

Trabajo Monográfico

Adición Nucleofílica Sobre Carbono sp^2

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Química Orgánica II

Licda. Flor de María Lara

Rony José Letona QQ 200960024

Índice de Contenidos

Grupo Carbonilo.....	1
Estructura del Grupo Carbonilo.....	1
Reactividad del Grupo Carbonilo.....	2
1. Estabilidad	2
2. Efecto Estérico.....	3
3. Efecto Inductivo.....	3
4. Resonancia	3
Análogos	4
Aplicaciones en Síntesis.....	5
Reacciones del Grupo Carbonilo	7
Hidratos	7
Hemiacetales, Acetales y Análogos Azufrados.....	8
Cianohidrinás.....	9
Halohidrinás	10
Adición de Bisulfito.....	11
Transferencia de Hidruros	11
Cannizzaro	12
Meerwein-Ponndorf-Verley & Oppenauer.....	13
Reducción de Clemmensen	13
Reducción de Wolff-Kishner	14
Adición de Carbaniones.....	14
Acetiluros.....	14
Grignard y otros Organometálicos	15
Reformatsky	16
Compuestos Nitrogenados y su Formación	17
Aminación Reductiva.....	19
Reacción de Mannich	19
Reacción de Eschweiler-Clarke.....	20

Átomo de Carbono en α	21
Tautomería Ceto-Enol y Ión Enolato	21
Halogenación en α y Reacción del Haloformo	22
Reacciones de Condensación (Formación de enlace C-C)	23
Aldólica	23
Malónica	24
Acetoacética	24
Claisen	25
Dieckman	25
Stork	26
Perkin	27
Knövenagel	27
Stobbe	28
Döbner	28
Darzens	28
Pinacólica	29
Aciloínica	29
Benzoínica	30
Wittig	31
Adición a Compuestos Carbonílicos α,β-insaturados	32
Reacciones de Adición y Formación de Enlace C-C	33
Michael	33
Anelación de Robinson	34
Adiciones a Nitrilos: Formación de Amidas, Aminas y Cetonas	35
Preparación de Nitrilos	35
Reacciones de Nitrilos	35
Aminas	35
Amidas y Ácidos Carboxílicos	36
Cetonas	36

Bibliografía.....	37
Literatura	37
Libros	37
Internet.....	37
Herramientas.....	37

Grupo Carbonilo

Estructura del Grupo Carbonilo

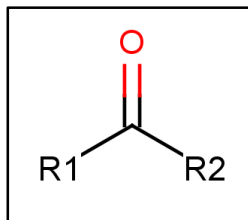


Figura 1. Estructura general de un carbonilo

El enlace carbonilo se compone básicamente de un átomo de carbono doblemente enlazado a uno de oxígeno. El enlace (C=O) está polarizado (ver **Figura 2**), de forma en que el átomo de oxígeno está parcialmente negativo y el carbono parcialmente positivo. La hibridación del carbono del carbonilo es sp^2 , lo que implica una geometría trigonal plana, dos enlaces σ y un enlace π . La geometría plana hace de este un grupo poco impedido, sin embargo, el cambio de configuración electrónica al reaccionar es el paso lento de toda reacción con carbonilos. El centro principal de reacción en el carbonilo es el carbono, por su carga parcial. Sin embargo, todas las reacciones con carbonilos tienen algún tipo de influencia en el oxígeno.

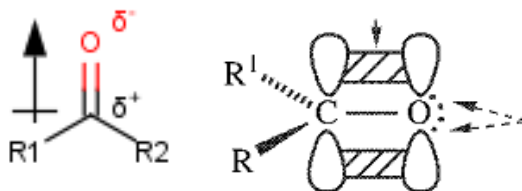


Figura 2. Polaridad, efecto inductivo y orbitales del carbonilo.

Todo carbonilo consta de un fragmento acilo (R_1CO), el cual se encuentra enlazado a otro residuo (R_2). En la **Tabla 1** se puede observar la identidad que puede tener el residuo R_2 . Los dos grupos sobre los que tratará este documento son principalmente aldehídos y cetonas. Esto se debe a que los demás se consideran derivados de ácidos carboxílicos.

Tabla 1. Identidades del residuo R_2 y nombres generales de los compuestos.

Identidad del residuo R_2	Nombre General del Compuesto
H	Aldehído
C_nH_m	Cetona
X	Halogenuro de Acilo
$N(R_3, R_4)$	Amida
OC_nH_m	Éster
$O(C=O)C_nH_m$	Anhídrido
OH	Ácido Carboxílico

Reactividad del Grupo Carbonilo

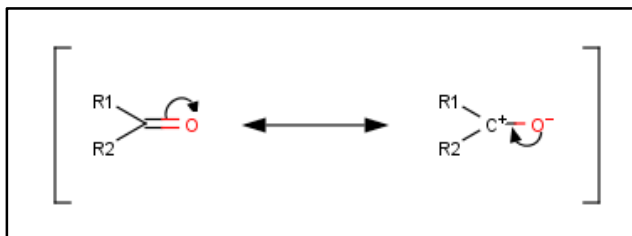


Figura 3. Resonancia en el grupo carbonilo.

La reactividad de este grupo es alta debido a la polaridad que hay en él (como ya se mencionó en la sección anterior). La resonancia (ver **Figura 3**) que hay allí, hace que las cargas parciales lleguen a ser cargas netas en el grupo. Sin embargo, todo se ve afectado por los residuos (R1 y R2), ya que la estabilidad de la molécula, el efecto inductivo, el efecto estérico y la resonancia del grupo con otros dobles enlaces conjugados, juegan un papel importante en la reactividad de la molécula.

1. Estabilidad

La estabilidad de la molécula depende, en este caso, si se trata de un aldehído o una cetona. En el primer caso, la reactividad aumenta debido a que el aldehído no solo está menos impedido estéricamente, sino que el carbono del carbonilo tendrá una carga parcial más positiva, ya que no hay más que un grupo R1 que estabilice esa carga.

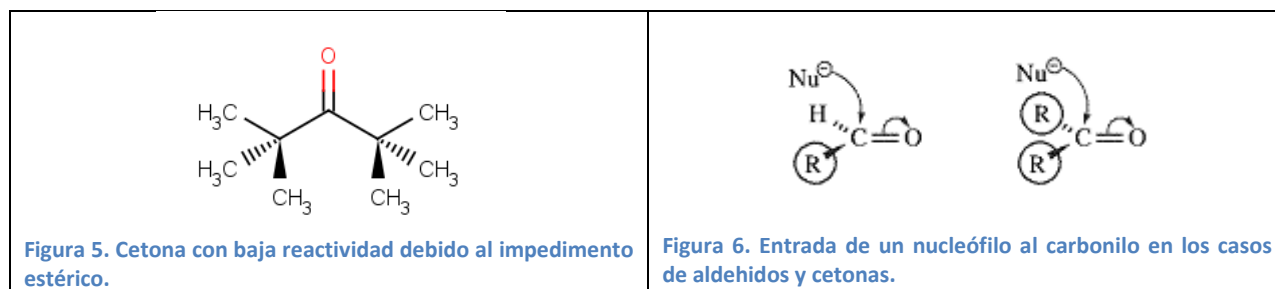


Figura 4. Estructura general de un aldehído y una cetona.

En el caso de una cetona, el impedimento estérico es mayor. Además, el otro residuo R2, puede estabilizar la carga mucho más de forma que el carbono del carbonilo no tenga una carga parcial positiva tan grande. Es por esto que la reactividad de una cetona es menor a la de un aldehído.

2. Efecto Estérico

El efecto estérico no es tan significativo cuando se refiere a aldehídos, ya que estos no pueden ser impedidos del lado del hidrógeno (ver **Figura 6**). Es por esto que el mayor problema está en las cetonas. Su reactividad disminuye considerablemente al estar impedidas estéricamente. Esto es más evidente (ver **Figura 5**) cuando se analiza un caso en particular y se plantea la entrada de un nucleófilo al carbono del carbonilo.



3. Efecto Inductivo

El efecto inductivo generado por influencia de grupos atractores en los carbonos α y β afecta también la reactividad de un carbonilo. En el caso de un aldehído, la influencia que puede sufrir viene solo de un lado, mientras que en la cetona puede venir de los dos. No obstante, los aldehídos sufren más por efecto inductivo, ya que no pueden estabilizar ningún tipo de carga por el lado del hidrógeno.

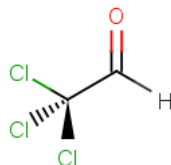


Figura 7. Aldehído más reactivo debido a efecto inductivo del cloro.

El efecto generado por los grupos atractores de electrones hace del carbonilo un grupo más reactivo. Esto se debe a la carga parcial que soporta el carbono del mismo; esta será todavía más positiva.

4. Resonancia

En un grupo carbonilo ya existe resonancia como se vio anteriormente. La diferencia en este caso es que esta no se trata solo de la resonancia del grupo carbonilo, sino de cualquier otro par de electrones π conjugado. El efecto en este caso será el de estabilizar la carga neta del carbono del carbonilo, esparciéndola por el resto de la molécula (ver **Figura 8**).

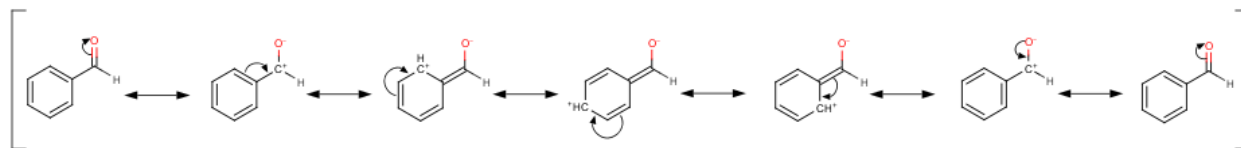


Figura 8. Resonancia un grupo carbonilo conjugado con un benceno.

Como es de esperar, entre más estructuras de resonancia tenga la molécula, más estable será el carbonilo y por ende, menos reactivo será el mismo. Esto se da tanto en aldehídos como en cetonas. Las últimas, sin embargo, tienen mayor oportunidad de ser estabilizadas ya que cuentan con 2 residuos que pueden tener electrones π conjugados.

Análogos

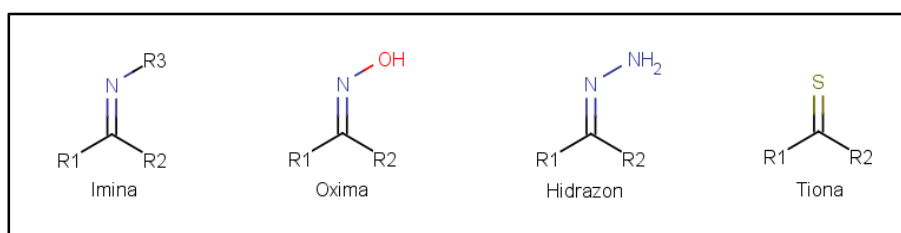


Figura 9. Análogos comunes al grupo carbonilo.

Los análogos al grupo carbonilo se pueden formar con los elementos N (nitrógeno), S (azufre), P (fósforo) y Se (selenio) principalmente. En el caso del nitrógeno y del azufre (ver **Figura 9**), estos son las iminas, las oximas, las hidrazonas y las tionas. En el caso del fósforo y el selenio, los grupos ya no son identificados, sino que los compuestos son nombrados por nomenclatura IUPAC o de reemplazo. Estos últimos dos son menos comunes ya que la síntesis de estos es considerablemente más complicada.

La síntesis de una imina a partir de un carbonilo será ilustrada a continuación (ver **Figura 10**), porque más adelante se va a hacer necesaria la comprensión esta.

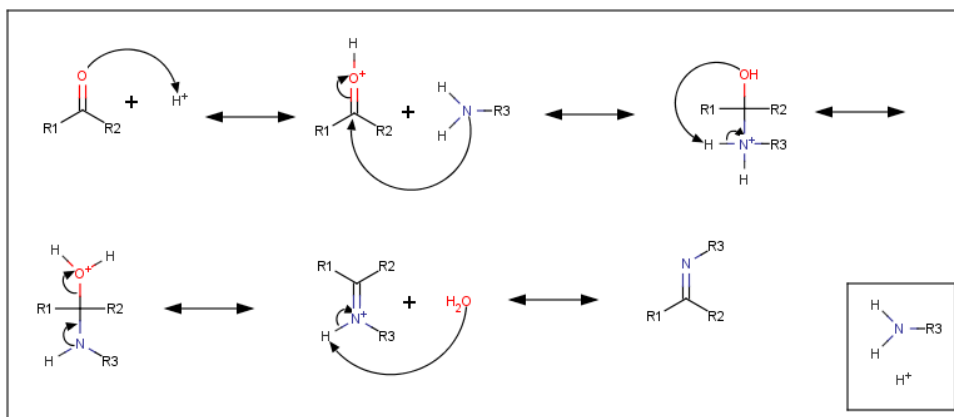


Figura 10. Mecanismo general de síntesis de una imina a partir de un carbonilo.

Trabajo Monográfico

Adición Nucleofílica Sobre Carbono sp^2

Nótese que esta síntesis se lleva a cabo en múltiples pasos, los cuales involucran cambios de configuración electrónica. Además, el residuo R3 puede ser también un grupo NH_2 por lo que este mecanismo también es aplicable a la síntesis de una hidrazona.

Aplicaciones en Síntesis

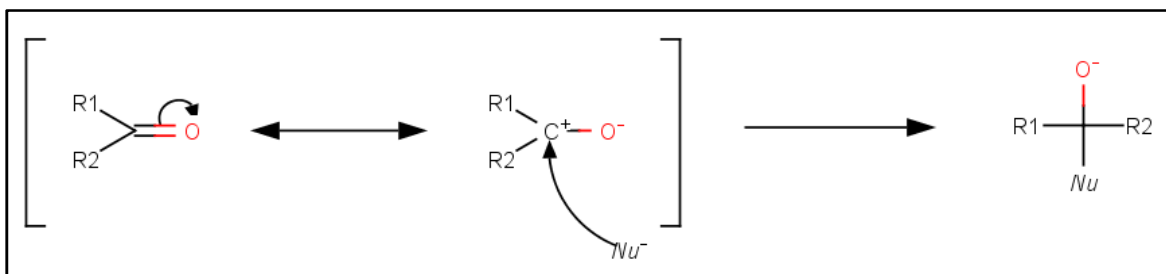


Figura 11. Reacción general de un grupo carbonilo.

En síntesis orgánica, el grupo carbonilo es de gran importancia debido a su versatilidad. Se puede realizar síntesis en medio ácido y básico con él (ver **Figura 12**). Además, los productos que se pueden obtener van desde un alcano, hasta una halohidrina, pasando por alcoholes, ácidos carboxílicos, acetales, dioles y muchos más. La mayor importancia, sin embargo, proviene de su capacidad de unirse a otros compuestos carbonados haciendo así, moléculas más grandes, cadenas más largas y en general, compuestos más complejos.

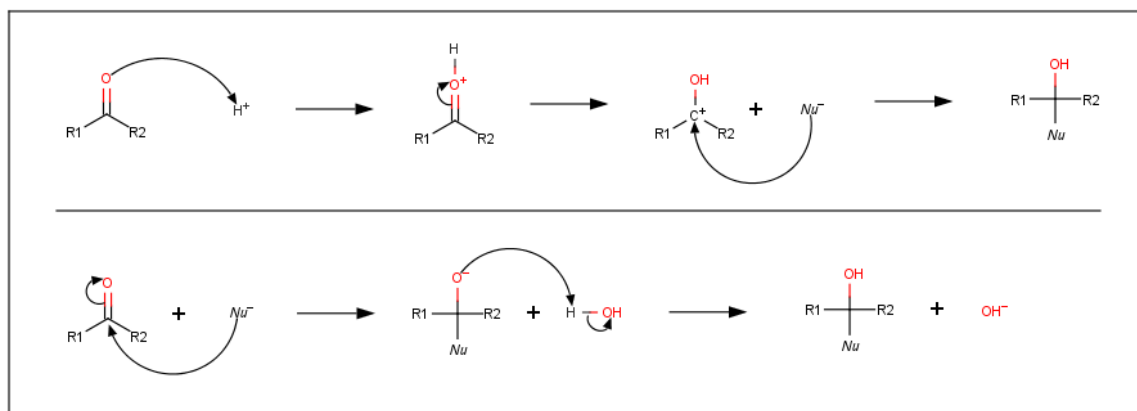


Figura 12. Reacciones generales del carbonilo en medios ácido (arriba) y básico (abajo).

Las reacciones que se pueden llevar a cabo sobre el grupo carbonilo se pueden separar en 3 grupos:

1. Adición Nucleofílica
2. Sustitución en α
3. Condensación Carbonilo-Carbonilo

Trabajo Monográfico

Adición Nucleofílica Sobre Carbono sp^2

En los 3 casos se busca aprovechar las cargas parciales en el grupo y lograr así la reacción. En la presente versión de este documento se ilustrarán todas las reacciones de adición nucleofílica vistas en el curso. Cada una acompañada de sus condiciones y mecanismo debería de llevar a una mejor comprensión de la versatilidad del grupo carbonilo para fines de síntesis.

Para una mejor comprensión y lectura del documento, se indica brevemente que cada mecanismo incluido posee un cuadro en la esquina inferior derecha con el reactivo utilizado.

También, en los mecanismos de varios pasos en uno, se ha coloreado el primer paso en azul para la mejor comprensión del desarrollo de la reacción.

Reacciones del Grupo Carbonilo

Hidratos

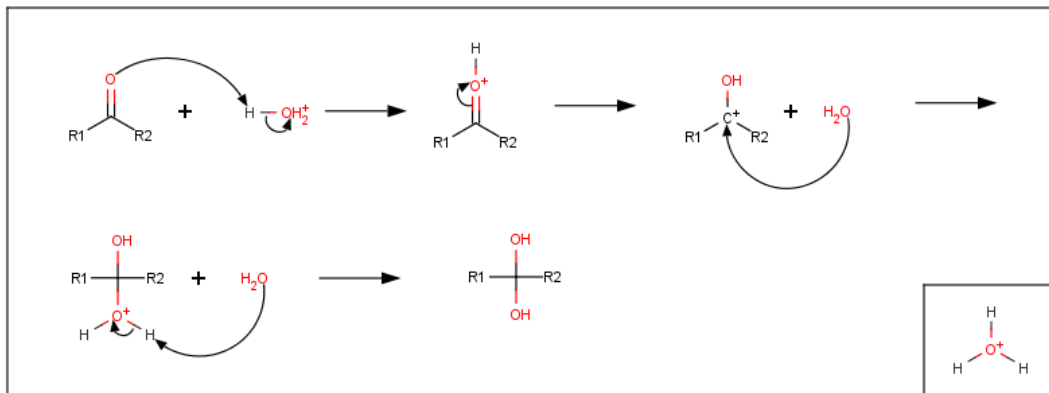


Figura 13. Mecanismo general de formación de hidratos a partir de carbonilos en medio ácido.

Esta reacción es principalmente para la formación de alcoholes vecinales sobre el mismo carbono del carbonilo. A estos alcoholes se les llama gem-dioles. Esta reacción se puede llevar a cabo tanto en medio ácido (ver **Figura 13**) como en medio básico (ver **Figura 12** caso básico y sustituir Nu^- por OH^-). En ambos casos el medio no es solo un catalizador.

El equilibrio en este caso está desplazado hacia los reactivos, por lo que se necesita de abundante energía para que este se lleve a cabo. Sin embargo, si el carbono carbonílico sufre de efecto inductivo como el visto en la **Figura 7**, su carga parcial aumenta y el equilibrio se desplaza hacia el lado de los productos logrando porcentajes de rendimiento cercanos al 100%.

Hemiacetales, Acetales y Análogos Azufrados

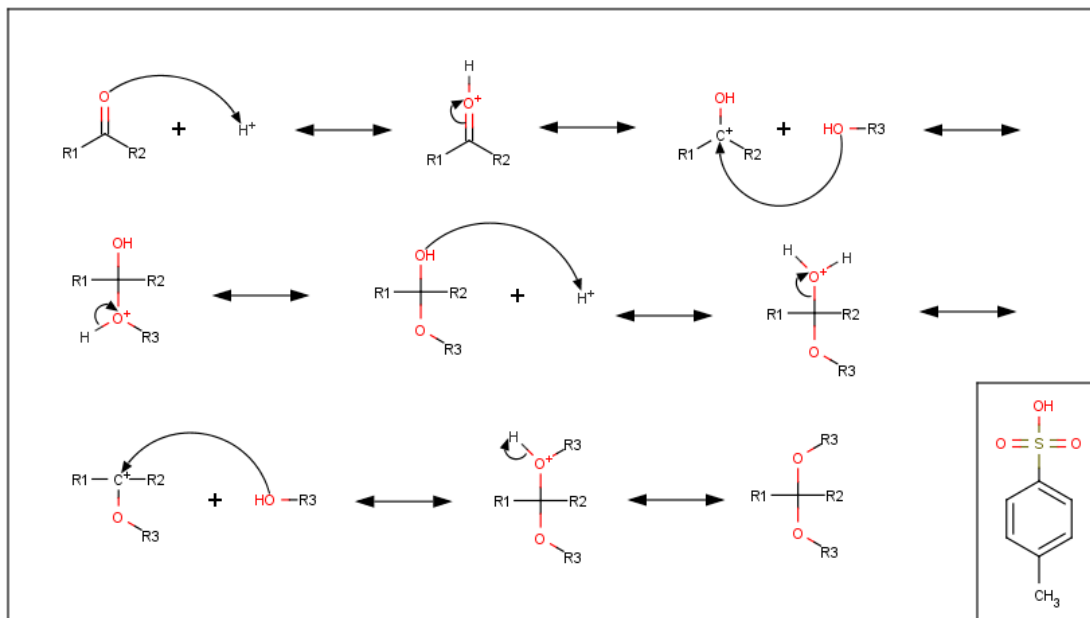


Figura 14. Mecanismo general de síntesis de hemiacetales y acetales a partir de carbonilos.

La formación de hemiacetales (**Figura 14**, 5to compuesto), acetales (**Figura 14**, último compuesto) y sus análogos se realiza usualmente en síntesis con el fin de proteger un grupo funcional. La reacción involucra un ácido débil (ácido tosílico) como catalizador y un alcohol que se va a adherir al carbono carbonílico. En el caso de grupos protectores, se puede utilizar dioles como el etilen glicol. Esto daría como producto un acetal estable que solo puede ser removido por un medio fuertemente ácido.

El análogo más estable (más estable que al utilizar alcoholes incluso) es el hemitioacetal o el tioacetal. Ambos siguen el mismo mecanismo de la **Figura 14**, solo que en vez de tener oxígenos, se tendrían azufres. De manera que en lugar de usar alcoholes, se estaría utilizando tioles. El carbonilo, sin embargo, es siempre el mismo. Para desproteger un tioacetal no se puede utilizar medio ácido. En cambio, se utiliza hidrogenación catalítica (Raney: Níquel).

Cianohidrinas

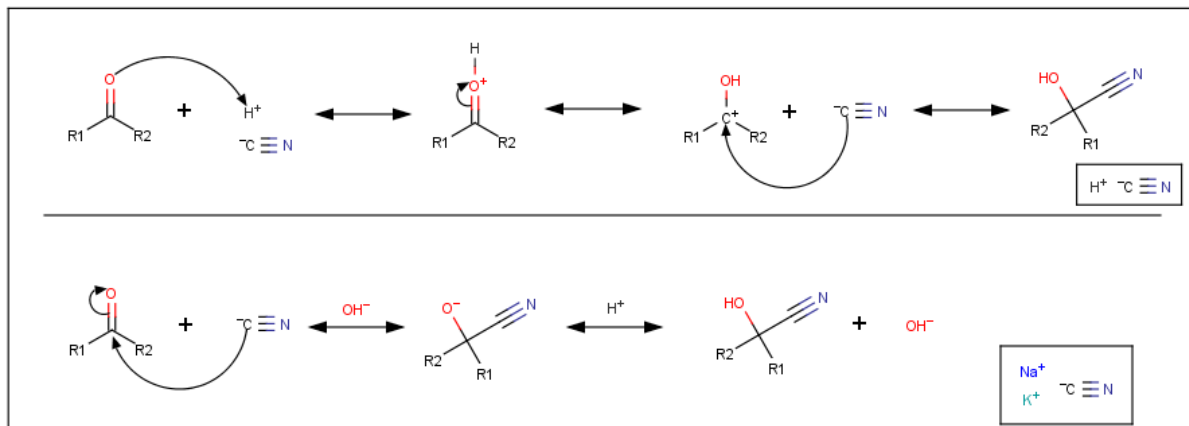


Figura 15. Mecanismo general de síntesis de cianohidrinas a partir de carbonilos en medio ácido (arriba) y en medio básico (abajo).

La síntesis de cianohidrinas se puede llevar a cabo tanto en medio ácido como en medio básico. Realizarla en medio ácido es peligroso debido a que se estaría trabajando con ácido cianhídrico (venenoso). En medio básico, por otra parte, la síntesis se puede llevar a cabo con sales de cianuro. Un dato importante es que en la segunda parte de la síntesis en medio básico, se acidifica con ácido sulfúrico diluido.

Esta reacción es una de las que tiene mucha importancia en síntesis orgánica desde el punto de vista de alargamiento de cadenas. Nótese que sea cual sea el R_1 y el R_2 , la molécula al final tiene un carbono más. Este puede llevarse a ácido carboxílico, del cual se pueden derivar más productos. Es por esto que la adición de cianohidrinas es tan especial.

Halohidrinas

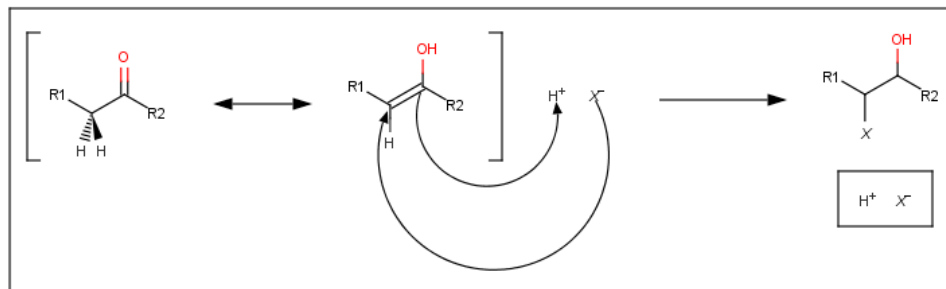


Figura 16. Mecanismo general de síntesis de halohidrinas a partir de carbonilos.

La síntesis de halohidrinas utiliza un concepto aún no visto en el curso: la tautomería ceto-enol. Este es, prácticamente, el equilibrio que se da al principio del mecanismo de reacción en la **Figura 16**. Nótese que es importante que el carbonilo tenga hidrógenos en posición α , ya que de otra forma no se podría generar esa tautomería.

La reacción, luego, es sencilla. Este es un ataque del doble enlace a un hidrógeno positivo y luego el del halógeno (X) al carbocatión formado. Es importante notar también que la formación de un carbocatión puede llevar a transposiciones.

Adición de Bisulfito

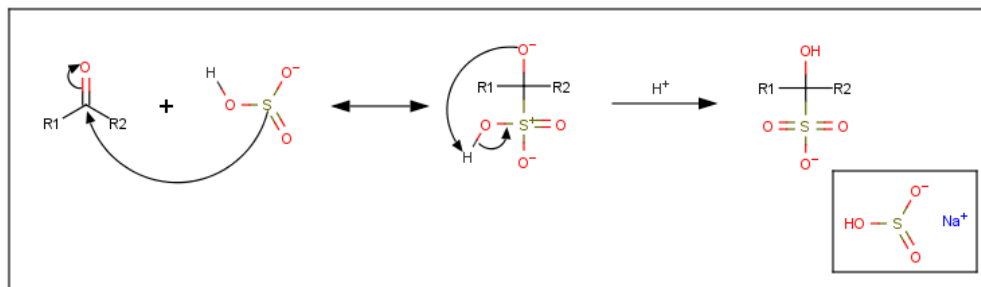


Figura 17. Mecanismo general de adición de bisulfito a carbonilo.

La adición de bisulfito al carbonilo se da en todos los aldehídos y la mayor parte de las cetonas (principalmente metilcetonas). Se presume que esto es por factores estéricos. La reacción es bastante sencilla y el producto obtenido es un cristal que se precipita. Por esta misma razón, la reacción es utilizada como prueba de caracterización para grupos carbonilo.

La reacción en si necesita de una solución saturada de bisulfito para llevarse a cabo. El grupo puede removerse si el producto es sometido a un medio fuertemente ácido.

Transferencia de Hidruros

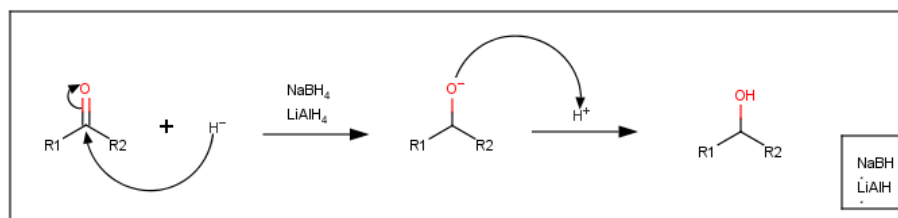


Figura 18. Mecanismo general de una reducción por transferencia de hidruros al carbonilo.

La reacción de transferencia de hidruros es prácticamente una reducción. Esto es útil si se desea pasar de un aldehído a un alcohol primario o de una cetona a un alcohol secundario. Vale la pena mencionar también que los reactivos utilizados no tienen que ser borohidruro de sodio (NaBH_4) o hidruro de aluminio-litio (LiAlH_4). Estos agentes, a pesar de que son efectivos, pueden tener efectos inesperados si se considera que cada uno forma 4 hidruros. El borano (BH_3) también puede ser utilizado, este solo forma 3. Por último está el hidruro de tri-terbutoxi-aluminio-litio ($\text{LiAlH}(\text{tBuO})_3$), el cual solo forma 1 hidruro. Por esto último, este agente es muy útil.

Cannizzaro

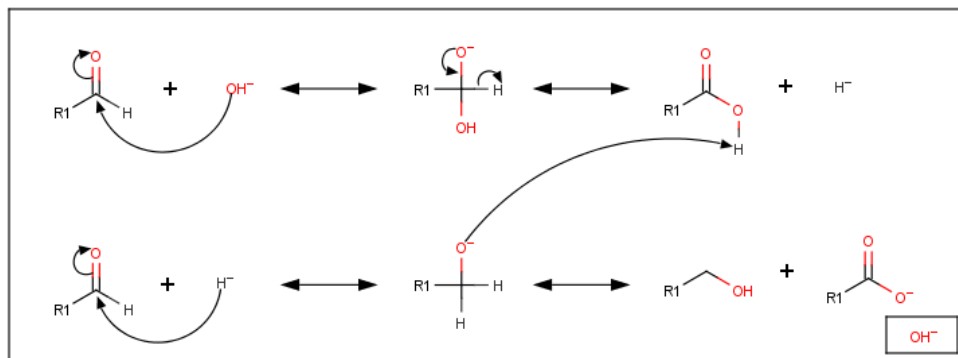


Figura 19. Mecanismo general para la reacción de Cannizzaro.

La reacción de Cannizzaro, también llamada reacción de desproporción, se lleva a cabo en un medio fuertemente básico. Usualmente se trata de hidroxilos en agua o de hidroxilos en alcohol. Esta reacción solo se da en aldehídos que no contengan hidrógenos α . Cualquier otro aldehído que contenga hidrógenos α , sufrirá una condensación.

La reacción se puede dar de dos formas: sencilla y cruzada. La sencilla se da al agregar un medio fuertemente básico a un aldehído (ver **Figura 19**). Los productos son un alcohol y un carboxilato que luego se puede acidificar para llegar a un ácido carboxílico.

La cruzada se da al agregar un medio fuertemente básico a una mezcla de aldehídos. En este caso el residuo $R1$ de cada aldehído es distinto, de tal forma que el residuo $R1$ del alcohol y el ácido carboxílico no son iguales. El ácido carboxílico formado es usualmente el más pequeño.

Meerwein-Pondorf-Verley & Oppenauer

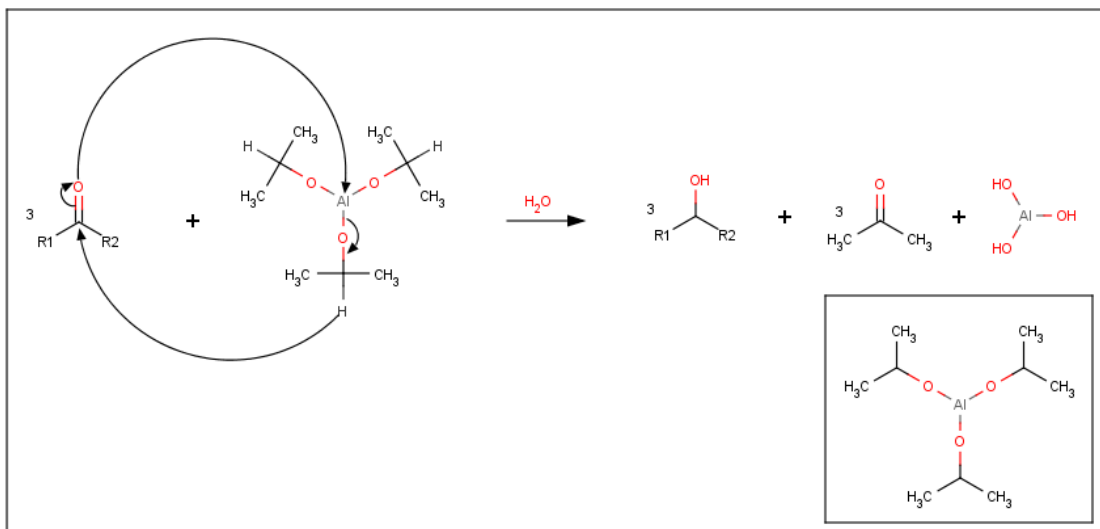


Figura 20. Mecanismo propuesto para la reacción de Meerwein-Pondorf-Verley.

Esta reacción, por compleja que parezca el mecanismo, es más sencilla de lo que parece. Es una reducción que solo se da en aldehídos y cetonas. La cantidad de hidruros que se forman del reactivo es de 3. Nótese que el mecanismo en la **Figura 20** es solo una propuesta. La reacción se cree es concertada. Para que el equilibrio (no mostrado en la imagen) se desplace hacia los productos, se destila la acetona que se forma. El hidróxido de aluminio es un sólido que se precipita.

Por otra parte, esta reacción es reversible. La reacción inversa es la oxidación de Oppenauer. Para favorecer este desplazamiento del equilibrio, se recomienda agregar acetona e hidróxido de aluminio y remover el aldehído formado.

Reducción de Clemmensen

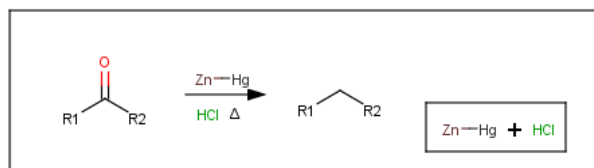


Figura 21. Reacción general de Clemmensen.

La reacción de Clemmensen es una reducción de carbonilo a alcano. Debe de notarse que se lleva a cabo en un medio fuertemente ácido y que esta es catalizada sobre una superficie de zinc-mercurio. El proceso es concertado, puesto que se utilizan los orbitales libres de la amalgama para la transferencia electrónica.

Reducción de Wolff-Kishner

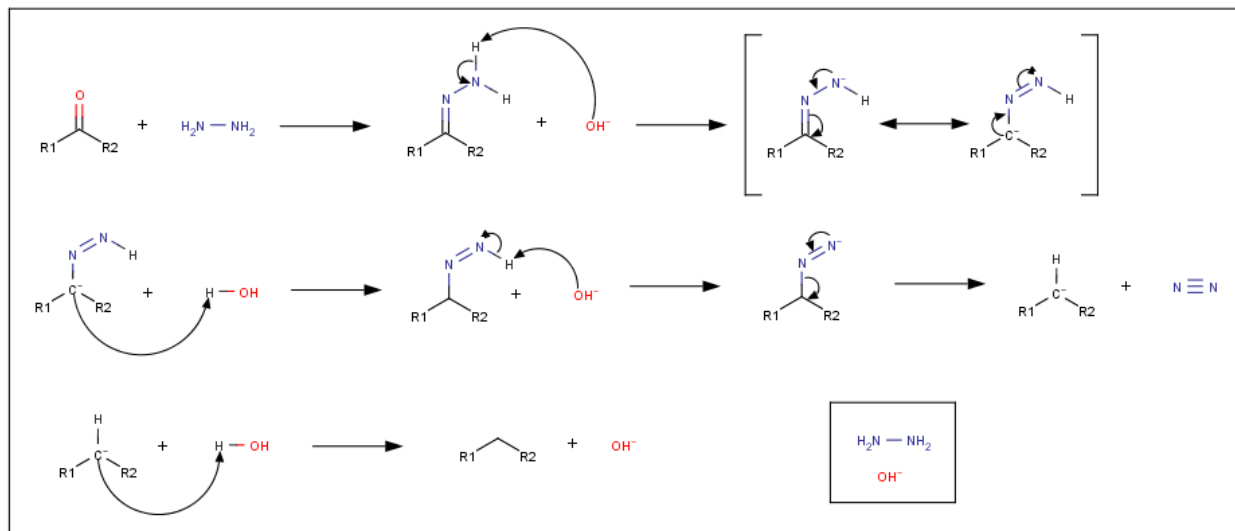


Figura 22. Mecanismo general para reducción de Wolff-Kishner de carbonilos a alcanos.

La reducción de Wolff-Kishner hace exactamente lo mismo que la reducción de Clemmensen con una sola diferencia: el medio en el que se trabaja. Así como la reducción de Clemmensen utiliza un medio fuertemente ácido, la de Wolff-Kishner necesita de un medio fuertemente básico.

La reacción se lleva a cabo (ver **Figura 22**) con hidracina y una base inorgánica fuerte (NaOH o KOH). El primer paso (ver **Figura 10**) es la formación de una hidrazona para luego ser esta descompuesta llevada a nitrógeno gaseoso (N_2).

Adición de Carbaniones

Acetiluros

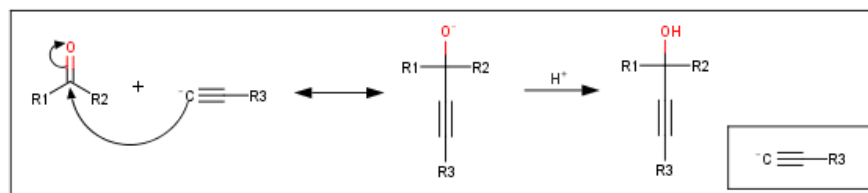


Figura 23. Mecanismo general de una adición de un acetiluro a un carbonilo.

La adición de acetiluros a un carbonilo es otra de las reacciones de alargamiento de cadena que se consideran importantes en síntesis. La reacción utiliza un compuesto organometálico la mayor parte de veces (acetiluro de litio) en un medio aprótico. Ya habiendo sucedido el primer paso de la reacción (ver **Figura 23**), se acidifica con el fin de agregar el protón faltante.

Grignard y otros Organometálicos

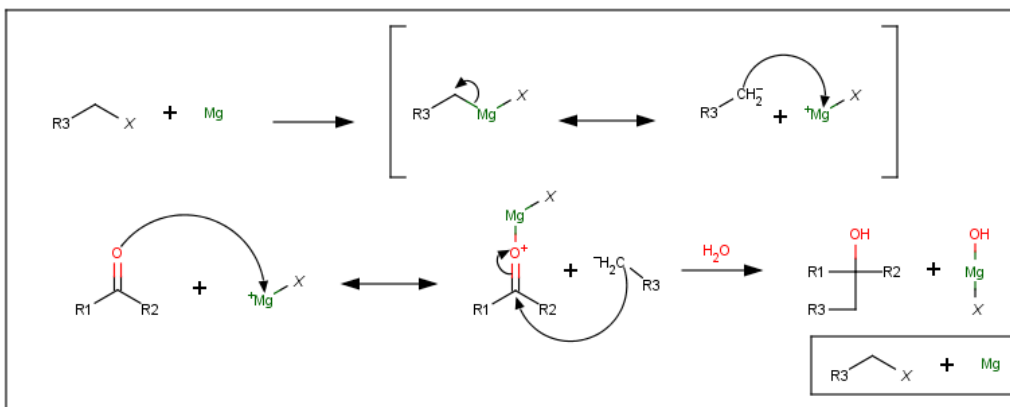


Figura 24. Mecanismo general de una reacción de Grignard.

La reacción de Grignard sirve también como método de alargamiento de cadena. La ventaja en este caso es que la cadena que se puede agregar puede ser cualquiera. No se está añadiendo un grupo en especial. Esto le da mucho peso a esta reacción, sin embargo, las condiciones en las que se lleva a cabo (ambiente anhidro) y la preparación del reactivo de Grignard (ver **Figura 24** primera reacción) no son sencillos, por lo que la reacción tiene una mayor dificultad. Al final de la reacción se agrega agua (terminando así con el ambiente anhidro) para recuperar obtener un alcohol secundario en el caso de un aldehído y terciario en el caso de una cetona.

Sobre los reactivos organometálicos para reacciones de adición nucleofílica, su papel es casi evidente, puesto que los metales tienen una mayor tendencia a formar iones positivos dejándole así pares de electrones a un átomo de carbono (carbanión). La formación de carbaniones en síntesis no es tan fácil, por lo que este tipo de reactivos presentan una ventaja. Los reactivos organometálicos más comunes son los acetiluros (como el visto en la **Figura 23**), el reactivo de Grignard, el reactivo de Gilman (que no reacciona directamente con un carbonilo) y el reactivo de Reformatsky (ver **Figura 25**). En todos los casos lo que se busca es formar algún tipo de carbanión o una zona abundante en electrones para que una adición nucleofílica se pueda llevar a cabo.

Reformatsky

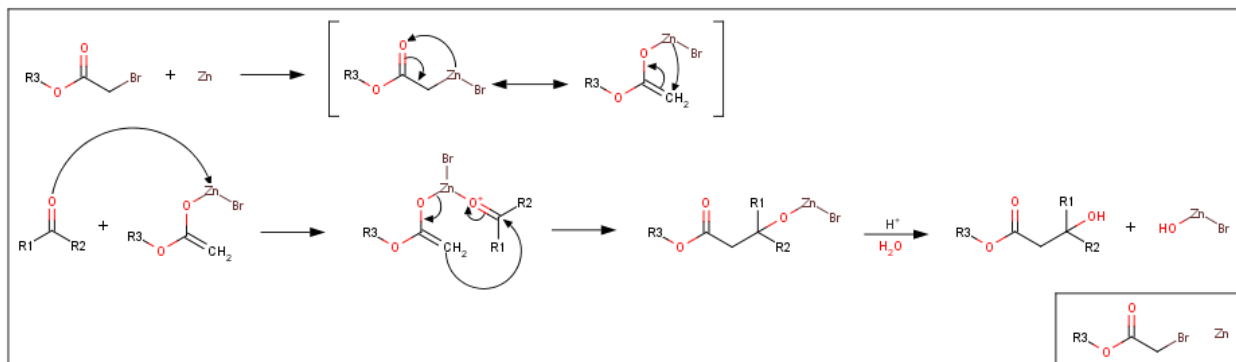


Figura 25. Mecanismo general de una reacción de Reformatsky.

La reacción de Reformatsky se lleva a cabo entre un carbonilo, un α -haloéster y zinc elemental. Primero se debe de formar el reactivo de Reformatsky (ver **Figura 25** primera reacción). Este, una vez formado, sufre una tautomería que lo lleva a formar un doble enlace. Luego, en la reacción con el carbonilo y gracias a los dos estados de oxidación del zinc, el doble enlace formado ataca al carbonilo (ver **Figura 25** segunda reacción).

Como ya se mencionó antes, la importancia de esta reacción es por el alargamiento de cadena que se puede realizar con ella. En este caso, la estabilidad que presenta el éster por el efecto de resonancia evita reacciones en ese carbono. Entonces, la adición de un éster a un carbonilo se hace posible sin problemas.

Compuestos Nitrogenados y su Formación

Como ya se vio en la primera sección, los análogos al grupo carbonilo son principalmente compuestos nitrogenados. Con esto se quiere decir que el oxígeno carbonílico ha sido sustituido por un átomo de nitrógeno. La valencia del nitrógeno hace posible que éste esté enlazado a otro residuo, el cual es regularmente otro átomo de nitrógeno u oxígeno.

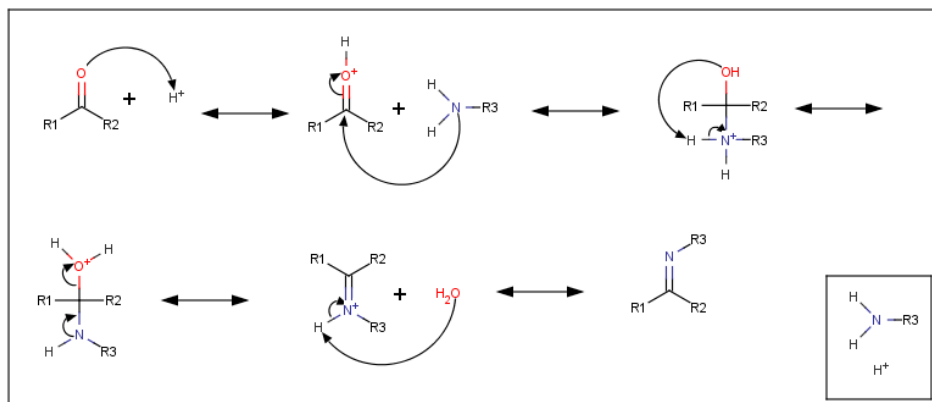


Figura 26. Mecanismo general de la formación de iminas.

La formación de estos compuestos se vio también con anterioridad. La **Figura 26** muestra el mecanismo general de la formación de una imina a partir de un carbonilo. En este tipo de reacción se pierde una molécula de agua. Es por esto que su nombre es *condensación*. Las condensaciones con compuestos como los que se verá a continuación se deben llevar a un pH entre 3 y 5. La razón de esto es la siguiente:

Si la reacción se llevara a cabo a un pH mayor, el carbonilo no se protonaría evitando así el paso del átomo de nitrógeno (ver **Figura 27**).

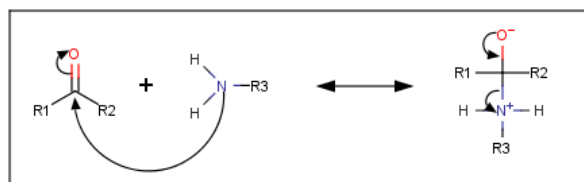


Figura 27. Reacción a $pH > 5$.

Si el pH fuera menor, el átomo de nitrógeno se protonaría convirtiéndolo así en un electrófilo en lugar de un nucleófilo (ver **Figura 28**).

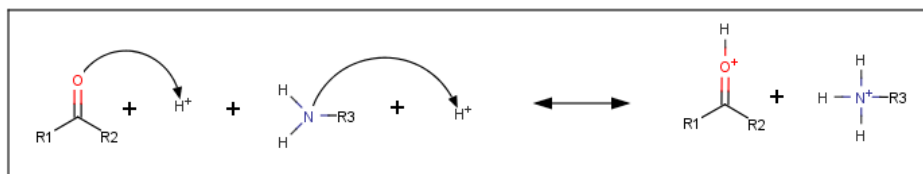






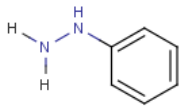
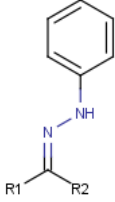
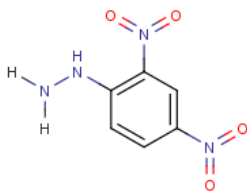
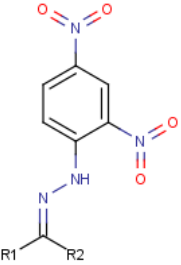
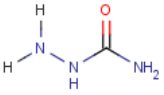
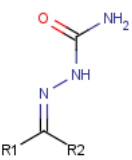
Figura 28. Reacción a $pH < 3$.

Trabajo Monográfico

Adición Nucleofílica Sobre Carbono sp^2

Los compuestos que reaccionan de esta forma con el carbonilo se pueden ver en la **Tabla 2**. Nótese que cada uno de los compuestos posee un átomo de nitrógeno enlazado a dos átomos de hidrógeno. Este es el que, al perder esos dos hidrógenos, tomará el lugar del oxígeno carbonílico. También vale la pena mencionar que este nitrógeno está siempre enlazado a otro nitrógeno o a un oxígeno. La riqueza electrónica de este átomo hace del nitrógeno a reaccionar, un mejor nucleófilo. A todas estas iminas, por su basicidad, se les llama *Bases de Schiff*.

Tabla 2. Reactivos nitrogenados, análogos nitrogenados del carbonilo y sus estructuras.

Reactivo		Análogo Nitrogenado	
Nombre	Estructura	Nombre	Estructura
hidroxilamina		oxima	
hidrazina		hidrazona	
fenilhidrazina		fenilhidrazona	
2,4-dinitrofenilhidrazina 2,4-DNFH		2,4-dinitrofenilhidrazona	
semicarbazida		semicarbazona	

Para complementar, se puede mencionar que en el caso de que el reactivo no sea uno de los antes mencionados, sino una amina secundaria y que el carbonilo tenga hidrógenos en α , entonces el resultado será una *enamina*. Más adelante se verá esto a detalle.

Aminación Reductiva

Reacción de Mannich

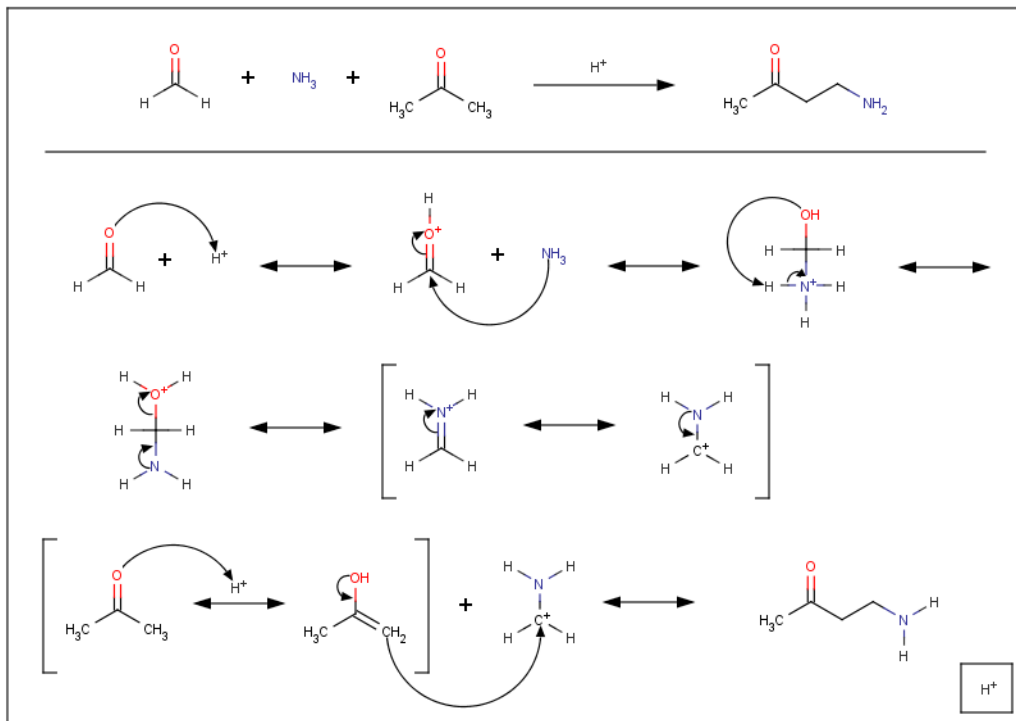
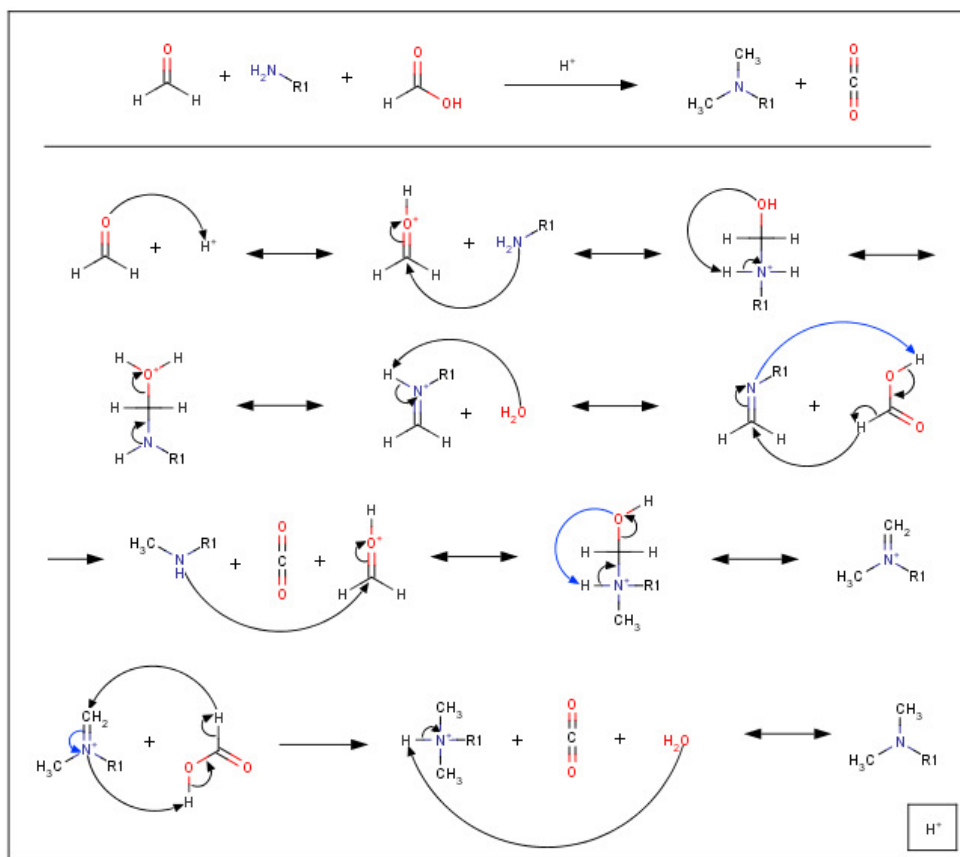


Figura 29. Reacción de Mannich y mecanismo.

La reacción de Mannich es un caso especial en el que se aprovecha la síntesis de compuestos nitrogenados análogos al carbonilo para una aminación reductiva. El producto de esta síntesis es llamado *Base de Mannich*. Estos compuestos son utilizados en su mayoría para síntesis de productos naturales, por eso su importancia. Nótese que el mecanismo (ver **Figura 29**) se propone partiendo de formaldehído, amoníaco y acetona. No obstante, se puede realizar la síntesis con otros aldehídos y cetonas, aminas primarias no aromáticas y cualquier cetona con hidrógenos en α . El ión formado en la primera parte del mecanismo (primera estructura de resonancia) es llamado ión iminio. Por la forma del producto, es muy fácil formar después un carbonilo α , β -insaturado con calor.

Reacción de Eschweiler-Clarke



La reacción de Eschweiler-Clarke es similar a la reacción de Mannich en el sentido en que es otra forma de aminación reductiva. El producto en este caso es una amina terciaria y dióxido de carbono en varios pasos del mecanismo. Varias partes del mismo son procesos casi concertados, lo cual ha dificultado más la deducción del mecanismo de esta reacción. En esta reacción la reducción se ve más clara ya que el agente reductor es el hidruro proveniente del ácido carboxílico. No se pueden formar sales cuaternarias de amonio.

Átomo de Carbono en α

Tautomería Ceto-Enol y Ión Enolato

Los compuestos carbonílicos (también llamados compuestos “*ceto*”) son interconvertibles con sus respectivos enoles. Esta interconversión rápida en condiciones normales es conocida como *tautomería*. La tautomería ceto-enol es catalizada por ácidos y bases, favoreciendo estos a la forma enólica. Para la mayor parte de los compuestos, es preferida la forma ceto por la estabilidad del enlace C=O. La forma enol, sin embargo, puede estabilizarse si se logra alguna forma de resonancia con esta.

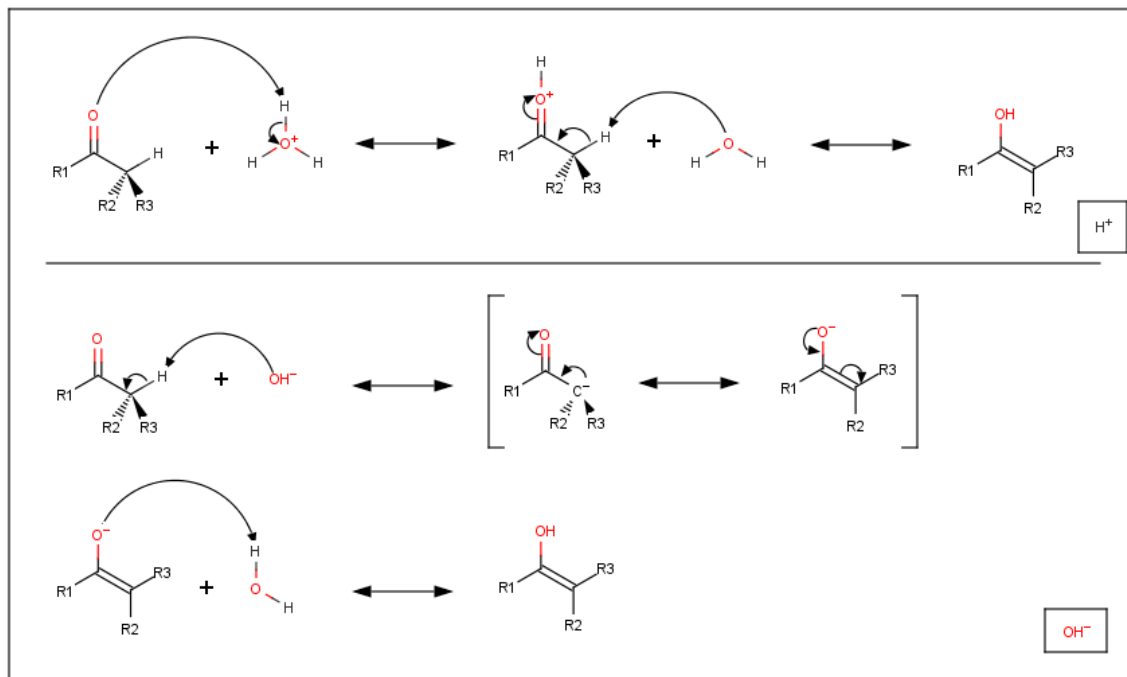


Figura 30. Tautomería ceto-enol catalizada por: ácido (arriba), base (abajo).

La estructura de resonancia presentada en la **Figura 30**, forma básica es un ión al que se le llama *enolato*. Este ión es importante en síntesis orgánica debido a su alta reactividad. Las reacciones de enolatos se pueden llevar a cabo en el oxígeno (poco común) y en el carbono α (más común). Las reacciones en el carbono se pueden clasificar en 2: la halogenación en α y las condensaciones, las cuales forman nuevos enlaces C-C.

Halogenación en α y Reacción del Haloformo

La halogenación en α de compuesto carbonílicos puede llevarse a cabo de dos formas: En medio ácido y en medio básico. En medio ácido (ver **Figura 31**) esta ocurre de forma espontánea, pero no es tan común ni se utiliza tanto. Nótese que para la halogenación se está aprovechando la tautomería ceto-enol del grupo carbonilo.

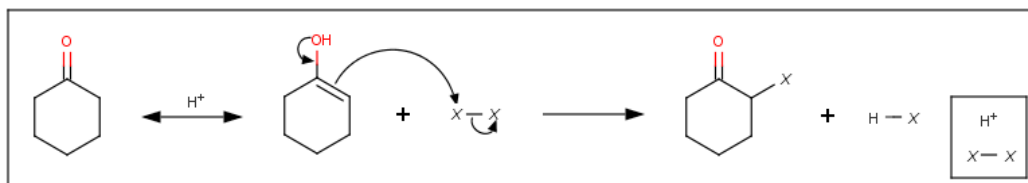


Figura 31. Halogenación en α en medio ácido.

La halogenación en medio básico (ver **Figura 32**), también conocida como reacción del haloformo, es más común. Esta, en otras palabras, es una halogenación del ión enolato. Se utiliza principalmente como prueba de caracterización de metil-cetonas con yodo como halógeno. La reacción se lleva a cabo en un medio fuertemente básico y en la presencia de un halógeno. La reacción de la **Figura 32** se lleva a cabo sobre una metil-cetona, pero la halogenación en α en medio básico puede llevarse a cabo también sobre otras cetonas. Los productos entonces serán similares al que se presenta en la **Figura 31**.

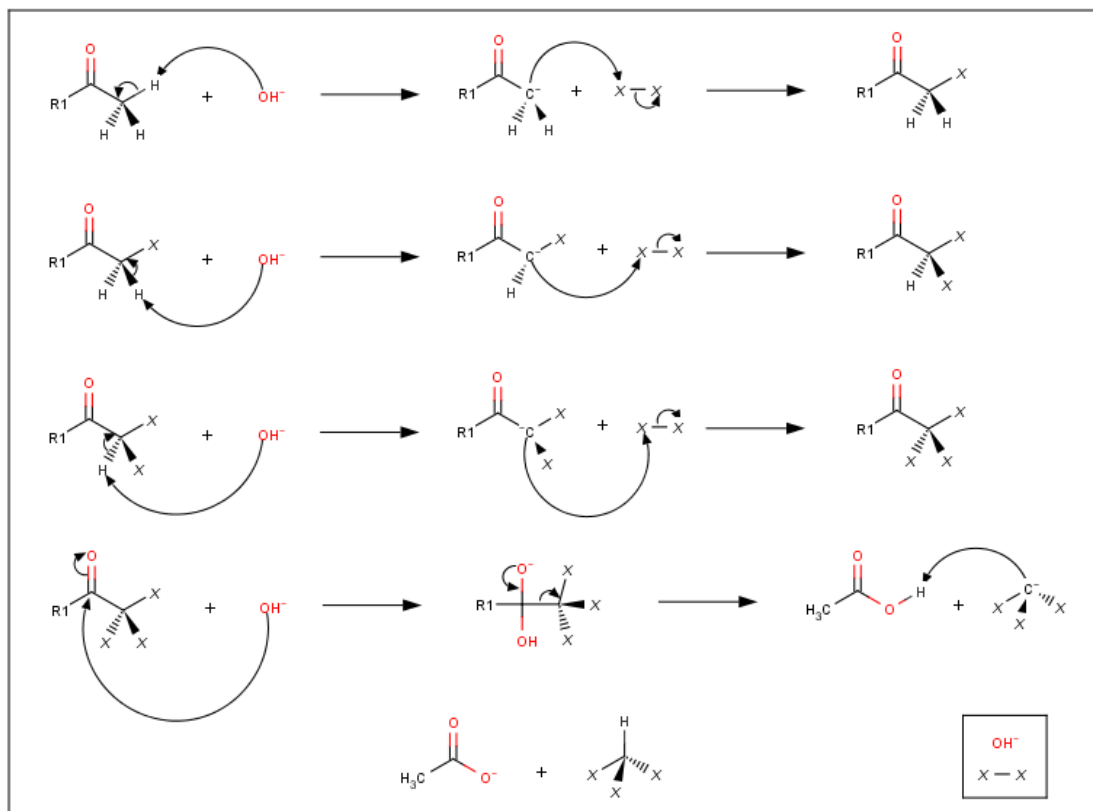


Figura 32. Halogenación en α en medio básico (Reacción del Haloformo).

Reacciones de Condensación (Formación de enlace C-C)

Considérese que las bases en los mecanismos de las condensaciones a continuación, se propusieron como OH^- para facilidad de lectura y comprensión. Para que estas reacciones se lleven a cabo, no se puede tratar de un hidroxilo, sino que de bases más fuertes; *etóxidos* principalmente.

Aldólica

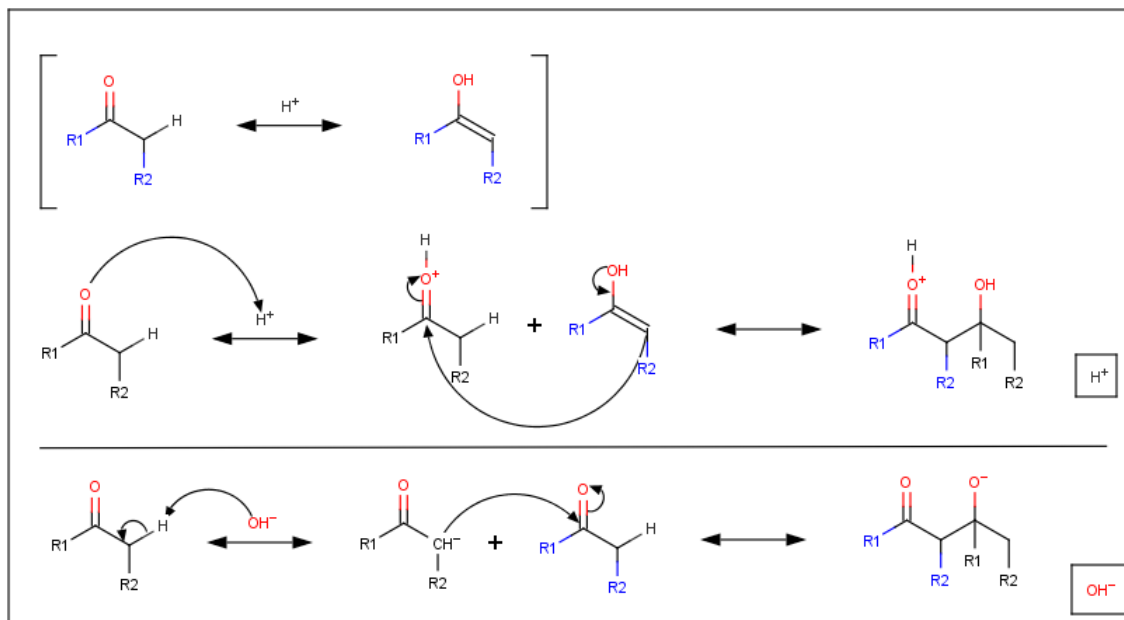


Figura 33. Condensación Aldólica en medio ácido (arriba) y en medio básico (abajo).

La condensación aldólica es probablemente la más presentada en todos los libros de texto. Esta se aprovecha de la tautomería ceto-enol del carbonilo. En la **Figura 33** se ilustra la condensación tanto en medio ácido como en medio básico. Nótese que para toda la reacción se utilizan dos moles de cetona o aldehído. Los residuos en la **Figura 33** fueron coloreados para mejor comprensión.

La reacción en medio ácido necesita de calor mientras que la forma en medio básico se da sin este. Los productos de ambos se deben de neutralizar para obtener el aldol. Se puede realizar una forma cruzada de esta reacción si en lugar de utilizar un sustrato se utilizan 2.

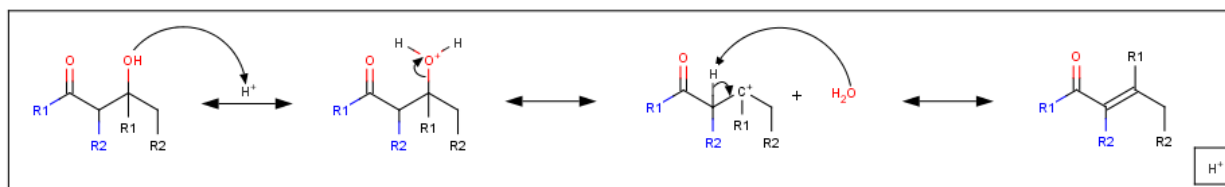


Figura 34. Deshidratación de aldol y formación de carbonilo α,β -insaturado.

Posterior a su síntesis, un aldol puede ser deshidratado para obtener un carbonilo α,β -insaturado. De ser este el caso, lo único que se debe de hacer es someter al aldol a medio ácido. Por estabilidad y resonancia se deshidratará el aldol.

Malónica

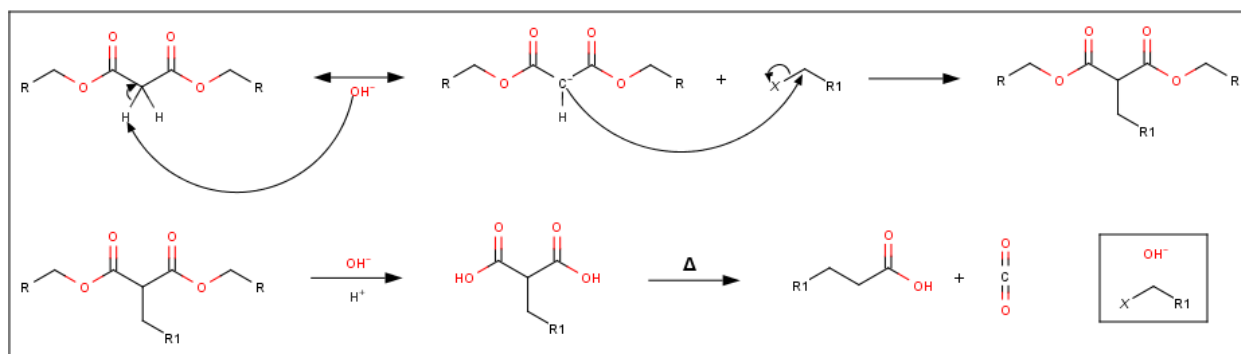


Figura 35. Mecanismo general de la condensación malónica.

La condensación malónica utiliza al éster malónico como sustrato y fuente del ión enolato. En este caso el ión enolato es más fácil de formar por la acidez de los hidrógenos en α . A la vez, el ión es más estable ya que este resuena con los carbonilos adyacentes. El halógeno en el halogenuro de alquilo que se utiliza como sustrato no tiene que estar en posición 1. Sin embargo la diferencia, si esto es así, es que el producto será un ácido carboxílico con algún residuo en α . Esta síntesis se utiliza para hacer ácidos carboxílicos (ver **Figura 35**) con cadenas un carbono más largas. Otro producto de la reacción y por el cual el equilibrio está desplazado es el CO_2 .

Acetoacética

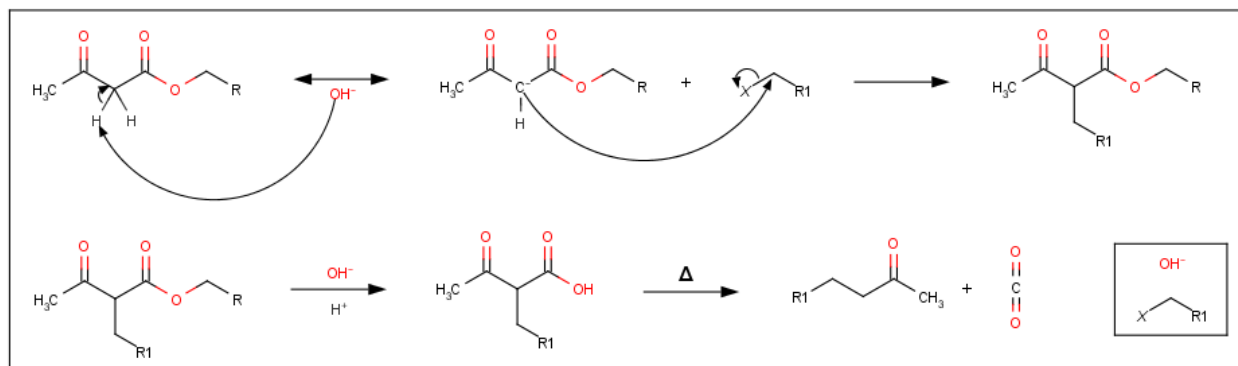


Figura 36. Mecanismo general de la condensación acetoacética.

La condensación acetoacética (ver **Figura 36**) es muy similar a la malónica. Lo único que cambia es el sustrato (en lugar de usar éster malónico se utiliza acetoacetato de etilo). El producto por ende, cambia de ser un ácido carboxílico a una metil-cetona. Los reactivos y condiciones son los mismos. Se puede identificar el producto por medio de una halogenación en α y/o una reacción del haloformo.

Claisen

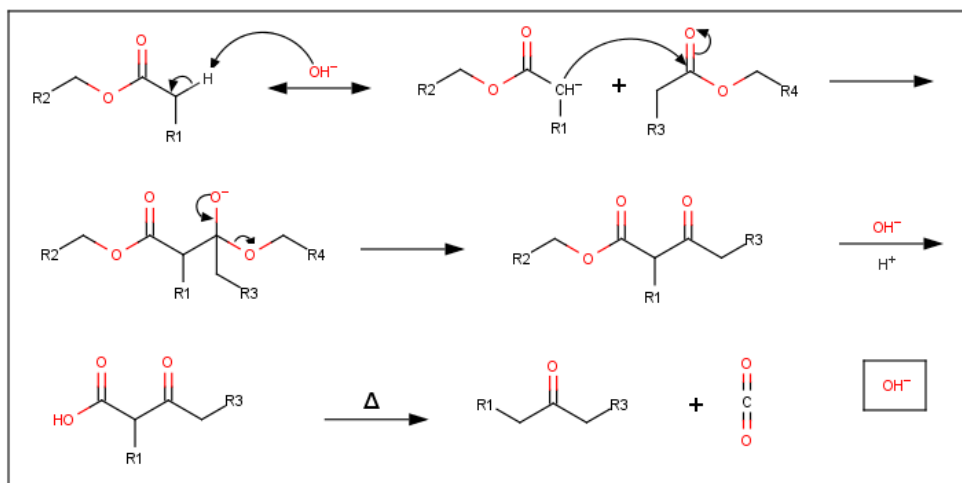


Figura 37. Mecanismo general de la condensación de Claisen.

La condensación de Claisen hace uso de un ión enolato para condensar dos ésteres. Si los dos ésteres son iguales, entonces la condensación se dice es una Claisen sencilla. Si los dos ésteres condensados son diferentes, entonces la condensación se dice es una Claisen cruzada. Las condiciones, al igual que en las demás condensaciones, son básicas al principio. Después de la condensación, el producto se puede dejar como éster, ácido carboxílico o cetona. Importante es notar que de estar realizando una Claisen cruzada, debe de cuidarse las transesterificaciones. También nótese la importancia de que el sustrato sea éster: el grupo saliente alcóxido.

Dieckman

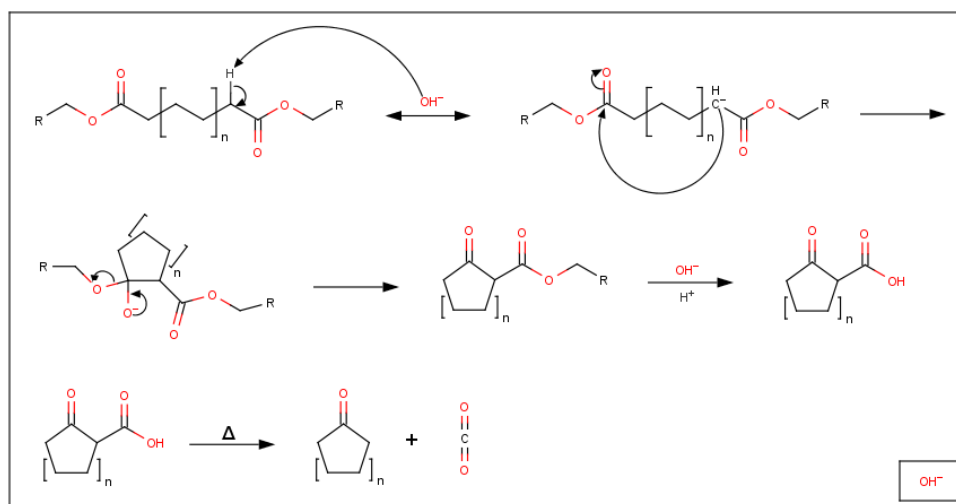


Figura 38. Mecanismo general de una condensación de Dieckman.

La condensación de Dieckman es lo mismo que decir una condensación de Claisen intramolecular. Las condiciones son las mismas, solo que en este caso se formará un ciclo y se parte de un diéster. En esta reacción, evidentemente, no se puede dar condensaciones cruzadas.

Stork

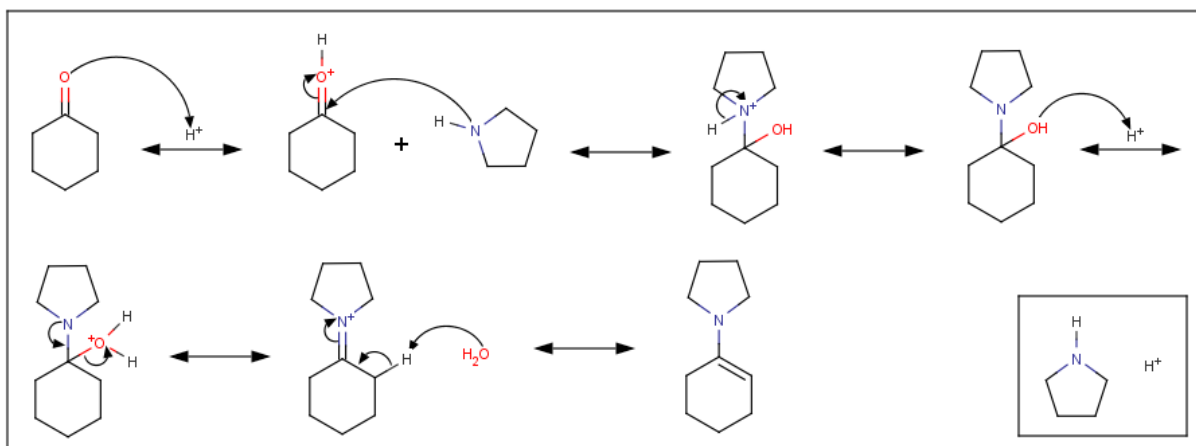


Figura 39. Mecanismo para la obtención de la enamina sirve de sustrato en la condensación de Stork.

La condensación de Stork (o reacción de la enamina) se utiliza una enamina como la mostrada en la **Figura 39** para llevar a cabo la reacción. La condensación en este caso no se da por un ión enolato. En este caso en particular se tiene una enamina, el análogo nitrogenado del enol. No se debe confundir la enamina como una protección al grupo carbonilo, ya que este al final es regenerado. Al contrario, la enamina es la precursora de la reacción. Las condiciones para la síntesis de la enamina son las mismas que para la síntesis de cualquier análogo nitrógeno al carbonilo ($3 < \text{pH} < 5$).

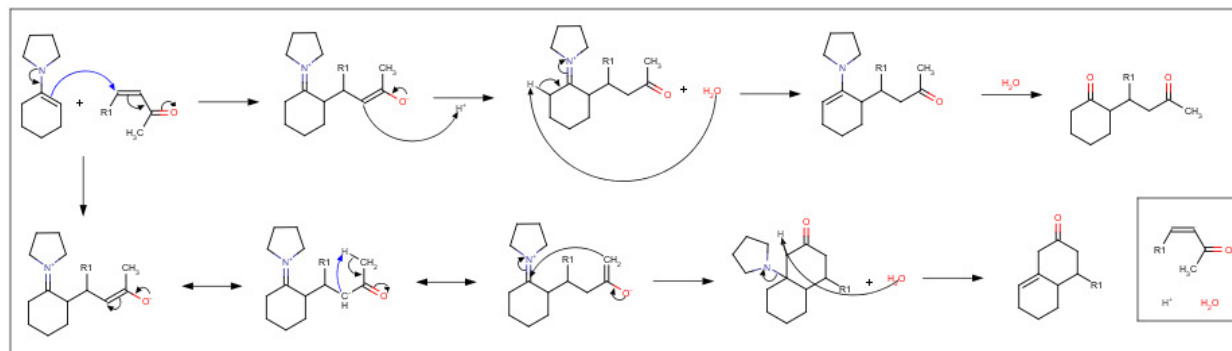


Figura 40. Mecanismo general de la condensación de Stork.

Después de que ya se tiene la enamina, la reacción que se puede llevar a cabo es prácticamente una adición electrofílica. En la **Figura 40** se muestra un ataque a un carbonilo α,β -insaturado, porque así se mostró la primera vez que se realizó esta reacción. Más tarde se notó que la enamina reacciona también con halogenuros de alquilo, alogenuros de ácido y otros compuestos electrofílicos. El segundo caso en el mecanismo mostrado en la **Figura 40** muestra un caso especial de cuando se trabaja con carbonilos α,β -insaturados: una ciclación. Sin embargo, este solo es un ejemplo de lo que se puede lograr con esta reacción. Se considera que esta reacción es un caso especial de la anelación de Robinson, la cuál se presenta a continuación.

Perkin

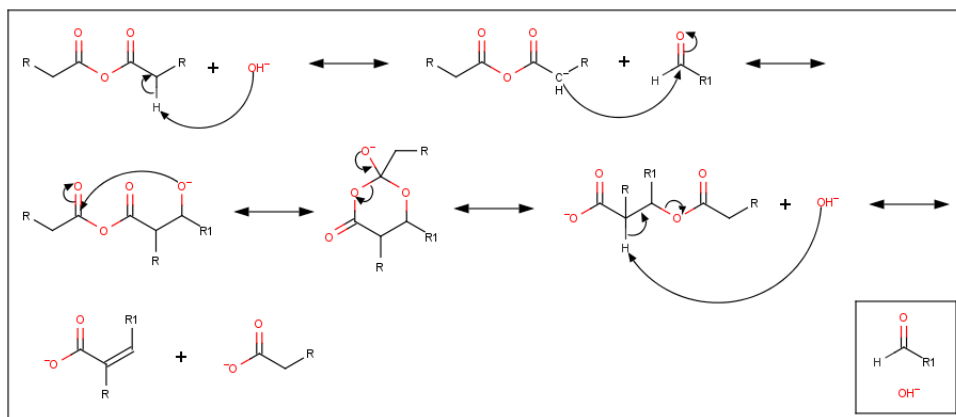


Figura 41. Mecanismo general de una condensación de Perkin.

La reacción de Perkin es una síntesis para compuestos α,β -insaturados conocidos como ácidos cinámicos. Se puede generalizar diciendo que es una condensación aldólica con sustratos especiales y que al final sufre un rearrreglo. El mecanismo en la **Figura 41** es solo una propuesta, ya que hasta la fecha no hay ningún mecanismo seguro. La reacción se lleva a cabo en medio básico y a altas temperaturas. Para que el producto sea propiamente ácido cinámico, entonces el aldehído tendría que ser benzaldehído. Una variación de la condensación de Perkin es la síntesis de azlactonas Erlenmeyer-Plöchl.

Knövenagel

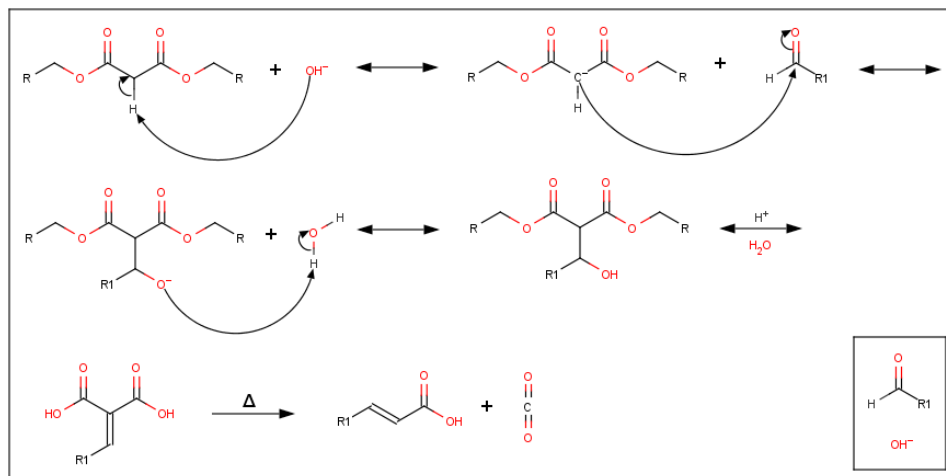


Figura 42. Mecanismo general de la condensación de Knövenagel.

La reacción de Knövenagel utiliza como reactivos a un éster malónico y a un aldehído sin hidrógenos en α . Al comienzo se asemeja a la condensación malónica, pero el ataque que realiza es específicamente a un carbonilo. El medio en el que se lleva a cabo es básico. El producto es un ácido carboxílico α,β -insaturado, con el cual se pueden realizar otras reacciones. El mecanismo para esta reacción (ver **Figura 42**) también es una propuesta, ya que no se ha encontrado el mecanismo verdadero para ella.

Stobbe

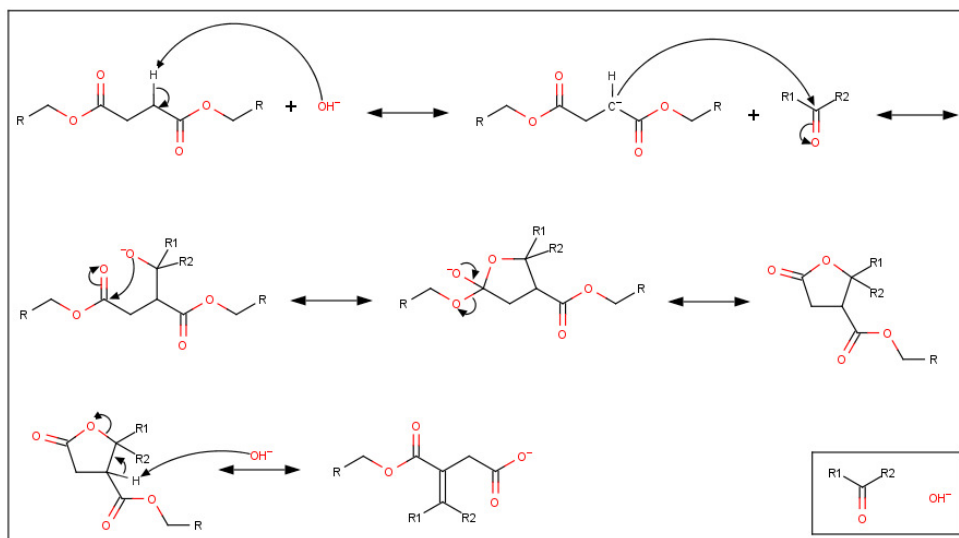


Figura 43. Mecanismo general de una condensación de Stobbe.

Esta reacción es la condensación de un éster succínico con un carbonilo en presencia de una base. Se puede pensar que la reacción es similar a la de Claisen al principio y Perkin después por el ataque del etóxido que sufre (ver **Figura 43**), pero al cambiar el sustrato, el producto es diferente.

Döbner

La reacción de Döbner es igual a la reacción de Knövenagel, pero en lugar de usar una base normal se utiliza piridina. La piridina, entre otras, facilita la descarboxilación del compuesto. Para tener una mejor idea, véase la **Figura 42** y en lugar de utilizar OH^- , piénsese en usar piridina.

Darzens

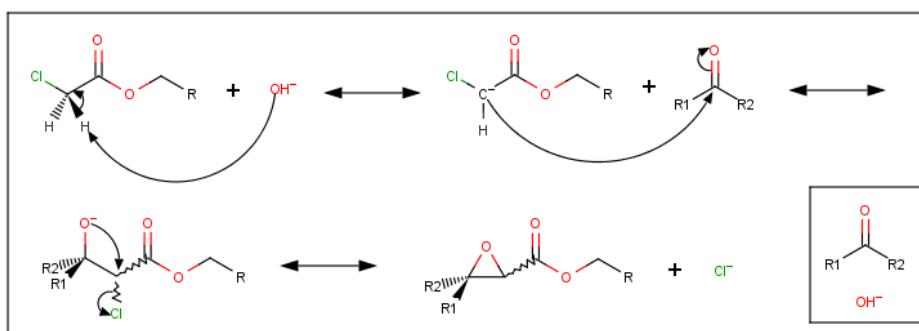


Figura 44. Mecanismo general para la condensación de Darzens.

La condensación de Darzens se considera especial, puesto que no solo parte de un α -haloéster, sino que el producto es un α -epoxiéster. La reacción es similar a la de Claisen, pero difiere en que el etóxido formado realiza una $\text{S}_\text{N}2$ y expulsa al halógeno. Es prudente prestarle atención a la estereoquímica de la reacción. En el mecanismo (ver **Figura 44**) se deja a criterio la conformación del ácido carboxílico.

Pinacólica

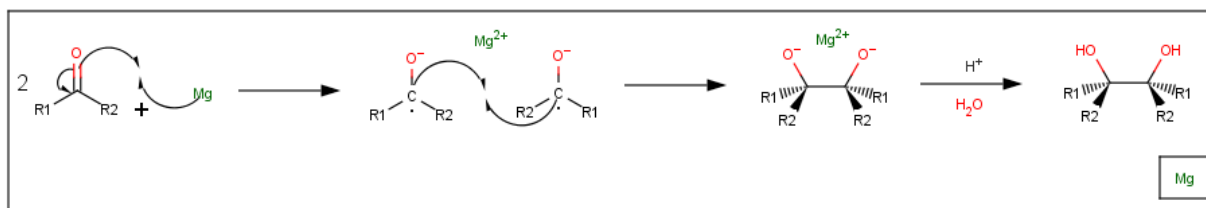


Figura 45. Mecanismo general de una condensación pinacólica.

La condensación pinacólica se lleva a cabo de forma radicalar. Esta rompe con todos los mecanismos vistos con anterioridad, sin embargo, se lleva a cabo sobre carbonilos. Se utiliza un metal divalente como magnesio (Mg) o luz ultravioleta ($h\nu$) para la formación de los radicales. Nótese que si ambos residuos del carbonilo son iguales, entonces el producto será un solo, pero si son diferentes (ver **Figura 45**), la conformación puede cambiar. El producto es un diol llamado pinacol.

Aciloínica

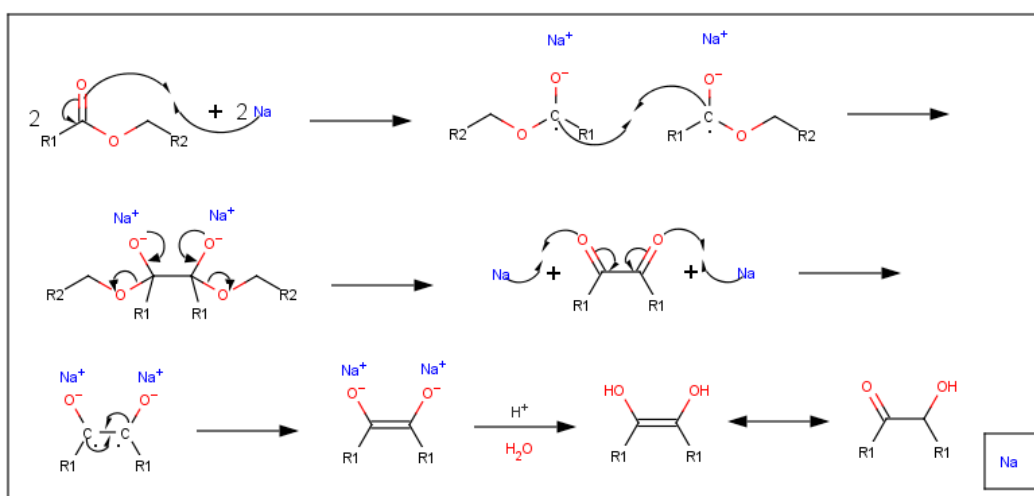


Figura 46. Mecanismo general de la condensación aciloínica.

La condensación aciloínica es similar a la pinacólica desde el punto de vista de que es radicalar. En este caso se utiliza sodio (Na) para formar los radicales y el sustrato es un éster. El producto sin embargo es similar al de la condensación benzoínica. Es por esto que esta se incluye en esta monografía. El producto es endiol, también conocido como una aciloína después de que por tautomería llegue a su estado más estable (ver **Figura 46**).

Benzoínica

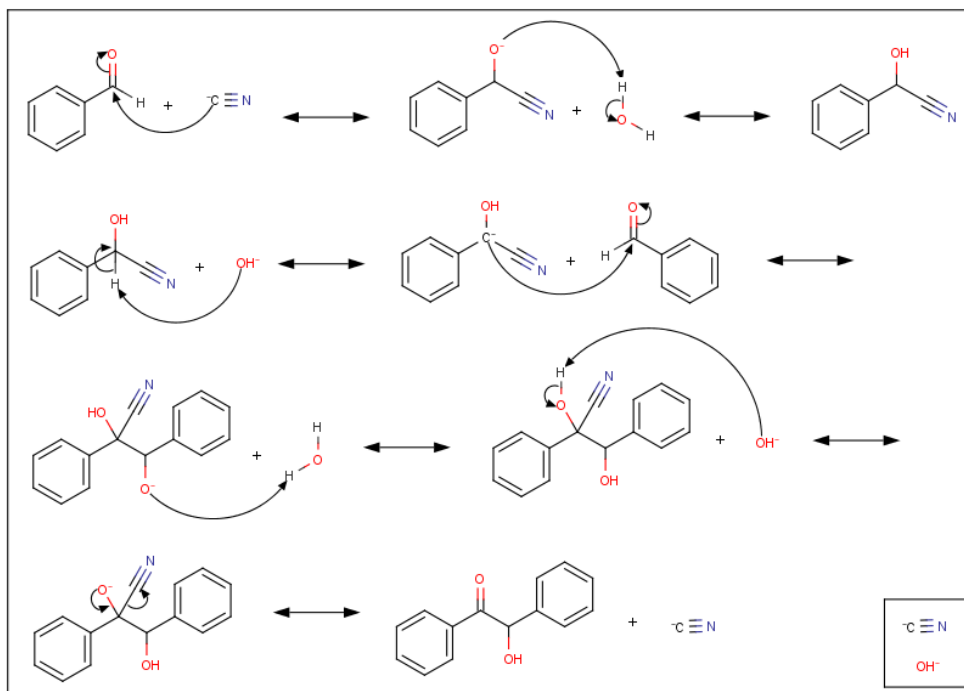


Figura 47. Mecanismo de la condensación benzoínica.

La condensación benzoínica se puede llevar a cabo con benzaldehído y algún otro aldehído. El producto, al igual que en la reacción anterior, es una aciloína que en este caso es llamada benzoína. La reacción se lleva a cabo en medio básico y se utiliza al nitrilo como un catalizador (nótese su regeneración en la **Figura 47**). Las condiciones son un medio básico diluido.

Wittig

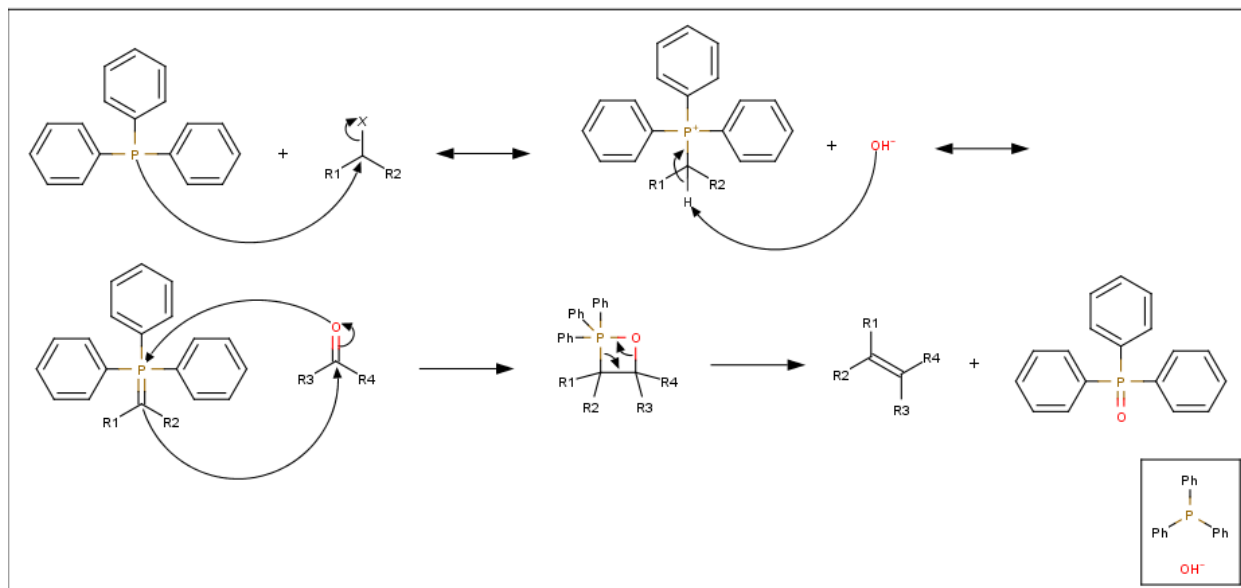


Figura 48. Mecanismo general de la condensación de Wittig.

La reacción de Wittig lleva a condensar dos carbonilos por medio de un compuesto organofosforado a una olefina. La primera parte de la reacción es la preparación del compuesto organofosforado al añadirse este en lugar del carbonilo como análogo. Luego, este ataca y es atacado de forma concertada con otro carbonilo. La reacción se puede ver como el contrario de una ozonólisis, puesto que es en donde se encontraban los oxígenos del carbonilo que se hace el doble enlace (ver **Figura 48**).

Adición a Compuestos Carbonílicos α,β -insaturados

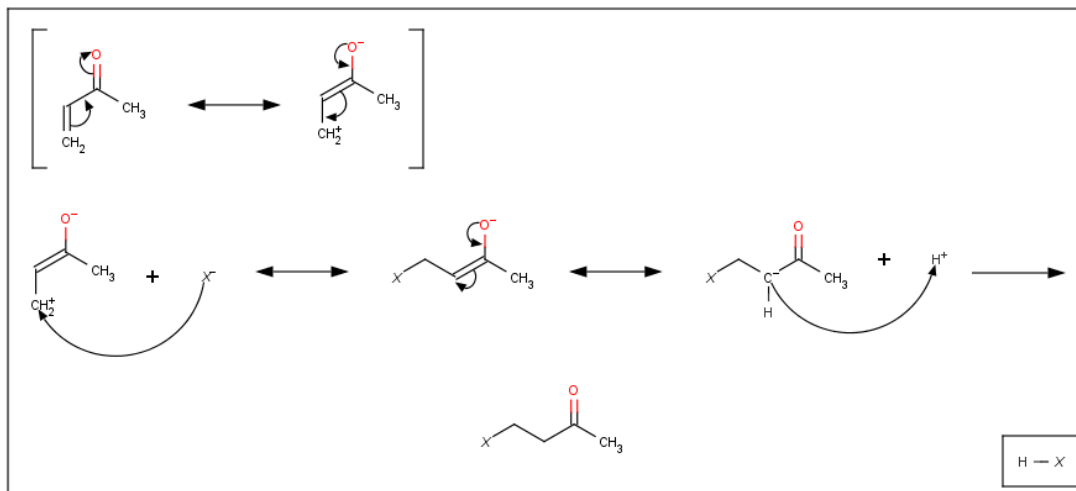


Figura 49. Adición nucleofílica a compuesto α,β -insaturado.

Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados presentan una reactividad mayor que los carbonilos o que las olefinas. Su comportamiento, sin embargo, es similar a ambos. Las adiciones que se pueden realizar en ellos son usualmente en el carbono β , puesto que por resonancia (ver **Figura 49**) existe una formación de un carbocatión en β . En este caso se dice que la adición que se realiza es 1,4 y no 1,2 en los casos de adiciones en α .

Nótese que en este tipo de compuestos se puede llevar a cabo tanto adiciones nucleofílicas como electrofílicas. En el caso presentado aquí (**Figura 49**), se presenta una adición nucleofílica. No obstante, se puede realizar la misma adición de forma electrofílica si el carbonilo se protona, se estabiliza por resonancia y forma un carbocatión. En todos estos casos es importante recordar que si existe una formación de un carbocatión, las transposiciones son una posibilidad.

En un compuesto como este, se pueden realizar todas las reacciones que se pueden realizar con los alquenos, sin embargo, existen otras reacciones que implican condensaciones y formación de enlaces C-C. Esas se presentan a continuación.

Reacciones de Adición y Formación de Enlace C-C

Michael

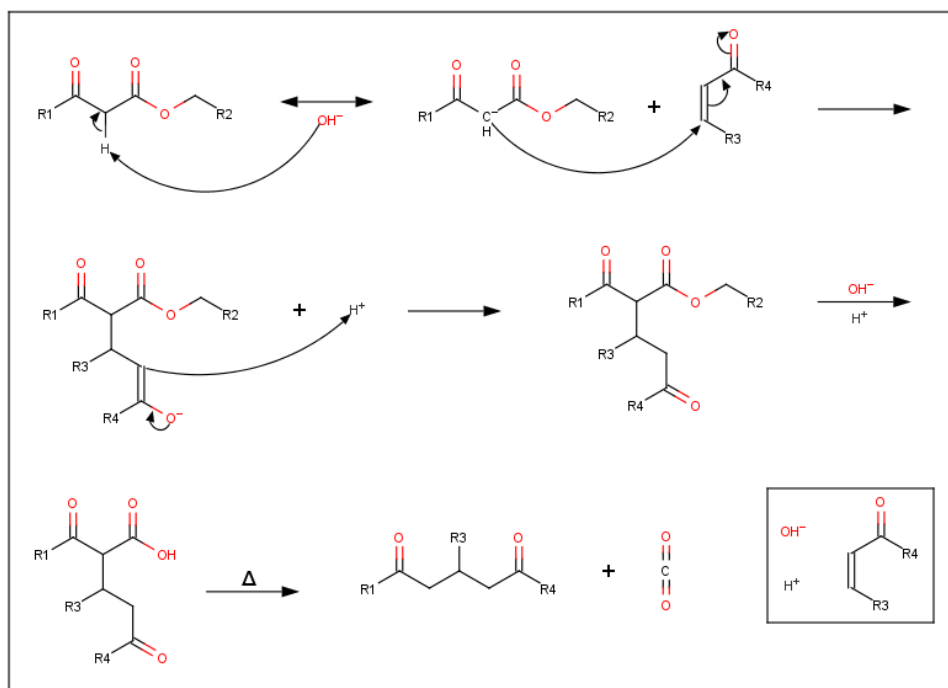


Figura 50. Mecanismo general de la condensación de Michael.

La adición de Michael es una condensación nucleofílica que se realiza sobre un compuesto carbonílico α,β -insaturado. A la reacción se le llama formalmente adición 1,4. En este caso se está presentando puesto que el sustrato del que se partió para comenzar con la reacción fue un ión enolato. El producto de la reacción es un compuesto 1,5 dicarbonílico (ver **Figura 50**). Esta reacción compite muy de cerca con la condensación aldólica y la condensación de Knövenagel, ya que la adición 1,4 es más difícil que una 1,2. La reacción solo se da a altas temperaturas, ya que a bajas la adición se da en 1,2. Otro problema que puede dar esta reacción es que los compuestos α,β -insaturados en esas condiciones pueden llegar a polimerizarse.

Si se analiza la reacción en general y no como una condensación se puede notar que no es necesario partir de un compuesto dicarbonílico, aunque si de un carbanión. Para otras formas de formar enlaces C-C en 1,4 se recomienda reacciones con organometálicos, mas no Grignard sino propiamente compuestos organocúpricos (Gilman).

Anelación de Robinson

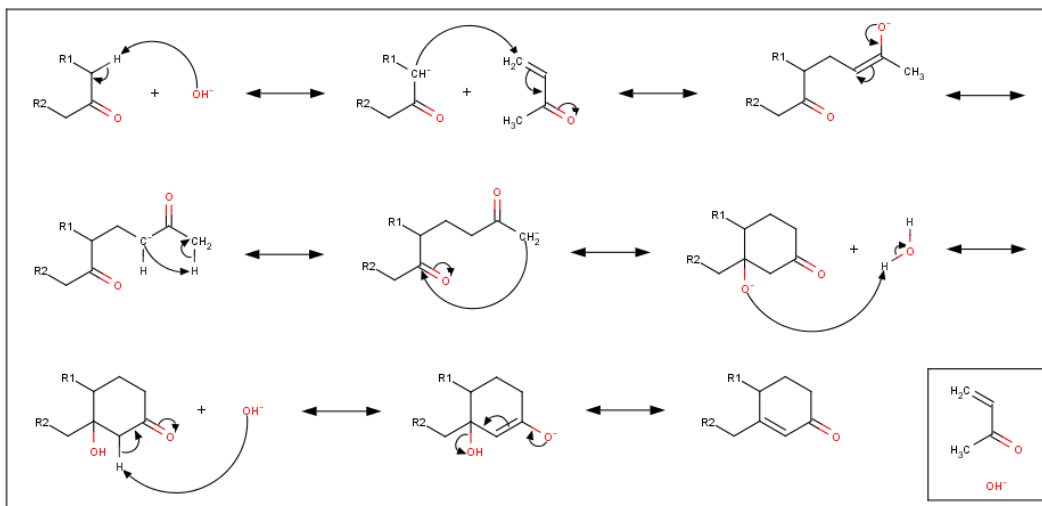


Figura 51. Mecanismo general de la anelación de Robinson.

La anelación de Robinson, también conocida como anulación de Robinson, es una reacción nucleofílica que consta de dos reacciones de condensación para formar compuestos cíclicos. Esta se lleva a cabo en condiciones básicas y en este caso si se hace uso de un ión enolato reaccionando con un carbonilo α,β -insaturado. Si se desea descomponer cada parte de la reacción, se puede decir que es una condensación de Michael seguida de una condensación aldólica y que de esta forma se forman ciclos de 6 miembros (ver **Figura 51**). La anelación de Robinson ha encontrado mucha utilidad en la síntesis de terpenos o esteroides.

Adiciones a Nitrilos: Formación de Amidas, Aminas y Cetonas

Preparación de Nitrilos

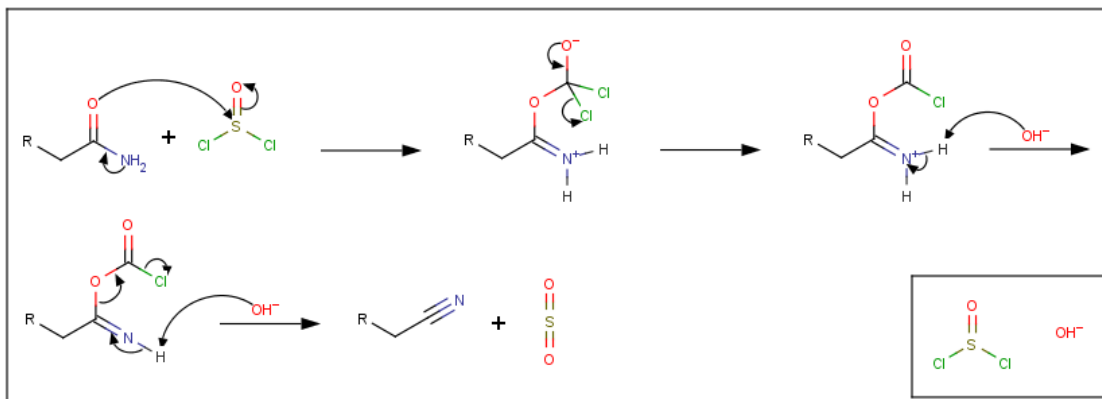


Figura 52. Mecanismo general para la preparación de nitrilos.

Los nitrilos son un grupo funcional que da varias opciones para síntesis. Estos se forman usualmente a partir de amidas (ver **Figura 52**). Se pueden también añadir a una cadena carbonada por medio de una adición nucleofílica, pero en este caso ya se debe de tener al nitrilo formado y en forma de anión. El enlace del carbono y el nitrógeno es muy corto, lo cual hace que la reactividad de este grupo disminuya un poco. Sin embargo, por la diferencia de electronegatividad entre el carbono y el nitrógeno, el grupo es polar y tiene cargas parciales (C: positiva, N: negativa).

Reacciones de Nitrilos

Al ser un grupo polarizado como el carbonilo, el nitrilo reacciona como electrófilo para formar aniones de iminas con hibridación sp^2 . Se puede hacer una analogía a la formación de alcóxidos con hibridación sp^3 en el ataque nucleofílico a carbonilos.

Aminas

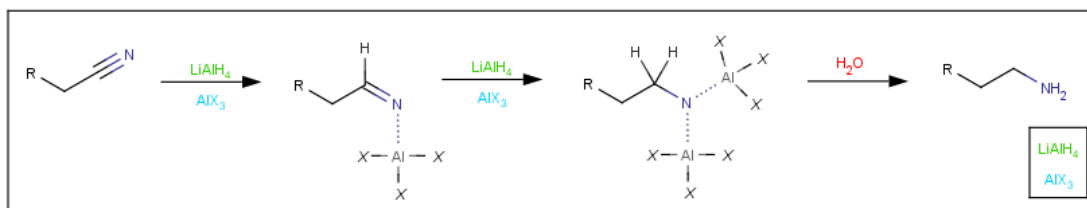


Figura 53. Mecanismo general para la síntesis de aminas a partir de nitrilos.

La reducción de nitrilos a aminas se lleva a cabo por medio de LiAlH₄ y un halogenuro de aluminio para estabilizar el ión que se va formando en cada ataque de un hidruro al carbono del nitrilo (ver **Figura 53**). Al final de la reacción se agrega agua para terminar de formar la amina. Nótese que en este caso solo es posible formar aminas primarias. Todo esto se lleva a cabo en éter anhidro.

Amidas y Ácidos Carboxílicos

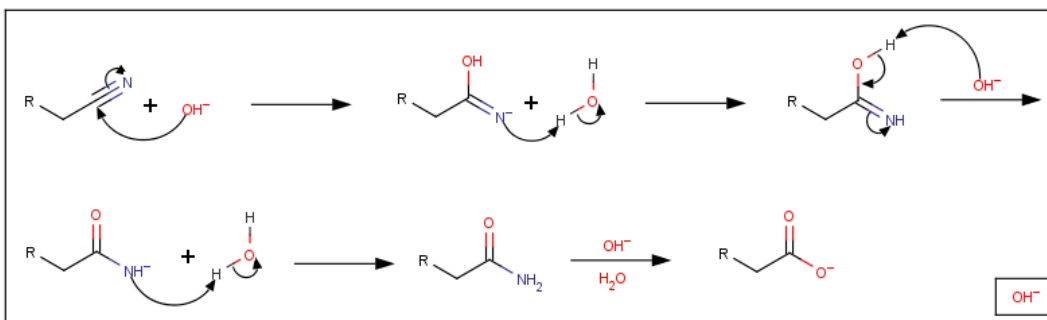


Figura 54. Mecanismo general para la síntesis de amidas y ácidos carboxílicos a partir de nitrilos.

En el caso de la síntesis de amidas y ácidos carboxílicos a partir de nitrilos, la reacción es catalizada por una base y refluja por bastante tiempo. Eliminar el nitrógeno de la amida y sustituirlo por un hidroxilo requiere de mucha energía, puesto que la amida es un compuesto muy estable. Al final los productos son un carboxilato y amoníaco. Se acidifica para formar el ácido carboxílico.

Cetonas

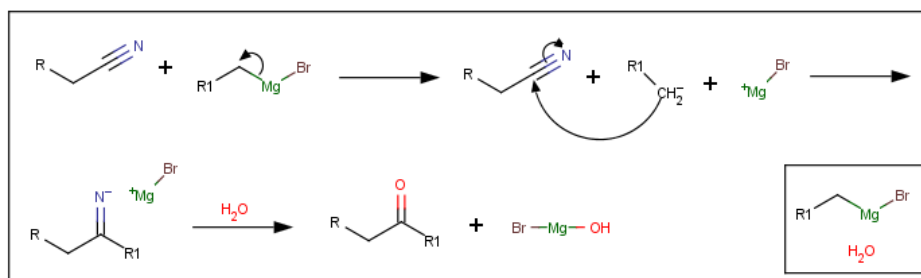


Figura 55. Mecanismo general para la síntesis de cetonas a partir de nitrilos.

La síntesis de cetonas a partir de nitrilos se lleva a cabo mediante reactivos organometálicos. El caso más común es con el reactivo de Grignard. En este caso el carbanión ataca al carbono del nitrilo de la misma forma en que se ataca al carbono carbonílico en el caso de un aldehído o cetona. Se forma el anión de una imina y al final se hidroliza para obtener una cetona (ver **Figura 55**). Nótese que esta reacción es muy similar a la reacción con carbonilos, pero al no poder estar estable el átomo de nitrógeno después de la adición, entonces es sustituido por un oxígeno.

Bibliografía

Literatura

Libros

- Bruice P. 2005. *Organic Chemistry*. 4th ed. Prentice-Hall
- Laue T, Plagens A. 2005. *Named Organic Reactions*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Ltd.
- Li J. 2006. *Name Reactions*. 3rd ed. Springer
- March J, Smith M. 2007. *March's Advanced Organic Chemistry*. 6th ed. Wiley-Interscience
- McMurry J. 2008. *Organic Chemistry*. 7th ed. Thomson
- Morrison R, Boyd R. 2001. *Organic Chemistry*. 6th ed. Prentice-Hall
- Parsons A. 2003. *Keynotes in Organic Chemistry*. 1st ed. Blackwell Science

Internet

- Organic Chemistry Portal. 2009. *Robinson Annulation*.
<http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/robinson-annulation.shtm>
- Organic Chemistry Portal. 2009. *Michael Addition*.
<http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/michael-addition.shtm>
- Organic Chemistry Portal. 2009. *Wittig Reaction*.
<http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/wittig-reaction.shtm>
- Organic Chemistry Portal. 2009. *Darzens Reaction*.
<http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/darzens-reaction.shtm>
- Organic Chemistry Portal. 2009. *Eschweiler-Clarke Reaction*.
<http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/eschweiler-clarke-reaction.shtm>
- Organic Chemistry Portal. 2009. *Clemmensen Reaction*.
<http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/clemmensen-reduction.shtm>
- Organic Chemistry Portal. 2009. *Wolff-Kishner Reaction*.
<http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/wolff-kishner-reduction.shtm>
- Organic Chemistry Portal. 2009. *Grignard Reaction*.
<http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/grignard-reaction.shtm>
- Organic Chemistry Portal. 2009. *Reformatsky Reaction*.
<http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/reformatsky-reaction.shtm>

Herramientas

- Chemaxon: *MarvinSketch*. Version 5.1.2. 2009.
<http://www.chemaxon.com/product/msketch.html>
- Microsoft Office: *Word 2007*. Version 12.0.6331.5. 2006.
<http://office.microsoft.com/>