

**Tema 10.** Compuestos carbonílicos: aldehídos y cetonas. Estructura. Nomenclatura. Reacciones de adición nucleofílica al grupo carbonilo. Adición de agua: formación de hidratos. Adición de alcoholes: formación de acetales. Adición de cianuro de hidrógeno: formación de cianohidrinás. Condensación con amoníaco y sus derivados. Adición de compuestos organometálicos. Adición de iluros: la reacción de Wittig. Adición de hidruro: reducción a alcoholes. Enolización de aldehídos y cetonas. Reacciones de condensación aldólica. Alquilación de enolatos. Halogenación de compuestos carbonílicos. La reacción del haloformo. Oxidación de los aldehídos y cetonas. La reacción de oxidación de Baeyer-Villiger.

### Compuestos carbonílicos: aldehídos y cetonas Estructura.

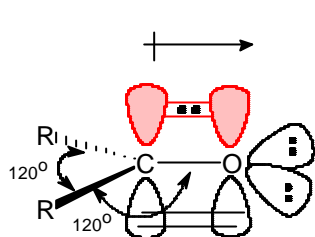
Los aldehídos y cetonas, junto con los ácidos carboxílicos, los ésteres, las amidas y los cloruros de ácido, se caracterizan por contener en su estructura el grupo funcional carbonilo (C=O).

Clase	Fórmula general
aldehído	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$
cetona	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$
ácido carboxílico	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$
éster	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \end{array}$
amida	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}-\text{C}-\text{NHR}' \end{array}$
anhídrido de ácido	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \quad \text{O} \\    \quad \quad    \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{R} \end{array}$
cloruro de ácido	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \end{array}$

El átomo de carbono y el átomo de oxígeno que forman el grupo carbonilo se encuentran unidos mediante dos enlaces: uno  $\sigma$  y otro  $\pi$ . El átomo de carbono del grupo carbonilo presenta hibridación  $sp^2$  y está enlazado al átomo de oxígeno y a otros

dos átomos mediante tres enlaces  $\sigma$  coplanares, separados entre sí  $120^\circ$ . El segundo enlace entre el carbono y el oxígeno, el enlace  $\pi$ , se forma por solapamiento del orbital  $p$  no hibridizado del carbono con un orbital  $p$  del átomo de oxígeno.

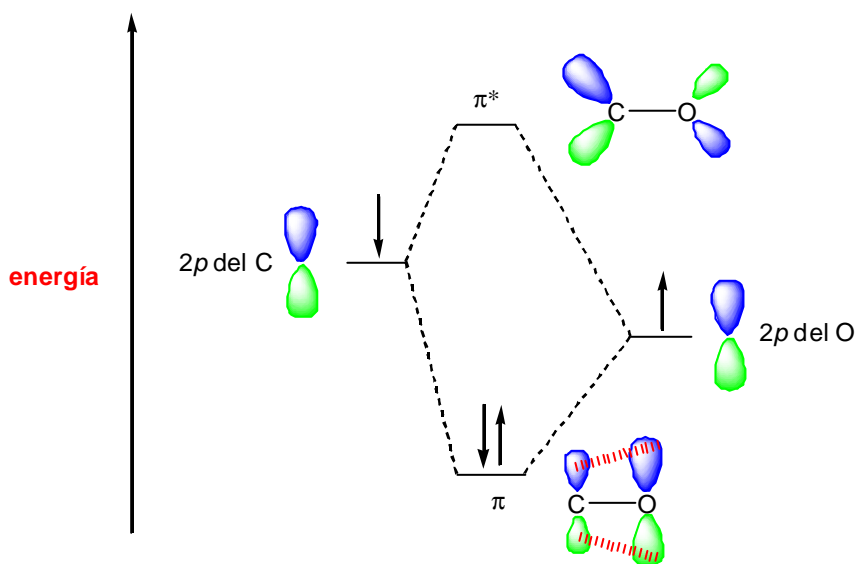
El doble enlace entre el carbono y el oxígeno es semejante en su estructura orbitalica al doble enlace de los alquenos, aunque el doble enlace del grupo carbonilo es un poco más corto y fuerte.



	longitud	energía
enlace C=O de cetona	1.23 Å	178 Kcal/mol
enlace C=C de alqueno	1.34 Å	146 Kcal/mol

Como se acaba de explicar, el enlace  $\pi$  del grupo carbonilo se forma por combinación de un orbital  $2p$  del carbono con un orbital  $2p$  del oxígeno. Si los orbitales interaccionan de forma constructiva se forma un orbital molecular  $\pi$  enlazante y si la interacción es destructiva se forma un orbital molecular  $\pi^*$  antienlazante. El oxígeno es más electronegativo que el carbono y su orbital  $2p$  es de menor energía que el orbital  $2p$  del carbono, por tanto el orbital molecular  $\pi$  enlazante se formará con más de un 50% del orbital atómico  $2p$  del oxígeno y con menos del 50% del orbital atómico  $2p$  del carbono. De igual forma, el orbital molecular  $\pi^*$  antienlazante se formará con menos de un 50% del orbital atómico  $2p$  del oxígeno y con más del 50% del orbital atómico  $2p$  del carbono.

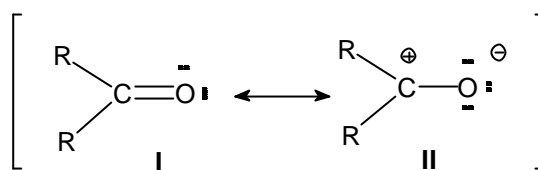
#### Orbitales moleculares $\pi$ y $\pi^*$ del grupo carbonilo



Los orbitales  $\pi$  y  $\pi^*$  del grupo carbonilo C=O se parecen a los orbitales  $\pi$  y  $\pi^*$  del doble enlace C=C, con la diferencia de que son menos simétricos. Los dos electrones del enlace  $\pi$  ocupan el orbital molecular  $\pi$  enlazante y debido a la forma de este orbital existe más probabilidad de encontrar un electrón en la proximidad del átomo de oxígeno electronegativo que en la proximidad del átomo de carbono más electropositivo.

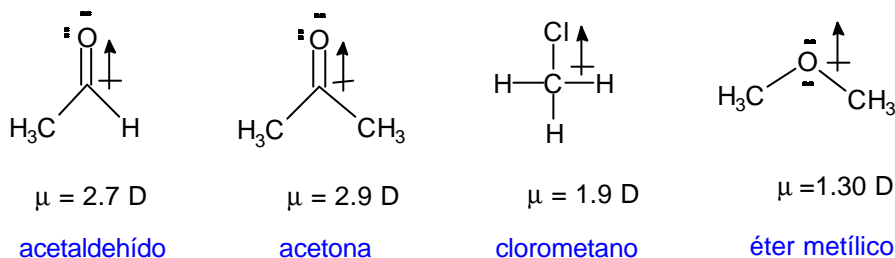
Como el oxígeno es más electronegativo que el carbono la densidad electrónica está desigualmente compartida y este efecto se pone de manifiesto al escribir las dos estructuras de resonancia de un grupo carbonilo.

#### estructuras resonantes del grupo carbonilo



La primera estructura resonante es la más importante porque implica más enlaces y menor separación de cargas. Sin embargo, la segunda estructura resonante, aunque menos importante que la primera, es la que explica el relativamente elevado momento dipolar de los compuestos carbonílicos, como se pone de manifiesto en el esquema que se da a continuación:

#### Momentos dipolares de aldehídos, cetonas, halogenuros y éteres



La polarización del grupo carbonilo también explica la reactividad de los aldehídos y las cetonas. La segunda estructura resonante del grupo carbonilo pone de manifiesto que el átomo de carbono actuará como centro electrofílico, al estar cargado positivamente, mientras que el átomo de oxígeno, cargado negativamente (ver estructura resonante II) actuará como centro nucleofílico.

La polarización del grupo carbonilo crea atracciones dipolo-dipolo entre las moléculas de cetonas y aldehídos, por lo que estos compuestos tienen mayores puntos de ebullición que los hidrocarburos o éteres de peso molecular semejante. Sin embargo, las cetonas y aldehídos no tienen enlaces OH o NH, y por lo tanto, sus

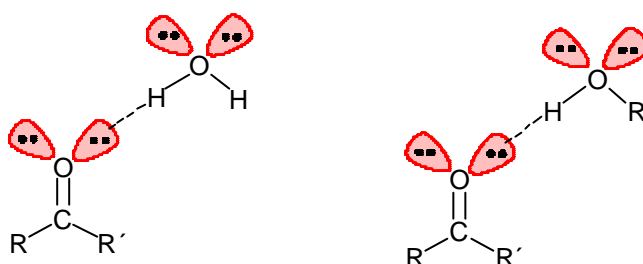
moléculas no pueden formar puentes de hidrógeno entre sí. Por esta razón, los puntos de ebullición de los aldehídos y cetonas son menores que los de los alcoholes o aminas de peso molecular semejante.

A continuación, se indican a modo de comparación, los puntos de ebullición de una serie de compuestos orgánicos entre los que figuran un aldehído, el propanal, y una cetona, la acetona.

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
butano	metoxietano	propanal	acetona	1-propanol
P. eb. 0°C	P. eb. 8°C	P. eb. 49°C	P. eb. 56°C	P. eb. 97°C

Las cetonas y los aldehídos no pueden formar puentes de hidrógeno entre sí pero la presencia de dos pares de electrones no compartidos sobre el átomo de oxígeno permite la formación de puentes de hidrógeno con otros compuestos que tengan enlaces O-H o N-H. Por ejemplo, los aldehídos y las cetonas pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno con las moléculas del agua o las de los alcoholes, tal y como se representa esquemáticamente a continuación:

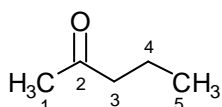
#### Puentes de hidrógeno entre el grupo carbonilo y el agua o alcoholes



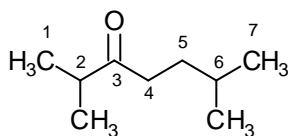
Debido a estos puentes de hidrógeno, los aldehídos y las cetonas son buenos disolventes de sustancias polares, como los alcoholes. De hecho, los aldehídos y las cetonas de bajo peso molecular son solubles en agua.

### Nomenclatura de los aldehídos y cetonas

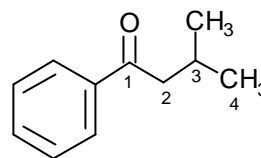
Los nombres de las cetonas se construyen cambiando la -o final en el nombre de alcano por la terminación *-ona*. El nombre *alcano* se transforma en *alcanona*. En las cetonas de cadena abierta, se numera la cadena más larga de forma que al grupo carbonilo se le asigne el localizador más bajo posible. En las cetonas cíclicas al grupo carbonilo se le asigna el localizador 1.



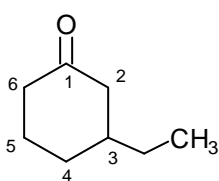
2-pentanona



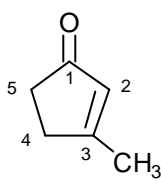
2,6-dimetil-heptan-3-ona



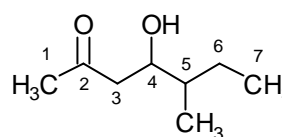
1-fenil-3-metilbutan-1-ona



3-etilciclohexanona

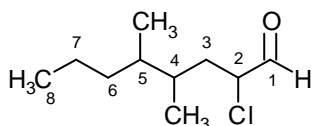


3-metil-2-ciclopentenona

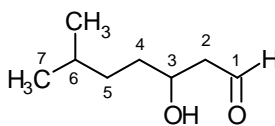


4-hidroxi-5-metilheptan-2-ona

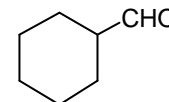
Los nombres sistemáticos de los aldehídos se construyen cambiando la -o final del nombre de alcano por la terminación *-al*. El carbono aldehídico es el del extremo de la cadena y por tanto se le asigna el número 1 como localizador. Si el grupo aldehído está unido a un anillo se puede usar el sufijo *-carbaldehído*.



2-cloro-4,5-dimetiloctanal

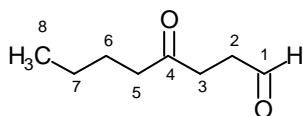


3-hidroxi-6-metilheptanal

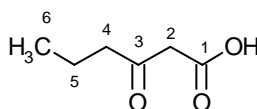


ciclohexanocarbaldehído

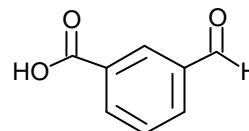
El grupo carbonilo de aldehído o cetona se puede nombrar como sustituyente en una molécula que contenga un grupo funcional de mayor prioridad. El carbonilo de la cetona se designa con el prefijo *-oxo* y al grupo *-CHO* se le designa con el nombre de *formilo*.



4-oxooctanal



ácido 3-oxohexanoico



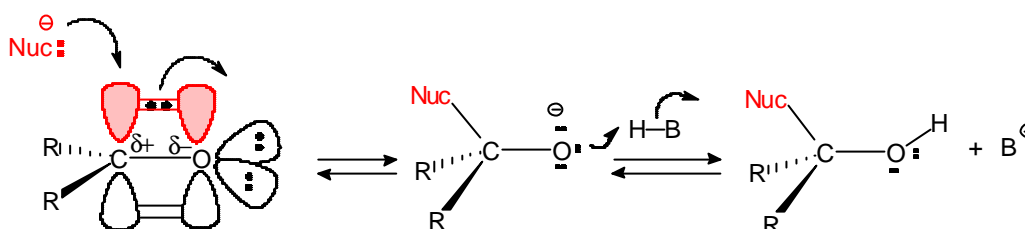
ácido 3-formilbenzoico

### Reacciones de adición nucleofílica al grupo carbonilo.

La reactividad del grupo carbonilo es consecuencia de la diferencia de electronegatividad entre el átomo de carbono y el átomo de oxígeno. La reacción más común de este grupo funcional es la adición nucleofílica, que consiste en la adición de un nucleófilo y de un protón al doble enlace C=O.

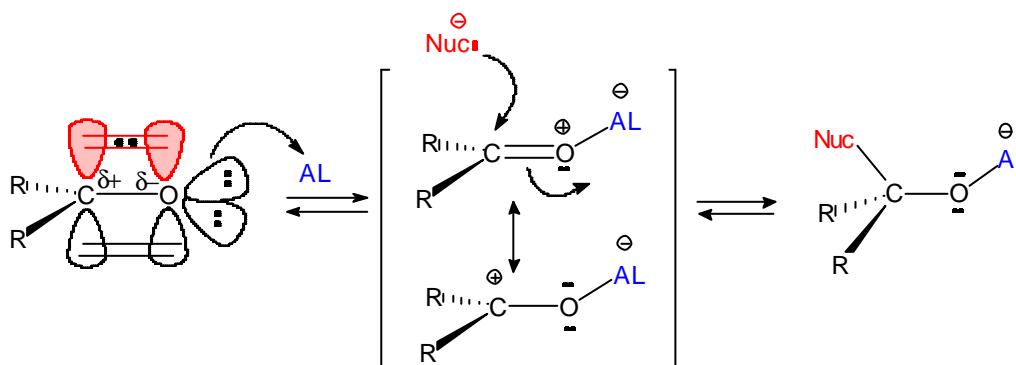
El átomo de carbono electrofílico del grupo carbonilo presenta hibridación  $sp^2$  y es plano, y por tanto está relativamente libre de impedimento estérico y abierto al ataque desde ambos lados del doble enlace C=O. Cuando una especie nucleofílica ataca al átomo de carbono del grupo carbonilo, los electrones del enlace  $\pi$  son desplazados hacia el átomo de oxígeno, generándose un ión alcóxido. En este proceso el átomo de carbono cambia su hibridación de  $sp^2$  a  $sp^3$ . En un paso posterior, el ión alcóxido puede protonarse para dar lugar al producto de la adición nucleofílica.

#### Mecanismo general del proceso de adición nucleofílica al grupo carbonilo



Una característica de estos procesos de adición nucleofílica es que los nucleófilos débiles también pueden adicionarse a los grupos carbonilo si la reacción se hace en presencia de un ácido de Lewis. En este caso uno de los pares electrónicos libres del átomo de oxígeno se coordina con el ácido de Lewis originando un complejo ácido-base que es fuertemente electrofílico y puede ser atacado por nucleófilos débiles.

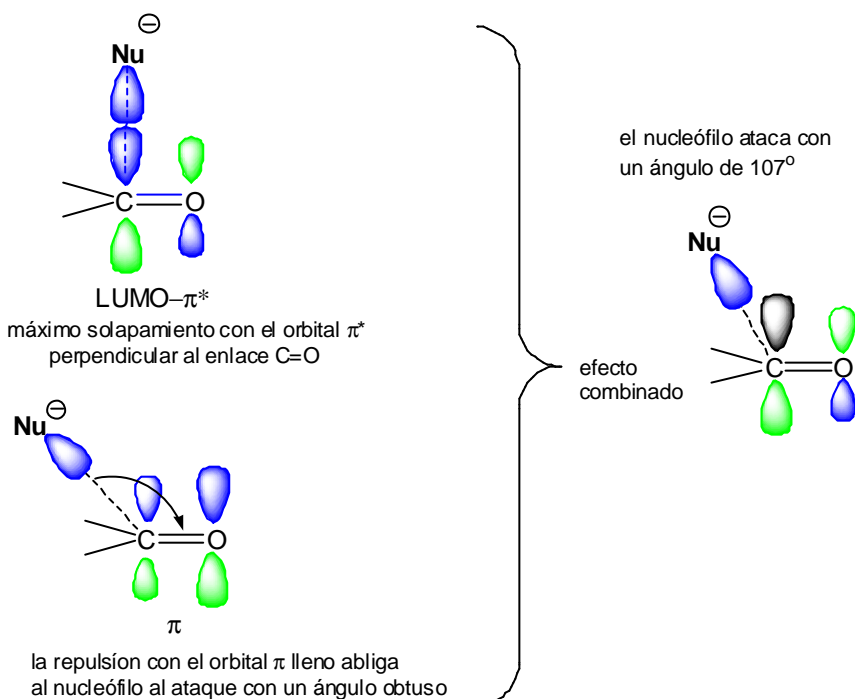
#### Mecanismo general del proceso de adición nucleofílica al grupo carbonilo promovido por ácidos de Lewis



### La adición nucleofílica al grupo carbonilo desde el punto de vista de los orbitales moleculares.

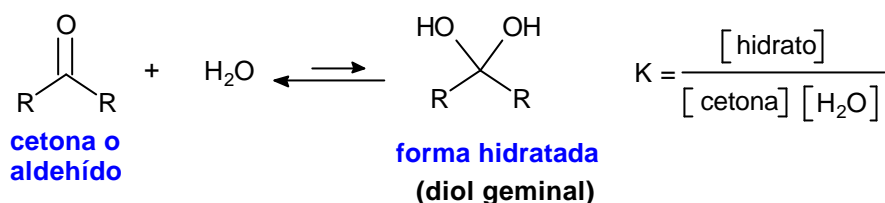
Desde el punto de vista de los orbitales moleculares, la reacción entre un nucleófilo y un compuesto carbonílico tiene lugar mediante la interacción entre el orbital más alto ocupado del nucleófilo (el orbital HOMO) y el orbital más bajo en energía vacío del compuesto carbonílico (el orbital LUMO), que es el orbital  $\pi^*$  antienlazante.

El ataque del reactivo nucleofílico al orbital  $\pi^*$  antienlazante del grupo carbonilo (orbital LUMO) no se produce de forma perpendicular al plano en el que se encuentra situado el doble enlace C=O, sino que tiene lugar con un ángulo de  $107^\circ$ . Se puede explicar este ángulo de ataque como un compromiso entre el máximo solapamiento orbital del HOMO con el orbital  $\pi^*$  y la mínima repulsión del orbital HOMO con la densidad electrónica del enlace  $\pi$ .



### Adición de agua: formación de hidratos.

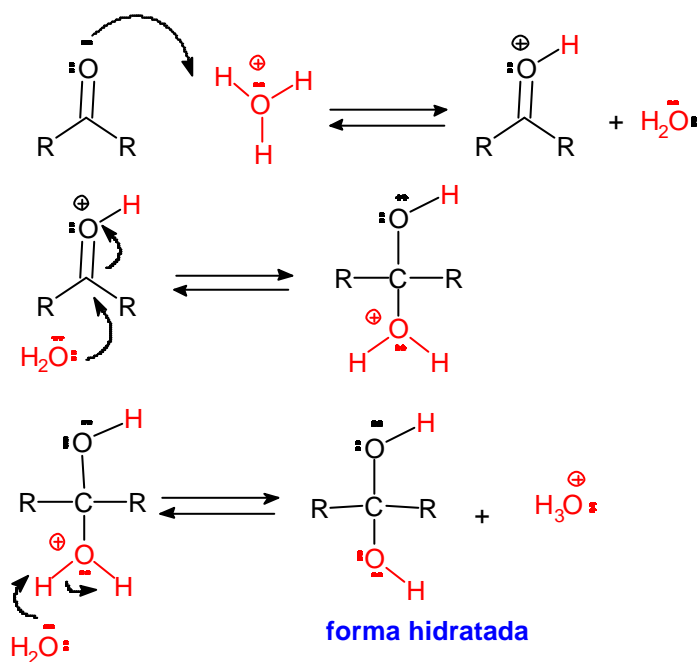
En una disolución acuosa, una cetona o un aldehído están en equilibrio con su forma hidratada, que es un diol geminal.



La reacción de hidratación se lleva a cabo mediante el mecanismo general de adición nucleofílica al grupo carbonilo, y se puede efectuar en medio ácido o en medio básico. En medio ácido el nucleófilo que ataca al grupo carbonilo es el agua (nucleófilo débil) y en medio básico la especie nucleofílica atacante es el ión hidróxido.

El mecanismo para la hidratación de un compuesto carbonílico en medio ácido se inicia con la protonación del grupo carbonilo. El compuesto resultante de este proceso es más reactivo que el compuesto carbonílico neutro y resulta fácilmente atacado por el agua. La pérdida de protón en el intermedio tetraédrico lleva al gem-diol, que es la forma hidratada del compuesto carbonílico. Los pasos mecanísticos de la reacción de hidratación se indican a continuación:

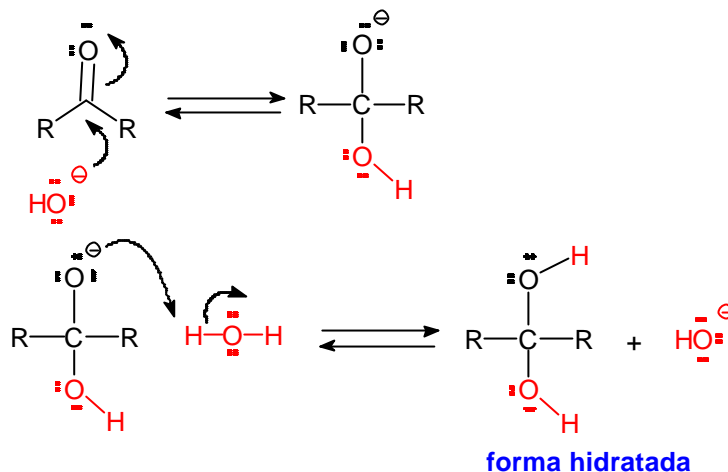
#### Mecanismo de la hidratación en medio ácido



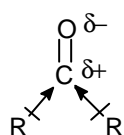


El anión hidróxido es mucho más nucleófilico que el agua y en medio básico ataca al grupo carbonilo para formar un intermedio tetraédrico cuya protonación conduce también al diol geminal.

### Mecanismo de la hidratación en medio básico

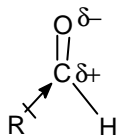


Las cetonas tienen menos tendencia a formar hidratos que los aldehídos. La causa de esta facilidad de hidratación hay que buscarla en la carga parcial positiva situada sobre el átomo de carbono carbonílico. En una cetona, los grupos alquilo electrón-dadores compensan la retirada de densidad electrónica provocada por el átomo de oxígeno. En cambio, en un grupo carbonilo de aldehído sólo existe un grupo alquilo electrón-dador y la carga parcial positiva no está tan estabilizada como en el caso de las cetonas. Por lo tanto, los aldehídos son ligeramente más electrofílicos y menos estables que las cetonas.



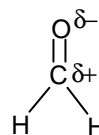
**cetona**

**dos grupos alquilo  
electrón-dadores**



**aldehído**

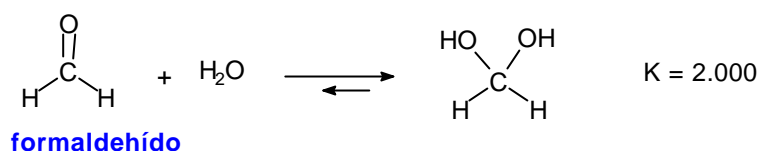
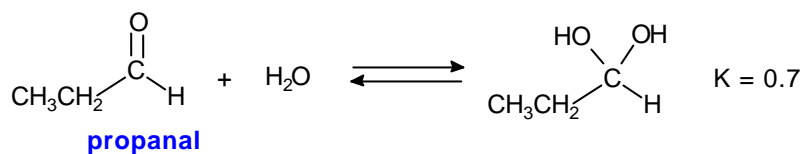
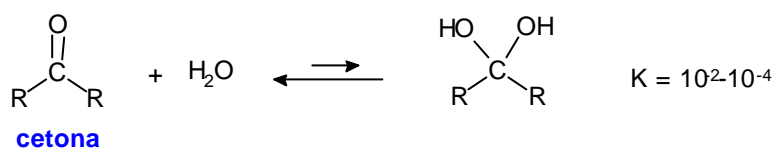
**un grupo alquilo,  
menor estabilización**



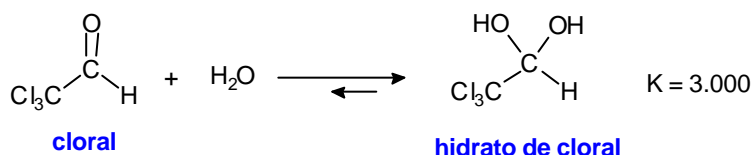
**formaldehído**

**ningún grupo alquilo  
relativamente inestable**

Los efectos de estabilidad del grupo carbonilo se ponen de manifiesto en las constantes de equilibrio para la hidratación de aldehídos y cetonas. Como los aldehídos son menos estables que las cetonas el equilibrio de hidratación se decanta del lado del diol geminal. De hecho, las constantes de equilibrio de la reacción de hidratación de las cetonas presentan valores entre  $10^4$  y  $10^{-2}$ . Para la mayoría de aldehídos esta constante está cercana a 1. El formaldehído, que no tiene grupos alquilo unidos al carbonilo, tiene una constante de equilibrio de hidratación de 2.000.

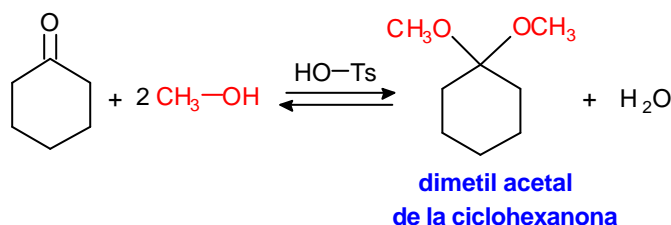


Los sustituyentes electrón-atrayentes también desestabilizan al grupo carbonilo y favorecen la hidratación. Por ejemplo, el cloral (tricloroacetaldehído) tiene una constante de equilibrio de hidratación incluso más alta que la del formaldehído, y cuando reacciona con agua forma un hidrato cristalino estable. Esto es debido al fuerte efecto electrón-atrayente del grupo triclorometilo ( $\text{Cl}_3\text{C}-$ ) que hace que el compuesto carbonílico sea muy inestable en relación con la forma hidratada y por tanto que el equilibrio se decante hacia la derecha.



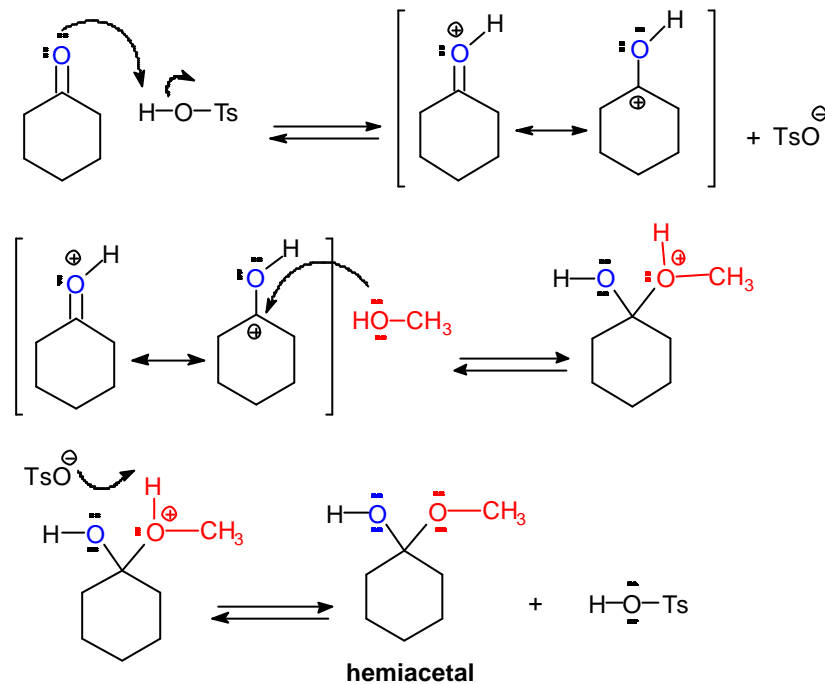
#### Adición de alcoholes: formación de acetales.

Los aldehídos y las cetonas reaccionan con alcoholes para formar acetales. En la formación de un acetal se agregan dos moléculas de un alcohol al grupo carbonilo y se elimina una molécula de agua. La formación de un acetal debe catalizarse con un ácido. Por ejemplo, la ciclohexanona reacciona con metanol, en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico (TsOH), para formar el correspondiente dimetilacetal.



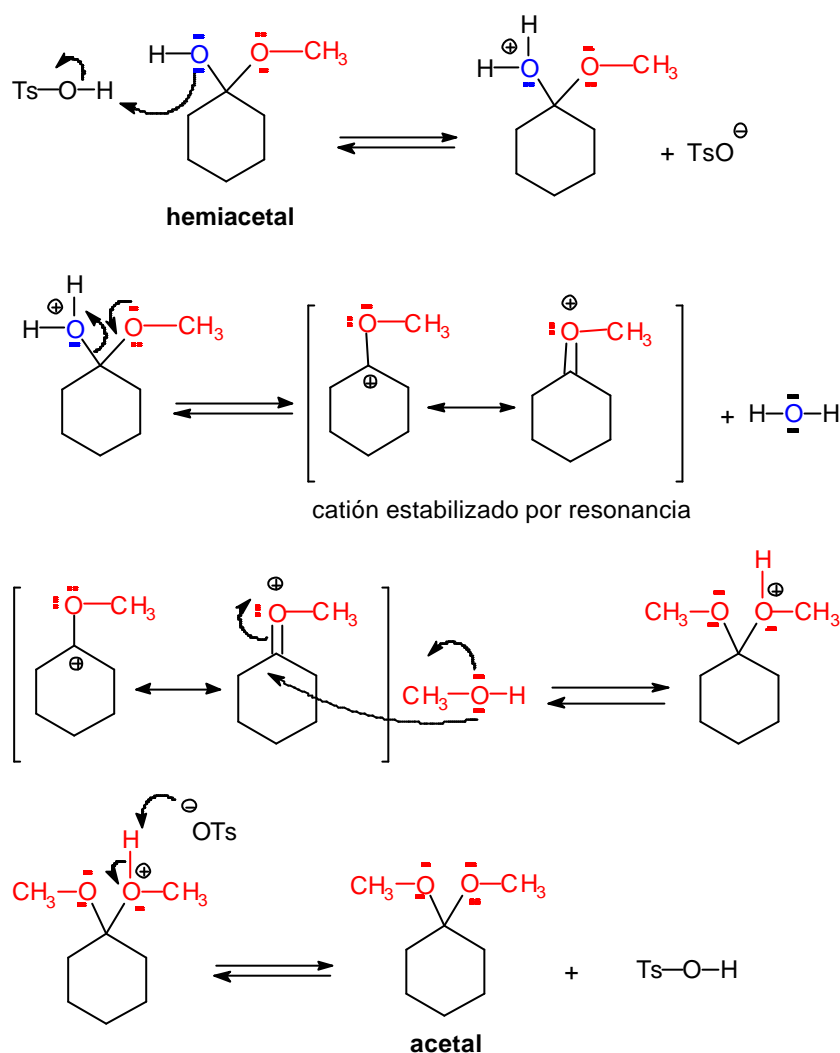
El primer paso del mecanismo es una adición nucleofílica al grupo carbonilo catalizada por ácidos. El catalizador ácido protona al grupo carbonilo y el alcohol, que es un nucleófilo débil, ataca al carbonilo activado por el efecto de la protonación. La pérdida de un protón del intermedio cargado positivamente origina un hemiacetal.

### Mecanismo de formación del hemiacetal



En la segunda parte del mecanismo, el hemiacetal se convierte en el acetal, que es más estable. Para ello, la protonación del grupo hidroxilo seguida de deshidratación conduce a un catión oxonio, estabilizado por resonancia. El ataque del metanol al catión oxonio, seguido de la pérdida de un protón, origina el dimetil acetal de la ciclohexanona:

### Mecanismo para la transformación del hemiacetal en acetal

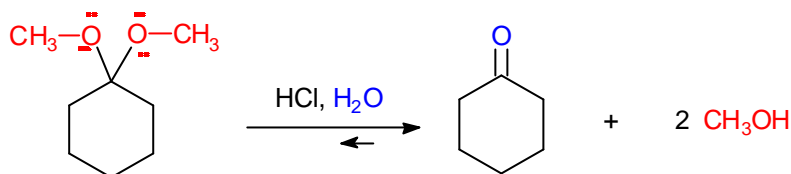


Todas las reacciones anteriores son reversibles, y sus constantes de equilibrio determinan las proporciones de reactivos y de productos presentes en el equilibrio final. Para los aldehídos simples las constantes de equilibrio favorecen, por lo general, al acetal. Con aldehídos estéricamente impedidos y con la mayor parte de las cetonas las constantes de equilibrio favorecen a los compuestos carbonílicos y no a los acetales.

Para aumentar la proporción de acetal en el equilibrio se emplea, con frecuencia, al propio alcohol como disolvente para asegurar un gran exceso de uno de los reactivos y desplazar el equilibrio hacia la derecha. El equilibrio también se puede desplazar hacia los productos por eliminación del agua de la reacción, bien mediante destilación o bien llevando a cabo la reacción en presencia de un agente desecante.

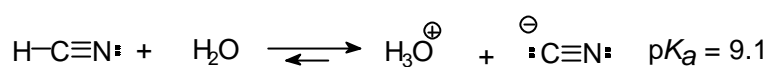
Como la cetalización es un proceso reversible, los acetales se pueden hidrolizar fácilmente agitándolos con agua en medio ácido. El gran exceso de agua desplaza el

equilibrio hacia el compuesto carbonílico. Por ejemplo, el dimetilacetal de la ciclohexanona se hidroliza cuantitativamente a ciclohexanona mediante tratamiento con ácido acuoso diluido.



### Adición de cianuro de hidrógeno: formación de cianohidrinas.

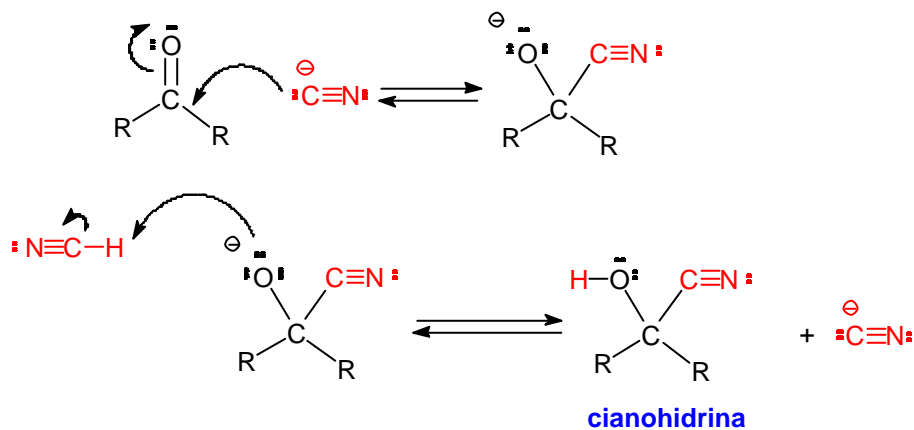
El cianuro de hidrógeno es un líquido tóxico, soluble en agua, que hierve a 26°C y que se disocia en agua para dar iones cianuro y protones.



Como el cianuro de hidrógeno es un ácido débil, su base conjugada, el ión cianuro, es una base fuerte y un nucleófilo fuerte y puede atacar a los aldehídos y a las cetonas dando lugar a unos productos de adición denominados **cianohidrinas**.

El mecanismo del proceso de formación de cianohidrinas es una adición nucleofílica del ión cianuro al grupo carbonilo, seguida de protonación del producto intermedio.

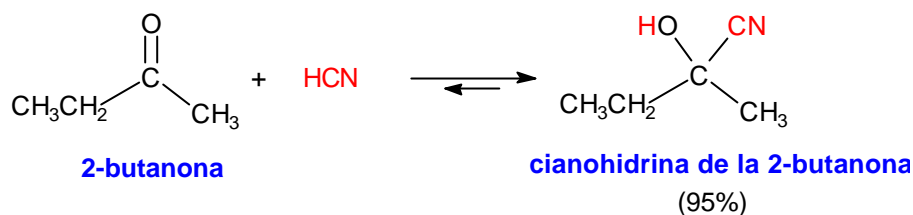
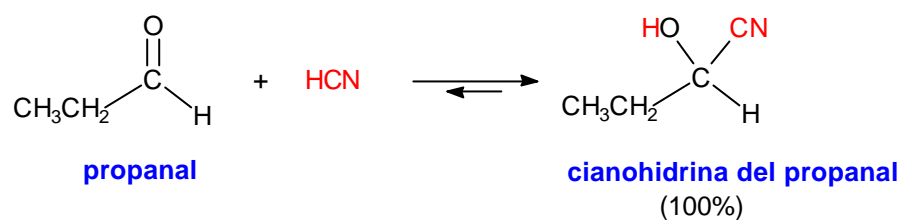
### Mecanismo para la formación de cianohidrinas



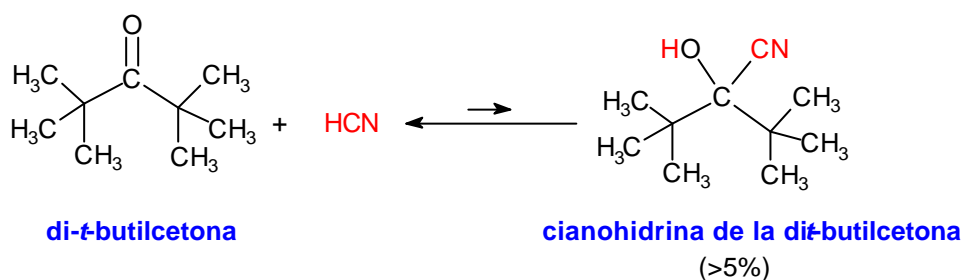
La formación de la cianohidrina es reversible y las constantes de equilibrio siguen la tendencia general de reactividad de los aldehídos y cetonas:



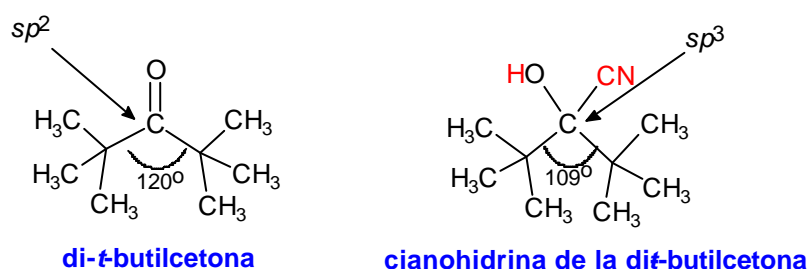
Por ejemplo, los aldehídos y las cetonas corrientes reaccionan con el HCN con constantes de equilibrio que favorecen la formación de la cianohidrina.



Las cetonas estéricamente impedidas reaccionan lentamente con el HCN y en el equilibrio predomina la forma carbonílica, como en el caso de la di-*t*-butilcetona:

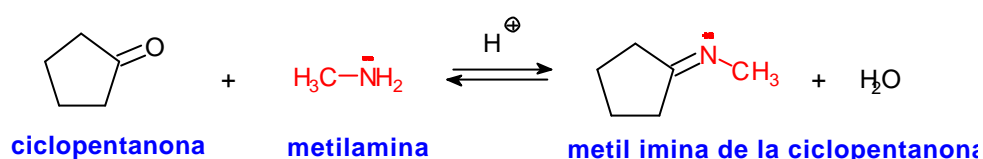
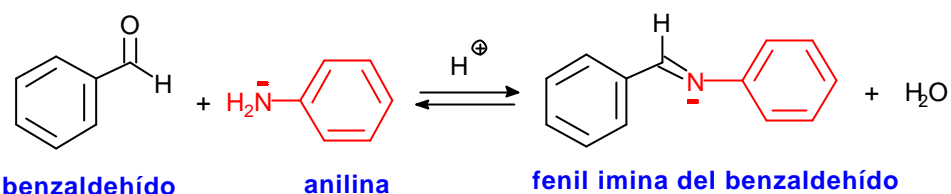
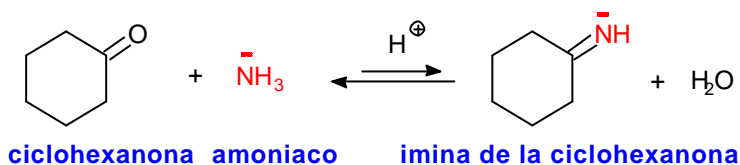


Los bajos rendimientos en la formación de cianohidrininas de cetonas estéricamente impedidas se deben en gran parte a efectos estéricos. La formación de la cianohidrina implica un cambio en la hibridación del carbono carbonílico que pasa de  $sp^2$  a  $sp^3$ . Este cambio provoca un aumento de la compresión estérica porque el ángulo de enlace entre los grupos alquilo se comprime al pasar de  $120^\circ$  a, aproximadamente,  $109^\circ$  y por esta razón la cianohidrina está desestabilizada con respecto a la forma carbonílica.



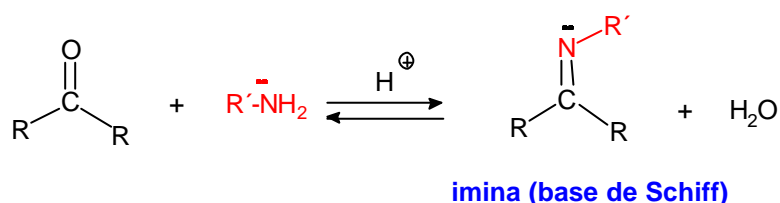
### Condensación con amoníaco y sus derivados.

El amoníaco y las aminas primarias reaccionan con los aldehídos y las cetonas para formar **iminas**, denominadas también bases de Schiff.



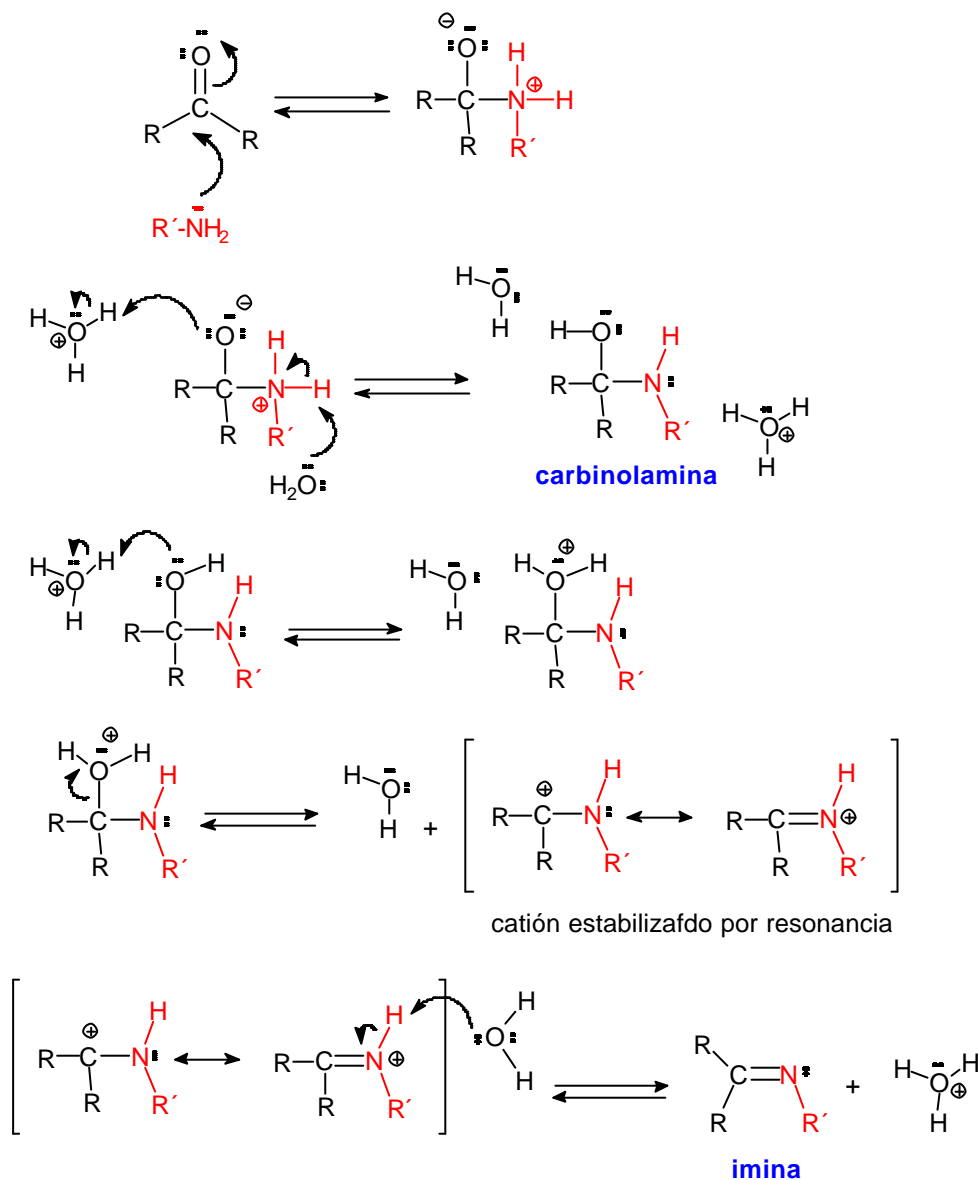
La formación de iminas es también un ejemplo de la adición nucleofílica al doble enlace C=O. Las reacciones del amoníaco y las aminas con aldehídos o cetonas se engloban dentro de un amplio grupo de reacciones orgánicas denominadas **reacciones de condensación**, que son aquellas reacciones en las que dos, o más, compuestos orgánicos se unen con eliminación de agua o de otra molécula pequeña.

La reacción general ajustada para el proceso de formación de iminas es la siguiente:

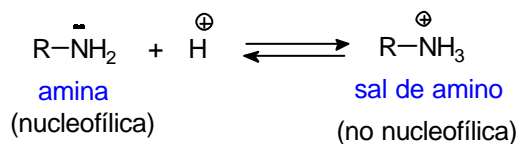


El mecanismo de la reacción se inicia con la adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo. A continuación, la protonación del oxígeno, seguida de la desprotonación de la amina, conduce a un producto inestable denominado carbinolamina que se convierte finalmente en la imina por protonación seguida de pérdida de agua. Todos los pasos mecanísticos implicados en la conversión del compuesto carbonílico en la imina se indican a continuación:

### Mecanismo para la formación de iminas



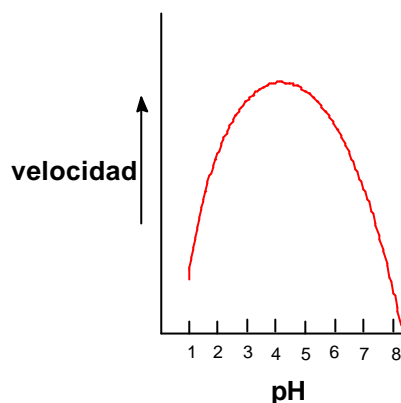
El pH del medio es crucial en el proceso de formación de la imina. El segundo paso, el de formación de la carbinolamina, está catalizado por el ácido. Sin embargo, si el medio es demasiado ácido, la amina se protona completamente y se convierte en un catión amonio perdiendo su nucleofilia e inhibiéndose el primer paso del mecanismo.





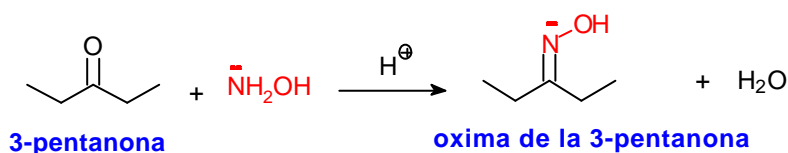
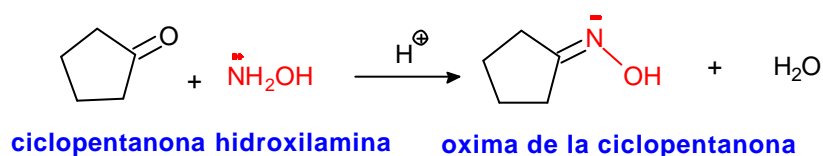
A continuación, se muestra una gráfica en la que se representa la velocidad de la reacción de formación de iminas en función del pH. En la gráfica se aprecia que el pH óptimo para conseguir una alta velocidad de reacción se encuentra aproximadamente a 4.5.

### Gráfica velocidad/pH para la formación de iminas

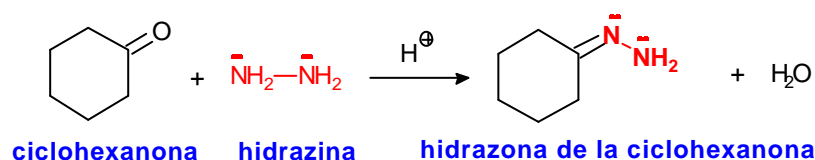


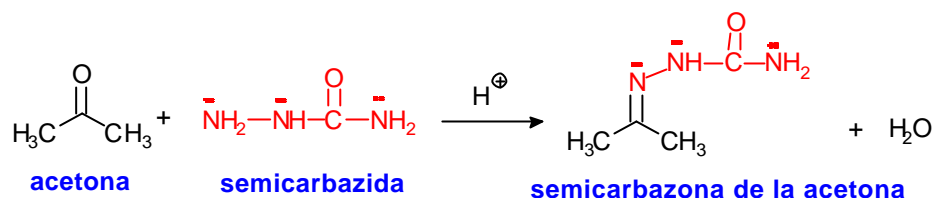
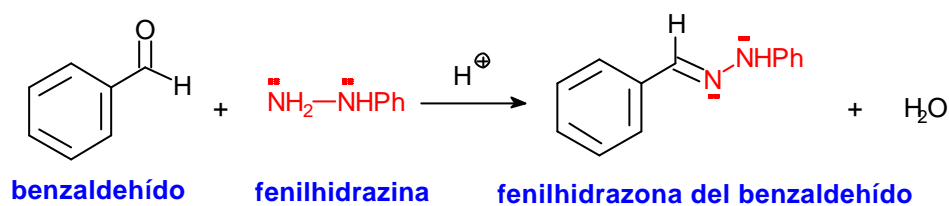
Las cetonas y los aldehídos también condensan con otros derivados del amoníaco, como la hidroxilamina y las hidrazinas, para dar productos análogos a las iminas. Las constantes de equilibrio de estas reacciones son más favorables que en los procesos de formación de iminas.

Los productos de condensación entre aldehídos o cetonas y la hidroxilamina, o derivados, se denominan genéricamente oximas:



Por otra parte, cuando los aldehídos o las cetonas reaccionan con hidrazina los productos obtenidos se denominan genéricamente hidrazonas:

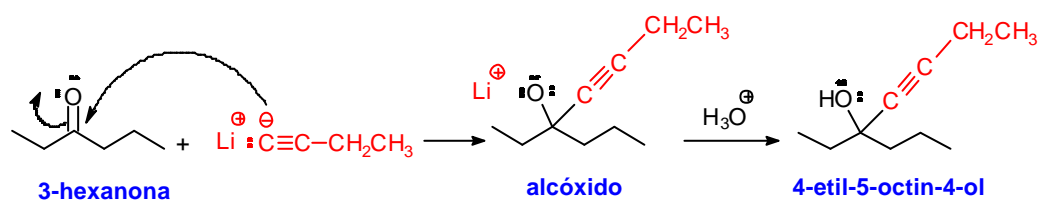
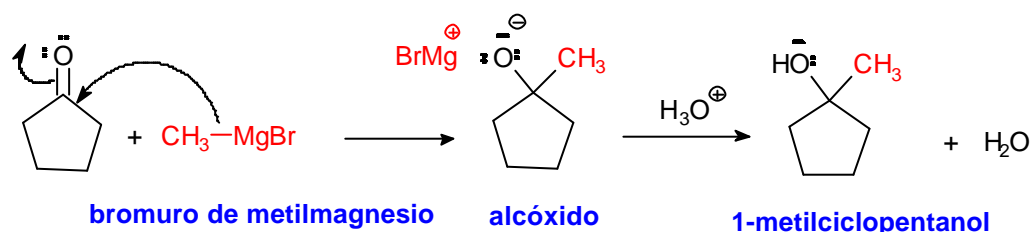




Los mecanismos de estas reacciones son semejantes a los mecanismos de formación de iminas.

### Adición de compuestos organometálicos.

Las adiciones nucleofílicas de reactivos organometálicos al grupo carbonilo son de gran utilidad en síntesis orgánica porque permiten la creación de enlaces C-C. Los compuestos organometálicos, como los reactivos de Grignard, los reactivos organolíticos y los acetiluros metálicos, se adicionan nucleofílicamente al grupo carbonilo para formar un alcóxido que, por protonación, conduce a un alcohol.



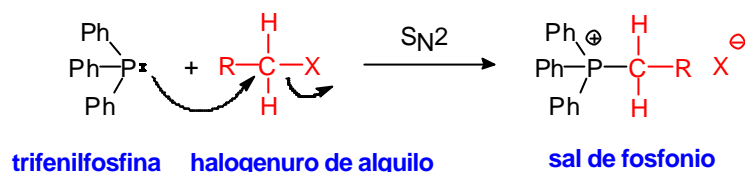
### Adición de iluros: la reacción de Wittig.

En 1954, George Wittig describió un método para formar enlaces dobles carbono-carbono a partir de un compuesto carbonílico y de un carbanión estabilizado por fósforo. Por este trabajo recibió, en 1979, el premio Nobel de Química. El carbanión estabilizado por fósforo es una sal interna denominada **iluro** y en ella el átomo de fósforo está cargado positivamente y el átomo de carbono contiguo está cargado negativamente.

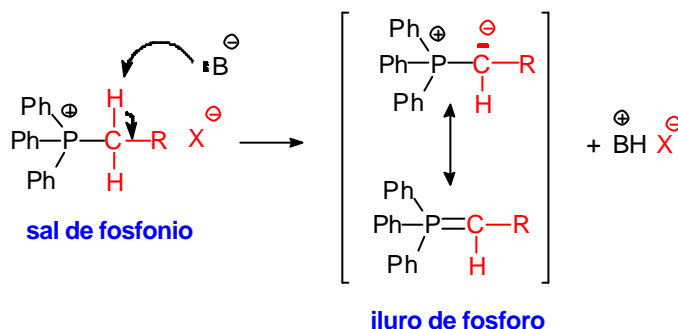
Los iluros de fósforo se preparan a partir de la trifenilfosfina y halogenuros de alquilo en un proceso en dos etapas. En la primera tiene lugar un ataque  $S_N2$  de la fosfina al haluro de alquilo, lo que genera una sal de trifenilalquilfosfonio. En la segunda etapa, la sal de fosfonio se trata con una base fuerte para sustraer el protón del átomo de carbono unido al fósforo y formar el iluro.

#### Síntesis de iluros de fósforo

##### 1ª etapa: obtención de la sal de fosfonio mediante reacción $S_N2$



##### 2ª etapa: generación del iluro mediante una reacción ácido-base



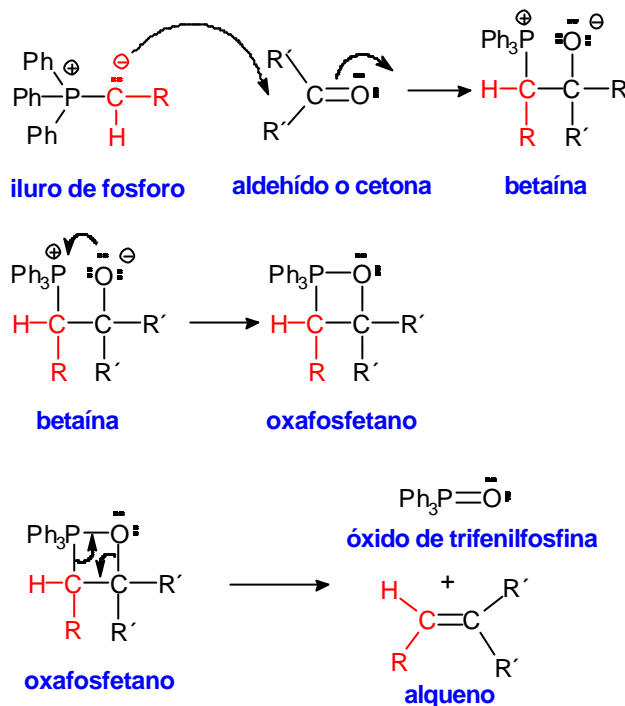
El iluro de fósforo se puede describir mediante la contribución de dos estructuras resonantes: una con cargas en el carbono y el fósforo y otra sin cargas pero con un doble entre el carbono y el fósforo. La estructura con doble enlace requiere 10 electrones en la capa de valencia del fósforo, lo que implica el empleo de uno de los orbitales  $d$  de este átomo. Por ello, el enlace  $\pi$  entre el carbono y el fósforo es muy débil y la estructura resonante con carga es la contribuyente principal al híbrido de resonancia.

#### Mecanismo de la reacción de Wittig.

Debido a su carácter de carbanión, el átomo de carbono del iluro es muy nucleofílico y ataca a los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas para formar un intermedio con separación de cargas llamado **betaína**. La atracción entre las cargas

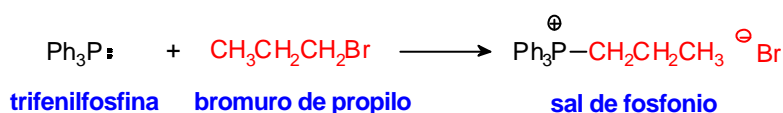
opuestas de la betaína forma un anillo de oxafosfetano de cuatro eslabones. El anillo del oxafosfetano se rompe para formar el doble enlace carbono-carbono y óxido de trifenilfosfina. La fuerza impulsora de la reacción es la formación del fuerte enlace P=O.

### Mecanismo de la reacción de Wittig

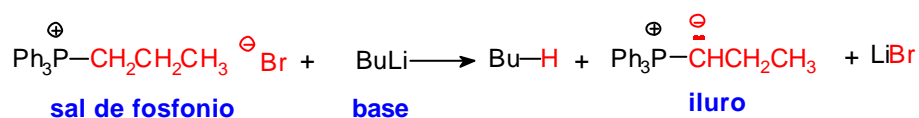


A continuación, se indica a modo de ejemplo la síntesis del 2-metil-2-penteno mediante la reacción de Wittig, empleando como fuentes de carbono el bromuro de propilo y la acetona:

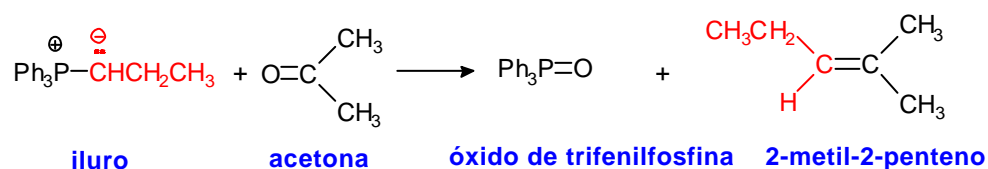
a) síntesis de la sal de fosfonio.



b) ionización de la sal de fosfonio: síntesis del iluro.

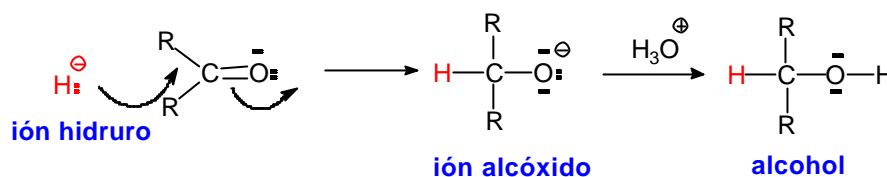


c) reacción entre el iluro y el compuesto carbonílico.

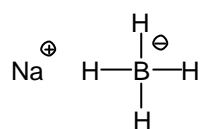


### Adición de hidruro: reducción a alcoholes.

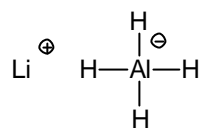
Determinados hidruros metálicos son capaces de adicionar un ión hidruro al grupo carbonilo de los aldehídos y las cetonas. El resultado de este ataque nucleofílico es un ión alcóxido que por protonación proporciona un alcohol.



Los dos reactivos que se emplean con mayor frecuencia para la reducción de aldehídos y de cetonas son el borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) y el hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ).



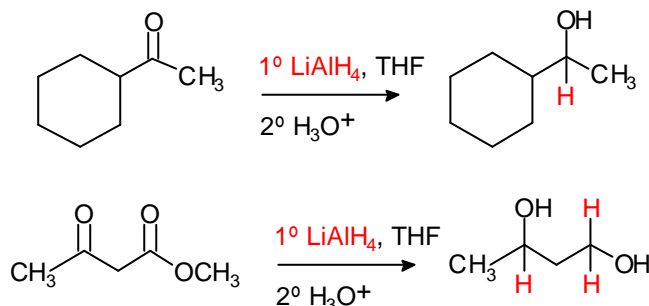
borohidruro de sodio



hidruro de litio y aluminio

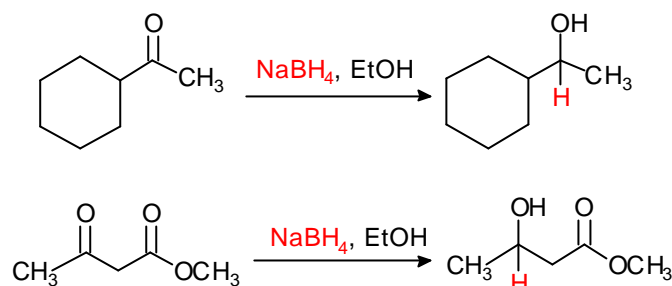
El  $\text{LiAlH}_4$  es mucho más reactivo que el  $\text{NaBH}_4$  y debe ser utilizado en disolventes no hidroxílicos como el THF (tetrahidrofurano) o el éter etílico. El  $\text{LiAlH}_4$  reacciona de forma explosiva con agua y alcoholes, liberando hidrógeno que puede ocasionar incendios. El  $\text{LiAlH}_4$  reduce con facilidad aldehídos y cetonas, pero también es capaz de reducir ésteres y ácidos carboxílicos.

#### Reducción de cetonas y ésteres con $\text{LiAlH}_4$



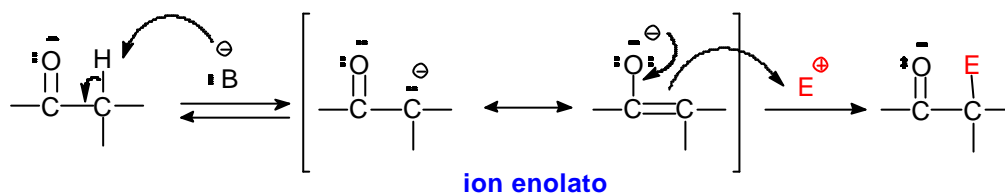
Por el contrario, el  $\text{NaBH}_4$  reacciona lentamente con alcoholes y con agua siempre que el pH se mantenga básico. De hecho, muchas de las reducciones de aldehídos y cetonas con  $\text{NaBH}_4$  se llevan a cabo en etanol o metanol como disolvente. El  $\text{NaBH}_4$  es un reductor más suave y selectivo que el  $\text{LiAlH}_4$  y, por lo general, sólo reduce a aldehídos y cetonas y no reduce a los ésteres y a los ácidos carboxílicos.

### Reducción selectiva de cetonas en presencia de ésteres con $\text{NaBH}_4$

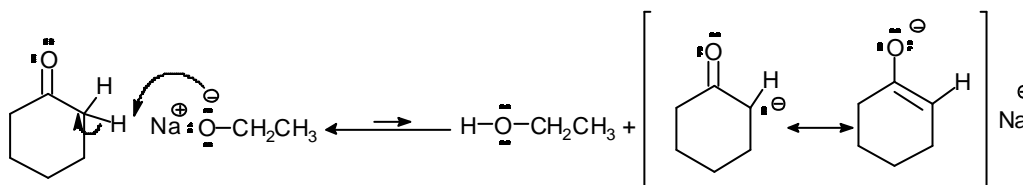


### Enolización de aldehídos y cetonas.

Los hidrógenos de los átomos de carbono contiguos al grupo carbonilo son relativamente ácidos y pueden ser capturados con bases adecuadas. Cuando tiene lugar esta reacción ácido-base el compuesto carbonílico se convierte en un anión enolato, que es una especie nucleofílica capaz de reaccionar con un buen número de electrófilos. En el esquema de reacción que se da a continuación se indica la conversión del compuesto carbonílico en su base conjugada, el anión enolato, que deslocaliza la carga negativa entre el átomo de carbono y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo contiguo.



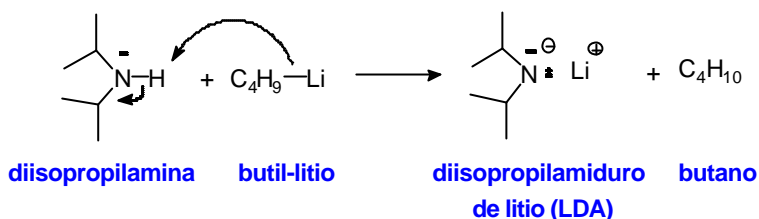
El  $pK_a$  para la eliminación de un protón de un aldehído o de una cetona es del orden de 20, lo cual indica que una cetona o un aldehído típicos son mucho menos ácidos que el agua ( $pK_a=15.7$ ) o los alcoholes ( $pK_a = 16$  a  $19$ ), y por tanto, la reacción con las bases conjugadas de éstos, el anión hidróxido o el anión alcóxido, provoca la formación de un equilibrio ácido-base que está poco desplazado hacia el anión enolato. Por ejemplo, cuando la ciclohexanona se añade a una disolución de etóxido sódico en etanol se establece un equilibrio ácido-base, que se indica a continuación, y que está poco desplazado hacia la derecha porque se combina un ácido muy débil, la ciclohexanona, con una base relativamente poco fuerte.



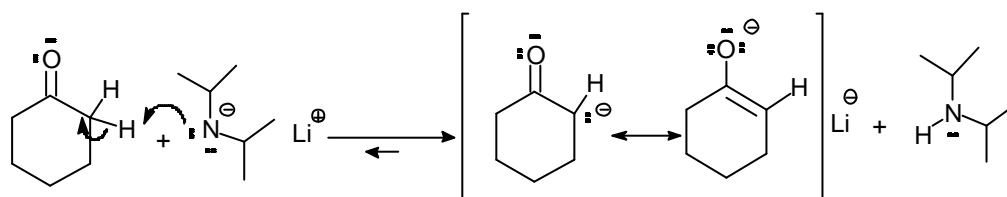
el equilibrio está muy poco desplazado hacia la derecha

A pesar de que la concentración de ión enolato en el equilibrio es pequeña se puede aprovechar la nucleofilia inherente a esta especie para la reacción con electrófilos. Si este segundo proceso es irreversible, o tiene una constante de equilibrio elevada, el equilibrio global de la reacción se desplazará hacia la derecha.

En algunas reacciones es necesario que todo el compuesto carbonílico se convierta completamente en el enolato y por ello se emplean bases mucho más fuertes que el ión hidróxido o que los alcóxidos. Una de estas bases fuertes es el diisopropilamido de litio, abreviado LDA, que se genera por reacción ácido-base entre la diisopropilamina y el butil-litio.



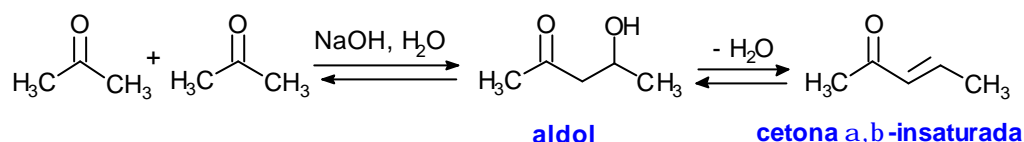
La diisopropilamina tiene un  $pK_a$  de unos 40, lo que significa que es mucho menos ácida que un aldehído o una cetona. La LDA es una base muy fuerte pero muy poco nucleofílica debido a la presencia de los voluminosos grupos isopropilo, que impiden que se acerque a un carbono carbonílico o que participe en reacciones de tipo  $S_N2$ . Cuando la LDA reacciona con una cetona, sustrae cuantitativamente el protón en  $\alpha$  al grupo carbonilo para formar el correspondiente enolato lítico.



el equilibrio está desplazado hacia la derecha

### Reacciones de condensación aldólica.

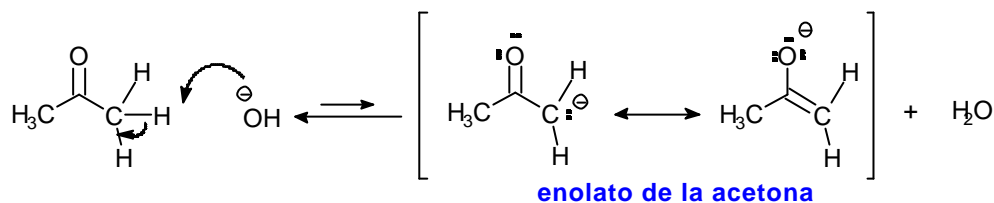
Como ya se ha comentado, los enolatos generados por ionización de un compuesto carbonílico son especies nucleofílicas y pueden atacar a especies electrofílicas. Uno de los electrófilos que puede ser atacado por el anión enolato es el propio compuesto carbonílico. Cuando esto ocurre se obtiene un compuesto  $\beta$ -hidroxicarbonílico denominado genéricamente aldol. Bajo determinadas condiciones de reacción, el aldol se puede deshidratar para dar lugar a un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Este proceso recibe el nombre de condensación aldólica. Por ejemplo, cuando la acetona se trata con una disolución acuosa de hidróxido sódico se forma la 4-hidroxi-2-pentanona (el aldol). Si la reacción se lleva a cabo a reflujo el aldol se deshidrata *in situ* para dar lugar a la 3-penten-2-ona (el compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado).



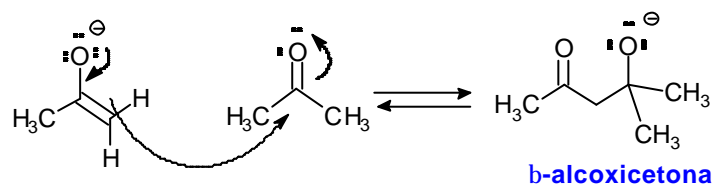
El mecanismo de la condensación aldólica se inicia con la reacción ácido-base entre la acetona y el anión hidróxido lo que genera un equilibrio en el que está presente el ión enolato. En el segundo paso del mecanismo, el ión enolato ataca nucleofílicamente a la acetona para formar una β-alcoxicetona que, por reacción ácido-base con las moléculas de agua del disolvente, genera el aldol. Para llevar a cabo la reacción se necesitan cantidades catalíticas de base, puesto que tal y como se pone de manifiesto en el mecanismo que se da a continuación, la base no se consume en el proceso pero es necesaria para la generación del ión enolato.

### Mecanismo de la reacción de condensación aldólica en medio básico

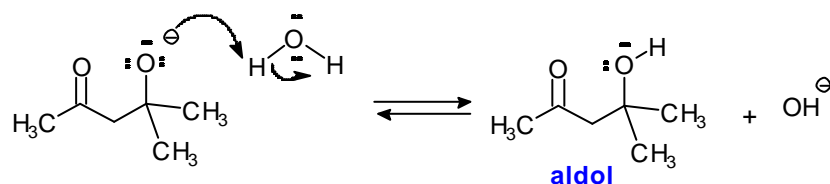
Paso 1: formación del ion enolato



Paso 2: ataque nucleofílico del ión enolato al carbonilo de la cetona.



Paso 3: protonación de la β-alcoxicetona.



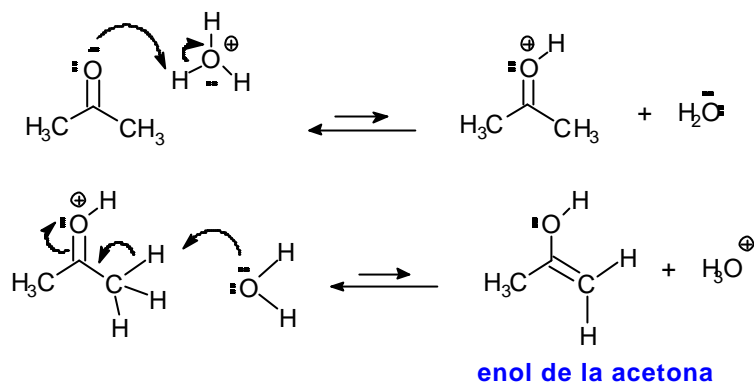
La condensación aldólica es reversible y las concentraciones de los productos en el equilibrio suelen ser pequeñas. La forma de aumentar el rendimiento del proceso es eliminar alguno de los productos de la reacción, por ejemplo el agua, para desplazar el equilibrio hacia la derecha.



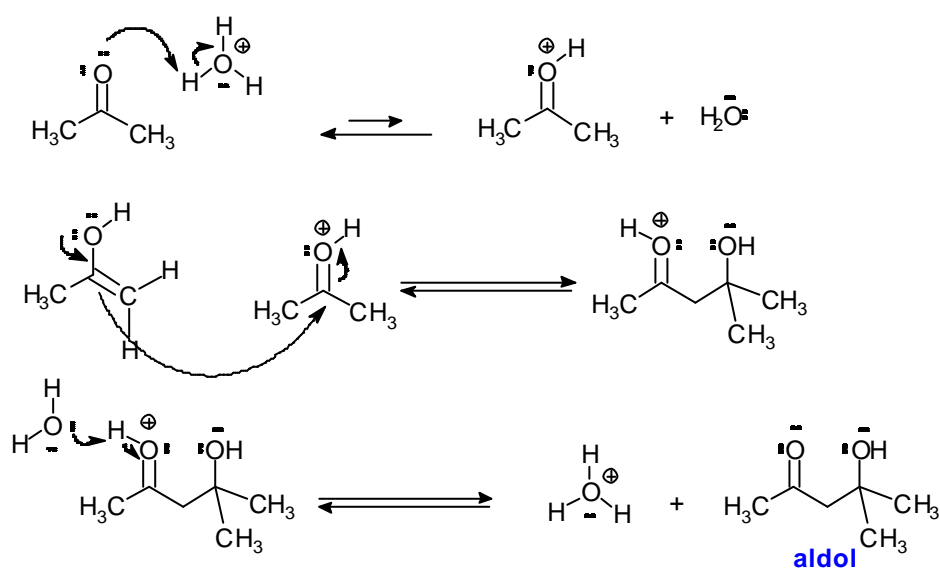
Las condensaciones aldólicas también se pueden efectuar bajo catálisis ácida. En este caso la especie nucleofílica no es el ión enolato, sino el enol, que ataca al carbonilo protonado. El mecanismo de la condensación aldólica en medio ácido se indica a continuación:

### Mecanismo de la reacción de condensación aldólica en medio ácido

Paso 1: formación del enol.



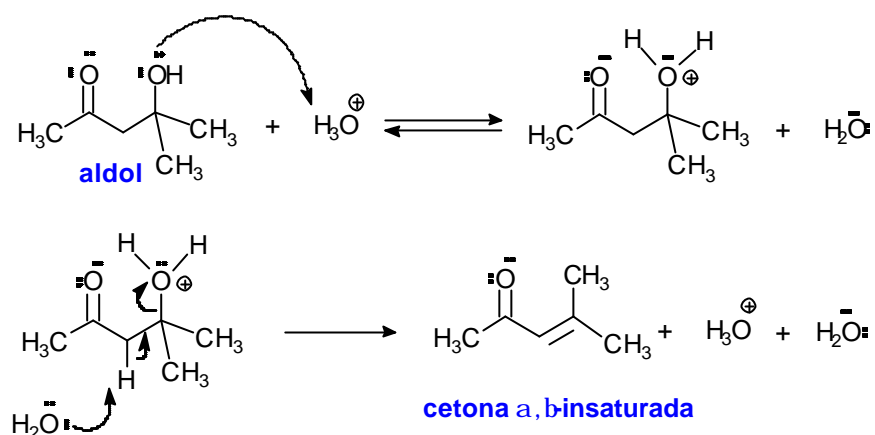
Paso 2: ataque nucleofílico del enol a la acetona protonada



### Deshidratación de los productos aldólicos.

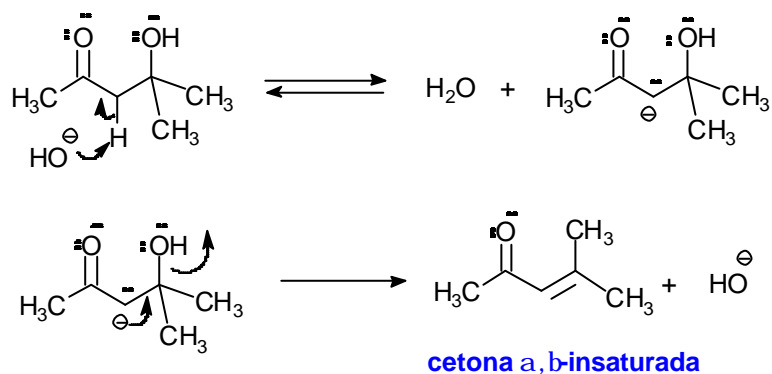
Al calentar en medio ácido o básico una disolución que contenga un aldol, se produce la deshidratación para generar un aldehído o cetona  $\alpha,\beta$ -insaturados. En medio ácido, la reacción de deshidratación sigue normalmente un mecanismo de eliminación E2.

### Mecanismo de la deshidratación del aldol en medio ácido



En medio básico la deshidratación del aldol no tiene lugar mediante un proceso concertado, tal y como ocurre en medio ácido. La reacción se inicia con la sustracción por parte de la base del protón en  $\alpha$  respecto al grupo carbonilo. El anión generado en este proceso forma un doble enlace y al mismo tiempo expulsa al ión hidróxido. Este proceso puede parecer extraño porque el ión hidróxido no es un buen grupo saliente en una reacción de eliminación E2. Sin embargo, el ión hidróxido puede funcionar como grupo saliente en un paso muy exotérmico como el que da lugar al compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. A este tipo de reacciones de eliminación asincrónica inducidas por base se les denomina eliminación E1cB.

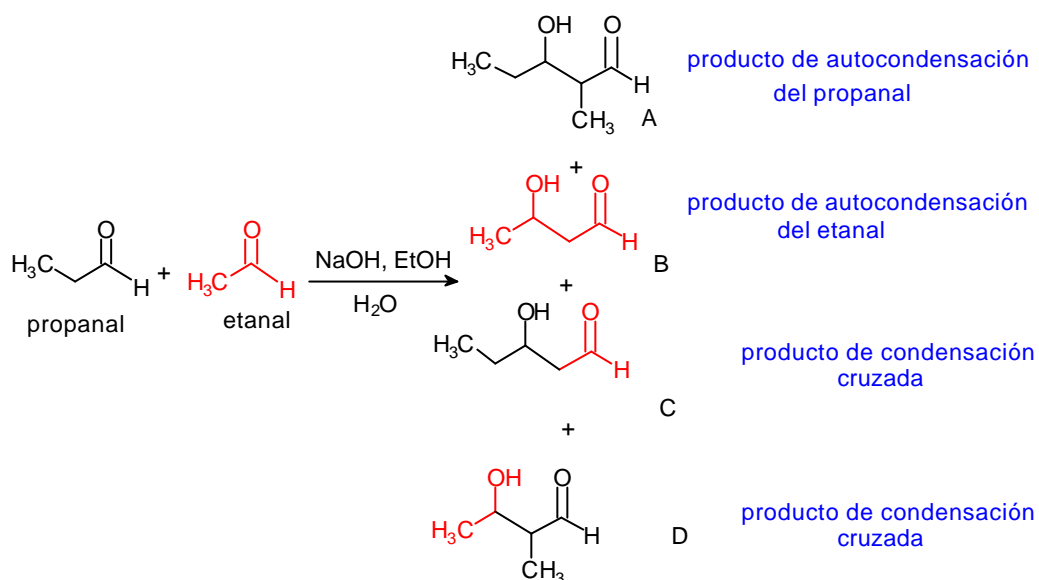
### Mecanismo de la deshidratación del aldol en medio básico



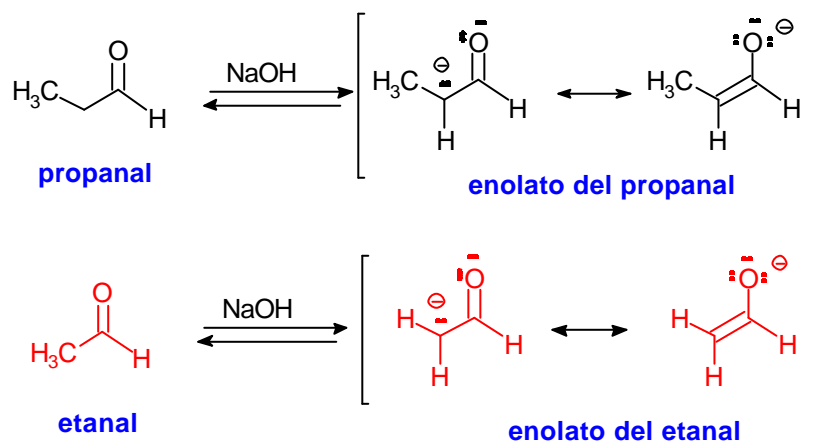
La reacción de deshidratación es exotérmica porque forma un sistema termodinámicamente estable, que es el del compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, y en consecuencia el equilibrio se desplaza hacia la derecha aumentando los rendimientos de la reacción.

### Condensaciones aldólicas cruzadas

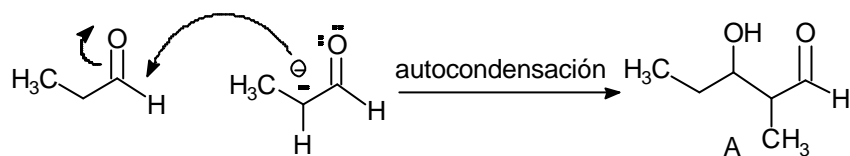
Si se mezclan dos compuestos carbonílicos en presencia de una cantidad catalítica de base, o de ácido, se generarán los correspondientes enolatos de cada compuesto carbonílico. Por ejemplo, si el propanal y el etanal se mezclan en una disolución etanólica que contiene una pequeña cantidad de NaOH acuosa se obtienen cuatro productos de reacción:



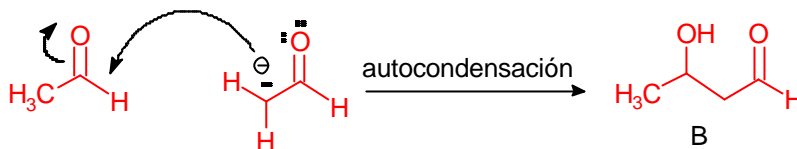
La formación de estos cuatro compuestos se explica del siguiente modo. Cuando la mezcla de etanal y propanal se pone en contacto con la disolución básica se genera una mezcla formada por los dos aldehídos y sus correspondientes enolatos.



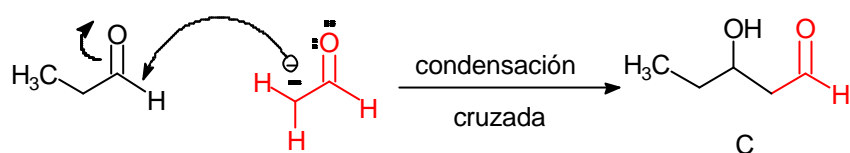
Cada anión enolato nucleofílico ataca a cada uno de los dos aldehídos dando lugar a la mezcla de los cuatro productos de condensación.



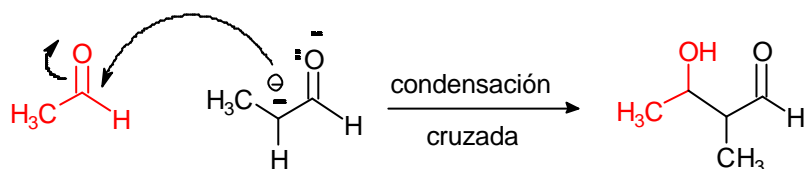
**propanal      enolato del propanal**



**etanal      enolato del etanal**



**propanal      enolato del etanal**

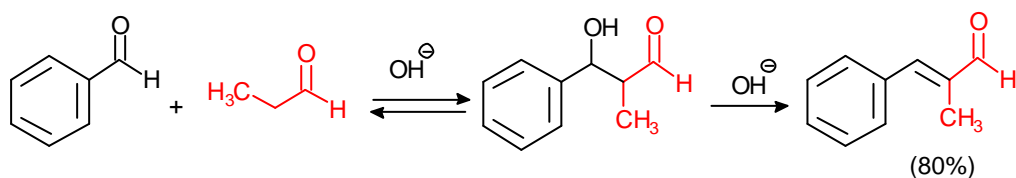


**etanal      enolato del propanal**

D

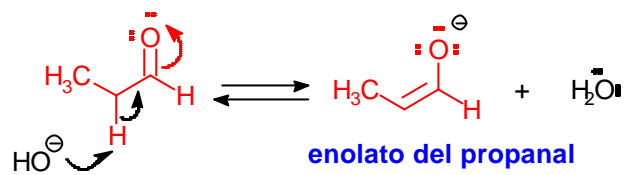
La anterior condensación aldólica cruzada es ineficaz desde el punto de vista sintético porque da lugar a una mezcla de productos. Sin embargo, una condensación aldólica cruzada puede tener utilidad en síntesis orgánica si se planea de tal modo que sólo uno de los dos compuestos carbonílicos pueda formar un ión enolato, y que el otro compuesto carbonílico sea más electrofílico que el compuesto carbonílico que ha generado al enolato.

Por ejemplo, la reacción de condensación aldólica cruzada entre el benzaldehído y el propanal proporciona el 2-metil-3-fenil-2-propenal con un rendimiento del 80%. En este caso, el benzaldehído no puede enolizarse porque no tiene átomos de hidrógeno en el C- $\alpha$  y sólo puede actuar como electrófilo. El propanal se ioniza a su correspondiente enolato, que ataca nucleofílicamente al benzaldehído. La deshidratación proporciona el compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado.

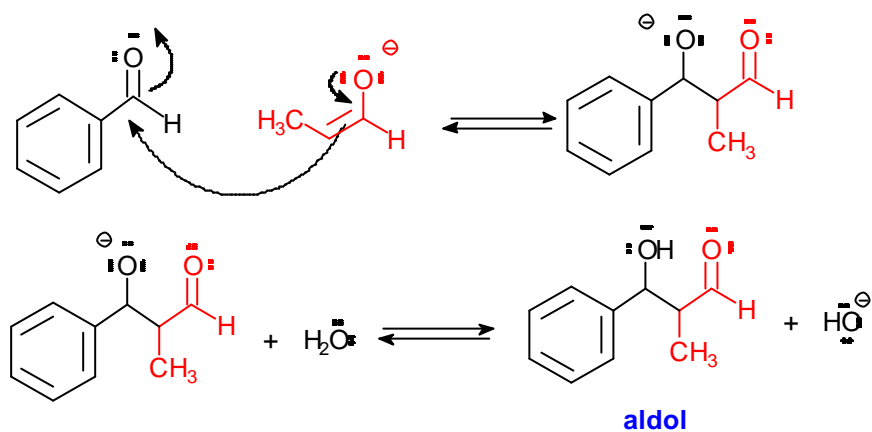


### Mecanismo

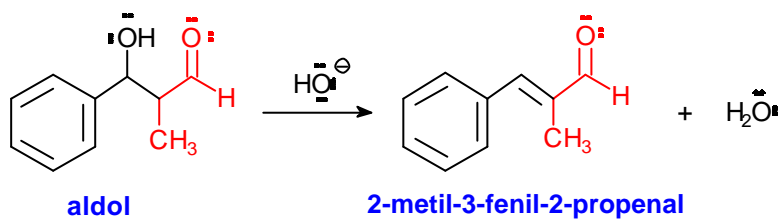
Paso 1: enolización del propanal



Paso 2: ataque nucleofílico del enolato al benzaldehído

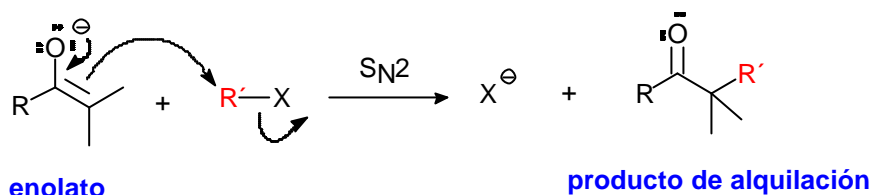


Paso 3: deshidratación



### Alquilación de enolatos.

El enolato es una especie nucleofílica que puede reaccionar con halogenuros de alquilo en reacciones de tipo  $S_N2$ .



El ión hidróxido o los alcóxidos no pueden emplearse como bases en el proceso de alquilación por dos motivos.

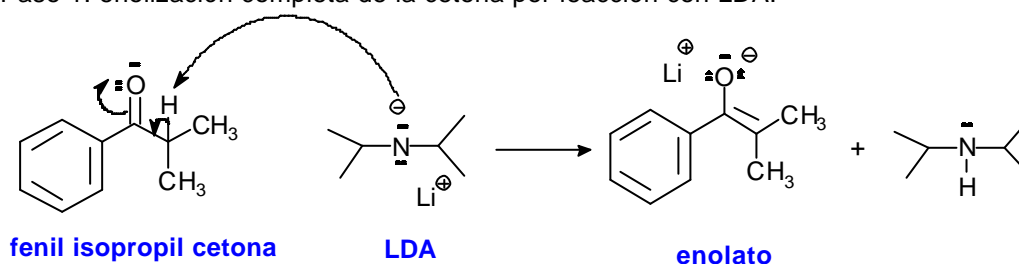
a) En primer lugar porque estas bases no enolizan completamente a las cetonas, y la cetona no enolizada, que es un compuesto electrofílico, competiría con el halogenuro de alquilo en la reacción con el enolato.

b) En segundo lugar porque el ión hidróxido o los iones alcóxido son bases nucleofílicas y podrían atacar al halogenuro de alquilo.

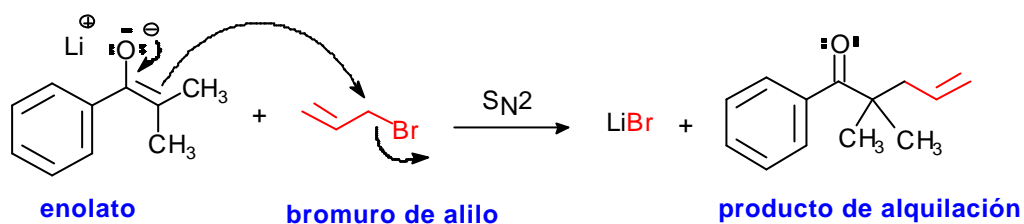
Por ello, la base que hay que emplear para la enolización de cetonas en los procesos de alquilación es la LDA (diisopropilamido de litio). La LDA es una base muy fuerte y convierte cuantitativamente a las cetonas en sus correspondientes enolatos. Como además es una base muy voluminosa es muy poco nucleofílica y no ataca al halogenuro de alquilo. A continuación se dan los pasos mecánicos implicados en el proceso de alquilación de la fenil isopropil cetona con bromuro de alilo.

### Mecanismo del proceso de alquilación de cetonas

Paso 1: enolización completa de la cetona por reacción con LDA.

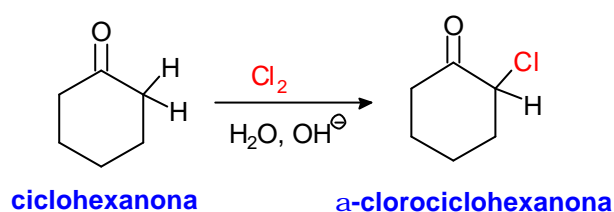


Paso 2: reacción S<sub>N</sub>2 del enolato con bromuro de alilo



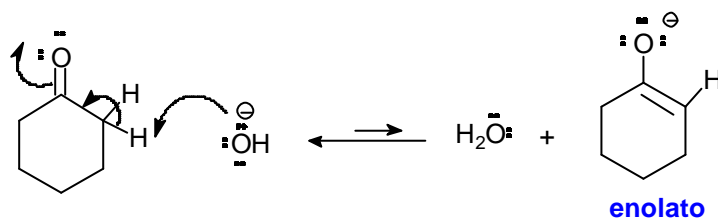
### Halogenación de compuestos carbonílicos

Las cetonas se pueden halogenar en el carbono contiguo al grupo carbonilo mediante reacción con halógeno molecular y una base.

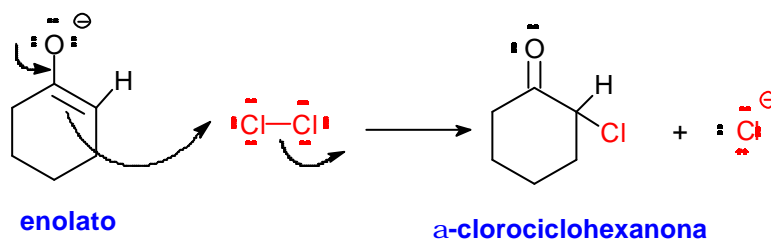


En esta reacción se necesitan cantidades estequiométricas de la base porque ésta se consume en la reacción. El mecanismo es el siguiente.

Paso 1: enolización de la cetona



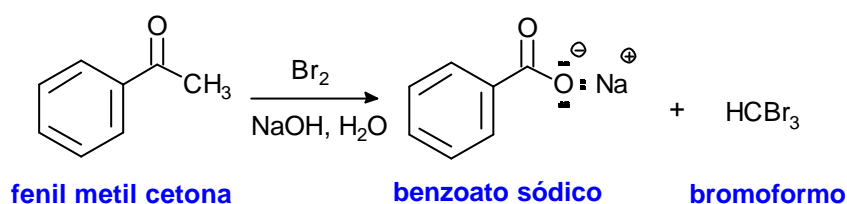
Paso 2: reacción de halogenación del enolato



En muchos casos la halogenación promovida por base no se detiene en la sustitución de uno sólo de los hidrógenos porque la  $\alpha$ -halogenocetona que se forma en el proceso es más ácida que la cetona de partida y se enoliza con más facilidad. Esto se debe al átomo de halógeno, que al ser electrón-atrayente estabiliza al ión enolato aumentando su concentración.

### La reacción del haloformo.

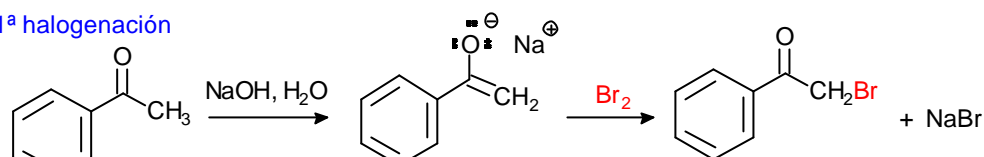
La reacción del haloformo es la que tiene lugar cuando una metilcetona reacciona con halógeno molecular en presencia de base, y se denomina de este modo porque uno de los productos de la reacción es haloformo ( $\text{HCX}_3$ ). Por ejemplo, cuando la fenil metil cetona se hace reaccionar con bromo en presencia de hidróxido sódico acuoso se obtiene bromoformo ( $\text{HCB}_3$ ) y benzoato sódico.



El mecanismo que explica esta reacción se inicia con la halogenación de la fenil metil cetona. La correspondiente fenil bromometil cetona se enoliza rápidamente y ataca al bromo para formar la fenil dibromometil cetona. Esta cetona es más fácilmente enolizable que las otras dos debido a la presencia de los dos átomos de bromo. El correspondiente enolato ataca al bromo para dar lugar a la fenil tribromometil cetona.

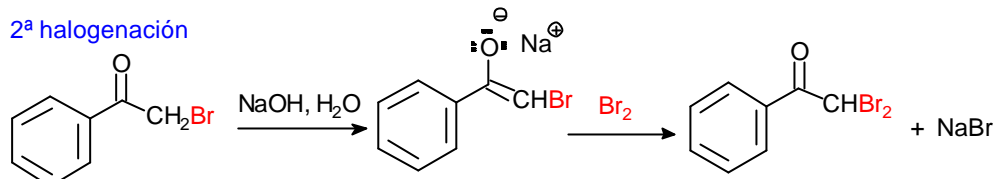


1ª halogenación



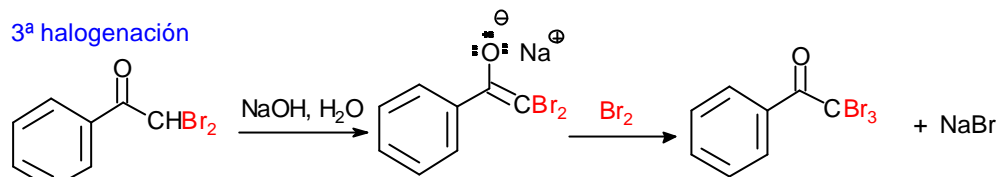
fenil bromometil cetona

2ª halogenación



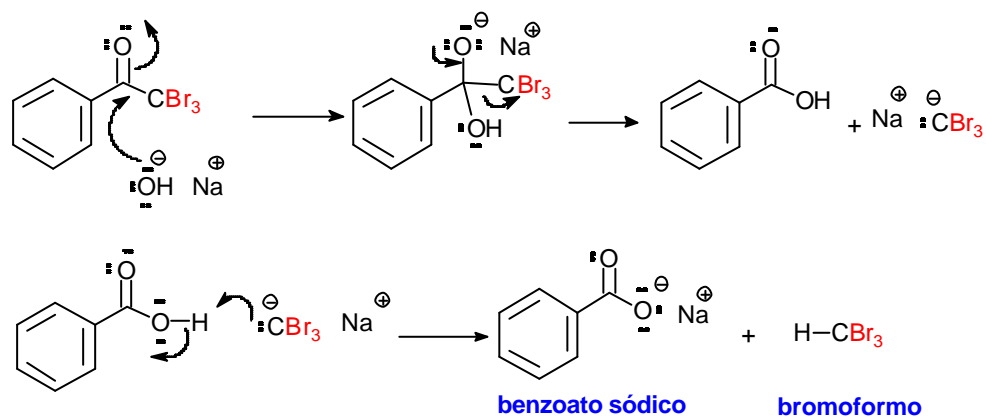
fenil dibromometil cetona

3ª halogenación



fenil tribromometil cetona

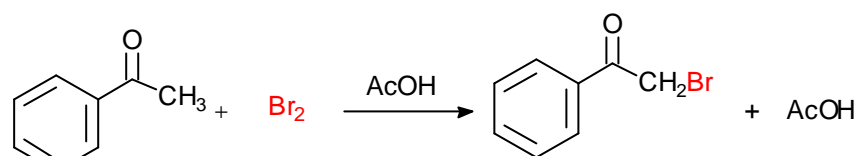
La fenil tribromometil cetona ya no se puede enlazar más porque no tiene hidrógenos en los carbonos contiguos al grupo carbonilo, pero la presencia del grupo tribromometilo, fuertemente electrón-atrayente incrementa la reactividad del grupo carbonilo que resulta atacado por el anión hidróxido. El intermedio tetraédrico regenera el doble enlace con expulsión del anión tribromometano y formación de ácido benzoico. Una reacción ácido-base entre estas dos especies proporciona el bromoformo y el anión benzoato.



benzoato sódico

bromoformo

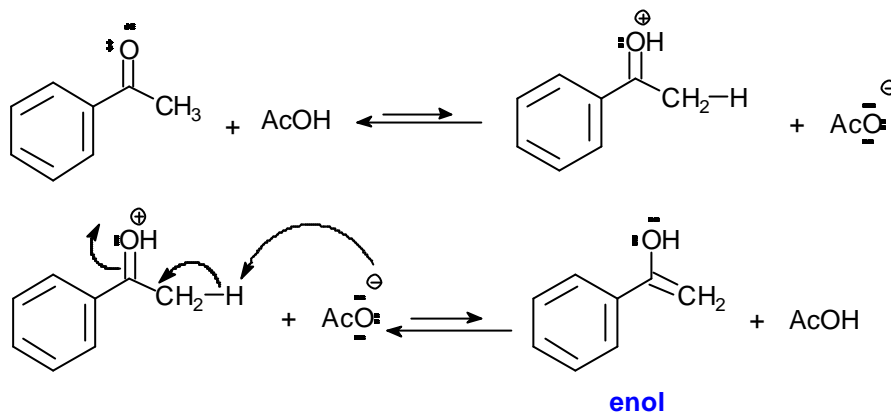
En contraste con la reacción en medio básico, las cetonas se pueden halogenar de manera controlada en medio ácido, reemplazándose solamente uno de los hidrógenos en  $\alpha$  por un átomo de halógeno. Por ejemplo, la reacción de la fenil metil cetona con bromo en una disolución de AcOH proporciona con buen rendimiento la fenil bromometil cetona.



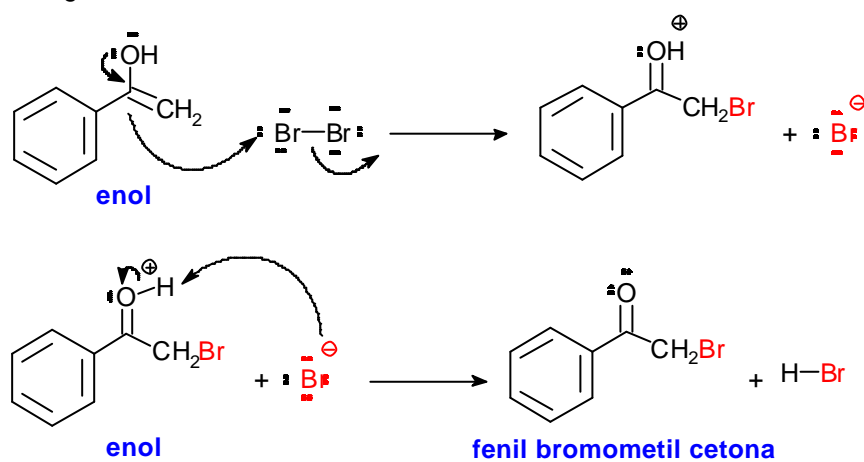
**fenil bromometil cetona**

El mecanismo de la halogenación en medio ácido se inicia con la protonación del oxígeno carbonílico lo que facilita la formación del correspondiente enol.

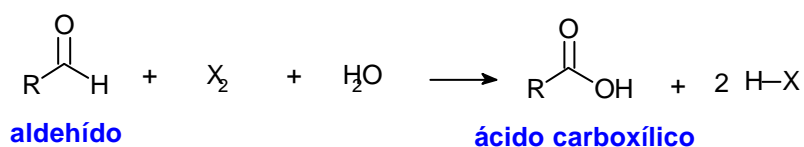
Paso 1: enolización



Paso 2: halogenación del enol

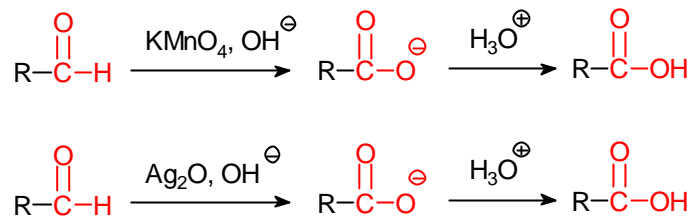


A diferencia de las cetonas, los aldehídos no suelen dar buenos rendimientos en los productos de  $\alpha$ -halogenación porque se oxidan con facilidad a ácidos carboxílicos.



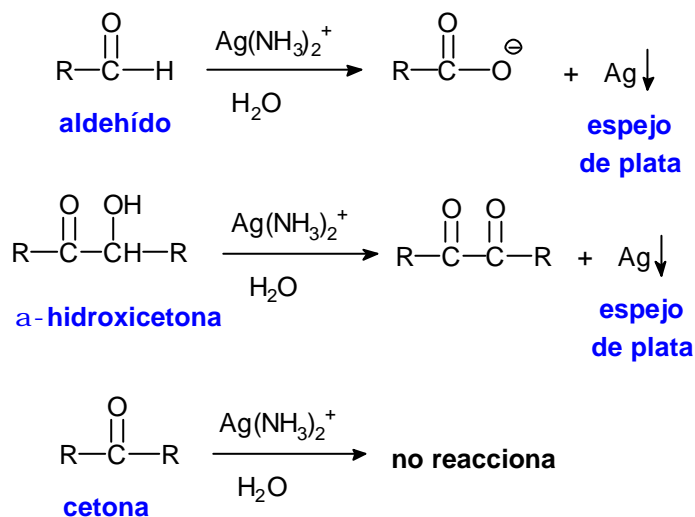
### Oxidación de aldehídos y cetonas

Los aldehídos se pueden oxidar con oxidantes fuertes, como el  $\text{KMnO}_4$ , y también con oxidantes suaves como el  $\text{Ag}_2\text{O}$ . En estas oxidaciones el aldehído pierde el átomo de hidrógeno enlazado al grupo carbonilo. Las cetonas son resistentes a la oxidación por la ausencia de este enlace C-H.



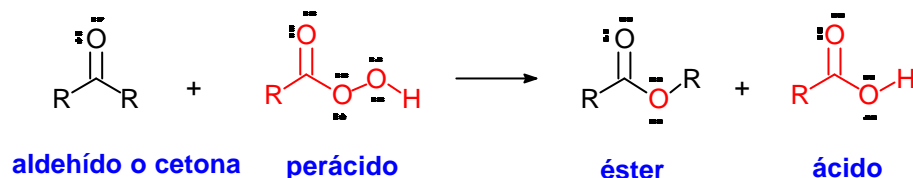
La facilidad con la que se oxidan los aldehídos es el fundamento de unas pruebas químicas que permiten diferenciarlos de las cetonas. Cuando se mezcla el nitrato de plata ( $\text{AgNO}_3$ ) con amoníaco acuoso se genera una disolución conocida como *el reactivo de Tollens*. El reactivo contiene el ión diamina de plata  $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$ . Aunque este ión es un agente oxidante muy débil, es capaz de oxidar a los aldehídos a aniones carboxilato. La  $\text{Ag}(\text{I})$ , que es el oxidante, se reduce a plata metálica,  $\text{Ag}(0)$ . Si el test de *Tollens* se efectúa en un tubo de ensayo, la plata metálica se deposita en las paredes del mismo formando un espejo de plata. A veces, la oxidación del aldehído es muy rápida y entonces la plata metálica se deposita en forma de precipitado gris oscuro.

Las cetonas, excepto las  $\alpha$ -hidroxicetonas, no dan positivo el test de Tollens.

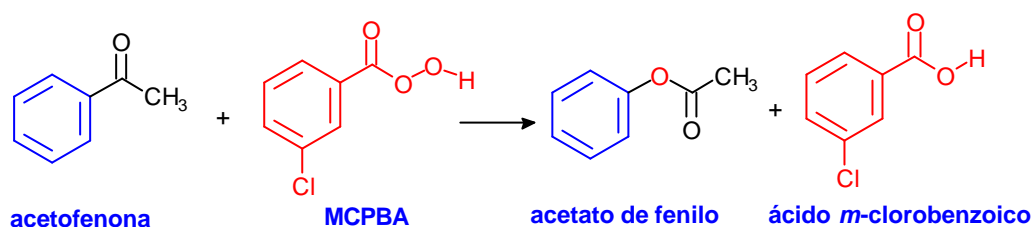


### La reacción de oxidación de Baeyer-Villiger.

Los aldehídos y las cetonas se pueden convertir en ésteres mediante la reacción con perácidos ( $\text{RCO}_3\text{H}$ ). La reacción es particularmente útil con cetonas porque permite obtener ésteres con buenos rendimientos.



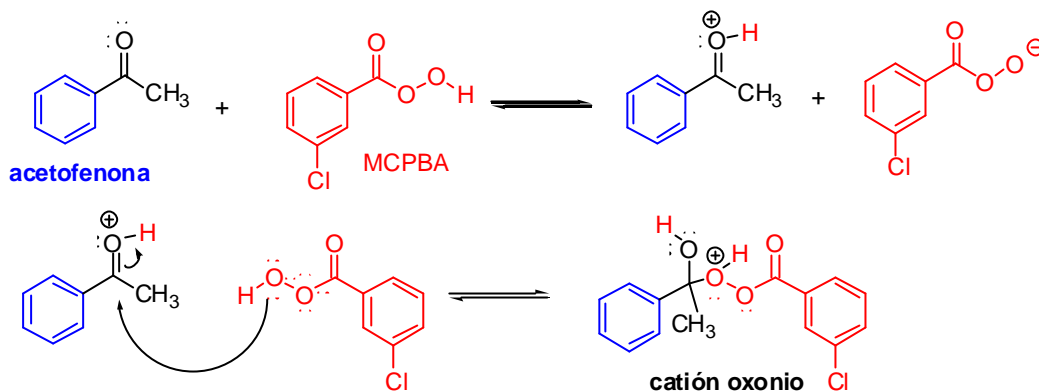
Por ejemplo, la reacción de la acetofenona con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA) permite la obtención de acetato de fenilo:



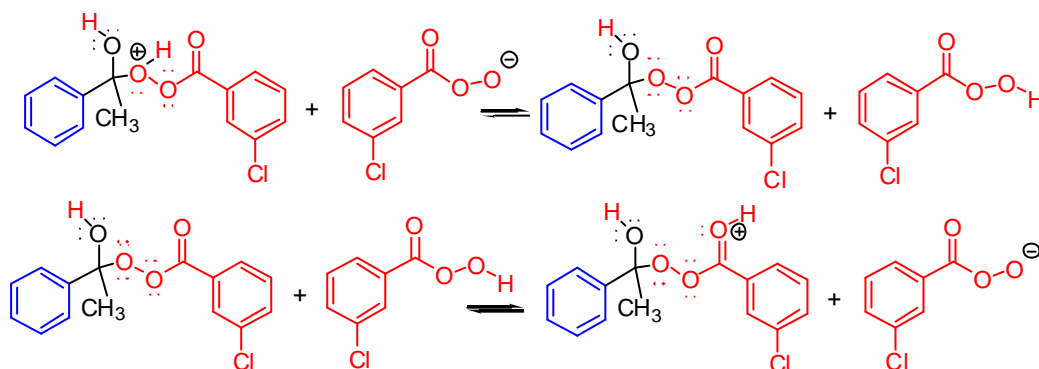
El mecanismo de esta reacción se inicia con la protonación del oxígeno carbonílico, que lo convierte en un compuesto mucho más reactivo. A continuación, se produce el ataque nucleofílico del oxígeno peroxídico. El ión oxonio resultante se desprotona fácilmente para dar un compuesto neutro. El oxígeno carbonílico de la parte de peróxido se protona, lo que facilitará su eliminación como grupo saliente. Finalmente, la regeneración del grupo carbonilo fuerza la migración del grupo fenilo, con el par de electrones de enlace, al átomo de oxígeno adyacente con eliminación simultánea del ácido carboxílico.

### Mecanismo de la reacción de transposición de Baeyer-Villiger

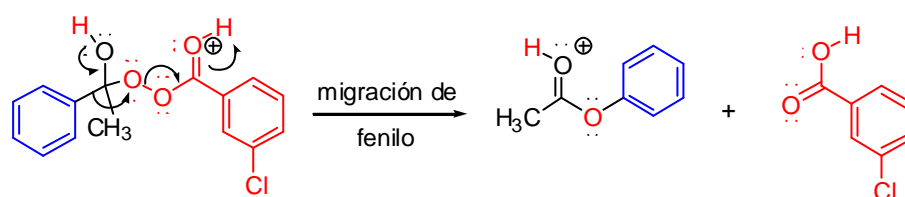
Protonación de la cetona y ataque nucleofílico del perácido:



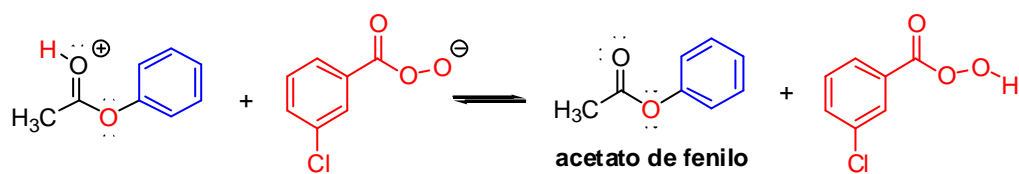
Etapas de intercambio protónico:



Paso de transposición:



Intercambio protónico:

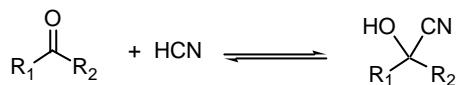


El producto de esta reacción muestra que el grupo fenilo tiene mayor tendencia a la migración que el grupo metilo, de lo contrario se hubiese obtenido el benzoato de metilo ( $C_6H_5COOCH_3$ ). Esta tendencia a migrar se denomina **aptitud migratoria**. La aptitud migratoria de diferentes grupos en la reacción de Baeyer-Villiger es la siguiente:

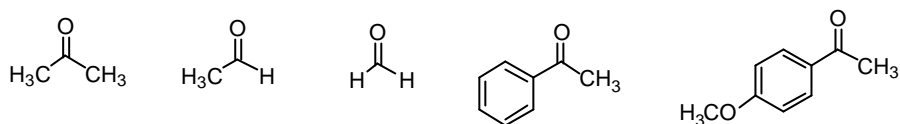
**H > fenilo > alquilo 3° > alquilo 2° > alquilo 1° > metilo**

**Tema 10. Problemas.**

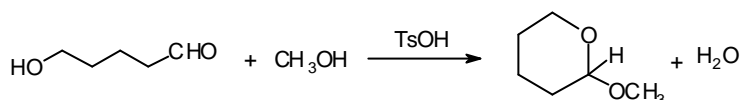
**10.1.** La adición de HCN a aldehidos y cetonas es una reacción de equilibrio que puede estar más o menos desplazado hacia la estructura de la cianohidrina.



Ordene los compuestos carbonílicos que se dan a continuación en orden decreciente de su constante de equilibrio para la formación de la cianohidrina.

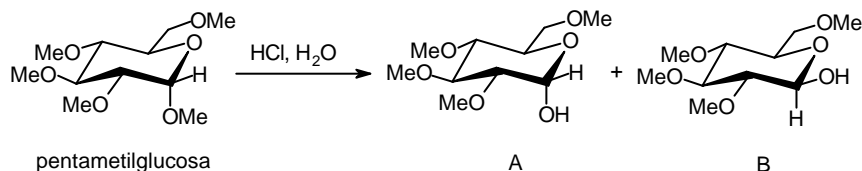


**10.2** Cuando se disuelve el 5-hidroxipentanal en metanol que contiene una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico se produce la siguiente reacción:



¿Qué tipo de compuesto es el producto de la reacción? Proponga un mecanismo que explique la reacción anterior.

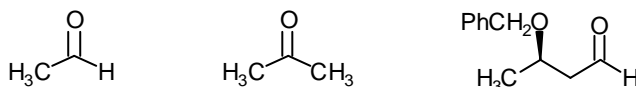
**10.3.** Cuando la pentametilglucosa se trata con HCl acuoso diluido, a temperatura ambiente, se provoca la hidrólisis del grupo metil éter de C-1 y se obtiene una mezcla de las dos tetrametilglucosas A y B, cuya estructura se indica a continuación:



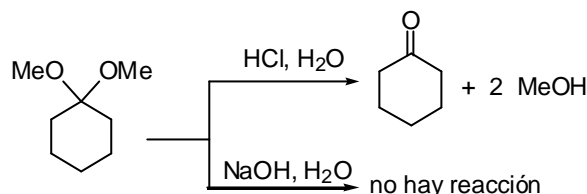
Proponga un mecanismo que explique la conversión de la pentametilglucosa en las dos tetrametilglucosas A y B.

¿Por qué en las condiciones de hidrólisis ácida suave de la reacción anterior resulta atacado exclusivamente el grupo metil éter de G1? ¿Por qué no son hidrolizados los otros grupos metil éter?

**10.4.** ¿Qué productos se obtendrán en la reacción del HCN con los siguientes compuestos carbonílicos? ¿Serán las mezclas de reacción obtenidas ópticamente activas? ¿Por qué?



**10.5.** Los acetales son fácilmente hidrolizados en medio ácido acuoso a los correspondientes compuestos carbonílicos. Sin embargo, en medio básico los acetales no se hidrolizan:



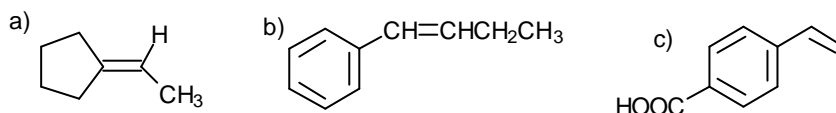
Proponga una explicación para los anteriores hechos experimentales

**10.6.** Cuando la acetona reacciona con la hidroxilamina ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ) se obtiene un compuesto A ( $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$ ). De igual modo la ciclohexanona reacciona con la hidroxilamina ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ) para dar lugar a un compuesto B ( $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$ ). Sin embargo cuando la hidroxilamina reacciona con el acetaldehído se obtiene una mezcla formada por dos compuestos isoméricos C y D de fórmula molecular  $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}$ .

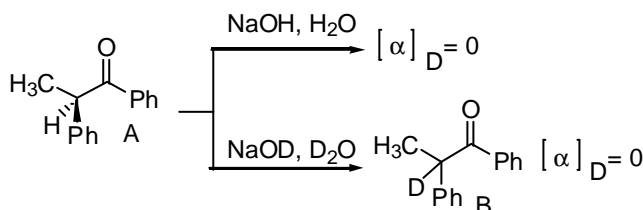
- Deduzca la estructura de los compuestos A, B, C y D.
- Explique por qué las oximas son más ácidas que la hidroxilamina.

**10.7.** La reacción del butanal ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ) con un reactivo de Grignard  $\text{RMgBr}$  proporcionó, después de la hidrólisis ácida de la mezcla de reacción, un alcohol secundario A ( $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}$ ). La reacción de A con una disolución acuosa ácida de  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  proporcionó una cetona B, cuya reacción con  $\text{RMgBr}$  llevó, después de la hidrólisis ácida, a un alcohol C ( $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}$ ). Deduzca la estructura de A, B y C, así como la estructura del reactivo de Grignard, sabiendo que ni A ni C son ópticamente activos.

**10.8.** Indique cómo se podrían preparar las olefinas que se indican a continuación mediante el empleo de la reacción de Wittig.

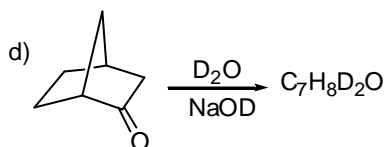
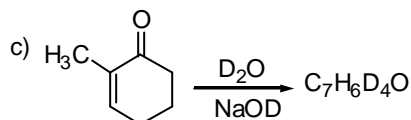
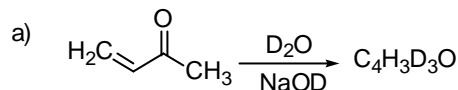
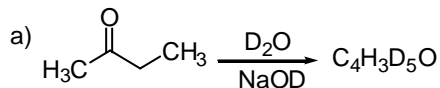


**10.9.** Proponga una explicación para los siguientes hechos experimentales: cuando la cetona A, ópticamente activa, se trata con una disolución de  $\text{NaOH}$  acuosa y se mide la rotación óptica de la disolución se comprueba que ésta desciende gradualmente hasta alcanzar el valor 0. Si la reacción se efectúa con  $\text{NaOD}$  en  $\text{D}_2\text{O}$ , no sólo se pierde la actividad óptica de la cetona de partida, sino que se obtiene la cetona deuterada B.

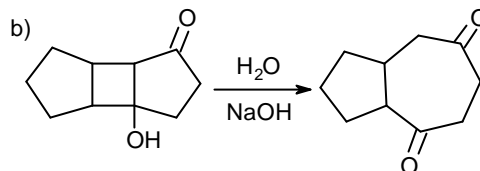
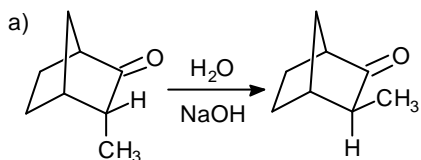




**10.10.** Cuando cada uno de los compuestos carbonílicos que se dan a continuación se tratan con  $D_2O$  y NaOD se producen reacciones de intercambio hidrógeno-deuterio. Para cada una de estas reacciones se da la fórmula molecular del compuesto deuterado obtenido. Deduzca la estructura de cada uno de estos compuestos deuterados y explique su formación.

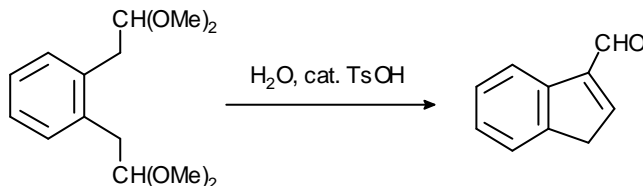


**10.11.** Explique mecanísticamente cada una de las siguientes transformaciones.

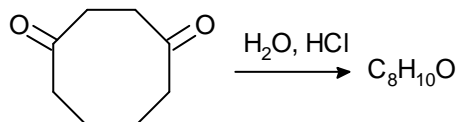


**10.12.** La metil isobutil cetona ( $CH_3COCH_2CH(CH_3)_2$ ) (MIBK) es un importante disolvente industrial que se prepara en dos pasos a partir de la acetona. Sabiendo que uno de los pasos implicados en la síntesis de la MIBK es una reacción de condensación aldólica proponga una síntesis para este compuesto.

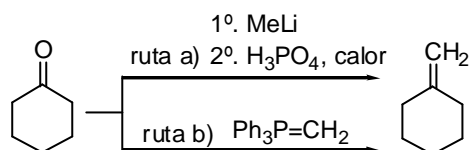
**10.13.** Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



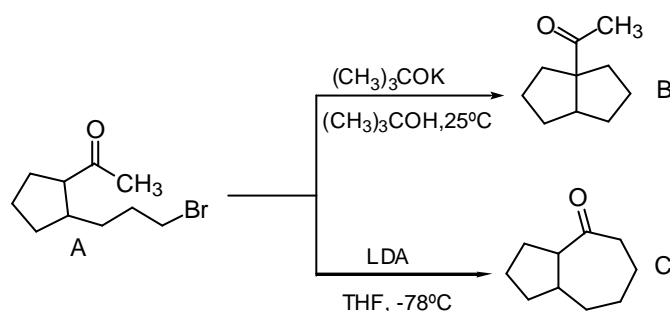
**10.14.** Cuando la 1,4-ciclooctadiona se trata con una disolución acuosa que contiene cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico se obtiene una cetona de fórmula molecular  $C_8H_{10}O$ . Asigne una estructura a esta cetona y escriba un mecanismo que explique su formación.



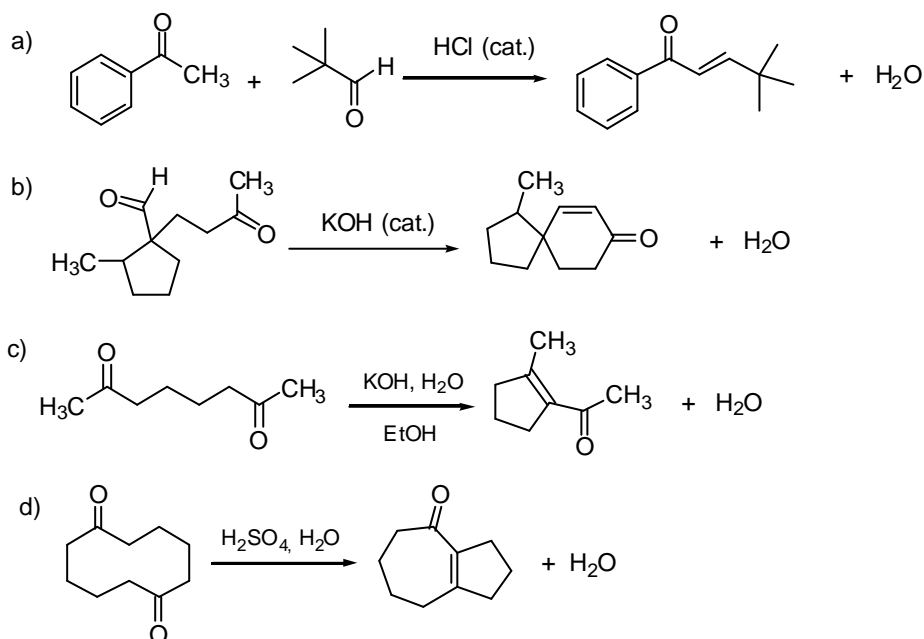
10.15. ¿Cuál de las dos rutas sintéticas que se proponen a continuación es el más indicada para la preparación del metilenciclohexano? ¿Por qué?



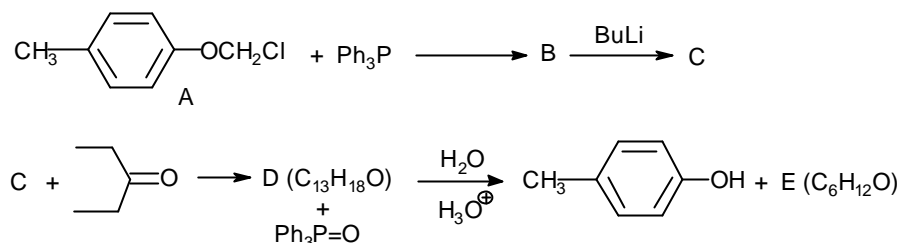
10.16. Cuando la bromocetona A se trata con *t*-butóxido de potasio en *t*-butanol a temperatura ambiente se forma la cetona bicíclica B. Por el contrario, cuando la bromocetona A se trata con LDA (diisopropilamido de litio) a  $-78^\circ\text{C}$  en THF se obtiene el compuesto C. Proponga una explicación mecanística.



10.17. Explique mecanísticamente las siguientes transformaciones químicas:

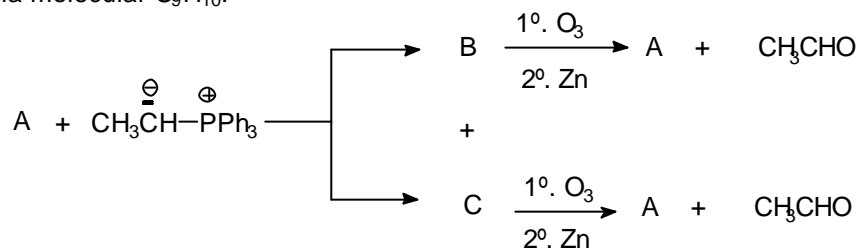


**10.18.** Cuando el clorometil éter A se hace reaccionar con  $\text{Ph}_3\text{P}$  se obtiene un compuesto B, de naturaleza salina. La reacción de B con butil-litio ( $\text{BuLi}$ ) origina el compuesto C, que reacciona con la 3-pentanona para dar óxido de trifenilfosfina ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ ) y el compuesto D. La reacción de hidrólisis ácida de D proporciona *p*-metilfenol y un compuesto de naturaleza aldehídica E ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$ ).



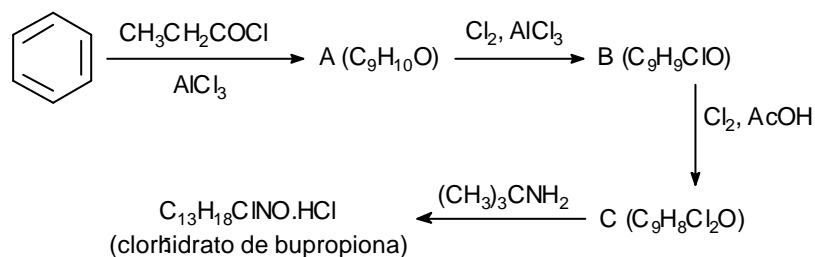
Con estos datos deduzca las estructuras de B, C, D y E. Explique mecanísticamente la formación de E.

**10.19.** La reacción de un compuesto aromático A ( $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$ ) con el fosforano que se indica a continuación condujo a la obtención de dos compuestos isoméricos B y C de fórmula molecular  $\text{C}_9\text{H}_{10}$ .



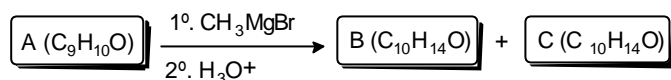
La reacción de B y de C con ozono seguido de tratamiento de la mezcla de ozonólisis con zinc permitió en ambos casos la obtención del compuesto A y de acetaldehído. Con estos datos deduzca las estructuras de A, B y C.

**10.20.** El clorhidrato de bupropiona es un antidepresivo que se vende con la denominación comercial de Wellbutrina. Su síntesis a partir de benceno se indica a continuación:

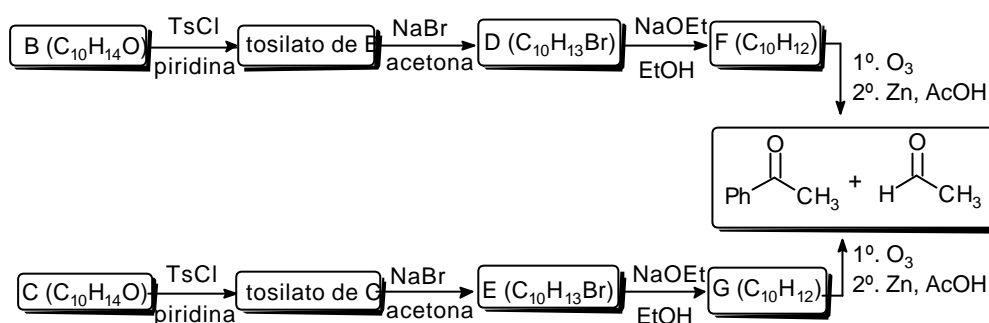


Deduzca las estructuras de A, B y C e indique para cada paso de la síntesis anterior el mecanismo de la reacción.

**10.21.** La reacción de un aldehído ópticamente activo A ( $C_9H_{10}O$ ) con bromuro de metilmagnesio, seguida de la hidrólisis ácida de la mezcla de reacción, proporciona una mezcla de dos alcoholes isoméricos B ( $C_{10}H_{14}O$ ) y C ( $C_{10}H_{14}O$ ).



Estos dos compuestos, fácilmente separables por cromatografía, se convierten en los respectivos tosilatos. Cuando el tosilato de B se trata con NaBr en acetona se obtiene un único bromocompuesto D ( $C_{10}H_{13}Br$ ), ópticamente activo. Del mismo modo, la reacción del tosilato de C con NaBr en acetona proporciona un único bromocompuesto E ( $C_{10}H_{13}Br$ ), isómero de D y también ópticamente activo. Cuando el bromocompuesto D se hace reaccionar con NaOEt en etanol se produce una reacción de eliminación que proporciona mayoritariamente la olefina F ( $C_{10}H_{12}$ ). Por otra parte, cuando el bromocompuesto E se hace reaccionar con NaOEt en etanol, también se produce una reacción de eliminación que forma mayoritariamente la olefina G ( $C_{10}H_{12}$ ), isómera de F. Cuando F se somete a la reacción de ozonólisis se obtiene la fenil metil cetona y acetaldehído. La ozonólisis de G también proporciona fenil metil cetona y acetaldehído.



Con estos datos, y sabiendo que la configuración del estereocentro del aldehído A es R, deduzca las estructuras de A, B, C, D, E, F y G.

**10.22.** Un compuesto A ( $C_6H_8O$ ) muestra en RMN, entre otras señales, la de un metilo singlete. Cuando A se somete a hidrogenación en presencia de Pd/C se obtiene un compuesto B ( $C_6H_{10}O$ ). El espectro de infrarrojo de B muestra una banda intensa a  $1710\text{ cm}^{-1}$ . El compuesto B reacciona con NaOD en  $D_2O$  para dar un producto C ( $C_6H_7D_3O$ ).

El compuesto B reacciona con ácido *m*-cloroperoxibenzoico para dar un compuesto D ( $C_6H_{10}O_2$ ). El espectro de RMN de D muestra, entre otras señales, una señal doblete a 1.2 con una constante de acoplamiento  $J = 8\text{ Hz}$ , debida a un grupo  $CH_3$ .

Con estos datos deduzca la estructura de A así como la de los compuestos B, C y D.