



Curso de

# QUÍMICA ORGÁNICA

(14 13) para químicos



**Marcos Martínez García**  
**Elena Klimova**  
**Tatiana Klimova**



# Curso de Química Orgánica II (1413) para químicos

MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA

ELENA KLIMOVA

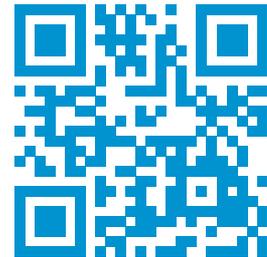
TATIANA KLIMOVA



**COMUNICACIÓN  
CIENTÍFICA**

**Ediciones Comunicación Científica** se especializa en la publicación de conocimiento científico de calidad en español e inglés en soporte de libro impreso y digital en las áreas de humanidades, ciencias sociales y ciencias exactas. Guía su criterio de publicación cumpliendo con las prácticas internacionales: dictaminación de pares ciegos externos, autenticación antiplagio, comités y ética editorial, acceso abierto, métricas, campaña de promoción, distribución impresa y digital, transparencia editorial e indexación internacional.

Cada libro de la Colección Ciencia e Investigación es evaluado para su publicación mediante el sistema de dictaminación de pares externos y autenticación antiplagio. Invitamos a ver el proceso de dictaminación transparentado, así como la consulta del libro en Acceso Abierto.



[www.comunicacion-cientifica.com](http://www.comunicacion-cientifica.com)

[DOI.ORG/10.52501/cc.062](https://doi.org/10.52501/cc.062)



# Curso de Química Orgánica II (1413) para químicos

MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA

ELENA KLIMOVA

TATIANA KLIMOVA



**COMUNICACIÓN  
CIENTÍFICA**

---

Martínez García, Marcos.

Curso de Química Orgánica II (1413) para químicos / Marcos Martínez García, Elena Klimova, Tatiana Klimova. — Ciudad de México : Comunicación Científica, 2023.

255 páginas. — (Colección Divulgación Científica).

ISBN 978-607-99946-5-5

DOI 10.52501/cc.062

1. Química orgánica — Estudio y enseñanza (Superior). I. Klimova, Elena., autor. II. Klimova, Tatiana., autor. III. Título. IV. Serie.

LC: QD40

Dewey: 547.0071

---

D.R. Marcos Martínez García, Elena Klimova, Tatiana Klimova, 2023

Primera edición en Ediciones Comunicación Científica, 2023

Diseño de portada: Francisco Zeledón • Interiores: Guillermo Huerta

Ediciones Comunicación Científica S.A. de C.V., 2023

Av. Insurgentes Sur 1602, piso 4, suite 400

Crédito Constructor, Benito Juárez, 03940, Ciudad de México,

Tel. (52) 55 5696-6541 • móvil: (52) 55 4516 2170

info@comunicacion-cientifica.com • www.comunicacion-cientifica.com

 comunicacioncientificapublicaciones  @ComunidadCient2

ISBN 978-607-99946-5-5

DOI 10.52501/cc.062



Esta obra fue dictaminada mediante el sistema de pares ciegos externos.  
El proceso transparentado puede consultarse, así como el libro en acceso abierto, en  
<https://doi.org/10.52501/cc.062>

# ÍNDICE

<i>Presentación</i> . . . . .	13
<i>Sobre los autores</i> . . . . .	14
<b>I. HALUROS DE ALQUILO</b> . . . . .	<b>15</b>
<b>Importancia y utilidad.</b> . . . . .	<b>15</b>
<b>Estructura, propiedades físicas y nomenclatura</b> . . . . .	<b>16</b>
<i>Estructura de los haluros de alquilo</i> . . . . .	20
<i>Propiedades físicas de los haluros de alquilo</i> . . . . .	21
<b>Síntesis de haluros de alquilo</b> . . . . .	<b>22</b>
<i>Métodos industriales.</i> . . . . .	22
<i>Preparación de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes y halogenuros de hidrógeno.</i> . . . .	23
<i>Síntesis de haluro de alquilo con cloruro de tionilo</i> . . . . .	26
<i>Síntesis de haluro de alquilo con tribromuro de fósforo</i> . . . . .	27
<i>Reacción de los alcoholes con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono.</i> . . . . .	29
<i>Halogenación de alcanos</i> . . . . .	30
Cloración del metano . . . . .	31
Bromación de alcanos . . . . .	34
<i>Preparación de los haluros de alquilo a partir de alquenos</i> . . . . .	34
Adición por radicales libres de bromuro de hidrogeno a alquenos. . . . .	37
<i>Preparación de los haluros de alquilo a partir de alquinos</i> . . . . .	40
A partir de halógenos . . . . .	41
<i>Halogenación alílica</i> . . . . .	42
Bromación alílica. . . . .	42
Reacción con NBS . . . . .	43
<i>Halogenación de la cadena lateral de los arenos con cloruro de sulfurilo y peróxidos.</i> . . . .	45
<i>Obtención de yoduros de alquilo a partir de cloruros o bromuros de alquilo:</i> <i>reacción de Finkelstein.</i> . . . . .	47
<i>Métodos especiales para fluoruros de alquilo.</i> . . . . .	47
<b>Propiedades químicas de los haluros de alquilo</b> . . . . .	<b>49</b>
Reactivos de Grignard. . . . .	49
Reacciones de acoplamiento de compuestos organometálico . . . . .	52

<b>Oxidación y reducción en química orgánica</b> . . . . .	<b>54</b>
<b>Reacciones de sustitución nucleofílica (SN)</b> . . . . .	<b>56</b>
<i>Transformaciones de grupo funcional representativas por reacciones de sustitución nucleofílica de halogenuros de alquilo</i> . . . . .	61
<b>La reacción SN2</b> . . . . .	<b>64</b>
El sustrato. . . . .	67
El nucleófilo . . . . .	69
El grupo saliente . . . . .	71
El disolvente . . . . .	72
<b>Un resumen de las características de la reacción SN2</b> . . . . .	<b>73</b>
<b>La reacción SN1</b> . . . . .	<b>74</b>
<i>Estructura, enlaces y estabilidad de los carbocationes</i> . . . . .	77
<i>Estereoquímica.</i> . . . . .	78
<i>Rearreglos de los carbocationes en las reacciones SN1.</i> . . . . .	80
<i>Características de la reacción SN1</i> . . . . .	84
El sustrato. . . . .	84
El grupo saliente . . . . .	86
El nucleófilo . . . . .	86
El disolvente . . . . .	87
<b>Características de la reacción SN1: un resumen</b> . . . . .	<b>88</b>
<b>Reacciones de eliminación de los haluros de alquilo: regla de Zaitsev</b> . . . . .	<b>89</b>
<b>La reacción E2</b> . . . . .	<b>90</b>
<i>Estereoquímica de la reacción E2.</i> . . . . .	92
<i>La reacción E2 y la conformación del ciclohexano.</i> . . . . .	93
<b>La reacción E1</b> . . . . .	<b>95</b>
<b>La reacción E1Bc (eliminación de una base conjugada).</b> . . . . .	<b>97</b>
<b>Resumen de reactividad: SN1, SN2, E2, E1 y E1Bc.</b> . . . . .	<b>99</b>
<b>Predicción del producto y el mecanismo de las reacciones</b> . . . . .	<b>100</b>
<b>Reacciones de los haluros de alquilo.</b> . . . . .	<b>103</b>
<b>II. ALCOHOLES</b> . . . . .	<b>108</b>
<b>Estructura de los alcoholes. Clasificación.</b> . . . . .	<b>108</b>
<i>Estructura</i> . . . . .	110
<b>Nomenclatura de alcoholes</b> . . . . .	<b>111</b>
<b>Propiedades físicas de los alcoholes</b> . . . . .	<b>114</b>
<i>Puntos de ebullición de los alcoholes</i> . . . . .	115
<b>Acidez y basicidad de los alcoholes</b> . . . . .	<b>116</b>

<b>Síntesis de alcoholes</b> . . . . .	<b>119</b>
<i>Síntesis de alcoholes a partir de alquenos:</i> . . . . .	120
<i>Síntesis de alcoholes a partir de la reducción de compuestos carbonílicos</i> . . . . .	123
<i>Reducción de aldehídos y cetonas.</i> . . . . .	123
Reducción de aldehídos . . . . .	124
Reducción de cetonas . . . . .	124
<i>Reducción de ácidos carboxílicos y ésteres</i> . . . . .	127
Capacidad de reducción de los agentes reductores NABH <sub>4</sub> y LiAlH <sub>4</sub> . . . . .	129
<i>Síntesis de alcoholes a partir de reactivos de Grignard</i> . . . . .	130
Síntesis de reactivos de Grignard. . . . .	130
Reacción con formaldehído. . . . .	131
Reacción con aldehídos . . . . .	131
Reacción con cetonas . . . . .	132
Reacción con ésteres. . . . .	132
Reacción con ácidos carboxílicos. . . . .	133
<b>Reacciones de alcoholes</b> . . . . .	<b>135</b>
<i>Formación de sales.</i> . . . . .	135
<i>Síntesis de Williamson para la obtención de éteres</i> . . . . .	137
<i>Conversión de alcoholes en ésteres</i> . . . . .	138
<i>Reacción de alcoholes con ácidos inorgánicos</i> . . . . .	139
<i>Conversión de alcoholes en haluros de alquilo</i> . . . . .	141
<i>Conversión de alcoholes en tosilatos</i> . . . . .	141
<i>Reacciones de eliminación de los alcoholes (reacción de deshidratación de los alcoholes).</i> . . . .	143
<i>Reacciones de oxidación de alcoholes.</i> . . . . .	145
Mecanismo de reacción (Permanganato de potasio). . . . .	148
Obtención de aldehídos a partir de alcoholes primarios. . . . .	149
<b>III. ÉTERES Y EPÓXIDOS</b> . . . . .	<b>152</b>
<b>Nomenclatura.</b> . . . . .	<b>152</b>
<i>Éteres</i> . . . . .	152
<i>Epóxidos</i> . . . . .	154
<b>Estructura y polaridad de los éteres</b> . . . . .	<b>154</b>
<i>Puntos de ebullición de los éteres; enlace por puente de hidrógeno</i> . . . . .	155
<i>Éteres como disolventes polares</i> . . . . .	156
<i>Complejos estables de éteres con reactivos</i> . . . . .	158
Complejos con electrófilos . . . . .	158
Éteres corona . . . . .	159
<b>Preparación de éteres</b> . . . . .	<b>160</b>
Deshidratación de alcoholes . . . . .	161

<i>Síntesis de Williamson para éteres</i> . . . . .	162
Síntesis de alcóxidos . . . . .	163
Limitaciones de la reacción de Williamson . . . . .	164
<i>Síntesis de éteres por alcoximercuración-desmercuración</i> . . . . .	164
<i>Ruptura de éteres por HBr y HI</i> . . . . .	165
<i>Autooxidación de los éteres</i> . . . . .	167
<b>Síntesis de epóxidos</b> . . . . .	<b>167</b>
<i>Epoxidación de alquenos</i> . . . . .	168
<i>Conversión de halohidrinas vecinales en epóxidos</i> . . . . .	169
<b>Apertura del anillo de los epóxidos catalizada por un ácido</b> . . . . .	<b>170</b>
<i>Apertura ácida en medio acuoso</i> . . . . .	171
<i>En presencia de un alcohol:</i> . . . . .	172
<b>Reacciones de epóxidos</b> . . . . .	<b>172</b>
<i>Apertura del anillo de epóxidos</i> . . . . .	173
<b>IV. COMPUESTOS AROMÁTICOS</b> . . . . .	<b>176</b>
<b>Kekulé y la estructura del benceno</b> . . . . .	<b>176</b>
<b>Aromaticidad</b> . . . . .	<b>177</b>
<b>Fuentes y nombres de los compuestos aromáticos</b> . . . . .	<b>178</b>
<i>Deshidrogenación/ciclización:</i> . . . . .	179
<b>Nomenclatura de los derivados del benceno</b> . . . . .	<b>179</b>
<i>Nomenclatura de los derivados de benceno monosustituídos</i> . . . . .	179
<i>Nomenclatura de los derivados de benceno disustituídos</i> . . . . .	181
<b>Estructura y estabilidad del benceno: teoría del orbital molecular</b> . . . . .	<b>182</b>
<i>Resonancia del benceno</i> . . . . .	184
<i>Aromaticidad y la regla <math>4n + 2</math> de Hückel</i> . . . . .	186
Iones aromáticos . . . . .	188
Compuestos aromáticos policíclicos . . . . .	190
Heterociclos aromáticos . . . . .	192
Piridina y pirrol . . . . .	192
¿El tiofeno es aromático? . . . . .	193
¿El furano es aromático? . . . . .	194
<b>Química del benceno: sustitución electrofílica aromática (SEAr)</b> . . . . .	<b>194</b>
<b>Reacciones de sustitución electrofílica aromática</b> . . . . .	<b>195</b>
<i>Bromación aromática</i> . . . . .	195
<i>Cloración aromática</i> . . . . .	196
<i>Yodación aromática</i> . . . . .	197
<i>Nitración aromática</i> . . . . .	197

<i>Sulfonación aromática.</i> . . . . .	199
<i>Alquilación aromática: reacción de Friedel-Crafts.</i> . . . . .	200
Limitaciones de la alquilación de Friedel-Crafts . . . . .	201
<i>Acilación de Friedel-Crafts del benceno</i> . . . . .	203
<b>Efectos de los sustituyentes en anillos aromáticos sustituidos</b> . . . . .	<b>206</b>
<i>¿Por qué los grupos sustituyentes orientan a una u otra posición?</i> . . . . .	208
<i>Bencenos trisustituidos: aditividad de efectos</i> . . . . .	210
<b>Sustitución nucleofílica aromática</b> . . . . .	<b>212</b>
<b>Bencino</b> . . . . .	<b>214</b>
<b>Oxidación de compuestos aromáticos</b> . . . . .	<b>216</b>
<i>Oxidación de cadenas laterales en alquilbencenos.</i> . . . . .	216
<i>Bromación de las cadenas laterales en alquilbencenos.</i> . . . . .	218
<b>Reducción de compuestos aromáticos.</b> . . . . .	<b>219</b>
<b>Hidrogenación catalítica de anillos aromáticos</b> . . . . .	<b>219</b>
<i>Reducción de arilalquilcetonas</i> . . . . .	220
<b>Síntesis de bencenos trisustituidos.</b> . . . . .	<b>221</b>
<b>V. FENOLES.</b> . . . . .	<b>224</b>
<b>Nomenclatura.</b> . . . . .	<b>224</b>
<b>Estructura y enlace.</b> . . . . .	<b>225</b>
<b>Propiedades físicas.</b> . . . . .	<b>225</b>
<b>Métodos generales para preparar fenoles</b> . . . . .	<b>226</b>
<i>Por una adición-eliminación</i> . . . . .	226
<i>Por una eliminación-adición (bencino)</i> . . . . .	227
<i>Reacción de ácido bencenosulfónico con hidróxido de sodio</i> . . . . .	227
<i>A partir del cumeno:</i> . . . . .	228
<i>Síntesis de fenol a partir de haluros de arenos (vía bencino):</i> . . . . .	228
<b>Reacciones de los fenoles</b> . . . . .	<b>229</b>
<b>Formación de sales.</b> . . . . .	<b>229</b>
<i>Síntesis de Williamson para éteres</i> . . . . .	230
<i>Sustitución electrofílica aromática</i> . . . . .	231
Reacción de halogenación. . . . .	231
Reacción de nitración . . . . .	231
Reacción de sulfonación. . . . .	232
Alquilación de Friedel-Crafts. . . . .	232
Acilación de Friedel-Crafts . . . . .	232
Agentes acilantes: cloruros de acilo. . . . .	233
Agentes acilante: anhídrido de ácido. . . . .	233

<i>Transposición de Fries</i> . . . . .	235
<i>Reacción de Kolbe-Schmitt</i> . . . . .	236
<i>Reacción de Reimer-Tiemann</i> . . . . .	237
<i>Resinas fenol-formaldehído</i> . . . . .	238
<b>VI. HALUROS DE ARILO</b> . . . . .	<b>241</b>
<b>Estructura y nomenclatura de los haluros de arilo</b> . . . . .	<b>241</b>
<i>Nomenclatura</i> . . . . .	241
<b>Propiedades físicas de los halogenuros de arilo</b> . . . . .	<b>242</b>
<b>Síntesis de haluros de arilo</b> . . . . .	<b>243</b>
<i>Halogenación del benceno</i> . . . . .	243
Reacción de bromación . . . . .	244
Reacción de cloración . . . . .	245
Reacción de yodación . . . . .	246
<i>Síntesis de haluros de benceno a partir de sales de diazonio</i> . . . . .	247
<b>Propiedades químicas de los haluros de arilo</b> . . . . .	<b>248</b>
<b>Sustitución nucleofílica aromática SNAr con los haluros de arilo</b> . . . . .	<b>249</b>
<b>Diferencias entre las sustituciones electrofílicas y nucleofílicas aromáticas</b> . . . . .	<b>252</b>
<b>El mecanismo del benceno: eliminación-adición</b> . . . . .	<b>252</b>

## Presentación

En el presente investigación presentamos una descripción detallada de todos y cada uno de los temas estudiados en el curso de Química Orgánica II (1413) para químicos de la Facultad de Química de la UNAM. Aquí se revisarán los antecedentes más relevantes con relación con los siguientes temas: compuestos aromáticos, haluros de alquilo, alcoholes, fenoles, éteres y epóxidos. Para cada uno de los temas se considerará una introducción, descripción de estructura, nomenclatura, propiedades físicas y químicas. De igual manera se describirá su síntesis con mecanismo de reacción y su reactividad ante diferentes reactantes considerando su mecanismo de reacción. Todos los temas considerados en este trabajo se han tomado de la bibliografía sugerida para este curso.

Esperamos que con este texto los estudiantes puedan estudiar y practicar de forma detallada todos y cada uno de los mecanismos de reacción de los temas que abordarán en el curso.

**Palabras clave:** *Compuestos aromáticos, haluros de alquilo, alcoholes, fenoles, éteres, epóxidos, química orgánica II (1413).*

## Sobre los autores

**Marcos Martínez García** es Doctor en Química por la Universidad Estatal de Moscú M. V. Lomonosov. Fue investigador en el Instituto de Química N. D. Zelinsky de la Academia de Ciencias de la URSS en 1989. Desde 1993 es investigador del Instituto de Química de la UNAM, así como profesor de Química Orgánica en la Facultad de Química de la misma institución. Junto con sus alumnos ha publicado más de 190 trabajos de investigación en síntesis orgánica.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1303-9858>

**Elena Klimova** es Doctora en Química Orgánica por la Universidad Estatal de Moscú M. V. Lomonosov, bajo la dirección de Yu A. Arbuzov, con quien desarrolló nuevas metodologías sintéticas citadas en todo el mundo. En 1996 llegó a México a trabajar en la Facultad de Química de la UNAM, donde ha impartido cursos de Química Orgánica. Con sus alumnos en México ha publicado más de 200 trabajos de investigación en síntesis orgánica y mecanismos de reacción.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9232-1001>

**Tatiana E. Klimova Berestneva** es Doctora en Química por la Universidad Estatal de Moscú Lomonosov. En 1992 se incorporó a la Facultad de Química de la UNAM, donde actualmente es profesora de tiempo completo. Fue ganadora del Premio Universidad Nacional 2014 en el área de Docencia en Ciencias Exactas. La profundidad en sus investigaciones ha quedado registrada en 184 artículos publicados en revistas internacionales y 12 en revistas nacionales, 10 capítulos de libros, 29 trabajos *in extenso* en memorias de congresos y 3 patentes internacionales.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6623-6775>

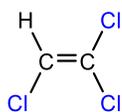
Especialmente, agradecemos a la alumna de servicio social Ximena Lizette Martínez Coronel por todas las estructuras y todas las figuras del libro.

## I. HALUROS DE ALQUILO

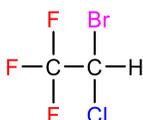
### Importancia y utilidad

Los organo-haluros son los compuestos orgánicos que contienen uno o más átomos de halógeno en su estructura.

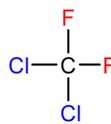
Los compuestos orgánicos sustituidos con halógenos están ampliamente distribuidos en la naturaleza, pues se han encontrado aproximadamente 5 000 organo-haluros en algas y en varios otros organismos marinos; por ejemplo, el clorometano es liberado en grandes cantidades por las algas marinas, así como por los incendios forestales y por los volcanes. Los compuestos que contienen halógenos también tienen una amplia gama de aplicaciones industriales, las cuales incluyen su uso como disolventes, en medicina como anestésicos inhalados, y como refrigerantes y pesticidas.



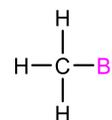
Tricloroetileno  
(disolvente)



Halotano  
(anestésico inhalado)

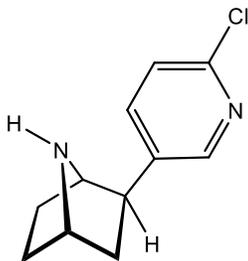


Diclorodifluorometano  
(refrigerante)



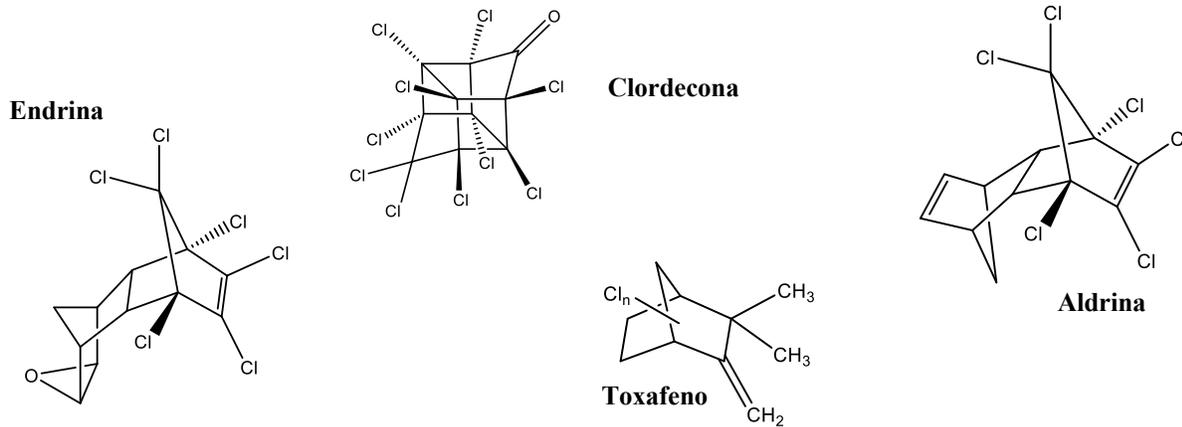
Bromometano  
(fumigante)

Además, hay otros compuestos halosustituidos que han permitido encontrar nuevos medicamentos. Por ejemplo, el compuesto epibatidina se ha aislado de la piel de las ranas ecuatorianas (*Epipedobates tricolor*) y se encontró que es 200 veces más potente que la morfina en el bloqueo del dolor en animales.



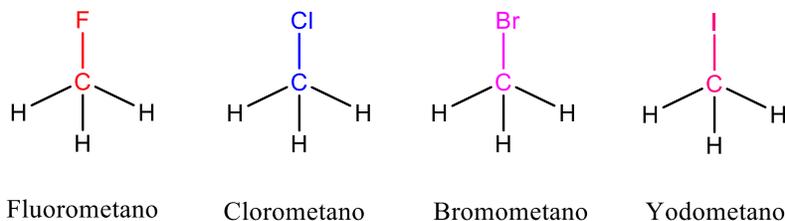
**Epibatidina**  
(a partir de la rana ecuatoriana  
*Epipedobates tricolor*)

Algunos compuestos organoclorados también son utilizados como plaguicidas. Cabe mencionar que su uso desmedido tiene graves consecuencias en la salud de los seres vivos que se exponen a ellos. A continuación se muestran las estructuras de algunos de estos organoclorados.



### Estructura, propiedades físicas y nomenclatura

Hay dos formas de nombrar los haluros de alquilo. En la nomenclatura sistemática (IUPAC), los haluros de alquilo simples se consideran alcanos con sustitución de halógeno: el flúor se denota como *fluoro-*, el cloro como *cloro-*, el bromo como *bromo-*, el yodo como *yodo-*. El resultado es un nombre sistemático para los haloalcanos, como clorometano o bromoetano (**Para propano y butano los nombres no son los únicos; hay isómeros: n- o 1-cloropropano iso- o 2-bromopropano, etcétera**).



Cuando los haloalcanos son más complejos, se siguen tres reglas de acuerdo con la IUPAC:

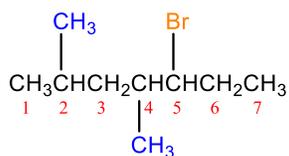
**Encuentre la cadena más larga y nómbrala como la cadena principal.** Si se presenta un enlace doble o triple, la cadena principal debe contenerlo.

**Paso 1**

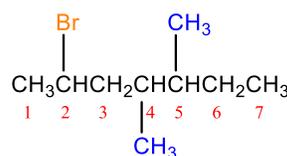
**Numere los carbonos de la cadena principal comenzando por el extremo más cercano al primer sustituyente, ya sea alquilo o halogeno.** Asigne un número a cada sustituyente de acuerdo con su posición en la cadena. (La suma de los números de sustituyentes debe ser mínima.)

**Paso 2**

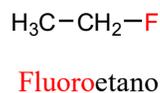
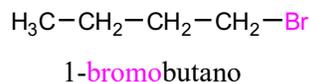
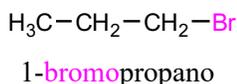
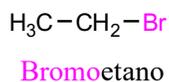
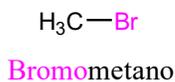
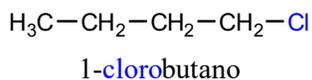
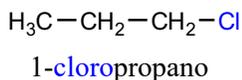
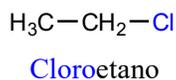
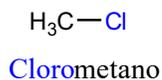
**Ejemplos:**



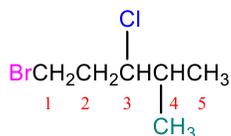
5-bromo-2,4-dimetilheptano



2-bromo-4,5-dimetilheptano



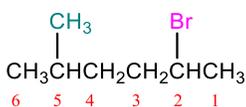
Si están presentes halógenos diferentes, numérellos todos y enlístelos en orden alfabético cuando escriba el nombre.



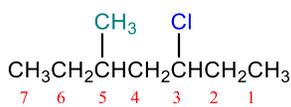
1-bromo-3-cloro-4-metilpentano

### Paso 3

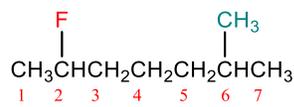
Si la cadena principal se puede numerar apropiadamente desde cualquier extremo a través del paso 2, comience en el extremo más cercano al sustituyente que tiene precedencia alfabética.



2-bromo-5-metilhexano  
(NO 5-bromo-2-metilhexano)

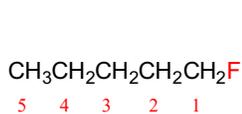


3-cloro-5-metilheptano  
(NO 5-cloro-3-metilheptano)

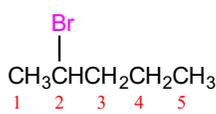


2-fluoro-6-metilheptano  
(NO 6-fluoro-2-metilheptano)

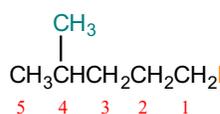
Además de sus nombres sistemáticos, varios haluros de alquilo sencillos se nombran también identificando primero el grupo alquilo y después el halógeno. Por ejemplo, el  $\text{CH}_3\text{I}$  puede nombrarse como yodometano o bien como yoduro de metilo; esos nombres están muy arraigados en la literatura química y en el uso diario.



1-fluoropentano  
(ó fluoruro de n-pentilo)



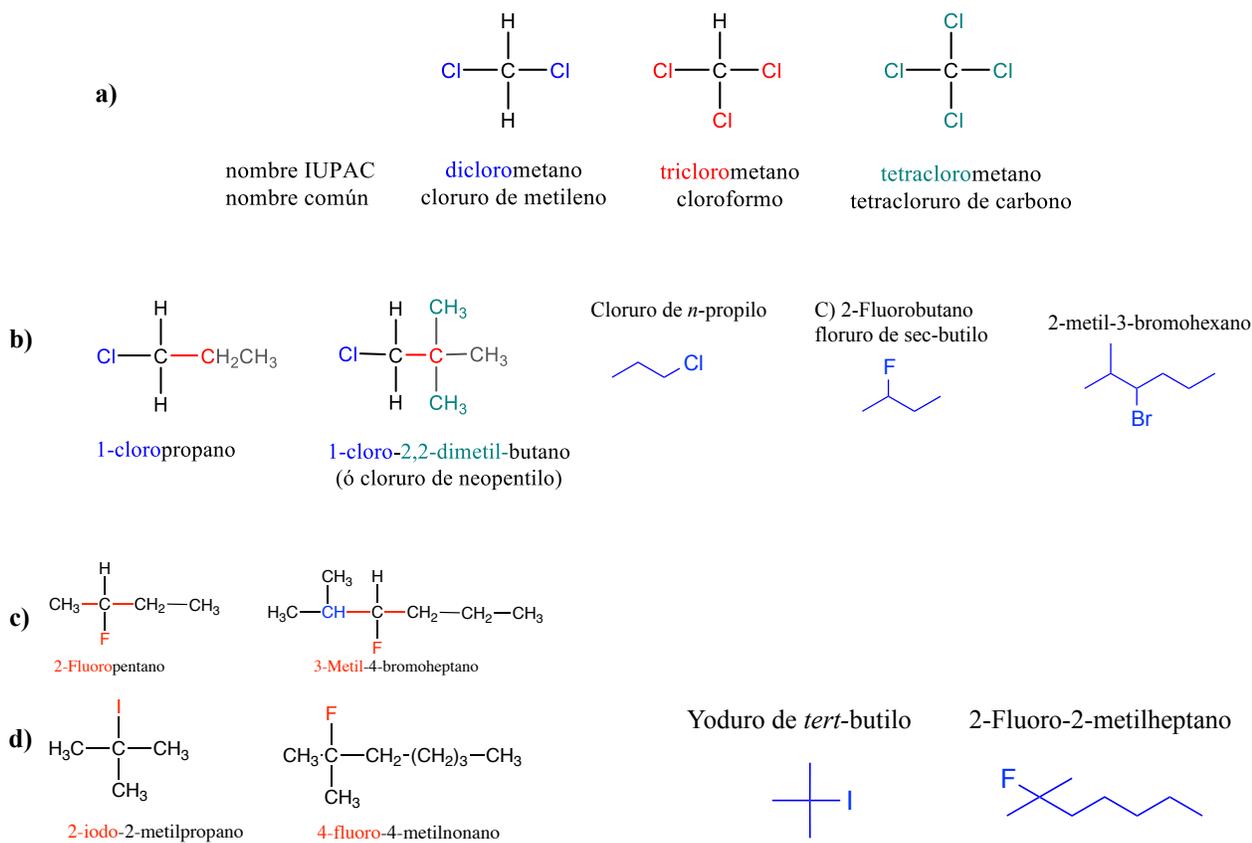
2-bromopentano  
(ó bromuro de sec-pentilo)



1-yodo-4-metilpentano  
(ó yoduro de isohexilo)

Los haluros de alquilo se clasifican según la naturaleza del átomo de carbono unido al halógeno. Si el carbono unido al halógeno está unido a un solo átomo de carbono, entonces es primario ( $1^\circ$ ) y, por lo tanto, el haluro de alquilo es un haluro primario. Si dos átomos de carbono están enlazados al carbono que tiene al halógeno, el compuesto es un haluro secundario ( $2^\circ$ ). Un haluro terciario ( $3^\circ$ ) posee tres átomos de carbono enlazados al carbono que tiene al halógeno. Si el átomo de carbono que tiene al halógeno es un grupo metilo (no está enlazado con otros átomos de carbono), el compuesto es un haluro de metilo.

Algunos halometanos han adquirido nombres comunes que no están claramente relacionados con sus estructuras. Un compuesto de fórmula  $\text{CH}_2\text{X}_2$  se conoce como *haluro de metileno*; a un compuesto de fórmula  $\text{CHX}_3$  se le llama *haloformo*; a un compuesto de fórmula  $\text{CX}_4$  se le denomina *tetrahaluro de carbono*.



Ejemplos de haloalcanos (halogenuros de alquilo): *a)* haluros de metilo, *b)* haluros primarios, *c)* haluros secundarios y *d)* Haluros terciarios.

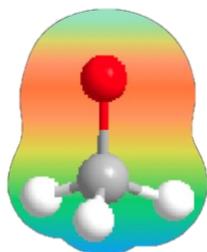
Un dihaluro geminal (del latín *geminus*, “gemelo”) tiene los dos átomos de halógeno enlazados al mismo átomo de carbono. Un dihaluro vicinal (del latín *vicinus*, “vecinos”) tiene los dos halógenos enlazados a átomos de carbono adyacentes.



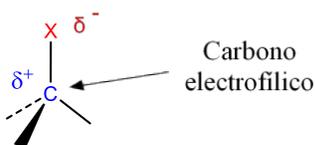
Ejemplos de haloalcanos geminal (izquierda) y vicinal (derecha).

### Estructura de los haluros de alquilo

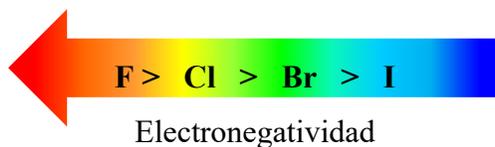
En un haluro de alquilo el átomo de halógeno está enlazado a un átomo de carbono con hibridación  $sp^3$ . El halógeno es más electronegativo que el carbono, y el enlace C–X está polarizado con una carga parcial positiva sobre el carbono ( $\delta^+$ ) y una carga parcial negativa sobre el halógeno ( $\delta^-$ ). La siguiente figura ilustra el mapa de potencial electrostático de un halometano:



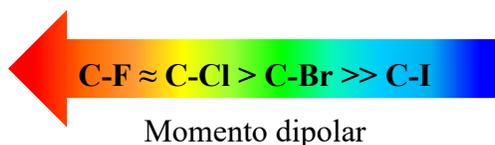
Esta polaridad resulta en un momento dipolar sustancial para todos los halometanos e implica que el átomo de **carbono del haluro de alquilo C–X debe comportarse como un electrófilo en las reacciones polares**. En el siguiente capítulo veremos que la mayor parte de la química de los haluros de alquilo de hecho está determinada por su comportamiento electrofílico.



Las electronegatividades de los halógenos *aumentan* en el siguiente orden:



Los halógenos aumentan al descender en la tabla periódica, por lo que las longitudes de enlace C–X también aumentan en este orden. Ambos efectos son opuestos entre sí; los halógenos más grandes tienen enlaces más grandes, pero tienen electronegatividades más débiles. El resultado global es que los momentos dipolares de enlace aumentan en el siguiente orden:

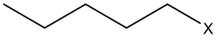
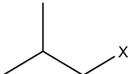
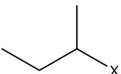
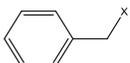


### Propiedades físicas de los haluros de alquilo

Dos clases de fuerzas intermoleculares influyen en los puntos de ebullición de los haluros de alquilo. La fuerza de London es la atracción intermolecular más intensa que experimentan los haluros de alquilo. Las fuerzas de London son atracciones *superficiales* que resultan de los dipolos temporales coordinados. Las moléculas con un área de superficie grande tienen una atracción de London más fuerte, lo que resulta en puntos de ebullición más altos. La atracción dipolo-dipolo (debido al enlace polar C-X) también afecta el punto de ebullición, pero en menor medida. Algunas propiedades físicas de los haluros de alquilo se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1.** Propiedades físicas de algunos compuestos organo-halogenuros

Compuesto orgánico halogenado		Cloruro		Bromuro		Yoduro	
Haluro de...	Estructura	p. eb. °C	Densidad 20° C	p. eb. °C	Densidad 20° C	p. eb. °C	Densidad 20° C
Metilo	—X	-24	Gas	5	Gas	43	2.279
Etilo		12.5	Gas	38	1.440	72	1.933
n-propilo		47	0.890	71	1.335	102	1.747
n-butilo		78.5	0.884	102	1.276	130	1.617

n-pentilo		108	0.889	130	1.223	157	1.517
Isopropilo		36.5	0.859	60	1.310	98.5	1.705
Isobutilo		69	0.875	91	1.261	120	1.605
Sec-butilo		68	0.871	91	1.258	119	1.595
t-butilo		51	0.840	73	1.222	-	-
Ciclohexilo		142.5	1.000	165	-	-	-
Fenilo		131	1.11	156	1.50	188	1.84
Bencilo		179	1.102	201	-	-	-
Dihalometano		40	1.34	99	2.49	180	3.325
Trihalometano		61	1.489	151	2.89	Sublima	4.008
Tetrahalometano		77	1.60	189.5	3.42	Sublima	4.32
Haloeteno		-14	Gas	16	Gas	56	-

## Síntesis de haluros de alquilo

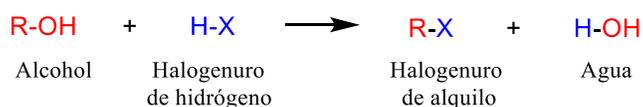
### Métodos industriales

Los alquenos reaccionan con el cloruro de hidrógeno (HCl) para dar cloruros de alquilo. Por ejemplo, la producción industrial de cloroetano procede de la reacción del etileno con HCl:



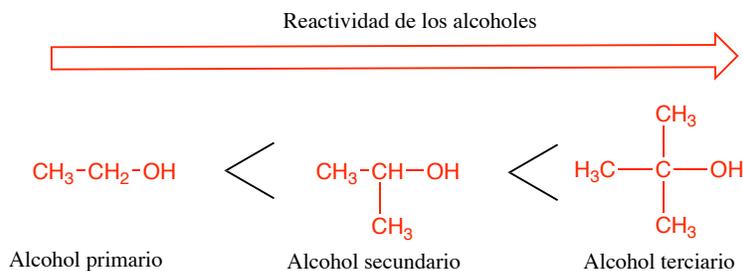
Las reacciones que se describen a continuación involucran un alcano o un alcohol como materias primas para preparar un halogenuro de alquilo. Al saber cómo preparar halogenuros de alquilo se podrán entender los capítulos posteriores, donde los halogenuros de alquilo tienen un papel importante en las transformaciones de los grupos funcionales clave. De igual importancia, la preparación de halogenuros de alquilo servirá como punto focal cuando se examinen los principios de los mecanismos de reacción. Se comenzará con la preparación de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes por reacción con halogenuros de hidrógeno.

### Preparación de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes y halogenuros de hidrógeno

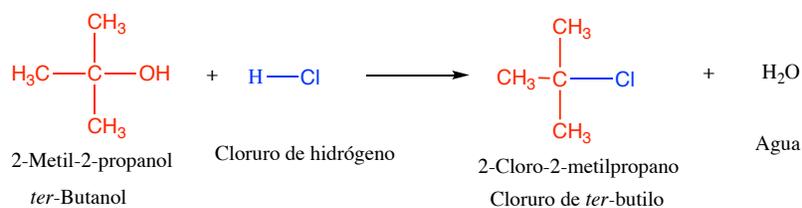


El orden de reactividad de los halogenuros de hidrógeno es paralelo a su acidez:  $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} \gg \text{HF}$ . Sin embargo, el yoduro de hidrógeno se usa con poca frecuencia, y la reacción de los alcoholes con el fluoruro de hidrógeno no es un método útil para la preparación de fluoruros de alquilo.

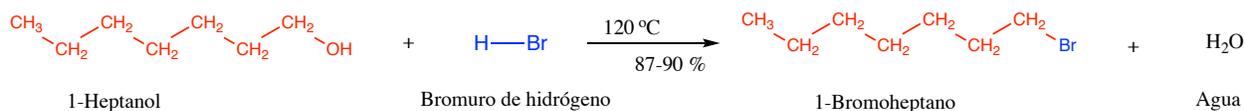
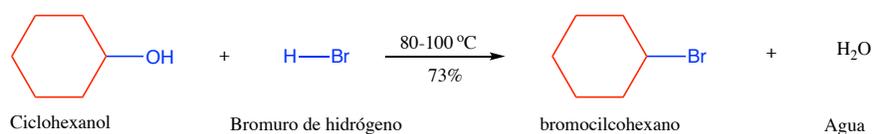
Entre las diversas clases de alcoholes se observa que los terciarios son los más reactivos y los primarios los menos reactivos.



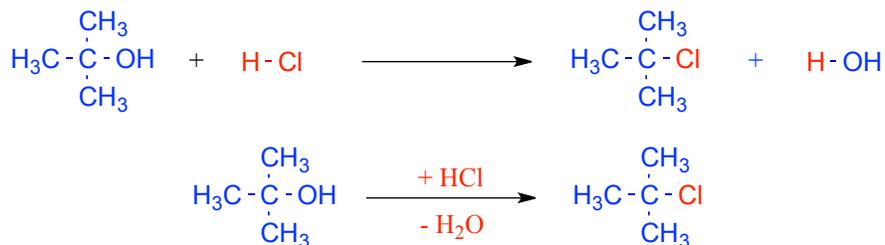
Los alcoholes terciarios se convierten en cloruros de alquilo con un alto rendimiento al reaccionar con cloruro de hidrógeno a temperatura ambiente, e incluso menor.

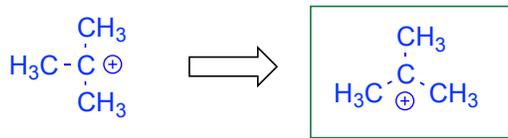


Los alcoholes secundarios y primarios no reaccionan con HCl a velocidades lo suficientemente rápidas para hacer de la preparación de los cloruros de alquilo correspondientes un método de valor práctico. Por consiguiente, se usa el halogenuro de hidrógeno más reactivo HBr; aun entonces se requieren temperaturas elevadas para aumentar la velocidad de reacción.



Con frecuencia se escribirán ecuaciones químicas en la forma abreviada mostrada aquí, en la cual los reactivos, en especial los inorgánicos, no se incluyen en el cuerpo de la ecuación, sino que están indicados sobre la flecha. Los productos inorgánicos, en este caso agua, por lo general se omiten. Veamos la reacción del *ter*-butanol con el cloruro de hidrógeno:

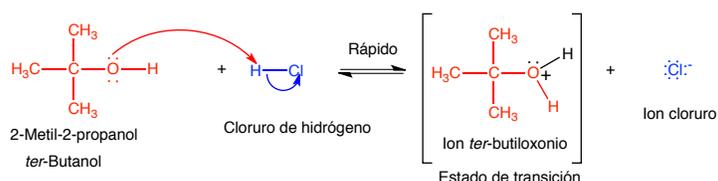




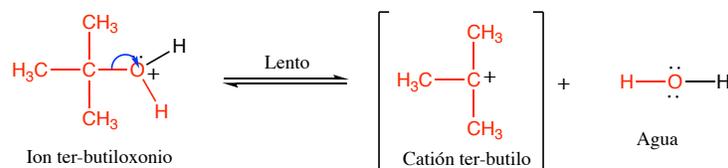
### Mecanismo de reacción

Los alcoholes se parecen al agua con respecto a su acidez de Brønsted (la capacidad para donar un protón *del oxígeno*). También se parecen al agua en su basicidad de Brønsted (la capacidad para aceptar un protón *en el oxígeno*). Del mismo modo en que la transferencia de protones a una molécula de agua forma un ion oxonio (ion hidronio,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ), la transferencia de protones a un alcohol forma un ion alquiloxonio ( $\text{ROH}_2^+$ ).

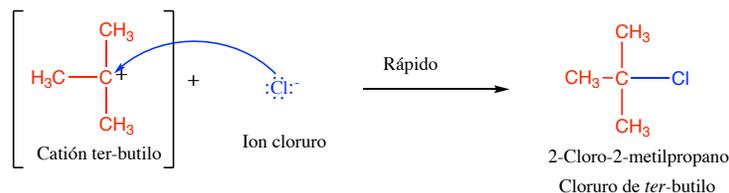
#### 1. Protonación del alcohol para formar el ion alquiloxonio:



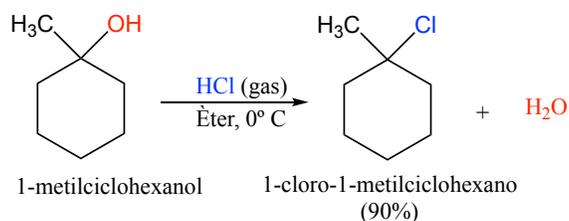
#### 2. Disociación del ion *ter*-butiloxonio para formar el carbocación:



#### 3. Ataque del ion cloruro al cation *ter*-butilo para obtener el producto neutro:



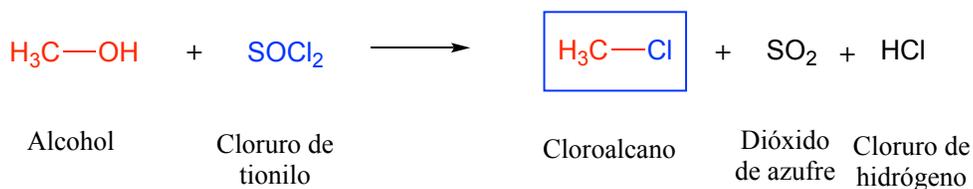
Otro ejemplo de un alcohol terciario:



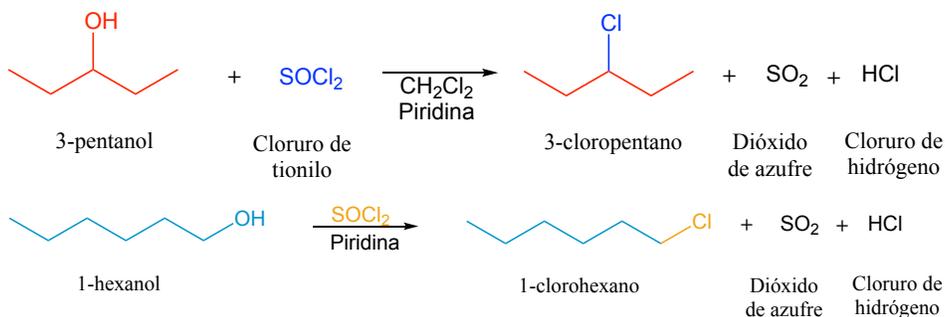
Los alcoholes primarios y secundarios se convierten mejor en haluros de alquilo cuando se tratan con cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ) o con tribromuro de fósforo ( $\text{PBr}_3$ ). Es normal que estas reacciones ocurran con mayor rapidez bajo condiciones suaves, son menos ácidas y con una menor probabilidad de que causen rearrreglos catalizados por ácido que el método con  $\text{HX}$ .

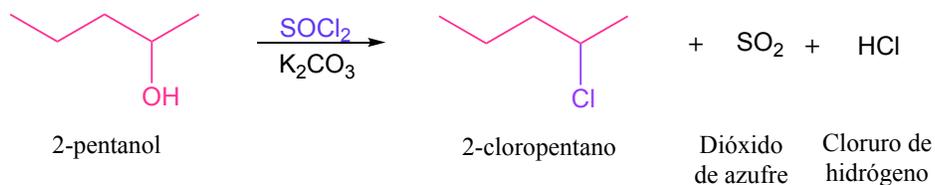
### Síntesis de haluro de alquilo con cloruro de tionilo

El cloruro de tionilo reacciona con los alcoholes para formar cloruros de alquilo. Los productos secundarios inorgánicos en la reacción, dióxido de azufre y cloruro de hidrógeno, son gases a temperatura ambiente y se eliminan con facilidad, lo que facilita la labor de aislar el cloruro de alquilo.



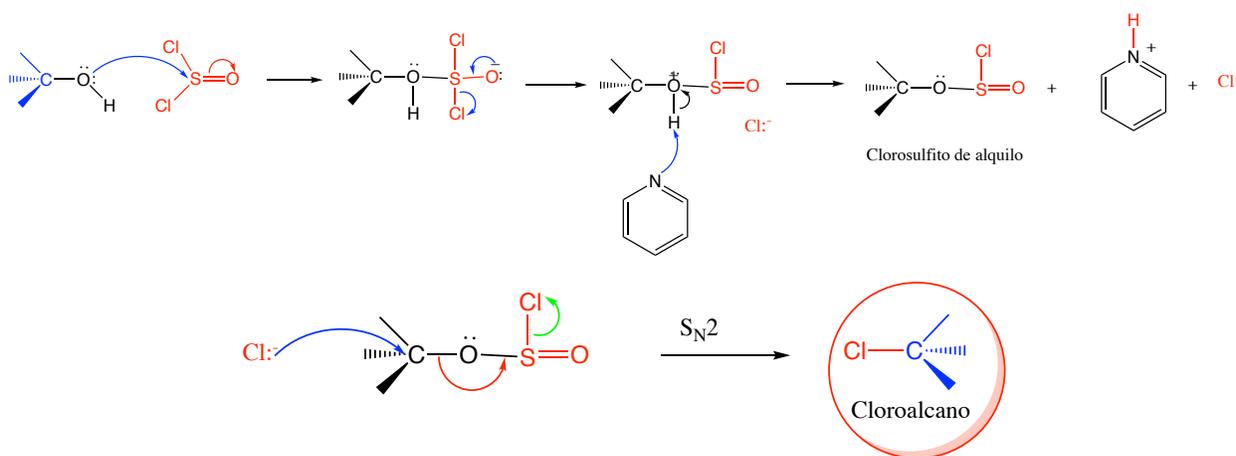
El cloruro de tionilo se usa principalmente para preparar cloruros de alquilo primarios y secundarios. Las reacciones con cloruro de tionilo por lo general se llevan a cabo en presencia de carbonato de potasio o de piridina, una base orgánica débil.





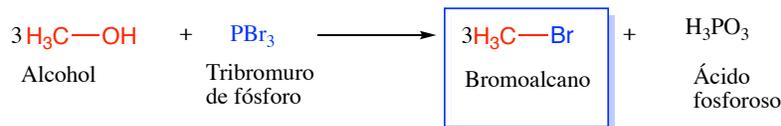
### Mecanismo de reacción

La reacción se inicia con la conversión del alcohol en un clorosulfito de alquilo, un compuesto que posee un buen grupo saliente. El ataque  $\text{S}_{\text{N}}2$  del ion cloruro origina el cloruro de alquilo:

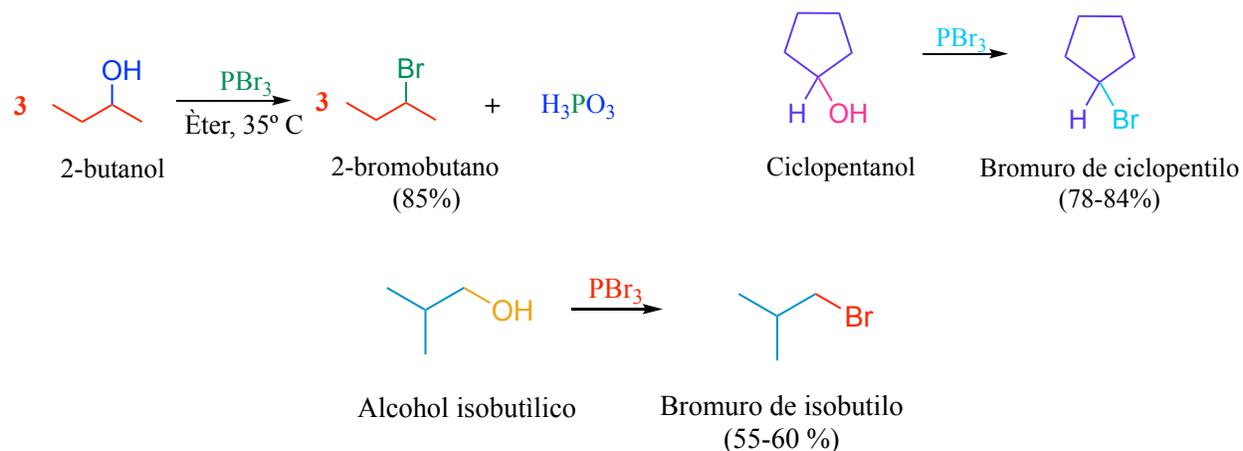


### Síntesis de haluro de alquilo con tribromuro de fósforo

El  $\text{PBr}_3$  es el mejor reactivo para la conversión de alcoholes primarios y secundarios en bromuros de alquilo. Los alcoholes terciarios dan bajos rendimiento. El tribromuro de fósforo reacciona con alcoholes para formar bromuros de alquilo y ácido fosforoso. El ácido fosforoso es soluble en agua y puede eliminarse lavando el halogenuro de alquilo con agua o con una base acuosa diluida.



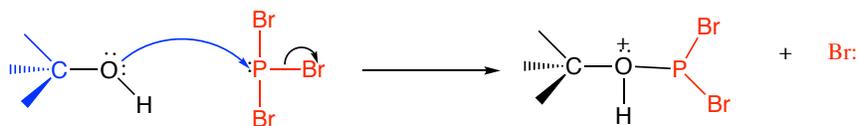
### Ejemplos:



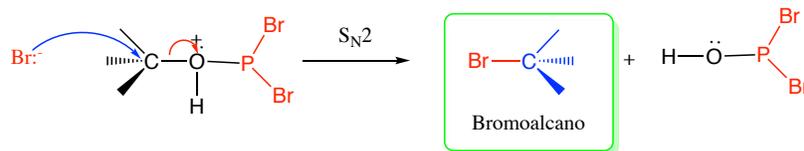
### Mecanismo de reacción

El mecanismo que permite explicar la conversión de alcoholes en bromuros de alquilo empleando  $\text{PBr}_3$  se proporciona a continuación. Al inicio el oxígeno del alcohol ataca al fósforo para obtener el alcohol activado y el ion bromuro.

#### 1. Desplazamiento del ion bromuro:

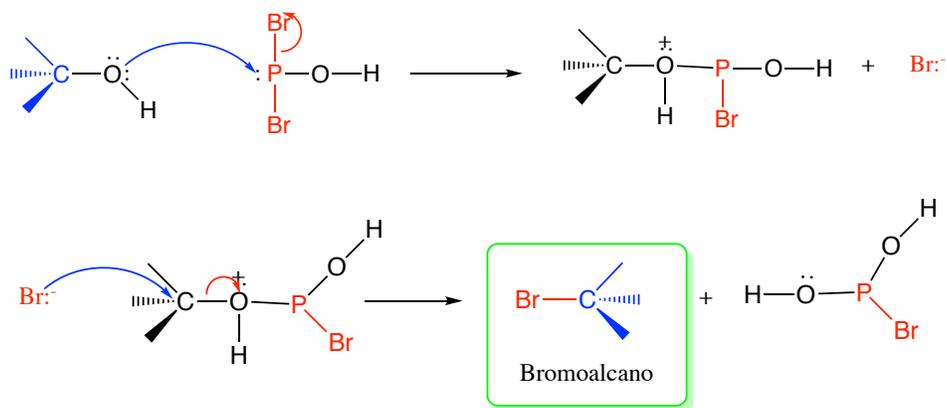


#### 2. Ataque nucleofílico:

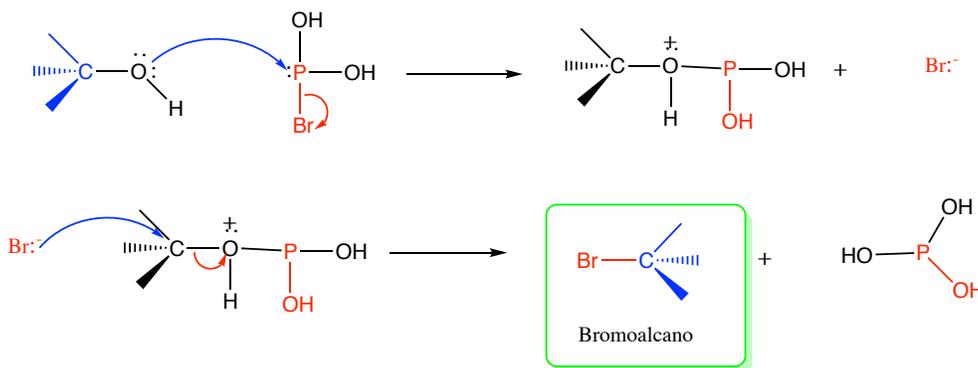


En el segundo paso del mecanismo se produce una reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  en la que el ion bromuro ataca al alcohol activado.

El grupo saliente de este proceso, el  $\text{HOPBr}_2$ , puede continuar la reacción y dar lugar a bromuro de alquilo y a  $(\text{HO})_2\text{PBr}$ , que a su vez continúa la reacción para dar lugar a bromuro de alquilo y a  $\text{P}(\text{OH})_3$ :

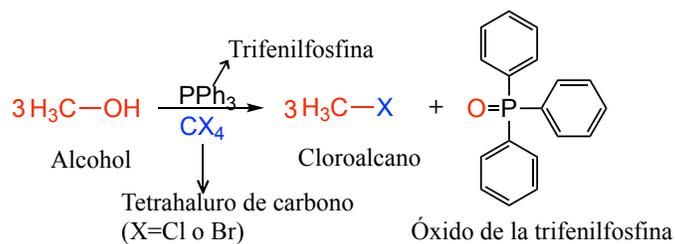


Y este mecanismo se repite una vez más para obtener el bromoalcano. Si se observa, el carbono es **quiral** y cambia la conformación.



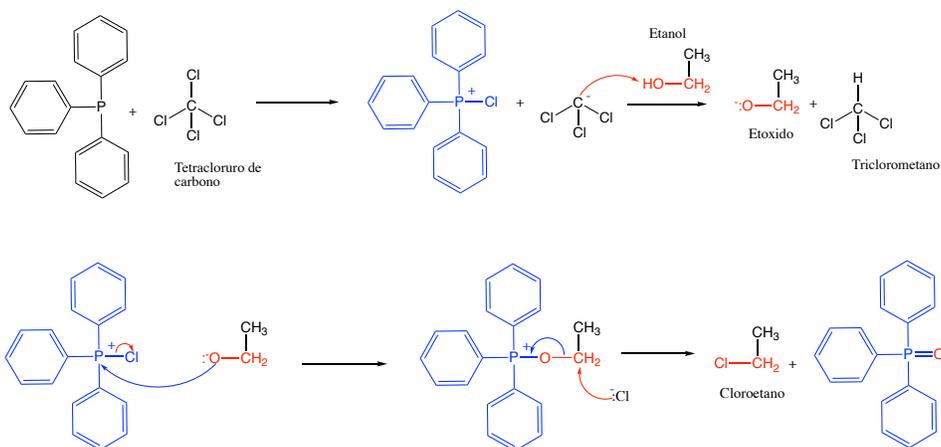
### Reacción de los alcoholes con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono

Esta reacción es conocida como reacción de Appel (se puede realizar con tetracloruro o con tetrabromuro de carbono) y representa un método de halogenación en condiciones suaves; puede llevarse a cabo con alcoholes primarios, secundarios y terciarios. El uso de tetrabromuro de carbono o bromo elemental produce bromuros de alquilo, con resultados homólogos para yoduros.



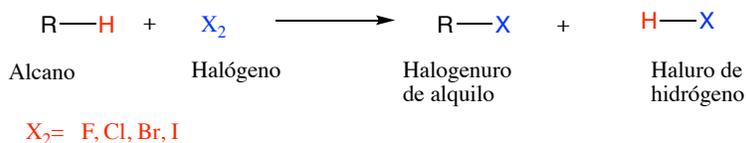
### Mecanismo de reacción

1. La reacción se inicia con la formación de la sal triclorometiluro de clorotrifetilfosfonio.
2. Continúa con la deprotonación del alcohol, donde se forma un anión alcóxido que funciona como contraión del catión clorotrifetilfosfonio.
3. Se efectúa la sustitución nucleofílica del cloro por el alcóxido, lo que da como producto el cloruro de alcóxido de trifetilfosfonio.
4. Finalmente, el alcóxido de trifetilfosfonio (un alcohol primario) reacciona con el ion cloruro vía  $S_N2$  para formar el haloalcano y el óxido de trifetilfosfina.



### Halogenación de alcanos

Esta reacción implica la sustitución de uno de los hidrógenos del alcano por un átomo de halógeno. Se dice que el alcano experimenta *fluoración*, *cloración*, *bromación* o *yodación* si  $X_2$  es  $F_2$ ,  $Cl_2$ ,  $Br_2$  o  $I_2$ , respectivamente. El término general es *halogenación*. La *cloración* y la *bromación* son las más usadas.



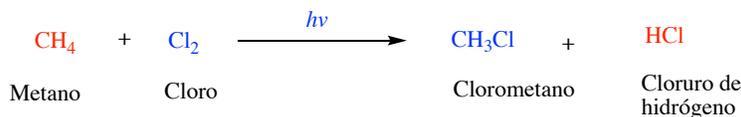
Los haluros de alquilo estructuralmente sencillos pueden prepararse en algunas ocasiones por la reacción de un alcano con  $Cl_2$  o  $Br_2$  a través de una reacción en cadena por radicales. Aunque son

inertes a la mayor parte de los reactivos, los alcanos reaccionan con facilidad con  $\text{Cl}_2$  o  $\text{Br}_2$  en presencia de luz, para dar haluros de alquilo como productos de sustitución. La reacción ocurre por el mecanismo de radicales para la cloración que se muestra a continuación.

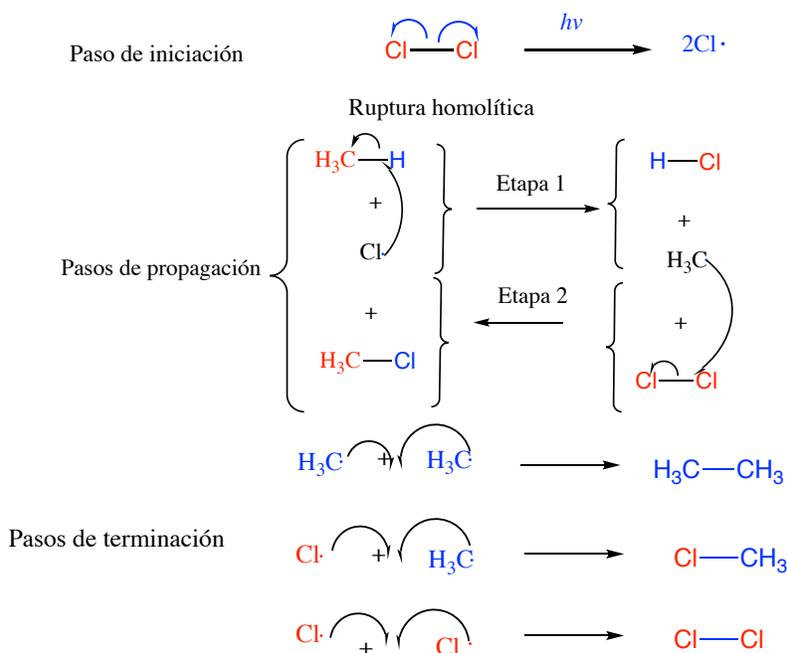
Recuerde que las reacciones de sustitución de radicales requieren tres tipos de pasos: *iniciación*, *propagación* y *terminación*. Una vez que el paso de iniciación ha comenzado, el proceso para producir radicales, la reacción continúa en un ciclo autosostenido. El ciclo requiere dos repeticiones de pasos de propagación en los cuales un radical, el halógeno y el alcano generan un haluro de alquilo como producto, además de más radicales para continuar la cadena. La cadena se termina ocasionalmente por la combinación de dos radicales.

### Cloración del metano

Fórmula general



### Mecanismo de reacción:

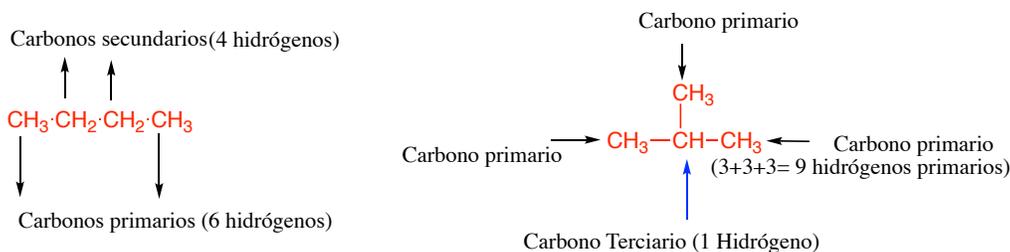


Aunque es interesante desde un punto de vista mecanístico, la halogenación de alcanos es un método sintético deficiente para la preparación de haluros de alquilo, debido a que invariablemente



A partir de éstas y otras reacciones similares es posible calcular un orden de reactividad hacia la cloración para diferentes tipos de átomos de hidrógeno en una molécula.

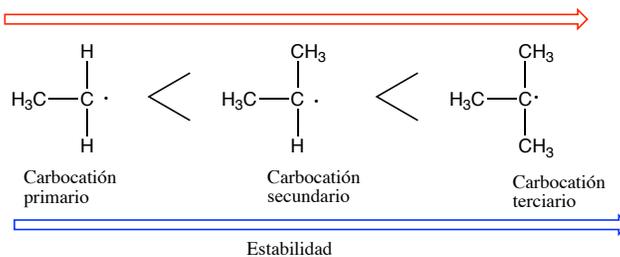
Hagamos un análisis del tipo de carbonos e hidrógenos presentes en el butano y en el 2-metilpropano. Por ejemplo, considere la cloración del butano, el cual tiene seis hidrógenos primarios equivalentes (2 -CH<sub>3</sub>) y cuatro hidrógenos secundarios equivalentes (2 -CH<sub>2</sub>-).



El hecho de que el butano dé lugar a la formación de 30% de 1-clorobutano como producto significa que *cada uno* de los seis hidrógenos primarios es responsable de 5% (30% ÷ 6) del producto. De manera similar, el hecho de que se forma 70% de 2-clorobutano significa que cada uno de los cuatro hidrógenos secundarios es responsable de 17.5% (70% ÷ 4) del producto.

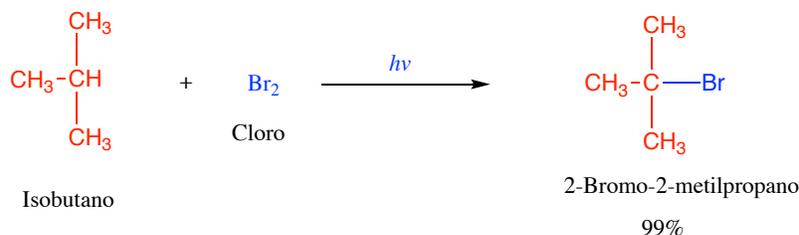
Un cálculo similar para la cloración del 2-metilpropano indica que cada uno de los nueve hidrógenos primarios es responsable de 7.2% (65% ÷ 9) del producto, mientras que el único hidrógeno terciario (R<sub>3</sub>CH) es responsable de 35% del producto.

De estos datos se puede concluir el orden de reactividad de los radicales. Y con base en las energías de enlace se concluye que se necesita menos energía para romper un enlace C-H de un carbono terciario que para romper un enlace C-H de un carbono primario o secundario, y el radical terciario resultante es más estable que un radical primario o secundario.



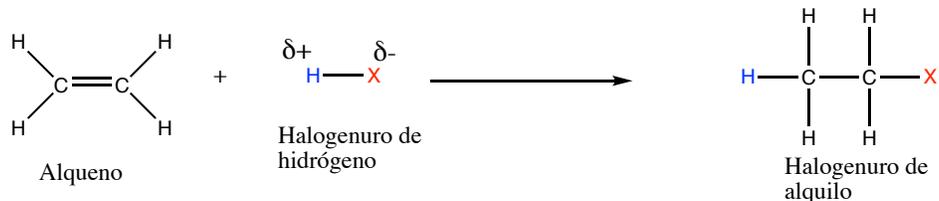
## Bromación de alcanos

Al contrario de la cloración de alcanos, la bromación de alcanos por lo general es mucho más selectiva. Por ejemplo, en su reacción con 2-metilpropano, el bromo abstrae al hidrógeno terciario con una selectividad mayor a 99%.



## Preparación de los haluros de alquilo a partir de alquenos

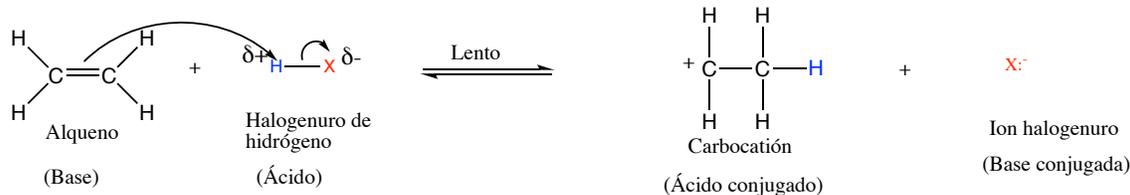
Los halogenuros de hidrógeno están entre los ejemplos más simples de sustancias polares que se adicionan a los alquenos.



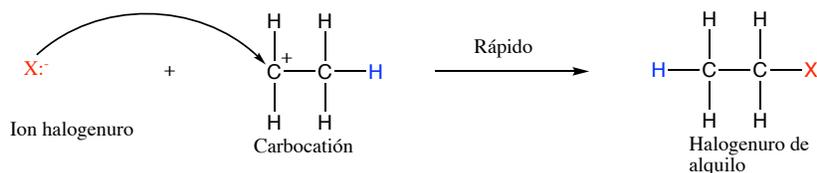
La adición ocurre con rapidez en una variedad de disolventes, incluyendo pentano, benceno, diclorometano, cloroformo y ácido acético.

## Mecanismo de reacción

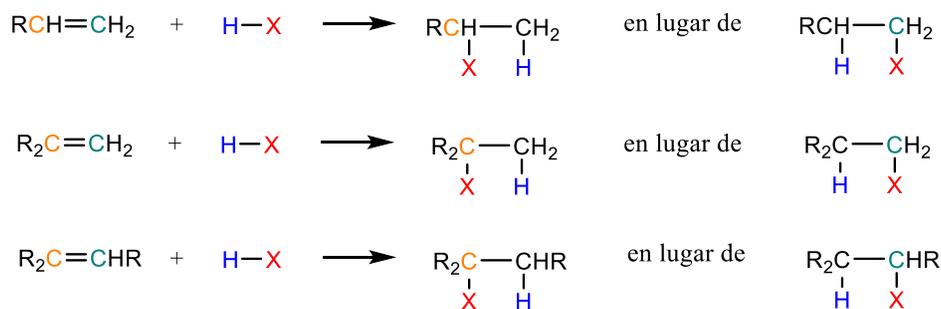
1. Los electrones de la doble ligadura atacan al hidrógeno para formar el carbocación.



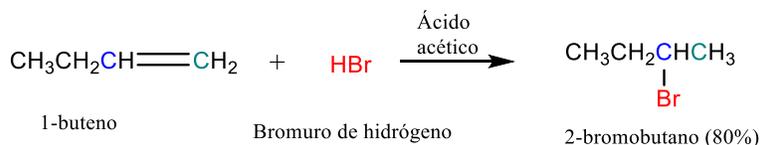
2. Posteriormente el ion halogenuro ataca al carbocatión formado.

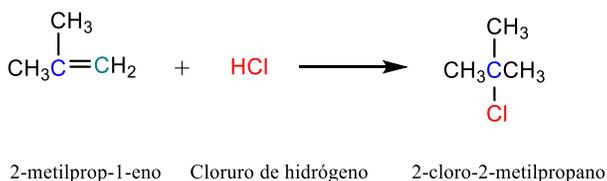
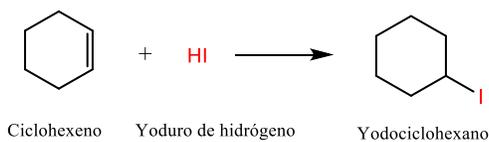
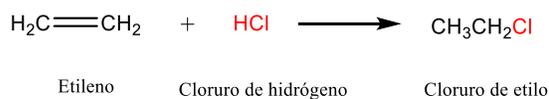
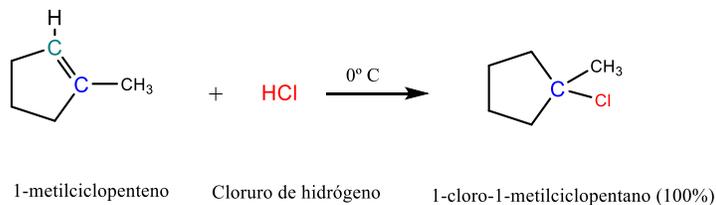


En principio, un halogenuro de hidrógeno puede adicionarse a un alqueno asimétrico (un alqueno en el que los dos carbonos del enlace doble no están sustituidos en forma equivalente) en cualquiera de dos direcciones. En la práctica, la adición es tan regioselectiva que puede considerarse regioespecífica.

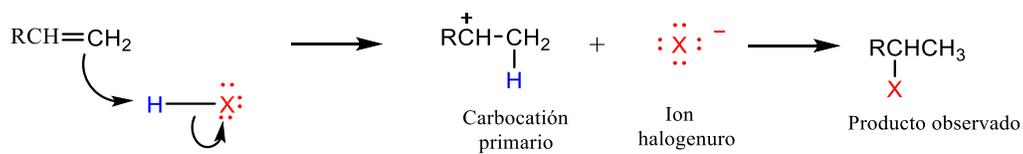


En 1870, Vladimir Markovnikov notó un patrón en la adición de halogenuros de hidrógeno a alquenos y realizó un enunciado sencillo: **la regla de Markovnikov**, la cual establece que *cuando un alqueno sustituido en forma asimétrica reacciona con un halogenuro de hidrógeno, el hidrógeno se adiciona al carbono que tiene el mayor número de hidrógenos, y el halógeno se adiciona al carbono que tiene menos hidrógenos* (o carbono más sustituido). Las siguientes reacciones ejemplifican la adición regioselectiva de acuerdo con la regla de Markovnikov:

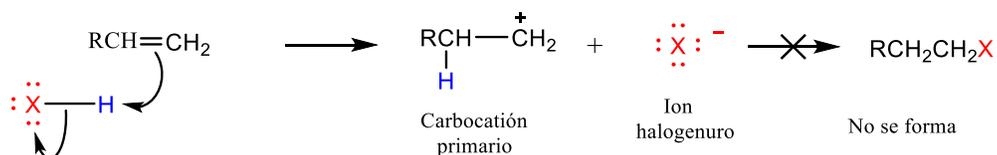




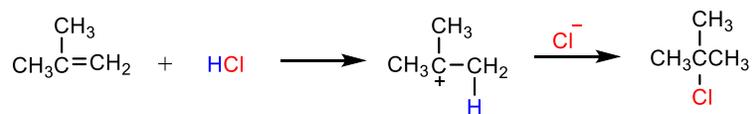
Adición de acuerdo con la regla de Markonikov:



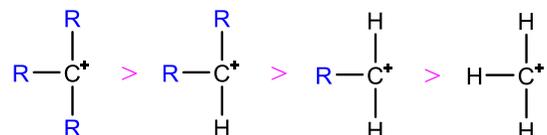
Adición opuesta a la regla de Markonikov:



Formación del carbocatión terciario:

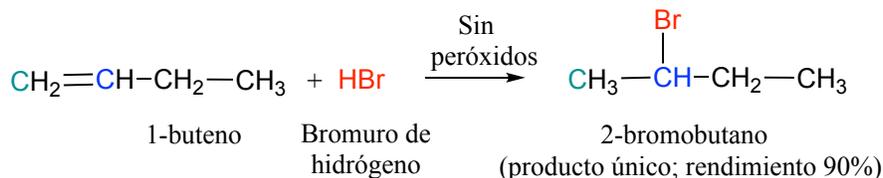


### Estabilidad de los carbocationes

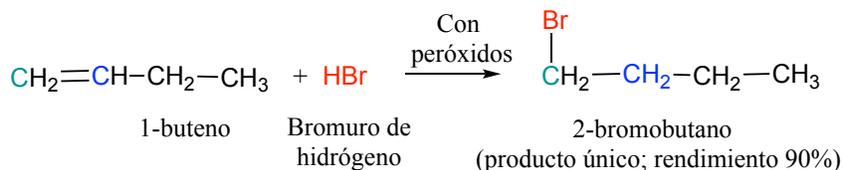


### Adición por radicales libres de bromuro de hidrógeno a alquenos

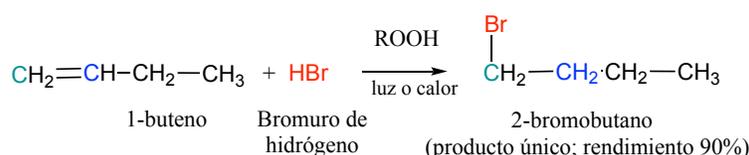
Durante mucho tiempo la regioselectividad de la adición de bromuro de hidrógeno a alquenos fue impredecible. A veces la adición ocurría de acuerdo con la regla de Markovnikov, pero en otras ocasiones, al parecer bajo las mismas condiciones, ocurría lo opuesto a la regla de Markovnikov. En 1929, Morris S. Kharasch concluyó que la adición ocurría opuesta a la regla de Markovnikov cuando peróxidos, es decir, compuestos orgánicos del tipo ROOR, estaban presentes en la mezcla de reacción; por ejemplo, que el 1-buteno purificado con cuidado reaccionaba con bromuro de hidrógeno para formar sólo 2-bromobutano, el producto esperado con base en la regla de Markovnikov.



Por otra parte, cuando se realizaba la misma reacción en presencia de un peróxido agregado sólo se formaba 1-bromobutano.

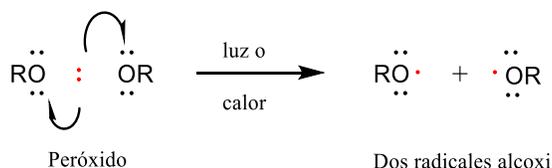


Lo anterior demostraba el **efecto peróxido** en el que la reacción podía ocurrir aun si los peróxidos no se agregaban en forma deliberada a la mezcla de reacción. A menos que los alquenos sean protegidos del oxígeno atmosférico, se contaminan con pequeñas cantidades de hidroperóxidos de alquilo, compuestos del tipo ROOH. Estos hidroperóxidos de alquilo actúan en la misma forma que los peróxidos agregados en forma deliberada, promoviendo la adición en la dirección opuesta a la predicha por la regla de Markovnikov. Lo anterior daba como resultado el siguiente mecanismo de reacción:



### *Iniciación:*

1. Disociación de un peróxido en dos radicales alcoxi:

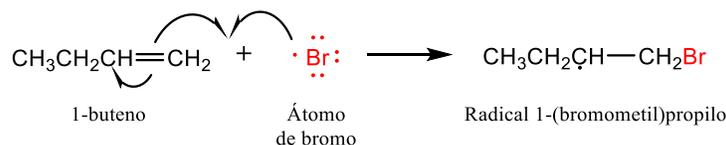


2. Sustracción del átomo de hidrógeno del bromuro de hidrógeno por un radical alcoxi:

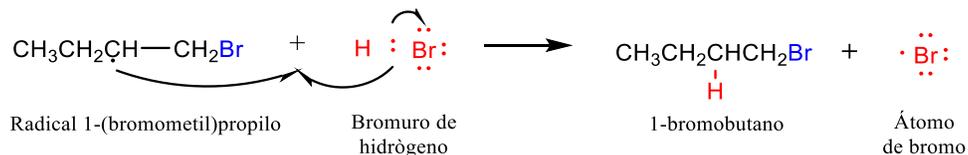


### *Propagación:*

3. Adición de un átomo de bromo al alqueno:

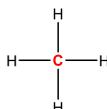


Sustracción de un átomo de hidrógeno del bromuro de hidrógeno por el radical libre formado en el paso 3:

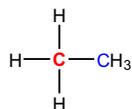


### Grado de sustitución en un carbono

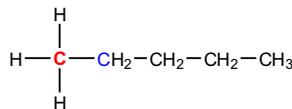
#### Metano



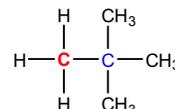
#### Primario



Etano

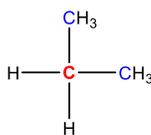


Pentano

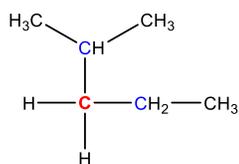


2,2-dimetilpropano

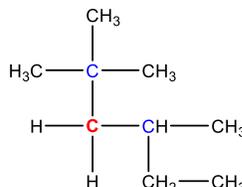
#### Secundario



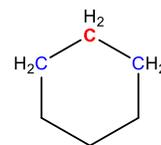
Propano



2-metilpentano

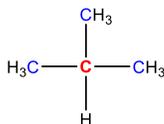


2,2,4-trimetilhexano

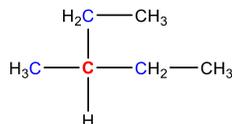


Ciclohexano

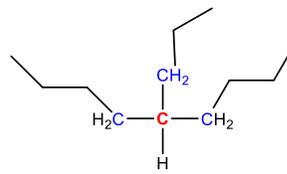
#### Terciario



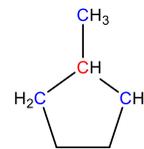
2-metilpropano



3-metilpentano

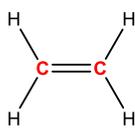


5-butilnonano

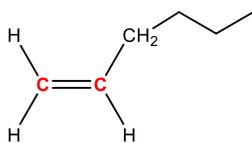


Metilciclopentano

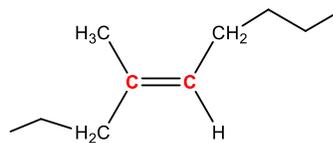
#### Alquenos



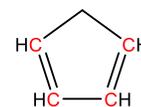
Eteno



hex-1-eno

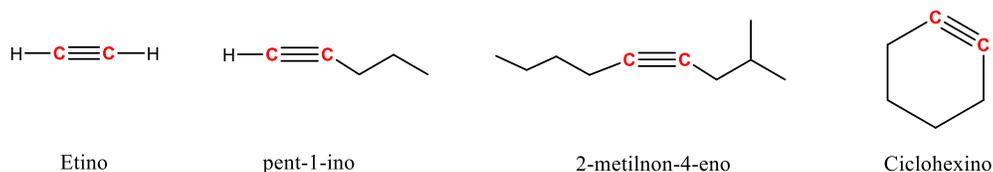


(E)-4-metilnon-4-eno



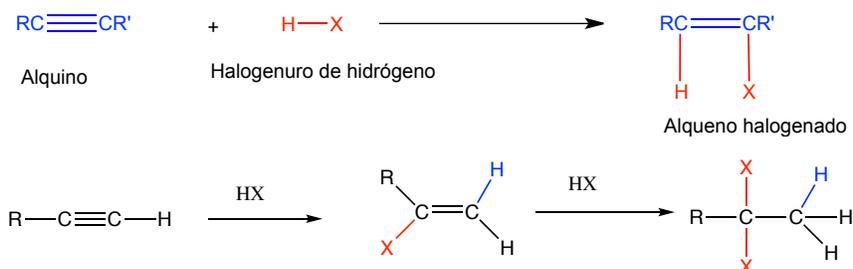
Ciclopentadieno

## Alquinos

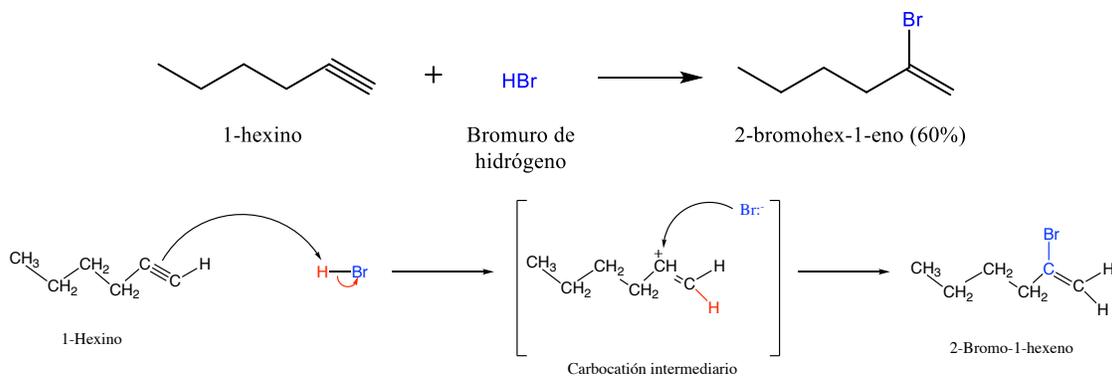


## Preparación de los haluros de alquilo a partir de alquinos

Los alquinos reaccionan con muchos de los mismos reactivos electrofílicos que se adicionan al enlace doble carbono-carbono de los alquenos. Los halogenuros de hidrógeno, por ejemplo, se adicionan a los alquinos para formar halogenuros de **alqueno**.

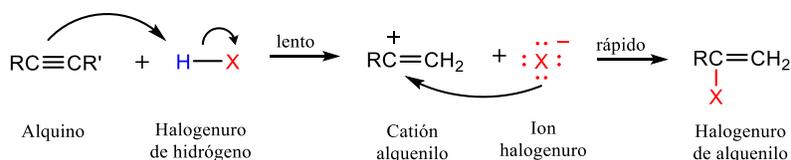


La regioselectividad de la adición sigue la regla de Markovnikov. Un **protón** se adiciona al carbono que tiene el mayor número de hidrógenos, y el **halogenuro** se adiciona al carbono con menos hidrógenos.

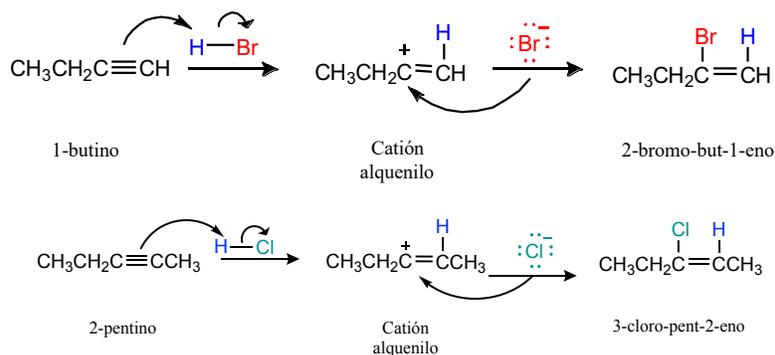


### Mecanismo de reacción

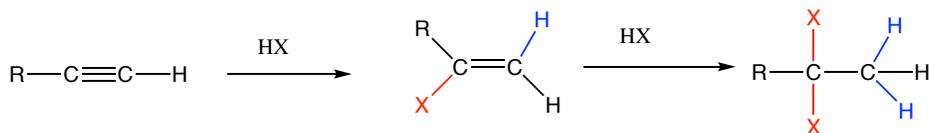
Cuando se formula un mecanismo para la reacción de alquinos con halogenuros de hidrógeno podría proponerse un proceso análogo al de la adición electrofílica a alquenos en los que el primer paso es la formación de un carbocatión y es determinante de la velocidad. El segundo paso, de acuerdo con ese mecanismo, sería la captura nucleofílica del carbocatión por un ion halogenuro.



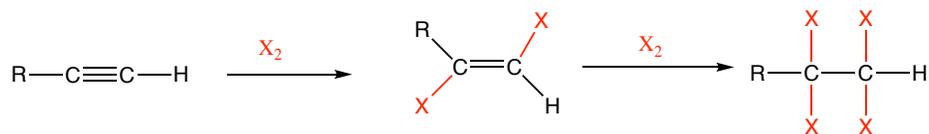
### Ejemplos:



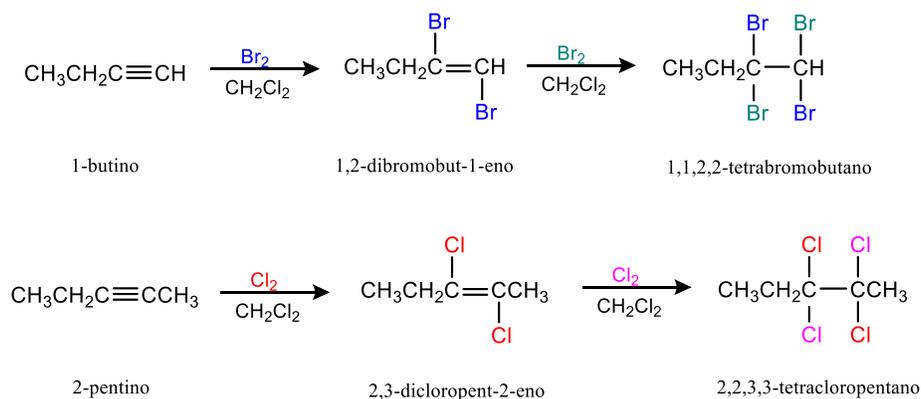
¿Qué pasa cuando se tiene un *exceso* de haluro de hidrógeno?



A partir de halógenos



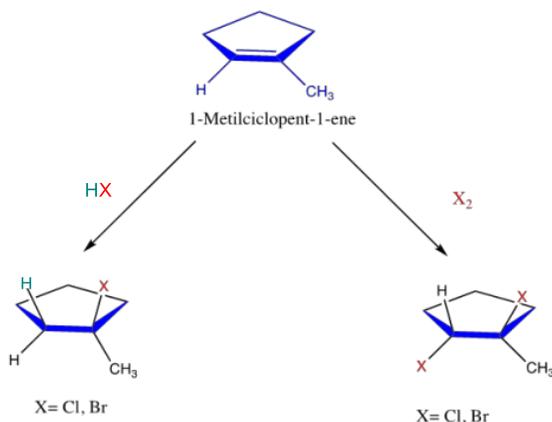
## Ejemplos:



## Halogenación alílica

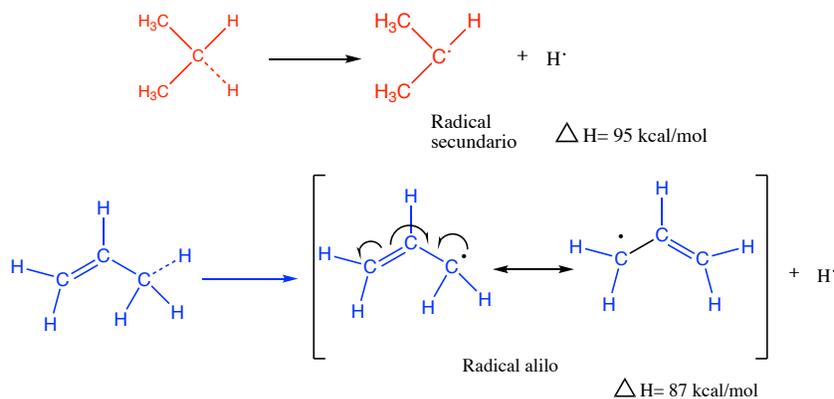
### Bromación alílica

Ya hemos visto varios métodos para la preparación de haluros de alquilo a partir de alquenos, incluyendo las reacciones de HX y X<sub>2</sub> con alquenos en reacciones de adición electrofílica. Los haluros de hidrógeno HCl, HBr y HI reaccionan con alquenos a través de un mecanismo polar para dar el producto de adición de Markovnikov. El bromo y el cloro experimentan una adición *anti* a través del ion halonio, intermediario para dar productos 1,2-dihalogenados.



Aunque la halogenación por radicales libres es un método de síntesis deficiente en la mayoría de los casos, la bromación de alquenos por radicales libres puede llevarse a cabo de manera muy selectiva. Una posición alílica es un átomo de carbono próximo a un enlace doble carbono-carbono. Los intermediarios alílicos (cationes, radicales y aniones) se estabilizan por resonancia con el

enlace doble, lo que permite que la carga o el radical esté deslocalizado. Las siguientes entalpías de disociación de enlace muestran que se necesita menos energía para formar un radical alílico primario estabilizado por resonancia, que un radical secundario típico.

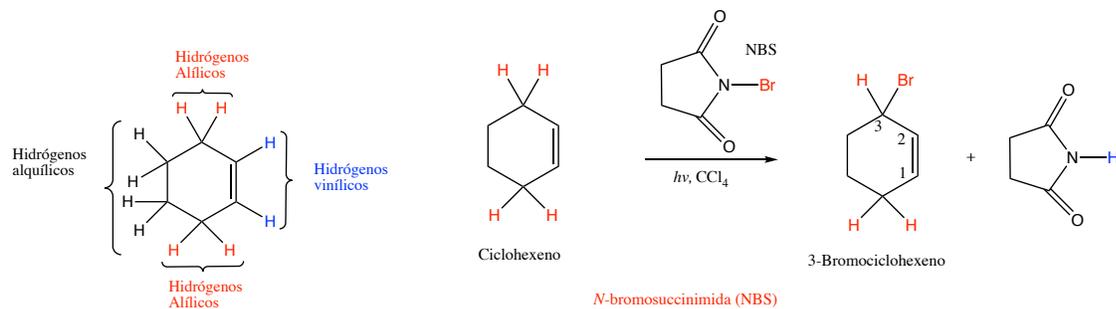


### Formas resonantes del radical alílico

#### Reacción con NBS

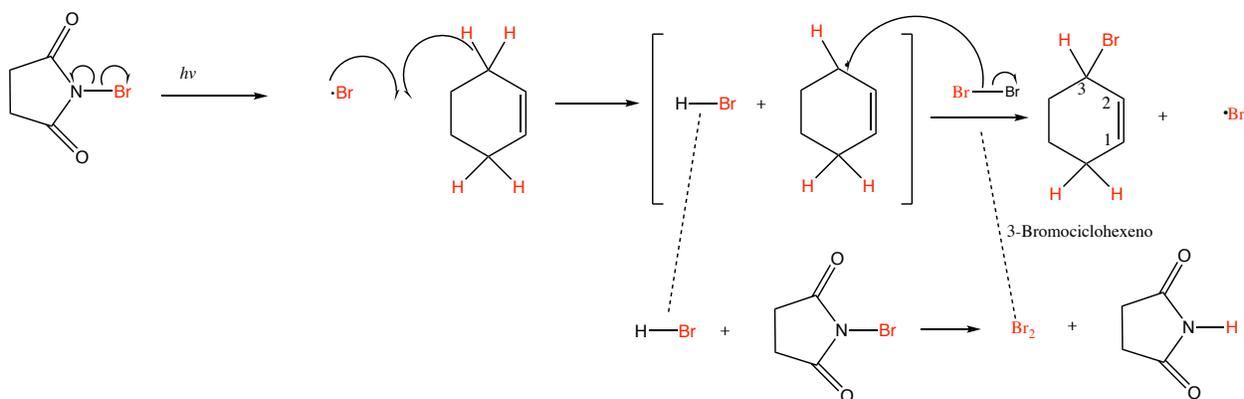
Otro método para la preparación de los haluros de alquilo a partir de alquenos es la reacción con *N*-bromosuccinimida (abreviado como NBS) en presencia de luz para dar productos que resultan de la sustitución de un hidrógeno por un bromo en la posición alílica, la siguiente posición al enlace doble. Por ejemplo, el ciclohexeno da 3-bromociclohexeno.

Pero veamos primero cuál es la posición alílica y los hidrógenos alílicos.

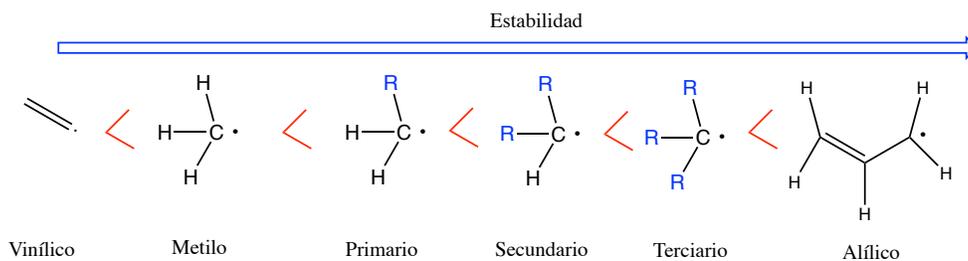


*La reacción solo ocurre en la posición alílica*

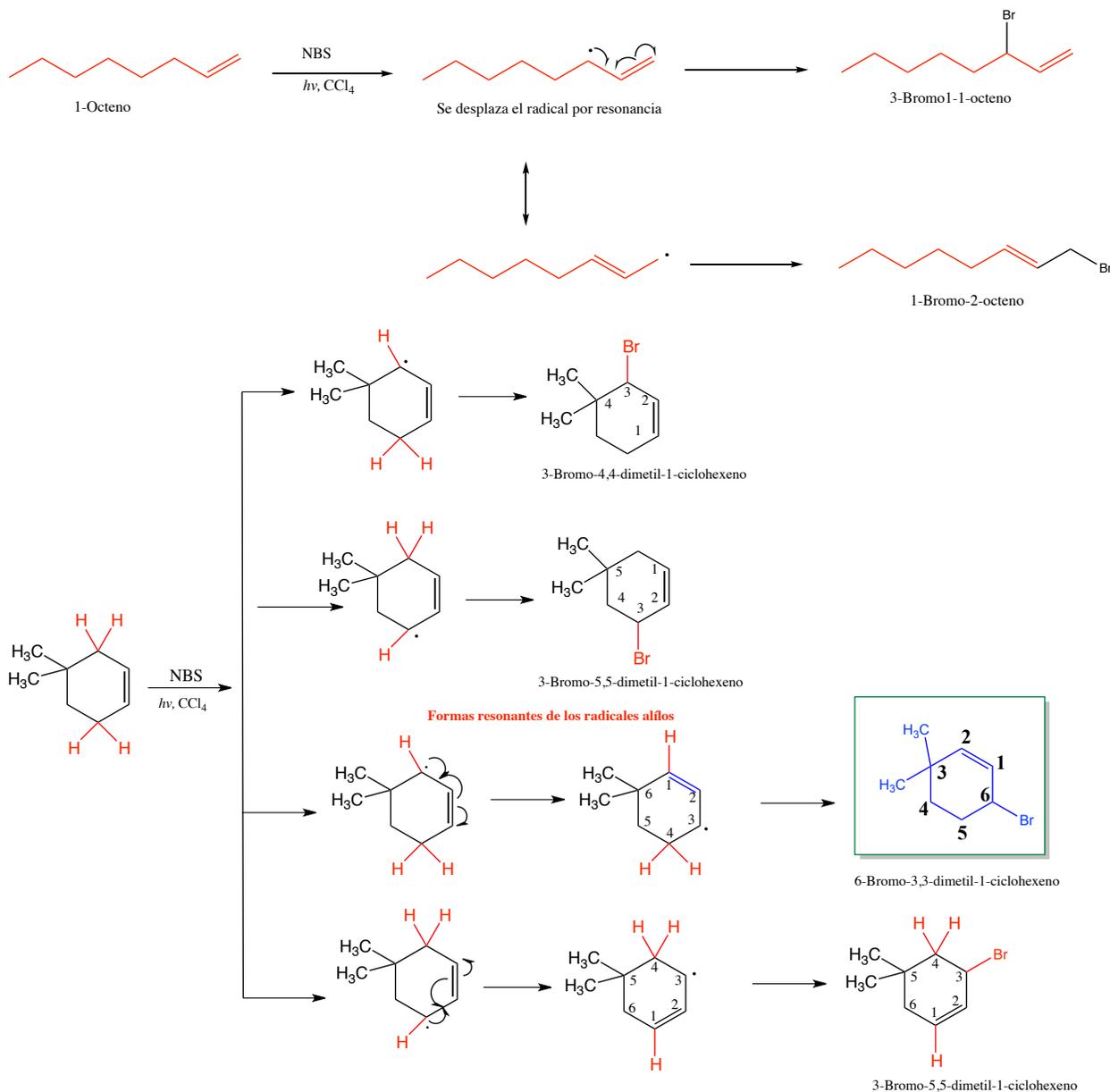
La bromación alílica con NBS es análoga a la reacción de halogenación de alcanos tratada en la sección previa y ocurre por una reacción en cadena por radicales. Como en la halogenación de alcanos, el radical  $\text{Br}\cdot$  abstrae un átomo de hidrogeno alílico del alqueno, formando por consiguiente un radical alílico más  $\text{HBr}$ . Este radical alílico reacciona con  $\text{Br}_2$  para formar el producto y un radical  $\text{Br}\cdot$ , el cual reinicia el ciclo, pasando al primer paso y continuando la cadena. El  $\text{Br}_2$  resulta de la reacción de NBS con el  $\text{HBr}$  formado en el primer paso.



Ahora se puede ampliar la lista de la estabilidad de los radicales.

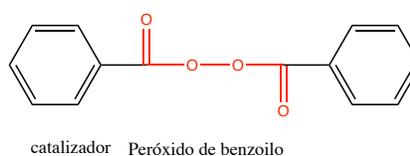


**Ejemplos de la reacción entre alquenos y N-bromosuccinimida (NBS):**

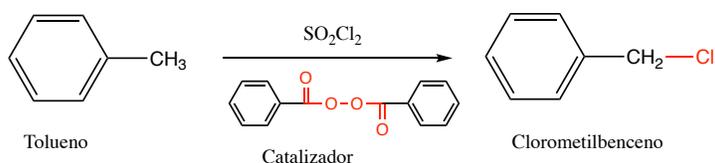
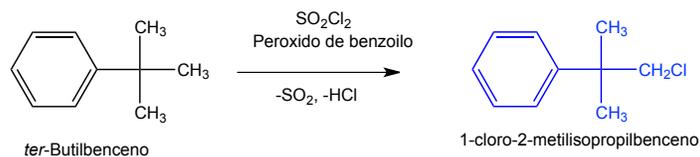


**Halogenación de la cadena lateral de los arenos con cloruro de sulfurilo y peróxidos.**

La reacción se realiza con **cloruro de sulfurilo** en presencia de un peróxido para lo que generalmente se emplea el **peróxido de benzoilo** como catalizador. La reacción procede *vía* radicales.

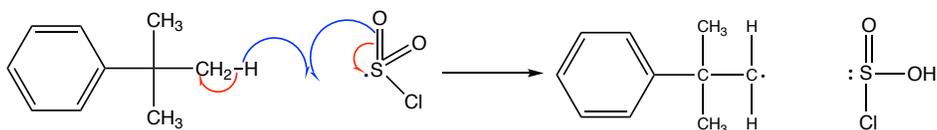


*Ejemplo:*

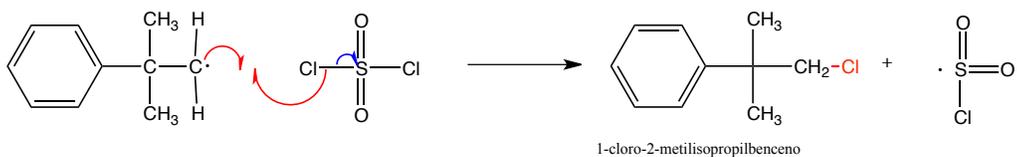


*Mecanismo de reacción*

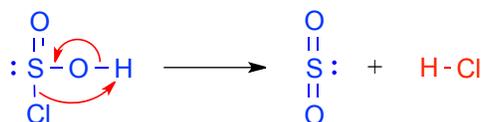
1. Inicialmente se forma el radical del sulfúrico



2. Después reacciona el radical con el cloruro de sulfúrico para formar el areno halogenado.

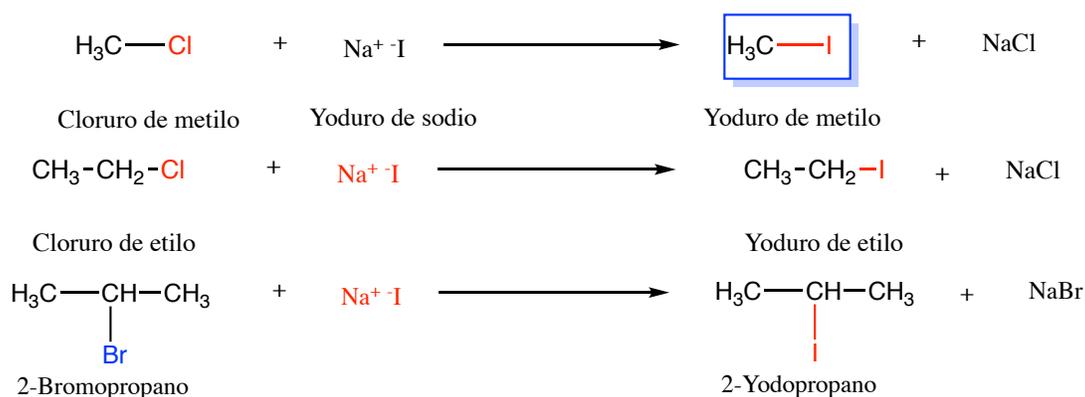


3. Posteriormente se da una eliminación beta.

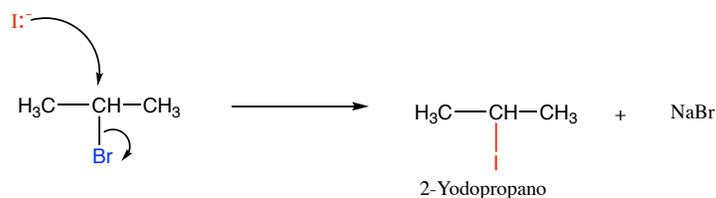


## Obtención de yoduros de alquilo a partir de cloruros o bromuros de alquilo: reacción de Finkelstein

La reacción ocurre por medio de una reacción de sustitución nucleofílica entre un halogenuro de alquilo clorado o bromado y un nucleófilo fuerte como el  $I^-$ . Es una reacción de sustitución nucleofílica  $S_N2$  por un halógeno en un haluro de alquilo. La capacidad de sustitución viene determinada tanto por la naturaleza nucleofílica del anión entrante como por la diferencia de solubilidad de las sales halógenas entrantes y salientes (la más soluble desplaza a la menos soluble) en el disolvente utilizado. Esta reacción también se facilita el uso de catalizadores o grandes excesos de la sal de halógeno entrante.

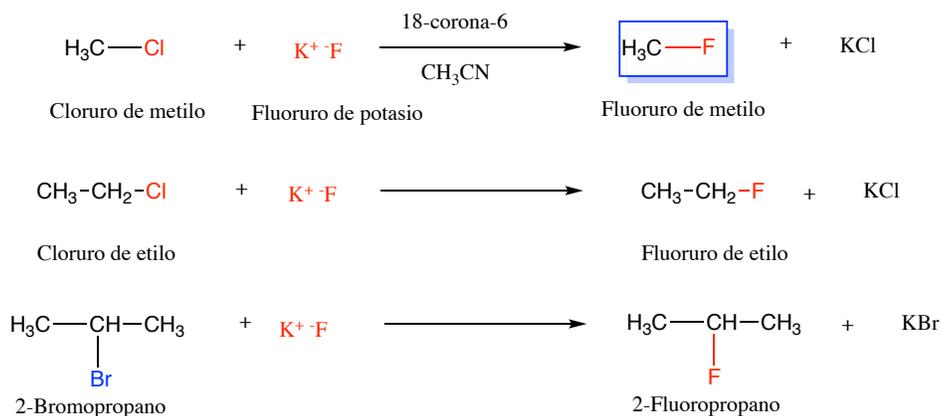


### Mecanismo de reacción



### Métodos especiales para fluoruros de alquilo

Los fluoruros de alquilo son difíciles de sintetizar de manera directa, por lo que con frecuencia se obtienen tratando cloruros o bromuros de alquilo con KF, utilizando un éter corona y un disolvente aprótico que aumente la nucleofilia normalmente débil del ion fluoruro.

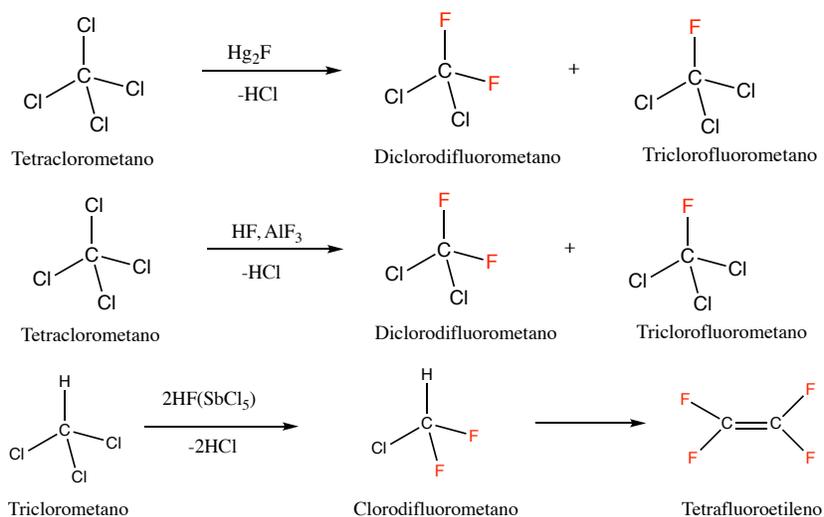


El haluro de un haluro de alquilo se puede intercambiar por un haluro diferente. Esta reacción de intercambio a menudo se utiliza para sintetizar los fluoruros de alquilo. El ion fluoruro no es un buen nucleófilo, pero su nucleofilicidad se puede aumentar llevando a cabo la reacción en disolventes apróticos y utilizando un éter corona para “apartar” al catión del fluoruro.

**Reacción de Swarts.** En esta reacción se utilizan, en lugar de flúor, fluoruros metálicos menos reactivos, como agentes de fluoración (por ejemplo, fluoruros de plata, mercurio(I), o aluminio).



*Ejemplos:*



### Uso especial de fluoruros de alquilo en la práctica: Freones

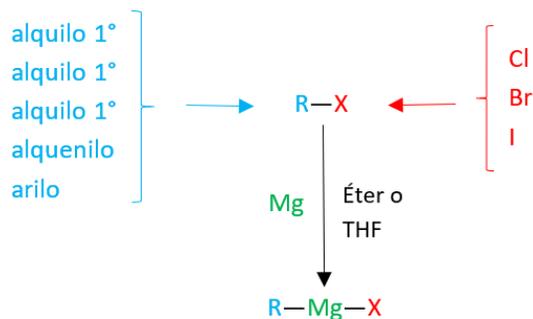
Algunos hidrocarburos clorofluorados de la serie del metano y del etano son productos de punto de ebullición bajo, no tóxicos y químicamente resistentes, por lo que se utilizan como líquidos para sistemas de refrigeración, tanto en frigoríficos como en cámaras, así como propulsores de aerosoles y espumas plásticas. Se conocen con el nombre de freón (EUA). Los gases refrigerantes más importantes son los siguientes:

- Triclorofluorometano:  $\text{CCl}_3\text{F}$  (Freón 11), p. e.  $24.9\text{ }^\circ\text{C}$
- Diclorodifluorometano: (Freón 12), p. e.  $-30\text{ }^\circ\text{C}$
- Clorodifluorometano: (Freón 22), p. e.  $-40\text{ }^\circ\text{C}$

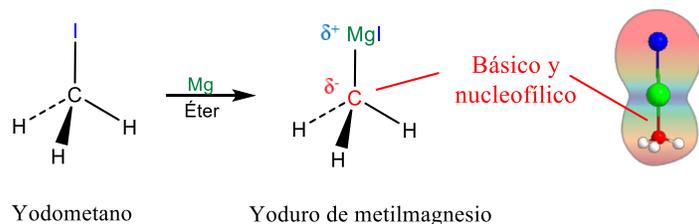
### Propiedades químicas de los haluros de alquilo

#### Reactivos de Grignard

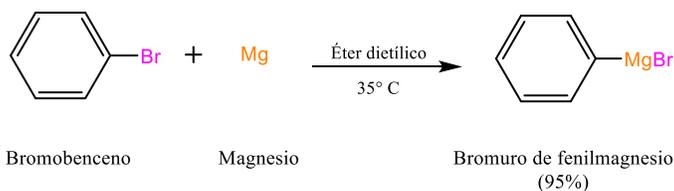
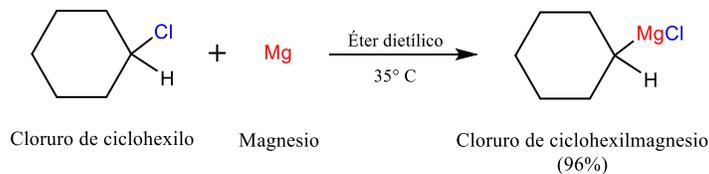
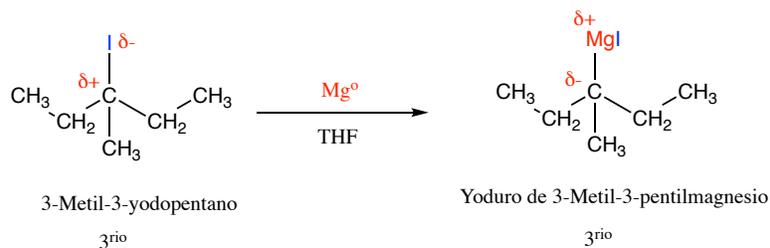
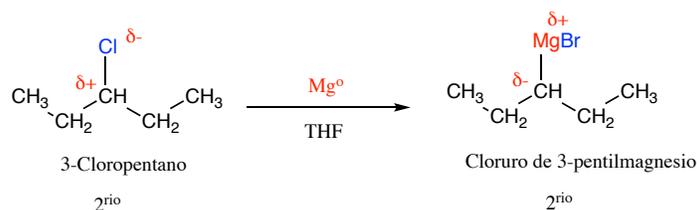
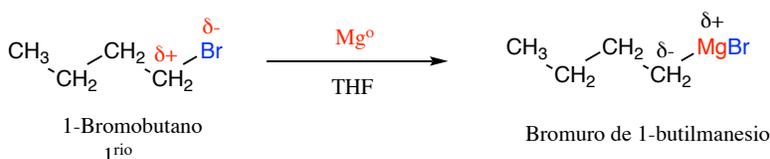
Los haluros de alquilo,  $\text{RX}$ , reaccionan con magnesio metálico utilizando como disolvente éter o tetrahidrofurano (THF) para producir haluros de alquilmagnesio. Los productos, llamados **reactivos de Grignard**, en honor de su descubridor, Victor Grignard, son ejemplos de compuestos *organometálicos* porque contienen un enlace carbono-metal. Además de los haluros de alquilo, los reactivos de Grignard también pueden prepararse a partir de haluros de alquenilo (vinílico) y arilo (aromático). El halógeno puede ser Cl, Br o I, aunque los cloruros son menos reactivos que los bromuros y los yoduros. Los organofluoruros raramente reaccionan con magnesio.

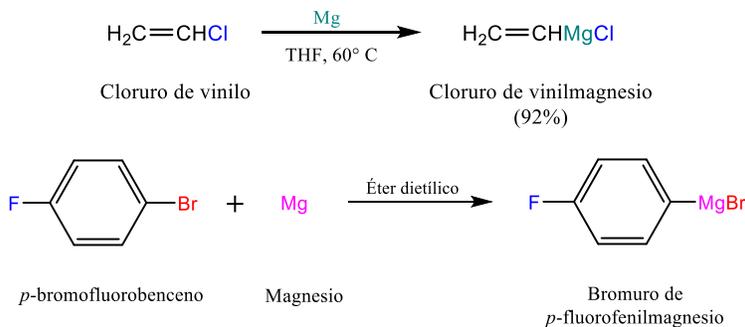


Como podría esperarse de la explicación de la electronegatividad y de la polaridad del enlace, el enlace carbono-magnesio se polariza, haciendo nucleofílico y básico el átomo de carbono en los reactivos de Grignard. Por ejemplo, un mapa de potencial electrostático del yoduro de metilmagnesio indica el carácter rico en electrones (rojo) del carbono unido al magnesio.

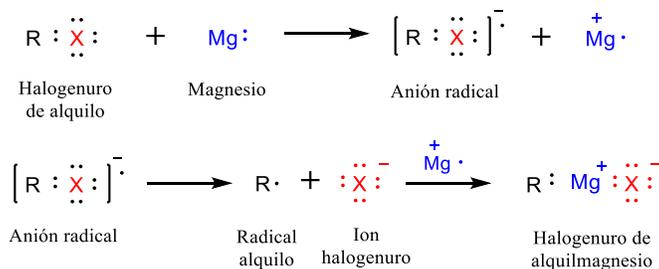


*Ejemplos:*

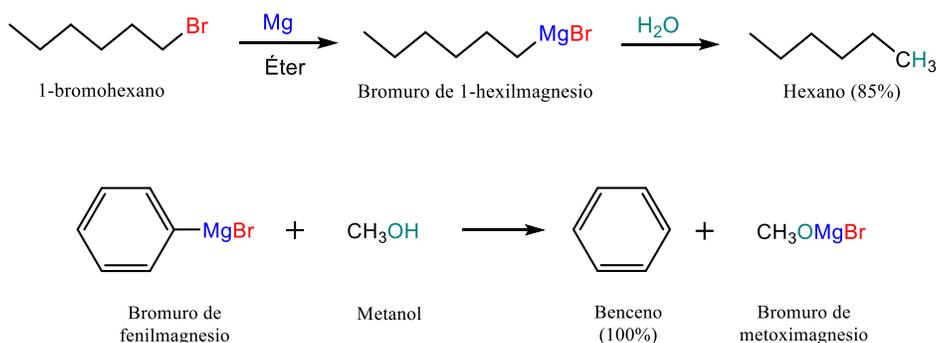


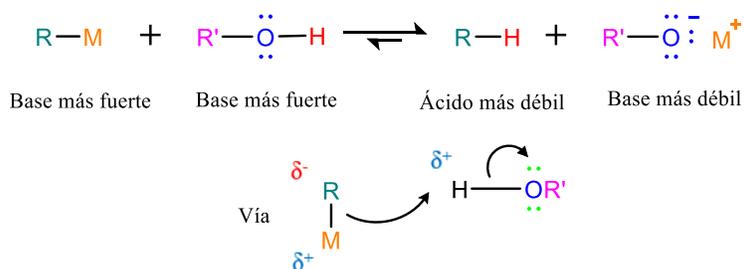


La formación de un reactivo de Grignard consiste en que cada átomo de magnesio participa en dos transferencias de un electrón desde su par de electrones:



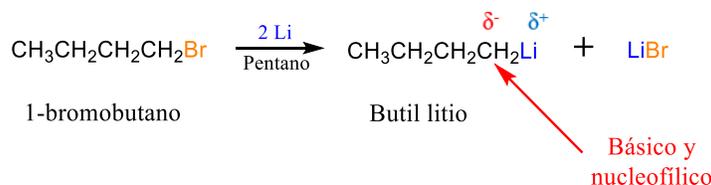
En un sentido formal, el reactivo de Grignard es una sal de magnesio  $\text{R}_3\text{C}^\ominus\text{Mg}^{2\oplus}\text{X}^\ominus$  que contiene un anión de carbono. El ácido, que es conjugado con este anión de carbono, es  $\text{R}_3\text{C}-\text{H}$ . Pero como los hidrocarburos son ácidos muy débiles, con  $\text{pK}_a$  en el intervalo de 44 a 60, los carboaniones son bases muy fuertes. Por lo tanto, los reactivos de Grignard reaccionan con ácidos muy débiles como  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ROH}$ ,  $\text{RCO}_2\text{H}$  y  $\text{RNH}_2$  para abstraer un protón y producir hidrocarburos. Por consiguiente, un haluro orgánico puede reducirse a un hidrocarburo al convertirlo en un reactivo de Grignard seguido por una protonación:



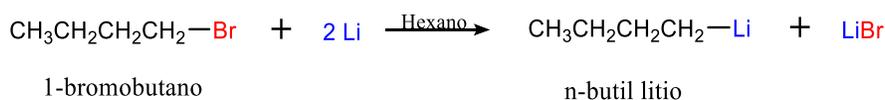
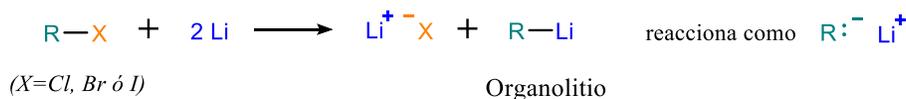


## Reacciones de acoplamiento de compuestos organometálico

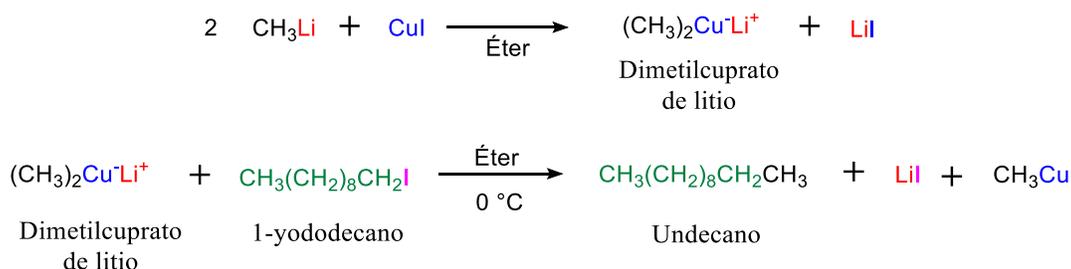
Varios otros tipos de compuestos organometálicos pueden prepararse de manera similar a la de los reactivos de Grignard. Por ejemplo, los reactivos de alquil litio, RLi, pueden prepararse por la reacción de un haluro de alquilo con litio metálico. Los alquil litios son nucleófilos y bases fuertes, y su química es similar en varios aspectos a la de los haluros de alquilmagnesio.



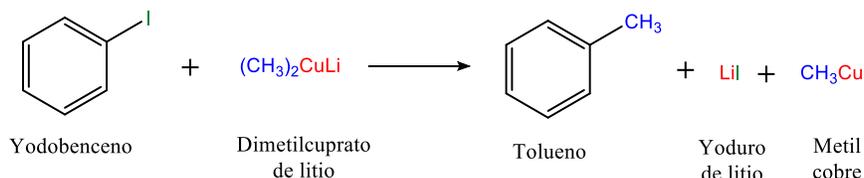
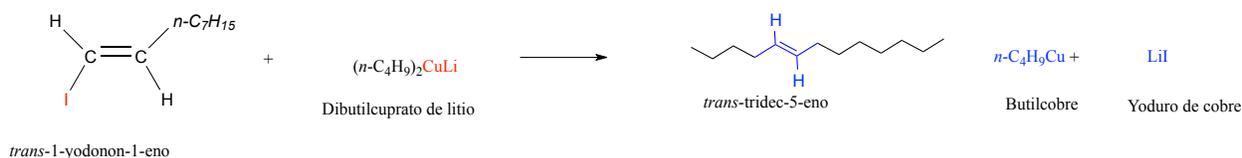
### Ejemplos:



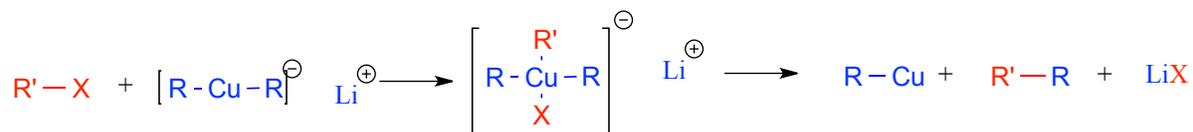
Una reacción de los alquil litios particularmente valiosa es la preparación de compuestos diorgánicos de cobre y litio, R<sub>2</sub>CuLi, a través de la reacción con yoduro de cobre (I) en éter dietílico como disolvente. Los llamados **reactivos de Gilman** son estos compuestos diorgánicos de cobre y litio y son útiles debido a que experimentan una reacción de *acoplamiento* con organoclorados, organobromuros y organoyoduros (pero no fluoruros). Uno de los grupos alquilo del reactivo de Gilman reemplaza al halógeno del organohaluro, formando un nuevo enlace carbono-carbono y generando un hidrocarburo como producto. Por ejemplo, el dimetilcuprato de litio reacciona con 1-yododecano para dar undecano con 90% de rendimiento.



Esta reacción de acoplamiento organometálico es útil en las síntesis orgánicas debido a que forma enlaces carbono-carbono, por lo que hace posible la preparación de moléculas más grandes a partir de otras más pequeñas. Como lo indica el siguiente ejemplo, la reacción de acoplamiento puede realizarse en haluros de arilos y vinílicos, así como en haluros de alquilo.



El mecanismo de esta reacción involucra la formación inicial de un intermediario con fragmento de triorganocobre, seguida por el acoplamiento y la pérdida de RCu y LiX. El acoplamiento no es una reacción de sustitución nucleofílica polar típica del tipo considerado en el siguiente capítulo.



## Oxidación y reducción en química orgánica

Hemos dicho en varias ocasiones que algunas de las reacciones, analizadas en éste y en apartados anteriores, son *oxidaciones* o *reducciones*. Como se notó antes, una oxidación orgánica resulta en una **pérdida de densidad electrónica** por el carbono, causada por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo (por lo general O, N o un halógeno), o por la ruptura del enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo (por lo general H). De manera inversa, una reducción orgánica resulta en **una ganancia de densidad electrónica** por el carbono, causada por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo o por la ruptura del enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo.

**Oxidación** Disminuye la densidad electrónica en el carbono por:

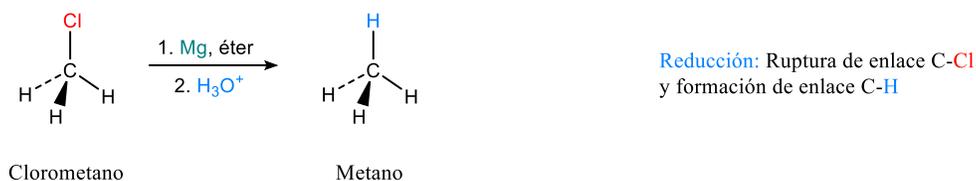
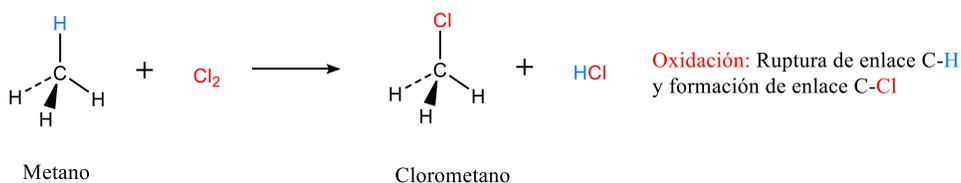
- La formación de uno de estos enlaces: C–O, C–N ó C–X
- O la ruptura de este enlace: C–H

**Reducción** Aumenta la densidad electrónica en el carbono por:

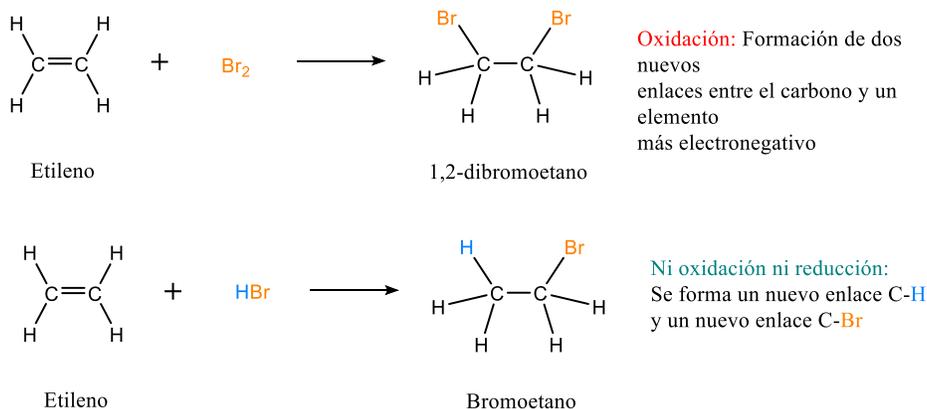
- La formación de este enlace: C–H
- O por la ruptura de estos enlaces: C–O, C–N ó C–X

### Ejemplos:

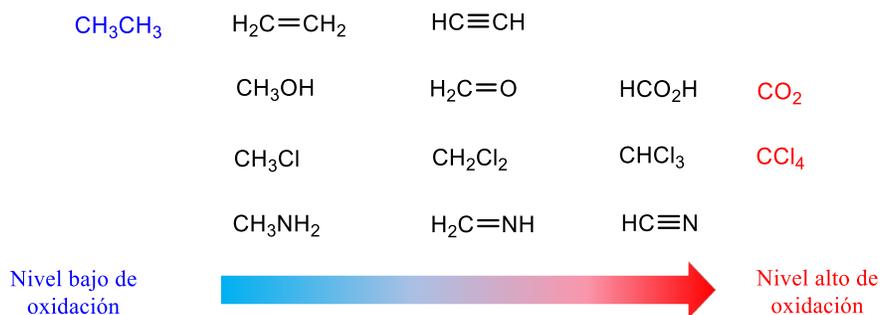
En la reacción de metano con  $\text{Cl}_2$  se forma un enlace C–Cl. Sin embargo, la conversión de un cloruro de alquilo a un alcano a través de un reactivo de Grignard, seguida por una protonación, es una reducción porque se rompe un enlace C–Cl y se forma un enlace C–H:



La reacción de un alqueno con Br<sub>2</sub> para formar un 1,2-dibromuro es una oxidación porque se forman dos enlaces C-Br, pero la reacción de un alqueno con HBr para dar un bromuro de alquilo no es una oxidación ni una reducción porque se forman un enlace C-H y un enlace C-Br:



En la siguiente figura se muestra una lista de compuestos por nivel de oxidación creciente. Los alcanos están en el nivel de oxidación más bajo porque tienen el máximo número posible de enlaces C-H por carbono, y el CO<sub>2</sub> está en el nivel más alto porque tiene el máximo número posible de enlaces C-O por carbono. Cualquier reacción que convierte un compuesto de un nivel más bajo a un nivel más alto es una oxidación, cualquier reacción que convierte un compuesto de un nivel más alto a un nivel más bajo es una reducción, y cualquier reacción que no cambie el nivel no es una oxidación ni una reducción.

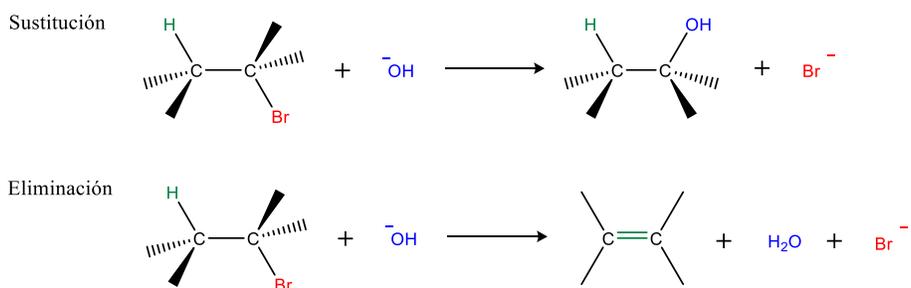


## Reacciones de sustitución nucleofílica (S<sub>N</sub>)

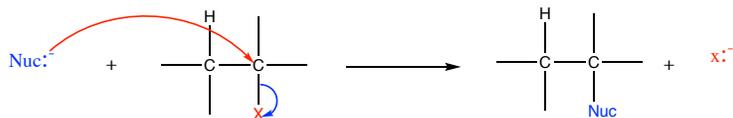
### Reacciones de los haluros de alquilo:

#### *Sustitución nucleofílica y eliminación*

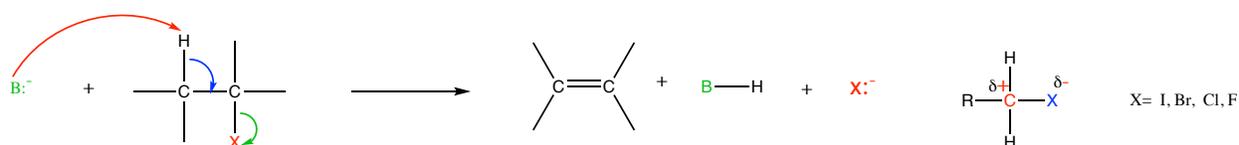
Los haluros de alquilo se convierten fácilmente en muchos otros grupos funcionales. El átomo del halógeno puede salir con su par de electrones de enlace para formar un ion haluro estable; entonces decimos que un haluro es un buen grupo saliente. Cuando otro átomo reemplaza al ion haluro, la reacción se llama **sustitución nucleofílica**. Cuando el ion haluro sale junto con otro átomo o ion (con frecuencia H<sup>+</sup>), la reacción se llama **eliminación**. En muchas eliminaciones se pierde una molécula de H-X del haluro de alquilo para generar un alqueno. Estas eliminaciones se conocen como deshidrohalogenaciones, ya que se elimina un haluro de hidrógeno del haluro de alquilo. Las reacciones de sustitución nucleofílica y eliminación con frecuencia compiten entre sí.



En una **sustitución nucleofílica**, un nucleófilo (Nuc:<sup>⊖</sup>) reemplaza a un grupo saliente (X<sup>⊖</sup>) de un átomo de carbono, utilizando un par de electrones no enlazados para formar un nuevo enlace con el átomo de carbono.



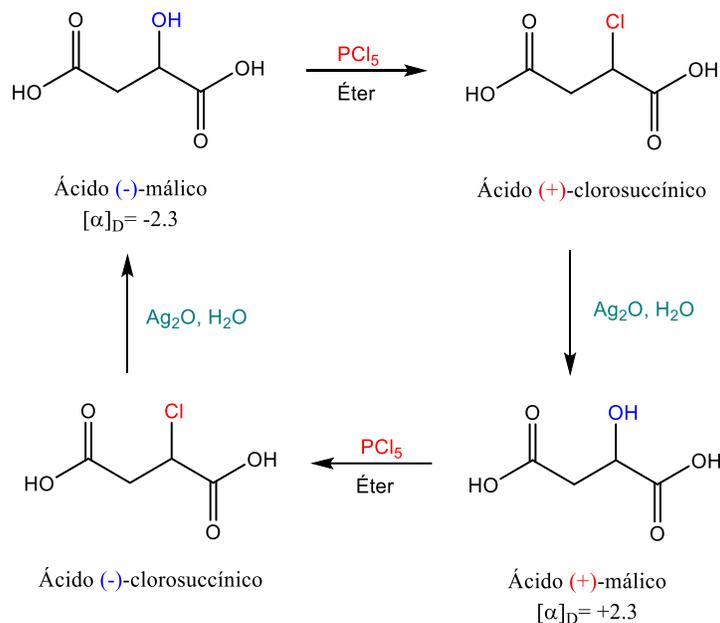
En una **eliminación**, se pierde tanto el ion haluro como otro sustituyente, generalmente (H<sup>+</sup>), y se forma un nuevo enlace  $\pi$ .



La sustitución nucleofílica y la eliminación inducida por una base son dos de los tipos de reacciones más versátiles que ocurren con más frecuencia en la química orgánica, tanto en el laboratorio como en las rutas biológicas.

### *El descubrimiento de las reacciones de sustitución nucleofílica*

En 1896 el químico alemán Paul Walden hizo un descubrimiento notable. Encontró que los ácidos málicos (+)- y (-)-enantioméricamente puros pueden interconvertirse a través de una serie de sencillas reacciones de sustitución. Cuando Walden trató el ácido (-)-málico con  $\text{PCl}_5$ , aisló ácido (+)-clorosuccínico, el cual, al tratarlo con  $\text{Ag}_2\text{O}$  húmedo, dio ácido (+)-málico. De manera similar, la reacción del ácido (+)-málico con  $\text{PCl}_5$  dio ácido (-)-clorosuccínico, el cual se convirtió en ácido (-)-málico cuando se trató con  $\text{Ag}_2\text{O}$  húmedo. En la siguiente imagen se muestra el ciclo completo de las reacciones reportadas por Walden:



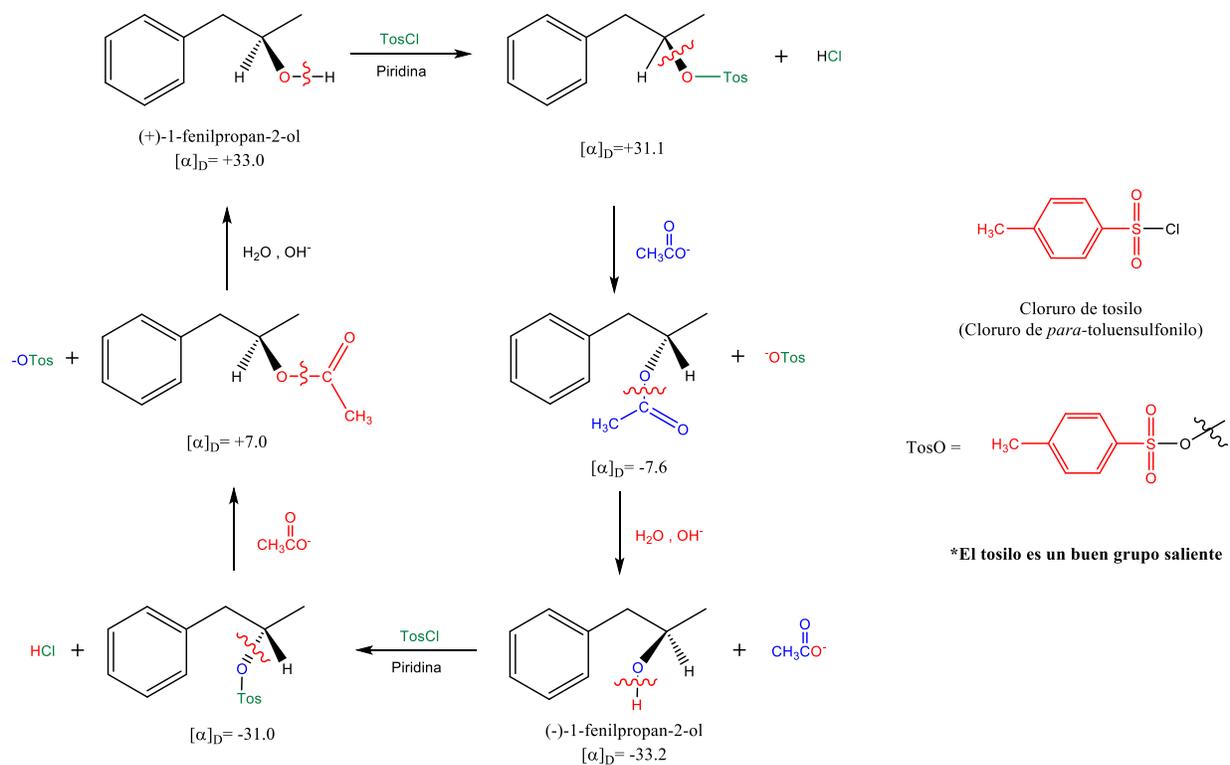
En ese tiempo los resultados fueron asombrosos. El eminente químico Emil Fischer llamó al descubrimiento de Walden “la observación más notable hecha en el campo de la actividad óptica desde las observaciones fundamentales de Pasteur”.

Hoy en día nos referimos a las transformaciones que se llevan a cabo en el ciclo de Walden como **reacciones de sustitución nucleofílica**, porque cada etapa involucra la sustitución de un nucleófilo (el ion cloruro, Cl<sup>-</sup>, o el ion hidróxido, HO<sup>-</sup>) por el otro.

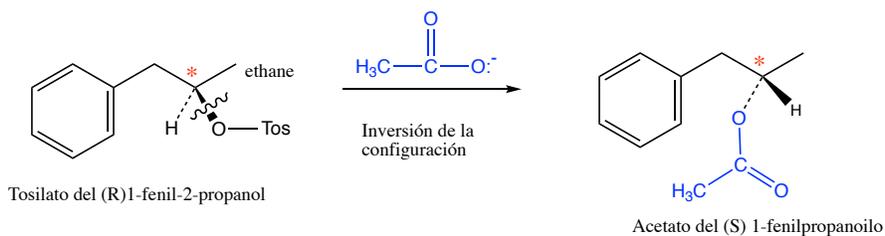


Después del trabajo de Walden se realizó otra serie de investigaciones, durante las décadas de 1920 y 1930, para aclarar mecanismo de las reacciones de sustitución nucleofílica y encontrar cómo ocurren las inversiones de configuración. Entre las primeras series estudiadas estaba una que interconvirtió los dos enantiómeros del 1-fenil-2-propanol.

Aunque esta serie de reacciones en particular involucra la sustitución nucleofílica de un *p*-toluensulfonato de alquilo (llamado *tosilato*), en lugar de un haluro de alquilo, está involucrado exactamente el mismo tipo de reacción que el estudiado por Walden. Para todos los fines prácticos, todo el grupo tosilato actúa como si fuera simplemente un sustituyente halógeno. De hecho, cuando usted vea un sustituyente tosilato en una molécula realice una sustitución mental y dígame a sí mismo que está tratando con un haluro de alquilo.



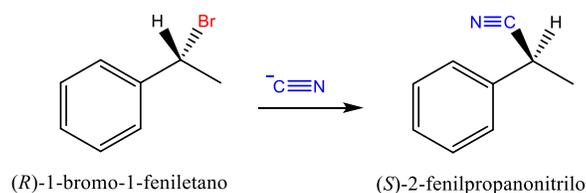
En la tercera etapa de la secuencia de reacciones mostrada, el (+)-1-fenil-2-propanol se interconvierte con su enantiómero (-), por lo que al menos una de las tres etapas debe involucrar una inversión de configuración en el centro quiral. La primera etapa, es decir, la formación de un toluensulfonato, ocurre por la ruptura del enlace O–H del alcohol en lugar del enlace C–O en el carbono quiral, por lo cual no se modifica la configuración alrededor del carbono. De manera similar, en la tercera etapa, la ruptura del ion hidróxido del acetato ocurre sin la ruptura del enlace C–O en el centro quiral. *Por lo tanto, la inversión de la configuración estereoquímica debe ocurrir en la segunda etapa: la sustitución nucleofílica del ion tosilato por el ion acetato.*



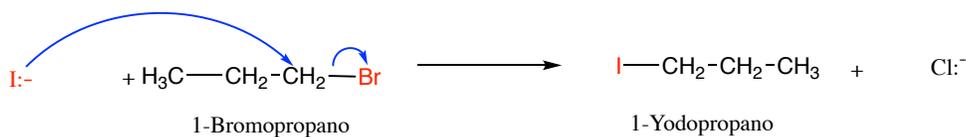
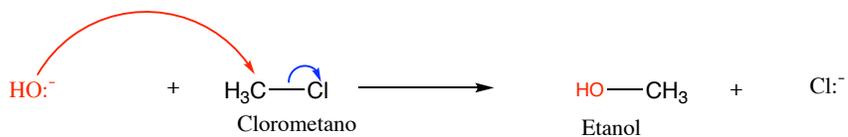
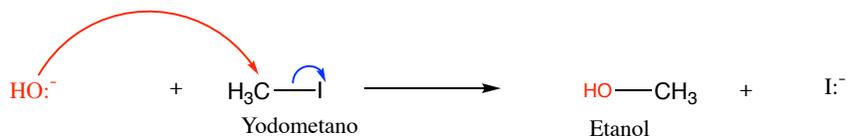
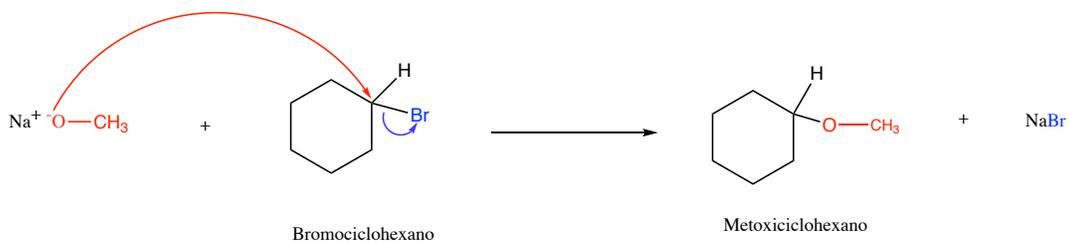
A partir de ésta y de casi una docena de otras series de reacciones similares, los investigadores concluyeron que la **reacción de sustitución nucleofílica de un haluro de alquilo primario o**

secundario o de un tosilato siempre procede con la inversión de la configuración. (Los haluros de alquilo terciarios y los tosilatos, como veremos en breve, dan resultados estereoquímicos distintos y reaccionan por un mecanismo diferente.)

A continuación vea un ejemplo de una reacción de sustitución nucleofílica del (*R*)-1-bromo-1-feniletano con el ion cianuro,  $^{\ominus}\text{C}\equiv\text{N}$  como nucleófilo. Observe la inversión de la configuración del centro quiral.



*Ejemplos:*



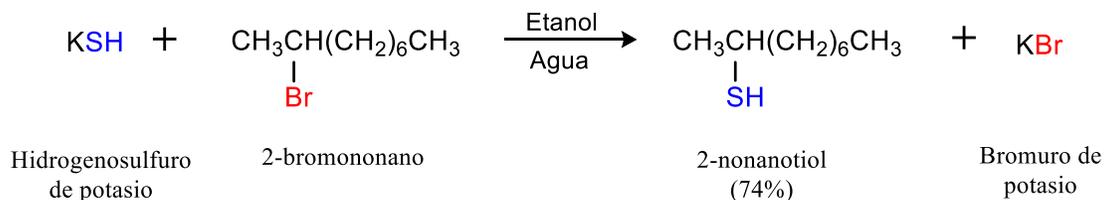
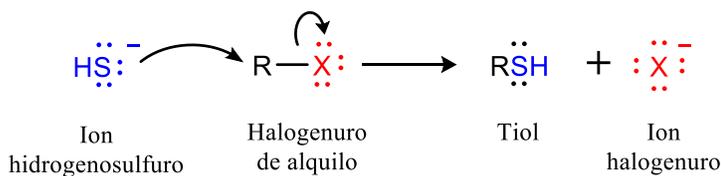
**Tabla 2.** Algunos nucleófilos comunes presentados en orden descendente de nucleofilia en disolventes hidroxílicos como el agua y alcoholes

Nucleófilos fuertes	Nucleófilos moderados	Nucleófilos débiles
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{P}:$ $\text{S}^-$ $\text{I}^-$ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\ddot{\text{N}}\text{H}$ $\text{C}\equiv\text{N}^-$ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}:$ $\text{H}-\ddot{\text{O}}^-$ $\text{CH}_3-\ddot{\text{O}}^-$	$\text{Br}^-$ $\text{NH}_3$ $\text{CH}_3-\ddot{\text{S}}-\text{CH}_3$ $\text{Cl}^-$ $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\ddot{\text{O}}^-$	$\text{F}^-$ $\text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{H}$ $\text{CH}_3-\ddot{\text{O}}-\text{H}$

### Transformaciones de grupo funcional representativas por reacciones de sustitución nucleofílica de halogenuros de alquilo

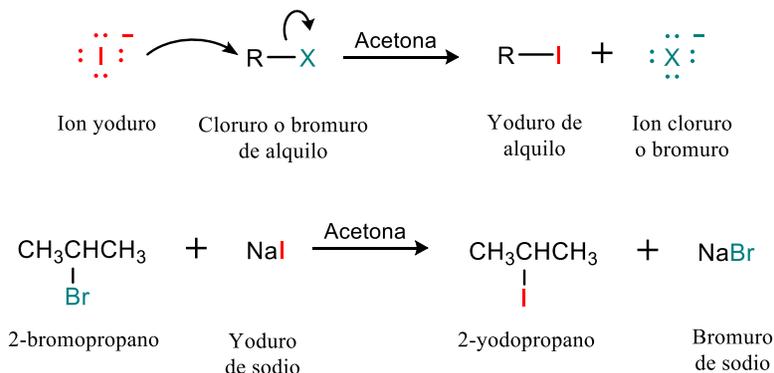
#### Ion hidrógeno sulfuro ( $\text{HS}^\ominus$ ).

El uso de anion de hidrógeno sulfúrico (o bisulfuro) como nucleófilo permite la conversión de halogenuros de alquilo en compuestos con azufre de tipo RSH. Estos compuestos son análogos de los alcoholes y son conocidos como *tioles*.



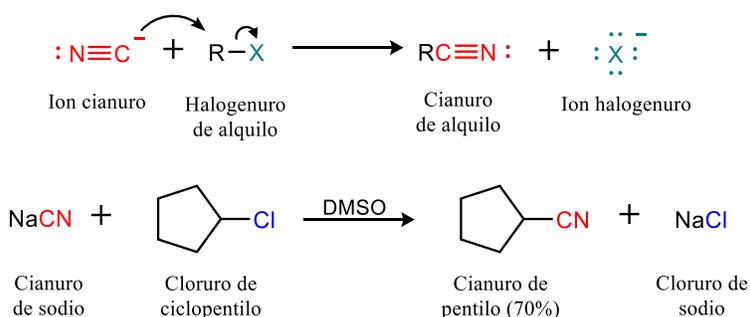
### Ion yoduro (I<sup>0</sup>).

Los cloruros y los bromuros se convierten en yoduros de alquilo por tratamiento con yoduro de sodio en acetona. El NaI es soluble en acetona, pero el NaCl y el NaBr no, por lo que cristaliza en la mezcla de reacción haciéndola irreversible.



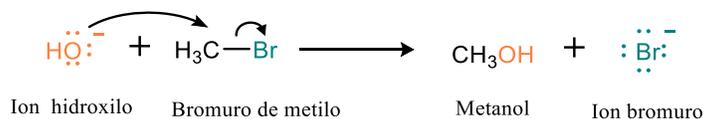
### Ion cianuro (CN<sup>-</sup>).

Por lo general, el átomo de carbono con carga negativa del ion cianuro es el que presenta el carácter nucleofílico. Su uso permite la extensión de una cadena de carbonos por la formación de un enlace C-C. El producto es un *cianuro de alquilo* o *nitrilo*.



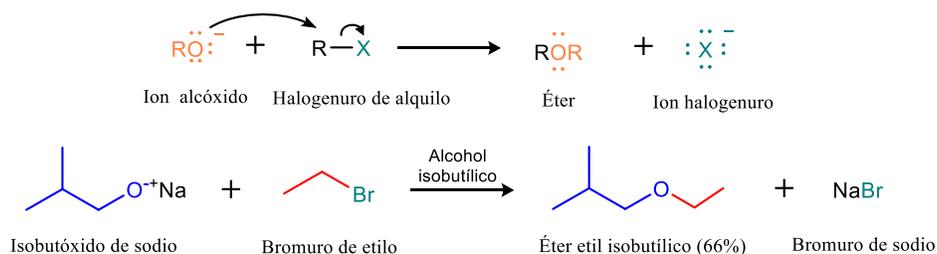
### Ion hidroxilo (OH<sup>-</sup>).

El tratamiento de halogenuros de alquilo con iones hidroxilo permite la obtención de alcoholes.



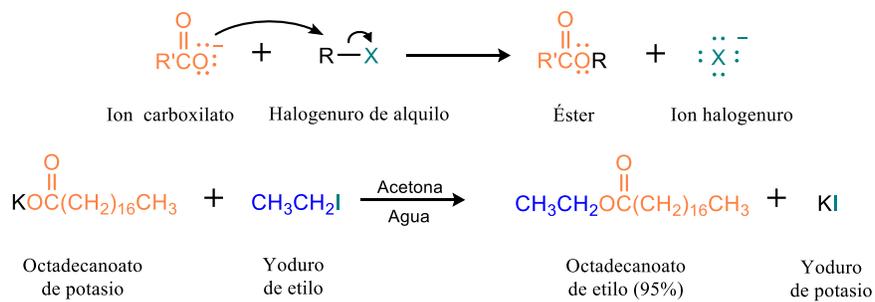
### Ion alcóxido (RO<sup>-</sup>).

El átomo de oxígeno de un alcóxido metálico es nucleofílico y reemplaza al halógeno de un halogenuro de alquilo, dando un *éter* como producto.



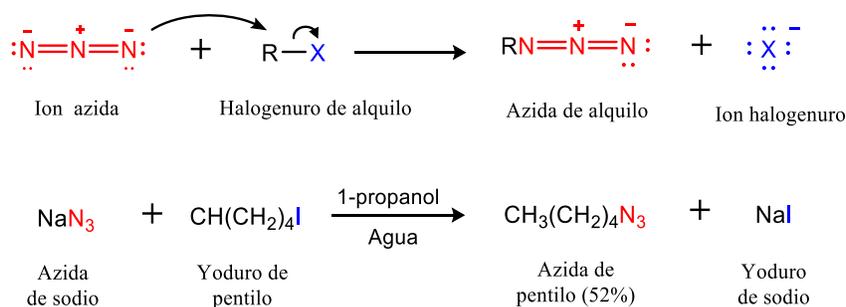
### Ion carboxilato (RCOO<sup>-</sup>).

Se forma un *éster* cuando el oxígeno con carga negativa del carboxilato reemplaza al halógeno del halogenuro de alquilo.



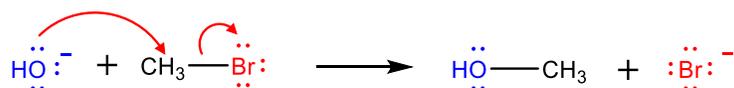
### Ion azida (N<sup>-</sup>=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>).

La azida de sodio se usa para la formación de enlaces C-N. El producto es *una azida de alquilo*.



## La reacción S<sub>N</sub>2

En cualquier reacción química existe una relación directa entre la rapidez de reacción y la concentración de los reactivos. Cuando medimos esta relación estamos midiendo **la cinética de la reacción**. Por ejemplo, observe la cinética de una reacción de sustitución nucleofílica simple de CH<sub>3</sub>Br con OH<sup>-</sup> para formar CH<sub>3</sub>OH más Br<sup>-</sup> para ver qué se puede aprender.



A una temperatura y a una concentración de los reactivos dadas, la sustitución ocurre con una cierta rapidez. Si duplicamos la concentración del OH<sup>-</sup> se duplica la frecuencia del encuentro entre los reactivos de la reacción y encontramos que también se duplica la rapidez de la reacción. De manera similar, si duplicamos la concentración del CH<sub>3</sub>Br, de nuevo se duplica la rapidez de la reacción y a esa reacción, **en la cual la rapidez es linealmente dependiente a las concentraciones de las dos especies**, la llamamos **reacción de segundo orden**. Matemáticamente, podemos expresar esta dependencia de segundo orden de la reacción de sustitución nucleofílica al establecer la *ecuación de la rapidez*. A medida que cambia [RX] o [OH<sup>-</sup>], la rapidez de la reacción cambia proporcionalmente.

$$\begin{aligned} \text{Rapidez de la reacción} &= \text{Rapidez de desaparición del producto} \\ &= k \times [RX] \times [OH^-], \end{aligned}$$

donde [RX] = concentración en molaridad de CH<sub>3</sub>Br

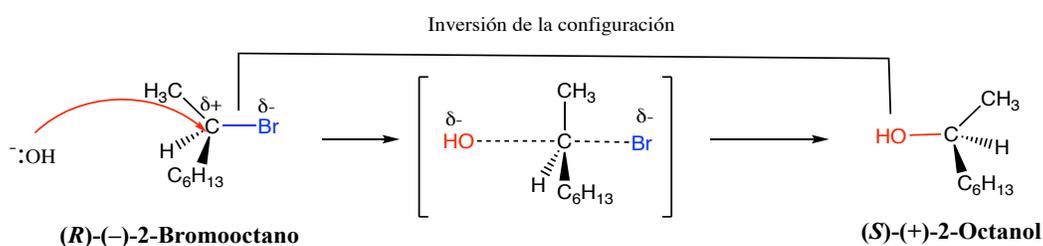
[OH<sup>-</sup>] = concentración en molaridad de OH<sup>-</sup>

*k* = un valor constante (la constante de rapidez)

En 1937 E. D. Hughes y Christopher Ingold sugirieron un mecanismo que explica la inversión de la configuración y la cinética de segundo orden observadas en las reacciones de sustitución nucleofílica, el cual formularon con el nombre de **reacción S<sub>N</sub>2**, abreviatura de **sustitución**

*nucleofílica bimolecular*. (*Bimolecular* significa que dos moléculas, nucleófilo y haluro de alquilo, toman parte en el paso donde se mide la cinética.)

La característica esencial del mecanismo  $S_N2$  es que se lleva a cabo en un solo paso, sin intermediarios, cuando el nucleófilo entrante reacciona con el haluro de alquilo o el tosilato (el *sustrato*) desde una dirección opuesta al grupo que se desplaza (el *grupo saliente*) ( $180^\circ$ ). A medida que el nucleófilo entra en un lado del sustrato y se une al carbono, el haluro o el tosilato se separa por el otro lado, por lo que se invierte la configuración estequímica. Abajo se muestra el proceso para la reacción del (*S*)-2-bromobutano con  $\text{OH}^-$  para dar (*R*)-2-butanol.



1º El nucleófilo  $\text{OH}^-$  usa su par de electrones no enlazados para atacar el carbono del haluro de alquilo en un ángulo de  $180^\circ$  con respecto al halógeno saliente.

2º Se invierte la estequímica en el carbono a medida que se forma por completo el enlace C-OH y que el ion bromuro se separa con el par de electrones del primer enlace C-Br.

Esto da lugar a un estado de transición con una formación parcial del enlace C-OH y con una ruptura parcial del enlace C-Br.

*Hay que observar que cuando ocurre una reacción de sustitución nucleofílica  $S_N2$  la inversión de la configuración es total, es decir, que el producto obtiene una configuración contraria a la configuración del compuesto de partida.*

La reacción  $S_N2$  ocurre cuando un par de electrones en el nucleófilo  $\text{Nu}^-$  separa al grupo  $\text{X}^-$ , el cual toma el par de electrones del primer enlace C-X. Esto ocurre a través de un estado de transición en el que se forma parcialmente el nuevo enlace Nu-C, al mismo tiempo que se rompe parcialmente el enlace C-X anterior, y en el cual la carga negativa está compartida por el nucleófilo entrante y por el ion haluro saliente. En el estado de transición de esta inversión tres enlaces del



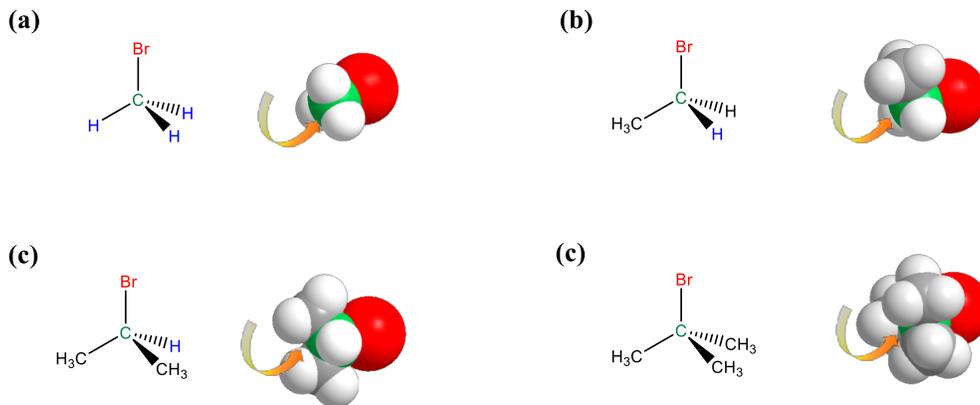
## El sustrato

### Efectos estéricos en la reacción $S_N2$

La primera variable de la reacción  $S_N2$  que veremos es la **estructura del halogenuro de alquilo (sustrato)**. Debido a que el estado de transición  $S_N2$  involucra la formación de enlaces parciales entre el nucleófilo entrante y el átomo de carbono del haluro de alquilo, es razonable que un sustrato impedido y voluminoso debe obstaculizar una aproximación fácil del nucleófilo, lo que hace difícil la formación del enlace. En otras palabras, la formación de un estado de transición para la reacción de un haluro de alquilo estéricamente impedido, cuyo átomo de carbono está “protegido” de la aproximación de un nucleófilo incidente, requiere más energía y procede más lentamente que la formación de un estado de transición para el correspondiente haluro de alquilo menos impedido.

### Impedimento estérico para la reacción $S_N2$ .

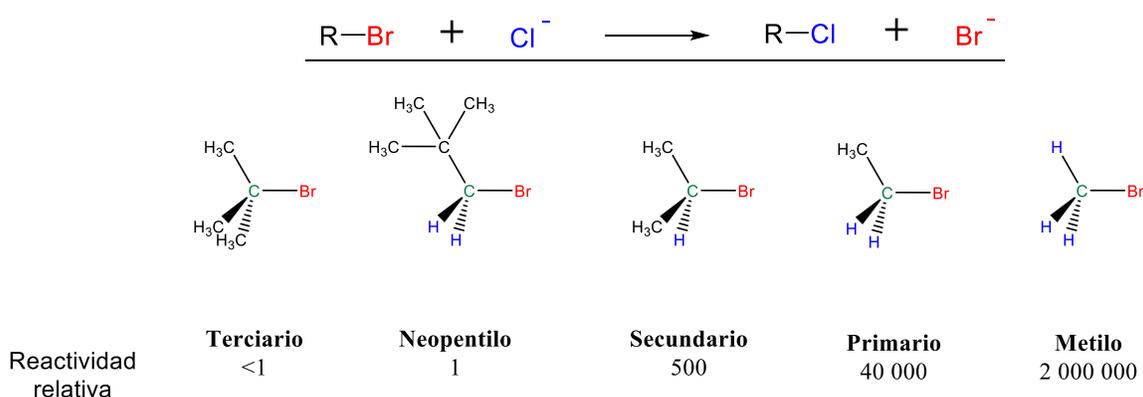
Como lo indican los modelos elaborados por computadora, el átomo de carbono es más fácilmente accesible en el bromometano (*a*), lo que resulta en una reacción  $S_N2$  rápida. Los átomos de carbono están sucesivamente más impedidos en el bromoetano (primario) (*b*), en (*c*) el 2-bromopropano (secundario) (*c*) y en el 2-bromo-2- metilpropano (terciario) (*d*), lo que da como resultado reacciones  $S_N2$  más lentas.



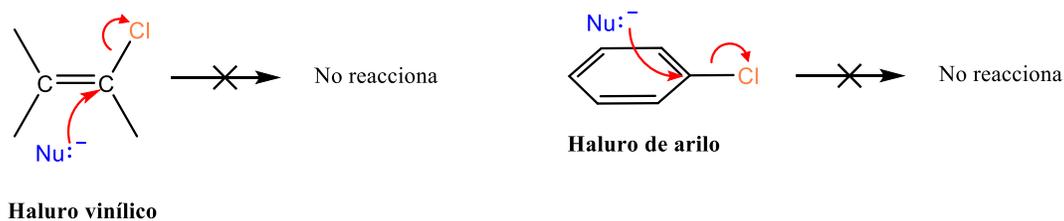
Como se puede observar la dificultad para la aproximación nucleofílica al átomo de carbono aumenta a medida que se incrementa el tamaño de los tres sustituyentes de este átomo de carbono unido con halógeno. Los **haluros de metilo** son, por mucho, los sustratos más reactivos en las reacciones  $S_N2$ , seguidos por los haluros de **alquilo primarios** como el etilo y el *n*-propilo. La

ramificación por grupos alquilo en el centro reactivo, como en los haluros de isopropilo (**halogenuro de alquilo 2°**), disminuyen en gran medida la reacción, y una mayor ramificación, como los haluros de *ter*-butilo (**halogenuro de alquilo 3°**), detiene efectivamente la reacción. En la determinación de las velocidades de las reacciones S<sub>N</sub>2 los efectos estéricos juegan un papel particularmente importante y la velocidad de reacción lenta de los haluros terciarios se explica mejor por los obstáculos estéricos creados por los grupos alquilo en el carbono-α para acercarse al nucleófilo atacante desde atrás. Los haluros de neopentilo son muy poco reactivos en las reacciones S<sub>N</sub>2 y los modelos a escala muestran que esto es el resultado de los obstáculos estéricos creados por los grupos alquilo en el carbono -β.

Como resultado de lo anterior, las **reacciones S<sub>N</sub>2 únicamente ocurren en sitios relativamente no impedidos** y por lo regular sólo son útiles con haluros de metilo, haluros primarios y algunos haluros secundarios sencillos. Lo siguiente es la reactividad relativa de algunos sustratos diferentes:

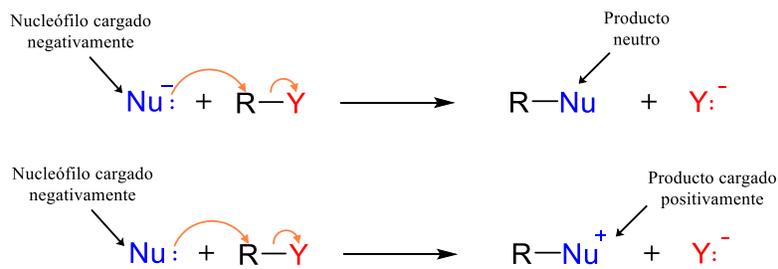


Aunque no se muestran en el orden anterior de reactividad, los haluros vinílicos (R<sub>2</sub>C=CRX) y los haluros de arilo no reaccionan en la reacción S<sub>N</sub>2. Esta falta de reactividad se debe probablemente a factores estéricos, pues el nucleófilo entrante tendría que acercarse en el plano del enlace doble carbono-carbono para realizar un desplazamiento desde atrás.

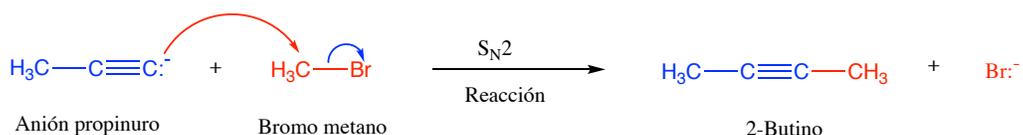


## El nucleófilo

Otra variable que tiene un gran efecto en la reacción  $S_N2$  es la naturaleza del nucleófilo; cualquier especie, neutra o cargada negativamente, puede actuar como un nucleófilo, siempre y cuando tenga un par de electrones no enlazado, esto es, mientras sea una base de Lewis. Si el nucleófilo está cargado negativamente, el producto será neutro; si el nucleófilo es neutro, el producto estará cargado positivamente.



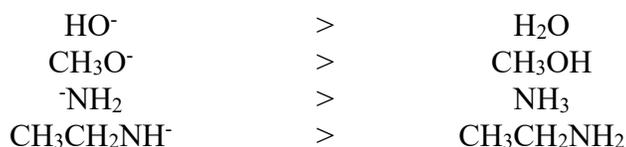
Con la ayuda de reacciones de sustitución nucleófila se puede obtener una amplia gama de sustancias. De hecho, ya hemos visto ejemplos en los capítulos anteriores. Por ejemplo, la reacción de un anión acetiluro con un haluro de alquilo es una reacción  $S_N2$  en la cual el nucleófilo acetiluro reemplaza al haluro.



¿Por qué algunas reacciones parecen ser mucho más “nucleofílicas” que otras? Las respuestas a estas preguntas no son directas, pues parte del problema es que el término *nucleofilidad* es impreciso. El término se toma generalmente como una medida de la afinidad de un nucleófilo para un átomo de carbono en la reacción  $S_N2$ , pero la reactividad de un nucleófilo dado puede cambiar de una reacción a la siguiente. La nucleofilidad exacta de una especie en una reacción dada depende del sustrato, del disolvente y aun de las concentraciones del reactivo. No son siempre sencillas las explicaciones detalladas para las nucleofilidades observadas.

Bases fuertes  
Mejor nucleófilo

Bases débiles  
Nucleófilo pobre

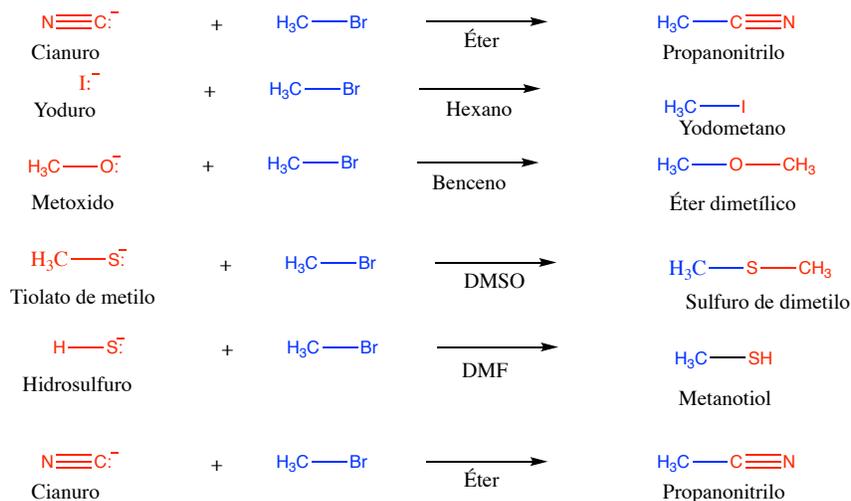


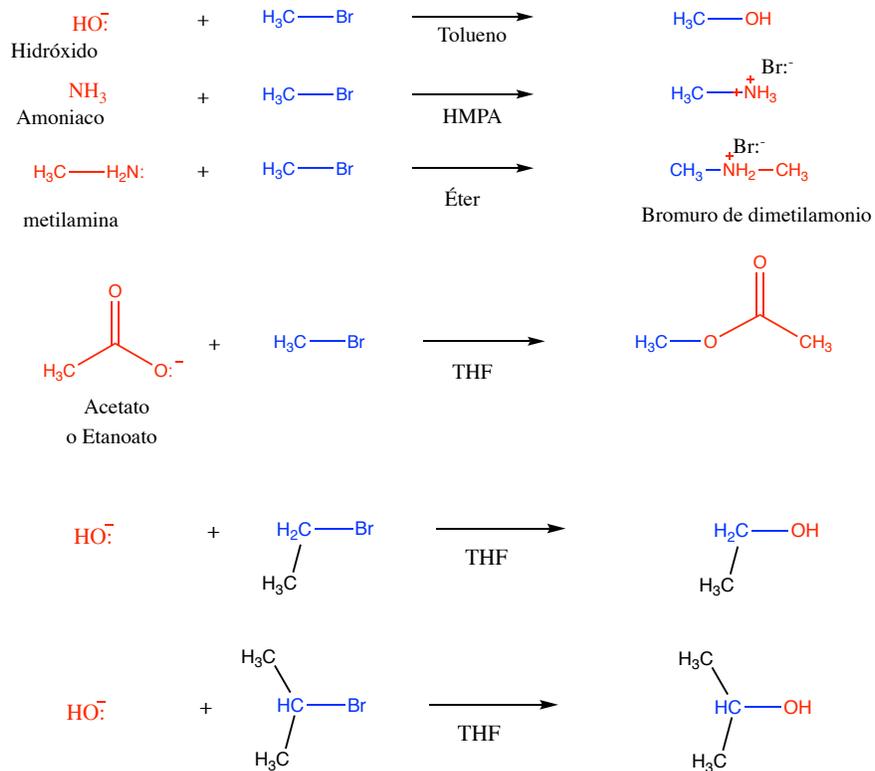
La base conjugada de un ácido débil es mejor nucleófilo que el ácido del cual proviene.

**Tabla 3.** Reacciones del bromometano con nucleófilos comunes

Nu: <sup>-</sup> + CH <sub>3</sub> Br → CH <sub>3</sub> Nu + Br <sup>-</sup>			
Nucleófilo		Producto	
Fórmula	Nombre	Fórmula	Nombre
H <sub>2</sub> O	Agua	CH <sub>3</sub> OH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Ion metilhidronio
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	Acetato	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>3</sub>	Acetato de metilo
NH <sub>3</sub>	Amoniacó	CH <sub>3</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	Ion metilamonio
Cl <sup>-</sup>	Cloruro	CH <sub>3</sub> Cl	Clorometano
-OH	Hidróxido	CH <sub>3</sub> OH	Metanol
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	Metóxido	CH <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	Éter dimetílico
I <sup>-</sup>	Yoduro	CH <sub>3</sub> I	Yodometano
<sup>-</sup> CN	Cianuro	CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
HS <sup>-</sup>	Hidrosulfuro	CH <sub>3</sub> SH	Metanotiol

*Ejemplos de reacciones de sustitución nucleofílica S<sub>N</sub>2 y diferentes nucleófilos:*

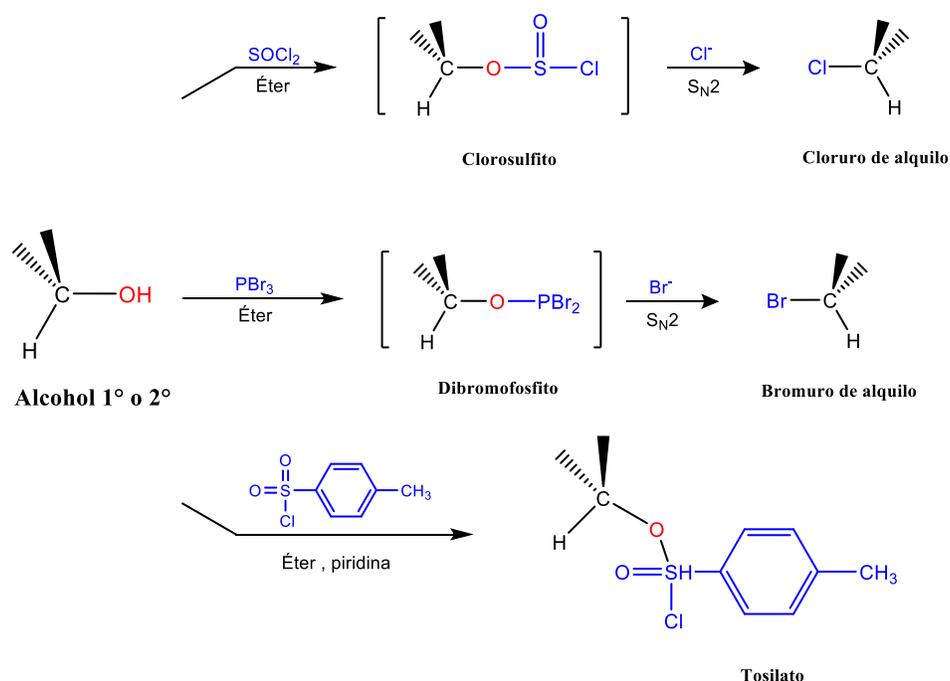




### El grupo saliente

Otra variable que puede afectar la reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  es la naturaleza del grupo desplazado por el nucleófilo entrante. Debido a que en casi todas las reacciones  $\text{S}_{\text{N}}2$  el grupo saliente es expulsado con una carga negativa, los mejores grupos salientes son aquellos que estabilizan la carga negativa en el estado de transición. A mayor grado de la estabilización de la carga por el grupo saliente, más baja es la energía del estado de transición y más rápida es la reacción. A mayor grado de la estabilización de la carga por el grupo saliente, más baja es la energía del estado de transición y más rápida es la reacción. Por lo tanto, las bases débiles como el  $\text{Cl}^-$ , el  $\text{Br}^-$  y el ion tosilato forman grupos salientes buenos, mientras que las bases fuertes como el  $\text{OH}^-$  y el  $\text{NH}_2^-$  forman grupos salientes malos.





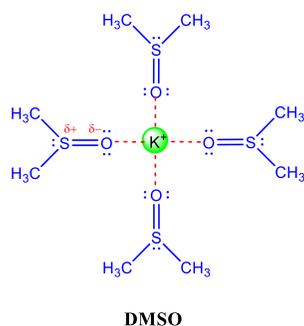
### El disolvente

La rapidez de las reacciones  $\text{S}_\text{N}2$  son afectadas fuertemente por el disolvente. *Los disolventes próticos*, aquellos que contienen un grupo  $-\text{OH}$  o uno  $-\text{NH}$ , por lo general son los peores para las reacciones  $\text{S}_\text{N}2$ , mientras que los *disolventes polares apróticos*, los cuales son polares pero no tienen un grupo  $-\text{OH}$  o uno  $-\text{NH}$ , son los mejores: dimetilsulfóxido **DMSO**, éter, hexano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano (**THF**),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dimetilformamida **DMF**, acetonitrilo  **$\text{CH}_3\text{CN}$** , hexametilfosforamida **HMPA**. Los disolventes polares apróticos **solventan los cationes metálicos** de los reactivos nucleofílicos y aumentan la solubilidad de las sales y la nucleofilia de los aniones.

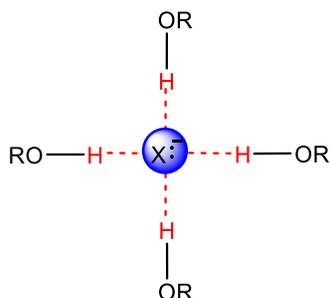


Disolvente	$\text{CH}_3\text{OH}$	$\text{H}_2\text{O}$	DMSO	DMF	$\text{CH}_3\text{CN}$	HMPA
Reactividad relativa	1	7	1300	2800	5000	200 000

Reactividad del disolvente



Los disolventes próticos, como el metanol, el etanol, las aminas, el agua, los tioles, etc., hacen lentas las reacciones  $S_N2$  por la **solvatación** de un nucleófilo reactivo. Las moléculas del disolvente forman enlaces por puente de hidrógeno con el nucleófilo y una “jaula” alrededor de él, por lo que se disminuye su energía y su reactividad.



**Un anión solvatado**  
(nucleofilicidad reducida debido al incremento de la estabilidad en el estado fundamental)

## Un resumen de las características de la reacción $S_N2$

Por lo tanto, los cuatro factores variables: la estructura del sustrato, la estructura del nucleófilo, las propiedades químicas del grupo saliente y las propiedades químicas del disolvente influyen en las reacciones  $S_N2$ , se resumen en los siguientes enunciados.

### Sustrato

El impedimento estérico aumenta la energía del estado de transición  $S_N2$ , aumenta  $\Delta G^\ddagger$  y disminuye la rapidez de la reacción. Como resultado, las reacciones  $S_N2$  son mejores para el metilo y los sustratos primarios; los sustratos secundarios reaccionan lentamente y los terciarios no reaccionan a través de un mecanismo  $S_N2$ .

## Nucleófilo

Los nucleófilos básicos cargados negativamente son menos estables y tienen una mayor energía en el estado fundamental que los neutros, por lo que se disminuye  $\Delta G^\ddagger$  y se incrementa la rapidez de la reacción  $S_N2$ .

## Grupo saliente

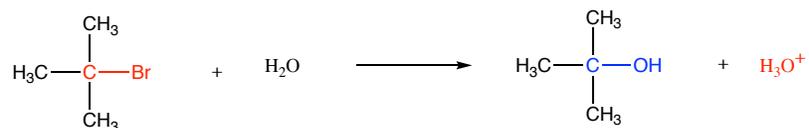
Los grupos salientes buenos (aniones más estables) disminuyen la energía en el estado de transición, al disminuir  $\Delta G^\ddagger$  e incrementar la rapidez de la reacción  $S_N2$ .

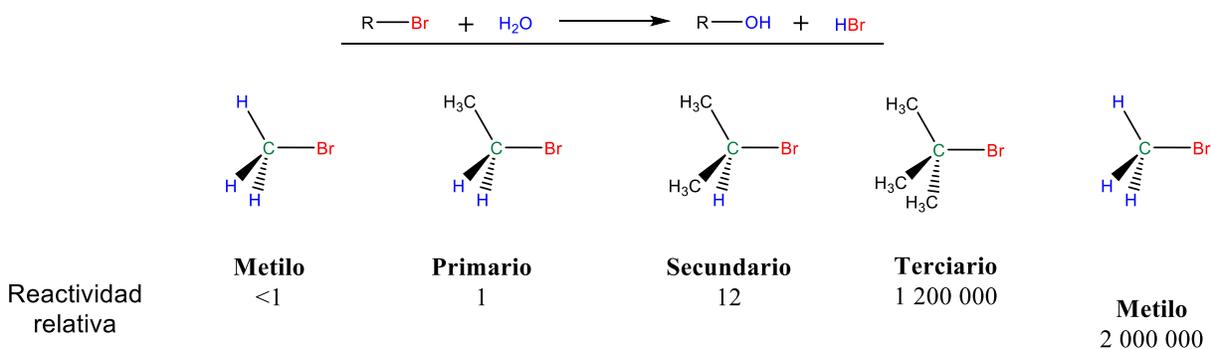
## Disolvente

Los disolventes próticos solvatan al nucleófilo, por lo que disminuyen la energía en el estado fundamental, al incrementar  $\Delta G^\ddagger$  y disminuir la rapidez de la reacción  $S_N2$ . Los disolventes polares apróticos rodean al catión acompañante pero no al anión nucleofílico, por lo que aumentan la energía en el estado fundamental del nucleófilo, al disminuir  $\Delta G^\ddagger$  e incrementar la rapidez de la reacción.

## La reacción $S_N1$

Como vimos, la reacción  $S_N2$  es mejor cuando se lleva a cabo con un sustrato no impedido y con un nucleófilo cargado negativamente en un disolvente polar aprótico, pero es pésima cuando se lleva a cabo con un sustrato impedido y con un nucleófilo neutro en un disolvente prótico. Por lo tanto, se podría esperar que la reacción de un sustrato terciario (impedido) con agua (neutro y prótico) esté entre las reacciones de sustitución más lentas. Sin embargo, es extraordinario pero lo opuesto es verdadero. La reacción del haluro terciario  $(CH_3)_3CBr$  con  $H_2O$  para dar el alcohol 2-metil-2-propanol es más de *un millón de veces* más rápida que la reacción correspondiente del  $CH_3Br$  para dar metanol.





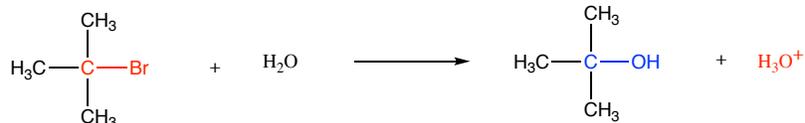
¿Qué sucede aquí? Obviamente está ocurriendo una reacción de sustitución nucleofílica, aunque el orden de reactividad parece ir hacia atrás. Estas reacciones no pueden suceder por el mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  que hemos discutido y, por lo tanto, debemos concluir que están ocurriendo por *un mecanismo de sustitución alternativo*. A este mecanismo alternativo se le llama **reacción  $\text{S}_{\text{N}}1$**  (*sustitución nucleofílica unimolecular*).

Al contrario de la reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  del  $\text{CH}_3\text{Br}$  con  $\text{OH}^-$ , la reacción  $\text{S}_{\text{N}}1$  del  $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$  con  $\text{H}_2\text{O}$  tiene una rapidez que depende únicamente de la concentración del haluro de alquilo y es independiente de la concentración del  $\text{H}_2\text{O}$ . En otras palabras, la reacción es un **proceso de primer orden**; la concentración del nucleófilo no aparece en la ecuación de rapidez.

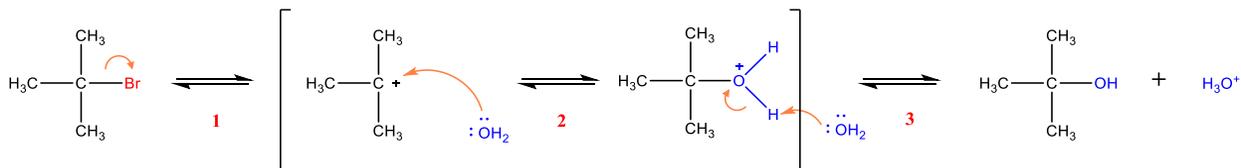
*Rapidez de la reacción = Rapidez de desaparición del haluro de alquilo*

$$r = k \times [\text{RX}]$$

Para explicar este resultado necesitamos aprender más acerca de las mediciones de la cinética. Varias reacciones orgánicas ocurren en muchos pasos, uno de los cuales por lo general es más lento que los otros. A este paso lento lo llamamos *etapa limitante de la rapidez*, o *etapa determinante de la rapidez*. Ninguna reacción puede proceder más rápido que su paso limitante de la rapidez, la cual actúa como un tipo de congestión vehicular o cuello de botella. En la reacción  $\text{S}_{\text{N}}1$  del  $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$  con  $\text{H}_2\text{O}$ , el hecho de que el nucleófilo no aparezca en la ecuación de rapidez de primer orden significa que el haluro de alquilo está involucrado en un paso limitante de la rapidez *unimolecular*; pero si el nucleófilo no está involucrado en el paso limitante de la rapidez, entonces debe estarlo en algún otro paso no limitante de la rapidez.



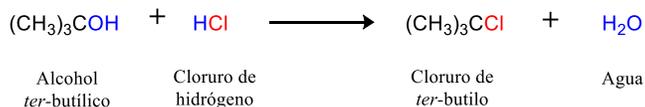
### Mecanismo de reacción



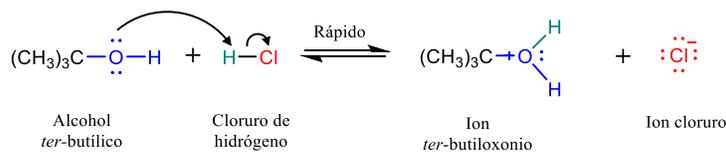
- 1. Paso limitante.** La disociación espontánea del bromuro de alquilo ocurre en un paso lento limitante de la rapidez para generar un carbocatión intermediario más un ion bromuro.
- 2. Paso rápido.** El carbocatión intermediario reacciona con el agua como un nucleófilo en un paso rápido para producir un alcohol protonado como producto.
- 3.** La pérdida de un protón del alcohol protonado intermediario da como producto el alcohol neutro.

### Ejemplo:

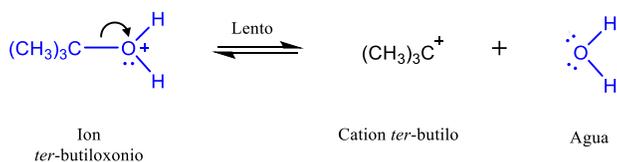
Reacción total:



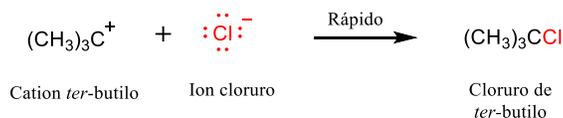
- 1. Protonación del alcohol *ter*-butílico para formar un ion alquiloxonio:**



- 2. Disociación del ion *ter*-butiloxonio para formar un carbocatión:**

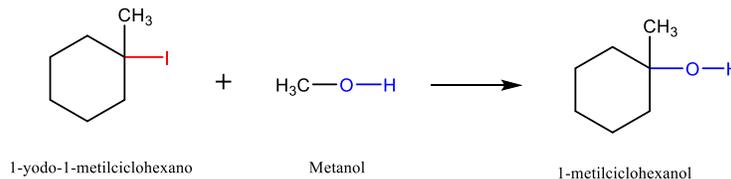


### 3. Captura del carbocatión por el ion cloruro:



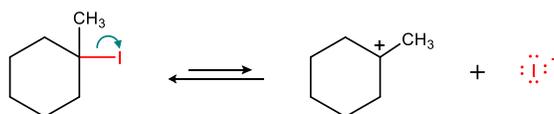
Como se acaba de ver, el paso determinante de la velocidad en la reacción del alcohol *ter*-butílico con cloruro de hidrógeno es la formación del carbocatión  $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$ . Evidencia convincente de una variedad de fuentes indica que los carbocationes pueden existir, pero son relativamente inestables. Cuando los carbocationes están implicados en reacciones químicas, como intermediarios reactivos, son formados despacio en un paso y consumidos con rapidez en el siguiente paso.

#### Ejemplo:

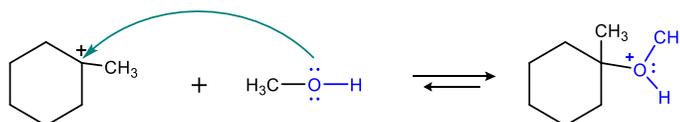


#### Mecanismo de reacción

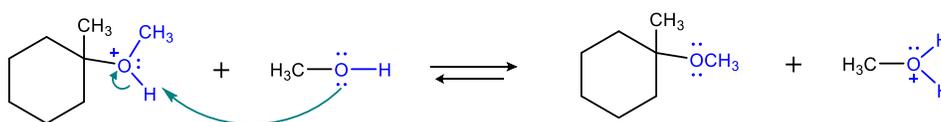
##### 1. Una ionización unimolecular genera un carbocatión



##### 2. Ataque nucleofílico por parte del disolvente (metanol)



##### 3. Deprotonación para formar el producto

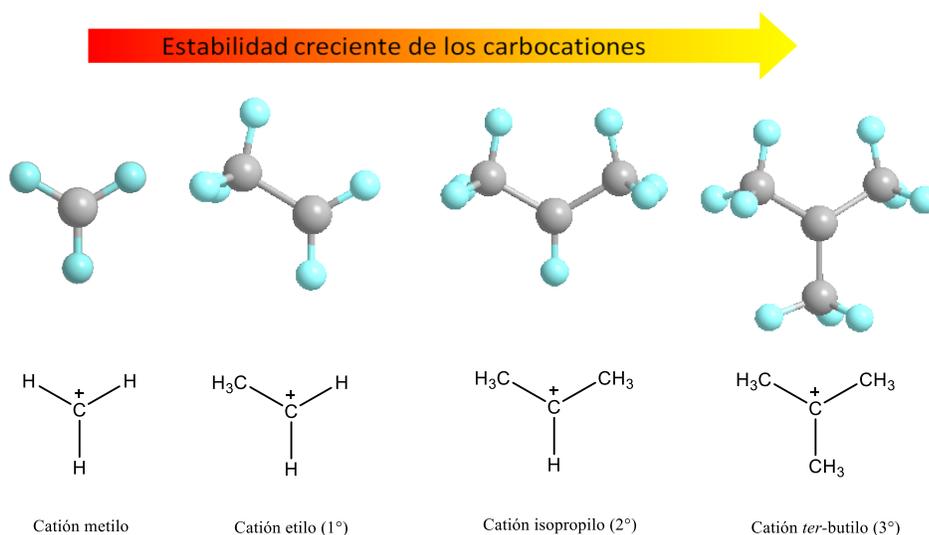


#### Estructura, enlaces y estabilidad de los carbocationes

A diferencia de lo que sucede en una reacción S<sub>N</sub>2, en la que cuando se desplaza el grupo saliente al mismo tiempo que se aproxima el nucleófilo entrante, ocurre una reacción S<sub>N</sub>1 por la pérdida

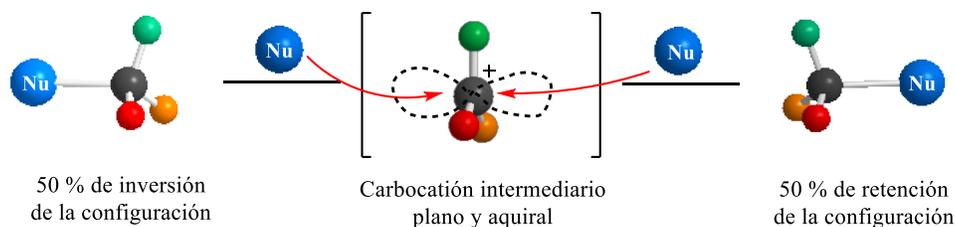
del grupo saliente *antes* de que se aproxime el nucleófilo. El 2-bromo-2-metilpropano se disocia espontáneamente a un carbocatión *ter*-butilo más Br<sup>-</sup> en un paso lento limitante de la rapidez, y el carbocatión intermediario es inmediatamente atrapado por el nucleófilo agua en un segundo paso más rápido. *El agua no es un reactivo en el paso en el que se mide la rapidez.*

Los carbocationes se clasifican con base en el grado de sustitución del carbono con carga positiva. La carga positiva está en un carbono primario en CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, en un carbono secundario en (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sup>+</sup> y en un carbono terciario en (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sup>+</sup>. El catión etilo es un carbocatión primario, el catión isopropilo es un carbocatión secundario y el catión *ter*-butilo es un carbocatión terciario.

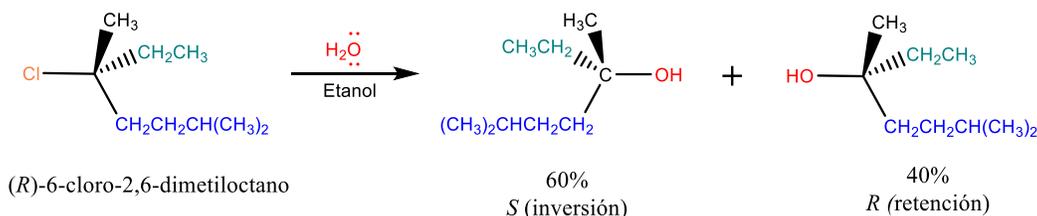


## Estereoquímica

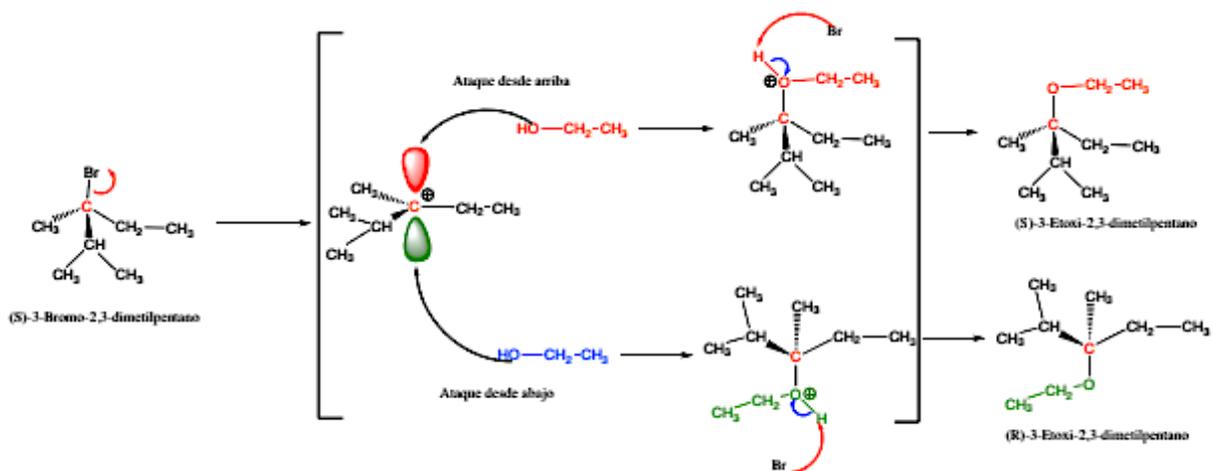
Debido a que una reacción S<sub>N</sub>1 ocurre a través de un carbocatión intermediario, su estereoquímica resultante es diferente a la de una reacción S<sub>N</sub>2. Los carbocationes, como hemos visto, son planos, tienen hibridación sp<sup>2</sup> y son aquirales; por lo tanto, si llevamos a cabo una reacción S<sub>N</sub>1 en un enantiómero de un reactivo quiral y lo pasamos a través de un carbocatión intermediario aquiral, el producto debe ser ópticamente inactivo. El carbocatión intermediario simétrico puede reaccionar con un nucleófilo igualmente bien desde cualquier lado, lo que conduce a una mezcla racémica 50:50 de enantiómeros:



La conclusión de que las reacciones  $S_N1$  en sustratos enantioméricamente puros deben dar productos racémicos es casi, pero no exactamente, lo que se encuentra. De hecho, pocos desplazamientos  $S_N1$  ocurren con una racemización completa. La mayor parte dan un menor exceso de inversión (0-20%). Por ejemplo, la reacción del (*R*)-6-cloro-2,6-dimetiloctano con  $H_2O$  da lugar a un alcohol como consecuencia de que está aproximadamente 80% racemizado y 20% invertido (80% *R,S* + 20% *S* es equivalente a 40% *R* + 60% *S*).

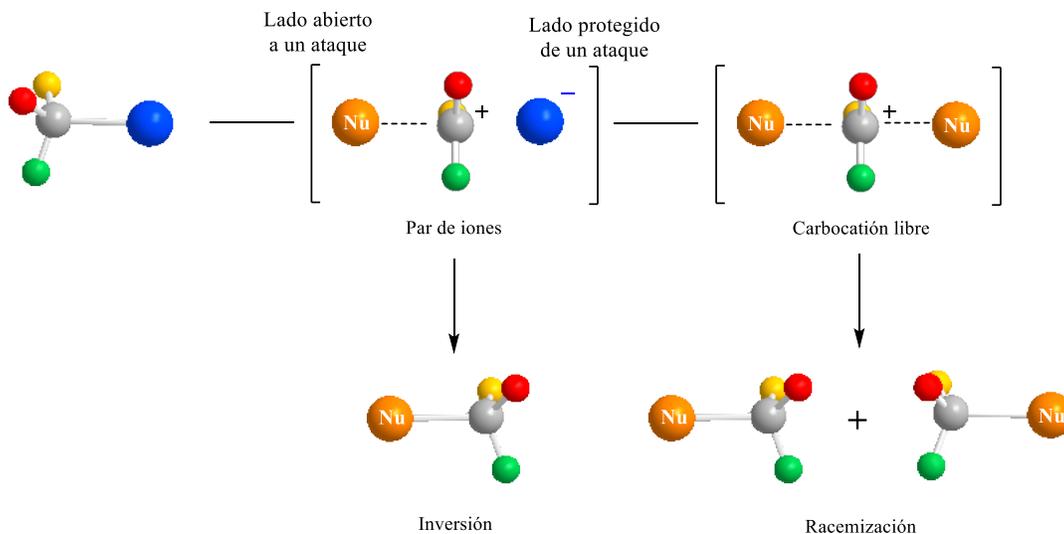


Otro ejemplo:



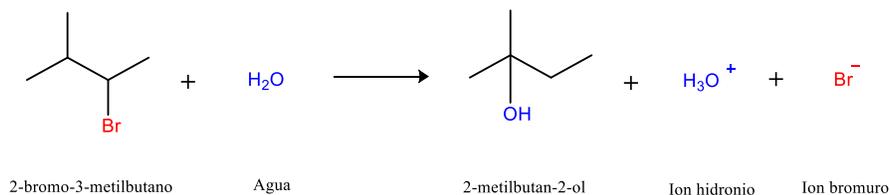
Esta falta de racemización completa en la mayor parte de las reacciones  $S_N1$  se debe al hecho de que están involucrados *pares iónicos*. De acuerdo con esta explicación, propuesta primero por Saul Winstein, la disociación del sustrato ocurre para dar una estructura en la cual los dos iones se mantienen débilmente asociados y en la que el carbocatión está protegido efectivamente de la

reacción en un lado por el anión saliente. Si una cierta cantidad de sustitución ocurre antes de que los dos iones se separen completamente, se observará una inversión neta de la configuración.



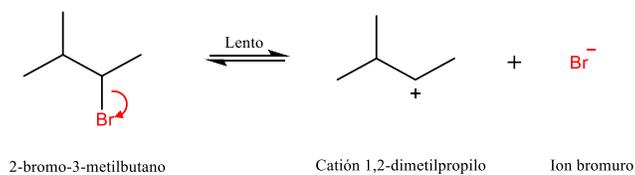
### Rearreglos de los carbocationes en las reacciones S<sub>N</sub>1

Evidencia adicional para la formación de carbocationes intermedios en ciertas sustituciones nucleofílicas proviene de la observación de rearrarglos de la clase asociada, por lo general con esas especies. Por ejemplo, la hidrólisis del bromuro de alquilo secundario 2-bromo-3-metil-butano produce el alcohol terciario rearrarglado 2-metil-2-butanol como el único producto de sustitución.

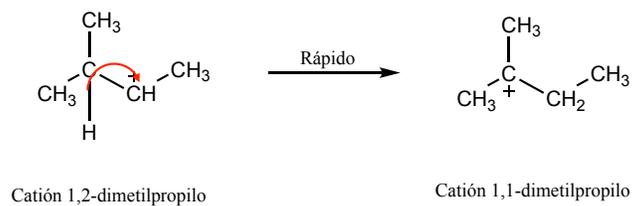


### Mecanismo de reacción

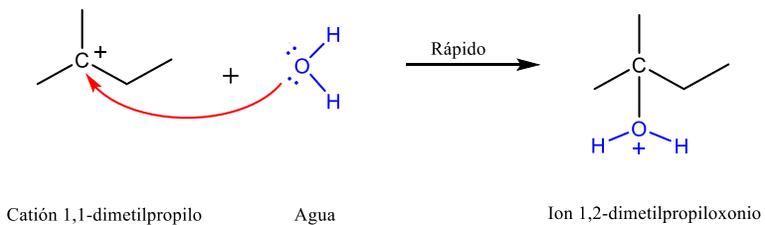
1. Salida del bromo da lugar a la formación de un carbocatión secundario:



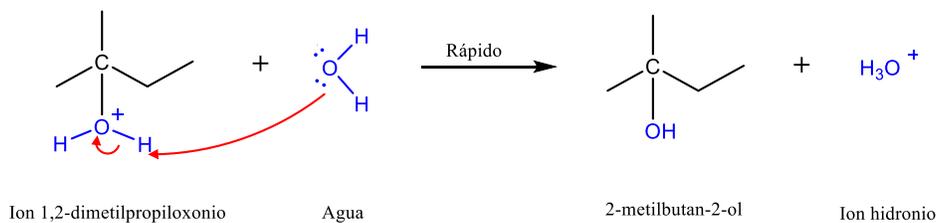
2. El carbocat3n formado es secundario; se rearregla por un desplazamiento de hidruo para formar un carbocat3n terciario m3s estable.



3. El carbocat3n terciario es atacado por el agua, que se comporta como un nucle3filo.

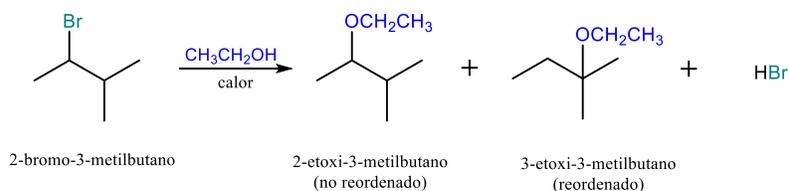


4. La transferencia de un prot3n del ion alquiloxonio al agua completa el proceso.



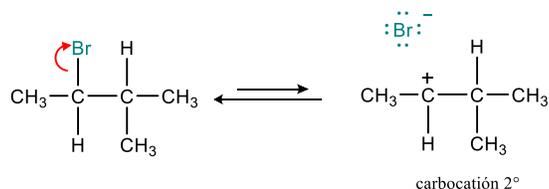
*Ejemplos:*

**I.**

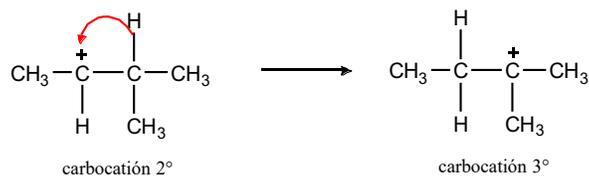


### Mecanismo de reacción

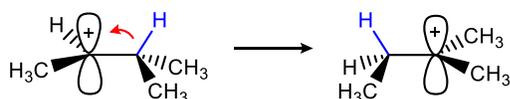
1. Una ionización unimolecular genera un carbocatión.



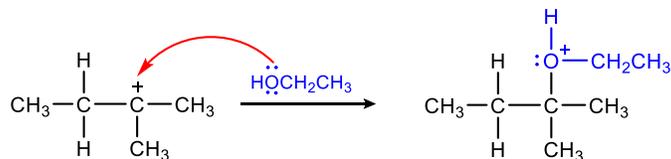
2. Un desplazamiento de hidruro forma un carbocatión más estable.



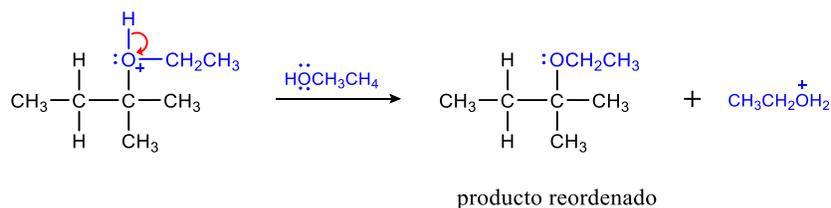
Este reordenamiento involucra el movimiento de un átomo de hidrógeno con su par de electrones de enlace sobre el orbital *p* vacío del carbocatión. El reordenamiento luce de este modo en tres dimensiones:



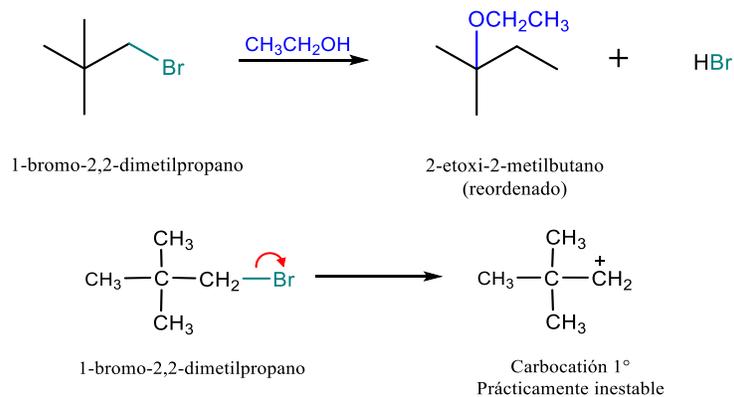
3. El disolvente (un nucleófilo débil) ataca al carbocatión reordenado.



4. La desprotonación genera el producto reordenado.

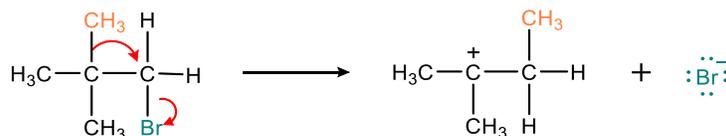


## II.

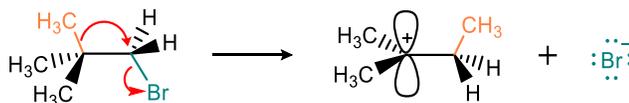


### Mecanismo de reacción

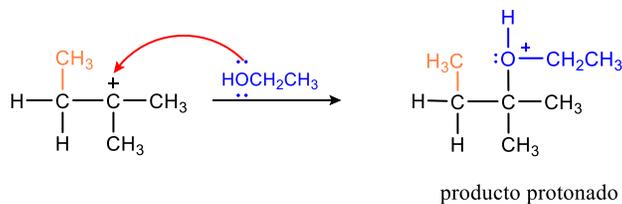
1. La ionización ocurre con un desplazamiento de metilo (junto con su par de electrones)



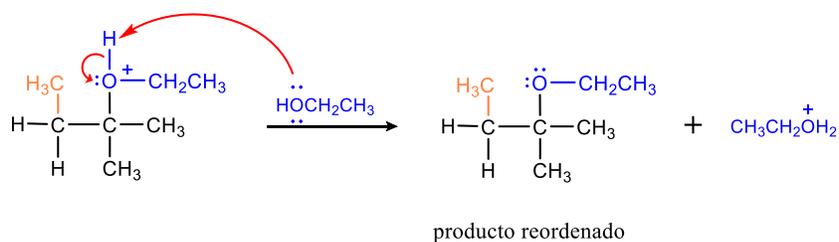
En tres dimensiones:



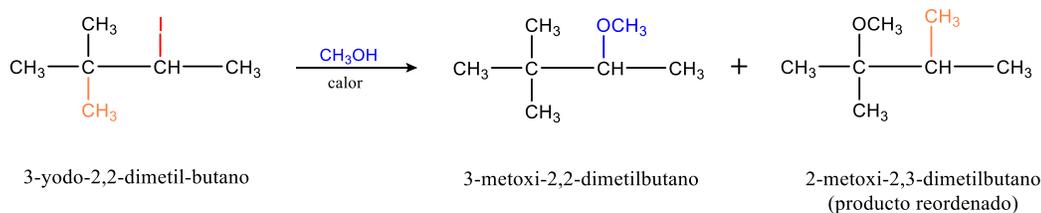
2. El ataque del etanol genera una versión protonada del producto reordenado.



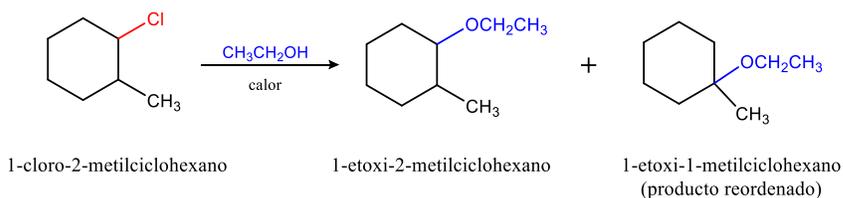
3. La desprotonación del producto reordenado.



### III.



### IV.



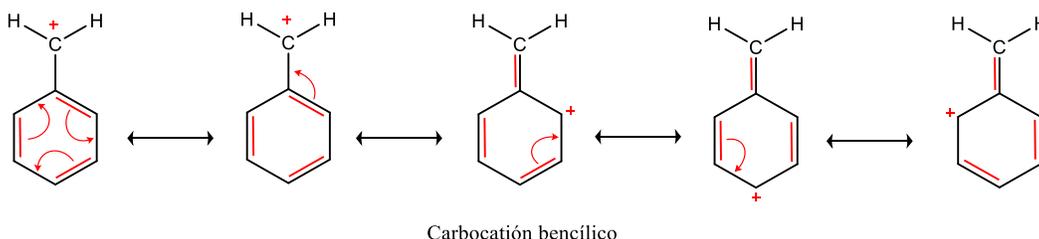
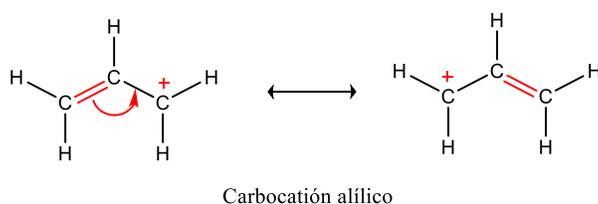
## Características de la reacción S<sub>N</sub>1

Así como la reacción S<sub>N</sub>2 tiene una fuerte influencia por la estructura del sustrato, por el grupo saliente, el nucleófilo y el disolvente, la reacción S<sub>N</sub>1 también tiene una influencia similar. Los factores que disminuyen  $\Delta G^\ddagger$ , ya sea al disminuir el nivel de energía del estado de transición o al aumentar el nivel de energía en el estado fundamental, favorecen reacciones S<sub>N</sub>1 más rápidas. Por el contrario, los factores que incrementan  $\Delta G^\ddagger$ , ya sea cuando se incrementa el nivel de energía en el estado de transición o se disminuye el nivel de energía del reactivo, hacen lenta la reacción S<sub>N</sub>1.

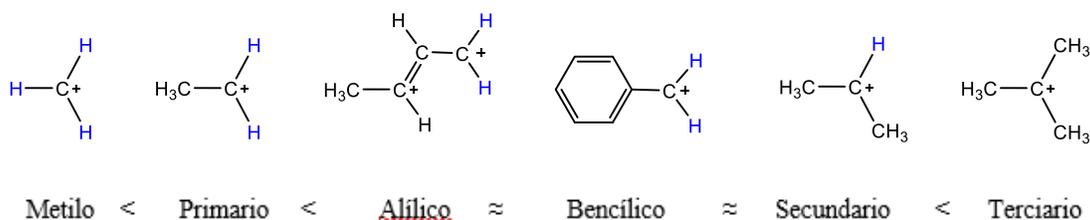
### *El sustrato*

Puesto que el paso limitante de la rapidez en una reacción S<sub>N</sub>1 es la disociación unimolecular espontánea del sustrato para producir un carbocatión, la reacción es favorecida siempre que se forme un carbocatión intermediario estabilizado y cuanto más estable es el carbocatión intermediario más rápida es la reacción S<sub>N</sub>1.

Antes mencionamos que el orden de estabilidad de los carbocationes de alquilo es  $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{CH}_3^+$ . A esta lista debemos agregar los cationes alilo y bencilo estabilizados por resonancia. Al igual que los *radicales* alílicos son inusualmente estables debido a que el electrón sin aparear puede deslocalizarse sobre un sistema extendido de orbitales *p*, los *carbocationes* alílicos y bencílicos son inusualmente estables. La palabra **bencílico** significa “al lado de un anillo aromático”. Así, el catión alilo tiene dos formas resonantes. En una forma el enlace doble está a la “izquierda”; en la otra forma está a la “derecha”. Un catión bencílico tiene cinco formas resonantes, las cuales hacen contribuciones sustanciales al híbrido de resonancia general.

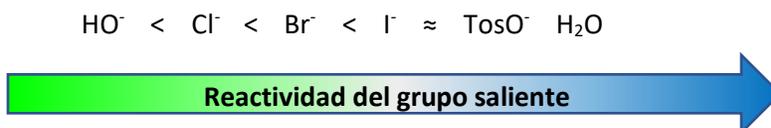


Debido a la estabilización por resonancia, un carbocatión alílico o bencílico *primario* es casi igual de estable que un carbocatión alquilo *secundario*, y un carbocatión alílico o bencílico *secundario* es casi igual de estable que un carbocatión alquilo *terciario*. Este orden de estabilidad de los carbocationes es el mismo que el orden de reactividad  $S_N1$  para los haluros de alquilo y los tosilatos.



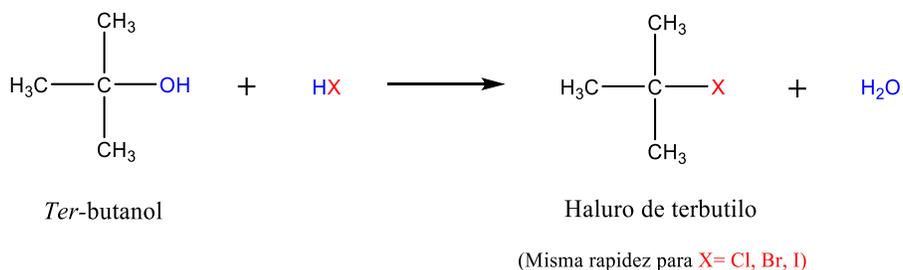
### El grupo saliente

Durante la explicación de la reactividad  $S_N2$  afirmamos que los mejores grupos salientes son aquellos que son más estables, esto es, las bases conjugadas de ácidos fuertes. Se encuentra un orden de reactividad idéntico para la reacción  $S_N1$  debido a que el grupo saliente está involucrado directamente en el paso limitante de la rapidez; por lo tanto, el orden de reactividad  $S_N1$  es:



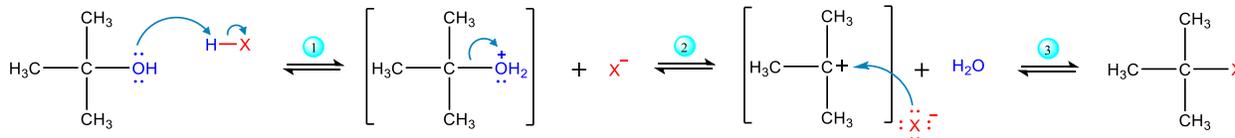
### El nucleófilo

La naturaleza del nucleófilo no afecta a una reacción  $S_N1$ . Debido a que la reacción  $S_N1$  ocurre a través de un paso limitante de rapidez en el cual no toma parte el nucleófilo adicionado, el nucleófilo no puede afectar la rapidez de la reacción. Por ejemplo, la reacción del 2-metil-2-propanol con HX ocurre a la misma rapidez, independientemente de si X es Cl, Br o I. Además, los nucleófilos neutros son igual de efectivos que los cargados negativamente, por lo que las reacciones  $S_N1$  ocurren con frecuencia bajo condiciones neutras o ácidas.



### Mecanismo de reacción

1. Primero el grupo  $-\text{OH}$  se protona por el HX
2. La disociación espontánea del alcohol protonado ocurre en un paso lento limitante de la rapidez para producir un carbocatión intermediario más agua
3. El carbocatión reacciona con el ion halogenuro en un paso rápido para formar el producto neutro de la sustitución

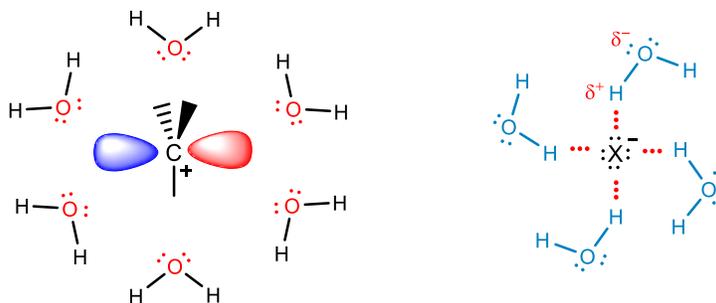


### El disolvente

¿Qué hay acerca del disolvente? Los disolventes tienen un gran efecto en las reacciones  $S_N1$ . Los efectos del disolvente en la reacción  $S_N1$  se deben en gran medida a la estabilización o la desestabilización del *estado de transición*.

El postulado de Hammond sostiene que cualquier factor que estabiliza al carbocatión intermediario debe incrementar la rapidez de una reacción  $S_N1$ . Durante la solvatación de un carbocatión la interacción del ion con las moléculas del solvente tiene ese efecto.

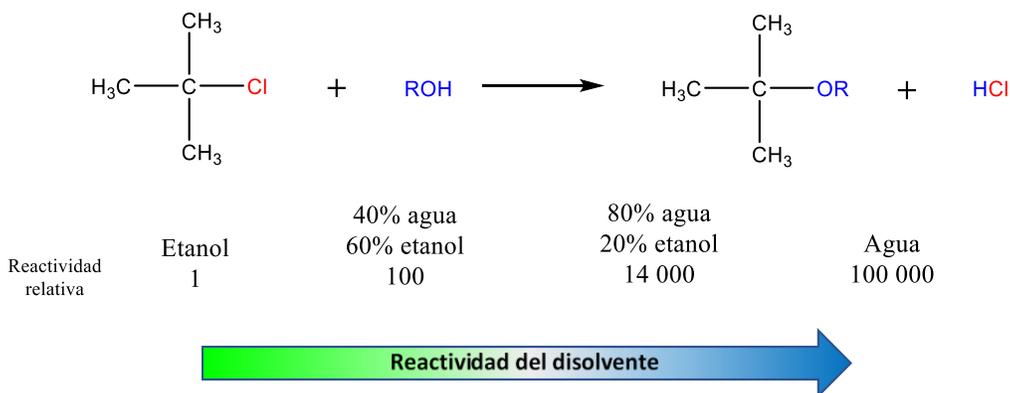
Las moléculas del disolvente se orientan alrededor del carbocatión, por lo que los extremos de los dipolos del disolvente ricos en electrones encaran la carga positiva y, por lo tanto, se disminuye la energía del ion y se favorece su formación. Vea la solvatación de un carbocatión por agua:



Los átomos de oxígeno ricos en electrones de las moléculas del disolvente se orientan alrededor de los carbocationes cargados positivamente y, por lo tanto, los estabiliza. Además, los disolventes polares para  $S_N1$  deben ser próticos para solvatar los aniones de los reactivos mediante la formación puentes de hidrógeno.

Las propiedades de un disolvente que contribuyen a su habilidad para estabilizar iones a través de la solvatación están relacionadas con la polaridad del disolvente. Las reacciones  $S_N1$  ocurren mucho más rápidamente en disolventes fuertemente polares próticos, como el agua y el metanol, que en disolventes menos polares, como el éter y el cloroformo. Por ejemplo, en la reacción del 2-

cloro-2-metil-propano se observa un incremento en la rapidez de 100 000 al ir del etanol (menos polar) al agua (más polar). Los incrementos de la rapidez al ir de disolventes de hidrocarburo a agua son tan grandes que no pueden medirse con precisión.



## Características de la reacción S<sub>N</sub>1: un resumen

### Sustrato

Los mejores sustratos producen los carbocationes más estables. Como resultado, las reacciones S<sub>N</sub>1 son mejores para haluros terciarios, alílicos y bencílicos.

### Grupo saliente

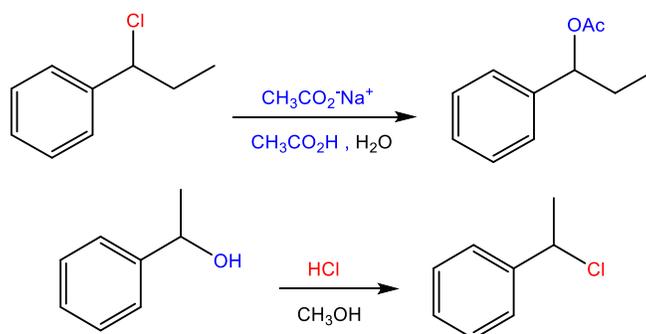
Los buenos grupos salientes incrementan la rapidez al disminuir el nivel de energía del estado de transición para la formación del carbocatión.

### Nucleófilo

El nucleófilo debe ser no básico para prevenir una eliminación competitiva del HX. Aparte de eso no afecta la rapidez de la reacción; los nucleófilos neutros funcionan bien.

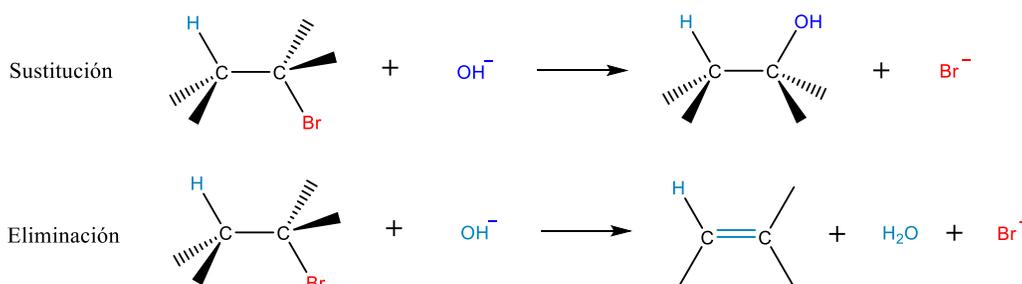
### Disolvente

Los disolventes polares próticos estabilizan el carbocatión intermediario por solvatación, por lo que incrementan la rapidez de la reacción.



### Reacciones de eliminación de los haluros de alquilo: regla de Zaitsev

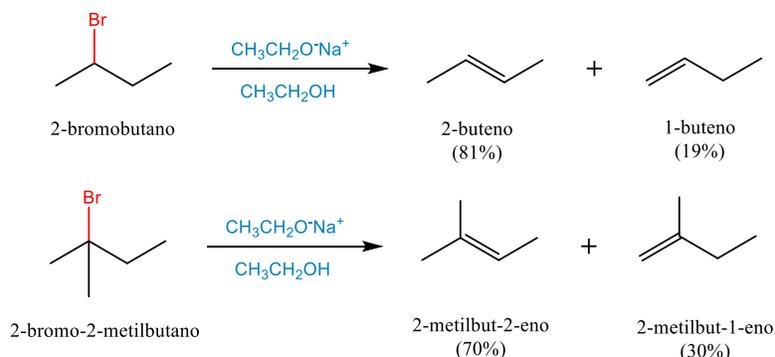
Al principio de este apartado afirmamos que pueden ocurrir dos tipos de reacciones cuando un nucleófilo/base de Lewis reacciona con un haluro de alquilo. El nucleófilo puede sustituir al haluro por la reacción en el carbono- $\alpha$ , o bien causar la eliminación del HX por la reacción en un hidrógeno- $\beta$  vecino:



Las reacciones de eliminación son más complejas que las reacciones de sustitución, por varias razones. Por ejemplo, existe el problema de la regioquímica. ¿Qué productos resultan por la pérdida del HX de un haluro asimétrico? De hecho, casi siempre las reacciones de eliminación dan mezclas de alquenos como producto y es usual que lo mejor que podemos hacer es predecir cuál será el producto principal.

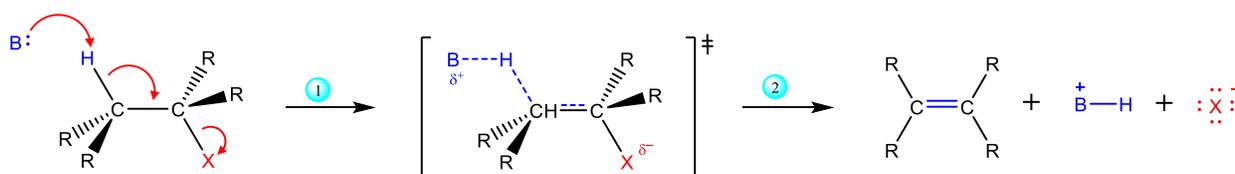
De acuerdo con la **regla de Zaitsev**, formulada en 1875 por el químico ruso Alexander Zaitsev, las reacciones de eliminación inducida por bases generalmente (aunque no siempre) dan como producto el alqueno más estable, es decir, el alqueno con más sustituyentes alquilo en los carbonos del enlace doble. Por ejemplo, en los siguientes dos casos el producto que predomina es el alqueno más sustituido.

Regla de Zaitsev. En la eliminación del HX de un haluro de alquilo predomina como producto el alqueno más sustituido:



## La reacción E2

La **reacción E2** (para eliminación bimolecular) ocurre cuando un haluro de alquilo se trata con una base fuerte, como el ion hidróxido o el ion alcóxido ( $\text{RO}^\ominus$ ). Es el mecanismo más común que ocurre para una eliminación y puede formularse como se muestra a continuación:



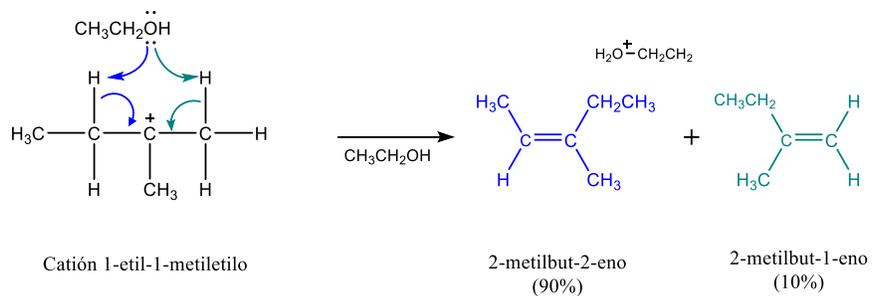
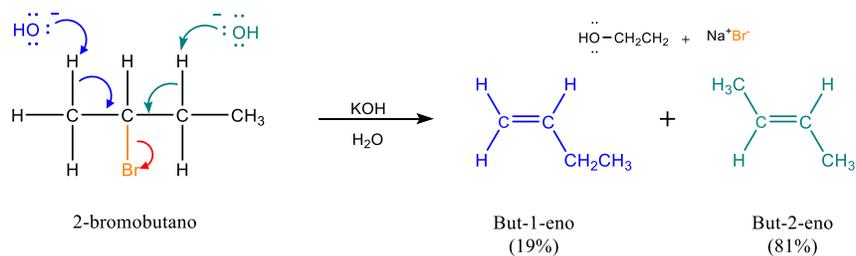
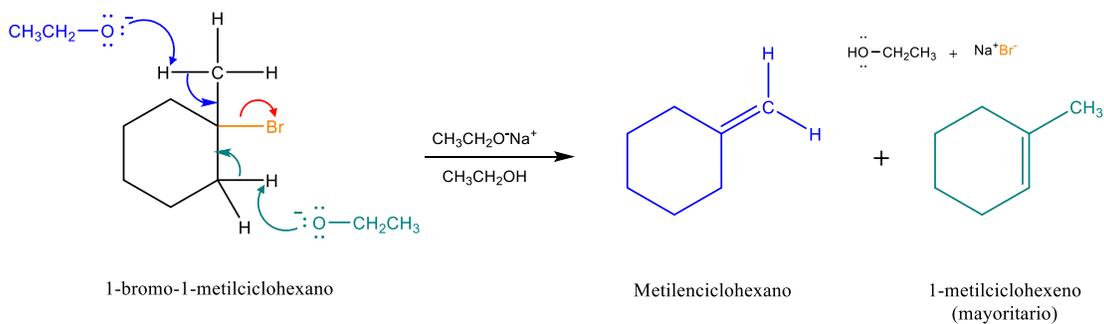
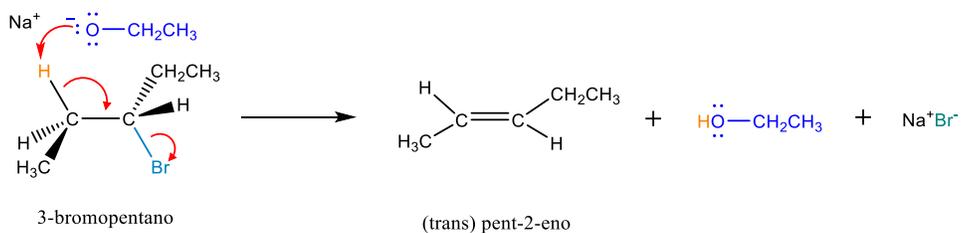
1. La base ( $\text{B}:$ ) ataca al hidrógeno- $\beta$  vecino y empieza a eliminar el  $\text{H}^\oplus$ , al mismo tiempo que el enlace doble del alqueno comienza a formarse y el anión  $\text{X}^\ominus$  empieza a salir.
2. Se produce el alqueno neutro cuando se rompe por completo el enlace  $\text{C}_\beta\text{-H}$  y el grupo  $\text{X}^\ominus$  ha salido con el par de electrones del enlace  $\text{C}_\alpha\text{-X}$ .

Al igual que la reacción  $\text{S}_\text{N}2$ , la reacción E2 ocurre en un solo paso sin intermediarios. A medida que la base comienza a abstraer el  $\text{H}^\oplus$  del átomo de carbono- $\beta$ , el enlace  $\text{C}_\beta\text{-H}$  comienza a romperse, empieza a formarse un doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  y el grupo saliente  $\text{X}^\ominus$  se separa, llevándose consigo un par de electrones del enlace  $\text{C}_\alpha\text{-X}$ . Entre las evidencias que soportan este mecanismo es que las reacciones E2 muestran una cinética de segundo orden y sigue la ley de rapidez:

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

Esto es, tanto la base como el haluro de alquilo toman parte en el paso determinante de la rapidez.

*Ejemplos de eliminación E2:*

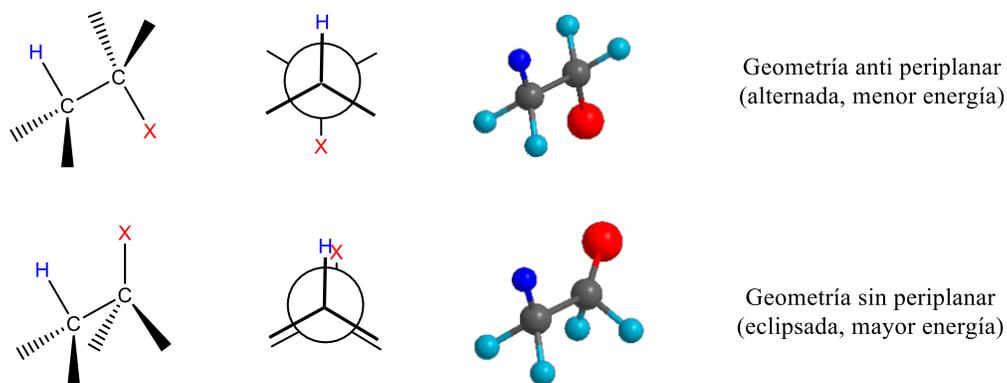


## Estereoquímica de la reacción E2

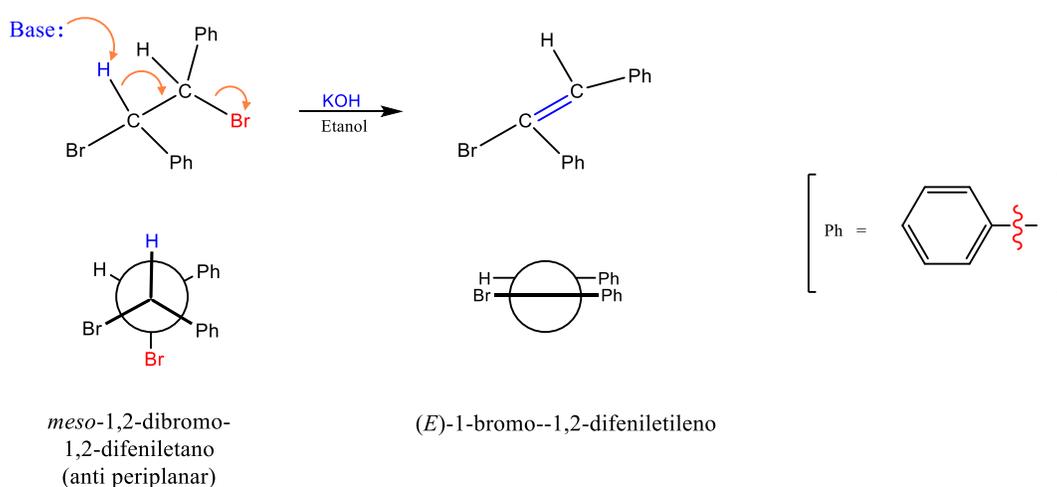
Al igual que la reacción  $S_N2$ , la E2 sigue un mecanismo concertado: la ruptura y la formación de enlaces ocurre al mismo tiempo, y la formación parcial de enlaces nuevos disminuye la energía del estado de transición. Los mecanismos concertados requieren arreglos geométricos específicos para que los orbitales de los enlaces que se están rompiendo puedan traslaparse con aquellos que se están formando y de ese modo los electrones puedan fluir sin problema de un enlace a otro. El arreglo geométrico que necesita la reacción  $S_N2$  es la de ataque por la parte posterior, mientras que la reacción E2 necesita un arreglo coplanar de los orbitales.

La eliminación E2 necesita la formación parcial de un nuevo enlace  $\pi$  en el estado de transición, con sus orbitales paralelos  $p$ . Los electrones que una vez formaron el enlace  $C_\beta-H$  deberían comenzar a superponerse con el orbital que dejó vacante el grupo saliente  $X^\ominus$ . La formación de un nuevo enlace  $\pi$  implica que dos orbitales  $sp^3$  deben ser paralelos y el traslape  $p$  sea posible cuando el hidrógeno y el halógeno salgan, y los orbitales vuelvan a hibridarse como los orbitales  $p$  del nuevo enlace  $\pi$ .

Todavía una tercera pieza de la evidencia mecanística involucra la estereoquímica de las eliminaciones E2. Como demuestra un gran número de experimentos, las reacciones E2 ocurren con geometría *periplanar*, lo que significa que los cuatro átomos que reaccionan, el hidrógeno, los dos carbonos y el grupo saliente, están en el mismo plano. Son posibles dos geometrías: la **sin periplanar**, en la cual el H y el X están en el mismo lado de la molécula, y la **anti periplanar**, en la cual el H y el X están en lados opuestos de la molécula. De las dos, la geometría anti periplanar está favorecida energéticamente debido a que permite que los sustituyentes en los dos carbonos adopten una relación alternada, mientras que la geometría sin periplanar requiere que los sustituyentes estén eclipsados.



*Ejemplos:*

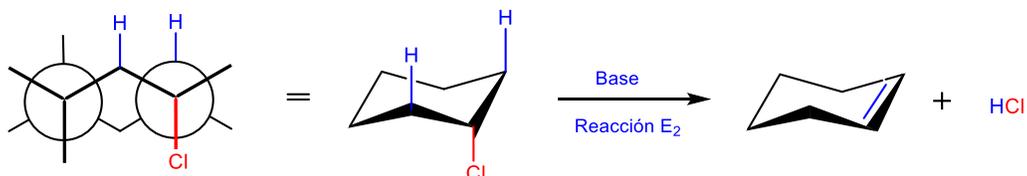


## La reacción E2 y la conformación del ciclohexano

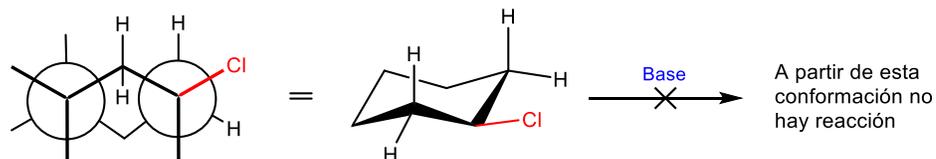
La geometría anti-periplanar para las reacciones E2 es particularmente importante en los anillos de ciclohexano, donde la geometría de silla fuerza una relación rígida entre los sustituyentes en los átomos de carbonos vecinos. Como señaló Derek Barton en un artículo histórico de 1950, la mayor parte de la reactividad química de los ciclohexanos sustituidos está controlada por su conformación. Para entender lo anterior, observemos la deshidrohalogenación E2 de los clorociclohexanos.

El requerimiento anti periplanar para las reacciones E2 anula la regla de Zaitsev, y puede cumplirse en los ciclohexanos sólo si el hidrógeno y el grupo saliente son diaxiales trans. Si el grupo saliente o el hidrógeno son ecuatoriales, no puede ocurrir la eliminación E2.

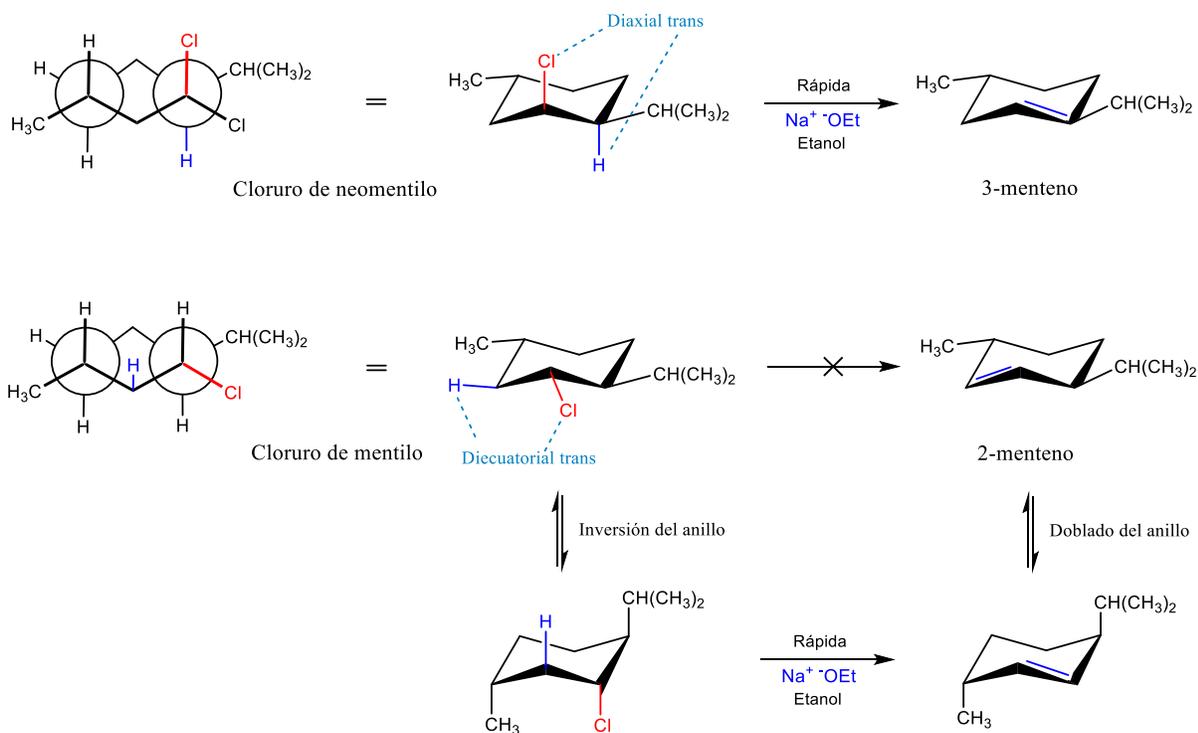
**Cloro axial: H y Cl son anti periplanares**



**Cloro ecuatorial: H y Cl no son anti periplanares**

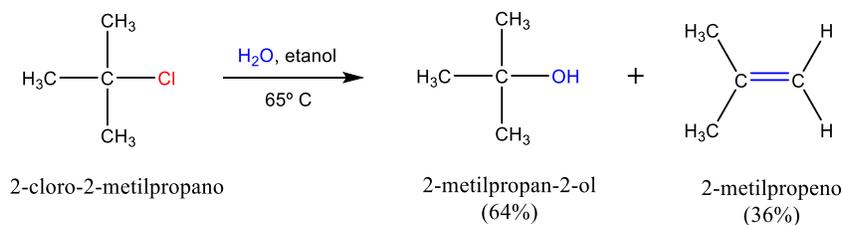


La eliminación del HCl de los cloruros mentilo y neomentilo isoméricos que se muestran en la siguiente figura es una buena ilustración de este requerimiento diaxial *trans*. El cloruro de neomentilo experimenta la eliminación del HCl en la reacción con el ion etóxido 200 veces más rápido que el cloruro de mentilo. Además, el cloruro de neomentilo produce 3-menteno como el alqueno principal, mientras que el cloruro de mentilo produce 2-menteno.

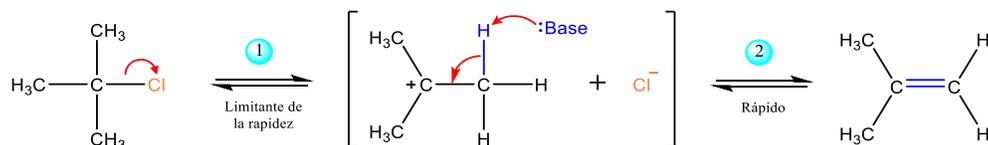


## La reacción E1

Al igual que la reacción E2 es análoga a la reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$ , la reacción  $\text{S}_{\text{N}}1$  tiene una analogía cercana llamada **reacción E1** (para *eliminación unimolecular*). La reacción E1 puede formularse como se muestra en la siguiente figura para la eliminación de HCl del 2-cloro-2-metilpropano:



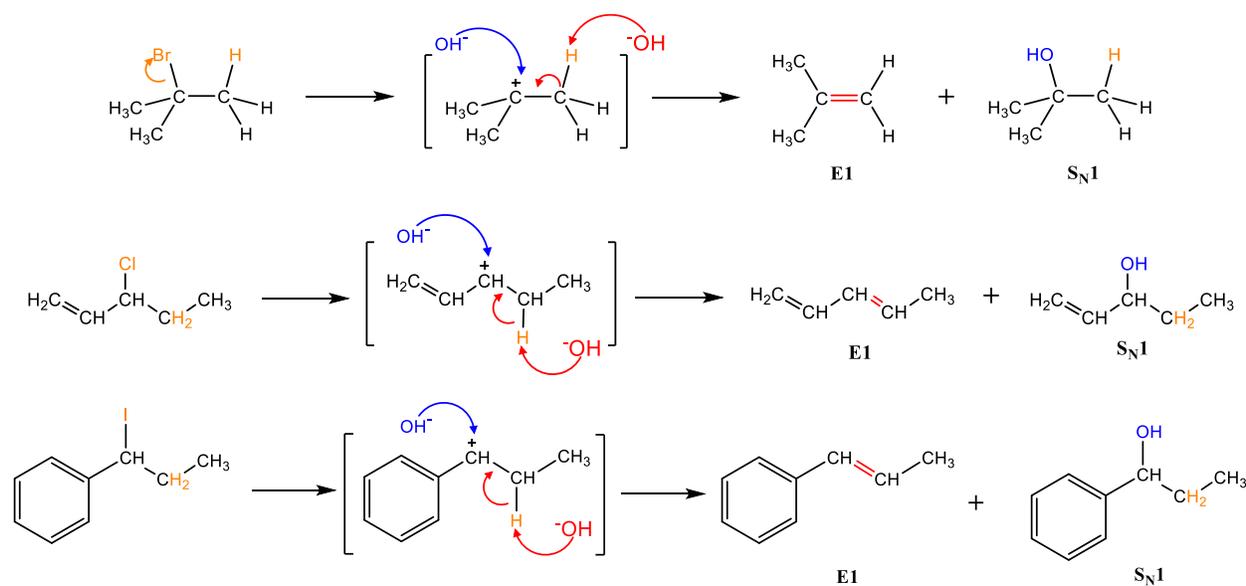
### Mecanismo de reacción:



1. La disociación espontánea del cloruro de alquilo terciario produce un carbocatión intermediario en un paso lento limitante de la rapidez.
2. La pérdida de un H<sup>⊕</sup> vecino en un paso rápido produce un alqueno neutro como producto.  
El par de electrones del enlace C–H va a formar el enlace π del alqueno.

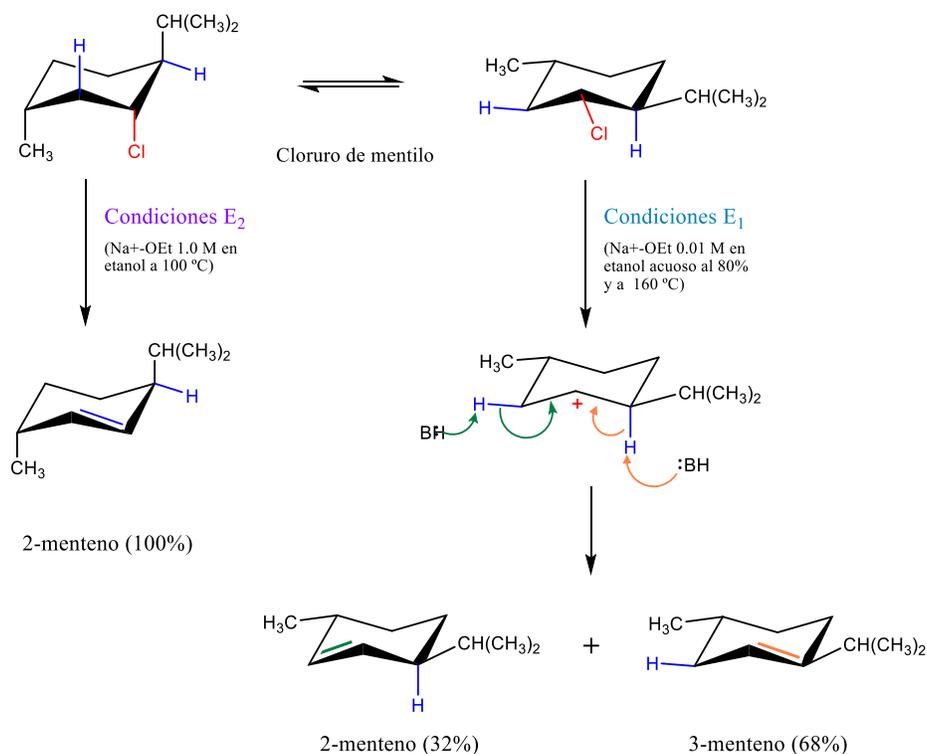
Las eliminaciones E1 comienzan con la misma disociación unimolecular vista en la reacción S<sub>N</sub>1, pero a la disociación le sigue la pérdida del H<sup>⊕</sup> del carbono adyacente en lugar de una sustitución adición de nucleófilo. De hecho, las reacciones E1 y S<sub>N</sub>1 normalmente transcurren juntas siempre que un haluro de alquilo se trata en un disolvente polar prótico con un nucleófilo ligeramente básico. Por lo tanto, los mejores sustratos E1 también son los mejores sustratos S<sub>N</sub>1 y por lo regular se obtienen las mezclas de productos de sustitución y eliminación. Por ejemplo, cuando el 2-cloro-2-metilpropano se calienta a 65 °C en etanol acuoso al 80%, resulta en una mezcla 64:36 del 2-metil-2-propanol (S<sub>N</sub>1) y del 2-metilpropeno (E1).

### Ejemplos de reacciones E1:



Se ha obtenido mucha evidencia que soporta al mecanismo E1. Por ejemplo, la reacción E1 muestra una cinética de primer orden, consistente con un proceso de disociación espontánea limitante de la rapidez. Sin embargo, la reacción E1 no muestra un efecto de isótopo de deuterio porque la escisión del enlace C-H (o C-D) ocurre *después* del paso limitante de la velocidad. Por lo tanto, no podemos medir la diferencia de velocidad entre sustratos deuterados y no deuterados.

Una pieza final de evidencia involucra la estereoquímica de la eliminación. Al contrario de la reacción E2, donde se requiere una geometría anti periplanar, no hay requerimiento geométrico en una reacción E1 debido a que el haluro y el hidrógeno se pierden en pasos separados; por lo tanto, podemos esperar obtener el producto más estable (regla de Zaitsev) a partir de la reacción E1, lo cual es exactamente lo que encontramos. Para regresar a un ejemplo familiar, el cloruro de mentilo pierde el HCl bajo condiciones E1 en un disolvente polar para dar una mezcla de alquenos en la que predomina el producto de Zaitsev, 3-menteno.

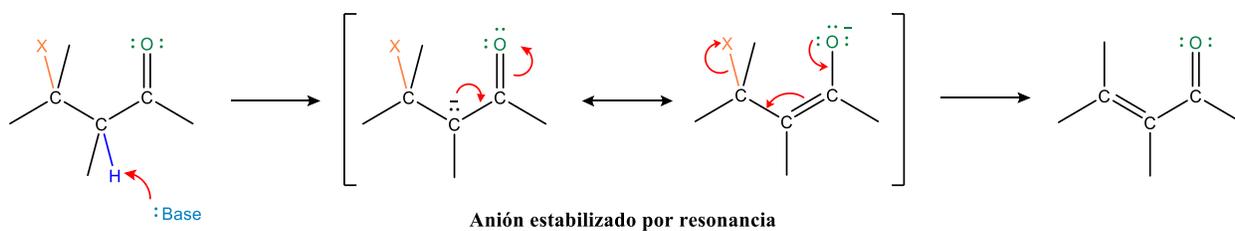


### La reacción E1Bc (eliminación de una base conjugada)

Al contrario de la reacción E1, la cual involucra un carbocatión como intermediario, la **reacción E1Bc** ocurre a través de un *carbanión* como intermediario. La abstracción inducida por bases de

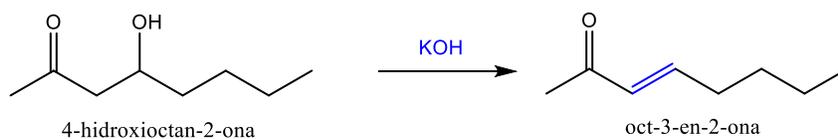
un protón en un paso lento determinante de la rapidez da un anión, el cual expulsa un grupo saliente en el carbono adyacente. La reacción es especialmente común en sustratos con un grupo saliente malo, como  $^{\ominus}\text{OH}$ , que se encuentra en el átomo de carbono  $\beta\text{-C}$  en relación con el grupo carbonilo,  $\text{HO-C}_{\beta}\text{-C}_{\alpha}\text{H-C=O}$ .

Un grupo saliente malo desfavorece los mecanismos alternos E1 y E2 y el grupo carbonilo en compuestos como  $\text{HO-C}_{\beta}\text{-C}_{\alpha}\text{H-C=O}$  hace al átomo de hidrógeno en el grupo  $\text{-C}_{\alpha}\text{H-}$  inusualmente ácido debido a la estabilización por resonancia de un carboanión intermediario.

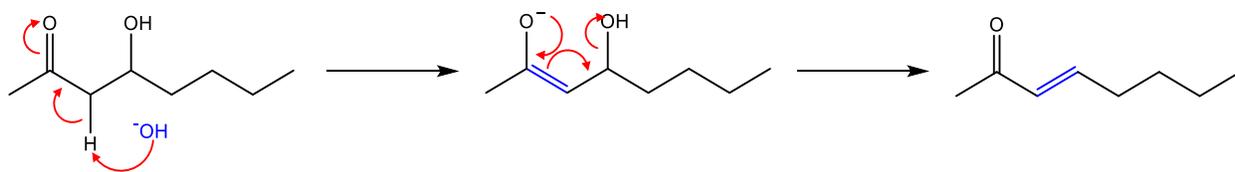


*Ejemplos:*

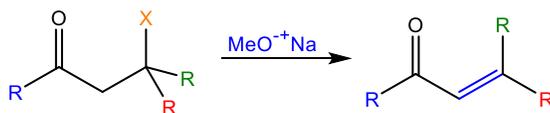
1.



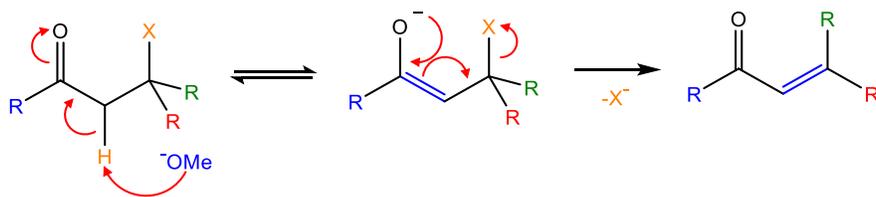
*Mecanismo:*



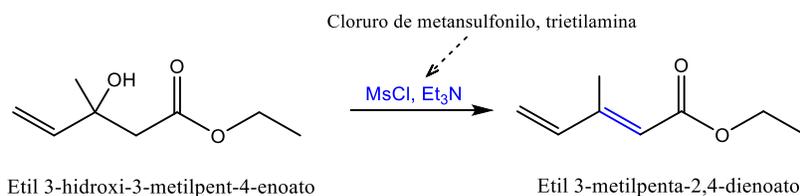
2.



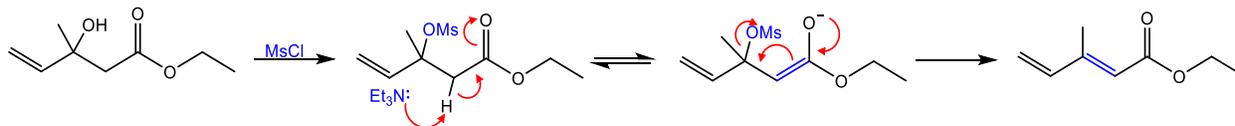
*Mecanismo:*



3.



*Mecanismo:*



**Resumen de reactividad: S<sub>N</sub>1, S<sub>N</sub>2, E2, E1 y E1Bc**

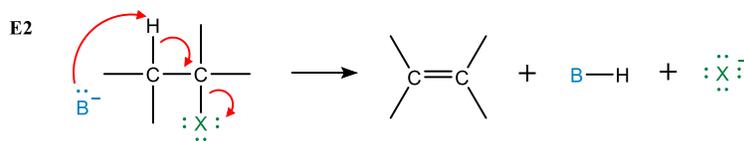
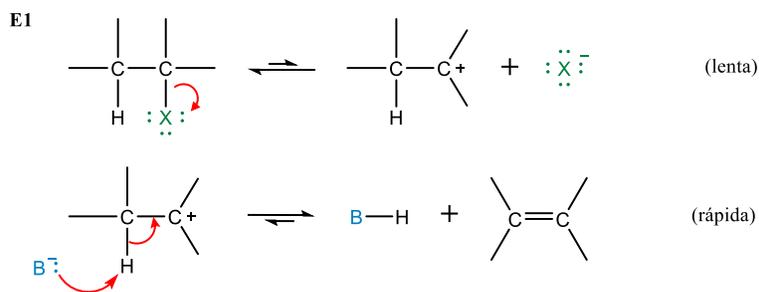
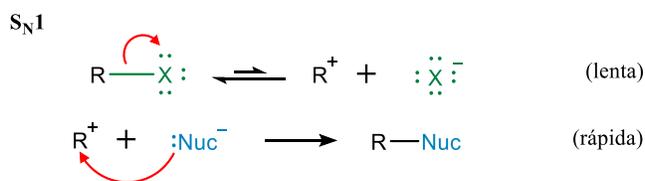
*S<sub>N</sub>1, S<sub>N</sub>2, E2, E1 y E1Bc.* ¿Cómo puede recordarlas correctamente y predecir qué sucederá en un caso dado? ¿Ocurrirá sustitución o eliminación? ¿La reacción será bimolecular o unimolecular? No existen respuestas rígidas a estas preguntas, pero es posible reconocer algunas tendencias y hacer algunas generalizaciones.

- **Haluros de alquilo primarios.** Ocurre una sustitución S<sub>N</sub>2 si se utiliza un nucleófilo bueno; sucede una eliminación E2 si se utiliza una base fuerte, y puede ocurrir una eliminación E1Bc si el grupo saliente está en el segundo carbono del grupo carbonilo.
- **Haluros de alquilo secundarios.** Ocurre una sustitución S<sub>N</sub>2 si se utiliza un nucleófilo débilmente básico en un disolvente polar aprótico. La eliminación E2 y ésta predomina, si se utiliza una base fuerte, y la eliminación E1Bc sucede, si el grupo saliente está a dos

carbonos del grupo carbonilo. Los haluros de alquilo bencílicos y alílicos secundarios también pueden presentar reacciones S<sub>N</sub>1 y E1 si se utiliza un nucleófilo débilmente básico en un disolvente prótico.

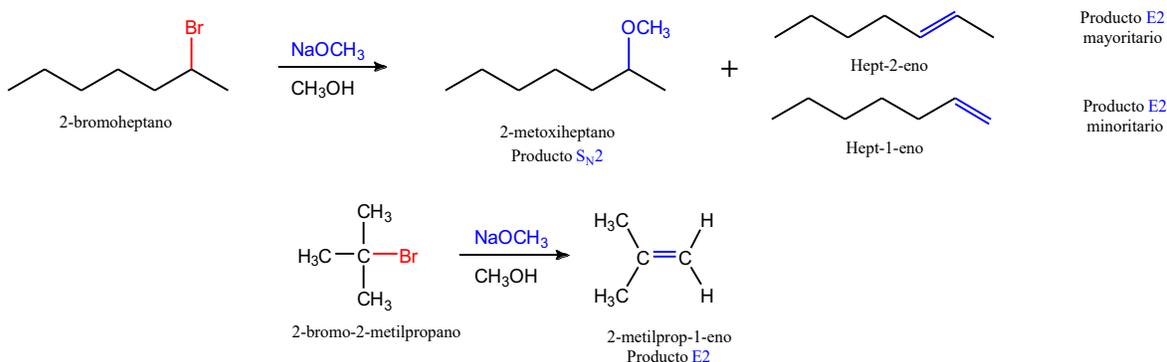
- **Haluros de alquilo terciarios.** Ocurre una eliminación E2 cuando se utiliza una base, pero bajo condiciones neutras, como en etanol puro o agua, y suceden conjuntamente una sustitución S<sub>N</sub>1 y una eliminación E1. La eliminación E1Bc ocurre si el grupo saliente está a dos carbonos del grupo carbonilo.

### Predicción del producto y el mecanismo de las reacciones

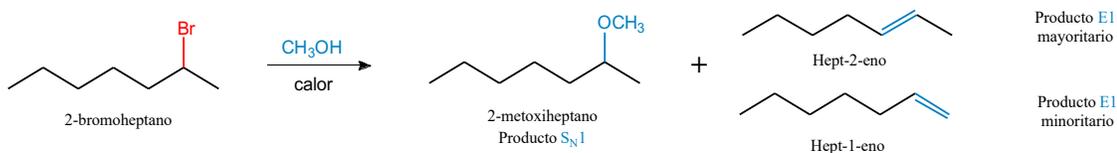


## 1. La fuerza de una base o nucleófilo determina el orden de la reacción.

Si está presente un nucleófilo fuerte (o base), éste forzará una cinética de segundo orden, ya sea  $S_N2$  o E2. Un nucleófilo fuerte ataca al átomo de carbono electrofílico o abstrae un protón más rápidamente de lo que la molécula puede ionizarse para reacciones de primer orden.

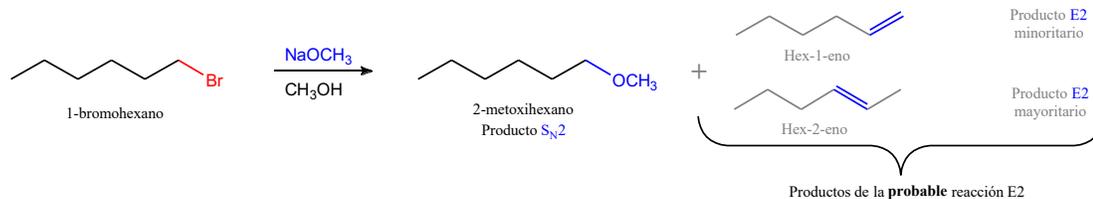


Si no está presente una base o nucleófilo fuerte, la reacción más rápida será quizá una de primer orden, ya sea  $S_N1$  o E1. Adicionar sales de plata a la reacción puede forzar algunas ionizaciones difíciles.

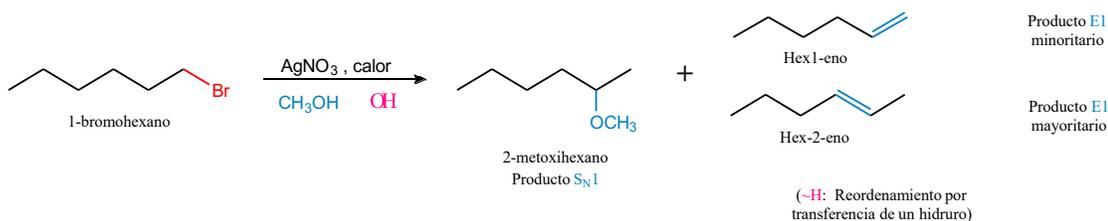


## 2. Los haluros primarios experimentan en general la reacción $S_N2$ y ocasionalmente la E2.

Los haluros primarios rara vez experimentan reacciones de primer orden, ya que en pocas ocasiones se forman carbocationes primarios. Con buenos nucleófilos, se observan sustituciones nucleofílicas  $S_N2$ . Con una base fuerte también pueden observarse eliminaciones E2.



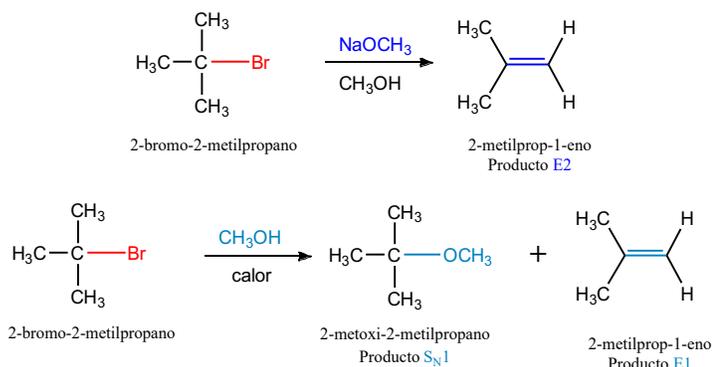
Algunas veces se utilizan sales de plata o temperaturas elevadas para forzar que un haluro primario se ionice, por lo general, con reordenamientos para generar un carbocatión más estable. En ese caso, es posible observar reordenamientos  $S_N1$  y productos E1.



### 3. Los haluros terciarios generalmente experimentan la reacción E2 (base fuerte) o una mezcla de $S_N1$ y E1 (base débil).

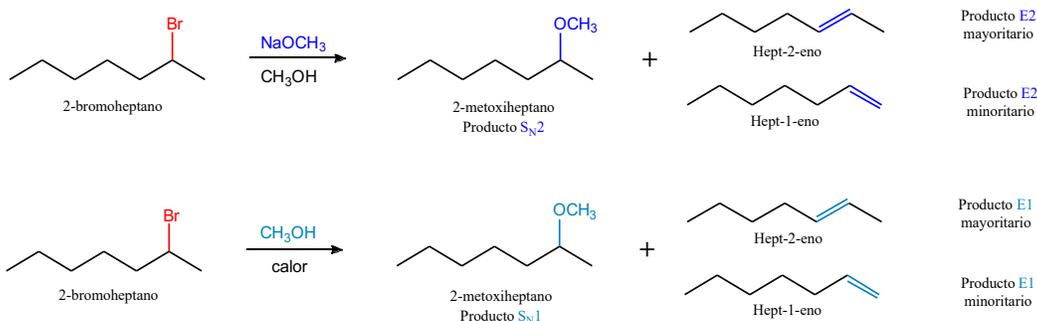
Los haluros terciarios no pueden experimentar la reacción  $S_N2$ . Una base fuerte obliga una cinética de segundo orden, lo que resulta en la eliminación mediante el mecanismo E2. En ausencia de una base fuerte, los haluros terciarios reaccionan en procesos de primer orden, generalmente dando una mezcla de  $S_N1$  y E1.

Las condiciones específicas de reacción determinan la proporción de sustitución nucleofílica y eliminación.



#### 4. Las reacciones de haluros secundarios son las más difíciles de predecir.

Con una base fuerte cualquier reacción  $S_N2$  o  $E2$  es posible. Con una base débil y un buen disolvente ionizante, cualquier reacción  $S_N1$  o  $E1$  es posible. Las mezclas de productos son comunes.

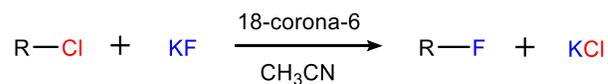
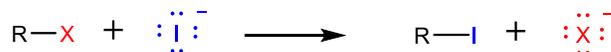


### Reacciones de los haluros de alquilo

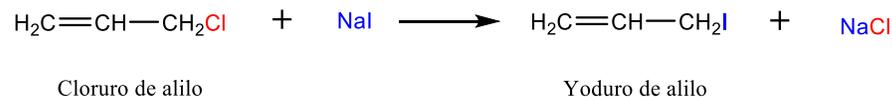
Todavía no hemos estudiado algunas de estas reacciones, pero se incluyen en este punto para que el apartado esté más completo, así como para futuras referencias.

#### 1. Sustituciones

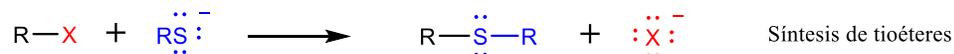
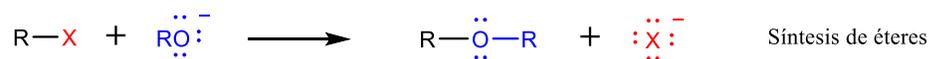
##### a. Intercambio de haluro:



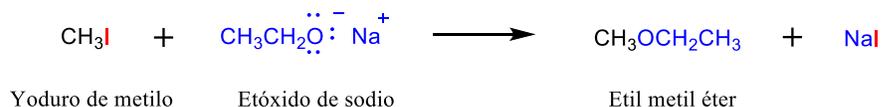
##### Ejemplo



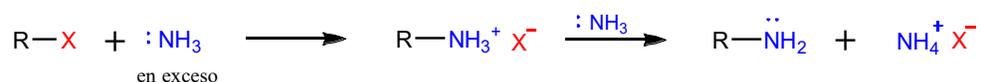
**b. Síntesis de Williamson:**



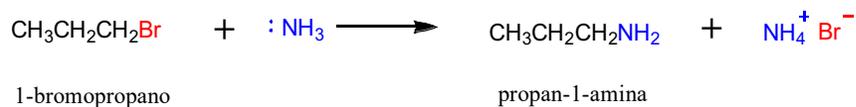
**Ejemplo**



**c. Síntesis de aminas:**



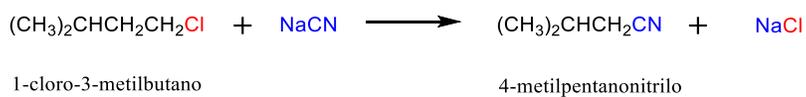
**Ejemplo**



**d. Síntesis de nitrilos:**



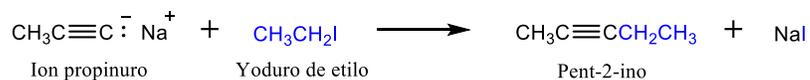
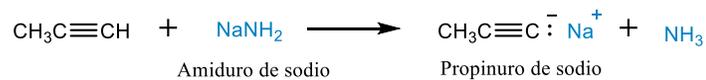
**Ejemplo**



**e. Síntesis de alquinos:**

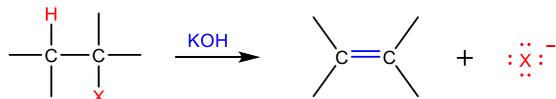


**Ejemplo**

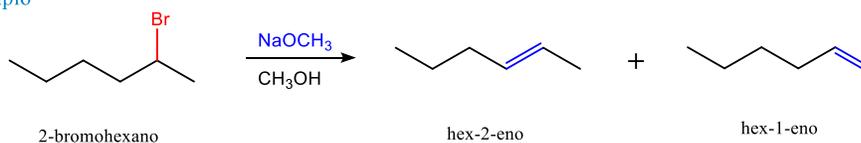


## 2. Eliminaciones

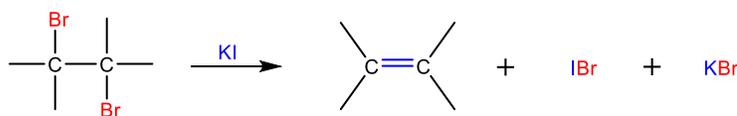
### a. Deshidrohalogenación:



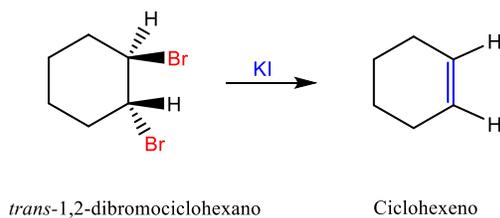
Ejemplo



### b. Deshalogenación:

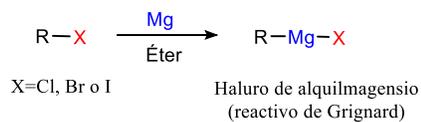


Ejemplo

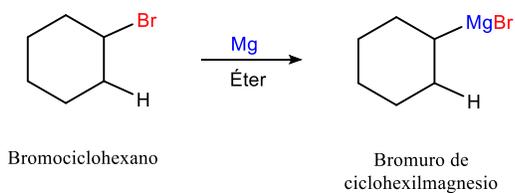


## 3. Formación de reactivos organometálicos

### a. Reactivos de Grignard:



Ejemplo



### b. Reactivos organolitiados:

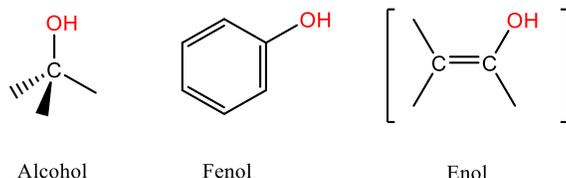


- Reacción de los alcoholes con ácidos halogenados: diferencias en la reactividad de alcoholes primarios, secundarios y terciarios.
- Reacciones de sustitución vs. eliminación: reacción de deshidratación de los alcoholes y mecanismo de reacción.
- Reacción de los alcoholes con haluros de fósforo y con cloruro de tionilo.
- Reacciones de oxidación de alcoholes: reactivos de Jones, Collins y otros agentes oxidantes.
- Síntesis de compuestos orgánicos usando alcoholes como materias primas.
- Caracterización de alcoholes (reacción de Lucas y reacciones de oxidación).

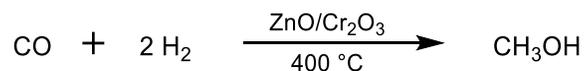
## II. ALCOHOLES

### Estructura de los alcoholes. Clasificación.

Los **alcoholes** son derivados orgánicos del agua en los que uno de los hidrógenos de ésta es reemplazado por un grupo orgánico: H–O–H frente a R–O–H. En la práctica, el nombre del grupo alcohol está restringido a compuestos que tienen a su grupo –OH unido a un átomo de carbono saturado con hibridación  $sp^3$ , mientras que los compuestos con su grupo –OH unido a un carbono vinílico con hibridación  $sp^2$  se llaman enoles, y los que están unidos a un anillo de benceno se llaman fenoles.



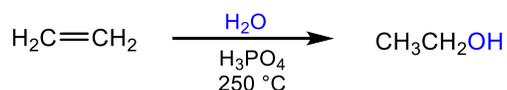
Los alcoholes se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y tienen varias aplicaciones industriales y farmacéuticas; por ejemplo, el metanol es uno de los más importantes productos químicos industriales. Históricamente, el metanol se preparaba calentando madera en ausencia de aire; por eso, se le llamó alcohol de madera. Hoy, el metanol se obtiene por medio de la reducción catalítica del monóxido de carbono con hidrógeno gaseoso. El metanol es tóxico para los seres humanos, causa ceguera en pequeñas dosis (15 mL) y la muerte en grandes cantidades (100-250 mL). Industrialmente, se utiliza como disolvente y como materia prima para la producción de formaldehído ( $CH_2O$ ) y ácido acético ( $CH_3CO_2H$ ).



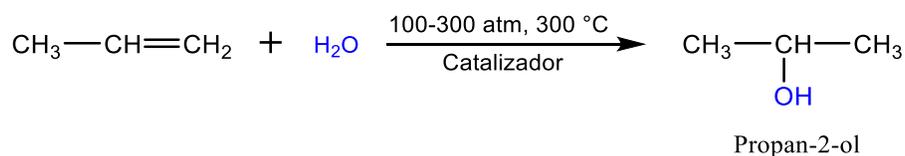
El metanol se usa principalmente en la preparación de formaldehído y éter *ter*-butil metílico (conocido comercialmente como MTBE). El formaldehído es una materia prima para elaborar varias resinas y plásticos, incluyendo el primer plástico sintético por completo, la baquelita. El MTBE es un aditivo efectivo para gasolina.

El **etanol** fue una de las primeras sustancias químicas orgánicas en ser preparadas y purificadas. Su producción por fermentación de granos y azúcares se ha realizado quizá desde hace 9 000 años, y su purificación por destilación data al menos del siglo XII. En la actualidad el etanol se obtiene por medio de la fermentación del maíz, la cebada y el sorgo. Esencialmente, se utiliza toda la producción para hacer combustible para automóvil, E85, una combinación de 85% de etanol y 15% de gasolina.

El etanol que no se utiliza para bebidas se obtiene por la hidratación catalizada por ácido fosfórico y etileno y se emplea como disolvente o como intermediario químico en otras reacciones industriales.

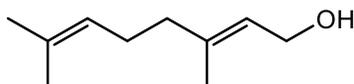


El 2-propanol (alcohol isopropílico) se produce por la hidratación catalítica del propileno. El alcohol isopropílico comúnmente se utiliza como alcohol desinfectante en lugar del etanol, ya que tiene un efecto de resequeadad menor sobre la piel, y porque no está regulado ni gravado por el gobierno. El 2-propanol es tan tóxico como el metanol cuando se ingiere, pero es más seguro para utilizarlo sobre la piel, ya que no pasa a través de ella con tanta facilidad como el metanol.

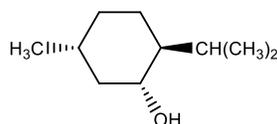


### *Algunos alcoholes naturales*

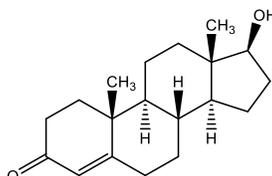
Geraniol (componente del aceite fragante de muchas flores)



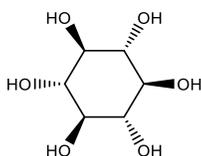
Mentol (del aceite de menta; se usa como saborizante de tabaco y alimentos)



Testosterona (hormona sexual masculina)



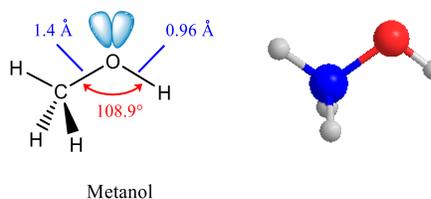
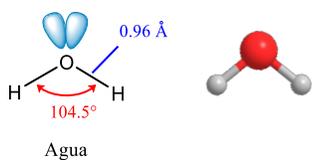
mio-Inositol (ciclohexanoheptol de origen natural, factor del crecimiento)



## Estructura

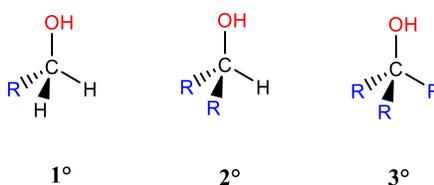
La estructura de un alcohol es parecida a la del agua, con un grupo alquilo que sustituye a uno de los átomos de hidrógeno del agua. En la siguiente figura se comparan las estructuras del agua y el metanol. Ambas tienen átomos de oxígeno con hibridación  $sp^3$ , pero el ángulo de enlace C-O del metanol ( $108.9^\circ$ ) es considerablemente mayor que el ángulo de enlace H-O-H del agua ( $104.5^\circ$ ), ya que el grupo metilo es mucho más grande que un átomo de hidrógeno.

El grupo metilo voluminoso contrarresta la compresión del ángulo de enlace ocasionada por los pares de electrones no enlazados del oxígeno. Las longitudes de enlace O-H son casi iguales en el agua y en el metanol ( $0.96 \text{ \AA}$ ), pero el enlace C-O es mucho más grande ( $1.4 \text{ \AA}$ ), lo que refleja que el carbono tiene un radio más covalente que el hidrógeno.

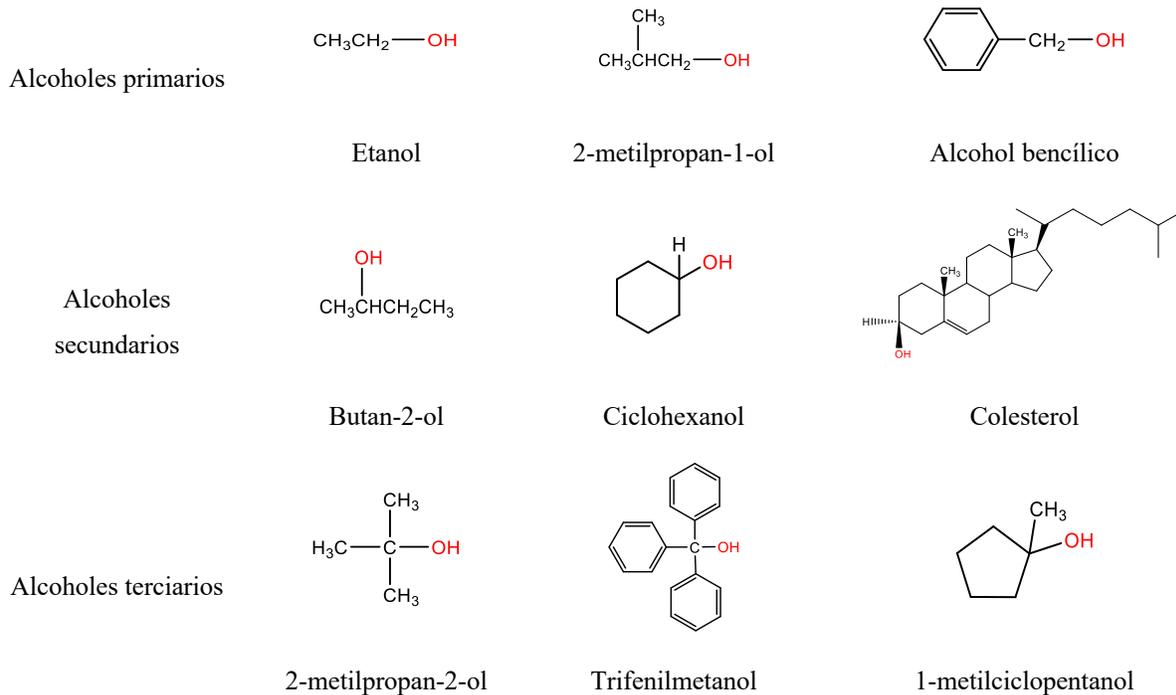


## Nomenclatura de alcoholes

Los alcoholes se clasifican como primarios ( $1^\circ$ ), secundarios ( $2^\circ$ ) y terciarios ( $3^\circ$ ), dependiendo del número de grupos orgánicos unidos al carbono que comparte el hidroxilo.



### Ejemplos:



Los alcoholes sencillos se nombran por el sistema IUPAC como derivados del alcano principal utilizando el sufijo *-ol*.

Seleccione la cadena de carbono más larga que contenga el grupo hidroxilo y derive el nombre principal reemplazando la terminación *-o* del alcano correspondiente con *-ol*. Se borra *-o* para prevenir la ocurrencia de dos vocales adyacentes: por ejemplo: propanol en vez de propanool.

### Regla 1

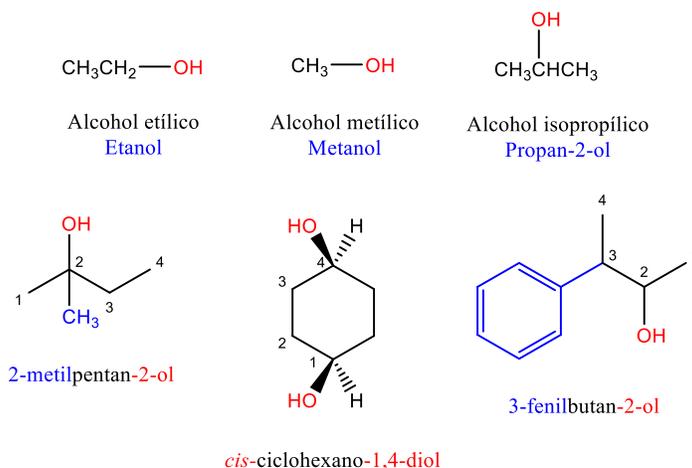
Numere la cadena del alcano comenzando en el extremo más cercano al grupo hidroxilo.

### Regla 2

Numere los sustituyentes de acuerdo con su posición en la cadena y escriba el nombre listando los sustituyentes en orden alfabético e identificando la posición en la que está unido el -OH. Nótese que al nombrar el *cis*-1,4-ciclohexano-diol no se borra el final *-o* del ciclohexano debido a que la siguiente letra, *d*, no es una vocal; esto es, ciclohexanodiol en vez de ciclohexandiol. También, como con los alcanos, las recomendaciones más nuevas para la nomenclatura de la IUPAC colocan el número para especificar la posición inmediatamente antes del sufijo en vez de antes del nombre principal.

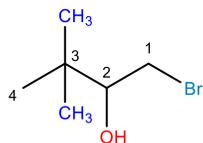
### Regla 3

#### Ejemplos:



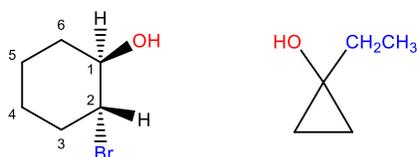
En el siguiente ejemplo, la cadena más larga tiene cuatro átomos de carbono, por lo que el nombre raíz es *butanol*. El grupo -OH está en el segundo átomo de carbono, por lo que éste es un 2-butanol. El nombre IUPAC completo es 1-bromo-3,3-dimetil-2-butanol. El nuevo posicionamiento IUPAC

de números colocaría el 2 junto al grupo que define (-ol), y el nombre sería 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ol.



1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ol

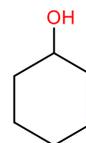
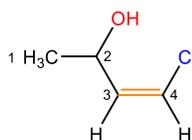
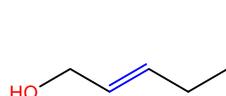
Los alcoholes cíclicos se nombran utilizando el prefijo *ciclo-*; se asume que el grupo hidroxilo está en el C(1).



*trans*-2-bromociclohexanol

1-etilciclopropanol

Al nombrar alcoholes que tienen enlaces dobles y triples, utilice el sufijo *-ol* después del nombre del alqueno o alquino. El grupo funcional del alcohol tiene preferencia sobre los enlaces dobles y triples, por lo que la cadena se numera en un orden tal que el átomo de carbono enlazado al grupo hidroxilo tenga el número más bajo posible. La posición del grupo -OH se indica colocando su número antes del sufijo *-ol*. Los números correspondientes a los enlaces múltiples antes se asignaban primero en el nombre, pero la revisión de las reglas IUPAC en 1997 hizo que se les colocara junto a los sufijos *-eno* o *-ino* correspondientes. En la siguiente figura se muestran las posiciones actual y antigua de los números.

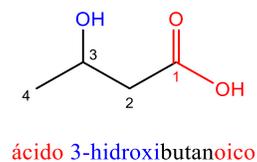
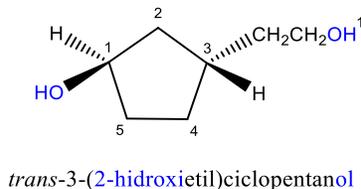
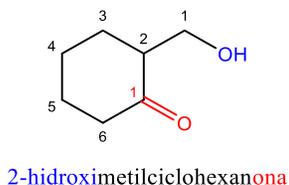


IUPAC: *trans*-2-penten-1-ol  
 Nuevo IUPAC: *trans*-pent-2-en-1-ol

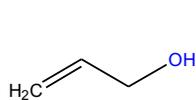
(*Z*)-2-cloro-3-buten-2-ol  
 (*Z*)-2-clorobut-3-en-2-ol

2-ciclohexen-1-ol  
 2-ciclohex-2-en-1-ol

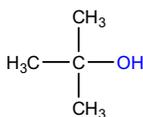
El grupo funcional -OH se conoce como sustituyente hidroxilo cuando aparece en una estructura con un grupo funcional de una prioridad más alta, o cuando la estructura es muy difícil de nombrar como un simple alcohol.



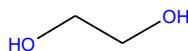
Algunos alcoholes sencillos, que se usan ampliamente, tienen nombres comunes que son aceptados por la IUPAC; por ejemplo:



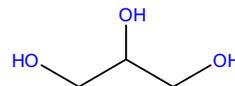
Alcohol alílico  
(2-propen-1-ol)



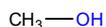
Alcohol *t*-butílico  
(2-metilpropan-2-ol)



Etilenglicol  
(1,2-etanodiol)



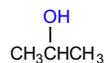
Glicerol  
(1,2,3-propanotriol)



Alcohol metílico  
(metanol)



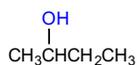
Alcohol *n*-propílico  
(propan-1-ol)



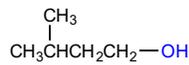
Alcohol isopropílico  
(propan-2-ol)



Alcohol *n*-butílico  
(butan-1-ol)



Alcohol *sec*-butílico  
(butan-2-ol)



Alcohol isobutílico  
(2-metilpropan-1-ol)

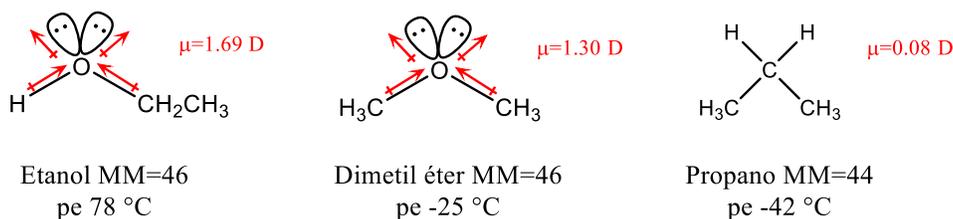
## Propiedades físicas de los alcoholes

La mayoría de los alcoholes comunes, de hasta 11 o 12 átomos de carbono, son líquidos a temperatura ambiente. El metanol y el etanol son líquidos volátiles de flujo libre con aromas frutales característicos. Los alcoholes superiores (desde los butanoles hasta los decanoles) son un tanto viscosos, y algunos de los isómeros más ramificados son sólidos a temperatura ambiente. Estos alcoholes superiores tienen aromas más fuertes, pero siguen siendo aromas frutales. El

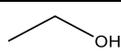
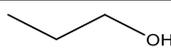
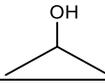
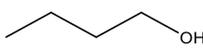
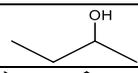
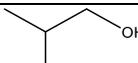
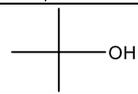
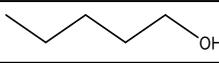
propan-1-ol y el propan-2-ol están en el medio, con una viscosidad apenas perceptible y un olor característico, con frecuencia asociados con los consultorios médicos. El alcohol isoamílico es altamente tóxico.

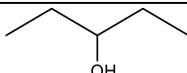
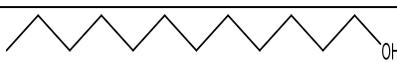
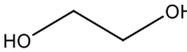
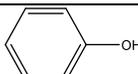
### Puntos de ebullición de los alcoholes

Debido a que con frecuencia manejamos alcoholes líquidos, olvidamos lo sorprendente que debe ser que los alcoholes de masa molecular más baja sean líquidos. Por ejemplo, el alcohol etílico y el propano tienen masas moleculares parecidas, aunque sus puntos de ebullición difieran en casi 120 °C. El dimetil éter tiene un punto de ebullición intermedio.

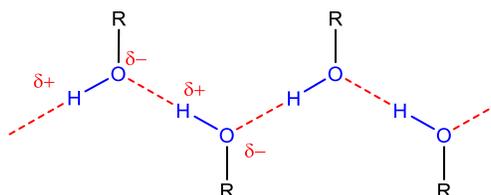


**Tabla 4.** Puntos de ebullición de algunos alcoholes y fenol

Nombre	Estructura	Punto de ebullición (°C)
Metanol	CH <sub>3</sub> OH	65
Etanol		78
1-propanol		97
2-propanol		82
1-butanol		118
2-butanol		100
2-metil-1-propanol		108
2-metil-2-propanol		83
1-pentanol		138
2-pentanol		119

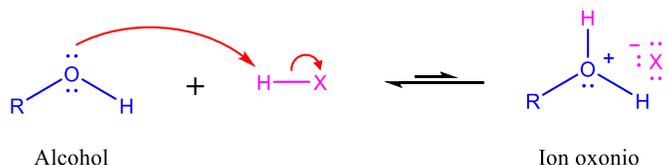
3-pentanol		116
1-octanol		195
1-dodecanol		257
1,2-etanodiol		198
Fenol		182

Al igual que el agua, los alcoholes y los fenoles tienen puntos de ebullición elevados, lo que es de esperarse debido a los enlaces de hidrógeno. El átomo de hidrógeno del grupo -OH, polarizado positivamente, es atraído por el par de electrones solitario del átomo de oxígeno electronegativo de otra molécula, lo que da como resultado una débil fuerza de atracción que mantiene unidas a las moléculas. Deben superarse estas atracciones intermoleculares para liberarse del líquido y entrar al estado gaseoso, por lo que se incrementa la temperatura de ebullición.

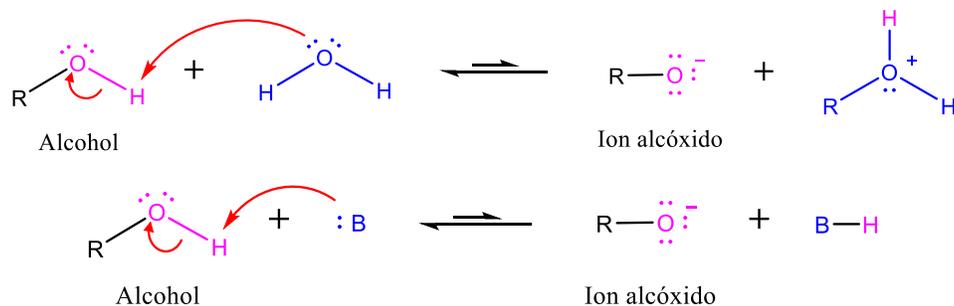


### Acidez y basicidad de los alcoholes

Otra similitud con el agua es que los alcoholes son ácidos y bases débiles; como bases débiles, se protonan de manera reversible por ácido fuerte para producir iones oxonio,  $\text{RO}^+\text{H}_2$ .



Cómo ácidos débiles, se disocian ligeramente en disolución acuosa donando un protón al agua, lo que genera  $\text{H}_3\text{O}^+$  y un **anión alcóxido**,  $\text{RO}^-$ ,



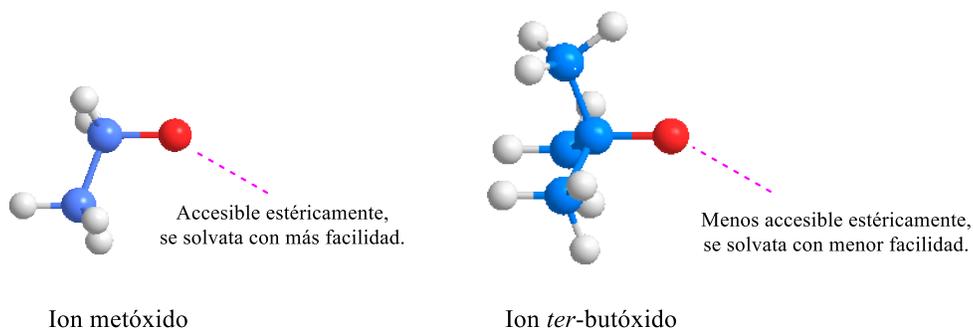
Recuerde la explicación de la acidez: la fuerza de un ácido HA en agua puede expresarse por una constante de acidez,  $K_a$ .

$$k_a = \frac{[H_3O^+][RO^-]}{[ROH]} \quad p k_a = -\log(k_a)$$

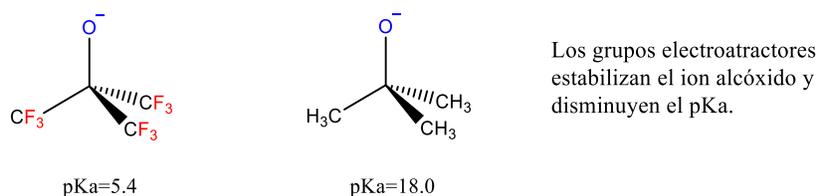
**Tabla 5.** Valores de  $pK_a$  de algunos alcoholes

Compuesto	Estructura	$pK_a$
<i>t</i> -butanol		18.00
Etanol		16.00
Agua	H <sub>2</sub> O	15.74
Metanol	CH <sub>3</sub> OH	15.54
2,2,2-trifluoroetanol		12.43
<i>p</i> -aminofenol		10.46
Metanotiol	CH <sub>3</sub> SH	10.3
<i>p</i> -metilfenol		10.17
Fenol		9.89
<i>p</i> -clorofenol		9.38
<i>p</i> -nitrofenol		7.15

Existen diversos factores que repercuten en los valores de  $pK_a$  de los alcoholes. El impedimento estérico es uno de ellos, ya que la estabilidad del ion alcóxido depende de la facilidad con que éste puede ser solvatado. Por ejemplo, en la tabla 5 observamos que el etanol (alcohol 1°) es más ácido que el *ter*-butanol (alcohol 3°). Este orden de acidez de los alcoholes en solución acuosa se explica por el diferente grado de solvatación de los aniones alcóxido debido a la desprotonación de los alcoholes. La solvatación tiene un efecto estabilizador sobre el anión alcóxido, de modo que cuanto más solvatado esté el ion alcóxido, más se desplazará hacia la derecha el equilibrio ácido-base. El anión *ter*-butóxido es más difícil de solvatar (efecto estérico) y por lo tanto menos estable que el ion etóxido, y el *ter*-butanol (3°) es menos ácido que el etanol (1°).

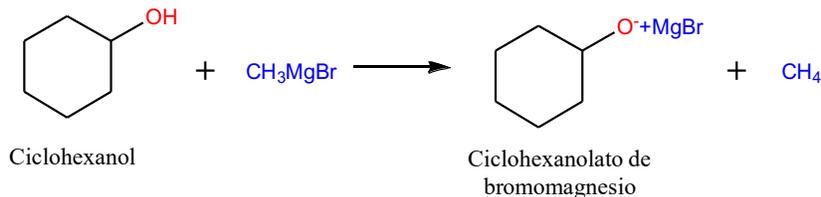
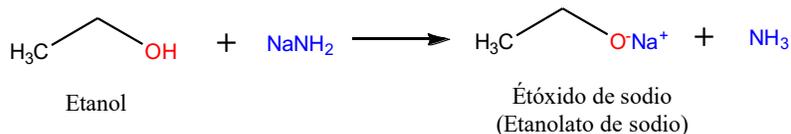
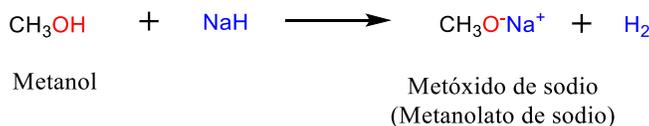
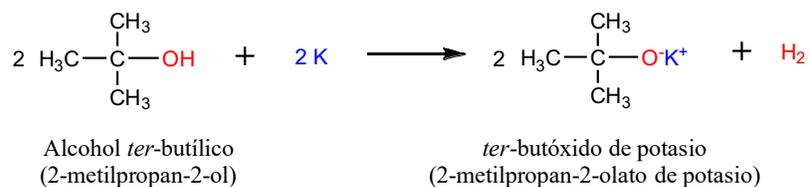


Los efectos inductivos también son importantes para determinar la acidez de los alcoholes; por ejemplo, los sustituyentes halógenos atractores de electrones estabilizan el ion alcóxido al compartir su carga negativa en un volumen mayor; por lo tanto, acidifican el alcohol. Por ejemplo, compare la acidez del etanol ( $pK_a = 16.00$ ) y el 2,2,2-trifluoroetanol ( $pK_a = 12.43$ ) o el alcohol *ter*-butílico ( $pK_a = 18.0$ ) y el alcohol *ter*-butílico nonafluorado ( $pK_a = 5.4$ ).



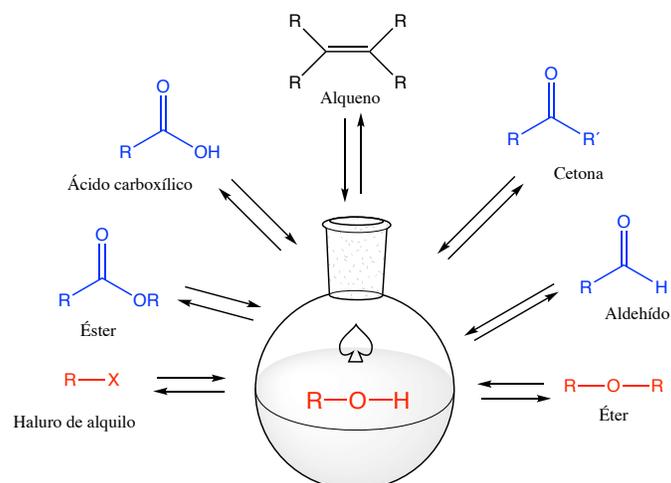
Debido a que los **alcoholes son ácidos débiles**, no reaccionan **con bases débiles** como las aminas o el ion bicarbonato, y únicamente lo hacen en grado limitado con hidróxidos metálicos como el

NaOH. Sin embargo, los alcoholes reaccionan con metales alcalinos y con bases fuertes como el hidruro de sodio (NaH), el amiduro de sodio (NaNH<sub>2</sub>) y los reactivos de Grignard (RMgX). Los alcóxidos (R-O<sup>⊖</sup>) son bases que con frecuencia se utilizan como reactivos en la química orgánica. Se nombran sistemáticamente añadiendo el sufijo *-ato* al nombre del alcohol; por ejemplo, el metanol se vuelve metanolato. *¿no al nombre del alquilradical unido con grupo -OH, por ejemplo, el metanol se vuelve metil+ato (metilato de sodio), ter-butanol se vuelve ter-butilato, etcétera.*



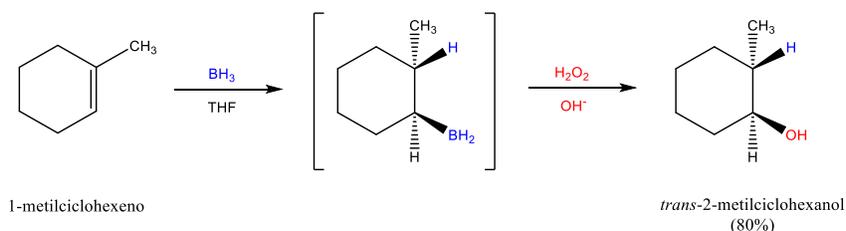
## Síntesis de alcoholes

Los alcoholes ocupan una posición central en la química orgánica; pueden prepararse a partir de varios otros tipos de compuestos (alquenos, haluros de alquilo, cetonas, ésteres y aldehídos, entre otros) y pueden transformarse en una variedad igualmente amplia de compuestos.



## Síntesis de alcoholes a partir de alquenos:

Los alcoholes pueden prepararse por la hidratación de alquenos; debido a que por lo general la hidratación directa de alquenos con ácido acuoso es una mala reacción en el laboratorio, se utilizan comúnmente dos métodos indirectos. La **hidroboración/oxidación** genera el producto de hidratación regioselectivamente anti-Markovnikov.

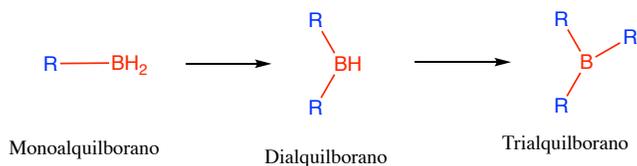


### Mecanismo de reacción

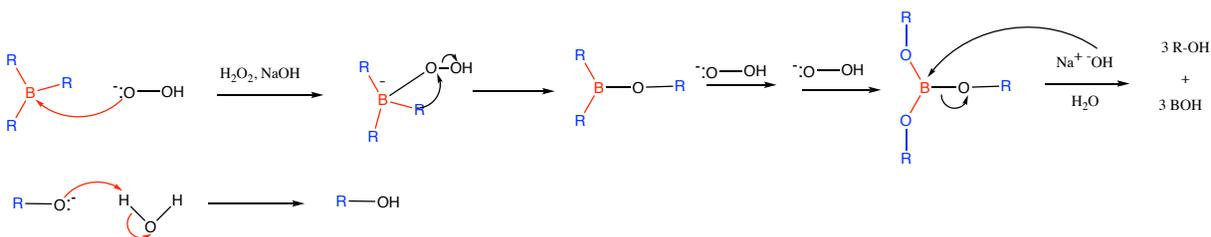
1. El borano,  $\text{BH}_3$ , se adiciona al doble enlace de modo que el hidrógeno va al carbono más sustituido y el  $-\text{BH}_2$  al menos. Ambos grupos entran por la misma cara (es una **adición *sin***). La segunda etapa consiste en una oxidación con agua oxigenada que sustituye el boro por un  $-\text{OH}$ .



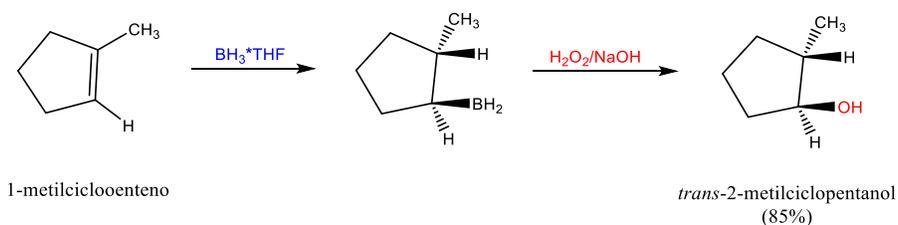
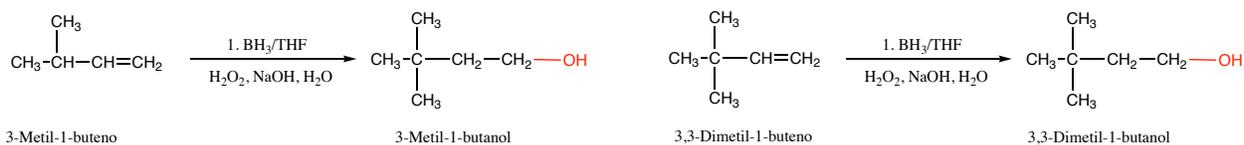
2. Mientras que continúen quedando átomos de hidrógeno unidos al átomo de boro la reacción de adición puede seguir produciéndose sobre más dobles enlaces de forma sucesiva.



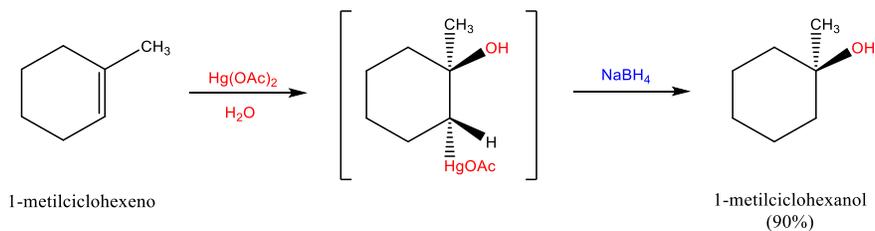
3. Después la base reacciona con el borano tri-alkil sustituido para obtener el alcohol



### Ejemplos:



Otro método es la **oximercuración/reducción** que genera el producto de hidratación Markovnikov.

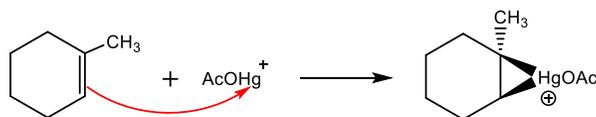


## Mecanismo de reacción

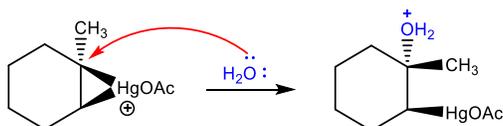
### 1. Ionización del acetato de mercurio



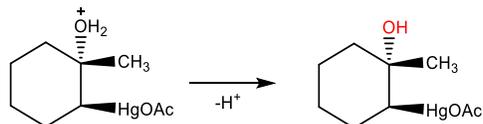
### 2. Adición electrófila al doble enlace



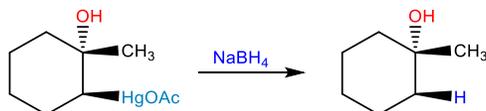
### 3. Apertura del ion mercurinio



### 4. Desprotonación del agua

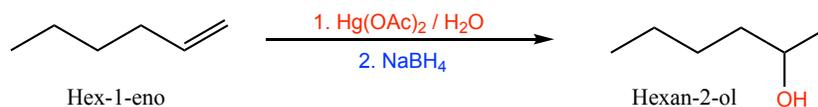
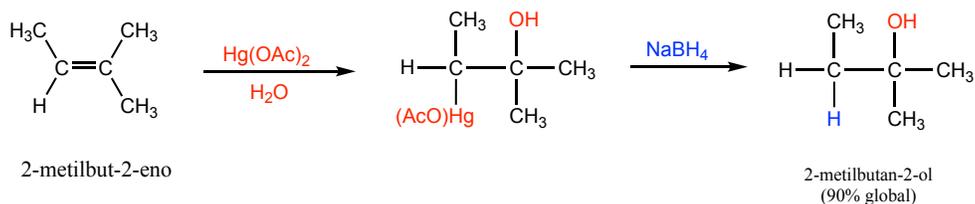


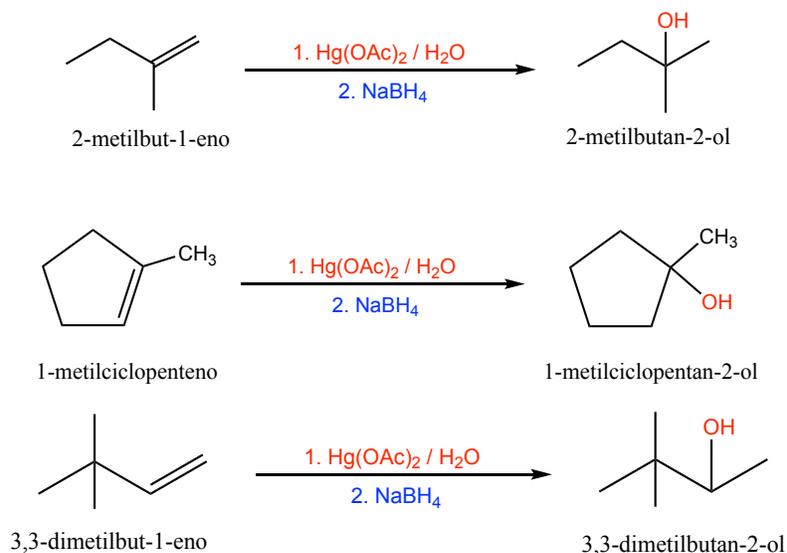
### 5. Reducción del mercurio con borohidruro de sodio



La regioquímica de la reacción corresponde a una adición Markovnikov de agua. En cuanto a la estereoquímica, el hidrógeno y el grupo hidroxilo se adicionan *anti*.

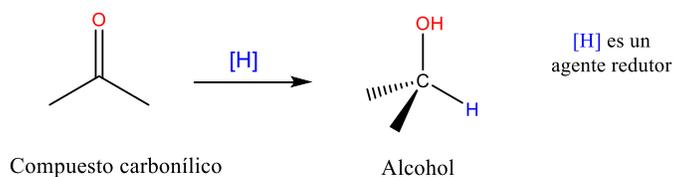
## Ejemplos





### Síntesis de alcoholes a partir de la reducción de compuestos carbonílicos

El método más general para la preparación de alcoholes, en el laboratorio y en los organismos vivos, es por reducción de un compuesto carbonílico. Al igual que la reducción de un alqueno adiciona el hidrógeno al enlace C=C para dar un alcano, la reducción de un compuesto carbonílico adiciona el hidrógeno al enlace C=O para dar un alcohol. Todos los tipos de compuestos carbonílicos pueden reducirse, incluyendo los aldehídos, las cetonas, los ácidos carboxílicos y los ésteres.



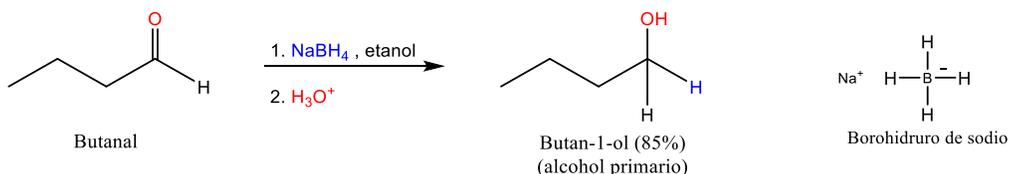
### Reducción de aldehídos y cetonas

Los aldehídos se reducen fácilmente para dar alcoholes primarios, y las cetonas se reducen para dar alcoholes secundarios.

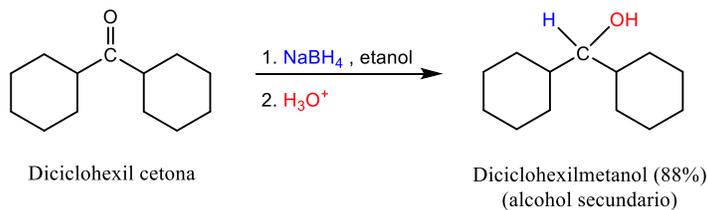


Literalmente se utilizan docenas de reactivos en el laboratorio para reducir los aldehídos y las cetonas, dependiendo de las circunstancias, pero por lo general se elige el borohidruro de sodio,  $\text{NaBH}_4$ , debido a que es más seguro y fácil de manejar. El borohidruro de sodio es un sólido cristalino blanco que puede pesarse en atmósfera abierta y utilizarse en disolución acuosa o alcohólica para dar rendimientos altos de productos.

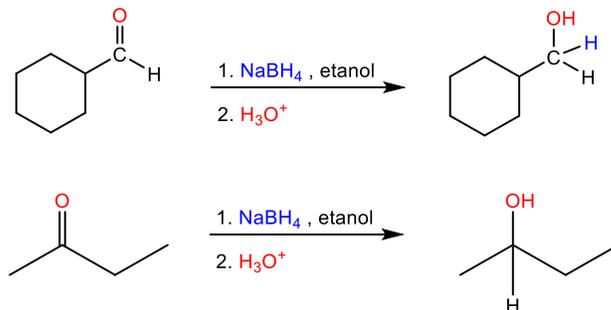
### Reducción de aldehídos

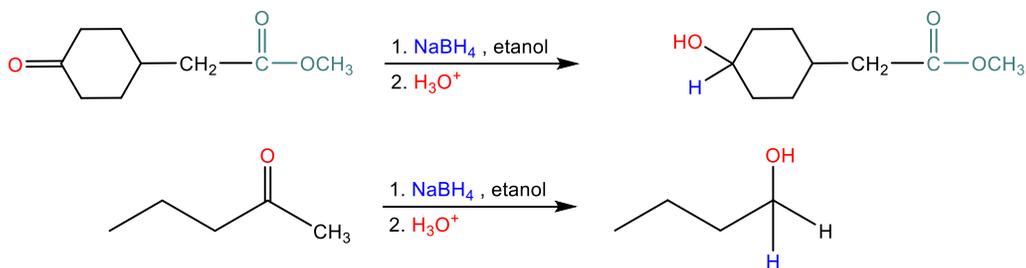


### Reducción de cetonas



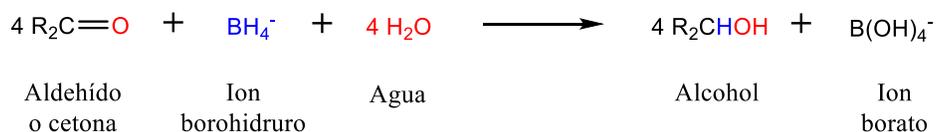
### Ejemplos:





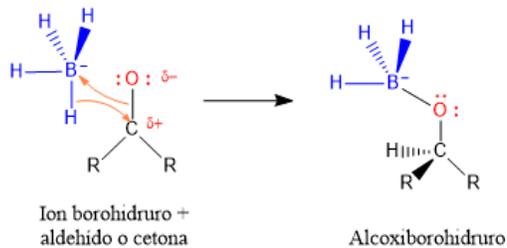
### Mecanismo de reacción

Reacción total:

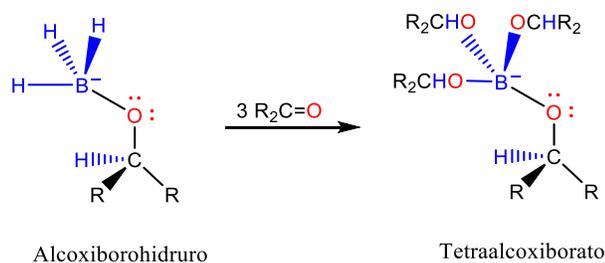


### Mecanismo

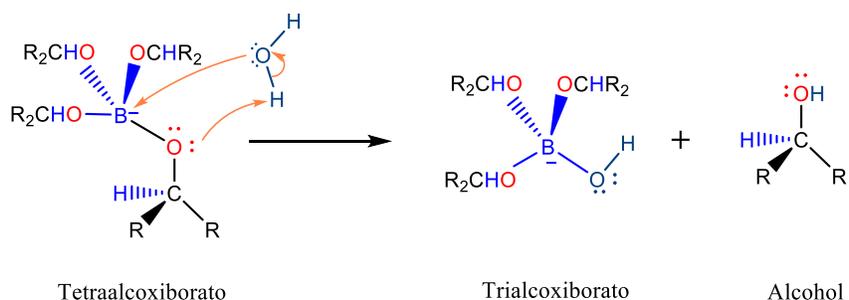
- El hidruro es transferido del boro al carbono polarizado positivamente del grupo carbonilo. El oxígeno del carbonilo se enlaza al boro.



- El alcoxiborohidruro formado en el primer paso contiene tres hidrógenos más que pueden ser donados al carbonilo. Reacciona con tres moléculas más del aldehído o la cetona iniciales.

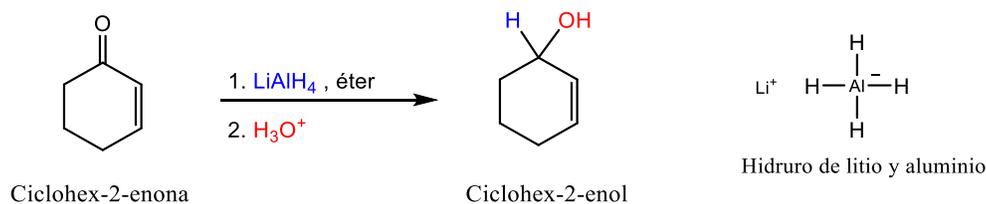


3. Cuando la reacción es llevada a cabo en agua como disolvente, el tetraalcoxiborato experimenta una hidrólisis.



4. Tres pasos de hidrólisis más convierten el trialcoxiborato en tres moléculas más de  $R_2CHOH$  y  $B(OH)_4^-$ .

El **hidruro de litio y aluminio**,  $LiAlH_4$ , es otro agente reductor utilizado con frecuencia para la reducción de aldehídos y cetonas. Un polvo grisáceo que es soluble en éter y en tetrahidrofurano, el  $LiAlH_4$  es mucho más reactivo que el  $NaBH_4$  pero también es más peligroso. Reacciona violentamente con el agua y se descompone explosivamente cuando se calienta por encima de  $120\text{ }^\circ\text{C}$ .

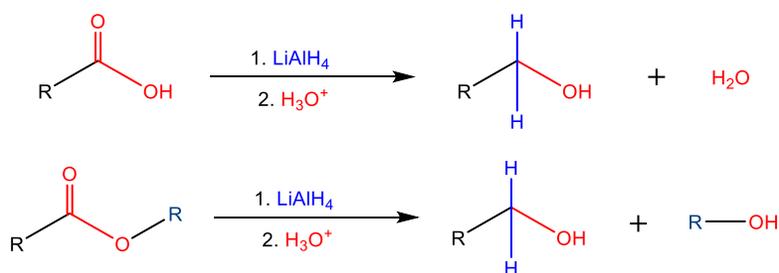


*Ejemplo:*



## Reducción de ácidos carboxílicos y ésteres

Los ácidos carboxílicos y los ésteres se reducen para dar alcoholes primarios. Estas reacciones no son tan rápidas como las reducciones de aldehídos y cetonas; el  $\text{NaBH}_4$  reduce ésteres muy lentamente y no reduce para nada los ácidos carboxílicos. Por el contrario, las reducciones de ácidos carboxílicos y ésteres con frecuencia se realizan con el agente reductor más reactivo  $\text{LiAlH}_4$ .

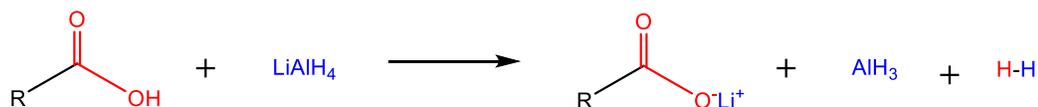


Todos los grupos carbonilo, incluyendo ácidos, ésteres, cetonas y aldehídos, se reducen por  $\text{LiAlH}_4$ . Nótese que un átomo de un anión hidruro se adiciona al átomo de carbono del carbonilo durante las reducciones de aldehídos y cetonas, pero que dos aniones hidruro se unen al carbono del carbonilo durante las reducciones de ácidos carboxílicos y ésteres.

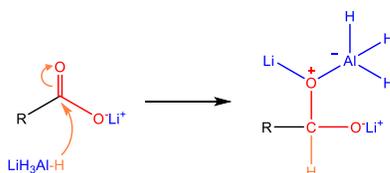
### Mecanismo de reacción

Los ácidos carboxílicos se reducen con  $\text{LiAlH}_4$  para formar alcoholes primarios:

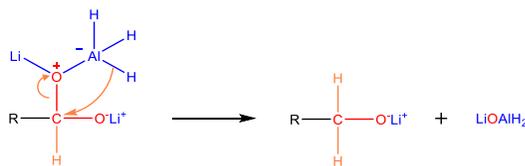
#### 1. Formación del carboxilato



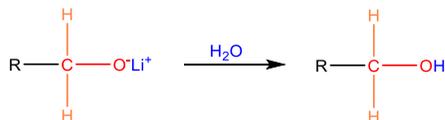
#### 2. Adición nucleofílica del ion hidruro



### 3. Desplazamiento con hidruro

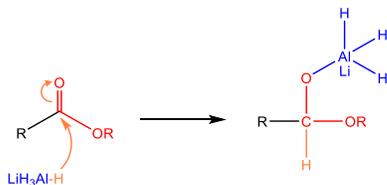


### 4. Hidrólisis

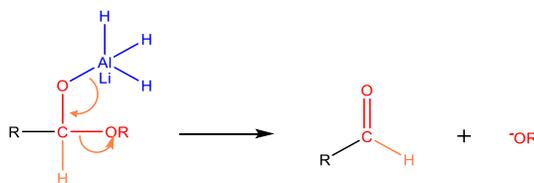


Los ésteres se reducen con  $\text{LiAlH}_4$  seguido de una etapa de acidulación final.

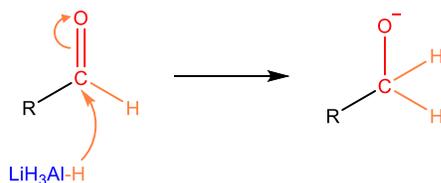
### 1. Ataque nucleofílico del ion hidruro



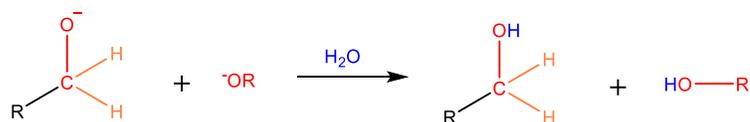
### 2. Eliminación



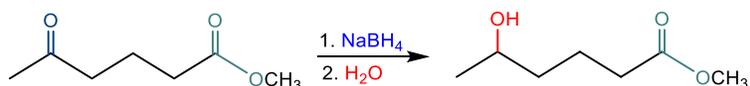
### 3. Segundo ataque del hidruro al aldehído



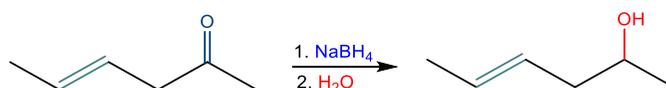
### 4. Protonación del alcóxido



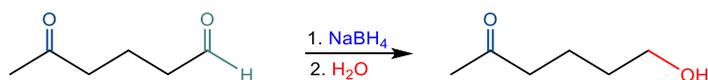
Cuando hay dos grupos carbonilos en la estructura de un compuesto, por ejemplo una cetona y un éster, el primer ataque nucleófilo del ion hidruro será a la cetona:



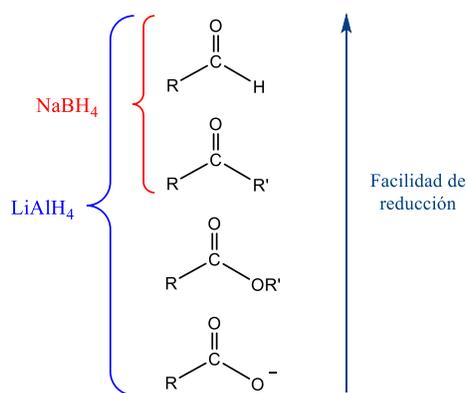
Cuando hay dobles ligaduras sólo se reduce la cetona:



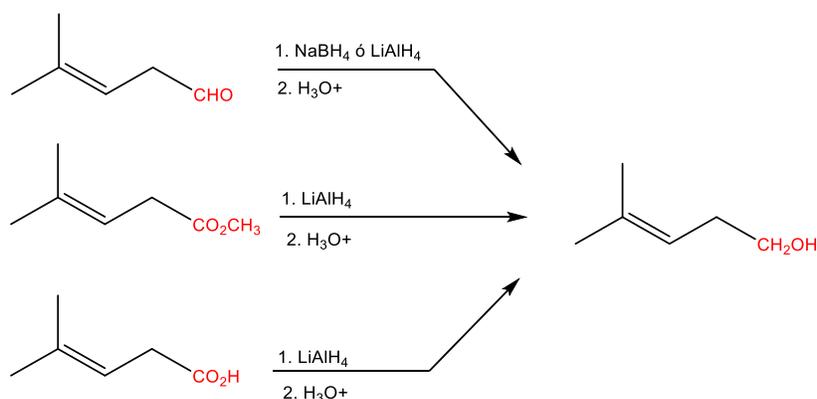
Cuando hay una cetona y un aldehído se reduce el aldehído:



### Capacidad de reducción de los agentes reductores $\text{NaBH}_4$ y $\text{LiAlH}_4$

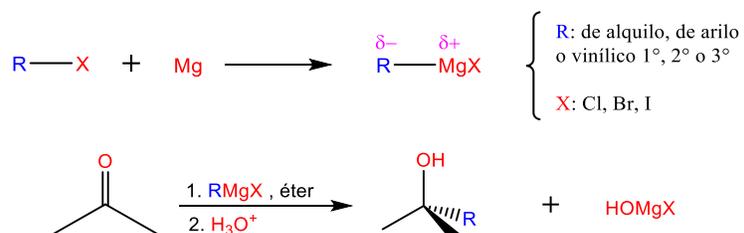


Diferentes materias primas y diferentes agentes reductores para obtener el mismo alcohol:

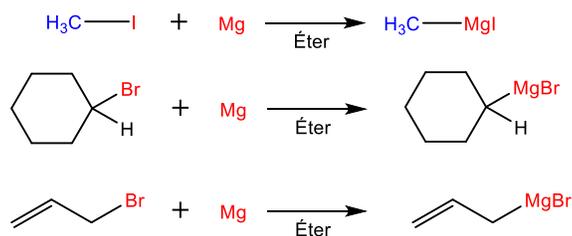


## Síntesis de alcoholes a partir de reactivos de Grignard

Los haluros de alquilo, arilo y vinilo reaccionan con magnesio en éter o tetrahidrofurano formando reactivos de Grignard,  $\text{RMgX}$ , que actúan como nucleófilos en diferentes reacciones químicas. Estos reactivos de Grignard reaccionan con compuestos carbonílicos para producir alcoholes en una forma muy parecida a como lo hacen los agentes reductores hidruro.



## Síntesis de reactivos de Grignard



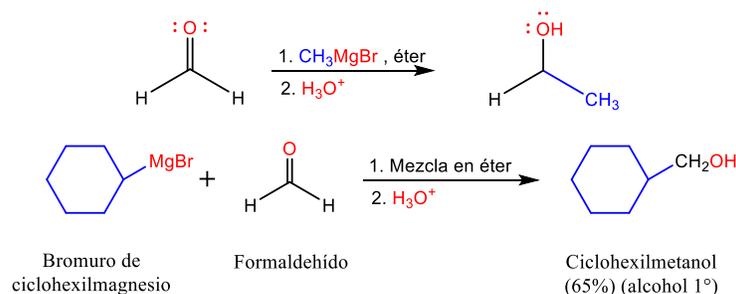
Las reacciones de reactivos de Grignard con compuestos carbonílicos no tienen contrapartes biológicas directas, debido a que los compuestos de organo-magnesio son bases fuertes como para

existir en un medio acuoso, en el que la adición de nucleófilos de carbono estabilizados a compuestos carbonílicos se utiliza en casi todas las rutas biológicas como el proceso principal para la formación de enlaces carbono-carbono.

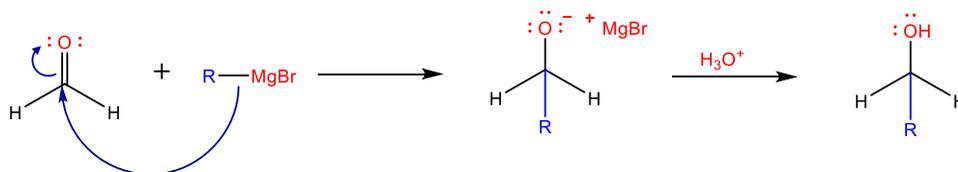
En la práctica los reactivos de Grignard se usan en las reacciones con formaldehído,  $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ , para dar alcoholes primarios, con aldehídos para dar alcoholes secundarios, y con cetonas para dar alcoholes terciarios. Estas reacciones se llevan a cabo siempre en disolventes secos de éteres o tetrahidrofuranos (anhidro), que son necesarios para la solvatación y la estabilización de los reactivos de Grignard a medida que se forman.

Aunque escribimos el reactivo de Grignard como  $\text{R-Mg-X}$ , una partícula real en solución generalmente contiene dos, tres o cuatro de estas unidades asociadas entre sí con diferentes moléculas de solventes etéreos. El dietil éter,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_3$ , es el disolvente más común para estas reacciones, aunque también se utilizan otros éteres.

### Reacción con formaldehído

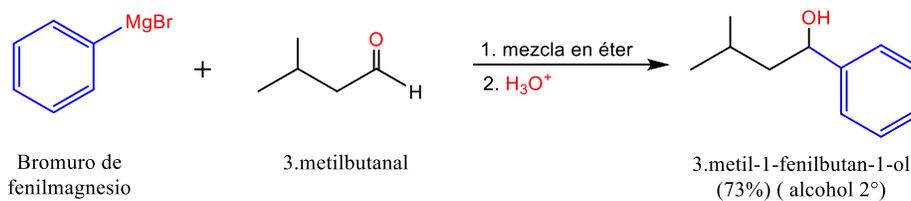


### Mecanismo de reacción

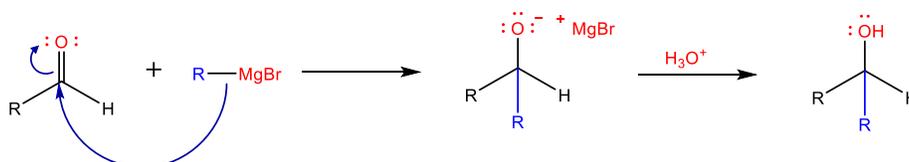


### Reacción con aldehídos

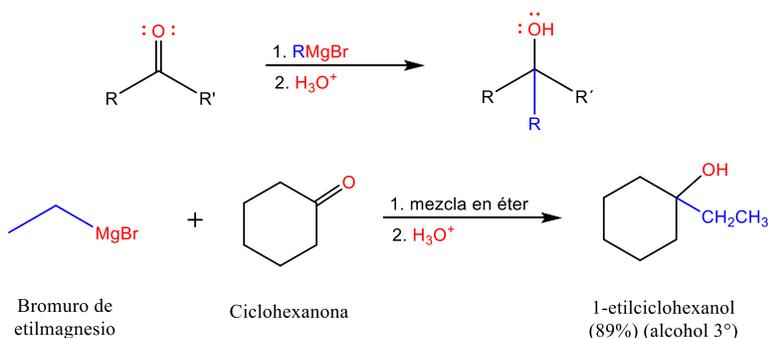




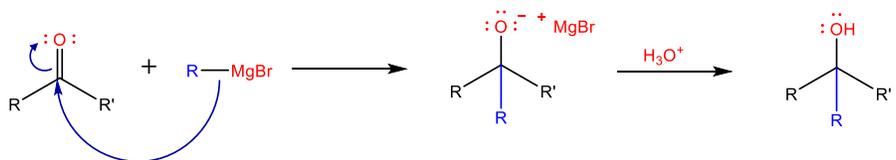
### Mecanismo de reacci3n



### Reacci3n con cetonas

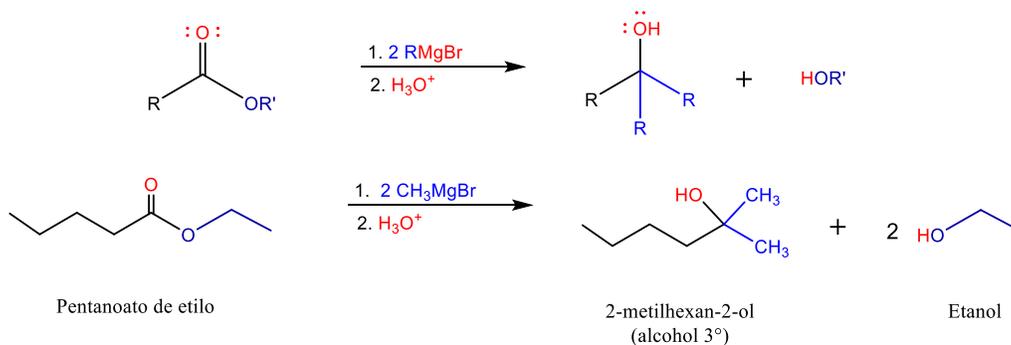


### Mecanismo de reacci3n

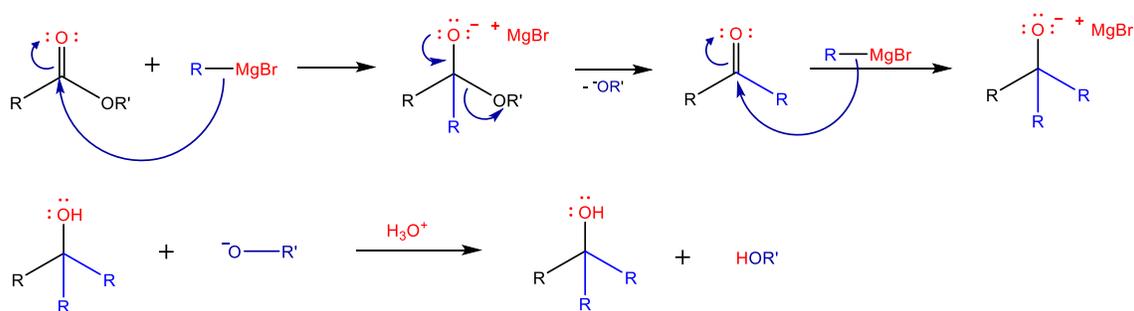


### Reacci3n con \u00e9steres

Los \u00e9steres reaccionan con los reactivos de Grignard para formar alcoholes terciarios, en los que los dos sustituyentes unidos al carbono que lleva el grupo hidroxilo proceden del reactivo de Grignard, al igual que se a\u00f1aden dos \u00e1tomos de hidr\u00f3geno en la reducci3n del \u00e9ter LiAlH4.

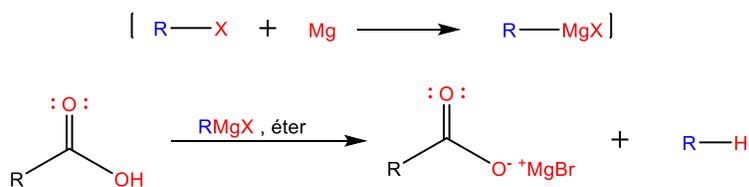


### Mecanismo de reacción



### Reacción con ácidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos no dan productos de adición con reactivos de Grignard, debido a que el hidrógeno ácido del carboxilo reacciona con el reactivo de Grignard básico para producir un hidrocarburo y la sal de magnesio del ácido.

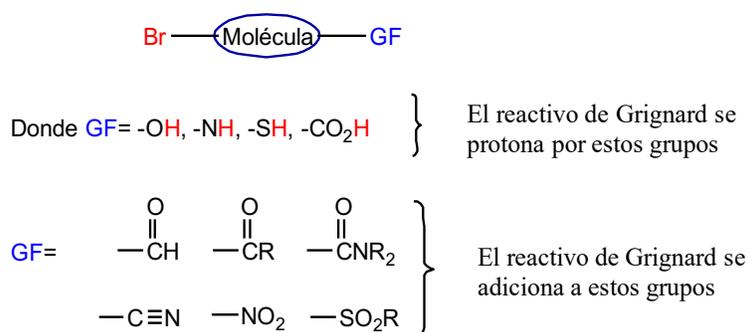


Los reactivos de Grignard, aunque útiles, también tienen limitaciones. El gran problema es que no se puede preparar un reactivo de Grignard a partir de un organohaluro si hay otro grupo funcional reactivo en la misma molécula. Por ejemplo, un compuesto que es un haluro de alquilo con un

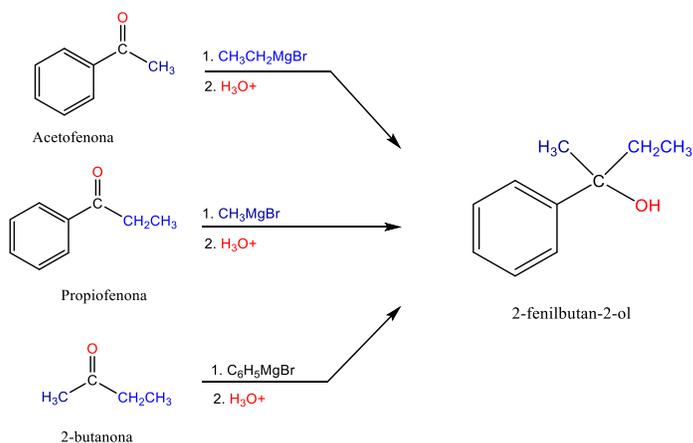
grupo cetona en la molécula no puede formar un reactivo de Grignard debido a que reaccionará consigo mismo.

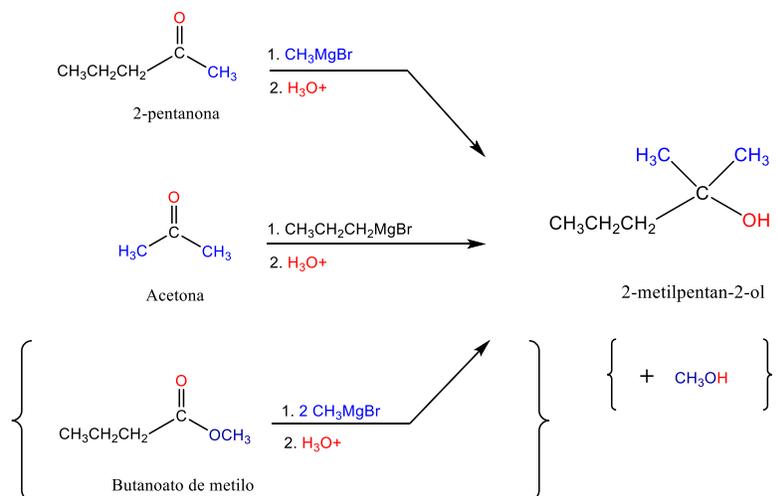
De manera similar, los compuestos que son haluros de alquilo y que contienen en sus moléculas grupos como  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  no pueden formar un reactivo de Grignard porque los hidrógenos ácidos en estas moléculas  $\text{RCO}_2\text{H}$ ,  $\text{ROH}$  o  $\text{RNH}_2$  reaccionarán con el Grignard básico tan rápido como se forma.

En general, los reactivos de Grignard no pueden prepararse a partir de haluros de alquilo que contienen los siguientes grupos funcionales (GF):



*Diferentes materias primas para preparar el mismo alcohol empleando los reactivos de Grignard*

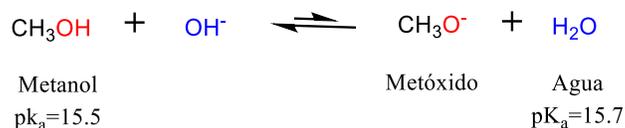




## Reacciones de alcoholes

### Formación de sales

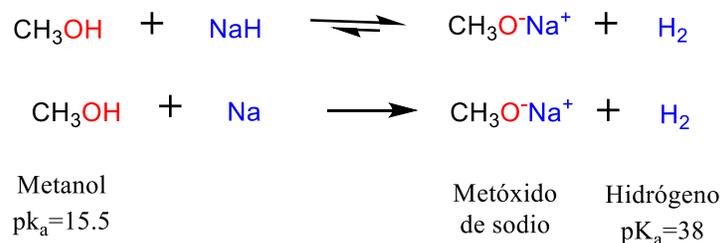
Los alcóxidos son las bases de los alcoholes y se obtienen por reacción del alcohol con una base fuerte.



Los pK<sub>a</sub> de los ácidos conjugados son similares y el equilibrio no se encuentra desplazado. El ion hidróxido es una base demasiado débil para formar el alcóxido en cantidad importante.

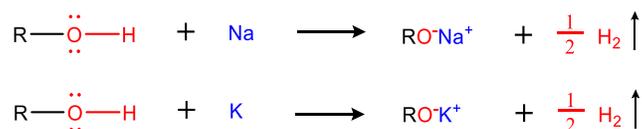


El amiduro es una base muy fuerte y desplaza el equilibrio a la derecha, transformando el metanol en metóxido.



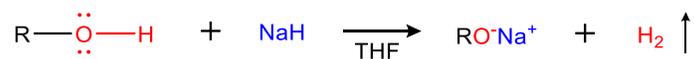
Otras bases fuertes que pueden ser usadas para formar alcóxidos son: hidruro de calcio, diisopropilamido de litio (LDA) y potasio metálico.

Anteriormente aprendimos a eliminar el protón hidroxilo de un alcohol mediante reducción con un metal “activo”, como sodio o potasio. Esta reacción genera una sal de sodio o potasio de unión alcóxido e hidrógeno gaseoso.



La reactividad de los alcoholes frente al sodio o el potasio disminuye en el orden: metilo > 1° > 2° > 3°. El sodio reacciona rápido con alcoholes primarios y con algunos alcoholes secundarios. El potasio es más reactivo que el sodio y se utiliza comúnmente con alcoholes terciarios y con algunos alcoholes secundarios.

Algunos alcoholes reaccionan lentamente tanto con el sodio como con el potasio. En estos casos, una alternativa útil es el hidruro de sodio, generalmente en disolución de tetrahidrofurano. El hidruro de sodio reacciona rápido para formar el alcóxido, incluso con compuestos difíciles.

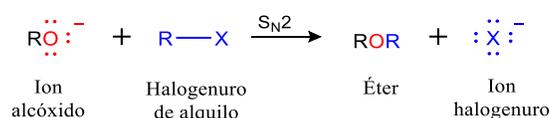


El ion alcóxido es un nucleófilo fuerte, así como una base poderosa. A diferencia del alcohol mismo, el ion alcóxido reacciona con haluros de alquilo primarios y tosilatos para formar éteres. Esta reacción general, conocida como **síntesis de Williamson de éteres**, es un desplazamiento S<sub>N</sub>2. El halogenuro de alquilo (o tosilato) debe ser primario para no crear obstáculos estéricos al ataque

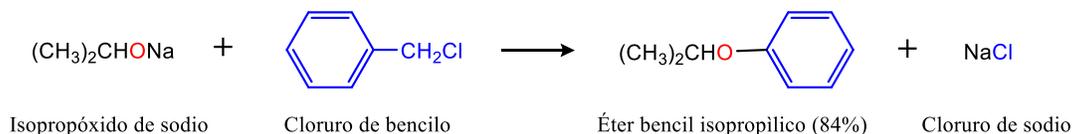
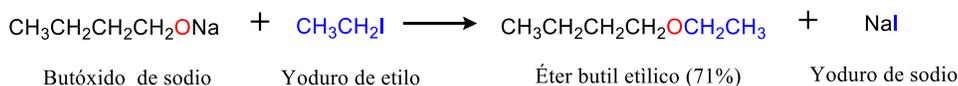
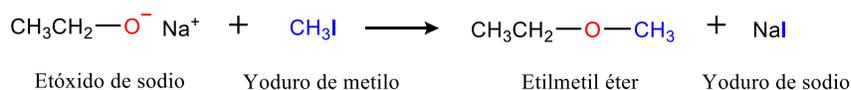
nucleofílico del anión alcoxi sobre el átomo de carbono del lado opuesto al grupo saliente. Cuando el haluro de alquilo no es primario, el resultado suele ser la eliminación.

### Síntesis de Williamson para la obtención de éteres

Un método ya antiguo para preparar éteres es la síntesis de Williamson. La sustitución nucleofílica de un halogenuro de alquilo con un alcóxido produce el enlace carbono-oxígeno de un éter. Éste es el método más importante para preparar éteres.

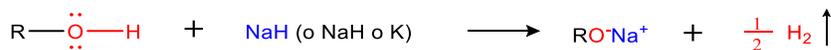


### Ejemplos:

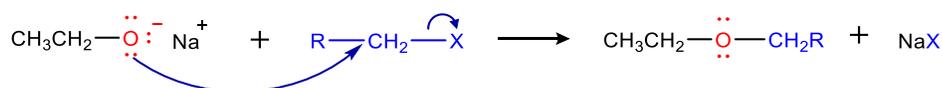


### Mecanismo de reacción

1. Formación del alcóxido considerando el grupo más impedido:



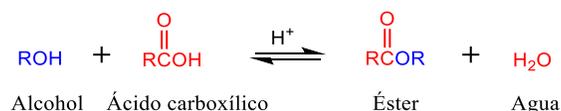
2. Desplazamiento del grupo saliente:



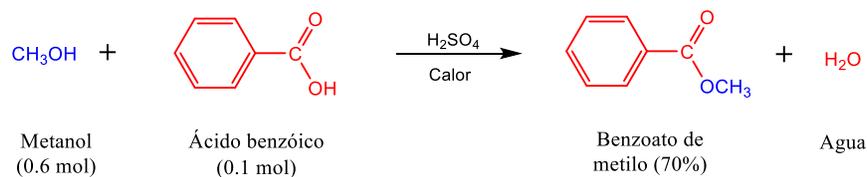
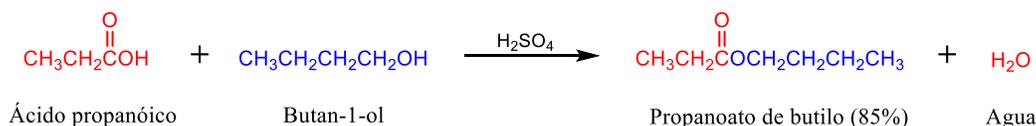
## Conversión de alcoholes en ésteres

Los alcoholes reaccionan con ácidos carboxílicos para dar ésteres, una reacción que es común en el laboratorio y en los organismos vivos. En el laboratorio, la reacción puede realizarse en un solo paso si se utiliza como catalizador un ácido fuerte.

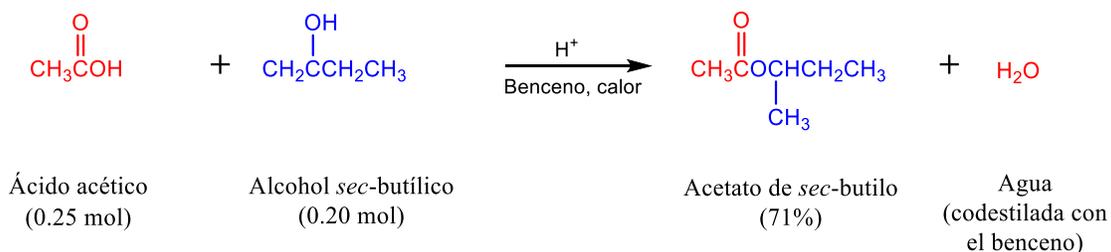
La condensación de un alcohol y un ácido carboxílico catalizada por ácidos produce un éster y agua, y se conoce como **esterificación de Fischer**.



### Ejemplos:

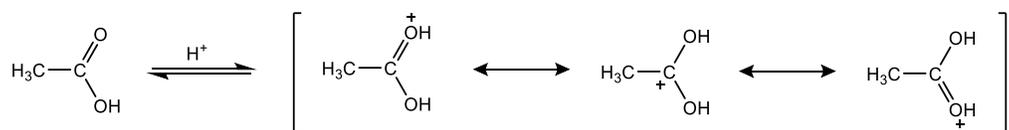


Una forma de cambiar la posición del equilibrio para favorecer la formación de éster es eliminar agua de la mezcla de reacción usando benceno como codisolvente y destilando la mezcla azeotrópica de benceno y agua.

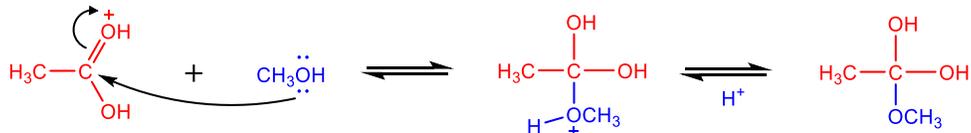


### Mecanismo de reacción

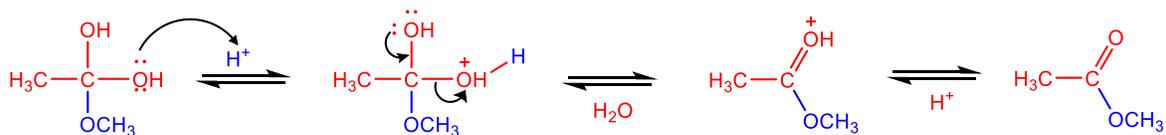
#### 1. Protonación del grupo carboxilo



## 2. Ataque nucleofílico del metanol al carbono del grupo carboxilo (adición)



## 3. Eliminación de agua



## Reacción de alcoholes con ácidos inorgánicos

Además de formar ésteres con ácidos carboxílicos, los alcoholes forman ésteres inorgánicos con ácidos inorgánicos como los ácidos nítrico, sulfúrico y fosfórico. En cada tipo de éster, el grupo alcoxi (–OR) del alcohol sustituye a un grupo hidroxilo del ácido, con la pérdida de agua. La interacción de los alcoholes con estos ácidos inorgánicos concentrados ocurre por una reacción muy similar a la formación de haluros de alquilo.

En la primera etapa de la reacción, el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo del alcohol se protona para formar un catión alquioxonio y un anión bisulfato (la sal bisulfato de alquioxonio). El bisulfato de alquioxonio luego se convierte en bisulfato de alquilo aparentemente por el mecanismo S<sub>N</sub>2, en el caso de los alcoholes primarios y por el mecanismo S<sub>N</sub>1 en el caso de los alcoholes terciarios.

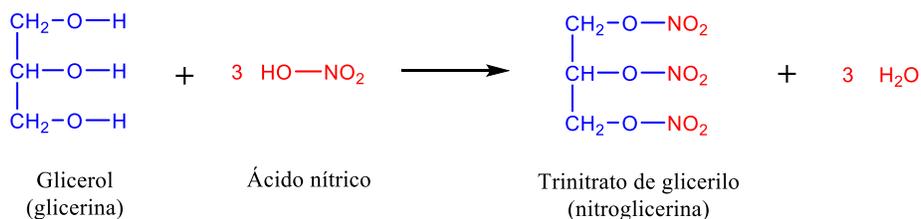
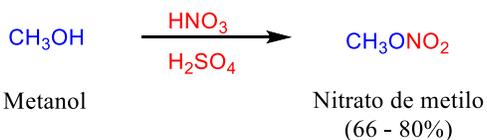
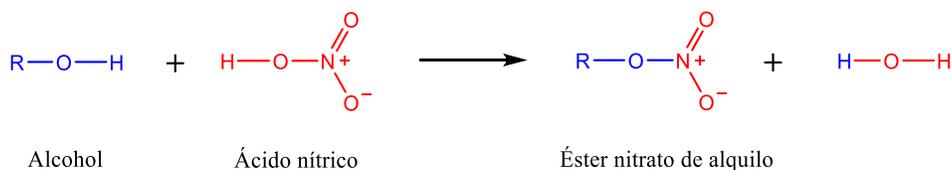
En principio, los sulfatos de dialquilo pueden formarse mediante la reacción S<sub>N</sub>2 de una sal de bisulfato de alquioxonio con un anión de sulfato de monoalquilo.

Pero, de hecho, sólo sulfato de dimetilo (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> se obtiene calentando metanol con ácido sulfúrico concentrado.

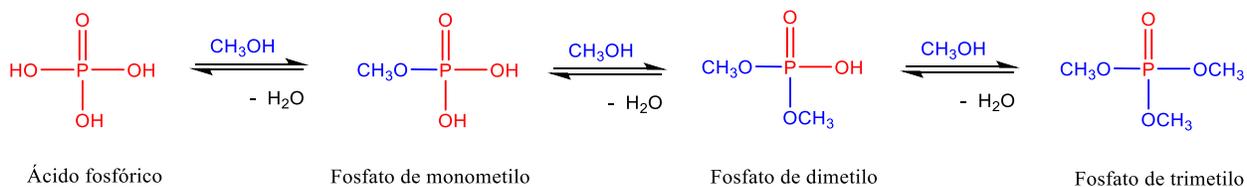


Otros alcoholes se convierten con más éxito en sulfatos de dialquilo al oxidar los sulfitos de dialquilo correspondientes obtenidos al hacer reaccionar 1 mol de cloruro de tionilo con 2 moles de alcohol.

Los ésteres nitrato se forman a partir de alcoholes y ácido nítrico.

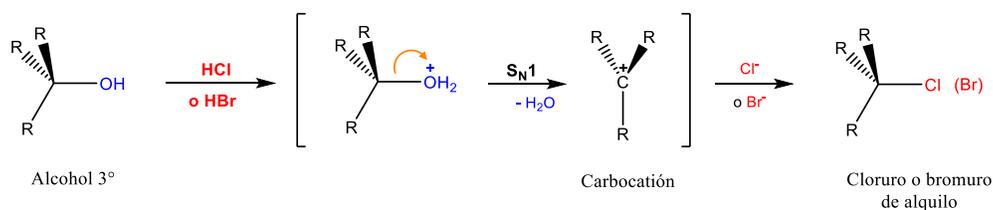


Los fosfatos de alquilo están formados por 1 mol de ácido fosfórico combinado con uno, dos o tres moles de un alcohol. Por ejemplo, el metanol forma tres ésteres fosfato.

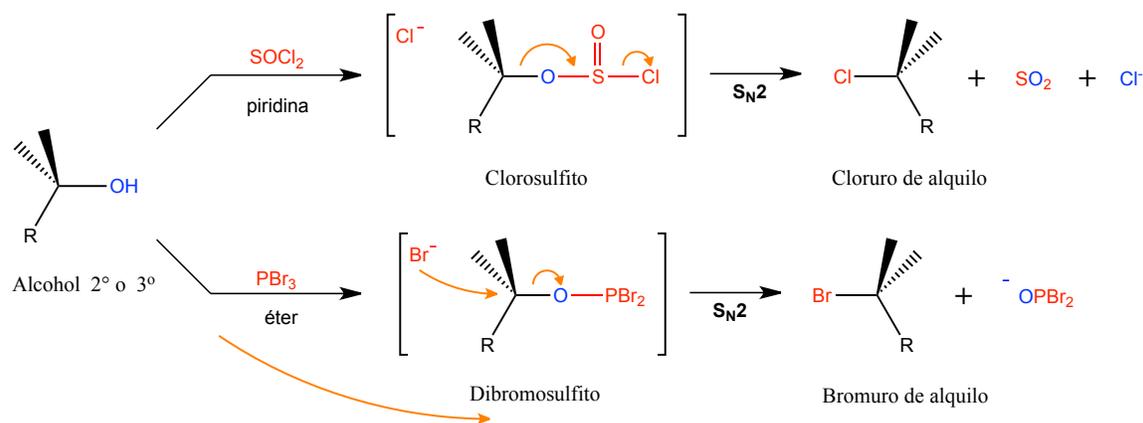


## Conversión de alcoholes en haluros de alquilo

La reacción de un alcohol terciario con HX ocurre por un mecanismo S<sub>N</sub>1 cuando el ácido protona el átomo de oxígeno del hidroxilo, se elimina el agua para generar un carbocatión, y el catión reacciona con el ion haluro nucleofílico para dar como producto el haluro de alquilo.



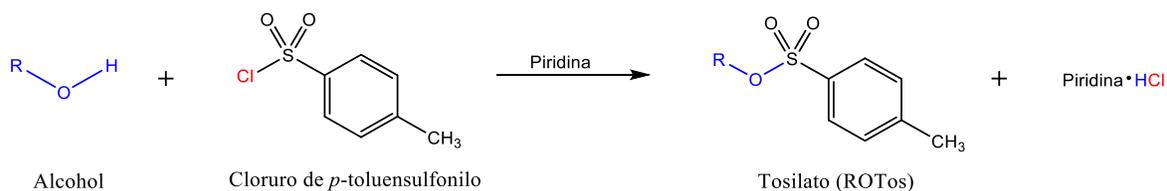
Los alcoholes primarios y secundarios son mucho más resistentes al ácido y se convierten mejor en haluros por tratamiento con cloruro de tionilo SOCl<sub>2</sub> o tribromuro de fósforo PBr<sub>3</sub> a través de un mecanismo S<sub>N</sub>2.



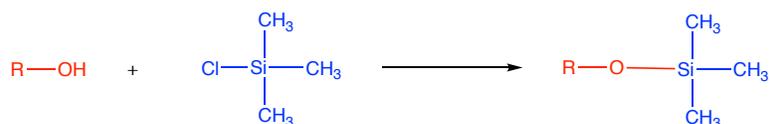
## Conversión de alcoholes en tosilatos

Los alcoholes reaccionan con cloruro de *p*-toluensulfonilo (cloruro de tosilato, *p*-TosCl) en disolución de piridina para producir tosilatos de alquilo, ROTos. Sólo se rompe el enlace O-H del alcohol en esta reacción; el enlace C-O permanece intacto, por lo que no ocurre un cambio de configuración si se une el oxígeno al centro de quiralidad. Los tosilatos de alquilo resultantes se comportan como los haluros de alquilo, experimentando reacciones de sustitución S<sub>N</sub>1 y S<sub>N</sub>2.

## Cloruro de tosilo (cloruro de *paratoluensulfonilo*)

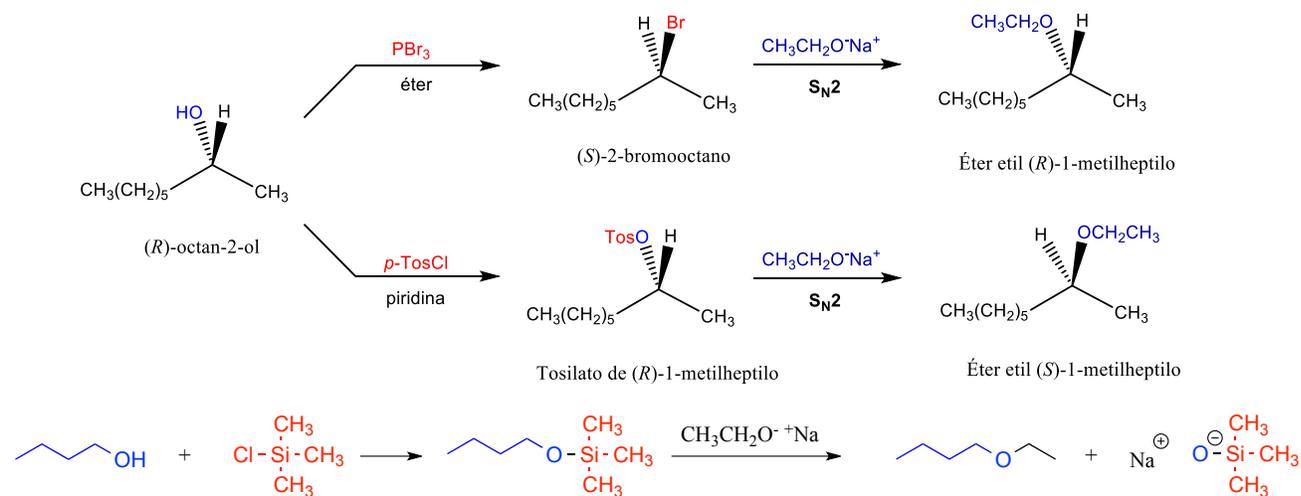


## Cloruro de trimetilsilano



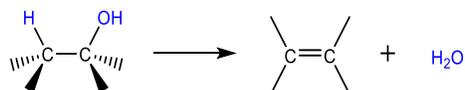
Una de las razones más importantes para utilizar tosيلات en las reacciones  $S_N2$  es la estereoquímica; la reacción  $S_N2$  de un alcohol a través de un haluro de alquilo procede con *dos* inversiones de configuración: una para preparar el haluro a partir del alcohol y otra para sustituir el haluro y generar un producto con la misma estereoquímica del alcohol inicial; sin embargo, la reacción  $S_N2$  de un alcohol a través de un tosilato procede con *una* sola inversión y genera un producto de estereoquímica opuesta a la del alcohol inicial.

### Ejemplo:

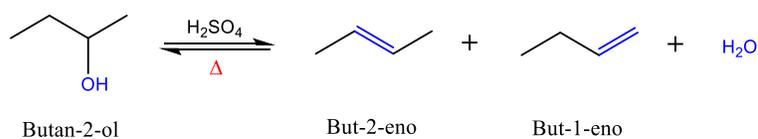
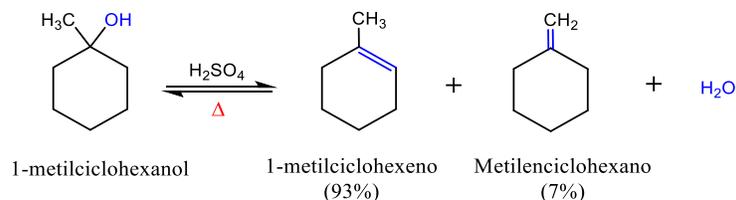
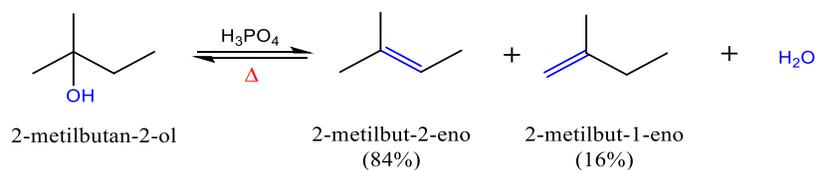


## Reacciones de eliminación de los alcoholes (reacción de deshidratación de los alcoholes)

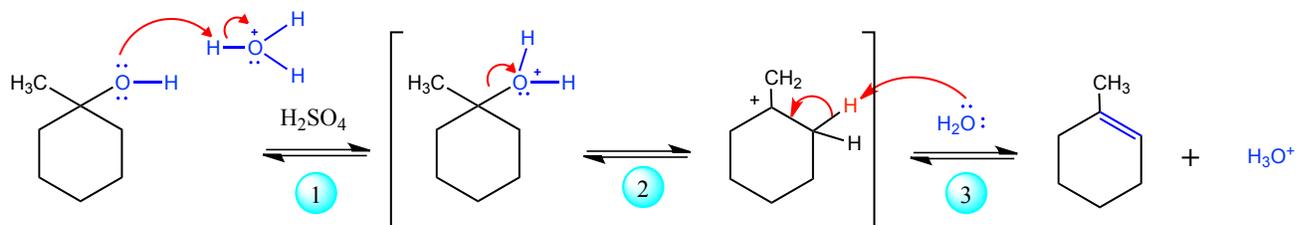
Una tercera reacción importante de alcoholes, en el laboratorio y en las rutas biológicas, es su deshidratación para dar alquenos. Se rompen el enlace  $C_{\alpha}-O$  y un  $C_{\beta}-H$  vecino y se forma un enlace  $\pi$ .



Por lo general, las deshidrataciones catalizadas por ácido siguen la regla de Zaitsev y forman como producto principal el alqueno más estable; por lo tanto, el 2-metil-2-butanol da principalmente 2-metil-2-buteno (enlace doble trisustituido) en vez de 2-metil-1-buteno (enlace doble disustituido).

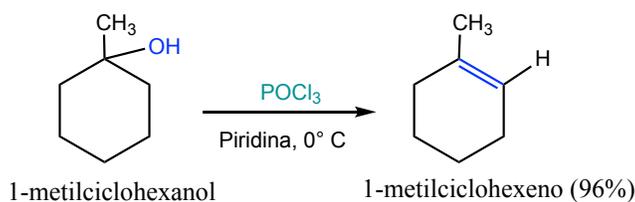


### Mecanismo de reacción

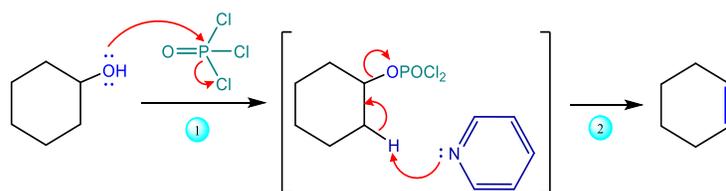


1. Los dos electrones del átomo de oxígeno se enlazan al  $H^+$ , produciendo un alcohol protonado intermediario.
2. Se rompe el enlace C–O y los dos electrones del enlace permanecen con el oxígeno, dejando un carbocatión intermediario.
3. Los dos electrones de un enlace C–H vecino forman un enlace  $\pi$  del alqueno y se elimina un  $H^+$  (protón).

Para evitar el uso de un ácido fuerte y permitir la deshidratación de los alcoholes secundarios se han desarrollado reactivos que son efectivos bajo condiciones básicas moderadas. Uno de esos reactivos, el oxiclورو de fósforo ( $POCl_3$ ) en un disolvente básico como la piridina, con frecuencia es capaz de efectuar la deshidratación de los alcoholes secundarios y terciarios a  $0^\circ C$ .



### Mecanismo de reacción

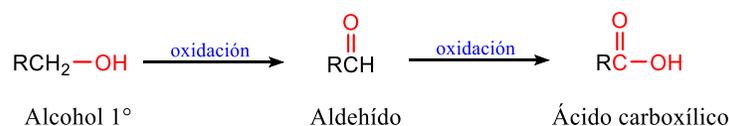


1. El grupo hidroxilo del alcohol reacciona con el  $POCl_3$  para formar un diclorofosfato intermediario.
2. La eliminación E2 ocurre por el mecanismo usual de un paso.
3. La piridina abstrae un protón del carbono vecino al mismo tiempo que está saliendo el grupo clorofosfato.

## Reacciones de oxidación de alcoholes

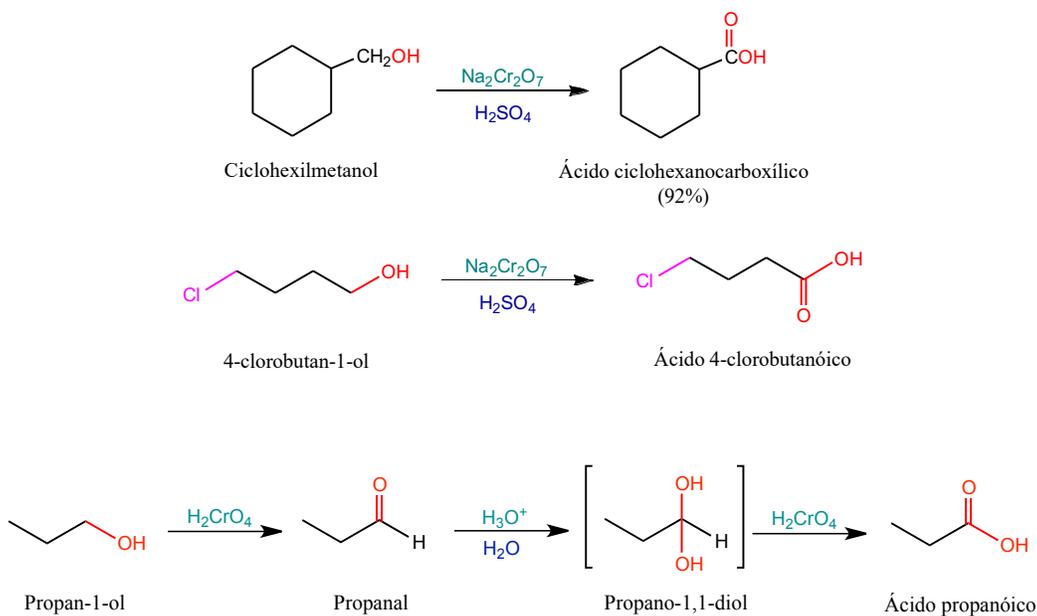
La oxidación de un alcohol produce un compuesto carbonílico. Depende del alcohol y del agente oxidante que el compuesto carbonílico resultante sea un aldehído, una cetona o un ácido carboxílico.

Los alcoholes primarios se oxidan, ya sea a un aldehído o a un ácido carboxílico:



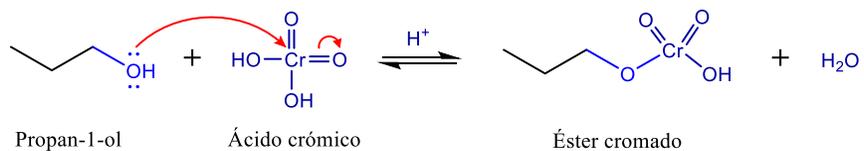
El ácido crómico ( $\text{H}_2\text{CrO}_4$ ) es un buen agente oxidante. Generalmente se obtiene a partir de trióxido de cromo ( $\text{CrO}_3$ ) o de cromato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CrO}_4$ ) o de dicromato de potasio ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ), acidificando ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) soluciones que contienen estas sales. A veces es posible obtener aldehídos con un rendimiento satisfactorio antes de que se oxiden más, pero en la mayoría de los casos los ácidos carboxílicos son los productos principales aislados en el tratamiento de alcoholes primarios con dicromato de sodio.

Los alcoholes primarios se oxidan, ya sea a un aldehído o a un ácido carboxílico.

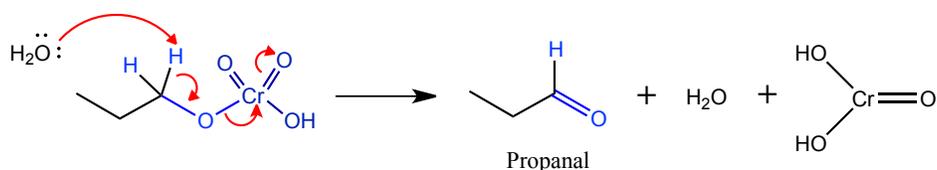


*Mecanismo de reacción (alcoholes primarios)*

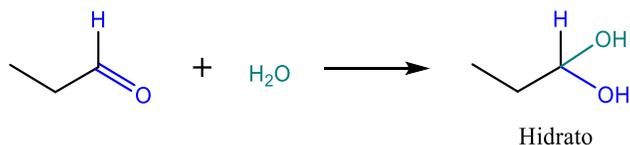
1. La reacción del alcohol con ácido crómico forma un éster cromado:



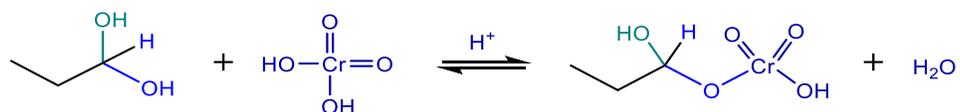
2. El paso de oxidación puede verse como una eliminación  $\alpha$ . El agua actúa como una base para eliminar el protón del carbono mientras se rompe el enlace O–Cr:



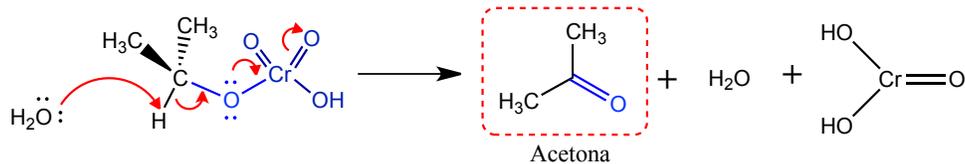
3. El aldehído resultante reacciona con el agua para formar un hidrato:



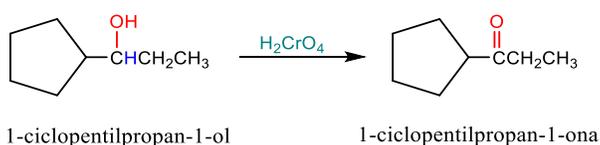
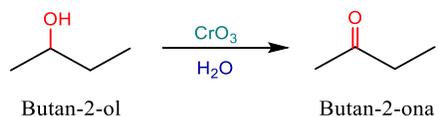
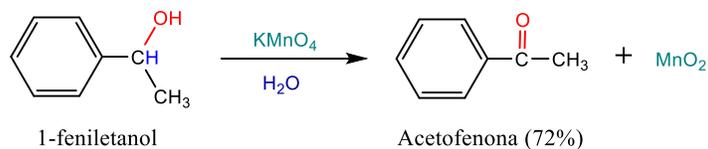
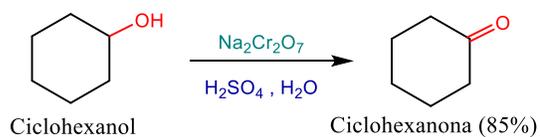
4. Reacción del hidrato con el ácido crómico:



5. Eliminación del protón y rompimiento del enlace O–Cr para dar lugar a la formación del ácido carboxílico:

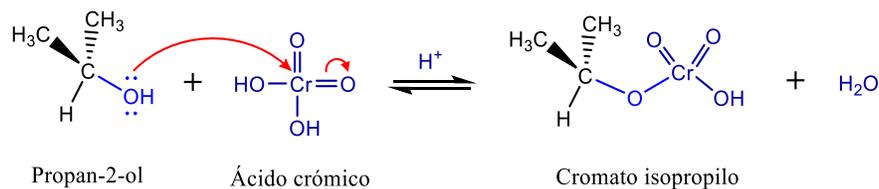


La oxidación de los alcoholes secundarios da cetonas

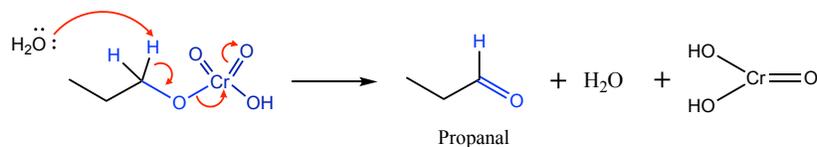


### Mecanismo de reacción (alcoholes secundarios)

1. La reacción del alcohol con ácido crómico forma un cromato de alquilo:



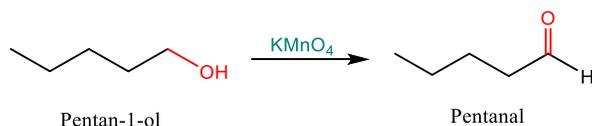
2. El paso de oxidación puede verse como una eliminación  $\alpha$ . El agua actúa como una base para eliminar el protón del carbono mientras se rompe el enlace O-Cr:



3. Una serie de reacciones redox convierte el cromo del estado de oxidación  $6^\oplus$  en el  $\text{H}_2\text{CrO}_4$  al estado de oxidación  $4^\oplus$  en el  $\text{H}_2\text{CrO}_3$  o el  $\text{HCrO}_3^\ominus$

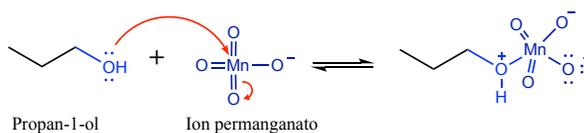
## Permanganato de potasio (KMnO<sub>4</sub>)

La oxidación de los alcoholes KMnO<sub>4</sub> se produce en medio neutro, alcalino o ácido (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Dependiendo de las condiciones de reacción, se pueden obtener aldehídos (baja temperatura, ~ 0 °C) o ácidos (alta temperatura, ~ 100 °C) a partir de alcoholes primarios y cetonas a partir de alcoholes secundarios.

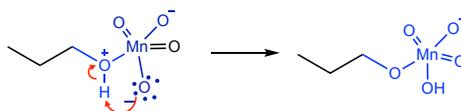


### Mecanismo de reacción (Permanganato de potasio)

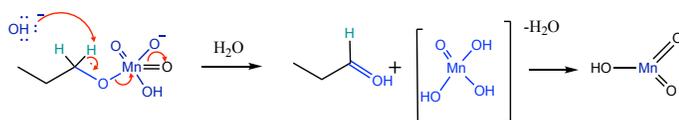
#### 1. Reacción del alcohol con el ion permanganato:



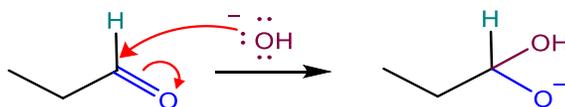
#### 2. Transferencia de protón:



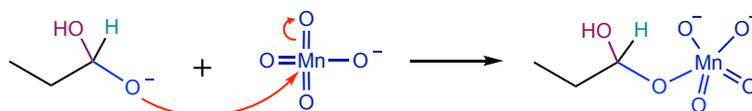
#### 3. Eliminación E2 de un protón:



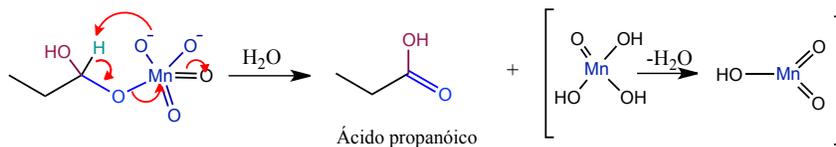
#### 4. Ataque nucleofílico del OH<sup>-</sup>:



#### 5. Reacción con el ion permanganato:

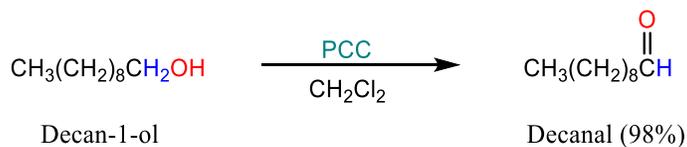
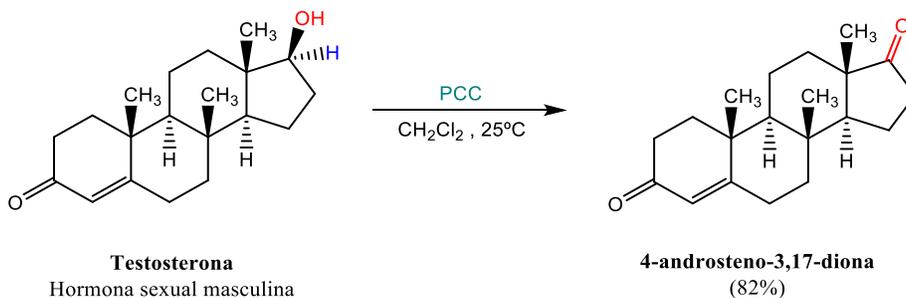
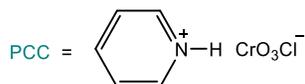
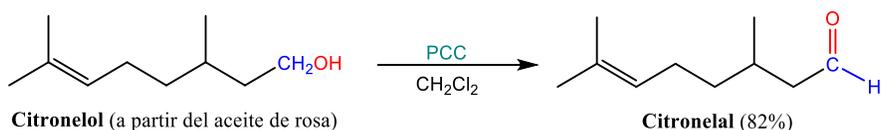


6. Transferencia intramolecular de un protón para dar lugar a la formación del ácido carboxílico:



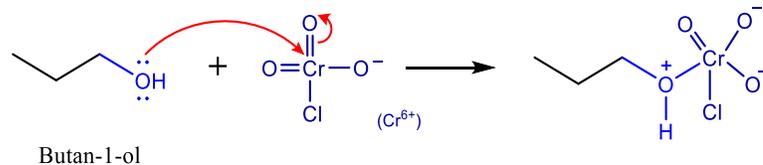
### Obtención de aldehídos a partir de alcoholes primarios

Uno de los mejores métodos para la preparación a pequeña escala en el laboratorio de un aldehído a partir de un alcohol primario, en oposición a una gran escala industrial, es utilizar el **clorocromato de piridinio** (PCC,  $C_5H_6N^+CrO_3Cl^-$ ) en el disolvente diclorometano.

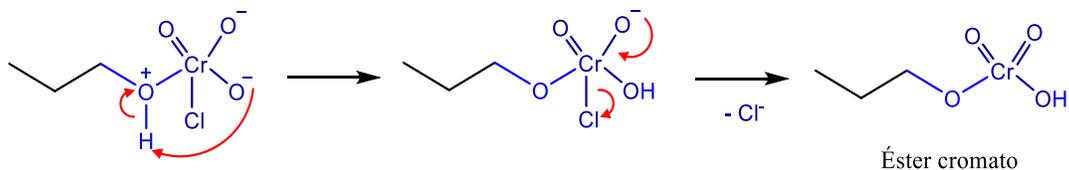


### Mecanismo de reacción

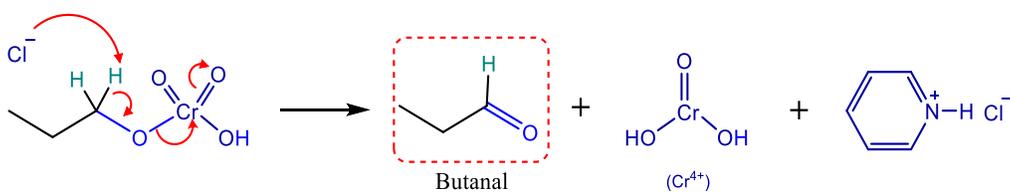
1. Adición nucleofílica:



**2. Transferencia de protón y salida del ion cloruro:**



**3. Eliminación E2 de un hidrógeno alfa para dar lugar a la formación del aldehído:**



Los alcoholes terciarios no participan en las reacciones de oxidación

### III. ÉTERES Y EPÓXIDOS

#### 3.1. Éteres: estructura.

- Nomenclatura.
- Propiedades físicas.
- Éter etílico: propiedades y usos.
- Métodos para su preparación.
- Métodos generales para preparar éteres:
  - Deshidratación de alcoholes, mecanismo de reacción
  - Síntesis de Williamson, mecanismo de reacción y limitaciones
  - Solvomercuración-desmercuración.
- Reactividad de los éteres: reacción con hidrácidos.

#### 3.2. Epóxidos: estructura y nomenclatura.

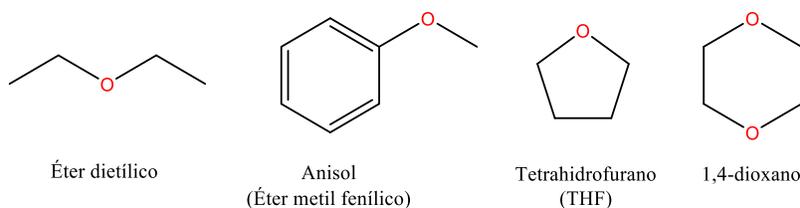
- Propiedades físicas.
- Preparación de óxido de etileno y propileno.
- Métodos generales para preparar epóxidos.

### 3.3. Reacciones de los epóxidos.

- Aplicaciones.

### III. ÉTERES Y EPÓXIDOS

Los éteres ( $R-O-R'$ ), al igual que los alcoholes que vimos en el capítulo anterior, son derivados orgánicos del agua, pero tienen dos grupos orgánicos unidos al mismo átomo de oxígeno en lugar de uno. Los grupos orgánicos pueden ser alquilo, arilo o vinilo, y el átomo de oxígeno puede estar en una cadena abierta o en un anillo. Quizás el éter más conocido es el dietílico, el cual tiene una larga historia de uso medicinal como anestésico y de uso industrial como disolvente. Otros éteres útiles incluyen el anisol, un éter aromático de olor agradable utilizado en perfumería, y el tetrahidrofurano (THF), un éter cíclico utilizado con frecuencia como disolvente.



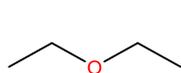
A diferencia de los alcoholes, que son muy reactivos, los éteres (compuestos que contienen el fragmento C–O–C) participan en una cantidad relativamente pequeña de reacciones químicas. Como ha visto en la descripción de los reactivos de Grignard y en la reducción con hidruro de litio y aluminio, esta falta de reactividad de los éteres los hace valiosos como disolventes en muchas de las transformaciones importantes para la síntesis.

#### Nomenclatura

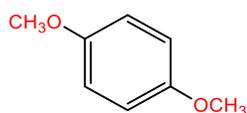
En la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC, el nombre de los éteres se asigna como alcoxi-derivados de los alcanos. Los nombres de los éteres como clase funcional de la IUPAC se derivan poniendo primero la palabra éter y después mencionando los dos grupos alquilo de la estructura general  $ROR'$ , en orden alfabético como palabras separadas, y el último grupo, con la terminación *ílico*. Cuando ambos grupos alquilo son iguales, el prefijo *di-* antecede al nombre del grupo alquilo con la terminación *ílico*.

#### Éteres

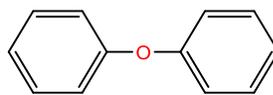
**Éteres simétricos.** Presentan dos grupos enlazados con el oxígeno iguales.



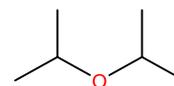
Éter dietílico



*p*-dimetoxibenceno

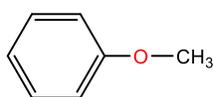


Éter difenílico

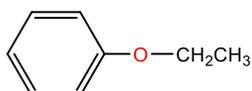


Éter diisopropílico

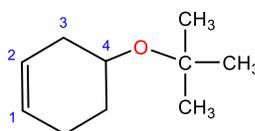
**Éteres asimétricos.** Presentan dos grupos enlazados con el oxígeno distintos. Los éteres asimétricos también son llamados éteres mixtos. El éter dietílico es un éter simétrico, y el éter etil metílico es un éter asimétrico.



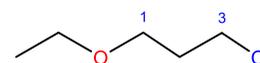
Éter metil fenílico



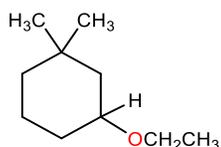
Éter etil fenílico



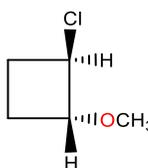
4-*ter*-butoxiciclohex-1-eno



3-cloro-1-etoxipropano



3-etoxi-1,1-dimetilciclohexano



*trans*-1-cloro-2-metoxiciclobutano

**Éteres cíclicos.** Tienen el oxígeno como parte de su anillo; son compuestos heterocíclicos. Algunos tienen nombres específicos de la IUPAC.



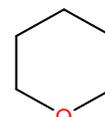
Oxirano  
(Óxido de etileno)



Oxetano

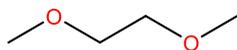


Oxolano  
(Tetrahidrofurano)

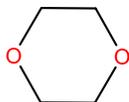


Oxano  
(Tetrahidropirano)

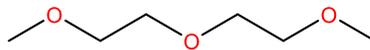
Muchas sustancias tienen más de un enlace de éter. Dos de ellas, que con frecuencia se usan como disolventes, son los diéteres 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano. También la diglima, un disolvente de uso común, es un triéter.



1,2-dimetoxietano



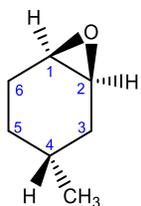
1,4-dioxano



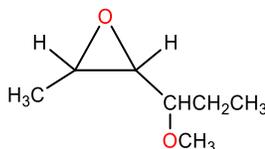
Éter dimetílico del dietilenglicol  
(diglima)

## Epóxidos

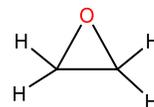
Un método sistemático para la nomenclatura de los epóxidos es nombrar el resto de la molécula y emplear el término *epoxi* como un sustituyente, dando los números de los dos átomos de carbono enlazados al oxígeno del epóxido.



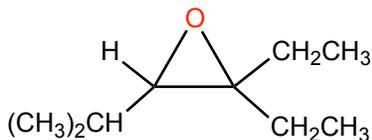
*trans*-1,2-epoxi-4-metilhexano



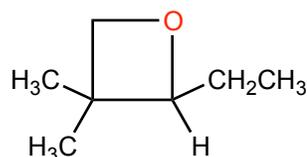
*cis*-2,3-epoxi-4-metoxihexano



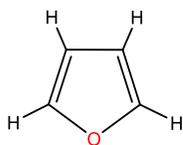
oxirano



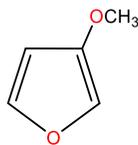
*trans*-2-metoxi-3-metiloxirano  
1,2-epoxi-1-metoxipropano



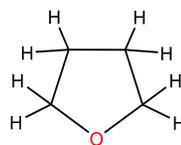
2-etil-3,3-dimetiloxetano



Furano



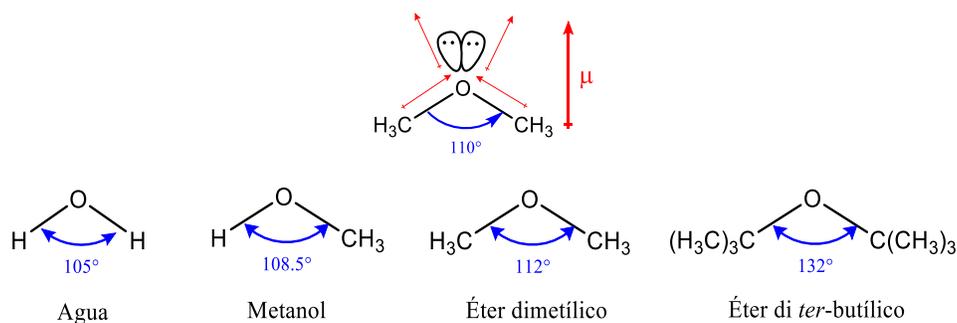
3-metoxifurano



Tetrahidrofurano (THF)  
(oxolano)

## Estructura y polaridad de los éteres

Como el agua, los éteres tienen una estructura angular, con un átomo de oxígeno con hibridación  $sp^3$  que forma un ángulo de enlace casi tetraédrico. En el agua, los pares de electrones no enlazados comprimen el ángulo de enlace del H–O–H a  $104.5^\circ$ , pero en un éter común, como el éter dimetílico, tiene un ángulo de enlace tetraédrico de  $110^\circ$ .



Aunque los éteres carecen del grupo hidroxilo polar de los alcoholes, siguen siendo compuestos muy polares. El momento dipolar de un éter es la suma vectorial de los dos enlaces polares C–O, con una contribución sustancial de los dos pares de electrones no enlazados.

### Puntos de ebullición de los éteres; enlace por puente de hidrógeno

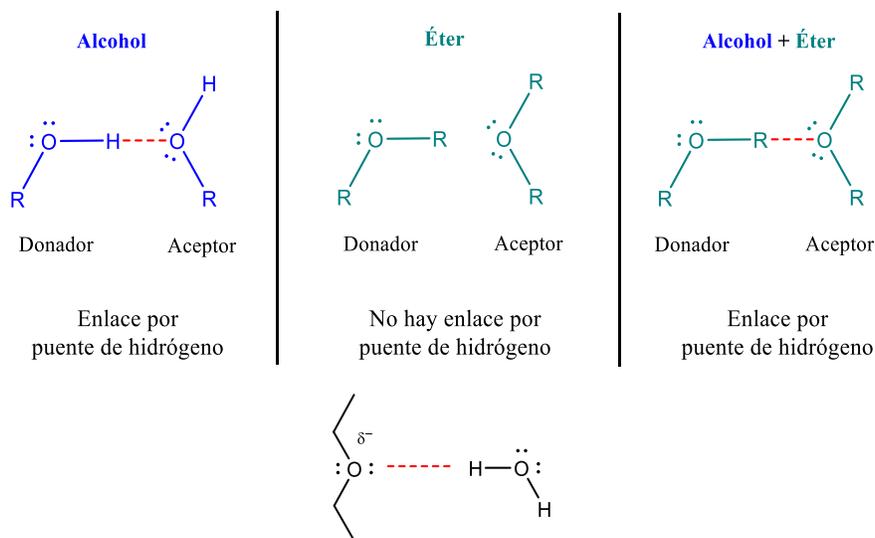
**Tabla 6.** Comparación de los puntos de ebullición de éteres, alcanos y alcoholes de masas moleculares similares

Compuesto	Fórmula	MM	pe (°C)	Momento dipolar (D)
Agua	H <sub>2</sub> O	18	100	1.9
Etanol		46	78	1.7
Éter dimetílico		46	-25	1.3
Propano		44	-42	0.1
<i>n</i> -butanol		74	118	1.7
Tetrahidrofurano		72	66	1.6
Éter dietílico		74	35	1.2
Pentano		72	36	0.1

En la tabla 6 se comparan los momentos dipolares del éter dimetílico, del éter dietílico y del tetrahidrofurano (THF) con los de los alcanos y los alcoholes de masas moleculares similares. Un éter como el THF provee un disolvente muy polar sin la reactividad del grupo hidroxilo.

Observe que los puntos de ebullición del éter dimetílico y del éter dietílico son casi 100 °C menores que los de los alcoholes que tienen masas moleculares similares. Esta gran diferencia resulta principalmente de la formación de enlaces por puente de hidrógeno en los alcoholes. Los éteres puros no pueden unirse por enlaces por puente de hidrógeno debido a que no tienen un grupo O–H. Los éteres tienen momentos dipolares grandes que resultan en atracciones dipolo-dipolo, pero estas atracciones parecen tener muy poco efecto sobre sus puntos de ebullición.

Aunque los éteres puros no tienen grupos hidroxilo para unirse por enlaces por puente de hidrógeno, pueden enlazarse con los hidrógenos de otros compuestos que tienen grupos O–H o N–H. La siguiente figura muestra que un enlace por puente de hidrógeno requiere un donador de enlace por puente de hidrógeno y un aceptor de enlace por puente de hidrógeno. El donador es la molécula con un grupo O–H o N–H. El aceptor es la molécula cuyo par de electrones no enlazado forma un enlace parcial débil con el átomo de hidrógeno provisto por el donador. Una molécula de éter tiene el par de electrones no enlazado para formar un enlace por puente de hidrógeno con un alcohol (u otro donador de enlace por puente de hidrógeno), pero no puede formarlos con otra molécula de éter.



*Puente de hidrógeno entre el éter dietílico y el agua*

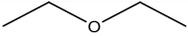
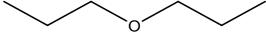
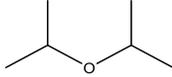
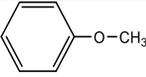
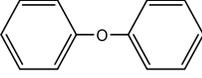
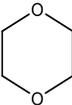
### Éteres como disolventes polares

Los éteres son muy adecuados como disolventes para muchas reacciones orgánicas. Disuelven una gran variedad de sustancias polares y no polares y sus puntos de ebullición relativamente bajos

simplifican su evaporación de los productos de reacción. Las sustancias no polares tienden a ser más solubles en éteres que los alcoholes debido a que los éteres no tienen una red de enlazamiento por puente de hidrógeno para que sea rota por el soluto no polar.

Las sustancias polares tienden a ser casi tan solubles en los éteres como en los alcoholes debido a que los éteres tienen momentos dipolares grandes al igual que la habilidad para actuar como aceptores de enlaces por puente de hidrógeno. Los pares de electrones no enlazados de un éter solvatan de manera efectiva a los cationes, como se muestra a continuación. Sin embargo, los éteres no solvatan a los aniones tan bien como los alcoholes. Las sustancias iónicas con aniones pequeños y “duros” que requieren una solvatación intensa para superar su enlace.

**Tabla 7.** Propiedades físicas de los éteres

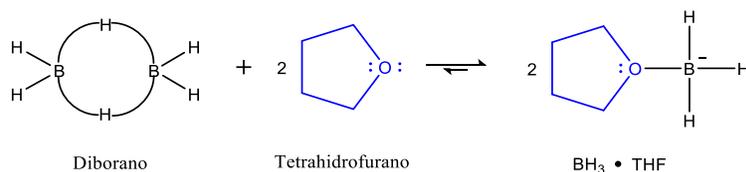
Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)
Éter dimetílico		-140	-25
Éter etil metílico		-	8
Éter dietílico		-116	35
Éter di <i>n</i> -propílico		-122	91
Éter diisopropílico		-86	68
1,2-dimetoxietano (DME, “glima”)		-58	83
Éter metil fenílico (anisol)		-37	154
Éter difenílico		27	259
Furano		-86	32
Tetrahidrofurano (THF)		-108	65
1,4-dioxano		11	101

## Complejos estables de éteres con reactivos

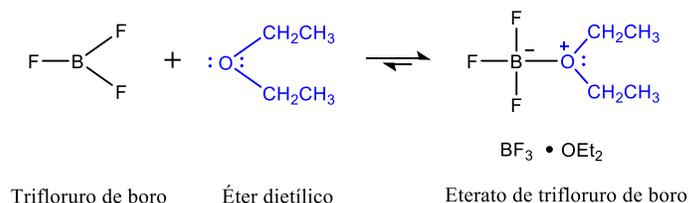
Las propiedades especiales de los éteres (polaridad, pares de electrones no enlazados, pero relativamente no reactivos) mejoran la formación y el uso de muchos reactivos. Por ejemplo, los reactivos de Grignard no pueden formarse a menos que esté presente un éter, quizá para compartir sus pares de electrones no enlazados con el átomo de magnesio. Esta compartición de electrones estabiliza al reactivo y ayuda a mantenerlo en disolución.

### Complejos con electrófilos

Los electrones no enlazados de un éter también estabilizan al borano,  $\text{BH}_3$ . El borano puro existe como un dímero llamado diborano,  $\text{B}_2\text{H}_6$ . El diborano es un gas tóxico, inflamable y explosivo, cuyo uso es peligroso e inconveniente. El borano forma un complejo estable con el tetrahidrofurano. El complejo  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  está disponible de manera comercial como una disolución 1 M, fácil de medir y transferir como cualquier otro reactivo líquido sensible al aire. La disponibilidad del  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  ha contribuido en gran medida a la conveniencia de la hidroboración.

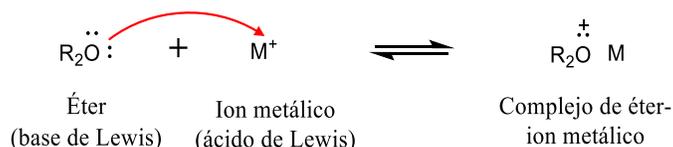


El trifluoruro de boro es un ácido de Lewis que se usa como un catalizador en una amplia variedad de reacciones. Como el diborano, el  $\text{BF}_3$  es un gas tóxico, pero el  $\text{BF}_3$  forma un complejo estable con éteres, lo que permite que se almacene y mida de manera conveniente. Al complejo de  $\text{BF}_3$  con éter dietílico se le llama “eterato de trifluoruro de boro”.



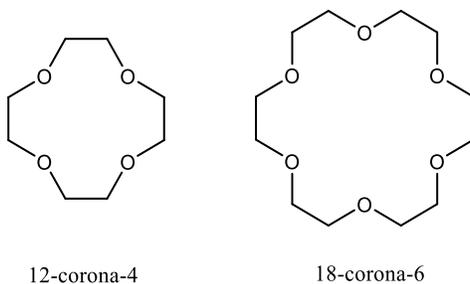
## Éteres corona

El puente de hidrógeno entre el éter dietílico y el agua es resultado de las fuerzas de atracción entre el oxígeno del éter dietílico, polarizado negativamente, y el hidrógeno del agua, polarizado positivamente. Sus enlaces carbono–oxígeno polares y la presencia de pares de electrones no compartidos en el oxígeno contribuyen a la capacidad que tienen los éteres de formar complejos ácido de Lewis/base de Lewis con los iones metálicos.



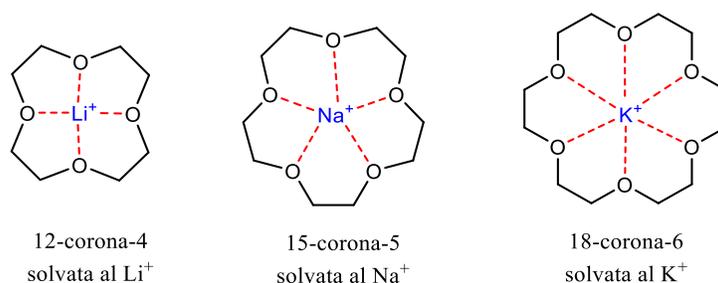
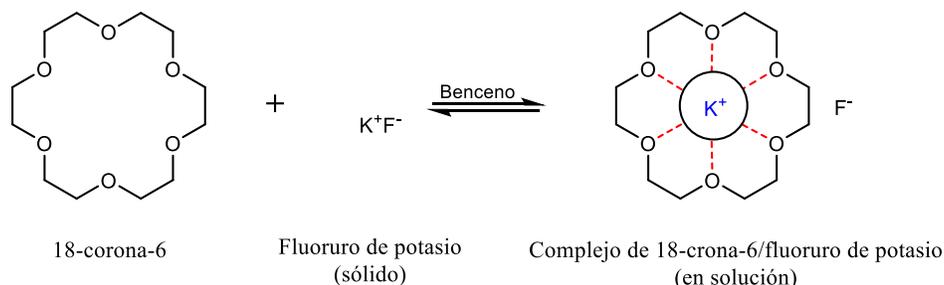
La fuerza de este enlace depende de la clase de éter. Los éteres simples forman complejos relativamente débiles con los iones metálicos, pero Charles J. Pedersen, de Du Pont, descubrió que ciertos poliéteres forman complejos mucho más estables con los iones metálicos que los éteres simples.

Pedersen preparó una serie de **poliéteres macrocíclicos**, que son compuestos cíclicos que contienen cuatro o más oxígenos en un anillo de 12 o más átomos. Los llamó **éteres corona** porque eso parecen sus modelos moleculares. La nomenclatura sistemática de los éteres corona es algo tediosa, por lo que Pedersen inventó una descripción abreviada, donde la palabra corona es antecedida de la cantidad total de átomos en el anillo y es seguida de la cantidad de átomos de oxígeno.



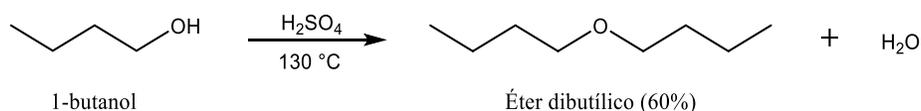
12-Corona-4 y 18-corona-6 son, respectivamente, el tetrámero y el hexámero cíclicos de unidades O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O; son poliéteres basados en el etilenglicol (HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), que es el alcohol

precursor. Cuando se agrega KF a una solución de 18-corona-6 en benceno, el ion potasio ( $K^+$ ) interacciona con los oxígenos del éter corona y forma un complejo ácido de Lewis/base de Lewis. El  $K^+$  tiene 266 pm de diámetro y ocupa cómodamente la cavidad interna del 18-corona-6. Los grupos no polares  $CH_2$  dominan la superficie externa del complejo, enmascaran su interior polar y permiten que el complejo se disuelva en disolventes no polares. Cada  $K^+$  que penetra en el benceno lleva consigo un ion fluoruro, y resulta una solución que contiene iones potasio formando un complejo muy fuerte, y iones fluoruro relativamente no solvatados.



## Preparación de éteres

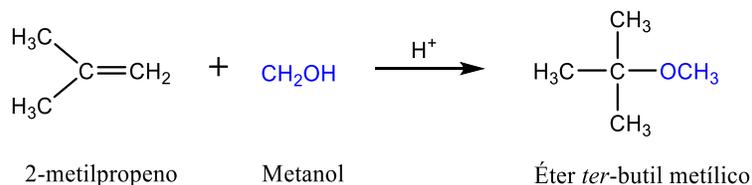
Debido a que son de uso constante como disolventes, muchos éteres dialquílicos simples se encuentran comercialmente. Por ejemplo, los éteres dietílico y dibutílico se preparan por condensación de los alcoholes correspondientes, catalizada por ácido.



En general, este método se limita a la preparación de éteres simétricos, en los que los dos grupos alquilo son primarios. Sin embargo, el alcohol isopropílico se consigue con facilidad a bajo costo

y con rendimientos suficientemente altos de éter diisopropílico como para justificar la fabricación del  $(\text{CH}_3)_2\text{CHOCH}(\text{CH}_3)_2$  con este método, a escala industrial.

A veces se usa la adición de alcoholes a alquenos, catalizada por ácido. En realidad, antes de que se restringiera su uso como aditivo de gasolinas, se prepararon miles de millones de libras de éter metil *ter*-butílico (MTBE, del inglés *methyl tert-butyl ether*) con la reacción:



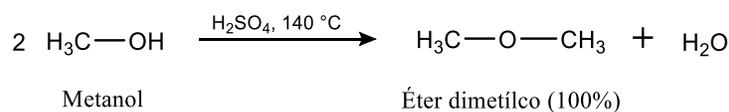
Con pequeñas cantidades de éter metil *ter*-butílico se aumenta el octanaje de las gasolinas. Antes de que los asuntos ambientales establecieran límites a su uso, la demanda de MTBE superaba su oferta.

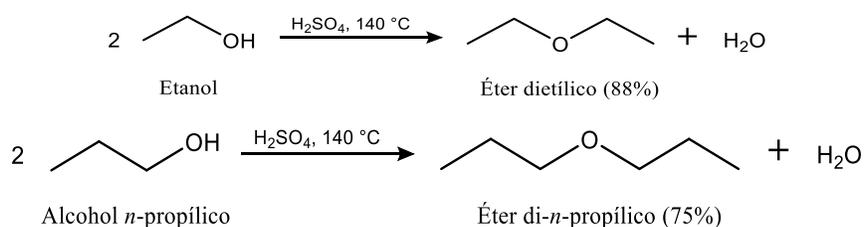
### Deshidratación de alcoholes

El método más económico para la síntesis de éteres simétricos sencillos es la deshidratación bimolecular catalizada por un ácido. Para formar un éter, el alcohol debe tener un grupo alquilo primario no impedido y no debe permitirse que la temperatura se eleve demasiado. Si el alcohol está impedido o la temperatura es muy alta, el balance delicado entre la sustitución y la eliminación se desplaza en favor de la eliminación y se forma muy poco éter. La deshidratación bimolecular se emplea en la industria para preparar éteres simétricos a partir de alcoholes primarios. Debido a que la deshidratación es tan limitada en su campo de aplicación, encuentra poco uso en la síntesis de éteres en el laboratorio.

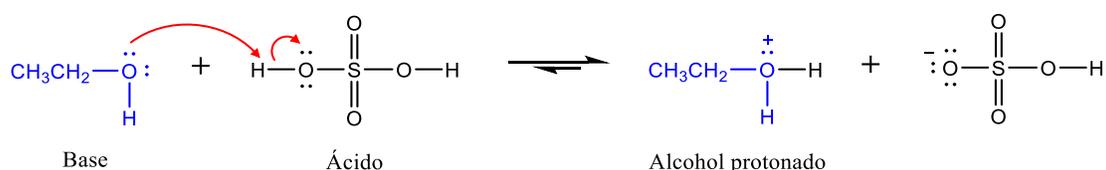


### Ejemplos:

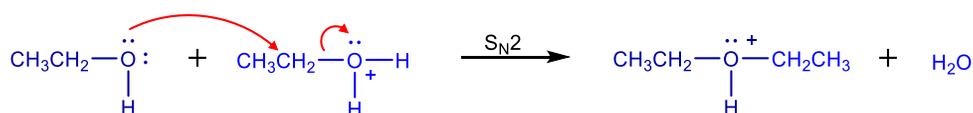




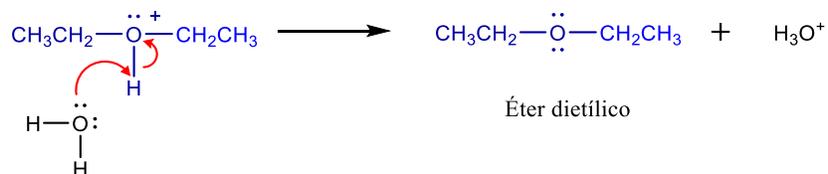
1. En primer lugar, se establece un equilibrio ácido-base entre el etanol y el etanol protonado.



2. A continuación, se produce el ataque nucleofílico del etanol sobre el alcohol protonado, lo que da lugar a la forma ácida del éter etílico.



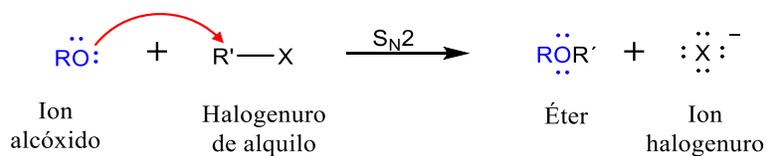
3. Este intermedio se transforma en el éter neutro al perder el protón.



### Síntesis de Williamson para éteres

Ya hemos visto la mayoría de los métodos comunes para la síntesis de éteres. Ahora los repasaremos, viendo más de cerca los mecanismos para observar cuáles métodos son más adecuados para la preparación de varios tipos de éteres. La **síntesis de Williamson** de éteres es la síntesis de éteres más confiable y versátil. Este método involucra el ataque  $\text{S}_\text{N}2$  de un ion alcóxido sobre un haluro de alquilo primario o tosilato no impedido.

En ocasiones se usan haluros de alquilo secundarios y tosilatos en la síntesis de Williamson, pero la eliminación compete y los rendimientos con frecuencia son pobres.



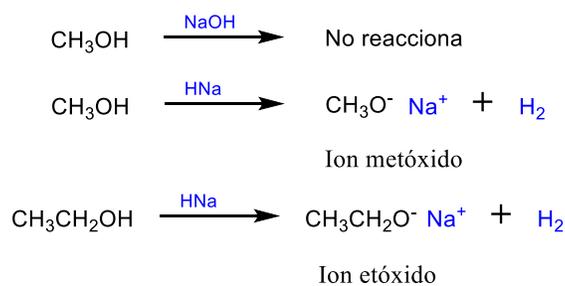
El alcóxido por lo regular se prepara adicionando Na, K o NaH al alcohol.

### Síntesis de alcóxidos

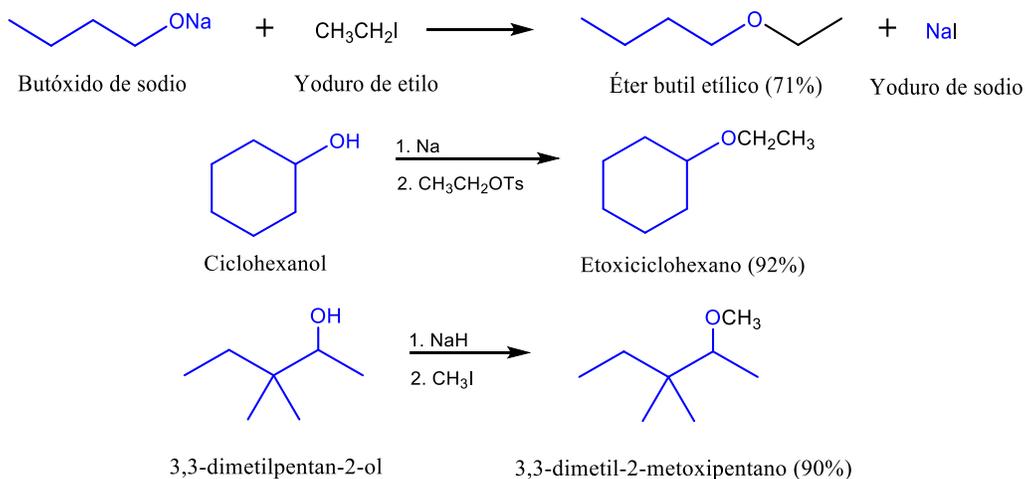


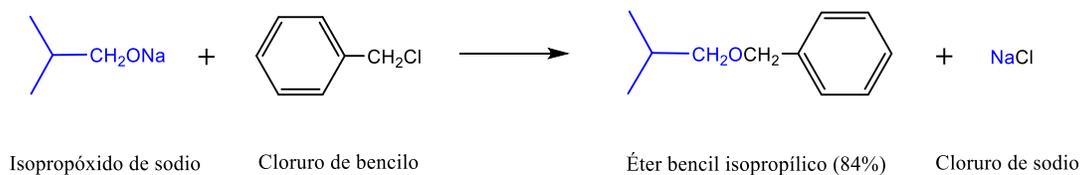
### Ejemplos:

#### 1. Síntesis de alcóxidos:



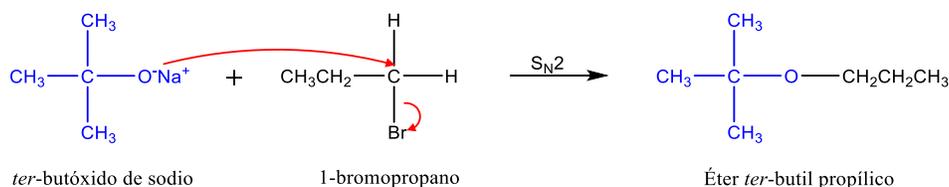
#### 2. Síntesis de Williamson para éteres





### Mecanismo de reacción

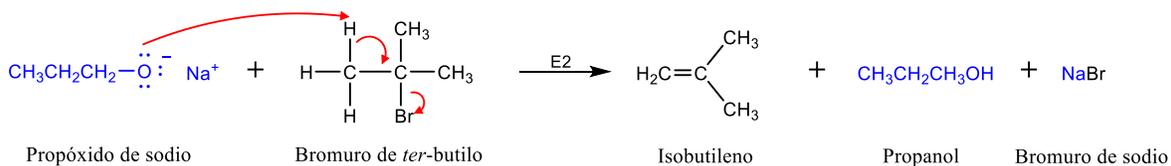
Una mejor síntesis usaría el grupo alquilo menos impedido como el sustrato S<sub>N</sub>2 y el alcóxido del grupo alquilo más impedido.



### Limitaciones de la reacción de Williamson

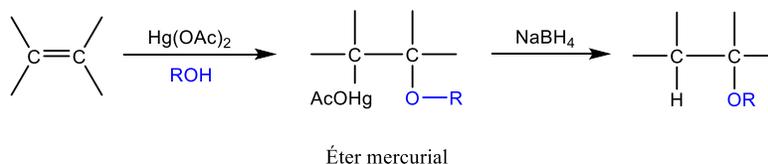
Si se cambia el alcóxido primario y el halogenuro de alquilo terciario puede ocurrir una reacción de eliminación.

El ion alcóxido es una base fuerte al igual que un nucleófilo y prevalece la eliminación:

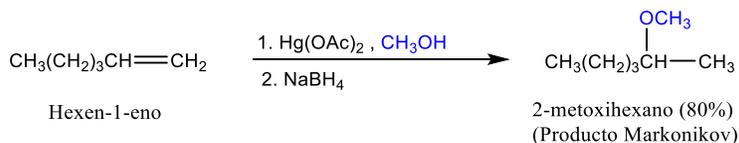


### Síntesis de éteres por alcoximercuración-desmercuración

El proceso de alcoximercuración-desmercuración adiciona una molécula de alcohol al enlace doble de un alqueno. El producto es un éter, como se muestra aquí:



*Ejemplo:*

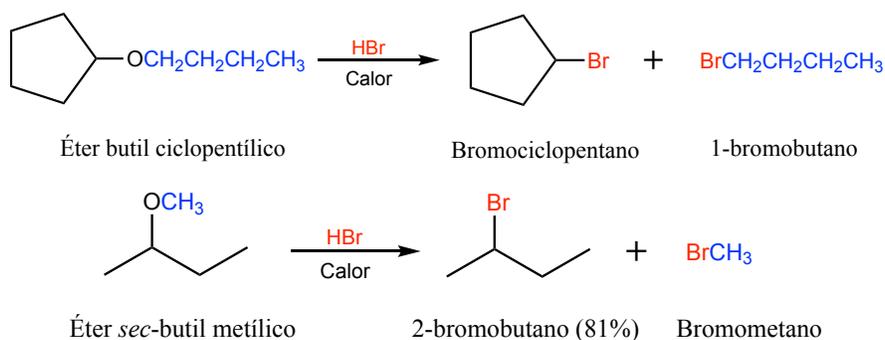


## Ruptura de éteres por HBr y HI

A diferencia de los alcoholes, los éteres por lo regular no se usan como intermediarios sintéticos debido a que no experimentan muchas reacciones. Esta falta de reactividad hace que los éteres sean atractivos como disolventes. Incluso así los éteres experimentan un número limitado de reacciones características.

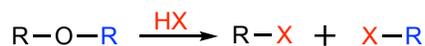


Los éteres no son reactivos hacia la mayoría de las bases, pero pueden reaccionar en condiciones ácidas. Un éter protonado puede experimentar sustitución o eliminación con un alcohol que actúa como grupo saliente neutro. Los éteres reaccionan con HBr y HI concentrados debido a que estos reactivos son lo suficientemente ácidos para protonar el éter, mientras que el bromuro y el yoduro son buenos nucleófilos para la sustitución. En estas condiciones, el grupo saliente alcohol por lo regular reacciona posteriormente con HX para formar otro haluro de alquilo.



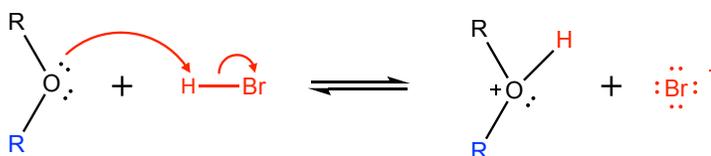


### Mecanismo de reacción

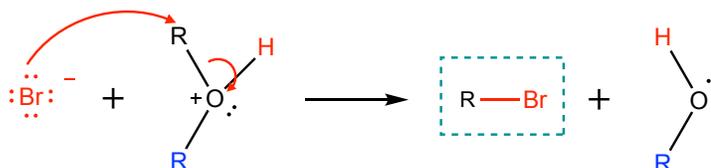


Los éteres se rompen por medio de una sustitución nucleofílica del Br<sup>-</sup> o I<sup>-</sup> en el éter protonado.

1. Protonación del éter para formar un buen grupo saliente:

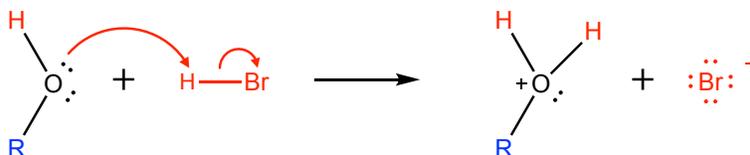


2. Ruptura S<sub>N</sub>2 del éter protonado:

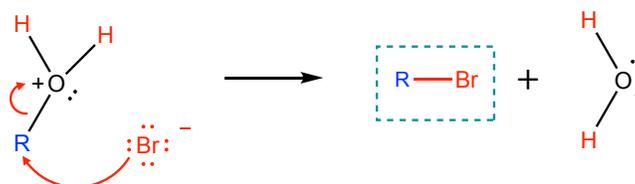


3. Conversión del fragmento de alcohol al haluro de alquilo (no ocurre con los fenoles):

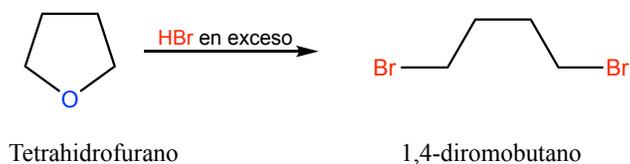
- i. Primero, el alcohol se protona para formar un buen grupo saliente:



- ii. El alcohol protonado experimenta la sustitución S<sub>N</sub>1 o S<sub>N</sub>2 por el ion bromuro:

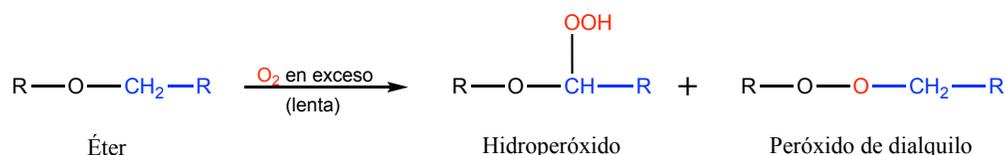


Si el éter es cíclico, entonces se puede obtener el compuesto abierto dihalogenado:

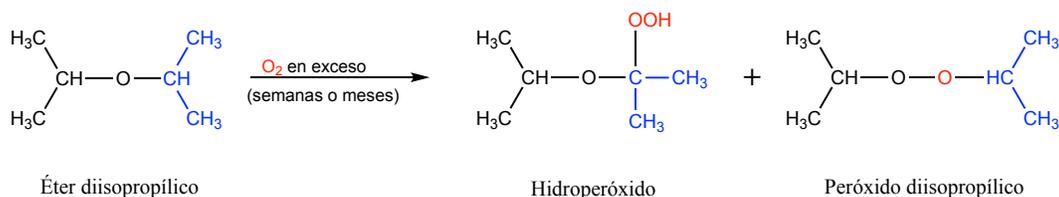


### Autooxidación de los éteres

Cuando los éteres se almacenan en presencia de oxígeno atmosférico, se oxidan lentamente para producir hidroperóxidos y peróxidos de dialquilo, los cuales son explosivos. A tal oxidación espontánea se le llama **autooxidación**.



*Ejemplo:*



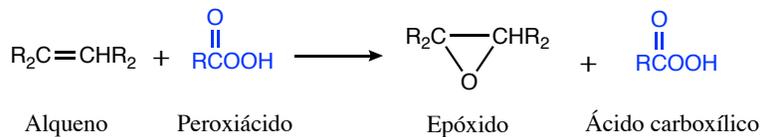
Los químicos orgánicos con frecuencia adquieren contenedores grandes de éteres y usan cantidades pequeñas en varios meses. Una vez que el contenedor se ha abierto, contiene oxígeno atmosférico y comienza el proceso de oxidación. Después de varios meses puede estar presente una gran cantidad de peróxido. La destilación o evaporación concentra los peróxidos y puede ocurrir una explosión.

### Síntesis de epóxidos

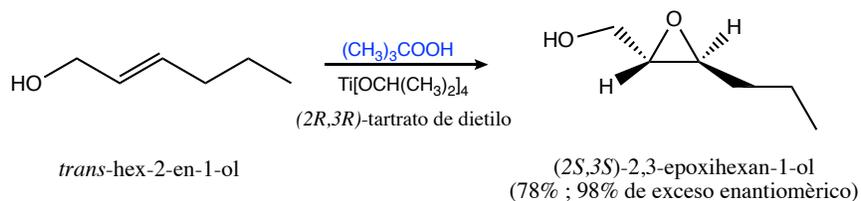
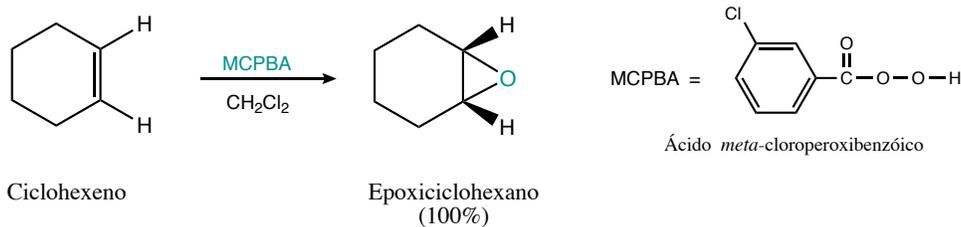
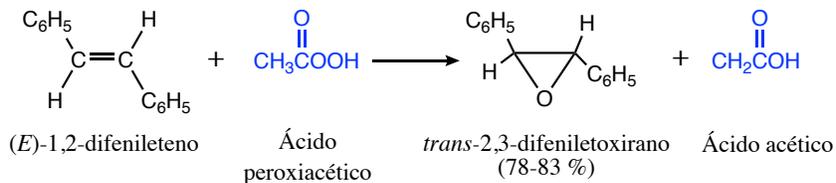
Los epóxidos son fáciles de preparar a partir de alquenos y (a diferencia de otros éteres) experimentan una variedad de reacciones sintéticas útiles. Por estas razones, los epóxidos son intermediarios sintéticos valiosos. Aquí repasamos las técnicas de epoxidación ya vistas y consideramos con más detalle las síntesis y las reacciones útiles de los epóxidos. Hay dos métodos principales para preparar epóxidos:

## Epoxidación de alquenos

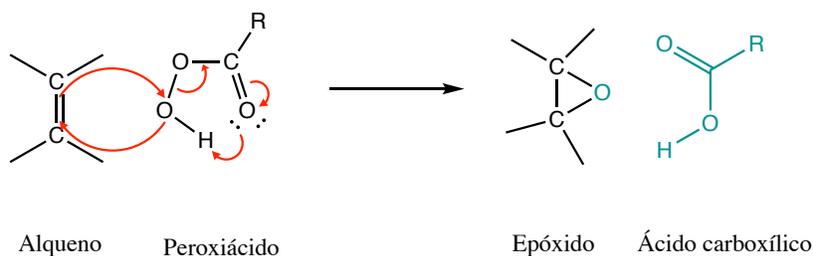
La epoxidación de alquenos con peroxiácidos se representa con la ecuación general:



*Ejemplo:*

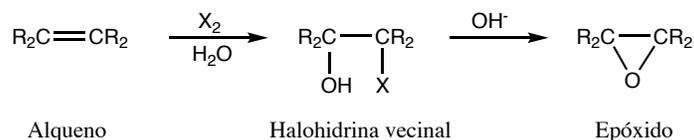


La epoxidación es una **reacción concertada** en un solo paso que conserva la estereoquímica de los sustituyentes en el enlace doble.

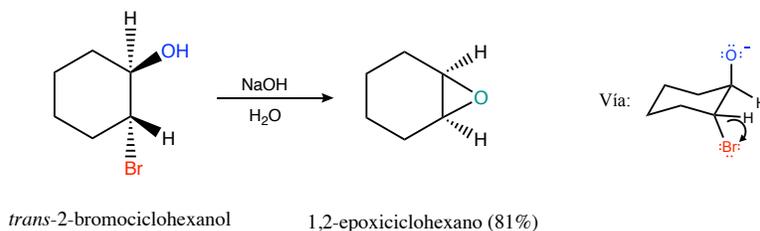


## Conversión de halohidrinas vecinales en epóxidos

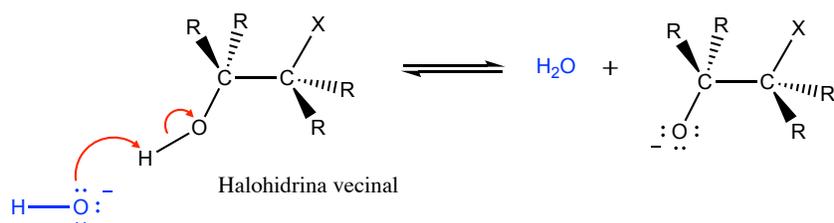
En primer lugar, recordemos que la formación de halohidrinas vecinales a partir de alquenos se produce como resultado de la reacción de alquenos con halógenos en un medio acuoso. Tales halohidrinas vecinales se convierten fácilmente en epóxidos tras el tratamiento con una base:



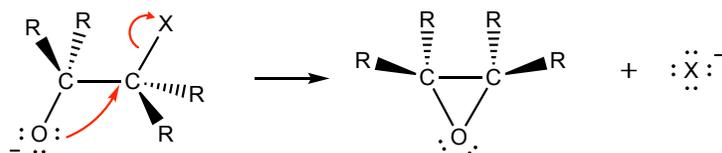
*Ejemplo:*



La reacción con la base conduce al equilibrio de la función alcohol de la halohidrina con su alcóxido correspondiente:



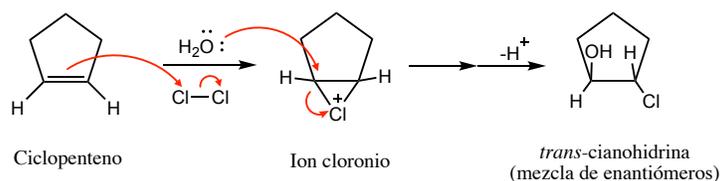
A continuación, en lo que equivale a una síntesis de Williamson *intermolecular*, el oxígeno del alcóxido ataca al carbono que tiene el grupo halogenuro saliente, se forma un epóxido. Como en otras sustituciones nucleófilas, el nucleófilo se acerca al carbono desde el lado opuesto del grupo saliente:



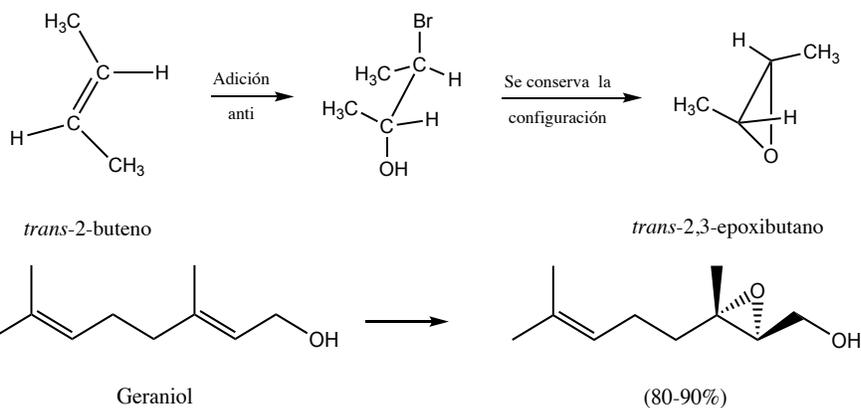
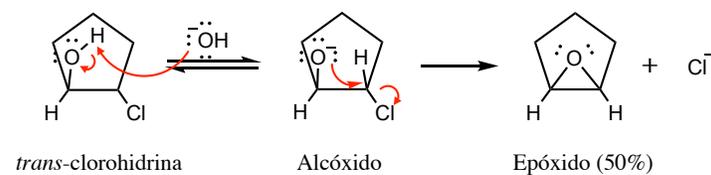
## Ejemplos:

Las halohidrinas son fáciles de generar tratando alquenos con disoluciones acuosas de halógenos. Se adiciona agua de bromo y agua de cloro a través de los enlaces dobles con la orientación Markonikov. La siguiente reacción muestra el ciclopenteno que reacciona con agua de cloro para formar la clorohidrina. El tratamiento de la clorohidrina con hidróxido de sodio acuoso forma un epóxido.

### 1. Formación de la halohidrina:

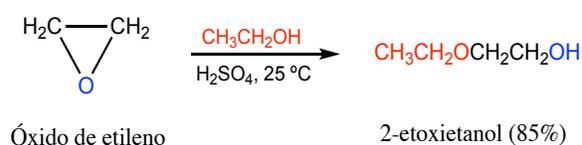
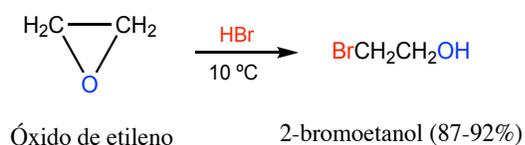


### 2. Desplazamiento de la clorohidrina:



## Apertura del anillo de los epóxidos catalizada por un ácido

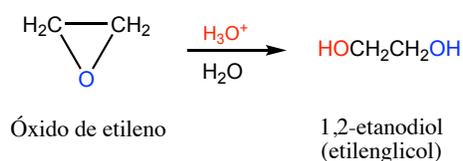
Los epóxidos reaccionan en condiciones ácidas y básicas. Los productos de la apertura catalizada por un ácido dependen principalmente del disolvente empleado.



## Apertura ácida en medio acuoso

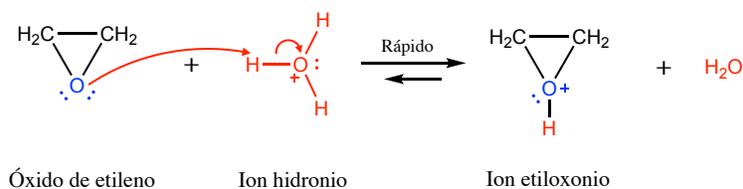
La apertura ácida de epóxidos en agua da lugar a la formación de dioles.

*Ejemplo:*

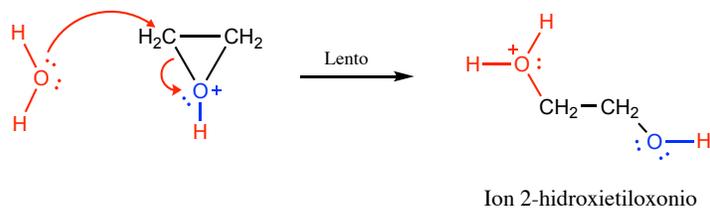


## Mecanismo de reacción

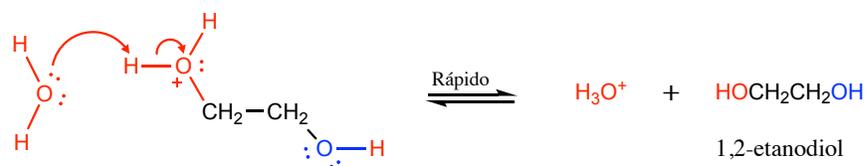
1. Transferencia de protón al oxígeno del epóxido para formar un ion oxonio:



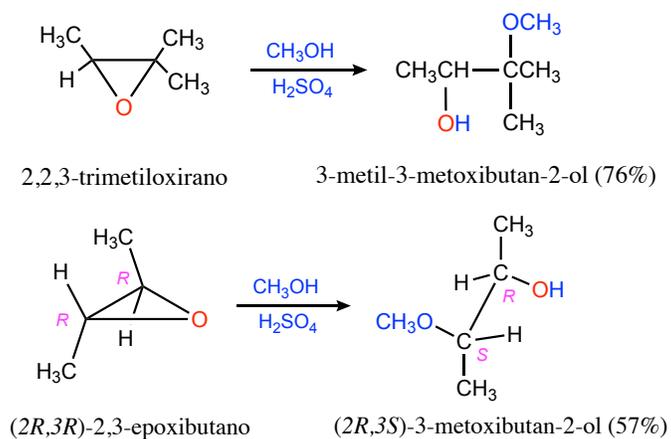
2. Ataque nucleofílico del agua al carbono del ion oxonio. En este paso se rompe el enlace C-O del anillo y éste se abre:



3. La transferencia de protón al agua completa la reacción y regenera el catalizador ácido:

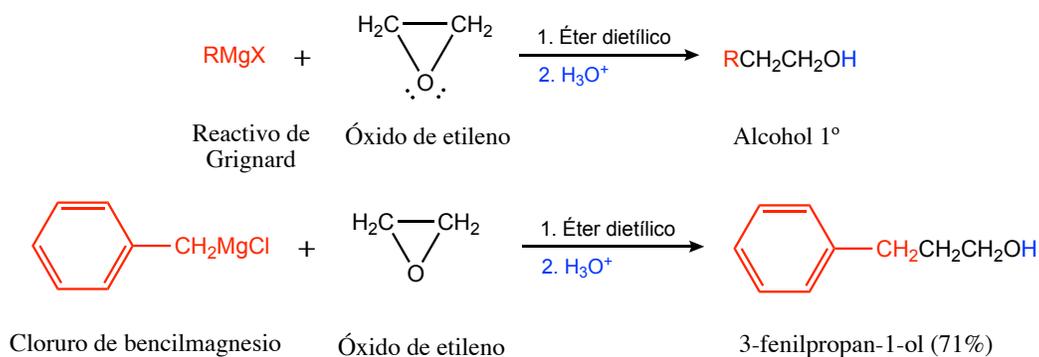


### En presencia de un alcohol:

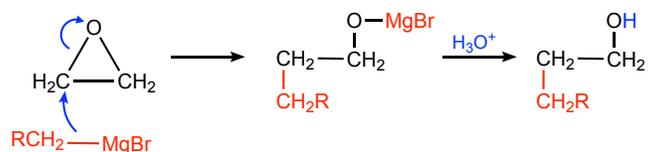


### Reacciones de epóxidos

Los epóxidos reaccionan con facilidad con los nucleófilos bajo condiciones en las que otros éteres son inertes. Esta mayor reactividad es resultado de la tensión angular de los epóxidos. Las reacciones que abren el anillo alivian dicha tensión.

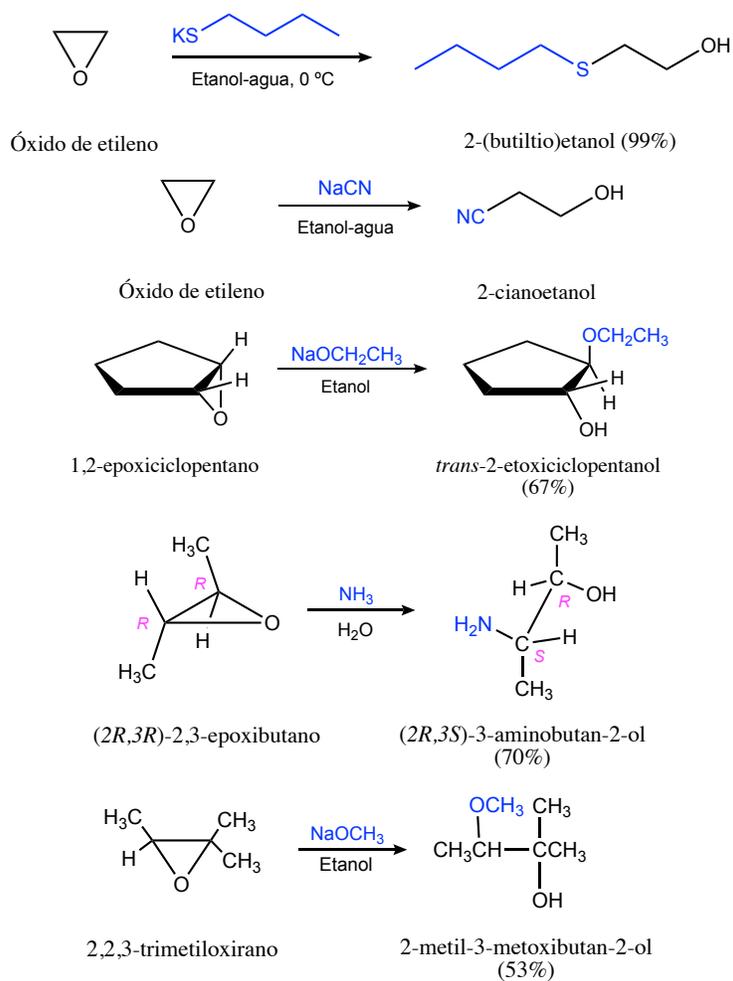


### Mecanismo de reacción

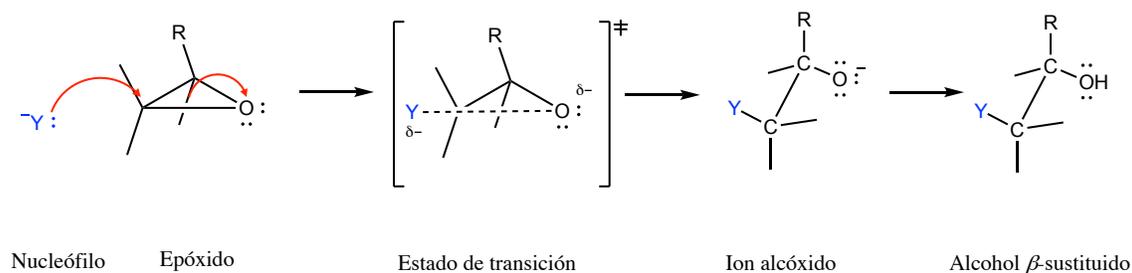


## Apertura del anillo de epóxidos

El óxido de etileno es una sustancia muy reactiva. Reacciona rápida y exotérmicamente con los nucleófilos aniónicos para formar derivados 2-sustituídos del etanol, rompiendo el enlace C-O del anillo:



### Mecanismo de reacción



## IV. COMPUESTOS AROMÁTICOS

### 4.1. Introducción.

### 4.2. El enigma del benceno. Estructuras de Dewar y de Kekulé.

- Estabilidad del benceno comparada con el 1,3,5-ciclohexatrieno.
- Calores de hidrogenación y de combustión.
- Teorías modernas de la estructura del benceno.
- Aplicación de la teoría de la resonancia.
- Aplicación de la teoría de los orbitales moleculares.
- Aromaticidad.

### 4.3. Nomenclatura de los derivados del benceno.

### 4.4. Fuentes naturales de compuestos aromáticos.

### 4.5. Síntesis del benceno. Trimerización del acetileno.

### 4.6. Reacciones químicas del benceno. S<sub>E</sub>A: evidencias del mecanismo. Nitración.

- Sulfonación.
- Halogenación.
- Alquilación y acilación de Friedel y Crafts.
- Protonación: desulfonación.
- Teoría de la reactividad en la S<sub>E</sub>Ar.
- Efectos de los sustituyentes: reactividad y orientación en la S<sub>E</sub>Ar.
- Sustitución electrofílica aromática en bencenos monosustituídos.

- Sustitución electrofílica aromática en bencenos disustituídos.

4.7. Teoría de la orientación: efecto inductivo y de resonancia.

Grupos orientadores meta. Grupos orientadores orto y para.

4.8. Arenos, reacciones en la cadena lateral.

4.9. Halogenación de alquilbencenos.

4.10. Oxidación. Alquenilbencenos.

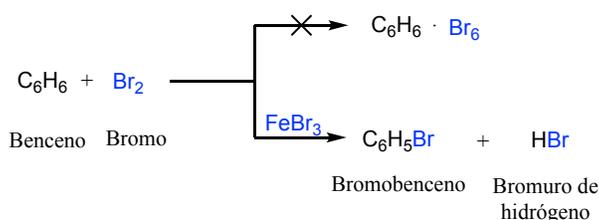
4.11. Adición de haluros de hidrógeno sin peróxidos. Adición de haluros de hidrógeno con peróxidos.

4.12. Aplicación en síntesis de la SEA y de las reacciones en la cadena lateral de los arenos.

## IV. COMPUESTOS AROMÁTICOS

### Kekulé y la estructura del benceno

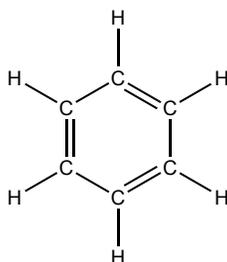
La clasificación de los hidrocarburos en alifáticos o aromáticos tuvo lugar en la década de 1860, cuando ya era evidente que había algo especial en el benceno, el tolueno y sus derivados. Sus fórmulas moleculares (el benceno es  $C_6H_6$ , el tolueno es  $C_7H_8$ ) indican que, como los alquenos y los alquinos, son insaturados y deberían experimentar reacciones de adición. Sin embargo, bajo condiciones en las que el bromo, por ejemplo, reacciona con rapidez con alquenos y alquinos, el benceno es inerte. El benceno reacciona con  $Br_2$  en presencia de bromuro de hierro (III) como catalizador, pero incluso entonces no se observa la adición. ¡En cambio, ocurre sustitución!



En 1866, sólo unos cuantos años después de publicar sus ideas acerca de la que ahora se conoce como la teoría estructural de la química orgánica, August Kekulé la aplicó a la estructura del benceno. Basó su razonamiento en tres premisas:

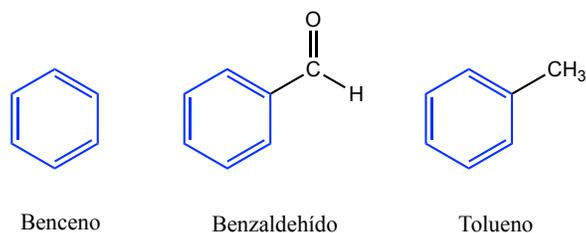
1. La fórmula del benceno es  $C_6H_6$
2. Todos los hidrógenos del benceno son equivalentes
3. La teoría estructural requiere de cuatro enlaces para cada carbono

Kekulé propuso la idea arriesgada de que los seis átomos de carbono del benceno estaban unidos formando un anillo. Podrían acomodarse cuatro enlaces en cada carbono con un sistema que alterna enlaces sencillos y dobles, con un hidrógeno en cada carbono.



## Aromaticidad

En los primeros días de la química orgánica, la palabra *aromático* se utilizaba para describir las sustancias fragantes como el benzaldehído (de las cerezas, los duraznos y las almendras), el tolueno (del bálsamo de Tolú) y el benceno (del destilado del carbón). Sin embargo, pronto se comprobó que las sustancias agrupadas como aromáticas diferían de la mayor parte de los otros compuestos orgánicos en su comportamiento químico.

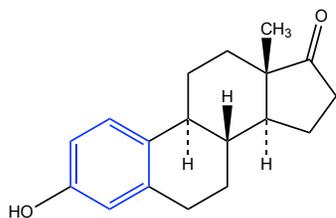


Muchos otros compuestos que se descubrieron en el siglo XIX parecían estar relacionados con el benceno. También tenían bajas relaciones de hidrógeno a carbono y aromas agradables; se podían convertir en benceno o en compuestos relacionados. A este grupo de compuestos se le llamó **aromáticos**, por sus olores agradables.

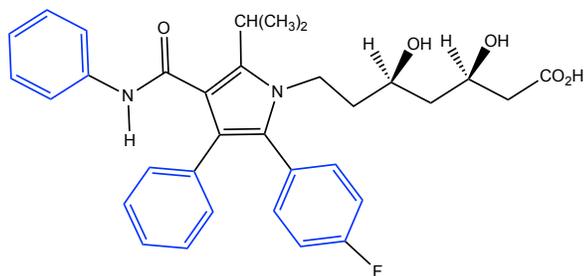
A medida que se investigaba la estabilidad excepcional de los compuestos aromáticos, el término *aromático* se empezó a aplicar a compuestos con esa estabilidad, independientemente de sus olores.

Hoy, utilizamos la palabra **aromático** para referirnos a la clase de compuestos que contienen anillos de seis miembros parecidos a los del benceno con tres dobles enlaces. Como veremos en éste y en el siguiente capítulo, los compuestos aromáticos muestran un comportamiento químico un poco diferente al de los compuestos **alifáticos** que significa “como grasa”, estudiados hasta este punto. Por lo tanto, los químicos de principio del siglo XIX estaban en lo correcto acerca de que hay diferencias químicas entre los compuestos aromáticos y los otros, pero se ha perdido la asociación de aromaticidad con fragancia.

Varios de los compuestos aromáticos valiosos en parte son aromáticos, incluyendo los esteroides como la estrona y los fármacos como la atrovastatina, que disminuye el colesterol y es comercializada como Lipitor.



Estrona



Atorvastatina (lipistor)

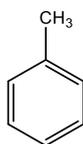
Se ha descubierto que el benceno causa depresión de la médula ósea y, en la exposición prolongada, el descenso consecuente en el conteo de glóbulos blancos de la sangre. Por lo tanto, si el benceno se utiliza como disolvente en el laboratorio, debe manejarse cuidadosamente.

### Fuentes y nombres de los compuestos aromáticos

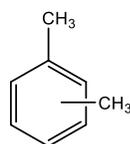
Los hidrocarburos aromáticos sencillos provienen de dos fuentes principales: carbón y petróleo. El carbón es una mezcla enormemente compleja constituida principalmente de arreglos extensos de anillos parecidos a los del benceno unidos entre sí. La ruptura térmica del carbón ocurre cuando se calienta a 1000 °C en ausencia de aire y hierve hasta consumirse la mezcla de los productos volátiles llamada *alquitrán de hulla*. La destilación fraccionada del alquitrán de hulla produce benceno, tolueno, xileno (dimetilbenceno), naftaleno y una gran cantidad de diversos compuestos aromáticos:



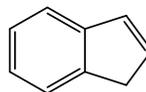
Benceno  
(pe: 80 °C)



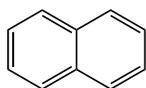
Tolueno  
(pe: 111 °C)



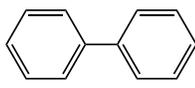
Xileno  
(pe: -o 80 °C ;  
-m 139 °C ; -p 138 °C)



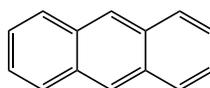
Indeno  
(pe: 182 °C)



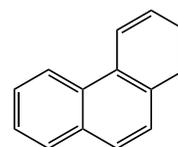
Naftaleno  
(pf: 80 °C)



Bifenilo  
(pf: 71 °C)



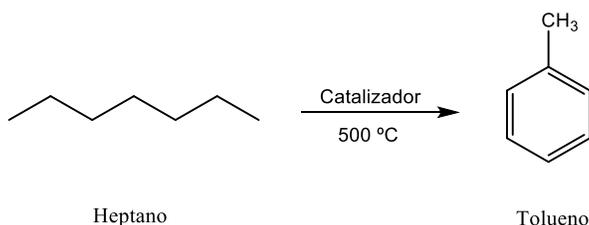
Antraceno  
(pf: 216 °C)



Fenantreno  
(pf: 101 °C)

A diferencia del carbón, el petróleo contiene pocos compuestos aromáticos y consiste en gran medida de alcanos. Sin embargo, durante la refinación del petróleo se forman moléculas aromáticas cuando los alcanos se pasan sobre un catalizador a alrededor de 500 °C bajo presión alta.

### Deshidrogenación/ciclización:



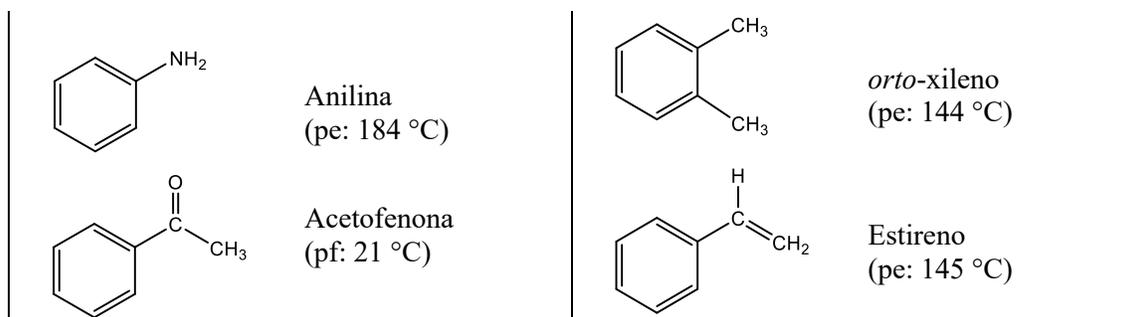
### Nomenclatura de los derivados del benceno

#### Nomenclatura de los derivados de benceno monosustituídos

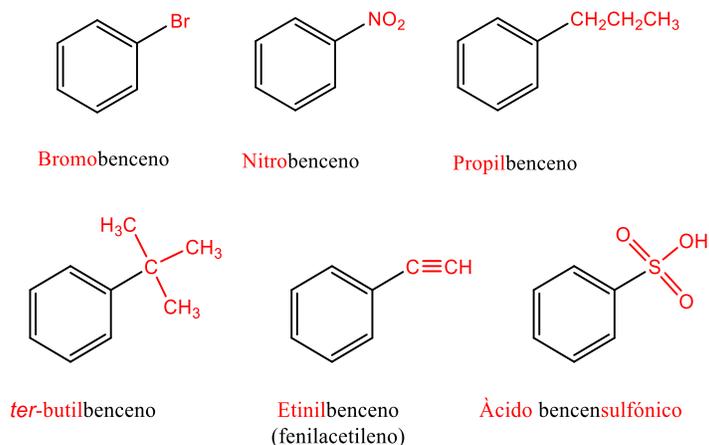
Las sustancias aromáticas, más que cualquier otra clase de compuestos orgánicos, han adquirido una gran cantidad de nombres no sistemáticos. Aunque hay que evitar el uso de tales nombres, las reglas de la IUPAC permiten conservar algunos de los más difundidos. Por lo tanto, el metilbenceno se conoce comúnmente como tolueno; al hidroxibenceno como fenol; el aminobenceno como anilina, y así sucesivamente.

**Tabla 8.** Nombres comunes de algunos compuestos aromáticos

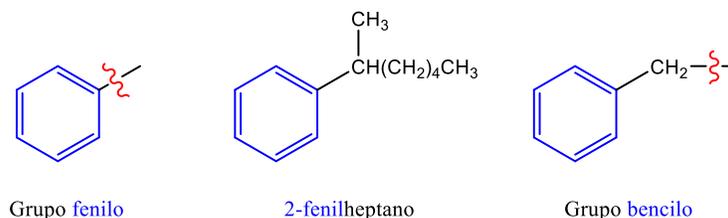
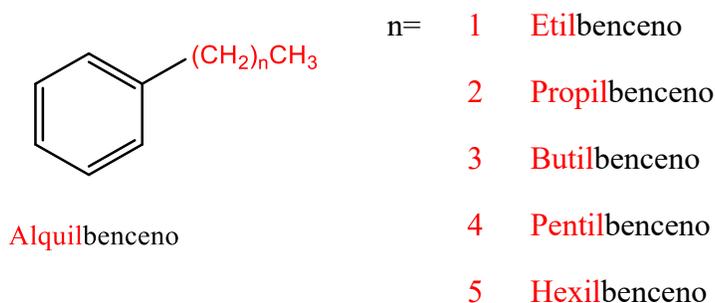
Estructura	Nombre	Estructura	Nombre
	Tolueno (pe: 111 °C)		Benzaldehído (pe: 178 °C)
	Fenol (pf: 43 °C)		Ácido benzoico (pf: 122 °C)



Los bencenos monosustituídos se nombran sistemáticamente de la misma manera que otros hidrocarburos, con benceno como nombre principal; por lo tanto,  $C_6H_5Br$  es bromobenceno,  $C_6H_5NO_2$  es nitrobenceno y  $C_6H_5CH_2CH_2CH_3$  es *n*-propilbenceno.

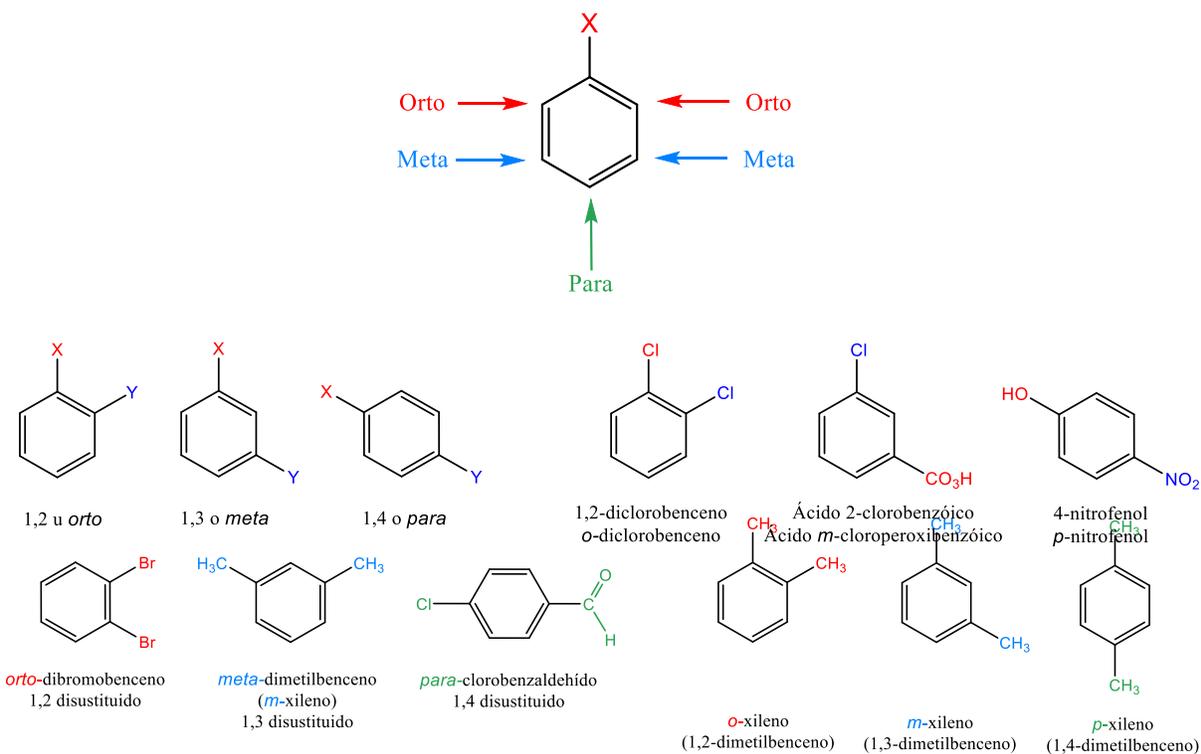


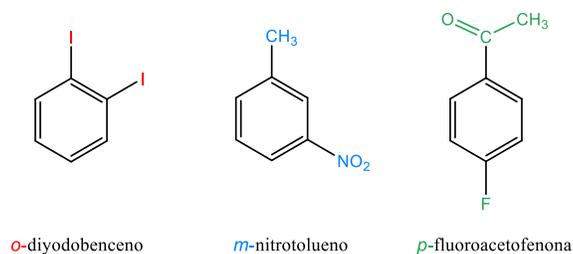
Algunas veces se refiere a los bencenos sustituidos por alquilo como arenos y se nombran de diferentes maneras dependiendo del tamaño del grupo alquilo. Si el sustituyente alquilo es menor que el anillo (seis carbonos o menos), se nombra al areno como un benceno sustituido por alquilo. Si el sustituyente alquilo es mayor que el anillo (siete o más carbonos), se nombra al compuesto como un alcano sustituido por fenilo. El nombre fenilo, algunas veces abreviado como Ph o  $\Phi$  (del griego *fi*), se utiliza para la unidad  $-C_6H_5$  cuando se considera como un sustituyente el anillo de benceno. La palabra se deriva del griego *pheno* (“llevo la luz”), en conmemoración al descubrimiento del benceno por Michael Faraday en 1825 a partir del residuo aceitoso dejado por el gas alumbrante utilizado en las lámparas en las calles de Londres. Además, se utiliza el nombre bencilo para el grupo  $C_6H_5CH_2-$ .



## Nomenclatura de los derivados de benceno disustituidos

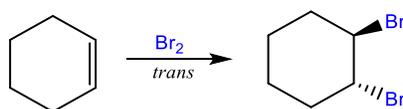
El nombre de los bencenos disustituidos se forma usando los prefijos *orto*, *meta* y *para* con el fin de especificar los patrones de sustitución. Esos términos se abrevian con *o-*, *m-* y *p-*. También se pueden usar números para especificar la sustitución en los bencenos disustituidos.



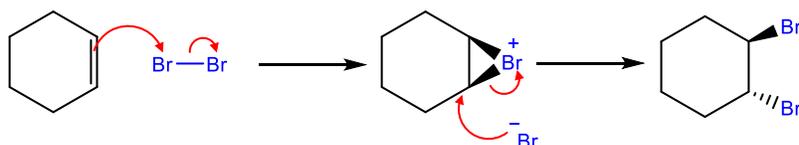


## Estructura y estabilidad del benceno: teoría del orbital molecular

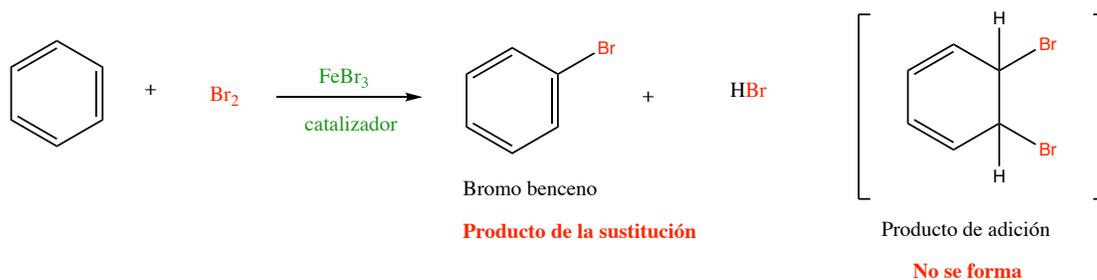
Aunque el benceno es claramente insaturado, es mucho más estable que los alquenos típicos y no experimenta las reacciones usuales de los alquenos; por ejemplo, el ciclohexeno reacciona rápidamente con  $\text{Br}_2$  y da el producto de adición 1,2-dibromociclohexano.



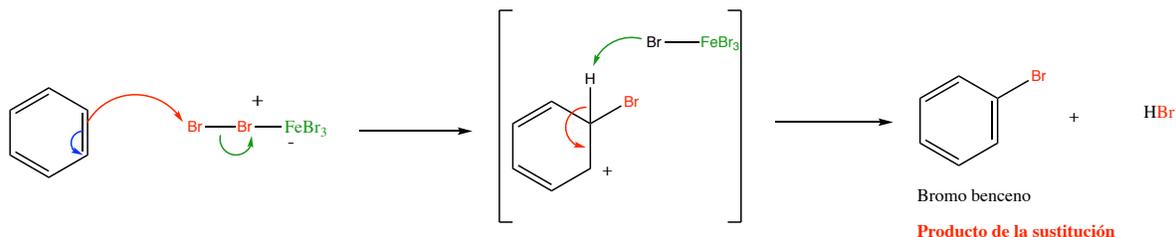
### Mecanismo de reacción



Pero el **benceno** reacciona lentamente con  $\text{Br}_2$  y da el producto de *sustitución*  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ . Como resultado de esta sustitución, se retiene la conjugación cíclica del benceno.

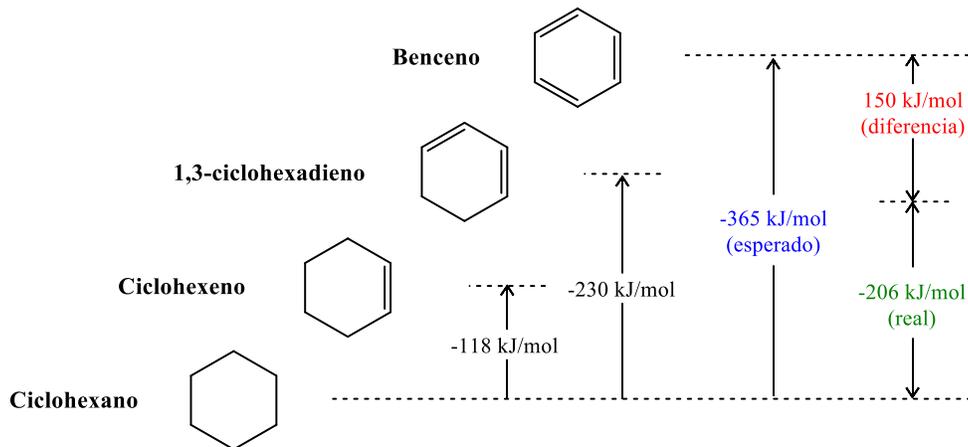


## Mecanismo de reacción

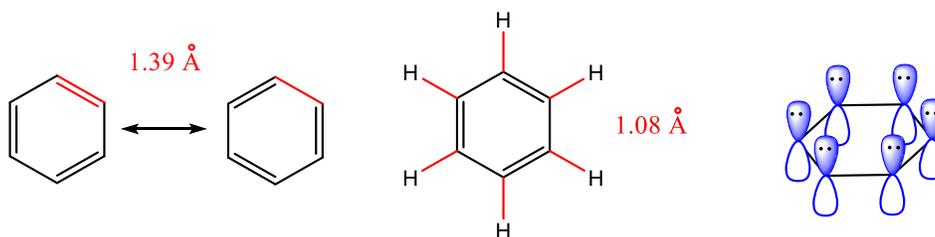


Podemos obtener una idea cuantitativa de la estabilidad del benceno midiendo los calores de hidrogenación. El ciclohexeno, un alqueno aislado, tiene un  $\Delta H_{\text{hidrog}} = -118 \text{ kJ/mol}$  ( $-28.2 \text{ kcal/mol}$ ), y el 1,3-ciclohexadieno, un dieno conjugado, tiene un  $\Delta H_{\text{hidrog}} = -230 \text{ kJ/mol}$  ( $-55.0 \text{ kcal/mol}$ ). Este valor para el 1,3-ciclohexadieno es un poco menos que el doble que el del ciclohexeno debido a que los dienos conjugados son más estables que los dienos aislados.

Llevando el proceso a una etapa posterior, podríamos esperar que el  $\Delta H_{\text{hidrog}}$  para el "ciclohexatrieno" (benceno) sea un poco menos de  $-356 \text{ kJ/mol}$ , o tres veces el valor del ciclohexeno. Sin embargo, el valor real es de  $-206 \text{ kJ/mol}$ , más o menos  $150 \text{ kJ/mol}$  ( $36 \text{ kcal/mol}$ ) menor de lo esperado. Puesto que se liberan  $150 \text{ kJ/mol}$  menos de calor de lo esperado durante la hidrogenación del benceno, el benceno debe tener  $150 \text{ kJ/mol}$  menos energía para empezar. En otras palabras, el benceno es más estable de lo esperado por  $150 \text{ kJ/mol}$ .



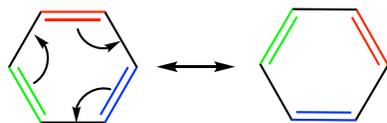
Otra evidencia de la naturaleza inusual del benceno es que todos sus enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud  $1.39 \text{ \AA}$  intermedia entre los enlaces sencillos típicos ( $1.54 \text{ \AA}$ ) y los enlaces dobles ( $1.34 \text{ \AA}$ ). Además, un mapa de potencial electrostático muestra que la densidad electrónica es idéntica en todos los seis enlaces carbono-carbono; por lo tanto, el benceno es una molécula plana con la forma de un hexágono regular. Todos los ángulos del enlace C–C–C son de  $120^\circ$ , los seis átomos de carbono tienen hibridación  $sp^2$ , y cada carbono tiene un orbital  $p$  perpendicular al plano del anillo con seis miembros.



Las teorías del enlace en el benceno del siglo XX proporcionan un panorama más claro de la aromaticidad.

### Resonancia del benceno

Las dos estructuras de Kekulé para el benceno tienen el mismo ordenamiento de átomos, pero difieren en la colocación de los electrones. Por lo tanto, son formas de resonancia y ninguna por sí sola describe en forma correcta los enlaces en la molécula real. Como un híbrido de las dos estructuras de Kekulé, el benceno es representado con frecuencia por un hexágono que contiene un círculo inscrito.

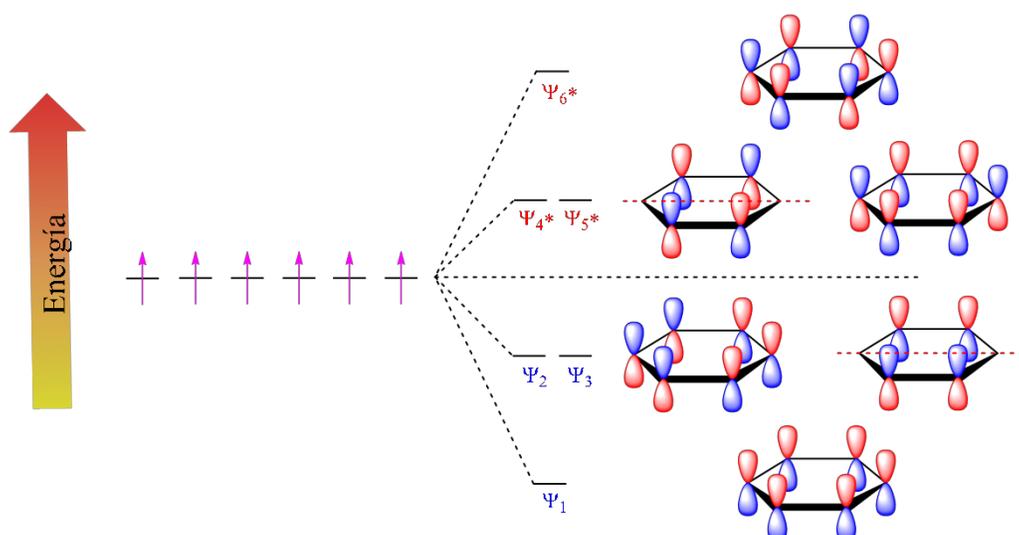


*Formas resonantes del benceno*

Habiendo visto una descripción de resonancia del benceno, ahora veamos la descripción alternativa del **orbital molecular**. Podemos construir **orbitales moleculares  $p$**  para el benceno. Como se muestra en la siguiente figura, si se combinan en una manera cíclica **los seis orbitales atómicos  $p$**  resultan

**seis orbitales moleculares del benceno.** Los tres orbitales de energía baja, denotados por  $\psi_1$ ,  $\psi_2$ , y  $\psi_3$ , son combinaciones de enlace, y los tres orbitales de energía alta son de antienlace.

Nótese que los dos orbitales de enlace  $\psi_2$  y  $\psi_3$  tienen la misma energía, al igual que los dos orbitales de antienlace  $\psi_4^*$  y  $\psi_5^*$ . Se afirma que tales orbitales con la misma energía están *degenerados*. También nótese que los dos orbitales  $\psi_3$  y  $\psi_4^*$  tienen nodos que pasan a través de los átomos de carbono en el anillo, por lo que no dejan densidad electrónica  $p$  en esos carbonos. Los seis electrones  $p$  del benceno ocupan los tres orbitales moleculares de enlace y se deslocalizan sobre todo del sistema conjugado, conduciendo a la estabilización del benceno observada de 150 kJ/mol.



### Los seis orbitales moleculares $p$ del benceno

Los orbitales de enlace  $\psi_2$  y  $\psi_3$  tienen la misma energía y se dice que están degenerados, al igual que los orbitales de antienlace  $\psi_4^*$  y  $\psi_5^*$ . Los orbitales  $\psi_3$  y  $\psi_4^*$  no tienen densidad electrónica  $p$  en dos carbonos debido a un nodo que pasa entre estos átomos.

## Aromaticidad y la regla $4n + 2$ de Hückel

Enlistemos lo que hemos dicho hasta ahora acerca del benceno y, por extensión, acerca de otras moléculas aromáticas parecidas al benceno:

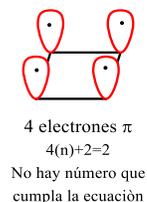
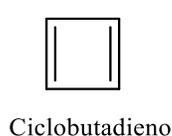
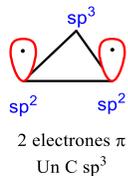
- ✓ El benceno es cíclico y conjugado.
- ✓ El benceno es inusualmente estable, teniendo un calor de hidrogenación 150 kJ/mol menos negativo de lo que podría esperarse para un trieno cíclico conjugado.
- ✓ El benceno es plano y tiene la forma de un hexágono regular. Todos los ángulos de enlace son de  $120^\circ$ , todos los átomos de carbono tienen hibridación  $sp^2$  y todas las longitudes del enlace carbono-carbono son de 1.39 Å.
- ✓ El benceno experimenta reacciones de sustitución que retienen la conjugación cíclica en lugar de reacciones de adición electrofílica que destruirían la conjugación.
- ✓ El benceno es un híbrido de resonancia cuya estructura es intermedia entre dos estructuras de enlace-línea.

La lista pareciera proveer una buena descripción del benceno y de otras moléculas aromáticas, pero no es suficiente. Se necesita algo más, llamada **regla  $4n + 2$  de Hückel**, para completar una descripción de la aromaticidad. De acuerdo con la teoría ideada por el físico alemán Erich Hückel en 1931, una molécula es aromática sólo si tiene un sistema de conjugación monocíclico plano y si contiene *un total de  $4n + 2$  electrones  $\pi$* , donde  $n$  es un entero ( $n = 0, 1, 2, 3, \dots$ ). En otras palabras, sólo pueden ser aromáticas las moléculas con 2, 6, 10, 14, 18... electrones  $\pi$ .

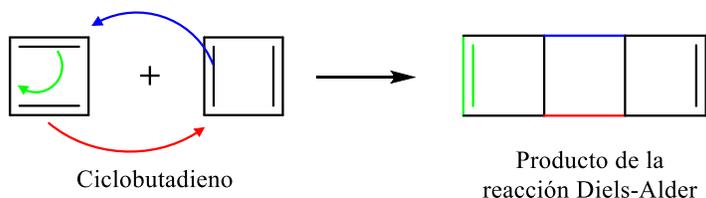
Las moléculas con  $4n$  electrones  $\pi$  (4, 8, 12, 16...) *no pueden* ser aromáticas, aun cuando pueden ser cíclicas, planas y aparentemente conjugadas. De hecho, se dice que las moléculas conjugadas planas con  $4n$  electrones  $\pi$  son **antiaromáticas**, debido a que la deslocalización de sus electrones  $p$  llevan a su *desestabilización*.

Observemos varios ejemplos para ver cómo funciona la regla  $4n+2$  de Hückel.

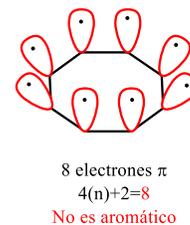
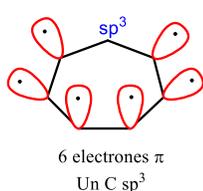
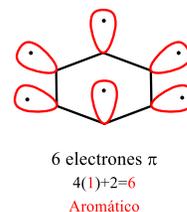
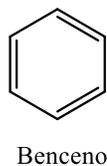
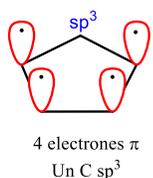
El **ciclobutadieno** tiene cuatro electrones  $\pi$  y es antiaromático. Los electrones  $p$  se localizan en los dos enlaces dobles en lugar de deslocalizarse alrededor del anillo, como indica un mapa de potencial electrostático.



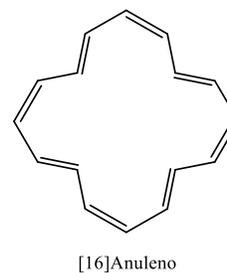
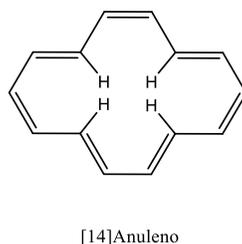
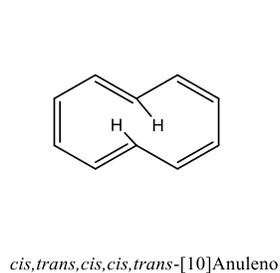
El ciclo butadieno es tan **inestable** que se dimeriza rápidamente para dar productos de ciclo adición tipo Diels-Alder



Veamos otros compuestos cíclicos:

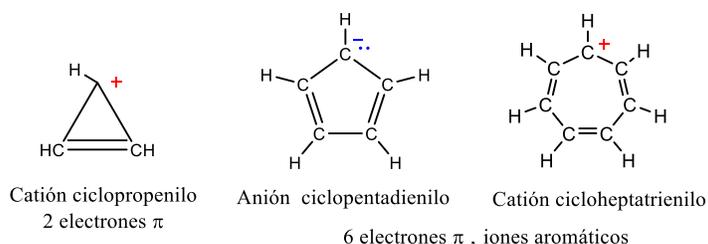


Otros compuestos conjugados pero que no son aromáticos porque no son planos y su comportamiento químico es como un polieno:



## Iones aromáticos

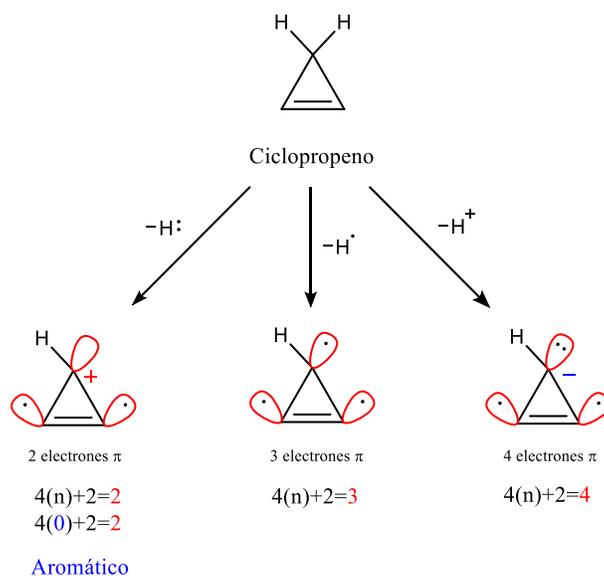
De acuerdo con los criterios de Hückel para la aromaticidad, una molécula debe ser cíclica, conjugada (esto es, ser casi plana y tener un orbital  $p$  en cada carbono) y tener  $4n + 2$  electrones  $\pi$ . Nada en esta definición dice que el número de orbitales  $p$  y que el número de electrones  $\pi$  en esos orbitales debe ser el mismo. De hecho, pueden ser diferentes; la regla  $4n + 2$  es ampliamente aplicable a varios tipos de moléculas y iones, no sólo para hidrocarburos neutros; por ejemplo, el *anión* ciclopentadienilo y el *cation* cicloheptatrienilo son aromáticos.



### El ciclopropeno

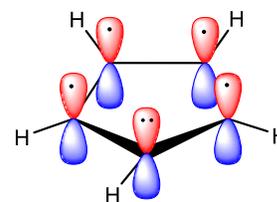
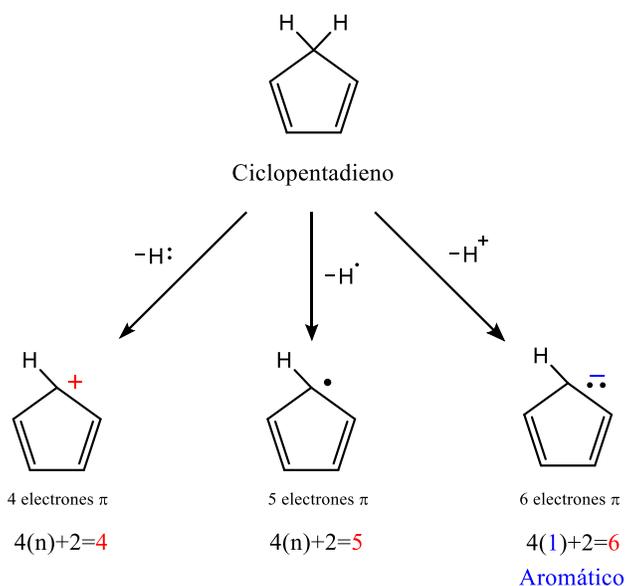
Veamos primero el cation ciclopropenilo. El ciclopropeno por sí mismo no es aromático debido a que no es completamente conjugado. El carbono del  $-\text{CH}_2-$  en el anillo tiene hibridación  $sp^3$ ; por lo tanto, impide la conjugación cíclica completa. Ahora, imagine que eliminamos un hidrógeno del grupo saturado  $\text{CH}_2$  de manera que el carbono tenga hibridación  $sp^2$ . La especie resultante tendría tres orbitales  $p$ , uno en cada uno de los tres carbonos, y sería completamente conjugada. Como se muestra en la siguiente figura, existen tres formas en las que podría eliminarse el hidrógeno:

- Podemos eliminar el átomo de hidrógeno y *ambos* electrones ( $\text{H}^\ominus$ ) del enlace C-H, dejando un cation ciclopropenilo.
- Podemos eliminar el hidrógeno y *un* electrón ( $\text{H}^\bullet$ ) del enlace C-H, dejando un radical ciclopropenilo.
- Podemos eliminar un ion hidrógeno *sin* electrones ( $\text{H}^+$ ), dejando un anión ciclopropenilo.



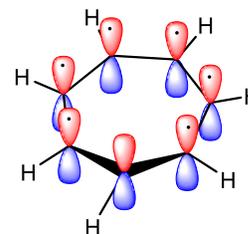
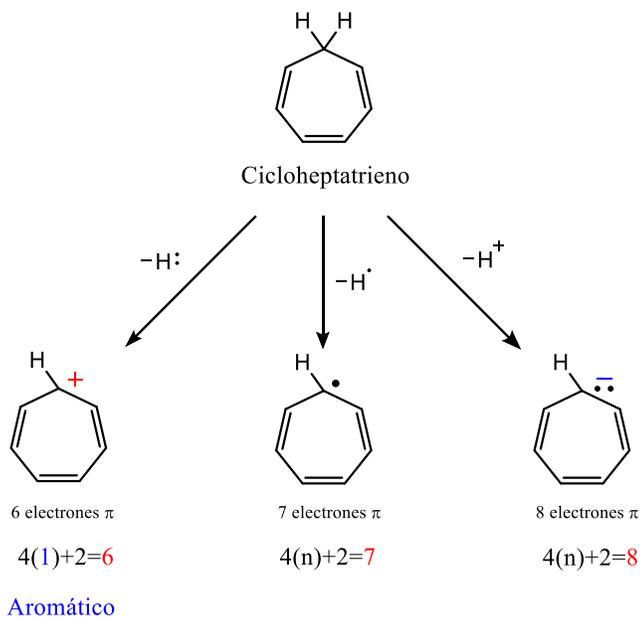
## El ciclopentadieno

- Podemos eliminar el átomo de hidrógeno y *ambos* electrones ( $H:\cdot$ ) del enlace C-H, dejando un catión ciclopentadienilo.
- Podemos eliminar el hidrógeno y *un* electrón ( $H\cdot$ ) del enlace C-H, dejando un radical ciclopentadienilo.
- Podemos eliminar un ion hidrógeno *sin* electrones ( $H^+$ ), dejando un anión ciclopentadienilo.



Anión aromático  
ciclopentadienilo

## El cicloheptatrieno

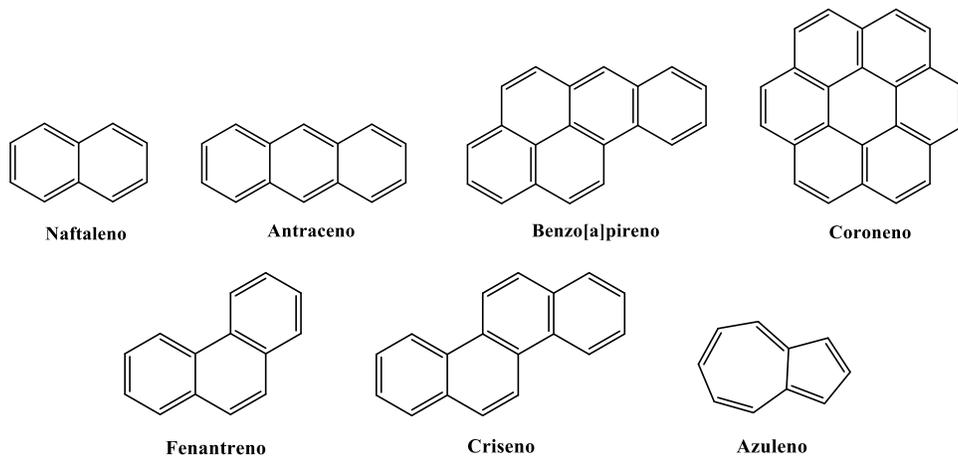


Catión aromático  
cicloheptatrienilo

## Compuestos aromáticos policíclicos

La regla de Hückel es estrictamente aplicable sólo para compuestos monocíclicos, pero el concepto general de aromaticidad puede extenderse más allá de los compuestos monocíclicos sencillos para incluir compuestos aromáticos *policíclicos*. El naftaleno, con dos anillos parecidos al del benceno

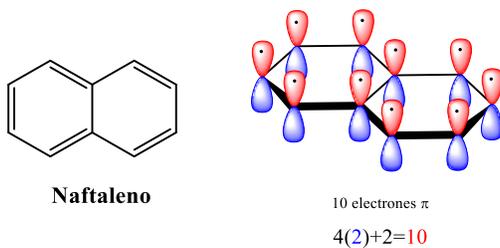
fusionados; el antraceno, con tres anillos; el benzo[a]pireno, con cinco anillos, y el coroneno, con seis anillos, son todos hidrocarburos aromáticos bien conocidos. El benzo[a]pireno es particularmente interesante debido a que es una de las sustancias causantes de cáncer encontradas en el humo del tabaco.

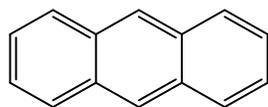


Todos los hidrocarburos aromáticos policíclicos pueden representarse por un número de diferentes formas resonantes; por ejemplo, el naftaleno tiene tres.



La aromaticidad del naftaleno se explica por sus orbitales. El naftaleno tiene un sistema electrónico  $p$  conjugado y cíclico, con un traslape de los orbitales  $p$  de los 10 carbonos de la molécula alrededor de la periferia y a través del enlace central. Dado que 10 electrones  $p$  es un número de Hückel, hay deslocalización electrónica  $\pi$  y la consecuente aromaticidad en el naftaleno.

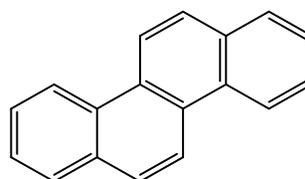




**Antraceno**

14 electrones  $\pi$

$$4(3)+2=14$$



**Criseno**

18 electrones  $\pi$

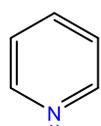
$$4(4)+2=18$$

## Heterociclos aromáticos

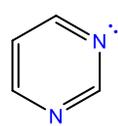
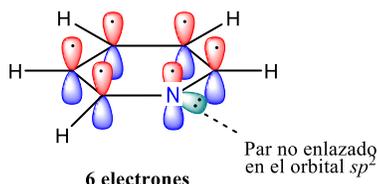
### Piridina y pirrol

Vuelva a ver la definición de **aromaticidad**. Una molécula conjugada cíclica contiene  $4n + 2$  electrones  $\pi$ . Nada en esta definición dice que los átomos en el anillo deben ser de *carbono*. De hecho, los compuestos *heterocíclicos* también pueden ser aromáticos. Un **heterociclo** es un compuesto cíclico que contiene átomos de dos o más elementos en su anillo, por lo regular carbono junto con nitrógeno, oxígeno o azufre; por ejemplo, la piridina y la pirimidina son heterociclos de seis miembros con nitrógeno en sus anillos.

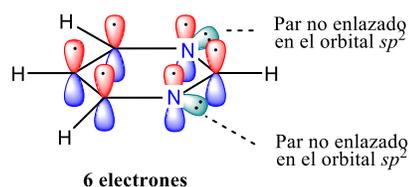
La piridina es muy parecida al benceno en su estructura electrónica  $p$ . Cada uno de los cinco carbonos con hibridación  $sp^2$  tiene un orbital  $p$  perpendicular al plano del anillo, y cada orbital  $p$  contiene un electrón  $\pi$ . El átomo de nitrógeno también tiene hibridación  $sp^2$  y tiene un electrón en un orbital  $p$ , teniendo el total seis electrones  $\pi$ . El par de electrones no enlazado del nitrógeno (rojo en un mapa de potencial electrostático) está en un orbital  $sp^2$  en el plano del anillo y no es parte del sistema aromático  $\pi$ . La pirimidina, que se también muestra, es un análogo del benceno que tiene dos átomos de nitrógeno en un anillo insaturado con seis miembros. Ambos nitrógenos tienen hibridación  $sp^2$ , y cada uno contribuye con un electrón  $\pi$  al sistema aromático.

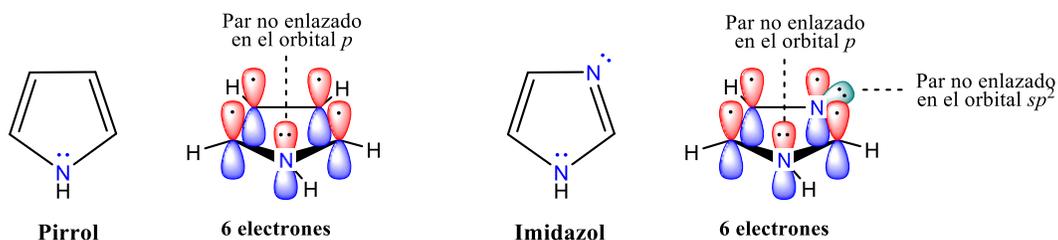


**Piridina**



**Pirimidina**





Nótese que los átomos de nitrógeno tienen papeles diferentes dependiendo de la estructura de la molécula. El átomo de nitrógeno en la piridina y en la pirimidina están en enlaces dobles y sólo contribuyen con *un* electrón  $\pi$  al sexteto aromático, al igual que lo hace el átomo de carbono en el benceno. Sin embargo, el átomo de nitrógeno en el pirrol no está en un enlace doble y contribuye con *dos* electrones  $\pi$  (su par no enlazado) al sexteto aromático. En el imidazol están presentes en la misma molécula ambos tipos de nitrógeno: un nitrógeno en el enlace doble “parecido al de la piridina”, que contribuye con un electrón  $\pi$ , y un nitrógeno “parecido al del pirrol”, que contribuye con dos electrones  $\pi$ .

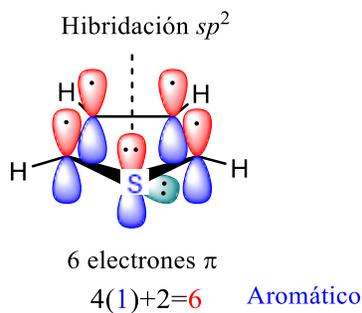
### ¿El tiofeno es aromático?

El tiofeno, un heterociclo que contiene azufre, experimenta las reacciones de sustitución aromática típicas en lugar de las reacciones de adición. ¿Por qué el tiofeno es aromático?



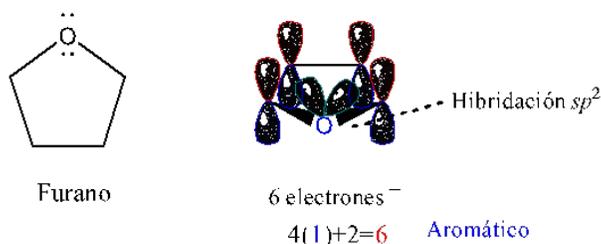
Recuerde los requerimientos para la aromaticidad: una molécula conjugada cíclica y plana con  $4n + 2$  electrones  $\pi$ , y véase cómo aplican estos requerimientos al tiofeno.

El tiofeno es el análogo de azufrado del pirrol; el átomo de azufre tiene hibridación  $sp^2$  y un par de electrones no enlazado en un orbital  $p$  perpendicular al plano del anillo. El azufre también tiene un segundo par de electrones no enlazado en el plano del anillo.



### ¿El furano es aromático?

El furano es el análogo de oxigenado del tiofeno; el átomo de oxígeno tiene hibridación  $sp^2$  y un par de electrones no enlazado en un orbital  $p$  perpendicular al plano del anillo. El oxígeno también tiene un segundo par de electrones no enlazado en el plano del anillo.

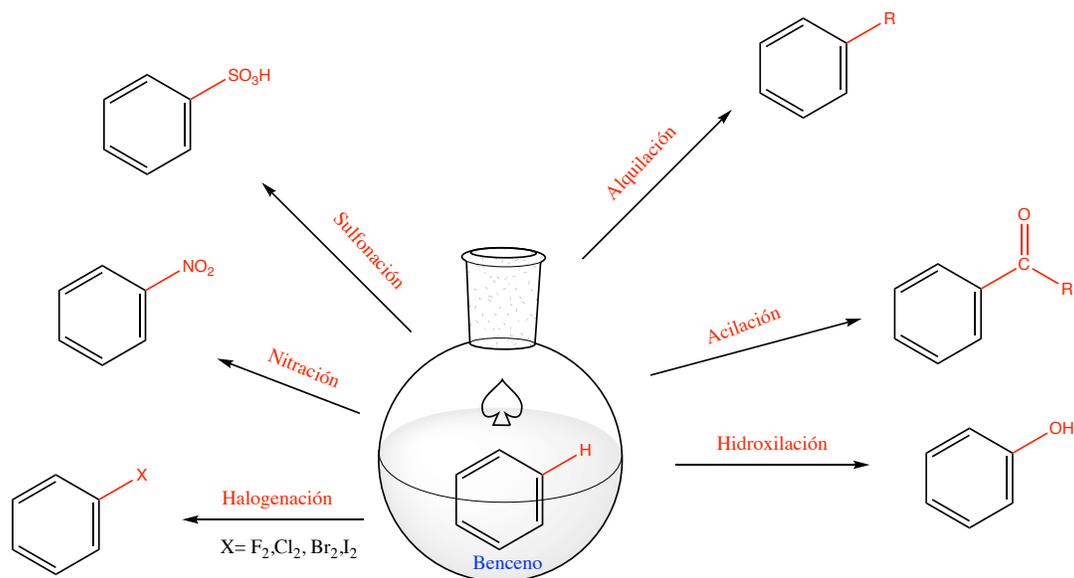


### Química del benceno: sustitución electrofílica aromática ( $S_EAr$ )

En el apartado precedente estudiamos la *aromaticidad*, la estabilidad asociada con el benceno y los compuestos relacionados que contienen un sistema conjugado cíclico de  $4n + 2$  electrones  $\pi$ . En este apartado estudiaremos algunas de las reacciones únicas que experimentan las moléculas aromáticas.

La reacción más común de los compuestos aromáticos es la **sustitución electrofílica aromática**. Esto es, un electrófilo reacciona con un anillo aromático y sustituye a uno de los hidrógenos; la reacción es característica para todos los anillos aromáticos, no sólo benceno y bencenos sustituidos; de hecho, la habilidad de un compuesto para experimentar la sustitución electrofílica es una buena prueba de la aromaticidad.

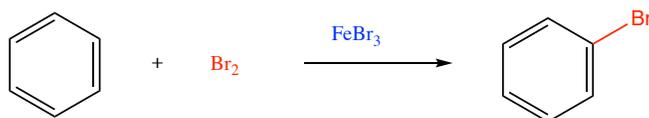
Pueden introducirse varios tipos de sustituyentes diferentes en un anillo aromático a través de las reacciones de sustitución electrofílica. Para listar algunas posibilidades, un anillo aromático puede sustituirse por un halógeno (-Cl, -Br, -I), un grupo nitro (-NO<sub>2</sub>), un grupo ácido sulfónico (-SO<sub>3</sub>H), un grupo alquilo (-R), o un grupo acilo (-COR). Comenzando a partir de unos cuantos materiales simples, es posible preparar varios miles de compuestos aromáticos sustituidos.



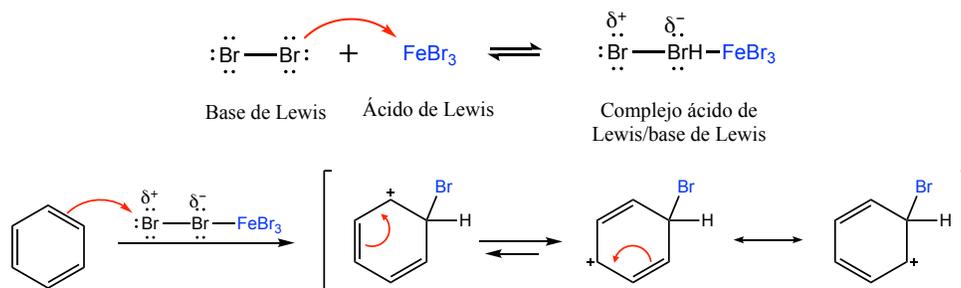
## Reacciones de sustitución electrofílica aromática

### Bromación aromática

Para que tenga lugar la reacción de sustitución electrofílica aromática en la bromación del benceno se necesita un catalizador como el FeBr<sub>3</sub>.

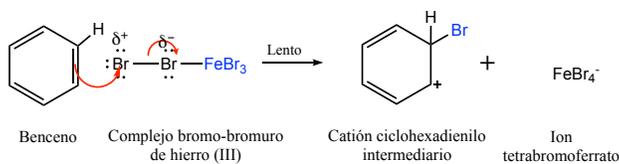


El FeBr<sub>3</sub> hace a la molécula de Br<sub>2</sub> más electrofílica al polarizarla para dar una especie de FeBr<sub>3</sub><sup>+</sup>Br<sup>-</sup> que reacciona como si fuera Br<sup>+</sup>. La molécula polarizada de Br<sub>2</sub> reacciona con el anillo de benceno nucleofílico para producir un carbocatión no aromático intermediario que es doblemente alílico y que tiene tres formas resonantes.

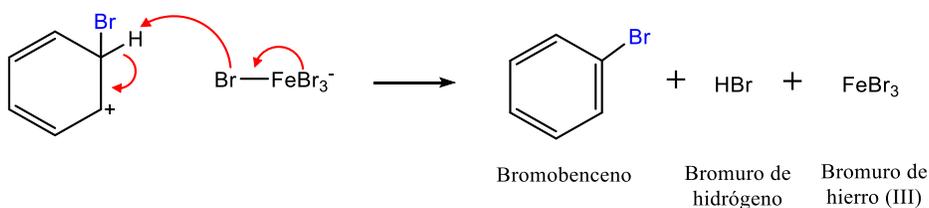


### Mecanismo de reacción

1. El benceno hace un ataque nucleofílico al complejo bromo-bromuro de hierro (III). Dos electrones  $\pi$  del benceno forman un enlace con el bromo y se forma un catión ciclohexadienilo intermedio:



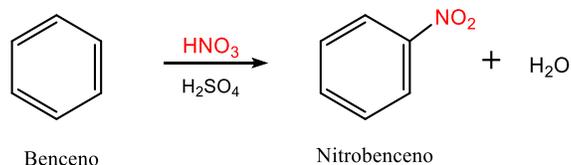
2. La pérdida del catión ciclohexadienilo produce bromobenceno:



### Cloración aromática

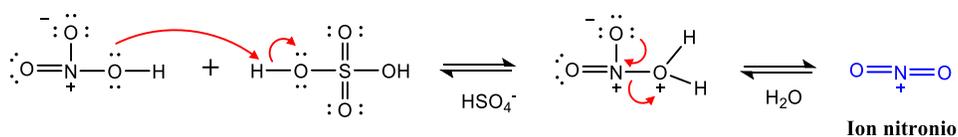
El cloro y el yodo pueden introducirse en anillos aromáticos por reacciones de sustitución electrofílica, pero el flúor es muy reactivo y sólo se obtienen por fluoración directa los productos monofluoroaromáticos con bajos rendimientos. Los anillos aromáticos reaccionan con  $\text{Cl}_2$  en presencia del catalizador  $\text{FeCl}_3$  para producir clorobencenos.





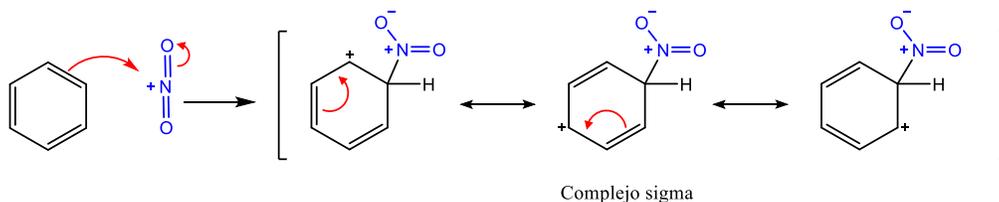
**Pasos preliminares:** formación del ion nitronio  $\text{NO}_2^\oplus$

El ácido nítrico tiene un grupo hidroxilo que se puede protonar y salir en forma de agua, en un modo parecido a la deshidratación de un alcohol:

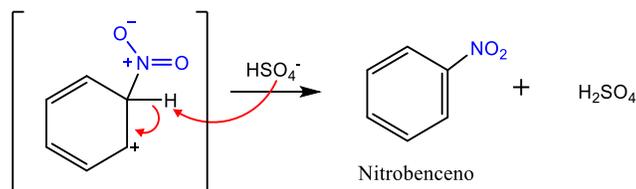


La sustitución electrofílica aromática por el ion nitronio da lugar a la formación de nitrobenceno.

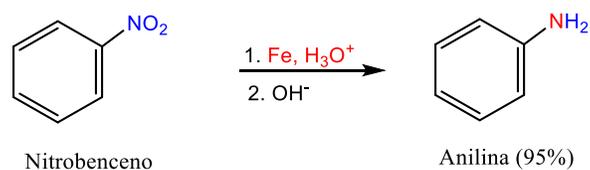
**1.** Ataque electrofílico forma el complejo sigma:



**2.** La pérdida de un protón forma el nitrobenceno:

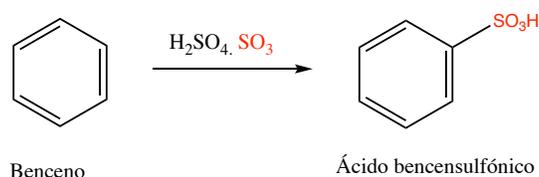


La nitración de un anillo aromático no ocurre en la naturaleza, pero es particularmente importante en el laboratorio debido a que el producto sustituido por un grupo nitro puede reducirse por reactivos como hierro, estaño, o  $\text{SnCl}_2$  para producir una *arilamina*,  $\text{ArNH}_2$ . La adhesión de un grupo amino a un anillo aromático por la secuencia en dos etapas de nitración/reducción es la parte clave de la síntesis industrial de varios colorantes y agentes farmacéuticos.



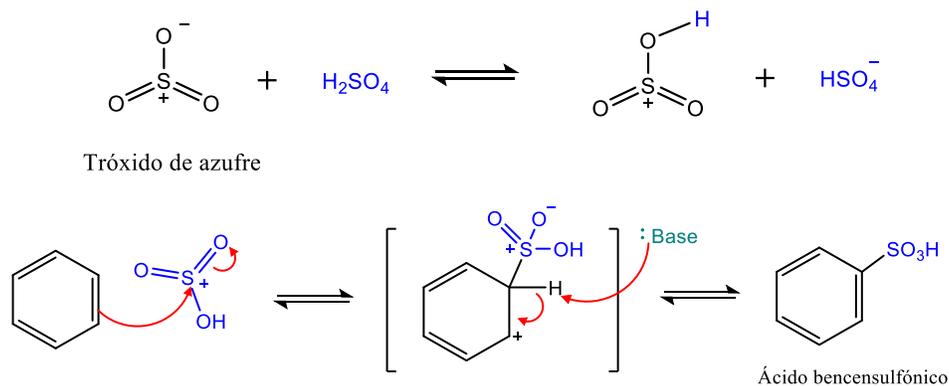
## Sulfonación aromática

Reacción del benceno con ácido sulfúrico para producir ácido bencensulfónico:



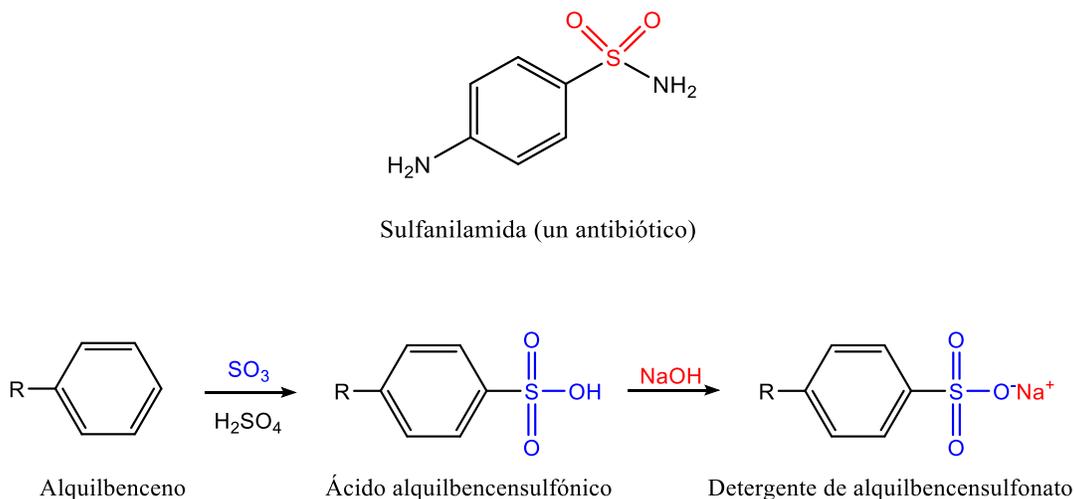
La mezcla de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y SO<sub>3</sub>. El electrófilo reactivo es HSO<sub>3</sub><sup>+</sup> o SO<sub>3</sub> neutro, dependiendo de las condiciones de la reacción, y la sustitución ocurre por el mismo mecanismo en dos etapas.

*Pasos preliminares:* formación del ion sulfonio



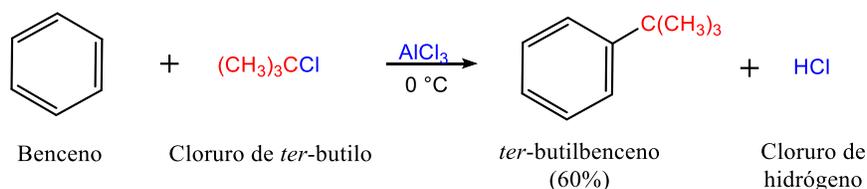
La sulfonación aromática no ocurre de manera natural pero se utiliza de manera amplia en la preparación de colorantes y agentes farmacéuticos; por ejemplo, los fármacos sulfa, como la sulfanilamida, estuvieron entre los primeros antibióticos utilizados clínicamente. Aunque hoy han sido reemplazados en gran medida por agentes más eficaces, los fármacos sulfa se siguen utilizando en el tratamiento de la meningitis y de las infecciones del tracto urinario. Estos fármacos

se preparan comercialmente por un proceso que involucra la sulfonación aromática como la etapa clave.



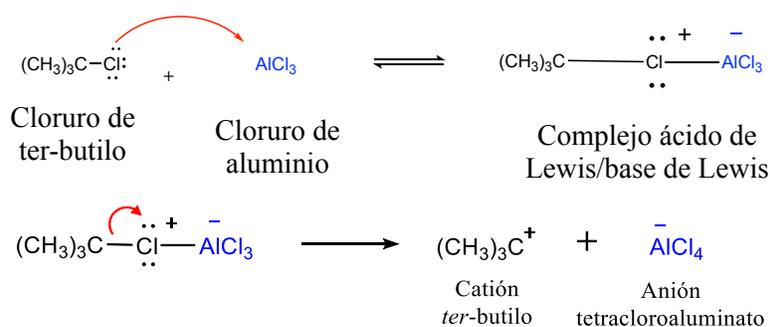
### Alquilación aromática: reacción de Friedel-Crafts

Entre las reacciones de sustitución electrofílica aromática más útiles en el laboratorio está la alquilación, la introducción de un grupo alquilo en el anillo de benceno; llamada reacción de Friedel-Crafts en honor a sus descubridores, se realiza al tratar el compuesto aromático con un cloruro de alquilo, RCl, en presencia de AlCl<sub>3</sub>.



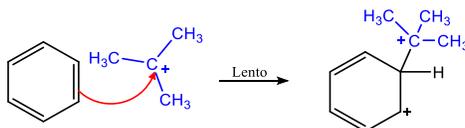
Los halogenuros de alquilo por sí mismos no son lo suficientemente electrofílicos para reaccionar con el benceno. El cloruro de aluminio (AlCl<sub>3</sub>) sirve como un ácido de Lewis catalizador para aumentar el carácter electrofílico del agente alquilante. Con halogenuros de alquilo terciarios y secundarios, la adición de cloruro de aluminio conduce a la formación de carbocationes, los cuales atacan luego el anillo aromático.

**Pasos preliminares:** formación del carbocatión

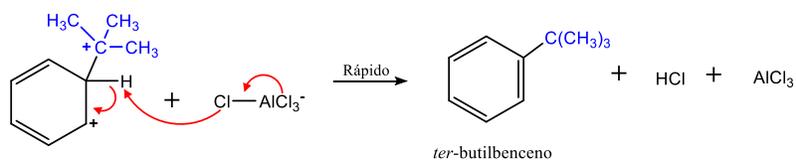


### Mecanismo de reacción

- Una vez que se genera el carbocatión *ter*-butilo, sufre un ataque nucleofílico del benceno y se forma un enlace C-C:

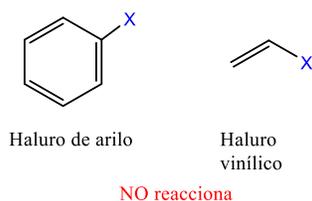


- La pérdida de un protón del catión ciclohexadienilo intermediario produce el *ter*-butilbenceno:



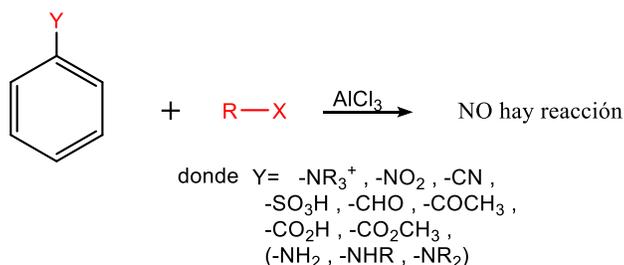
### Limitaciones de la alquilación de Friedel-Crafts

A pesar de su utilidad, la alquilación de Friedel-Crafts tiene varias limitaciones; entre otras cosas, sólo pueden utilizarse haluros de *alquilo*. Los haluros aromáticos (*arilo*) y los haluros vinílicos no reaccionan debido a que los carbocationes de arilo y vinílicos son muy altos en energía como para formarse bajo condiciones de Friedel-Crafts.

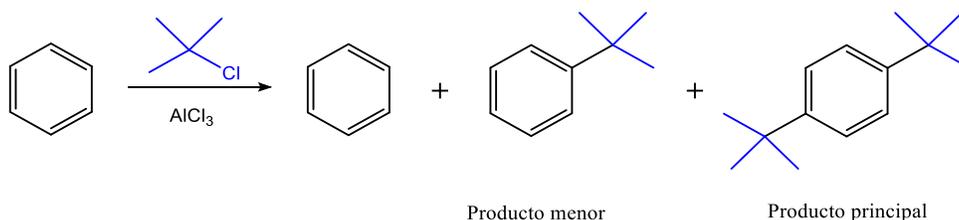


NO reacciona

Otra limitación es que las reacciones de Friedel-Crafts no tienen éxito en los anillos aromáticos, que están sustituidos por un grupo que sustrae poderosamente electrones como el carbonilo (C=O) o por un grupo amino ( $-\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}$ ,  $-\text{NR}_2$ ). En la siguiente sección veremos que de por sí la presencia de un grupo sustituyente en un anillo puede tener un efecto dramático en la reactividad subsecuente del anillo frente a una posterior sustitución electrofílica. Los anillos que contienen cualquiera de los sustituyentes listados abajo no experimentan la alquilación de Friedel-Crafts.

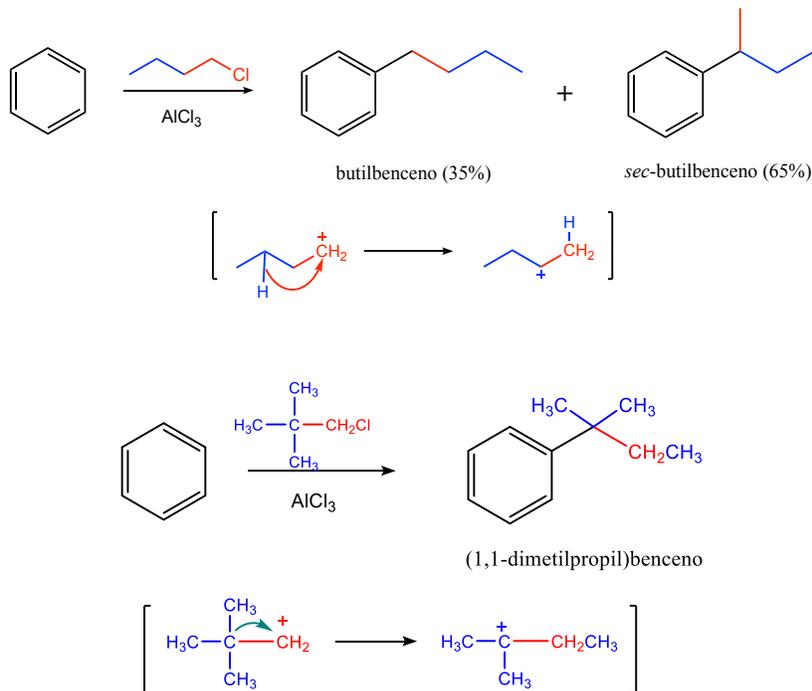


Una tercera limitación de la alquilación de Friedel-Crafts es que con frecuencia es difícil detener la reacción después de una sola sustitución. Una vez que el primer grupo alquilo está en el anillo, se facilita una segunda reacción de sustitución por razones que explicaremos en la siguiente sección. Por lo tanto, con frecuencia observamos la *polialquilación*. Por ejemplo, la reacción del benceno con 1 mol equivalente de 2-cloro-2-metilpropano genera *p*-di-*ter*-butilbenceno como el producto principal, junto con pequeñas cantidades de *ter*-butilbenceno y de benceno sin reaccionar; sólo se obtiene un alto rendimiento del producto de monoalquilación cuando se utiliza un gran exceso de benceno.



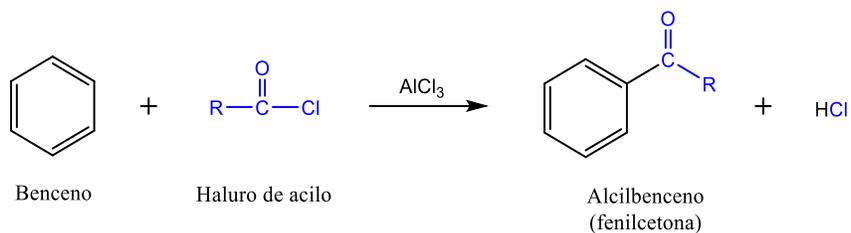
Una última limitación de la reacción de Friedel-Crafts es que a veces ocurre durante la reacción un rearrreglo del carbocatión de alquilo electrófilo, en particular cuando se utiliza un haluro de alquilo primario; por ejemplo, el tratamiento del benceno con 1-clorobutano a 0 °C da

aproximadamente una proporción de 2:1 del producto rearrreglado (*sec*-butilo) al no rearrreglado (*n*-butilo).

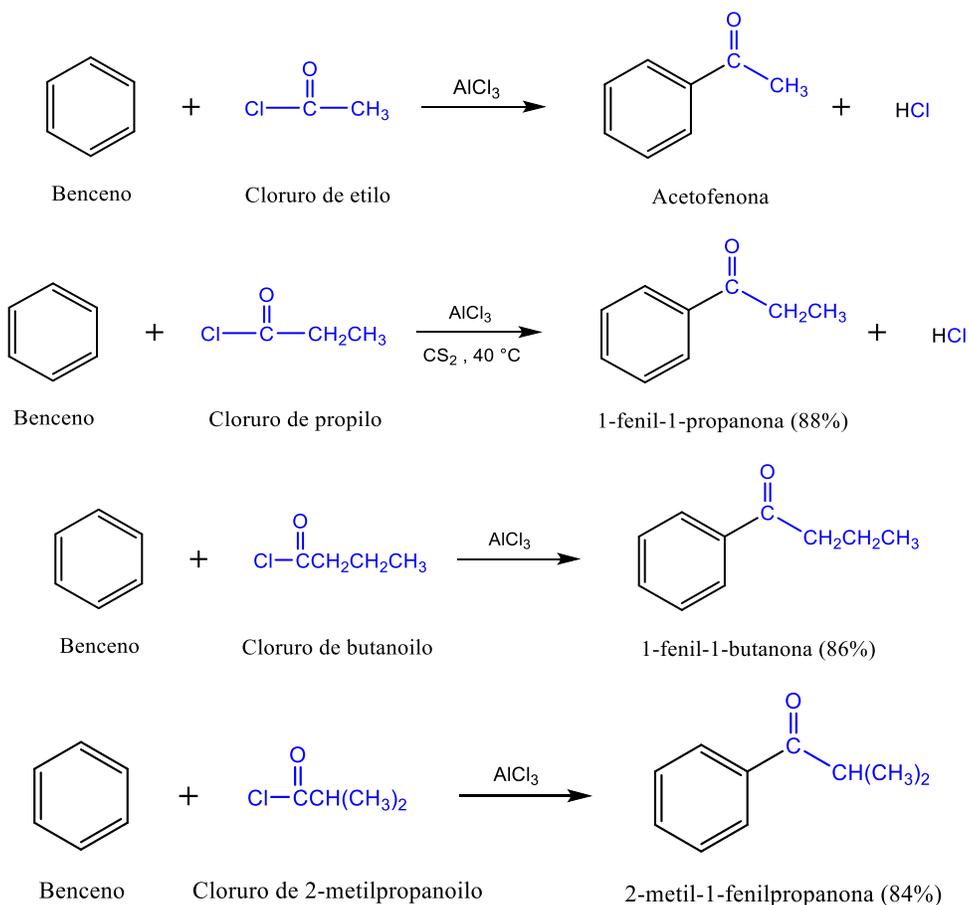


### Acilación de Friedel-Crafts del benceno

Otra reacción de Friedel-Crafts usa **halogenuros de acilo**; el benceno se **acila** por la reacción con un **cloruro de ácido carboxílico**,  $\text{RCOCl}$ , en presencia de  $\text{AlCl}_3$ . Esto es, se sustituye un H por un **grupo acilo** ( $-\text{COR}$ ) en el anillo aromático; por ejemplo, la reacción del benceno con cloruro de acetilo produce la cetona acetofenona.



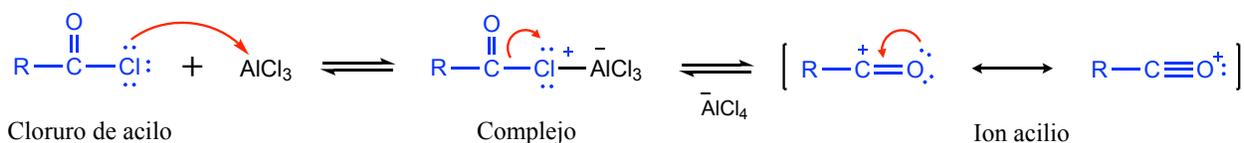
*Ejemplos:*



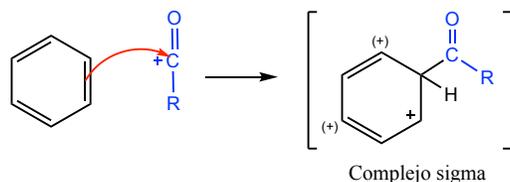
El mecanismo de la reacción de acilación de Friedel-Crafts es similar al de la alquilación de Friedel-Crafts. El electrófilo reactivo es un catión acilo estabilizado por resonancia, generado por la reacción entre el cloruro de acilo y el AlCl<sub>3</sub>. Como indican las estructuras resonantes en la figura, se estabiliza un catión acilo por la interacción del orbital vacío en el carbono con los electrones del par no enlazado en el oxígeno vecino. Debido a esta estabilización, no ocurre el rearrreglo del carbocatión durante la acilación.

La acilación de Friedel-Crafts es una sustitución electrofílica aromática, donde un ion acilio es el electrófilo:

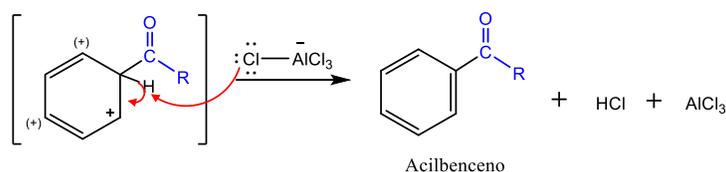
**1.** Formación del ion acilio:



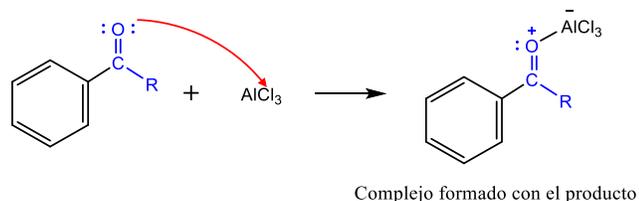
2. Ataque electrofilico forma un complejo sigma:



3. La pérdida de un protón regenera el sistema aromático:

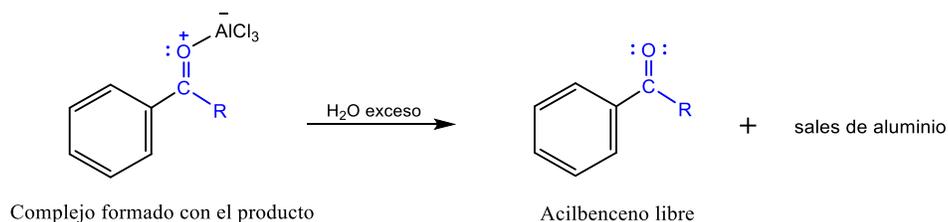


4. Formación de un complejo con el producto:



*Se debe hidrolizar el complejo del producto para liberar el acilbenceno.*

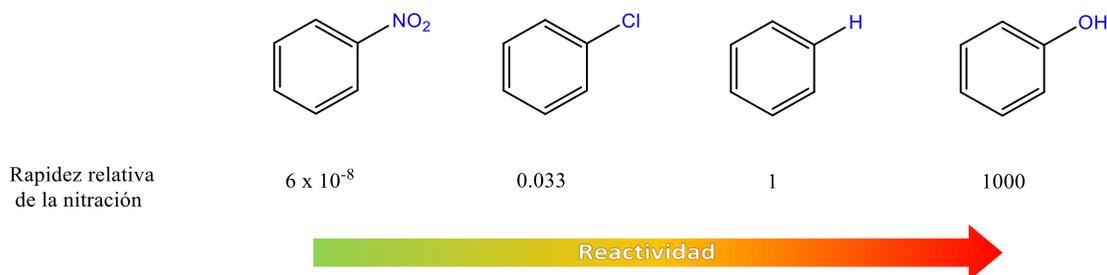
El producto de la acilación (el acilbenceno) es una cetona. El grupo carbonilo de la acetona tiene electrones no enlazados que forman un complejo con el ácido de Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ) y requieren un equivalente completo de  $\text{AlCl}_3$  en la acilación. El producto inicial es el complejo de cloruro de aluminio y el acilbenceno. Con la adición de agua se hidroliza el complejo y se forma el acilbenceno libre.



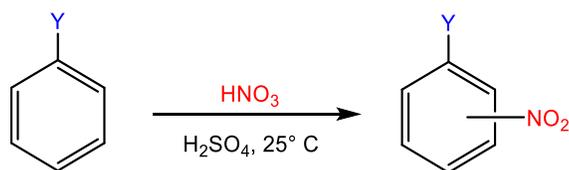
## Efectos de los sustituyentes en anillos aromáticos sustituidos

Sólo puede formarse un producto cuando ocurre una sustitución electrofílica en el benceno, pero ¿qué sucedería si realizamos una reacción en un anillo aromático que ya tiene un sustituyente? Un sustituyente ya presente en el anillo tiene dos efectos.

- 1. Los sustituyentes afectan la reactividad del anillo aromático.** Algunos sustituyentes activan el anillo, haciéndolo más reactivo que el benceno, y algunos desactivan el anillo, haciéndolo menos reactivo que el benceno. Por ejemplo, la presencia del sustituyente -OH en el compuesto aromático hace que el anillo sea 1 000 veces más reactivo que el benceno en las reacciones de sustitución electrofílica, mientras que un sustituyente -NO<sub>2</sub> hace al anillo más de 10 millones de veces menos reactivo.



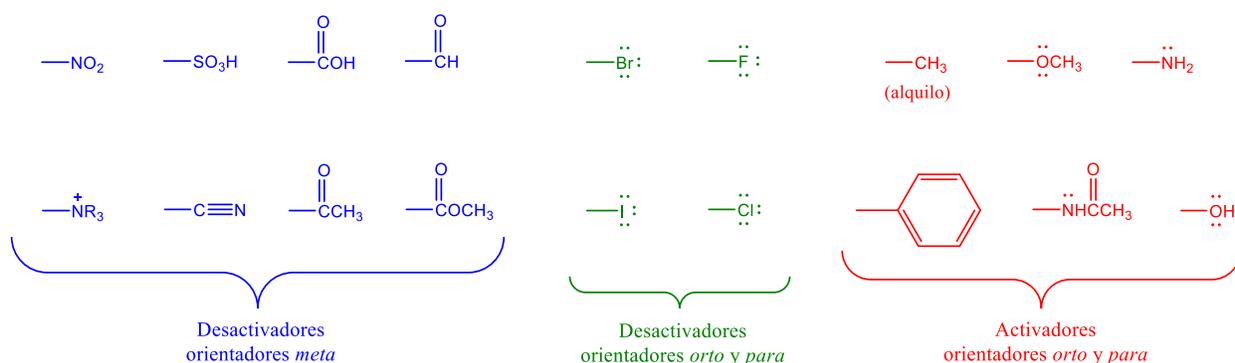
- 2. Los sustituyentes afectan la orientación de la reacción.** Con frecuencia los tres productos disustituídos posibles *orto*-, *meta*- y *para*- no se forman en cantidades iguales. En lugar de ello, la naturaleza del sustituyente ya presente en el anillo de benceno determina la posición de la segunda sustitución. La tabla 9 lista los resultados experimentales para la nitración de algunos bencenos sustituidos y evidencia que algunos grupos orientan la sustitución principalmente a las posiciones *orto*- y *para*-, mientras que otros grupos orientan la sustitución principalmente a la posición *meta*-.



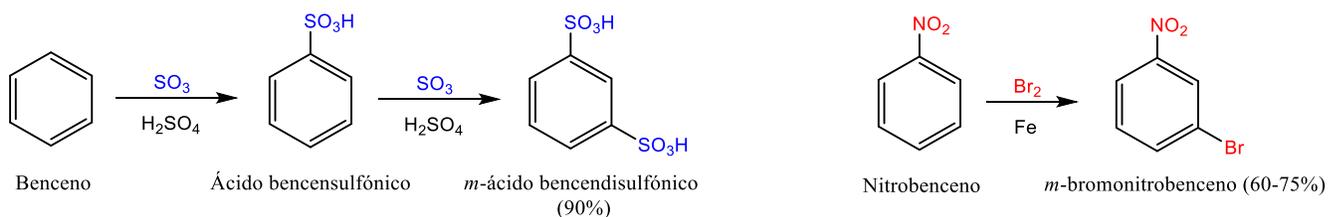
**Tabla 9.** Porcentaje de sustitución en la reacción de nitración de un benceno monosustituido

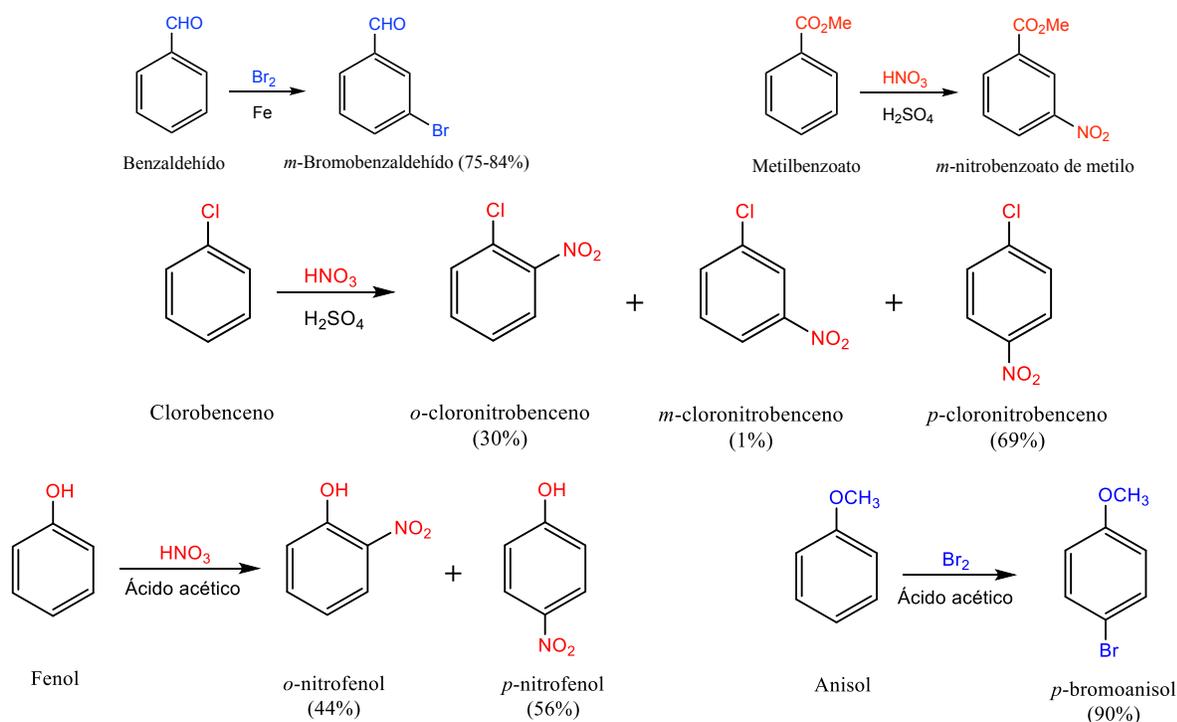
Y	Orto	Meta	Para	Y	Orto	Meta	Para
$-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	2	87	11	$-\text{F}$	13	1	86
$-\text{NO}_2$	7	91	2	$-\text{Cl}$	35	1	64
$-\text{CO}_2\text{H}$	22	76	2	$-\text{Br}$	43	1	56
$-\text{CN}$	17	81	2	$-\text{I}$	45	1	54
$-\text{CO}_2\text{CH}_3$	28	66	6	$-\text{CH}_3$	63	3	34
$-\text{COCH}_3$	26	72	2	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	50	0	50
$-\text{CHO}$	19	72	9	$-\text{NHCOCH}_3$	19	2	79

Como se muestra en la siguiente figura, los sustituyentes pueden clasificarse en tres grupos: *activadores y orientadores orto- y para-*, *desactivadores y orientadores orto- y para-*, y *desactivadores y orientadores meta-*. No existen activadores y orientadores *meta-*. Observe cómo los efectos orientadores de los grupos se correlacionan con sus reactividades; todos los grupos orientadores *meta-* son desactivadores, y la mayor parte de los grupos orientadores *orto-* y *para-* son activadores. Los halógenos son únicos en ser orientadores *orto-* y *para-* pero débilmente desactivadores.



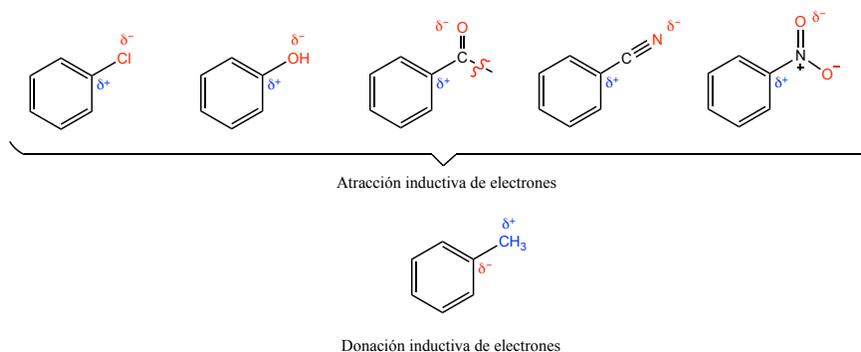
**Ejemplos:**



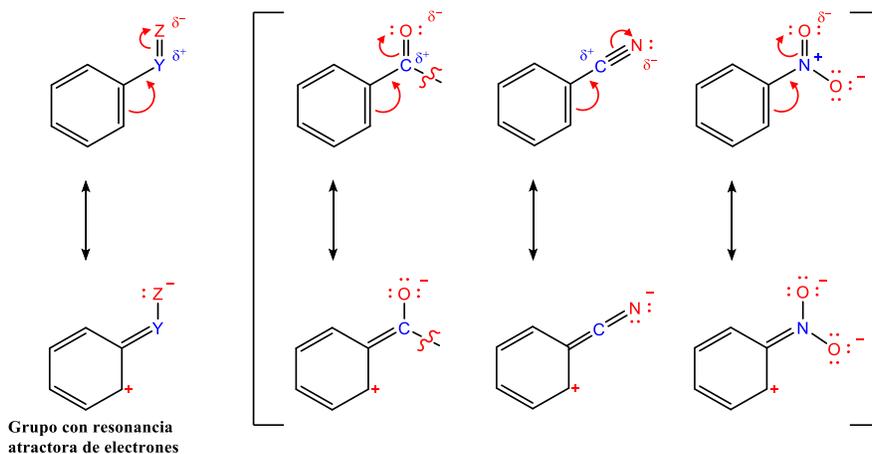


### ¿Por qué los grupos sustituyentes orientan a una u otra posición?

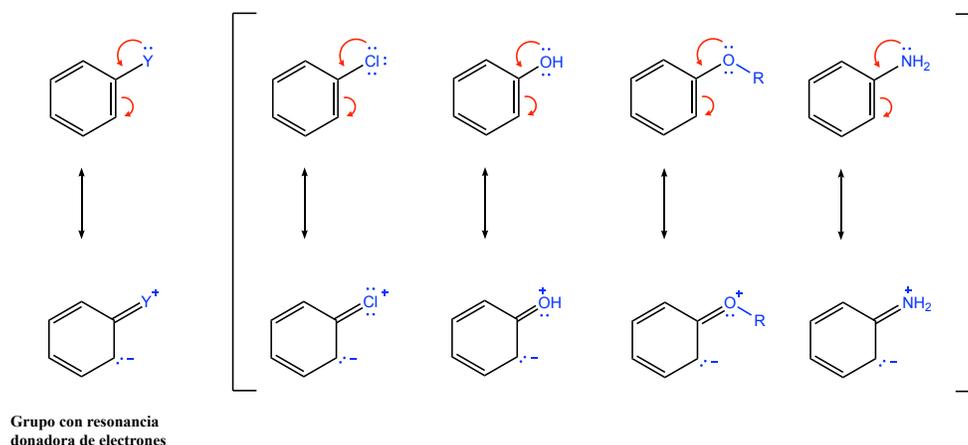
La reactividad y la orientación en las sustituciones electrofílicas aromáticas son controladas por una interacción de los efectos inductivos y de los efectos de resonancia. Como vimos en las secciones 2.1 y 6.9, un **efecto inductivo** es la atracción o donación de electrones a través de un enlace  $\sigma$  debido a la electronegatividad. Los halógenos, los grupos hidroxilo, carbonilo, ciano y nitro, *atraen* inductivamente electrones a través de un enlace  $\sigma$  que une al sustituyente a un anillo de benceno. El efecto es más pronunciado en los halobencenos y en los fenoles, en los que el átomo electronegativo está unido directamente al anillo, pero también es significativo en los compuestos carbonílicos, los nitrilos y los compuestos nitro, en los que el átomo electronegativo está más alejado. Por otro lado, los grupos alquilo *donan* inductivamente electrones, lo cual es el mismo efecto donante hiperconjugativo que ocasiona que los sustituyentes alquilo estabilicen a los alquenos y a los carbocationes.



Un **efecto de resonancia** es la atracción o la donación de electrones a través de un enlace  $\pi$  debido al traslape de un orbital  $p$  en el sustituyente con un orbital  $p$  en el anillo aromático. Por ejemplo, los sustituyentes carbonilo, ciano y nitro *atraen* electrones del anillo aromático por resonancia. Los electrones  $\pi$  fluyen de los anillos a los sustituyentes, dejando una carga positiva en el anillo. Observe que los sustituyentes con un efecto de resonancia atractor de electrones tienen la estructura general  $-Y=Z$ , donde el átomo  $Z$  es más electronegativo que  $Y$ .



Por el contrario, los sustituyentes halógeno, hidroxilo, alcoholes (-OR) y amino *donan* electrones al anillo aromático por resonancia. Los electrones del par no enlazado fluyen de los sustituyentes al anillo, colocando una carga negativa en el anillo. Los sustituyentes con un efecto de resonancia donador de electrones tienen la estructura general  $-Y$ , donde el átomo  $Y$  tiene un par de electrones disponibles para donar al anillo.

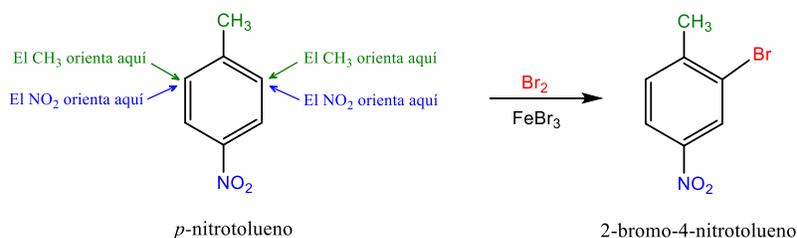


Un punto más: los efectos inductivos y los efectos de resonancia no actúan necesariamente en la misma dirección; por ejemplo, los sustituyentes halógeno, hidroxilo, alcoholes y amino tienen efectos inductivos *atractores* de electrones debido a la electronegatividad del átomo  $-X$ ,  $-O$  o  $-N$  unido al anillo aromático, pero tienen efectos de resonancia *donadores* de electrones debido al par de electrones no enlazado en los mismos átomos  $-X$ ,  $-O$  o  $-N$ . Cuando los dos efectos actúan en direcciones opuestas, domina el más fuerte de los dos.

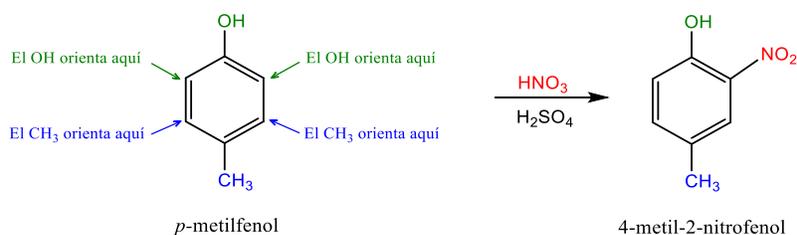
### Bencenos trisustituídos: aditividad de efectos

La sustitución electrofílica de un anillo de benceno disustituído está regida por los mismos efectos de resonancia e inductivos que afectan a los anillos monosustituídos. La única diferencia es que ahora es necesario considerar los efectos aditivos de los dos grupos diferentes. En la práctica, esto no es tan difícil como suena; por lo regular son suficientes tres reglas:

1. Si los efectos orientadores de los dos grupos se refuerzan entre sí, la situación es sencilla; por ejemplo, en el *p*-nitrotolueno el metilo y el grupo nitro orientan la sustitución posterior a la misma posición (*orto* al metilo = *meta* al nitro). Por lo tanto, se forma un solo producto en la sustitución electrofílica.

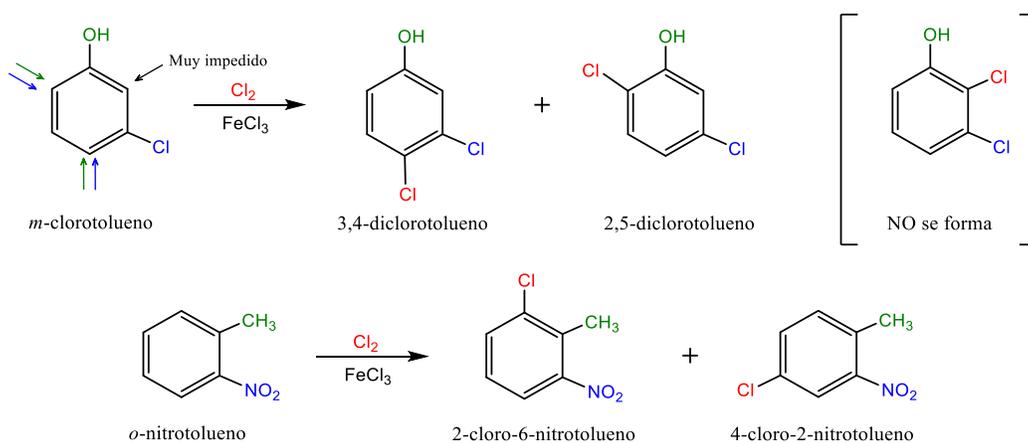


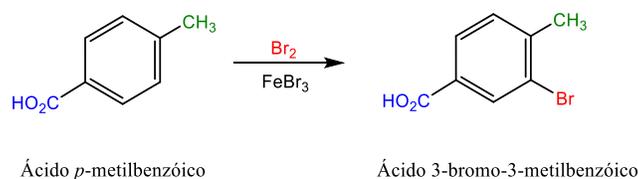
2. Si los efectos orientadores de los dos grupos son opuestos entre sí, el grupo activador más poderoso tiene la influencia dominante, pero con frecuencia resultan mezclas de productos. Por ejemplo, la bromación del *p*-metilfenol produce principalmente 2-bromo-4-metilfenol debido a que el  $-\text{OH}$  es un activador más poderoso que el  $-\text{CH}_3$ .



3. La introducción de un sustituyente en un anillo aromático entre dos grupos que están en la posición *meta*- entre sí es rara, ya que esta posición está muy impedida estéricamente. Por lo tanto, los anillos aromáticos con tres sustituyentes adyacentes deben prepararse por alguna otra ruta, por lo general por la sustitución de un compuesto *orto* disustituido.

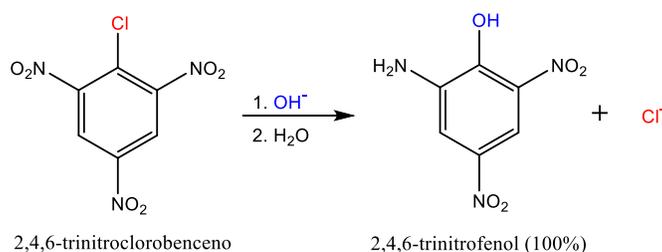
*Ejemplos:*



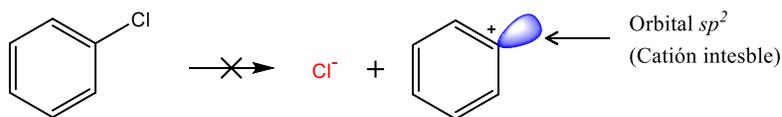


## Sustitución nucleofílica aromática

Como hemos visto, por lo general las reacciones de sustitución aromáticas ocurren por un mecanismo *electrofílico*; sin embargo, los haluros de arilo que tienen sustituyentes atractores de electrones también pueden experimentar **sustitución nucleofílica aromática**; por ejemplo, el 2,4,6-trinitroclorobenceno reacciona con NaOH acuoso a temperatura ambiente para dar 2,4,6-trinitrofenol. El nucleófilo OH<sup>-</sup> ha sustituido el Cl<sup>-</sup>.



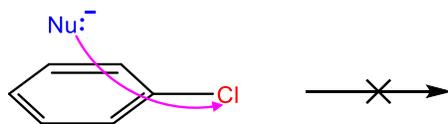
¿Cómo sucede esta reacción? Aunque parece superficialmente similar a las reacciones de sustitución nucleofílicas S<sub>N</sub>1 y S<sub>N</sub>2 de los haluros de alquilo discutidas antes, debe ser diferente debido a que los haluros de arilo son inertes a las condiciones de S<sub>N</sub>1 y S<sub>N</sub>2. Las reacciones S<sub>N</sub>1 no ocurren con haluros de arilo debido a que la disociación del haluro es energéticamente desfavorable como consecuencia de la inestabilidad del catión arilo potencial producido.



La reacción de disociación no ocurre debido a que el catión arilo es inestable; por tanto, no hay reacción S<sub>N</sub>1

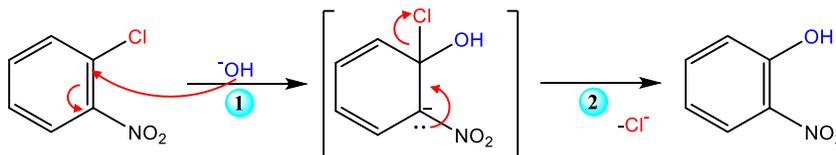
Las reacciones S<sub>N</sub>2 no ocurren con los haluros de alquilo debido a que el carbono halo-sustituido del anillo aromático está protegido estéricamente de la aproximación lateral del nucleófilo. Para

que un nucleófilo reaccione con un haluro de arilo tendría que aproximarse directamente a través del anillo aromático e invertir la estereoquímica del carbono del anillo aromático: una imposibilidad geométrica.



El desplazamiento lateral está bloqueado estéricamente, por tanto, no hay reacción  $S_N2$

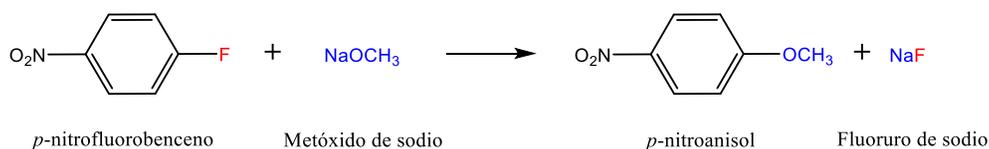
Las sustituciones nucleofílicas en un anillo aromático proceden por el mecanismo mostrado a continuación. El nucleófilo primero se adiciona al haluro de arilo deficiente electrónicamente, formando un intermediario estabilizado por resonancia cargado negativamente, llamado *complejo de Meisenheimer*. El ion haluro se elimina en el segundo paso.



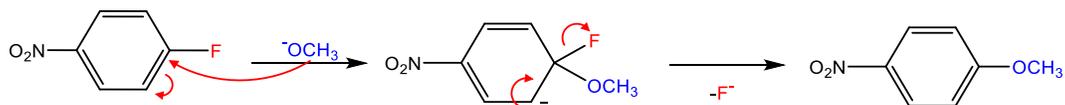
1. Ocurre la adición nucleofílica del ion hidróxido al anillo aromático deficiente en densidad electrónica, produciendo un carbanión intermediario estabilizado.
2. El carbanión experimenta la eliminación del ion cloruro para dar el producto de sustitución.

*Otro ejemplo:*

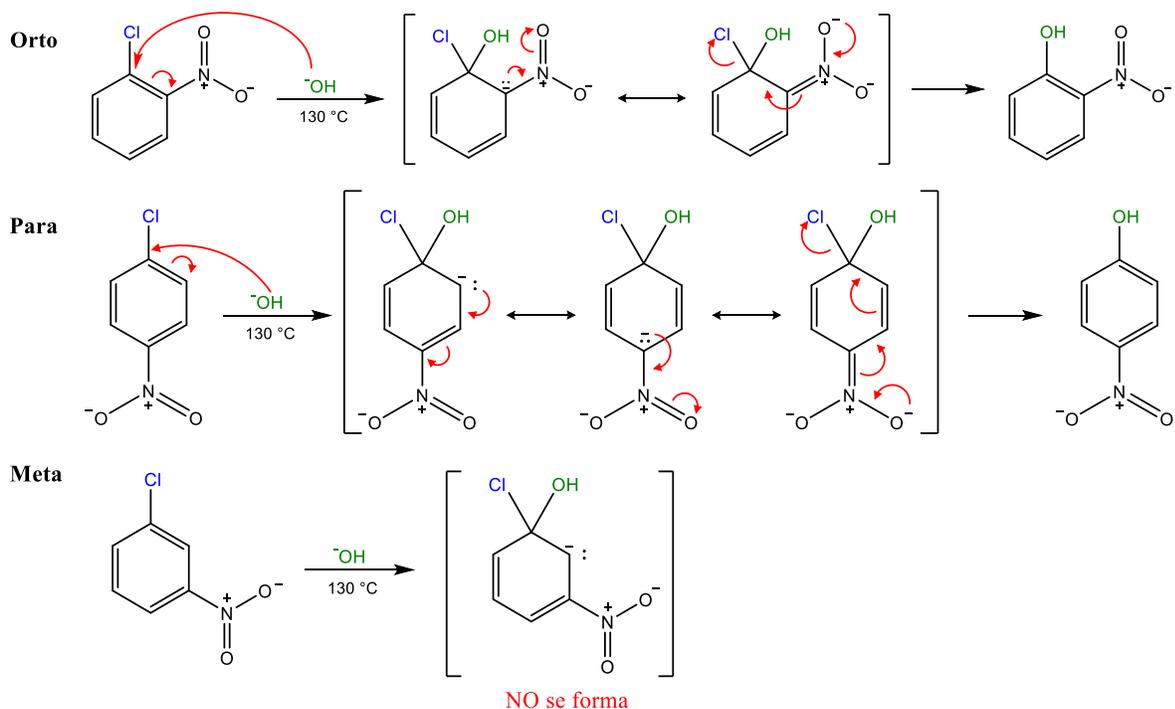
*Reacción total:*



### Mecanismo:



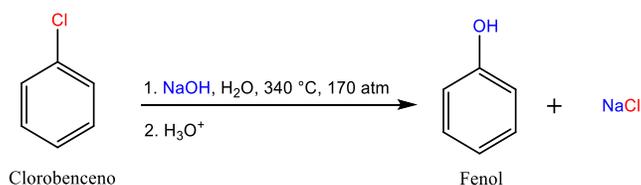
La sustitución nucleofílica aromática **sólo ocurre si el anillo aromático tiene un sustituyente atractor de electrones en una posición *orto*- o *para*-** al grupo saliente. A mayor cantidad de tales sustituyentes, más rápida la reacción; sólo los sustituyentes atractores de electrones *orto*- y *para*- estabilizan el anión intermediario a través de la resonancia; un sustituyente *meta*- no ofrece tal estabilización por resonancia. Por lo tanto, el *p*-cloronitrobenzono y el *o*-cloronitrobenzono reaccionan con el ion hidróxido a 130 °C para generar productos de sustitución, pero el *m*-cloronitrobenzono es inerte al  $OH^-$ .



### Bencino

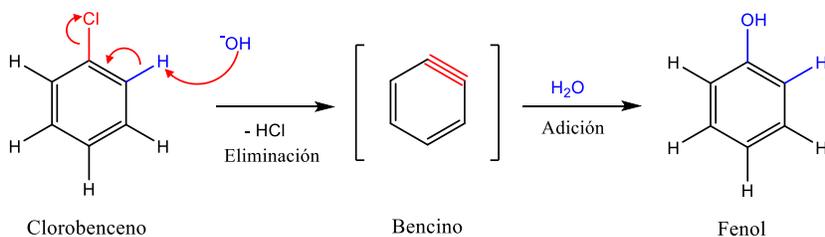
Los halobencenos sin sustituyentes atractores de electrones no reaccionan con los nucleófilos bajo la mayor parte de las condiciones; sin embargo, a temperatura y presión altas aun el clorobenceno

puede forzarse a reaccionar. Los químicos en la compañía química Dow descubrieron en 1928 que el fenol puede prepararse a gran escala industrial por el tratamiento del clorobenceno con NaOH acuoso diluido a 340 °C bajo 170 atm de presión.

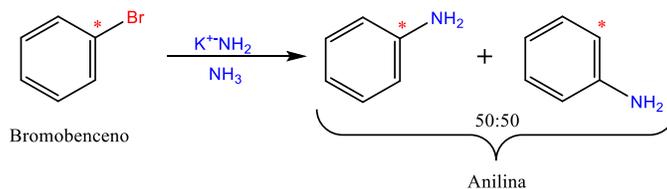


### Mecanismo de reacción

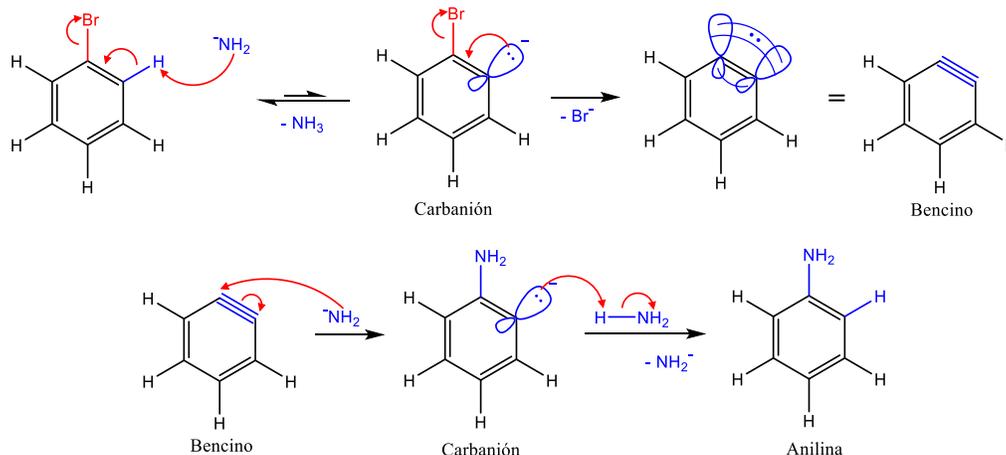
Se forma un intermediario y es un bencino **bencino**, formado por la eliminación de HCl del clorobenceno.



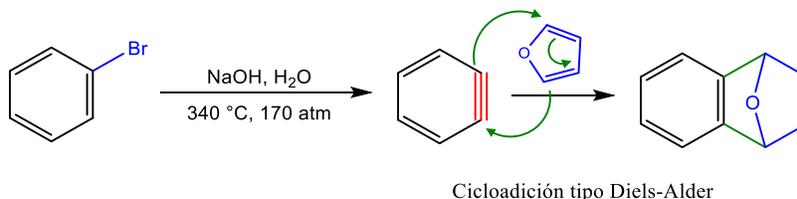
Una reacción de sustitución similar ocurre con otras bases fuertes; por ejemplo, el tratamiento del bromobenceno con amiduro de potasio (KNH<sub>2</sub>) en NH<sub>3</sub> líquido como disolvente da anilina. Sin embargo, curiosamente cuando se utiliza el bromobenceno marcado con el <sup>14</sup>C radiactivo en la posición C(1), el producto de sustitución tiene cantidades iguales de la marca en C(1) y C(2), lo que implica la presencia de un intermediario de reacción simétrico en el que el C(1) y el C(2) son equivalentes.



## Mecanismo de reacción



El bencino es demasiado reactivo para aislarse en su forma pura, pero en presencia de agua, ésta se suma al bencino para formar fenol. En presencia de un dieno ocurre la cicloadición de Diels-Alder.

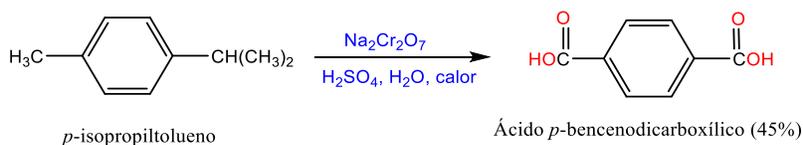
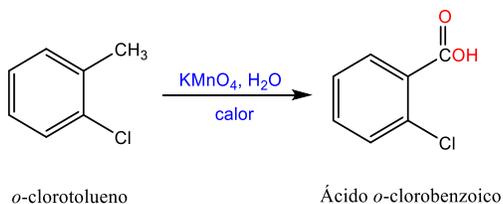
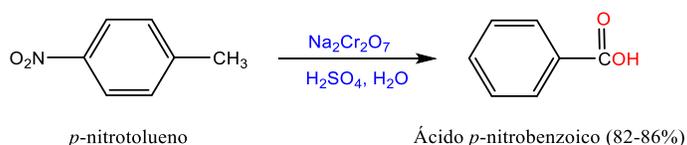
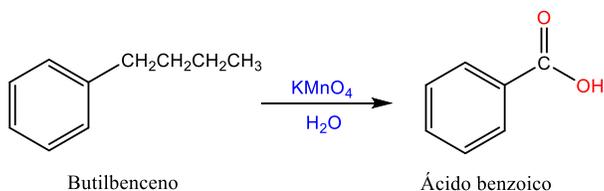
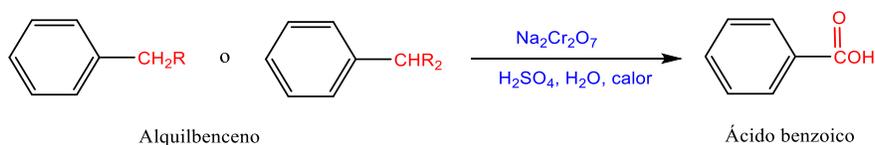


## Oxidación de compuestos aromáticos

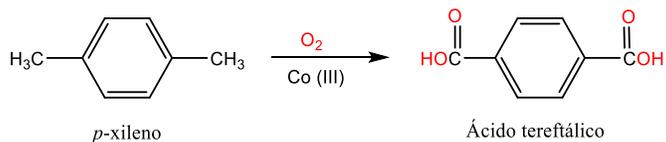
### Oxidación de cadenas laterales en alquilbencenos

A pesar de su insaturación, el anillo de benceno es inerte a los agentes oxidantes fuertes como el  $\text{KMnO}_4$  y el  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ , reactivos que rompen los enlaces carbono-carbono en los alquenos. Sin embargo, resulta que la presencia del anillo aromático tiene un efecto significativo en las cadenas laterales del alquilo, las cuales reaccionan rápidamente con los agentes oxidantes y se convierten en grupos carboxilos,  $-\text{CO}_2\text{H}$ . El efecto neto es la conversión de un alquilbenceno en un ácido

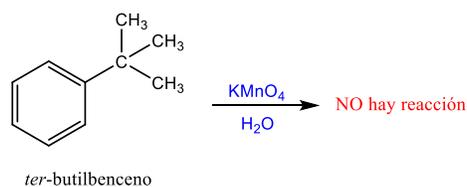
benzoico,  $\text{Ar-R} \rightarrow -\text{CO}_2\text{H}$ . Por ejemplo, el butilbenceno es oxidado por  $\text{KMnO}_4$  acuoso en alto rendimiento para dar ácido benzoico.



Una oxidación similar se emplea industrialmente para la preparación del ácido tereftálico, utilizado en la producción de fibras de poliéster. Se oxidan aproximadamente cinco millones de toneladas de *p*-xileno por año, utilizando aire como oxidante y sales de  $\text{Co(III)}$  como catalizador.

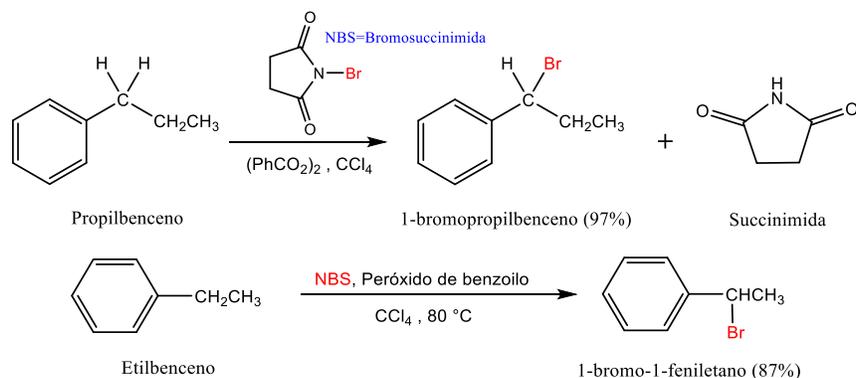


El mecanismo de oxidación de la cadena lateral es complejo e involucra la reacción de los enlaces C-H del carbono unido al anillo aromático para formar radicales bencílicos intermediarios; sin embargo, el *ter*-butilbenceno no tiene hidrógenos bencílicos y por lo tanto es inerte.

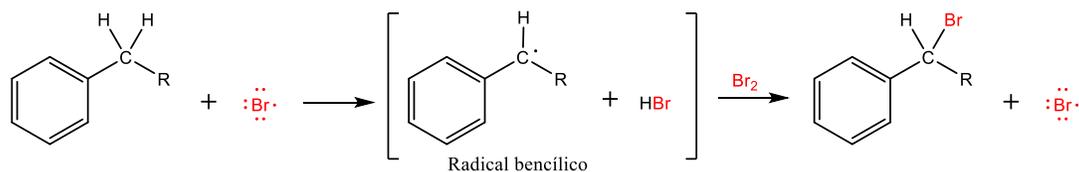


## Bromación de las cadenas laterales en alquibencenos

La bromación de la cadena lateral en la posición bencílica ocurre cuando se trata un alquibenceno con *N*-bromosuccinimida (NBS); por ejemplo, el propilbenceno da (1-bromopropil)benceno con un rendimiento de 97% en la reacción con NBS, en presencia de peróxido de benzoilo,  $(\text{PhCO}_2)_2$ , como iniciador de radicales; la bromación ocurre exclusivamente en la posición bencílica y no proporciona una mezcla de productos.



El mecanismo para la bromación de bencilo es el mismo que para la bromación de alilo de los alquenos. La eliminación del átomo de hidrógeno bencilo da como resultado la formación de un radical bencilo intermedio, que reacciona con  $\text{Br}_2$  para formar el producto, y un radical  $\text{Br}^\cdot$ , que se reutiliza en la reacción para continuar la cadena. El  $\text{Br}_2$  necesario para la reacción con el radical bencilo se obtiene por reacción simultánea de  $\text{HBr}$  con NBS.

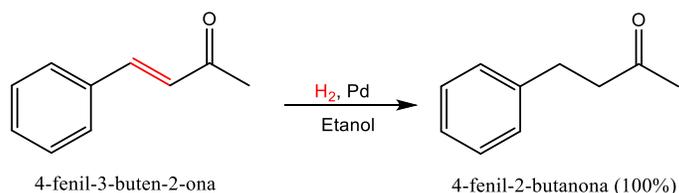




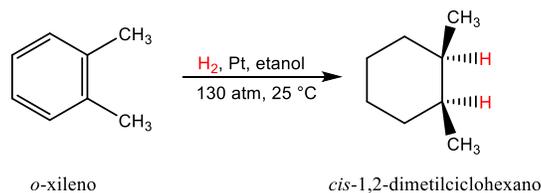
## Reducción de compuestos aromáticos

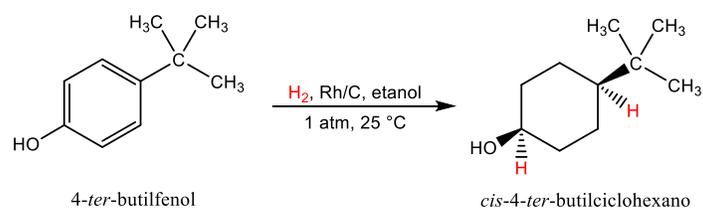
### Hidrogenación catalítica de anillos aromáticos

Al igual que por lo general los anillos aromáticos son inertes a la oxidación, también son inertes a la hidrogenación catalítica bajo condiciones que reducen los enlaces dobles de alqueno típicos. Como resultado, es posible reducir selectivamente un enlace doble de alqueno en presencia de un anillo aromático. Por ejemplo, la 4-fenil-3-buten-2-ona se reduce a 4-fenil-2-butanona a temperatura ambiente y a presión atmosférica utilizando un catalizador de paladio; no se afecta el anillo del benceno ni el grupo carbonilo de la cetona.



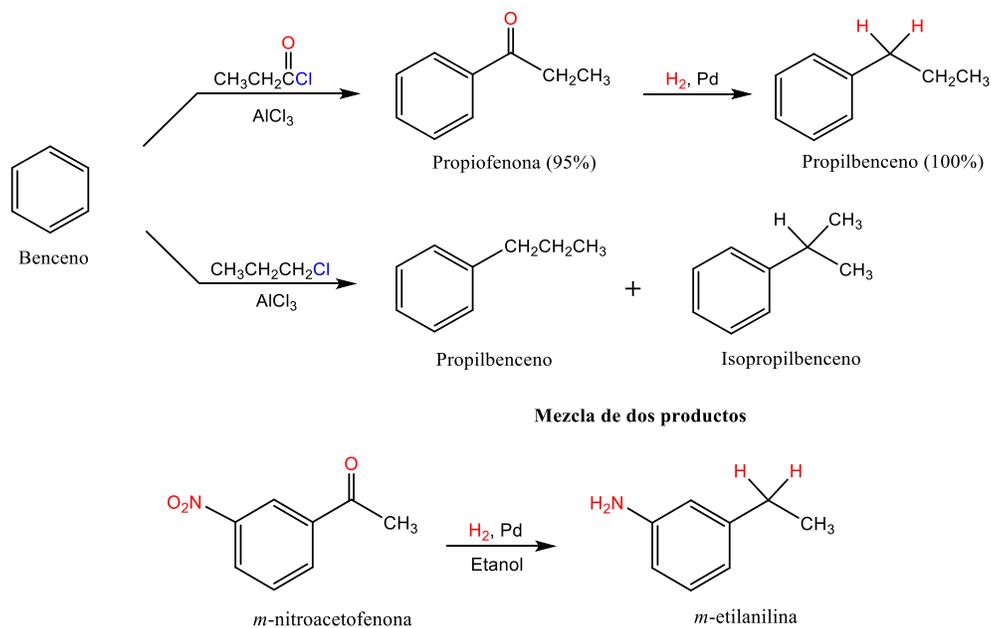
Para hidrogenar un anillo aromático es necesario utilizar un catalizador de platino con hidrógeno gaseoso a varios cientos de atmósferas de presión o utilizar un catalizador más efectivo como el rodio sobre carbono. Bajo estas condiciones, los anillos aromáticos se convierten en ciclohexanos; por ejemplo, el *o*-xileno produce el 1,2-dimetilciclohexano, y el 4-*ter*-butilfenol da el 4-*ter*-butilciclohexanol.





## Reducción de arilalquilcetonas

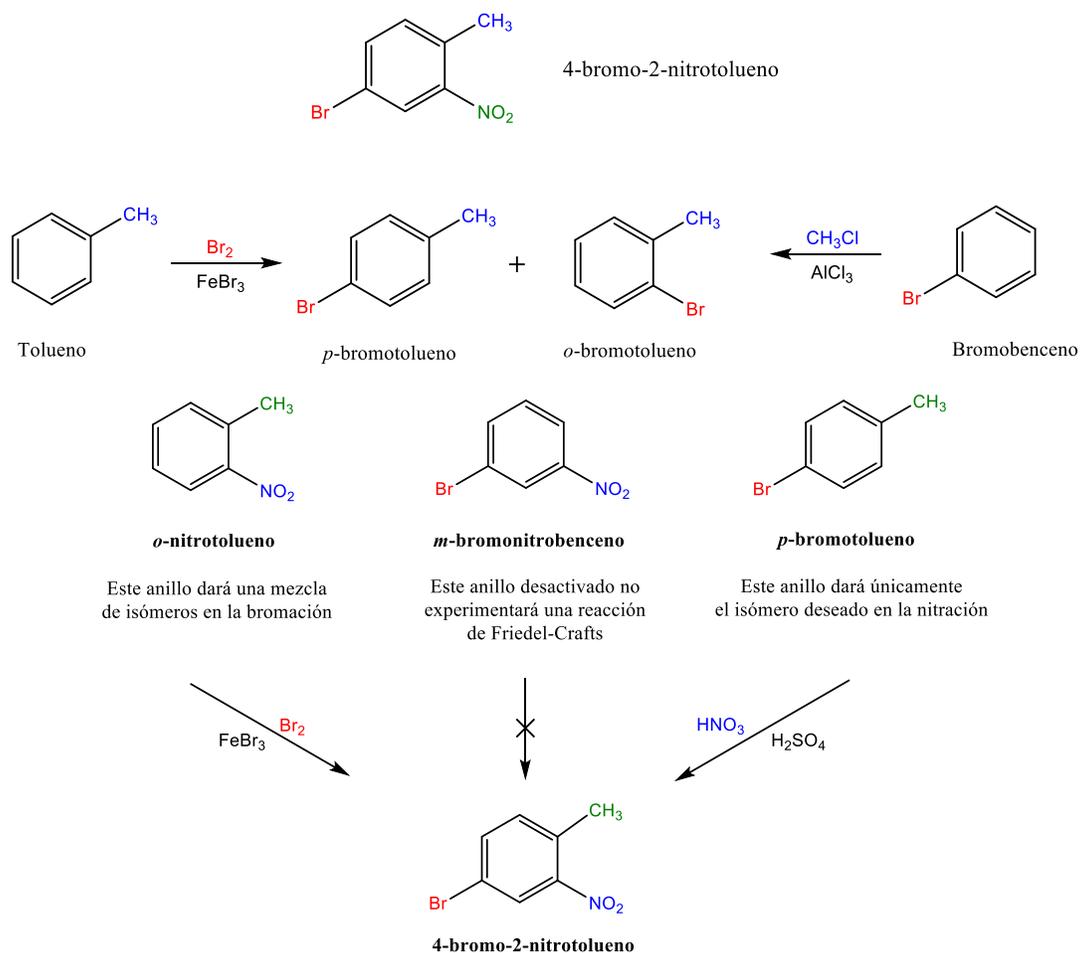
Así como un anillo aromático activa un hidrógeno adyacente (bencilo) para que se oxide, también activa un grupo carbonilo adyacente para que se reduzca; así, una arilalquilcetona obtenida por acilación de Friedel-Crafts de un anillo aromático puede convertirse en alquilbenceno por hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio; por ejemplo, la propiofenona se reduce a propilbenceno por hidrogenación catalítica. Dado que el efecto neto de la acilación de Friedel-Crafts seguida por la reducción es la preparación de un alquilbenceno primario, esta secuencia de dos etapas de reacciones hace posible superar los problemas del rearrreglo del carbocatión asociados con la alquilación directa de Friedel-Crafts utilizando un haluro de alquilo primario.

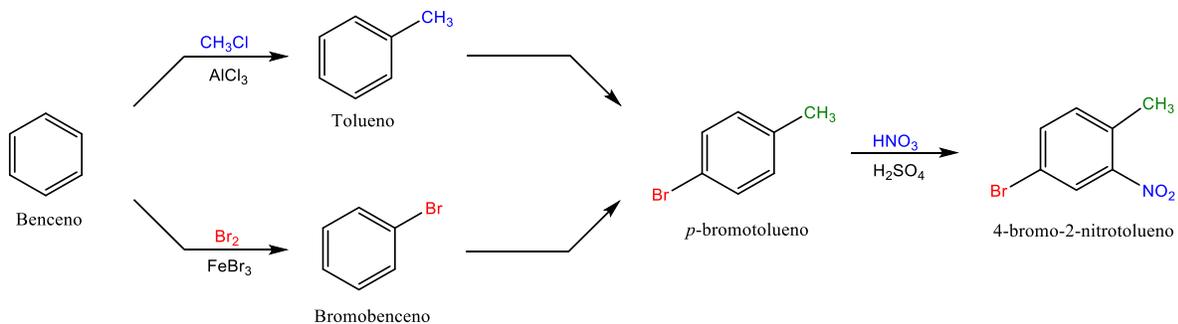


## Síntesis de bencenos trisustituidos

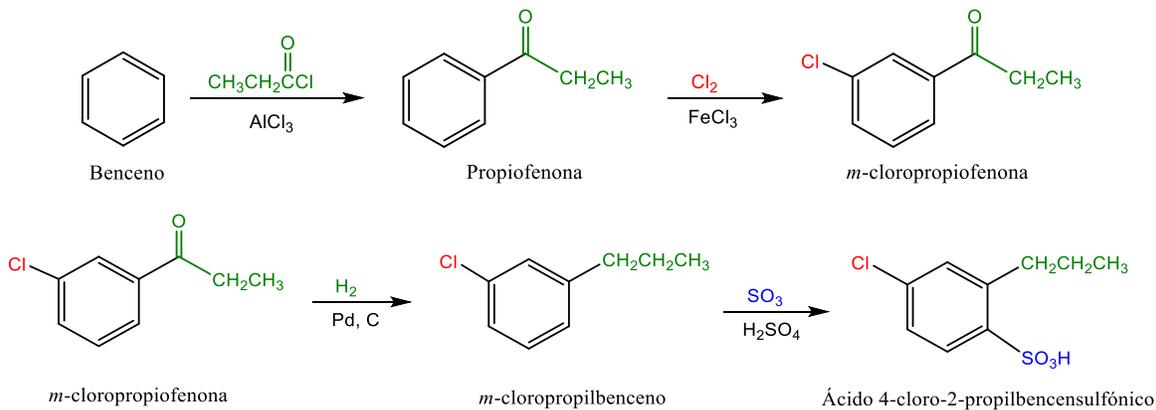
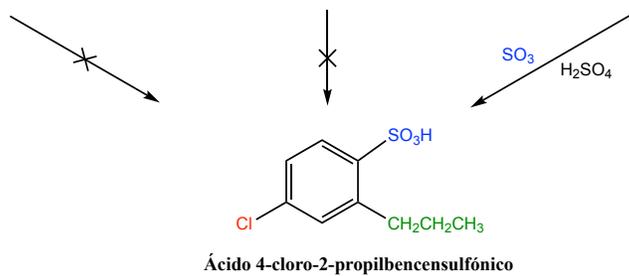
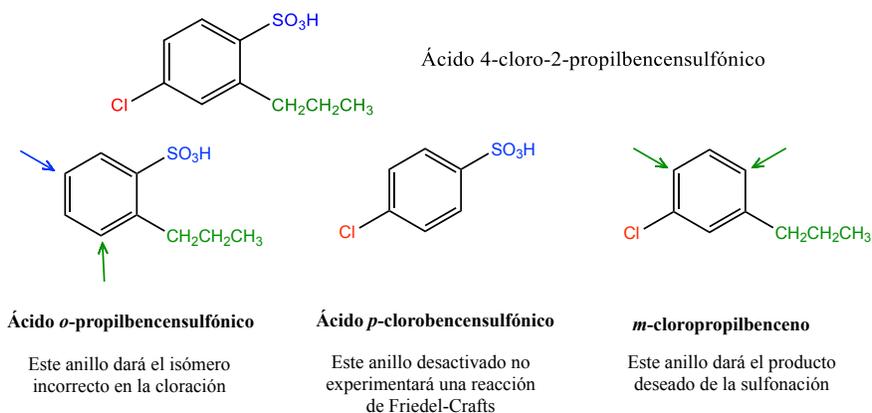
Una de las formas más seguras para aprender química orgánica es resolver problemas de síntesis. La habilidad para planear una síntesis multipasos exitosa de una molécula compleja requiere un conocimiento trabajado de los usos y las limitaciones de muchísimas reacciones orgánicas. No sólo debemos saber *cuáles* reacciones utilizar, sino también *cuándo* utilizarlas, debido que el orden en que las reacciones se llevan a cabo con frecuencia es fundamental para el éxito del esquema general.

1.





2.



## V. FENOLES

5.1. Estructura de los fenoles. Diferencia con los alcoholes.

5.2. Nomenclatura de fenoles.

5.3. Propiedades físicas de los fenoles.

5.4. Métodos generales para preparar fenoles.

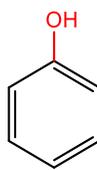
- Sustitución nucleofílica aromática.
- Fusión de sulfonatos. A través del hidroperóxido de cumeno, procesos Dow y Raschig.
- Hidrólisis de sales de diazonio.

5.5. Reacciones de los fenoles:

- Formación de sales.
- Diferencia en la acidez de alcoholes y fenoles.
- Estructura y acidez en fenoles.
- Formación de éteres. Síntesis de Williamson.
- Formación de ésteres.
- Diferencia con alcoholes.
- Reacción de SEA.
- Reacciones de SEA con electrófilos débiles:
  - –Transposición de Fries.
  - –Reacción de Kolbe-Schmitt.
  - –Reacción de Reimer-Tiemann.
- Resinas fenol-formaldehído.
- Síntesis de compuestos orgánicos usando fenoles como materias primas.

## V. FENOLES

Los *fenoles* son compuestos que tienen un grupo hidroxilo unido directamente a un anillo de benceno o bencenoide. El compuesto base de este grupo ( $C_6H_5OH$ ) se llama *fenol*. Los fenoles son compuestos difuncionales; el grupo hidroxilo y el anillo aromático interaccionan con gran fuerza y afectan mutuamente su reactividad. Esta interacción causa algunas propiedades novedosas y útiles de los fenoles.

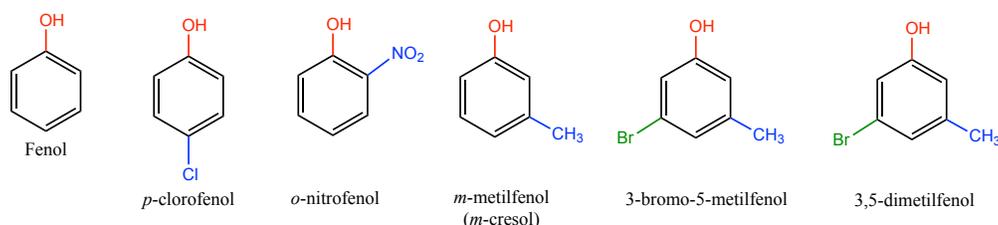


Fenol

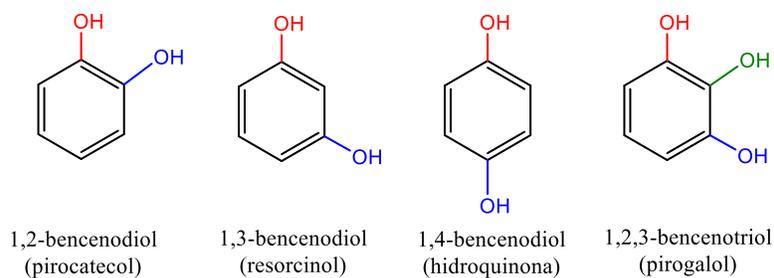
### Nomenclatura

*Feno* fue un nombre antiguo del benceno, y a su hidroxido-derivado se le llamó *fenol*. \* Éste, como muchos otros nombres comunes arraigados, es aceptable para la IUPAC. Los compuestos más sustituidos se nombran como derivados del fenol.

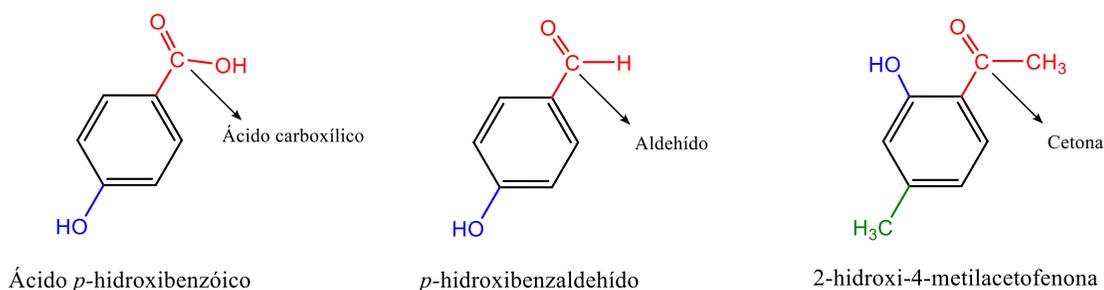
Cuando se tiene un sustituyente en el fenol se nombran como *orto* (*o*), *meta* (*m*) y *para* (*p*). La numeración del anillo comienza en el carbono con el sustituyente hidroxilo y continúa en la dirección que asigna el número menor al siguiente carbono sustituido. Los sustituyentes se mencionan en orden alfabético.



A los tres dihidroxido-derivados del benceno se les puede llamar 1,2-, 1,3- y 1,4-bencenodiol, pero a cada uno se le conoce más por su nombre común, escrito entre paréntesis en las estructuras de abajo. Estos nombres comunes son nombres aceptados por la IUPAC.

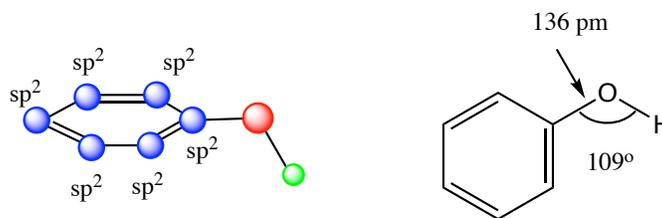


Los grupos carboxilo y acilo tienen prioridad sobre el hidroxilo fenólico para determinar el nombre del compuesto base. En esos casos se considera que el hidroxilo es un sustituyente.



## Estructura y enlace

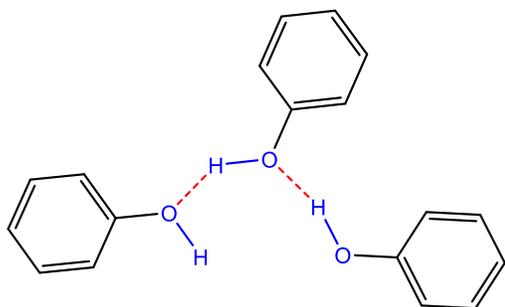
El fenol es plano, con un ángulo C-O-H de  $109^\circ$ , y una distancia interatómica de 136 pm.



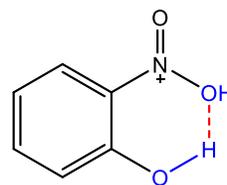
El fenol es plano al igual que el benceno y todos los carbonos tienen hibridación  $sp^2$

## Propiedades físicas

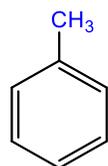
El grupo hidroxilo ejerce una fuerte influencia en las propiedades físicas de los fenoles; forma puentes de hidrógeno con otras moléculas. Por eso, los fenoles tienen puntos de fusión y de ebullición elevados, y son más solubles en agua.



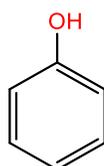
Interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno



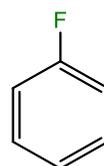
Interacciones intramoleculares por puentes de hidrógeno



Tolueno



Fenol



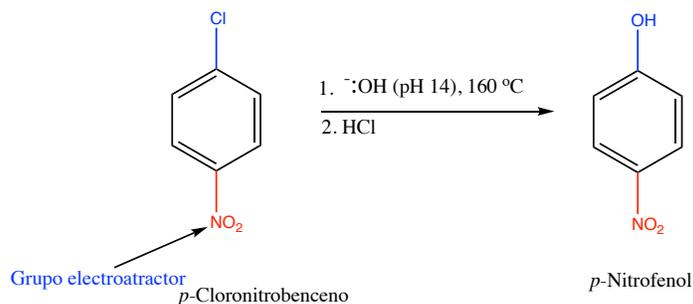
Fluorobenceno

Peso molecular	92	94	96
P. fusión (°C)	-95	43	-41
P. ebullición (°C)	111	132	85

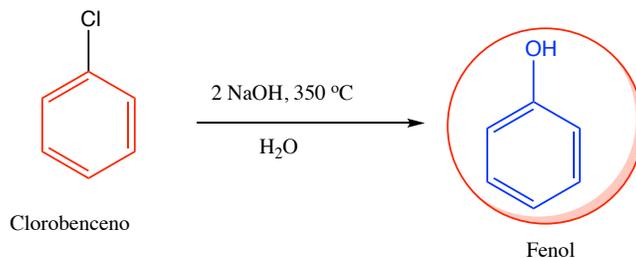
La propiedad más característica de los fenoles es su acidez. Los fenoles son más ácidos que los alcoholes, pero menos que los ácidos carboxílicos. Los valores de  $pK_a$  de la mayoría de los fenoles son de, aproximadamente, 10.

### Métodos generales para preparar fenoles

#### Por una adición-eliminación



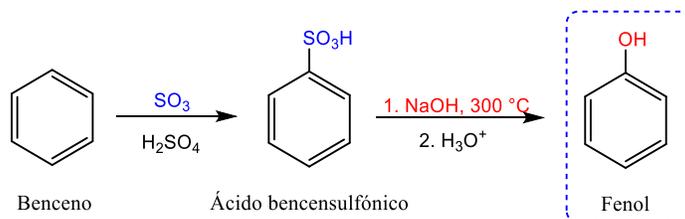
## Por una eliminación-adición (bencino)



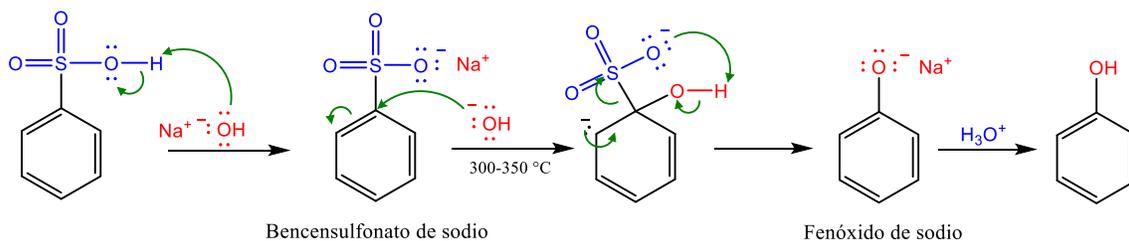
*Nota: los mecanismos de reacción se discutieron en los haluros de arilo.*

## Reacción de ácido bencenosulfónico con hidróxido de sodio

Éste es el método más antiguo para preparar el fenol. Se sulfona el benceno y el ácido bencenosulfónico se calienta con hidróxido de sodio fundido. Por acidulación de la mezcla se obtiene el fenol.

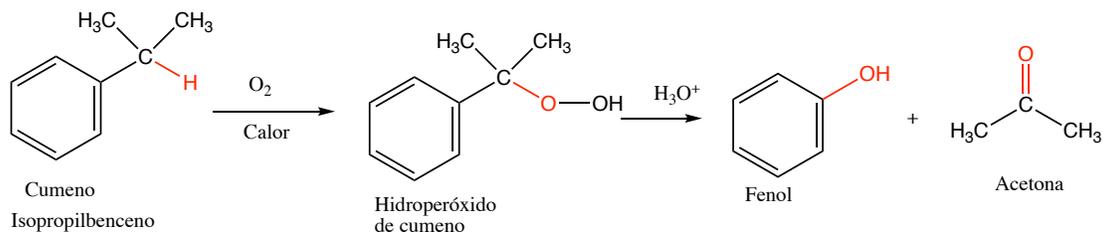


El probable mecanismo de reacción es el siguiente:

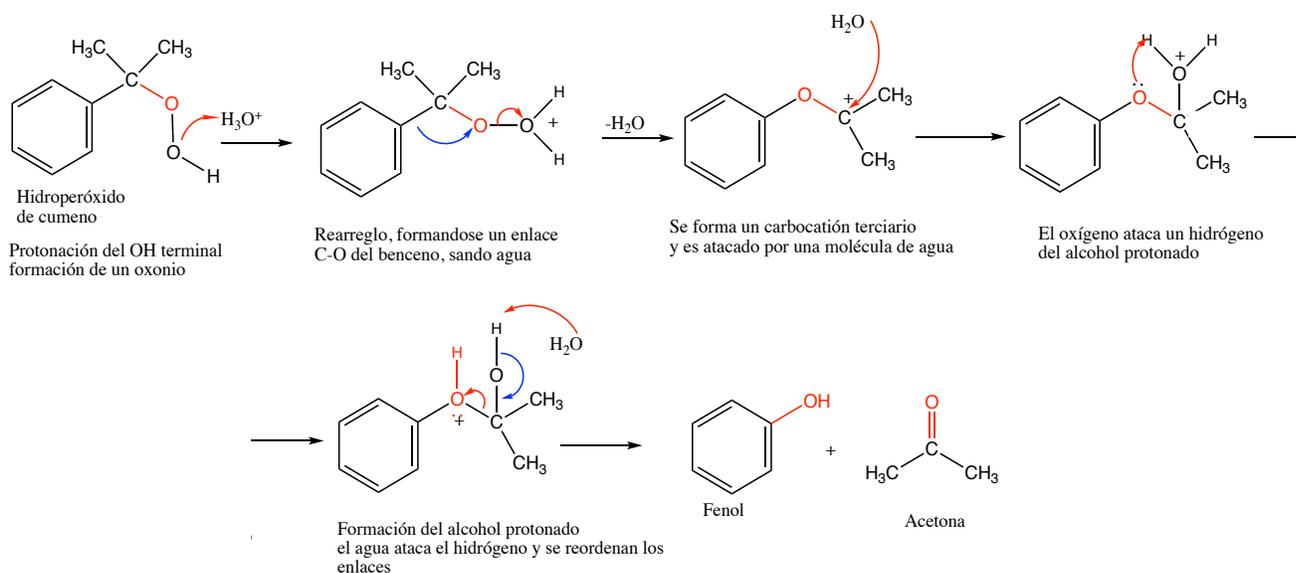


Reacción de adición-eliminación (S<sub>N</sub>Ar)

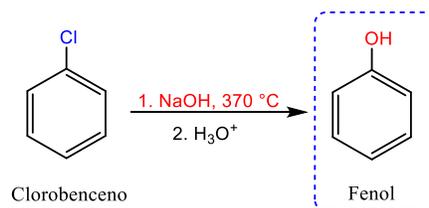
## A partir del cumeno:



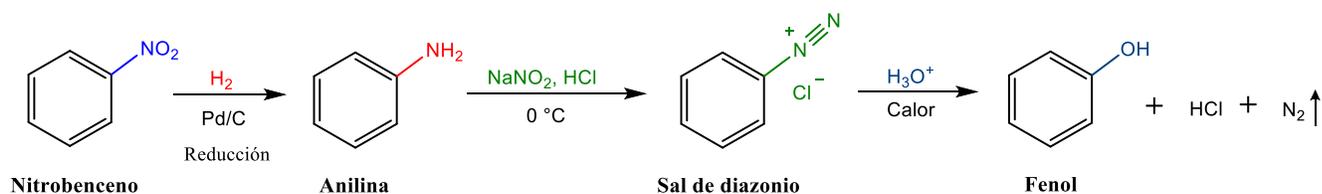
## Mecanismo de reacción



## Síntesis de fenol a partir de haluros de arenos (vía bencino):



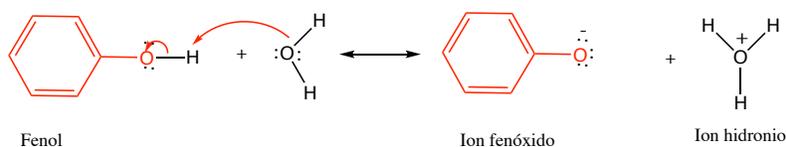
**Síntesis de fenol a partir de sales de diazonio** (el mecanismo de reacción se vio en un apartado anterior).



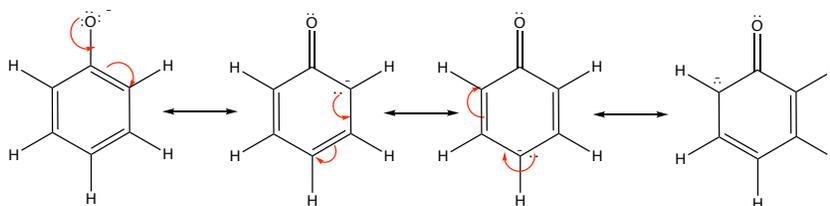
## Reacciones de los fenoles

### Formación de sales

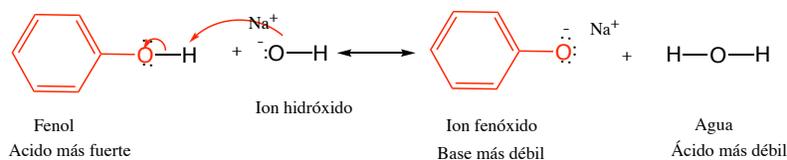
La propiedad más característica de los fenoles es su acidez. Los fenoles son más ácidos que los alcoholes, pero menos que los ácidos carboxílicos. Recuerde que los ácidos carboxílicos tienen valores de pK de 5, aproximadamente, mientras que los valores de pK de los alcoholes están en el intervalo de 16 a 20. Los valores de pK<sub>a</sub> de la mayoría de los fenoles son, aproximadamente, de 10. Como ácido débil, el fenol se disocia ligeramente en disolución acuosa donando un protón al agua:



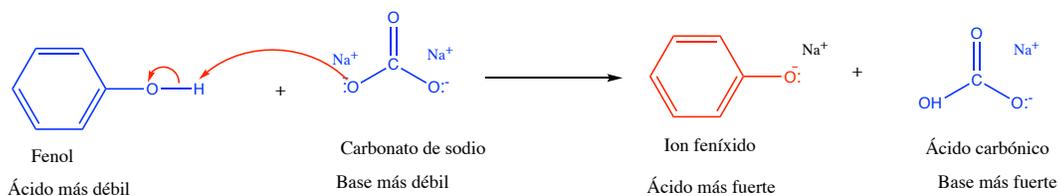
En el fenóxido, la deslocalización electrónica se representa con la resonancia entre las estructuras:



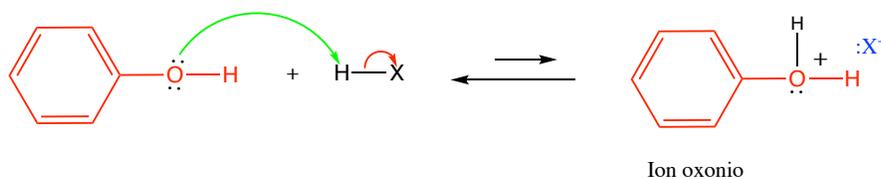
El fenol puede ser desprotonado por una base formando el ion fenóxido:



El fenol puede ser desprotonado por una base formando el ion fenóxido:

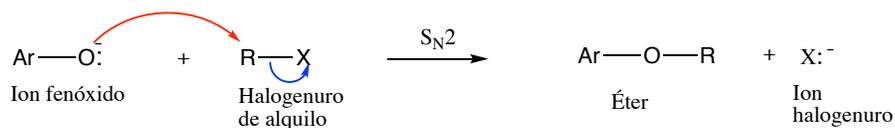


El fenol es protonado por ácidos y se obtiene el alcohol protonado:

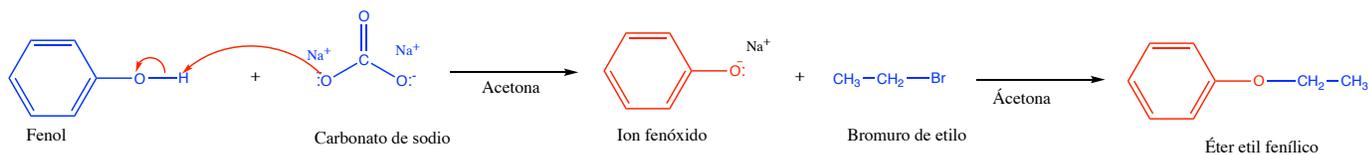


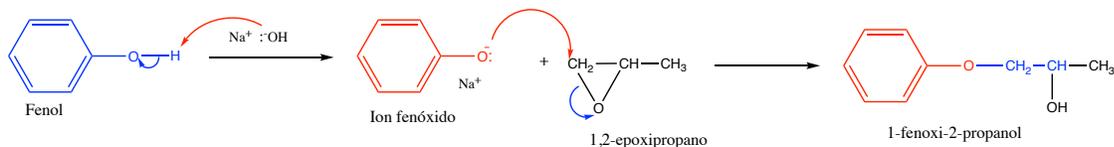
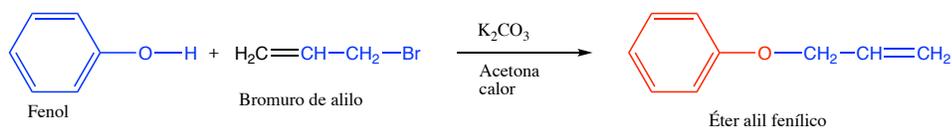
### Síntesis de Williamson para éteres

Un método ya antiguo para preparar éteres es la **síntesis de Williamson**. La sustitución nucleofílica de un halogenuro de alquilo con un alcóxido produce el enlace carbono-oxígeno de un éter:



*Ejemplos:*

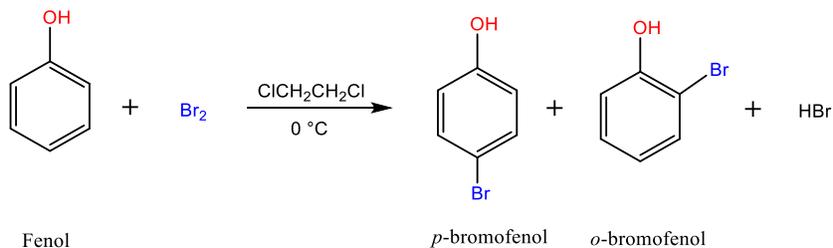




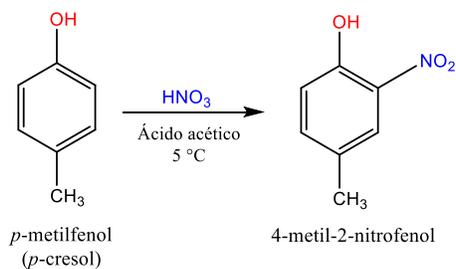
## Sustitución electrofílica aromática

El grupo hidroxilo es un sustituyente poderosamente activador, y la sustitución electrofílica aromática en los fenoles se efectúa con mucha mayor rapidez como orientador a *orto*- y *para*-, y bajo condiciones más suaves que en el benceno.

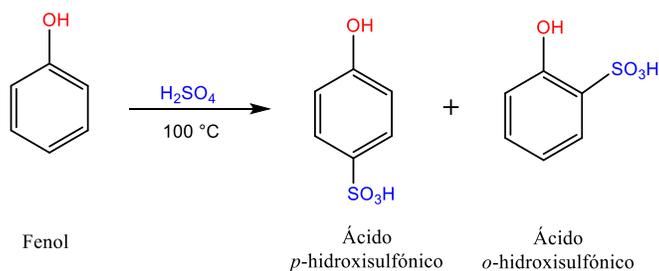
### Reacción de halogenación



### Reacción de nitración

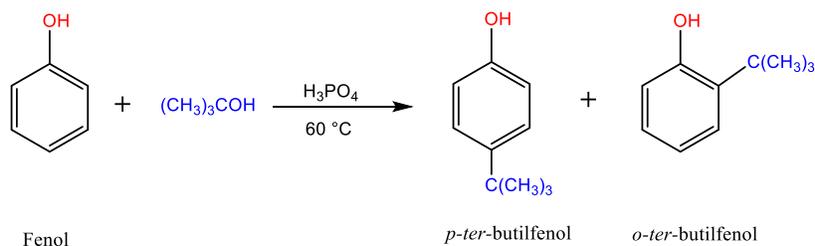


### Reacción de sulfonación



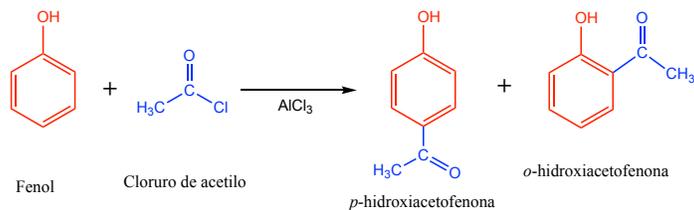
### Alquilación de Friedel-Crafts

Los alcoholes en combinación con ácidos generan carbocationes. El ataque de un carbocatión en el anillo de un fenol, rico en electrones, favorece su alquilación.



### Acilación de Friedel-Crafts

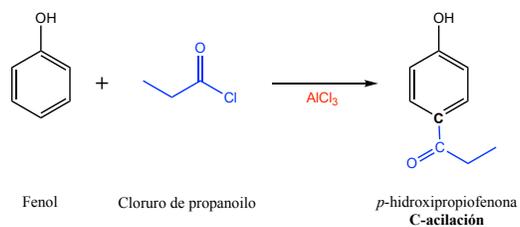
En presencia de cloruro de aluminio, los cloruros de acilo y los anhídridos de ácido carboxílico acilan el anillo aromático de los fenoles.



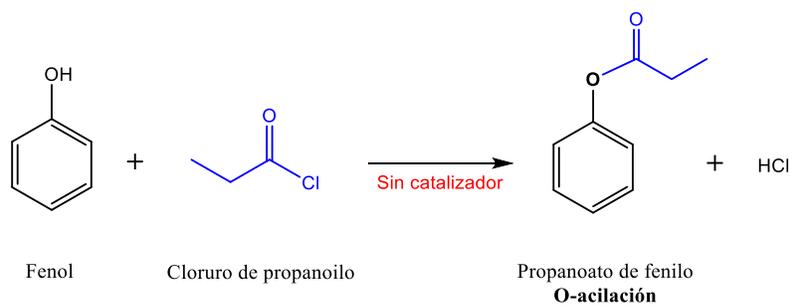
Los agentes acilantes, como los cloruros de acilo y los anhídridos de ácidos carboxílicos, pueden reaccionar con los fenoles en el anillo aromático (C-acilación) o en el oxígeno del hidroxilo (O-acilación).

*Agentes acilantes: cloruros de acilo.*

- Con catalizador ( $\text{AlCl}_3$ ):

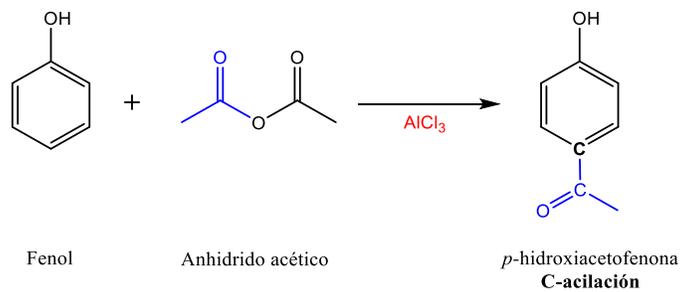


- Sin catalizador:



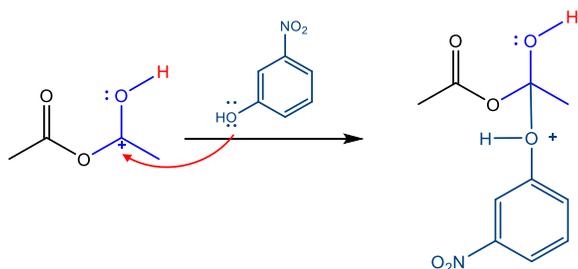
*Agentes acilante: anhídrido de ácido.*

- Con catalizador ( $\text{AlCl}_3$ ):

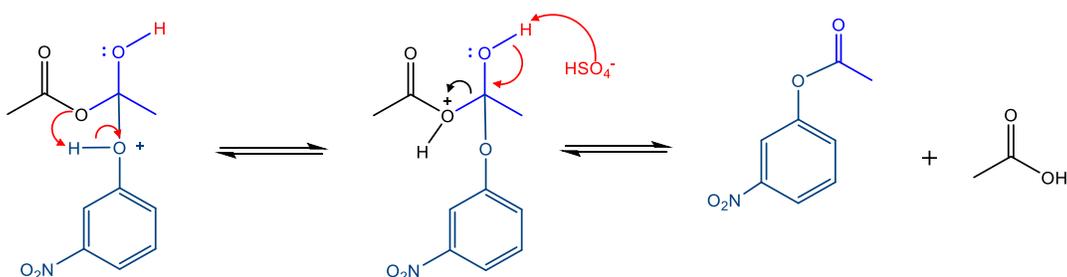




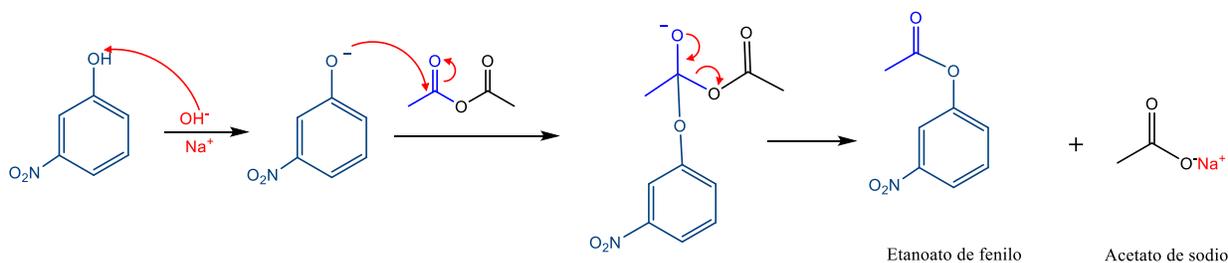
## 2. Ataque del grupo hidroxilo:



## 3. Una serie de equilibrios ácido-base lleva a la formación del producto de o-acilación:

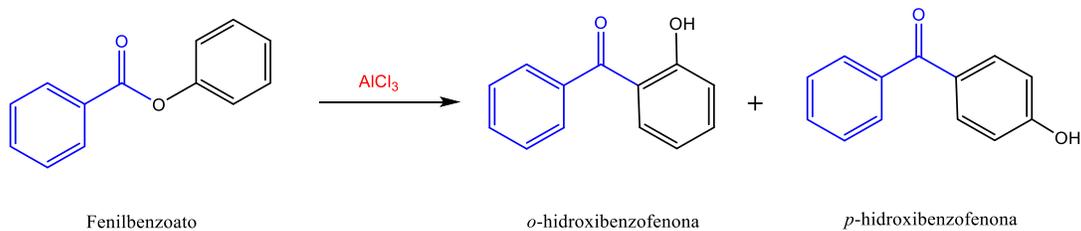


Otro método consiste en aumentar el carácter nucleofílico del fenol, convirtiéndolo en el ion fenóxido en solución básica:



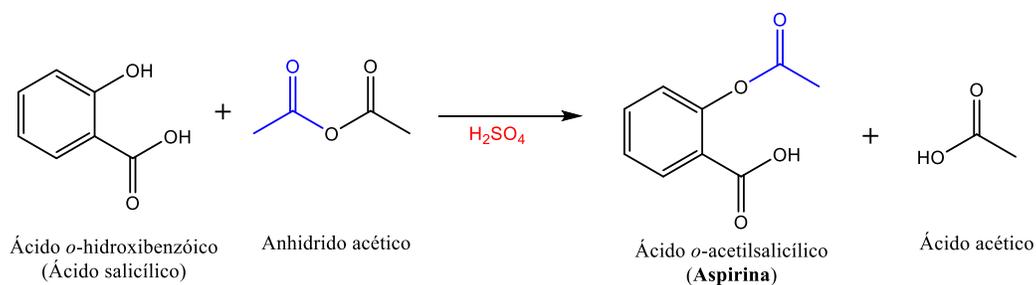
## Transposición de Fries

La preferencia por la *O*-acilación de los fenoles se debe a que estas reacciones tienen *control cinético*. La *O*-acilación es más rápida que la *C*-acilación. Sin embargo, los isómeros *C*-acilados son más estables; además, si un éster de arilo se calienta con cloruro de aluminio, que es un catalizador muy efectivo, se convierte en aril-cetona. A esta isomerización se le llama **rearrreglo de Fries**.

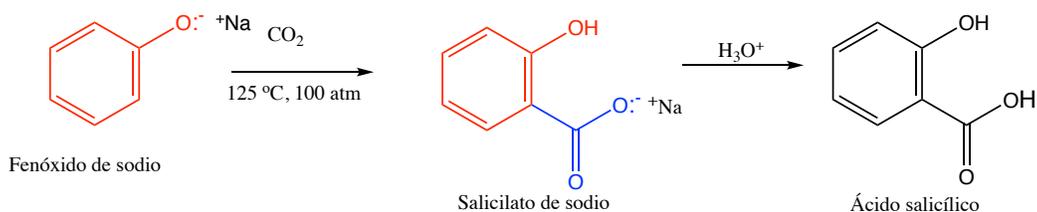


## Reacción de Kolbe-Schmitt

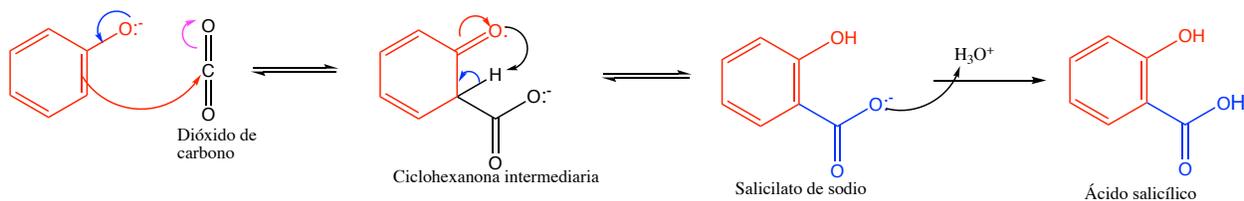
El éster de arilo mejor conocido es el ácido *O*-acetilsalicílico, llamado *aspirina*. Se prepara por acetilación del grupo hidroxilo fenólico del ácido salicílico:



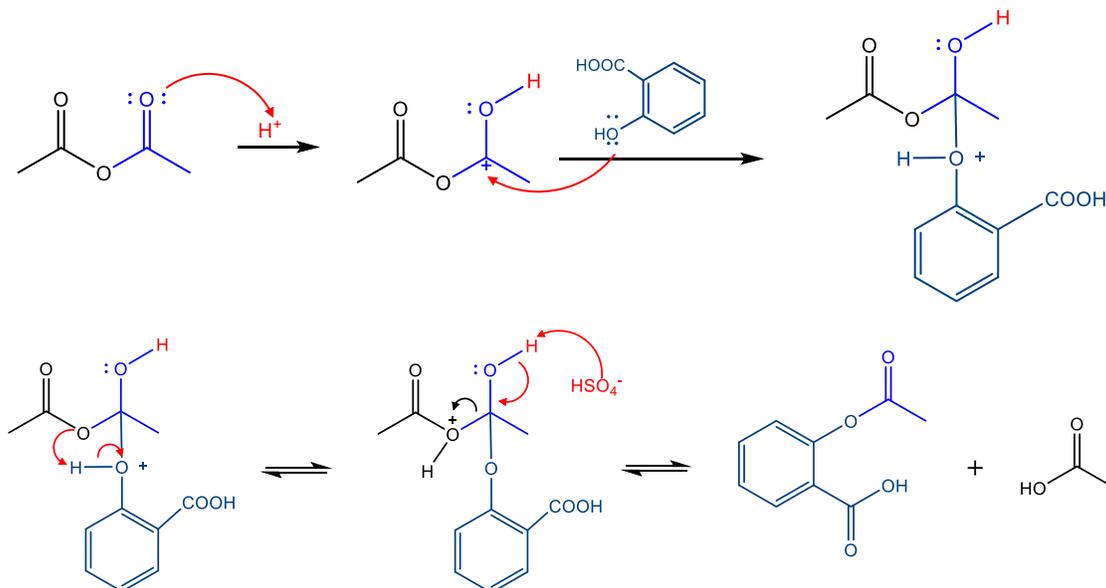
El compuesto clave en la síntesis de la aspirina, el ácido salicílico, se prepara a partir del fenol, con un proceso de Hermann Kolbe. En la síntesis de Kolbe, también llamada **reacción de Kolbe-Schmitt**, se calienta fenóxido de sodio con dióxido de carbono a presión y después se acidula la mezcla de reacción para obtener el ácido salicílico:



Mecanismo de reacción para el ácido salicílico:

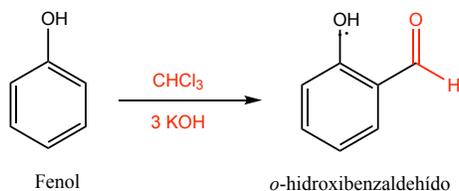


Una vez obtenido el ácido salicílico se puede obtener el ácido acetil salicílico (la aspirina).

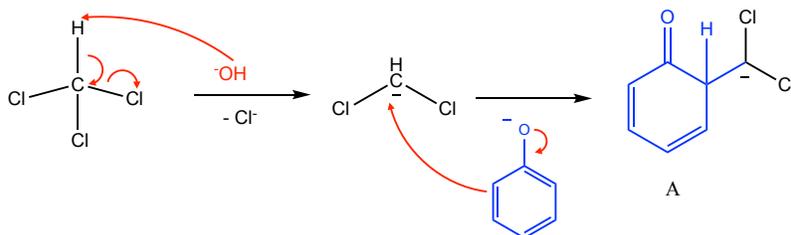


## Reacción de Reimer-Tiemann

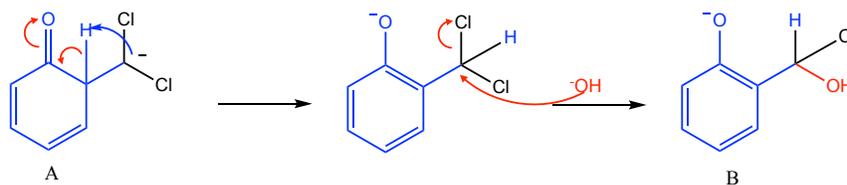
La reacción de Reimer-Tiemann es una reacción química utilizada para la *orto*-formilación de fenoles. El ejemplo más común de esta reacción es la conversión de fenol a salicilaldehído.



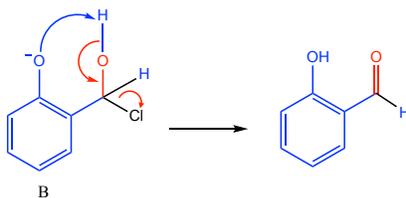
1. El ataque del anión hidroxilo al cloroformo y la liberación de un protón (como agua) y un anión cloruro forman diclorocarbeno, que es un electrófilo. La subsiguiente sustitución electrofílica del anillo aromático ocurre a través de la formación de un intermedio aniónico A:



2. La migración de un protón al átomo de carbono aniónico, la recuperación de la aromaticidad del anillo ciclohexadienico del intermediario A, y la sustitución nucleofílica del átomo de cloro por un grupo hidroxilo en el intermediario A, conducen a la formación del compuesto intermediario B:

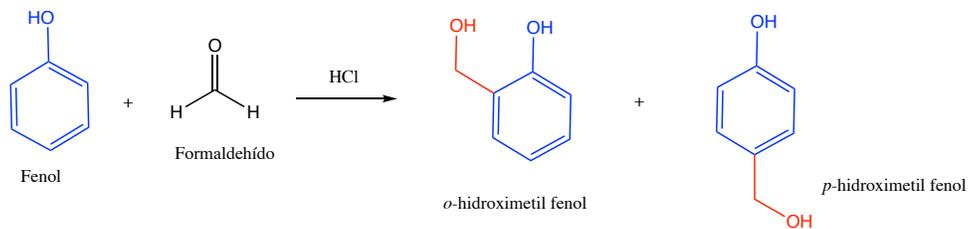


3. La transformación del intermedio B con migración de un protón y liberación de anión cloro da salicilaldehído:



### Resinas fenol-formaldehído

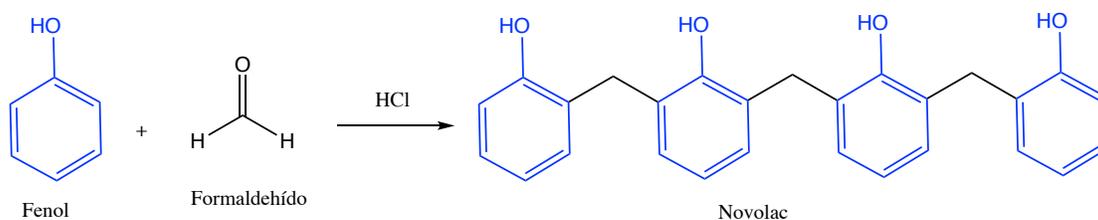
La resina fenol-formaldehído es una resina sintética termoestable, obtenida como producto de la polimerización de los *o*-hidroximetil- y los *p*-hidroximetilfenoles:



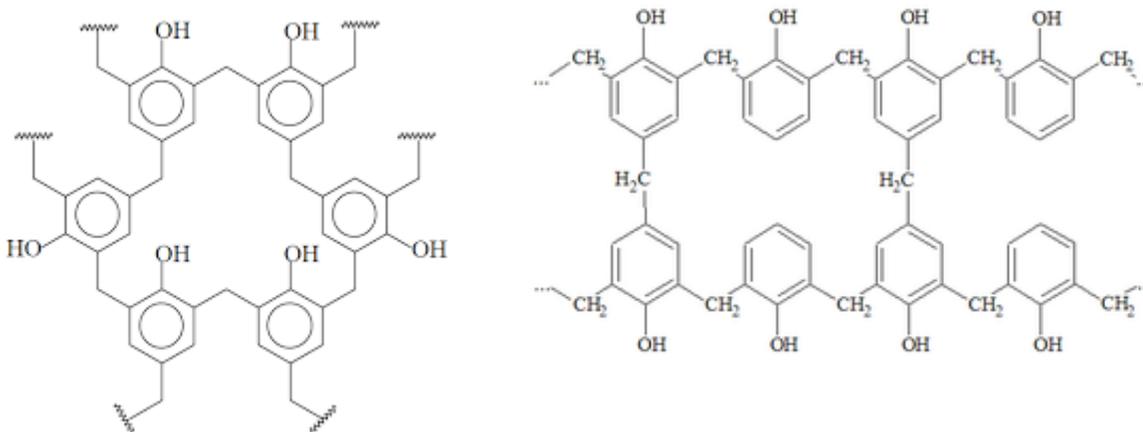
La polimerización se llevó a cabo con catálisis ácida. Las unidades de fenol se vinculan principalmente por grupos metileno.

*Ejemplos de las estructuras poliméricas:*

Novolac:



Baquelitas:



## 6. HALUROS DE ARILO

6.1. Estructura y nomenclatura de los haluros de arilo.

6.2. Propiedades físicas de los haluros de arilo.

6.3. Síntesis de haluros de arilo.

- Halogenación directa del anillo aromático con cloro, bromo y yodo.
- Métodos especiales a partir de sales de diazonio.

6.4. Propiedades químicas de los haluros de arilo.

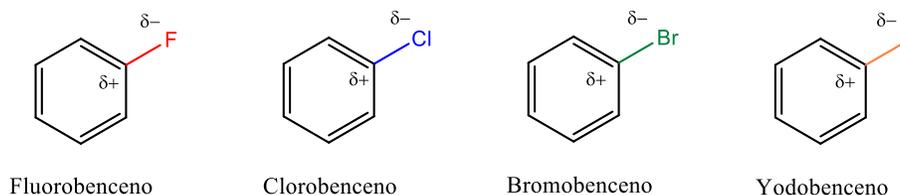
6.5. Sustitución nucleofílica aromática: desplazamiento bimolecular,  $S_{NA}$  (mecanismo de adición-eliminación, intermediarios de Meisenheimer).

6.6. Mecanismo de eliminación-adición, intermediario bencino.

## VI. HALUROS DE ARILO

### Estructura y nomenclatura de los haluros de arilo

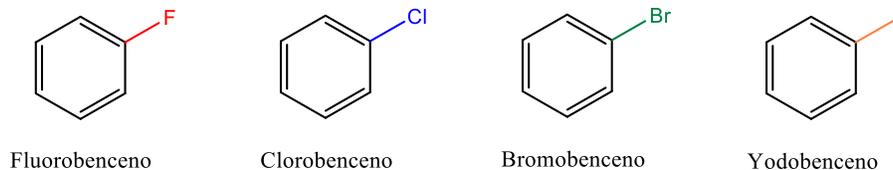
Los halogenuros de arilo son compuestos que contienen halógeno unido directamente al anillo bencénico aromático Ar-X, donde Ar es el fenilo sustituido. Los siguientes son ejemplos de bencenos monosustituídos con un halógeno:



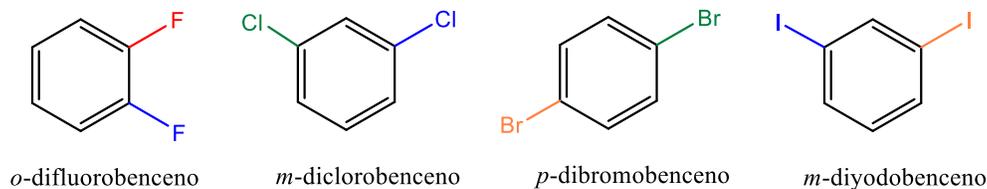
El carbono que soporta el halógeno tiene una carga parcial positiva y el halógeno tiene una carga parcial negativa.

### Nomenclatura

Los haluros de arilo se nombran anteponiendo la palabra correspondiente al halógeno y enseguida la palabra benceno.



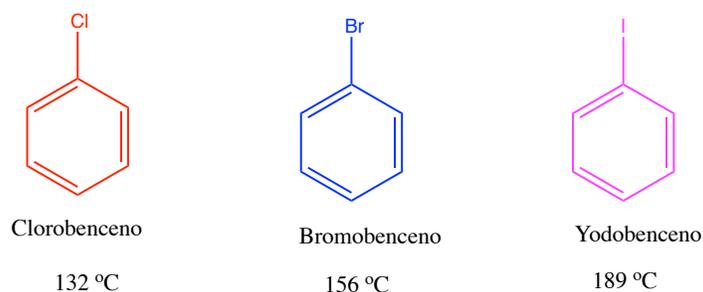
Cuando se tienen dos átomos de un halógeno, si son iguales se nombran anteponiendo el prefijo di, tri, tetra, etc. Además, se debe indicar la posición del segundo halógeno como *orto-*, *meta-* o *para-*.



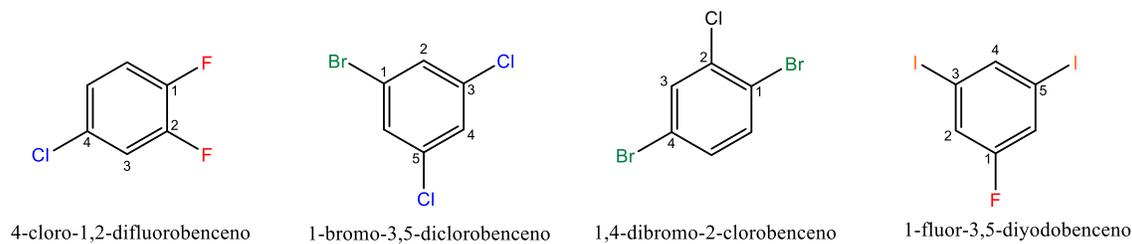
## Propiedades físicas de los halogenuros de arilo

Los halogenuros de arilo se parecen a los halogenuros de alquilo en muchas de sus propiedades físicas. Todos son prácticamente insolubles en agua y la mayoría son más densos que ella. Los halogenuros de arilo son moléculas polares, pero menos polares que los halogenuros de alquilo.

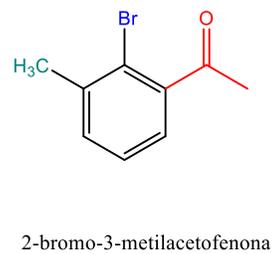
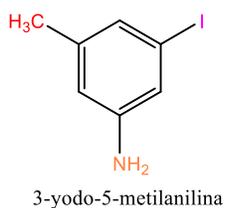
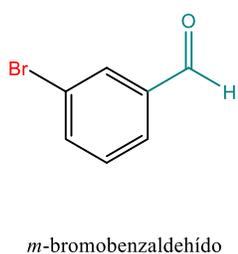
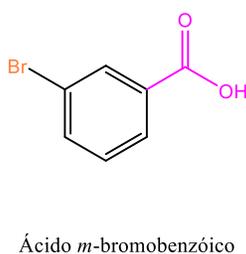
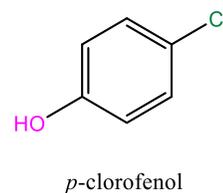
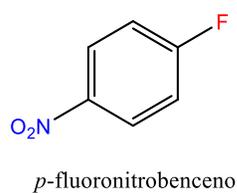
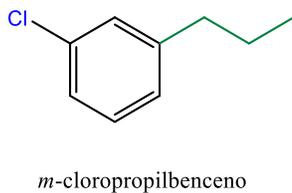
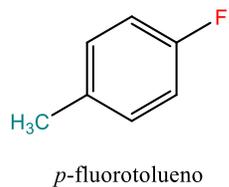
### Puntos de ebullición de los haluros de arilo:



Las principales atracciones entre las moléculas son las fuerzas de dispersión de Van der Waals. Éstas aumentan a medida que crece el número de electrones en la molécula. Ésta es la razón por la que los puntos de ebullición aumentan a medida que el átomo halógeno se vuelve más grande. Cuando se tienen tres átomos de un halógeno, si son iguales se nombran en orden alfabético y el prefijo di, tri, tetra etc. Además, se debe indicar la posición de los sustituyentes con números como 1, 2, 3, 4, 5

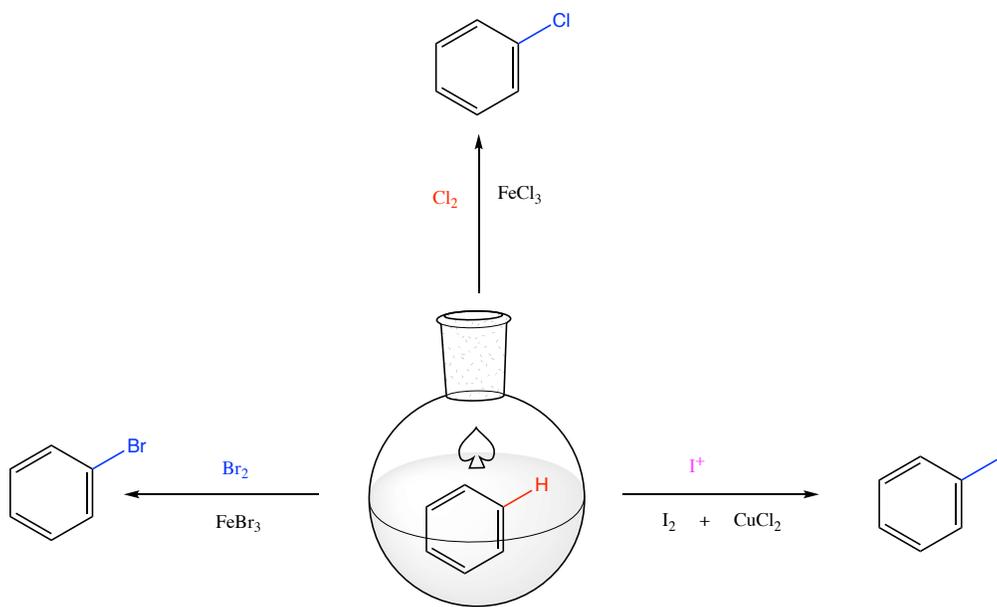


Cuando se tienen otros sustituyentes, además de uno o dos halógenos, se nombran en orden alfabético.



## Síntesis de haluros de arilo

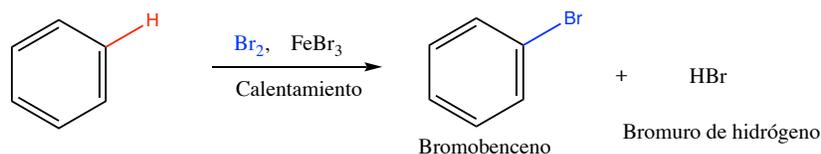
A los compuestos aromáticos se les pueden realizar reacciones de halogenación para obtener haluros de arilo. El benceno puede ser bromado, clorado y yodado. Para la fluoración del benceno se requieren rutas de síntesis alternas porque el flúor es demasiado reactivo.



## Halogenación del benceno

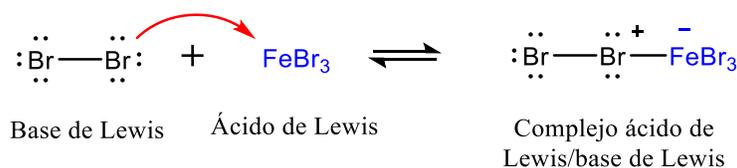
### Reacción de bromación

La bromación sigue el mecanismo general de sustitución electrofílica aromática  $S_NAr$ . Generalmente, para preparar bromobenceno se añade bromo a la mezcla de reacción con el benceno en presencia de un catalizador  $FeBr_3$  y se calienta la mezcla de reacción.

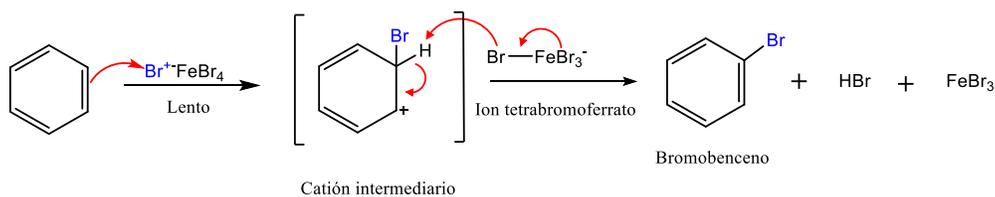


El bromo es un electrófilo demasiado débil para reaccionar a una velocidad apreciable con el benceno. Por esta razón se debe emplear un catalizador [bromuro de hierro (III)  $FeBr_3$ ] que aumente las propiedades electrofílicas del bromo.

En la mezcla de reacción inicialmente el bromuro de hierro (III), un ácido de Lewis débil, se combina con el bromo para formar un complejo de ácido/base de Lewis.



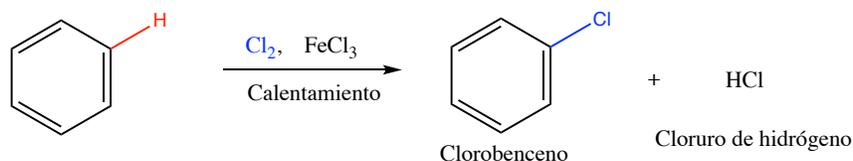
Una vez formado el complejo bromo-bromuro de hierro (III) es un electrófilo activo; entonces ya puede reaccionar con el benceno. Dos de los electrones  $\pi$  del benceno forman un enlace con el bromo y dan un carbocatión de ciclohexadienilo intermediario no aromático.



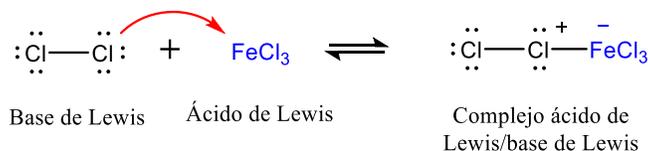
Posteriormente, un bromo del ion tetrabromuroferrato ataca al hidrógeno y se introduce el par de electrones para regenerar la aromaticidad formando el bromobenceno. Lo mismo ocurre con el enlace del bromo: el par de electrones se reintegra al hierro para regenerar el catalizador y formar el bromuro de hidrógeno.

### Reacción de cloración

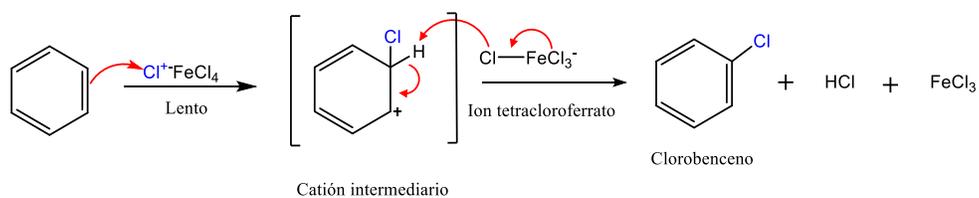
Generalmente, para preparar clorobenceno se añade cloro a la mezcla de reacción con el benceno en presencia de un catalizador  $\text{FeCl}_3$  y se calienta la mezcla de reacción.



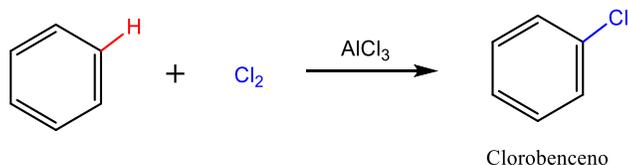
Al igual que con la reacción de bromación, el cloro es un electrófilo demasiado débil para reaccionar a una velocidad apreciable con el benceno. Por esta razón se debe emplear un catalizador (cloruro de hierro (III)  $\text{FeCl}_3$ ) que aumente las propiedades electrofílicas del cloro. En la mezcla de reacción inicialmente el cloruro de hierro (III), un ácido de Lewis débil, se combina con el cloro para formar un complejo de ácido/base de Lewis.



Una vez formado el complejo cloro-cloro de hierro (III) es un electrófilo activo; entonces ya puede reaccionar con el benceno. Dos de los electrones  $\pi$  del benceno forman un enlace con el cloro y dan un carbocatión de ciclohexadienilo intermediario no aromático. Posteriormente, un cloro del ion tetracloroferrato ataca al hidrógeno y se introduce el par de electrones para regenerar la aromaticidad formando el clorobenceno. Lo mismo ocurre con el enlace del cloro, el par de electrones se reintegra al hierro para regenerar el catalizador y formar el cloruro de hidrógeno.

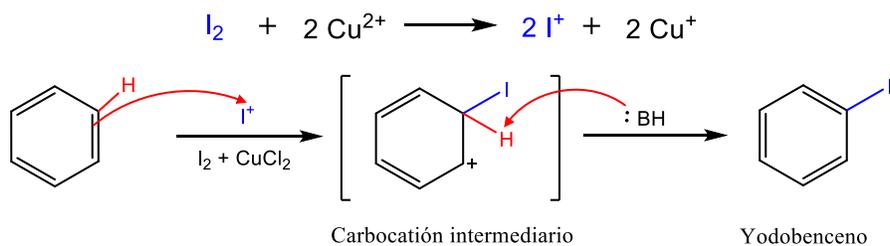


En la reacción de cloración se puede emplear también el cloruro de aluminio como catalizador.

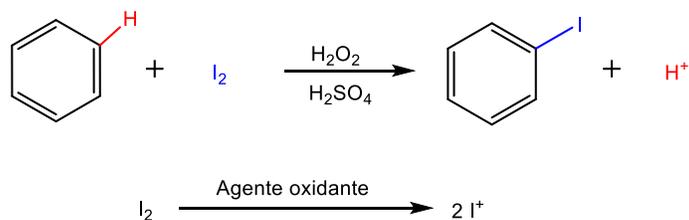


### Reacción de yodación

Al igual que el bromo y el cloro, el yodo no reacciona ante el benceno, por lo que hay que adicionar un agente oxidante, como una sal de cobre como el  $\text{CuCl}_2$ . El cloruro de cobre oxida al  $\text{I}_2$  generando una especie más electrofílica que reacciona como si fuera  $\text{I}^+$  y el mecanismo de reacción es muy parecido a los discutidos antes.

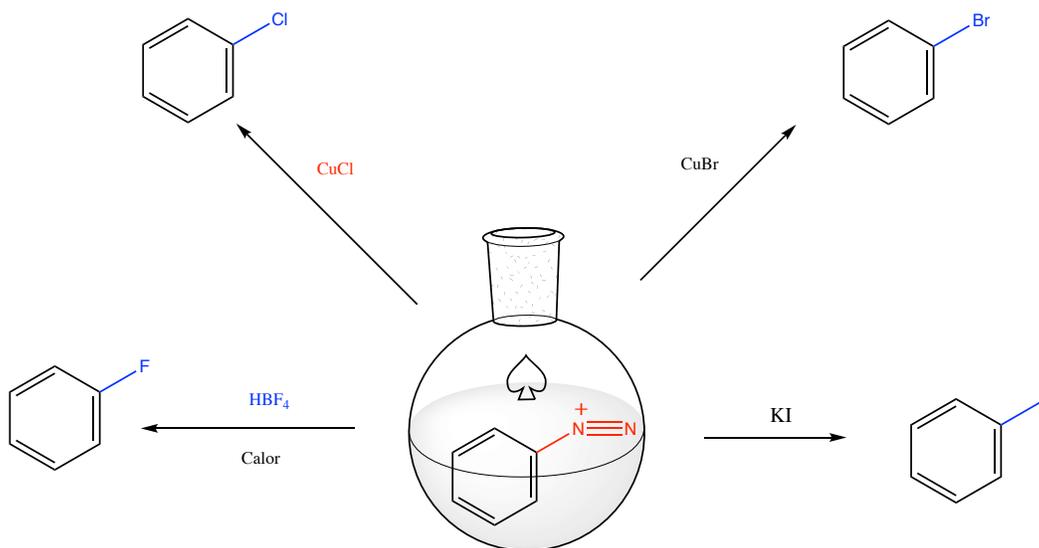


Por otra parte, también se reporta la síntesis del yodobenceno, usando peróxido de hidrógeno como agente oxidante:

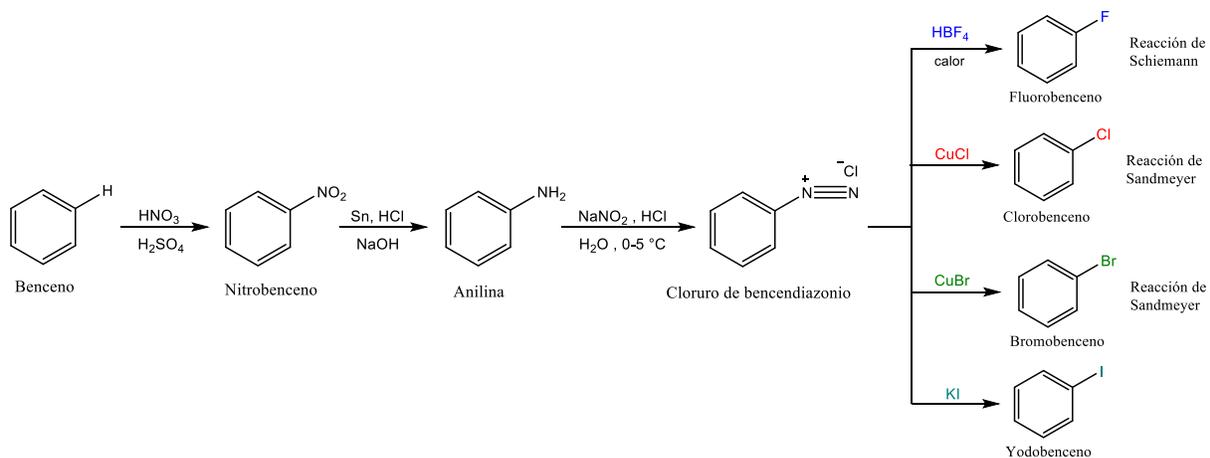


## Síntesis de haluros de benceno a partir de sales de diazonio

De igual manera, se pueden obtener halogenuros de arilo mediante rutas alternativas; por ejemplo, a partir de sales de diazonio.

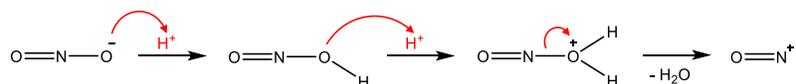


Se parte del benceno y se realiza una reacción de nitración para obtener el **nitrobenceno**, seguida de una reducción para obtener la anilina, la cual es tratada con nitrito de sodio en un medio ácido para obtener la **sal de diazonio**. Generalmente las reacciones de halogenación ocurren por un mecanismo vía aril radicales (reacciones de Sandmeyer), por otro mecanismo vía aril cationes (reacción de Schiemann) y por un mecanismo de sustitución nucleofílica aromática para KI.

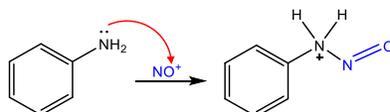


El mecanismo de reacción para obtener la sal de diazonio es el siguiente:

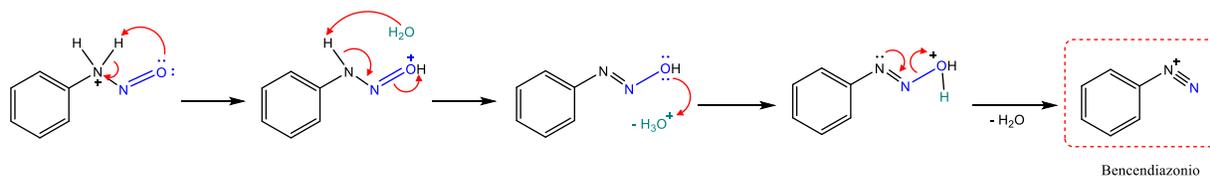
**1. Formación del catión nitrosonio  $\text{NO}^+$ :**



**2. Ataque de la anilina al catión:**

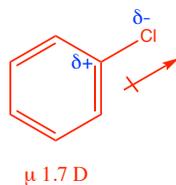


**3. Reacciones ácido base dan lugar a la formación de la sal de diazonio:**



### Propiedades químicas de los haluros de arilo

Los halogenuros de arilo se parecen a los halogenuros de alquilo en muchas de sus propiedades físicas. Todos son prácticamente insolubles en agua, y la mayoría son más densos que ella. Los halogenuros de arilo son moléculas polares.



Debido a que el carbono unido al cloro tiene hibridación  $sp^2$ , en el clorobenceno es más electronegativo. Presenta un momento dipolar molecular de 1.7 D.

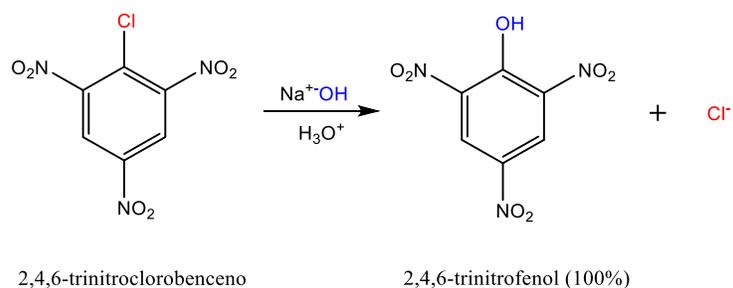
Los halogenuros de arilo son menos reactivos que los halogenuros de alquilo en reacciones de sustitución nucleofílica.

Los enlaces carbono-halógeno de los halogenuros de arilo son demasiado fuertes y los cationes arilo tienen alta energía.

Los halogenuros de arilo son mucho menos reactivos que los halogenuros de alquilo en reacciones de sustitución nucleofílica que implican la ruptura del enlace carbono-halógeno.

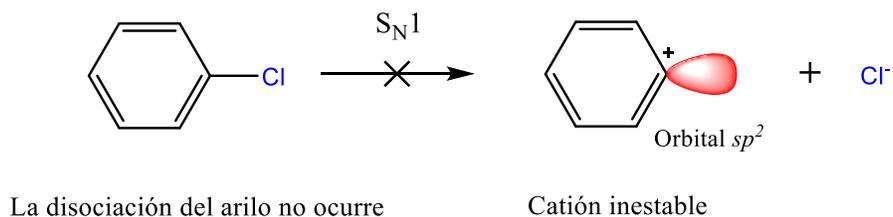
### Sustitución nucleofílica aromática $S_NAr$ con los haluros de arilo

Como hemos visto, por lo general las reacciones de sustitución aromáticas ocurren por un mecanismo *electrofílico*; sin embargo, los haluros de arilo que tienen sustituyentes atractores de electrones también pueden experimentar **sustitución nucleofílica aromática**; por ejemplo, el 2,4,6-trinitroclorobenceno reacciona con NaOH acuoso a temperatura ambiente para dar 2,4,6-trinitrofenol. El nucleófilo  $OH^-$  ha sustituido el  $Cl^-$ .



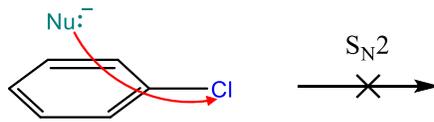
¿Cómo sucede esta reacción? los haluros de arilo son inertes a las condiciones de  $S_N1$  y de  $S_N2$ .

La reacción  $S_N1$  ocurre con la formación de un carbocatión por una disociación, y esto no ocurre debido a que el catión arilo es inestable; por lo tanto, no hay reacción  $S_N1$ .



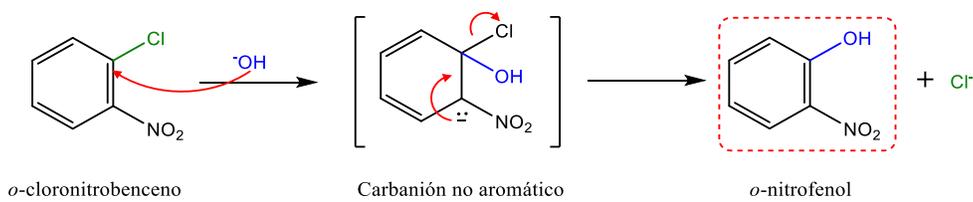
Las reacciones  $S_N2$  no ocurren con los haluros de arilo debido a que el carbono halo-sustituido del anillo aromático es plano y es imposible estéricamente que el nucleófilo se acerque por atrás,

porque un nucleófilo ataca con un ángulo de  $180^\circ$  y no puede aproximarse e invertir la estereoquímica del carbono del anillo aromático: una imposibilidad geométrica.

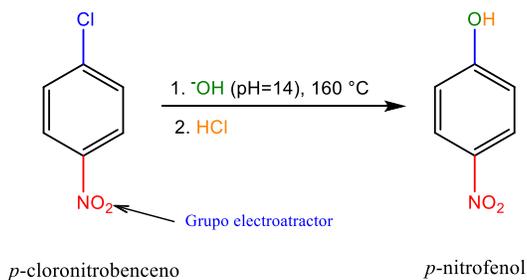


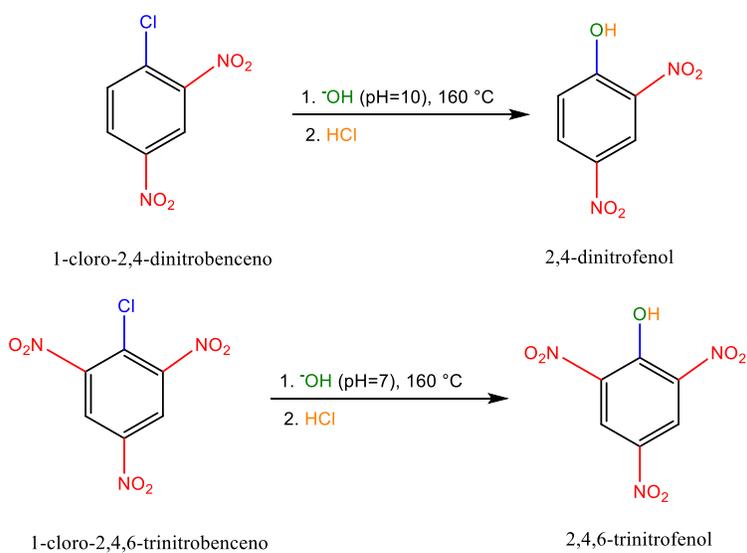
El benceno es plano,  
no tiene inversión

Las sustituciones nucleofílicas en un anillo aromático proceden por el siguiente mecanismo (**adición-eliminación**): el nucleófilo primero se **adiciona** al haluro de arilo deficiente electrónicamente, formando un intermediario estabilizado por resonancia cargado negativamente llamado *complejo de Meisenheimer*. El ion haluro se elimina en el segundo paso.

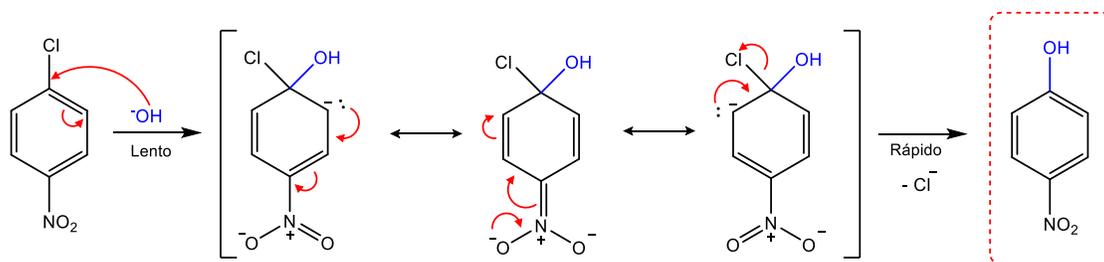


La sustitución nucleofílica aromática sólo ocurre si el anillo aromático tiene un sustituyente atractor de electrones en una posición *orto*- o *para*- al grupo saliente. A mayor cantidad de tales sustituyentes, más rápida la reacción. Como se muestra abajo, sólo los sustituyentes atractores de electrones en *orto*- y *para*- estabilizan el anión intermediario a través de la resonancia; un sustituyente *meta*- no ofrece tal estabilización por resonancia. Por lo tanto, el *p*-cloronitrobenceno y el *o*-cloronitrobenceno reaccionan con el ion hidróxido a  $130^\circ\text{C}$  para generar productos de sustitución, pero el *m*-cloronitrobenceno es inerte al  $\text{OH}^-$ .

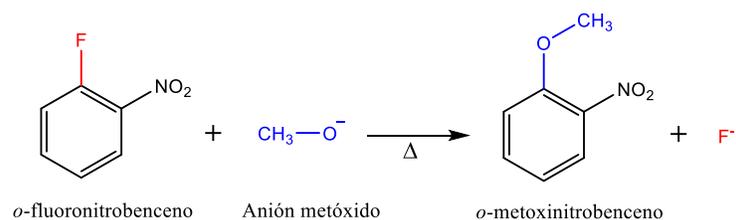


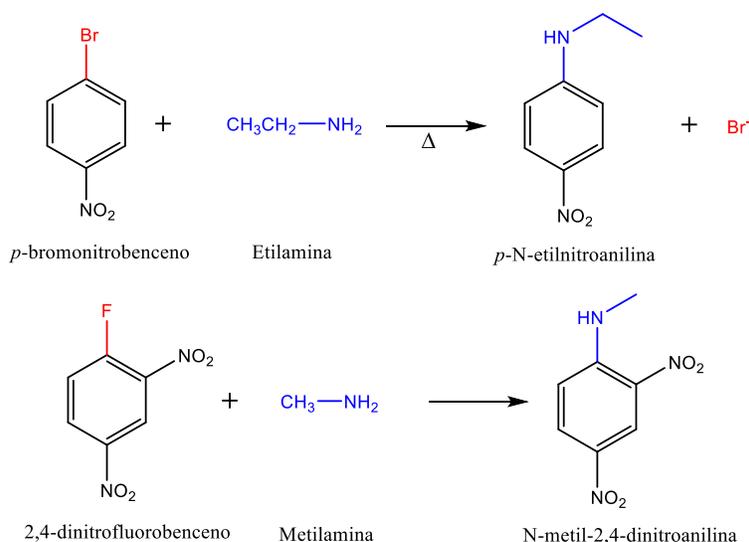


### Mecanismo de reacción



Una gran variedad de nucleófilos puede ser introducida al anillo aromático por medio de una reacción de sustitución nucleofílica aromática. El único requisito es que en el anillo aromático, además del halógeno, debe de estar presente un grupo electroattractor en la posición *orto*- o *para*-; por ejemplo:





## Diferencias entre las sustituciones electrofílicas y nucleofílicas aromáticas

### Sustitución electrofílica aromática

Favorecidas por sustituyentes *donadores* de electrones que estabilizan al carbocatión intermediario.

Grupos atractores de electrones son orientadores *meta*-.

Se reemplaza un hidrógeno del anillo.

### Sustitución nucleofílica aromática

Favorecidas por sustituyentes *atractores* de electrones que estabilizan al carbanión intermediario.

Grupos atractores de electrones son orientadores *orto*- y *para*-.

Se reemplaza un grupo saliente, generalmente al ion haluro.

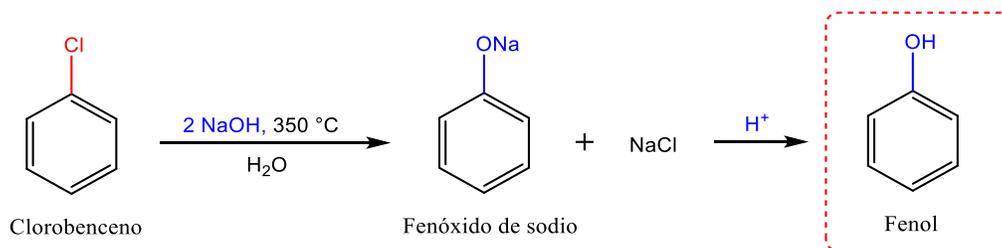
Pero, ¿qué pasa si no se tienen grupos atractores de electrones en el anillo aromático y se desea realizar una reacción de sustitución nucleofílica aromática? Sí se puede realizar, pero esta reacción ocurre por un mecanismo diferente.

### El mecanismo del bencino: eliminación-adición

El mecanismo de adición-eliminación para la sustitución nucleofílica aromática requiere que haya sustituyentes atractores de densidad electrónica fuertes en el anillo aromático.

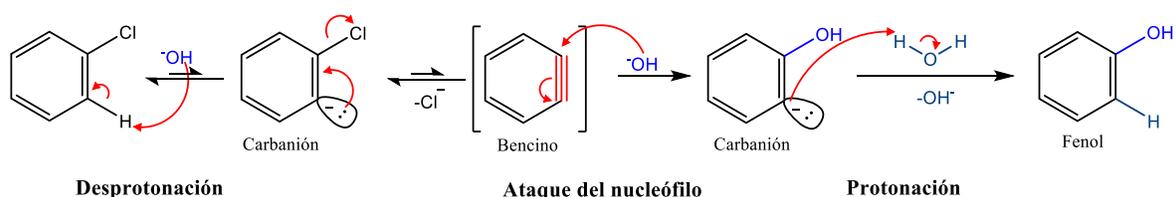
Sin embargo, bajo condiciones extremas, los halobencenos no activados reaccionan con bases fuertes. Por ejemplo, una síntesis comercial del fenol (el “proceso Dow”) consiste en tratar

clorobenceno con hidróxido de sodio y una pequeña cantidad de agua en un reactor a presión y a 350 °C:



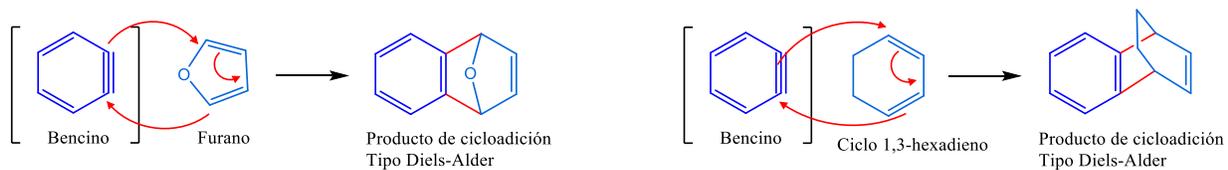
La sustitución nucleofílica de derivados desactivados de benceno se efectúa a través de un mecanismo diferente al de la adición-eliminación que vimos con los halobencenos nitrosustituídos. Veamos entonces cuál es el mecanismo de reacción.

El mecanismo se puede explicar en la formación del producto a través de un mecanismo de eliminación-adición, llamado **mecanismo del bencino**, por el excepcional compuesto que se forma como intermediario. El hidróxido de sodio en el proceso Dow reacciona como una *base*, sustrayendo un protón. El producto es un carbanión con una carga negativa y un par de electrones no enlazado, localizado en el orbital  $sp^2$  que alguna vez formaba el enlace C-H.

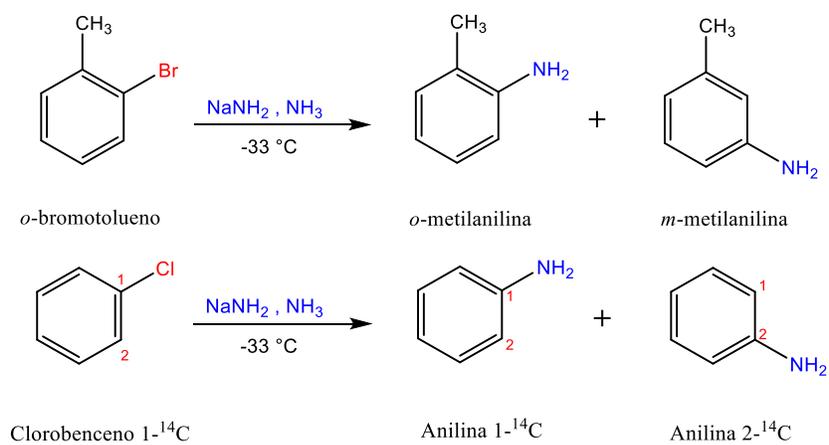


El bencino es demasiado reactivo como para aislarse como un compuesto puro, pero en presencia de agua ocurre la adición para dar fenol.

Para demostrar la formación del bencino como intermediario se realizaron experimentos de captura. Cuando se trata el clorobenceno con NaOH en presencia de un dieno como el **furano**, o el **ciclohexadieno**, ocurre una reacción de Diels-Alder, lo que implica que realmente se forma un intermediario simétrico que es un **bencino**, formado por la eliminación de HCl del clorobenceno:



Otros ejemplos de reacciones de eliminación-adición por el **mecanismo del bencino** son los siguientes:



## BIBLIOGRAFÍA

- Bruice, P. Y., *Organic Chemistry*, 7<sup>a</sup> ed., Prentice Hall, Nueva Jersey, 2013;
- Bruice, P. Y., *Química orgánica*, 5<sup>a</sup> ed., Pearson Educación, México, 2007.
- Carey, F. A., y Giuliano, R. M., *Química orgánica*, 9<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill, México, 2014.
- Carey, F. A., y Sundberg, R. J., *Advanced Organic Chemistry. Parts A and B*, 5 ed., Springer, 2008.
- Clayden, J., Greeves, N., y Warren, S., *Organic Chemistry*, 2<sup>a</sup> ed., Oxford University Press, Nueva York, 2012.
- Ege, S. N., *Organic Chemistry: Structure and Reactivity*, 5<sup>a</sup> ed., Houghton Mifflin, Londres, 2003.
- Fox, M. A., y Whitesell, J.K., *Química orgánica*, 2<sup>a</sup> ed., México, Pearson Educación, 2000.
- Groutas, W. C., *Mecanismos de reacción en química orgánica*, McGraw-Hill, México, 2003.
- McMurry, J., *Química orgánica*, 8<sup>a</sup> ed., Cengage Learning, México, 2012.
- Miller, A., y Solomon, P. H., *Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry*, 2<sup>a</sup> ed., Harcourt Academic Press, San Diego, California, 2000.
- Morrison, R. T., y Boyd, R. N., *Química orgánica*, 5<sup>a</sup> ed., Addison Wesley Longman de México, México, 1998.
- Pine, S. H., *Organic Chemistry*, 5<sup>a</sup> ed., McGraw Hill, Nueva York, 1987.
- Solomons, G., Fryhle, C., y Snyder, S., *Organic Chemistry*, 11<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 2014.
- Sorrell, T. N., *Organic Chemistry*, 2<sup>a</sup> ed., University Science Books, California, 2006.
- Wade, L. G., Jr., y Simek, J. W., *Química orgánica*, vols. 1 y 2, 9<sup>a</sup> ed., Pearson Educación, México, 2016.
- Weininger, S. J., y Stermitz, F. R., *Química orgánica*, Reverté, España, 1988.

*Curso de Química Orgánica II (1413) para químicos de*  
Marcos Martínez García, Elena Klimova, Tatiana Klimovaa,  
publicado por Ediciones Comunicación Científica, S. A. de C. V.,  
se terminó de imprimir en mayo de 2023 en los talleres de Litográfica  
Ingramex S.A. de C.V., Centeno 162-1, Granjas Esmeralda, 09810, Ciudad  
de México. El tiraje fue de 50 ejemplares impresos en cultural ahusado de 75 g.  
La versión digital se publicó en los formatos PDF, EPUB y HTML.

**E**n el presente libro presentamos una descripción detallada de todos y cada uno de los temas estudiados en el curso de Química Orgánica II (1413) para químicos de la Facultad de Química de la UNAM. Aquí se revisarán los antecedentes más relevantes con relación con los siguientes temas: compuestos aromáticos, haluros de alquilo, alcoholes, fenoles, éteres y epóxidos. Para cada uno de los temas se considerará una introducción, descripción de estructura, nomenclatura, propiedades físicas y químicas. De igual manera se describirá su síntesis con mecanismo de reacción y su reactividad ante diferentes reactantes considerando su mecanismo de reacción. Todos los temas considerados en este trabajo se han tomado de la bibliografía sugerida para este curso.

Esperamos que con este texto los estudiantes puedan estudiar y practicar de forma detallada todos y cada uno de los mecanismos de reacción de los temas que abordarán en el curso.

**Marcos Martínez García** es Doctor en Química por la Universidad Estatal de Moscú M. V. Lomonosov. Fue investigador en el Instituto de Química N. D. Zelinsky de la Academia de Ciencias de la URSS en 1989. Desde 1993 es investigador del Instituto de Química de la UNAM, así como profesor de Química Orgánica en la Facultad de Química de la misma institución. Junto con sus alumnos ha publicado más de 190 trabajos de investigación en síntesis orgánica.

**Elena Klimova** es Doctora en Química Orgánica por la Universidad Estatal de Moscú M. V. Lomonosov, bajo la dirección de Yu A. Arbuzov, con quien desarrolló nuevas metodologías sintéticas citadas en todo el mundo. En 1996 llegó a México a trabajar en la Facultad de Química de la UNAM, donde ha impartido cursos de Química Orgánica. Con sus alumnos en México ha publicado más de 200 trabajos de investigación en síntesis orgánica y mecanismos de reacción.

**Tatiana E. Klimova Berestneva** es Doctora en Química por la Universidad Estatal de Moscú Lomonosov. En 1992 se incorporó a la Facultad de Química de la UNAM, donde actualmente es profesora de tiempo completo. Fue ganadora del Premio Universidad Nacional 2014 en el área de Docencia en Ciencias Exactas. La profundidad en sus investigaciones ha quedado registrada en 184 artículos publicados en revistas internacionales y 12 en revistas nacionales, 10 capítulos de libros, 29 trabajos in extenso en memorias de congresos y 3 patentes internacionales.



[www.comunicacion-cientifica.com](http://www.comunicacion-cientifica.com)



[DOI.ORG/10.52501/CC.062](https://doi.org/10.52501/CC.062)

