiralidad y, de acuerdo con la Regla Secuencial de Cahn, Ingold y Prelog, se considera que su orden de precedencia es 0. La interconversión entre los dos enantiómeros es una reacción muy lenta, con una alta energía de activación, **Esquema 6.113**.



Esquema 6.113 Interconversión de los dos enantiómeros del sulfóxido de fenilmetilo.

Los sulfóxidos quirales encuentran aplicación en ciertas drogas como el Esomeprazol y el Armodafinil. El Esomeprazol es un inhibidor de la bomba de protones. Se utiliza en el tratamiento de la úlcera péptica. Es producido por la compañía AztraZeneca, **Figura 6.33**.¹¹⁴

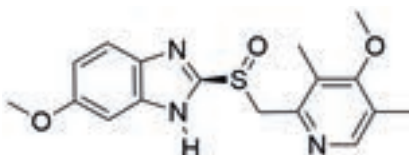


Figura 6.33 Estructura del nexium o esomeprazol.

El Armodafinil es un sicoestimulante del sistema nervioso central. Actualmente está aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para tratar la somnolencia diurna excesiva, asociada con la apnea obstructiva del sueño, la narcolepsia y el trastorno del trabajo por turnos. Se usa comúnmente sin prescripción para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el síndrome de fatiga crónica y el trastorno depresivo mayor. El Armodafinil consiste únicamente del (*R*)-(-)-enantiómero. La mezcla racémica se conoce como Modafinil. Es producido por la compañía farmacéutica Cephalon, **Figura 6.34**.¹¹⁵

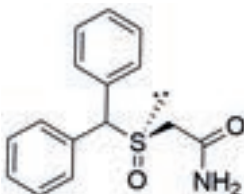


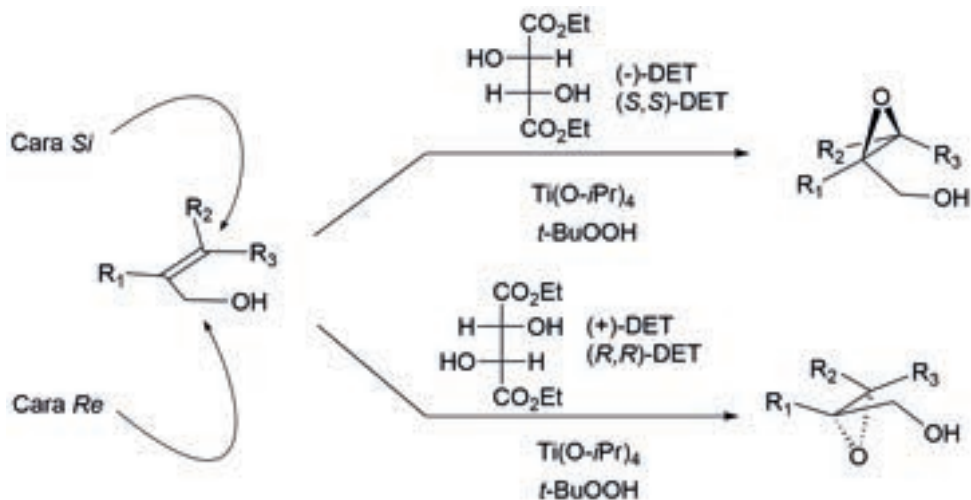
Figura 6.34 Estructura del amodafinil

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE LOS SULFÓXIDOS

1. Oxidación de sulfuros

Esta reacción ya se comentó con anterioridad (**Esquema 6.45**),⁵⁷ la obtención de sulfóxidos quirales es a través de la oxidación de Kagan, la que hace uso de los reactivos que se emplean para la reacción de epoxidación de Sharpless.^{116, 117}

La reacción de epoxidación de Sharpless se ha utilizado sobre alcoholes alílicos, para generar los oxiranos correspondientes (ver **Esquema 6.114**). El agente oxidante es el hidroperóxido de *ter*-butilo. Las reacciones que se llevan a cabo son las siguientes:



Esquema 6.114 Reacciones de Sharpless.

En el caso particular de la reacción de epoxidación, se forma *in situ* el catalizador en la reacción de Sharpless, cuya estructura se muestra en la **Figura 6.35**.¹¹⁸

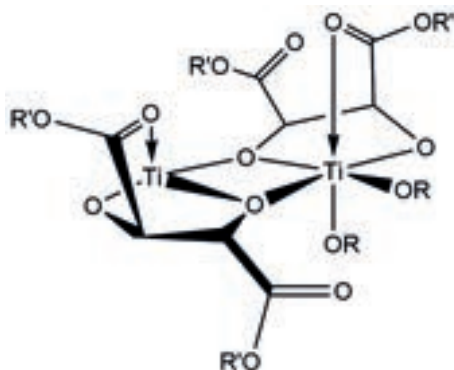
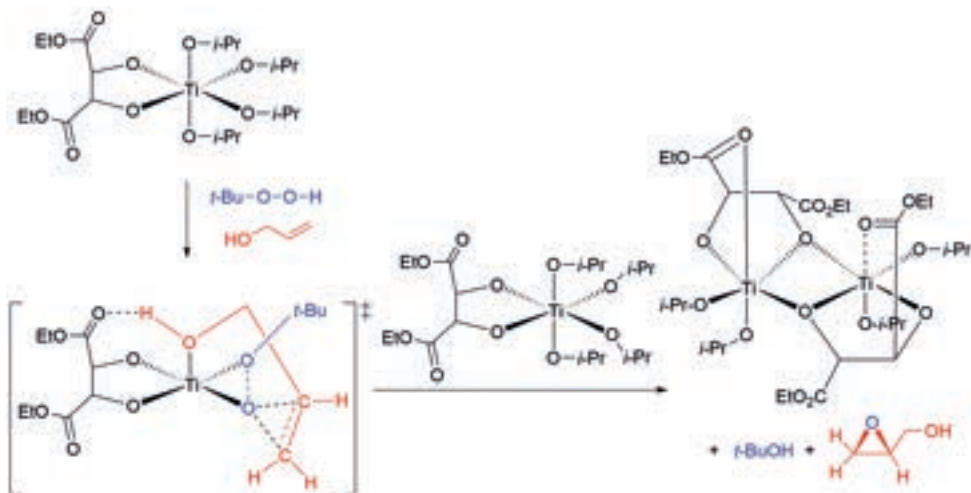


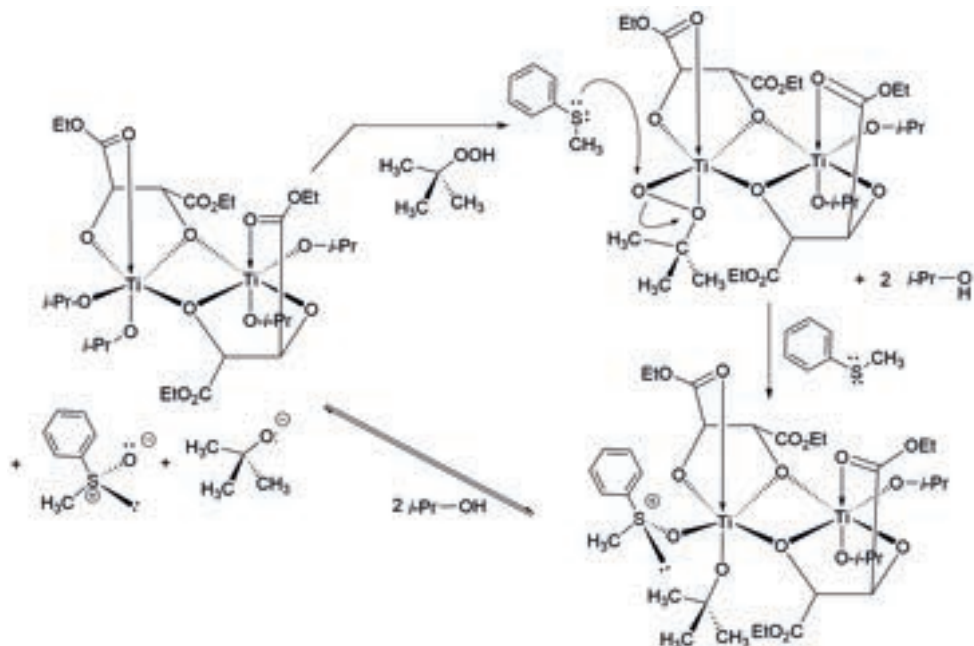
Figura 6.35 Estructura del catalizador generado *in situ* en la reacción de Sharpless.

El hidroperóxido de *ter*-butilo es el agente oxidante, que sustituye a los grupos alcóxido. Una vez que se ha unido el hidroperóxido, el alcohol alílico se incorpora dentro de la estructura del catalizador, llevándose a cabo la formación del epóxido con control de la estereoquímica, **Esquema 6.115**.



Esquema 6.115 Mecanismo de la reacción de epoxidación de Sharpless.

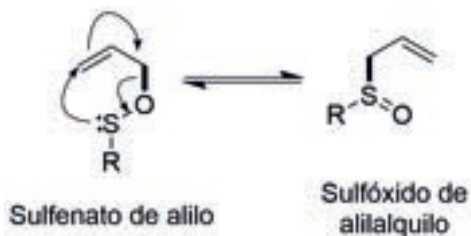
En el caso de la oxidación de un sulfuro al sulfóxido correspondiente, es probable que se presente el siguiente ciclo catalítico, **Esquema 6.116**.¹¹⁶



Esquema 6.116 Mecanismo de la reacción de oxidación de un sulfuro a un sulfóxido quiral.

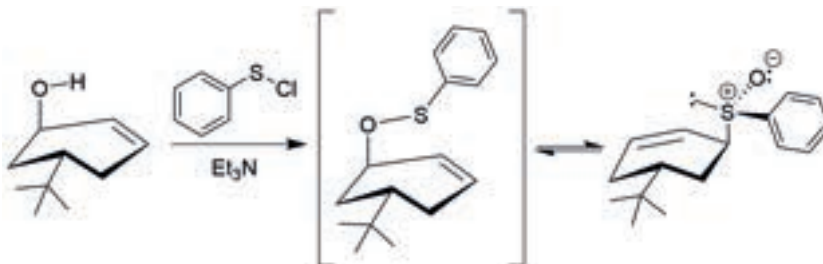
2. Adición de cloruros de sulfenilo a alcoholes alílicos. Rearreglo sigmatrópico-[2,3] de ésteres sulfenato

Esta reacción se va a discutir con más detalle en el tema de ácidos sulfénicos. En general, a través del rearreglo de ésteres sulfenato se pueden obtener sulfóxidos.



Esquema 6.117 Reacción general de un rearreglo sigmatrópico [2,3] en ésteres sulfenato.

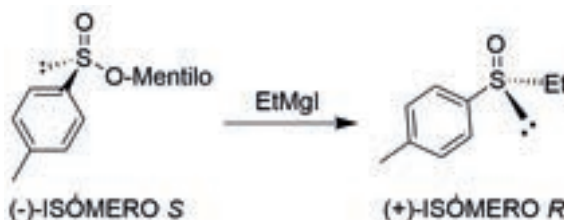
En el **Esquema 6.118** se muestra un ejemplo:



Esquema 6.118 Ejemplo de un rearrreglo sigmatrópico-[2,3] en un éster sulfenato, el sulfenato de 5-*ter*-butil-1-ciclohex-2-enilo.

3. Reacción de ésteres sulfinato con el reactivo de Grignard

Ésta es una de las mejores rutas para obtener sulfóxidos quirales, enantioméricamente puros. La reacción del enantiómero (*S*)-*para*-toluensulfinato de *O*-mentilo, con el yoduro de metilmagnesio, permitió obtener el (*R*) sulfóxido de Etil-*para*-tolueno, **Esquema 6.119**.^{116, 119}

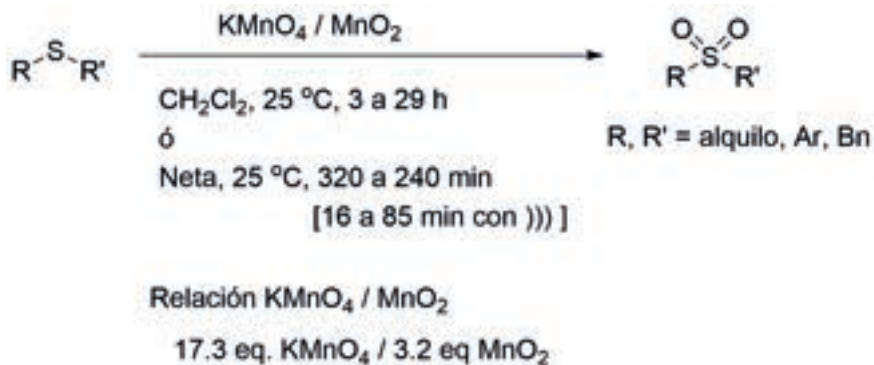


Esquema 6.119 Obtención de un sulfóxido quiral a partir de un éster sulfinato.

REACCIONES DE LOS SULFÓXIDOS

1. Oxidación a sulfonas (con peróxidos o peroxiácidos)

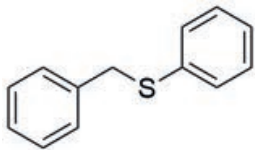
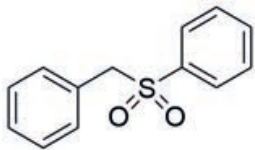
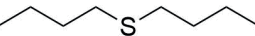
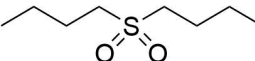
Esta reacción fue comentada en el [Esquema 6.45](#). Se ha descrito el uso de permanganato de potasio soportado sobre dióxido de manganeso activo, para utilizarse en la oxidación de sulfuros a sulfonas, **Esquema 6.120**.¹²⁰



Esquema 6.120 Reacción general de oxidación de sulfuros de sulfonas, empleando la mezcla KMnO₄/MnO₂.

En la **Tabla 6.19**, se muestran dos ejemplos de reacciones de oxidación empleando la mezcla KMnO₄/MnO₂, bajo condiciones heterogéneas, usando diclorometano como disolvente, o bien, en condiciones libres de disolventes (netas), estas últimas con el uso de un sonicador o sin el uso del mismo. Si se compara el disolvente contra las condiciones netas, los tiempos de reacción son más altos. Los tiempos de reacción se acortan si no se emplea disolvente, y aún más si en este último caso además se utiliza ultrasonido. Dependiendo del sustrato, los rendimientos son comparables.

Tabla 6.19 Comparación entre la reacción de oxidación de sulfuros con permanganato de potasio, con disolvente o sin disolvente empleando (o no) ultrasonido.

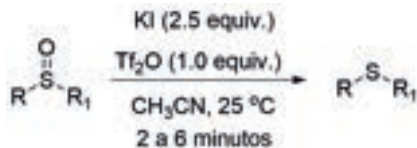
Sustrato	Producto	CH ₂ Cl ₂		Neta		Neta,)))))*	
		Tiempo	Rend (%)	Tiempo	Rend (%)	Tiempo	Rend (%)
		29 h	72	2 h	82	85 min	83
		4 h	92	45 min	90	38 min	86

* El símbolo)))) representa una reacción que utiliza ultrasonido como fuente de energía.

En el [Esquema 6.45](#), se mostró el uso de los diferentes agentes oxidantes para llevar a cabo la oxidación de sulfuros, de manera selectiva, para obtener sulfóxidos o sulfonas.⁶⁴

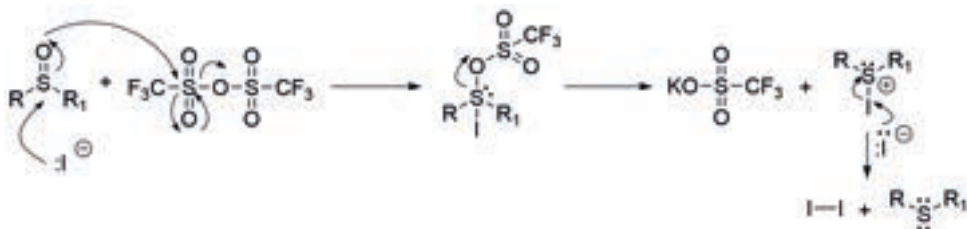
2. Reducción a sulfuros

Se ha descrito la reducción de sulfóxidos a sulfuros, empleando como reactivos una combinación de yoduro de potasio y el anhídrido del ácido trifluorometansulfónico (anhídrido tríflico), en presencia de acetonitrilo a temperatura ambiente, dando como productos los sulfuros correspondientes, con buenos rendimientos, **Esquema 6.121**.¹²¹



Esquema 6.121 Reacción general para la reducción de sulfóxidos a sulfuros con KI/Tf₂O.



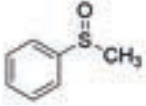
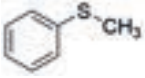
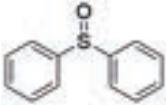
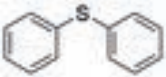
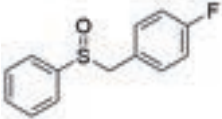
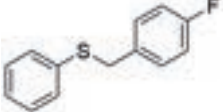
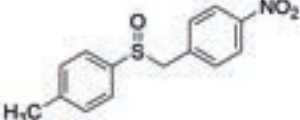
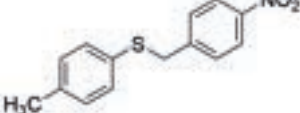
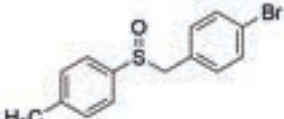
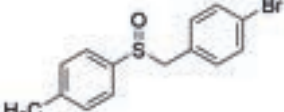
El mecanismo que se ha propuesto para explicar esta reacción de reducción se muestra en el **Esquema 6.122**.



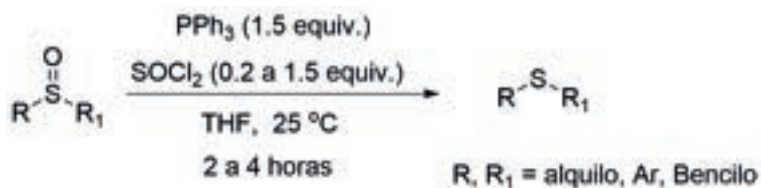
Esquema 6.122 Mecanismo de la reacción de reducción de un sulfóxido a un sulfuro.

En la **Tabla 6.20** se muestra la gran versatilidad de este método de reducción. Este sistema reactivo resultó ser quimioselectivo hacia los sulfóxidos, ya que los grupos nitro fueron estables.

Tabla 6.20 Reacción de reducción de sulfóxidos a sulfuros con KI/Tf₂O.

Sustrato	Tiempo (minutos)	Producto	Rendimiento (%)
	5		92
	2		92
	5		98
	3		97
	2		96
	3		96

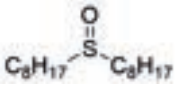
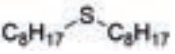


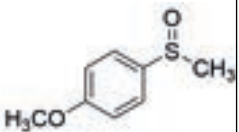
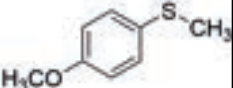
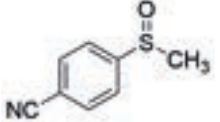
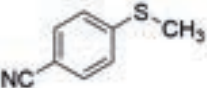
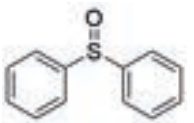

Se ha descrito otro método para efectuar una reducción suave de sulfóxidos para obtener los sulfuros correspondientes, con excelentes rendimientos. El método consiste en tratar sulfóxidos alifáticos o aromáticos con trifenilfosfina, empleando cloruro de tionilo como catalizador, en presencia de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, **Esquema 6.123**.¹²²



Esquema 6.123 Reacción general para la reducción de sulfóxidos a sulfuros con $\text{PPh}_3/\text{SOCl}_2$.

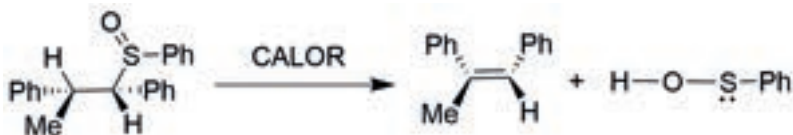
Como se puede ver en la **Tabla 6.21**, los rendimientos de los sulfuros son excelentes con grupos alifáticos y aromáticos; en estos últimos, de igual forma con grupos electrodonadores y grupos atractores.

Tabla 6.21 Reducción de sulfóxidos a sulfuros con $\text{PPh}_3/\text{SOCl}_2$.

Sustrato	SOCl_2 (equivalentes)	Tiempo (horas)	Producto	Rendimiento (%)
	0.2	3		94
	0.2	3		93
	0.5	2		98
	0.5	3		93
	1.5	4		97

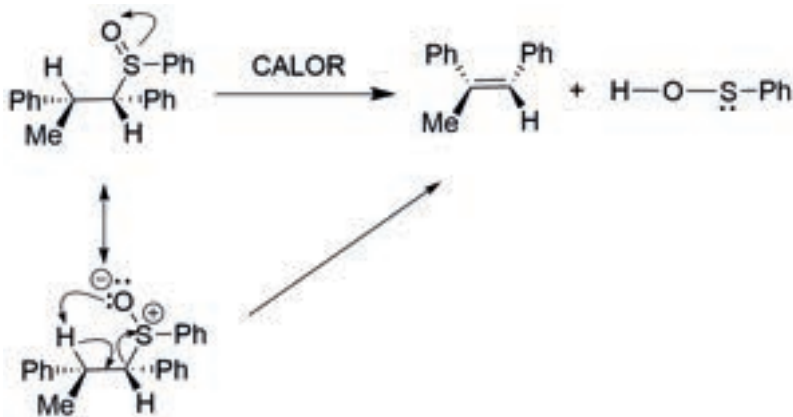
3. Eliminación *sin*-periplanar

Es una eliminación estereoespecífica que consiste en la pirólisis de un sulfóxido, eliminándose un hidrógeno de la posición β a dicho grupo funcional, **Esquema 6.124**.¹²³



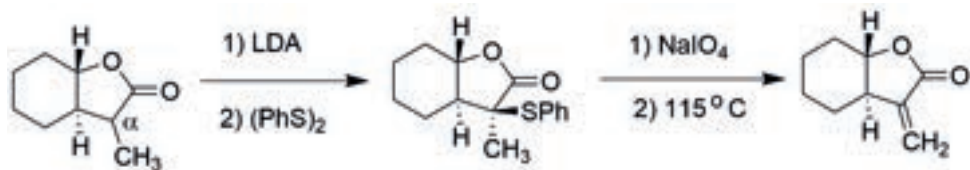
Esquema 6.124 Reacción de β -eliminación de un sulfóxido.

La polarización del enlace π del sulfóxido, implica que el átomo de O puede actuar como una base y, a su vez, el átomo de S como un nucleófilo. El proceso ocurre a una temperatura mayor a los 80 °C y es concertado, rompiéndose dos enlaces y formándose dos, **Esquema 6.125**.



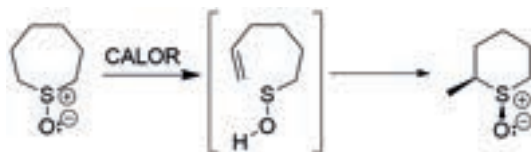
Esquema 6.125 Mecanismo de la reacción de β -eliminación de un sulfóxido.

Este método permite formar un enlace doble en posición α a un grupo electroattractor, en este caso, el grupo carbonilo de la lactona, **Esquema 6.126**.



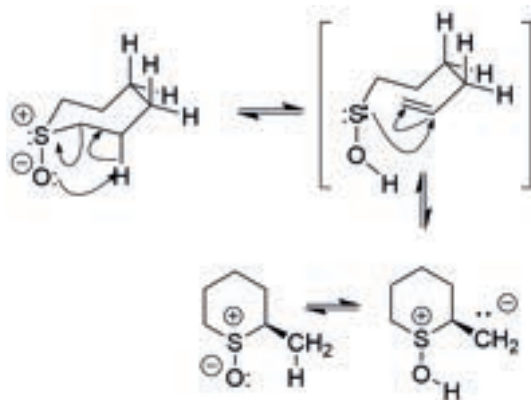
Esquema 6.126 Formación de una lactona α,β -insaturada.

Este método ha permitido la isomerización de un sulfóxido en otro nuevo sulfóxido, a través de un proceso de eliminación-adición, **Esquema 6.127**.



Esquema 6.127 Reacción de isomerización entre dos sulfóxidos.

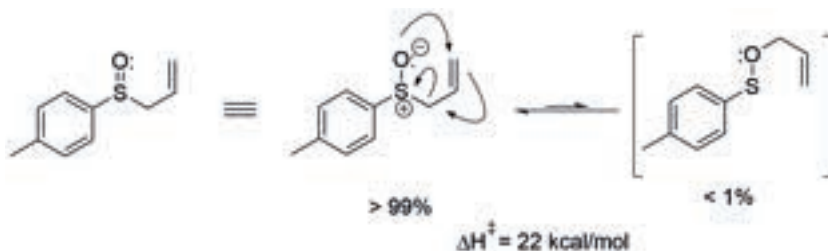
El mecanismo de reacción, a través del cual se explica esta isomerización se muestra en el **Esquema 6.128**.



Esquema 6.128 Mecanismo de la reacción de isomerización entre sulfóxidos.

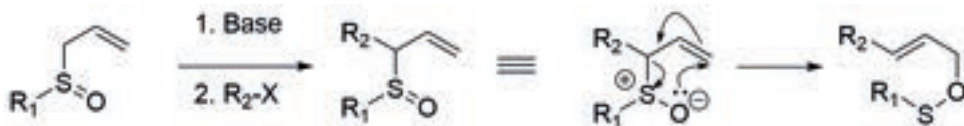
4. Síntesis asimétrica utilizando sulfóxidos quirales ópticamente activos

El equilibrio sulfóxido-sulfenato fue descrito por Mislow y sus colaboradores durante estudios que realizaron para determinar las barreras energéticas en la racemización de los sulfóxidos. Se descubrió que los sulfóxidos de alilo se racemizan con una mayor rapidez que sus alquil-sulfóxidos análogos. Estos investigadores también encontraron que los ésteres de sulfenato, los cuales se pueden preparar por la reacción de alcoholes alílicos con cloruros de sulfenilo, se rearreglan con rapidez a sulfóxidos con una constante de equilibrio alta, a través de un rearreglo sigmatrópico [2,3] (**Esquema 6.129**).^{124,125}



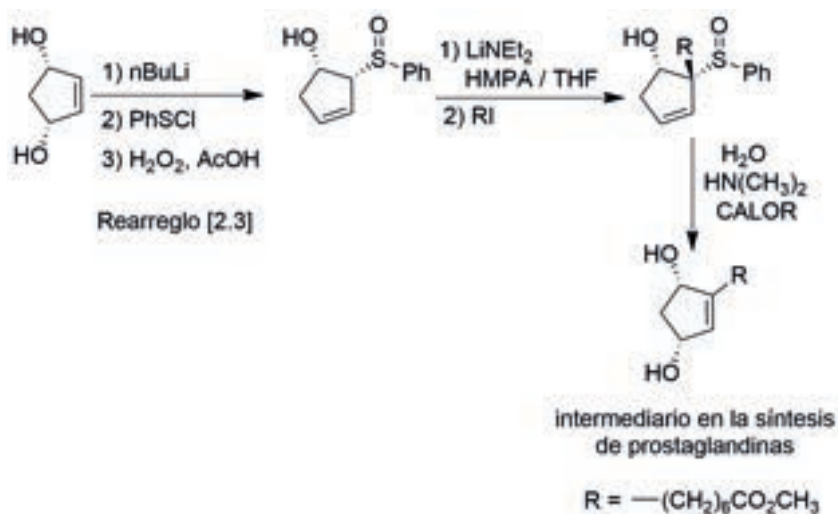
Esquema 6.129 Equilibrio sulfóxido-sulfenato.

La reacción permite formar estereoisómeros particulares correspondientes a un alcohol, ya que es altamente diastereoselectiva y la quiralidad en el átomo de azufre puede ser transmitida al carbono adyacente al oxígeno en el producto. El sulfóxido se puede generar con facilidad y enantioselectivamente a partir del sulfuro correspondiente, mediante una reacción de oxidación. En esta reacción procede con diversos grupos funcionales, R_1 = alquilo, alilo y R_2 = alquilo, arilo o bencilo, **Esquema 6.130**.



Esquema 6.130 Reacción general de un rearreglo sigmatrópico [2,3].

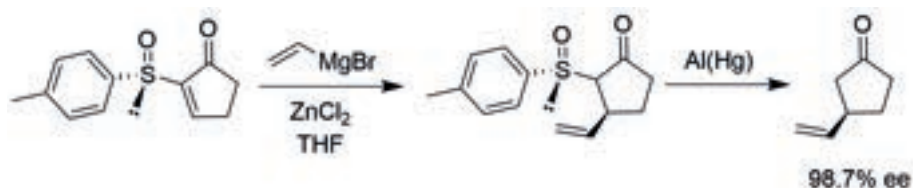
En la secuencia de reacciones que se muestra en el **Esquema 6.131**, se puede obtener un intermediario clave en la síntesis de prostaglandinas. La reacción parte del (1*R*,3*S*)-1,3-dihidroxi-4-ciclopenteno. A través de tres reacciones, primero una reacción ácido-base con *n*-butillitio, a través de la que se forman los alcóxidos correspondientes, y sobre éstos se forma el éster correspondiente al fenilsulfenato, para que a partir de éste se lleve a cabo un rearrreglo sigmatrópico-[2,3] para obtener el sulfóxido quiral correspondiente. Debido a que en el C- α al grupo sulfóxido hay un hidrógeno de tipo ácido, se puede llevar una reacción de alquilación. Finalmente, al calentar el sulfóxido alquilado, ocurre un nuevo rearrreglo sigmatrópico-[2,3] para formar el éster fenilsulfenato correspondiente, el que finalmente se hidroliza con agua en presencia de dimetilamina, para obtener el (1*R*,3*S*)-1,3-dihidroxi-4-alkil-4-ciclopenteno, **Esquema 6.131**.¹²⁶



Esquema 6.131 Ejemplo del uso de los sulfóxidos y de su reacción de rearrreglo sigmatrópico [2,3].

Sobre un sustrato en el que se encuentran presentes una enona y un sulfóxido quiral, es posible realizar una reacción de alquilación, a través de una reacción de adición-1,4 (tipo Michael) sobre la enona. El compuesto alquilado presenta un exceso enantiomérico del 98.7%. La reacción depende de disminuir la basicidad del reactivo de Grignard, el bromuro de vinilmagnesio, el cual, al hacerlo

reaccionar con cloruro de zinc, forma el divinilzinc, el cual es un carbanión más suave. La reducción con amalgama de aluminio permite remover el grupo auxiliar quiral por reducción, **Esquema 6.132**.^{127, 128, 129}



Esquema 6.132 Obtención de una cetona quiral.

D. SULFONAS

La fórmula general de estos compuestos se muestra en la **Figura 6.36**.

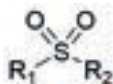


Figura 6.36 Fórmula general de una sulfona.

Dentro de las sulfonas de importancia, se encuentra la Dapsona (**Figura 6.37**):

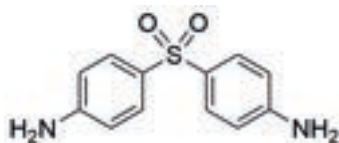


Figura 6.37 Estructura de la Dapsona.

La Dapsona es un antibiótico que se usa en el tratamiento de la lepra, la dermatitis causada por el herpes, la tuberculosis o bien la neumonía.¹³⁰ Es de uso común, en combinación con la Rifampicina y la Clofazimina, en terapias que hacen uso de multidrogas (MDT) para el tratamiento de infecciones del *Mycobacterium leprae* (lepra).

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE LAS SULFONAS⁶⁴

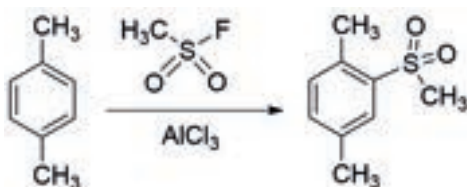
1. Oxidación de tioéteres y sulfóxidos

Las materias primas para obtener sulfonas son los sulfuros, los cuales a través de reacciones de oxidación forman los sulfóxidos y éstos, a su vez, se oxidan a las sulfonas correspondientes (consultar el [Esquema 6.45](#)).

2. Utilizando haluros de sulfonilo

2.1 A través de reacciones de S_EAr con haluros de sulfonilo

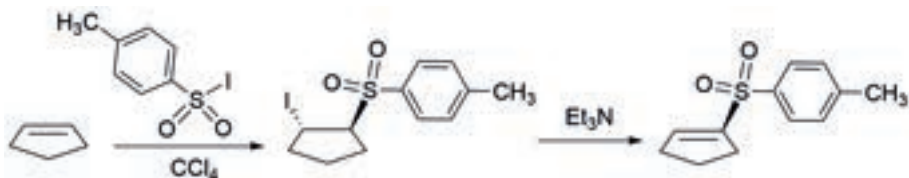
Otros métodos de obtención se muestran en la siguiente reacción en la que se utiliza como materia prima un arilo. Para obtener la sulfona se lleva a cabo una S_EAr sobre *para*-xileno, con el fluoruro de mesilo en presencia de tricloruro de aluminio, para formar la sulfona correspondiente, **Esquema 6.133**.



Esquema 6.133 Formación de sulfonas por medio de reacciones S_EAr.

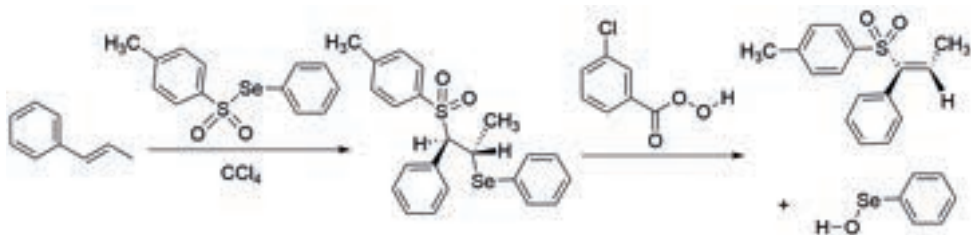
2.2 Por reacciones de adición de alquenos y posterior eliminación

A partir de un alqueno (ciclopenteno), se lleva a cabo la adición de yoduro de tosilo, para dar la β-yodosulfona correspondiente, la cual, a través de una reacción de eliminación con trietilamina, forma la sulfona α,β-insaturada, **Esquema 6.134**.^{131, 132}



Esquema 6.134 Formación de una sulfona α,β -insaturada.

Se forman como intermediarios selenosulfonatos por la adición del Se-feniléster del ácido *p*-toluensulfonoselenoico, sobre un alqueno. El selenosulfonato se oxida con ácido *meta*-cloroperbenzoico para dar *in situ* un selenóxido, el que se elimina con facilidad para dar una sulfona α,β -insaturada, **Esquema 6.135**.¹³³



Esquema 6.135 Formación estereoespecífica de una sulfona α,β -insaturada.

REACCIONES DE LAS SULFONAS

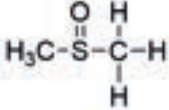
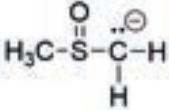
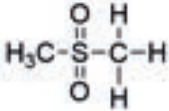
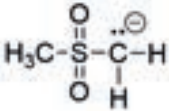
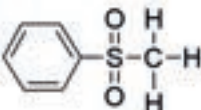
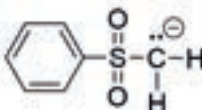
1. Reacciones ácido-base y alquilación de sulfonas

La reacción más importante desde el punto de vista sintético es la formación de α -sulfonilcarbaniones y su posterior reacción con diferentes electrófilos para formar sulfonas sustituidas.

Como se puede ver en las siguientes reacciones de disociación, es menor la acidez de los sulfóxidos en comparación con las sulfonas. Esto se atribuye a que la base conjugada (el carbanión) es más débil en el caso de las sulfonas, debido a la estabilización que permite la dispersión de la carga en cuatro átomos. En el caso de los sulfóxidos dicha estabilización es en 3 átomos. Además, si se compara la acidez de la dimetilsulfona con respecto a la fenilmetilsulfona,

el cambio del grupo metilo de la dimetilsulfona por el fenilo, se incrementa la acidez en aproximadamente 100 veces, debido a que el grupo fenilo es electroatractor, incrementando la deficiencia en el átomo de azufre, **Tabla 6.22**.

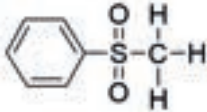
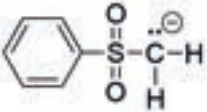
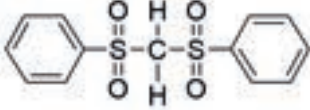
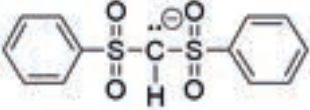
Tabla 6.22 Comparación de los valores de pKa de sulfóxidos y de sulfonas.

Ácido conjugado	Base conjugada	pKa
		35.5
		31.1
		29.0

1.1 Influencia de un grupo electroatractor en posición α al carbanión

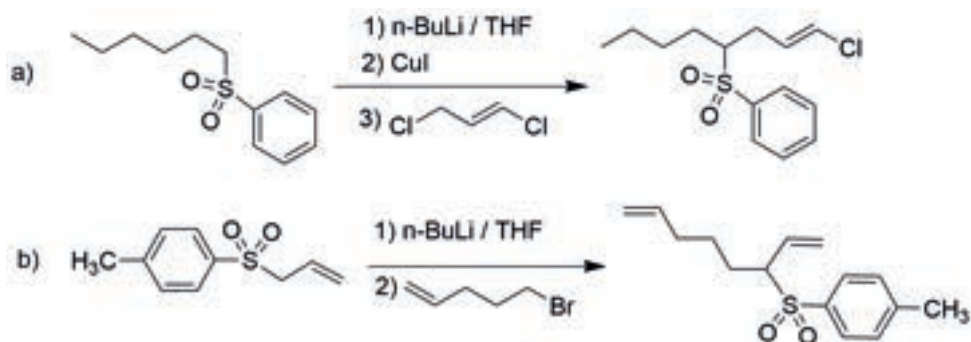
En las siguientes reacciones de disociación, si se compara la acidez de la fenilmetilsulfona con la de la sulfona de fenilmetilo, la acidez se incrementa en aproximadamente $10^{16.8}$ veces, debido a que la base conjugada ahora es estabilizada por la dispersión de la carga en 7 átomos, **Tabla 6.23**.

Tabla 6.23 Valores de pKa sulfonas.

Ácido conjugado	Base conjugada	pKa
		29.0
		12.2

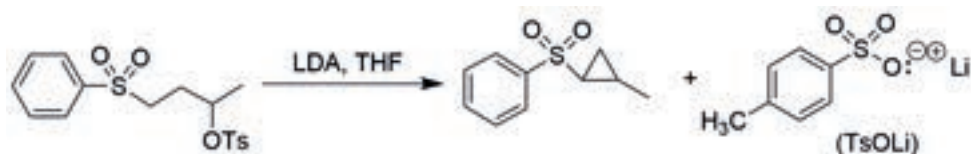
2. Reacciones sucesivas o dominó

En el **Esquema 6.136**, se muestran dos reacciones de sulfonas, la cuales tienen en común que inician con una reacción ácido-base y, posteriormente, se llevan a cabo reacciones de alquilación.⁶⁴



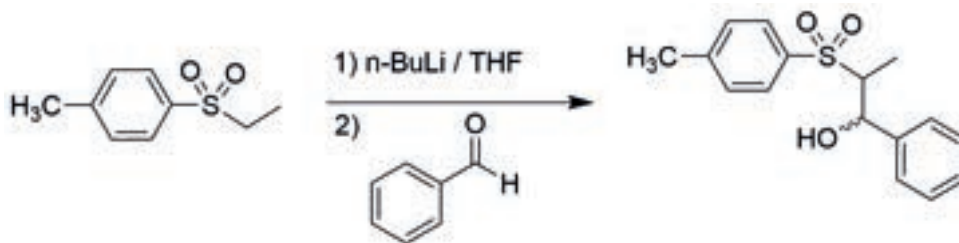
Esquema 6.136 Reacciones de alquilación en el carbono α a sulfonas.

En la reacción que se muestra en el **Esquema 6.137**, después de una reacción ácido-base, se lleva a cabo una reacción de alquilación intramolecular, a través de la cual se forma un anillo de ciclopropano.



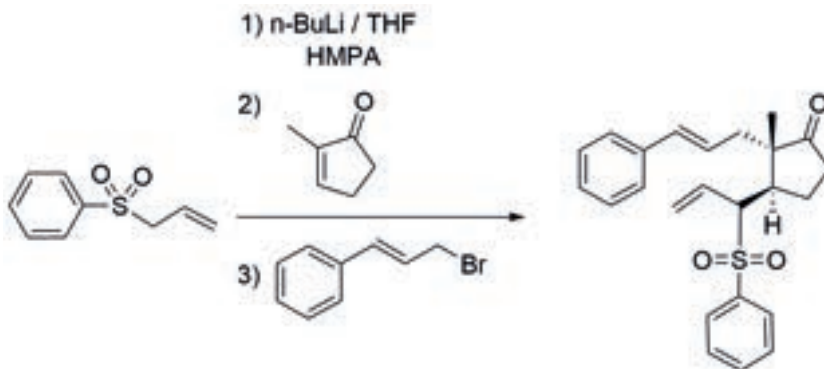
Esquema 6.137 Reacción de ciclopropanación a través de una reacción S_Ni , a partir del carbanión en α de una sulfona.

En la siguiente reacción, después de la reacción ácido-base, se lleva a cabo la adición sobre un grupo carbonilo (aldehído) para formar el alcohol correspondiente, **Esquema 6.138**.



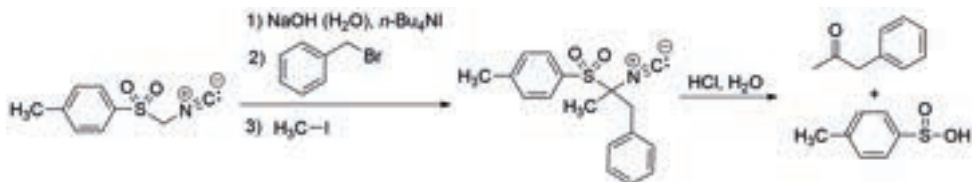
Esquema 6.138 Reacción de carbaniones en α a una sulfona, con aldehídos.

En la siguiente reacción, después de la reacción ácido-base, se llevan a cabo dos reacciones sucesivas: adición-1,4, seguida de una alquilación, **Esquema 6.139**.



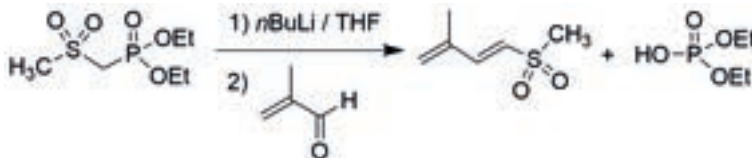
Esquema 6.139 Dos reacciones sucesivas de un carbanión en α a una sulfona: adición-1,4 (Michael), seguida de la alquilación del enolato intermediario.

Cuando están presentes otros grupos electroattractores en el carbanión sulfonilo, se facilita la reacción de desprotonación (o la eliminación de dicho grupo). En la siguiente reacción se hace uso del *p*-toluensulfonilmetilisonitrilo (TosMic), un reactivo muy utilizado en síntesis orgánica por la amplia versatilidad que presenta. En este caso se utiliza como el equivalente sintético del dianión del formaldehído, **Esquema 6.140**.⁶⁴



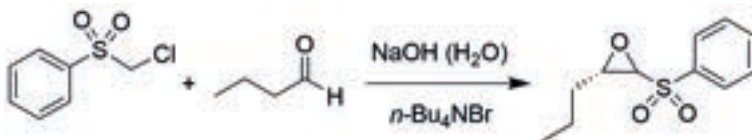
Esquema 6.140 Uso del TosMIC para formar cetonas a partir de haluros de alquilo.

En la siguiente reacción se hace uso de la reacción de Wadsworth-Horner-Emmons para formar sulfonas, **Esquema 6.141**.



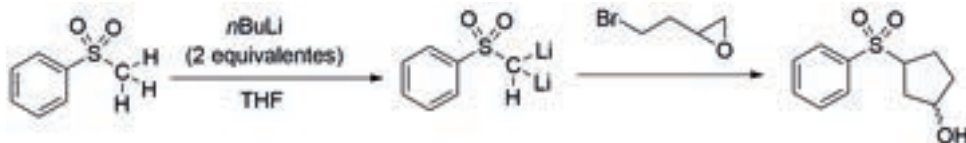
Esquema 6.141 Formación de sulfonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas.

En la siguiente reacción se utiliza una sulfona para formar epóxidos, a través de una modificación a la reacción de Darzens, **Esquema 6.142**.



Esquema 6.142 Reacción de epoxidación entre sulfonas y aldehídos.

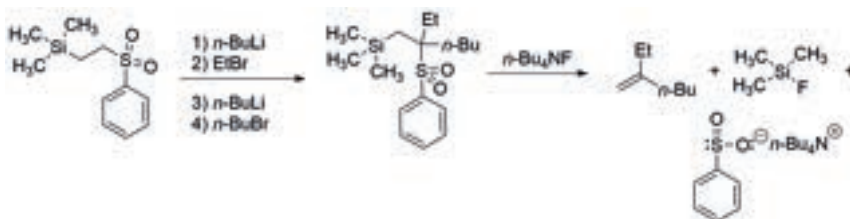
Bajo condiciones apropiadas, se pueden abstraer dos hidrógenos del grupo α metileno, **Esquema 6.143**.



Esquema 6.143 Reacción de doble alquilación de un dianión en α a una sulfona.

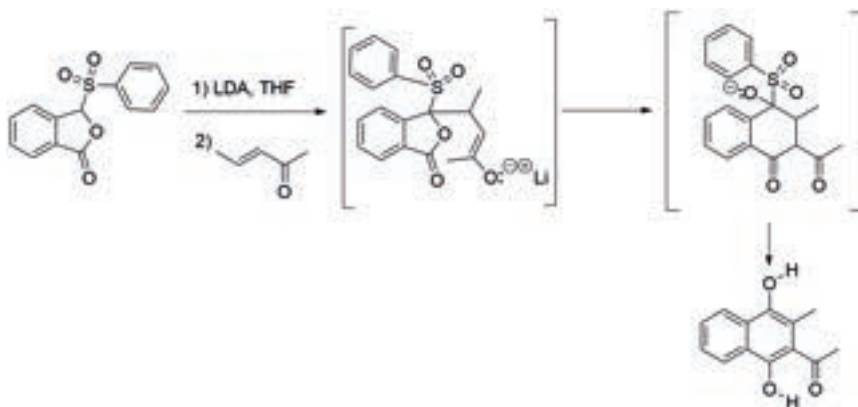
3. Uso de las sulfonas en síntesis orgánica

Si se utiliza el grupo sulfona como grupo activante para formar el anión correspondiente, éste permite que ocurran reacciones en las cuales se puede formar un enlace C-C a través de una reacción de alquilación. Al final es necesario removerlo, o bien, transformarlo en otro grupo funcional. Por ejemplo, en la siguiente reacción el anión fluoruro actúa sobre el átomo de silicio, para favorecer la eliminación de la sulfona como ácido sulfínico y formar un alqueno, **Esquema 6.144**.⁶⁴



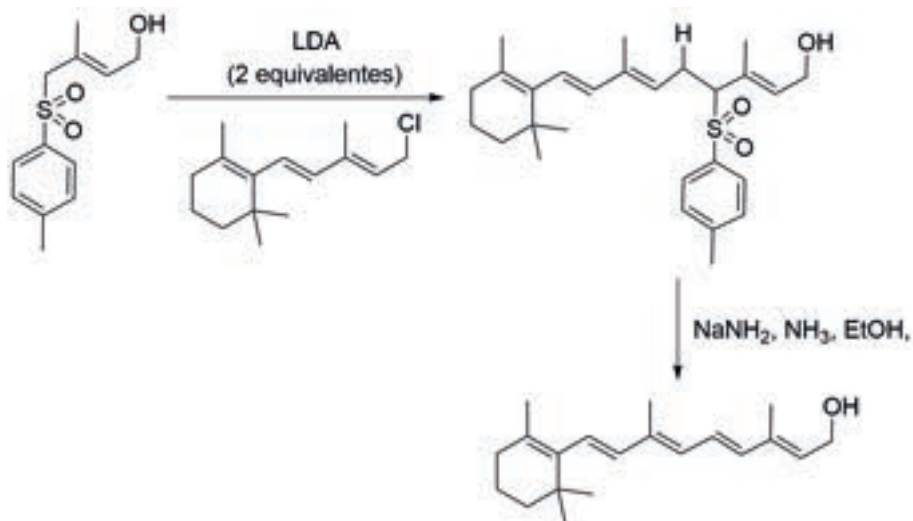
Esquema 6.144 Grupo sulfona como activante para formar el carbanión en α , seguida de una reacción de alquilación y finalmente la eliminación del grupo sulfona.

Una vez que se forma el anión α -sulfonil, éste se hace reaccionar sobre una enona, para llevar a cabo una adición-1,4. El enolato que se forma como intermediario se adiciona sobre el carbonilo de una lactona para formar la cetona correspondiente. Finalmente, la eliminación del grupo sulfona en forma del anión sulfinato permite la aromatización, **Esquema 6.145**.



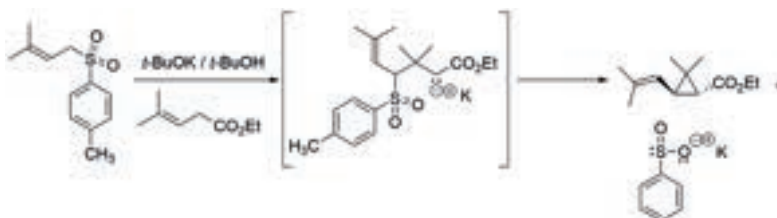
Esquema 6.145 Grupo sulfona como activante para formar el carbanión en α , seguida de una reacción de adición-1,4, formación de una cetona y finalmente la eliminación del grupo sulfona.

En el **Esquema 6.146**, se muestra una parte de la síntesis de la Vitamina A. Son necesarios dos equivalentes de base para propiciar las condiciones para que ocurra una reacción de alquilación, debido a la presencia del grupo -OH . La reacción de eliminación se ve favorecida por la presencia del sistema poliénico.



Esquema 6.146 Uso del grupo sulfona para llevar a cabo una alquilación, seguida de una eliminación de la misma para formar un alqueno, en la formación de un intermediario en la síntesis de la vitamina A.

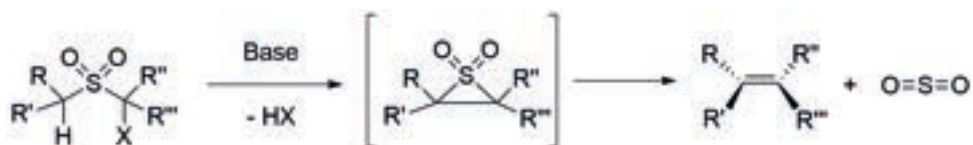
En una síntesis del ácido crisantémico, se lleva a cabo la siguiente reacción, en la que el primer paso consiste en la formación del α -carbanión a la sulfona, que reacciona con el éster α,β -insaturado a través de una adición-1,4. La sulfona se elimina por el desplazamiento intramolecular, que se ve favorecido porque la sulfona es alílica, **Esquema 6.147**.^{134, 135}



Esquema 6.147 Reacción de alquilación de una sulfona seguida de la S_N2 , para llevar a cabo una ciclopropanación.

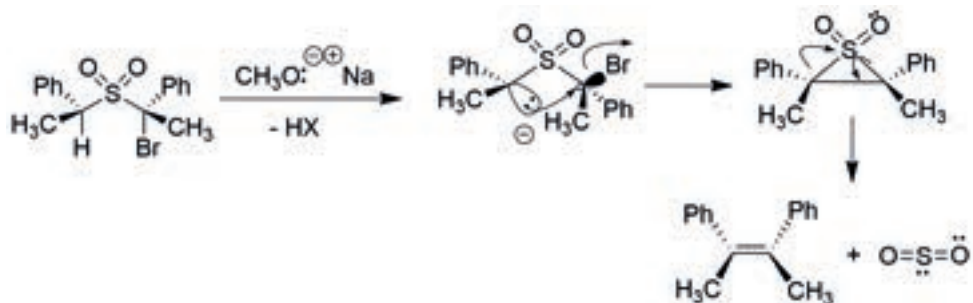
4. Eliminación reductiva. Reacción de Ramberg-Bäcklund

En la reacción descrita por los investigadores suecos Ludwig Ramberg y Birger Bäcklund, se convierte una α -halosulfona en un alqueno, en presencia de una base y con la eliminación de dióxido de azufre (anhídrido sulfuroso), **Esquema 6.148.**^{136,137}



Esquema 6.148 Reacción general de Ramberg-Bäcklund.

El mecanismo de la reacción de eliminación de Ramberg-Bäcklund implica la formación del carbanión en la sulfona y a través de una reacción S_N2 se forma el S,S-dióxido del tiirano, el cual pierde anhídrido sulfuroso en una reacción de eliminación E_r , **Esquema 6.149.**



Esquema 6.149 Mecanismo de la reacción Ramberg-Bäcklund.

E. DERIVADOS DE ÁCIDOS SULFÉNICOS Y HALUROS DE SULFENILO

Los estados de oxidación del azufre en sus diferentes oxiácidos se muestran en la **Figura 6.38**.

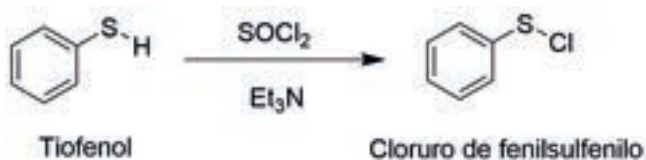
		Estado de oxidación del S
R-S-OH	Ácido sulfénico	0
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R-S-OH} \end{array}$	Ácido sulfínico	+ 2
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R-S-OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Ácido sulfónico	+ 4

Figura 6.38 Estado de oxidación del S en sus diferentes oxiácidos.

MÉTODOS DE SÍNTESIS:

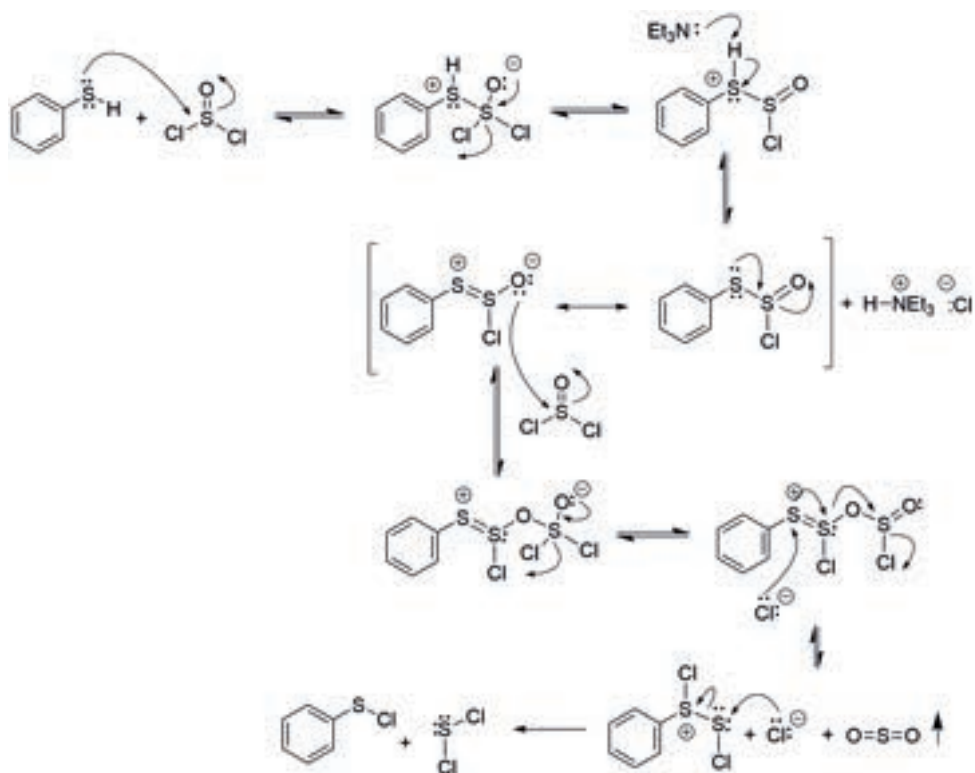
1. A partir de tioles por reacción con cloruro de tionilo

El cloruro de fenilsulfenilo se puede obtener a partir del tiofenol, el cual se hace reaccionar con diferentes agentes halogenantes, como cloruro de tionilo,¹³⁴ cloro¹³⁵ o cloruro de sulfurilo, **Esquema 6.150**.¹³⁸



Esquema 6.150 Formación del cloruro de sulfenilo a partir de tiofenol.

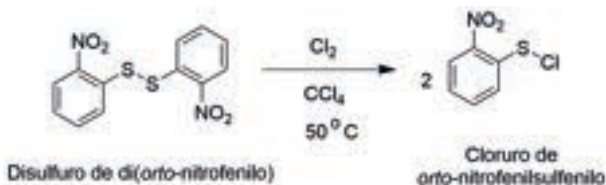
El mecanismo de reacción para formar el cloruro de fenilsulfenilo a partir del tiofenol con el cloruro de tionilo, se muestra en el **Esquema 6.151**.



Esquema 6.151 Mecanismo de la reacción de formación del cloruro de sulfenilo a partir de tiofenol.

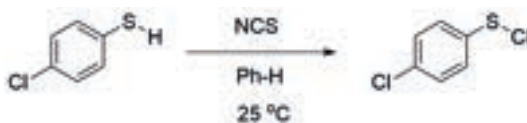
2. A partir de disulfuros por reacción con cloro gas

La ruptura del grupo disulfuro de dialquilo se ve favorecida cuando se emplea un oxidante como la molécula de cloro. El producto es el cloruro de sulfenilo, **Esquema 6.152.**¹³⁹



Esquema 6.152 Reacción de formación de un cloruro de sulfenilo a partir de un disulfuro de diario con cloro.

La reacción de cloración también se ha descrito con NCS, **Esquema 6.153**.¹⁴⁰

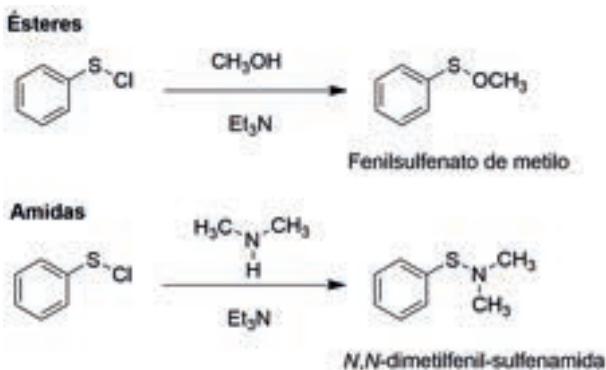


Esquema 6.153 Reacción de formación de un cloruro de sulfenilo a partir de un tiol con NCS.

REACCIONES

1. Formación de derivados: ésteres y amidas

Si los haluros de sulfenilo se hacen reaccionar con alcoholes, se pueden obtener los ésteres correspondientes¹³⁸ y si se hacen reaccionar con amoníaco o aminas, las amidas correspondientes, **Esquema 6.154**.^{141,142}



Esquema 6.154 A partir del cloruro de sulfenilo, formación de ésteres o amidas.

1.1 Ésteres sulfenato. Transposición alílica a sulfóxidos

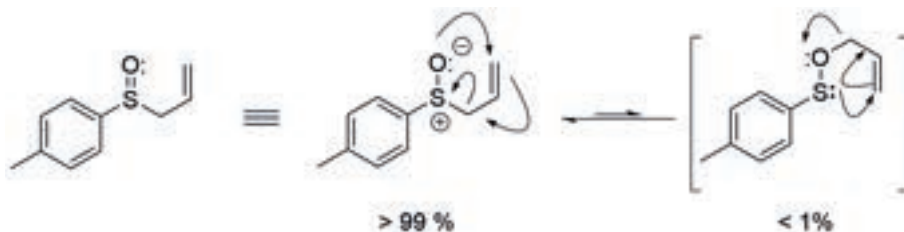
Esta reacción ya fue comentada dentro de los métodos de síntesis de sulfóxidos: cuando un alcohol alílico se hace reaccionar con el cloruro de sulfenilo en presencia de una base, se forma el éster alílico correspondiente, el cual se encuentra en equilibrio con el alilsulfóxido. La estereoquímica del grupo sulfóxido la determina la estereoquímica del alcohol alílico (ver [Esquema 6.118](#)).

Como ya se comentó con anterioridad, el equilibrio sulfóxido-sulfenato fue descrito por Mislow y sus colaboradores (ver [Esquema 6.129](#)). Durante los estudios de las barreras energéticas de racemización de los sulfóxidos, encontraron que los ésteres de sulfenato, preparados por reacción de alcoholes alílicos con cloruros de sulfenilo, se reorganizaban con rapidez en los sulfóxidos correspondientes con una constante de equilibrio muy alta, **Esquema 6.155**.¹⁴³



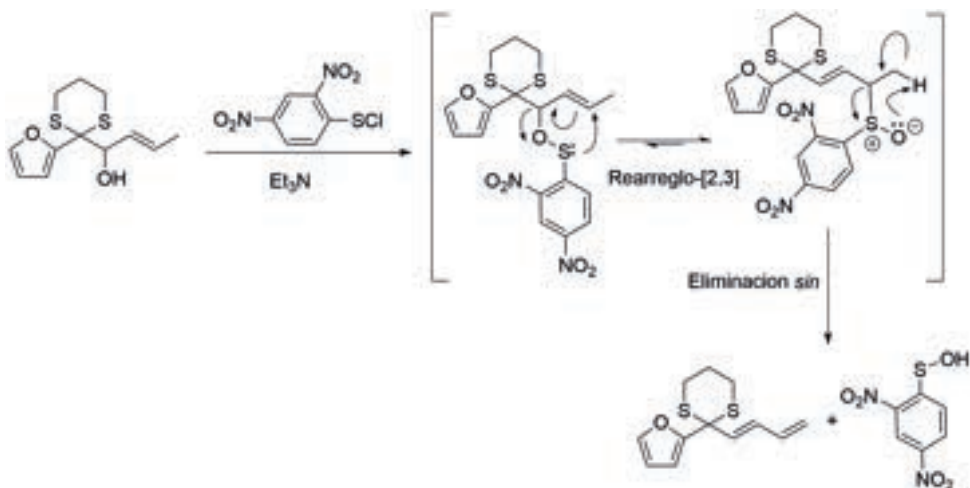
Esquema 6.155 Reacción general del rearreglo sigmatrópico-[2,3] de ésteres de alquil-alilsulfenato.

Un ejemplo de esta reacción se muestra en el **Esquema 6.156**, a partir del alil-(*para*-toluil)sulfóxido, se observa que en disolución existe un equilibrio entre el éster sulfenato de alil-(*para*-toluilo) y el sulfóxido, predominando el sulfóxido (99 :1).



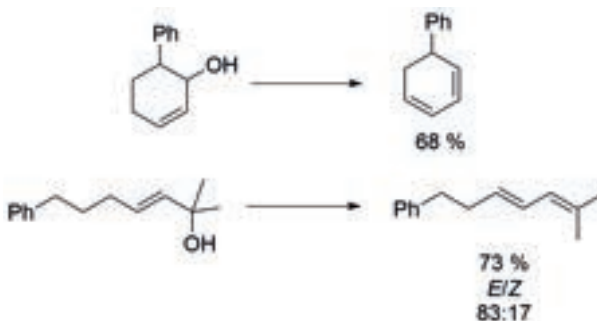
Esquema 6.156 Equilibrio en disolución del alil-(*para*-toluil)sulfóxido con el éster del sulfenato de alil-(*para*-toluilo).

Se ha aplicado esta estrategia para obtener dienos conjugados.¹⁵¹ Se llevan a cabo dos reacciones: un rearrreglo sigmatrópico-[2,3] y una eliminación *sin*-periplanar. Primero se forma el éster sulfonato de arilo, sobre el cual se lleva a cabo una reacción que involucra a un rearrreglo sigmatrópico-[2,3], y finalmente sobre el sulfóxido se lleva a cabo una eliminación *sin*-periplanar, **Esquema 6.157**.



Esquema 6.157 Formación de dienos conjugados a partir de sulfonas.

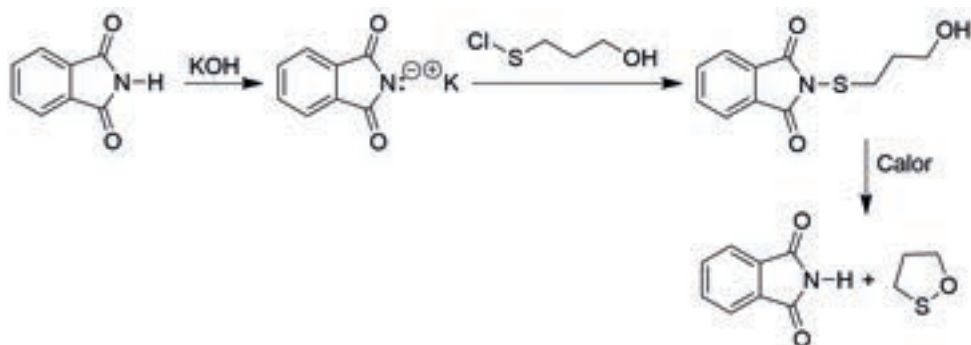
A continuación, se presentan dos ejemplos en los que se obtienen como productos finales dienos conjugados, a través de la misma estrategia sintética:



Esquema 6.158 Ejemplos de formación de dienos conjugados a partir de sulfonas.

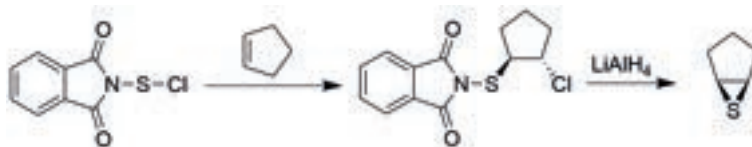
1.2 Sulfenamidas

Como ya se comentó, las sulfenamidas se forman a partir de un cloruro de sulfenilo, el que se hace reaccionar con amoniaco, o bien, con aminas primarias o secundarias, para formar las amidas del ácido sulfénico correspondiente. En la siguiente reacción se utiliza como fuente de nitrógeno la ftalimida, la que a través de una reacción ácido-base forma el ftalimiduro de potasio. Éste actúa como nucleófilo sobre el cloruro de sulfenilo para formar la amida correspondiente. Cuando se calienta este compuesto, ocurre una reacción S_N2 intramolecular actuando como nucleófilo un alcohol, para formar el éster cíclico de sulfenilo, el 1,2-oxatiolano, **Esquema 6.159**.¹⁴⁴



Esquema 6.159 Formación de una alquilsulfenamida y posterior descomposición para formar una isoxatiazolidina.

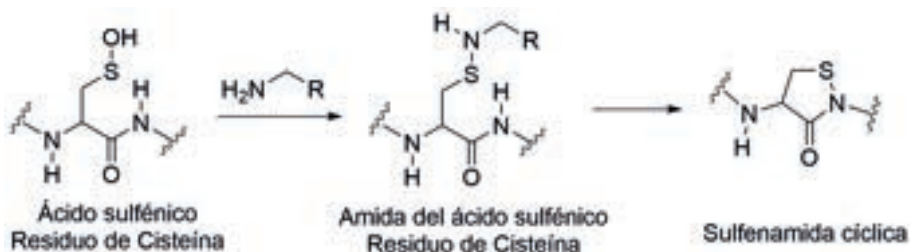
En la siguiente reacción se forma un derivado de un tiirano, el 6-tia-biciclo [3.1.0]-hexano. La materia prima es el ftalimiduro de potasio, el cual se hace reaccionar con el cloruro de azufre, para formar el cloruro de 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2*H*-isoindol-2-sulfenilo. Cuando se hace reaccionar este compuesto con ciclopenteno, se lleva a cabo la adición *anti*, para formar la *trans* 2-[(2-clorociclopentil)tio]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona. La reducción con hidruro doble de litio y aluminio permite obtener el derivado de tiirano correspondiente, el 7-tiabiciclo-[3.1.0]-hexano, **Esquema 6.160**.



Esquema 6.160 Formación de una alquilsulfenamida y posterior descomposición para formar el 7-tiabiclo-[3.1.0]-hexano.

Formación de amidas de ácidos sulfénicos

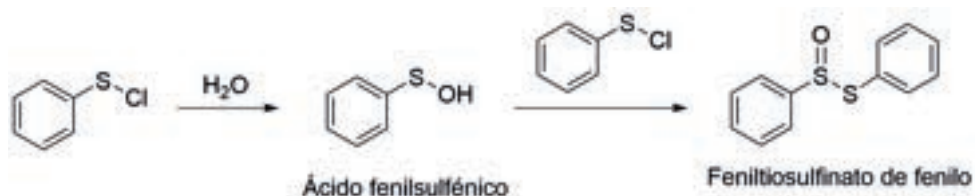
El grupo tiol de la cisteína oxida al ácido sulfénico, lo cual es mediado por especies reactivas de oxígeno. Esta oxidación se ha convertido en un mecanismo regulador importante en la señalización celular. La estabilidad del ácido sulfénico en las proteínas está determinada por el microambiente local y la capacidad de los antioxidantes para disminuir esta modificación (**Esquema 6.161**). Se han desarrollado varias técnicas para detectar esta modificación de cisteína, incluyendo métodos directos e *in situ*.¹⁴¹



Esquema 6.161 Formación de sulfenamidas dentro de un proceso de señalización celular. Reacción de ciclización intramolecular en la generación de 4-alkilamino-isotiazolidin-3-onas.

2. Hidrólisis

Sobre el cloruro de fenilsulfenilo se puede llevar a cabo la hidrólisis para formar el ácido fenilsulfénico, éste al hacerlo reaccionar con otro equivalente del cloruro de fenilsulfenilo permite obtener el feniltiosulfinato de fenilo, **Esquema 6.162**.

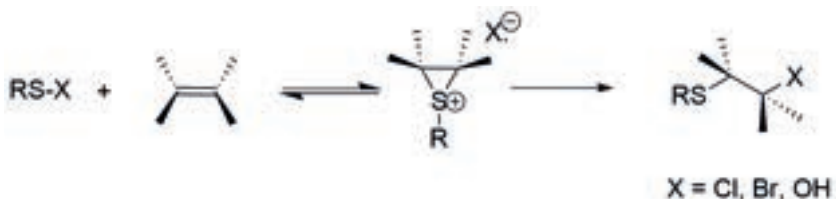


Esquema 6.162 Formación del feniltiosulfinato de fenilo a partir del cloruro de fenilsufenilo.

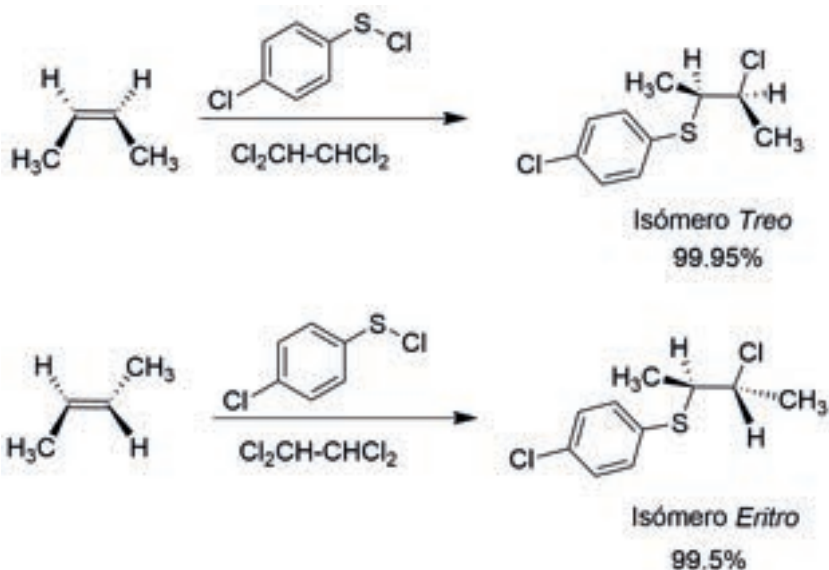
3. Reacciones de adición sobre alquenos. Obtención de β -clorosulfuros de alquilo

La reacción en la que más se utiliza el PhSCl es en la adición a enlaces dobles y triples. La regioselectividad de esta reacción no es alta y está determinada principalmente por el factor estérico de los grupos vecinos.¹⁴⁵

Se ha propuesto la formación de un intermediario cíclico, un ion sulfonio, para explicar la adición *anti*, **Esquema 6.163**.¹⁴⁶



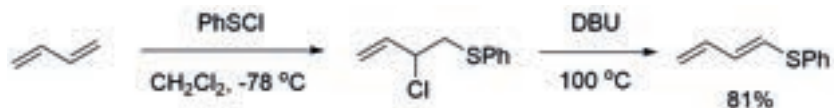
Esquema 6.163 Reacción general de adición haluros de sulfenilo (o ácidos sulfénicos) a alquenos.



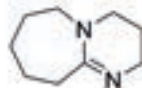
Esquema 6.164 Ejemplos de adición de haluros de sulfenilo a alquenos.

Se forman mezclas de regioisómeros en las que predominan los aductos *anti*-Markovnikov, a temperatura ambiente. Con calentamiento a reflujo en MeCN, se obtienen los productos Markovnikov. La adición a cicloalquenos y alquinos es estereoselectiva y los isómeros *trans* son los productos principales. Este hecho es consistente con la formación de un intermediario cíclico de episulfonio.

Las reacciones combinadas de clorosulfenilación-desidrocloración tienen una gran utilidad sintética para la conversión de alquenos en sulfuros de vinilo, alilo o dienil-fenilo, cíclicos y acíclicos.¹⁴³ La reacción de adición se lleva a cabo por la adición del alqueno a una disolución de PhSCl en CH₂Cl₂, a una temperatura de -50 a -78 °C y dejando que la mezcla llegue gradualmente a temperatura ambiente. La reacción de desidrocloración se lleva a cabo calentando brevemente los sulfuros de β-cloroalquilo con una base tipo amidina, como el DBU (1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno), **Esquema 6.165**.

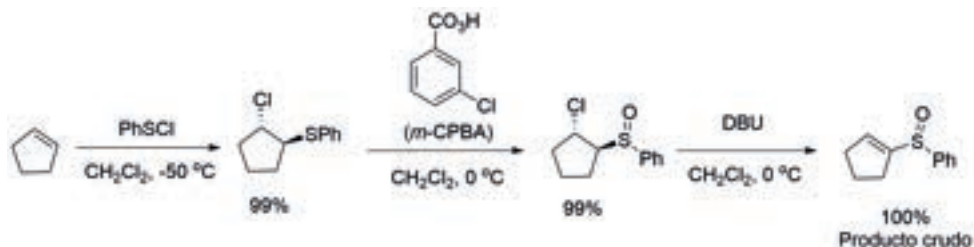


DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno



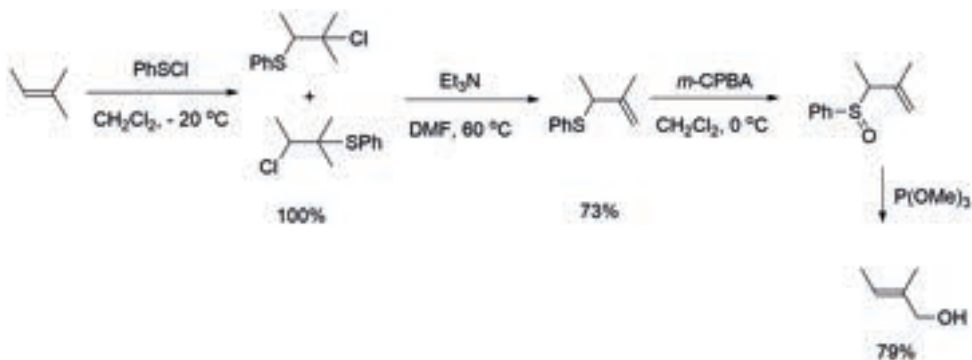
Esquema 6.165 Ejemplo de la reacción de adición de cloruro de fenilsulfenilo a un dieno conjugado, seguida de una reacción de eliminación con DBU.

Se obtienen mayores rendimientos en la reacción de deshidrocloración (eliminación E_2), si se convierte el sulfuro en el sulfóxido correspondiente a través de la oxidación cuantitativa de los β -clorosulfuros empleando peroxiacidos (e.g. ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCPB), **Esquema 6.166**.



Esquema 6.166 Formación de un sulfóxido α,β -insaturado.

La adición de PhSCl se puede aplicar en la funcionalización de grupos insaturados, especialmente la parte terminal de isopropilideno en los isoprenoides naturales. La secuencia sintética se muestra para el compuesto modelo 2-metilbut-2-eno, la que implica la adición de PhSCl, seguida de una reacción de deshidrocloración de los aductos isoméricos con Et_3N en DMF para formar el sulfuro de metil-alilo, el cual por medio de una oxidación forma el sulfóxido correspondiente, para que ocurra el reordenamiento y se forme el alcohol *trans*-alílico, **Esquema 6.167**.^{147, 148, 149}



Esquema 6.167 Formación de un alcohol alílico a partir de un alqueno trisustituido, empleando cloruro de fenilsulfenilo.

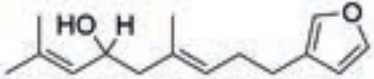
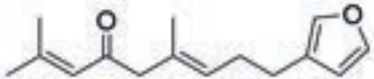
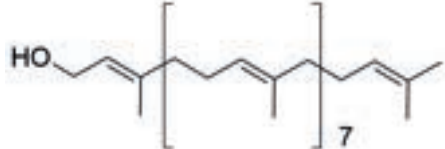
Este procedimiento se ha utilizado en la síntesis de los terpenos oxigenados con importancia biológica, como el nuciferal, ar-turmerona, ipsdienol, neotorreyol, 6-hidroxidendrolasina, 6-oxodendrolasina y solanesol, **Tabla 6.24**.^{148, 150}

Tabla 6.24 Síntesis de los terpenos oxigenados con importancia biológica.

Nuciferal	
ar-turmerona	
Ipsdienol	
Neotorreyol	

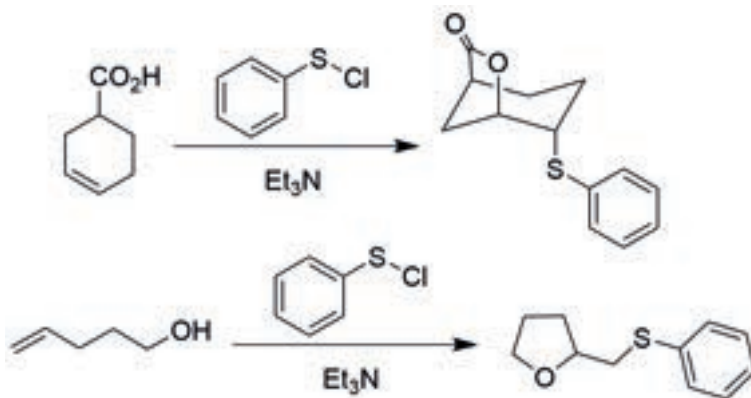
Continúa en la página siguiente

Tabla 6.24 Síntesis de los terpenos oxigenados con importancia biológica.
(Continúa)

6-Hidroxidendrolasina	
6-Oxodendrolasina	
Solanesol	

La isomerización completa de un alqueno *cis-trans* se puede conseguir mediante la adición de PhSCl, seguida de una reacción de eliminación *trans* de HCl con *t*-BuOK en DMSO, para formar un sulfuro de vinilo con la configuración invertida.¹⁵¹

Otra aplicación que tienen las reacciones de adición a alquenos es en las reacciones de lactonización y esterificación, **Esquema 6.168**.



Esquema 6.168 Ejemplos de reacciones de lactonización y esterificación, empleando cloruro de fenilsulfenilo.

F. ÁCIDOS SULFÍNICOS⁶⁴

Las diferentes fórmulas que permiten representar a los ácidos sulfínicos se muestran a continuación.

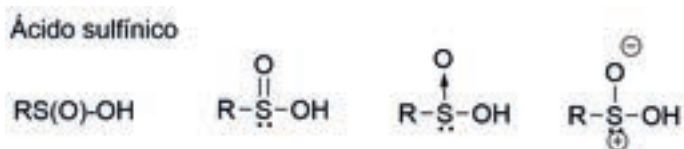


Figura 6.39 Fórmulas que representan a un ácido sulfínico.

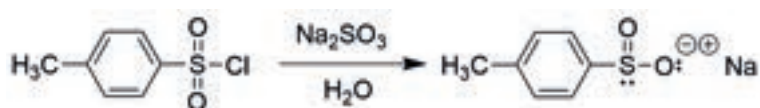
Los ácidos sulfínicos no son muy estables, es usual prepararlos y almacenarlos en forma de sus sales.

MÉTODOS DE SÍNTESIS⁶⁴

1. A partir de cloruros de arilsulfonilo

1.1 Reacciones de reducción

Por medio de la reducción de cloruros de arilsulfonilo, empleando sulfito de sodio, **Esquema 6.169**.

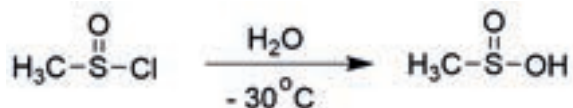


Esquema 6.169 Reducción de cloruro de *para*-toluensulfonilo con sulfito de sodio para obtener el *para*-toluensulfinato de sodio.

1.2 A partir de cloruros de alquilsulfonilo

1.2.1 Reacción de hidrólisis

Por la hidrólisis de cloruros de alquilsulfonilo, **Esquema 6.170**.

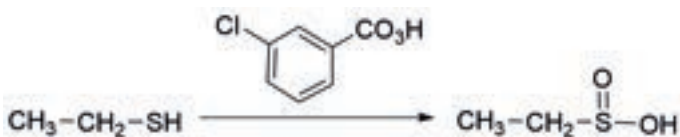


Esquema 6.170 Hidrólisis de cloruro de metansulfino para obtener el ácido metansulfínico.

1.3 A partir de tioles

1.3.1 Reacciones de oxidación

Por medio de la oxidación de tioles, **Esquema 6.171**.

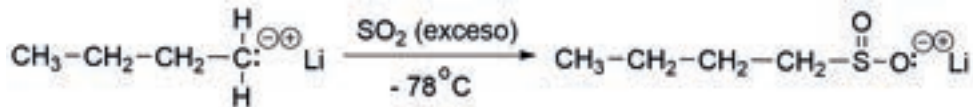


Esquema 6.171 Obtención de ácido etansulfínico por oxidación con MCPBA del etilmercaptano.

1.4 A partir de anhídrido sulfuroso

1.4.1 Reacciones de adición de reactivos organometálicos

A través de la adición de compuestos organolitados sobre anhídrido sulfuroso (óxido de azufre (IV)), **Esquema 6.172**.

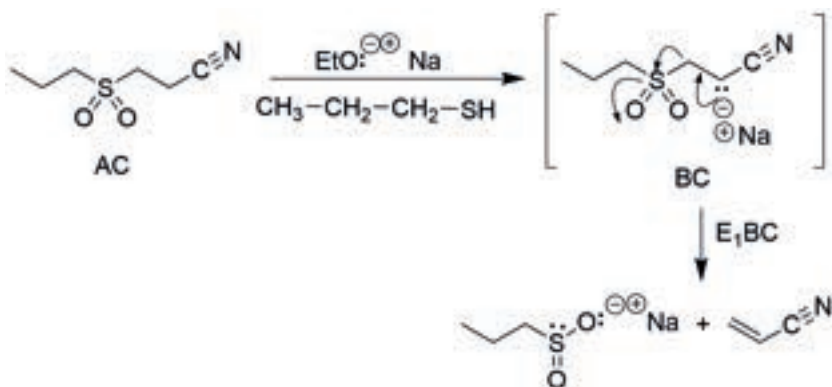


Esquema 6.172 Reacción del *n*-butillitio con anhídrido sulfuroso para obtener el butilsulfinato de litio.

1.5 A partir de sulfonas

1.5.1 Reacción de β -eliminación

Las reacciones E_1BC se discutieron en el capítulo de nitrocompuestos. En este tipo de reacciones, primero ocurre una reacción ácido-base, para formar la base conjugada (BC), y a partir de ésta ocurre una eliminación unimolecular para formar un alqueno (acrilonitrilo) y la sal de sodio del ácido *n*-propilsulfínico, **Esquema 6.173**.



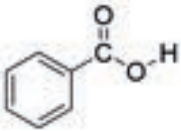
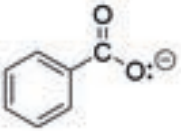
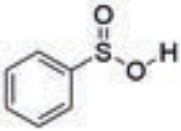
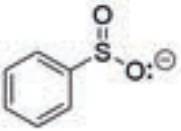
Esquema 6.173 Obtención del *n*-propilsulfinato de sodio a partir de una sulfona.

REACCIONES

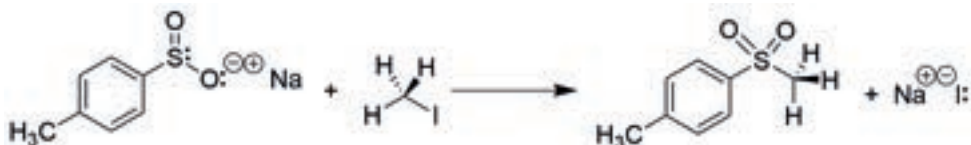
1. Propiedades ácido-base

Los ácidos sulfínicos son más ácidos que sus ácidos carboxílicos equivalentes, ya que la base conjugada del ácido sulfínico, el bencensulfinato, es más estable por resonancia, comparada con el anión benzoato, **Tabla 6.25**.

Tabla 6.25 Comparación del pKa del ácido benzoico (ácido carboxílico) y el ácido fenilsulfínico.

Ácido conjugado	Base conjugada	pKa
		4.2
		1.2

Los aniones sulfinato son aniones ambivalentes, los cuales pueden reaccionar como nucleófilos a través de los dos heteroátomos, para dar reacciones de S-alkilación u O-alkilación, dependiendo de la naturaleza del grupo alquilo. Se debe de tomar en cuenta la teoría HSAB que se describe a continuación. Por ejemplo, si se hace reaccionar con yoduro de metilo, un C ácido blando, se llevará una S-alkilación, **Esquema 6.174**.



Esquema 6.174 S-alkilación del *para*-toluensulfinato de sodio.

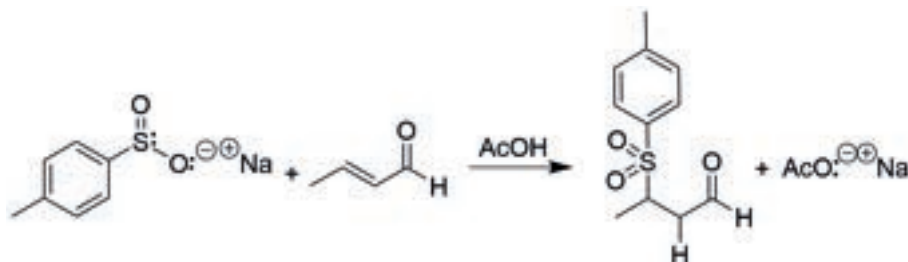
Si por el contrario, se hace reaccionar con una sal de Meerwein, el tetrafluoroborato de trietiloxonio, un C ácido duro, se llevará a cabo una O-alkilación, **Esquema 6.175**.



Esquema 6.175 O-alkilación del *para*-toluensulfinato de sodio.

1.1 Adiciones-1,4 sobre sistemas α,β -insaturados. Teoría HSAB

En el transcurso de las últimas décadas, la teoría de los ácidos y bases, duros y blandos (HSAB) ha demostrado ser una herramienta útil para predecir el resultado de diferentes reacciones. Este concepto utiliza la característica electrónica inherente de polarizabilidad para definir, por ejemplo, cuando se hacen reaccionar electrófilos y nucleófilos ya sean duros o blandos, **Esquema 6.176**.¹⁵²



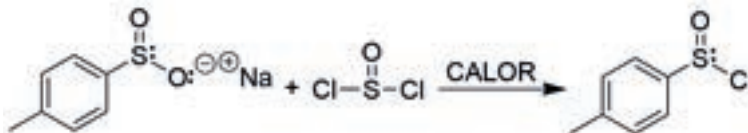
Esquema 6.176 Adición-1,4 del *para*-toluensulfinato de sodio sobre metacroleína.

En la reacción anterior el *para*-toluensulfinato de sodio reacciona a través de su átomo de S, el nucleófilo blando, con el crotonaldehído en su centro ácido blando que es la posición 4 del sistema α,β -insaturado, para dar la sulfona correspondiente.

2. Derivados de ácido

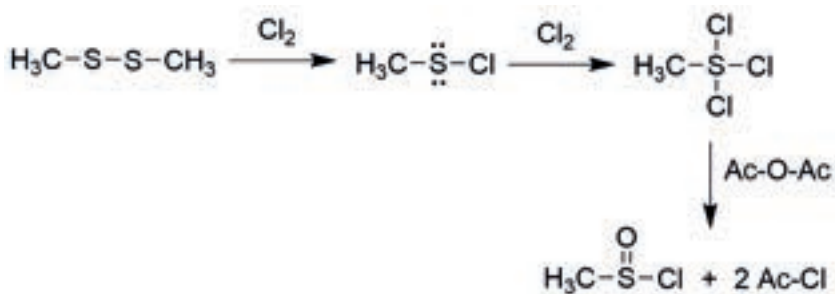
2.1 Cloruro de sulfinilo

Los cloruros de sulfinilo se pueden formar a través de la reacción de los ácidos sulfínicos (o sus sales) con cloruro de tionilo, **Esquema 6.177**.



Esquema 6.177 Formación del cloruro de *para*-toluensulfinilo a partir del *para*-toluensulfinato de sodio.

Otro método utiliza disulfuros de dialquilo. Por ejemplo, el disulfuro de dimetilo, al hacerlo reaccionar con cloro, permite obtener el cloruro de metansulfenilo, el cual, si interactúa con más cloro, forma el cloruro de metansulfonilo. Éste último, al entrar en contacto con anhídrido acético, forma el cloruro de metansulfinilo y el cloruro de acetilo, **Esquema 6.178**.

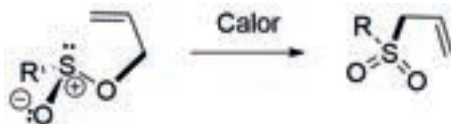


Esquema 6.178 Formación del cloruro de metansulfinilo a partir del disulfuro de dimetilo.

2.2 Ésteres

Conversión de los ésteres sulfinato ((S)-*p*-toluensulfinato de O-mentilo) en sulfóxidos ópticamente activos ((R)-*p*-toluiletilsulfóxido). En el caso de los ésteres sulfinato de alilo ocurre un rearrreglo para formar las sulfonas correspondientes (rearrreglos sigmatrópicos-[2,3]), la cual fue comentada en el [Esquema 6.119](#).

2.2.1 Rearreglos sigmatrópicos-[2,3]



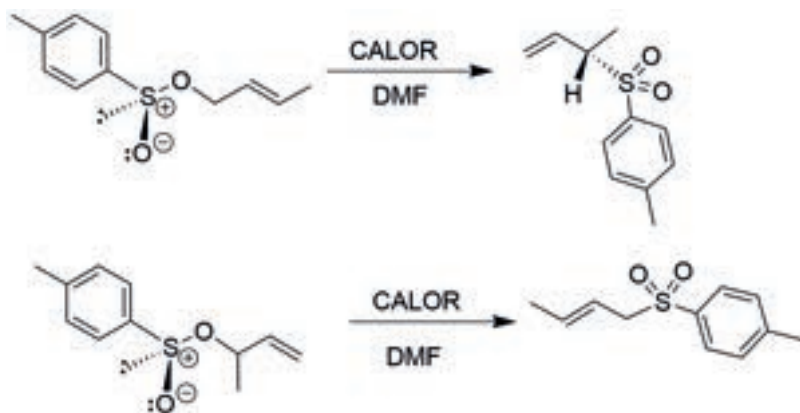
Esquema 6.179 Reacción general del rearrreglo sigmatrópico-[2,3].

El mecanismo de reacción implica un movimiento concertado de electrones, con ruptura de un enlace σ y uno π , así como la formación de otro enlace π y un enlace π , **Esquema 6.180**.



Esquema 6.180 Mecanismo del rearreglo sigmatrópico [2,3].

Otros ejemplos del rearreglo sigmatrópico-[2,3] se muestran en el **Esquema 6.181**.



Esquema 6.181 Ejemplos del rearreglo sigmatrópico-[2,3].

G. ÁCIDOS SULFÓNICOS⁶⁴

Las diferentes fórmulas que permiten representar a los ácidos sulfónicos se muestran en la **Figura 6.40**.

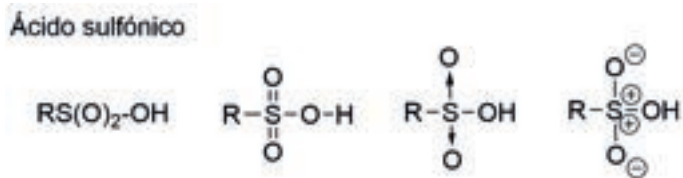


Figura 6.40 Fórmulas que representan a los ácidos sulfónicos.

Ácidos sulfónicos que se encuentran en la naturaleza

La taurina es un ácido biliar, derivado de la cisteína, uno de los pocos ácidos sulfónicos naturales. Su estructura como zwitterión se muestra en el **Esquema 6.182**.¹⁵³



Esquema 6.182 Estructuras de la taurina, un ácido biliar.

Otro ácido sulfónico natural es la Coenzima-M, que es un cofactor que se requiere para la biosíntesis de metano que se encuentra en el gas natural.¹⁵⁴

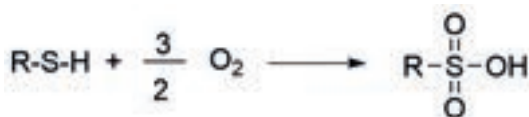


Esquema 6.183 Estructura de la Coenzima-M.

SÍNTESIS

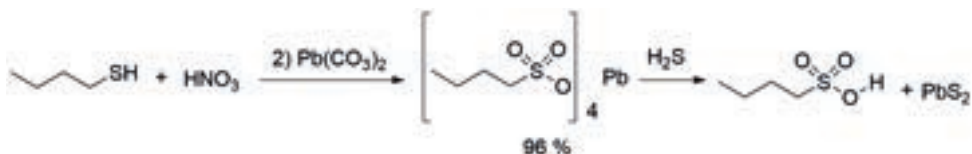
1. Oxidación de tioles

Los tioles se pueden oxidar para formar los ácidos sulfónicos, **Esquema 6.184**.



Esquema 6.184 Reacción general para la oxidación de un tío para formar un ácido sulfónico.

Se ha descrito la oxidación del *n*-butilmercaptano con ácido nítrico. El aislamiento y purificación del ácido *n*-butil sulfónico se lleva a cabo formando la sal de plomo, la que se recristaliza de una mezcla etanol-agua y finalmente se libera con ácido sulfhídrico, **Esquema 6.185**.¹⁵⁵

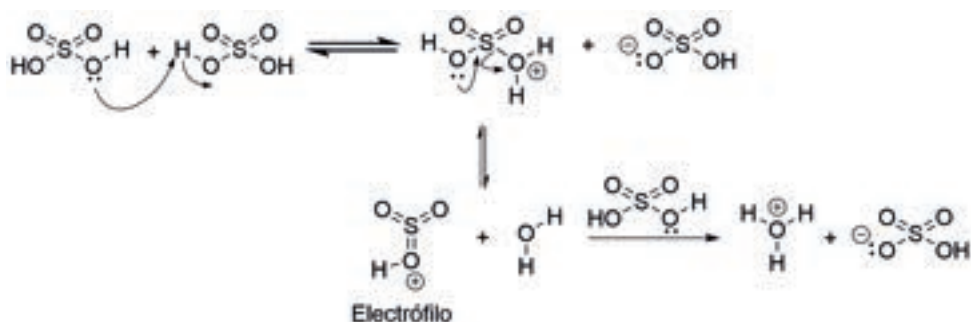


Esquema 6.185 Oxidación de *n*-butilmercaptano al ácido *n*-butilsulfónico, empleando HNO₃.

2. Sulfonación de compuestos aromáticos

La reacción de sulfonación se mostró en el [Esquema 6.2](#). El electrófilo es el trióxido de azufre, el cual se puede formar de dos maneras, dependiendo del tipo de ácido que esté usando.

El ácido sulfúrico concentrado contiene trazas de SO₃ debido a una ligera disociación del propio ácido, **Esquema 6.186**.

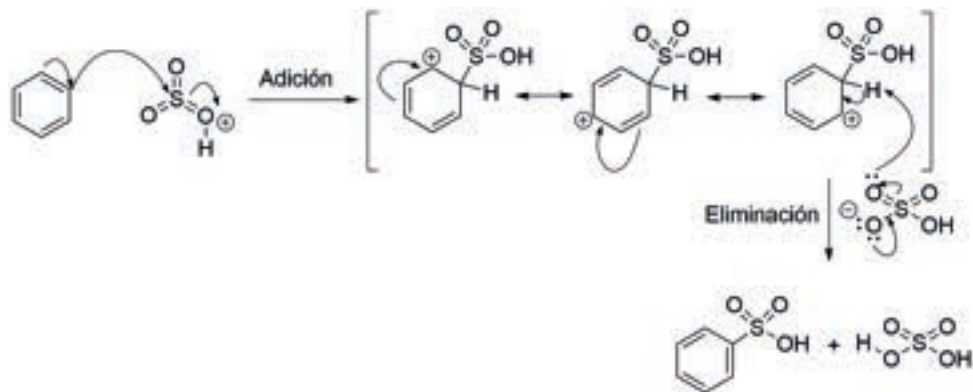


Esquema 6.186 Formación del trióxido de azufre a partir del ácido sulfúrico.

El ácido sulfúrico fumante (H₂S₂O₇) puede considerarse como una disolución de SO₃ en ácido sulfúrico, por lo que es una fuente del electrófilo, pero con una concentración más alta de SO₃.

El trióxido de azufre es un electrófilo porque es una molécula altamente polar con una cantidad justa de carga positiva en el átomo de azufre. Esto es lo que atrae a los electrones del anillo aromático.

La reacción de sulfonación es una reacción S_EAr, la que consta de los siguientes pasos elementales: adición, estabilización del intermediario ion arilio y eliminación, **Esquema 6.187**.¹⁵⁶



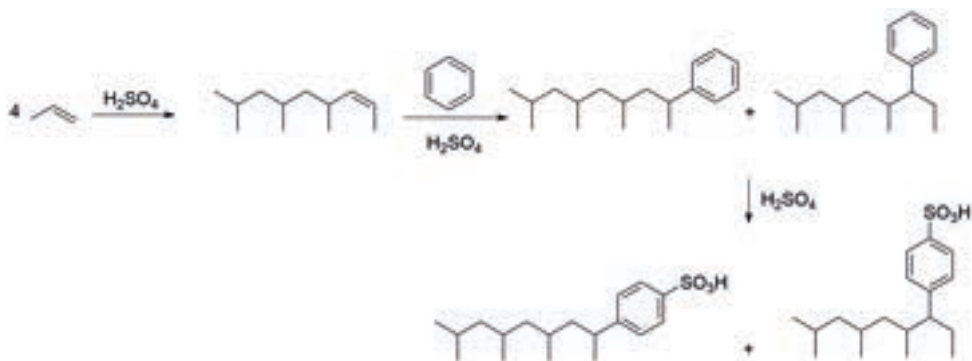
Esquema 6.187 Mecanismo de la reacción de sulfonación de benceno, reacción $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$.

3. Detergentes. Dodecilbencensulfonato de sodio

Un detergente es un producto de limpieza eficaz, ya que contiene uno o más tensoactivos. Debido a su composición química, los tensoactivos utilizados en los detergentes pueden ser diseñados para funcionar en forma apropiada bajo una variedad de condiciones. Tales tensoactivos son menos sensibles que el jabón hacia los minerales que dan dureza al agua y la mayoría de los detergentes no formarán una película. El detergente es una sustancia tensoactiva y anfipática que tiene la propiedad química de disolver la suciedad o las impurezas de un objeto sin corroerlo.

Los detergentes sintéticos se desarrollaron originalmente como sustitutos del jabón en una economía en la que comenzaban a escasear las grasas y los aceites comestibles.

En los primeros detergentes, la alquilación del benceno se efectuaba con tetramero de etileno, que se obtiene por condensación de cuatro moléculas de propileno con ácido fosfórico. El producto obtenido no es un compuesto puro, sino una mezcla de varios dodecenos muy ramificados en los que el enlace doble está colocado al azar. Una vez obtenido el dodecilbenceno ramificado, se sulfona, ya sea con óleum, en fase líquida, o con trióxido de azufre, en fase gaseosa, para obtener ácido dodecilbencensulfónico, el que se neutraliza con hidróxido de sodio para obtener el detergente, **Esquema 6.188**.¹⁵⁷



Esquema 6.188 Formación del ácido dodecilbencensulfónico.

Los detergentes a base del tetrámero de propileno, conocidos como *ABS*, tuvieron un gran impacto y virtualmente sustituyeron a los polvos para lavar a base de jabón. Pero después de algunos años, lamentablemente se hizo evidente que tenían un defecto crucial: eran detergentes “duros”, es decir, no biodegradables, ya que los microorganismos no son capaces de metabolizar cadenas ramificadas, provocando una grave contaminación en ríos y lagos.

La síntesis directa de dodecenos siempre favorece la formación de cadenas ramificadas (regla de Markovnikov). Sin embargo, se han encontrado formas de sintetizar cadenas laterales lineales que sí pueden ser metabolizadas por los microorganismos. Las principales materias primas de cadena lineal son los alcoholes grasos obtenidos a partir de ácidos grasos o por tecnología de Ziegler. Las α -olefinas de cadena lineal pueden sintetizarse por polimerización de etileno con catalizadores de Ziegler, obteniéndose oligómeros (polímeros de bajo peso molecular) con un amplio espectro de pesos moleculares. Las α -olefinas de cadena lineal también se pueden obtener por un proceso actualizado de degradación de *n*-parafinas.

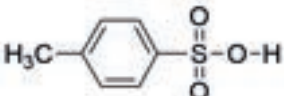
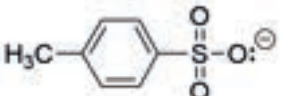
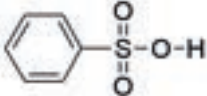
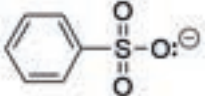
En la actualidad, el detergente sintético aniónico de más importancia es el dodecilbencensulfonato de sodio lineal (*LAS*), el que, desde el punto de vista biológico es un detergente “blando”, es decir, biodegradable. El *LAS* se fabrica por sulfonación de dodecilbenzeno lineal, que a su vez se obtiene por alquilación de benceno con un dodeceno de cadena lineal, cuyo enlace doble no necesariamente se encuentra en la posición terminal.¹⁵⁸

REACCIONES

1. Propiedades ácido-base

Los ácidos sulfónicos se encuentran dentro de los ácidos orgánicos más fuertes. Algunos de ellos se pueden comparar con el ácido sulfúrico en cuanto a su acidez (**Tabla 6.26**). El ácido más fuerte es el ácido trifílico, con el grupo trifluorometilo, que permite que se libere con facilidad el protón, pues la base conjugada es muy débil. Algo interesante es el efecto del anillo bencénico: si se compara la acidez del ácido metansulfónico con el ácido bencensulfónico, es más ácido este último debido a que el benceno es un grupo que atrae densidad electrónica y hace que la base conjugada sea más débil. Si el benceno tiene un grupo donador por efecto inductivo (o por hiperconjugación), el ácido *para*-toluensulfónico es menos ácido comparado con el ácido bencensulfónico.

Tabla 6.26 Valores de pKa de diferentes ácidos sulfónicos.

Ácido conjugado	Base conjugada	pKa
$\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{H}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}:\ominus$	- 1.9
		- 2.7
		- 2.8
$\text{H}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{H}$	$\text{H}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}:\ominus$	- 3.0
$\text{F}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{H}$	$\text{F}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}:\ominus$	- 5.5

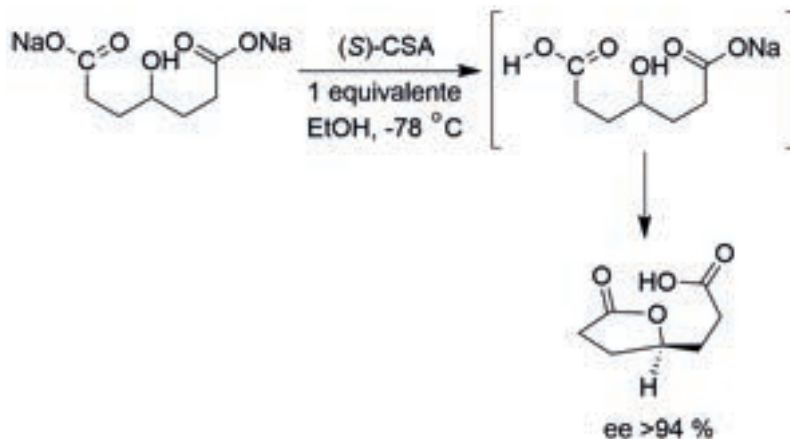
Los ácidos sulfónicos presentan una solubilidad apreciable en la mayoría de los disolventes orgánicos, por lo que se usan como catalizadores ácidos en disolventes apróticos, con la ventaja de que no son reactivos oxidantes y sus bases conjugadas no son nucleofílicas.

El ácido (+)-(1*S*)-10-alcanforsulfónico (*S*)-CSA es un excelente reactivo para llevar a cabo las reacciones bajo control de la estereoquímica.



Figura 6.41 Estructura del ácido (+)-(1*S*)-10-alcanforsulfónico ((*S*)-CSA).

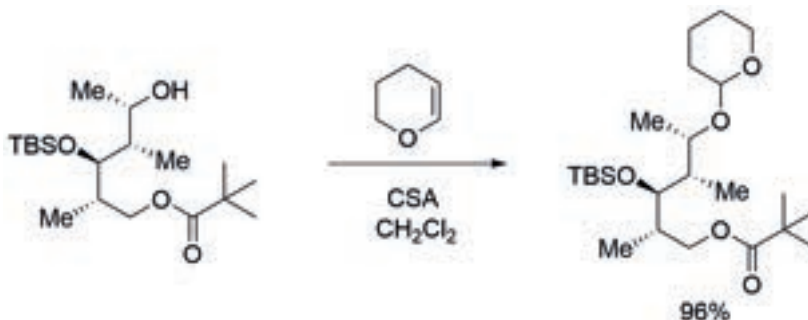
En la siguiente reacción, el (*S*)-CSA actúa como ácido protonando al carboxilato y favoreciendo la formación de dos lactonas quirales, dando una de ellas en exceso (e.e. > 94%), **Esquema 6.189**.¹⁵⁹



Esquema 6.189 Formación de una lactona ópticamente activa, utilizando (*S*)-CSA.

El ácido alcanforsulfónico (CSA) se ha utilizado ampliamente en Química Orgánica sintética como un catalizador ácido. Se ha usado particularmente en la protección de los grupos funcionales. Por ejemplo, los grupos hidroxilo tam-

bién se pueden proteger como éteres de tetrahidropirani (THP) usando dihidropirano y una cantidad catalítica de CSA, **Esquema 6.190**.¹⁶⁰



Esquema 6.190 Uso de CSA como catalizador ácido en la protección de alcoholes.

Para medios ácidos, en disolventes no polares, el ácido trifluorometansulfónico (ácido trifílico, Tf-OH) es el reactivo preferido. Su estructura se muestra en la **Figura 6.42**.

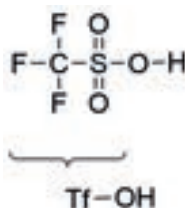
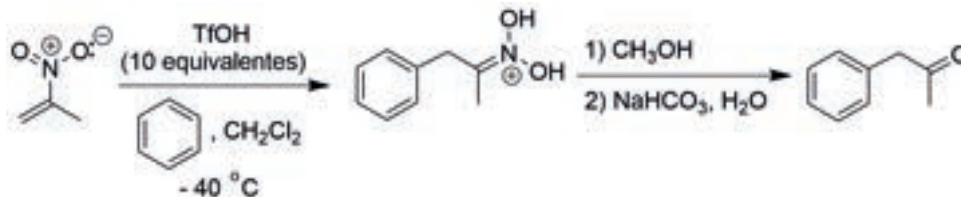


Figura 6.42 Estructura del ácido trifílico.

Un ejemplo de lo anterior se muestra en la siguiente reacción, en la que se lleva a cabo una reacción $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$, formándose en el mismo medio, el intermediario de la reacción de Nef, que da lugar a la cetona correspondiente, **Esquema 6.191**.



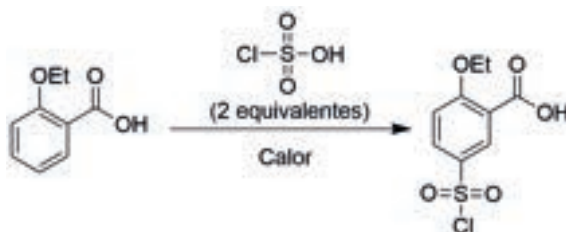
Esquema 6.191 Reacción de Nef empleando ácido trifílico.

2. Cloruros de sulfonilo. Clorosulfonación

Los cloruros de sulfonilo se pueden obtener a partir de:

- Benceno por medio de una reacción S_EAr con un exceso de ácido clorosulfónico.
- Ácidos sulfónicos por la sustitución del $-OH$ por un $-Cl$ por la reacción con cloruros de fósforo o con cloruro de tionilo.

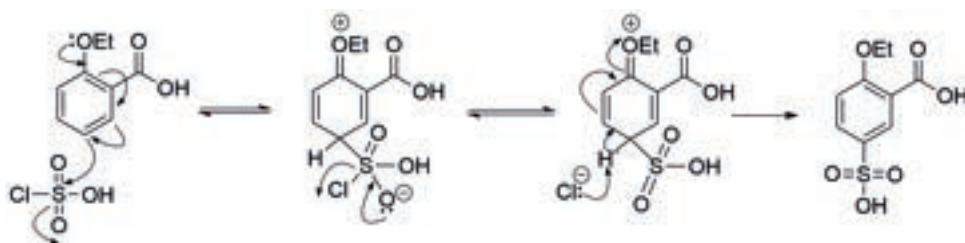
En la siguiente reacción se muestra la obtención del ácido 3-clorosulfonil-6-etoxibenzoico, utilizando el ácido clorosulfónico en exceso, **Esquema 6.192**.¹⁶¹



Esquema 6.192 Reacción de clorosulfonación con el cloruro de sulfonilo.

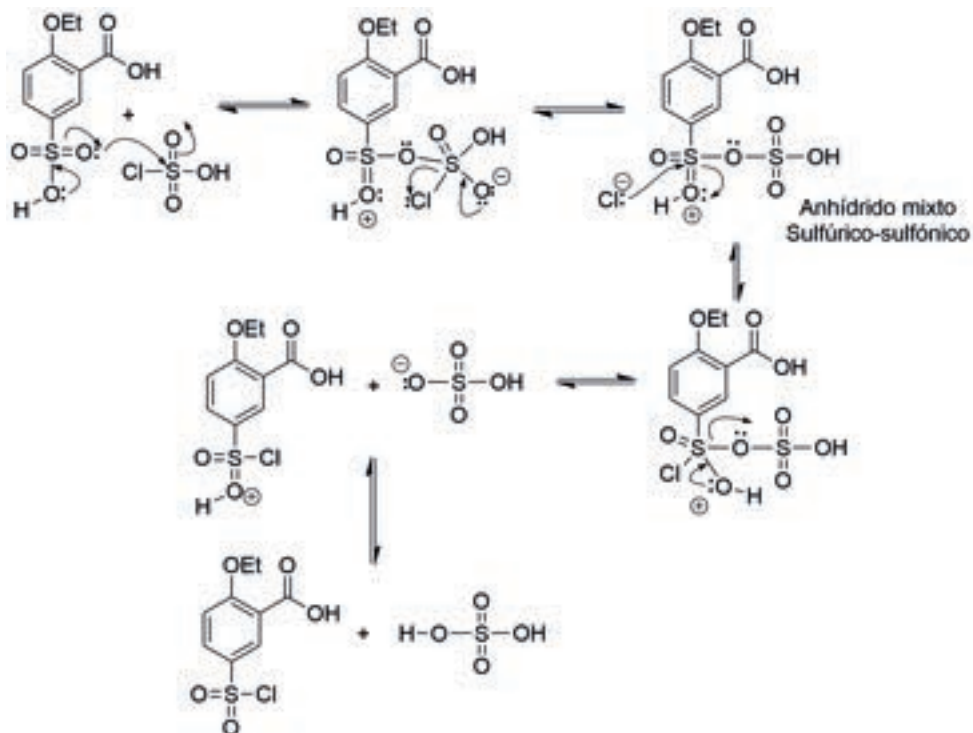
Mecanismo

1ª reacción: de sulfonación (S_EAr), **Esquema 6.193**.



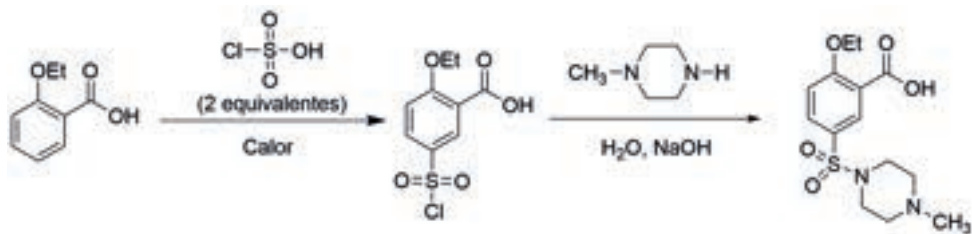
Esquema 6.193 Primer paso del mecanismo: formación del ácido arilsulfónico.

2ª reacción: formación del cloruro de sulfonilo (**Esquema 6.194**).



Esquema 6.194 Segundo paso del mecanismo: formación del cloruro de sulfonilo.

En el siguiente esquema se ilustra el uso del ácido clorosulfónico en la obtención de una sulfonamida, **Esquema 6.195**.



Esquema 6.195 Formación de una sulfonamida empleando cloruro de sulfonilo.

3. Derivados de ácidos sulfónicos: ésteres sulfónicos

3.1 Uso como grupos salientes en reacciones de sustitución nucleofílica

Los ésteres de los ácidos sulfónicos son excelentes nucleófilos (grupos salientes). La formación de estos ésteres permite la conversión del OH de un alcohol en un nucleófilo. Los ésteres sulfónicos se han utilizado como sustratos con una alta reactividad, tanto en reacciones de sustitución como de eliminación, **Figura 6.43**.

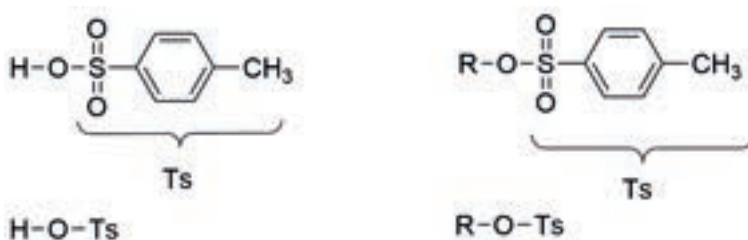
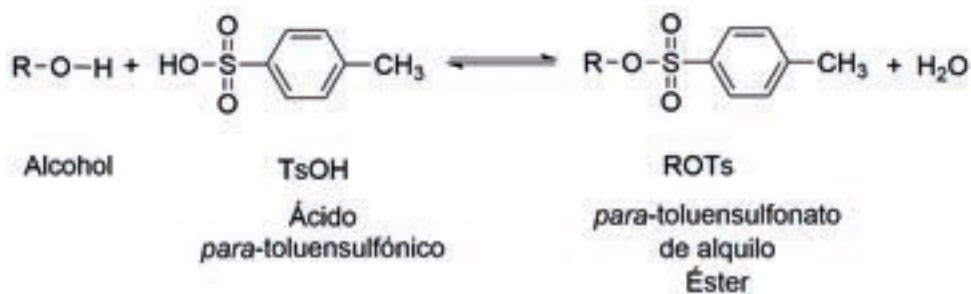


Figura 6.43 Estructura del ácido *para*-toluensulfónico y de su éster, el *para*-toluensulfonato de alquilo y sus respectivos acrónimos.

La reacción entre un alcohol y el ácido *para*-toluensulfónico para formar el éster sulfónico correspondiente requiere de altas temperaturas:



Esquema 6.196 Reacción general de formación de un éster, tosilato de alquilo.

Reacción de Schotten-Baumann

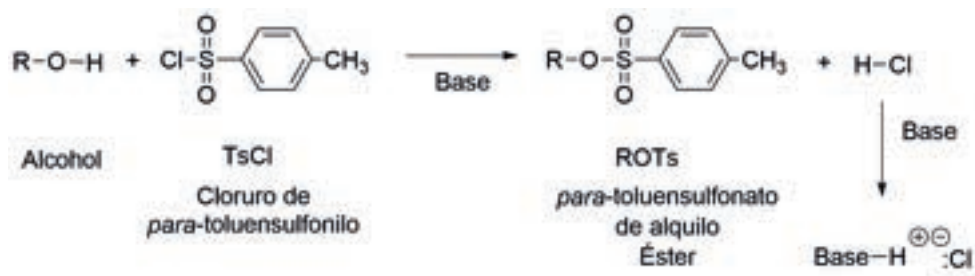
El nombre *condiciones de reacción de Schotten-Baumann* se usa a menudo para indicar el uso de un sistema disolvente de dos fases, que consiste en agua y un disolvente orgánico. La base dentro de la fase acuosa neutraliza el ácido generado en la reacción, mientras que los materiales de partida y el producto se mantienen en la fase orgánica, a menudo diclorometano o éter dietílico.

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/3llrs41> para leer una breve semblanza del químico alemán Carl Schotten.¹⁶²

Transformación de un alcohol en su éster sulfónico correspondiente, bajo las condiciones de la reacción de Schotten-Baumann (ver **Esquema 6.197**):



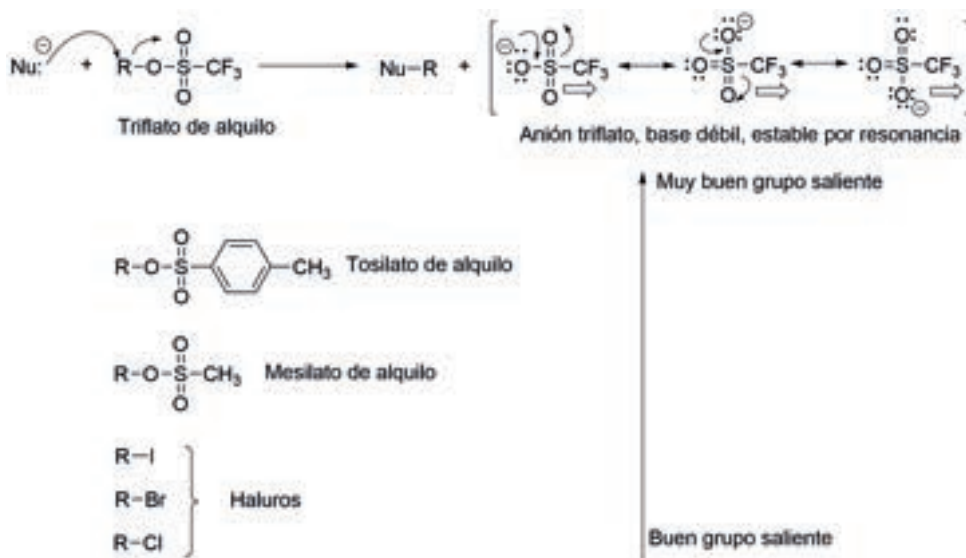
Esquema 6.197 Reacción de Schotten-Baumann para formar ésteres tosilato.

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/396udZg> para leer una breve semblanza del químico alemán Eugen Baumann.¹⁶³

Reacción general para una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) y características de los diferentes ésteres sulfónicos como grupos salientes (ver [Tabla 2.2](#), en el capítulo Sustitución nucleofílica alifática), **Esquema 6.198**.

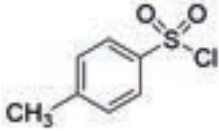
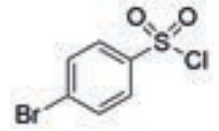
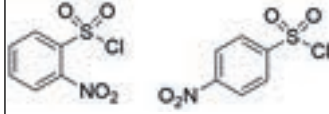
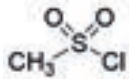

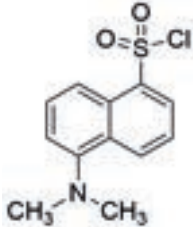


Esquema 6.198 Diferencias de reactividad entre diferentes nucleófilos.

Como se puede ver en el **Esquema 6.198**, el mejor grupo saliente (el mejor nucleófilo que se conoce hasta el momento) es el anión triflato, debido a que dentro de su estructura se encuentra el grupo trifluorometilo, que incrementa la deficiencia electrónica en el S del grupo sulfonato, haciéndolo una base muy débil. En general, todas las bases débiles de Brønsted-Lowry son excelentes nucleófilos, ya que no son buenos nucleófilos.

En la **Tabla 6.27**, se muestran los cloruros de sulfonilo que se han utilizado para formar los ésteres correspondientes y transformar así el grupo -OH de un alcohol en un mejor grupo saliente:

Tabla 6.27 Estructura de los diferentes ésteres sulfónicos.

Nombre del grupo	Nombre completo	Abreviación	Ejemplo
Tosil	<i>p</i> -toluensulfonil	Ts	Cloruro de tosil 
Brosil	<i>p</i> -bromobencensulfonil	Bs	Cloruro de brosil 
Nosil	2- o 4-nitrobencensulfonil	Ns	Cloruro de nosilo 
Mesil	metansulfonil	Ms	Cloruro de mesilo 
Trifil	trifluorometansulfonil	Tf	Cloruro de trifilo 
Dansil	5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonil	Ds	Cloruro de dansilo 

4. Sulfonamidas

4.1 Formación de sulfonamidas. Reacción de Hinsbergh^{164, 165}

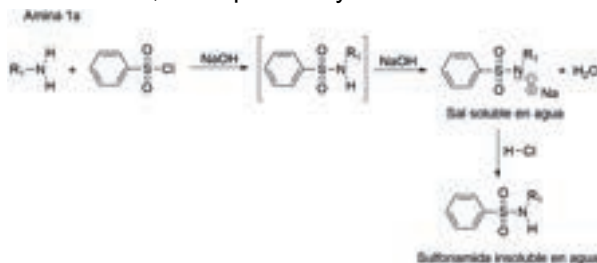
La reacción de Hinsbergh es una prueba química para identificar aminas; permite distinguir aminas primarias, secundarias y terciarias. En esta prueba, la amina se agita bien con el reactivo de Hinsbergh en presencia de álcali acuoso (ya sea KOH o NaOH). En un tubo de ensayo se coloca una disolución acuosa de hidróxido de sodio y cloruro de bencenosulfonilo, y dentro del cual se adiciona un sustrato (puede ser una amina primaria, secundaria, terciaria, o bien, una mezcla de ellas). Con una amina primaria se forma una sal de sulfonamida soluble, pero que al acidularla (HCl diluido) precipita (ver **Esquema 6.199**). Si se lleva a cabo la misma reacción, ahora con una amina secundaria, se forma directamente una sulfonamida insoluble (**Esquema 6.200**). Una amina terciaria no reacciona con la sulfonamida (no hay la formación de un precipitado o de una emulsión de color blanco), pero es insoluble (se forman dos fases). Después de adicionar ácido (HCl diluido), esta amina insoluble se convierte en una sal de amonio, la que ahora sí es soluble (**Esquema 6.201**). De esta manera la reacción se puede distinguir entre los tres tipos de aminas.¹⁶⁶

Conoce más en línea:



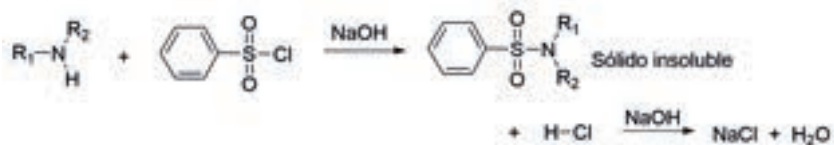
Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2pMpOpZ> para conocer más sobre las aminas.

Las aminas terciarias son capaces de reaccionar con cloruro de bencenosulfonilo bajo una variedad de condiciones; por lo tanto, el ensayo descrito anteriormente no es absoluto. La prueba de Hinsbergh para las aminas es válida solamente cuando la rapidez de reacción, la concentración, la temperatura y la solubilidad se tienen en cuenta.^{167, 168}



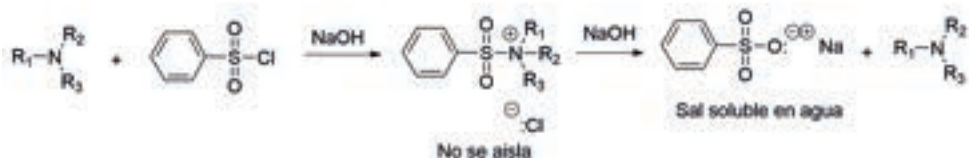
Esquema 6.199 Reacción de Hinsbergh para aminas primarias.

Amina 2a



Esquema 6.200 Reacción de Hinsbergh para aminas secundarias.

Amina 3a



Esquema 6.201 Reacción de Hinsbergh para aminas terciarias.

4.2 Acidez del enlace N-H en las sulfonamidas⁶⁴

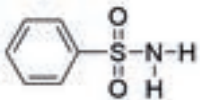
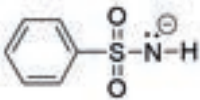
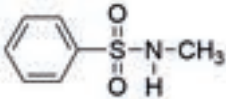
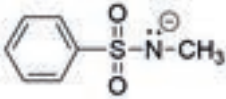
Si se compara el valor del pKa de la metilsulfonamida con el de la *N*-metilmetsulfonamida, la primera es más ácida debido a que en la segunda molécula el grupo metilo presenta impedimento estérico para que la base abstraiga el protón del grupo amino de la sulfonamida (ver **Tabla 6.28**).

Tabla 6.28 pKa de alquilsulfonamidas.

Ácido conjugado	Base conjugada	pKa
		10.8
		11.8

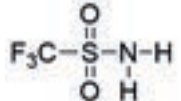
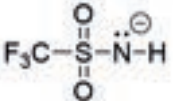
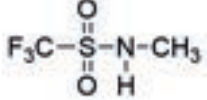
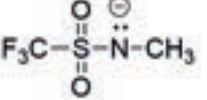
Lo mismo se observa con la fenilsulfonamida y la *N*-metil-fenilsulfonamida. Sin embargo, estas dos moléculas son ligeramente más ácidas debido a los grupos fenilo, que son electroattractores con un efecto $-I$, si se comparan con los valores de pK_a de las sulfonamidas con los grupos metilo (ver **Tabla 6.29**).

Tabla 6.29 pK_a de arilsulfonamidas.

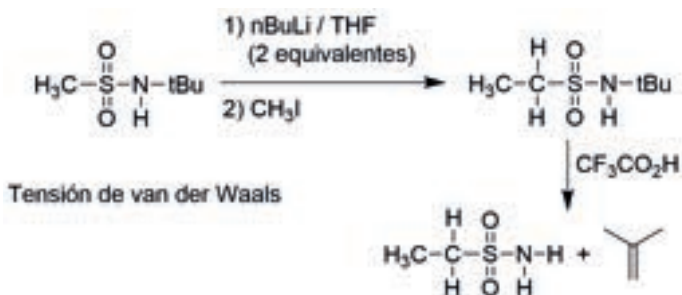
Ácido conjugado	Base conjugada	pK_a
		10.0
		11.4

El modelo se aplica para explicar las diferencias de pK_a entre la trifluorometil-sulfonamida y la *N*-metil-trifluorometilsulfonamida. El grupo trifluorometilo es un grupo electroattractor que hace sentir su efecto $-I$, incrementando la acidez de los H de la trifluorometilsulfonamida. En la *N*-metil-trifluorometilsulfonamida, el grupo metilo presenta impedimento estérico en la reacción ácido-base, lo que hace que sea menos ácido que la primera sulfonamida (ver **Tabla 6.30**).

Tabla 6.30 Valores de pK_a trifluorometilsulfonamidas.

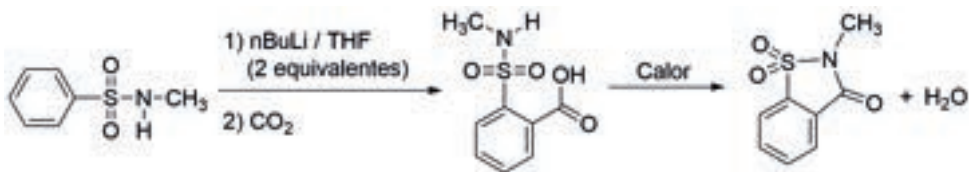
Ácido conjugado	Base conjugada	pK_a
		6.3
		7.6

Los carbaniones de las sulfonamidas se pueden formar bajo las condiciones apropiadas y, no obstante que no se han encontrado aplicaciones tan extensas como otros carbaniones estabilizados de azufre, estos aniones se pueden atrapar con una gran variedad de electrófilos. En el **Esquema 6.202**, se muestra una reacción de alquilación, a través de la cual se forma el homólogo superior de la *N*-*ter*-butil-metanosulfonamida. Con este sustrato se supone que se deberían formar las especies dilitadas tanto en el C como en el N, pero la alquilación del N no se lleva a cabo, debido al impedimento estérico que presenta el grupo *ter*-butilo.



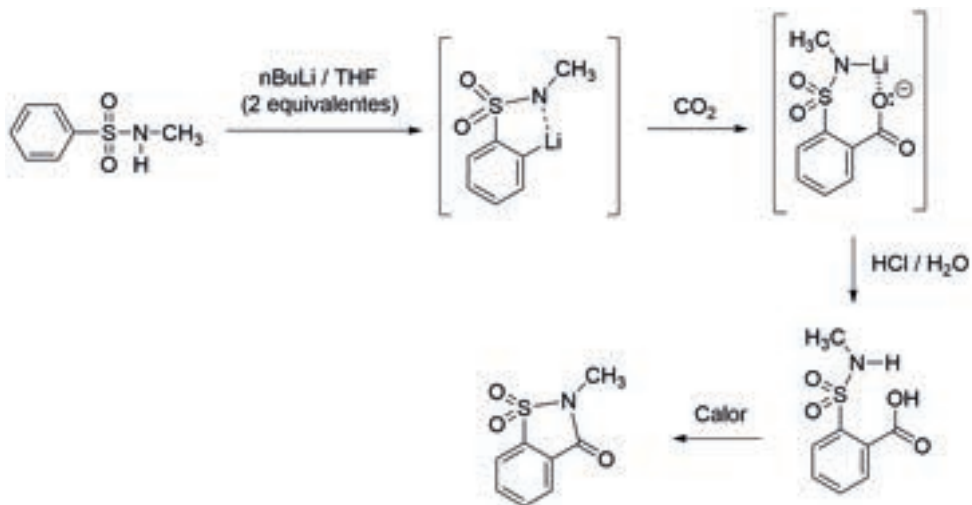
Esquema 6.202 C-alquilación de una metilsulfonamida.

Las sulfonamidas aromáticas y heteroaromáticas experimentan una *orto*-litiación eficiente cuando se hacen reaccionar con alquililitios o reactivos relacionados. Aparentemente, el grupo sulfonamida es uno de los mejores orientadores *orto*, **Esquema 6.203**.



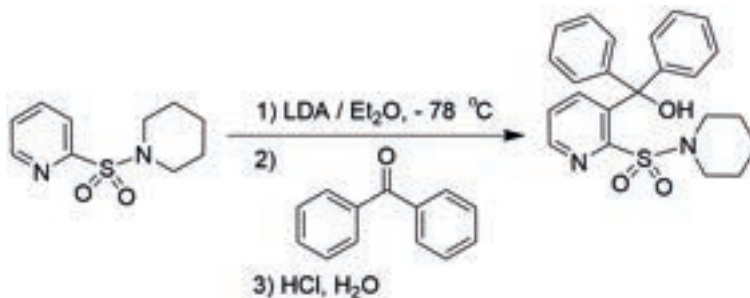
Esquema 6.203 Reacción de carboxilación de la *N*-metilbencensulfonamida.

Esto se debe a que el grupo sulfonamida dirige la metalación como un resultado de la combinación de dos efectos: es un grupo electroattractor y presenta habilidad como agente de coordinación, **Esquema 6.204**.



Esquema 6.204 Mecanismo de la metalación en *orto* al grupo sulfonamida.

En el siguiente ejemplo se muestra una sulfonamida heterocíclica, sobre la cual se lleva a cabo una *ortho*-litiación y el carbanión se atrapa con una cetona para formar el alcohol terciario, **Esquema 6.205**.



Esquema 6.205 Reacción de *ortho*-litiación en la 2-piridinsulfonamida de la piperidina.

5. Obtención de edulcorantes y fármacos

5.1 Sacarina

En 1879, Ira Remsen y Constantin Fahlberg, en la Johns Hopkins University, sintetizaron la sacarina:

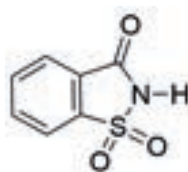


Figura 6.44 Estructura de la sacarina.

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/359hmBq> para leer una semblanza del químico estadounidense Ira Remsen, quien no fue reconocido por su colega Fahlberg en el trámite de patente de la sacarina.¹⁶⁹

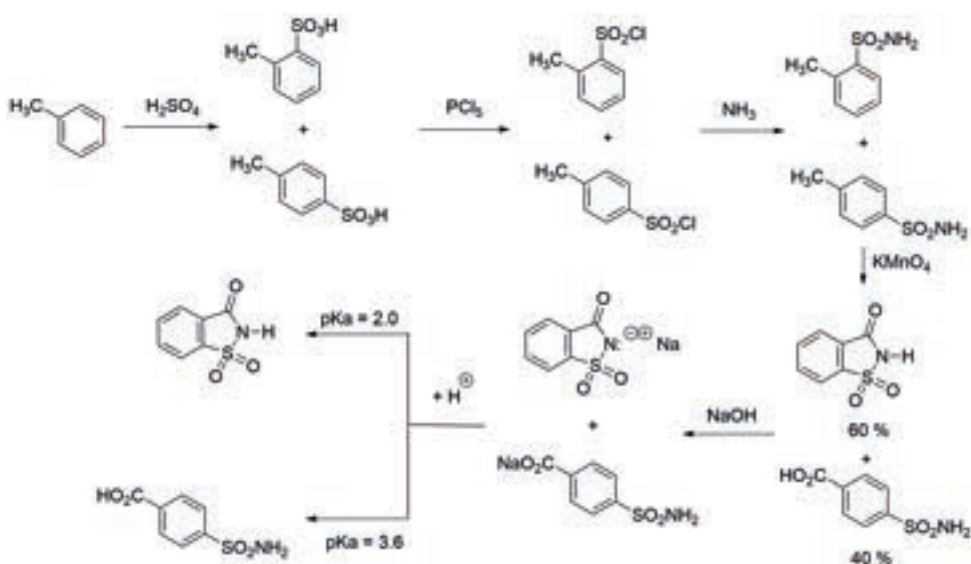


En la dirección <https://bit.ly/2EXRriu> puedes leer las declaraciones del químico ruso Constantin Fahlberg sobre cómo descubrió la sacarina por serendipia.¹⁷⁰

5.1.1 Proceso de Remsen y Fahlberg¹⁷¹

El proceso utiliza como materia prima tolueno, que se hace reaccionar con ácido sulfúrico para obtener los ácidos *orto*-toluensulfónico y *para*-toluensulfónico, los cuales no se separan. Ambos se hacen reaccionar con pentacloruro de fósforo para formar los cloruros de ácido correspondientes, los cuales al hacerlos

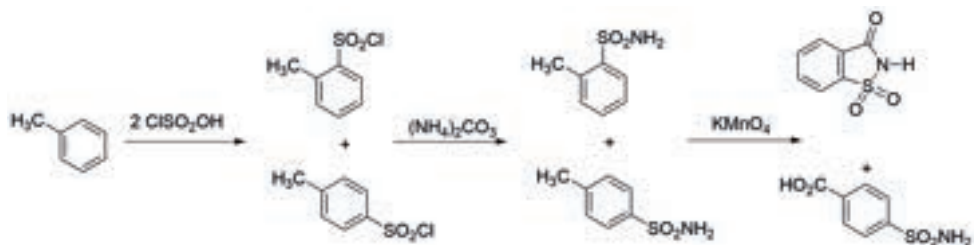
reaccionar con amoníaco forman sulfonamidas. La oxidación con permanganato de los grupos metilo forma ácidos carboxílicos y, bajo las condiciones de reacción, el isómero con los grupos carboxilo y sulfonamida en *orto* reaccionan entre sí por un proceso intramolecular, con lo que se forma la sacarina. Al hacer reaccionar la mezcla de la sacarina con el isómero con los grupos en *para*, se forman las sales correspondientes, las cuales se pueden separar al acidular controlando el pH, precipitando el ácido carboxílico a pH 3.6 y la sacarina a pH 2.0, **Esquema 6.206**.



Esquema 6.206 Proceso desarrollado por Ira Remsen y Constantin Fahlberg.

5.1.2 Proceso de von Heyden¹⁷²

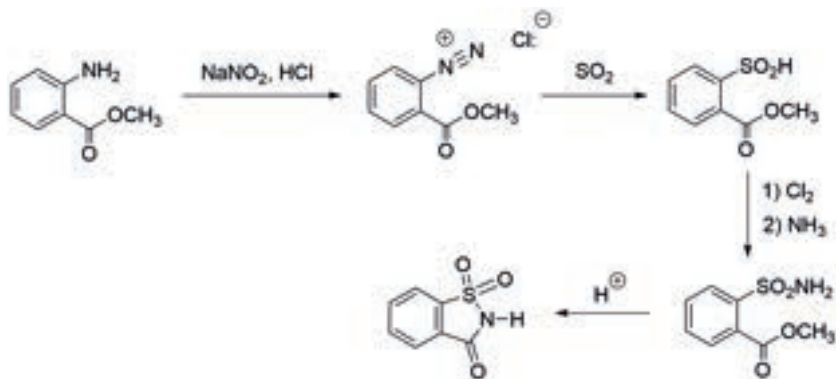
Von Heyden desarrolló un proceso que parte de tolueno y, en forma directa, llega a los cloruros de los ácidos sulfónicos (*orto* y *para*) al utilizar el ácido clorosulfónico. Las siguientes reacciones que se llevan a cabo son las mismas que en el proceso de Remsen y Fahlberg, **Esquema 6.207**.



Esquema 6.207 Proceso desarrollado por von Heyden.

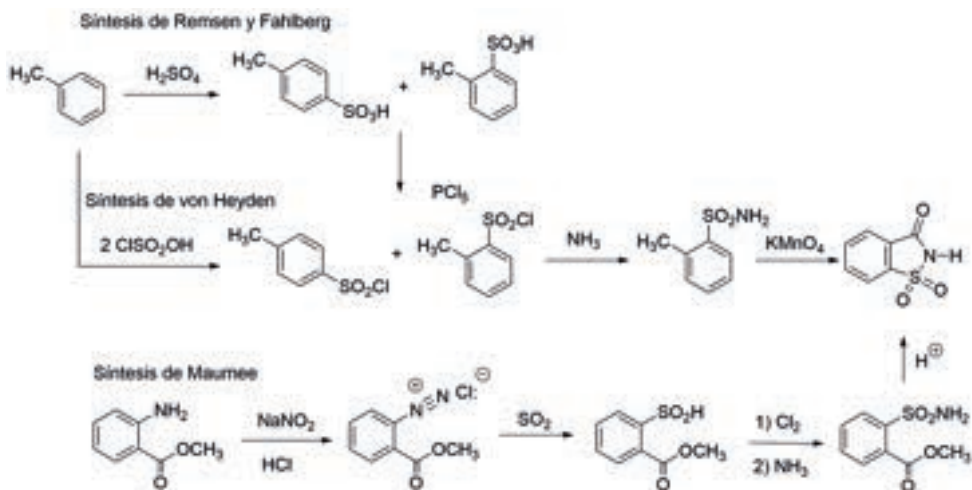
5.1.3 Proceso de la Compañía Maumee Chemical's

En el proceso desarrollado por la Compañía Maumee Chemical's en su planta de Cincinnati, Estados Unidos, se utiliza antranilato de metilo, el cual se hace reaccionar sucesivamente con ácido nitroso (a partir de nitrito de sodio y ácido clorhídrico), posteriormente, con dióxido de azufre para obtener el ácido *orto*-metoxicarbonilbencensulfínico, el cual al hacerlo reaccionar con cloro y, posteriormente, con amoníaco, forma la *orto*-metoxicarbonilbencensulfonamida. Al hacer reaccionar la sulfonamida-éster en medio ácido, se obtiene finalmente la sacarina, **Esquema 6.208**.^{173, 174}



Esquema 6.208 Proceso desarrollado por la Compañía Maumee Chemical's.

En el **Esquema 6.209**, se muestran las tres rutas descritas para obtener la sacarina, simplemente para ver en conjunto las similitudes y diferencias entre ellas.



Esquema 6.209 Comparación entre las tres rutas para obtener sacarina.

5.2 Sildenafil

El **citrate de sildenafil**, el cual se comercializa con el nombre de **Viagra** o **Revatio** entre otras marcas registradas, es una droga que se utiliza para el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar (PAH). Fue desarrollada y comercializada por la compañía farmacéutica Pfizer.¹⁷⁵

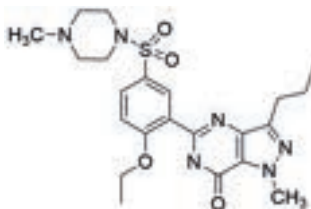
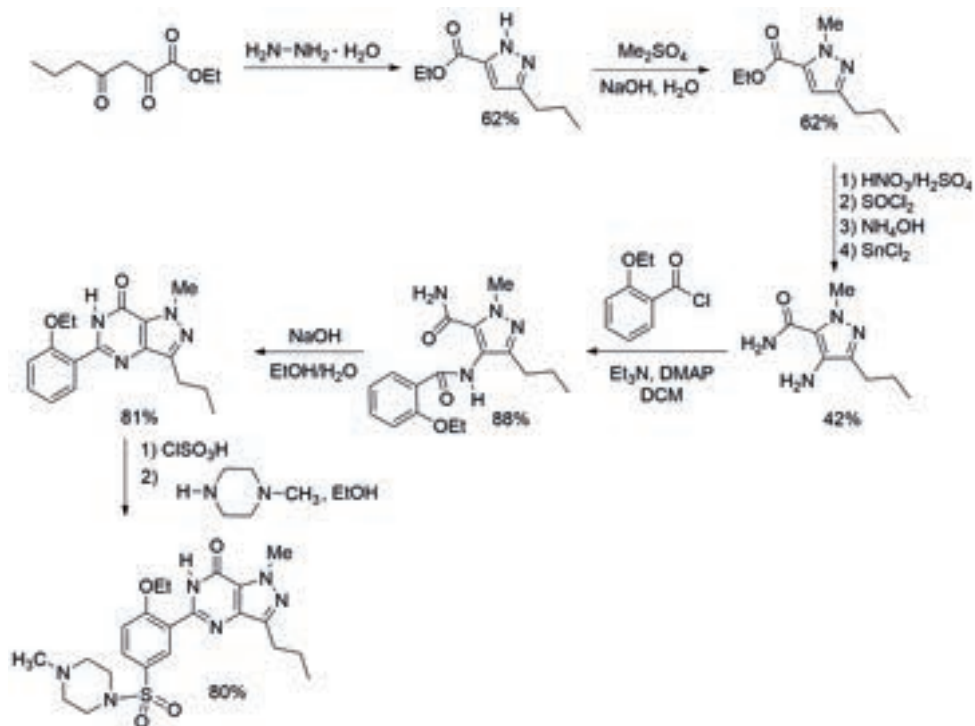


Figura 6.45 Estructura del sildenafil.

La secuencia sintética se muestra en el **Esquema 6.210**. En la tercera reacción se lleva a cabo la formación de una carboxamida a través de una reacción de Schotten-Baumann. En el sexto paso se lleva a cabo una clorosulfonación y la formación de una sulfonamida a través de una reacción de Schotten-Baumann.



Esquema 6.210 Proceso desarrollado por Pfizer para obtener sildenafil.

5.3 Drogas sulfa¹⁷⁶

Las drogas sulfamidadas fueron los primeros antibióticos utilizados en forma sistémica, esto allanó el camino para obtener antibióticos en Medicina. La primera sulfonamida, cuyo nombre comercial fue prontosisil, era un profármaco. Los experimentos con prontosisil comenzaron en 1932 en los laboratorios de Bayer AG, que en ese momento eran parte de la compañía alemana IG Farben. El equipo de Bayer creía que los colorantes de alquitrán de hulla, que son

capaces de unirse preferentemente a las bacterias y los parásitos, podrían ser utilizados para atacar a los organismos nocivos en el cuerpo.

Después de años de trabajo de prueba y error infructuoso con cientos de colorantes, un equipo dirigido por el médico-investigador Gerhard Domagk, quien trabajaba en el grupo de Farben Heinrich Hörlein, al final encontró uno que presentaba actividad: un colorante rojo sintetizado por el químico Josef Klarer, que tuvo efectos notables deteniendo algunas infecciones bacterianas en los ratones. La primera comunicación oficial sobre el descubrimiento no se publicó hasta 1935, más de dos años después de que la droga fuera patentada por Klarer y su socio de investigación Fritz Mietzsch.

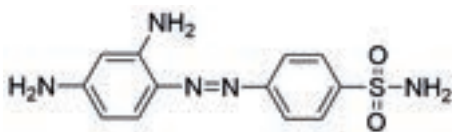


Figura 6.46 Estructura del prontosil.

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2mk7IKB> para leer una breve semblanza del patólogo y bacteriólogo alemán Gerhard Domagk,¹⁷⁷ quien recibió el Premio *Nobel* en Medicina en 1939.



En la dirección <https://bit.ly/2mazljW> podrás ver la imagen de una pequeña cantidad de prontosil brillante de color rojo y la historia de su descubrimiento.

Prontosil, como Bayer nombró al nuevo fármaco, fue el primer medicamento que se utilizó para tratar con eficacia una variedad de infecciones bacterianas internas del cuerpo. Tenía una fuerte acción protectora contra infecciones causadas por estreptococos, incluyendo infecciones de la sangre, fiebre puerperal

y erisipela, y un efecto menor en las infecciones causadas por otros cocos. Sin embargo, no tuvo ningún efecto en pruebas *in vitro*, ya que ejerce su acción antibacteriana sólo en animales vivos.

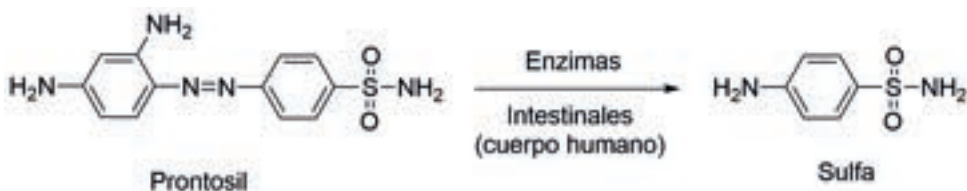
Más tarde, Bovet y su equipo de investigación (Instituto Pasteur de París) descubrieron que el fármaco se metaboliza en dos compuestos en el interior del cuerpo, la liberación de una parte del colorante que es un compuesto más pequeño e inactivo, y otra parte que es incoloro y muy activo llamado *sulfanilamida*.

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2uXy1Xv> y conoce más sobre la vida del Premio *Nobel* en Medicina 1957, Daniel Bovet,¹⁷⁸ farmacólogo italiano.

El descubrimiento ayudó a establecer el concepto de “bioactivación”. Esta molécula ya se había sintetizado en 1906 y fue muy utilizada en la industria de los colorantes debido a que su patente había expirado, por lo tanto estaba disponible para ser utilizada por cualquier persona que necesitara el fármaco (**Esquema 6.211**).



Esquema 6.211 Bioactivación del prontosil a la sulfanilamida.

Esto dio como resultado la “locura de la sulfa”. En la década de 1930, cientos de fabricantes producían miles de toneladas de diversas formas de sulfa. Ante esta situación y debido a la falta de pruebas sistemáticas de actividad, en 1937 ocurrió el desastre del “elíxir de sulfanilamida”, en el que al menos cien personas fueron envenenadas con dietilenglicol.¹⁷⁹

Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2IEIBBX> y conoce más sobre la primera intoxicación masiva por dietilenglicol y los casos registrados entre 1990 y 2015.

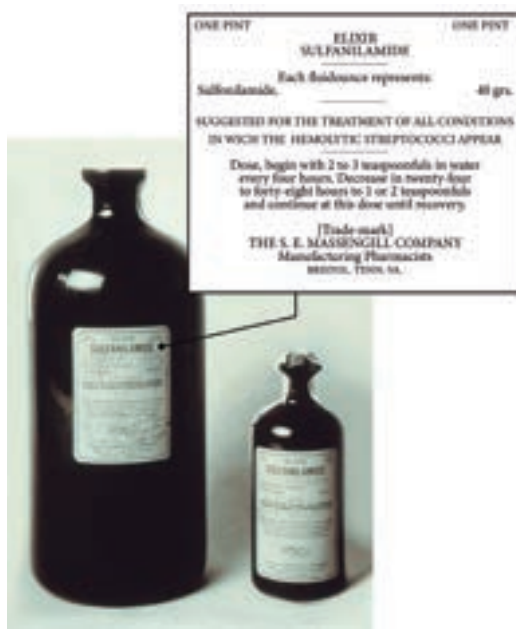


Figura 6.47 Botellas del Elixir Sulfanilamida.

En 1938, en los Estados Unidos se aprobó la Ley cosmética dentro de la Ley Federal de Alimentos. Como consecuencia de esto, las sulfamidas fueron el primer y único antibiótico eficaz disponible en los años previos a la penicilina, y se utilizaron durante la Segunda Guerra Mundial, periodo en el que la sulfa tuvo un papel central en la prevención de infecciones en las heridas de los soldados.

Las tropas americanas disponían de un kit de primeros auxilios, el cual contenía un polvo a base de sulfa, el cual se rociaba sobre cualquier herida abierta. A las sulfas se le atribuyen el haber salvado las vidas de decenas de miles de

pacientes, incluyendo a Franklin Delano Roosevelt, Jr. (hijo del presidente de Estados Unidos Franklin Delano Roosevelt) y a Winston Churchill.

El compuesto sulfanilamida es más activo en la forma protonada. El fármaco tiene una solubilidad muy baja y en ocasiones puede cristalizar en los riñones, debido a que su primer pKa es de alrededor de 10. Al ser una experiencia tan dolorosa, a los pacientes se les recomendaba tomar el medicamento con grandes cantidades de agua. Los nuevos compuestos análogos previenen esta complicación, debido a que tienen un pKa inferior, alrededor de 5-6, haciéndolos más propensos a permanecer en forma soluble.

Desde su descubrimiento, se han sintetizado muchos análogos de la sulfanilamida (hasta 1945 se habían sintetizado 5 mil 400 derivados), para proporcionar formulaciones mejoradas con mayor eficacia y menor toxicidad. Las sulfamidas son utilizadas para enfermedades como el acné y las infecciones del tracto urinario, y están recibiendo un renovado interés para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes a otros antibióticos, aunque su principal reacción lateral es que son hepatotóxicas.

Modo de acción de las sulfas

En las bacterias, las sulfonamidas antibacterianas actúan como inhibidores competitivos de la enzima *sintasa dihidropteroato* (DHPS), una enzima implicada en la síntesis de ácido fólico. Esta acción como inhibidores competitivos se da por su analogía estructural y acción antagonista competitiva con el PABA (ácido *para*-aminobenzoico) por la enzima ya comentada.

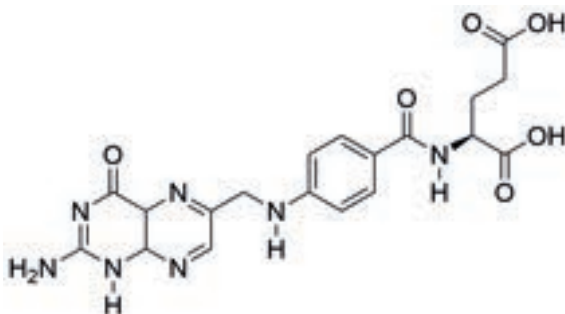


Figura 6.48 Estructura del ácido fólico.

Por lo tanto, las sulfonamidas son bacteriostáticas e inhiben el crecimiento y la multiplicación de las bacterias, pero no las matan. Los seres humanos, a diferencia de las bacterias, adquieren folato (vitamina B9) a través de la dieta, **Figura 6.48**.

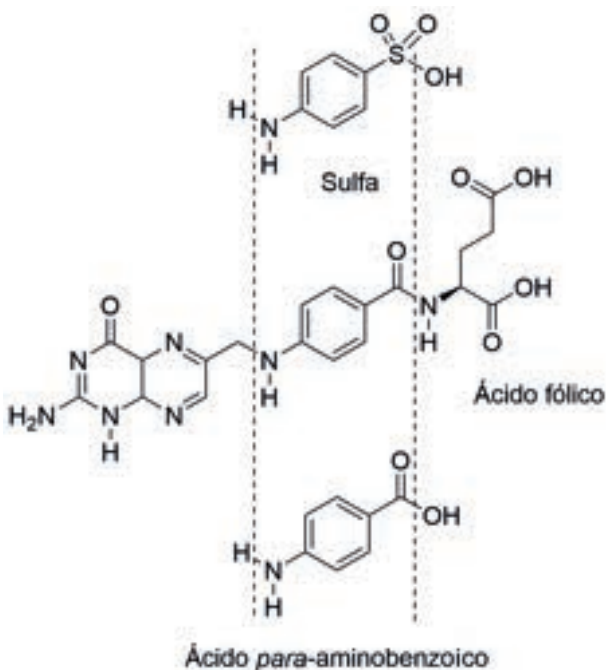
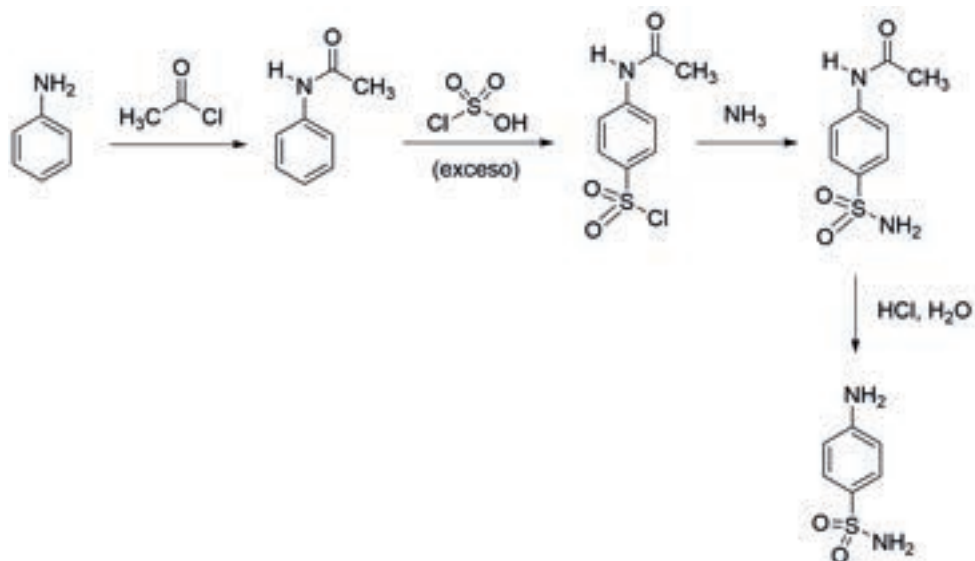


Figura 6.49 Comparación entre las estructuras de la sulfa, el ácido fólico y el ácido *para*-aminobenzoico.

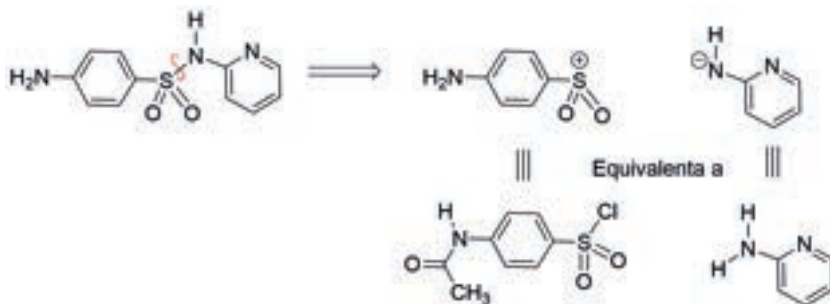
La síntesis química de las sulfas se ilustra en el **Esquema 6.212**.¹⁸⁰



Esquema 6.212 Proceso para obtener la sulfanilamida.

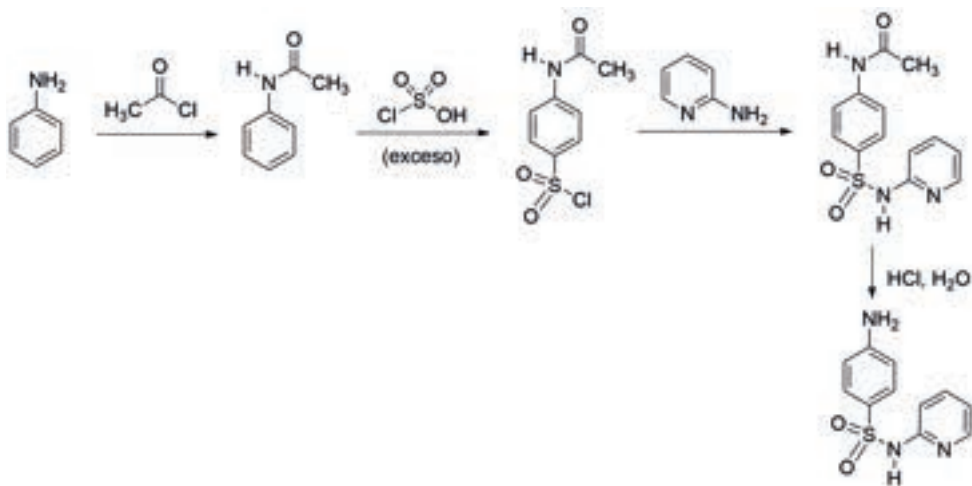
Para obtener cualquier derivado de la sulfa, el cambio se lleva a cabo en la reacción de Schotten-Baumann, entre el cloruro de bencensulfonilo y una amina primaria en lugar de amoniaco.

La sulfapiridina es una sulfonamida que actúa como antibacteriano; ya no se prescribe para el tratamiento de las infecciones en los seres humanos. Sin embargo, puede ser utilizada para tratar la enfermedad de IgA lineal. Su solubilidad en agua depende del pH, por lo tanto, existe el riesgo de cristalización dentro de la vejiga o de la uretra, lo que podría dar lugar a dolor o bloqueo. Al igual que con otras sulfonamidas, hay un riesgo significativo de agranulocitosis, ésta es la razón principal de su disminución en el uso y no el desarrollo de resistencia por las bacterias. La síntesis de la sulfapiridina se basa en la desconexión que se muestra en el **Esquema 6.213**.



Esquema 6.213 Desconexión para sintetizar sulfapiridina.

La síntesis química se muestra en la secuencia sintética del **Esquema 6.214**.

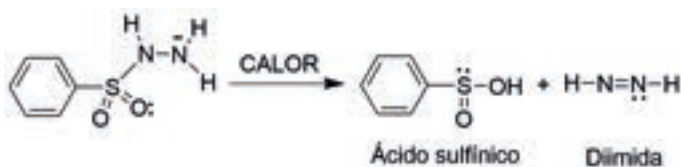


Esquema 6.214 Síntesis para obtener la sulfapiridina.

6. Sulfonilhidrazinas

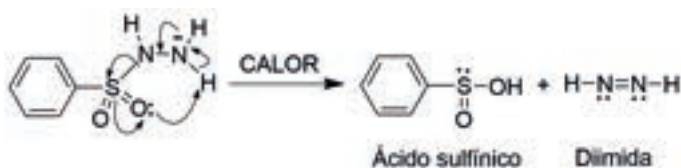
6.1 Descomposición térmica

Las sulfonilhidrazinas presentan descomposición térmica, a través de la cual forman el ácido sulfinico y diimida (ver **Esquema 6.215**).



Esquema 6.215 Descomposición térmica de la bencensulfonilhidrazina.

El mecanismo de reacción por el cual ocurre la reacción de descomposición térmica, se muestra en el **Esquema 6.216**.

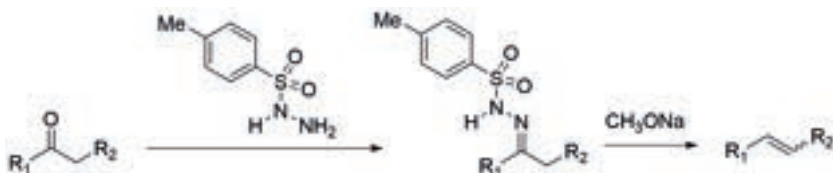


Esquema 6.216 Mecanismo de la reacción de descomposición térmica de una sulfonilhidrazina.

6.2 Reacción de Bamford-Stevens

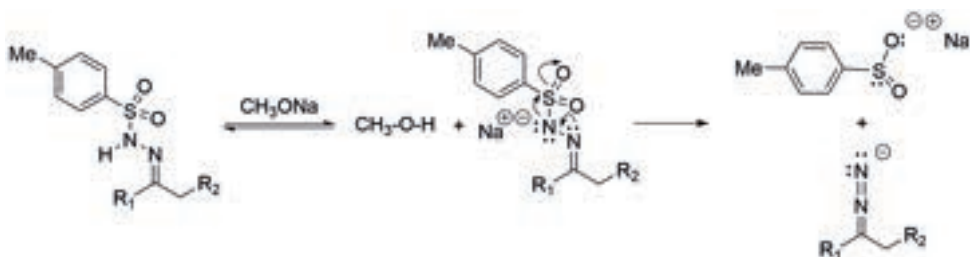
Las tosilhidrazonas forman alquenos cuando se tratan con bases fuertes. Esta reacción se lleva a cabo en dos etapas, en las que el compuesto diazo intermediario puede ser aislado. La posterior reacción con disolventes próticos o apróticos influye en gran medida en el resultado.

Esta reacción, descrita por William Randall Bamford y Thomas Stevens Stevens,^{181,182} se puede usar para efectuar la transformación global de una cetona a un alqueno. Si un compuesto organolitado se utiliza como la base, la reacción sigue otro mecanismo (reacción de Shapiro), ya que no se forman los intermediarios iones carbenio y carbenos.¹⁸³



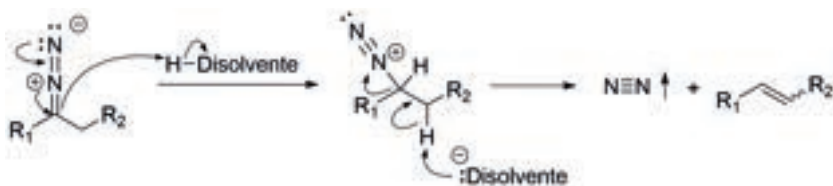
Esquema 6.217 Reacción general para la transformación de Bamford-Stevens.

Mecanismo: el primer paso consiste en la formación del diazo compuesto.



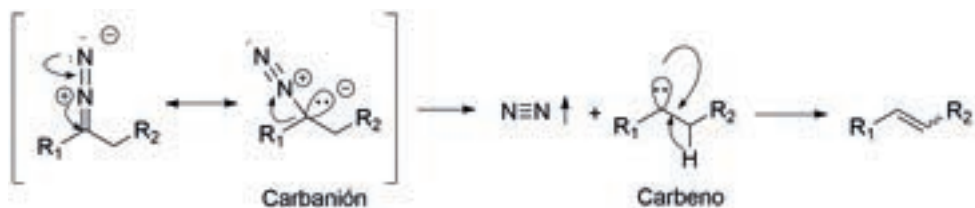
Esquema 6.218 Mecanismo para la reacción de Bamford-Stevens, 1ª parte.

En disolventes próticos, el diazo compuesto primero forma un carbanión por resonancia, que toma un protón del disolvente prótico polar, generando una sal de diazonio, la que se descompone en una molécula de nitrógeno gas, propiciando así la reacción de eliminación de hidrógeno en el carbono β.



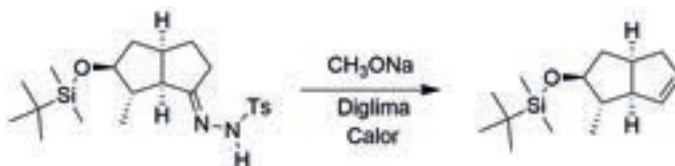
Esquema 6.219 Mecanismo para la reacción de Bamford-Stevens, 2ª parte.

En disolventes apróticos, el diazocompuesto, por resonancia primero forma un carbanión, que por eliminación de una molécula de nitrógeno se descompone en un carbeno y a partir de él se forma el alqueno correspondiente.



Esquema 6.220 Mecanismo para la reacción de Bamford-Stevens en disolventes apróticos, formación de un carbeno como intermediario.

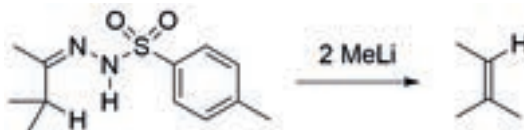
Ejemplo



Esquema 6.221 Ejemplo de la reacción de Bamford-Stevens.

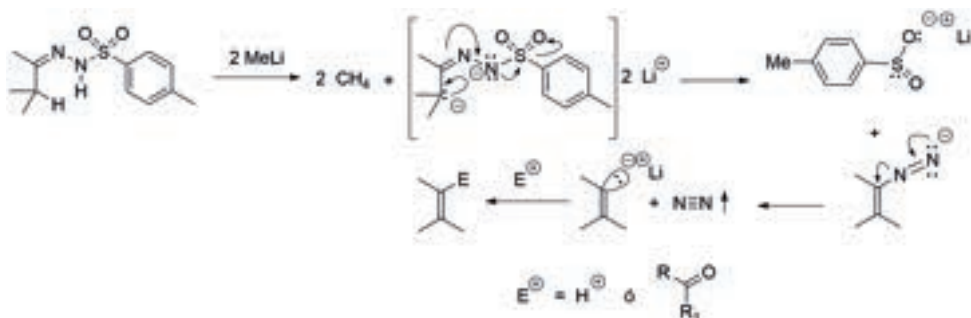
6.3 Reacción de Shapiro

La reacción de Shapiro implica la descomposición de una tosilhidrazona para formar un alqueno. La tosilhidrazona se forma a partir de un aldehído o una cetona, una vez formada, se convierte en un alqueno cuando se trata con dos equivalentes de una base fuerte (organolitiano), pasando a través de un intermediario de hidrazona. Esta reacción fue descubierta por Robert H. Shapiro en 1967.^{184,185}



Esquema 6.222 Reacción general para la transformación de Shapiro.

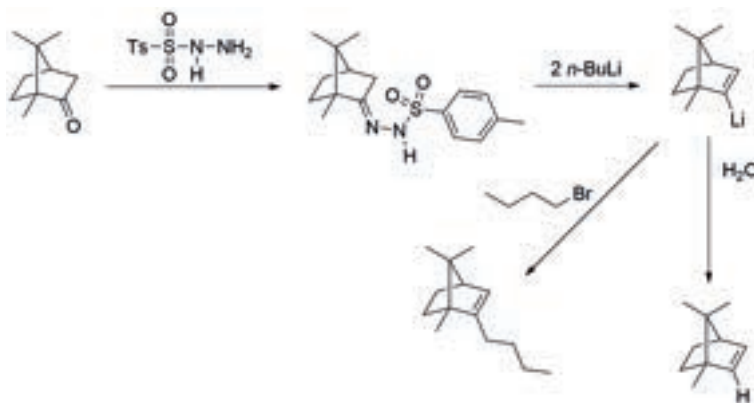
Cambio: si se usan dos equivalentes de una base fuerte.



Esquema 6.223 Mecanismo para la reacción de Shapiro, empleando dos equivalentes de base.

Ejemplo

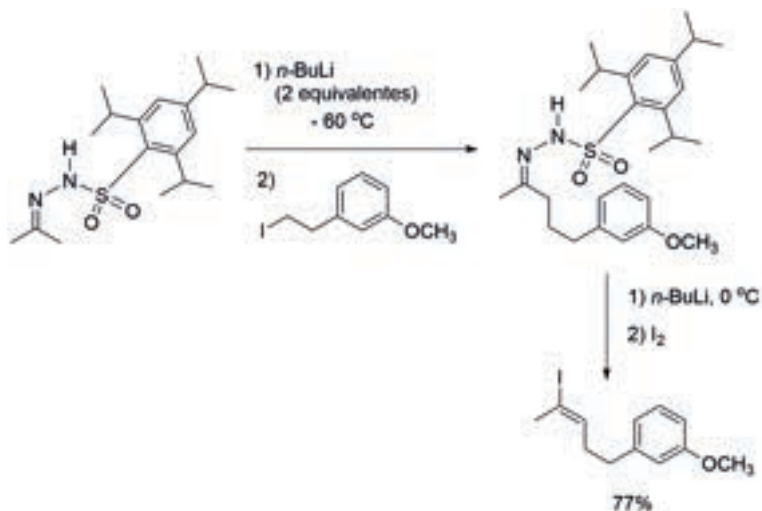
La siguiente secuencia sintética inicia con la reacción de Shapiro sobre el alcanfor para formar la tosilhidrazona correspondiente, la que se hace reaccionar con *n*-butillitio en exceso para formar el vinillitio. Por un lado, sobre este carbanión se adiciona agua para obtener el 2-borneno;^{186,187} por otro, si se adiciona un bromuro de alquilo al vinillitio, se obtiene el alqueno alquilado.^{188,189}



Esquema 6.224 Ejemplo de la reacción de Shapiro.

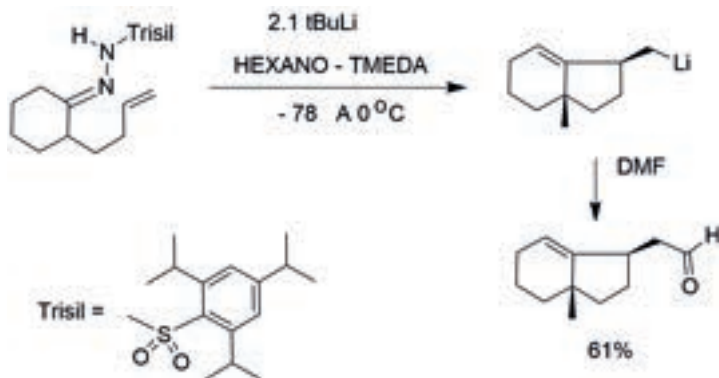
2,4,6-tri-(*iso*-propil)bencensulfonilhidrazonas, trisilhidrazonas

Para evitar la reacción de litiación en el anillo bencénico, se ha descrito el uso de la 2,4,6-tri-(*iso*-propil)bencensulfonilhidrazina para formar las hidrazonas correspondientes.¹⁹⁰



Esquema 6.225 Ejemplo de la reacción de Shapiro, empleando trisilhidrazonas.

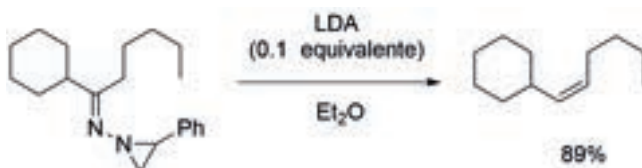
Se ha descrito una metodología para obtener alquilidenciclopentanos litados, los cuales pueden ser atrapados con electrófilos. La estereoselectividad de esta ciclación se ha estudiado para una variedad de derivados. En muchos casos, hay una fuerte tendencia a la formación de uno de los dos posibles diastereoisómeros, lo cual se explica en términos de estado de transición cíclico de cuatro centros. En su forma actual, la reacción está limitada a la formación de anillos de cinco miembros, pero aun así proporciona un complemento útil a las metodologías de ciclación catiónicas y por radicales más comunes.¹⁹¹



Esquema 6.226 Ejemplo de la reacción de Shapiro, empleando trisilhidrazonas para formar aldehidos.

Reacción de Shapiro catalítica

La descomposición de alquililitio sobre arenosulfonilhidrazona (reacción de Shapiro) es, sin duda, uno de los métodos más versátiles para preparar en forma regioselectiva alquenos a través de intermediarios de alquenillitio. Sin embargo, en todos los casos, los procedimientos establecen el uso de cantidades estequiométricas o incluso emplear un exceso de las bases para generar los reactivos alquenillitio. En consecuencia, el desarrollo de un procedimiento catalítico eficiente en la reacción de Shapiro constituye un verdadero desafío en la síntesis orgánica. Se ha descrito el primer ejemplo empleando fenilaziridinilhidrazonas de una cetona, con una cantidad catalítica de amiduros de litio, dando los productos correspondientes con excelentes resultados en regio y estereoselectividad.¹⁹²



Esquema 6.227 Ejemplo de una reacción de Shapiro catalítica.

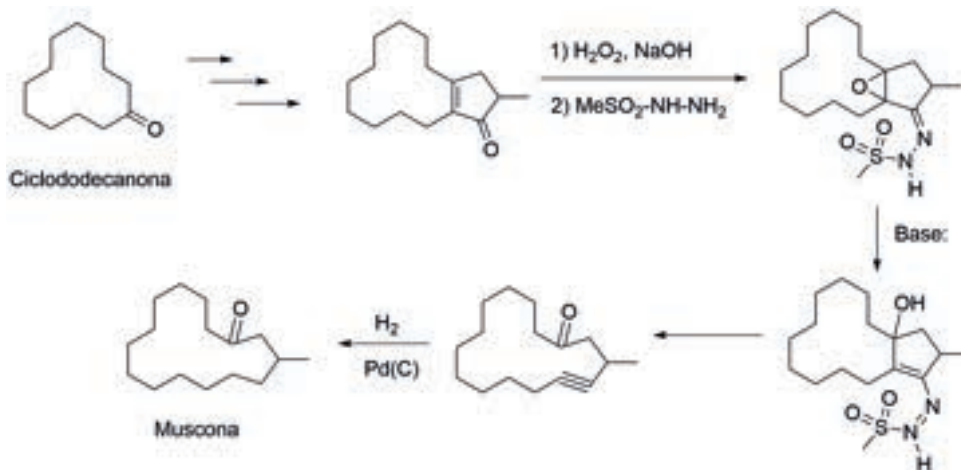
Se ha descrito la ruptura de α -alcoxisilhidrazonas para formar los alenos correspondientes. En cada caso, la tosilhidrazona se hace reaccionar con 2 equivalentes de butillitio en presencia de éter-hexano para dar un alcohol alénico.¹⁹³



Esquema 6.228 Ejemplo de una reacción de Shapiro para formar alenos.

6.4 Reacción de Eschenmoser

Implica la ruptura de una α,β -epoxicetona a través de su tosilhidrazona para formar un alquino y un compuesto carbonílico. Se le conoce como *reacción de Eschenmoser* por el químico suizo Albert Eschenmoser, quien en 1967 la ideó en colaboración con un grupo de investigación industrial bajo la dirección de Günther Ohloff en la Compañía Firmenich, para llevar a cabo la producción de muscona y almizcles macrocíclicos relacionados, de ahí que también se conoce como fragmentación de Eschenmoser-Ohloff.



Esquema 6.229 Ejemplo de la reacción de Eschenmoser.

En el mismo año, Masato Tanabe *et al.*, de SRI International, publicó un artículo que detalla la reacción, de ahí que algunos se refieren a ella como la fragmentación de Eschenmoser-Tanabe.^{194, 195, 196}

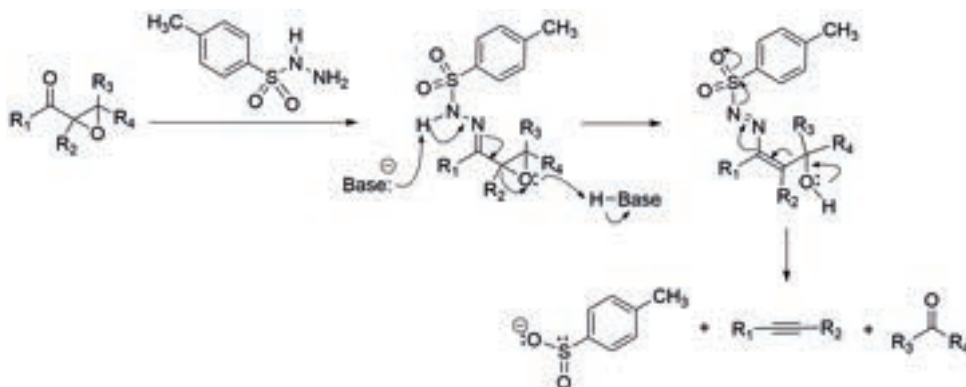
Conoce más en línea:



Escanea el código o haz clic en la dirección <https://bit.ly/2mk8yqJ> donde podrás leer una breve semblanza del químico suizo Albert Eschenmoser,¹⁹⁷ así como ver videos y artículos sobre la cátedra que lleva su nombre.

Mecanismo

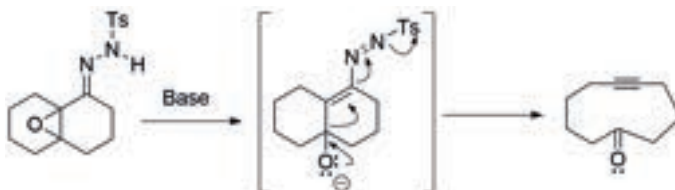
El mecanismo de la reacción de Eschenmoser empieza con la reacción de la α,β -epoxicetona con *para*-toluensulfonilhidrazina para producir la hidrazona correspondiente. Un equilibrio ácido-base forma el alcohol correspondiente, sobre el que ocurre la ruptura de enlaces, para que al final se forme un alquino y un compuesto carbonílico. Las bases que se han empleado para llevar a cabo la transformación de la hidrazona al alcohol alílico son: piridina, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o inclusive sílica gel.



Esquema 6.230 Mecanismo de reacción para la transformación de Eschenmoser.

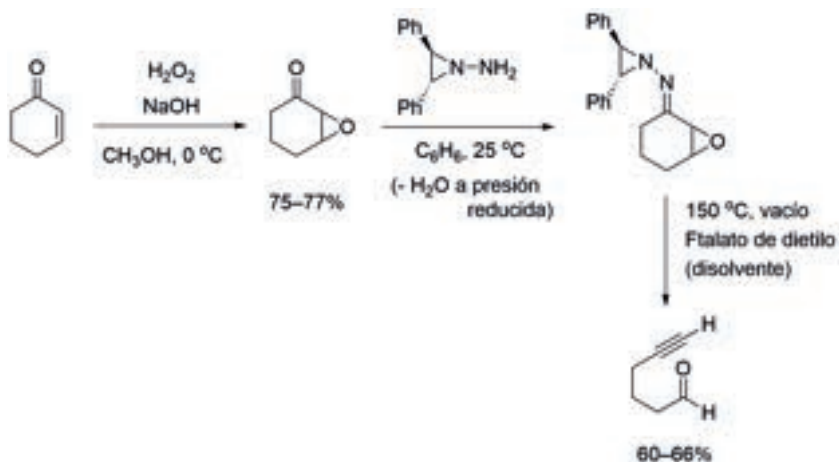
Ejemplos

Eschenmoser reportó un método para obtener cetonas cíclicas como la 5-ciclododecin-1-ona.¹⁹⁸



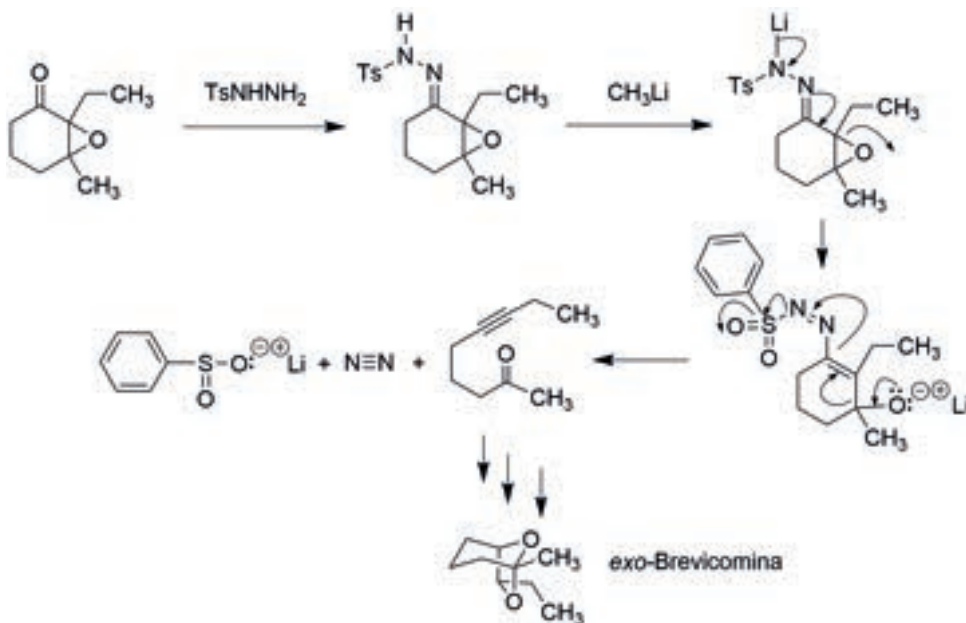
Esquema 6.231 Ejemplo de la reacción de Eschenmoser para obtener cetonas cíclicas.

El grupo de Eschenmoser hizo uso de la *trans*-1-amino-2,3-difenilaziridina, para formar la hidrazona correspondiente, empleando un azeótropo de benceno para eliminar el agua de la reacción. La apertura de la hidrazona empleando como disolvente el ftalato de dietilo, permitió obtener el 5-Hexinal.¹⁹⁹



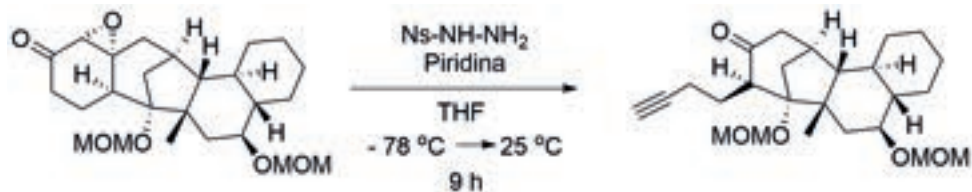
Esquema 6.232 Ejemplo de la reacción de Eschenmoser para obtener alquínil aldehído.

En 1968 se determinó la estructura de la *exo*-brevicomina, el atrayente sexual del escarabajo *Dendroctonus* del pino occidental. A continuación, se muestra una parte de la síntesis total, que hace uso de una enona como materia prima, que ya posee los nueve carbonos del esqueleto brevicomina. Puesto que la materia prima es relativamente barata y ya que cada paso procede con buenos rendimientos, la secuencia descrita debería proporcionar una solución económica y altamente estereoselectiva para obtener la *exo*-brevicomina. Como se puede observar en el esquema, se forma como intermediario clave la 6-nonin-2-ona, que sirvió para obtener la *exo*-brevicomina.²⁰⁰



Esquema 6.233 Ejemplo de la reacción de Eschenmoser, para obtener una alquinilcetona, intermediaria en la síntesis total de la *exo*-brevicomina.

El alcaloide GB 13, se aisló del árbol *Galbulimima belgraveana*, el cual es una planta alucinógena que se encuentra en la selva norte de Nueva Guinea, Australia y Malasia. En una parte de la síntesis del alcaloide se llevó a cabo una reacción de fragmentación de Eschenmoser, como se puede ver en la siguiente reacción:²⁰¹





Esquema 6.234 Ejemplo de la reacción de Eschenmoser, para obtener una alquínilcetona, intermediaria en la síntesis total del alcaloide GB 13.

ESPECTROSCOPIA

1. IR


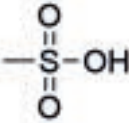
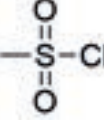
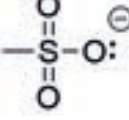
En la espectroscopia de infrarrojo,²⁰² los derivados de los compuestos de azufre presentan las siguientes regiones de absorción, las cuales son características para este grupo funcional, con lo que se pueden identificar con facilidad (ver **Tabla 6.31**):

Tabla 6.31 Regiones de absorción en el IR de compuestos de azufre.

Compuesto	Enlace	Número de onda (cm^{-1})
Tioles	—S—H	2550-2600
Tioésteres	—S—O—R	700-900
Disulfuro	—S—S—	500-540
Tiocarbonilo		1050-1200
Sulfóxido		1030-1060

Continúa en la página siguiente

Tabla 6.31 Regiones de absorción en el IR de compuestos de azufre.
(Continúa)

Sulfona		1325± 25; 1140± 20
Ácido sulfónico		1345
Cloruro de sulfonilo		1365± 5; 1180± 10
Sulfato		1350-1450

2. RMN-¹H

En la **Tabla 6.32**, se muestran los desplazamientos químicos del H-S-C de grupos tioles unidos a dos tipos de carbono diferentes (de un alcano o un anillo aromático), o bien, de un hidrógeno unido al carbono (de un alcano o un anillo aromático) y éste a su vez al átomo de S (H-C-S). En los casos de los C de un alcano, los H se encuentran más protegidos con respecto a los C de un anillo aromático.

Tabla 6.32 Desplazamientos químicos (ppm) característicos de un tiol.

Tipo de tiol	δ (ppm)	J (Hz)
C-S-H C = Alquilo	1.0–2.0 ppm	Constante de acoplamiento vecinal 5–9
C-S-H C = Aromo	2.0–4.0 ppm	
$\begin{array}{c} \\ \text{---C---S---} \\ \\ \text{H} \end{array}$ C = Alquilo	2.0–3.2 ppm	
$\begin{array}{c} \\ \text{---C---S---} \\ \\ \text{H} \end{array}$ C = Aromo	7.0–7.5 ppm	

En la siguiente figura se muestran las señales características en espectroscopía de RMN- ^1H (los valores mostrados son en δ (ppm), TMS (referencia interna)), de grupos metilo unidos a diferentes grupos funcionales. Los grupos metilo más desprotegidos son los que se encuentran en un grupo éter. Comparando los grupos metilos en un grupo tioéter, éstos se encuentran menos desprotegidos ($\delta = 2.12$ ppm), resultando el mismo desplazamiento que los metilos de una trietilamina. Los hidrógenos de los grupos metilo unidos a un grupo carbonilo se encuentran un poco más protegidos ($\delta = 2.16$ ppm) que los hidrógenos de los grupos metilo del tioéter. Finalmente, si se comparan con los hidrógenos de grupos metilo unidos a carbonos sp^2 de un enlace doble ($\delta = 1.64$ ppm), los del tioéter se encuentran más desprotegidos.²⁰³

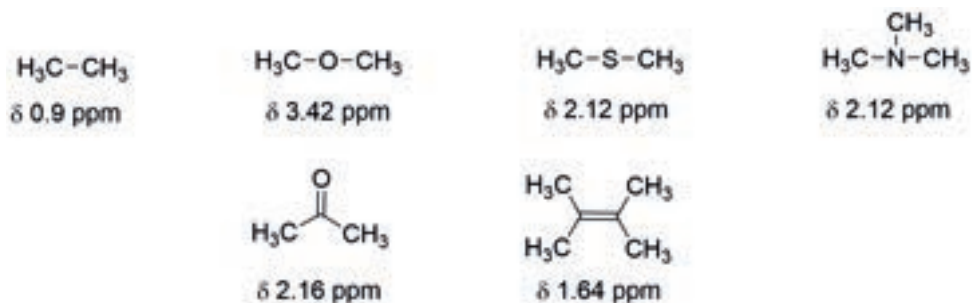
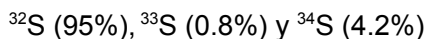


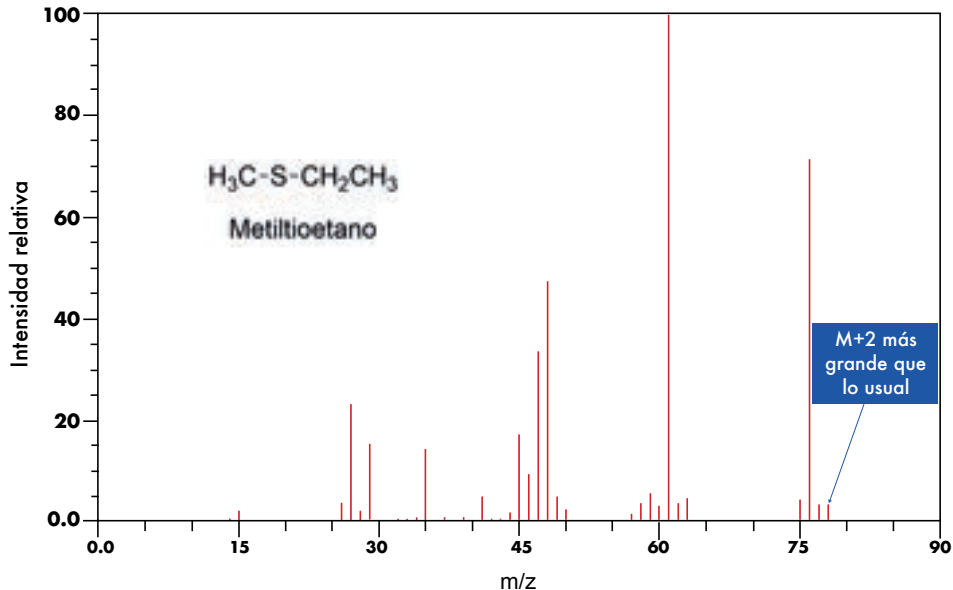
Figura 6.50 Desplazamientos químicos (δ , ppm), de grupos metilo en diversos grupos funcionales.

3. MS. Espectrometría de masas

El azufre tiene tres isótopos:



En el siguiente espectro del sulfuro de etilmetilo (metiltioetano), se observa un pico $M+2$ (4%) más grande que lo usual en los espectros de otros compuestos orgánicos.



Espectro 6.1 Espectro de masas del metiltioetano.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) <https://es.wikipedia.org/wiki/Cisteína>
<http://www.3rd1000.com/chem301/chem301x.htm>
- 2) https://es.wikipedia.org/wiki/S-Adenosil_metionina
- 3) <https://en.wikipedia.org/wiki/Glutathione>
- 4) https://en.wikipedia.org/wiki/Grapefruit_mercaptan
- 5) <http://users.humboldt.edu/wfwood/chemofskunkspray.html>
- 6) Nwachukwu, I.D.; Slusarenko, A.J.; Gruhlke, M.C.; *Nat. Prod. Commun.*, **2012**, 7, 395-400.
- 7) <http://naturallynaturals.blogspot.mx/2015/02/is-keratin-good-for-our-natural-hair.html>
- 8) <http://www.hairtransplantmentor.com/what-is-keratin>
- 9) <https://www.nerdwallet.com/blog/health/2015/06/26/top-selling-drugs-in-america>
- 10) <http://www.medicamentos.com.mx/dochtm/20281.html>
- 11) <https://www.diagnosia.com/es/medicamento/plavix-75-mg-comprimidos-recubiertos-con-pelicula>
- 12) <https://es.wikipedia.org/wiki/Quetiapina>
- 13) <https://www.drugs.com/advair.html>
- 14) <https://www.diagnosia.com/es/medicamento/actos-30-mg-comprimidos.155180>
- 15) <https://es.wikipedia.org/wiki/Montelukast>
- 16) <https://en.wikipedia.org/wiki/Lansoprazole>
- 17) <https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/special2.html>
- 18) <https://quimica.unam.mx/wp-content/uploads/2017/03/1506qorganicatres.pdf>

- 19) <https://en.wikipedia.org/wiki/Furan-2-ylmethanethiol>
- 20) <https://en.wikipedia.org/wiki/Methanethiol>
- 21) https://en.wikipedia.org/wiki/Natural_gas#/media/File:Chuhuo.jpg
- 22) http://www.thecuttingedgegenews.com/uploads/cmimg_75504.jpg
- 23) <http://i.huffpost.com/gen/1417308/images/o-NATURAL-GAS-facebook.jpg>
- 24) <http://www.saplinglearning.com/media/loudon/loudon5ech08sec06.pdf>
- 25) Biswal, H.S.; Shirhatti, P.R.; Wategaonkar, S.; *J. Phys. Chem. A*, **2010**, Jul 8, *114*, 6944-6955.
http://www.wiredchemist.com/chemistry/data/bond_energies_lengths.html
- 26) <https://en.wikipedia.org/wiki/Thiol>
- 27) Koval, I.V.; *Russian Chemical Reviews*, **1993**, *62*, 769-786
- 28) Roberts, J.S.; "Thiols", in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 1997, Wiley-VCH, Weinheim. doi:10.1002/0471238961.2008091518150205.a01.
- 29) Eibeck, R.I.; *Inorg. Synth.*, **1963**, *7*, 128-31.
- 30) Speziale, J.A.; *Org. Synth.*, **1950**, *30*, 35.
- 31) Kofod, H.; *Org. Synth.*, **1955**, *35*, 66.
- 32) Gerber, R.E.; Hasbun, C.; Dubenko, L.G.; King M.F.; Bierer, D.E.; *Org. Synth.*, **2000**, *77*, 186.
- 33) https://en.wikipedia.org/wiki/Potassium_ethyl_xanthate
- 34) Distler, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 544-553
- 35) https://de.wikipedia.org/wiki/Hans_Bunte#/media/File:Hans_Bunte.jpg
- 36) Ellingboe, E.K.; *Org. Synth.*, **1951**, *31*, 105
- 37) Leleu, S.; Penhoat, M.; Bouet, A.; Dupas, G.; Papamicaël, C.; Marsais, F.; Levacher, V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15668-15669
- 38) Jones, E.; Moodie, I.M.; *Org. Synth.*, **1970**, *50*, 104
<http://www.adichemistry.com/organic/organicreagents/grignard/grignard-reagent-reaction-1.html>

- 39) Tarbell, D.S.; Fukushima, D.K.; *Org. Synth.*, **1947**, 27, 81.
- 40) Sternbach, D.D.; Ensinger, C.L.; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2725-2736.
- 41) Adams, R.; Marvel, C.S.; *Org. Synth.*, **1921**, 1, 71.
- 42) Caesar, P.D.; *Org. Synth.*, **1953**, 33, 47.
- 43) Koval, I.V.; *Russ. Chem. Rev.*, **1994**, 63 735.
- 44) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/047084289X.rs067>
- 45) Salvatore, R.N.; Smith, R.A.; Nischwitz, A.K.; Gavinb, T.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8931-8935.
- 46) Buter, J.; Kellogg, R.M.; *Org. Synth.*, **1987**, 65, 150.
- 47) Jones, E.; Moodie, I.M.; *Org. Synth.*, **1970**, 50, 75.
- 48) Landini, D.; Rolla, F.; *Org. Synth.*, **1978**, 58, 143.
- 49) Itoh, T.; Mase, T.; *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4587-4590.
- 50) <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/buchwald-hartwig-reaction.shtml>
- 51) Clayden, J.; McLellan, P.; *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 582-595.
- 52) Wang, K.; Li, J.; Degterev, A.; Hsu, E.; Yuan, J.; Yuan, C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 1455-1465.
- 53) Dodge, J.A.; Stocksdales, M.G.; Fahey, K.J.; Jones D.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 739-741.
- 54) Magano, J.; Chen, M.H.; Clark, J.D.; Nussbaumer, T.; *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 7103-7105.
- 55) Chu, C.M.; Huang, W.J.; Lu, C.; Wu, P.; Liu, J.T.; Yao, C.F.; *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7375-7380.
- 56) Lei, Y.; Xian, X.; Minghua, X.; *Synlett*, **2006**, 423-426.
- 57) Sato, K.; Hyodo, M.; Aoki, M.; Zheng, X-Q.; Noyori, R.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2469-2476.
- 58) Pitchen, P.; Kagan, H.B.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1049-1052.

- 59) Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M.N.; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 8188-8193
- 60) Finn, M.G.; Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 113–126.
- 61) Snyder, S.A.; Treitler, D.S.; *Org. Synth.*, **2011**, *88*, 54-69.
- 62) DeBose, J.L.; Lema, S.C.; Nevitt, G.A.; *Science*, **2008**, *319*(5868), 1356.
- 63) <https://en.wikipedia.org/wiki/Dimethylsulfonylpropionate>
- 64) Whitham, G.H.; *Organosulfur Chemistry*, (Oxford Chemistry Primers, Book 33), Oxford University Press, 53-55, **1995**.
- 65) <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/corey-chaykovsky-reaction.shtml>
- 66) Chandrasekhar, S.; Narasimulu, Ch.; Jagadeshwar, V.; Reddy, K.V.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3629-3630.
- 67) https://en.wikipedia.org/wiki/2,3-sigmatropic_rearrangement
- 68) Cere, V.; Paolucci, C.; Pollicino, S.; Sandri, E.; Fava, A.; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4826-4831.
- 69) https://en.wikipedia.org/wiki/Sommelet%E2%80%93Hauser_rearrangement
- 70) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118695692.ch3/summary>
- 71) https://en.wikipedia.org/wiki/Stevens_rearrangement
- 72) Ellis-Holder, K.K.; Peppers, B.P.; Kovalevsky, A.Y.; Diver, S.T.; *Org. Lett.*; **2006**; *8*, 2511-2514
- 73) Moffatt, G.; en el capítulo *Oxidation*, vol. 2, R.L. Augustine, D.J. Trecker, Eds. (Dekker, New York, **1971**) pp 1-64.
- 74) Pfitzner, K.E.; Moffatt, J.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3027-3028.
Moffatt, J.G.; *Org. Synth.*, **1967**, *47*, 25.
- 75) Omura, K.; Swern, D.; *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1651.
- 76) Mancuso, A.J.; Huang, S.-L.; Swern, D.; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2480-2482.

- 77) Mancuso, A.J.; Brownfain, D.S.; Swern, D.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4148-4150.
- 78) Ohsugi, S.-I.; Nishide, K.; Oono, K.; Okuyama, K.; Fudesaka, M.; Kodama, S.; Node, M.; *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8393-8398.
- 79) Crich, D.; Neelamkavil, S.; *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3865-3870.
- 80) Pummerer, R; *Chemische Berichte*, **1909**, *42*, 2282-2291.
- 81) Pummerer, R; *Chemische Berichte*, **1910**, *43*, 1401-1412.
- 82) https://en.wikipedia.org/wiki/Pummerer_rearrangement#/media/File:Pummerer_Rea-rrangement_Scheme.png.
- 83) http://www.sevmexico.com/gestor/grupos/categorias/productos/images/215_gr.jpg
- 84) http://www.ub.edu/talq/sites/default/files/12-12_cas.jpg
- 85) Corey, E.J.; Seebach, D.; *Org. Synth.*, **1970**, *50*, 72.
- 86) Seebach, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1979**, *18*, 239-258
- 87) Gröbel B.T., Seebach, D.; **Synthesis (Stuttg)**, **1977**, *6*, 357-402.
- 88) Seebach, D.; Corey, E.J.; *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 231-237.
- 89) <http://marmacs.org/2005/graf/seebach.jpg>
- 90) <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a2/E.J.Coreyx240.jpg>
- 91) Katritzky, A.R.; Kirichenko, K.; *ARKIVOC*, **2006**(iv), 119-151.
- 92) <http://www.orgmech.co.uk/mechbyyear.php?Year=Second&Num=304>
- 93) Krishnaveni, N.S.; Surendra, K.; Nageswar, Y.V.D.; Rao, K.R.; *Synthesis*, **2003**, 2295-2297.
- 94) <https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclodextrin>
- 95) <http://www.organic-chemistry.org/abstracts/literature/258.shtm>
- 96) Nicolau, K.C.; Mathison, C.J.N.; Montagnon, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5192-5201.

- 97) Cohen T.; Ruffner, R.J.; Shull, D.W.; Fogel, E.R.; Falck, J.R.; *Org. Synth.*, **1979**, 59, 202.
- 98) Stütz, P.; Stadler, P.A.; *Org. Synth.*, **1977**, 56, 8.
- 99) Wilson, S.R.; Georgiadis, G.M.; *Org. Synth.*, **1983**, 61, 74.
- 100) Wilson, S.R.; Georgiadis, G.M.; Khatri, H.N.; Bartmess, J.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3577.
- 101) Rautenstrauch, V.; *Helv. Chim. Acta*, **1974**, 57, 496.
- 102) Ohno, A.; Yamabe, T.; Nagata, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, 48, 3718.
- 103) https://en.wikipedia.org/wiki/Murray_Raney
- 104) US Patent 1628190, issued 1927-05-10.
- 105) <https://11452-presscdn-0-51-pagely.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2011/09/raney-nickel.png>
- 106) Mosettig, E.; Mazingo, R.; *Org. React.*, **2011**, 4, 362-377.
- 107) Carey, F.A.; Sundberg, R.J.; *Advanced Organic Chemistry: Reactions and synthesis*. Ed. Springer. pp. 452-454, 2007. ISBN 9780387683508
- 108) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; *Organic Chemistry* (2 ed.). Oxford University Press. **2012**. ISBN 9780199270293.
- 109) <https://www.studyblue.com/notes/note/n/organic-mechanisms/deck/10764238>
- 110) Geerdink, D.; Buter, J.; van Beek, T.A.; Minnaard, A.J.; *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, 10, 761-766.
- 111) Rentner, J.; Kljajic, M.; Offner, L.; Breinbauer, R.; *Tetrahedron*, **2014**, 70, 8983-9027.
- 112) <https://en.wikipedia.org/wiki/Allicin>
- 113) León, C.F.; *Revista de la Sociedad Química de México*, **1985**, 29, 128-130.
- 114) <https://en.wikipedia.org/wiki/Esomeprazole>
- 115) <https://en.wikipedia.org/wiki/Armodafinil>

- 116) Kagan, H.B.; *Asymmetric Synthesis of Chiral Sulfoxides* in Toru, T.; and Bolm, C.; *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*. Copyright 6 2008 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim ISBN: 978-3-527-31854-4. (https://application.wiley-vch.de/books/sample/3527318542_c01.pdf).
- 117) <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/sharpless-epoxidation.shtm>
- 118) https://en.wikipedia.org/wiki/Sharpless_epoxidation
- 119) Faragher, R.J.; Shkoor, M.Gh.; Luska, K.L.; Schwan, A.L.; *Can. J. Chem.*, **2015**, *93*, 37-43.
- 120) Shaabania, A.; Mirzaeia, P.; Naderia, S.; Leeb, D.G.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11415-11420.
- 121) Bahrami, K.; Khodaei, M.M.; Karimi, A.; *Synthesis*, **2008**, 2543-2546.
- 122) Jang, Y.; Kim, K.T.; Jeon, H.B.; *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 6328-6331.
- 123) Emerson, D.W.; Craig, A.P.; Potts, I.W.; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 102-105.
- 124) Rayner, D.R.; Miller, E.G.; Bickar, P.; Gordon, A.J.; Mislow, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3138-3139.
- 125) Evans, D.A.; Andrews, G.C.; *Acc. Chem. Res.*, **1974**, *7*, 147-155.
- 126) Kürti, L.; Czakó, B.; *Strategic applications of named reactions in Organic Synthesis*. Ed. Elsevier. p. 292-293. (2005). ISBN 9780124297852.
- 127) Posner, G.H.; *Acc. Chem Res.*, **1987**, *20*, 72-78.
- 128) Iwata, C.; Fujita, M.; Hattori, K.; Uchide, S.; Imanishi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2221-2224.
- 129) Carreno, M.C; *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 1717-1760.
- 130) <https://es.wikipedia.org/wiki/Dapsone>
- 131) Wolff, R.R.; Basava, V.; Giuliano, R.M.; Boyko, W.J.; Schauble, H.; *Can. J. Chem.*, **2006**, *84*, 667-675.
- 132) Harwood, L. M.; Julia, M.; Le Thuillier, G.; *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2483-2487.

- 133) Back, T.G.; Collins, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2213-2214.
- 134) <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/ce/Tansy.jpg/800px-Tansy.jpg>
- 135) Schatz, P.F.; *J. Chem. Educ.*, **1978**, *55*, 468-470.
- 136) https://en.wikipedia.org/wiki/Ramberg%E2%80%93B%C3%A4cklund_reaction
- 137) <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/ramberg-baecklund-reaction.shtm>
- 138) Li, Z.S.; Wang, W.M.; Lu, W.; Niu, C.W.; Li, Y.H.; Li, Z.M.; Wang, J.G., *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 3723-3727.
- 139) Tupper, D.E.; Pullar, I.A.; Clemens, J.A.; Fairhurst, J.; Risius, F.C.; Timms, G.H.; Wedley, S.; *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 912-918.
- 140) Goodman, L.; Kharasch, N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 6541-6546.
- 141) Gupta, V.; Carroll, K.S.; *Biochimica et Biophysica Acta*, **2014**, *1840*, 847-875.
- 142) Zyk, N.V.; GavriloVA, A.Y.; Mukhina, O.A.; Bondarenko, O.B.; Zefirov, N.S.; *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2006**, *42*, 1856-1857.
- 143) Rayner, D.R.; Miller, E.G.; Bickart, P.; Gordon, A.J.; MislOW, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3138-3139.
- 144) Reich, H.; Wollowitz, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 7051-7059.
- 145) <http://reag.paperplane.io/00000131.htm>.
- 146) https://www.researchgate.net/figure/241687994_fig1_Fig-1-General-scheme-for-the-addition-of-sulfenyl-halides-to-alkenes
- 147) Masaki, Y.; Hashimoto, K.; Sakuma, K.; Kaji, K.; *Chem. Commun.*, **1979**, 855.
- 148) Masaki, Y.; Hashimoto, K.; Kaji, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4539, 5123.
- 149) Masaki, Y.; Hashimoto, K.; Kaji, K.; *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3481.
- 150) Masaki, Y.; Hashimoto, K.; Sakuma, K.; Kaji, K. *Perkin Trans.*, **1984**, 1289.
- 151) Masaki, Y.; Sakuma, K.; Kaji, K.; *Chem. Lett.*, **1979**, 1235.

- 152) LoPachin, R.M.; Gavin, T.; De Caprio, A.; Barber, D.; *Chem. Res. Toxicol.*, **2012**, *25*, 239-251.
- 153) <https://en.wikipedia.org/wiki/Taurine>
- 154) https://es.wikipedia.org/wiki/Coenzima_M
- 155) Vivian, D.L.; Reid, E.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, *57*, 2559-2560
- 156) <https://www.chemguide.co.uk/mechanisms/esub/sulphonation.html>
- 157) <http://www.bib.uia.mx/gsdI/docdig/didactic/IngCienciasQuimicas/lqoa011.pdf>
- 158) https://en.wikipedia.org/wiki/Linear_alkylbenzene
- 159) Fuji, K.; Node, M.; Terada, S.; Murata, M.; Nagasawa, H.; Taga, T.; Machida, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6404-6406.
- 160) Nicolaou, K.C.; Chakraborty, T.K.; Daines, R.A.; Simpkins, N.S.; *Chem. Comm.*, **1986**, 413.
- 161) <http://chemistry.stackexchange.com/questions/27437/chlorosulfonation-mechanism>
- 162) https://en.wikipedia.org/wiki/Carl_Schotten
- 163) https://es.wikipedia.org/wiki/Eugen_Baumann
- 164) <http://chem.wisc.edu/deptfiles/genchem/Chm346/pdfs/A00.Sulfanilamideexptpdf.pdf161>
- 165) <http://www.kumc.edu/dc/pc/hinsberg.jpg>
- 166) Shriner, R.L.; Fuson, R.C.; Curtin, D.Y.; The systematic identification of organic compounds 4th ed. by John Wiley & Sons, Inc., New York, 1956.
- 167) Gambill, C.R.; Roberts, T.D.; Shechter, H.; *J. Chem. Educ.*, **1972**, *49*, 287-291.
- 168) <https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/virttxtjml/amine1.htm>
- 169) https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1f/Ira_Remsen.jpg

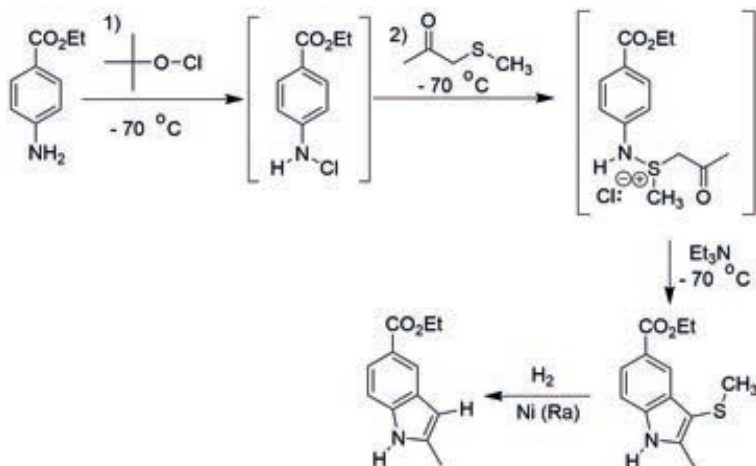
- 170) https://s3-us-west-2.amazonaws.com/find-a-grave-prod/photos/2012/156/91380180_133892609502.gif
- 171) Fahlberg, C.; Remsen, I.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1879**, 12, 469-473.
- 172) http://monsanto.unveiled.info/products/aspartme_files/Synthesis.jpg
- 173) <https://en.wikipedia.org/wiki/Saccharin>
- 174) Gert-Wolfhard von Rymon Lipinski, "Sweeteners", *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Weinheim: Wiley-VCH, 2005. doi:10.1002/14356007.a26_023)
- 175) http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/p_hazel/synthesis2.html
- 176) [https://en.wikipedia.org/wiki/Sulfonamide_\(medicine\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Sulfonamide_(medicine))
- 177) https://es.wikipedia.org/wiki/Gerhard_Domagk#/media/File:Gerhard_Domagk_nobel.jpg
- 178) https://es.wikipedia.org/wiki/Daniel_Bovet#/media/File:Daniel_Bovet_nobel.jpg
- 179) https://en.wikipedia.org/wiki/Elixir_sulfanilamide
- 180) <http://courses.chem.psu.edu/chem36/SynFa06Web/Expt146.pdf>
- 181) Bamford, W.R.; Stevens, T.S; *Journal of the Chemical Society*, **1952**, 4735
- 182) <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/bamford-stevens-reaction.shtm>
- 183) Shapiro, R.H.; Marsha, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5734-5735.
- 184) Shapiro, R.H.; *Organic Reactions*, 1976, 23, 405-507.
- 185) Dlington, R.M.; Barret, A.G.M.; *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, 55.
- 186) Shapiro, R.H.; Duncan, J.H.; *Org. Synth.*, **1988**, 6, 72.
- 187) Shapiro, R.H.; Duncan, J.H.; *Org. Synth.*, **1971**, 51, 66.
- 188) Shapiro, R.H.; Duncan, J.H.; *Org. Synth.*, **1990**, 7, 77.
- 189) Shapiro, R.H.; Duncan, J.H.; *Org. Synth.*, **1983**, 61, 141.

- 190) Corey, E.J.; Lee, J.; Roberts, B.E.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8919.
- 191) Chamberlin, A.R.; Bloom, S.H.; Cervini, L.A.; Fotsch, C.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4788-4796.
- 192) Maruoka, K.; Oishi, M.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2289-2290.
- 193) Foster, A.M.; Agosta, W.C.; *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 61-63.
- 194) Eschenmoser, A.; Felix, D.; Ohloff, G.; *Helvetica Chimica Acta*, **1967**, *50*, 708-713.
- 195) Schreiber, J.; Felix, D.; Eschenmoser, A.; Winter, M.; Gautschi, F.; Schulte-Elte, K.H.; Sundt, E.; Ohloff, G.; Kalovoda, J.; Kaufmann, H.; Wieland, P.; Anner, G.; *Helv. Chim. Acta*, **1967**, *50*, 2101-2108.
- 196) Tanabe, M.; Crowe D.F.; Dehn, R.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 3943-3946.
- 197) https://en.wikipedia.org/wiki/Albert_Eschenmoser#/media/File:Albert_Eschenmoser.jpg
- 198) Eschenmoser, A.; Felix, D.; Ohloff, G., *Helv. Chim. Acta*, **1967**, *50*, 70.
- 199) Felix, D.; Wintner, C.; Eschenmoser, A.; *Org. Synth.*, **1976**, *55*, 52.
- 200) Kocienski, P.J.; Ostrow, R.W.; *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 398-400.
- 201) Mander, L.N.; McLachlan, M.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2400-2401.
- 202) <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/37659.pdf>
- 203) Pretsch, E.; Buhlmann, P.; Badertscher, M.; *Structure Determination of Organic Compounds Tables of Spectral Data*, Fourth Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg (**2009**).
- 204) <http://webbook.nist.gov/chemistry>

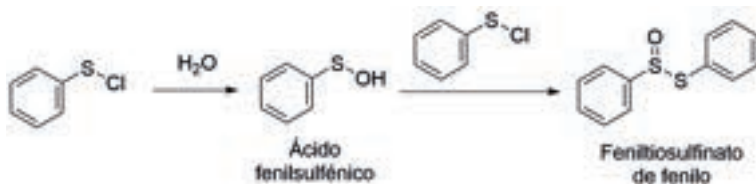
PROBLEMAS

COMPUESTOS CON AZUFRE

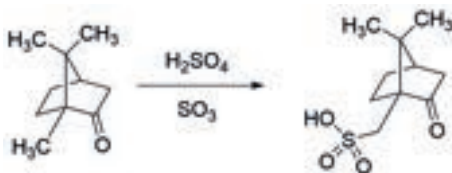
1. Proponga mecanismos razonables que expliquen cada una de las siguientes reacciones.



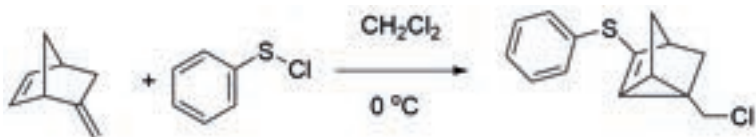
2. Proponga un mecanismo razonable para las siguientes reacciones:



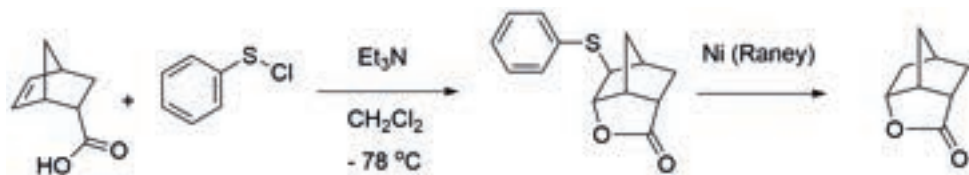
3. Proponga un mecanismo razonable para la siguiente reacción:



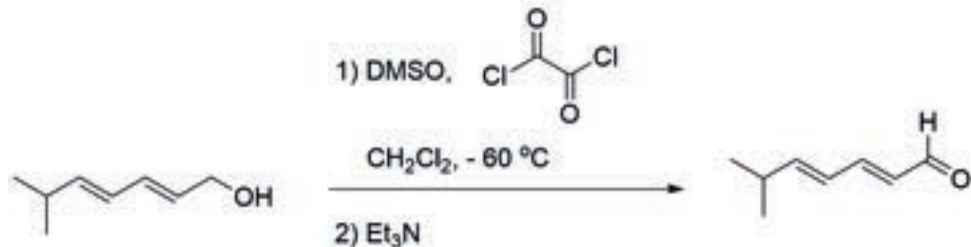
4. Proponga un mecanismo razonable para la siguiente reacción:



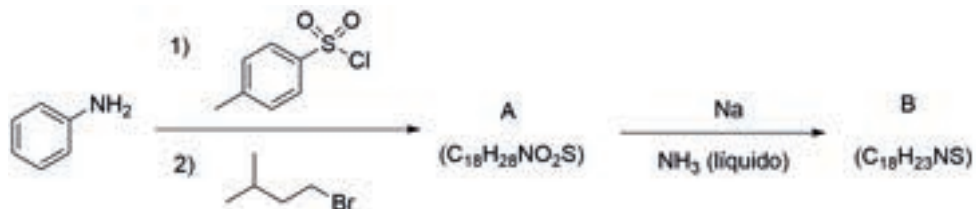
5. Proponga un mecanismo razonable para la siguiente reacción:



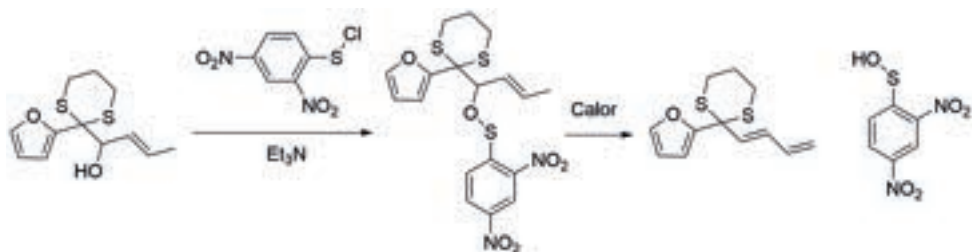
6. Proponga un mecanismo razonable para la siguiente reacción:



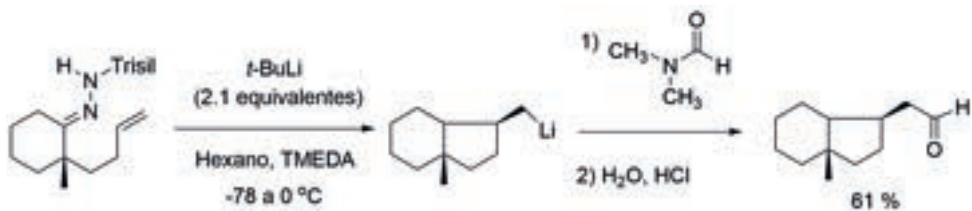
7. Considere la siguiente secuencia de reacciones, a través de las cuales se ilustran diferentes propiedades de los ácidos arilsulfónicos. Dé usted las estructuras de los compuestos A y B:



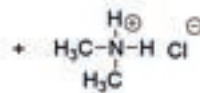
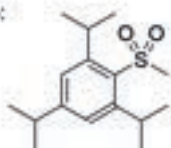
8. Proponga mecanismos razonables para las siguientes reacciones:



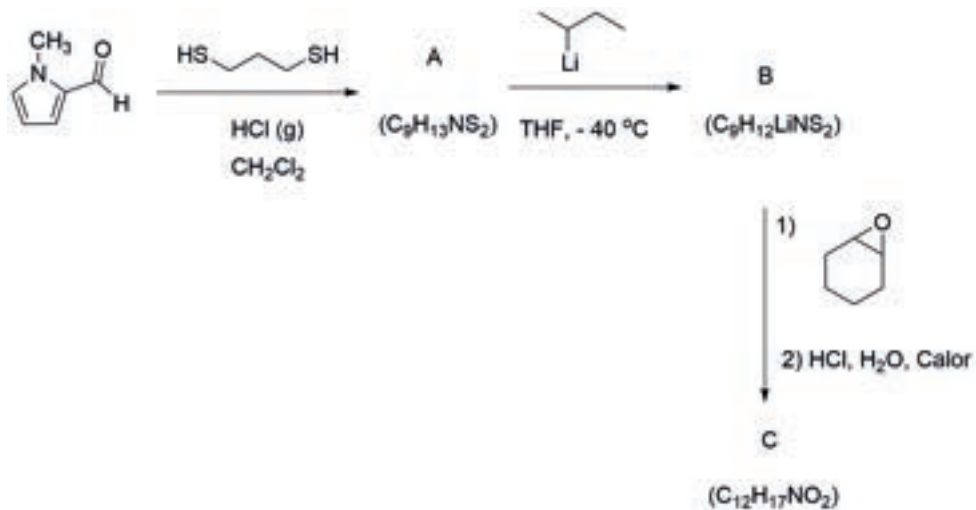
9. Proponga mecanismos razonables para las siguientes reacciones:



Trisilo:



10. Complete usted la siguiente secuencia sintética:

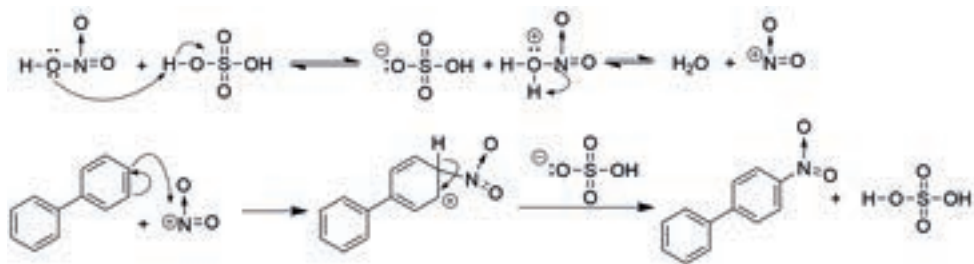


RESPUESTAS

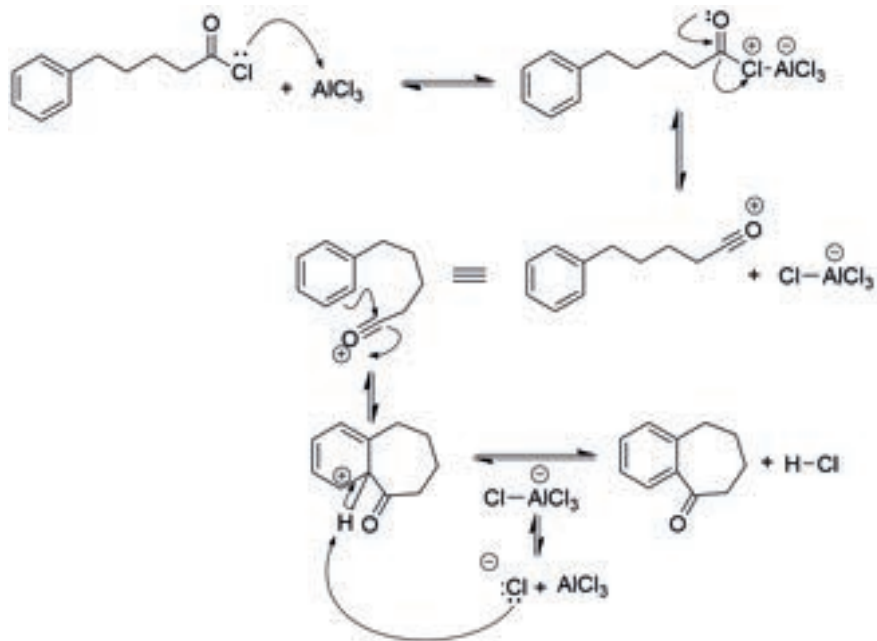
SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA (S_EAr)

1. Paso c)

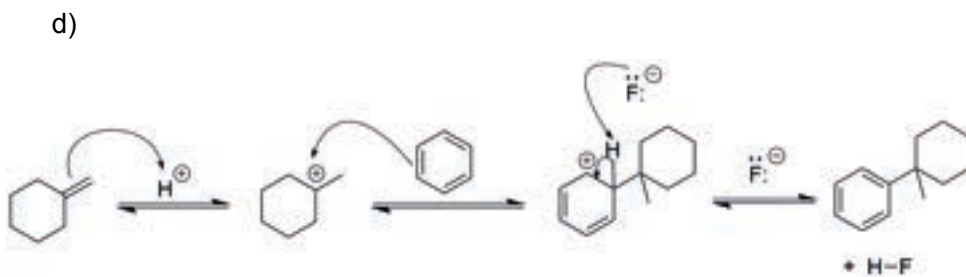
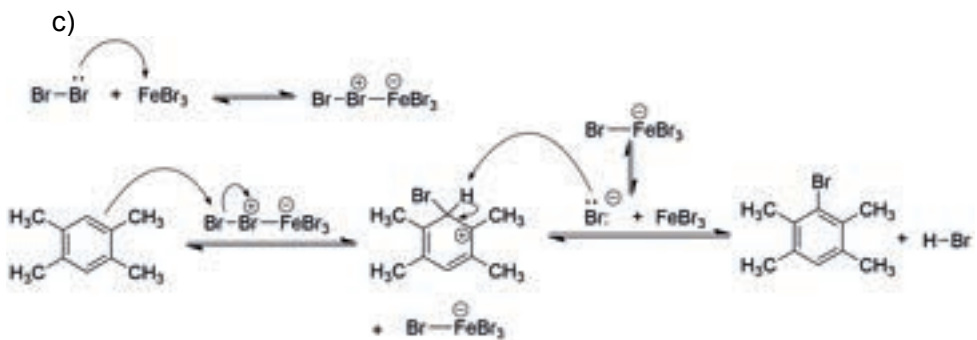
2. a)



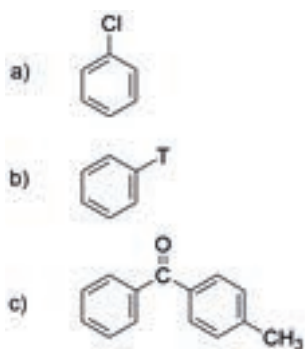
b)



2. Continuación

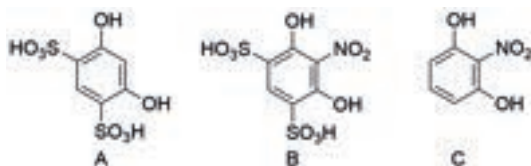


3.



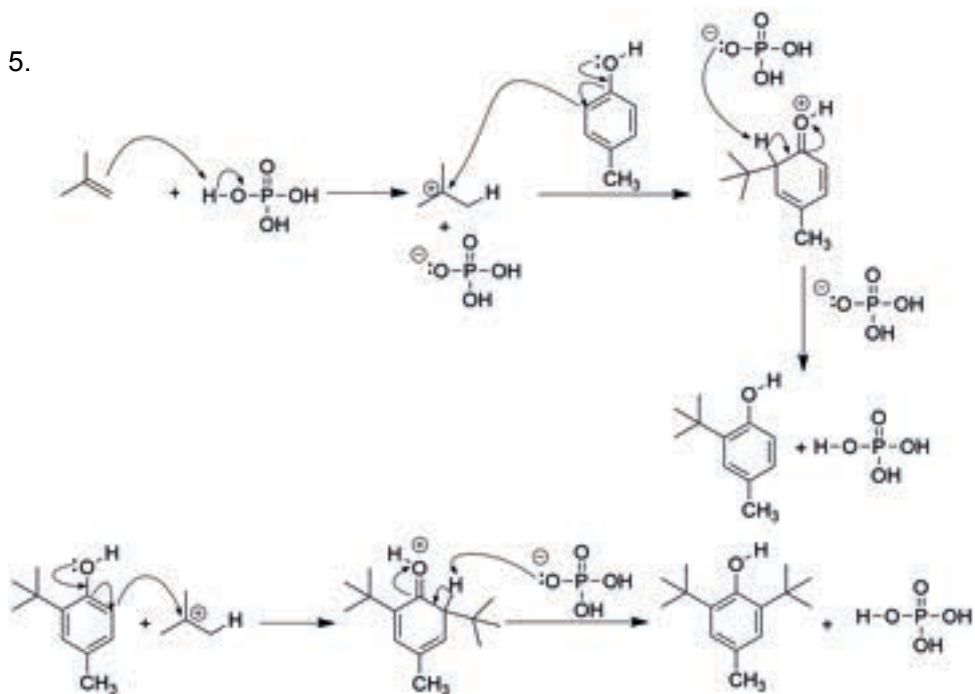
RESPUESTAS

4.

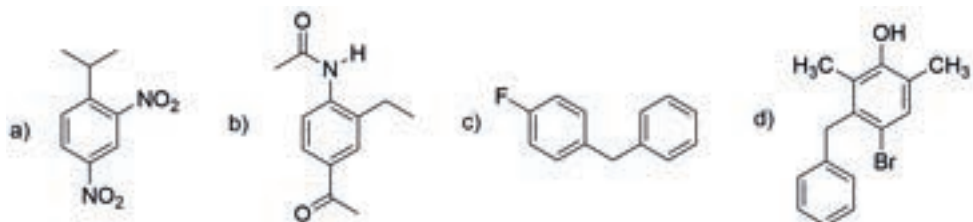


La sulfonación y posterior desulfonación es un buen método para introducir sustituyentes en posiciones estéricamente impedidas.

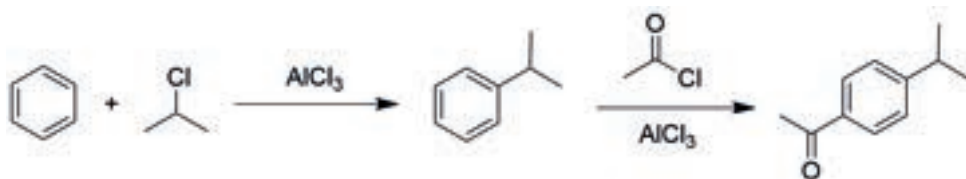
5.



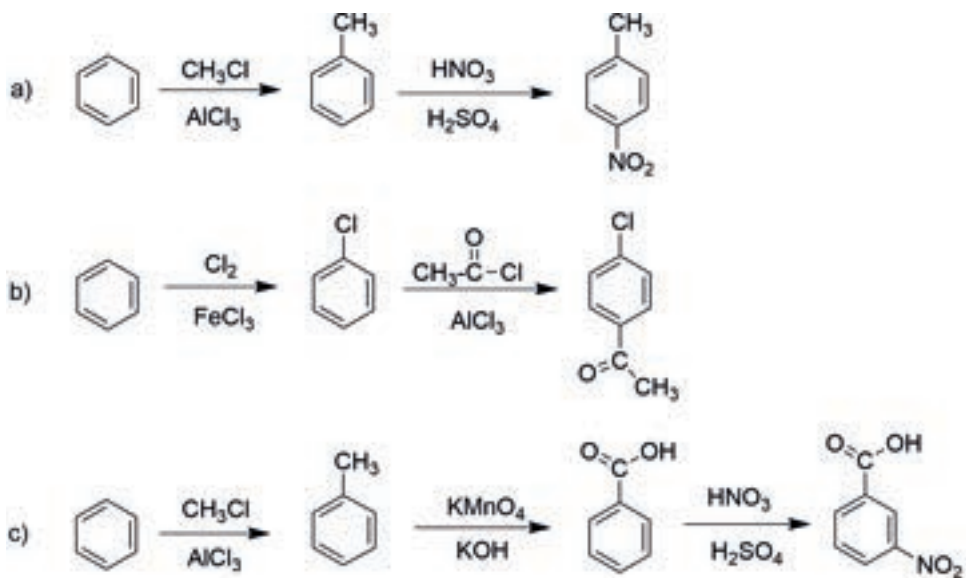
6.



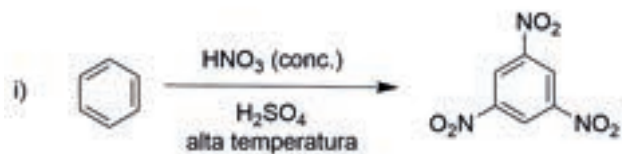
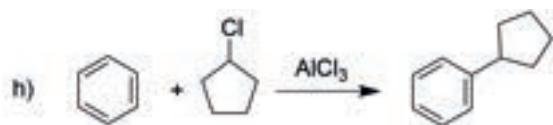
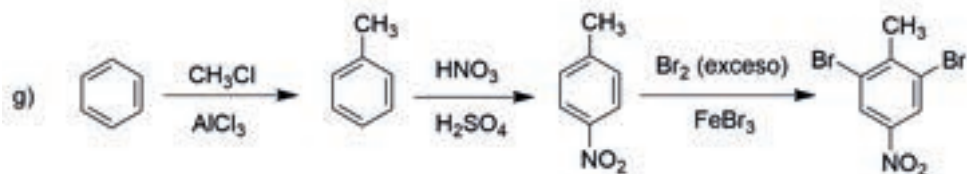
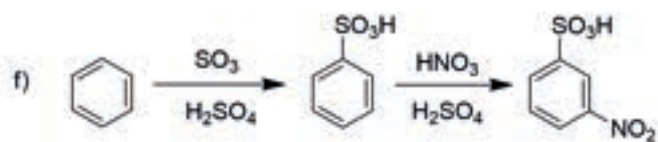
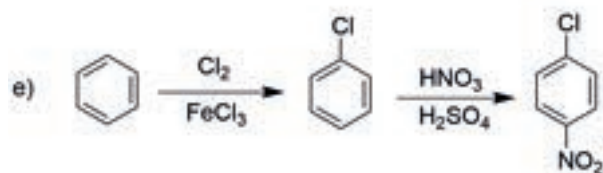
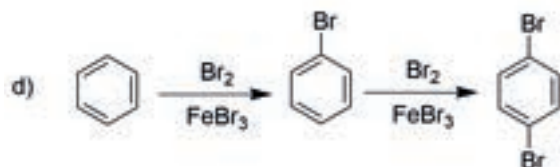
7.



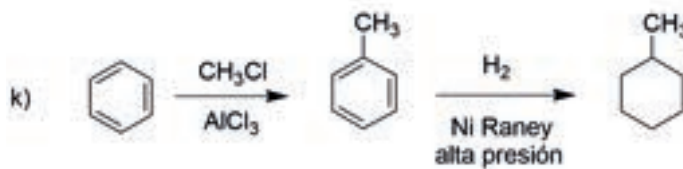
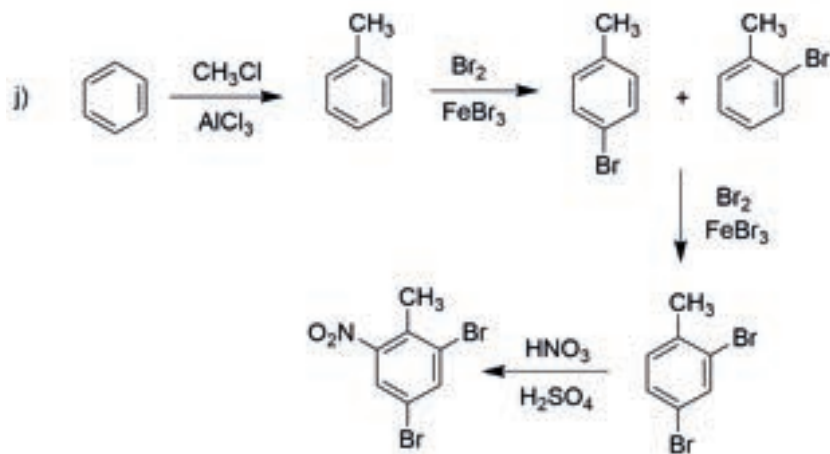
8.



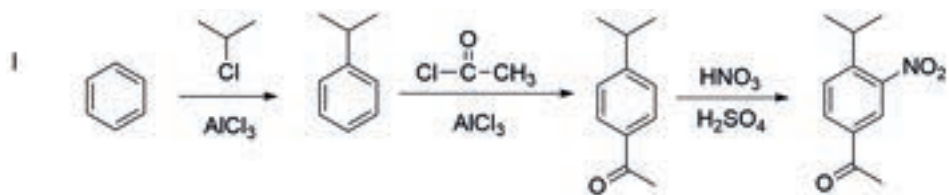
8. Continuación



8. Continuación

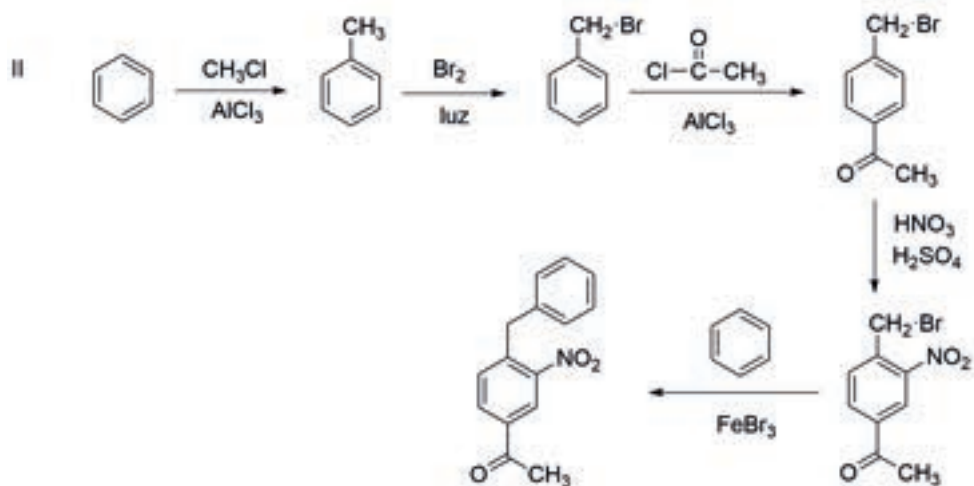


9.

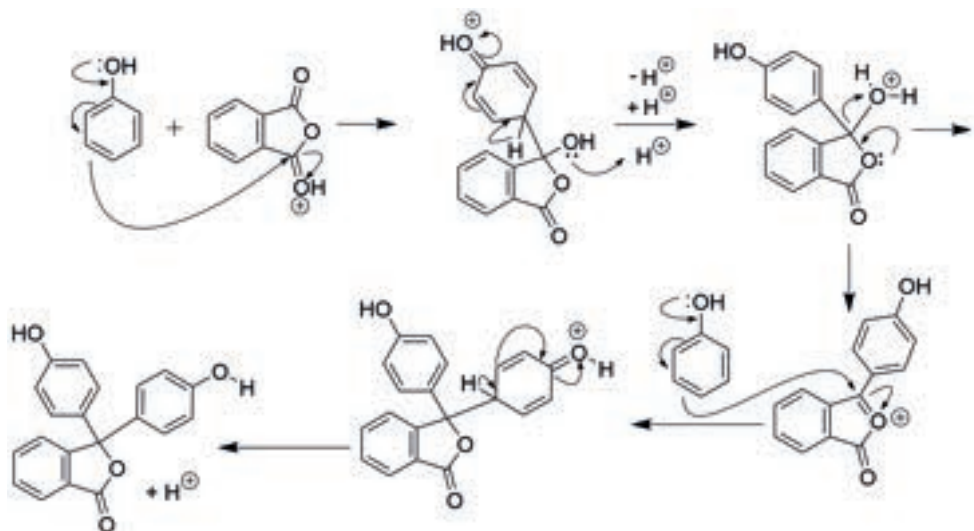


RESPUESTAS

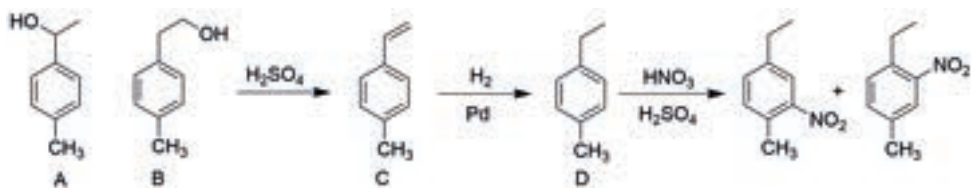
9. Continuación



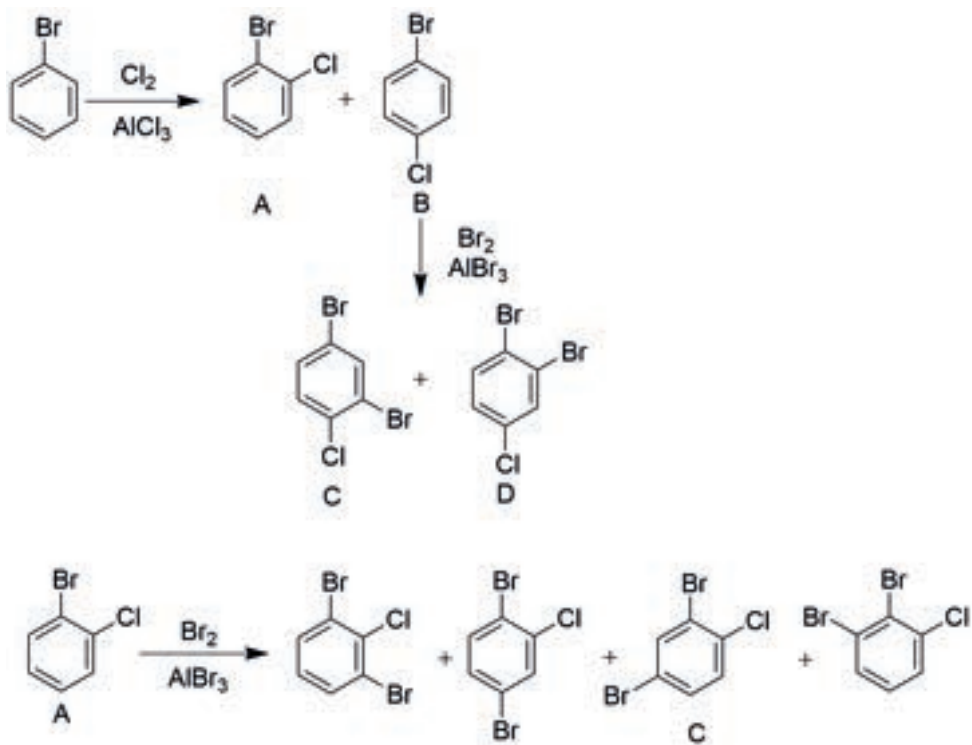
10.



11.



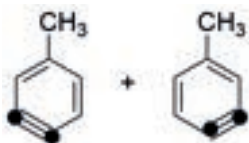
12.



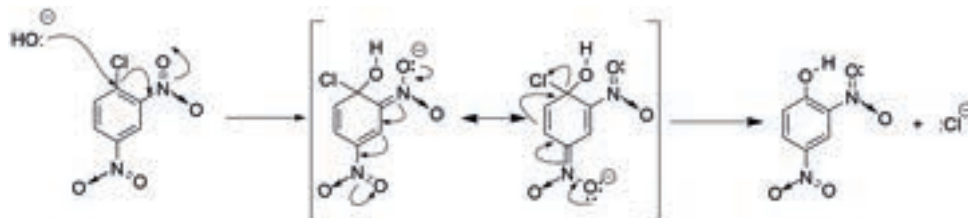
SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA (S_NAr)

1. a) V b) F c) F d) F e) V f) V

2.



3.



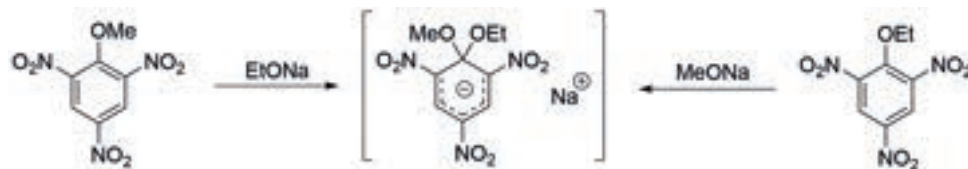
4.

2 > 1 > 3

5.

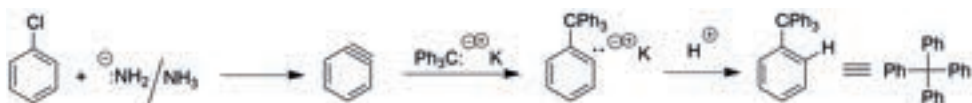
a) Ocurre una S_NAr con el *p*-nitroclorobenceno, pero no con clorobenceno debido a que el nitro estabiliza el carbanión.

b) En las dos reacciones existe un intermediario común.



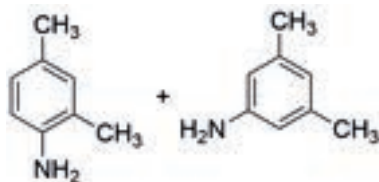
5. Continuación

- c) El benceno que se forma a partir del clorobenceno adiciona $(C_6H_5)C^\ominus$ y luego H^\oplus para formar $C(C_6H_5)_4$



- d) El desplazamiento nucleofílico de cloruro en disolución básica forma 2,4-dinitrofenol soluble en el $NaHCO_3$.

6. a) (1)



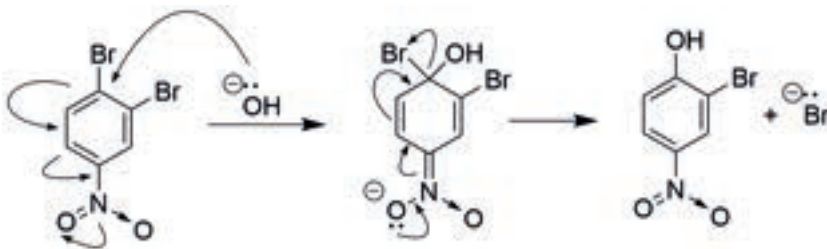
- b) (2)

No hay reacción, pues no hay protones en la posición α al cloro.

- c) 1. (3). 2. (4)

1. $Ti(OOCCF_3)_3$, CF_3COOH 2. KI

7. a)

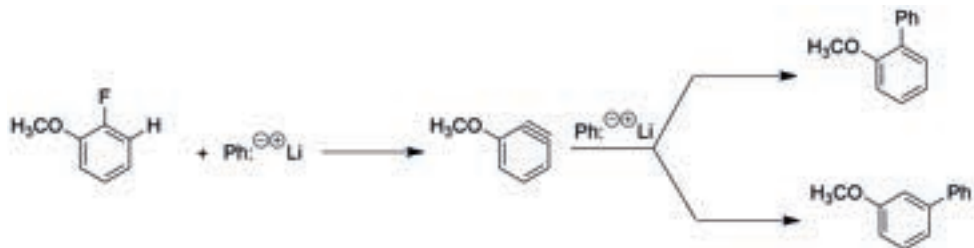


La sustitución ocurre sólo en este carbono y es una S_NAr

RESPUESTAS

7. Continuación

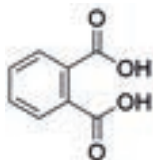
b) El mecanismo que explica estos resultados es a través del bencino



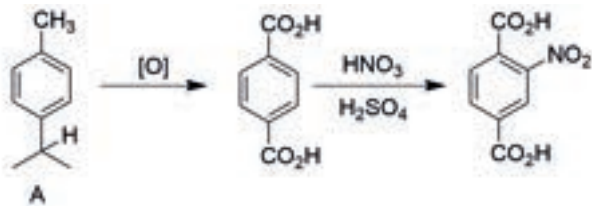
8. El grupo $-\text{N}_2^+$ activa fuertemente al anillo hacia la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. El ion cloruro desplaza gran cantidad de $-\text{Br}$ antes de que ocurra la reducción.

ARENOS

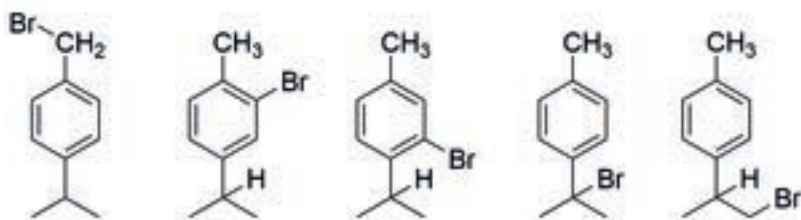
1.



2.

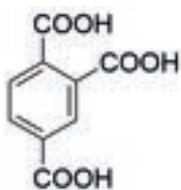


2. *Continuación*

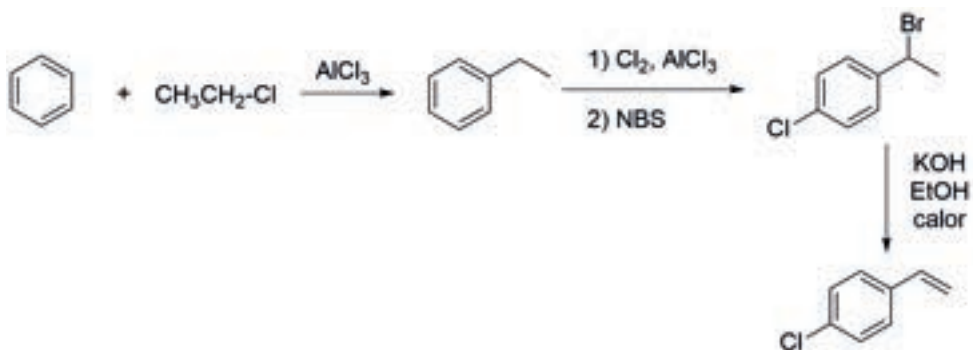


Productos de sustitución monobromados del areno A

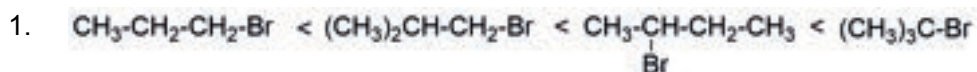
3.



4.



SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA ALIFÁTICA



2. El dimetilsulfóxido es un disolvente polar, aprótico y favorece las reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$. Así, en la reacción con NaOH/dimetilsulfóxido ocurriría una inversión de la configuración y el alcohol obtenido debería ser ópticamente activo. En la otra reacción, tanto el EtOH como el H_2O son disolventes próticos y, por lo tanto, favorecen la reacción $\text{S}_{\text{N}}1$, obteniéndose un compuesto racémico.

3.

a) $\text{S}_{\text{N}}2$: C (es 1°.) b) $\text{S}_{\text{N}}1$: B (es 3°.)

c) E2 : B d) E1 : B

4.

a) $\text{S}_{\text{N}}1$, E1 b) $\text{S}_{\text{N}}1$, E1 c) $\text{S}_{\text{N}}2$, E2 d) $\text{S}_{\text{N}}1$, E1, E2

e) $\text{S}_{\text{N}}2$; f) E1, E2 g) $\text{S}_{\text{N}}2$, E2 h) $\text{S}_{\text{N}}2$, E2

i) $\text{S}_{\text{N}}2$ j) $\text{S}_{\text{N}}2$

5.

a) La opción correcta es la iii)

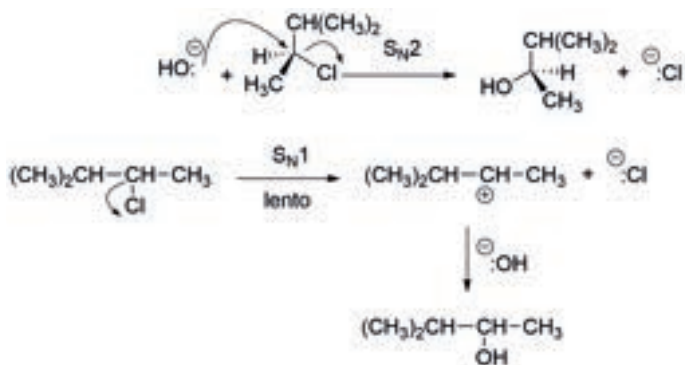
b) a) $\text{S}_{\text{N}}2$

b) $\text{S}_{\text{N}}1$

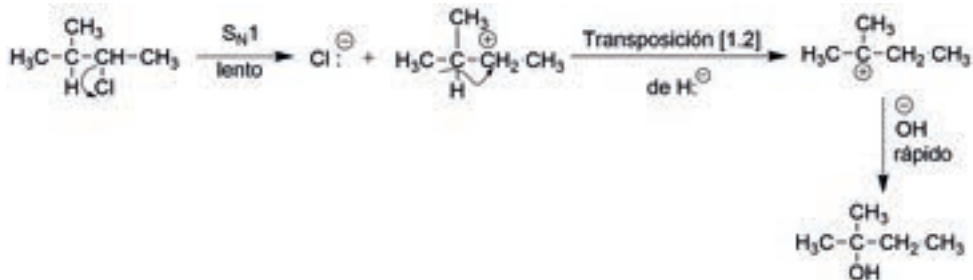
c) $\text{S}_{\text{N}}1$

6.

- a) El alcohol (2) se puede formar por una reacción S_N1 o una S_N2 como se indica



- b) El alcohol (3) se obtiene vía un mecanismo S_N1 pues hay una transposición como se indica.

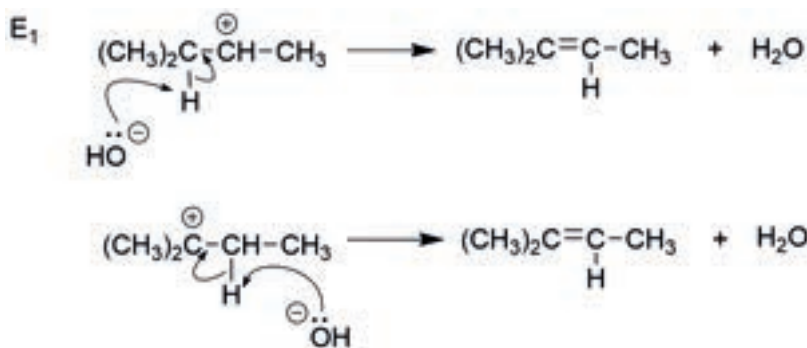


RESPUESTAS

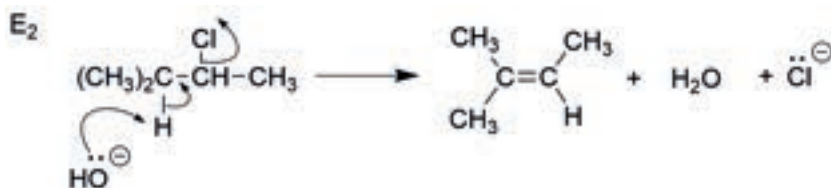
6. *Continuación*

- c) La eliminación puede ocurrir por un mecanismo E1 o E2, como se muestra a continuación:

Mecanismo a partir del carbocatión secundario:



El mecanismo E2 es más probable en presencia de hidróxido es concentrado:

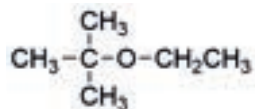


7. a) S_N1

b) Sí

c) 1

d)



e)



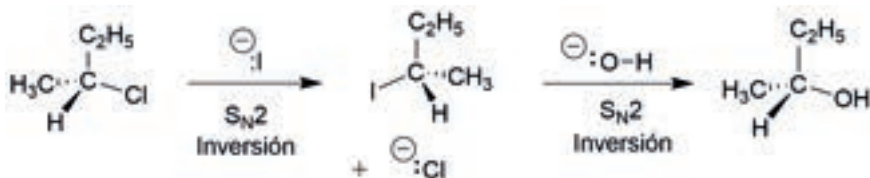
8. a) -OTs y -I

b) -OH y -NH₂

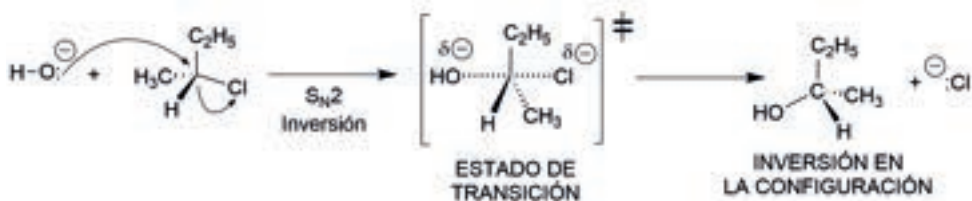
9. Se ve que los alcoholes obtenidos en la reacción I y en la II tienen configuraciones opuestas. En la reacción I se produjeron dos inversiones

de configuración, por lo que en la reacción global hay una retención de la configuración en el alcohol obtenido.

Reacción I

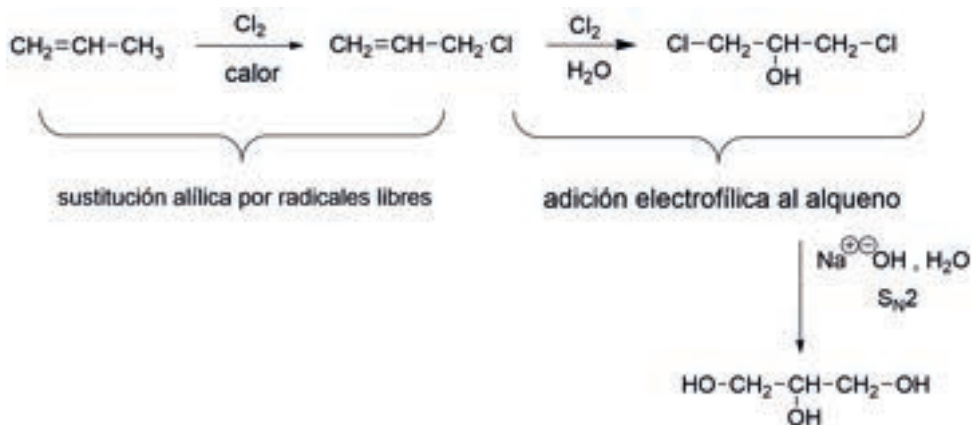


Reacción II



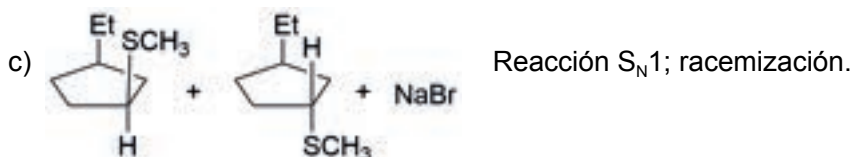
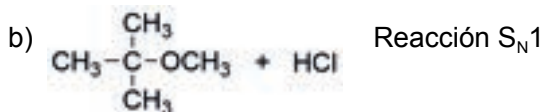
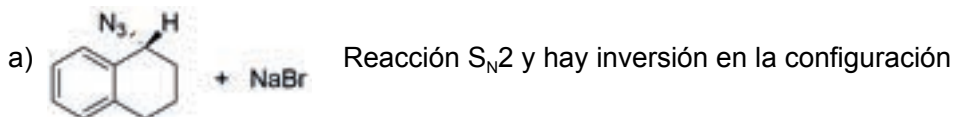
No hay intermediarios en las reacciones S_N2

10.

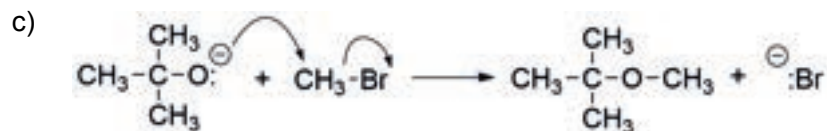
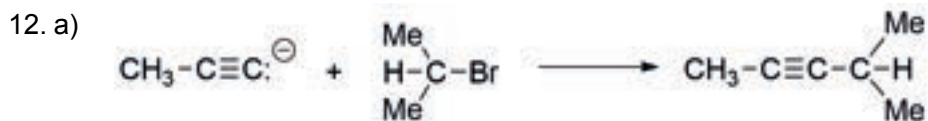


RESPUESTAS

11.

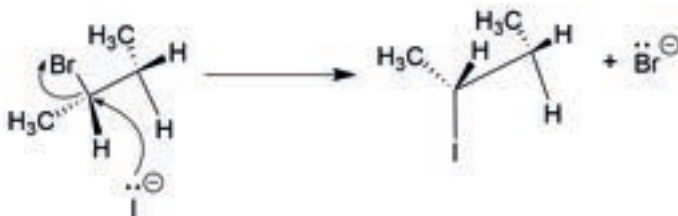


d) No hay reacción porque no se puede formar el carbocatión en cabeza de puente.



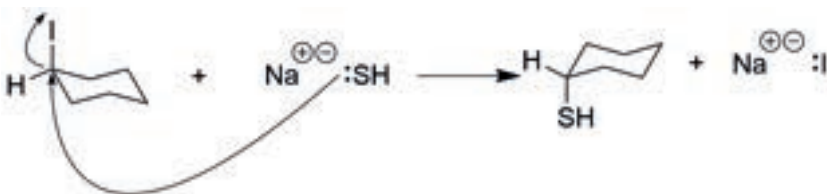
13. a) No reacciona

b)



c) No reacciona

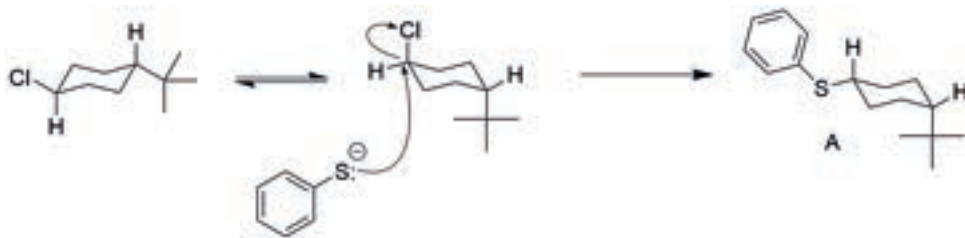
d)



14. a) En la que se usa etóxido de sodio por ser mejor nucleófilo.

b) Con la HMPA como disolvente.

15. a)



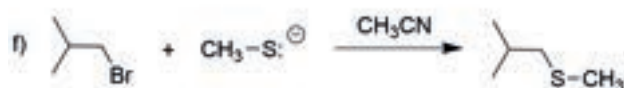
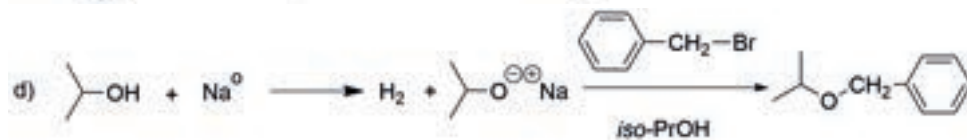
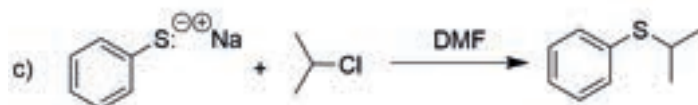
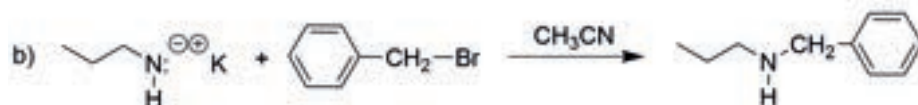
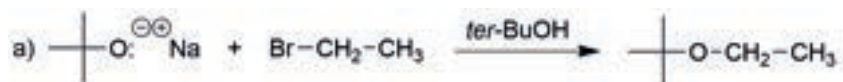
b)



RESPUESTAS

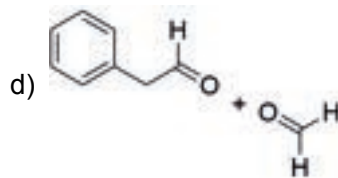
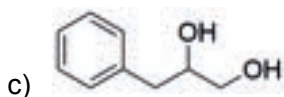
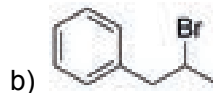
16. La d)

17.

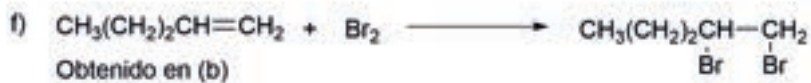
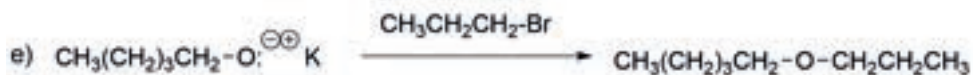
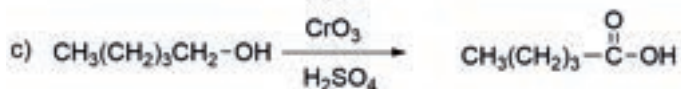
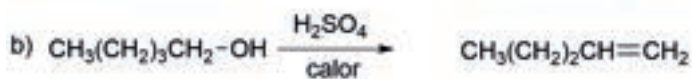
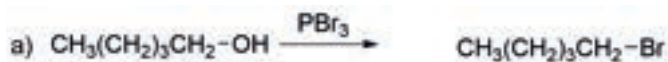


18. $\text{CH}_3\text{I} > \text{CH}_3\text{Br} > \text{CH}_3\text{Cl} > \text{CH}_3\text{F}$

ALCOHOLES



2.



Obtenido en (b)

3.

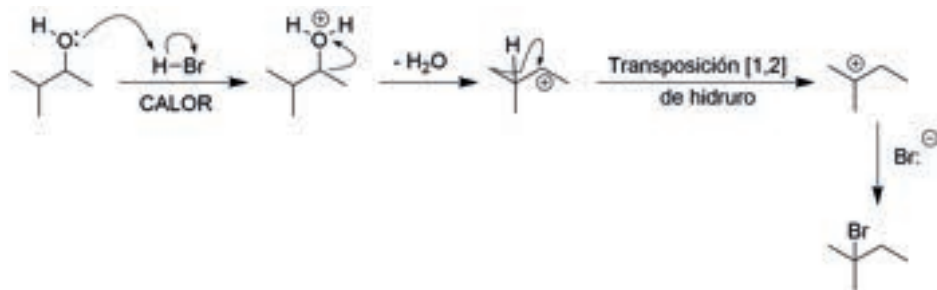
A: c)

B: b)

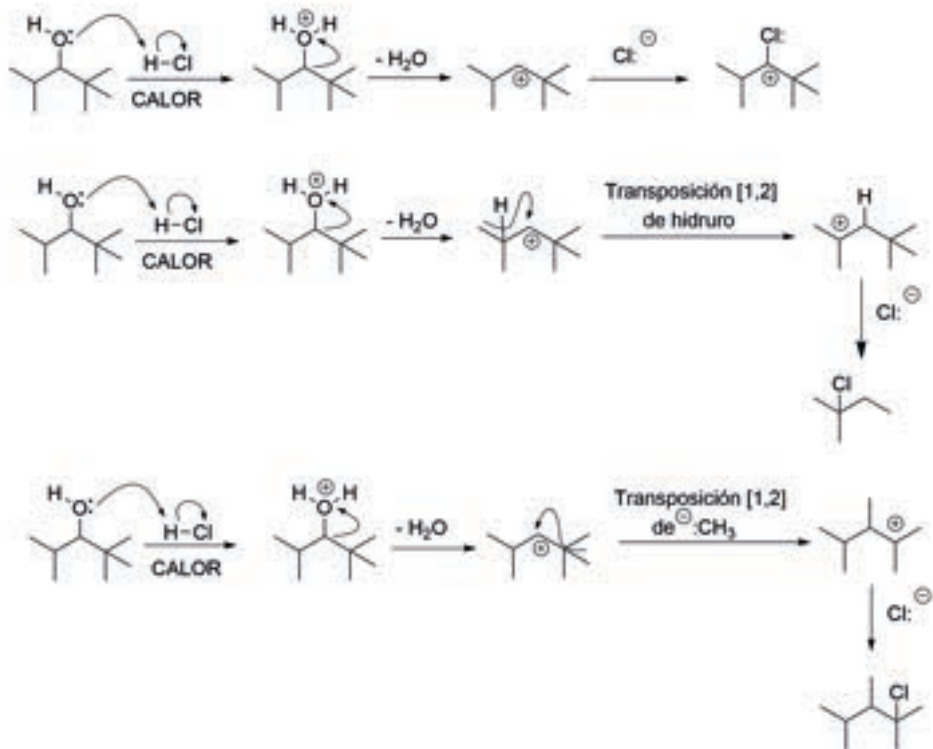
RESPUESTAS

4.

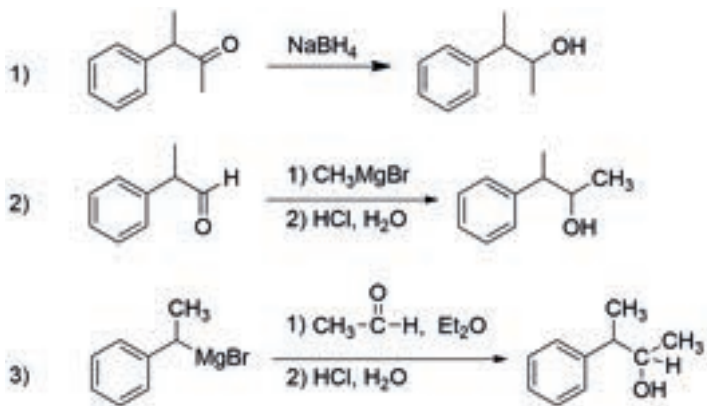
a)



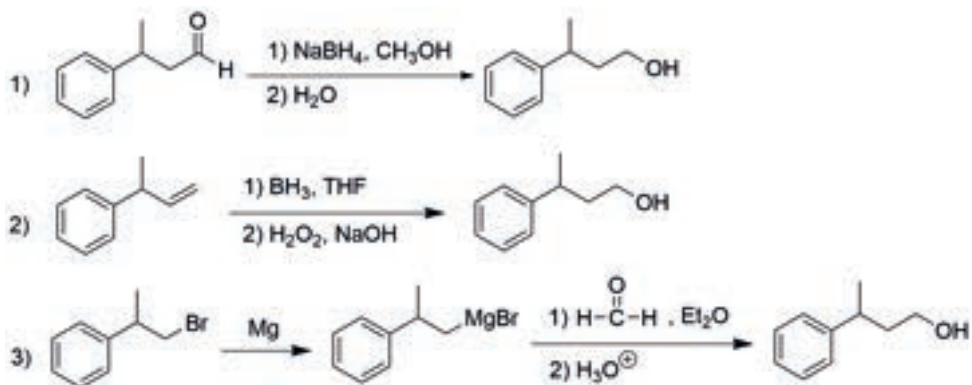
b)



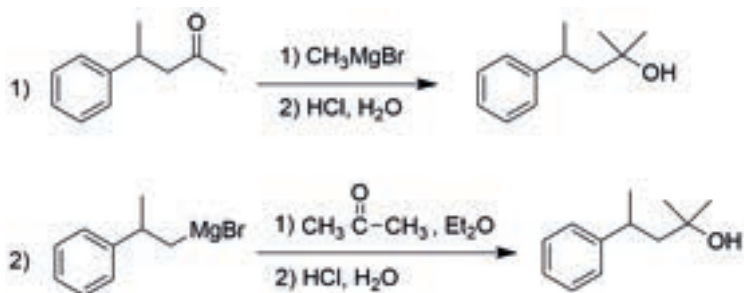
5. a)



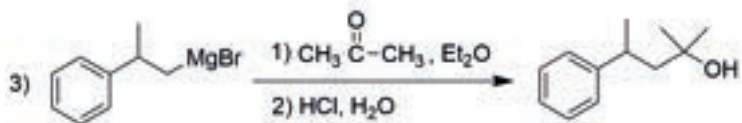
b)



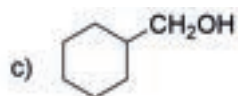
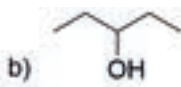
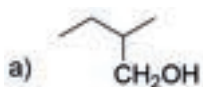
c)



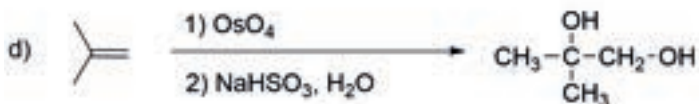
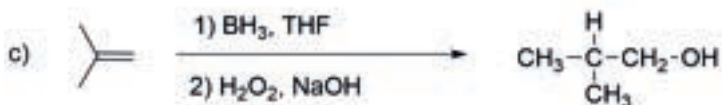
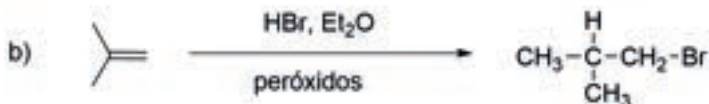
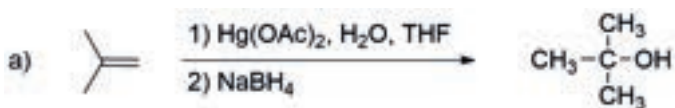
RESPUESTAS



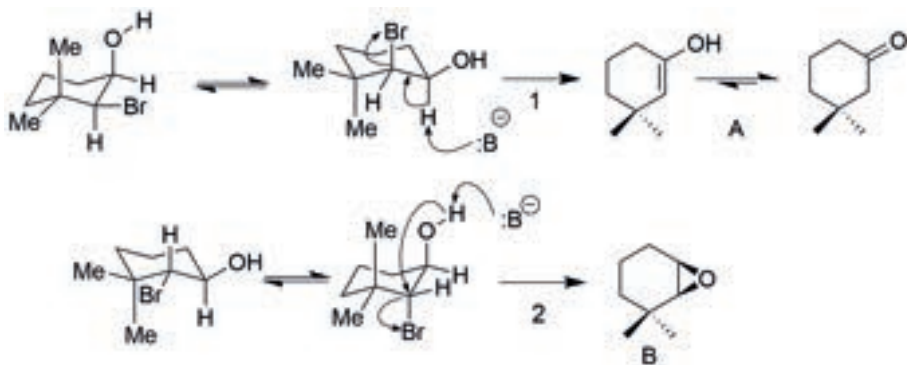
6.



7.

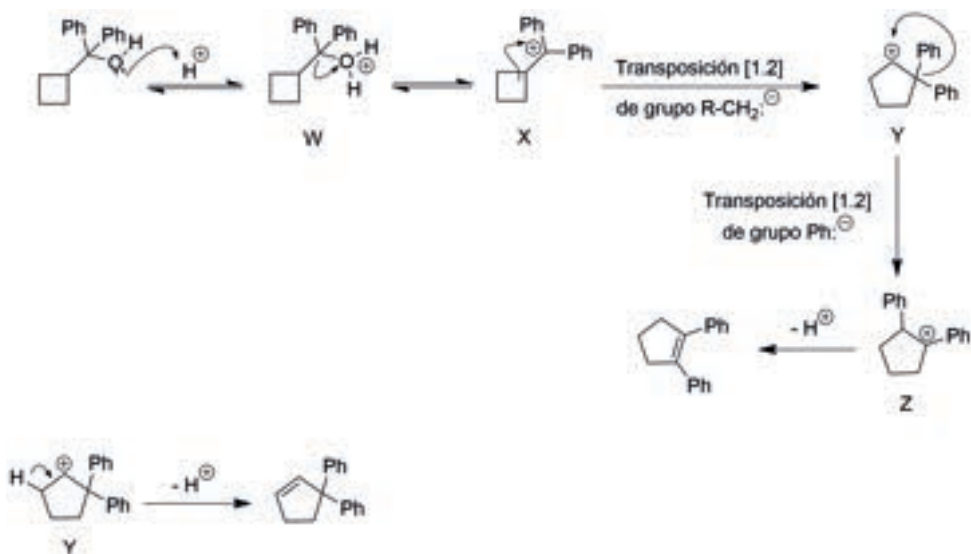


8.

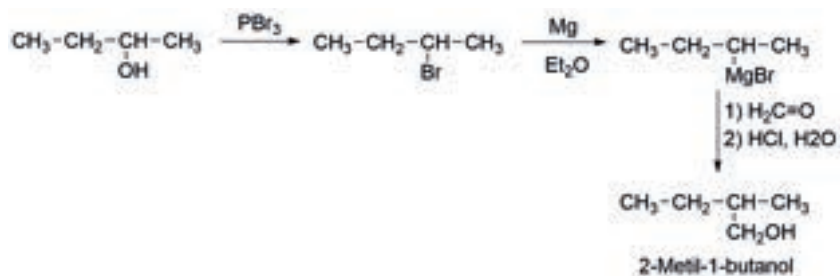


9. 1) c 2) a

10.



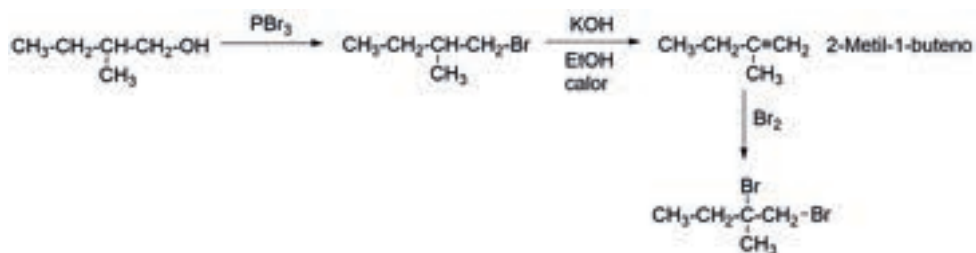
11.



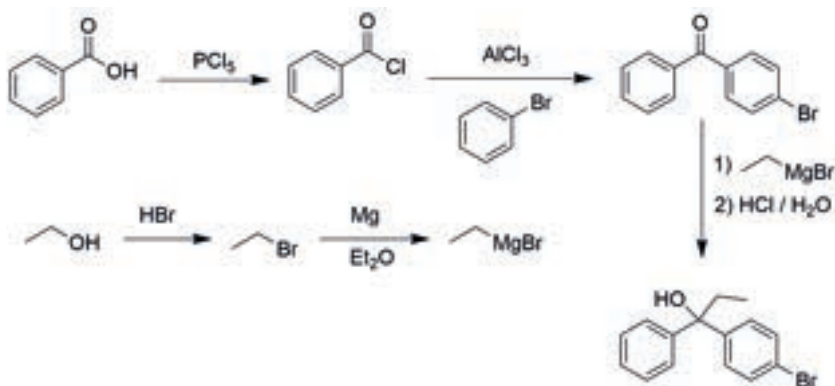
Este alcohol por deshidratación no llevaría al producto deseado, sino al 2-metil-1-buteno, por lo cual se debe usar la deshidrohalogenación.

RESPUESTAS

11. Continuación

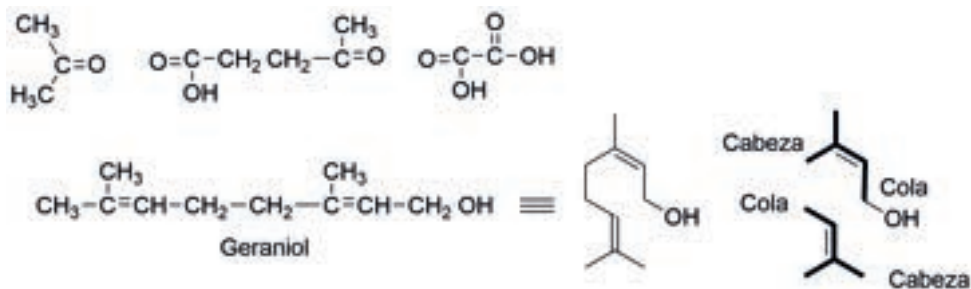


12.



13. La oxidación a R-CH=O y R-COOH sin pérdida de carbono indica la presencia de R-CH₂-OH.

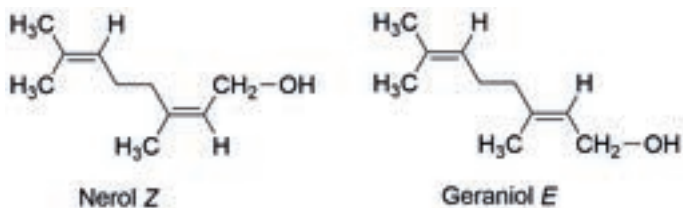
a)



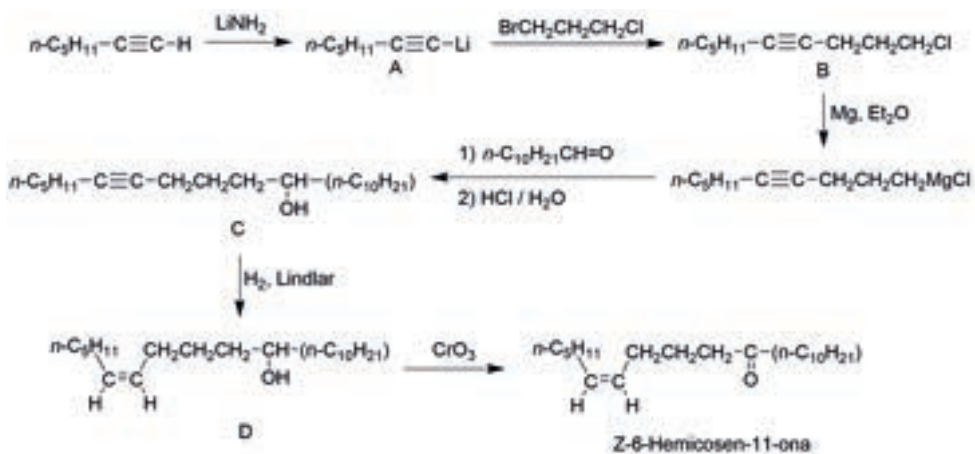
b) Isómeros geométricos

c) El nerol debe ser el isómero Z, con el -CH₂-OH en la posición más favorable para el cierre del anillo.

13. Continuación

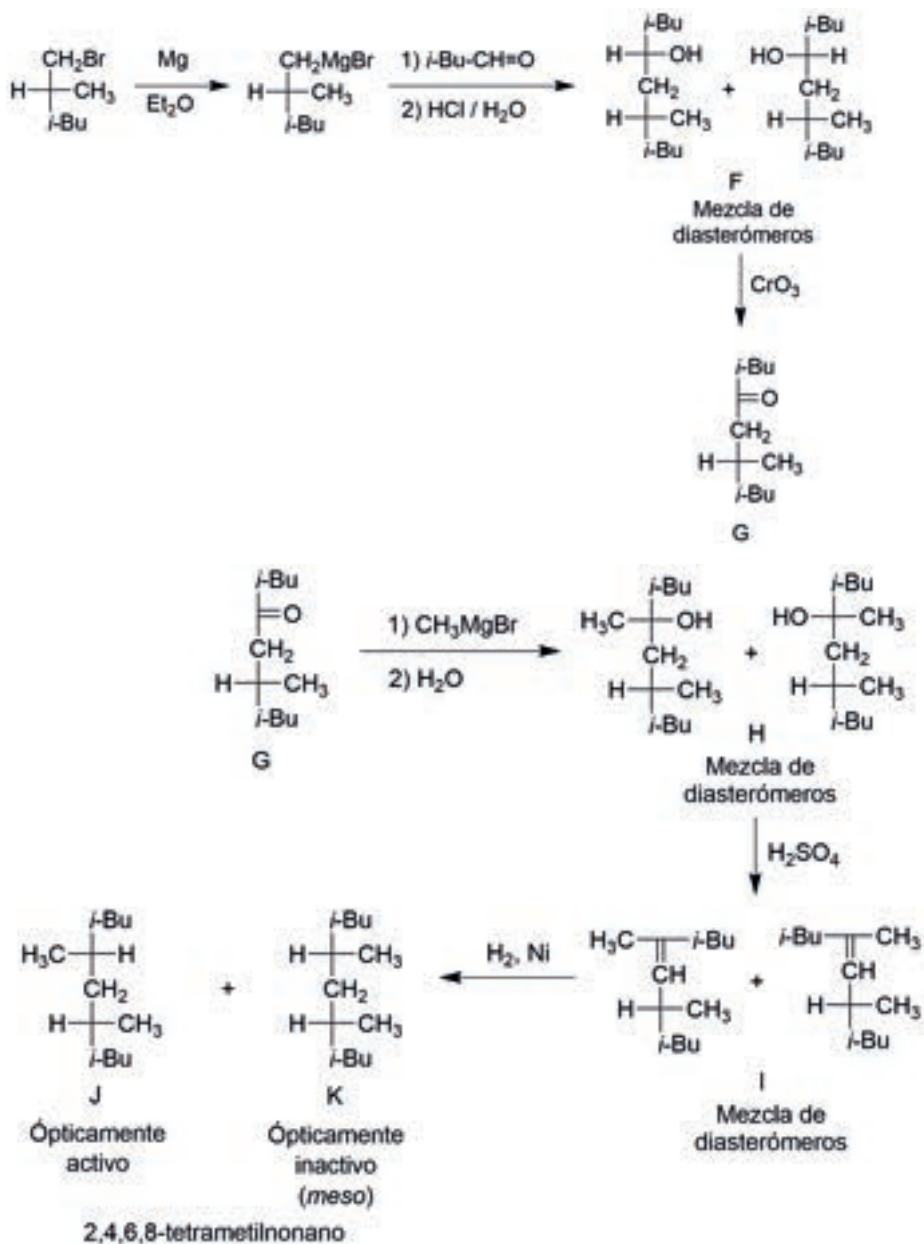


14.

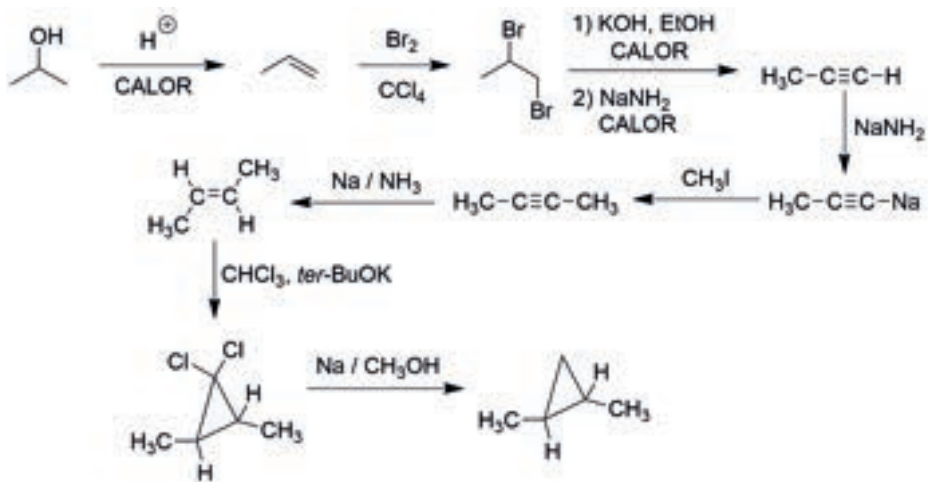


15. Recuerde: 1) cuando no se rompe ningún enlace en el centro quiral, se mantiene la configuración sobre ese centro. 2) Cada vez que se genera un nuevo centro quiral, se obtienen las dos configuraciones posibles, así como también mezclas de diastereómeros.

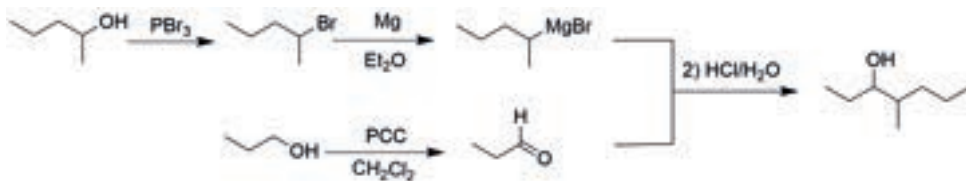
15. Continuación



16.



17.

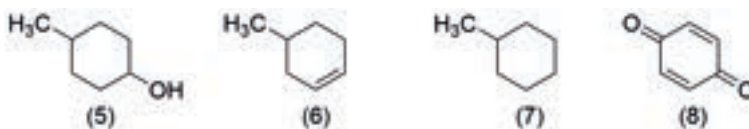


SÍNTESIS DE ALCOHOLES

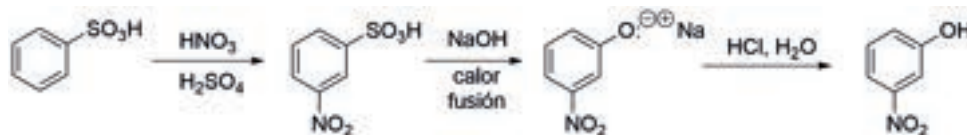
1. a)

(1)	NBS
(2)	KOH, EtOH, calor
(3)	a) BH_3 , THF. b) H_2O_2 , NaOH
(4)	HBr, peróxidos

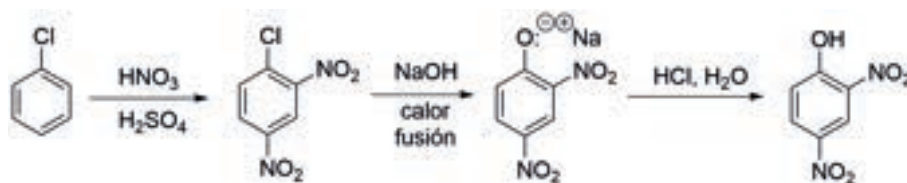
b)



2. a) Ácido bencensulfónico \rightarrow *m*-nitrofenol



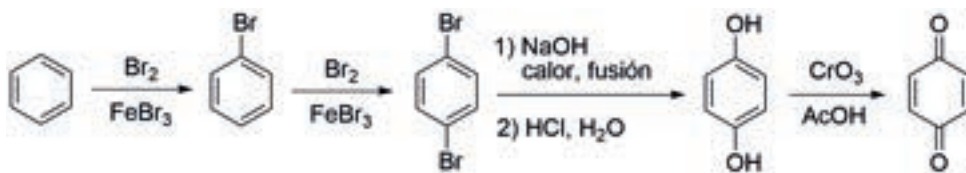
b) Clorobenceno \rightarrow 2,4-dinitrofenol



c)



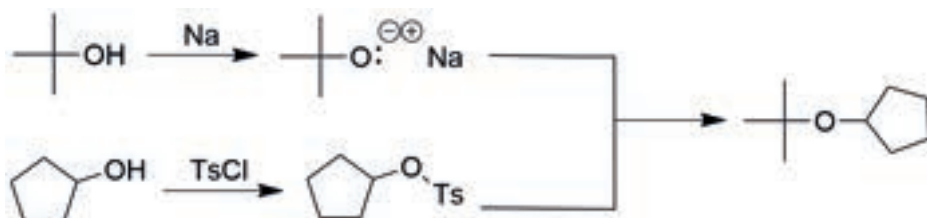
2. Continuación



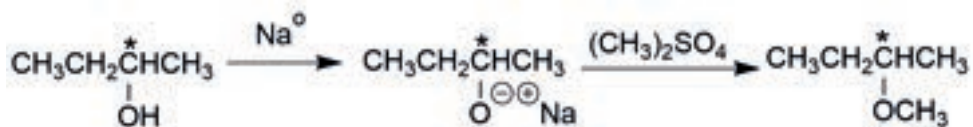
d)



3. a)



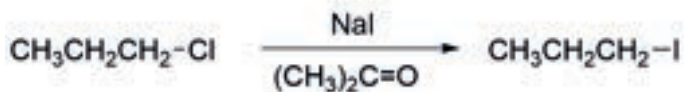
b)



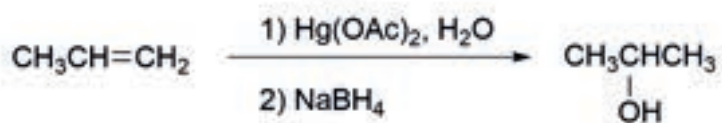
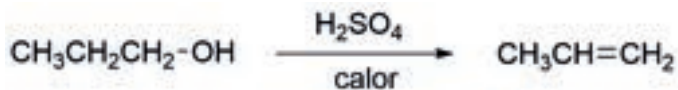
Las dos reacciones se efectúan con 100% de retención de la configuración.

RESPUESTAS

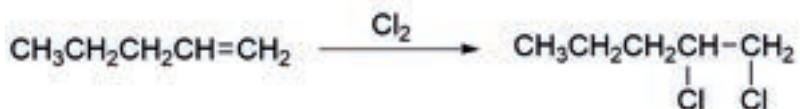
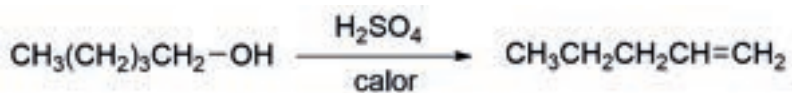
4. a)



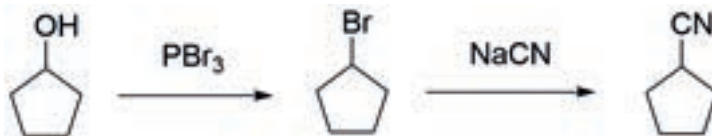
b)



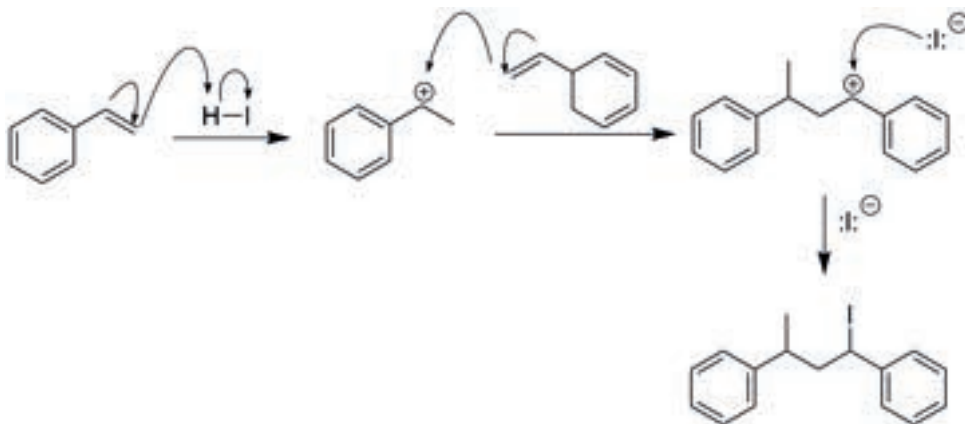
c)



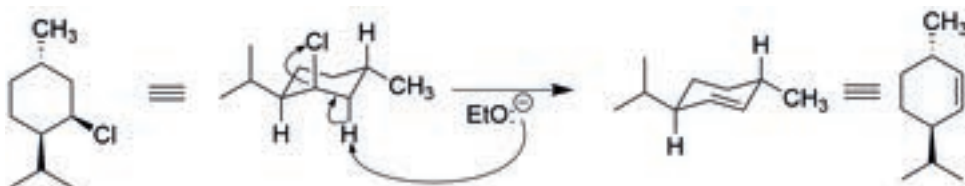
d)



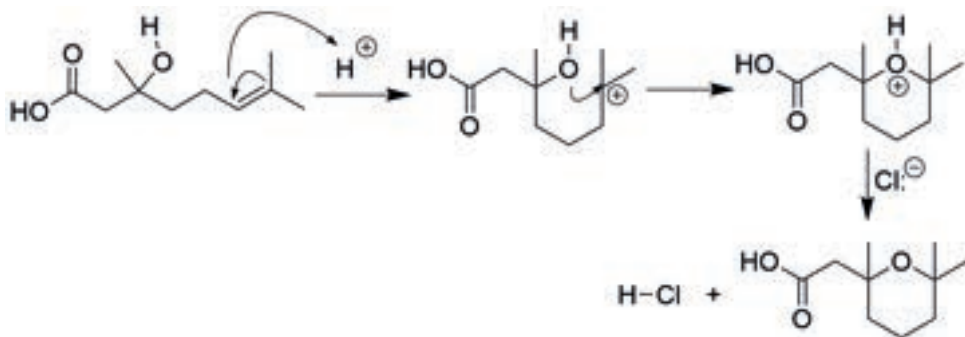
5. a)



b)

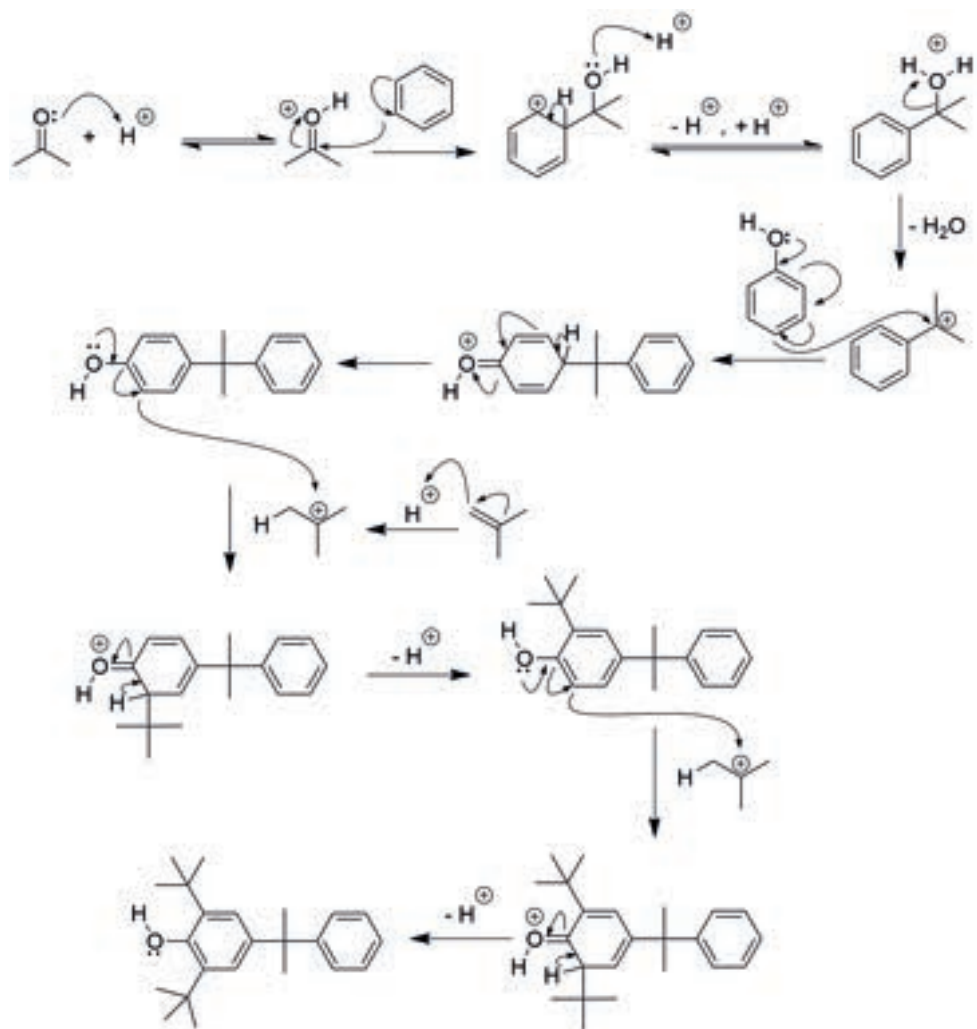


c)



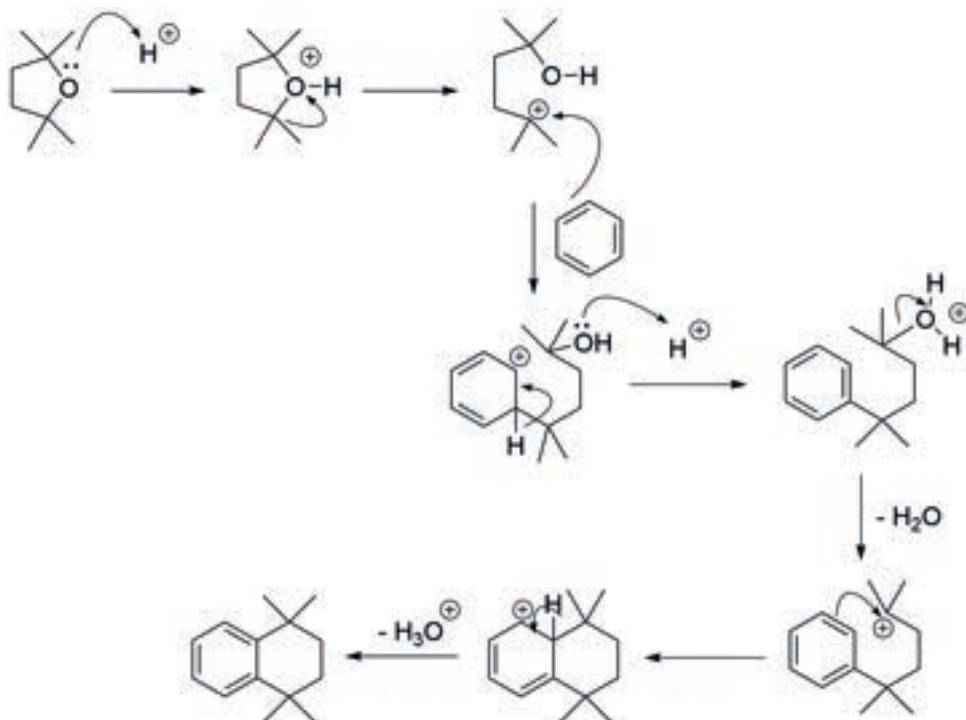
5. Continuación

d)

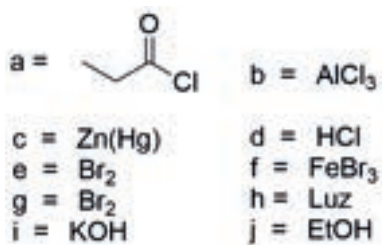


5. Continuación

e)



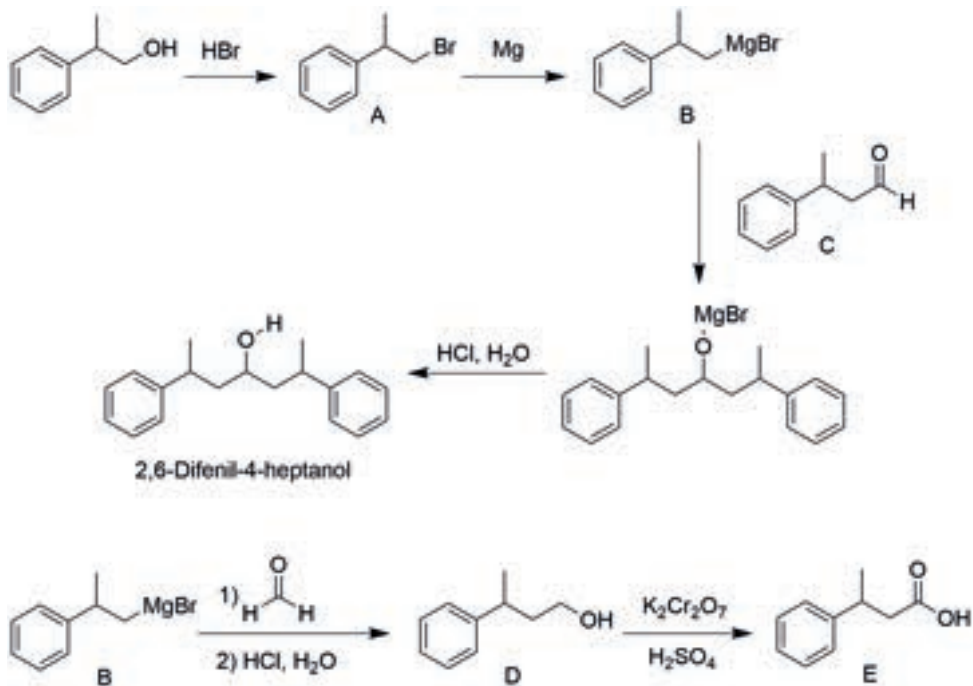
6. i)



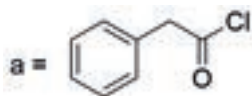
RESPUESTAS

6. Continuación

ii)



iii)



b = AlCl₃

c = Zn(Hg)

d = HCl

e = HNO₃

f = H₂SO₄

g = Br₂

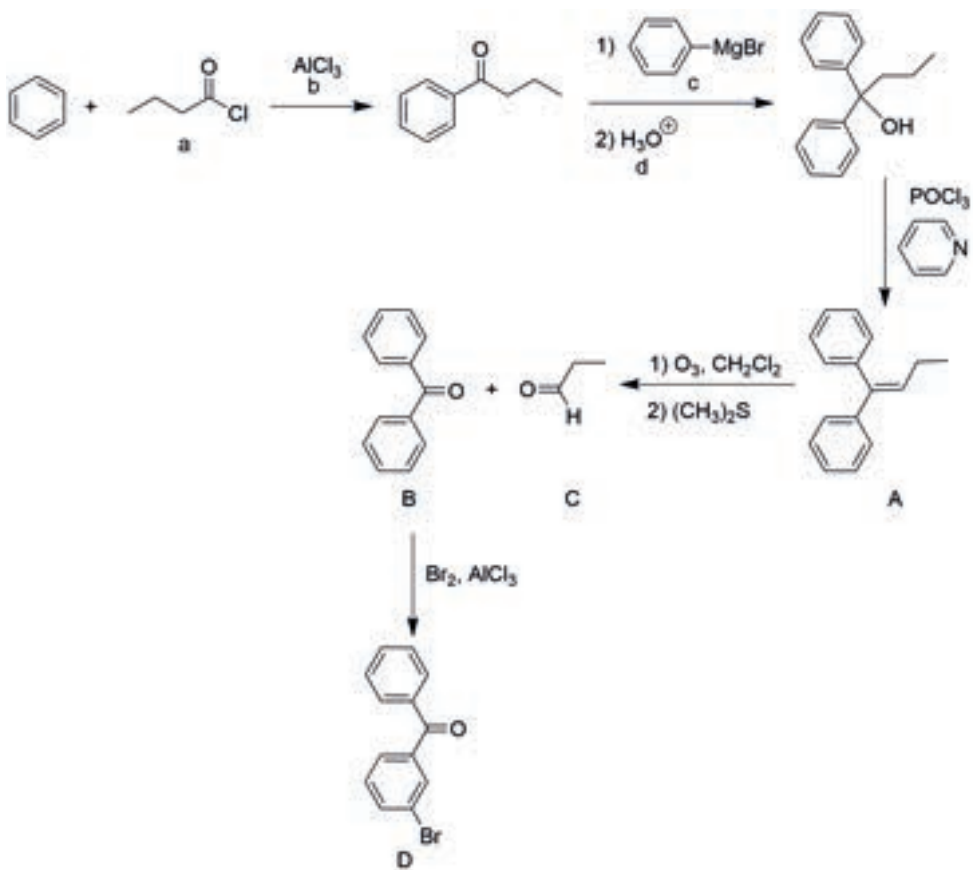
g = LUZ

i = KOH

i = EtOH

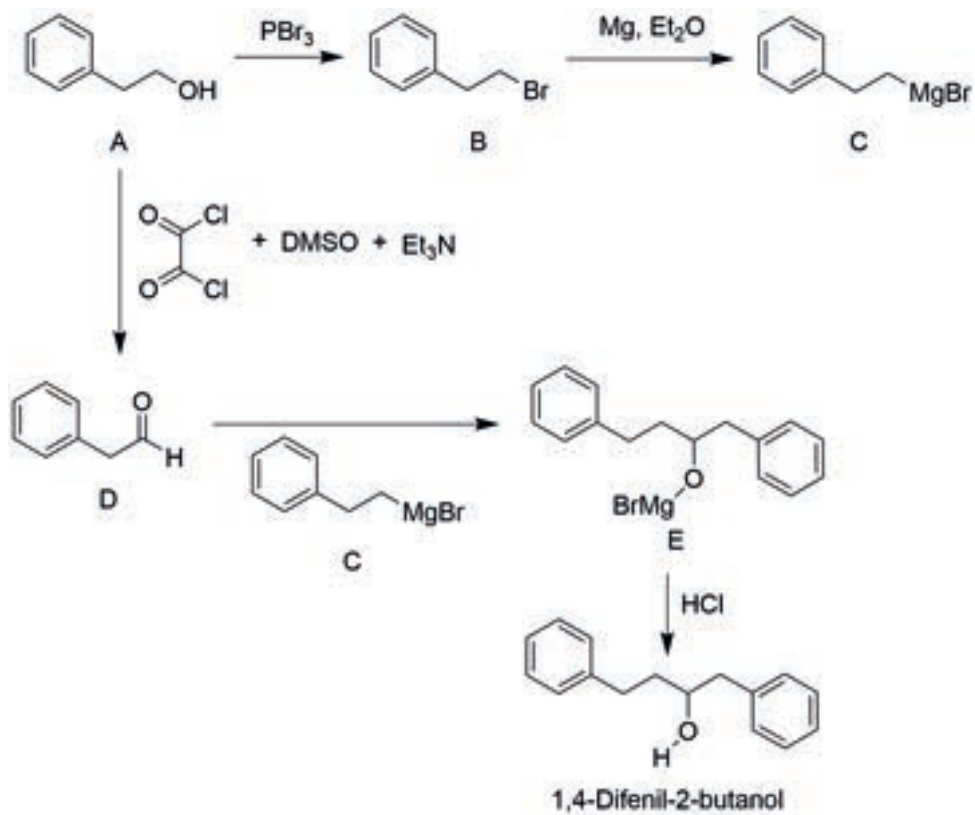
6. Continuación

iv)



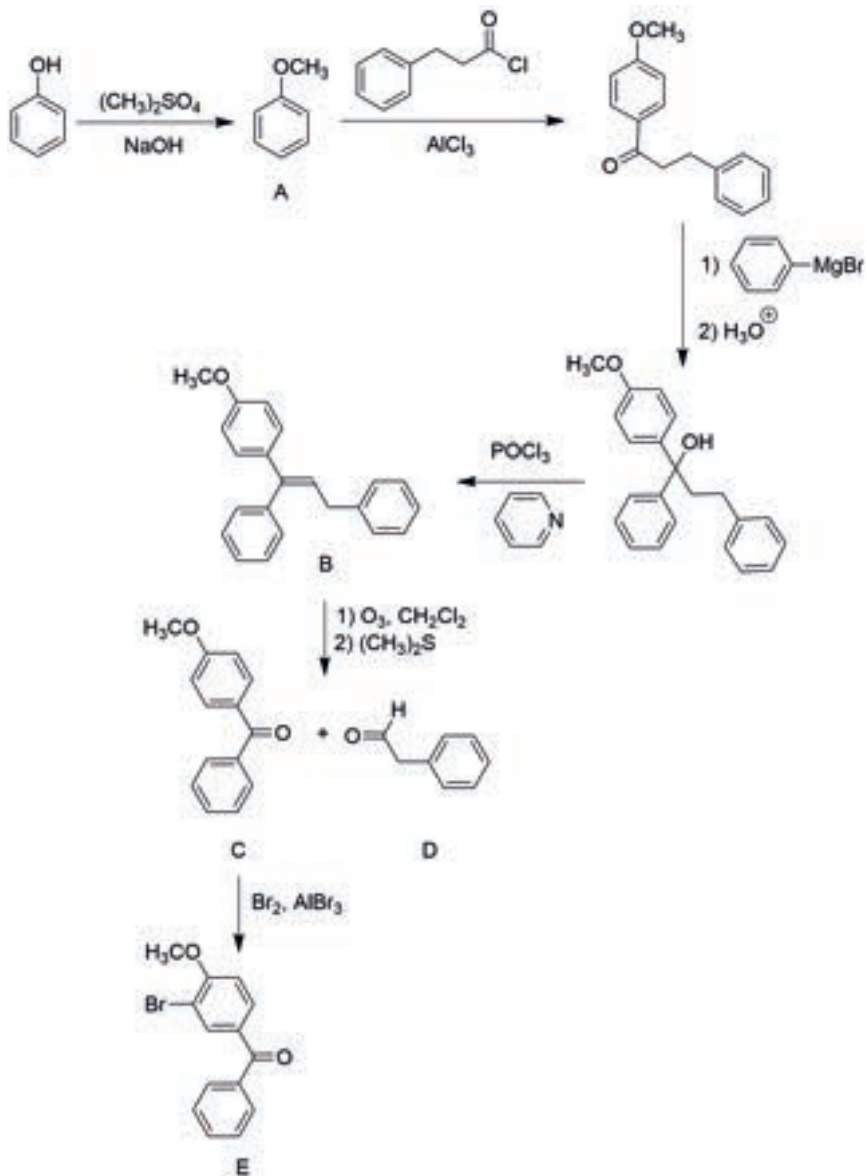
6. Continuación

v)



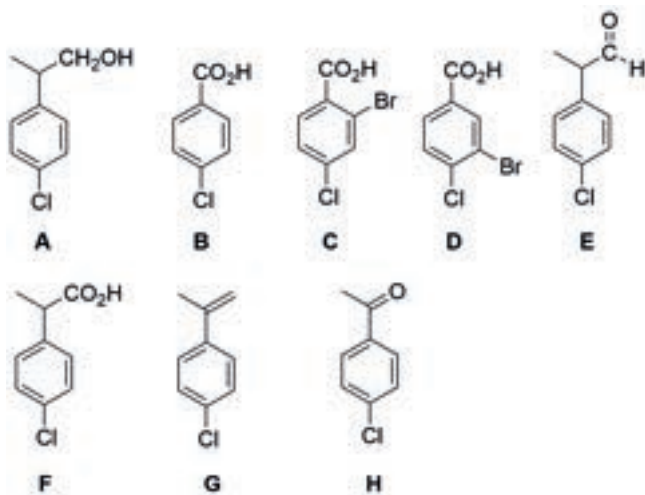
6. Continuación

vi)

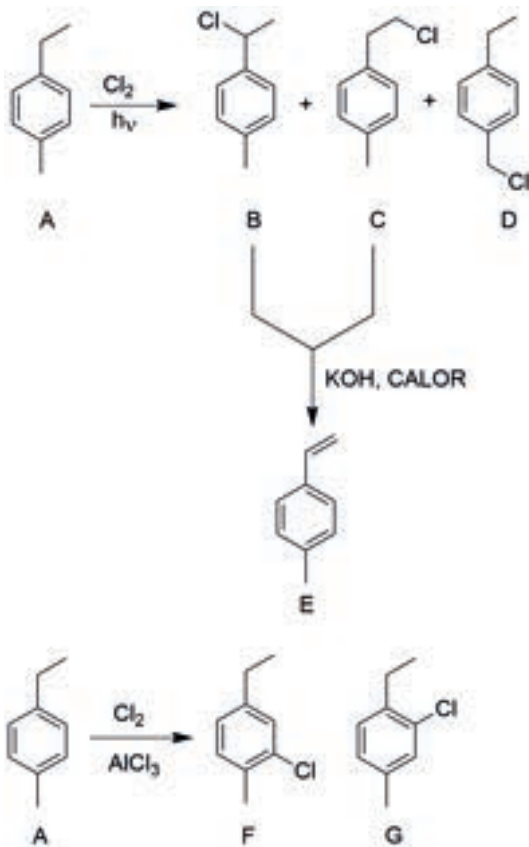


RESPUESTAS

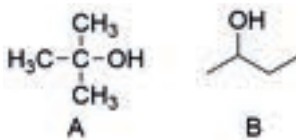
7.



8.

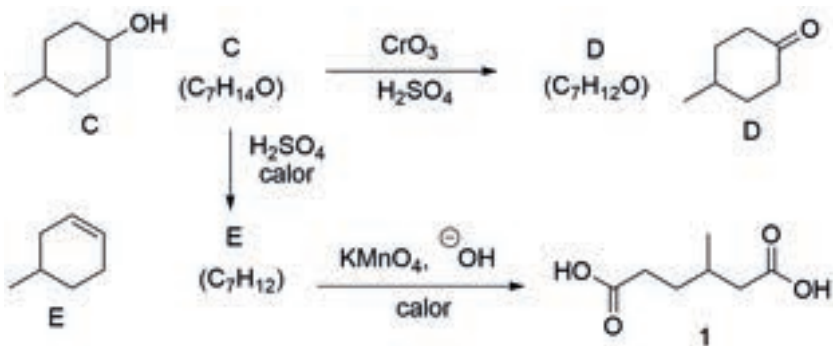


9. A es un alcohol terciario, pues no reacciona con el reactivo de Jones.
 B es un alcohol secundario: reacciona lentamente con el reactivo de Lucas.

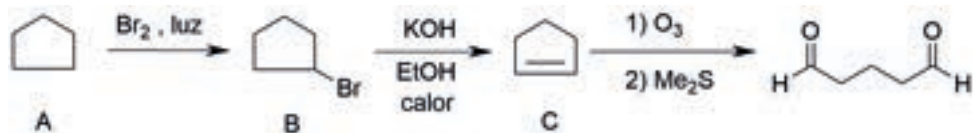


9. Continuación

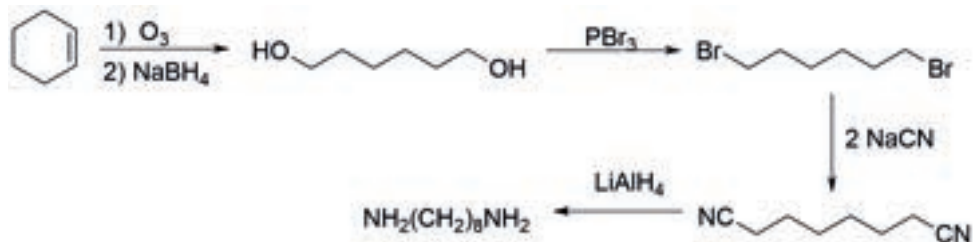
Basándose en la estructura de 1 se puede decir que E es cíclico y tiene un metilo, por lo tanto:



10.

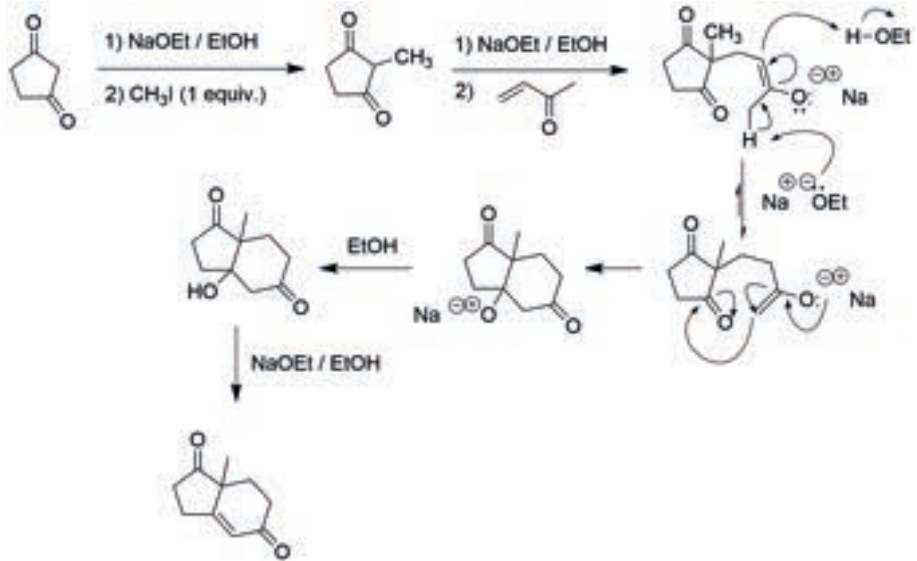


11. a)

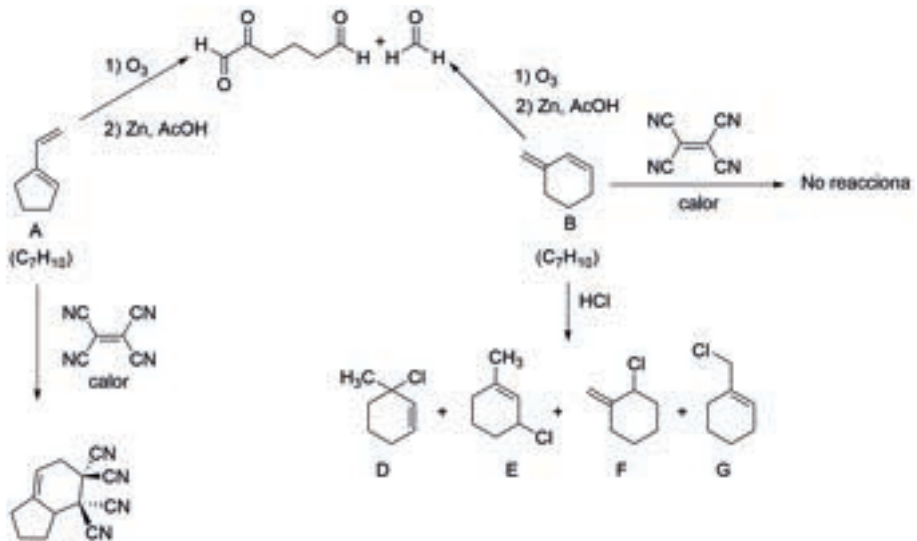


11. Continuación

b)

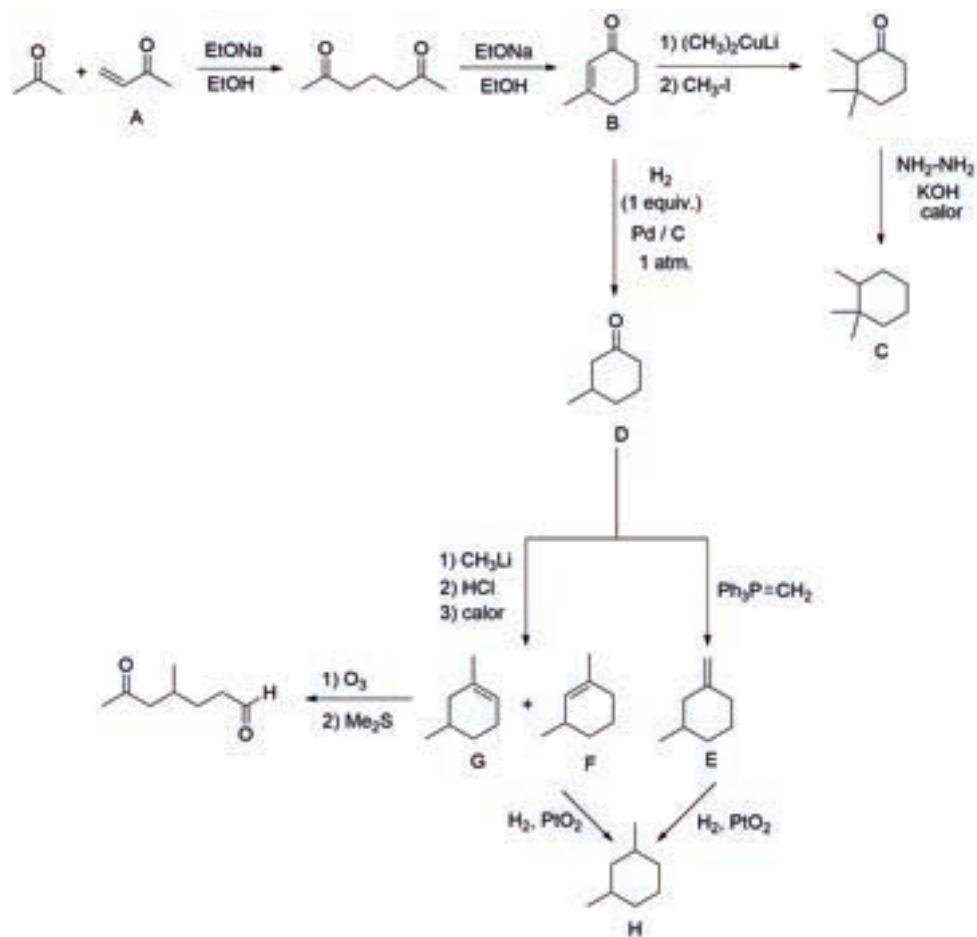


12.

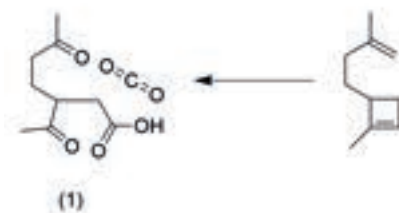
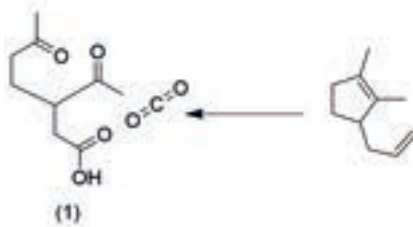
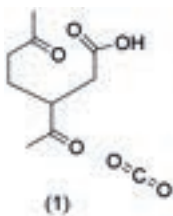


RESPUESTAS

13.



14. a) Uno de los 10 carbonos originales se pierde en la oxidación (producto (1)) probablemente se perdió como CO_2 .
- b) También sabemos que hay dos enlaces dobles y posiblemente un anillo, o sea que las estructuras serán:



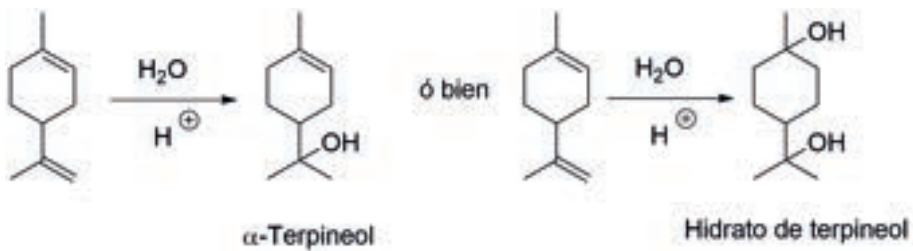
c)



RESPUESTAS

14. Continuación

d) El alcohol puede ser uno u otro de los alcoholes terciarios mostrados, de hecho es el α -terpineol.



e) El hidrato de terpinol es el dialcohol terciario.

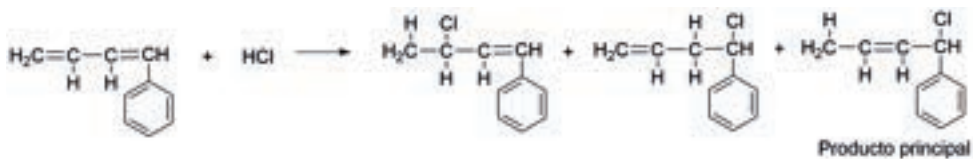
DIENOS CONJUGADOS

1. a) 1, 2, 3 y 5

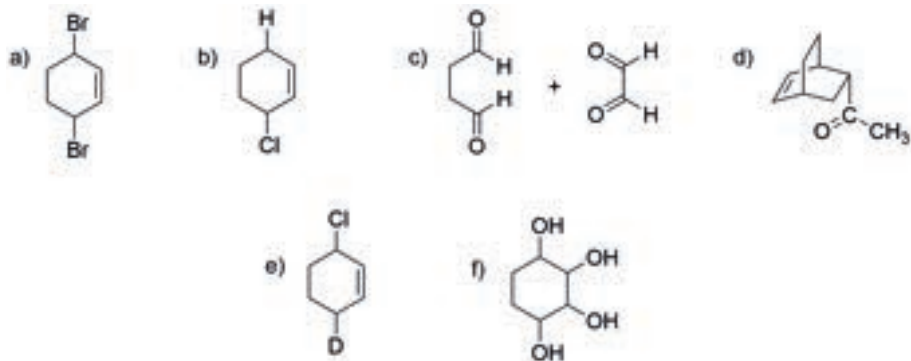
b)



2.

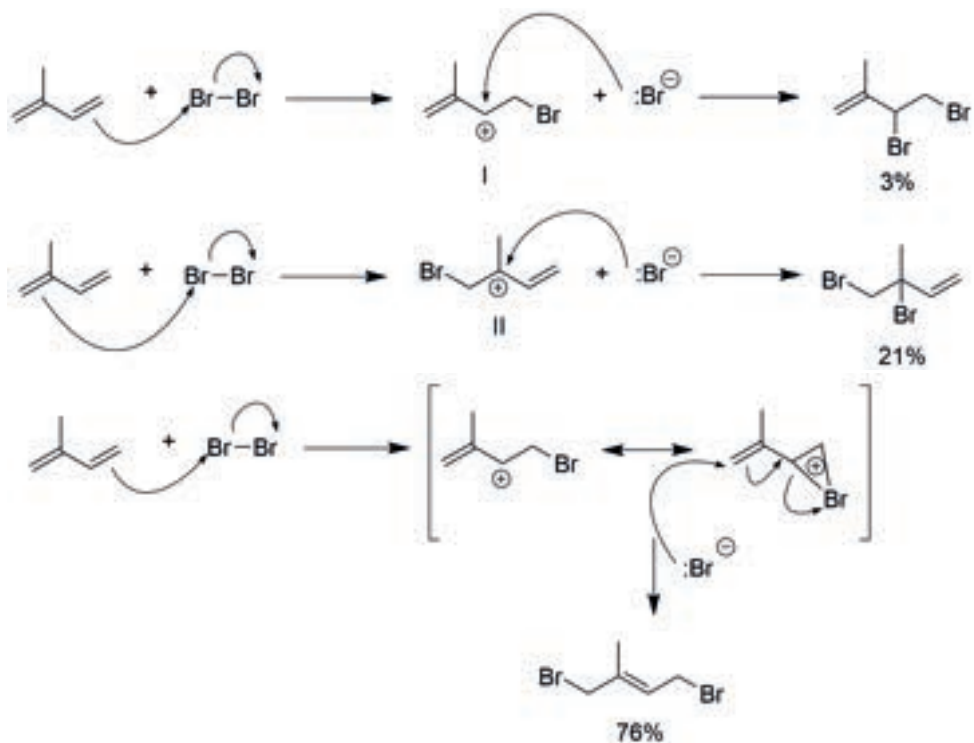


3.



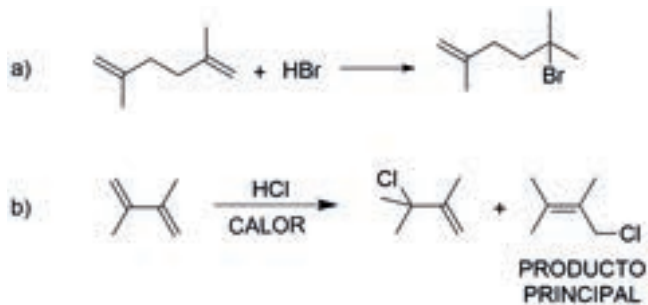
RESPUESTAS

4.

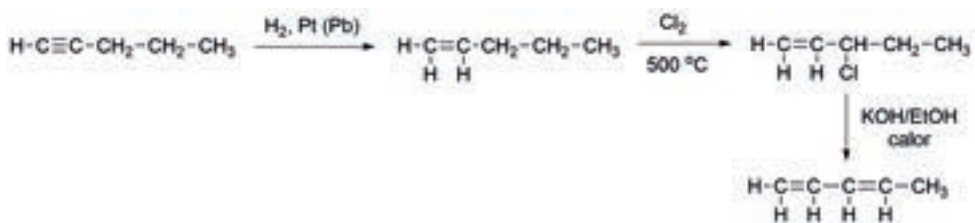


El producto que se obtuvo en un 21% es debido a que el carbocatión II es alílico y terciario; por lo tanto, es más estable que el carbocatión I.

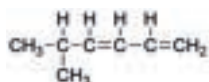
5.



6.

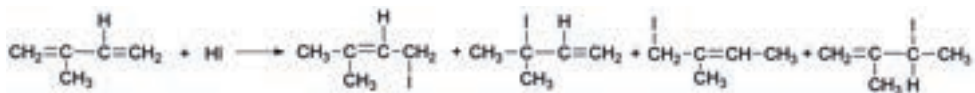


7.

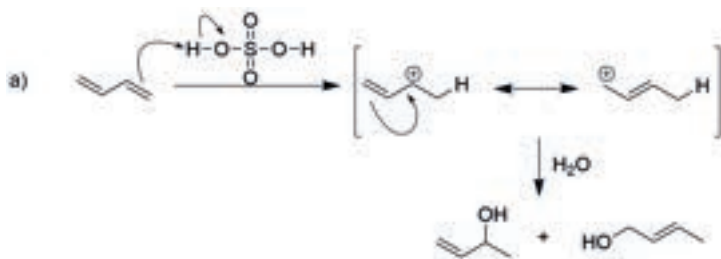


Se forma el dieno conjugado por ser el más estable, aunque sea el menos sustituido.

8.

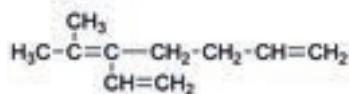
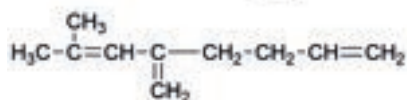
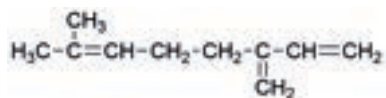


9.

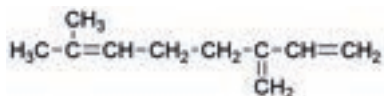


RESPUESTAS

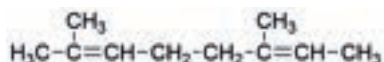
10. a) Los fragmentos pueden unirse de tres maneras diferentes:



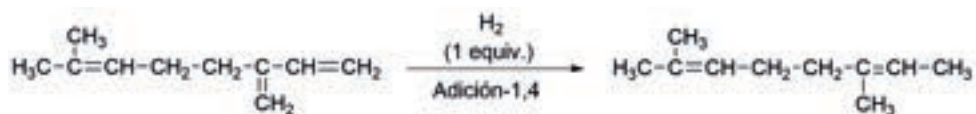
b) La única estructura que sigue la regla del isopreno es:



11. a) Uniendo los fragmentos de la oxidación, concluimos que la estructura del dihidromirceno es:

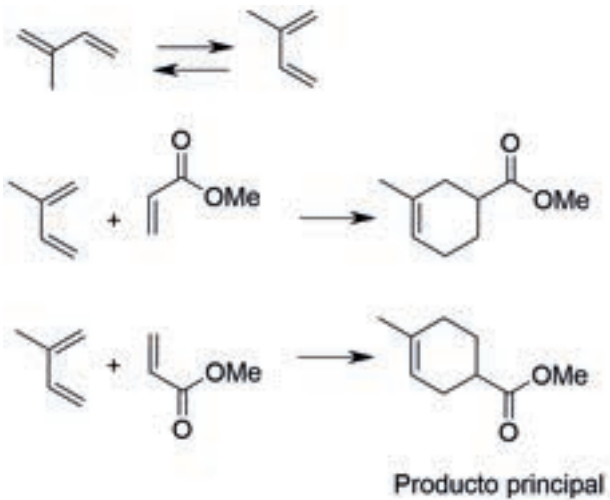


b) El dihidromirceno se formó por adición-1,4 del hidrógeno al sistema conjugado del mirceno.

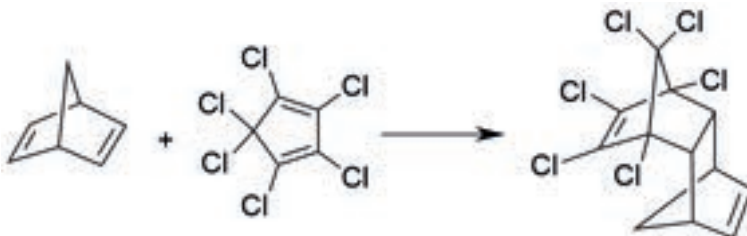


DIELS-ALDER

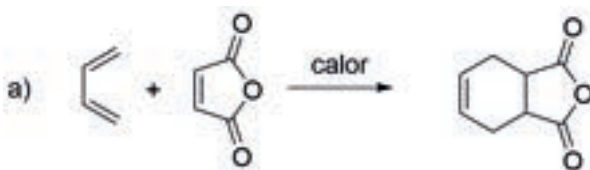
1.



2.

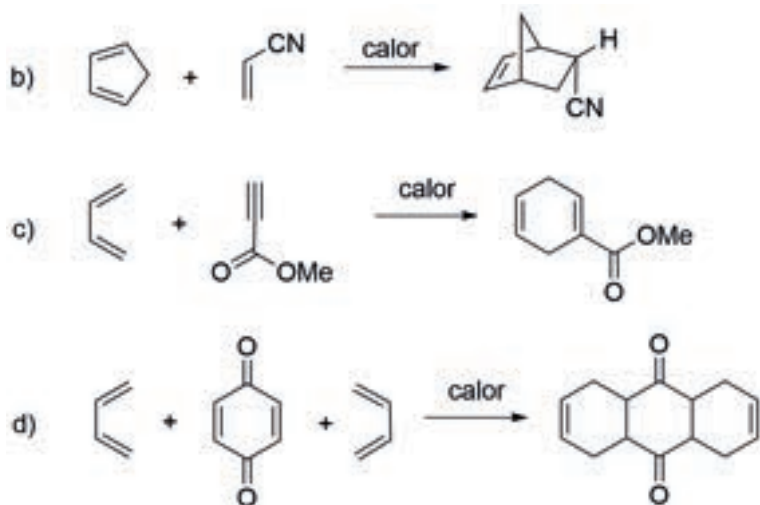


3.

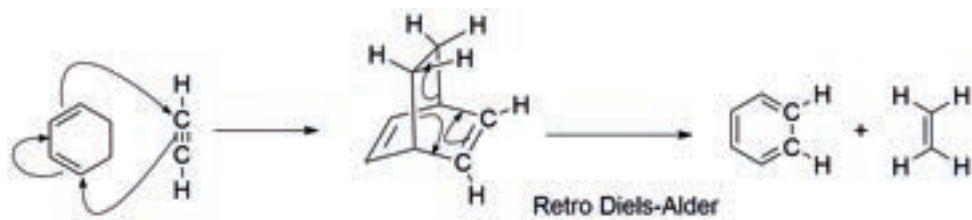


RESPUESTAS

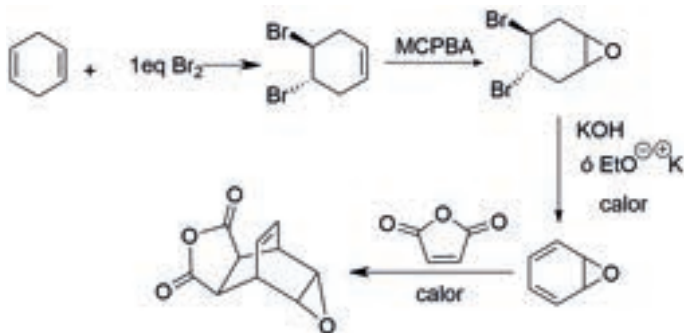
3. Continuación



4.



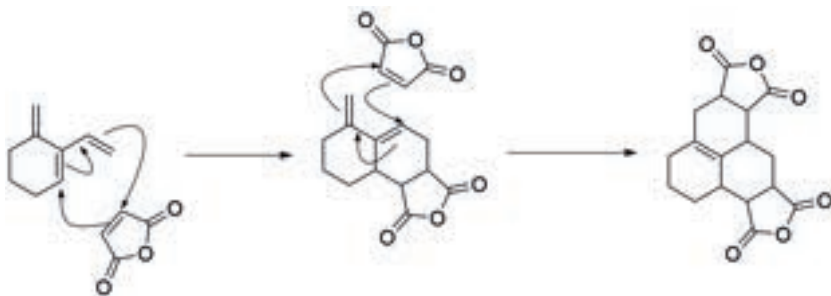
5.



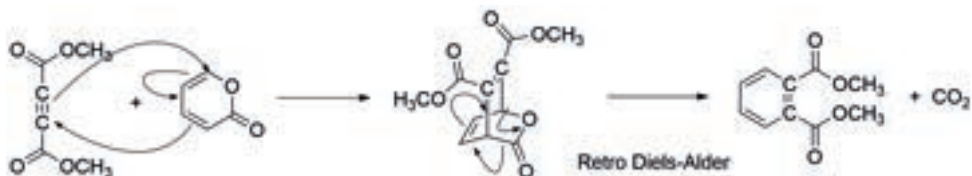
MCPBA= Ácido *m*-cloroperbenzoico

6. Porque es un dieno que está en la conformación *s*-trans y no puede pasar a la *s*-cis pues quedaría muy impedido estéricamente.

7.

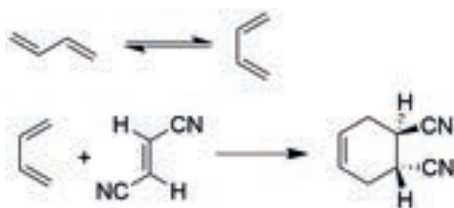


8.



RESPUESTAS

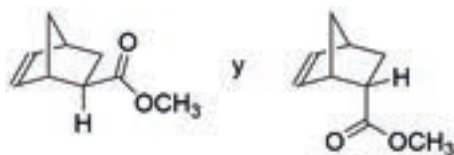
9.



10.

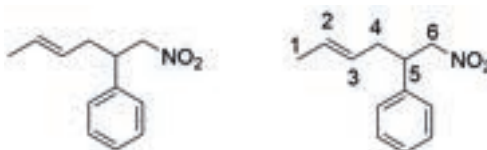


11.



NITROCOMPUESTOS

1. Para poder contestar esta pregunta, se debe tomar en cuenta el orden de precedencia de los diferentes grupos funcionales en Química Orgánica.⁶⁶ Tomando en cuenta dicha tabla, se deben numerar los átomos de carbono en función de dicho orden de precedencia:



De esta manera, tomando en cuenta que la doble ligadura tiene la configuración E, la respuesta correcta es el inciso (c), *E*-5-fenil-6-nitro-2-hexeno.

Orden de precedencia de diferentes grupos funcionales	Grupo Funcional
1	Ácidos carboxílicos
2	Anhídridos de ácido
3	Ésteres
4	Haluros de acilo
5	Amidas
6	Nitrilos
7	Aldehídos
8	Cetonas
9	Alcoholes
10	Tioles
11	Aminas
12	Éteres
13	Sulfuros
14	Alquenos
15	Alquinos
16	Haluros de alquilo
17	Nitro
18	Alcanos

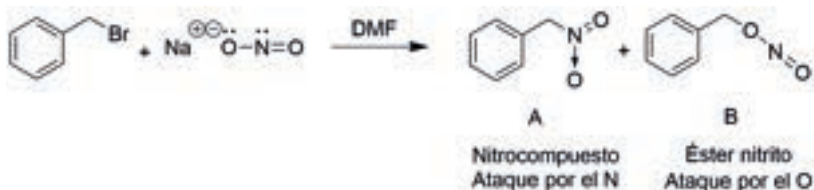
RESPUESTAS

2. En la parte de la discusión se presentaron los momentos dipolo de los 3 isómeros. La respuesta correcta es el inciso (a):

a) Este isómero forma una buena red cristalina, ya que no hay impedimento entre los dos grupos nitro.

3. ¿Cuáles son las estructuras de los productos de la siguiente reacción?

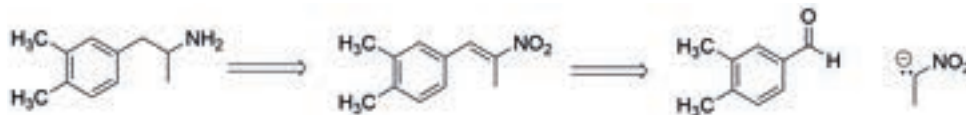
Esta reacción implica emplear un halogenuro primario y un nucleófilo ambivalente, el anión nitrito. De acuerdo con la discusión, el anión nitrito puede actuar a través de los dos átomos: nitrógeno y oxígeno, formándose tanto el nitrocompuesto como el éster nitrito:



4. ¿Cuál sería la mejor manera de efectuar la siguiente transformación?

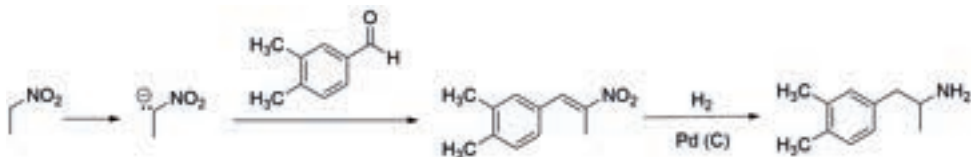


Como se puede ver dentro de la estructura del producto, se debe formar un enlace C-C, lo cual es fácil de visualizar si se considera que el grupo amino proviene de la reducción de un nitrocompuesto.

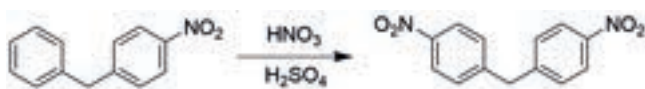


En todas las opciones de respuestas, de una forma u otra se plantea efectuar una reacción nitroaldólica (Henry) y sobre el compuesto nitro- α,β -insaturado realizar una reacción de reducción, tanto del nitrocompuesto y sobre el enlace doble carbono-carbono.

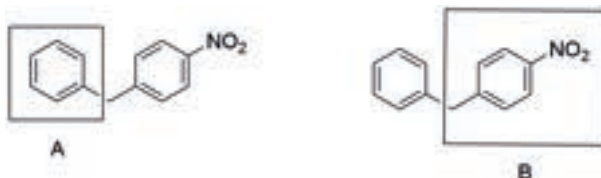
La única respuesta posible es el inciso c):



5. Indique cuál es la estructura del producto principal en la reacción de mononitración del siguiente compuesto:

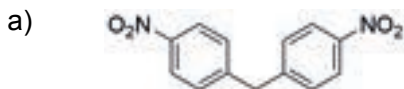


Se debe tomar en consideración que hay dos anillos bencénicos, uno que está monosustituido con un grupo $-CH_2-$ (anillo A) y otro disustituido con un grupo $-CH_2-$ y un grupo NO_2 (anillo B).



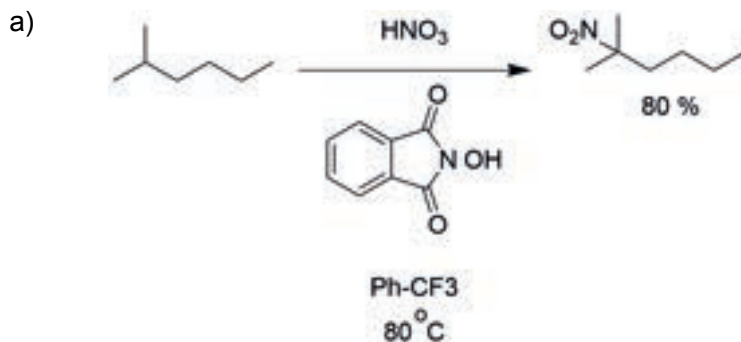
Tomando en cuenta lo que se analizó en la discusión, en el anillo B, debido a la presencia de un grupo desactivante (grupo NO_2), la reacción de nitración debe ser más lenta con respecto a la nitración del anillo A que tiene un grupo activante. Por lo tanto, el producto será el que corresponde a la nitración en el anillo A.

La respuesta es el inciso (a):

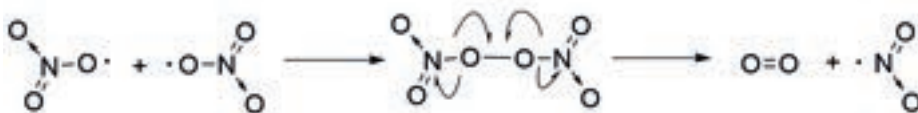
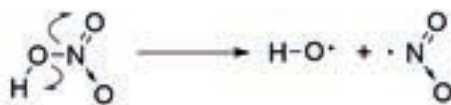
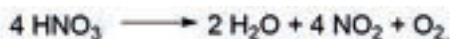


RESPUESTAS

6. Proponga mecanismos de reacción razonables para cada una de las siguientes transformaciones:



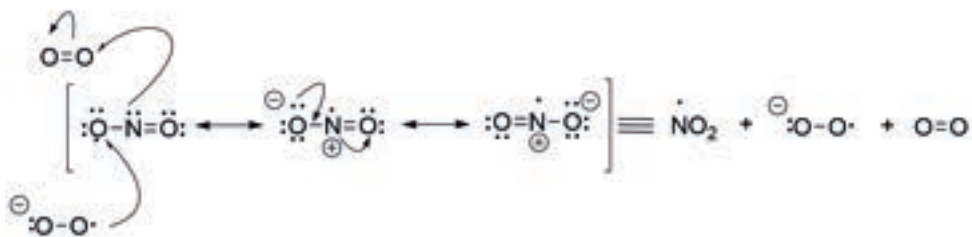
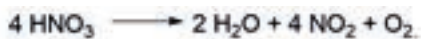
En el **Esquema 5.10**, página 136, ya se analizó la descomposición térmica del ácido nítrico:



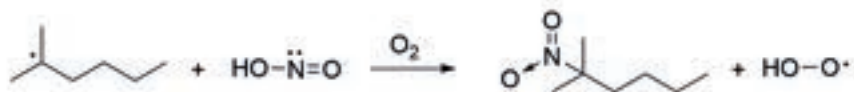
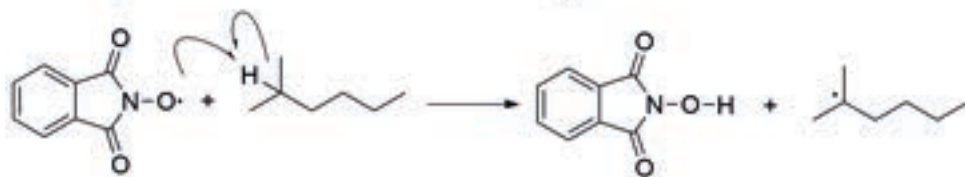
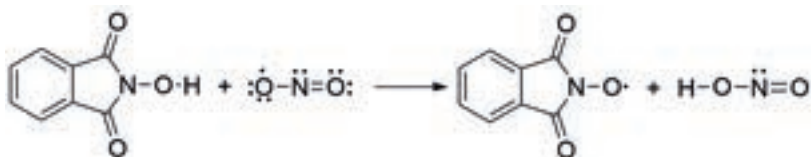
En toda reacción que involucre como intermediarios radicales libres, se deben dar las siguientes reacciones elementales: 1) iniciación, 2) propagación y 3) terminación.

6. Continuación

1) Iniciación



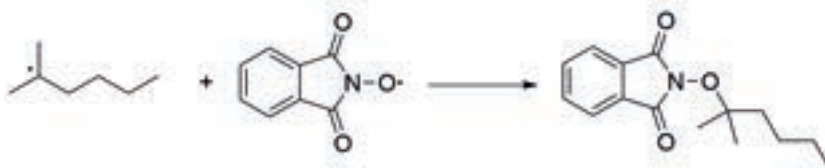
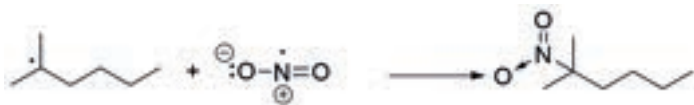
2) Propagación



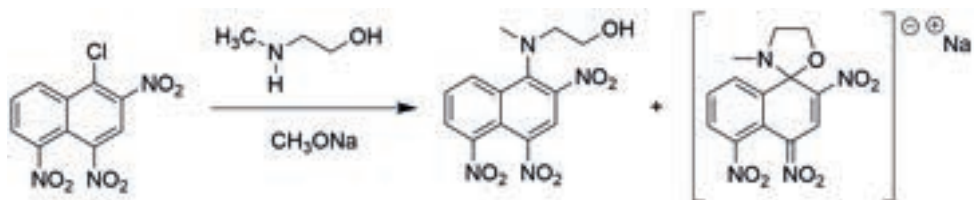
RESPUESTAS

6. Continuación

3) Terminación

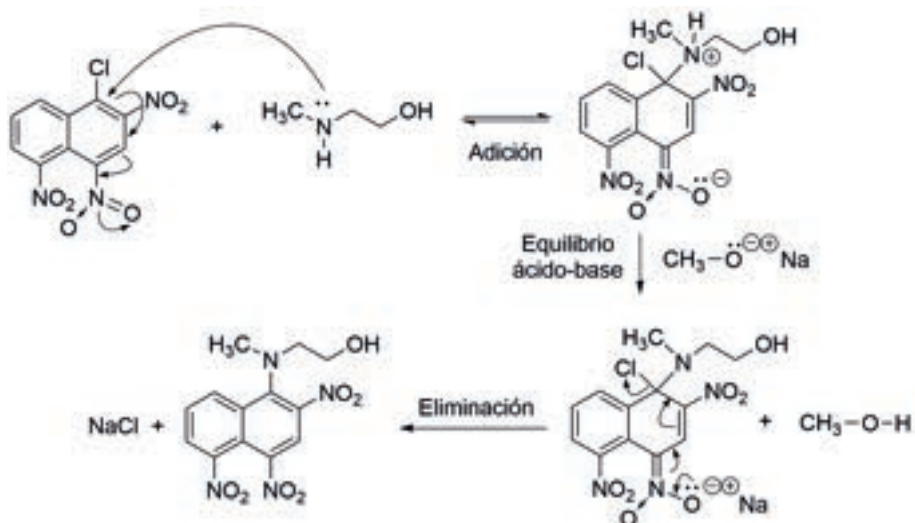


b)

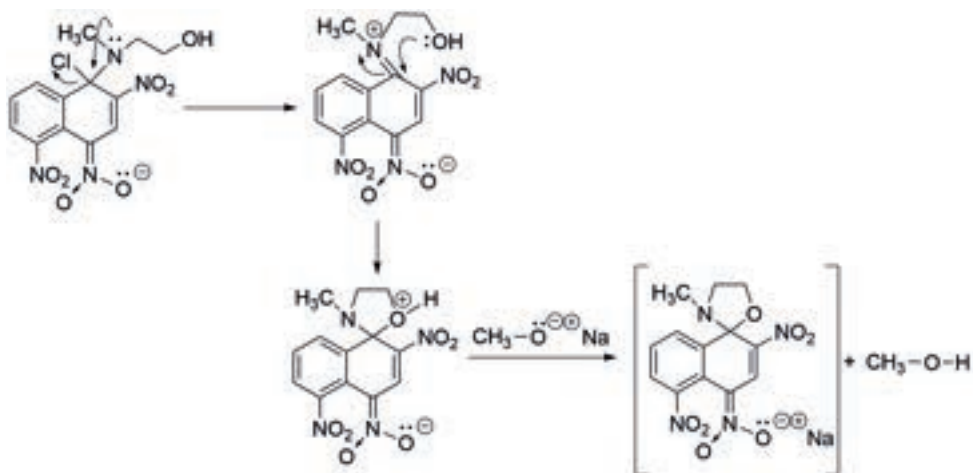


Esta reacción es un buen ejemplo de la reacción S_NAr a través del mecanismo de Meisenheimer. En esta reacción, el primer paso es la adición del nucleófilo sobre el sustrato, para formar el intermediario Jackson-Meisenheimer. Posteriormente, se lleva a cabo un equilibrio ácido-base y, por último, ocurre la reacción de eliminación para dar el producto final.

6. Continuación

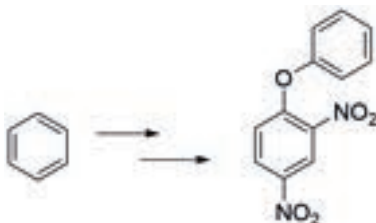


La formación del intermediario que se llega a detectar se explica si se toma en cuenta que la molécula de reactivo, la *N*-metiletanolamina, tiene dos átomos que pueden actuar como nucleófilos dentro de su estructura, y a nivel del complejo de Jackson-Meisenheimer, puede ocurrir la eliminación del átomo de Cl y la adición intramolecular del alcohol, para dar dicho complejo:

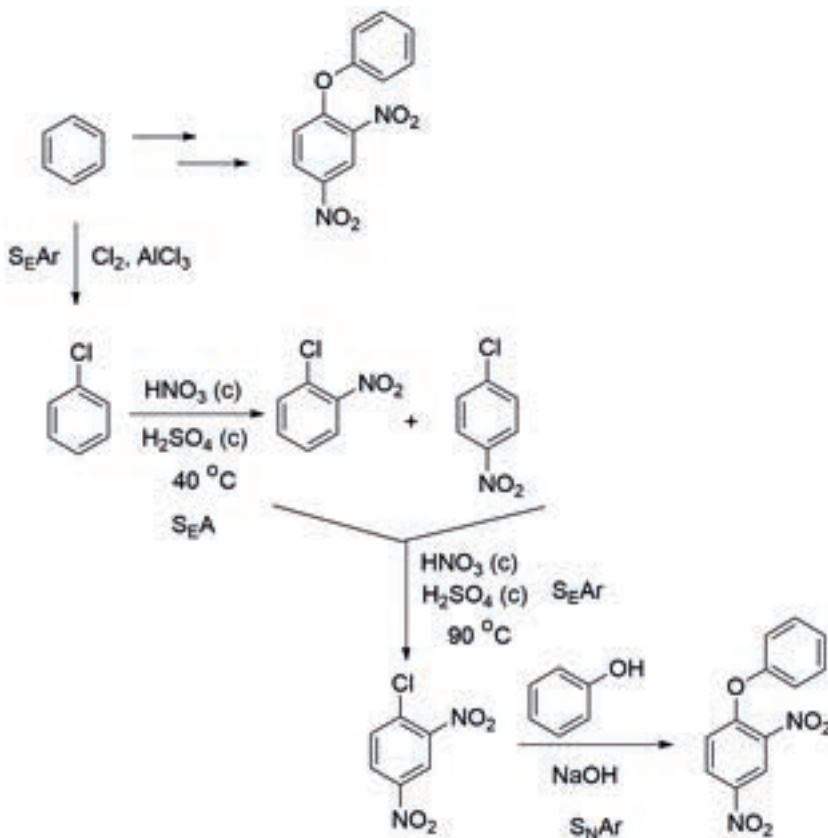


RESPUESTAS

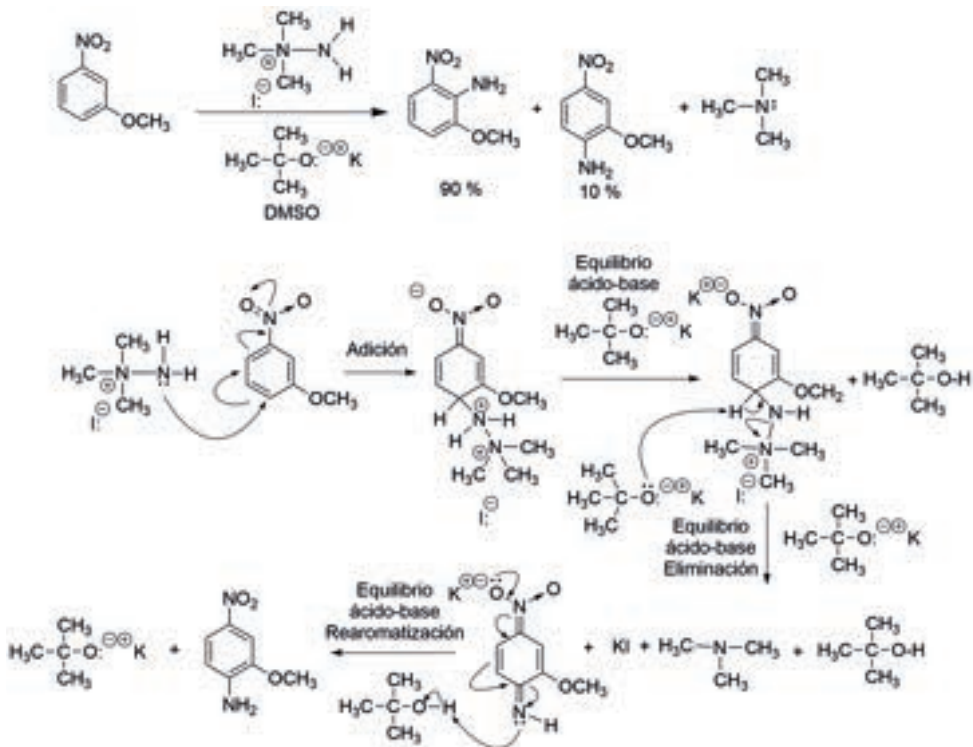
7. ¿Cómo llevaría a cabo la siguiente transformación?



En este problema se aplica lo revisado en cuanto a mezclas nitrantes para que ocurran dos reacciones S_EAr: una cloración y dos nitraciones. La reacción final implica una S_NAr por el mecanismo de Meisenheimer:



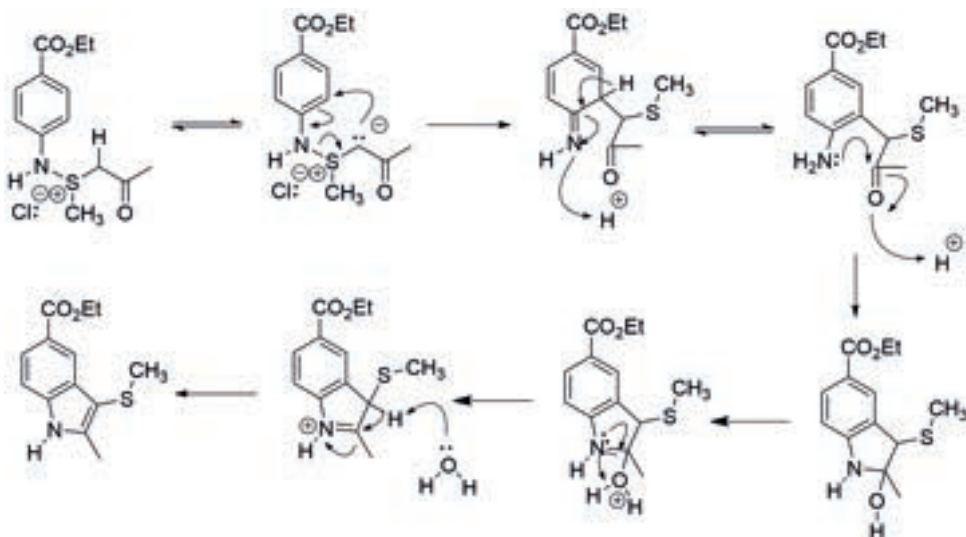
8. Esta reacción es un ejemplo de la S_NAr vicaria.



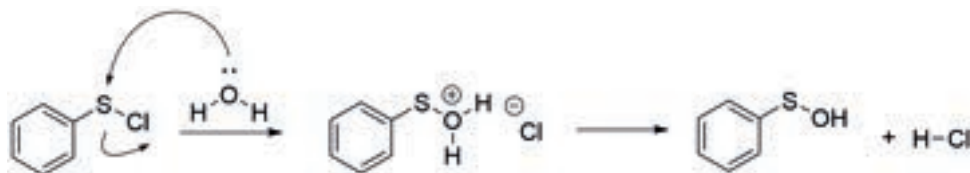
La formación del producto principal se explica por el mismo mecanismo, pero con el ataque de la sal de N,N,N -trimetilhidrazonio sobre la posición 2, no importando que sobre esta posición se presente un gran impedimento estérico, tanto por el grupo metoxilo como por el grupo nitro, los dos en posiciones *orto*.

COMPUESTOS CON AZUFRE

1. En este problema se ilustra la versatilidad de las sales de sulfonio, ya que se forma un metiluro de sulfonio y éste, a través de un proceso intramolecular, rompe el enlace de una amida de un ácido sulfénico a través de una reacción sigmatrópica [2,3]. Las reacciones posteriores implican la rearomatización del anillo benzénico, una adición nucleofílica intramolecular sobre el grupo carbonilo y la eliminación de agua para formar el derivado del indol correspondiente.

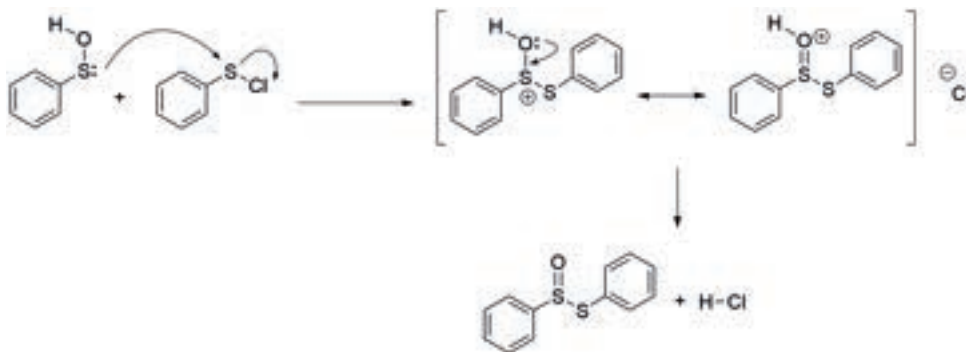


2. La primera reacción es la hidrólisis de un cloruro de ácido: formación del ácido fenilsulfénico

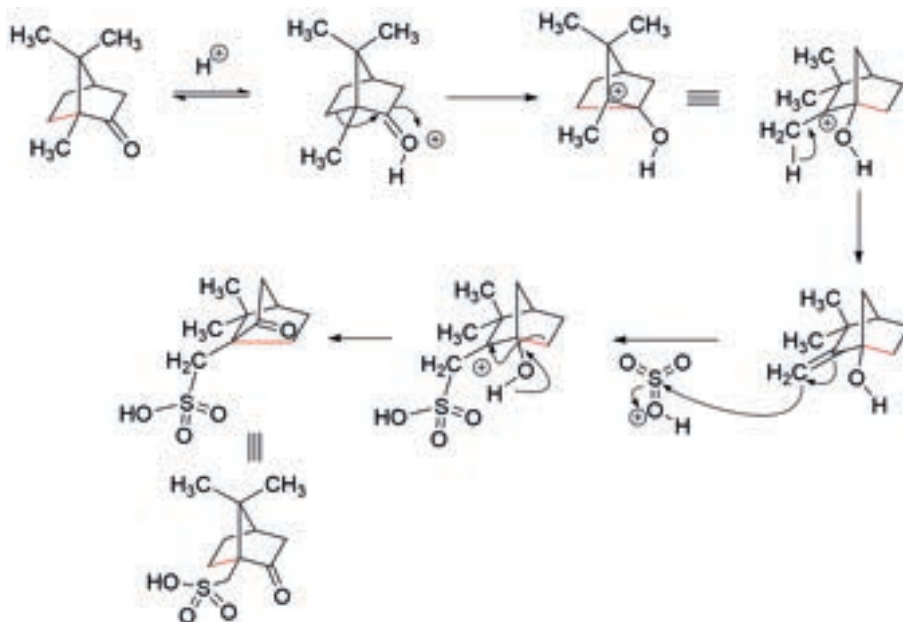


2. Continuación

En la segunda reacción, el ácido fenilsulfénico actúa a través del átomo de S como mejor centro nucleofílico sobre otra molécula del cloruro de fenilsulfenilo, para formar el feniltiosulfinato de fenilo.

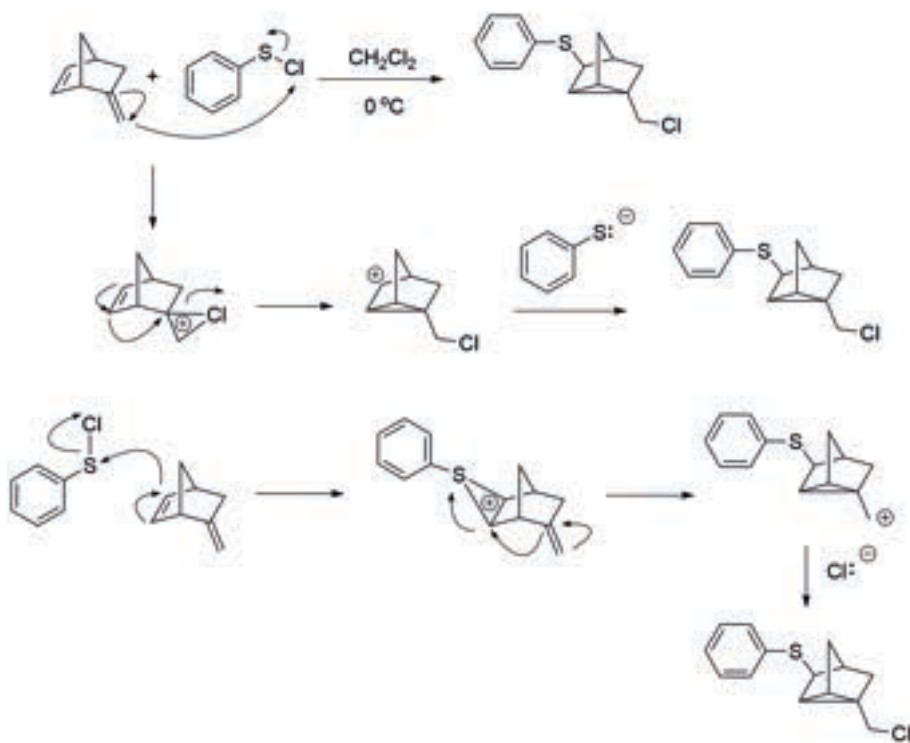


3. En esta reacción se lleva a cabo la formación de carbocationes no clásicos (norbornilo). El ácido alcanforsulfónico es un excelente catalizador ácido quiral.

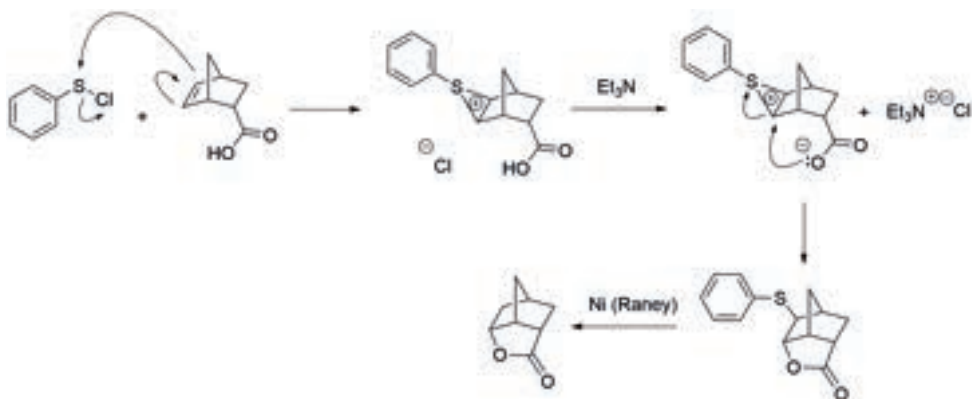


RESPUESTAS

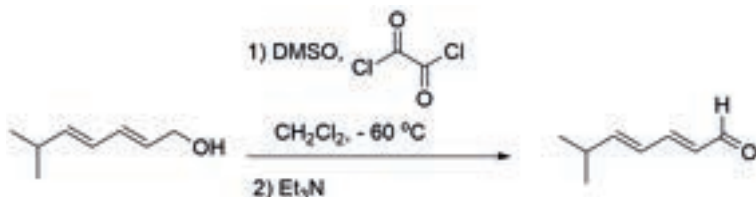
4. En esta reacción se lleva a cabo la formación de carbocationes no clásicos, los cuales se forman en sustratos bicíclicos. De acuerdo con la estereoquímica y a los antecedentes ya mostrados en la discusión de este capítulo, se debe formar un ion sulfonio como intermediario cíclico. Sin embargo, se muestran las dos posibilidades, esto es: la formación de un ion sulfonio, o bien, un ion cloronio y, en ambos casos, se explica la formación del producto obtenido. Sin embargo, la diferencia de electronegatividad entre S (2.5 en la escala de Pauling) y Cl (3.0) es importante. Si tomamos en cuenta este parámetro, es claro que se debe formar el ion sulfonio.



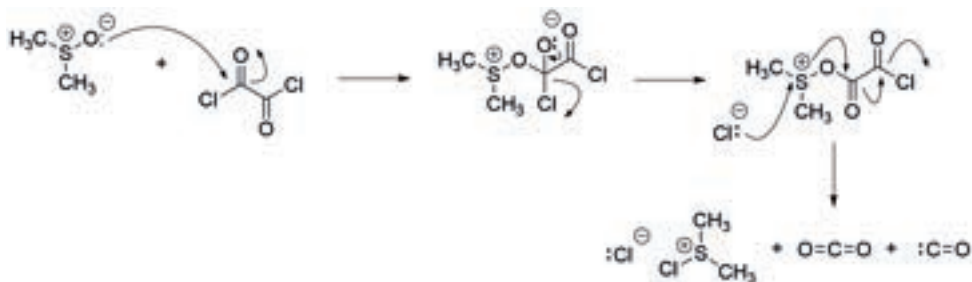
5. De acuerdo con lo comentado en la respuesta del problema 4, se debe formar un ion sulfonio cíclico, el cual sufre la apertura por un ataque *sin*, por parte del carboxilato para formar la lactona correspondiente.



6. Esta transformación es un ejemplo de la reacción de oxidación de Swern:



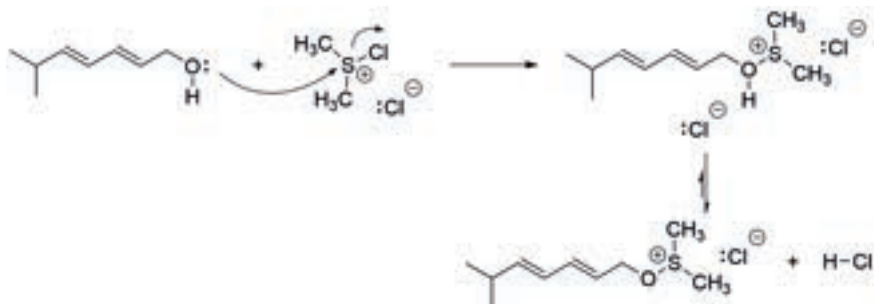
La primera parte de la reacción es la formación de la sal de sulfonio; el cloruro de S-clorodimetilsulfonio, la que va acompañada de la generación de anhídrido carbónico y monóxido de carbono:



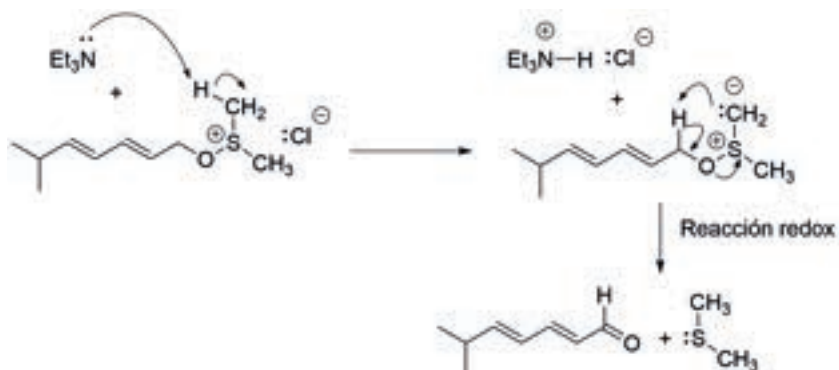
RESPUESTAS

6. *Continuación*

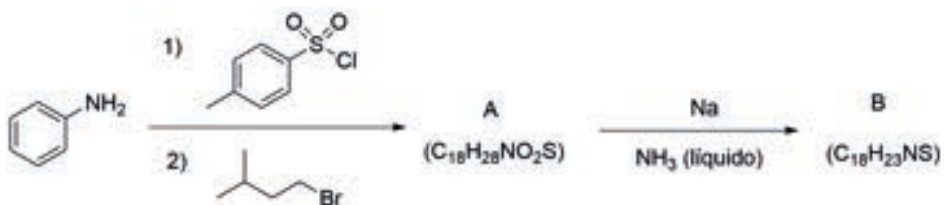
El siguiente paso consiste en la formación del cloruro de alcoxisulfonio:



Finalmente, al adicionar una base como la trietilamina, se forma el metiluro de alcoxidimetilsulfonio, sobre el cual ocurre la reacción redox, para formar el aldehído y sulfuro de dimetilo:

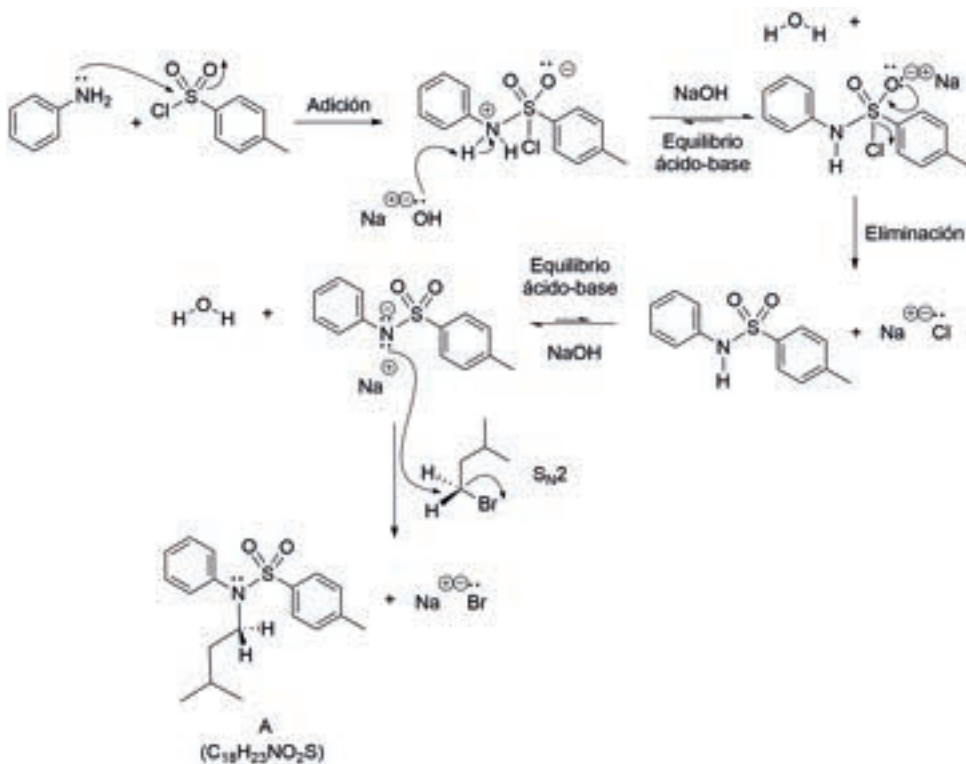


7. A través de la siguiente secuencia de reacciones, se ilustran diferentes propiedades de los ácidos arilsulfónicos.



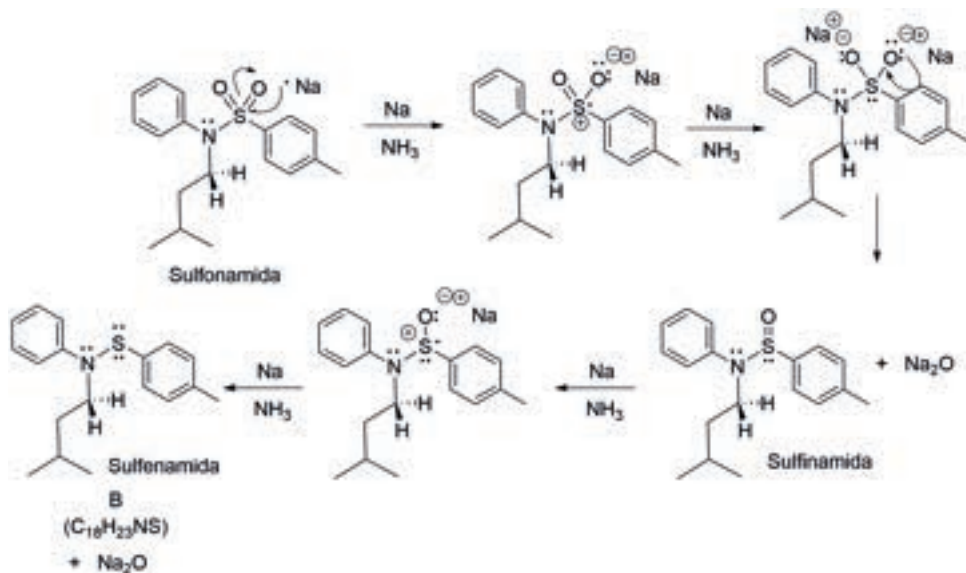
7. Continuación

La primera reacción consiste en la reacción de Hinsbergh entre una amina primaria y el cloruro de toluensulfonilo (cloruro de un ácido sulfónico), para que a través de una reacción de Schotten-Baumann se forme la sulfonamida correspondiente. Esta sulfonamida al proceder de una amina primaria tiene un hidrógeno ácido, por lo que reacciona con otro equivalente de hidróxido de potasio para dar la base conjugada, estable por resonancia. Esta base puede actuar como nucleófilo frente a un halogenuro primario, para que a través de una reacción S_N2 se lleve a cabo una reacción de alquilación, formando el compuesto A.

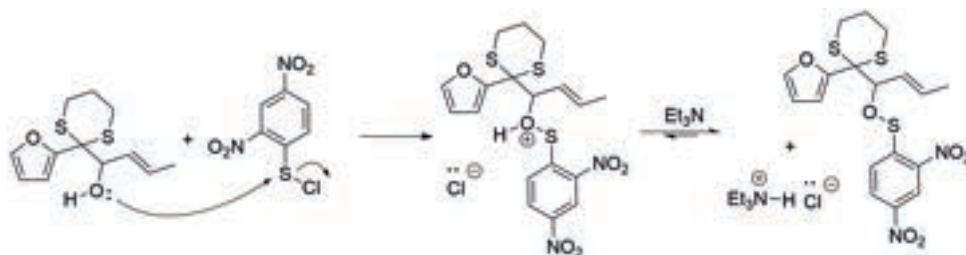


La segunda reacción consiste en una reducción de la sulfonamida, a través de la reacción SET. Cada cambio de estado de oxidación implica el uso de dos equivalentes de sodio, y el azufre pasa de formar una sulfonamida a una sulfinamida y, al final, de una sulfinamida a una sulfenamida.

7. Continuación

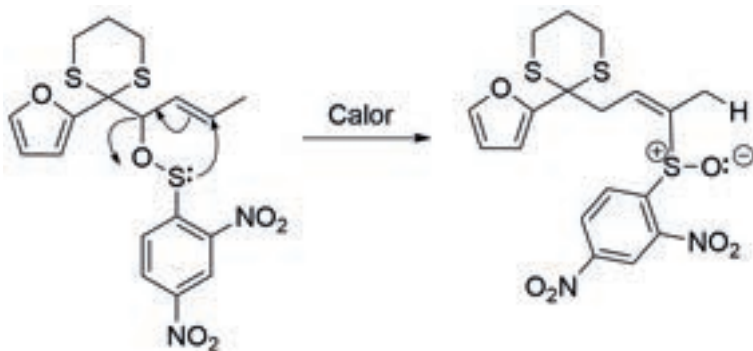


8. Ésta es una secuencia de reacciones a través de las cuales se ilustra la química de los ácidos sulfénicos, lo que permite obtener los dienos conjugados. En la primera reacción se lleva a cabo la formación de un éster de un ácido sulfénico, a partir de un alcohol secundario y el cloruro de 2,4-dinitrobenzensulfenilo, a través de las condiciones de Schotten-Baumann:

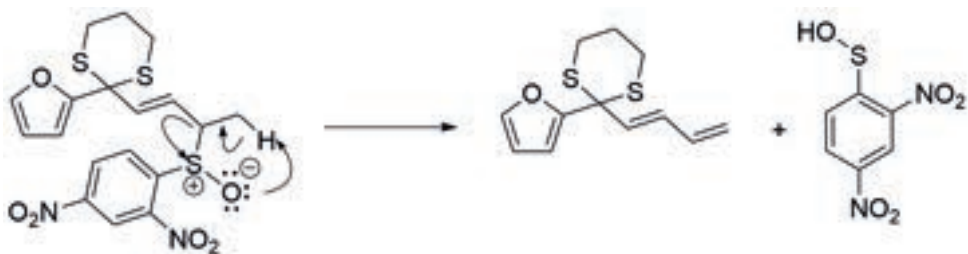


8. *Continuación*

A partir del éster sulfinato ocurre una transposición [2,3], para formar un sulfóxido:

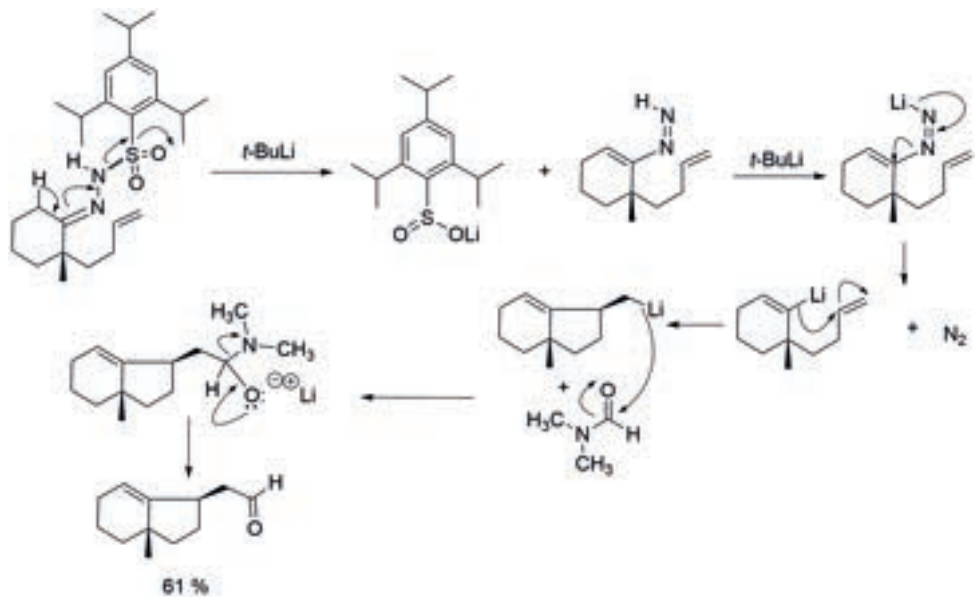


Finalmente, una vez formado el sulfóxido, bajo calentamiento, se lleva a cabo una reacción de eliminación E_2 , *sin*-periplanar, para formar el dieno conjugado:

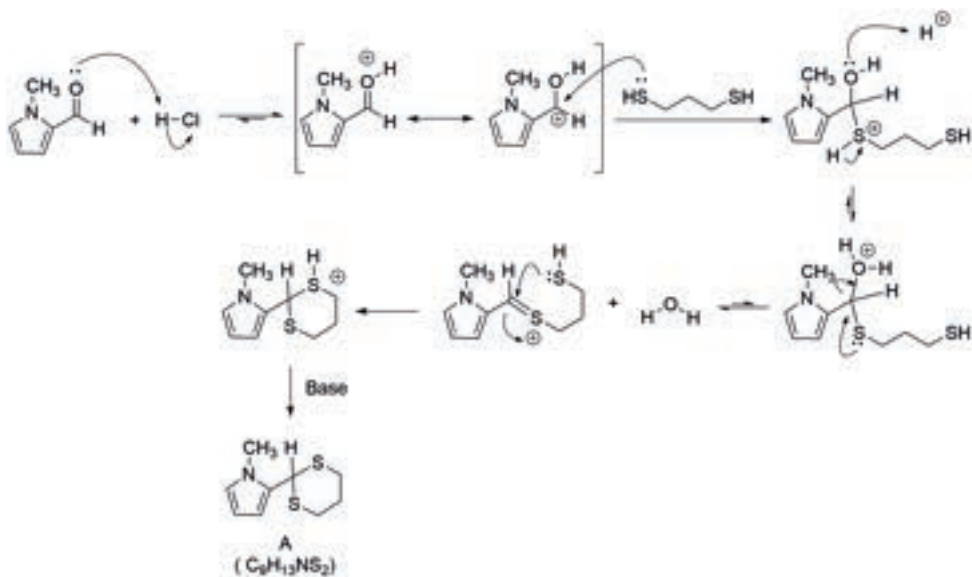


RESPUESTAS

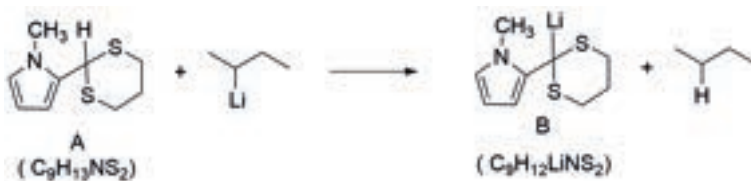
9. Esta secuencia de reacciones ilustra la reacción de Shapiro.



10. En esta secuencia sintética se ilustra la química del grupo 1,3-ditiano (tioacetales), ya que permiten que se lleve a cabo una inversión de la polaridad del grupo carbonilo (*umpolung*), ya que pasa de ser un grupo aceptor de nucleófilos (centro electrofílico) a un carbanión, el cual puede ser ahora un nucleófilo:



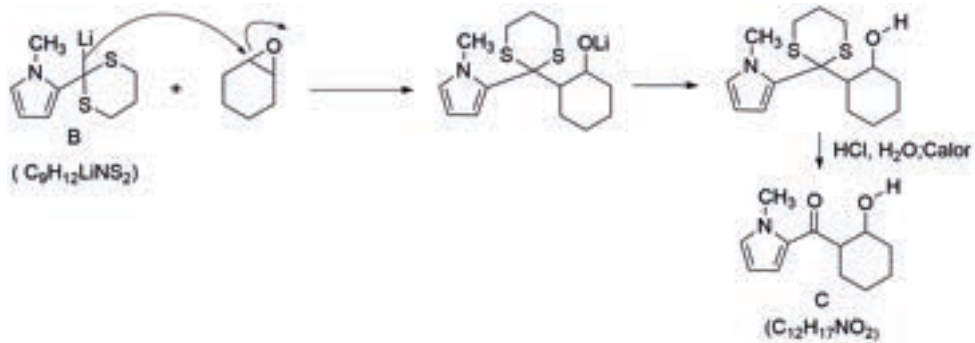
La reacción del 1,3-ditiano con *sec*-butyllitio, genera el carbanión B:



RESPUESTAS

10. *Continuación*

La reacción del carbanión B con el óxido de ciclohexeno, y posterior hidrólisis del tiocetal, permite obtener la cetona C:



ANEXO 1

AROMATICIDAD¹

Antecedentes

La primera referencia conocida de la palabra “aromático” como un término químico –el cual se aplica a compuestos que contienen un anillo bencénico– se encuentra en un artículo publicado por August Wilhelm von Hofmann, en 1854.²



August Wilhelm von Hofmann
(1818-1892)
Químico alemán¹⁶

De hecho, ésta fue la primera vez que se introdujo el término y es curioso el hecho de que Hofmann nunca comentó el porqué empleó un adjetivo que indicaba un carácter olfativo para aplicarse a un grupo de sustancias, de las cuales sólo algunas de ellas tenían aromas notables. Por otro lado, éste es el caso de muchas de las sustancias orgánicas más odoríferas conocidas, como los terpenos, los cuales no son aromáticos en el sentido químico del término,

pero sí tienen olor. Lo que sí tienen en común los terpenos y las sustancias bencenoides es que presentan altos índices de insaturación con respecto a muchos compuestos alifáticos, pero Hofmann no había hecho distinción alguna entre estos dos grupos de compuestos.

La estructura del ciclohexatrieno para el benceno (ver **Figura 1**) fue propuesta por primera vez por August Kekulé en 1865.

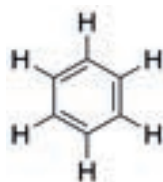


Figura 1. Estructura del benceno.



Friedrich August Kekulé von Stradonitz
(1829-1896)
Químico alemán¹⁶

Durante las siguientes décadas, la mayoría de los químicos aceptaron con facilidad esta estructura, ya que explicaba las relaciones conocidas entre los isómeros de la química aromática.

Sin embargo, siempre fue un reto el explicar el hecho de que esta molécula, no obstante que presentaba una alta insaturación, era poco reactiva hacia las reacciones de adición.

En 1921, el descubrimiento del electrón por J.J. Thomson colocó tres electrones equivalentes entre cada uno de los átomos de carbono en el benceno (puntos negros en la **Figura 2**).

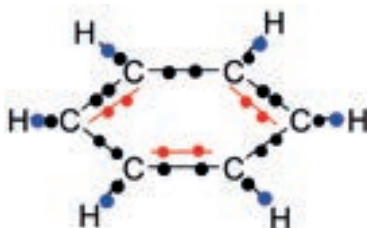


Figura 2. Estructura del benceno tomando en cuenta el octeto electrónico de Lewis.

Se considera a Sir Robert Robinson (Premio *Nobel de Química* en 1947), como el pionero en explicar la estabilidad excepcional del benceno, al postular en 1925³ el término sexteto aromático a un grupo de seis electrones resistente a una ruptura.



Sir Robert Robinson
(1886-1975)
Químico inglés¹⁷

De hecho, este concepto se puede rastrear hacia 1922, a través de Ernest Crocker,⁴ ya que Henry Edgard Armstrong, en 1890, en un artículo titulado *The structure of cycloid hydrocarbons*, escribió que las (seis) afinidades centradas actúan dentro de un ciclo (benceno), las cuales se pueden representar por medio de un doble anillo (*sic*) y cuando se forma un compuesto de adición, el ciclo interno de afinidad sufre una ruptura y los átomos de carbono contiguos en los que no se ha adicionado, por necesidad, adquieren una condición etilénica.⁵ Armstrong describe al menos cuatro conceptos modernos sobre el benceno:

- Su "afinidad" actualmente es mejor conocida como el *electrón*, el cual fue descubierto siete años más tarde por J.J. Thomson.
- Describe una reacción de sustitución electrofílica aromática (S_EAr), la cual procede por un intermediario de Wheland.
- La estabilización del intermediario se forma a través de un intermediario de Wheland.
- La conjugación del anillo se rompe al formar el intermediario de Wheland.



Henry Edward Armstrong
(1848-1937)
Químico inglés¹⁸

Armstrong introdujo el símbolo \bigcirc centrado en el anillo como una manera más rápida (en taquigrafía) para el círculo interno, anticipándose a la notación de

Eric Clar. Se ha argumentado que él también anticipó la naturaleza de la mecánica cuántica, ya que reconoció que estas afinidades tenían dirección, y no eran meramente partículas puntuales (fijas), éstas en conjunto tenían una distribución que podría ser alterada al introducir sustituyentes en el anillo benzenico (la mayor parte como la distribución de la carga eléctrica en un cuerpo es alterada al llevarlo cerca de otro cuerpo).

Los orígenes de esta estabilidad se encuentran en la mecánica cuántica o aromaticidad, la cual fue modelada por primera vez por Hückel, en 1931. Él fue el primero en separar los electrones de enlace en electrones σ y en electrones π .



Erich Armand Arthur Joseph Hückel
(1896-1980)

Físico y fisicoquímico alemán¹⁹

Aromaticidad

La aromaticidad es una propiedad química en la cual un anillo conjugado, en el que se alternan enlaces saturados con enlaces insaturados, y en los que puede haber pares de electrones libres (o bien, orbitales vacíos), imparte a los compuestos que la presentan una estabilización más fuerte que la esperada si sólo se estima la conjugación. También se puede considerar como una deslocalización cíclica y de resonancia.

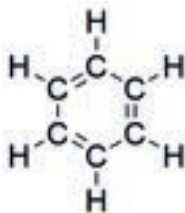
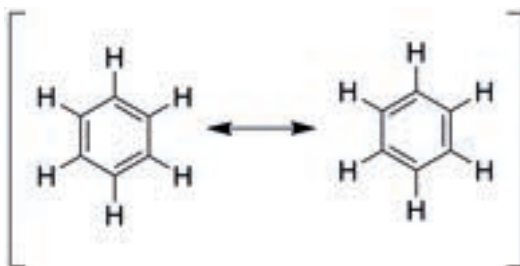


Figura 3. Estructura del benceno.

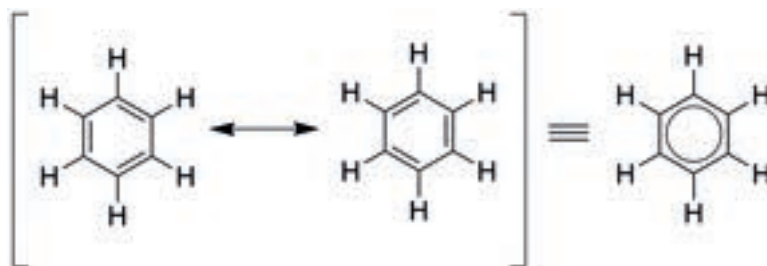
Es usual tomar en cuenta que esto se origina debido a que los electrones están libres para circular alrededor del ciclo, en arreglos circulares de los átomos, los cuales tienen alternados enlaces sencillos con dobles uno con el otro. Estos enlaces se pueden ver como híbridos de un enlace sencillo y uno doble, y en los que cada enlace en el anillo es idéntico uno con el otro. Este modelo, el cual es común verlo en los sistemas aromáticos, fue la idea original de que el benceno estaba formado por un anillo de seis átomos de carbono en donde están alternados los enlaces sencillos con los dobles (e.g. el ciclohexatrieno), propuesta original de Kekulé. El modelo del benceno consiste en dos formas resonantes, las cuales corresponden a un cambio de posición de los enlaces sencillos y los enlaces dobles. El benceno es una molécula más estable que lo que podría esperarse, sin tomar en cuenta la deslocalización de la carga, (ver **Esquema 1**).



Esquema 1. Formas resonantes del benceno.

Teoría

Como es algo usual en los diagramas estándar de resonancia, se utiliza una flecha con dos puntas para indicar que las dos estructuras no son entidades idénticas, sino meramente posibilidades hipotéticas. Ninguna es en realidad una representación precisa del compuesto real, pero ésta es mejor representada por un híbrido (un promedio) de estas estructuras, las cuales se pueden ver en el **Esquema 2**.



Esquema 2. Estructuras equivalentes del benceno. Representación general.

Un enlace doble C=C es más corto que un enlace C-C (ver **Figura 4**).

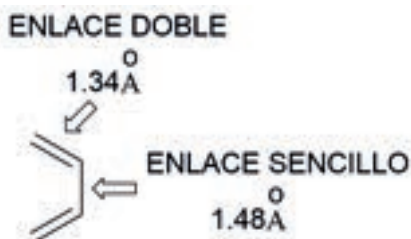


Figura 4. Longitudes de enlace de un dieno conjugado.

En el benceno es perfectamente hexagonal, los seis enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud, la cual es intermedia entre la de un enlace sencillo y uno doble (ver **Figura 5**).



Figura 5. Longitudes de enlace de benceno.

Una mejor representación de los enlaces π consiste en utilizar el círculo interno de Armstrong, en el cual se considera que la densidad electrónica está distribuída en forma regular a través de un enlace (tanto por la parte superior como por la inferior del anillo). Este modelo representa con mayor precisión la localización de la densidad electrónica dentro del anillo aromático (**Figura 6**).⁶

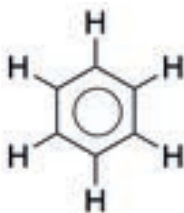


Figura 6. Fórmula del benceno por Armstrong.

Los enlaces sencillos se forman con electrones en línea entre los núcleos de carbono y se llaman *enlaces sigma* (σ). Los dobles enlaces consisten en un enlace sigma (σ) y un enlace pi (π), como se muestra en la **Figura 7**.



Figura 7. Estructura de un doble enlace C=C.

Los enlaces π se forman por el traslapo de los orbitales atómicos p, por arriba y por abajo del plano del anillo. La **Figura 8** muestra las posiciones de estos orbitales p.

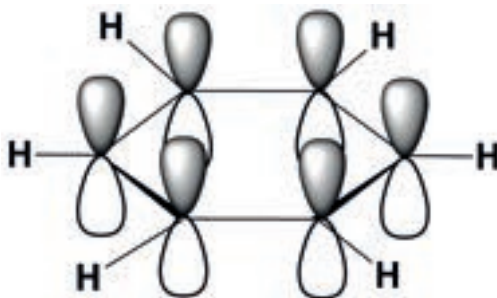


Figura 8. Estructura del benceno, átomos de carbono con hibridación sp^2 .

Características de los compuestos aromáticos (arilo)

Un compuesto aromático contiene un conjunto de átomos unidos por medio de enlaces covalentes con características específicas:

- Un sistema conjugado (deslocalizado), el cual es común encontrarlo en un arreglo en el que se alternan enlaces sencillos con dobles.
- Una estructura coplanar, encontrándose todos los átomos que contribuyen en el mismo plano.
- Los átomos que contribuyen se encuentran en uno o más anillos.
- Un cierto número de electrones deslocalizados (que puede ser par, pero no un múltiplo de 4. Esto se conoce como la regla de Hückel. El número de electrones π lo determina la relación $(4n + 2)$ electrones (donde n es un número entero, $n = 0, 1, 2, 3, 4, \dots$
- Muestran una reactividad especial en las reacciones orgánicas, como la sustitución electrofílica aromática (S_EAr) y la sustitución nucleofílica aromática (S_NAr).

Teoría enlace-valencia

Es importante cuidar la representación de una resonancia con una flecha con dos puntas, lo cual no es igual a las flechas que se utilizan para representar un equilibrio en una reacción química (ver **Figura 9**).



Figura 9. Diferentes flechas para indicar equilibrio y resonancia.

Recuerde que de las estructuras resonantes que se puedan escribir para una molécula, o bien, para un intermediario en una reacción química, ninguna de las estructuras en los extremos existe en realidad y la estructura real es algo que se encuentra en medio de ellas (**Figuras 10 y 11**).



Figura 10. Analogía de la representación de estructuras resonantes y la estructura real.



Figura 11. Ilustraciones de la analogía de la representación de estructuras resonantes (hipotéticas) y la estructura real.¹⁵

En la estructura del benceno, todos los ángulos de enlace se encuentran a 120° y los electrones π se encuentran deslocalizados.

La teoría de resonancia establece que, si se puede dibujar más de una forma resonante para una molécula, entonces la estructura real es algo que se encuentra entre ellas. Es más, la energía real de la molécula es más baja que la que podría esperarse para cualquiera de las estructuras resonantes que contribuyen al híbrido de resonancia. Si una molécula tiene formas resonantes equivalentes, ésta es mucho más estable que lo que sería cualquiera de las

formas canónicas, es por ello que el benceno tiene una estabilidad extra (a la cual se le llama *energía de resonancia*), ver **Esquema 2**.

Teoría del orbital molecular⁷

Como los ángulos de enlace del benceno son de 120° , ésta es una evidencia de que los átomos de C presentan una hibridación sp^2 . En consecuencia, una representación alterna empieza con el esqueleto plano y considera el traslape de los orbitales p (formación de los enlaces π).

La regla más simple de los orbitales moleculares es mezclar los n orbitales de los átomos individuales (orbitales atómicos) para formar los n orbitales moleculares (OM).

Por ejemplo, para el eteno, se tienen dos orbitales atómicos (uno por cada átomo de carbono) y la combinación lineal de los dos da lugar a un orbital molecular de enlace π y un orbital molecular de antienlace π^* (ver **Figura 12**).

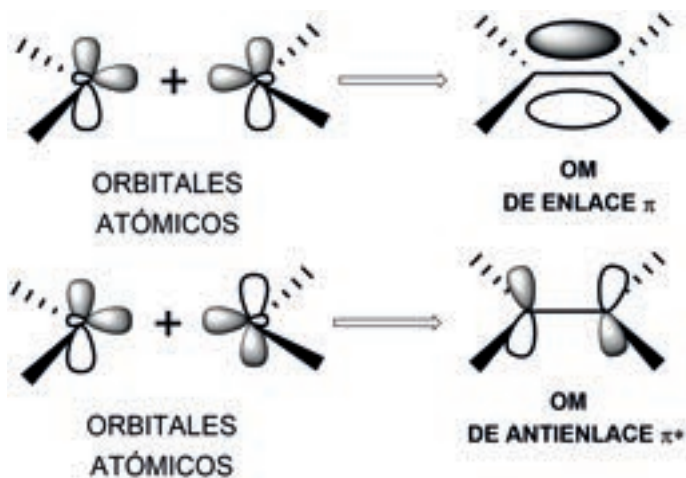
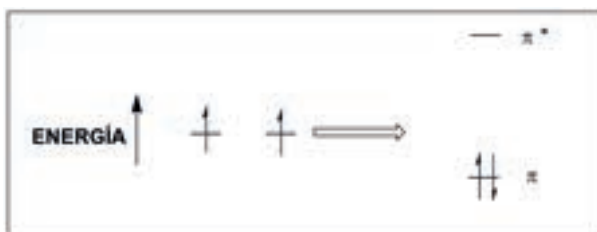


Figura 12. Orbitales moleculares para el eteno.

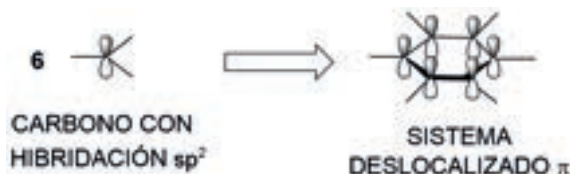
Como se puede ver en la **Figura 12**, el orbital molecular de antienlace π^* tiene un nodo, esto es: la probabilidad de que se encuentre el electrón en este orbital es prácticamente cero.

La energía que muestran estos dos orbitales moleculares es diferente, siendo la energía del molecular orbital de enlace π más baja que la de los dos orbitales átomicos, y la energía del orbital molecular de antienlace π^* es más alta que la de dichos orbitales atómicos. El orbital molecular de enlace π resulta de la suma de dos orbitales atómicos con la misma fase (se suman los signos de las dos fases), mientras que el orbital molecular de antienlace π^* se forma de la suma de dos orbitales atómicos con diferente fases (se restan los dos signos). En cada uno de los orbitales moleculares se pueden acomodar dos electrones. Como en el caso del eteno, cada carbono aporta un electrón a través de los orbitales atómicos p, sólo se dispone de dos electrones para llenar el orbital molecular de más baja energía, esto es el OM π (ver **Esquema 3**).



Esquema 3. Energía de los dos orbitales moleculares del eteno.

Con respecto al benceno, se tienen seis átomos de carbono con hibridación sp^2 , por lo que se generarán seis orbitales moleculares π , tres de enlace (π) y tres de antienlace (π^*), ver **Esquema 4**.

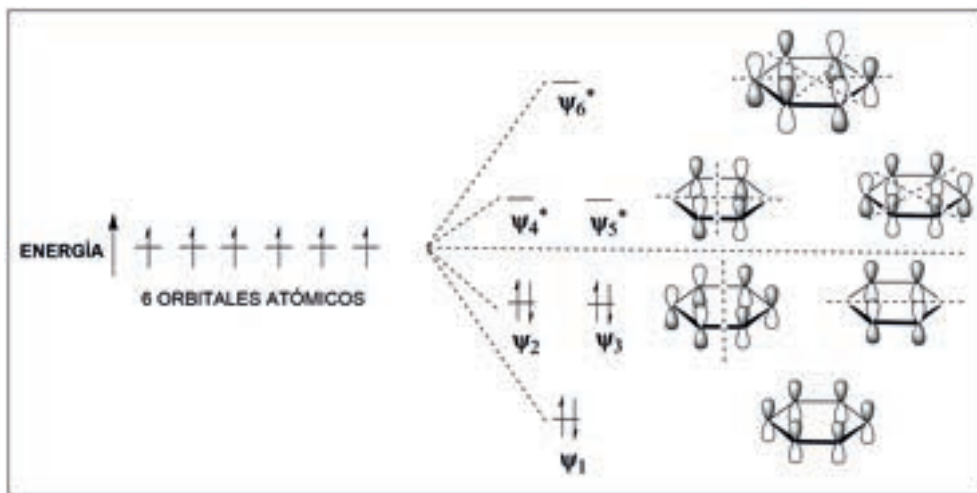


Esquema 4. Formación de los orbitales moleculares en benceno.

El cálculo exacto del contenido energético de estos orbitales está más allá de los objetivos de esta discusión. Basta con decir que la energía de estos orbita-

les está en función de la suma de los seis orbitales atómicos y, dependiendo de la suma algebraica de las fases, las interacciones pueden ser enlazantes (todo se suma) o antienlazantes (se restan y se presentan nodos).

En cada uno de los orbitales moleculares se pueden acomodar dos electrones y, al igual que en el caso del eteno, cada carbono aporta un electrón a través de los orbitales atómicos p, sólo se disponen de electrones para llenar los orbitales moleculares de enlace de más baja energía molecular, el orbital molecular ψ^1 (con todas las fases positivas, interacciones enlazantes) y los dos orbitales moleculares de enlace que le siguen (ψ^2 y ψ^3), degenerados (al poseer la misma energía) y cada uno de los cuales posee un plano nodal. Los orbitales moleculares de antienlace son tres, dos degenerados con la misma energía (ψ^4 y ψ^5) y que poseen cada uno de ellos dos planos nodales, y el orbital molecular de antienlace de más alta energía (ψ^6), en el cual hay tres planos nodales y ninguna interacción enlazante (ver **Esquema 5**).

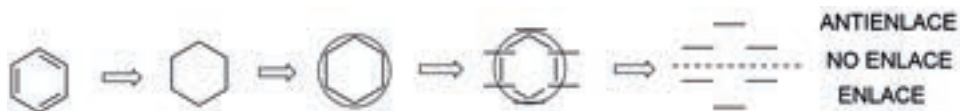


Esquema 5. Diagrama de los orbitales moleculares del benceno.

Como se puede ver en el **Esquema 5**, en el caso del benceno todos los OM de enlace (de más baja energía) están llenos (seis electrones en total), por lo que se dice que el benceno tiene una capa de enlace llena o deslocalizada, y es precisamente esta situación la que explica la alta estabilidad del benceno.^{8,9}

Diagramas de Musulin-Frost

Hay una regla nemotécnica para visualizar lo anterior, propuesta por Arthur A. Frost y Boris Musulin, la cual se conoce como los diagramas de Musulin-Frost.⁷ El esqueleto de la fórmula molecular del ciclo (polígono) se circunscribe dentro de un círculo, pero esto debe de ser de tal manera que se coloque sólo un átomo de la figura geométrica (polígono) hacia el fondo. En cada punto que toque la figura geométrica con el círculo, se encuentra el nivel energético de los diferentes orbitales moleculares (OM), ver **Esquema 6**.



Esquema 6. Niveles energéticos de los OM del benceno, según Musulin y Frost.

Todo lo anterior dio lugar a que Erich Armand Arthur Joseph Hückel propusiera la Regla de Hückel, la regla de los $(4n + 2)$ electrones π , donde n es un número entero $n = 0, 1, 2, 3, \text{etc.}$, ver **Figura 13**.

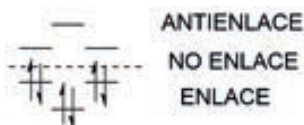


Figura 13. Niveles energéticos de los OM del benceno.

Regla de Hückel: la regla de los $(4n + 2)$ electrones π

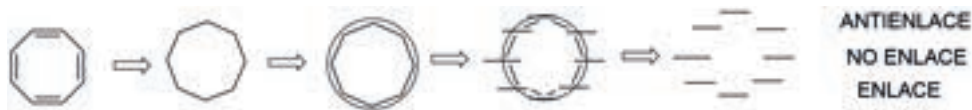
Esta regla establece que para que en un compuesto monocíclico plano (átomos con hibridación sp^2) cada átomo tenga un orbital p (como en el caso del benceno), deberán tener capas llenas o deslocalizadas de electrones π ; asimismo, deberán mostrar una estabilidad excepcional (una alta energía de resonancia “aromática”).

Todo lo anterior se resume a que compuestos que tengan dentro de su estructura monociclos planos que dispongan del siguiente número de electrones π : 2, 6, 10, 14, ..., deberán ser compuestos "aromáticos", si los electrones π están deslocalizados, sobre todo en el anillo, en consecuencia éste presentará estabilización por la deslocalización de dichos electrones.

Compuestos con $4n$ electrones π

El ciclooctatetraeno tiene ocho electrones π (dos por cada uno de los cuatro dobles enlaces), lo cual cae en una de las excepciones a la regla de Hückel, al ser el total de los electrones π un múltiplo de 4.

Siguiendo la regla nemotécnica de Musulin-Frost, primero se gira el polígono para que quede un carbono hacia abajo; después, se circunscribe el polígono dentro del círculo. Se marcan los puntos de unión polígono-círculo y se pone una línea que equivale al nivel energético de los orbitales moleculares. Como se tienen ocho orbitales p, se deben formar ocho orbitales moleculares (ver **Esquema 7**).



Esquema 7. Niveles energéticos de los OM del ciclooctatetraeno, según Musulin y Frost.

Una vez que se dispone de los niveles energéticos de los orbitales moleculares, se van llenando cada uno de ellos, utilizando los ocho electrones π , ver **Figura 14**.



Figura 14. Niveles energéticos de los OM del ciclooctatetraeno.

Como se puede ver, la configuración electrónica no permite **una capa cerrada**, ya que se encuentran dos electrones no apareados en dos orbitales en la región de no enlace. En general, las moléculas con electrones no apareados son inestables y reactivas. Por lo tanto, el conformero plano del ciclooctatetraeno no es un compuesto aromático y perdería estabilidad si estuviera plano, por lo que esta molécula adquiere una conformación en forma de tubo, ver **Figura 15**.



Figura 15. Conformación del ciclooctatetraeno.

Los compuestos monocíclicos en los que se alternan enlaces sencillos con dobles se llaman *anulenos*. Así el benceno es el [6]-anuleno y el ciclooctatetraeno es el [8]-anuleno. Tomando en cuenta que la regla de Hückel predice que los anulenos serán aromáticos si cumplen con lo siguiente:

- 1) Cuenten con un esqueleto plano.
- 2) Tengan $(4n + 2)$ electrones π

El [4]-anuleno (ciclobutanodieno) tiene la estructura mostrada en la **Figura 16**.¹¹



Figura 16. Estructura del ciclobutanodieno.

De acuerdo con la regla nemotécnica de Musulin-Frost, se llega a los niveles energéticos para los orbitales moleculares mostrados en el **Esquema 8**.



Esquema 8. Niveles energéticos de los OM del ciclobutanodieno, según Musulin y Frost.

Se disponen de cuatro electrones π , dos por cada doble enlace, y al llenar los orbitales moleculares con los electrones disponibles, se llega a la configuración que presenta la **Figura 17**.

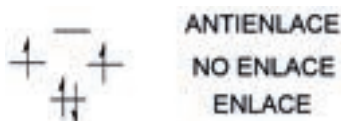


Figura 17. Niveles energéticos de los OM del ciclobutanodieno.

Como se puede ver, la configuración electrónica no permite una capa cerrada, por lo que el [4]-anuleno no es estable y es antiaromático. El [4]-anuleno, sintetizado por primera vez en 1965, tiene un tiempo de vida media muy corto, por lo que presenta una alta inestabilidad. De hecho, el [4]-anuleno reacciona consigo mismo a través de una reacción de cicloadición [4 + 2], tipo Diels-Alder (**Esquema 9**).



Esquema 9. Reacción de Diels-Alder del ciclobutanodieno.

De los dos productos, el diastereoisómero exo es el producto principal, al hacerlo reaccionar con tetrafluoroborato de plata, experimenta una apertura para dar finalmente el [8]-anuleno (ver **Esquema 10**).



Esquema 10. Reacción del producto de adición del ciclobutanodieno.

El [10]-anuleno presenta dos enlaces dobles con la configuración *E*. Se dis-

ponen de 10 electrones π , por lo que en teoría se cumplen los dos requisitos para que una molécula sea aromática. Sin embargo, el [10]-anuleno no es una molécula plana, ya que los átomos de H en esta conformación presentan un severo impedimento estérico en los dos hidrógenos de los dobles enlaces *E*: **Figura 18**.

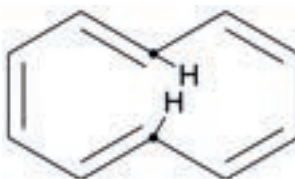


Figura 18. Estructura del ciclodecapentadieno.

Si consideramos al [14]-anuleno y al [16]-anuleno (**Figura 19**).¹²

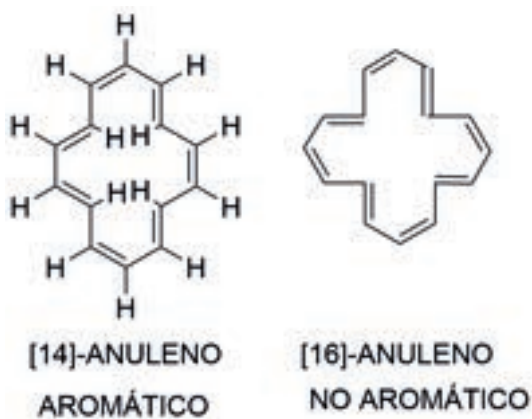


Figura 19. Estructuras del [14]-anuleno y del [16]-anuleno.

El [14]-anuleno tiene 14 electrones π , mientras que el [18]-anuleno tiene 18 electrones π . El primero es aromático, ya que cumple con la regla de Hückel al tener $(4n + 2)$ electrones π , mientras que el [16]-anuleno no lo es, ya que no cumple con la regla de Hückel, al tener sólo $(4n)$ electrones π .

Evidencia física de la deslocalización de electrones en compuestos aromáticos¹³

El experimento de Resonancia Magnética Nuclear es una prueba física de la aromaticidad. El hecho concreto es que el benceno muestra en un espectro de RMN-¹H una sola señal (sin desdoblarse) a 7.27 ppm. Esto indica que los 6 hidrógenos son equivalentes (ver **Figura 20**). El hecho importante es que la señal aparece a campo bajo ($\delta = 7.27$ ppm), ello indica que los núcleos de los átomos de hidrógeno se encuentran desprotegidos, si se comparan éstos con los núcleos de los átomos de hidrógeno que se encuentran en dobles enlaces carbono-carbono ($\delta = 5.7$ a 4.6 ppm).

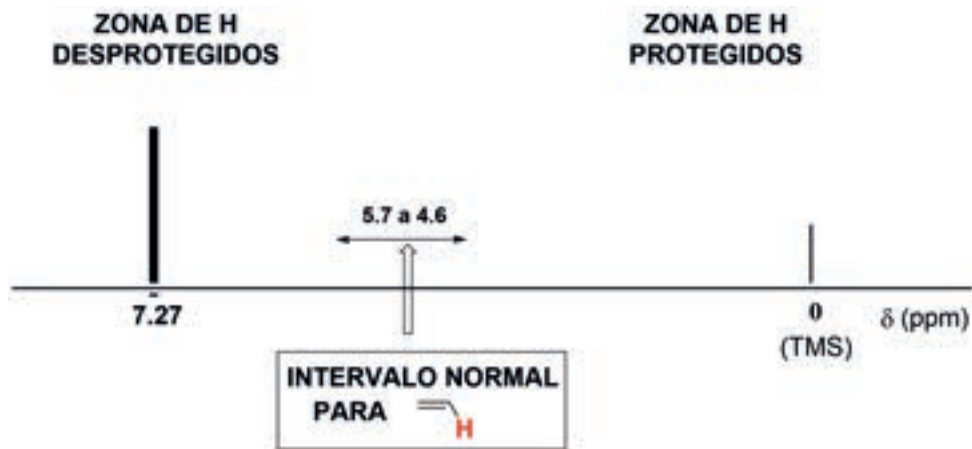


Figura 20. Escala del espectro de RMN-¹H, desplazamiento químico (δ) en ppm.

Esto se puede explicar tomando en cuenta la deslocalización electrónica. Existe un campo magnético inducido que trata de oponerse (o neutralizar) al campo magnético aplicado B_0 , pero (debido a que las líneas magnéticas de fuerza son continuas) en la posición en la que se encuentran los protones del benceno, el campo aplicado es reforzado por el campo magnético producido por la circulación (deslocalización) de los electrones π , **Figura 21**.

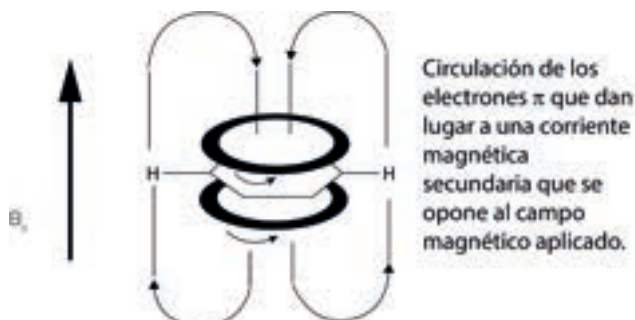


Figura 21. Campo magnético secundario originado por la corriente de electrones del sistema aromático.

Esto causa que los núcleos de los átomos de hidrógeno estén fuertemente desprotegidos, ya que sienten el efecto de la suma de dos campos y, en consecuencia, el campo magnético aplicado B_0 no es tan alto (fuerte).

Por todo lo anterior, los electrones π deslocalizados causan que los protones situados en la periferia absorban la radiación de radiofrecuencia a campos magnéticos muy bajos.

El desplazamiento químico (δ) se usa como un criterio de aromaticidad

Si se considera el [18]-anuleno, el cual tiene 18 electrones y cumple con la regla ($4n + 2$ electrones con $n = 4$), deberá de ser un compuesto aromático, **Figura 22.**

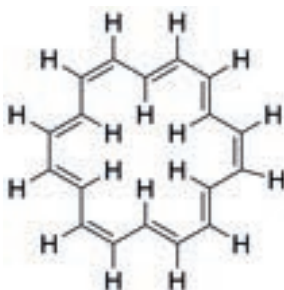


Figura 22. Estructura del [18]-anuleno.

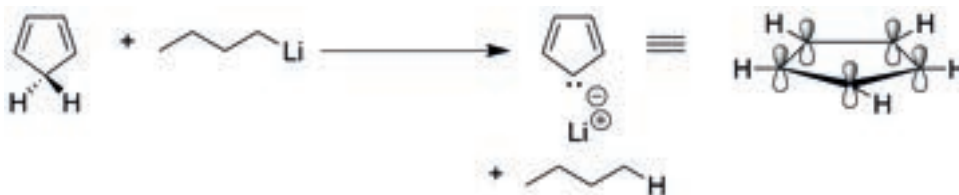
Para comprobar esto, se determinó su espectro de RMN- ^1H y se encontraron dos tipos de señales, una de las cuales integró para 12 protones externos con un desplazamiento químico $\delta = 9.3$ ppm y otra señal que integró para seis protones internos con un desplazamiento químico $\delta = -3.0$ ppm. Los protones externos están dentro del campo de desprotección al restarse los dos campos magnéticos, pero los internos se encuentran dentro de la zona de protección (se suman los campos magnéticos principal y secundario) y por esa razón el desplazamiento químico (δ) tiene valores negativos. La determinación de la estructura por medio del patrón de difracción con rayos X de una muestra del [18]-anuleno mostró una estructura prácticamente plana, sobre la que ocurre la deslocalización de la nube electrónica π .

Una posible definición de un compuesto aromático

Es un sistema cíclico plano en el cual hay una corriente anular diamagnética y todos los átomos del anillo están involucrados en un solo sistema conjugado.

Iones aromáticos

El ciclopentadieno es un compuesto que presenta propiedades ácido-base (pKa 16), **Esquema 11**.



Esquema 11. Reacción de formación del anión del ciclobutanodieno.

De acuerdo con la regla de Hückel, el anión ciclopentadienilo tiene los electrones necesarios para ser un compuesto aromático, al tener un total de seis electrones π . De acuerdo con la regla nemotécnica de Musulin-Frost, se tienen cinco orbitales atómicos p, los cuales al combinarse forman cinco orbitales

moleculares que, de acuerdo con esta regla, tienen los niveles energéticos (ver **Esquema 12**).



Esquema 12. Niveles energéticos de los OM del anión del ciclopentanodieno, según Musulín y Frost.

La regla de Musulín-Frost da los siguientes niveles de energía para los cinco orbitales moleculares, los cuales se llenan con 6 electrones π . Como se puede ver, se tiene una configuración electrónica que tiene una capa cerrada, por lo que este anión es un intermediario aromático (ver **Figura 23**).

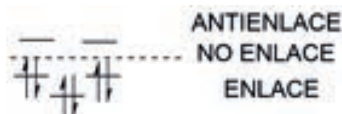


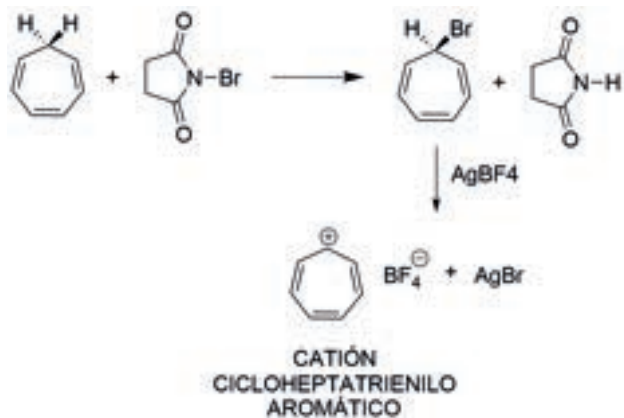
Figura 23. Niveles energéticos de los OM del anión del ciclopentanodieno.

En contraste, en el caso del cicloheptatrieno su valor de pK_a es de 36. La base conjugada, el anión cicloheptatrienilo no es aromático y, por lo tanto, no es tan estable como un intermediario aromático, **Esquema 13**.



Esquema 13. Reacción de formación del anión del cicloheptanotrieno.

Cuando se llevan a cabo las siguientes reacciones, se forma con facilidad el catión cicloheptatrienilo, el cual es un intermediario aromático, **Esquema 14**.



Esquema 14. Reacción de formación del catión cicloheptatrienilo.

Se tienen siete orbitales atómicos, con los que se deben formar siete orbitales moleculares. La regla de Hückel-Moscowitz da los siguientes niveles de energía para los siete orbitales moleculares (ver **Esquema 15**).



Esquema 15. Niveles energéticos de los OM del catión cicloheptatrienilo, según Hückel y Frost.

Se tienen seis electrones para llenar los orbitales moleculares, por lo que tiene una configuración electrónica y una capa cerrada, es aromático y muy estable, **Figura 24**.¹⁴



Figura 24. Niveles energéticos de los OM del catión cicloheptatrienilo.

Compuestos heterocíclicos aromáticos

Muchos compuestos que se forman por medio de las reacciones de Maillard son compuestos cíclicos con un elemento (o más) diferente a carbono dentro del anillo. Estos compuestos se nombran compuestos heterocíclicos. Algunos son compuestos aromáticos y se pueden nombrar *compuestos heteroaromáticos* (ver **Figura 25**).

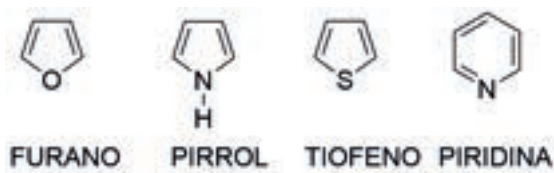


Figura 25. Anillos heterocíclicos.

Sin embargo, el grado de aromaticidad (estabilidad extra) puede variar, conforme cambie el heteroátomo. En el caso del furano, del pirrol y del tiofeno, éstos son compuestos heteroaromáticos, ya que son isoelectrónicos con el anión del ciclobutanodieno, tienen cinco orbitales atómicos p puros, por lo que formarán cinco orbitales moleculares, los cuales se llenan con los seis electrones π de los que dispone el sistema (**Figura 26**).

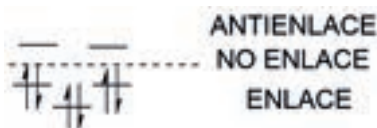


Figura 26. Niveles energéticos de los OM de los heterociclos furano, pirrol y tiofeno.

Esto será de esta manera, siempre y cuando el heteroátomo con hibridación sp^2 aporte un par de electrones libre a través de un orbital p, para que se disponga de los seis electrones que establece la regla de Hückel, para que un sistema sea aromático. En la **Figura 27**, se muestra la estructura del furano.

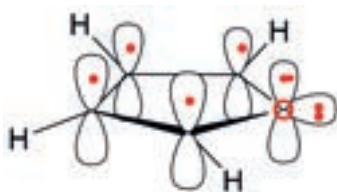


Figura 27. Estructura del furano.

En el caso del pirrol, uno de los orbitales sp^2 se utiliza para formar un enlace σ C-H. No obstante que el nitrógeno tiene un par libre de electrones, éste se encuentra comprometido en la estabilidad del compuesto, ya que gracias a este par, el compuesto es heteroaromático y, por lo tanto, no presenta propiedades ácido-base (ver **Figura 28**).

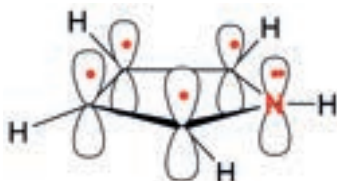


Figura 28. Estructura del pirrol.

En el caso del furano, del pirrol y del tiofeno, la estabilidad de estos anillos depende del heteroátomo, quien es el que aporta los electrones necesarios para cumplir con la regla de Hückel. La electronegatividad de los heteroátomos es, de acuerdo con la escala de Pauling, como se presenta en la **Tabla 1**.¹⁵

Tabla 1. Electronegatividades de los heteroátomos en relación con las ER de los anillos heterocíclicos.

Heteroátomo	Oxígeno	Nitrógeno	Azufre
Electronegatividad	3.44	3.04	2.58
Energía de resonancia (ER) (Kcal/mol)	16	21	28

No debe de sorprender el hecho de que la estabilidad de estos compuestos (medida como su **energía de resonancia**, la cual se determina con base en su calor de combustión en Kcal/mol) esté en función de la electronegatividad del heteroátomo, ya que al ser más electronegativo éste, el anillo heterocíclico será menos estable, ya que el heteroátomo aportará menos electrones al anillo.

En el caso de la piridina, éste es el anillo heterocíclico que más se parece al benceno. Se tienen seis átomos (incluido el N como heteroátomo), cada uno de los átomos presenta hibridación sp^2 y aporta a través de los seis orbitales p un electrón, para dar el total de seis que establece la regla de Hückel para que el sistema sea aromático (ver **Figura 29**).

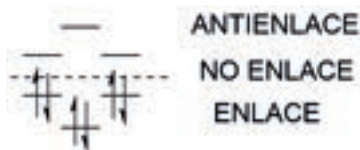


Figura 29. Niveles energéticos de los OM de la piridina.

A diferencia del pirrol, el átomo de nitrógeno dispone de un par de electrones en el orbital sp^2 , el cual está ortogonal a los orbitales p, por lo que no se deslocaliza, no entra en el movimiento de los electrones, por lo que la piridina sí dispone de este par de electrones y presentará propiedades ácido-base (ver **Figura 30**).

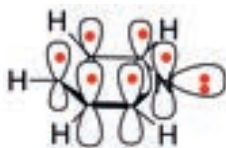


Figura 30. Estructura de la piridina.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Schleyer, R.; *Chemical Reviews*, **2001**, *101*, 1115-1118.
- 2) Hofmann, A.W. *Proceedings of the Royal Society*, **1855**, *8*, 1-3.
- 3) Armit, J.W.; Robinson, R.; *Journal of the Chemical Society, Transactions*, **1925**, *127*, 1604-1618.
- 4) Balaban, A.T.; Schleyer, P.v.R. and Rzepa, H.S. "Crocker, Not Armit and Robinson, Begat the Six Aromatic Electrons", *Chemical Reviews*, **2005**, *105*, 3436-3447.
- 5) Crocker, E.C.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1922**; *44*(8), 1618–1630.
- 6) Armstrong, H.E.; *Proceedings of the Chemical Society (London)*, **1890**, *6*, 95-106.
- 7) Fleming, I.; *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Student Edition. 2009, John Wiley & Sons, Ltd. UK.
- 8) Schleyer, P.v.R; *Chemical Reviews*, **2005**, *105*, 3433-3435.
- 9) Ajami, D.; Oeckler, O.; Simon, A.; Herges, R.; *Nature*; **2003**; *426*, 819.
- 10) Frost, A. A.; and Musulin, B.; *J. Chem. Phys.*, 1953, **21**, 572.
- 11) Castro, C.; Chen, Z.; Wannere, C.S.; Jiao, H.; Karney, W.L.; Mauksch, M.; Puchta, R.; van Eikema Hommes, N.J.R.; Schleyer, P. von R.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2005**; *127*(8), 2425-2432.
- 12) Rzepa, H.S.; *Org. Lett.*; **2005**; *7*(21), 4637.
- 13) Krygowski, T.M.; Cyrański, M.K.; Czarnocki, Z.; Häfelinger, G.; Katritzky, A.R.; *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 783-1796.
- 14) McQuillin, F.J.; Baird, M.S.; *Alicyclic Chemistry*, Ed. Cambridge University Press, New York, N.Y., 1972. 103-105.
- 15) Smith, M.B.; March, J.; *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Sixth Edition, 2006. John Wiley & Sons, Inc.
- 16) Imágenes obtenidas de <https://www.freepik.es/>

- 17) Imágenes tomadas de Wikimedia Commons
- 18) Obtenida de <https://www.britannica.com/biography/Robert-Robinson-British-chemist>
- 19) De Unidentified photographer - From the Imperial College archives, CC BY-SA 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4748713>
- 20) Tomada de <https://www.eduspb.com/node/1418>

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- 1) Wade, L.G. Jr.; *Química Orgánica*, Vols. 1 y 2, 7ª Edición, Ed. Pearson Educación, México, 2011.
- 2) McMurry, J.; *Química Orgánica*, 8ª Edición, Ed. Cengage Learning, México, 2012.
- 3) Fox, M.A. y Whitesell, J.K., *Química Orgánica*, 2ª Edición, Ed. Pearson Educación, México, 2000.
- 4) Carey, F.A.; *Química Orgánica*, 6ª Edición, Ed. McGraw-Hill, México, 2006.
- 5) Bruice, P.Y.; *Química Orgánica*, 5ª Edición, Ed. Pearson Prentice Hall, México, 2008.
- 6) Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. and Wothers, P.; *Organic Chemistry*, Ed. Oxford University Press, New York, N.Y., 2001.
- 7) Groutas, W.C., *Mecanismos de Reacción en Química Orgánica*, Ed. McGraw-Hill, México, 2002.
- 8) Eliel, E.L., Wilen, S.H. Doyle, M.P., *Basic Organic Stereochemistry*, Ed. John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 2001.
- 9) Miller, A.; Solomon, P.H., *Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry*, 2nd. Edition, Ed. Harcourt Academic Press, San Diego, California, 2000.
- 10) Jones, R.A.Y.; *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*, 2nd Edition. Ed. Cambridge, Cambridge, England, 1979.
- 11) Gould, E.S.; *Mechanism and Structure in Organic Chemistry*, Ed. Holt, Rinehart, and Winston, New York, N.Y., 1959.
- 12) Harris, J.M., Wamser, C.C.; *Fundamentals of Organic Reaction Mechanisms*, Ed. John Wiley & Sons, New York, N.Y.; 1976.
- 13) Isaacs, N.S.; *Physical Organic Chemistry*, Ed. Longman Scientific & Technical, England, 1987.

Temas Selectos de Química Orgánica. Segunda Edición
es una obra editada por la Facultad de Química.

La publicación de esta obra fue posible gracias al apoyo
de la Coordinación de Comunicación,
a través del Departamento Editorial.

El cuidado de la edición estuvo a cargo de
M en C Brenda Álvarez Carreño
Diseño de portada: DG Vianey Islas Bastida.
Diseño de interiores: Maricela Hernández Casasola.

**Publicación autorizada por el Comité Editorial
de la Facultad de Química**

Octubre de 2020

