

Tema 11. Ácidos carboxílicos y derivados. Estructura y nomenclatura. Reacciones ácido-base. Efecto inductivo y fuerza ácida. Reacciones de los ácidos carboxílicos que conducen a sus derivados. Reactividad relativa de los derivados de los ácidos carboxílicos. Síntesis de cloruros de ácido. Síntesis de anhídridos de ácido. Síntesis de ésteres. Saponificación. Síntesis de amidas. Reducción de ácidos carboxílicos y derivados. Reacción de los ésteres con compuestos organometálicos. α -Halogenación de ácidos carboxílicos. La condensación de Claisen. Alquilación de β -cetoésteres. Síntesis acetilacética. Síntesis con ésteres de ácido malónico.

Ácidos carboxílicos y derivados.

A los compuestos que contienen el grupo carboxilo (abreviado -COOH o CO₂H) se les denomina ácidos carboxílicos. El grupo carboxilo es el origen de una serie de compuestos orgánicos entre los que se encuentran los haluros de ácido (RCOCl), los anhídridos de ácido (RCOOCOR), los ésteres (RCOOR'), y las amidas (RCONH₂).

Clase	Fórmula general
ácido carboxílico	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$
cloruro de ácido	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$
anhídrido de ácido	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$
éster	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}'$
amida	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
amida N-sustituida	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHR}'$
amida N,N-disustituida	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NR}'\text{R}''$

Estructura y nomenclatura.

El grupo carboxilo, -COOH, es formalmente una combinación de un grupo carbonilo y de un hidroxilo. Algunos ácidos alifáticos se conocen desde hace cientos de años y sus nombres comunes reflejan sus orígenes históricos. El ácido carboxílico más simple, el ácido fórmico, es el causante de la irritación causada por la picadura de las hormigas (del latín *formica*, *hormiga*). El ácido acético se aisló del vinagre, cuyo nombre en latín es *acetum* (agrio). El ácido propiónico se consideró como el primer ácido graso, y su nombre deriva del griego *protos pion* (primera grasa). El ácido butírico se obtiene por oxidación del butiraldehído, que se encuentra en la mantequilla (en latín *butyrum*). Los ácidos caproico, caprílico y cáprico se encuentran en las secreciones cutáneas de las cabras (*capri* en latín).

La nomenclatura IUPAC para los ácidos carboxílicos emplea el nombre del alcano que corresponde a la cadena más larga de átomos de carbono, que incluye al ácido carboxílico. La *o* final de alcanos se sustituye por el sufijo *oico*, y se antepone la palabra ácido.

En la tabla que se da a continuación aparecen los nombres comunes y los nombres IUPAC de los ácidos carboxílicos simples.

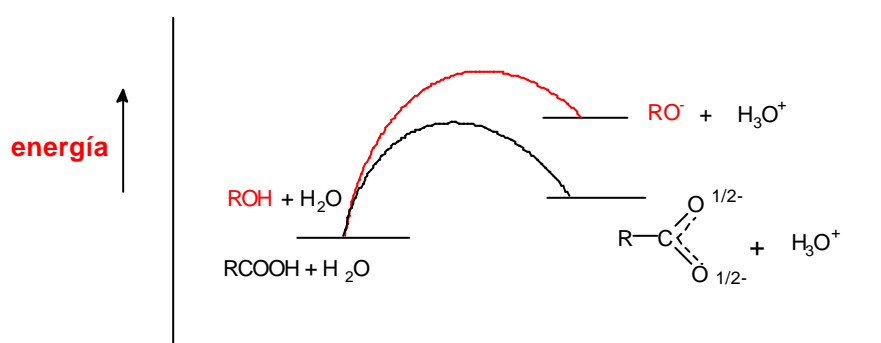
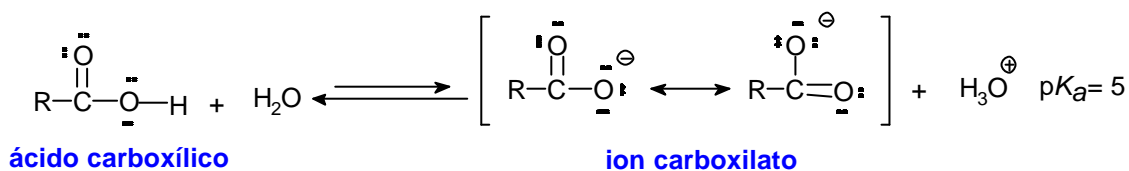
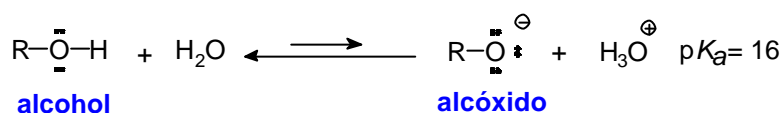
nombre IUPAC	nombre común	Fórmula
ácido metanoico	ácido fórmico	HCOOH
ácido etanoico	ácido acético	CH ₃ COOH
ácido propanoico	ácido propiónico	CH ₃ CH ₂ COOH
ácido 2-propenoico	ácido acrílico	CH ₂ =CHCOOH
ácido butanoico	ácido butírico	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH
ácido 2-metilpropanoico	ácido isobutírico	(CH ₃) ₂ CHCOOH
ácido <i>trans</i> -2-butenico	ácido crotonico	CH ₃ CH=CHCOOH
ácido pentanoico	ácido valérico	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH
ácido 3-metilbutanoico	ácido isovalérico	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ COOH
ácido 2,2-dimetilpropanoico	ácido pivalico	(CH ₃) ₃ CCOOH
ácido hexanoico	ácido caproico	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH
ácido octanoico	ácido caprílico	CH ₃ (CH ₂) ₆ COOH
ácido decanoico	ácido cáprico	CH ₃ (CH ₂) ₈ COOH
ácido dodecanoico	ácido láurico	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH
ácido tetradecanoico	ácido mirístico	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH

Reacciones ácido-base.

Un ácido carboxílico se puede disociar en agua para dar un protón y un ión carboxilato. Normalmente, los valores de la constante de acidez (K_a) de los ácidos carboxílicos simples son de alrededor de 10^{-5} . Por ejemplo, la constante de acidez del ácido acético (CH_3COOH) es de $10^{-4.7}$.

Aunque los ácidos carboxílicos no son tan ácidos como los ácidos minerales, son mucho más ácidos que otros grupos funcionales que se han estudiado. Por ejemplo, el ácido acético es 10^{11} veces más ácido que los alcoholes más ácidos. De hecho, el ácido acético concentrado puede provocar quemaduras graves en contacto con la piel.

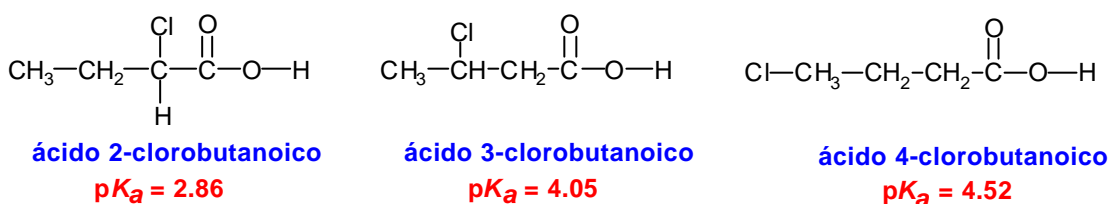
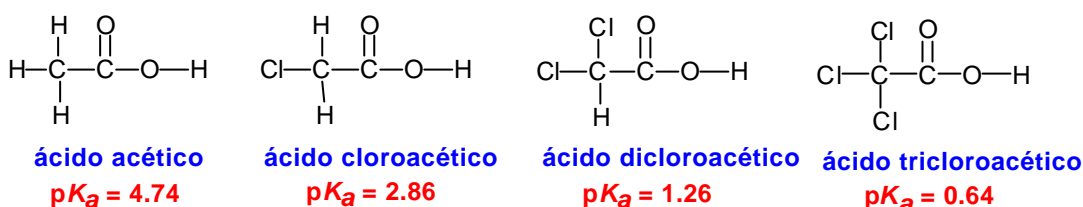
La disociación de un ácido o un alcohol implica, en ambos casos, la ruptura heterolítica de un enlace O-H, pero cuando la disociación se produce sobre el ácido carboxílico se genera un ión carboxilato con la carga negativa repartida por igual sobre dos átomos de oxígeno, mientras que la ionización de un alcohol genera un ión alcóxido, en el que la carga negativa se encuentra casi en su totalidad sobre un sólo átomo de oxígeno. La deslocalización de la carga en el ión carboxilato hace que éste sea mucho más estable que un ión alcóxido y por tanto, la disociación de un ácido carboxílico es menos endotérmica que la de un alcohol.



Efecto inductivo y fuerza ácida.

Un sustituyente que estabilice al ión carboxilato aumenta la disociación y produce un ácido más fuerte. Los átomos electronegativos aumentan la fuerza de un ácido porque su efecto inductivo electrón-atrayente contribuye a deslocalizar la carga negativa del ión carboxilato. Este efecto inductivo puede ser muy grande si están presentes uno o más grupos electrón-atrayentes en el átomo de carbono α . Por ejemplo, el ácido cloroacético (ClCH_2COOH) tiene un pK_a de 2.86, lo que indica que es un ácido más fuerte que el acético ($\text{pK}_a = 4.74$). El ácido dicloroacético (Cl_2CHCOOH) es todavía más fuerte, con un pK_a de 1.26. El ácido tricloroacético (Cl_3CCOOH) tiene un pK_a de 0.64, comparable en fuerza a algunos de los ácidos minerales.

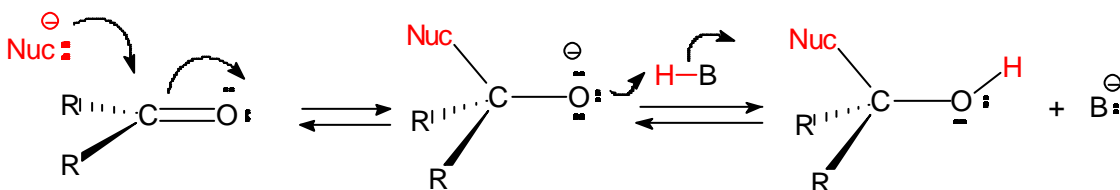
La magnitud del efecto de un sustituyente depende de su distancia al grupo carboxilo. Los sustituyentes electrón-atrayentes en el carbono α son los más eficaces a la hora de aumentar la fuerza de un ácido. Los sustituyentes más alejados tienen efectos mucho más pequeños sobre la acidez, lo que pone de manifiesto que los efectos inductivos decrecen rápidamente con la distancia.



Reacciones de los ácidos carboxílicos que conducen a sus derivados

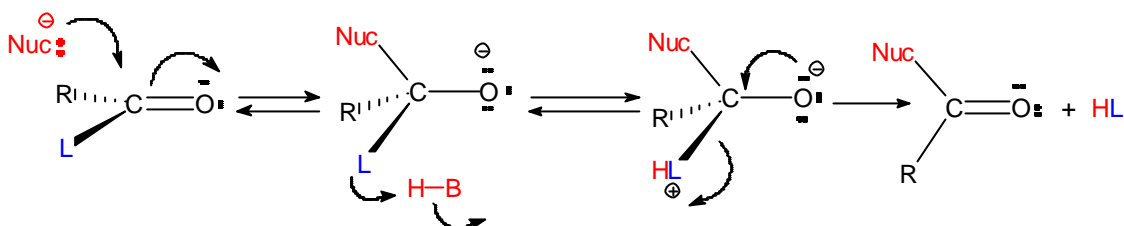
En el tema anterior se ha visto que una reacción fundamental del grupo carbonilo de los aldehídos y cetonas es la reacción de adición nucleofílica al doble enlace $\text{C}=\text{O}$.

Mecanismo general del proceso de adición nucleofílica al grupo carbonilo



Al contrario que los aldehídos y las cetonas, los ácidos carboxílicos y sus derivados se caracterizan por experimentar reacciones de **adición nucleofílica-eliminación**. El mecanismo de esta reacción se indica a continuación:

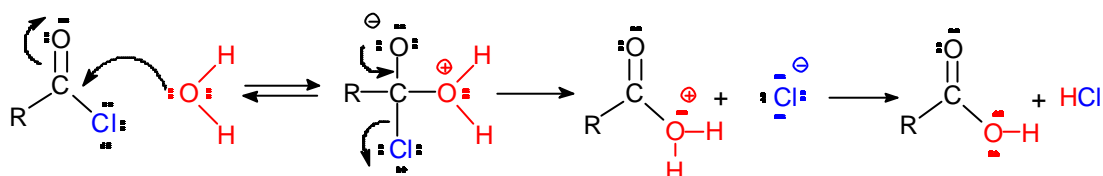
Mecanismo general del proceso de adición nucleofílica-eliminación



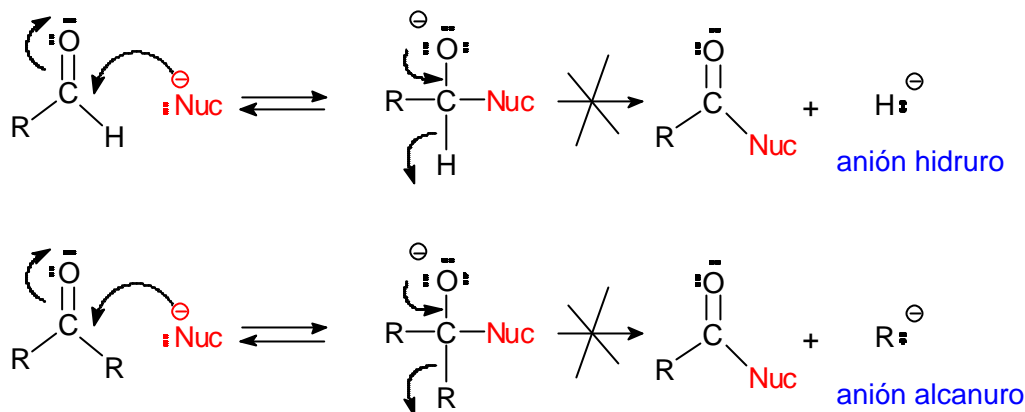
La primera parte del proceso anterior es idéntica a la que tiene lugar sobre el grupo carbonilo de los aldehídos y cetonas. Es en la segunda parte donde difieren ambos mecanismos. El intermedio tetraédrico formado en el ataque del nucleófilo a un grupo carbonilo de aldehído o cetona normalmente acepta un protón para dar lugar al producto de adición estable. Por el contrario, el intermedio tetraédrico formado en la adición del nucleófilo al grupo carbonilo de los ácidos y sus derivados, elimina un grupo saliente, lo que provoca la regeneración del doble enlace carbono-oxígeno y por tanto un producto de sustitución.

Los ácidos carboxílicos y sus derivados se comportan mecanísticamente del modo que se acaba de explicar porque contienen buenos grupos salientes, o porque la protonación los convierte en buenos grupos salientes. Por ejemplo, los cloruros de ácido reaccionan eliminando un ión cloruro, que es una base débil y por tanto un buen grupo saliente. La reacción de los cloruros de ácido con el agua es un buen ejemplo de este proceso de adición nucleofílica-eliminación.

Mecanismo de la reacción de los cloruros de ácido con el agua



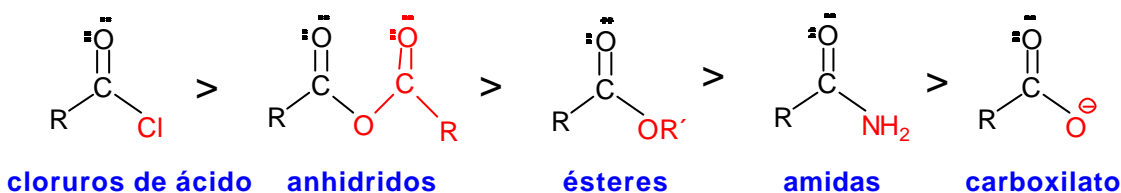
Los aldehídos y cetonas no experimentan el proceso de adición nucleofílica-eliminación. Si un aldehído o una cetona reaccionase mediante un proceso de adición nucleofílica-eliminación, el intermedio tetraédrico debería expulsar un ión hidruro (H⁻) o un ión alcanuro (R⁻). Ambos son compuestos muy básicos y por tanto muy malos grupos salientes.



La reacción del haloformo, estudiada en el tema anterior, constituye uno de los pocos ejemplos en los que un ión alcanuro puede actuar como grupo saliente. Este caso está justificado porque el anión trihalometano (X_3C^-) es muy poco básico y por tanto un buen grupo saliente.

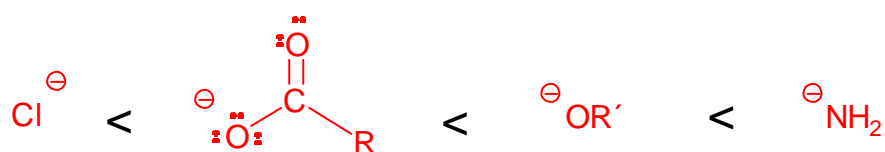
Reactividad relativa de los derivados de ácidos carboxílicos.

El orden de reactividad de los derivados de ácido para los procesos de adición nucleofílica-eliminación es:

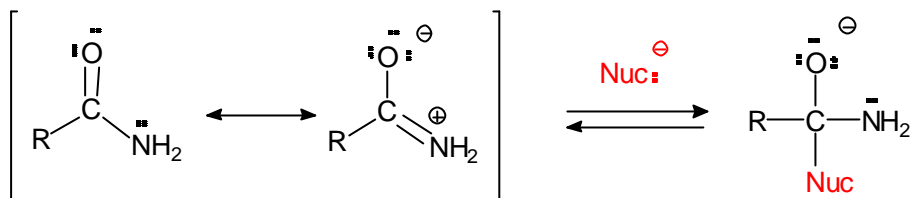


El orden de reactividad se explica teniendo en cuenta la basicidad del grupo saliente. Cuando reaccionan los cloruros de ácido, el grupo saliente es el ión cloruro. Los anhídridos expulsan un ácido carboxílico o un ión carboxilato. Los ésteres reaccionan eliminando un alcohol y las amidas eliminan amoniaco o una amina. De todos estos compuestos el menos básico es el ión cloruro y por tanto los cloruros de ácido son los derivados de ácido más reactivos. Por el contrario, el amoniaco o las aminas son, de entre todos los grupos salientes anteriores, los más básicos y por tanto las amidas son los derivados de ácido menos reactivos.

Basicidad del grupo saliente



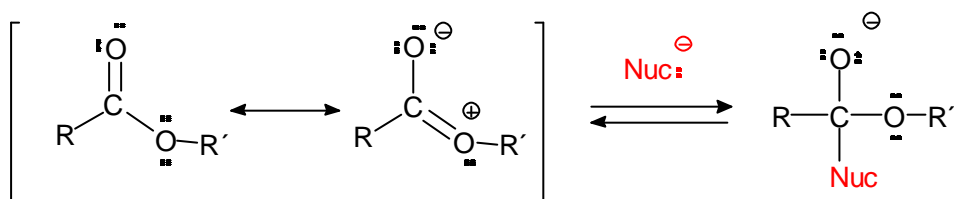
La estabilización por resonancia también afecta a la reactividad de los derivados de ácido. Por ejemplo, una parte de la estabilización por resonancia de las amidas se pierde cuando el grupo carbonilo resulta atacado por un nucleófilo.



estabilización por resonancia de la amida

sin estabilización por resonancia

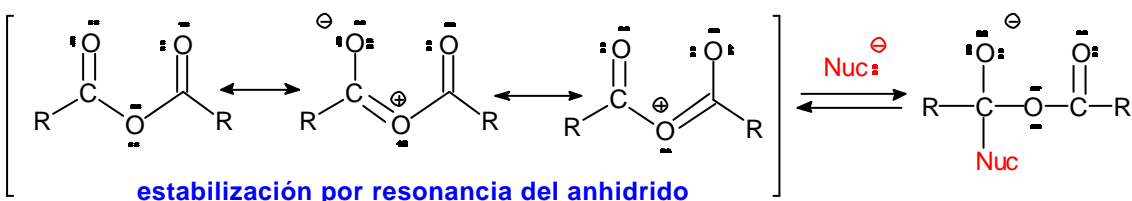
En los ésteres la estabilización por resonancia es menor que en las amidas porque la estructura resonante que presenta separación de cargas coloca una carga positiva sobre el oxígeno, mientras que en las amidas la estructura resonante con separación de cargas coloca la carga sobre el nitrógeno, que es menos electronegativo que el oxígeno. Este razonamiento también contribuye a explicar la mayor reactividad de los ésteres en comparación con las amidas.



estabilización por resonancia del éster

sin estabilización por resonancia

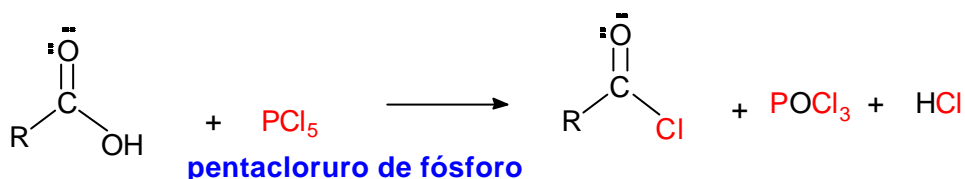
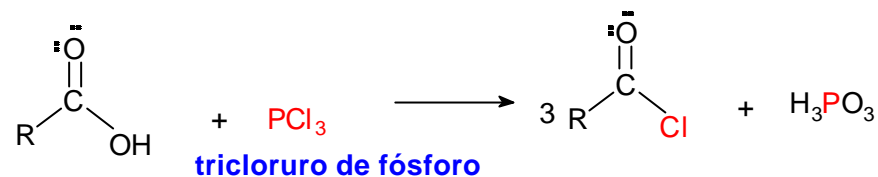
La estabilización por resonancia en un anhídrido es semejante a la de un éster, pero el aporte de densidad electrónica del oxígeno se tiene que repartir entre dos grupos carbonilo y por tanto cada grupo carbonilo está menos estabilizado que el grupo carbonilo de un éster, en consecuencia, los anhídridos son más reactivos que los ésteres.



estabilización por resonancia del anhídrido

Síntesis de cloruros de ácido.

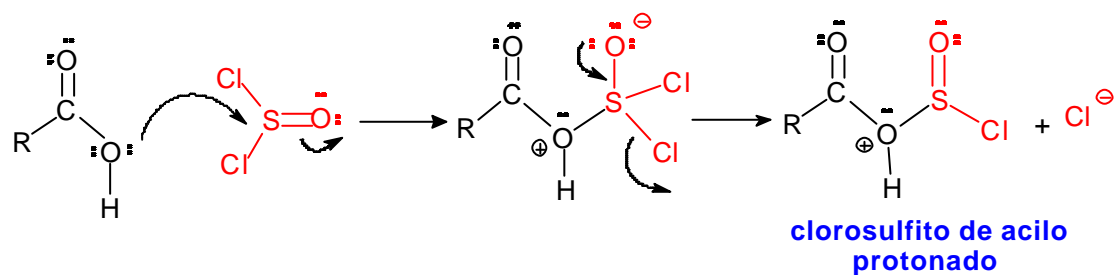
Los cloruros de ácido se preparan mediante la reacción de los ácidos carboxílicos con PCl_5 (un cloruro de ácido del ácido fosfórico), PCl_3 (un cloruro de ácido del ácido fosforoso) o con SOCl_2 (un cloruro de ácido del ácido sulfuroso).



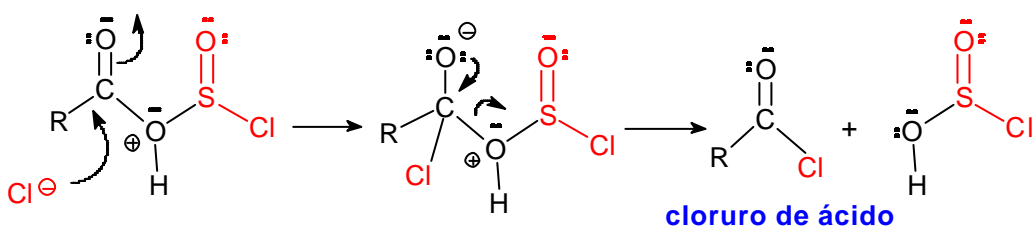
El mecanismo de la reacción de formación de cloruros de ácido con SOCl_2 implica un proceso de adición nucleofílica-eliminación. En primer lugar el ácido carboxílico ataca nucleofílicamente al SOCl_2 generando, después de la expulsión de un ión cloruro, un clorosulfito de acilo protonado. Este intermedio es atacado por el ión cloruro formando finalmente el cloruro de ácido y ClSO_2H que se descompone para dar HCl y SO_2 .

Mecanismo para la formación cloruros de ácido con SOCl_2

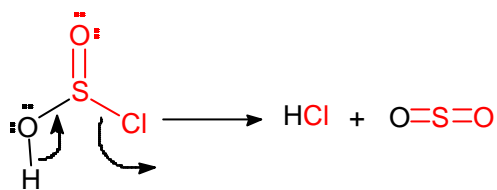
1º. ataque nucleofílico del ácido carboxílico



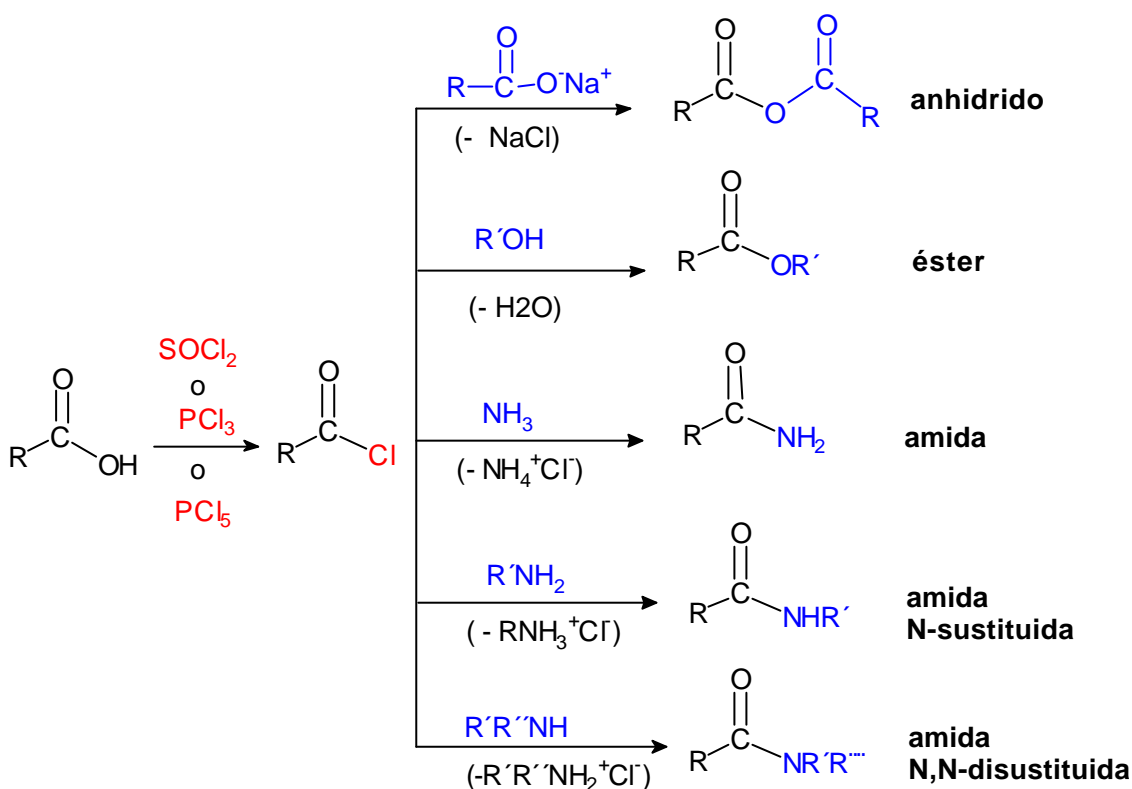
2º. ataque nucleofílico del ión cloruro



3º. descomposición del ClSOH

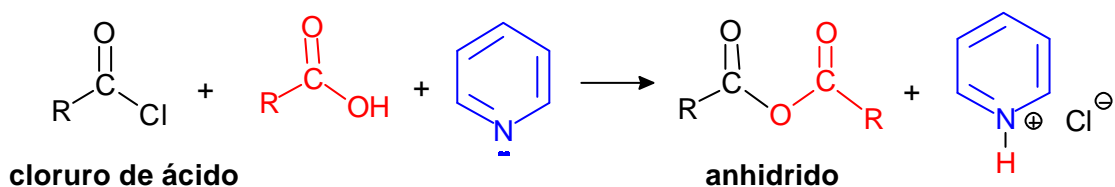


Los cloruros de ácido, que son los derivados de ácido más reactivos, se pueden convertir fácilmente en los otros derivados de ácido menos reactivos. A continuación se indica gráficamente las transformaciones de los cloruros de ácido en los otros derivados de ácido.



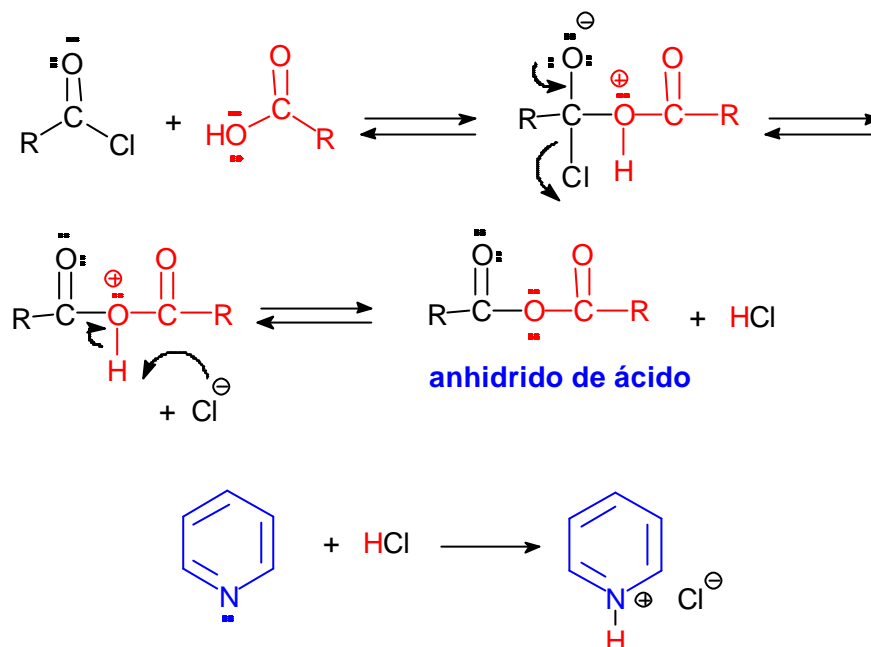
Síntesis de anhídridos de ácido.

Los anhídridos de ácido se preparan por reacción de los ácidos carboxílicos con cloruros de ácido en presencia de una base no nucleofílica, como la piridina.

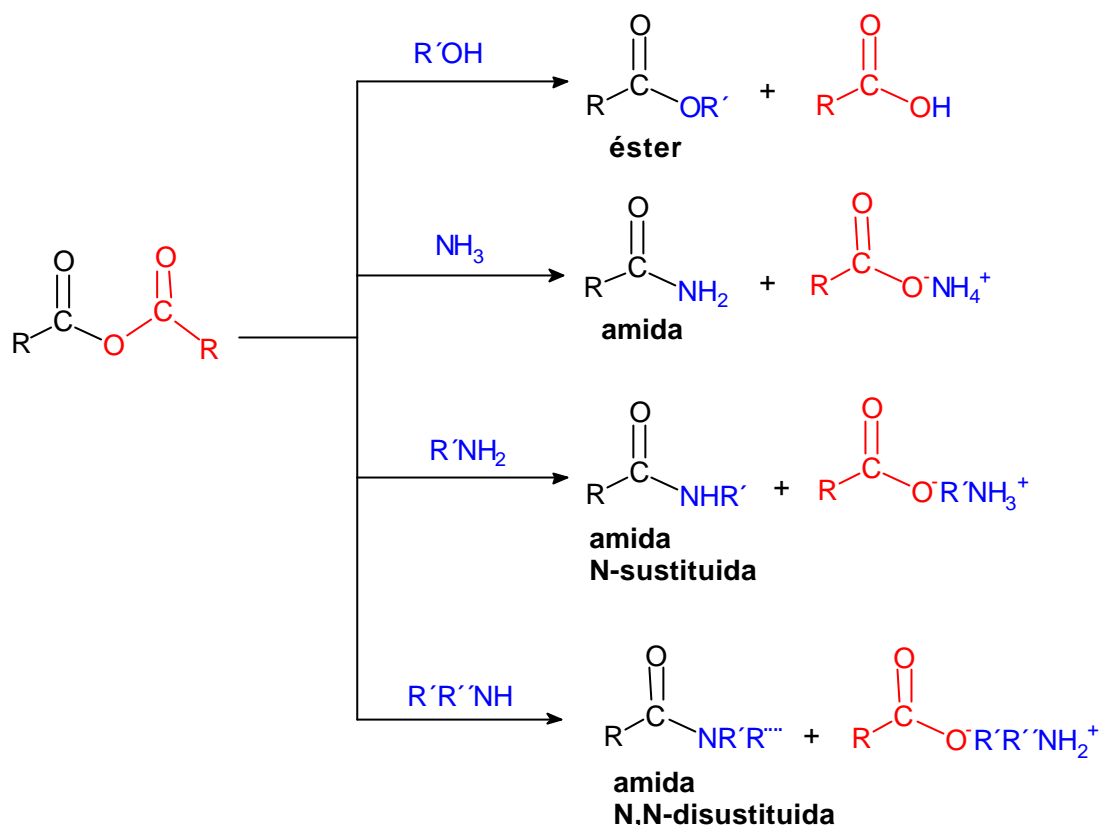


El mecanismo se inicia con el ataque nucleofílico del ácido carboxílico sobre el cloruro de ácido. El intermedio tetrahédrico generado elimina el ion cloruro y finalmente una reacción ácido-base proporciona el anhídrido neutro y HCl. El HCl se neutraliza mediante reacción con la piridina.

Mecanismo para la formación de anhídridos de ácido

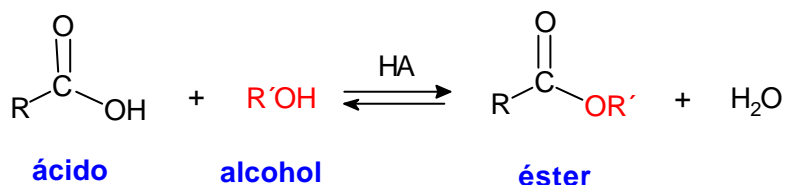


Los anhídridos de ácido también permiten la obtención de los otros derivados de ácido que están por debajo de ellos en la escala de reactividad, tal y como se muestra a continuación.

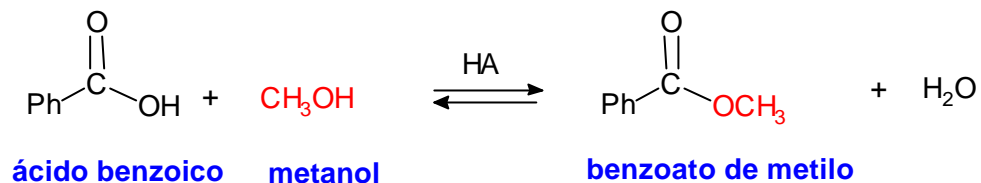
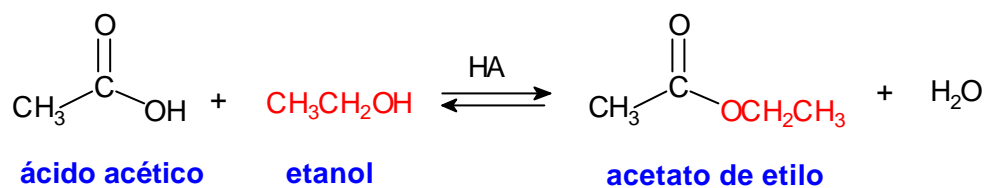


Síntesis de ésteres.

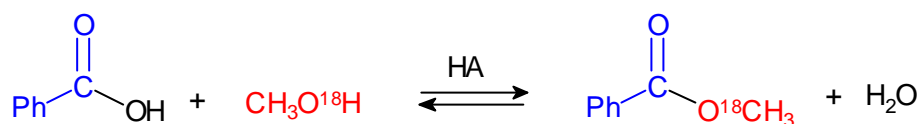
Los ácidos carboxílicos reaccionan con alcoholes, en presencia de un catalizador ácido, formando ésteres y agua (reacción de esterificación de Fischer).



Las reacciones de esterificación se efectúan bajo catálisis ácida, puesto que en ausencia de ácidos fuertes estas reacciones proceden de forma muy lenta. Si está presente una cantidad catalítica de ácido el equilibrio se alcanza al cabo de unas horas, calentando a reflujo una mezcla del ácido carboxílico y del alcohol. Para desplazar el equilibrio hacia la formación del éster se añade un exceso del ácido carboxílico o del alcohol. También se puede aumentar la proporción de éster en el equilibrio eliminando el agua formada en la reacción.

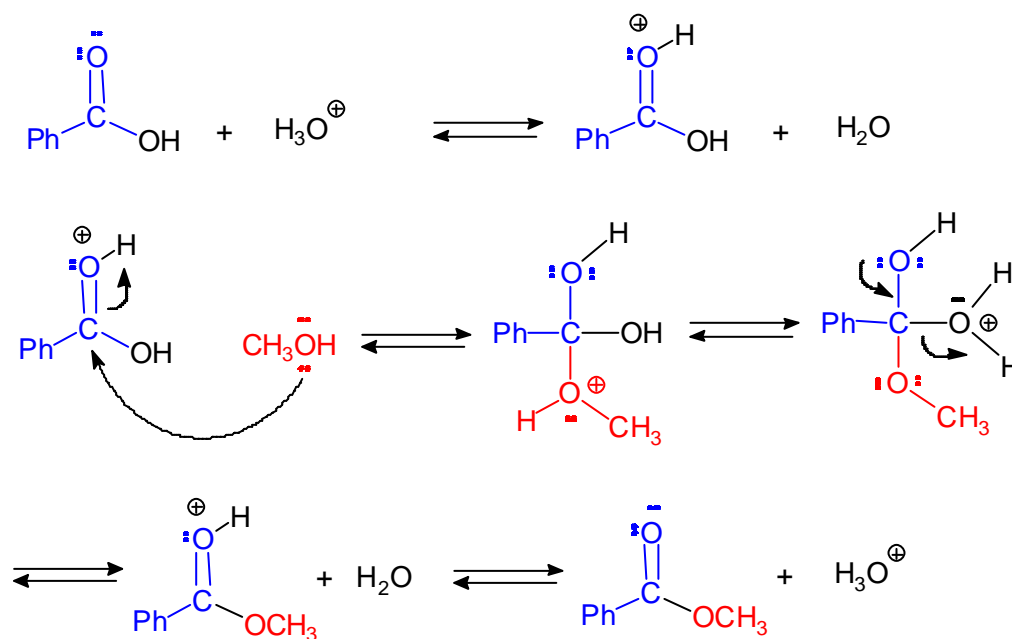


Cuando la esterificación del ácido benzoico se lleva a cabo con metanol que contiene oxígeno ^{18}O , el oxígeno marcado aparece en el éster.



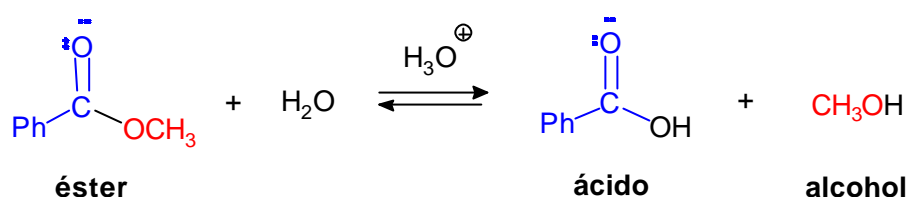
Este resultado es consistente con el mecanismo de esterificación que se indica a continuación.

Mecanismo de la esterificación de Fischer



El mecanismo se inicia con la protonación del grupo carbonilo del ácido carboxílico, lo que provoca un aumento de la electrofilia de este grupo. A continuación, el metanol ataca al grupo carbonilo protonado para formar un intermedio tetraédrico, que rápidamente, mediante un proceso de intercambio protónico forma un nuevo intermedio tetraédrico que contiene un excelente grupo saliente: el agua. La regeneración del grupo carbonilo provoca la expulsión de agua y la formación del éster protonado. Finalmente, el intercambio protónico con una molécula de agua regenera el catalizador ácido.

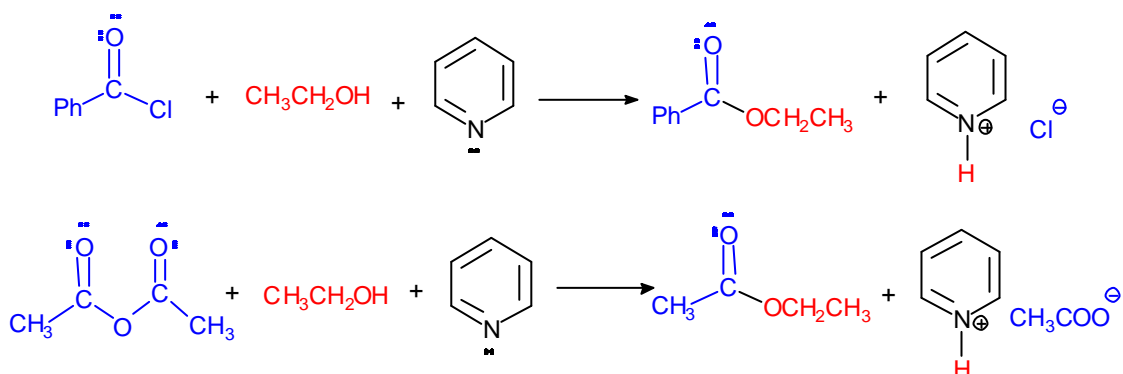
Si se sigue el mecanismo en la forma directa se tiene el mecanismo para la reacción de esterificación catalizada por ácido. Si se sigue el mecanismo desde el final en forma inversa se tiene el mecanismo de la reacción de hidrólisis, catalizada por ácido, de los ésteres.



Si se desea esterificar un ácido hay que utilizar un exceso de alcohol y, si es posible, eliminar el agua de la reacción. Si se desea hidrolizar un éster hay que emplear un exceso de agua, por ejemplo refluendo el éster en una disolución acuosa de HCl o H₂SO₄ diluidos.

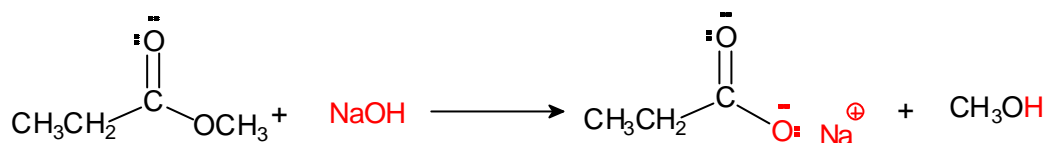
Los ésteres también se pueden sintetizar mediante la reacción de cloruros de ácido o anhídridos de ácido con alcoholes. Como los cloruros de ácido y los anhídridos son mucho más reactivos hacia el proceso de adición nucleofílica-eliminación que los ácidos carboxílicos, la reacción de esterificación tiene lugar de forma rápida y sin la presencia de catalizador ácido. Cuando se emplean cloruros de ácido y anhídridos para las reacciones de esterificación hay que emplear una base, usualmente piridina, para neutralizar el HCl o el ácido carboxílico que se forma en el proceso.

Síntesis de ésteres a partir de cloruros y anhídridos de ácido



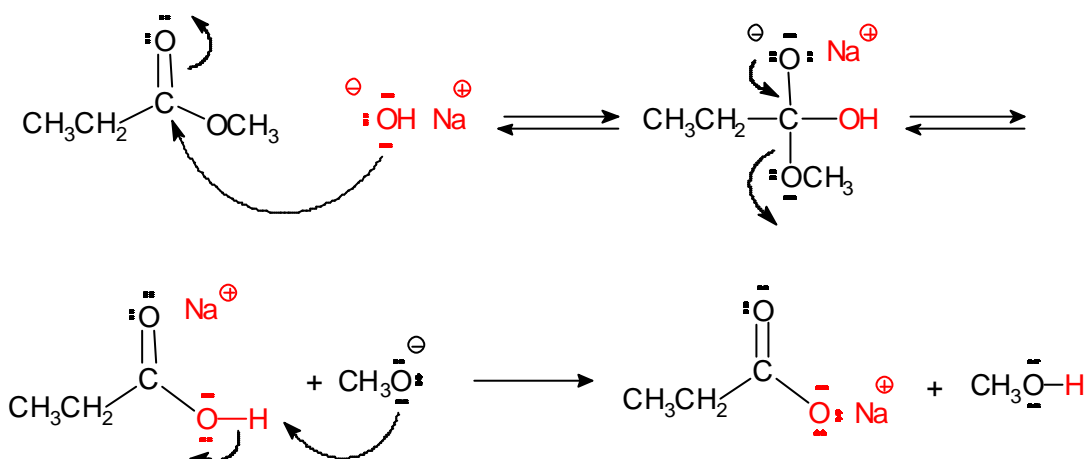
Saponificación.

Los ésteres se pueden hidrolizar no solo en medio ácido, sino también en medio básico. El proceso de hidrólisis básica de los ésteres se denomina *saponificación*.

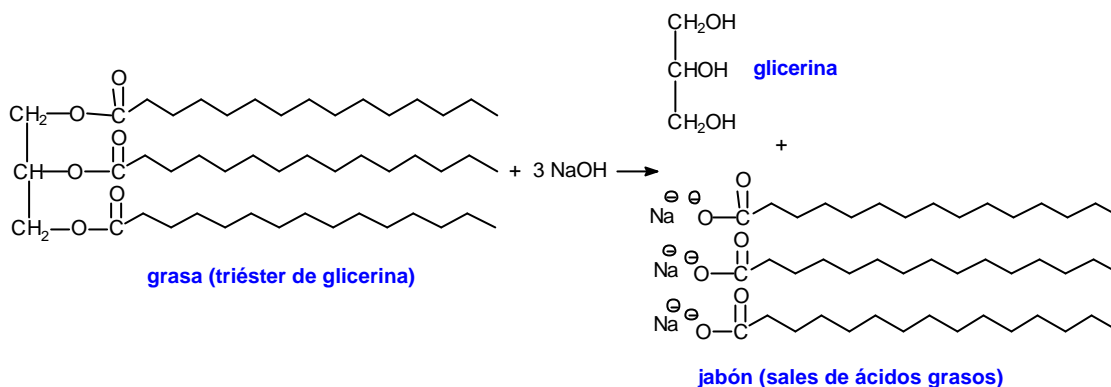


Esta reacción, al contrario que el proceso de esterificación de Fischer, es irreversible. El ion hidróxido ataca al carbonilo del éster formando un intermedio tetrahédrico. Cuando se regenera el grupo carbonilo se produce la eliminación del ión alcóxido y se forma un ácido carboxílico. Una rápida transferencia de protón forma el carboxilato y el alcohol. Este último paso es muy exotérmico y desplaza los dos equilibrios anteriores del proceso de saponificación hacia su terminación, haciendo que el proceso sea irreversible.

Mecanismo del proceso de saponificación de ésteres



El término *saponificación* proviene del latín *saponis* que significa jabón. El jabón se fabrica por hidrólisis básica de las grasas, que son ésteres de la glicerina con ácidos carboxílicos de cadena larga (ácidos grasos). Cuando se hidroliza la grasa con NaOH , se obtiene glicerina (propanotriol) y las correspondientes sales sódicas de los ácidos carboxílicos de cadena larga. Estas sales son lo que conocemos como jabón.



En el segundo paso del mecanismo de saponificación se produce la pérdida de ion metóxido. En el estudio de las reacciones de eliminación (E1 y E2) y sustitución (S_N1 y S_N2) se afirmó que las bases fuertes como el ión hidróxido o los alcóxidos no son buenos grupos salientes porque son muy básicos.

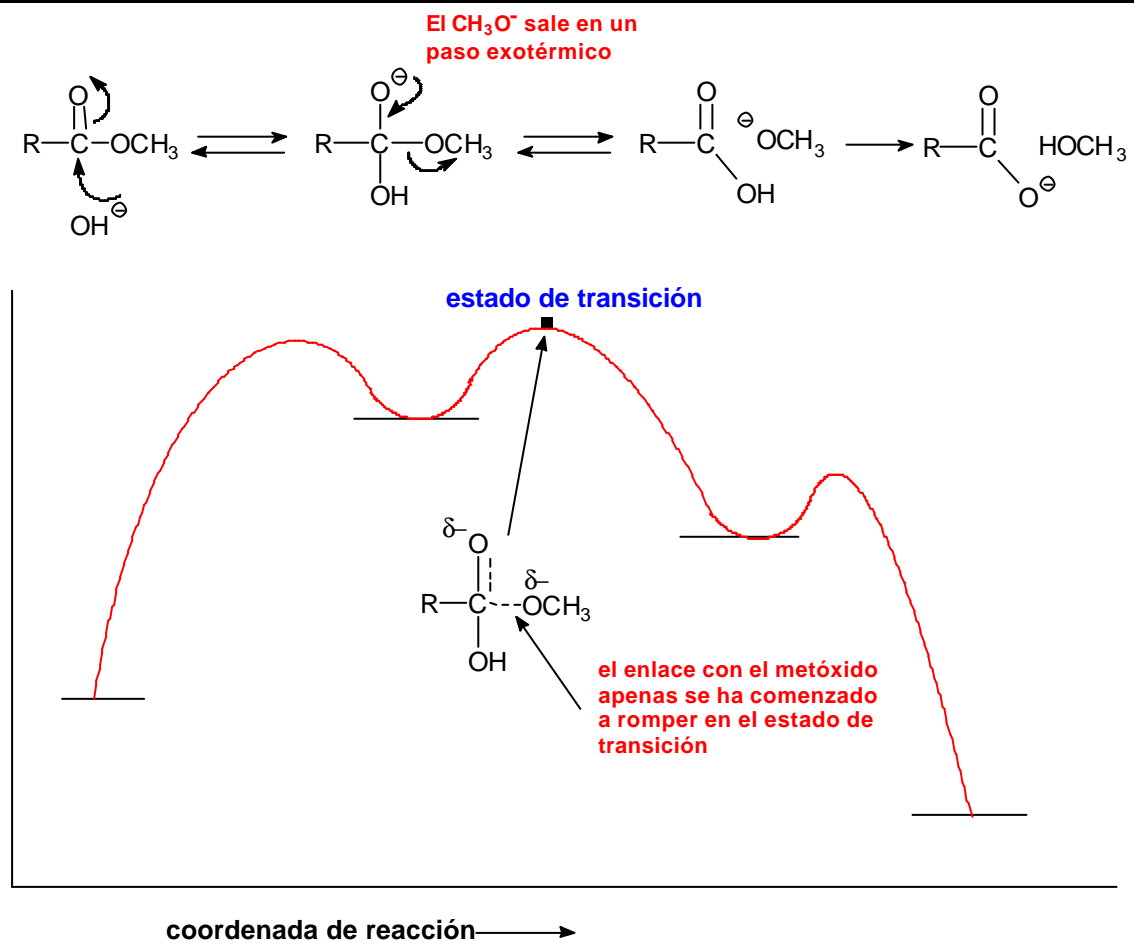
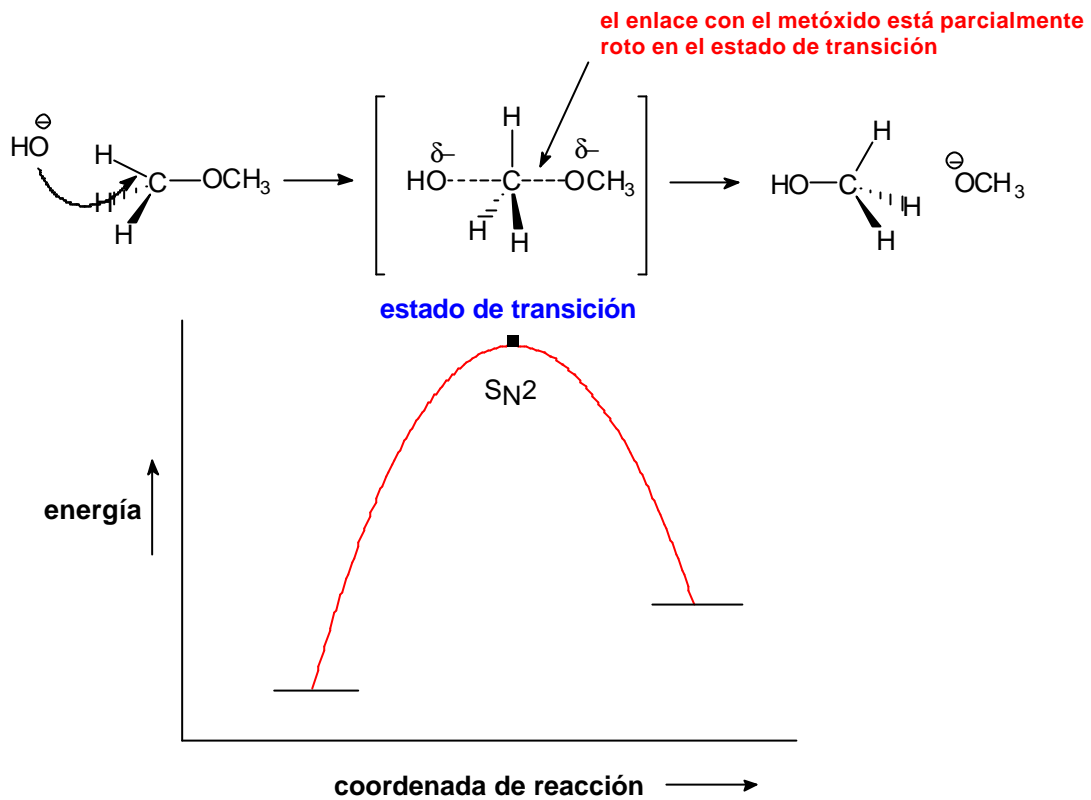
¿Cómo es posible explicar la eliminación de un grupo saliente básico, como MeO⁻, en el anterior mecanismo? Las diferencias entre los mecanismos explican por qué estas bases fuertes pueden servir como grupos salientes en la reacción de saponificación pero no en la reacción de sustitución S_N2.

El mecanismo de la reacción S_N2 tiene lugar en un solo paso. Este paso no es muy endotérmico ni muy exotérmico. El enlace con el grupo saliente está parcialmente roto en el estado de transición, de modo que la velocidad de la reacción es muy sensible a la naturaleza del grupo saliente. Con un mal grupo saliente, como un alcóxido, esta reacción es muy lenta.

En la reacción de saponificación, el enlace con el grupo saliente se rompe en un segundo paso del mecanismo. Este segundo paso es muy exotérmico y por tanto el estado de transición de este segundo paso se asemejará al reactivo y no al producto de la reacción (Postulado de Hammond). En este estado de transición el enlace con el grupo saliente apenas se ha comenzado a romper. En general una base fuerte puede funcionar como grupo saliente si se elimina en un paso muy exotérmico, convirtiendo un intermedio inestable y con carga negativa, en una molécula estable.

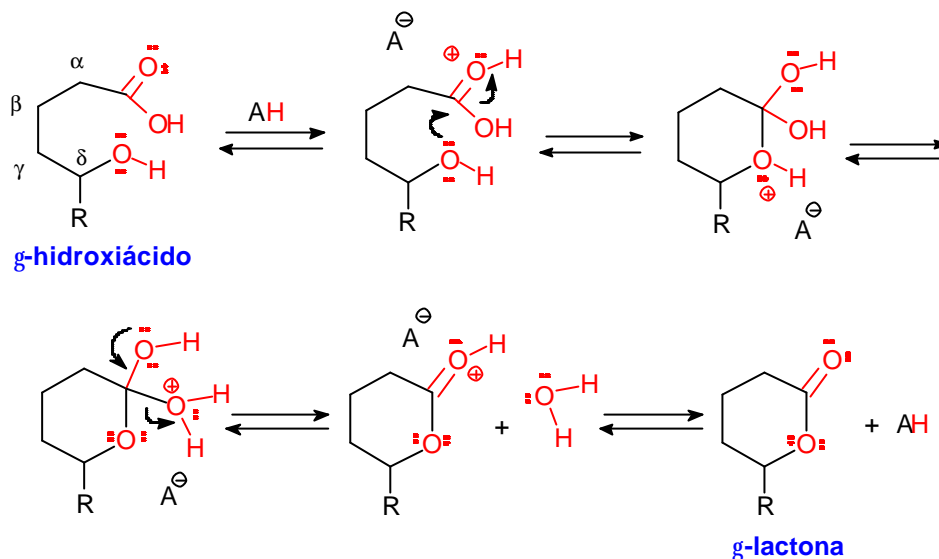
A continuación, se comparan las gráficas de la energía de la reacción para una proceso S_N2 y para una reacción de saponificación de un éster metílico. En la reacción S_N2 el metóxido se aleja en un paso ligeramente endotérmico, y el enlace con el metóxido se rompe casi totalmente en el estado de transición.

En la reacción de saponificación el metóxido se aleja en un segundo paso exotérmico con un estado de transición semejante a los reactivos. El enlace del metóxido apenas se ha comenzado a romper en el estado de transición.



Los ácidos carboxílicos que contienen un grupo hidroxilo en γ o δ pueden experimentar una reacción de esterificación intramolecular para dar lugar a ésteres cíclicos denominados **lactonas**. La reacción de lactonización también está catalizada por ácidos.

Mecanismo de la reacción de lactonización

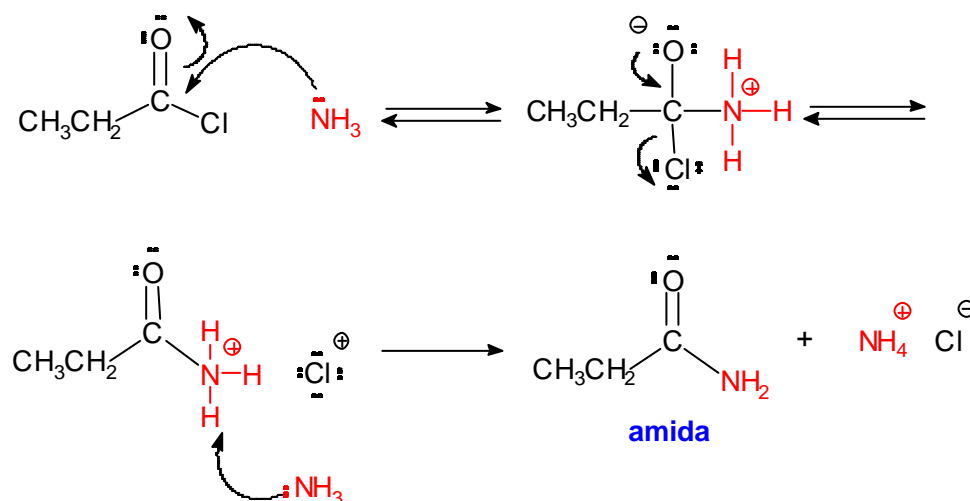


Síntesis de amidas.

Las amidas se pueden preparar a partir de cloruros de ácido, de anhídridos de ácido, de ésteres, de ácidos carboxílicos e incluso de sales de ácidos carboxílicos. Todos estos métodos implican la adición nucleofílica de amoníaco o de aminas, seguida de eliminación del correspondiente grupo saliente.

La reacción de cloruros de ácido con amoníaco o aminas, para obtener amidas, se lleva a cabo en presencia de un exceso de la amina o del amoníaco a fin de neutralizar el HCl formado en la reacción.

Mecanismo de formación de amidas



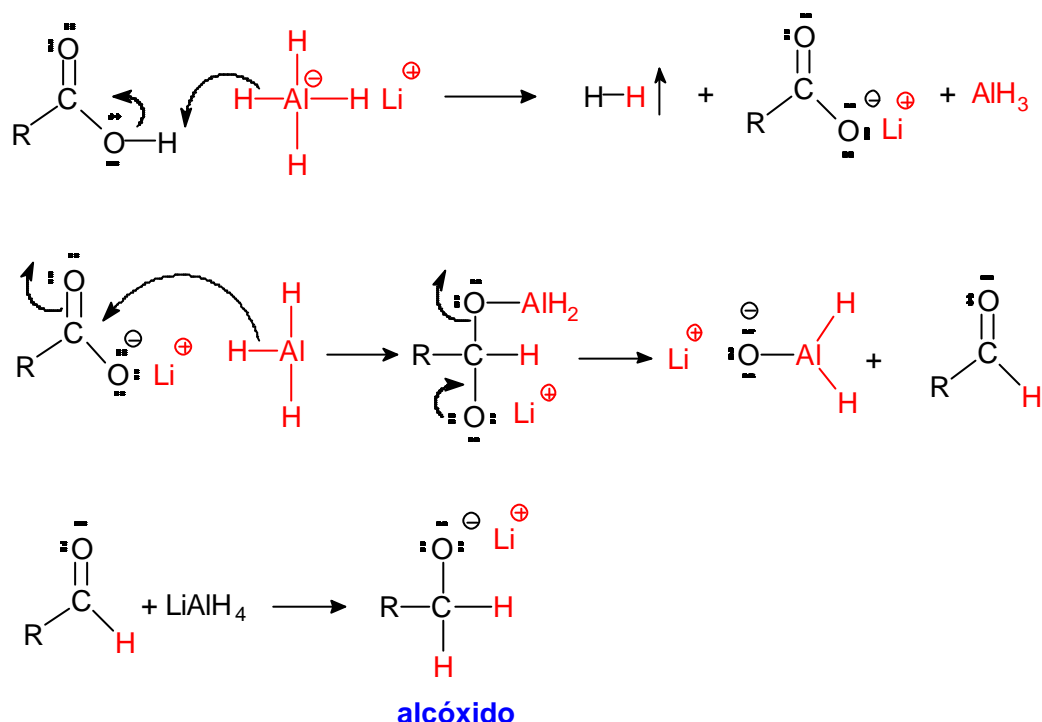
Reducción de ácidos carboxílicos.

Tanto los ácidos carboxílicos como los ésteres se pueden reducir a alcoholes empleando un agente reductor poderoso como el aluminio hidruro de litio (LiAlH_4).

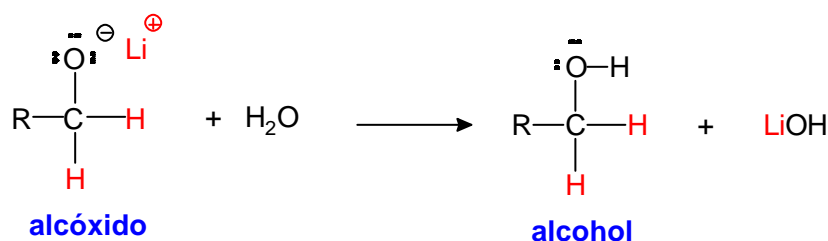
El LiAlH_4 es una base fuerte y el primer paso en la reacción de reducción de los ácidos carboxílicos es la desprotonación del ácido. En este paso se desprende hidrógeno gaseoso y se forma la sal lítica del ácido y AlH_3 .

El AlH_3 transfiere un hidruro al grupo carbonilo del carboxilato lítico generando un intermedio tetraédrico que, al regenerar el grupo carbonilo, forma un aldehído. A continuación, el aldehído se reduce rápidamente a un alcóxido de litio.

Mecanismo de reducción de ácidos carboxílicos con LiAlH_4

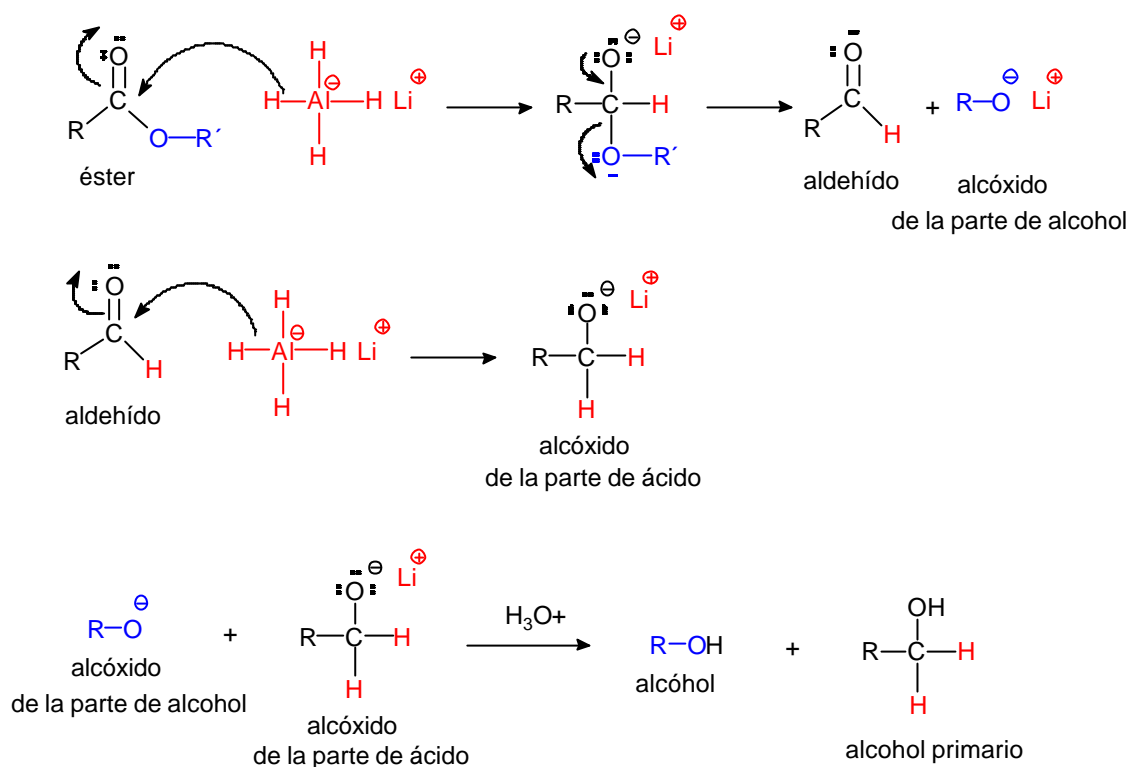


La hidrólisis de la mezcla de reacción protona el alcóxido y forma el alcohol.



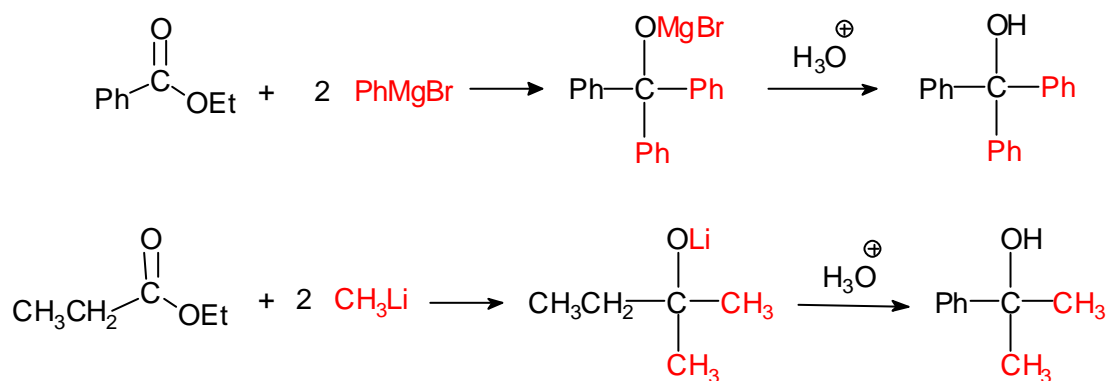
La reacción de los ésteres con LiAlH_4 los transforma en aldehídos, que rápidamente se reducen en el medio de la reacción a alcóxidos. La hidrólisis de la mezcla de reacción proporciona los respectivos alcoholes.

Mecanismo de reducción de ésteres con LiAlH_4



Reacción de los ésteres con compuestos organometálicos.

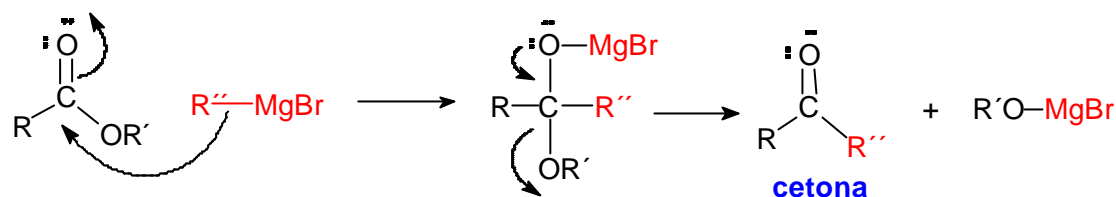
Los ésteres reaccionan con reactivos de Grignard y con reactivos organolíticos para dar alcoholes terciarios.



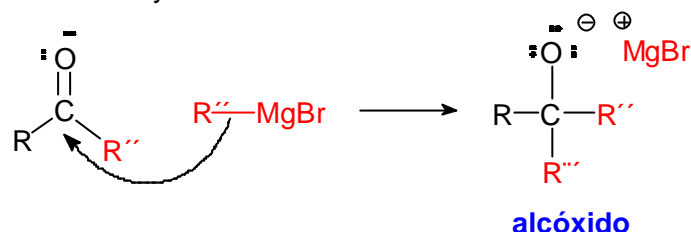
La formación de los alcoholes terciarios se explica del siguiente modo. En primer lugar se produce el ataque nucleofílico del reactivo organometálico lo que lleva, después de la eliminación del alcóxido, a una cetona. Este compuesto es atacado por un segundo equivalente del reactivo organometálico para dar lugar a un alcóxido. La hidrólisis de la mezcla de reacción proporciona el alcohol terciario.

Mecanismo de adición de reactivos de Grignard a ésteres

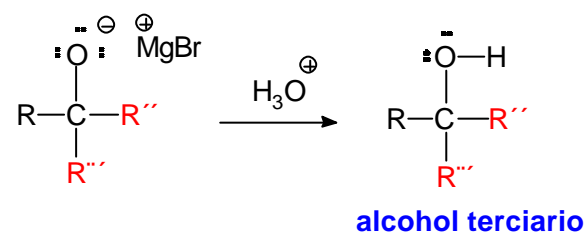
1º. Ataque del reactivo organometálico al éster y formación de una cetona



2º. Ataque de un segundo equivalente de reactivo organometálico a la cetona y formación de un alcóxido

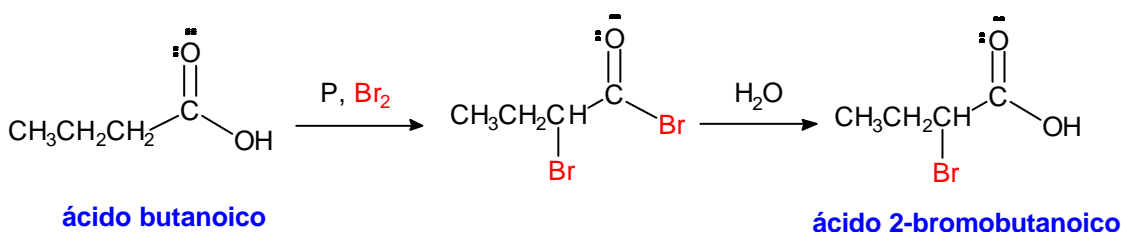


3º. Hidrólisis de la mezcla de reacción y formación del alcohol terciario



a-Halogenación de ácidos carboxílicos.

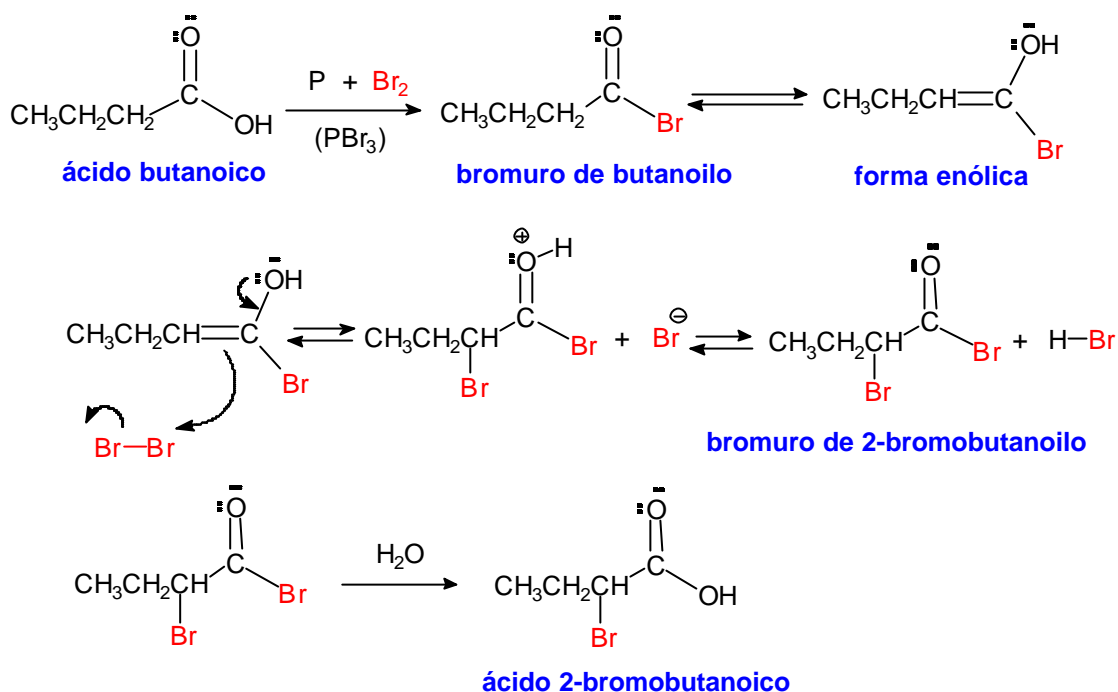
Los ácidos carboxílicos se pueden convertir en α -bromoácidos o α -cloroácidos mediante reacción con fósforo rojo y bromo, o cloro. Esta reacción se conoce con el nombre de reacción de halogenación de **Hell-Volhard-Zelinsky** y consiste en tratar al ácido carboxílico con una mezcla de fósforo rojo y bromo (o cloro), lo que genera un bromuro de α -bromoacilo (o cloruro de α -cloroácilo), seguida de hidrólisis al α -bromoácido (o del α -cloroácido).



Los ácidos carboxílicos tienen muy poca tendencia a enolizarse y no reaccionan con halógenos ni siquiera en presencia de un catalizador ácido. Sin embargo, los bromuros y los cloruros de ácido son débilmente enólicos y como la mezcla de fósforo y bromo contiene algo de tribromuro de fósforo, parte de ácido carboxílico se convierte

en el correspondiente bromuro de ácido. El enol derivado del bromuro de ácido es el que experimenta la halogenación para dar el bromuro de α -bromoácido. La hidrólisis de este compuesto proporciona el α -bromoácido.

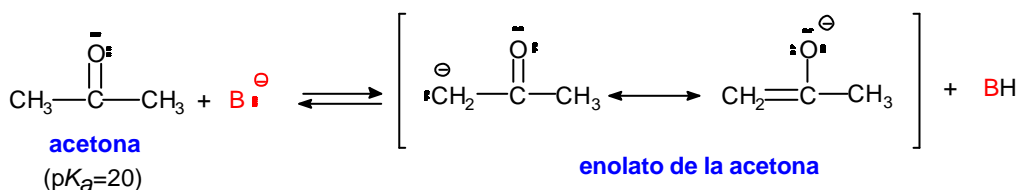
Mecanismo de α -halogenación de ácidos carboxílicos



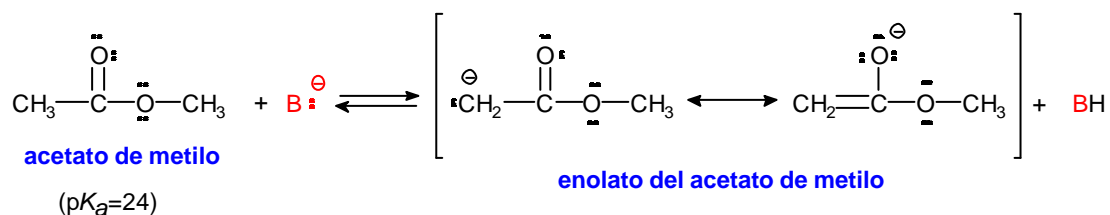
La condensación de Claisen.

El pK_a de un éster está alrededor de 25, y es por tanto ligeramente menos ácido que los aldehídos y que las cetonas, que tienen un pK_a de alrededor de 20. Los ésteres, a pesar de que son menos ácidos que los aldehídos y que las cetonas, también se pueden enolizar mediante el uso de bases adecuadas.

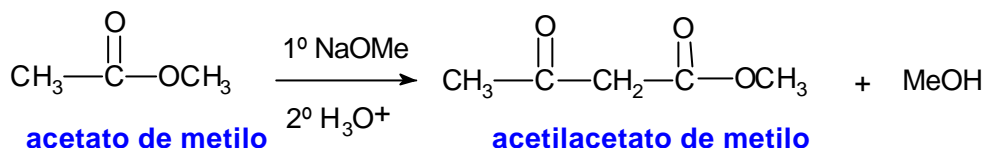
Reacción de enolización de una cetona



Reacción de enolización de un éster



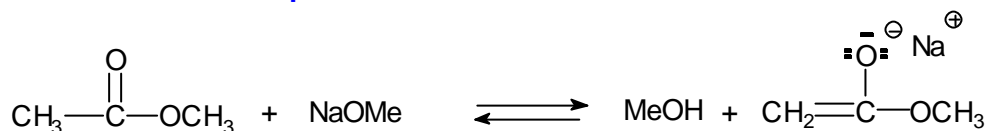
Cuando el acetato de metilo se trata con una disolución metanólica de metóxido sódico y la mezcla de reacción se acidifica se obtiene el acetilacetato de metilo.



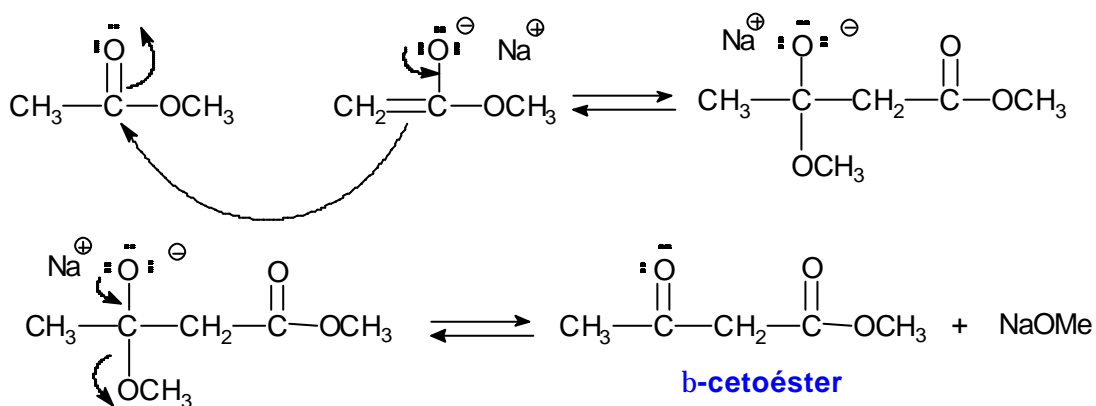
Este proceso, que permite la obtención de β -cetoésteres, se conoce con el nombre de reacción de condensación de Claisen.

El mecanismo que explica la formación del acetilacetato de metilo (un β -cetoéster) se inicia con la enolización parcial del acetato de metilo por reacción con la base NaOMe. El ion enolato ataca al carbonilo del éster que queda sin enolizar y genera un intermedio tetraédrico. Este intermedio elimina el anión metóxido formando un β -cetoéster.

Paso 1: enolización parcial del éster

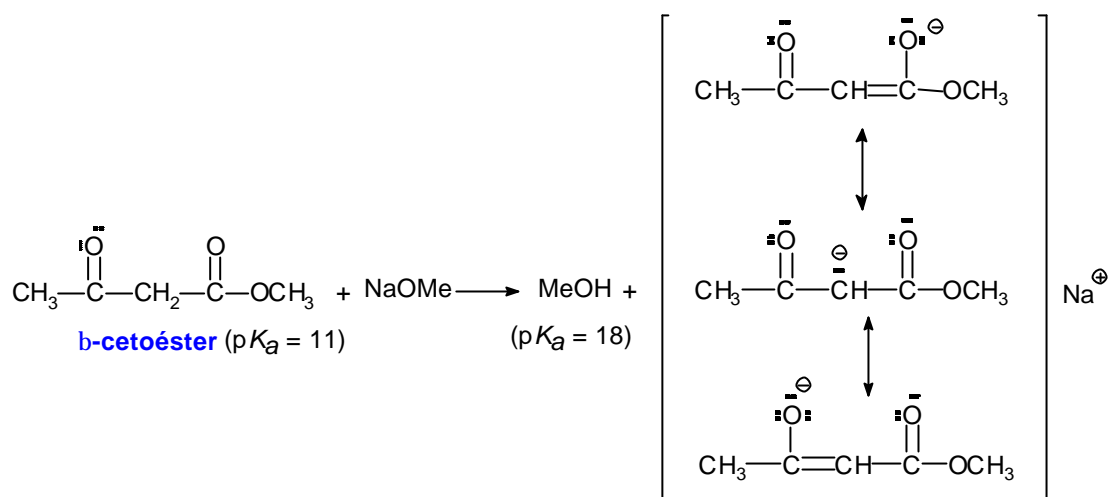


Paso 2: ataque nucleofílico del enolato al éster, seguido de eliminación de NaOI



Los β -cetoésteres son mucho más ácidos que los aldehídos, que las cetonas y que los ésteres porque el anión que se genera cuando reaccionan con una base tiene la carga negativa deslocalizada sobre el grupo carbonilo del éster y sobre el grupo carbonilo de cetona. Los valores de pK_a de los β -cetoésteres son del orden de 11, lo que significa que son incluso ácidos más fuertes que el agua. En una disolución que contenga el anión metóxido el β -cetoéster, sustancia relativamente ácida, reaccionará desprotonándose rápida y cuantitativamente:

Paso 3: desprotonación completa del β-cetoéster

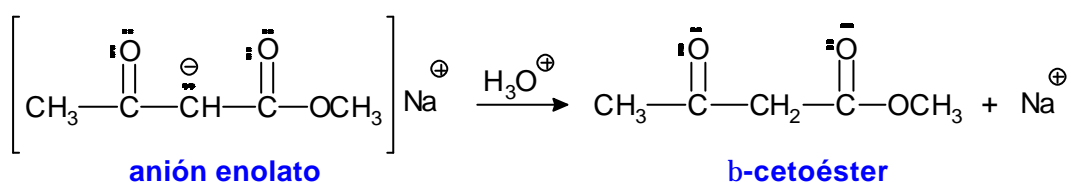


ion enolato estabilizado por resonancia

La desprotonación del β-cetoéster es la fuerza impulsora de la reacción de condensación de Claisen. La desprotonación es muy exotérmica, haciendo exotérmica la reacción general e impulsando ésta hacia su terminación.

Después de completar la reacción de condensación de Claisen se agrega ácido diluido y el enolato del β-cetoéster se protona rápidamente dando lugar al β-cetoéster neutro.

Paso 4: hidrólisis ácida de la mezcla de reacción

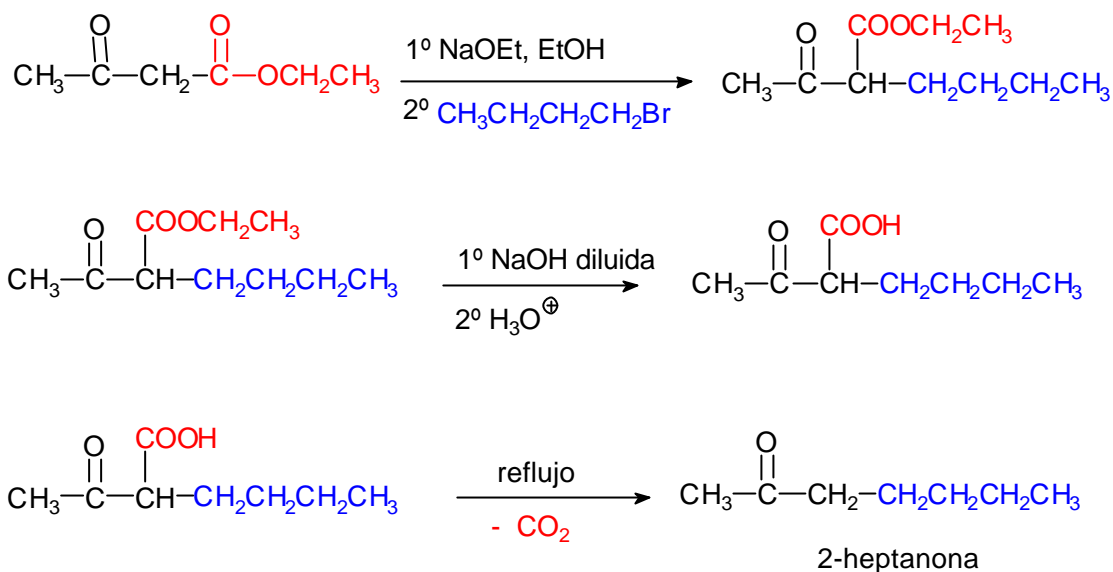


Alquilación de β-cetoesteres. Síntesis acetilacética.

En la tabla que se da a continuación se compara la acidez de algunos compuestos carbonílicos con la de los alcoholes y el agua. Como se acaba de explicar, el metileno central de los compuestos β-dicarbonílicos contiene hidrógenos mucho más ácidos que los hidrógenos del agua y de los alcoholes. Esta mayor acidez es el resultado de la mayor estabilidad del correspondiente anión enolato, puesto que la base conjugada de los compuestos β-dicarbonílicos deslocaliza la carga negativa sobre dos grupos carbonilo en lugar de uno sólo.

ácido conjugado	base conjugada	pK _a
H-O-H agua	\ominus OH	15.7
CH ₃ -O-H metanol	CH ₃ O \ominus	15.5
CH ₃ CH ₂ -O-H etanol	CH ₃ CH ₂ O \ominus	15.9
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$ acetona	$\begin{array}{c} \text{O}^\ominus \\ \\ \text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	20
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ acetato de etilo	$\begin{array}{c} \text{O}^\ominus \\ \\ \text{CH}_2=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	25
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ malonato de dietilo	$\begin{array}{c} \text{O}^\ominus \quad \text{O} \\ \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	13
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ acetilacetato de etilo	$\begin{array}{c} \text{O}^\ominus \quad \text{O} \\ \quad \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	11

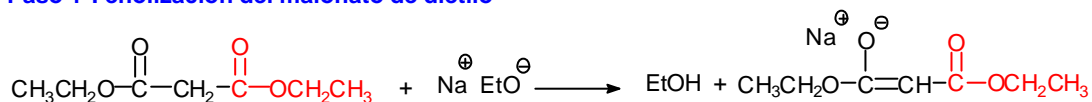
El acetilacetato de etilo es semejante a la acetona pero con un grupo éster adicional, lo que explica su mayor acidez. De hecho, el acetilacetato de etilo se puede convertir completamente en su base conjugada empleando el anión etóxido en el proceso de enolización. El enolato que se forma en este proceso es un buen nucleófilo y puede reaccionar con un reactivo electrofílico, por ejemplo un haluro o tosilato de alquilo estéricamente no impedido, mediante una reacción de tipo S_N2.



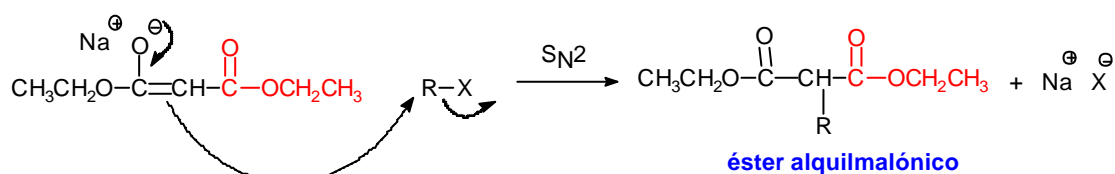
Síntesis con ésteres del ácido malónico.

La síntesis malónica se emplea para la obtención de derivados sustituidos del ácido acético. El malonato de dietilo, un compuesto β-dicarbonílico, se ioniza completamente cuando reacciona con etóxido sódico. El anión enolato resultante se puede emplear para la creación de un nuevo enlace carbono-carbono mediante una reacción de alquilación S_N2 con un haluro o tosilato de alquilo estéricamente no impedido.

Paso 1º: enolización del malonato de dietilo

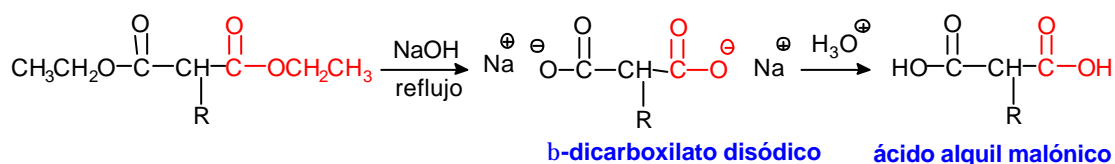


Paso 2º: alquilación del anión del malonato de dietilo



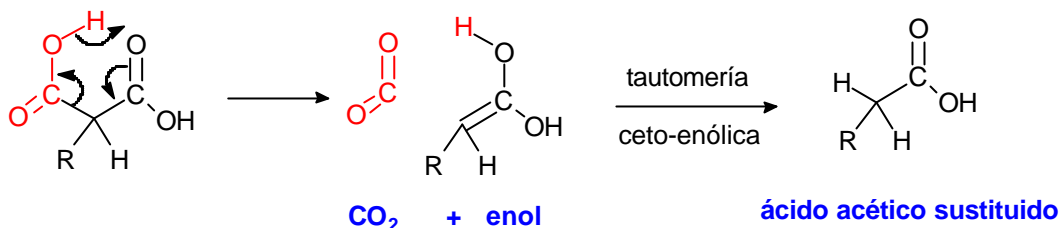
La saponificación del éster alquilmalónico con NaOH (o KOH) acuosa diluida genera un dicarboxilato que por hidrólisis ácida proporciona un ácido alquilmalónico.

Conversión de un éster alquil malónico en un ácido alquil malónico

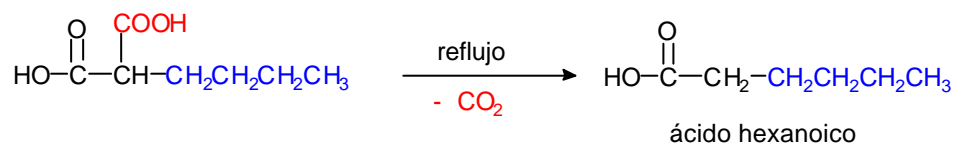
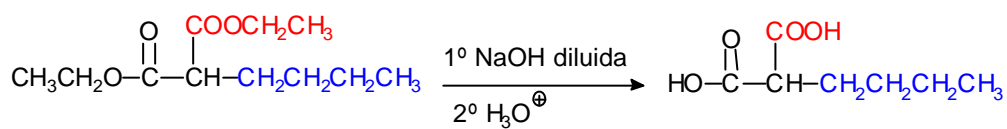
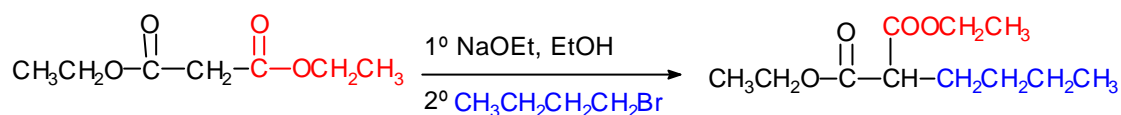


Los ácidos malónicos son inestables y, a través de un estado de transición cíclico de seis eslabones, se descarboxilan para producir CO_2 y la forma enólica del ácido carboxílico, que rápidamente se tautomeriza a la forma carbonílica.

Mecanismo de descarboxilación de un ácido alquil malónico

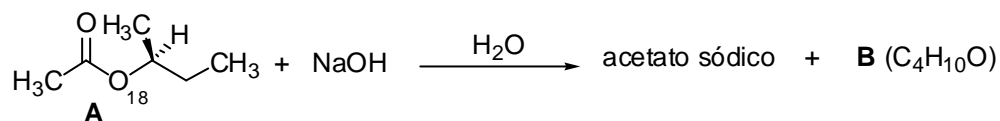


Empleando la metodología de la síntesis malónica, el ácido hexanoico se prepararía del siguiente modo:



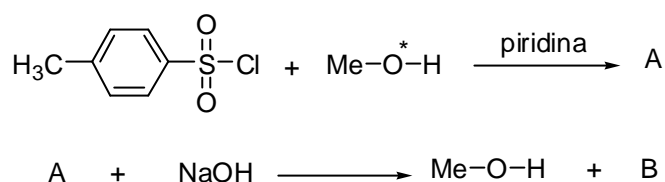
Tema 11. Problemas

11.1. La reacción de saponificación del ester A (ópticamente activo), con la marca isotópica en el oxígeno señalado, proporciona acetato sódico y un alcohol B (C₄H₁₀O).

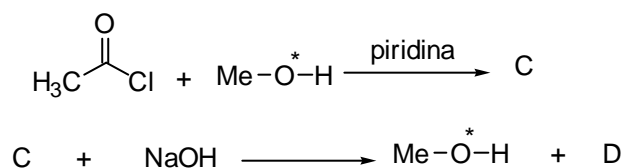


¿Será el alcohol B ópticamente activo? ¿Cuál de los dos productos de la reacción contendrá la marca isotópica?

11.2. a) La reacción del metanol que contiene O-18 con cloruro de *p*-toluensulfonilo proporciona un compuesto A, que reacciona con NaOH para dar MeOH, que no contiene marca isotópica, y un producto B.

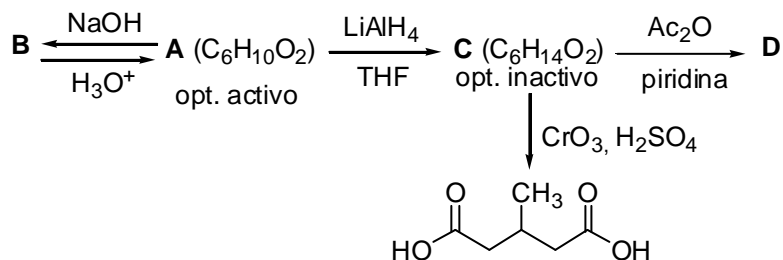


b) Por otro lado, cuando el metanol marcado isotópicamente reacciona con cloruro de acetilo en piridina se obtiene un compuesto C. La reacción de C con NaOH proporciona un compuesto D y metanol marcado isotópicamente.



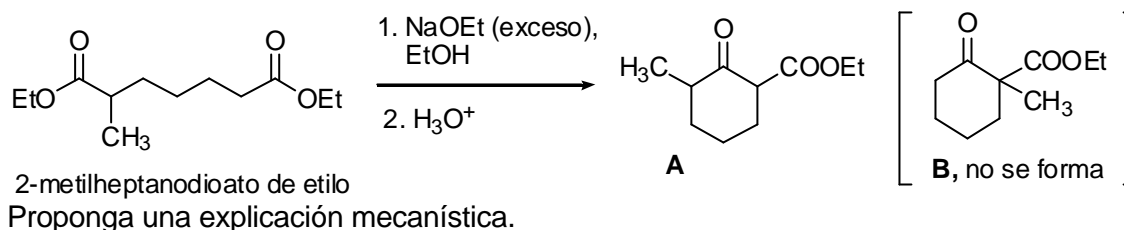
Proponga una explicación para los anteriores hechos experimentales y deduzca las estructuras de A, B, C y D.

11.3. Un compuesto A (C₆H₁₀O₂), ópticamente activo (configuración *R* en el estereocentro), reacciona con un equivalente de NaOH para formar un compuesto B, que se transforma en A al acidificar la disolución. La reducción de A con LiAlH₄ proporciona el compuesto C (C₆H₁₄O₂), que no tiene actividad óptica. La reacción del compuesto C con Ac₂O en piridina conduce a un diacetato D. Por último, la oxidación de C con CrO₃ en H₂SO₄ permite la obtención del ácido 3-metilpentanodioico.

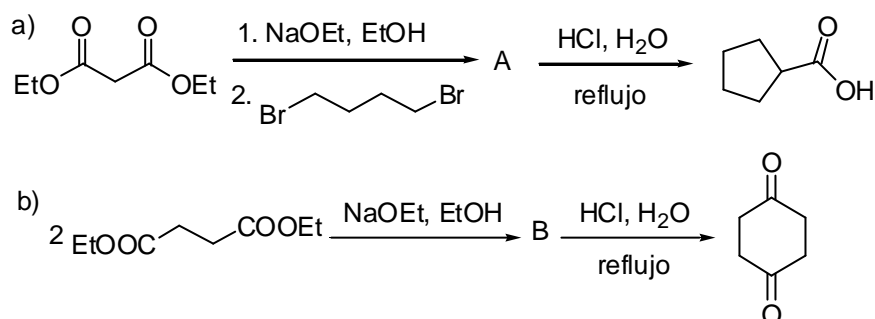


Con estos datos deduzca las estructuras de A, B, C y D.

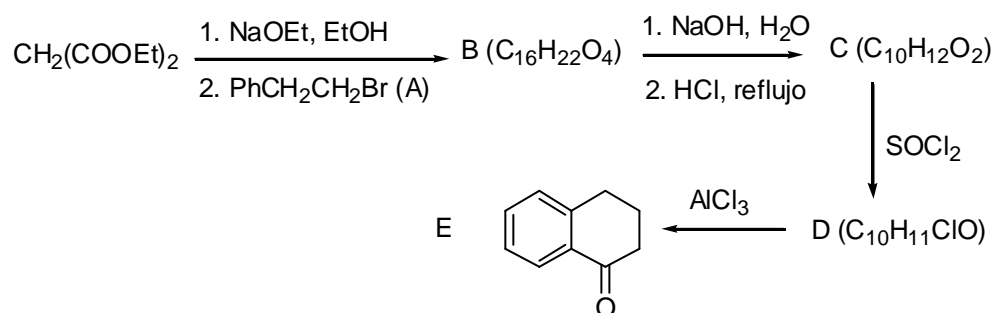
11.4. La reacción del 2-metilheptanodioato de etilo con un exceso de NaOEt en EtOH a reflujo proporciona, después de acidificar la mezcla de reacción, el cetoéster A. El cetoéster B no se forma en este proceso.



11.5. Proponga mecanismos que expliquen las siguientes transformaciones. Deduzca también las estructuras de los intermedios A y B.



11.6. La ionización del malonato de dietilo con NaOEt en EtOH seguida de reacción con el bromocompuesto A proporciona B ($C_{16}H_{22}O_4$), que por saponificación con NaOH acuosa, acidificación y calentamiento a reflujo conduce al ácido C ($C_{10}H_{12}O_2$). La reacción de C con $SOCl_2$ proporciona un cloruro de ácido D ($C_{10}H_{11}ClO$) que al reaccionar con $AlCl_3$ forma el compuesto bicíclico E.

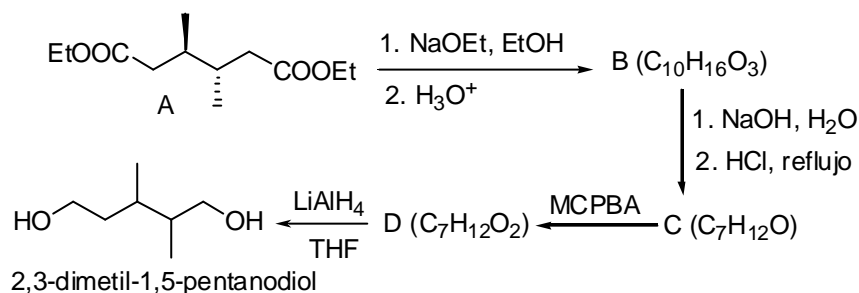


Deduzca las estructuras de los compuestos B, C y D y explique mecanísticamente todas las reacciones implicadas en la anterior secuencia sintética.

11.7. La reacción del ácido propiónico ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$) con etanol a reflujo en presencia de cantidades catalíticas de H_2SO_4 proporciona un compuesto A ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$). Cuando A se trata con NaOEt en EtOH se obtiene, después de acidificar la mezcla de reacción, un compuesto B ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$). La reacción de B con un equivalente de NaOEt en EtOH , seguida de adición de bromuro de alilo ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$) a la mezcla de reacción lleva a la obtención de C ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$), cuya saponificación con NaOH acuosa, seguida de acidificación y calentamiento proporciona D ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$). La reacción de E con NH_2OH genera una mezcla de dos oximas isoméricas.

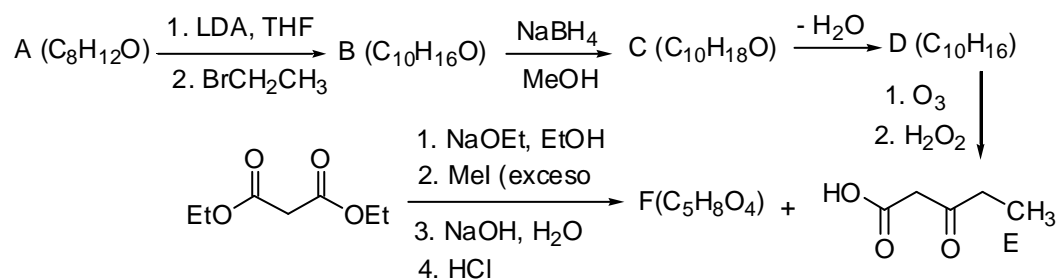
Con estos datos deduzca las estructuras de A, B, C y D y explique todas las reacciones que tienen lugar.

11.8. Cuando el diéster A se trata con etóxido en etanol se obtiene, después de la acidificación de la mezcla de reacción, un compuesto B ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$), que mediante saponificación con NaOH acuosa, seguida de acidificación y calentamiento proporciona C ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$). La reacción de C con ácido *m*-cloroperoxibenzoico proporciona D ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$), que por reducción con LiAlH_4 en THF conduce el 2,3-dimetil-1,5-pentanodiol.



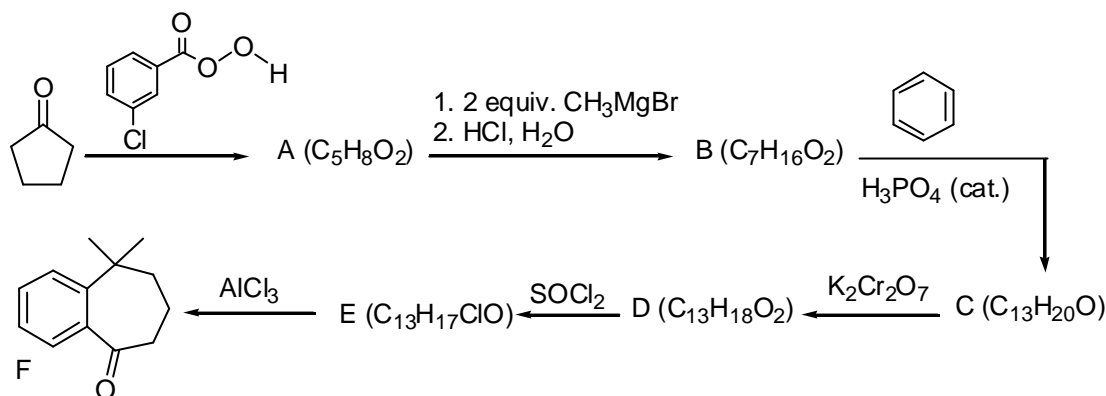
Con estos datos deduzca las estructuras de B, C y D y explique todas las reacciones que tienen lugar. ¿Será el 2,3-dimetil-1,5-pentanodiol obtenido en el proceso ópticamente activo, o se formará como racemato?

11.9. Cuando la cetona A ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$) se trata con 1 equivalente de LDA en THF y luego bromuro de etilo se obtiene un compuesto B ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$). La reducción de B con NaBH_4 proporciona un alcohol C ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$), que por deshidratación conduce a un compuesto D ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}$). La ozonólisis oxidante de este compuesto proporciona el cetoácido E y un diácido F ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4$), que se puede obtener a partir del malonato de dietilo mediante ionización con NaOEt en EtOH , adición de un exceso de MeI , saponificación del diéster y acidificación cuidadosa.



Con estos datos deduzca las estructuras de A, B, C, D y F, y explique todas las reacciones que tienen lugar.

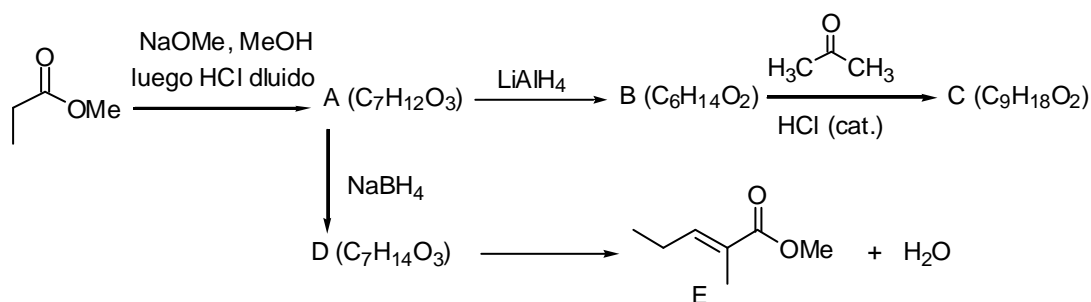
11.10. La reacción de la ciclopentanona con ácido *m*-cloroperoxisobenzoico proporciona un compuesto A ($C_5H_8O_2$). Cuando A se hace reaccionar con dos equivalentes de CH_3MgBr y se hidroliza con HCl diluido se obtiene un diol B ($C_7H_{16}O_2$). La reacción del benceno con el compuesto B, en presencia de cantidades catalíticas de H_3PO_4 , conduce al compuesto C ($C_{13}H_{20}O$), cuya oxidación con $K_2Cr_2O_7$ da un ácido D ($C_{13}H_{18}O_2$). La reacción de D con $SOCl_2$ forma el cloruro de ácido E ($C_{13}H_{17}ClO$), que reacciona con $AlCl_3$ para proporcionar el compuesto F.



Con estos datos:

- 1) Deduzca la estructura de A, B, C, D y E
- 2) Proponga un mecanismo que explique la formación de C a partir de B y F a partir de E

11.11. El propionato de metilo se hizo reaccionar con 1 equivalente de metóxido sódico en metanol. Cuando la reacción hubo terminado se añadió una disolución acuosa de HCl diluido, lo que proporcionó el compuesto A ($C_7H_{12}O_3$). La reducción de A con $LiAlH_4$ dio el compuesto B ($C_6H_{14}O_2$), que reaccionó con acetona en presencia de una cantidad catalítica de HCl para dar el compuesto C ($C_9H_{18}O_2$). Por otro lado la reducción de A con $NaBH_4$ dio un compuesto D ($C_7H_{14}O_3$) cuya deshidratación proporcionó el compuesto E.



- 1) Deduzca las estructuras de A, B, C y D.
- 2) Proponga un mecanismo que explique la formación de A y C a partir de B.