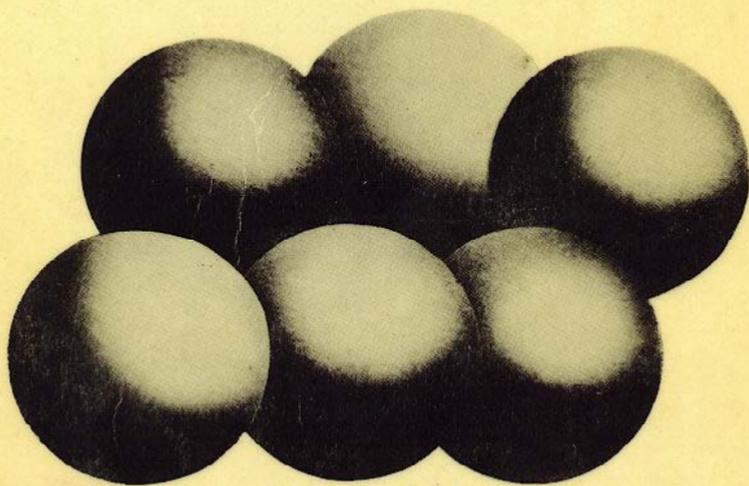


Serie Oxford de Química

Estereoquímica y Mecanismos

David Whittaker



EDITORIAL EL MANUAL MODERNO, S. A.



Serie Oxford de Química

**Estereoquímica
y Mecanismos**

Serie Oxford de Química

Supervisada por P.W. Atkins, J.S.E. Holker y A.K. Holliday

Estereoquímica y Mecanismos

por

DAVID WHITTAKER
Universidad de Liverpool

Traducido por
Dra. Martha Albores de V.

Revisado por
Quím. Gustavo Garduño S.



**EDITORIAL
EL MANUAL MODERNO, S. A.
MEXICO 11, D. F.**

1977

Título original de la obra:
Stereochemistry and Mechanism
©1973
Oxford University Press

Estereoquímica y Mecanismos
©1977
Editorial El Manual Moderno, S.A.
Av. Sonora 206, México 11, D.F.
Miembro de la Cámara Nacional
de la Industria Editorial, Reg. núm. 39

Impreso en México en los talleres de
Litográfica Maico, Paz Montes de Oca No. 48
México 13, D.F.
Tiraje (en miles) 1/77

Serie MT 64

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitidas por otro medio, electrónico, mecánico, fotocopador, registrador, etc., sin permiso por escrito de la editorial.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, without permission in writing from the publisher.

Editorial El Manual Moderno, S.A. 

PREFACIO

Este libro es una introducción a la estereoquímica. Estudia primero las evidencias acerca de la forma de moléculas simples que pueden derivarse por métodos físicos, como la espectroscopía. Se usan después las formas conocidas de esas moléculas para entender las condiciones estereoelectrónicas de las reacciones, y, por último, se usan reacciones con condiciones estereoelectrónicas conocidas para entender la forma y flexibilidad de otras moléculas. Los aspectos estereoquímico y mecanístico del tema pueden, por tanto, desarrollarse simultáneamente, que es la forma en que originalmente surgieron.

Este libro está diseñado para estudiantes de Química. Se espera que el lector tenga conocimientos previos de mecanismos de reacción, pero no de estereoquímica.

Se intentó que los problemas de cada capítulo fueran adecuados al nivel del capítulo, al principio variando de ejercicios simples hasta preguntas de nivel "Grado de Honor" al final. Las preguntas más difíciles se basan en investigaciones publicadas y en esos casos se da la referencia para que el lector pueda corroborar sus respuestas.

El autor agradece al editor de la serie, Dr. J.S.E. Holker, sus consejos y la ayuda que le fue proporcionada en todas las etapas de preparación de este libro.

David Whittaker

PROLOGO

Los orígenes de los estudios sobre Estereoquímica son tan antiguos como la Química Orgánica misma. En 1874 J.H. van't Hoff pudo deducir una distribución tetraédrica de las valencias del átomo de carbono saturado, basándose en los trabajos clásicos de Pasteur. La Estereoquímica surgió inicialmente como resultado del estudio de productos naturales, la mayoría de los cuales contienen centros asimétricos. Pero después de la 2a. Guerra Mundial, el desarrollo del tema fue muy rápido, por la determinación de las configuraciones relativas y absolutas de algunos productos naturales muy importantes, y por la evolución de métodos físicos modernos.

En 1950 hubo un cambio fundamental en el pensamiento estereoquímico, como resultado de la formulación de principios conformacionales, debida a D.H.R. Barton. Estos principios condujeron a la racionalización de reacciones químicas en términos de la relación espacial entre los centros reaccionantes en el estado de transición y ahora son el centro del entendimiento de los mecanismos de reacción. Las consideraciones estereoquímicas son vitales en el desarrollo de la Biología Molecular y de la Bioquímica modernas debidas al entendimiento de los factores estereoquímicos involucrados en las reacciones mediante enzimas de los organismos vivos.

La presente imagen de la Estereoquímica es la correspondiente a un desarrollo muy lógico. El libro ilustra el entendimiento de los mecanismos de reacción y es una introducción útil al tema para estudiantes de química Orgánica y Bioquímica.

Los estudiantes que deseen profundizar en el estudio de los mecanismos de reacción, deben leer: "Introducción al estudio de los mecanismos de las reacciones orgánicas" de R.A. Jackson, y los interesados en Bioquímica deben considerar el libro "Los mecanismos de reacción en Bioquímica", ambos libros de la Serie Oxford de Química.

J.S.E. Holker

CONTENIDO

Capítulo 1. Quiralidad	1
Representación de estructuras tridimensionales, 1	
Isomería óptica, 2	
Elementos de simetría, 3	
Proyecciones de Fischer, 6	
Importancia de la configuración absoluta, 8	
Racematos, 10	
Detección de la quiralidad, 11	
Moléculas que contienen más de un carbono asimétrico, 13	
Asimetría de átomos diferentes del de carbono, 16	
Problemas, 17	
Capítulo 2. Reacciones de las moléculas quirales.	19
Substitución en un átomo de carbono asimétrico, 19	
Reacciones de carbaniones, 28	
Reacciones por radicales libres, 30	
Reacciones de moléculas que contienen más de un centro asimétrico, 31	
Síntesis asimétrica, 32	
Problemas, 34	
Capítulo 3. Conformaciones de sistemas acíclicos	36
Rotación restringida en sistemas saturados, 40	
Conformaciones del etano, 41	
Conformaciones del butano, 44	
Origen de la energía conformacional, 46	
Evidencia espectroscópica de las conformaciones preferentes, 47	
Conformación y reacciones químicas, 51	
Isomería óptica resultante de la rotación restringida, 56	
Problemas, 58	

Capítulo 4. Conformación de sistemas cíclicos	60
Ciclohexano, 60	
Ciclohexanos monosustituidos, 65	
Ciclohexanos disustituidos, 66	
Anillos fusionados, 70	
Problemas, 72	
Capítulo 5. Estereoquímica en las reacciones de adición	73
Adición electrofílica, 73	
Adición molecular, 82	
Problemas, 84	
Capítulo 6. Estereoquímica de las reacciones de eliminación . . .	86
Dirección de la eliminación, 89	
Eliminaciones <i>anti</i> y <i>sin</i> , 91	
Eliminaciones pirolíticas, 96	
Problemas, 97	
Capítulo 7. Efectos estereoquímicos de la sustitución nucleofílica	100
Sustitución bimolecular, 100	
Sustitución unimolecular, 102	
Participación de grupos vecinos, 102	
Estudios espectroscópicos de los iones carbono, 110	
Analogías bioquímicas de la participación de grupos vecinos, 111	
Problemas, 113	
Espectro infrarrojo del 1,2-dibromoetano	115
Variación de la diferencia de energía libre normal	116
Bibliografía	117
Índice	121

1...

QUIRALIDAD

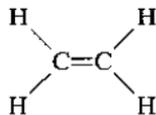
REPRESENTACION DE ESTRUCTURAS TRIDIMENSIONALES

Todas las moléculas tienen estructuras tridimensionales pero, por conveniencia, es común representarlas en dos dimensiones. Esta representación proporciona una imagen bastante apropiada de moléculas como el benceno (1) y el etileno (2) en las cuales todos los enlaces de los átomos de carbono con hibridación sp^2 están en un plano, o en el acetileno (3) en el que los átomos de carbono tienen hibridación sp .

átomos de carbono con hibridación sp^2 , moléculas planas



1



2

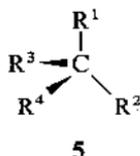
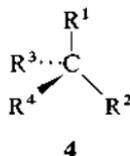
átomos de carbono con hibridación sp , molécula lineal



3

Cuando intervienen átomos de carbono con hibridación sp^3 cuyas valencias, en el caso de moléculas simétricas, están dirigidas hacia los vértices de un tetraedro y forman ángulos de $109^\circ 28'$ entre sí, la representación bidimensional es inadecuada. Para obtener una noción exacta de la estereoquímica de estas moléculas es necesario utilizar modelos tridimensionales. La **estereoquímica**, el estudio de las formas moleculares y el modo en que las reacciones químicas las afectan, sólo puede apreciarse completamente utilizando modelos moleculares.

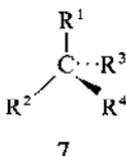
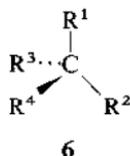
Desafortunadamente, el medio de comunicación con que se cuenta es una página bidimensional de un libro. Si se quiere aprovechar este medio, es necesario introducir una representación convencional arbitraria de la tercera dimensión; ver (4) y (5): comúnmente se utiliza la convención que se muestra en (4): R^1 ,



R^2 y el átomo de carbono central C están en el plano del papel; R^3 está detrás de dicho plano y R^4 al frente de él. La representación (5) se utiliza únicamente cuando es necesario ilustrar un enlace parcial mediante una línea punteada; en estas circunstancias, el enlace de un grupo que está por debajo del plano del papel (en este caso R^3) se representa por una cuña invertida.

ISOMERIA OPTICA

Si los cuatro grupos que están enlazados a un átomo de carbono con hibridación sp^3 son diferentes, se dice que es un átomo de carbono **asimétricamente sustituido**; o simplemente se llama **átomo de carbono asimétrico**. Existen dos maneras de distribuir los cuatro grupos alrededor del átomo de carbono; estas distribuciones, como se muestra en (6) y (7) son imágenes especulares. Como las distribuciones no son superponibles,



deben representar un par de isómeros. Este tipo de isomería se conoce como **enantiomería** o **isomería óptica**, pues la forma en que los

isómeros se identifican más fácilmente es que uno de ellos desvía el plano de la luz polarizada en un plano hacia la izquierda y el otro hacia la derecha. En la mayoría de los casos, los isómeros ópticos no pueden diferenciarse por otras propiedades; tienen puntos de fusión, puntos de ebullición y solubilidades idénticas sin embargo, algunos pares de isómeros ópticos tienen olores diferentes; por ejemplo, el (-) mentol tiene el olor fresco de la menta, en tanto que el (+) mentol huele a mosto; la (+) carvona huele a alcarabea, en cambio el isómero (-) tiene olor a yerbabuena; el (+) limoneno tiene olor a naranjas y el (-) limoneno a limones.

ELEMENTOS DE SIMETRÍA

El fenómeno de rotación del plano de la luz polarizada se conoce como actividad óptica. Una molécula que presenta actividad óptica o que puede "resolverse" en antípodas ópticos, se conoce como molécula **quiral**; una que no presenta actividad óptica será una molécula **aquiral**.

En general, aunque no siempre, una molécula quiral contiene por lo menos un átomo de carbono asimétrico; la actividad óptica también se debe a la falta de simetría **molecular**. Algunas moléculas que no tienen un átomo de carbono asimétrico, como algunos bifenilos, pueden ser ópticamente activas. Estas se estudiarán en el capítulo 3.

Existen dos definiciones de quiralidad: una molécula es quiral si no puede superponerse con su imagen especular o también si la molécula no tiene un eje alterno de simetría. Estas definiciones son esencialmente idénticas. La primera representa una imagen gráfica, la segunda una forma más matemática.

La primera definición puede verificarse de inmediato con un juego de modelos moleculares y un espejo, pero la segunda debe implementarse con una definición de "eje alterno de simetría": se dice que una molécula tiene un **eje alterno de simetría** de orden n , si contiene un eje tal que la reflexión de la molécula en un plano perpendicular al eje, seguida de una rotación de $360^\circ/n$ sobre el eje, conduce a una distribución de los átomos en el espacio idéntica a la original. Esta definición, aparentemente complicada, se ilustra con el *trans* 1, 3,-diclo-

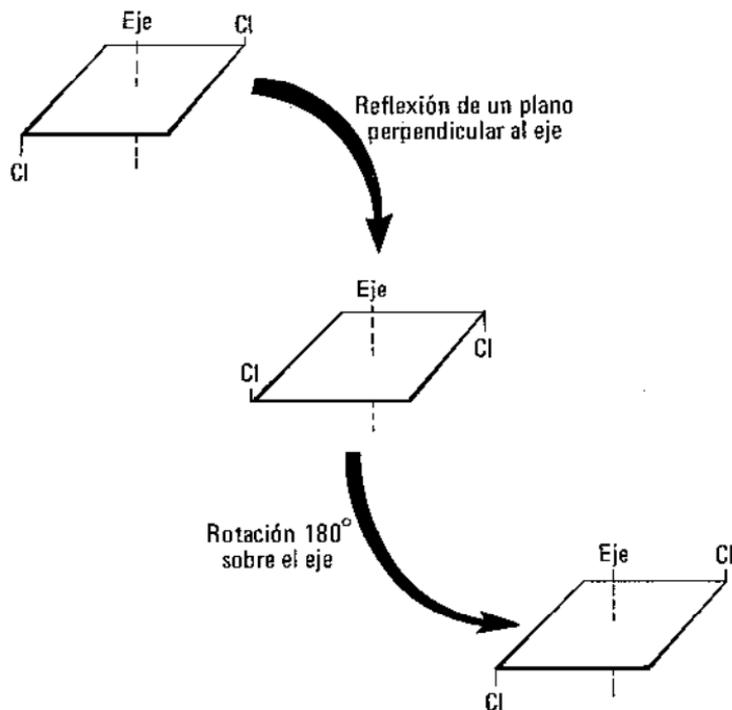
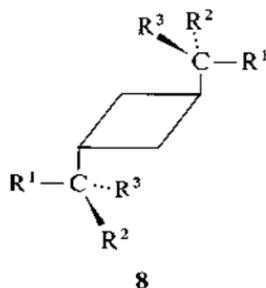


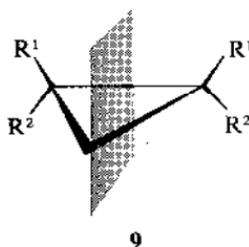
Fig. 1-1. Demostración de la existencia, de un eje binario alterno de simetría del *trans*-1,3-diclorobutano.

rociclobutano, que tiene un eje alterno de simetría de orden 2 (fig. 1-1).

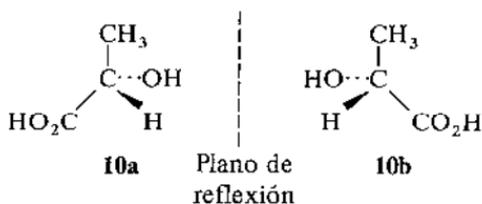
Este ejemplo simplifica la comprensión de la definición de un eje alterno de simetría, pues no es posible la rotación libre sobre ningún enlace carbono-carbono. Sin embargo, el ejemplo (8), puede cambiar su simetría por rotación sobre un enlace carbono-carbono. En este tipo de molécula se supone que la rotación se efectúa libremente, de suerte que la molécula tiene un eje binario de simetría y es aquiral, a pesar de que posee dos átomos de carbono asimétricos.



Se habrá advertido que la molécula precedente tiene un **centro de simetría**, en este caso, el centro del anillo. Un centro de simetría siempre es un eje binario de simetría. Un **plano de simetría** siempre es equivalente a un eje alterno de simetría. El ejemplo (9) muestra una molécula con un plano de simetría.

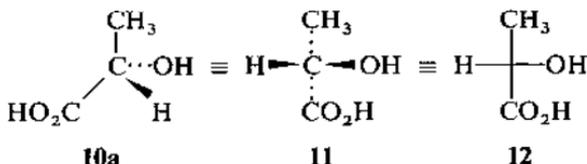


Una molécula quiral, como el ácido láctico (10), no puede superponerse con su imagen especular por rotación sobre cualquiera de sus ejes.



PROYECCIONES DE FISCHER

Las representaciones con líneas punteadas y cuñas proporcionan un método excelente para simbolizar moléculas simples con un solo carbono asimétrico. Puede aplicarse fácilmente a moléculas con dos átomos de carbono asimétricos, pero se complica demasiado si se aplica a moléculas con muchos centros asimétricos, como los azúcares. Por esta razón, la proyección de Fischer de la fórmula tridimensional comúnmente se utiliza para representar la estereoquímica de moléculas que tienen varios átomos de carbono asimétricos. Según esta convención, la fórmula tridimensional (10a) primero se hace girar de manera que dos grupos estén por encima del plano del papel y dos por debajo (11). En seguida, la molécula se representa por dos líneas que se intersecten perpendicularmente, el átomo de carbono central aunque no se ilustre, es el punto de intersección de las dos líneas. Así, los sustituyentes que se encuentran por encima del plano del papel están unidos a la línea horizontal y los que están por debajo del plano del papel a la línea vertical. Convencionalmente, la proyección se construye de modo que la cadena de átomos de carbono más larga de la molécula sea vertical. Por lo tanto, la proyección de Fischer del ácido láctico puede representarse como en la fórmula 12.



El intercambio de dos grupos cualesquiera de esta proyección, conduce a la imagen especular de la original. El intercambio de un segundo par de grupos conduce a la molécula original, aunque el orden de los grupos sea diferente al de la proyección original. Esto puede ilustrarse efectuando dos rotaciones de los grupos de la proyección del gliceraldehído, ver fig. 1-2. En este caso, (13) y (15) representan el mismo isómero óptico y (14), su imagen especular.

Con esto, se tiene una manera conveniente de representar la distribución de los grupos substituyentes alrededor del átomo de carbono

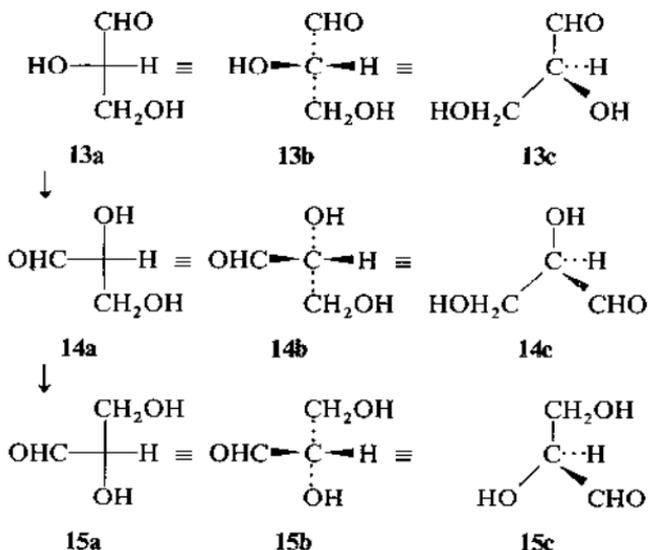
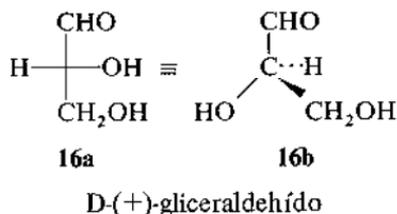


Fig. 1--2. Demostración del efecto de intercambiar dos grupos cualesquiera de un átomo de carbono asimétrico en una proyección de Fischer.

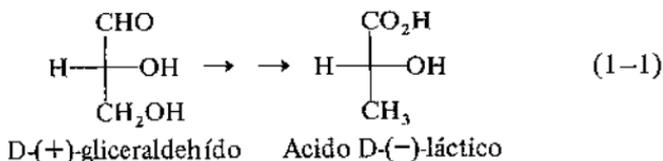
central. Uno de estos isómeros hará girar el plano de la luz polarizada en un plano en el sentido de las manecillas del reloj o dirección positiva, en tanto que el otro lo hará en sentido contrario o dirección negativa.

Sin embargo, permanece sin resolver el problema de decidir cuál es la estructura real del isómero que hace girar a la luz en sentido de las manecillas del reloj y cuál la del isómero que lo hace en sentido contrario. Las reacciones químicas no ayudan pues ambos isómeros reaccionan de manera idéntica. El problema puede resolverse mediante técnicas cristalográficas de rayos X. Por este medio, se demostró que el (+) gliceraldehído tiene la configuración absoluta 16a, la cual se representa convencionalmente como (16b). Al (+)-gliceraldehído se le asignó la configuración D en tanto que al (-)-gliceraldehído, la configuración L.

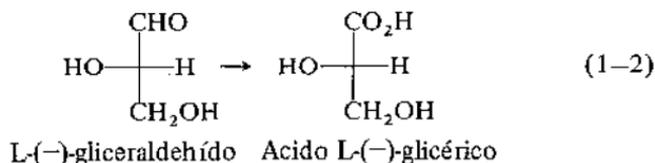


IMPORTANCIA DE LA CONFIGURACION ABSOLUTA

No es práctico aplicar técnicas de rayos X al estudio de cada molécula ópticamente activa. Por tanto, la mayoría de las configuraciones se refieren a la del gliceraldehído mediante correlaciones químicas. La correlación de configuraciones por reacción química depende del hecho de que si un compuesto como el gliceraldehído experimenta una secuencia de reacciones, en la que ninguno de los cuatro enlaces del carbono asimétrico se rompe, el producto tendrá la misma configuración que el gliceraldehído de partida, ver la ecuación 1-1



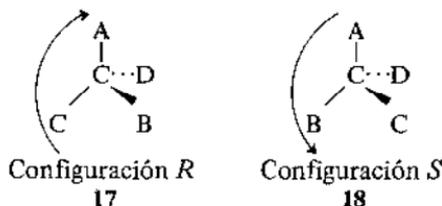
Al efectuar estas reacciones, cambia el signo de rotación de la molécula, aun cuando no haya sido afectada la configuración del carbono asimétrico. Esto es un hecho bastante común;



existe una correlación simple entre la configuración y la actividad óptica. En ciertos casos, por ejemplo, en la oxidación del (-)-gliceraldehído

a (-)ácido glicérico (ecuación 1-2), el signo de rotación puede conservarse.

Aunque es posible representar la configuración absoluta de muchos compuestos utilizando las proyecciones de Fischer, es oportuno tener una convención que no requiera de fórmulas complicadas. El medio que generalmente se adopta, es el sistema R, S. En este sistema, los cuatro substituyentes del carbono asimétrico, A, B, C y D, se colocan en secuencia prioritaria, según las reglas que se mencionan en seguida. El substituyente de menor prioridad, D, se sitúa por debajo del plano del papel; si la secuencia de prioridad decreciente A, B, C sigue el sentido de las manecillas del reloj, el isómero tiene la configuración R (17), si sigue



el orden contrario, el isómero tiene la configuración S. Una molécula R puede tener una configuración D o L. Las reglas de prioridad son:

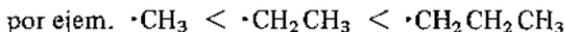
1. Si los cuatro substituyentes son átomos, el de mayor número atómico tiene la mayor prioridad.



2. Si es un grupo el que está enlazado al carbono asimétrico, el número atómico del átomo unido directamente al carbono asimétrico es el que cuenta para determinar la prioridad.



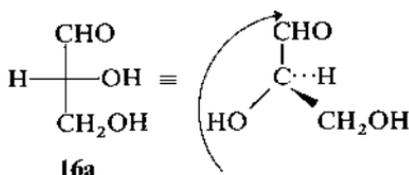
3. Si dos de los átomos unidos al carbono asimétrico son idénticos, se aplican las reglas del número atómico al segundo átomo o a los que siguen de la cadena.



4. En la siguiente secuencia, donde el grupo $-C=O$ está enlazado al carbono asimétrico, el grupo más oxidado tiene la mayor prioridad.



Estas reglas pueden ilustrarse aplicándolas al D-(+)-gliceraldehído. Las reglas de secuencia señalan en primer término el grupo $\cdot\text{OH}$, en segundo, el $\cdot\text{CHO}$ en tercero, el $\cdot\text{CH}_2\text{OH}$, y finalmente al hidrógeno. Situando al hidrógeno por debajo del plano del papel se tiene:



El orden prioritario decreciente sigue el sentido de las manecillas del reloj, por tanto el D-(+)-gliceraldehído tiene la configuración *R*.

RACEMATOS

Si se toman cantidades iguales de dos isómeros ópticamente activos y mezclan, se obtiene una forma ópticamente inactiva, conocida como **racemato**: en reacciones químicas con reactivos aquirales, el racemato, la forma más estable del material, es idéntico a las formas D o L, pues al mezclarlas se pasa de un sistema ordenado a uno menos ordenado, un proceso que tiene una entropía de mezcla positiva (la entropía es un concepto difícil de imaginar y, por esta razón, difícil de entender). Una aproximación muy burda, pero útil, es considerarla como el grado de "mayor desorden". El sistema más desordenado, es el más estable, pues debe suministrarse trabajo y, por tanto, energía para ordenarlo.

Debe entenderse que la **racemización** es un proceso que involucra un gran número de moléculas y no sólo una. Una molécula aislada permanece asimétrica y sus propiedades químicas no cambian. Los racematos únicamente difieren de sus isómeros ópticos en la capacidad para desviar el plano de la luz polarizada y, en ciertos casos, en sus puntos de fusión. Esto puede ser sorprendente si no se considera que

el empaquetamiento de un cristal es sensible aún a cambios insignificantes de la geometría molecular. Las formas D y L puras tienen el mismo punto de fusión. Por ejemplo, el ácido láctico en sus formas D y L funde a 53°C , en tanto que el racemato tiene un punto de fusión de 17°C .

DETECCION DE LA QUIRALIDAD

Debido a que las formas D y L de una molécula son imágenes especulares, todas las distancias interatómicas, así como las energías de ambas, son idénticas. Consecuentemente, reaccionan a las mismas velocidades, forman los mismos productos con los mismos reactivos quirales y sus propiedades físicas, como puntos de fusión y puntos de ebullición, son idénticas.

En la práctica, el método más común para estudiar un sistema quiral es investigar su interacción con la luz polarizada en un plano. Podría parecer inconcebible que la luz polarizada en un plano pudiera interactuar como una molécula quiral; como ha dicho Hoker "una molécula quiral puede detectarse únicamente por su interacción con un medio quiral", y la luz polarizada en un plano no parece serlo. Sin embargo, el término "luz polarizada en un plano" es incorrecto, pues la luz exhibe polarización en un plano únicamente a causa de dos polarizaciones circulares iguales y opuestas. Estas polarizaciones pueden considerarse como espirales "derechas" e "izquierdas"; cuando el movimiento representado por estas espirales está en fase, su resultante es una onda en un plano, ver la fig. 1-3. La luz está compuesta por ondas electromagnéticas. Cuando se mueve a través de cualquier medio, su velocidad disminuye. La fuerza que la hace disminuir se debe a su interacción con el campo electromagnético de las moléculas; esta interacción es exactamente igual que la que se produce en un motor eléctrico, en el cual un alambre que conduce una corriente en un campo magnético experimenta diferentes fuerzas. Si las ondas circularmente polarizadas viajan a través de un medio quiral, las ondas, por ser quirales, interactúan con el medio con diferente intensidad y una se hace más lenta que la otra. Consecuentemente, las ondas salen de fase y su resultante es una onda en un plano que forma un determinado ángulo con el de la onda original. Es decir, el plano de polarización de la luz se ha desviado.

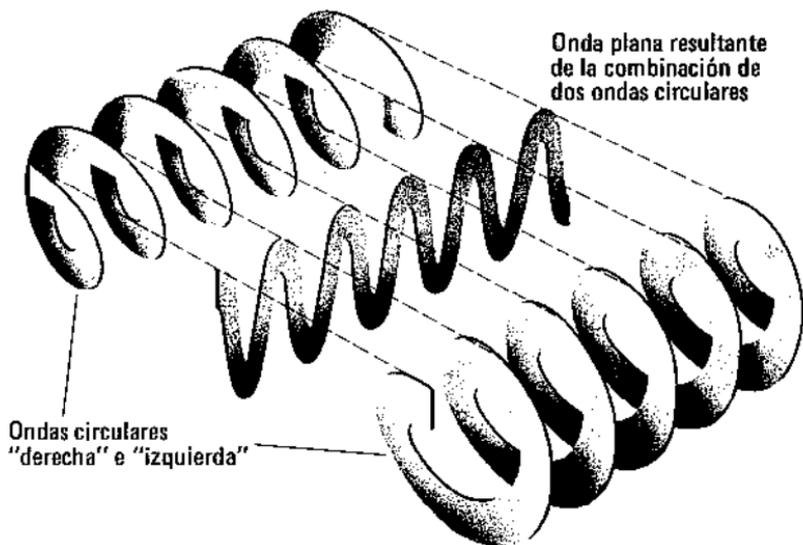


Fig. 1-3. Combinación de dos ondas luminosas polarizadas circularmente opuestas que generan una onda polarizada en un plano.

La medición de la rotación óptica es de considerable utilidad para estudiar los cambios de configuración que ocurren, por ejemplo, en el curso de una reacción, pero proporciona muy poca información acerca de la molécula en sí. Se puede tener más información estructural mediante la variación de la rotación óptica con respecto a la longitud de onda de la luz incidente. Los detalles sobre estas técnicas, que se conocen como dispersión óptica y dicroísmo circular, deben consultarse obras especializadas (Crabbé, 1965).

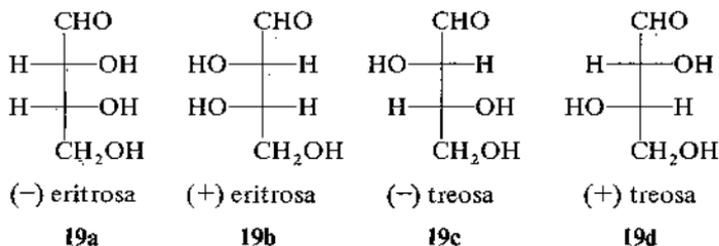
Al iniciar el capítulo, se mencionó que la configuración absoluta del D-gliceraldehído se determinó mediante rayos X. No existe evidencia de la polarización de los rayos X de aquí que parezca contradictorio que la quiralidad pueda detectarse únicamente en un medio quiral. Para resolver el problema, se utilizó una técnica muy ingeniosa que involucró a un derivado del gliceraldehído capaz de formar una sal con un metal pesado. El compuesto elegido fue el tartrato de potasio y rubidio. El átomo metálico pesado modificó el haz de rayos X y una vez identifi-

cada la parte de la molécula afectada por el rayo modificado, fue posible deducir la posición de cada una de las partes de la molécula, con respecto al átomo de rubidio. Eliel (1962) describe con detalle este ingenioso método para resolver el problema.

MOLECULAS QUE CONTIENEN MAS DE UN CARBONO ASIMETRICO

Por simplicidad, hasta ahora se han estudiado moléculas que contienen un sólo átomo de carbono asimétrico. Sin embargo, muchos productos naturales tienen estructuras complejas y contienen varios átomos de carbono asimétricos.

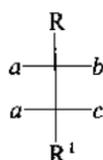
Como por cada átomo asimétrico existen dos posibles distribuciones de los sustituyentes en el espacio, si una molécula contiene n átomos de carbono asimétricos el número máximo de distribuciones será 2^n . (Algunos isómeros no existen debido a restricciones de simetría o de geometría molecular). En el caso de una molécula con dos centros asimétricos, pueden haber cuatro distribuciones; el ejemplo clásico son los azúcares de cuatro átomos de carbono, las tetrosas, que tienen dos átomos de carbono asimétricos, las cuales se representan como proyecciones de Fischer en el diagrama 19. Al examinar estas estructuras se advierte que 19a y 19b



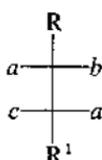
son imágenes especulares y, por tanto, isómeros ópticos de una sola substancia, al igual que 19c y 19d. Sin embargo, al comparar las treosas con cualquiera de las eritrosas se advierte que, aunque son estereoisómeros, no son imágenes especulares. Estos estereoisómeros, que no son imágenes especulares uno de otro, se llaman **diastereoisómeros**.

A diferencia de los enantiómeros, los diastereoisómeros difieren uno de otro en sus propiedades físicas y químicas.

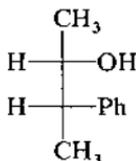
La treosa y la eritrosa son ejemplos particularmente importantes, de este tipo de isomería, pues sirven de base para la nomenclatura de pares de diastereoisómeros que tienen un grupo similar por cada átomo de carbono asimétrico. Un compuesto *eritro* se define como aquel en el que los grupos semejantes están del mismo lado en la proyección de Fischer (20) y un compuesto *treo* es aquel en el que los grupos semejantes están en lados opuestos en la proyección, 21. Un ejemplo ilus-

*eritro*

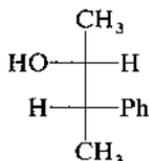
20

*treo*

21

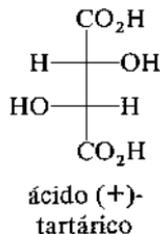
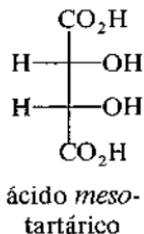
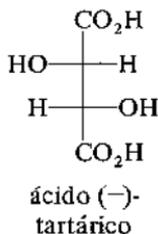
*eritro* 3-fenil-
2-butanol

22a

*treo* 3-fenil-
2-butanol

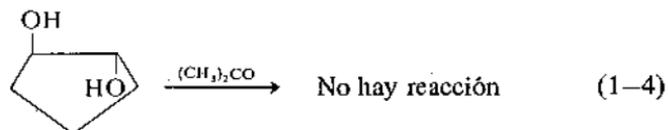
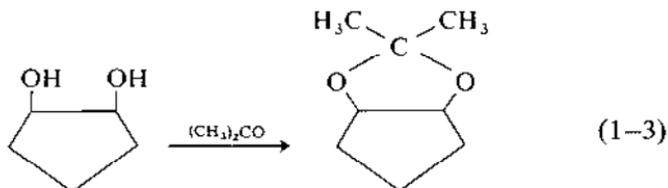
22b

trativo es el de los 3-fenil-2-butanoles (22). Cuando los substituyentes de los dos átomos de carbono asimétricos de una molécula son idénticos, se tiene una situación especial. Si los dos carbonos asimétricos tienen configuraciones opuestas, la molécula es aquiral. Un ejemplo son los ácidos tartáricos. La forma *meso*, ópticamente inactiva, es aquiral pues, aunque contenga dos átomos de carbono asimétricos, tiene también un plano de simetría. En las formas ópticamente activas, ambos átomos asimétricos tienen la misma configuración.



23

En contraste con los isómeros ópticos, cuyas propiedades físicas son idénticas, los diastereoisómeros tienen propiedades físicas y químicas diferentes. La razón no es difícil de advertir. Los componentes individuales de un par de isómeros ópticos, son imágenes especulares, pues las distancias interatómicas en las moléculas son idénticas. Como las propiedades físicas y las propiedades químicas de una molécula dependen de los átomos y las distancias entre ellas, dichas propiedades deben ser idénticas. Un par de diastereoisómeros está formado por átomos idénticos, y cada átomo está unido a los mismos átomos en cada molécula pero la distribución de los átomos en el espacio es diferente. En consecuencia, los diastereoisómeros difieren en contenido energético y, por tanto, muestran reactividades químicas diferentes y propiedades físicas diferentes. Difieren en sus puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, etc., y su reactividad química es a tal grado distinta que un isómero puede experimentar reacciones que otro no. Un ejemplo es la formación del cetal de los 1, 2-ciclopentanodioles. El isómero *cis* forma fácilmente un cetal con acetona 1-3, en tanto que el isómero *trans* no reacciona 1-4.

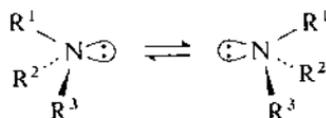


Un método de separación de isómeros ópticos, se basa en la diferencia de energías entre pares de diastereoisómeros. Si un racemato se combina con un material ópticamente activo, el producto es un par de diastereoisómeros; si estos se separan y después se rompen para recuperar el material original, cada diastereoisómero producirá uno de los isómeros ópticos. Por supuesto, es necesario que el enlace formado entre los compuestos quirales pueda romperse fácilmente y que no intervenga directamente el átomo de carbono asimétrico.

Experimentalmente, el método se aplica con más éxito a la resolución de ácidos racémicos que fácilmente forman sales con bases ópticamente activas, como la estricnina y la brucina. También pueden resolverse las bases racémicas que fácilmente forman sales con ácidos, como el ácido tartárico ópticamente activo. Una vez separados los diastereoisómeros, generalmente por cristalización fraccionada, las sales se descomponen para obtener los productos ópticamente activos. El método puede aplicarse a alcoholes si éstos primero se hacen reaccionar con un ácido dibásico para formar el monoéster; el éster aún contiene un grupo ácido, el cual, a su vez, puede reaccionar con una base ópticamente activa. Estas modificaciones del método son comunes, únicamente están limitadas por la ingenuidad del experimentador. Para más información ver Wilen (1971).

ASIMETRÍA DE ÁTOMOS DIFERENTES DEL DE CARBONO

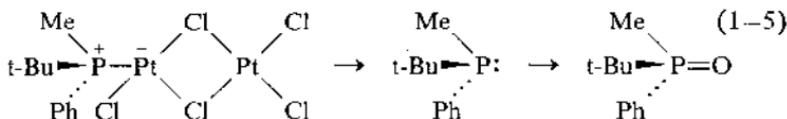
El nitrógeno puede considerarse análogo del carbono en términos de asimetría. Tiene la misma distribución tetraédrica de los pares electrónicos que un átomo de carbono con hibridación sp^3 . La única diferencia con el carbono es que uno de estos pares de electrones es, generalmente, un par no compartido que no forma enlace. Por tanto, el nitrógeno comúnmente tiene tres grupos sustituyentes. Sin embargo, los compuestos de trialcoholammonio no muestran actividad óptica a causa de la asimetría del átomo de nitrógeno. Se supone que esto se debe a que los grupos enlazados al átomo de nitrógeno experimentan una inversión rápida, como se muestra en el equilibrio (24). Cuando el nitrógeno cede su par no compartido a un sustituyente para formar especies $(NR^1R^2R^3R^4)^+$ se bloquea la inversión rápida y, por



24

esta razón, las sales de tetra-alcohol-amonio, con cuatro grupos alcoholo diferentes, presentan actividad óptica.

Los compuestos trivalentes de fósforo son muy similares a las aminas, pero algunas veces pueden resolverse debido a que la barrera energética para la inversión es mayor que en las aminas. Recientemente pudo resolverse un complejo de t-butil-metil-fenil-fosfina con un complejo de platino, por donación del par electrónico no compartido del fósforo al platino. Una vez separada, la fosfina se oxidó formando óxido de fosfina, el cual retuvo su actividad óptica (1-5). Los óxidos de fosfina ceden al oxígeno su par de electrones no compartido, por tanto, la configuración es estable. En realidad estos compuestos de fósforo fueron los que primero se resolvieron.

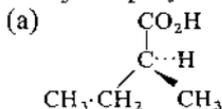


En el fósforo pentavalente es posible la asimetría en torno al fósforo. Sin embargo, la distribución de cinco grupos, probablemente en forma de bipirámide trigonal, genera un sistema más complicado que la asimetría en torno a un átomo de carbono, una técnica fuera del alcance de este libro. Westheimer (1968) publicó una recopilación del tema.

Otros elementos que forman compuestos asimétricos son azufre, arsénico, silicio, estaño, germanio, selenio y telurio.

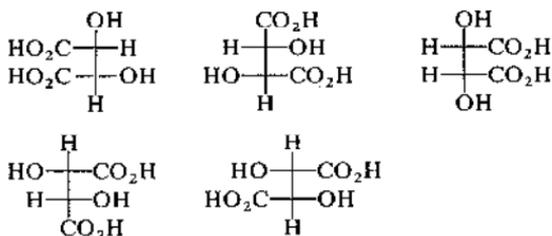
PROBLEMAS

1-1. Dibuje las proyecciones de Fischer de



- (b) (*R*)-cloruro de secbutilo.
 (c) Acido (*2R,3S*) tartárico.

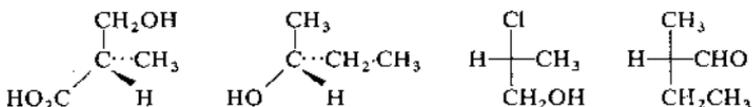
1-2. ¿Cuál de las siguientes estructuras del ácido tartárico representa la forma (+), cuál la (-) y cuál la *meso*?



1-3. Cuántos estereoisómeros existirán del éster monometílico de los siguientes ácidos.

- (a) Acido mesotartárico.
 (b) Acido (-) tartárico.
 (c) Acido (+) tartárico.

1-4. Determine la configuración *R* o *S* de las siguientes moléculas:



1-5. ¿Cuáles de las siguientes moléculas serían isómeros *treo* y cuáles *eritro*?

- (a) (*2S,3R*)-3-fenil-2-butanol.
 (b) (*2S,3R*)-3-metil-2-clorobutano.
 (c) (*2S,3R*)-3-metil-2-hexanol.

• • •

2...

REACCIONES DE LAS MOLECULAS QUIRALES

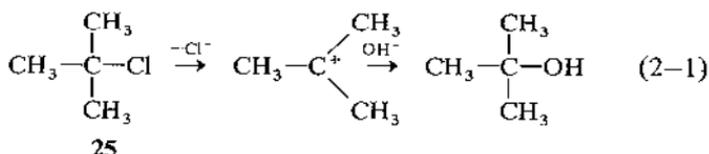
SUBSTITUCION EN UN ATOMO DE CARBONO ASIMETRICO

El mejor medio para comprender los mecanismos de reacción es seguir el camino por el que fueron dilucidados: interpretar los hechos experimentales y hacer deducciones lógicas a partir de ellos. Una de las tareas más importantes para conocer cualquier reacción química es la identidad del o de los productos. Obviamente el primer paso en el estudio de una reacción, es la identificación de los productos principales y secundarios.

Con frecuencia, el segundo paso de la determinación de un mecanismo es, medir la cinética del proceso. Se logra midiendo la velocidad a la que se consumen los reactivos, o a la que se forma el producto. Por lo común, esto se expresa generalmente en forma de ecuación diferencial. Después de un cierto tiempo, la velocidad de la reacción es proporcional a la cantidad de reactivo que no reacciona en ese tiempo. Al integrar la ecuación de velocidad, se obtiene un valor de la constante de proporcionalidad, denominado **constante de velocidad**. Este valor es constante para una reacción y temperatura dadas. Puede considerarse como la velocidad a las concentraciones normales de los reactivos. Desafortunadamente, casi en todos los niveles de la química se confunde la velocidad con la constante de velocidad; un error que limita al estudio de los mecanismos.

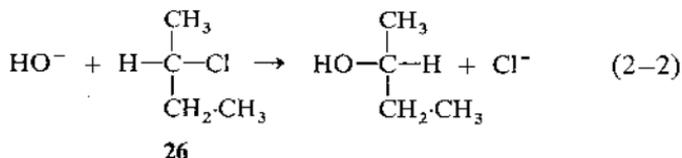
Algunas reacciones químicas consisten de un solo proceso o etapa. En estos casos, la constante de velocidad que se mide experimentalmente es la constante de velocidad para esta etapa particular. Otras reacciones están constituidas por una serie de procesos que se efectúan

a diferentes velocidades. En este caso, la velocidad que generalmente se mide es la velocidad de la etapa más lenta. Un ejemplo de un proceso que se realiza en dos etapas es la hidrólisis del cloruro de *ter*butilo 25 que se muestra en la reacción 2-1. En esta reacción,



el ion carbonio intermediario se forma en varias horas a temperatura ambiente, pero reacciona en un tiempo considerablemente menor que un milésimo de segundo. En consecuencia, la velocidad que se mide es la velocidad de formación del ion carbonio. El reactivo que se consume en la segunda etapa de la reacción no interviene en la primera, la etapa lenta que determina la velocidad de la reacción y, por tanto, tiene muy poca influencia en la velocidad de desaparición del cloruro de *t*-butilo. Como el cloruro de *t*-butilo se descompone espontáneamente sin que intervenga otra molécula reaccionante en el proceso de descomposición, esta reacción se define como **unimolecular**.

Las reacciones unimoleculares constituyen uno de los principales tipos de reacción. El otro, el de las reacciones **bimoleculares**, involucra el ataque de una molécula sobre otra, como la hidrólisis del cloruro de *s*-butilo, 26, que se muestra en la reacción 2-2. Los dos tipos de reac-



ción pueden distinguirse experimentalmente por la variación de la velocidad con la concentración de los reactivos. Los detalles de esta técnica pueden consultarse en un libro sobre mecanismos como el de Jackson (1972) o en un texto sobre cinética, como el de Frost y Pearson (1961).

Los estudios de la cinética y el de los productos indican a grandes rasgos lo que está sucediendo en una reacción química, pero para expli-

car los detalles finos, se requiere una investigación más completa. Es imposible establecer reglas en esta fase del trabajo; dependen de la imaginación del experimentador y de la reacción por estudiar.

En las reacciones de sustitución en un átomo de carbono saturado, un proceso en el cual uno de los grupos enlazados a un carbono con hibridación sp^3 es reemplazado por otro, los cambios de configuración, que se reflejan en la variación de actividad óptica, proporcionan un instrumento muy útil para entender cómo se realiza la reacción. Como la configuración de un átomo de carbono saturado puede ser D o L, ésta sólo puede cambiar de tres maneras durante la reacción.

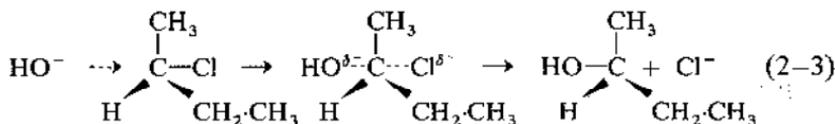
1. Inversión, esto es, $D \rightarrow L$.
2. Retención, esto es, $D \rightarrow D$.
3. Conversión en una mezcla, por ejemplo, $D \rightarrow D + L$. Puede ser el resultado de un verdadero proceso de racemización, en el cual la reacción se efectúa vía un intermediario aquiral, o bien puede ser consecuencia de reacciones del tipo 1-1 y 1-2 que se realicen en forma simultánea, no necesariamente en la misma proporción.

Ocurren los tres tipos de comportamiento. El primero es característico de las reacciones de sustitución bimolecular, el tercero, de reacciones de sustitución unimolecular y el segundo, de sustituciones unimoleculares en las cuales interviene un factor especial, conocido como **participación de grupos vecinos**.

Substitución con inversión

El ejemplo de sustitución bimolecular más simple es el ataque de un nucleófilo, como el ion hidróxido, sobre un halogenuro de alcohol. Los nucleófilos son siempre ricos en electrones, algunas veces con carga negativa, como en el caso anterior, y, consecuentemente, buscan un centro deficiente en electrones o positivo (la palabra nucleófilo significa afín a los núcleos). En el ejemplo 2-3, el átomo de carbono tiene una pequeña carga positiva, debido a las propiedades atrayentes de electrones del átomo de halógeno, por tanto, el nucleófilo lo ataca fácilmente. En el lenguaje químico orgánico esta reacción se conoce como S_N2 (sustitución nucleófila bimolecular). El estudio de las configuraciones de los productos y del material de partida muestra que la reacción involucra inversión de la configuración en el centro de reacción. Esto concuerda con el mecanismo que se muestra en la

ecuación 2-3, en la cual el nucleófilo ataca por el lado opuesto al átomo de carbono que soporta el halógeno.



El mecanismo permite que los electrones que entran y salen, se mantengan lo más alejados posible, como se espera de dos entidades con cargas negativas que se repelen mutuamente cuando están próximas.

Como en todas las reacciones de este tipo siempre hay inversión, puede argüirse que si un compuesto A se convierte con inversión en un compuesto B y B se reconvierte con otra inversión en A, no existe prueba de que en las reacciones haya habido inversión, pues se tendría el mismo resultado si ambas hubieran involucrado retención de la configuración. La prueba de que durante las reacciones químicas debe realizarse la inversión fue obtenida por Walden, cuyas contribuciones al entendimiento de esta inversión han llevado a que se conozcan como Inversiones de Walden. Su demostración de la inversión, conocida como ciclo de Walden, se muestra en la fig. 2-1.

Los experimentos de Walden prueban que la inversión se efectúa en algún lugar del ciclo, pero no en que etapa. La prueba concluyente de que la inversión de la configuración tiene lugar durante una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ se obtuvo al estudiar la reacción entre el 2-yodo-octano ópticamente activo y iones yoduro radiactivos 2-4. Esta es una de las reacciones de sustitución bimolecular más simples, invo-

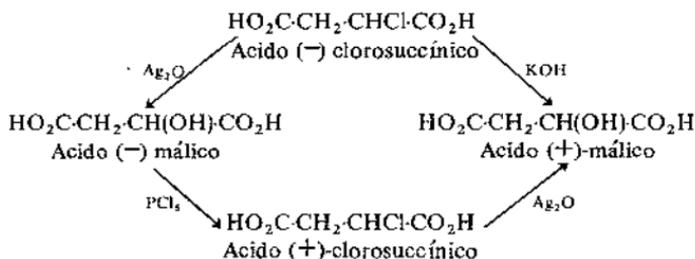
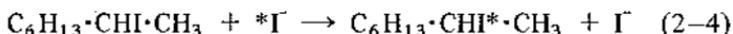


Fig. 2-1. Ciclo de Walden.

lucra la sustitución de iones yoduro por iones yoduro radiactivos, y consecuentemente el producto y el material de partida son químicamente idénticos. El proceso también involucra inversión de la configuración y, por tanto, está acompañado de pérdida de actividad óptica. Los investigadores encontraron que la velocidad de pérdida de actividad óptica es del doble de la de incorporación de los iones yoduro radiactivos.

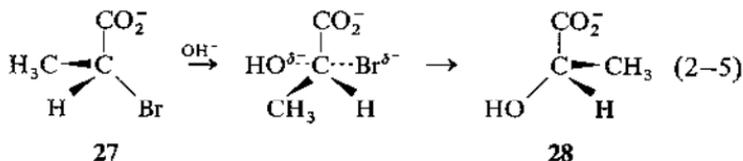


Por otra parte, en una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, cada sustitución produce inversión. En consecuencia, la racemización es completa, cuando la mitad del material inicial se ha invertido y ha incorporado radiactividad, de aquí que la velocidad de racemización sea el doble de la de incorporación de radiactividad.

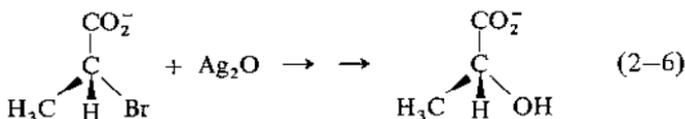
La observación experimental de esta diferencia de velocidad proporciona la prueba más convincente de que en una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ siempre se invierte la configuración.

Substitución con retención

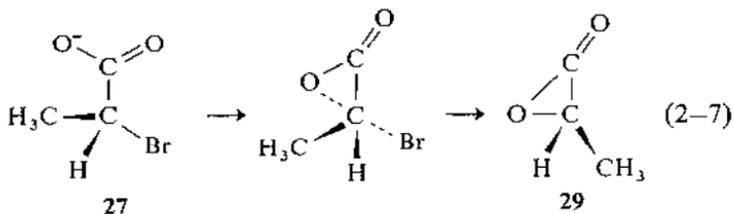
Además de que el ciclo de Walden proporciona la prueba de que en una reacción química puede haber inversión de la configuración, también pone de manifiesto la existencia de un tipo de reacción química en la que hay retención de la configuración. Este es el segundo de los tres casos posibles de comportamiento mencionados al principio del capítulo; un ejemplo puede encontrarse en las reacciones del ácido 2-bromopropiónico. El anión de este ácido, 27, reacciona con una solución concentrada de un nucleófilo fuerte como el ion hidróxido, por un proceso normal, con inversión $\text{S}_{\text{N}}2$, para formar el hidroxicompuerto 28 (reacción 2-5). Sin embargo,



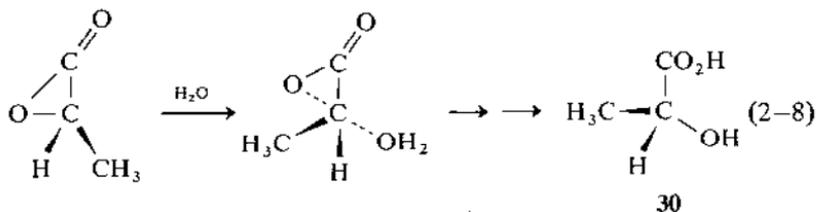
con un nucleófilo débil, el ácido 2-bromopropiónico se hidroliza con retención de la configuración como se muestra en la reacción con óxido de plata en la ecuación 2-6.



La clave de este cambio tan notable en la reacción se debe a que el grupo carboxilato es un nucleófilo. También está en una posición favorable para atacar el carbono adyacente y desplazar al ion bromuro. En ausencia de un nucleófilo más poderoso, como el ion hidróxido, esta reacción es la principal. Se supone que en el proceso se forma el intermediario 29, sin embargo, esta lactona no se ha separado y su existencia únicamente puede inferirse a partir de datos estereoquímicos. La reacción 2-7 se realiza con inversión de la configuración, de suerte que la "α-lactona" (29) tiene configuración opuesta a la del ácido 2-bromopropiónico original y a la de su anión 27.



La α-lactona tiene una estructura tensionada muy inestable y por esta razón, los nucleófilos débiles, como el agua, la atacan fácilmente produciendo el hidróxido 30. La reacción 2-7, al igual que la 2-8, involucra inversión de la configuración. En consecuencia, la reacción completa incluye dos inversiones y por esta razón,



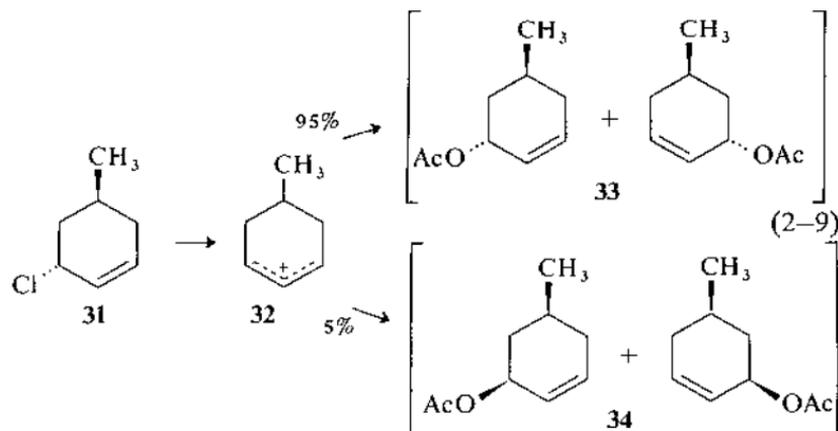
el producto 30 tiene la misma configuración que el material de partida 27. El fenómeno de participación de un fragmento de la molécula en la reacción de un segmento adyacente es bastante común en química

y se conoce como **participación de grupos vecinos**. Depende en gran parte de la estereoquímica y se estudiará con más detalle en el capítulo 7.

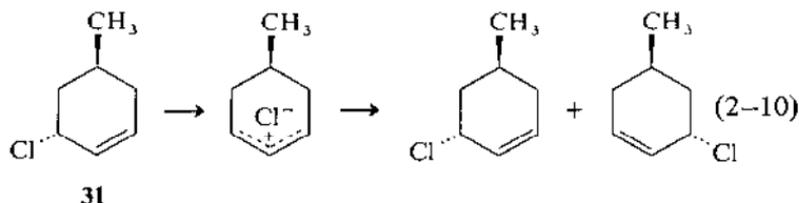
Substitución con inversión parcial

El tercer tipo de reacción, la reacción S_N1 (substitución nucleofílica unimolecular), involucra la ionización del sustrato y se forma en un ion carbonio. Como el átomo de carbono del ion carbonio tiene hibridación sp^2 , se esperaría que fuera plano y, por tanto, aquiral, y que sólo formara productos racémicos. Experimentalmente es común encontrar que se produce una mezcla de inversión y racemización. Consecuentemente, la reacción no se realiza totalmente vía un intermedio plano; es probable que el ion carbonio exista en solución como par iónico y no como un ion libre. Este par puede reaccionar como tal o puede fragmentarse y formar el ion carbonio plano. El par iónico está constituido por un ion carbonio estabilizado por contacto estrecho con un anión, que, frecuentemente, aunque no siempre, es el que se produce en la reacción de ionización. El anión estabiliza al ion carbonio proporcionándole electrones; como esta carga se acomoda en el orbital vacío del átomo de carbono del ion carbonio, esto evita que el ion se haga plano.

Una de las demostraciones más evidentes de la existencia de pares iónicos resulta del estudio de la acetólisis del *trans*-3-cloro-5-metil-1-ciclohexeno, 31 (ecuación 2-9). Debido a que el catión alílico, 32 tiene un plano de simetría, la solvólisis del cloruro ópticamente activo produjo una mezcla de los acetatos racémicos *cis* y *trans*, 33 y 34, respectivamente;

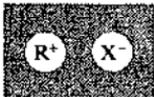


la velocidad de esta reacción se midió en base a la rapidez de formación de iones cloruro y a la rapidez de pérdida de actividad óptica. La pérdida de actividad óptica fue mayor por un factor de 4, aproximadamente. Experimentos posteriores demostraron que el cloruro experimenta racemización sin solvólisis. La pérdida de actividad óptica tiene lugar dentro de un par iónico, como se muestra en la ecuación 2-10. En este caso, el único producto es el *trans*-3-cloro-5-metil-1-ciclohexeno racémico, pues los iones están en contacto lo suficientemente estrecho



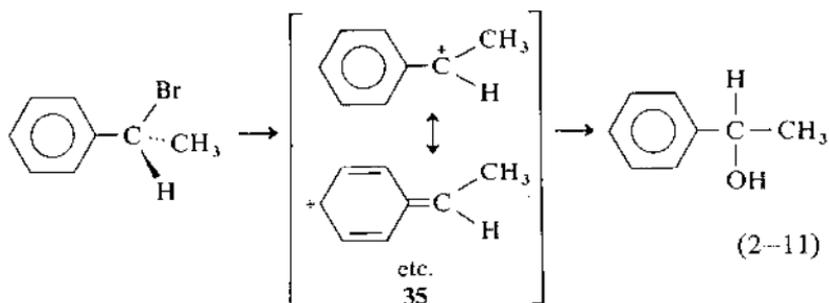
como para evitar el movimiento del ion cloruro de un lado a otro del anillo del ciclohexano. Esto fue mucho más evidente en el isómero *cis*. El ion carbonio se hizo reaccionar con ácido acético y produjo 95% del acetato *trans*, pero la reacción correspondiente de ruptura del par iónico, produjo el cloruro racémico *cis* puro. El apareamiento iónico es un fenómeno relativamente común en reacciones de solvólisis unimolecular. Este fenómeno es difícil de detectar pues normalmente no involucra racemización. En este caso poco frecuente, el catión alílico tiene un plano de simetría. Una investigación detallada del fenómeno de apareamiento iónico, realizada por Winstein (1965), demostró que entre el sustrato y el catión por lo menos intervienen dos tipos de par iónico. Se postula que la ionización primero genera un par iónico de contacto o íntimo (en el cual no existe disolvente entre los iones) y luego un par iónico separado por el disolvente (en el cual existen moléculas de disolvente entre los dos iones, aunque estos permanecen en contacto lo suficiente estrecho como para tener influencia entre sí), y finalmente, el catión libre, en el cual los iones se encuentran demasiado separados como para tener alguna influencia. El ion carbonio retiene su configuración durante las etapas del par iónico. En consecuencia, el ataque nucleofílico sobre el par ocurre por la parte más lejana al anión. En ausencia de transposiciones intrainiónicas, la configuración del producto se invierte con respecto a la del material de partida.

Cuadro 2-1. Formación de un par iónico

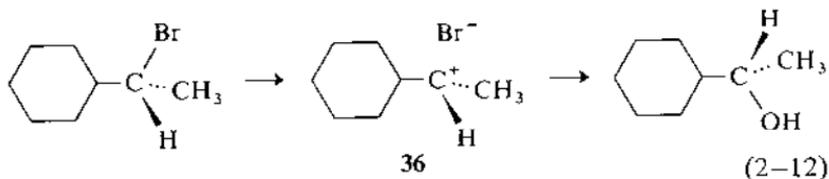
Especie	Representación	Reacción con nucleófilos
Substrato	 $R-X$	El ataque nucleofílico forma un producto invertido, por un mecanismo S_N2
Par iónico íntimo	 R^+X^-	El ataque nucleofílico forma un producto invertido, por un mecanismo entre S_N1 y S_N2
Par iónico separado por el disolvente	 $R^+ X^-$	El ataque nucleofílico forma principalmente un producto invertido por un mecanismo S_N1
Ion libre (o sea; ion solvatado)	 R^+	El ataque nucleofílico forma un producto racémico por un mecanismo S_N1

El ion carbonio libre es plano y reacciona con los nucleófilos formando un producto racémico. El esquema total se resume en el cuadro 2-1.

Según este esquema, el producto racémico es el más probable de obtener a partir de un material que produzca un ion carbonio estable. Cuando el ion carbonio ha sido estabilizado por substituyentes donadores de electrones o por deslocalización de la carga, el anión no tiene que contribuir demasiado a su estabilidad. Por ejemplo, durante la hidrólisis de 1-cloro-1-feniletano (ecuación 2-11), el anillo bencénico estabiliza al ion carbonio intermediario, 35, por deslocalización de la carga positiva, de manera que el material de partida, ópticamente activo, forma principalmente un producto racémico. La substitución del anillo bencénico por uno de ciclohexano, reduce notablemente la estabilidad del ion carbonio intermediario. Por ejemplo, la estabilidad del ion 36, producido en la reacción que se muestra a continuación, se debe, en gran parte, a la formación del par iónico y no se



ioniza fácilmente al ion libre. En consecuencia, el producto proviene principalmente de un ataque nucleofílico al par iónico y predomina la inversión (ecuación 2-12).



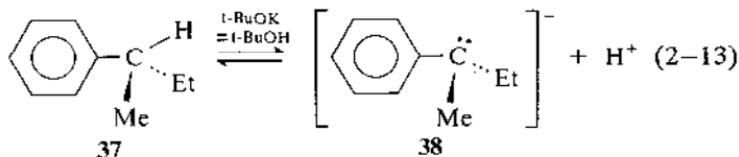
La mayoría de las reacciones caen entre estas dos, que son situaciones extremas; el balance entre racemización e inversión es muy sensible a factores como el disolvente y el ion negativo.

REACCIONES DE CARBANIONES

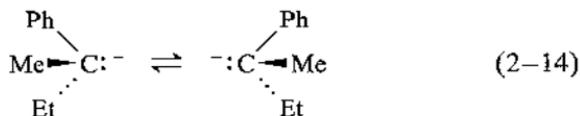
Los cambios configuracionales se han utilizado bastante en el estudio de reacciones de carbaniones, en las cuales el intermediario tiene una carga negativa.

La reacción en la que comúnmente se forman los carbaniones es la eliminación de un protón de un enlace C-H de una molécula orgánica. Esto genera un átomo de carbono cargado negativamente con tres sustituyentes y un par de electrones, de manera que la hibridación del átomo de carbono no se afecta. Podría suponerse que las reacciones de carbaniones se efectúan con retención de la configuración del carbanión, pero esto no se observa experimentalmente. En

presencia de base, el 2-fenil-butano, 37, fácilmente se racemiza vía el carbanión 38 (ecuación 2-13). Por esta misma razón las aminas terciarias no pueden resolverse (ver el cap. anterior). Aunque el carbanión,

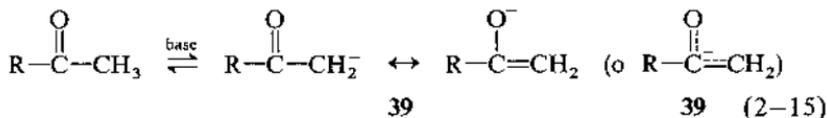


al igual que la amina terciaria, fuera quiral (si los tres sustituyentes fueran diferentes) experimentaría una inversión rápida, de modo que existe como una mezcla en equilibrio de sus imágenes especulares (ecuación 2-14). Consecuentemente,



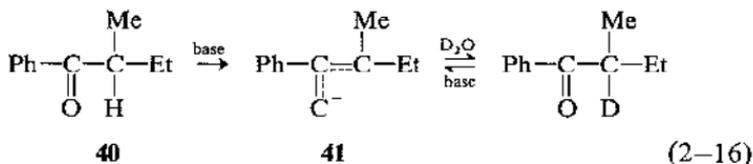
si una reacción se realiza a través de un carbanión proveniente de un átomo de carbono asimétrico, el producto se racemizará, a menos que esté involucrado un par iónico.

Uno de los tipos de reacción más comunes en el cual se pierde un protón de un átomo de carbono, es la formación de un ion **enolato**. Cuando se elimina un protón de un átomo de carbono vecino a un grupo carbonilo, el anión resultante se estabiliza por deslocalización de la carga en el átomo de oxígeno, ver la ecuación 2-15. Como resultado de esta estabilización, los átomos de hidrógeno del carbono ad-



yacente son bastante ácidos. El anión 39 se llama ion enolato porque puede considerarse como un derivado de un enol, en este caso $\text{RC}(\text{OH})=\text{CH}_2$, el cual es isómero del compuesto carbonílico original, RCOCH_3 .

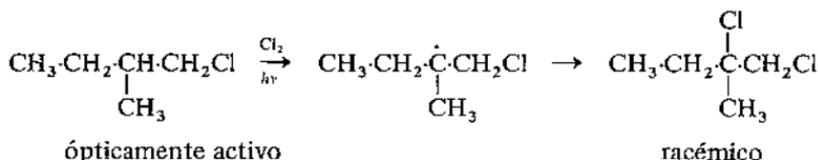
Si una cetona ópticamente activa, como la fenil-secbutil-cetona, 40, se disuelve en óxido de deuterio que contenga una cantidad catalítica de base, se forma una mezcla en equilibrio que contiene trazas del ion enolato 41. Este ion se descompone al reaccionar con el óxido de deuterio, de manera que el deuterio se incorpora a la cetona (ecuación 2-16).



El ion enolato 41 es aquiral, de modo que la cetona también se racemiza. Las velocidades de racemización e incorporación de deuterio son idénticas, debido a que la racemización se efectúa a través de un intermediario aquiral y no por inversión de la configuración del material de partida.

REACCIONES POR RADICALES LIBRES

Las reacciones por radicales libres también involucran la pérdida de la actividad óptica de un carbono asimétrico que participe en una reacción. Aún no se aclara si los radicales carbono tienen hibridación sp^3 y pierden su actividad de la misma forma que los carbaniones, o tienen hibridación sp^2 y, por tanto, aquirales, cuyo electrón libre ocupa un orbital p. La semejanza del efecto de los sustituyentes sobre radicales y cationes favorece la última teoría. En cualquier caso, la actividad óptica se pierde de inmediato como se ve en la ecuación 2-17.



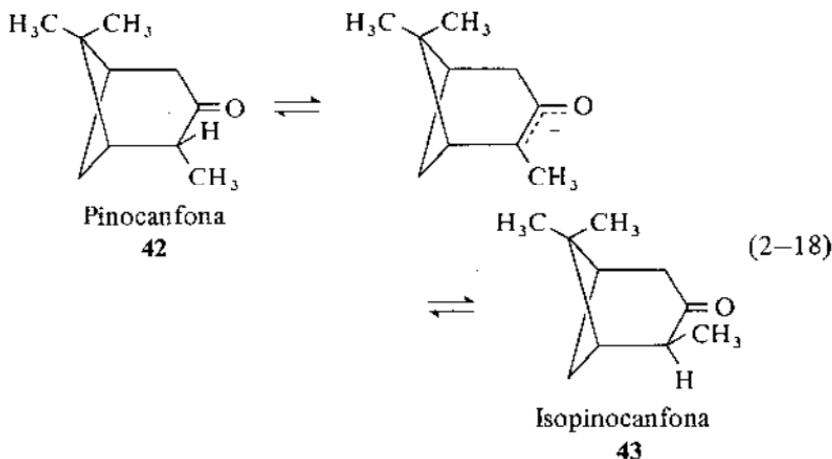
(2-17)

REACCIONES DE MOLECULAS QUE CONTIENEN MAS DE UN CENTRO ASIMETRICO

Hasta ahora, el estudio de los efectos de la reacción sobre un átomo de carbono asimétrico se ha dedicado exclusivamente a moléculas que contienen uno de estos átomos. Consecuentemente, los posibles productos de reacción han sido imágenes especulares de idéntica estabilidad, y no ha habido necesidad de considerar la termodinámica de esta situación. Ahora se examinarán las reacciones que involucran compuestos cuya configuración difiere en dos o más átomos de carbono asimétricos, esto es, de diastereoisómeros. Se vio que los diastereoisómeros son compuestos diferentes, cuyos puntos de fusión y de ebullición, solubilidades, reactividades, etc., son diferentes. Por tanto, tienen estabildades termodinámicas distintas. En consecuencia, en una reacción que implique un equilibrio entre dos diastereoisómeros, éstos se formarán en proporciones determinadas por la relación termodinámica,

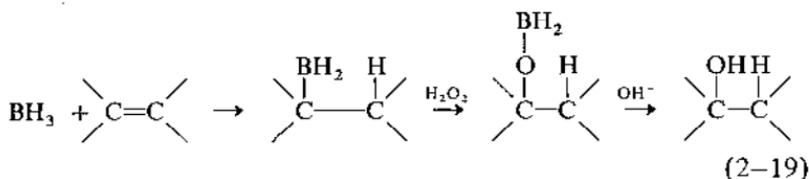
$$\Delta G^{\ominus} = -RT \ln K$$

donde ΔG^{\ominus} es la diferencia de energía libre normal de Gibbs entre los diastereoisómeros, R la constante de los gases, T la temperatura absoluta y K la constante de equilibrio de la reacción. Se tomará como ejemplo la interconversión entre la pinocanfona **42**, y la isopinocanfona, **43**, con etóxido de sodio en etanol a 25°C (ecuación 2-18). En el equilibrio, la mezcla está compuesta de 81% de pinocanfona y 19% de su isómero, lo cual corresponde a una diferencia energética de 3.4 kJ mol⁻¹; esto es, la isopinocanfona es menos estable termodinámicamente que la pinocanfona. La diferencia energética se debe a que en la isopinocanfona, el grupo metilo vecino al grupo cetónico está más cerca del grupo *gem*-dimetilo que en la pinocanfona. Sin embargo, debe advertirse que esta reacción únicamente ha afectado a un átomo de carbono asimétrico. Las dos cetonas presentes en el equilibrio y el ion enolato común son ópticamente activos, pues los carbonos en cabeza de puente son asimétricos y la reacción con la base no los afecta. Este proceso, que involucra un cambio en la configuración de un átomo de carbono asimétrico de una molécula que contiene más de uno, se llama *epimerización*. Supone la interconversión de distereoisómeros, pero generalmente sin racemización, como se ilustra en la ecuación 2-18.

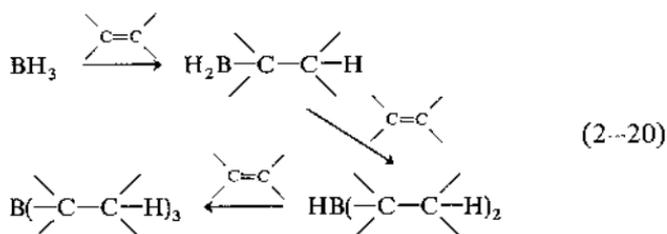


SINTESIS ASIMETRICA

La síntesis asimétrica es un ejemplo específico en el cual un centro asimétrico tiene influencia sobre la reacción de un segundo centro asimétrico. Es un fenómeno general y es de primordial importancia en todas las reacciones sobre centros asimétricos de diastereoisómeros. El principio se utiliza en algunas reacciones preparativas y puede ilustrarse con la reacción de hidroborcación realizada por H.C. Brown (1962, 1971). En esta reacción, el borano, BH_3 , se añade a un doble enlace para formar alcoholborano, el cual por oxidación con peróxido de hidrógeno y luego hidrólisis, produce un alcohol (ecuación 2-19). En la práctica, generalmente es posible añadir una, dos o tres molé-

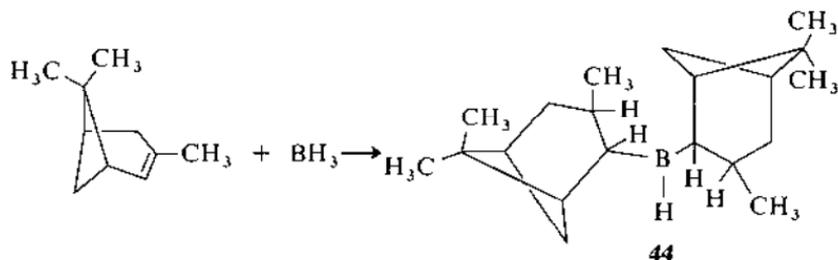


culas de olefina al borano y producir monoalcohol, dialcohol o trialcoholboranos como se muestra en (2-20). Con dos moléculas de



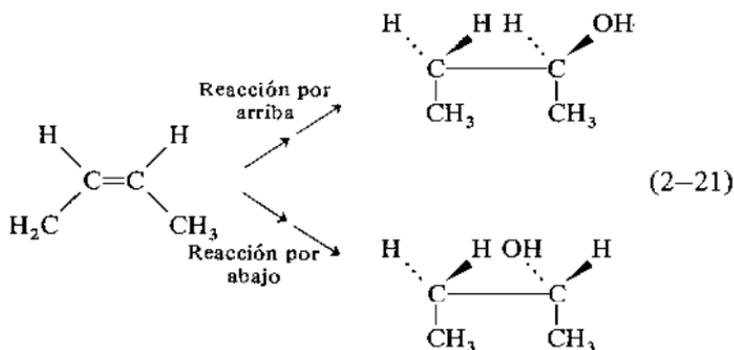
olefina ópticamente activa se forma un dialcoholilborano quiral. Este reactivo puede agregarse a una olefina diferente (aquiral). En condiciones favorables, la oxidación y la hidrólisis, pueden producir un alcohol ópticamente activo a partir de una olefina aquiral.

Experimentalmente se ha encontrado que el material ópticamente activo más adecuado que puede agregarse al borano para producir un reactivo quiral, es el α -pineno. La adición de dos moléculas de α -pineno a una molécula de borano forma un complejo que se conoce como diisopinocanfeilborano, 44. Si esta substancia se añade al *cis* 2-buteno,



el buteno puede adicionarla en dos direcciones, por encima o por debajo del plano del papel, como en la ecuación 2-21. Además, como se genera un nuevo centro asimétrico, la reacción en una dirección produce, después de la oxidación e hidrólisis, el isómero D del alcohol butílico secundario, en tanto que el otro, el isómero L. Con un reactivo quiral, los correspondientes estados de transición de estos dos modos de adición, guardan la relación de diastereoisómeros y, consecuentemente, no son termodinámicamente equivalentes. Es evidente que predominará el que tenga menor energía, lo cual conducirá a un exceso de uno de los trialcoholilboranos. Como la subsiguiente oxidación del

triacohilborano se realiza con retención de la configuración del nuevo centro asimétrico formado, un isómero debe predominar. Cuando la reacción se efectuó con (+)- α -pineno, se obtuvo (-)- α -2-butanol con una pureza óptica de 85%; de igual manera, la reacción con el (-)- α -pineno formó (+)-2-butanol. Se encontró que el reactivo funciona bastante bien con varias olefinas *cis*, formando alcoholes ópticamente activos, pero reaccionó con menos facilidad con olefinas *trans*. Este ejemplo de síntesis asimétrica proporciona un modelo de laboratorio análogo a una reacción enzimática. Por un proceso similar al



descrito, una enzima ópticamente activa puede reaccionar con un material aquiral y formar un producto ópticamente activo; como la mayoría de las enzimas son ópticamente activas, la mayor parte de los productos naturales son ópticamente activos.

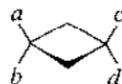
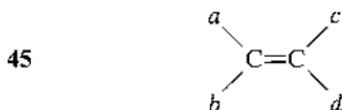
PROBLEMAS

- 2-1. Utilizando pentacloruro de fósforo que contenga cloro radiactivo, proponga procedimientos para convertir el ácido (-)-2-cloropropiónico en
 - a. Acido (+)-2-cloropropiónico radiactivo.
 - b. Acido (-)-2-cloropropiónico radiactivo.
- 2-2. ¿Cuál sería la esteoquímica de los productos de una reacción entre iones yoduro y (2*R*, 3*S*)-2-yodo-3-metilpentano?
- 2-3. En dióxido de azufre líquido el PhCH(Me)Cl ópticamente activo, se racemiza de inmediato. Se supone que la reacción pro-

3...

CONFORMACIONES DE SISTEMAS ACICLICOS

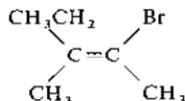
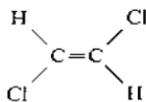
Si la rotación de un enlace entre dos átomos multivalentes está restringida, una sustitución adecuada conduce a la isomería. El método más común de evitar la rotación de un enlace es la formación de un enlace múltiple, como en 45, o por incorporación del enlace en un sistema cíclico, como en 46. Se presenta isomería



46

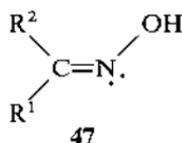
cuando $a \neq b$ y $c \neq d$. Debido a que ambas moléculas tienen ejes alternos de simetría, no son isómeros ópticos, sino entidades químicas diferentes que se conocen como isómeros geométricos. Los isómeros que tienen grupos semejantes del mismo lado de la molécula se llaman *cis*, y los que los tienen en lados opuestos, son *trans*.*

* Recientemente se introdujo una nueva forma de describir la estereoisomería del doble enlace que reemplaza a los términos *cis* y *trans*. En este sistema, primero se determina cuál de los grupos enlazados a cada átomo del doble enlace tiene prioridad, utilizando las reglas de prioridad del sistema R-S mencionadas en el capítulo 1. Si los grupos de mayor prioridad están del mismo lado del doble enlace, se dice que el isómero es *Z*, si están en lados opuestos, el isómero es *E*.

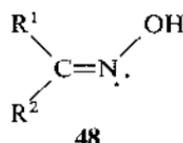


En este libro se utilizará el sistema antiguo, pues todavía no es de uso general el nuevo sistema.

Los isómeros geométricos de 46 también son diastereoisómeros, pues la isomería se debe a la distribución de los grupos en 2 átomos de carbono asimétricos. En las oximas se presenta un tipo de isomería similar, en éstas el doble enlace entre el carbono y el nitrógeno restringe la rotación. En este caso, los isómeros comúnmente se llaman *anti* y *sin* (47 y 48 respectivamente), aunque la notación *E* y *Z* es más conveniente.



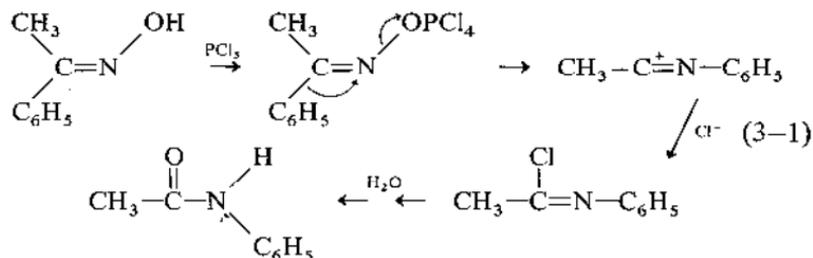
isómero *anti*
o isómero (*E*)



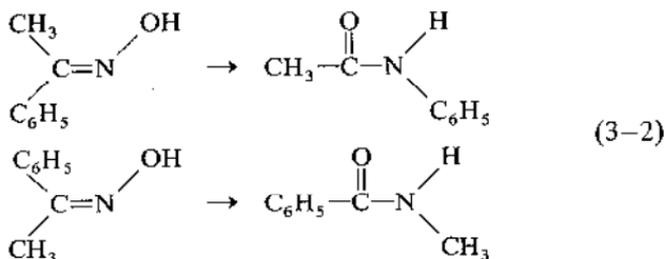
isómero *sin*
o isómero (*Z*)

(R¹ = grupo prioritario)

Una reacción muy importante de las oximas es la transposición de Beckmann. Cuando una oxima se trata con pentacloruro de fósforo y luego se hidroliza el cloruro producido, se obtiene una amida, ecuación (3-1).



Al comparar el material de partida con el producto se advierte que la reacción involucra la migración de uno de los grupos del átomo de carbono al átomo de nitrógeno. Sin embargo, si los isómeros *sin* y *anti* se someten a una transposición de Beckmann, se obtienen diferentes amidas. Los productos demuestran que en ambos casos el grupo que emigra es el grupo *anti* con respecto al oxhidrilo (ecuación 3-2).



Como existe relación geométrica entre los grupos emigrante y saliente, se deduce que la migración del grupo *anti* debe ocurrir simultáneamente a la partida del grupo saliente, y que la migración del grupo *anti* debe efectuarse más fácilmente que la migración del grupo *sin*. Para comprender porqué sucede esto, es necesario considerar la naturaleza del estado de transición involucrado en las dos reacciones.

En cualquier reacción química simple, como una reacción S_N2 , la energía del sistema reaccionante aumenta a medida que la reacción se esta efectuando, pasa por un máximo y después disminuye cuando se acerca a los productos, como se muestra en la fig. 3-1. El máximo energético se conoce como **estado de transición** y su altura regula la velocidad de reacción. La gráfica energética de una reacción en la que se forma un intermediario, ver la fig. 3-2, es diferente de la anterior pues ahora existen estados de transición para la formación y descomposición del intermediario. En la mayoría de estos casos, la velocidad de reacción está regulada por la altura del primer estado de transición. Para las reacciones en las que se forma más de un producto a partir de un intermediario común, las velocidades relativas de formación de los diferentes productos son controladas por la altura de las barreras energéticas para la formación de cada producto.

Es evidente que al estudiar las reacciones químicas, lo que interesa es la energía del estado de transición. Sin embargo, en ciertas reacciones puede interesar la **estereoquímica** del estado de transición, así como la del reactivo.

Ahora se considerarán los ataques al estado de transición en las migraciones *sin* y *anti*. En las migraciones *anti* se observa que los grupos emigrante y saliente se mantienen bastante alejados, minimizando así las repulsiones, 49. En contraste, el ataque al es-

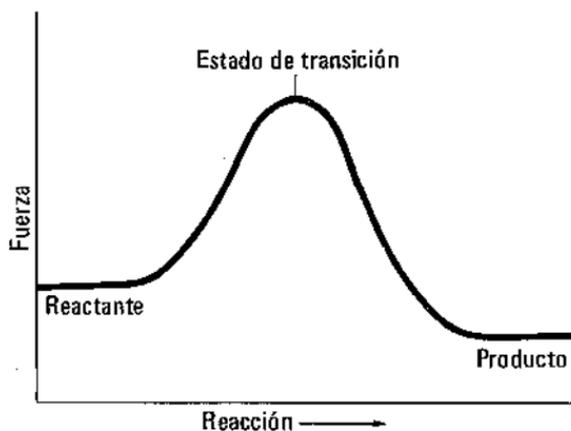
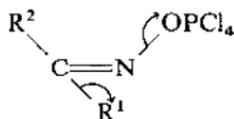


Fig. 3-1. Gráfica de reacción con respecto a la energía de una reacción que se realiza a través de un estado de transición.

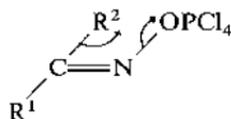


Fig. 3-2. Gráfica de reacción con respecto a la energía de una reacción que se efectúa a través de un intermediario.

tado de transición de la migración *sin*, 50, obliga a los grupos emigrante y saliente a estar en estrecho contacto, originando repulsión y elevando la energía del estado de transición.



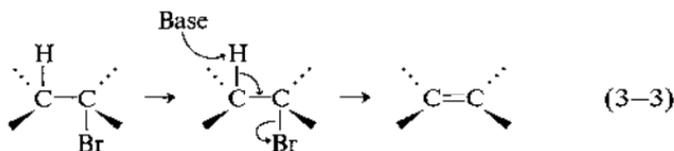
49
migración *anti*



50
migración *sin*

De esta manera, la reacción se efectúa vía el estado de transición de más baja energía, de suerte que sólo se observa migración *anti*. El requisito de que los grupos emigrante y saliente del material de partida sea *anti* se conoce como **condición estereoelectrónica**.

Existe una semejanza obvia entre la primera etapa de la transposición de Beckmann y la eliminación bimolecular ilustrada en la ecuación 3-3, la eliminación de HBr de un bromuro de alcoholito con una base para producir un alqueno.

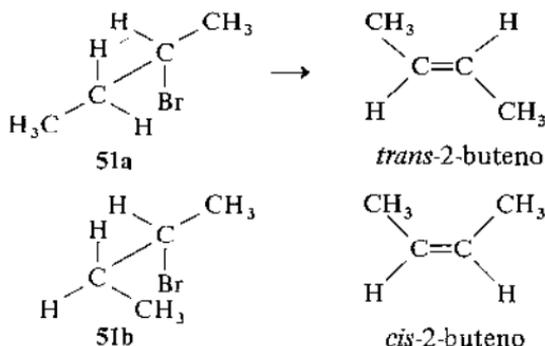


Los estudios de esta reacción con bromuros cíclicos han confirmado que existe una condición estereoelectrónica y es que los átomos de hidrógeno y de bromo del material de partida deben ser *anti* y coplanarios uno con respecto al otro.

ROTACION RESTRINGIDA EN SISTEMAS SATURADOS

Si la reacción de eliminación bimolecular descrita se realiza en un bromuro de alcoholito simple, como el 2-bromobutano, pueden formarse el isómero *cis* o el *trans* del buteno. Conocidas las condiciones estereoelectrónicas de la reacción, puede decirse que, para eliminar el hidrógeno y el bromo del bromobutano, la distribución de estos

átomos en la molécula debe ser *anti* y coplanaria. El estudio de los modelos demuestra que esto puede ocurrir con los grupos metilo terminales situados del mismo lado o del lado opuesto de la molécula, así, 51a, forma la olefina *trans* y 51b, la olefina *cis*. Experimentalmente



se ha encontrado que la reacción forma principalmente el producto *trans*, por tanto, debe concluirse que la reacción 51a se efectúa más fácilmente que la 51b.

Las dos distribuciones precedentes de los átomos en el bromobutano son sólo dos del número infinito de distribuciones posibles, conocidas como **conformaciones**. Para comprender por qué una eliminación bimolecular de HBr del 2-bromobutano produce principalmente el isómero *trans*, es necesario considerar las estabilidades relativas de estas conformaciones. El 2-bromobutano es una molécula relativamente complicada para comenzar un estudio de esta naturaleza. Se revisará la evolución histórica del tema y se considerarán algunas de las moléculas más simples posibles que puedan existir en diferentes conformaciones. Después se volverá al problema del bromobutano.

CONFORMACIONES DEL ETANO

Al comienzo de la química, se observó que los compuestos saturados alifáticos no mostraban isomería del tipo asociado con la rotación restringida del enlace. Se concluyó, pues, que la rotación del enlace C-C era libre. Esta no es una conclusión lógica. Para separar isómeros rotacionales a temperatura ambiente debe existir una ba-

rrera energética del orden de 80 kJ mol^{-1} entre los isómeros. En general, una barrera de esta magnitud no existe, pero no implica que la rotación de los enlaces sencillos sea completamente libre, al grado de que todas las distribuciones generadas por la rotación son de igual energía.

La primera demostración de este error de lógica se hizo en 1936. Los cálculos mecánico-estadísticos de la entalpía y de la entropía del etano, no concordaron con los valores experimentales, excepto si se suponía la existencia de una barrera a la rotación libre del enlace C-C aproximadamente de 12 kJ mol^{-1} . Las diferentes distribuciones generadas por este tipo de rotación y sus respectivas energías se muestran en la fig. 3-3. Debe advertirse que del número infinito de conformaciones, la de más baja energía es aquella en la cual los átomos de hidrógeno unidos a los carbonos adyacentes están lo más alejados posible, o sea, la **conformación alternada**, en tanto que la

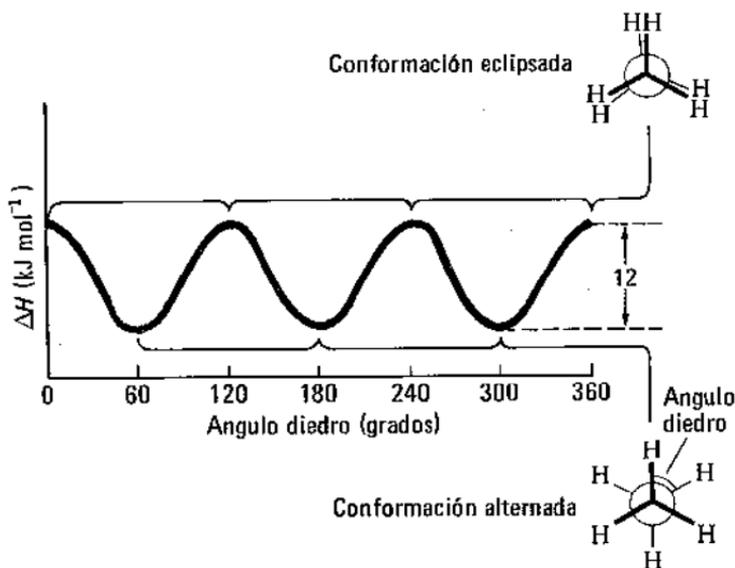
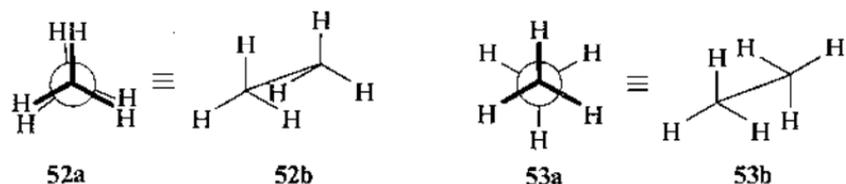


Fig. 3-3. Variación de la energía del etano con la rotación del enlace C-C.

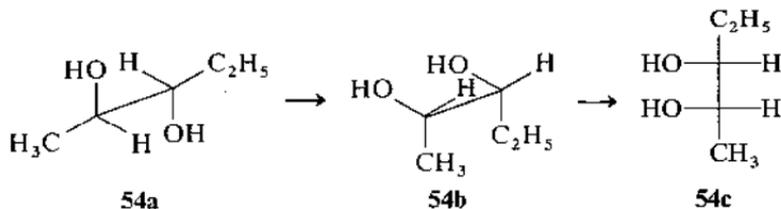
conformación de máxima energía es aquella en la cual los átomos de hidrógeno están los más cerca posible, o sea, la **conformación eclipsada**. En general, las conformaciones se definen en términos del ángulo diédrico entre los átomos de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes.

En una muestra de etano a 300 K, la mayor parte (alrededor de 99%) de las moléculas están en la conformación alternada o cerca de ella, ya que ésta es la conformación de mínima energía. Las bajas barreras de 12 kJ mol^{-1} permiten el paso de una conformación alternada a otra; en cualquier instante, aproximadamente 1% de las moléculas realiza este paso y, por tanto, están en forma eclipsada o cerca de ella. En la fig. 3-3 se ilustran las conformaciones del etano mediante **proyecciones de Newman**. Esta es una de las mejores convenciones para ilustrar conformaciones alrededor de enlaces C-C. Para dibujar una proyección de Newman, el enlace en estudio se observa en forma horizontal y el átomo de carbono frontal se representa con un punto y el posterior por un círculo con el punto como centro. Los sustituyentes del carbono frontal se dibujan en forma radial a partir del punto y los del carbono posterior a partir del círculo.

La proyección alternativa a la de Newman es la "de caballete" que se ilustra en 52b y 53b, junto con las de Newman, 52a y 53a. La pro-



yección de caballete tiene relación con la de Fischer discutida previamente (pág. 6). Un átomo de carbono de la proyección de caballete se hace girar de manera que los grupos más grandes queden en el mismo plano y con esto la proyección se "aplana", como se muestra en 54.



CONFORMACIONES DEL BUTANO

Si uno de los átomos de hidrógeno de cada uno de los metilos del etano se reemplaza por un grupo metilo, se tiene el n-butano. Por rotación del enlace carbono-carbono del centro de la molécula, el sistema pasa por dos diferentes mínimos de energía, como se muestra en la fig. 3-4. Las dos conformaciones de mínima energía se conocen como conformaciones *anti* y *gauche*. En la conformación *anti*, los grupos son *trans* entre sí. Se utiliza la palabra *anti* en lugar de *trans*, para que con la última sólo se identifiquen los isómeros geométricos. La conformación *gauche* difiere de una distribución *cis* o de una eclipsada en que los grupos forman entre sí un ángulo diedro de 60° , en lugar de 0° que requiere una verdadera distribución *cis*. La conformación *anti* es más estable que la *gauche* pues los grupos metilo presentan la mayor separación entre sí. La diferencia energética entre los dos isómeros conformacionales o *conformeros* es de 3.8 kJ mol^{-1} . Existen dos barreras que impiden la rotación del enlace carbono-carbono central. La menor de 14.7 kJ mol^{-1} proveniente del eclipsamiento de un grupo metilo con un hidrógeno y la mayor de 20 kJ

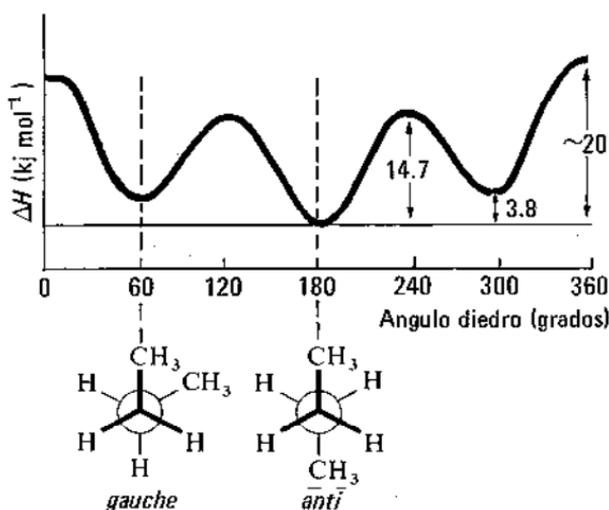


Fig. 3-4. Variación de la energía del butano con la rotación del enlace C_2-C_3 .

mol^{-1} , que corresponde al eclipsamiento de dos grupos metilo. Estas barreras no son lo suficientemente grandes como para impedir la interconversión rápida de todas las conformaciones del butano a temperatura ambiente.

Al calcular la cantidad de material que se encuentra en cada una de las posibles conformaciones, es común considerar sólo los máximos y los mínimos e incluir en los cálculos una gran variedad de conformaciones semejantes. Un cálculo más preciso necesitaría un conocimiento de la forma exacta de las barreras, con el cual no se cuenta. En el cálculo se hace intervenir la relación

$$\Delta G^\ominus = -RT \ln K.$$

Puesto que a cualquier temperatura T ,

$$\Delta G^\ominus = \Delta H^\ominus - T\Delta S^\ominus,$$

y la diferencia de entropía entre las conformaciones, ΔS^\ominus , es relativamente pequeña para compuestos de cadena abierta, se puede escribir:

$$\Delta H^\ominus = -RT \ln K$$

donde ΔH^\ominus es la diferencia de entalpías entre las dos conformaciones que es más fácil de obtener experimentalmente. Utilizando el valor de ΔH de 3.8 kJ mol^{-1} , se tiene un valor de $K = 4.52$ para el equilibrio entre las formas *anti* y *gauche* del butano y a partir de ellas pueden calcularse las cantidades relativas de cada conformación. Sin embargo, debe advertirse que en la rotación completa de un grupo etilo con respecto al otro, el butano pasa por dos conformaciones *gauche* por cada conformación *anti*. En realidad, una conformación *anti* está en equilibrio con dos conformaciones *gauche*. Por tanto, debe considerarse que habrá el doble de material en forma *gauche* que el esperado considerando únicamente las diferencias energéticas.

$$K = \frac{\text{Cantidad de material en conformación } anti}{2 \times (\text{Cantidad de material en conformación } gauche)}$$

Ahora puede calcularse que a temperatura ambiente, 25°C , 69% del butano existe en conformación *anti* y 30.4% en conformación *gauche*. Alrededor de 0.6% tiene la conformación con un grupo metilo

Conformación				
Población (%)	69.0	30.4	0.6	0.02

y un átomo de hidrógeno eclipsados y aproximadamente 0.02% la tiene con los dos metilos eclipsados. A medida que asciende la temperatura del butano, el sistema gana energía y a altas temperaturas, las barreras dejan de ser importantes. Por otra parte, a temperaturas muy bajas, debería ser posible congelar el butano a tal grado, que la interconversión de las formas *anti* y *gauche* fuera lo suficientemente lenta como para permitir separarlas. Esto sucede en la práctica, el butano líquido se congela y las conformaciones ya no se interconvierten. La forma *anti*, la cual se empaqueta mejor en un cristal, cristaliza primero y la forma *gauche* rápidamente se convierte en la forma *anti* y cristaliza. El lector debe advertir que todas las formas *gauche* son quirales, pero la resolución de los enantiómeros por su rápida interconversión, es imposible.

ORIGEN DE LA ENERGIA CONFORMACIONAL

La altura de las barreras energéticas que se oponen a la rotación, sugiere que puede ser de origen estérico, pues la interacción metilo-metilo origina una barrera más alta que la interacción metilo-hidrógeno. Sin embargo, esta idea, superficialmente atractiva, no es satisfactoria si se aplica al etano. A primera vista, el modelo del etano muestra que los átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono adyacentes están bastante alejados y sus interacciones estéricas son imperceptibles. El origen de la barrera energética surgió de las mediciones exactas de las diferencias energéticas entre los máximos y mínimos de un gran número de moléculas, mediante la aplicación de la técnica de espectroscopía de microondas estudiada por E. B. Wilson (1959). Los resultados que aparecen en el cuadro 3-2 ilustran claramente la poca importancia de los efectos estéricos, pues la barrera energética no cambia mucho al reemplazar un hidrógeno por cualquiera de los halógenos. Sin embargo, existe una diferencia entre la altura de las

Cuadro 3-1. Barreras energéticas conformacionales de varias moléculas

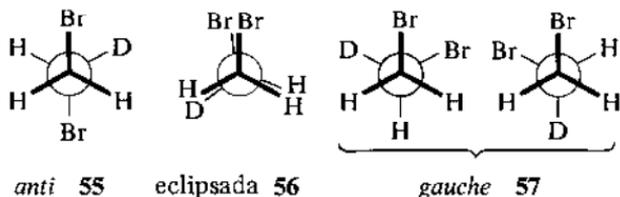
Molécula	Barrera energética (kJ mol ⁻¹)	Molécula	Barrera energética (kJ mol ⁻¹)
CH ₃ -CH ₃	11.5	CH ₃ -CHO	4.8
CH ₃ -CH ₂ F	13.8	CH ₃ -COF	4.5
CH ₃ -CHF ₂	13.3	CH ₃ -COCH ₃	3.6
CH ₃ -CH ₂ Cl	14.9	CH ₃ -COCl	5.7
CH ₃ -CH ₂ Br	14.9	CH ₃ -CO ₂ H	2.0

barreras energéticas dadas en las dos columnas del cuadro. Es significativo que las barreras de la columna izquierda corresponden a la rotación de un carbono con hibridación sp^3 con respecto a otro carbono sp^3 , en tanto que las de la columna de la derecha corresponden a la rotación de un carbono sp^3 con respecto a uno sp^2 . Es evidente que la hibridación es importante, pues la barrera energética se debe principalmente a la interacción de los electrones enlazantes de átomos de carbono adyacentes. En una molécula simple, como la del etano, esta interacción es la fuente principal de la barrera energética, aunque al aumentar el tamaño de los sustituyentes también existe cierta contribución de los efectos estéricos.

EVIDENCIA ESPECTROSCOPICA DE LAS CONFORMACIONES PREFERENTES

La prueba de que existe más de una conformación, resultado de una rotación sobre un enlace C-C, se ha obtenido por estudios espectroscópicos de 1-2 dihaloetanos. El espectro infrarrojo del 1,2-dibromoetano contiene más líneas que el número calculado para una molécula rígida de ocho átomos. Esto indica que puede existir más de una forma. Cuando el dibromoetano se congela, el espectro pierde la mitad de sus picos (ver pág. 115). Es evidente que por lo menos una forma desaparece por congelación. El espectro resultante puede analizarse a manera de demostrar que proviene únicamente de una

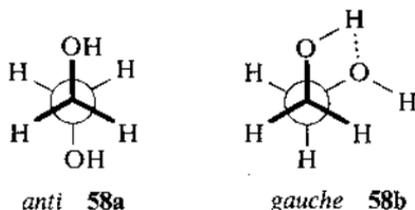
molécula con la simetría del isómero *anti* del dihaloetano. Restando del espectro del líquido el del sólido, puede deducirse el espectro de la otra forma y puede demostrarse que este espectro corresponde a una molécula cuya simetría es de forma eclipsada o de forma *gauche*. Sin embargo, con el solo espectro de infrarrojo, no es posible decir cuál es cuál. El problema para diferenciar a los dos isómeros se resolvió mediante el uso de un material marcado con deuterio. Cuando un átomo de hidrógeno del 1,2-dibromoetano se reemplaza por deuterio, la simetría de la forma *anti* indica que corresponde a un sólo isómero, 55. Para el isómero eclipsado, 56, puede darse una explicación semejante, pero un examen de la forma *gauche* demuestra que en esta molécula pueden distinguirse dos posiciones diferentes para el hidrógeno. Como el deuterio puede ocupar cualesquiera de las dos posiciones, la forma monodeuterada del dibromometano *gauche* debería existir como una mezcla de dos isómeros, 57. El espectro infrarrojo



de la forma monodeuterada del 1,2-dibrometano muestra que cada pico asignado a la forma eclipsada o a la *gauche*, se divide en dos por deuteración. Es evidente que el espectro infrarrojo corresponde a la forma *gauche* y no a la eclipsada.

La mayoría de los etanos disustituídos existen en forma *anti* y *gauche* en fase líquida, los cuales al congelarse producen la forma *anti* pura en fase sólida. Existen una o dos excepciones, la más notable es la del etilenglicol. En la fase líquida casi está totalmente en forma *gauche*. El estudio del espectro de una solución diluida del etilenglicol en tetracloruro de carbono proporcionó la clave para entender este comportamiento excepcional: a diluciones altas, las moléculas están muy separadas entre sí pues desaparece el pico debido al enlace de hidrógeno intermolecular. Sin embargo, el pico de absorción debido al enlace de hidrógeno intramolecular permanece. En la forma *gauche* del etilenglicol, 58b, existe un enlace de hidrógeno intramolecular, es decir,

entre dos grupos OH de la misma molécula, pero en la forma *anti*, 58a, los grupos oxhidrilo están demasiado alejados. El enlace de hidrógeno estabiliza a la forma *gauche*.



Recientemente la espectroscopía de resonancia magnética protónica gradualmente ha reemplazado a la infrarroja, como instrumento principal para el estudio de conformaciones. Esta técnica mide la absorción de radiaciones de microondas por un núcleo de hidrógeno de una molécula en un campo magnético. El estudio completo de las posibilidades del método está fuera del alcance de este libro y puede consultarse en un texto especializado como el de J.R. Dyer (1965) o el de K.A. McLaughlin (1972).

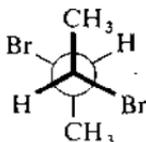
Sin embargo, puede considerarse la información que puede obtenerse de un espectro de resonancia magnética nuclear (r.m.n.) es muy útil. Cada uno de los distintos núcleos de hidrógeno del compuesto en estudio genera un pico o una familia de picos. A partir de la posición de un pico en el espectro, conocido como desplazamiento químico, puede saberse algo acerca del medio electrónico que rodea al átomo de hidrógeno. El desplazamiento químico indica si el hidrógeno es alifático o aromático y si a su alrededor tiene grupos atrayentes o donadores de electrones. Lo más importante en la interpretación del espectro es la multiplicidad de los picos, pues la multiplicidad es el resultado del efecto magnético de los átomos de hidrógeno cercanos. El núcleo de hidrógeno tiene un número cuántico de spin de $\pm \frac{1}{2}$ y, por tanto, puede orientarse en dos direcciones en un campo magnético. Esto afecta al campo magnético local y causa el desdoblamiento del pico de un átomo de hidrógeno vecino en dos picos iguales. En consecuencia, un átomo de hidrógeno que está rodeado por varios átomos, puede producir un pico bastante complejo. No obstante, en una conformación simple esto permite calcular las posiciones relativas de todos los átomos de hidrógeno conti-

guos. En casos favorables, puede calcularse la posición exacta de cada uno de los átomos de hidrógeno de la molécula, lo cual generalmente proporciona una conformación inequívoca.

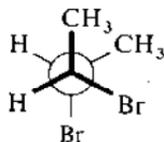
Cuando una molécula puede interconvertirse fácilmente entre conformaciones, los espectros de las posibles conformaciones se superponen. Sin embargo, si la temperatura del material se eleva, de manera que la vida media de la interconversión sea menor que un centésimo de segundo, los espectros empiezan a confundirse y al final se fusionan en uno solo. Este espectro corresponde a la media de los que se registran a bajas temperaturas. La interconversión puede atenuarse por enfriamiento. Esta técnica además de servir para determinar estructuras, proporciona datos cinéticos acerca de las conformaciones que se interconvierten.

La aplicación de la resonancia magnética nuclear al estudio de los etanos 1,2-disustituídos está restringida por la rápida interconversión de las formas *anti* y *gauche* mostrada por muchas de estas moléculas a temperatura ambiente, lo cual genera un espectro intermedio de las dos formas. La técnica de enfriamiento no puede utilizarse para determinar el espectro de isómeros individuales pues el espectro varía con la temperatura, pero sí puede predecirse el espectro de los isómeros puros. En consecuencia, el espectro promedio permite calcular la composición de la mezcla.

Uno de los primeros éxitos del uso de la resonancia magnética nuclear fue el trabajo con 2,3-dibromobutanos. Se demostró que en el líquido puro, el mesoisómero existe en un 70% como conformero *anti* y en un 30% como conformero *gauche*, en cambio, en disulfuro de carbono, existe 80% del conformero *anti* y 20% de la forma *gauche*. Un estudio similar del dicloruro demostró que existe sólo 52% de la forma *anti*, en tanto que del meso-2,3-diacetoxibutano existe 74% de



anti-meso-2,3,dibromobutano



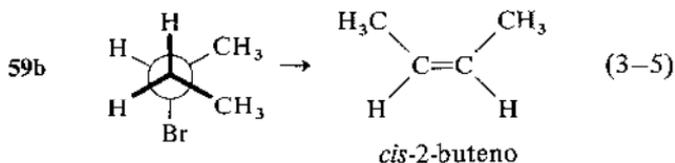
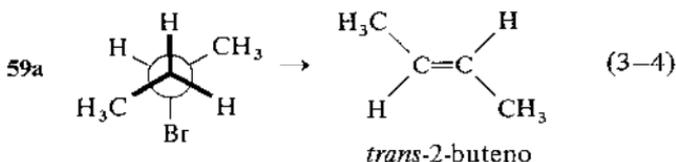
gauche-meso-2,3-dibromobutano
(un isómero de un par de
imágenes especulares)

la forma *gauche*; este isómero se estabiliza por la atracción de los dipolos de los grupos acetoxi adecuadamente orientados.

Esta aplicación de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear ha sido descrita por McLaughlan (1972). Emsley, Feeney y Sutcliffe (1965) describen los adelantos más recientes del uso de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

CONFORMACION Y REACCIONES QUIMICAS

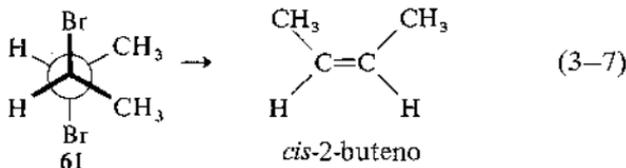
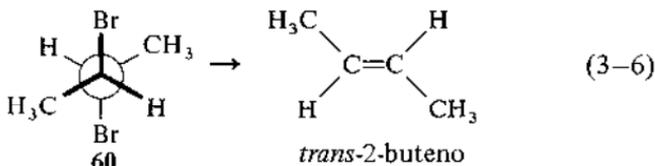
Una vez estudiados los conceptos básicos acerca de la conformación, puede volverse al problema original (ver pág. 33), la eliminación de HBr del 2-bromobutano, ecuación (3-4). Ahora se advierte



claramente que la reacción 3-4 es la favorecida, pues la conformación del material de partida 59a y la estructura del alqueno *trans* son termodinámicamente más estables que sus respectivas alternativas de la reacción 3-5. Por tanto, el estado de transición de la reacción 3-4, que debe ser el intermediario entre el material de partida y el producto, debe predominar sobre el de la reacción 3-5.

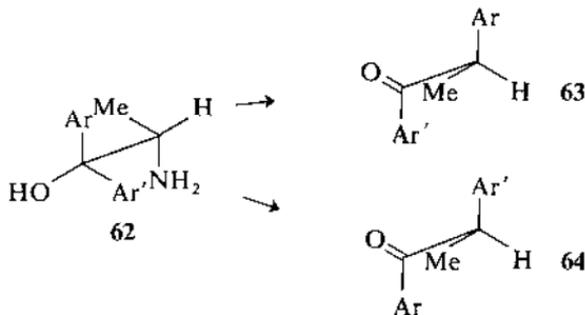
Consideraciones estereoelectrónicas similares, son válidas en la eliminación bimolecular (E2) de una molécula de bromo de un dibromuro, ya sea con iones yoduro o por la acción de un metal como magnesio en tetrahydrofurano o zinc en medio acuoso. La reacción únicamente puede efectuarse si la conformación del material de partida tiene los átomos de bromo *anti* uno con respecto al otro, no importa si esta

conformación es la más estable o no. En la reacción 3-6, sólo el meso 2,3-dibromo butano puede eliminar bromo de la conformación 60, lo cual conduce a la formación del *trans*-2-buteno, en cambio, en la reacción 3-7, el (\pm)-2,3-dibromobutano 61, reacciona para dar únicamente el isómero *cis*. La reacción del isómero (\pm) se efectúa a través

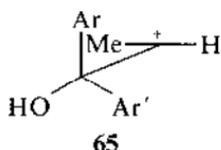


de un estado de transición menos estable que el del mesoisómero. A esto se debe que la reacción con iones yoduro se retarde por un factor cercano a 2 con respecto a la del mesoisómero.

Las reacciones anteriores son ejemplos bastante simples del control del curso de una reacción mediante un estado de transición semejante a los productos y reactivos. En la práctica, muchas reacciones son mucho más complicadas que éstas. Un ejemplo podría ser la reacción de desaminación de $\text{ArAr}'\text{C}(\text{OH})\cdot\text{CHMe}\cdot\text{NH}_2$, 62, que ocurre por tratamiento con ácido nitroso. La reacción se realiza con migración de un grupo arilo para producir una cetona. Como cualquiera de los grupos arilo puede emigrar, son posibles dos productos, 63 y 64,

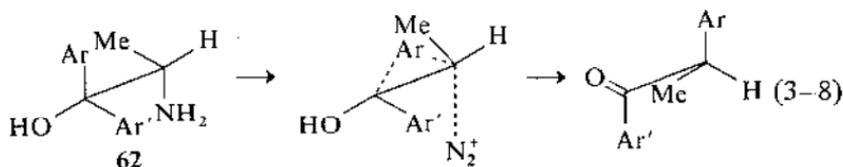


según cuál grupo arilo emigre. Se esperaría que la reacción vía un ion carbonio como 65, produjera cantidades aproximadamente iguales de 63 y 64, pues cualquiera de los grupos arilo tendría aproximadamente igual oportunidad de emigrar en ausencia de sustituyentes fuertemente directores de electrones sobre el anillo. En el sistema más simple para el estudio de esta reacción, (Ar = fenilo radiactivo y Ar' = fenilo

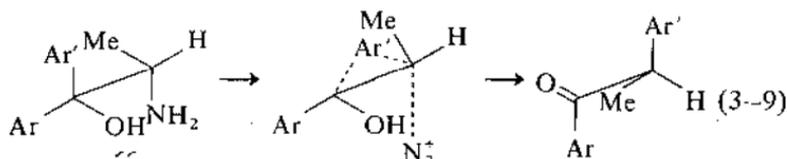


normal), la reacción vía 65 formaría cantidades iguales de migración de cada uno de los grupos. Experimentalmente se observa que 90% de la migración es del grupo fenilo radiactivo. Por tanto, es evidente que 65 no es el principal camino de la reacción.

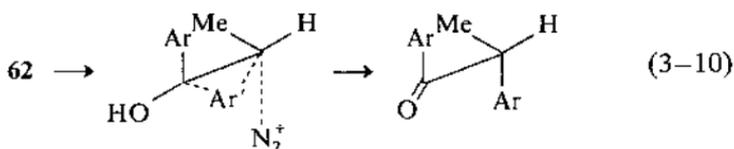
Volviendo a la posibilidad de que el estado de transición se parezca al reactante, se esperaría que el producto principal fuera producido por migración del grupo arilo *anti* con respecto al grupo amino en la conformación preferente del reactante, 62, como se muestra en la ecuación 3-8. Esto es lo que se observa; por tanto, es probable



que el producto formado en menor proporción se produzca en una reacción idéntica de la conformación menos favorable, ecuación 3-9. Sin embargo, la reacción del material ópticamente activo demuestra que esto no sucede. La migración del grupo fenilo radiactivo originó un producto invertido, como lo predice la ecuación 3-8,

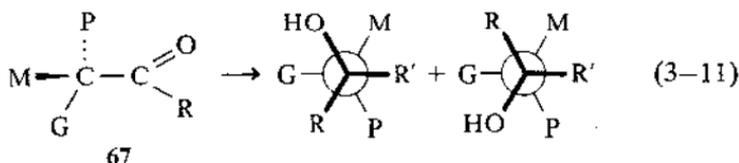


pero la migración del otro grupo fenilo formó un producto con retención de la configuración, lo cual se opone a lo previsto por la ecuación 3-9. Como es de esperarse que la reacción vía 65 forme el producto racémico por rotación sobre el enlace C-C central, entonces, el producto formado en menor cantidad debe provenir de la conformación estable del reactivo, 62, por migración *sin*, como se muestra

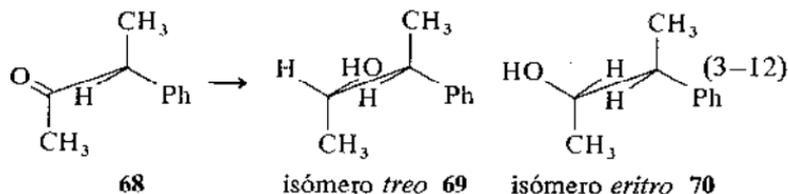


en la ecuación 3-10. El estado de transición de esta reacción sería menos estable que el involucrado en la ecuación 3-8, de manera que el último debe predominar, como en realidad se observa.

En las reacciones que no tienen una condición estereoelectrónica dominante como la esterificación, la saponificación, la oxidación con ácido crómico y la reducción, los efectos estéricos adquieren mayor importancia en el estado de transición que en las reacciones previamente estudiadas. Un ejemplo es la reacción de una cetona con reactivos como el hidruro de litio y aluminio o los reactivos de Grignard. Si la cetona contiene un átomo de carbono asimétrico, como 67, en el cual G, M y P representan un grupo grande, mediano y pequeño respectivamente, se esperaría que la reacción con un reactivo

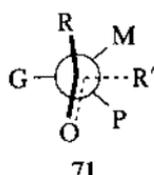
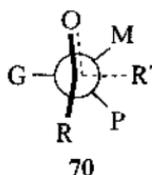


cuya parte nucleofílica, R', es parte de un complejo voluminoso, la cual produjera cualquiera de los dos diastereoisómeros que se muestran en 3-11. Sin embargo, estos diastereoisómeros no se forman en igual cantidad, como se ilustra en la reducción de la 3-fenil-2-butanona, 68, ecuación 3-12. La reducción genera una mezcla de productos en la que pre-



domina el isómero *treo*, 69; por reducción con hidruro de litio y aluminio se forma 72% del producto *treo* y con el reactivo más voluminoso $\text{LiAlH}(\text{O}i\text{Bu})_3$, 82%.

Felkin predijo con éxito el curso estérico de la reacción. Supuso que el acercamiento del reactivo al grupo carbonilo está gobernado por efectos estéricos y, que se efectúa entre los grupos mediano y pequeño, la parte más alejada de la molécula al grupo de mayor tamaño. Se cree que la reacción del grupo carbonilo tiene lugar en la parte nu-

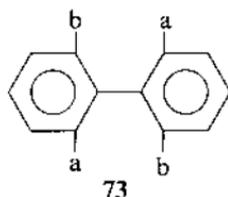


cleofílica del reactivo del eje π de dicho grupo; esto conduce a dos posibles estados de transición semejantes al reactivo, 70 y 71. Felkin supuso que el grupo alcoholílico R es más grande que el átomo de oxígeno del carbonilo. Por tanto R, muestra preferencia a quedar situado entre los sustituyentes grande y pequeño y no entre el grande y el mediano. En consecuencia, el estado de transición 70 debe ser conformacionalmente más estable que 71 y conduce al producto predominante.

Aplicando estas consideraciones a la 3-fenil-2-butanona, se predice correctamente el predominio del isómero *treo*. El incremento de tamaño del grupo R, de metilo a *t*-butilo, tiene el efecto que se espera, es decir, aumenta la estereoselectividad de la reacción, por ejemplo, la reducción de la cetona sustituida con *t*-butilo produce 98% del isómero *treo*.

ISOMERIA OPTICA RESULTANTE DE LA ROTACION RESTRINGIDA

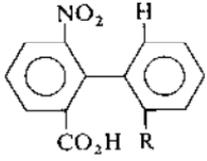
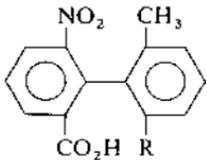
Todos los ejemplos de la conformación preferente estudiados hasta ahora involucran barreras energéticas relativamente bajas, del orden de unos cuantos kJ mol^{-1} , para la rotación libre sobre el enlace C—C. Si la barrera pudiera elevarse por algún medio hasta 80 kJ mol^{-1} , sería posible separar los isómeros que existen de cada lado de la barrera. Se ha visto que las interacciones estéricas pueden adicionarse a las barreras energéticas básicas provenientes de interacciones electrónicas; es posible obtener una barrera de alta energía si se constituye un sistema en el cual los sustituyentes bastante voluminosos se mantienen rígidamente en su lugar, de manera que estén lo suficientemente cerca como para estar en contacto en la forma eclipsada de la molécula. Este sistema es el bifenilo sustituido que se muestra en 73. Si los sustituyentes a y b son medianamente voluminosos, en la rotación habrá una barrera de alta energía para el eclipsamiento de los sustituyentes. Si $a = b$, las formas existentes de cada lado



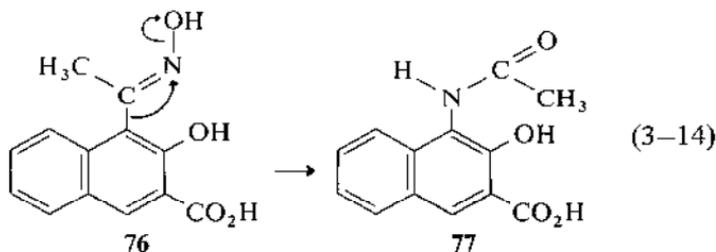
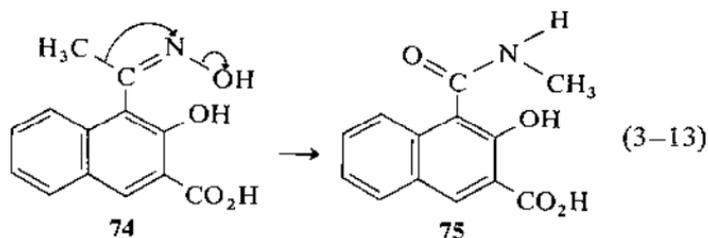
de la barrera serán idénticas y el fenómeno no podrá detectarse, pero si $a \neq b$, las imágenes especulares de los dos isómeros no serán superponibles y, por tanto, quirales. Este es un caso especial de actividad óptica; la molécula no tiene un átomo de carbono asimétrico pero es quiral debido a la falta de rotación sobre el enlace central C—C. En la resolución de un par de isómeros como éste generalmente se introduce un grupo CO_2H (si éste no es uno de los sustituyentes *orto*), de suerte que la resolución es posible mediante de un alcaloide como la estricnina o la brucina.

Como la quiralidad del sistema se debe a la barrera energética que se opone la rotación, para poder salvarla a temperatura ambiente se esperarí, y se encuentra, que los bifenilos ópticamente activos pudieran racemizarse por calentamiento. A temperaturas más altas, la energía

Cuadro 3—2. Velocidades de racemización de bifenilos ópticamente activos de 118°C

	R	$10^5 \times k_1 (\text{s}^{-1})$
	CH ₃	6.45
	NO ₂	9.24
	CO ₂ H	12.70
	Br	0.51
	Cl	7.50
	F	Irresoluble

del sistema es lo suficientemente alta como para poder salvar la barrera de tensión por eclipsamiento. Como se muestra en el cuadro 3—3 las velocidades de racemización varían con la naturaleza de los sustituyentes. El orden de importancia de los sustituyentes para disminuir



la velocidad de racemización es aproximadamente proporcional al tamaño de los grupos. Esto sugiere que los efectos estéricos tienen la importancia esperada.

Un ejemplo ingenioso del uso de la rotación restringida para determinar la estereoquímica, es el estudio de las oximas de los ácidos 1-acetil-2-hidroxinaftaleno-3-carboxílicos. Meisenheimer preparó los isómeros, 74 y 76, los cuales provienen de la rotación restringida del enlace C=N. Experimentalmente encontró que uno de esos isómeros podía resolverse en sus isómeros (+) y (-) y el otro no. Por razonamiento dedujo que el isómero 74 debía ser el que podía resolverse, pues en este caso la rotación está restringida por la proximidad de dos grupos oxhidrilo. Al efectuar la transposición de Beckmann en cada una de las oximas, encontró que en 74 el grupo metilo emigraba para formar 75, ecuación (3-13) y, en 76, el grupo naftilo emigraba para producir 77, ecuación (3-14).

PROBLEMAS

- 3-1. Dibuje las proyecciones de caballete de
 - a. Acido mesotartárico
 - b. Treosa y eritrosa.
 - c. (2*R*, 3*S*)-3-fenil-2-butanol.
- 3-2. Dibuje un diagrama, como el de la pág. 44, que muestre cualitativamente las barreras energéticas de rotación del \pm 2, 3-dibromobutano sobre el átomo de carbono central.
- 3-3. Utilizando los datos de las págs. 43 y 44, calcule las proporciones de equilibrio de cada una de las conformaciones del butano (a) 100°C y (b) 500°C.
- 3-4. ¿Cuál sería la estereoquímica de los productos principales y de los subproductos de la reacción de la *s*-butilmetilcetona ópticamente activa con yoduro de etil magnesio, después de la hidrólisis del complejo formado?
- 3-5. La reacción de ciclohexanona con clorhidrato de hidroxilamina produce una oxima. El tratamiento de la oxima con pentacloruro de fósforo y su hidrólisis forma un producto. ¿Cuál es su estructura?
- 3-6. La reacción de (\pm)-3-metil-2-pentanona con bromuro de etil magnesio produjo una mezcla de dos alcoholes. Estos se sepa-

raron y se convirtieron en bromuros por una reacción que involucra inversión de la configuración. Los bromuros resultantes se trataron con una base fuerte. Prediga las identidades de las olefinas formadas y diga cuál es el producto principal de cada bromuro.



4...

CONFORMACION DE SISTEMAS CICLICOS

CICLOHEXANO

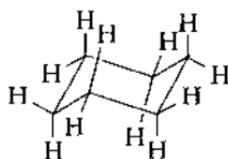
Cuando los dos extremos de una cadena hidrocarbonada se unen para formar un anillo, la tensión del sistema frecuentemente se acrecienta. Este incremento es de dos tipos:

1. **Tensión de Baeyer**, también se conoce como tensión del ángulo de enlace: El ángulo normal entre los enlaces carbono-carbono de un alcano es del orden de 111° ; cuando el átomo de carbono forma parte de un anillo, el ángulo de enlace está controlado por los requisitos geométricos del anillo. El mejor ejemplo es el ciclopropano: un anillo de tres miembros tiene que ser plano (pues, matemáticamente, tres puntos definen un plano), de manera que los ángulos de enlace del anillo están forzados a ser de 60° , lo cual provoca una tensión (ver Coulson 1973). La desviación del ángulo de enlace del valor normal, es una medida de la tensión angular.

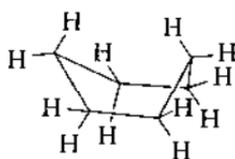
2. **Tensión de Pitzer**, conocida también como tensión de enlace por eclipsamiento. En compuestos alicíclicos se ha encontrado este tipo de tensión, pero generalmente se elimina por rotación para dar una conformación alternada. En un compuesto cíclico, esta rotación puede ser imposible. La tensión resultante del eclipsamiento de enlaces con los átomos de carbono vecinos contribuye substancialmente a la tensión del estado basal.

En 1890, Sasche reconoció por primera vez la importancia de la tensión de Baeyer. Señaló que podían construirse dos modelos planos del ciclohexano en los que todos los ángulos de enlace fueran de $109^\circ 28'$. De esta manera, los sistemas quedaban libres de la tensión de Baeyer. Una de estas formas era bastante rígida, de forma aproxi-

mada a una silla, 78, la otra era un modelo mucho más flexible, cuya forma, más simétrica tenía la forma de un bote, 79. Los modelos

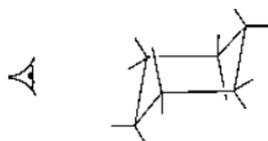


Silla
(eje de simetría
alterno sextuple)
78a

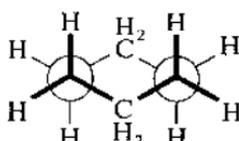


Bote
(eje de simetría
alterno unitario)
79a

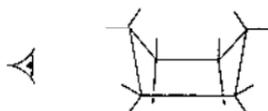
de estas estructuras muestran que en la forma de silla del ciclohexano todos los enlaces están alternados, de manera que el sistema también está libre de las tensiones de eclipsamiento, pero que la forma de bote tiene los hidrógenos unidos a los átomos de carbono, que forman los lados del bote, totalmente eclipsados. Esto puede advertirse (aunque menos convincentemente que por el estudio de modelos), en las proyecciones de Newman que se muestran enseguida. Además de la tensión de enlace por eclipsamiento de la forma de bote del ciclo-



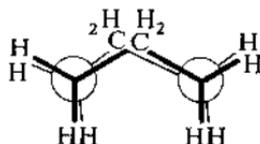
es decir



78b



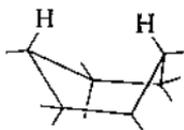
es decir



79b

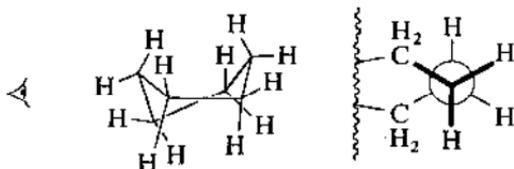
hexano, hay otra proveniente de los dos átomos de hidrógeno mostrados en 80. La distancia entre los centros de estos átomos es sólo de 0.18 nm a pesar de que la suma de sus radios de Van der Waals es

de 0.24 nm. A esta interacción se le llama interacción "asta bandera" por analogía con la terminología náutica.



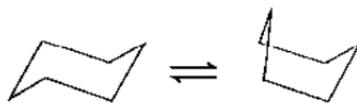
80

Todas estas interacciones se reducen si se toma un modelo de la forma de bote de ciclohexano y se tuerce ligeramente a lo largo de un eje paralelo a la quilla del barco. Esta variación de la forma de bote se conoce como "bote alabeado" y se cree que es la más estable del ciclohexano, exceptuando la de silla. Se representa en dos dimensiones según el croquis y la proyección mostrados en 81.



81

Volviendo al modelo de la forma de silla, puede demostrarse fácilmente que doblando un extremo de la silla hacia arriba se forma un bote en 82. Este proceso requiere energía pues existe una considerable tensión del ángulo de enlace (tensión de Baeyer) en el punto medio entre las dos formas. Se alivia un poco la tensión al pasar directamente de una forma de silla a la de bote alabeado. En el estado de transición sólo cuatro átomos de carbono están en un plano, los



82

otros dos se encuentran uno por encima y otro por debajo de este plano. Sin embargo, es de esperarse una barrera energética conside-

orable entre las dos formas; el diagrama energético de interconversión bote-silla (fig. 4-1), constituido a partir de datos de resonancia magnética nuclear, confirma que las deducciones del estudio de los modelos son bastante correctas.

La fig. 4-1 muestra la diferencia de entalpía (ΔH) entre las diferentes conformaciones. En el estudio de la termodinámica de los sistemas cíclicos, no puede suponerse que la diferencia de entropía (ΔS) entre las conformaciones sea pequeña. En el caso del ciclohexano, los modelos indican que la conformación de silla es rígida, en tanto que las conformaciones diferentes de la de silla son flexibles. Esto se refleja en su diferencia de entropía, la forma flexible tiene una entropía mayor en $21 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ que la de la silla. Sin embargo, a 298 K ésta es muy pequeña comparada con la diferencia de entalpía;

$$\begin{aligned}\Delta G^\ominus &= \Delta H^\ominus - T\Delta S \\ &= 23\,100 - 298 \times 21 \text{ J mol}^{-1} \\ &= 16.8 \text{ kJ mol}^{-1}\end{aligned}$$

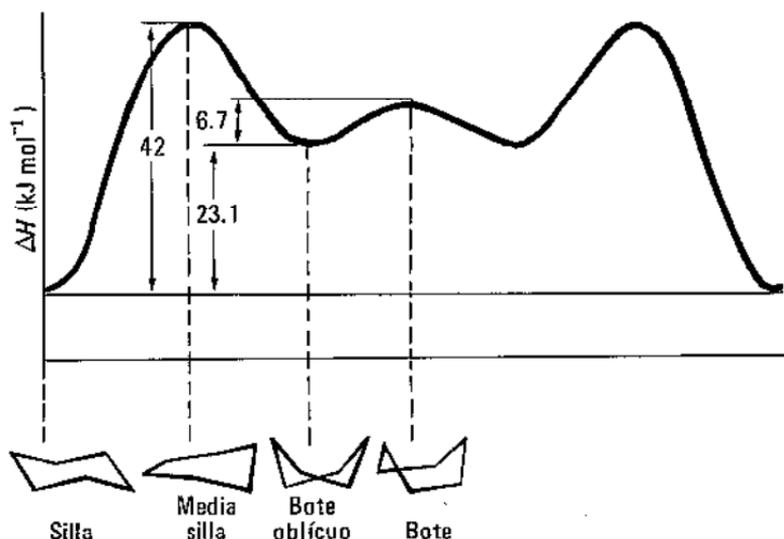
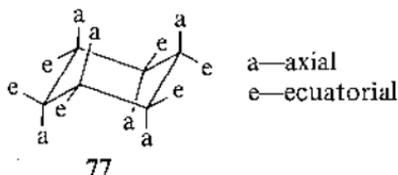


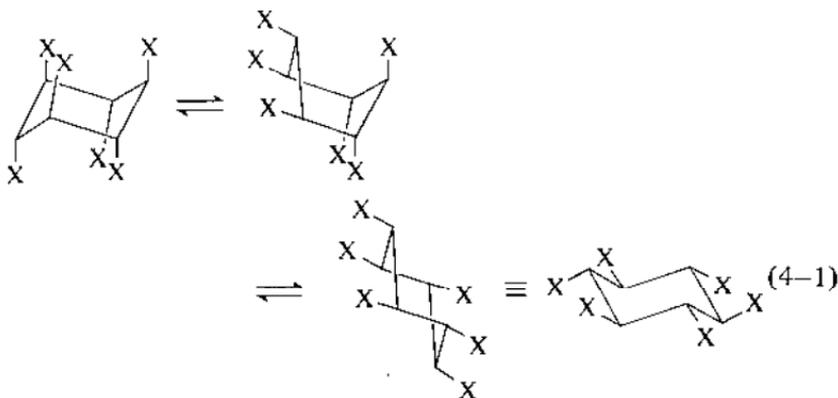
Fig. 4-1. Variación de la energía del ciclohexano durante una interconversión silla-bote-silla.

En consecuencia, a temperatura ambiente, el ciclohexano tiene una molécula en forma de bote, por 999 moléculas en forma de silla.

Retrocediendo al modelo de forma de silla del ciclohexano puede advertirse que un átomo de hidrógeno puede ocupar una de dos posiciones; puede proyectarse lateralmente de la silla, llamada posición ecuatorial, o puede hacerlo verticalmente, posición axial, 83. Originalmente, esto se denominó posición polar, pero debido a las confusiones ocasionadas, el nombre se cambió en 1947. Puede demostrarse una consecuencia importante de la interconversión bote-silla,



si en cada posición axial de un modelo en forma de silla se insertan sustituyentes X. Al doblar un extremo del modelo hacia abajo y el otro extremo hacia arriba, la silla se habrá convertido en bote y luego nuevamente en silla, pero también los sustituyentes axiales se han convertido en ecuatoriales. La operación se ilustra en la ecuación 4-1, pero es mejor seguirla en un modelo.



Este proceso, conocido como "aleteo" del anillo, puede detectarse espectroscópicamente a bajas temperaturas en el propio ciclohexano. Los isómeros axial y ecuatorial de algunos ciclohexanos monosustituídos han podido separarse a bajas temperaturas. Una evidencia experimental convincente de la existencia y de la rápida interconversión de los diferentes conformeros de los clorociclohexanos se obtuvo de la siguiente manera: al enfriar a -150°C una solución de clorociclohexano en un disolvente adecuado, se obtuvieron cristales. Por espectroscopía de r.m.n., se demostró que los cristales eran del isómero ecuatorial puro. Una solución del isómero ecuatorial se convirtió en una mezcla en equilibrio a -150°C , con una vida media de varias horas, pero al calentar a -125°C , se regresó rápidamente a la mezcla de equilibrio.

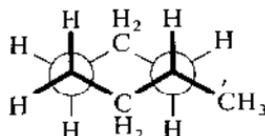
El experimento descrito también demostró que en la mezcla de equilibrio predomina el isómero ecuatorial por un factor de 7 a -125°C aproximadamente. En todos los ciclohexanos monosustituídos se observó un predominio similar del isómero ecuatorial; la razón de esto puede advertirse en los ejemplos que se muestran a continuación para el caso de los metilciclohexanos.

CICLOHEXANOS MONOSUSTITUIDOS

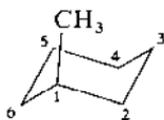
Los isómeros axiales y ecuatoriales de las formas de silla de los metilciclohexanos se muestran en 84 y 85, junto con sus proyecciones de Newman. La interacción entre el grupo metilo axial y el átomo de



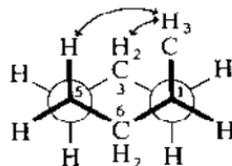
84a



Isómero ecuatorial 84b



85a



Isómero axial

85b

hidrógeno axial de C_5 se muestra en la proyección de Newman 85b. Es el mismo tipo de interacción que experimentan las formas *gauche* del butano, y generalmente se conoce como interacción 1-3. Como el grupo metilo interactúa en forma semejante con los hidrógenos axiales de C_3 y C_5 , la forma axial del metilciclohexano es menos estable que la ecuatorial, por un margen de 7.6 kJ mol^{-1} , el doble de la diferencia energética entre las formas *anti* y *gauche* del butano. Por esta razón, 95% del metilciclohexano está en forma ecuatorial a 25°C .

Como la interacción de la forma *gauche* del butano en parte es de origen estérico, es de esperarse que en el ciclohexano, los sustituyentes voluminosos aumenten la diferencia energética entre las conformaciones de silla axial y ecuatorial. Esto se observa efectivamente, como lo muestran los resultados del cuadro 4-1.

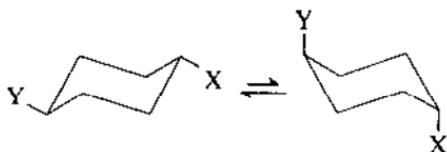
CICLOHEXANOS DISUBSTITUIDOS

Cuando existe un solo sustituyente en el anillo del ciclohexano, invariablemente adopta la posición ecuatorial. Cuando se introduce un segundo sustituyente, debe considerarse si es *cis* o *trans* con respecto al primero y también si está en C_2 , C_3 o C_4 . La preferencia conformacional de los derivados disustituídos del ciclohexano, será por una silla que contenga ambos sustituyentes ecuatoriales. Si esto es imposible, el sustituyente más voluminoso debe estar en posición ecuatorial. Por ejemplo, en los derivados disustituídos 1,4 del ciclohexano, el isómero *trans* —en el que ambos sustituyentes

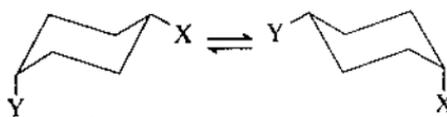
Cuadro 4-1. Diferencias de energía libre entre las conformaciones axiales y ecuatoriales de ciclohexanos monosustituídos.

Substituyente	Diferencia de energía libre (kJ mol^{-1})
Br	2.1
OH	3.3
Me	7.1
Et	7.5
i-Pr	8.8
t-Bu	23

pueden adoptar una conformación ecuatorial 86, — será termodinámicamente más estable que el isómero *cis*, en el cual uno de los subs-

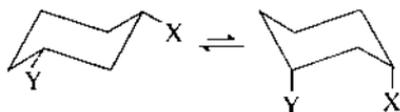


86 ciclohexano disustituido-1,4-*trans*

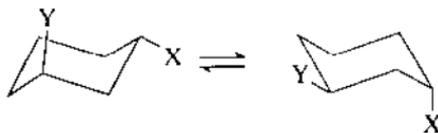


87 ciclohexano disustituido-1-4-*cis*

tituyentes debe ser axial, 87. En los derivados disustituidos 1,3, ambos sustituyentes del isómero *cis*, 88, pueden ser ecuatoriales. En este caso, el isómero *cis* es más estable que el *trans*, 89. En los



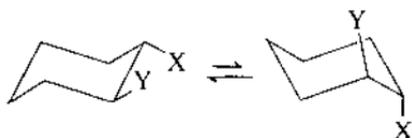
88 ciclohexano disustituido-1,3-*cis*



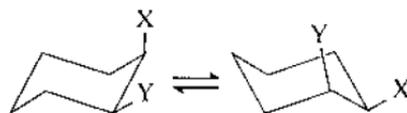
89 ciclohexano disustituido-1,3-*trans*

derivados disustituidos 1,2, ambos sustituyentes del isómero *trans* pueden ser ecuatoriales, 90, por tanto, éste es más estable que el isómero *cis*, 91. Sin embargo, si los sustituyentes son grupos polares, como están bastante juntos, puede haber interacciones electrostáticas que desestabilicen la conformación diecuatorial. Un ejemplo de esto es el *trans* 1,2-dibromociclohexano. Existe como una mezcla

de isómeros diaxial y diecuatorial, el último predomina en un disolvente de alta constante dieléctrica.

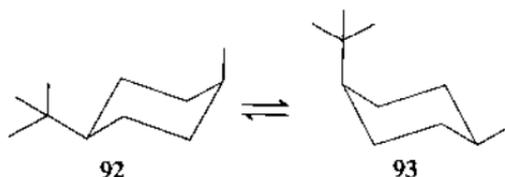


90 ciclohexano disustituido-1,2-*trans*



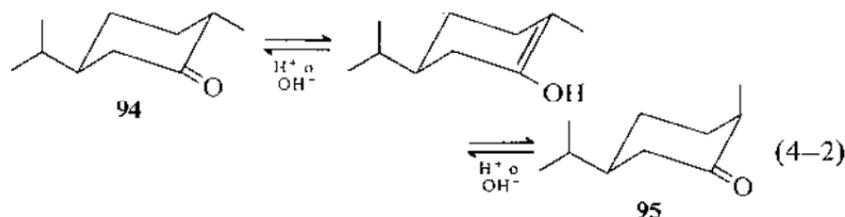
91 ciclohexano disustituido-1,2-*cis*

Una manera de estabilizar una conformación de silla con respecto a la otra, es introducir un grupo voluminoso como sustituyente, por ejemplo, un grupo butilo. Este grupo adopta una posición ecuatorial, manteniendo al anillo en una sola conformación de silla. En el *cis*-1-*t*-butil-4-metilciclohexano, la conformación de silla con el grupo *t*-butilo ecuatorial, 92, es más estable que la otra silla, 93, por (23 -



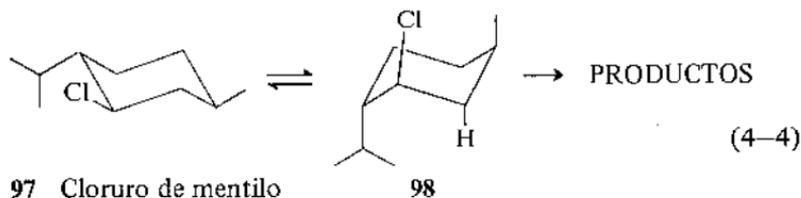
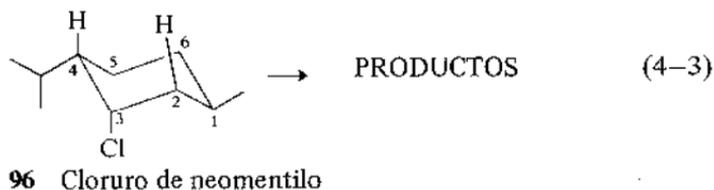
7.1) = 15.9 kJ mol⁻¹ (datos tomados del cuadro 4-1). La conformación diecuatorial del isómero *trans* es más estable que la conformación diaxial por (23 + 7.1) = 30.1 kJ mol⁻¹. También es más estable que el isómero *cis*, como puede advertirse por medio de los datos experimentales de equilibrio de las carvomentonas, ecuación 4-2. En esta ecuación, el grupo más pequeño, el isopropilo, actúa como grupo estabilizador. La mezcla de equilibrio se compone de 91% del isómero con el metilo ecuatorial, 94, y 9% del isómero con el metilo axial, lo cual corresponde a una diferencia de energía libre de 5.9 kJ mol⁻¹.

Este valor es mucho menor que el anotado en el cuadro 4-1, (7.1 kJ mol^{-1}), pues al reemplazar un grupo $>\text{CH}_2$ por un grupo $>\text{C}=\text{O}$



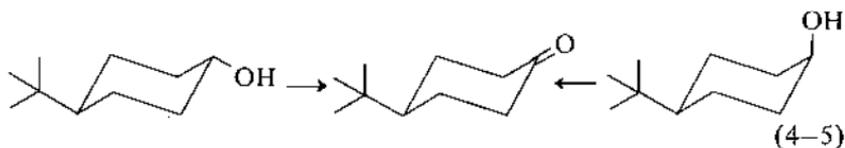
la conformación de silla del anillo se distorsiona ligeramente. Es importante advertir que la introducción de un grupo *t*-butilo en un anillo del ciclohexano genera un sistema de conformación sesgada, pues dicho sistema principalmente existe en una conformación. Pero no es conformacionalmente rígido, ya que, con suficiente energía puede "aletear".

Una reacción que puede efectuarse vía una conformación desfavorable es la eliminación de HCl de los cloruros de mentilo con etóxido de sodio en etanol. La condición stereoelectrónica para que se realice una eliminación bimolecular es que los grupos por eliminar estén en posición anti y sean coplanarios, condición que sólo se satisface si los sustituyentes del anillo del ciclohexano son axiales y *trans*. Este requisito se cumple en la conformación estable del cloruro de neomentilo, 96, en la cual el cloro y los hidrógenos del C_4 y del C_2 son axiales. En este compuesto se efectúa la eliminación fá-



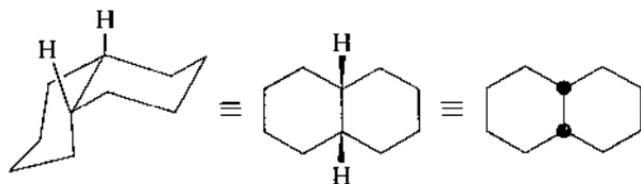
cilmente, ecuación 4-3. Sin embargo, en la conformación preferente del cloruro de mentilo, 97, el cloro es ecuatorial, de modo que la reacción debe ocurrir a través de la conformación desfavorable 98, (ecuación 4-4). En consecuencia, el cloruro de mentilo reacciona más lentamente que el cloruro de neomentilo por un factor de 189 a 125°.

Las reacciones que no requieren condiciones estereoelectrónicas también pueden mostrar diferencias de velocidad con isómeros axiales y ecuatoriales. Un ejemplo, es la oxidación de un alcohol a una cetona con ácido crómico; por oxidación, el *cis* y el *trans* 4-*t*-butilciclohexanol producen la misma cetona, (ecuación 5-5), pero en la conformación preferente, el isómero *cis* tiene un grupo oxhidrilo axial que se elimina en la oxidación. Hay un alivio de la interacción estérica y la reacción es tres veces más rápida para el isómero *cis* (aceleración estérica).

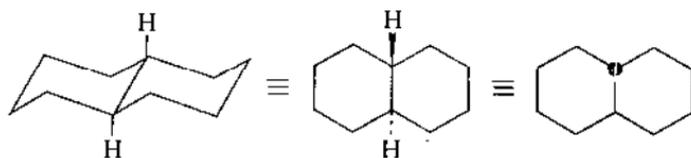


ANILLOS FUSIONADOS

Los ejemplos más simples de anillos de ciclohexano fusionados son las decalinas *cis* y *trans*, cuyas estructuras y conformaciones se muestran en 99 y 100. Los puntos negros representan átomos de hidrógeno por encima del plano del papel.

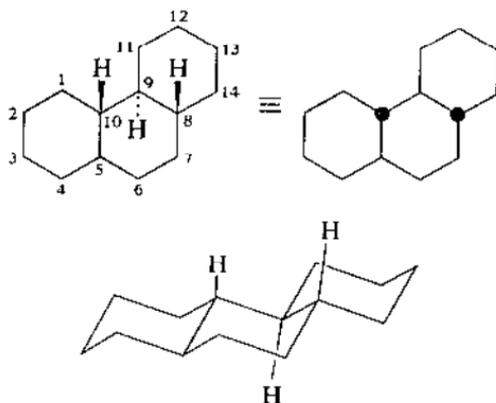


99 *cis*-decalina

100 *trans*-decalina

La *trans*-decalina sólo puede existir si la fusión de anillos es *trans* diecuatorial, pues éstos son demasiado pequeños para permitir una fusión diaxial. Por tanto, sólo existe una conformación de doble silla para este compuesto. La *cis*-decalina puede existir en dos conformaciones. Son imágenes especulares entre si y se interconvierten a través de un intermediario de doble bote. Este punto debe demostrarse mediante modelos. Las diferencias energéticas entre los isómeros *cis* y *trans* puede estimarse por un cuidadoso conteo de las interacciones "*gauche*" de un modelo de butano. Este modelo demuestra que el isómero *cis* tiene tres interacciones más que el *trans*, y, por tanto, el último es más estable por 11.4 kJ mol^{-1} . Esto concuerda en forma excelente con el valor experimental obtenido a partir de los calores de combustión.

La fusión de un tercer anillo de ciclohexano sobre una decalina produce los perhidrofenantrenos, de los cuales existen seis isómeros. El más importante es el isómero *trans-anti-trans* 101, en el cual la fusión *trans* del tercer anillo forma un sistema íntimamente rela-

101 *trans-anti-trans*-perhidrofenantreno

cionado a la *trans* decalina. En contraste con los anillos del ciclohexano de conformación sesgada ya estudiados, los anillos de ciclohexano con fusión *trans* sólo pueden existir en una conformación de doble silla. Por tanto, esos compuestos son particularmente útiles para la investigación de efectos estereoelectrónicos y estéricos (ver capítulos 5 y 6).

PROBLEMAS

- 4-1. ¿Qué isómero predominaría en el producto si cada una de las cetonas siguientes se calentara con un álcali acuoso?
 - a. *cis*-*t*-butil-3-metil-4-ciclohexanona.
 - b. *trans*-isopropil-2-metil-3-ciclohexanona.
- 4-2. Postule un diagrama energético, similar al de la pág. 50, para la interconversión de los isómeros axial y ecuatorial del metil ciclohexano.
- 4-3. Utilizando los datos del cuadro 3-2, calcule las proporciones relativas, a 25°C, de los isómeros de:
 - a. *cis* y *trans* 4-etil-*t*-butilciclohexano
 - b. *cis* y *trans* 3-bromo-isopropilciclohexano.
- 4-4. De las conformaciones del *trans*-1,3-di-*t*-butilciclohexano ¿cuál esperaría que fuera menos tensionada?
- 4-5. Calcule la concentración de equilibrio del isómero metílico axial de la 3-metil-*cis*-decalina. (a) a -50°C (b) a 100°C, suponiendo que las interacciones 1,3 (pág. 52) aumentan la energía de la molécula en 3.8 kJ mol⁻¹.
- 4-6. Sugiera las conformaciones estables de los seis posibles perhidrofenantrenos (Johnson, 1953).



5...

ESTEREOQUIMICA EN LAS REACCIONES DE ADICION

En las reacciones de adición y de eliminación, pueden actuar varios mecanismos, pero este capítulo se limitará a las reacciones que requieren condiciones estereoeléctricas importantes. Las eliminaciones se estudiarán en el capítulo 6.

ADICION ELECTROFILICA

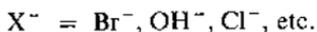
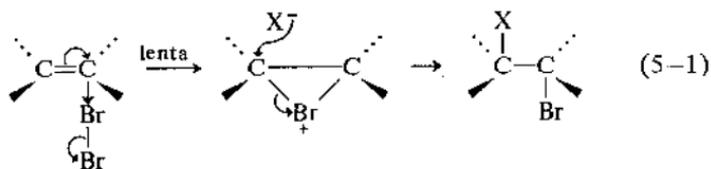
Una de las reacciones más importantes de los alquenos es la adición de una especie electrofílica, por ejemplo, bromo. De las reacciones de bromación experimentales se han obtenido las siguientes generalizaciones importantes.

1. Si el bromo se adiciona a una olefina en presencia de una gran concentración de iones cloruro, se forma una mezcla constituida por el dibromuro y el clorobromuro. Se obtienen resultados semejantes cuando están presentes otros aniones, por ejemplo, se forman bromhidrinas en presencia de iones oxhidrilo.

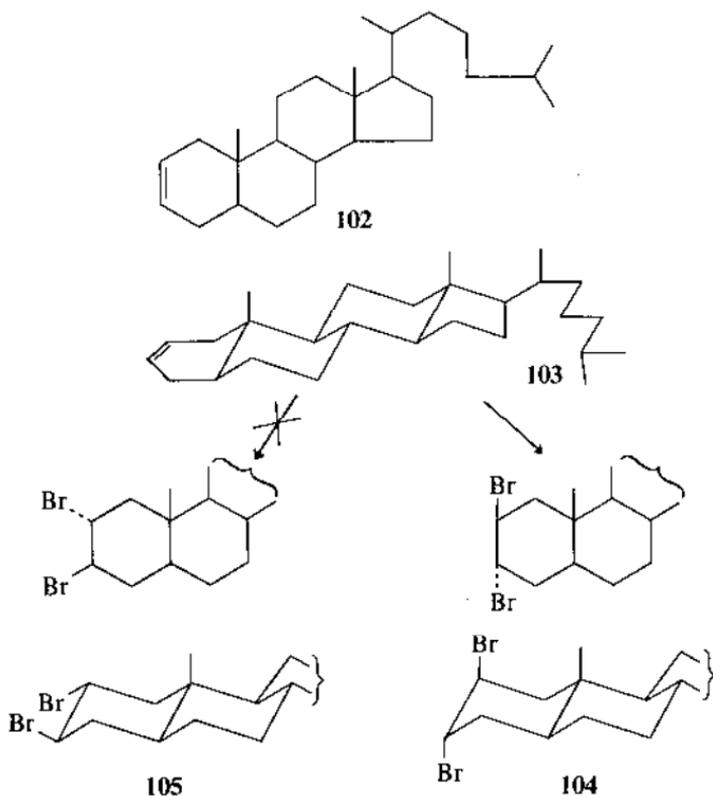
2. Si se adiciona bromo a una olefina cíclica, los átomos de bromo del producto son *trans* uno con respecto al otro.

El mecanismo que explica mejor estas observaciones se muestra en la ecuación 5-1. La reacción es una adición electrofílica. El ion bromonio intermediario en forma de puente puede reaccionar con un anión, reacción que se efectúa por el lado de la molécula opuesto al bromo. El resultado es, por tanto, una adición *trans*.

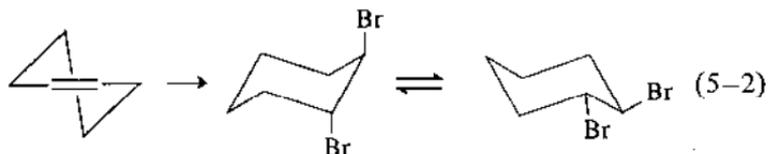
En los sistemas conformacionalmente rígidos, el producto *trans* que se forma es diaxial y no diecuatorial. Esto se observa en el esteroi-



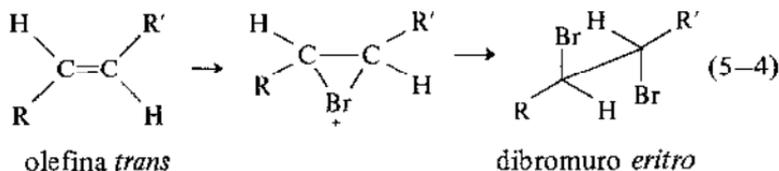
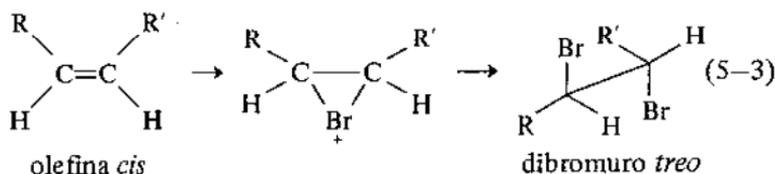
de 2 colesteno, 102, que, como se advierte en la conformación 103, tiene una estructura rígida de *trans* decalina. La adición de bromo produce el 2,3-dibromuro 104, en el cual ambos enlaces carbonobromo son axiales, en lugar del 2,3-dibromuro ecuatorial, 105.



Si se agrega bromo a ciclohexeno, la reacción inicial forma el dibromuro axial *trans*, pero éste se equilibra de inmediato con el dibromuro diecuatorial *trans*, como se muestra en la ecuación 5-2. Ambas conformaciones están presentes en cantidades apreciables, pues las interacciones dipolo que desestabilizan la forma diecuatorial, son comparables con los efectos estéricos y electrónicos que desestabilizan la forma diaxial. Las olefinas acíclicas forman productos en los cuales existe rotación libre sobre el enlace entre los átomos que llevan los bromos, pero la condición estereoeléctro-



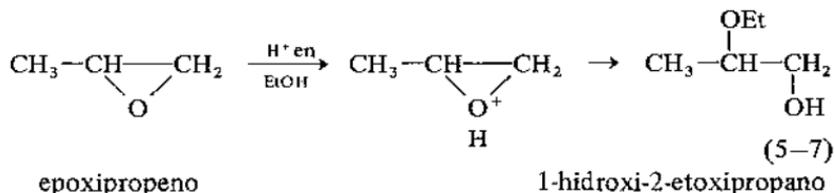
nica *trans* de la reacción hace que la olefina *cis* forme el isómero *trans* (ecuación 5-3), y la olefina *trans*, el isómero *eritro* (ecuación 5-4).



El ion bromonio es una especie transitoria y no puede separarse ni estudiarse por los métodos tradicionales. Sin embargo, su geometría, es semejante a la de un epóxido y, como un epóxido puede separarse y estudiarse fácilmente, resulta interesante comparar el comportamiento de ambos.

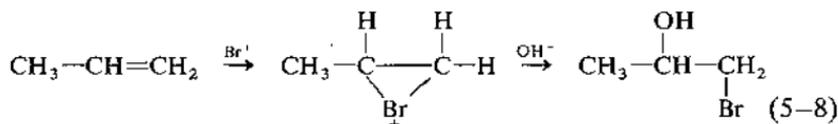
La apertura de un anillo epoxídico mediante un ataque nucleofílico, presenta condiciones estereoeléctricas importantes: el nucleófilo debe aproximarse por el lado opuesto del anillo epoxi-

reactivo es menor. Sin embargo, la reacción del epoxipropeno en ácido sulfúrico etanólico procede con orientación inversa. La reacción predominante es sobre el átomo de carbono secundario, como se muestra en la ecuación 5-7:



Se supone que la reacción se efectúa vía una apertura espontánea del anillo epoxídico protonado. Es evidente que la carga se estabiliza por dispersión al pasar del átomo de oxígeno a los átomos de carbono. El átomo de carbono más sustituido comparte la carga en mayor grado y, por tanto, es el más reactivo.

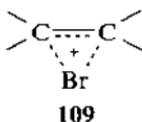
Para estudiar la dirección del ataque sobre el ion bromonio, la reacción de bromación se efectúa en presencia de otro nucleófilo, como agua por ejemplo. Se observa que el nucleófilo ataca al ion bromonio de una olefina alifática simple en el átomo de carbono más sustituido, el más impedido estéricamente, como se muestra en la ecuación 5-8.



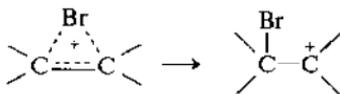
Una serie de experimentos más general demuestra que un nucleófilo generalmente ataca a un ion bromonio por el átomo de carbono con mayor capacidad para estabilizar una carga positiva. Esto contrasta notablemente con la apertura de epóxidos con una base, pero es semejante a su reacción con ácidos.

Del comportamiento de los iones bromonio se deduce que el átomo de carbono tiene carga positiva. La atracción que ejerce esta carga parcial positiva sobre un nucleófilo es suficiente para salvar los factores estéricos que dominan en el ataque nucleofílico sobre un anillo epoxídico. Debe concluirse pues, que la representación pre-

cedente de los iones bromonio como especies que involucran a dos átomos de carbono y a un átomo de bromo con carga positiva en forma de puente, es incorrecta y que la carga del ion bromonio está distribuida sobre los tres átomos que forman el ion 109. Los tres átomos



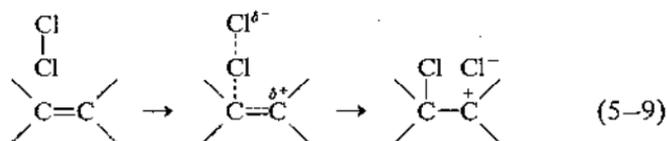
que forman el ion bromonio comparten la carga iónica. Si uno de los átomos de carbono pudiera estabilizar la carga positiva, por ejemplo, por estar unido a grupos donadores de electrones, entonces podría compartir la carga en mayor grado, que los otros dos átomos. En un caso extremo, esto conduciría a que la carga se concentrara sobre un sólo átomo convirtiendo al ion bromonio en un ion bromocarbonio; la adición de un nucleófilo a esta especie podría efec-



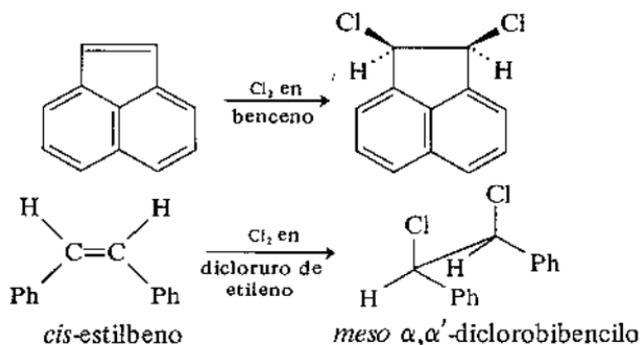
tuarse sin ninguna condición estereoelectrónica, con lo cual en la reacción no se formarían únicamente productos *trans*.

Sin embargo, el átomo de bromo bien puede acomodar una carga positiva de suerte que los ejemplos de este comportamiento son raros; la bromación del ciclooctatetraeno produce algo del dibromuro *cis*, pero sólo es uno de los productos de una mezcla de una reacción compleja.

El átomo de cloro es menos capaz de estabilizar una carga positiva que el de bromo, de modo que, aunque muchas reacciones de adición de cloro a un doble enlace se efectúan a través de un ion cloronio para formar el producto *trans*, también se conocen ejemplos de reacciones vía un ion clorocarbonio. En estos casos, la reacción del cloro con un doble enlace en un disolvente poco ionizante produce un ion clorocarbonio que forma parte de un par iónico (ecuación 5-9). El dicloruro puede formarse ya sea por destrucción del

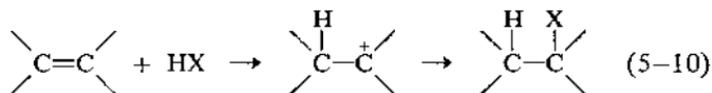


par iónico en cuyo caso se produce el dicloruro *cis*, o por separación del par iónico y ataque del Cl^- sobre el ion clorocarbonio, en cuyo caso se forma una mezcla de los dicloruros *cis* y *trans*. La primera reacción predomina en disolventes poco ionizantes y el principal

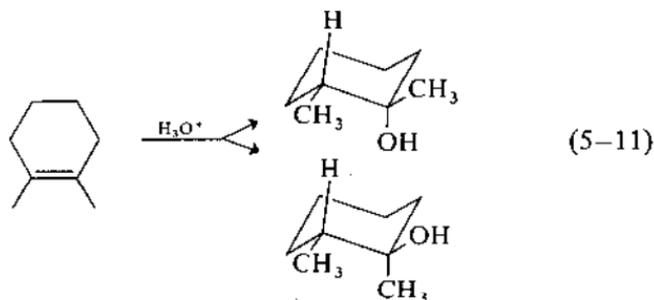


producto es el dicloruro *cis*.

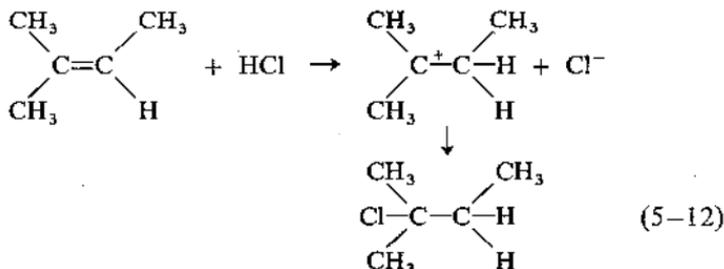
En reacciones entre un doble enlace y un electrófilo menos eficaz que los halógenos de estabilizar una carga positiva, el ion correspondiente al ion carbonio no se forma. Por ejemplo, si un ácido HX se adiciona a un doble enlace en un disolvente en el cual el ácido esté totalmente ionizado, la primera etapa de la reacción es la adición de



un protón al doble enlace, formando un ion carbonio intermediario, 110, (ecuación 5-10). Si el ácido está ionizado, es muy poco pro-



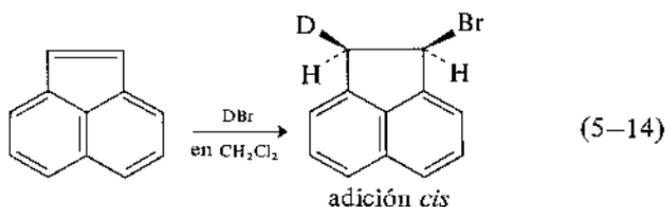
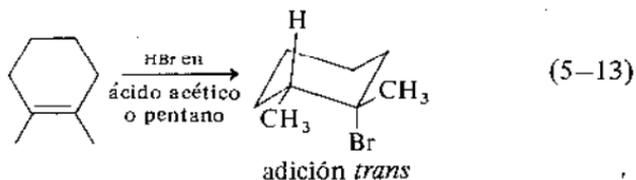
bable que se forme un par iónico. Consecuentemente, la hidratación de 1,2-dimetil ciclohexano en ácido nítrico 0.1 M a 50°C produce una mezcla de *cis* y *trans* 1,2-dimetilciclohexanoles, como se muestra en (ecuación 5-11). La adición de un hidrácido halogenado a una



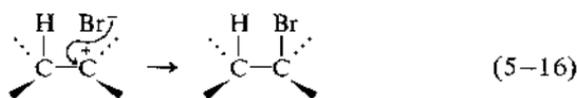
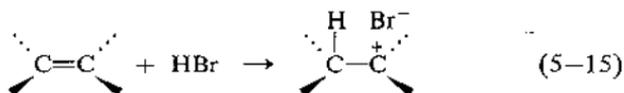
olefina sustituida asimétricamente produce el ion carbonio más estable, (ecuación 5-12). En el caso de olefinas alifáticas simples esto siempre conduce a la formación de un ion con la carga positiva en el átomo de carbono más sustituido según lo expresa la regla de Markownikoff. El enunciado original para la adición de halogenuros de hidrógeno a olefinas, establece que el átomo de halógeno se adiciona siempre al átomo de carbono más alcoholado. Esta regla sólo se aplica a adiciones iónicas, la primera etapa de la adición de bromuro de hidrógeno por radicales libres es la adición del radical bromo a la olefina, formando el radical libre más sustituido y, por tanto, el



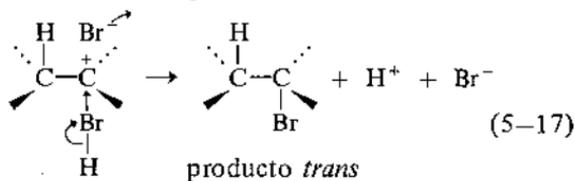
más estable. Algunas reacciones de HBr con olefinas muestran una inusitada estereoespecificidad en comparación con aquellas en las cuales interviene un ion carbonio. En 5-13 y 5-14 se dan ejemplos



de adición predominantemente *trans* y predominantemente *cis*, respectivamente. En ambos casos, se supone que la primera etapa de la reacción es la adición de ácido no ionizado para formar un par iónico (5-15). Este puede descomponerse (5-16) y generar un producto *cis*, o ser atacado por una segunda molécula de ácido (5-17) y formar un producto *trans*. La deslocalización de la carga del ion car-



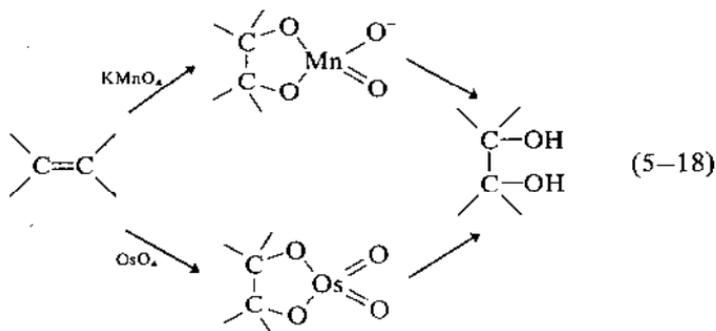
producto *cis*



bonio reduce la posibilidad de ataque nucleofílico externo, como se vio en las reacciones mostradas en las ecuaciones 2-11 y 2-12, pág. 28.

ADICION MOLECULAR

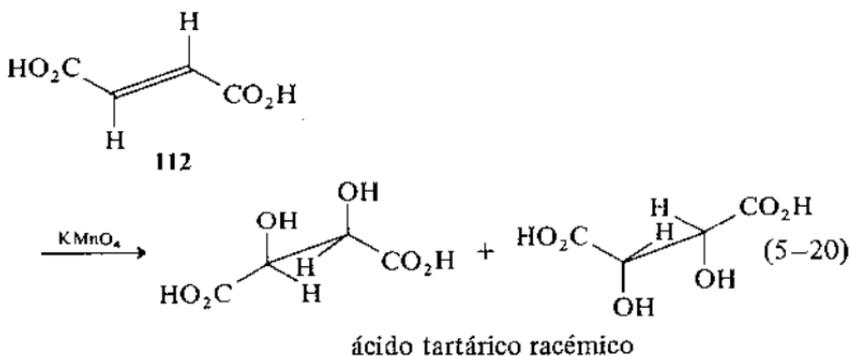
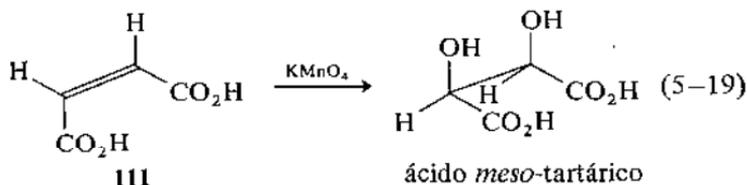
Las adiciones moleculares a dobles enlaces (a las cuales pertenece la adición de ácido no ionizado mencionada anteriormente que es un caso especial y poco común) constituyen una clase importante de reacciones de adición. Los ejemplos mejor conocidos son las hidroxilaciones de olefinas con tetróxido de osmio o permanganato de potasio, las cuales producen glicoles *cis* (ecuación 5-18). La ra-



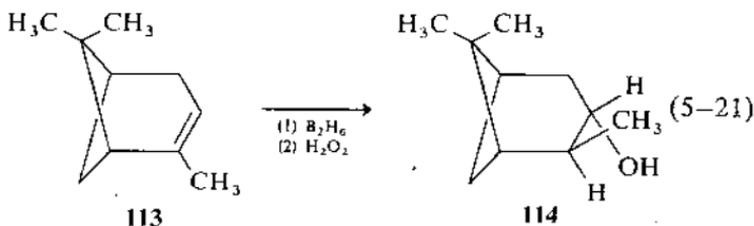
zón por la cual estas reacciones dan adiciones *cis*, en contraste con las adiciones *trans* que se estudiaron anteriormente, es que los enlaces con los átomos de carbono olefínicos se forman con el intermediario cíclico, el cual se descompone por fisión de los enlaces entre los átomos de oxígeno y el metal. En los ejemplos precedentes de adición a olefinas vía un intermediario cíclico se obtenía un producto *trans* porque el intermediario se descomponía por ataque bimolecular a uno de los átomos de carbono. Esto causaba inversión en ese átomo y se formaba el producto *trans*.

La reacción de olefinas con permanganato de potasio se conoce desde hace más de un siglo y ha sido objeto de uno de los primeros estudios de estereoquímica de una reacción. La oxidación del ácido maleico con permanganato producía ácido mesotartárico, en tanto

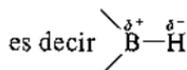
que la del ácido fumárico, formaba ácido tartárico racémico. Se sabía que el ácido maleico 111, tenía los grupos CO_2H *cis*, porque formaba fácilmente un anhídrido, en tanto que el ácido fumárico *trans*, 112, no lo formaba. También se conocían las configuraciones de los ácidos tartáricos y fue posible, aún en 1887, escribir las reacciones (5-19) y (5-20). Estas observaciones son concordantes únicamente si la adición de los grupos OH es *cis*.



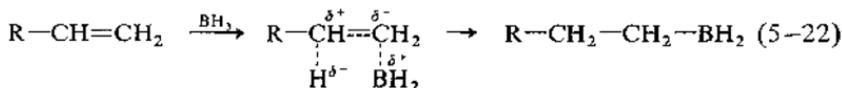
Se mencionó la reacción de hidrobromación, un ejemplo de adición a un doble enlace de uso especial en química sintética por su estereoespecificidad. Mediante esta reacción se adicionan los elementos del agua a un doble enlace por el lado menos impedido; la adición es *cis* y se efectúa en dirección opuesta a la de la hidratación catalizada por ácidos. Estos puntos se ilustran mediante la adición formal de agua al α -pineno 113 (hidrobromación), para formar isopinocanfeol 114, ecuación 5-21.



La hidrobromación frecuentemente se considera como una adición anti-Markownikoff, pero si la reacción se examina con cuidado se advierte que en realidad, obedece los aspectos electrónicos de la regla de Markownikoff; en el borano, la polarización del enlace bo-ro-hidrógeno es poco común, pues el átomo de hidrógeno soporta la carga negativa.



Esto contrasta con la polarización opuesta de un ácido. Cuando el borano se adiciona al doble enlace, el átomo de boro se orienta en la posición que ocuparía el átomo de hidrógeno en la adición de un ácido. La adición se efectúa vía un estado de transición de cuatro centros (ecuación 5-22). Para un estudio más profundo consúltese el libro de Jackson (1972).



PROBLEMAS

- 5-1. Cómo prepararía (a) *meso*-2,3-dihidroxitano, (b) (\pm)-2,3-dihidroxitano a partir de *trans*-2-buteno.
- 5-2. El 1-isopropil-4-metil-1-ciclohexeno, produce por hidrobromación una mezcla de dos alcoholes A y B. El alcohol A, por oxidación con ácido crómico forma la cetona C, y el alcohol B, la cetona D. Al tratar de C o D con etóxido de sodio en etanol,

se obtiene la misma mezcla de C y D, en la cual predomina C. Postule el curso estereoquímico de todas las reacciones involucradas en esta secuencia.

- 5-3. La adición de ácido *p*-bromobencensulfónico a propeno en ácido trifluoroacético, a 25°C, produce *p*-bromobencensulfonato de isopropilo. La reacción tiene una vida media menor que un minuto. Sin embargo, el éster producido experimenta solvólisis en el mismo disolvente a la misma temperatura. La reacción tiene una vida media de 182 minutos y produce trifluoroacetato de isopropilo. En ausencia de ácido *p*-bromobencensulfónico, la reacción entre el propeno y el ácido trifluoroacético se efectúa lentamente. La vida media es de 300 minutos, a 25°C, y se forma trifluoroacetato de isopropilo. Sugiera un posible esquema mecanístico para la formación y descomposición del *p*-bromobencensulfonato de isopropilo, que concuerde con los datos anteriores (Shiner, 1969).

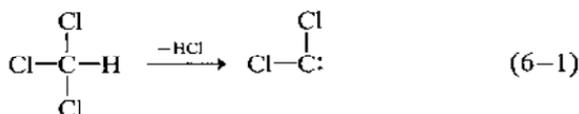


6...

ESTEREOQUIMICA DE LAS REACCIONES DE ELIMINACION

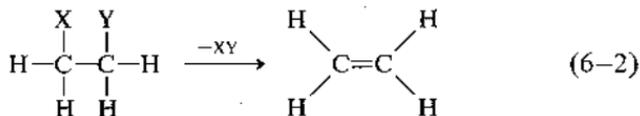
La eliminación es un proceso mediante el cual se pierden dos fragmentos de una molécula. El resultado es un aumento de la multiplicidad de los enlaces. Los principales tipos de reacciones de eliminación son:

1. Eliminación α

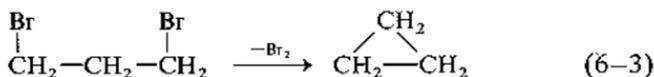


El producto, un carbeno, es una especie bastante reactiva y continúa reaccionando.

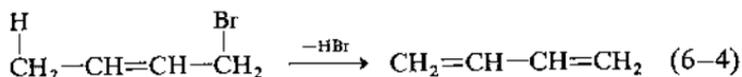
2. Eliminación β



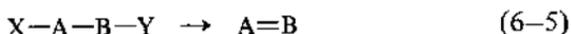
3. Eliminación 1, 3



4. Eliminación 1,4



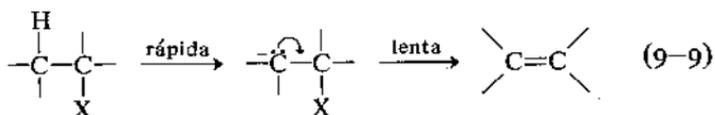
El mecanismo más importante es el de la eliminación β . Puede representarse en forma general como se muestra en (6-5). Por lo común, A y B son átomos de carbono, pero también uno de ellos puede ser nitrógeno u oxígeno.



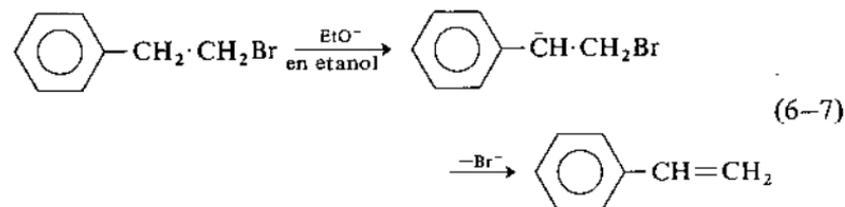
En solución, se realizan tres mecanismos básicos de eliminación β . Pueden describirse mediante la nomenclatura de Ingold-Hughes.

Mecanismo E1cB

La primera etapa de esta reacción es la eliminación de un protón mediante una base para formar un carbanión. Esta etapa es rápida y reversible. El mecanismo se detecta fácilmente por el hecho de que el sustrato intercambia deuterio con un disolvente deuterado. En la etapa determinante de la velocidad, el par electrónico del carbanión desplaza al grupo de la posición β , produciendo una olefina como se muestra en (6-6). Esta reacción es relativamente poco co-

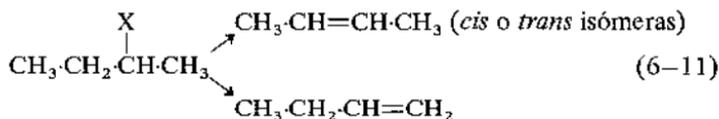


mún y únicamente se efectúa cuando el fragmento X es un grupo atrayente de electrones no muy fuerte, y la molécula es capaz de estabilizar un carbanión, como en la ecuación 6-7. Como la estructura



DIRECCION DE LA ELIMINACION

En muchas reacciones de moléculas que pierden H-X, el átomo de carbono que soporta al grupo X es asimétrico, por tanto, pueden formarse cualquiera de las olefinas isómeras (ecuación 6-11). La



dirección de la eliminación fue una de las primeras características de las reacciones de eliminación que se investigaron. Los experimentos de Hofmann (1851) sobre las reacciones de eliminación de hidróxidos amónicos cuaternarios dieron origen a la regla de Hofmann. Establece que, en reacciones de eliminación de hidróxidos amónicos cuaternarios que únicamente contienen grupos alcohólicos primarios, la eliminación produce la olefina que contiene el menor número de grupos alcohólicos sobre el doble enlace. La mayoría de las eliminaciones de Hofmann se efectúan sobre compuestos alcohólicos trimetilamónicos. En estos casos, la ecuación 6-12 puede ilustrar la regla. En contraste, Saytzeff



(1875) observó que en las reacciones de eliminación de halogenuros alcohólicos secundarios y terciarios se pierde hidrógeno del átomo de carbono más substituido, ecuación 6-13. Es evidente que estas re-

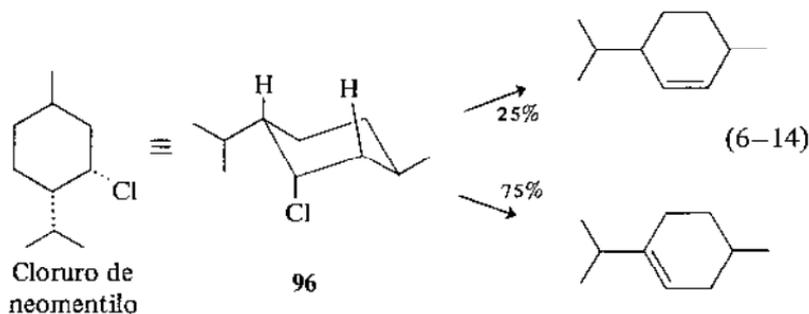


glas predicen comportamientos opuestos, pero en aquella época no se identificó ninguna conexión entre las reacciones. Ambas coexistieron pacíficamente por medio siglo, hasta que Ingold y Hughes las clasificaron como ejemplos de eliminación E2. Se advirtió de inmediato que la regla de Saytzeff, la cual predice la formación de la olefina más substituida y, por tanto, la más estable, funciona en todos los casos, excepto en aquellos en los que el grupo X es un grupo atra-

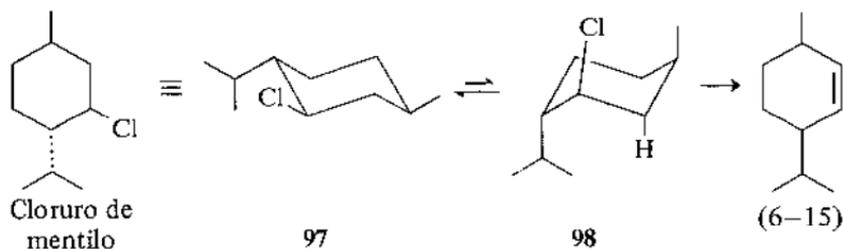
yente de electrones muy fuerte. El grupo amónico cuaternario positivo es un ejemplo de un grupo atrayente de electrones. Su tendencia es atraer a los electrones de los átomos de carbono vecinos, de suerte que el enlace entre esos átomos y los de hidrógeno unidos a ellos se debilita y los átomos de hidrógeno acrecientan su acidez. El efecto es opuesto al de los grupos donadores, como los grupos alcohólicos, unidos al carbono β . Por tanto, el átomo de hidrógeno más ácido es el que está unido al átomo de carbono que tenga menos sustituyentes; y es el átomo de hidrógeno cuya eliminación predice la regla de Hofmann.

La teoría electrónica de la eliminación de Hofmann ha sido impugnada y se ha propuesto una teoría estérica, pero el análisis detallado de los efectos electrónicos presentados por Ingold (1962) en su "Conferencia Faraday" demuestra sin lugar a dudas que los efectos electrónicos son los factores más importantes en el control de la dirección de la eliminación. No obstante, la posibilidad de cierta contribución de los efectos estéricos no puede ignorarse en todos los casos. Este punto se discute ampliamente en el libro sobre eliminación de Banthorpe (1963).

Las condiciones estereoelectrónicas de la reacción pueden invalidar la operación de las reglas de Hofmann y de Saytzeff. La eliminación *trans* de HCl del cloruro de neomentilo, reacción que se discutió en el capítulo 4, se realiza vía la conformación más estable del halogenuro (96) para dar principalmente el producto Saytzeff, como se esperaría de la eliminación de HCl (ecuación 6-14). Sin embargo, el átomo de cloro del cloruro de mentilo es ecuatorial, por tanto, el anillo tiene que pasar a la conformación de silla, menos estable,

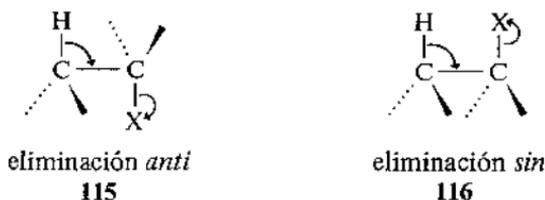


para situar al cloro en la posición axial, posición requerida para la eliminación *trans* diaxial. En esta conformación, el único hidrógeno β *trans* diaxial está en la dirección apropiada para la eliminación de Hofmann, de suerte que la reacción se realiza 100% en esa dirección, ecuación 6-15.



ELIMINACIONES *ANTI* Y *SIN*

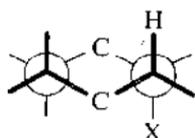
Las reacciones precedentes están controladas por la ahora familiar condición estereoelectrónica de que los grupos a eliminar sean *anti* y coplanarios (o *anti*-periplanarios) uno a otro (115). La eliminación también es posible, aunque mucho menos común, cuando los grupos a eliminar son *sin* uno con respecto al otro y coplanarios (*sin*-periplanarios), como se muestra en 116. La eliminación *anti* prevalece sobre



la eliminación *sin*, según bases estereoelectrónicas: los electrones enlazantes libres C-H desplazan al grupo saliente del átomo de carbono α vía un ataque por la parte posterior. Este proceso favorece a las reacciones S_N2 , pues mantiene a los electrones enlazantes que entran y que salen, lo más apartados posible.

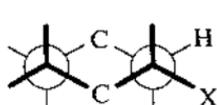
La evolución del concepto de eliminación *sin* se detuvo por falta de comprensión de la estereoquímica de los sistemas cíclicos. La

investigación sobre las condiciones estereoeléctricas de la eliminación se efectuó en compuestos cíclicos, pues sólo en sistemas rígidos pueden fijarse las posiciones relativas de H y X. Se estudiaron los derivados del ciclohexilo porque eran los más disponibles, pero la elección no fue del todo buena ya que puede tenerse con facilidad una distribución antiperiplanaria de H y X si los grupos son *trans* y diaxiales, pero es difícil lograr la distribución eclipsada requerida para la eliminación sinperiplanaria. Esto se ilustra con las proyecciones de Newman de derivados de ciclohexilo que se muestran en seguida (117, 118 y 119). Mediante modelos del anillo de ciclohexa-

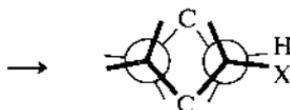


grupos diaxiales *trans*
para eliminación *anti*

117

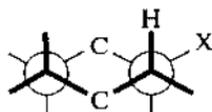


grupos diecuatoriales *trans*

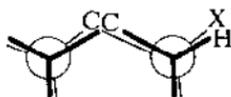


El casi eclipsamiento del H y del X
aumenta las tensiones de
Baeyer, Pitzer y estérica

118



grupos *cis*



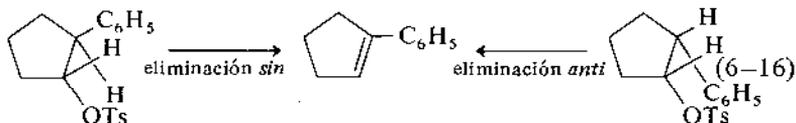
Eclipsamiento de la forma de bote

119

no puede demostrarse que la distribución *cis* 119, puede torcerse y dar una distribución eclipsada (aunque a costa de obligar al anillo a tomar una conformación de bote), pero es casi imposible forzar a los

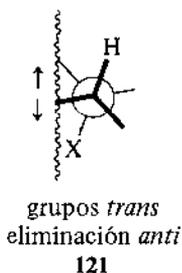
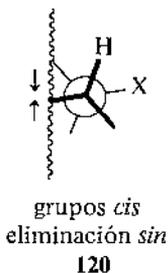
grupos *trans* diecuatoriales, 118, a tomar una forma eclipsada. Por otra parte, la eliminación *cis* de grupos *trans* debe producir una olefina *trans*, lo cual es imposible en un anillo de seis miembros.

Consecuentemente, el sistema ciclohexilo es particularmente útil para demostrar la eliminación *anti* y excluir la eliminación *sin*. Gran cantidad de estudios sobre eliminaciones en estos sistemas condujo a la conclusión de que sólo existía una forma de eliminación E2. Recientemente, los estudios de reacciones de eliminación de los isómeros *cis* y *trans* de un compuesto del ciclohexano demostraron que ambos formaban el mismo producto por eliminación E2. Por tanto, el isómero *trans* debe experimentar una reacción de eliminación *anti* y el isómero *cis*, una eliminación *sin*, ecuación (6-16) (OTs =

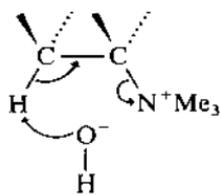


p-toluensulfonato). Los estudios cinéticos indicaron que la eliminación *anti* se efectúa más rápido que la *sin*, pero sólo por un factor de 14.

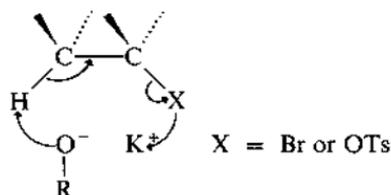
El examen de los modelos de ciclohexano muestra que es necesario torcer ligeramente el anillo relativamente flexible, para alcanzar la distribución *sin*periplanaria de los grupos *cis* entre sí. Una distribución *antiperiplanaria* de grupos *trans* entre sí es más difícil de lograr, pues el anillo se dobla demasiado y se aparta de ser plano. Esto se muestra en las proyecciones de Newman de los derivados del ciclohexano (120, 121), pero éstas no pueden ilustrar la flexibilidad relativa del sistema anular, en comparación con la del ciclohexano.



Coke, al realizar un estudio sobre eliminación de Hofmann de sistemas cíclicos, demostró que sólo en sistemas ciclohexilo predomina la eliminación *anti* con exclusión de la eliminación *sin*. Demostró también que los compuestos ciclobutílicos producen 90% de eliminación *sin*, los ciclopentílicos 46%, los ciclohexílicos 4% y los ciclohexílicos 37% al efectuar dicha eliminación en una serie de compuestos cicloalcohol-trimetilamónicos utilizando deuterio para distinguir entre las eliminaciones *sin* y *anti*. El ingenioso trabajo de Sicher demostró que la eliminación *sin*, se favorece en condiciones que permiten la formación de un par iónico entre la base y el sustrato. Los hidróxidos de amónicos cuaternarios son particularmente útiles para este tipo de reacción pues el ion hidróxido, que forma un par iónico con el átomo de nitrógeno positivamente cargado, extrae un protón del carbono β . La reacción global se efectúa dentro de un estado de transición cíclico, 122. Esta teoría proporciona una explicación satisfac-



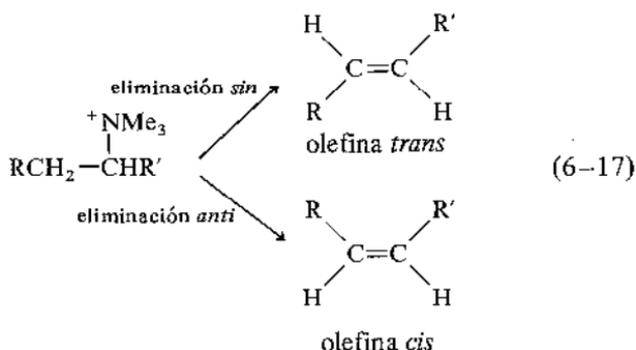
122



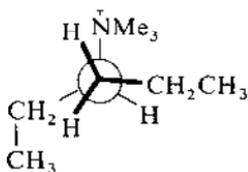
123

toria de las eliminaciones *sin* de las eliminaciones de Hofmann, pero no explica las eliminaciones *sin* de *p*-toluensulfonatos o bromuros. Sicher extendió su teoría para incluir este tipo de eliminaciones, postulando que se forma un par iónico del tipo 123. Este tipo de par iónico, es, por supuesto, menos estable que el anterior, y, por tanto, intervendrá en grado mínimo en el curso total de la reacción, lo cual corresponde a los resultados experimentales.

Experimentalmente se ha encontrado que en reacciones de compuestos de amonio cuaternarios, del tipo mostrado en la ecuación 6-17, pueden obtenerse olefinas *cis* o *trans* por eliminación *sin* o *anti*. La mayor parte de la olefina *cis* proviene de la eliminación *anti* y la mayor parte de la olefina *trans* de la eliminación *sin*. El fenómeno se conoce como dicotomía *sin-anti*, tema actual de investigación en el

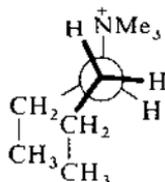


campo de la eliminación. Saunders ha hecho notar que la eliminación *sin* requiere que la molécula adopte una conformación completamente eclipsada antes de la reacción y que el estado basal que conduce a un producto *trans*, 124, sería mucho más estable que el que conduce al producto *cis*, 125, como lo muestran los ejemplos de compuestos de hexiltrimetilamonio.



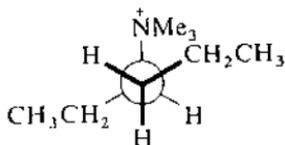
Estado basal de la eliminación *sin*
que produce *trans*-3-hexeno

124



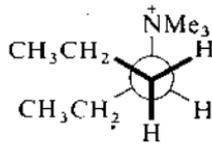
Estado basal de la eliminación *sin*
que produce *cis*-3-hexeno

125



Estado basal de la eliminación *anti*
que produce *trans*-3-hexeno

126



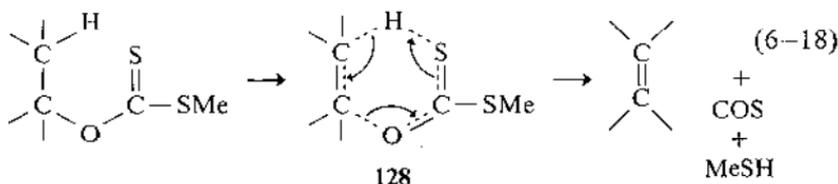
Estado basal de la eliminación *anti*
que produce *cis*-3-hexeno

127

Sin embargo, los modelos de los estados basales para la eliminación *anti*, 126 y 127, sugieren que esto también debería conducir a un producto *trans*, lo cual indica claramente que los factores estéricos no son los únicos que controlan la dirección de la eliminación. La naturaleza exacta de los factores electrónicos que favorecen la formación del producto *cis* durante la eliminación *anti* aún no ha sido aclarada.

ELIMINACIONES PIROLITICAS

La eliminación de Chugaev (O Tschugaeff) es otro mecanismo muy importante de eliminación *sin*. En esta reacción, un alcohol se convierte en su xantato de metilo, y luego se piroliza por destilación, generalmente a 200°C. Esta reacción es una típica pirólisis de ésteres, pero es la eliminación pirolítica más importante, pues se efectúa a menor temperatura que las demás pirólisis de ésteres, con menos riesgo de isomerización de los productos. Se supone que el mecanismo involucra un estado de transición cíclico, ecuación (6-18). Como se

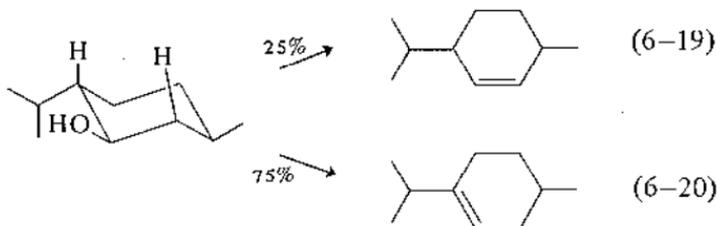


forma una cantidad considerable del doble enlace a partir del estado de transición, 128, la reacción tiende, como es de esperarse a dar principalmente los productos Saytzeff, los más estables.

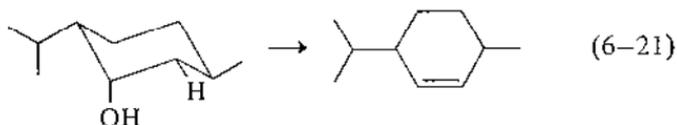
La reacción de Chugaev, al igual que las eliminaciones *sin* en solución requiere que los grupos por eliminar puedan alcanzar una distribución eclipsada en el estado de transición, aunque en el material de partida no estén eclipsados. Consecuentemente, la eliminación de Chugaev de derivados de ciclohexilo sólo es posible cuando los grupos por eliminar son *cis* entre sí; la eliminación de grupos *trans* diecuatorial es imposible.

Las consecuencias estereoquímicas de estas restricciones pueden ilustrarse mediante la reacción de Chugaev del sistema mentilo.

El propio mentol tiene hidrógenos *cis* con respecto al grupo OH en ambas direcciones, por tanto, la eliminación puede realizarse en cualquier dirección y el producto Saytzeff (6-19) predomina sobre



el producto Hofmann (6-20). Sin embargo, el neomentol, tiene un grupo OH axial, así que la reacción sólo se efectúa en dirección Hofmann,

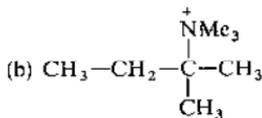
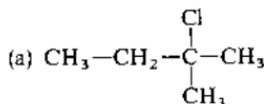


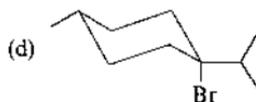
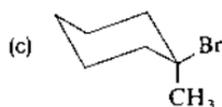
ecuación 6-20. Sorprendentemente, en esta reacción se obtiene alrededor de un 20% de producto Saytzeff. Una posible explicación de esta observación es que las condiciones electrónicas de la reacción de Chugaev pueden ser menos rígidos de lo supuesto; si el estado de transición cíclico no tiene que ser plano, es posible la eliminación de una conformación *trans*-diecuatorial aunque esto es menos favorable que la eliminación a través de un estado de transición plano.

Un estudio completo de pirólisis de ésteres se resume en un trabajo de De Puy y King (1960).

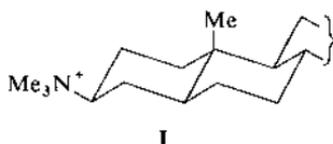
PROBLEMAS

6-1. Prediga los productos de eliminación E2 de





- 6-2. Sugiera una razón por la cual las sales de 3 β -colestanil-trimetilammonio (I) no experimentan reacciones de eliminación sino únicamente reacciones de sustitución S_N2.

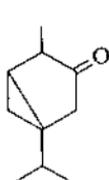


- 6-3. En la reacción de los isómeros *cis* y *trans* del 3-hexeno con diborano (cuyos átomos de hidrógeno fueron reemplazados por deuterio) seguida del tratamiento del complejo de borano con cloramina, se obtuvieron aminas en las cuales el átomo de boro fue sustituido por NH₂ sin inversión de la configuración. La conversión de las dos aminas en los hidróxidos de alcoholtrimetilammonio, seguida de eliminación, produjo una mezcla de isómeros *cis* y *trans* del 2-hexeno y del 3-hexeno. Todos los 2-hexenos contenían un átomo de deuterio por molécula; los 3-hexenos de una de las aminas contenían un átomo de deuterio por molécula, pero los de la otra no. Proponga un esquema de reacción concordante con estas observaciones (Bailey y Sanders, 1970).
- 6-4. La adición de cloro a benceno produce una mezcla de todos los isómeros posibles del 1,2,3,4,5-hexaclorociclohexano. El tratamiento de la mezcla con base en condiciones vigorosas deja sólo un isómero intacto. Se encontró que este isómero reacciona más lentamente que ningún otro factor de 10⁴. Postule, con razones, cuál de los isómeros esperaría que fuera el más estable (Cristol, Hause, Meek, 1951).
- 6-5. La equilibración de tujona (I) con etóxido de sodio diluido en etanol, formó una mezcla en equilibrio de tujona y la cetona diastereoisómera isotujona. La reducción de tujona produjo una mezcla de dos tujoles, A y B, en tanto que la reducción de la isotujona dio lugar a una mezcla de dos tujoles más, C y D.

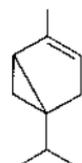
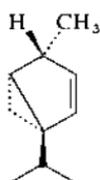
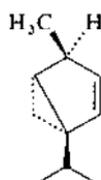
Al efectuar la reacción de Chugaev, se obtuvieron los siguientes productos.

Alcohol	Composición de olefinas producidas (%)		
	α -Tujeno	β -Isotujeno	β -Tujeno
A	0	0	100
B	41	0	59
C	87	13	0
D	0	100	0

Mediante estos datos, determine la estereoquímica de cada uno de los tujoles.



Tujeno

 α -Tujeno β -Isotujeno β -Tujeno

(Banthorpe y Davies, 1968).



7...

EFFECTOS ESTEREOQUIMICOS DE LA SUBSTITUCION NUCLEOFILICA

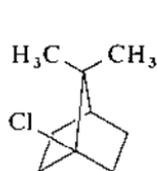
SUBSTITUCION BIMOLECULAR

Las reacciones de sustitución bimolecular se realizan a través de un estado de transición en el cual el átomo de carbono central tiene cinco grupos unidos. En el producto, el nucleófilo reemplaza a uno de los grupos originales. El estado de transición representa el máximo de energía (ver cap. 3) y cualquier factor que haga disminuir esta energía conducirá a un aumento de la velocidad de reacción. Como el estado de transición está "denso", pues tiene cinco grupos en lugar de cuatro alrededor del carbono, es de esperarse que sea sensible a efectos estéricos. Esto es lo que se observa: la densidad estérica reduce la velocidad de las reacciones bimoleculares como lo muestra la secuencia de constantes de velocidad del cuadro 7-1. El cambio de metilo o neopentilo, que consiste en reemplazar uno de los hidrógenos del grupo metilo por un grupo *ter*butilo, reduce la velocidad de la reacción bimolecular por un factor de aproximadamente 4 millones. Los datos del cuadro demuestran que esto se debe principalmente a un incremento de la energía de activación que es una medida de la diferencia energética entre el estado basal y el estado de transición. Por tanto, el incremento de densidad del estado de transición hace que aumente su energía y, consecuentemente, la velocidad de la reacción disminuye.

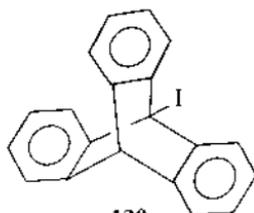
En casos extremos, los efectos estéricos pueden suprimir por completo la reacción bimolecular, como en los compuestos 129 y 130. Estas moléculas también son muy inertes a la sustitución unimolecular, de suerte que la reacción con nucleófilos únicamente se efectúa en condiciones extremas de temperatura y tiempo de reacción.

Cuadro 7-1.

Substrato	$10^3 \times k_2$ ($s^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ litro}$) a 55°C	Energía de activación (kJ mol^{-1})
Me-Br	34.4	84
Et-Br	1.95	88
i-Bu-Br	0.058	95
Neopentilo-Br	0.000 008 26	111

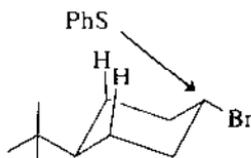


129

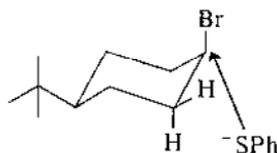


130

Las reactividades relativas de sistemas cíclicos en las reacciones de sustitución bimolecular, puede predecirse en base a que cuanto mayor es el impedimento estérico al aproximarse el reactivo al centro de reacción, tanto más lenta es la reacción. Por ejemplo, el ataque del ion tioenóxido sobre el bromuro de 4-t-butil ciclohexilo, 131, es inhibido por los hidrógenos axiales, de modo que la reacción se realiza 58 veces más lentamente que la reacción con el isómero axial, 132,



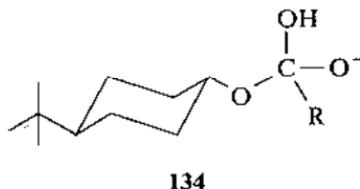
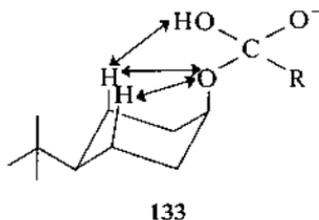
131



132

en la cual el reactivo se aproxima con relativa facilidad al átomo de carbono que lleva el bromo. La reacción en la que la etapa determinante de la velocidad es la adición de un nucleófilo a un átomo de car-

bono carbonílico (como una saponificación de ésteres) muestra el orden inverso de reactividades. El reactivo puede aproximarse desde cualquier dirección, pero la repulsión entre un complejo de adición carbonílico axial y los hidrógenos axiales, reduce la estabilidad del primero, como se muestra en 133, en comparación con el isómero ecuatorial 134.



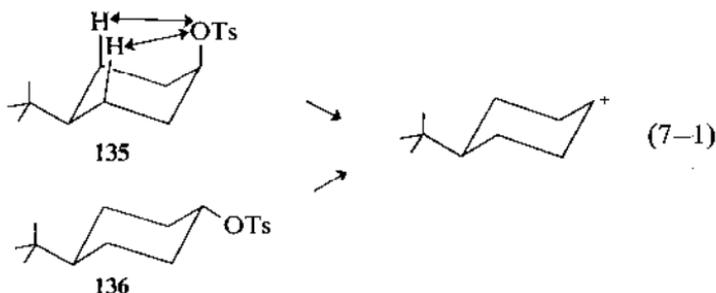
Por ejemplo, la saponificación de ftalato de 4-*t*-butilciclohexilo (133, R = C₆H₄·CO₂H) procede 10 veces más rápido que la saponificación del isómero axial (134, R = C₆H₄·CO₂H).

SUBSTITUCION UNIMOLECULAR

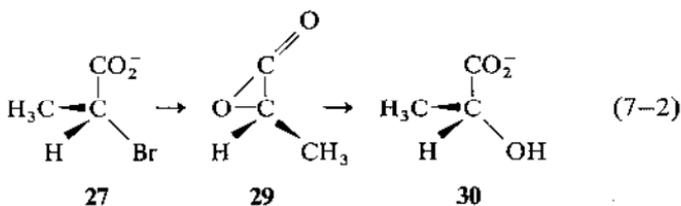
El efecto de grupos voluminosos cercanos al centro de reacción de una reacción unimolecular es, en casi todos los casos, el de aumentar la velocidad de expulsión del grupo saliente. El intermediario formado en esta reacción es un ion carbonio en el cual el átomo de carbono con hibridación sp² tiene sólo tres grupos unidos, en lugar de cuatro del substrato. Consecuentemente, la tensión estérica del substrato disminuye a causa del proceso de ionización. Por tanto, los sustituyentes voluminosos aceleran la ionización. La acetólisis de los *p*-toluensulfonatos de 4-*t*-butilciclohexilo *cis* y *trans* ilustran este efecto. En el compuesto *cis*, 135, el grupo tosilo está en la conformación axial, y existe interacción estérica con el hidrógeno axial. Por tanto, la reacción se efectúa más rápidamente que la del isómero *trans* ecuatorial, 136, por un factor de 3.2, ecuación 7-1.

PARTICIPACION DE GRUPOS VECINOS

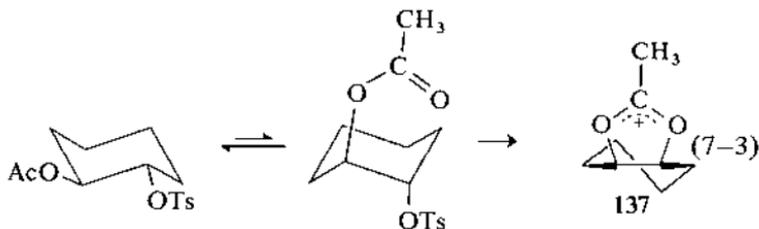
En reacciones donde la estereoquímica de los reactantes lo permite, la participación de grupos vecinos tiene un gran efecto sobre la velo-



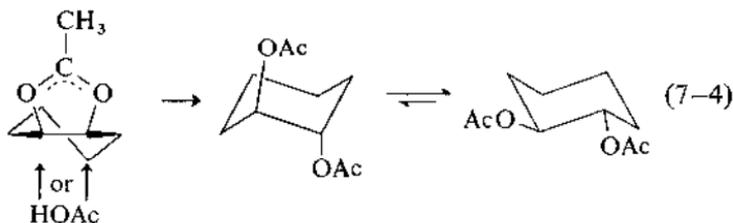
cidad de las reacciones unimoleculares. En el capítulo 2, se vio que la ionización de una molécula puede auxiliarse proporcionando electrones de la propia molécula al grupo saliente; en el ejemplo estudiado, los electrones del carboxilato ayudaron a desplazar al ion bromuro, en la ecuación 7-2. Además de sus consecuencias estereo-



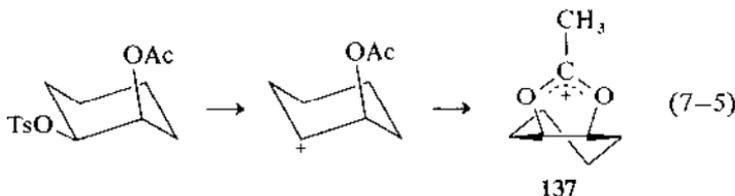
químicas, el proceso ocasiona un aumento de la velocidad de ionización del sustrato, el cual puede ilustrarse por la acetólisis del *p*-toluensulfonato del *trans*-2-acetoxi-ciclohexilo. La velocidad de acetólisis del éster *trans* excede a la del isómero *cis* por un factor de 650. En la ionización del grupo *p*-toluensulfonato del isómero *trans* participa el grupo acetoxilo en la conformación *trans* diaxial; los electrones del átomo de carbono del grupo carbonilo, ligeramente



negativo, actúan como nucleófilos, produciendo un ion en forma de puente 137, ecuación 7-3. En seguida, el nucleófilo, en este caso ácido acético, ataca a este ion. Para desplazar los electrones del grupo vecino, el nucleófilo debe aproximarse por la línea de salida del grupo saliente (ecuación 7-4). El producto de reacción es el diacetato *trans* diaxial, pero esta conformación es inestable y el anillo se voltea para adquirir la conformación diecuatorial *trans*.



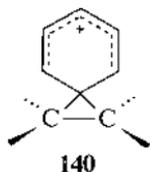
En contraste, el grupo acetato del éster *cis* no puede auxiliar la salida del grupo saliente y por sí solo experimenta una solvólisis normal, para formar el ion carbonio. Esto origina un ion carbonio próximo a un grupo acetato; como el átomo de carbono del ion carbonio tiene una hibridación plana sp^2 , no hay restricciones ni interacción entre los electrones del carbonilo y el ion carbonio. Por tanto, esta reacción (ecuación 7-5) genera el mismo intermediario, 137, y los mismos productos de reacción que su isómero *trans*, pero como en el caso *cis* la eliminación del grupo saliente se realiza por sí sola, la reacción es mucho más lenta que la del isómero *trans*.



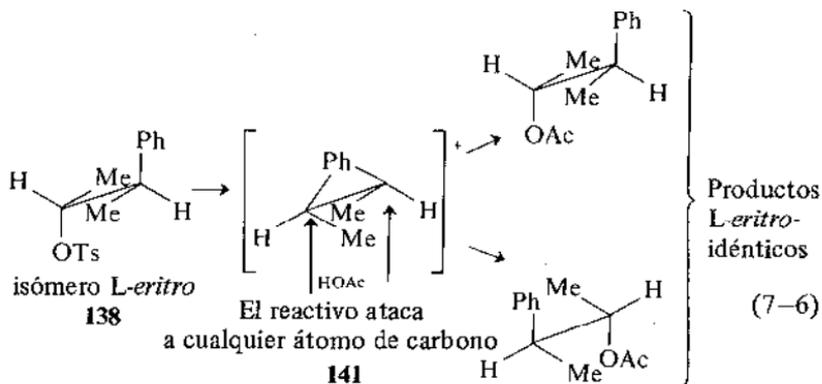
En los ejemplos de participación de grupos vecinos estudiados hasta este punto, la carga formal o parcial del grupo vecino ha proporcionado una fuente de electrones para estabilizar la carga positiva. Sin embargo, no es necesario tener dicha carga para que ocurra el fenómeno. Se ha observado la participación de enlaces π y aun de enlaces C-C correcta-

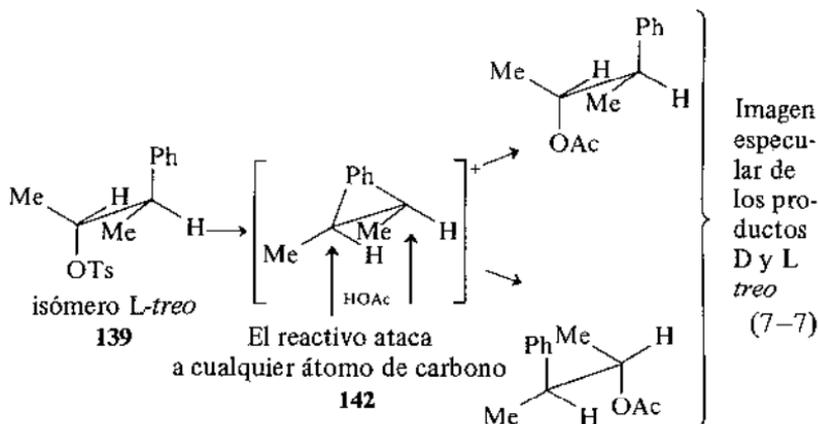
mente orientados. El ejemplo clásico de participación de grupos vecinos de un enlace π en reacciones solvolíticas es la acetólisis de los *p*-toluensulfonatos de los isómeros *treo* y *eritro* del 3-fenil-2-butanol.

Se observa que la acetólisis del isómero *eritro*, 138, produce el compuesto *eritro* acetoxilado con retención de la actividad óptica, ecuación 7-6, en tanto que la hidrólisis correspondiente del isómero *treo*, 139, forma el racemato *treo* racémico (ecuación 7-7). Estos resultados pueden explicarse racionalmente en base a la participación del grupo fenilo en ambos casos. Los iones fenonio intermediarios son del tipo 140, en los cuales la carga positiva se estabiliza por des-

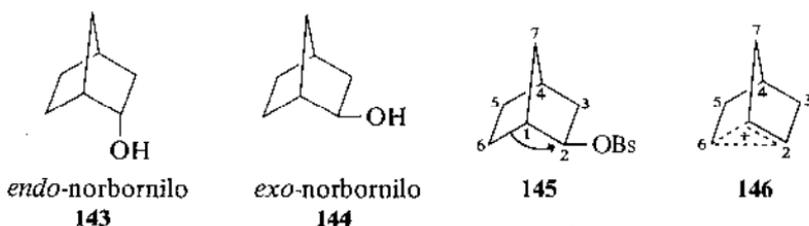


localización en el anillo de 6 miembros. El ion fenonio 141, producto del isómero *eritro* ópticamente activo, es quiral y el ataque nucleofílico sobre cualquiera de los dos centros alternativos forma el mismo producto quiral con la misma configuración del material de partida. Por otra parte, el ion fenonio, 142, proveniente del isómero *treo*, es quiral y, por tanto, un ataque nucleofílico posterior forma el producto *treo* racémico.

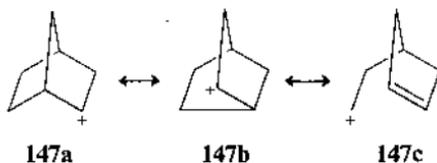




La participación de los enlaces sencillos C-C se observa mejor en sistemas cíclicos, donde una estructura rígida mantiene el enlace en posición correcta para la participación en cualquier momento. El ejemplo clásico de estas reacciones es el sistema norbornilo 143 y 144:

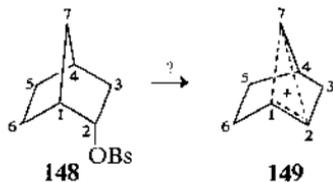


Cuando los bromobencensulfonatos de norbornilo *endo* y *exo* ópticamente activos se someten a una acetólisis, el producto es el acetato de norbornilo *exo* racémico en el primer caso y casi racémico en el segundo. Sin embargo, la acetólisis del isómero *exo* es 350 veces más rápida que la del isómero *endo*. Como en otros casos de participación de grupos vecinos, los electrones que auxilian a la ionización deben estar en posición adecuada para expulsar al grupo saliente por detrás. Al observar la estructura del bromobencensulfonato de norbornilo *exo* se advierte que la eliminación del grupo *exo* puede ser auxiliado por emigración de los electrones del enlace C₁-C₆, 145. Esto produce



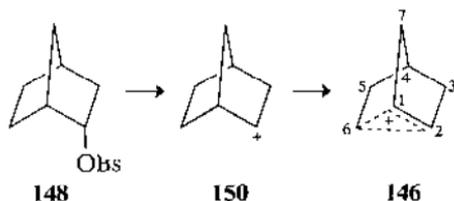
el ion, 146, en el cual el par de electrones del enlace C_1-C_6 están distribuidos sobre este enlace y el enlace C_2-C_6 , de suerte que cada uno es efectivamente un enlace parcial. La representación del ion, 146, indica la contribución de cada una de las formas canónicas que se muestran en 147. Sin embargo, las formas bicíclicas 147a y 147b probablemente contribuyen más a estabilizar el ion que la 147c. Este problema lo discutió ampliamente Sargent (1966).

Un examen del éster *endo* sugiere que podría ocurrir una emigración semejante de los electrones del enlace C_1-C_7 , esto es:

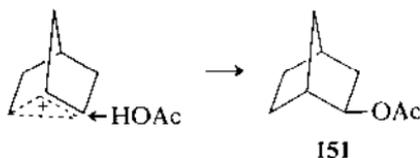


Sin embargo, esto involucra contracción de uno de los anillos de 5 miembros de la estructura de norbornilo para dar el ion 149, el cual es intermediario entre una estructura anular de cinco miembros y una de cuatro miembros. La última estructura es inestable en relación a la primera y, consecuentemente, su contribución a la estabilidad del ion es despreciable. Por tanto, los electrones no emigran y no pueden expulsar al grupo saliente. Así, la solvolisis del *p*-bromobencensulfonato de norbornilo *endo* 148, involucra la formación inicial del ion 150, en el cual los electrones están localizados. Cuando se forma el ion desaparece la estereoquímica rígida del material de partida e interactúa con los electrones del enlace C_1-C_6 , formando el mismo ion, 146, que el éster *exo*.

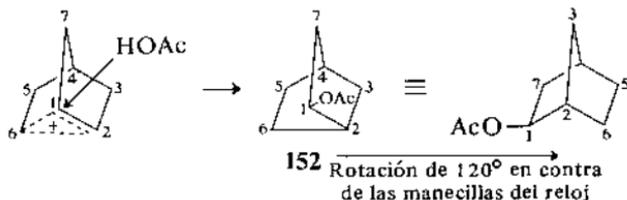
Una vez formado el ion 146, puede reaccionar en C_1 o C_2 . Al igual que en otros iones deslocalizados, la reacción del ion con un nucleó-



filo se efectúa por el lado opuesto al enlace parcial. En consecuencia, el ataque en C_2 en 146 forma 151. Similarmente, el ataque en C_1 pro-

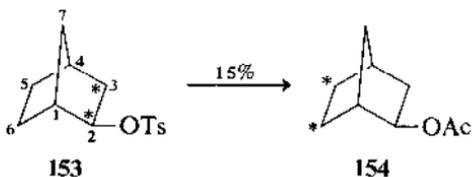


duce 152. No es fácil advertir, en un dibujo de dos dimensiones, que este compuesto, 152 es, en realidad la imagen especular de 151, pero esto puede verse si la molécula se hace girar 120° en sentido opuesto a las manecillas del reloj. La reacción sólo produce el acetato de nor-

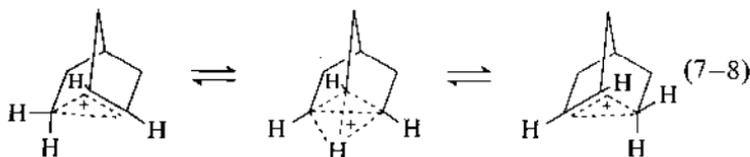


bornilo *exo* y como la reacción es igualmente probable en C_1 o en C_2 , se forma un producto racémico. En las solvolisis del bromobensulfonato de norbornilo *endo*, se forma una pequeña cantidad de acetato de norbornilo *exo* por desplazamiento directo del bromobencensulfonato por el acetato. Esta parte del producto es ópticamente activa.

El marcado de la molécula con carbono radiactivo, ha demostrado que esta imagen del ion es inadecuada. El marcado, como se muestra en 153 (los átomos de carbono se señalan con un asterisco), conduciría, en base al mecanismo anterior, a una distribución igual de la marca entre C_1 , C_2 , C_3 y C_7 . En realidad, el producto tiene 15% de la marca en C_5 y C_6 , 154. Este patrón de marcado única-

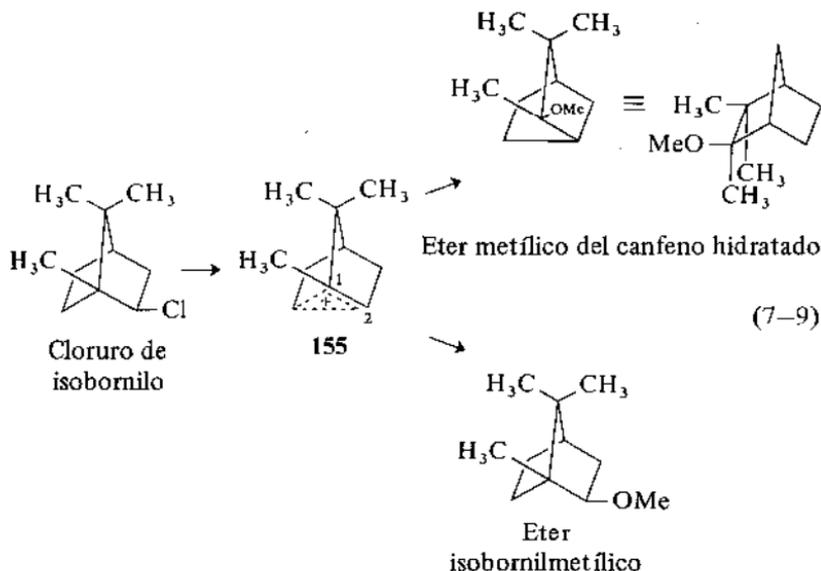


mente es posible si el ion puede experimentar un desplazamiento de hidruro 6 → 2. En la ecuación 7-8 se sugiere un mecanismo para la reacción, el cual involucra un estado de transición cíclico. En rela-



ción a la simetría del sistema, esta simplemente tiene el efecto de crear un nuevo ion, que es la imagen especular del ion original. Como este ion puede reaccionar con un nucleófilo ya sea en C_2 o en C_6 , al igual que el ion original, esto permite postular un segundo mecanismo mediante el cual, el producto puede formarse como un racemato. Las reacciones de derivados de norbornilo se simplifican por la simetría poco común del sistema, pero cuando se penetra en el campo de terpenoides naturales, los trimetil norbornanos, se pierde algo de esta simetría. Los principios básicos de la transposición de los iones en forma de puente permanecen inmutables; la diferencia reside en que las reacciones que sólo originaron racemización en el sistema norbornilo ahora produjeron transposición. Un ejemplo de esto es la metanólisis del cloruro de isobornilo. La ionización genera el ion en forma de puente, 155, tal como sucede en el caso de los derivados de norbornilo, y puede comportarse de la misma manera, reaccionando en C_1 o C_2 , ecuación 7-9. Sin embargo, la mencionada simetría del sistema indica que las reacciones en C_1 y C_2 forman diferentes productos. Como los átomos de carbono no son equivalentes, los productos no se forman en iguales cantidades y la solvólisis del cloruro de isobornilo con metóxido de sodio en metanol produce 99% de productos de reacción en el átomo de carbono terciario, C_1 , y sólo 1% en el átomo de carbono secundario C_2 . La razón de esto

debe ser electrónica, pues el átomo terciario es el más impedido estéricamente. La distribución electrónica en el ion en forma de "puente" ahora no puede ser simétrica; la mayor parte de la carga está concentrada en el átomo terciario más que en el secundario y, consecuentemente, este átomo atrae más al nucleófilo.

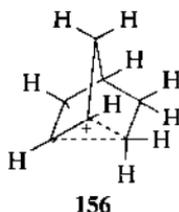


ESTUDIOS ESPECTROSCOPICOS DE LOS IONES CARBONIO

El tiempo de vida de un ion carbonio en un disolvente, como el ácido acético, a temperatura ambiente, es considerablemente menor que un milésimo de segundo y la concentración de dicho ion es tan baja que no puede estudiarse espectroscópicamente. Sin embargo, si el ion se genera en un disolvente inerte a baja temperatura y se estabiliza haciéndolo formar parte de un par iónico, su vida media puede aumentar, en circunstancias favorables, a varias horas. En la mayoría de los estudios de este tipo, el ion se genera por disolución del halogenuro correspondiente en dióxido de azufre líquido; la adición

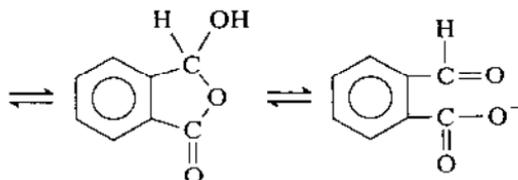
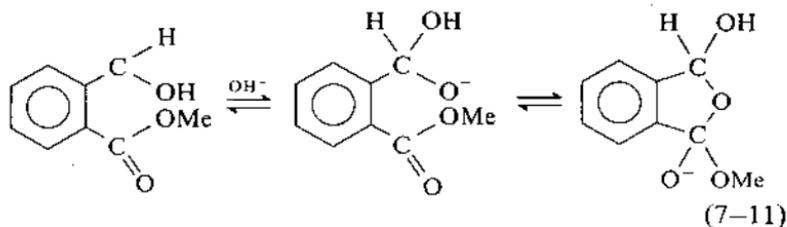
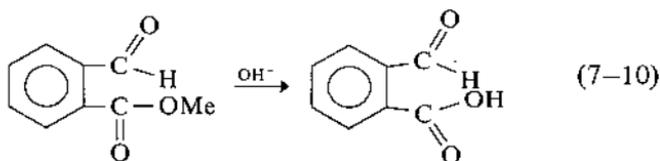
de pentafluoruro de antimonio elimina el ion halogenuro con lo cual el ion carbonio queda como parte de un par iónico. El ion carbonio puede estudiarse a bajas temperaturas, generalmente por espectroscopía de resonancia magnética nuclear. Los detalles de estas técnicas y sus aplicaciones debe consultarse en un compendio, como el de Olah (1972).

Los problemas adicionales involucrados en el estudio de iones con electrones deslocalizados, como 146, se han resuelto recientemente por este método. La investigación del catión 2-norbornilo ha demostrado que su estructura es la asignada en base a estudios cinéticos (146). El ion se generó por reacción del cloruro de *exo*-2-norbornilo con SbF_5-SO_2 $ClF-SO_2F_2$, a $-154^\circ C$. El espectro del catión fue idéntico al de un nortriciclono protonado en el vértice, por tanto, tiene un átomo de carbono pentacoordinado en forma de puente, que toma parte en un enlace de tres centros, 156.

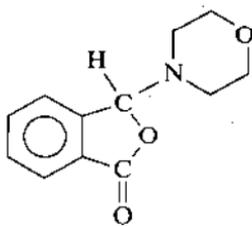


ANALOGÍAS BIOQUÍMICAS DE LA PARTICIPACION DE GRUPOS VECINOS

La participación de grupos vecinos es de mucho interés para el químico, pues puede servir de modelo para comprender las reacciones enzimáticas. Una enzima cataliza las reacciones biológicas manteniendo a los dos reactivos en estrecho contacto sobre su superficie. Una vez en posición, la reacción es semejante a la discutida previamente. La hidrólisis del *o*-formilbenzoato de metilo proporciona un modelo de reacción enzimática. La velocidad experimental de hidrólisis, catalizada con base, del *o*-formilbenzoato de metilo para dar el ácido benzoico correspondiente, fue más rápida por un factor de 10^4 , con respecto al benzoato de metilo, que la calculada en base a los cambios electrónicos inducidos por el grupo formilo.



Se sugirió que esto fue porque el reactivo, el ion hidróxido, se adicionó sobre el grupo formilo en la primera etapa de la reacción, de modo que se unió al enlace éster y reaccionó rápidamente con él, ver 7-11. Esto se demostró al utilizar morfolina en lugar del ion hidróxido en la reacción. La reacción fue más lenta que con el ion hidróxido y fue posible separar el compuesto 157; también se demostró que su velocidad de descomposición era igual a la velocidad

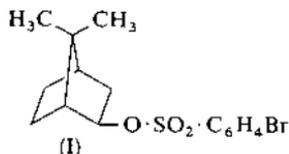


157

de la reacción total, de suerte que las otras etapas de la reacción fueron rápidas. Aunque este es un ejemplo poco común de participación de grupos vecinos, su valor como modelo de reacción enzimática es obvio. Como en la próxima década se aclararán los detalles de las reacciones enzimáticas, es posible que los conceptos obtenidos del estudio de la participación de grupos vecinos y su control por estereoquímica sea la base de esos avances.

PROBLEMAS

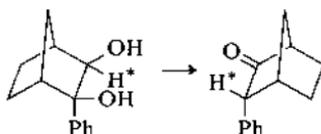
- 7-1. Postule un mecanismo mediante el cual el 1-metil-*exo*-norbornanol pueda racemizarse con ácido acuoso. ¿Esperaría que el isómero *endo* se racemizara por el mismo mecanismo?
- 7-2. Los 4-bromo-3-hexanoles *treo* y *eritro*, por tratamiento con HBr producen diferentes 3,4-dibromo hexanos estereoisómeros. Con yodo, uno de los productos se deshidrobroma más rápido que el otro por un factor de 3.3. Sugiera mecanismos para estas reacciones y señale su curso estereoquímico.
- 7-3. Un estudio cinético de la acetólisis del *p*-bromobencensulfonato de *exo*-2-norbornanilo, demostró que la velocidad de pérdida de actividad óptica del éster excedió a la velocidad de formación de ácido *p*-bromobencensulfónico por un factor de 3.46, a 25°C. En contraste, el éster *endo* experimentó ambas reacciones a la misma velocidad. Explique esta observación (Winstein, 1952 y Trifan, 1952).
- 7-4. La acetólisis de *p*-bromobencensulfonato de apoisobornilo (I) se efectúa más rápido que la del éster *endo* por un factor



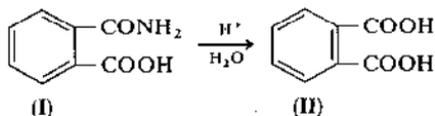
de 4100. Ambos ésteres producen la misma mezcla de acetatos de los tres alcoholes *endo*. Prediga las estructuras de los productos y sugiera cómo pudieron haberse formado. Cómo

podría explicarse la diferencia de las velocidades de acetólisis? (Colter, Friedrich, Holness y Winstein, 1965).

- 7-5. La transposición que se muestra en seguida se efectúa a 0°C en H₂SO₄ concentrado. Cuando el hidrógeno, con asterisco, se reemplaza por tritio, todo el tritio permanece en el producto. Los experimentos con ¹⁴C demostraron que el anillo bencénico está unido al mismo átomo de carbono tanto en el producto como en el material de partida. Sugiera un mecanismo para la reacción (Collins, Cheema, Werth y Benjamín, 1964).



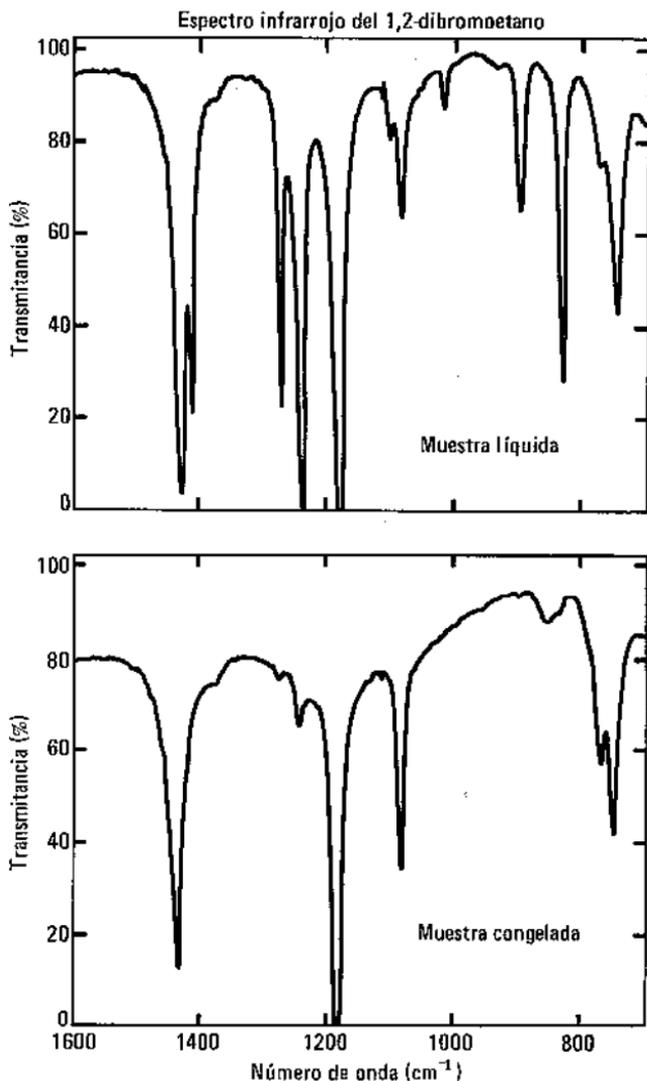
- 7-6. La hidrólisis catalizada por ácido del ácido ftalámico (I) produce cuantitativamente el ácido ftálico (II), a pH = 2.



Una muestra de ácido ftalámico marcada en el grupo carbonilo de la amida con ¹³C (14.5 átomos por ciento de exceso de ¹³C sobre la abundancia natural) se hidrolizó con H₂¹⁸O (10.0 átomos por ciento de exceso). El ácido ftálico obtenido se descarboxiló y el CO₂ se analizó por espectrometría de masas: 0.34% de CO₂ tenía m/e = 47, correspondiente a ¹³C¹⁸O¹⁶O. El intercambio de oxígeno entre el ácido ftálico y el H₂¹⁸O en condiciones semejantes fue despreciable.

Con la información anterior, deduzca si el grupo CO₂H de (I) intervino en la hidrólisis del grupo amida (Bender, Chow y Chloupek, 1958).





En el espectro superior aparecen picos de los conforméros *anti* y *gauche*. Por congelación, la muestra cristaliza como conforméro *anti*, espectro inferior. Ver pág. 47.

Variación de la diferencia de energía libre normal ΔH^\ominus con la constante de equilibrio K de un equilibrio simple del tipo $A \rightleftharpoons B$

Composición de equilibrio (%)	K	ΔG_{298}^\ominus (kJ mol ⁻¹)
50 : 50	1.00	0.00
55 : 45	1.22	0.49
60 : 40	1.50	1.01
65 : 35	1.86	1.54
70 : 30	2.33	2.10
75 : 25	3.00	2.73
80 : 20	4.00	3.44
85 : 15	5.67	4.31
90 : 10	9.00	5.45
95 : 5	19.00	7.30
96 : 4	24.00	7.88
97 : 3	32.33	8.62
98 : 2	49.00	9.65
99 : 1	99.00	11.39
99.9 : 0.1	999.00	17.11

BIBLIOGRAFIA

Capítulo 1

- Crabbé, P. (1965). *Optical rotatory dispersion and circular dichroism in organic chemistry*. Holden-Day, San Francisco. Una buena introducción a la teoría, métodos y campo de la dispersión rotatoria óptica y el dicroísmo circular.
- Eliel, E.L. (1962). *Stereochemistry of carbon compounds*. McGraw-Hill Book Company, New York. El libro de texto más completo hasta 1962.
- Westheimer, F.H. (1968). *Acc. Chem. Res.* 1, 70.
- Wilens, S.H. (1971). In *Topics in stereochemistry*. Vol. VI (ed. N.L. Allinger and E.L. Eliel). Wiley Interscience, New York.

Capítulo 2

- Brown, H.C. (1962). *Hydroboration*. W.A. Benjamin, New York. Una introducción al proceso de hidrobtoración. (1971). *Chem. Br.* 7, 458. Una revisión del progreso en la hidrobtoración.
- Frost, A.A., and Pearson, R.G. (1961). *Kinetics and mechanism* (2nd edn). John Wiley and Sons, New York. Resumen de los avances en hidrobtoración.
- Goering, H.L., Pombo, M.N., and McMichael, K.D. (1963). *J. Am. Chem. Soc.* 85, 965.
- Jackson, R.A. (1977). *Mecanismos de las reacciones orgánicas*. 1a. ed. El Manual Moderno, S.A. Una introducción bastante accesible a los estudios mecanísticos.
- Winstein, S., Appel, B., Baker, R., and Diaz, A. (1965). *Organic reaction mechanisms*. Chemical Society Special Publication, No. 19, p. 109. Un punto de vista detallado del tema hasta 1963, inclusive de los conceptos básicos del apareamiento iónico.

Capítulo 3

- Dyer, J.R. (1965). *Applications of absorption spectroscopy of organic compounds*. Prentice-Hall, New Jersey. Un texto introductorio.
- Emsley, J.W., Feeney, J., and Sutcliffe, L.H. (1965). *High resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy*. Vol. I, p. 559. Pergamon Press, Oxford.
- McLauchlan, K.A. (1972). *Magnetic resonance*. Clarendon Press, Oxford.
- Wilson, E.B. (1959). The problem of barriers to internal rotation in molecules. In *Advances in chemical physics*. Vol. II (ed. I. Prigogine). p. 367. Interscience Publishers, New York. Tratado avanzado sobre el tema.

Capítulo 4

- Coulson, C.A. (1977). *Forma y estructura de las moléculas*. 1a. ed. El Manual Moderno, S.A.
- Johnson, W.S. (1953). *J. Am. chem. Soc.* 75, 1498.
- McQuillin, F.J. (1971). *Alicyclic chemistry*. Cambridge University Press.

Capítulo 5

- Fahey, R.C. (1968). The stereochemistry of electrophilic addition to olefins and acetylenes. In *Topics in stereochemistry*, Vol. I (ed. E.L. Eliel and N.L. Allinger). Interscience, New York.
- Shiner, V.J., Jr., and Dowd, W. (1969). *J. Am. chem. Soc.* 91, 6528.

Capítulo 6

- Bailey, D.S., and Saunders, W.H., Jr. (1970). *J. Am. chem. Soc.* 92, 6904. See Scheme I, p. 6906.
- Banthorpe, D.V. (1963). *Elimination reactions*. Elsevier, London. La mejor introducción al tema, y Davies, H. ff. S. (1968). *J. chem. Soc.* 1339, 1356.

- Cristol, S.J., Hause, W.L., and Meek, J.S. (1951). *J. Am. chem. Soc.* **73**, 674.
- De Puy, C.H., and King, R.W. (1960). *Chem. Revs.* **60**, 431.
- Ingold, C.K. (1962). *Proc. chem. Soc.*, 265.

Capítulo 7

- Bender, M.L., Chow, Y-L, and Chloupek, F. (1958). *J. Am. chem. Soc.* **80**, 5380.
- Collins, C.J., Cheema, Z.K., Werth, R.G., and Benjamin, B.M. (1964). *J. Am. chem. Soc.* **86**, 4913.
- Colter, A., Friedrich, E.C., Holness, N.J., and Winstein, S. (1965). *J. Am. chem. Soc.* **87**, 379.
- Olah, G.A. (1972). *Chem. Br.* **8**, 281. Estudio de iones carbonilo delocalizados en soluciones fuertemente ácidas por espectroscopía de r.m.n.
- Sargent, G.D. (1966). *Q. Rev. chem. Soc.* **20**, 301. Un estudio crítico detallado de este tema.
- Winstein, S., and Trifan, D. (1952). *J. Am. chem. Soc.* **74**, 1147, 1154.



INDICE

- A -

- Absoluta, configuración, 8
- Acetólisis del *p*-toluensulfonato,
 - 4-*t*-butilciclohexilo, 102
 - trans*-2-acetoxi-ciclohexilo, del, 103
- Adición,
 - Markownikoff, de, 80, 84
 - reacciones de, 73
- Alcohol, bromuro de, 40
- Alternada, conformación, 42
- Anti*,
 - conformaciones, y *gauche*, 44
 - isómeros *sin* y, 37
 - periplanarios, 91, 93
- Aquiral, 3
- Asimétrica, síntesis, 32
- Atomo de carbono asimétricamente substituido, 2
- Axial, posición, 64

- B -

- Baeyer, tensión de, 60
- Barreras energéticas en la rotación, 46
- Beckmann, transposición de, 37
- Bifenilo, 56
- Bimolecular, substitución, 20
- Bote del ciclohexano, forma de, 61
- Bromonio, ion, 73, 77

- 2-Bromopropiónico, ácido, 23
- Bromuro de 4-*t*-butil ciclohexilo, 101
- Brucina, uso en resolución de la, 16
- Butano, 44
- Butílico, alcohol, 33

- C -

- Caballette, proyección de, 43
- Carbaniones, 28, 87
- Carbeno, 86
- Carbonio, ion, 20, 23
- Carvomentonas, 68
- Centro de simetría, 5
- Chugaev, eliminación de, 96
- Ciclohexano, 60
 - disubstituido,
 - 1-2, 68
 - 1-3, 67
 - 1-4, 67
 - forma de,
 - bote del, 61
 - silla de, 61
 - monosubstituidos, 65
- Ciclooctatetraeno, 78
- Ciclopentano, 93
- 1,2-Ciclopentanodiolos, 15
- Ciclopropano, 60
- Cinética, 19
- Circulares, polarizaciones, 11
- Cis*,
 - adición, 80, 82

Cis (cont.),
 -2-buteno, 33, 51, 52
 isómeros, y *trans*, 36
 Clorociclohexano, 65
 Cloronio, ion, 78
 Clóruo,
 butilo,
 s-, de, 20
 t-, de, 20
 2-Colesteno, 74
 Conformaciones, 41, 60
 Contacto, par iónico de, 26

- D -

Decalin, 71
 Desaminación, 52
 Deuterio, intercambio de, 29
 Diastereoisómeros, 14
 2,3-Dibromobutano, 50
 1,2-Dibromoetano, 47
 Dicotomía *sin-anti*, 94
 1,2-Dimetil ciclohexano, 80
 Disolvente, par iónico separado por
 el, 27
 Di-iso-pinocanfeiloborano, 33

- E -

Eclipsada, conformación, 42
 Ecuatorial, posición, 64
 Eje alterno de simetría, 3
 Eliminación, reacciones de, 86
 Enantiomería, 2
 Enolato, ion, 30
 Entalpía, 45, 63
 Entropía, 10, 63
 Epimerización, 31
 Epóxido, 75
 Eritro,
 3-fenil-2-butanol, 14, 105
 treo, isómeros, compuestos de, 14
 Eritrosa, 14

Estereoelectrónica, condición, 40
 Esteres, pirólisis de, 96
 Estérica, aceleración, 70
 Estérico, aceleración del impedimen-
 to, 101
 Estricnina en resolución de ácidos
 racémicos, 16
 Etano, 41
 Etilenglicol, 48

- F -

3-Fenil,
 -2-butanona, 55
 racemización de, secbutil-cetona,
 30
 Fenonio, iones, 105
 Fischer, proyecciones de, 6, 43
 O-Formilbenzoato de metilo, 111
 Fosfinas, resolución de las, 17
 Fósforo, asimetría del, 17
 Fumárico, ácido, 83

- G -

Gauche, conformaciones, 44, 51
 Geométricos, isómeros, 36
 Gibbs, energía libre de, 31
 Gliceraldehído, 8
 Grignard, reactivos de, 54

- H -

Hidratación de olefinas, 80
 Hidroboración, 32, 84
 Hidrógeno, enlace de, 48
 Hidroxilaciones de olefinas, 82
 Hidruo,
 desplazamiento de, 109
 litio y aluminio, de, 55

Hofmann,
eliminación de, 89
regla de, 89

- I -

Infrarroja, espectroscopía, 47
Interacción asta bandera, 62
Intermediario, reactivo, 37
Intimo, par iónico, 26
Inversión, 21
Iónico, par, 26
Ionizado, adición de ácido no, 81
Isobornilo, cloruro de, 110
Isómero E y Z, 37
Isopinocanfeol, 83
Isopinocanfona, 32

- L -

Láctico, ácido, 5
 α -Lactona, 24
Libre(s),
adición de radicales, 80
reacciones por radicales, 30

- M -

Mateico, ácido, 82
Markownikoff, regla de, 80
Mentilo, cloruro de, 69, 91
Mentol, 97
Metilciclohexanos, 65

- N -

Neomentilo, cloruro de, 69, 90
Neomentol, 97
Newman, proyecciones de, 43

Nitrógeno, asimetría en el, 16
Norbornilo,
acetato de, 106
bromobencensulfonato de, 106
catión de, 14
cloruro de, 111
Nortrícicleno, 111
Nuclear, espectro de resonancia magnética, 49
Nucleofílica, sustitución, 100
Nucleófilo, 21, 100

- O -

Optica, isomería, 2
Osmio, tetróxido de, 82
Oxima, 37

- P -

Participación de grupos vecinos, 21,
25, 102
Perhidrofenantreno, 71
 α -Pirideno, 33
Pinocanfona, 32
Pitzer, tensión de, 60
Plano,
luz polarizada en un, 11
simetría, de, 5
Plata, óxido de, 23
Polar, posición, 64
Propeno, epoxi-, 76
Protónica, espectroscopía de resonancia magnética, 49

- Q -

Química, correlación, 8
Quiral, 3

- R -
- R, sistema S y, 9
 Racematos, 10
 Reacciones de eliminación en los
 compuestos de hexiltrimetil-
 amonio, 95
 Resolución de ácidos racémicos, 16
 Restrictiva, rotación, 40, 56
 Retención, 21, 23
- S -
- Saponificación de ftalato de 4-t-bu-
 tilciclohexilo, 102
 Saytzeff, regla de, 89
 Simetría, elementos de, 3
Sin-periplanarios, 91, 93
- T -
- Tartárico, ácido, 15, 83
 Tensión, 60
Trans,
 adición de, 74, 80
 -3-cloro-5-metil-1-ciclohexano, 25
 eliminación, 40, 92
 Transición, estado de, 38
- Treosa, 14
 Tschugaeff, eliminación de, 96
- U -
- Unimolecular, reacción(es), 20
- V -
- Velocidad,
 constante de, 19
 reacción, de, 19
- W -
- Walden, ciclo de, 22
- X -
- Xantato, pirólisis de, 96
- Y -
- 2-Yodo-octano, 22
 Yoduro radiactivo, 22



Serie Oxford de Química

Supervisada por P. W. Atkins, J. S. E. Holker y A. K. Holliday

Estereoquímica y Mecanismos. Por *D. Whittaker*

La estereoquímica y los mecanismos están íntimamente ligados de suerte que el autor explica racionalmente este vínculo. Comienza con la discusión de las relaciones espaciales y la quiralidad de las moléculas orgánicas. En seguida trata la conformación de sistemas acíclicos y cíclicos y explica la interacción entre las conformaciones rígidas y flexibles. Las condiciones estereoelectrónicas de las reacciones se estudian en detalle, con capítulos sobre adición sin y eliminación anti y sustitución (destacando la participación de grupos vecinos). El autor supone un conocimiento elemental de los mecanismos de reacción, pero no de estereoquímica.

Propiedades Inorgánicas de los Iones en Solución. Por *G. Pass*

Entropía y Niveles Energéticos. Por *R.P.H. Gasser*

Termodinámica Química Básica. Por *E.B. Smith*

Tabla Periódica de los Elementos. Por *R.J. Puddephatt*

Forma y Estructura de las Moléculas. Por *C.A. Coulson*

Química de los Elementos de Transición

Por *A. Earnshaw y T.J. Harrington*

Mecanismos de las Reacciones Orgánicas

Por *Richard A. Jackson*

Iones en Solución: Introducción a la Electroquímica

Por *J. Robbins*

El Químico en la Industria: Administración y Economía

Por *M.H. Freemantle*

Quelación de Metales: Principios y Aplicaciones

Por *C.F. Bell*

