

Éteres, epóxidos y sulfuros

Capítulo 16

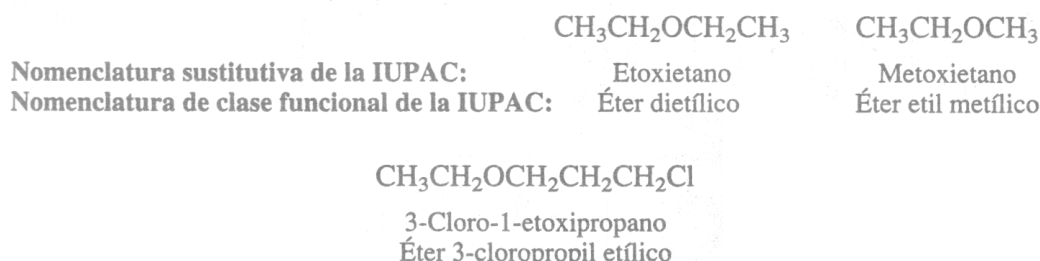
A diferencia de los alcoholes, con su rica reactividad química, **los éteres** (compuestos que contienen una unidad $C-O-C$) intervienen, relativamente, en pocas reacciones químicas. Como usted vio al describir los reactivos de Grignard en el capítulo 14, y las reducciones con hidruro de litio y aluminio en el capítulo 15, esta falta de reactividad de los éteres los hace valiosos como disolventes en varias transformaciones importantes para la síntesis. En el presente capítulo usted aprenderá las condiciones en las que un enlace de éter actúa como grupo funcional y también la forma en que se preparan estos compuestos. En contraste con la mayoría de los éteres, los epóxidos (compuestos en los que la unidad $C-O-C$ forma un anillo de tres miembros) son sustancias muy reactivas. Para comprender la preparación y las propiedades de **los epóxidos** son importantes los principios de la sustitución nucleofílica.

Los sulfuros (RSR') son los análogos sulfurados de los éteres. Igual que en el capítulo anterior, cuando se vio que las propiedades de los tioles (RSH) son distintas de las de los alcoholes, en este capítulo se describirán las diferencias entre sulfuros y éteres.

16.1 NOMENCLATURA DE LOS ÉTERES, EPÓXIDOS Y SULFUROS

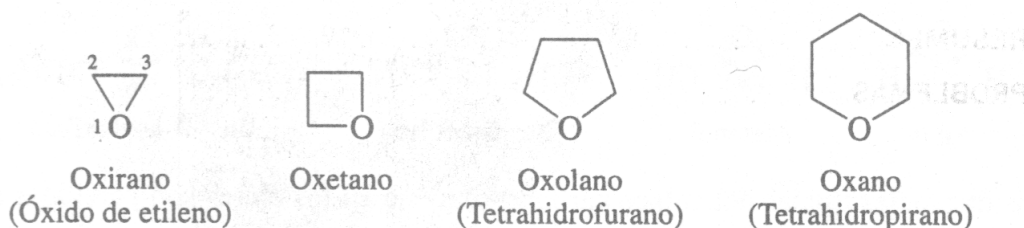
En la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC, el nombre de los éteres se asigna como *alcoxi* derivados de los alcanos. Los nombres de los éteres como clase funcional de la IUPAC se derivan poniendo primero la palabra *éter* y después mencionando los dos grupos alquilo de la estructura general ROR', en 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*.

* En español se ha generalizado la siguiente costumbre: seguir la regla mencionada en el texto sólo con los éteres simples (como "éter dietílico" o "éter dimetílico"). Con casi todos los demás éteres se ponen primero los dos grupos alquilo y se termina con la palabra "éter" (como el "3-cloropropil etil éter" mencionado al inicio de la sección 16.1). Es una traducción directa de los idiomas anglosajones. Lo mismo sucede con los sulfuros, sulfóxidos, etcétera.



Se dice que los éteres **son simétricos o asimétricos**, dependiendo de si los dos grupos enlazados con el oxígeno son iguales o 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.

Los éteres cíclicos tienen el oxígeno como parte de su anillo; son *compuestos heterocíclicos* (sección 3.15). Algunos tienen nombres específicos de la IUPAC.



Recuerde, de la sección 6.19, que en la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC se pueden nombrar los epóxidos como *-epoxi* derivados de los alcanos.

En cada caso, el anillo se numera comenzando en el oxígeno. Las reglas de la IUPAC también permiten que el oxirano (sin sustituyentes) se llame *óxido de etileno*. Los nombres *tetrahydrofurano* y *tetrahidropirano* son sinónimos aceptables del oxolano y el oxano, respectivamente.

PROBLEMA 16.1

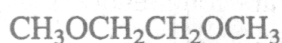
Se sospecha que cada uno de los éteres siguientes es un mutágeno, lo cual quiere decir que puede inducir mutaciones en las células. Escriba la estructura de cada uno de ellos.

- Éter clorometil metílico
- 2-(Clorometil)oxirano (llamado también epiclorhidrina)
- 3,4-epoxi-1-buteno (2-viniloxirano)

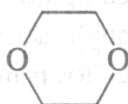
SOLUCIÓN MUESTRA

a) El éter clorometil metílico tiene un grupo clorometilo ($\text{ClCH}_2\text{—}$) y un grupo metilo ($\text{H}_3\text{C—}$) unidos al oxígeno. Su estructura es $\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$.

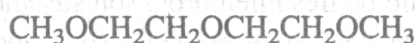
Muchas sustancias tienen más de un enlace éter. Dos de ellas, que con frecuencia se usan como disolventes, son los *diéteres* 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano. También la diglima, un disolvente de uso común, es un *triéter*.



1,2-Dimetoxietano



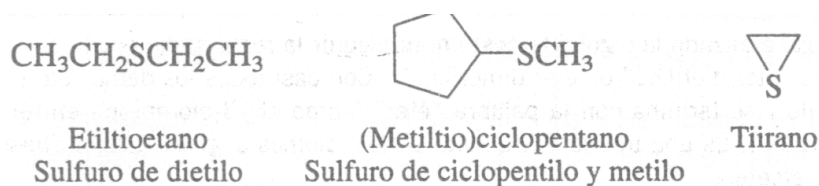
1,4-Dioxano

Éter dimetílico del dietilenglicol
(diglima)

De manera informal, a los sulfuros a veces se les llama *tioéteres*; pero este término no es parte de la nomenclatura sistemática de la IUPAC.

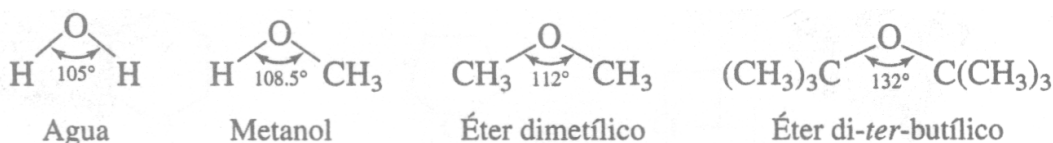
Las moléculas que contienen varias funciones éter se llaman *poliéteres*. Los poliéteres tienen algunas propiedades novedosas, que se verán en la sección 16.4.

Los análogos con azufre (RS—) de los grupos alcoxi se llaman grupos *alquiltio*. Los primeros dos de los siguientes ejemplos ilustran el uso de los prefijos *alquiltio* en la nomenclatura sustitutiva de los sulfuros. Por clase funcional, los nombres de la IUPAC para los sulfuros comienzan con la palabra *sulfuro* seguida por la preposición *de* y a continuación se pone el nombre de los dos grupos unidos al azufre, como palabras separadas, en orden alfabético. Los heterociclos con azufre tienen nombres análogos a sus parientes oxigenados, pero *ox-* se reemplaza con *ti-*. Así, los heterociclos sulfurados que contienen anillos de tres, cuatro, cinco y seis miembros se llaman *tiirano*, *tietano*, *tiolano* y *tiano*, respectivamente.



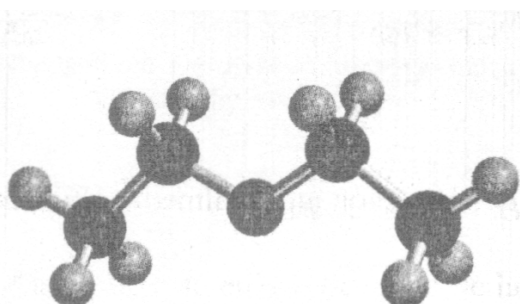
16.2 ESTRUCTURA Y ENLACE EN ÉTERES Y EPÓXIDOS

Se comprende con facilidad el enlace en los éteres si se comparan con el agua y los alcoholes. La tensión de van der Waals en los grupos alquilo hace que el ángulo de enlace en el oxígeno sea mayor en los éteres que en los alcoholes, y mayor en los alcoholes que en el agua. Un ejemplo extremo es el éter di-*ter*-butílico, donde el impedimento estérico entre los grupos *ter*-butilo es el causante de un aumento dramático del ángulo de enlace C—O—C.

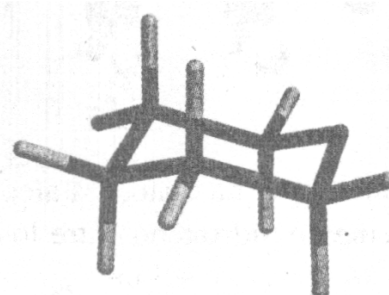


Las distancias típicas del enlace carbono-oxígeno en los éteres son parecidas a las de los alcoholes (142 pm) y son menores que las distancias en el enlace carbono-carbono de los alcanos (153 pm).

Un oxígeno de éter afecta la conformación de una molécula en forma muy parecida a como lo hace una unidad CH_2 . La conformación más estable del éter dietílico es la conformación anti, totalmente escalonada. El tetrahidropirano es más estable en la conformación de silla, hecho que tiene consecuencias importantes en las estructuras de muchos carbohidratos.

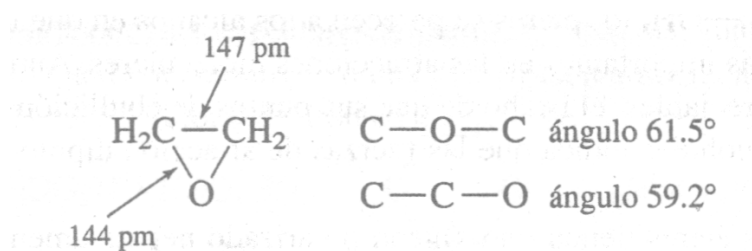


Conformación anti del éter dietílico



Conformación de silla del tetrahidropirano

La incorporación de un átomo de oxígeno en un anillo de tres miembros requiere que su ángulo de enlace se distorsione mucho respecto al valor tetraédrico normal. Por ejemplo, en el óxido de etileno, el ángulo de enlace en el oxígeno es de 61.5° .



Por esta razón los epóxidos, como los ciclopropanos, tienen una tensión angular importante. Tienden a participar en reacciones que abren el anillo de tres miembros, rompiendo uno de los enlaces carbono-oxígeno.

PROBLEMA 16.2

Se han medido los calores de combustión de 1,2-epoxibutano (2-etiloxirano) y el tetrahidrofurano: uno es 2.499Kj/mol y el otro, 2.546 KJ/mol. Asigne los calores de combustión a los compuestos correspondientes.

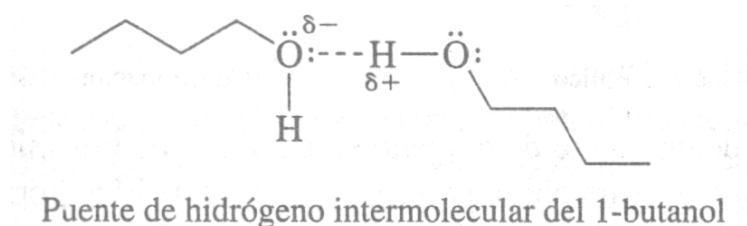
16.3 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ÉTERES

En la tabla 16.1 se comparan las propiedades físicas del éter dietílico con las de un alcano (pentano) y un alcohol (1-butanol) de tamaño y forma parecidos. Con respecto al punto de ebullición, el éter dietílico se parece más al pentano que al 1-butanol. Con respecto al momento dipolar y a la solubilidad en agua, sucede lo contrario.

TABLA 16.1 Propiedades físicas del éter dietílico, el pentano y el 1-butanol

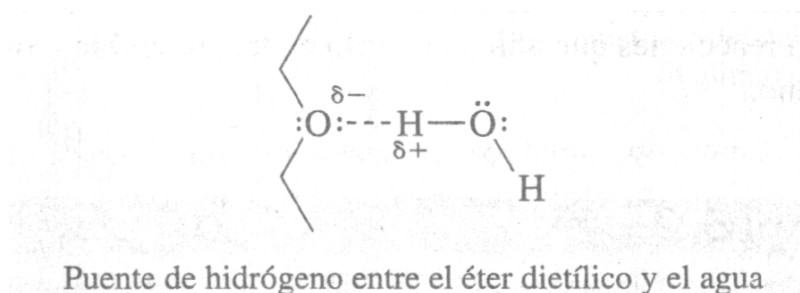
Compuesto	Momento dipolar, D	Punto de ebullición, °C	Solubilidad en agua, g/100 ml
Éter dietílico <chem>CH3CH2OCH2CH3</chem>	1.2	35	7,5
Pentano <chem>CH3CH2CH2CH2CH3</chem>	0	36	≈0
1-Butanol <chem>CH3CH2CH2CH2OH</chem>	1.7	117	9

Como ya se ha visto, los alcoholes tienen puntos de ebullición anormalmente altos, debido al puente de hidrógeno entre los grupos —OH.



Como no tienen grupos —OH, los éteres se parecen a los alcanos en que las fuerzas de dispersión son los factores más importantes en las atracciones moleculares. Aunque los éteres tienen momentos dipolares apreciables, el hecho de que sus puntos de ebullición sean más cercanos a los alcanos que a los alcoholes indica que las fuerzas de atracción dipolo-dipolo tienen menor importancia.

Por otra parte, los éteres tienen un oxígeno polarizado negativamente que puede formar un puente de hidrógeno con un protón del —OH del agua.



Estos puentes de hidrógeno hacen que los éteres se disuelvan en agua aproximadamente en la misma cantidad que los alcoholes de forma y tamaño parecidos. Los alcanos no pueden formar puentes de hidrógeno con el agua. La figura 16.1 muestra los mapas de potencial electrostático del éter dietílico, el agua y el complejo entre ellos, cuando forman puentes de hidrógeno.

PROBLEMA 16.3

De los dos compuestos ciclopentano y tetrahydrofurano, uno tiene un punto de ebullición de 49°C y j es insoluble en agua; el otro tiene un punto de ebullición de 65°C y es miscible con agua en todas proporciones. Indique la correspondencia con el compuesto adecuado. ¿En qué propiedad de qué compuesto son importantes los puentes de hidrógeno? Haga un esquema del puente de hidrógeno.

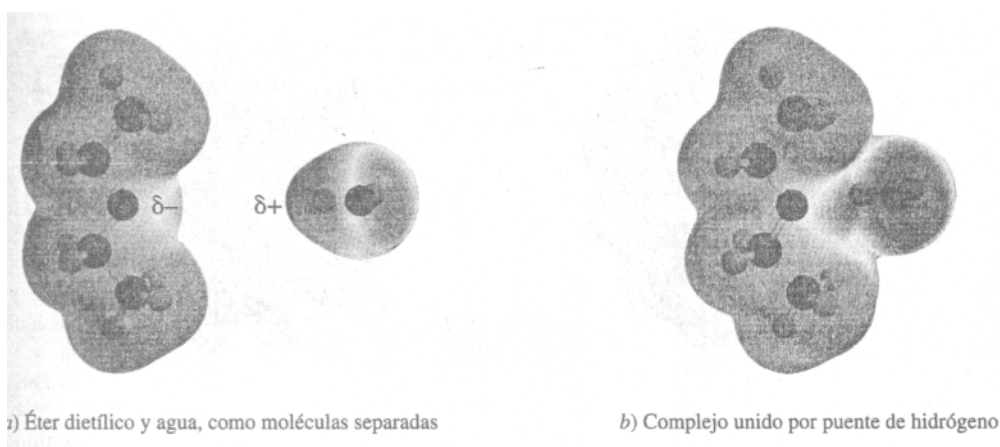
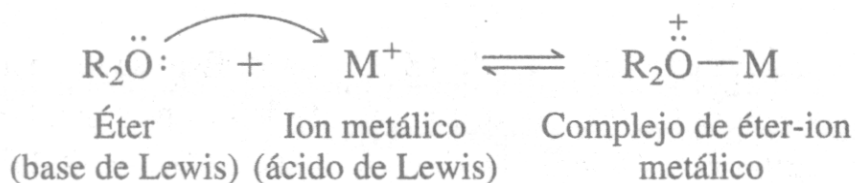


FIGURA 16.1 El puente de hidrógeno entre el éter dietílico y el agua es resultado de las fuerzas de atracción entre el oxígeno del éter dietílico, polarizado negativamente, y el hidrógeno del agua, polarizado positivamente. Los intervalos de colores de los tres mapas de potencial electrostático son iguales. (Vea sección a color, p. C-11.)

16.4 ÉTERES CORONA

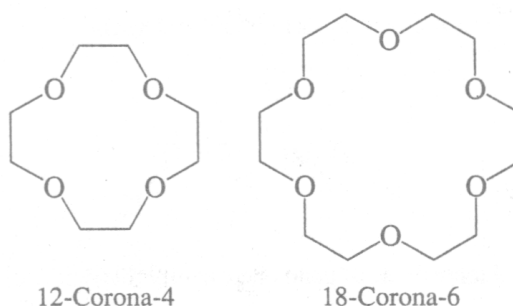
Sus enlaces carbono-oxígeno polares y la presencia de pares de electrones no compartidos en el oxígeno, contribuyen a la capacidad que tienen los éteres de formar complejos ácido de Lewis/base de Lewis con los iones metálicos.



Pedersen recibió el premio Nobel de Química en 1987.

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 $\text{—OCH}_2\text{CH}_2\text{—}$; son *poliéteres* basados en el etilenglicol ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), que es el alcohol precursor.

PROBLEMA 16.4

¿Qué compuesto orgánico, antes mencionado en este capítulo, es dímero cíclico de las unidades $\text{—OCH}_2\text{CH}_2\text{—}$?

Las propiedades de los éteres corona para formar complejos con iones metálicos se manifiestan con claridad en sus efectos sobre la solubilidad y la reactividad de los compuestos fónicos en medios no polares. El fluoruro de potasio (KF) es iónico y prácticamente insoluble en benceno puro, pero se disuelve en presencia de 18-corona-6. Esto se debe a la distribución electrónica del éter, que se ve en la figura 16.2a. La superficie del potencial electrostático consiste, en esencia, en dos regiones: una interior rica en electrones, asociada con los oxígenos, y una exterior parecida a los hidrocarburos, asociada con los grupos CH_2 . Cuando se agrega KF a una solución de 18-corona-6 en benceno, el ion potasio (K^+) interactúa con los

oxígenos del éter corona y forma un complejo ácido de Lewis/base de Lewis. Como puede ver en el modelo espacial de este complejo (figura 16.2b), el K^+ tiene 266 pm de diámetro y ocupa cómodamente la cavidad interna del 18-corona-6, con 260 a 320 pm de diámetro. 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.

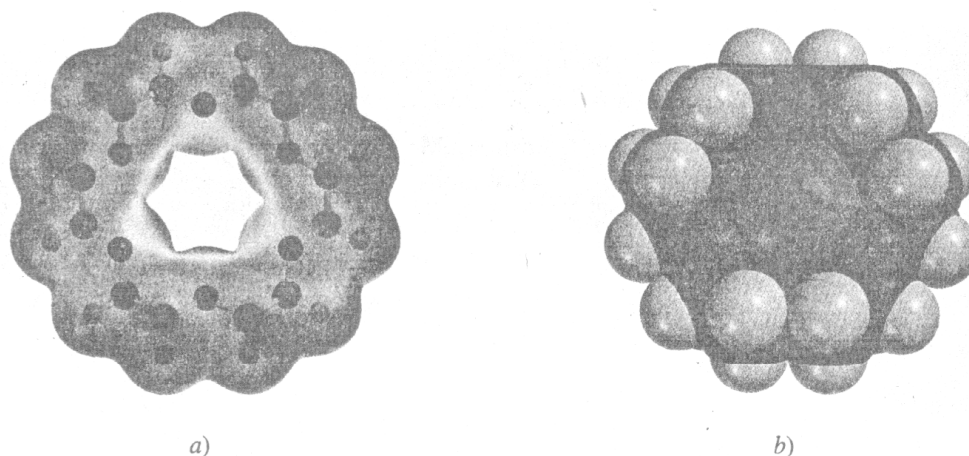
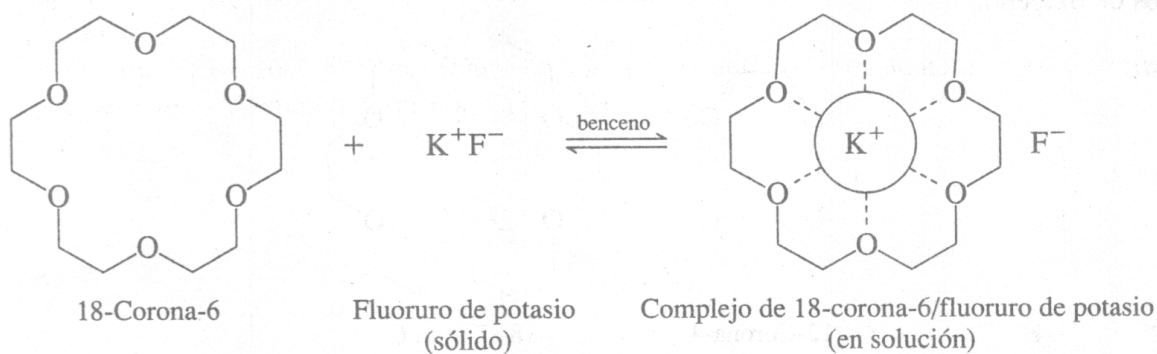
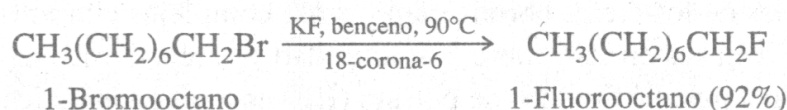


FIGURA 16.2 a) Mapa de potencial electrostático de 18-corona-6. La región de máxima densidad electrónica (rojo) está asociada con los oxígenos polarizados negativamente y sus pares electrónicos solitarios. La periferia (azul) del éter corona es relativamente no polar (semejante a un hidrocarburo) y hace que la molécula sea soluble en disolventes no polares como benceno. b) Modelo espacial del complejo formado entre 18-corona-6 y el ion potasio (K^+). Este ion ocupa el espacio en la cavidad del éter corona, donde se une con los oxígenos mediante una interacción ácido de Lewis/base de Lewis. (Vea sección a color, p. C-11.)



La reacción procede en la dirección indicada, porque un enlace C—F es mucho más fuerte que un enlace C—Br.

En disolventes como agua y alcoholes, el ion fluoruro se solvata fuertemente por las fuerzas ion-dipolo, y no es muy básico ni muy nucleofílico. Por otra parte, los iones fluoruro mal solvatados o "desnudos", presentes cuando se disuelve el fluoruro de potasio en benceno en presencia de un éter corona, pueden expresar mejor su reactividad aniónica. Así, los halogenuros de alquilo reaccionan con el fluoruro de potasio en benceno con 18-corona-6 y con ello se cuenta con un método para preparar fluoruros de alquilo, que de otro modo serían difíciles de obtener. No se observa reacción en ausencia del éter corona.



Antibióticos poliésteres

Una forma de investigación de las empresas farmacéuticas para nuevos fármacos es haciendo crecer colonias de microorganismos en caldos nutrientes y determinando las sustancias producidas con su actividad biológica. Este método ha producido miles de sustancias antibióticas, de las cuales cientos han llegado a ser fármacos efectivos. Los antibióticos son, por definición, tóxicos (*anti* = "contra"; *bios* = "vida"); la meta es encontrar sustancias que sean más tóxicas para los organismos infecciosos que para sus huéspedes humanos.

Desde 1950 se han descubierto varios **antibióticos poliésteres** usando tecnologías de fermentación. Se caracterizan por la presencia de varias unidades estructurales de éter cíclico, como se ilustra para el caso de la *monensina* en la figura 16.3a. La monensina y otros poliésteres naturales se parecen a los éteres corona por su capacidad de formar complejos estables con iones metálicos. En la figura 16.3b se muestra la estructura de la sal de sodio de la monensina, y se puede ver en ella que cuatro oxígenos de éter y dos grupos hidroxilo rodean a un ion sodio. Los grupos alquilo se orientan hacia el exterior del complejo y los oxígenos polares y el ion metálico están en el interior. La superficie del complejo, semejante a los hidrocarburos, le permite llevar al ion sodio a través del interior de una membrana celular, semejante a los hidrocarburos. Esto interrumpe el equilibrio normal de los iones sodio dentro de, la célula, e interfiere con procesos importantes de la respiración celular. Se agregan pequeñas cantidades de monensina a alimentos avícolas para matar los parásitos que viven en los intestinos de los pollos. Los compuestos como la monensina y los éteres corona, que afectan el transporte de iones metálicos se llaman **ionóforos** ("portadores de iones").

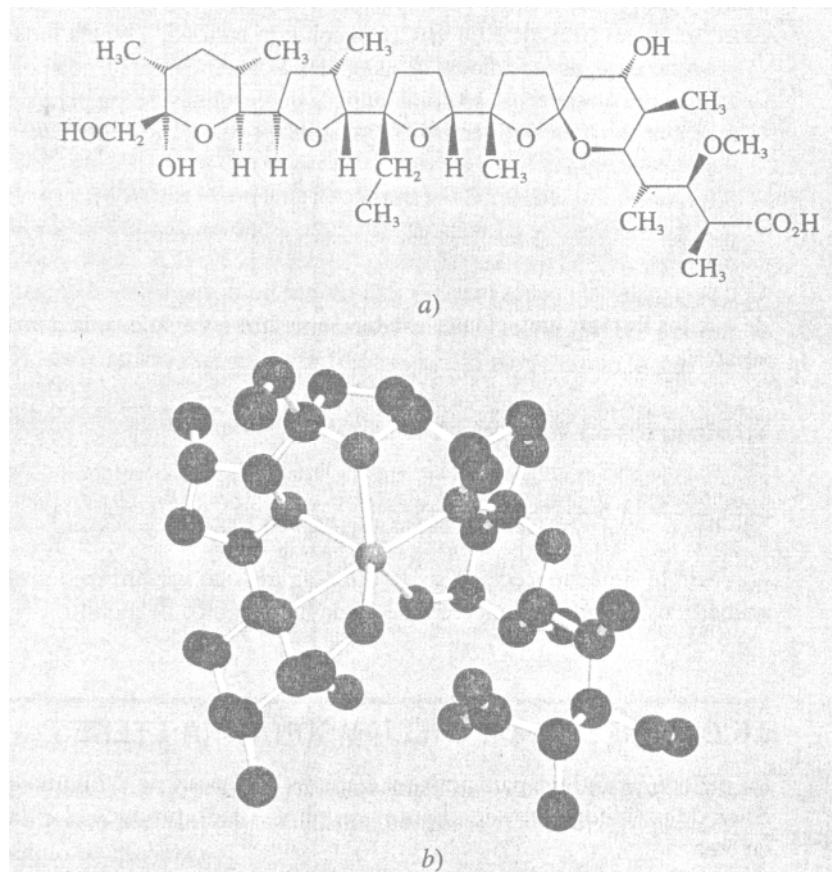
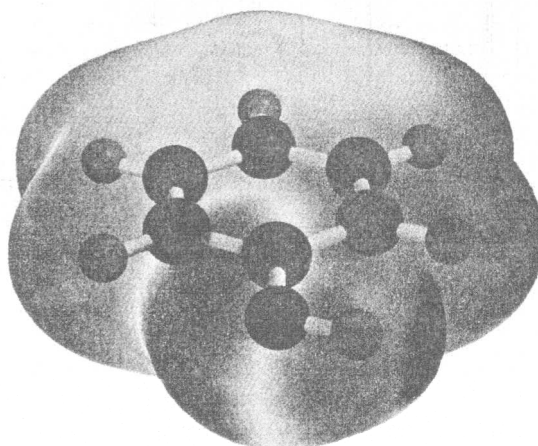


FIGURA 16.3 a) Estructura de la monensina. b) Estructura de la sal de sodio de la monensina, mostrando la coordinación del Na⁺ (al centro) con los seis oxígenos que lo rodean. Se han omitido los átomos de hidrógeno para que el modelo tenga más claridad.



Fenoles

CAPITULO 24

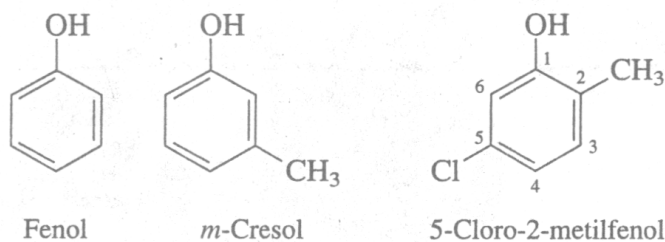
Los *fenoles* son compuestos que tienen un grupo hidroxilo unido directamente a un anillo de benceno o bencenoide. El compuesto base de este grupo, C_6H_5OH , se llama *fenol*, simplemente, y es una sustancia química industrial importante. Muchas de las propiedades de los fenoles son análogas a las de los alcoholes, pero este parecido es más bien una sobresimplificación. Al igual que las arilaminas, los fenoles son compuestos difuncionales; el grupo hidroxilo y el anillo aromático interactúan con gran fuerza y afectan mutuamente su reactividad. Esta interacción causa algunas propiedades novedosas y útiles de los fenoles. Por ejemplo, un paso clave en la síntesis de la aspirina no tiene paralelo en las reacciones de los alcoholes ni de los arenos. Con recordatorios periódicos de las formas en que se parecen los fenoles a los alcoholes y a los arenos, en este capítulo se subraya la importancia de las formas en que los fenoles son únicos.

24.1 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. Igualmente, *o*-, *m*- y *p*-cresol son nombres aceptables de los

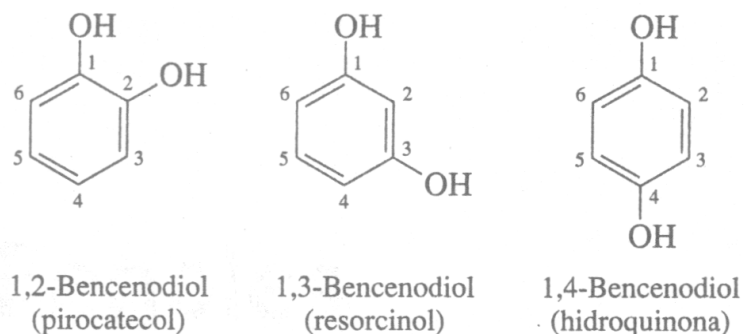
diversos hidroxil derivados del tolueno. Los compuestos más sustituidos se nombran como derivados del fenol. La numeración del anillo comienza en el carbono con el sustituyente hidroxilo, y continúa en la dirección que asigna el número menor al siguiente carbono sustituido. Los sustituyentes se mencionan en orden alfabético.

*El nombre sistemático del fenol es *bencenol*.



A los tres dihidroxil 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, entre paréntesis en las estructuras de abajo. Estos nombres comunes son nombres aceptados por la IUPAC.

Al pirocatecol se le llama con frecuencia *catecol*.



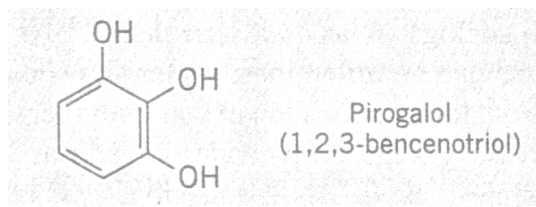
Los nombres comunes de los dos hidroxil derivados del naftaleno son 1-naftol y 2-naftol. También son nombres aceptados por la IUPAC.

PROBLEMA 24.1

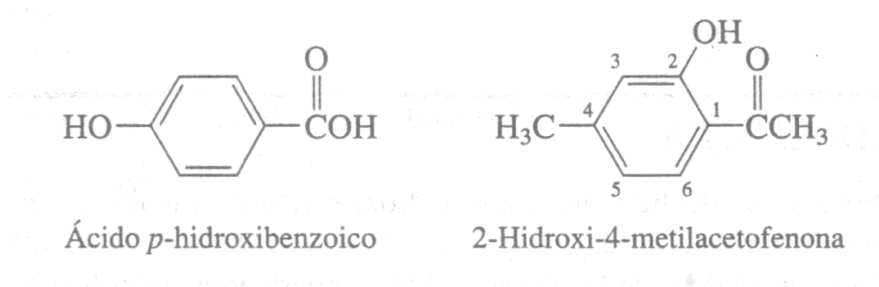
Escriba fórmulas estructurales de cada uno de los compuestos siguientes:

- Pirogalol (1,2,3-bencenotriol)
- o*-Bencilfenol
- 3-Nitro-1-naftol
- 4-Clororresorcinol

SOLUCIÓN MUESTRA a) Como los dihidroxibencenos, los trihidroxibencenos isoméricos tienen nombres únicos. El pirogalol, usado como revelador de películas fotográficas, es el 1,2,3-benzenotriol. Los tres grupos hidroxilo ocupan posiciones adyacentes en un anillo de benceno.



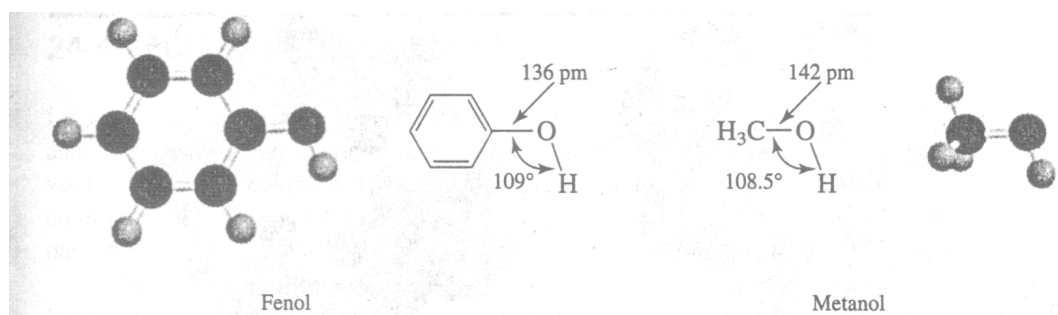
Los grupos carboxilo y acilo tienen prioridad sobre el hidroxilo fenólico para determinar el nombre del compuesto base. En esos casos se considera que el hidroxilo es un sustituyente.



24.2 ESTRUCTURA Y ENLACE

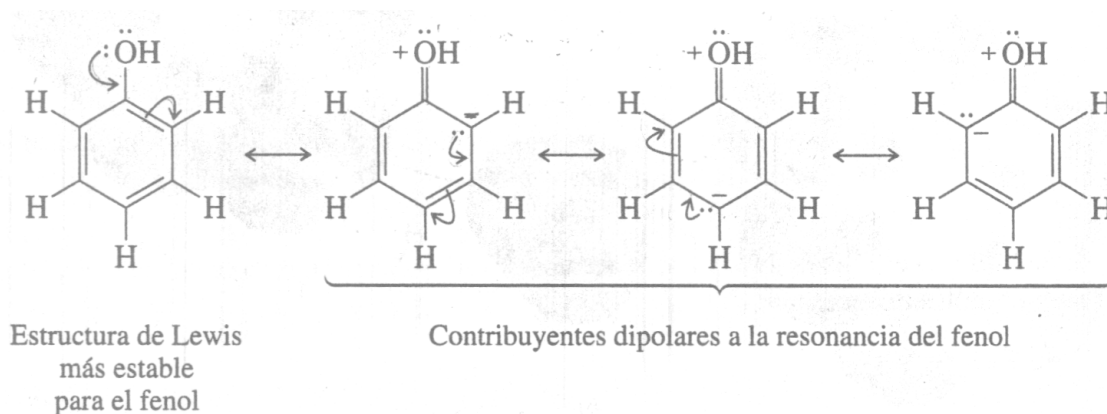
La figura que abre este capítulo es un modelo molecular del fenol, que muestra su estructura plana.

El fenol es plano, con un ángulo C—O—H de 109° , casi igual que el ángulo tetraédrico, y no muy distinto del ángulo C—O—H de 108.5° del metanol:



Como ya se vio en varias ocasiones, los enlaces de los carbonos con hibridación sp^2 son más cortos que los de los carbonos con hibridación sp^3 , y el caso de los fenoles no es la excepción. La distancia de enlace carbonooxígeno en el fenol es un poco menor que en el metanol.

En términos de resonancia, la menor distancia carbono-oxígeno en el fenol se puede atribuir al carácter parcial de enlace doble causado por la conjugación del par de electrones no compartido del oxígeno con el anillo aromático.



Muchas de las propiedades de los fenoles reflejan la polarización que implica la descripción con la resonancia. En los fenoles, el oxígeno del hidroxilo es menos básico, y el protón del hidroxilo es más ácido que en los alcoholes. Los electrófilos atacan al anillo aromático de los fenoles con mucha mayor rapidez que con la que atacan al benceno, lo que indica que el anillo, en especial en las posiciones orto y para respecto al grupo hidroxilo, es relativamente "rico en electrones".

24.3 PROPIEDADES FÍSICAS

En el apéndice 1 se reúnen las propiedades físicas de algunos fenoles representativos.

El grupo hidroxilo ejerce una fuerte influencia en las propiedades físicas de los fenoles, ya que permite que los fenoles formen puentes de hidrógeno con otras moléculas de fenol (figura 24.1a) y con agua (figura 24.1b). Así, los fenoles tienen puntos de

fusión y de ebullición más elevados, y son más solubles en agua que los arenos y los halogenuros de arilo de peso molecular semejante. En la tabla 24.1 se comparan el fenol, el tolueno y el fluorobenceno respecto a sus propiedades físicas.

Algunos fenoles sustituidos en orto, como el o-nitrofenol, tienen puntos de ebullición bastante menores que los isómeros meta y para. Esto se debe a que

el puente de hidrógeno *intermolecular* que se forma entre el grupo hidroxilo y el sustituyente compensa parcialmente la energía requerida para pasar del estado líquido al de vapor.

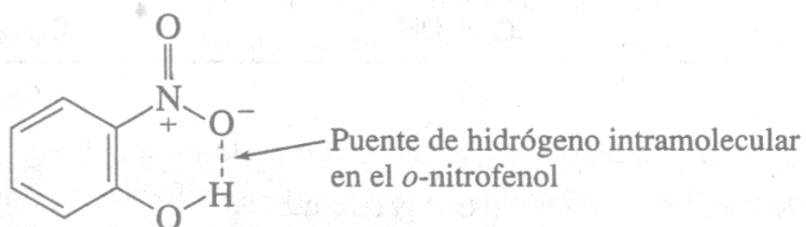
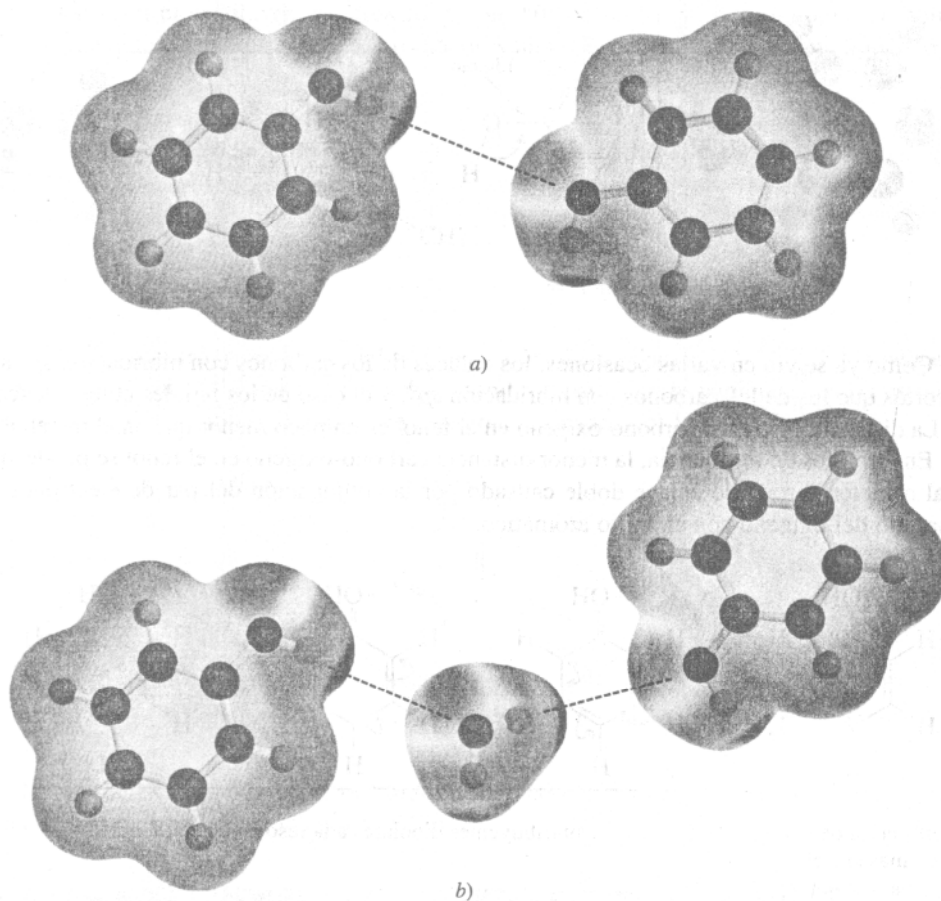


FIGURA 24.1 a) Un puente de hidrógeno entre dos moléculas de fenol. b) Puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua y de fenol. (Vea sección a color, p. C-15.)



PROBLEMA 24.2

A uno de los ácidos hidroxibenzoicos se le conoce con el nombre común de *ácido salicílico*. Su éster metílico, el salicilato de metilo, se encuentra en el aceite de gaulteria. El salicilato de metilo hierve alrededor de 50°C, más bajo que cualquiera de los otros dos hidroxibenzoatos de metilo. ¿Cuál es la estructura del salicilato de metilo? ¿Por qué su punto de ebullición es mucho menor que el de sus regioisómeros?

TABLA 24.1 Comparación de las propiedades físicas de un areno, un fenol y un halogenuro de arilo

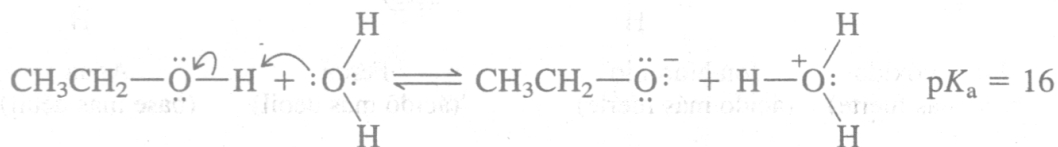
Propiedad física	Compuesto		
	Tolueno, C ₆ H ₅ CH ₃	Fenol, C ₆ H ₅ OH	Fluorobenceno, C ₆ H ₅ F
Peso molecular	92	94	96
Punto de fusión	-95°C	43°C	-41°C
Punto de ebullición (1 atm)	111°C	132°C	85°C
Solubilidad en agua (25°C)	0.05 g/100 ml	8.2 g/100 ml	0.2 g/100 ml

24.4 ACIDEZ DE LOS FENOLES

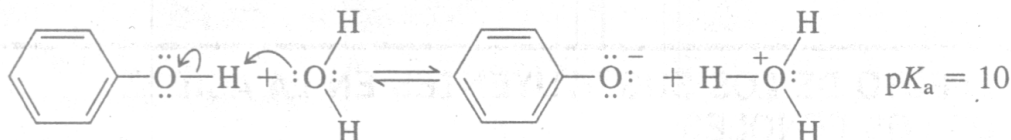
Debido a su acidez, al fenol se le llamaba *ácido carbólico* o *ácido fénico*, cuando Joseph Lister lo comenzó a usar como antiséptico en 1865, para evitar infecciones bacterianas después de una operación, que entonces era un riesgo mortal hasta en intervenciones quirúrgicas menores.

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_a de 5, aproximadamente, mientras que los valores de pK_a de los alcoholes están en el intervalo de 16 a 20. Los valores de pK_a de la mayoría de los fenoles son de, aproximadamente, 10.

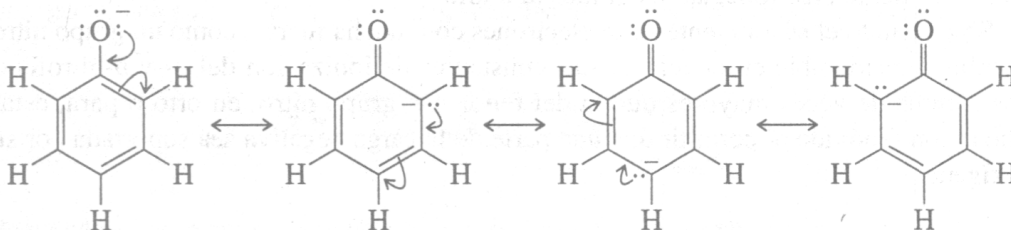
Para comprender mejor por qué los fenoles son más ácidos que los alcoholes, se comparan los equilibrios de ionización del fenol y el etanol. En particular, se observarán las diferencias en la deslocalización de la carga en el ion etóxido y en el ion fenóxido. En el ion etóxido, la carga negativa se encuentra localizada en el oxígeno, y sólo está estabilizada por fuerzas de solvatación.



La carga negativa en el ion fenóxido está estabilizada tanto por solvatación como por deslocalización electrónica en el anillo.



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

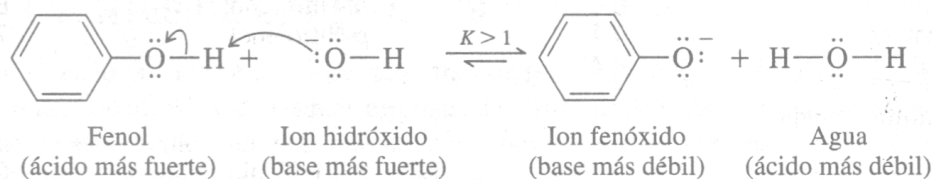


La carga negativa en el ion fenóxido es compartida por el oxígeno y los carbonos orto y para respecto a él. La deslocalización de la carga negativa estabiliza mucho al ion fenóxido.

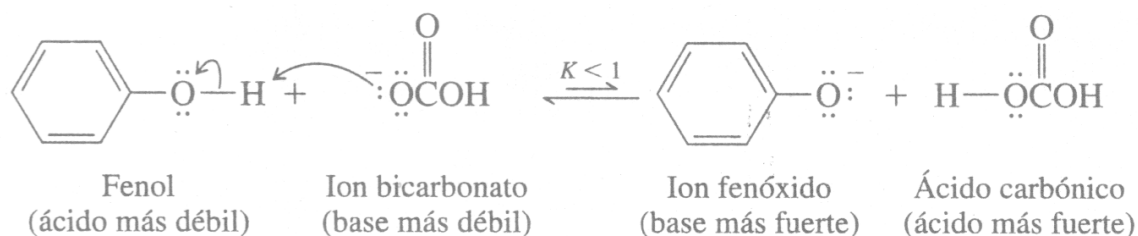
¿Cómo se sabe que el agua es un ácido más débil que el fenol?
¿Cuáles son sus valores de $\text{p}K_a$ respectivos?

En perspectiva, observe que el fenol, aunque es más de un millón de veces más ácido que el etanol, es más de cien mil veces más débil que el ácido acético. Así, los fenoles se pueden separar de los alcoholes porque son más ácidos, y de los ácidos

carboxílicos porque son menos ácidos. Al agitar una solución de un alcohol y un fenol juntos en éter dietílico, con hidróxido de sodio diluido, el fenol se convierte cuantitativamente en su sal de sodio, que se extrae en la fase acuosa. El alcohol se mantiene en la fase etérea.

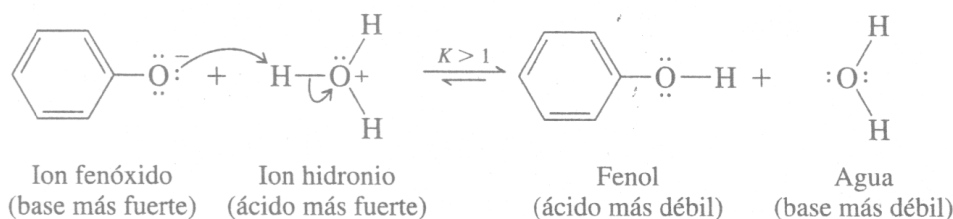


Al agitar una solución de un fenol y un ácido carboxílico en éter dietílico, con bicarbonato de sodio diluido, el ácido carboxílico se convierte cuantitativamente en su sal de sodio, y se extrae en la fase acuosa. El fenol se mantiene en la fase etérea.



¿Cómo saber que el ácido carbónico es más fuerte que un fenol? ¿Cuáles son sus valores de pK_a respectivos?

Es necesario recordar la acidez de los fenoles al describir su preparación y sus reacciones. En las reacciones que producen fenoles, cuando se llevan a cabo en solución básica, se requiere un paso de acidulación para convertir el ion fenóxido en la forma neutral del fenol.



¿Cómo saber que el ion hidronio es un ácido más fuerte que el fenol? ¿Cuáles son sus valores de pK_a respectivos?

Muchas reacciones de síntesis en las que intervienen los fenoles como nucleófilos se efectúan en presencia de hidróxido de sodio o de potasio. Bajo estas condiciones, el fenol se convierte en el ion fenóxido correspondiente, que es un nucleófilo mucho mejor.

24.5 EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LA ACIDEZ DE LOS FENOLES

Como se observa en la tabla 24.2, la mayoría de los fenoles tienen constantes de ionización parecidas a la del fenol mismo. En general, los efectos de los sustituyentes son pequeños.

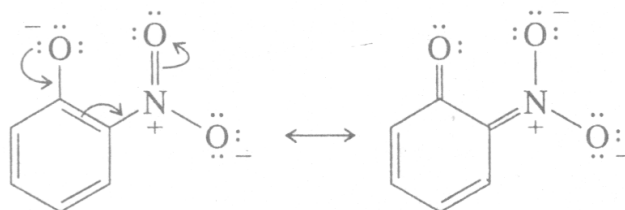
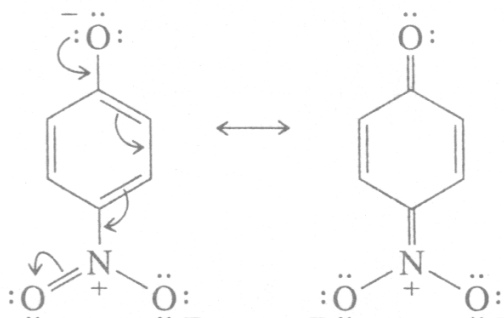
La sustitución con grupos alquilo produce cambios mínimos en la acidez, así como los grupos débilmente electronegativos unidos al anillo.

Recuerde, de la sección 24.1, que los cresoles son derivados del fenol sustituidos con metilo.

Sólo cuando el sustituyente atrae electrones con mucha fuerza, como un grupo nitro, hay un cambio considerable en la acidez. Las constantes de ionización del *o*- y *p*-nitrofenol son varios cientos de veces mayores que la del fenol. Un grupo nitro, en orto o para, estabiliza mucho al ion fenóxido al permitir que una parte de la carga negativa sea soportada por su propio oxígeno.

TABLA 24.2 Acidez de algunos fenoles

Nombre del compuesto	pK_a	Nombre del compuesto	pK_a
Fenoles monosustituidos			
Fenol	10.0	<i>o</i> -Metoxifenol	10.0
<i>o</i> -Cresol	10.3	<i>m</i> -Metoxifenol	9.6
<i>m</i> -Cresol	10.1	<i>p</i> -Metoxifenol	10.2
<i>p</i> -Cresol	10.3	<i>o</i> -Nitrofenol	7.2
<i>o</i> -Clorofenol	8.6	<i>m</i> -Nitrofenol	8.4
<i>m</i> -Clorofenol	9.1	<i>p</i> -Nitrofenol	7.2
<i>p</i> -Clorofenol	9.4		
Di- y trinitrofenoles			
2,4-Dinitrofenol	4.0	2,4,6-Trinitrofenol	0.4
3,5-Dinitrofenol	6.7		
Naftoles			
1-Naftol	9.2	2-Naftol	9.5

Deslocalización electrónica en el ion o-nitrofenóxido*Deslocalización electrónica en el ion p-nitrofenóxido*

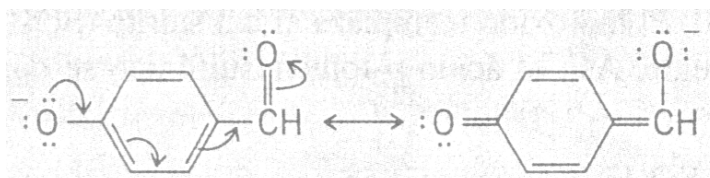
Un grupo meta-nitro no está directamente conjugado con el oxígeno del fenóxido, por lo que estabiliza menos al ion fenóxido. El m-nitrofenol es más ácido que el fenol, pero menos ácido que el o- o el p-nitrofenol.

PROBLEMA 24.3

¿Cuál es el ácido más fuerte en cada uno de los pares siguientes? Explique su selección.

- Fenol o p-hidroxibenzaldehído
- m-Cianofenol o p-cianofenol
- o-Fluorofenol o p-fluorofenol

SOLUCIÓN MUESTRA a) El mejor método para comparar, la acidez de los diversos fenoles es evaluar las formas de estabilización de la carga negativa en sus aniones. La deslocalización electrónica en el anión del p-hidroxibenzaldehído es muy efectiva por la conjugación.



Un grupo carbonilo atrae electrones con fuerza, y aumenta la acidez, en especial cuando está en posición orto o para respecto al grupo hidroxilo. El *p*-hidroxibenzaldehído es un ácido más fuerte que el fenol; su valor de pK_a es 7.6.

La sustitución múltiple por grupos que atraen electrones con fuerza aumenta mucho la acidez de los fenoles, como indican los valores de pK_a del 2,4-dinitrofenol (4.0) y 2,4,6-trinitrofenol (0.4) en la tabla 24.2.

24.6 FUENTES DE LOS FENOLES

El fenol se aisló por primera vez del alquitrán de hulla a principios del siglo XIX; en Estados Unidos una pequeña parte de las más de cuatro mil millones de libras que se producen cada año proviene de esta fuente. Aunque se usan cantidades importantes de fenol para preparar aspirina y colorantes, la mayor parte se convierte en resinas fenólicas, que se usan en adhesivos y plásticos. Casi todo el fenol que se produce comercialmente es sintético, y se usan varios y distintos procesos para obtenerlo, que se resumen en la tabla 24.3.

¿Puede usted recordar cómo se prepara el ácido *p*-toluenosulfónico?

La reacción del ácido bencenosulfónico con hidróxido de sodio (primer método de la tabla 24.3) se efectúa por el mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica aromática (sección 23.6). El hidróxido reemplaza al ion sulfato (SO_3^{2-}) en el átomo de carbono que tiene el grupo saliente. Así, el ácido *p*-toluenosulfónico se convierte exclusivamente en *p*-cresol:

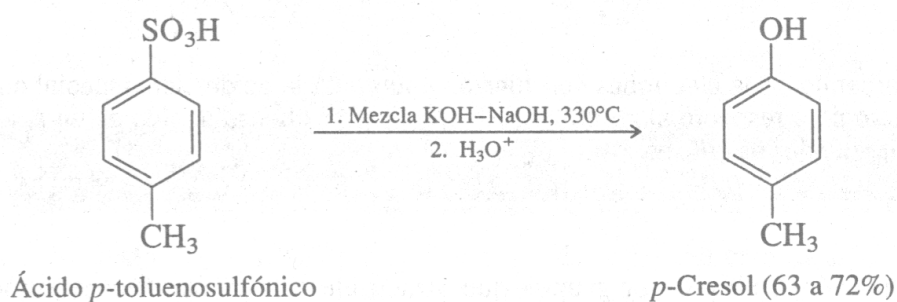


TABLA 24.3 Síntesis industrial del fenol

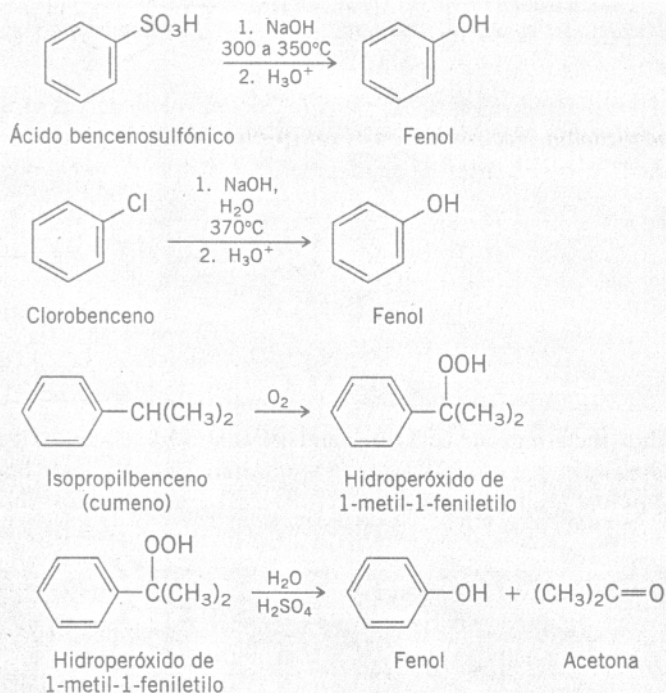
Reacción y comentarios

Reacción de ácido bencenosulfónico con hidróxido de sodio 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.

Hidrólisis del clorobenceno Al calentar clorobenceno con hidróxido de sodio acuoso, a alta presión, se forma fenol, después de acidular.

A partir del cumeno Casi todo el fenol producido en Estados Unidos se prepara con este método. Se oxida la posición bencílica del cumeno y forma un hidroperóxido. Al tratarlo con ácido sulfúrico diluido, este hidroperóxido se convierte en fenol y acetona.

Ecuación química

**PROBLEMA 24.4**

Escriba un mecanismo, por pasos, para la conversión del ácido p-cresol, bajo las condiciones de la ecuación de arriba.

¿Puede usted recordar cómo se prepara el clorobenceno?

Por otra parte, con estudios de marcado con ^{14}C se ha demostrado que la hidrólisis del clorobenceno, favorecida en medio básico (segundo método de la tabla 24.3), se lleva a cabo por el mecanismo de eliminación-adición, y pasa por un bencino intermediario.

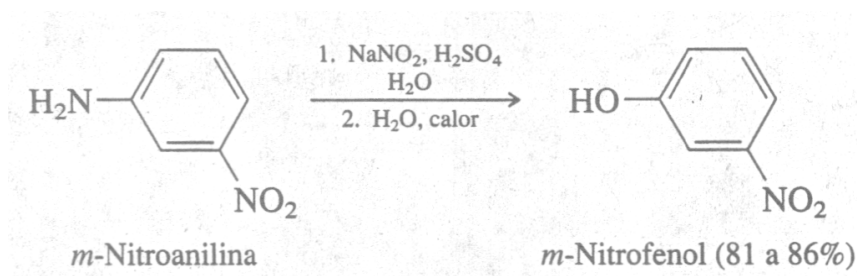
PROBLEMA 24.5

Escriba un mecanismo, por pasos, para la hidrólisis del clorobenceno bajo las condiciones que se indican en la tabla 24.3.

¿Puede usted recordar cómo se prepara el isopropilbenceno?

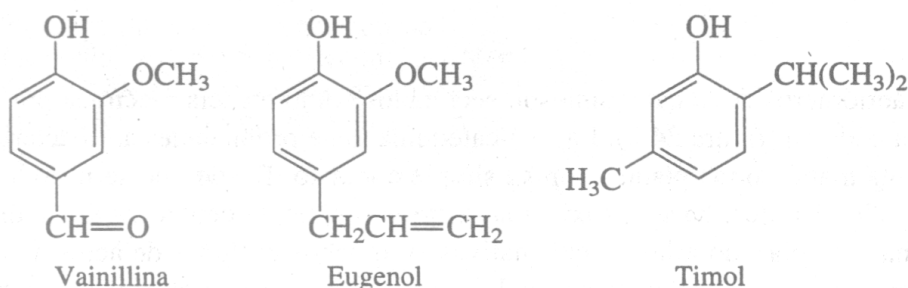
La síntesis industrial del fenol más aplicada se basa en el isopropilbenceno (cumeno) como materia prima, y se muestra en el tercer método de la tabla 24.3. Las propiedades de este proceso, que lo hacen atractivo económicamente, son el empleo de reactivos poco costosos (oxígeno y ácido sulfúrico), y el hecho de que produce dos sustancias industriales en gran escala: el fenol y la acetona. El mecanismo de esta novedosa síntesis forma la base del problema 24.29 al final de este capítulo.

La síntesis de fenoles más importante en el laboratorio, es a partir de las aminas, por hidrólisis de sus sales de diazonio correspondientes, como se describió en la sección 22.17:



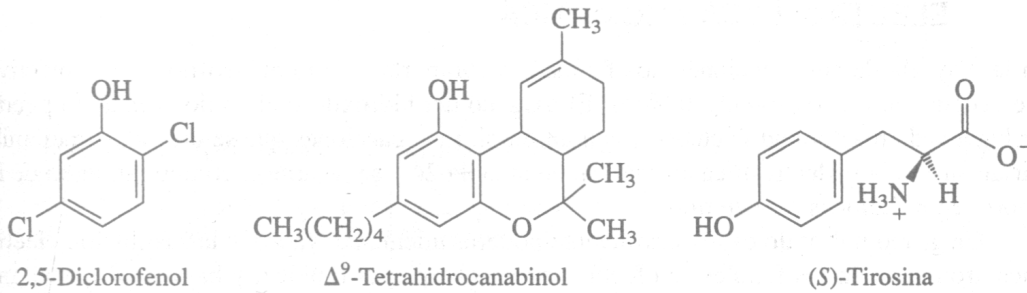
24.7 FENOLES DE ORIGEN NATURAL

Los compuestos fenólicos son productos naturales comunes. La vainillina es causante del aroma de la vainilla; el eugenol está presente en el aceite de clavo, y el tomillo contiene timol.

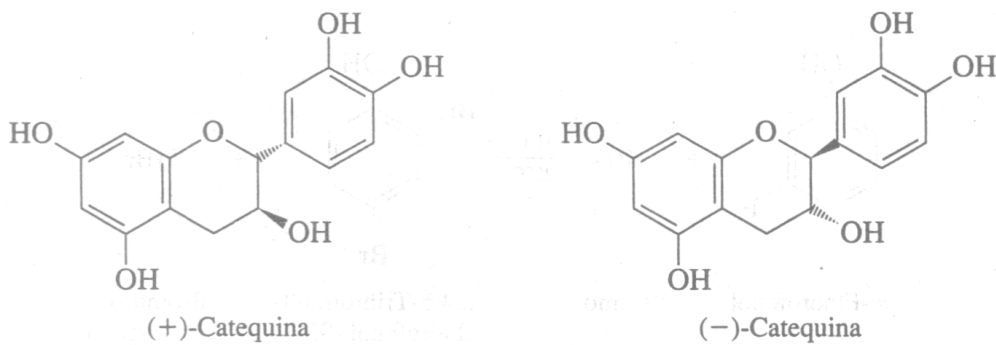


Se ha encontrado 2,5-diclorofenol en la secreción que usa como medio de defensa una especie de grillo; el Δ^9 -tetrahidrocannabinol es el material

psicoactivo de la marihuana, y la tirosina es el único fenol representado entre los 20 aminoácidos componentes de las proteínas.

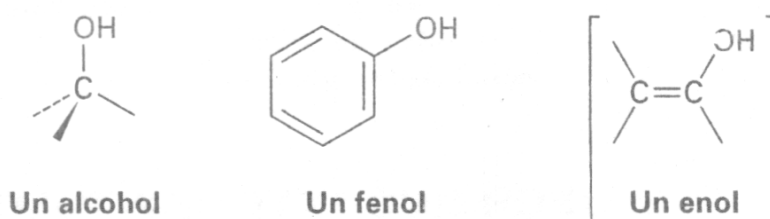


Muchos pigmentos vegetales son fenoles tricíclicos, llamados flavonoides, que, entre otras propiedades, son antioxidantes. Un flavonoide en el té verde y en el vino tinto, la (+)-catequina, posiblemente influya en la baja incidencia de aterosclerosis en Japón y Francia.

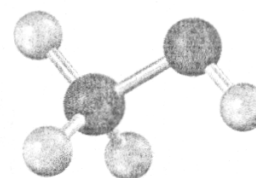


17 Alcoholes y fenoles

Se piensa en los alcoholes y en los fenoles como 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 y Ar–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. En el capítulo 22 veremos los enoles.



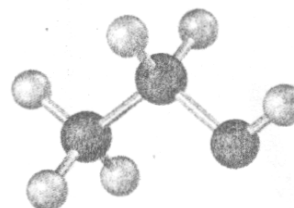
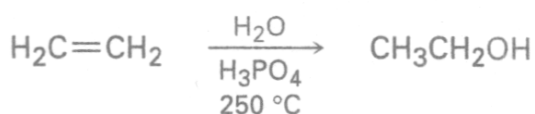
Los alcoholes se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y tienen varias aplicaciones industriales y farmacéuticas; por ejemplo, el metanol es uno de los más importantes productos químicos industriales. Históricamente, el metanol se preparaba calentando madera en ausencia de aire y, por tanto, se le nombró como *alcohol de madera*. Hoy, se fabrican aproximadamente 1.3 miles de millones de galones de metanol por año en Estados Unidos, por medio de la reducción catalítica del monóxido de carbono con hidrógeno gaseoso. El metanol es tóxico para los humanos, y 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 del formaldehído (CH_2O) y del ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$).



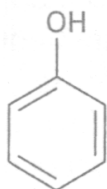
El etanol fue una de las primeras sustancias químicas orgánicas en ser preparadas y purificadas. Su producción por la fermentación de granos y azúcares se ha realizado por quizá 9000 años, y su purificación por destilación data de al menos desde el siglo. En la actualidad se producen anualmente 4 miles de millones de galones de etanol en Estados Unidos por medio de la fermentación del maíz, la cebada y el sorgo; se espera que para el año

2012 se duplique la producción. Esencialmente, se utiliza toda la producción para hacer combustible para automóvil, E85, una combinación de 85% de etanol y 15% de gasolina.

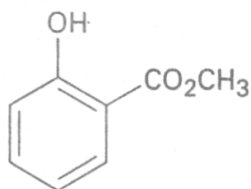
El etanol que no se utiliza para bebidas se obtiene por la hidratación catalizada por ácido fosfórico y etileno. En Estados Unidos se producen aproximadamente 110 millones de galones de etanol al año para su uso como disolvente o como intermediario químico en otras reacciones industriales.



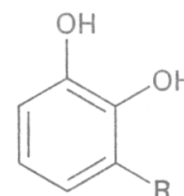
Los fenoles se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, y también sirven como intermediarios en la síntesis industrial de productos tan diversos como adhesivos y antisépticos. El fenol es un desinfectante general que se encuentra en el alquitrán de hulla; el salicilato de metilo es un agente saborizante del aceite de gaulteria; y los urusioles son los constituyentes alergénicos del roble venenoso y de la hiedra venenosa. Nótese que la palabra fenol es el nombre del compuesto específico hidroxibenceno y de una clase de compuestos.



Fenol
(también conocido
como ácido carbólico)



Salicilato de metilo



**Urusioles (R = diferentes
cadenas de alquilo C₁₅
y de alquenilo)**

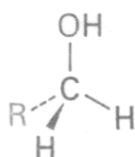
¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Hasta este punto, nos hemos enfocado en el desarrollo de algunas ideas generales de la reactividad orgánica, en la observación de la química de los hidrocarburos, y en ver algunas de las herramientas utilizadas en los estudios

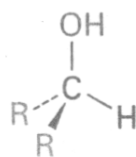
estructurales. Ahora es tiempo de que con estos antecedentes comencemos a estudiar los grupos funcionales que contienen oxígeno los cuales son la parte central de la química biológica. En este capítulo veremos primero los alcoholes y luego los compuestos carbonílicos en los capítulos 19 al 23.

17.1 Nomenclatura de alcoholes y fenoles

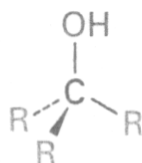
Los alcoholes se clasifican como primarios (1°), secundarios (2°) y terciarios (3°), dependiendo del número de grupos orgánicos unidos al carbono que comparte el hidroxilo.



Un alcohol primario (1°)



Un alcohol secundario (2°)

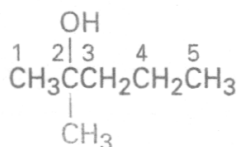


Un alcohol terciario (3°)

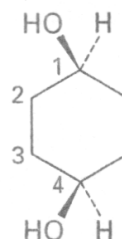
Los alcoholes sencillos se nombran por el sistema IUPAC como derivados del alcano principal, utilizando el sufijo *-ol*.

- Regla 1** 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 2** Numere la cadena del alcano comenzando en el extremo más cercano al grupo hidroxilo.
- Regla 3** Numere los sustituyentes de acuerdo con su posición en la cadena, y escriba el nombre listando a los sustituyentes en orden alfabético

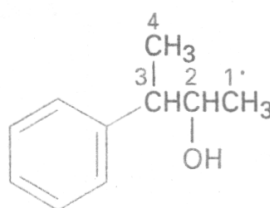
e identificando la posición en la que está unido el -OH . Nótese que al nombrar el *cis*-1,4-ciclohexanodiol, no se borra el final *-o* del ciclohexano debido a que la siguiente letra, *d*, no es una vocal, esto es, ciclohexanodiol en vez de ciclohexandiol. También, como con los alcanos (sección 6.6), 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.



2-metil-2-pentanol
(Nuevo: 2-metilpentan-2-ol)

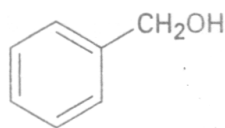


***cis*-1,4-ciclohexanodiol**
(Nuevo: *cis*-ciclohexano-1,4-diol)



3-fenil-2-butanol
(Nuevo: 3-fenilbutan-2-ol)

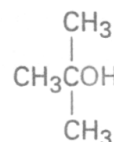
Algunos alcoholes sencillos y que ocurren ampliamente tienen nombres comunes que son aceptados por la IUPAC, por ejemplo:



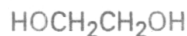
Alcohol bencílico
(fenilmetanol)



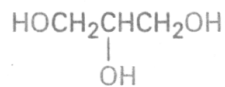
Alcohol alílico
(2-propen-1-ol)



Alcohol *ter*-butílico
(2-metil-2-propanol)

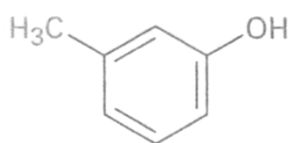


Etilenglicol
(1,2-etanodiol)

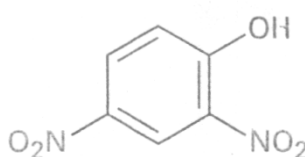


Glicerol
(1,2,3-propanotriol)

Los fenoles se nombran como los compuestos aromáticos descritos previamente de acuerdo con las reglas discutidas en la sección 15.1. Nótese que se utiliza *-fenol* como el nombre principal en vez de *-benceno*.



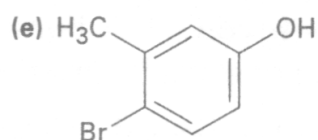
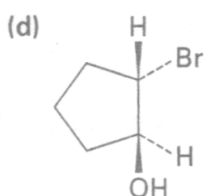
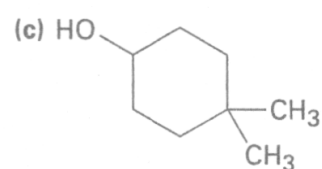
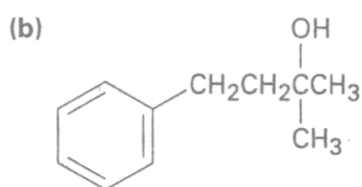
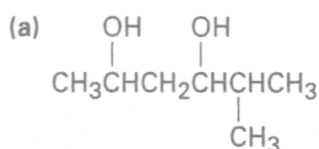
m-metilfenol
(*m*-cresol)



2,4-dinitrofenol

Problema 17.1

Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes compuestos:



Problema 17.2

Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres de la IUPAC:

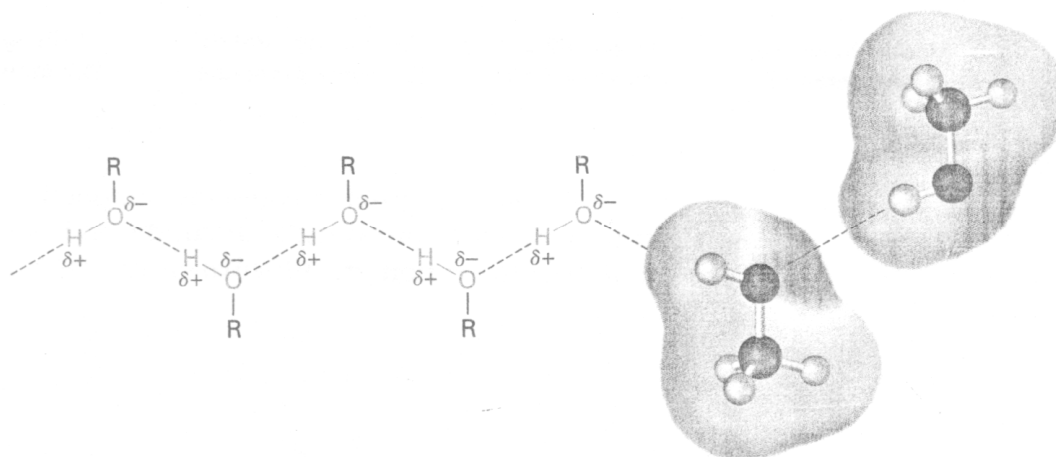
- (a) (Z)-2-etil-2-buten-1-ol
 - (b) 3-ciclohexen-1-ol
 - (c) trans-3-clorocicloheptanol
 - (d) 1,4-pentanodiol
 - (e) 2,6-dimetilfenol
 - (f) o-(2-hidroxietil)fenol
-

17.2 Propiedades de alcoholes y fenoles

Los alcoholes y los fenoles tienen casi la misma geometría del agua alrededor del átomo de oxígeno. El ángulo del enlace R–O–H tiene aproximadamente un valor tetraédrico (por ejemplo, 109° en el metanol), y el átomo de oxígeno tiene hibridación sp^3 .

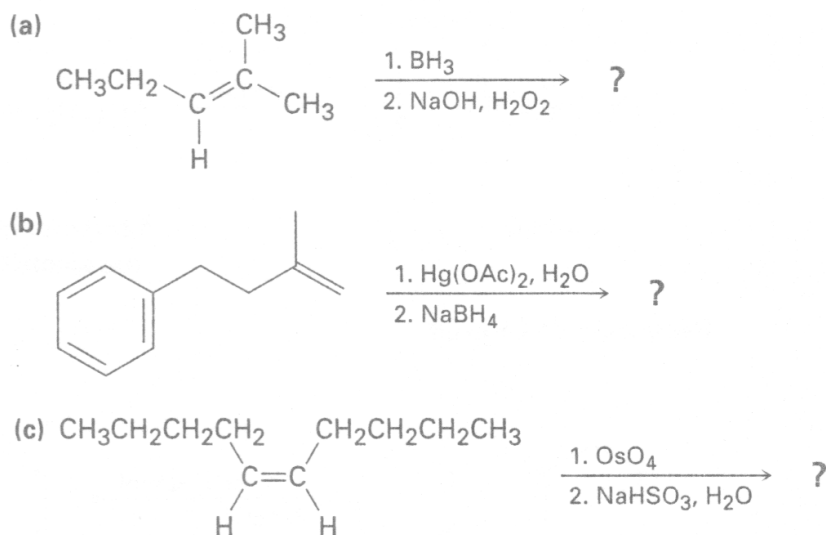
También como el agua, los alcoholes y los fenoles tienen puntos de ebullición altos que podrían esperarse debido al enlace por puente de hidrógeno (sección 2.13). Un átomo de hidrógeno del –OH polarizado positivamente de una molécula es atraído a un par de electrones no enlazado en el átomo de oxígeno electronegativo de la otra molécula, lo que resulta en una fuerza débil que mantiene juntas a las moléculas (figura 17.1). Deben superarse estas atracciones intermoleculares para liberarse del líquido y entrar al estado gaseoso, por lo que se incrementa la temperatura de ebullición. Por ejemplo, el 1-propanol (MM = 60), el butano (MM = 58) y el cloroetano (MM = 65) tienen masas moleculares similares, aunque el 1-propanol hierve a 97 °C, comparado con el –0.5 °C para el alcano y 12 °C para el cloroalcano.

Figura 17.1 El enlace por puente de hidrógeno en los alcoholes y en los fenoles. Una atracción débil entre un hidrógeno del OH polarizado positivamente y un oxígeno polarizado negativamente mantienen juntas las moléculas. El mapa de potencial electrostático del metanol muestra el hidrógeno del O–H polarizado positivamente (azul) y el oxígeno polarizado negativamente (rojo).



Problema 17.6

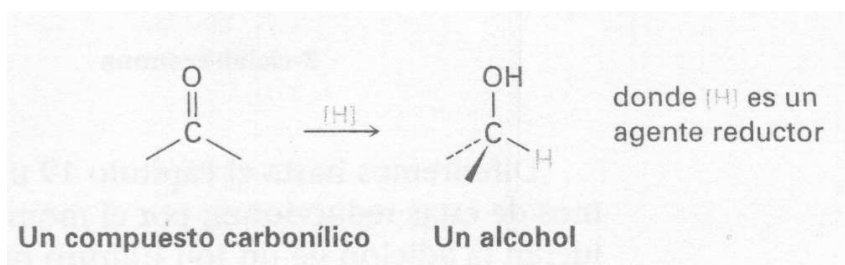
Prediga de los productos de las siguientes reacciones:



17.4 Alcoholes a partir de la reducción de compuestos carbonílicos

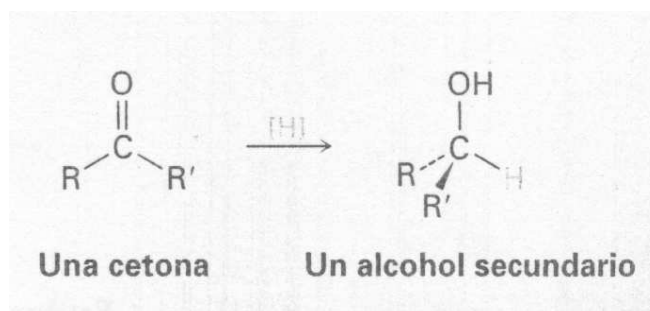
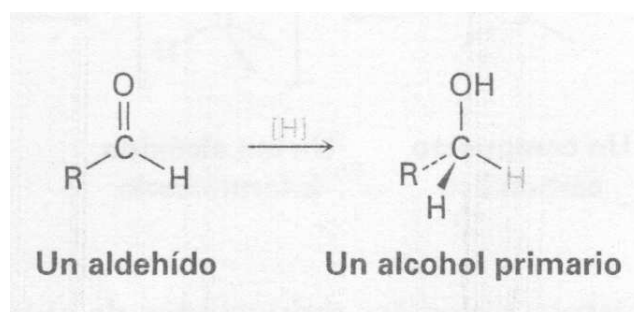
El método más general para la preparación de alcoholes, en el laboratorio y en los organismos vivos, es por la reducción de un compuesto carbonílico. Al igual que la reducción de un alqueno adiciona el hidrógeno al enlace C=C para dar un alcano (sección 7.7), la reducción de un compuesto carbonílico 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.



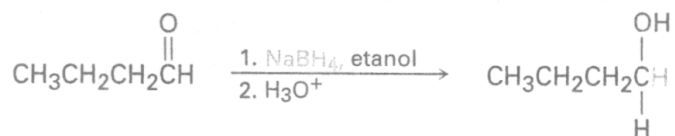
Reducción de aldehídos y cetonas

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 cetonas, dependiendo de las circunstancias, pero por lo general se elige el borohidruro de sodio, 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.

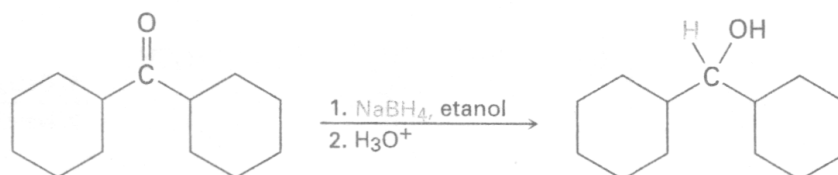
Reducción de aldehídos



Butanal

1-butanol (85%)
(un alcohol 1°)

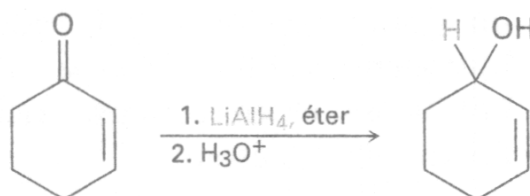
Reducción de cetonas



Diciclohexil cetona

Diciclohexilmetanol (88%)
(un alcohol 2°)

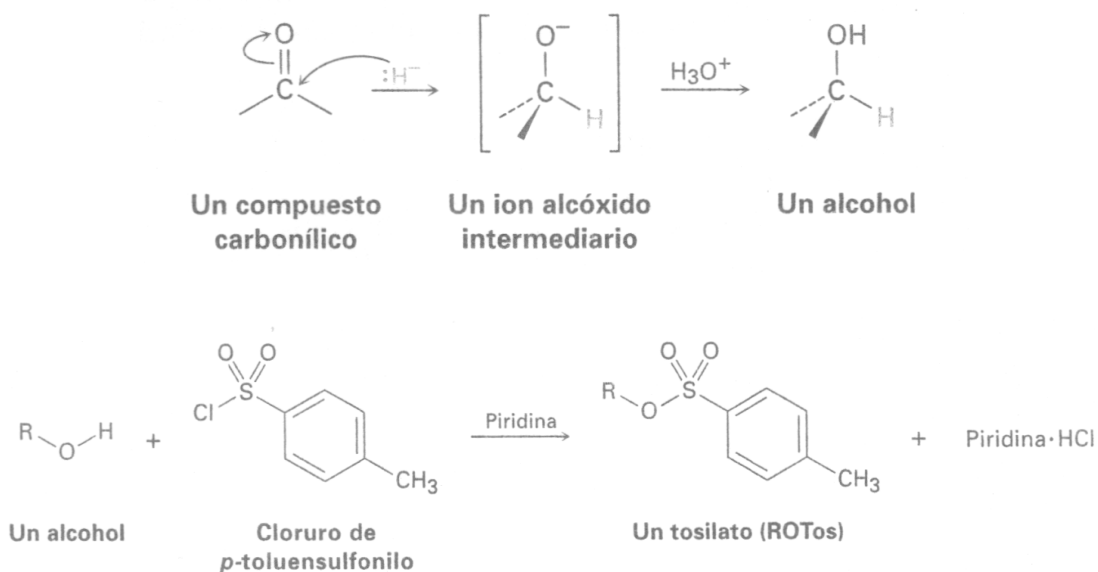
El hidruro de aluminio y litio, LiAlH_4 , es otro agente reductor utilizado con frecuencia para la reducción de aldehídos y cetonas. Un polvo grisáceo que es soluble en éter y en tetrahidrofurano, el LiAlH_4 es mucho más reactivo que el NaBH_4 pero también es más peligroso. Reacciona violentamente con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



2-ciclohexenona

2-ciclohexenol (94%)

Diferiremos hasta el capítulo 19 una explicación detallada de los mecanismos de estas reducciones; por el momento, simplemente notaremos que involucran la adición de un ion hidruro nucleofílico ($:\text{H}^-$) a un átomo de carbono electrofílico, polarizado positivamente, del grupo carbonilo. El producto inicial es un ion alcóxido, el cual se protona por la adición de H_3O^+ en una segunda etapa que genera el alcohol como producto.



Una de las razones más importantes para utilizar tosilatos en las reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$ es estereoquímica; la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ 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 una para sustituir el haluro— y generar un producto con la misma estereoquímica del alcohol inicial; sin embargo, la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ 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. La figura 17.5 muestra una serie de reacciones en el enantiómero *R* del 2-octanol que ilustra estas relaciones estereoquímicas.

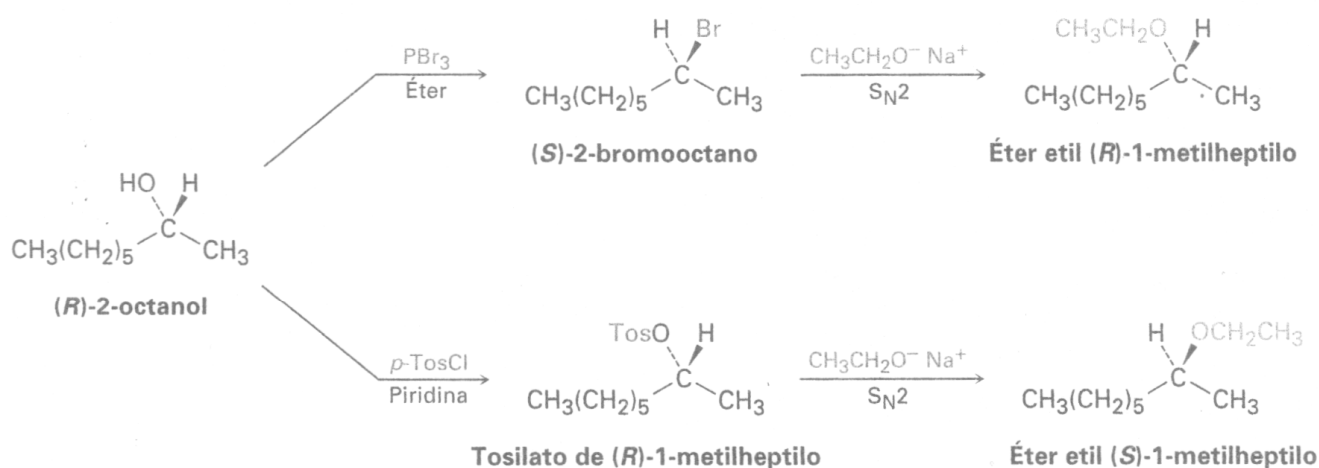
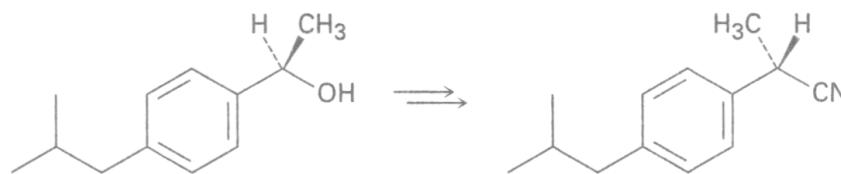


Figura 17.5 Consecuencias estereoquímicas de las reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$ en derivados del *(R)*-2-octanol. La sustitución a través de un haluro da un producto con la misma estereoquímica del alcohol inicial; la sustitución a través de un tosilato da un producto con la estereoquímica opuesta a la del alcohol inicial.

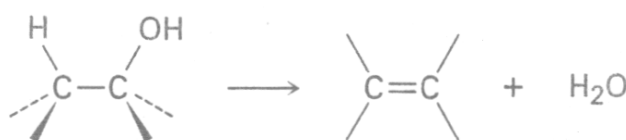
Problema 17.12

¿Cómo realizaría la siguiente transformación, una etapa utilizada en la síntesis comercial del (S)-ibuprofeno?

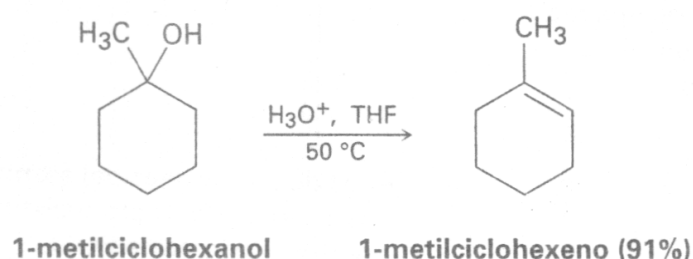
**Deshidratación de alcoholes para producir alquenos**

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-O y un C-H vecino, y se forma un enlace π .

Una reacción de deshidratación

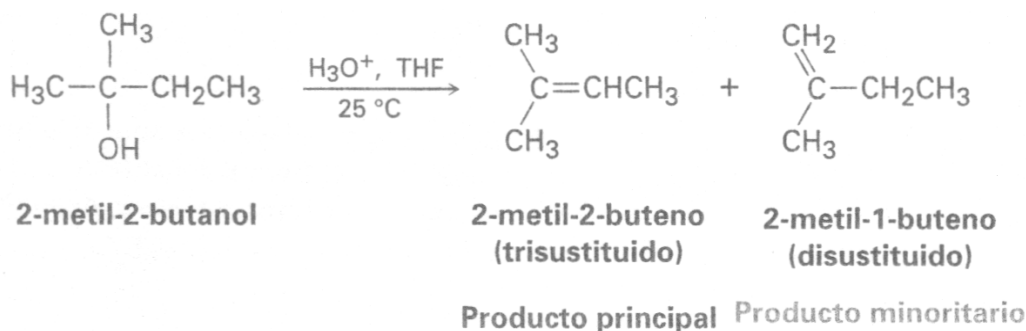


Debido a la utilidad de esta reacción, se han diseñado un número de maneras para realizar las deshidrataciones. Un método que trabaja particularmente bien para los alcoholes terciarios es la reacción catalizada por ácido discutida en la sección 7.1; por ejemplo, el tratamiento del 1-metilciclohexanol con ácido sulfúrico acuoso tibio en un disolvente como el tetrahidrofurano resulta en la pérdida de agua y en la formación del 1-metilciclohexeno.

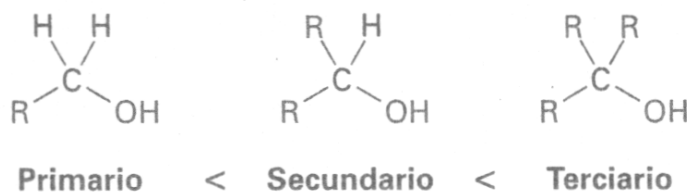


Por lo general las deshidrataciones catalizadas por ácido siguen la regla de Zaitsev (sección 11.7) y forman como producto principal el alqueno más estable, por tanto, el 2-metil-2-butanol da principalmente 2-metil-2-buteno

(enlace doble trisustituido) en vez de 2-metil-1-buteno (enlace doble disustituido).



La reacción es un proceso E1 y ocurre a través del mecanismo con tres pasos que se muestra en la figura 17.6. Como es usual en las reacciones E1 (sección 11.10), únicamente los alcoholes terciarios se deshidratan fácilmente con ácido; los alcoholes secundarios pueden hacerse reaccionar, pero las condiciones son severas (75% de H_2SO_4 , $100\text{ }^\circ\text{C}$) y las moléculas sensibles no sobreviven. Los alcoholes primarios son aún menos reactivos que los secundarios, y se necesitan condiciones muy rigurosas para ocasionar la deshidratación (95% de H_2SO_4 , $150\text{ }^\circ\text{C}$); por lo tanto, el orden de reactividad para las deshidrataciones catalizadas por ácido es



Para superar la necesidad 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 tales reactivos, el oxiclorigenato de fósforo (POCl_3) en el disolvente básico de una amina, la piridina, con frecuencia es capaz de efectuar la deshidratación de los alcoholes secundarios y terciarios a $0\text{ }^\circ\text{C}$.

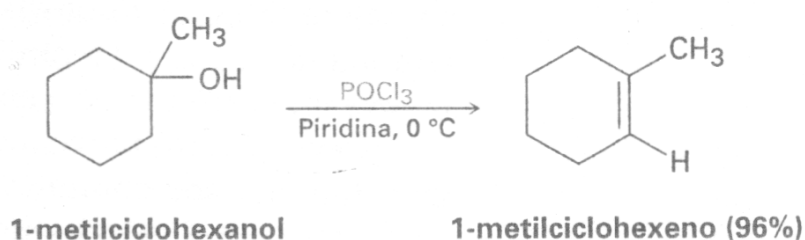
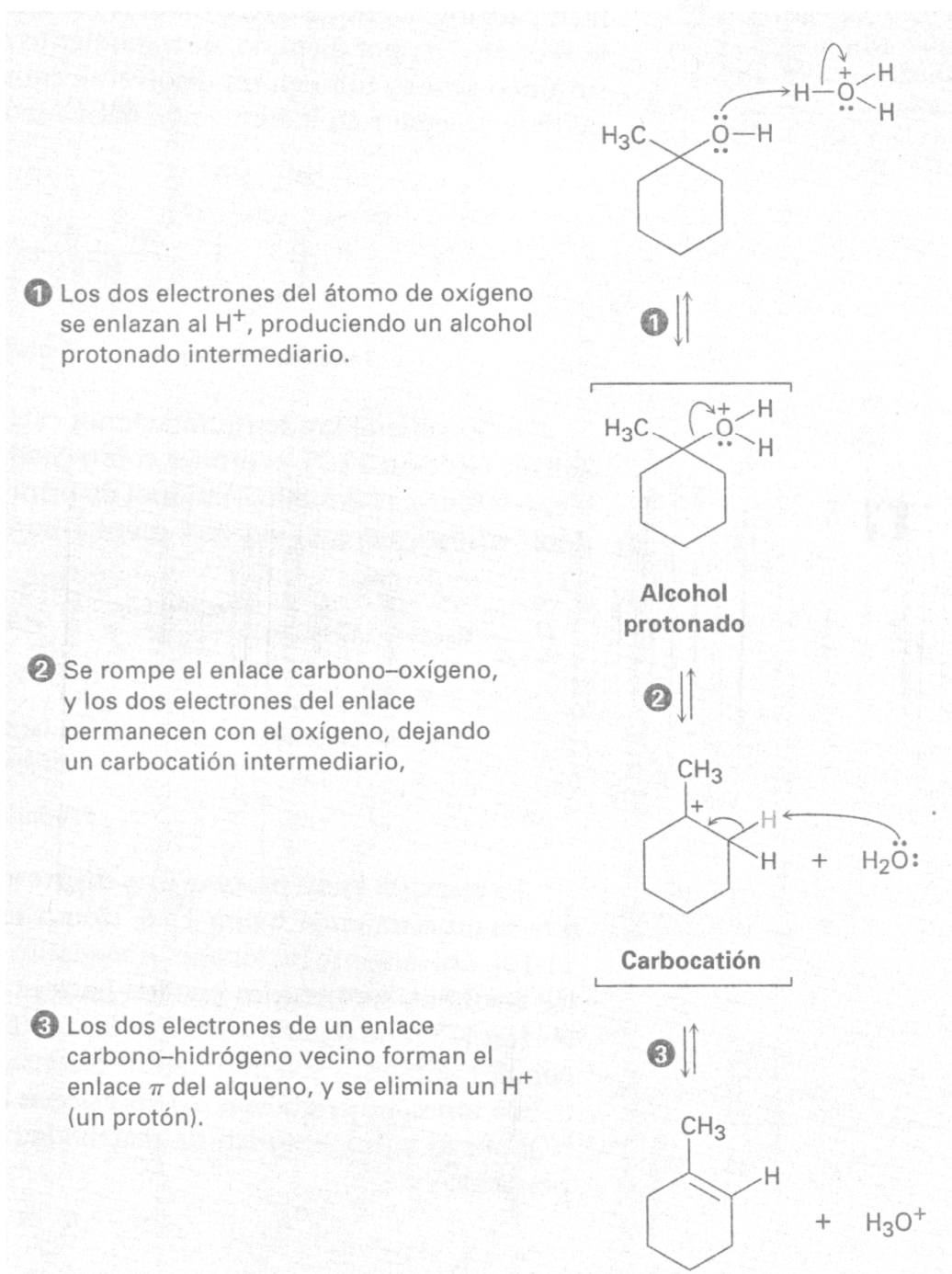


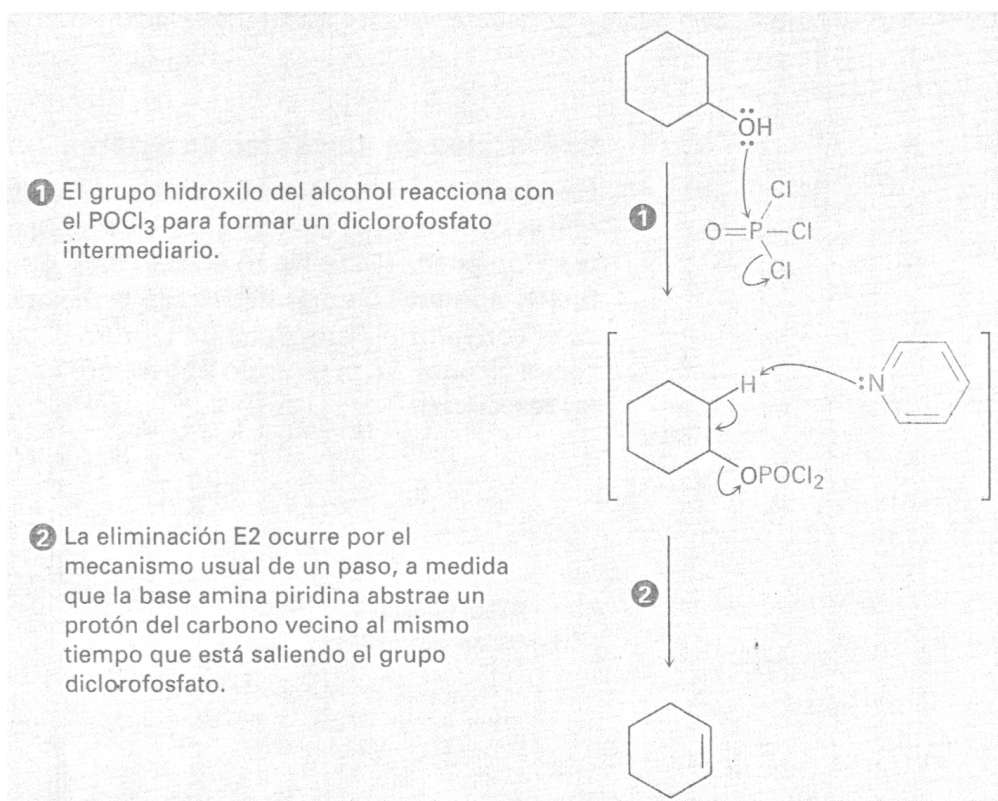
Figura 17.6 MECANISMO: El mecanismo de la deshidratación catalizada por ácido de un alcohol para producir un alqueno. El proceso es una reacción E1 e involucra un carbocatión intermediario.

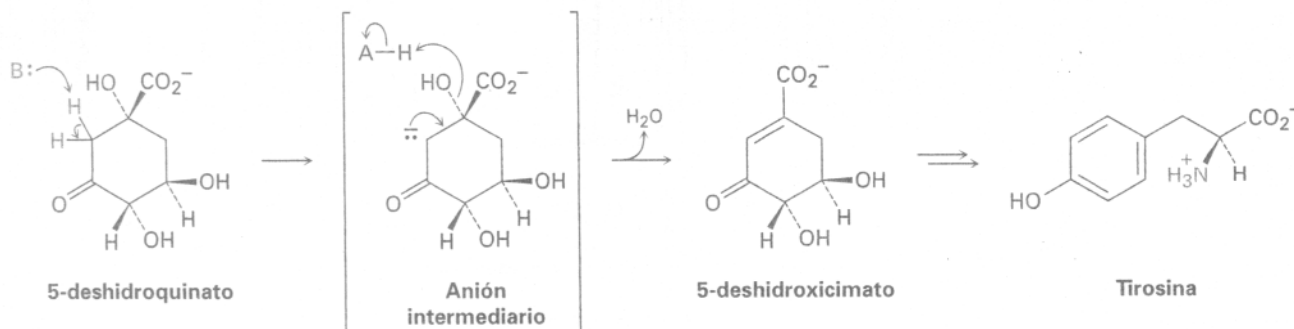


Como muestra la figura 17.7, las deshidrataciones de alcoholes realizadas con POCl_3 en piridina ocurren por un mecanismo E2. Debido a que el ion hidróxido es un grupo saliente malo, no ocurre la eliminación directa E2 del agua a partir de un alcohol; sin embargo, en la reacción con POCl_3 el grupo —OH se convierte en un diclorofosfato (—OPOCl_2), el cual es un buen grupo saliente y se elimina fácilmente. La piridina es el disolvente de la reacción y la base que se mueve un protón vecino en la etapa de eliminación E2.

Como se notó previamente en la sección 11.10, las deshidrataciones biológicas también son comunes y por lo general ocurren por un mecanismo E1cB en un sustrato en el que el grupo —OH está a dos carbonos del grupo carbonilo. Un ejemplo ocurre en la biosíntesis del aminoácido aromático tirosina. Una base abstrae primero un protón del carbono adyacente al grupo carbonilo, y el anión intermediario expulsa al grupo —OH con la protonación simultánea por un ácido (HA) para formar agua.

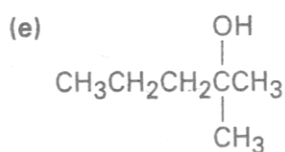
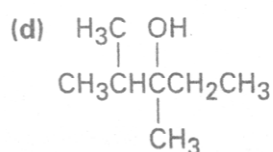
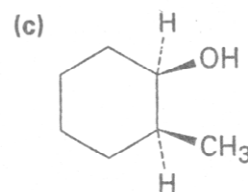
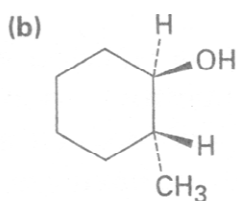
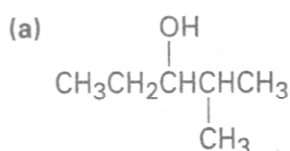
Figura 17.7 MECANISMO: E1
 mecanismo de la deshidratación de los alcoholes secundarios y terciarios por la reacción con POCl_3 en piridina. La reacción es un proceso E2.





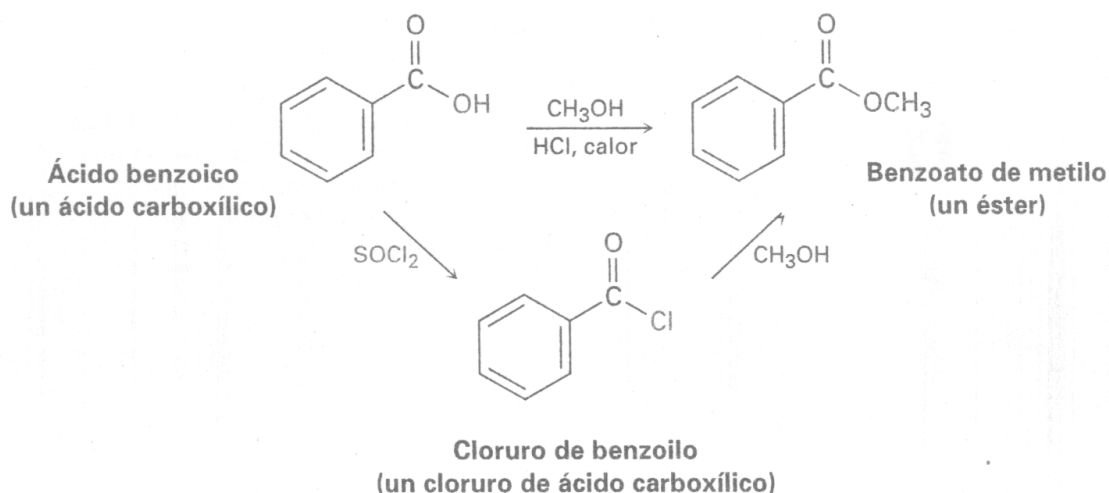
Problema 17.13

¿Qué producto(s) esperarías a partir de la deshidratación de los siguientes alcoholes con POCl_3 en piridina? Indique el producto principal en cada caso.

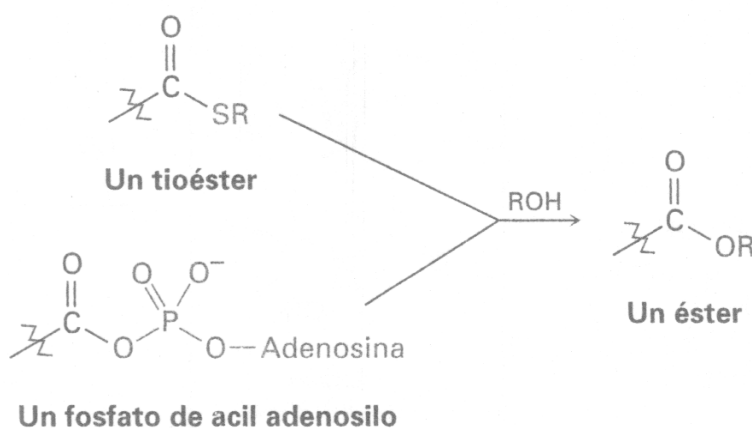


Conversión de alcoholes en ésteres

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. Aunque con más frecuencia se mejora la reactividad del ácido carboxílico al convertirlo primero en un cloruro de ácido carboxílico, el cual reacciona con el alcohol. En el capítulo 21 veremos con más detalle los mecanismos de estas reacciones.

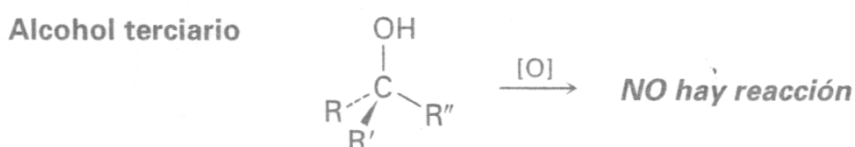
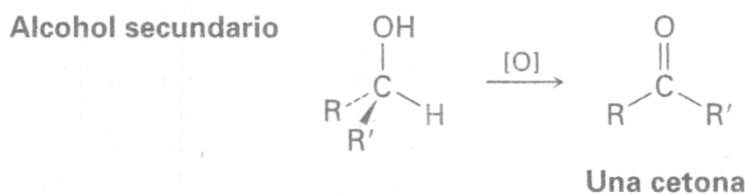
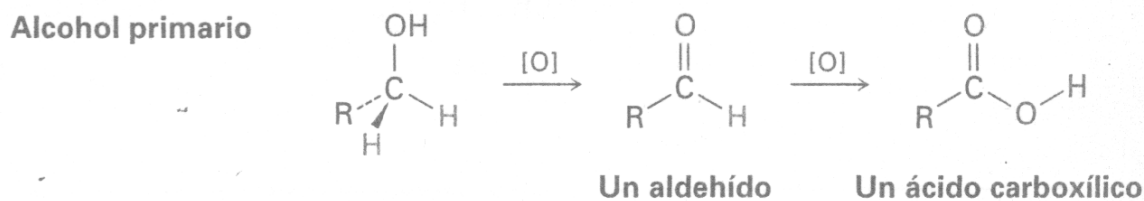


En los organismos vivos ocurre un proceso similar, aunque un tioéster o un fosfato de acil adenosilo es el sustrato en vez de un cloruro de ácido carboxílico.



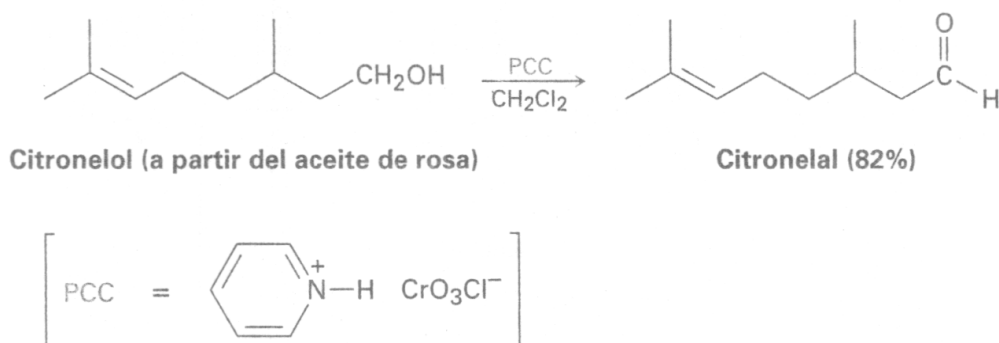
17.7 Oxidación de alcoholes

Quizá la reacción más valiosa de los alcoholes es su oxidación para producir compuestos carbonílicos —lo opuesto a la reducción de compuestos carbonílicos para producir alcoholes—. Los alcoholes primarios producen aldehídos c ácidos carboxílicos, los alcoholes secundarios producen cetonas, pero lo alcoholes terciarios por lo general no reaccionan con la mayor parte de los agentes oxidantes.

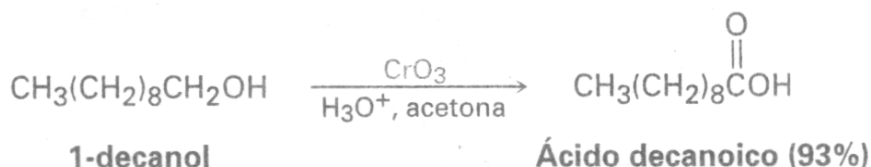


La oxidación de un alcohol primario o secundario puede lograrse por cualquiera de un gran número de reactivos, incluyendo KMnO_4 , CrO_3 y $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. El reactivo que se utilice en un caso específico depende de factores como costo, conveniencia, rendimiento de la reacción y sensibilidad del alcohol. Por ejemplo, la oxidación a gran escala de un alcohol barato sencillo como el ciclohexanol podría hacerse mejor con un oxidante barato como el $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. Por otra parte, la oxidación a pequeña escala de un alcohol polifuncional costoso y delicado podría prepararse mejor con uno de los varios reactivos suaves y de alto rendimiento, independientemente del costo.

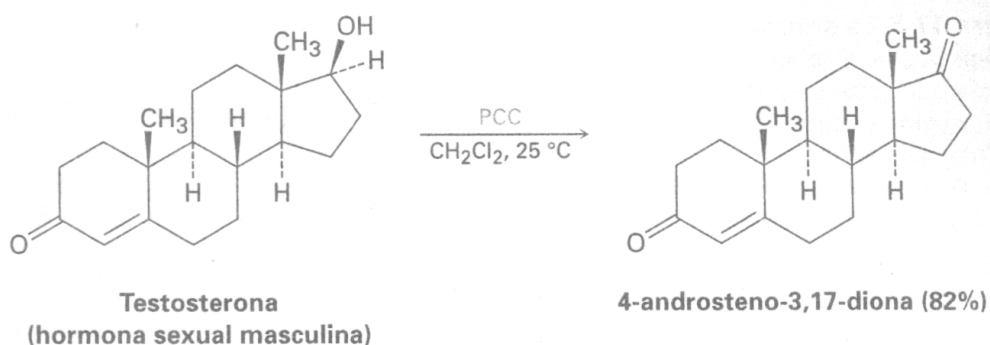
Los alcoholes primarios se oxidan a aldehídos o a ácidos carboxílicos, dependiendo de los reactivos elegidos y de las condiciones utilizadas. Uno de los mejores métodos para la preparación a pequeña escala en el laboratorio de un aldehído a partir de un alcohol primario, en oposición a una gran escala industrial, es utilizar el clorocromato de piridinio (PCC, $\text{C}_5\text{H}_6\text{NCrO}_3\text{Cl}$) en el disolvente diclorometano.



Muchos otros agentes oxidantes, como el trióxido de cromo (CrO_3) en ácido acuoso, oxidan los alcoholes primarios directamente a ácidos carboxílicos. Se involucra un aldehído como un intermediario en esta reacción, pero generalmente no puede aislarse debido a que se oxida con demasiada rapidez.

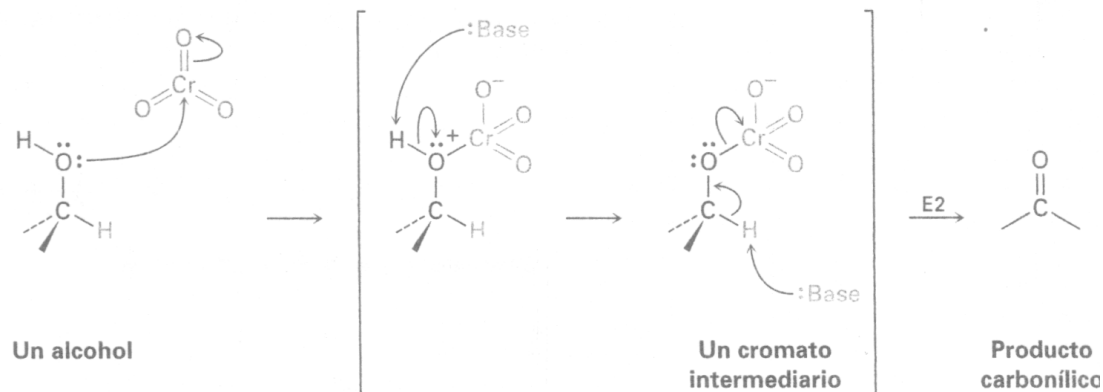


Los alcoholes secundarios se oxidan fácilmente y en un alto rendimiento para dar cetonas. Para oxidaciones a gran escala, podría utilizarse un reactivo económico como el $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en ácido acético acuoso. Sin embargo, para un alcohol más sensible o costoso, se utiliza con frecuencia el clorocromato de piridinio, debido a que la reacción es más suave y ocurre a temperaturas más bajas.



Todas estas oxidaciones ocurren por una ruta que está relacionada estrechamente con la reacción E2 (sección 11.8). El primer paso involucra la reacción entre el alcohol y un reactivo de Cr(VI) para formar un *cromato* intermediario, seguida por la expulsión del cromo como el grupo saliente para

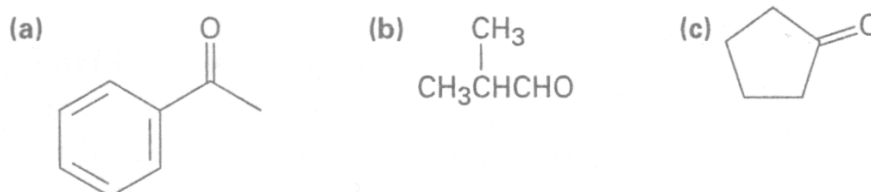
generar el producto carbonílico. Aunque por lo general pensamos en la reacción E2 como un medio para generar un enlace doble *carbono-carbono* por la eliminación de un grupo saliente *haluro*, la reacción también es útil en la generación de un enlace doble *carbono-oxígeno* por la eliminación de un metal reducido como el grupo saliente.



Las oxidaciones biológicas de alcoholes son el opuesto exacto de las reducciones biológicas de carbonilos y son realizadas por las coenzimas NAD^+ y NADP^+ . Una base abstrae el protón del $-\text{OH}$, y el ion alcóxido transfiere un ion hidruro a la coenzima. Un ejemplo es la oxidación del 3-fosfato de glicerol a fosfato de dihidroxiacetona, un paso en el metabolismo biológico de las grasas (Figura 17.8). Nótese que la adición ocurre exclusivamente en la cara *Re* del anillo del NAD^+ , adicionando un hidrógeno con estereoquímica *pro-R*.

Problema 17.14

¿Qué alcoholes darían los productos siguientes por oxidación?



Problema 17.15

¿Qué productos esperarías a partir de la oxidación de los compuestos siguientes con CrO_3 en ácido acuoso? ¿Con clorocromato de piridinio?

- (a) 1-hexanol
 (b) 2-hexanol
 (c) Hexanal