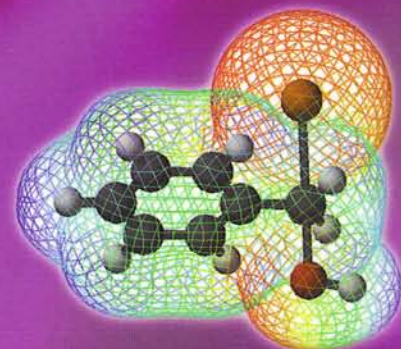
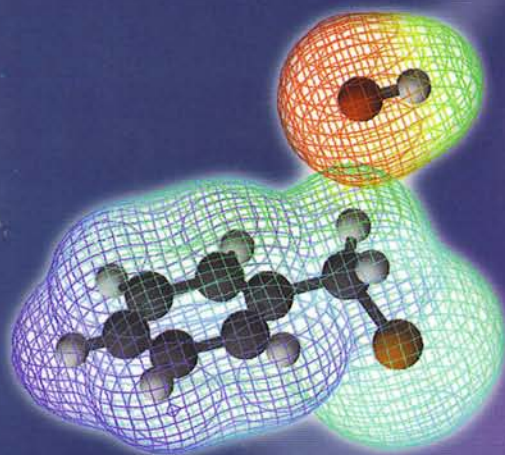
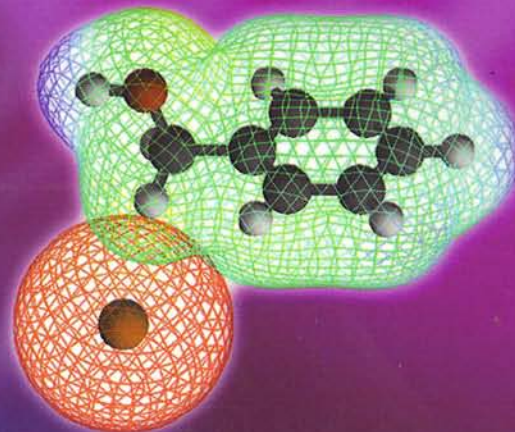
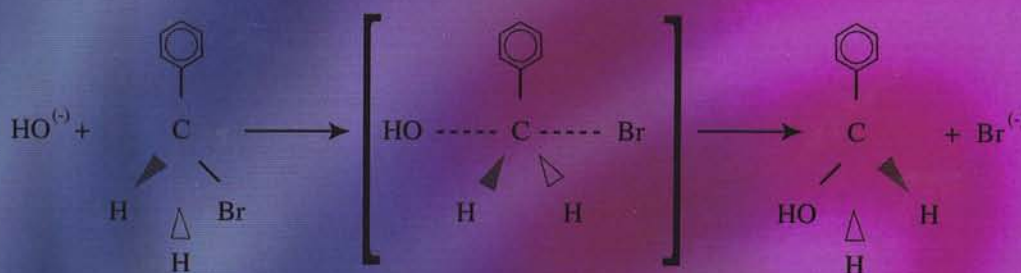


WILLIAM C. GROUTAS



MECANISMOS DE REACCIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA

Problemas selectos y soluciones



Mc
Graw
Hill



El objetivo principal de este libro consiste en utilizar los mecanismos de las reacciones orgánicas, como un medio para facilitar el dominio y el entendimiento de los principios básicos de la química orgánica y, al mismo tiempo, agudizar en el estudiante la capacidad de raciocinio y de pensamiento crítico. Por ello, se incluye gran número de problemas, donde cada pregunta pretende ilustrar uno o más de los principios fundamentales de los mecanismos de reacción en química orgánica, muchos de los cuales cuentan con una gran aplicación en situaciones de la vida cotidiana. Cada problema tiene un grado de dificultad apropiado, ya que han sido incluidos en exámenes y/o en tareas asignadas en un curso de química orgánica a nivel licenciatura.

Con esta obra se intenta satisfacer una necesidad existente, ya que en la mayoría de los textos de química orgánica, al final de cada capítulo, sólo se incluye un reducido número de problemas sobre mecanismos de reacción.

En síntesis, se trata de una obra sumamente útil para estudiantes de química, química medicinal, bioquímica y disciplinas afines.



ISBN 970-10-3258-6



9 789701 032589

**McGraw-Hill Interamericana
Editores, S.A. de C.V.**

A Subsidiary of The McGraw-Hill Companies

www.mcgraw-hill.com.mx



MECANISMOS DE REACCIÓN en QUÍMICA ORGÁNICA

William L. Pines
University of Maryland

Department of Chemistry
College Park, Maryland
20742

© 1984, McGraw-Hill

Dr. María Concepción de la Cruz
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Chile

Dr. María Concepción de la Cruz
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Chile

McGraw-Hill

NEW YORK • TORONTO • LONDON • GUATEMALA • BOGOTÁ • SÃO PAULO
MEXICO CITY • SAN JUAN • SAN CARLOS DE BOGOTÁ • HARVARD • NEW DELHI
MADRID • BARCELONA • BUENOS AIRES • MONTREAL • NUEVA DELHI • SÃO PAULO
TORONTO • SYDNEY • TOKYO

MECANISMOS DE REACCIÓN

en

QUÍMICA ORGÁNICA

William C. Groutas
Wichita State University

Traducción:

José Manuel Méndez Estivalet
Fernando León Cereño
Facultad de Química
UNAM

Revisión técnica:

Q.B.P. Isabel Navarro Pineda
Departamento de Química Orgánica
ENCB-IPN

Q. María del Carmen Doria Serrano
Departamento de Ciencias
Universidad Iberoamericana

McGRAW-HILL

MÉXICO • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MADRID
NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTAFÉ DE BOGOTÁ • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • SAN FRANCISCO
SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

Gerente de producto: Francisco E. Vargas Reyes
Supervisor de edición: Felipe Hernández Carrasco
Supervisor de producción: Zeferino García García

MECANISMOS DE REACCIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

DERECHOS RESERVADOS © 2002, respecto a la primera edición en español por
McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.

A Subsidiary of The McGraw-Hill Companies

Cedro Núm. 512, Col. Atlampa

Delegación Cuauhtémoc

06450 México, D.F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

ISBN 970-10-3258-6

Translated from the first English edition of
Organic Reaction Mechanisms: Selected problems and solutions
William C. Groutas
Copyright © 2000, by John Wiley & Sons, Inc.
All rights reserved
ISBN 0-471-28251-0

1234567890

09876543102

Impreso en México

Printed in Mexico

Esta obra se terminó de
Imprimir en Abril del 2002 en

Litográfica Ingramex

Centeno Núm. 162-1

Col. Granjas Esmeralda

Delegación Iztapalapa

C.P. 09810 México, D.F.

Contenido

Prefacio	IX
Glosario	X
Una nota al escribir los mecanismos de reacción	1
PARTE A	17
Repaso 1 Estructuras de Lewis, ácidos y bases de Lewis y reacciones ácido de Lewis/base de Lewis	19
Repaso 2 Resonancia	26
Repaso 3 Química de los carbocationes	32
Preguntas 1-34	38
Respuestas a las preguntas 1-34	46
Repaso 4 Formación de aniones (nucleófilos)	59
Repaso 5 Reacciones de sustitución nucleofílica (S_N2) y de eliminación (E_2)	65
Repaso 6 Reactividad química y tensión anular	69
Preguntas 35-50	72
Respuestas a las preguntas 35-50	76
Repaso 7 Reacciones de adición nucleofílica de aldehídos y cetonas	82
Preguntas 51-70	86
Respuestas a las preguntas 51-70	91
Repaso 8 Reacciones de sustitución nucleofílica sobre el acilo	100
Preguntas 71-100	102
Respuestas a las preguntas 71-100	108
PARTE B	121
Preguntas 101-200	123
Respuestas a las preguntas 101-200	143
PARTE C	187
Preguntas 201-210	189
Respuestas a las preguntas 201-210	194
Referencias	201

Prefacio

El objetivo principal de este libro es hacer uso de los mecanismos de las reacciones orgánicas como un medio para facilitar el dominio y el entendimiento de los principios básicos de la química orgánica, y al mismo tiempo agudizar en el estudiante la capacidad de raciocinio y pensamiento crítico. Esto se logra a través de una selección apropiada y haciendo uso de un gran número de problemas seleccionados de la literatura química. Cada pregunta pretende ilustrar uno o más de los principios fundamentales de los mecanismos de reacción en química orgánica. En este libro cada problema tiene un grado de dificultad apropiado, ya que han sido incluidos en exámenes y/o en tareas asignadas en un curso de química orgánica a nivel introductorio (parte A) o en un curso de un año de nivel licenciatura (parte B).

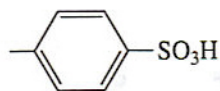
Se ha puesto un énfasis especial en la organización del libro. La parte A contiene preguntas que van dirigidas a estudiantes de un segundo curso en química orgánica a nivel preuniversitario. Los problemas y principios que se ilustran están organizados en el mismo orden en el que normalmente se discuten en cualquier libro de texto en química orgánica. Al inicio de cada una de las series de problemas relacionados se han incluido varias revisiones breves, en las que se resumen y refuerzan los principios fundamentales que sirven de base a una serie particular de problemas. De esta manera, la parte A puede servir como un suplemento a un libro de texto que se use en el primer año de un curso de química orgánica. Con este libro se intenta satisfacer una necesidad existente, ya que en la mayoría de los textos de química orgánica, al final de cada capítulo sólo se incluye un número pequeño de problemas sobre mecanismos de reacción.

Los problemas que se incluyen en la parte B son apropiados para estudiantes de cursos en química orgánica a nivel licenciatura, y para estudiantes que inician un curso de posgrado en química, en química medicinal, bioquímica y disciplinas relacionadas. En la parte C se ha incluido un número limitado de problemas de aplicación, para demostrar cómo el conocimiento de los mecanismos de reacción básicos en química orgánica se pueden utilizar para entender problemas relacionados con la vida diaria.

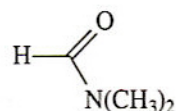
Estoy profundamente agradecido con el profesor Richard A. Bunce (Universidad Estatal de Oklahoma) por la rapidez y esmero con la que revisó el manuscrito, y sus muy valiosos comentarios. También estoy agradecido con Jennifer Yee por su asistencia editorial, su guía y su estímulo constantes durante la preparación de este libro de texto. Los errores que se pudieran haber filtrado son de la exclusiva responsabilidad del autor.

Glosario

Ácido p-toluensulfónico (p-TSA)



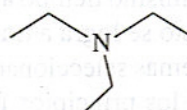
N,N-Dimetilformamida (DMF)



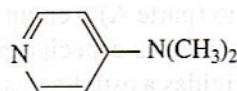
Dimetilsulfóxido (DMSO)



Trietilamina (TEA)



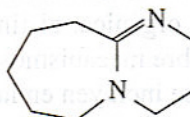
4-Dimetilaminopiridina (DMAP)



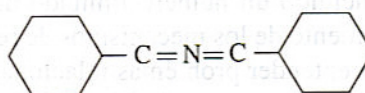
1,4-Diazabicyclo [2.2.0] octano (DABCO)



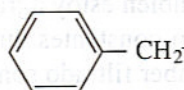
1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undecen-7-eno (DBU)



Diciclohexilcarbodiimida (DCC)



Bencilo (Bzl)



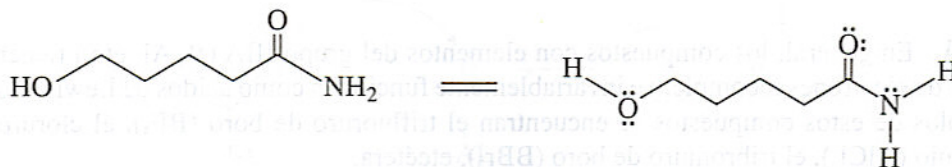
Una nota al escribir los mecanismos de reacción

La mayor parte de las reacciones orgánicas pueden considerarse como reacciones en las que interactúan un ácido de Lewis y una base de Lewis. Recuerde que una base de Lewis es cualquier sustancia que puede donar un par de electrones, los cuales pueden ser de no enlace o bien un par de electrones π para formar un enlace covalente; y un ácido de Lewis es cualquier sustancia que puede aceptar un par de electrones para formar un enlace covalente (para una discusión general sobre este tema ver *estructuras de Lewis, ácidos y bases de Lewis, y las reacciones ácido de Lewis/base de Lewis*; remitirse al repaso 1).

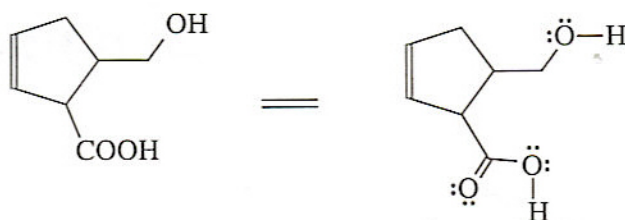
Al escribir los mecanismos de reacción, debe seguirse la siguiente aproximación general:

- Agregue el número suficiente de pares de electrones libres a cualquier heteroátomo (átomos diferentes al carbono como O, N, S, etc.) para completar su octeto de electrones, ya que se acostumbra escribir las estructuras químicas sin mostrar estos pares de electrones libres. Al hacer esto, se identifica inmediatamente en un reactivo determinado el o los átomos que en principio pueden donar un par de electrones a un ácido de Lewis. Con un poco de práctica esto se convertirá en una acción trivial y, posteriormente, en muchos casos sólo necesitará adicionar los pares de electrones libres (de no enlace) a los átomos que están directamente involucrados en la reacción.

EJEMPLOS

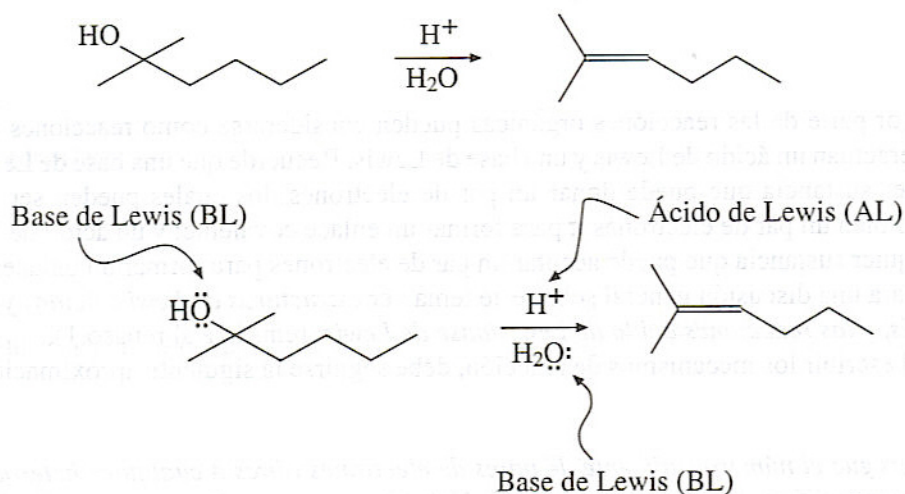


2 Una nota al escribir los mecanismos de reacción

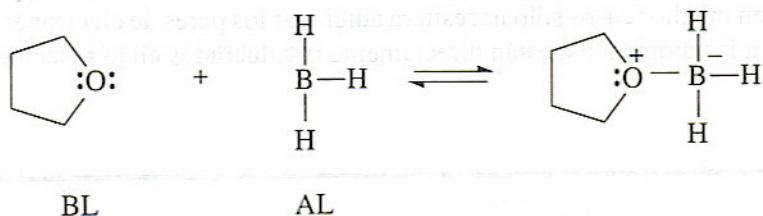


- b) Identificar en una reacción dada, el reactivo que funciona como base de Lewis, y el reactivo que funciona como ácido de Lewis. En general, el reactivo que actúa como un ácido de Lewis tiene un átomo deficiente de electrones, es decir, puede tener una carga positiva, o bien una carga parcial positiva (δ^+), si éste se encuentra unido a uno o más átomos electronegativos. En seguida se muestran ejemplos que ilustran estas ideas.

EJEMPLO 1

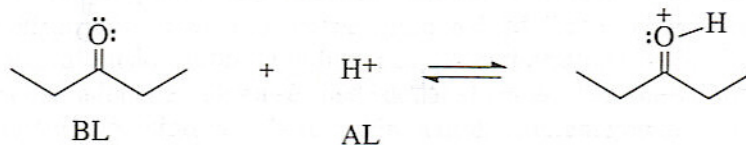


EJEMPLO 2

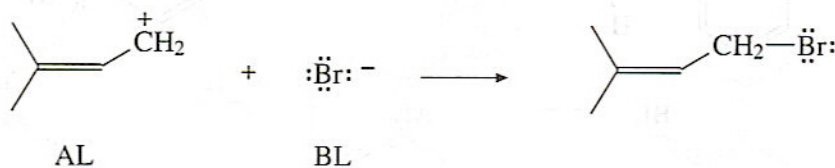


NOTA En general, los compuestos con elementos del grupo IIIA (B, Al, etc.) tienen su octeto de electrones incompleto e invariablemente funcionan como ácidos de Lewis. Como ejemplos de estos compuestos se encuentran el trifluoruro de boro (BF_3), el cloruro de aluminio (AlCl_3), el tribromuro de boro (BBr_3), etcétera.

EJEMPLO 3



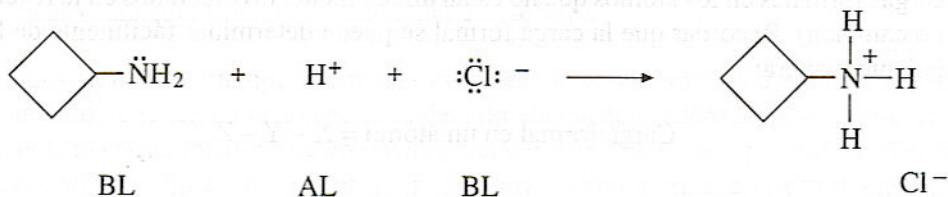
EJEMPLO 4



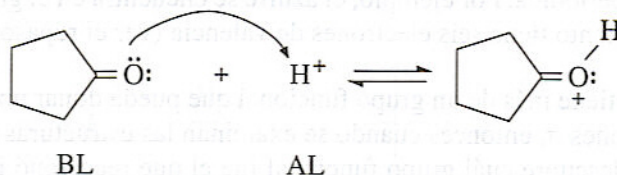
EJEMPLO 5



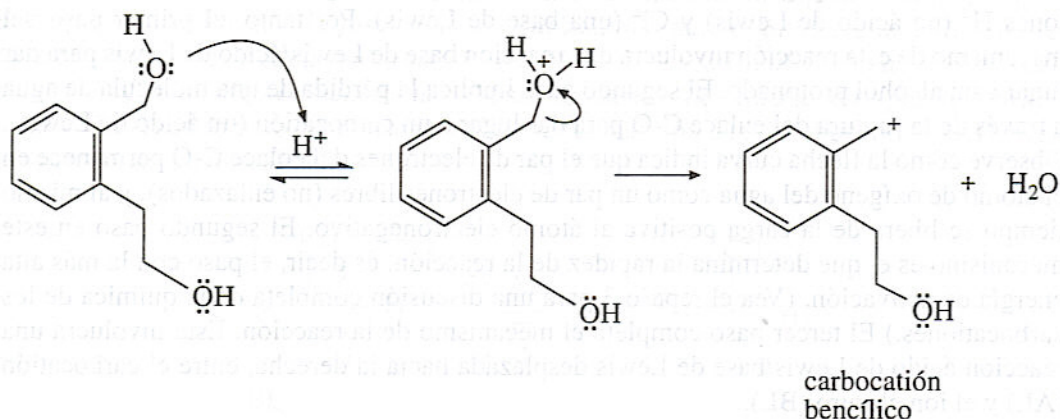
Es muy útil recordar que los ácidos minerales fuertes (como HCl, HBr, HNO₃, etc.), o los ácidos orgánicos fuertes (por ejemplo, RSO₃H, CF₃COOH), se encuentran completamente disociados en solución. Así, tomando en cuenta lo anterior, la reacción mostrada arriba se puede considerar como se indica a continuación, haciendo más fácil la identificación de los ácidos y las bases de Lewis:



- c) Utilizar flechas curvas para indicar el movimiento de los electrones a partir del átomo que dona el par de electrones libres (no enlazados) o electrones π , hacia el átomo receptor deficiente de electrones, como se ilustra a continuación:



de las consideraciones que juega un papel importante para decidir cuál grupo funcional presente en un reactivo se encuentra involucrado en el primer paso de una reacción, es, por ejemplo, la estabilidad del *carbocatión inicial*. Debe tenerse en cuenta que *mientras más estable es el carbocatión, más fácil es su formación* (ver el repaso 3 para una discusión sobre la química de los carbocationes). En el ejemplo que se muestra más adelante, si bien se puede donar el par de electrones libres de cualquiera de los dos grupos hidroxilo, la reacción ocurre preferentemente en el grupo que da lugar a la formación del carbocatión bencílico más estable; la otra posibilidad sería la formación del carbocatión primario menos estable.



- f) La mayoría de los mecanismos, en particular aquellos que involucran *transposiciones del esqueleto*, pueden implicar varios pasos secuenciales. La mayoría de estos pasos consisten en *reacciones consecutivas ácido de Lewis/base de Lewis*, las cuales pueden ser de naturaleza *intermolecular* (esto es, una reacción que involucra a dos moléculas que pueden ser iguales o diferentes) o bien *intramolecular* (una reacción que se realiza dentro de la misma molécula). La *fuerza motriz* que se encuentra detrás de estas reacciones es la que resulta de la *ganancia en estabilidad* al ir de un intermedio reactivo a otro, como por ejemplo al pasar de un carbocatión menos estable a uno más estable, al liberarse tensión anular, etcétera.

Los siguientes ejemplos tienen la intención de servir como una guía para escribir un mecanismo de reacción razonable, empleando el concepto *ácido de Lewis/base de Lewis*. Se puede usar este mismo concepto para entender y explicar cómo participa un reactivo en una transformación en particular. El razonamiento subyacente a la estrategia general y empleada para escribir los mecanismos de reacción, se establece en forma explícita.

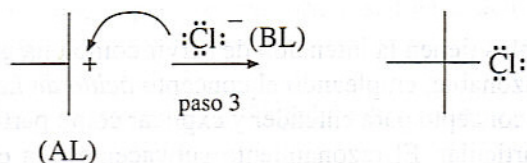
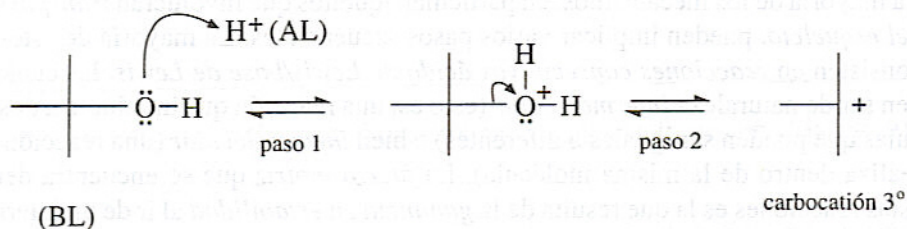
EJEMPLO 1

Escribir un mecanismo para la siguiente reacción:

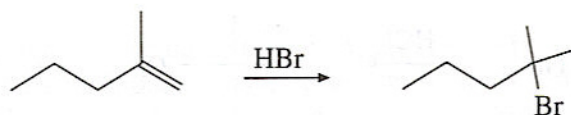


RESPUESTA

El primer paso al escribir un mecanismo de cualquier reacción química consiste en identificar el *ácido de Lewis* y la *base de Lewis*, lo cual puede realizarse con facilidad al colocar en el reactivo el número suficiente de pares de electrones no compartidos en el heteroátomo (en este caso el oxígeno), con el fin de completar su octeto de electrones (página 1). Esto inmediatamente revela que el alcohol funcionará como una base de Lewis y que el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo donará un par de electrones libres (o de no enlace) a un ácido de Lewis. Debido a que los ácidos minerales se encuentran completamente disociados en solución (página 3), se puede considerar que el segundo reactivo existe como iones H^+ (un ácido de Lewis) y Cl^- (una base de Lewis). Por tanto, el primer paso del mecanismo de esta reacción involucra una reacción base de Lewis/ácido de Lewis para dar lugar a un alcohol protonado. El segundo paso implica la pérdida de una molécula de agua a través de la ruptura del enlace C-O para dar lugar a un carbocatión (un ácido de Lewis). Observe cómo la flecha curva indica que el par de electrones del enlace C-O permanece en el átomo de oxígeno del agua como un par de electrones libres (no enlazados), y al mismo tiempo se libera de la carga positiva al átomo electronegativo. El segundo paso en este mecanismo es el que determina la rapidez de la reacción, es decir, el paso con la más alta energía de activación. (Vea el repaso 3 para una discusión completa de la química de los carbocationes.) El tercer paso completa el mecanismo de la reacción. Éste involucra una reacción ácido de Lewis/base de Lewis desplazada hacia la derecha, entre el carbocatión (AL) y el ion cloruro (BL).

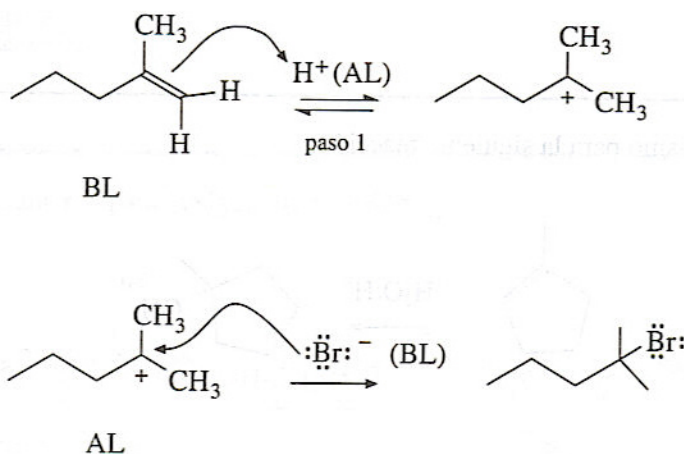
**EJEMPLO 2**

Escribir un mecanismo para la siguiente reacción:

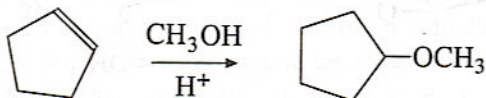


RESPUESTA

Por definición, una base de Lewis es cualquier sustancia que pueda donar un par de electrones libres (de no enlace) o *electrones* π (página 23). Por esta razón, los alquenos (al igual que los alquinos) invariablemente funcionan como bases de Lewis al donar un par de electrones π a un ácido de Lewis. En el primer paso de esta reacción, el par de electrones π en el enlace $C=C$ se dona al H^+ (ácido de Lewis) para formar un enlace covalente, lo que da lugar a un carbocatión (un ácido de Lewis). Observar que en este caso el par de electrones π puede ser usado potencialmente para formar un enlace covalente en cualquiera de los dos átomos de carbono del enlace $C=C$. *En general, la reacción de un alqueno con H^+ siempre da lugar, inicialmente, a la formación del carbocatión más estable. De acuerdo con lo anterior, para formar el carbocatión más estable, el H^+ se unirá al átomo de carbono del enlace $C=C$ que tenga el número más grande de átomos de hidrógeno (regla de Markovnikov).* El segundo paso del mecanismo implica la reacción de un carbocatión (AL) con el ion bromuro, una base de Lewis (BL).

**EJEMPLO 3**

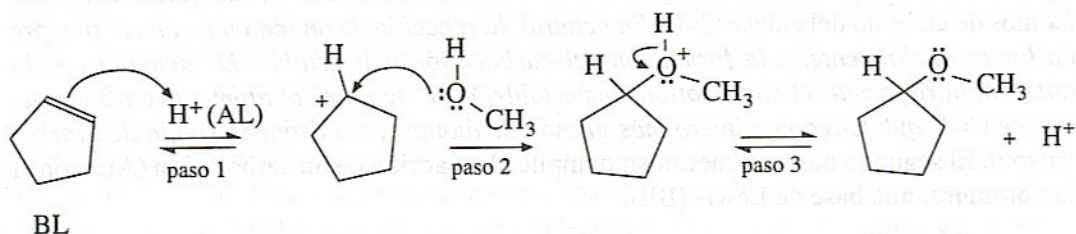
Escribir un mecanismo para la siguiente reacción:

**RESPUESTA**

A diferencia de los ejemplos 1 y 2, los cuales involucran la reacción de un alcohol o de un alqueno con un ácido de Lewis, este ejemplo involucra la participación de dos bases de Lewis (un alqueno y un alcohol) y un ácido de Lewis (H^+), lo que da lugar a la formación de un éter. Antes de escribir el mecanismo de esta reacción, se debe responder la siguiente pregunta: ¿cuál de las dos bases reaccionará primero con H^+ y cómo se podría decidir esto? Mientras el alcohol (BL) puede potencialmente reaccionar con H^+ (AL), éste es un proceso

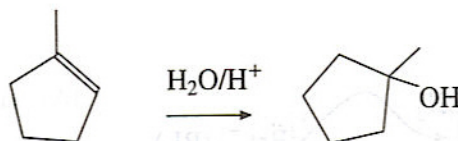
8 Una nota al escribir los mecanismos de reacción

improductivo (ya que no puede dar lugar a la formación del producto observado). También debe tenerse en cuenta que los carbocationes metílicos son muy inestables y no se forman con facilidad (ver el repaso 3). Por esta razón, la reacción se inicia a través de una reacción base de Lewis/ácido de Lewis entre el alqueno y H^+ , para formar un carbocatión secundario. La reacción posterior del carbocatión (un ácido de Lewis) con el alcohol (base de Lewis) da origen a la formación de un éter protonado (paso 2). La pérdida de H^+ da lugar al producto observado (paso 3). El hidrógeno en el éter protonado *es ácido*, por lo que en esencia el paso 3 es una reacción de disociación.



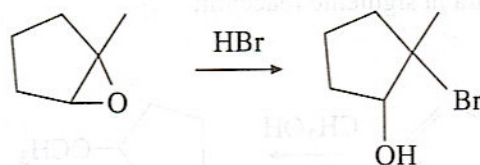
Ejercicio

Escriba un mecanismo para la siguiente reacción:



EJEMPLO 4

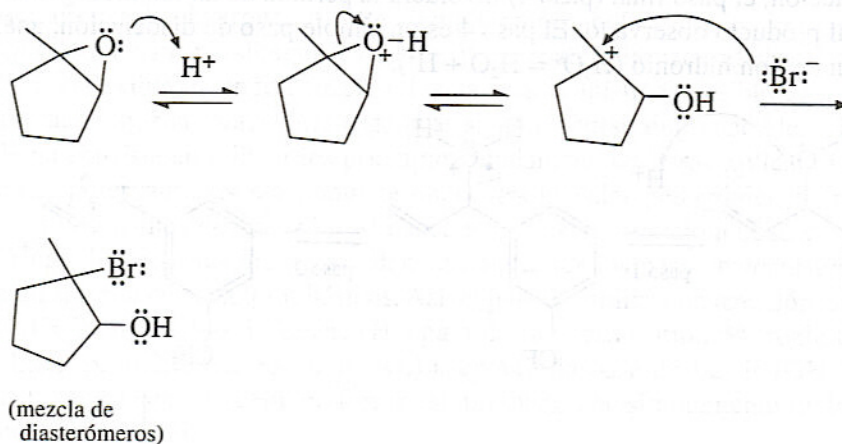
Escriba un mecanismo para la siguiente reacción:



RESPUESTA

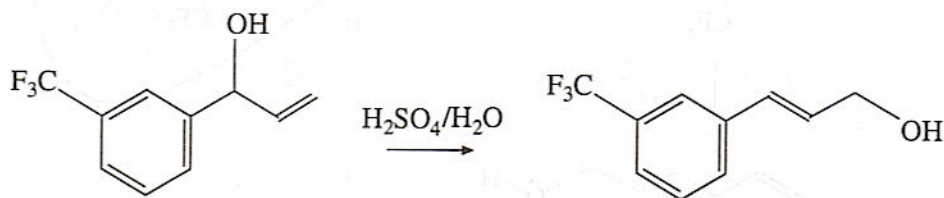
Una vez que se ha colocado el número apropiado de pares de electrones libres (de no enlace) para completar el octeto en el átomo de oxígeno, se puede ver con facilidad que los éteres (al igual que los alcoholes) pueden actuar como bases de Lewis. De esta manera, el primer paso es una reacción ácido de Lewis/base de Lewis que implica la formación de un éter protonado. A este paso le sigue la ruptura del enlace C-O de *tal manera que dé lugar al carbocatión más estable*. Una reacción ácido de Lewis/base de Lewis entre el carbocatión (AL) y el ion bromuro (BL) completa el mecanismo para esta reacción.

NOTA Los éteres cíclicos de tres y cuatro miembros sufren con facilidad reacciones de apertura en presencia de ácidos de Lewis. La fuerza motriz para estas reacciones es la liberación de la tensión anular (ver el repaso 6).



EJEMPLO 5

Escribir un mecanismo para la siguiente reacción:



RESPUESTA

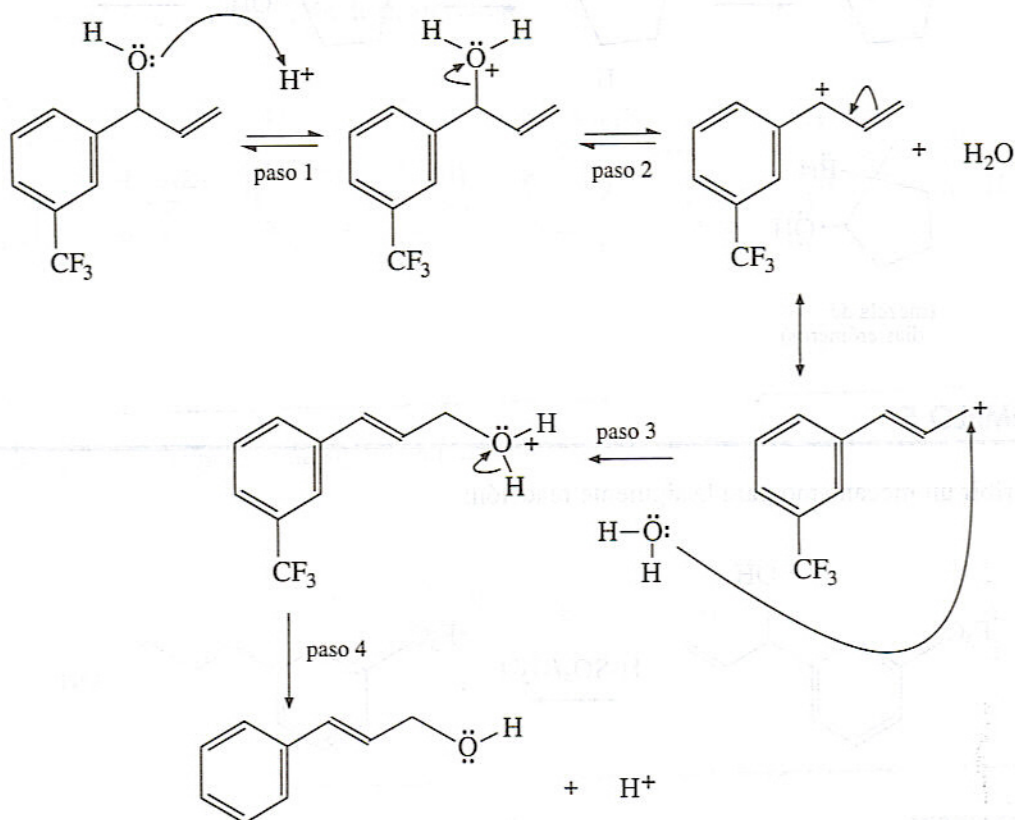
Una vez que se han identificado el ácido de Lewis y la base de Lewis, un análisis somero de las bases de Lewis indica que en principio tres grupos funcionales diferentes (el OH, el enlace C=C del alqueno, y los enlaces C=C del anillo aromático) pueden actuar como base de Lewis, es decir, donar un par de electrones libres (de no enlace) o electrones π al ácido de Lewis (H^+). En este punto, se debe tomar una decisión sobre cuál de estas bases va a reaccionar con el ácido de Lewis. *Como regla general, es muy útil recordar que: a) Los pares de electrones libres (de no enlace) se encuentran más disponibles para ser donados que los electrones π (ya que estos electrones se encuentran compartidos por dos núcleos), y que b) el enlace C=C de un alqueno es más reactivo que los enlaces C=C de un anillo aromático, ya que la reacción de un enlace C=C de un anillo aromático resulta en la pérdida del carácter aromático del anillo (se pierden 30 kcal/mol de estabilización por la energía de resonancia).*

Así, en el paso 1 de esta reacción, la base de Lewis es el grupo hidroxilo que dona un par de electrones libres (de no enlace) al ácido de Lewis, a lo cual le sigue una ruptura del enlace C-O y la pérdida de una molécula de agua (paso 2); esto da lugar a la formación de un carbocatión (observar que cuando se rompe el enlace C-O, el par de electrones migra

10 Una nota al escribir los mecanismos de reacción

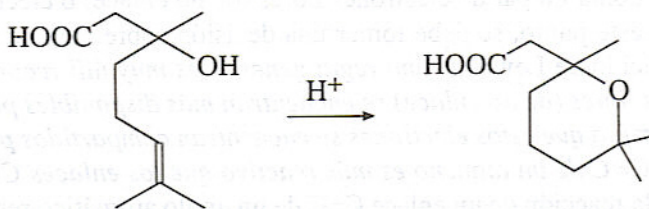
hacia el oxígeno). El paso 1 (reacción BL/AL) y el paso 2 (pérdida de agua) son comunes para todas las reacciones que involucran a un alcohol y a un ácido.

El carbocatión que se forma en el paso 2 se encuentra estabilizado por resonancia, la reacción del carbocatión (AL) con el agua (BL) da lugar a un alcohol protonado (paso 3). En esta reacción, el paso final (paso 4) involucra la pérdida de un ion hidrógeno (H^+) para dar lugar al producto observado. El paso 4 es un simple paso de disociación, análogo a la disociación del ion hidronio ($H_3O^+ = H_2O + H^+$).



EJEMPLO 6

Escriba un mecanismo para la siguiente reacción:

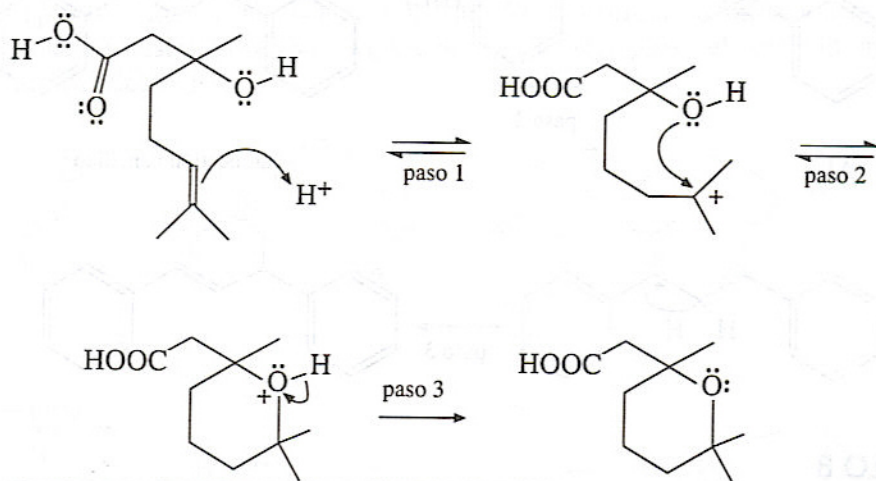


RESPUESTA

Siempre es una buena idea examinar las estructuras de las materias primas y del producto, ya que en muchos casos esto revelará rápidamente cuáles grupos funcionales están involucrados en la reacción. En este caso en particular, es evidente que son el grupo hidroxilo y el

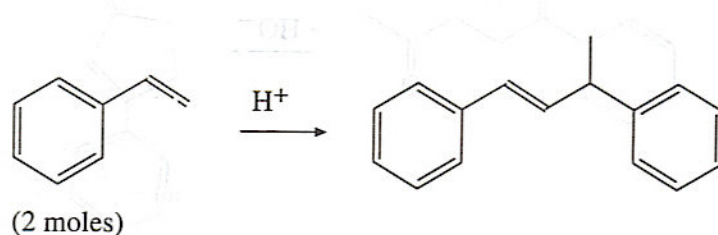
doble enlace C=C, y no el grupo carboxilo. Cuando se adicionan los electrones de no enlace (pares de electrones libres) a los heteroátomos, y recordando la definición fundamental de una base de Lewis, está claro que tanto el grupo hidroxilo como el enlace C=C donarán un par de electrones al ácido de Lewis. En el ejemplo 1 se estableció como regla general que un par de electrones de no enlace (par de electrones libres) está más disponible para ser donado que un par de electrones π . Este ejemplo en particular se seleccionó para: *a*) demostrar que lo anterior no siempre es cierto, y *b*) recalcar la necesidad de mantener su mente abierta (flexible) cuando considere los pasos mecanísticos posibles. En otras palabras, es frecuente que las reacciones orgánicas sigan un curso impredecible, y la solución del problema consiste en utilizar los principios fundamentales para explicar la formación del producto observado. Es más, aquí se encuentra el valor pedagógico de proponer y escribir los mecanismos de reacción. Al hacer esto, se verá forzado a observar una situación determinada de varias maneras y deberá considerar los pasos mecanísticos viables dentro de un sistema de principios básicos. Así, el paso 1 implica una reacción entre la base de Lewis (C=C) y el ácido de Lewis (H^+) para dar un carbocatión 3° (regla de Markovnikov). En el paso 2, el carbocatión (AL) acepta de la base de Lewis (OH) un par de electrones libres (de no enlace) para formar un producto que simplemente se disocia para dar el producto indicado.

Observe que una reacción inicial entre el grupo hidroxilo y H^+ , seguida de la pérdida de una molécula de agua, *también* dará lugar a la formación de un carbocatión 3° . Sin embargo, este paso no puede explicar la formación del producto observado (es un paso improductivo).



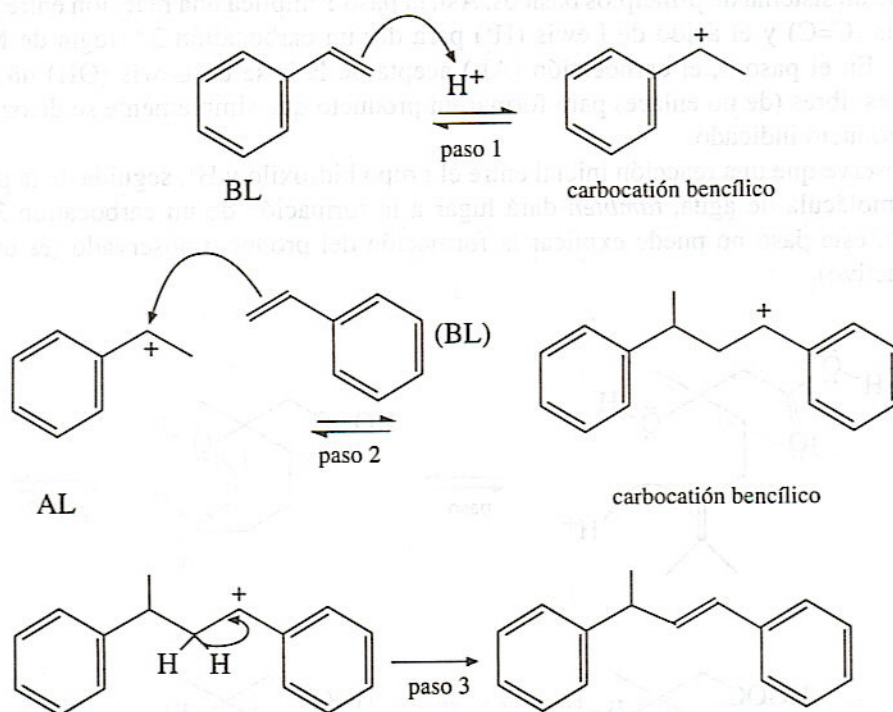
EJEMPLO 7

Escriba un mecanismo para la siguiente reacción:



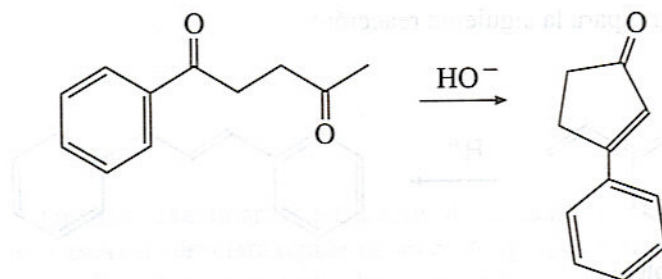
RESPUESTA

Como se estableció anteriormente (ejemplo 2), el enlace C=C de un alqueno funciona como una base de Lewis, y dona un par de electrones π a un ácido de Lewis. Sin embargo, en este caso los enlaces π del anillo aromático se pueden comportar, potencialmente, de la misma manera. Puesto que la reacción de un enlace C=C de un anillo con un ácido de Lewis produce una especie mucho menos estable (no aromática), el enlace C=C del alqueno reaccionará preferentemente (paso 1). El carbocatión formado es un ácido de Lewis que reaccionará con una segunda molécula del alqueno (una base de Lewis) para dar lugar a un segundo carbocatión bencílico (paso 2). Además de reaccionar con bases de Lewis, un carbocatión puede perder un H^+ de un átomo de carbono adyacente para formar un alqueno (ver el repaso 3). De esta manera, el paso 3 da lugar a la formación de un nuevo alqueno.



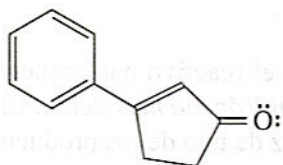
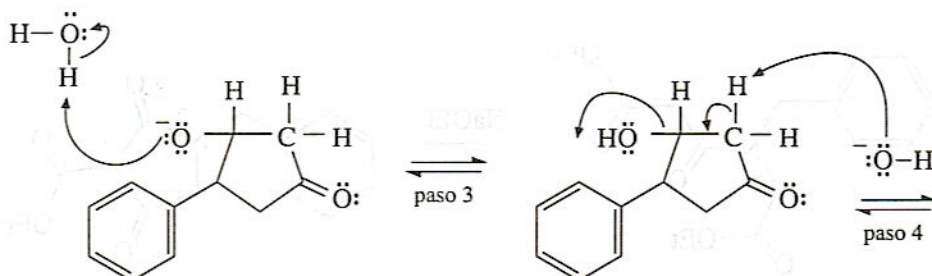
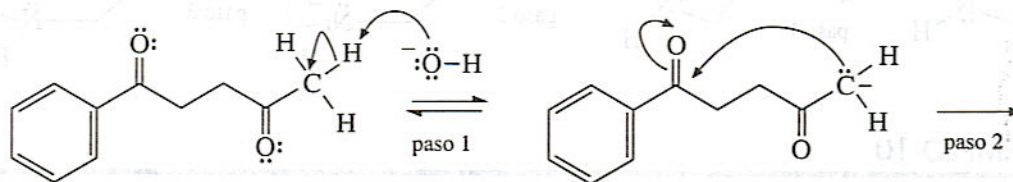
EJEMPLO 8

Escriba un mecanismo para la siguiente reacción:



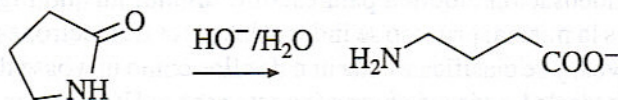
RESPUESTA

Una pregunta sobre un mecanismo siempre debe ser abordada utilizando los principios fundamentales. No es necesario darse cuenta de que, por ejemplo, esta reacción en particular es una reacción de condensación aldólica para escribir un mecanismo razonable. Así que la secuencia siempre es la misma: primero se indican los pares de electrones libres (de no enlace) en los dos reactivos, y se clasifica a cada uno de ellos como una base de Lewis y como un ácido de Lewis. La base de Lewis más fuerte (en este caso el HO^- , ya que tiene carga negativa) va a reaccionar con el segundo reactivo, éste debe funcionar por necesidad como un ácido de Lewis (AL). El átomo de carbono del grupo $\text{C}=\text{O}$ está deficiente de electrones [el oxígeno es más electronegativo que el carbono, y en consecuencia los electrones que unen al carbono y al oxígeno no se encuentran compartidos por igual, por lo que el carbono tiene una carga parcial positiva (δ^+) y el oxígeno una carga parcial negativa (δ^-)]. Así, una posibilidad es que el ion hidróxido done un par de electrones libres al átomo deficiente de electrones (adición nucleofílica), o bien, ya que los hidrógenos en el carbono α de una cetona son ácidos, puede efectuarse una reacción ácido-base de acuerdo a la definición de Brønsted, lo que dará lugar a la formación de un anión (una base de Lewis o nucleófilo). Como una regla general, las reacciones ácido-base de Brønsted son muy rápidas con respecto a los otros tipos de reacciones en química orgánica. De esta manera, en el paso 1 se lleva a cabo una reacción ácido-base de Brønsted, que da origen a la formación de un anión. Éste reacciona a través de una reacción base de Lewis/ácido de Lewis (paso 2) para formar un producto. Este producto es la base conjugada de un alcohol y puede considerarse en equilibrio con un ácido (paso 3). El paso 4 es una reacción de eliminación β , que da lugar a la formación del producto final. El paso 4 se lleva a cabo con facilidad debido a que origina la formación de un sistema conjugado muy estable (un sistema que consiste en un arreglo en el que se alternan enlaces sencillos con dobles).



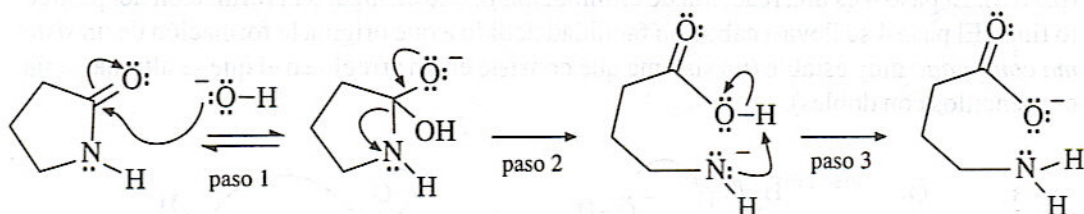
EJEMPLO 9

Escriba un mecanismo para la siguiente reacción:



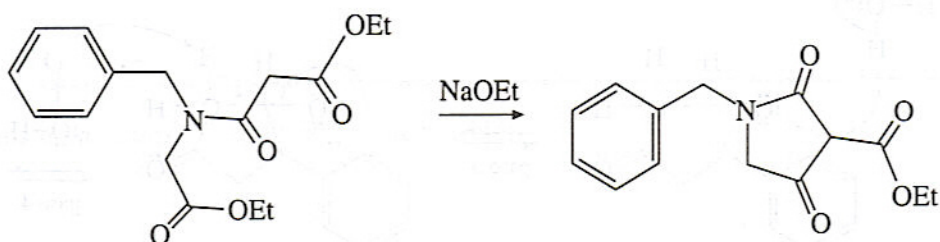
RESPUESTA

El carbono del grupo carbonilo es deficiente de electrones, es decir, tiene una carga parcial positiva (δ^+), ya que se encuentra unido a dos átomos electronegativos. Cualquier átomo que soporte una carga positiva completa (por ejemplo un carbocatión) o bien una carga parcial positiva, es capaz de aceptar un par de electrones de una base de Lewis para formar un enlace covalente. De esta manera, una reacción inicial AL/BL conduce a la formación de un intermediario tetraédrico (paso 1). Posteriormente este intermediario se colapsa para dar lugar a un producto de cadena abierta (paso 2). El producto de cadena abierta tiene un grupo ácido (COOH) y un grupo básico (NH_2), por lo que ocurre una reacción muy rápida del tipo ácido/base de Brønsted (que implica la transferencia de H^+), que origina la formación del producto (paso 3).



EJEMPLO 10

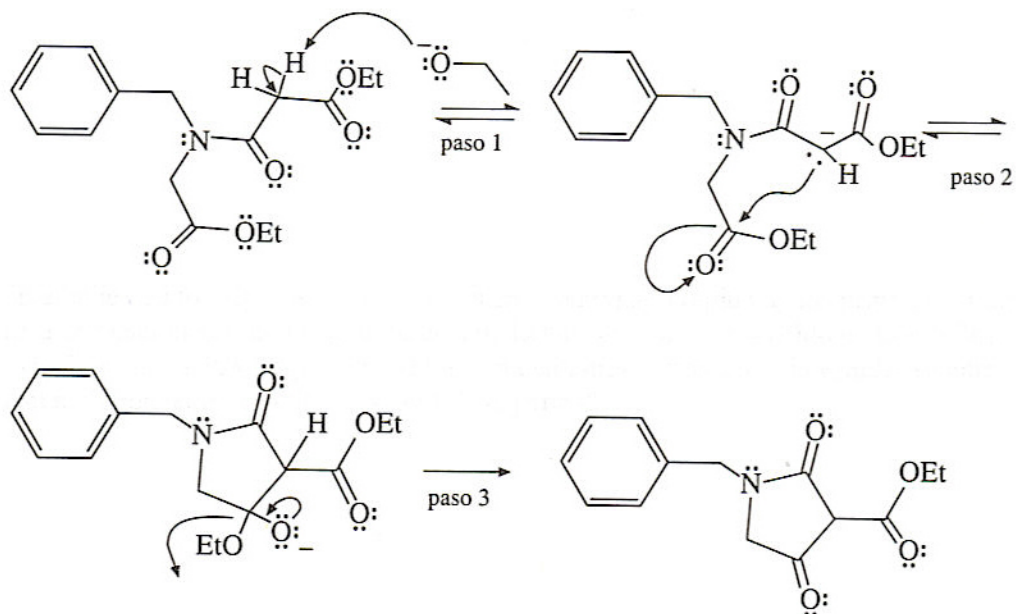
Escriba un mecanismo para la siguiente reacción:



RESPUESTA

La base de Lewis (el ion etóxido, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$) reacciona con el reactivo para generar un anión (paso 1). Observar que el ion etóxido reacciona con el *hidrógeno más ácido*. El pK_a del hidrógeno ácido del reactivo es ~ 11 , mientras que la acidez de uno de los productos es

~16 (HOCH_2CH_3). Por esta razón el equilibrio se encuentra desplazado hacia la derecha, por lo que favorece la formación del anión que se origina a partir del ácido más fuerte (vea el repaso 4 para más detalles). Una vez que se forma el anión (nucleófilo), se lleva a cabo una reacción BL/AL intramolecular (sustitución nucleofílica sobre el acilo) (pasos 2 y 3), para formar finalmente el producto.



PARTE A

Se pretende que los repastos 1-3 proporcionen una revisión rápida de los principios fundamentales relacionados con las estructuras de Lewis, las reacciones ácido de Lewis/base de Lewis, la resonancia y la química de los carbocationes. Éstos deberán estudiarse antes de intentar responder a las preguntas 1-34 de la parte A.

Repaso 1 Estructuras de Lewis, ácidos y bases de Lewis y reacciones ácido de Lewis/base de Lewis

Para empezar a entender los mecanismos de la química orgánica, se requiere dominar la escritura de las estructuras de Lewis. Si un estudiante no tiene la habilidad para dibujar las estructuras de Lewis en forma correcta y con facilidad, se verá en serias dificultades hasta un punto tal que él o ella acabarán por aprender la química orgánica como una repetición basada en la memoria (un esfuerzo que llega a ser tedioso, frustrante y con un éxito mínimo). La importancia de estudiar así llega a ser, momentáneamente, una solución aparente.

Una *estructura de Lewis* es un tipo de fórmula estructural que muestra la manera en la que los átomos están unidos entre sí, y para representar el enlace entre los átomos se utilizan pares de electrones libres (que se muestran como puntos) y electrones de enlace (que se muestran como guiones). Al escribir las estructuras de Lewis, debe seguirse la siguiente aproximación general:

1. *Determine el número total de electrones de valencia.* Para moléculas neutras, esto simplemente se realiza al adicionar los electrones de valencia de los átomos individuales. En el caso de los iones, se adiciona un electrón para cada carga negativa (aniones), y se sustrae un electrón por cada carga positiva (cationes). *Recuerde que para un elemento los electrones de valencia corresponden al número del grupo de ese elemento en la tabla periódica.* Por ejemplo, el nitrógeno tiene cinco electrones de valencia (el nitrógeno se localiza en el grupo cinco de la tabla periódica), el flúor tiene siete electrones (el flúor se ubica en el grupo siete), etcétera.
2. *Conecte los átomos en la fórmula molecular utilizando líneas sencillas (guiones).* Ayuda recordar que en el caso de las moléculas poliatómicas o iones, es común que el átomo que tiene una electronegatividad menor sea el átomo central.
3. *Coloque alrededor de cada átomo el número suficiente de pares de electrones libres (de no enlace) para completar su octeto de electrones (regla del octeto).* Recuerde que el hidrógeno sólo puede compartir un par de electrones. Si en este punto el número total de electrones de valencia usado es más grande que el calculado en el paso 1, utilice dobles o triples enlaces para llegar a una estructura de Lewis que tenga el número total correcto de electrones de valencia y que todos los átomos tengan un octeto de electrones.
4. *Determine la carga formal en cada átomo.* Como se estableció inicialmente, la carga formal se puede determinar con facilidad de la siguiente manera:

$$\text{Carga formal en un átomo} = X - Y - Z$$

donde:

X = Número de electrones de valencia (del átomo a considerar)

Y = Número de electrones libres (no enlazados), y

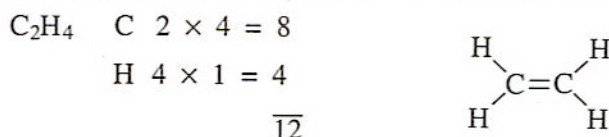
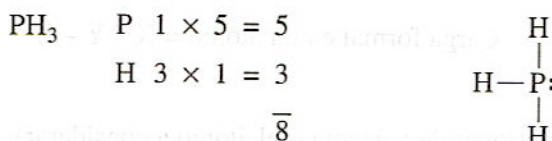
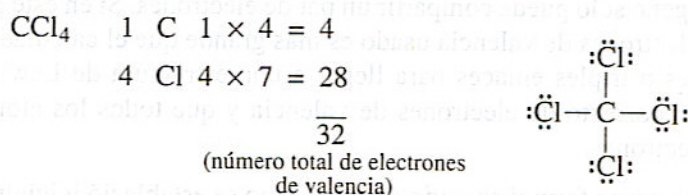
Z = La mitad del número de electrones que forman los enlaces.

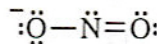
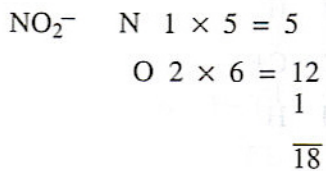
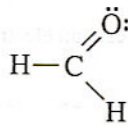
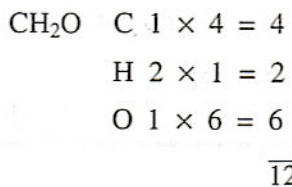
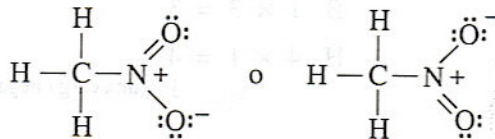
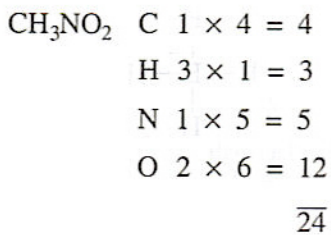
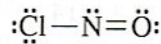
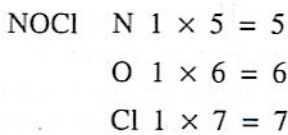
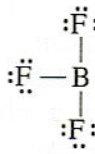
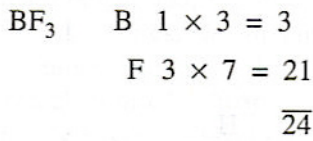
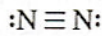
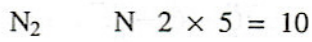
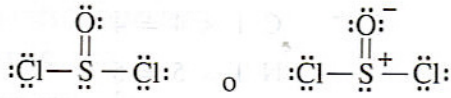
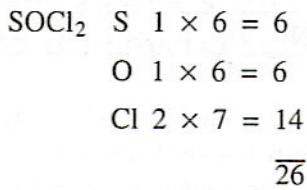
NOTAS

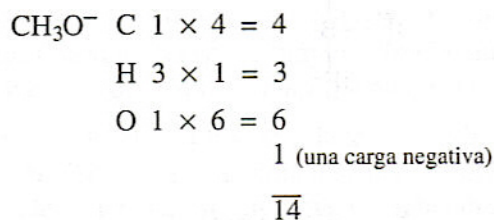
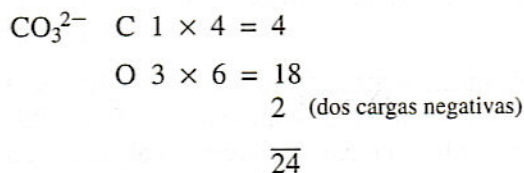
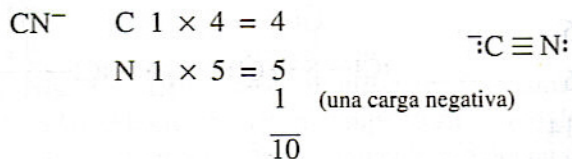
- a) Las estructuras de Lewis de los compuestos formados a partir de los elementos del grupo IIIA (B, Al, etc.) tienen incompleto su octeto de electrones. Como se podría esperar, estos compuestos invariablemente funcionan como ácidos de Lewis y también son muy reactivos (debido a su octeto incompleto, éstos tienden a aceptar con facilidad un par de electrones de una base de Lewis, con lo que adquieren un octeto de electrones).
- b) Muchas reacciones químicas proceden a través de la formación de intermediarios muy reactivos. Por ejemplo, los carbocationes, al igual que otras especies que carecen de un octeto de electrones, tienen una alta energía (baja estabilidad) y, en consecuencia, son muy reactivos.
- c) Las estructuras de Lewis en las cuales todos los átomos tienen un octeto de electrones no se pueden escribir para moléculas e iones que tienen un número total impar de electrones de valencia (por ejemplo el óxido nítrico [NO]). Como se podría esperar, estas especies también presentan una alta reactividad.
- d) Los átomos de elementos que tienen los orbitales d vacíos pueden expandir sus octetos, es decir, llegan a acomodar más de ocho electrones. En química orgánica, los dos elementos de este tipo que se encuentran más comúnmente son el azufre y el fósforo.

En resumen, las especies que no tienen un octeto de electrones (especies deficientes de electrones) tienen dos características inconfundibles: actúan como ácidos de Lewis y tienen una alta reactividad (ver más adelante).

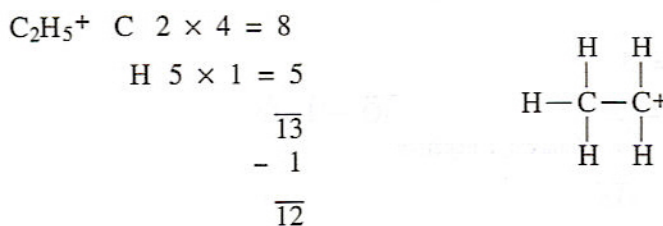
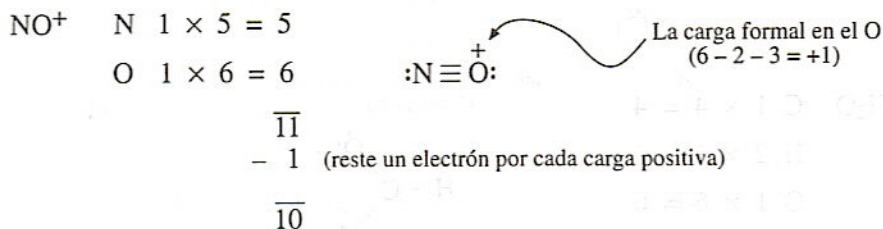
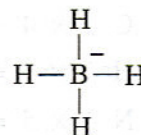
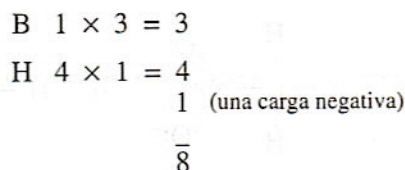
EJEMPLOS







NaBH_4 : Esta fórmula es la misma si se escribe como Na^+BH_4^- . De esta manera, la estructura de Lewis que se quiere determinar es la de la especie BH_4^- .

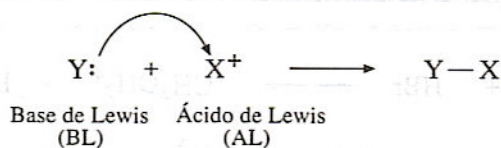


Ácidos y bases de Lewis y reacciones ácido de Lewis/base de Lewis

Una base de Lewis es una sustancia que puede donar un par de electrones libres (de no enlace) o bien electrones π a un ácido de Lewis para formar un enlace covalente. Las bases de Lewis que tienen una carga negativa son *más fuertes* que aquellas que no tienen carga negativa. Por ejemplo, CH_3O^- es una base de Lewis más fuerte que CH_3OH y, en consecuencia, su reacción con un ácido de Lewis será más rápida. Aún más, la basicidad de Lewis está directamente relacionada con la disponibilidad del par de electrones libres (de no enlace). Un par de electrones libres en un átomo menos electronegativo está más disponible para ser donado que un par de electrones libres en un átomo más electronegativo. Ésta es la razón por la que, por ejemplo, las aminas son bases de Lewis más fuertes que los alcoholes y los éteres. De igual modo, las aminas alifáticas son bases de Lewis más fuertes que las aminas aromáticas (en las aminas aromáticas el par de electrones libres (de no enlace) en el átomo de nitrógeno está deslocalizado sobre el anillo aromático a través de la resonancia y en consecuencia no está disponible para ser donado hacia un ácido de Lewis).

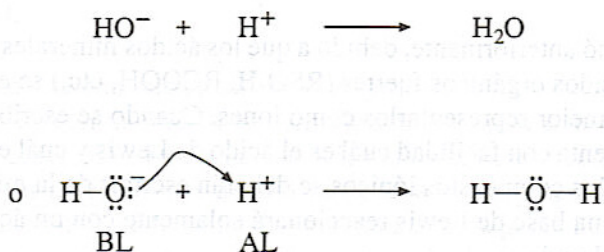
Un ácido de Lewis es una sustancia que puede aceptar un par de electrones libres (de no enlace) o un par de electrones π de una base de Lewis para formar un enlace covalente. Los ácidos de Lewis son deficientes en electrones, es decir, un átomo en un ácido de Lewis tiene carga positiva o puede tener una carga parcial positiva, debido a que se encuentra unido a uno o más átomos electronegativos. Un átomo con un octeto incompleto de electrones también actúa como un ácido de Lewis, ya que acepta con facilidad un par de electrones de una base de Lewis.

En general, una reacción ácido de Lewis/base de Lewis se puede describir como se muestra a continuación.

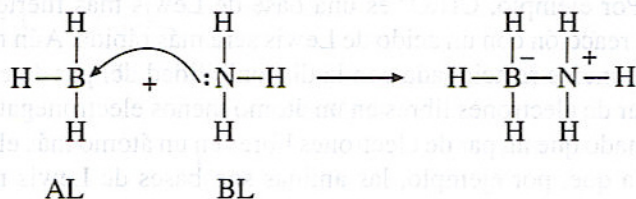


Cuando las reacciones orgánicas se describen de esta manera, el producto de una reacción orgánica se puede predecir con facilidad, *sin recurrir a la memorización* de una reacción determinada. Los siguientes ejemplos ilustran estas ideas.

EJEMPLO 1



EJEMPLO 2

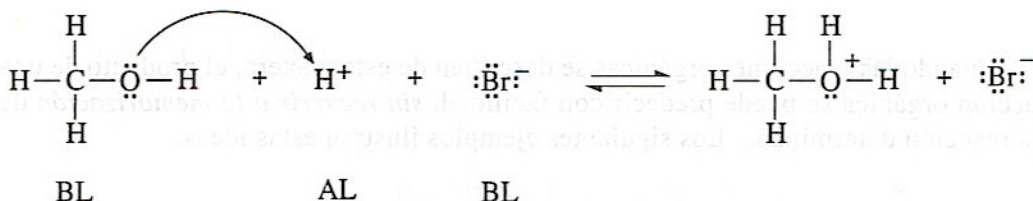


Observe que el proceso global involucra:

- escribir las estructuras de Lewis de los dos reactivos e identificar el reactivo que funciona como un ácido de Lewis y el reactivo que funciona como una base de Lewis;
- usar una flecha curva para mostrar cómo el par de electrones libres o el par de electrones π de la base de Lewis forma un enlace covalente con el ácido de Lewis, y
- determinar la carga formal positiva en cualquiera de los dos átomos involucrados en la formación del nuevo enlace covalente.

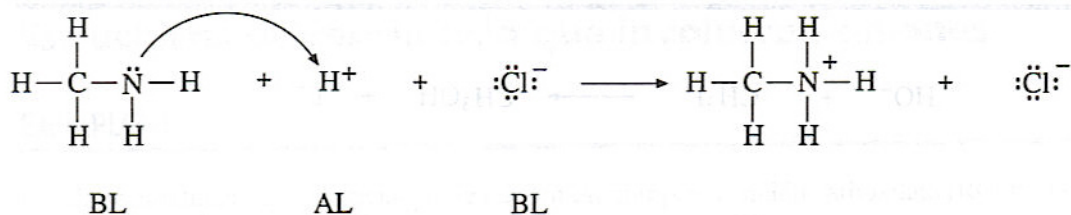
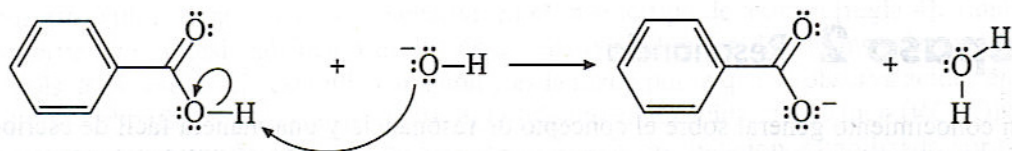
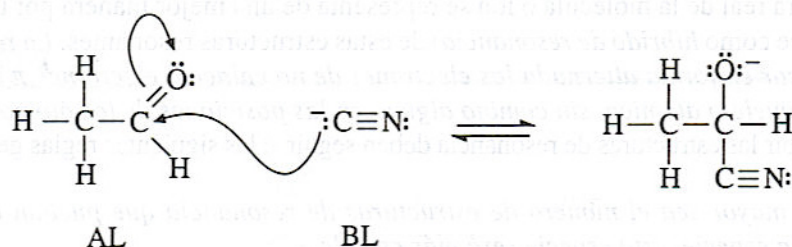
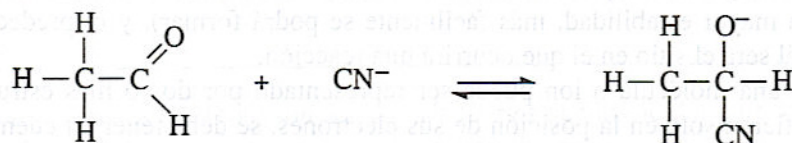
Algunos ejemplos adicionales que ilustran este proceso se muestran a continuación:

EJEMPLO 3



NOTAS

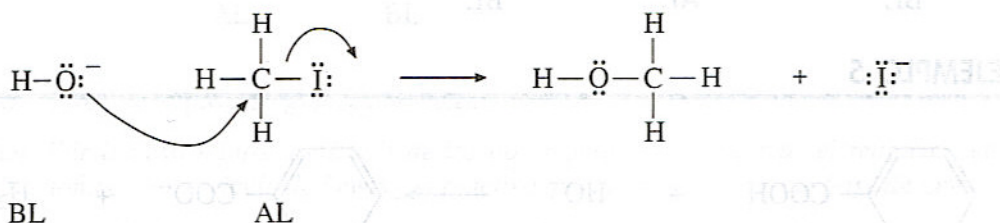
1) Como se mencionó anteriormente, debido a que los ácidos minerales fuertes (HCl, HBr, HNO₃, etc.) y los ácidos orgánicos fuertes (RSO₃H, RCOOH, etc.) se encuentran *disociados* en solución, es mejor representarlos como iones. Cuando se escriben de esta manera, uno se puede dar cuenta con facilidad cuál es el ácido de Lewis y cuál es la base de Lewis. Las bases fuertes y los compuestos iónicos se deberán escribir de la misma manera. 2) Se debe recordar que una base de Lewis reaccionará solamente con un ácido de Lewis, pero no con otra base de Lewis.

EJEMPLO 4

EJEMPLO 5

EJEMPLO 6


Observe que en este ejemplo el carbono del grupo carbonilo es deficiente de electrones debido a que se encuentra unido a un átomo electronegativo y, en consecuencia, tiene una carga parcial positiva (δ^+). De esta manera, la molécula se comporta como un ácido de Lewis y acepta un par de electrones de la base de Lewis. En general, un átomo que está unido a uno o más átomos electronegativos tendrá una carga parcial positiva y, en principio, funciona como un ácido de Lewis al aceptar un par de electrones de una base de Lewis.

En la muy conocida reacción S_N2 , la base de Lewis (o *nucleófilo*) dona un par de electrones al átomo deficiente de electrones, es decir, al carbono unido al átomo electronegativo, con la ruptura simultánea del enlace carbono-halógeno (ilustrado en el ejemplo 7).

EJEMPLO 7



Repaso 2 Resonancia

Un conocimiento general sobre el concepto de resonancia y una manera fácil de escribir las estructuras de resonancia es de mucha ayuda para: *a*) estimar la estabilidad de una especie individual (un anión, un catión o un radical), *b*) estimar la estabilidad relativa de dos especies similares. De esta manera, uno puede predecir cuál es el paso que probablemente siga una reacción y/o cuál especie se forma con una probabilidad alta (conforme una especie tenga una mayor estabilidad, más fácilmente se podrá formar), y *c*) predecir en una molécula, cuál será el sitio en el que ocurrirá una reacción.

Cuando una molécula o ion puede ser representado por dos o más estructuras de Lewis que difieren sólo en la posición de sus electrones, se debe tener en cuenta que: *a*) ninguna de esas estructuras de Lewis representa a la *estructura real* de la molécula o ion, y *b*) la estructura real de la molécula o ion se representa de una mejor manera por un híbrido (que se conoce como *híbrido de resonancia*) de estas estructuras resonantes. *La resonancia implica colocar en forma alternada los electrones de no enlace o electrones π a lo largo del mismo esqueleto atómico, sin cambio alguno en las posiciones de los átomos.*

Al escribir las estructuras de resonancia deben seguirse las siguientes reglas generales:

1. *Cuanto mayor sea el número de estructuras de resonancia que puedan escribirse para una especie, esta especie será más estable.*
2. *Las estructuras de resonancia en las que todos los átomos tengan completo su octeto de electrones, son las más estables.*
3. *Cuando otros factores sean iguales, una estructura de resonancia con una carga negativa sobre el átomo más electronegativo tendrá una mayor estabilidad. A la inversa, cuando una estructura de resonancia tenga una carga positiva en el átomo menos electronegativo, ésta será más estable.*

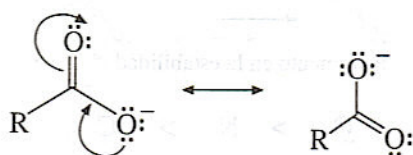
4. Se consigue una mayor estabilidad de una especie (anión o catión) cuando las estructuras de resonancia que contribuyen al híbrido de resonancia son equivalentes, es decir, cuando tienen la misma energía.

A continuación se dan algunos ejemplos que ilustran estas reglas.

Estructuras de resonancia que involucran aniones

EJEMPLO 1

Las dos estructuras de resonancia que se pueden escribir para el anión carboxilato (RCOO^-) se muestran a continuación:

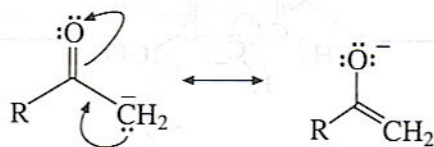


Observe que estas estructuras son equivalentes, es decir, tienen la misma energía (las dos estructuras tienen una carga negativa en el mismo tipo de átomo) [regla 4]. También observe que la deslocalización de la carga negativa sobre los dos átomos de oxígeno a través de la resonancia estabiliza al anión y es la razón por la que se observa acidez en los ácidos carboxílicos. En otras palabras, el hidrógeno en un ácido carboxílico (RCOOH) es ácido y se dona con facilidad a una base, ya que se forma un anión, estabilizado por resonancia (ver el repaso 4 para una discusión completa entre la fuerza de un ácido de Brønsted y la estabilización por resonancia de la base conjugada).

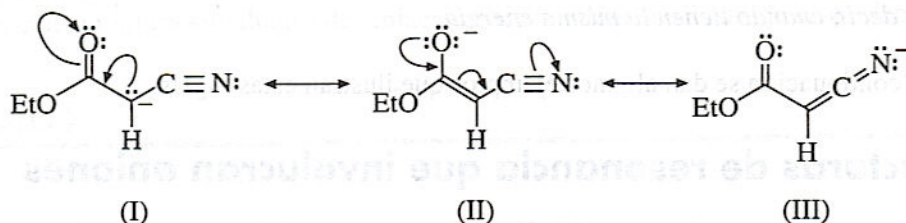
Ejercicio

Los ácidos sulfónicos (RSO_3H) son ácidos más fuertes que los ácidos carboxílicos. Utilice lo aprendido sobre la resonancia para explicar esta observación.

EJEMPLO 2



Las estructuras de resonancia que se muestran arriba *no son equivalentes*, ya que la carga negativa se encuentra en dos átomos diferentes. La estructura de resonancia con la carga negativa en el átomo más electronegativo, es más estable [regla 3]. Recuerde que la electronegatividad sigue el siguiente orden: $\text{F} > \text{O} > \text{N} > \text{Cl} > \text{C}$.

EJEMPLO 3

El orden de estabilidad en las estructuras de resonancia de I-III es paralelo al orden de la electronegatividad de los tres átomos que soportan la carga negativa [regla 3]. Así, se tienen las siguientes relaciones



←
incremento en la estabilidad



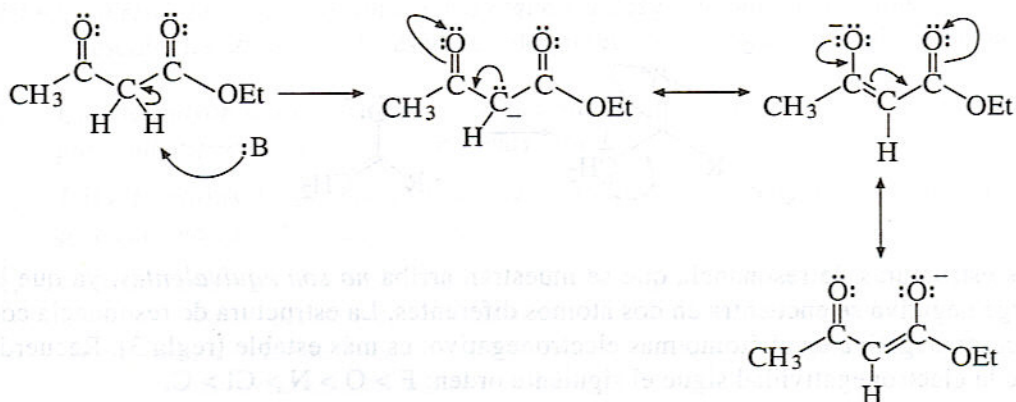
←
incremento en la electronegatividad

Como se estableció originalmente, conforme se pueda escribir un mayor número de estructuras de resonancia para un anión, mayor será su estabilidad [regla 1]. En otras palabras, *cuanto mayor sea la deslocalización de la carga negativa, mayor será la estabilidad del anión*. En consecuencia, al comparar las estabilidades relativas de dos aniones, el anión más estable será aquel en el que se pueda escribir un mayor número de estructuras de resonancia.

Corolario Los aniones estabilizados por resonancia tienen una mayor estabilidad y, en consecuencia, se forman con facilidad. Así, la acidez relativa de un ácido de Brønsted está determinada por la estabilidad del anión correspondiente.

EJEMPLO 4

Cuando el acetoacetato de etilo se trata con una base, se forma con facilidad el anión estabilizado por resonancia como se muestra a continuación:

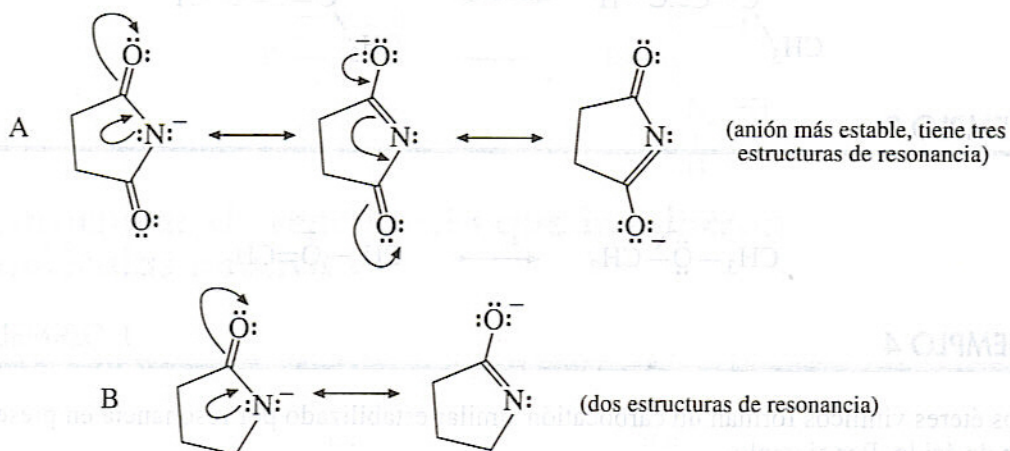


Ejercicio

a) Ordene las estructuras de resonancia del ejemplo 4, de acuerdo con su estabilidad decreciente (ponga en primer lugar la más estable). b) Los tres hidrógenos del grupo metilo en el acetoacetato de etilo son *menos* ácidos que los dos hidrógenos del metileno. ¿Por qué?

EJEMPLO 5

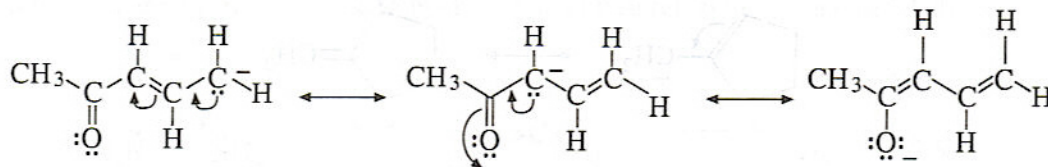
Estimar la estabilidad relativa de los siguientes aniones A y B:



Para el anión A se pueden escribir tres estructuras de resonancia; en cambio hay dos estructuras de resonancia del anión B. De aquí que el anión A sea más estable que el B [regla 1].

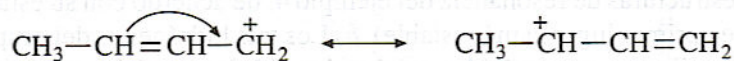
EJEMPLO 6

Para el anión que se muestra a continuación, escriba las principales estructuras de resonancia.

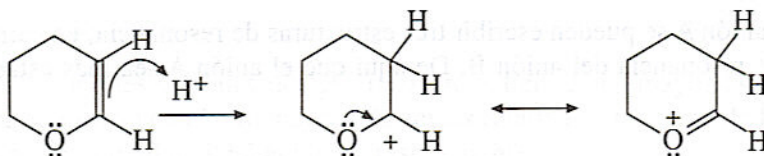
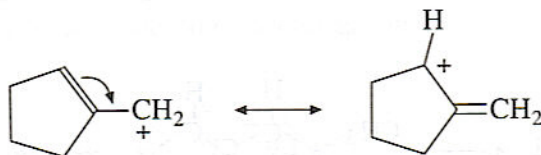
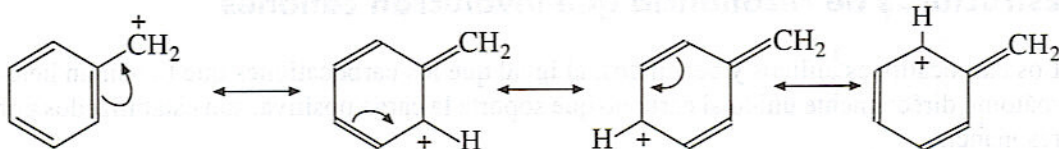


Estructuras de resonancia que involucran cationes

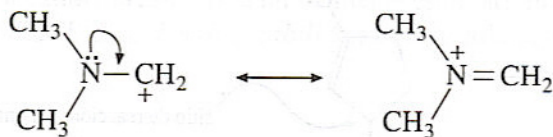
Los carbocationes alílicos y bencílicos, al igual que los carbocationes que tienen un heteroátomo directamente unido al carbono que soporta la carga positiva, son estabilizados por resonancia.

EJEMPLO 1**EJEMPLO 2****EJEMPLO 3****EJEMPLO 4**

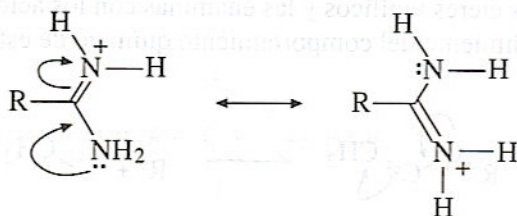
Los éteres vinílicos forman un carbocatión similar estabilizado por resonancia en presencia de ácido. Por ejemplo,

**EJEMPLO 5****EJEMPLO 6**

EJEMPLO 7

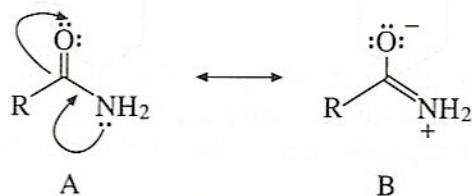


EJEMPLO 8

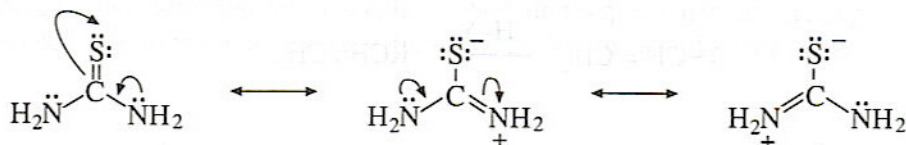


Estructuras de resonancia que involucran moléculas neutras

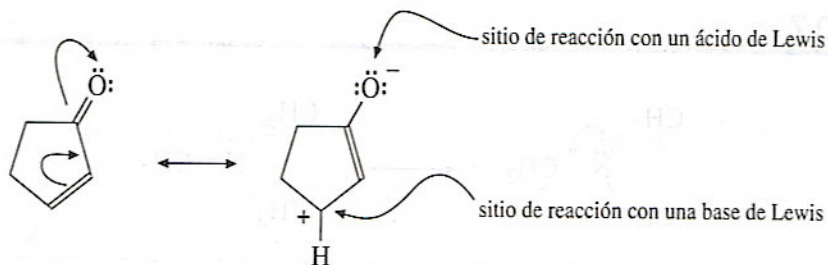
EJEMPLO 1



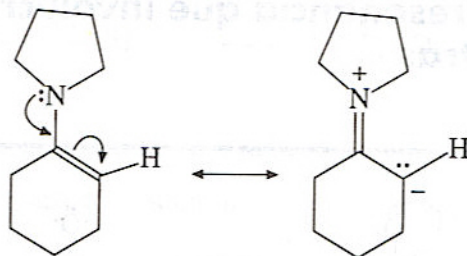
NOTA La estructura A es más estable que la B. Sin embargo, la estructura B contribuye en forma significativa, ya que permite explicar: *a*) la rotación restringida alrededor del enlace C-N que se observa en amidas y péptidos, y *b*) la menor basicidad de Lewis que se observa en las amidas, comparada con la de las aminas (que se origina por la menor disponibilidad del par de electrones libres [de no enlace] en el nitrógeno de las amidas). En la tiourea y las tioamidas, las reacciones S_N2 se llevan a cabo en el azufre debido a las estructuras de resonancia que se indican más adelante, y a la alta nucleofilicidad del azufre (ver el repaso 5 para una discusión de la nucleofilicidad y su relación con la basicidad).



Las estructuras de resonancia se pueden usar para predecir *el sitio de reacción* en las moléculas neutras. Por ejemplo, el curso de la reacción de un compuesto α,β -insaturado con una base de Lewis (reacción de adición de Michael) se puede predecir si se considera la estructura de resonancia que se muestra a continuación. Esta estructura de resonancia indica con claridad que el carbono β es deficiente de electrones (ácido de Lewis) y que puede aceptar un par de electrones de un nucleófilo (base de Lewis).

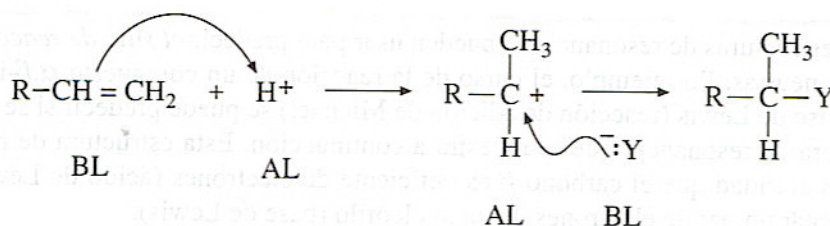
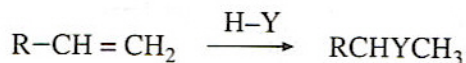


De igual manera, las siguientes estructuras de resonancia permiten identificar los sitios de reacción de los éteres vinílicos y las enaminas con los ácidos de Lewis, y proporcionan un mejor entendimiento del comportamiento químico de esta clase de compuestos.

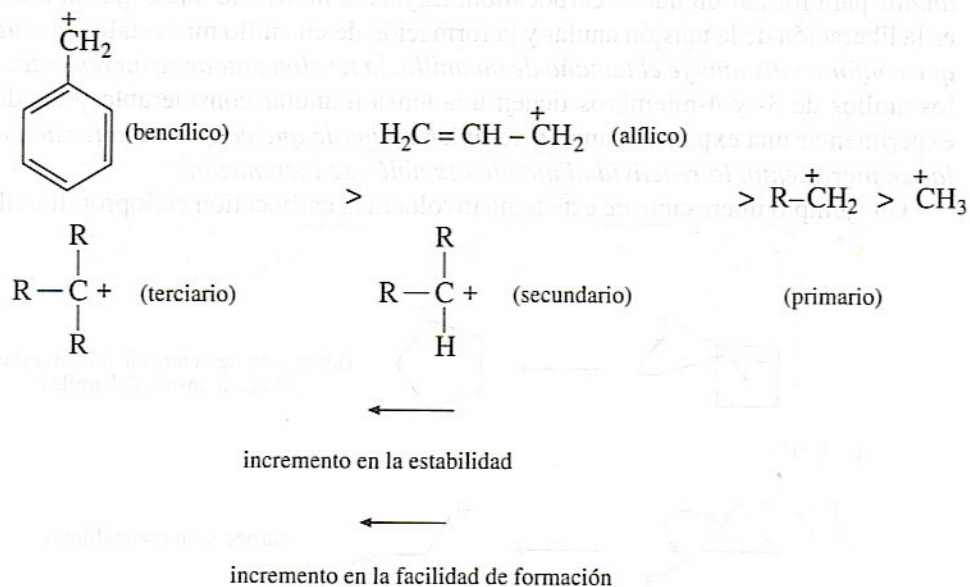


Repaso 3 Química de los carbocationes

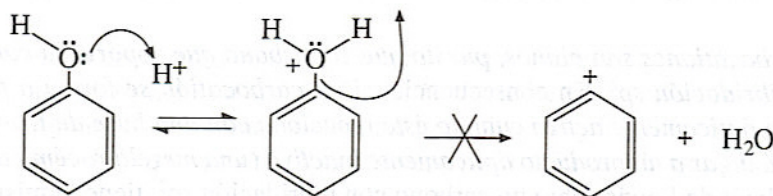
La reacción de un alqueno, un alquino o un alcohol (todos bases de Lewis) con H^+ (un ácido fuerte de Lewis) da lugar a la formación inicial de un carbocatión. *Los carbocationes son intermediarios, deficientes de electrones y con una alta reactividad.* Una vez que se forman, funcionan como ácidos de Lewis que reaccionan con rapidez con bases de Lewis (en el proceso, el átomo de carbono que soporta la carga positiva completa su octeto de electrones). Algunas de las características más notables de los carbocationes son:



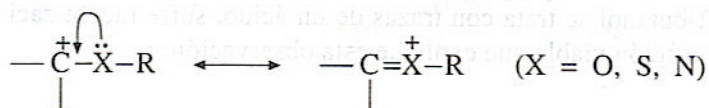
1. Los carbocationes varían en estabilidad, dependiendo de su estructura. *Conforme mayor sea la estabilidad de un carbocatión, más fácil será su formación*. Así, en una reacción dada, el carbocatión que se forma inicialmente es invariablemente el que presenta la mayor estabilidad. El *orden de estabilidad* de los carbocationes es el siguiente:



Los carbocationes vinilo y fenilo son muy inestables. En consecuencia, no obstante que el grupo hidroxilo de un fenol puede, en principio, funcionar como una base de Lewis (justo como el grupo hidroxilo de un alcohol), nunca dará lugar a un carbocatión fenilo.



Como se mencionó anteriormente, los carbocationes que tienen una carga positiva en un átomo de carbono unido a un heteroátomo (O, N, S) son estabilizados por resonancia.

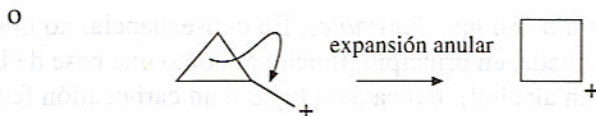
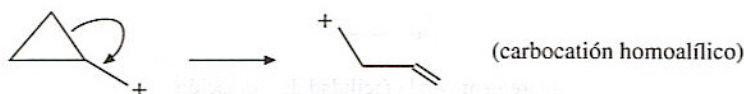
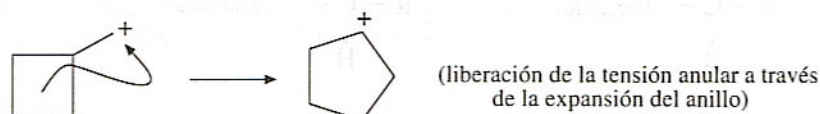


2. Con frecuencia los carbocationes sufren transposiciones a través de desplazamientos 1,2 de hidruros o 1,2 de alquilos para formar carbocationes con una estabilidad

igual o mayor a la del carbocatión inicial. En algunos casos estos carbocationes se forman a través de desplazamientos consecutivos 1,2 de hidruros o 1,2 de alquilos. Una reacción posterior con una base de Lewis, o bien por la pérdida de un H^+ de un átomo de carbono adyacente (E_1), da lugar al producto observado.

En ciertos casos, a la formación inicial de un carbocatión le sigue una *expansión anular* para formar un nuevo carbocatión. La *fuerza motriz* de una expansión anular es la liberación de la tensión anular y la formación de un anillo más estable. Recuerde que conforme disminuye el tamaño de un anillo, la tensión anular se incrementa. Así, los anillos de 3- y 4-miembros tienen una tensión anular considerable y tienden a experimentar una expansión anular. También recuerde que conforme la tensión anular se incrementa, la reactividad química también se incrementa.

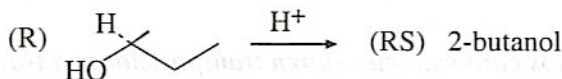
Un ejemplo interesante de este tema involucra al carbocatión ciclopropilmetílico.

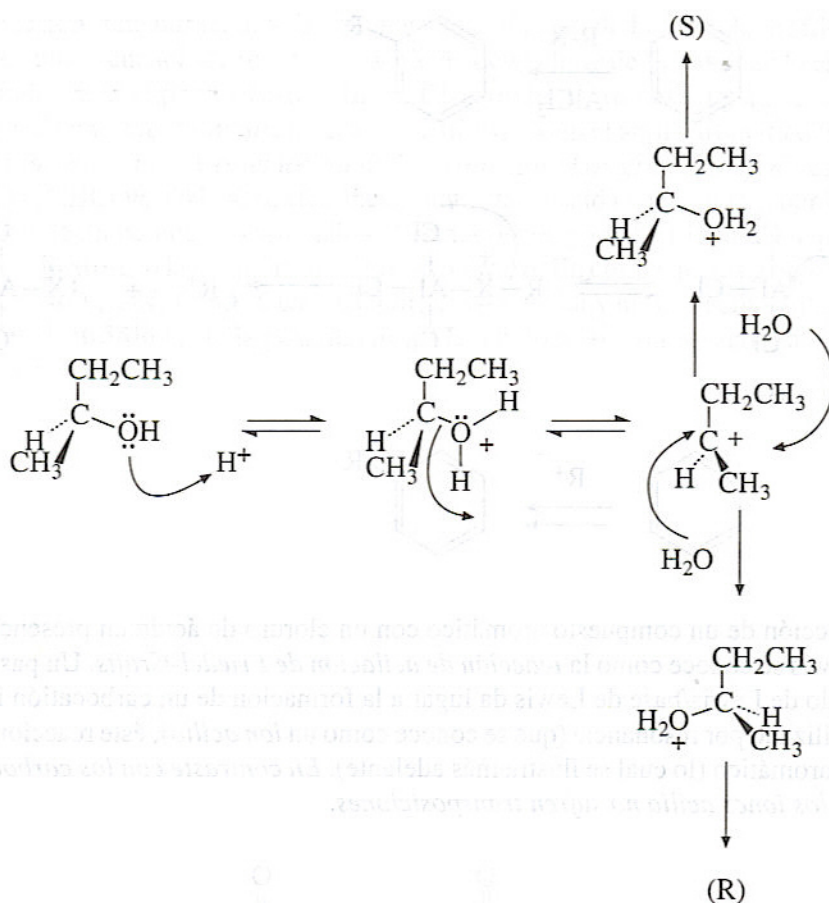


3. Los carbocationes son planos, puesto que el carbono que soporta la carga positiva tiene hibridación sp^2 . En consecuencia, si un carbocatión se forma a partir de un reactivo ópticamente activo cuando éste reacciona con una base de Lewis, en general dará lugar a un producto ópticamente inactivo (una mezcla racémica). El ataque de una base de Lewis sobre un carbono con hibridación sp^2 , tiene la misma probabilidad de ocurrir por ambos lados, lo que da lugar a una mezcla 1:1 de los isómeros R y S.

EJEMPLO

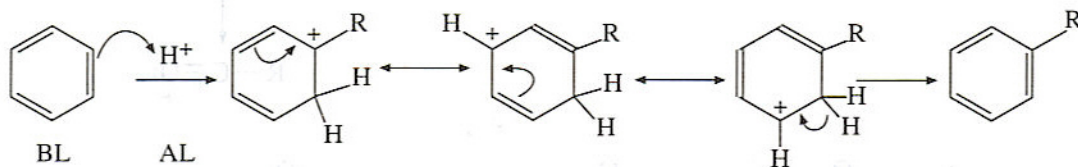
Cuando el (S)-2-butanol se trata con trazas de un ácido, sufre racemización. Escribir un mecanismo de reacción viable que explique esta observación.



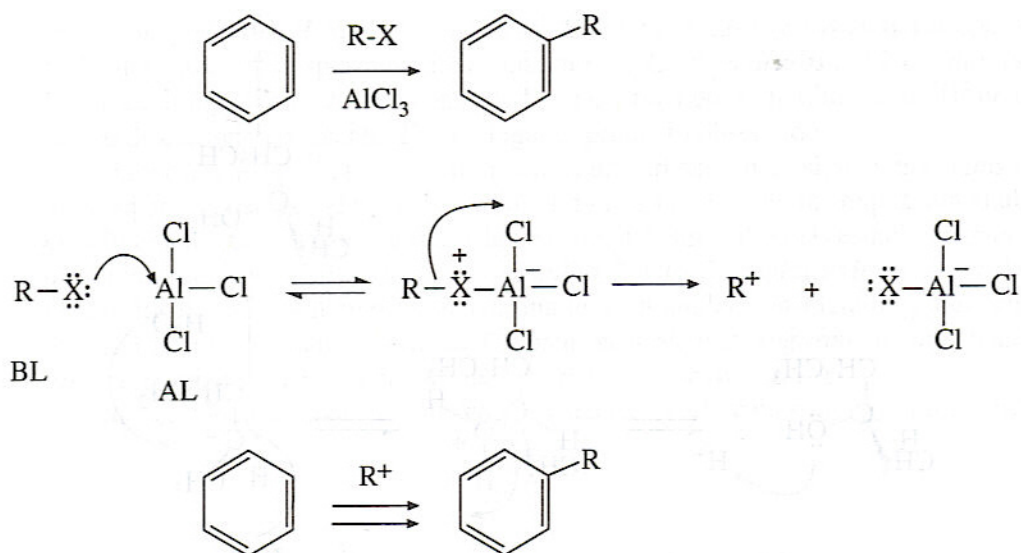


A la formación del carbocatión plano le sigue una reacción BL/AL. Ya que el ataque de la base de Lewis (H_2O) tiene la misma probabilidad de ocurrir por cualquier lado, la reacción genera una mezcla 1:1 de los dos enantiómeros, es decir, una mezcla racémica.

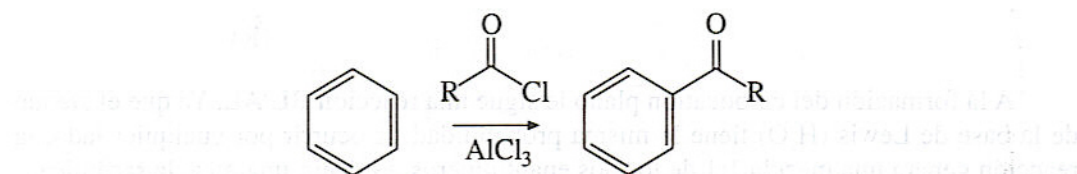
4. Una *reacción de sustitución electrofílica aromática* se puede estudiar como una reacción de dos pasos del tipo base de Lewis/ácido de Lewis, la cual involucra a un compuesto aromático (que actúa como una base de Lewis) y la generación de un ácido de Lewis intermediario (también llamado *electrófilo*). Recuerde que el primer paso en una reacción de sustitución electrofílica aromática es el *paso determinante de la rapidez de la reacción* (ya que tiene la mayor energía de activación). Los ácidos de Lewis intermediarios (electrofílicos), incluyen carbocationes y otras especies deficientes de electrones tales como NO_2^+ , Br^+ , Cl^+ , etcétera.



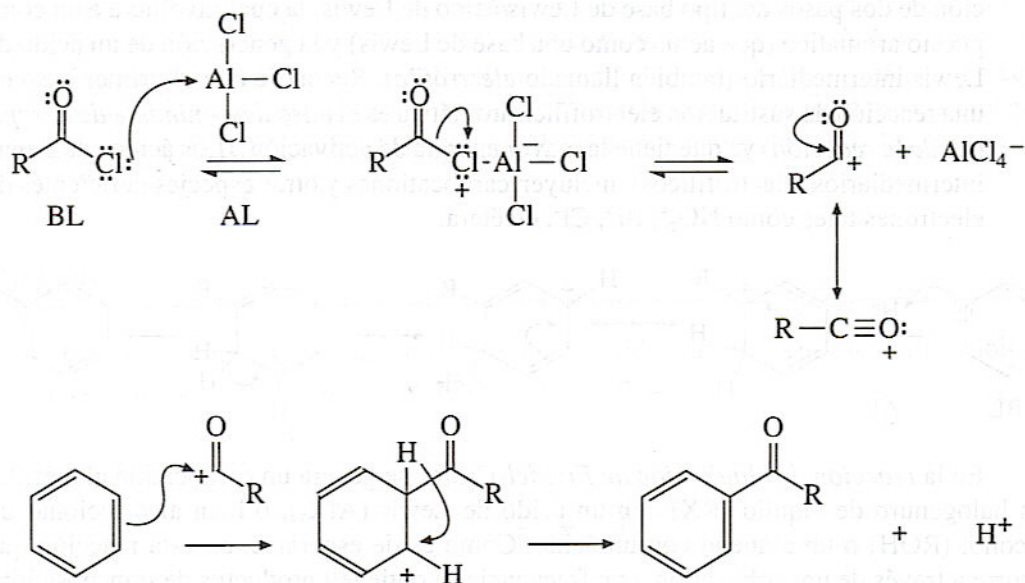
En la *reacción de alquilación de Friedel-Crafts*, se genera un carbocatión al mezclar un halogenuro de alquilo (RX) con un ácido de Lewis (AlX_3), o bien al reaccionar un alcohol (ROH) o un alqueno con un ácido. Como es de esperarse, en esta reacción que ocurre a través de un carbocatión, con frecuencia se obtienen productos de transposición.



La reacción de un compuesto aromático con un cloruro de ácido en presencia de un ácido de Lewis se conoce como la *reacción de acilación de Friedel-Crafts*. Un paso inicial del tipo ácido de Lewis/base de Lewis da lugar a la formación de un carbocatión intermedio estabilizado por resonancia (que se conoce como un *ion acilio*); éste reacciona con el compuesto aromático (lo cual se ilustra más adelante). *En contraste con los carbocationes ordinarios, los iones acilio no sufren transposiciones.*



Mecanismo



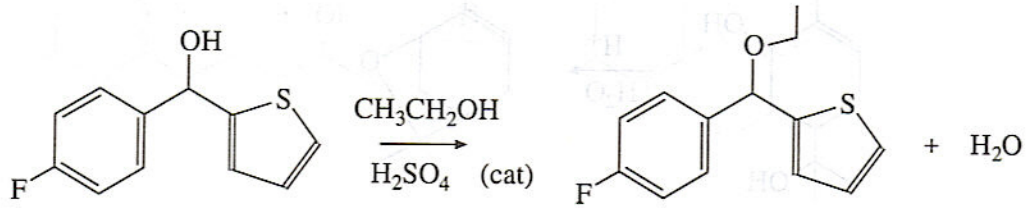
En las reacciones de nitración y de halogenación, el ácido de Lewis (electrófilo) se genera a través de una secuencia de reacciones ácido de Lewis/base de Lewis usando $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ concentrados para el primer caso, y Br_2 (o Cl_2) con FeBr_3 (o FeCl_3) para el segundo. Recuerde que *la presencia y naturaleza de un sustituyente* en el anillo aromático tiene un gran efecto en *la reactividad y orientación de la sustitución*. Los *grupos donadores de electrones* (R, OR, NHCOR, OH, NH_2 , etc.) incrementan la basicidad de Lewis y, por lo mismo, la reactividad de un compuesto aromático. Además, estos grupos dirigen el ataque del ácido de Lewis (electrófilo) hacia las posiciones *orto* y *para*. En contraste, los *grupos que atraen electrones* (NO_2 , CN, CHO, COR, COOR, etc.) disminuyen la reactividad y dirigen el ataque del electrófilo hacia la posición *meta*. Los halógenos son desactivadores, pero son directores *orto* y *para*.

Preguntas 1-34

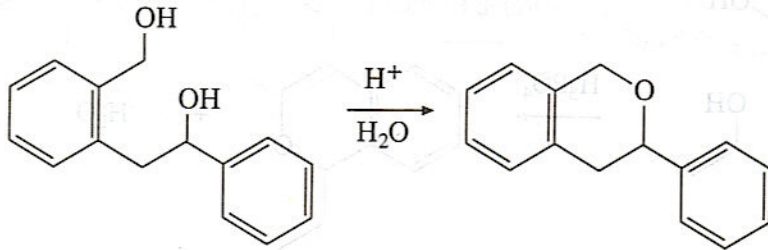
Las preguntas 1-34 tienen la finalidad de repasar y conseguir un mejor entendimiento de los siguientes temas:

- a) Estructuras de Lewis.
- b) Ácidos y bases de Lewis.
- c) Reacciones ácido de Lewis/base de Lewis.
- d) Resonancia (reglas de resonancia, escribir estructuras de resonancia, estimar la estabilidad relativa de aniones y cationes empleando la resonancia).
- e) Química de los carbocationes (formación, estabilidad, transposiciones, reacciones de carbocationes y estereoquímica).
- f) Reacciones ácido de Lewis/base de Lewis de alcoholes, alquenos, alquinos y epóxidos.
- g) Reacciones ácido de Lewis/base de Lewis que involucran anillos aromáticos (reacciones de sustitución electrofílica aromática que incluyen las reacciones de alquilación y acilación de Friedel-Crafts).

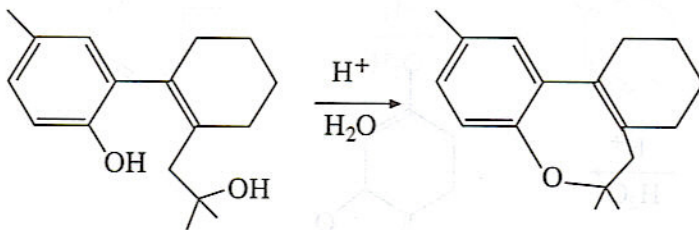
(1)



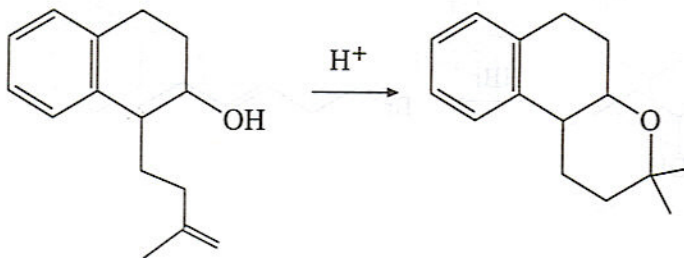
(2)



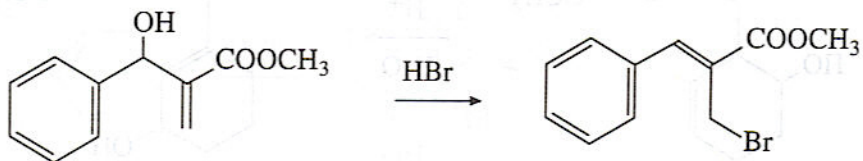
(3)



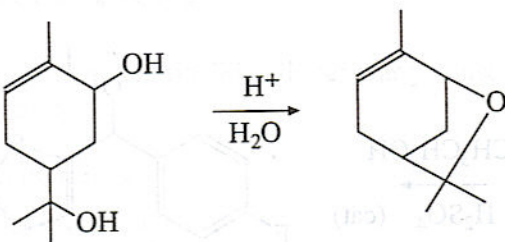
(4)



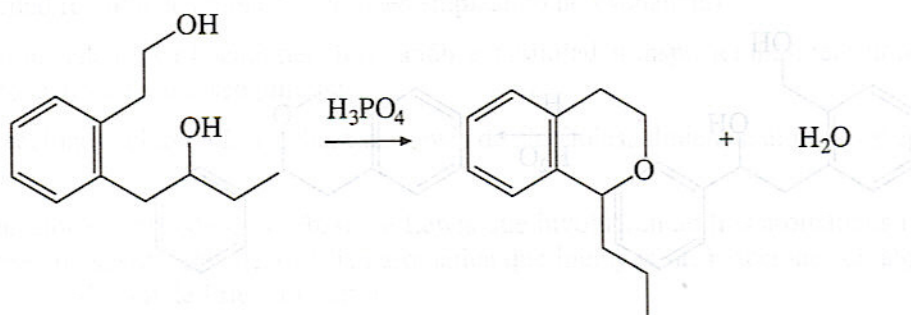
(5)



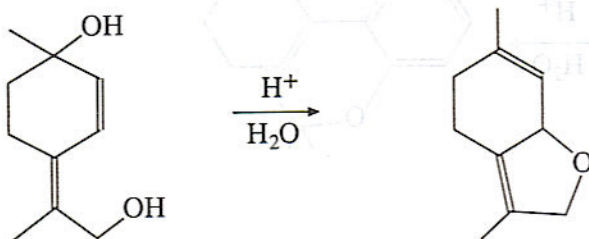
(6)



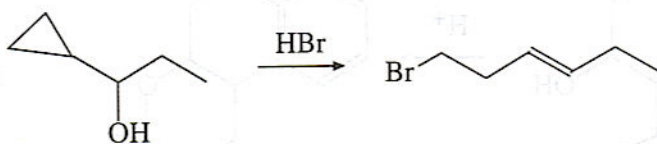
(7)



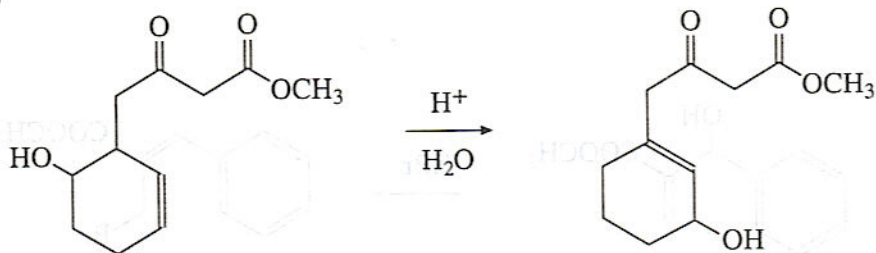
(8)



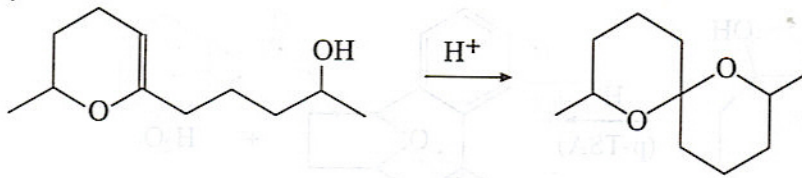
(9)



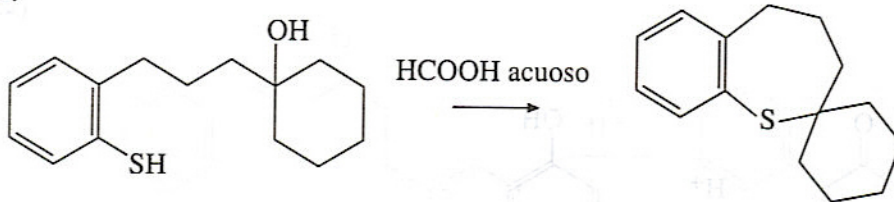
(10)



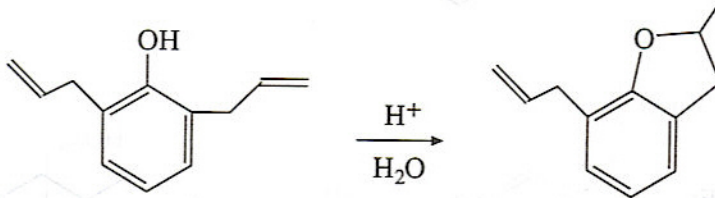
(11)



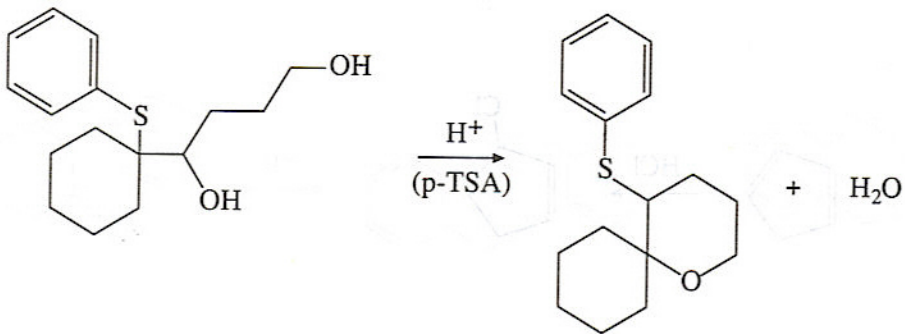
(12)



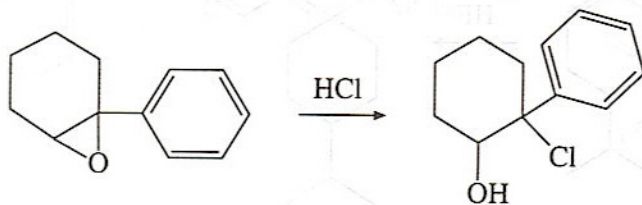
(13)



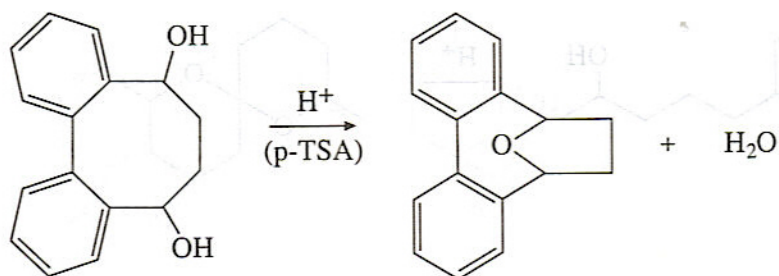
(14)



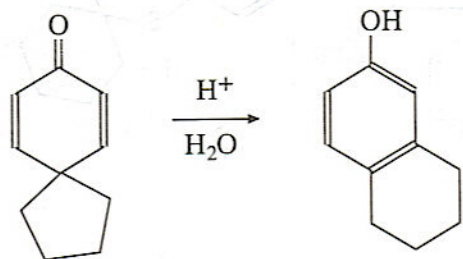
(15)



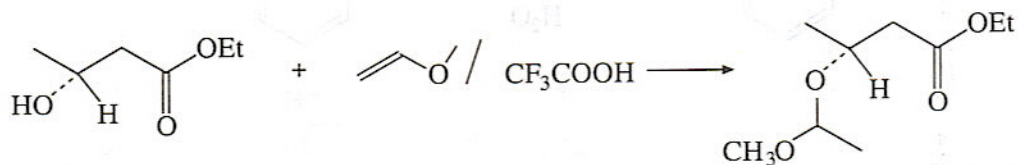
(16)



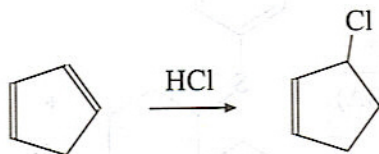
(17)



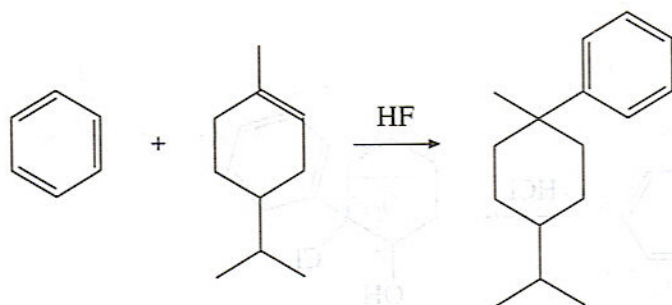
(18)

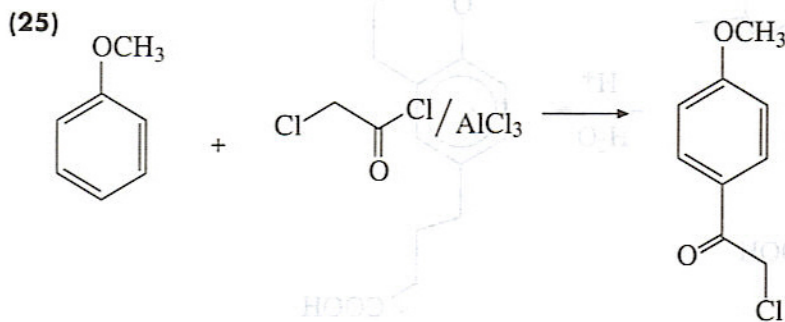
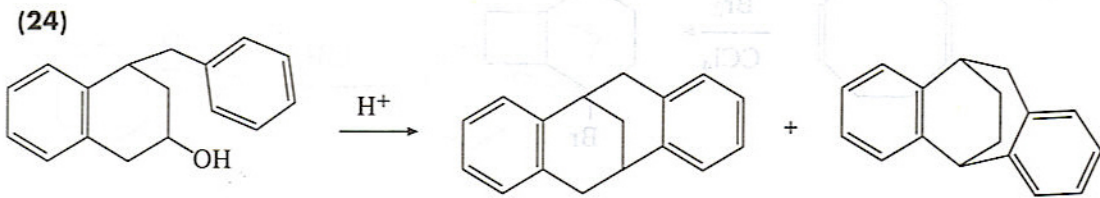
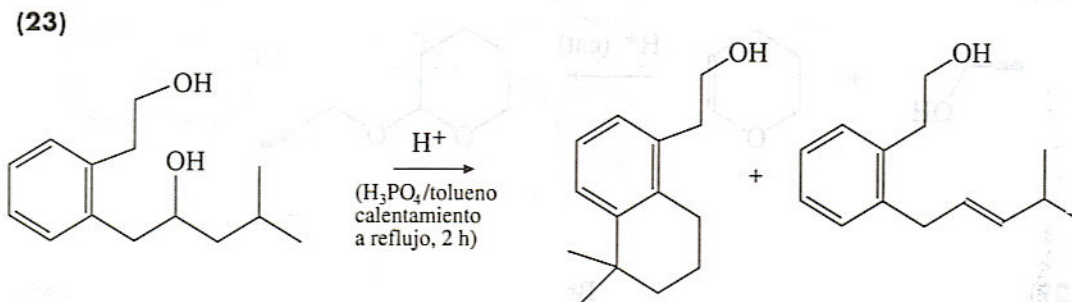
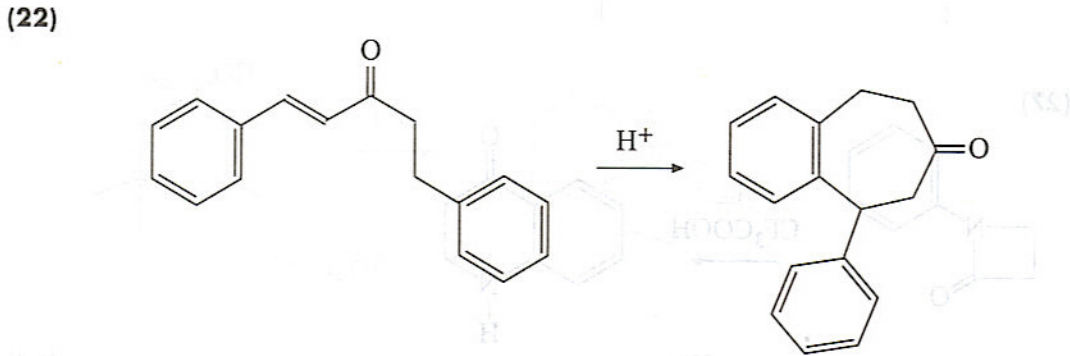
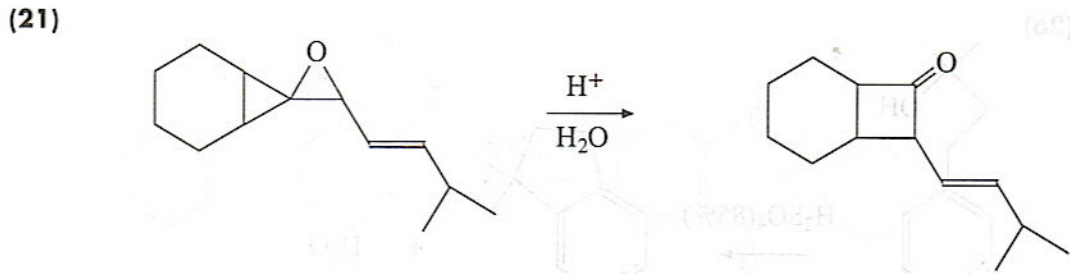


(19)

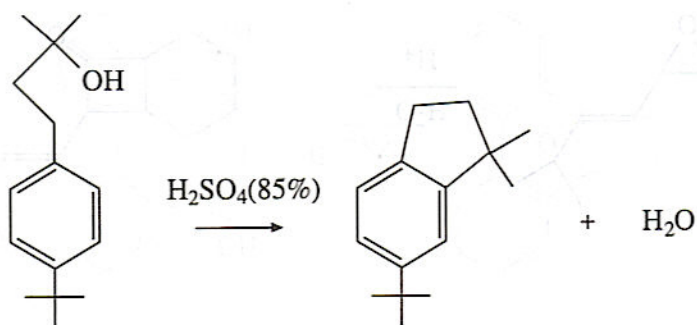


(20)

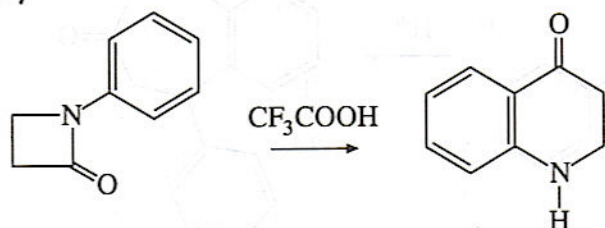




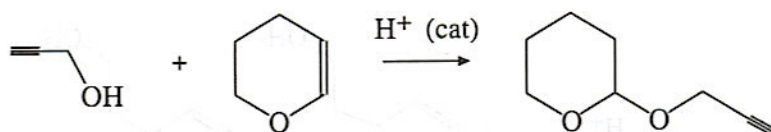
(26)



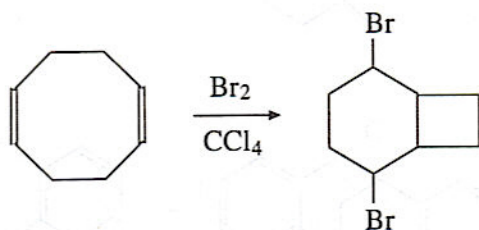
(27)



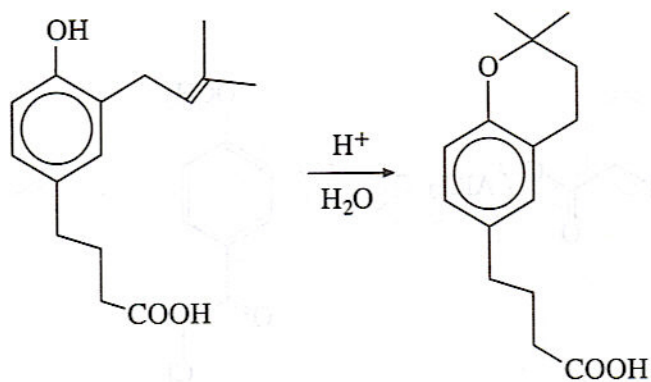
(28)



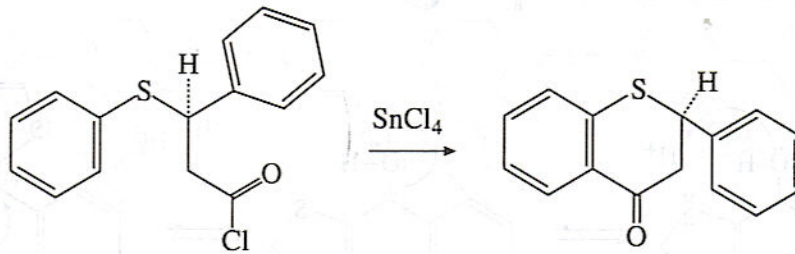
(29)



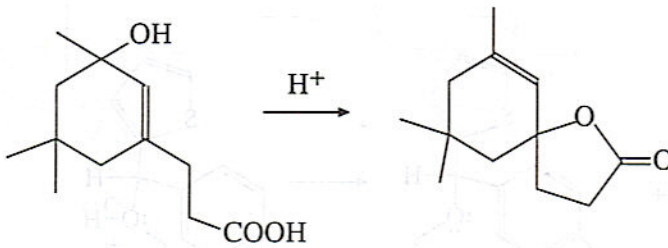
(30)



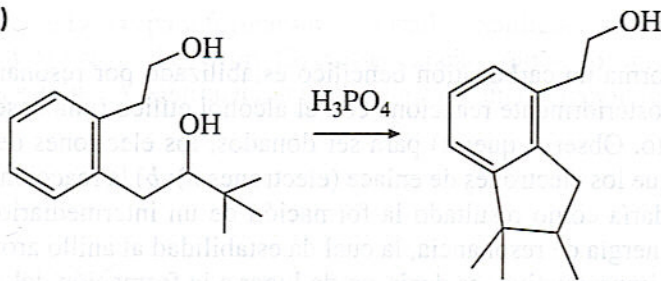
(31)



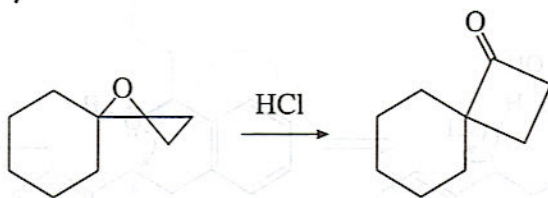
(32)



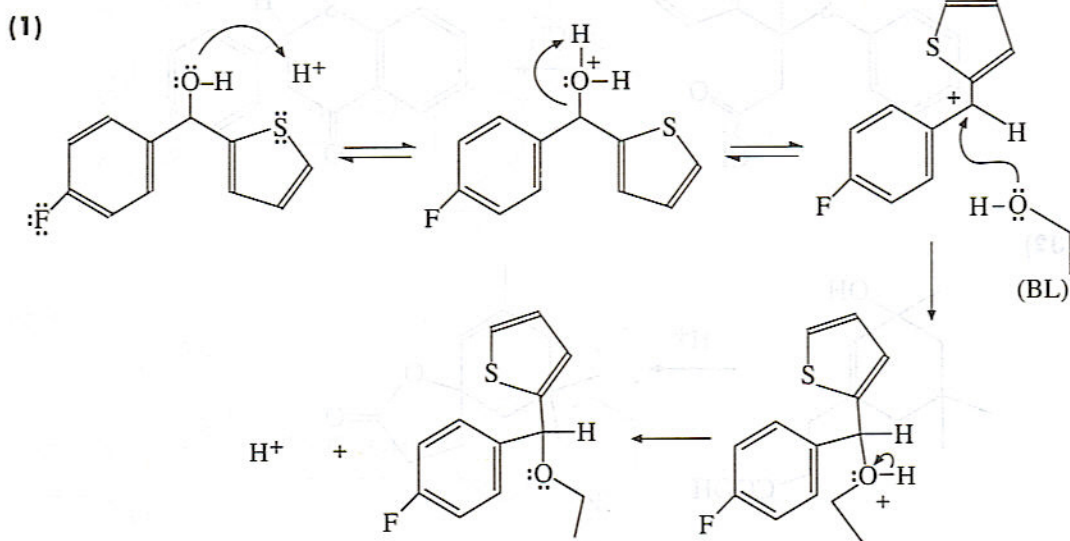
(33)



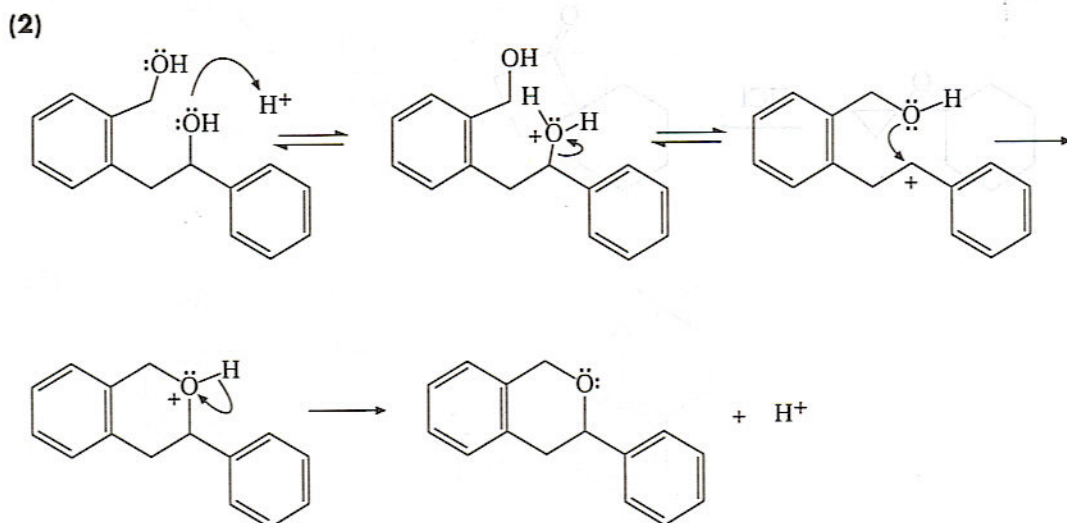
(34)



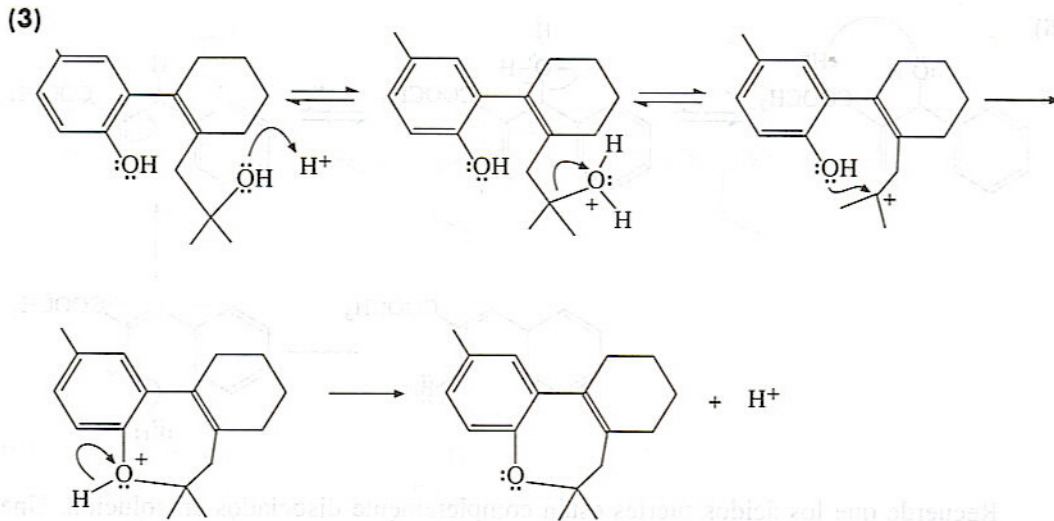
Respuestas a las preguntas 1-34



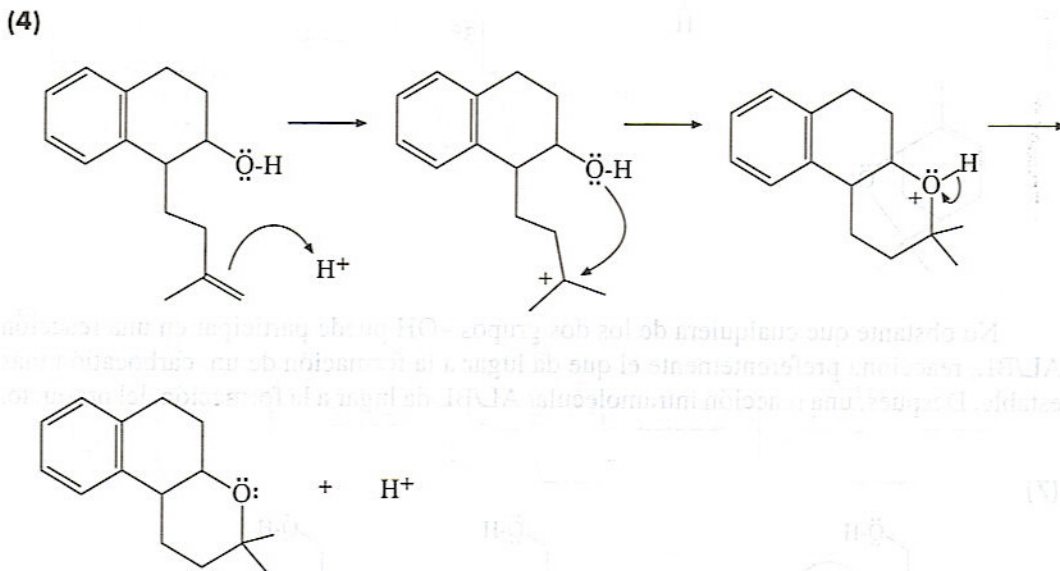
Una reacción inicial AL/BL forma un carbocatión bencílico estabilizado por resonancia (un ácido de Lewis), el cual posteriormente reacciona con el alcohol etílico (una base de Lewis) para formar el producto. Observe que: *a*) para ser donados, los electrones de enlace están más disponibles que los electrones de enlace (π); *b*) la reacción del AL con un anillo aromático daría como resultado la formación de un intermediario no aromático (y la pérdida de la energía de resonancia, la cual da estabilidad al anillo aromático) por lo que es un proceso improductivo, es decir, no da lugar a la formación del producto observado.



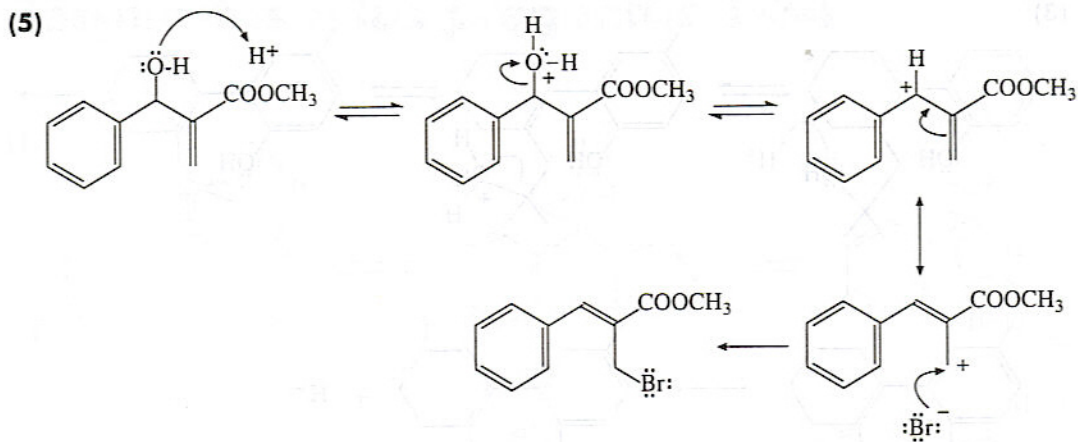
Una reacción AL/BL produce un carbocatión bencílico. Una reacción posterior intramolecular AL/BL conduce a la formación del producto.



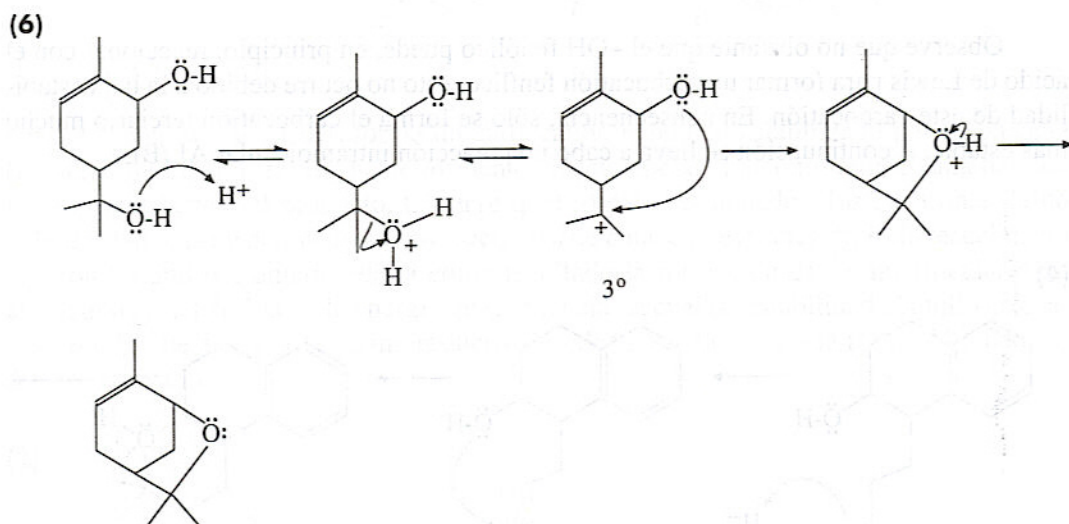
Observe que no obstante que el -OH fenólico puede, en principio, reaccionar con el ácido de Lewis para formar un carbocatión fenílico, esto no ocurre debido a la baja estabilidad de este carbocatión. En consecuencia, sólo se forma el carbocatión terciario mucho más estable. A continuación se lleva a cabo una reacción intramolecular AL/BL.



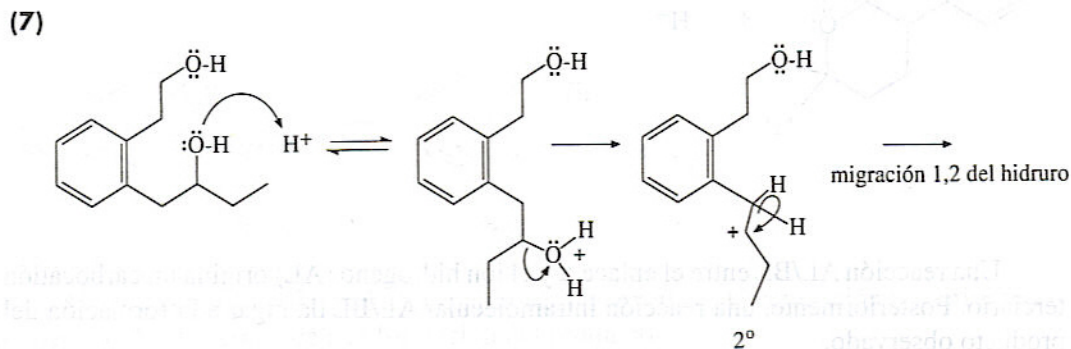
Una reacción AL/BL entre el enlace π y el ion hidrógeno (AL) origina un carbocatión terciario. Posteriormente, una reacción intramolecular AL/BL da lugar a la formación del producto observado.

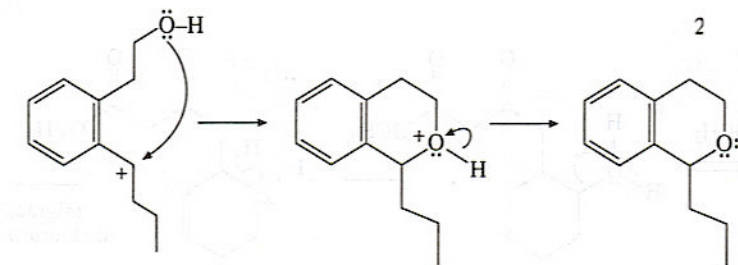


Recuerde que los ácidos fuertes están completamente disociados en solución. Una vez que se forma el carbocatión alílico (y bencílico), el cual está estabilizado por resonancia, ocurre una reacción AL/BL para formar el producto.

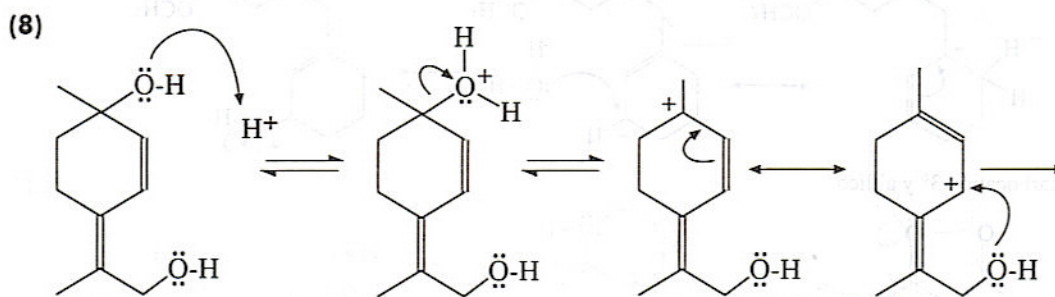


No obstante que cualquiera de los dos grupos -OH puede participar en una reacción AL/BL, reacciona preferentemente el que da lugar a la formación de un carbocatión más estable. Después, una reacción intramolecular AL/BL da lugar a la formación del producto.

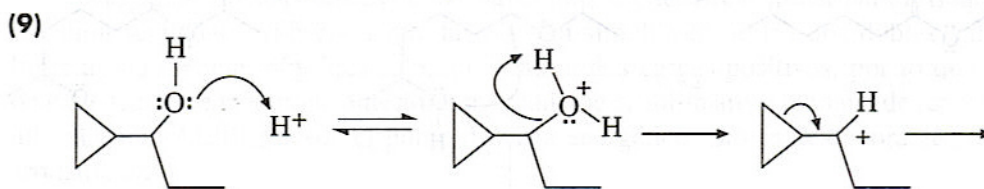
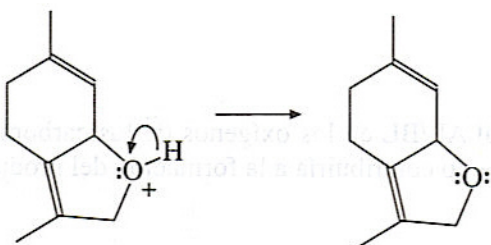




carbocación benfílico

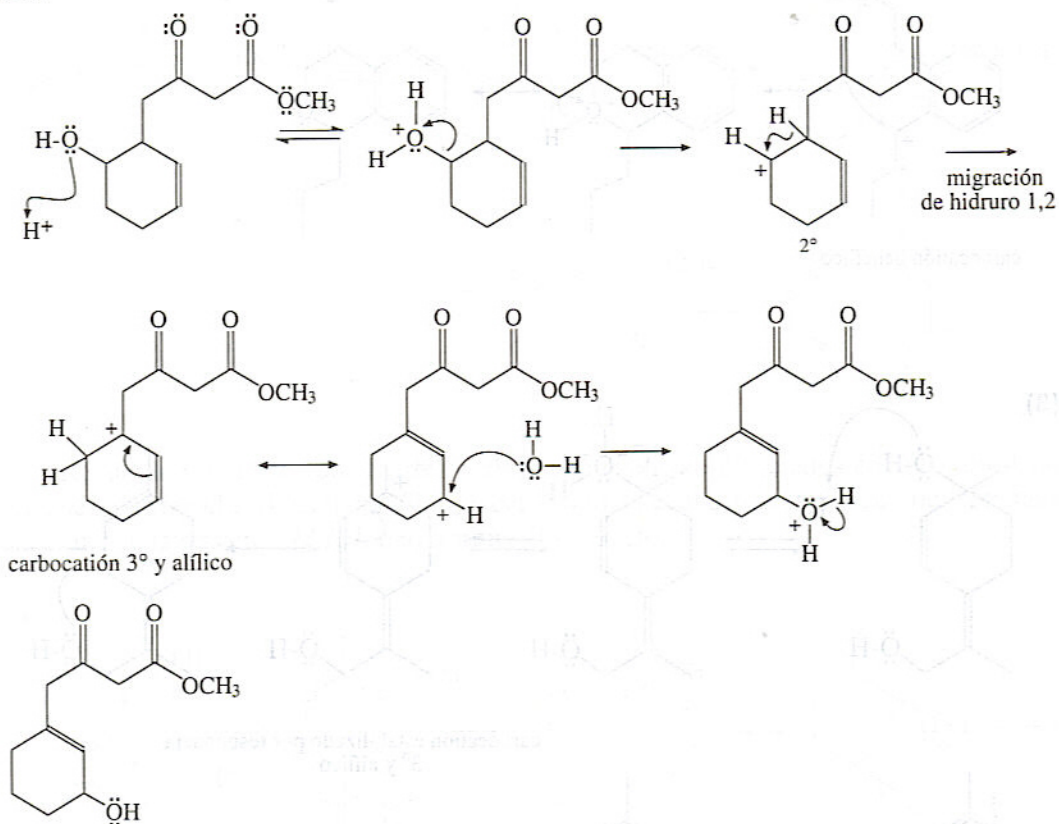


carbocación estabilizado por resonancia
3° y alílico



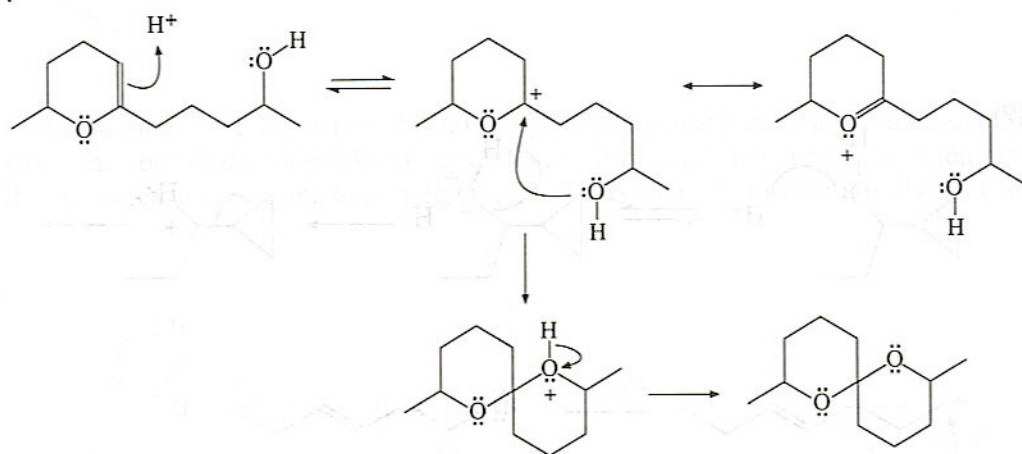
Ver el repaso 3 para una discusión de los carbocationes ciclopropilmetílicos.

(10)

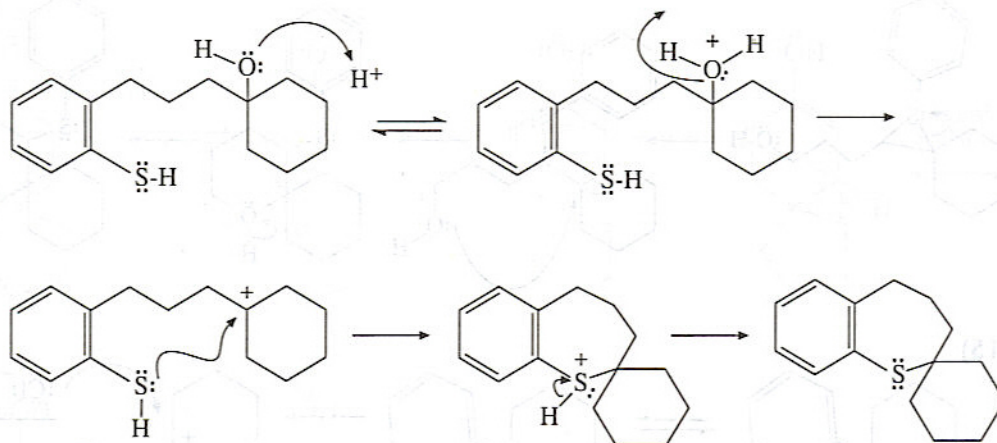
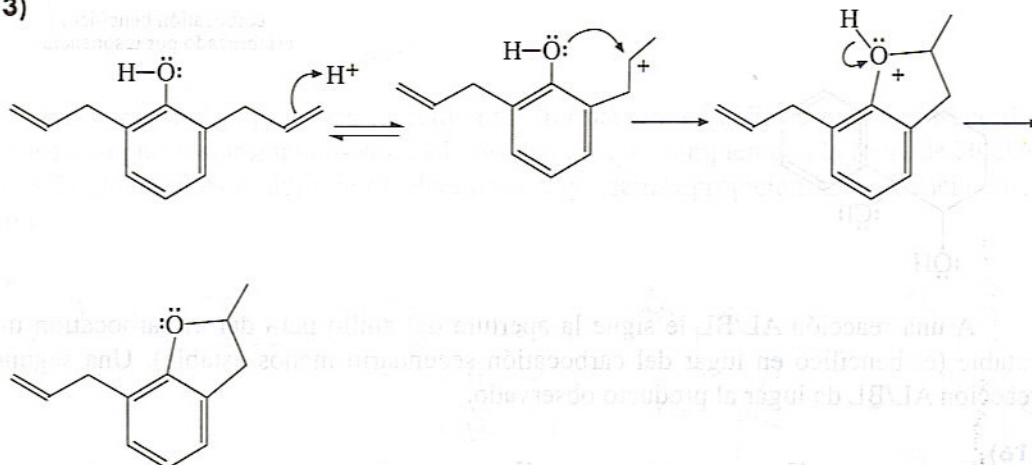


Si hubiera ocurrido una reacción inicial AL/BL en los oxígenos de los carbonilos, resultaría en un proceso improductivo, ya que no contribuiría a la formación del producto observado.

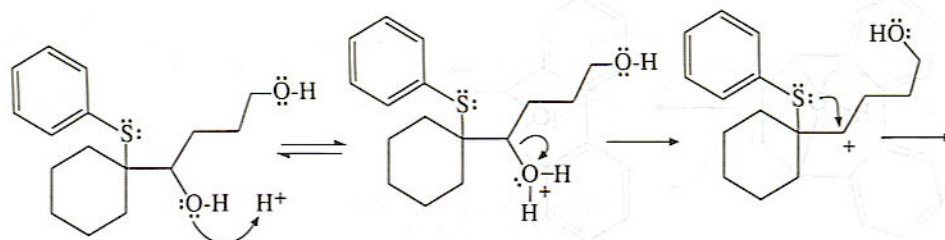
(11)

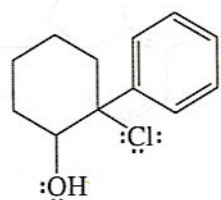
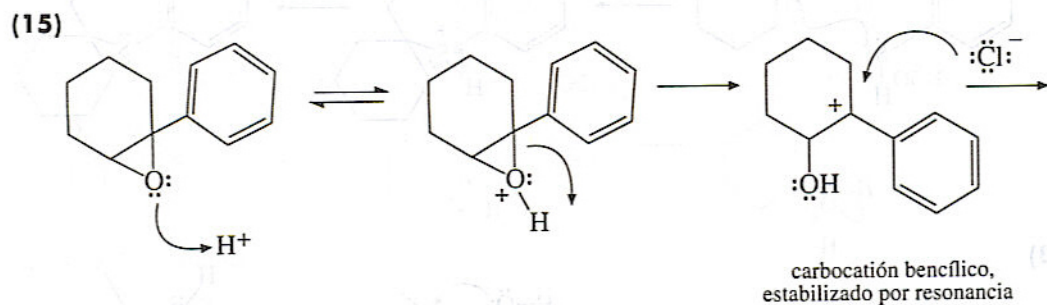
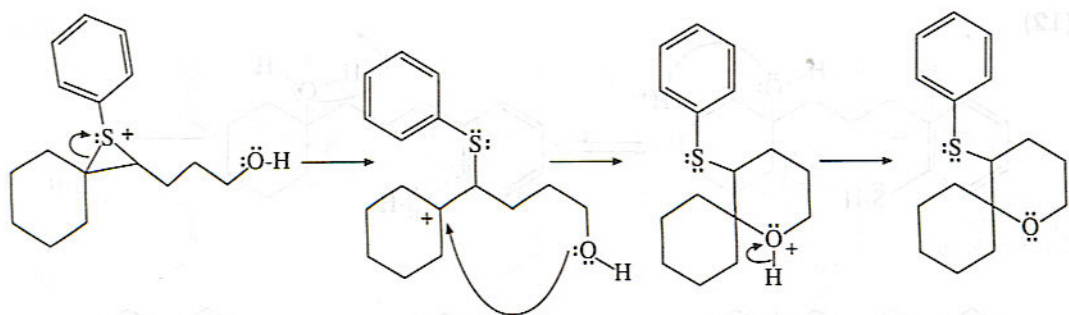


No obstante que la materia prima tiene tres grupos funcionales o sitios reactivos en los que puede ocurrir una reacción AL/BL, tiene preferencia la formación del carbocación más estable, el cual se estabiliza por resonancia.

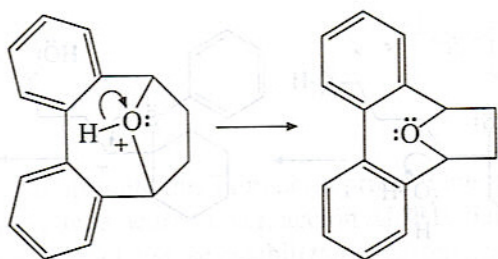
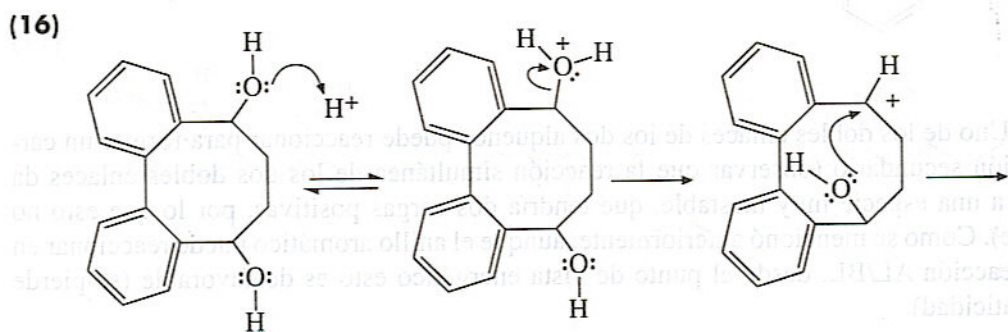
(12)

(13)


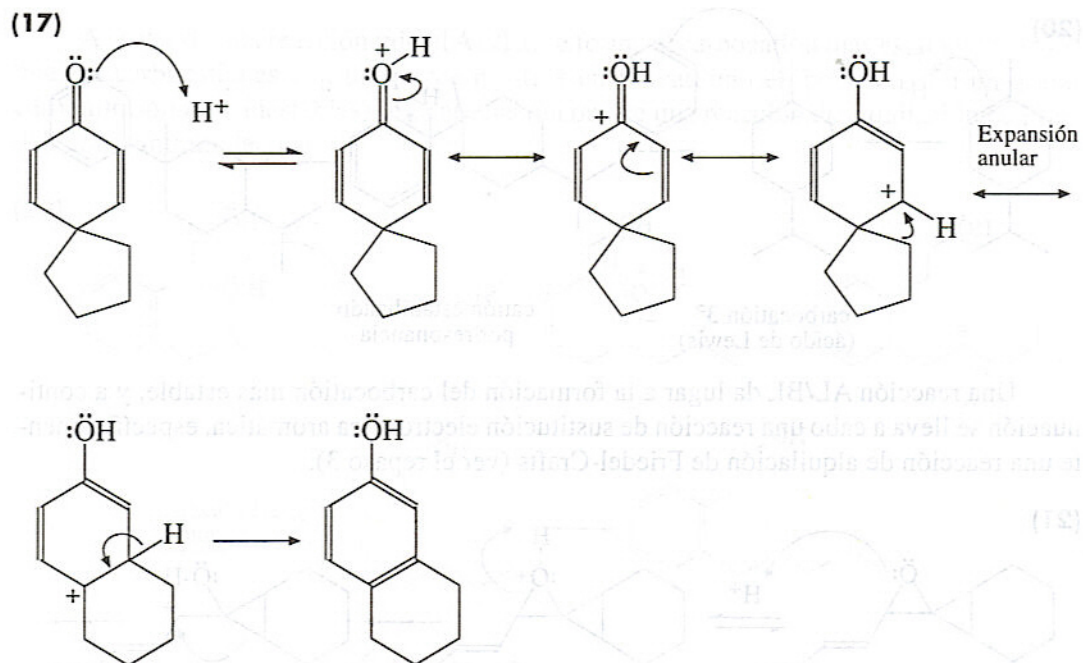
Uno de los dobles enlaces de los dos alquenos puede reaccionar para formar un carbocatión secundario (observar que la reacción simultánea de los dos dobles enlaces da lugar a una especie muy inestable, que tendría dos cargas positivas, por lo que esto no ocurre). Como se mencionó anteriormente, aunque el anillo aromático puede reaccionar en una reacción AL/BL, desde el punto de vista energético esto es desfavorable (se pierde aromaticidad).

(14)


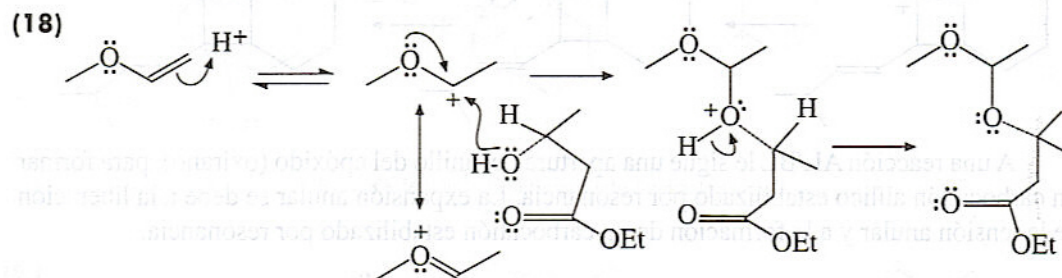


A una reacción AL/BL le sigue la apertura del anillo para dar el carbocation más estable (el bencílico en lugar del carbocation secundario menos estable). Una segunda reacción AL/BL da lugar al producto observado.

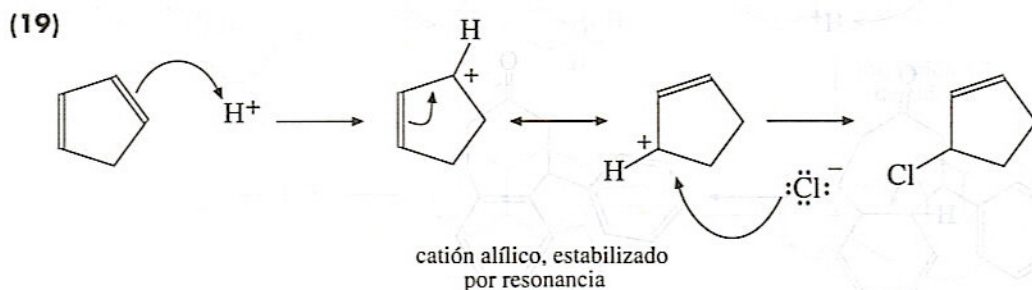


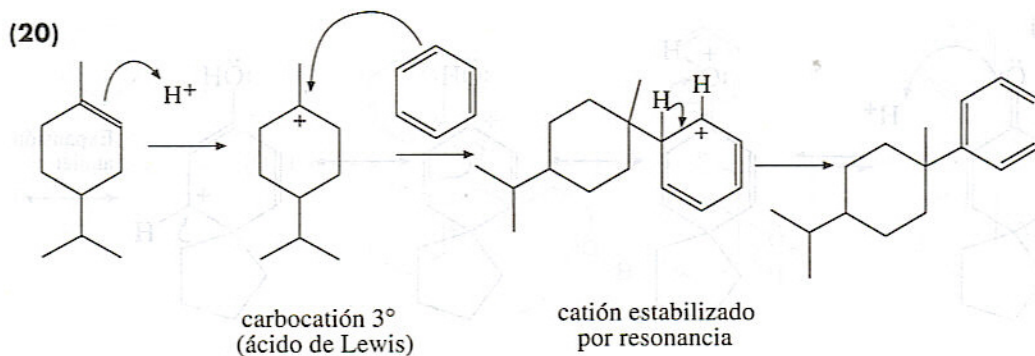


La fuerza motriz para esta reacción es la formación del anillo aromático. Recordar que los compuestos aromáticos son cíclicos, planos, que cumplen con la regla de Hückel ($4n + 2$), donde n es el número de electrones π , y además propician la resonancia en el anillo.

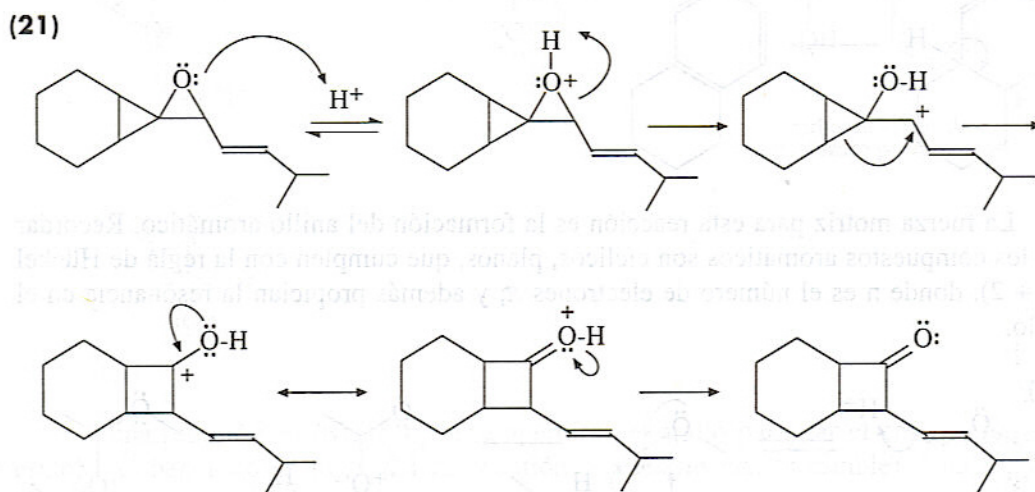


Una reacción AL/BL produce el carbocatión más estable, el cual, una vez formado, reacciona a través de una segunda reacción AL/BL para dar lugar al producto. Observar que esta reacción procede con retención de la configuración, es decir, los átomos o grupos unidos directamente al centro estereogénico (quiral) están orientados en el espacio de la misma manera en el producto y en la materia prima, debido a que ninguno de los enlaces del centro estereogénico se rompe durante el curso de la reacción.

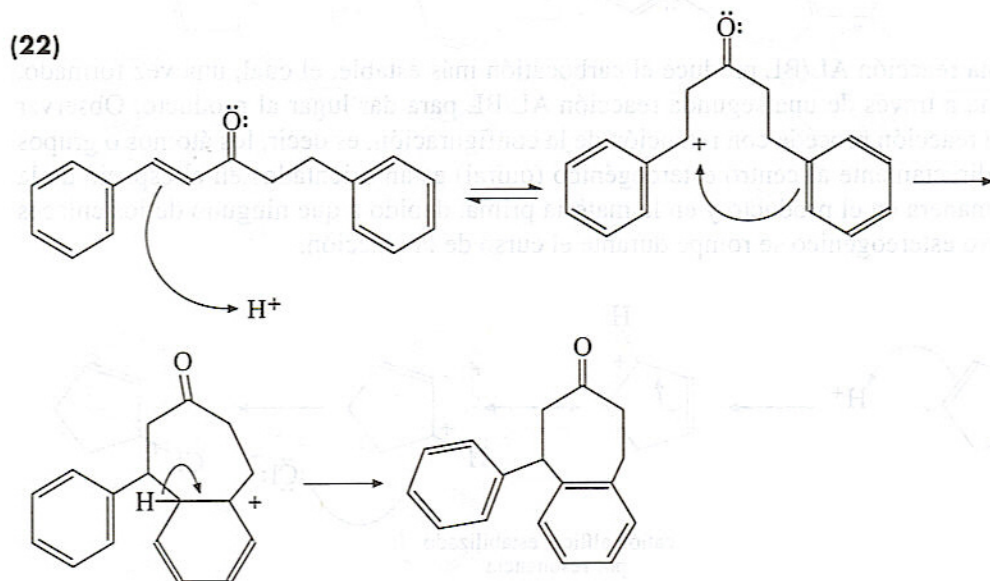




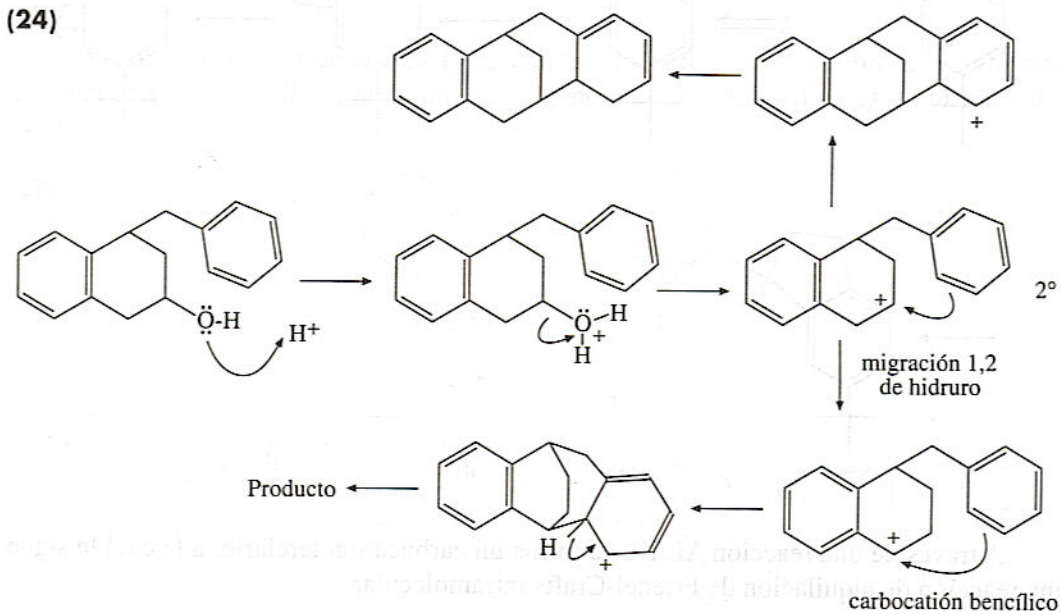
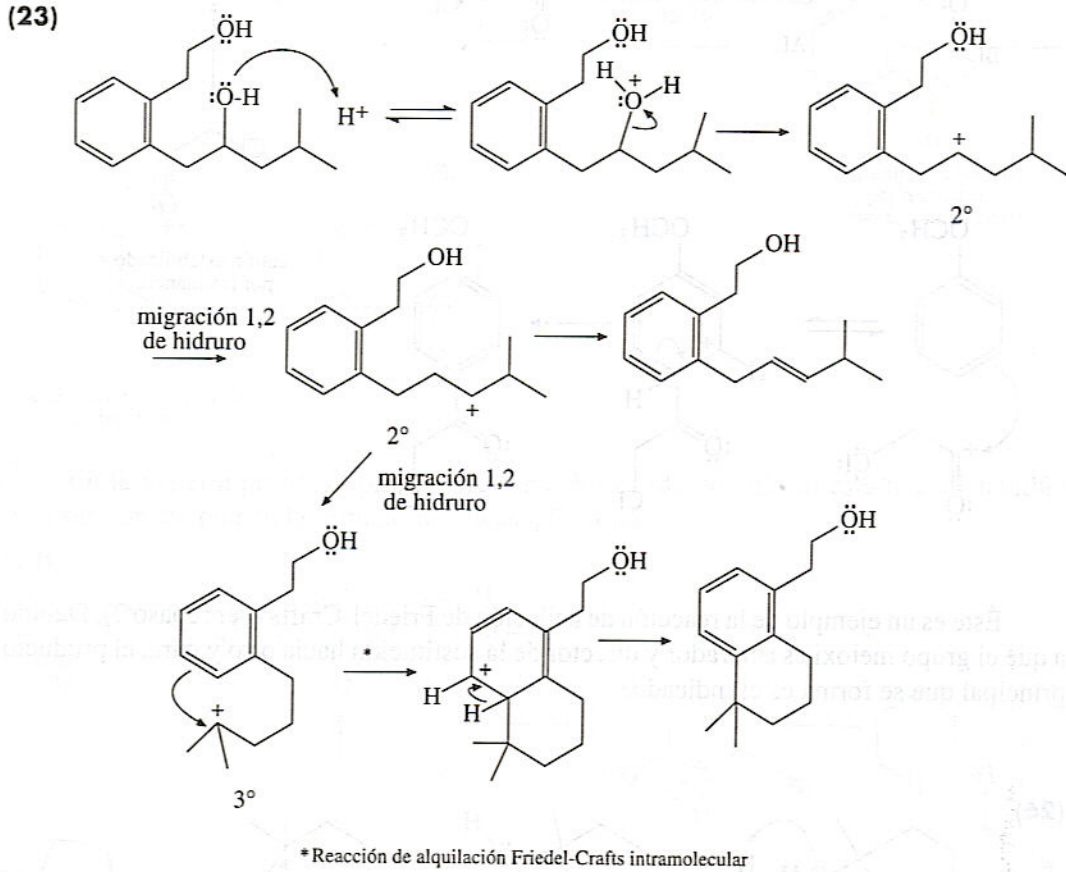
Una reacción AL/BL da lugar a la formación del carbocatión más estable, y a continuación se lleva a cabo una reacción de sustitución electrofílica aromática, específicamente una reacción de alquilación de Friedel-Crafts (ver el repaso 3).



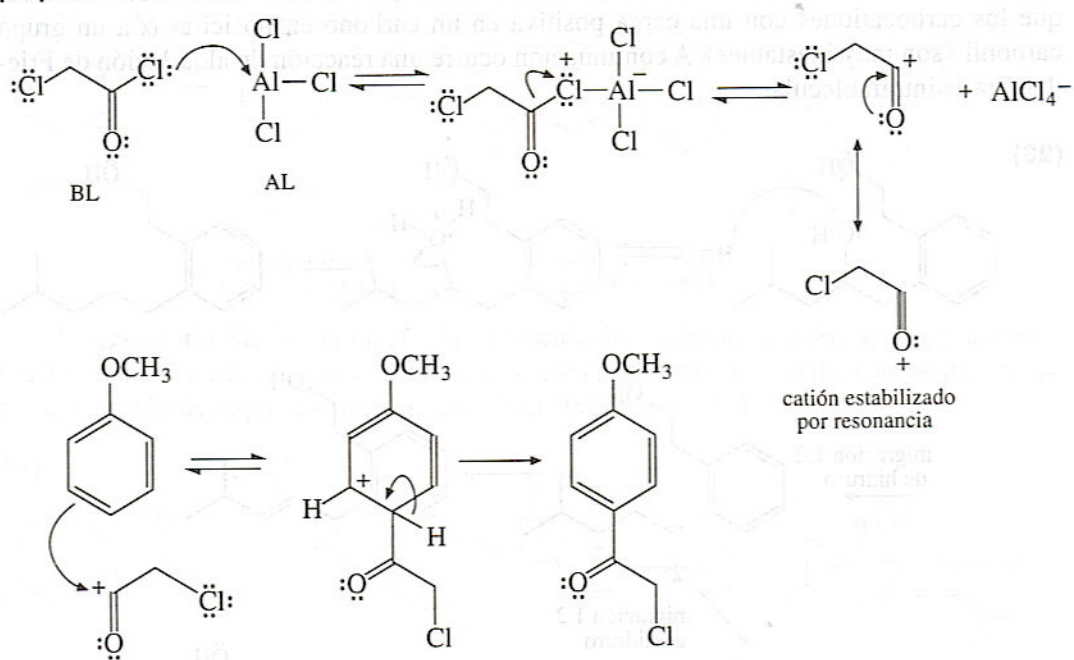
A una reacción AL/BL le sigue una apertura del anillo del epóxido (oxirano), para formar un carbocatión alílico estabilizado por resonancia. La expansión anular se debe a la liberación de la tensión anular y a la formación de un carbocatión estabilizado por resonancia.



A través de una reacción inicial AL/BL se forma el carbocatión más estable (observar que los carbocationes con una carga positiva en un carbono en posición α a un grupo carbonilo son muy inestables). A continuación ocurre una reacción de alquilación de Friedel-Crafts intramolecular.

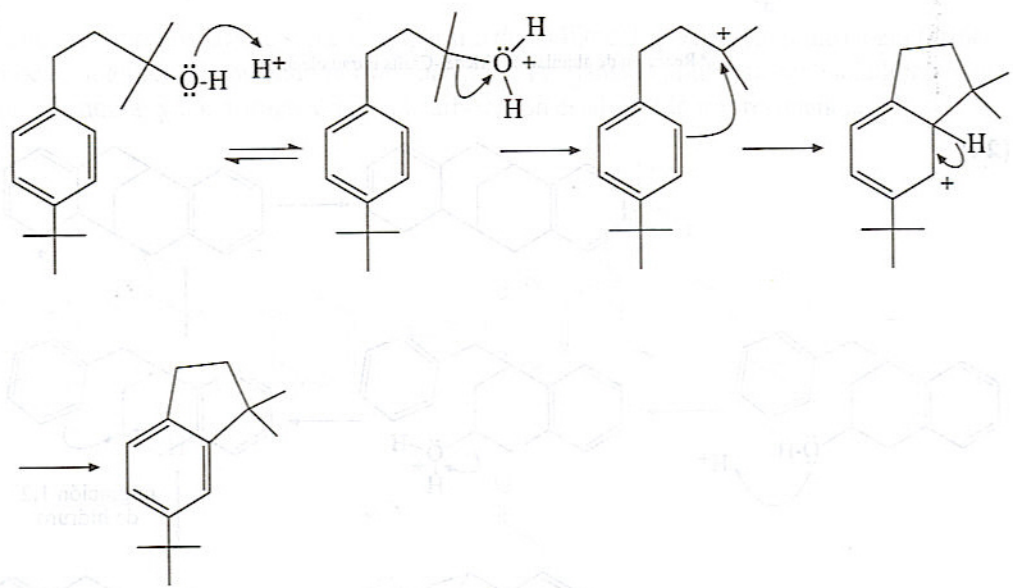


(25)



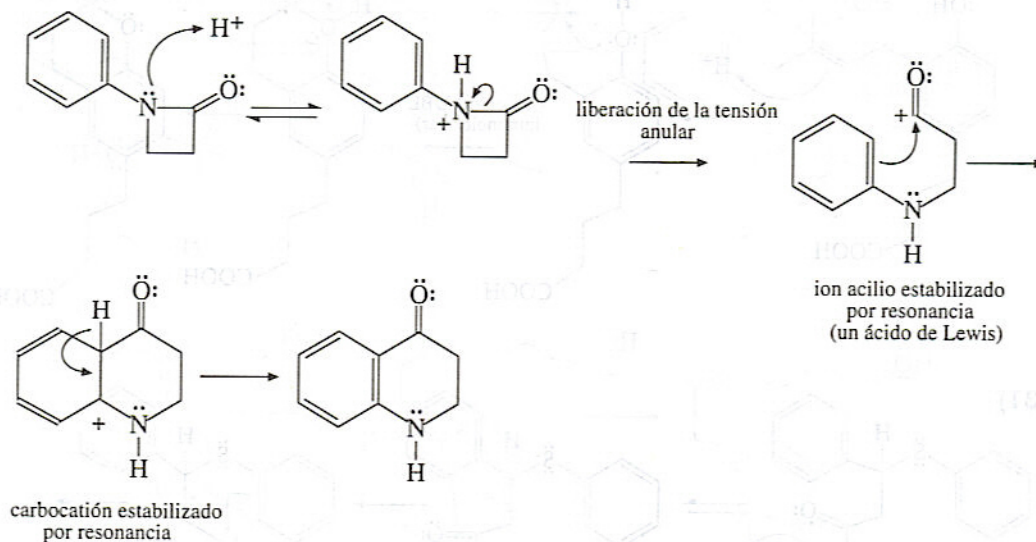
Éste es un ejemplo de la reacción de acilación de Friedel-Crafts (ver repaso 3). Debido a que el grupo metoxi es activador y director de la sustitución hacia orto y para, el producto principal que se forma es el indicado.

(26)



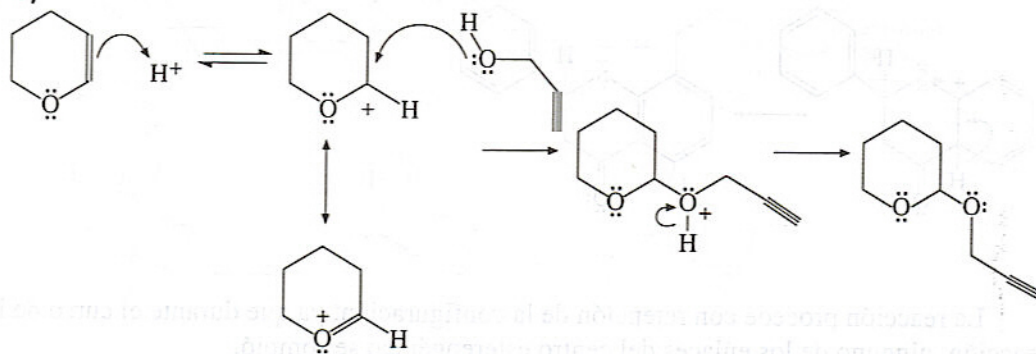
A través de una reacción AL/BL se forma un carbocatión terciario, a la cual le sigue una reacción de alquilación de Friedel-Crafts intramolecular.

(27)



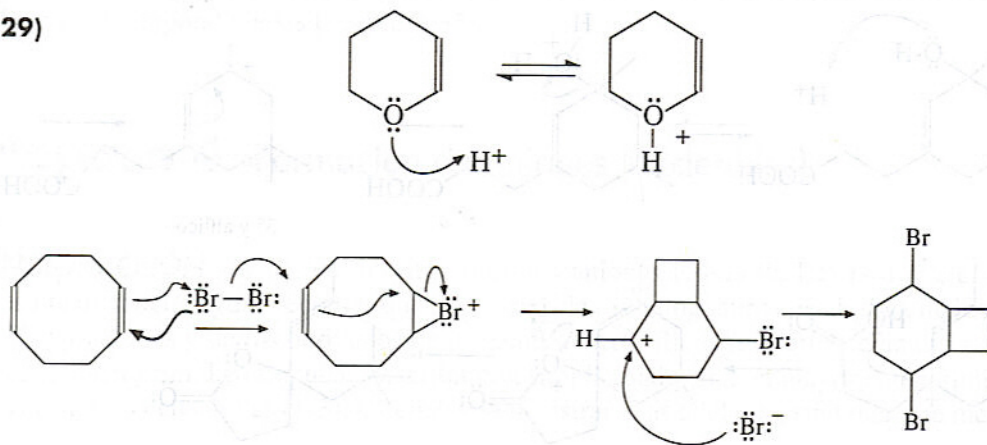
En la materia prima, el par de electrones libres (de no enlace) está más disponible para ser donado que en las amidas acíclicas. ¿Por qué?

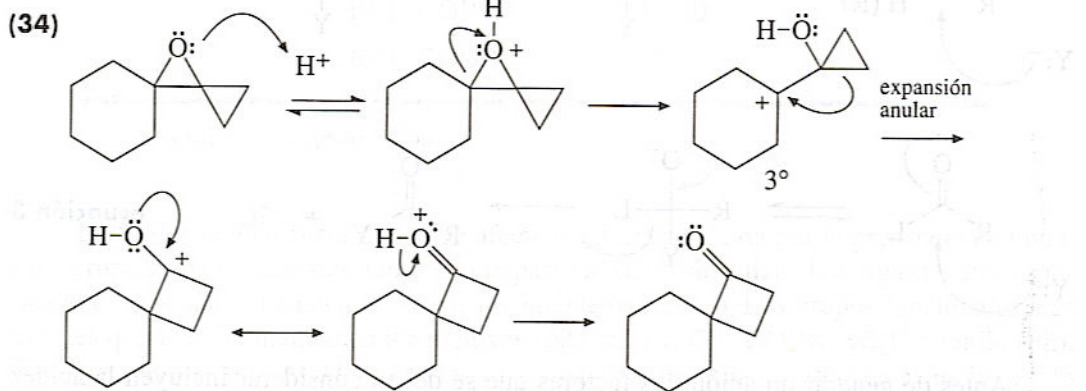
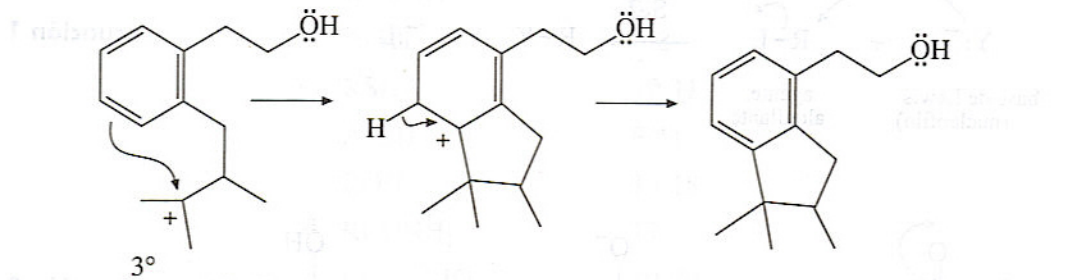
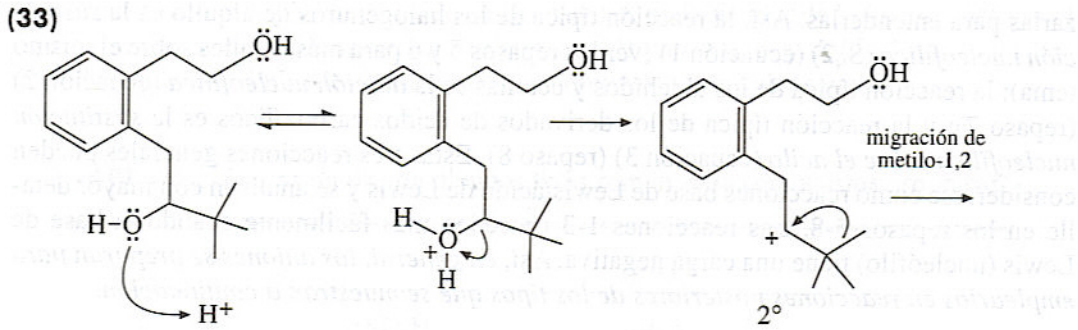
(28)



Dos reacciones consecutivas AL/BL dan lugar a la formación del producto. Observe que una reacción AL/BL en el átomo de oxígeno de la materia prima es un proceso improductivo.

(29)

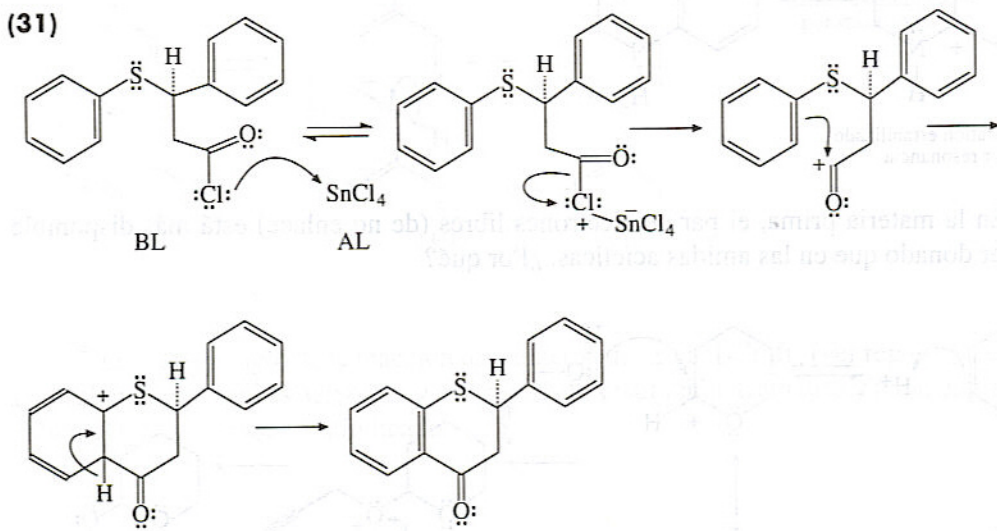
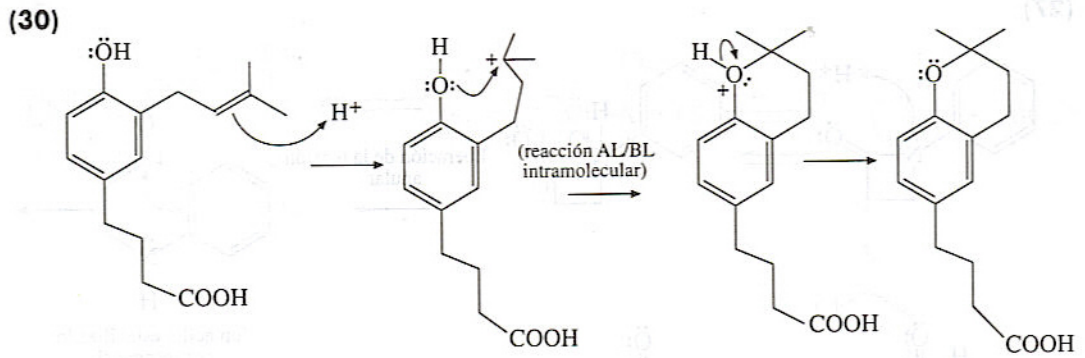




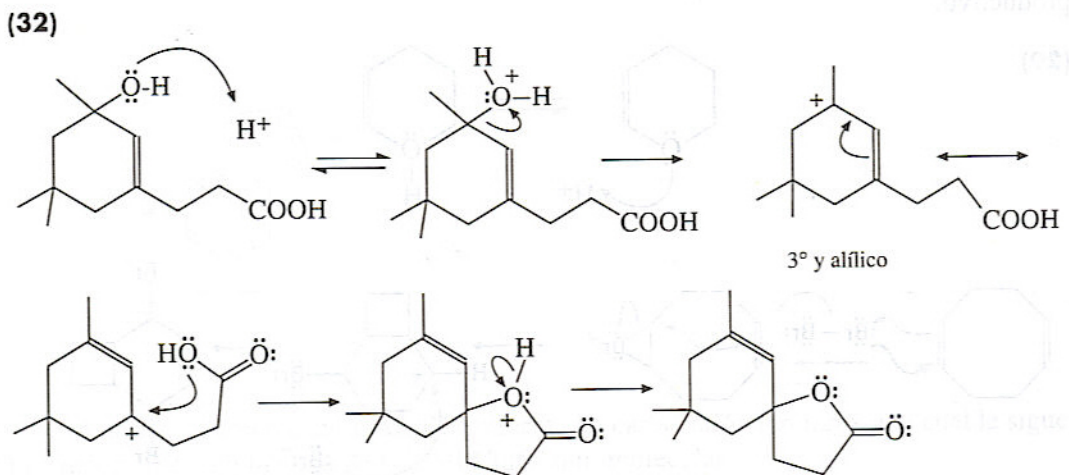
En los repaso 4-6 se discuten brevemente algunos principios básicos relacionados con la formación de aniones (nucleófilos); reacciones de sustitución nucleofílica (S_N2) y de eliminación (E_2); reactividad química y tensión anular. Estos temas deben estudiarse antes de intentar responder a las preguntas 35-50.

Repaso 4 Formación de aniones (nucleófilos)

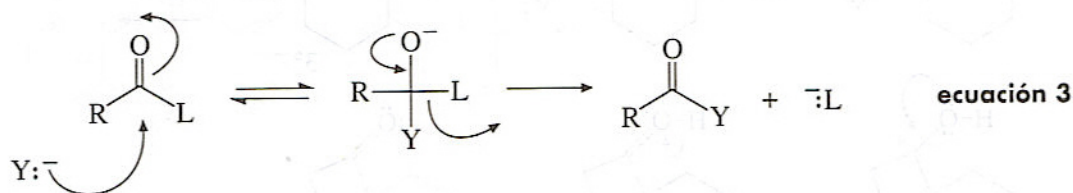
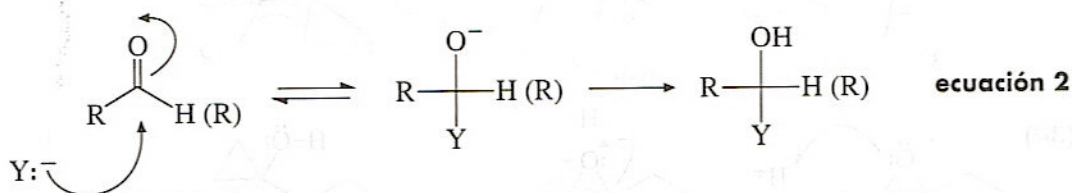
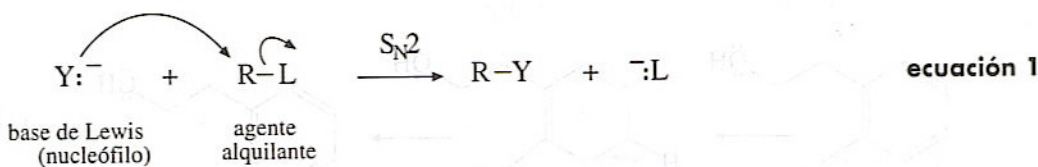
INTRODUCCIÓN Antes de discutir sobre los aniones (bases de Lewis o nucleófilos), resulta de mucha ayuda recordar que la química de los halogenuros de alquilo, de los aldehídos y cetonas y de los derivados de los ácidos carboxílicos (cloruros de ácido, anhídridos, ésteres y amidas) se puede describir con simplicidad y con un mayor entendimiento a través de las ecuaciones (1-3), las cuales se muestran más adelante, sin tener que memori-



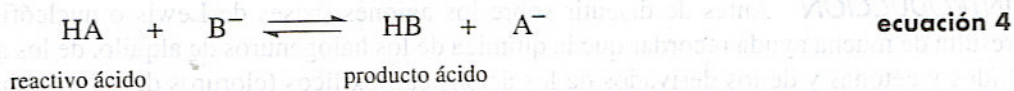
La reacción procede con retención de la configuración, ya que durante el curso de la reacción, ninguno de los enlaces del centro estereogénico se rompió.



zalarlas para entenderlas. Así, la reacción típica de los halogenuros de alquilo es la *sustitución nucleofílica* (S_N2) (ecuación 1) (ver los repasos 5 y 6 para más detalles sobre el mismo tema); la reacción típica de los aldehídos y cetonas es la *adición nucleofílica* (ecuación 2) (repasso 7); y la reacción típica de los derivados de ácidos carboxílicos es la *sustitución nucleofílica sobre el acilo* (ecuación 3) (repasso 8). Estas tres reacciones generales pueden considerarse como reacciones base de Lewis/ácido de Lewis y se analizan con mayor detalle en los repasos 5-8. Las reacciones 1-3 proceden más fácilmente cuando la base de Lewis (nucleófilo) tiene una carga negativa. Así, *en general, los aniones se preparan para emplearlos en reacciones posteriores de los tipos que se muestran a continuación.*



Antes de generar un anión, los factores que se deben considerar incluyen la acidez relativa de la materia prima (HA) y el tipo de base que se va a emplear (B^-). Se puede demostrar con facilidad que la constante de equilibrio (K_{eq}) para la reacción general ácido-base que se muestra más adelante (ecuación 4), está dada por la ecuación 5, donde K_a es la constante de acidez del reactivo (el ácido HA) y K_a' es la constante de acidez del ácido que se forma como producto (HB) (ácido conjugado). Gracias a que se han determinado los valores de pK_a de un gran número de ácidos de Brønsted, los cuales están fácilmente disponibles, y considerando que $pK_a = -\log K_a$, se puede calcular con facilidad una K_{eq} aproximada para cualquier reacción ácido-base, utilizando la ecuación 5 (ver más adelante). Para que las reacciones (1-3) ocurran con facilidad, es deseable que se disponga del anión (nucleófilo) en una concentración alta. De aquí que *en general se seleccione en suficiente cantidad una base fuerte para generar (Y) en forma rápida y cuantitativa.*



$$K_{eq} = K_a (\text{reactivo ácido}) / K_a' (\text{producto ácido})
 \quad \text{ecuación 5}$$

Recuerde que el pK_a de un ácido de Brønsted es un indicador de la fuerza relativa del ácido. *Conforme más bajo sea el valor del pK_a , más fuerte será el ácido.* En la tabla 1 se listan los valores del pK_a de algunos tipos de compuestos orgánicos comunes.

TABLA 1 Valores de pK_a de algunos tipos comunes de compuestos orgánicos*

	pK_a
RSO_3H	-6.5
$RCOOH$	4-6
$ArSH$	6-8
RSH	10-11
$ArOH$	8-11
ROH	16-18
$RCONH_2$	17
RCH_2CHO	19-20
RCH_2COR	19-20
RCH_2COOR	25

* Los valores son aproximados.

La acidez de una sustancia se ve afectada en gran medida por la presencia de uno o más grupos funcionales que tengan la capacidad de deslocalizar la carga negativa (por medio de resonancia) en el anión correspondiente (repasso 2). Los grupos funcionales más usuales que incrementan la acidez incluyen: NO_2 , COR , CN , $COOR$, SO_2R y fenilo (Ph). Estos grupos difieren en su habilidad para deslocalizar la carga negativa en el anión, por lo que el grado en el que se aumenta la acidez depende de la *naturaleza* y del *número* de los grupos funcionales presentes. Por ejemplo, en una serie de compuestos del tipo RCH_2X , el pK_a varía de la siguiente manera:

X	pK_a
NO_2	10
$(C=O)R$	20
CN	25
$COOR$	25
SO_2R	29

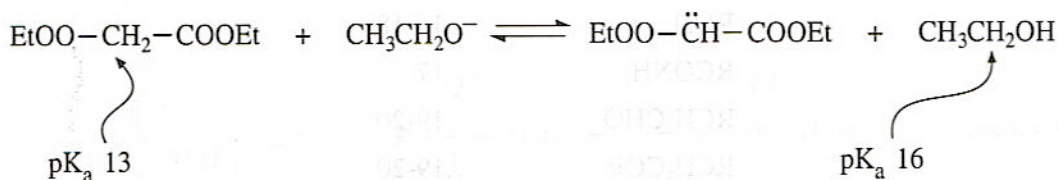
La presencia de dos de estos grupos reduce el valor del pK_a aproximadamente a la mitad.

Selección de la base

Al seleccionar la base que se va a utilizar para generar un anión, los factores que tienen una gran importancia son la *fuerza* de la base y su *reactividad* hacia cualquier otro grupo funcional que esté presente en la molécula. En general, se selecciona una base con la suficiente fuerza para que el anión deseado se genere rápida y cuantitativamente. En segundo lugar, dependiendo de la estructura de la molécula del ácido (HA), la base utilizada no puede ser *nucleofílica* (ver más adelante). Las bases más utilizadas para generar aniones son las siguientes:

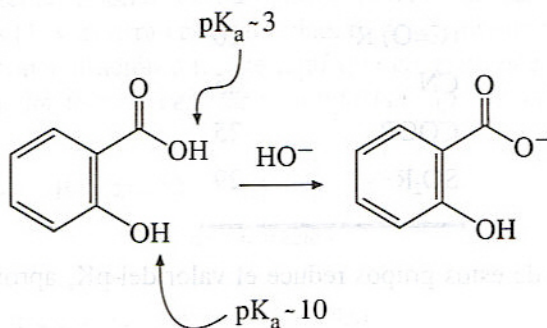
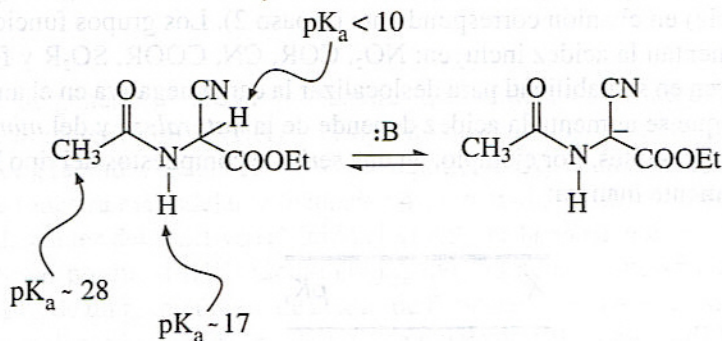
a) Iones alcóxido o alcoholatos (RO^-M^+ , donde $\text{M}^+ = \text{Na}^+$ o K^+)

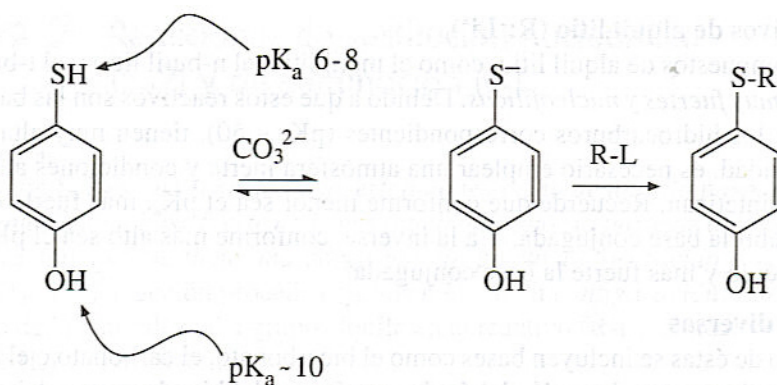
Los iones alcóxido se generan en forma conveniente al hacer reaccionar metanol absoluto ($\text{pK}_a \sim 15.5$), etanol absoluto ($\text{pK}_a \sim 16$), o bien alcohol t-butílico ($\text{pK}_a \sim 18$), con sodio o potasio metálicos bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez que se genera la base, se utiliza *in situ* (en el matraz donde se originó, sin aislarla). *Observe que los alcóxidos pueden funcionar como bases y como nucleófilos.*



Al utilizar la ecuación (5), $K_{\text{eq}} = 10^{-13}/10^{-16} = 10^3$ la formación del anión ($:\text{Y}^-$) se ve muy favorecida (el equilibrio se desplaza hacia la derecha).

En los casos en que un reactivo tenga más de un hidrógeno ácido, cuando éste se trata con una base, *el hidrógeno más ácido reaccionará primero*, ya que esto da lugar a la formación del anión más estable. Los siguientes ejemplos ilustran este concepto.




a) Aminas

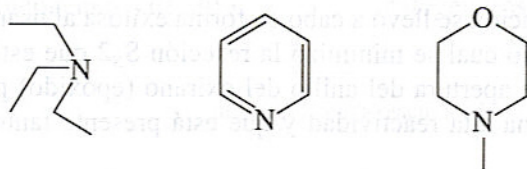
Recuerde que la basicidad de las aminas sigue el siguiente orden:



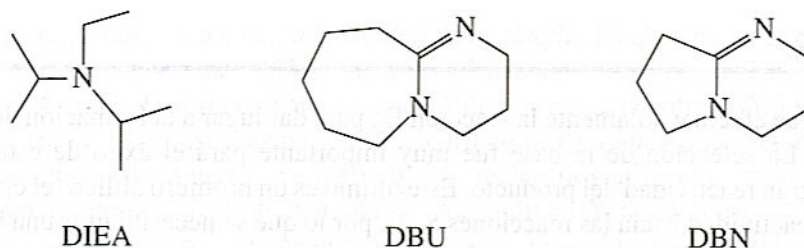
incremento en la fuerza básica



La trietilamina (TEA), la piridina y la N-metilmorfolina (NMM) son bases orgánicas muy utilizadas en síntesis orgánica.



Cuando el objetivo es generar un anión a través de una reacción ácido-base, o bien inducir una reacción de eliminación E_2 (ver más adelante), se debe considerar el uso de una base con impedimento estérico, no nucleofílica, tales como la diisopropiletilamina (DIEA), el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-eno (DBU), o bien el 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN).



Si se necesita una base mucho más fuerte, no nucleofílica, entonces se usa una de las siguientes:

Hidruro de sodio o potasio NaH o KH (:H^-)

Diisopropilamiduro de litio (LDA)

(El diisopropilamiduro de litio se puede generar *in situ* al tratar la diisopropilamina con n-butil litio. El pK_a de la diisopropilamina es ~ 36 .)

b) **Reactivos de alquil litio (R^-Li^+)**

Los compuestos de alquil litio, como el metil litio, el n-butil litio y el t-butil litio, son *bases muy fuertes y nucleofílicas*. Debido a que estos reactivos son las bases conjugadas de los hidrocarburos correspondientes ($pK_a \sim 50$), tienen muy alta basicidad y reactividad, es necesario emplear una atmósfera inerte y condiciones anhidras cuando se sintetizan. Recuerde que conforme menor sea el pK_a , más fuerte es el ácido y más débil la base conjugada. Y a la inversa, conforme más alto sea el pK_a , más débil es el ácido y más fuerte la base conjugada.

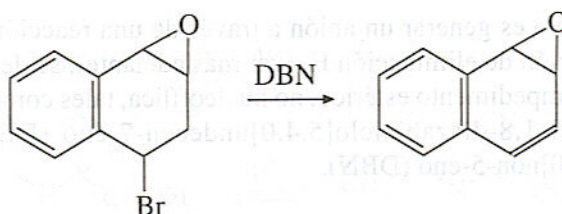
c) **Bases diversas**

Dentro de éstas se incluyen bases como el bicarbonato, el carbonato o el hidróxido de sodio o de potasio. Los pK_a del ácido carbónico, del bicarbonato y del agua son 6.4, 10.3 y 15.7, respectivamente. En consecuencia, la fuerza de las bases es $HO^- > CO_3^{2-} > HCO_3^-$.

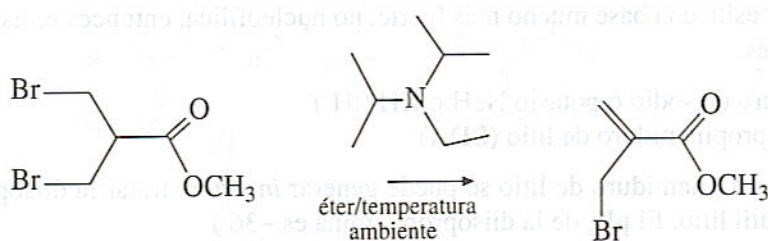
Los ejemplos que ilustran los *fundamentos* para seleccionar una base en particular se muestran a continuación. Ver el repaso 5 para ejemplos adicionales. Le será de gran ayuda considerar la lógica que conduce al uso de una base en particular, o bien las condiciones de reacción empleadas en cada uno de los problemas de este libro.

EJEMPLO 1

La siguiente transformación se llevó a cabo en forma exitosa al usar una base voluminosa y no nucleofílica, con lo cual se minimizó la reacción S_N2 que está en competencia, así como las reacciones de apertura del anillo del oxirano (epóxido) por la base, que es un grupo funcional con una alta reactividad y que está presente tanto en la materia prima como en el producto.

**EJEMPLO 2**

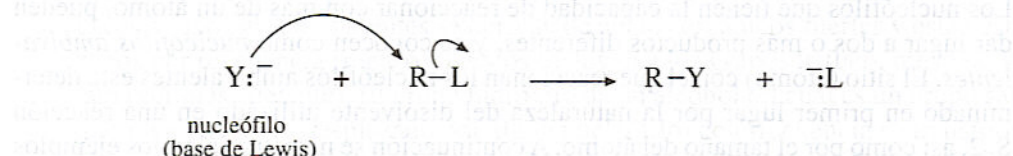
El objetivo fue efectuar solamente la reacción E_2 , para dar lugar a la formación del producto deseado. La selección de la base fue muy importante para el éxito de esta reacción debido a la gran reactividad del producto. Este último es un bromuro alílico (el cual presenta una alta reactividad hacia las reacciones S_N2), por lo que se necesitó usar una base voluminosa y no nucleofílica.



Repaso 5 Reacciones de sustitución nucleofílica (S_N2) y de eliminación (E₂)

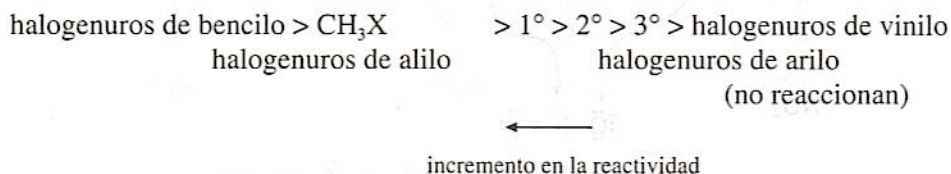
A. Reacciones S_N2

La reacción S_N2 es una reacción concertada que consta de un solo paso, el cual consiste en el ataque de una base fuerte de Lewis (nucleófilo) por la parte de atrás a un carbono con hibridación sp³ que tiene una carga parcial positiva (δ⁺) (ácido de Lewis) y un grupo saliente (L). La reacción procede con inversión de la configuración. Las reacciones S_N2 dependen de la naturaleza del grupo alquilo en el reactivo (R-L), el nucleófilo (:Y⁻), el grupo saliente (L) y el disolvente.



1. Grupo alquilo en el reactivo (R-L)

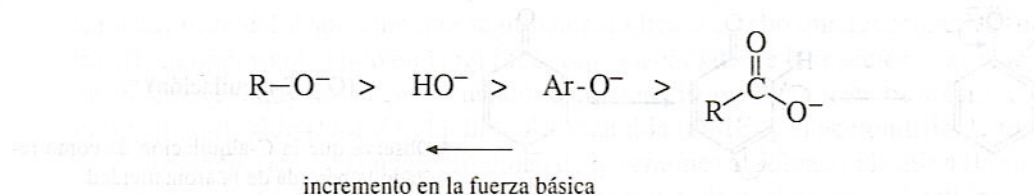
El orden de reactividad de los halogenuros en las reacciones S_N2 es



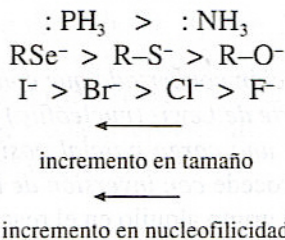
NOTAS a) Los halogenuros de alquilo terciarios dan reacciones E₂, mientras que los halogenuros de vinilo y arilo *no reaccionan*. Recuerde que los halogenuros de arilo que tienen grupos que atraen electrones en el anillo, dan *reacciones de sustitución nucleofílica aromática*. b) La reactividad de los α-haloésteres, α-haloéteres y α-halocetonas, es similar a la de los halogenuros bencílicos.

2. Fuerza y naturaleza de las bases de Lewis (nucleófilos)

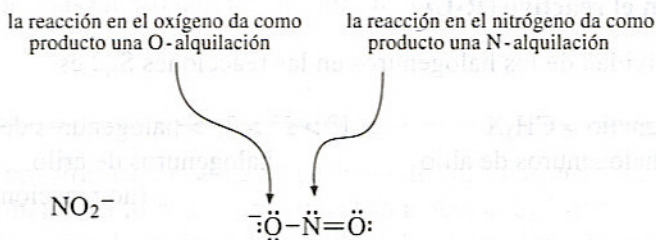
a) En general, cuando aumenta la basicidad, la nucleofilidad se incrementa, siempre y cuando se comparen nucleófilos que tienen el mismo átomo nucleofílico (por ejemplo R-O⁻ y R-O-H). De esta manera, un nucleófilo con carga negativa (:Y⁻) siempre será más básico, y en consecuencia más nucleofílico que un nucleófilo neutro (Y:). Con excepción de las aminas y las fosfinas, los nucleófilos utilizados en las reacciones S_N2 son aniones, es decir, tienen una carga negativa (:Y⁻). Como se indicó anteriormente, conforme el pK_a sea menor, más fuerte es el ácido y más débil la base conjugada.



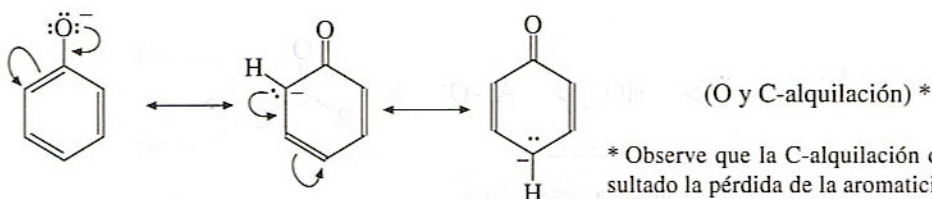
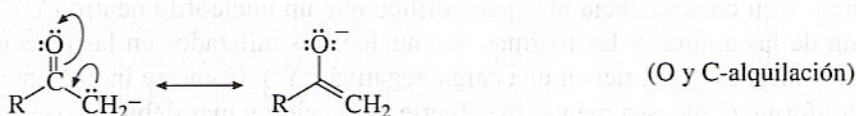
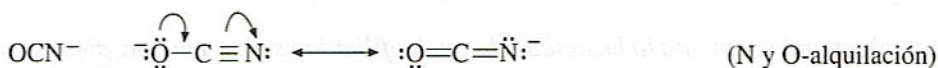
- b) El tamaño del átomo que dona el par de electrones tiene un gran efecto en su nucleofilicidad. Conforme más grande sea el átomo, mayor será su nucleofilicidad. Así,



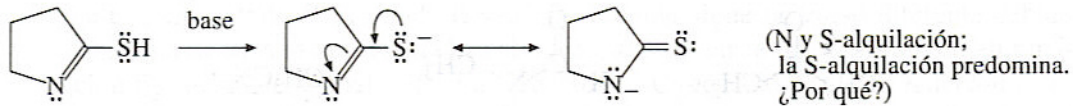
- c) Los nucleófilos que tienen la capacidad de reaccionar con más de un átomo, pueden dar lugar a dos o más productos diferentes, y se conocen como *nucleófilos ambivalentes*. El sitio (átomo) con el que reaccionan los nucleófilos ambivalentes está determinado en primer lugar por la naturaleza del disolvente utilizado en una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, así como por el tamaño del átomo. A continuación se muestran algunos ejemplos de aniones ambivalentes.



un nitrocompuesto
(producto de una
N-alquilación) un nitrito de alquilo
(producto de una
O-alquilación)

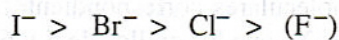
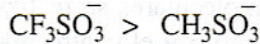
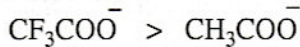
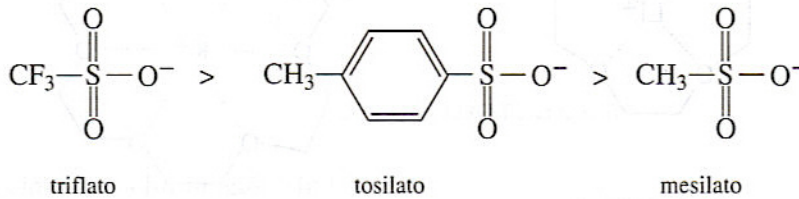


* Observe que la C-alquilación da como resultado la pérdida de la aromaticidad.



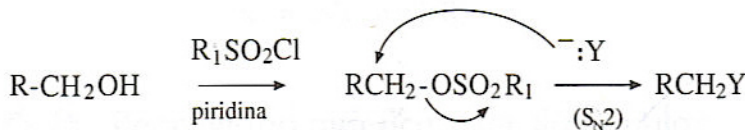
3. Naturaleza del grupo saliente (L)

En una reacción S_N2, el grupo desplazado por un nucleófilo (:Y⁻) se conoce como *grupo saliente*. Los mejores grupos salientes son aniones estables (bases conjugadas) derivados de ácidos fuertes. Por ejemplo, los halogenuros (I⁻, Br⁻ y Cl⁻, excepto el F⁻) son buenos grupos salientes, ya que son las bases conjugadas de ácidos fuertes. Otros buenos grupos salientes se derivan de ácidos orgánicos fuertes y están estabilizados por resonancia (repaso 2). Éstos incluyen a los grupos triflato, mesilato y tosilato (ver más adelante). El grupo hidroxilo de un alcohol (el cual es un grupo saliente malo, ya que no es desplazado por algún nucleófilo) con frecuencia se transforma en uno de estos grupos salientes antes de llevar a cabo una reacción S_N2 (esquema 1).



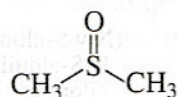
←
incremento en la habilidad (capacidad) como grupo saliente (incremento en estabilidad)

Esquema 1

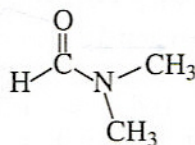


4. Naturaleza del disolvente

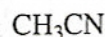
La naturaleza del disolvente que se utiliza para llevar a cabo una reacción S_N2, tiene un efecto importante tanto en la rapidez como en el éxito de la reacción. Las reacciones S_N2 se ven muy favorecidas cuando se utilizan disolventes apróticos polares como el dimetilsulfóxido (DMSO), la dimetilformamida (DMF) y el acetonitrilo. Estos disolventes incrementan la nucleofilicidad de los aniones al solvatar al catión (la solvatación se refiere a las moléculas de disolvente que rodean al anión o al catión).



DMSO

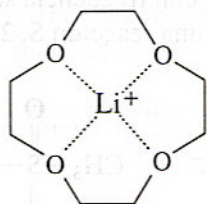


DMF

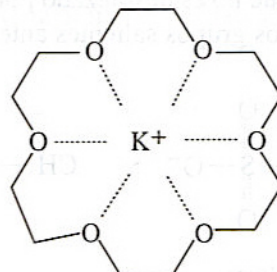


acetonitrilo

La nucleofilicidad de un anión también puede incrementarse al usar un *éter corona*, el cual puede formar un complejo con el catión, como se muestra más adelante. El tamaño de la cavidad en cada poliéter (éter corona) determina el tipo de catión que puede ser acomplejado. Los reactivos inorgánicos, como el permanganato de potasio, en general son insolubles en disolventes orgánicos; sin embargo, son solubles en estos disolventes en presencia de los éteres corona.



12-corona-4

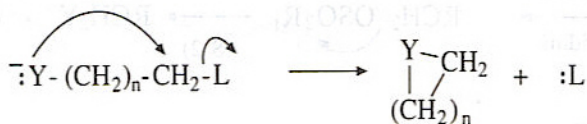


18-corona-6

NOTA Las reacciones S_N2 pueden ser *intermoleculares* (ecuación 1) o bien *intramoleculares* (ecuación 2). Las reacciones S_N2 intramoleculares se realizan dentro de la misma molécula. Las reacciones en las que el nucleófilo y el centro reactivo están en la misma molécula, son favorecidas por la entropía y proceden con una rapidez muy alta, al compararlas con las reacciones intermoleculares correspondientes. Las reacciones intramoleculares forman estructuras cíclicas. Ya que los anillos de 5 y 6 miembros están libres de tensión anular, su formación está favorecida.



ecuación 1

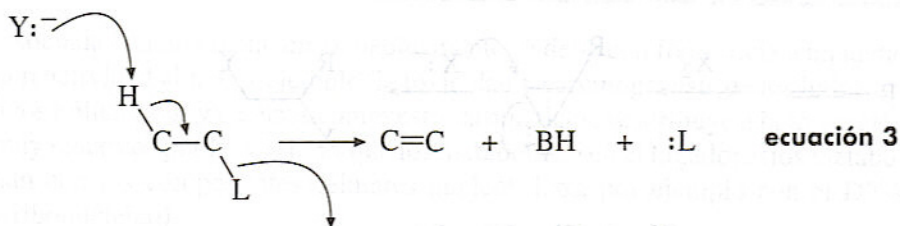


ecuación 2

B. Reacciones de eliminación (E_2)

1. Como se comentó anteriormente, cuando un halogenuro de alquilo o un compuesto similar (R-L , donde L = halógeno u otro grupo saliente) se trata con una base fuerte (:Y^-), ocurre una reacción S_N2 . Éste es el curso normal que sigue una reacción S_N2 cuando se utilizan halogenuros de metilo, alílicos o bencílicos. Sin embargo, cuando

se usa un sustrato R-L, donde R = 3°, la reacción sigue un curso diferente debido principalmente a factores *estéricos*. En estos casos ocurre una reacción de eliminación E₂, mediante la cual se forma un enlace C=C (ecuación 3). Una reacción E₂ es una reacción de eliminación concertada 1,2, β-anti [el término *anti* significa que el hidrógeno β removido por la base y el grupo saliente están opuestos entre sí (*antiperiplanares*)]. En el caso de los halógenos de alquilo secundarios, compiten ambas reacciones, una sustitución (S_N2) y una reacción de eliminación (E₂). La rapidez de una reacción E₂ se incrementa cuando aumenta la fuerza de la base, la habilidad del grupo saliente y la estabilidad relativa del (los) producto(s). Las bases que se utilizan en una reacción E₂ incluyen HO⁻, RO⁻ y bases orgánicas voluminosas como la diisopropiletilamina, DBU y DBN.



(L = halógeno, OSO₂R, etcétera)

2. Reacciones de eliminación sin térmica

Las reacciones de *eliminación sin térmica* son otro tipo de reacciones de β-eliminación, aunque son menos frecuentes que las E₂. Este tipo de reacción procede térmicamente a través de un estado de transición cíclico, y no requiere del uso de una base [el término *sin* significa que el hidrógeno-β y el grupo saliente están del mismo lado (*sinperiplanares*)]. Las reacciones de eliminación sin ocurren con sulfóxidos y selenóxidos y son muy utilizadas para formar con facilidad dobles enlaces C=C. Cuando se utilizan otros grupos salientes (acetato, N-óxido de aminas, etc.) la eliminación ocurre a temperaturas más altas.

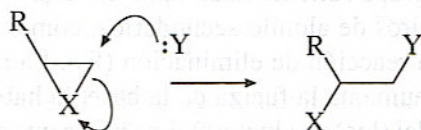


(X = SR o SeR)

Repaso 6 Reactividad química y tensión anular

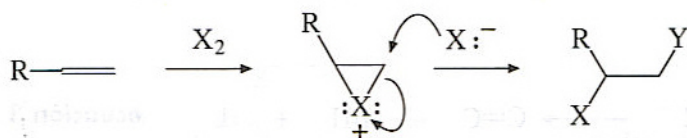
Los anillos de tres y cuatro miembros tienen una *tensión anular* considerable, es decir, los enlaces del anillo son débiles debido al pobre traslape de los orbitales atómicos y, en consecuencia, presentan una reactividad alta. Estos compuestos son muy reactivos hacia las bases de Lewis (nucleófilos), dando lugar a productos formados por la apertura del anillo. Observar que la *apertura del anillo de un epóxido con un nucleófilo implica el ataque por el lado opuesto al átomo de oxígeno y sobre el átomo de carbono menos sustituido (menos*

impedido), y procede con inversión de la configuración (ecuación 1). Los intermediarios reactivos de 3 miembros, como los iones halonio o selenonio, se comportan de forma semejante (ecuaciones 2 y 3).



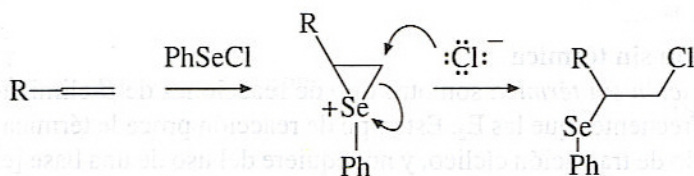
ecuación 1

(X = O [epóxido], S [episulfuro] y NH [aziridina])



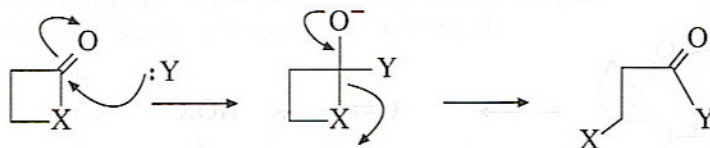
ecuación 2

(X₂ = Cl₂, Br₂, I₂)



ecuación 3

Los ésteres cíclicos de 3- y 4-miembros (lactonas) y las amidas cíclicas (lactamas), también reaccionan rápidamente con nucleófilos (ecuación 4).

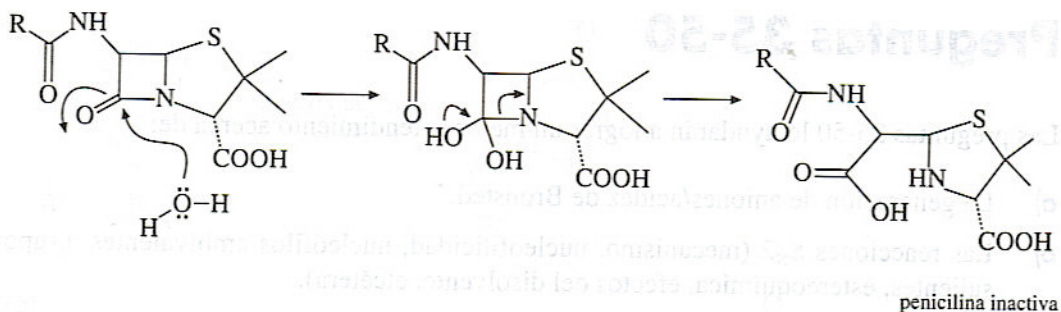


ecuación 4

(X = O, NH, NR)

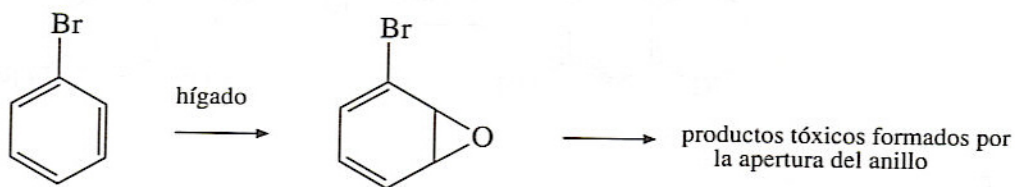
EJEMPLO 1

El anillo β -lactama de las penicilinas (y de otros agentes antibióticos parecidos) presenta una reactividad alta, por lo que ocurre con facilidad la apertura del anillo. En las penicilinas, la hidrólisis del anillo β -lactama da como resultado la pérdida total de la actividad antibacteriana (es por esto que las suspensiones de penicilinas, como la pivampicilina, se mantienen en refrigeración para disminuir la reacción de hidrólisis de la β -lactama. Estas suspensiones se desechan después de ser almacenadas aproximadamente durante una semana, ya que contienen principalmente penicilina inactiva).



EJEMPLO 2

La toxicidad asociada con una sustancia o medicamento se debe con frecuencia a un metabolito con una reactividad alta. Por ejemplo, la toxicidad y carcinogénesis de los hidrocarburos aromáticos policíclicos y de otros compuestos aromáticos, se atribuye a la formación de epóxidos muy reactivos por las enzimas que los metabolizan en el hígado; estos metabolitos reaccionan con los componentes celulares nucleofílicos, por ejemplo con el DNA (ácido desoxirribonucleico).



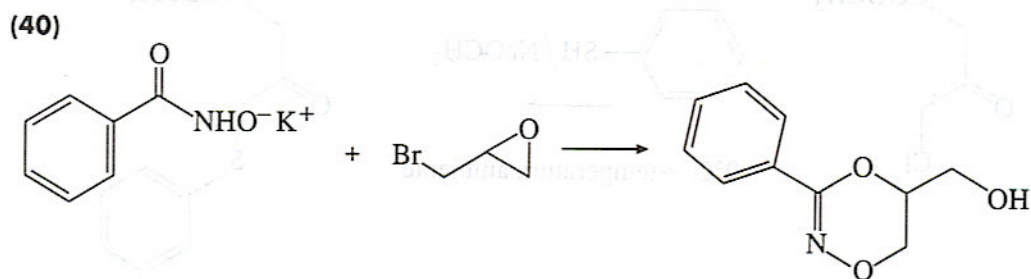
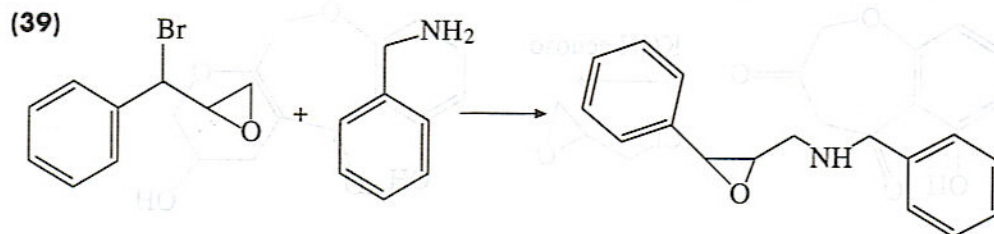
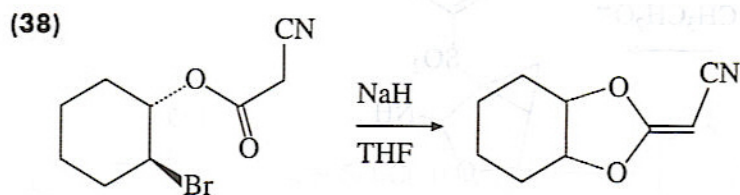
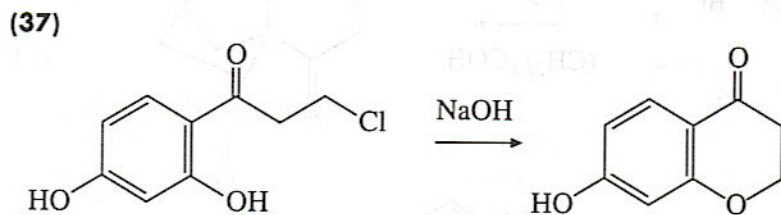
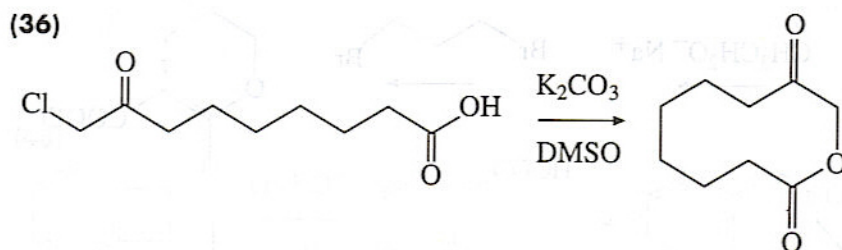
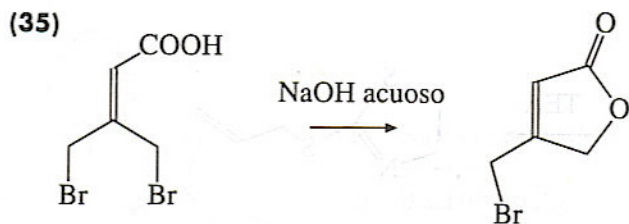
Preguntas 35-50

Las preguntas 35-50 lo ayudarán a lograr un mejor entendimiento acerca de:

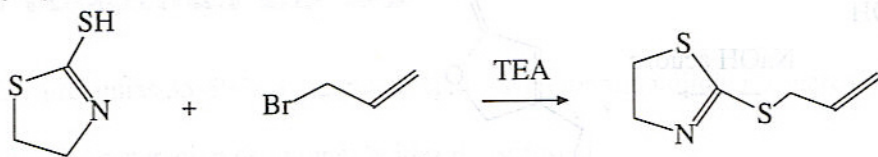
- La generación de aniones/acidez de Brønsted.
- Las reacciones S_N2 (mecanismo, nucleofilicidad, nucleófilos ambivalentes, grupos salientes, estereoquímica, efectos del disolvente, etcétera).
- Las reacciones E_2 (reacciones de eliminación anti y eliminación sin térmicas).
- Las reacciones nucleofílicas de apertura del anillo.

La toxicidad asociada con una sustancia o medicamento se debe con frecuencia a un metabolismo con una reacción de apertura del anillo. Por ejemplo, la toxicidad y carcinogenicidad de los fármacos como la nitrosodimetilamina se atribuye a la formación de especies reactivas por la apertura del anillo. En el caso de la nitrosodimetilamina, la apertura del anillo produce especies reactivas que se unen a la DNA.

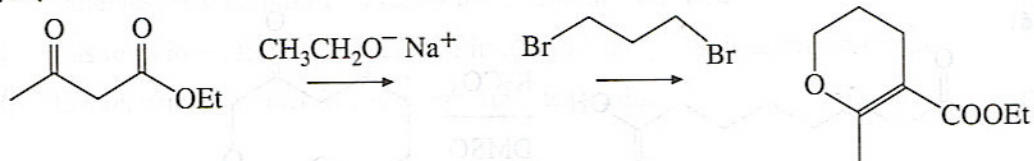




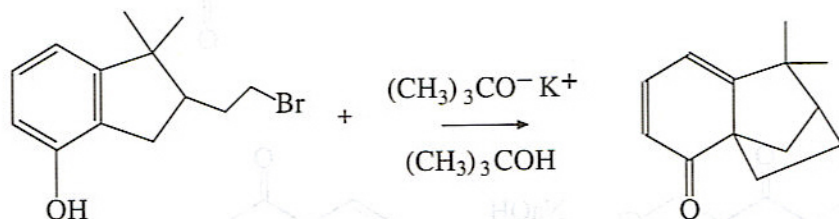
(41)



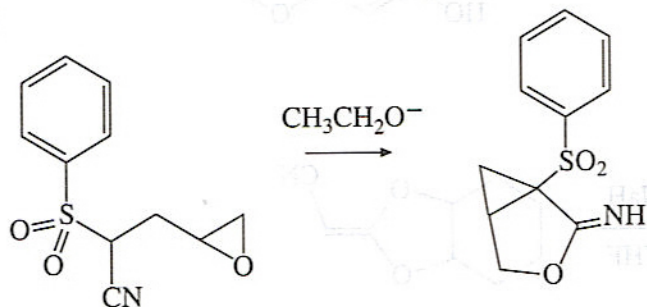
(42)



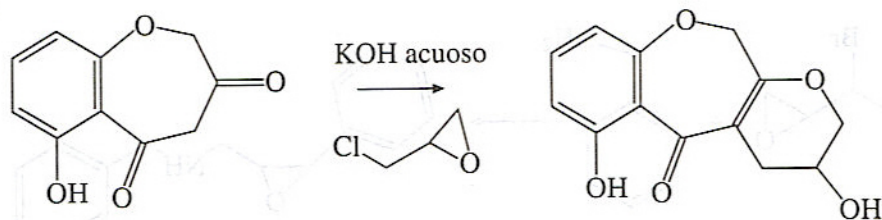
(43)



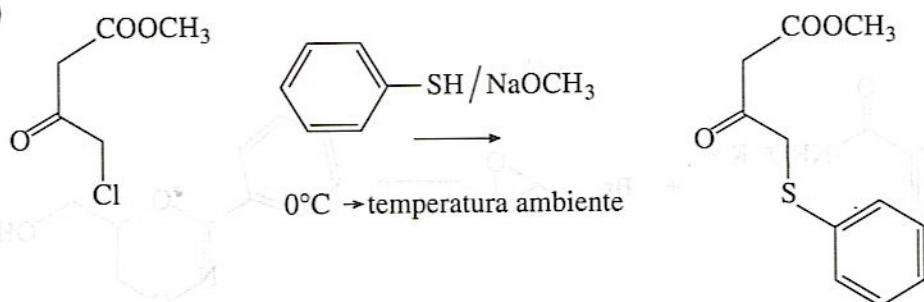
(44)

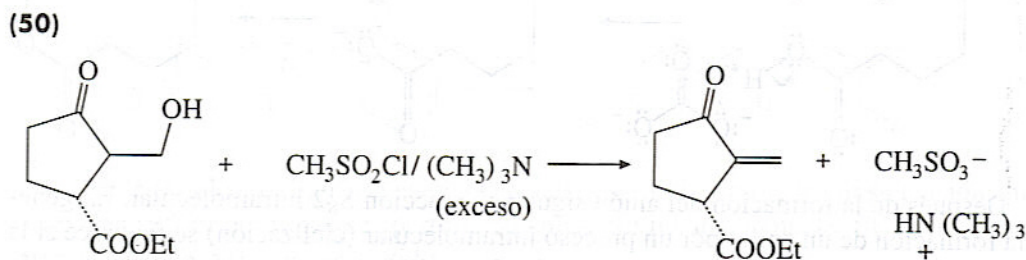
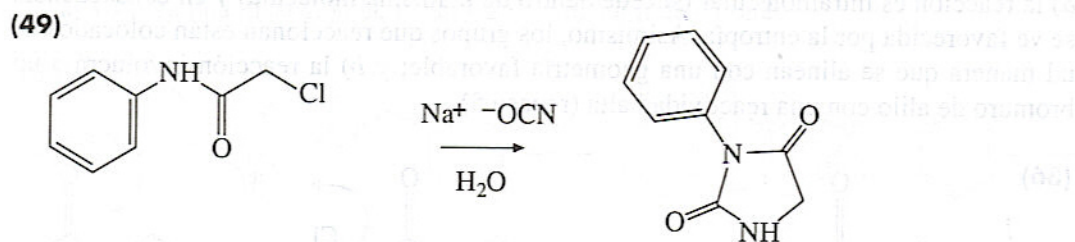
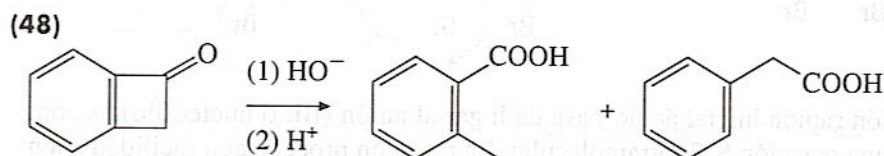
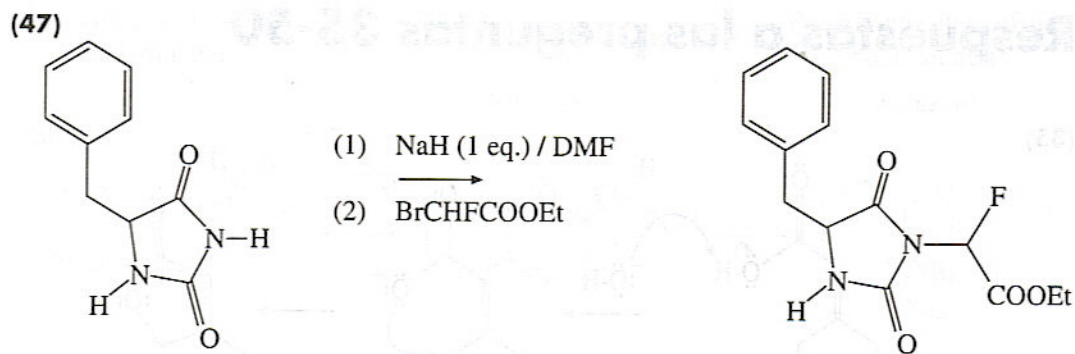


(45)



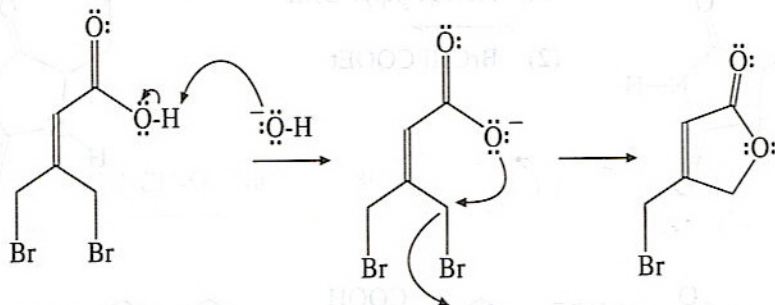
(46)





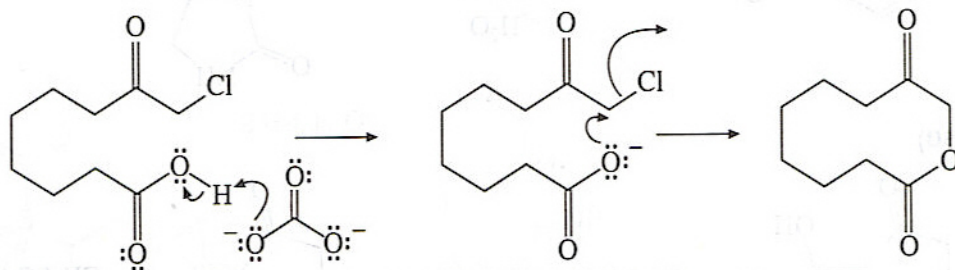
Respuestas a las preguntas 35-50

(35)



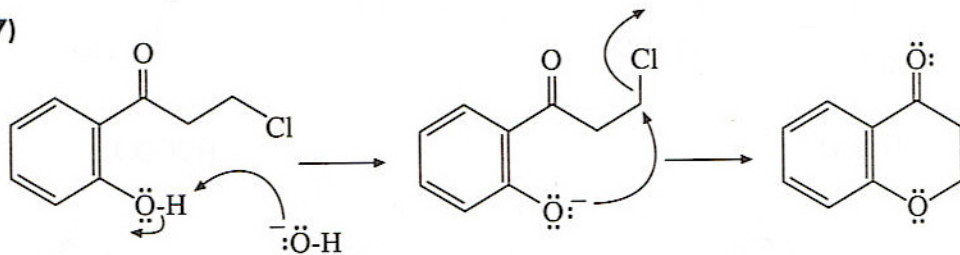
Una reacción rápida inicial ácido-base da lugar al anión (BL o nucleófilo). A continuación ocurre una reacción S_N2 intramolecular. La reacción procede con facilidad a temperatura ambiente a pesar de que el anión carboxilato es un nucleófilo débil, debido a que: *a*) la reacción es intramolecular (sucede dentro de la misma molécula) y en consecuencia se ve favorecida por la entropía. Asimismo, los grupos que reaccionan están colocados de tal manera que se alinean con una geometría favorable; y *b*) la reacción involucra a un bromuro de alilo con una reactividad alta (repasso 5).

(36)



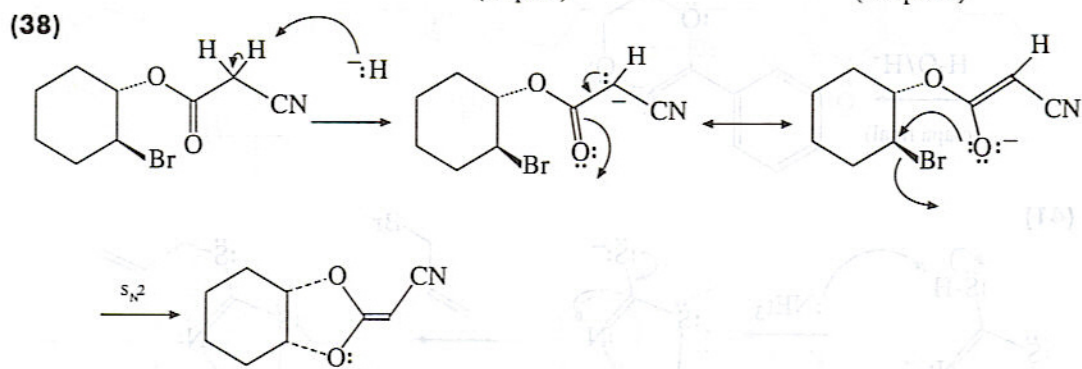
Después de la formación del anión sigue una reacción S_N2 intramolecular. En general, la formación de un anillo por un proceso intramolecular (ciclización) se favorece si la reacción se lleva a cabo a una dilución muy alta. La facilidad relativa para formar un anillo depende de muchos factores, por ejemplo la estabilidad del anillo formado; los rendimientos más bajos se obtienen al preparar anillos de tamaño medio (8 a 11 miembros).

(37)

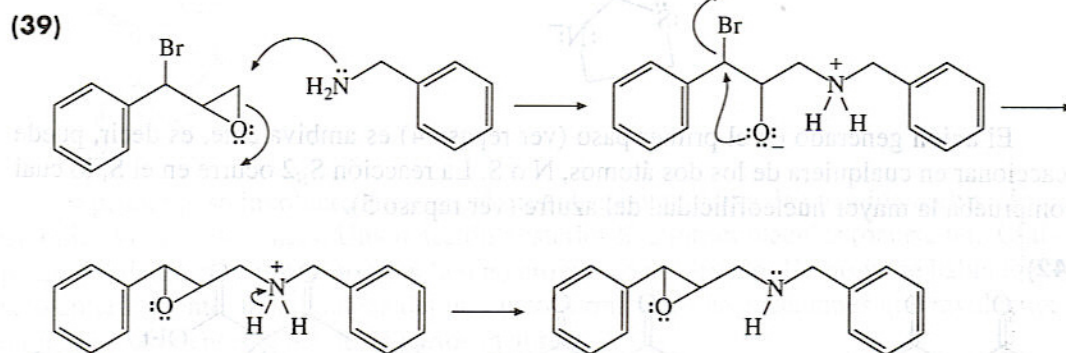


La formación del anión del fenol ($pK_a \sim 10$) es rápida y cuantitativa. A continuación ocurre una reacción S_N2 intramolecular. Observar que el ion hidróxido podría inicialmente desplazar al ion cloruro. Sin embargo, es conveniente recordar que la rapidez de las reacciones orgánicas tiene el siguiente orden de reactividad:

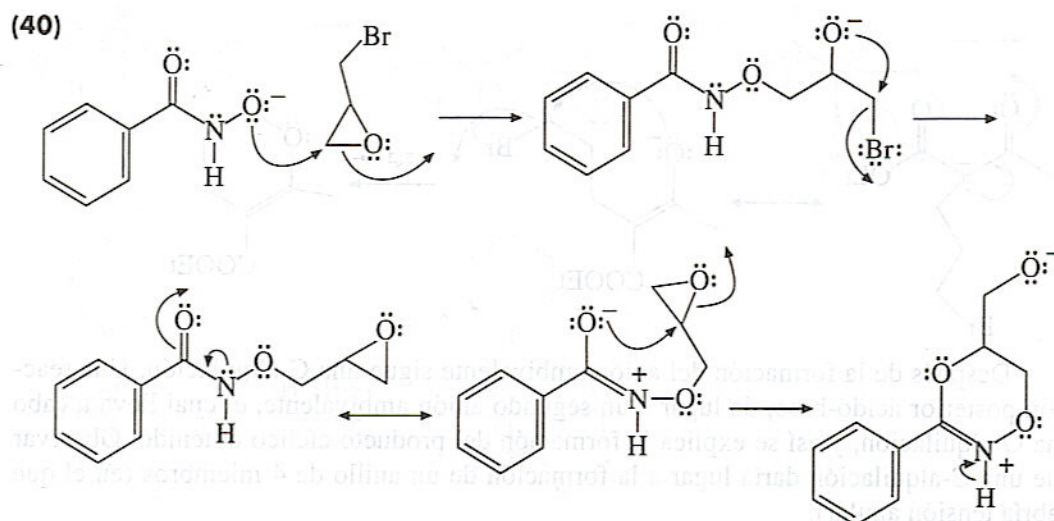
Reacciones ácido/base de Brønsted > S_N2 ~ adición nucleofílica > Reacciones nucleofílicas sobre el acilo

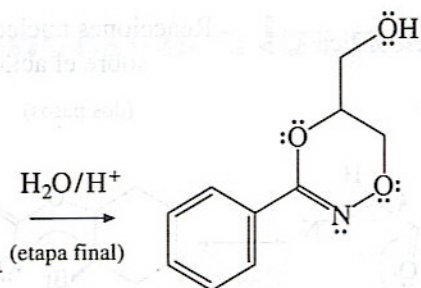


A la formación rápida y cuantitativa del anión utilizando hidruro de sodio, le sigue una reacción S_N2 intramolecular. Como ocurre en todas las reacciones S_N2 , ésta procede con inversión de la configuración, y así se explica la estereoquímica observada. Ver el repaso 4 para una discusión de la acidez y formación de aniones.

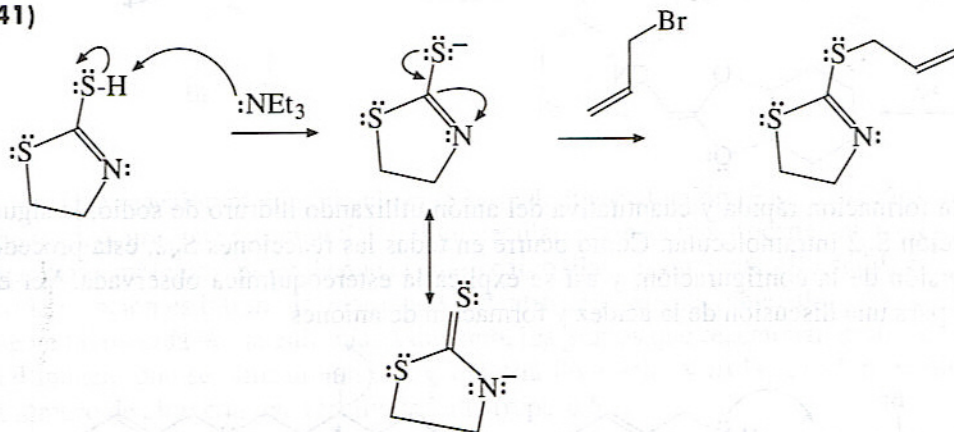


Los epóxidos (oxiranos) tienen una reactividad alta (originada por su tensión anular), y pueden sufrir reacciones de apertura del anillo por un ataque nucleofílico en el carbono menos sustituido (menos impedido).



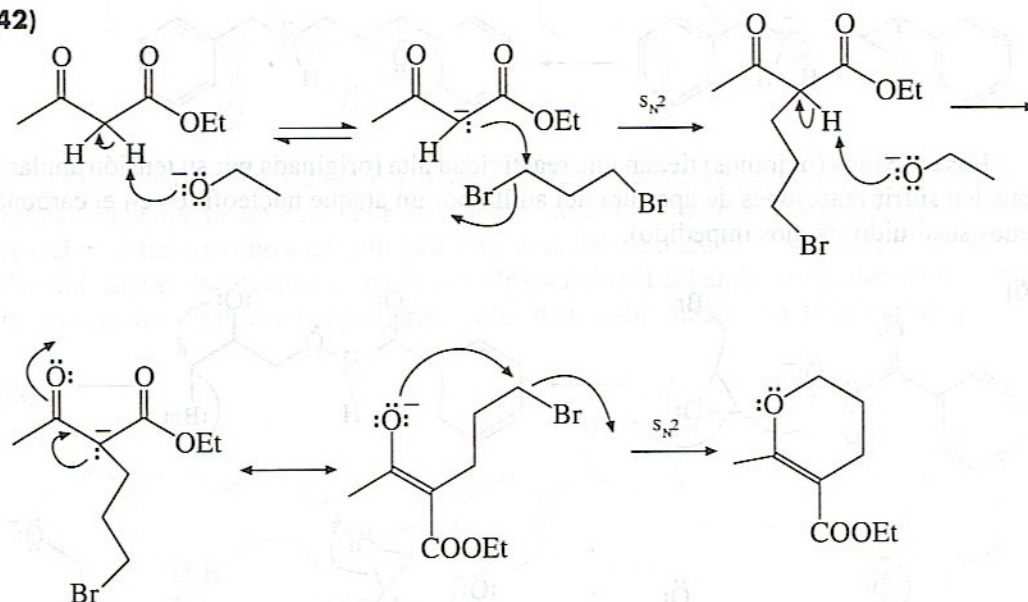


(41)

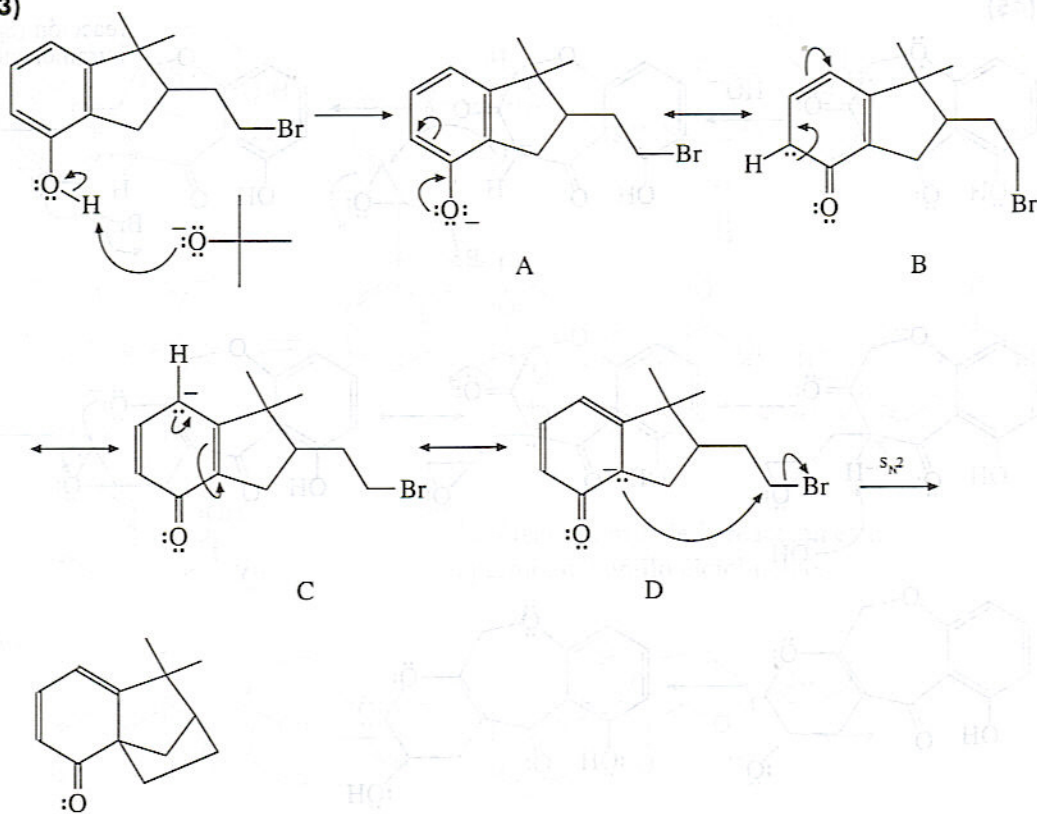


El anión generado en el primer paso (ver repaso 4) es ambivalente, es decir, puede reaccionar en cualquiera de los dos átomos, N o S. La reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ ocurre en el S, lo cual comprueba la mayor nucleofilicidad del azufre (ver repaso 5).

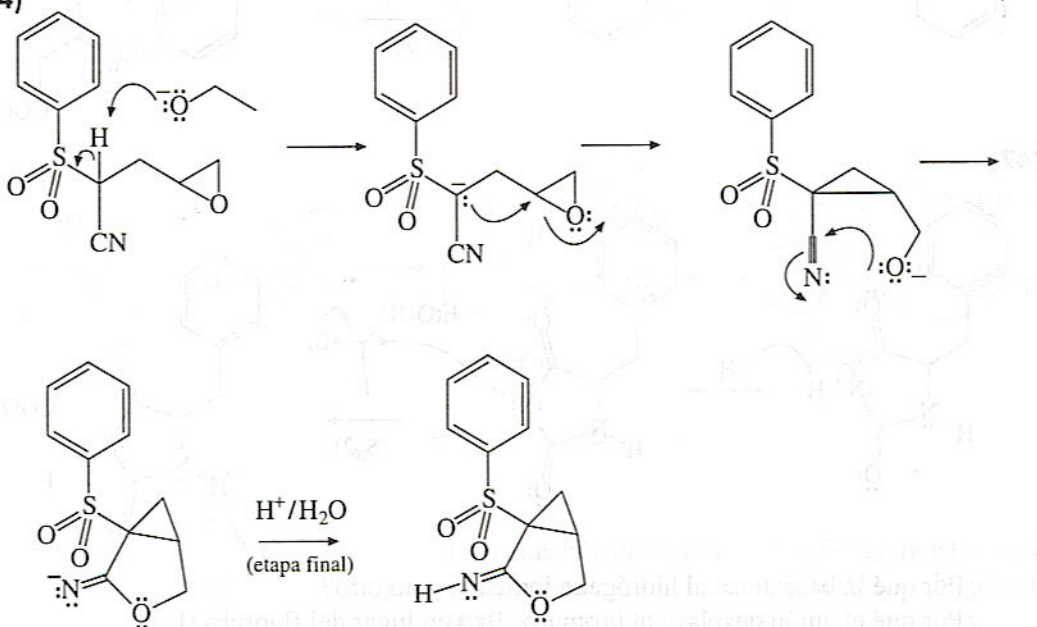
(42)



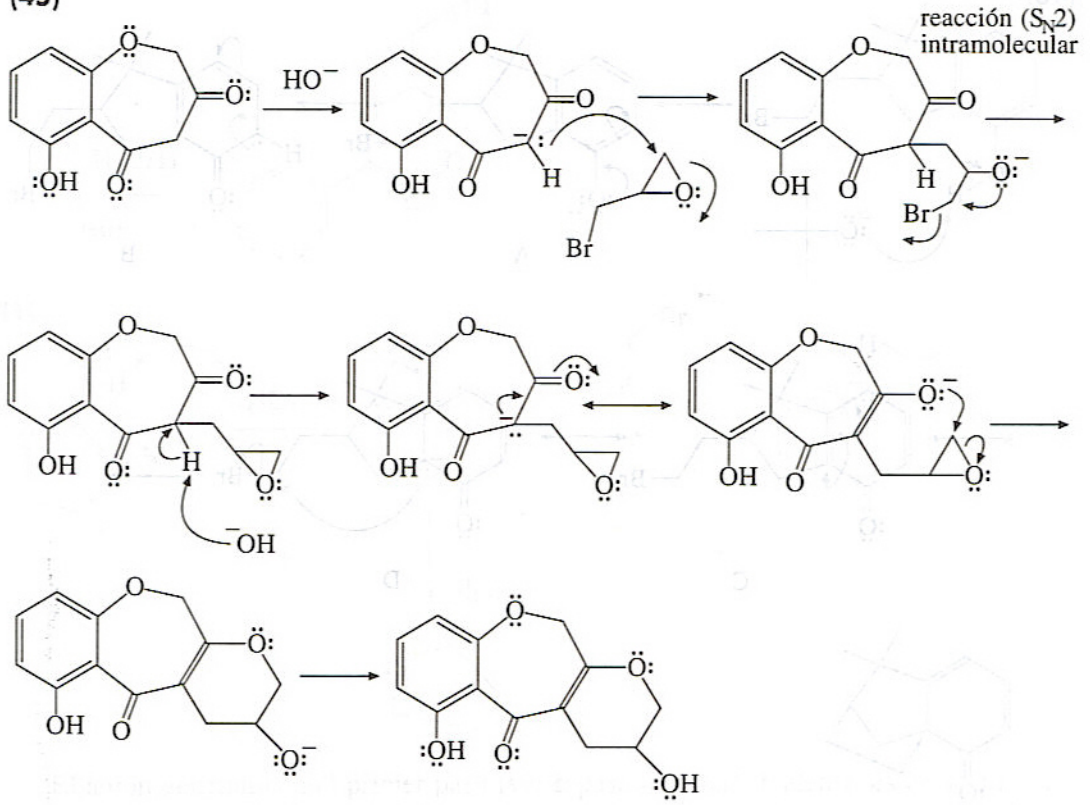
Después de la formación del anión ambivalente sigue una C-alkilación. Una reacción posterior ácido-base, da lugar a un segundo anión ambivalente, el cual lleva a cabo una O-alkilación, y así se explica la formación del producto cíclico obtenido. Observar que una C-alkilación daría lugar a la formación de un anillo de 4 miembros (en el que habría tensión anular).

(43)


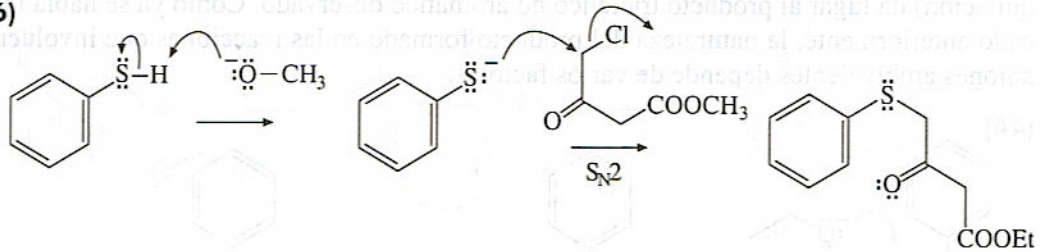
El primer paso involucra la formación rápida y cuantitativa de un anión ambivalente estabilizado por resonancia. Una reacción posterior S_N2 intramolecular (ocurre una C-alkilación) da lugar al producto tricíclico no aromático observado. Como ya se había indicado anteriormente, la naturaleza del producto formado en las reacciones que involucran aniones ambivalentes depende de varios factores.

(44)


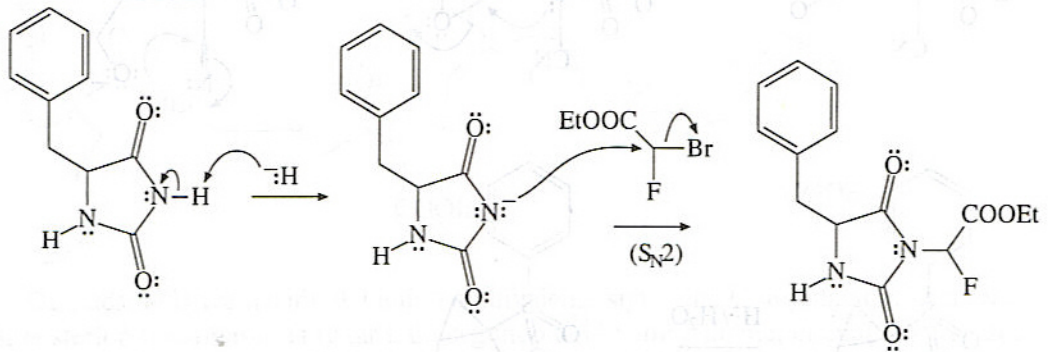
(45)



(46)



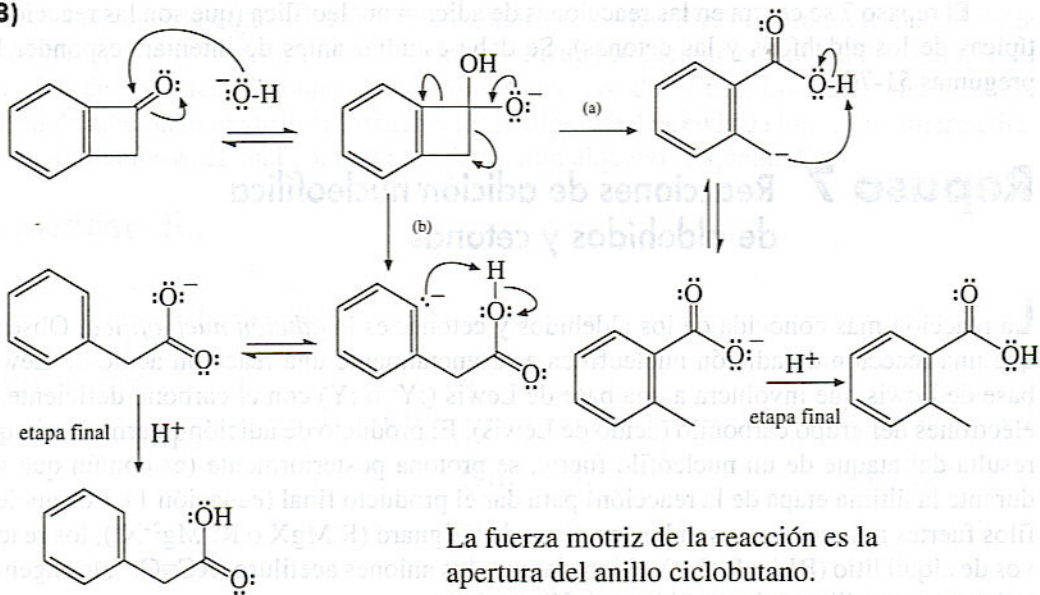
(47)



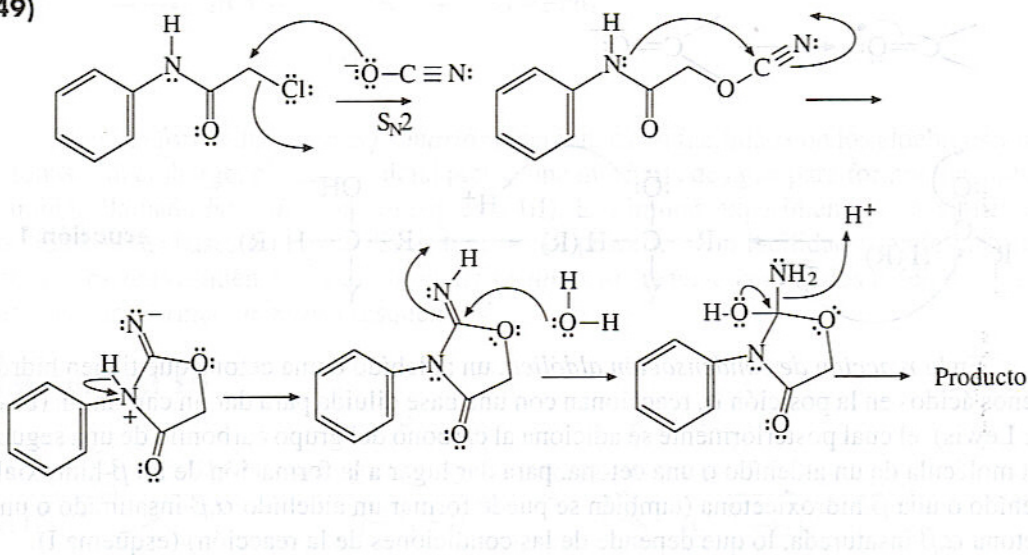
¿Por qué la base ataca al hidrógeno indicado y no otro?

¿Por qué el anión desplaza al bromuro (Br^-) en lugar del fluoruro (F^-)?

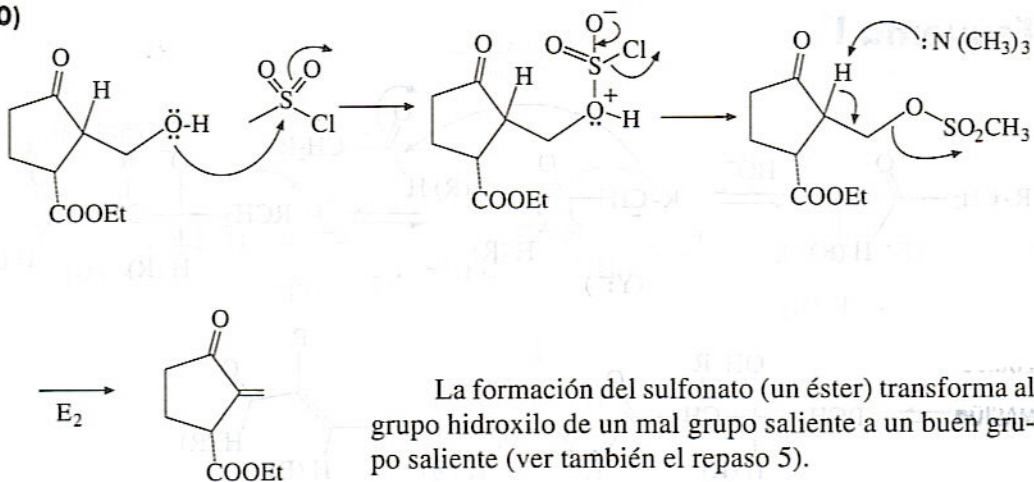
(48)



(49)



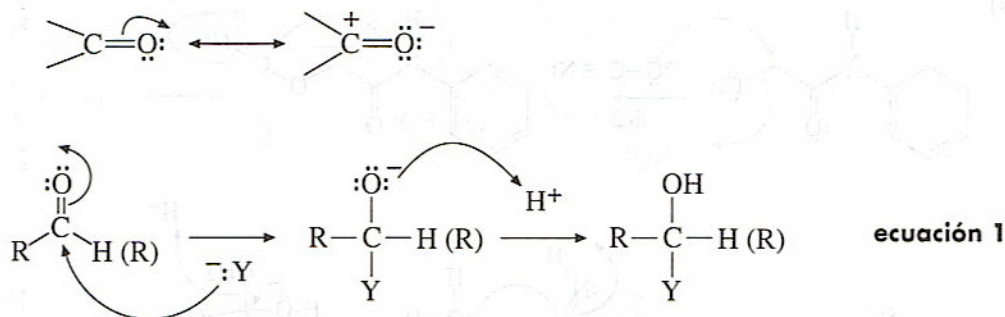
(50)



El repaso 7 se centra en las reacciones de adición nucleofílica (que son las reacciones típicas de los aldehídos y las cetonas). Se debe estudiar antes de intentar responder las preguntas 51-70.

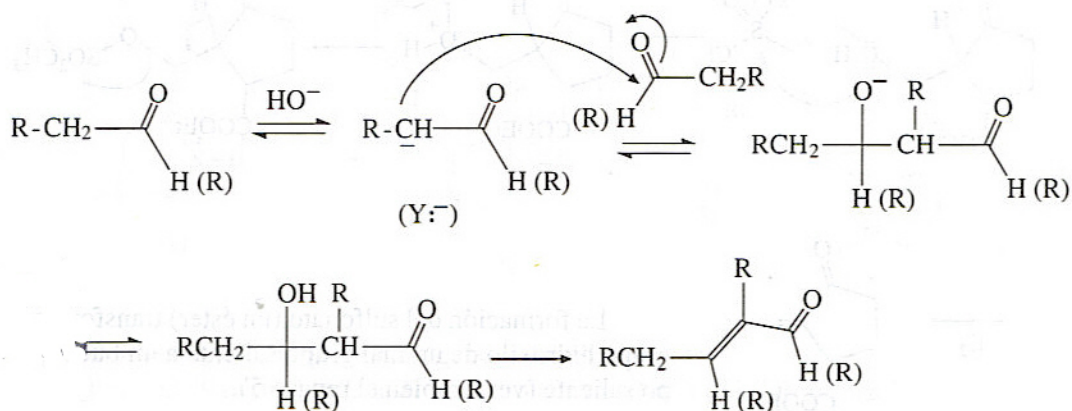
Repaso 7 Reacciones de adición nucleofílica de aldehídos y cetonas

La reacción más conocida de los aldehídos y cetonas es la *adición nucleofílica*. Observe que una reacción de adición nucleofílica es esencialmente una reacción ácido de Lewis/base de Lewis que involucra a una base de Lewis ($:Y^-$ o $:Y$) con el carbono deficiente de electrones del grupo carbonilo (ácido de Lewis). El producto de adición intermediario que resulta del ataque de un nucleófilo fuerte, se protona posteriormente (es común que sea durante la última etapa de la reacción) para dar el producto final (ecuación 1). Los nucleófilos fuertes más comunes son los reactivos de Grignard ($R MgX$ o $R:^-Mg^{2+}X^-$), los reactivos de alquil litio (RLi o $R:^-Li^+$), el ion cianuro, los aniones acetiluro ($RC\equiv C:^-$), los agentes reductores que liberan iones hidruro (^-H), etcétera.



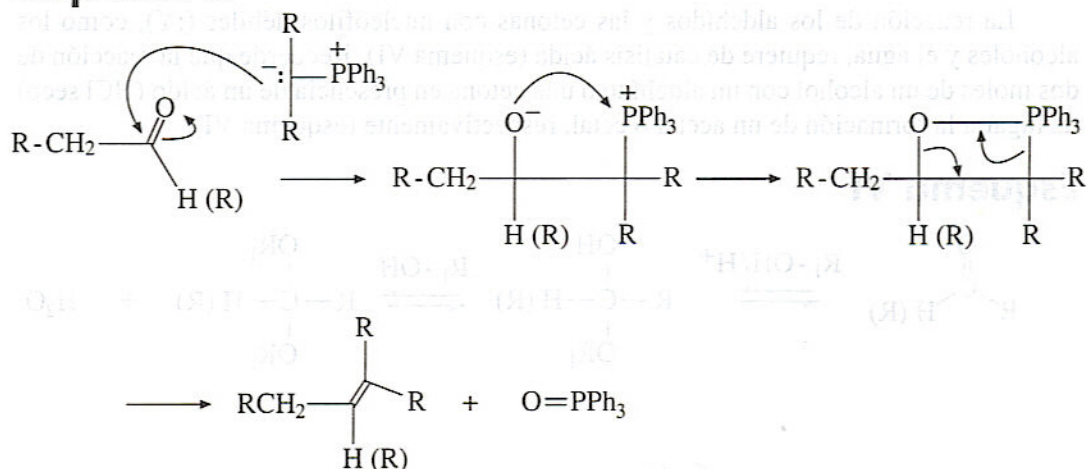
En la *reacción de condensación aldólica*, un aldehído o una cetona que tienen hidrógenos ácidos en la posición α , reaccionan con una base diluida para dar un carbanión (base de Lewis), el cual posteriormente se adiciona al carbono del grupo carbonilo de una segunda molécula de un aldehído o una cetona, para dar lugar a la formación de un β -hidroxialdehído o una β -hidroxicetona (también se puede formar un aldehído α,β -insaturado o una cetona α,β -insaturada, lo que depende de las condiciones de la reacción) (esquema I).

Esquema I



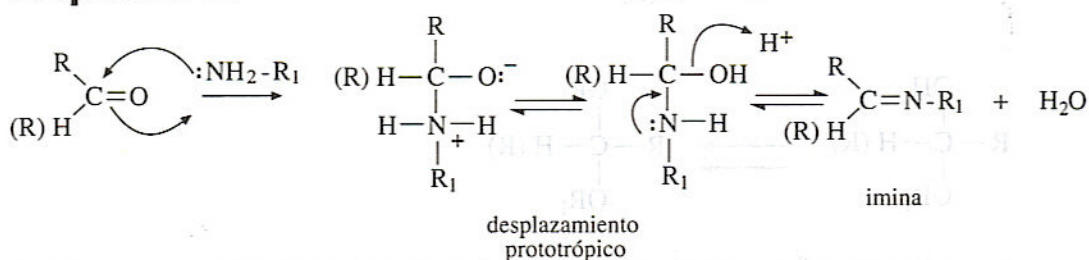
En el caso de algunas reacciones de adición nucleofílica, el producto inicial de la adición reacciona posteriormente para dar lugar a un producto más estable. Por ejemplo, la reacción de un aldehído o una cetona con un reactivo de Wittig, involucra una reacción inicial de adición nucleofílica. Una reacción ácido/base de Lewis da lugar a un intermediario de 4 miembros, el cual colapsa para formar un alqueno (esquema II).

Esquema II

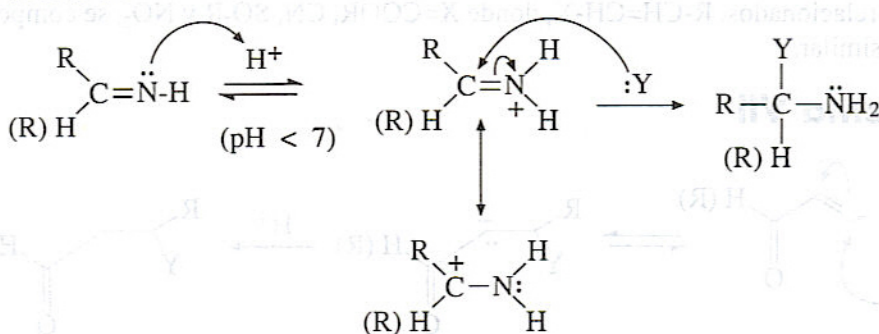


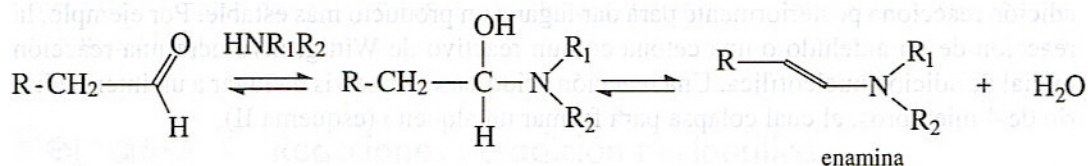
De igual forma, las *aminas primarias* reaccionan con facilidad con los aldehídos y las cetonas. Sin embargo, el aducto inicial pierde una molécula de agua para formar una *imina* (también llamada *base de Schiff*) (esquema III). Las iminas experimentan reacciones de adición con las bases de Lewis. Estas reacciones proceden con facilidad cuando la imina está protonada (esquema IV). Las *aminas secundarias* reaccionan con los aldehídos y las cetonas para formar *enaminas* (esquema V).

Esquema III

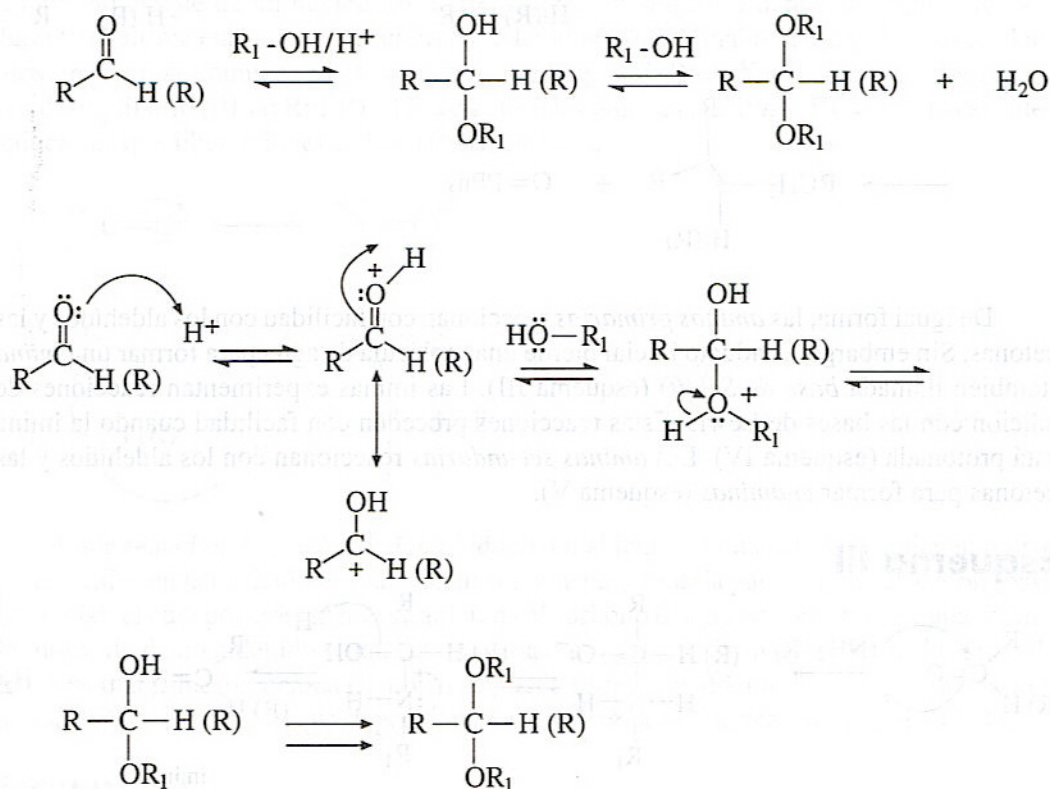


Esquema IV

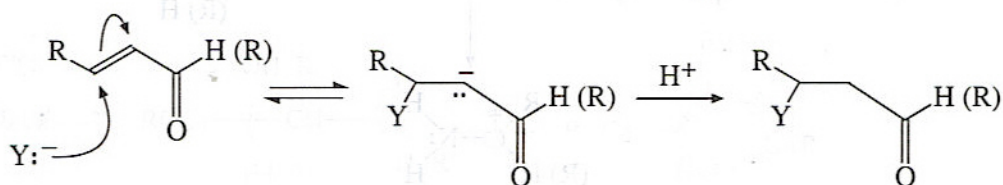


Esquema V

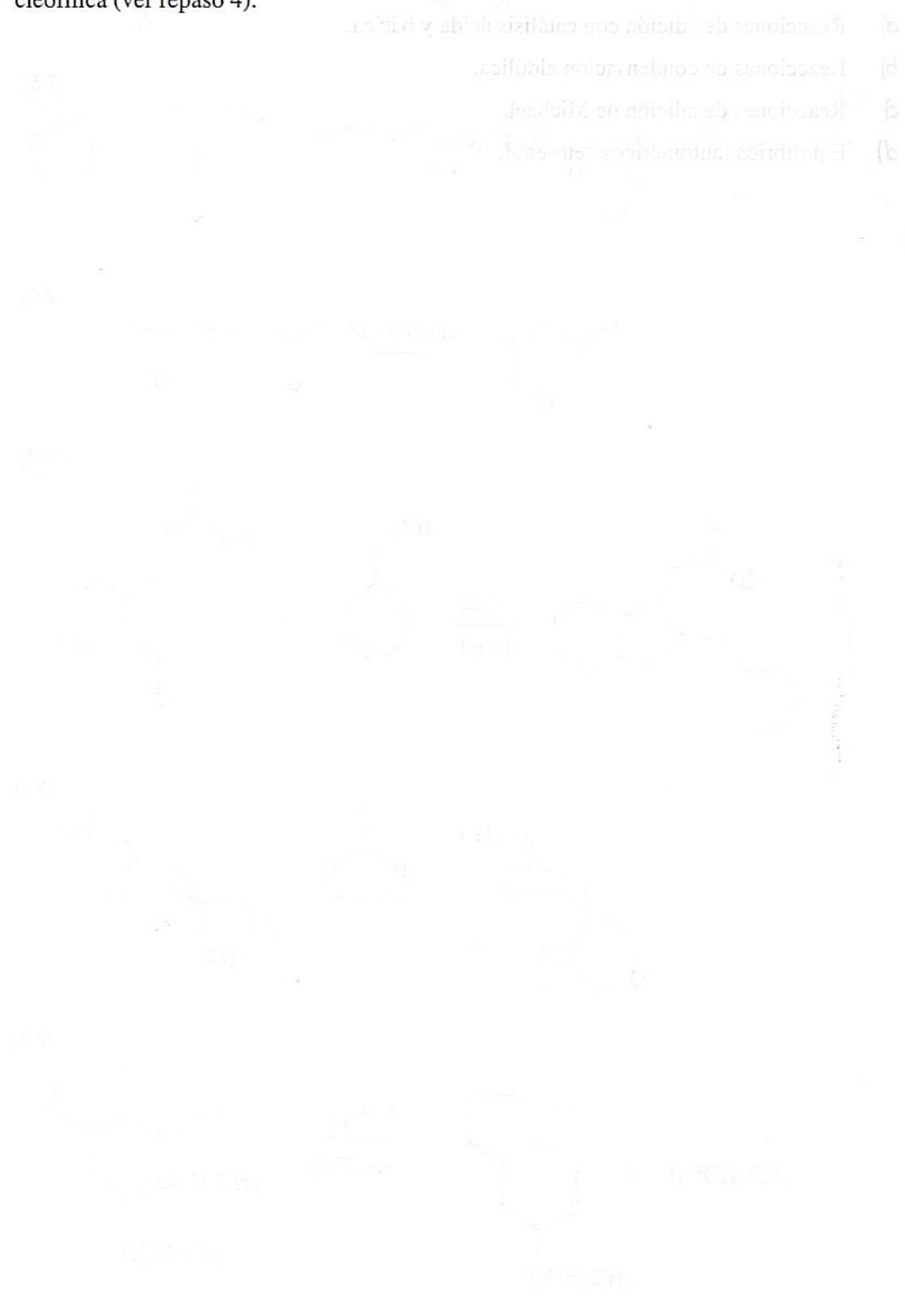
La reacción de los aldehídos y las cetonas con nucleófilos débiles (:Y), como los alcoholes y el agua, requiere de catálisis ácida (esquema VI). Recuerde que la reacción de dos moles de un alcohol con un aldehído o una cetona en presencia de un ácido (HCl seco) da lugar a la formación de un acetal o cetal, respectivamente (esquema VI).

Esquema VI

Los aldehídos α,β -insaturados y cetonas α,β -insaturadas experimentan la reacción de adición de Michael con bases de Lewis (nucleófilos) (esquema VII). Los sistemas conjugados relacionados, R-CH=CH-X, donde X=COOR, CN, SO₂R y NO₂, se comportan de manera similar.

Esquema VII

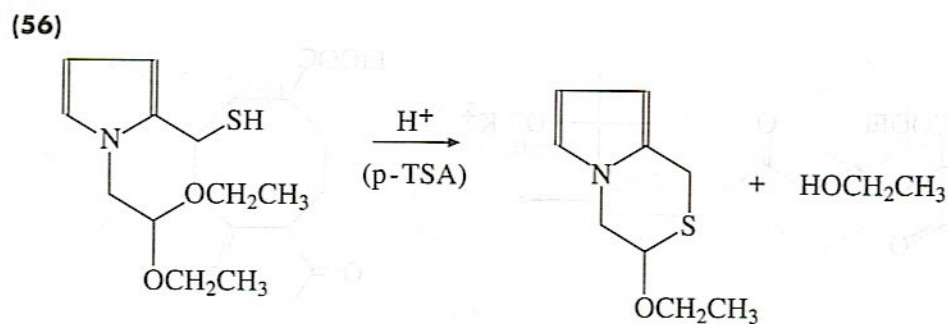
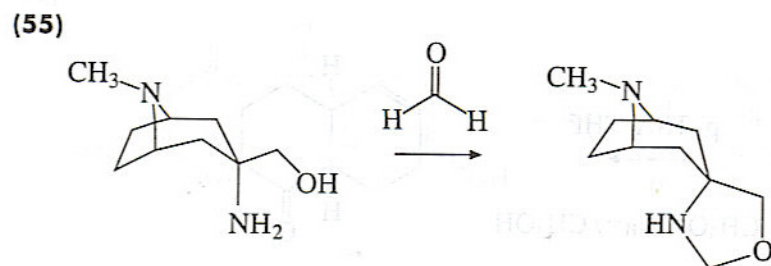
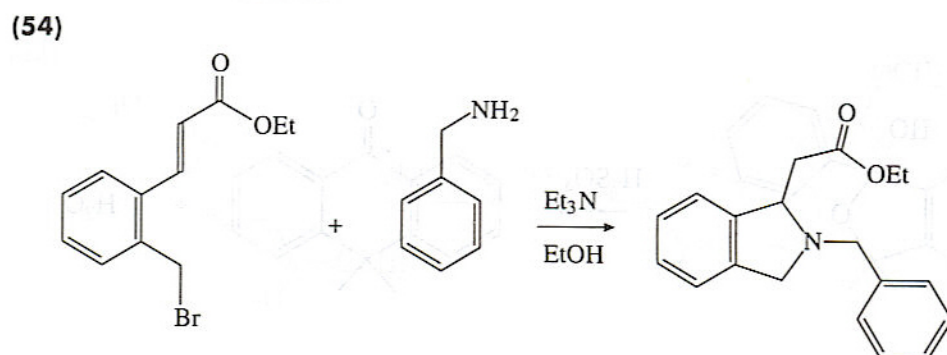
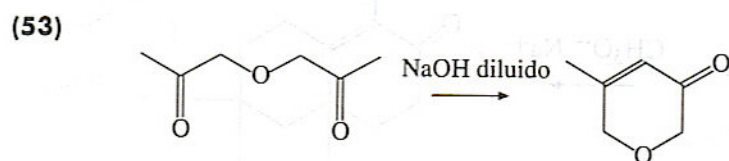
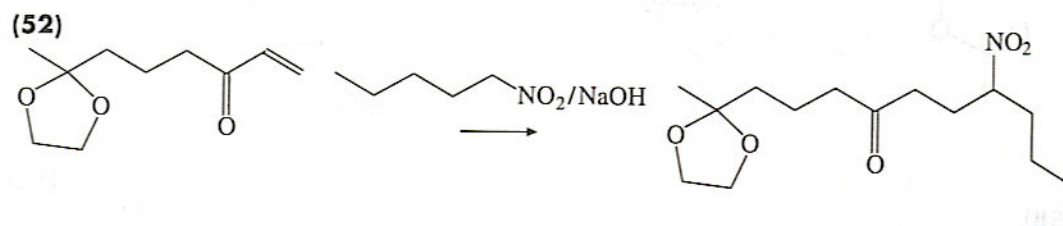
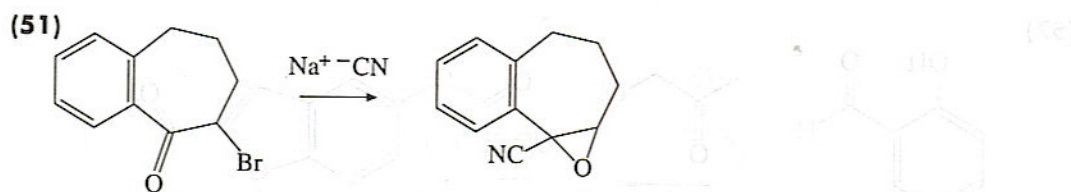
En los aldehídos y las cetonas, el pK_a de los hidrógenos en posición α al grupo carbonilo es alrededor de 20. Por tanto, cuando estos compuestos se tratan con una base fuerte, se forma el anión correspondiente (una base de Lewis o nucleófilo). Este anión puede participar en reacciones de sustitución nucleofílica (S_N2) y en reacciones de adición nucleofílica (ver repaso 4).



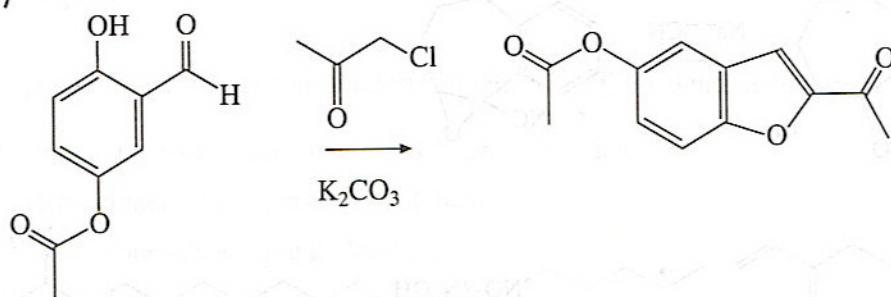
Preguntas 51-70

Las preguntas 51-70 intentan ayudarle a lograr un mejor entendimiento de:

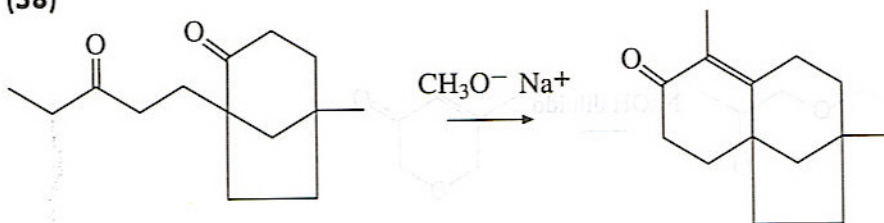
- a) Reacciones de adición con catálisis ácida y básica.
- b) Reacciones de condensación aldólica.
- c) Reacciones de adición de Michael.
- d) Equilibrios tautoméricos ceto-enol.



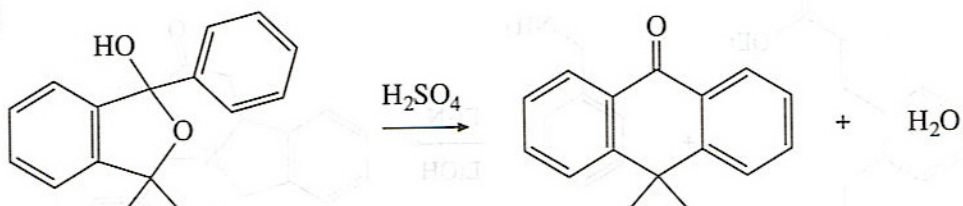
(57)



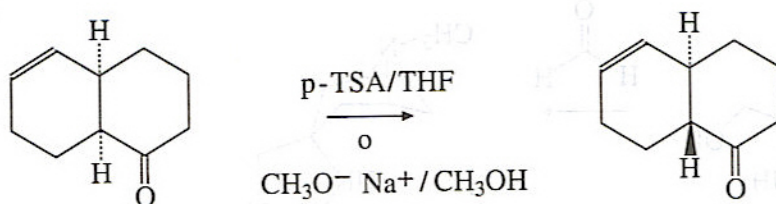
(58)



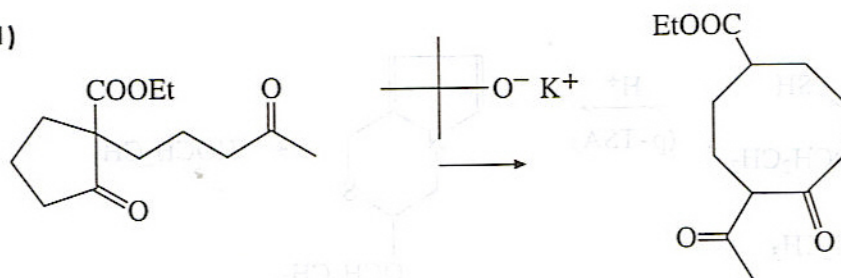
(59)



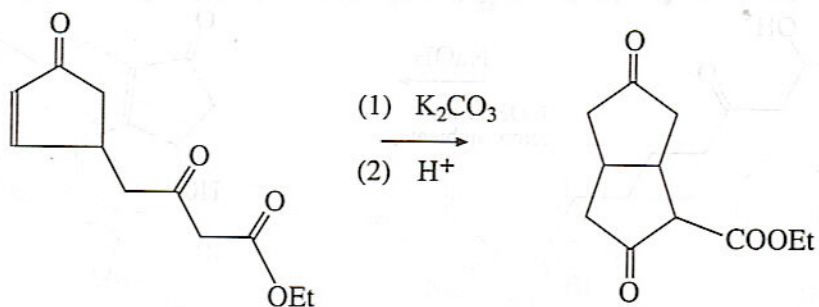
(60)



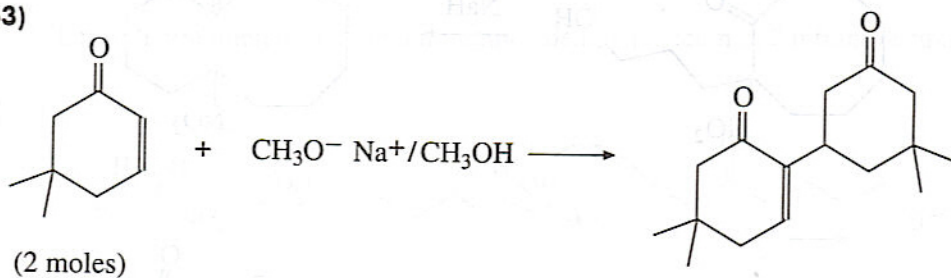
(61)



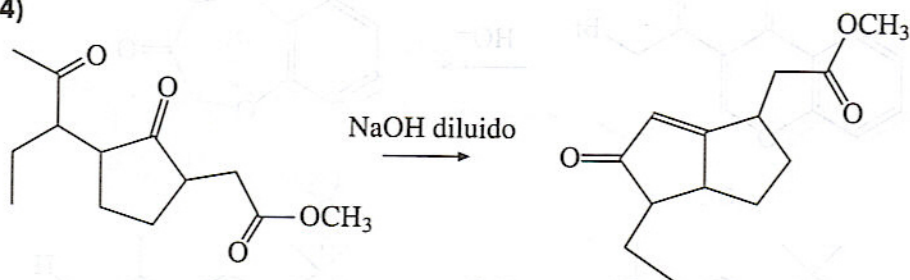
(62)



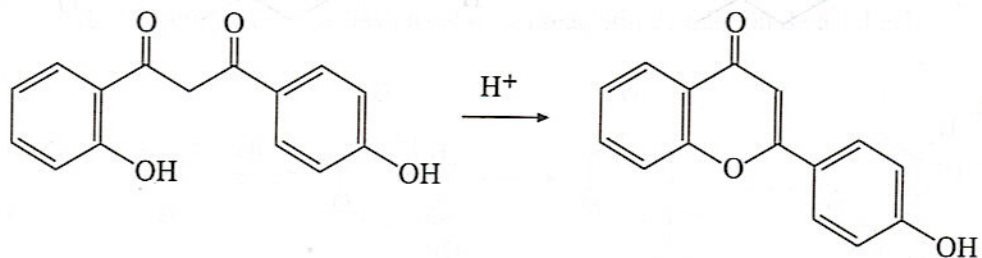
(63)



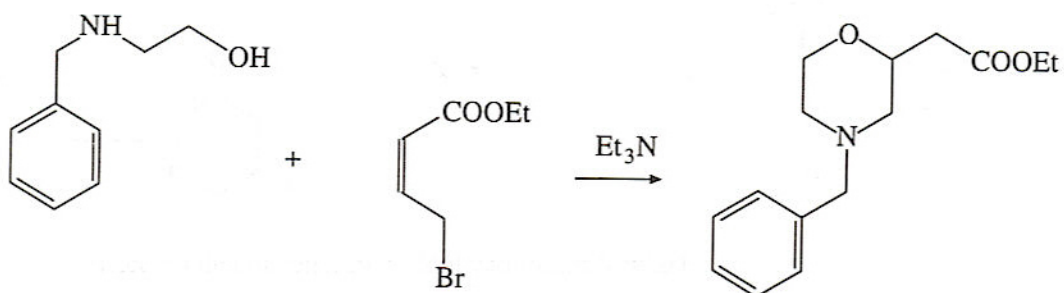
(64)

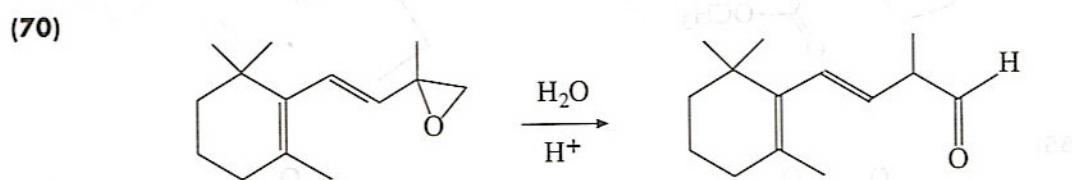
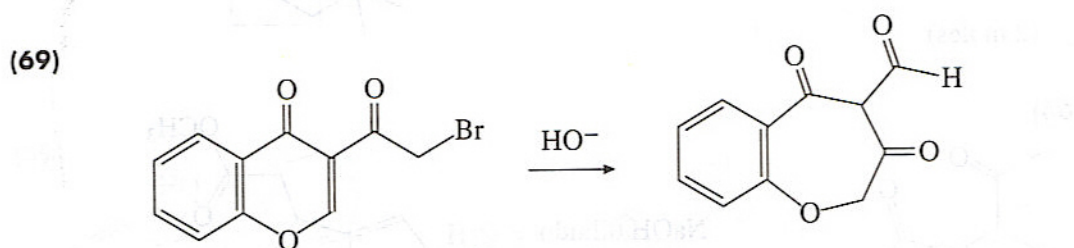
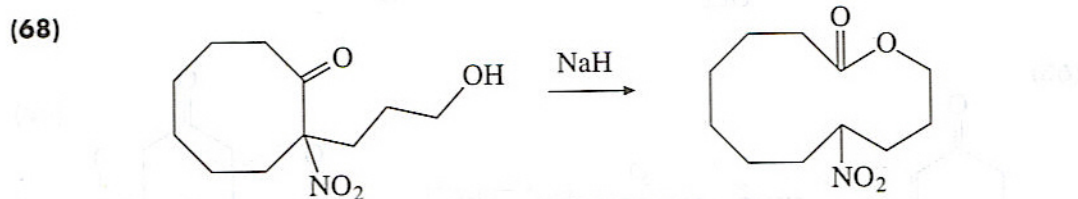
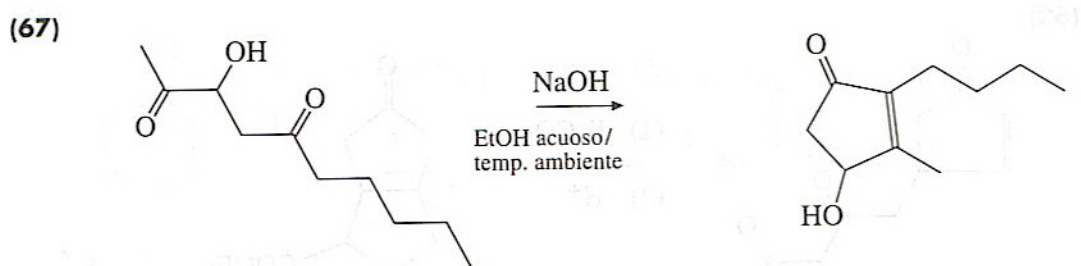


(65)



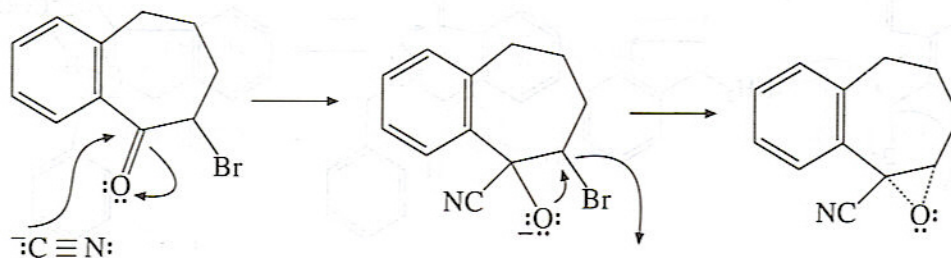
(66)





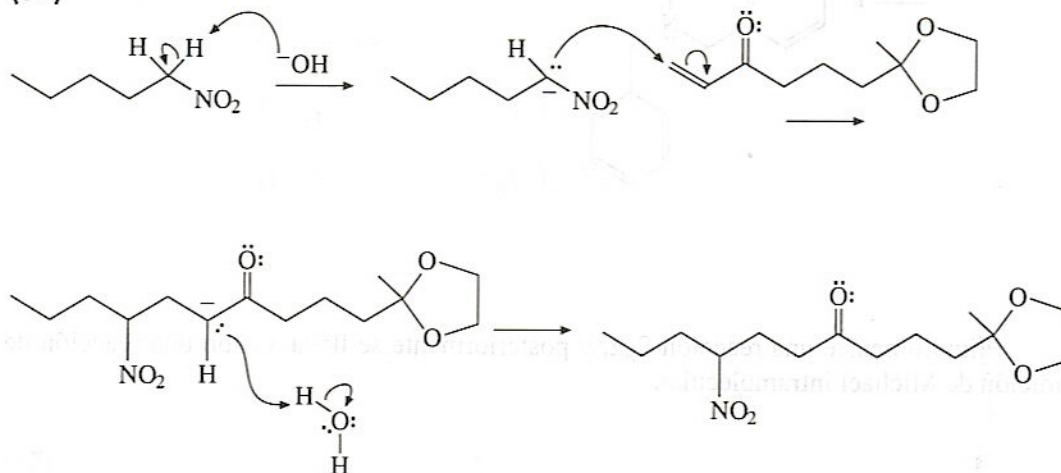
Respuestas a las preguntas 51-70

(51)



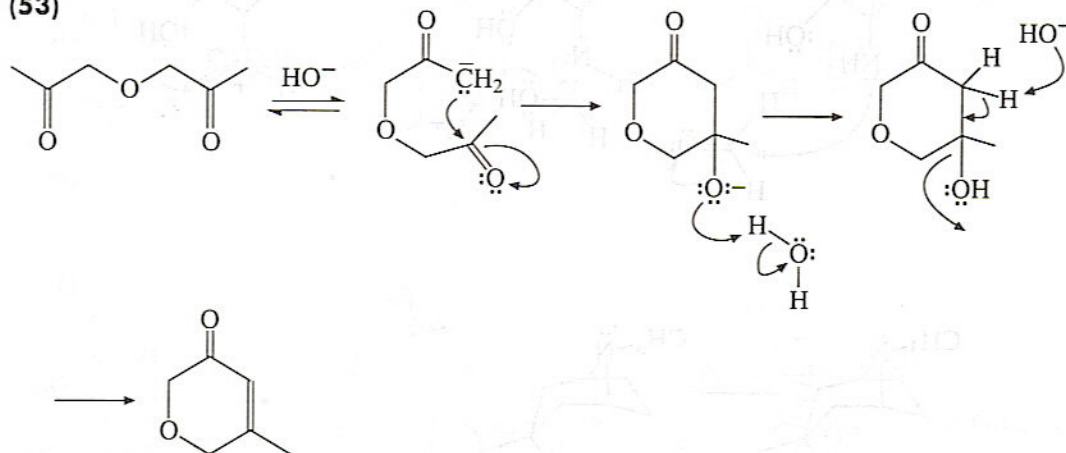
Una adición nucleofílica directa seguida de una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ intramolecular.

(52)



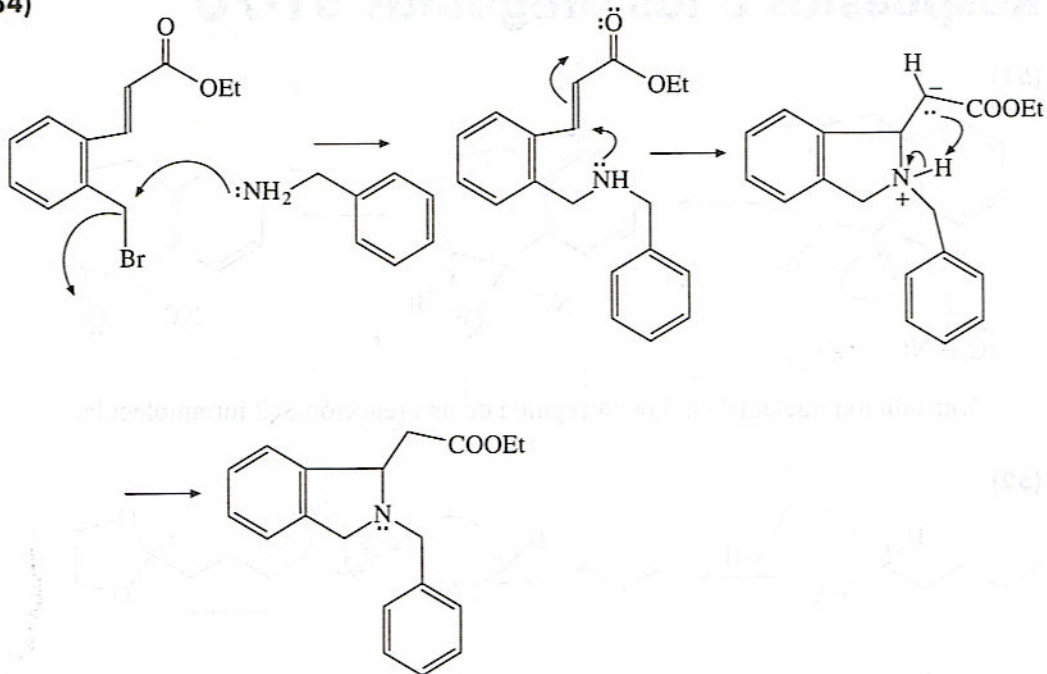
Observe que una vez generado el anión, el siguiente paso está determinado por la naturaleza del reactivo (vea el repaso 4). Debido a que en este caso el reactivo es un compuesto carbonilo conjugado, se lleva a cabo una reacción de adición de Michael.

(53)



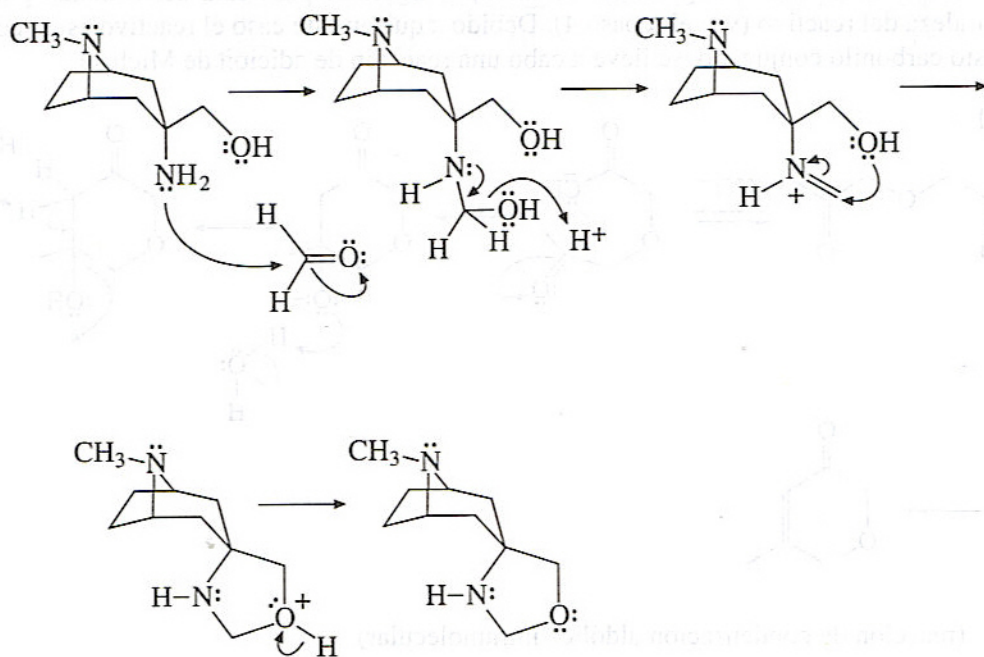
(reacción de condensación aldólica intramolecular)

(54)

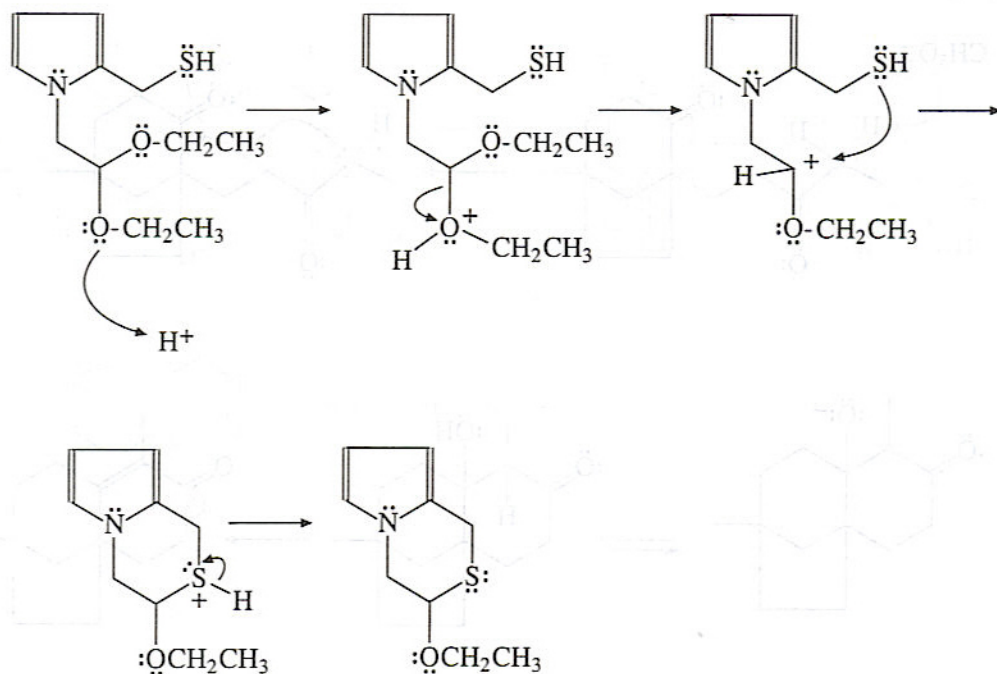


Primero ocurre una reacción S_N2 , y posteriormente se lleva a cabo una reacción de adición de Michael intramolecular.

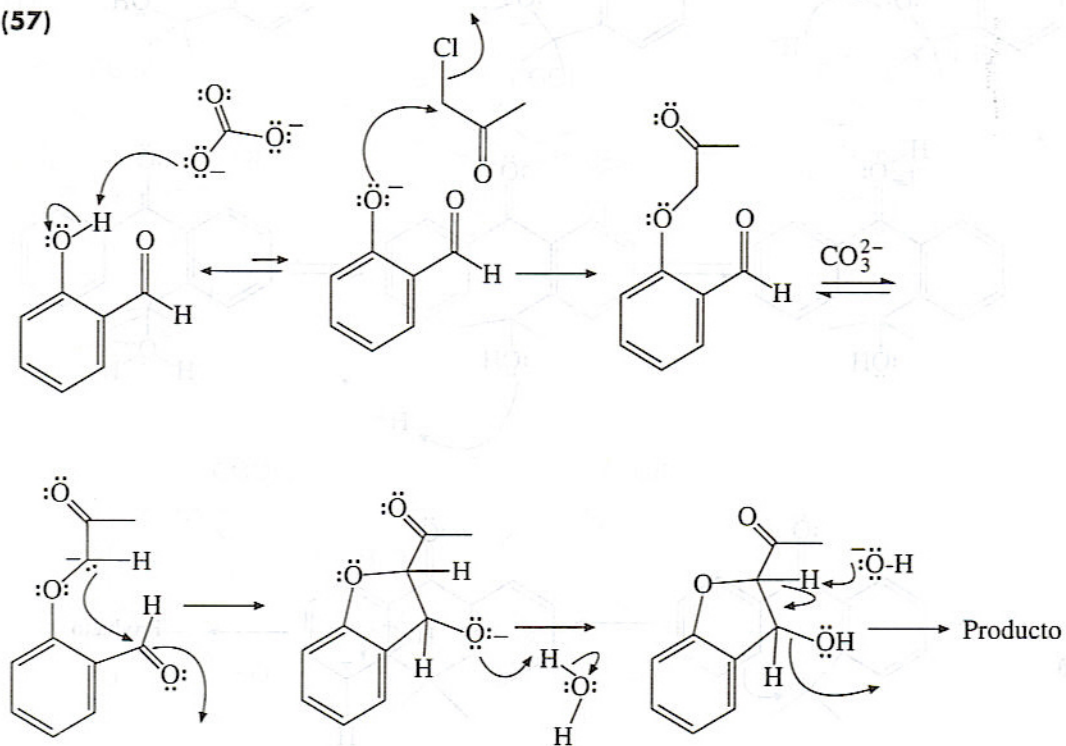
(55)



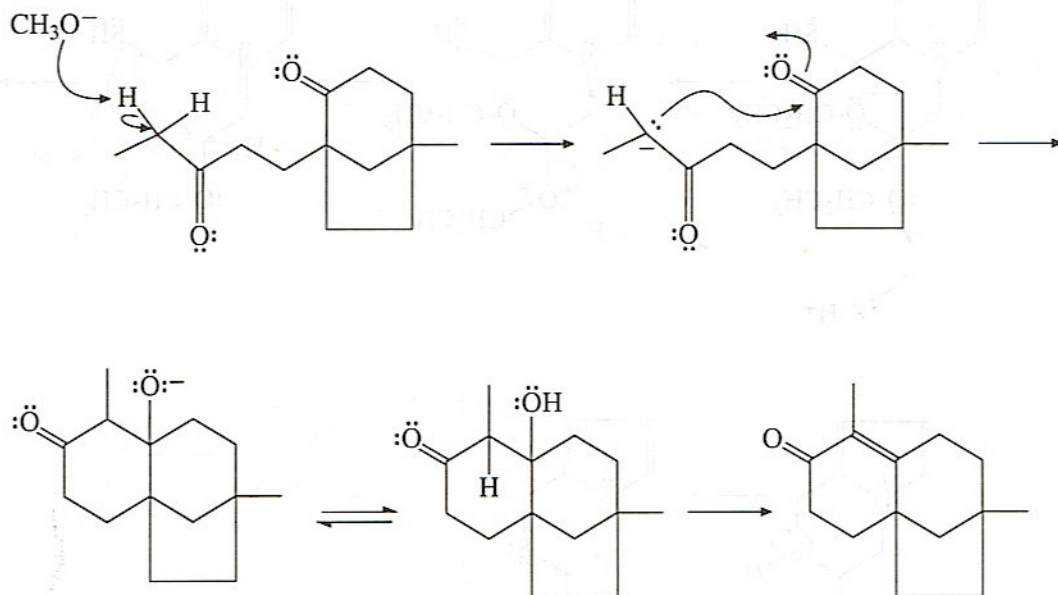
(56)



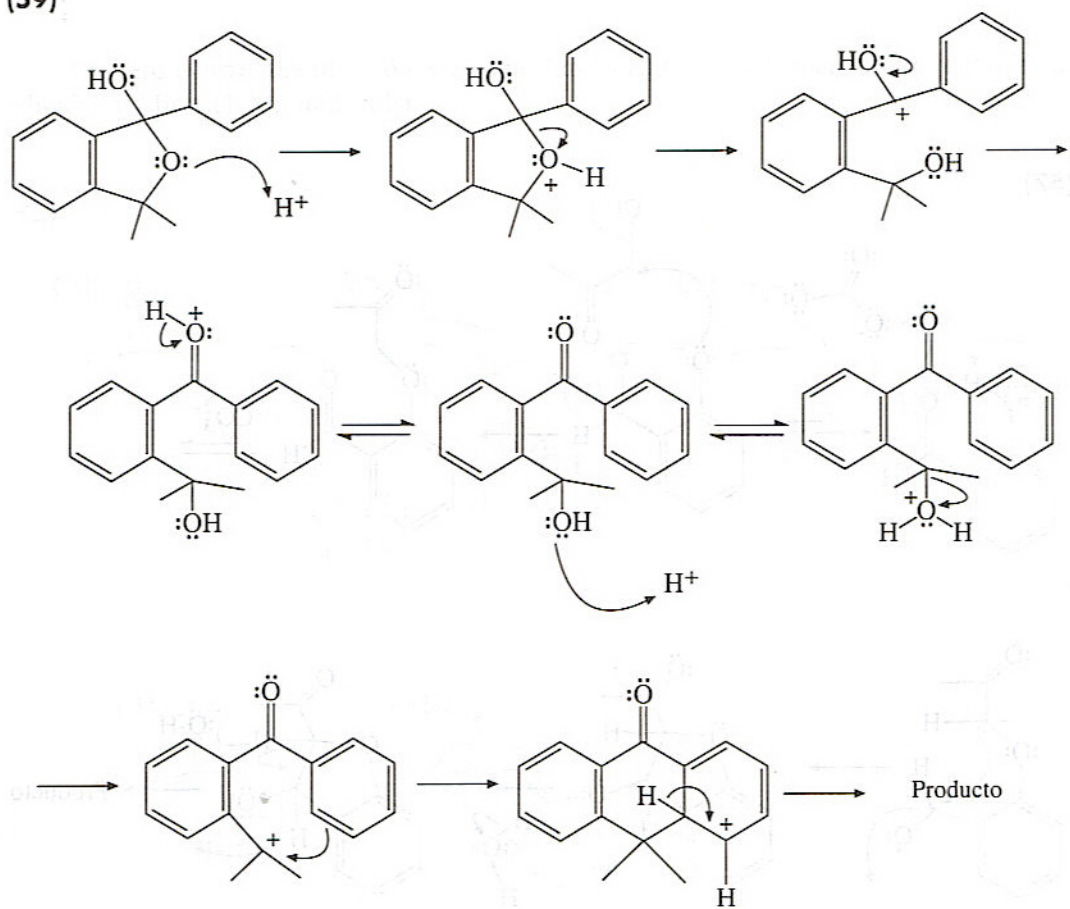
(57)



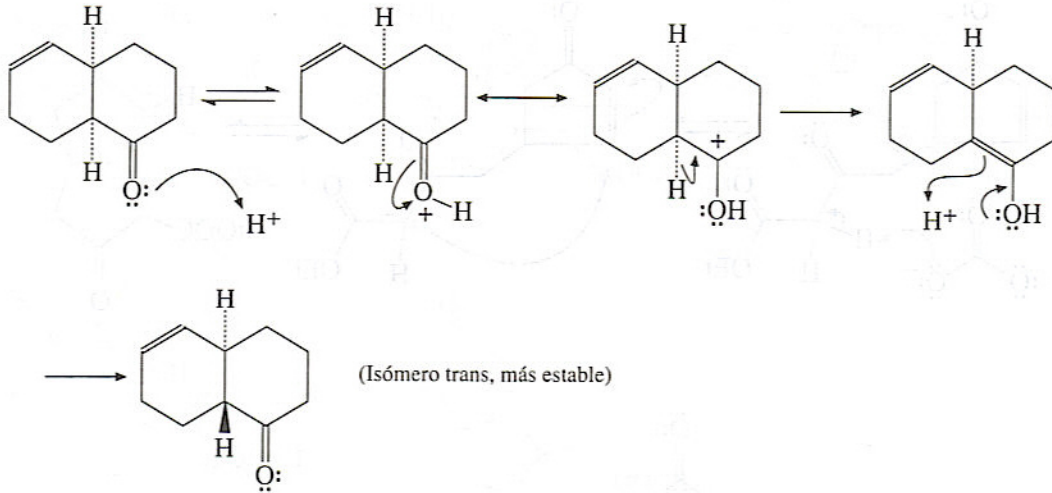
(58)



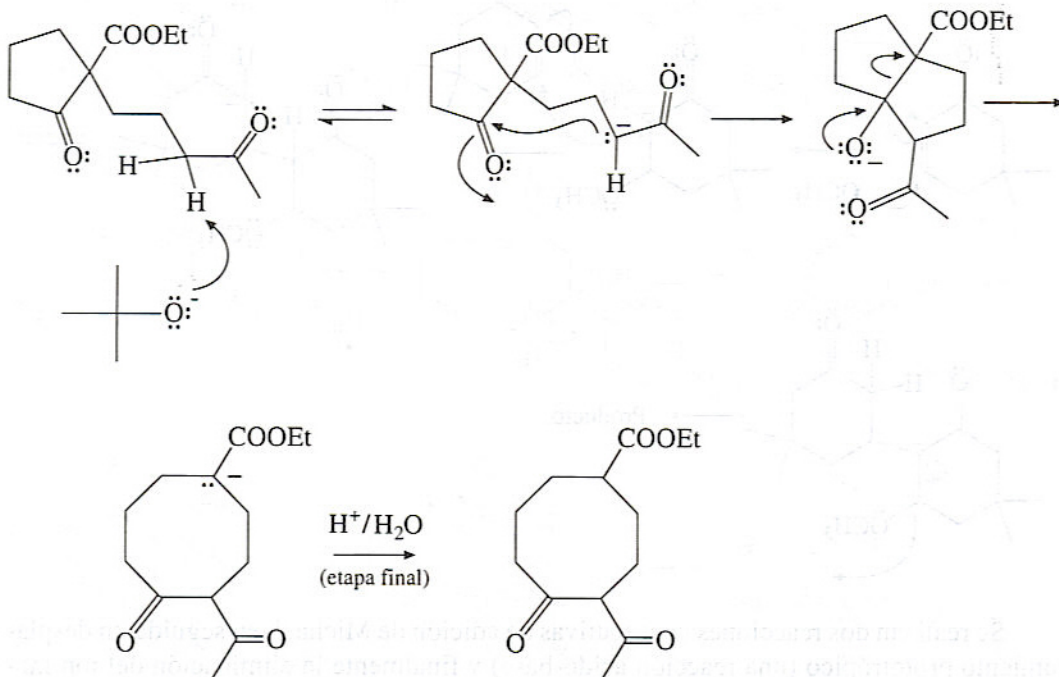
(59)



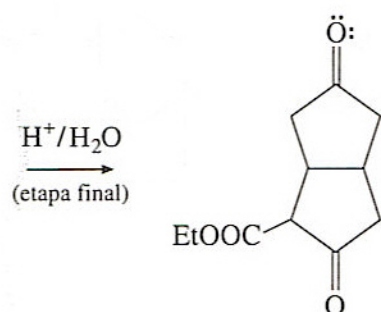
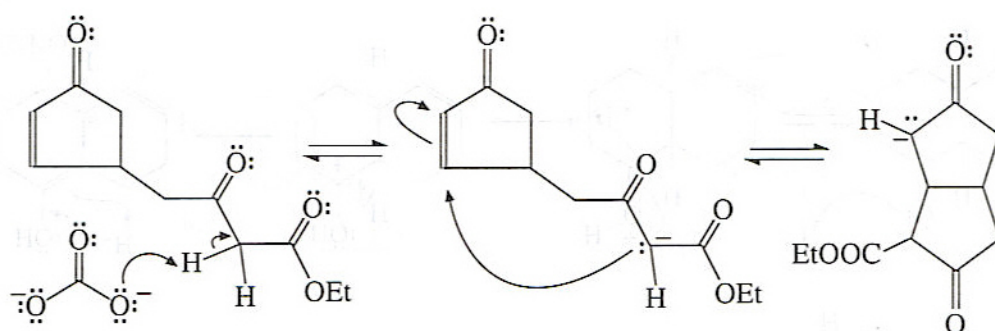
(60)



(61)

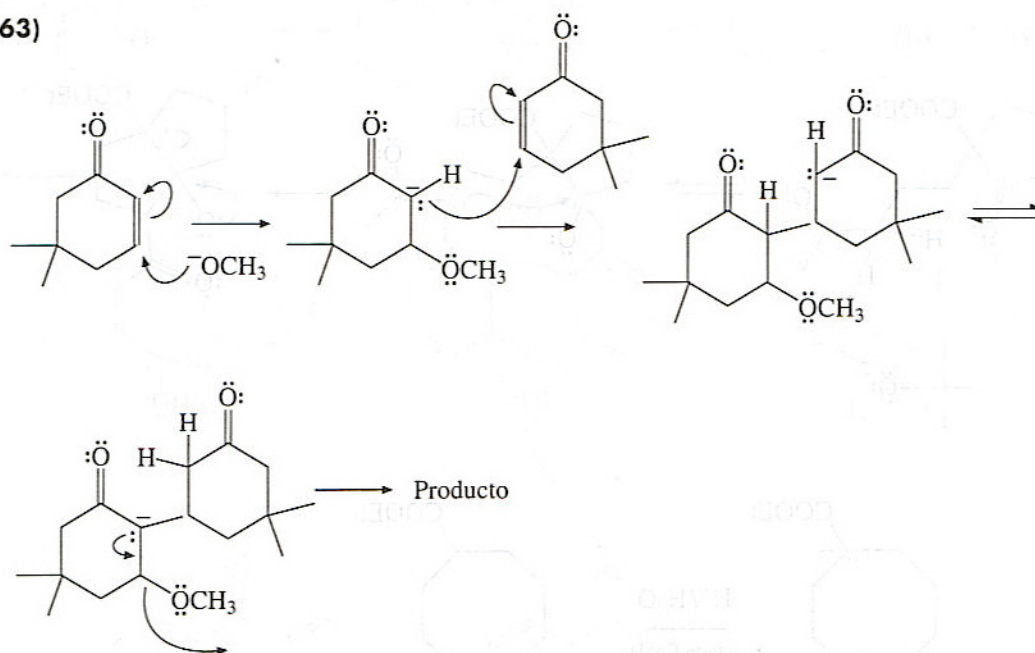


(62)



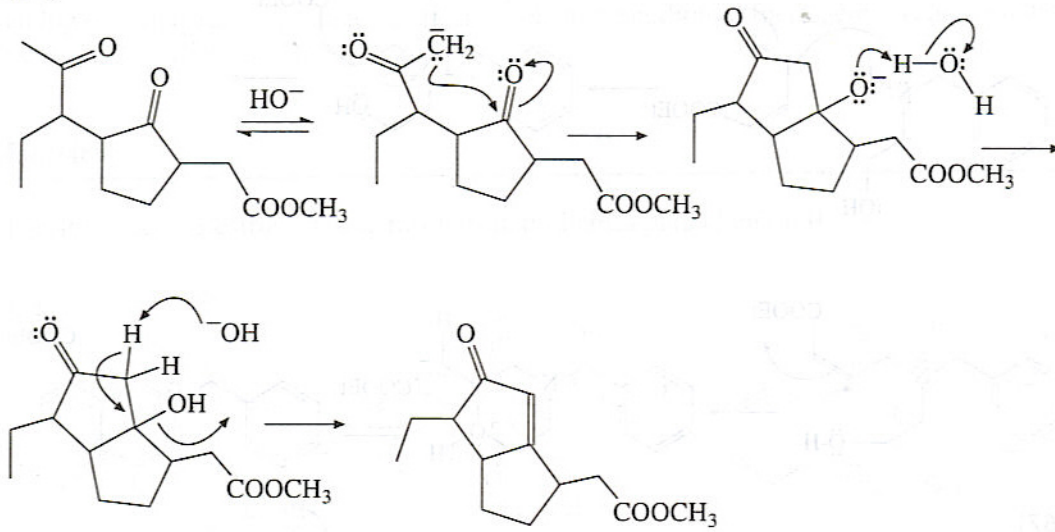
Una vez que se forma el anión, se lleva a cabo una reacción de adición de Michael intramolecular.

(63)

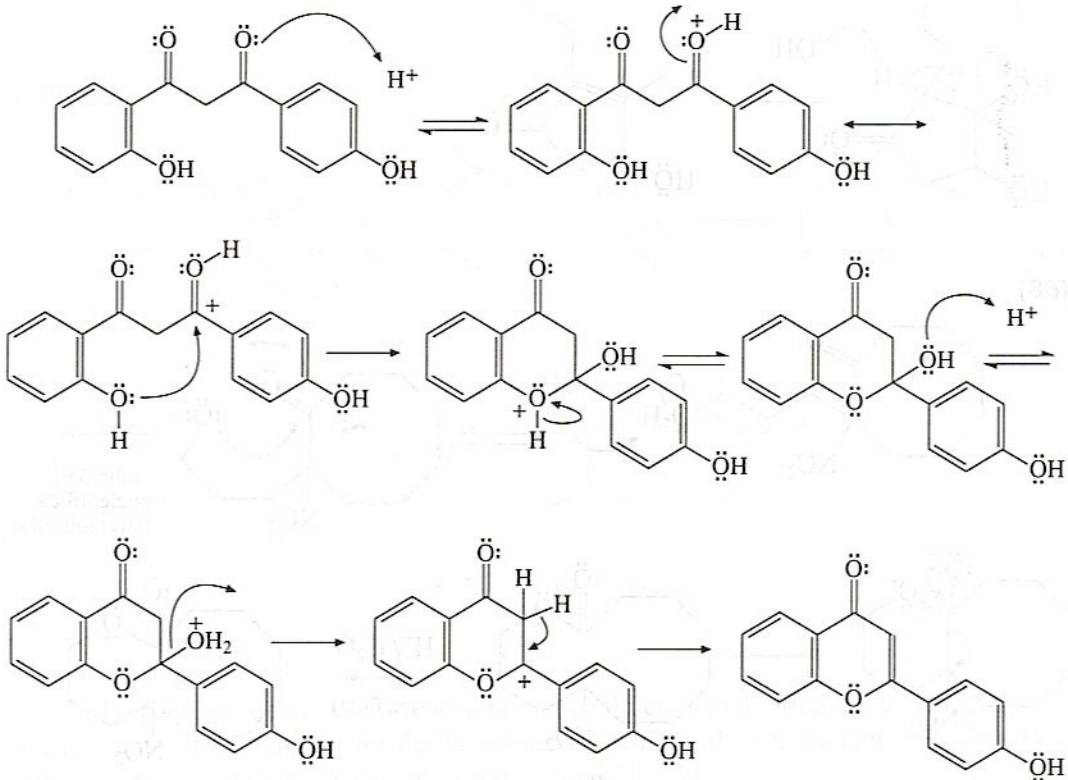


Se realizan dos reacciones consecutivas de adición de Michael, en seguida un desplazamiento prototrópico (una reacción ácido-base) y finalmente la eliminación del ion metóxido.

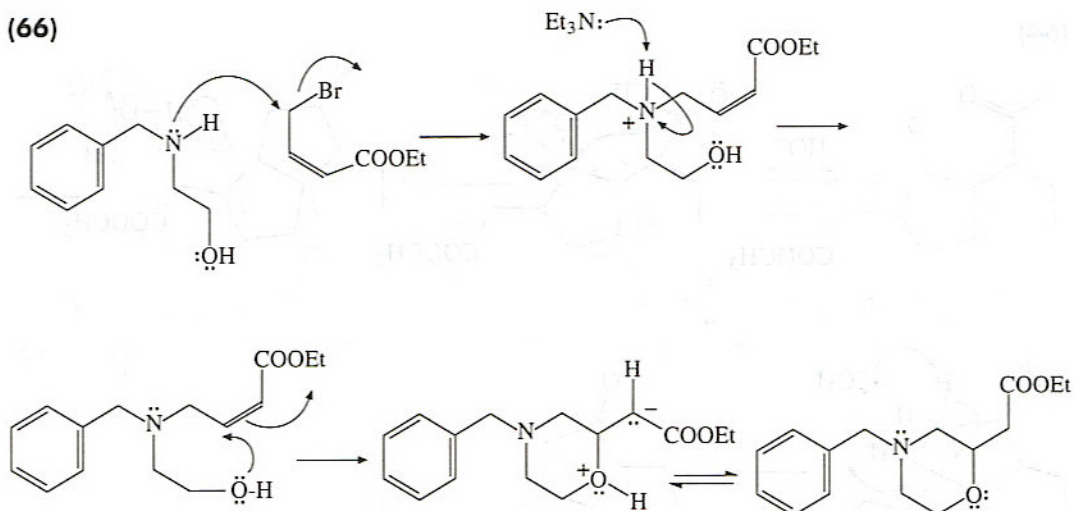
(64)



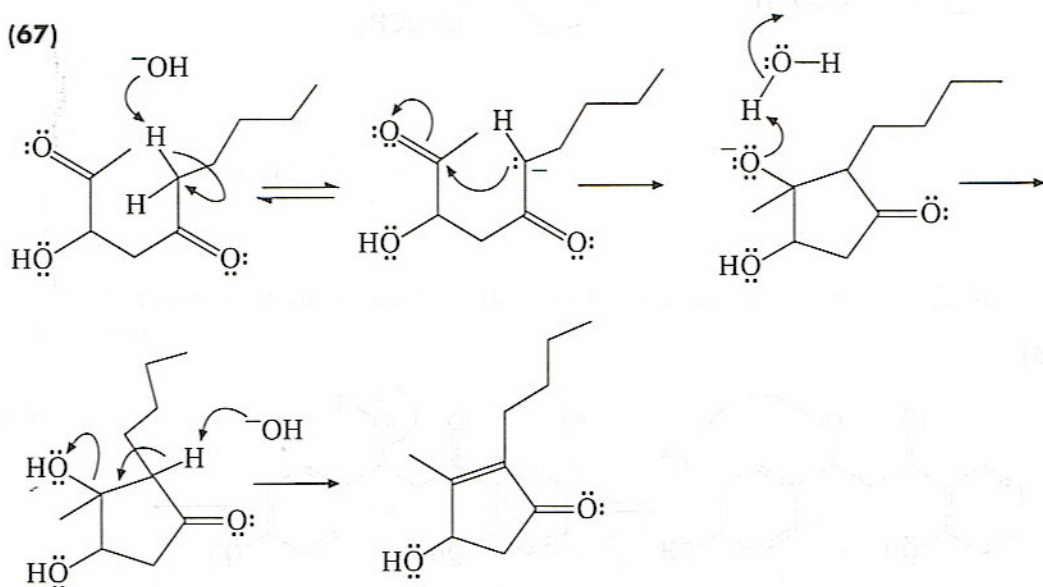
(65)



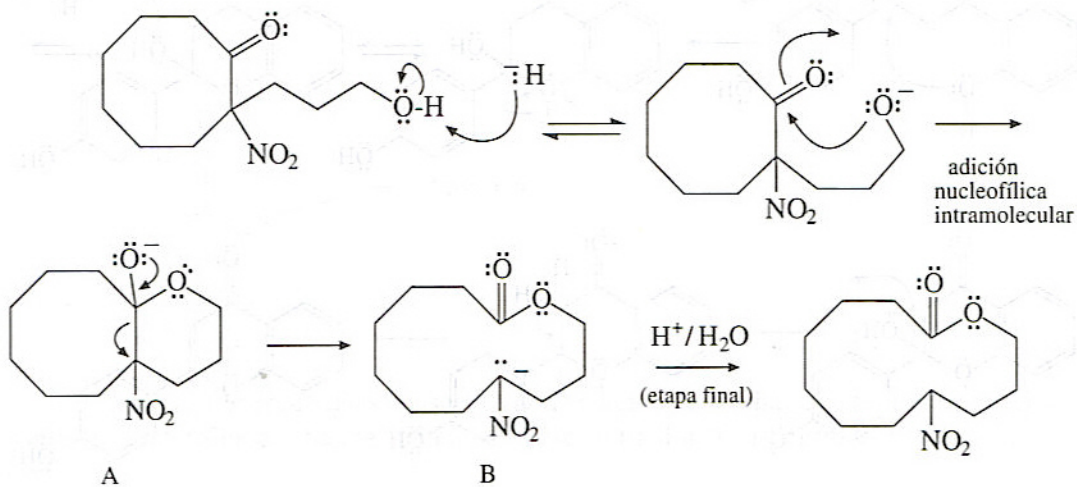
(66)



(67)



(68)

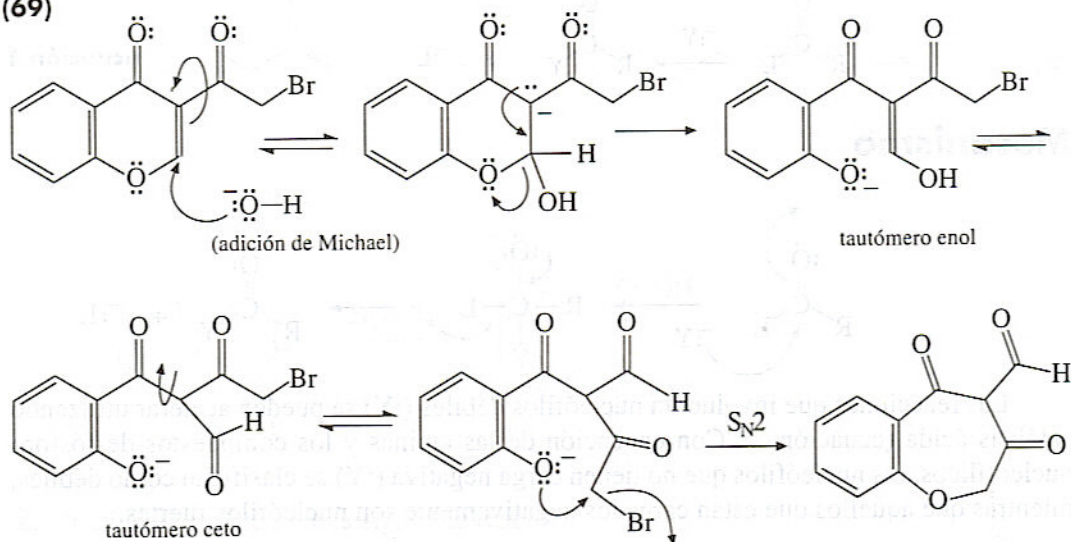


El intermediario A es el producto esperado de la adición nucleofílica. Sin embargo, en lugar de que éste se protone, se regenera el enlace carbonilo fuerte, con lo cual se obtiene el anión B muy estable.

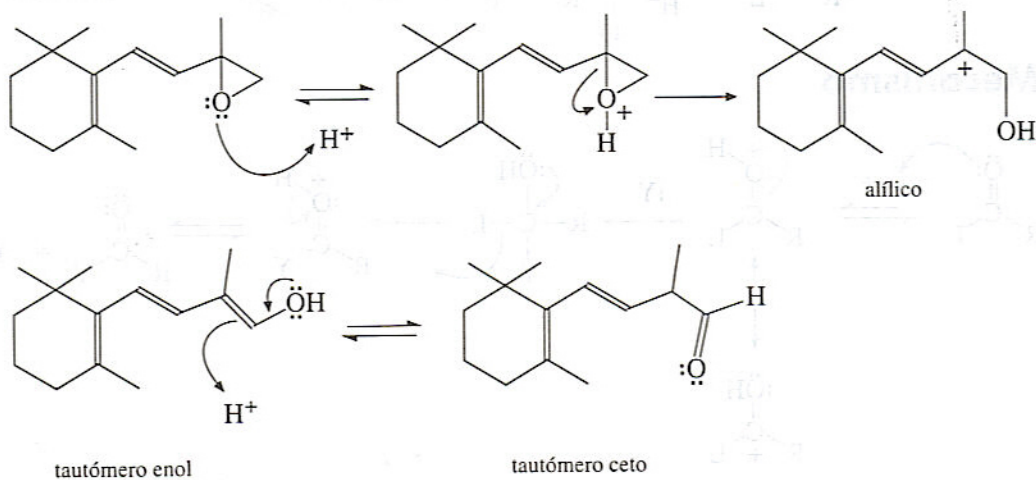
Ejercicio

Escriba todas las estructuras de resonancia probables para el anión B.

(69)



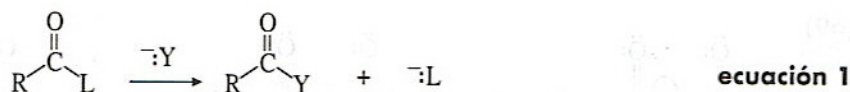
(70)



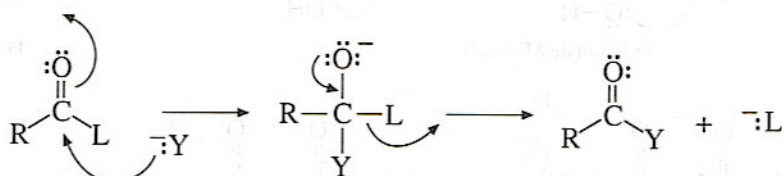
El repaso 8 se centra en las reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo; ésta es la reacción más importante de los derivados de los ácidos carboxílicos. Debe estudiarse este repaso antes de intentar responder a las preguntas 71-100.

Repaso 8 Reacciones de sustitución nucleofílica sobre el acilo

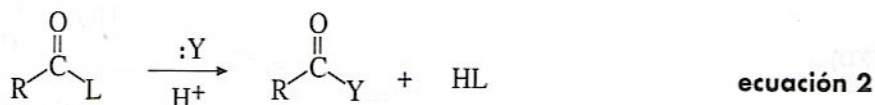
La reacción más importante de los derivados de ácidos carboxílicos (halogenuros de ácido, anhídridos, ésteres, tioésteres y amidas) con las bases de Lewis es la *sustitución nucleofílica sobre el acilo* (ecuación 1). El mecanismo de esta reacción se muestra en el esquema 1.



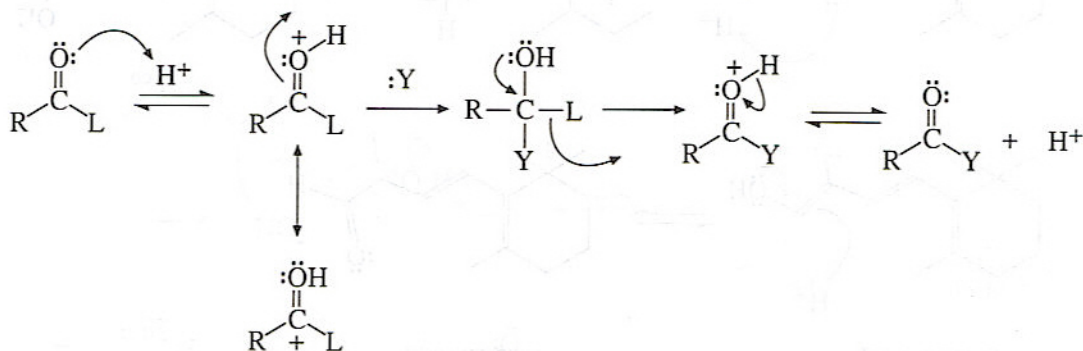
Mecanismo



Las reacciones que involucran nucleófilos débiles (:Y) se pueden acelerar utilizando catálisis ácida (ecuación 2). Con excepción de las aminas y los compuestos de fósforo nucleofílicos, los nucleófilos que no tienen carga negativa (:Y) se clasifican como débiles, mientras que aquellos que están cargados negativamente son nucleófilos fuertes.



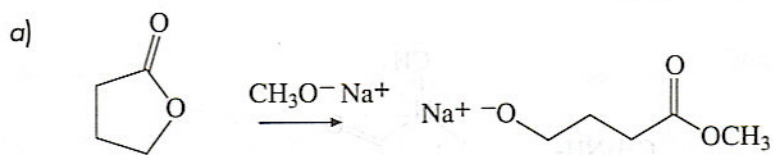
Mecanismo



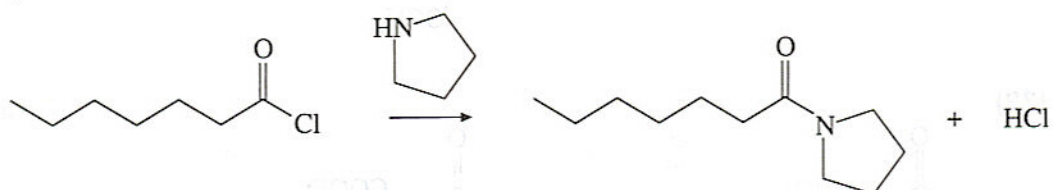
Ejercicios

Usando los principios mecanísticos generales que se estudiaron anteriormente, escriba un *mecanismo* para cada una de las siguientes reacciones:

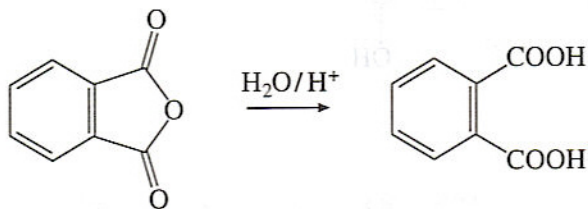
1.



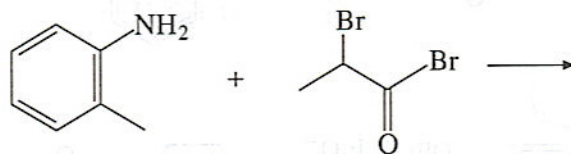
b)



c)

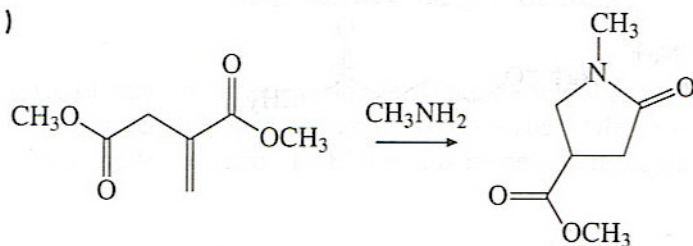


2. Prediga el producto de la siguiente reacción:

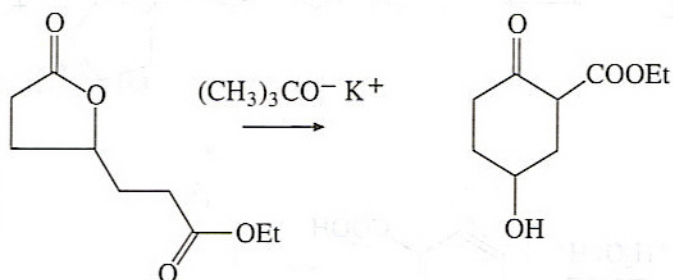


Preguntas 71-100

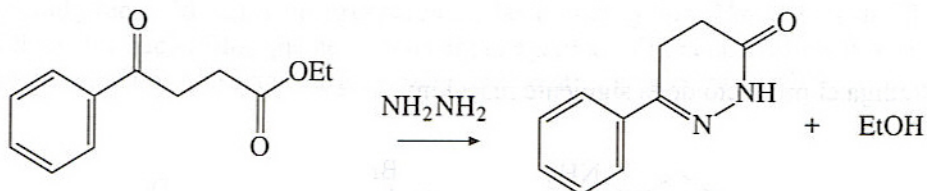
(71)



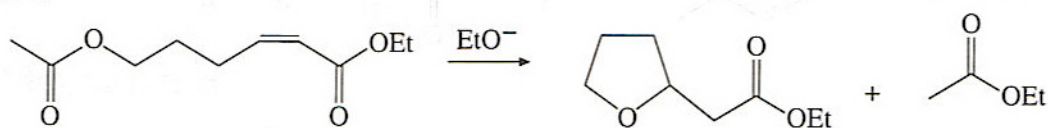
(72)



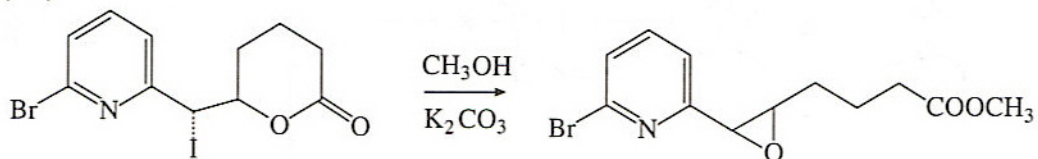
(73)



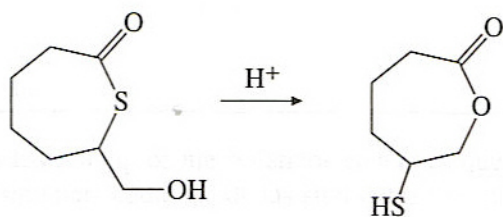
(74)



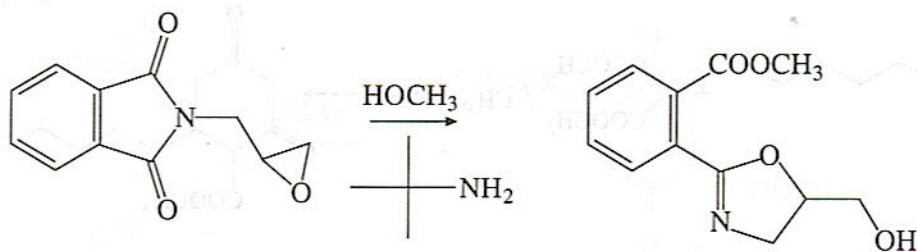
(75)



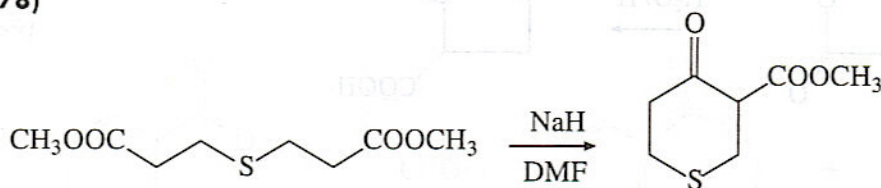
(76)



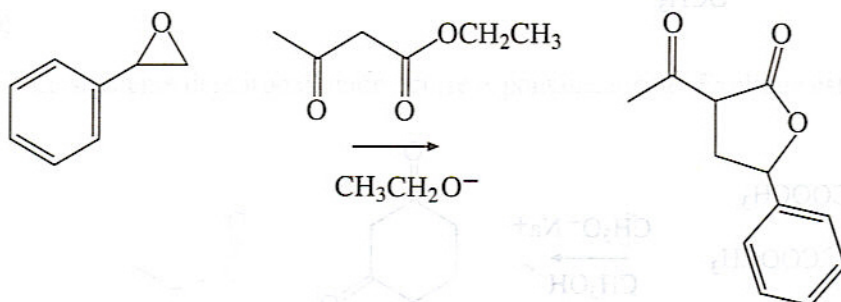
(77)



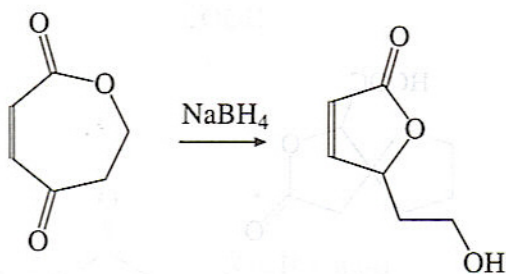
(78)



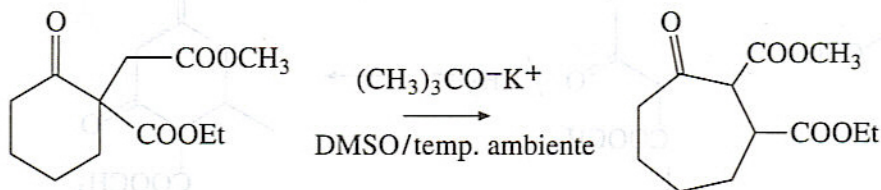
(79)



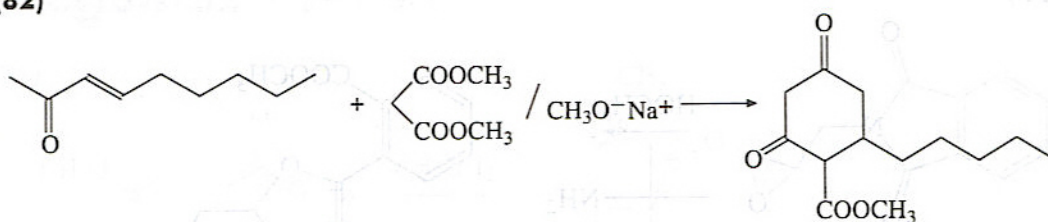
(80)



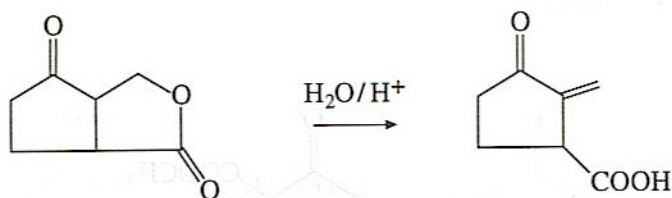
(81)



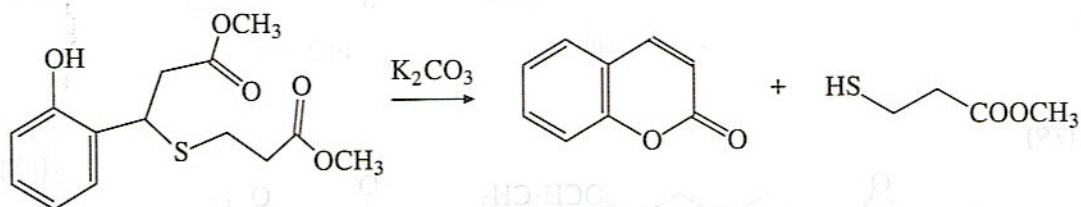
(82)



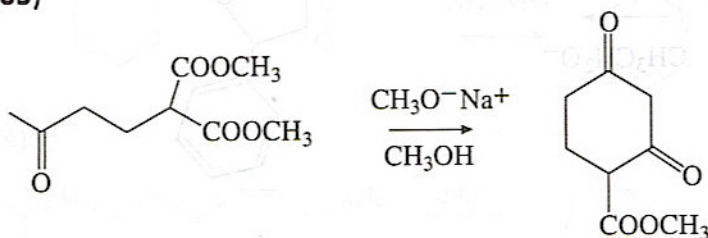
(83)



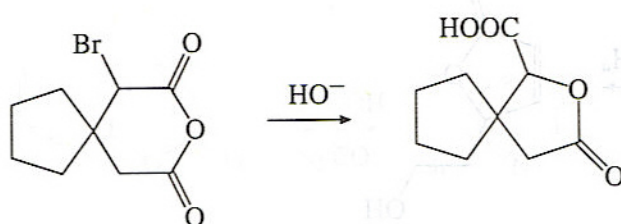
(84)



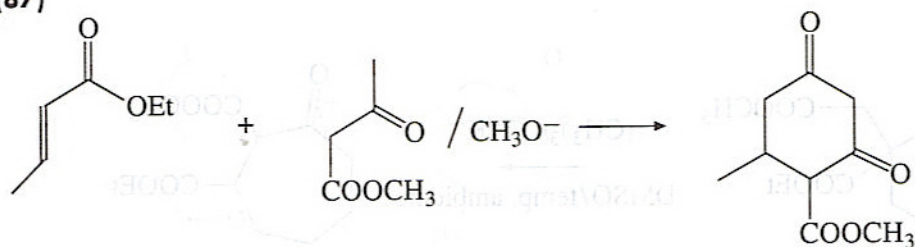
(85)



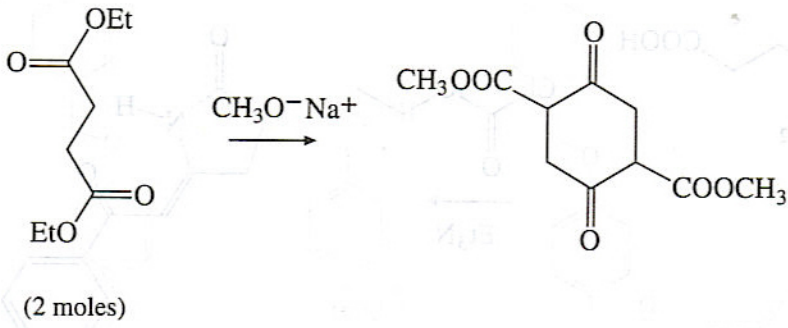
(86)



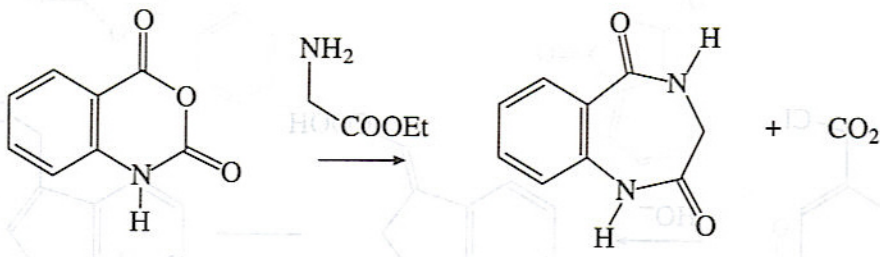
(87)



(88)

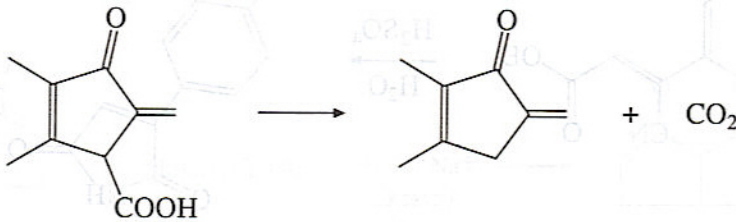


(89)

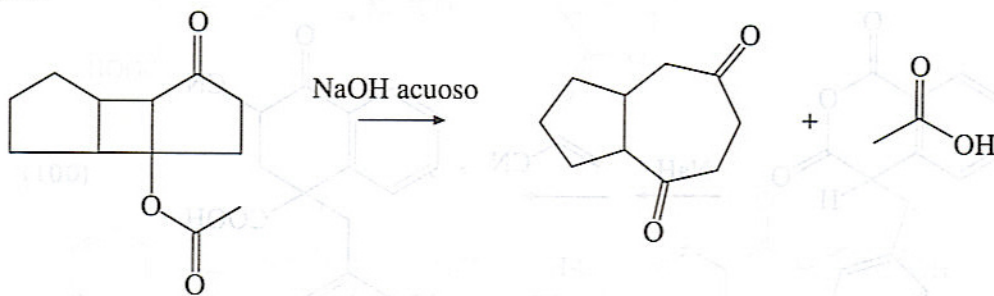


(90)

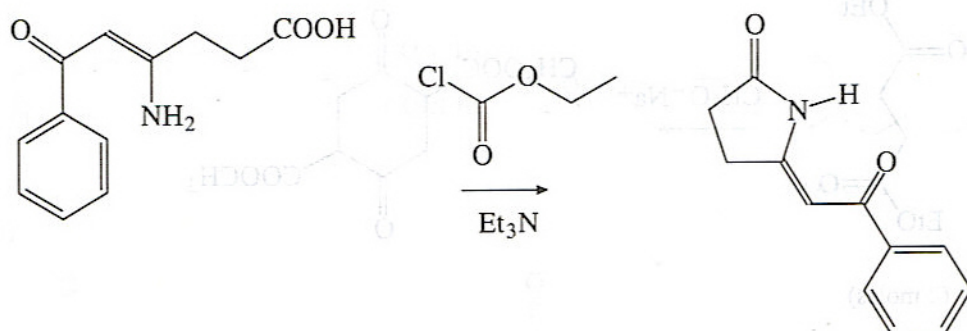
La siguiente descarboxilación ocurre espontáneamente. Explique esta reacción.



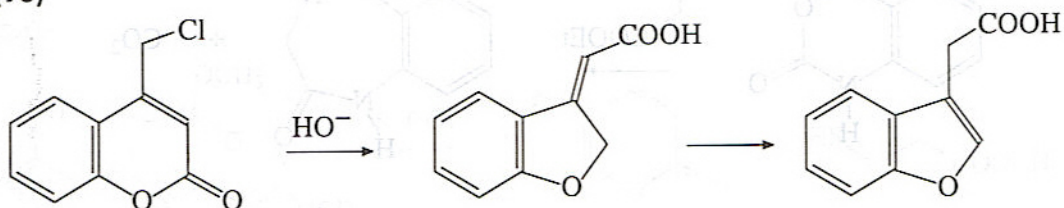
(91)



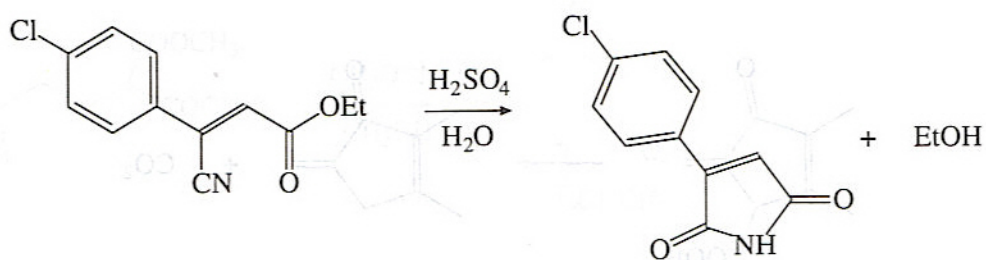
(92)



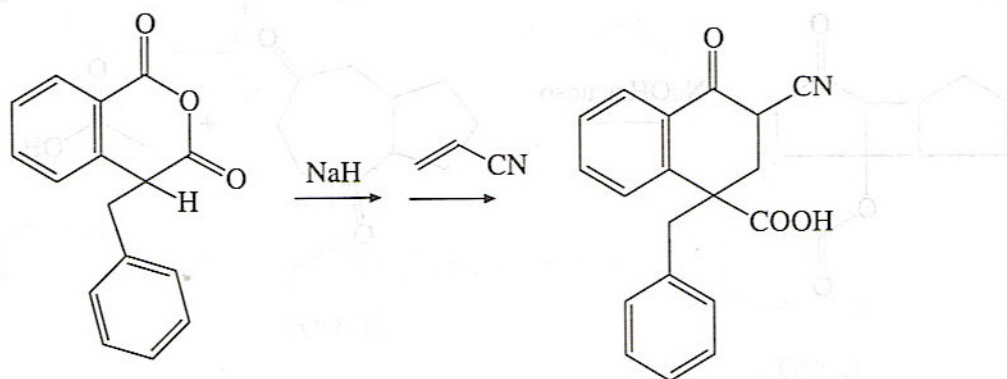
(93)

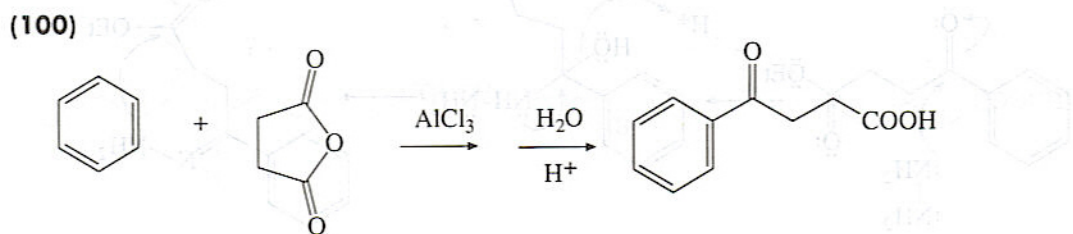
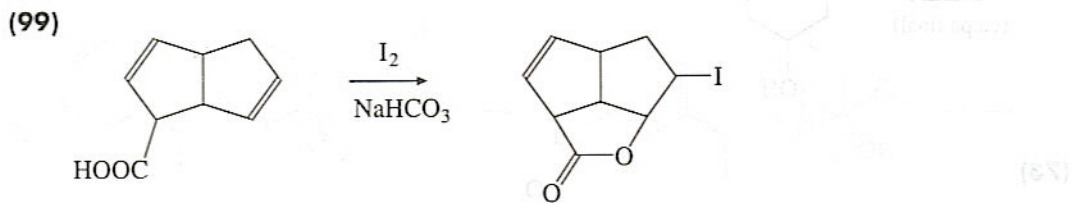
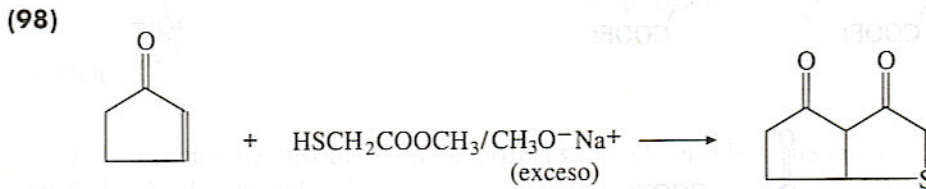
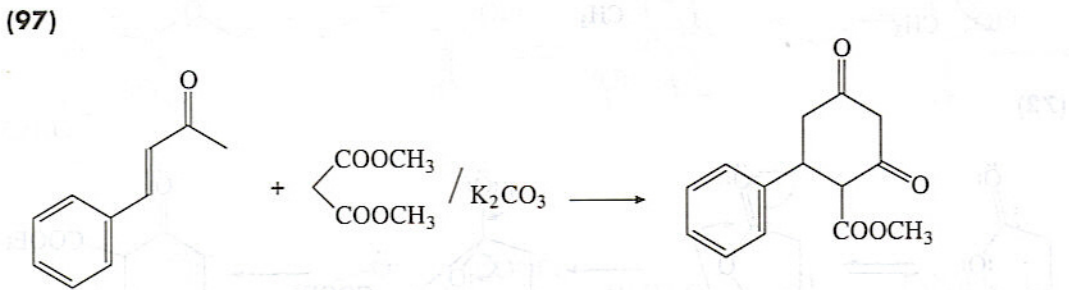
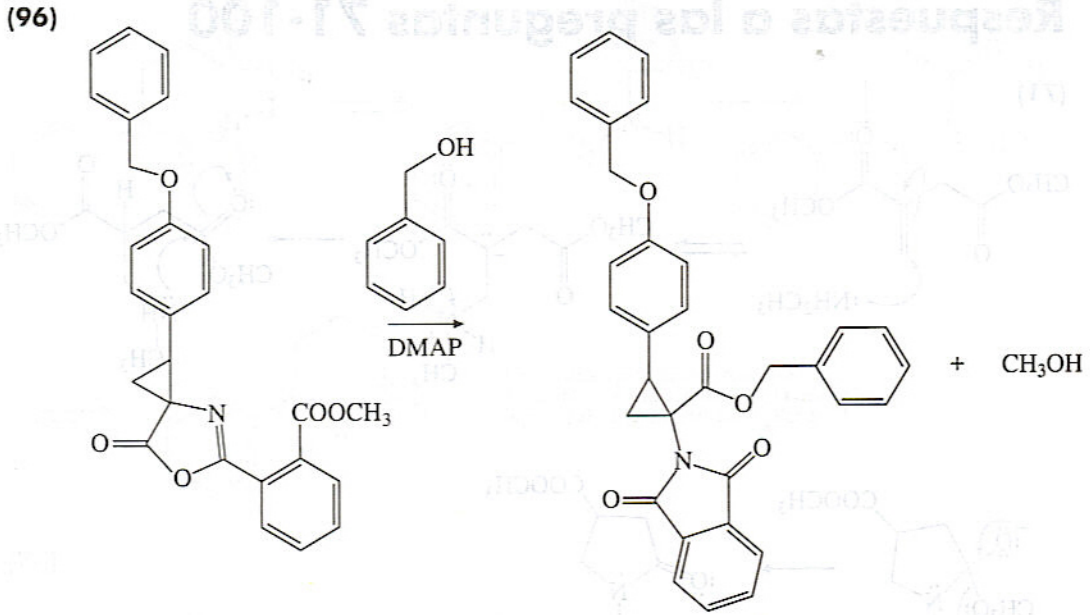


(94)



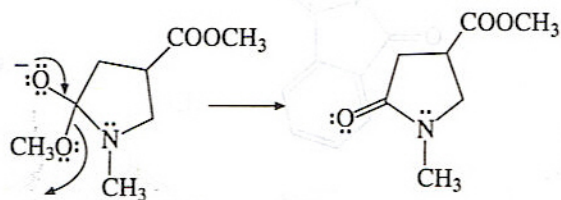
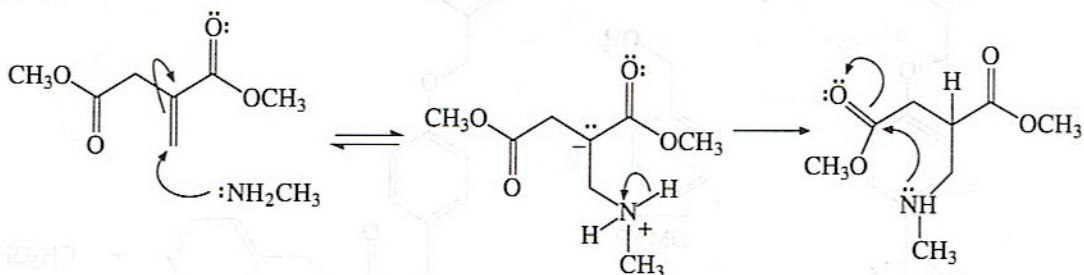
(95)



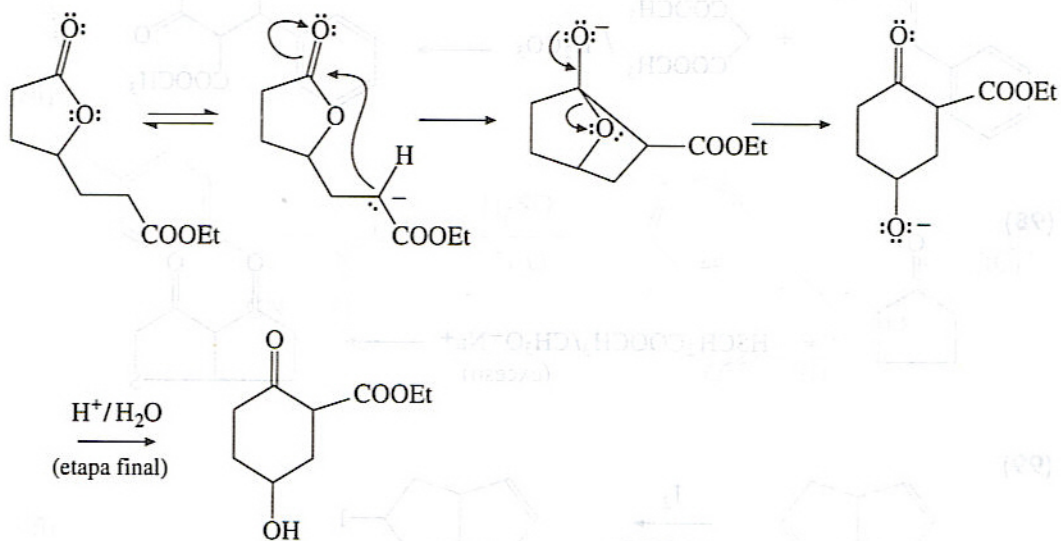


Respuestas a las preguntas 71-100

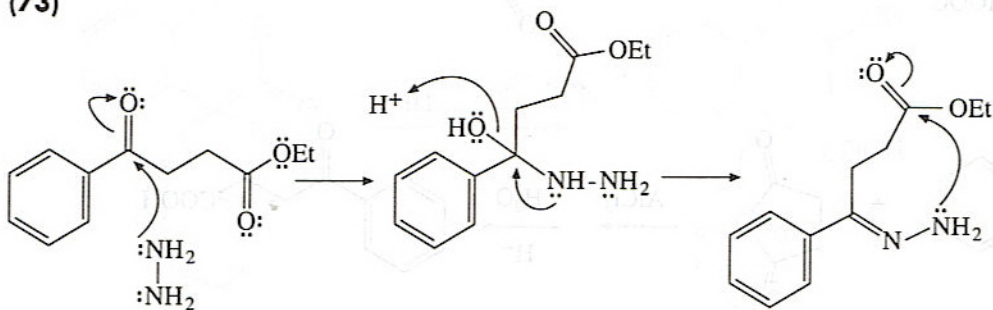
(71)

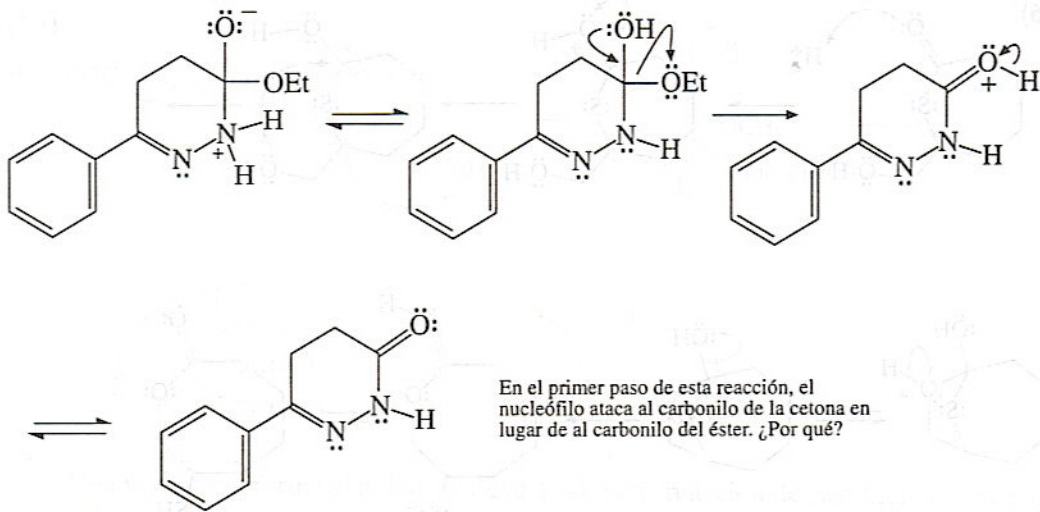


(72)

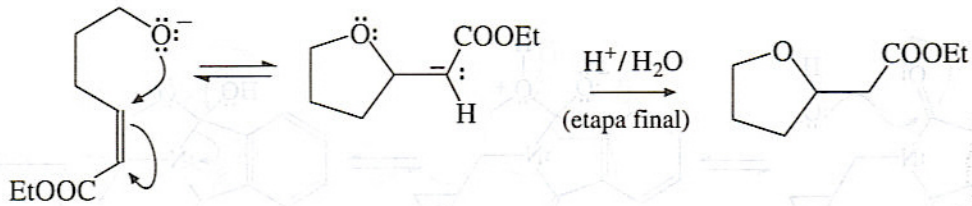
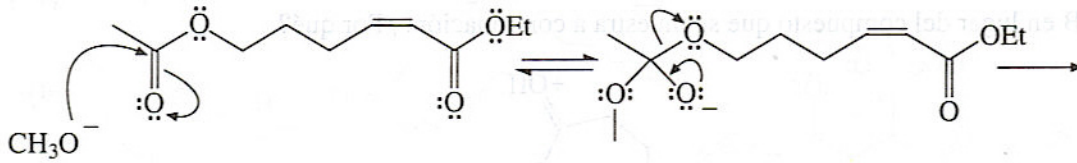


(73)



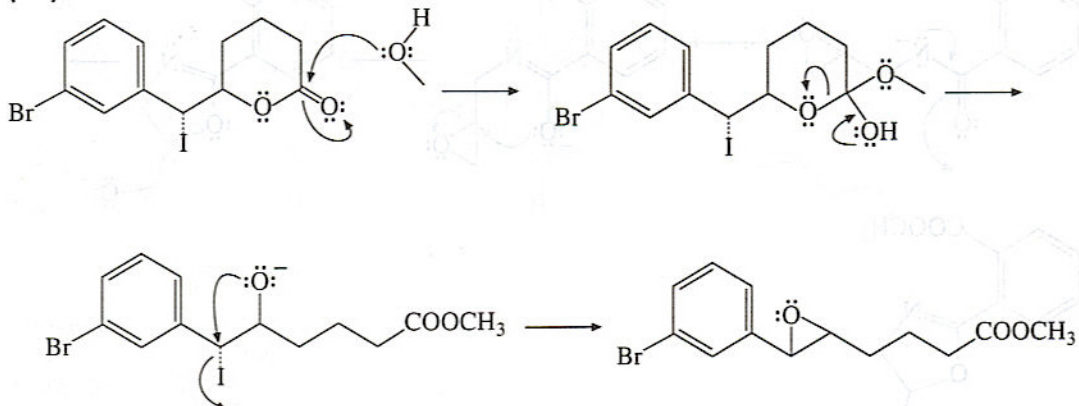


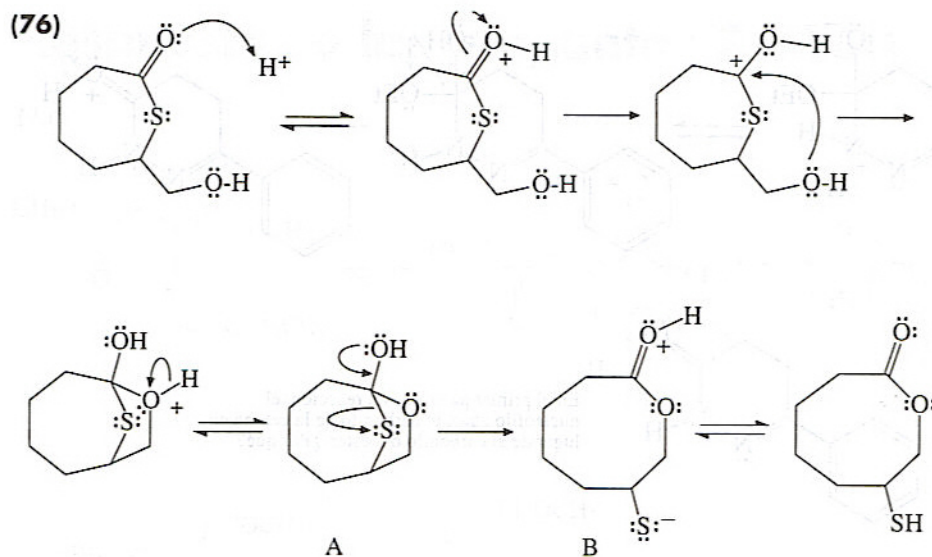
(74)



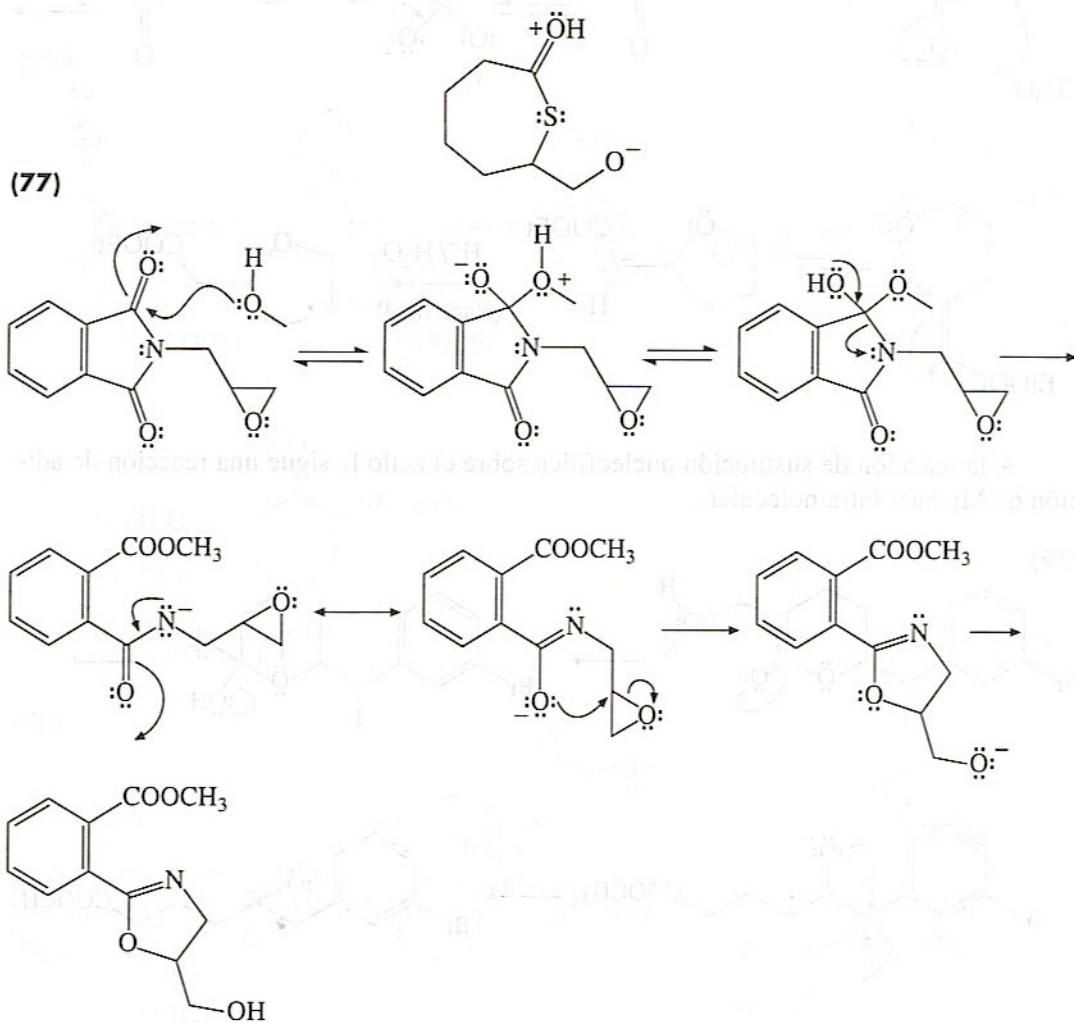
A la reacción de sustitución nucleofílica sobre el acilo le sigue una reacción de adición de Michael intramolecular.

(75)

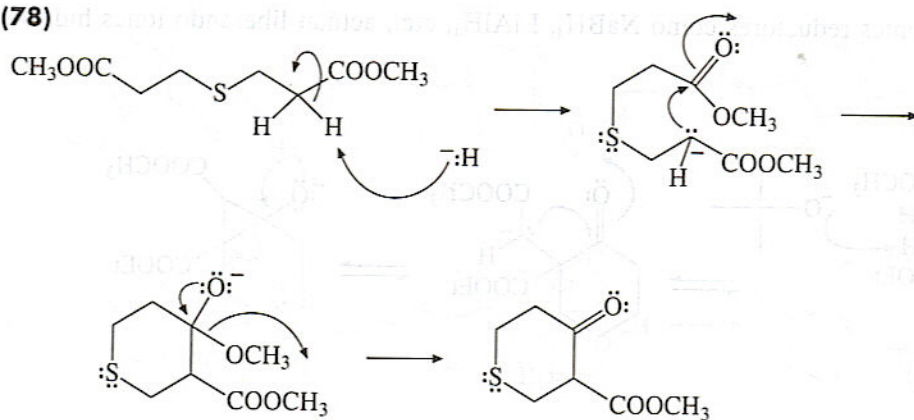




Cuando en el intermediario tetraédrico A se regenera el enlace fuerte C=O, se obtiene B en lugar del compuesto que se muestra a continuación. ¿Por qué?

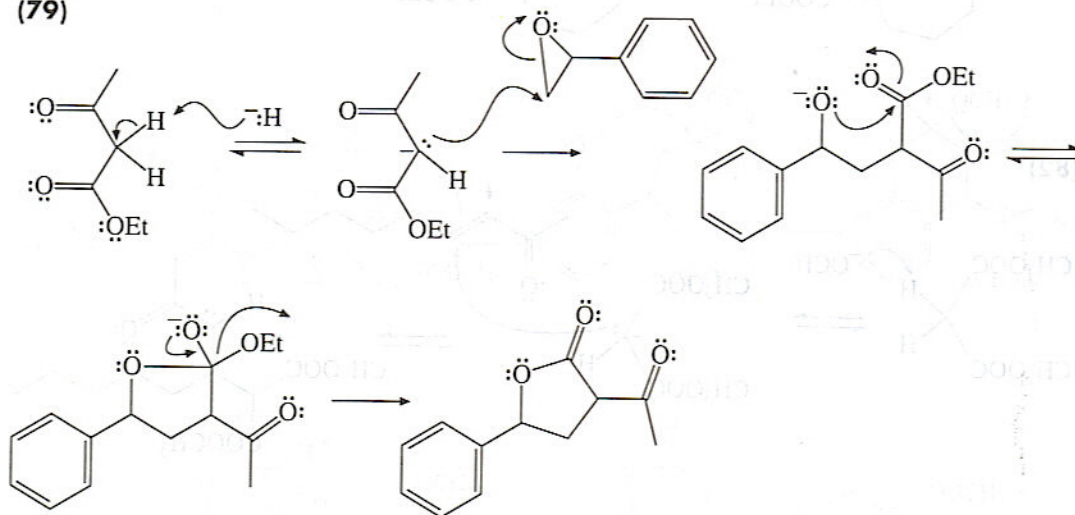


(78)

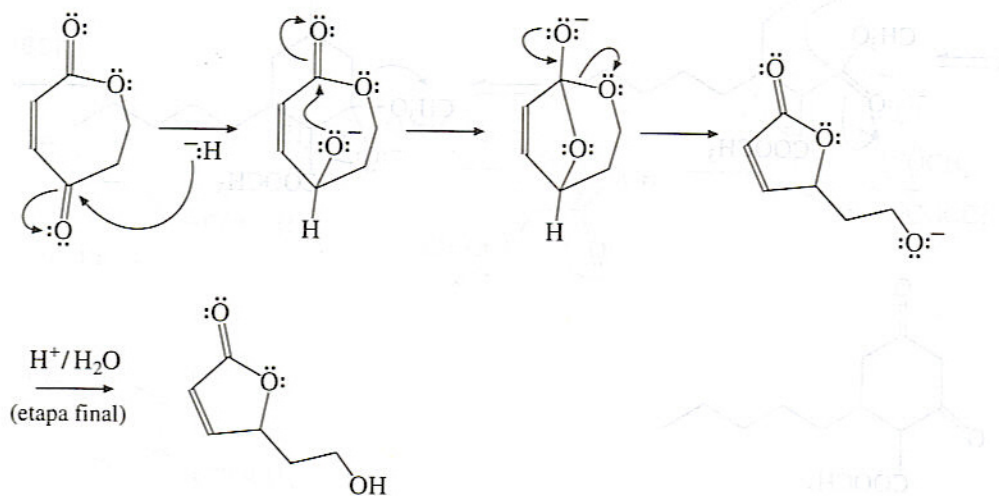


Una vez que se forma el anión, se lleva a cabo una reacción de sustitución intramolecular sobre el acilo.

(79)

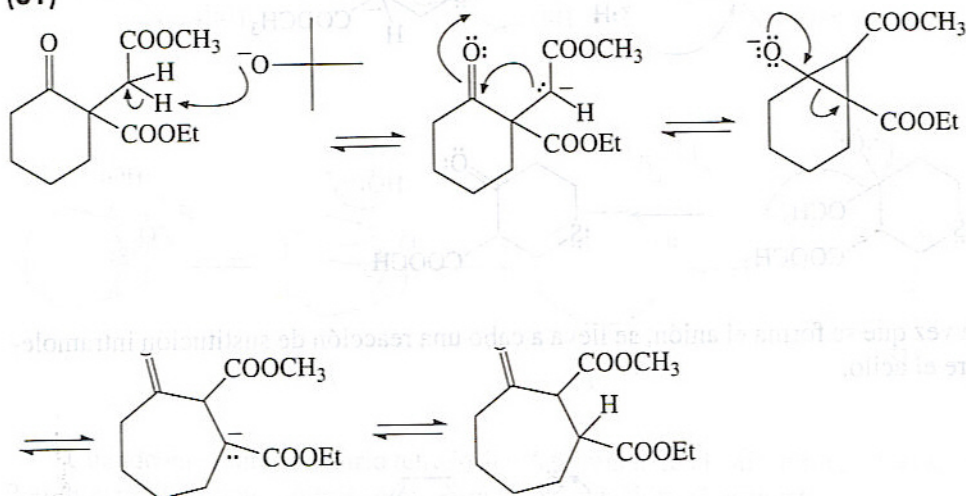


(80)

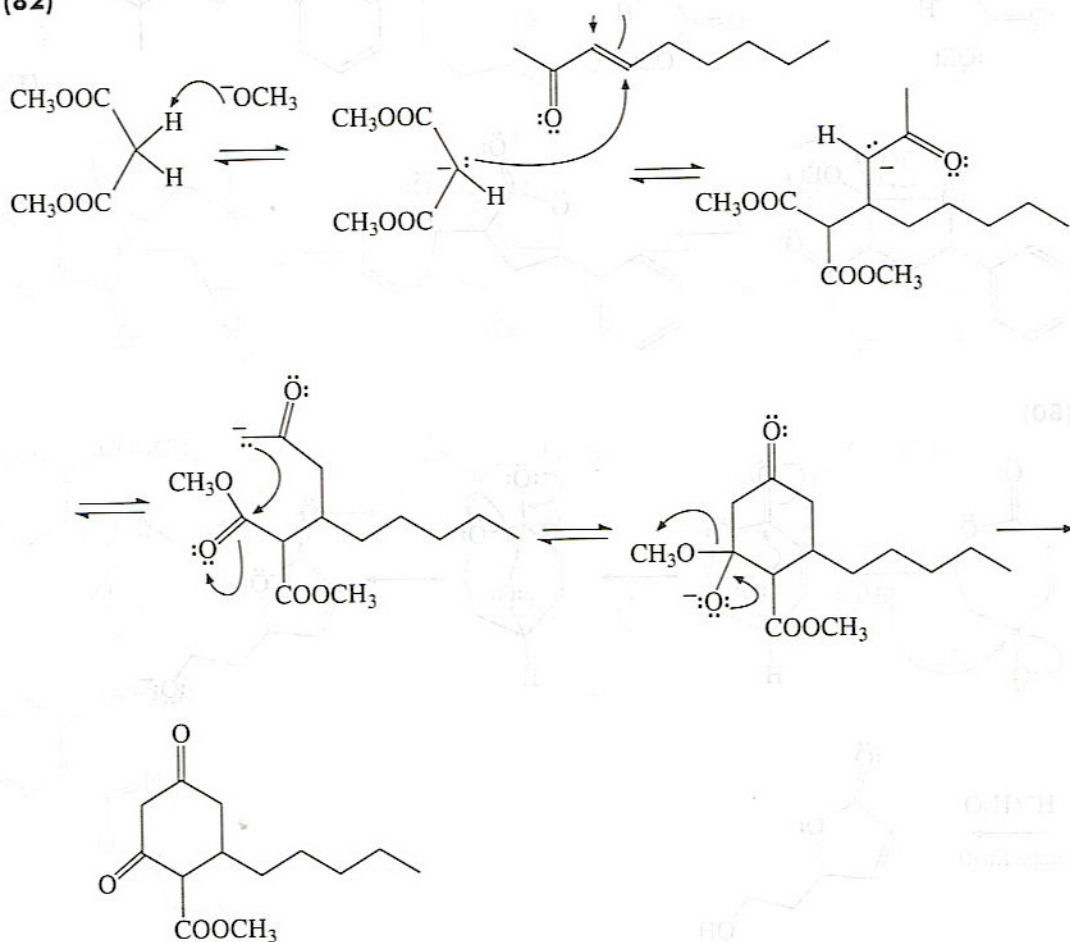


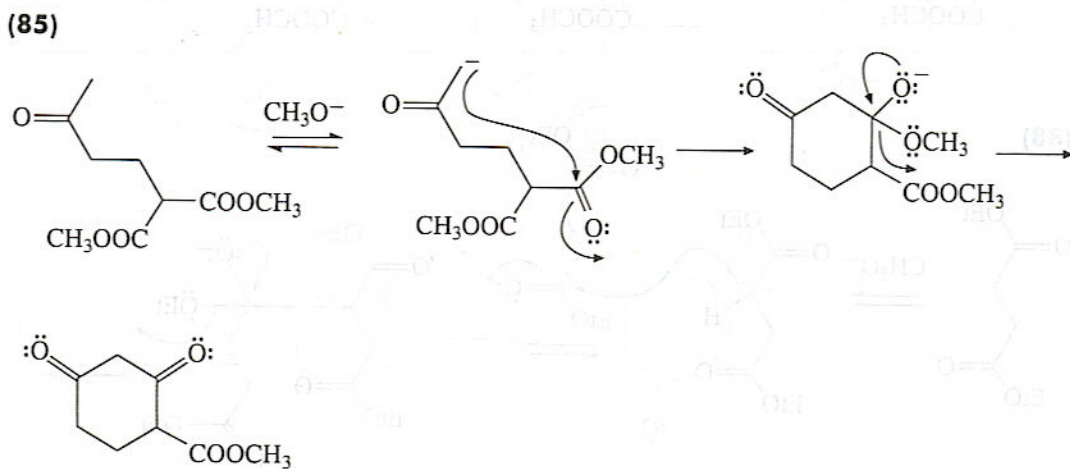
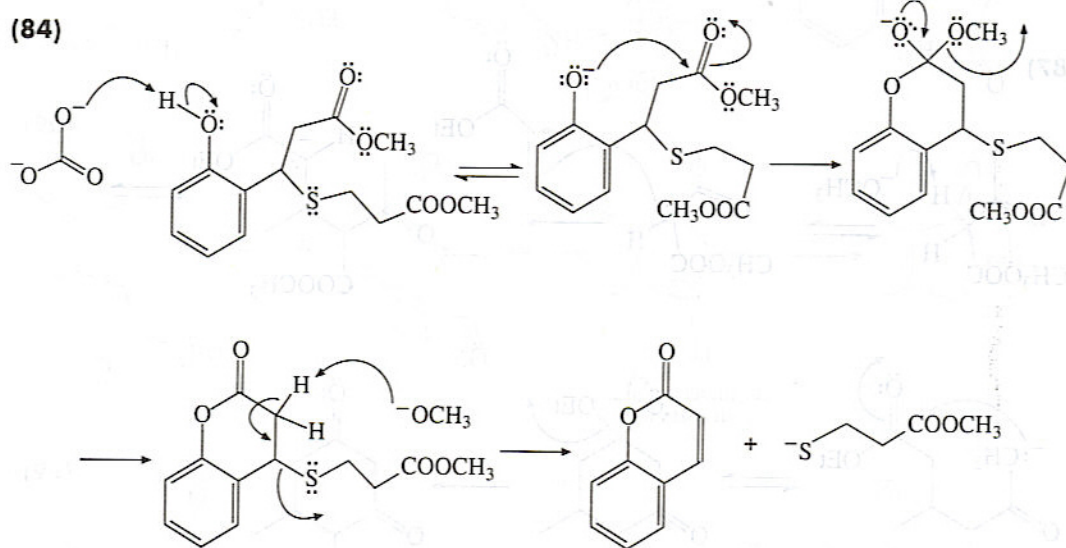
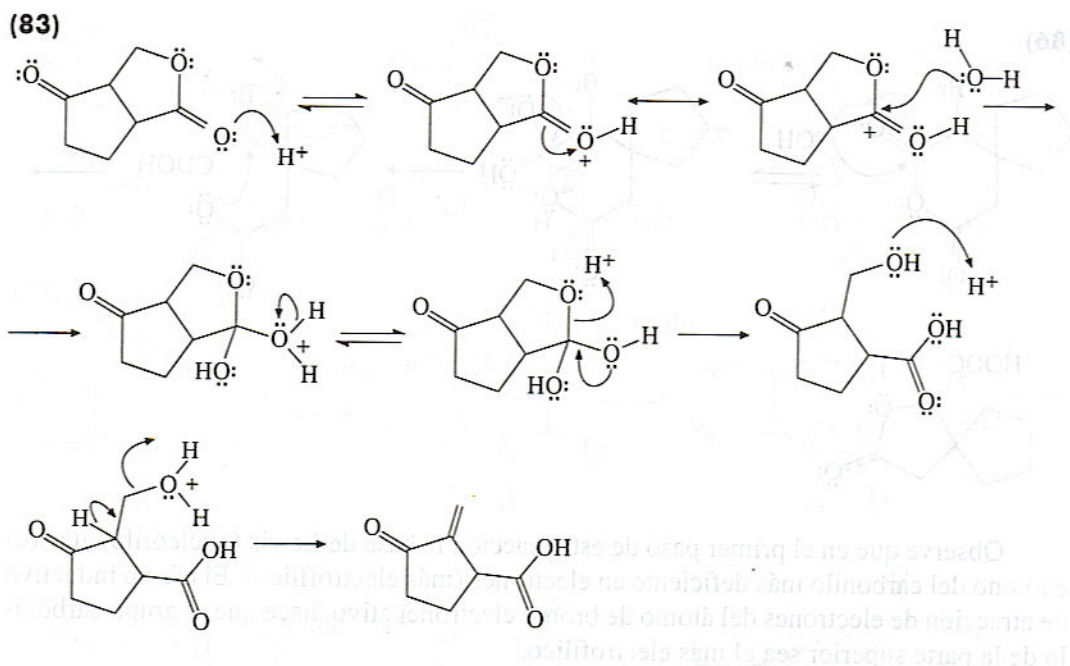
Los agentes reductores como NaBH_4 , LiAlH_4 , etc., actúan liberando iones hidruro (:H^-).

(81)

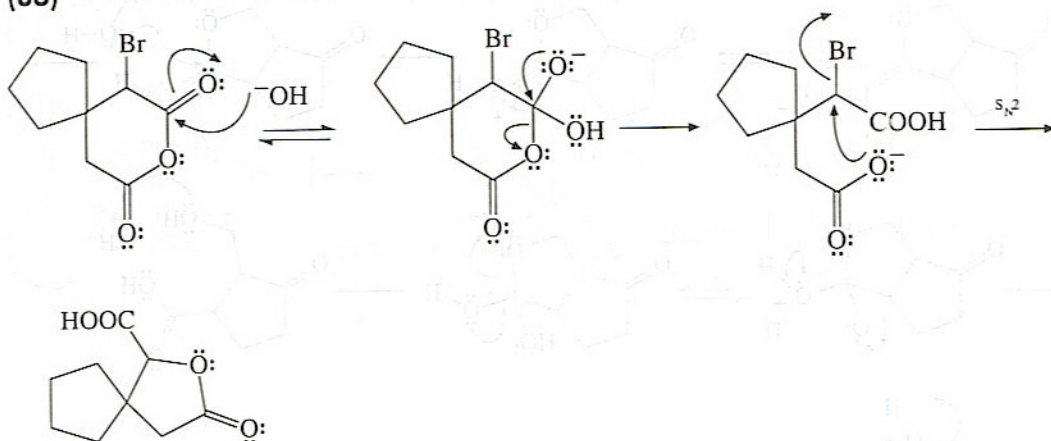


(82)



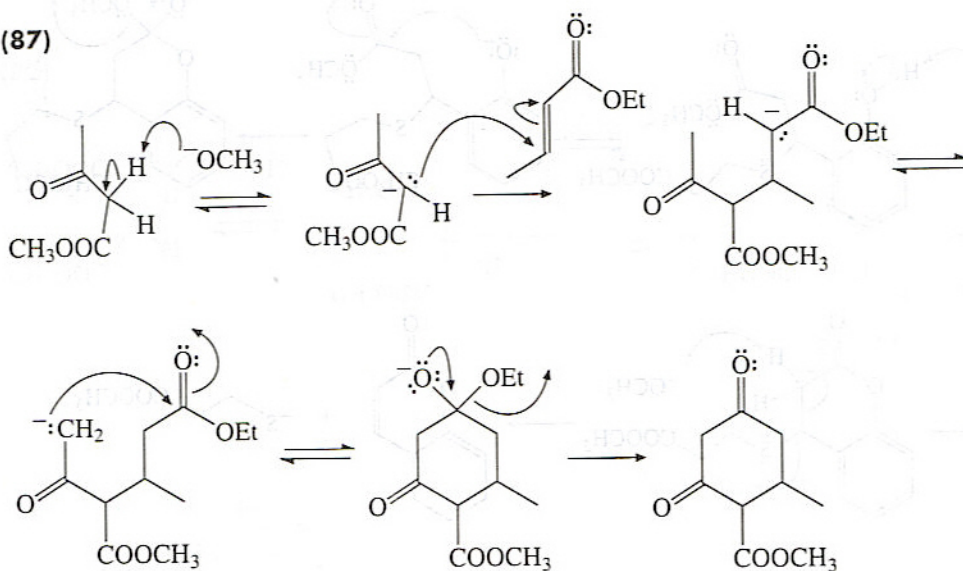


(86)

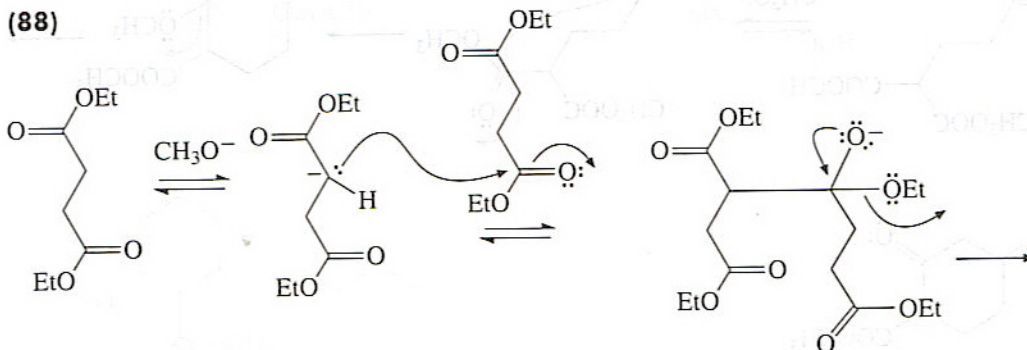


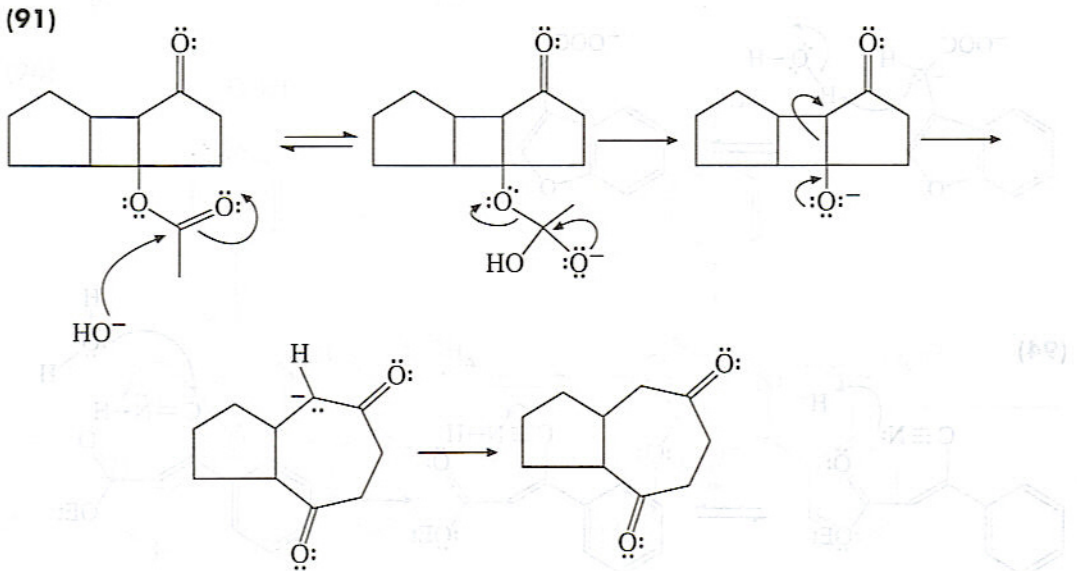
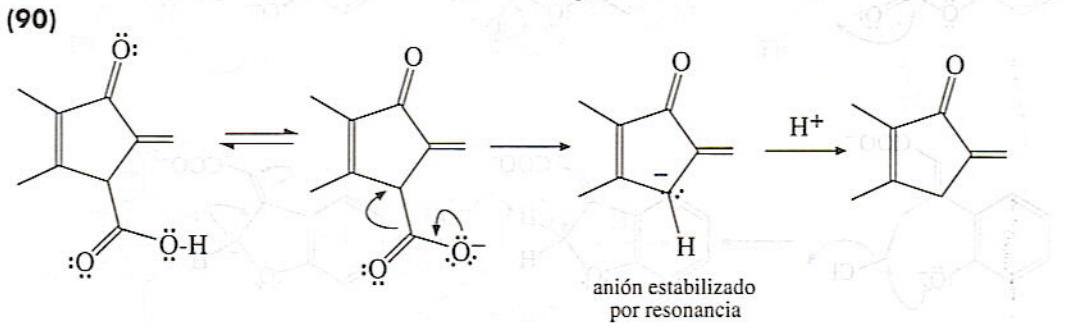
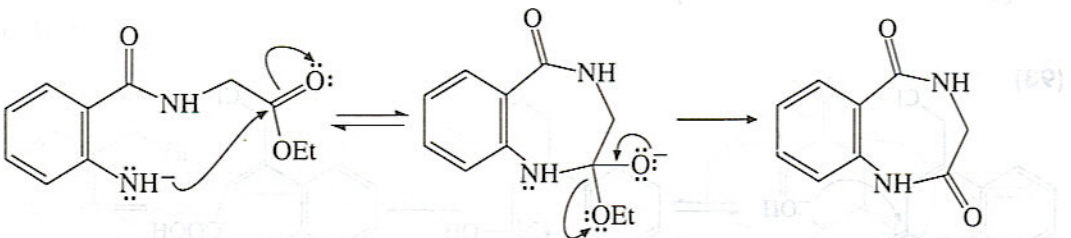
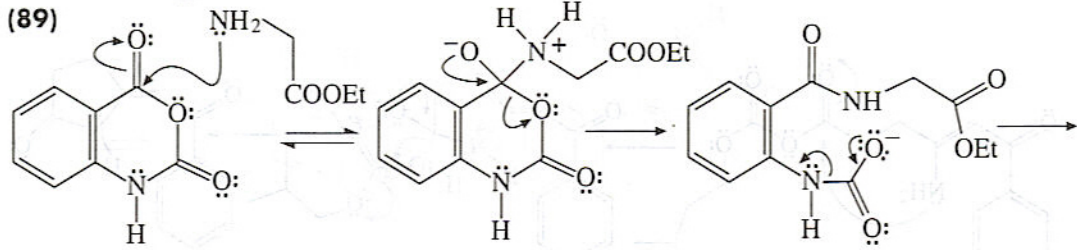
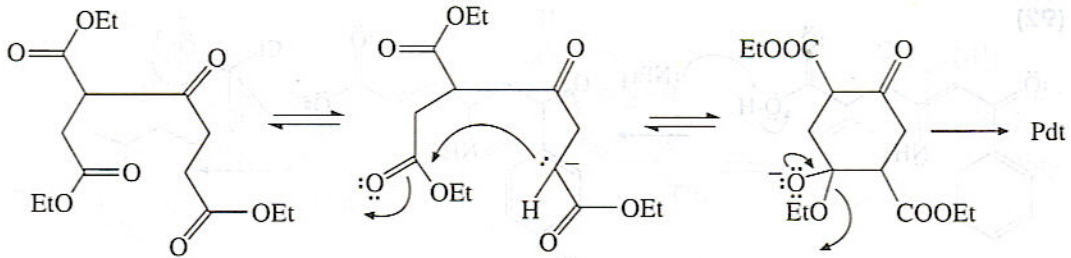
Observe que en el primer paso de esta reacción la base de Lewis (nucleófilo) ataca al carbono del carbonilo más deficiente en electrones (más electrofílico). El efecto inductivo de atracción de electrones del átomo de bromo electronegativo, hace que el grupo carbonilo de la parte superior sea el más electrofílico.

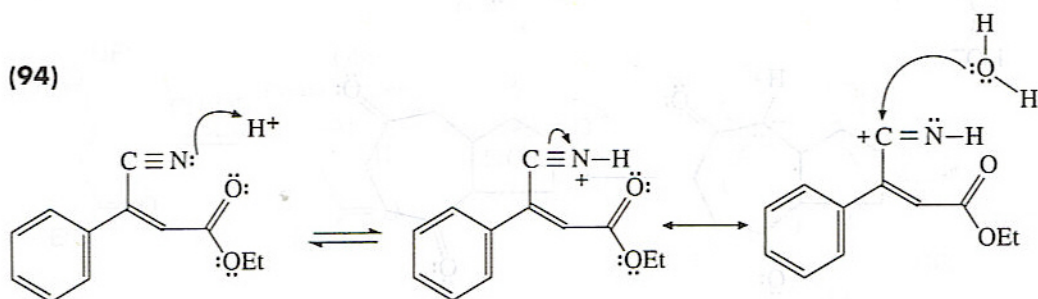
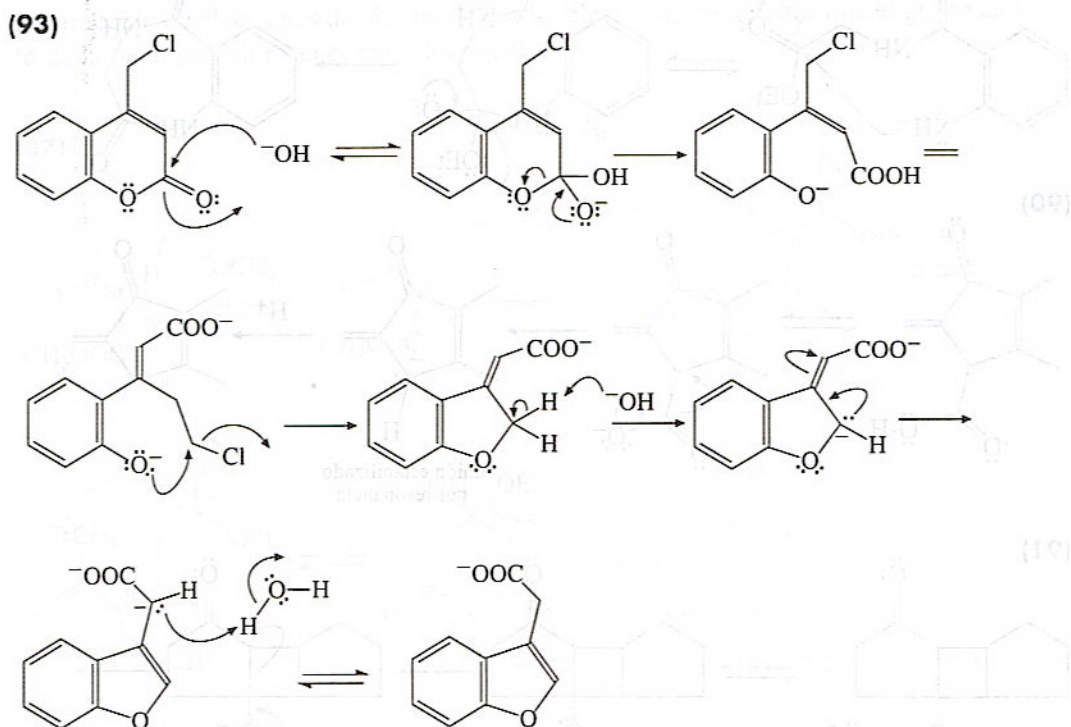
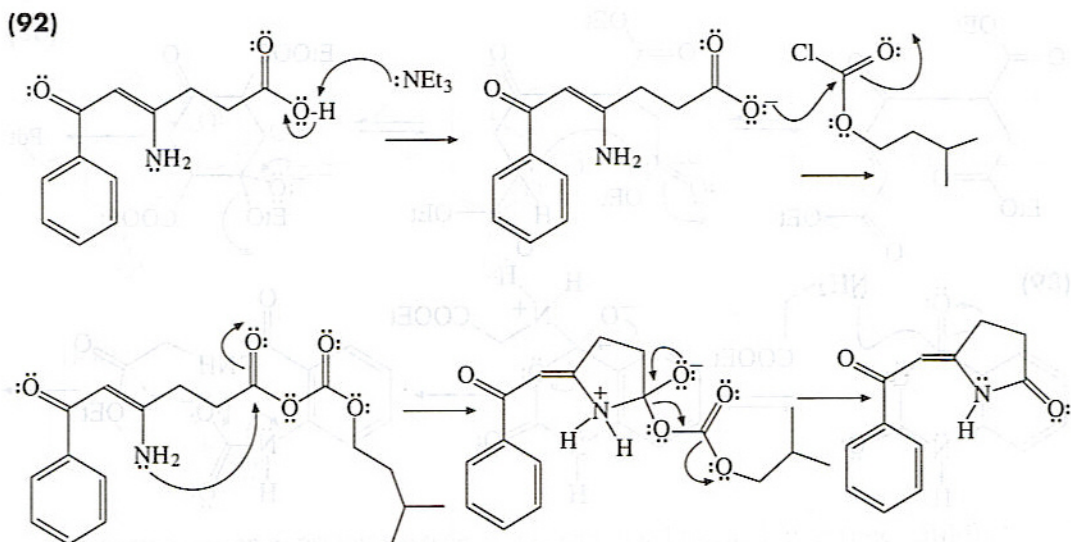
(87)

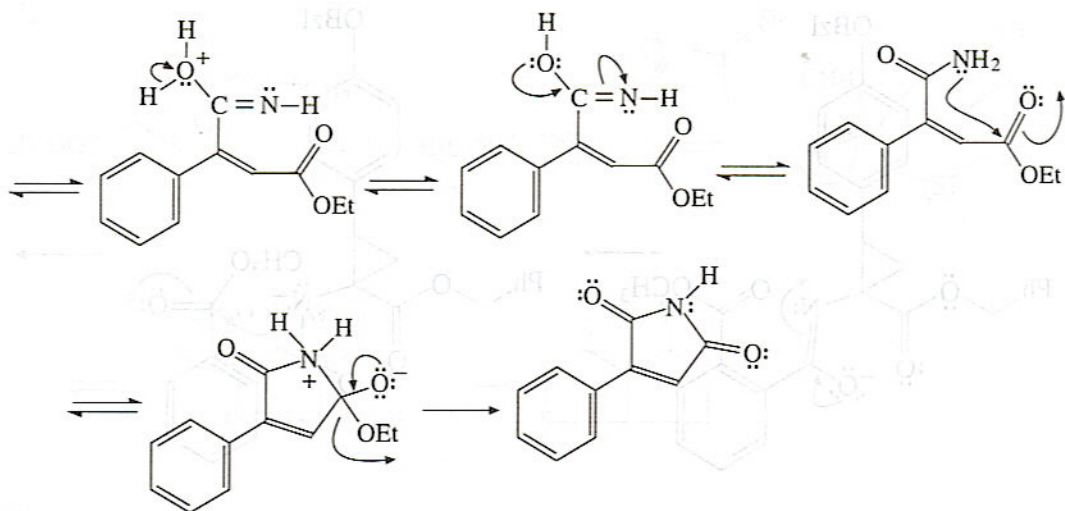


(88)

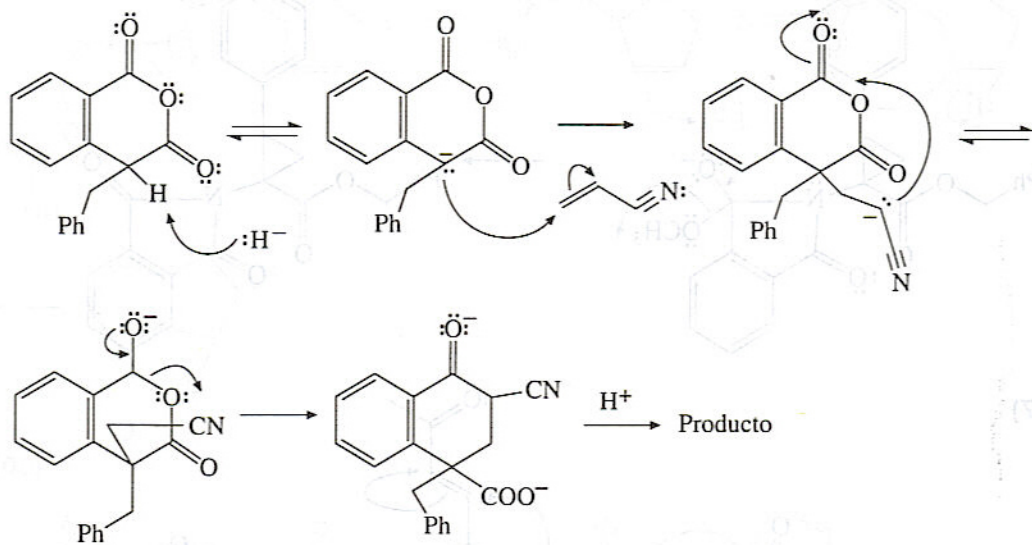




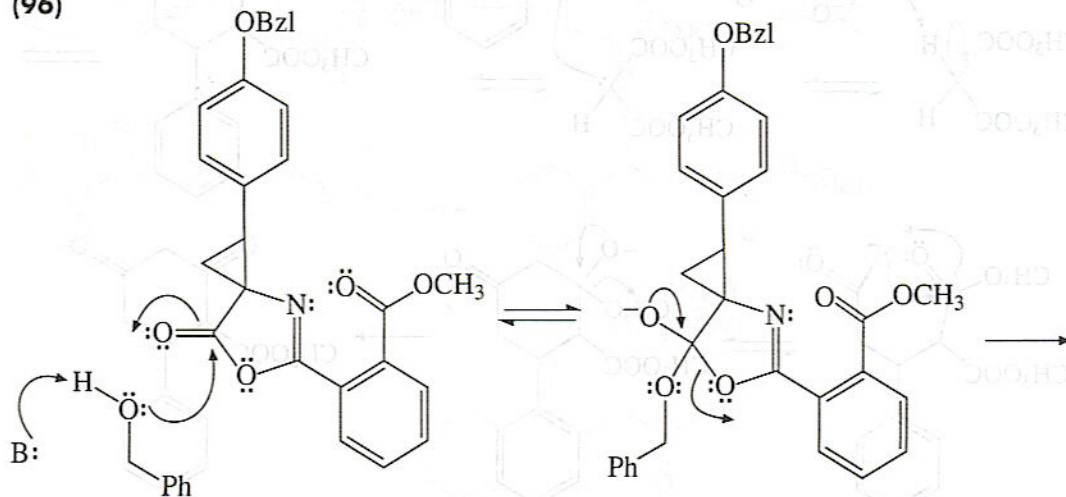


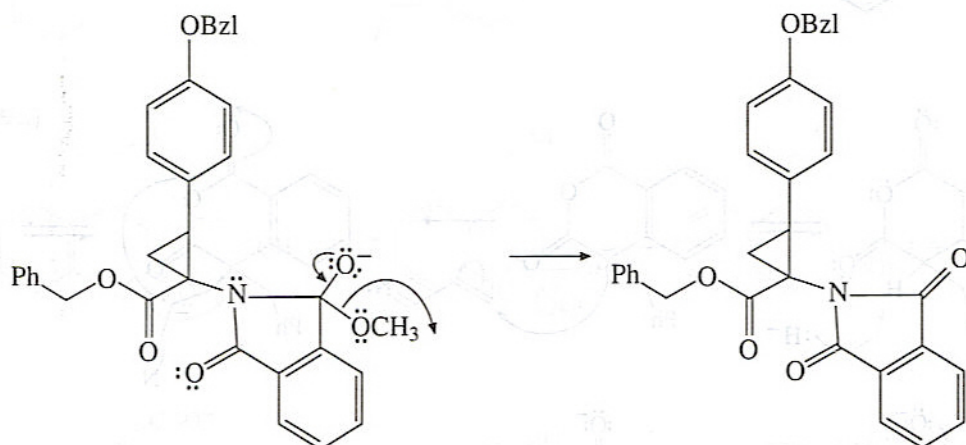
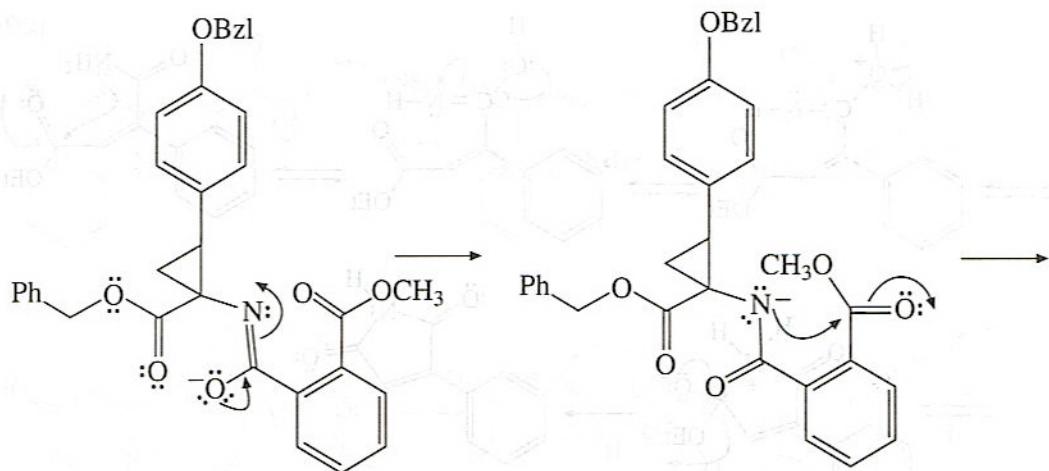


(95)

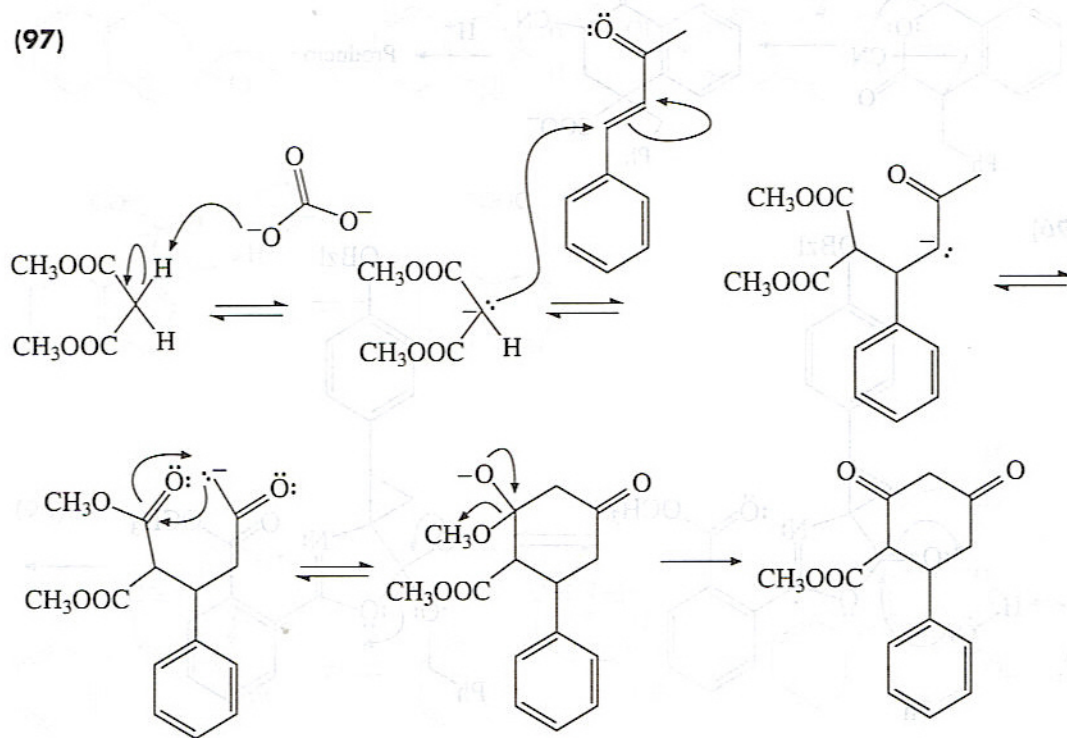


(96)

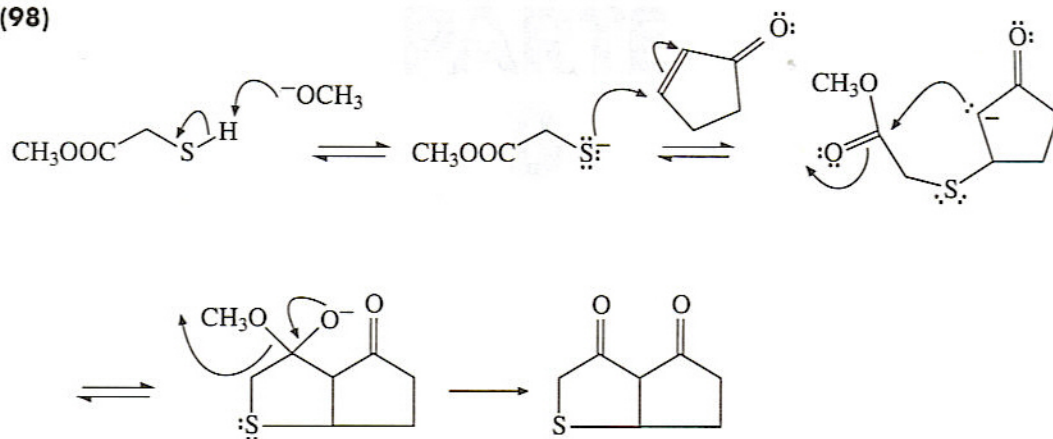




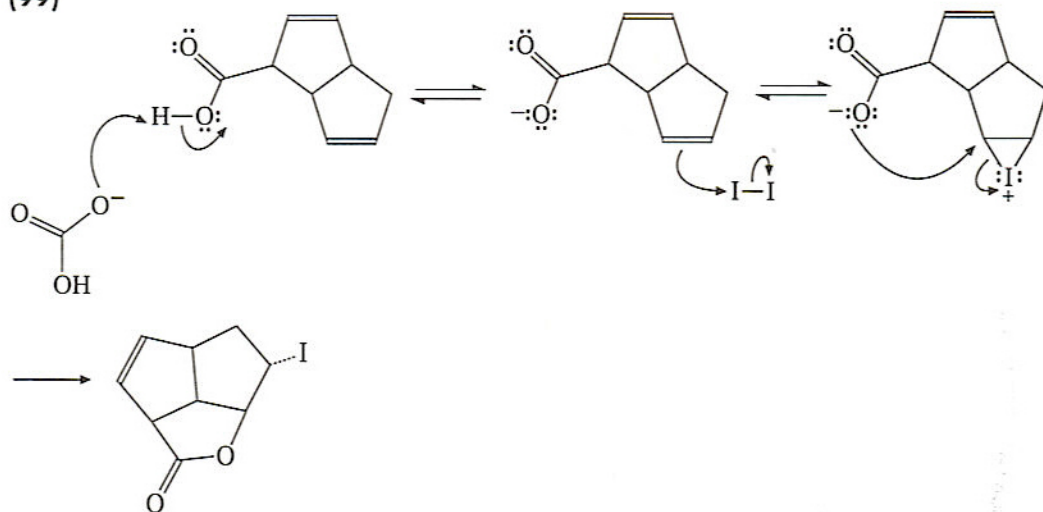
(97)



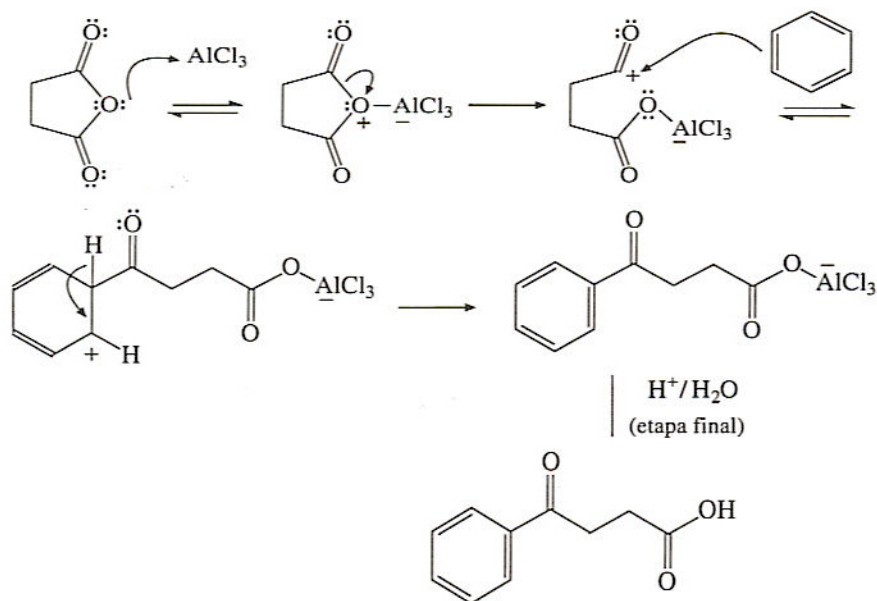
(98)



(99)



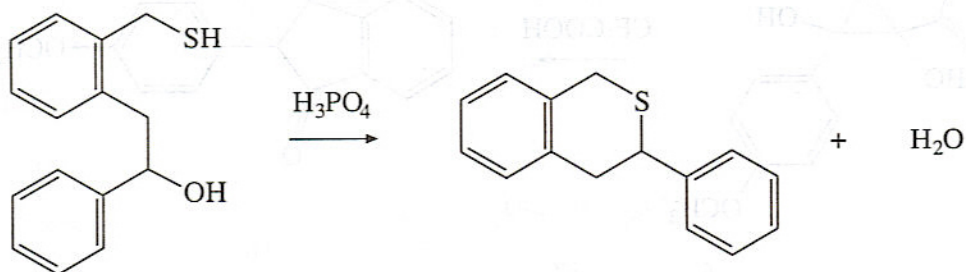
(100)



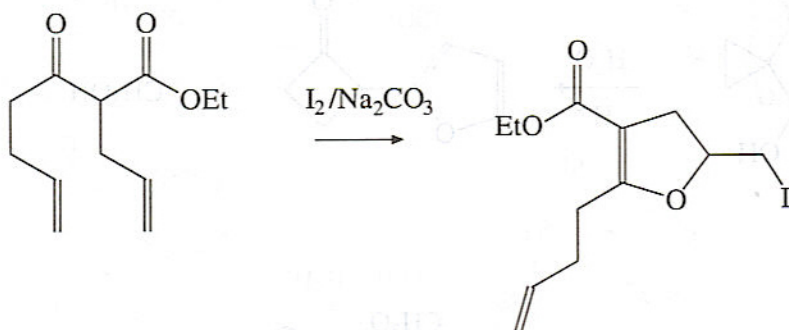
PARTE B

Preguntas 101-200

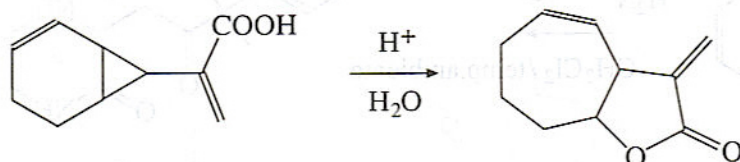
(101)



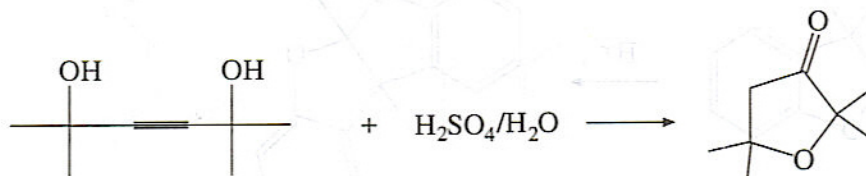
(102)



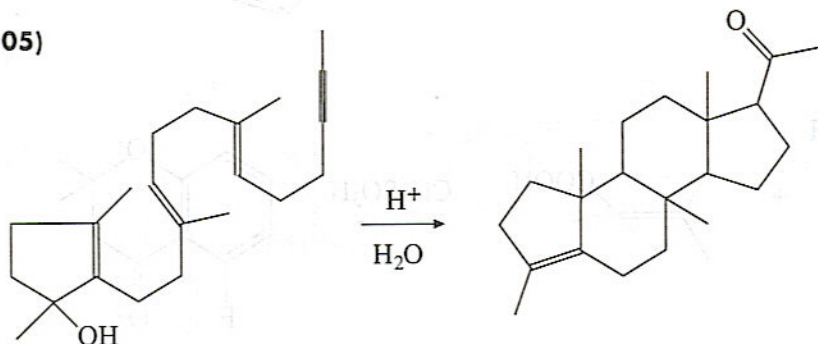
(103)



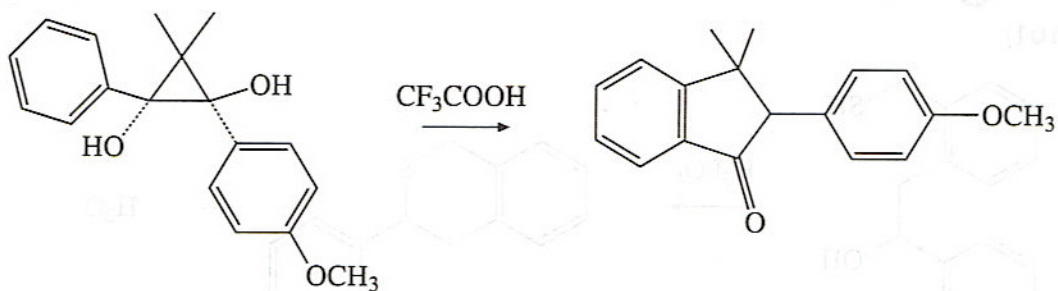
(104)



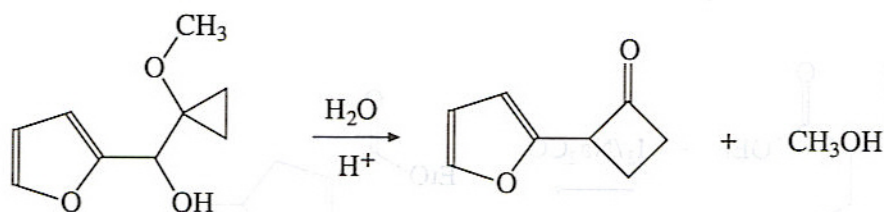
(105)



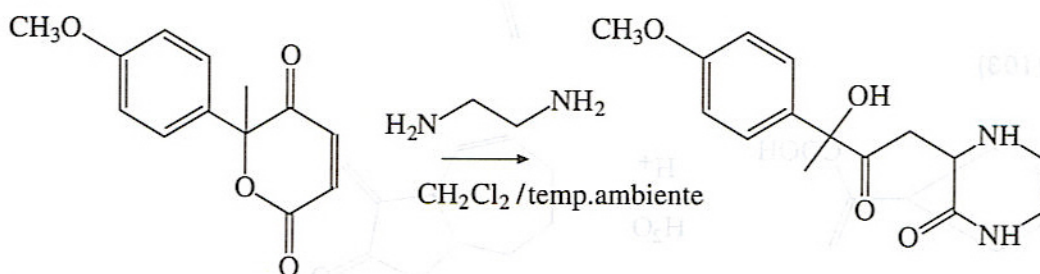
(106)



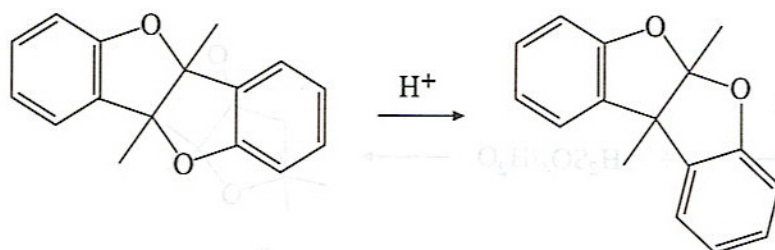
(107)



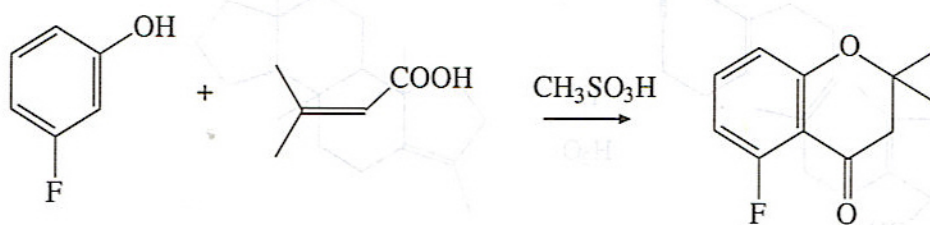
(108)



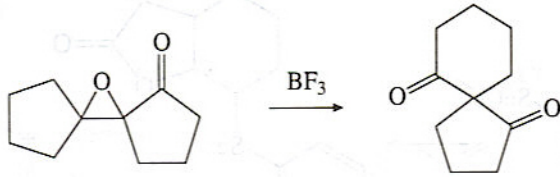
(109)



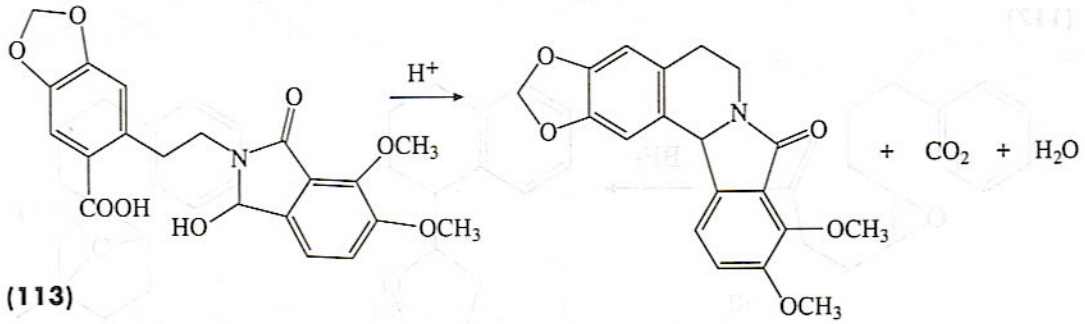
(110)



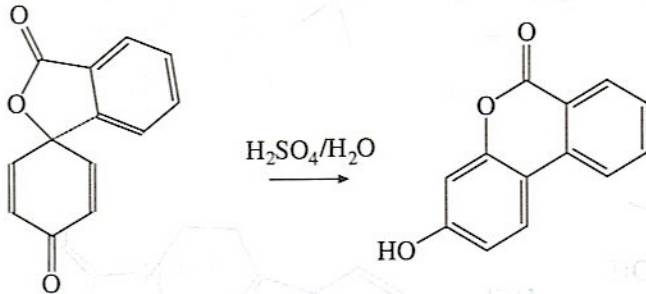
(111)



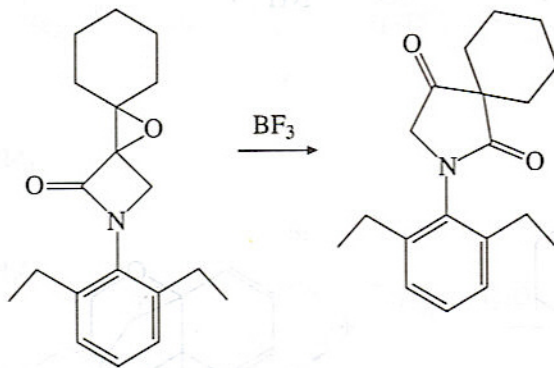
(112)



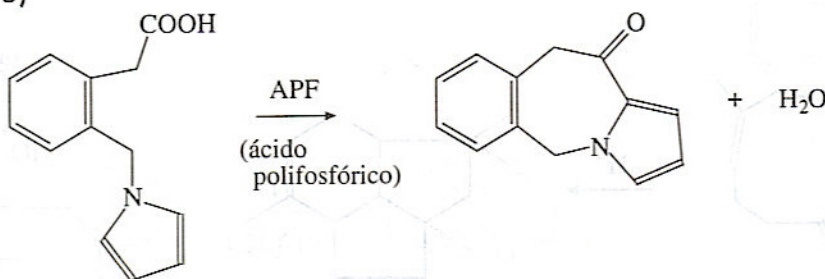
(113)



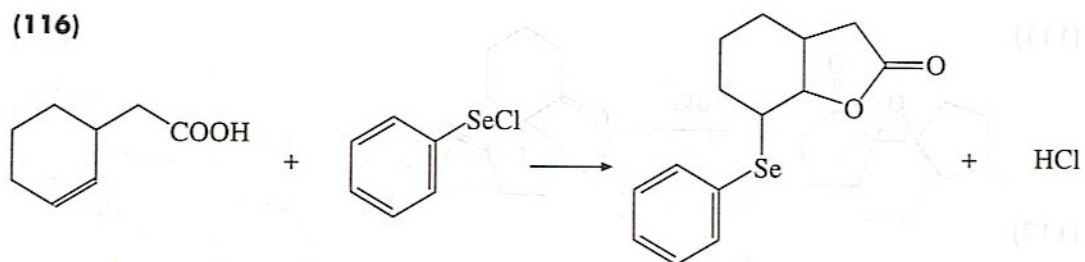
(114)



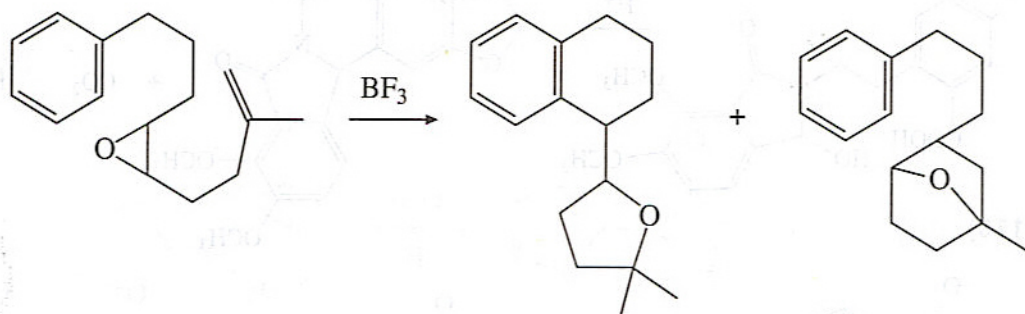
(115)



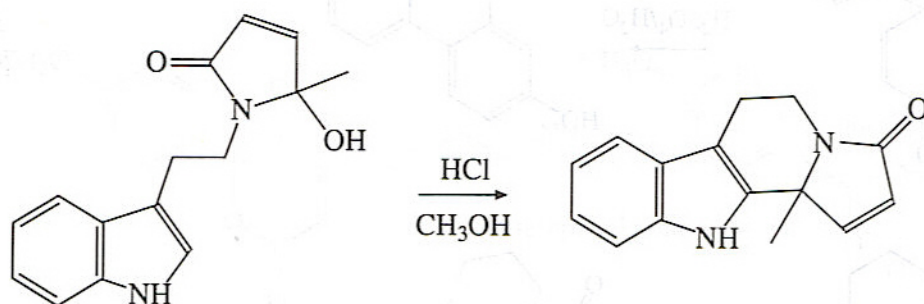
(116)



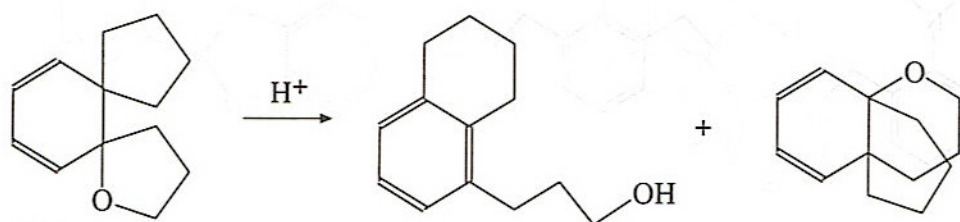
(117)



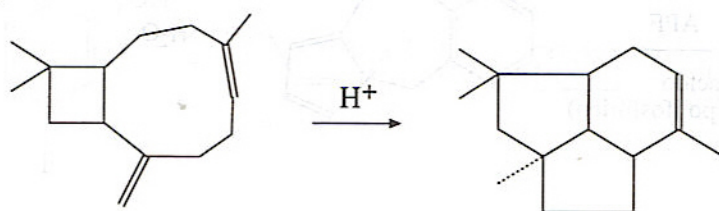
(118)



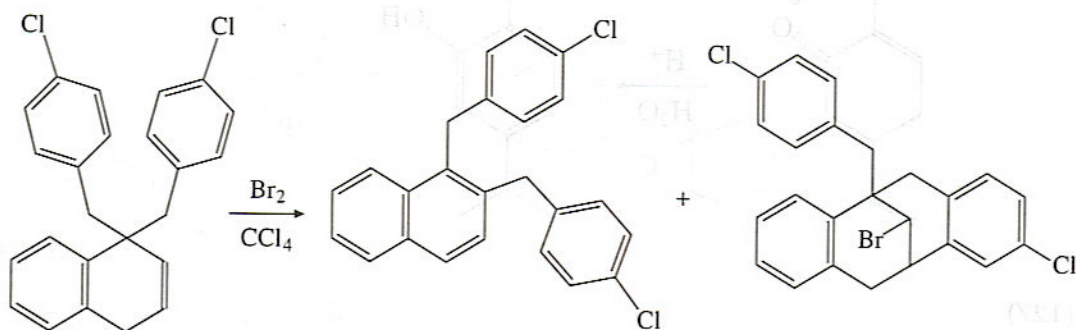
(119)



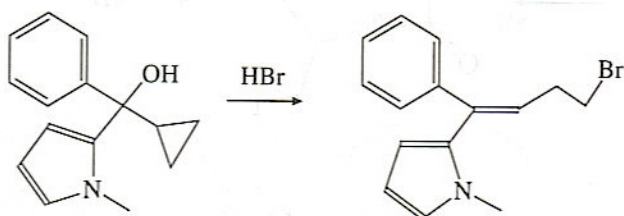
(120)



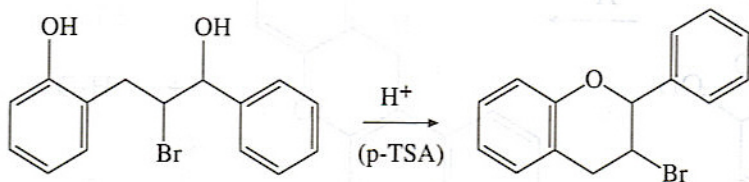
(121)



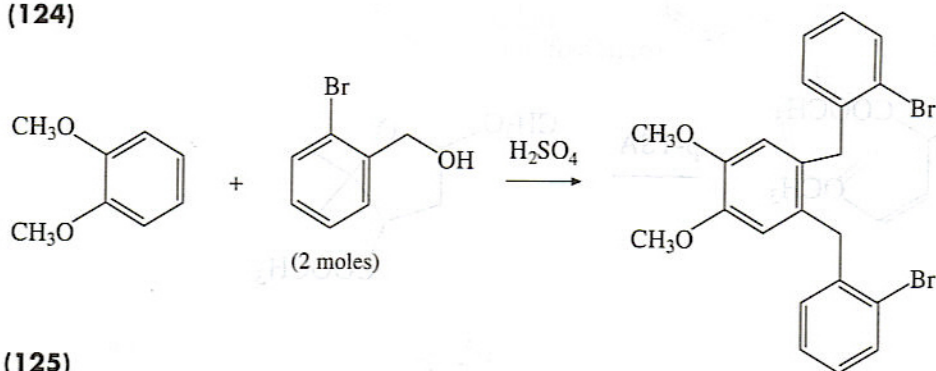
(122)



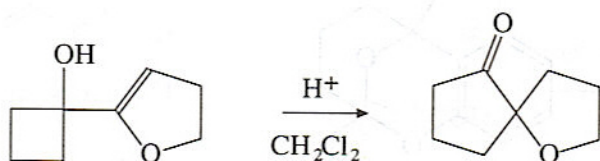
(123)



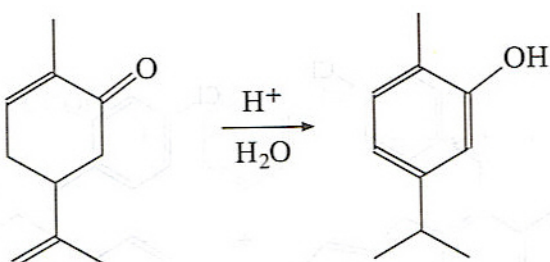
(124)



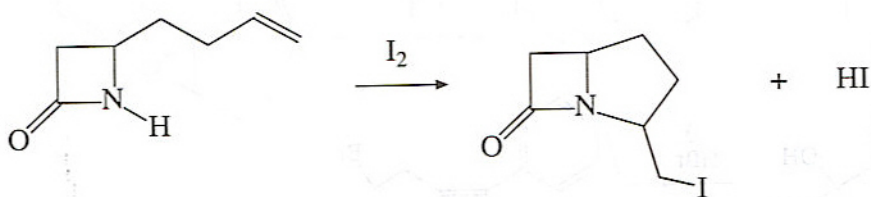
(125)



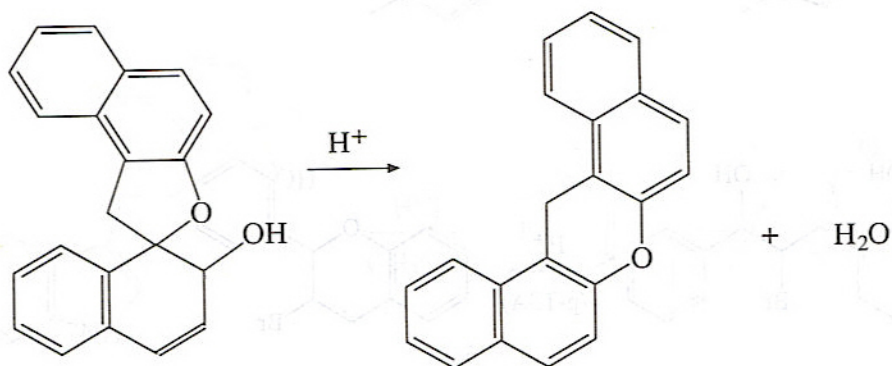
(126)



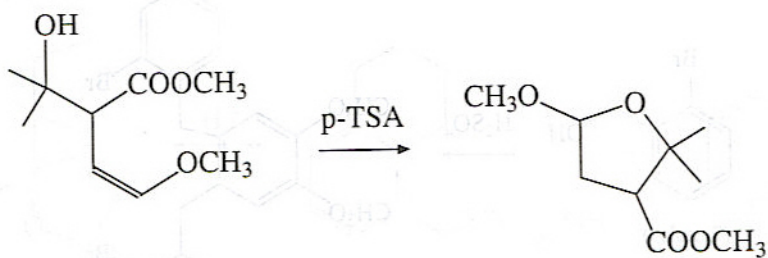
(127)



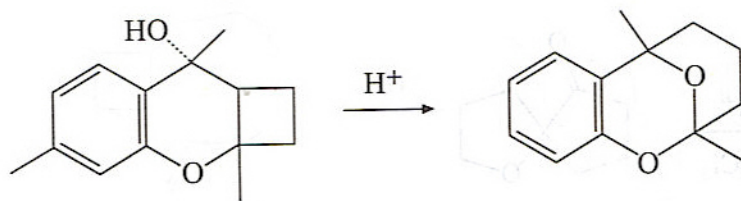
(128)



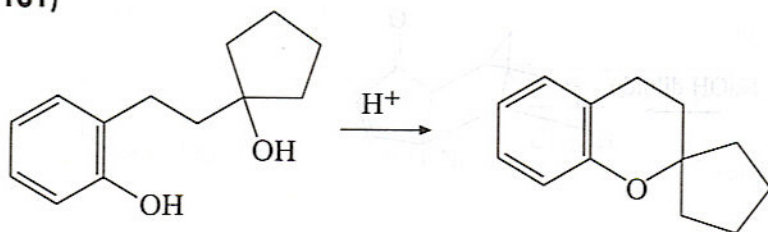
(129)



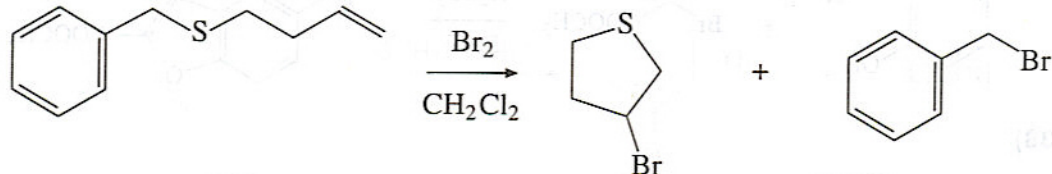
(130)



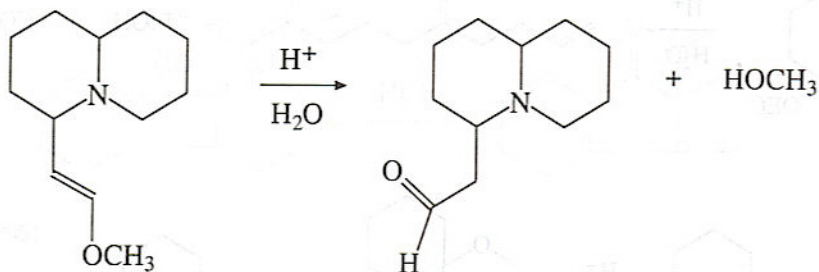
(131)



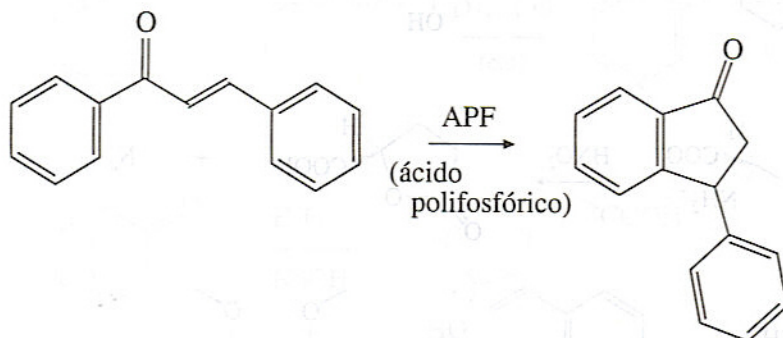
(132)



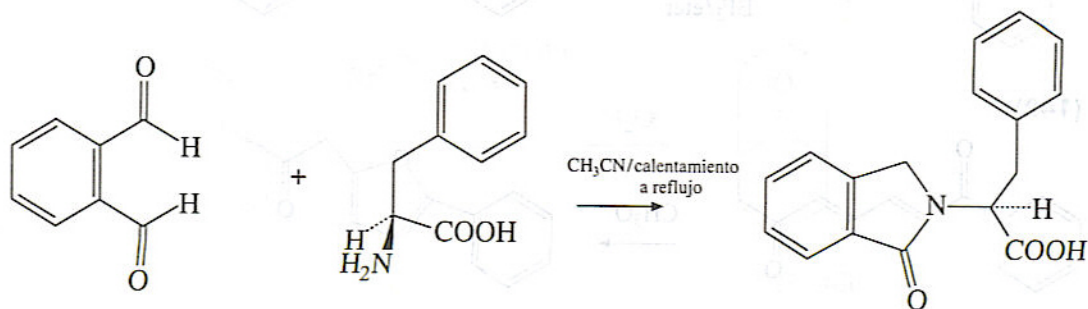
(133)



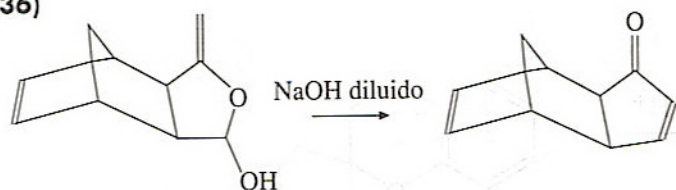
(134)



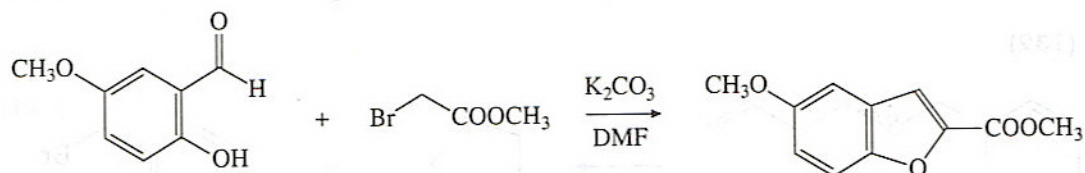
(135)



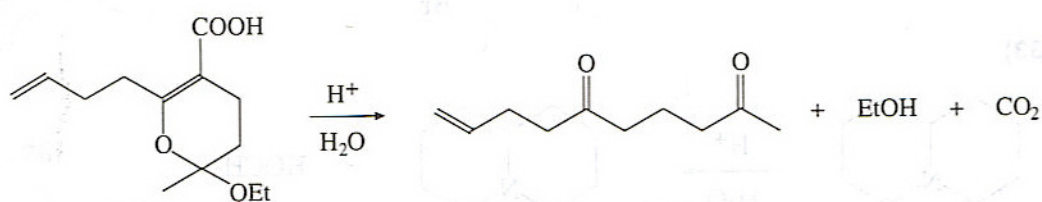
(136)



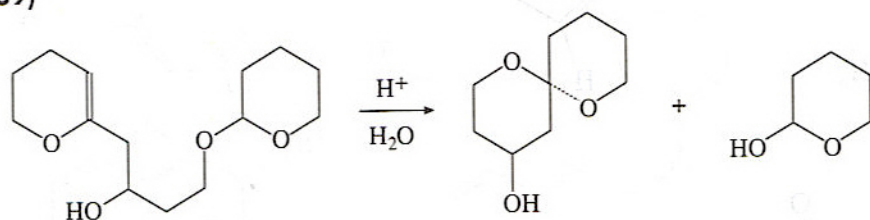
(137)



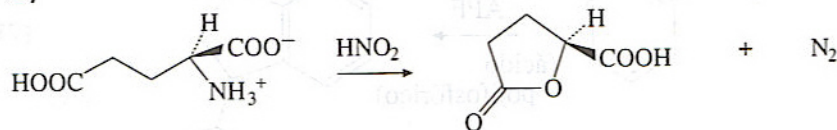
(138)



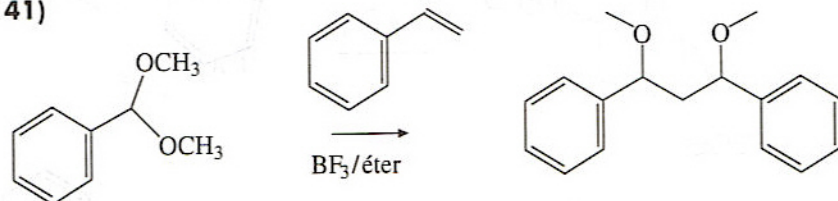
(139)



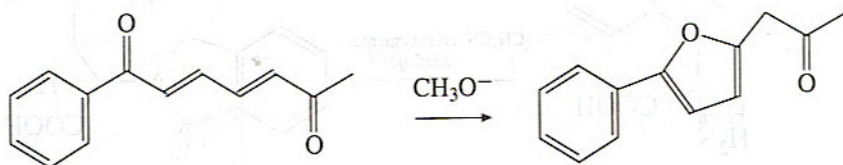
(140)



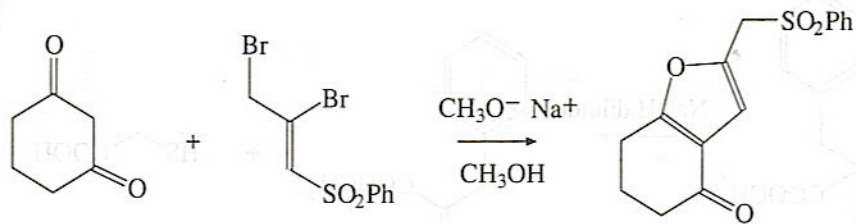
(141)



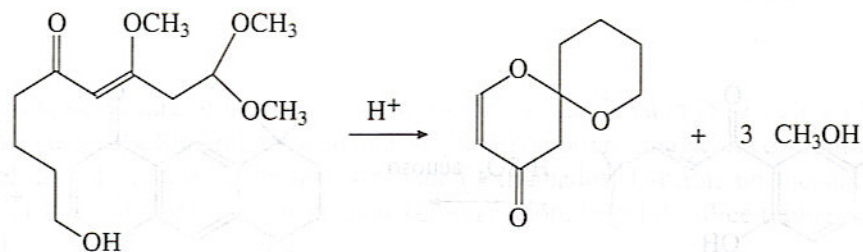
(142)



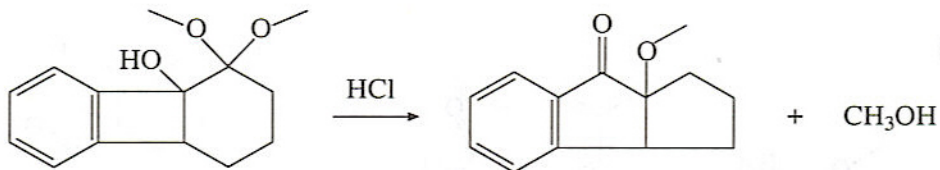
(143)



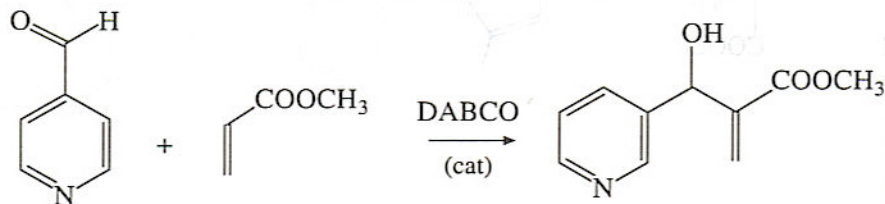
(144)



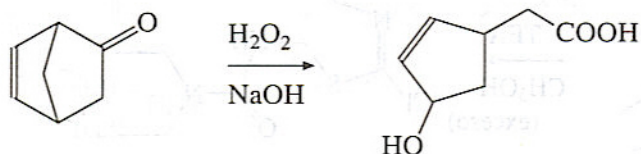
(145)



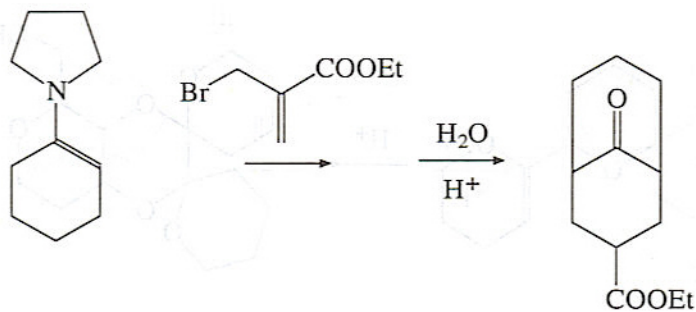
(146)

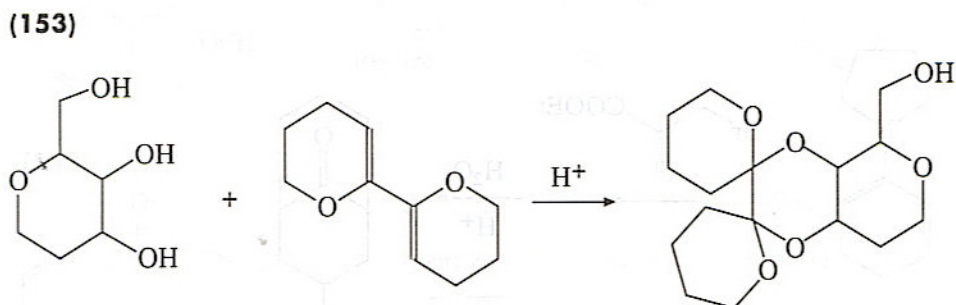
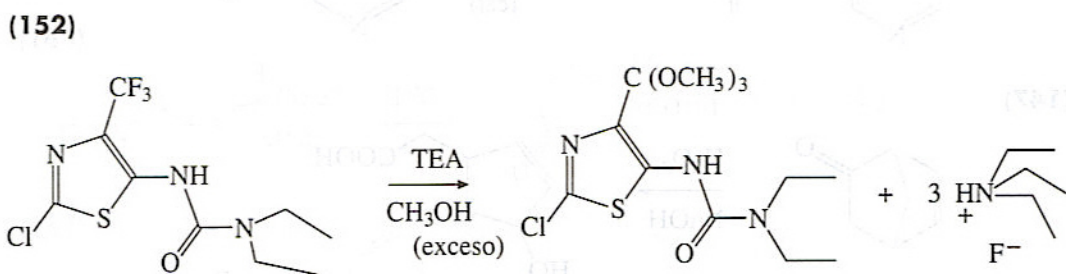
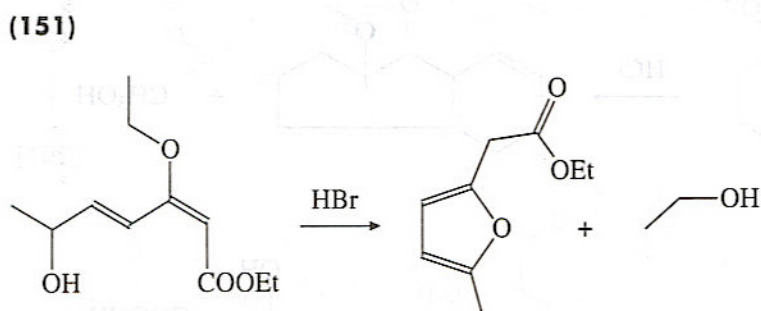
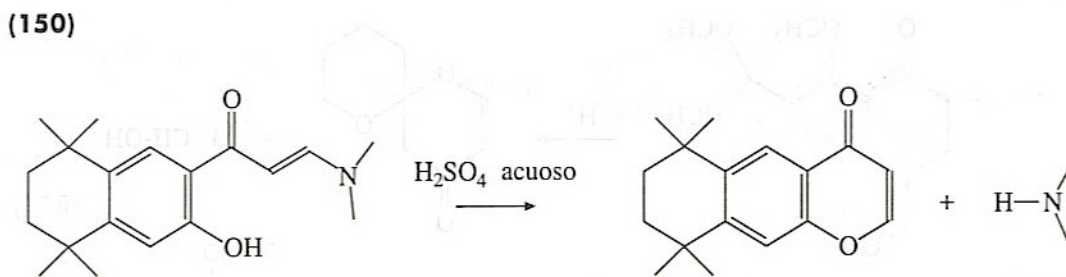
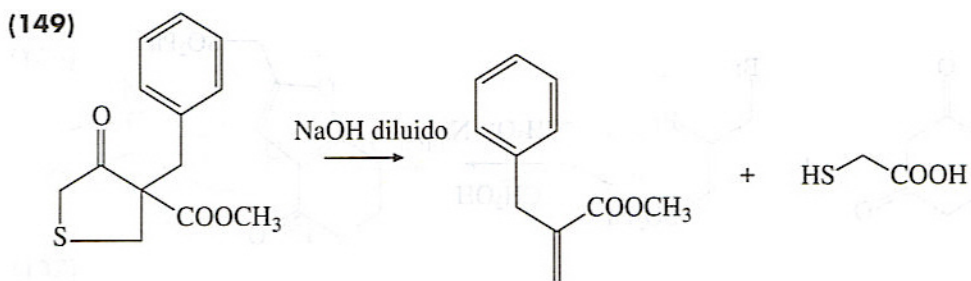


(147)

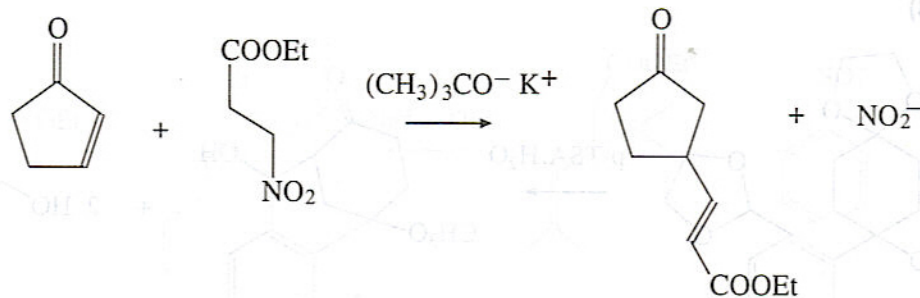


(148)



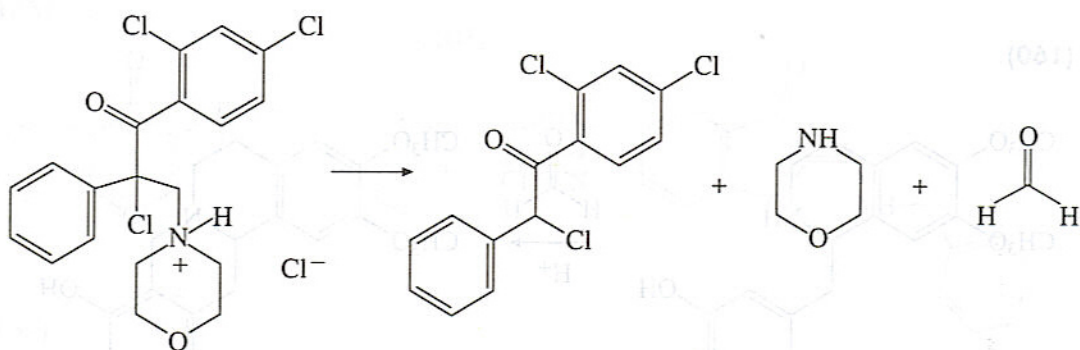


(154)

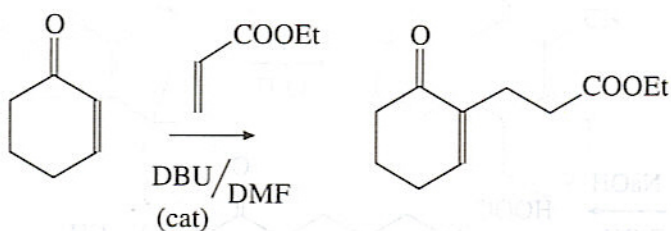


(155)

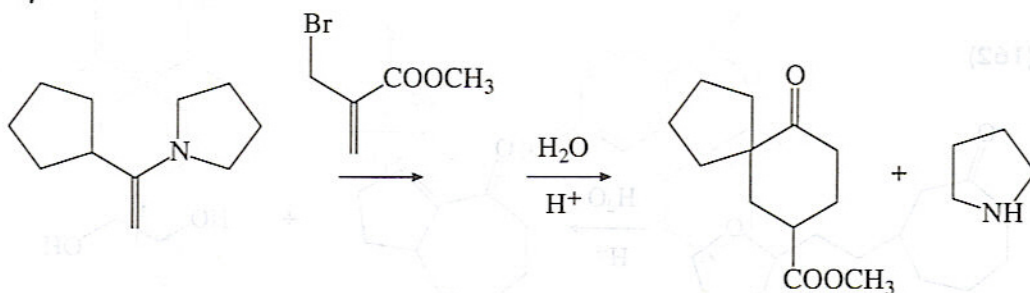
El compuesto que se muestra a continuación es estable cuando se aísla en forma de clorhidrato (una sal). Sin embargo, cuando se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice, se obtuvieron los productos indicados. Escribir un mecanismo que explique la formación de estos productos. (Observación: la gel de sílice tiende a absorber humedad.)



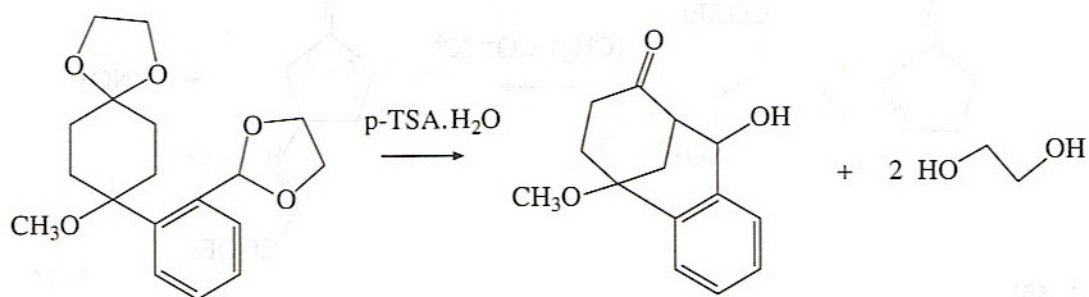
(156)



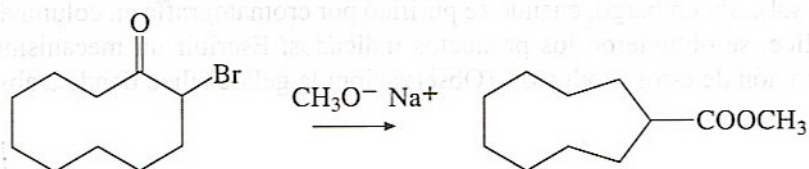
(157)



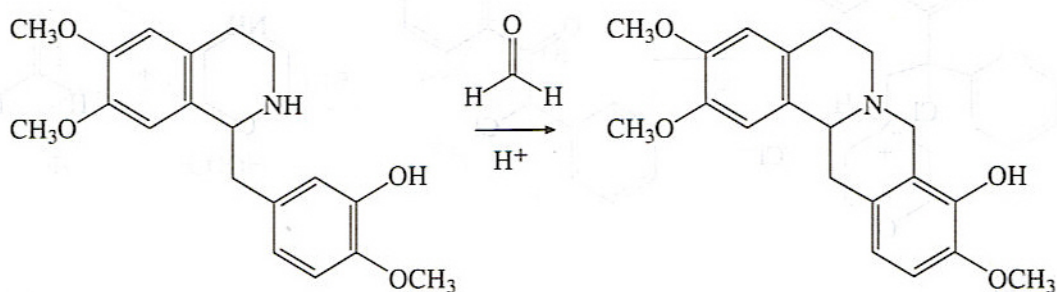
(158)



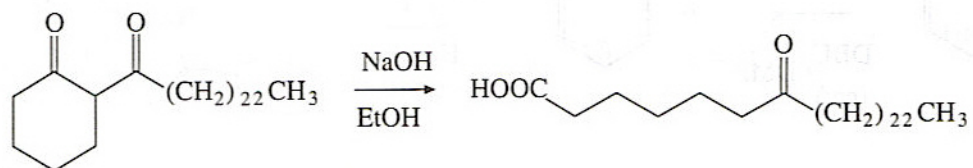
(159)



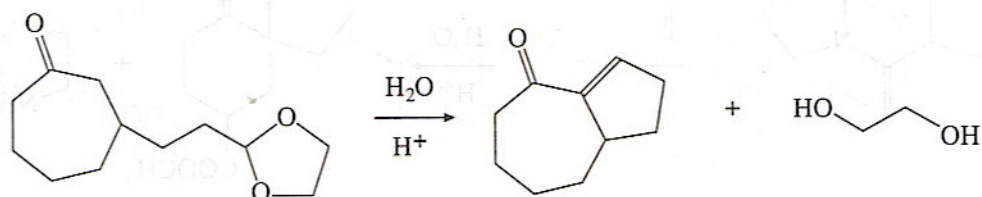
(160)



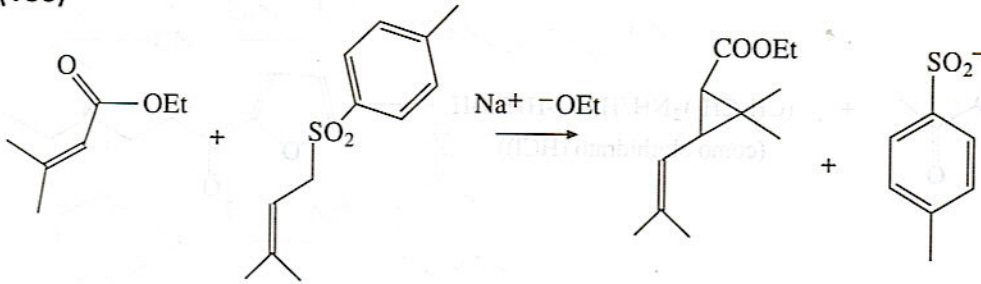
(161)



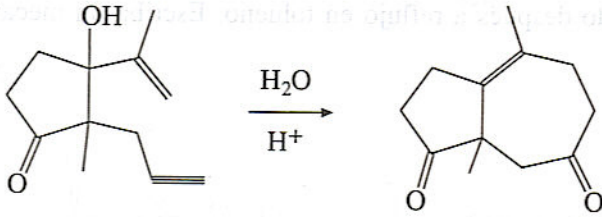
(162)



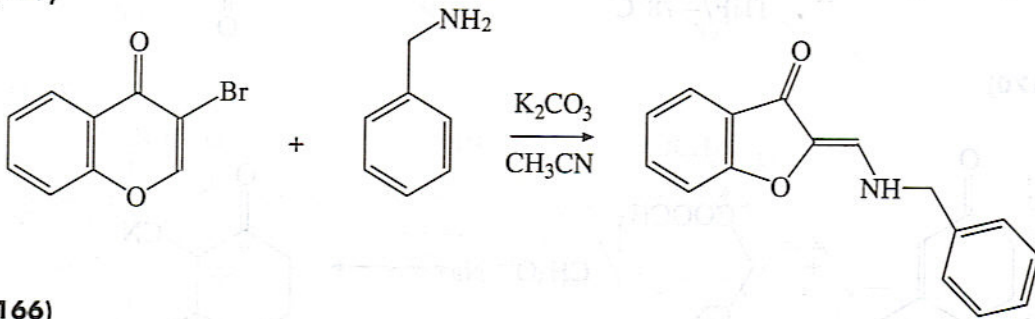
(163)



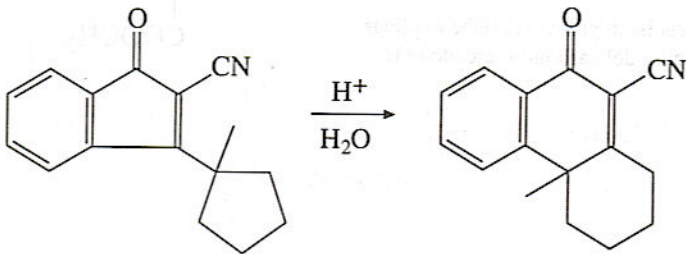
(164)



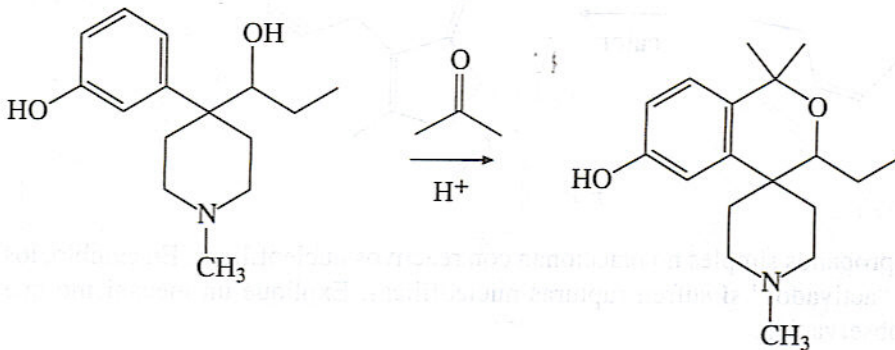
(165)



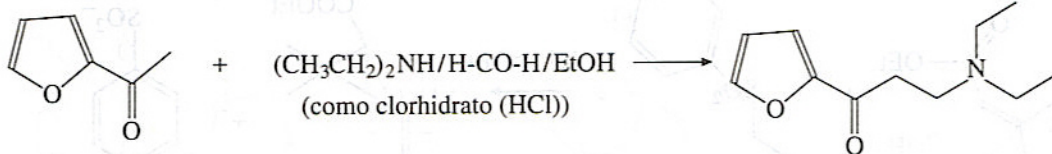
(166)



(167)

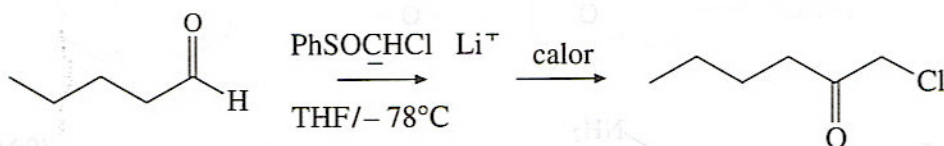


(168)

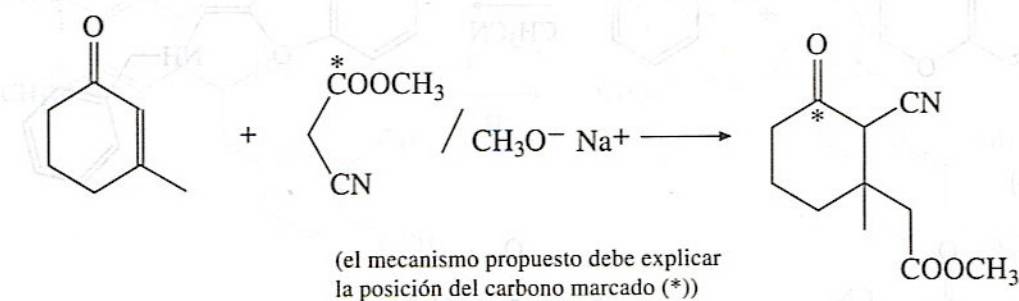


(169)

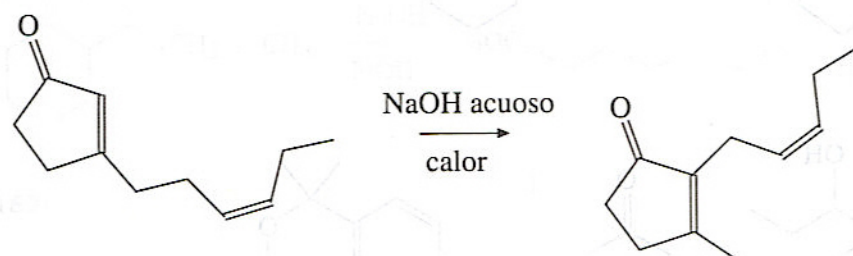
Los aldehídos se pueden convertir en α -clorometilcetonas al hacerlas reaccionar con el reactivo indicado, y calentando después a reflujo en tolueno. Escriba un mecanismo para esta transformación.



(170)

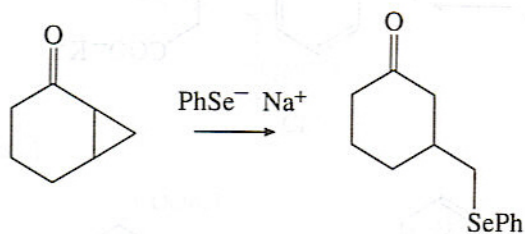
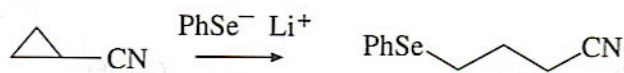


(171)

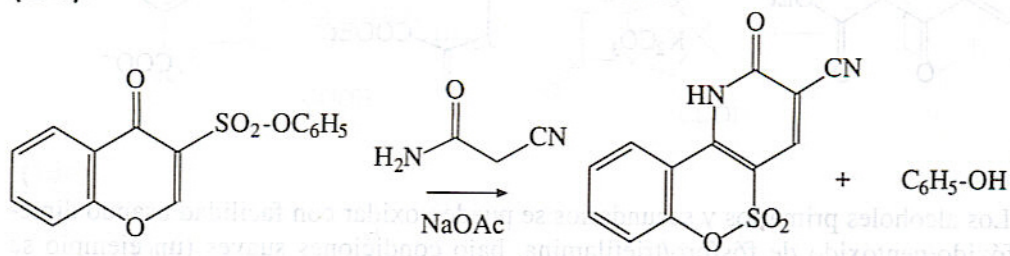


(172)

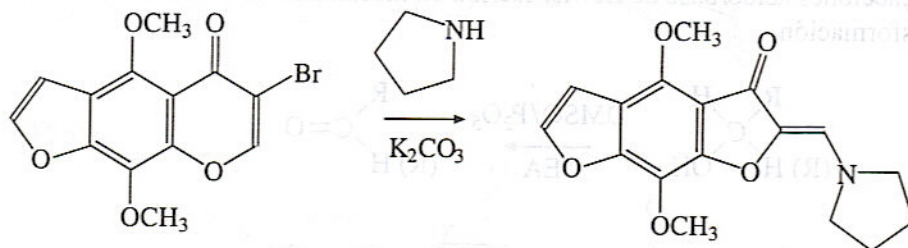
Los ciclopropanos simples no reaccionan con reactivos nucleofílicos. En cambio, los ciclopropanos "activados" sí sufren rupturas nucleofílicas. Explique un mecanismo que explique esta observación.



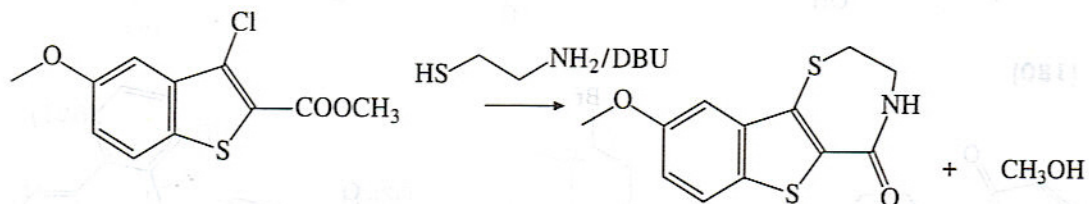
(173)



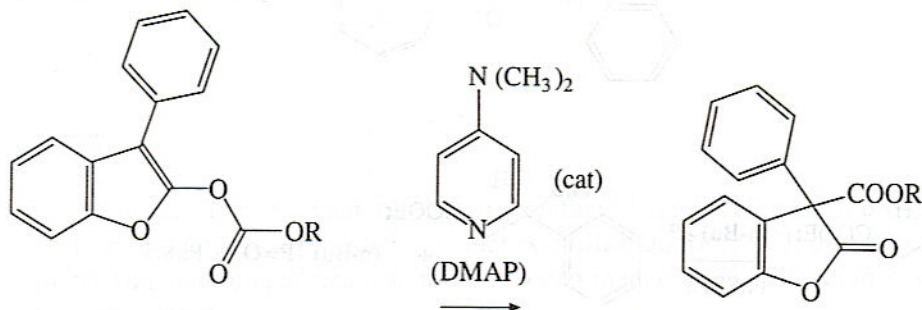
(174)



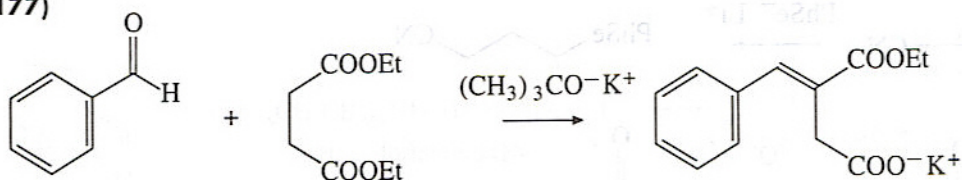
(175)



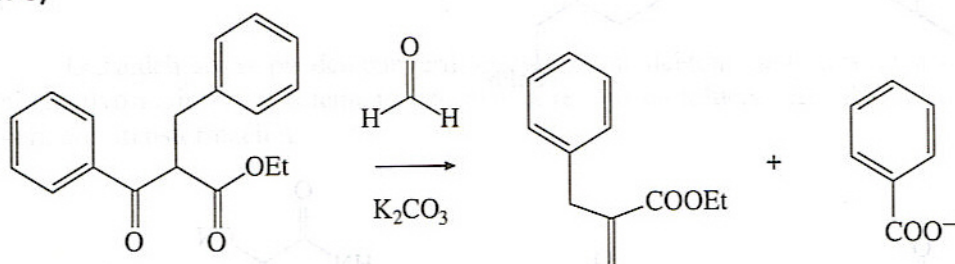
(176)



(177)

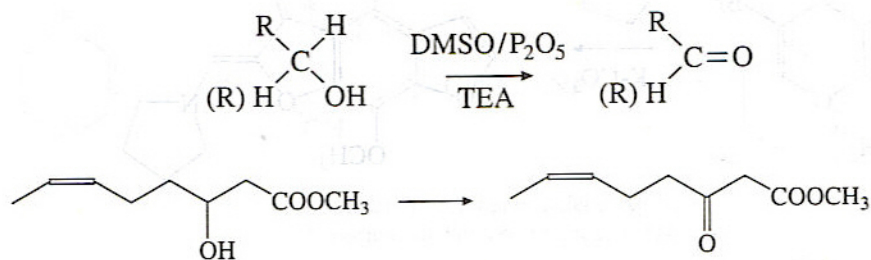


(178)

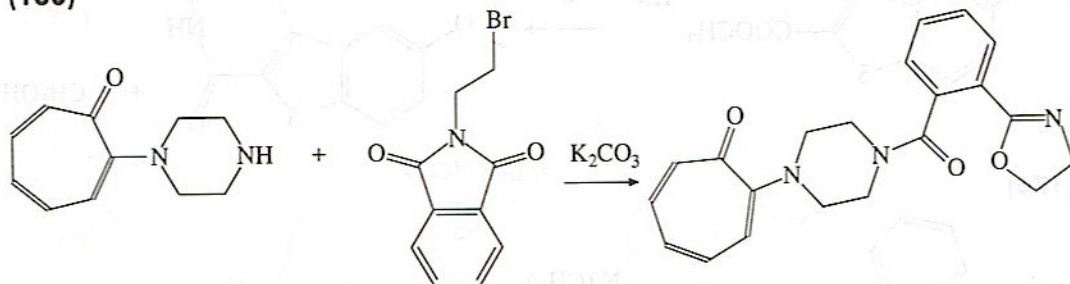


(179)

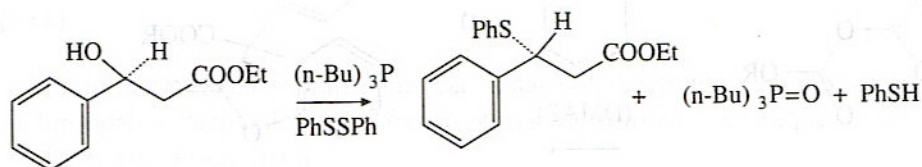
Los alcoholes primarios y secundarios se pueden oxidar con facilidad usando dimeilsulfóxido/pentóxido de fósforo/trietilamina, bajo condiciones suaves (un ejemplo se muestra a continuación). Utilizando sus conocimientos de las estructuras de Lewis, así como de las reacciones ácido/base de Lewis, escriba un mecanismo de reacción razonable para esta transformación.



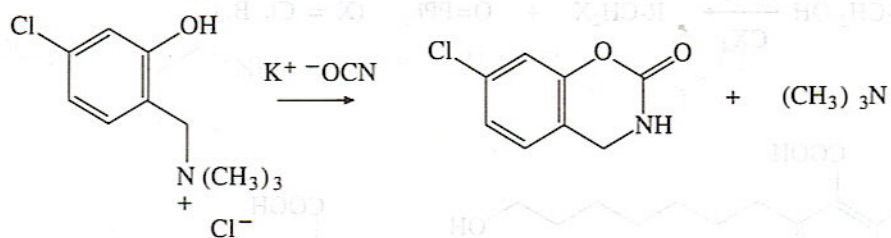
(180)



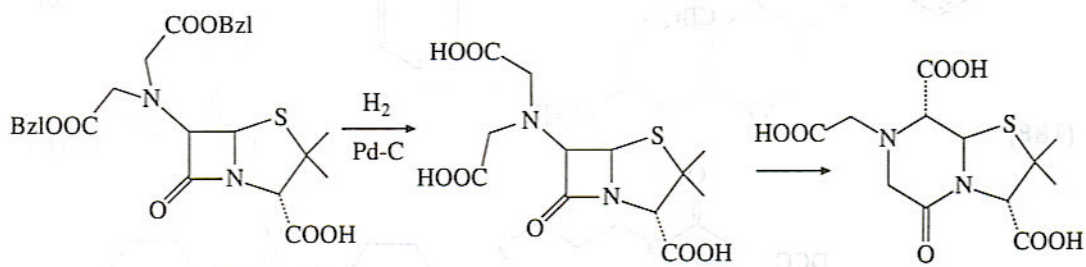
(181)



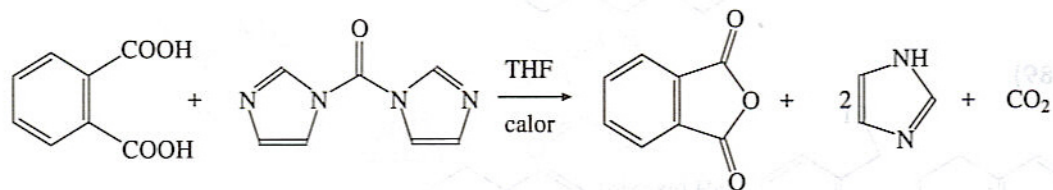
(182)



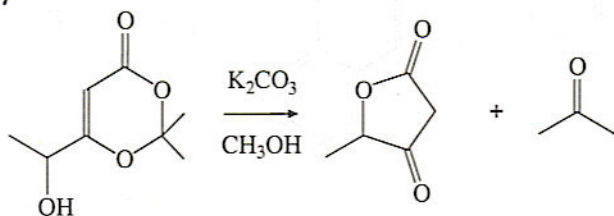
(183)



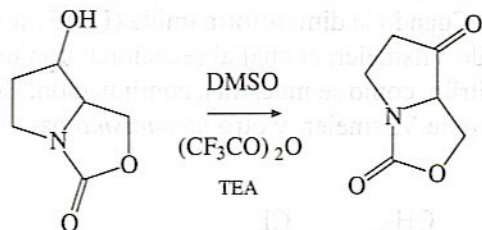
(184)



(185)

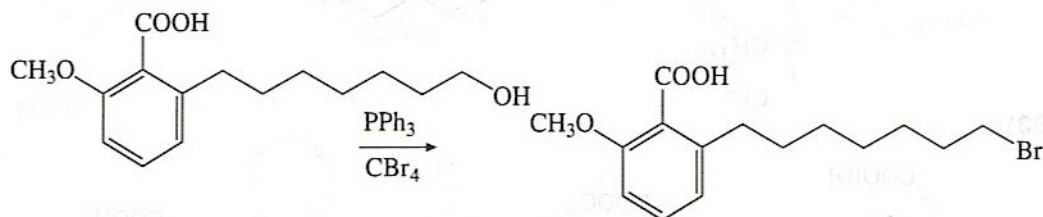
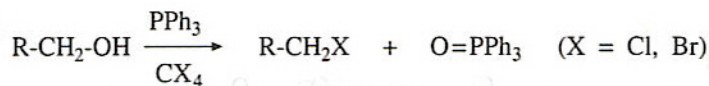


(186)

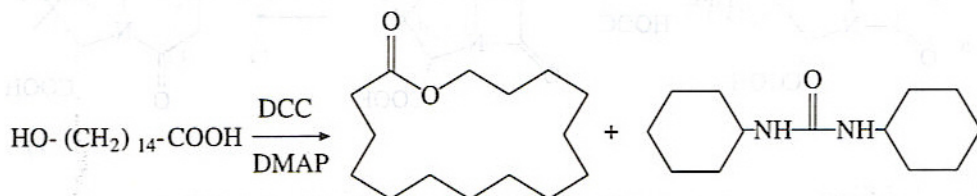


(187)

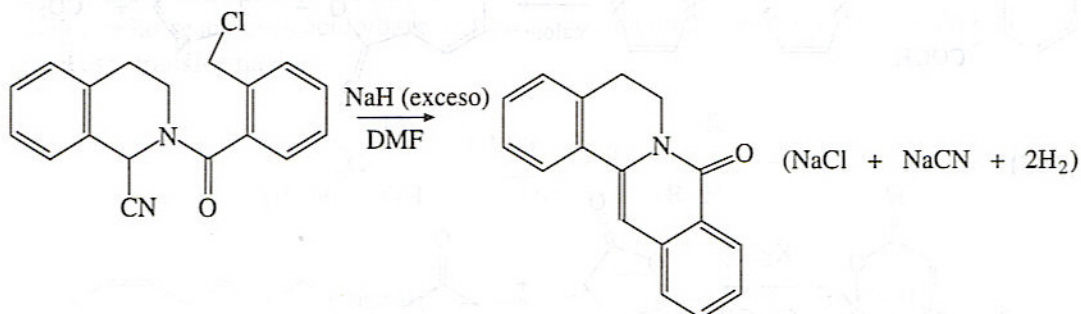
Los alcoholes se pueden convertir con facilidad a los cloruros o bromuros de alquilo correspondientes, bajo condiciones suaves, utilizando PPh_3/CCl_4 o PPh_3/CBr_4 , respectivamente (un ejemplo particular se muestra a continuación). Escriba un mecanismo para esta transformación.



(188)

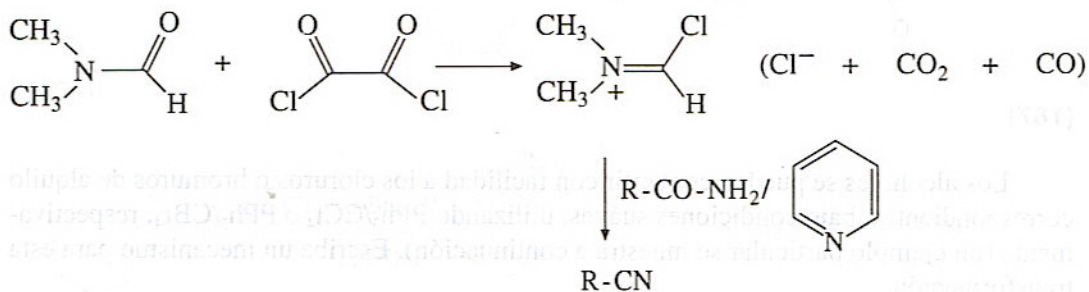


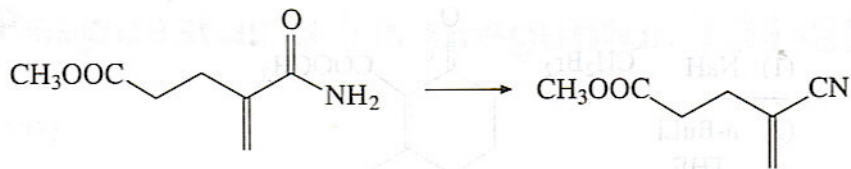
(189)



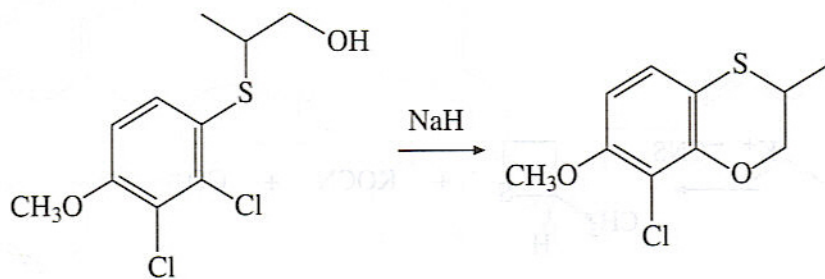
(190)

Las amidas primarias se pueden deshidratar con facilidad bajo condiciones suaves utilizando sales de clorometileniminio (las cuales se conocen como reactivos de Vilsmeier) para formar los nitrilos correspondientes. Cuando la dimetilformamida (DMF) se trata con cloruro de oxalilo, se forma un reactivo de Vilsmeier, el cual al reaccionar con una amida primaria en presencia de piridina da un nitrilo, como se muestra a continuación. Escriba un *mecanismo* para la formación del reactivo de Vilsmeier, y otro *mecanismo* para la formación del nitrilo.

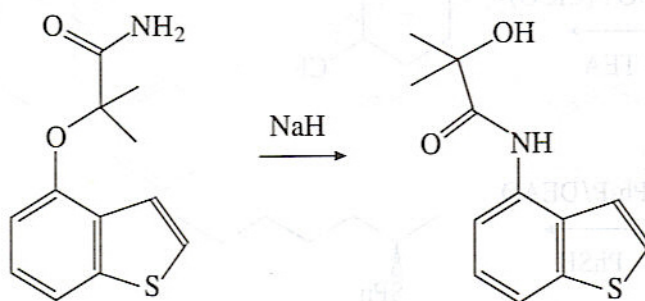




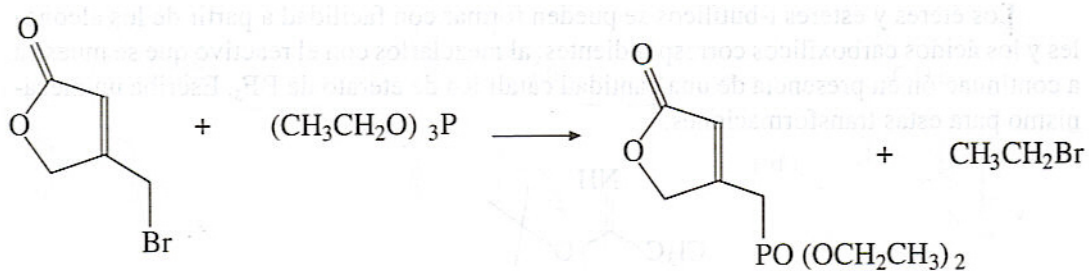
(191)



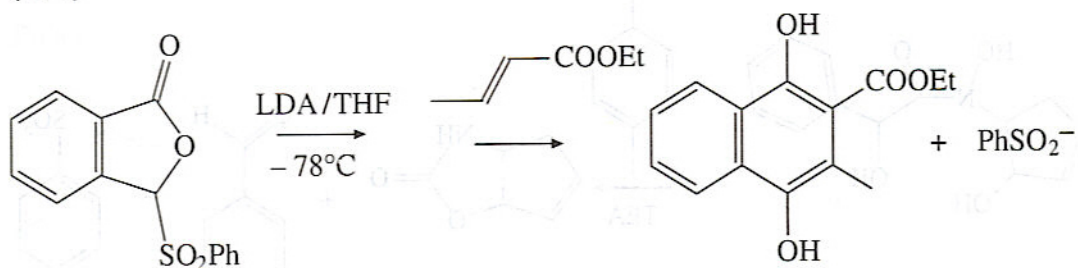
(192)



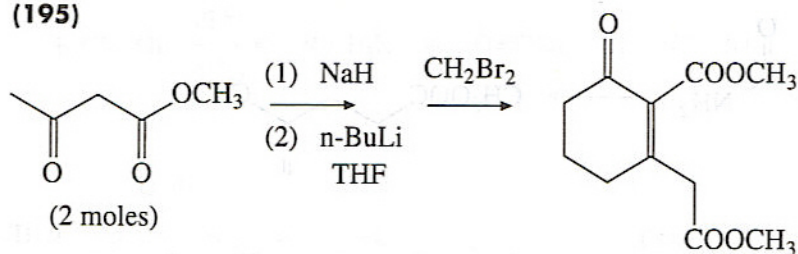
(193)



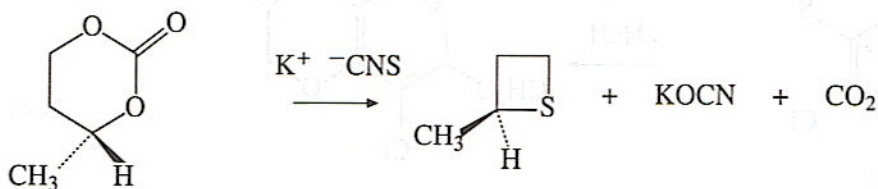
(194)



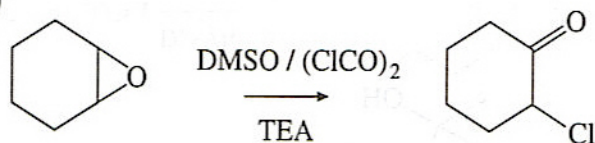
(195)



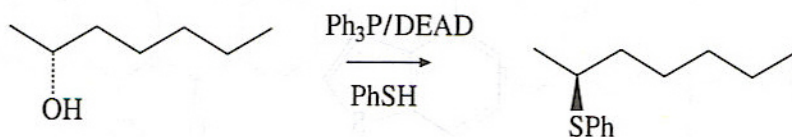
(196)



(197)

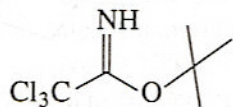


(198)

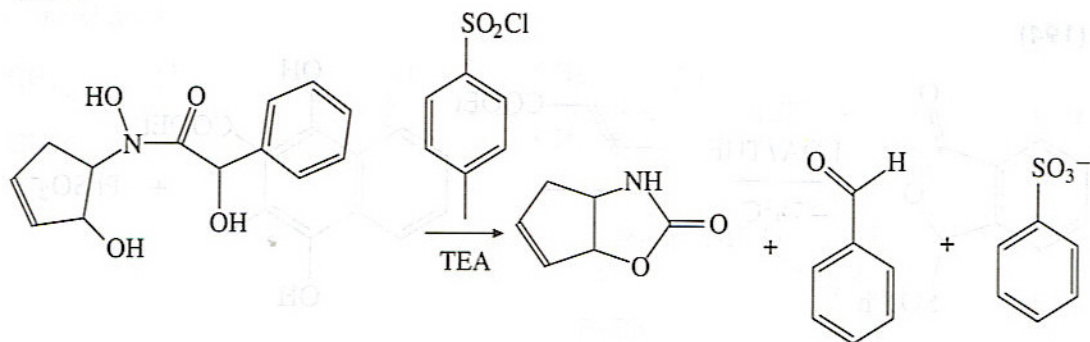


(199)

Los éteres y ésteres t-buflicos se pueden formar con facilidad a partir de los alcoholes y los ácidos carboxílicos correspondientes, al mezclarlos con el reactivo que se muestra a continuación en presencia de una cantidad catalítica de eterato de BF_3 . Escriba un mecanismo para estas transformaciones.

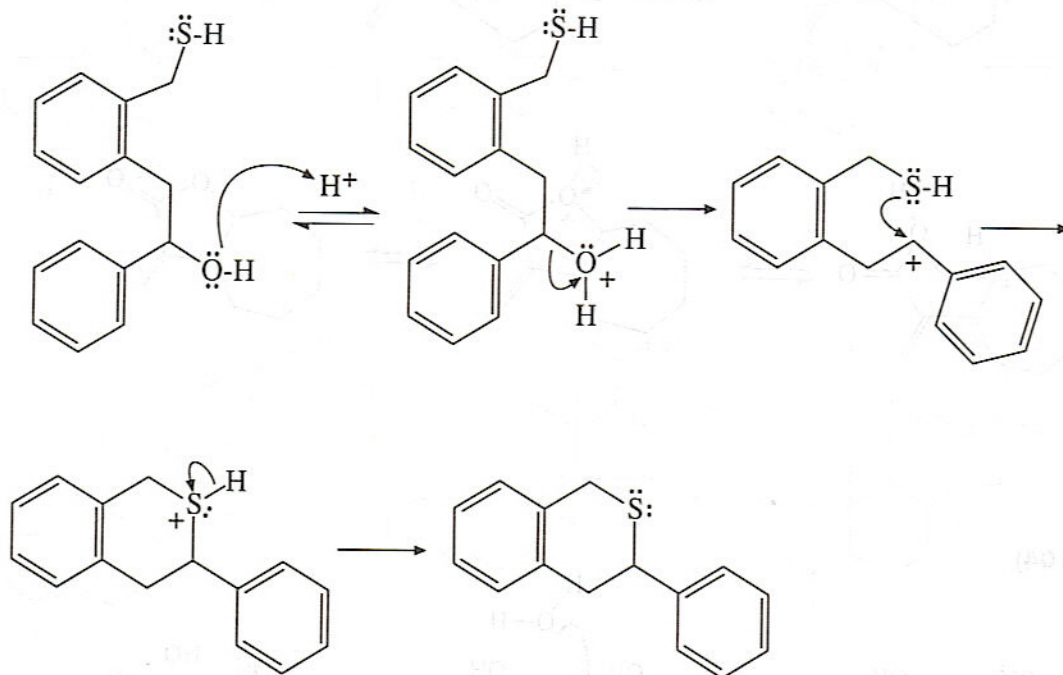


(200)

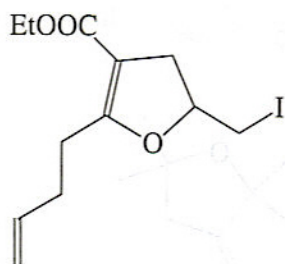
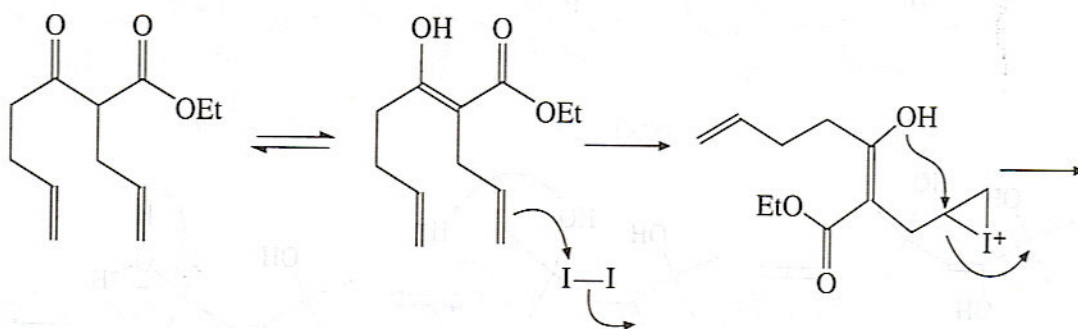


Respuestas a las preguntas 101-200

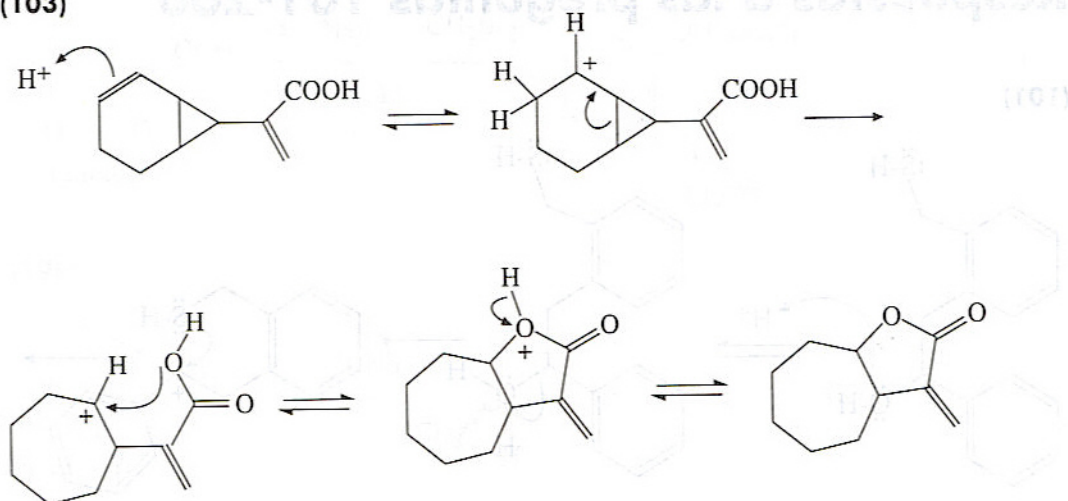
(101)



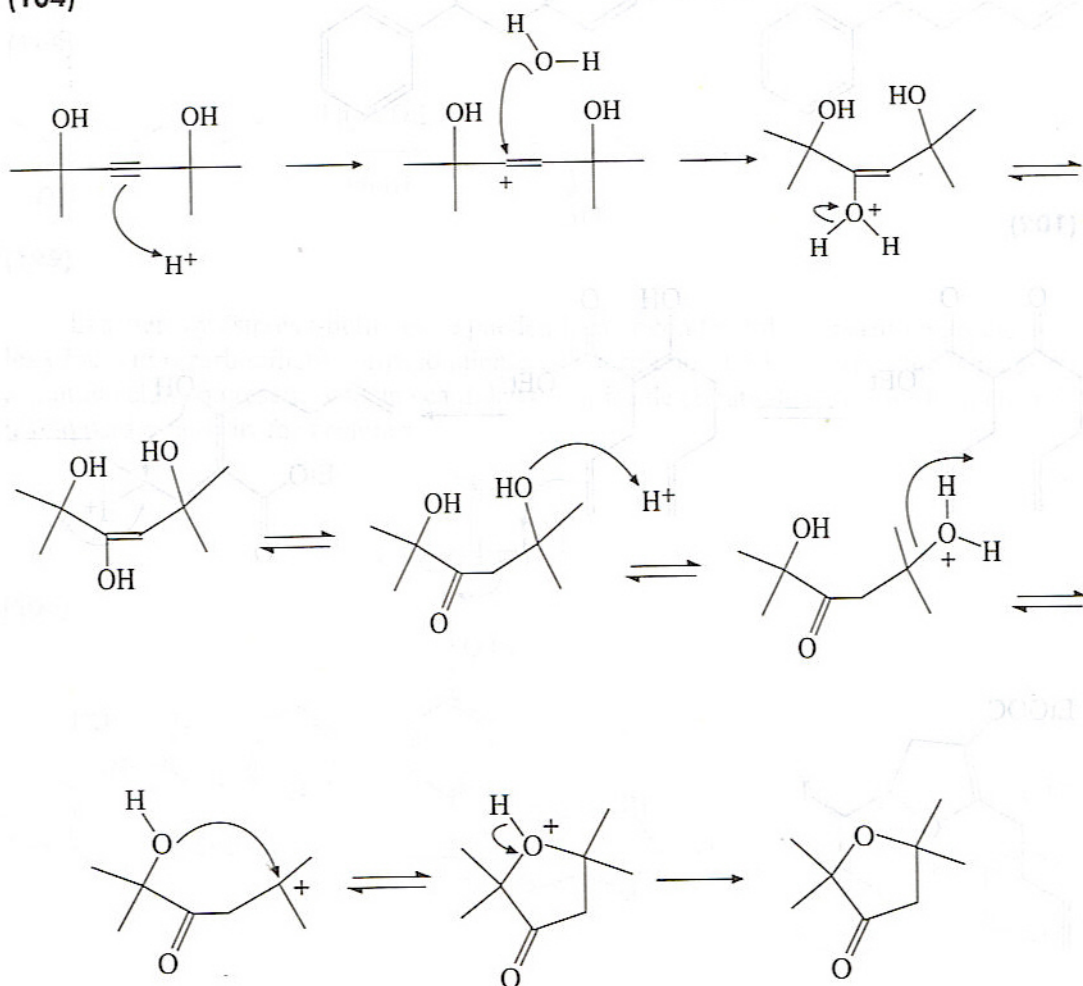
(102)



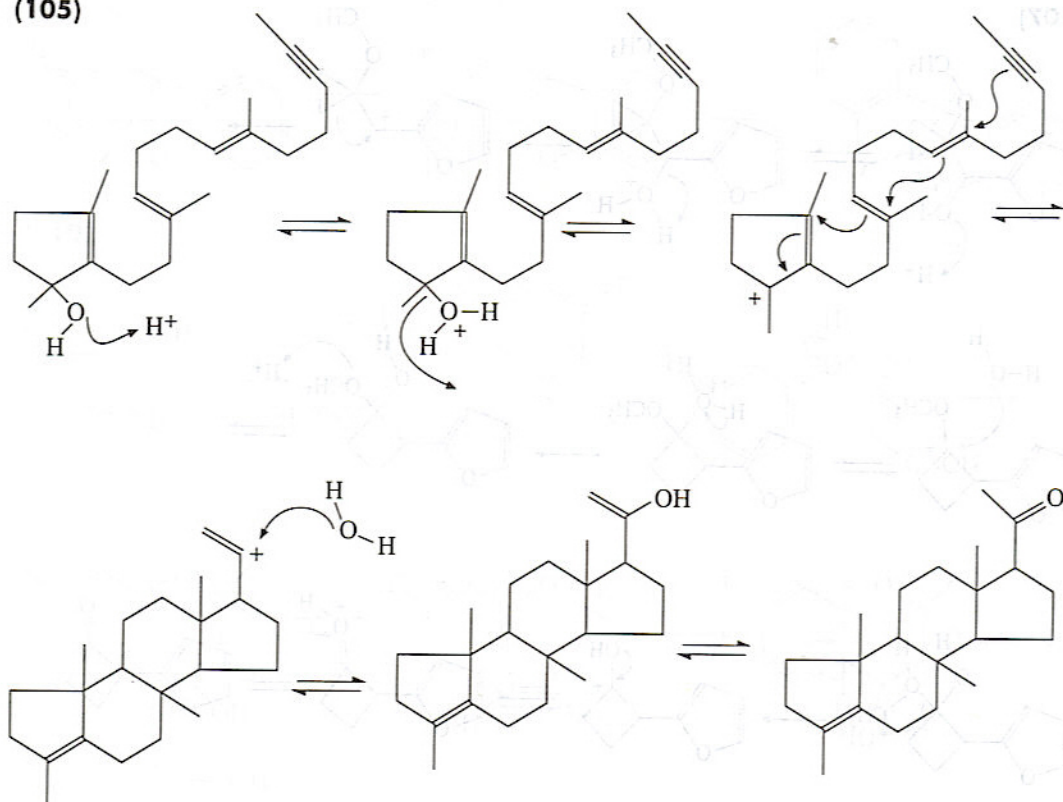
(103)



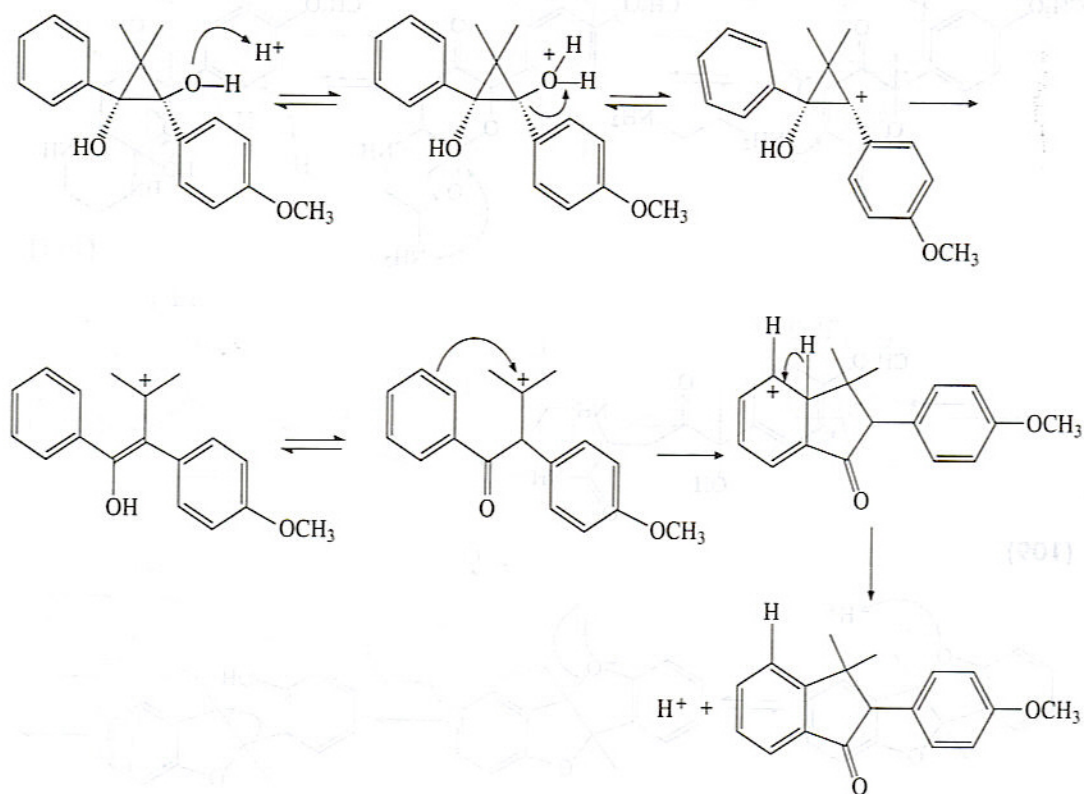
(104)



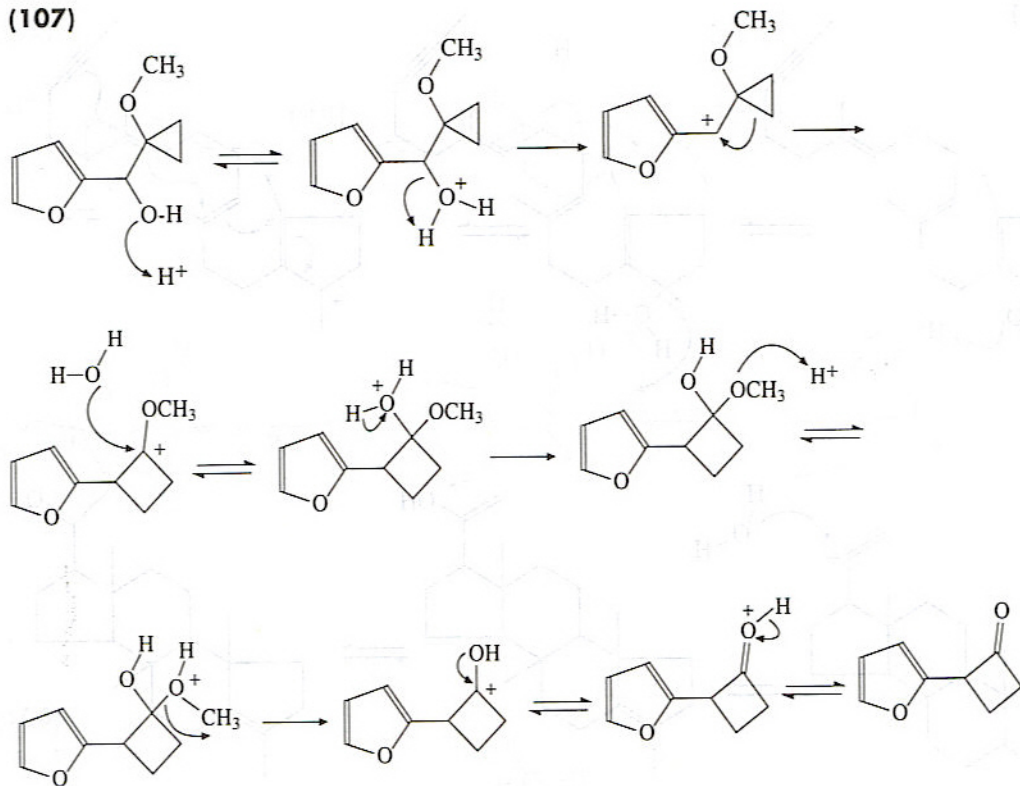
(105)



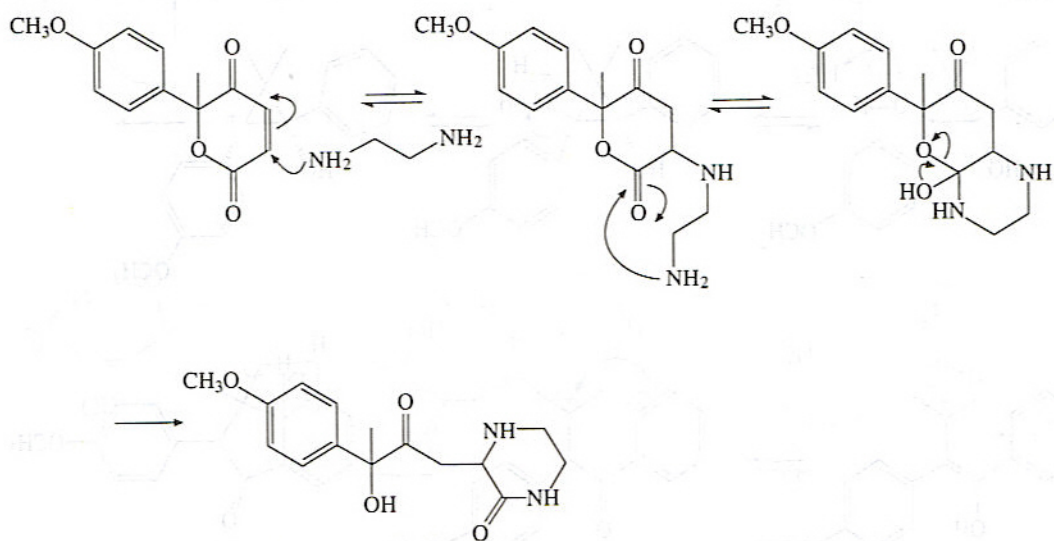
(106)



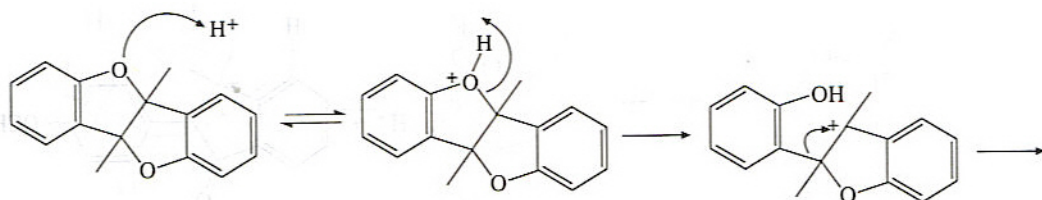
(107)

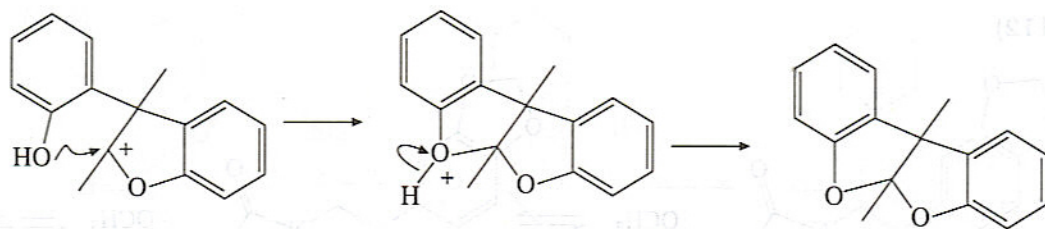


(108)

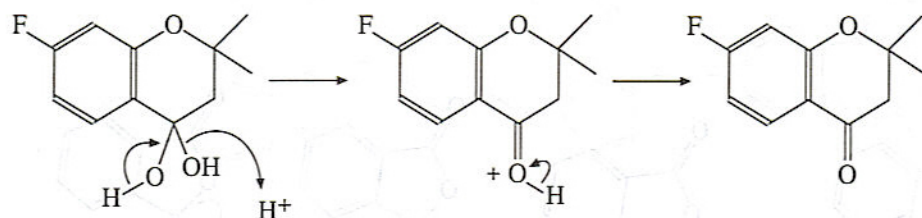
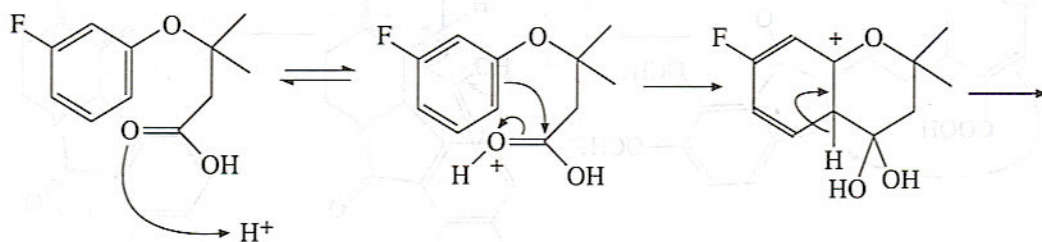
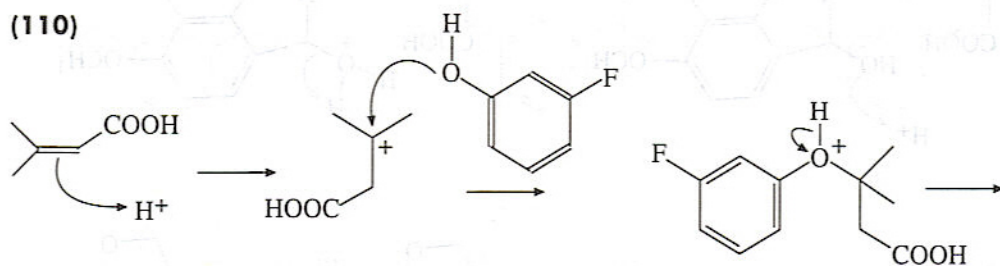


(109)

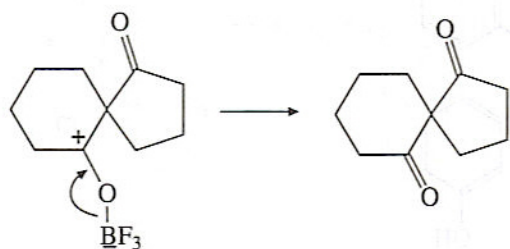
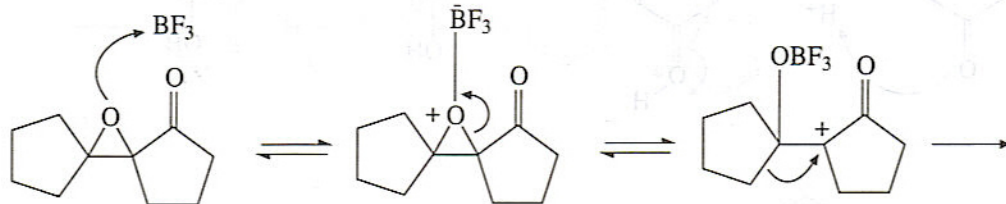




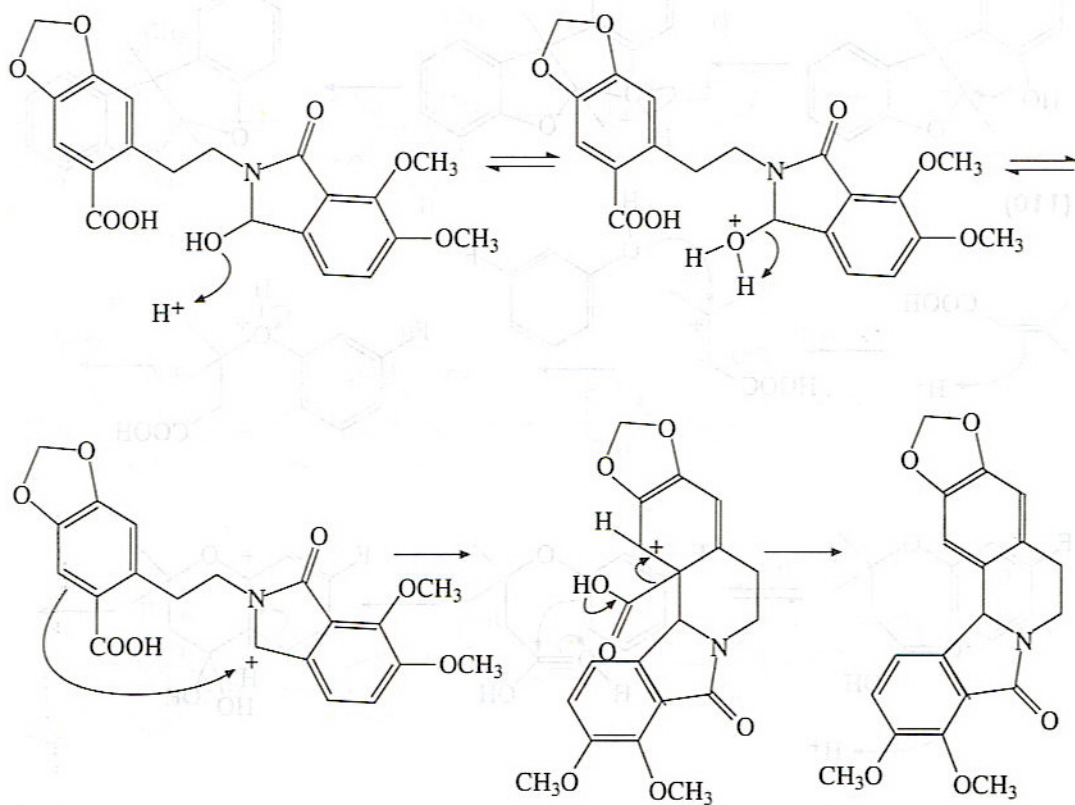
(110)



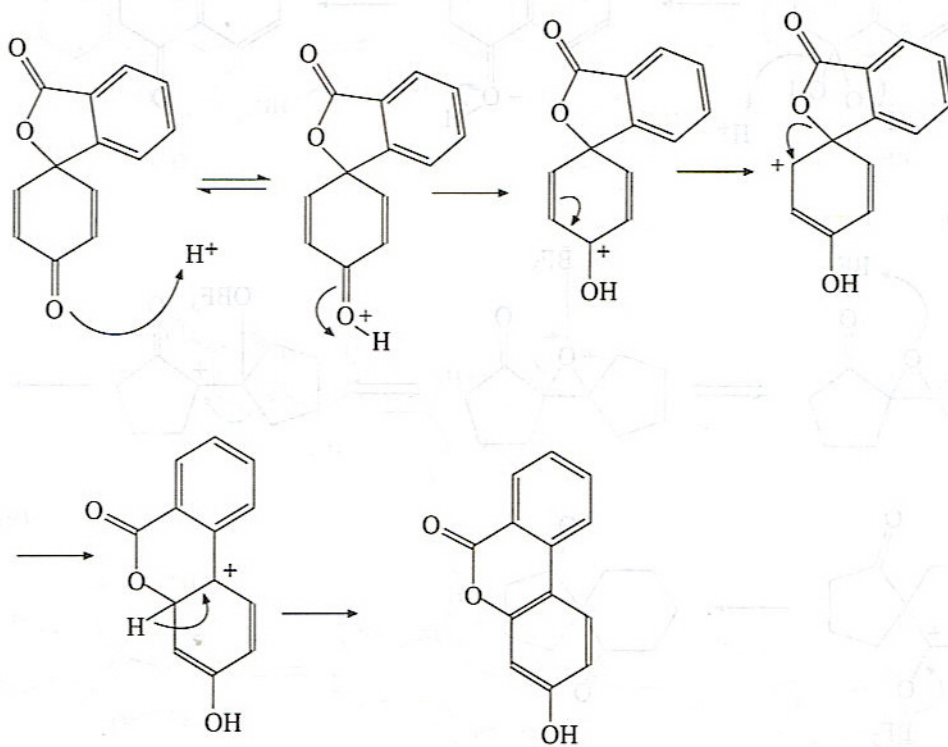
(111)



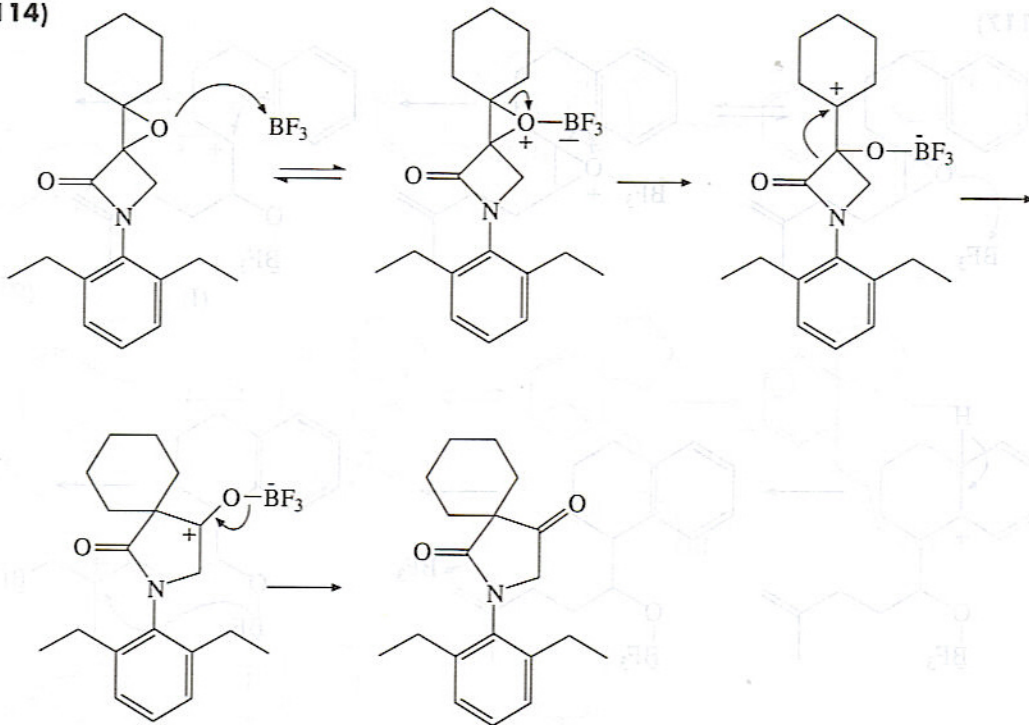
(112)



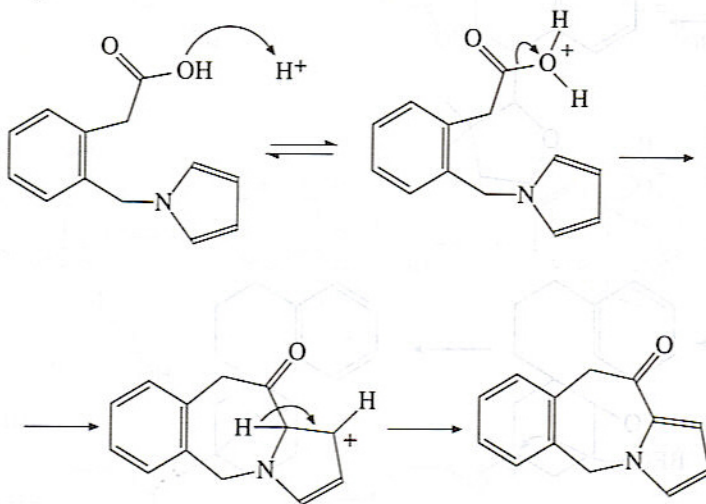
(113)



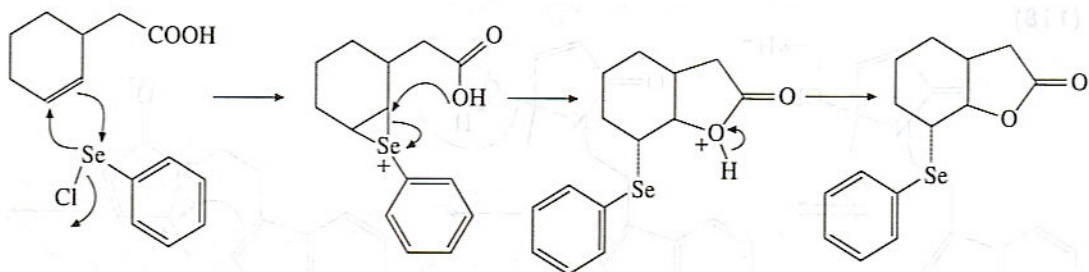
(114)



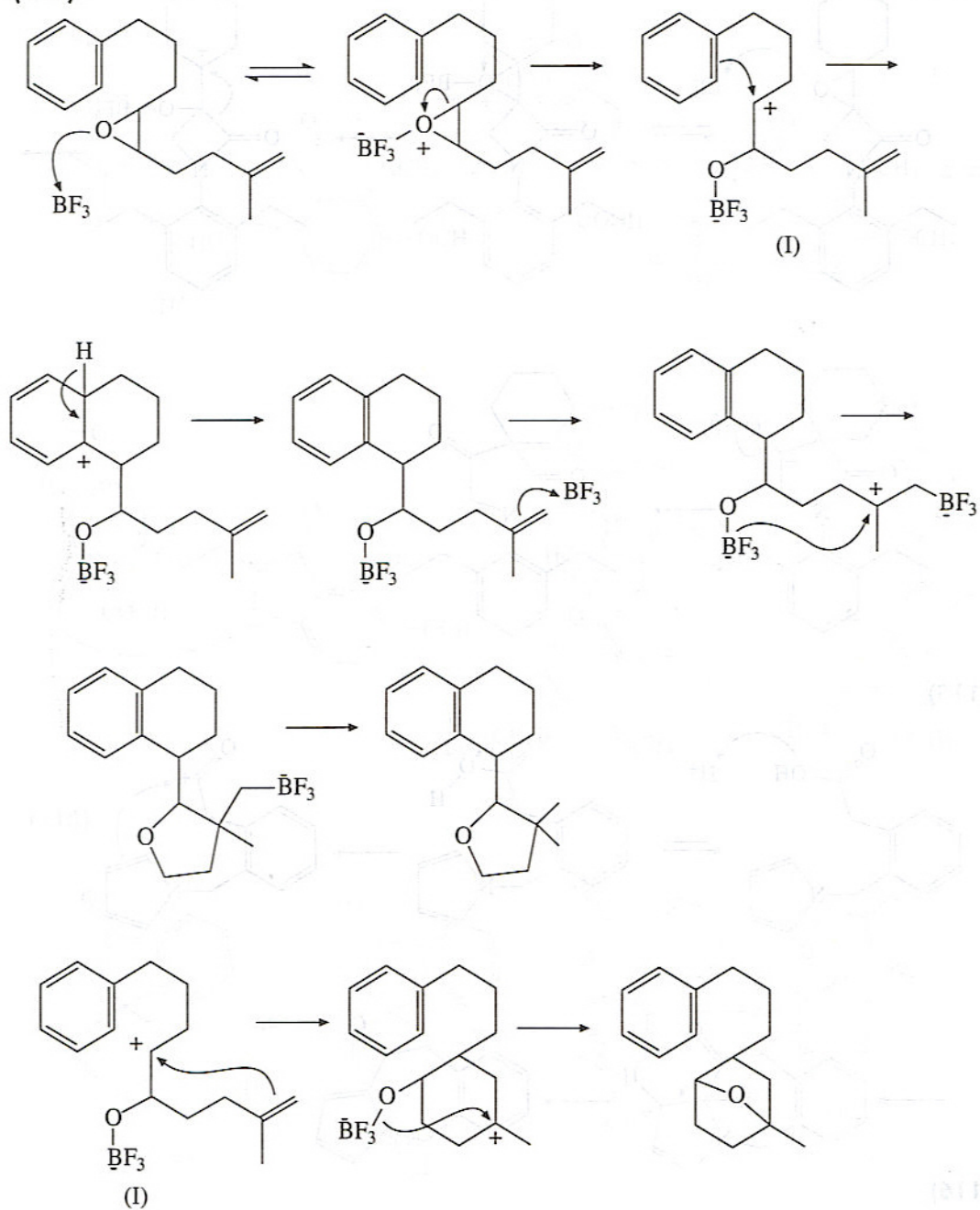
(115)



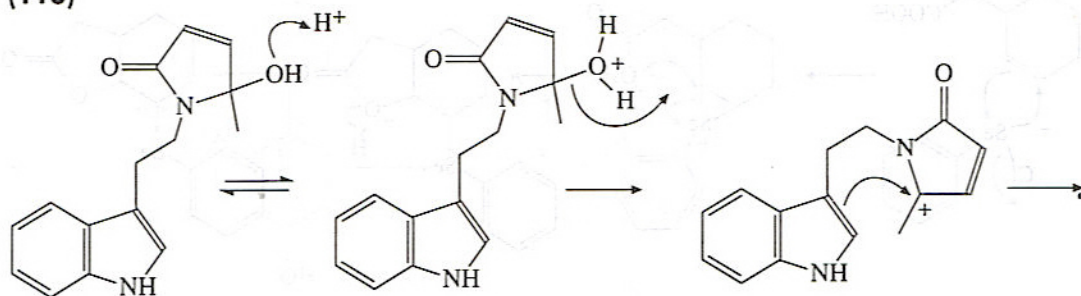
(116)

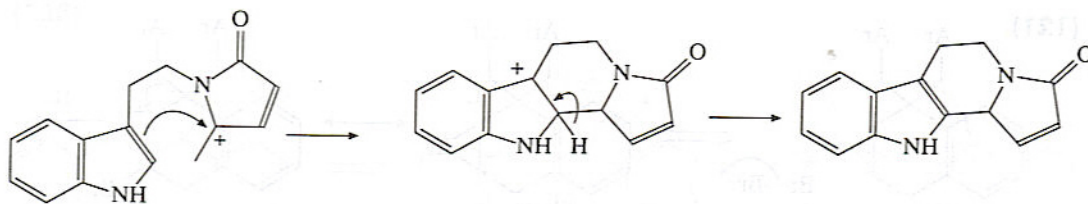


(117)

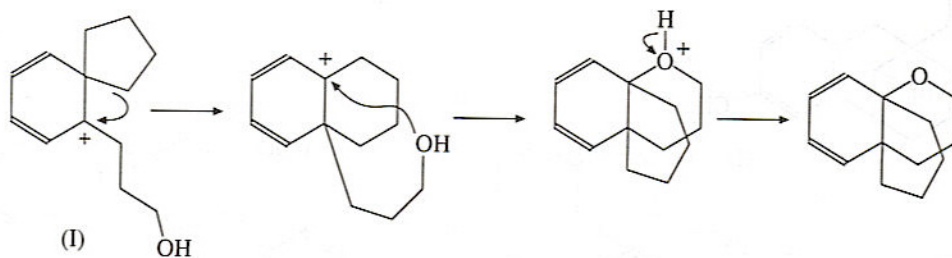
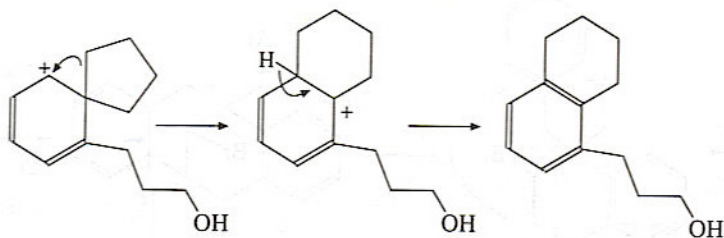
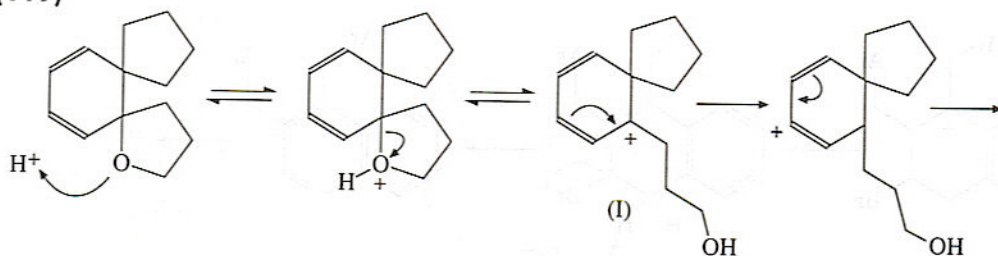


(118)

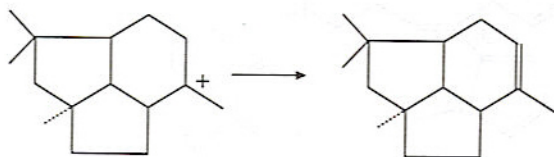
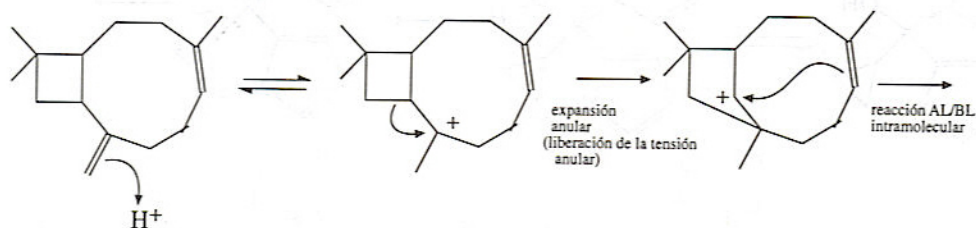




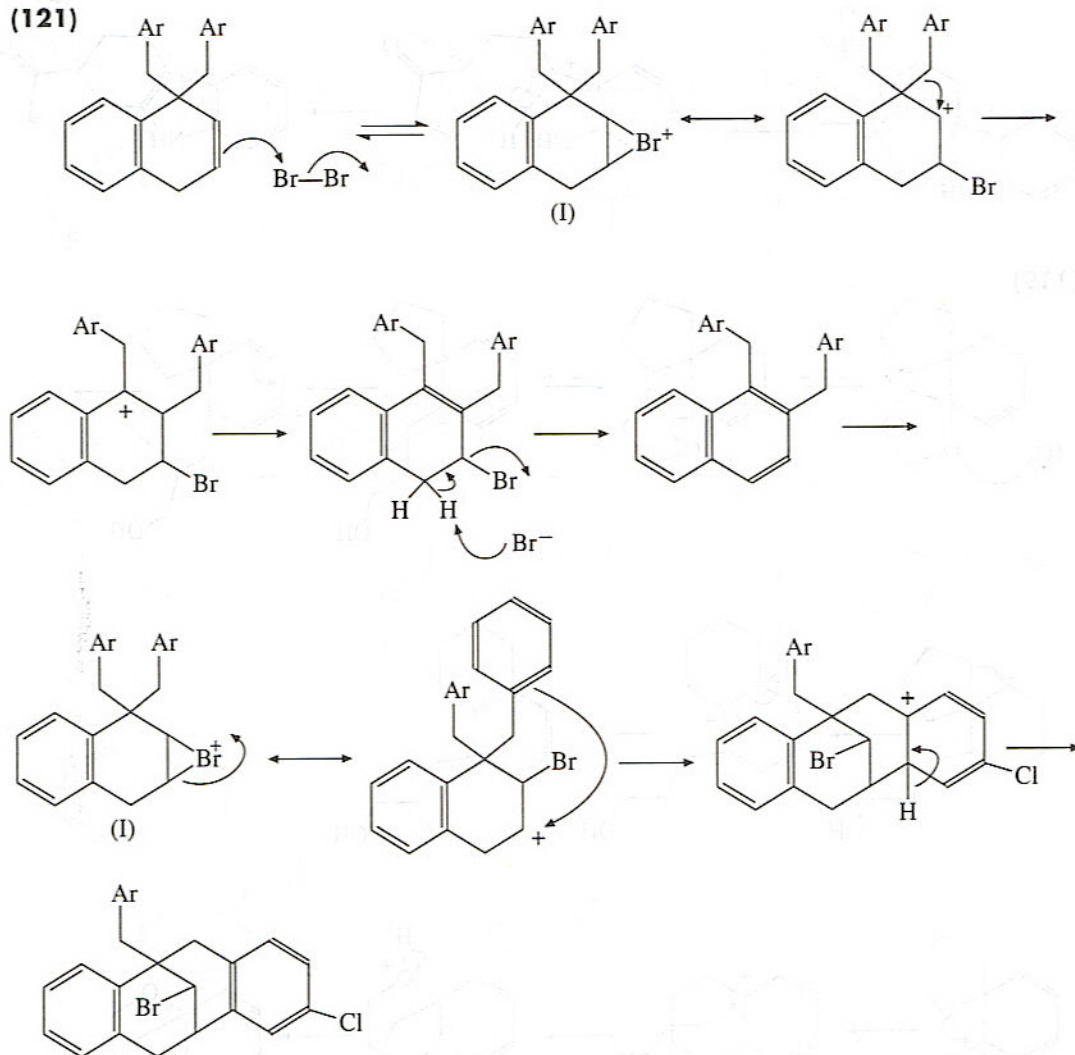
(119)



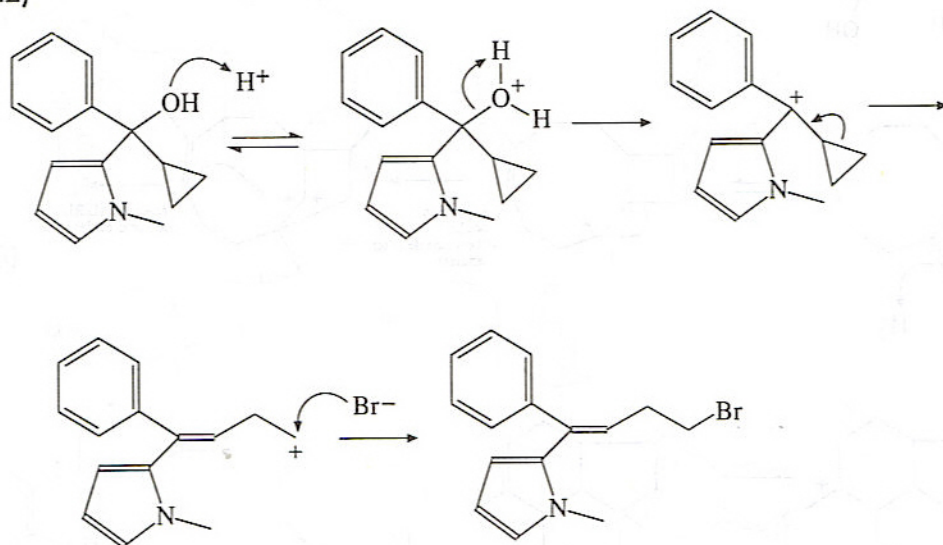
(120)



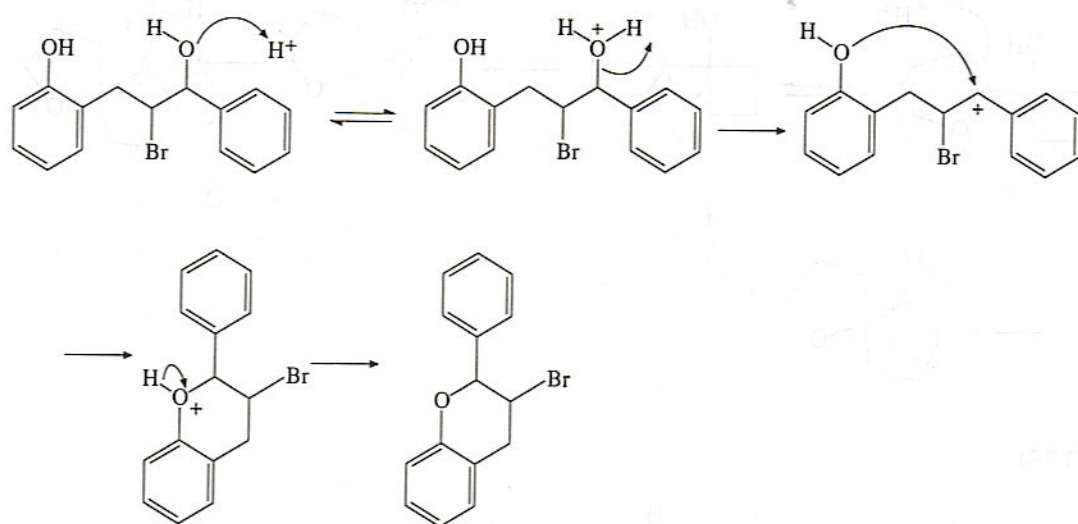
(121)



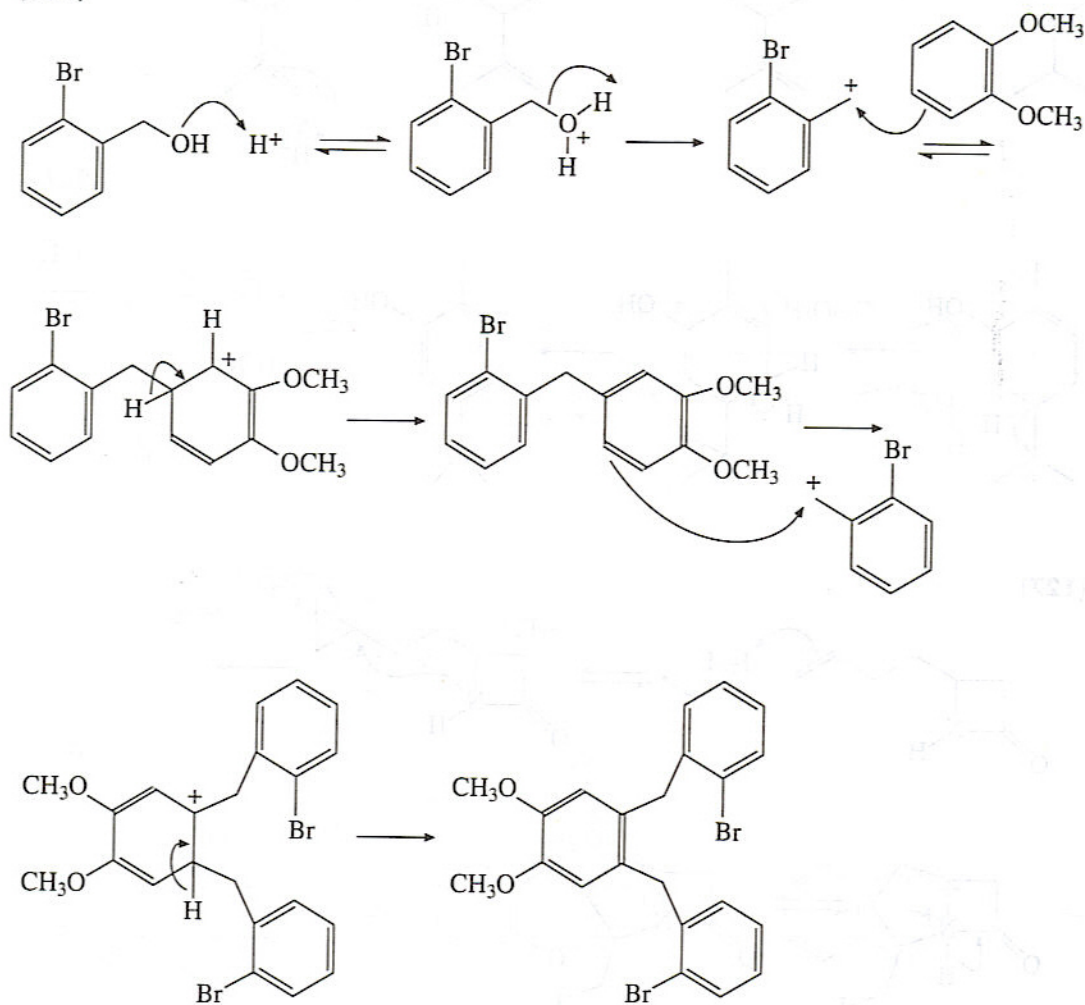
(122)



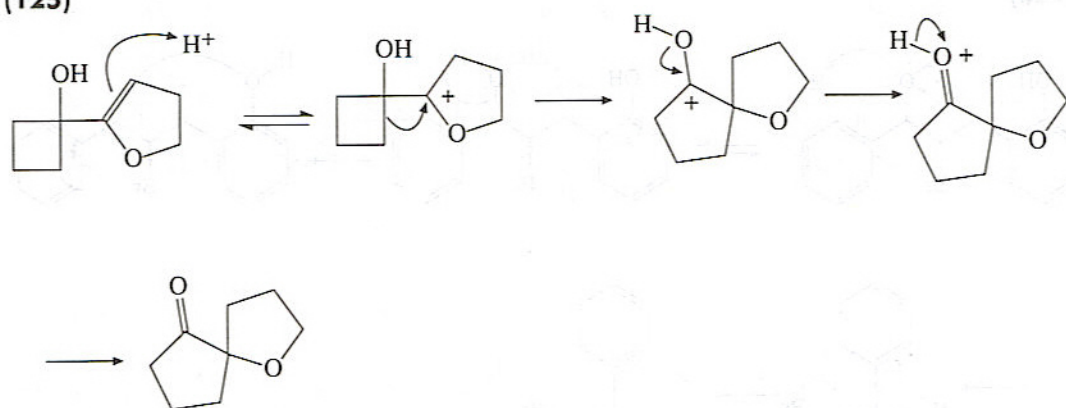
(123)



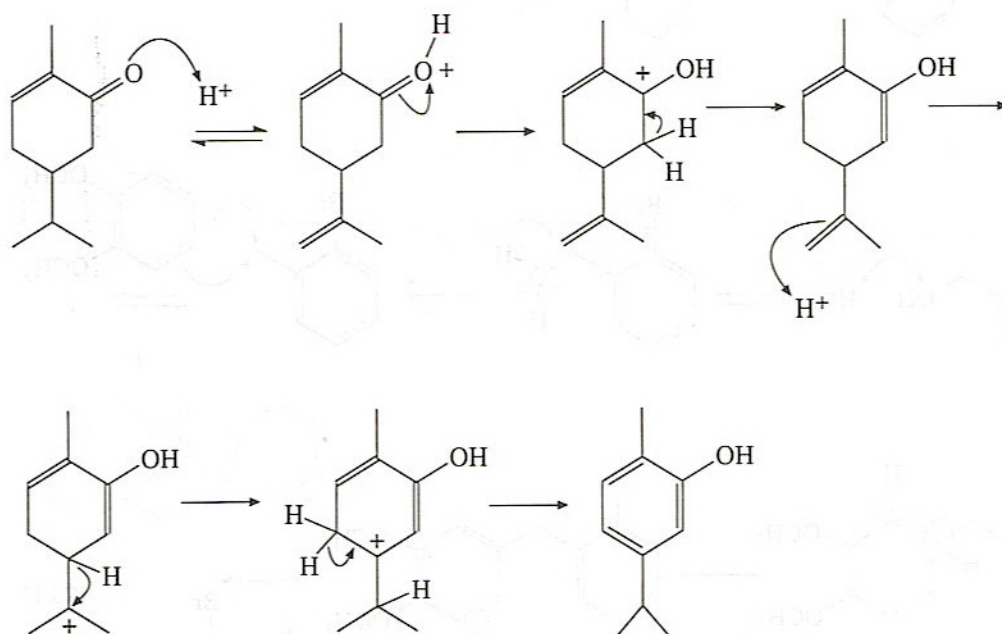
(124)



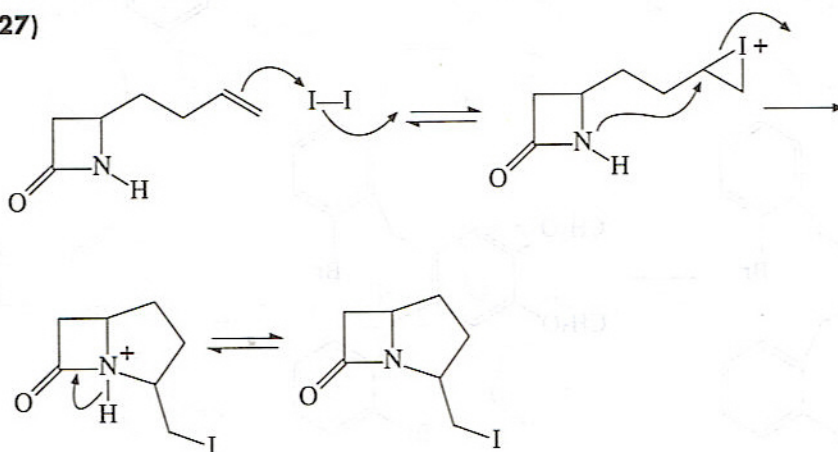
(125)



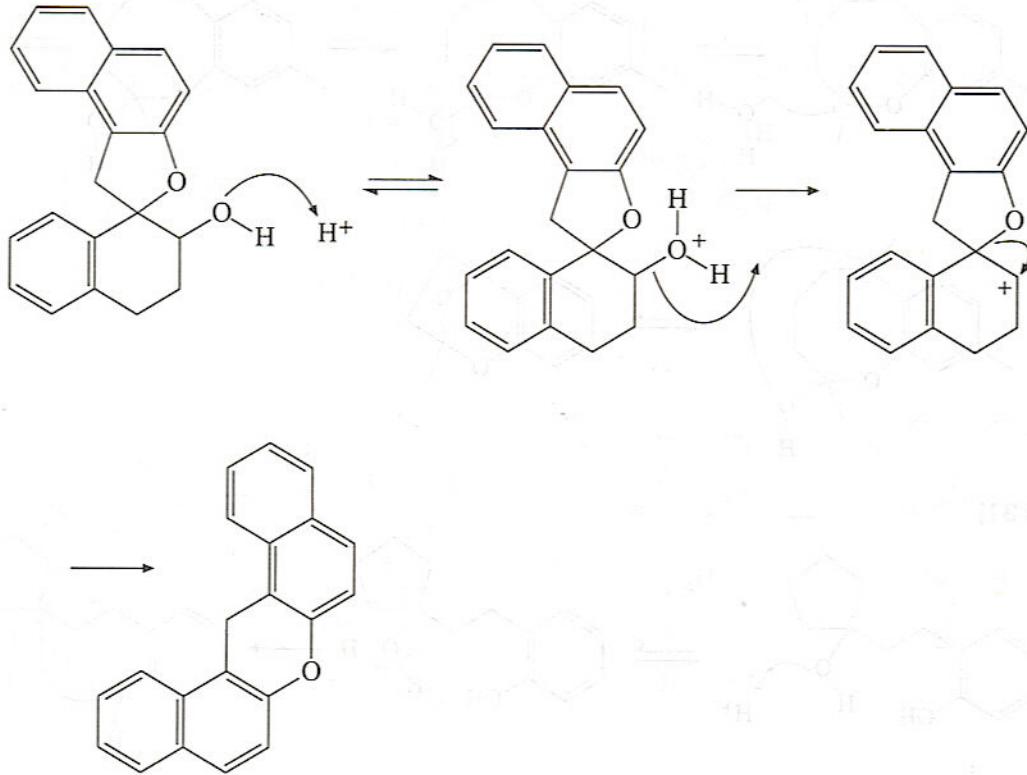
(126)



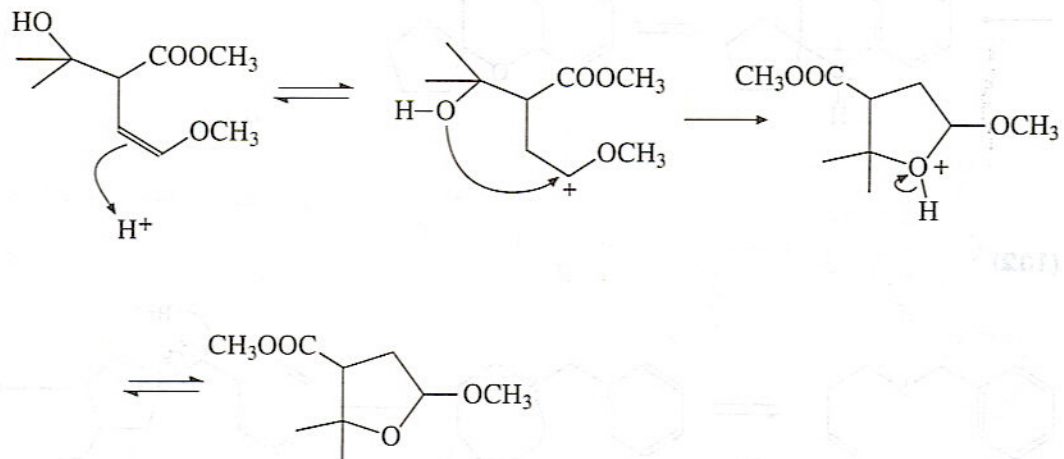
(127)



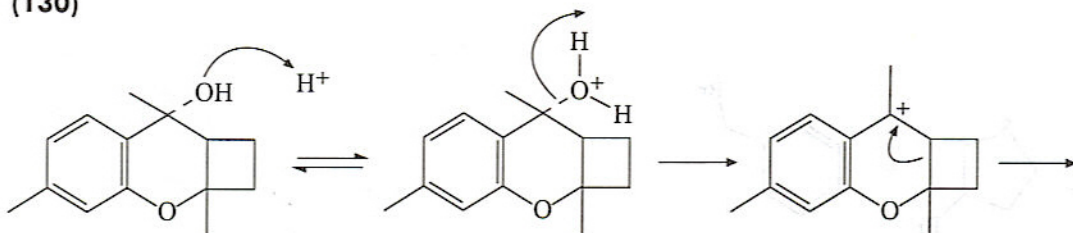
(128)

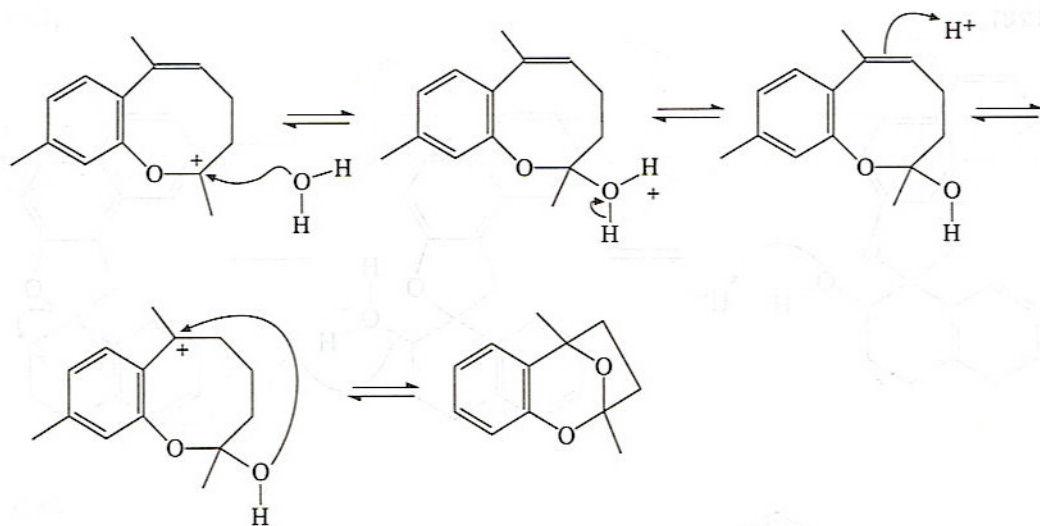


(129)

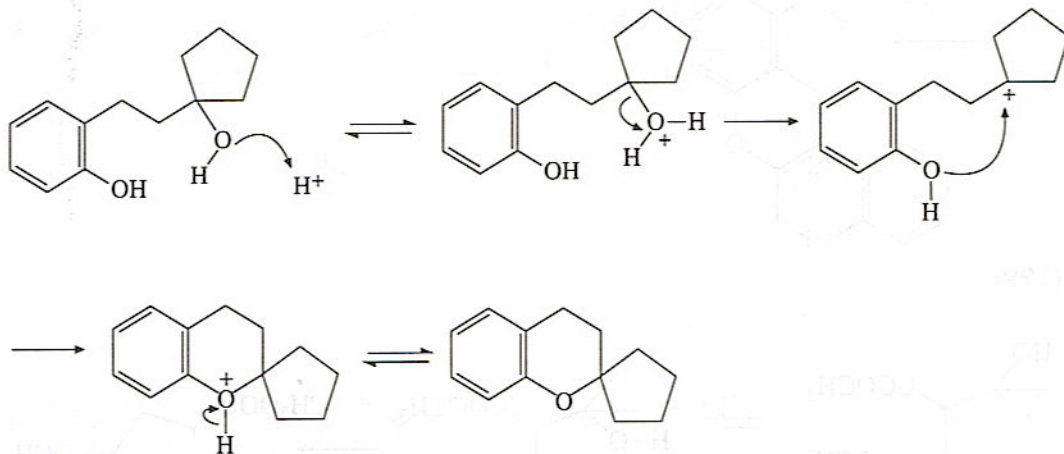


(130)

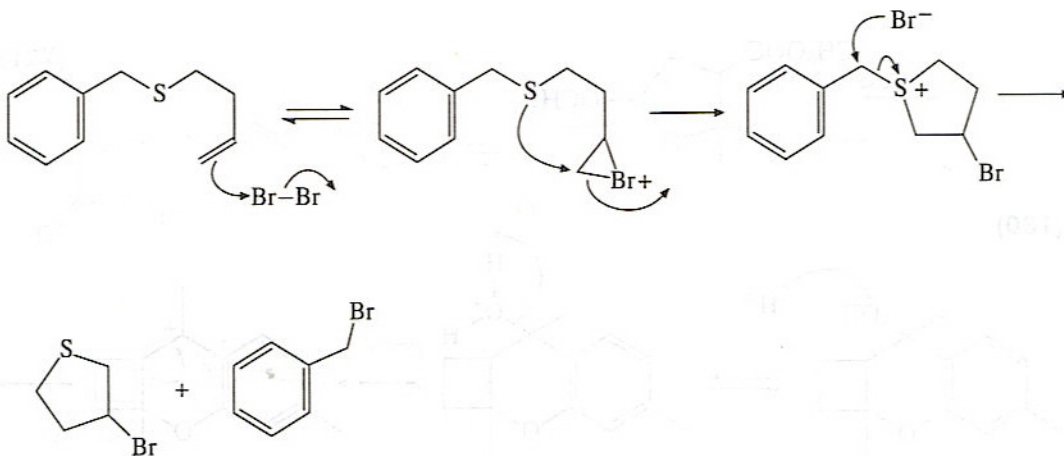




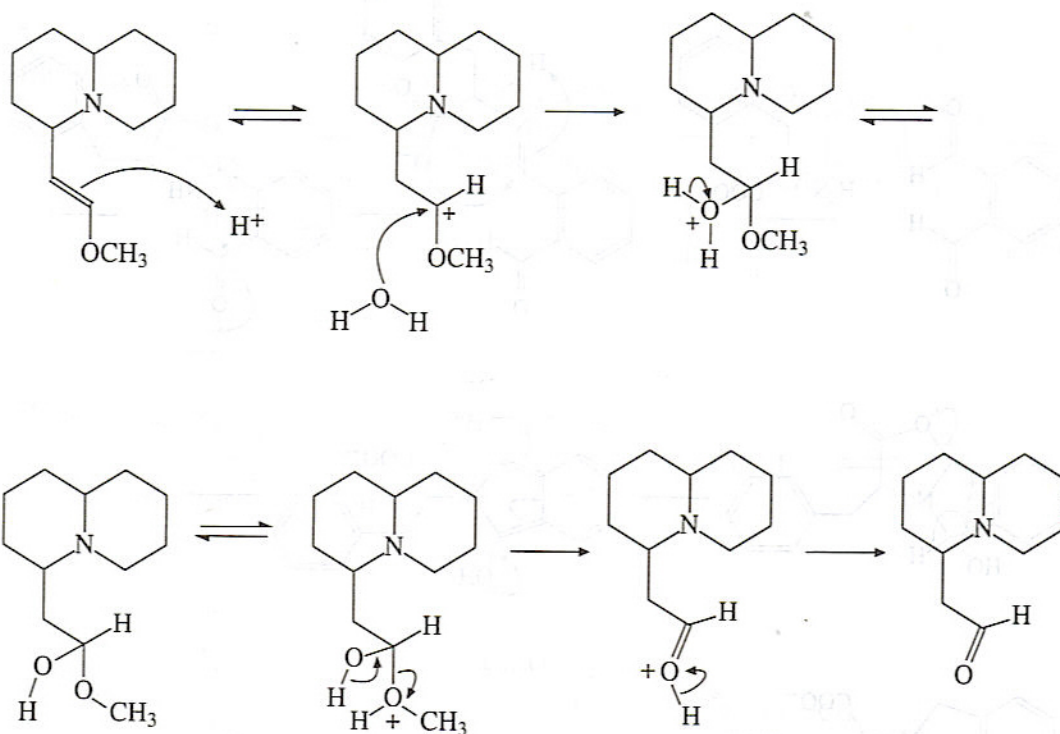
(131)



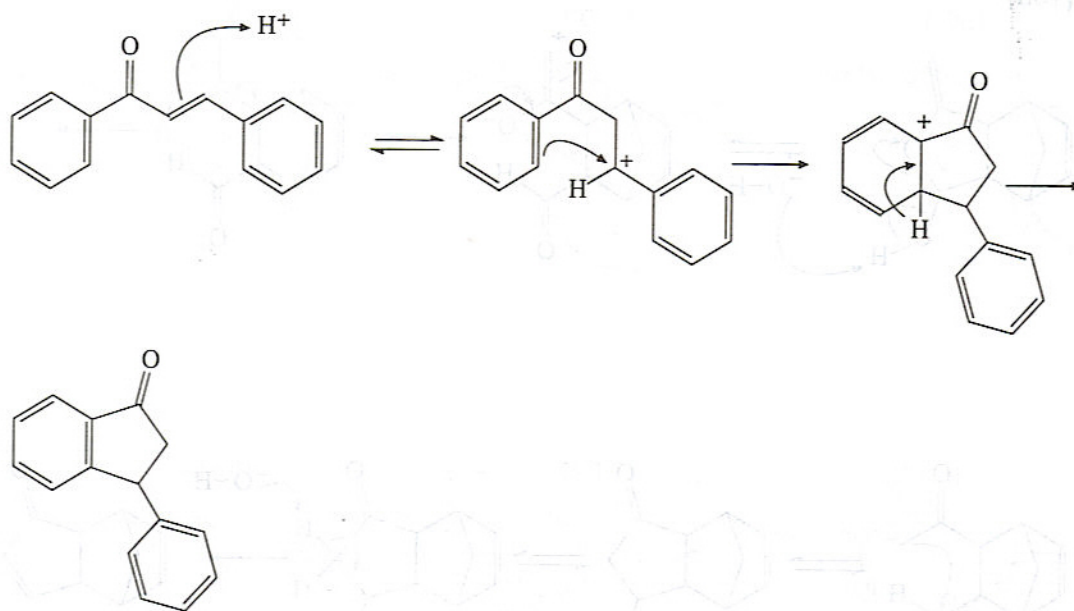
(132)



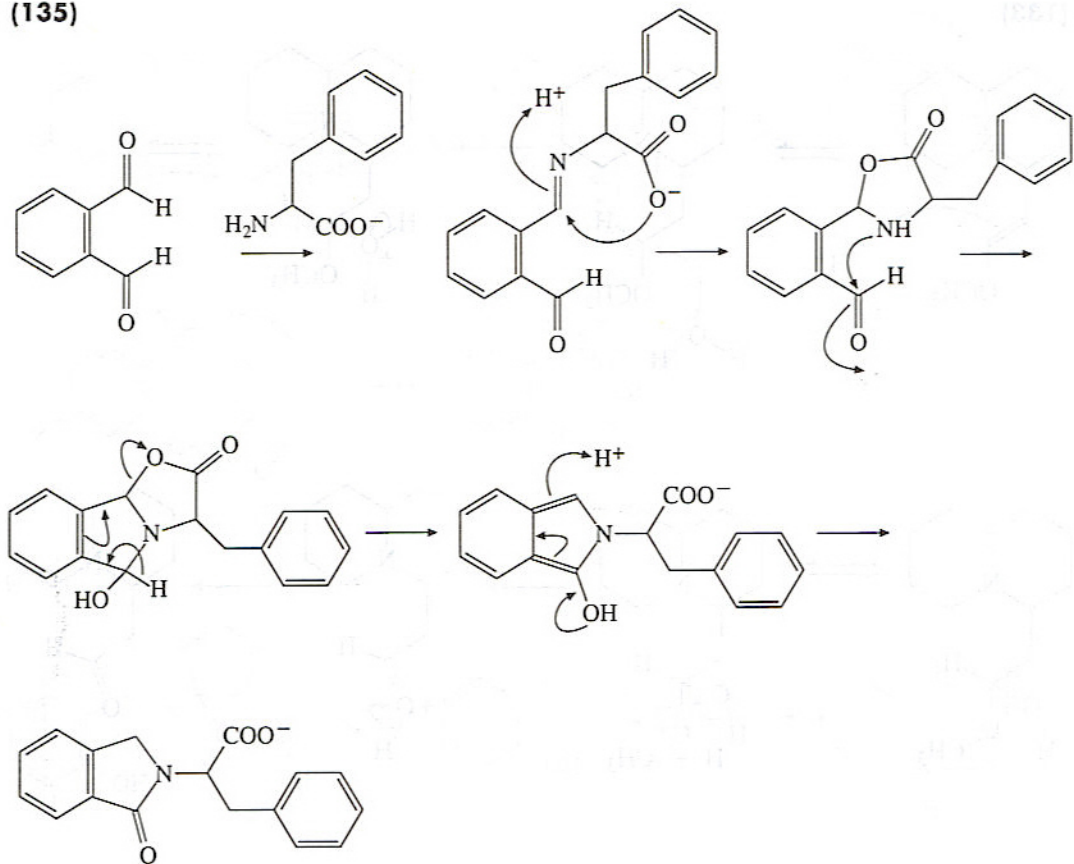
(133)



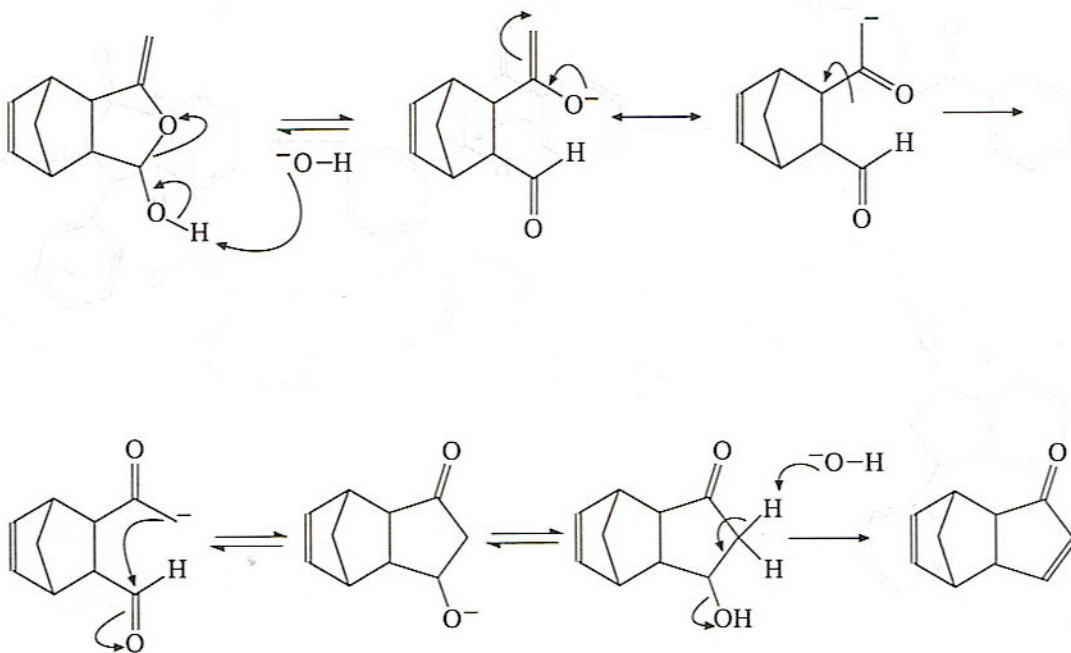
(134)



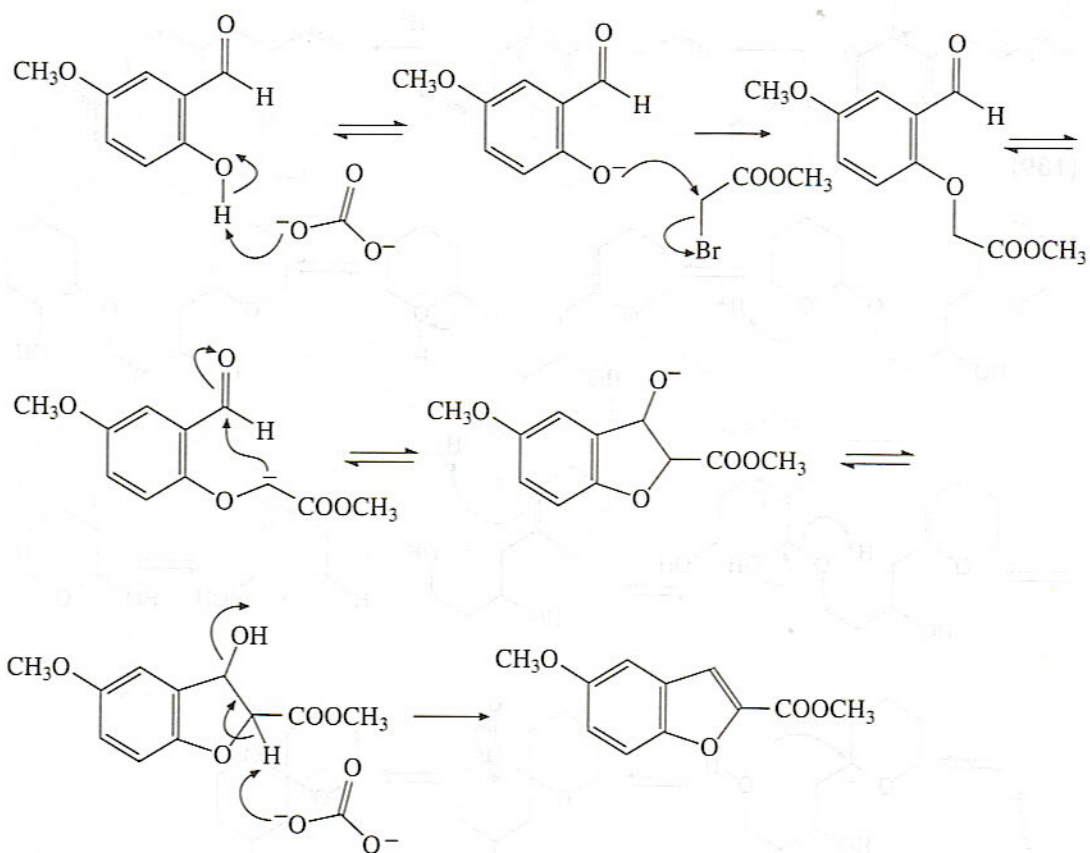
(135)



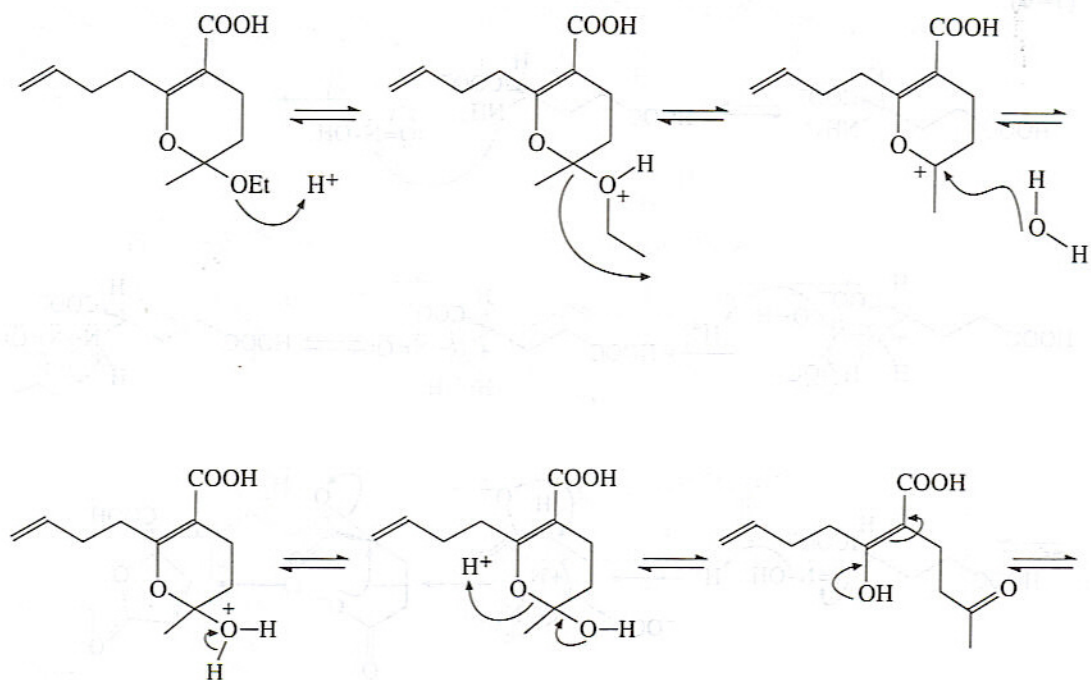
(136)

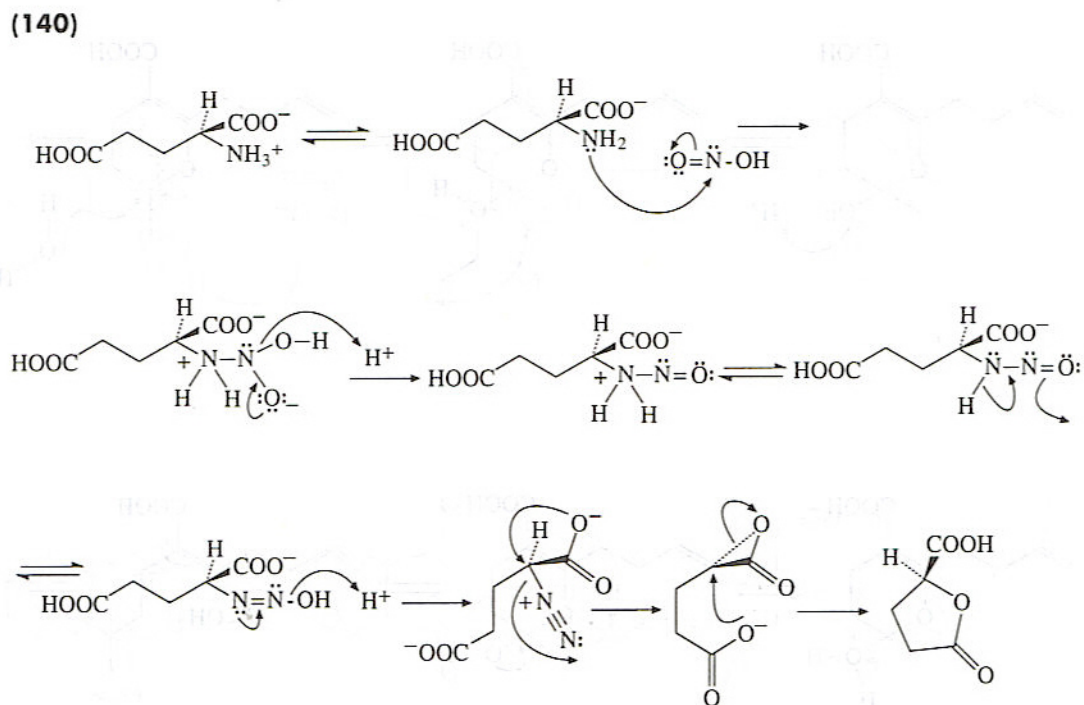
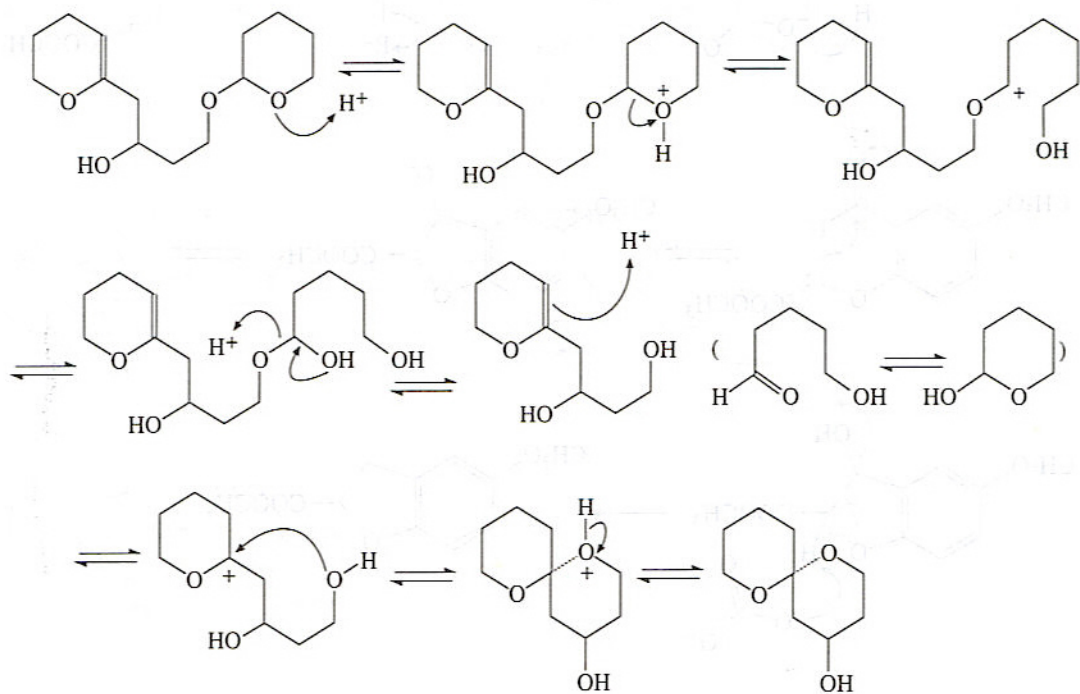
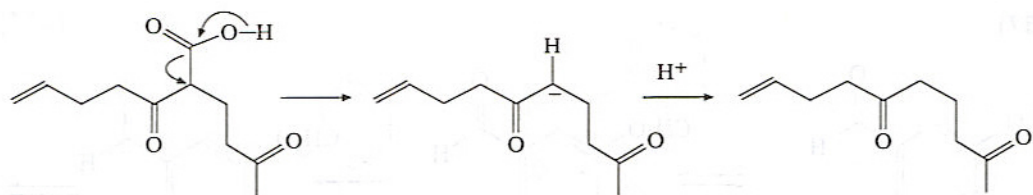


(137)

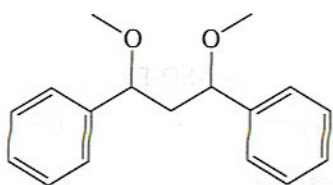
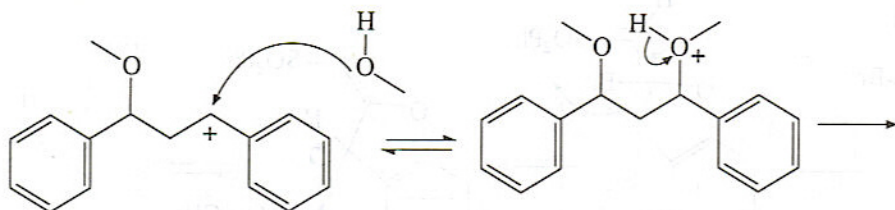
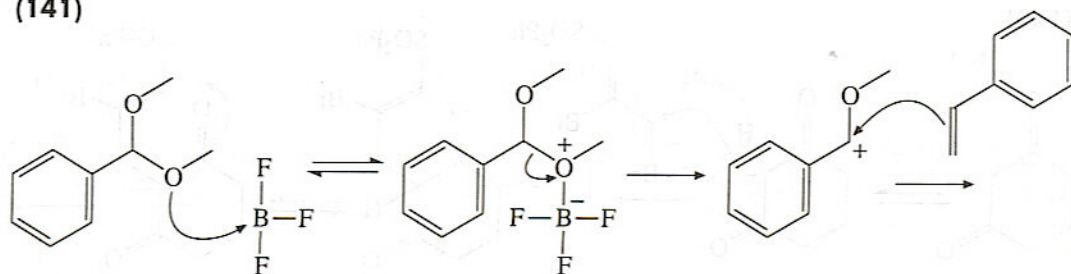


(138)

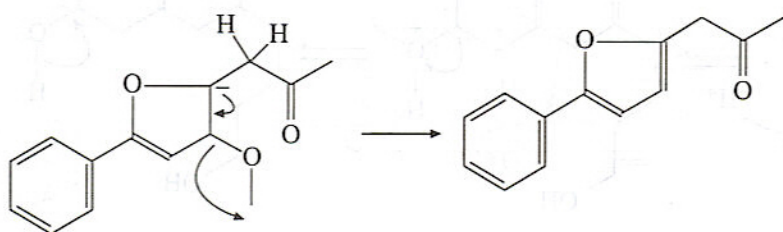
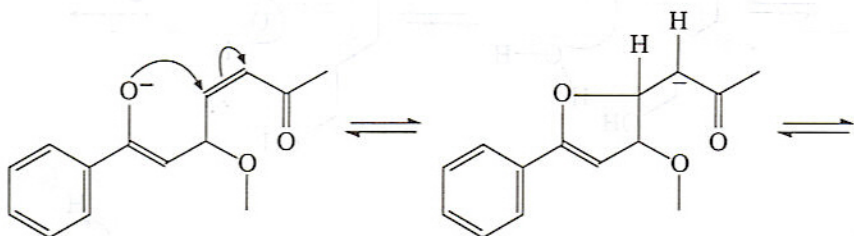
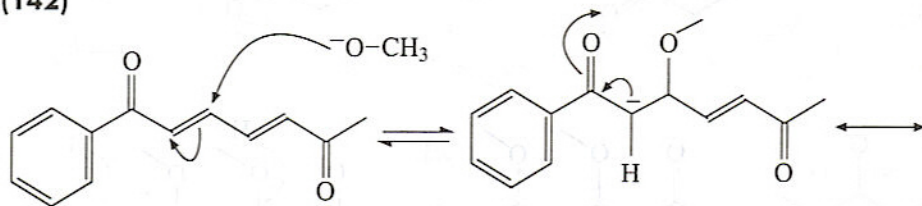




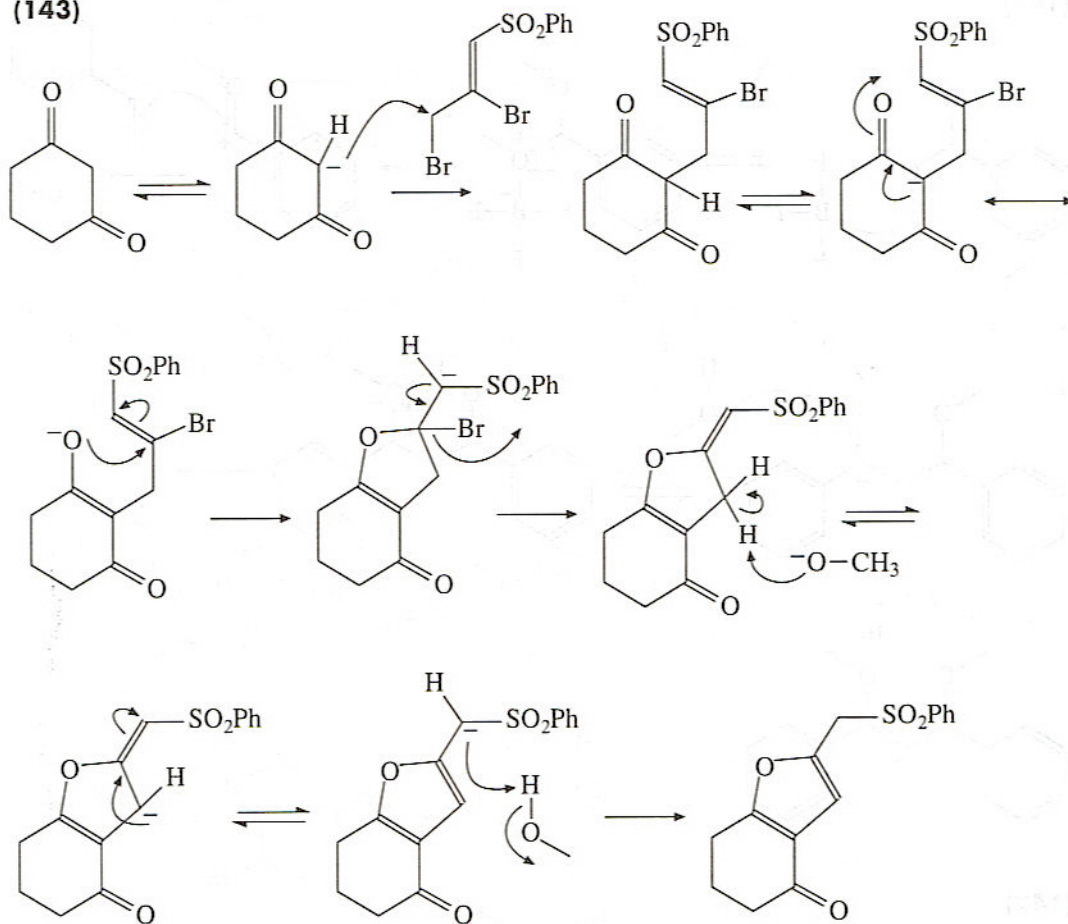
(141)



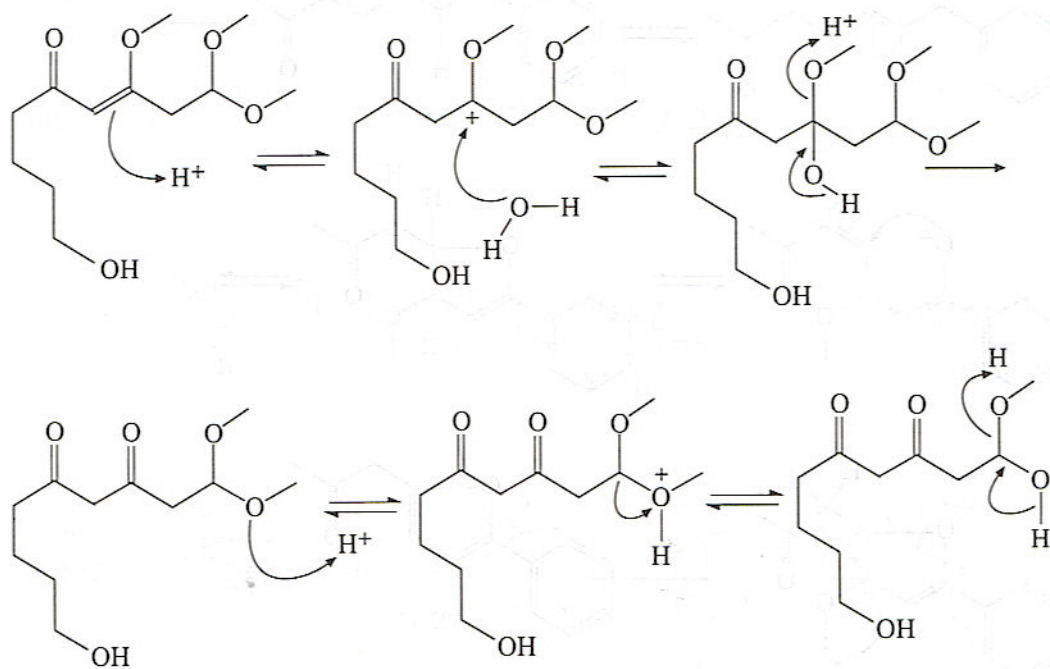
(142)

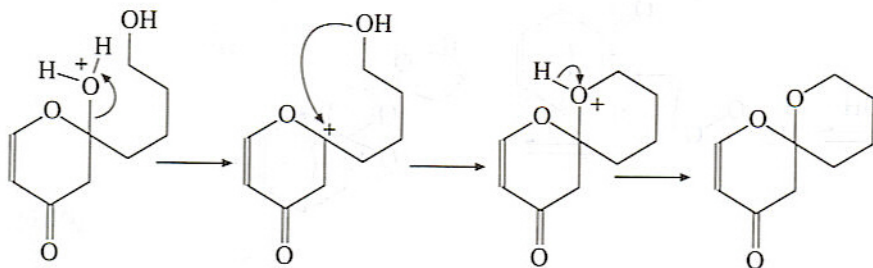
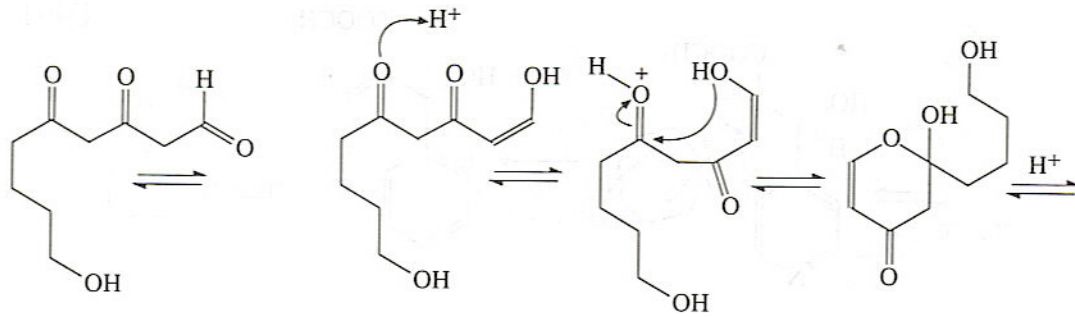


(143)

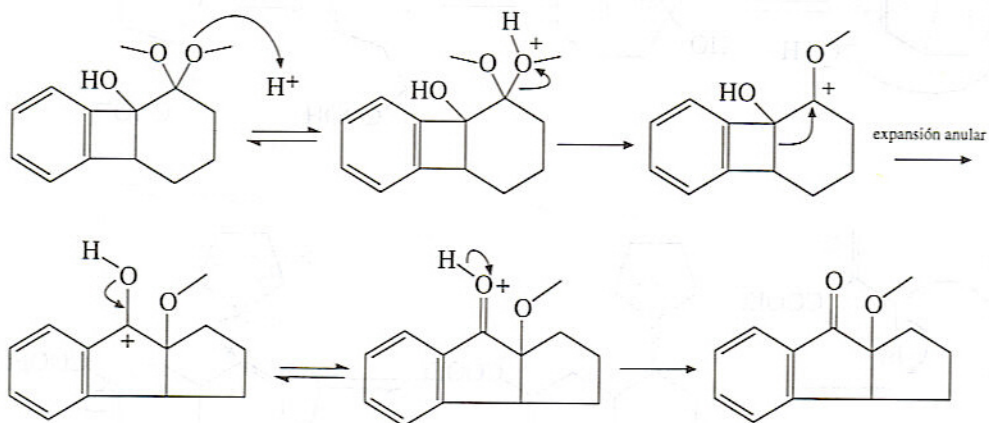


(144)

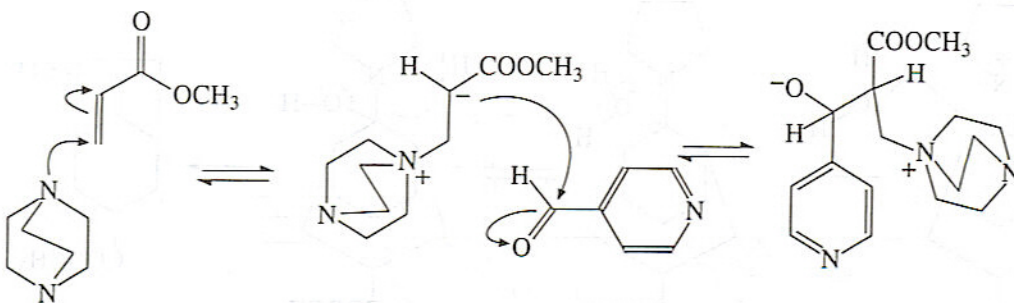


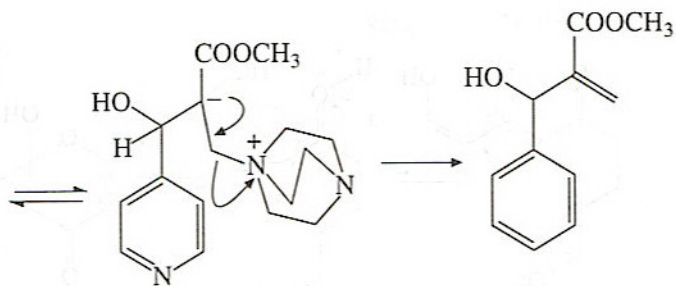


(145)

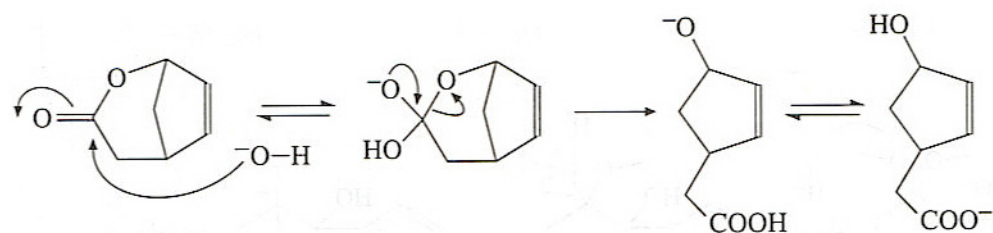
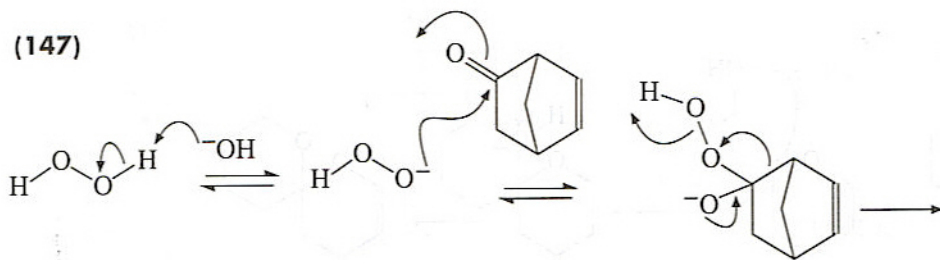


(146)

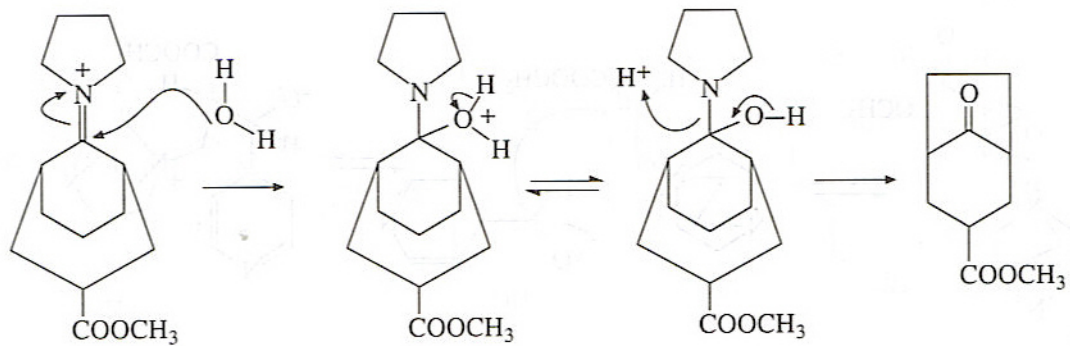
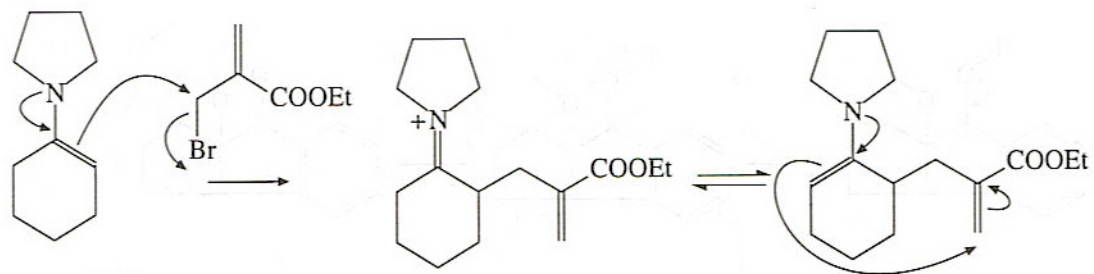




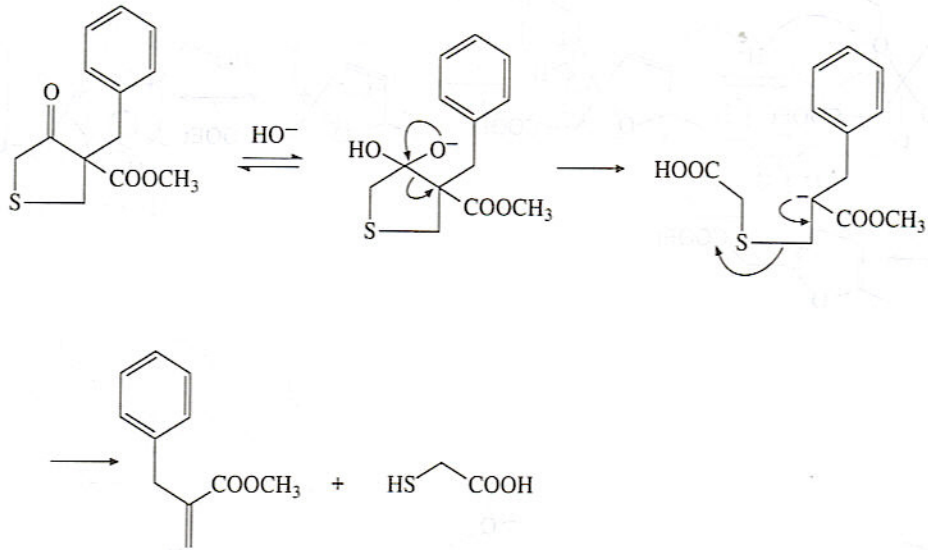
(147)



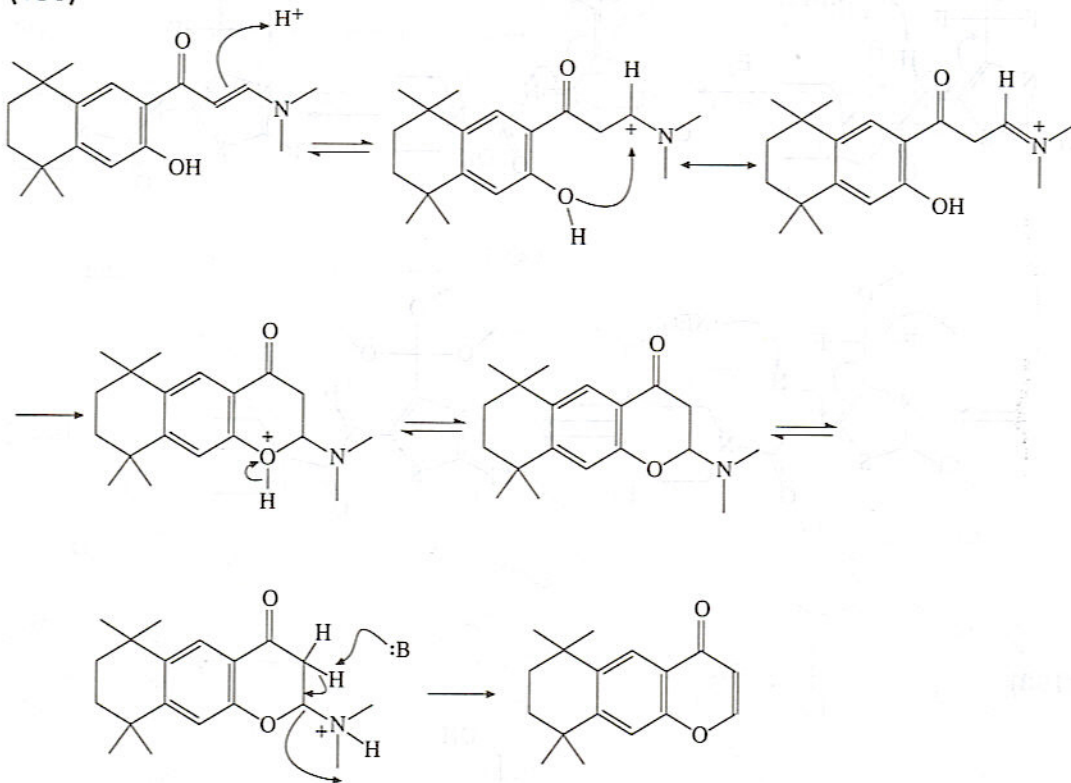
(148)



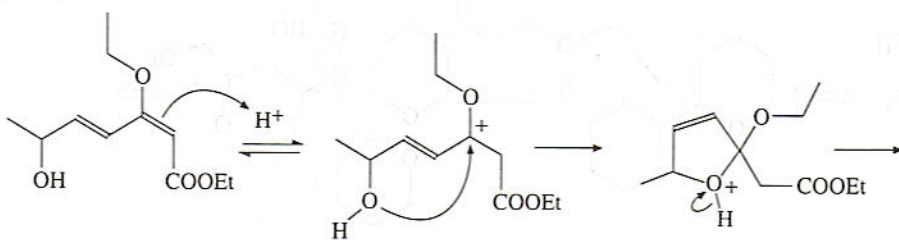
(149)

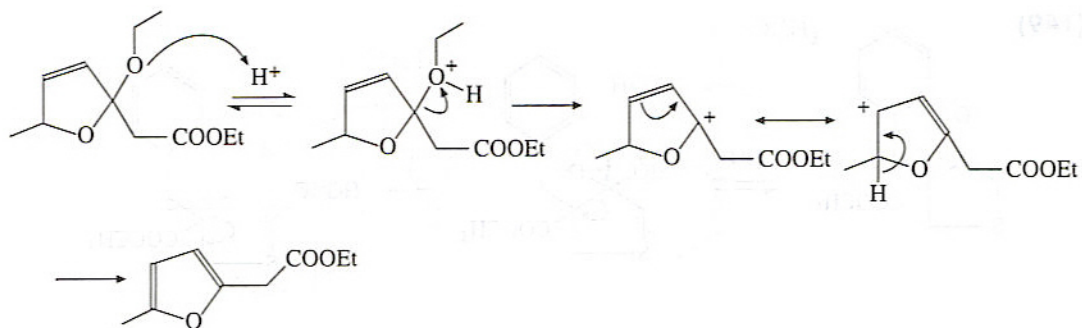


(150)

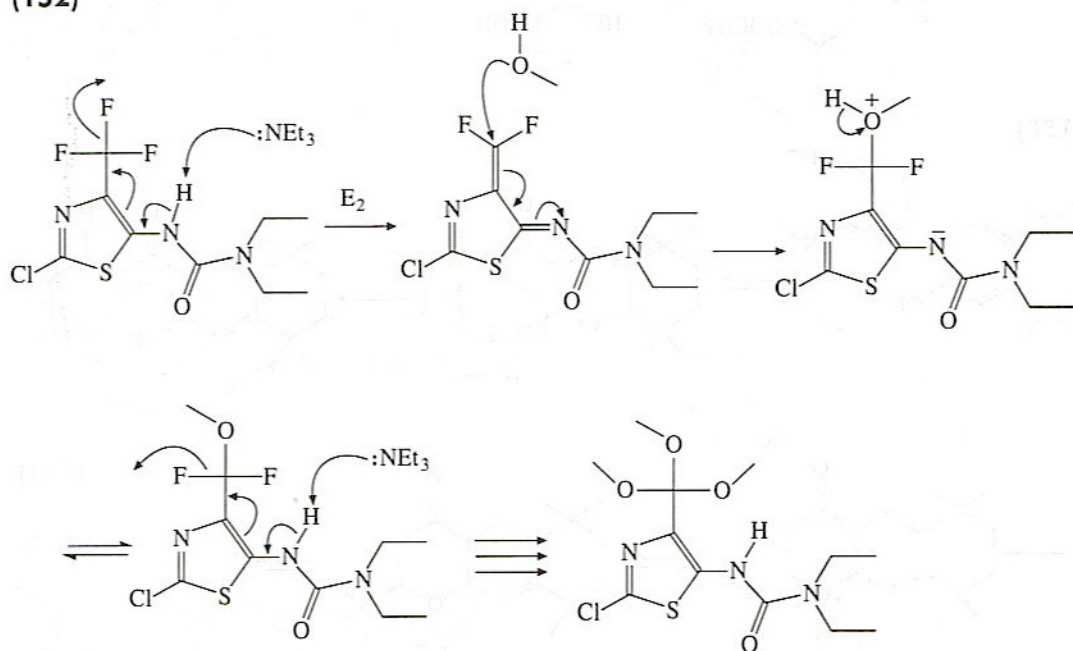


(151)

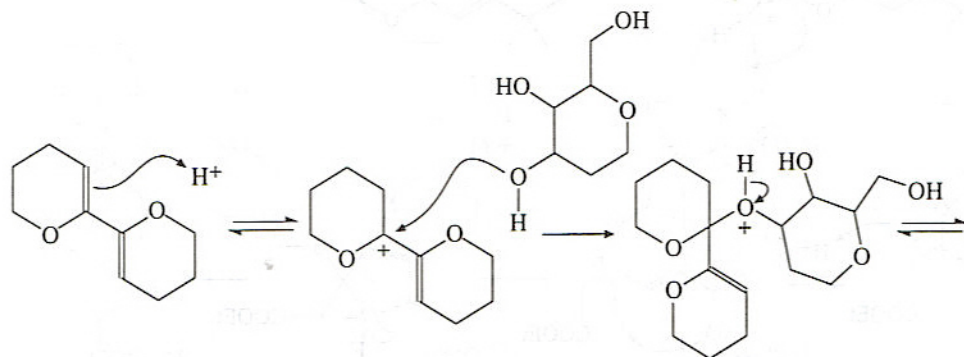


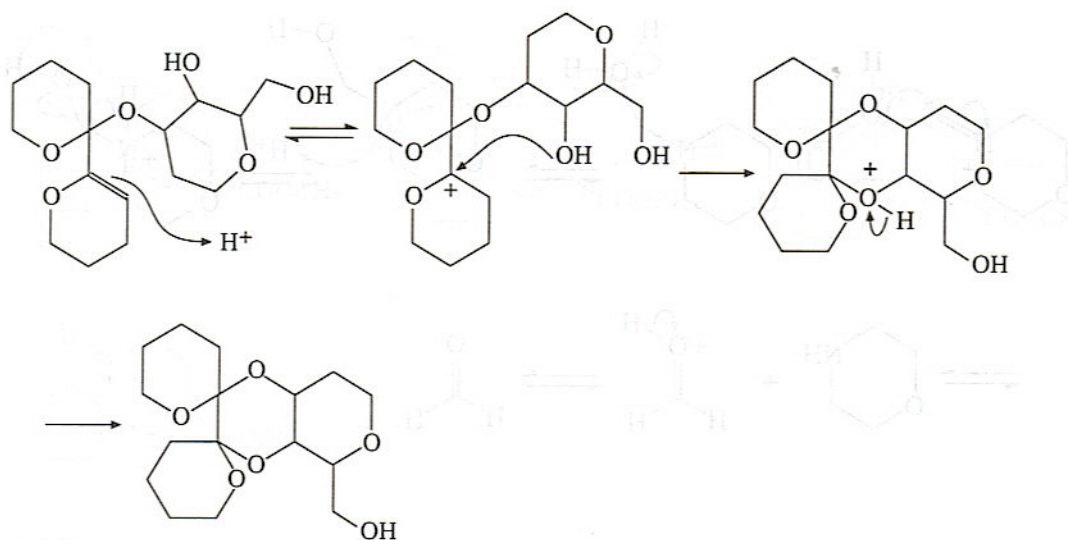


(152)

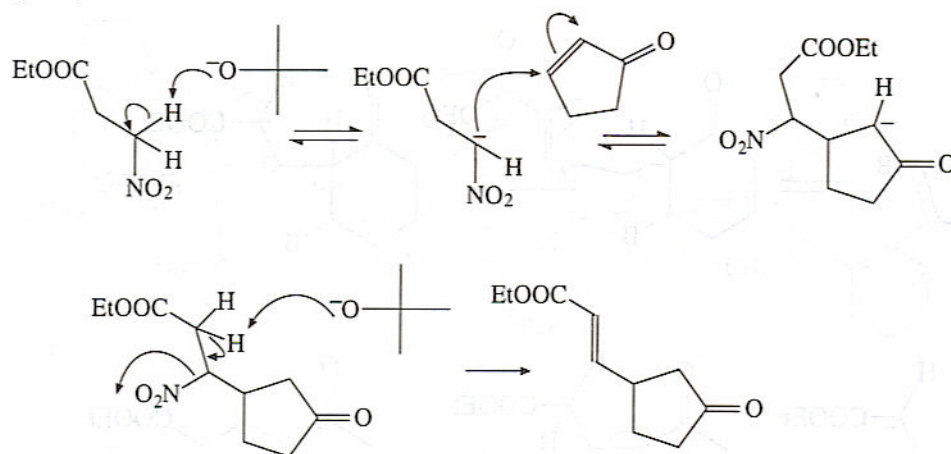


(153)

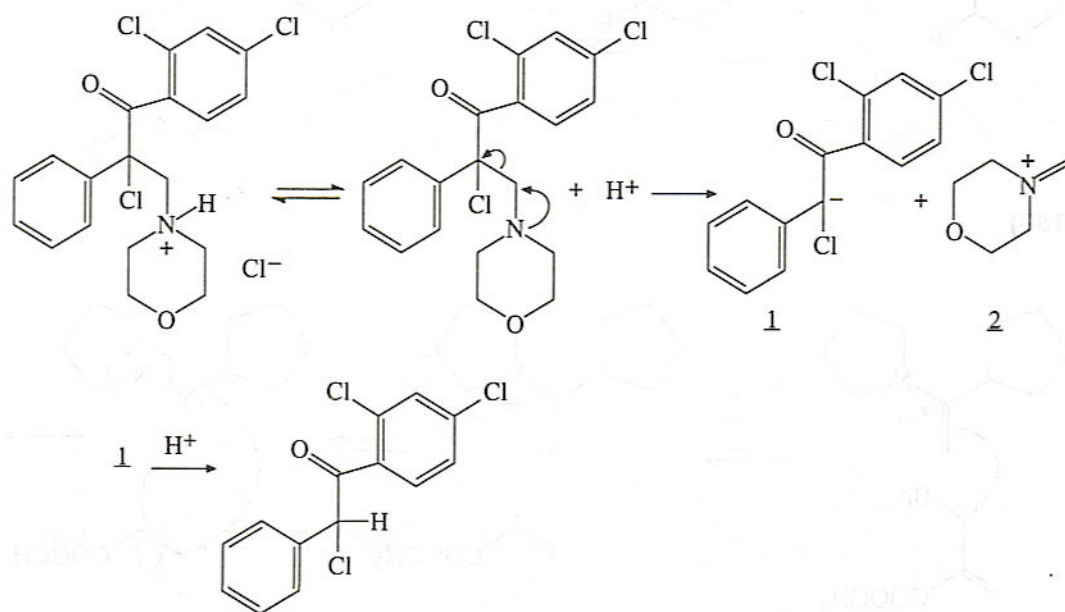


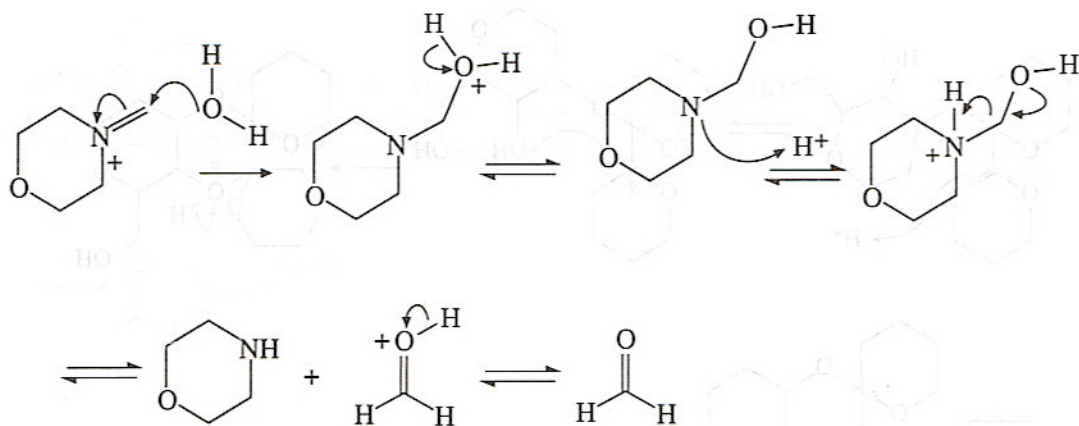


(154)

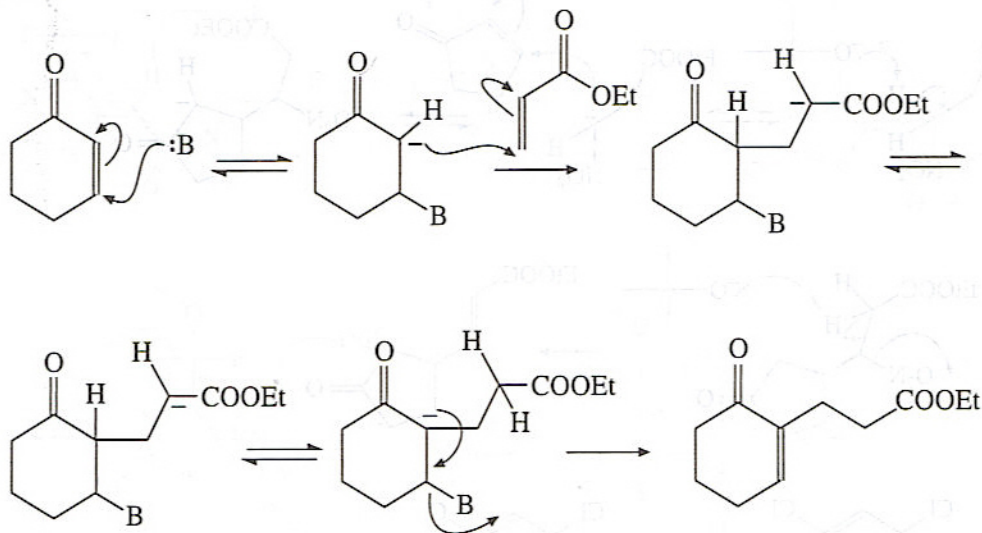


(155)

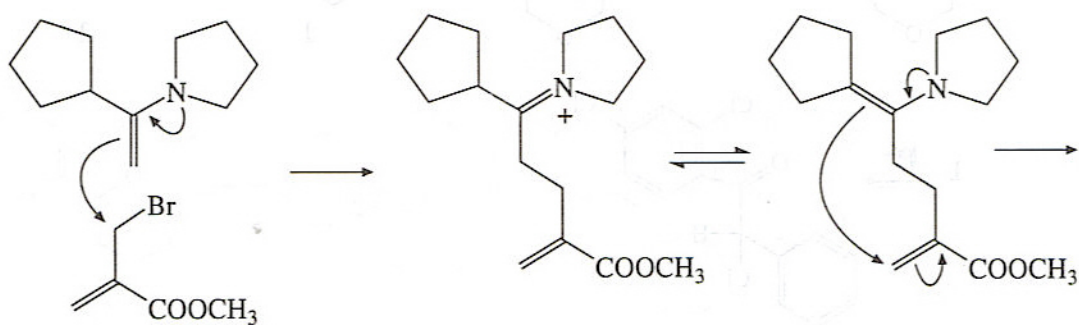


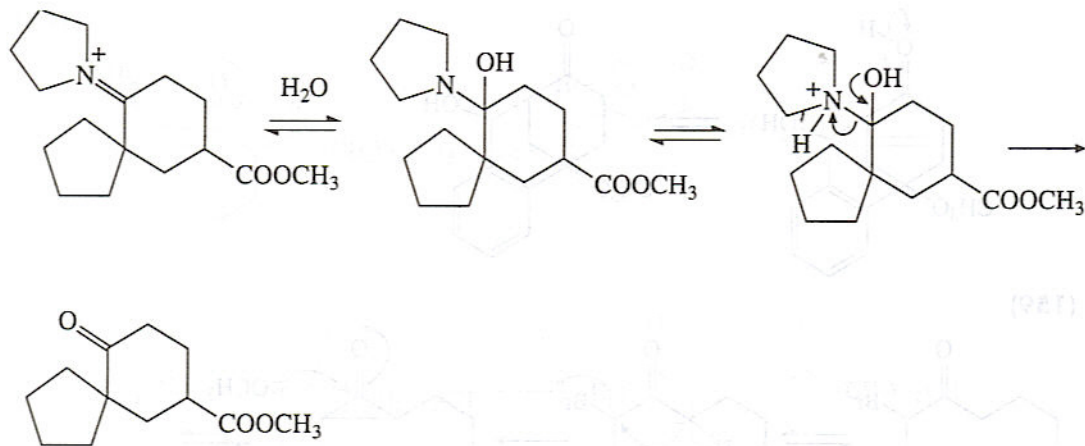


(156)

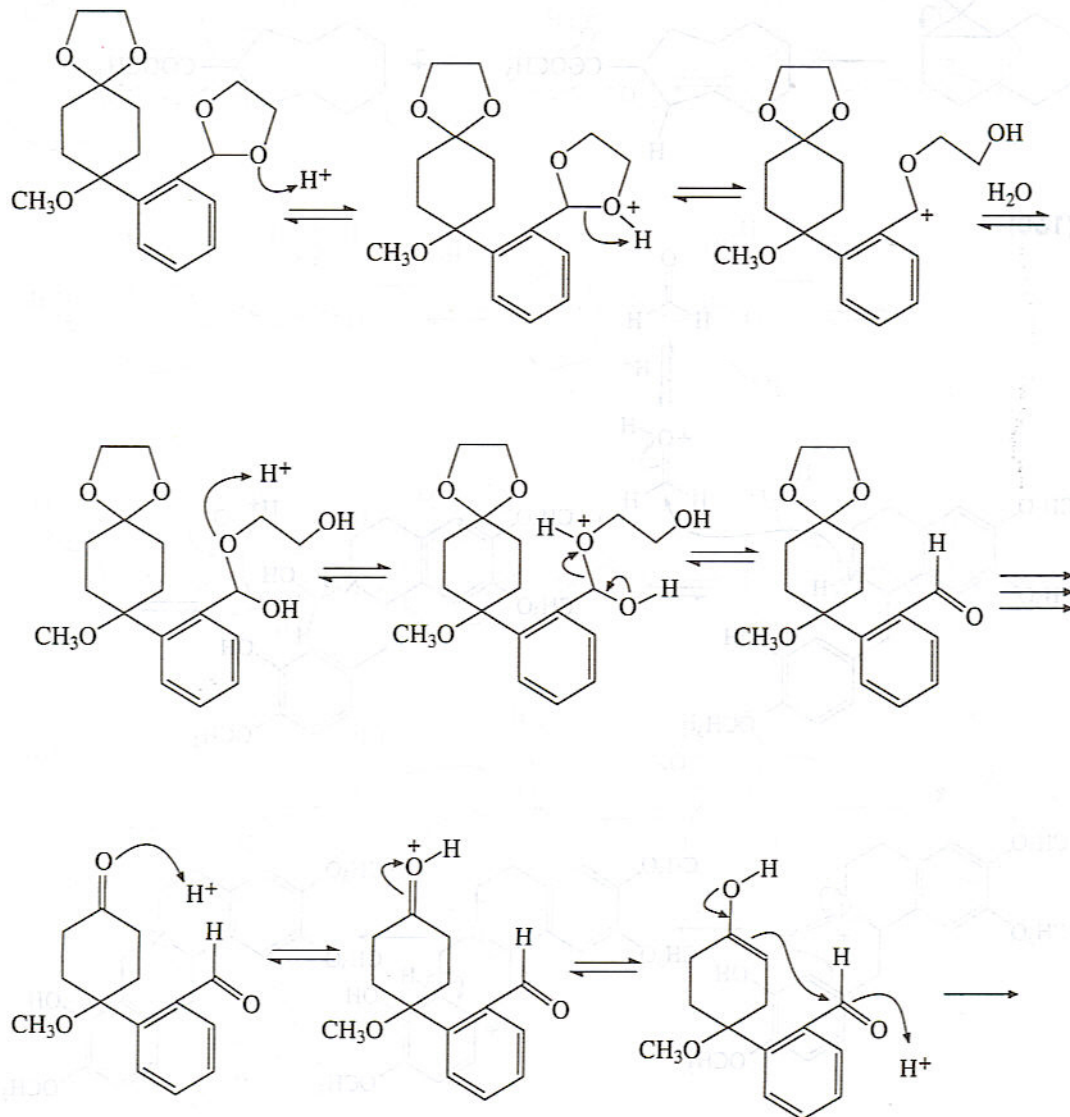


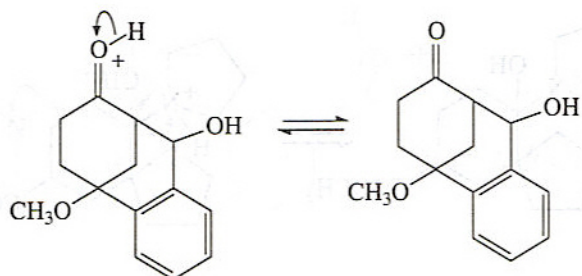
(157)



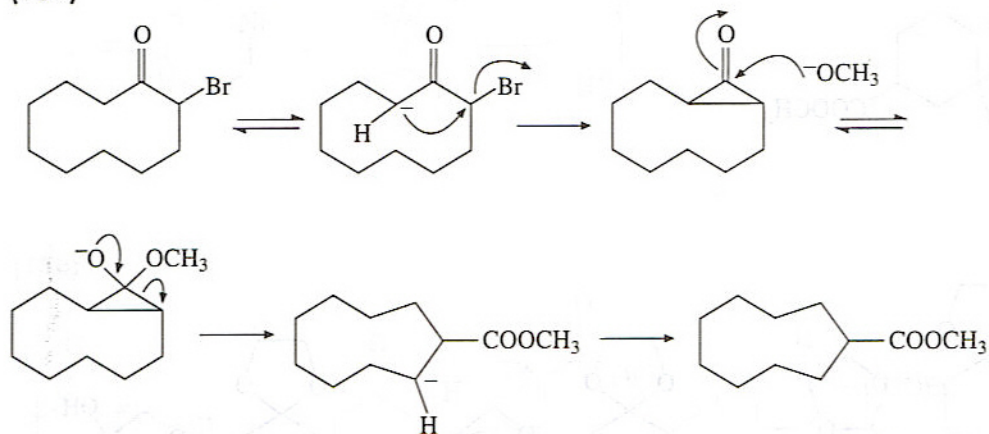


(158)

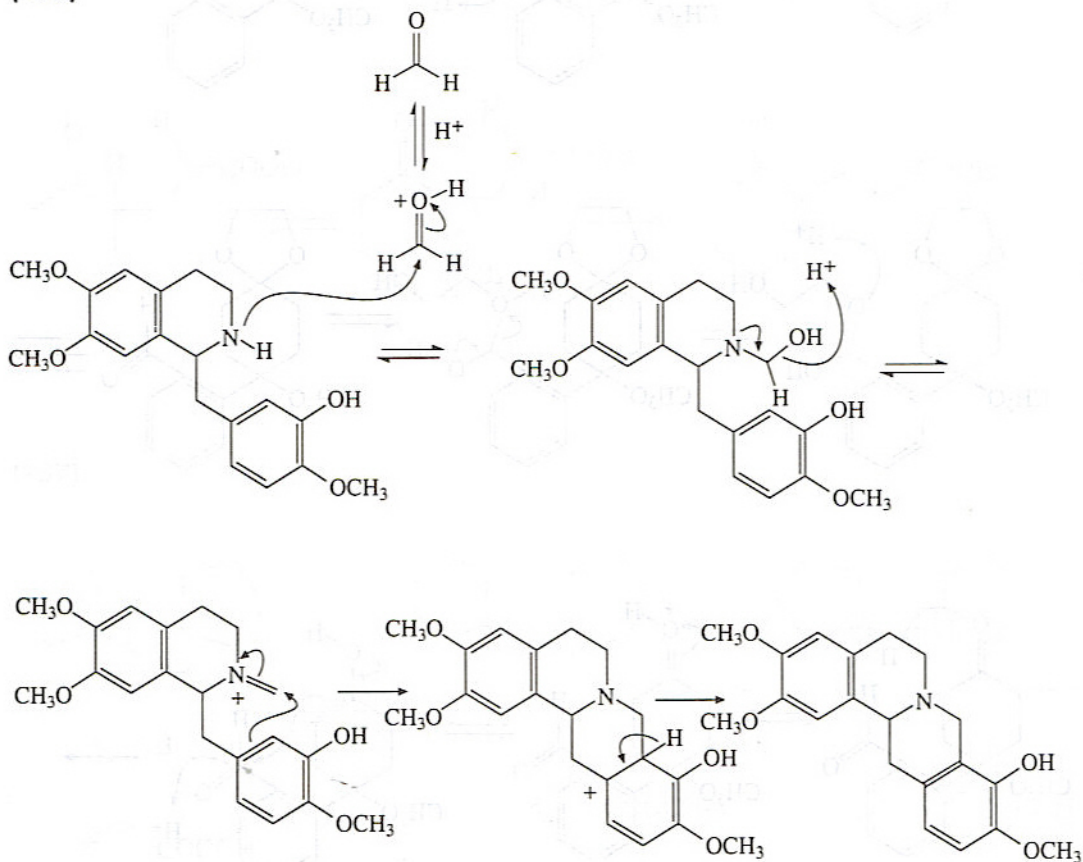




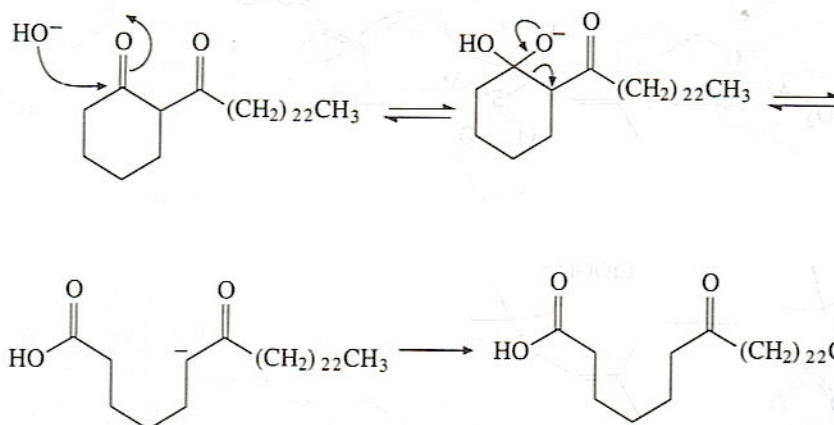
(159)



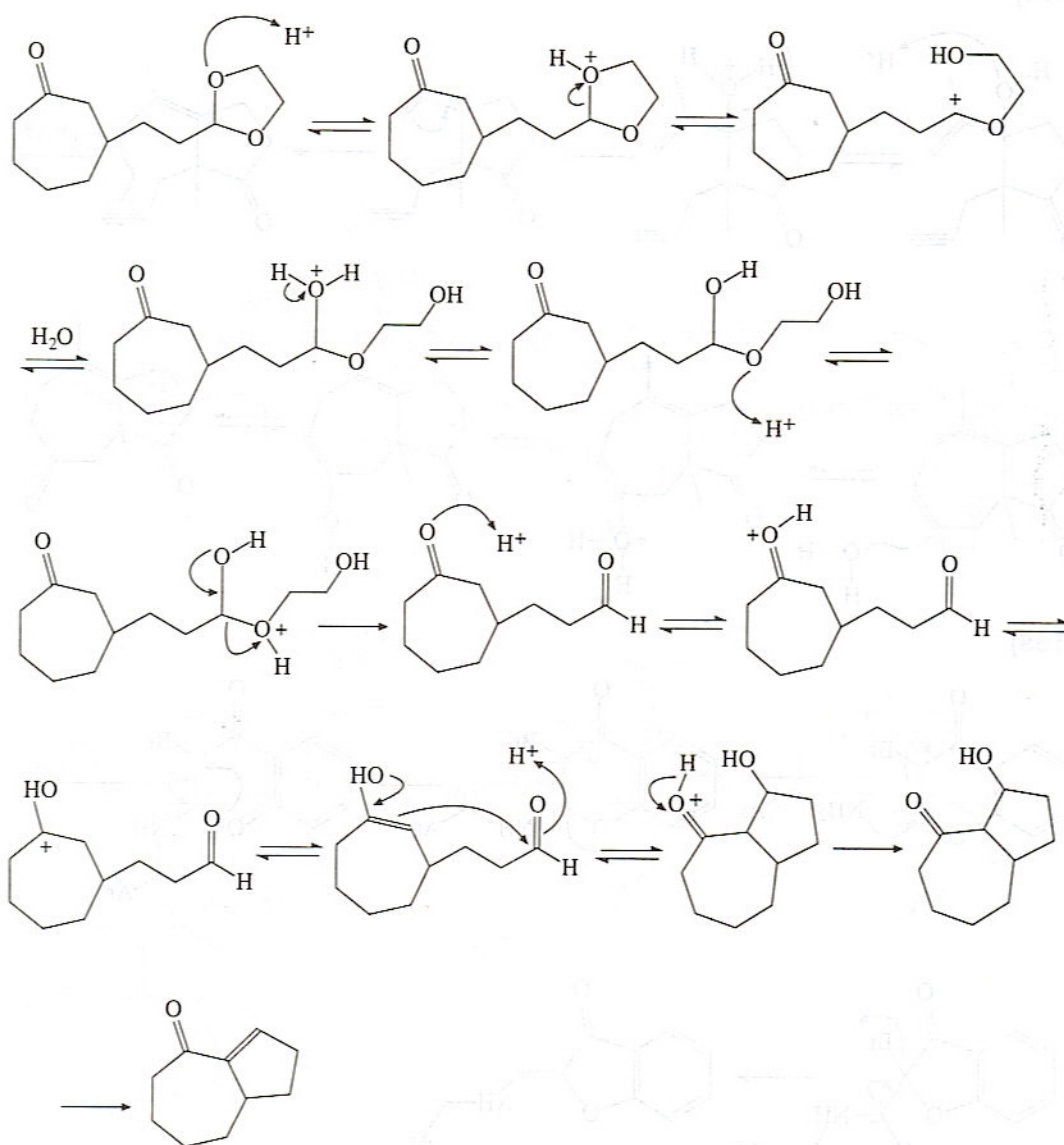
(160)



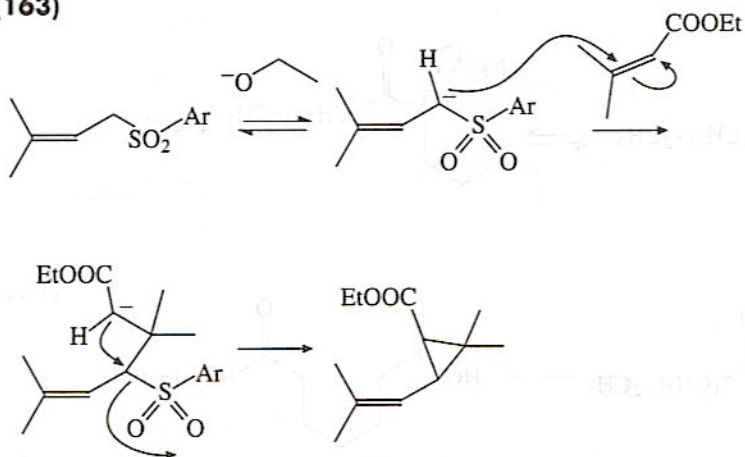
(161)



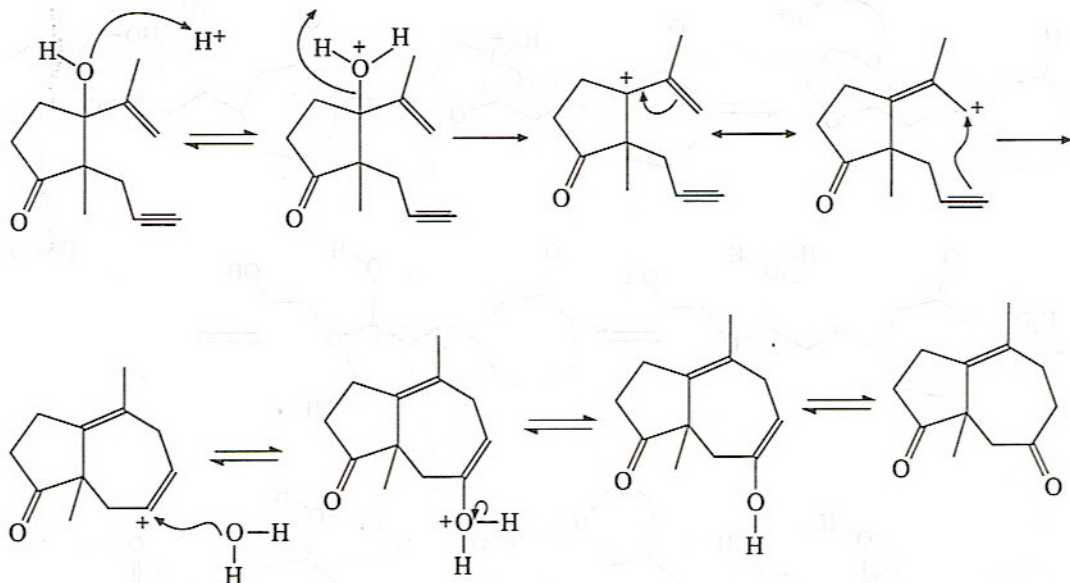
(162)



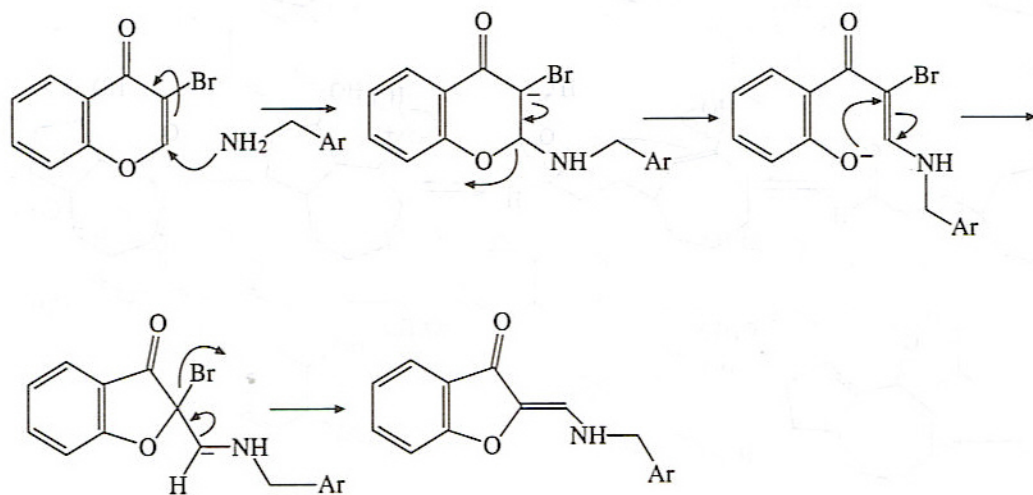
(163)



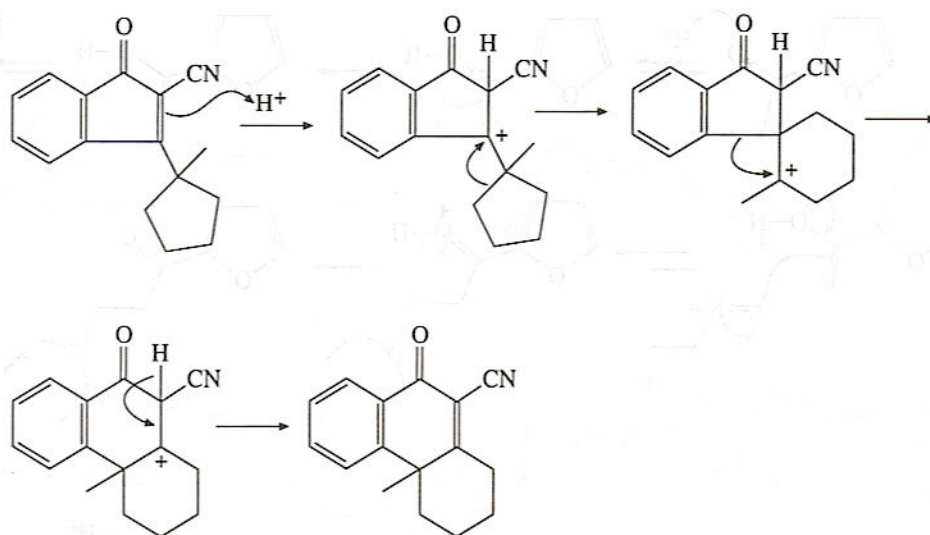
(164)



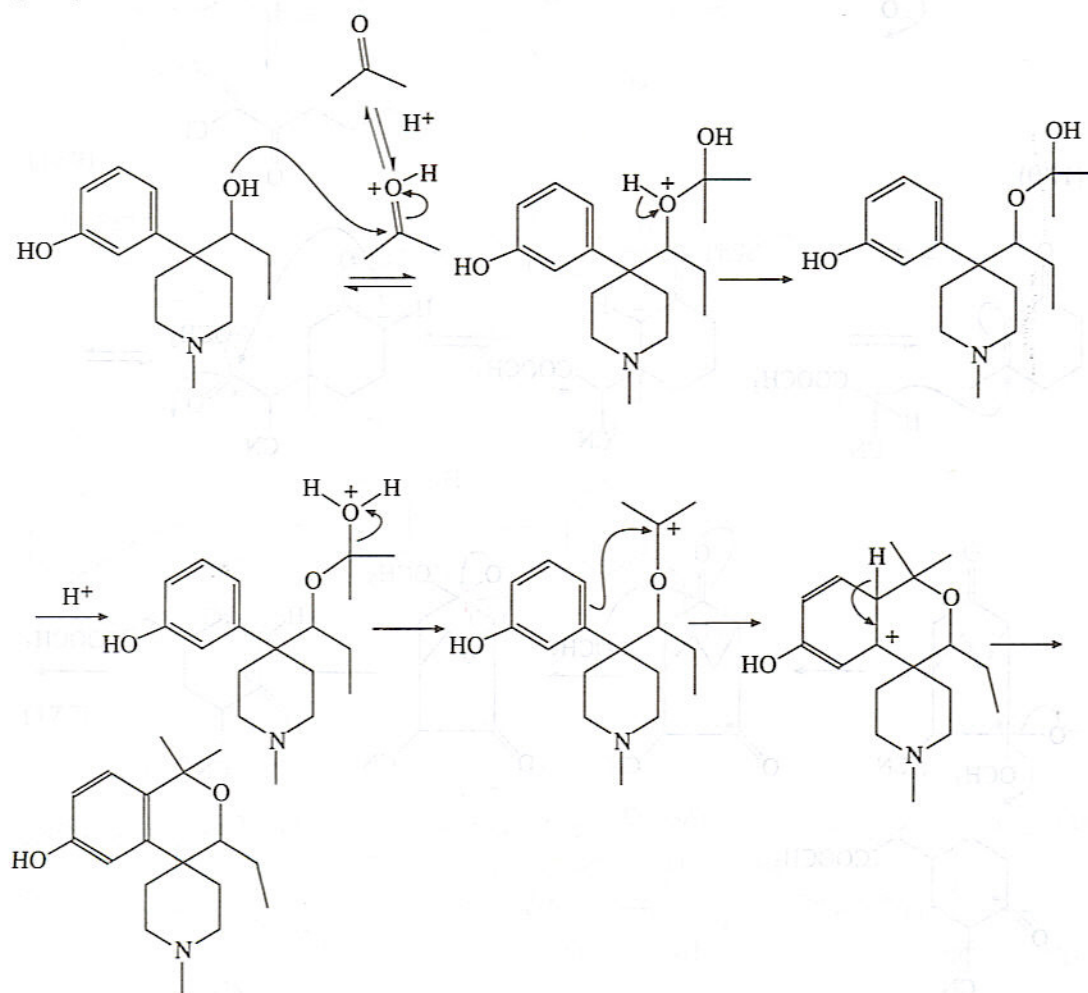
(165)

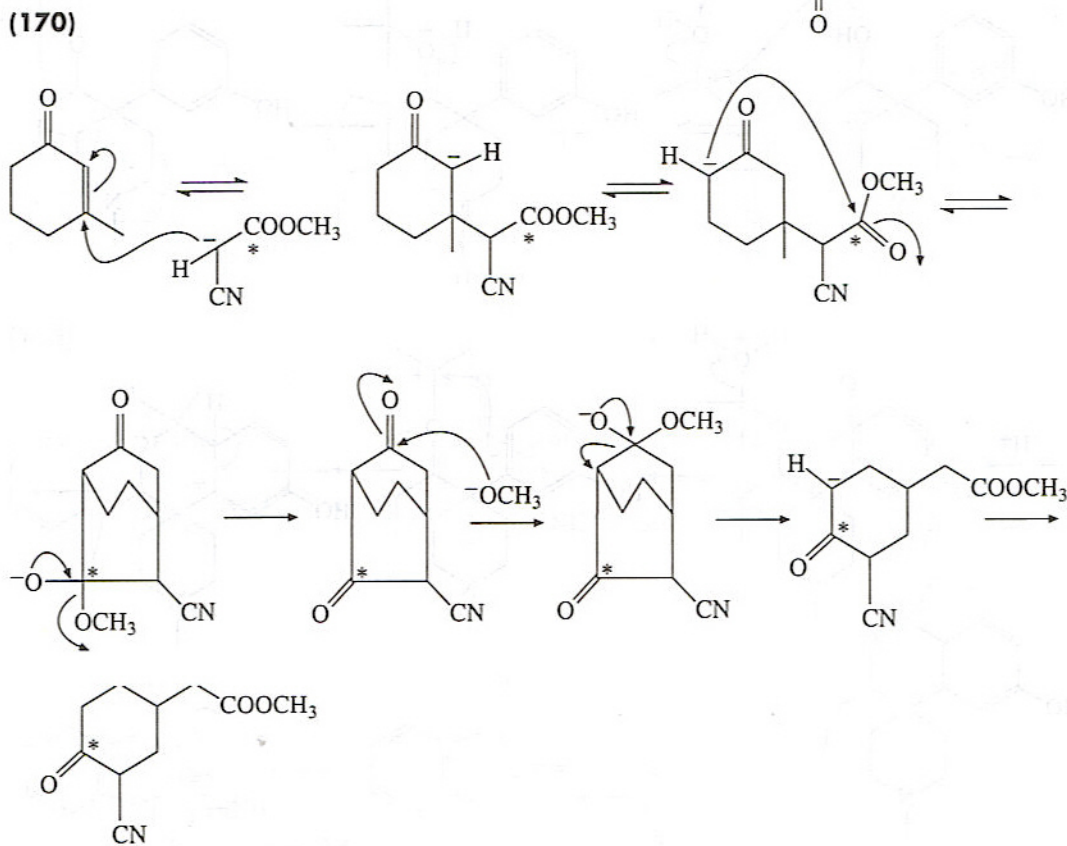
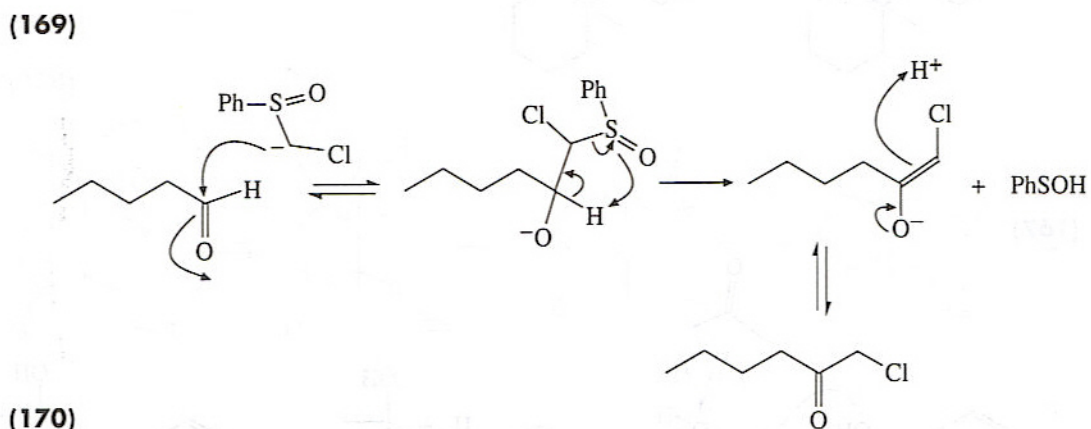
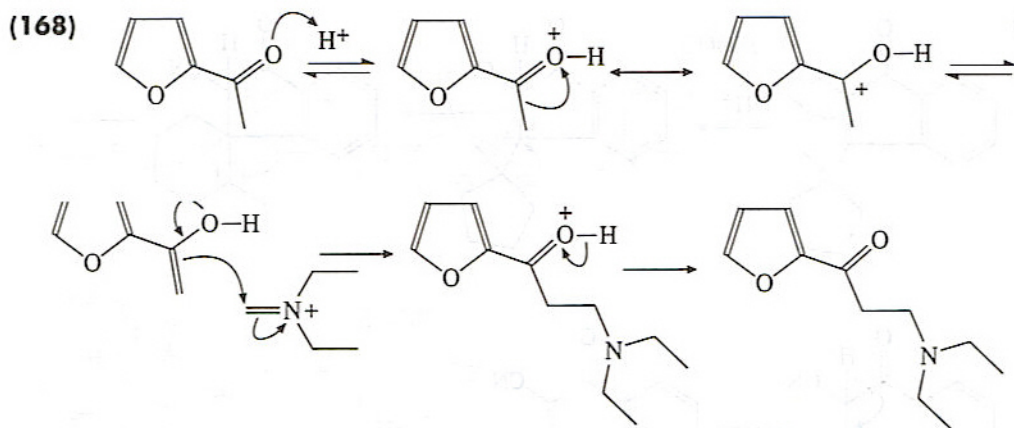


(166)

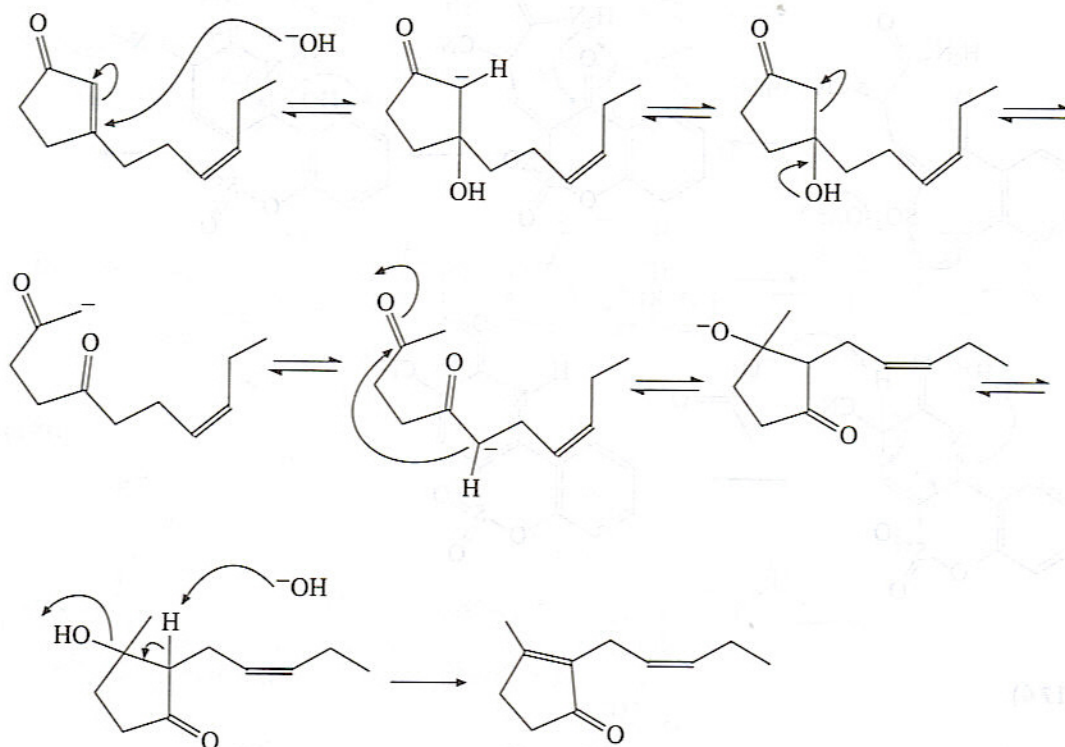


(167)

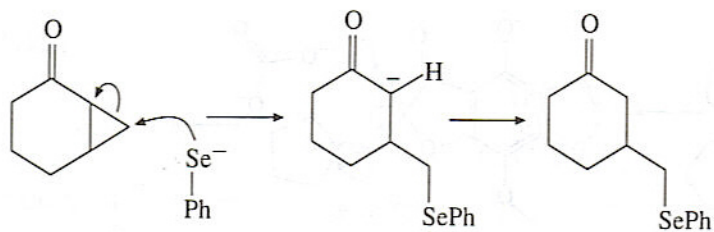
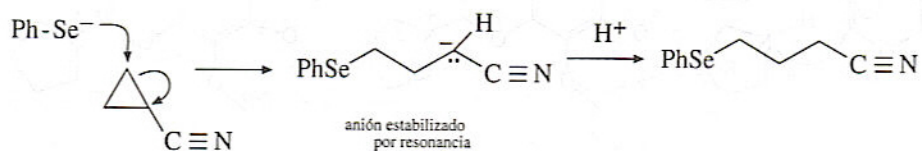




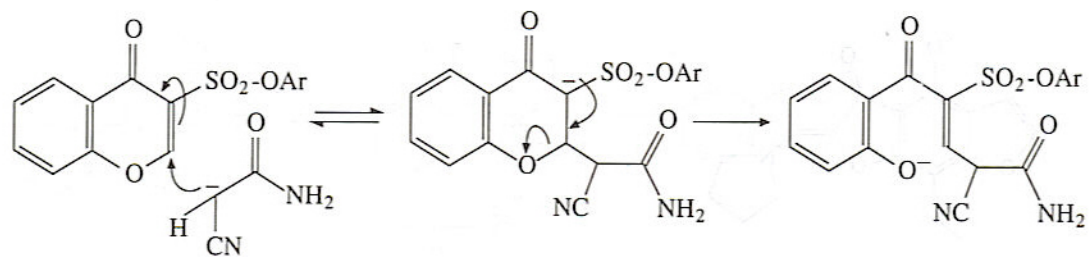
(171)

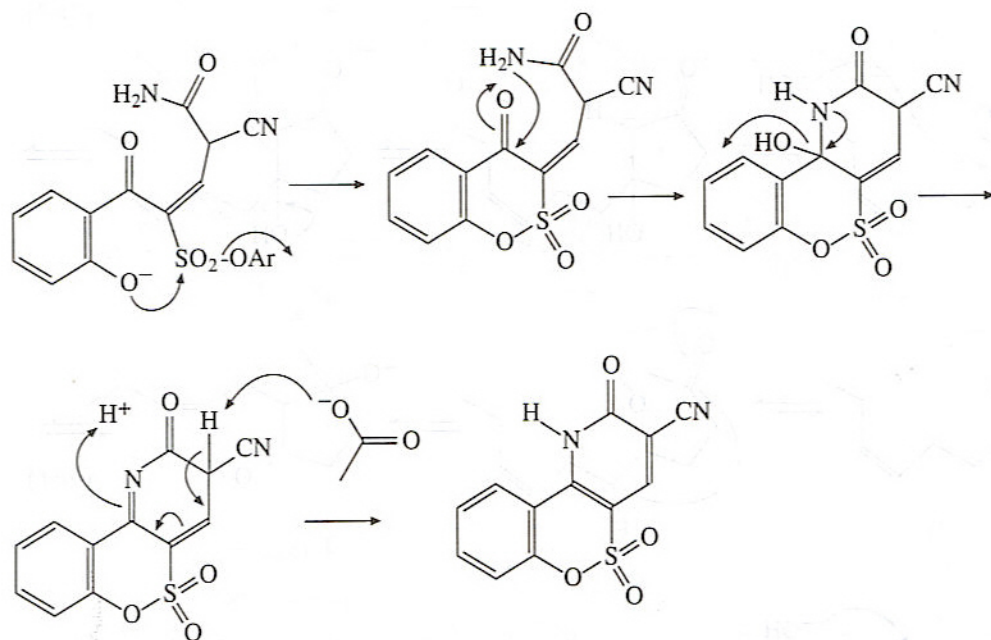


(172)

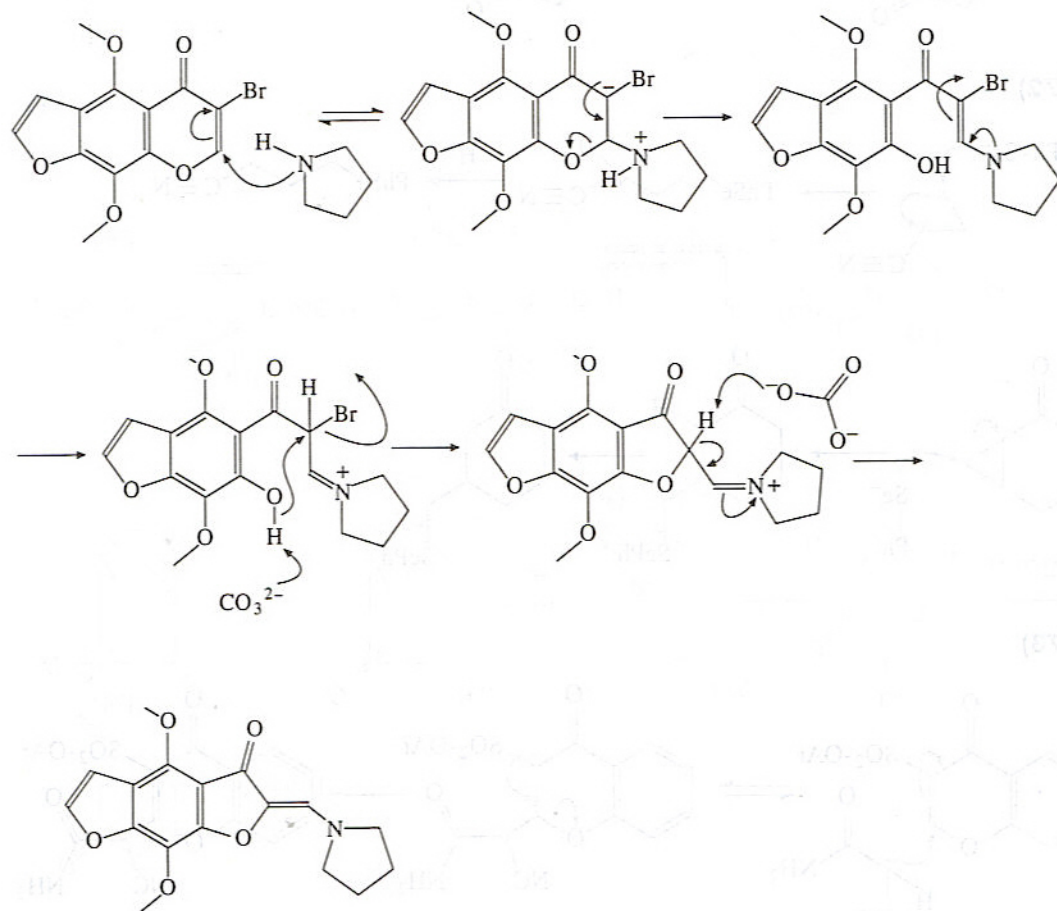


(173)

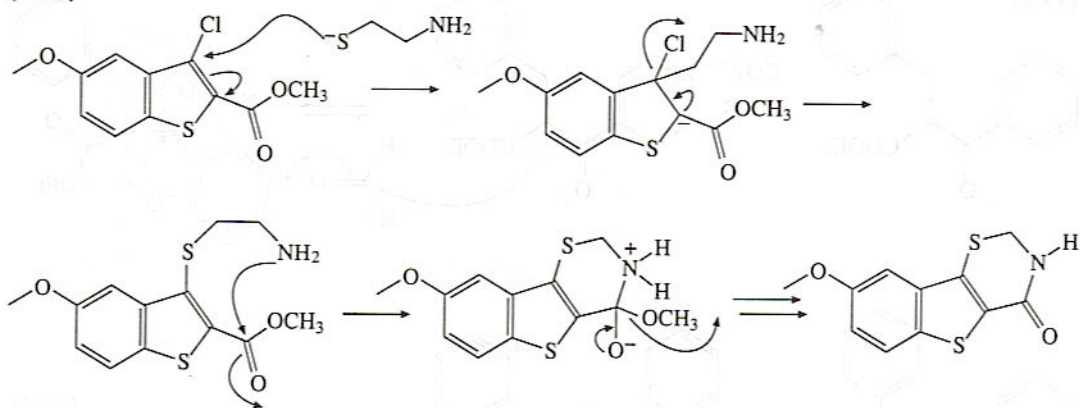




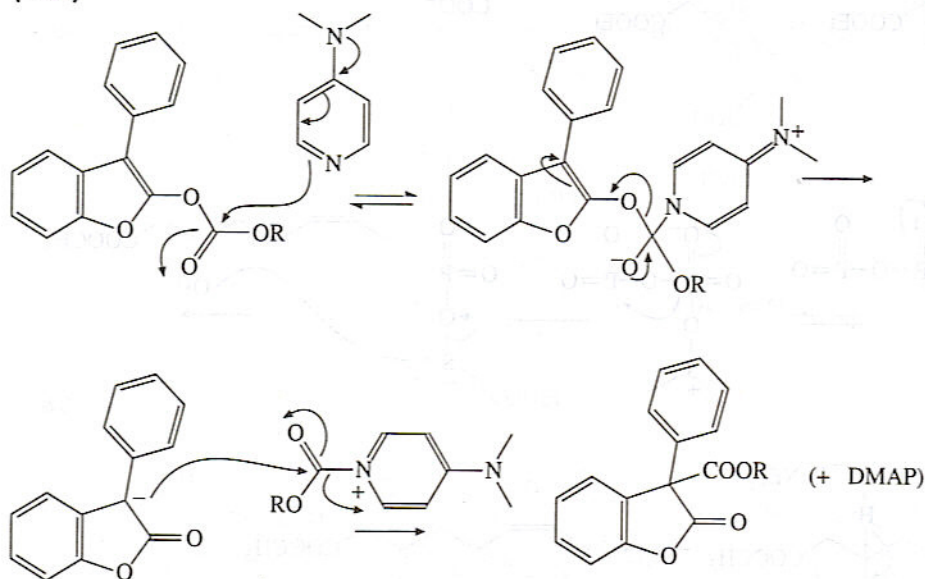
(174)



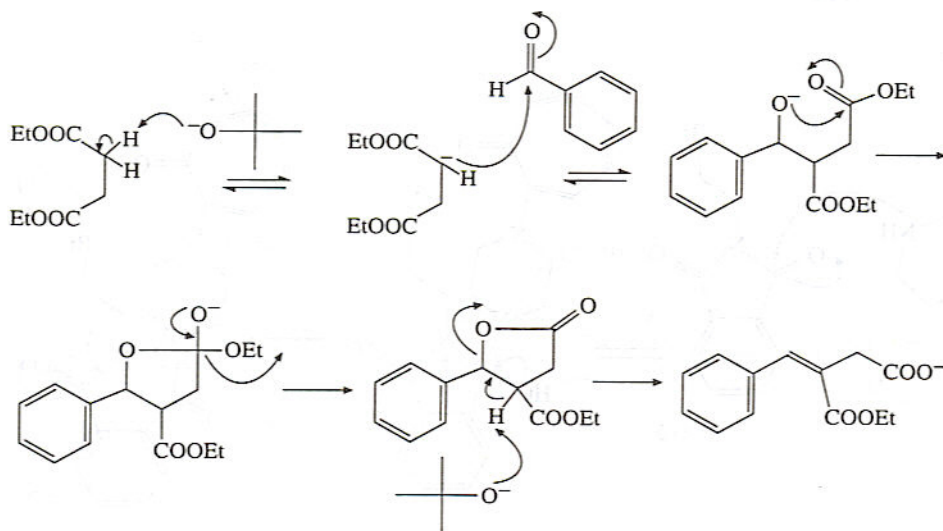
(175)

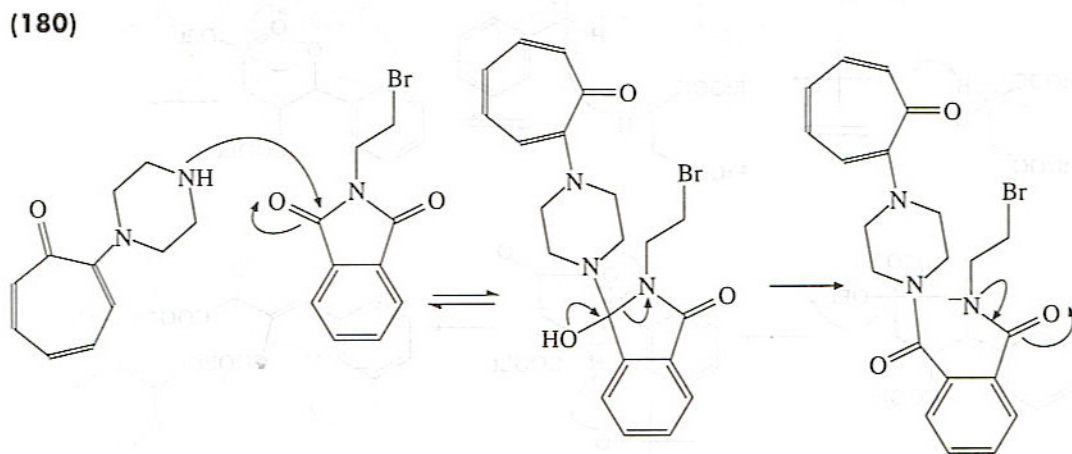
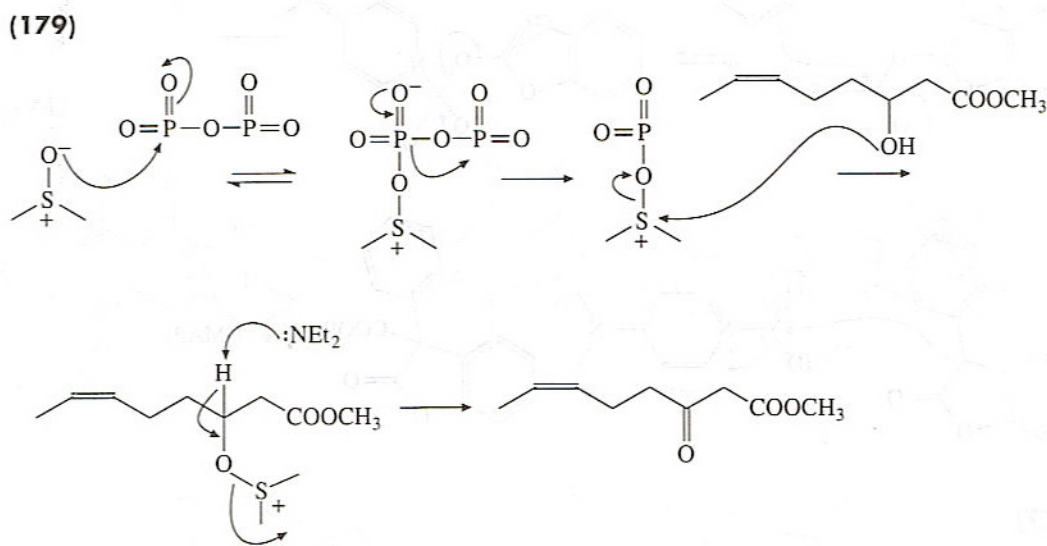
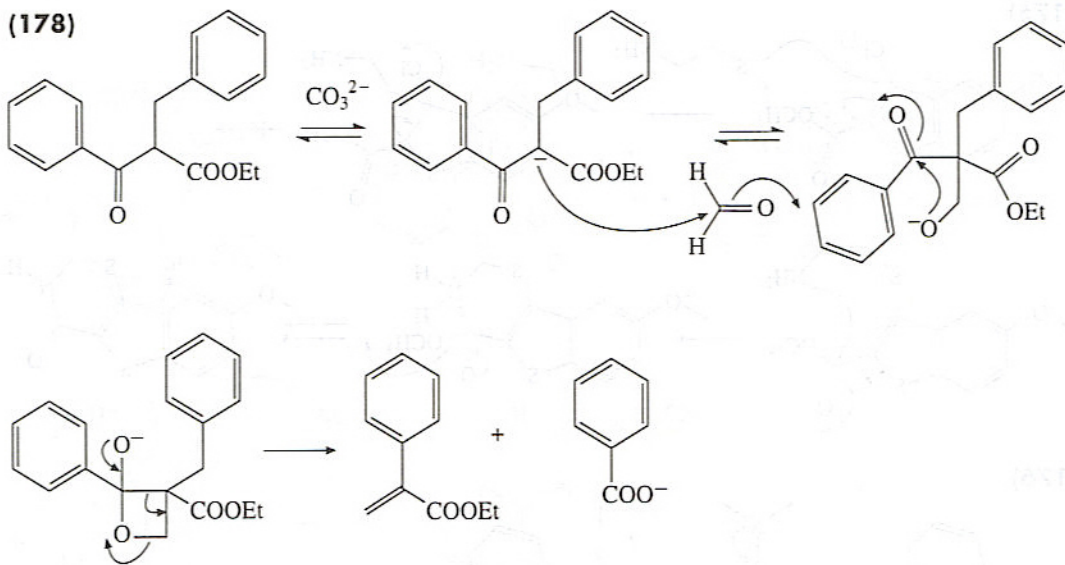


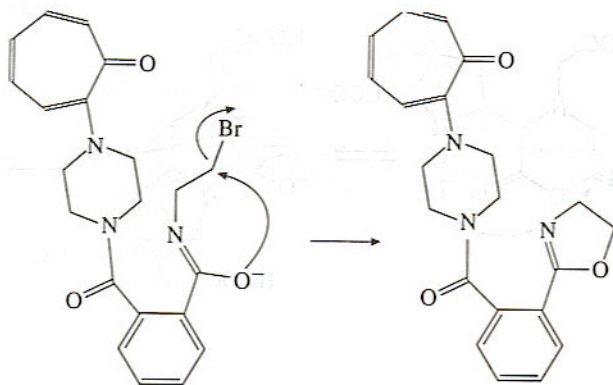
(176)



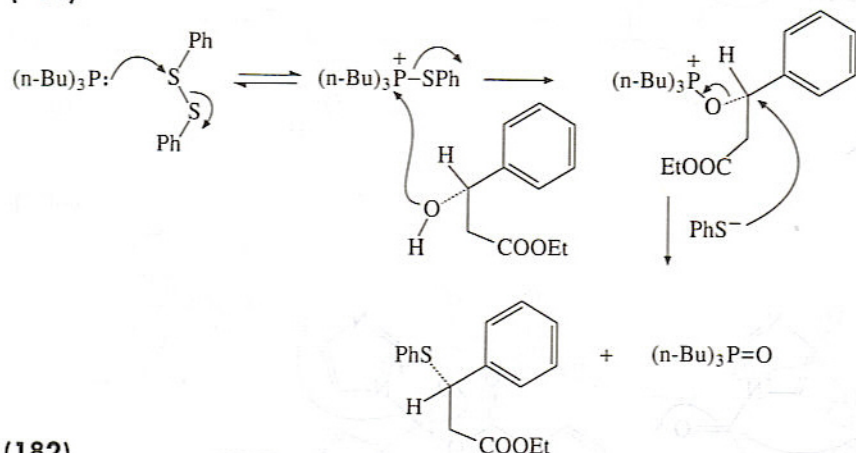
(177)



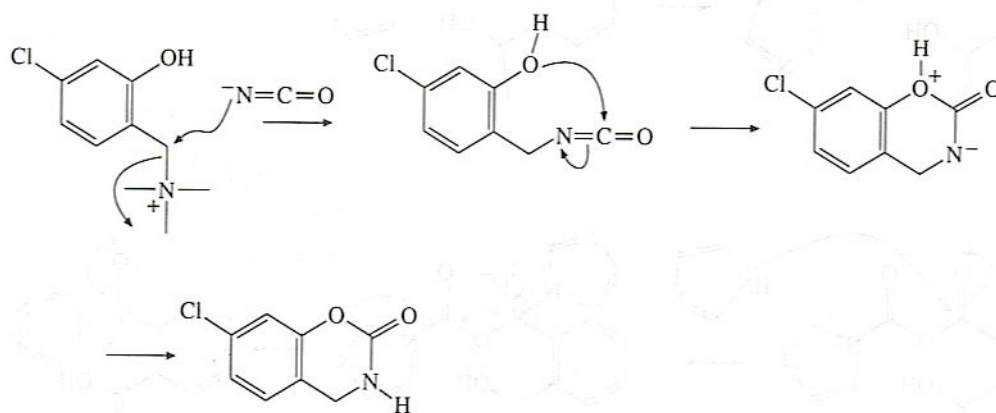




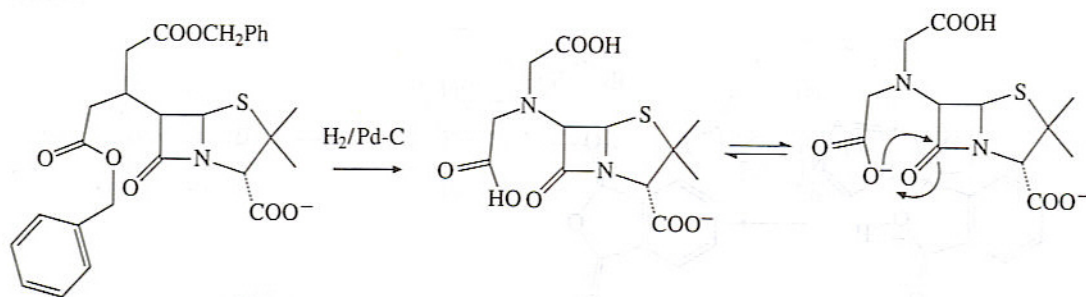
(181)

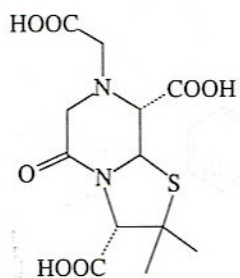
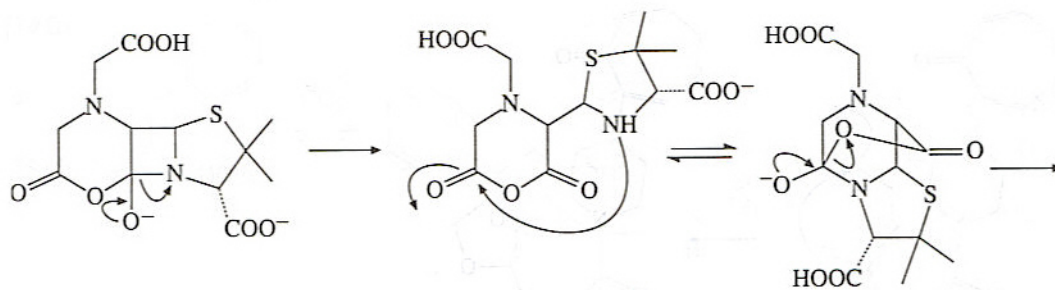


(182)

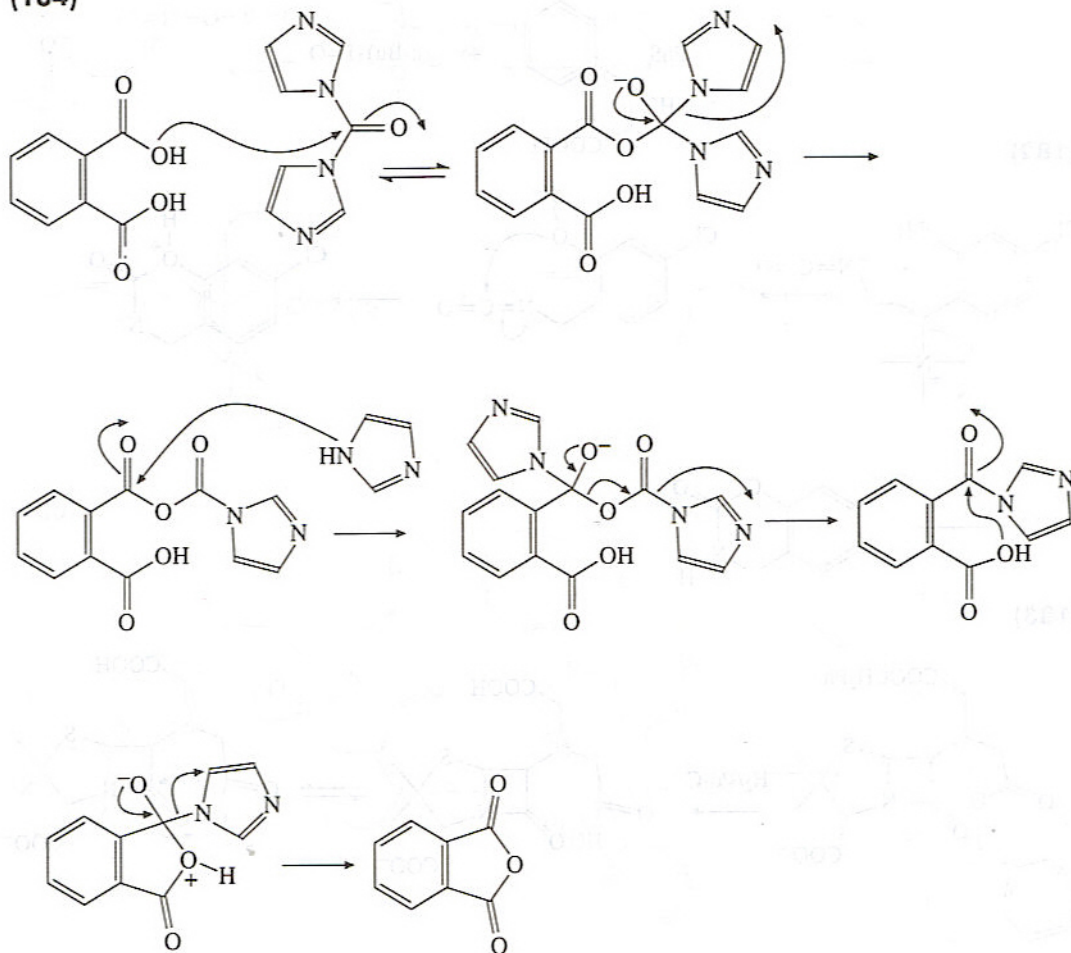


(183)

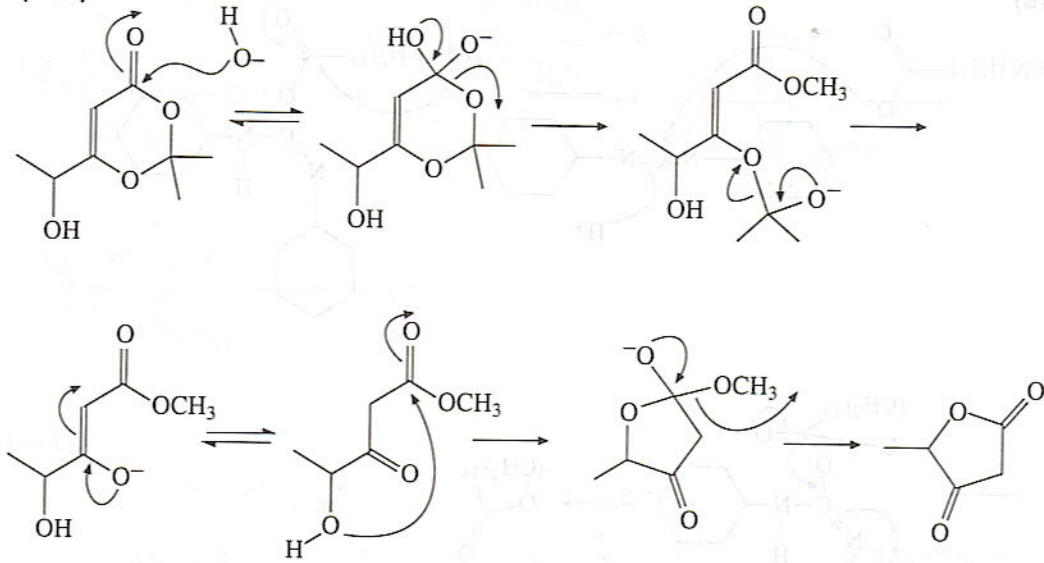




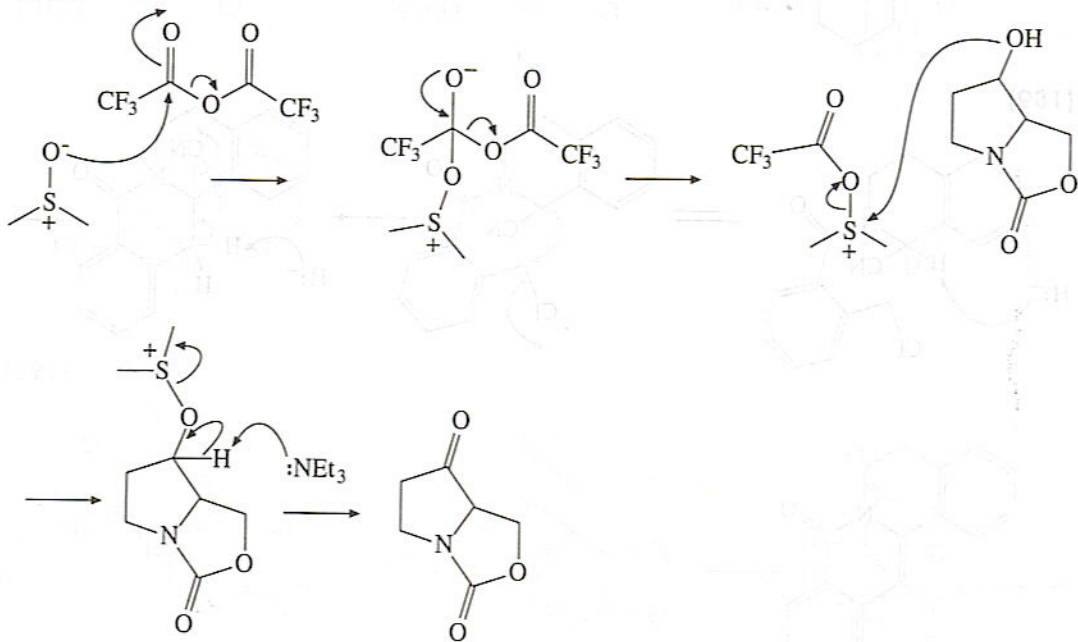
(184)



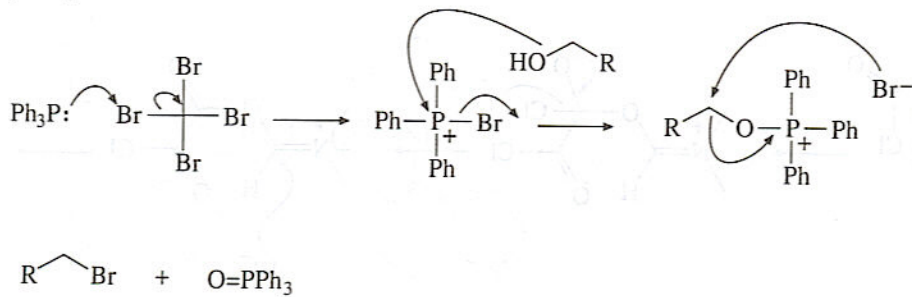
(185)



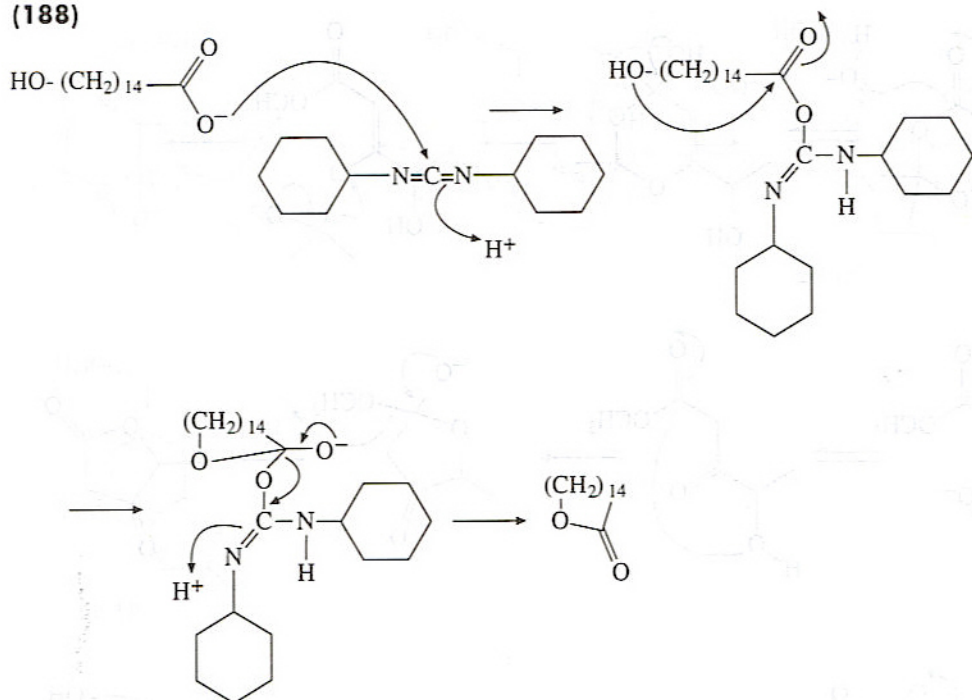
(186)



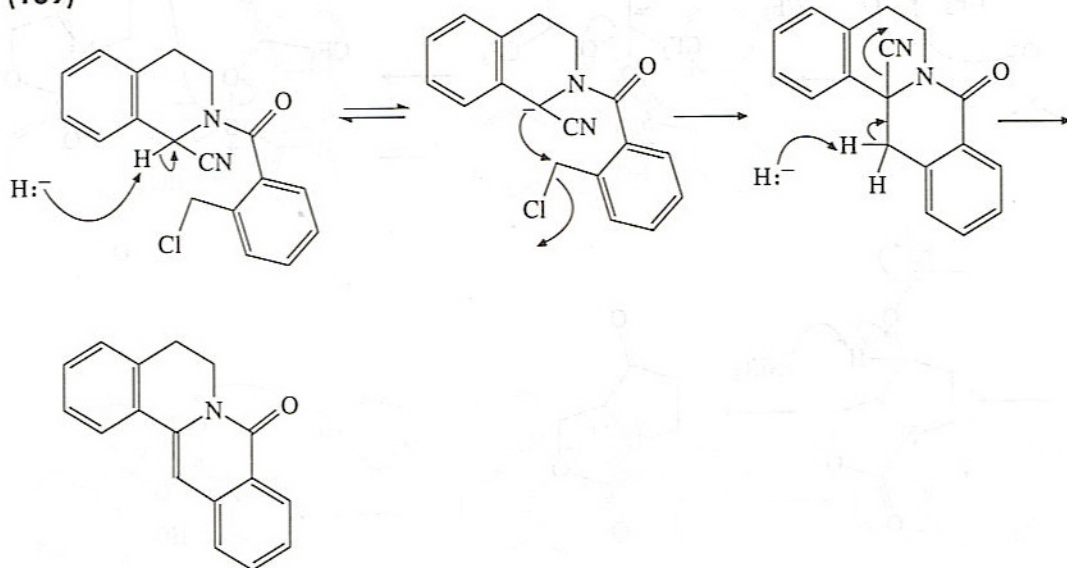
(187)



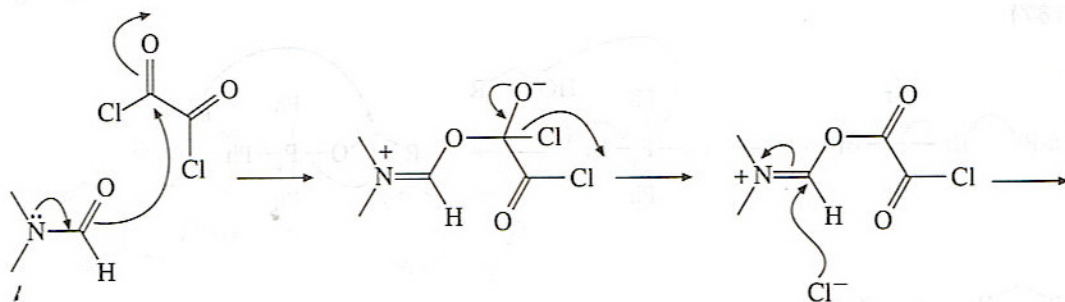
(188)

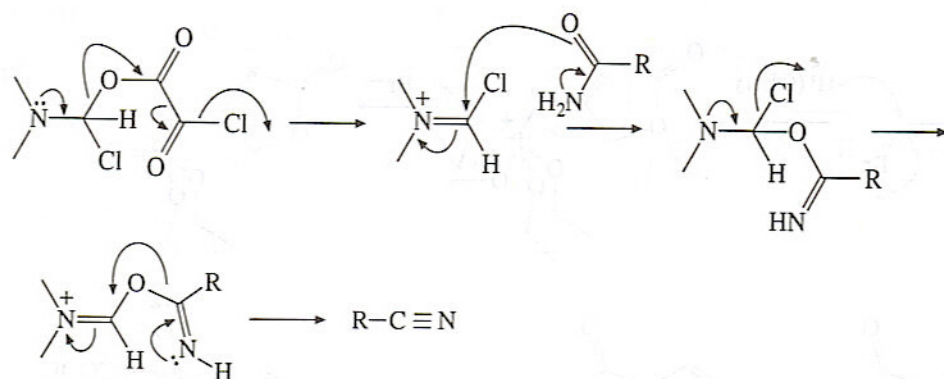


(189)

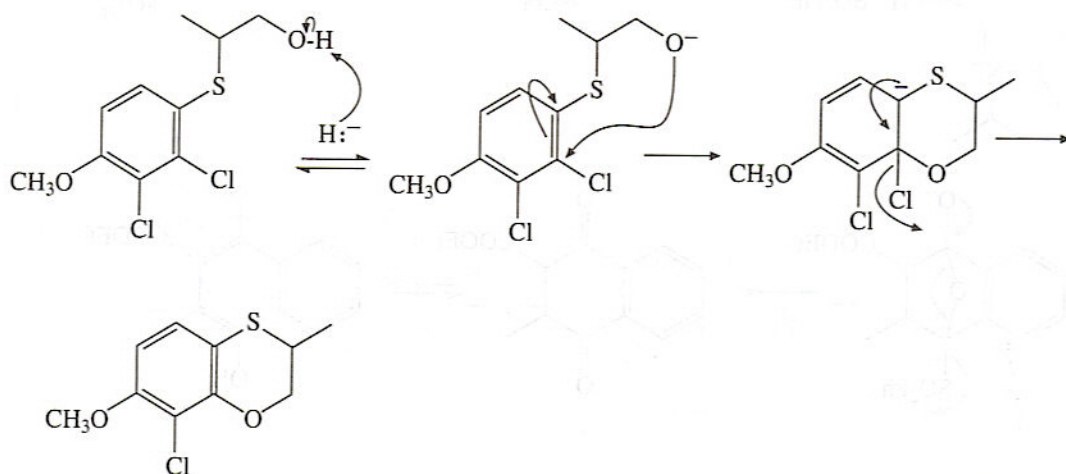


(190)

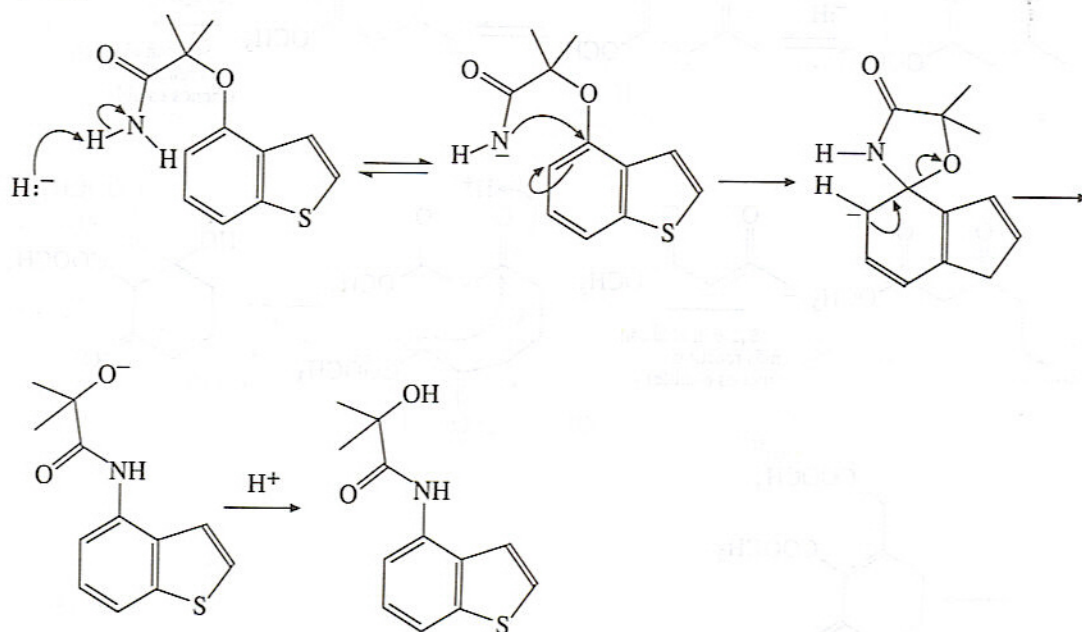




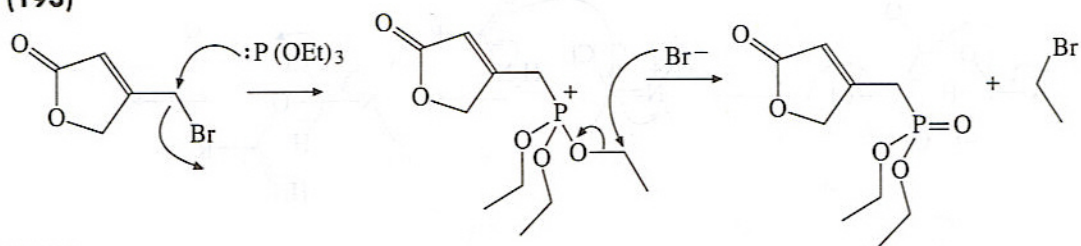
(191)



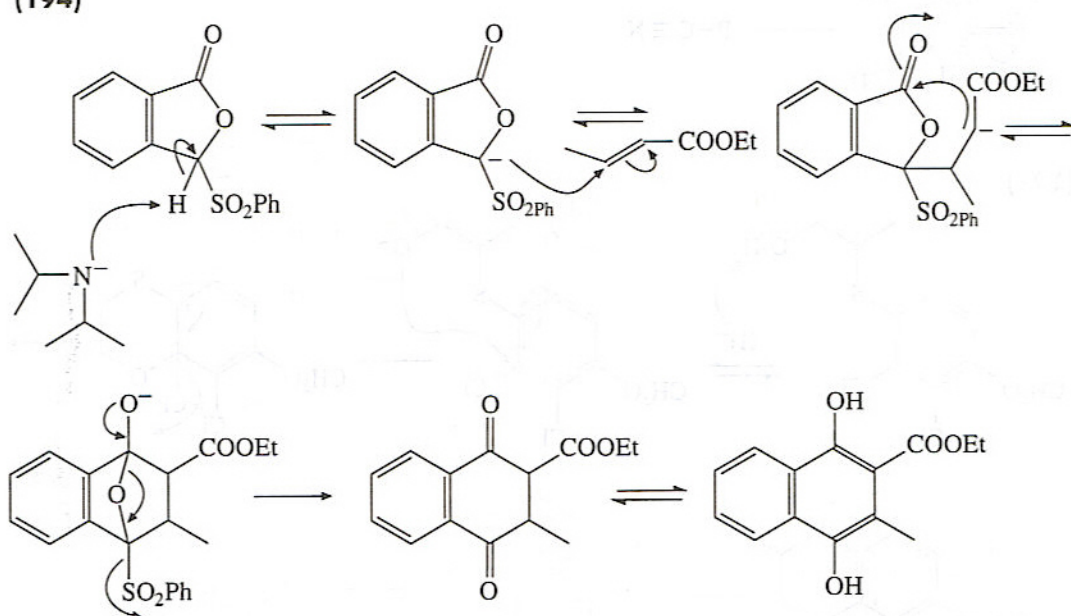
(192)



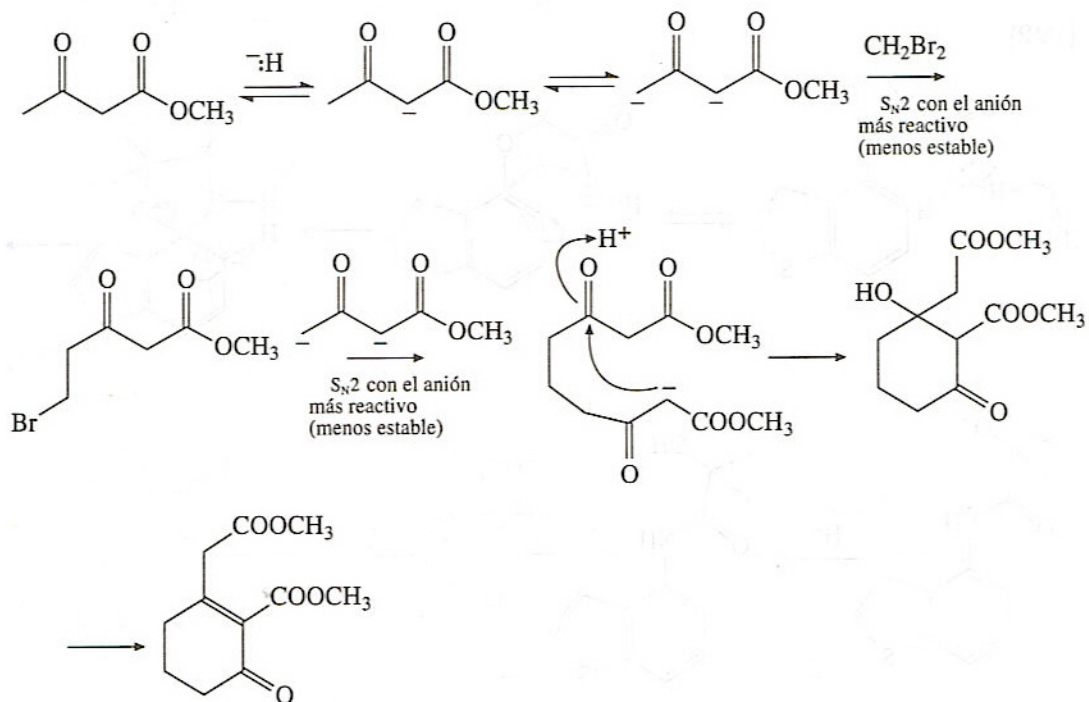
(193)



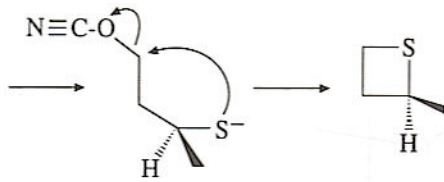
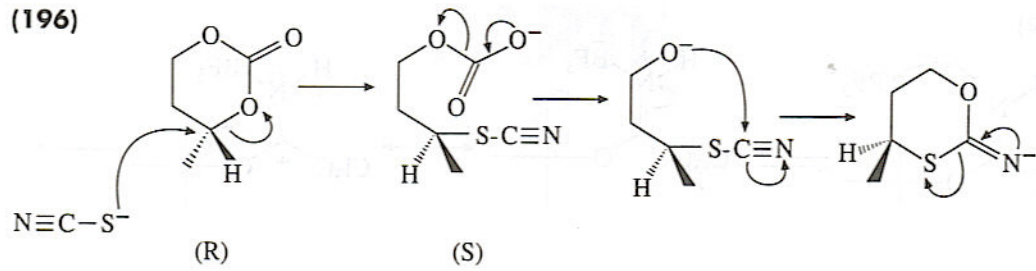
(194)



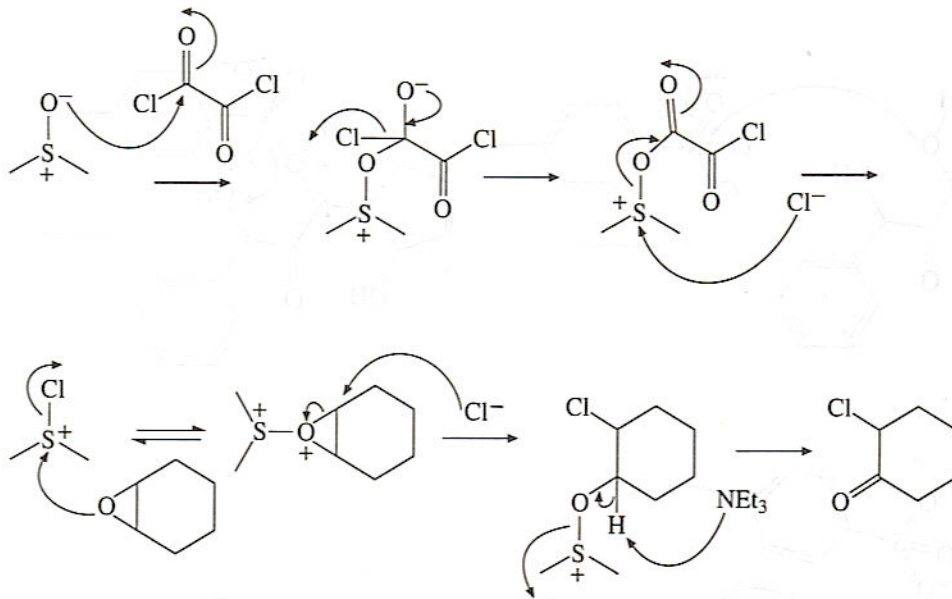
(195)



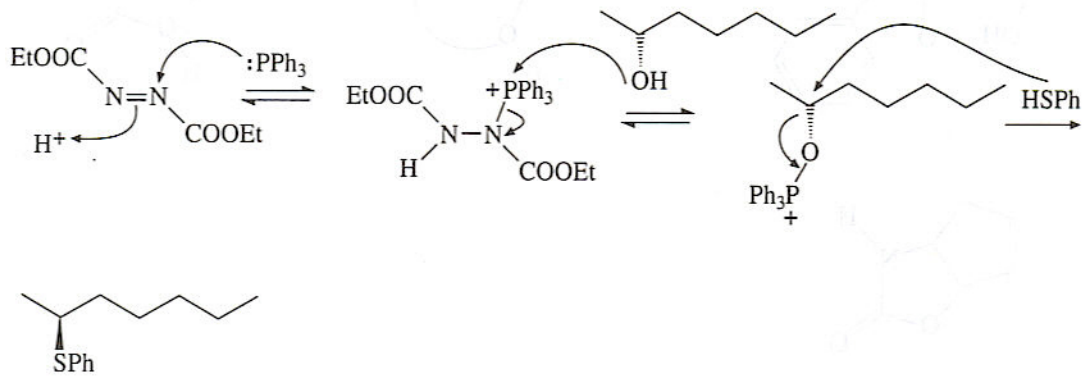
(196)



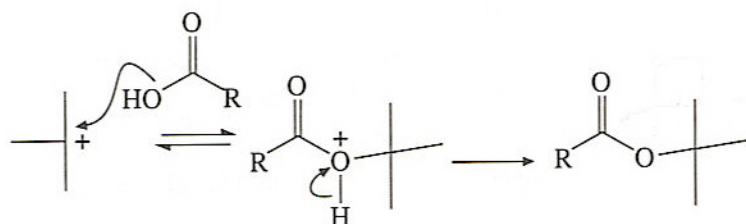
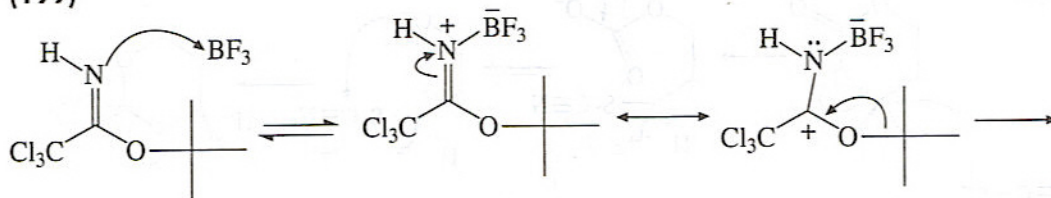
(197)



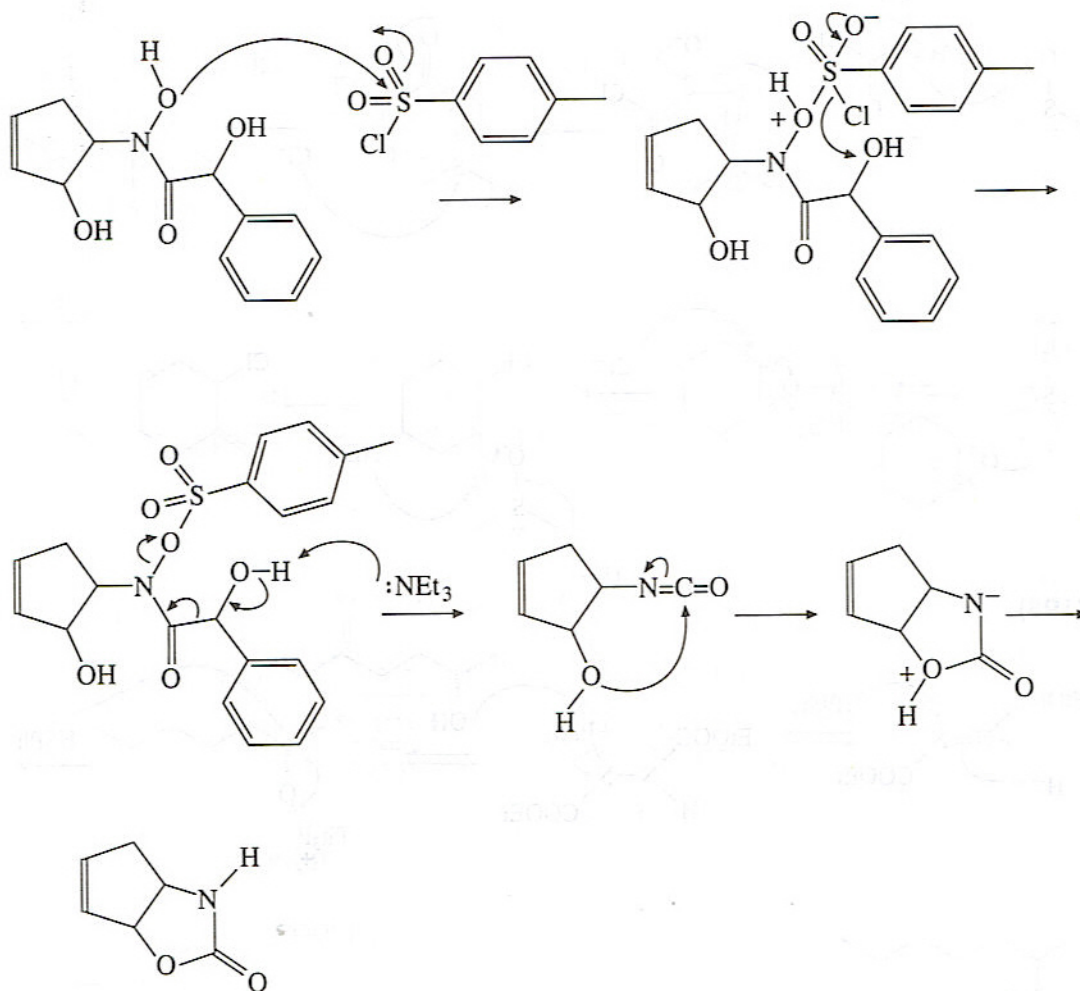
(198)



(199)



(200)

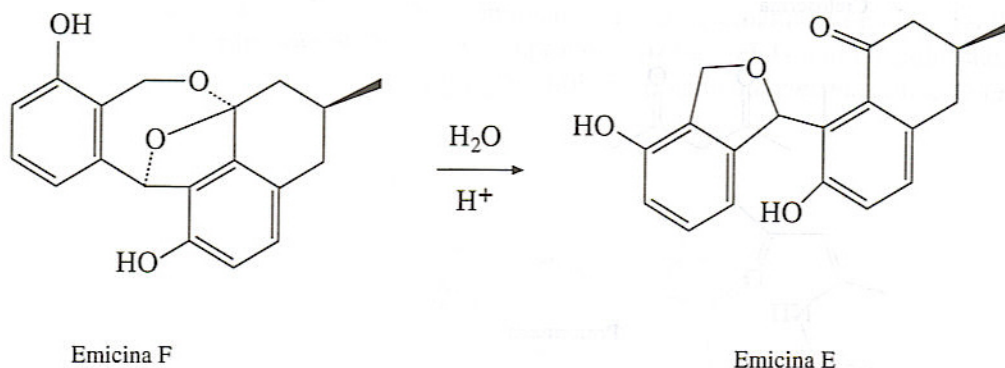


PARTE

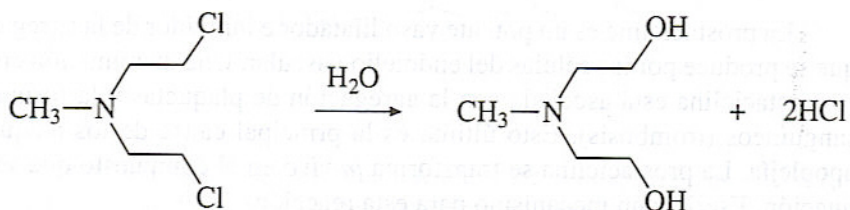
C

Preguntas 201-210

- (201) Cuando el antibiótico emicina F se trata con ácido, se reorganiza a la emicina E. Escriba un *mecanismo* para esta transformación.



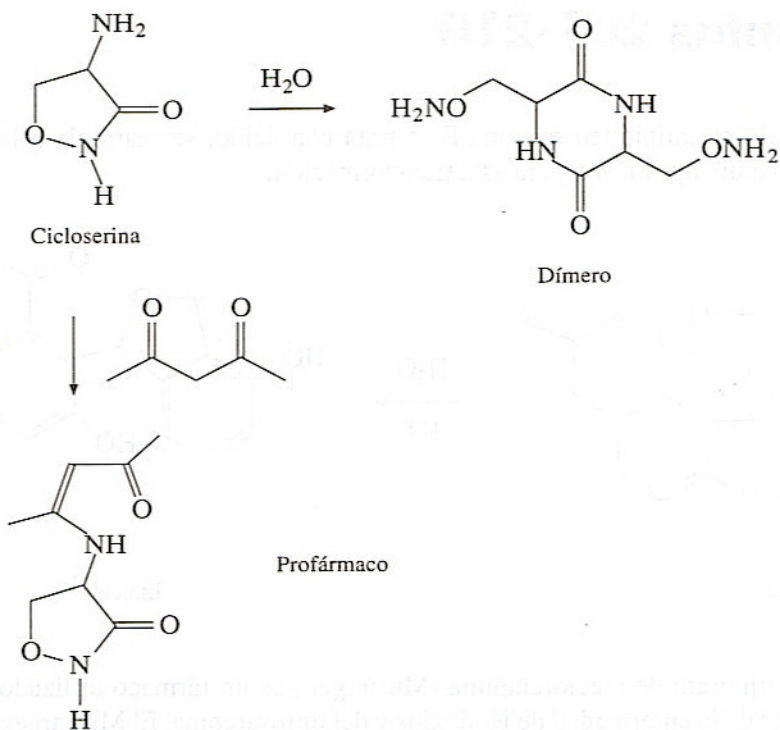
- (202) El clorhidrato de mecloretamina (Mustargen) es un fármaco utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkins y del linfoma. El Mustargen se administra por vía intravenosa y su acción dura sólo unos minutos. Su corta duración se debe a una hidrólisis rápida no enzimática. Escriba un mecanismo que explique esta hidrólisis rápida (recuerde que los halogenuros de alquilo primarios no reaccionan con los nucleófilos débiles, como el agua).



(como su clorhidrato (HCl))

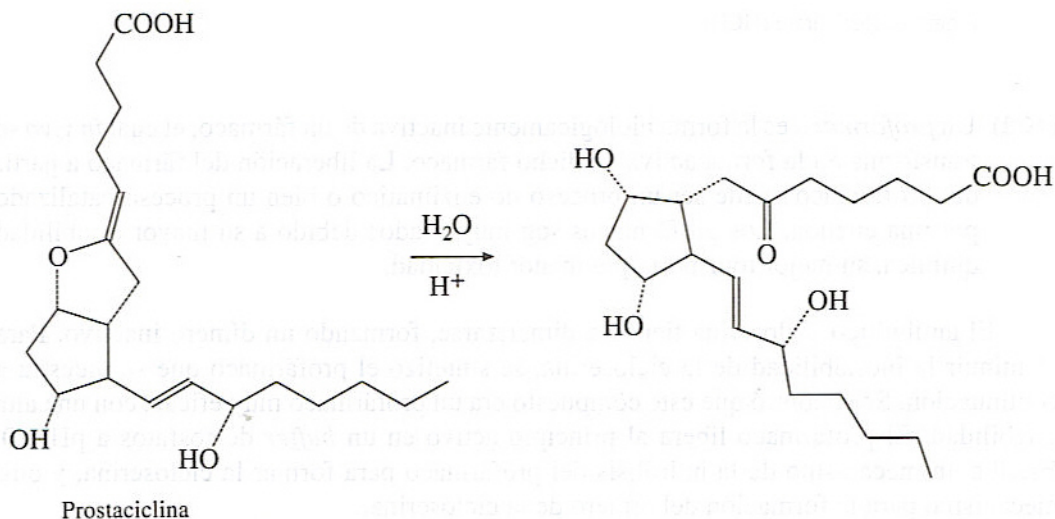
- (203) Un *profármaco* es la forma biológicamente inactiva de un fármaco, el cual *in vivo* se transforma en la forma activa de dicho fármaco. La liberación del fármaco a partir del profármaco puede ser un proceso no enzimático o bien un proceso catalizado por una enzima. Los profármacos son muy usados debido a su mayor estabilidad química, su mejor transporte y/o menor toxicidad.

El antibiótico cicloserina tiende a dimerizarse, formando un dímero inactivo. Para disminuir la inestabilidad de la cicloserina, se sintetizó el profármaco que se muestra a continuación. Se encontró que este compuesto era un profármaco muy eficaz, con una alta estabilidad. El profármaco libera al principio activo en un *buffer* de fosfatos a pH 7.0. Escriba un mecanismo de la hidrólisis del profármaco para formar la cicloserina, y otro mecanismo para la formación del dímero de la cicloserina.



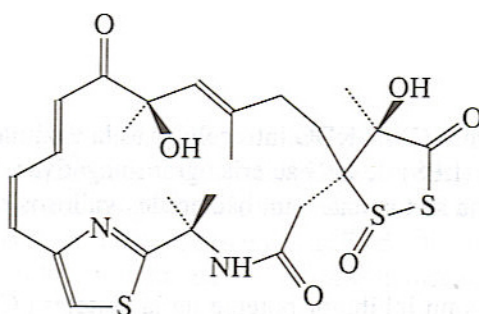
- (204) Las células de los mamíferos producen una gran cantidad de sustancias bioactivas, dentro de las cuales se encuentran las prostaglandinas, las prostaciclina, los tromboxanos y los leucotrienos. Estas sustancias presentan una actividad parecida a las hormonas, ya que actúan como reguladores de la inflamación, el dolor, la fiebre, la coagulación de la sangre, etcétera.

La prostaciclina es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación de plaquetas que se produce por las células del endotelio vascular. Una disminución en la producción de la prostaciclina está asociada con la agregación de plaquetas y la formación de coágulos sanguíneos (trombosis). Esto último es la principal causa de los ataques cardíacos y la apoplejía. La prostaciclina se transforma *in vivo* en el compuesto que se muestra a continuación. Escribir un mecanismo para esta reacción.

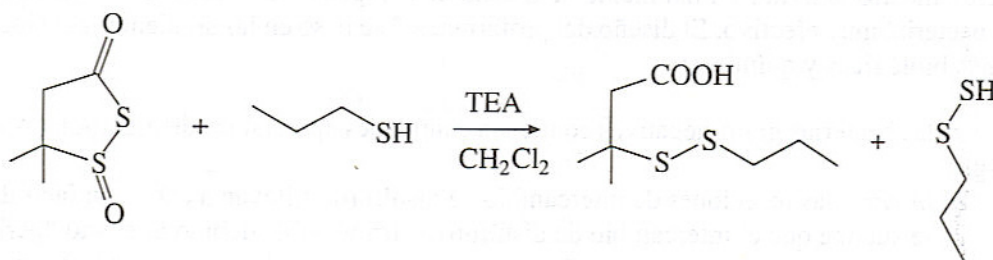


- (205) El antibiótico antitumoral leinamicina rompe al DNA; sin embargo, para que esto suceda es necesaria la presencia de tioles. Aunque no se conoce el mecanismo de acción preciso de la leinamicina, se ha sugerido que es el ataque nucleofílico de un tiol sobre el heterociclo 1-óxido-1,2-ditiolan-3-ona, presente en la leinamicina, el que la activa e inicia la ruptura del DNA.

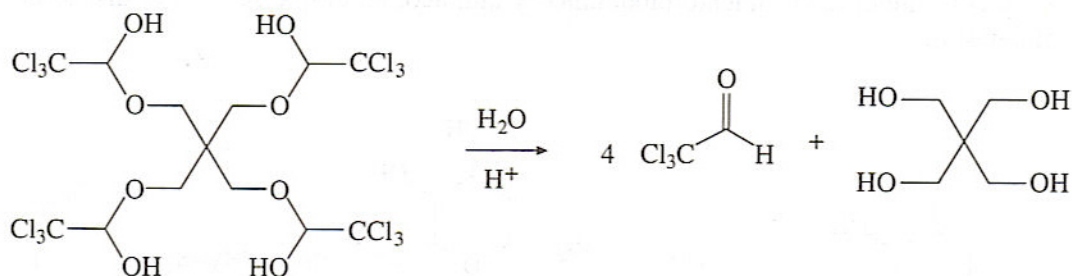
La química involucrada en la reacción de un tiol con la leinamicina para activarla y que lleve a cabo la ruptura del DNA, se comprobó utilizando el 1-óxido-1,2-ditiolan-3-ona, como un compuesto modelo y el n-propanotiol. Escriba un *mecanismo* para esta reacción.



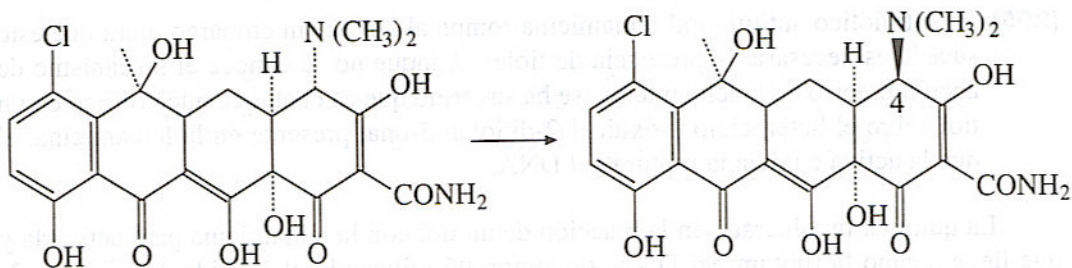
Leinamicina



- (206) El profármaco que se muestra a continuación da lugar a un principio activo (el cloral, un sedante) en el estómago. Escriba un mecanismo para esta transformación.



- (207) Las soluciones del antibiótico de amplio espectro, clorhidrato de clortetraciclina, con el tiempo pierden su potencia terapéutica. Esto se debe a que el centro estereogénico de la posición 4 se epimeriza fácilmente, formando el epímero correspondiente, que tiene una actividad antibiótica muy pequeña. Escriba un mecanismo para la reacción de epimerización.



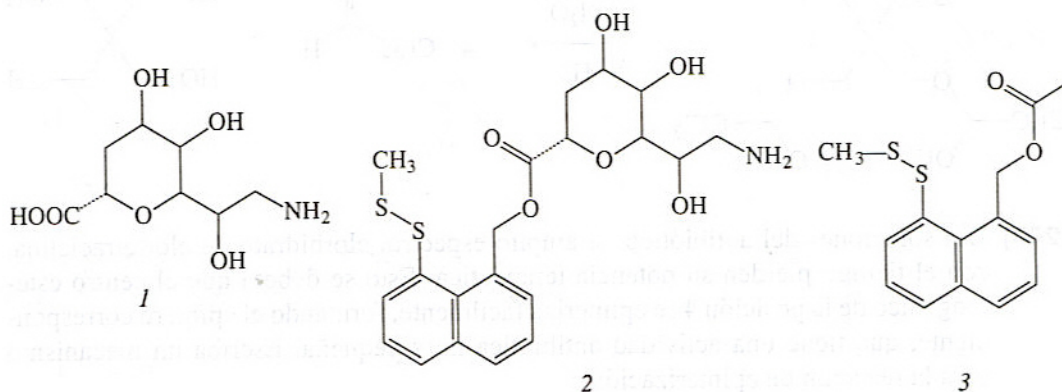
Clorhidrato
de clortetraciclina
(Aureomicina)

(208) La enzima sintetasa CMP-KDO intracelular es la enzima clave en la biosíntesis del lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gram-negativas. Los compuestos que inhiben a esta enzima son agentes antibacteriales valiosos con posible potencial terapéutico.

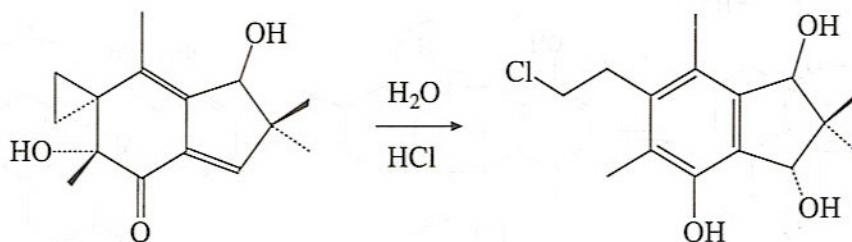
El compuesto 1 es un inhibidor potente de la sintetasa CMP-KDO *in vitro* pero es inactivo como agente antibacteriano *in vivo*. En un intento para evitar este problema, se sintetizó una serie de ésteres y se investigó su actividad antibacteriana. Ninguno de los ésteres mostró actividad. Finalmente se diseñó el compuesto 2 y resultó ser un agente antibacterial muy efectivo. El diseño del profármaco 2 se basó en las siguientes consideraciones biológicas y químicas:

- las bacterias gram-negativas contienen cantidades apreciables de glutatión (γ -asp-cis-gli);
- in vitro*, las reacciones de intercambio de disulfuro se llevan a cabo con facilidad;
- se supone que el intercambio de disulfuro es irreversible debido al efecto "peri";
- cuando el compuesto modelo 3 se hizo reaccionar con el n-propanotiol en presencia de trietilamina a temperatura ambiente, se formó el compuesto 4 ($C_{11}H_8S$; RMN- 1H : 4.78 (s, 2H), 7.20-7.60 (m, 6H)).

Escriba un mecanismo para la transformación *in vivo* del compuesto 2 en el compuesto 1 y comente el razonamiento bioquímico y químico, en el que se basó el diseño del compuesto 2.

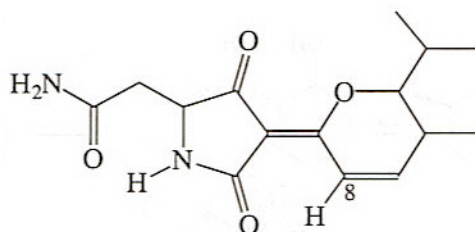


- (209) La isoiludina M se comporta como un agente alquilante bifuncional, y forma el producto aromático que se muestra a continuación. Escriba un mecanismo para esta transformación.



Isoiludina M

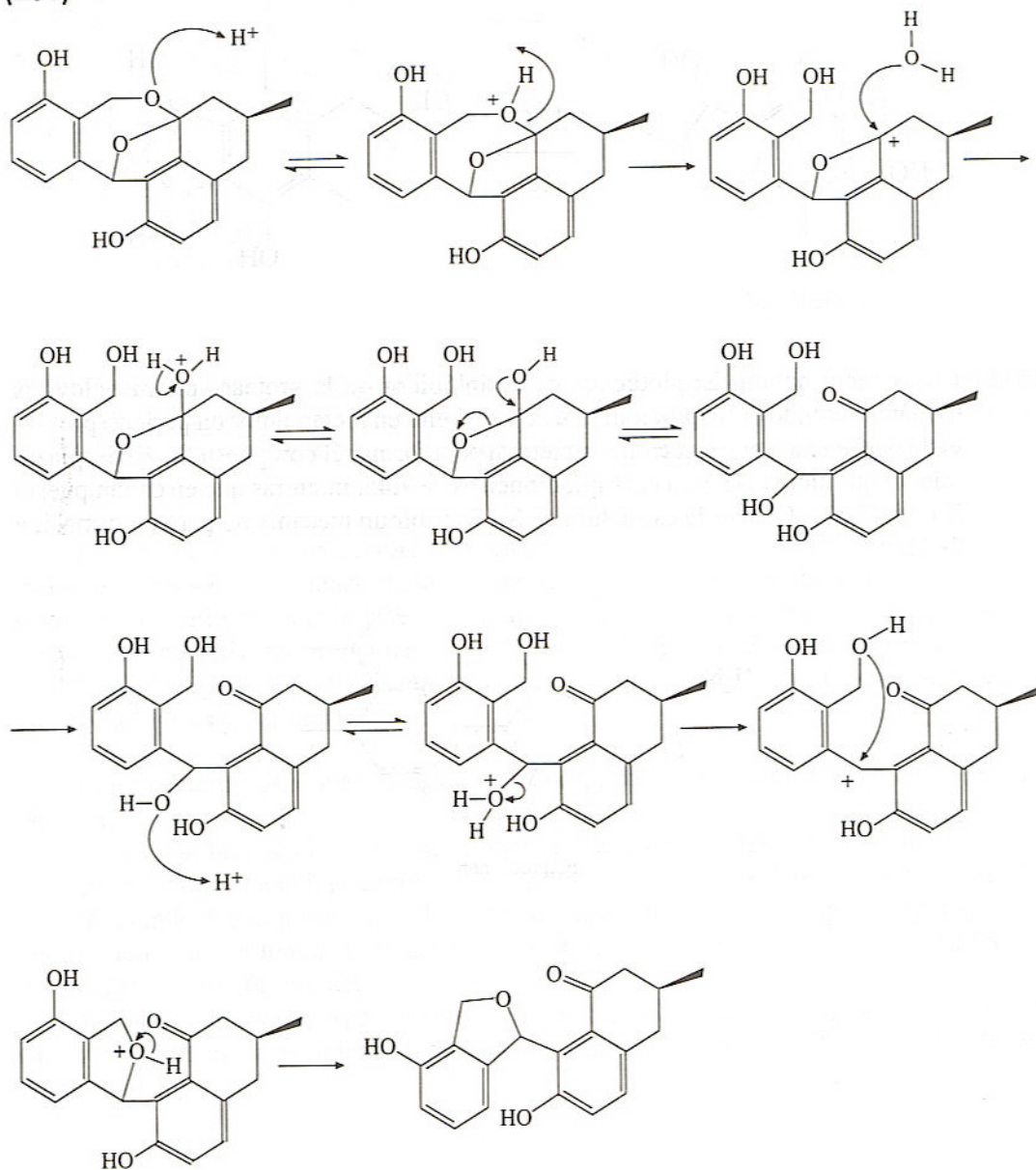
- (210) El producto natural Bripiodionen es un inhibidor de la proteasa citomegalovirus humana. Cuando el Bripiodionen se deja disuelto en metanol por un periodo prolongado, sufre una isomerización geométrica para formar el compuesto X. El desplazamiento químico de H-8 en el Bripiodionen es de 7.45, mientras que en el compuesto X es de 7.61. ¿Cuál es la estructura de X? Escribir un mecanismo para la formación de X.



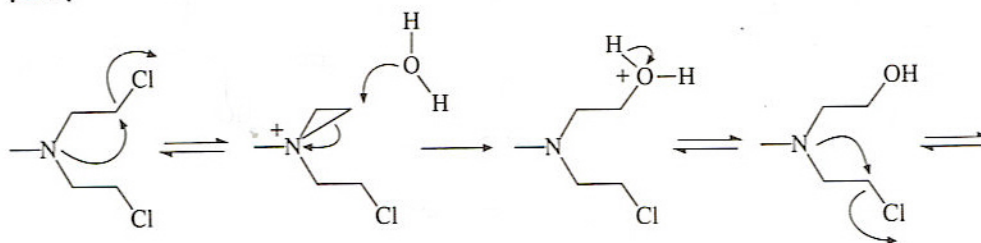
Bripiodionen

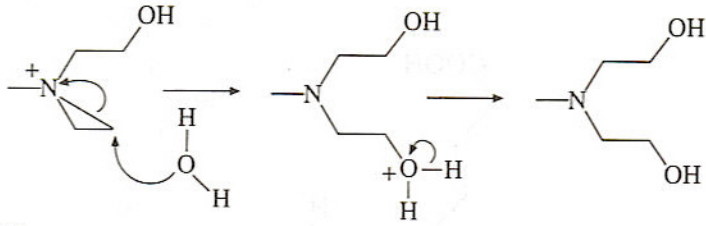
Respuestas a las preguntas 201-210

(201)

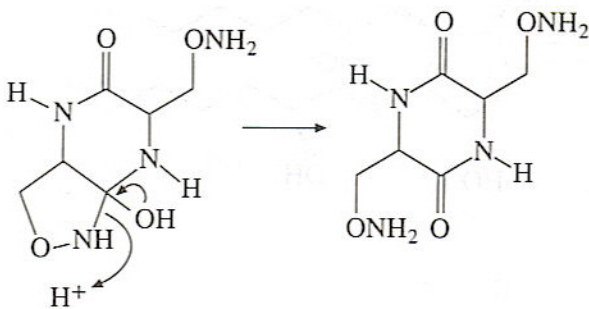
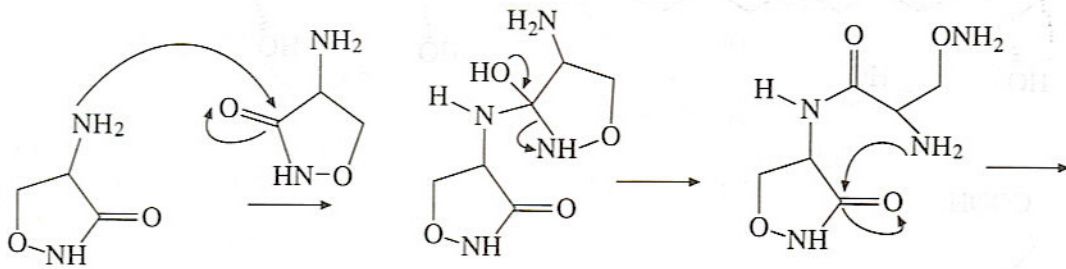
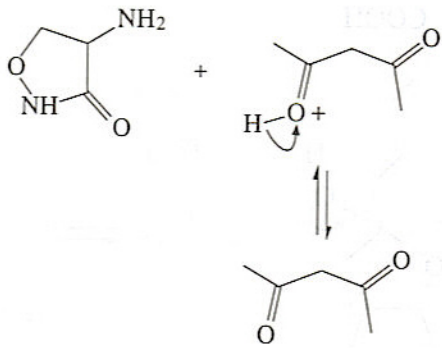
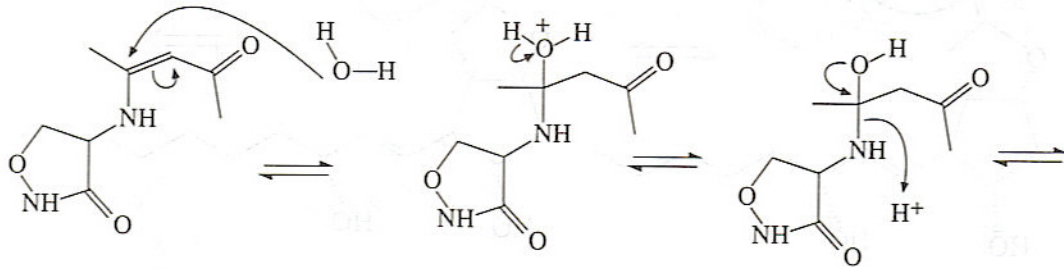


(202)

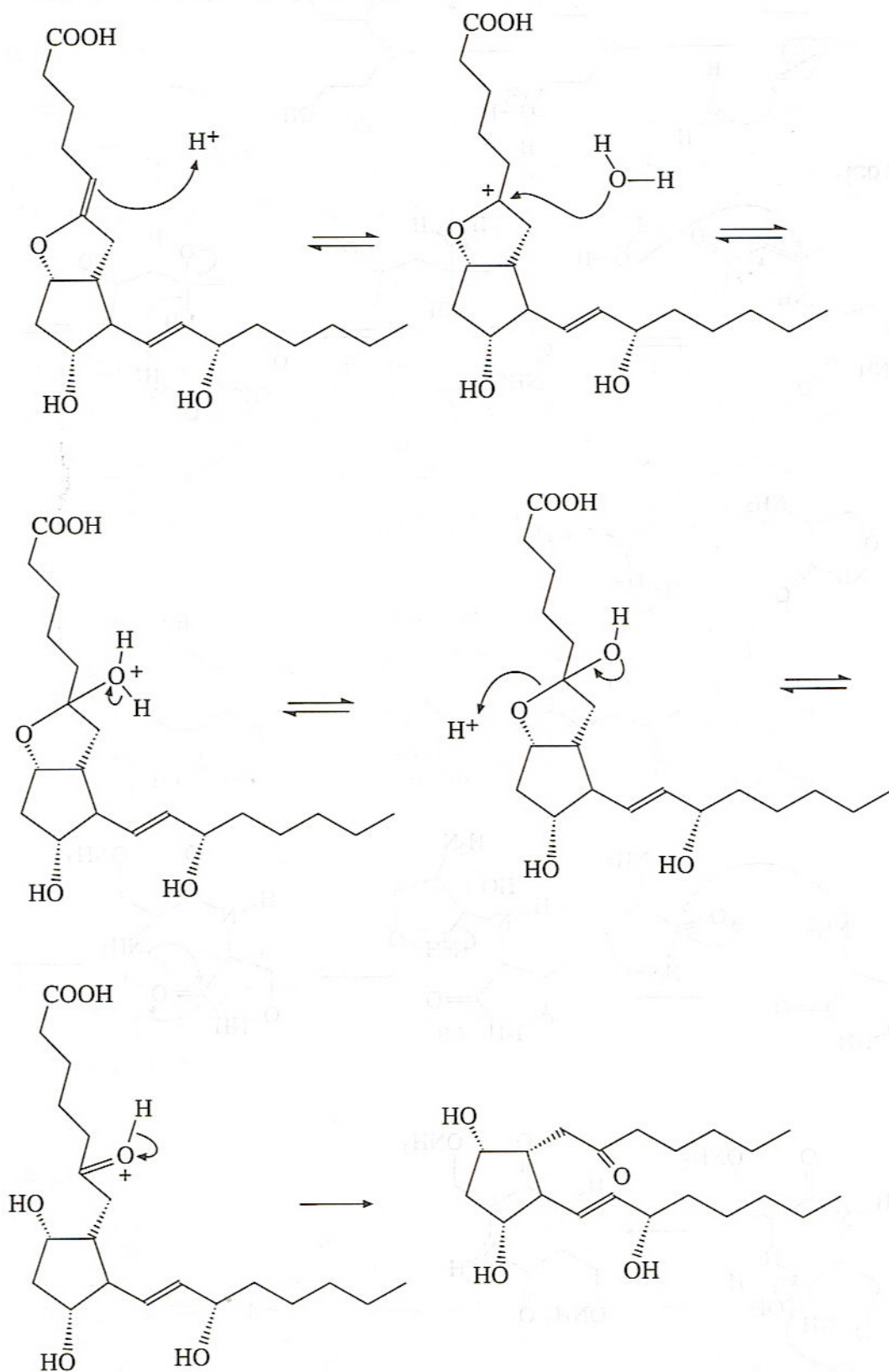




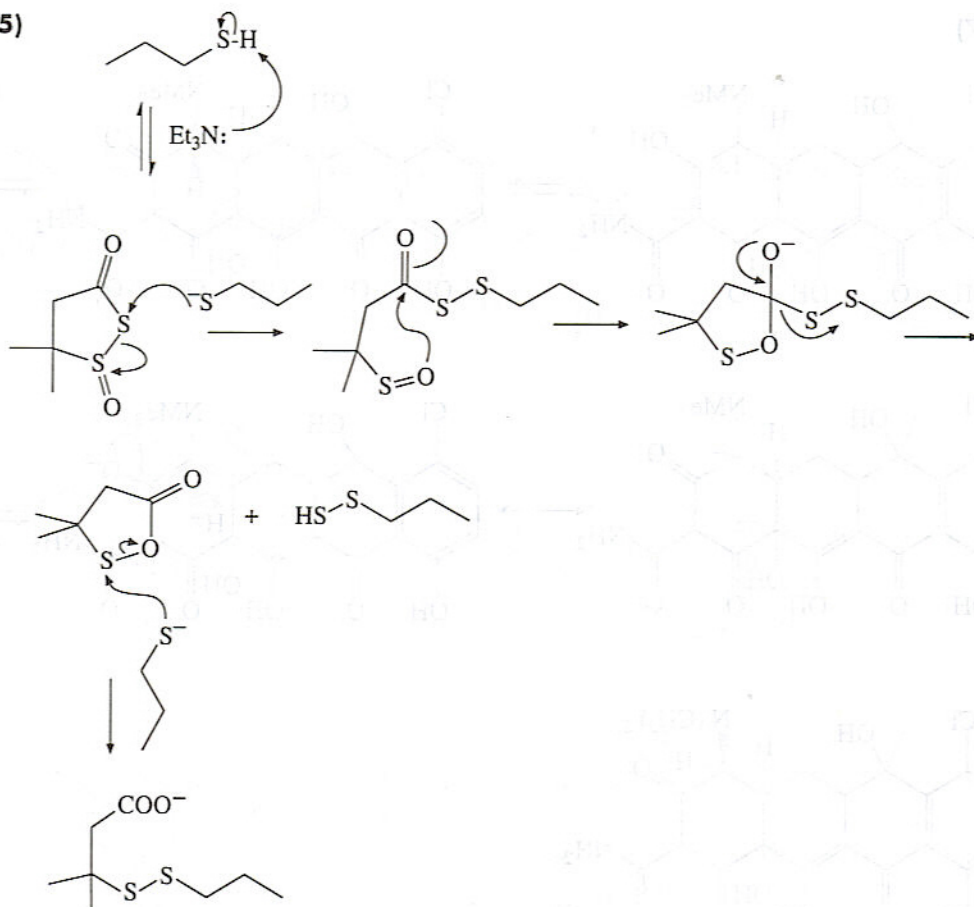
(203)



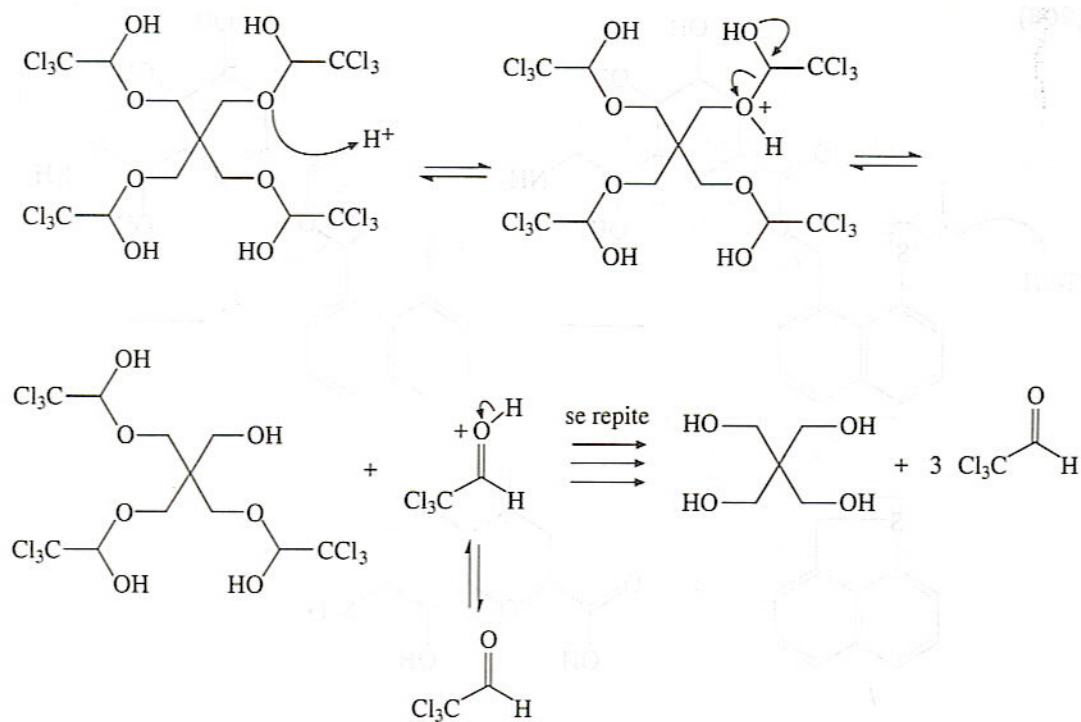
(204)



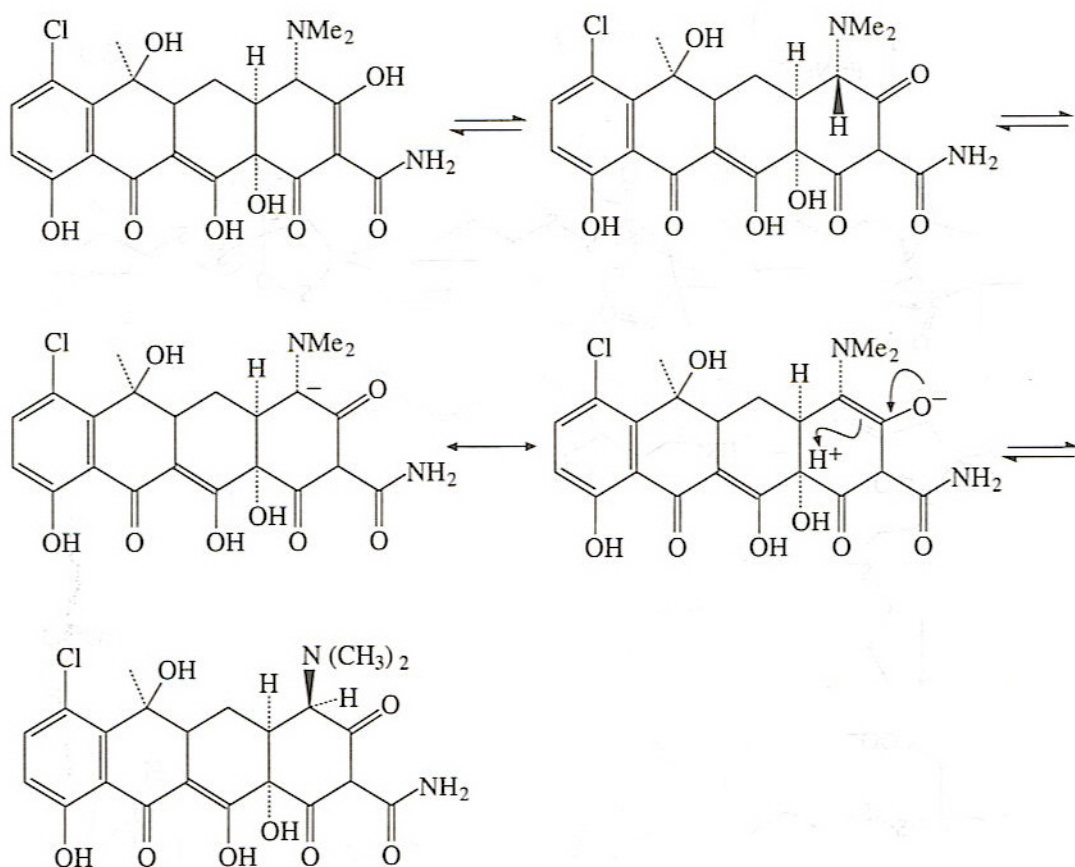
(205)



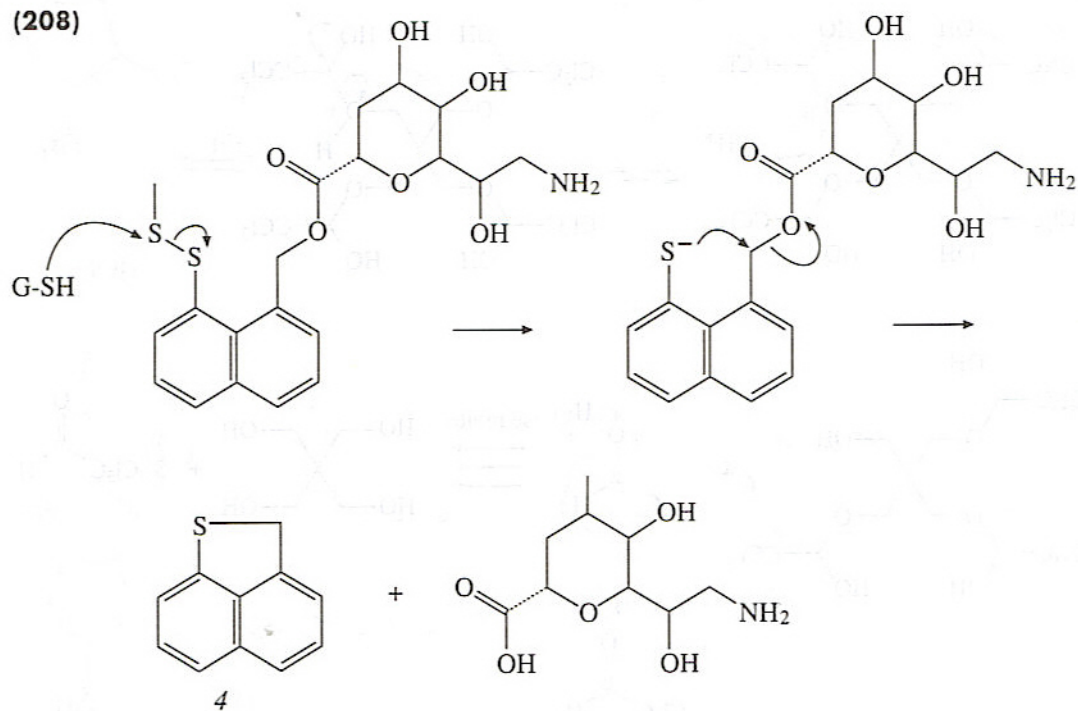
(206)



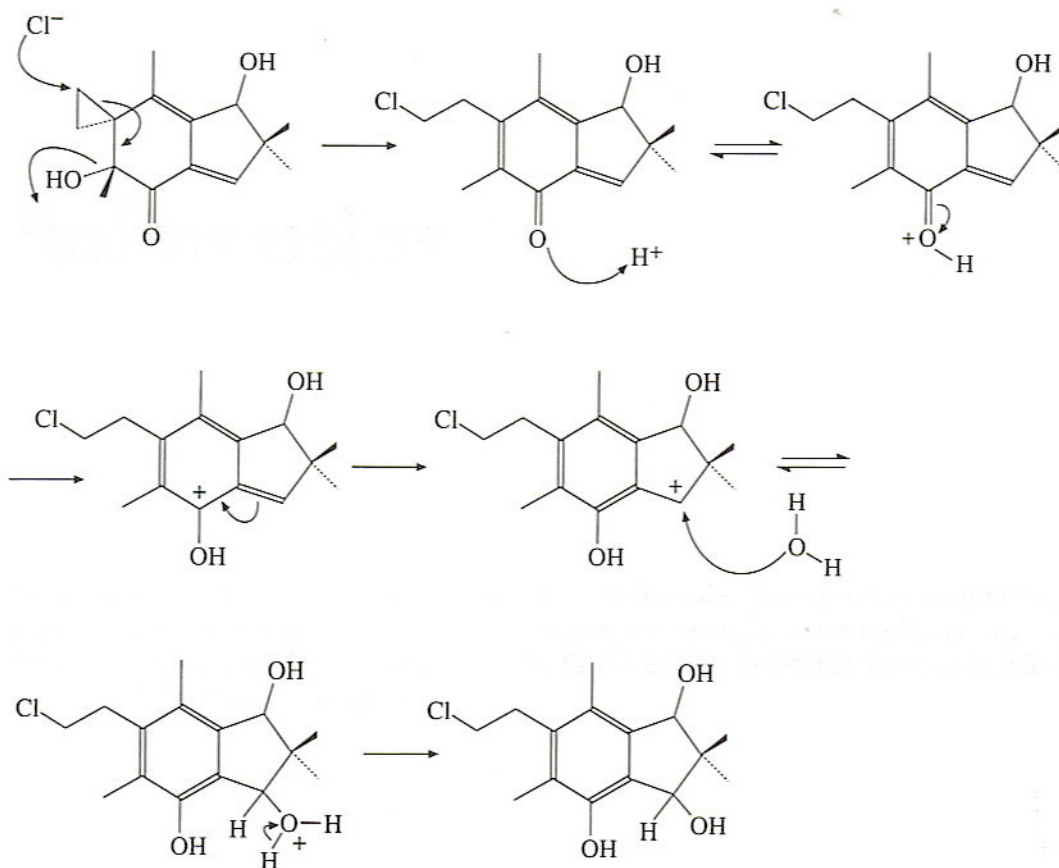
(207)



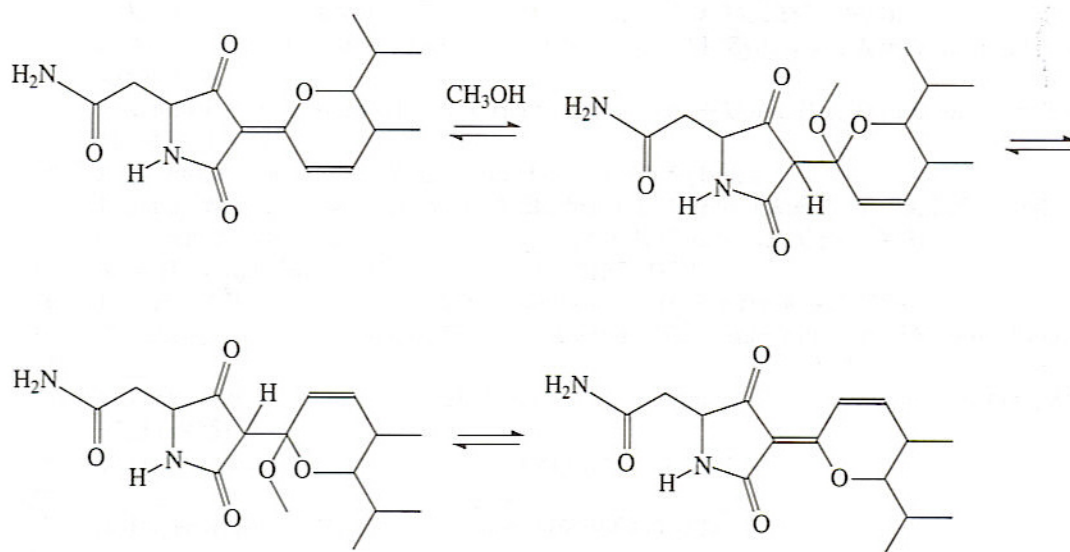
(208)



(209)



(210)



Referencias

Prácticamente todos los problemas citados en este libro de texto se seleccionaron de la literatura química primaria (revistas). Las referencias originales a los problemas de este libro de texto se mencionan a continuación. El número de la referencia corresponde al número del problema en el libro de texto.

- (1) _____
- (2) U. Azzena, S. Demartis, M. G. Fiori, G. Melloni, L. Pisano, *Tetrahedron Lett.* **36**, 8123 (1995).
- (3) U. Kraatz, M. N. Samimi, F. Korte, *Synthesis* 430 (1977).
- (4) S. K. Taylor, S. A. May, J. A. Hopkins, *Tetrahedron Lett.* **34**, 1283 (1993).
- (5) H. Mazdiyasn, D. B. Konopacki, D. A. Dickman, T. M. Zydowsky, *Tetrahedron Lett.* **34**, 435 (1993).
- (6) J. Kaminska, M. A. Schwegler, A. J. Hoefnagel, H. van Bekkum, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **111**, 432 (1992).
- (7) J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron*, **51**, 3365 (1995).
- (8) J. Blank, W. Grosch, W. Eisenreich, A. Bacher, J. Firl, *Helv. Chim. Acta.* **73**, 1250 (1990).
- (9) C. Ferreri, M. Ambrosone, C. Chatgiliaglou, *Synth. Comm.*, **25**, 3351 (1995).
- (10) S. N. Huckin, L. Weiler, *Can. J. Chem.*, **52**, 2157 (1974).
- (11) J. Chen, M. T. Fletcher, W. Kitching, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 967 (1995).
- (12) T. Cohen, F. Chen, T. Kulinski, Florio, S., Capriati, V., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4459 (1995).
- (13) _____
- (14) L. Djakovitch, J. Eames, R. V. H. Jones, S. MacIntyre, S. Warren, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1723 (1995).
- (15) B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, **59**, 4378 (1994).
- (16) _____
- (17) B. Hagenbrunch, S. Hunig, *Chem. Ber.*, **116**, 3884 (1983).
- (18) _____
- (19) R. B. Moffett, *Org. Synth. Coll. Vol.* **4**, 238 (1963).
- (20) S. Masuda, T. Nakajima, S. Suga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1089 (1983).
- (21) D. W. McCullough, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 27 (1988).
- (22) A. Guy, J-P. Guette, *Synthesis*, 222 (1980).

- (23) Ref. 7.
- (24) R. S. Prasad, R. M. Roberts, *J. Org., Chem.*, **56**, 2998 (1991).
- (25) _____
- (26) S. Kabagu, Y. Kojima, *J. Chem. Ed.*, **69**, 420 (1992).
- (27) S. Kano, T. Ebata, S. Shibuya, *J. Chem. Soc. Perkins Trans I*, 2105 (1980).
- (28) J. Morris, D. G. Wishka, *Tetrahedron Lett.* **29**, 143 (1988).
- (29) _____
- (30) M. O. Fatope, J. I. Okogun, *J. Chem. Soc. I*, 1601 (1982).
- (31) S. Y. Dike, D. H. Ner, A. Umar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1**, 383 (1991).
- (32) M. G. Constantino, M. Beltrame, E. F. DeMedeiros, G-V. J. Da Silva, *Synth. Comm.*, **22**, 2859 (1992).
- (33) Ref. 7.
- (34) B. M. Trost, M. J. Bogdanovich, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5321 (1973).
- (35) R. K. Boeckman, S. S. Ko, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7147 (1980).
- (36) M. R. Karim, P. Sampson, *J. Org. Chem.*, **55**, 598 (1990).
- (37) K. Koch, M. S. Biggers, *J. Org. Chem.*, **59**, 1216 (1994).
- (38) E. J. Corey, J. Das, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4217 (1982).
- (39) M. Karikomi, T. Yamazaki, T. Toda, *Chem. Lett.*, 1787 (1993).
- (40) N. Amlaiky, G. Leclerc, A. Carpy, *J. Org. Chem.*, **47**, 517 (1982).
- (41) a) OS CV 6 704 (1988); b) H. W. Pinnick, Y-H. Chang, *J. Org. Chem.*, **43**, 4662 (1978).
- (42) _____
- (43) S. Das, T. Karpha, M. Ghosal, D. Mukherjee, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1229 (1992).
- (44) F. Benedetti, F. Berti, A. Risaliti, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6443 (1993).
- (45) N. K. Sangwan, S. N. Rastogi, *Chem. Ind. (London)*.
- (46) N. Greeves, J. S. Torode, *Synthesis*, 1109 (1993).
- (47) _____
- (48) A. Gokhale, P. Schiess, *Helv. Chim. Acta*, **81**, 251 (1998); M. P. Cava, K. Muth, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 652 (1960).
- (49) S-C. Kim, B-M. Kwon, *Synthesis*, 795 (1982).
- (50) A. P. Kozikowski, P. D. Stein, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4023 (1982).
- (51) S-C. Wong, S. Sasso, H. Jones, J. J. Kaminski, *J. Med. Chem.*, **27**, 20 (1984).
- (52) R. V. Stevens, A. W. M. Lee, *Chem. Comm.*, 102 (1982).
- (53) K. Skinnemoen, K. Undheim, *Acta Chem. Scand. B*, **295** (1980).
- (54) R. A. Bunce, C. J. Peebles, P. B. Jones, *J. Org. Chem.*, **57**, 1727 (1992).
- (55) G. G. Trigo, C. Avendano, E. Santos, H. N. Christensen, M. E. Handlongten, *Can. J. Chem.*, **58**, 2298 (1980).
- (56) H-J. Bertram, M. Guntert, H. Sommer, T. Thielmann, P. Werkhoff, *J. Prakt. Chem.*, **335**, 101 (1993).
- (57) K. Lovgren, A. Hedberg, J. J. G. Nilsson, *J. Med. Chem.*, **23**, 624 (1980).
- (58) _____
- (59) D. Zhang, G. L. Closs, D. D. Chung, J. R. Norris, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3670 (1993).
- (60) J-L. Gras, M. Bertrand, *Tetrahedron, Lett.*, **47**, 4549 (1979).
- (61) C. J. Roxburgh, *Tetrahedron* **47**, 10749 (1993).
- (62) A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, P. G. Baraldi, C. Gandolfi, *J. Org. Chem.*, **45**, 4776 (1980).
- (63) J. E. Engelhart, J. R. McDivitt, *J. Org. Chem.*, **36**, 367 (1971).
- (64) K. Isido, S. Kurozomi, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **34**, 2661 (1969).
- (65) K. Gothelf, I. Thomsen, K. B. G. Torsell, *Acta Chem. Scand.*, **46**, 494 (1992).
- (66) F. Loftus, *Synth., Comm.*, **10**, 59 (1980).
- (67) D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3443 (1983).
- (68) R. C. Cookson, P. S. Ray, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3521 (1982).
- (69) _____
- (70) a) J. Babbler, S. A. Schlidt, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7697 (1992); b) M. Rosenberger, W. Jackson, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1665 (1980).
- (71) P. A. Zoretic, F. Barcelos, J. Jardín, C. Blakta, *J. Org. Chem.*, **45**, 810 (1980).

- (72) P. D. Gardner, G. R. Hayenes, R. L. Brandon, *J. Org. Chem.*, **22**, 1206 (1957).
- (73) J. D. Albright, D. B. Moran, W. B. Wright, J. B. Collins, B. Beer, A. S. Lippa, E. N. Greenblatt, *J. Med. Chem.*, **24**, 592 (1981).
- (74) R. A. Bunce, M. J. Bennett, *Synth Comm.* (1993).
- (75) J. Morris, D. G. Wishka, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 143 (1988).
- (76) G. Rousseau, *Tetrahedron*, **51**, 2777 (1995).
- (77) N. Amlaiky, G. Leclerc, *Synthesis*, 426 (1982).
- (78) _____
- (79) D. B. Reitz, *J. Org. Chem.*, **44**, 4707 (1979).
- (80) F. Busque, Cid, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *Heterocycles*, **40**, 387 (1995).
- (81) Z-F. Xie, H. Suemune, K. Sakai, *Synth. Comm.*, **19**, 901 (1989).
- (82) M. Girard, D. B. Moir, J. W. ApSimon, *Can. J. Chem.*, **65**, 189 (1987).
- (83) J. N. Marx, G. Minaskanian, *J. Org. Chem.*, **47**, 3306 (1982).
- (84) K. Sato, S. Inoue, K. Ozawa, T. Kobayashi, T. Ota, M. Tazaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1753 (1987).
- (85) _____
- (86) F. J. Urban, *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 211 (1994).
- (87) J. M. Nicholson, I. O. Edafiogho, J. A. Moore, V. A. Farrar, K. R. Scott, *J. Pharmaceut. Sci.*, **83**, 76 (1994).
- (88) D. Seebach, T. Hoffmann, F. N. M. Kuhnle, J. N. Kinkel, M. Schulte, *Helv. Chim. Acta*, **78**, 1525 (1995).
- (89) D. H. Kim, *J. Het. Chem.*, **12**, 1323 (1975).
- (90) J. Jernow, W. Tautz, P. Rosen, J. F. Blount, *J. Org. Chem.*, **44**, 4212 (1979).
- (91) H. Hikino, P. de Mayo, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3582 (1964).
- (92) _____
- (93) Y. Fall, L. Santana, M. Teijeira, E. Uriarte, *Heterocycles*, **41**, 647 (1996).
- (94) F. J. McEvoy, J. D. Albright, *J. Org. Chem.*, **44**, 4597 (1979).
- (95) G. N. Walker y D. Alkalay, *J. Org. Chem.*, **36**, 492 (1971).
- (96) S. Suzuki, H. Stammer, *Bioorg. Chem.*, **15**, 43 (1987).
- (97) Ref. 87.
- (98) P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, V. Zanirato, *Tetrahedron Lett.*, 4291 (1984).
- (99) C-P. Chang, L-F. Hsu, N-C. Chang, *J. Org. Chem.*, **59**, 1898 (1994).
- (100) _____
- (101) J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.*, **61**, 1859 (1996).
- (102) H. A. Stephani, N. Petragnani, C. J. Valduga, C. A. Brandt *Tetrahedron, Lett.*, **38**, 4977 (1997).
- (103) L. G. Mueller, R. G. Lawton, *J. Org. Chem.*, **44**, 4741 (1979).
- (104) J. P. Wasacz, V. G. Badding, *J. Chem. Ed.*, **59**, 695 (1982).
- (105) T. Hiyama, M. Shinoda, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1599 (1979).
- (106) B. R. Davis, M. G. Hinds, *Austr. J. Chem.*, **50**, 309 (1997).
- (107) T. Cohen, M. Bhupathy, J. R. Matz, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 520 (1993).
- (108) C. D. Apostolopoulos, S. Spyroudis, P. Tarantili, *J. Het. Chem.*, **33**, 703 (1996).
- (109) M. Abdul-Aziz, J. V. Auping, M. A. Meador, *J. Org. Chem.*, **60**, 1305 (1995).
- (110) H. Sard, F. Shawcross, *J. Het. Chem.*, **32**, 1393 (1996).
- (111) E. L. Williams, *Synth. Comm.*, **22**, 1017 (1992).
- (112) E. Valencia, A. J. Preyer, M. Shamma, V. Fajardo, *Tetrahedron Lett.*, 599 (1984).
- (113) D. J. Hart, A. Kim, R. Krishnamurthy, G. H. Merriman, A-M. Waltos, *Tetrahedron*, **48**, 8179 (1992).
- (114) E. L. Williams, *Synth. Comm.*, **22**, 1017 (1992)
- (115) G. Stefancich, M. Artico, S. Massa, S. Vomero, *J. Het. Chem.*, **16**, 1443 (1979).
- (116) K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, W. J. Sipio, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3884 (1979).
- (117) Ref. 4.
- (118) J. P. Dittami, F. Xu, H. Qi, M. W. Martin, J. Bordner, J. Kiplinger, P. Reiche, R., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4197 (1995).
- (119) B. M. Branan, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7658 (1994).

- (120) K. Gollnick, G. Schade, A. F. Cameron, C. Hannaway, J. S. Roberts, J. M. Robertson, *Chem. Comm.*, 248 (1970).
- (121) X. Shi, S. Miller, *J. Org. Chem.*, **58**, 2907 (1993).
- (122) K. E. Andersen, C. Braestrup, F. C. Gronwald, A. S. Jorgensen, E. B. Nielsen, U. Sonnewald, P. O. Sorensen, P. D. Suzdak, L. J. S. Knutsen, *J. Med. Chem.*, **36**, 1716 (1996).
- (123) G. Descotes, D. Missos, *Synthesis*, 149 (1971).
- (124) W. Y. Lee, C. H. Park, E. H. Kim, *J. Org. Chem.*, **59**, 4495 (1994).
- (125) J. T. Negri, R. D. Rogers, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5073 (1991).
- (126) K. D. Raner, C. R. Strauss, F. Vyskoc, L. Mokbel, *J. Org. Chem.*, **58**, 950 (1993).
- (127) T. Aida, R. Legault, D. Dugat, T. Durst, *Tetrahedron Lett.*, 4993 (1979).
- (128) O. Aleksyuk, S. Cohen, S. E. Biali, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9649 (1995).
- (129) P. Galatsis, J. J. Manwell, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8179 (1995).
- (130) A. Nath, J. Mal, R. V. Venkateswaran, *Chem. Comm.*, 1374 (1993).
- (131) P. Cannone, D. Belanger, G. Lemay, *Synthesis*, 301 (1980).
- (132) X-F Ren, E. Turos, C. H. Lake, M. R. Churchill, *J. Org. Chem.*, **60**, 6468 (1995).
- (133) Ref. 88.
- (134) _____
- (135) S. M. Allin, C. C. Hodgkinson, N. Taj, *Synlett.*, 781 (1996).
- (136) S. Takano, *Chem. Lett.*, 359 (1989).
- (137) P. Martin, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 100 (1994).
- (138) I. Vlattas, I. T. Harrison, L. Tokes, J. H. Fried, A. D. Cross, *J. Org. Chem.*, **33**, 4176 (1968).
- (139) P. Kocienski, C. Yates, *Tetrahedron Lett.*, 3905 (1983).
- (140) L. R. Smith, H. J. Williams, *J. Chem. Ed.*, **56**, 696 (1981).
- (141) H. Mayr, J-P. Dau-Schmidt, *Chem. Ber.*, **127**, 213 (1994).
- (142) C. W. Ong, C. M. Chen, S. S. Juang, *J. Org. Chem.*, **59**, 7915 (1994).
- (143) A. Padwa, S. S. Murphee, P. E. Yeske, *J. Org. Chem.*, **55**, 4241 (1990).
- (144) M. T. Crimmins, D. M. Bankaitis, *Tetrahedron Lett.*, 4551 (1983).
- (145) M-C. Carre, B. Gregoire, P. Caubere, *J. Org. Chem.*, **49**, 2050 (1984).
- (146) R. D. Crouch, T. D. Nelson, *J. Chem. Ed.*, **72**, A6 (1995).
- (147) Ref. 62.
- (148) R. P. Nelson, J. M. McEwen, R. G. Lawton, *J. Org. Chem.*, **34**, 1225 (1969).
- (149) P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, F. Moroder, G. P. Pollini, D. Simoni, V. Zanirato, *Chem. Comm.*, 1265 (1982).
- (150) H. Yoshimura, M. Nagai, S. Hibi, K. Kikuchi, S. Abe, T. Hida, S. Higashi, I. Hishinuma, T. Yamanaka, *J. Med. Chem.*, **38**, 3163 (1995).
- (151) T. Kawano, T. Ogawa, S. M. Islam, I. Ueda, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7685 (1995).
- (152) M. S. South, *J. Het. Chem.*, **28**, 1013 (1991).
- (153) S. V. Ley, R. Leslie, P. D. Tiffin, M. Woods, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4767 (1992).
- (154) P. Bakuzis, M. L. F. Bakuzis, T. F. Weingartner, *Tetrahedron Lett.*, 2371 (1978).
- (155) J. P. Dickens, G. J. Ellames, N. J. Hare, K. R. Lawson, W. R. McKay, A. P. Metters, D. L. Myers, A. M. S. Pope, R. M. Upton, *J. Med. Chem.*, **34**, 2356 (1991).
- (156) _____
- (157) D. J. Dunham, R. G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2074 (1971).
- (158) R. J. K. Taylor, S. M. Turner, D. C. Horwell, O. W. Howarth, M. F. Mahon, K. C. Mollon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 2145 (1990).
- (159) W. C. Vincek, C. S. Aldrich, R. T. Borchardt, G. L. Grunewald, *J. Med. Chem.*, **24**, 7 (1981).
- (160) _____
- (161) A. V. Rama Rao, M. N. Deshmukh, M. Kamalam, *Tetrahedron*, **37**, 227 (1981).
- (162) A. Marfat, P. Helquist, *Tetrahedron Lett.*, 4217 (1978).
- (163) P. F. Schaltz, *J. Chem. Educ.*, 468
- (164) P. T. Lansbury, A. K. Serelis, *Tetrahedron Lett.*, 1909 (1978).
- (165) R. B. Gamill, S. A. Nash, S. A. Mizsak, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3435 (1983).
- (166) E. Campaigne, R. A. Forsh, *J. Org. Chem.*, **43**, 1044 (1978).

- (167) _____
- (168) a) M. Tramontini, *Synthesis*, 703(1973); b) M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron*, **46**, 1791 (1990).
- (169) V. Reutrakul, W. Kanghae, *Tetrahedron Lett.*, 1225 (1977).
- (170) _____
- (171) _____
- (172) R. M. Scarborough, B. H. Troder, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3904 (1980).
- (173) R. Lowe, P. Jeske, *Annalen*, 549 (1987).
- (174) Ref. 165.
- (175) S. S. Khatana, D. H. Boschelli, J. B. Kramer, D. T. Connor, H. Barth, P. Stoss, *J. Org. Chem.*, **61**, 6060 (1996).
- (176) _____
- (177) W. S. Johnson y G. H. Daub, *Org. React.*, **6**, 1 (1951).
- (178) R. Queignec, B. Kirschleger, F. Lambert, M. Aboutaj, *Synth. Comm.*, **18**, 1213 (1988).
- (179) D. F. Taber, J. C. Amedio, K-Y. Jung, *J. Org. Chem.*, **52**, 5621 (1987).
- (180) J. Bagli, T. Bogri, K. Voith, *J. Med. Chem.*, **27**, 875 (1984).
- (181) Ref. 31.
- (182) J. Arct, E. Jakubska, O. Olszueska, *Synth. Comm.*, **8**, 143 (1978).
- (183) F. Van Hove, S. Vanwtwinkel, J. Marchand-Brynaert, J. Fastrez, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9313 (1995).
- (184) A. Armstrong, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2**, 1006 (1995).
- (185) M. Sato, J. Sakaki, Y. Sugita, S. Yasuda, H. Sakoda, C. Kaneko, *Tetrahedron*, **47**, 5689 (1991).
- (186) _____
- (187) R. Zehnter, H. Gerlach, *Liebigs Ann.*, 2209 (1995).
- (188) E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.*, **50**, 2394 (1985).
- (189) J. V. Cooney, *J. Het. Chem.*, **20**, 823 (1983).
- (190) T. M. Bargar, C. M. Riley, *Synth. Comm.*, **10**, 479 (1980).
- (191) J. J. Tegeler, H. H. Ong, J. A. Profitt, *J. Het. Chem.*, **20**, 867 (1983).
- (192) R. Bayles, M. C. Johnson, R. F. Maisey, R. W. Turner, *Synthesis*.
- (193) R. K. Boeckman, S. S. Ko, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7147 (1980).
- (194) F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.*, **43**, 178 (1978).
- (195) S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1082 (1974).
- (196) L. A. Paquette, J. P. Freeman, *J. Org. Chem.*, **35**, 2249 (1970).
- (197) S. Raina, V. K. Singh, *Tetrahedron*, **51**, 2467 (1995).
- (198) D. L. Hughes, *Org. React.*, **42**, 335 (1992).
- (199) A. Armstrong, J. Brackenridge, R. F. W. Jackson, J. M. Kirle, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2483 (1988).
- (200) J. P. Muxworthy, J. A. Wilkinson, G. Procter, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7539 (1995).
- (201) M. Gerlitz, G. Udvarnoki, J. Rohr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **34**, 1617 (1995).
- (202) _____
- (203) N. P. Jensen, J. J. Friedman, H. Kropp, F. M. Kahan, *J. Med. Chem.*, **23**, 6 (1980).
- (204) _____
- (205) S. J. Behrooz, W. Kim, K. S. Gates, *J. Org. Chem.*, **60**, 3964 (1995).
- (206) _____
- (207) _____
- (208) D. W. Norbeck, W. Rosenbrook, J. B. Kramer, D. J. Grampovnik, P. A. Lartey, *J. Med. Chem.*, **32**, 625 (1989).
- (209) F. R. Kinder, K. W. Bair, *J. Org. Chem.*, **59**, 6965 (1994).
- (210) Y-Z. Shu, Q. Ye, J. M. Kolb, S. Huang, J. A. Veitch, S. E. Lowe, S. P. Manly, *J. Nat. Prod.*, **60**, 529 (1997).