

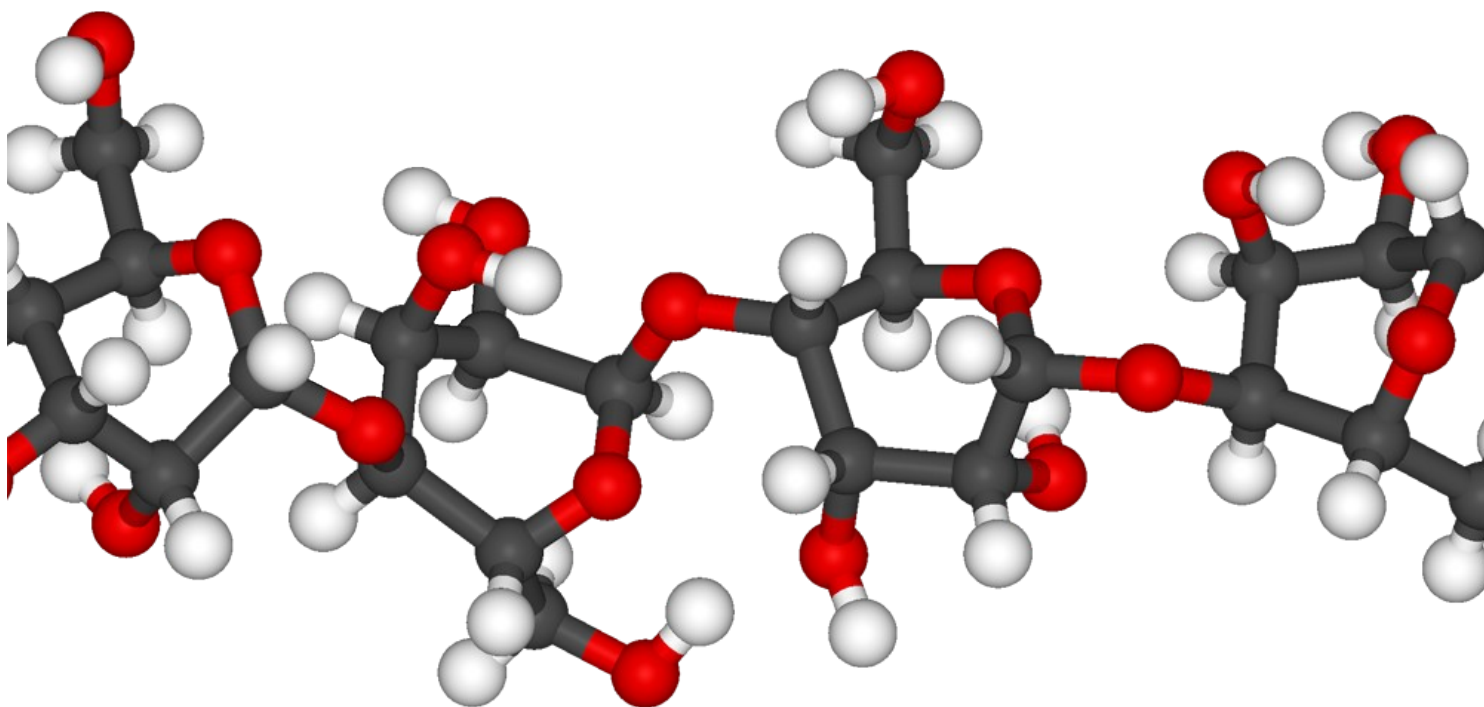
RESUMEN QUÍMICA ORGÁNICA III

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Por Bryant Barrientos Castellanos

2010 – 2011



1. Formación de haluros de acilo desde ácidos carboxílicos (March: 1440)

Reacción general: $\text{RCOOH} + \text{agente halogenante} \rightarrow \text{RCOX}$; Agentes halogenantes: SOCl_2 , SOBr_2 , PCl_3 , POCl_3 , PBr_3 , $\text{BBr}_3/\text{alúmina}$, cloruro de oxalilo, bromuro de oxalilo, etc.

2. Formación de ésteres

1. Desde ácidos carboxílicos (Carey: 593):

Método conocido como la esterificación de Fischer, utiliza un ácido como catalizador y un alcohol como reactivo. De preferencia utilizar alcoholes y ácidos simples, ácido sulfúrico y calor. Se incrementa el rendimiento al añadir un exceso de alcohol o ácido, o bien al destilar el producto (añadiendo benceno y destilando su azeotropo con el agua). Su reactividad según el alcohol es: $\text{CH}_3\text{OH} > \text{primario} > \text{secundario} > \text{terciario}$.

2. Desde cloruros de acilo (Carey: 594):

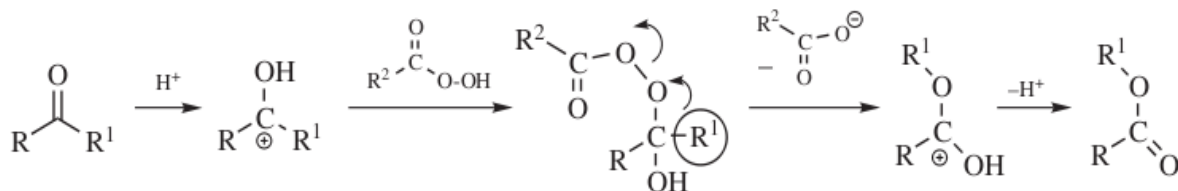
Son los derivados de ácido más reactivos, tienen importancia sintética. Se lleva a cabo en presencia de una base débil como la piridina, para que reaccione con el HCl (subproducto).

3. Desde anhídridos (Carey: 595):

Se lleva a cabo en presencia de una base débil como la piridina, se forma un éster y el ácido carboxílico.

4. Oxidación de cetonas de Baeyer-Villiger (March: 1617-1619):

Transposición de Baeyer-Villiger: una cetona reacciona con un peroxi-ácido para formar un éster y el ácido. Un reactivo muy bueno es el ácido peroxitri-fluoroacético, se necesita un buffer de Na_2HPO_4 para prevenir la transesterificación. Para cetonas asimétricas el orden de migración es alquilo $3^\circ >$ alquilo $2^\circ >$ alquilo $1^\circ >$ metilo. A continuación se muestra el mecanismo:



3. Síntesis de anhídridos

1. A partir de cloruros de acilo (Carey: 783):

Luego de los haluros de acilo, los anhídridos son los derivados de ácido más reactivos. De todos cabe resaltar el uso industrial del anhídrido acético, ftálico y maleico. Se preparan a partir del cloruro de ácido y un ácido carboxílico en presencia de piridina (la cual neutraliza el HCl producido).

2. A partir de un diácido (Carey: 784):

Cuando se forman anhídridos cíclicos de cinco o seis miembros se puede calentar el ácido dicarboxílico en un disolvente inerte (tricloroetano, 130°C).

4. Síntesis de tioácidos (Clarke, Hartman: 1731)

Puede utilizarse pentasulfuro de fósforo, aunque un método más conveniente es el uso de H₂S, en conjunto con un 2% del cloruro del ácido y su anhídrido. Con ello se obtiene un rendimiento del 70% luego de la destilación.

5. Síntesis de tioésteres (Iranpoor, N., et.al.: 4882-4887)

Para dicha síntesis se requiere hacer reaccionar un ácido carboxílico con un tiol y para ello se añade un exceso del ácido 1.3eq del tiol, 1.1eq de PPh₃, 1.1eq de 4,4'-azopiridina y MeCN; con 2 – 7 horas de reflujo. Aunque se conocen métodos distintos (ver bibliografía 4 – 13).

6. Síntesis de amidas

1. Desde haluros de acilo, amoniaco ó aminas (March: 1427):

Se produce una acilación de aminas cuando se tratan aminas con haluros de acilo. La reacción es altamente exotérmica y debe ser cuidadosamente controlada. Se puede utilizar amoniaco, aminas 1° y aminas 2°. Algunas veces se combina una base acuosa para neutralizar el HCl producido a lo que se conoce como el método de Schotten-Baumann. Se puede utilizar cinc activado para incrementar rendimientos en aminas impedidas estéricamente.

2. Desde aldehídos (March: 974):

La conversión directa de aldehídos a aminas se logra tratando el aldehído (aromático o alifático) con amoniaco, NBS y azobis(isobutironitrilo) «AIBN».

3. Desde anhídridos (March: 1429):

Se puede utilizar amoniaco, aminas 1° y aminas 2°; aunque se ha obtenido reacción con aminas 3° en condiciones especiales. Se tratan con anhídridos de ácido. *Ver síntesis de imidas.*

4. Otros:

Consultar March (bibliografía 1), ver página 2206.

7. Síntesis de imidas

1. Acilación de aminas por anhídridos (March: 1429):

Las aminas primarias y el amoniaco al tratarse con un anhídrido y baño de ultrasonido pueden formar imidas; esto también se puede lograr por su irradiación en microondas.

2. Otros:

Consultar March (bibliografía 1), ver página 2279.

8. Síntesis de ácidos hidroxámicos (March: 1434):

Cuando se trata un éster con hidroxilamina se obtiene un ácido hidroxámico.

9. Síntesis de compuestos N-acilo (March: 719 – 721):

Se trata una amina con cloruro de acilo y AlCl_3 , se produce una N-acilación aunque el rendimiento es pobre.

10. Síntesis de aldehídos

1. Por oxidación de alquenos (Carey: 660):

Un alqueno puede sufrir una ruptura oxidativa por su tratamiento con: (1) O_3 , (2) $\text{H}_2\text{O}/\text{Zn}$. Si el alqueno cuenta con un hidrógeno en el enlace doble, se puede obtener un aldehído, en otros casos una cetona y si sufre una oxidación más vigorosa no se obtiene el aldehído sino el ácido carboxílico.

2. Por oxidación de alcoholes (Carey: 660):

El tratamiento de un alcohol primario con cloro cromato de piridinio (PCC) o dicromato de piridinio (PDC) en diclorometano produce aldehídos y no se forman ácidos carboxílicos.

3. Por reducción de ácidos carboxílicos (Carey: 754):

Una reducción controlada del ácido carboxílico puede formar el aldehído sin complicaciones, por ejemplo un reductor suave como el hidruro triterbutóxido de aluminio y litio ($\text{LiAlH}[\text{t-BuO}]_3$) reduce el ácido carboxílico a aldehído, un reductor fuerte como el tetrahidruro de aluminio y litio LiAlH_4 lo reduce a alcohol.

11. Síntesis de alcoholes

1. Por reducción de ácidos carboxílicos y ésteres (Carey: 754):

Al tratar ácidos carboxílicos y ésteres con LiAlH_4 se reduce directamente al alcohol. Puede utilizarse este método para cetonas y también se pueden utilizar otros sustratos reducibles con otros agentes reductores como NaBH_4 .

2. Otros:

Ver mecanismos S_N1 y S_N2 .

12. Síntesis de aminas

1. Por reducción (Carey: 877):

1. De azidas (Carey: 877):

Con tetrahidruro de aluminio y litio en eter etílico y posterior hidrólisis, también se puede con hidrogenación catalítica sobre platino.

2. De nitrilos (Carey: 877):

Se puede hidrogenar con tetrahidruro de aluminio y litio y una hidrólisis posterior o bien con una hidrogenación catalítica a presiones elevadas (100atm) en éter etílico.

3. De compuestos nitro (Carey: 878):

Se logra por medio de la hidrogenación catalítica sobre paladio, platino o níquel; también se utiliza el método del hierro o estaño en ácido clorhídrico. Su utilidad principal radica en la preparación de arilaminas.

4. De amida (Carey: 879):

Todos los métodos anteriores para la preparación de aminas, producen aminas primarias. Un método para obtener aminas 1°, 2° y 3° es la reducción del grupo carbonilo por medio de la reducción de una amida con tetrahidruro de litio y aluminio en éter etílico y su posterior hidrólisis.

5. De imina (Carey: 879):

Las iminas pueden ser reducidas a aminas primarias por hidrogenación catalítica.

2. Por alquilación (Carey: 872):

Las alquil aminas se pueden producir por reacciones de haluros de alquilo con amoniaco, este método es particularmente útil para sintetizar amino ácidos pero no aminas, el producto puede ser una mezcla compleja de aminas 1°, 2°, 3° e incluso sales cuaternarias de amonio.

3. Por síntesis de Gabriel (Carey: 875):

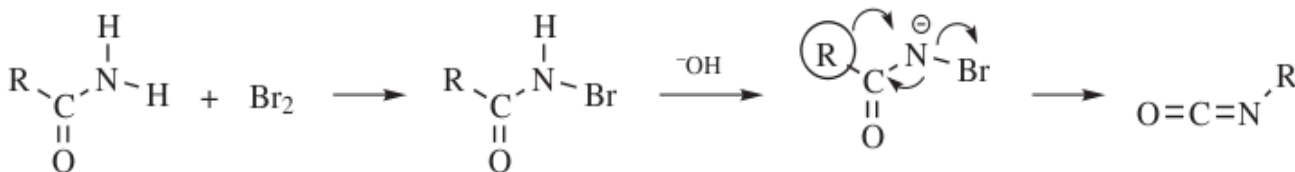
Este es un método que logra lo mismo que la alquilación del amoniaco, sin embargo no produce mezcla de productos. El reactivo es la sal potásica de la ftalimida, la cual reacciona con un halogenuro de alquilo primario por un mecanismo S_N2 en DMF. La imida resultante se rompe con hidrazina en etanol y se obtiene la amina. Se pueden utilizar alfa-halocetonas o alfa-haloesteres, la reacción está limitada a la preparación de aminas del tipo RCH₂NH₂.

4. Transaminación (March: 561):

Cuando el nucleófilo es la base conjugada de una amina primaria (RNH⁺Na), el NH₂ puede ser un grupo saliente. El método se ha utilizado para preparar aminas secundarias. En el caso que se quiera que los dos grupos R sean los mismos, se puede poner en reflujo la amina primaria en xileno y níquel Raney.

5. Transposición de Hofmann (March: 1607 – 1608):

Se trata una amida no sustituida con hipobromito de sodio para formar el isocianato que tras una hidrólisis se transforma en una amina primaria. El grupo R de la amida puede ser alquilo o arilo, sin embargo si es un alquilo de más de 6 o 7 carbonos el tratamiento debe ser con Br₂/NaOMe y no con Br₂/NaOH. El mecanismo se detalla a continuación:



6. Otros:

Ver mecanismos S_N1 y S_N2 .

13. Reacción de Hell-Volhard-Zelinskii (HVZ) (March: 781):

Usando halogenuros de fósforo como catalíticos, los hidrógenos alfa de los ácidos carboxílicos pueden ser reemplazados por bromo o cloro. La reacción no se aplica a yodo o flúor. Cuando hay dos hidrógenos alfa se reemplazan ambos, una monobromación se logra cuando se añade NBS en una mezcla de H_2SO_4 y ácido trifluoroacético (TFA). Se pueden lograr fluoraciones o yodaciones en condiciones muy controladas.

14. Condensación de Thorpe y la condensación de Thorpe – Ziegler (March: 1387 – 1388):

El carbono alfa de un nitrilo se añade al carbono CN del otro, análogo a la reacción aldólica. El enlace $\text{C}=\text{NH}$ es hidrolizable, por lo que se obtienen beta-cetonitrilos. La versión intramolecular se conoce como la reacción de Thorpe – Ziegler. Los rendimientos son altos con anillos de 5 – 8 miembros y caen a cero para anillos de 9 – 13 pero para anillos de 14 en adelante son altos si se utilizan técnicas de alta dilución.

15. Condensación de Claisen (March: 1452 – 1453):

Cuando se tratan ésteres carboxílicos que contienen hidrógenos alfa con una base fuerte como el etóxido de sodio, ocurre una condensación para formar un beta-cetoéster vía anión enolato. La versión intramolecular se conoce como la condensación de Dieckmann. Otras bases útiles: Diisopropil amido de litio (LDA) y isopropilciclohexil amida de litio (LICA).

16. Condensación de Perkin (March: 1363):

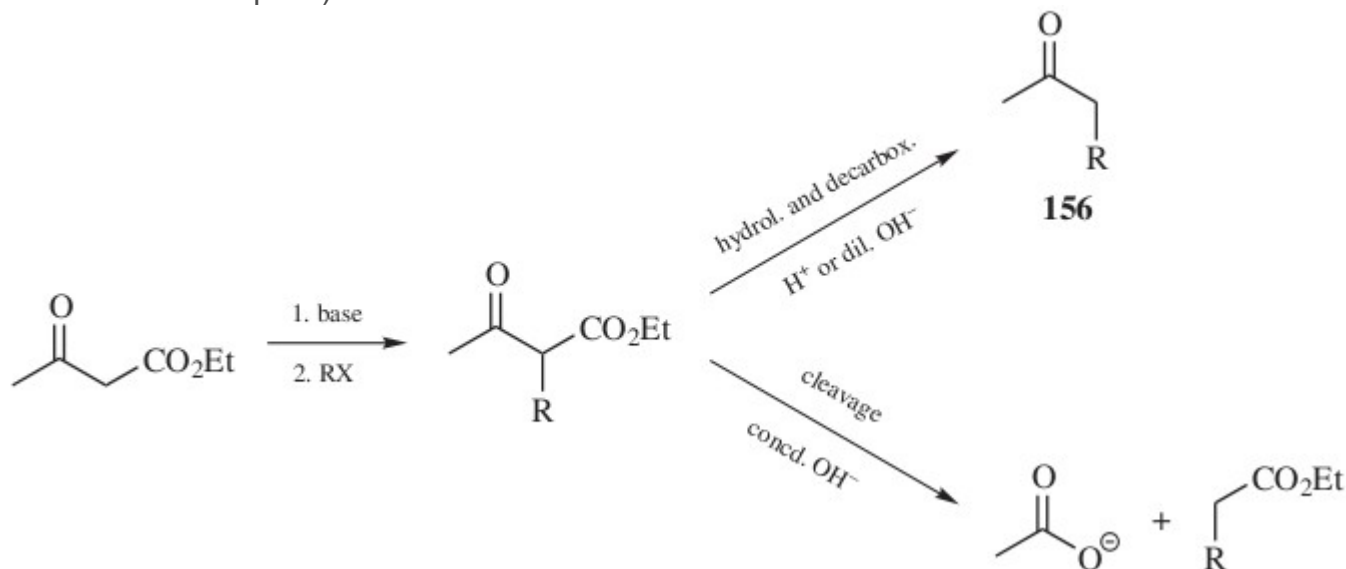
Es la condensación de aldehídos aromáticos con anhídridos. Cuando el anhídrido tiene dos hidrógenos alfa, la deshidratación toma lugar; la sal del beta-hidroxiácido nunca se obtiene. Algunas veces los anhídridos de la forma $(\text{R}_2\text{CHCO})_2\text{O}$ se utilizan y el compuesto hidroxilado se obtiene como producto dado que la deshidratación no toma lugar. La base de esta reacción es casi siempre la sal del ácido correspondiente al anhídrido.



17. Síntesis acetoacética (March: 624):

Cuando se utiliza el sustrato $\text{H}_3\text{CCOCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, el producto puede ser descarboxilado con ácido o base diluida para formar una cetona o bien se puede romper con una base concentrada para

obtener un ester carboxílico y la sal del ácido acético. En dicha condensación se trata el ester acetoacético con una base y luego se añade un compuesto de la forma RX (teniendo la opción de mono o dialquilar).



18. Síntesis ester malónica (March: 623):

Cuando se utiliza el sustrato $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, el producto puede ser hidrolizado y posteriormente descarboxilado para obtener un ácido carboxílico. Al igual que en la síntesis acetoacética, el proton se remueve con una base y se alquila el anión enolato con un compuesto RX, el protón restante puede ser igualmente removido y alquilado con el mismo grupo R o con uno distinto.

19. Hidrólisis de grasas

1. Hidrólisis ácida de esteres (Carey: 791):

La hidrólisis de esteres es la mas y mejor comprendida de todas las sustituciones acil nucleofílicas. Los esteres se rompen en presencia de ácido, generalmente ácido sulfúrico, y calor y es la reacción inversa a la esterificación de Fischer, el equilibrio se desplaza en favor de la hidrólisis añadiendo un exceso de agua.

2. Hidrólisis básica de esteres, saponificación (Carey: 794) (O'Brien:211):

En contraste con la hidrólisis ácida de esteres, la hidrólisis básica de los mismos es irreversible. El tratamiento de un éster con hidróxido de sodio en una mezcla de agua y metanol con calor produce sales de ácidos carboxílicos y alcoholes. Si el objeto es aislar el ácido se realiza una saponificación y luego se acidifica con ácido sulfúrico, obteniéndose un ácido graso libre. Esta reacción es de interés industrial al tratarse de un método para caracterización de grasas y aceites, para dicho efecto se cuenta con los equivalentes de saponificación (E.S. = $\text{Peso Fórmula} / 3$) y también con el índice de saponificación (I.S. = $\text{peso base} / \text{peso muestra}$) ó bien ($\text{I.S.} = 100 * \text{meqOH} * 56 * \text{mgMuestra}^{-1}$). El índice de saponificación o valor de saponificación es una medida de los grupos álcali reactivos en las grasas y los aceites, los glicéridos que contienen cadenas cortas de ácidos grasos tienen valores de saponificación más altos que aquellas con cadenas largas; el método es un tanto rústico y ha sido reemplazado en la industria por la cromatografía líquida de gases (GLC).

20. Adición de yodo en aceites (O'Brien: 211 – 212):

El índice de yodo o valor de yodo es una constante para las grasas y los aceites. Es una característica valiosa para el análisis de insaturaciones, pero no define los ácidos grasos. Los índices de yodo son muy certeros y proveen valores teóricos muy cercanos -excepto en el caso de enlaces conjugados o cuando el doble enlace es cercano al grupo carboxilo-. La determinación del valor de yodo se lleva a cabo añadiendo un exceso del reactivo de Wijs a la muestra, dejando reaccionar la misma por 30 minutos a 25°C, luego el exceso de reactivo se trata con yoduro de potasio para convertirlo al equivalente de yoduro, finalmente se titula con tiosulfato y almidón -las condiciones deben ser tratadas con cuidado-. El índice de yodo para aceites o grasas puras se calcula de la siguiente manera: I.I. = $2 \cdot 127 \cdot \text{dobles enlaces} \cdot 100 / \text{Peso molecular}$. El índice de yodo en mezclas (cómo se observa naturalmente), se calcula de la siguiente manera: I.I. = $100 \cdot (V_{\text{tiosulfato}} - V_{\text{muestra}}) \cdot \text{Molaridad} \cdot 127 / \text{Peso muestra}$.

21. Fosforilación

22. Biosíntesis de terpenos:

23. Sustitución nucleofílica unimolecular, S_N1 (Wade: 246):

El nucleófilo no participa en el paso lento; la fuerza del nucleófilo no es determinante y la cinética de reacción es de primer orden. El sustrato debe ser 3° o 2°, los sustratos 1° y metilo son improbables; en este ámbito si se añade nitrato de plata a un haluro de alquilo en un buen disolvente ionizante se logra obtener el carbocatión en sustratos 1° y metilo, además de reordenamientos interesantes. El paso lento de la reacción implica la formación de dos iones. La solvatación de estos iones es crucial para estabilizarlos y disminuir la energía de activación para su formación. Se necesitan disolventes ionizantes muy polares, como el agua y los alcoholes; además se calienta a reflujo para proporcionar la energía de ionización. Por su estereoquímica, la reacción produce una mezcla recémica puesto que se forma un carbocatión plano que puede ser atacado por cualquier cara, dando productos con inversión y retención de configuración; además la presencia de un carbocatión hace posible los reordenamientos por transposición de hidruro o alquilo.

24. Sustitución nucleofílica bimolecular, S_N2 (Wade: 246):

El nucleófilo participa en el paso lento, por lo que es determinante para la velocidad de reacción y requiere de un nucleófilo fuerte. El sustrato debe estar poco impedido, por lo que la reacción se favorece con sustratos de la siguiente manera: metilo > 1° > 2°. El disolvente debe ser menos polar que en S_N1, un disolvente polar aprótico es adecuado. Debido a que el nucleófilo y el sustrato participan en el paso lento la cinética es de segundo orden. La estereoquímica es de inversión completa y no permite reordenamientos. Se puede mejorar sus rendimientos y velocidad utilizando 18-corona-6, DMF, acetonitrilo, etc.

25. Síntesis de compuestos halogenados 2270

1. Halogenación radicalaria, halogenación alílica, otros:

Ver Wade páginas 220-222.

2. A partir de alquenos y alquinos (March: 1029 - 1031):

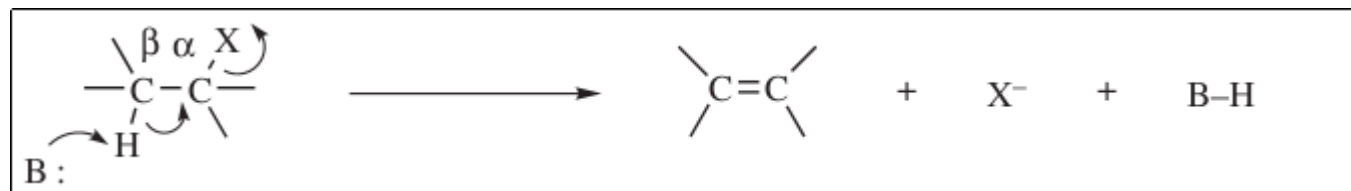
Cualquiera de los cuatro halogenuros de hidrógeno puede ser añadido a dobles enlaces. HI, HBr, HF se añaden a temperatura ambiente. La adición de HCl es más difícil y con frecuencia

requiere calor o bien la presencia de sílica gel. La adición sin presencia de peróxidos cumple con orientación del tipo Markovnikov y es de segundo orden. Cuando se añaden peróxidos, la adición ocurre vía radical libre y la orientación es anti-Markovnikov (únicamente para HBr). Se ha observado que la adición anti de HBr toma lugar aún sin añadir peróxidos, debido a que los alquenos forma los mismos por su contacto con el aire, se puede asegurar una orientación Markovnikov de manera sencilla añadiendo inhibidores (fenoles o quinonas). Es posible además, adicionar 1 ó 2 equivalentes de cualquiera de los halogenuros de hidrógeno a triples enlaces. La regla de Markovnikov asegura que se formarán halogenuros geminales y no halogenuros vecinales. Además de halogenuros de hidrógeno se pueden añadir halogenuros, X_2 . Ver casos especiales en March página 1031.

26. Eliminación unimolecular, E_1 , E_2 , E_i y E_{1cB} (March: 1477 – 1489):

Se produce una eliminación cuando dos grupos se pierden de átomos adyacentes para formar un nuevo doble o triple enlace. Existen eliminaciones tipo α , β y γ ; en este momento conciernen las β . Dentro de las reacciones tipo β , existen además las β pirolíticas que toman lugar en fase gaseosa y con mecanismo pericíclico, fotoquímico ó radicalar. Los mecanismos en solución (E_1 , E_2 y E_{1cB}) se discutirán en esta sección.

En el mecanismo E_2 (eliminación bimolecular), los dos grupos salen al mismo tiempo; así el mecanismo toma lugar en un paso y es de segundo orden según su cinética. Es análogo a el mecanismo S_N2 y generalmente compite con el mismo. La existencia de este mecanismo es comprobada según la estereoquímica de la reacción, dado que una eliminación anti-periplanar se produce más rápidamente (y con mejor rendimiento) que una eliminación sin-periplanar (principalmente en ciclos, puesto que una cadena avierta puede adoptar la conformación antiperiplanar). Como dato adicional, un compuesto meso produce el isómero cis- y un compuesto (D) – (L) produce un isómero trans-.



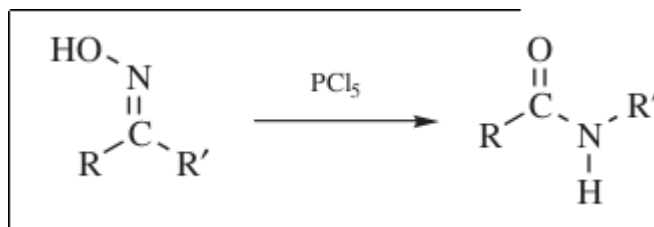
El mecanismo E_1 consta de dos pasos en los cuales el paso determinante de la velocidad es la ionización del sustrato para dar un carbocatión que rápidamente pierde un protón β por la acción de una base, generalmente el solvente. La reacción es de primer orden según su cinética. El mecanismo es comparable con el mecanismo S_N1 . La reacción no es estereoespecífica debido a que el carbocatión se puede reacomodar.

En el mecanismo E_1 , X sale antes y luego sale H. En el mecanismo E_2 los dos grupos salen al mismo tiempo. Existe una tercera posibilidad: H sale antes, y luego sale X; este es un mecanismo de dos pasos, llamado el mecanismo E_{1cB} , o el mecanismo de carbaniones, dado que su intermedio es un carbanión. El nombre se debe al hecho de que es la base conjugada del sustrato la que da el grupo saliente. Ahora bien, se pueden distinguir tres casos limitantes: (1) El carbanion regresa al material de inicio antes de formar el producto, (2) el paso 1 es el paso lento y la formación del producto es más rápida que el regreso del carbanión al material de inicio y (3) el paso 1 es rápido, y el carbanión se convierte lentamente en producto. Estos casos han sido designados como $(E_{1cB})_R$, $(E_{1cB})_I$, y $(E_1)_{anión}$.

Las eliminaciones se favorecen sobre las sustituciones al aumentar la temperatura de reacción.

27. Transposición de Beckmann (March: 1613 – 1616):

Cuando las oximas se tratan con PCl_5 o con cierto número de reactivos, se reacomodan para dar amidas sustituidas. Otros reactivos utilizados han sido ácido sulfúrico concentrado, ácido fórmico, dióxido de azufre, cloruro de tionilo, sílica gel, etc. Las oximas de cetonas cíclicas dan un alargamiento de anillo y forman la lactama. De los grupos atados al carbono de la unidad $\text{C}=\text{N}$, el que migra en esta transposición es generalmente el que se encuentra en posición anti al hidroxilo, siendo esto un método utilizado para determinar la configuración de la oxima, aunque algo dudoso.



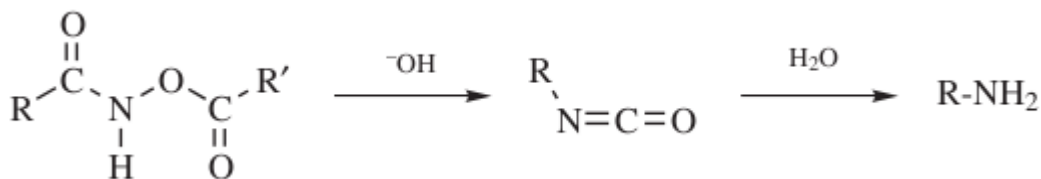
28. Transposición de Hofmann (March: 1607):

En dicha transposición una amida no sustituida se trata con hipobromito de sodio para dar una amina primaria que tiene un carbono menos que la amida inicial. El producto es realmente un isocianato, sin embargo las condiciones de reacción lo hidrolizan a la amina.



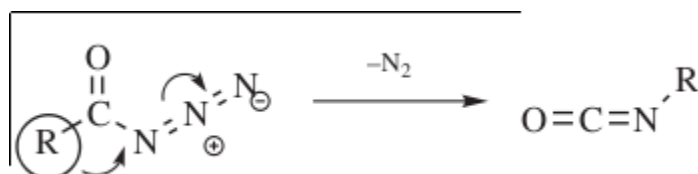
29. Transposición de Lossen (March: 1610):

Los derivados O-acil de ácidos hidroxámicos dan isocianatos cuando se tratan con bases, a veces solamente con calentarlos basta.



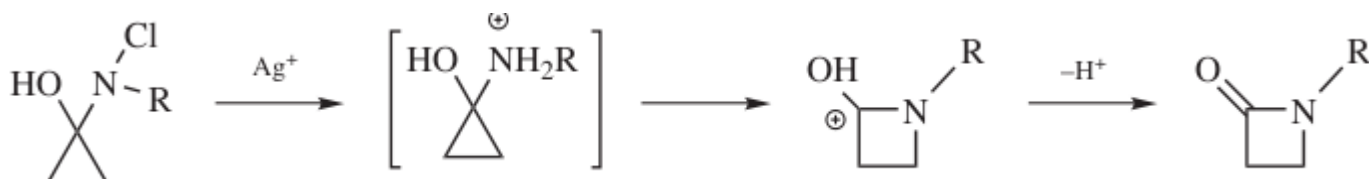
30. Transposición de Curtius – Schmidt (March: 1608 – 1609):

En esta se involucra la pirólisis de acilazidas para dar isocianatos. La reacción da buenos rendimientos puesto que la reacción no involucra agua. Desde luego pueden ser hidrolizados, la reacción es muy general y puede ser aplicada a casi todos los ácidos carboxílicos. Los grupos R pueden ser alquilo, arilo o hidrógeno; sin embargo si un hidrógeno migra, el producto es inestable.



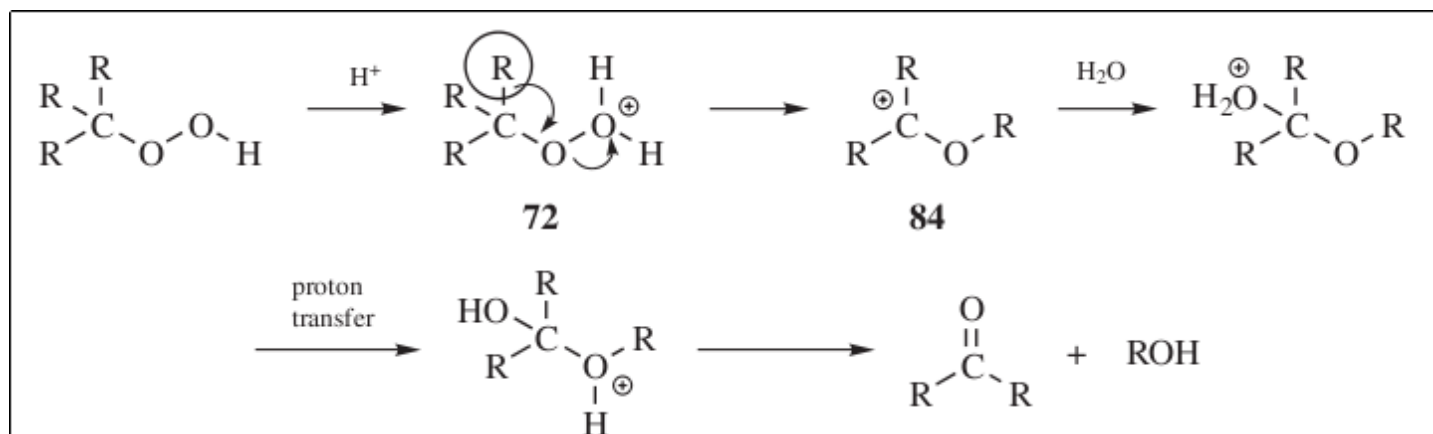
31. Transposición de Stieglitz (March: 1616):

Algunas N-haloaminas bicíclicas sufren un reordenamiento por su solvólisis en presencia de nitrato de plata, la reacción es similar a la transposición de Wagner – Meerwin y es iniciada por la partida del ión cloruro catalizada por la plata. Generalmente el nombre “Transposición de Stieglitz” se aplica a los reordenamientos de N-haloaminas y N-hidroamilaminas.



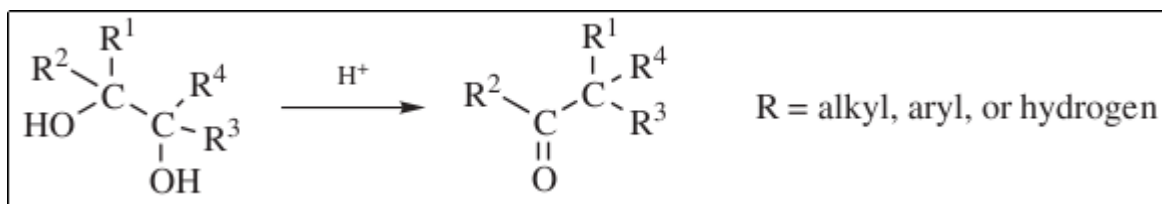
32. Transposición de hidroperóxidos (March: 1620):

Los hidroperóxidos (R = alquil, aril o hidrógeno) pueden romperse por un protón o por un ácido de Lewis en una reacción en la cual el paso principal es una transposición. La reacción puede ser aplicada también a peroxiésteres, con menos frecuencia. Cuando están presentes grupos arilo y alquilo en la misma molécula, migra el grupo arilo en mayor porcentaje. No es necesario preparar y separar los hidroperóxidos, la reacción toma lugar al tratar alcoholes con H₂O₂ y ácidos. El último paso del mecanismo es la hidrólisis del hemiacetal inestable. Los alcoxicarbocationes se han aislado en solución super ácida, a bajas temperaturas y han sido corroborados por RMN.



33. Transposición pinacólica (March: 1585):

Cuando los glicoles se tratan con ácidos, estos pueden sufrir una transposición para formar aldehídos o cetonas; sin embargo también se puede obtener un producto de eliminación. La reacción ha sido llevada a cabo varias veces con alquil, aril, hidrógeno, incluso etoxicarbonil (COOEt) como grupos migrantes. En la mayoría de los casos, cada carbono tiene al menos un grupo alquilo o arilo, y la reacción es más usualmente llevada a cabo con glicoles tri- o tetrasustituídos. La estereo – diferenciación es posible en esta reacción cuando se utiliza TMSOTf para iniciar la reacción. El grupo que migra depende de las condiciones de reacción y la naturaleza del sustrato.



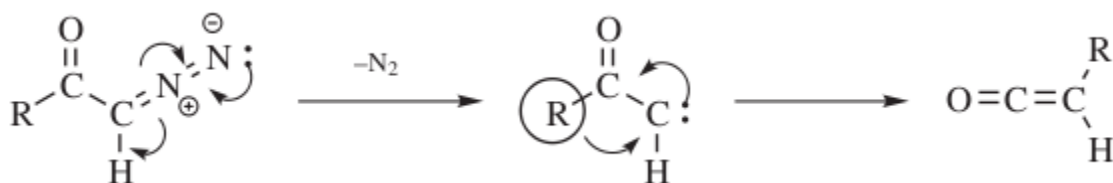
34. Transposición de Wagner – Meerwein (March: 1580 – 1585):

Fueron descubiertos en terpenos bicíclicos. Un ejemplo es la conversión de isoborneol a camfeno. Básicamente involucra un movimiento 1,2 alquilo de un carbocatión intermedio, como 48 → 49. cuando los alcoholes se tratan con ácidos puede ocurrir una sustitución o una eliminación para la mayoría de los productos. Pero en muchos casos, especialmente donde hay dos o tres grupos alquilo o arilo en el carbono β, un porcentaje o todo el producto sufre transposición.

35. Transposición bencílica (???):

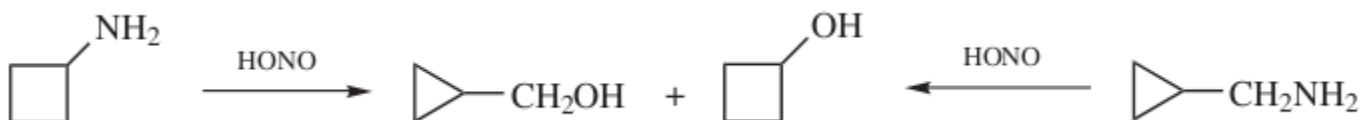
36. Transposición de Wolff (March: 1599 – 1600):

En la síntesis de Arndt - Eiser, un halogenuro de acilo se convierte a un ácido carboxílico con un carbono adicional. El paso inicial de este proceso se menciona en la sección 16-89 del libro de March. La transposición ocurre en el segundo paso, al tratar la diazocetona con agua y óxido de plata (o benzoato de plata en trietilamina). Este es el mejor método para aumentar el tamaño de la cadena carbonada en 1 carbono cuando hay un ácido carboxílico disponible. Si se utiliza un alcohol en vez de agua, el éster se obtiene directamente. El mecanismo se debe a la formación del carbeno.



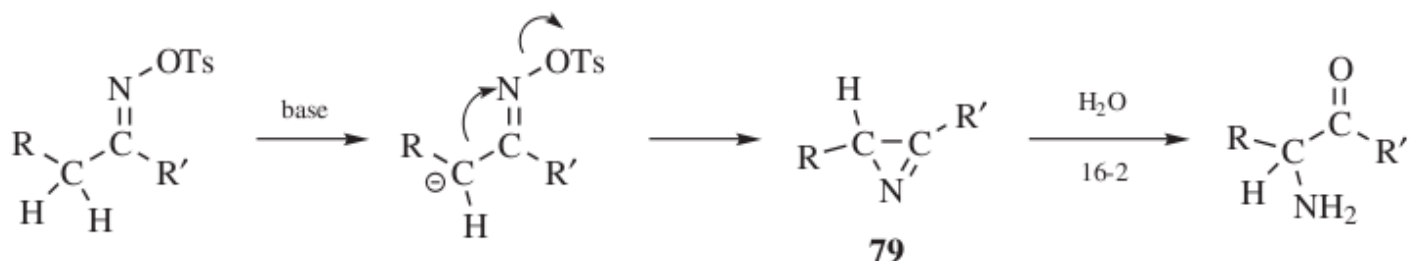
37. Transposición de Demyanov (March: 1589):

Cuando una carga positiva se forma en un carbono alicíclico, la migración de un grupo alquilo puede tomar lugar para producir una contracción en el anillo. Se debe notar que esta transformación conlleva a que un carbono secundario pase a ser primario. De la misma manera, cuando una carga positiva se posiciona en un carbono contiguo al anillo, el anillo se expande. Cuando un carbocatión se origina por la diazotización de una amina, la reacción se llama transposición de Demyanov.



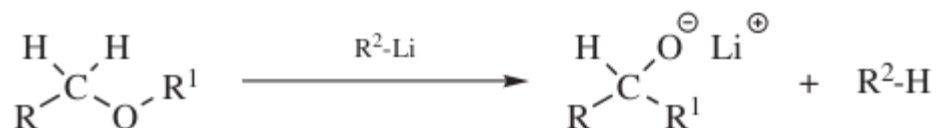
38. Transposición de Neber (March: 1605 – 1606):

Las α -aminocetonas pueden prepararse por el tratamiento de tosilatos de cetoximas con una base, como etóxido en piridina. El grupo R generalmente es un arilo, aunque puede ser alquilo o hidrógeno; el grupo R' puede ser alquilo o arilo, pero no hidrógeno. La transposición de Beckmann y la reacción anormal de Beckmann pueden ser reacciones laterales, aunque generalmente en medio ácido.



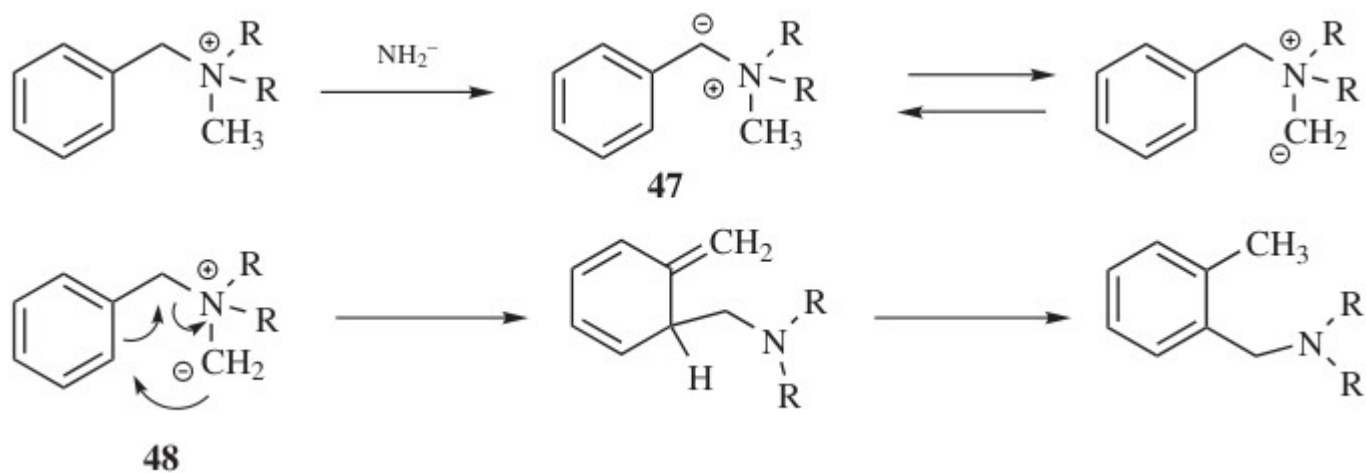
39. Transposición de Wittig (March: 1624 – 1625):

La transposición de éteres con reactivos del tipo alquil litio. Se requiere de una base fuerte (fenil litio ó amiduro de sodio). Las aptitudes migratorias son alil, bencil > etil > metil > fenil.



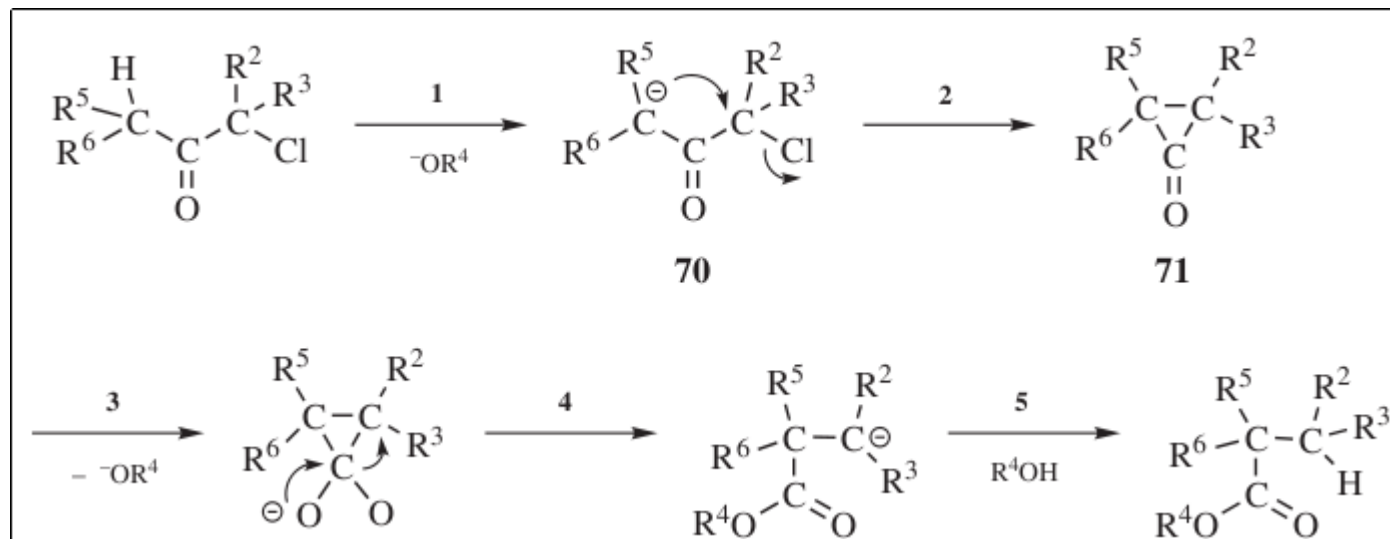
40. Transposición de Sommelet – Hauser (March: 929):

Cuando se tratan sales cuaternarias de amonio bencílicas con amiduro de sodio, se produce una transposición. Debido a que el producto es una amina bencílica terciaria, esta puede ser alquilada nuevamente y volver a sufrir la transposición; este proceso puede continuar a lo largo del anillo hasta que la posición orto quede bloqueada.



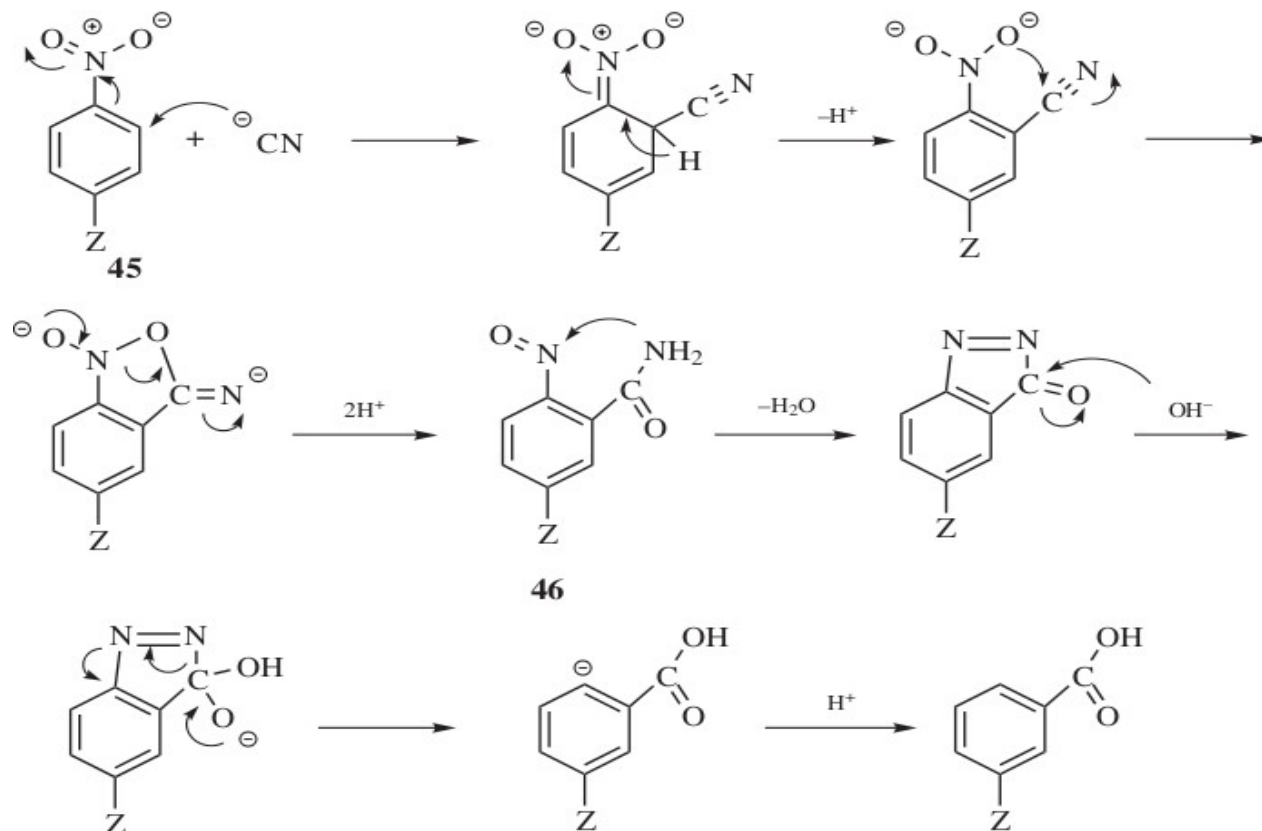
41. Transposición de Favorskii (March: 1595 – 1597):

Es la reacción de α -halocetonas (cloro, bromo o yodo) con iones alcóxido para obtener ésteres. También se ha llevado a cabo con α -hidroxicetonas. Las cetonas cíclicas de este tipo producen una contracción de anillo.



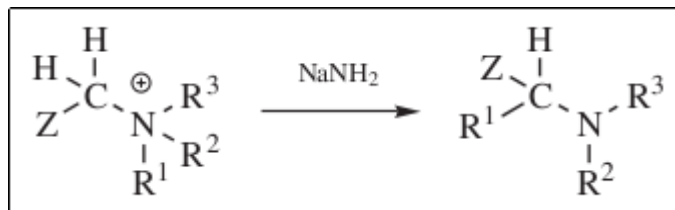
42. Transposición de Von – Richter (March: 927 – 928):

Cuando los compuestos nitro aromáticos se tratan con ión cianuro, el grupo nitro es desplazado y el grupo carboxilo entra (siempre orto al grupo desplazado). El mecanismo se muestra a continuación:



43. Transposición de Stevens (March: 1621 – 1623):

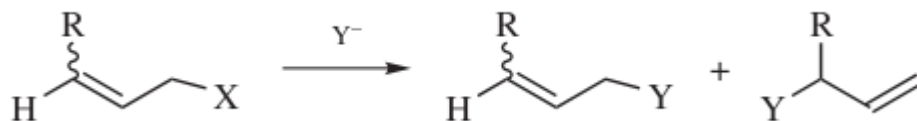
Una sal cuaternaria de amonio que contiene un grupo sustractor de electrones, Z, en uno de los carbonos unidos al nitrógeno. Se trata el sustrato con una base fuerte para dar una amina terciaria. Los grupos que migran más comúnmente son alílicos, bencílicos.



44. Migración de doble y triple enlace (2328)

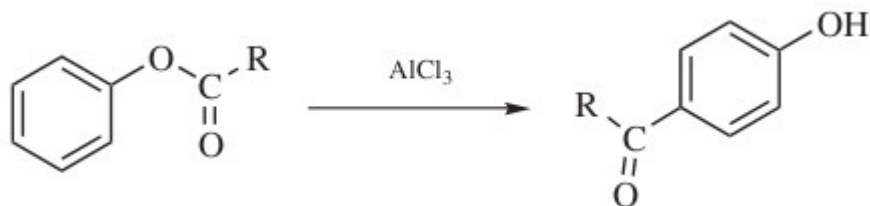
45. Transposición alílica (March: 469):

Los sustratos alílicos sufren una sustitución nucleofílica. Cuando son tratados bajo condiciones S_N1 , se obtienen dos productos.



46. Transposición de derivados de fenol (March: 735 – 736):

La transposición de Fries involucra ésteres fenólicos que pueden acomodarse por calentamiento en presencia de catalíticos de Friedel-Crafts en una reacción de importancia sintética. Se pueden producir o- y p- acilfenoles, y es posible seleccionar las condiciones para que predomine alguno.



47. Transposición de derivados de anilina (???):

48. Aptitudes migratorias en las transposiciones (March: 1568 – 1570):

En muchas reacciones no han que preguntarse que grupo migra. Por ejemplo, en las transposiciones de Hofmann, Curtius, y sus similares existe únicamente un grupo que migra en cada molécula, y en este sentido se está en la capacidad de medir aptitudes migratorias al comparar el rendimiento de la reacción para distintos sustratos. En otras ocasiones, existen dos o más grupos capaces de migrar, y quien lo hace está comprometido por la geometría de la

molécula; la transposición de Beckmann es un ejemplo. En algunos compuestos en los cuales no está restringida la migración de esta manera, los efectos estéricos pueden influir de todas maneras. Sin embargo, en algunas reacciones, especialmente en las transposiciones de Wagner-Meerwein y la pinacólica, la molécula puede contener muchos grupos que, geoméricamente, tienen oportunidades muy similares de migrar; estas reacciones han sido utilizadas para medir las aptitudes migratorias. En el caso de la transposición pinacólica uno debe resolver dos variables: (1) cual carbocatión se forma, (2) que grupo migra. El carbocatión que se forma se estabiliza por tener los siguientes grupos: arilo > alquilo > hidrógeno. Si tenemos un sustrato simétrico para una pinacólica, podemos resolver la segunda variable, puesto que el carbocatión es el mismo. Alejándose de los efectos geoméricos, la aptitud migratoria de un grupo u otro dependerá de que tanto el grupo que no migra, pueda estabilizar el nuevo carbocatión; además existen otros factores. No es sorprendente que no existan respuestas tajantes para conocer la aptitud migratoria de los grupos. Usualmente las “aptitudes migratorias” son arilo > alquilo, pero se conocen ciertas excepciones. En algunos casos la migración de un hidrógeno es preferida sobre el arilo y en otros la migración del grupo alquilo se prefiere sobre el hidrógeno.

49. Un poco de teoría sobre carbohidratos:

Los carbohidratos son los compuestos orgánicos más abundantes en la naturaleza. En casi todos los aspectos de la vida humana están implicados los carbohidratos en una forma u otra. La química de los carbohidratos es una de las partes más interesantes de la química orgánica. El término carbohidrato se debe a que la mayoría de los azúcares tienen fórmulas moleculares del tipo $C_n(H_2O)_m$. El término carbohidratos incluye a los polihidroxialdehídos (aldosas), polihidroxicetonas (cetosas) y compuestos fácilmente hidrolizables a los anteriores.

Los carbohidratos más simples son los monosacáridos, se han utilizado proyecciones de Fischer para representarlos y se pueden dividir en aldosas y cetosas, clasificables por el número de carbonos que poseen, por ejemplo la glucosa es un polihidroxialdehído de seis carbonos o bien una aldohexosa. Existen carbohidratos más complejos, como los disacáridos y los polisacáridos.

Entre 1880 y 1900 se lograron grandes progresos para determinar la estructura de los azúcares, en estos se encontró que al degradar los azúcares naturales hasta gliceraldehído siempre se obtenía el enantiómero dextrorrotatorio (+) y con azúcares sintéticos se podía obtener el enantiómero dextrorrotatorio (+) y el levorrotatorio (-), se comenzó utilizando la convención de Fischer-Rosanoff, que utiliza dos series: la D para los azúcares que se degradan a (+)-gliceraldehído y la L para los azúcares que se degradan a (-)-gliceraldehído (Ver anexo 1).

Los azúcares que sólo difieren en la estereoquímica de un carbono se denominan epímeros y el átomo de carbono cuya configuración es opuesta generalmente se especifica, en caso contrario, se asume que es C2.

Si el grupo aldehído y el grupo hidroxilo forman parte de la misma molécula, se obtiene un hemiacetal cíclico. Los hemiacetales cíclicos son estables si se forman anillos de cinco o seis miembros. Con frecuencia, la estructura cíclica se representa en la proyección de Haworth, en la que se muestra el anillo como si fuera plano; en química fina se prefiere utilizar la conformación de silla. Las representaciones de Fischer, Haworth y de silla son “equivalentes” y se pueden dibujar en base a ciertas reglas (ver Wade 1057 – 1065). Las estructuras cíclicas de los monosacáridos se nombran de acuerdo con sus anillos de cinco o seis miembros. Al hemiacetal cíclico de seis miembros se le conoce como piranosa y al hemiacetal cíclico de cinco miembros se le conoce como furanosa.

Cuando el anillo se forma, el átomo de carbono del hemiacetal (o hemicetal) se transforma en un carbono anomérico. La orientación que adopte el nuevo grupo hidroxilo permitirá tener dos anómeros uno trans y el otro cis (α y β , respectivamente). Como los anómeros son diastereómeros, presentan propiedades distintas; además al disolverse en agua un anómero **puro**, y se monitoriza el cambio de rotación de la luz se observa la aparición del otro anómero. El fenómeno anterior se conoce como mutarrotación y se debe al equilibrio de estado de cadena abierta y el estado cíclico.

El carbono anomérico puede reaccionar con cualquiera de los grupos hidroxilo de otro azúcar; sin embargo, los disacáridos naturales forman enlaces del tipo 1,4'; 1,6' y 1,1'. Si bien los monosacáridos poseen un sistema de nomenclatura más bien memorístico, los disacáridos y polisacáridos integran el mismo en un sistema de nomenclatura. Por ejemplo, la lactosa es un disacárido que presenta una unión del tipo β -1,4' entre la galactosa y la glucosa; el nombre sistemático que recibe es 4-O-(β -D-galactopiranosil)-D-glucopiranososa (en este caso no se ha especificado el anómero de glucopiranososa en mención pero si se conoce el anómero, se debe especificar).

50. Epimerización (Wade: 1071):

Uno de los aspectos más importantes de la química de los azúcares, en la mayoría de los casos, es la incapacidad de utilizar reactivos básicos, ya que producen reacciones secundarias no deseadas. En estas condiciones, el protón alfa respecto al grupo carbonilo se elimina de manera reversible. En el ión enolato resultante, el carbono 2 no es asimétrico, y pierde su estereoquímica; la reprotonación se puede llevar a cabo por cualquiera de las caras del ión enolato, dando lugar a dos configuraciones.

51. Reordenamiento eno – diol (Wade: 1071):

Otra de las reacciones secundarias en medio básico, es el reordenamiento enodiol, en el que el grupo carbonilo de la cadena cambia de posición. Si el enolato formado por la eliminación de un protón en el carbono 2 se reprotona en el oxígeno del carbono 1, se obtiene un intermedio enodiol. La eliminación de un protón del oxígeno de carbono 2 del enodiol y la reprotonación en carbono 1 da lugar a la fructosa, una cetosa.

52. Reducción a alditoles (Wade: 1072 – 1073):

Tal como los aldehídos y cetonas, las aldosas y las cetosas se pueden reducir a polialcoholes; denominados alcoholes de azúcares o alditoles. Los reactivos que se utilizan son el borohidruro de sodio o la hidrogenación catalítica con níquel. La reducción de una cetosa origina un átomo de carbono asimétrico nuevo, que se forma en cualquiera de las dos configuraciones, por lo que se forman dos epímeros. Los alcoholes de los azúcares se utilizan en la industria como aditivos alimentarios y sustitutos del azúcar (glucosa).

53. Oxidación a ácidos aldónicos (Wade: 1073):

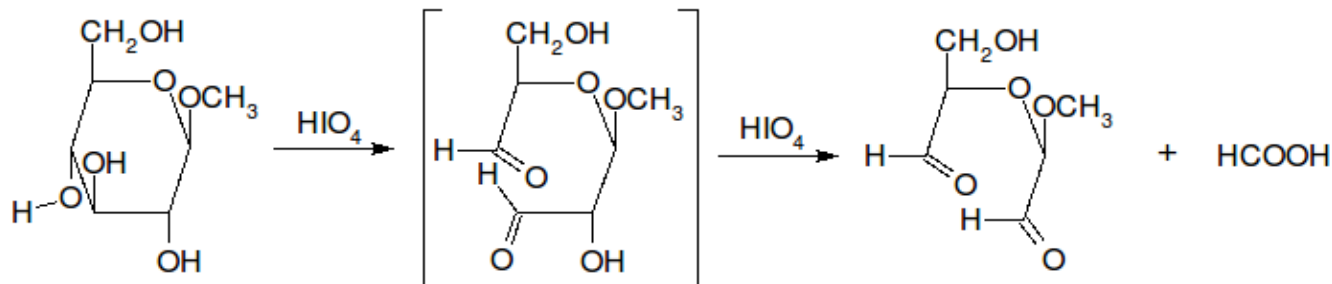
El agua bromada oxida el grupo aldehído de una aldosa a ácido carboxílico. Se utiliza para esta oxidación porque no oxida a los grupos alcohol del azúcar y no oxida a las cetosas. Además, el agua bromada es ácida y no produce epimerización o reordenamiento del carbonilo, como el agua bromada oxida a las aldosas pero no a las cetosas, es una buena prueba para distinguir las aldosas de las cetosas. El producto de oxidación se conoce como ácido aldónico (en literatura antigua ácido glicónico).

54. Oxidación con el Reactivo de Benedict y con el reactivo de Fehling (Morrison & Boyd: 1075):

Las aldosas pueden ser oxidadas por cuatro vías principales: a) por el reactivo de Fehling o de Tollens, b) por agua de bromo, c) por ácido nítrico y d) por ácido peryódico. Las aldosas reducen el reactivo de Tollens, como esperaríamos de un aldehído. Además, reducen la solución de Fehling, una solución alcalina de ión cúprico quelatado por tartrato (o la solución de Benedict, en la cual el agente quelante es el ión citrato); el color azul profundo de la solución se torna pálido y el óxido cuproso precipita.

55. Oxidación con ácido peryódico (Streitwieser: 986 – 987):

Al igual que otros dioles vecinales, los azúcares se rompen con ácido peryódico. Con los azúcares libres, la forma de cadena abierta es la que se oxida, y se produce la oxidación total. La oxidación con peryodato se ha empleado para determinar si los glicósidos tienen la estructura de furanosa o piranosa: una piranosa reacciona con dos equivalentes de ácido peryódico y produce un equivalente de ácido fórmico junto con el dialdehído, en cambio una furanosa reacciona con los mismos equivalentes, pero solo se obtiene un equivalente de formaldehído. El ácido peryódico se ha utilizado también para determinar la configuración del carbono anomérico de los piranosídeos.



56. Oxidación a ácidos urónicos

Un ácido urónico es aquel en el que se oxida el extremo $-\text{CH}_2\text{OH}$ del azúcar y se dejan intactos todos los demás grupos hidroxilo, así como el aldehído o cetona. Esto se puede lograr si primero se protegen por acetilación o alquilación los grupos hidroxilo, y luego se trata el azúcar con $\text{CrO}_3/\text{piridina}/\text{diclorometano}$.

57. Oxidación a ácidos aldáricos (Wade: 1074):

El ácido nítrico es un agente oxidante más fuerte que el agua bromada, oxidando tanto al grupo aldehído como al grupo terminal de una aldosa a ácidos carboxílicos. Al ácido dicarboxílico que se obtiene se le denomina ácido aldárico (en literatura antigua ácido glicárico o sacárico). $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}/100^\circ\text{C}$ Streitwieser; 984.

58. Ensayo de Tollens (Wade: 1074 – 1075):

La prueba de Tollens sirve para identificar los aldehídos, los cuales reaccionan con el reactivo de Tollens para oxidarse hasta carboxilatos, depositando plata metálica, normalmente en forma de espejo de plata, sobre las paredes interiores del recipiente. En su forma de silla abierta, la aldosa tiene un grupo aldehído, que reacciona con el reactivo de Tollens para dar lugar a un ácido

aldónico y la formación de un espejo de plata; sin embargo, esta oxidación no es una buena síntesis del ácido aldónico, ya que el reactivo de Tollens es fuertemente básico, y promueve la epimerización y los reordenamientos enodiol. A los azúcares que reducen al reactivo de Tollens se les llama azúcares reductores. Cabe destacar que la prueba de Tollens no puede diferenciar entre aldosas y cetosas debido a su carácter básico. El reactivo de Tollens está obligado a reaccionar con la forma de silla abierta del azúcar, que tiene un grupo aldehído o cetona libre. Si la forma cíclica se puede abrir, el reactivo de Tollens no reacciona. Los hemiacetales se abren con facilidad, pero los acetales son estables en condiciones neutras o básicas. Si el grupo carbonilo se encuentra en la forma de un acetal cíclico, la forma cíclica no se puede abrir, por lo que el grupo carbonilo no está libre y el azúcar da negativa la prueba de Tollens.

59. Formación de glicósidos (Wade: 1075):

A los azúcares en forma de acetales se les denomina glicósidos. En general, un azúcar cuyo nombre acaba en -ósido no es reductor. Los glicósidos, al encontrarse como acetales estables en lugar de como hemiacetales, no se pueden abrir de forma espontánea a su forma de cadena abierta y no se produce mutarrotación, sino que se encuentran en una forma anomérica determinada. Los aldehídos y las cetonas se pueden transformar en acetales mediante el tratamiento con un alcohol y utilizando un ácido como catalizador. En estas condiciones las aldosas y las cetosas también se transforman en los acetales denominados glicósidos. Independientemente del anómero que se utilice como sustancia de partida, en estas condiciones ácidas se forman los dos anómeros del glicósido, predominando el anómero más estable. El grupo que va enlazando al átomo de carbono anomérico de un glicósido se conoce como aglicón. Muchos de los aglicones van enlazados por un átomo de oxígeno, mientras que otros lo hacen a través de un átomo de nitrógeno u otro heteroátomo. Los disacáridos y polisacáridos son glicósidos.

60. Formación de éteres de azúcares (Wade: 1078):

Si se alquilan los grupos hidroxilo de los azúcares estos se pueden purificar por recristalización o por cromatografía. Cuando se trata un azúcar con yoduro de metilo y óxido de plata, sus grupos hidroxilo se transforman en éteres metílicos. El método más frecuente para obtener éteres sencillos consiste en la síntesis de éteres de Williamson, pero esta síntesis incluyen un ión alcóxido fuertemente básico y, en estas condiciones básicas, un azúcar simple se isomerizaría y se descompondría. Se puede utilizar un método de Williamson modificado si primero se transforma el azúcar en un glicósido. Cuando se trata un glicósido con hidróxido de sodio y yoduro de metilo o sulfato de dimetilo, se obtiene el carbohidrato metilado.

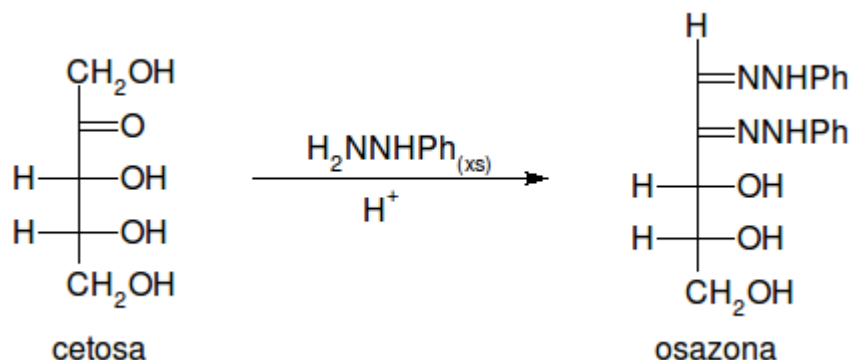
61. Formación de ésteres de azúcares (Wade: 1079):

Otra forma de transformar azúcares en derivados fácilmente manejables es acilar los grupos hidroxilo para formar ésteres. Los ésteres de los azúcares se cristalizan y purifican con facilidad. Cuando los azúcares se tratan con anhídrido acético y piridina, los grupos hidroxilo se acetilan.

62. Formación de osazonas (Wade: 1080):

Uno de los mejores métodos para obtener derivados de cetonas y aldehídos consiste en transformarlos en hidrazonas, especialmente en fenilhidrazonas y 2,4-dinitrofenilhidrazonas. Los azúcares no forman los derivados de fenilhidrazona que se podría esperar. Dos moléculas de fenilhidrazina condensan con cada molécula del azúcar para dar lugar a una osazona, en la que C1 y C2 se han transformado en fenilhidrazonas. La mayoría de las osazonas cristalizan con

facilidad y tienen puntos de fusión característicos, lo cual es útil para identificación y comparación de azúcares.



63. Degradación de Ruff (Wade: 1081):

El método más frecuente para acortar cadenas de los azúcares es la degradación de Ruff. La degradación de Ruff es un proceso que consta de dos partes, comenzando por la oxidación, utilizando agua de bromo, de la aldosa a ácido aldónico. Cuando se hace reaccionar el ácido aldónico con peróxido de hidrógeno y sulfato de hierro (III), el grupo carboxilo se oxida a CO_2 y se obtiene una aldosa con un carbono menos. Es aplicable a hexosas^{Streitwieser:991}.

64. Degradación de Wohl (Streitwieser: 992):

Efectúa la misma conversión global que la degradación de Ruff, un acortamiento de cadena de una aldosa por eliminación C1. La degradación de Wohl es en esencia lo contrario a la síntesis de Kiliani-Fischer. La aldosa se convierte primero en su oxima por tratamiento con hidroxilamina. Cuando la polihidroxioxima se calienta con anhídrido acético y acetato sódico, se acetilan todos los grupos hidroxilo y se deshidrata el grupo oxima a ciano, obteniéndose el éster acetato de una cianohidrina. Por tratamiento con base se eliminan los grupos éster y en las condiciones básicas de la hidrólisis, la cianohidrina se descompone al correspondiente aldehído. De nuevo, el método no produce rendimientos buenos pero es aplicable tanto a pentosas como a hexosas.

Azúcar + $\text{H}_2\text{NOH} \rightarrow$ oxima

Oxima + $\text{Ac}_2\text{O} / \text{NaOAc} \rightarrow$ éster acetato de la cianohidrina

Éster acetato de la cianohidrina \rightarrow azúcar con un carbono menos + $\text{NaCN} + \text{MeOH}$

65. Síntesis de Kiliani – Fischer (Wade: 1081 -1082):

La cadena carbonada de una aldosa se alarga, añadiéndose un átomo de carbono al extremo (aldehído) de la aldosa. El resultado de este proceso es un alargamiento de la cadena de azúcar con un nuevo átomo de carbono en C1 y el grupo inicial aldehído se transforma en C2. Esta síntesis es útil para determinar la estructura de los azúcares iniciales y para sintetizar azúcares nuevos. El átomo de carbono del grupo aldehído se hace asimétrico en el primer paso, esto es en la formación de la cianohidrina tras el tratamiento del azúcar con HCN/KCN ; obteniéndose dos cianohidrinas epímeras. Luego la cianohidrina se hidrogena parcialmente con Pd/BaSO_4 a dos iminas, que se hidrolizan rápidamente a aldehídos.

66. Un poco de teoría de aminoácidos, péptidos y proteínas:

Las proteínas son las moléculas orgánicas más abundantes en los animales y juegan un papel importante en todos los aspectos de la estructura y funciones de las células; son biopolímeros de α -aminoácidos, las subunidades están unidos mediante enlaces amida conocidos como enlaces peptídicos.

Con excepción de la glicina, todos los aminoácidos son quirales. En casi todos los aminoácidos naturales, el átomo de carbono α tiene configuración (S), equivalente a la configuración L. Existen veinte α -aminoácidos, denominados aminoácidos estándar, que prácticamente se encuentran en todas las proteínas (Ver Anexo 3). Además, se sabe que los seres humanos no somos capaces de sintetizar diez de estos aminoácidos, por lo que deben estar en nuestra dieta la arginina (A), treonina (T), lisina (K), valina (V), fenilalanina (F), triptófano (W), metionina (M), histidina (H), leucina (L) e isoleucina (I) <<una frase útil para recordarlos puede ser FAT HAWK THAT MAIL TV>>.

A pesar de que los aminoácidos se escriben con un grupo carboxilo y un grupo amino, sus estructuras reales son iónicas en ambos grupos; siendo un ión dipolar (zwitterión). Como poseen un grupo ácido y uno básico, son sustancias anfóteras. Los aminoácidos presentan una carga positiva en soluciones ácidas (pH bajo) y carga negativa en soluciones básicas (pH alto). Hay un pH intermedio donde las dos formas del aminoácido se encuentran en la misma proporción, el pH isoelectrónico (pI). Los aminoácidos con carácter ácido presentan su pI a pH ácido, los neutros lo presentan a pH cercano a neutro y los básicos a pH básico.

Un péptido es un polímero de aminoácidos, a cada unidad de aminoácido se le conoce como residuo. Al extremo con el grupo amino libre se le conoce como extremo N-terminal y se escribe, por convención, a la izquierda y al extremo con el grupo carboxilo libre se le conoce como C-terminal y se le escribe, por convención, a la derecha. Los péptidos se nombran comenzando por el extremo N-terminal y se le añade el sufijo -il a todos los residuos excepto al último. Así la bradiquinina se puede nombrar de la siguiente forma: arginil-prolil-prolil-glicil-fenilalanil-seril-prolil-fenilalanil-arginina, también se puede nombrar como Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg ó bien como RPPGFSPFR.

A las proteínas que proporcionan todos los aminoácidos esenciales en la proporción correcta para la nutrición humana se les denomina proteínas completas y a las severamente deficientes incompletas.

Las proteínas pueden clasificarse por su función de la siguiente manera: estructurales, enzimas, de transporte, contráctiles, protectoras, hormonas y toxinas.

Las proteínas pueden ser simples o conjugadas, siendo simples aquellas que tras una hidrólisis forman únicamente aminoácidos. Las proteínas conjugadas además de aminoácidos dan grupos prostéticos; que permite clasificarlas:

Clase	Grupo prostético	Clase	Grupo prostético
Glicoproteínas	Carbohidratos	Lipoproteínas	Grasas, colesterol
Nucleoproteínas	Ácidos nucleicos	Metalproteínas	Metal complejo

Además, las proteínas pueden ser fibrosas o globulares, dependiendo si forman filamentos o si se enrollan sobre sí mismas.

67. Aminación reductora (Wade: 1123)

La aminación reductora de cetonas y aldehídos es uno de los mejores métodos para la síntesis de aminas. También se forman aminoácidos. Cuando se trata un α -cetoácido con amoníaco, la cetona reacciona para formar una imina. La imina se reduce a amina mediante hidrógeno y un catalizador de paladio. En estas condiciones, el ácido carboxílico no se reduce.

68. Aminación de un α – haloácido (Wade: 1124):

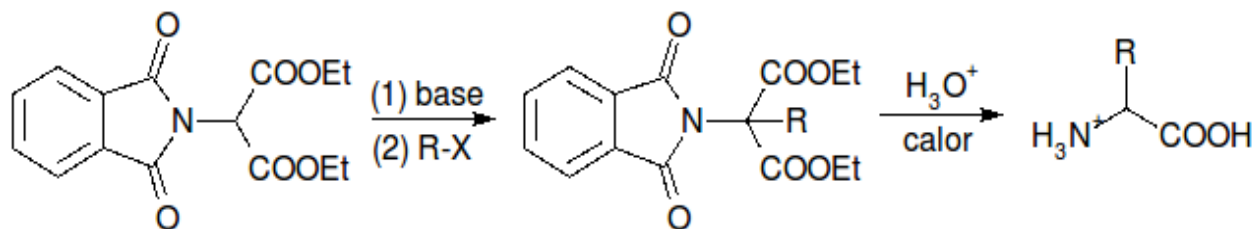
La reacción de Hell-Volhard-Zelinsky es un método efectivo para la bromación en la posición α de un ácido carboxílico. El α -bromoácido se transforma en un α -aminoácido racémico por aminación directa, utilizando un gran exceso de amoníaco.

69. Síntesis de Gabriel (Wade: 881 – 882):

En 1887, Siegmund Gabriel desarrolló la que hoy se denomina síntesis de aminas de Gabriel para obtener aminas primarias sin peligro de sobrealquilación. Utilizó como precursor nitrogenado el anión ftalimidato, que por su naturaleza solo se podía alquilar una vez. La ftalimida tiene un protón ácido que es abstraído por hidróxido de potasio para dar el anión ftalimidato. El anión ftalimidato desplaza un ión haluro o tosilato por la vía S_N2 . Al calentar la N-alquil ftalimida con hidrazina esta desplaza la amina primaria y se forma la ftalhidrazida (muy estable).

70. Síntesis Gabriel – malónica (Wade: 1125):

Uno de los mejores métodos para sintetizar aminoácidos consiste en combinar la síntesis de Gabriel de aminas con la síntesis malónica de ácidos carboxílicos. La síntesis malónica convencional implica la alquilación del malonato de dietilo, seguida de hidrólisis y descarboxilación, para dar lugar a un ácido acético alquilado. Para adaptar esta síntesis a la obtención de aminoácido, se tendría que comenzar con un éster malónico que contuviera un grupo α -amino. El grupo amino debería estar protegido en forma de una amida no nucleofílica para evitar su alquilación. La síntesis de Gabriel y malónica comienza con el éster N-ftalimidomalónico.



71. Síntesis de Strecker (Wade: 1126):

Strecker añadió acetaldehído a una solución acuosa de amoníaco y HCN. El producto que se obtuvo fue α -amino propionitrilo, que posteriormente se hidrolizó a alanina racémica. Se pueden obtener muchos aminoácidos utilizando el aldehído adecuado.

72. Esterificación del grupo carboxilo (Wade: 1129 – 1130):

De la misma forma que los ácidos carboxílicos monofuncionales, los aminoácidos se esterifican mediante el tratamiento con gran exceso de alcohol y un catalizador ácido. Los ésteres de los aminoácidos generalmente se utilizan como derivados protegidos para prevenir que el grupo carboxilo reaccione de una manera no deseada. Los grupos de protección más frecuentes son los ésteres metílicos, etílicos y bencílicos.

73. Eliminación de protección por éster (Wade: 1130):

Un ácido en disolución acuosa, hidroliza al éster y regenera el aminoácido libre. Los ésteres bencílicos son particularmente útiles como grupos protectores ya que se pueden eliminar bien por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis (ruptura por adición de hidrógeno) neutra, H_2/Pd .

74. Acilación del grupo amino (Wade: 1130):

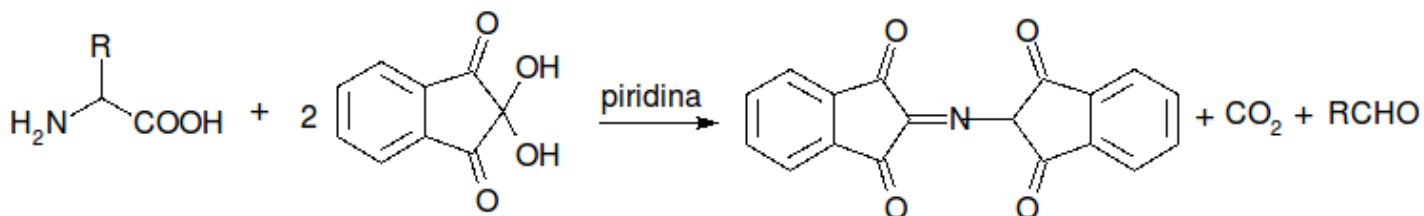
Al igual que un alcohol esterifica el grupo carboxilo de un aminoácido, un agente acilante transforma el grupo amino en una amida. La acilación del grupo amino se suele llevar a cabo para protegerlo de reacciones nucleofílicas no deseadas. Para la acilación se utiliza una amplia variedad de cloruros de ácido y de anhídridos. El clorformiato de bencilo acila el grupo amino para dar lugar a un derivado benciloxicarbonílico, que con frecuencia se utiliza como grupo protector en la síntesis de péptidos.

75. Eliminación de protección por acilo (Wade: 1130):

El grupo amino del derivado N-benciloxicarbonilo está protegido como la amida de un éster carbamato, que es hidrolizado con más facilidad que la mayoría de amidas. La hidrogenólisis catalítica del aminoácido N-benciloxicarbonilo da lugar a un ácido carbámico inestable que se descarboxila rápidamente para dar lugar al aminoácido desprotegido.

76. Reacción con ninhidrina (Wade: 1131):

La ninhidrina se utiliza comúnmente para visualizar manchas o bandas de aminoácidos en técnicas de cromatografía y electroforesis. Cuando la ninhidrina reacciona con un aminoácido, uno de los productos es color violeta intenso, anión estabilizado por resonancia conocido como *púrpura de Ruhemann*.



77. Degradación de Edman (Wade: 1138):

El método más eficiente para la secuenciación de péptidos es la degradación de Edman. Se trata un péptido con isotiocianato de fenilo (SCNPh), seguido de una hidrólisis ácida suave. Los productos son la cadena peptídica acortada y un derivado heterocíclico del aminoácido del

extremo N-terminal denominado feniltiohidantoína. El derivado de feniltiohidantoína se identifica por cromatografía, comparándolo con los derivados de feniltiohidantoína estándar.

78. Método de Sanger (Wade: 1140):

El método de Sanger para la determinación N-terminal es una alternativa menos frecuente a la degradación de Edman. En el método de Sanger, el péptido se trata con el reactivo de Sanger, el 2,4-dinitrofluorobenceno, y a continuación se hidroliza haciéndolo reaccionar con HCl acuoso 6M. El aminoácido N-terminal se recupera en forma de su 2,4-dinitrofenil derivado y se identifica.

79. Análisis de Residuos C – terminal (Wade: 1140):

Comenzar por el extremo C-terminal no es un método eficiente para secuenciar varios aminoácidos de un péptido. Sin embargo, en muchos casos, el aminoácido C-terminal se puede identificar utilizando la enzima carboxipeptidasa, que rompe el enlace peptídico del residuo C-terminal. Los productos son el aminoácido C-terminal libre y un péptido acortado. La reacción posterior rompe el segundo aminoácido que se transforma en el nuevo extremo C-terminal del péptido acortado. Ocasionalmente, se hidroliza el péptido completo en sus aminoácidos individuales. Un péptido se incuba con la enzima carboxipeptidasa, y se controla y monitoriza la aparición de aminoácidos libres. En teoría, el aminoácido que primero aumenta su concentración debería ser el C-terminal.

80. Hidrólisis parcial (Wade: 1141):

Antes de secuenciar una cadena larga, se debe romper en cadenas más pequeñas, que no contengan más de treinta aminoácidos. Se secuencian cada uno de estos fragmentos y, a continuación, se deduce la estructura completa de la proteína enlazando las cadenas cortas como si fuera un rompecabezas.

La ruptura parcial se puede llevar a cabo utilizando ácido diluido en un período corto de reacción o utilizando enzimas como la tripsina y la quimotripsina. La ruptura con ácido no es muy selectiva.

81. Ruptura con tripsina (Wade: 1141):

La tripsina rompe la cadena por los grupos carboxilos de los aminoácidos básicos lisina y arginina.

82. Ruptura con Quimotripsina (Wade: 1141):

La quimotripsina rompe la cadena por los grupos carboxilo de los aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina y triptófano.

83. Síntesis de péptidos en solución (Wade: 1142 – 1145):

La síntesis total de péptidos no suele ser un método económico para su producción comercial. Los péptidos importantes se suelen obtener a partir de recursos biológicos. Sin embargo, la síntesis de péptidos en el laboratorio todavía es un área importante de la química. La síntesis de péptidos en solución comienza en el extremo N-terminal y acaba en el C-terminal. Para prevenir reacciones colaterales, se ha de proteger el grupo amino de la alanina, se trata el aminoácido con cloroformiato de bencilo; este se elimina fácilmente luego de terminar la síntesis (este grupo

protector se ha utilizado durante muchos años y se le han dado varios nombres. Se le denomina grupo benciloxicarbonilo, grupo carbobenzoxi (Cbz) o simplemente grupo Z. Luego de proteger el grupo amino, se activa el grupo carboxilo tratándolo con cloroformiato de etilo. Cuando se añade el segundo aminoácido, el grupo amino del segundo ataca al carbonilo del primero; desplazando al anhídrido y formando un enlace peptídico. El procedimiento anterior se repite hasta obtener el aminoácido, finalmente, se desprotege el grupo N-terminal por hidrogenólisis. Este método es adecuado para péptidos pequeños: a pesar de que los rendimientos individuales son excelentes, con un gran péptido, el rendimiento total es muy pequeño, necesitando meses o años para completar los pasos debido a todas las purificaciones requeridas.

84. Síntesis de péptidos en fase sólida (Wade: 1145 – 1150):

En 1962, Robert Bruce Merrifield de la Universidad Rockefeller desarrolló un método para sintetizar péptidos sin tener que purificar los intermedios. La mayor diferencia entre la síntesis de péptidos en solución y en fase sólida radica en que la síntesis en fase sólida se realiza en el sentido opuesto, comenzando por un C-terminal y terminando por el N-terminal; para ello se utilizan tres reacciones principales:

1) Unión del péptido al soporte sólido: consiste en unir el último aminoácido al soporte sólido, el cual es un lecho de poliestireno especial en el que algunos de los anillos aromáticos tienen grupos clorometilo; el grupo clorometilo reacciona mediante un mecanismo S_N2 . El grupo carboxilo del aminoácido N-prottegido desplaza al cloruro. Una vez se fija el aminoácido C-terminal al polímero, la cadena se forma a partir del grupo amino de este aminoácido; cuando se completa la síntesis este enlace se rompe fácilmente con HF anhídrido.

2) Utilización del grupo protector terc-butiloxicarbonilo (Boc): el grupo Boc es similar al grupo Z, excepto que tiene un grupo terc-butilo en lugar del grupo bencilo. Se añade el anhídrido del Boc (dicarbonato de di-terc-butilo) para enlazarlo al aminoácido. El grupo Boc se rompe fácilmente mediante un ligero tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA).

3) Utilización de DCC como agente de acoplamiento de péptidos: la condensación de los enlaces peptídicos se logra al tratar una mezcla de una amina y un ácido con N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), la amina y el ácido reaccionan, y forman una amida y N,N'-diciclohexilurea (DCU).

85. Un poco de teoría sobre lípidos (Pine 867 – 898):

Los lípidos son los compuestos que pueden extraerse de las células y tejidos orgánicos mediante disolventes orgánicos no polares. Esta clasificación es poco usual ya que los lípidos no poseen propiedades químicas o estructurales características.

Entre los derivados del glicerol están las grasas y los aceites, los cuales casi siempre tienen un número par de carbonos (de 14 a 22 es lo más común). Las ceras son ésteres de ácidos grasos de cadena larga y alcoholes de cadena larga. El grupo éster y los dobles enlaces pueden experimentar reacciones químicas como la saponificación, adición de yodo, hidrogenación, oxidación, etc.

Los fosfolípidos son compuestos que poseen un enlace de éster fosfórico; su grupo más extenso es el derivado del glicerol, en donde un hidroxilo terminal está esterificado con ácido fosfórico (fosfoglicéridos). Los esfingolípidos son un tipo de fosfolípidos que no contienen el grupo glicerol, de hecho el hidroxilo en C2 del mismo ha sido reemplazado por un grupo amino y un carbono

terminal tiene una cadena de hidrocarburo larga.

Entre los esteroides se encuentran los ácidos biliares, hormonas sexuales, hormonas de la corteza adrenal y agliconas cardíacas. Su estructura básica consta de cuatro anillos A, B, C y D conocida como androstano. Su precursor sintético es el escualeno (ver Anexo 2).

Las prostaglandinas son un grupo de sustancias semejantes a las hormonas y están relacionadas con un alto número de acciones fisiológicas. La estructura base es un compuesto C₂₀, el ácido prostanoico. Las prostaglandinas E (PGE) poseen estructuras de hidroxíciclopentanona, mientras que las prostaglandinas F (PGF) son ciclopentanodíoles, además se les agrega un subíndice que consta de un número (que indica el número de dobles enlaces) y de las letras griegas α o β (que indican la estereoquímica de las cadenas laterales).

Las feromonas son compuestos que provocan una respuesta en otro miembro de la misma especie, es decir son sustancias de comunicación intraespecie. La labor de estudiar estas sustancias se complica ya que se segregan en cantidades muy pequeñas, por ejemplo, se necesita medio millón de mariposas hembras vírgenes para obtener aproximadamente 20mg de sustancia activa.

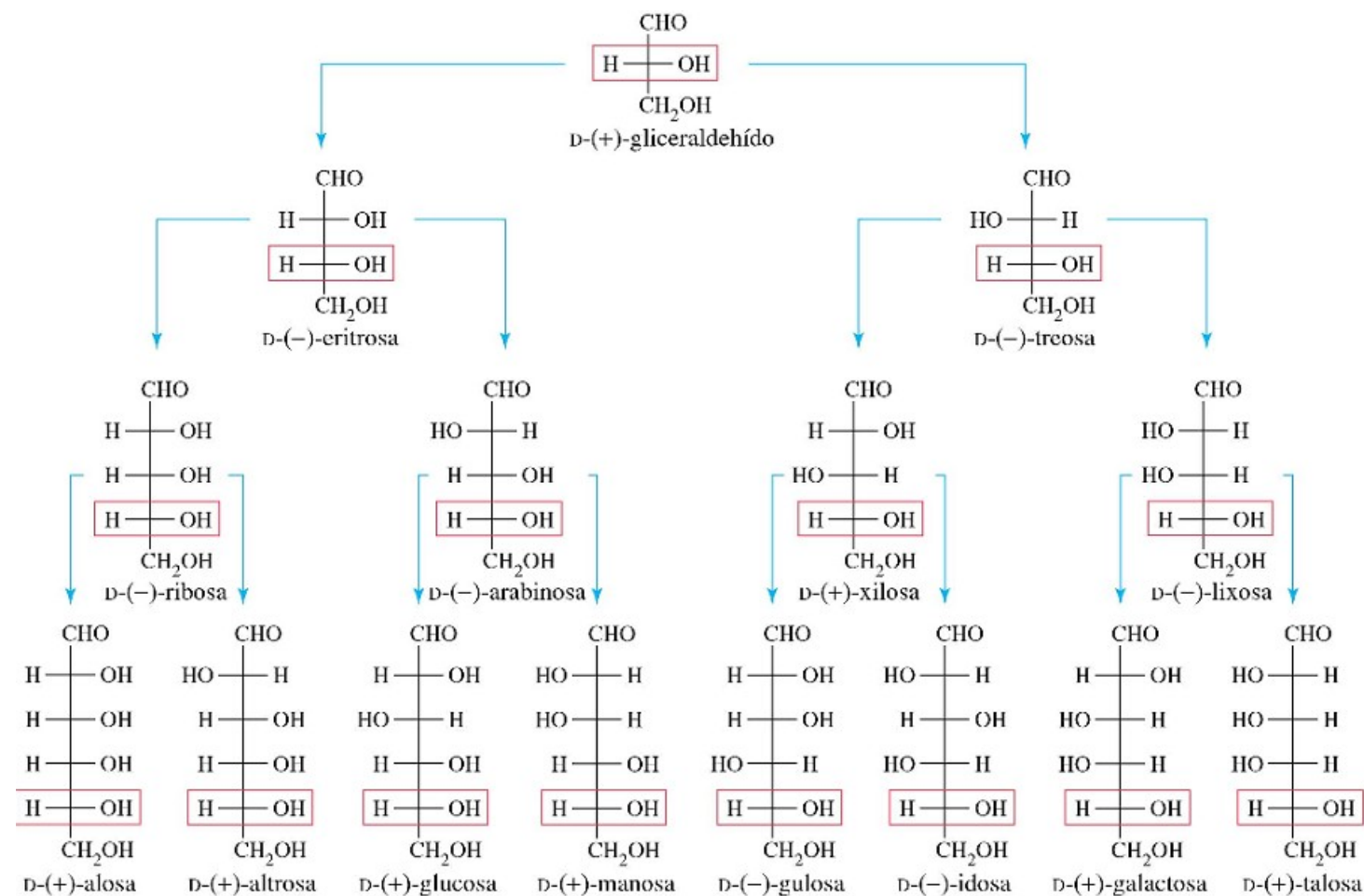
En muchos casos los lípidos parecen provenir de terpenos (compuestos derivados del isopreno), en tal caso, pueden clasificarse como hemiterpenos (5 carbonos), monoterpenos (10 carbonos), sesquiterpenos (15 carbonos), diterpenos (20 carbonos), triterpenos (30 carbonos), etc. Así, el anillo de adrostano podría considerarse un triterpeno.

86. Bibliografía:

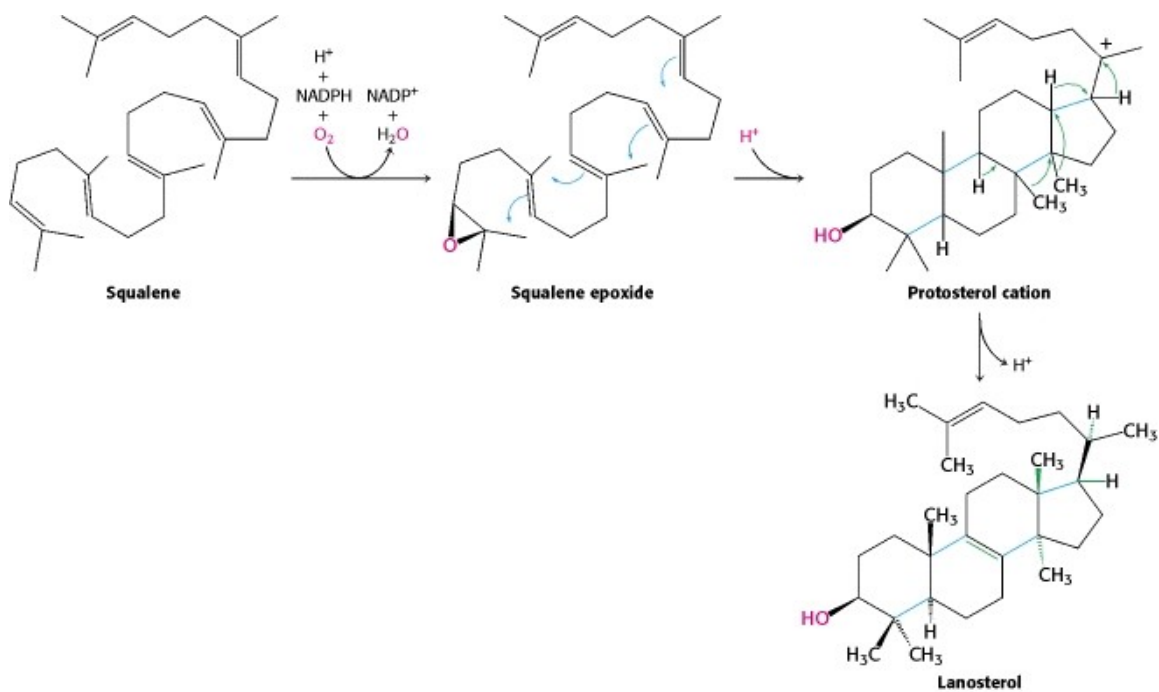
1. Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6Ed, 2007, Wiley-Interscience a John Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, 2357p.
2. Carey A. F., Organic Chemistry, 4Ed, 2001, McGraw-Hill, Estados Unidos.
3. Clarke, H. T., Hartman, W. W., The preparation of thio-acetic acid, Journal of American Chemists Society, 1924, 46(7).
4. Iranpoor, N., et.al., Organic Chemistry, 2008, 73, 4882-4887.
5. H. Tokuyama, S. Yokoshima, S.-C. Lin, L. Li, T. Fukuyama, *Synthesis*, 2002, 1121-1123.
6. A. R. Katritzky, A. A. Shestopalov, K. Suzuki, *Synthesis*, 2004, 1806-1813.
7. B. Neises, W. Steglich, *An - gew. Chem. Int. Ed.*, 1978, 17, 522-524.
8. M. Pittelkow, F. S. Kamounah, U. Boas, B. Pedersen, J. B. Christensen, *Synthesis*, 2004, 2485-2492.
9. A. Blaszczyk, M. Elbing, M. Mayor, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, 2, 2722-2724.
10. A. T. Khan, L. H. Choudry, S. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 2782-2787.
11. A. K. Chakraborti, R. Gulhane, Shivani, *Synthesis*, 2004, 111-115.
12. K. Ishihara, M. Nakayama, S. Ohara, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, 2002, 58, 8179-8188.
13. K. L. Chandra, P. Saravan, R. K. Singh, V. K. Singh, *Tetrahedron*, 2002, 58, 1369-1374.
14. O'Brien, R. D., Fat and Oils: formulating and processing for applications, 3Ed, CRC Press, Estados Unidos, 766p.
15. Wade, L.G., Química Orgánica, 5Ed, 2004, Pearson Educación, S.A., Madrid, España, 1296p.
16. Streitwieser A., Heathcock C. H., Química Orgánica, 3Ed, 1990, McGraw-Hill, México, 1297p.

ANEXOS

Anexo 1. Las aldosas



Anexo 2. Biosíntesis del Lanosterol



Anexo 3. Aminoácidos estándar

No polares (hidrófobos)	Polares, sin carga	Con carga negativa
<p>Alamina-Ala-A</p> $\text{CH}_3 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Glicocola-Gly-G</p> $\text{H} - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Acido aspártico-Asp-D</p> $\text{O}=\text{C}(\text{O}^-) - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$
<p>Valina-Val-V (*)</p> $\text{CH}_3 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Serina-Ser-S</p> $\text{HO} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Acido glutámico-Glu-E</p> $\text{O}=\text{C}(\text{O}^-) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$
<p>Leucina-Leu-L (*)</p> $\text{CH}_3 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Treonina-Thr-T (*)</p> $\text{CH}_3 - \underset{\text{OH}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Con carga positiva</p>
<p>Isoleucina-Ile-I (*)</p> $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Cisteina-Cys-C</p> $\text{HS} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Lisina-Lys-K (*)</p> $\text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$
<p>Prolina-Pro-P</p> $\text{H}_2\text{C} - \underset{\text{H}}{\overset{\text{H}_2}{\text{C}}} - \underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Tirosina-Tyr-Y</p> $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Arginina-Arg-R (* lactantes)</p> $\text{NH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\overset{\text{C}}{\parallel}} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$
<p>Metionina-Met-M (*)</p> $\text{CH}_3 - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Asparagina-Asn-N</p> $\text{H}_2\text{N} - \underset{\text{O}}{\overset{\text{C}}{\parallel}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Histidina-His-H (a pH 6,0) (* lactantes)</p> $\text{HC} = \underset{\text{H}}{\overset{\text{NH}}{\text{C}}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$
<p>Fenilalanina-Phe-F (*)</p> $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	<p>Glutamina-Gln-Q</p> $\text{H}_2\text{N} - \underset{\text{O}}{\overset{\text{C}}{\parallel}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$	
<p>Triptófano-Trp-W (*)</p> $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^-$		

Tabla 8.1