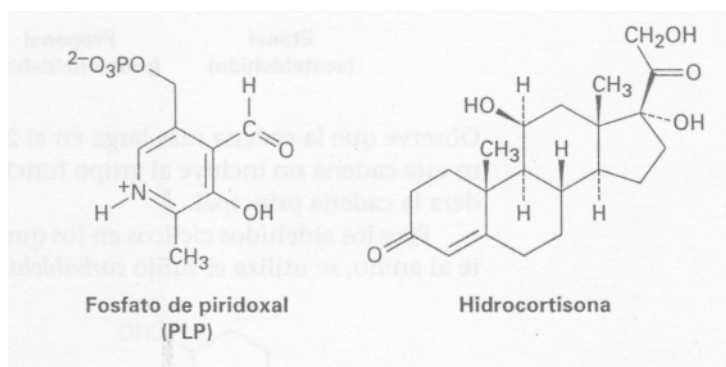
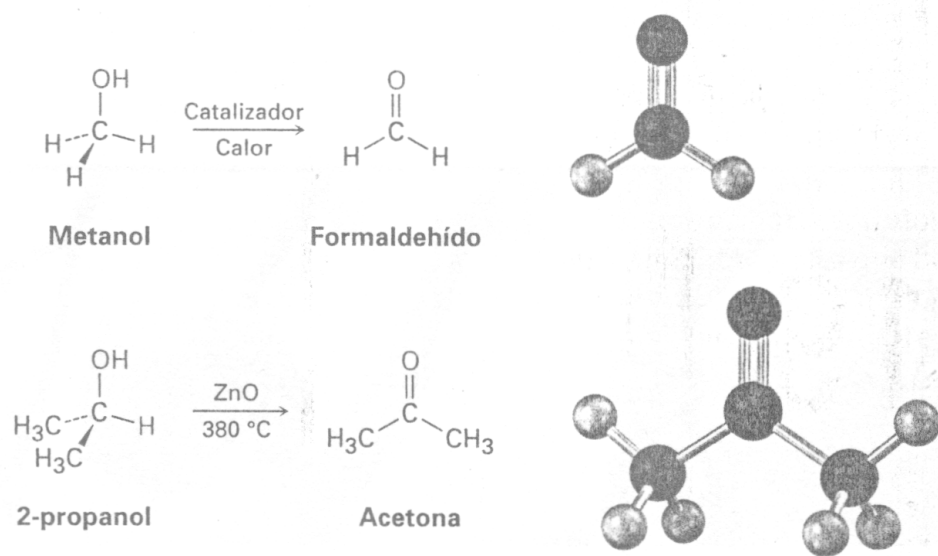


19. Aldehídos y cetonas: reacciones de adición nucleofílica

Los aldehídos ($RCHO$) y las cetonas (R_2CO) son la clase de compuestos que más se encuentran en estado natural. En la naturaleza, muchas de las sustancias que requieren los organismos vivos son los aldehídos o cetonas. Por ejemplo, el aldehído fosfato de piridoxal es una coenzima presente en un gran número de reacciones metabólicas; las cetona hidrocortisona es una hormona esteroidea que segregan las glándulas suprarrenales para regular el metabolismo de las grasas, las proteínas y los carbohidratos.



En la industria química, las cetonas y los aldehídos sencillos se producen en grandes cantidades para utilizarse como disolventes y materias primas para preparar una cantidad de otros compuestos. Por ejemplo, en los Estados Unidos se producen anualmente más de 1.9 millones de toneladas de formaldehído, $H_2C=O$, para fabricar materiales aislantes en las construcciones y para las resinas adhesivas que unen tablas de conglomerado y madera laminada. La acetona, $(CH_3)_2C=O$, se utiliza ampliamente como un disolvente industrial; en Estados Unidos se producen aproximadamente 1.2 millones de toneladas al año. El formaldehído se sintetiza industrialmente por la oxidación catalítica del metanol, y un método para la preparación de la acetona involucra la oxidación del 2-propanol.

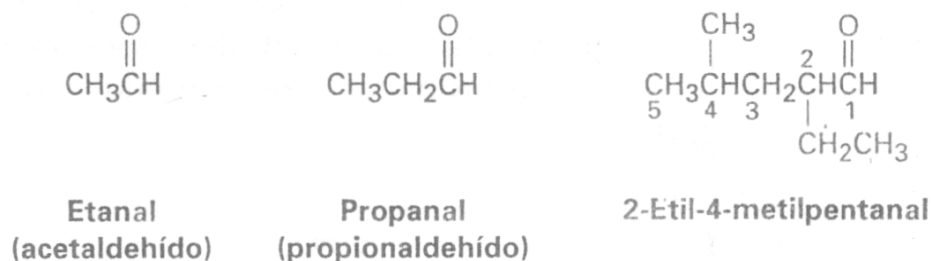


¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Gran parte de la química orgánica es simplemente la química de los compuestos carbonílicos; en particular, los aldehídos y las cetonas son intermediarios en la síntesis de muchos agentes farmacéuticos, en casi todas las rutas biológicas, y en numerosos procesos industriales, por lo que es esencial la comprensión de sus propiedades y reacciones. En este capítulo veremos algunas de sus reacciones más importantes.

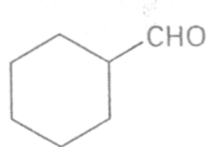
19.1 Nomenclatura de aldehídos y cetonas

Los aldehídos se nombran reemplazando la terminación -o del nombre del alcano correspondiente por -al. La cadena principal debe contener al grupo -CHO, y el carbono del -CHO se numera como carbono 1. Por ejemplo:

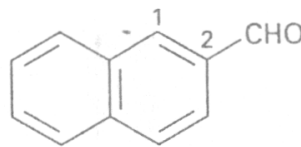


Observe que la cadena más larga en el 2-etil-4-metilpentanal es un hexano, pero esta cadena no incluye al grupo funcional -CHO y, por lo tanto, no se considera la cadena principal.

Para los aldehídos cíclicos en los que el grupo -CHO está unido directamente al anillo, se utiliza el sufijo carbaldehído.



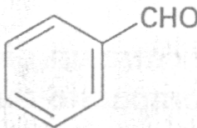
Ciclohexanocarbaldehído



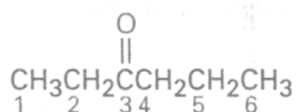
2-naftalenocarbaldehído

Unos cuantos aldehídos sencillos y bien conocidos tienen nombres comunes que son reconocidos por la IUPAC. En la tabla 19.1 se enlistan varios de los que usted podría encontrar.

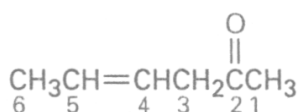
Tabla 19.1 | Nombres comunes de algunos aldehídos sencillos

Fórmula	Nombre común	Nombre sistemático
HCHO	Formaldehído	Metanal
CH_3CHO	Acetaldehído	Etanal
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCHO}$	Acroleína	Propenal
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO}$	Crotonaldehído	2-butenal
	Benzaldehído	Bencenocarbaldehído

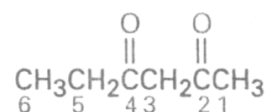
Las cetonas se nombran reemplazando la terminación -o del nombre del alcano correspondiente por -ona . La cadena principal es la más larga que contiene al grupo cetona, y la numeración comienza en el extremo más cercano al carbono del carbonilo. Como con los alcanos (sección 6.3) y con los alcoholes (sección 17.1), el número para especificar la posición se coloca antes del nombre principal en las reglas antiguas, pero antes del sufijo en las recomendaciones más recientes de la IUPAC. Por ejemplo:



3-hexanona
(Nuevo: Hexan-3-ona)

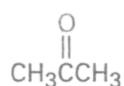


4-hexen-2-ona
(Nuevo: Hex-4-en-2-ona)

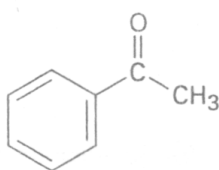


2,4-hexanodiona
(Nuevo: Hexano-2,4-diona)

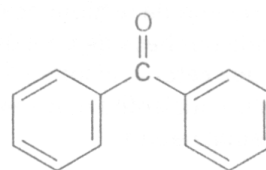
Está permitido por la IUPAC que algunas cuantas cetonas conserven sus nombres comunes.



Acetona

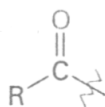


Acetofenona

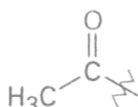


Benzofenona

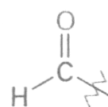
Cuando es necesario referirse al R-C=O como un sustituyente, se utiliza el nombre de grupo acilo y se adiciona a la terminación del nombre *-ilo*. Por lo tanto, el CH₃CO es un grupo acetilo, el CHO es un grupo formilo, y el C₆H₅CO es un grupo benzoilo.



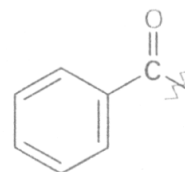
Un grupo acilo



Acetilo



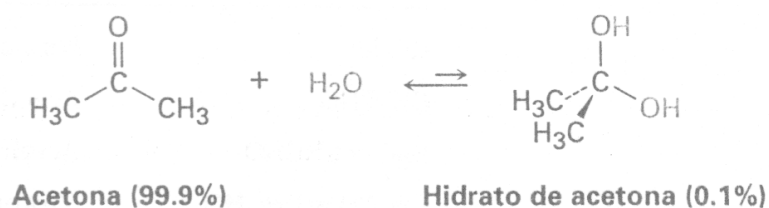
Formilo



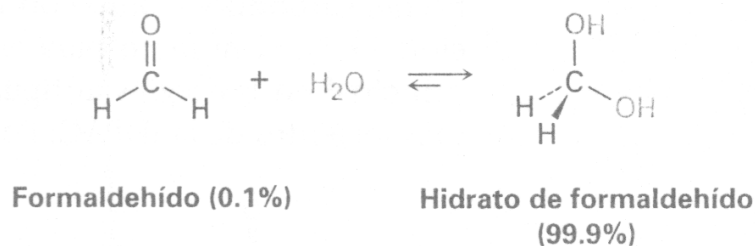
Benzoilo

19.5 Adición nucleofílica de H₂O: hidratación

Los aldehídos y las cetonas reaccionan con agua para producir 1,1-dioles, o dioles geminales (gem). La reacción de hidratación es reversible, y un diol gem puede eliminar agua para regenerar un aldehído o una cetona.



La posición del equilibrio entre un diol gem y un aldehído o una cetona depende de la estructura del compuesto carbonílico. Por lo regular el equilibrio favorece al compuesto carbonílico por razones estéricas, pero el diol gem es favorecido en unos cuantos aldehídos sencillos. Por ejemplo, una disolución acuosa de formaldehído consiste en 99.9% de diol gem y de 0.1% del aldehído, mientras que una disolución acuosa de acetona consiste sólo de alrededor del 0.1% de diol gem y de 99.9% de la cetona.



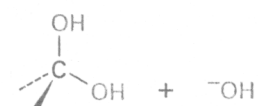
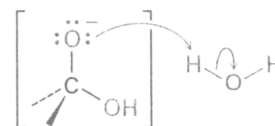
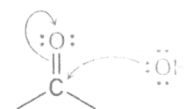
La adición nucleofílica de agua a un aldehído o a una cetona es lenta bajo condiciones neutras pero es catalizada por tanto por una base como por un ácido. La reacción de hidratación catalizada por base ocurre como se muestra en la

Figura 19.4 MECANISMO:

El mecanismo de la hidratación catalizada por base de un aldehído o una cetona. El ion hidróxido es un nucleófilo más reactivo que el agua neutra.

- 1 Se adiciona el ion hidróxido nucleofílico al aldehído o a la cetona y produce un ion alcóxido tetraédrico intermediario.

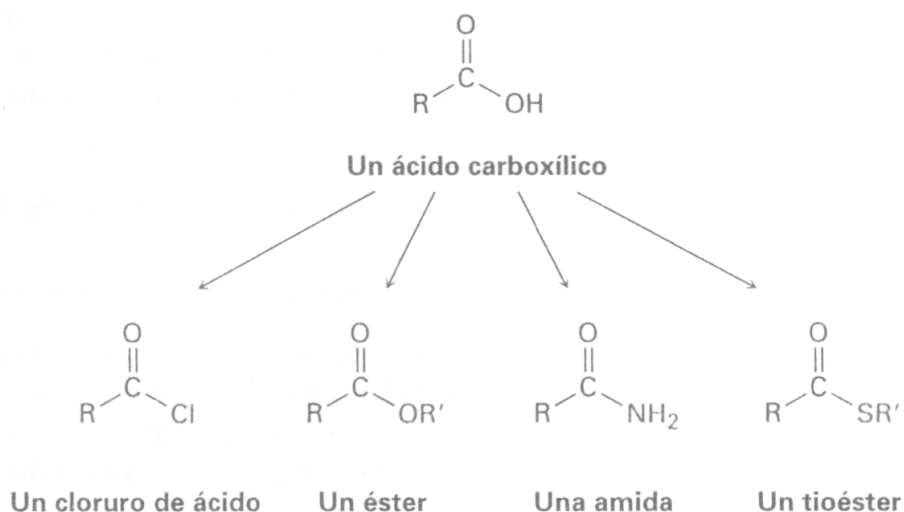
- 2 El ion alcóxido es protonado por el agua para dar el diol gem como producto y para regenerar al catalizador, el ion hidróxido.



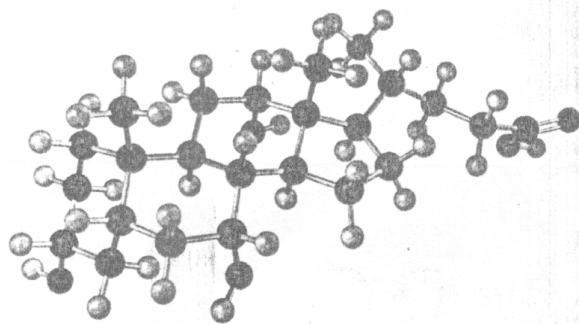
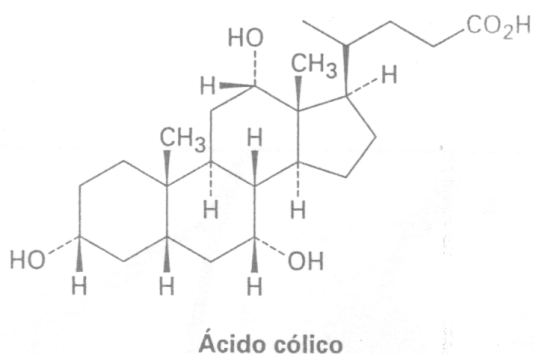
Un hidrato,
un diol gem

20. Ácidos carboxílicos y nitrilos

Los **ácidos carboxílicos**, RCO_2H , ocupan una posición central entre los compuestos carbonílicos. No sólo son valiosos por sí mismos, sino que también sirven como materias prima para la preparación de numerosos derivados de acilo como los cloruros de ácido, los ésteres, las amidas y los tioésteres. Además, los ácidos carboxílicos están presentes en la mayor parte de las rutas biológicas. En este capítulo veremos los ácidos y los nitrilos ($\text{RC}\equiv\text{N}$), que son compuestos muy relacionados, y en el siguiente capítulo los derivados de acilo.



En la naturaleza se encuentran muchos ácidos carboxílicos: el ácido acético, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, es el compuesto orgánico principal del vinagre; el ácido butanoico, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, es el responsable del olor rancio de la mantequilla agria; y el ácido hexanoico (ácido caproico), $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$, es el responsable del aroma inconfundible de las cabras y de los calcetines de gimnasia sucios (el nombre proviene del latín *caper*, que significa "cabra"). Otros ejemplos son el ácido cólico, un componente principal de la bilis humana, y los ácidos alifáticos de cadena larga como el ácido palmítico, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$, un precursor biológico de las grasas y de los aceites vegetales.



En Estados Unidos se producen al año aproximadamente 2.5 millones de toneladas de ácido acético para una gran variedad de propósitos, que incluyen la preparación del polímero acetato de vinilo utilizado en pinturas y en adhesivos. Alrededor del 20% del ácido acético sintetizado industrialmente se obtiene por la oxidación del acetaldehído. La mayor parte del 80% restante se prepara por la reacción del metanol con monóxido de carbono, en presencia de un catalizador de rodio.



¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

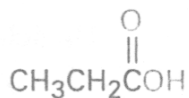
Los ácidos carboxílicos están presentes en muchos procesos industriales y en la mayor parte de las rutas biológicas, y son las materias primas a partir de las cuales se preparan otros derivados acílicos; por lo tanto, la comprensión de sus propiedades y reacciones es fundamental para entender la química orgánica. En este capítulo, veremos los ácidos y los nitrilos ($\text{RC}\equiv\text{N}$), compuestos muy relacionados. En el siguiente capítulo, veremos los derivados de acilo.

20.1 Nomenclatura de ácidos carboxílicos y nitrilos r

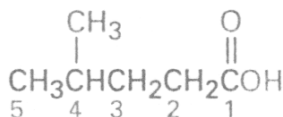
Ácidos carboxílicos, RCO_2H

Los ácidos carboxílicos sencillos derivados a partir de alcanos de cadena abierta se nombran sistemáticamente reemplazando la terminación -o del

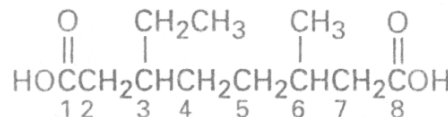
nombre del alcano correspondiente por la terminación *-oico*, y se antepone la palabra ácido; se numera C1 el átomo de carbono del $-\text{CO}_2\text{H}$.



Ácido propanoico

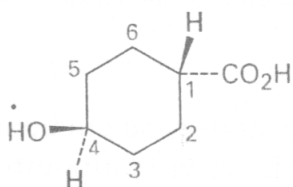
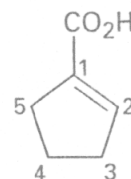


Ácido 4-metilpentanoico



Ácido 3-etil-6-metiloctanoico

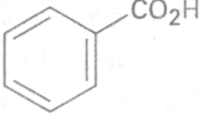
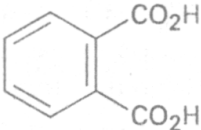
Los compuestos que tienen un grupo $-\text{CO}_2\text{H}$ unido al anillo se nombran utilizando el sufijo *-carboxílico* y se antepone la palabra ácido. En este sistema el carbono del CO_2H está unido al C1 y no se numera; como sustituyente, el grupo CO_2H se le llama grupo carboxilo.

Ácido *trans*-4-hidroxiciclohexanocarboxílico

Ácido 1-ciclopentenocarboxílico

Debido a que muchos ácidos carboxílicos estaban entre los primeros compuestos orgánicos que se aislaron y purificaron, existe un gran número de nombres comunes (tabla 20.1) y, en particular, los bioquímicos hacen uso frecuente de estos nombres. En este libro utilizaremos los nombres sistemáticos, con unas cuantas excepciones, tales como el ácido fórmico (metanoico) y el ácido acético (etanoico), cuyos nombres son aceptados por la IUPAC, y son tan bien conocidos que no tiene sentido referirse a ellos de otra manera. En la tabla 20.1 también están enlistados los nombres comunes utilizados para los grupos acilo derivados a partir de los ácidos correspondientes. A excepción de los primeros compuestos que se encuentran en la parte superior de la tabla 20.1, los grupos acilo se nombran cambiando la terminación *-ico* u *-oico* del ácido por *-óilo*.

Tabla 20.1 | Nombres comunes de algunos ácidos carboxílicos y grupos acilo

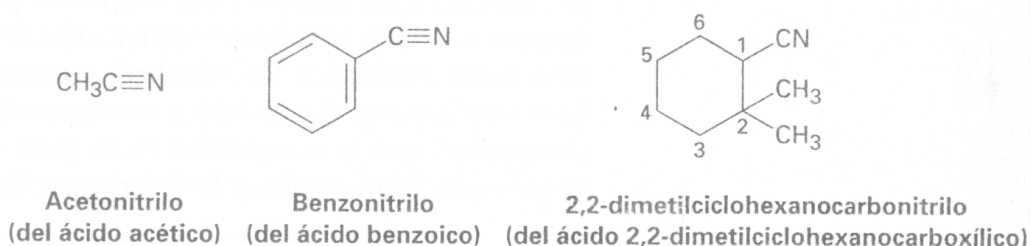
Estructura	Nombre	Grupo acilo
HCO_2H	Fórmico	Formilo
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	Acético	Acetilo
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Propiónico	Propionilo
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Butírico	Butirilo
$\text{HO}_2\text{CCO}_2\text{H}$	Oxálico	Oxaloílo
$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Malónico	Malonilo
$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Succínico	Succinilo
$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Glutárico	Glutarilo
$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Adípico	Adipoílo
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{H}$	Acrílico	Acriloílo
$\text{HO}_2\text{CCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$	Maleico (cis)	Maleoílo
	Fumárico (trans)	Fumaroílo
$\text{HOCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Glicólico	Glicoloílo
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$	Láctico	Lactoílo
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CCO}_2\text{H} \end{array}$	Pirúvico	Piruvoílo
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HOCH}_2\text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$	Glicérico	Gliceroílo
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HO}_2\text{CCHCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Málico	Maloílo
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HO}_2\text{CCCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Oxaloacético	Oxaloacetilo
	Benzoico	Benzoílo
	Ftálico	Ftaloílo

Nitrilos, $\text{RC}\equiv\text{N}$

Los compuestos que contienen el grupo funcional se llaman nitrilos y experimentan alguna química similar a la de los ácidos carboxílicos. Los nitrilos sencillos de cadena abierta se nombran añadiendo *-nitrilo* como un sufijo al nombre del alcano, numerando el carbono del nitrilo como C1.

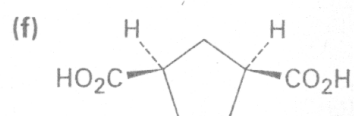
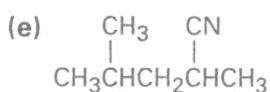
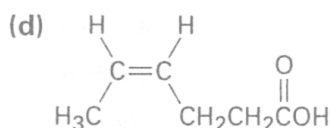
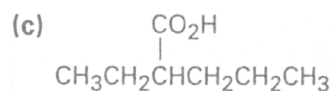
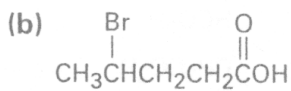
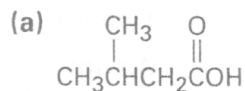


Los nitrilos también pueden nombrarse como derivados de los ácidos carboxílicos reemplazando la terminación *-ico* u *-oico* del *ácido* por *-onitrilo*, o reemplazando la terminación *-carboxílico* del *ácido* por *carbonitrilo*. El átomo de carbono del nitrilo está unido al C1 pero no se numera.



Problema 20.1

Dé los nombres de la IUPAC para los compuestos siguientes:



Problema 20.2

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

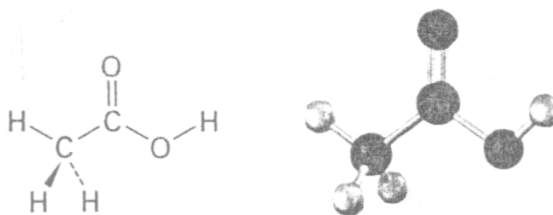
- (a) Ácido 2,3-dimetilhexanoico
- (b) Ácido 4-metilpentanoico
- (c) Ácido trans-1,2-ciclobutanodicarboxílico
- (d) Ácido o-hidroxibenzoico
- (e) Ácido (9Z,12Z)-9,12-octadecadienoico
- (f) 2-pentenitrilo

20.2 Estructura y propiedades de los ácidos carboxílicos

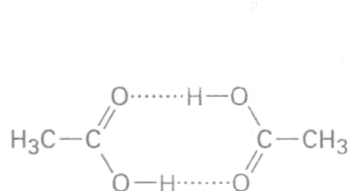
Los ácidos carboxílicos son similares en varios aspectos a las cetonas y a los alcoholes. Al igual que las cetonas, el carbono del grupo carboxilo tiene hibridación sp^2 y, por lo tanto, los grupos ácido carboxílico son planos con ángulos de enlace del C–C=O y del O=C–O de aproximadamente 120° (tabla 20.2).

Al igual que los alcoholes, los ácidos carboxílicos están fuertemente asociados debido al puente de hidrógeno. La mayor parte de los ácidos carboxílicos existen como dímeros cíclicos unidos entre sí por dos puentes de hidrógeno. Este fuerte puente de hidrógeno tiene un efecto notable en los puntos de ebullición, haciendo que los ácidos carboxílicos tengan puntos de ebullición a temperaturas superiores a los de los alcoholes correspondientes. Por ejemplo, el ácido acético tiene un punto de ebullición de 117.9°C , contra 78.3°C del etanol, aun cuando ambos compuestos tienen dos carbonos.

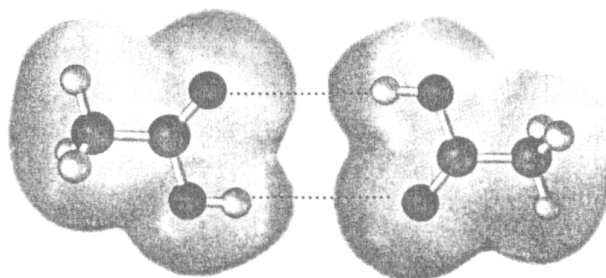
Tabla 20.2 | Parámetros físicos del ácido acético



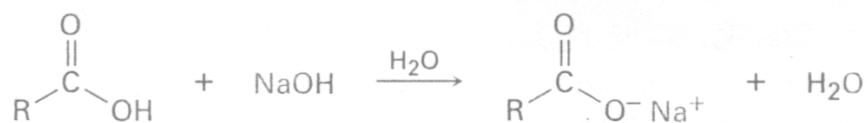
Ángulo de enlace	(grados)	Longitud de enlace	(pm)
C-C=O	119	C-C	152
C-C-OH	119	C=O	125
O=C-OH	122	C-OH	131



Dímero del ácido acético



La propiedad más evidente de los ácidos carboxílicos está implícita en su nombre: los ácidos carboxílicos son *ácidos*, por lo tanto, reaccionan con bases como NaOH y NaHCO₃ para dar sales metálicas de carboxilato, RCO₂⁻ M⁺. Los ácidos carboxílicos con más de seis carbonos sólo son ligeramente solubles en agua, pero las sales de los metales alcalinos de los ácidos carboxílicos con frecuencia tienen una alta solubilidad en agua. De hecho, con frecuencia es posible purificar un ácido por extracción de su sal en una base acuosa, reacidificándolo y extrayendo nuevamente el ácido puro en un disolvente orgánico.



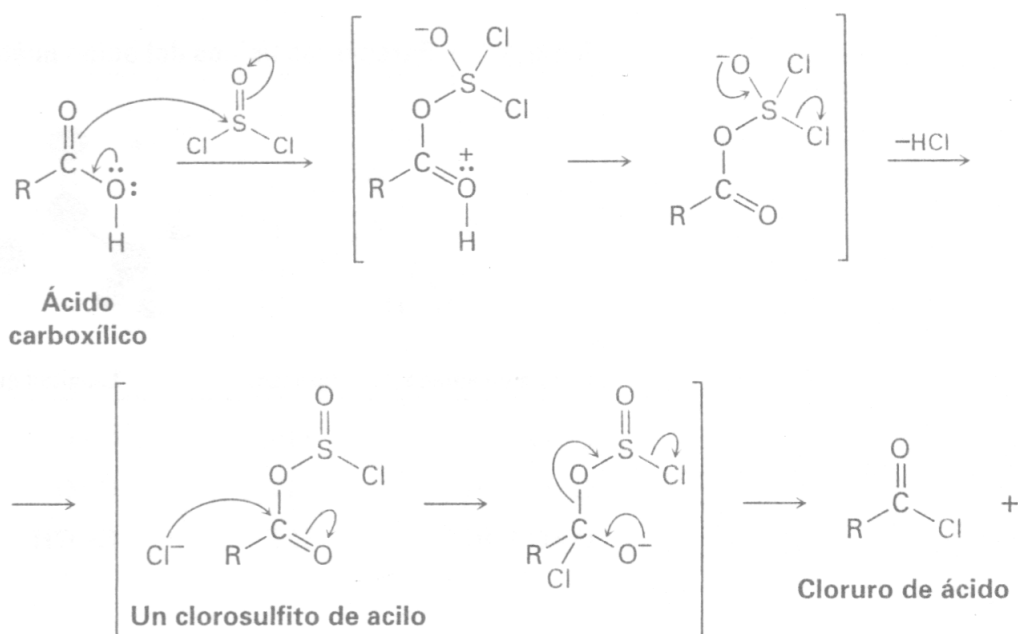
Un ácido carboxílico
(insoluble en agua)

Una sal de ácido carboxílico
(soluble en agua)

Al igual que otros ácidos de Bronsted-Lowry discutidos en la sección 2.7, los ácidos carboxílicos se disocian ligeramente en una disolución acuosa diluida para dar H_3O^+ y los aniones carboxilato correspondientes, RCO_2^- , y el grado de disociación está dado por la constante de acidez, K_a .

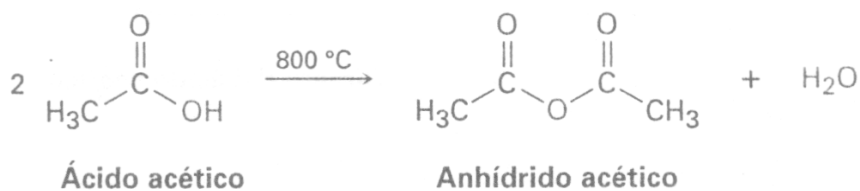


$$K_a = \frac{[\text{RCO}_2^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RCO}_2\text{H}]} \quad \text{y} \quad \text{p}K_a = -\log K_a$$



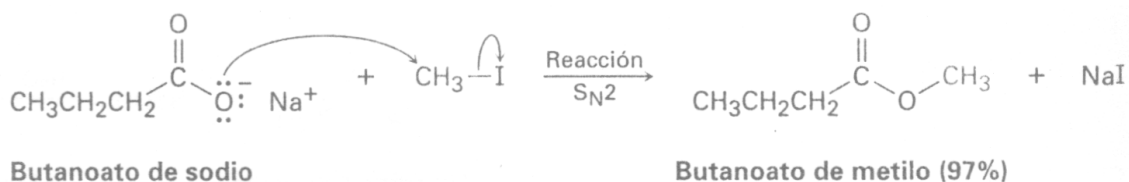
Conversión de los ácidos carboxílicos en anhídridos de ácido

Los anhídridos de ácido se pueden obtener a partir de dos moléculas de ácido carboxílico al utilizar un fuerte calentamiento para eliminar un equivalente de agua. Sin embargo, debido a que se necesitan altas temperaturas, por lo general sólo puede prepararse anhídrido acético a través de esta manera.

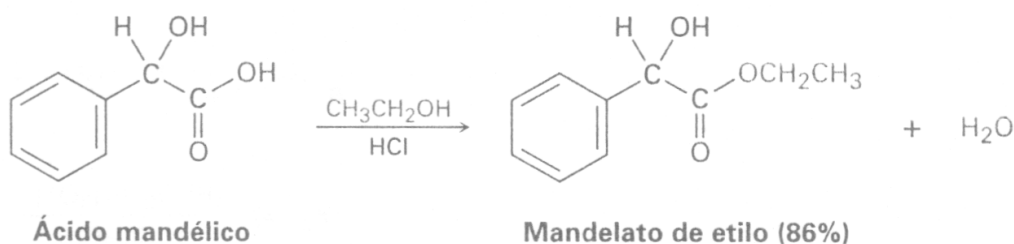


Conversión de los ácidos carboxílicos en ésteres

Quizá la reacción de los ácidos carboxílicos más útil es su conversión en ésteres. Existen muchos métodos para efectuar la transformación, incluyendo la reacción S_N2 que vimos en la sección 11.3 de un anión carboxilato con un haluro de alquilo primario.



Los ésteres también pueden sintetizarse por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por ácido de un ácido carboxílico con un alcohol, un proceso llamado reacción de esterificación de Fischer. Desafortunadamente, la necesidad de utilizar un exceso de alcohol líquido como disolvente limita el método a la síntesis de ésteres de metilo, etilo, propilo y butilo.



Emil Fischer

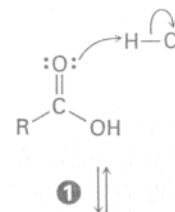
Emil Fischer (1852-1919) quizá fue el mejor químico orgánico que haya existido. Nació en Euskirchen, Alemania, y recibió su doctorado en 1874 por la Universidad de Estrasburgo junto con Adolf von Baeyer. Fue profesor de química en las Universidades de Erlangen, Würzburg, y Berlín, donde realizó las investigaciones de azúcares y purinas por lo que fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1902. Durante la Primera Guerra Mundial, Fischer organizó en Alemania la producción de sustancias químicas para su empleo en la guerra, pero la muerte de sus dos hijos en la contienda le llevó a la depresión y al suicidio.

En la figura 21.4 se muestra el mecanismo de la reacción de esterificación de Fischer. Los ácidos carboxílicos no son lo suficientemente reactivos como para experimentar directamente la adición nucleofílica, pero su reactividad se incrementa en gran medida en presencia de un ácido fuerte como HCl o H₂SO₄. El ácido mineral protona el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, por lo que le da una carga positiva al ácido carboxílico y lo vuelve mucho más reactivo. La posterior pérdida de agua del intermediario tetraédrico genera el producto éster.

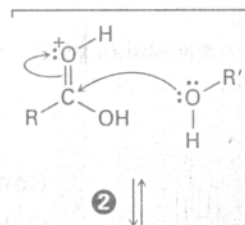
El efecto neto de la esterificación de Fischer es la sustitución de un grupo –OH por –OR'. Todos los pasos son reversibles, y la reacción puede conducirse en cualquier dirección por la elección de las condiciones de reacción. La formación de ésteres es favorecida cuando un exceso de alcohol es usado como disolvente, pero la formación de ácido carboxílico es favorecida cuando está presente un gran exceso de agua.

Figura 21.4 MECANISMO: El mecanismo de la esterificación de Fischer. La reacción es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por ácido de un ácido carboxílico.

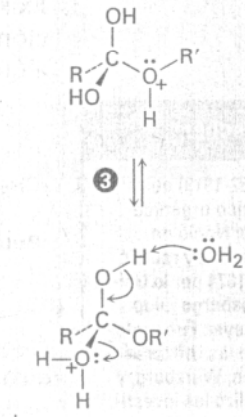
- 1 La protonación del oxígeno del grupo carbonilo activa al ácido carboxílico ...



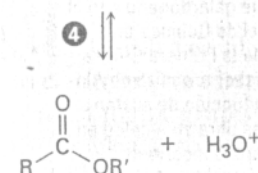
- 2 ... frente a un ataque nucleofílico por el alcohol, produciendo un intermediario tetraédrico.



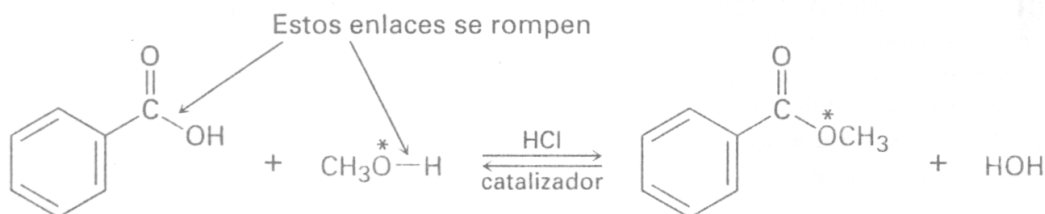
- 3 La transferencia de un protón de un átomo de oxígeno a otro produce un segundo intermediario tetraédrico y convierte al grupo -OH en un buen grupo saliente.



- 4 La pérdida de un protón y la expulsión de H_2O regeneran el catalizador ácido y da un éster como producto.

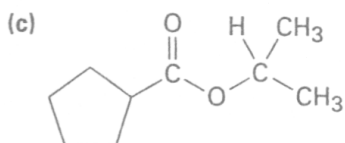
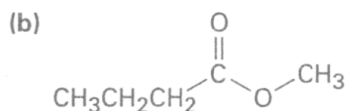
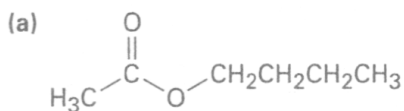


La evidencia que soporta el mecanismo que se muestra en la figura 21.4 proviene de los experimentos de marcado con isótopos. Cuando el metanol marcado con ^{18}O reacciona con ácido benzoico, se encuentra que el benzoato de metilo producido está marcado con ^{18}O pero el agua producida no está marcada. Por lo tanto, el enlace C–OH del ácido carboxílico es el que se rompe durante la reacción en lugar del enlace CO–H y el enlace RO–H del alcohol es el que se rompe en vez del enlace R–OH.



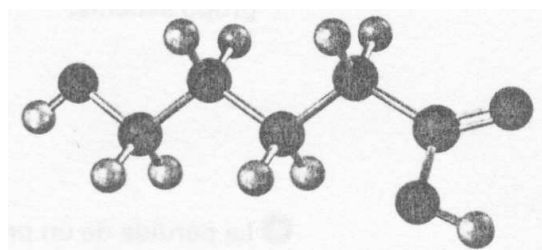
Problema 21.7

¿Cómo podría preparar los siguientes ésteres a partir de los ácidos correspondientes?



Problema 21.8

Si la siguiente molécula se trata con un catalizador ácido, ocurre una reacción de esterificación intramolecular. ¿Cuál es la estructura del producto? (*Intramolecular* significa dentro de la misma molécula.)

**Conversión de los ácidos carboxílicos en amidas**

Las amidas son difíciles de preparar mediante la reacción directa de los ácidos carboxílicos con aminas debido a que éstas son bases que convierten a los grupos carboxilo ácidos en sus aniones carboxilato no reactivos. Así que debe reemplazarse el -OH por un mejor grupo saliente no ácido. En la práctica, las aminas se preparan generalmente tratando al ácido carboxílico con dicitclohexilcarbodiimida (DCC) para activarlo, seguido por la adición de la amina. El ácido se adiciona primero a un enlace C=N de la DCC, y después se efectúa la sustitución nucleofílica en el grupo acilo por la amina, como se muestra en la figura 21.5. Alternativamente, y dependiendo del disolvente de la reacción, el intermediario acilo reactivo también podría reaccionar con un segundo equivalente de ion carboxilato para generar un anhídrido de ácido que reacciona con la amina.