

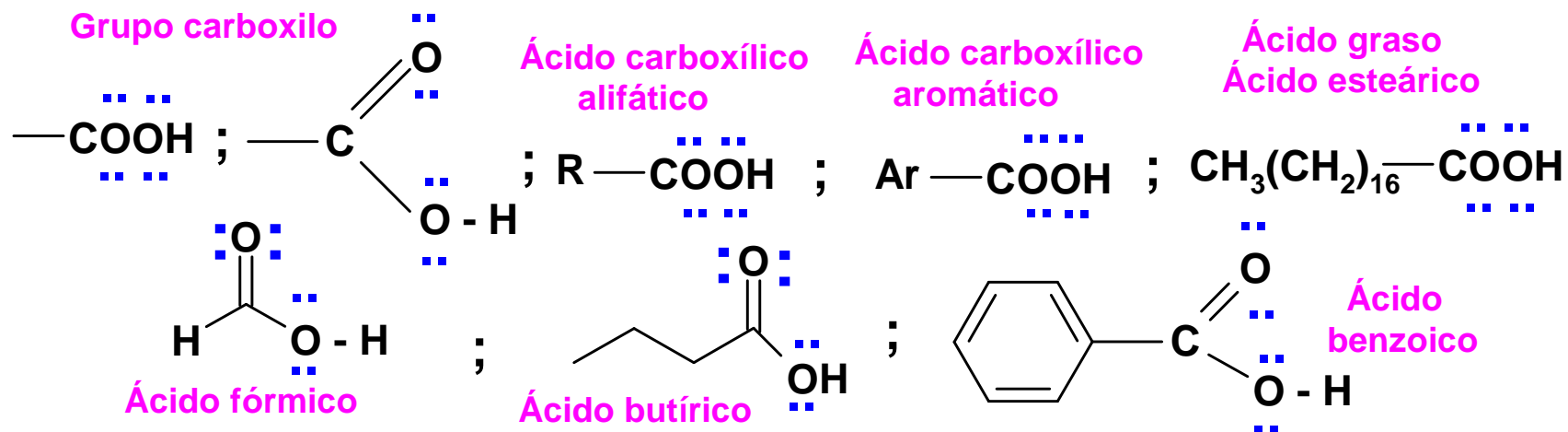
ÁCIDOS CARBOXÍLICOS Y DERIVADOS

Objetivos

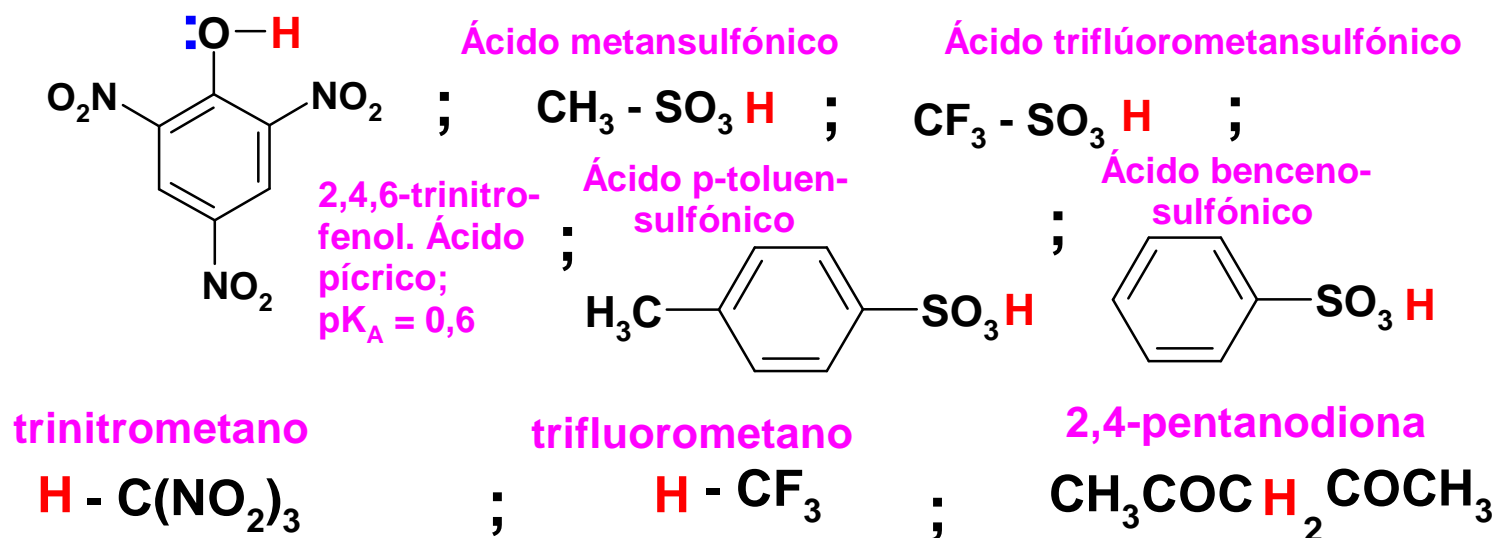
Formular y nombrar los ácidos carboxílicos y sus derivados. Reconocer las propiedades ácidas del hidrógeno unido al oxígeno justificando por qué son mucho más ácidos los ácidos carboxílicos que los alcoholes. Deducir las propiedades físicas y químicas de esta familia en base a las estructuras electrónicas de sus grupos funcionales. Conocer el mecanismo de las reacciones de sustitución nucleófila (S_N) reconociendo las etapas de adición y eliminación. Razonar el papel jugado por los ácidos próticos y de Lewis como catalizadores de las reacciones de sustitución nucleófila. Establecer razonadamente la reactividad comparada de los diferentes miembros de la familia y el papel que esta reactividad juega en las interconversiones de los miembros de la familia. Aprender a preparar los cloruros de ácido a partir de reactivos inorgánicos y conocer los más importantes métodos de preparación de los ácidos carboxílicos y sus derivados.

ÁCIDOS CARBOXÍLICOS Y DERIVADOS

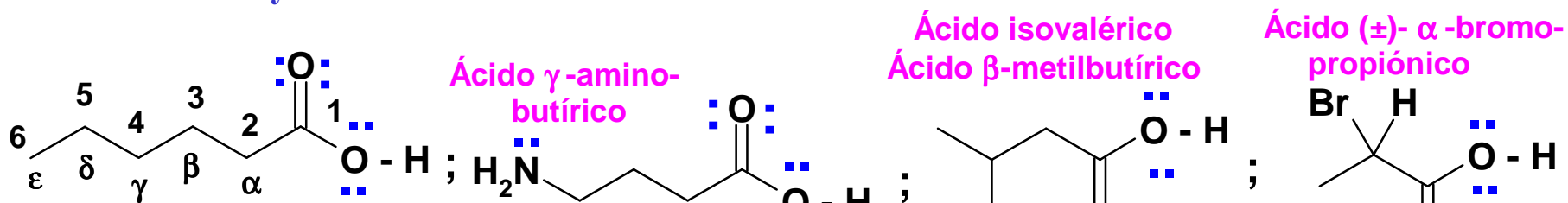
Ácidos carboxílicos: estructura



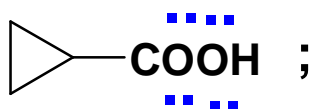
No todas las sustancias orgánicas con carácter ácido presentan la estructura típica de un ácido carboxílicos:



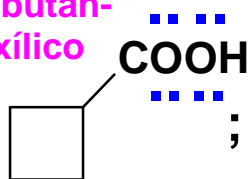
Formulación y nomenclatura



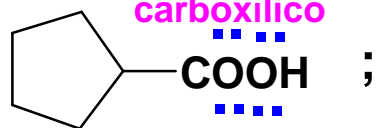
A. ciclopropan-carboxílico



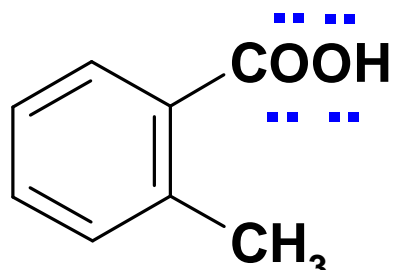
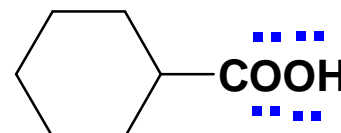
A. ciclobutan-carboxílico



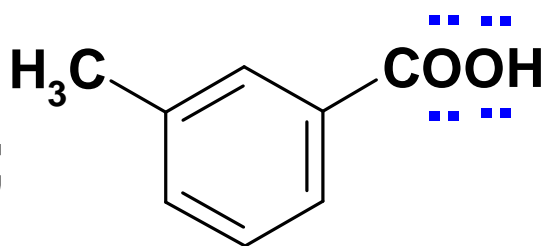
A. ciclopentan-carboxílico



A. ciclohexan-carboxílico



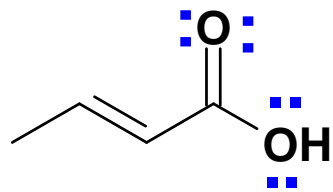
A. o-metilbenzoico



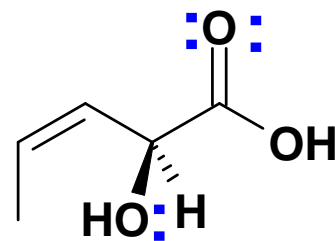
A. m-metilbenzoico



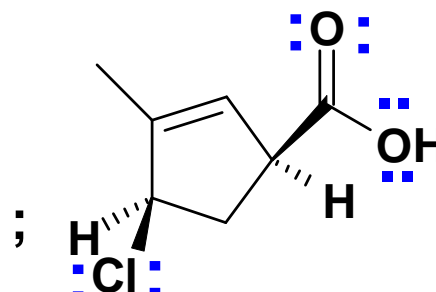
A. p-metilbenzoico



A. 2-trans-butenoico



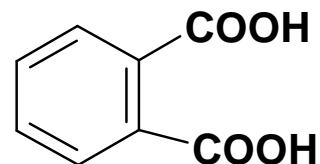
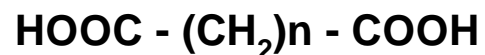
A. (2S)-hidroxi-3-cis-pentenoico



A. (1S, 4R)-4-cloro-3-metil-2-ciclopentencarboxílico

Nombre IUPAC	N. común	Fórmula	PF	PE	g / 100 g agua
Metanoico	Fórmico	HCOOH	8	101	∞
Etanoico	Acético	CH ₃ COOH	18	118	∞
Propanoico	Propiónico	CH ₃ (CH ₂)COOH	- 21	141	∞
Propenoico	Acrílico	CH ₂ = CHCOOH	14	141	∞
Butanoico	Butírico	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH	- 6	163	∞
2-metilbutanoico	Isobutírico	(CH ₃) ₂ CHCOOH	- 46	155	23
trans-2-butenoico	Crotónico	CH ₃ CH = CHCOOH	71	185	8,6
Pentanoico	Valérico	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	- 34	186	3,7
2,2-dimetilpropanoico	Piválico	(CH ₃) ₃ CCOOH	35	164	2,5
Hexanoico	Caproico	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	- 4	206	1,0
Octanoico	Caprílico	CH ₃ (CH ₂) ₆ COOH	16	240	0,7
Decanoico	Cáprico	CH ₃ (CH ₂) ₈ COOH	31	269	0,2
Dodecanoico	Laúrico	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	44		i
Tetradecanoico	Mirístico	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	54		i
Hexadecanoico	Palmítico	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	63		i
Octadecanoico	Esteárico	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	72		i
9Z-octadecenoico	Oleico	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	16		i
Z,Z-9,12-octadecadienoico	Linoleico	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	- 5		i
Ciclohexancarboxílico	-	c - C ₆ H ₁₁ COOH	31	233	0,2

Nomenclatura de los ácidos dicarboxílicos



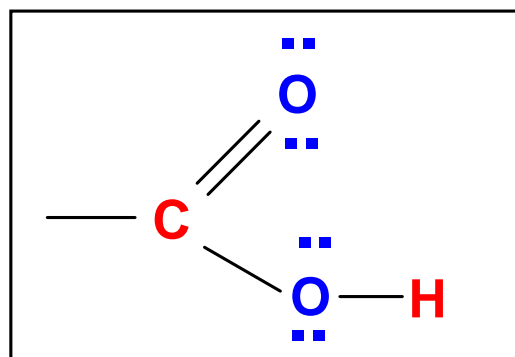
Ácido carboxílico alifático Ácido carboxílico aromático

TABLA II. Constantes físicas de algunos ácidos dicarboxílicos

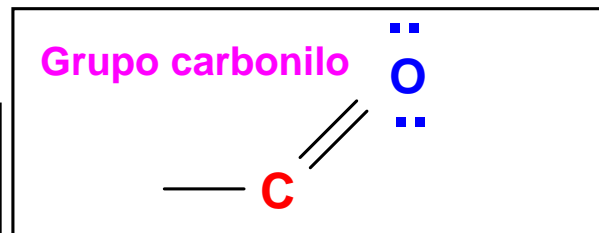
Nombre IUPAC	Nombre Común	Fórmula	PF (°C)	PE (°C)
Etanodioico	Oxálico	HOOC-COOH	189	14
Propanodioico	Malónico	HOOC(CH ₂)COOH	136	74
Butanodioico	Succínico	HOOC(CH ₂) ₂ COOH	185	8
Pentanodioico	Glutárico	HOOC(CH ₂) ₃ COOH	98	64
Hexanodioico	Adípico	HOOC(CH ₂) ₄ COOH	151	2
Heptanodioico	Pimélico	HOOC(CH ₂) ₅ COOH	106	5
(2Z)-butenodioico	Maleico	(cis) CH ₃ CH=CHCH ₃	130,5	79
(2E)-butenodioico	Fumárico	(trans) CH ₃ CH=CHCH ₃	302	0,7
A. o-carboxibenzoico	Ftálico	o-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	231	0,7
A. m-carboxibenzoico	Isoftálico	m-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	348	-
A. p-carboxibenzoico	Tereftálico	p-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	300 (sublima)	0,0002

Estructura del grupo carboxilo

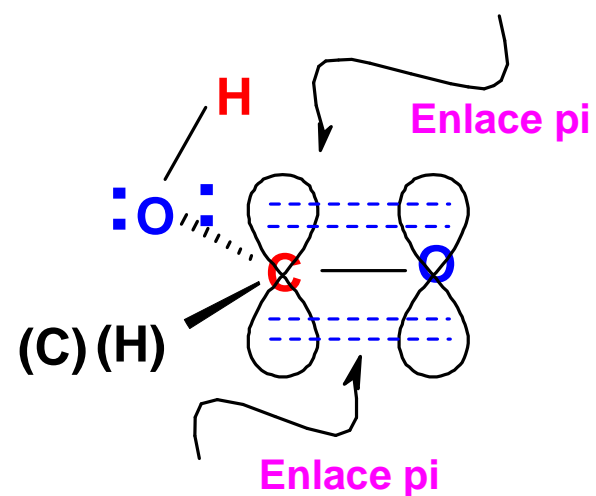
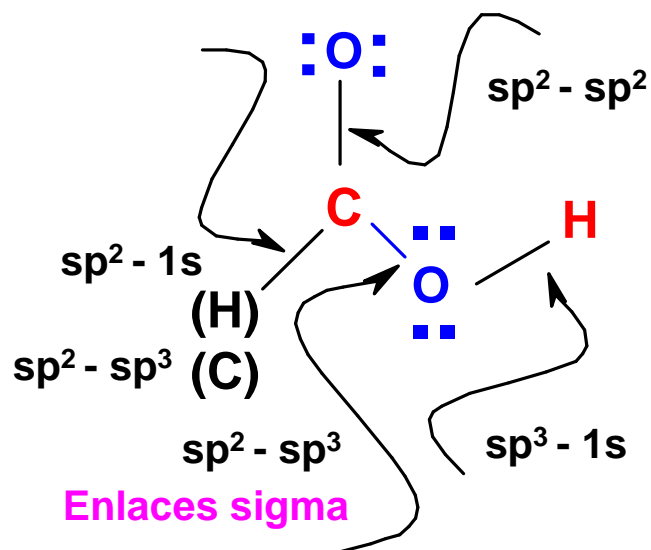
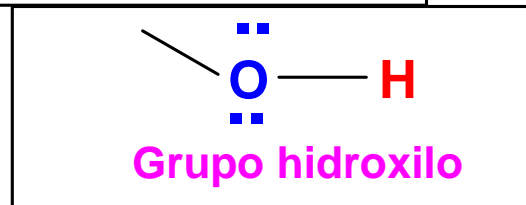
Grupo carboxilo

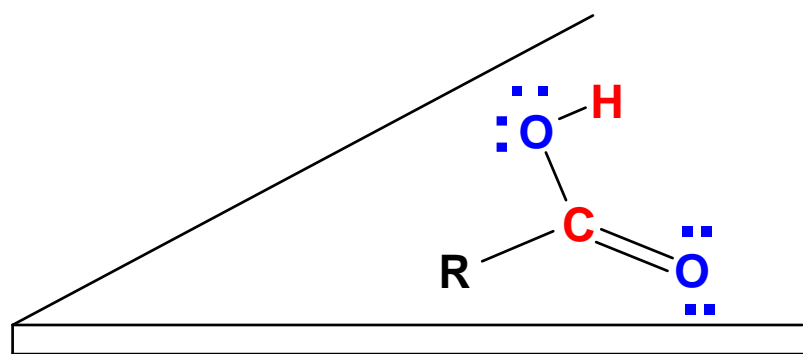
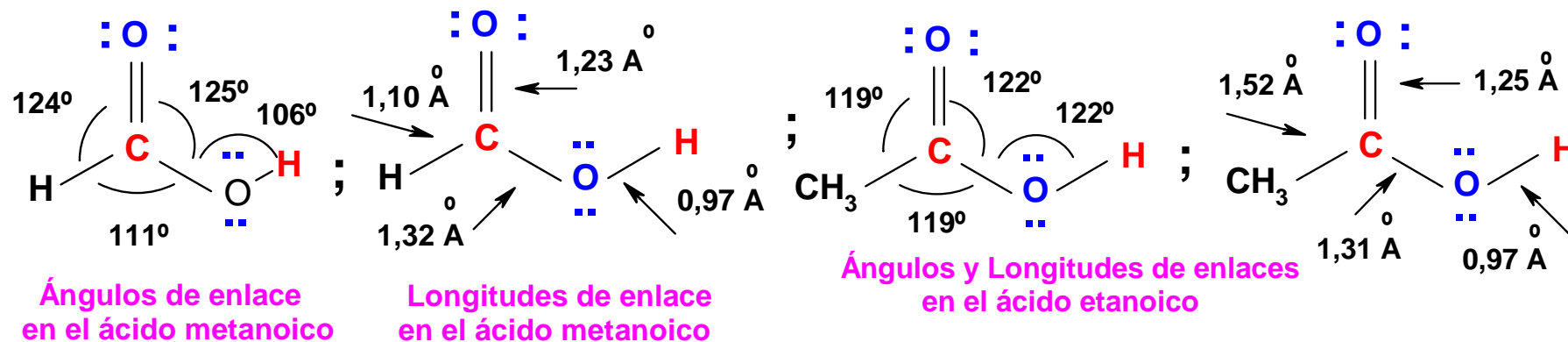


Grupo carbonilo



Grupo hidroxilo

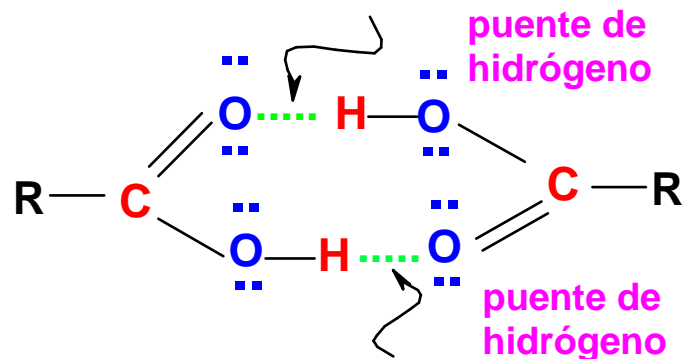




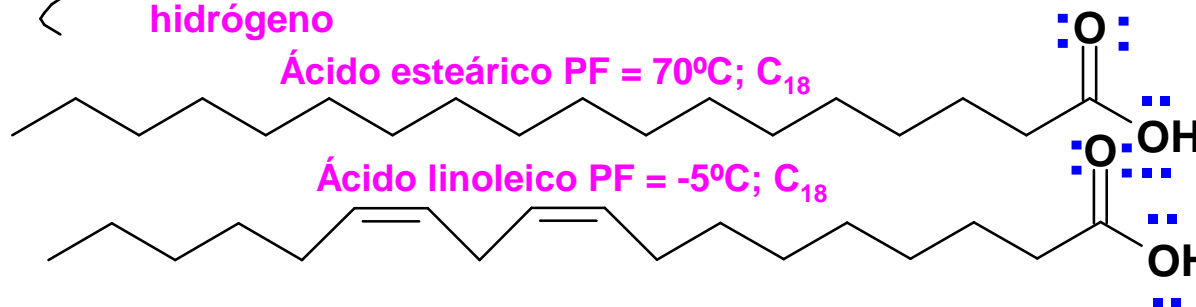
Conformación del grupo carboxilo
El H del enlace OH se dispone
syn al grupo carbonilo



Propiedades físicas de los ácidos carboxílicos



Hay dos puentes de hidrógeno entre el oxígeno del carbonilo y el hidrógeno del hidroxilo por lo que en solución no acuosa, los ácidos existen como dímeros. Los dímeros existen en ácidos líquidos puros o en disoluciones no acuosas o alcohólicas, pues el agua y los alcoholes son buenos dadores de puentes de hidrógeno y compiten con la dimerización.



Acidez de los ácidos carboxílicos

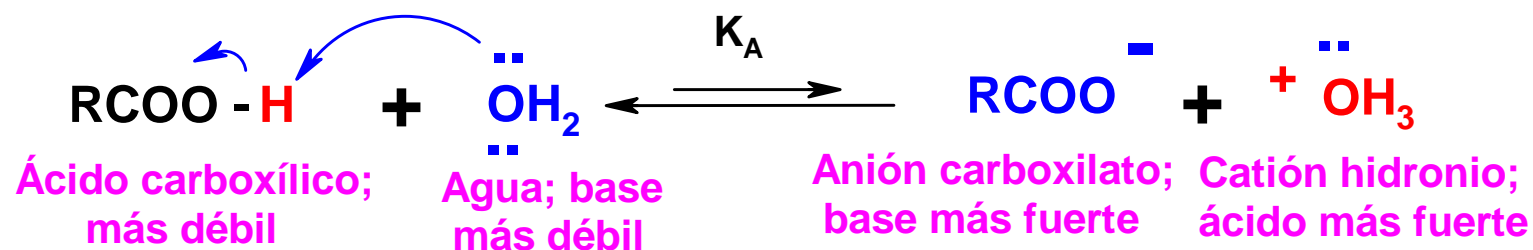


TABLA III. Acidez de los ácidos monocarboxílicos

Nombre	Fórmula	$K_A \cdot 10^5$ (25°C; agua)	pK _A
Metanoico	HCOOH	17,7	3,75
Etanoico	CH ₃ COOH	1,76	4,74
Propanoico	CH ₃ CH ₂ COOH	1,34	4,87
Butanoico	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH	1,54	4,82
Pentanoico	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	1,52	4,81
Hexanoico	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	1,31	4,88
Octanoico	CH ₃ (CH ₂) ₅ COOH	1,28	4,89
Decanoico	CH ₃ (CH ₂) ₆ COOH	1,43	4,84
Ácido Benzoico	C ₆ H ₅ COOH	6,46	4,19
Ácido Toluico	p-Me-C ₆ H ₅ COOH	4,33	4,36
Ácido p-clorobenzoico	p-Cl-C ₆ H ₅ COOH	10,4	3,98
Ácido p-nitrobenzoico	p-NO ₂ -C ₆ H ₅ COOH	39,3	3,41

TABLA IV. Constantes de acidez de algunos ácidos dicarboxílicos

Nombre	Fórmula	$10^{-4} \cdot K_{A1}$	pK_{A1}	$10^{-7} \cdot K_{A2}$	pK_{A2}
Ácido Oxálico	HOCCOOH	5400	1,27	54	4,28
Ácido Malónico	HOOC(CH ₂)COOH	14	2,85	20	5,70
Ácido succínico	HOOC(CH ₂) ₂ COOH	37	4,19	23	5,64
Ácido glutárico	HOOC(CH ₂) ₃ COOH	45	4,35	38	5,42
Ácido adípico	HOOC(CH ₂) ₄ COOH	37	4,43	39	5,41
Ácido maleico	cis-CH ₃ CH=CHCOOH	100	2,00	5,5	6,26
Ácido fumárico	trans-CH ₃ CH=CHCOOH	960	3,02	410	4,39
Ácido ftálico	1,2-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	110	2,96	40	5,40
Ácido isoftálico	1,3-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	240	3,62	250	4,60
Ácido tereftálico	1,4-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	290	3,54	350	4,46

La primera constante de acidez de los ácidos di-carboxílicos alifáticos se halla entre 1,3 y 4,5, de donde se deduce que son más ácidos que los mono-carboxílicos. También puede observarse que la primera disociación es generalmente más extensa que la segunda, lo que se aprecia en el valor de la segunda constante de disociación que es bastante mayor que la primera estando comprendida entre 4,3 y 5,5. Como tendencia general, puede afirmarse que a medida que crece la separación entre los dos grupos carboxilos, la primera constante de acidez va tomando valores cada vez más parecidos a la de los ácidos mono-carboxílicos, como se aprecia en el ácido adípico (a. hexanodioico) cuyo pK_{A1} es 4,43, muy parecido al del ácido hexanoico (4,88), mientras que el del ácido oxálico (ácido etanodioico) es 1,27, muy diferente del pK_{A1} del ácido acético (ácido etanoico) 4,7:

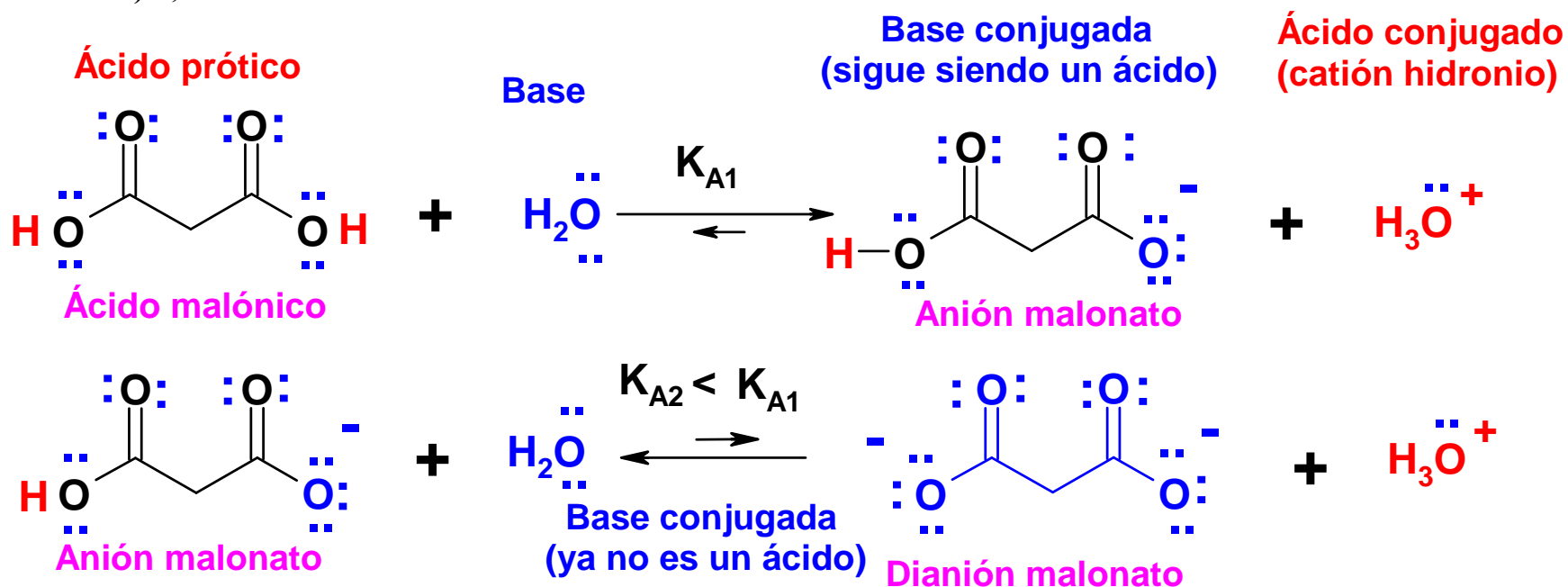


TABLA V. Acidez de compuestos hidroxílicos

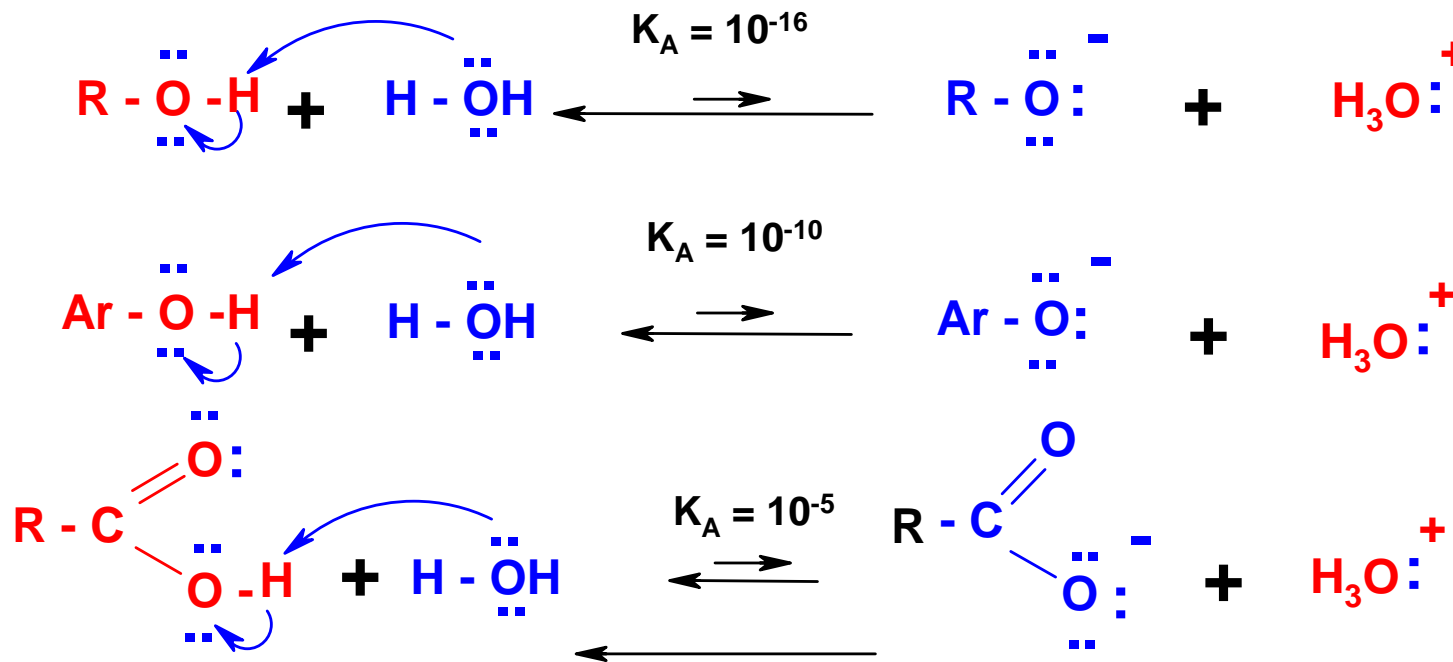
Ácido (Fórmula) Nombre	pK _A (Agua, 25 °C)	Base Conjugada
HO – H Agua	15,7	HO ⁻
RO – H Alcoholes	16 – 18	RO ⁻
ArO – H Fenoles	10	ArO ⁻
RCOO – H Ácidos carboxílicos alifáticos	4,7 – 5,0	RCOO ⁻
ArCOO – H Ácidos carboxílicos Aromáticos	3,4 – 4,2	ArCOO ⁻

Ácidos próticos

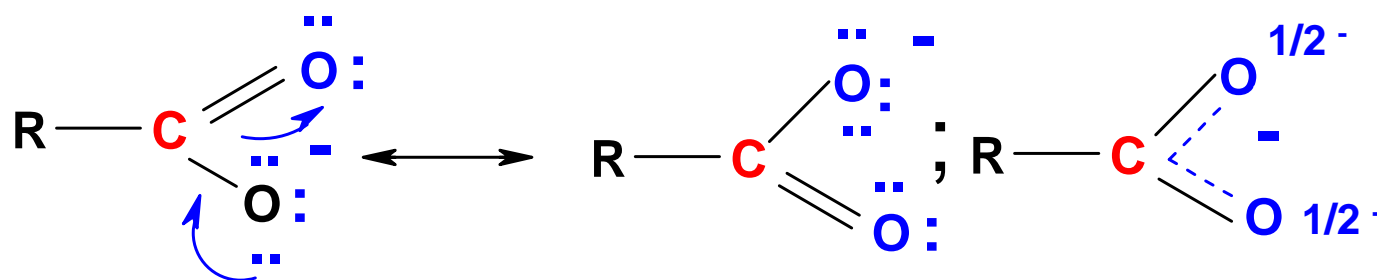
Bases

Base conjugada

Ácido conjugado
Cation hidronio



Equilibrios desplazados hacia la izquierda;
(habrá poca base conjugada)



Anión carboxilato estabilizado por resonancia

TABLA VI. Efectos de los sustituyentes sobre la acidez



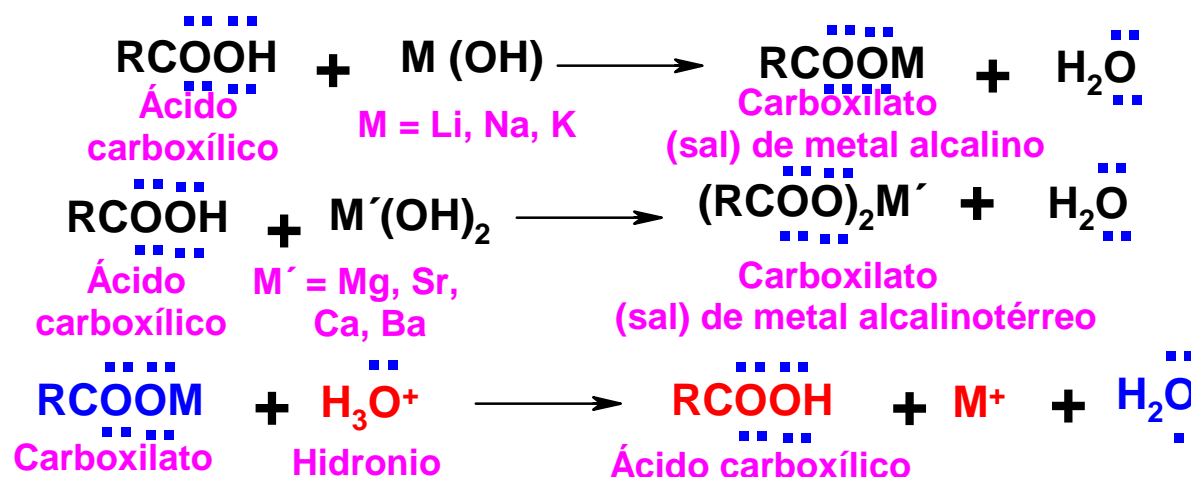
Ácido carboxílico	$(K_A \cdot 10^{-5})$ (25°C, agua)	pK_A	Fuerza del Ácido
Ácido trifluoroacético	59000	0,23	<p style="text-align: center;"> Ácidos más fuertes  Ácidos más débiles </p>
Ácido tricloroacético	23000	0,64	
Ácido dicloroacético	5500	1,26	
Ácido nitroacético	2100	1,68	
Ácido cianoacético	340	2,46	
Ácido fluoroacético	260	2,59	
Ácido cloroacético	140	2,86	
Ácido 2-clorobutanoico	140	2,86	
Ácido bromoacético	130	2,90	
Ácido yodoacético	67	3,19	
Ácido 3-butinoico	48	3,32	
Ácido metoxiacético	29	3,54	
Ácido hidroxiacético	15	3,83	
Ácido 3-clorobutanoico	89	4,05	
Ácido 3-butenico	4,5	4,35	
Ácido 4-cloroacético	3,0	4,52	
Ácido acético	1,8	4,74	
Ácido butanoico	1,5	4,82	
Ácido propanoico	1,3	4,87	

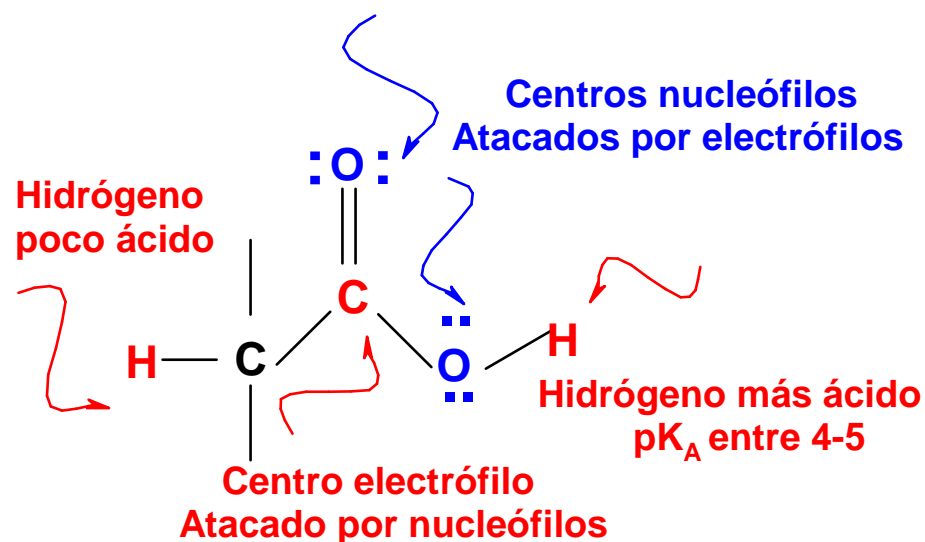
TABLA VII. Efectos de los sustituyentes sobre la acidez de los ácidos benzoicos

Ácido carboxílico	($K_A \cdot 10^{-5}$) (25°C, agua)	pK _A	Fuerza del Ácido
o-NO₂-PhCOOH	680	2,16	<p style="text-align: center;">Ácidos más fuertes</p>  <p style="text-align: center;">Ácidos más débiles</p>
o-Cl-PhCOOH	115	2,93	
m-NO₂-PhCOOH	37	3,43	
p-NO₂-PhCOOH	36	3,44	
p-C≡N-PhCOOH	28	3,55	
p-CHO-PhCOOH	18	3,75	
m-Cl-PhCOOH	15	3,82	
p-Cl-PhCOOH	11	3,96	
p-Br-PhCOOH	11	3,96	
o-MeO-PhCOOH	8,4	4,07	
m-MeO-PhCOOH	8,1	4,09	
PhCOOH	6,4	4,19	
m-Me-PhCOOH	5,8	4,23	
p-MeO-PhCOOH	5,3	4,27	
p-Me-PhCOOH	4,6	4,34	

Sales de los ácidos carboxílicos

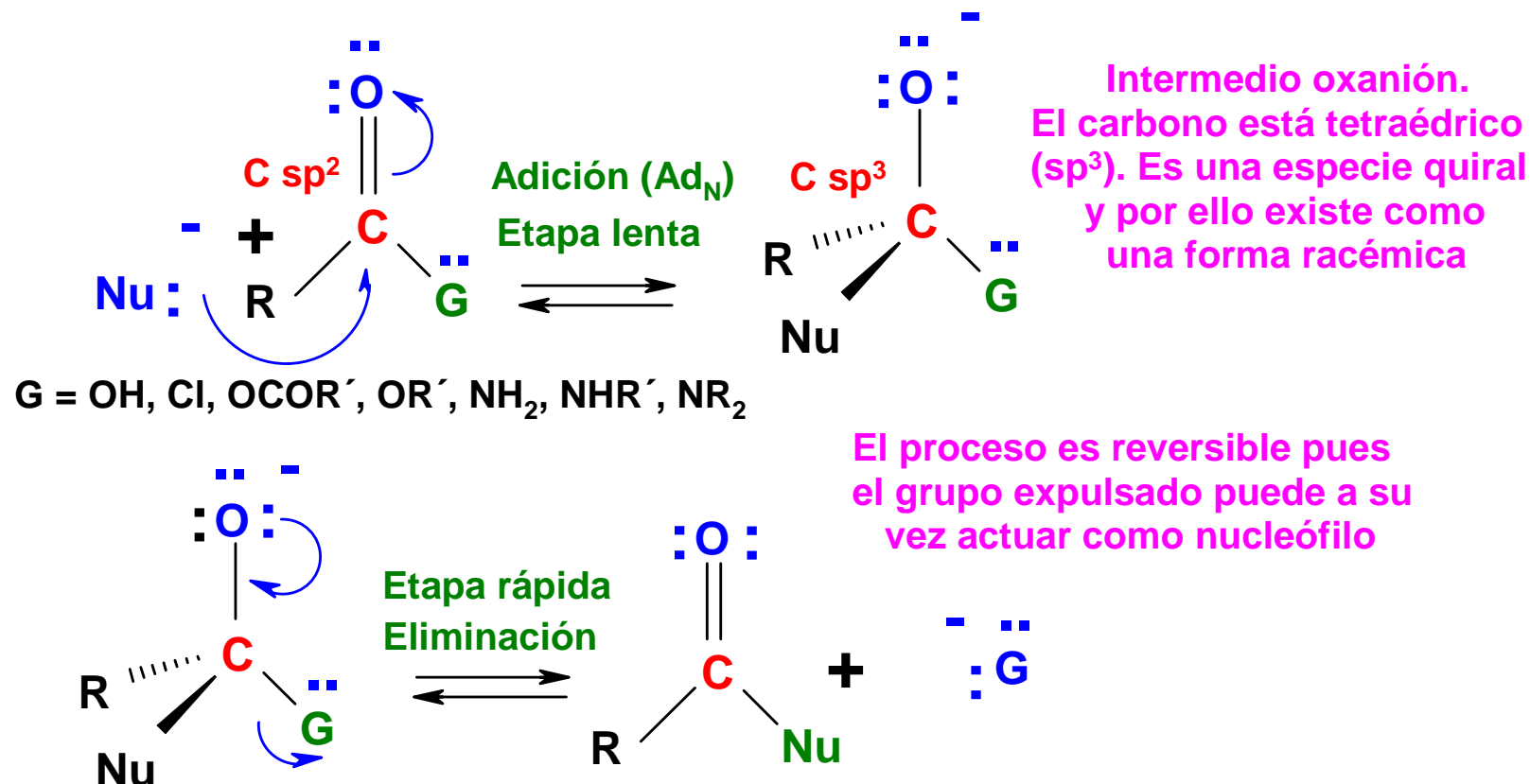


Reactividad de los ácidos carboxílicos y sus derivados: sustitución nucleófila en el acilo



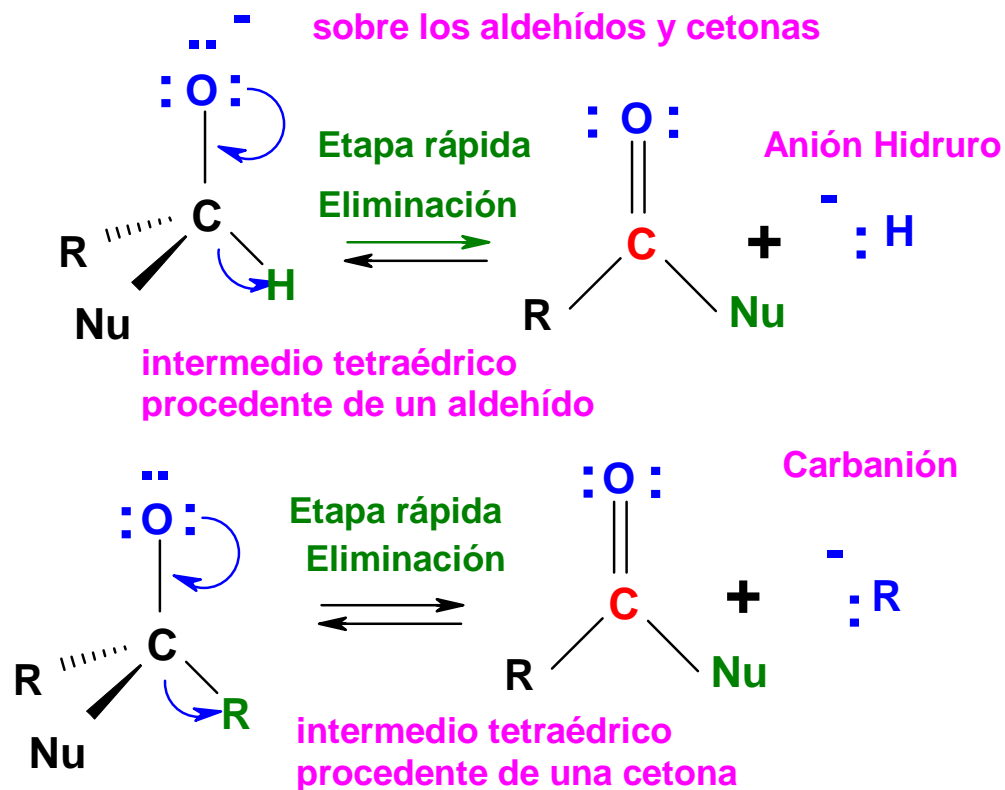
El C del grupo carbonilo es muy deficiente en electrones por estar unido a dos O y por ello se comporta como un electrófilo. La reacción típica de los ácidos y sus derivados es la S_N sobre el carbono deficiente del grupo acilo (RCOG). En estas reacciones se rompe el enlace C-G (G = Cl, OCOR, OR, NH₂) y se reemplaza el grupo G por el nucleófilo a través de la creación de un enlace C-Nu. El proceso transcurre en dos etapas, la primera de las cuales es una adición nucleófila (Ad_N) y la segunda una eliminación (E), por lo que estas reacciones son también conocidas como de **adición-eliminación**. Es interesante advertir la gran diferencia de estas reacciones S_N sobre C sp^2 con las que tienen lugar sobre C híbridos sp^3 que ya estudiamos (S_N2 y S_N1).

Sustitución Nucleófila en el acilo



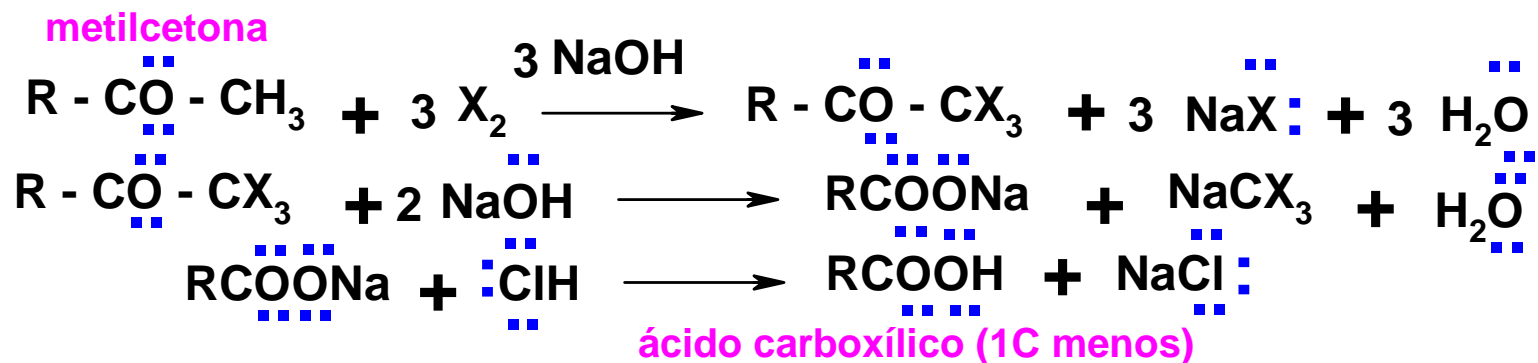
La primera etapa del proceso es una Ad_N totalmente análoga a la de los aldehídos y cetonas, pero la diferencia importante está en la segunda etapa. Los aldehídos y cetonas ganan un protón por el oxígeno, mientras que los derivados de ácido regeneran el carbonilo expulsando el grupo unido al carbono del acilo. Los aldehídos y cetonas no pueden reaccionar de este modo, pues tendrían que expulsar un hidruro o un carbanión respectivamente, que como sabemos son pésimos grupos salientes y por ello es más favorable captar un protón. Los derivados de ácido expulsan un cloruro (excelente grupo saliente), un carboxilato (moderado grupo saliente), un alcóxido (mal grupo saliente) o un amiduro (muy mal grupo saliente).

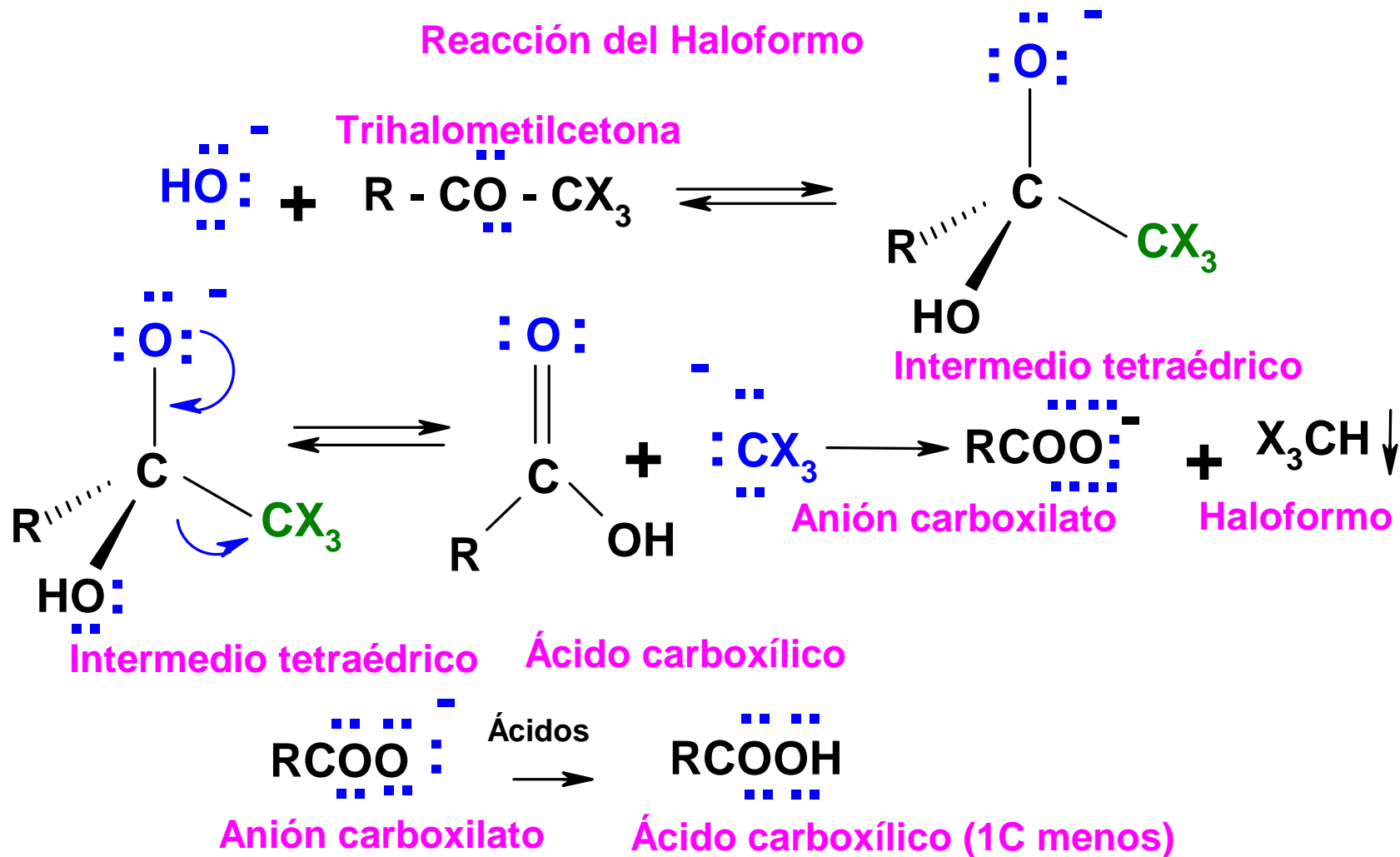
Las reacciones S_N no tienen lugar sobre los aldehídos y cetonas



En ciertas ocasiones, las cetonas reaccionan de manera análoga a los derivados de ácido. Así, cuando se halogena por completo el Me de una metilcetona en medio alcalino se obtiene (después de acidular), un ácido carboxílico que tiene un átomo de carbono menos que la cetona de partida. El proceso se conoce como **reacción del haloformo** y transcurre a través de una especie intermedia que es una trihalocetona formada en la halogenación completa de la metilcetona de partida. La reacción suele utilizarse como reconocimiento de metilcetonas aunque también la dan otros compuestos que puedan transformarse en el medio reaccional en metilcetonas como son todos los derivados del tipo CH₃CHOHR.

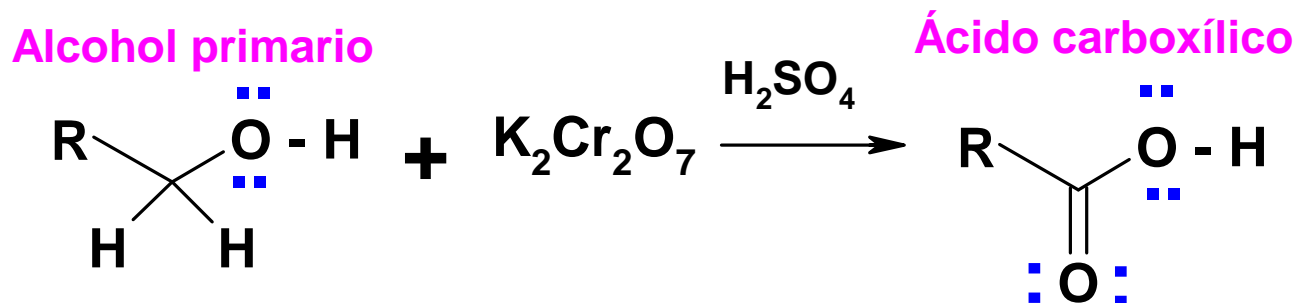
Reacción del haloformo



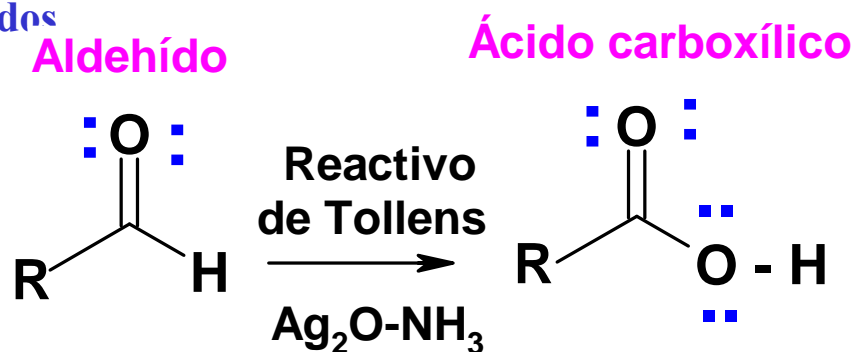


Preparación de ácidos carboxílicos

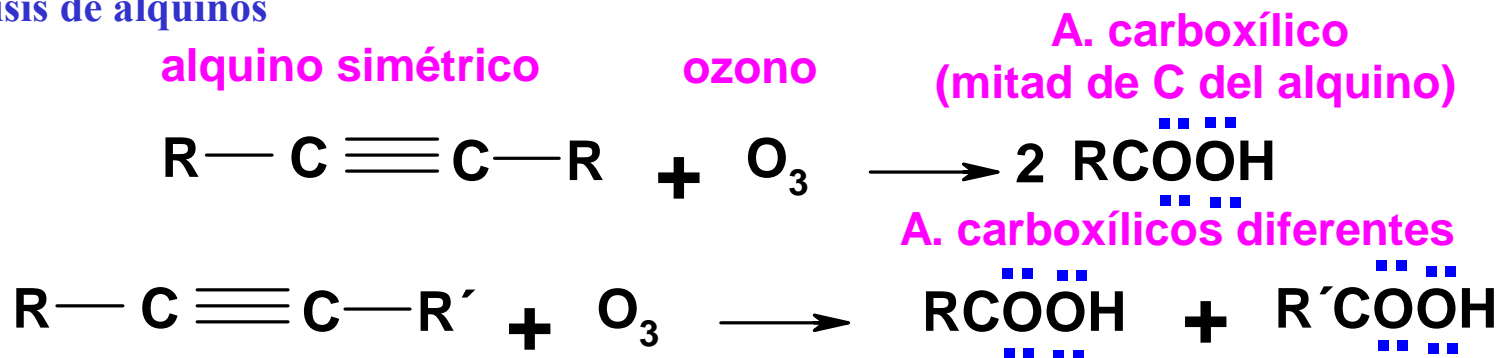
Oxidación de alcoholes primarios



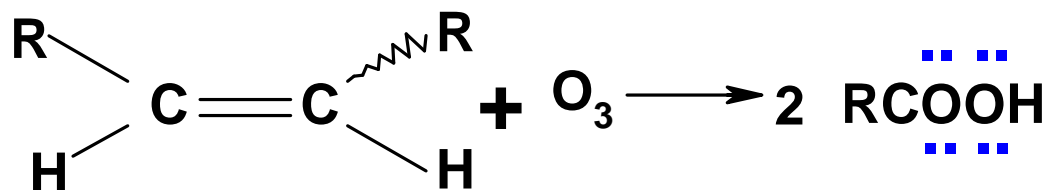
Oxidación de aldehídos



Ozonólisis de alquinos

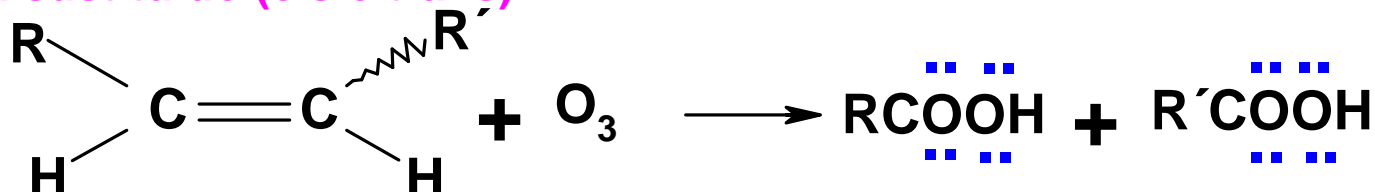


alqueno simétrico
disustituido (cis o trans)



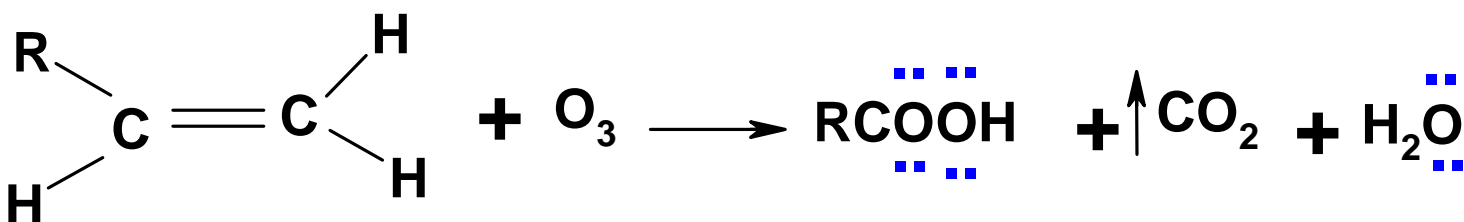
A. carboxílico
(mitad C del alqueno)

alqueno no simétrico
disustituido (cis o trans)



A. carboxílicos diferentes

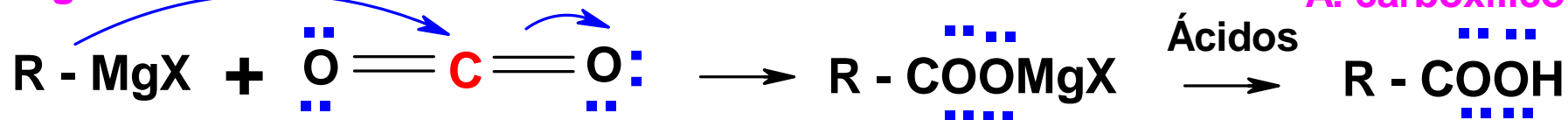
alqueno monosustituido



A. carboxílico

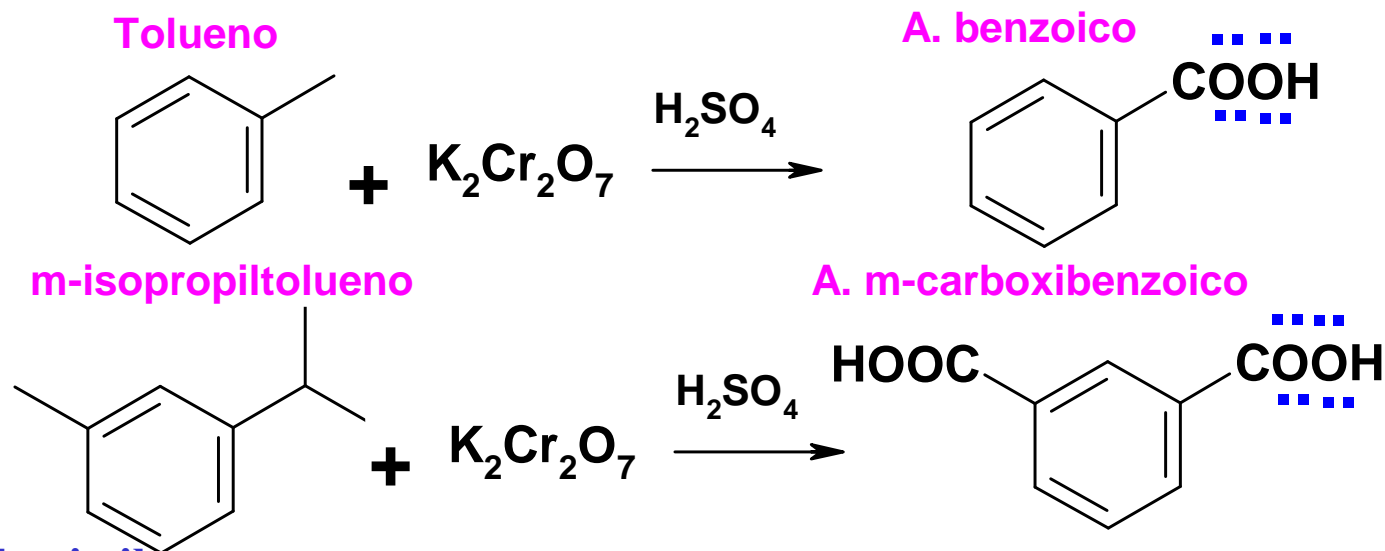
Carboxilación de magnesianos

Grignard Dióxido de carbono

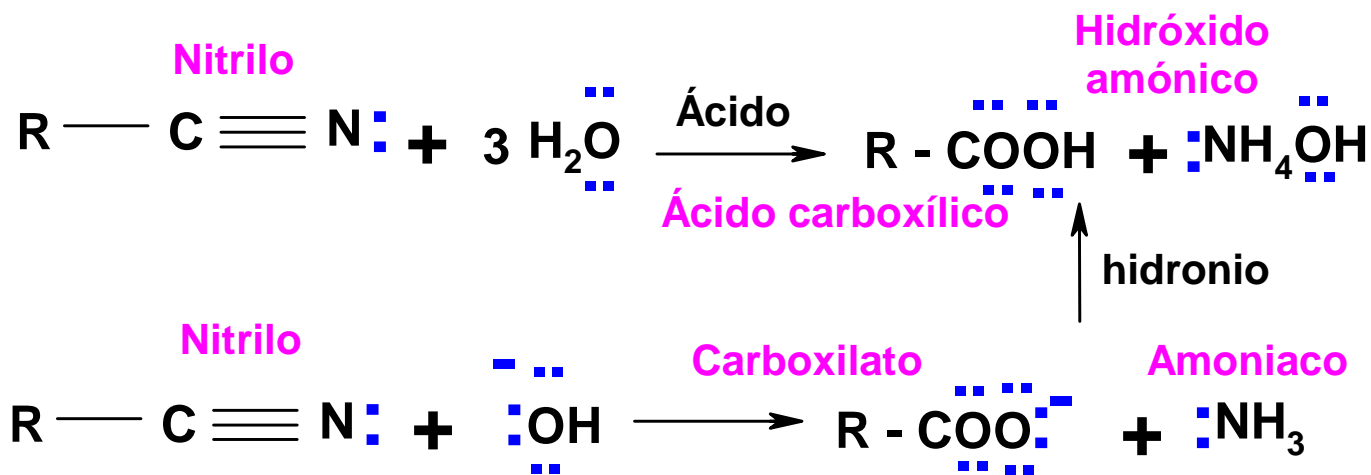


A. carboxílico

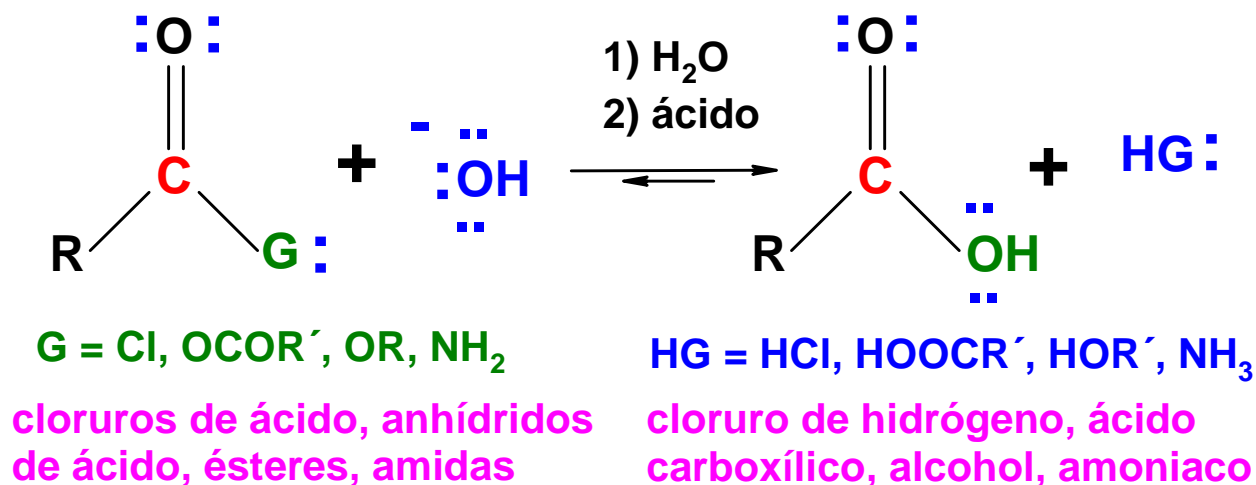
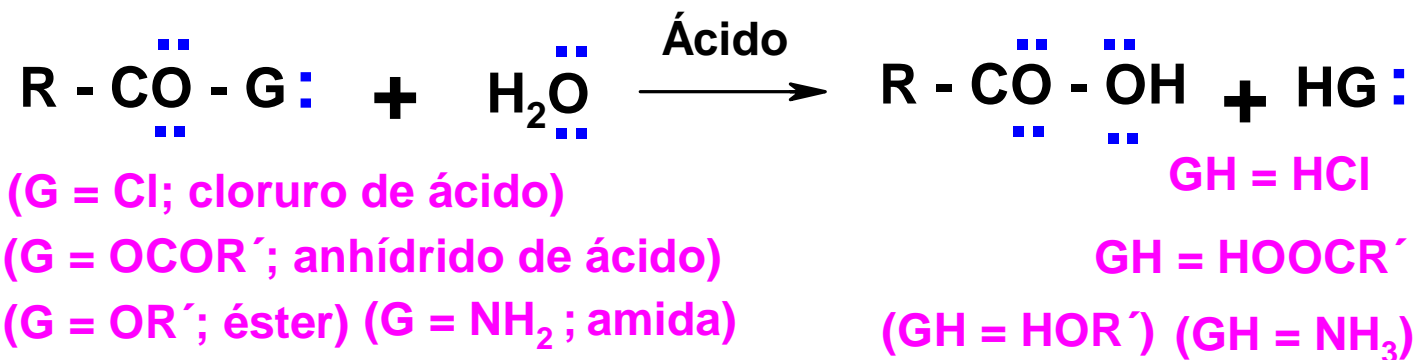
Oxidación de cadenas laterales de bencenos sustituidos



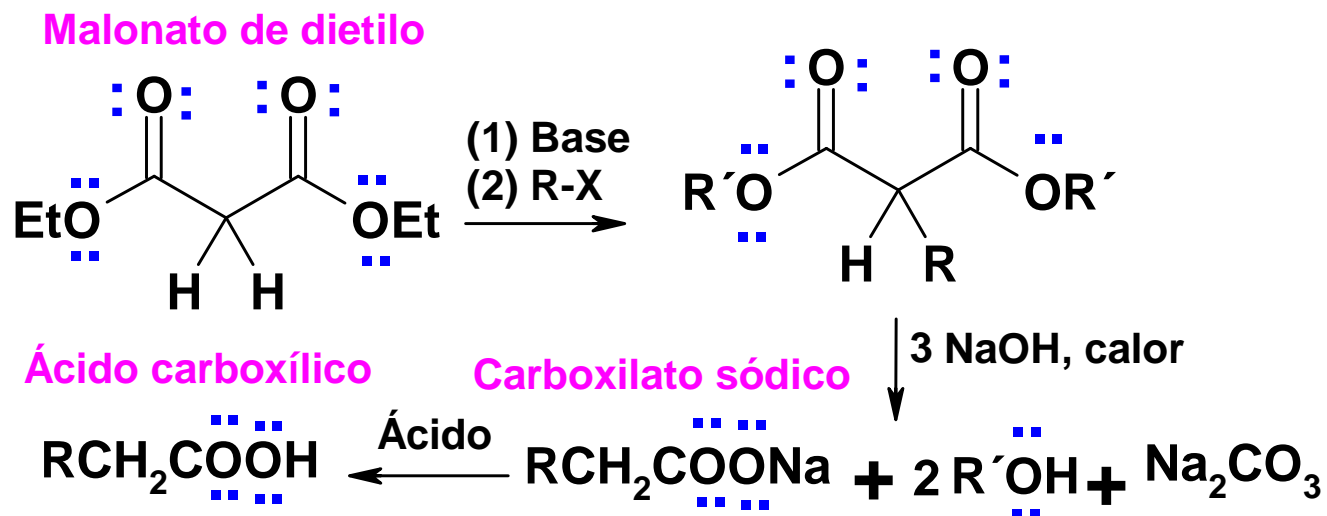
Hidrólisis de nitrilos



Hidrólisis de los derivados de ácido



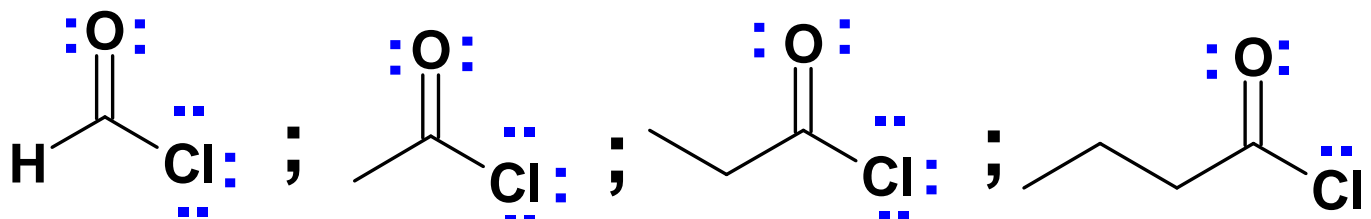
Síntesis malónica



Derivados de ácidos carboxílicos



Cloruros de ácido: formulación y nomenclatura

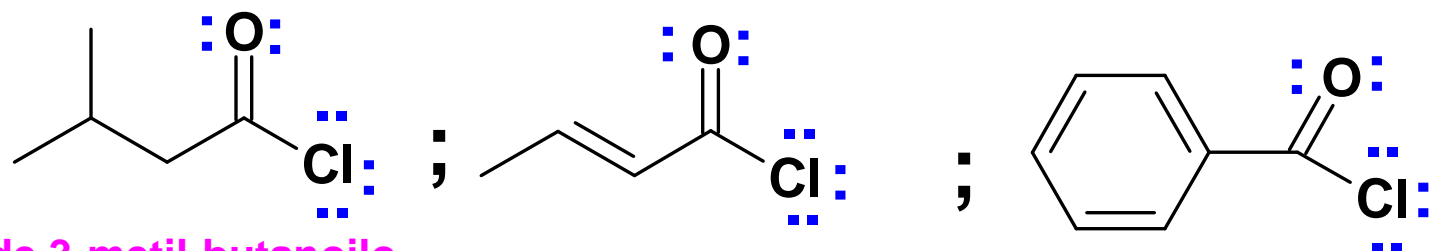


C. de metanoilo
C. de formilo

C. de etanoilo
C. de acetilo

C. de propanoilo
C. de propionilo

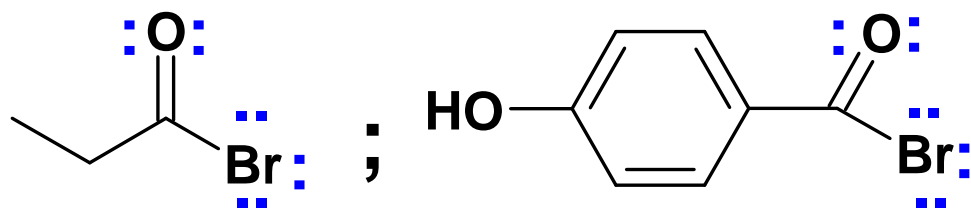
C. de butanoilo
C. de butiroilo



C. de 3-metil-butanoilo
C. de isobutiroilo

C. de trans-2-propenoilo

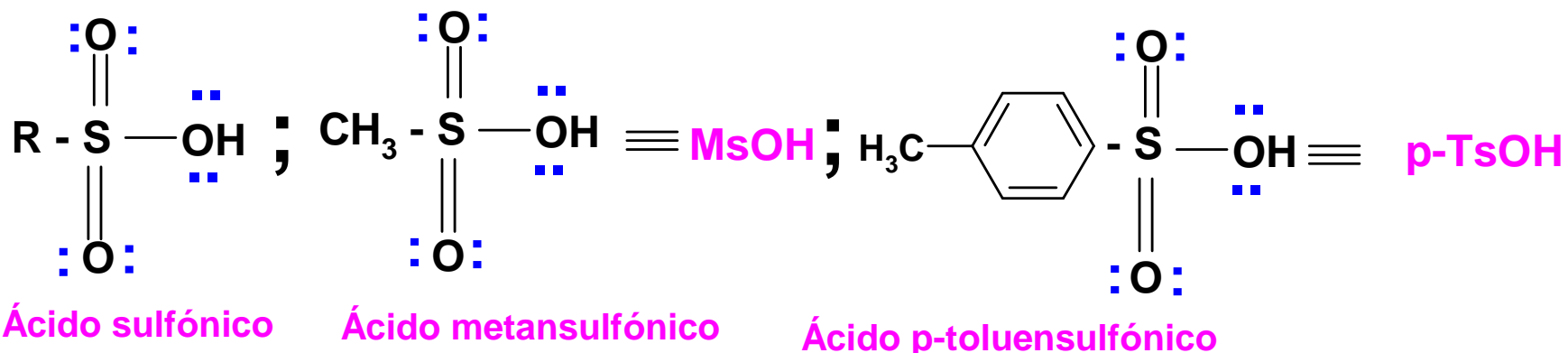
C. de benzoilo



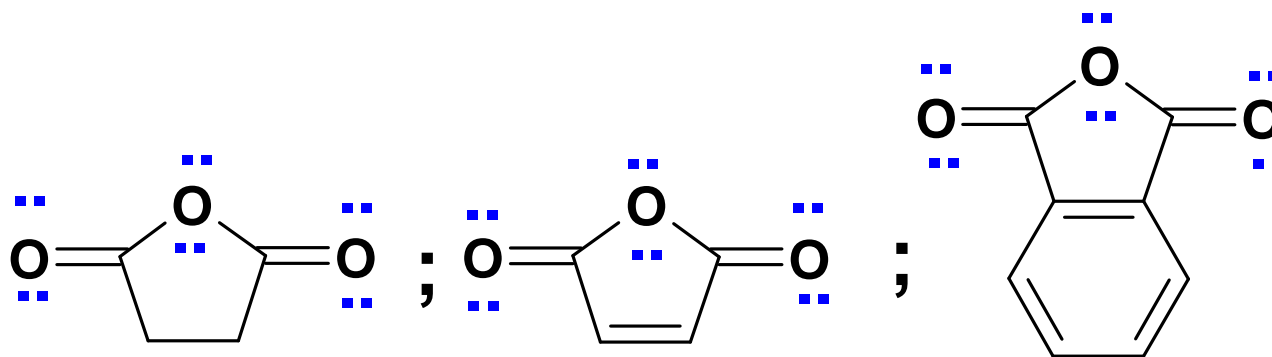
B. de propanoilo
B. de propionilo

Bromuro de p-hidroxi-benzoilo

Cloruros de ácidos sulfónicos



Anhídridos de ácido

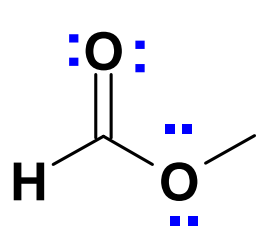


Anhídrido succínico

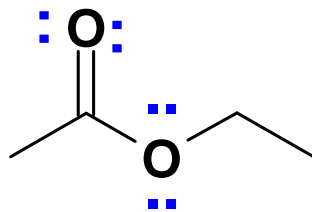
Anhídrido maleico

Anhídrido ftálico

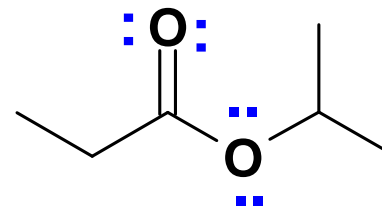
Ésteres



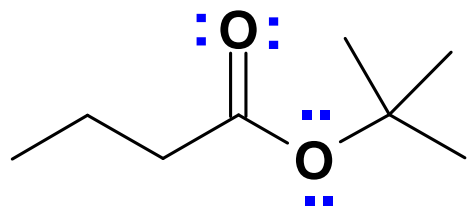
Formato de metilo
Metanoato de metilo



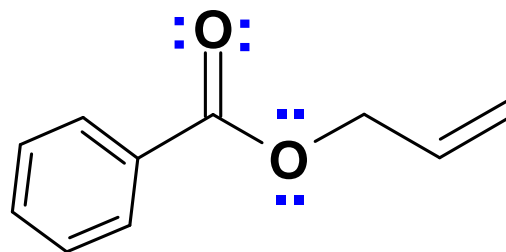
Acetato de etilo
Etanoato de etilo



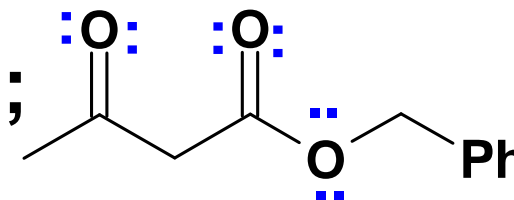
Propionato de isopropilo
Propanoato de isopropilo



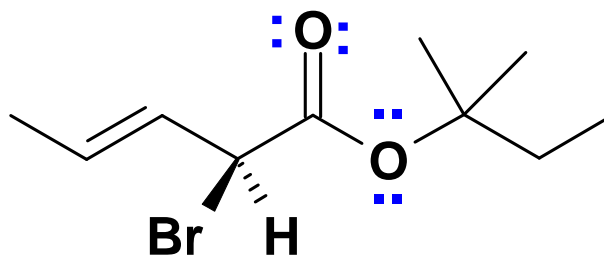
Butirato de terc-butilo
Butanoato de terc-butilo



Benzoato de alilo

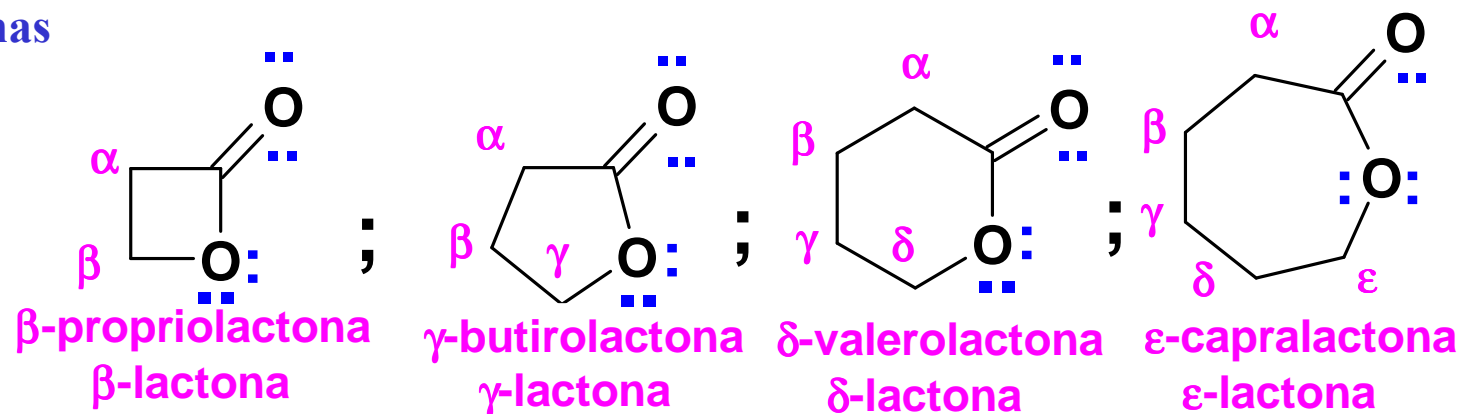


3-oxo-butanoato de bencilo

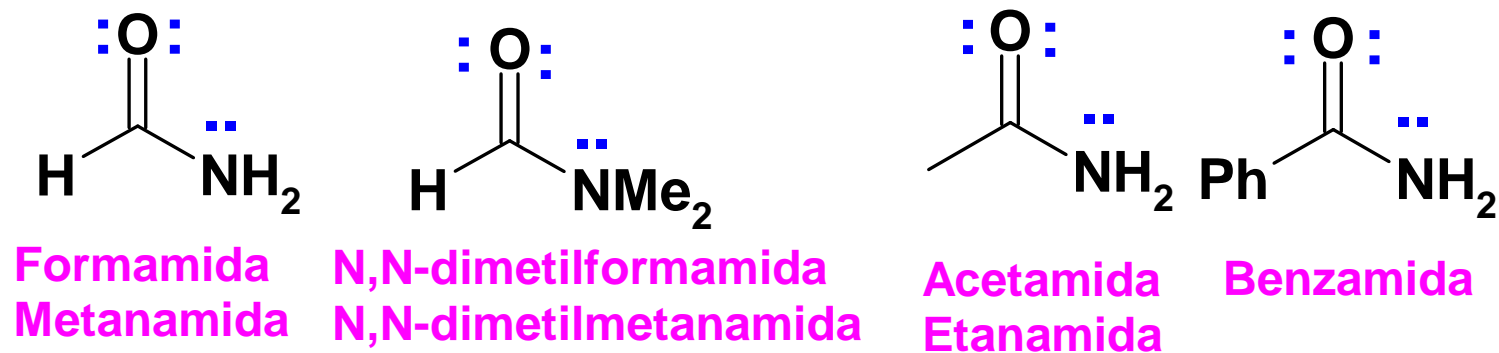


(2S)-bromo-3-trans-pentenoato de neopentilo

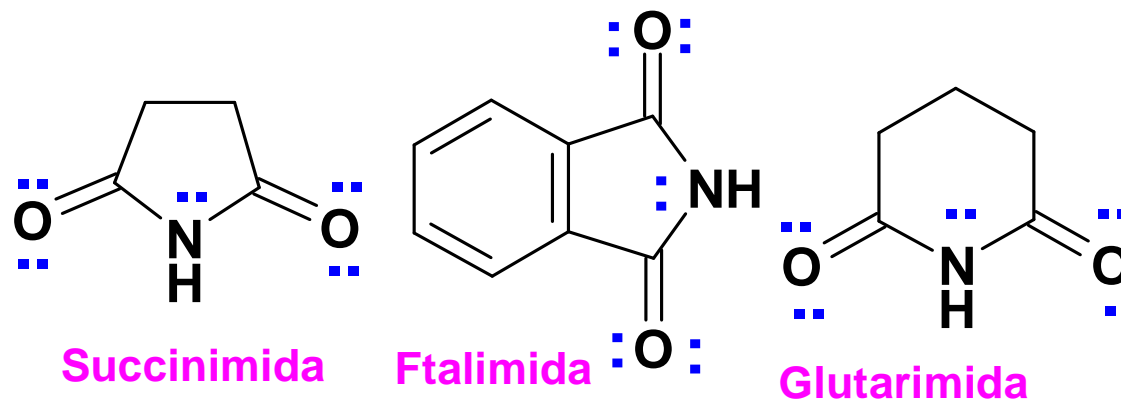
Lactonas



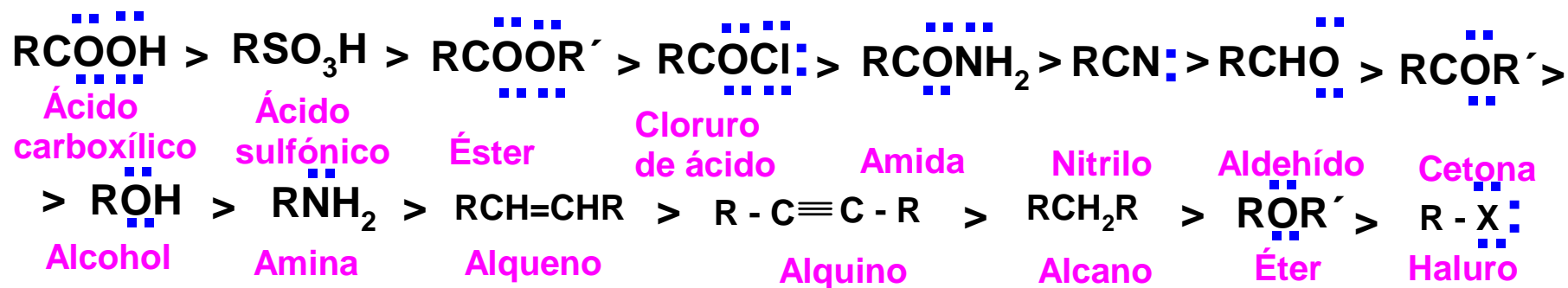
Amidas



Imidas



Prioridades en la nomenclatura de los grupos funcionales



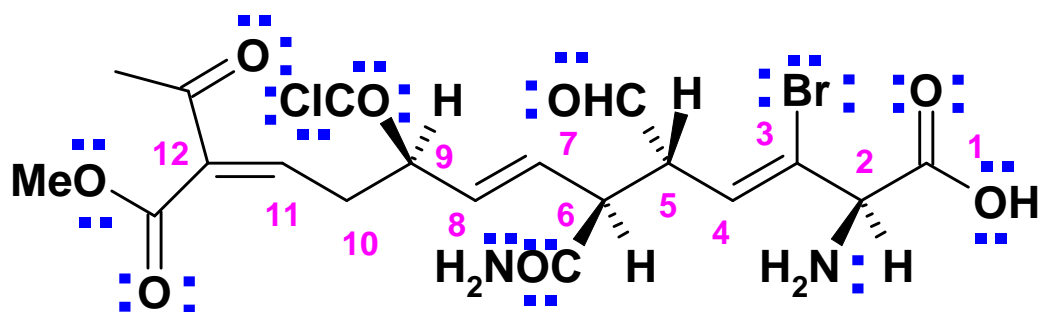
Se aprecia que dentro de la familia de los derivados de ácido, en lo tocante a la nomenclatura de compuestos polifuncionales que contengan esta funciones, la prioridad máxima es para el grupo carboxilo.

Los demás grupos deben mencionarse como sustituyentes:

Éster (ROCO -): alcoxicarbonil

Cloruro de ácido (ClCO -): clorocarbonil

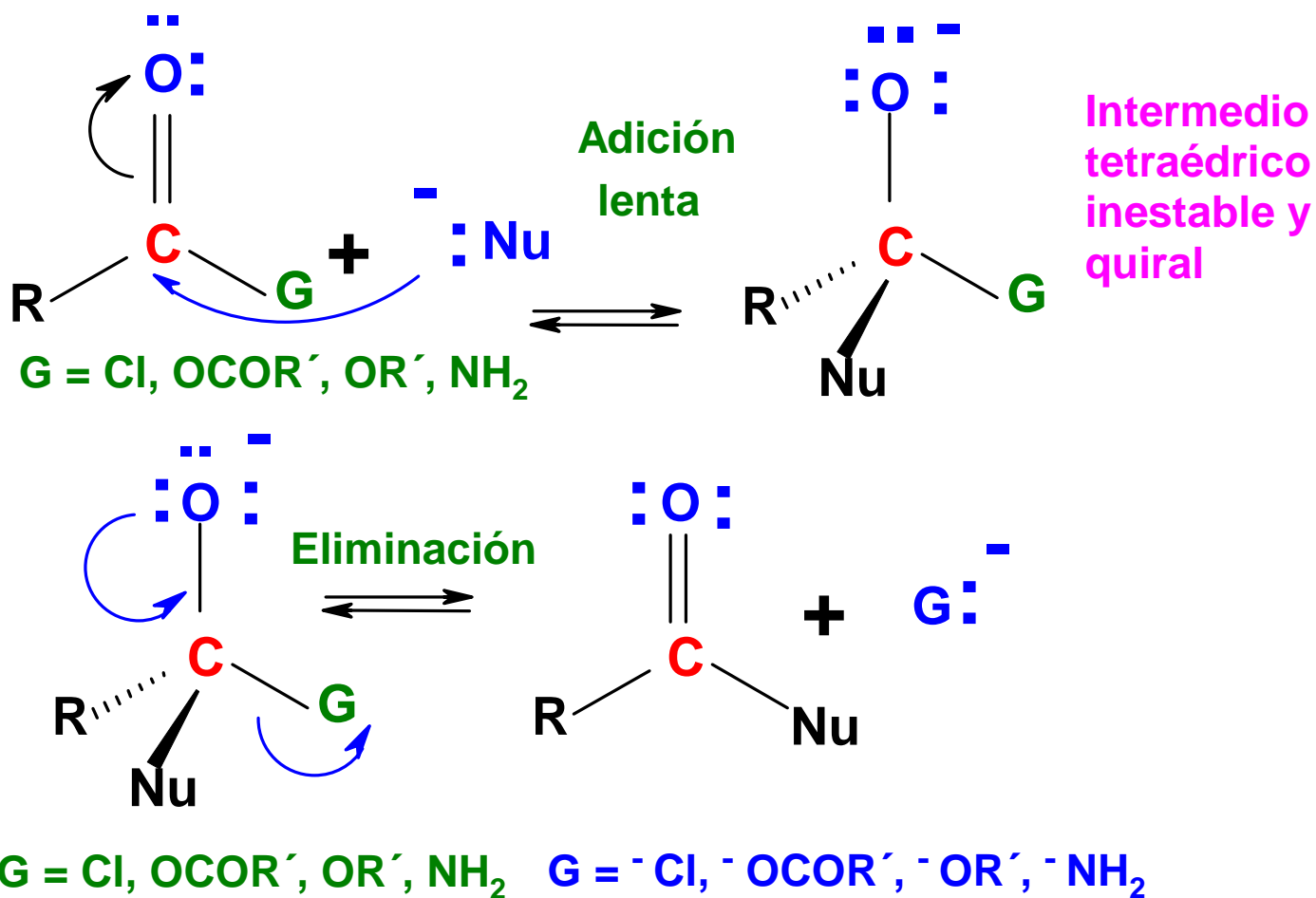
Amida (H₂NCO -): aminocarbonil



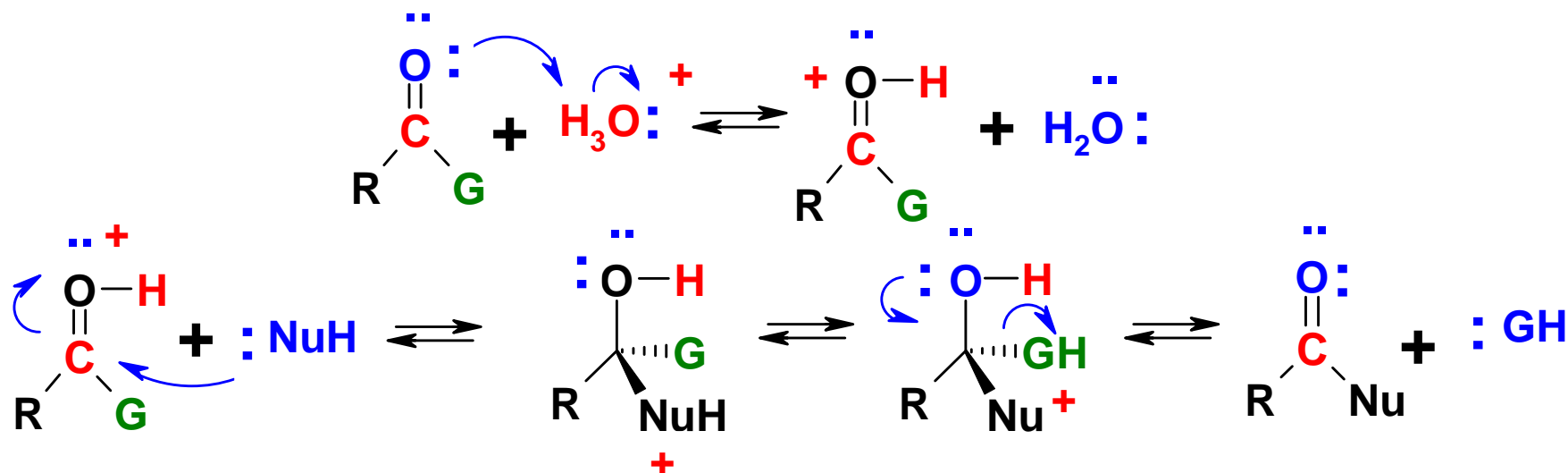
Ácido (2R, 5S, 6S, 9R)-12-acetil-2-amino-6-aminocarbonil-3-bromo-9-clorocarbonil-5-formil-12-metoxicarbonil-(3Z,7-trans,11Z)-dodecatrien-oico

Reactividad de los derivados de ácido. Reacciones S_N catalizadas por ácidos: su mecanismo

Reacciones en medio neutro o alcalino con nucleófilos cargados:



Cuando el nucleófilo es débil, la reacción siempre debe hacerse con catálisis ácida:



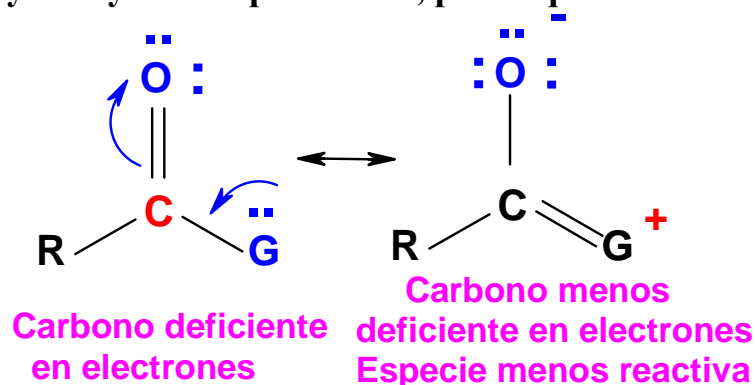
Reactividad relativa de los diferentes derivados de ácido

Todos los derivados de ácido se comportan de manera similar dando reacciones S_N en el acilo pero con diferente velocidad. La reactividad de los diferentes derivados de ácidos depende de tres factores fundamentales (a) la electrofilia del carbono del grupo carboxilo, de modo que cuanto mayor sea la electrofilia del carbono (menor densidad electrónica) mayor será la reactividad y en esto influye marcadamente la electronegatividad del grupo unido al átomo de carbono (b) estabilización por resonancia, de manera que cuanto mayor sea capacidad donante de electrones por efecto + R del grupo unido al átomo de carbono del carboxilo, menor será la electrofilia y su reactividad (c) naturaleza del grupo saliente, de modo que cuanto mejor sea éste, mayor será la reactividad. En conclusión, los derivados de ácido más reactivos serán aquellos que presenten un átomo bastante electronegativo que se comporte como buen grupo saliente y que sea mal donante por efecto +R.

Análisis de los factores influyentes en la velocidad (electrofilia del carbono carboxílico)

Efecto inductivo (-I) del grupo G. A mayor efecto -I, mayor reactividad. Los mayores efectos -I los darán los que se unan al carbono por átomos muy electronegativos (O = 3,5), (Cl = 3,0) (N = 3,0). Según este efecto la reactividad sería: **Ésteres > Anhídrido > Amidas = Cloruros**, en contradicción con los datos empíricos.

Efecto resonante (+R) del grupo G. Cuanto menor sea este efecto mayor será la electrofilia y la reactividad. Todos los grupos G se unen al carbono por heteroátomos que poseen electrones sin compartir (O, Cl, N). El valor de +R depende de los tipos de orbitales que vayamos a solapar por resonancia, siendo máximo su efecto cuando los orbitales a solapar son del mismo número cuántico principal. Teniendo en cuenta que : (O, 2p)(N, 2p) (Cl, 3p) y el del (C,2p). De acuerdo con esto, el efecto +R será más intenso con el O y el N y menor para el Cl, por lo que la reactividad en base a este efecto será:



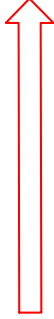
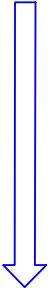
Cloruros > Anhídridos > Amidas ≈ Ésteres .
 Conviene tener en cuenta que en los anhídridos el efecto +R se reparte entre dos grupos carbonilos y según esto los anhídridos son más reactivos que los ésteres porque el efecto +R en estos compuestos actúa sobre un solo grupo carbonilo:

Calidad de grupo saliente de G. Sabemos que cuanto menos básico sea, mejor será su actuación como grupo saliente. En base a esto, el mejor grupo saliente es el cloruro (Cl⁻) y le siguen los carboxilatos (RCOO⁻), alcóxidos (RO⁻) y amiduros (H₂N⁻). Por este efecto, la reactividad sería:

Cloruros > Anhídridos > Ésteres > Amidas

que coincide con el resultado empírico, lo que pone de relieve la importancia de este factor.

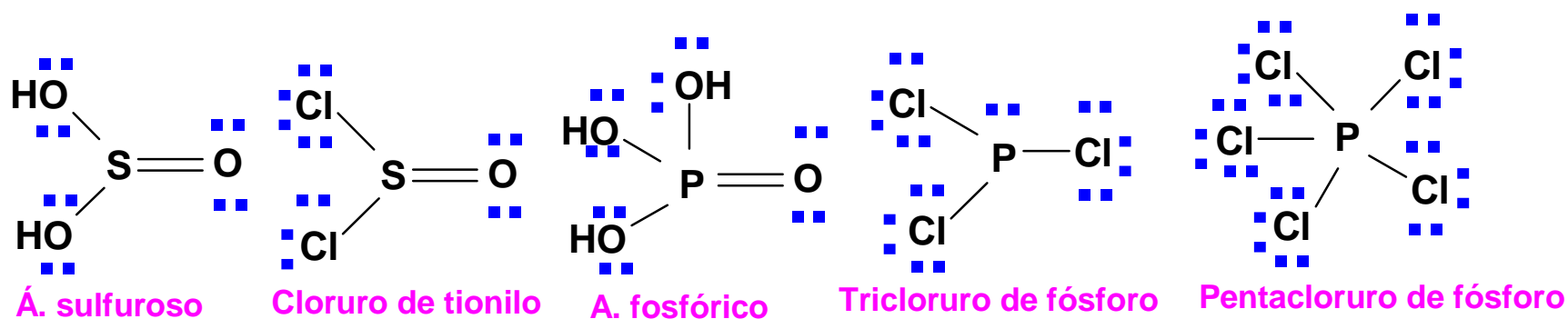
TABLA VIII. Reactividad de los diferentes derivados de ácido

Reactividad	Clase	Fórmula	- I	+ R	G. saliente	Basicidad
<p>Más reactivo</p>  <p>Menos reactivo</p>	Cloruro de ácido	RCOCl	Mediano	Pequeño	Muy bueno	<p>Menos Básico</p>  <p>Más básico</p>
	Anhídrido de ácido	RCOOCOR	Grande	Mediano	Mediano	
	Éster	RCOOR'	Grande	Grande	Malo	
	Amida	RCONH ₂	Mediano	Grande	Muy malo	
	Carboxilato	RCOO ⁻	-	-	-	

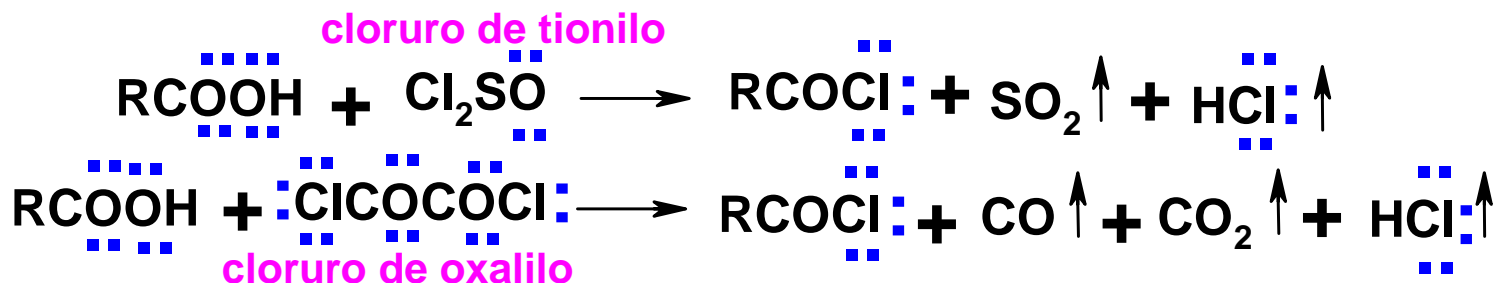
Preparación de los derivados de ácido

Como norma general siempre debe prepararse un derivado de ácido a partir de otro más reactivo. Por ello, los cloruros de ácido son el tipo de derivados más apto para preparar todos los restantes y comenzaremos por la preparación de los cloruros de ácido.

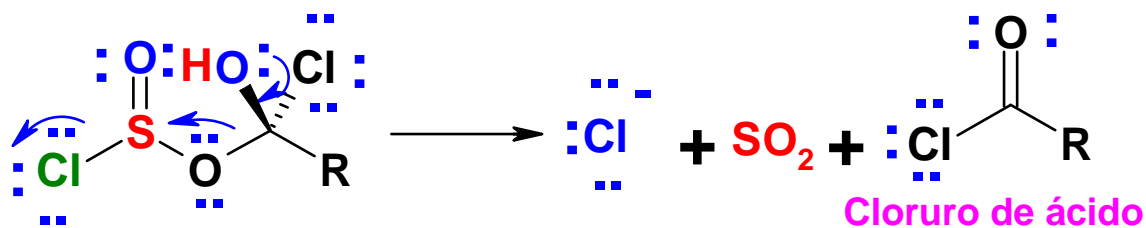
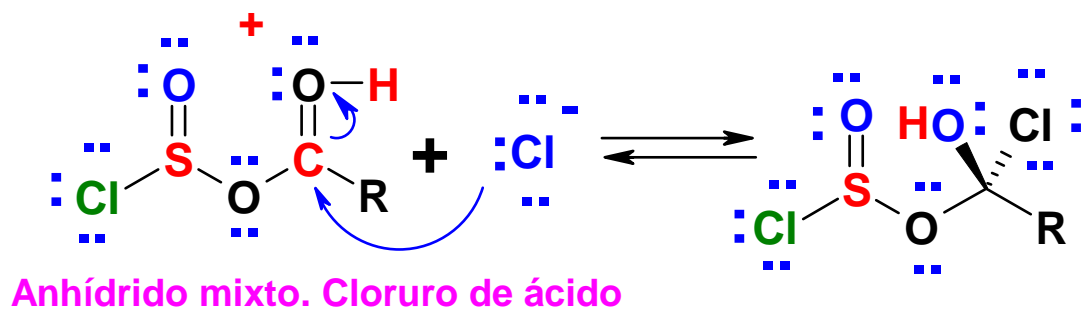
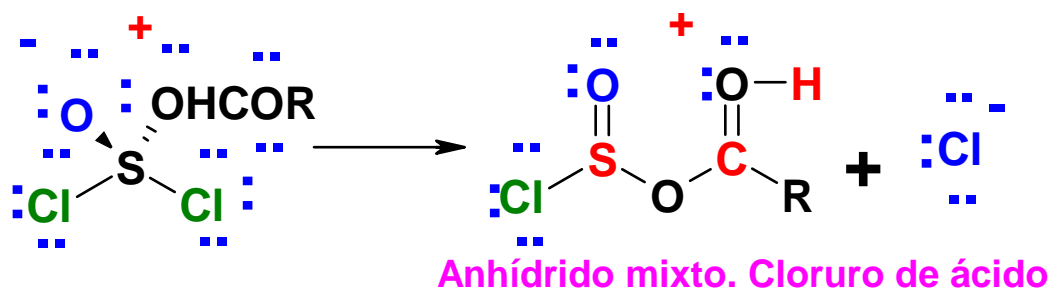
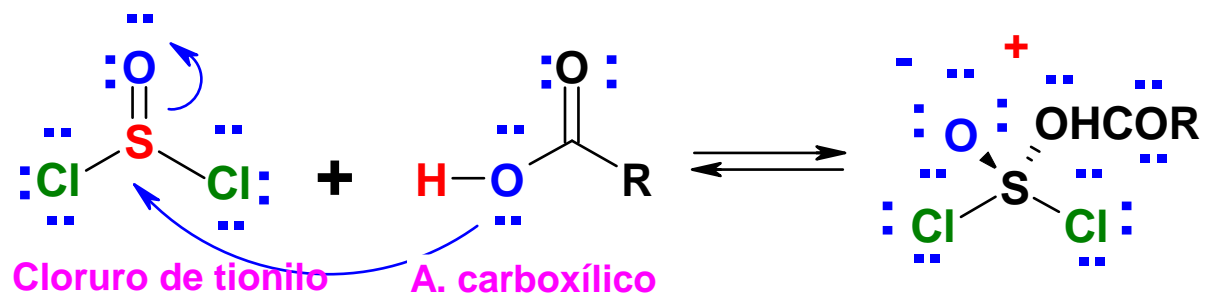
Preparación de los cloruros de ácido

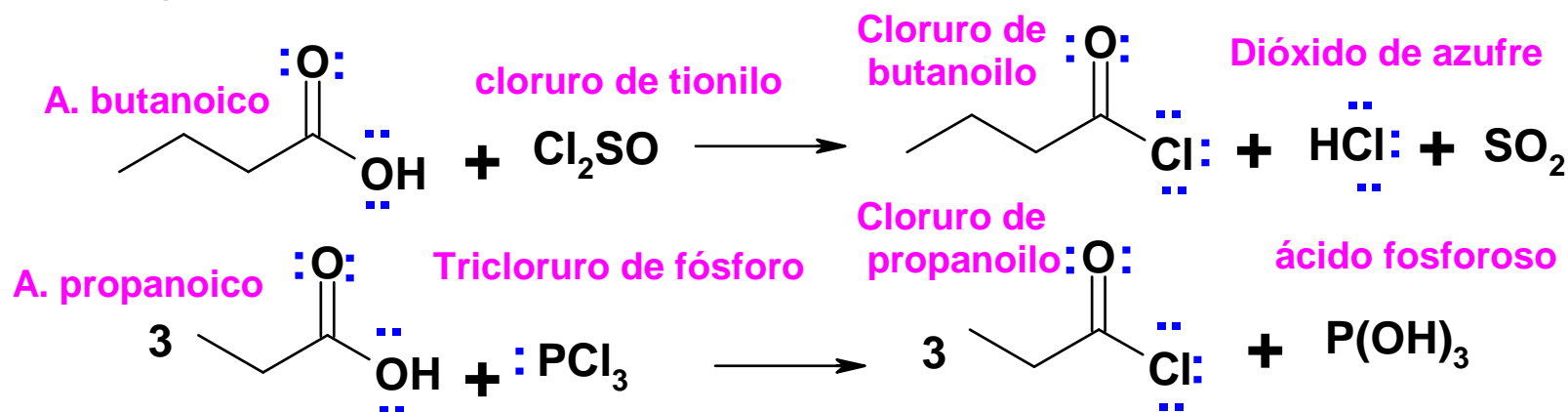


Los reactivos más ampliamente utilizados para preparar los cloruros de ácido son al fin y al cabo, cloruros de ácidos inorgánicos como el **cloruro de tionilo** que es el **dicloruro del ácido sulfuroso** y el **tricloruro y pentacloruro de fósforo**, que son los **cloruros del ácido fosfórico**. También se emplea el **cloruro de oxalilo** que es el **dicloruro del ácido oxálico**. Los más empleados son el **cloruro de tionilo y el cloruro de oxalilo**, porque los subproductos de estas reacciones son gases que escapan fácilmente a la atmósfera:



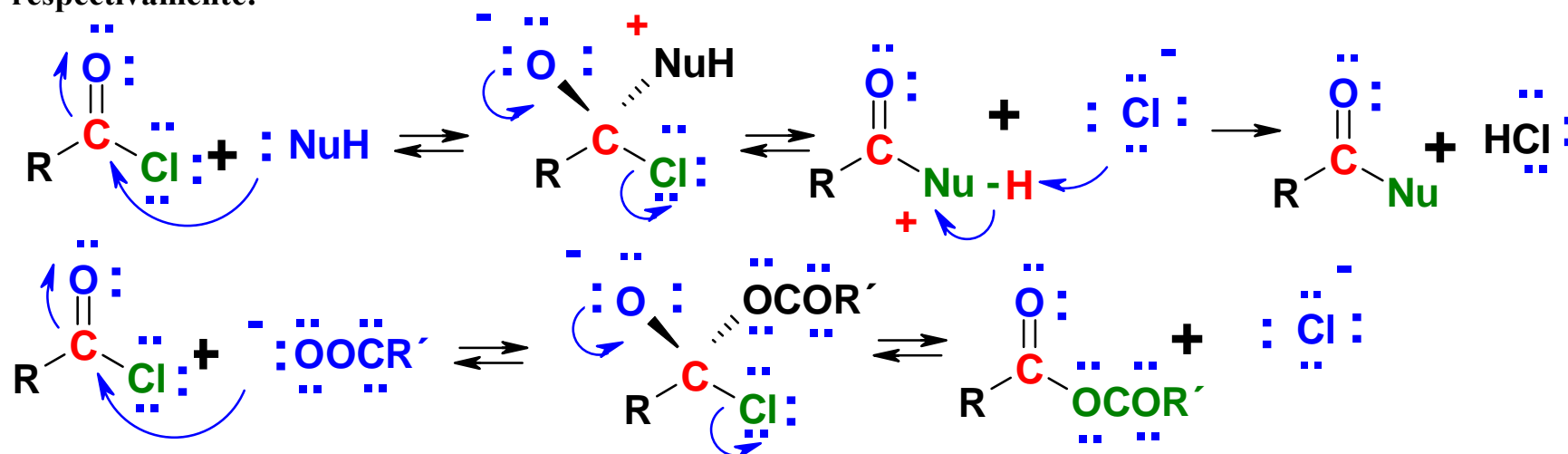
Preparación de cloruros de ácido a partir de cloruro de tionilo: mecanismo

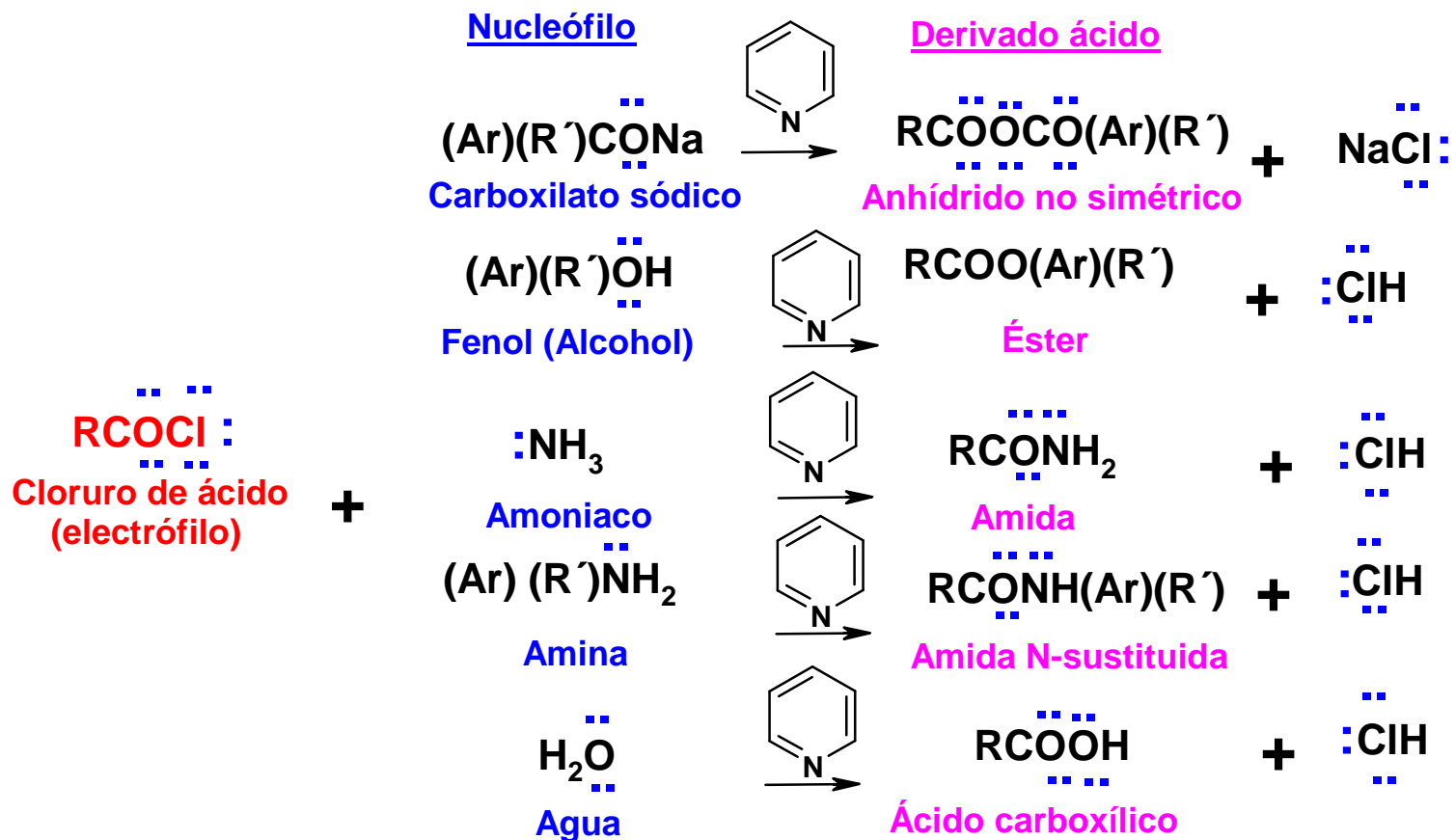




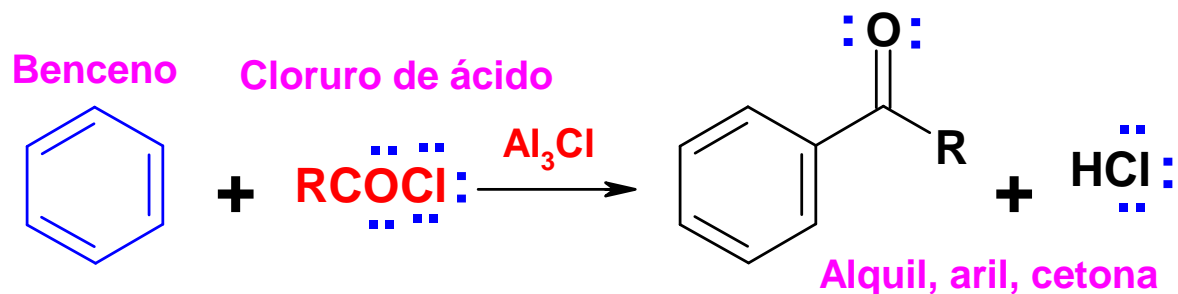
Reacciones de los haluros de ácido

Son agentes acilantes, es decir, reactivos capaces de transferir a un nucleófilo un grupo acilo RCO. Además, al ser los derivados más reactivos es posible preparar todos los demás derivados a partir de los cloruros de ácido tratándolos con los adecuados nucleófilos. Así, se preparan anhídridos, ésteres, amidas y ácidos carboxílicos, tratando un cloruro de ácido con carboxilatos, alcoholes, aminas y agua, respectivamente:



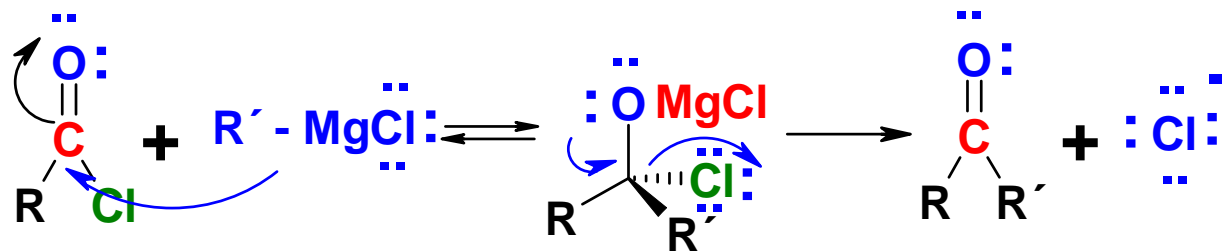
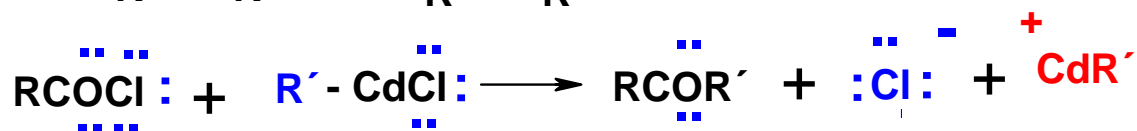
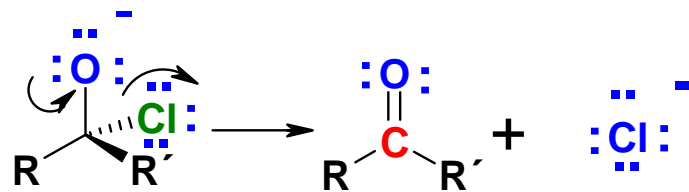
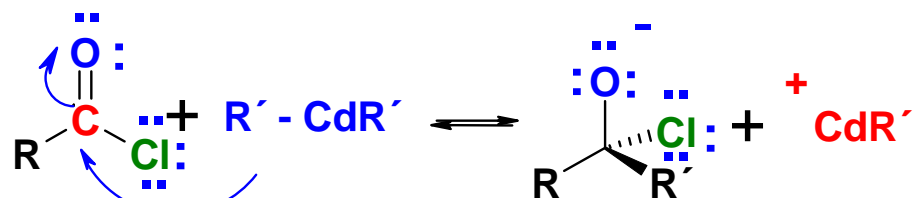


Acilación de Friedel-Crafts

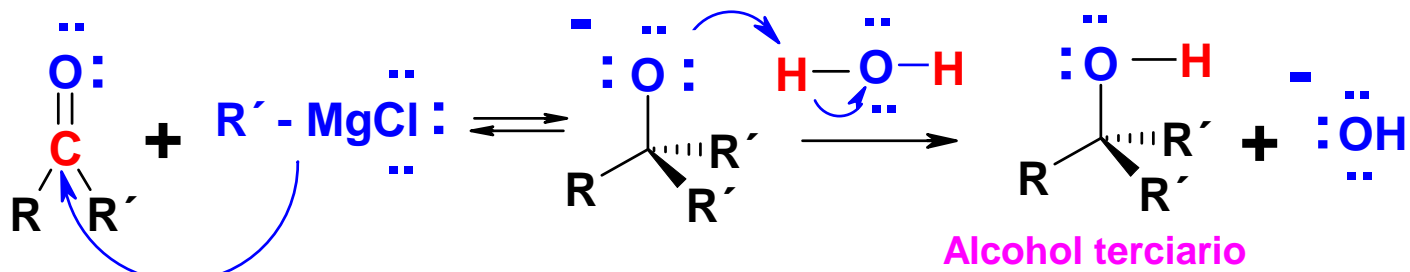


Por tratamiento con dialquilcadmio se transforman en cetonas y con los Grignard en alcoholes terciarios con dos sustituyentes derivados del Grignard:

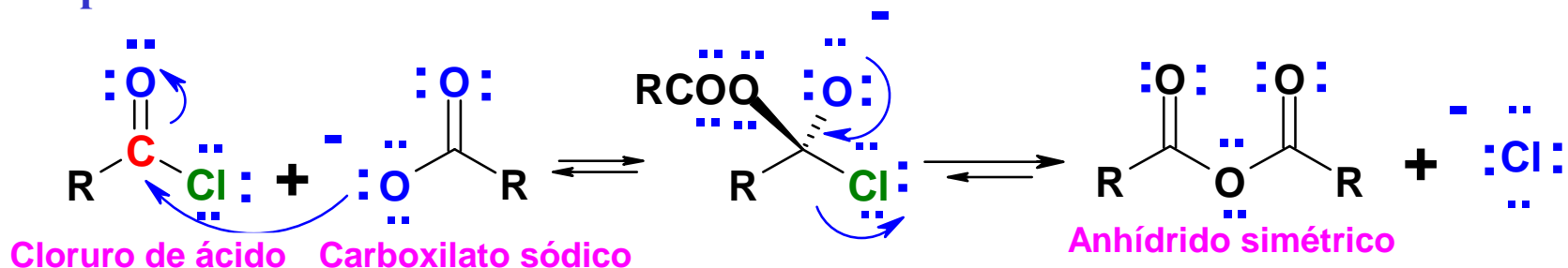
GLOBAL



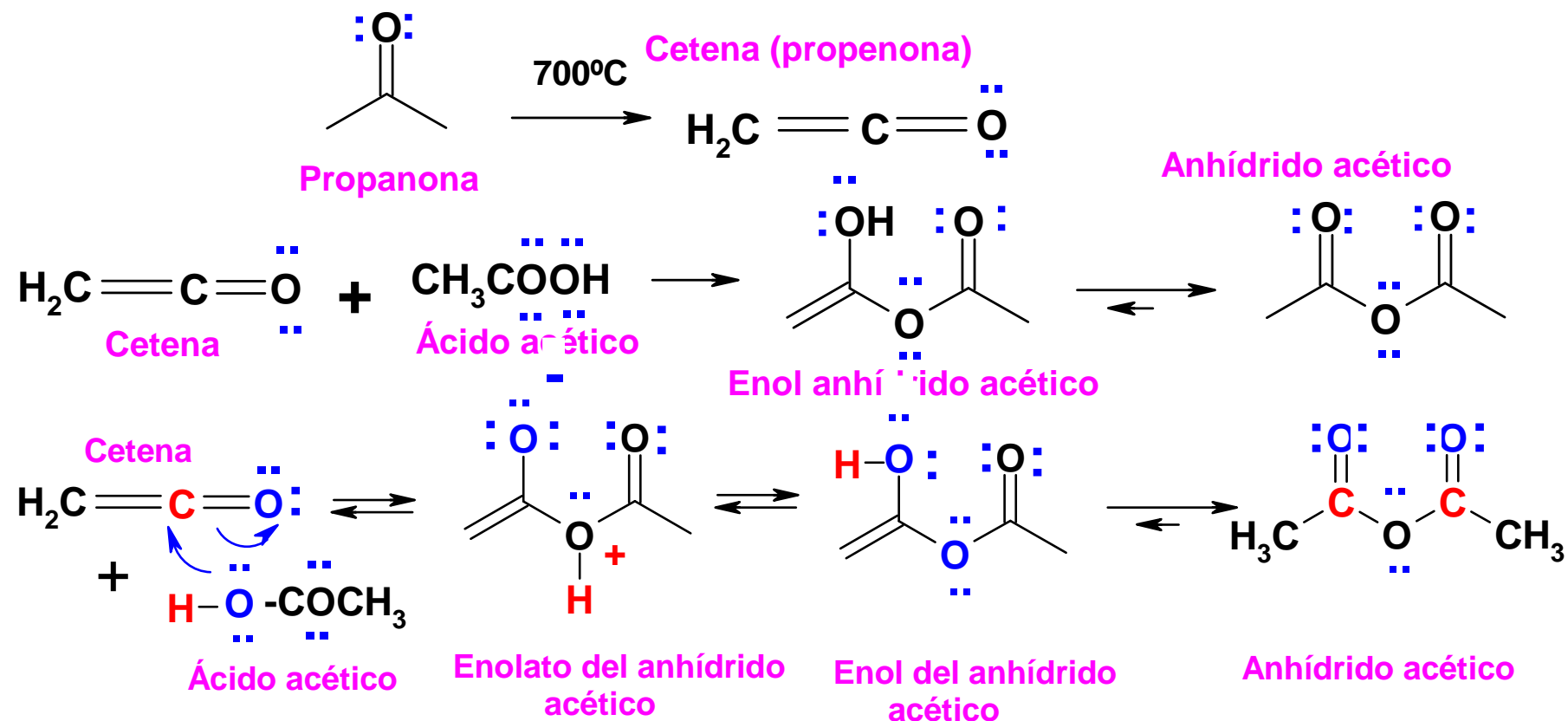
Cloruro de ácido

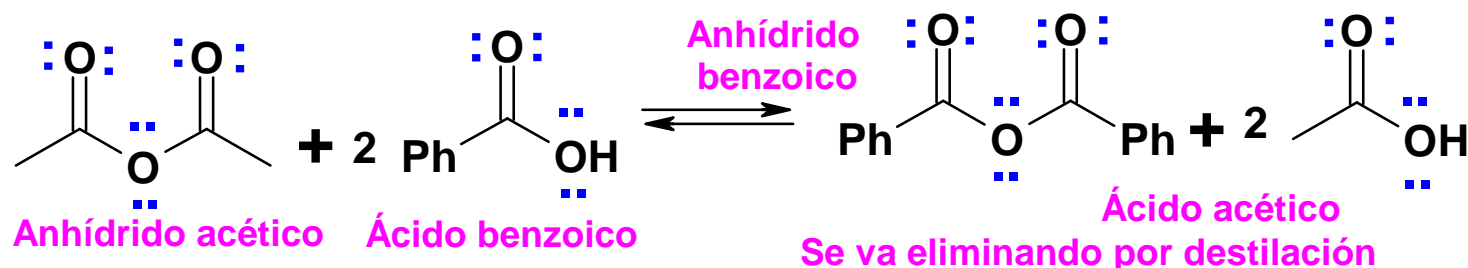
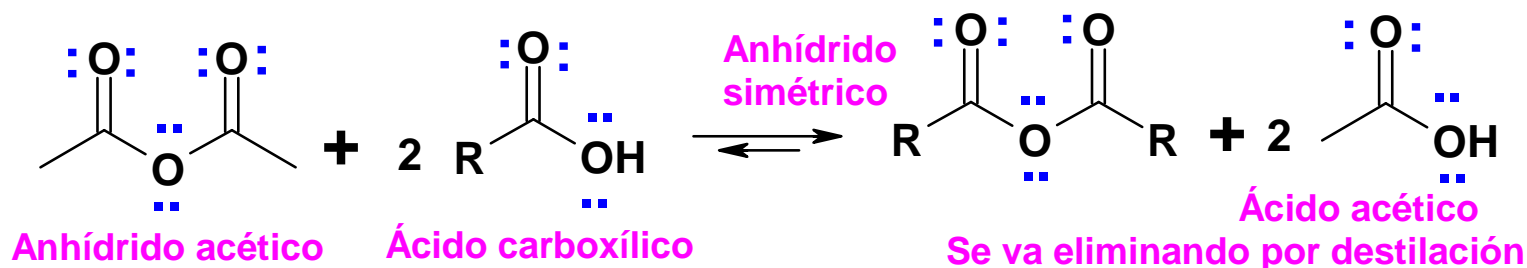


Preparación de anhídridos de ácido

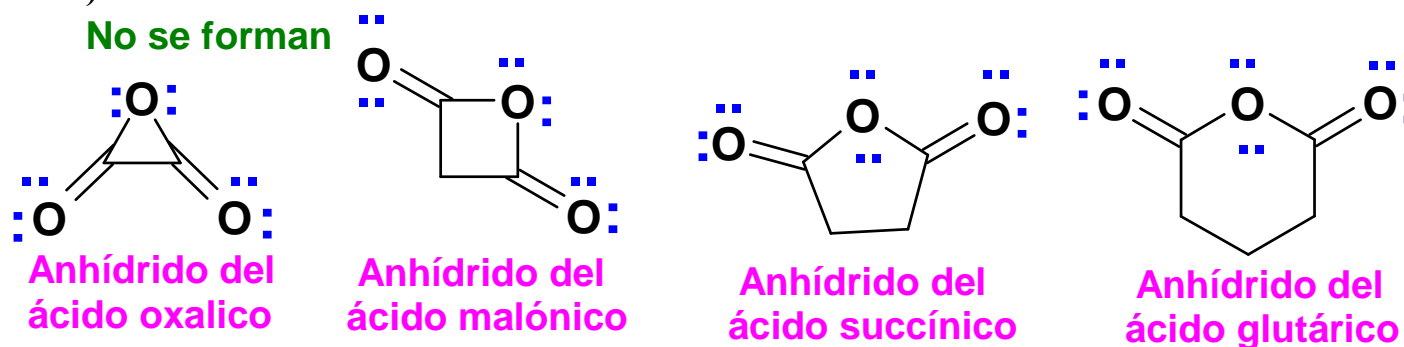


Preparación del anhídrido acético

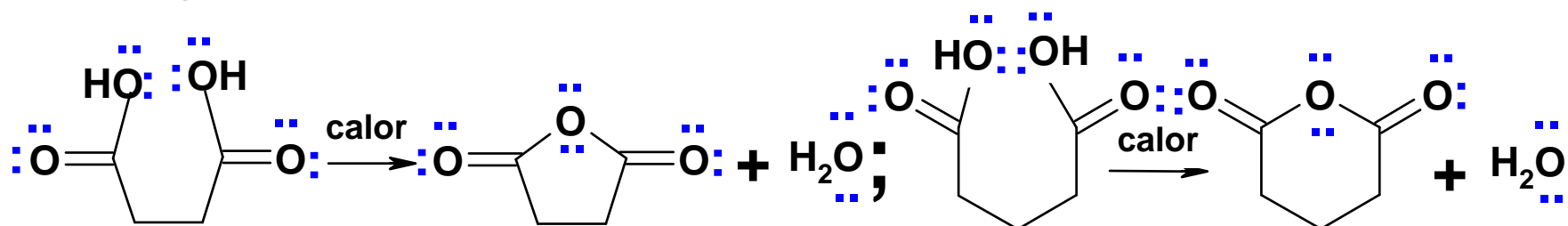




Los diácidos carboxílicos forman fácilmente anhídridos cíclicos por calefacción, pero sólo si tienen cuatro o más átomos de carbono, o sea que sólo forman anhídridos cíclicos el ácido succínico (butanodioico) y el glutárico (pentanodioico), pero no el oxálico (etanodioico) ni el malónico (propanodioico):



De manera similar, el ácido maleico (cis butenodioico) forma anhídrido, pero no lo hace el fumárico (trans-2-butenodioico) porque lo impide la geometría del doble enlace. También forma anhídrido fácilmente el ácido ftálico:

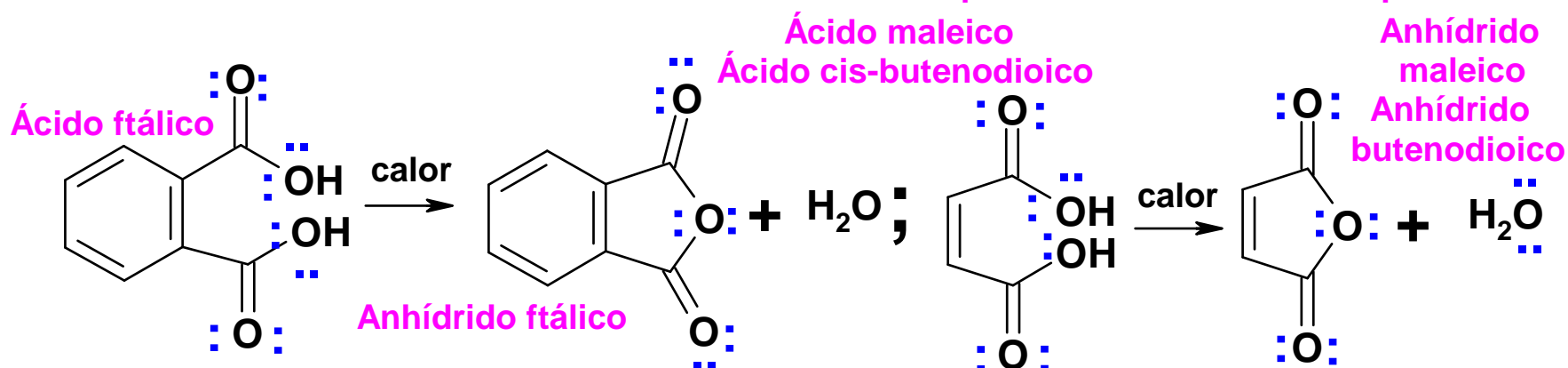


Ácido succínico
Ácido butanodioico

Anhídrido succínico
Anhídrido butanodioico

Ácido glutárico
Ácido pentanodioico

Anhídrido glutárico
Anhídrido pentanodioico



Ácido ftálico

Anhídrido ftálico

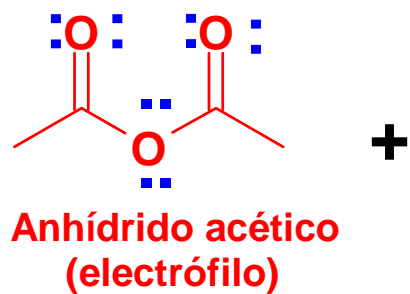
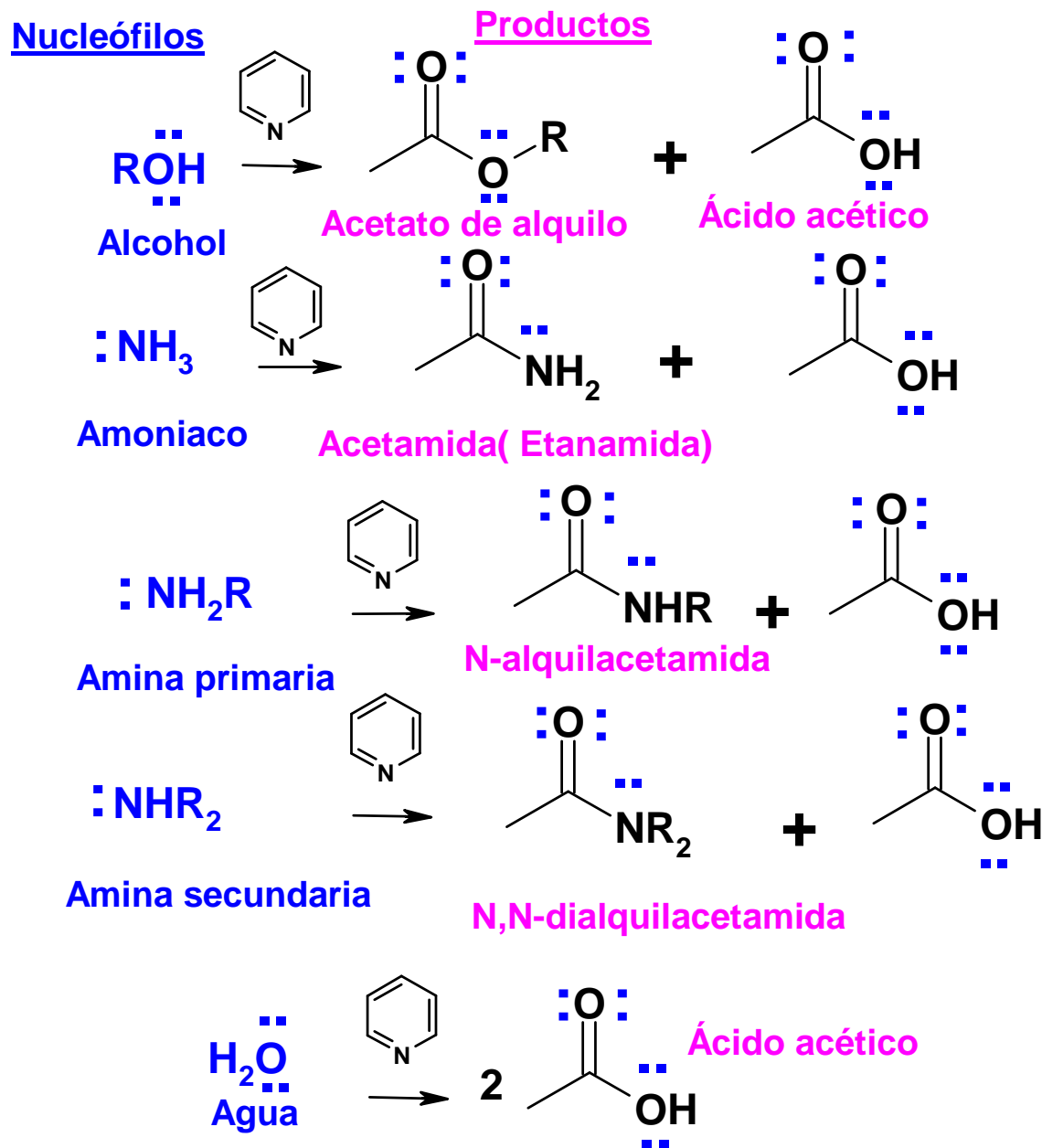
Ácido maleico
Ácido cis-butenodioico

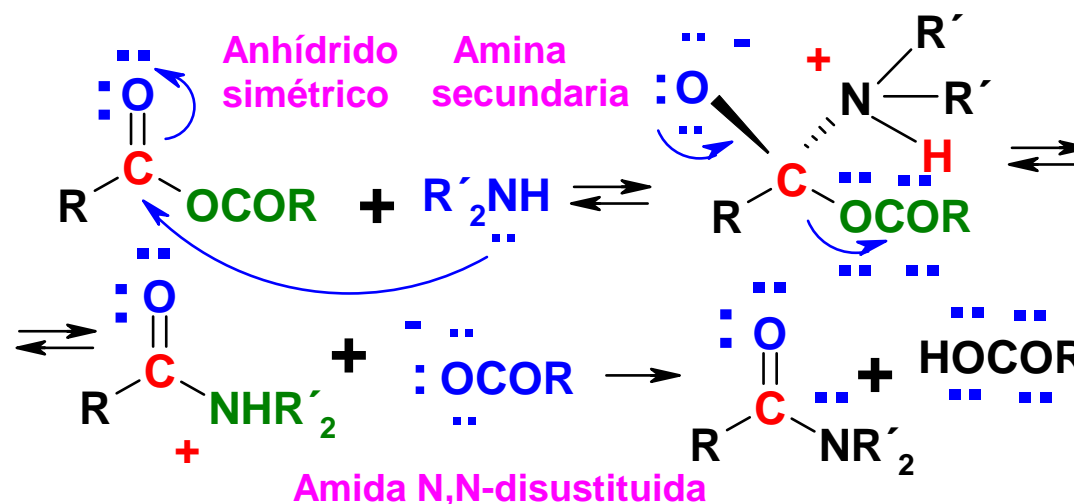
Anhídrido maleico
Anhídrido butenodioico

Reacciones de los anhídridos de ácido

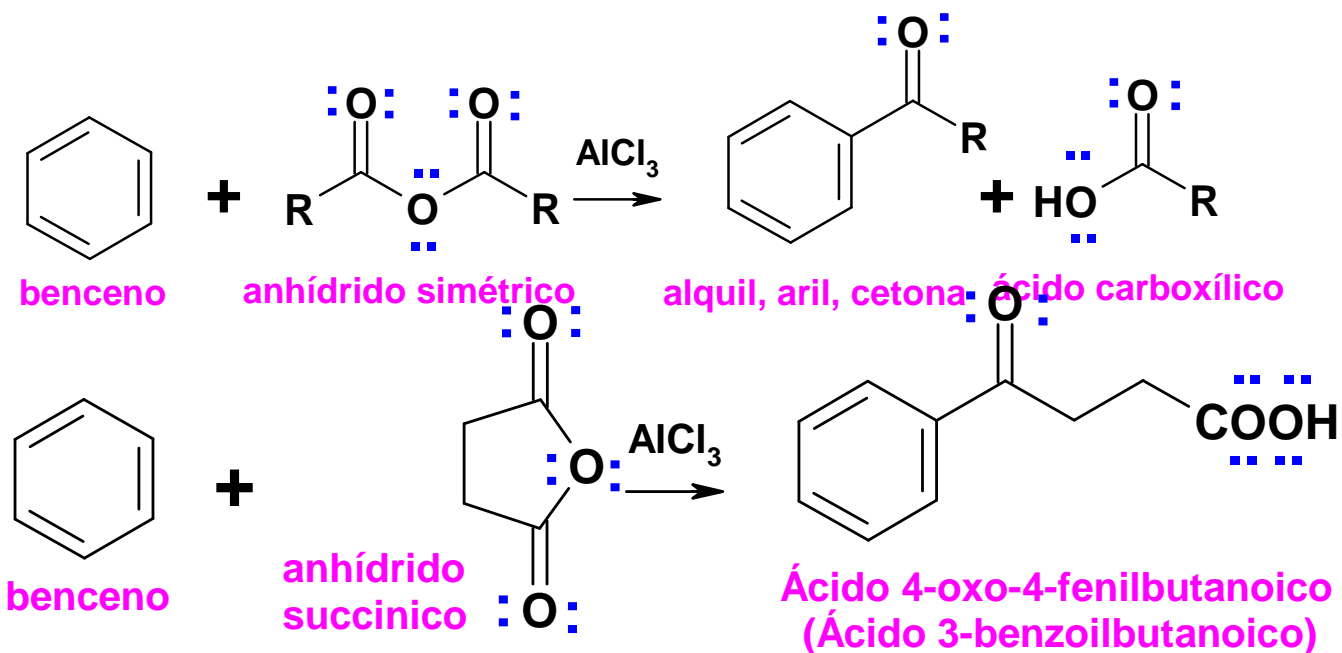
Al igual que los cloruros de ácido los anhídridos se comportan como agentes acilantes, pero son menos potentes. A partir de los anhídridos pueden prepararse por tratamiento con un adecuado nucleófilo los restantes derivados de ácido a excepción de los cloruros. Así, por tratamiento con alcoholes, amoniacos y aminas en presencia de piridina, forman ésteres, amidas no sustituidas y amidas sustituidas, respectivamente, a través de una clásica reacción de sustitución en el acilo, muy similar a la de los cloruros de ácido. Cuando se tratan con agua se convierten fácilmente en ácidos carboxílicos:

LECCIÓN 17

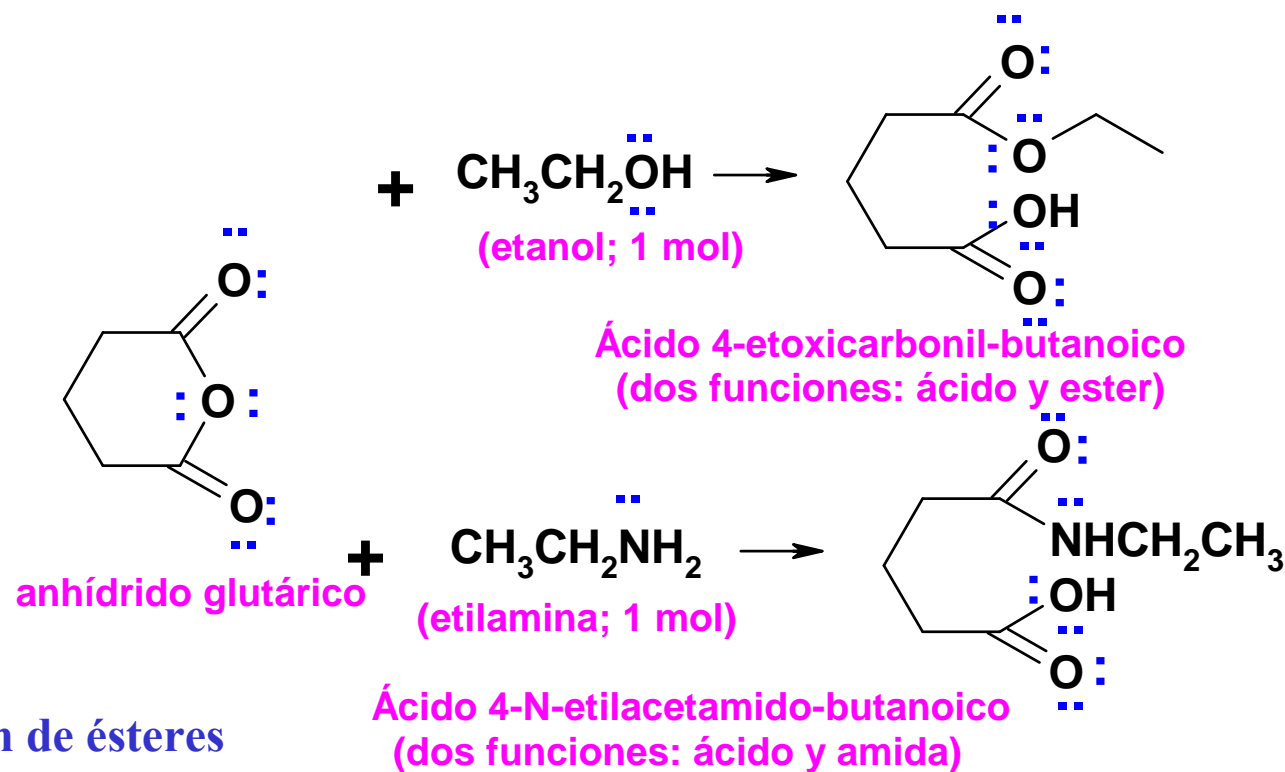




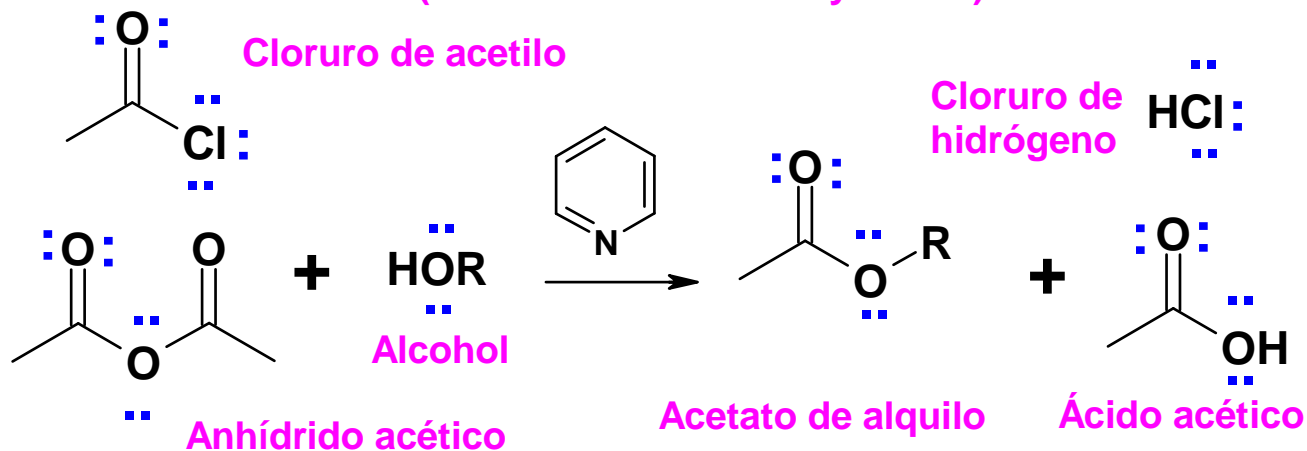
Anhídridos como agentes acilantes en reacciones de Friedel-Crafts

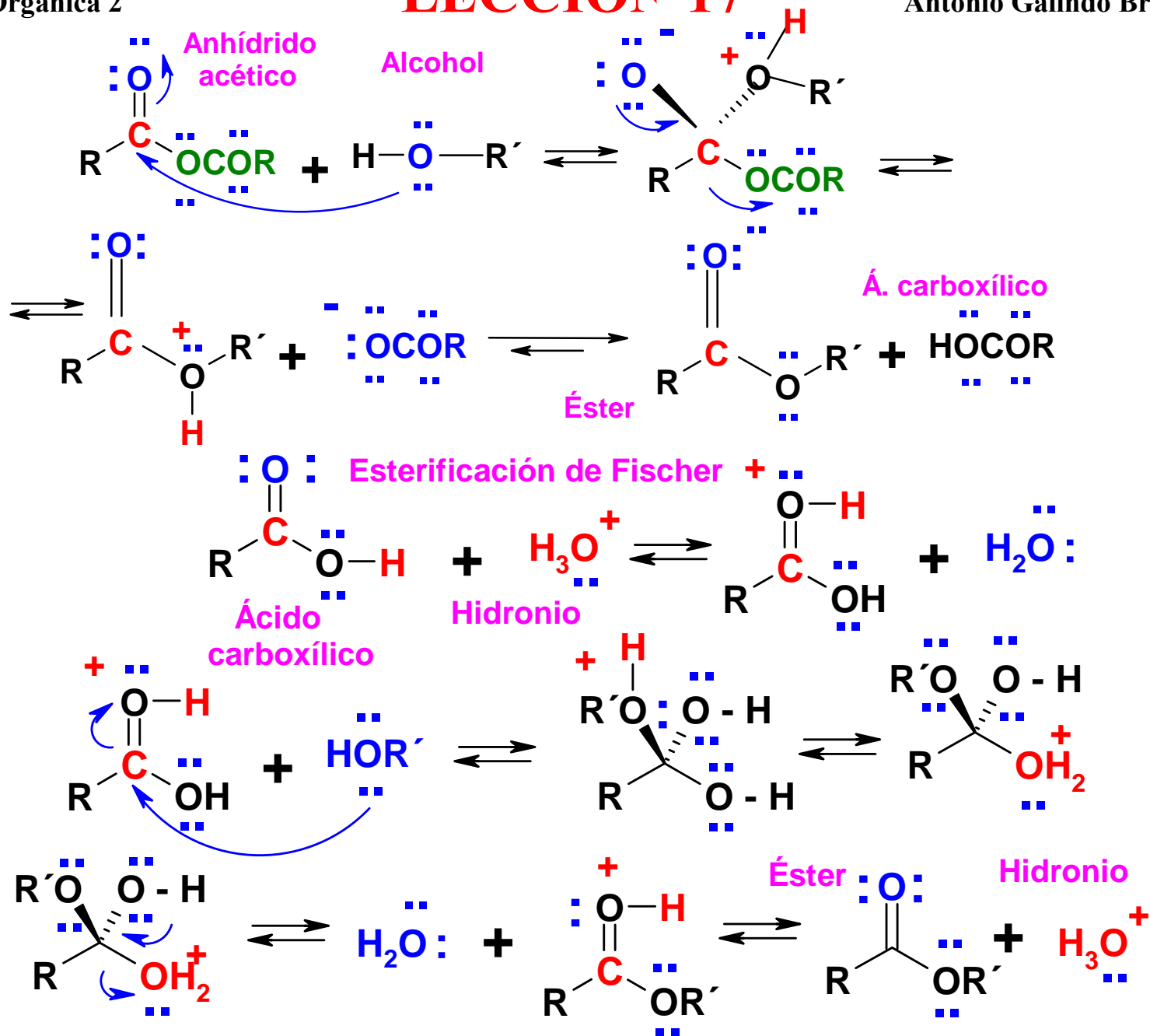


Los anhídridos cíclicos son muy interesantes pues permiten obtener compuestos difuncionales:

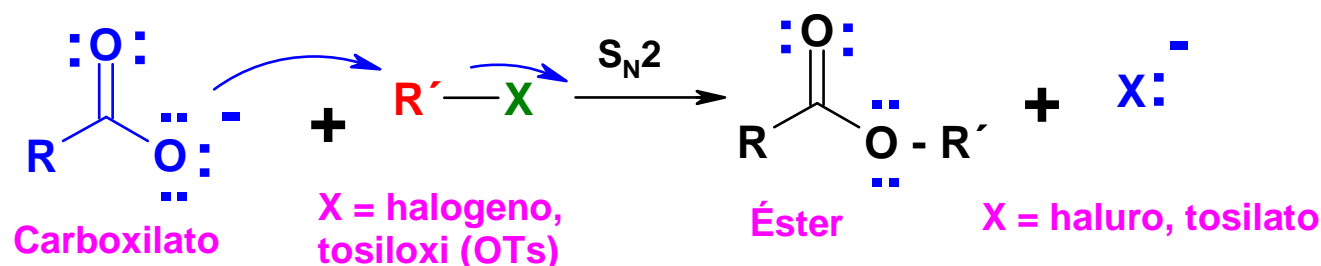


Preparación de ésteres

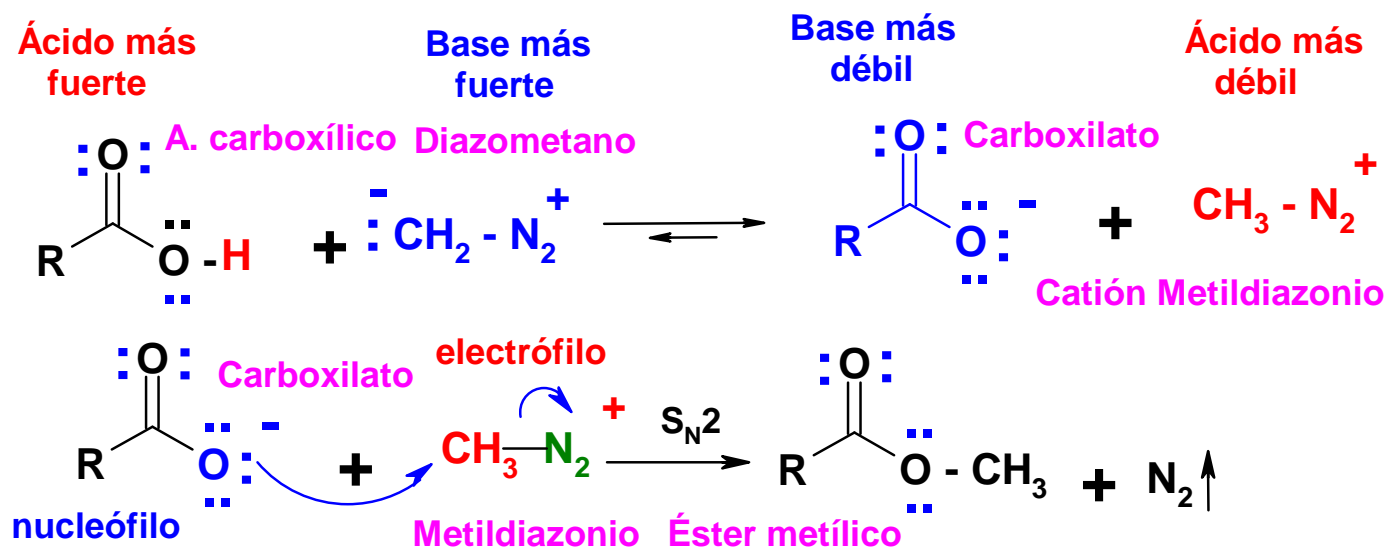




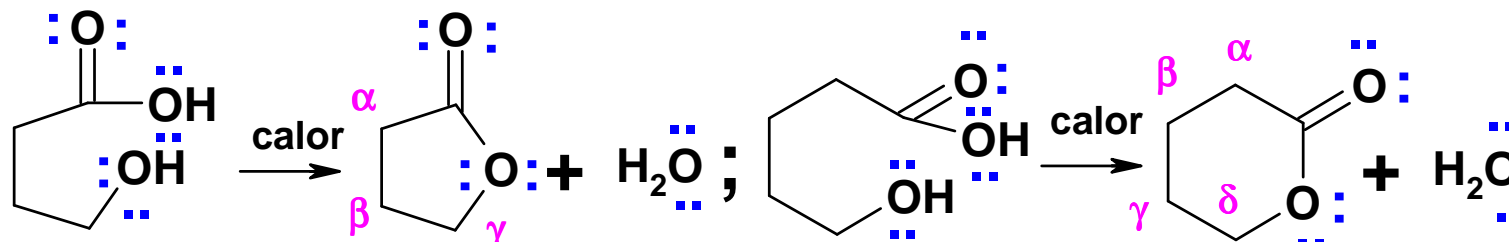
La reacción directa de un ácido carboxílico y un alcohol (marcha muy mal con los fenoles) se conoce como esterificación de Fischer y al ser un proceso reversible, los rendimientos en éster no son muy buenos si no se usa un agente deshidratante que al eliminar el agua que se va formando, fuerza al equilibrio a desplazarse hacia la derecha, mejorando así el rendimiento del proceso. Uno de los deshidratantes más usados es el ácido sulfúrico que así cumple un doble papel en la reacción, pues sirve como catalizador ácido y como deshidratante. Una forma eficaz para preparar ésteres es usar una reacción S_N2 entre un carboxilato y un haluro primario no impedido pero la reacción no es válida para haluros terciarios, secundarios y primarios impedidos:



Los ésteres metílicos se preparan tratando el ácido carboxílico con una disolución etérea de diazometano:



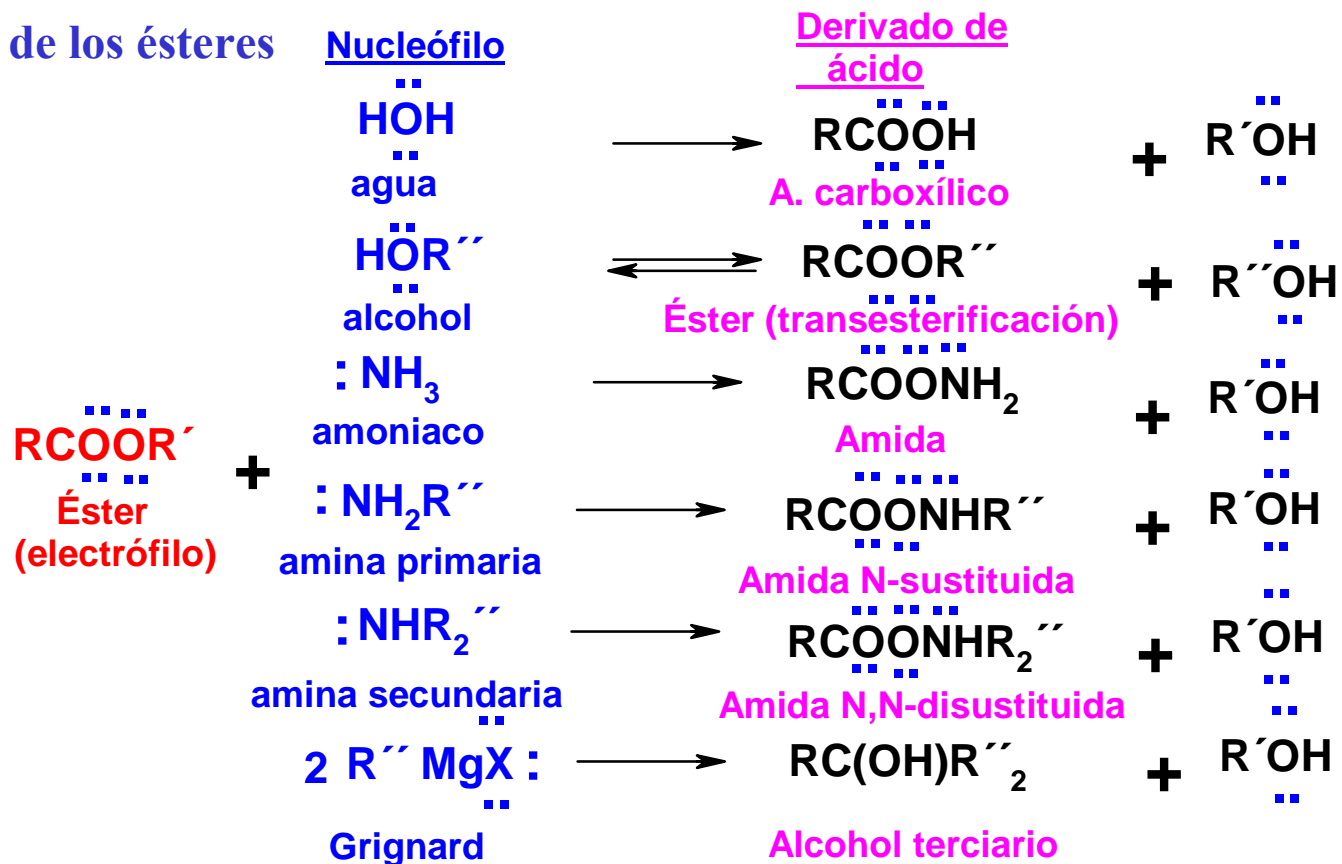
Lactonas



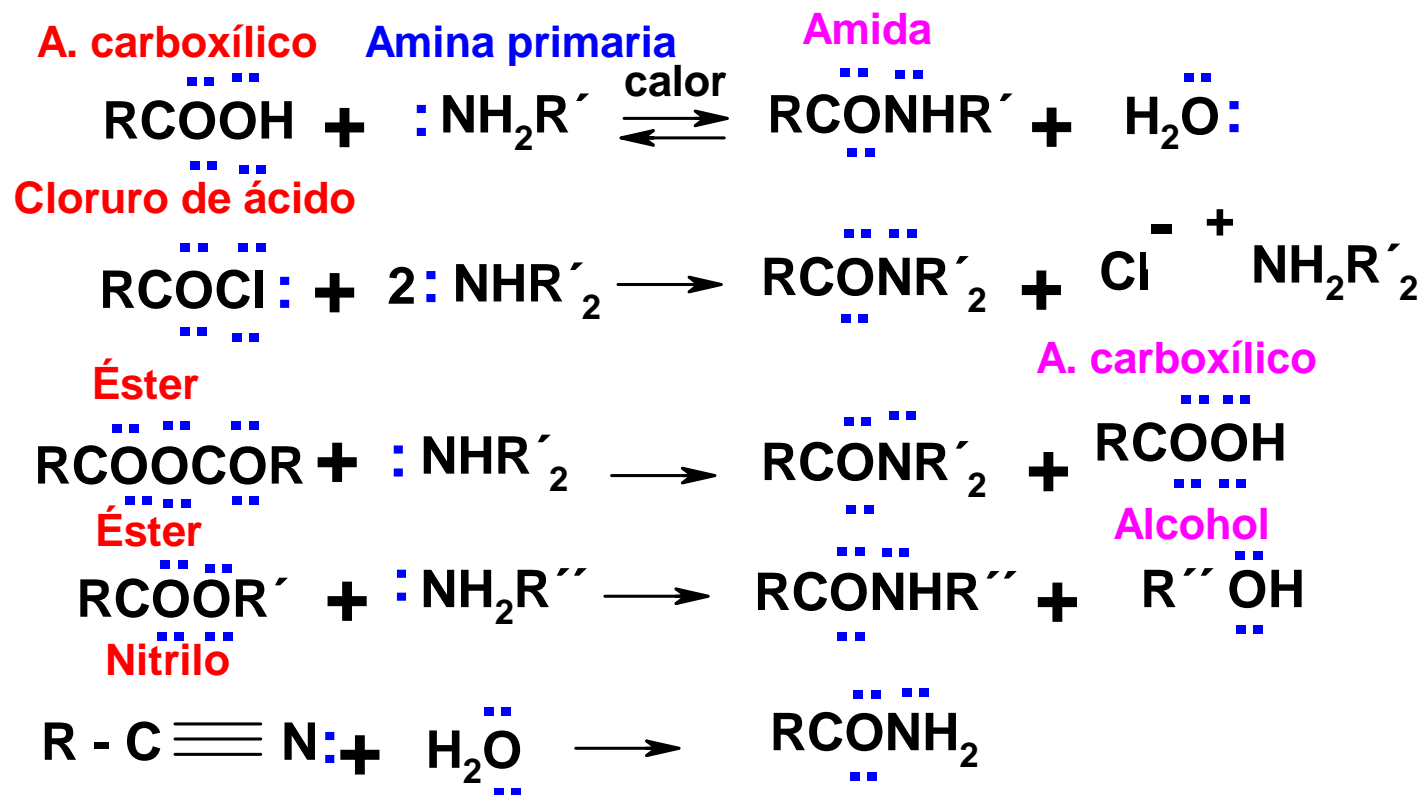
A. 5-hidroxipentanoico γ -lactona

A. 4-hidroxibutanoico δ -lactona

Reacciones de los ésteres

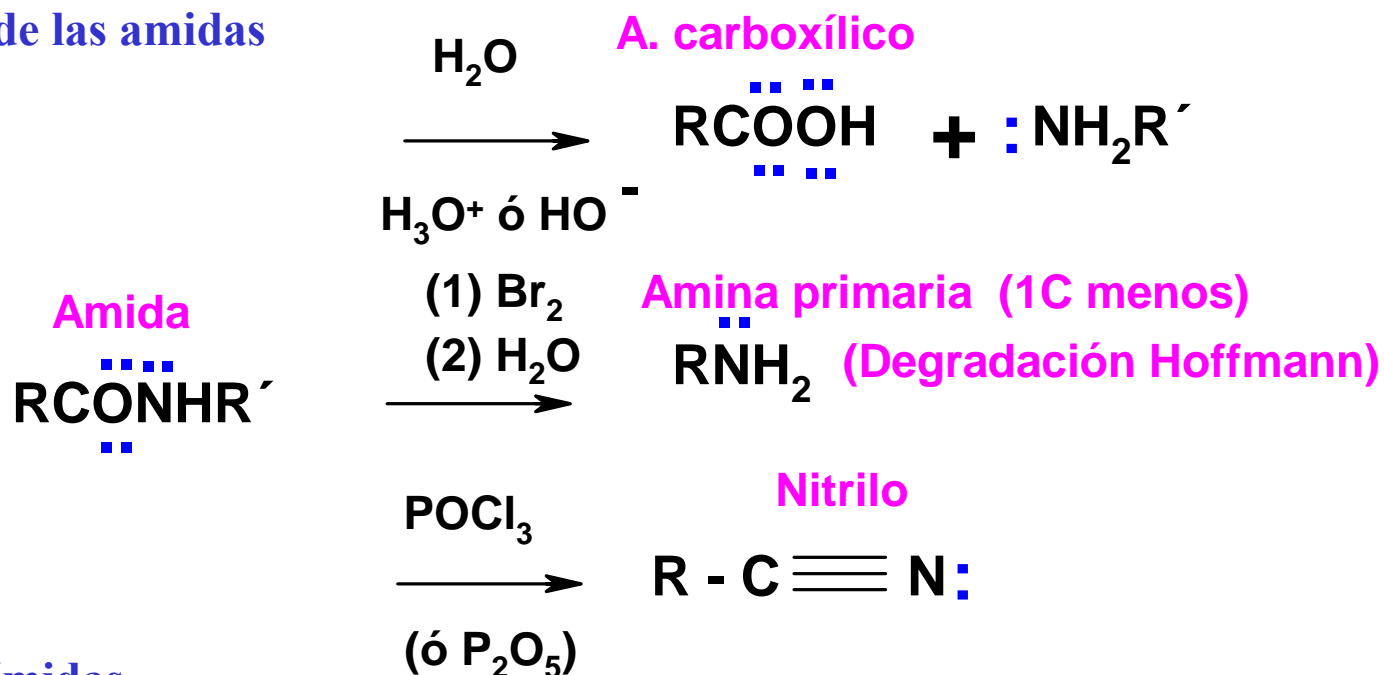


Son los derivados de ácido menos reactivos por lo que no son muy útiles sintéticamente para preparar los otros derivados, pero pueden prepararse fácilmente a partir de cualesquiera de los otros derivados de ácido:



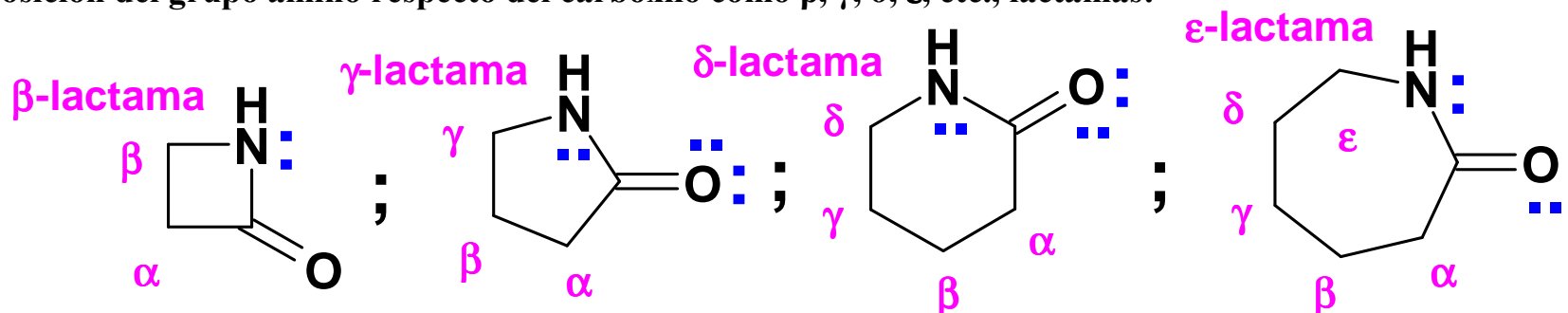
Los métodos más habituales parten de un cloruro o un anhídrido de ácido, pero en la industria se obtienen calentando energicamente un ácido carboxílico con un amina y eliminando del medio reaccional el agua que se forma.

Reacciones de las amidas

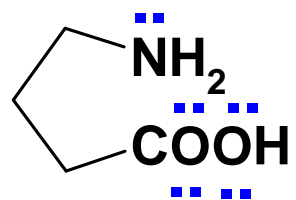


Lactamas e Imidas

Se conocen como lactamas a las amidas cíclicas, que pueden obtenerse fácilmente por calentamiento de un adecuado aminoácido. Sólo se obtienen con buen rendimiento las lactamas que contienen ciclos de cuatro, cinco o seis eslabones, que suelen denominarse con letras griegas alusivas a la posición del grupo amino respecto del carboxilo como β , γ , δ , ϵ , etc., lactamas:

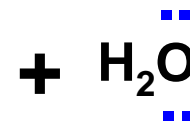
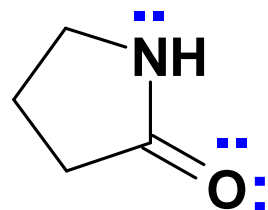


A. 4-amino-butanoico

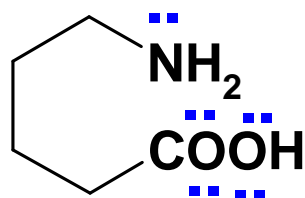


calor

γ -lactama

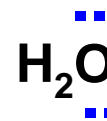
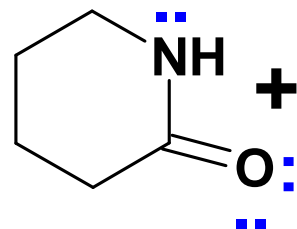


A. 5-amino-butanoico

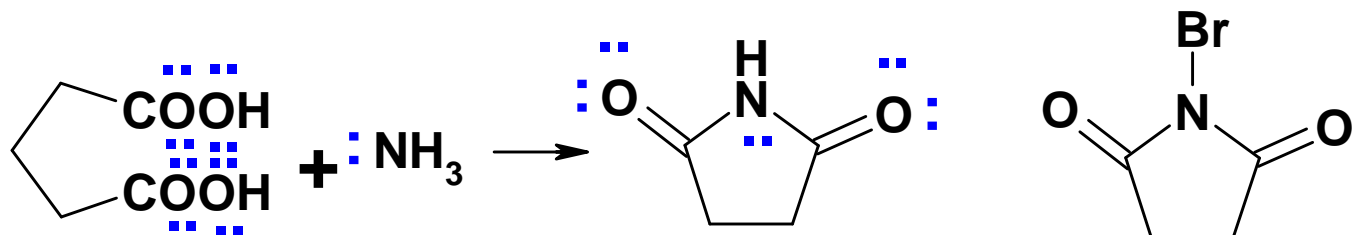


calor

δ -lactama



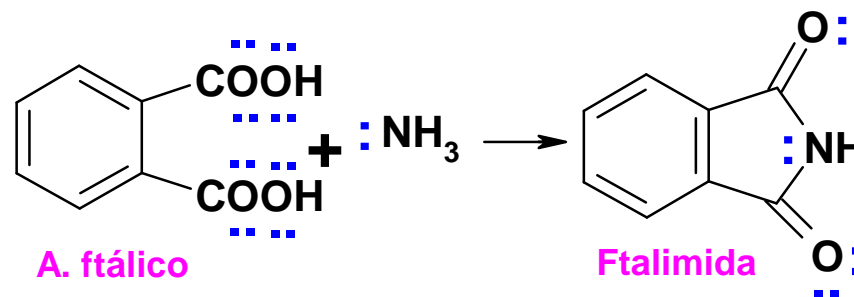
Se conocen como **imidas** los compuestos resultantes de la condensación de un ácido dicarboxílico con amoníaco o una amina primaria. Imidas bien conocidas son la **ftalimida** (usada en la síntesis de Gabriel de aminas primarias) y la **N-bromosuccinimida**, un reactivo utilizado para introducir un átomo de bromo en las posiciones alílicas y bencílicas:



A. pentanodioico

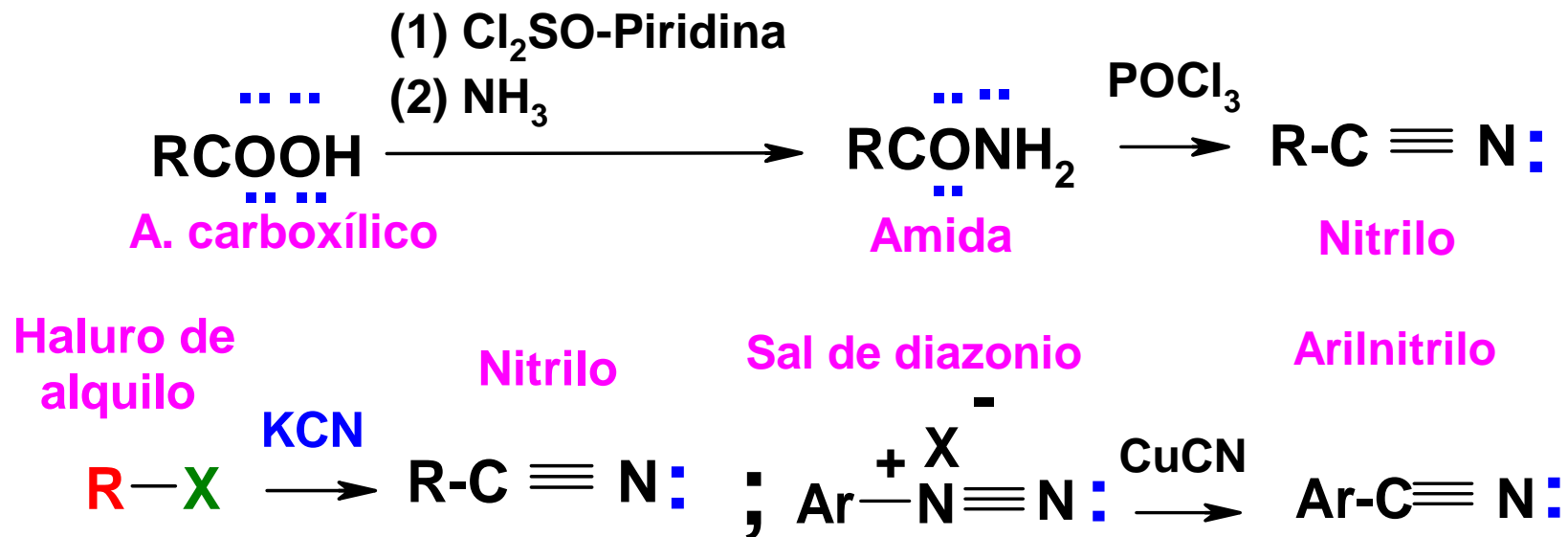
Succinimida

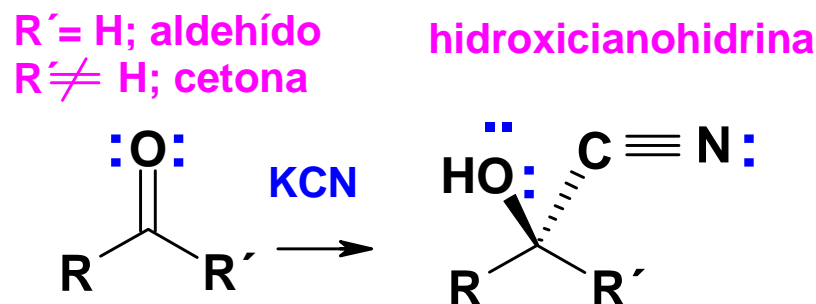
N-Bromo-succinimida



Nitrilos

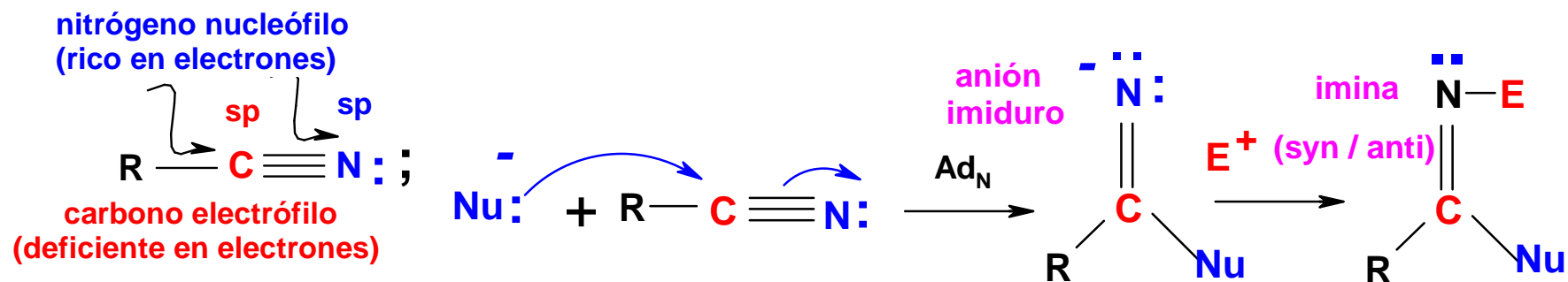
El grupo funcional de los nitrilos es el ciano ($\text{C} \equiv \text{N}$) y aunque los nitrilos no contienen el grupo acilo se les considera derivados de ácido porque se hidrolizan (en medio ácido y alcalino) convirtiéndose en ácidos carboxílicos. Se obtienen a partir de los ácidos carboxílicos de igual número de carbonos por conversión en amidas, seguida de deshidratación, usando como materiales de partida haluros de alquilo primarios. Los arilnitrilos se prepararan por medio de la reacción de Sandmeyer:



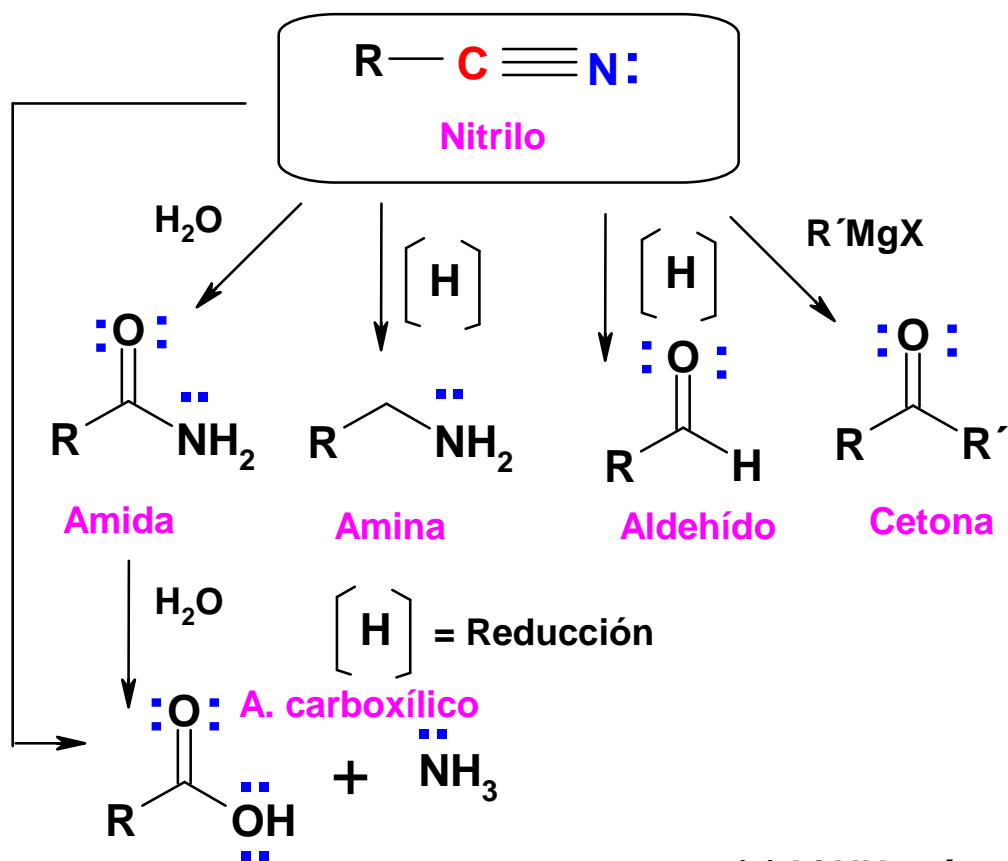


Reactividad química de los nitrilos

El carbono de los nitrilos es deficiente en electrones (electrófilo) y por ello la reacción típica de los nitrilos es la adición nucleófila (Ad_N).



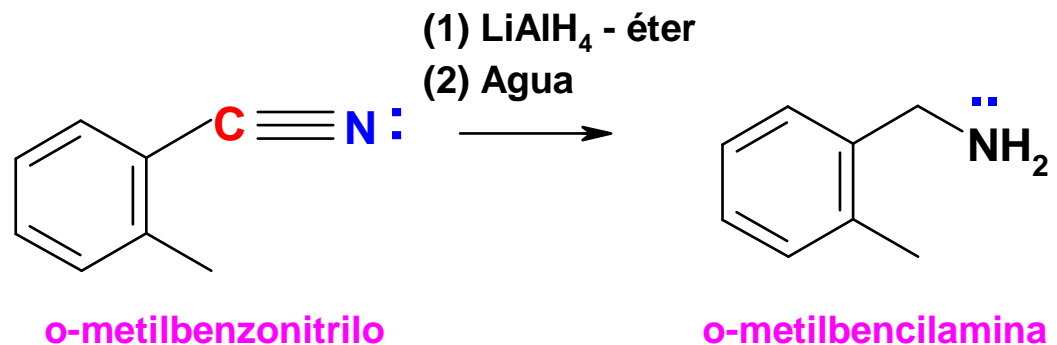
La química de los nitrilos es muy similar en muchos aspectos a la química de los compuestos carbonílicos, pues al igual que éstos están fuertemente polarizados, lo que hace que el carbono sea electrófilo. Los nitrilos son atacados por los nucleófilos para producir como intermedios aniones **iminuro** (con el nitrógeno sp^2), que luego reaccionan con los electrófilos del medio produciendo **imínias** que pueden existir como dos diastereómeros conocidos como **syn** y **anti** y sufrir diversas reacciones según la naturaleza del medio. Las reacciones más importantes de los nitrilos son la reducción, la hidrólisis y la reacción con los Grignard:

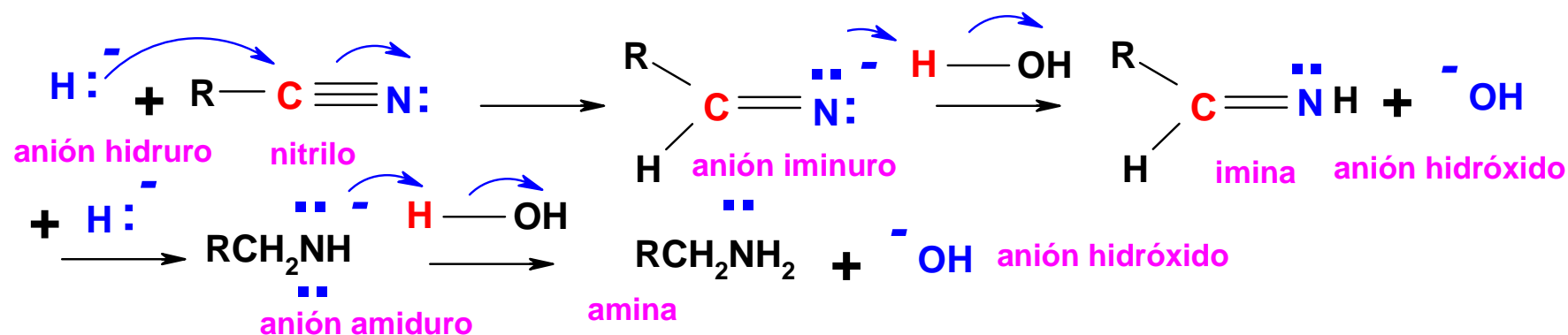


En soluciones acuosas ácidas o básicas y en condiciones enérgicas (KOH, agua, 200°C), los nitrilos se hidrolizan dando ácidos carboxílicos y amoníaco. Controlando con cuidado las condiciones experimentales es posible algunas veces aislar una amida intermedia, que en condiciones normales se hidroliza para producir el ácido carboxílico.

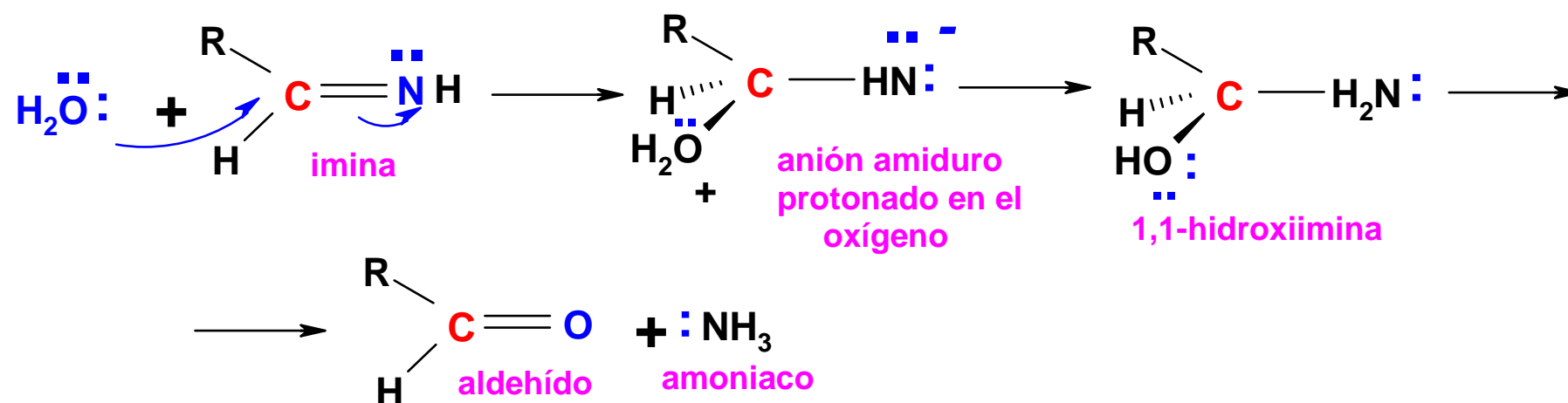
Con reductores enérgicos como el LiAlH_4 en éter, los nitrilos se convierten en aminas, pero usando reductores más suaves (DIBAH) y condiciones menos enérgicas (tolueno a -78°C) es posible obtener un aldehído.

Finalmente los nitrilos reaccionan con los reactivos de Grignard originando cetonas.

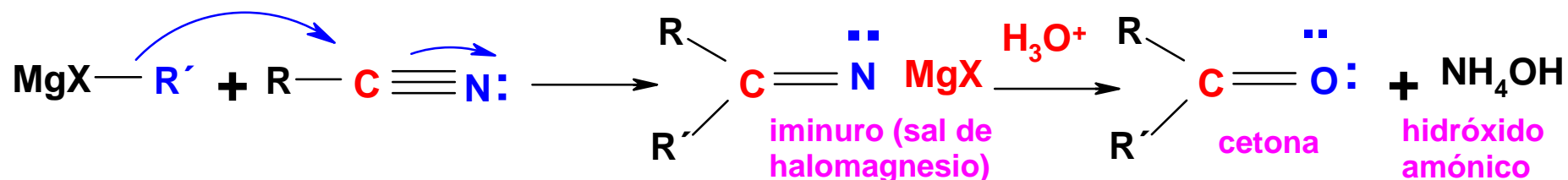




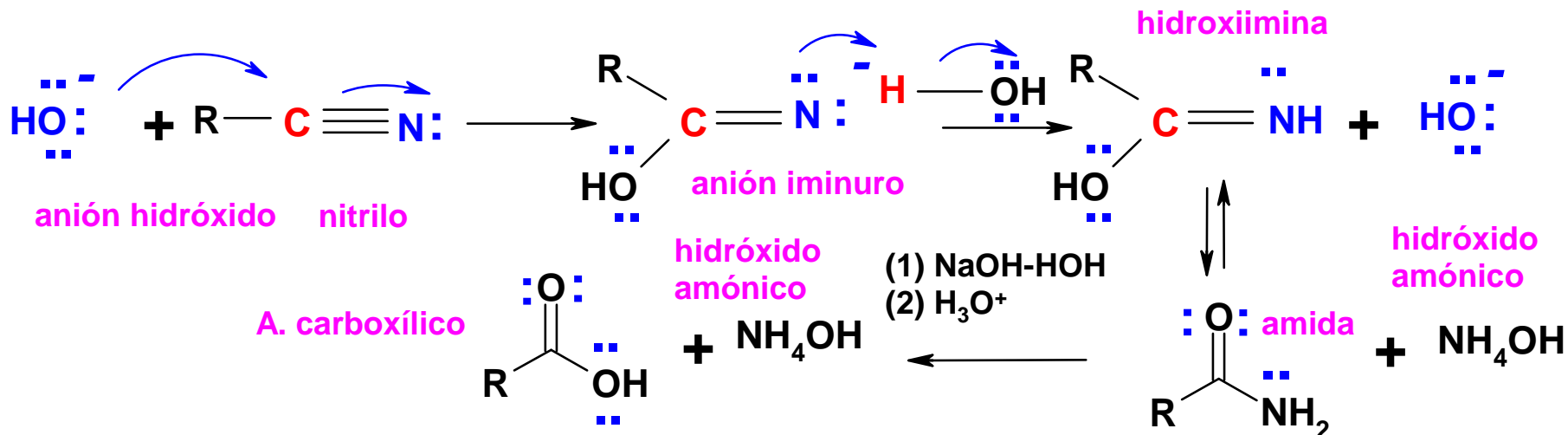
Cuando se emplea un reductor más suave como el DIBALH [disobutilaluminio, (i-Bu)₂AlH] no se produce la segunda adición de hidruro, con lo que la amina intermedia reacciona con el agua que se añade al final, hidrolizándose y generando un aldehído:



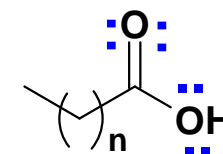
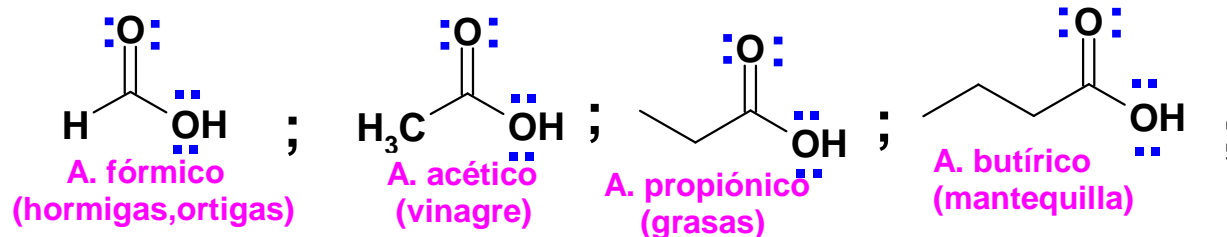
Los reactivos de Grignard se adicionan a los nitrilos para formar aniones imiduro intermedios (en forma de sal de halomagnesio) que en medio ácido se hidrolizan a cetonas.:



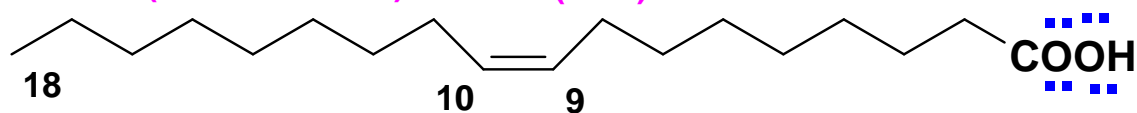
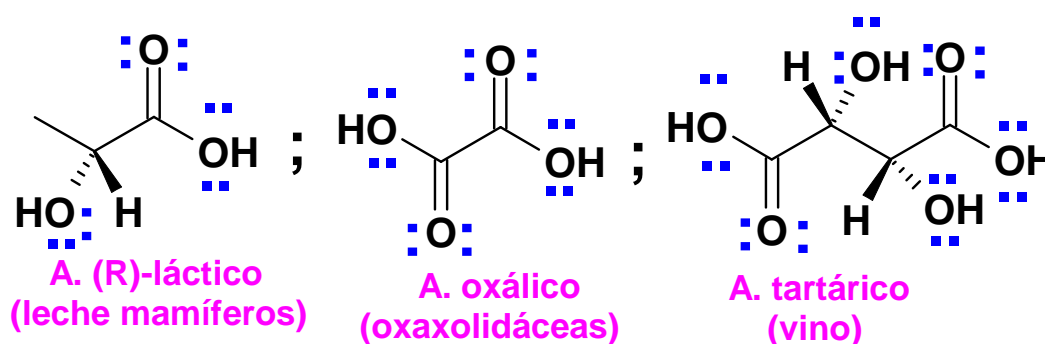
La reacción discurre de manera similar a la reducción de nitrilos por la acción del DIBAH con la diferencia de que el nucleófilo es ahora un carbanión (R:^-) en lugar de un hidruro (H:^-). La hidrólisis alcalina se efectúa de manera similar actuando como nucleófilo el anión hidróxido (HO^-):



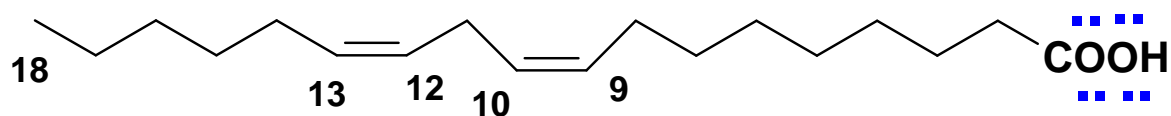
Ácidos carboxílicos en la naturaleza



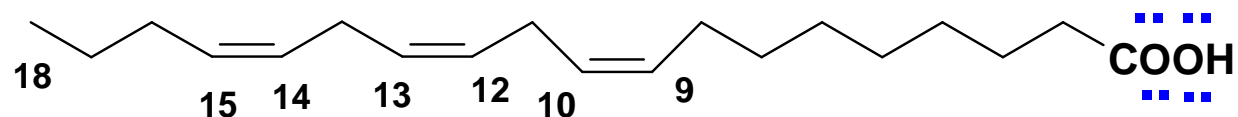
- n = 4 (A. caproico)
- n = 6 (A. caprílico)
- n = 8 (A. cáprico) (sudor de cabras)
- n = 10 (A. laúrico)
- n = 12 (A. palmítico) (aceite de coco)
- n = 14 (A. esteárico)
- n = 16
- n = 18 (A. eicosanoico) (prostaglandinas)



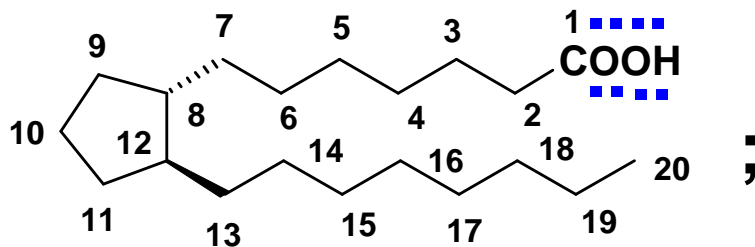
A. Oleico (A. cis-9-octadecenoico) (aceite de oliva)



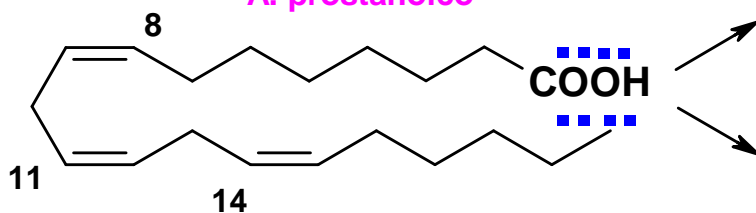
A. Linoleico (A. cis, cis-9,12-octadecadienoico)



A. Linolénico (A. cis, cis, cis-9,12,15-octadecatrienoico)

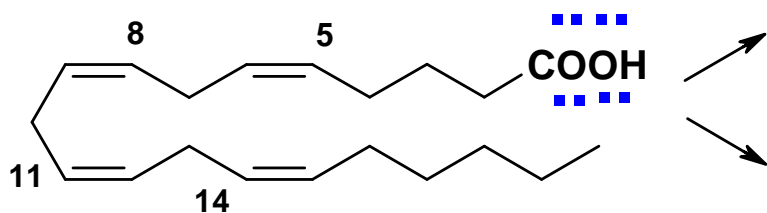


A. prostanico

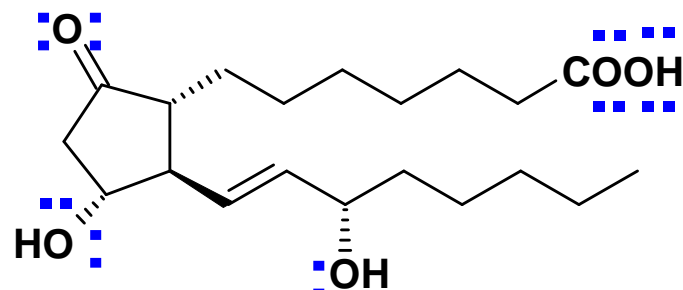


A. eicosatrien-8,11,14-oico

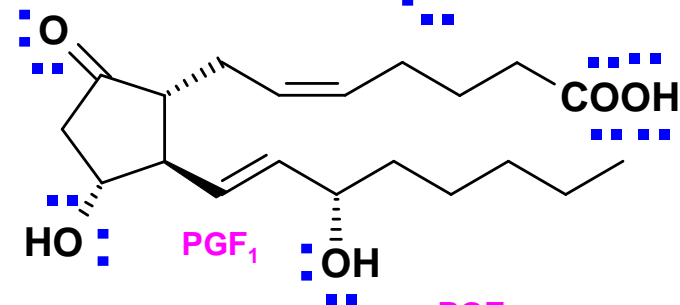
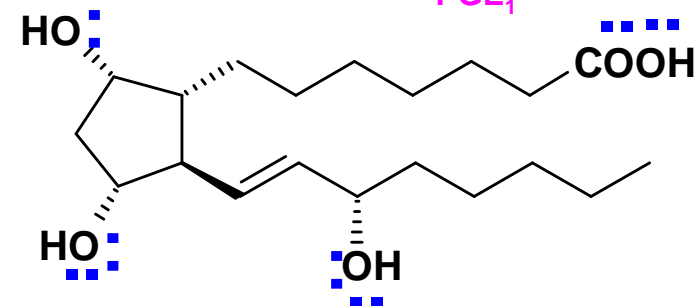
PROSTAGLANDINAS



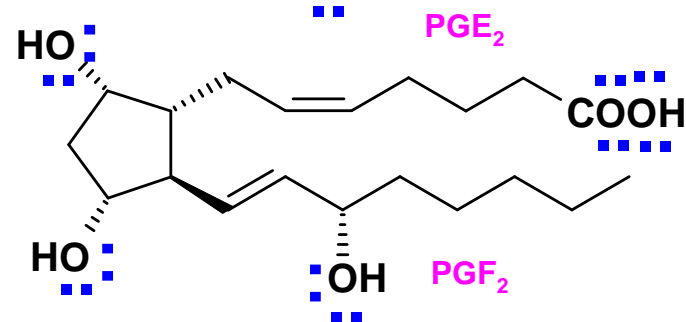
A. eicosatetraen-5,8,11,14-oico



PGE₁



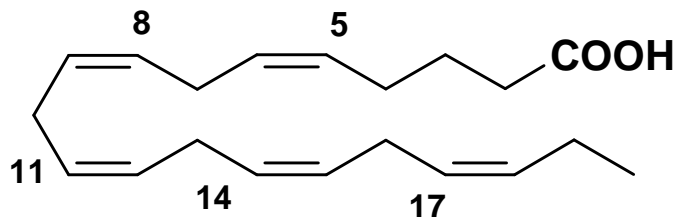
PGF₁



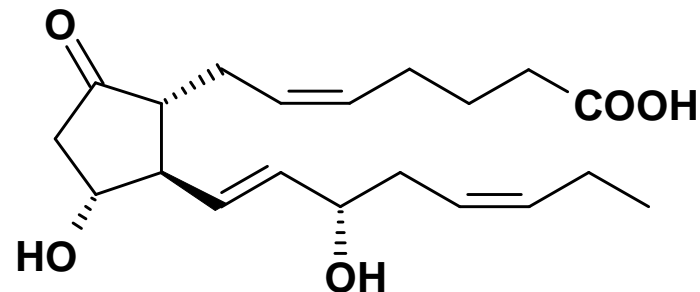
PGE₂

PGF₂

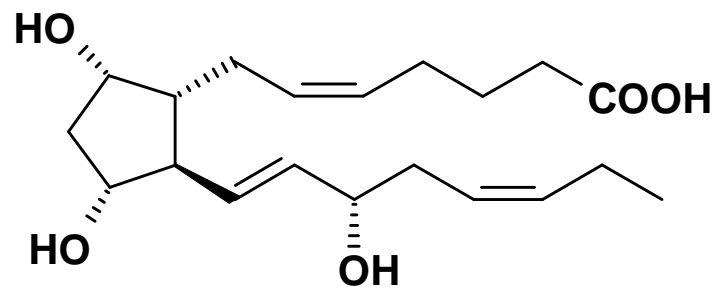
PROSTAGLANDINAS



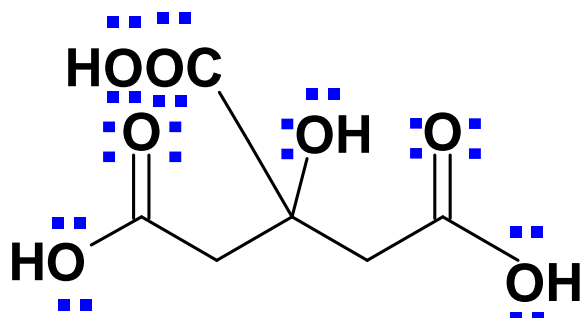
A. eicosapenten-5,8,11,14,17-oico



PGE₃

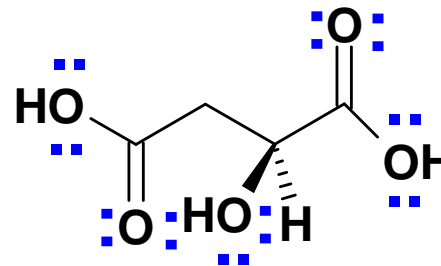


PGF₃

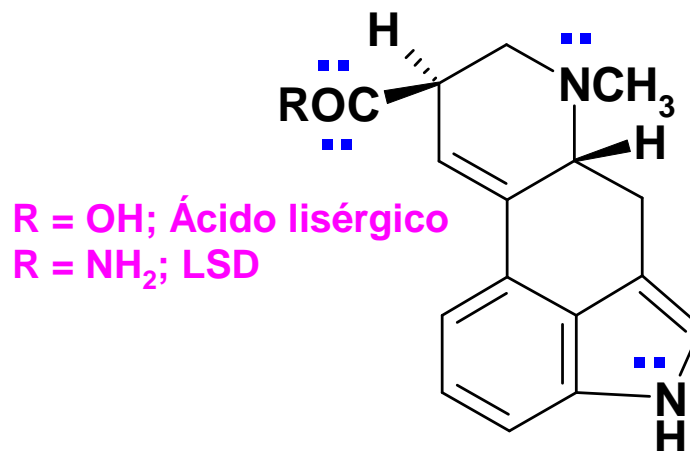
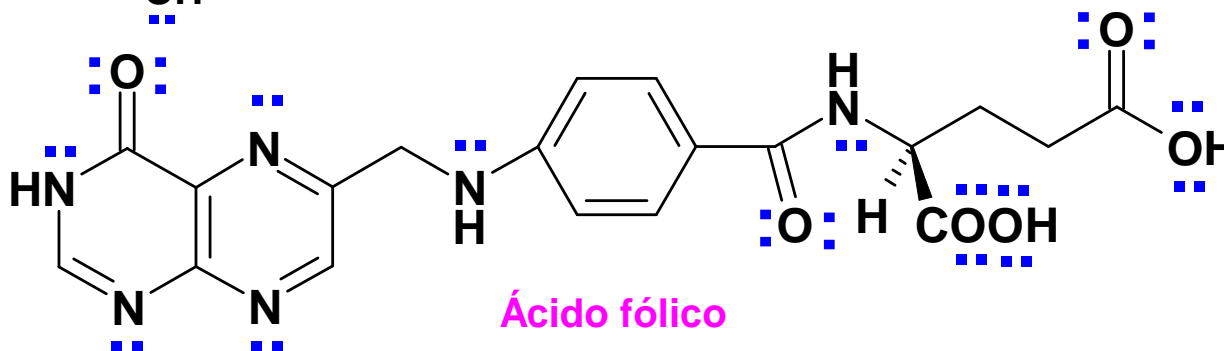
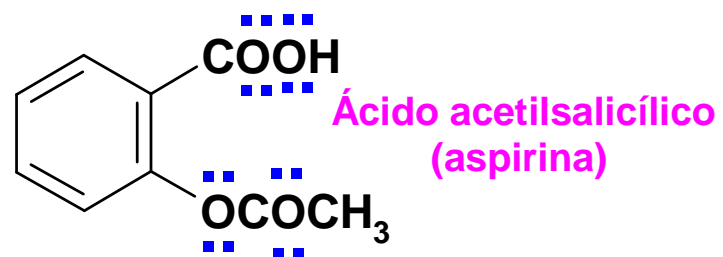
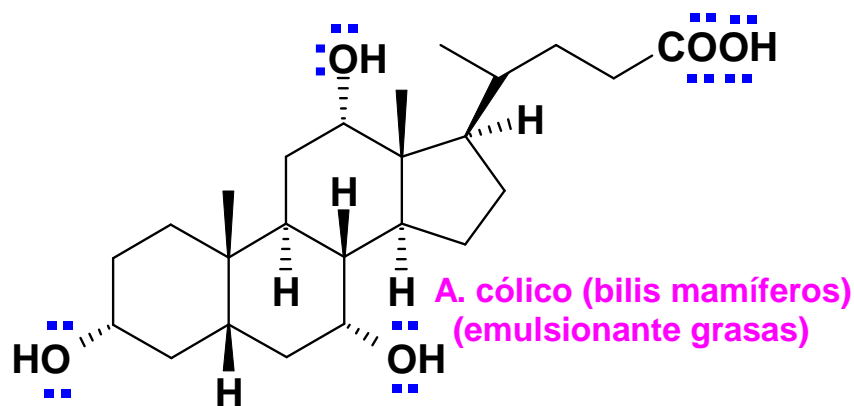


A. cítrico (naranjas, limones, etc.)

;

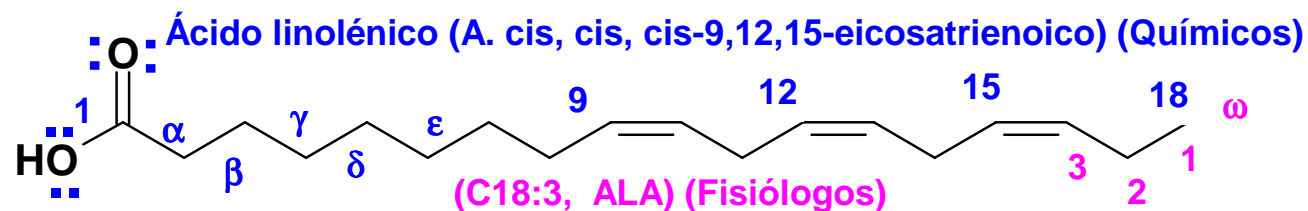


A. (-)-málico (manzanas)
[A. (-)2S-hidroxi-butanoico]



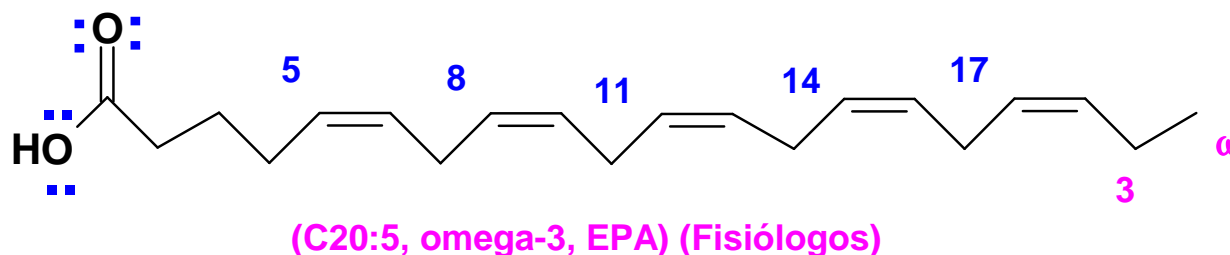
ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS

Los ácidos grasos omega-tres son ácidos grasos poliinsaturados que tienen un doble enlace C=C en la posición C-3 contada a partir del metilo más alejado del grupo carboxilo. Los más importantes en la nutrición humana son los siguientes: (a) α -linolénico (ALA) (b) eicosapentenoico (EPA) (c) docosahexenoico (DHA). El cuerpo humano es incapaz de sintetizar estos ácidos grasos como los restantes pero es capaz de transformar el α -linolénico en otros ácidos omega-tres.

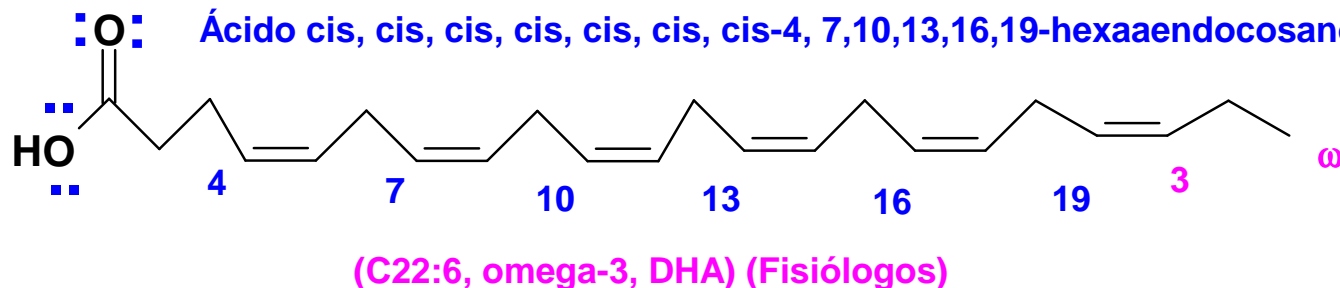


ÁCIDOS GRASOS OMEGA TRES

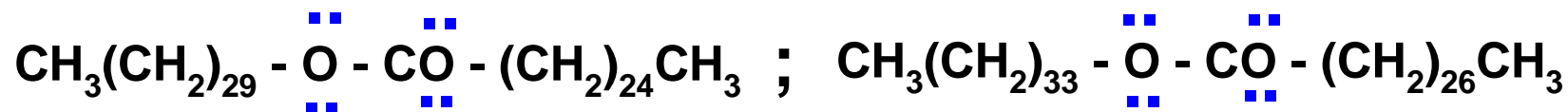
Ácido cis, cis, cis, cis, cis, cis-5,8,11,14,17-pentaeneicosanoico



Ácido cis, cis, cis, cis, cis, cis, cis-4, 7,10,13,16,19-hexaendocosanoico

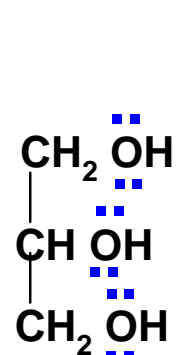


LÍPIDOS

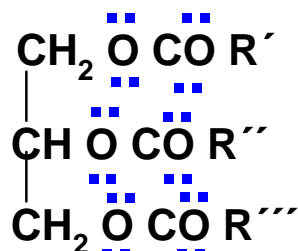


Componente de la cera de abeja

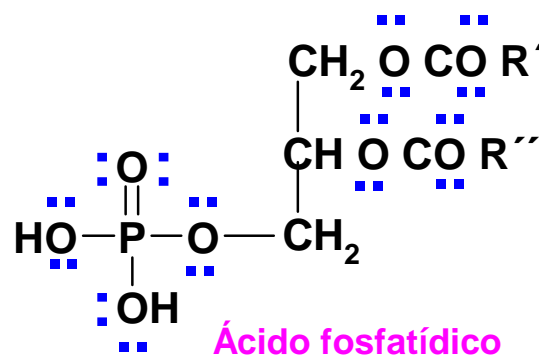
Componente de la cera de carnauba



Glicerina

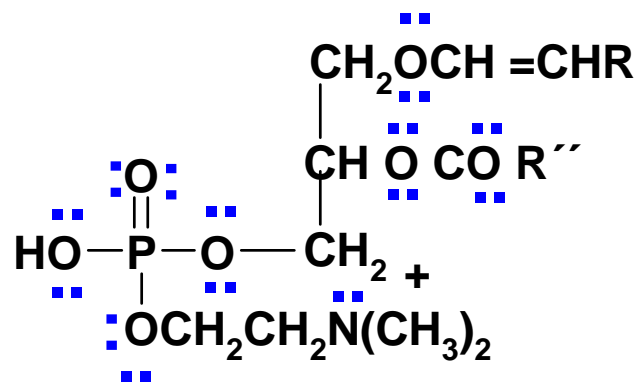
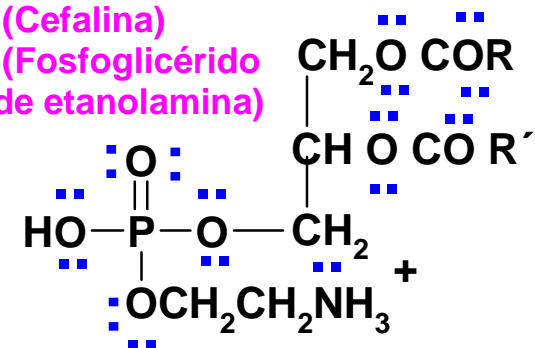


Triglicérido

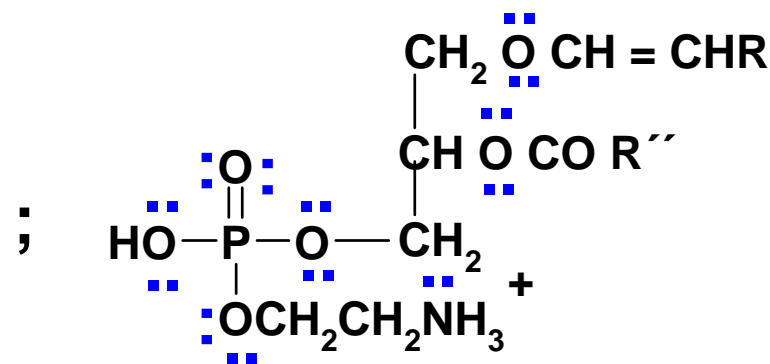


Ácido fosfatídico
(Fosfoglicérido)

Fosfatidil-
etanolamina
(Cefalina)
(Fosfoglicérido
de etanolamina)



Fosfatidil-colina (Lecitina)
(Fosfoglicérido de etanodimetilamina)

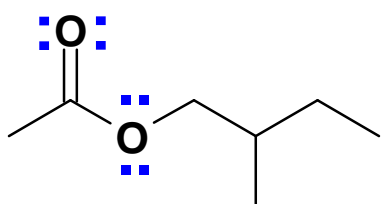


Plasmalógeno

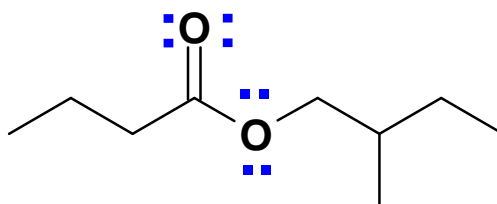
AROMAS

Muchos ésteres son responsables de los aromas agradables de muchas frutas y aunque sería enormemente tedioso dar una larga relación de ésteres aromáticos citaremos algunos, haciendo hincapié en que la sensación olorosa de una fruta casi nunca es debida a la presencia de un único compuesto, antes bien se ha detectado casi siempre una compleja mezcla que sustancias que en conjunto proporciona el aroma característico de la fruta.. Así, por ejemplo, en los aromas de diferentes variedades de uvas se han detectado 28 alcoholes diferentes que van desde uno hasta doce átomos de carbono, 14 aldehídos (desde 1C hasta 7C), 10 cetonas (desde 3 hasta 11C) y más de 40 ésteres, entre ellos formatos, acetatos, propanoatos, butanoatos, etc. Evidentemente, no todas estas sustancias coinciden en la misma variedad de uva, pero como un ejemplo en el zumo de la uva moscatel se han detectado los siguientes alcoholes: metanol, etanol, 1-pentanol, 2-pentanol, isopentanol, 1-hexanol, 2-hexanol, iso-hexanol, 2-heptanol, isoheptanol, 2-octanol, 1-nonanol.

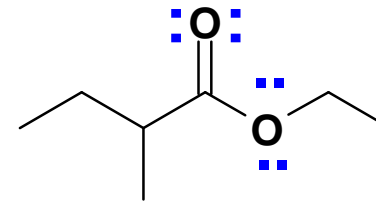
En el mismo zumo se han detectado los aldehídos etanal, pentanal, hexenal, heptanal, octanal, nonanal, undecanal, 2-metilhexanal y benzaldehído y entre las cetonas propanona, butanona-2-octanona-2-nonanona y metil, isobutil, cetona. Finalmente, en el mismo zumo citado se han detectado formatos de butilo, isoamilo y hexilo, acetatos de isopropilo, n-butilo y linalilo, propionato de linalilo, butirato de etilo, valerianato de metilo, caproatos de metilo y etilo y enantato de etilo.

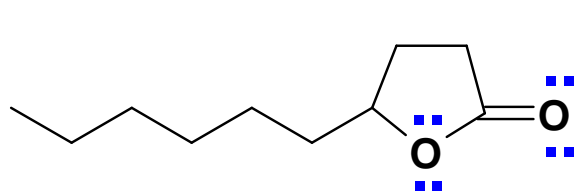


acetato de isoamilo (plátano)

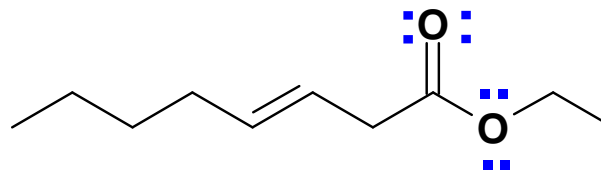


butirato de isoamilo (piña)

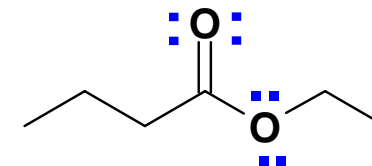
2-metilbutirato de etilo
(manzana)



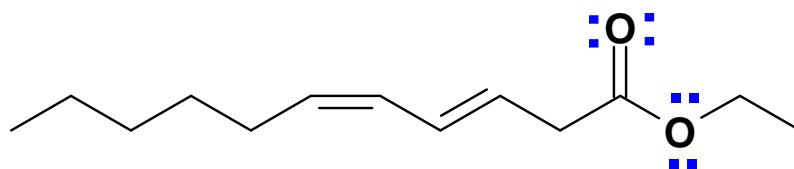
γ -decalactona
(melocotón)



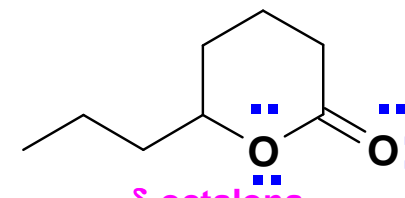
3E-octanoato de etilo
(melocotón)



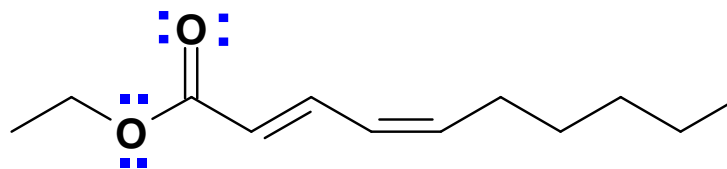
butirato de etilo (albaricoque)



2E,4Z-2,4-decadienoato de etilo
(pera)

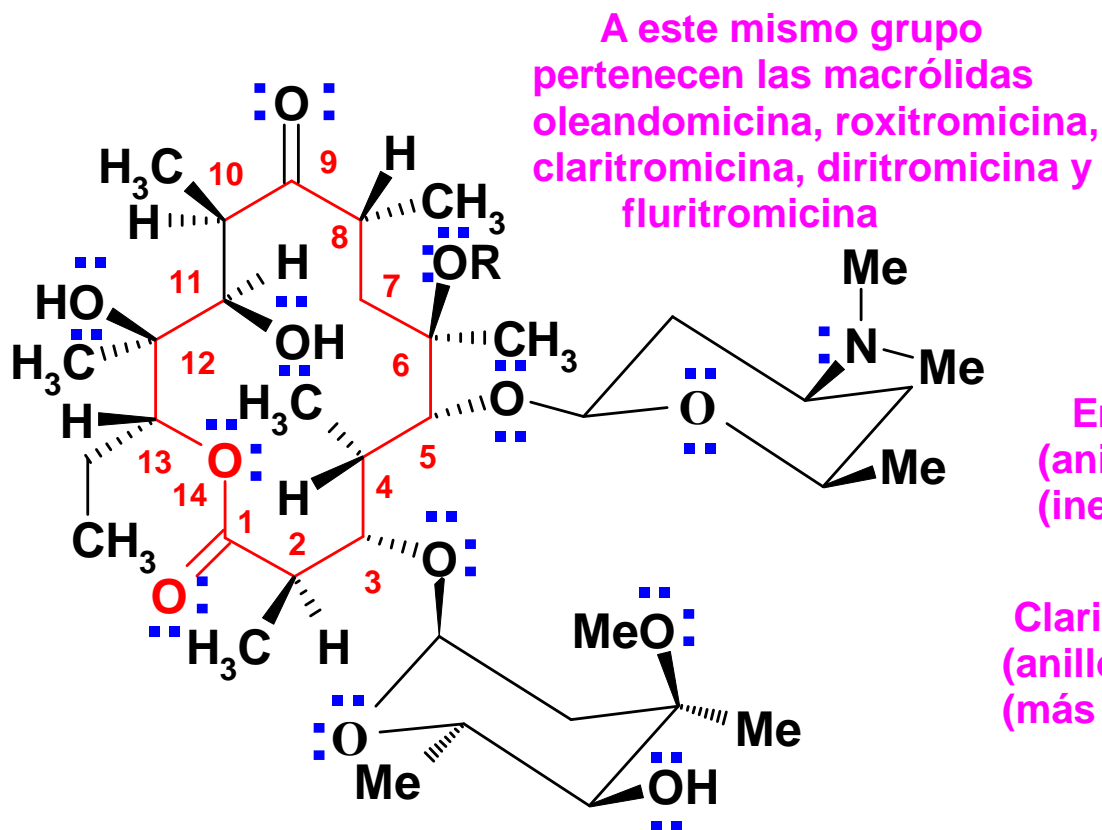


δ -octalona

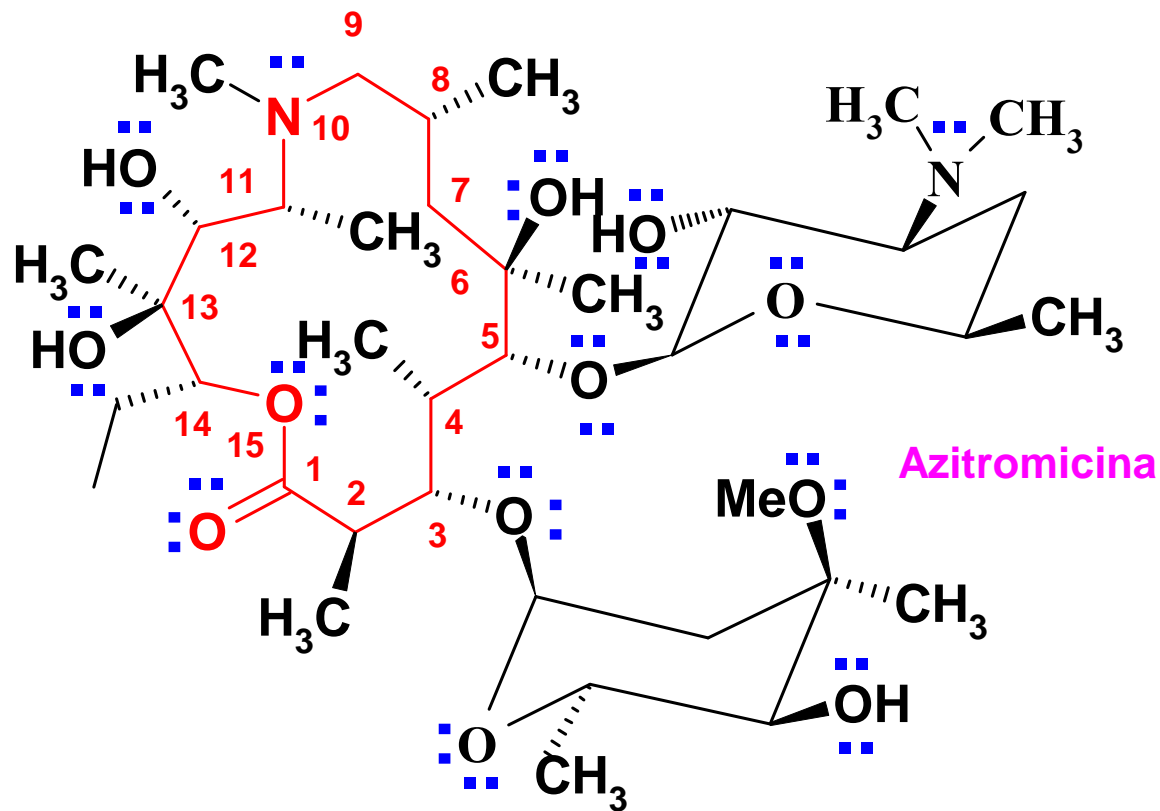


2E, 4Z-2,4-decadienoato de etilo
(pera)

Antibióticos con estructura de macrolida (macrólidos)

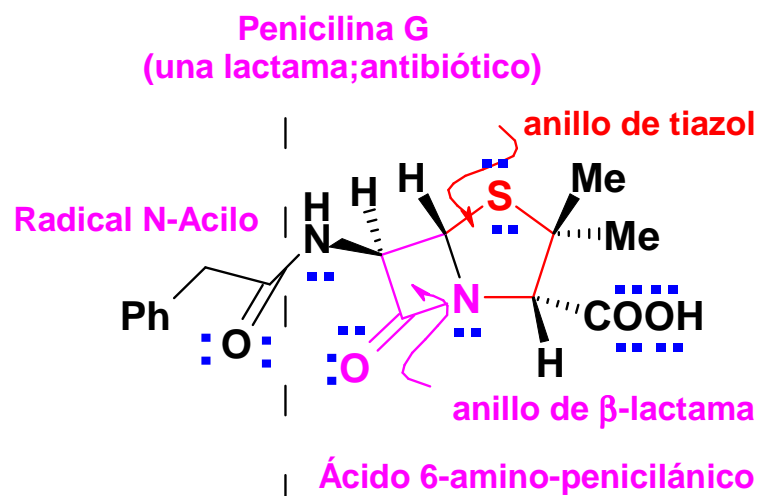


Antibióticos con estructura de macrolida (macrólidos)



Antibióticos con estructura de β -lactama

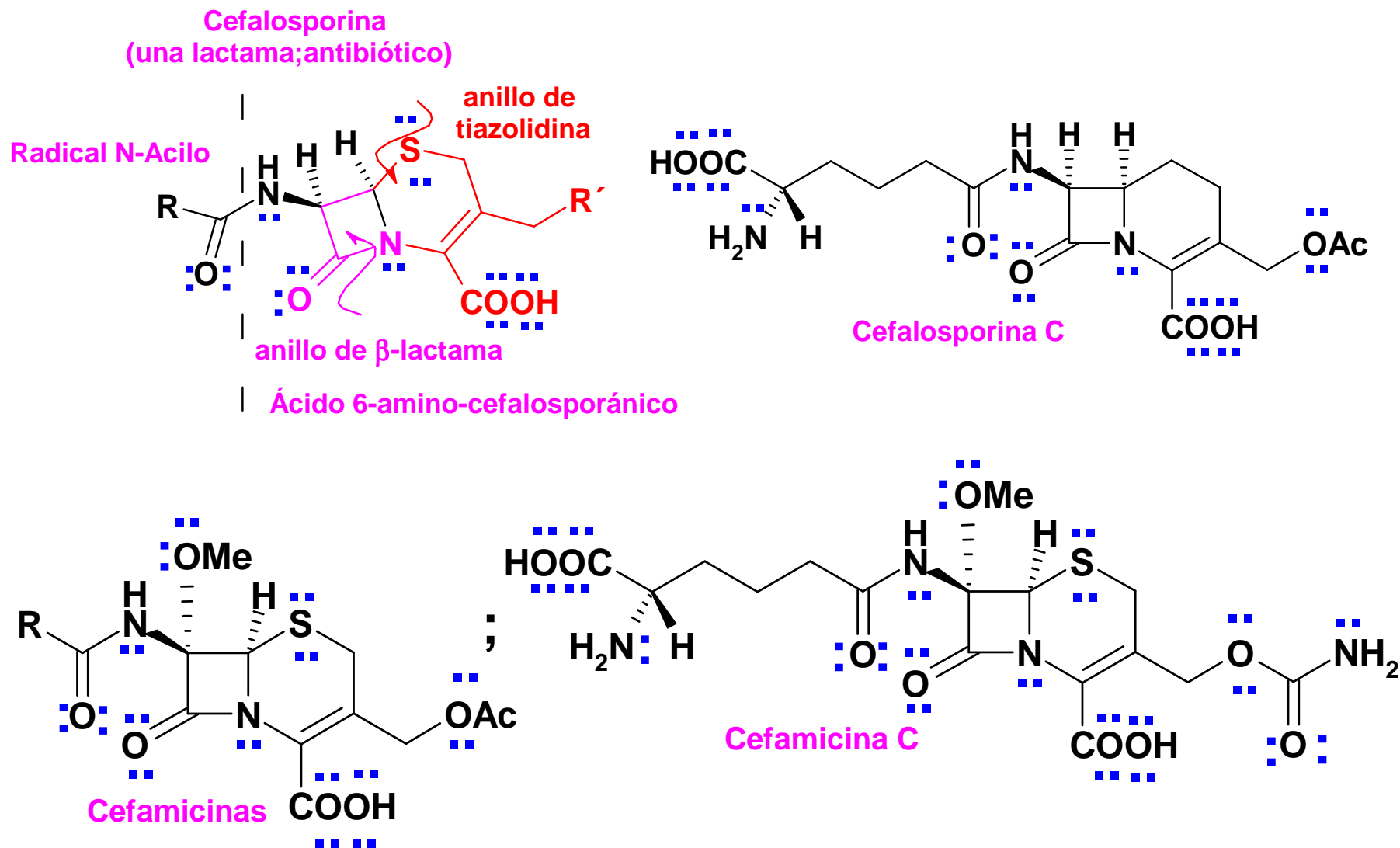
Penicilinas



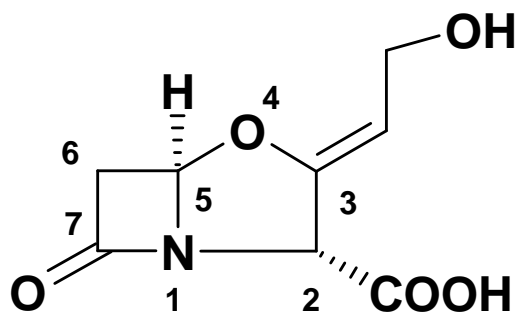
La penicilina natural fue aislada por vez primera en torno a 1940 por Fleming y presenta una serie de inconvenientes, pues tiene un estrecho espectro de acción, es sensible a los ácidos y susceptible a ciertas enzimas inactivadoras. Para solventar estos problemas se han preparado penicilinas sintéticas que contienen diferentes radicales N-acilo sobre el esqueleto del ácido base, conocido como Ácido 6-aminopenicilánico. Entre ellas citaremos las resistentes a las penicilinasas y a los ácidos (metecilina, oxacilina, etc., usadas frente a cocos Gram-positivos lo que permite su uso oral. Otras son de amplio espectro y se pueden usar frente a bacterias Gram-negativas siendo conocidas como aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina, etc.). Citaremos finalmente, las penicilinas anti-pseudomonas tipo de la carbenicilina) que se usan frente a las pseudomonas, patógenos muy peligrosos cuando coloniza grandes quemaduras, heridas quirúrgicas, etc.

Cefalosporinas y Cefamicinas. Son β -lactamas que se diferencian de las penicilinas en que en lugar de tener el anillo de β -lactama fusionado con un anillo de tiazol (cinco miembros con un N, un S y tres C) lo tienen fusionado con un anillo de tiazolidina muy semejante al de tiazol (seis miembros con un N, un S y cuatro C). El esqueleto básico de este tipo de antibióticos se conoce con el término genérico de ácido 7-amino-cefalosporánico. La cefalosporina natural es producida por los hongos del género *Cephalosporium*, mientras que las cefamicinas lo son por ciertas especies de actinomicetos del género *Streptomyces*. Son antibióticos muy usados en clínica y en muchos casos han sustituido a las penicilinas pues son más resistentes a las β -lactamasas y presentan mayor espectro de acción.

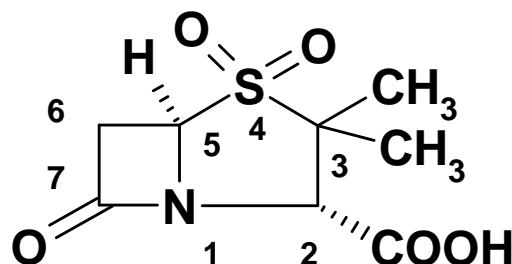
Cefalosporinas y Cefamicinas



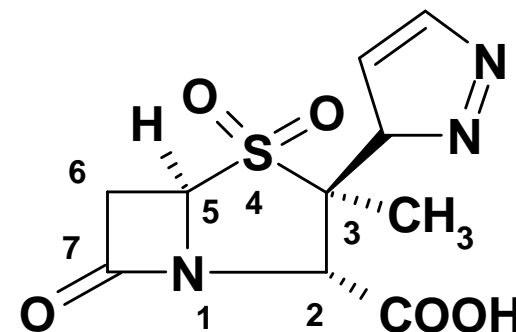
Inhibidores de β -lactamasas



Ácido clavulánico

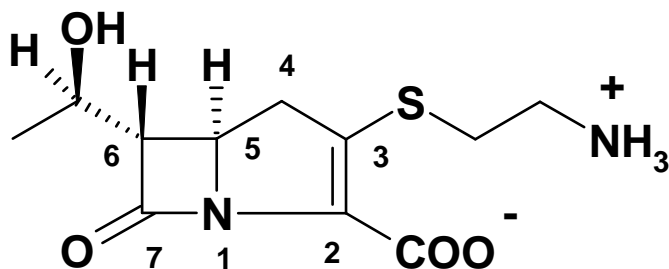


Sulbactam

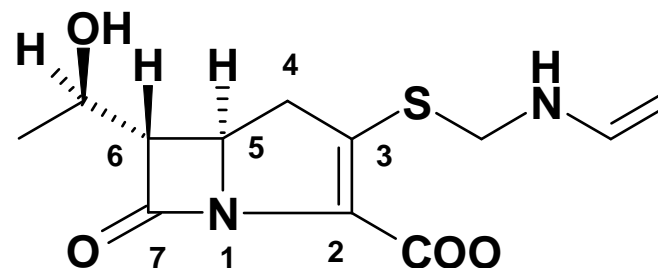


Tazobactam

Otros antibióticos con anillos de β -lactama

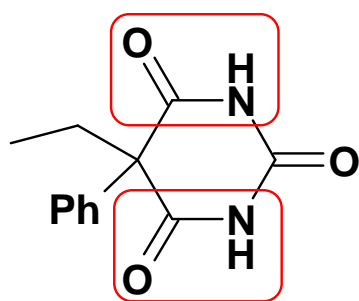
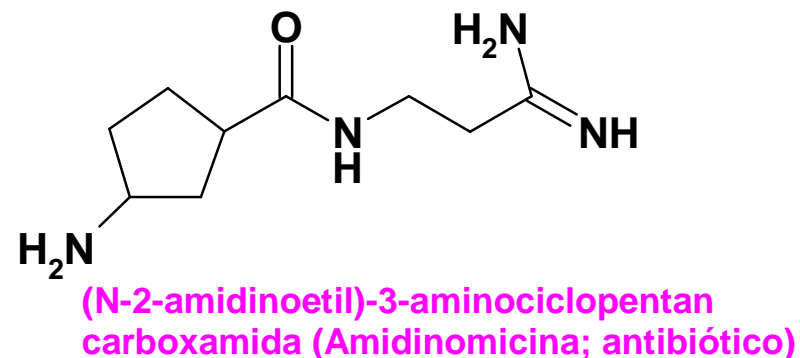
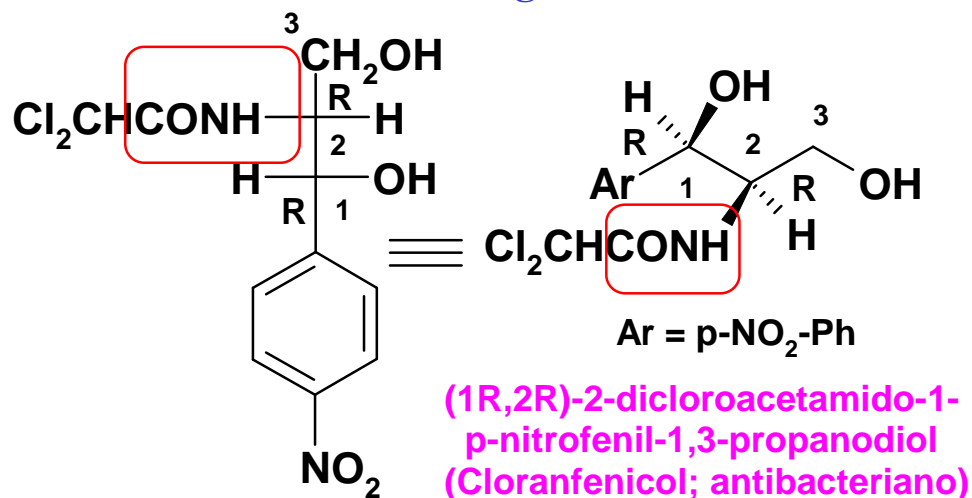


Tienamicina

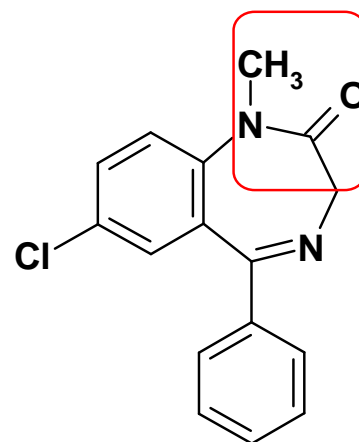


Imipenem

Amidas usadas en farmacología

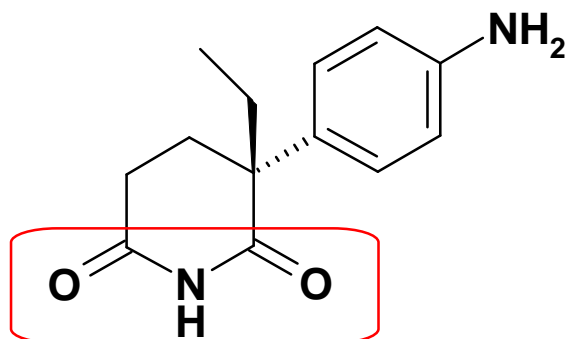


5-etil-5-fenil-2,4,6-(1H,3H,5H)-piridiminatriona
(Fenobarbital; sedante y anticonvulsionante)

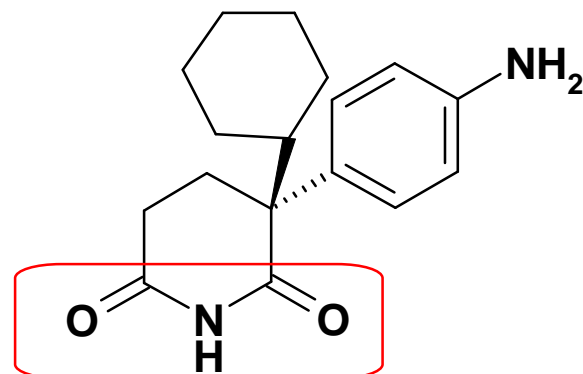


7-cloro-4-fenil-1-metil-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona
(Diacepam; ansiolítico y anticonvulsionante)

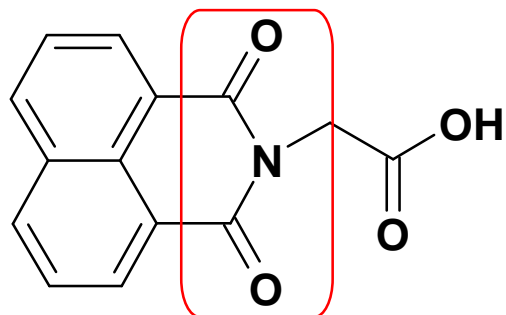
Imidas usadas en farmacología



Aminoglutetimida
(antitumoral)



(S)-(+)-3-ciclohexil-3-(4-aminofenil)-
piperidina-2,6-diona



Alrestatina (inhibidor de la
aldosa reductasa; usada en
el tratamiento de la diabetes)

Nitrilos en la naturaleza

