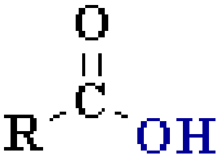
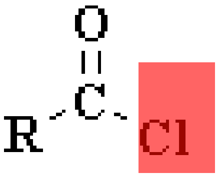
DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Organic Chemistry, 8th Edition
Leroy G. Wade, Whitman College

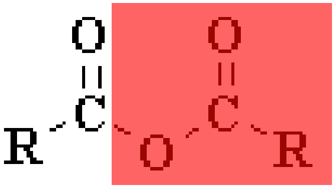
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



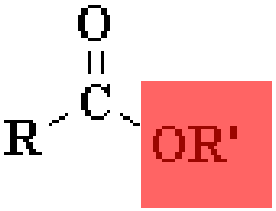
Ácido carboxílico



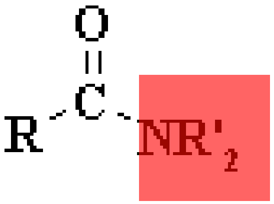
Haluro de acilo



Anhídrido de ácido

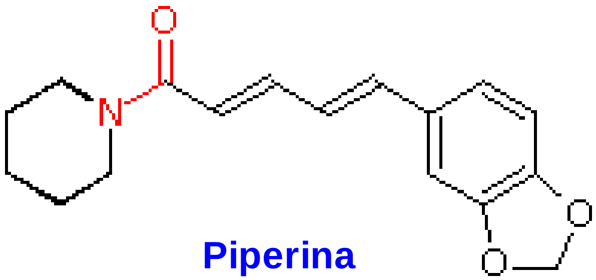


Éster



Amida

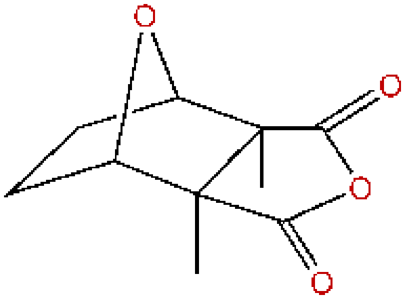
Derivados de ácido



Piperina
(pimienta negra)

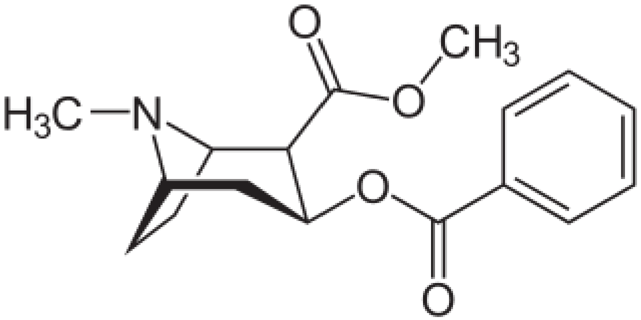
https://es.wikipedia.org/wiki/Piper_nigrum#/media/File:Piper_nigrum_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-107.jpg

https://es.wikipedia.org/wiki/Piper_nigrum#/media/File:BlackPeppercorns.JPG



Cantaridín
(escarabajo blister)

http://previews.123rf.com/images/mite/mite0902/mite090200011/4305266-Blister-escarabajo-negro-de-rastreo-en-la-arena-Foto-de-archivo.jpg



Cocaina

(arbusto de Coca)

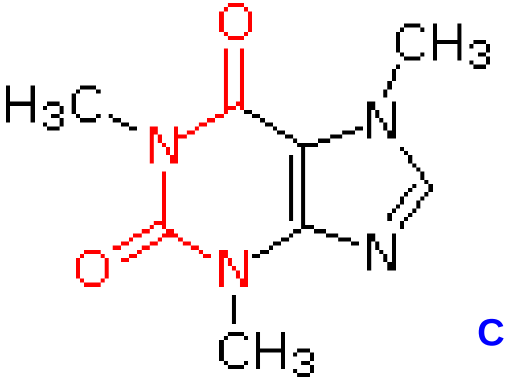
Planta de la coca

http://fotos.subefotos.com/863d846c47896d55b3ac194fa04f9a56o.jpg

Indios quechuas

http://bucultureshock.com/wp-content/uploads/2012/03/cusco-coca-kintu.jpg

http://media.economist.com/sites/default/files/cf_images/20040424/1704AM1.jpg



Cafeína

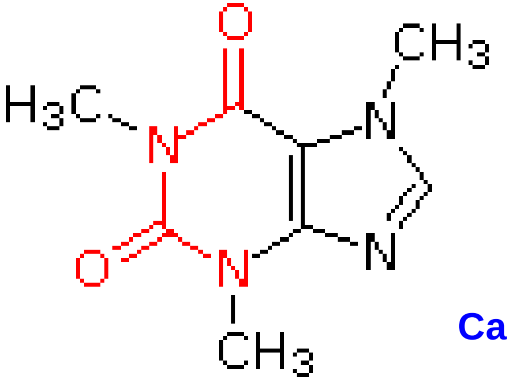
(café y té)

Ilustración de la planta y semillas de *Coffea arabica*

https://en.wikipedia.org/wiki/Coffee#/media/File:Coffea_arabica_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-189.jpg

Flores y planta de *Coffea robusta*

https://en.wikipedia.org/wiki/Coffee#/media/File:Coffee_flowers.jpg



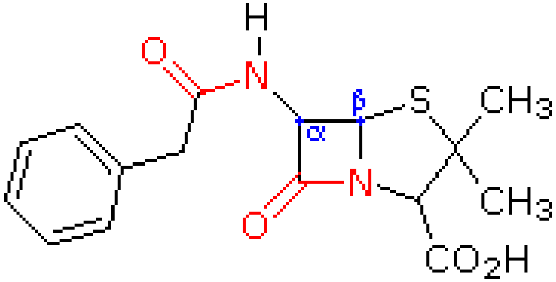
Cafeína

(café y té)

Un arbol de café *Coffea arabica* floreando en una plantación brasileña

Plantación de te en Malasia

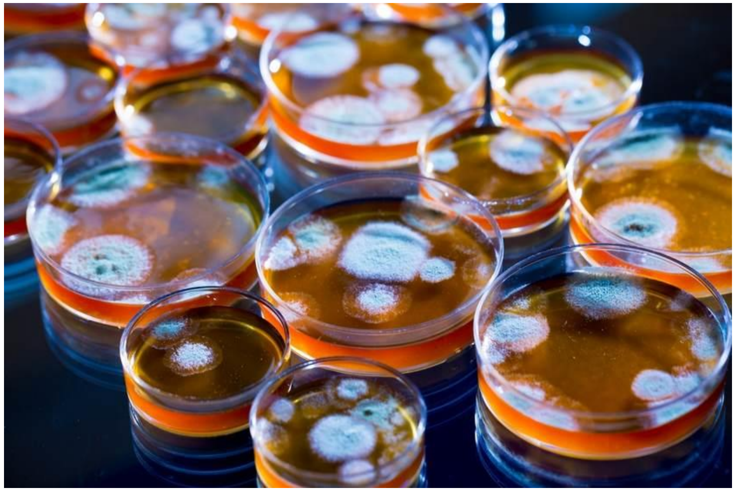
https://en.wikipedia.org/wiki/Coffee#/media/File:Coffee_Flowers_Show.jpg



Penicilina G
(un antibiótico)

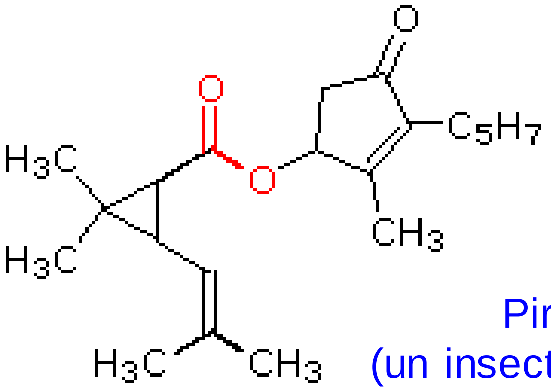
Alexander Fleming
(1881-1955)

https://s-media-cache-ak0.pinimg.com/originals/6e/36/d1/6e36d1c9e97b4f7848b587c825451be9.jpg



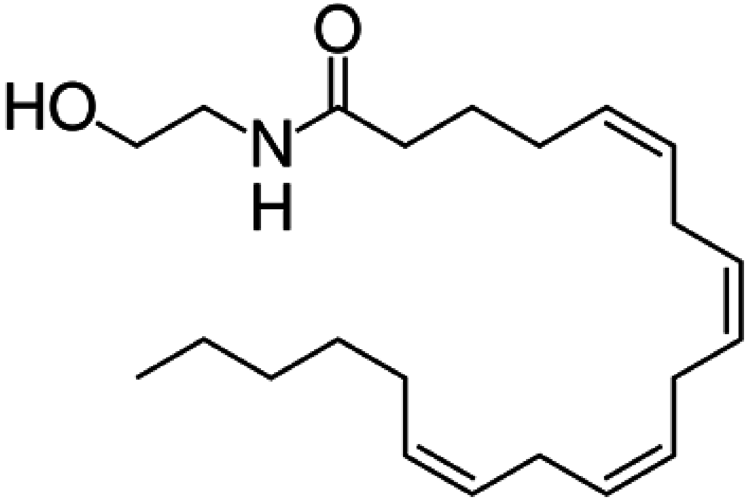
Hongo (*Penicillium notatum*)

Penicilina: sustancia natural que segrega el hongo y favorece la lisis bacteriana

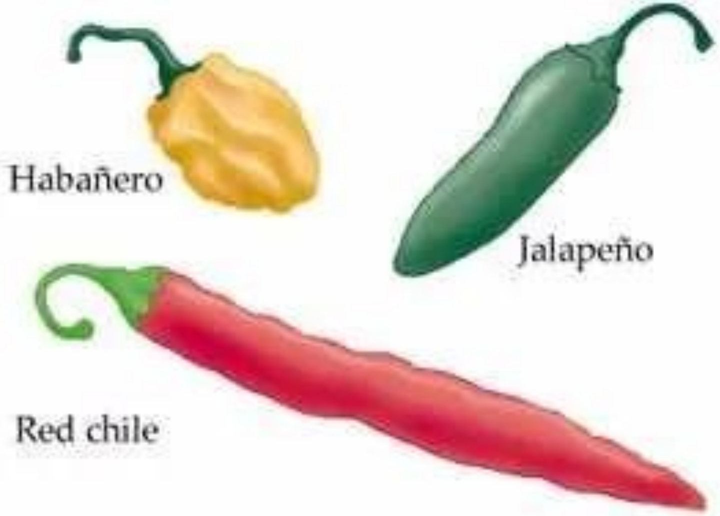


Piretrina
(un insecticida natural)

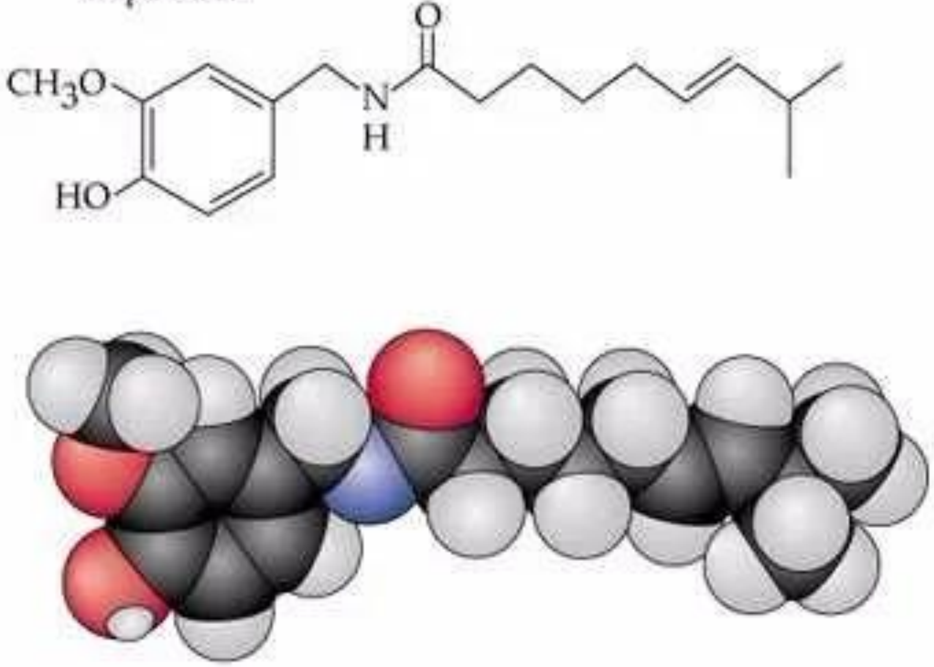
Crisantemo



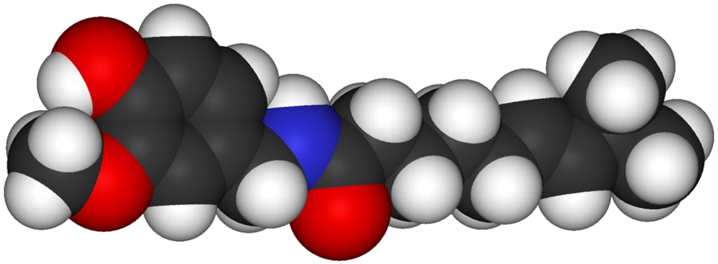
Anandamida



Capsaicin

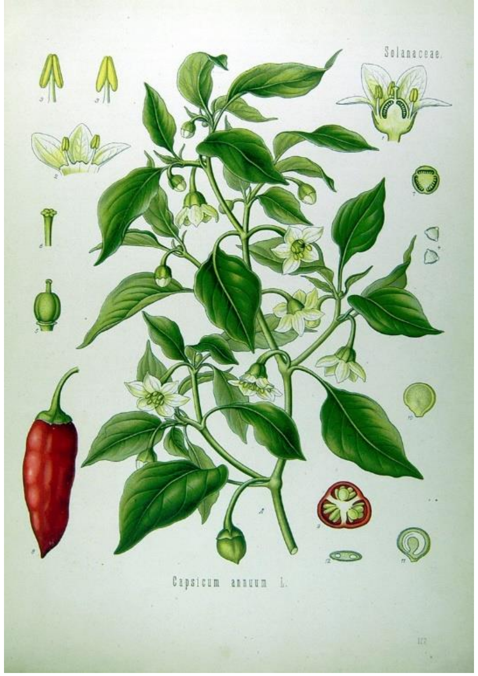


La **capsaicina** o **capsicina** (8-metil-N-vanillil-6-nonenamida) es una oleorresina, componente activo de los pimientos picantes (*Capsicum*).



https://es.wikipedia.org/wiki/Capsaicina#/media/Archivo:Capsaicin-3D-vdW.png

Es irritante para los mamíferos; produce una fuerte sensación de ardor (pungencia) en la boca. La capsaicina y otras sustancias relacionadas se denominan **capsaicinoides** y se producen como un metabolito secundario en diversas especies de plantas del género *Capsicum*, lo que probablemente les impide ser consumidas por animales herbívoros. Las aves en general no son sensibles a los capsaicinoides. La capsaicina pura es un compuesto lipofílico, inodoro, incoloro, parecido a la cera



https://es.wikipedia.org/wiki/Capsicum#/media/Archivo:Illustration_Capsicum_annuum0.jpg

La capsaicina, que es el principio responsable de perspiración y de sensación picante en algunos alimentos, es empleada en algunas neuralgias, neuropatía diabética, algunos cuadros dolorosos referidos a zonas específicas de la piel y en los picores de los dializados por insuficiencia renal u otras afecciones difusas de la piel similares. Es de suponer que tiene cierta acción anticancerosa

https://es.wikipedia.org/wiki/Capsicum#/media/Archivo:C_annuum_big_jim_fruits.jpg

Wilbur Lincoln Scoville
(1865-1942)
Químico y farmacólogo estadounidense

Es conocido por la escala Scoville de reconocimiento organoléptico

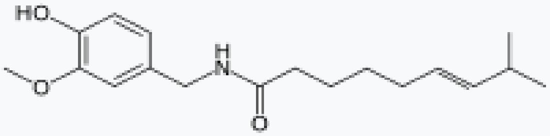
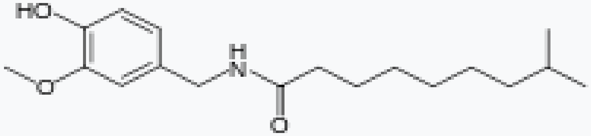
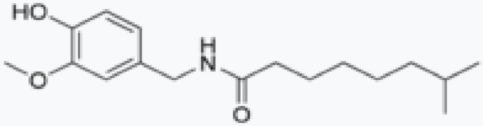
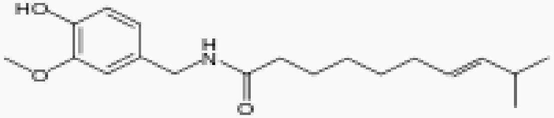
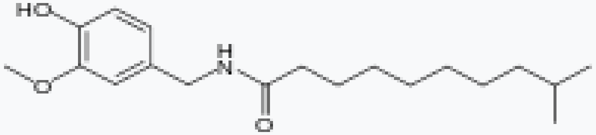
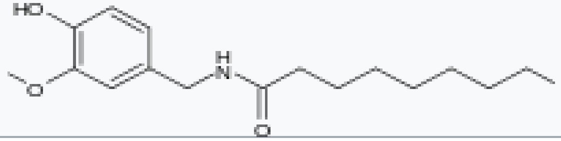
Carolina Reaper

Tabla de Scoville	
Unidades Scoville	Tipo de chile
16 000 000	Capsaicina
2 800 000 – 3 180 000	Pepper X[3]
2 900 000 – 3 000 000	Death Strain
1 900 500 – 2 480 000	Dragon's Breath
1 569 300 – 2 220 000	Carolina Reaper
1 300 000 – 2 000 000	Naga Viper, Trinidad Scorpion Butch T
855 000 – 1 041 427	Naga Jolokia, 7 Pod Chaguanas[4][5]
350 000 – 580 000	Habanero Savinas Roja[6][7]
100 000 – 350 000	Ají habanero,[8] Scotch Bonnet, Merkén,[8] Chile dátil, Capsicum chinense
100 000 – 200 000	Rocoto o manzano,[9] chile jamaicano picante, piri piri
50 000 – 100 000	Chile thai, chile malagueta, chile chiltepín, chile piquín
30 000 – 50 000	Pimienta roja o de cayena, ají amarillo,[8] chile tabasco, calabrese, algunos tipos de chile chipotle[9]
10 000 – 23 000	Chile serrano, chile de árbol, chile chipotle
5 000 – 15 000	Chile Campana
5 000 – 8 000	Nuevo Mexico del chile anaheim,[10] , guindilla de Ibarra, chile hún
2 500 – 5 000	Chile jalapeño, Pimiento de Padrón,
1 500 – 2 500	Chile rocotillo, Salsa Sriracha
1 000 – 1 500	Chile poblano
500 – 1 000	Chile anaheim[12]
100 – 500	Pimiento, pepperoncini, pimiento banana
0	No picante, pimiento verde

Capsicum chinense

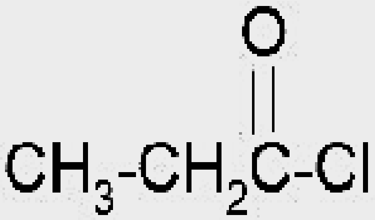
Pimiento morrón

Hay seis capsaicinoides naturales (tabla a continuación). Aunque la vanililamida del ácido n-nonanoico (Nonivamide, VNA, también PAVA) se produce sintéticamente, para la mayoría de las aplicaciones, se encuentra en forma natural en las especies de Capsicum.

Nombre capsinoide	Abrev.	Cantidad relativa típica	Unidades de calor de Scoville	Estructura química
Capsaicina	C	69%	16,000,000	
Dihydrocapsaicina	DHC	22%	16,000,000	
Nordihidrocapsaicina	NDHC	7%	9,100,000	
Homocapsaicina	HC	1%	8,600,000	
Homodihidrocapsaicina	HDHC	1%	8,600,000	
Nonivamida	PAVA		9,200,000	

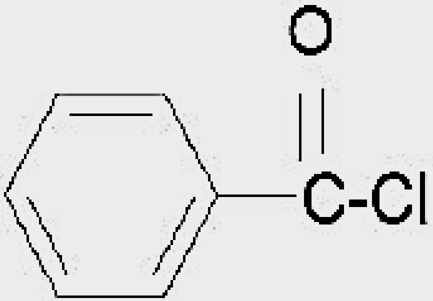
NOMENCLATURA HALURO DE ÁCIDO:

Se cambia el prefijo ácido por el haluro correspondiente (CLORURO DE) y se cambia la terminación –oico por -oilo

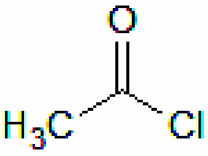


$CH_3\text{-}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}Cl$

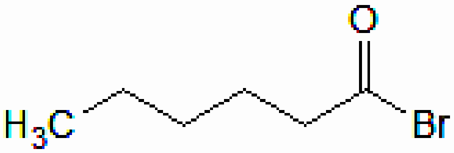
Cloruro de propanoilo



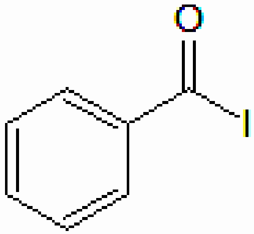
Cloruro de benzoilo



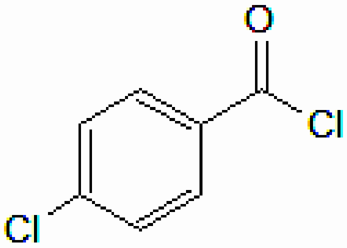
Cloruro de acetilo



Bromuro de hexanoilo



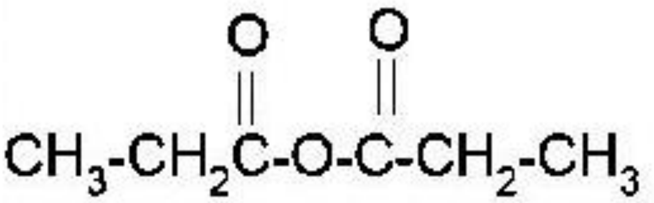
Yoduro de benzoilo



Cloruro de *p*-clorobenzoilo

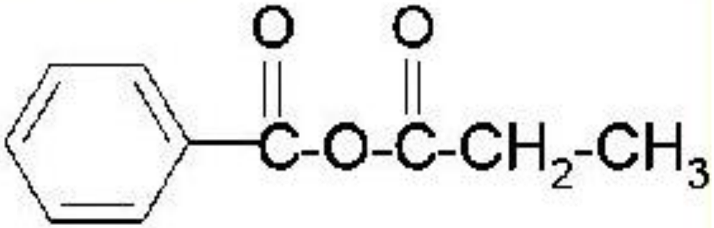
NOMENCLATURA ANHIDRIDOS:

Se cambia la palabra ÁCIDO por ANHIDRIDO

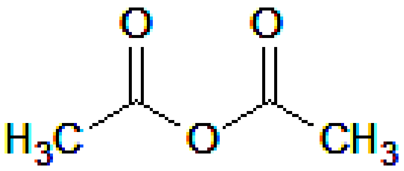


$CH_3\text{-}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}O\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}CH_2\text{-}CH_3$

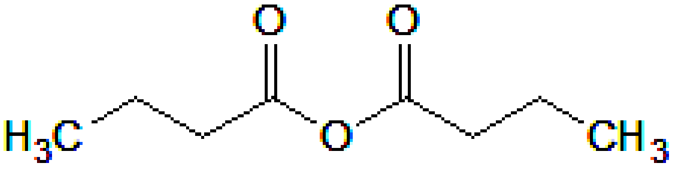
Anhídrido propiónico



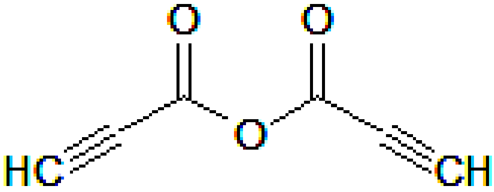
Anhídrido mixto benzoícopropanoíco



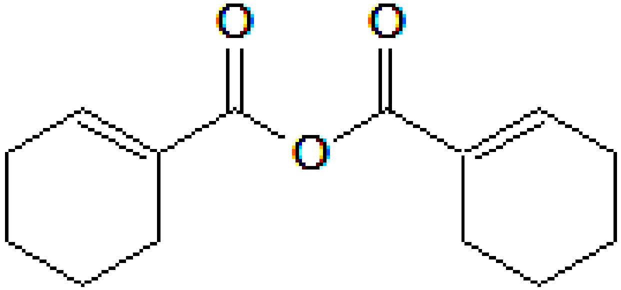
Anhidrido acético



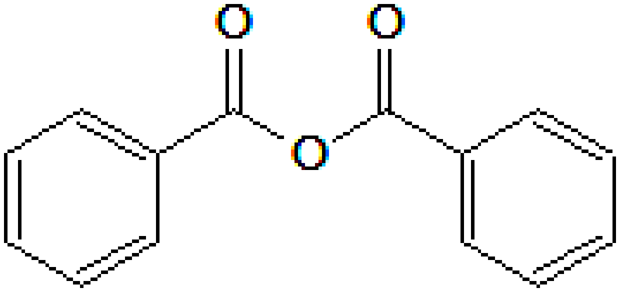
Ánhidrido butírico



Anhídrido 2-propinoico



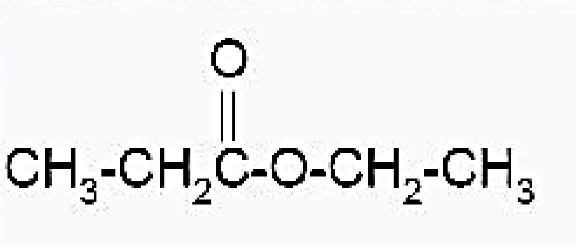
Anhídrido ciclohex-1-eno-1-carboxílico



Anhídrido benzoico

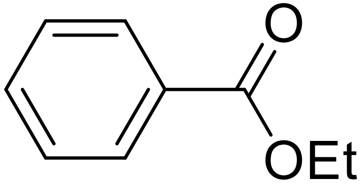
NOMENCLATURA ESTERES:

Se elimina el prefijo ácido y se cambia la terminación –ico por –ato de, agregando el nombre del grupo alquilo unido al –O- del éster

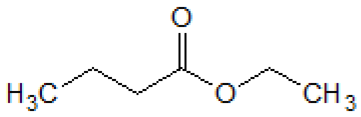


$$CH_3\text{-}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_3$$

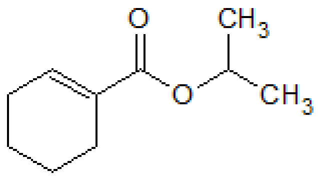
Acido propanoíco
Propanoato de etilo



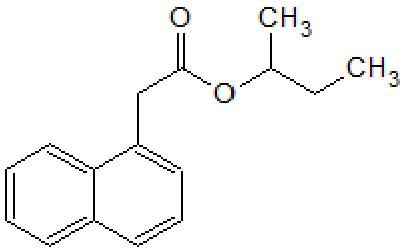
Acido benzoíco
Benzoato de etilo



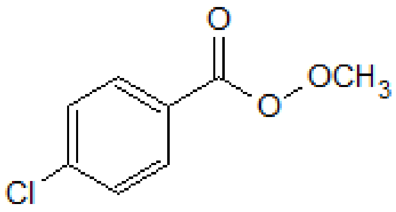
Butanoato de etilo
ó butirato de etilo
ó butirato etílico
ó éster etílico del ácido butírico



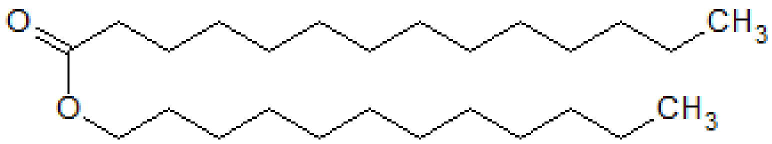
Ciclohex-1-eno carboxilato de propan-2-ilo
Ciclohex-1-eno carboxilato propan-2-ílico



Naftalen-1-ilacetato de butan-2-ilo



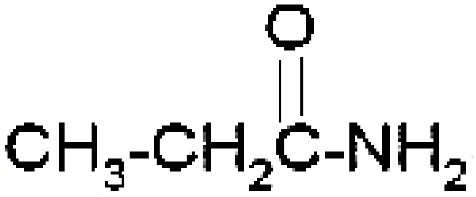
m-Clorobencenocarboperoxoato de metilo



Tetradecanoato de dodecilo
ó miristoato de dodecilo

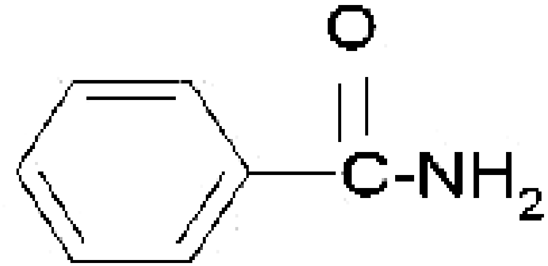
NOMENCLATURA AMIDAS:

Se elimina el prefijo ácido y se cambia la terminación –ico por -amida

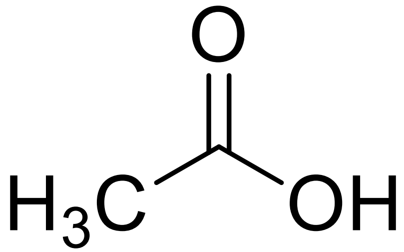


$$CH_3\text{-}CH_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{-}NH_2$$

Acido propanoíco
Propanamida



Acido benzoíco
Benzoamida



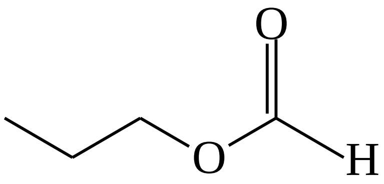
Ácido acético

Ácido etanóico

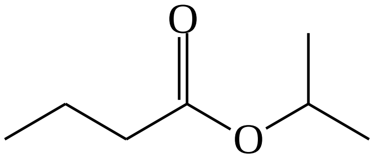
$H_3C-C\equiv N$

Acetonitrilo

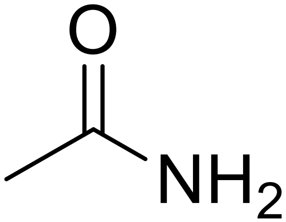
Etanonitrilo



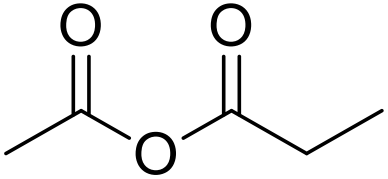
Formiato de *n*-propilo
Metanoato de *n*-propilo



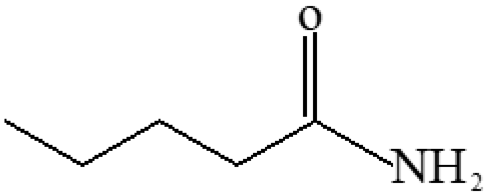
Butirato de *iso*-propilo
Butanoato de 2-propilo



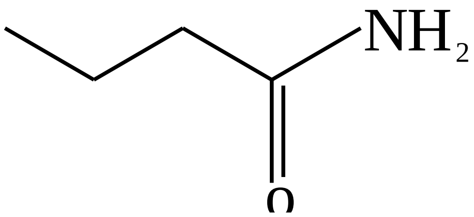
Acetamida
Etanamida



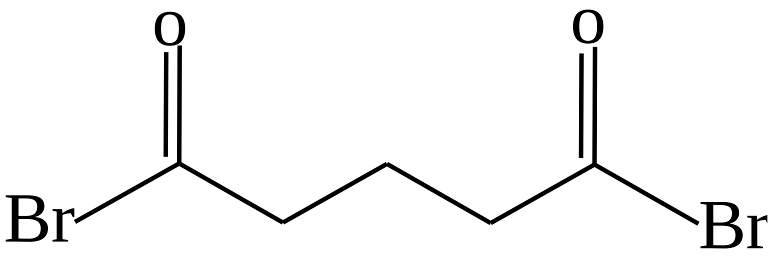
Anhídrido acéticopropionico
Anhídrido etanoícopropanoíco



Valeramida
Pentanoamida

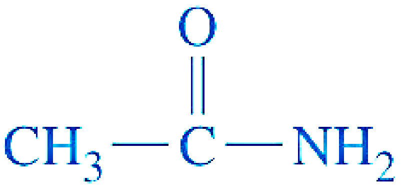
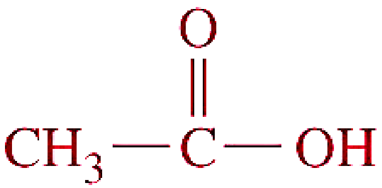
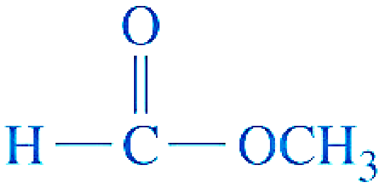


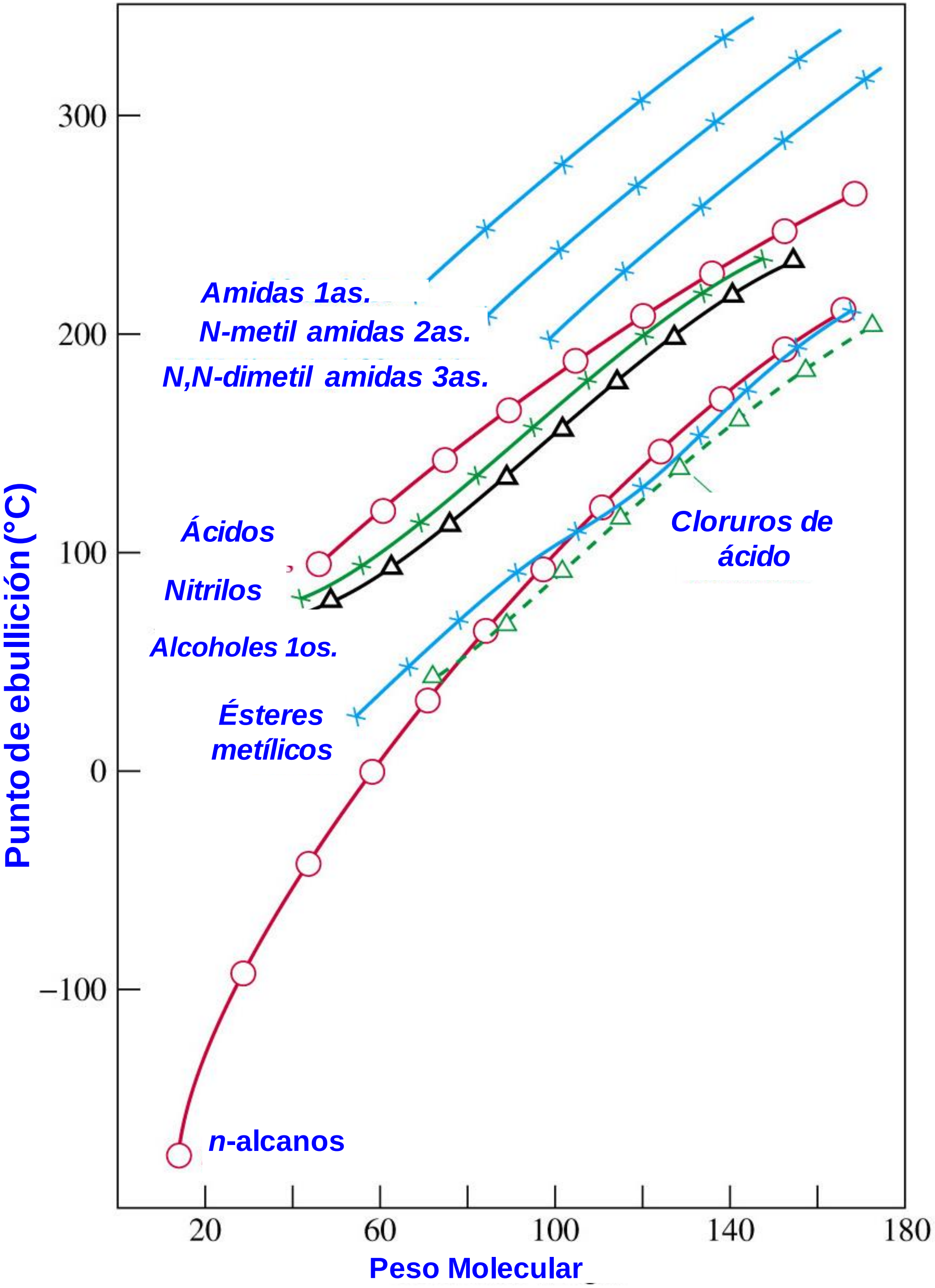
Butiramida
Butanamida

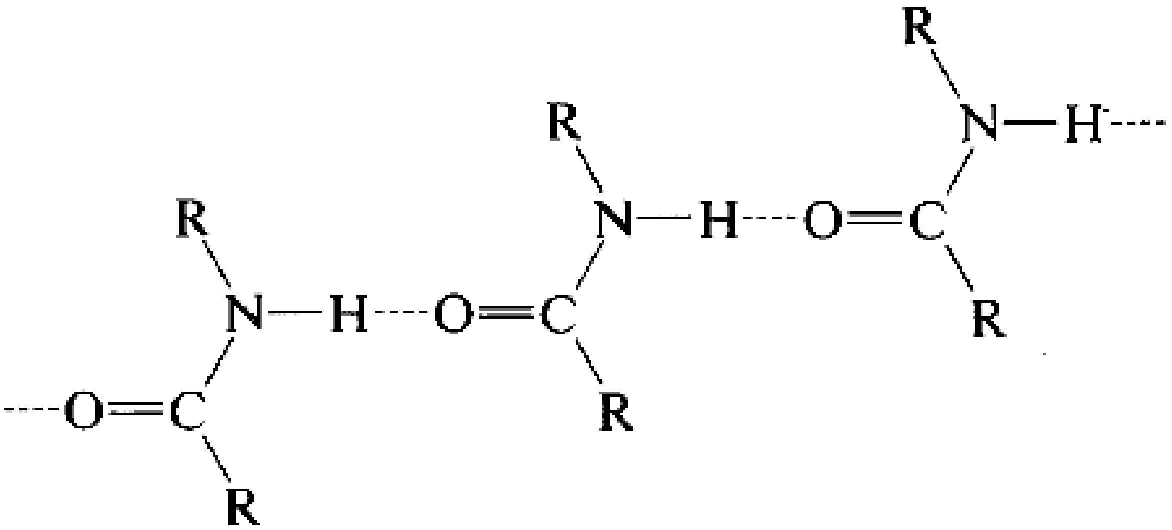


Dibromuro de glutaroílo
Dibromuro de pentanodioílo

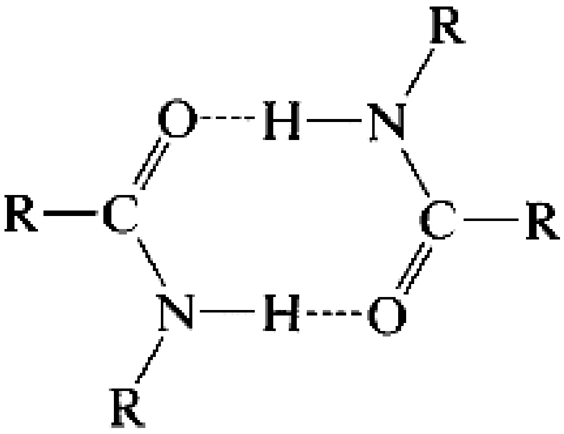
Puntos de ebullición de derivados de ácidos carboxílicos

Ejemplos (Peso Molecular 55 a 60)	P. eb. (°C)
 $CH_3-\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}-NH_2$	222
 $CH_3-\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}-OH$	118
$CH_3CH_2CH_2OH$	97
$CH_3CH_2-C\equiv N$	97
 $H-\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}-OCH_3$	32
$CH_3CH_2CH_2CH_3$	0


Amidas 1as.
N-metil amidas 2as.
N,N-dimetil amidas 3as.
Ácidos
Nitrilos
Alcoholes 1os.
Ésteres metílicos
Cloruros de ácido
n-alcanos
Punto de ebullición (°C)
300
200
100
0
−100
20
60
100
140
180
Peso Molecular

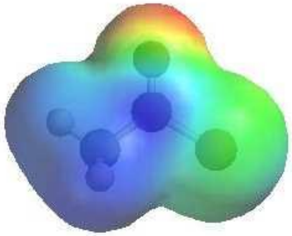


Asociación polimérica por puentes de hidrógeno

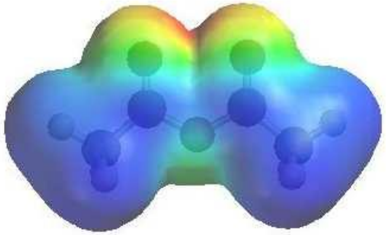


Formación de dímero
por puentes de hidrógeno

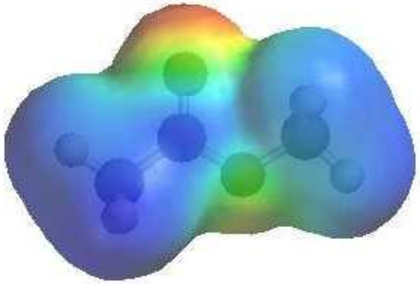
Mapas de potencial electrostático



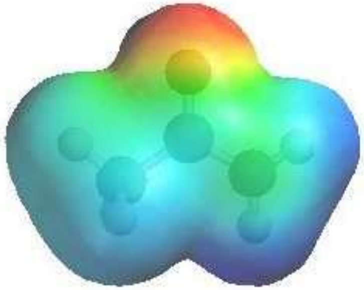
CLORURO DE ACETILO



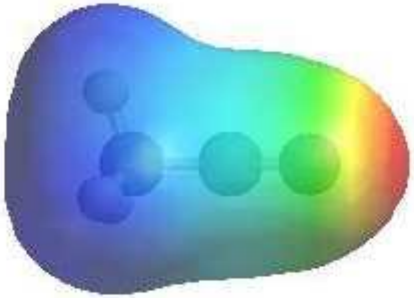
ANHÍDRIDO ACETICO



ACETATO DE METILO



ACETAMIDA



ACETONITRILO

Color rojo: mayor densidad electrónica

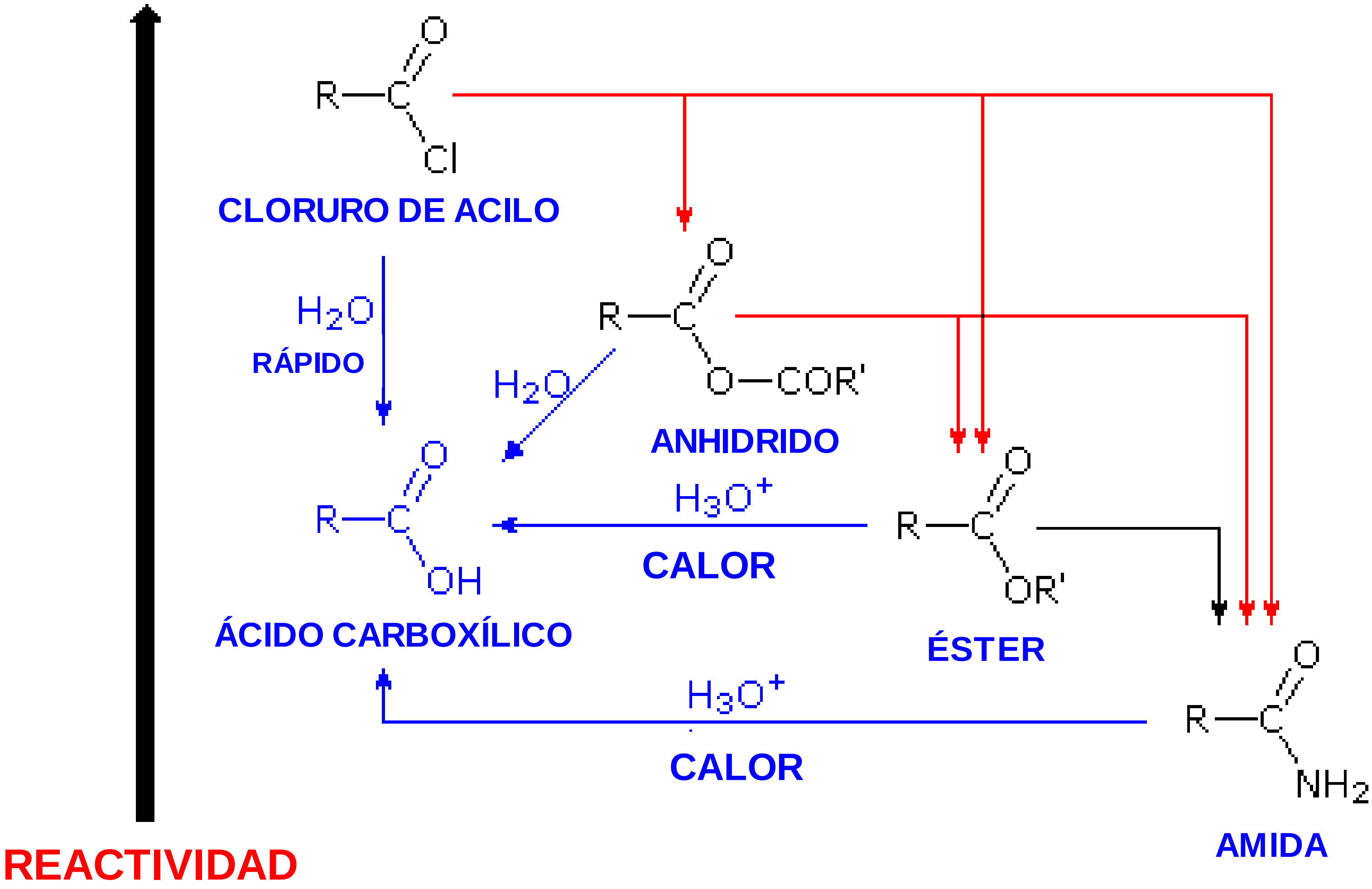
Absorción en el IR

Cloruro de ácido: el C=O mostrará señal arriba de 1700 cm^{-1}, bastante cercana a 1800 cm^{-1}

Anhídrido: el doble enlace C=O no muestra solo una señal, sino que se observan dos señales entre 1700 y 1800 cm^{-1}

Amida: el enlace N-H muestra una señal alrededor de 3000 cm^{-1}, y el enlace C=O muestra señal arriba de 1700 cm^{-1}

Éster: el grupo C=O muestra señal arriba de 1700 cm^{-1}. El enlace C-O del éter muestra una señal alrededor de 1200 cm^{-1}



CLORURO DE ACILO

H_2O

RÁPIDO

H_2O

ANHIDRIDO

H_3O^+

CALOR

ÁCIDO CARBOXÍLICO

ÉSTER

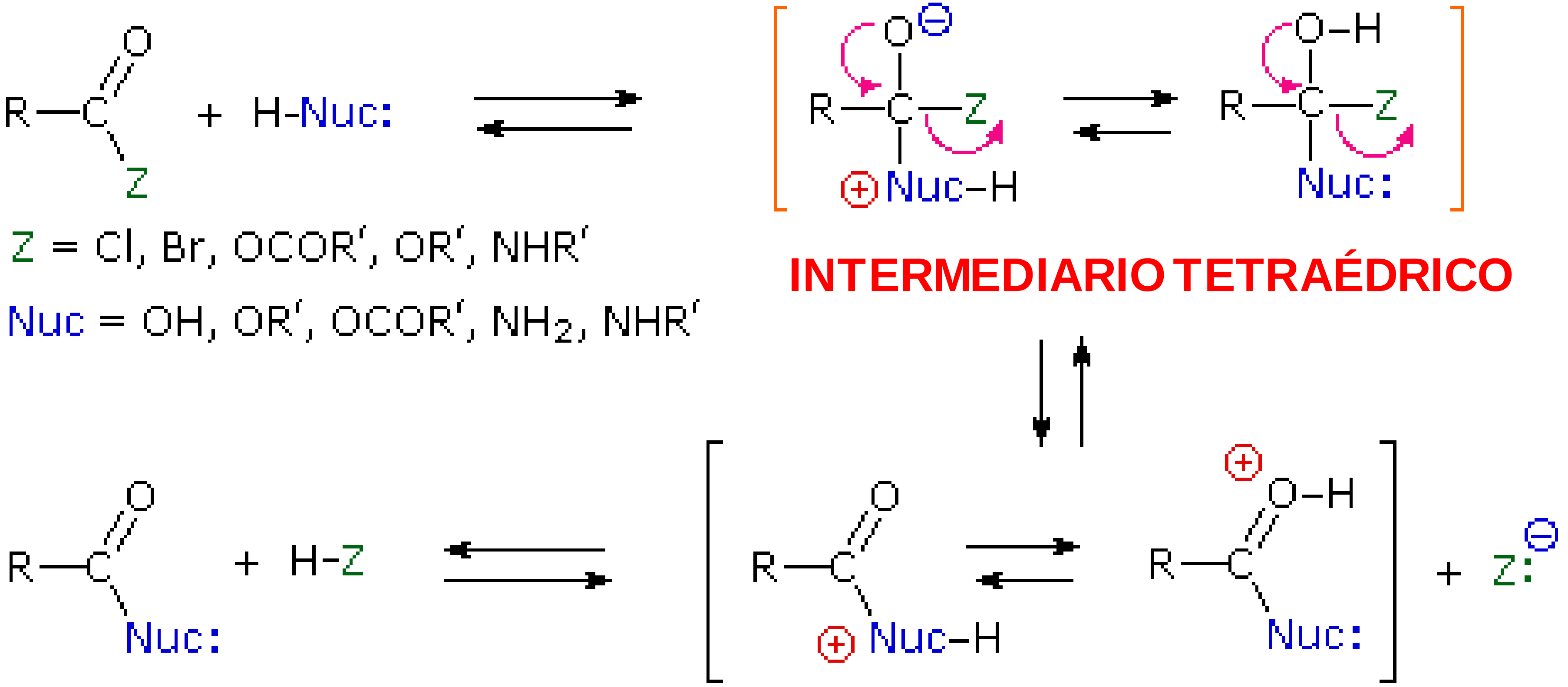
H_3O^+

CALOR

AMIDA

REACTIVIDAD

MECANISMO S_NAc



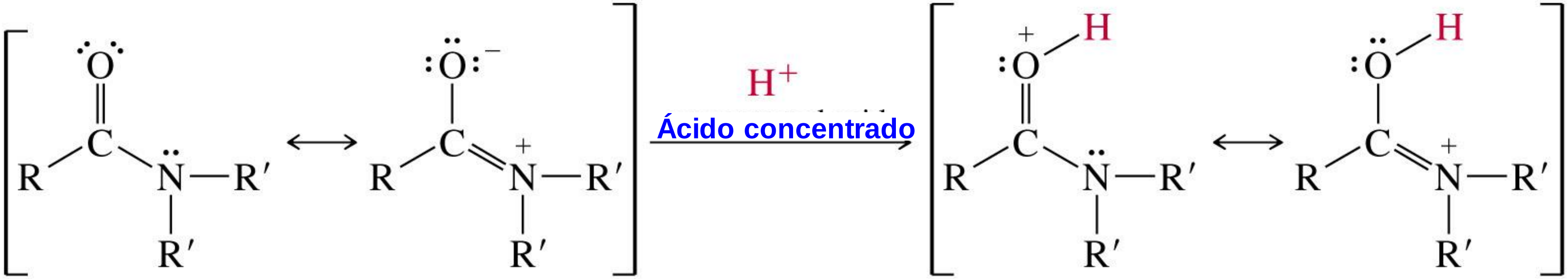
Z = Cl, Br, OCOR′, OR′, NHR′

Nuc = OH, OR′, OCOR′, NH_2, NHR′

INTERMEDIARIO TETRAÉDRICO

ÁCIDO CONJUGADO DEL PRODUCTO

Protonación de una Amida

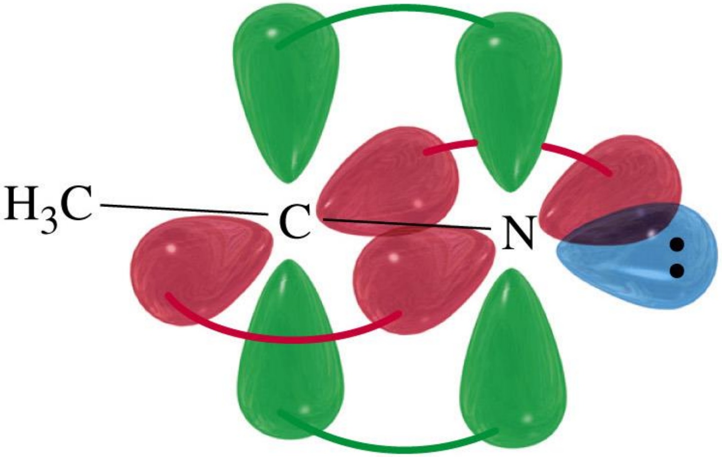


Ácido concentrado

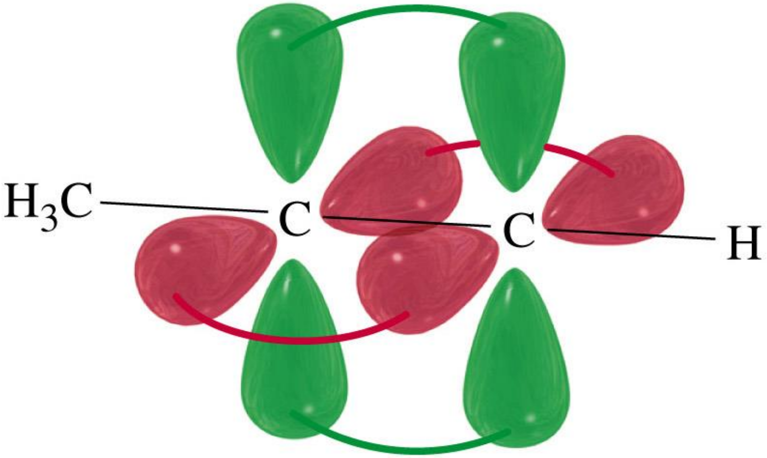
Base muy débil

Protonación en el oxígeno

Estructuras electrónicas del Acetonitrilo y del Propino



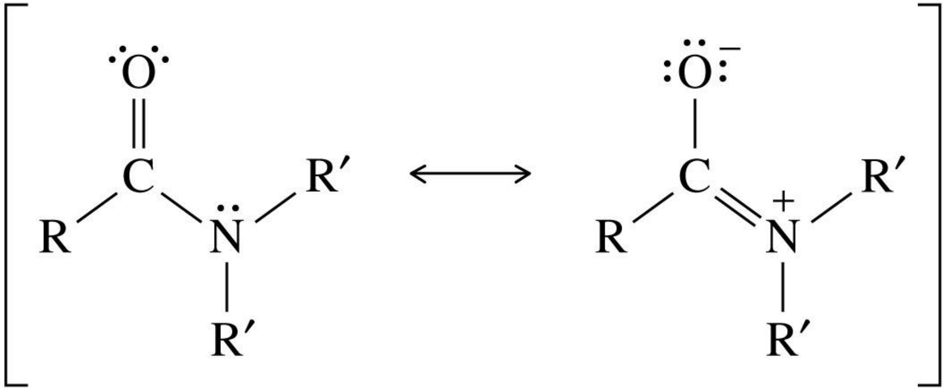
Acetonitrilo

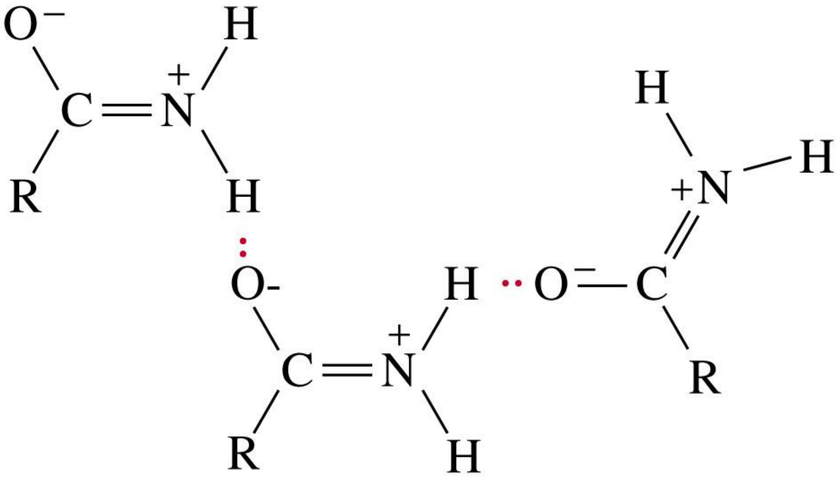


Propino

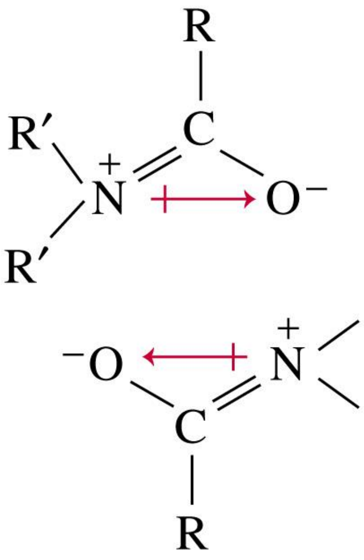
Átomos con hibridación sp

Fuerzas Intermoleculares en las Amidas



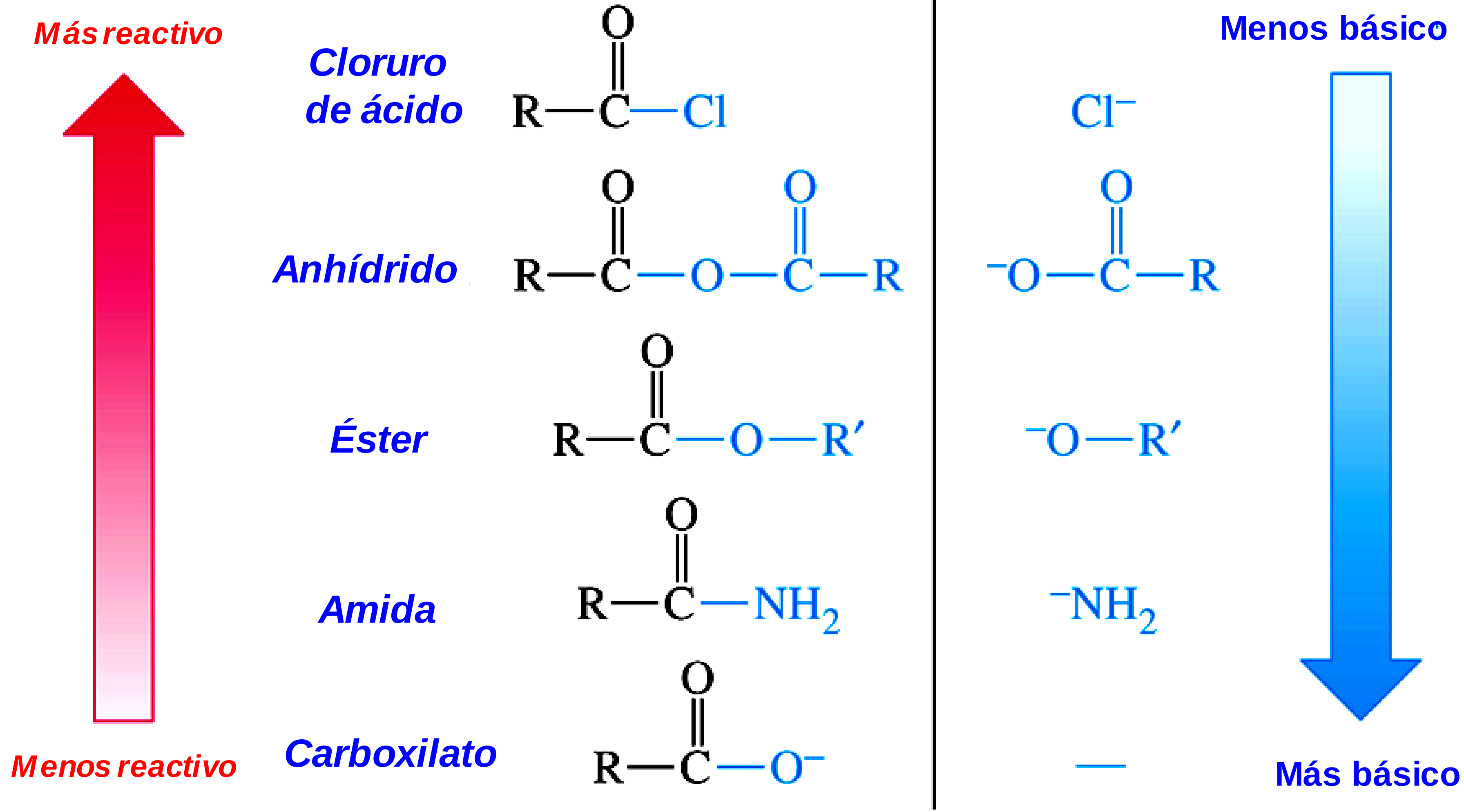


Puente de hidrógeno

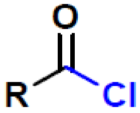
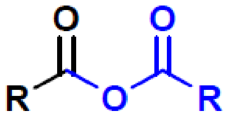
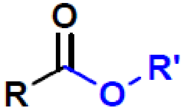
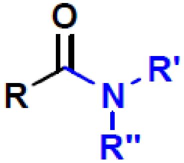


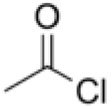
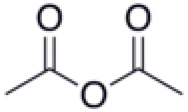
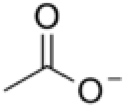
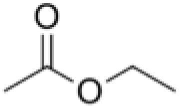
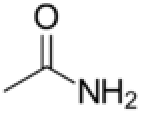
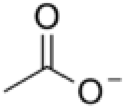
Atracción intermolecular

Reactividad de los Derivados de ácidos

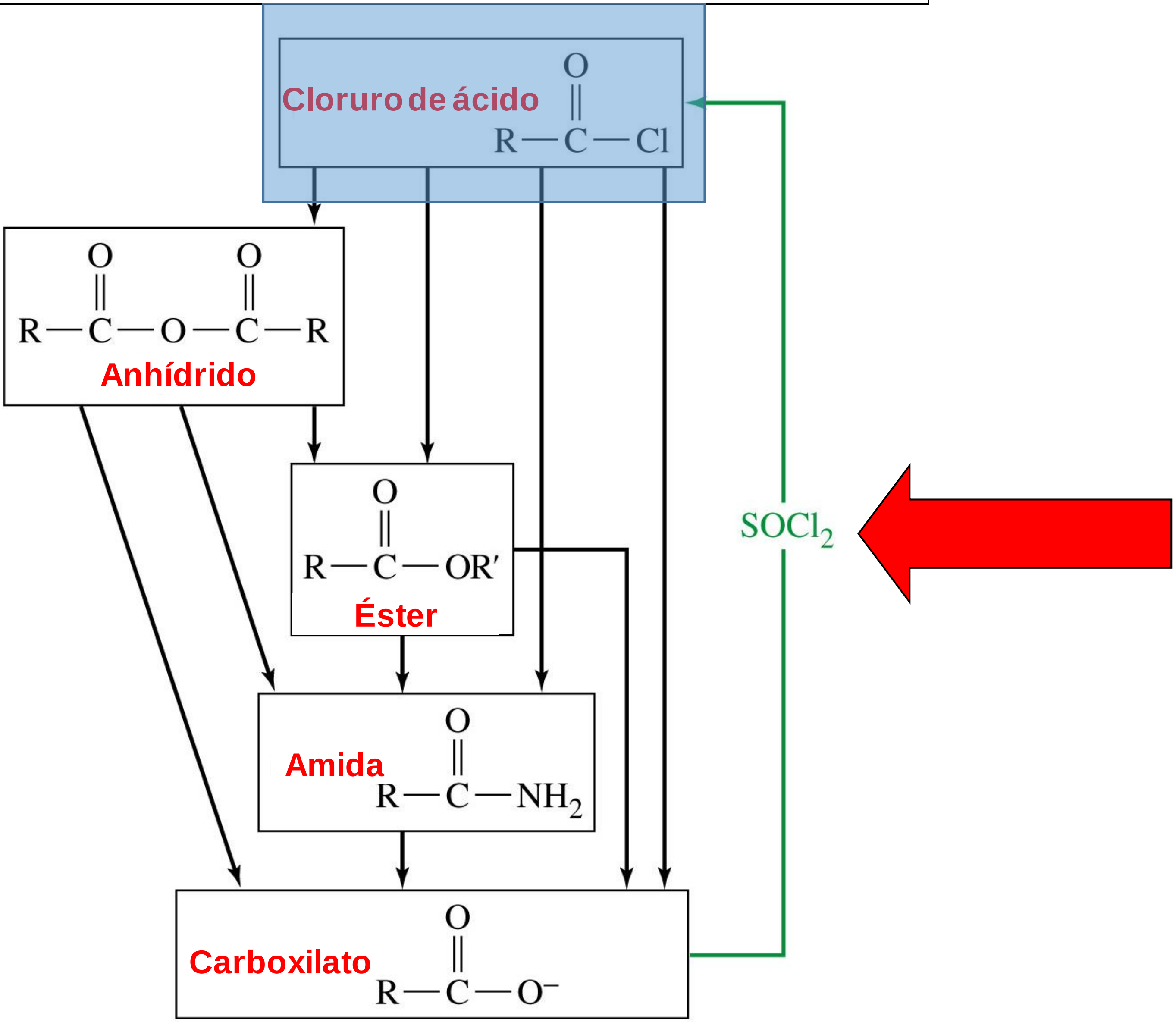


Reactividad	Derivado		Grupo saliente	Basicidad
Más reactivo	*Cloruro de ácido*	$\mathrm{R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Cl}$	$\mathrm{Cl^-}$	Menos básico
	Anhídrido	$\mathrm{R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R}$	$\mathrm{^-O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R}$	
	Éster	$\mathrm{R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}R'}$	$\mathrm{^-O{-}R'}$	
	Amida	$\mathrm{R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}NH_2}$	$\mathrm{^-NH_2}$	
Menos reactivo	*Carboxilato*	$\mathrm{R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O^-}$	—	Más básico

	Estabilidad	Rapidez de hidrólisis
 **Cloruro de acilo**	Muy pequeña	10^{11}
 **Anhídrido de acido**	Pequeña	10^{7}
 **Éster**	Moderada	1.0
 **Amida**	Muy grande	$< 10^{-2}$

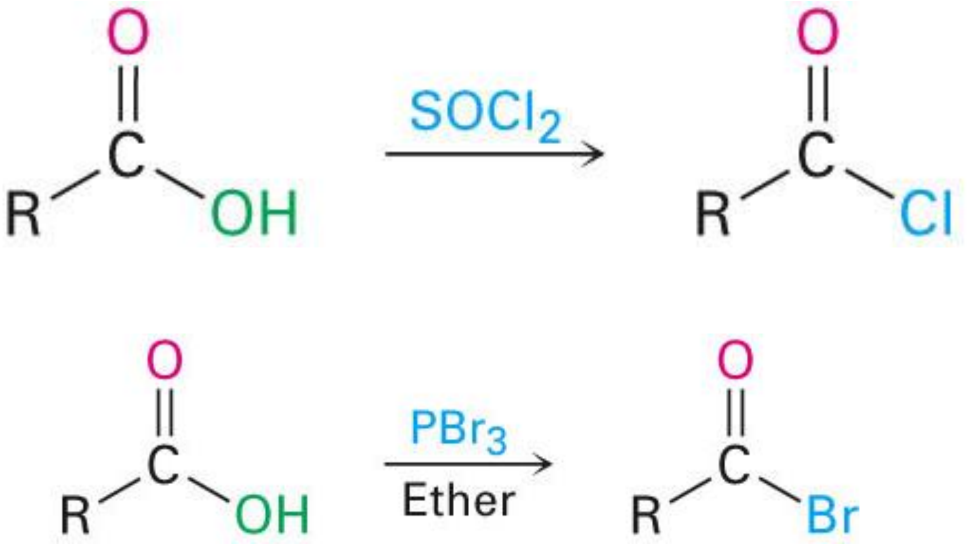
Nombre del Compuesto	Estructura	Grupo saliente	p*Ka* del ácido conjugado
Cloruro de acetilo		Cl^-	−7
Anhídrido acético			4.76
Acetato de etilo			15.9
Acetamida		$^-NH_2$	38
Anión acetato		N / ¿$\mathbf{O_2^{2-}}$?	¿?

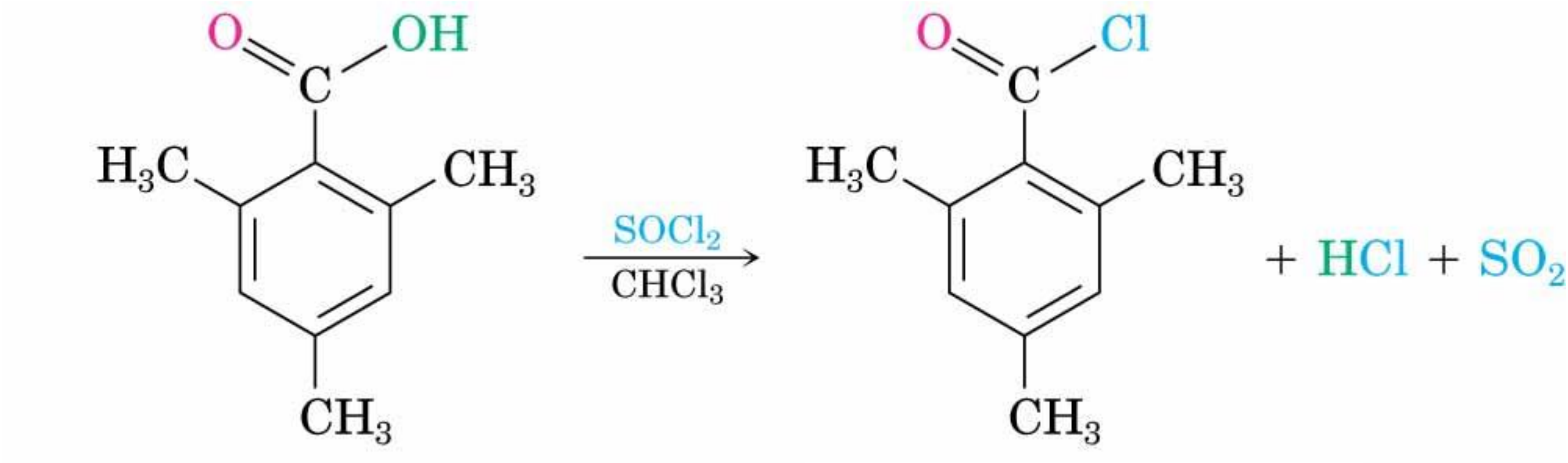
Interconversión de los derivados de ácido



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño

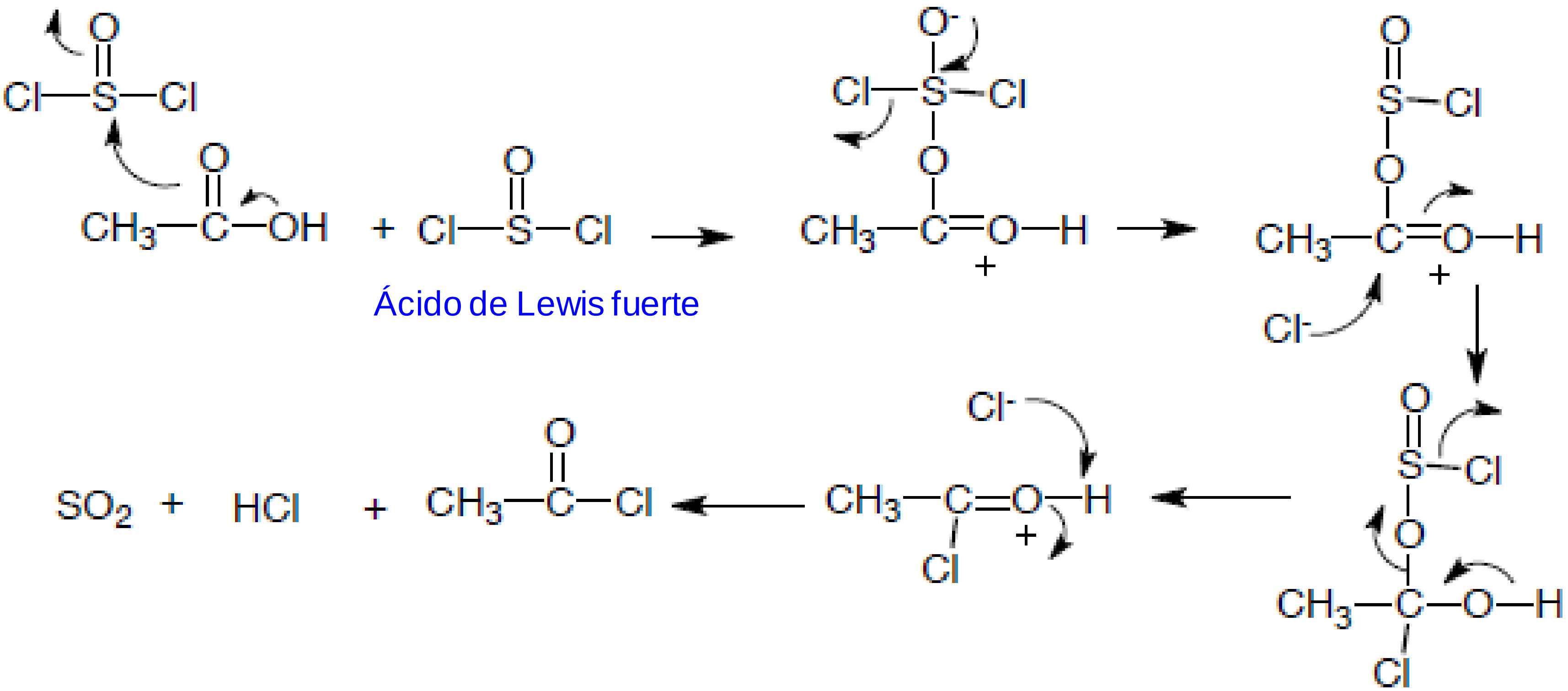
Formación de Cloruros de ácido





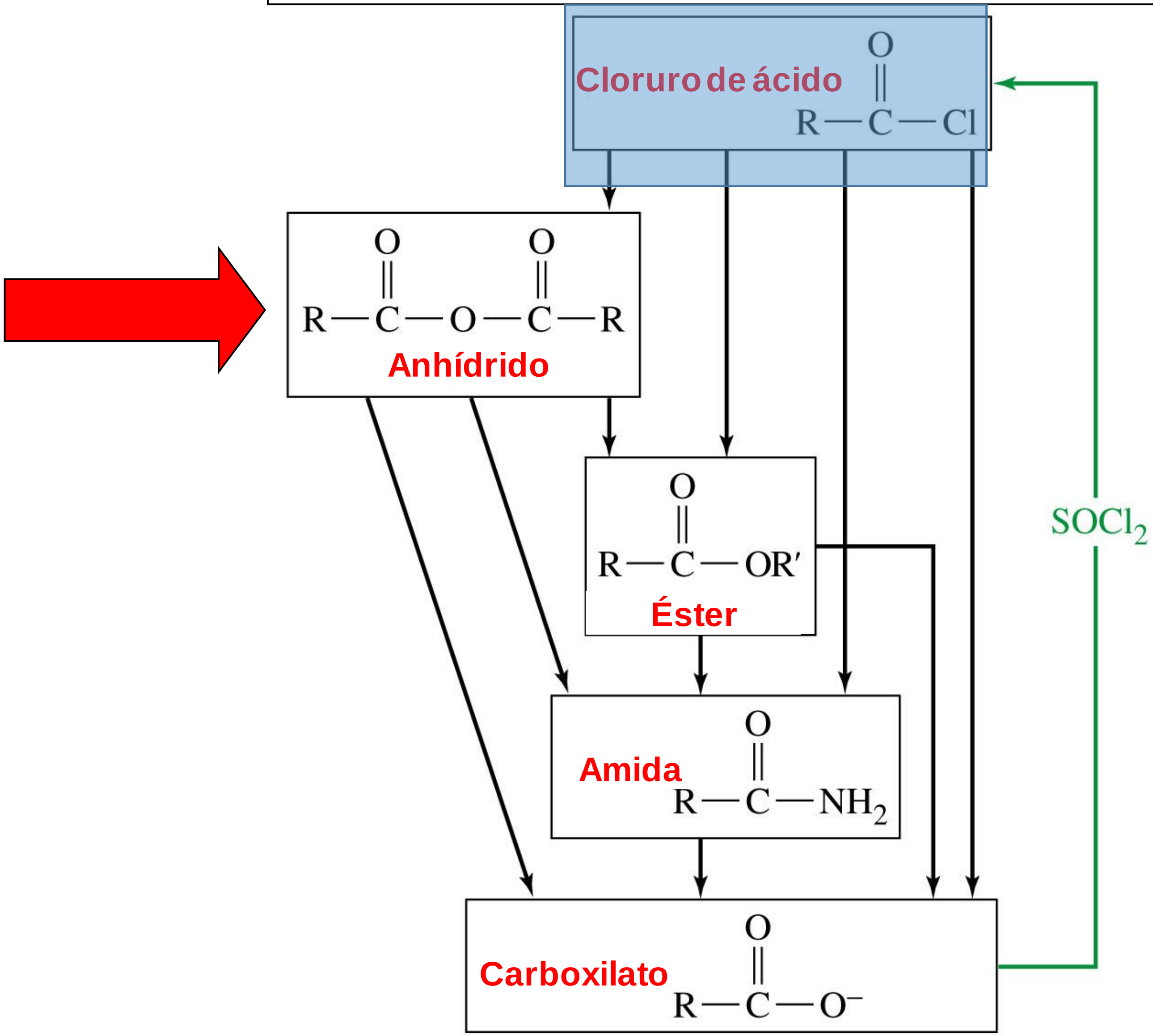
Ácido
2,4,6-trimetilbenzoíco

Cloruro de
2,4,6-trimetilbenzoilo
(90 %)



Ácido de Lewis fuerte

Interconversión de los derivados de ácido



Cloruro de ácido

$RCOCl$

Anhídrido

$RCOOCOR$

Éster

$RCOOR'$

Amida

$RCONH_2$

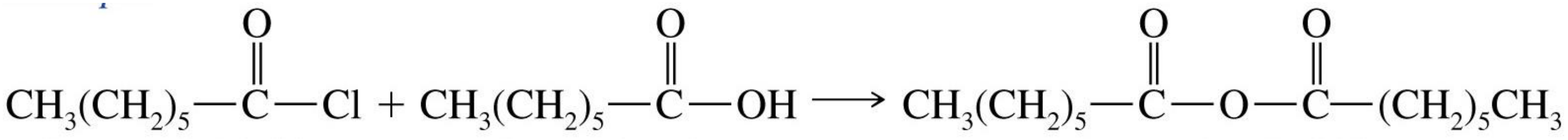
Carboxilato

$RCOO^-$

$SOCl_2$

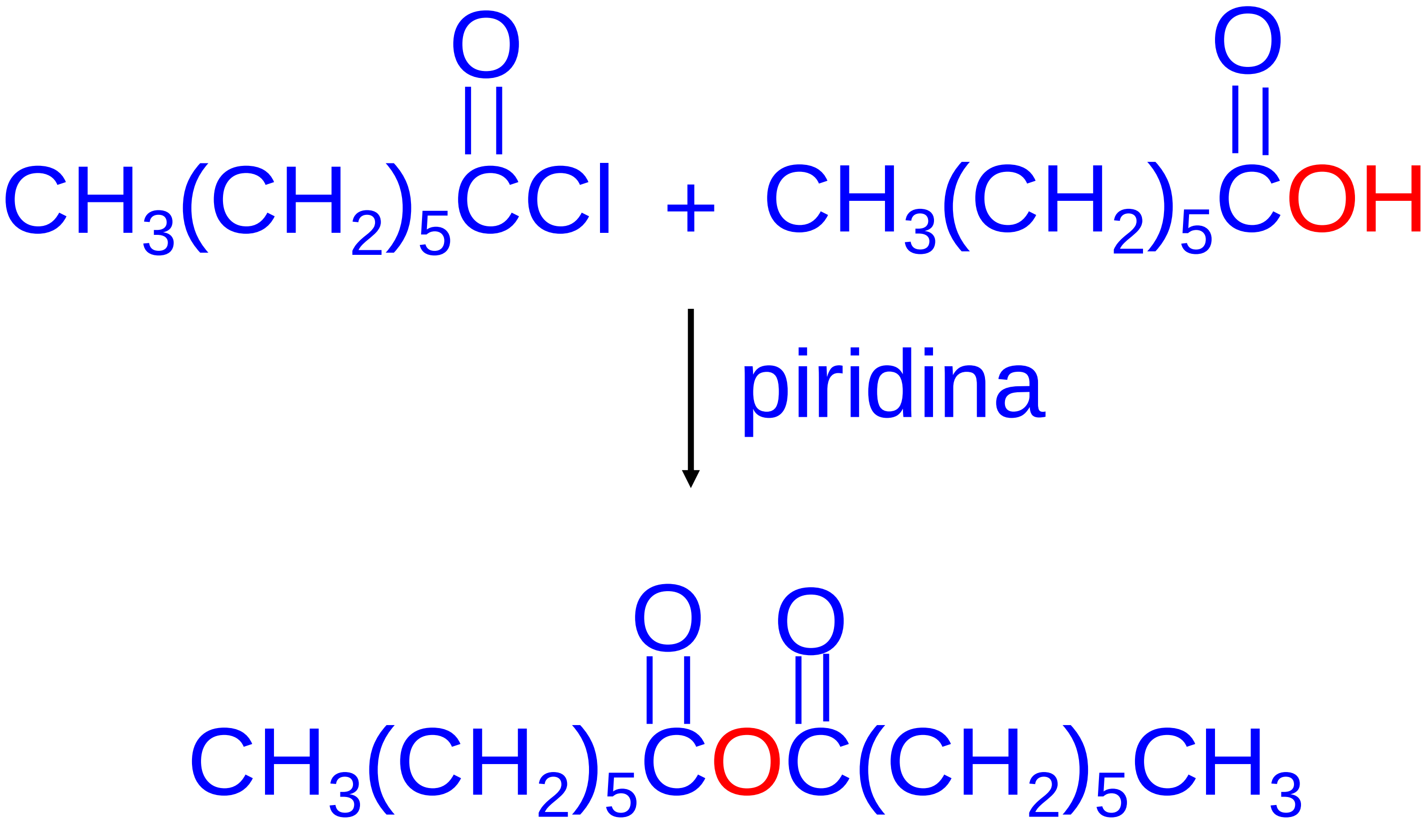
Síntesis de Anhídridos

Ejemplo



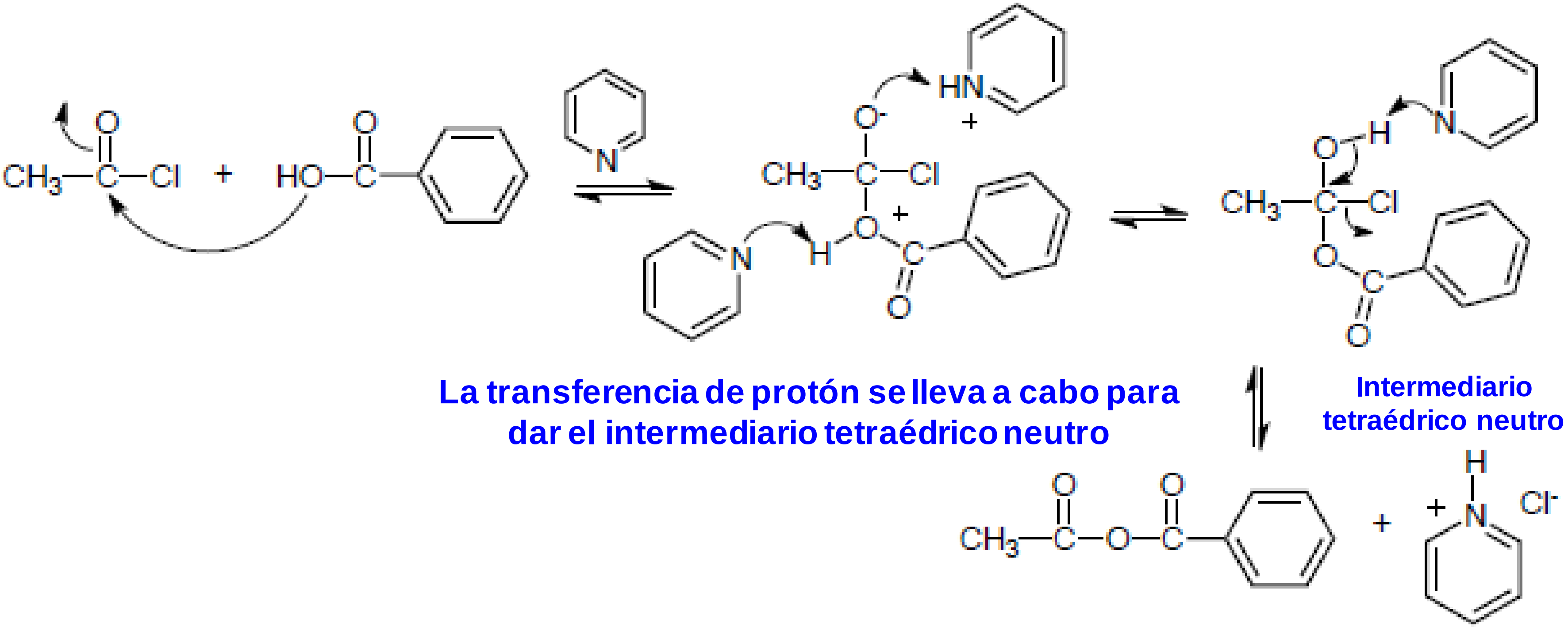
$$CH_3(CH_2)_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl + CH_3(CH_2)_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \longrightarrow CH_3(CH_2)_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_5CH_3$$

Cloruro de heptanoílo **Ácido heptanoíco** **Anhídrido heptanoíco**



$$CH_3(CH_2)_5\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}Cl + CH_3(CH_2)_5\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}OH \xrightarrow{\text{piridina}} CH_3(CH_2)_5\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}O\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}(CH_2)_5CH_3$$

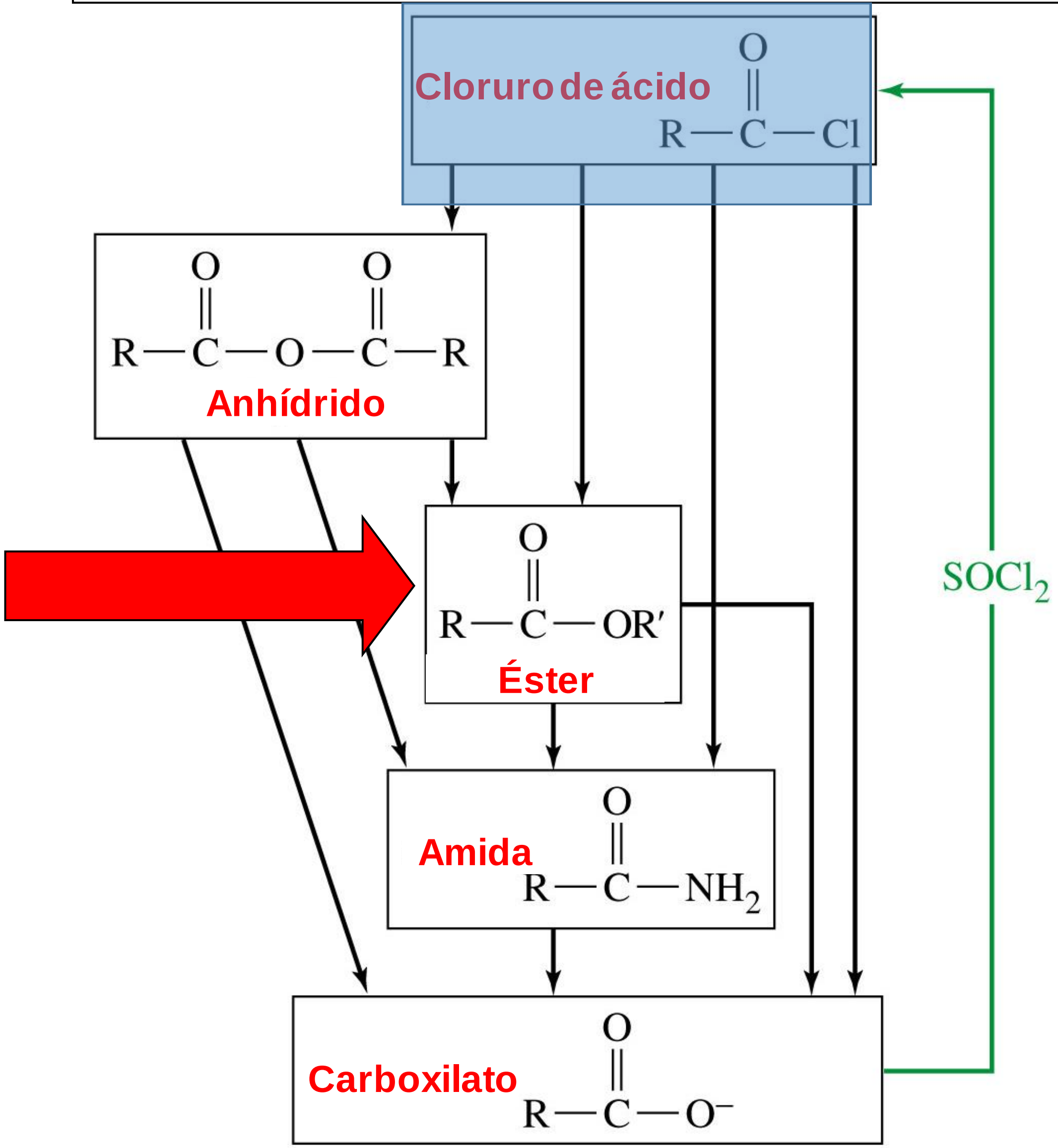
(78-83%)



La transferencia de protón se lleva a cabo para dar el intermediario tetraédrico neutro

Intermediario tetraédrico neutro

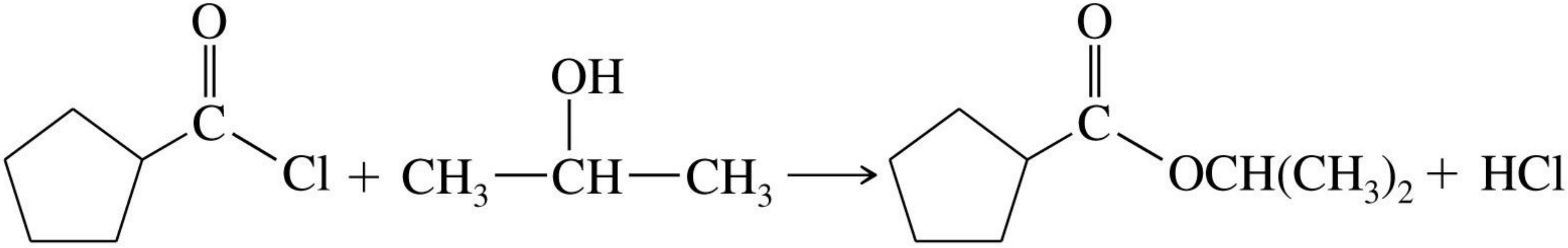
Interconversión de los derivados de ácido



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño

Síntesis de Ésteres

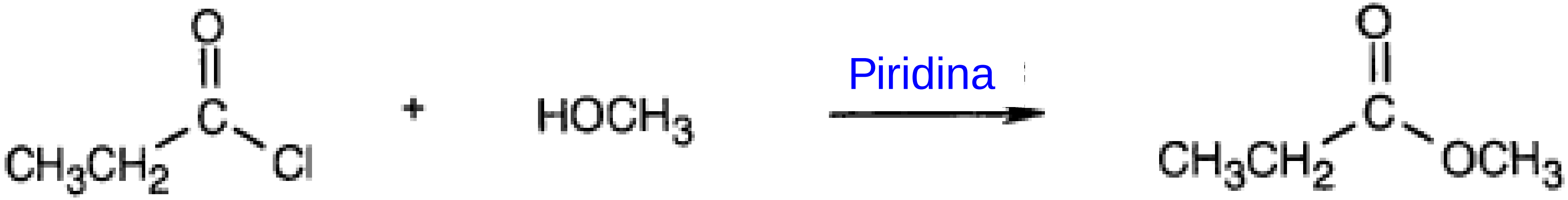
Ejemplo

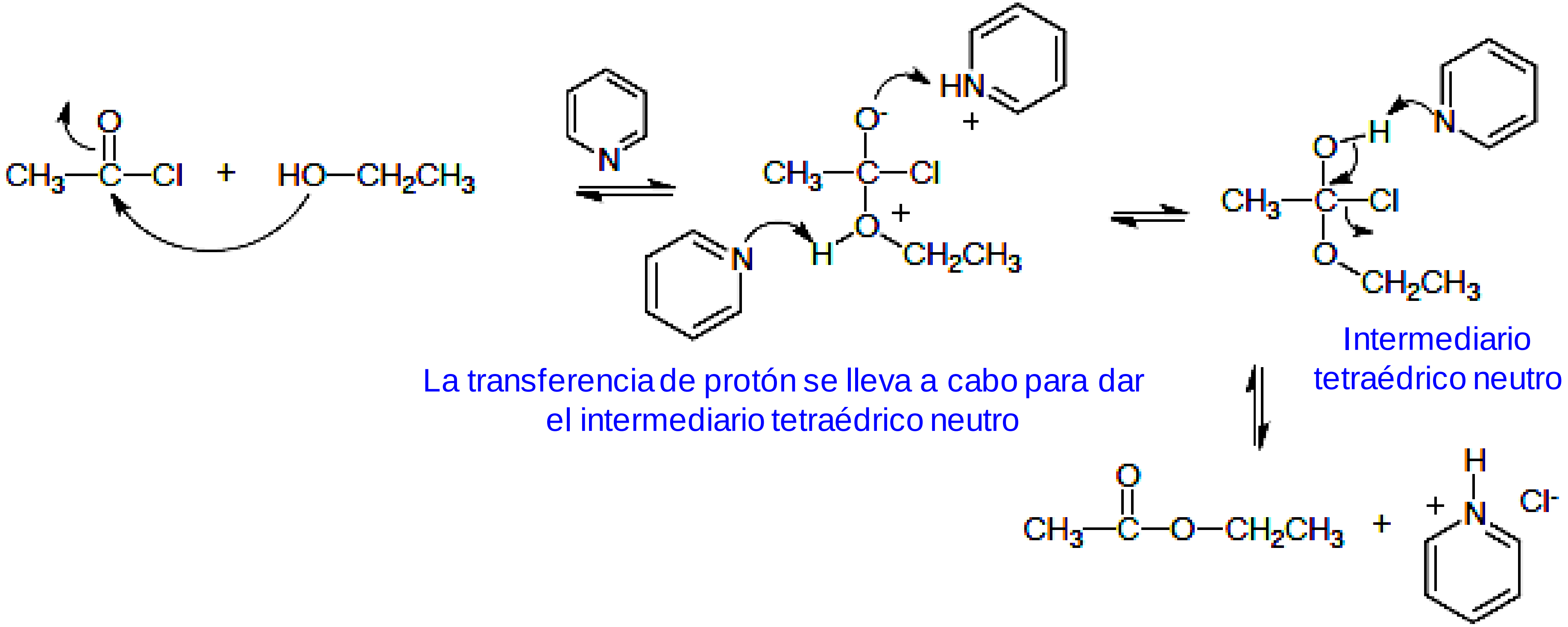


Cloruro de ciclopentano carbonilo

2-propanol

Ciclopentanocarboxilato de 2-propilo

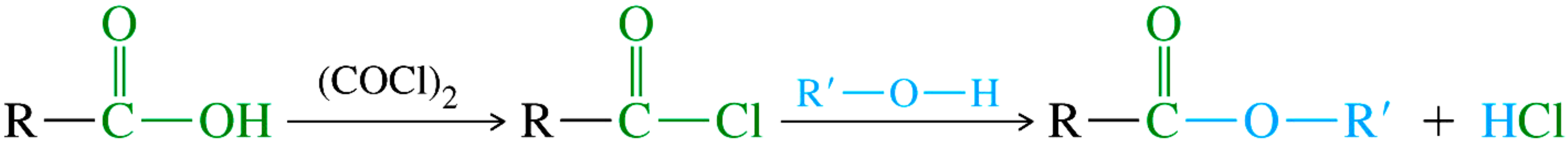




La transferencia de protón se lleva a cabo para dar el intermediario tetraédrico neutro

Intermediario tetraédrico neutro

Síntesis de ésteres



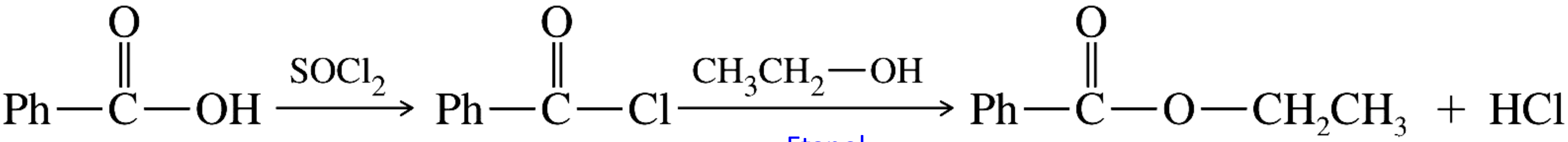
$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH \xrightarrow[\text{o } SOCl_2]{(COCl)_2} R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-Cl \xrightarrow[\text{Alcohol}]{R'-O-H} R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-R' + HCl$$

Ácido

Cloruro de Ácido

Éster

Ejemplo



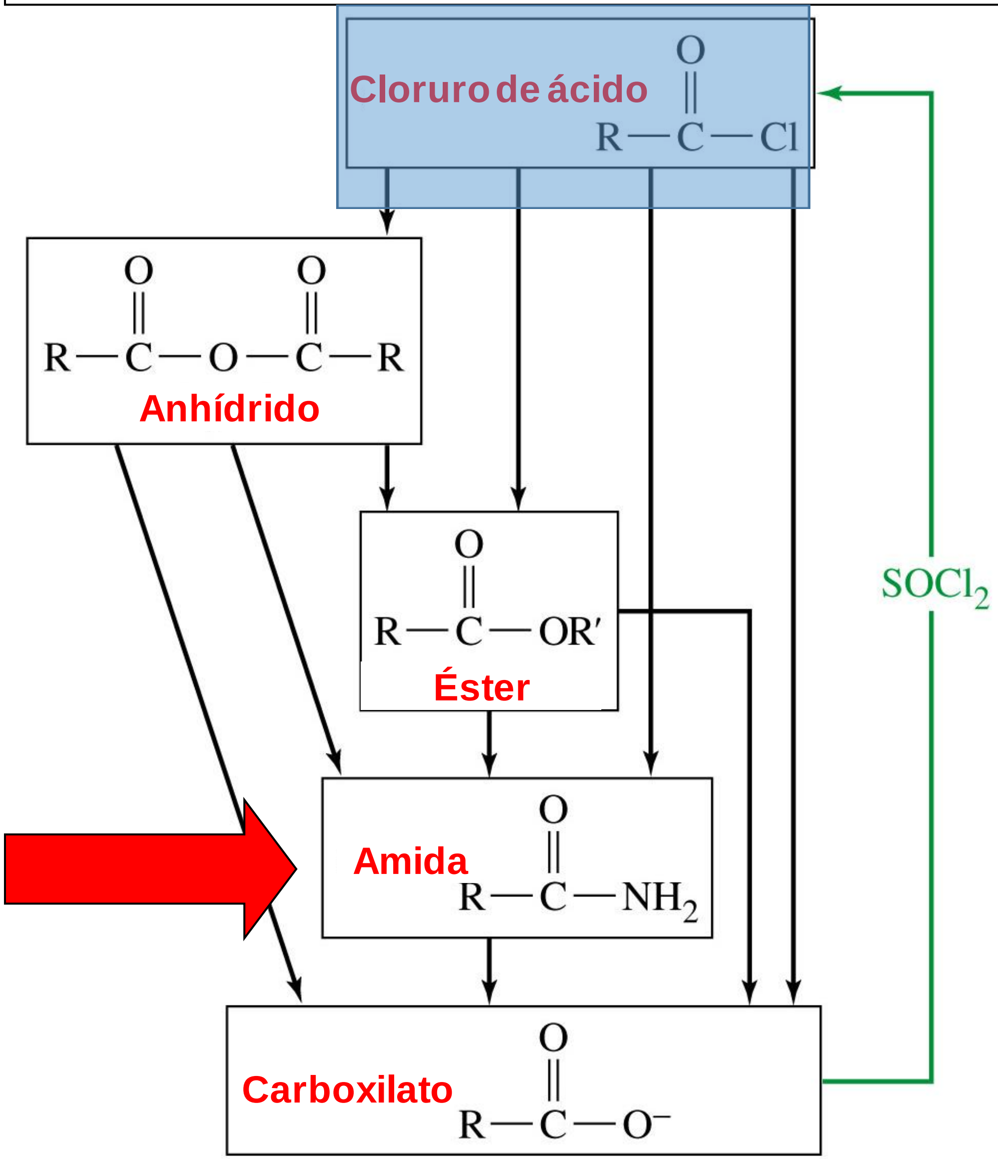
$$Ph-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH \xrightarrow{SOCl_2} Ph-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-Cl \xrightarrow[\text{Etanol}]{CH_3CH_2-OH} Ph-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-CH_2CH_3 + HCl$$

Ácido benzoíco

Cloruro de Benzoílo

Benzoato de etilo

Interconversión de los derivados de ácido



Cloruro de ácido

$R-C(=O)-Cl$

Anhídrido

$R-C(=O)-O-C(=O)-R$

Éster

$R-C(=O)-OR'$

Amida

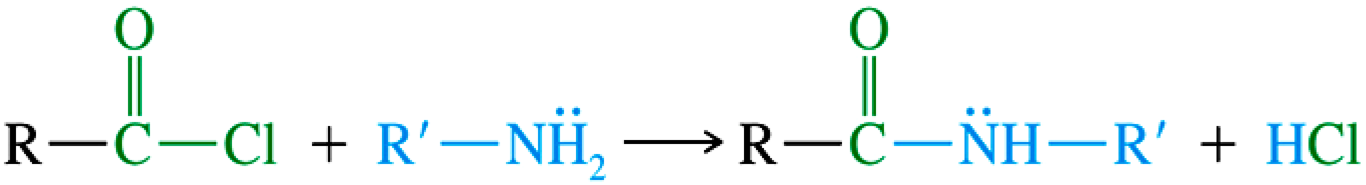
$R-C(=O)-NH_2$

Carboxilato

$R-C(=O)-O^-$

$SOCl_2$

Síntesis de Amidas



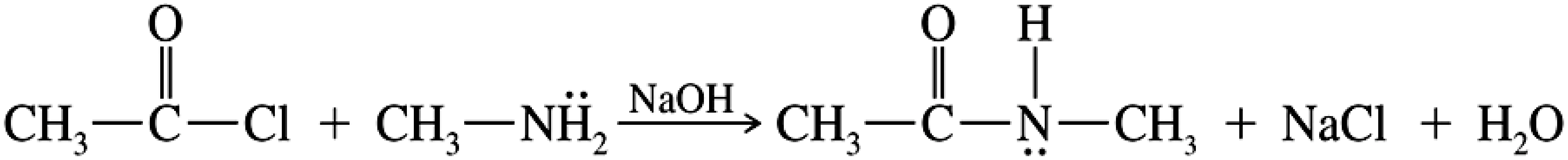
$$R-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-Cl + R'-\ddot{N}H_2 \longrightarrow R-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-\ddot{N}H-R' + HCl$$

Cloruro de Ácido

Amina

Amida

Ejemplo



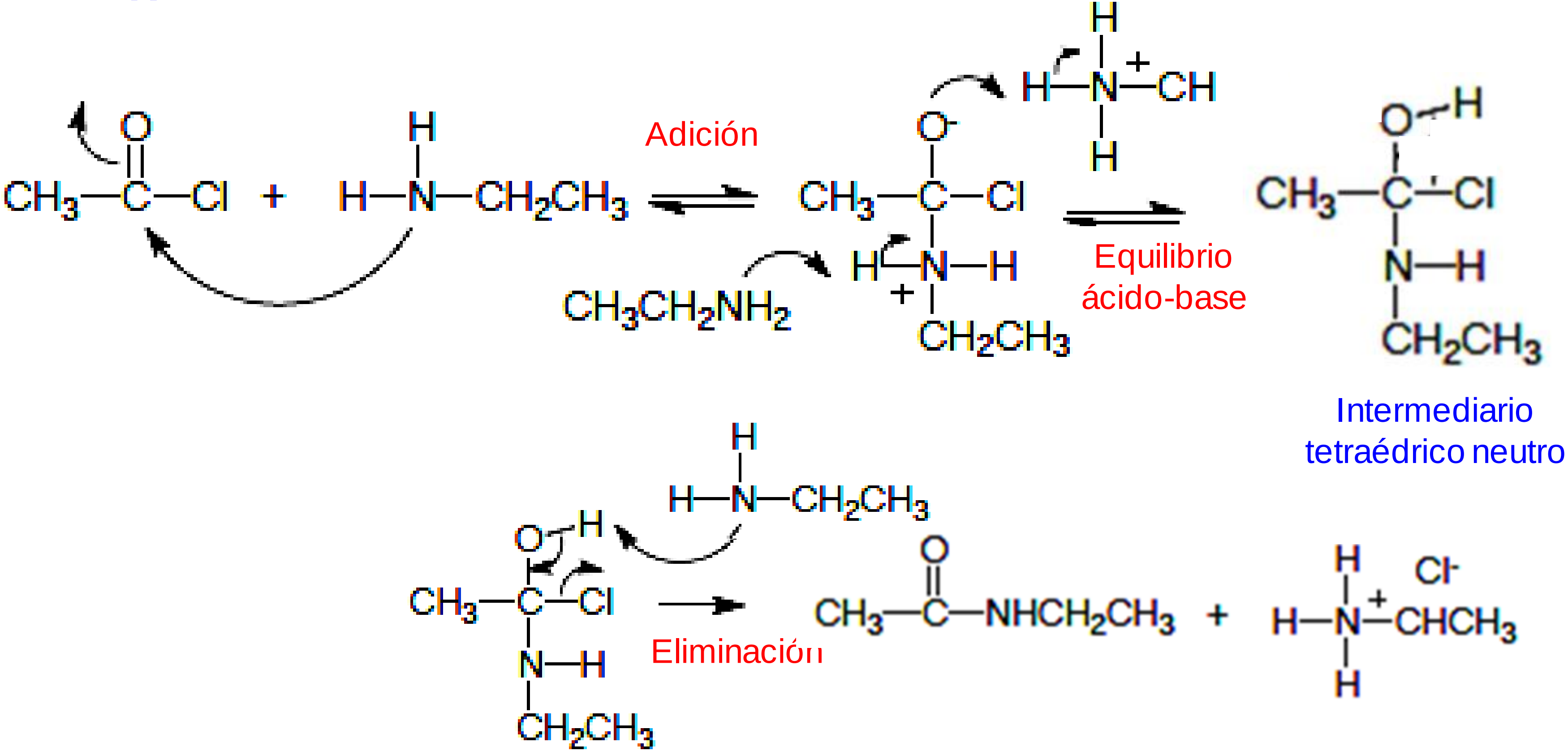
$$CH_3-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-Cl + CH_3-\ddot{N}H_2 \xrightarrow{NaOH} CH_3-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-\overset{\overset{\Large H}{|}}{\underset{\cdot\cdot}{N}}-CH_3 + NaCl + H_2O$$

Cloruro de acetilo

Metilamina

N-metilacetamida

S$_N$Ac



Adición

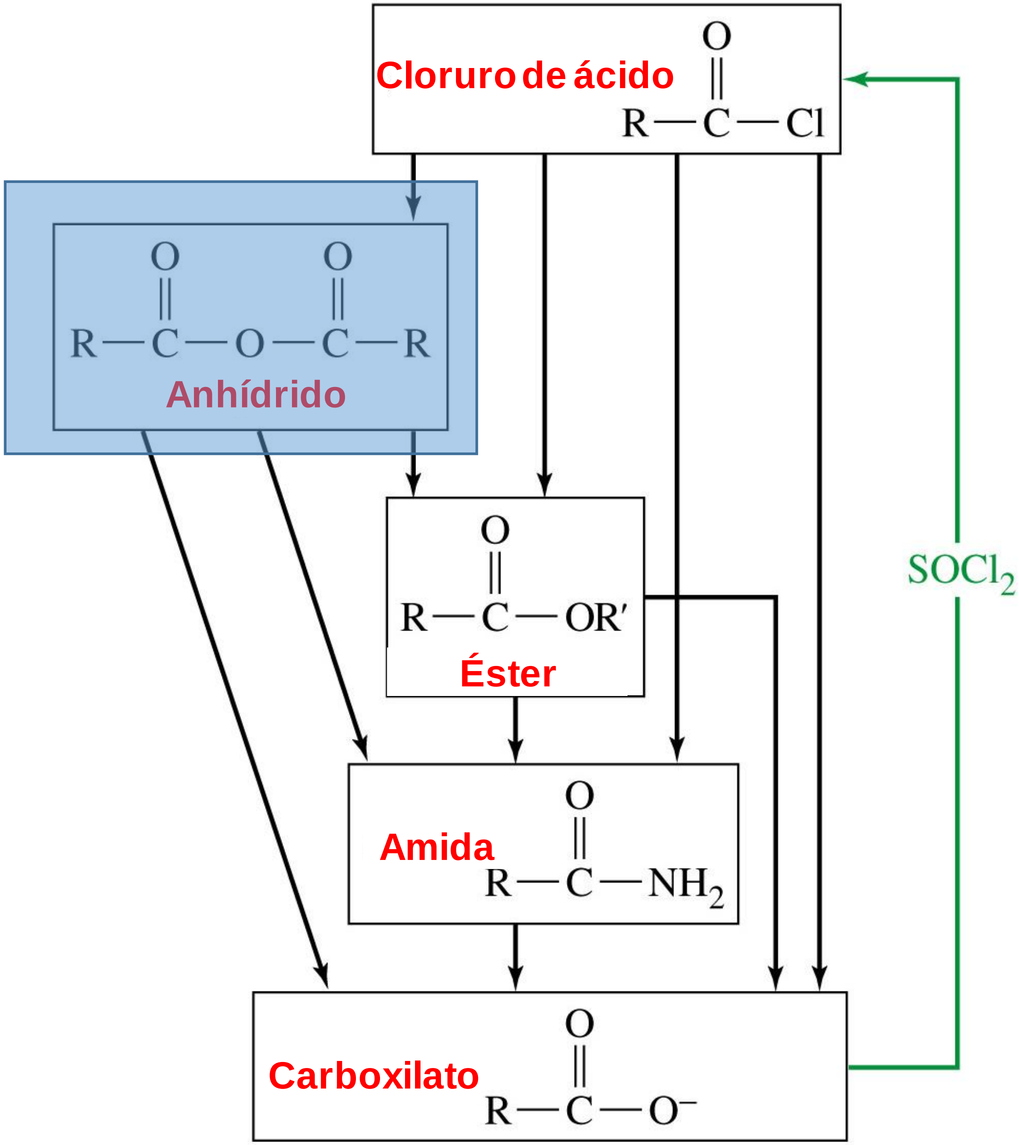
Equilibrio ácido-base

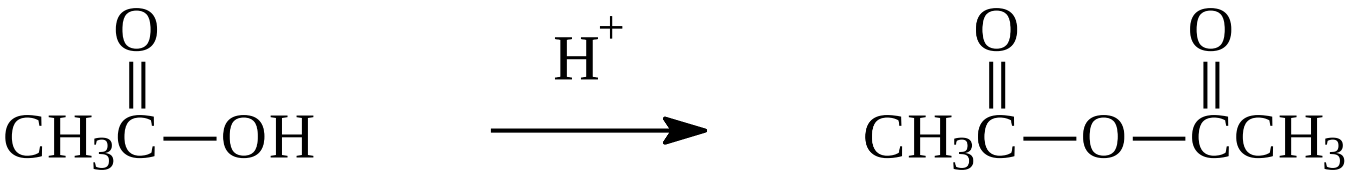
Intermediario tetraédrico neutro

Eliminación

Intermediario tetraédrico neutro

Interconversión de los derivados de ácido

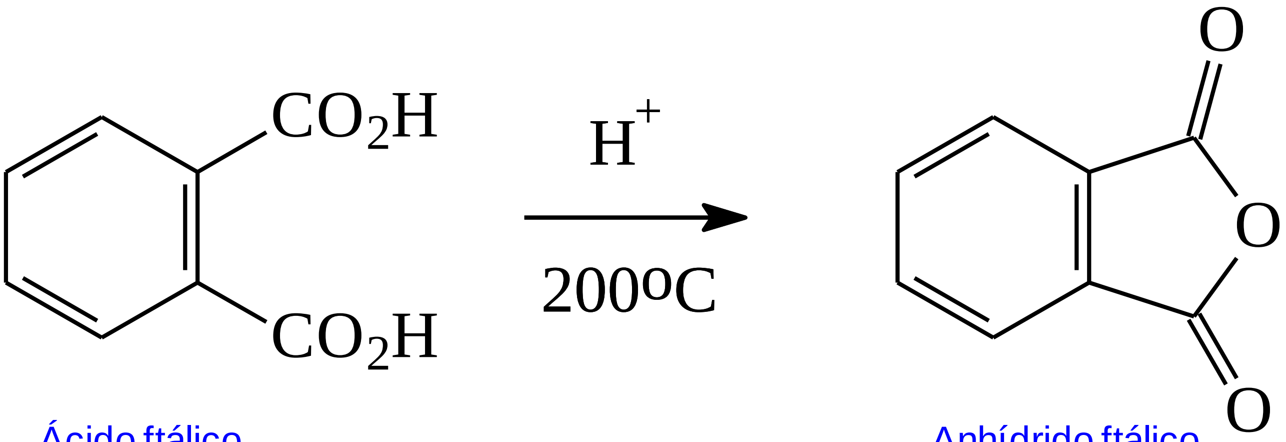




$$CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH \xrightarrow[700\ ^{o}C]{H^+} CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH_3$$

Ácido acético

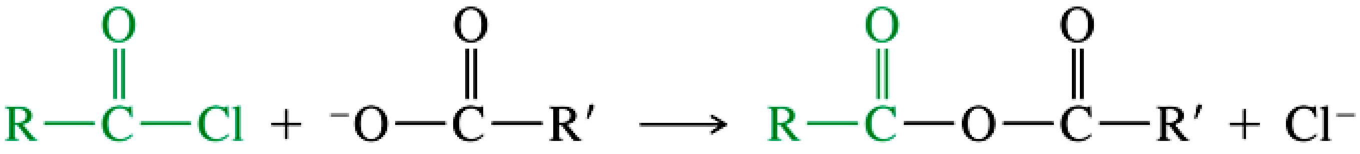
Anhídrido acético



Ácido ftálico

Anhídrido ftálico

Síntesis General de Anhídridos



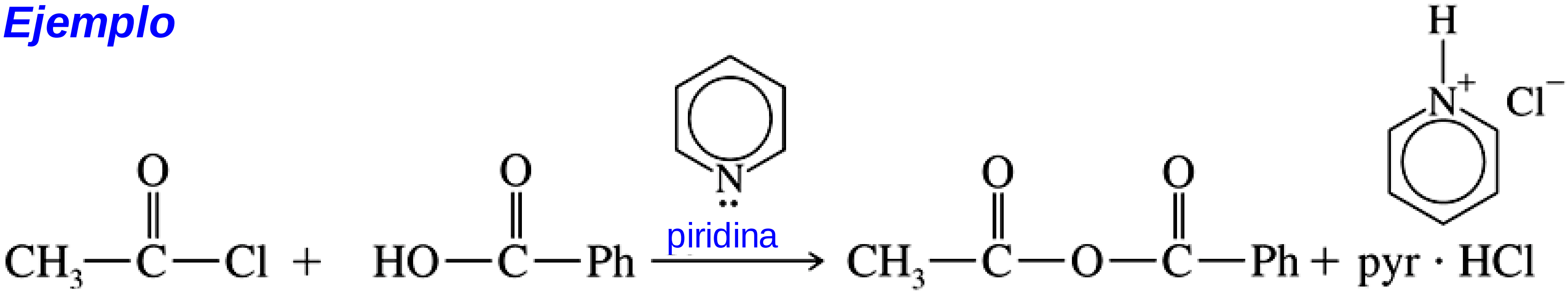
$$\mathrm{R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl} + {}^{-}\mathrm{O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R'} \longrightarrow \mathrm{R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R'} + \mathrm{Cl^{-}}$$

Cloruro de ácido

Carboxilato
ó ácido

Anhídrido de ácido

Ejemplo

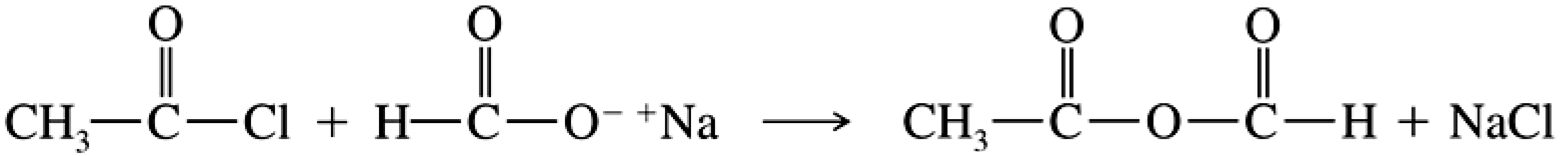


$$\mathrm{CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl} + \mathrm{HO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ph} \xrightarrow{\text{piridina}} \mathrm{CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ph} + \mathrm{pyr \cdot HCl}$$

Cloruro de acetilo

Ácido Benzoíco

Anhídrido acético benzoíco

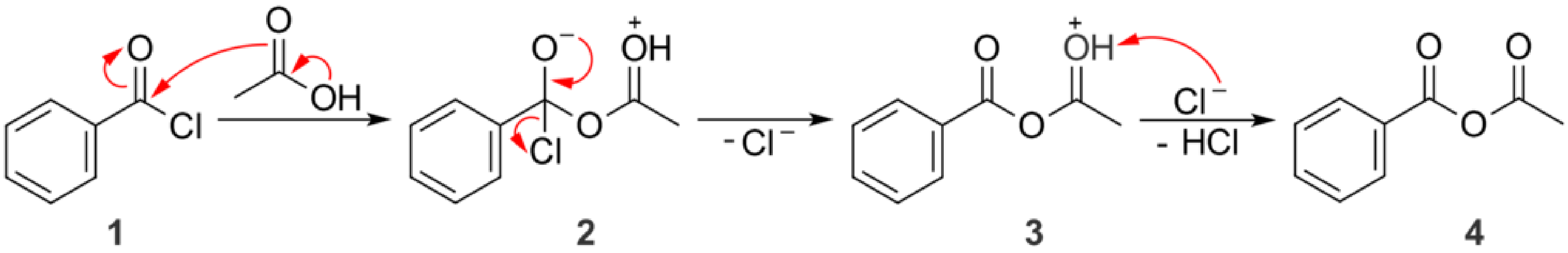


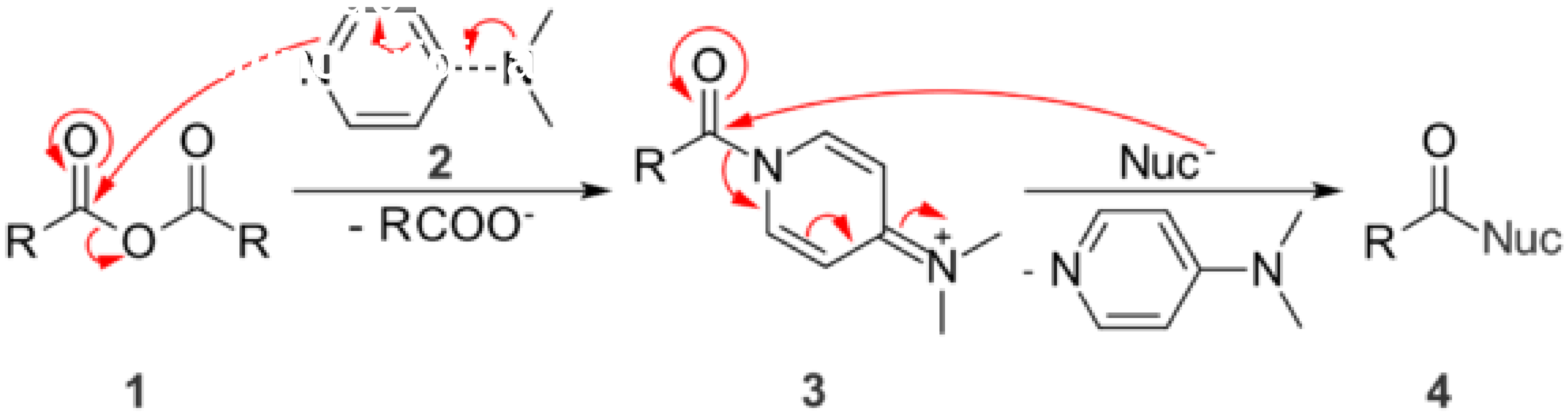
$$\mathrm{CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl} + \mathrm{H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^{-}\,{}^{+}Na} \longrightarrow \mathrm{CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H} + \mathrm{NaCl}$$

Cloruro de acetilo

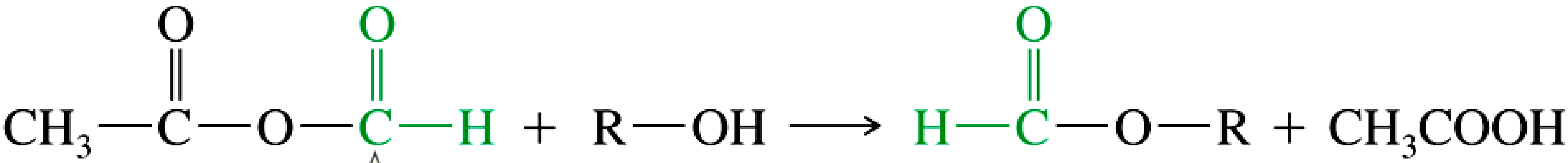
Formiato de sodio

Anhídrido acético fórmico


O
Cl
O
OH
1
O⁻
+
OH
O
Cl
2
- Cl⁻
O
+
OH
O
3
Cl⁻
- HCl
O
O
O
4


O
O
R
O
R
1
2
- RCOO⁻
O
R
N
+
N
3
Nuc⁻
- N
N
O
R
Nuc
4

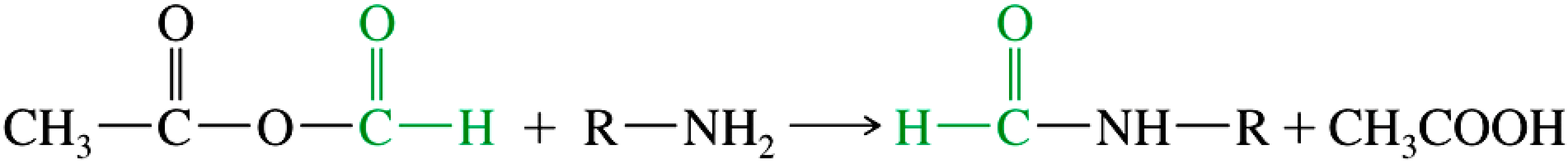
Anhídrido mixto acético fórmico



$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H + R-OH \longrightarrow H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R + CH_3COOH$$

Carbonilo más reactivo

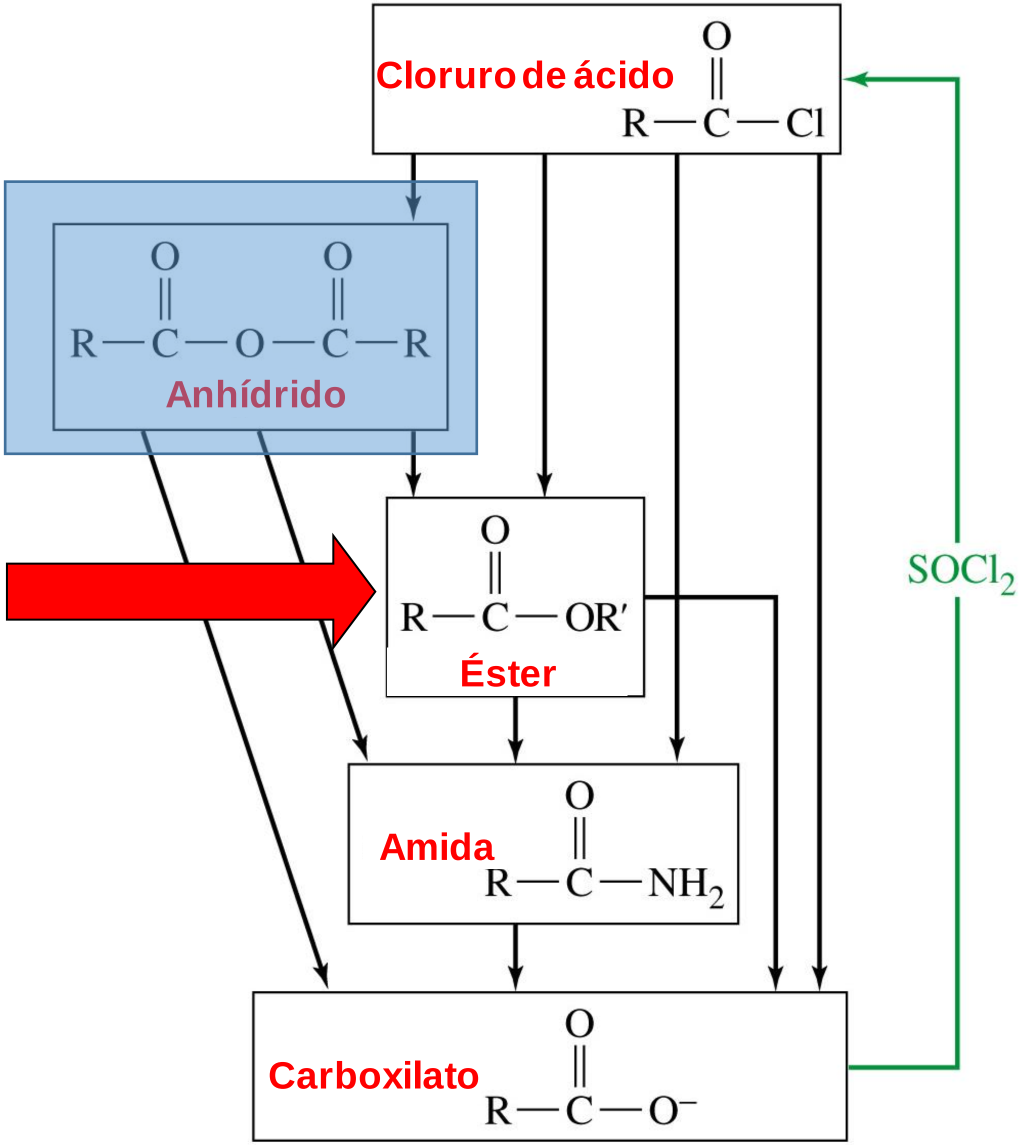
Un éster formato



$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H + R-NH_2 \longrightarrow H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-R + CH_3COOH$$

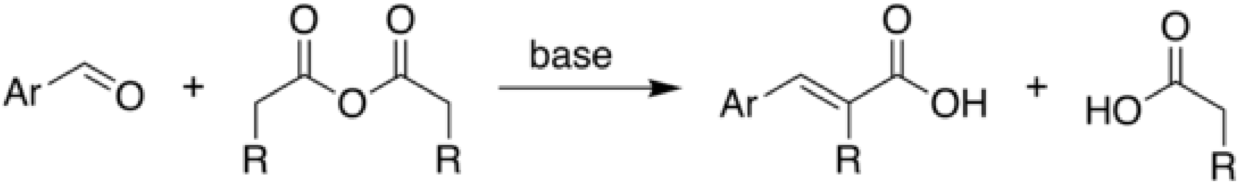
Una formamida

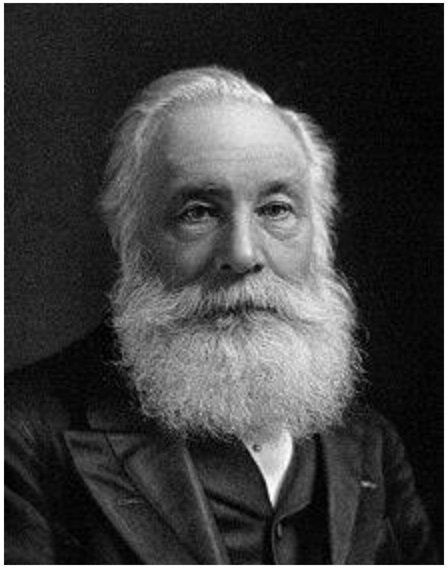
Interconversión de los derivados de ácido



Síntesis de Ácidos carboxílicos

Reacción de Perkin





Sir William Henry Perkin FRS
(1838 - 1907)
Fue un químico y empresario inglés

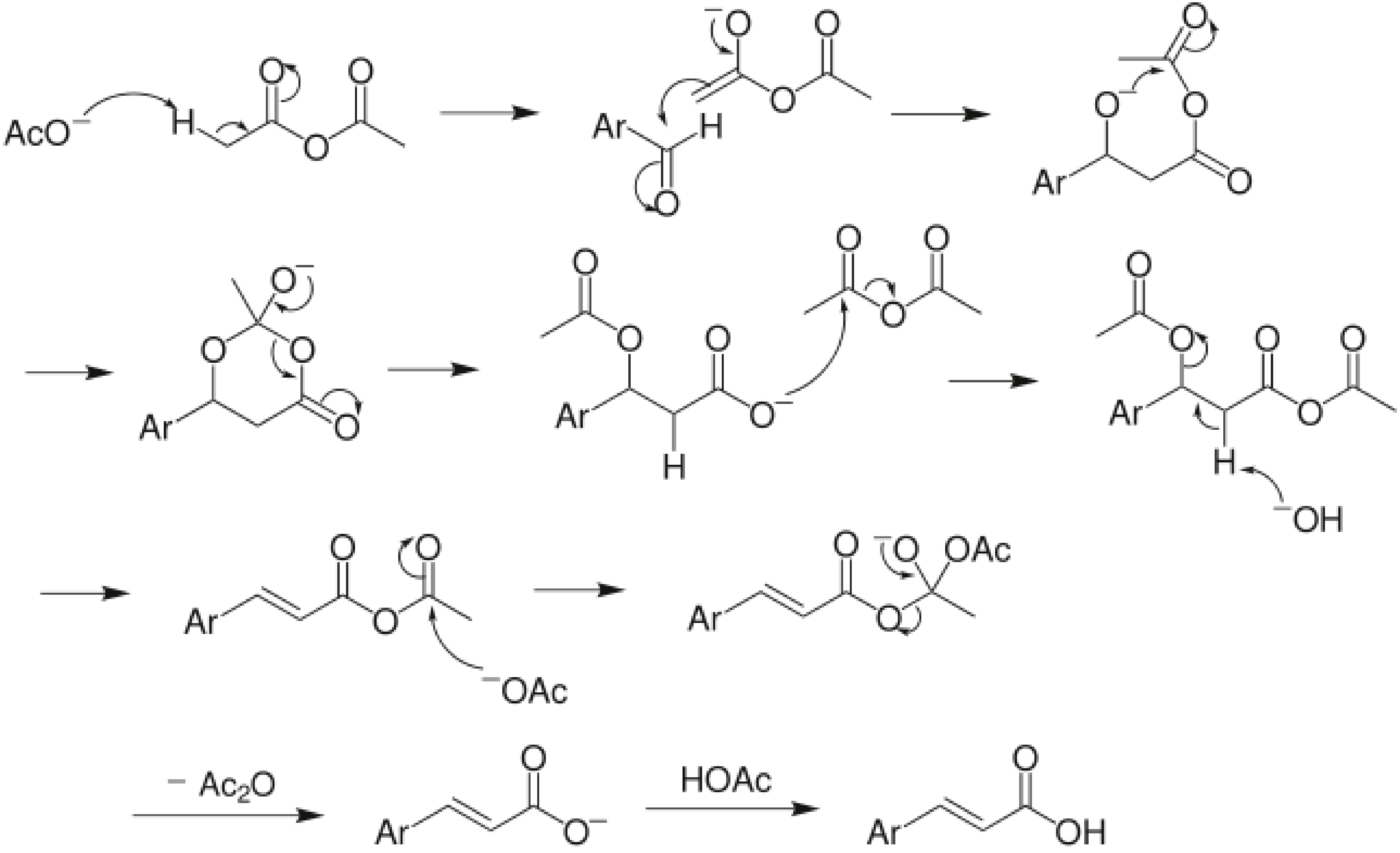
$$C_6H_5CHO + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{CH_3COONa} C_6H_5HC{=}\underset{H}{C}{-}COOH$$

Benzaldehído

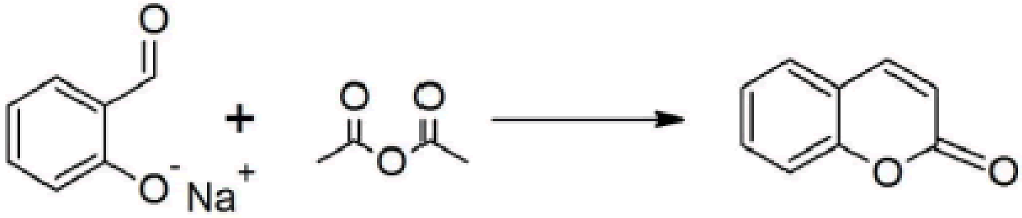
Anhídrido acético

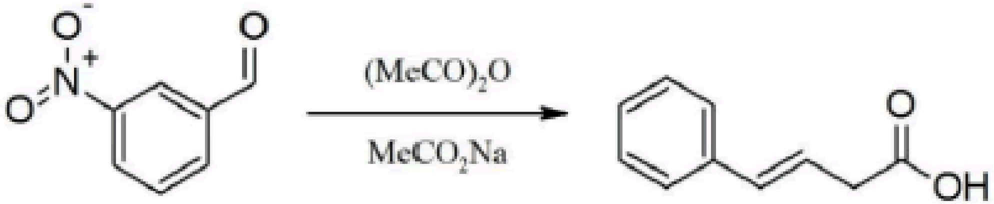
Ácido cinámico

Fellow of the Royal Society

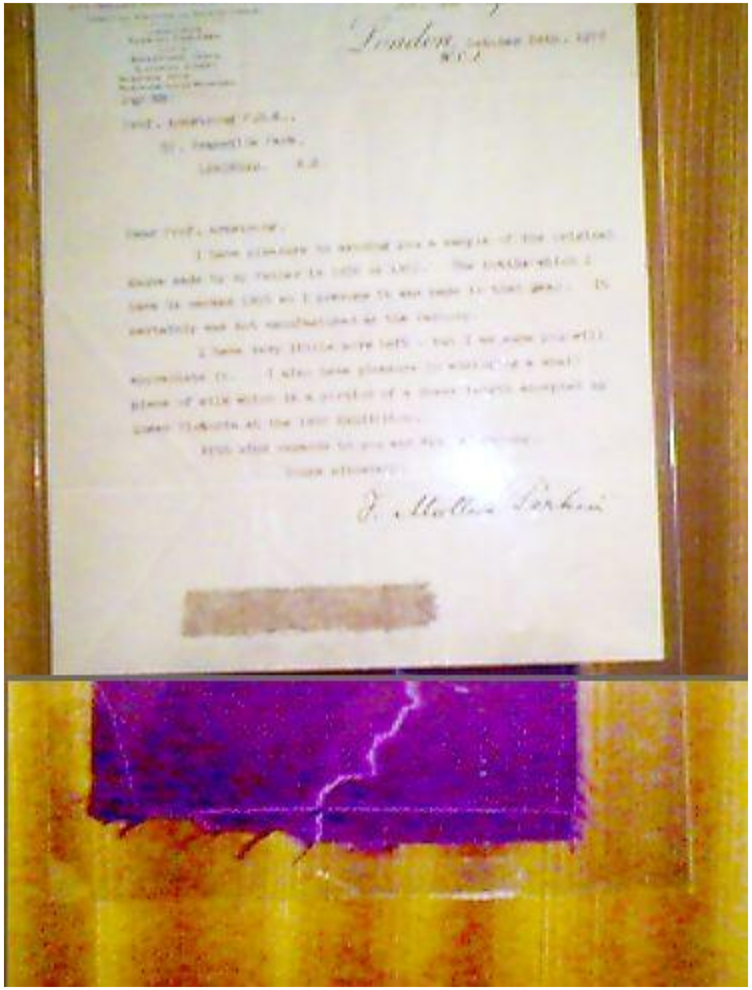

AcO⁻
H
Ar
H
Ar
Ar
Ar
H
Ar
H
⁻OH
Ar
⁻OAc
Ar
OAc
− Ac₂O
Ar
HOAc
Ar
OH


MeCO2K
60 - 70 ° C
O
OH

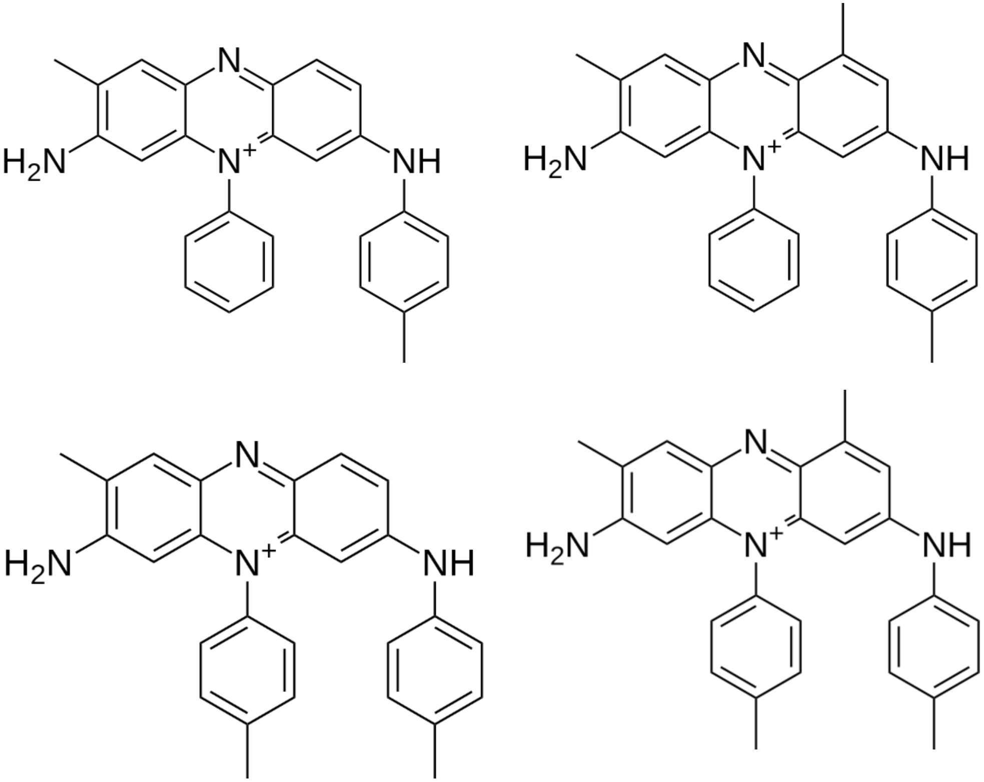

O
O- Na+
O


(MeCO)2O
MeCO2Na
O
N+
OH

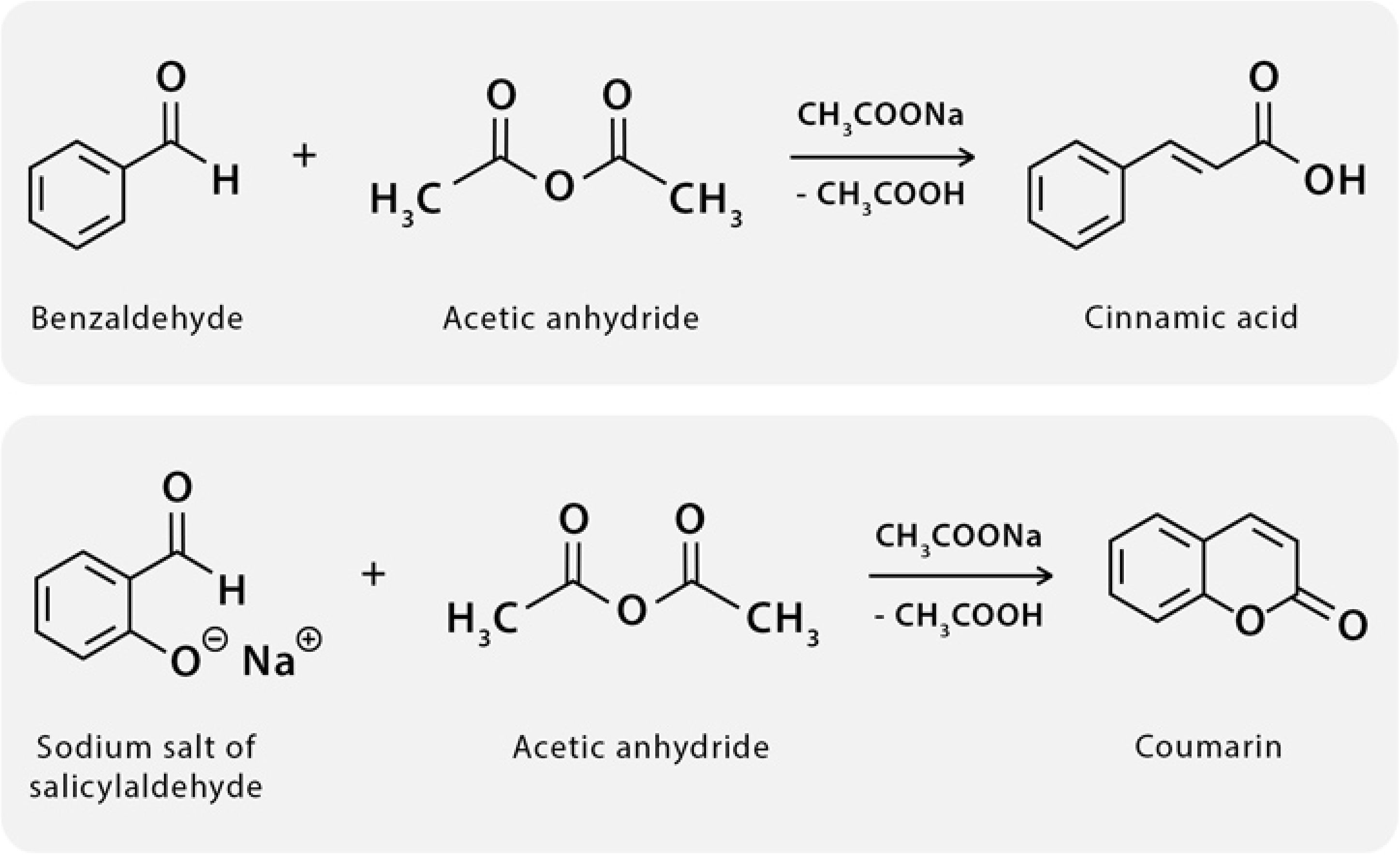
Malva, elaborado a partir de anilina



Carta del hijo de Perkin, con una muestra de seda teñida



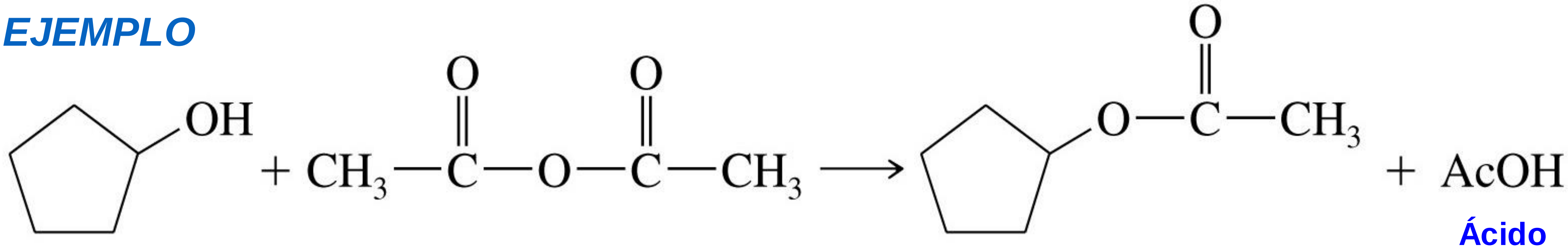
Perkin Reaction Examples



ChemistryLearner.com

Síntesis de Ésteres

EJEMPLO

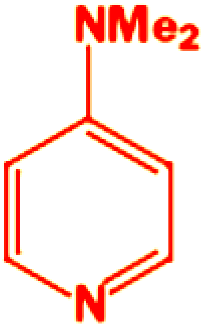


Ciclopentanol

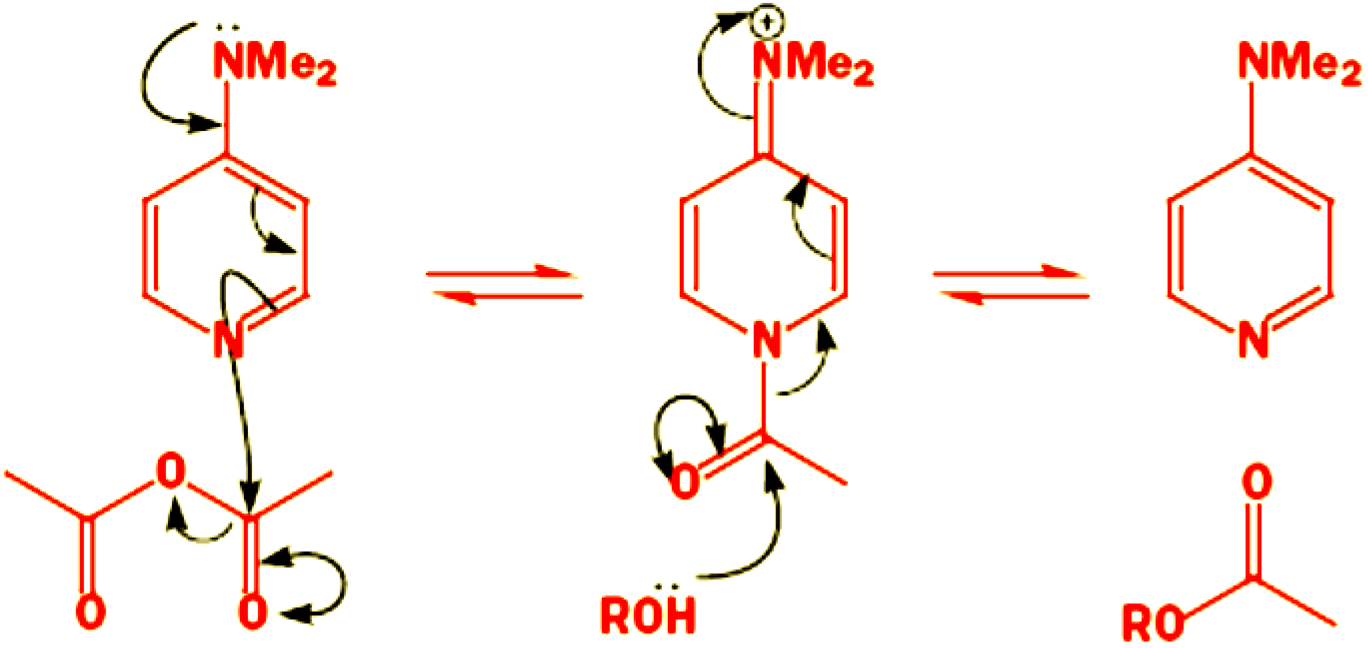
Anhídrido acético

Acetato de ciclopentilo

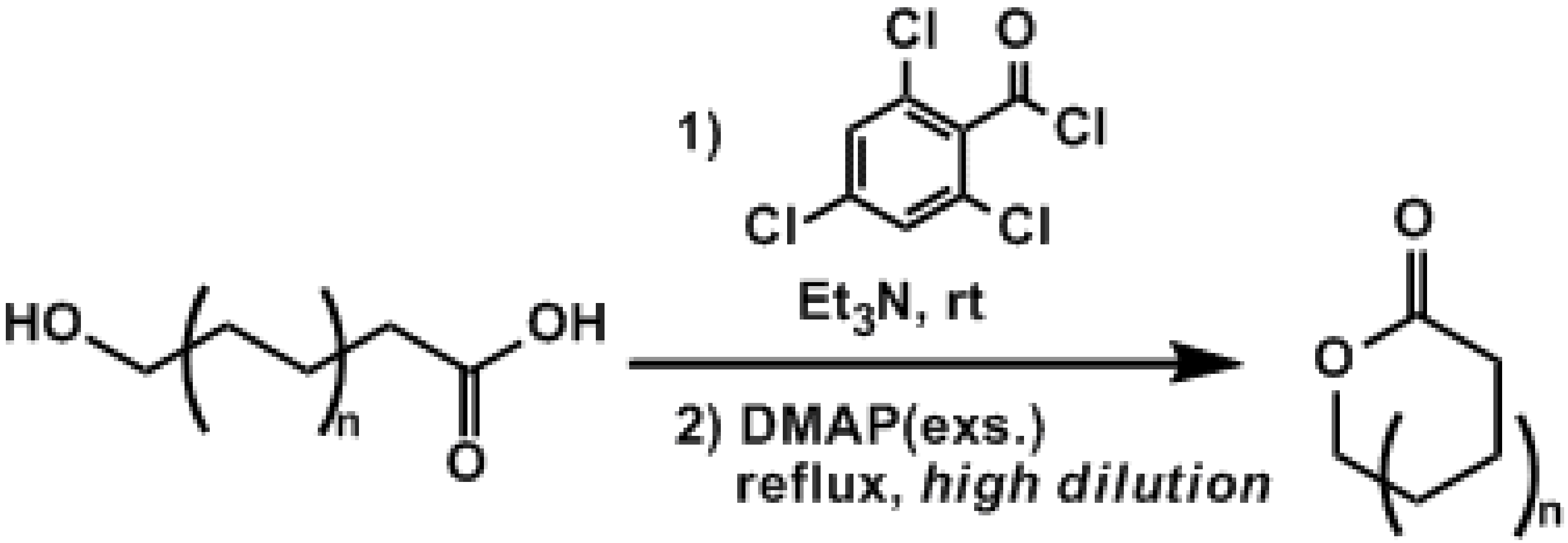
Ácido acético



DMPA
4-DIMETILAMINO-PIRIDINA

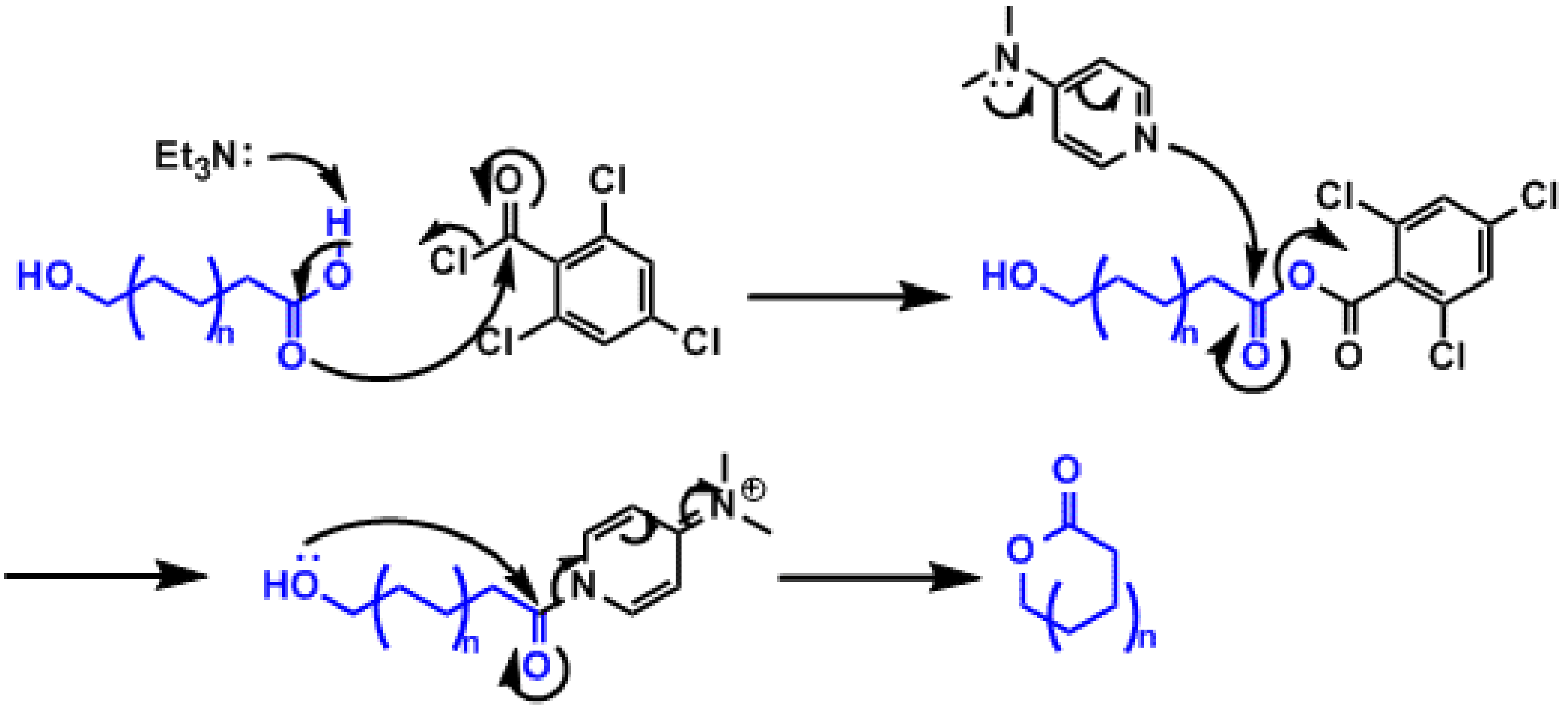


Macrolactonización de Yamaguchi



Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
Kawanami, Y.; Dainobu, Y.; Inanaga, J.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**,*54*, 943

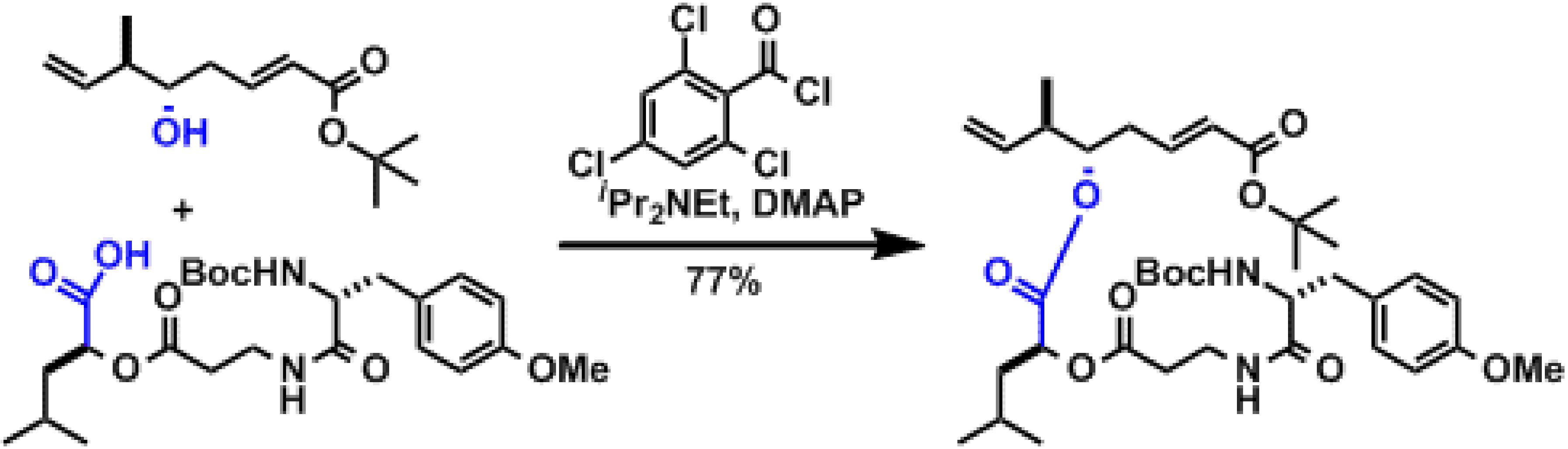
Investigación del mecanismo de esterificación de Yamaguchi



Ilirian Dhimitruka; John SantaLucia, Jr.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 47.

Síntesis total de Criptoficina-24

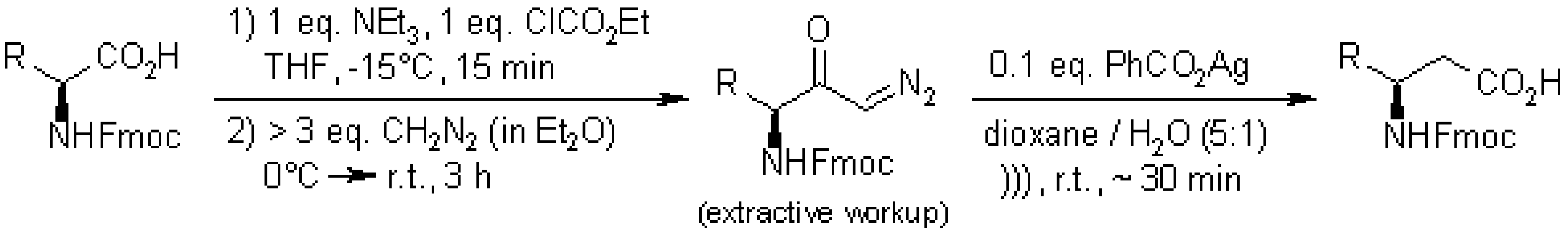
Esterificación entre dos fragmentos (paso convergente)

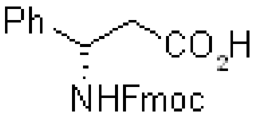
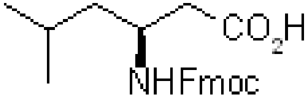
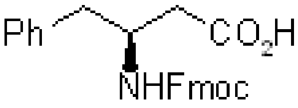
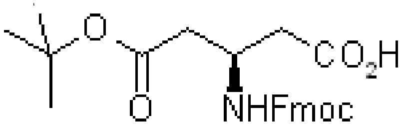


Eggen, M.; Mossman, C. J. *et al*. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7792

Synthesis of Fmoc-β-Homoamino Acids by Ultrasound-Promoted Wolff Rearrangement

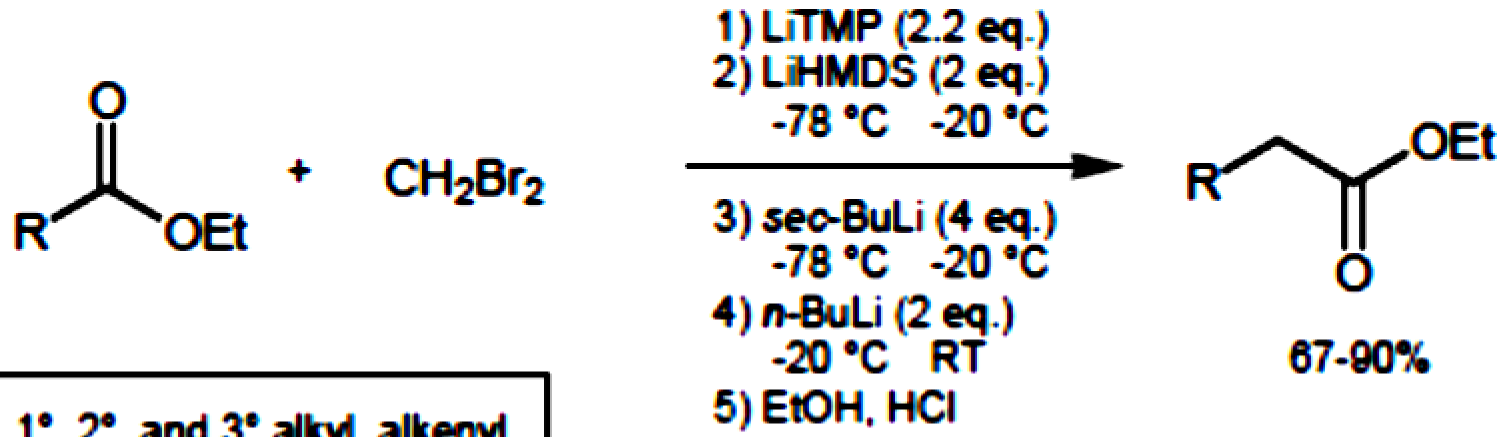
A. Müller, C. Vogt, N. Sewald, *Synthesis*, **1998**, 837-841.



	Product	Yield (%, isol.)	ee (%)	Product	Yield (%, isol.)	ee (%)
1)		70	80.5		77	-
2)		76	99		80	-

Entrada	Apellidos
1	A a E
2	F a K
3	L a P
4	Q a Z

Homologación de ésteres de Kowalski

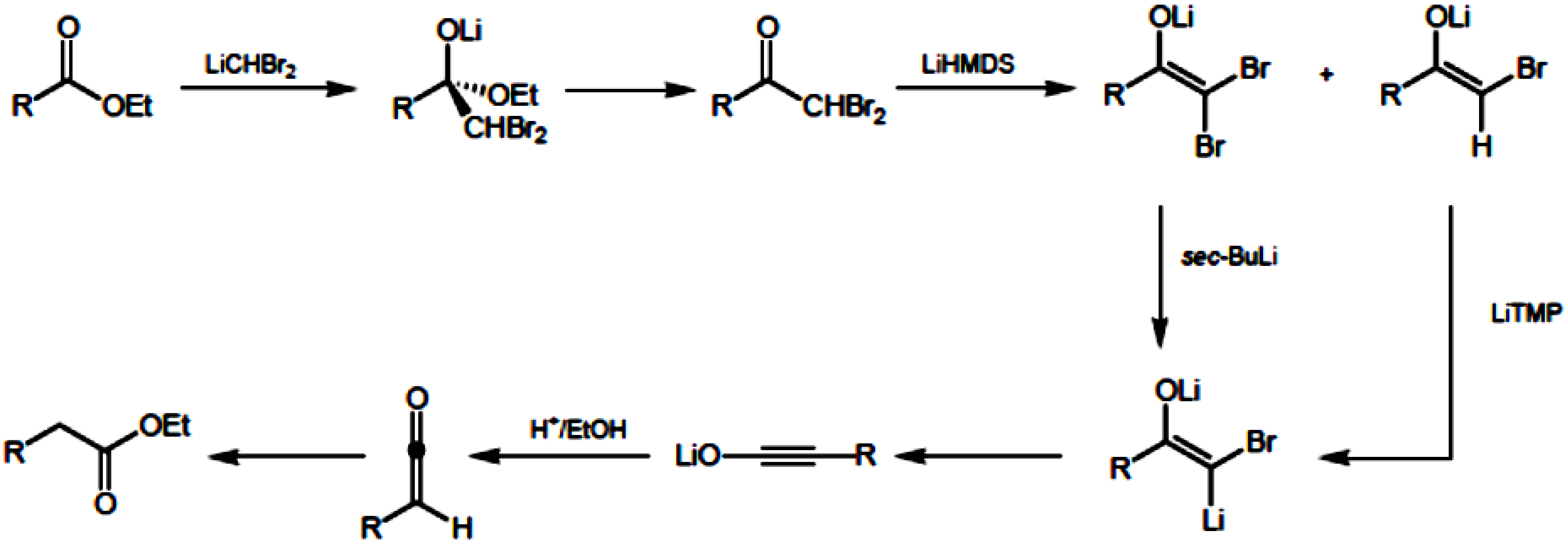


R = aryl, 1°, 2°, and 3° alkyl, alkenyl

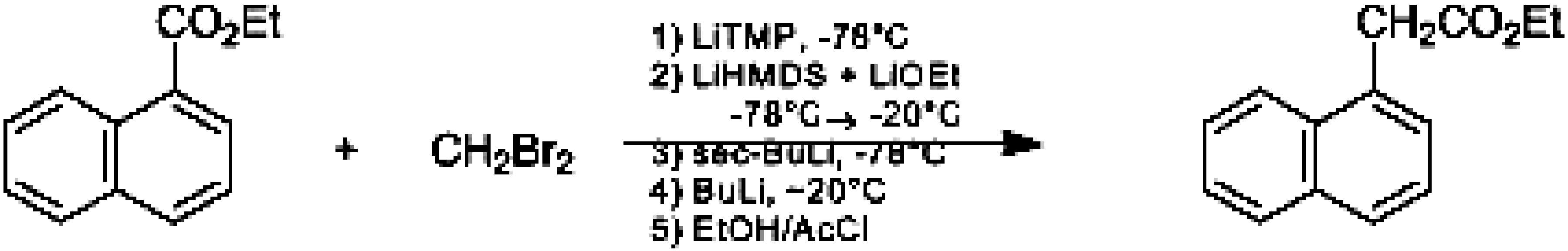
Kowalski, C. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7194

Nota:
Un estereocentro metoxi alílico en posición β al sitio de homologación, no se racemiza bajo las condiciones de reacción

Intermediarios que se forman durante la homologación de ésteres de Kowalski

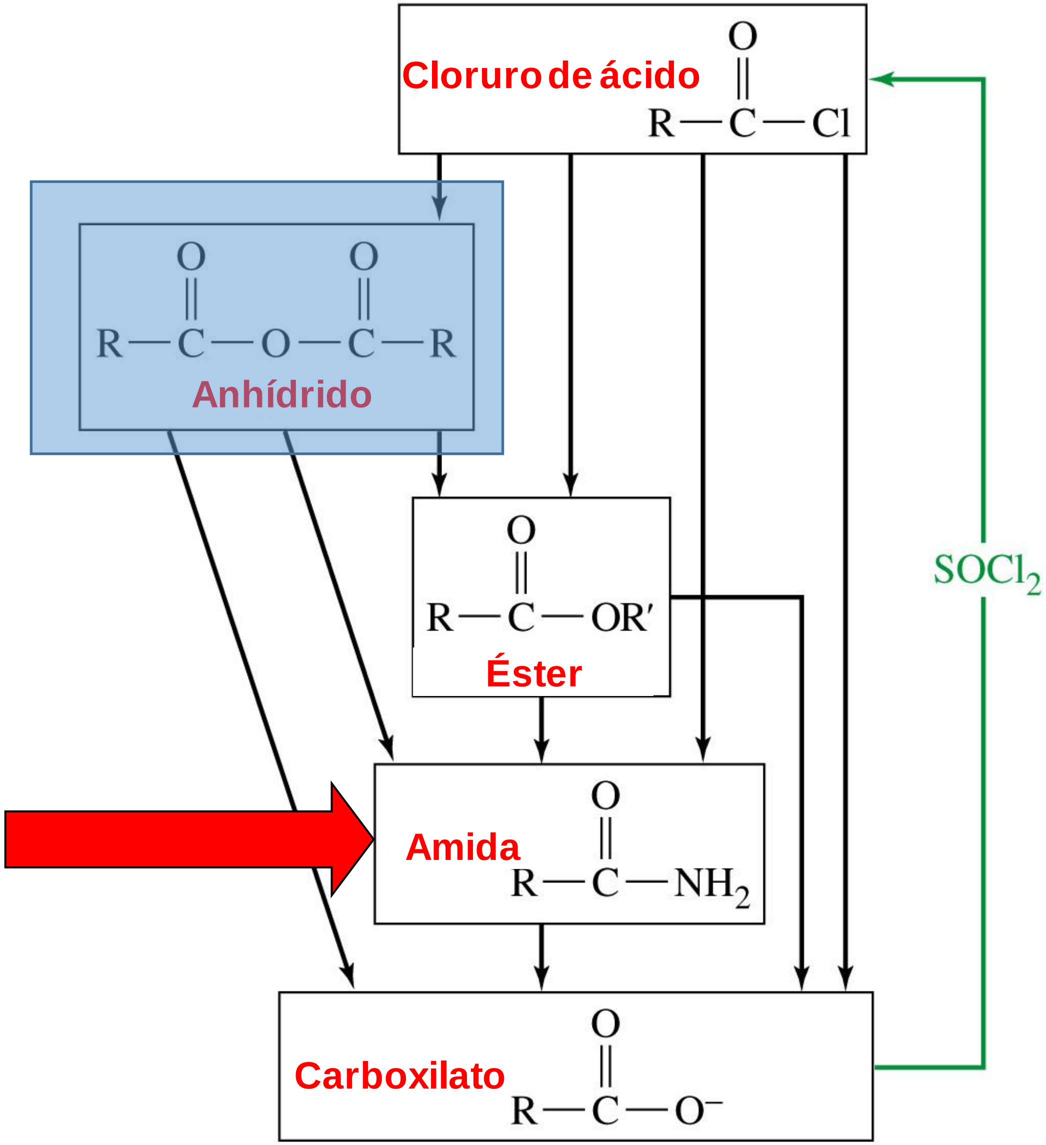


Cetena



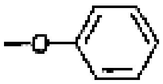
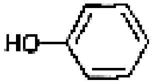
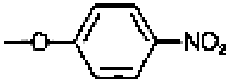
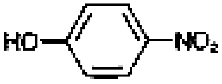
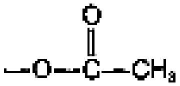
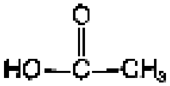
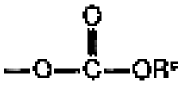
Organic_Syntheses, Coll. Vol. 9, p.426 (**1998**); Vol. 71, p.146 (**1993**).

Interconversión de los derivados de ácido



Derivados y reactividad de los ácidos carboxílicos comúnmente utilizados en la formación de amidas

$$RCOX + H_2NR' \rightarrow RCONHR' + HX$$

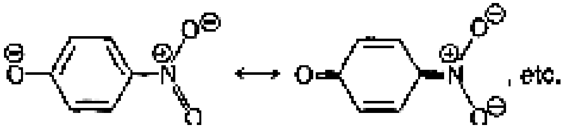
X	HX	pKa de H	rapidez de la formación de la amida
$—OH$	HOH	16	**Lenta**[a]
$—Cl$	HCl	−6	**Buena**
$—N_3$	HN_3	3	**Buena**
$—OCH_2CH_3$	$HOCH_2CH_3$	16	**Lenta**
		9.89	**Moderada**
		7.15	**Buena**[b]
 $—O—C(=O)—CH_3$	 $HO—C(=O)—CH_3$	4.75	**Moderada**
 $—O—C(=O)—OR^F$	–	–	**Buena**[b]

https://chem.libretexts.org/?title=Bookshelves/Organic_Chemistry/Book:_Basic_Principles_of_Organic_Chemistry_(Roberts_and_Caserio)/24:_Organonitrogen_Compounds_II-_Amides,_Nitriles,_%26_Nitro_Compounds/24.03:_Synthesis_of_Amides

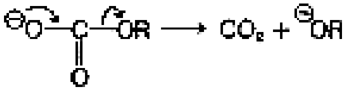
John D. Robert and Marjorie C. Caserio (1977) Basic Principles of Organic Chemistry, second edition. W. A. Benjamin, Inc. , Menlo Park, CA. ISBN 0-8053-8329-8. This content is copyrighted under the following conditions, "You are granted permission for individual, educational, research and non-commercial reproduction, distribution, display and performance of this work in any format."

[A] A temperaturas ordinarias, se requiere la activación a través de un agente acoplante, pero con un calentamiento fuerte se puede obtener la amida en forma directa

[B] Un buen grupo saliente debido a la siguiente estabilización

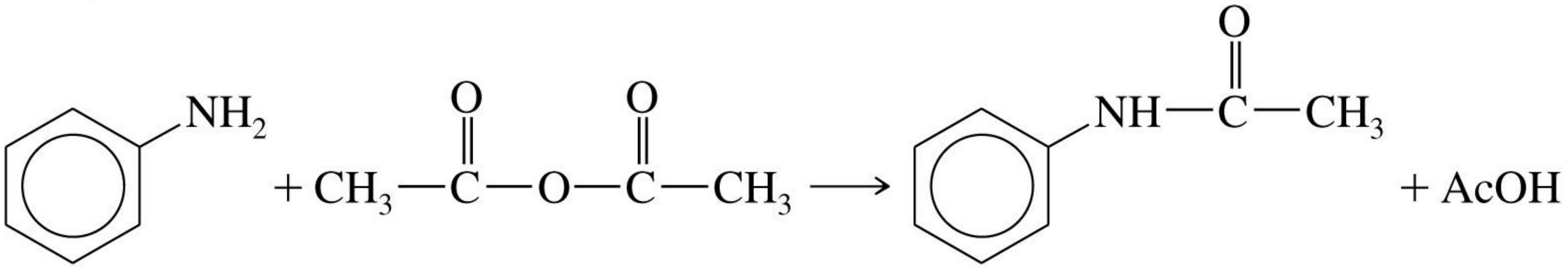


[C] Es un buen grupo saliente, posiblemente debido a la descomposición asociada para formar productos más estables



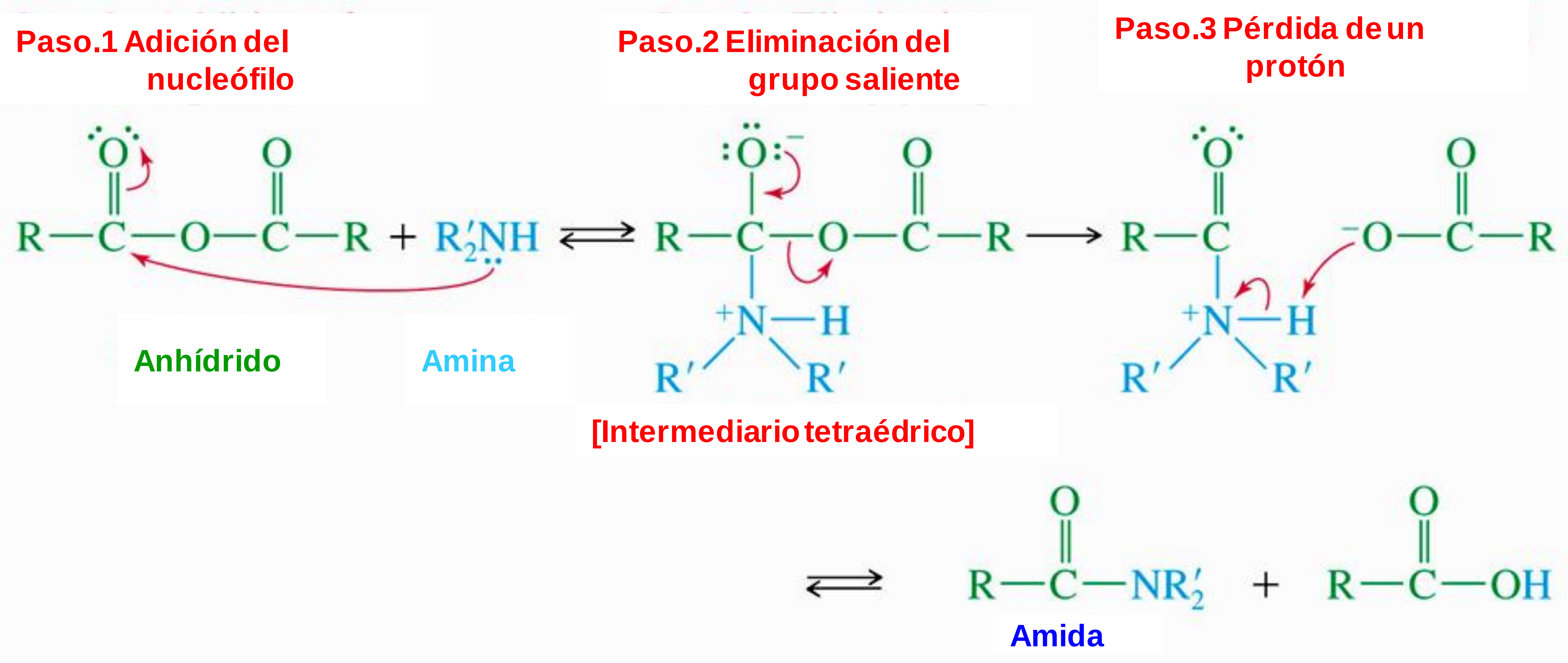
Síntesis de Amidas.
Amonólisis de un anhídrido

EJEMPLO



Anilina Anhidrido acético Acetanilida Ácido acético

Síntesis de Amidas. Mecanismo



Paso.1 Adición del nucleófilo

Paso.2 Eliminación del grupo saliente

Paso.3 Pérdida de un protón

Anhídrido

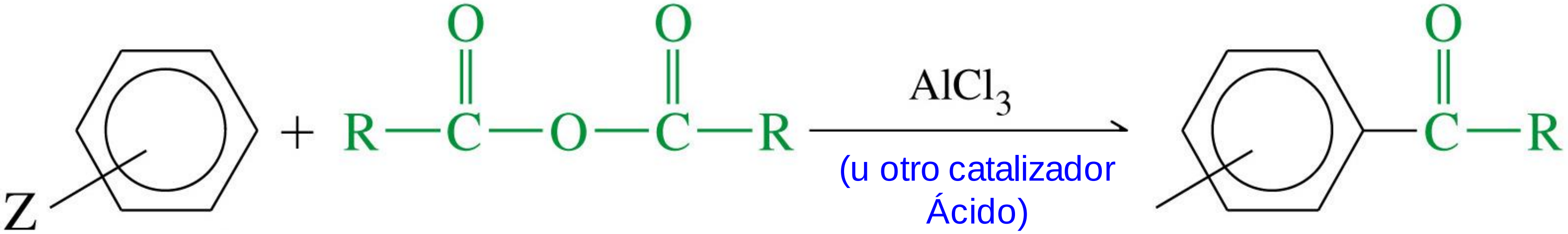
Amina

[Intermediario tetraédrico]

Amida

Acilación de Friedel Crafts

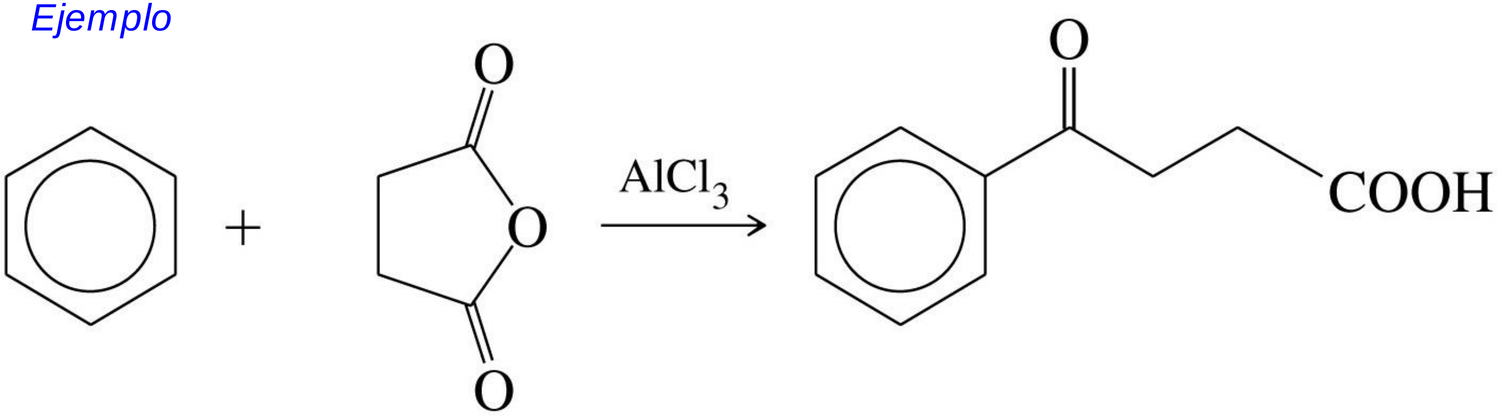
Acilación de Friedel-Crafts usando anhídridos



(Z = H, Halógeno, o un grupo activante)

Un acilbenceno
(una cetona)

Ejemplo

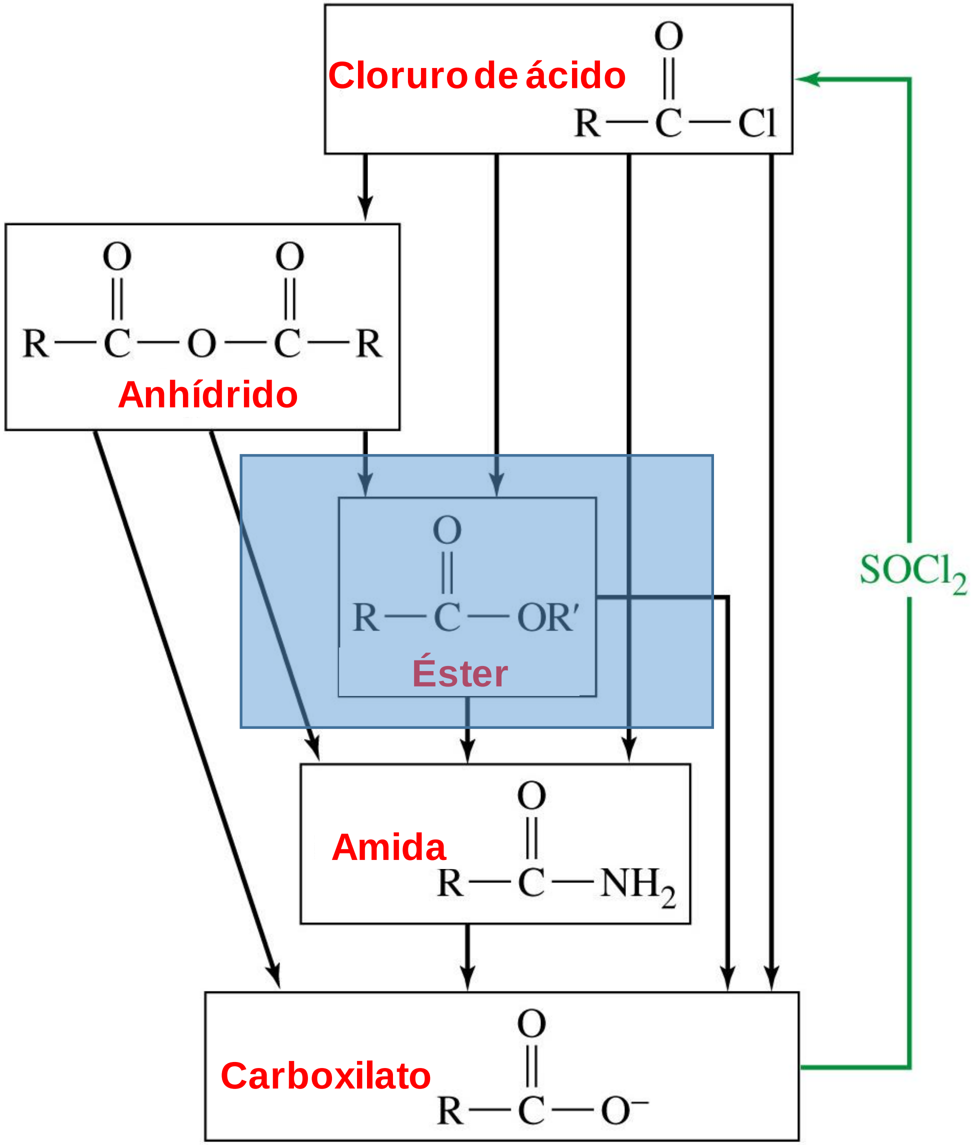


Benceno

Anhídrido succínico

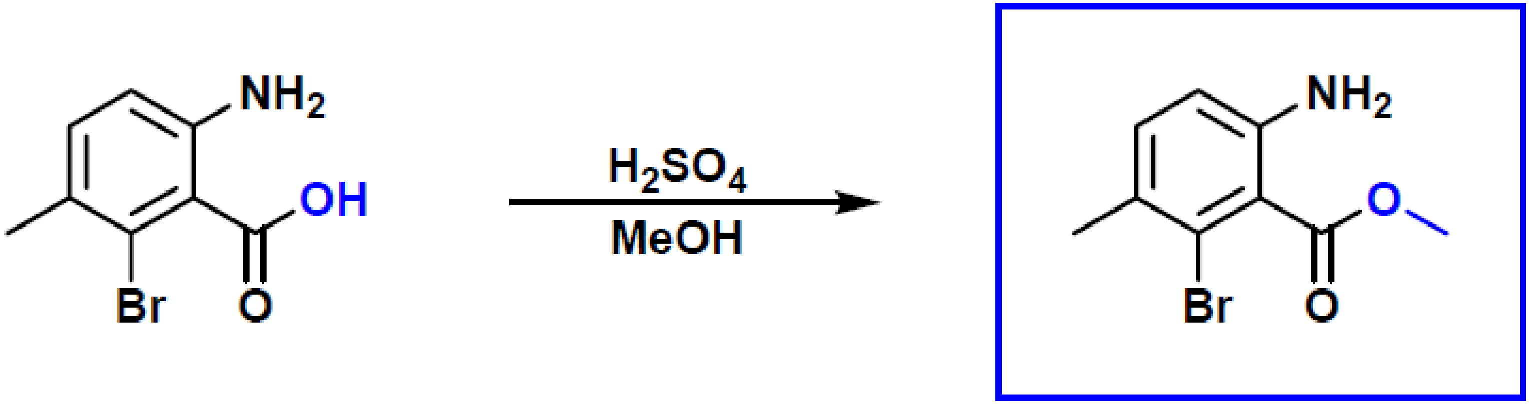
Ácido 4-oxo-4-fenilbutanoíco

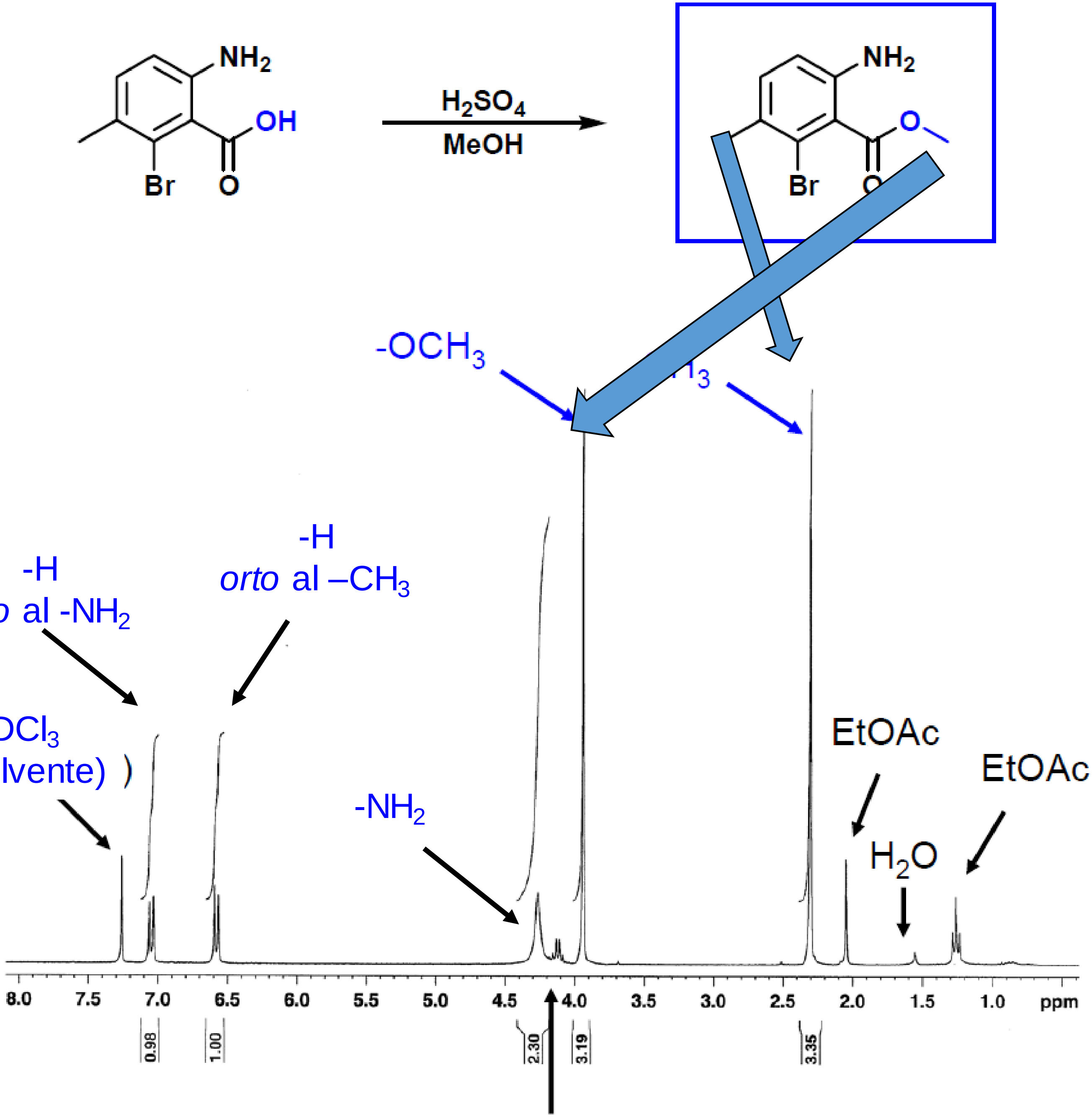
Interconversión de los derivados de ácido



ÉSTERES

Reacción de esterificación de Fisher





$-OCH_3$

H_3

-H
orto al $-NH_2$

-H
orto al $–CH_3$

$CDCl_3$
(Disolvente))

$-NH_2$

EtOAc

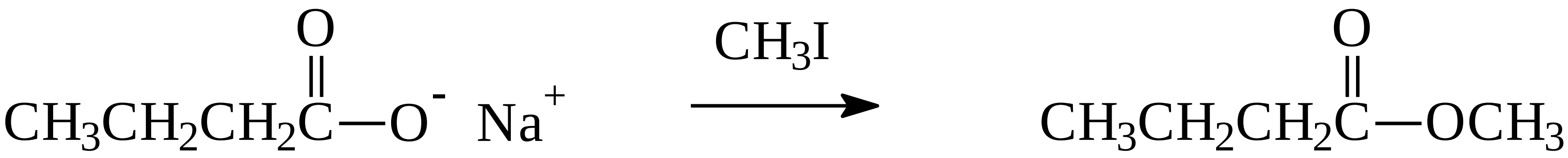
H_2O

EtOAc

EtOAc

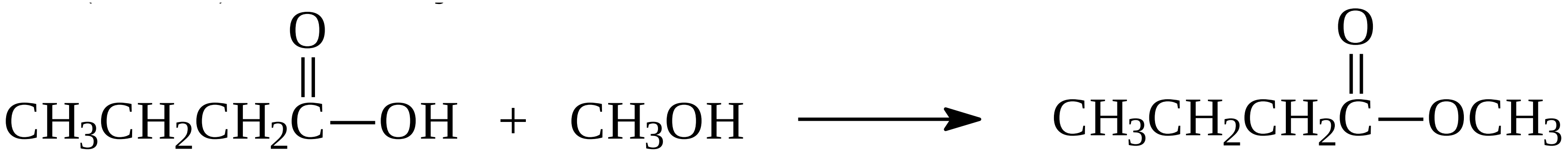
Síntesis de Ésteres

A través de reacciones tipo S_N2:



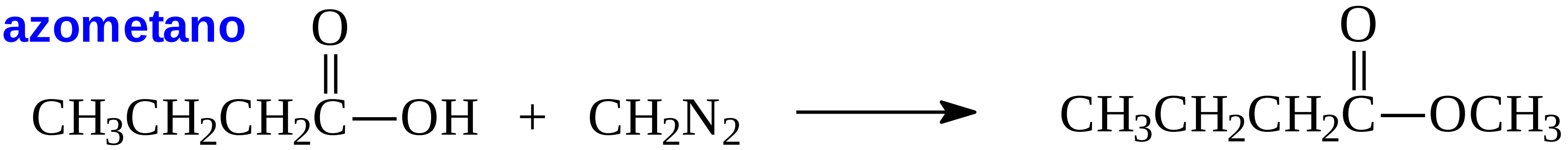
$$CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O^{-}\ Na^{+} \xrightarrow{CH_3I} CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OCH_3$$

Reacción de esterificación directa catalizada por ácido (Fischer)

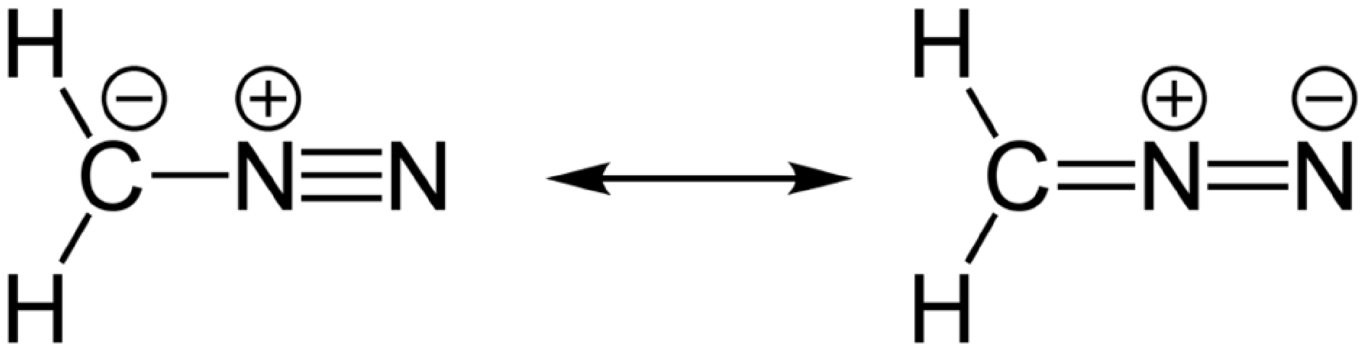


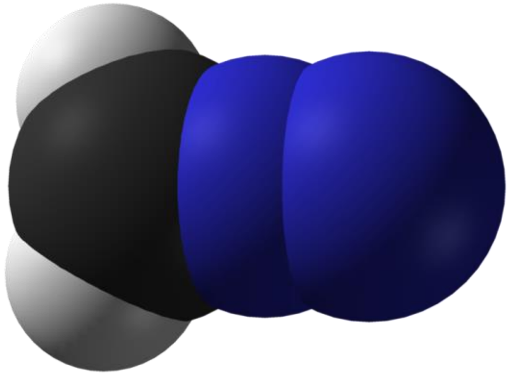
$$CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH + CH_3OH \longrightarrow CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OCH_3$$

Con diazometano

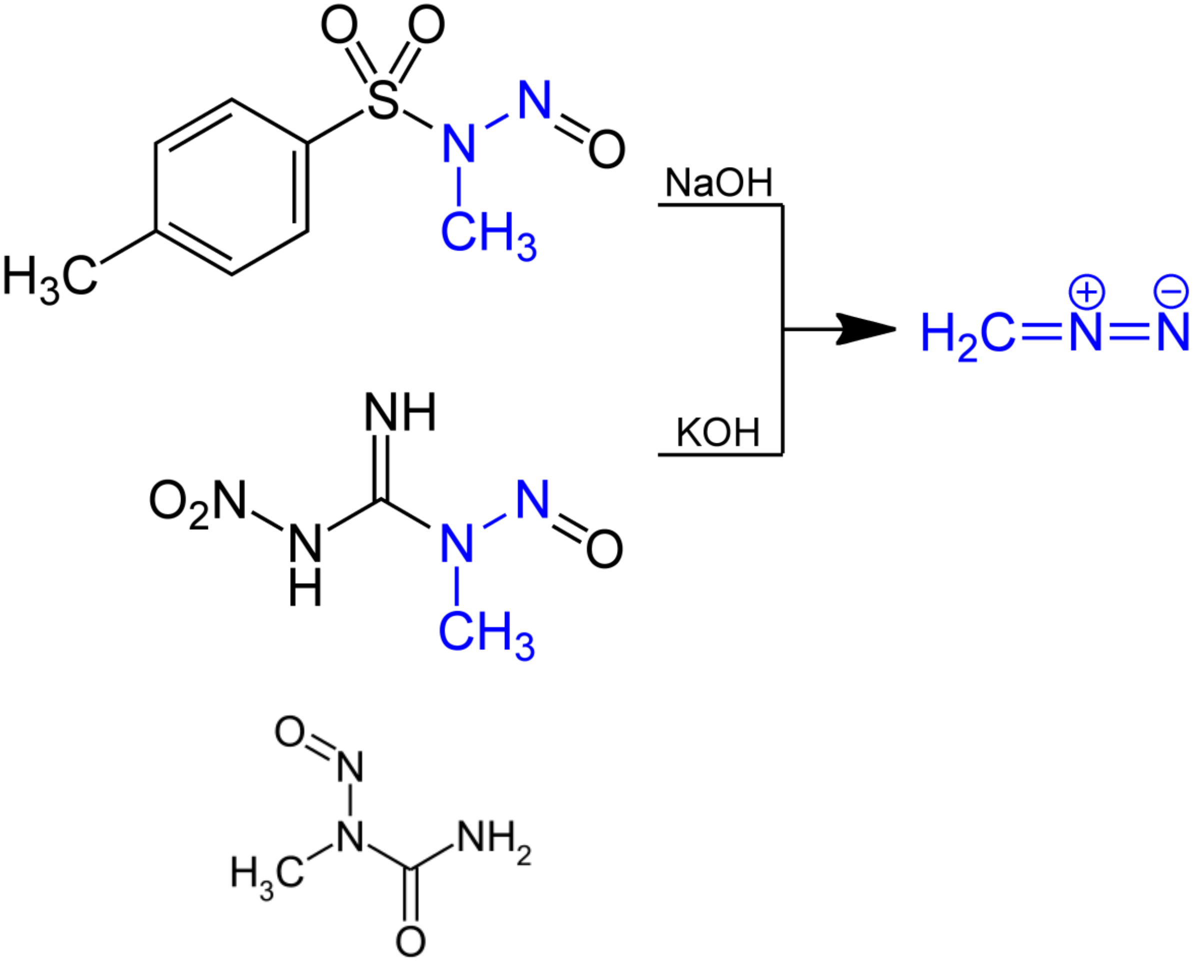


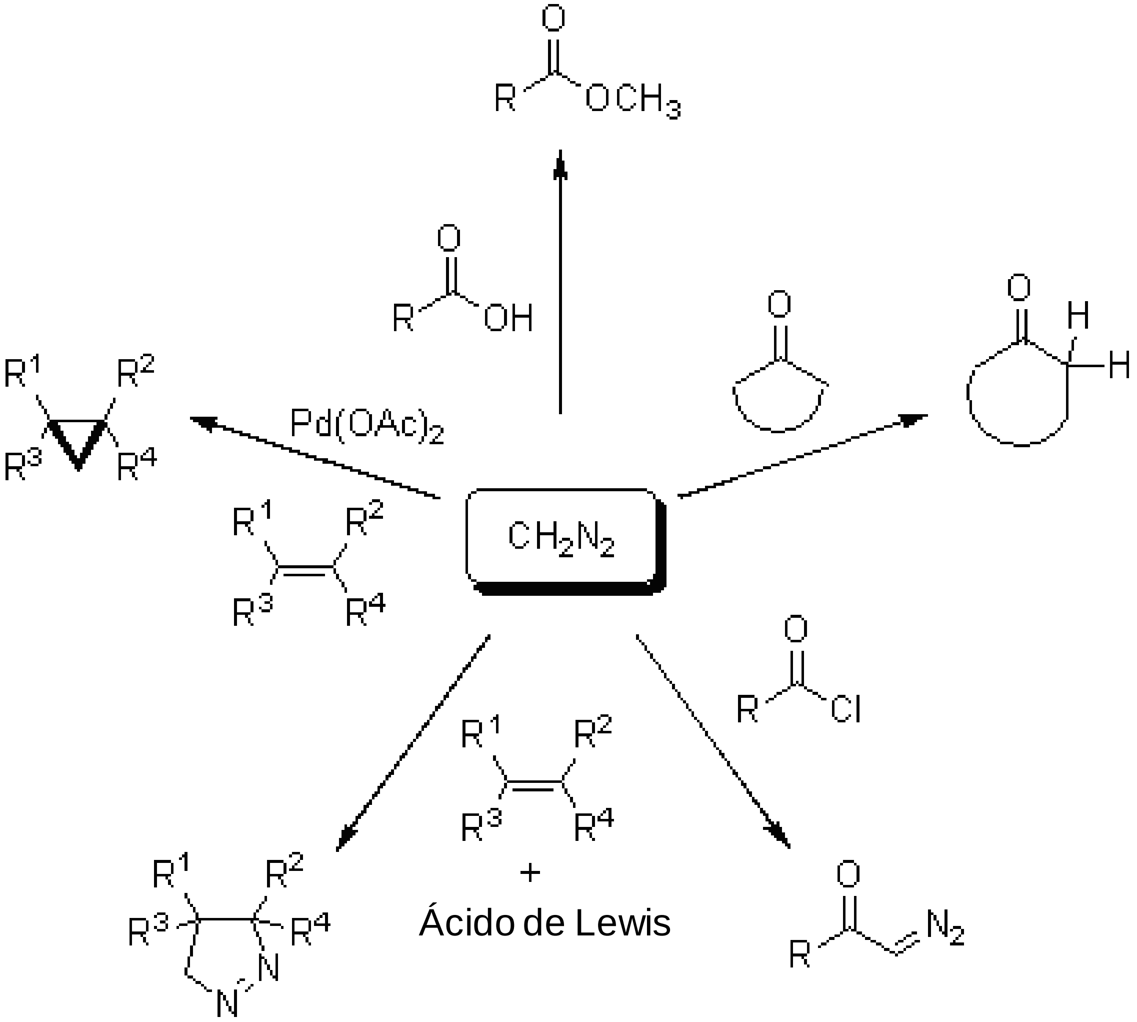
$$CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH + CH_2N_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OCH_3$$

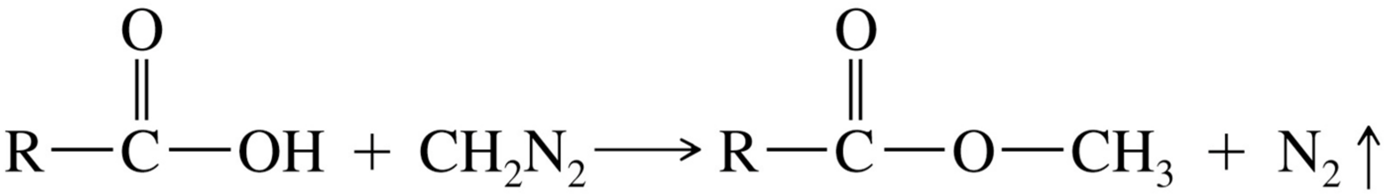




Diazometano: generación



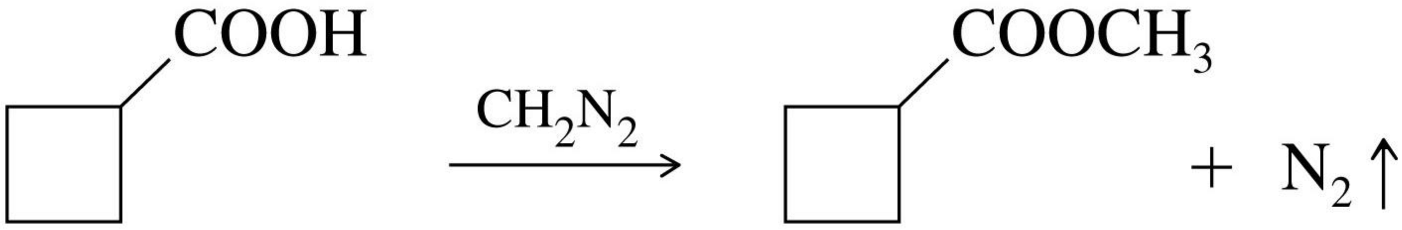

CH$_2$N$_2$
Pd(OAc)$_2$
+
Ácido de Lewis



$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH + CH_2N_2 \longrightarrow R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-CH_3 + N_2\uparrow$$

Ácido **Diazometano** **Éster metílico**

Ejemplo

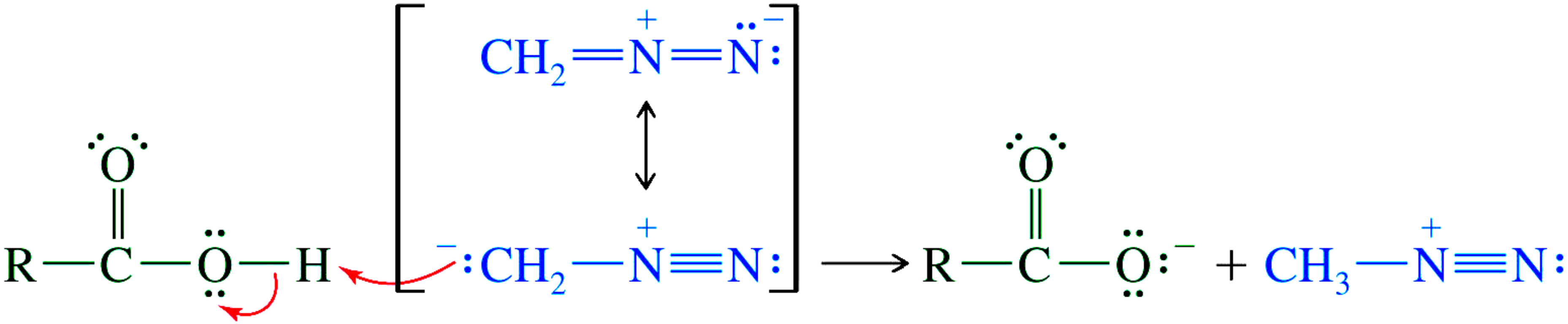


Ácido ciclobutano-carboxílico

Ciclobutanocarboxilato de metilo (100%)

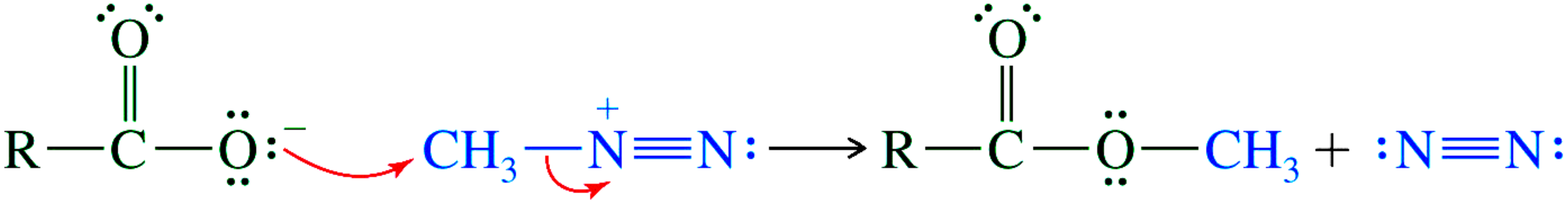
Mecanismo de esterificación con Diazometano

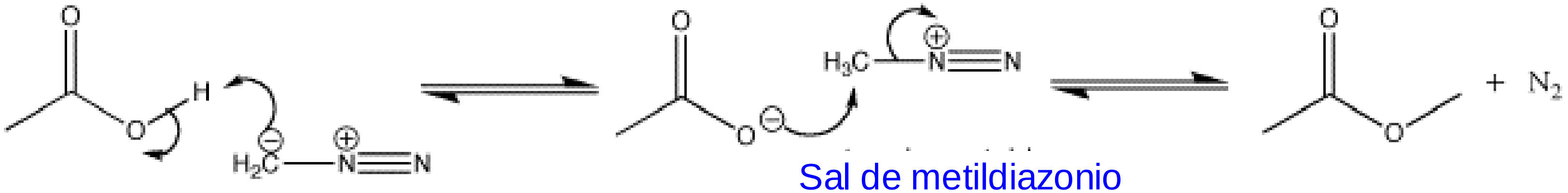
Paso 1. Transferencia de protón



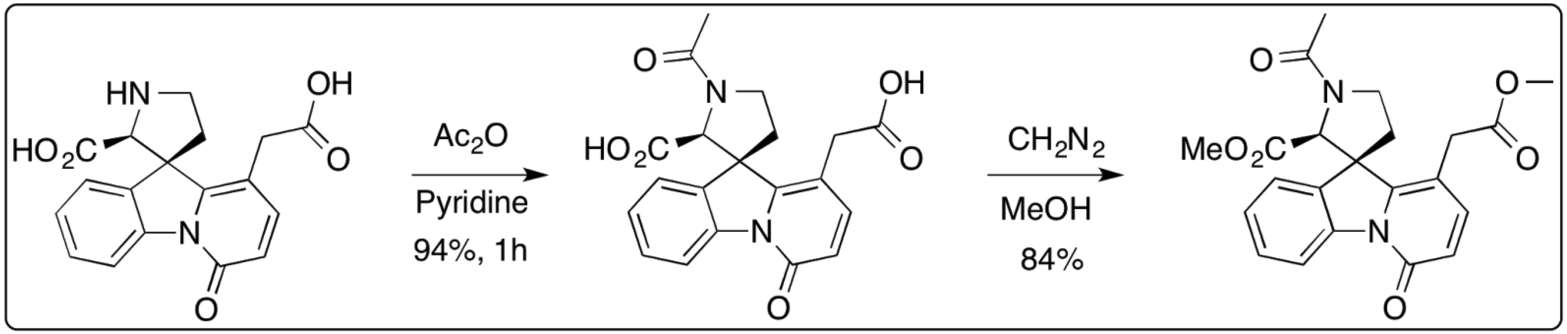
Sal de metildiazonio

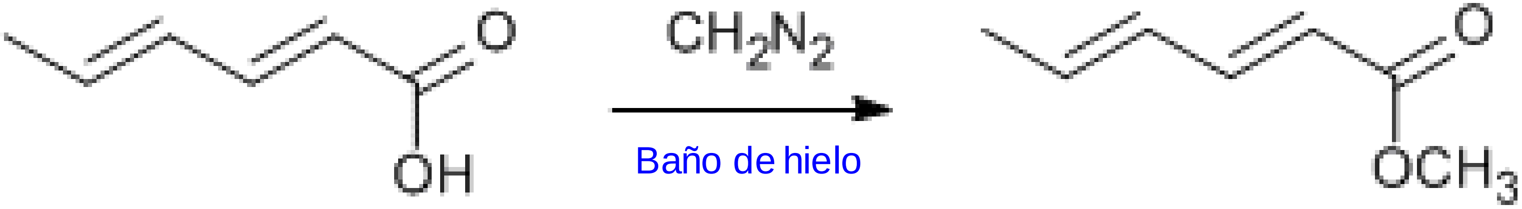
Paso 2. Ataque nucleofílico sobre el metilo



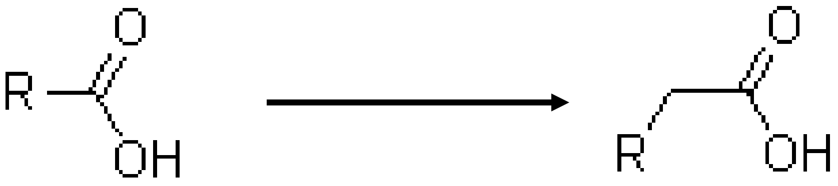


Sal de metildiazonio
muy inestable

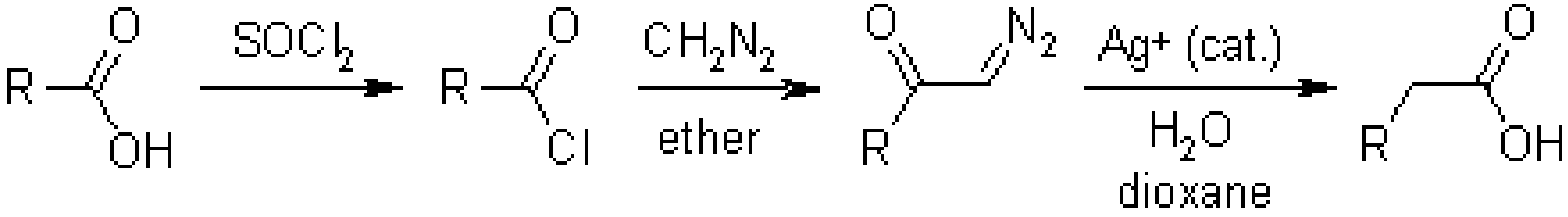



O
OH
CH2N2
Baño de hielo
O
OCH3

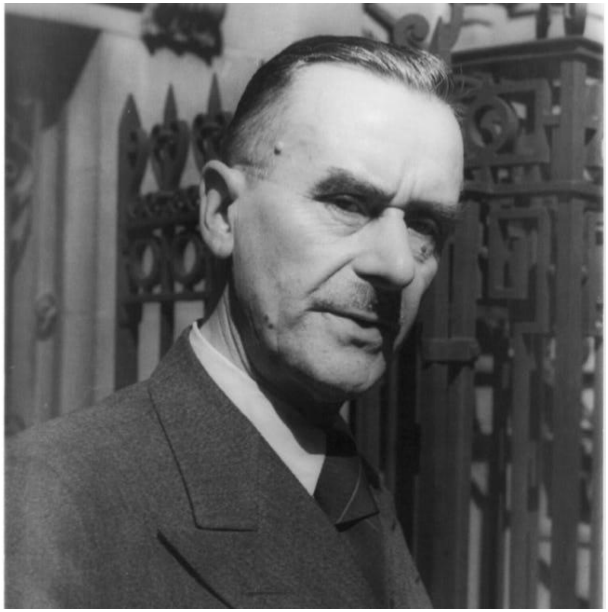
Síntesis Arndt-Eistert



Homólogo superior

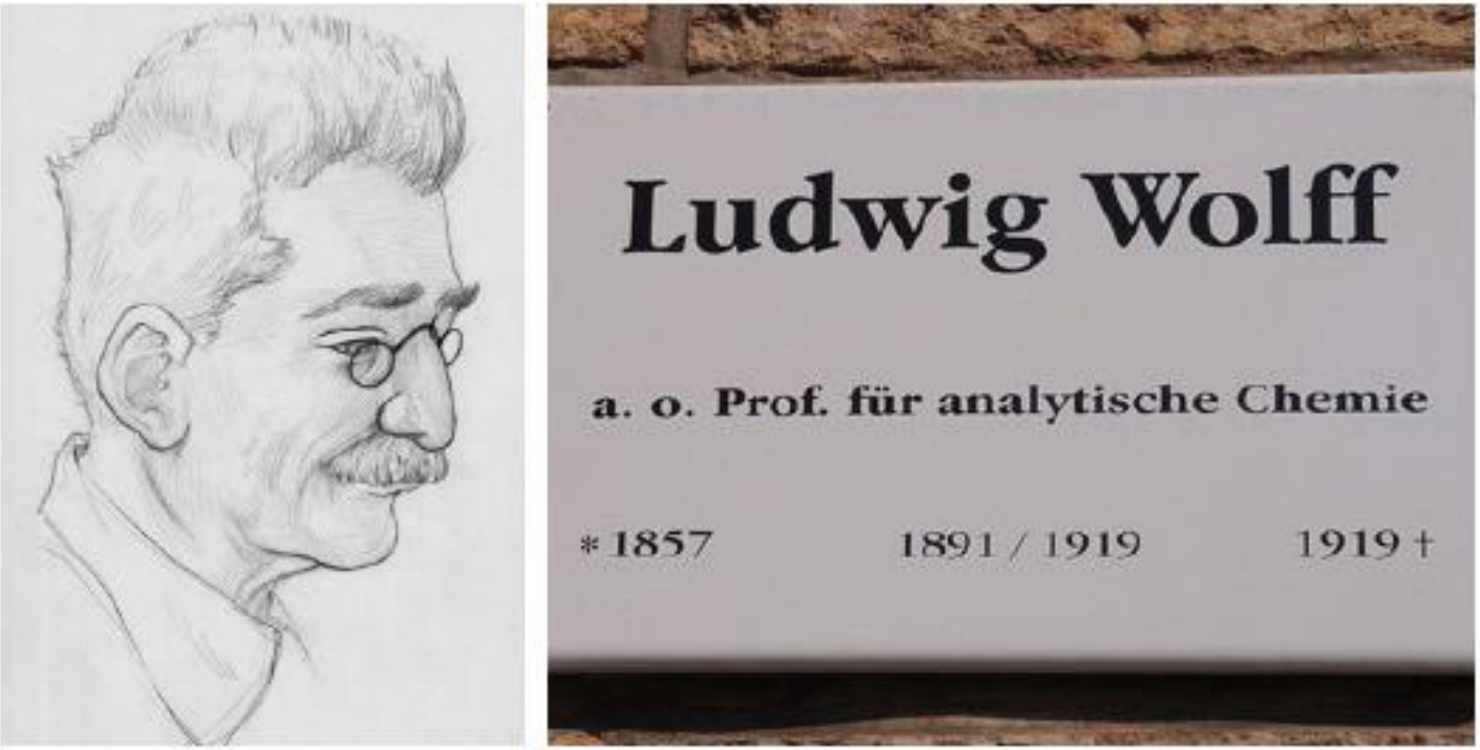


Síntesis Arndt-Eistert



Fritz Arndt
Químico alemán
(1885-1969)

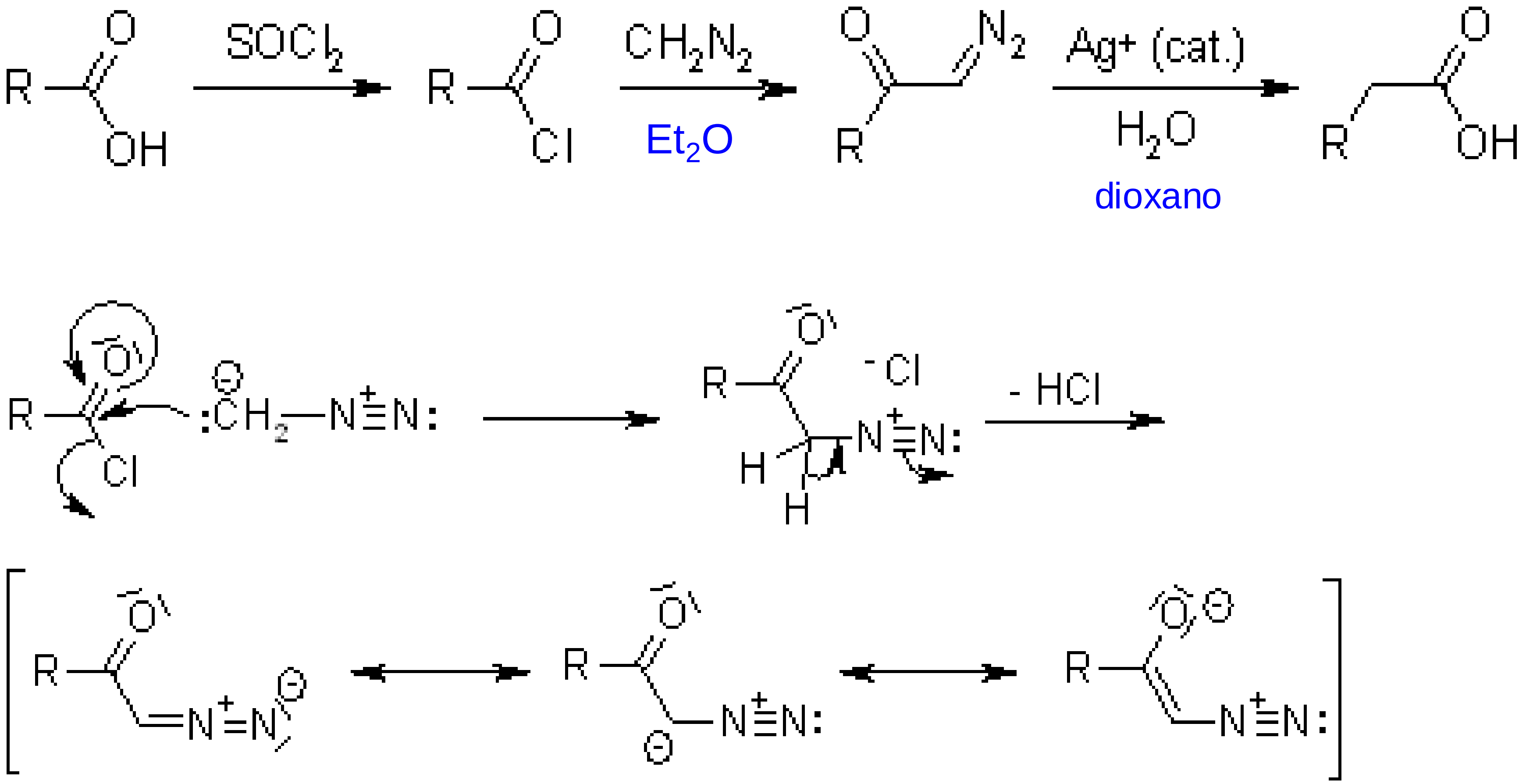
Bernd Karl Georg Eistert
Químico alemán
(1902-1978)



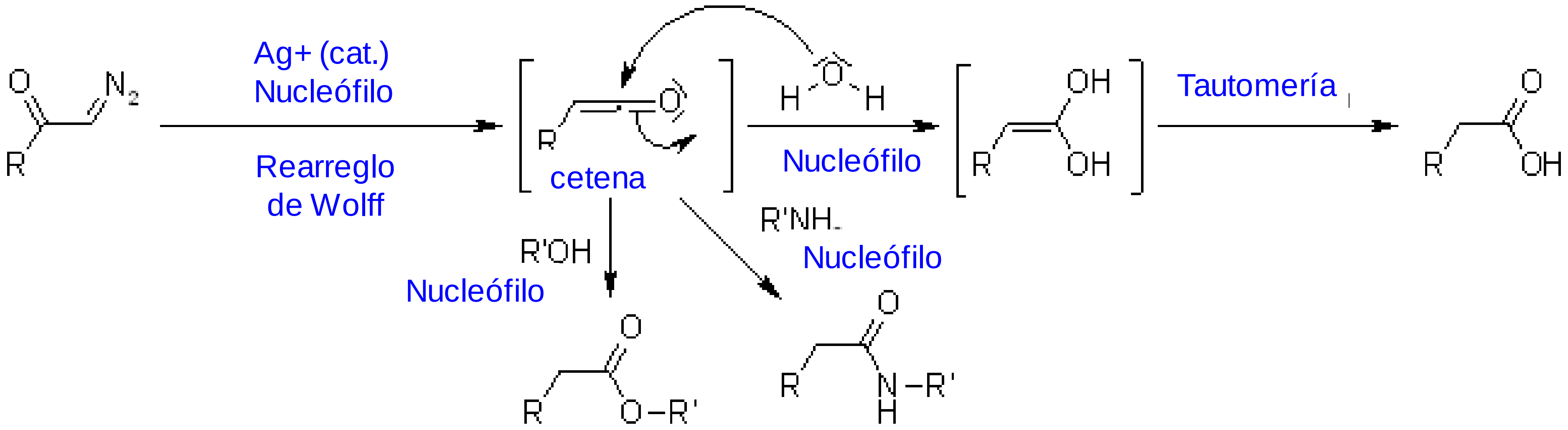
Ludwig Wolff. Line drawing by Sierra Lomo and reproduced with permission. Plaque by Evergreen68 and licensed under the Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International license.

Ludwig Wolff. Dibujo lineal de Sierra Lomo y reproducido con permiso. Placa de Evergreen68 y con licencia Creative Licencia internacional Commons Attribution-Share Alike 4.0.

Síntesis Arndt-Eistert



Diazocetona



Ag+ (cat.)
Nucleófilo

Rearreglo
de Wolff

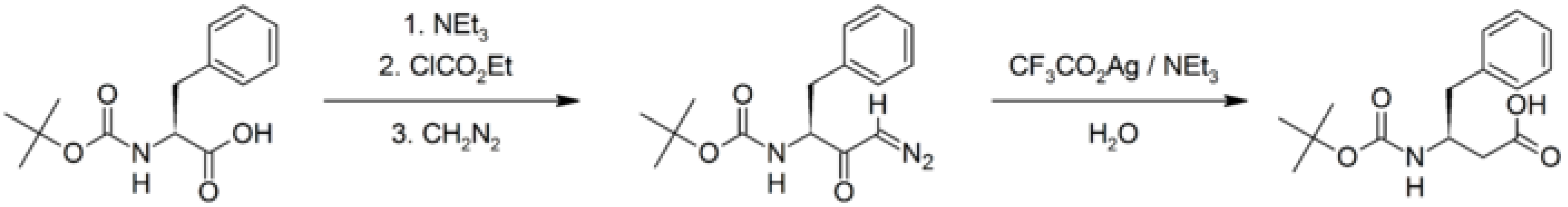
cetena

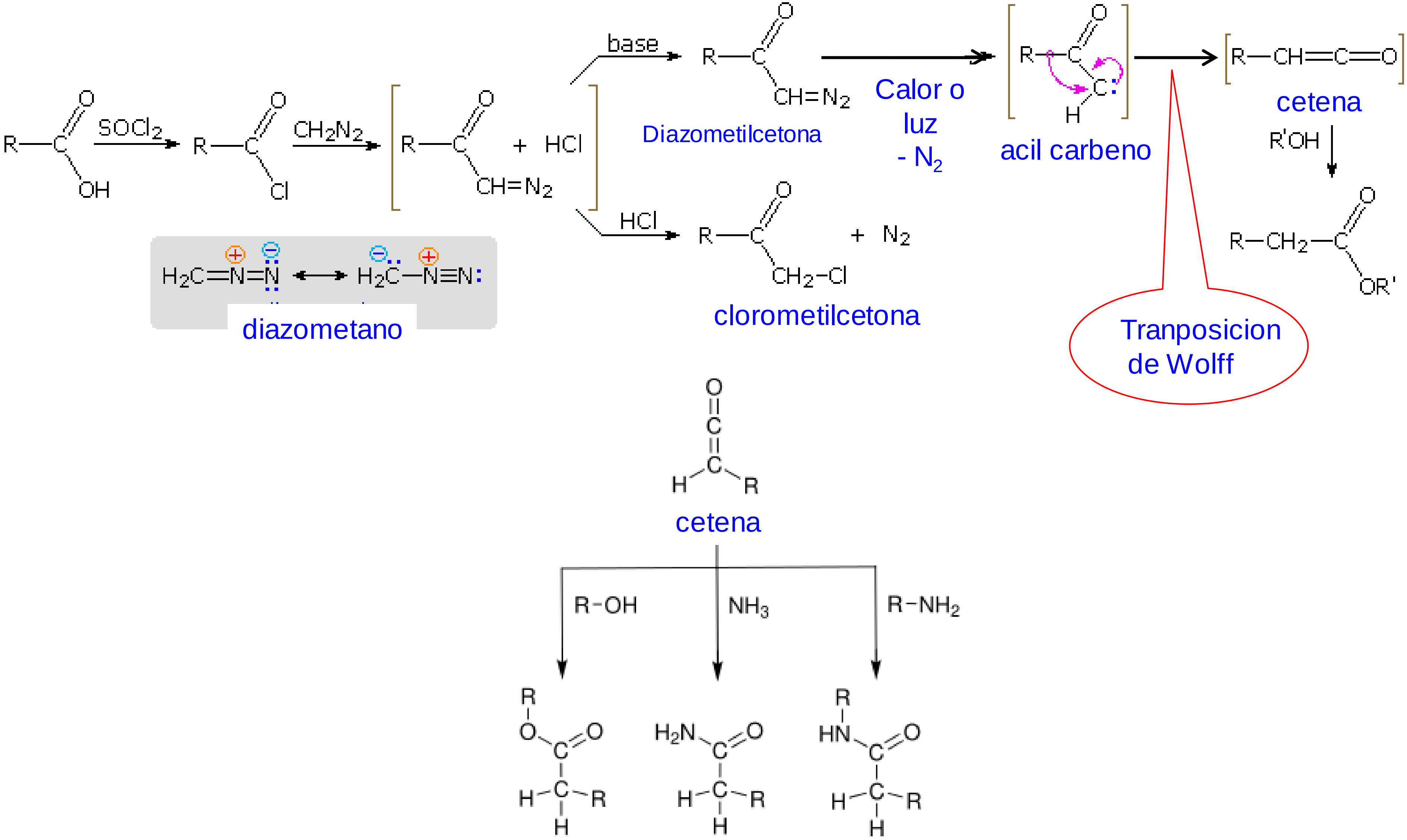
Nucleófilo

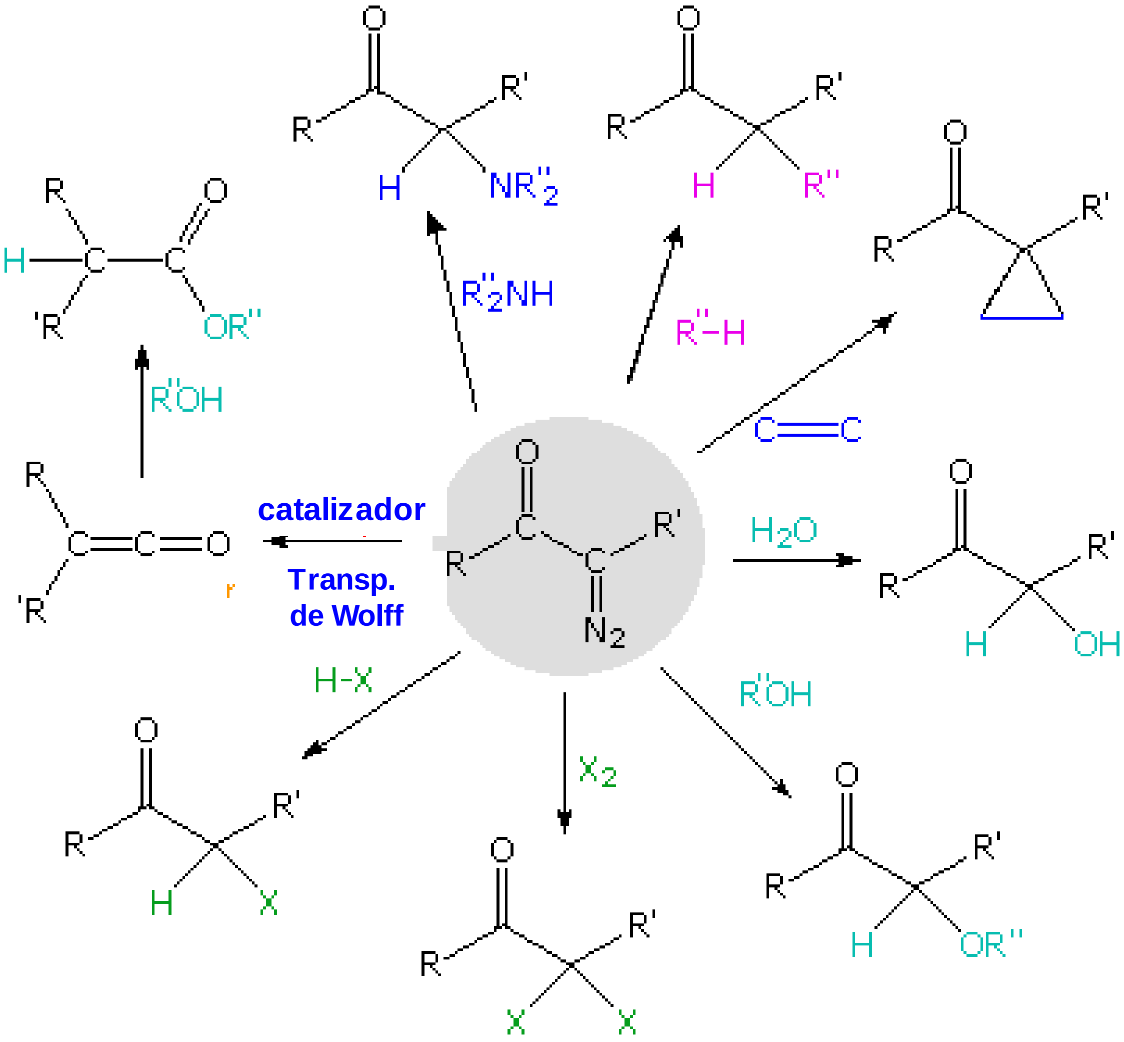
Tautomería

Nucleófilo

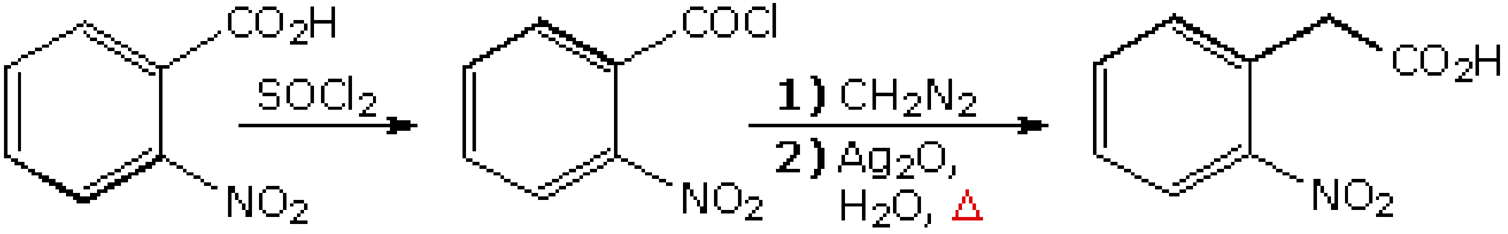
Nucleófilo



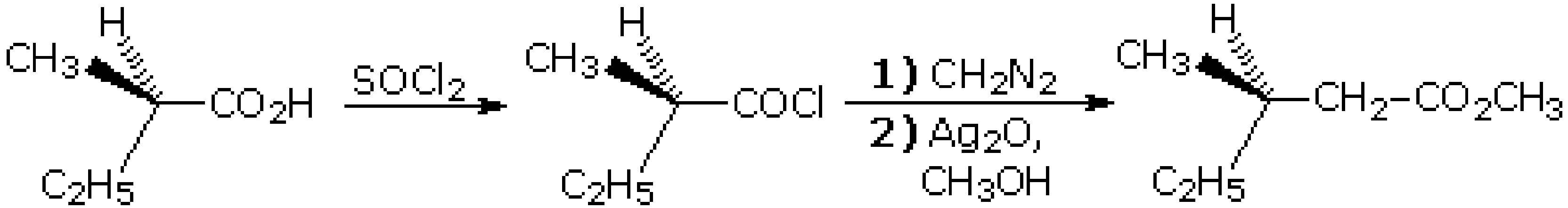

SOCl2
CH2N2
+ HCl
base
Diazometilcetona
Calor o luz - N2
acil carbeno
cetena
R'OH
HCl
+ N2
clorometilcetona
diazometano
Tranposicion de Wolff
cetena
R-OH
NH3
R-NH2


catalizador
Transp.
de Wolff
R''OH
R''₂NH
R''–H
C═C
H₂O
R''OH
X₂
H-X
R
'R
H
C
O
OR''
R'
NR''₂
R''
N₂
OH
X

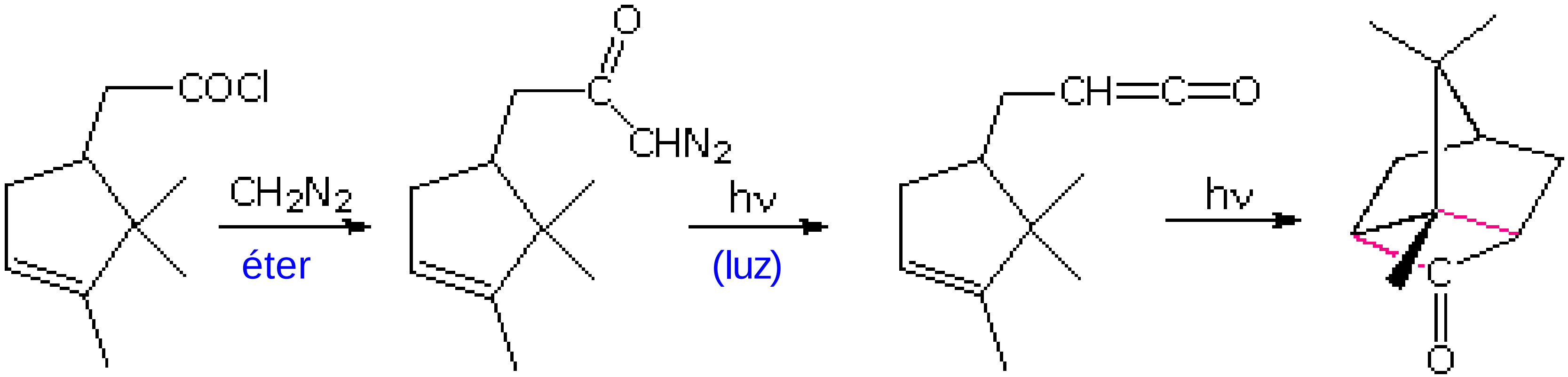
1.

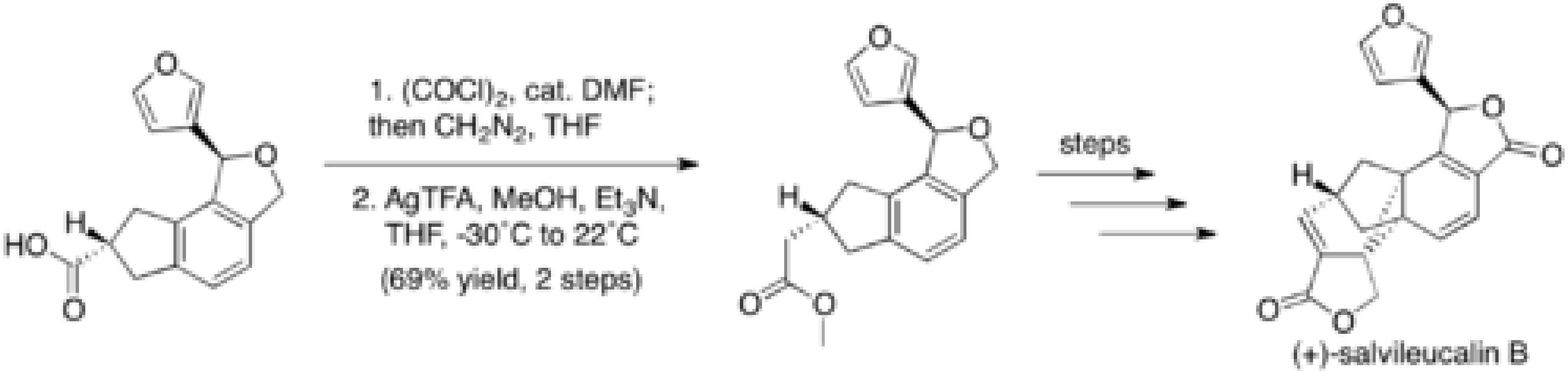

CO₂H
NO₂
SOCl₂
COCl
NO₂
1) CH₂N₂
2) Ag₂O,
H₂O, △
CO₂H
NO₂

2.


H
CH₃
CO₂H
C₂H₅
SOCl₂
H
CH₃
COCl
C₂H₅
1) CH₂N₂
2) Ag₂O,
CH₃OH
H
CH₃
CH₂–CO₂CH₃
C₂H₅

3.

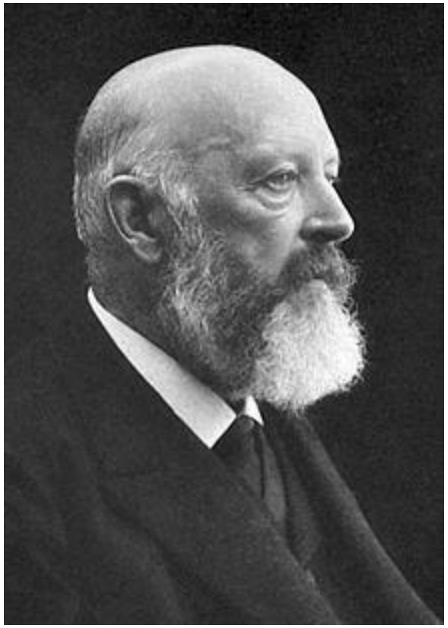

COCl
CH₂N₂
éter
O
C
CHN₂
hν
(luz)
CH=C=O
hν
C
O



Levin, S. Nani, R. R. Reisman, S. E.
"Enantioselective total synthesis of (+)-salvileucalin B".
J. Am. Chem. Soc., **2011**,*133* (4): 774–6

Oxidación de Baeyer-Villiger de cetonas

La oxidación de cetonas con peroxiácidos da lugar a ésteres por medio de un reordenamiento



Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeyer
Químico alemán
(1835–1917)

Victor Villiger
Químico suizo
(1868–1934)

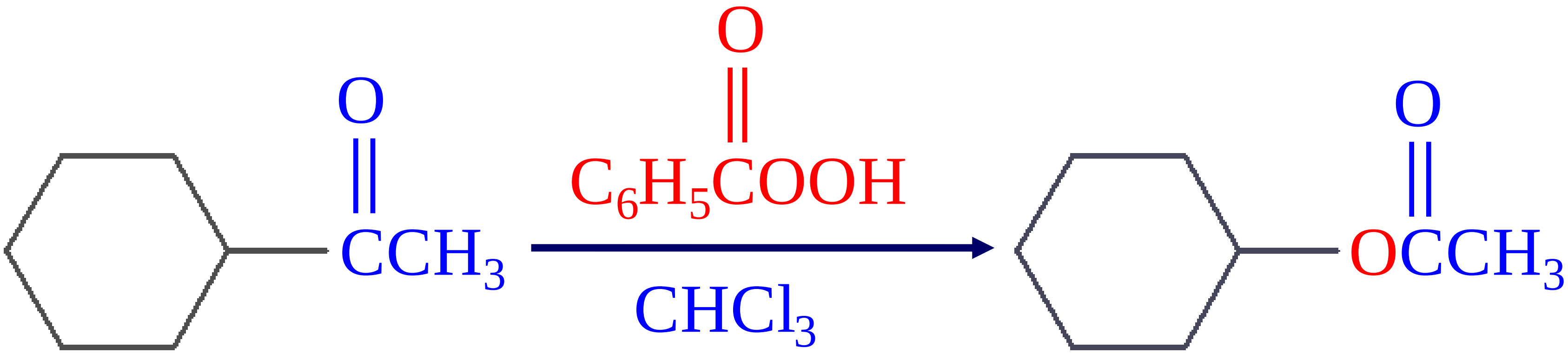
Bavarian Academy of Sciences Munchen (Ludwig-Maximilians-Universität München), Faculty of Chemistry and Pharmacy, Organic Chemistry Laboratory)

En general

$$R\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}R' + R''\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OOH \longrightarrow RO\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}R' + R''\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH$$

Cetona Perácido Éster Ácido

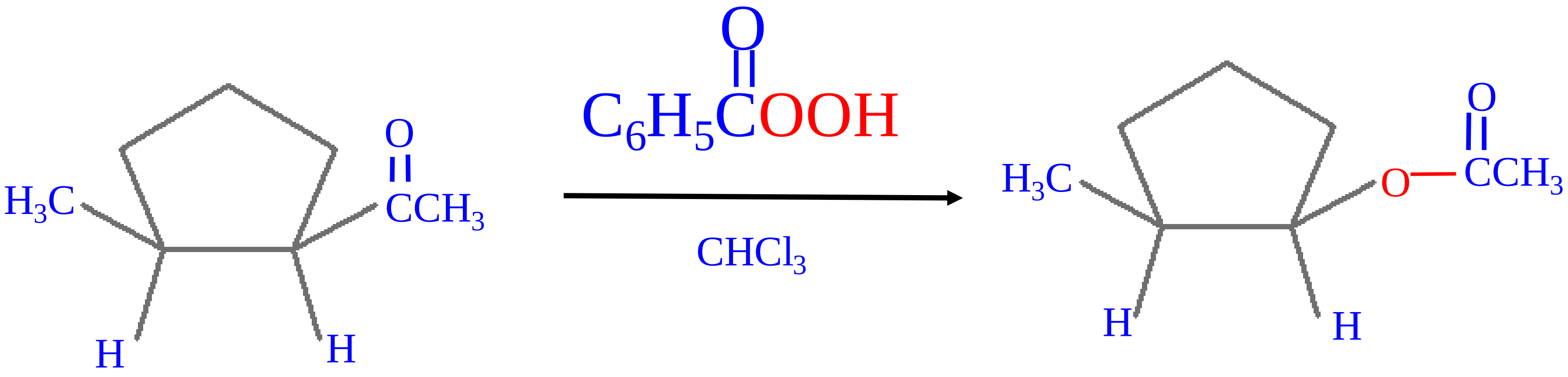
Ejemplo



(67%)

La inserción del oxígeno se lleva a cabo entre el carbono del grupo carbonilo y el grupo más grande.
Las metilcetonas dan ésteres acetato

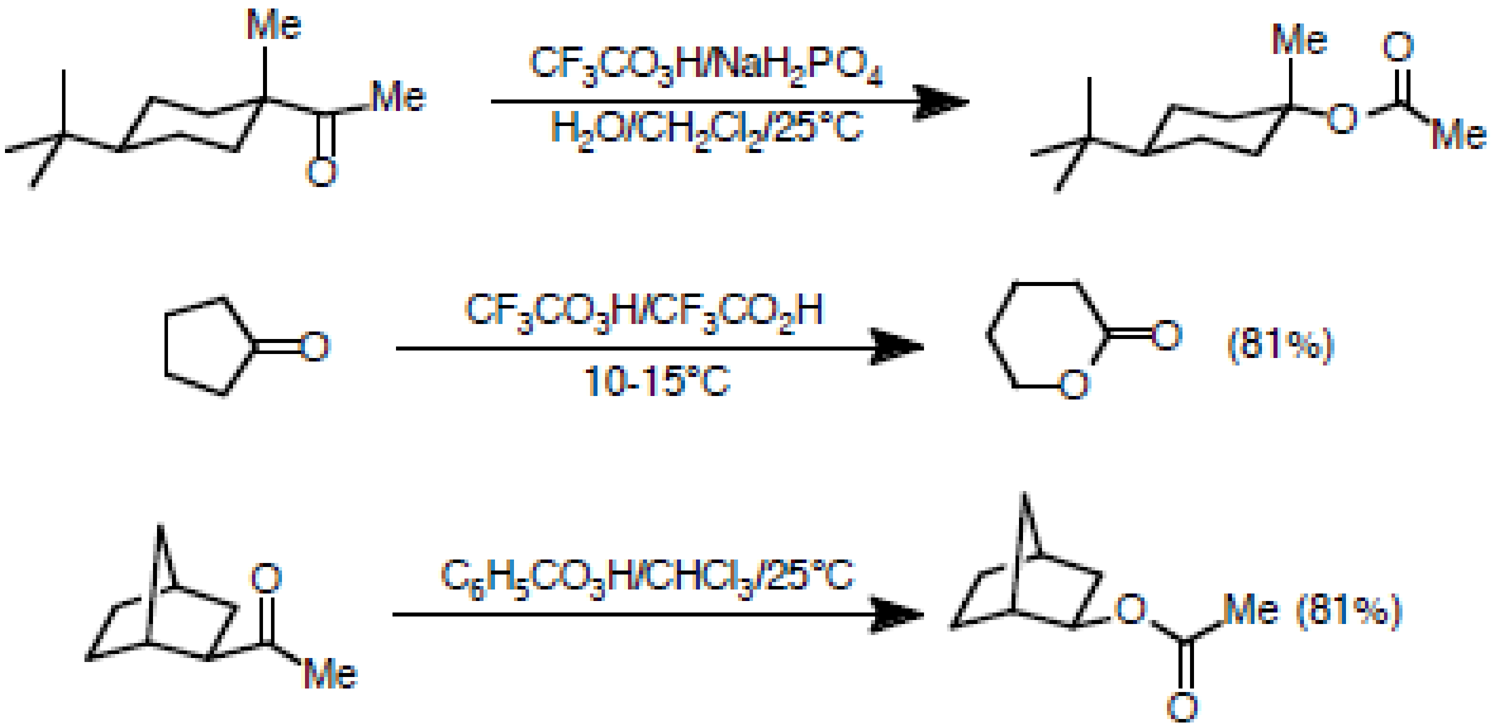
Estereoquímica



(66%)

La reacción es estereoespecífica. La inserción del oxígeno se lleva a cabo con retención de la configuración.

Ejemplos

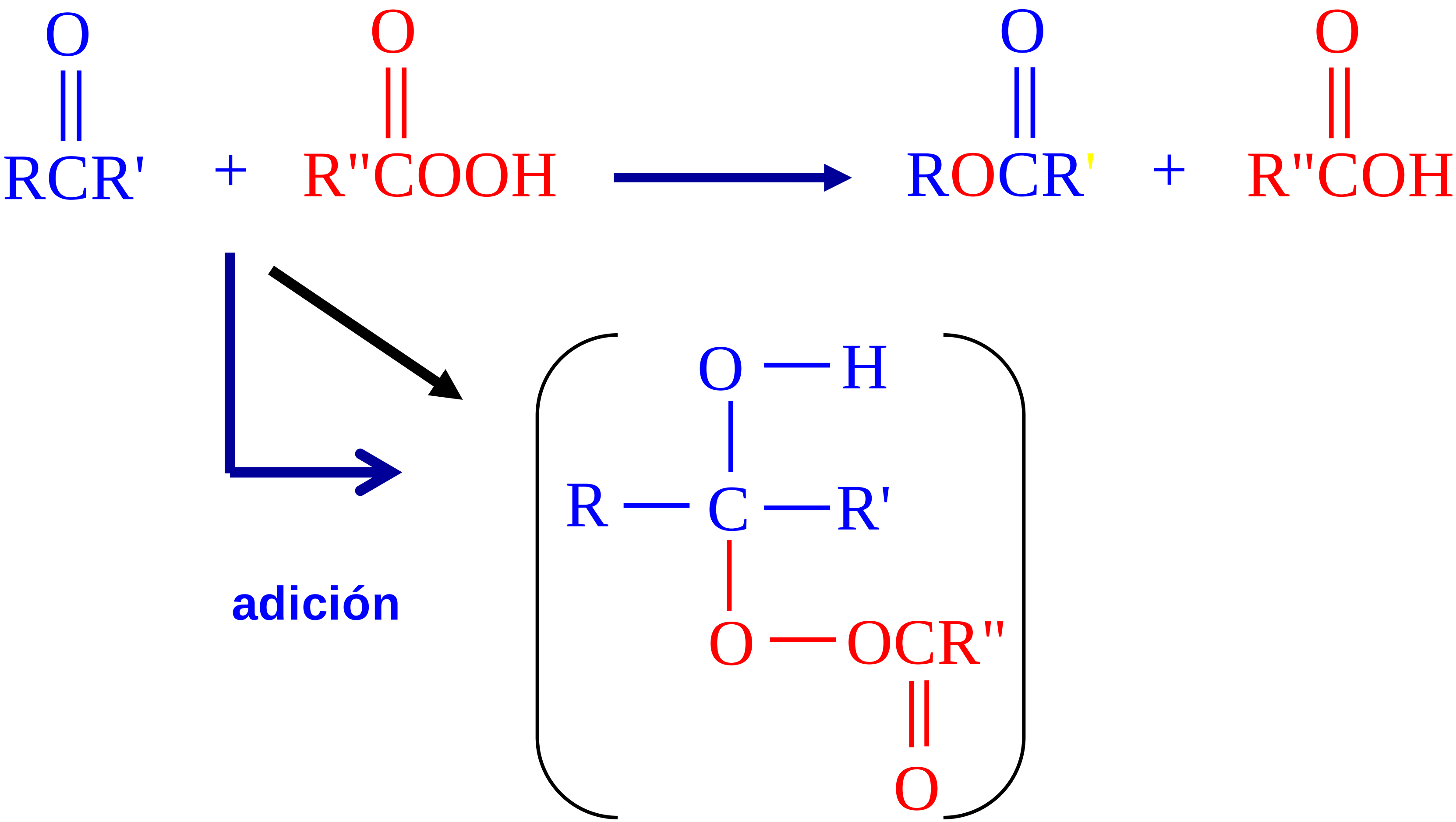


Aptitud migratoria

acilo > terciario > secundario ≥ Ar ≥ H > primario > metilo

Mecanismo

El primer paso es la adición nucleofílica del peroxiácido al grupo carbonilo de la cetona



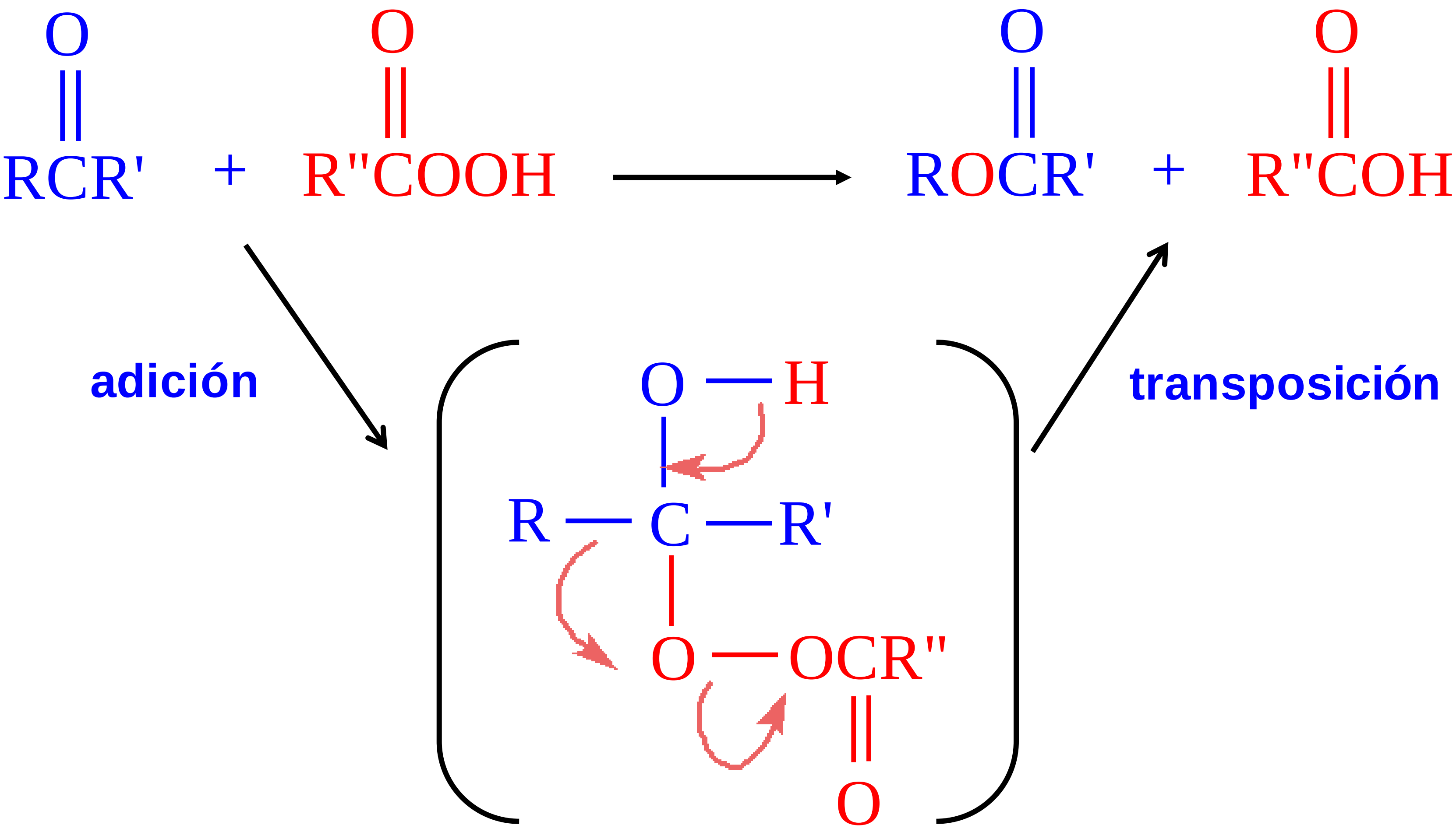
$$R\overset{\overset{O}{\|}}{C}R' + R''\overset{\overset{O}{\|}}{C}OOH \longrightarrow RO\overset{\overset{O}{\|}}{C}R' + R''\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$$

$$\left(R-\underset{\underset{\displaystyle O-O\underset{\underset{O}{\|}}{C}R''}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle O-H}{|}}{C}}-R' \right)$$

adición

Mecanismo

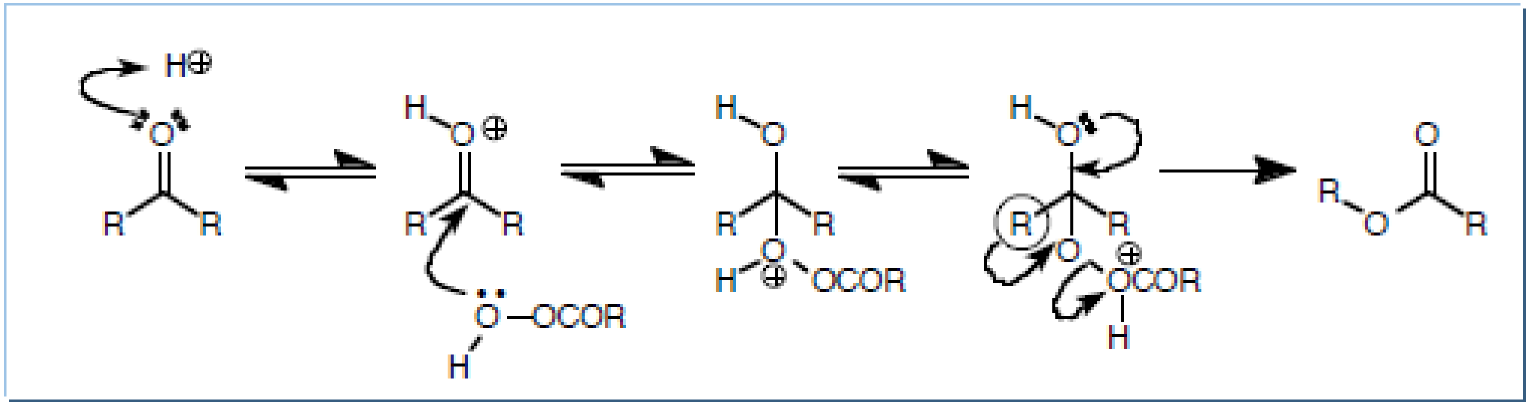
El segundo paso es la transposición de un grupo alquilo para comper la unión O-O

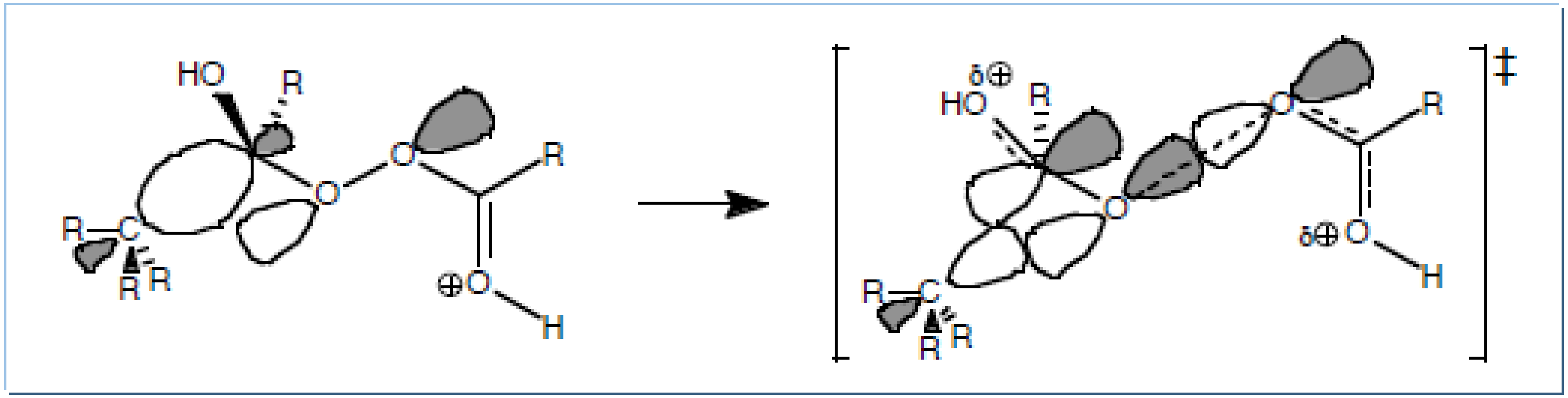


$$R\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}R' + R''\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OOH \longrightarrow RO\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}R' + R''\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH$$

$$\left(R-\overset{\overset{\displaystyle O-H}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle O-O\overset{}{\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}}R''}{|}}{C}}-R'\right)$$

Baeyer-Villiger



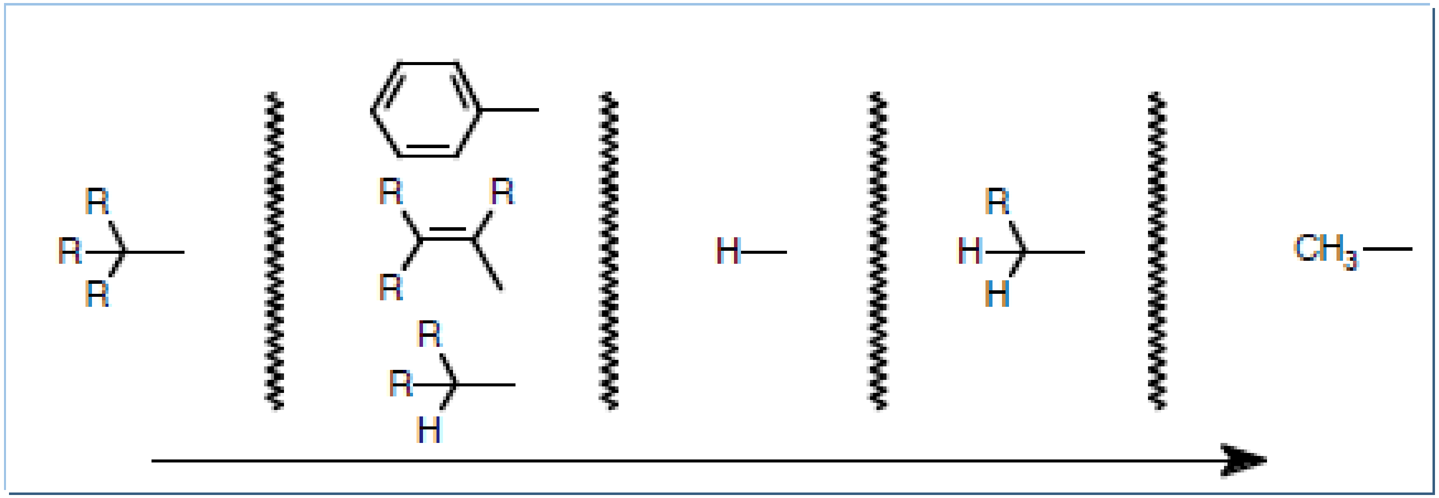


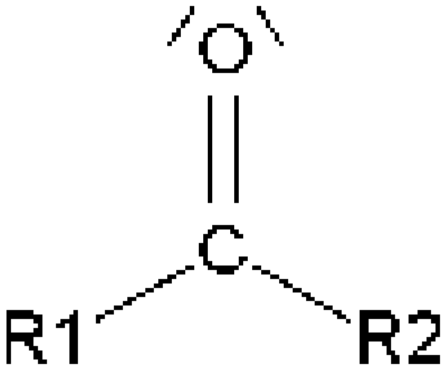
Baeyer-Villiger

Aptitud migratoria de diferentes sustituyentes (orden decreciente)

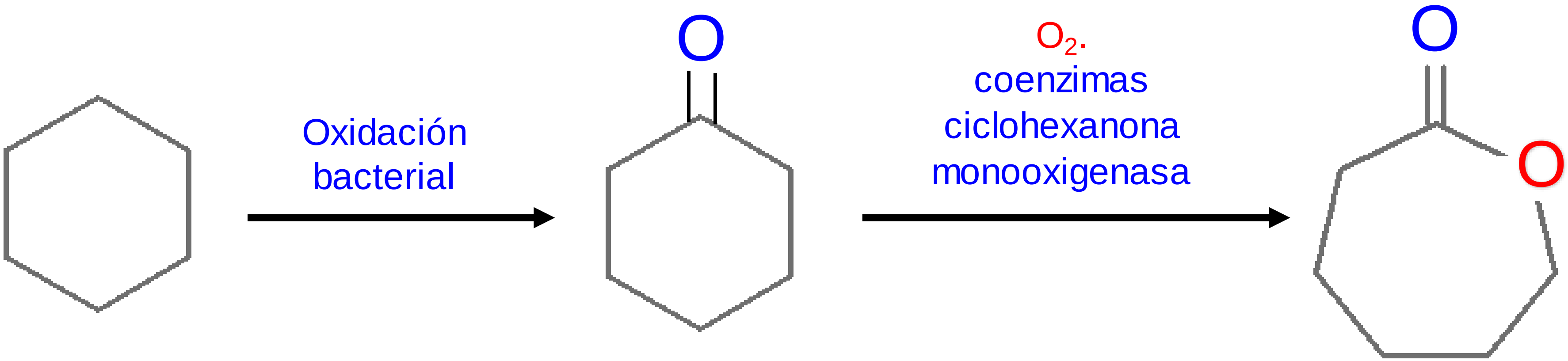
Algunas tendencias generales en la aptitud migratoria de diferentes grupos

1) Los grupos arilo exhiben una mayor propensión a la migración que la de los grupos alquilo.
2) La aptitud migratoria del hidrógeno es impredecible. Por tanto, se obtiene una mezcla de productos migrados.
3) En el caso de los grupos arilo, aquellos con sustituyentes donadores de electrones en las posiciones *meta* o *para* migran preferentemente sobre aquellos que contienen sustituyentes en la posición *orto*.
4) Los grupos arilo que contienen sustituyentes aceptores de electrones muestran una aptitud migratoria reducida.




O
C
R1
R2

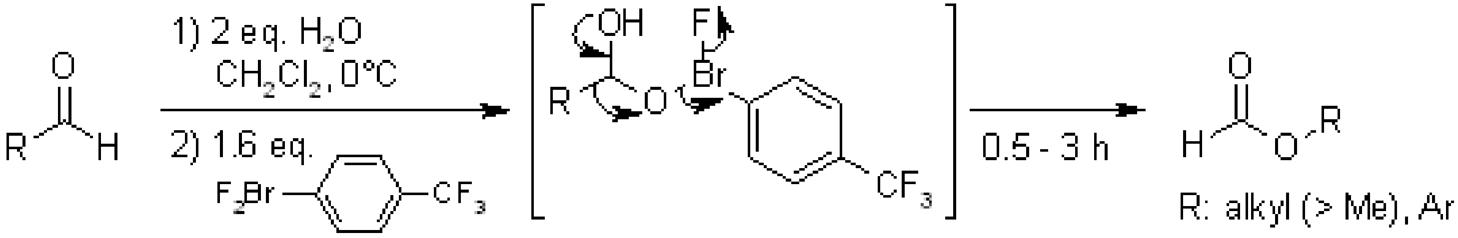
Oxidación biológica tipo Baeyer-Villliger

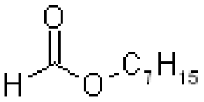
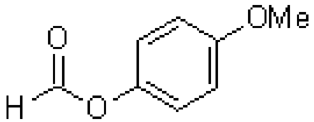
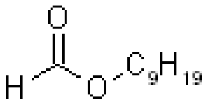
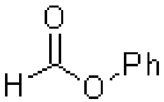
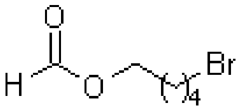
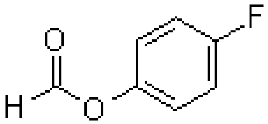
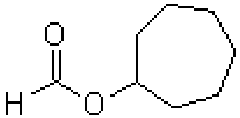
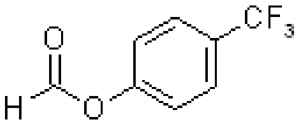


Ciertas bacterias usan a los hidrocarburos como una fuente de carbon. La oxidación procede a través de cetonas, las cuales experimentan una oxidación tipo Baeyer-Villiger.

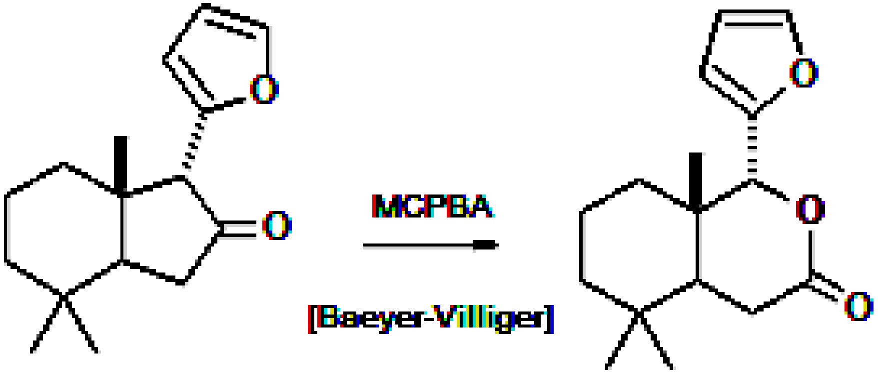
Hypervalent λ^3-Bromane Strategy for Baeyer-Villiger Oxidation: Selective Transformation of Primary Aliphatic and Aromatic Aldehydes to Formates, Which is Missing in the Classical Baeyer-Villiger Oxidation

Y. Yoshida, K. Murakami, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 9236-9239.

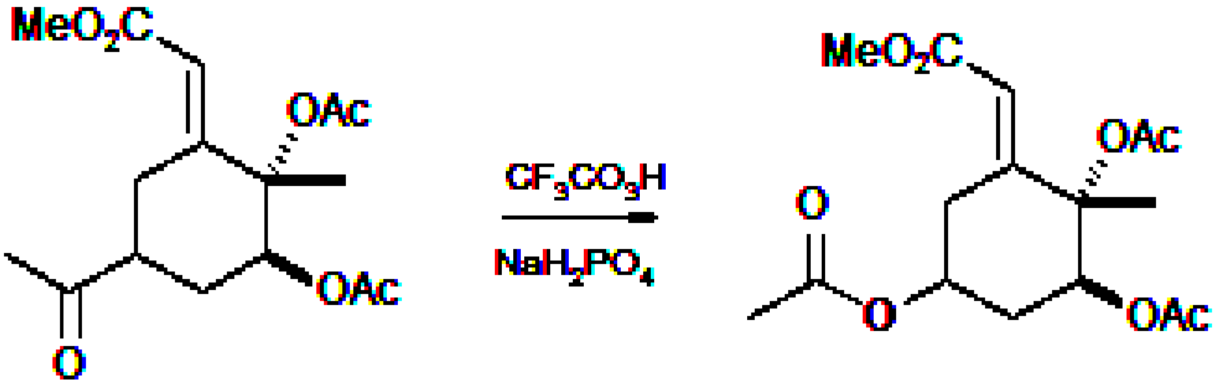


product	t (h)	yield (%, isol.)	product	t (h)	yield (%, isol.)
	1	89		1	35
	1	80		1	91
	3	55		1	60
	0.5	63		2	33

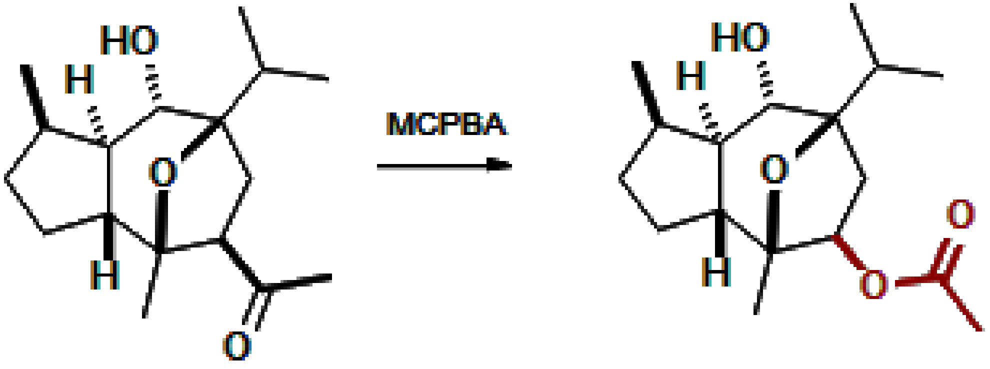
Genudin Model (insect antifeedant): Renoud-Grappin, M.; Vanucci, C.; Lhomet, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3902.



1α,25-Dihydroxycholecalciferol: Baggiolini, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2945.

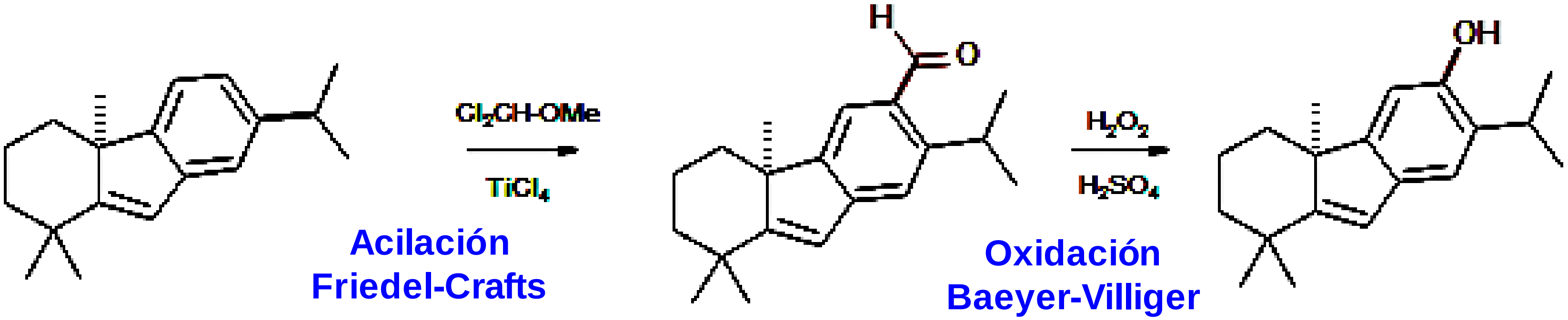


Englerin: A Nicolaou, K. C.; Kang, q.; Ng, s. y.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8219-8222



En ocasiones se utiliza la oxidación de Baeyer-Villiger para introducir grupos hidroxilo en anillos aromáticos (síntesis de fenoles) por una secuencia acilación Friedel-Crafts – oxidación de Baeyer-Villiger

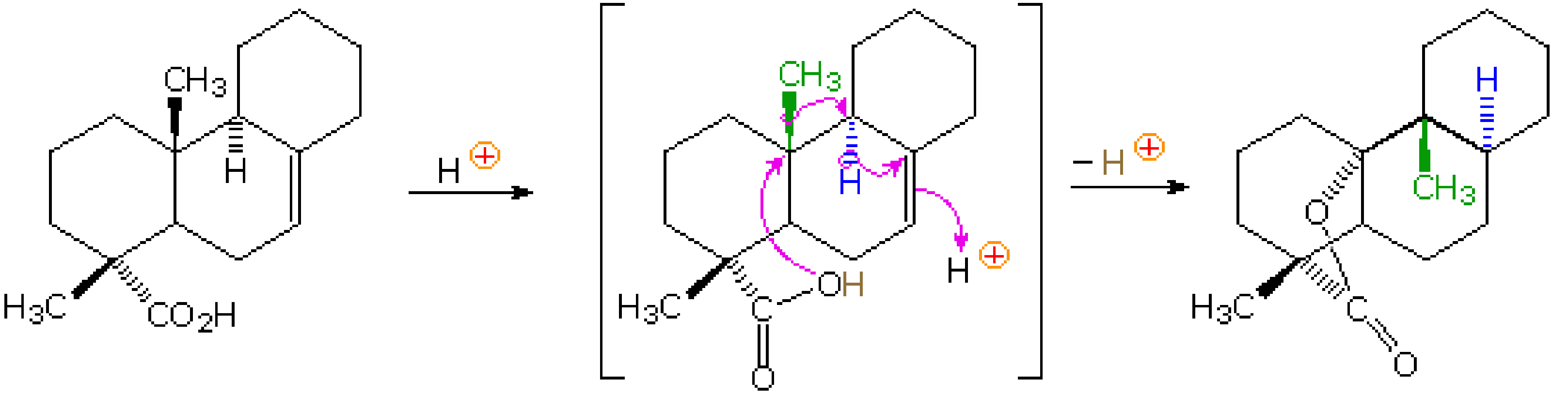
Dichroanone: McFadden, R. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7738

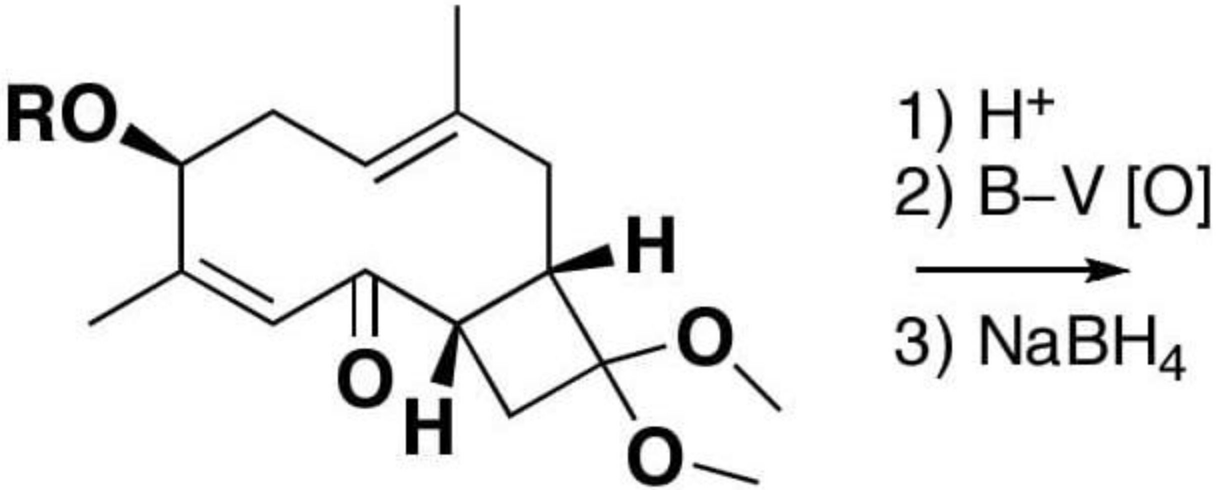


Acilación Friedel-Crafts

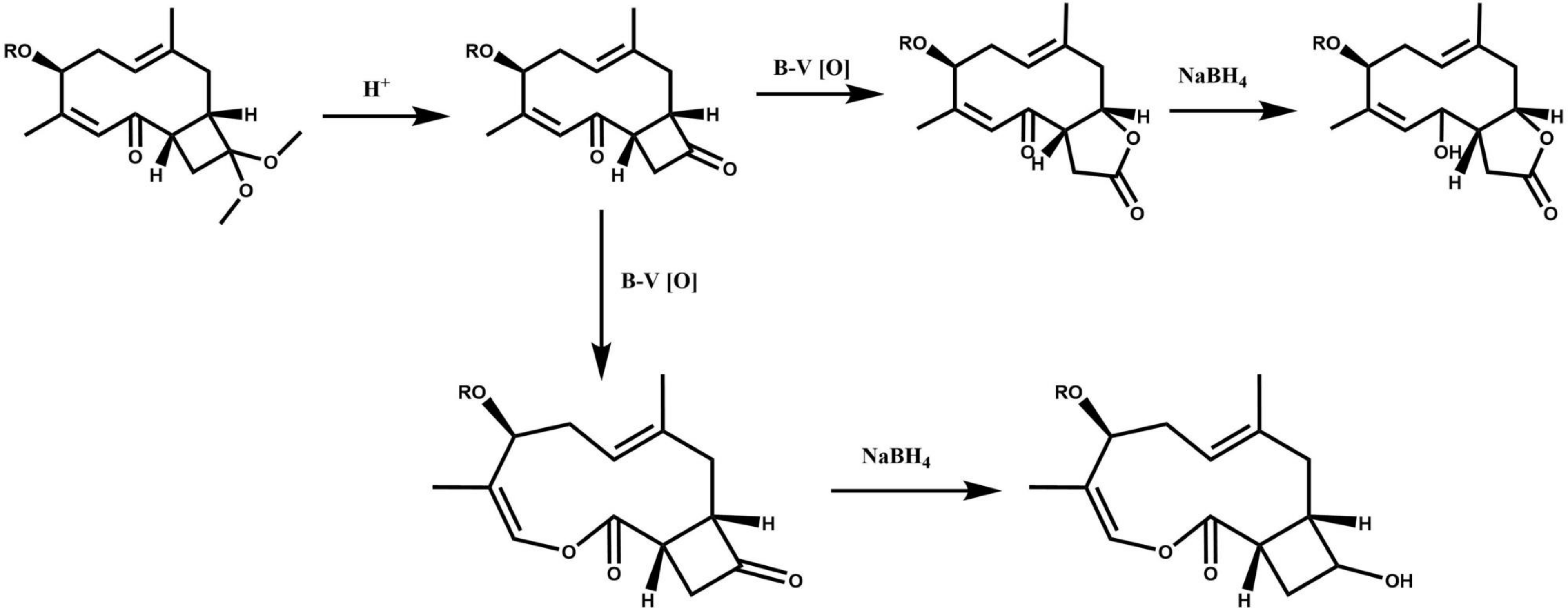
Oxidación Baeyer-Villiger

Reacción de lactonización a través de un rearreglo

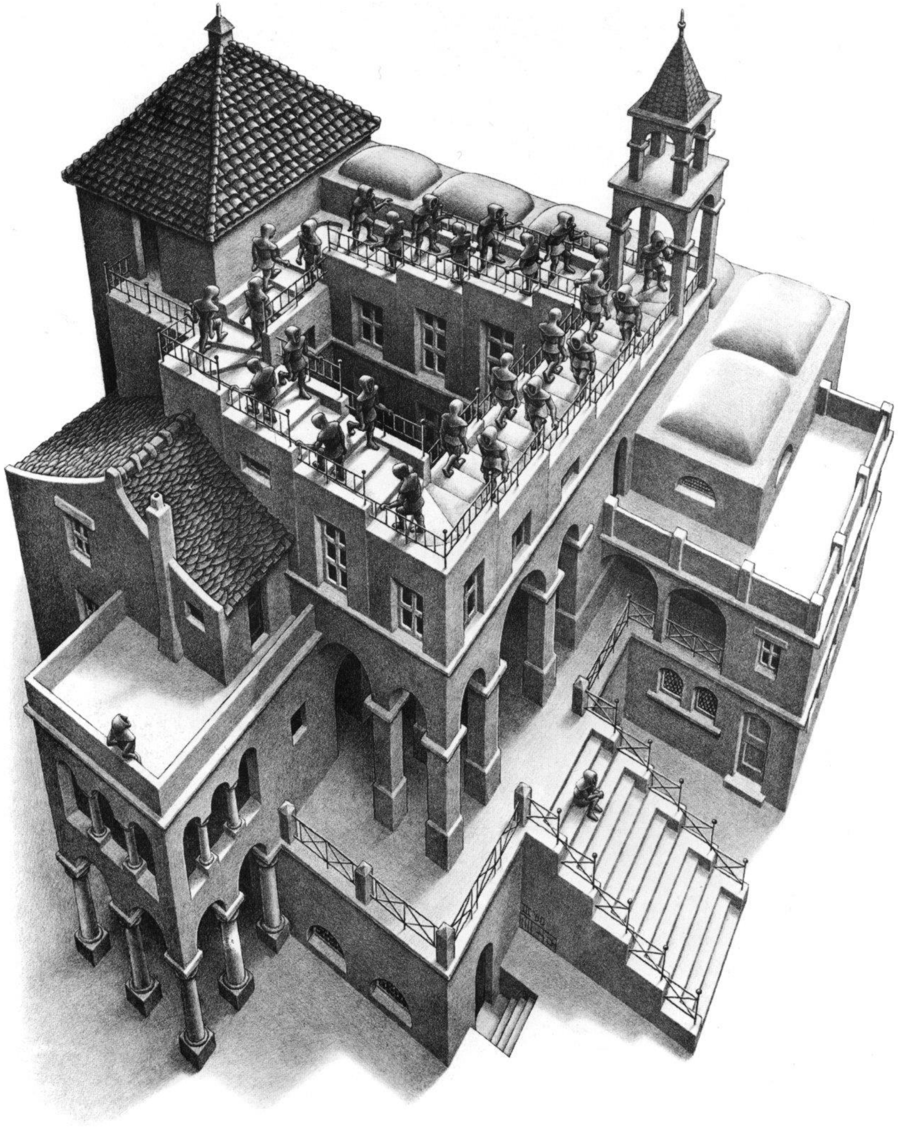




1) H^+
2) B–V [O]
3) $NaBH_4$

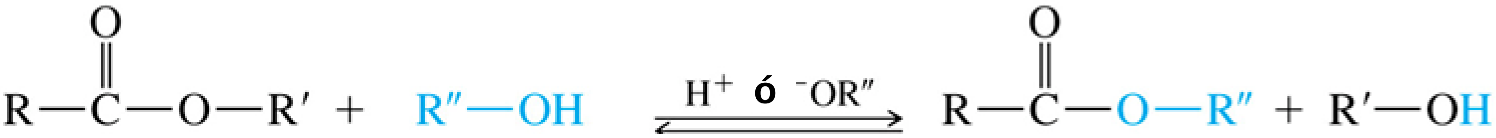

RO
H
O
H⁺
B-V [O]
NaBH$_4$
B-V [O]
NaBH$_4$
OH

Ascending & Descending
M.C. Escher
Date: 1960



Transesterificación

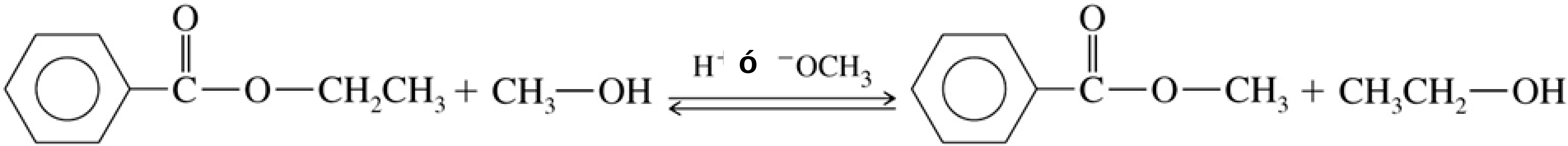
TRANSESTERIFICACIÓN



$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R' + R''-OH \xrightleftharpoons{H^+ \text{ ó } {}^-OR''} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R'' + R'-OH$$

(en gran exceso)

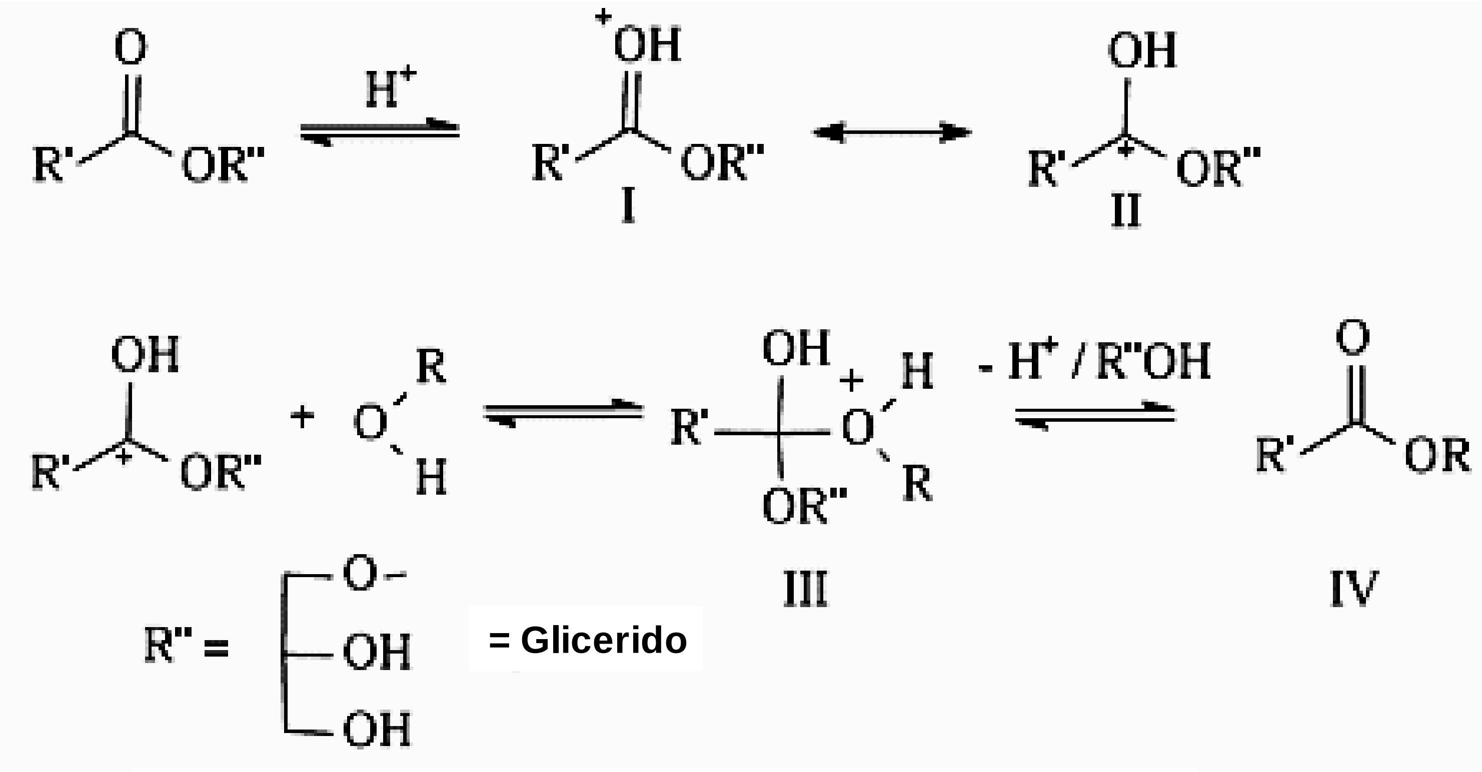
EJEMPLO



$$C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2CH_3 + CH_3-OH \xrightleftharpoons{H^+ \text{ ó } {}^-OCH_3} C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_3 + CH_3CH_2-OH$$

Benzoato de Etilo **En exceso** **Benzoato de Metilo**

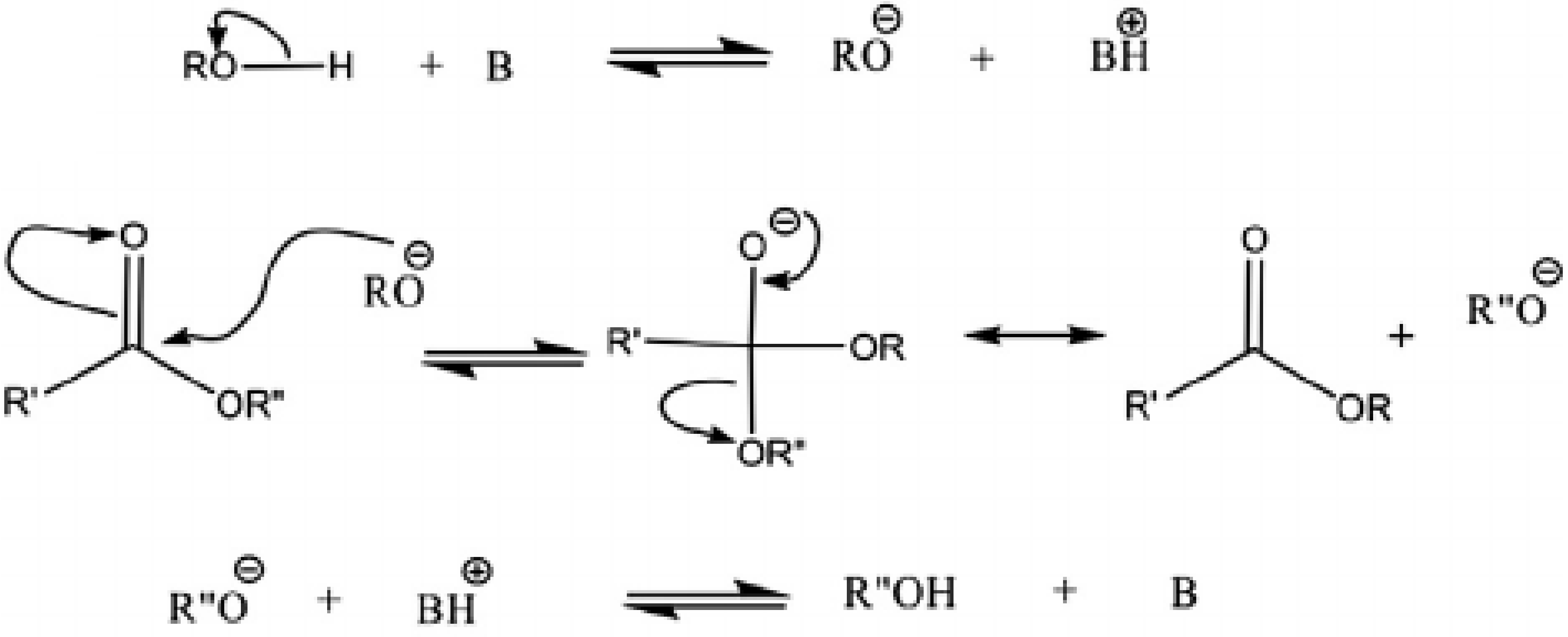
Transesterificación catalizada con ácido



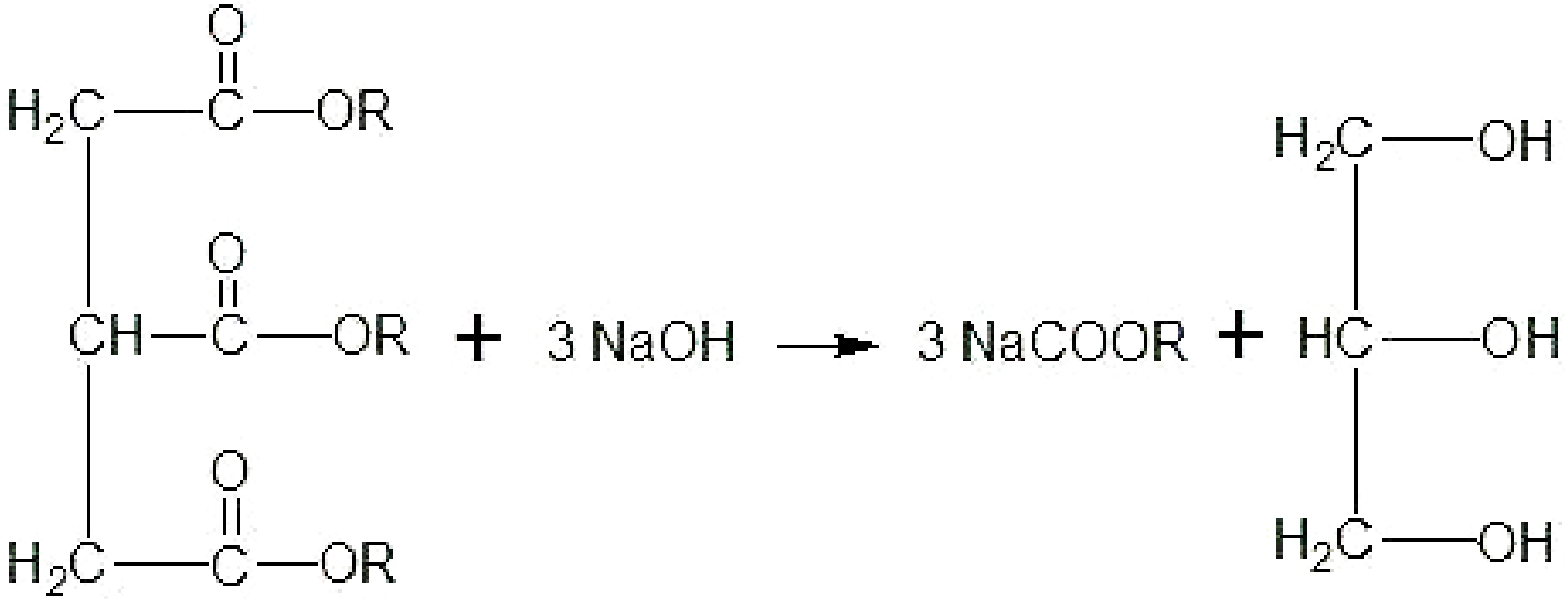
R’ = CADENA HIDROCARBONADA DE UN ÀCIDO GRASO
R = GRUPO ALQUILO DEL ALCOHOL

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50531998000300002

Transesterificación catalizada con base



Reacción de hidrólisis catálisis básica
Saponificación



Acidos Grasos + Solución Alcalina = Jabón + Glicerina

http://www.ecured.cu/index.php/Archivo:F%C3%B3rmula_saponificaci%C3%B3n.jpg

Diesel

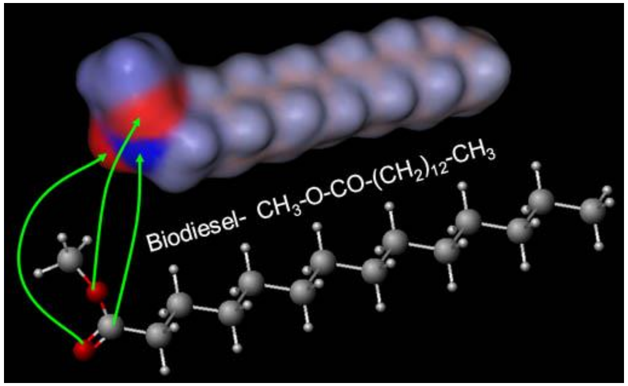
El gasóleo (o diesel) derivado del petróleo está compuesto aproximadamente de:
75% de hidrocarburos saturados
(principalmente parafinas incluyendo isoparafinas y cicloparafinas)
25% de hidrocarburos aromáticos (incluyendo naftalenos y bencenos)

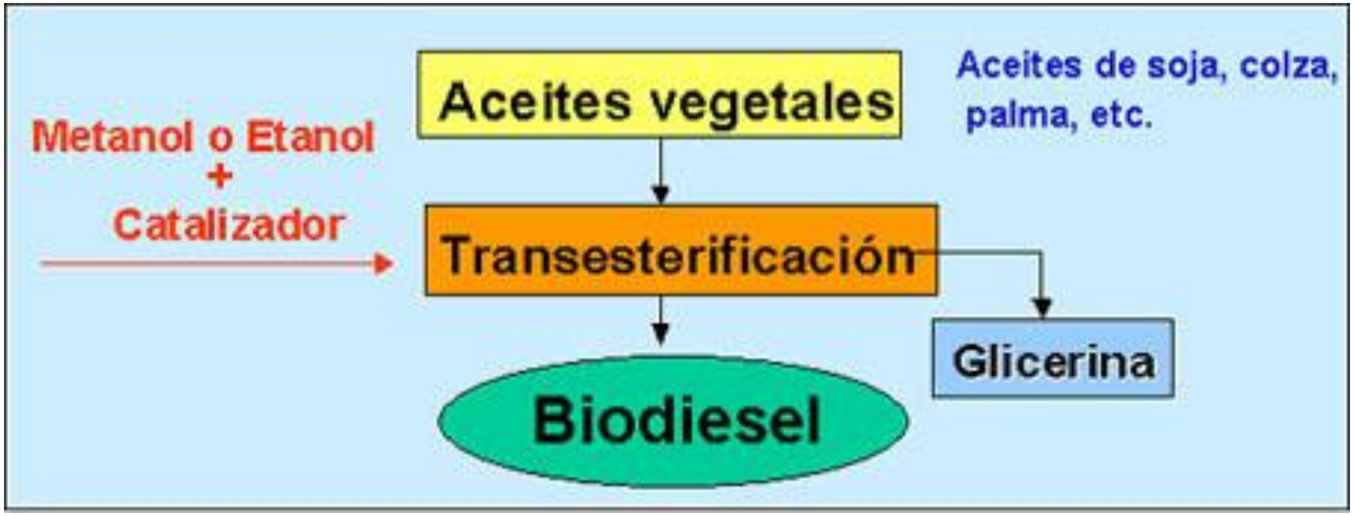
La fórmula química general del gasóleo común es

$C_{12}H_{23}$

incluyendo cantidades pequeñas de otros hidrocarburos cuyas fórmulas van desde

$C_{10}H_{20}$ a $C_{15}H_{28}$.





Aceites vegetales

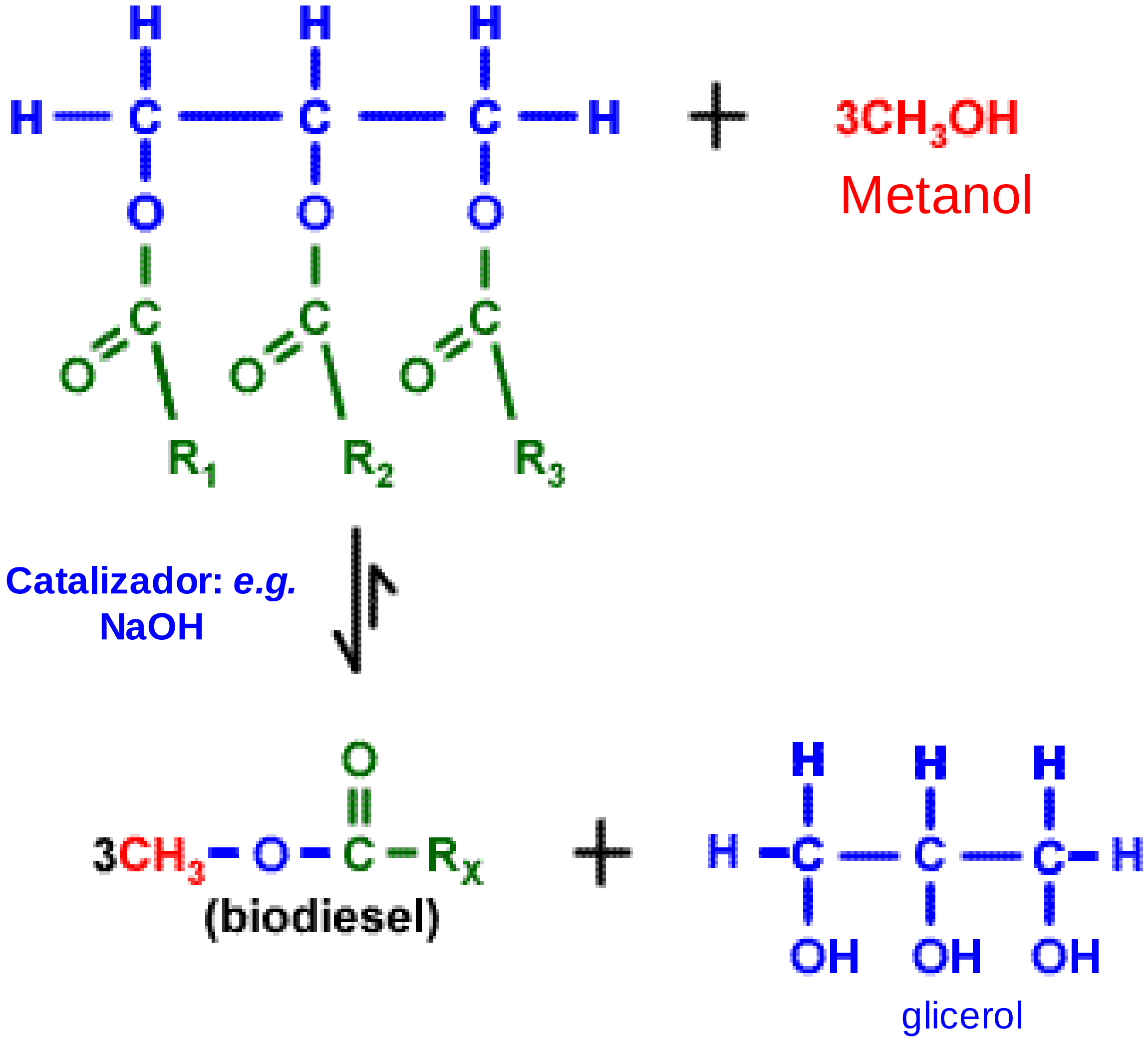
Aceites de soja, colza, palma, etc.

Metanol o Etanol
+
Catalizador

Transesterificación

Glicerina

Biodiesel



$3CH_3OH$

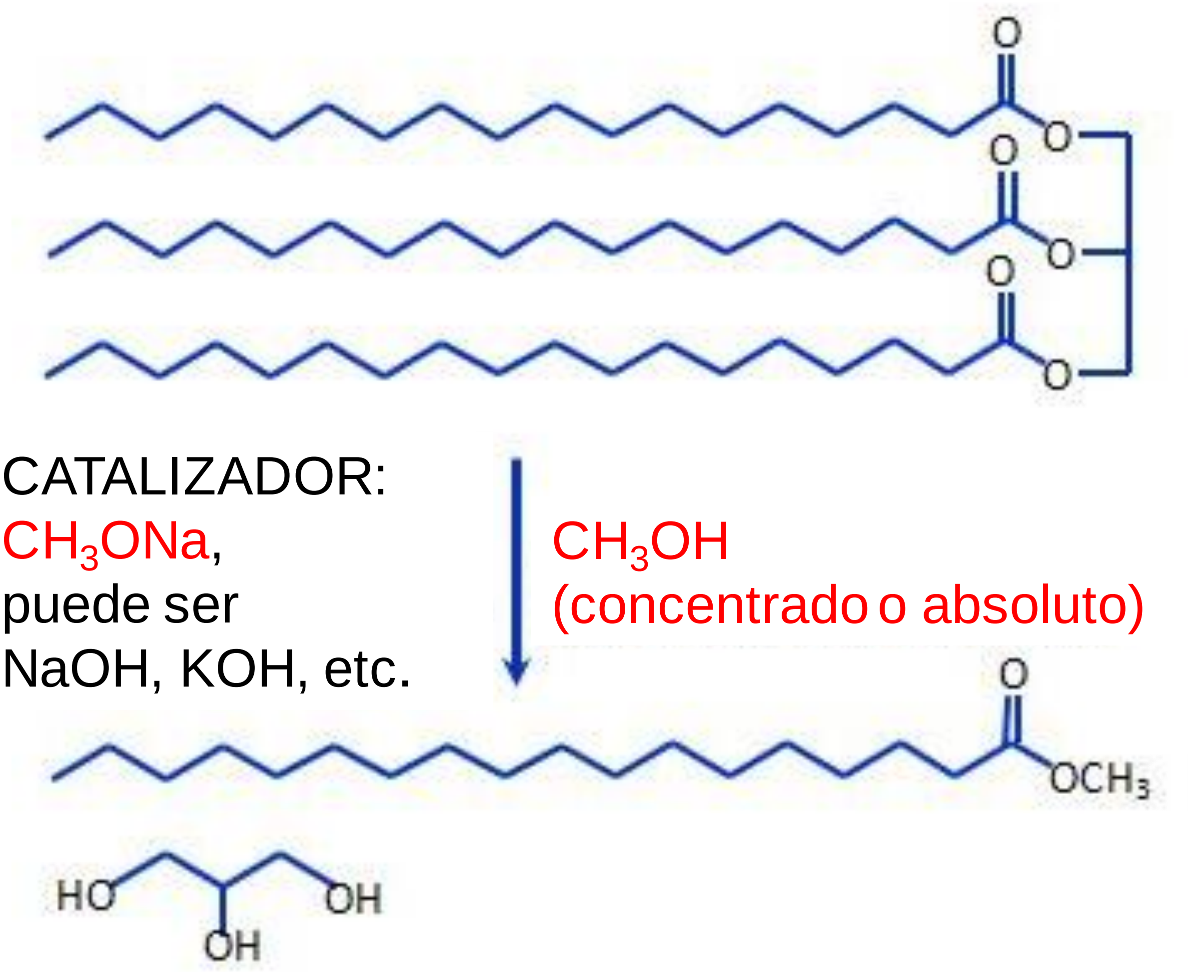
Metanol

Catalizador: *e.g.* NaOH

$3CH_3-O-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-R_x$

(biodiesel)

glicerol

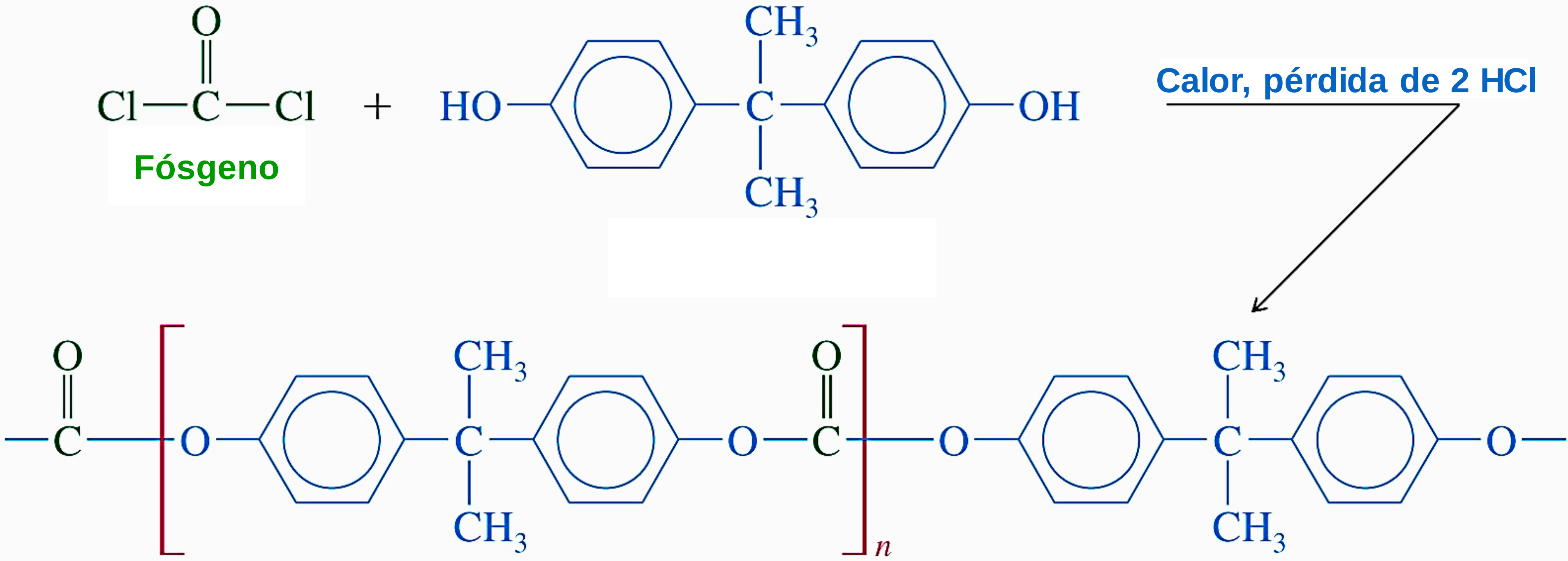


CATALIZADOR:
CH_3ONa,
puede ser
NaOH, KOH, etc.

CH_3OH
(concentrado o absoluto)

BIODIESEL

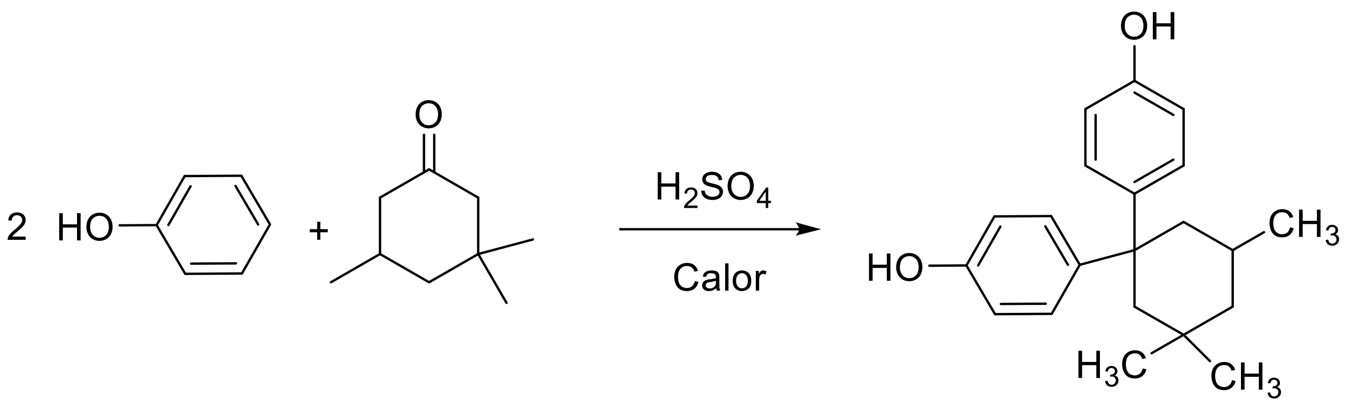
Síntesis de un policarbonato

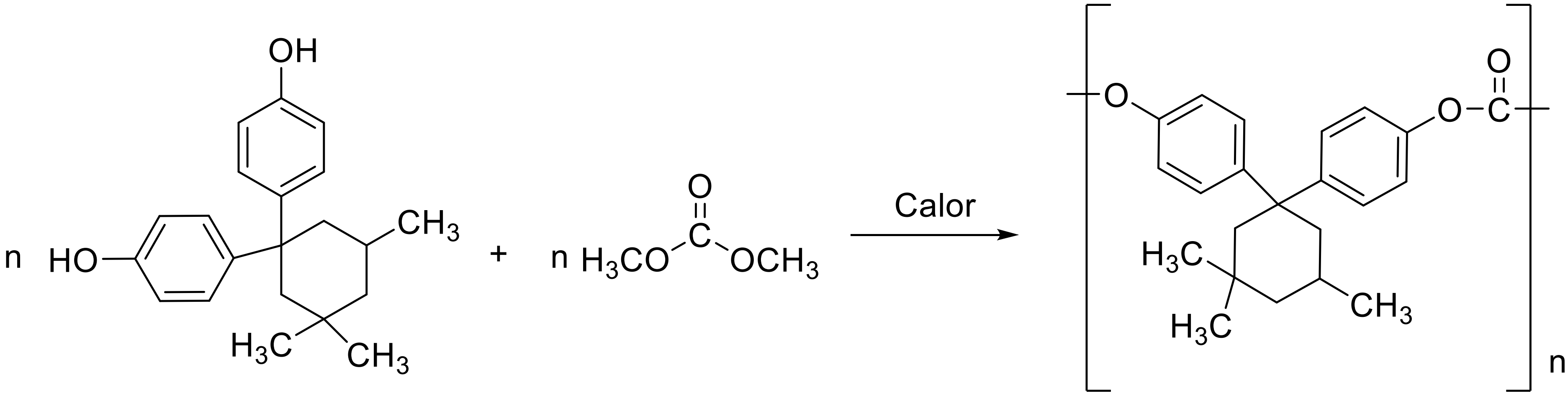


Fósgeno

Calor, pérdida de 2 HCl

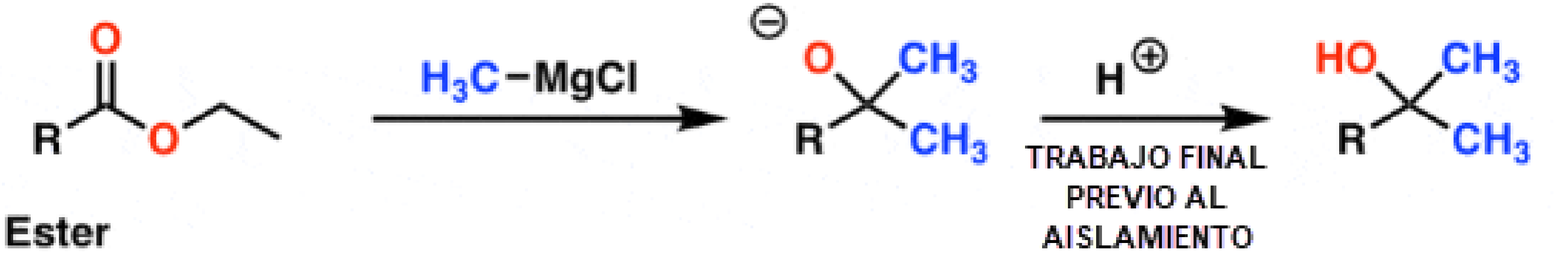
Lexán, un policarbonato

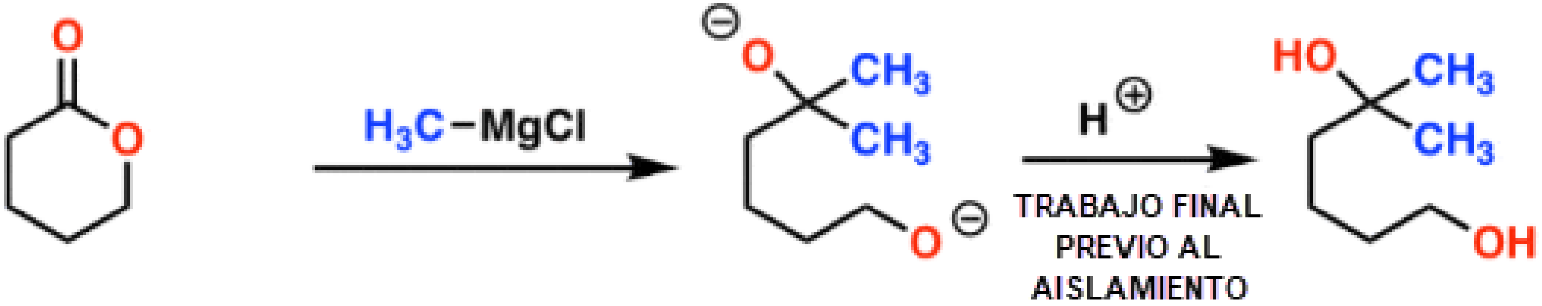




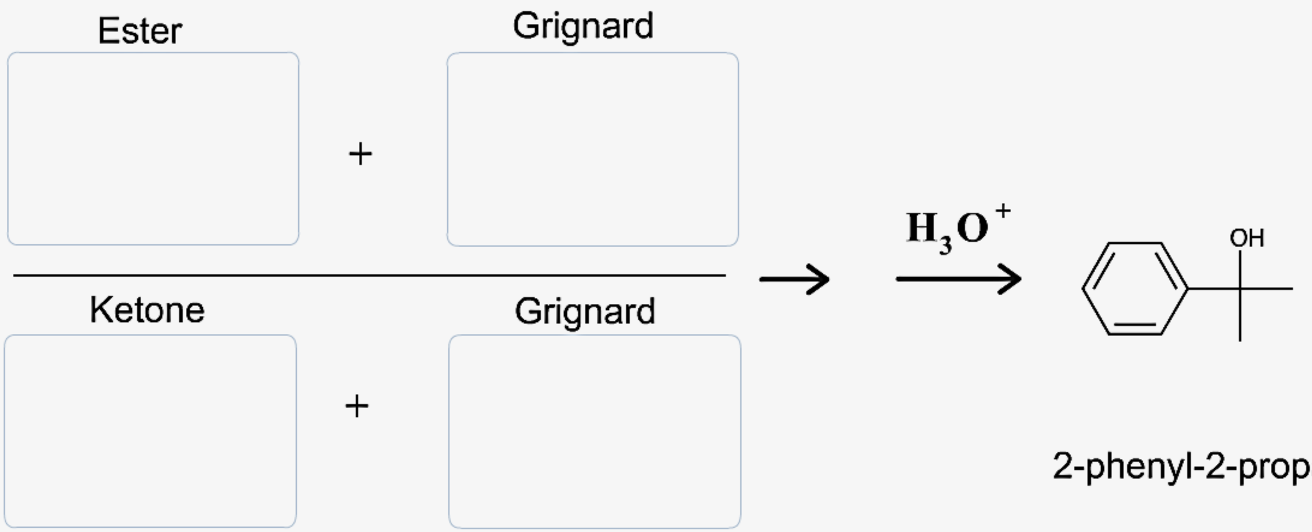
Policarbonato

REACCIONES CON EL REACTIVO DE GRIGNARD





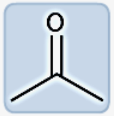
Tertiary alcohols with two identical alkyl groups attached to the alcohol carbon can be made either from an ester and two moles of a Grignard reagent, or from a ketone and one mole of a Grignard reagent. Use retrosynthetic analysis to suggest one path of each type to synthesize 2-phenyl-2-propanol. (Click and drag the appropriate image to the correct position in the following reactions.)

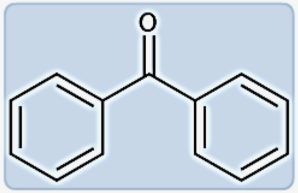


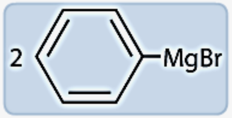
2-phenyl-2-propanol

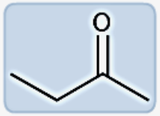
$2\ CH_3MgBr$

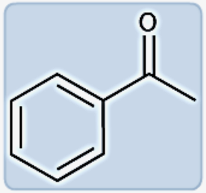
CH_3CH_2MgBr

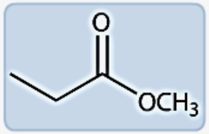


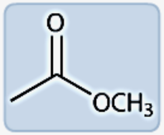


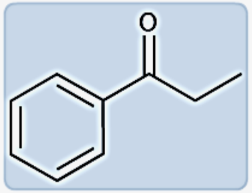


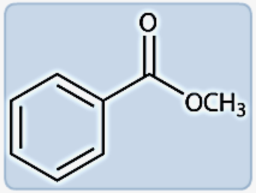


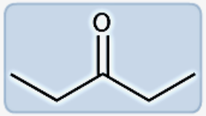




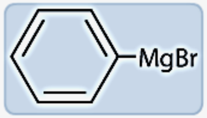








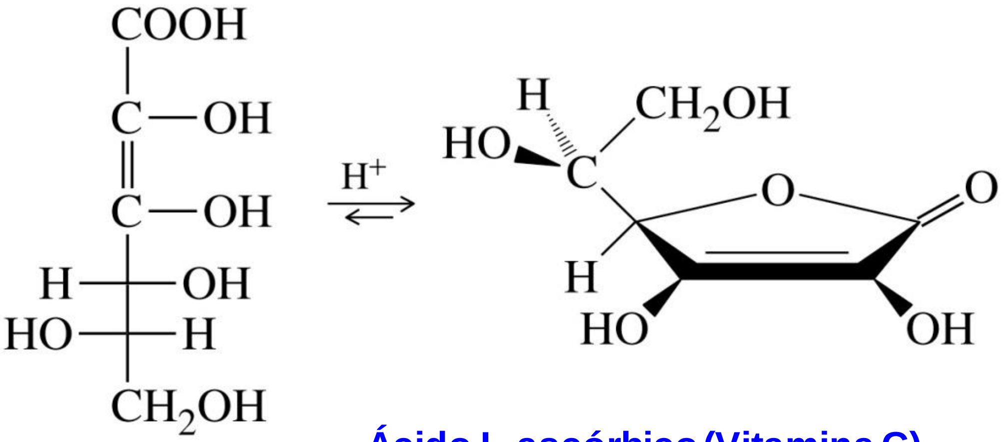
CH_3MgBr



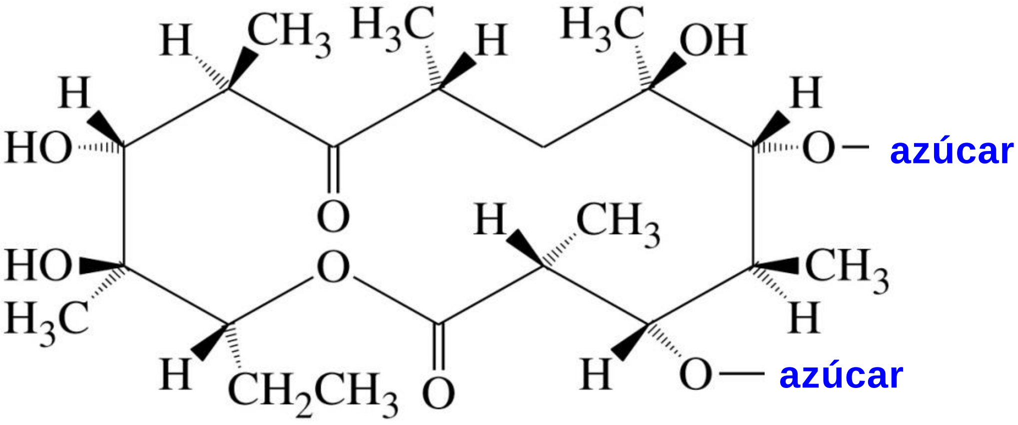
$2\ CH_3CH_2MgBr$

LACTONAS
ESTERES CÍCLICOS

Ácido L-Ascórbico y la Eritromicina

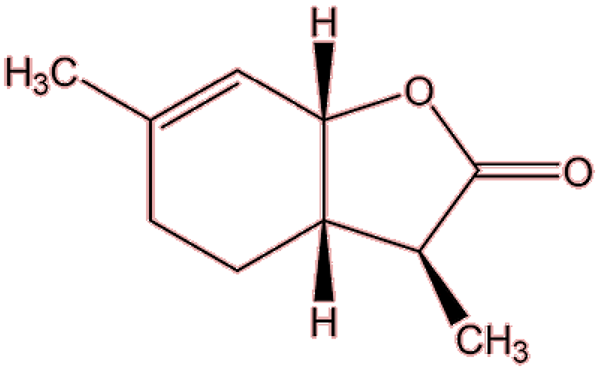


Ácido L-ascórbico (Vitamina C)

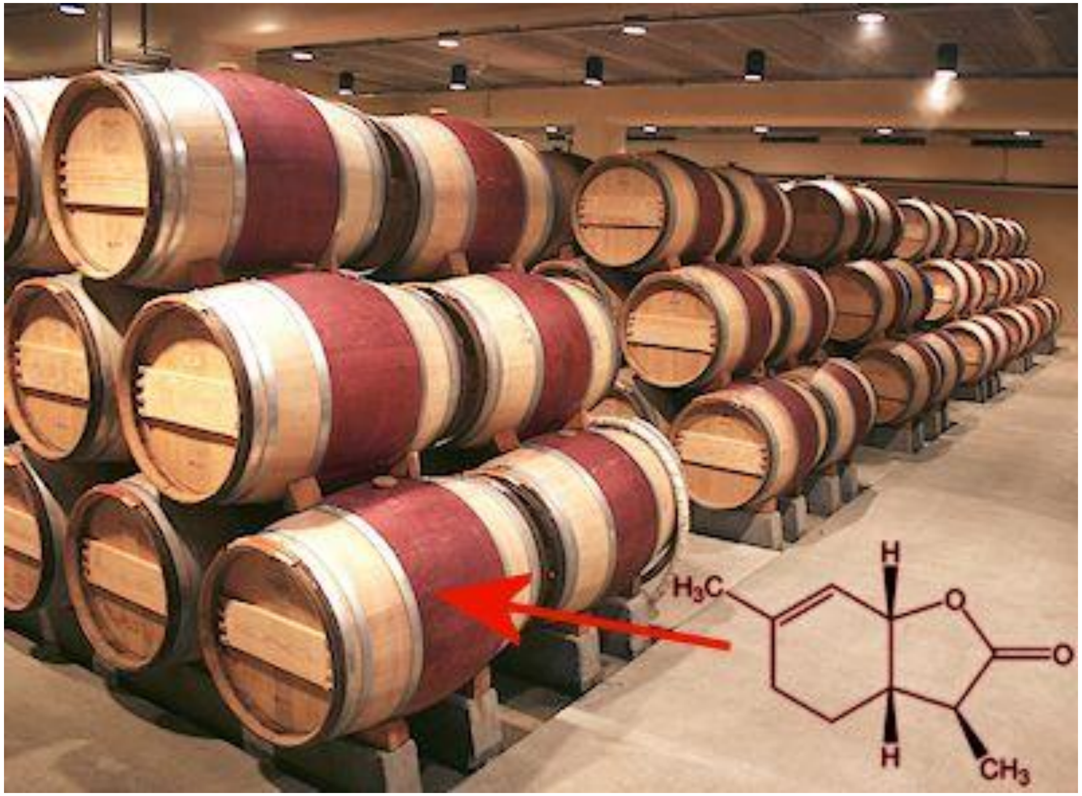


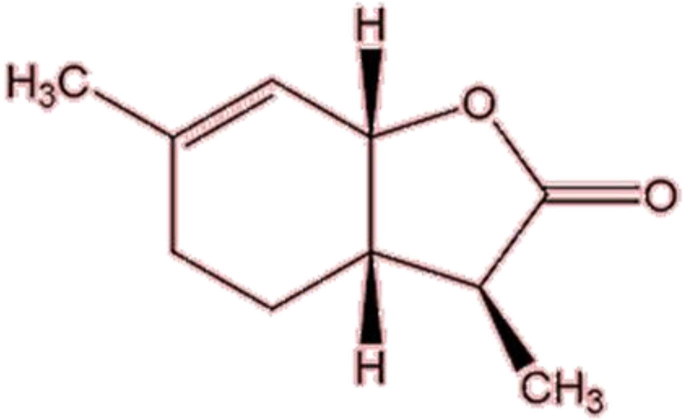
Eritromicina

La lactona del vino es un compuesto con un olor agradable, el cual se encuentra en forma natural en las manzanas, el jugo e naranja, jugo de uva , el aceite esencial de la naranja, el aceite de la cáscara de clementina. Se descubrió por primera vez en el aceite esencial como metabolito de en la orina del Koala por Southwell en 1975. Después se descubrió en el vino blanco en 1996 y de ahí se le dio el nombre de lactona del vino

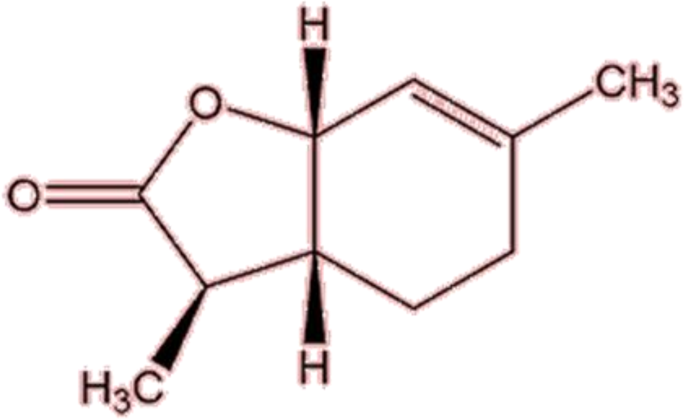


Lactona del vino
(3S,3aS,7aR)-3,6-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidro-3H-1-benzofuran-2-ona



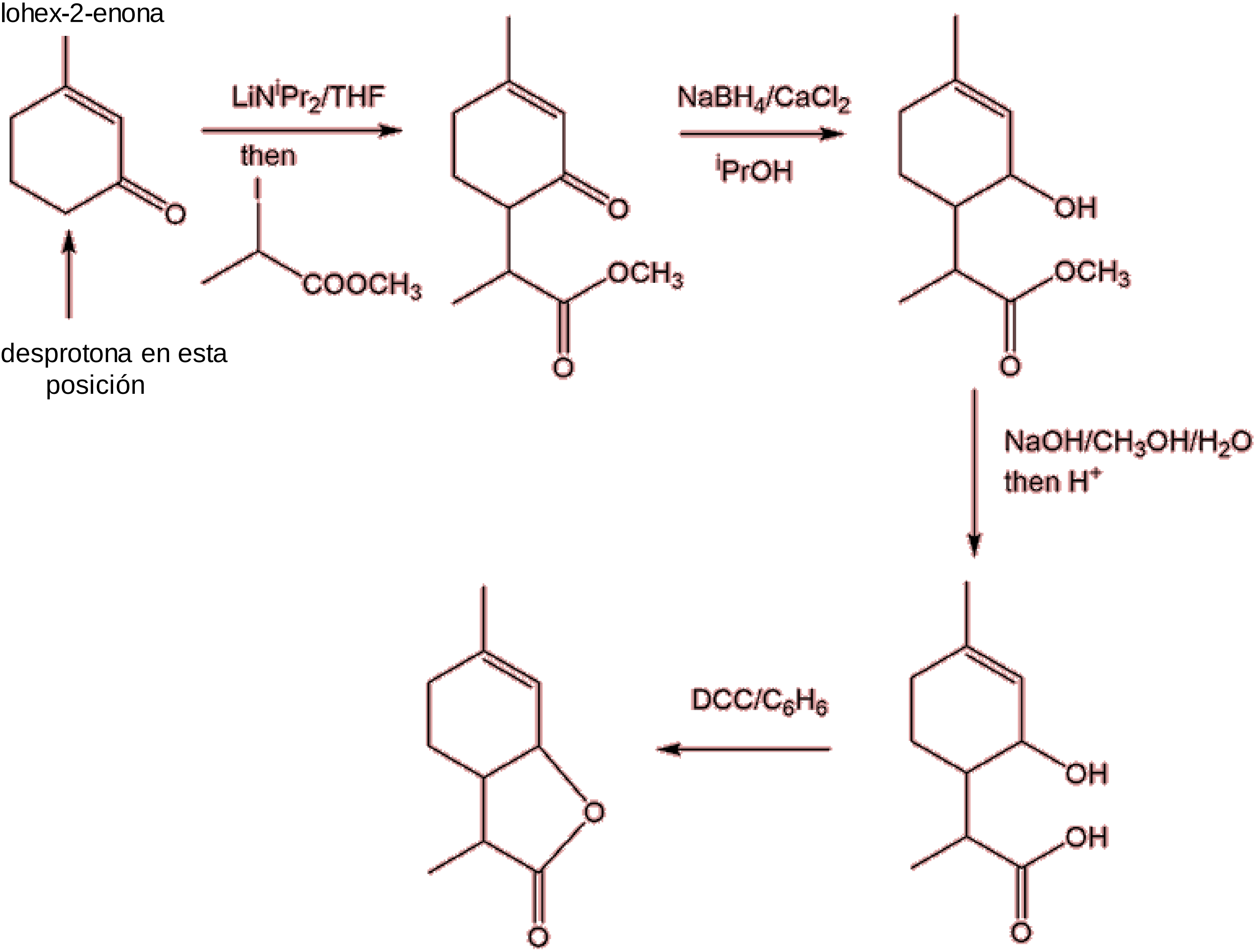


umbral de olor
0.00001 – 0.00004 ng/L aire



umbral de olor
> 1000 ng/L aire

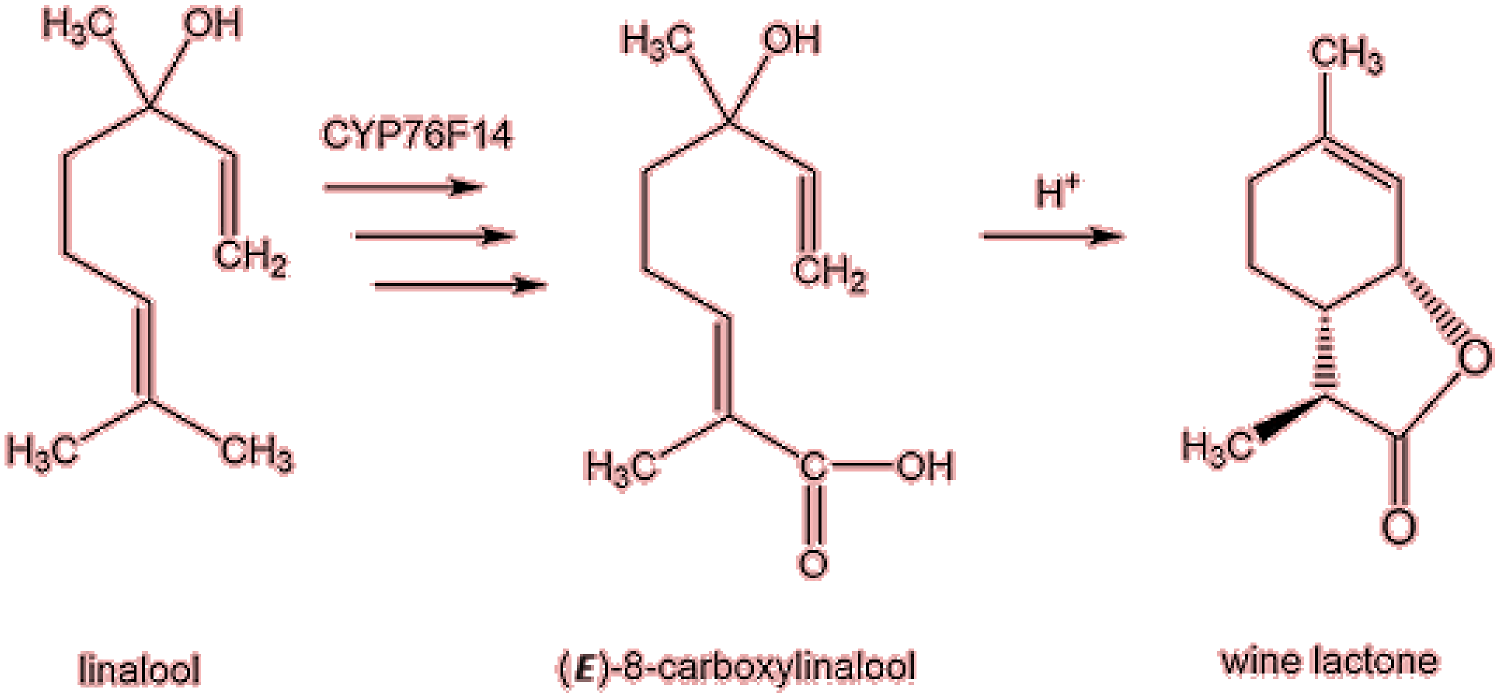
3-metilciclohex-2-enona



Se desprotona en esta posición

H. Guth, Helv. Chim. Acta., **1996**, *79*, 1559.

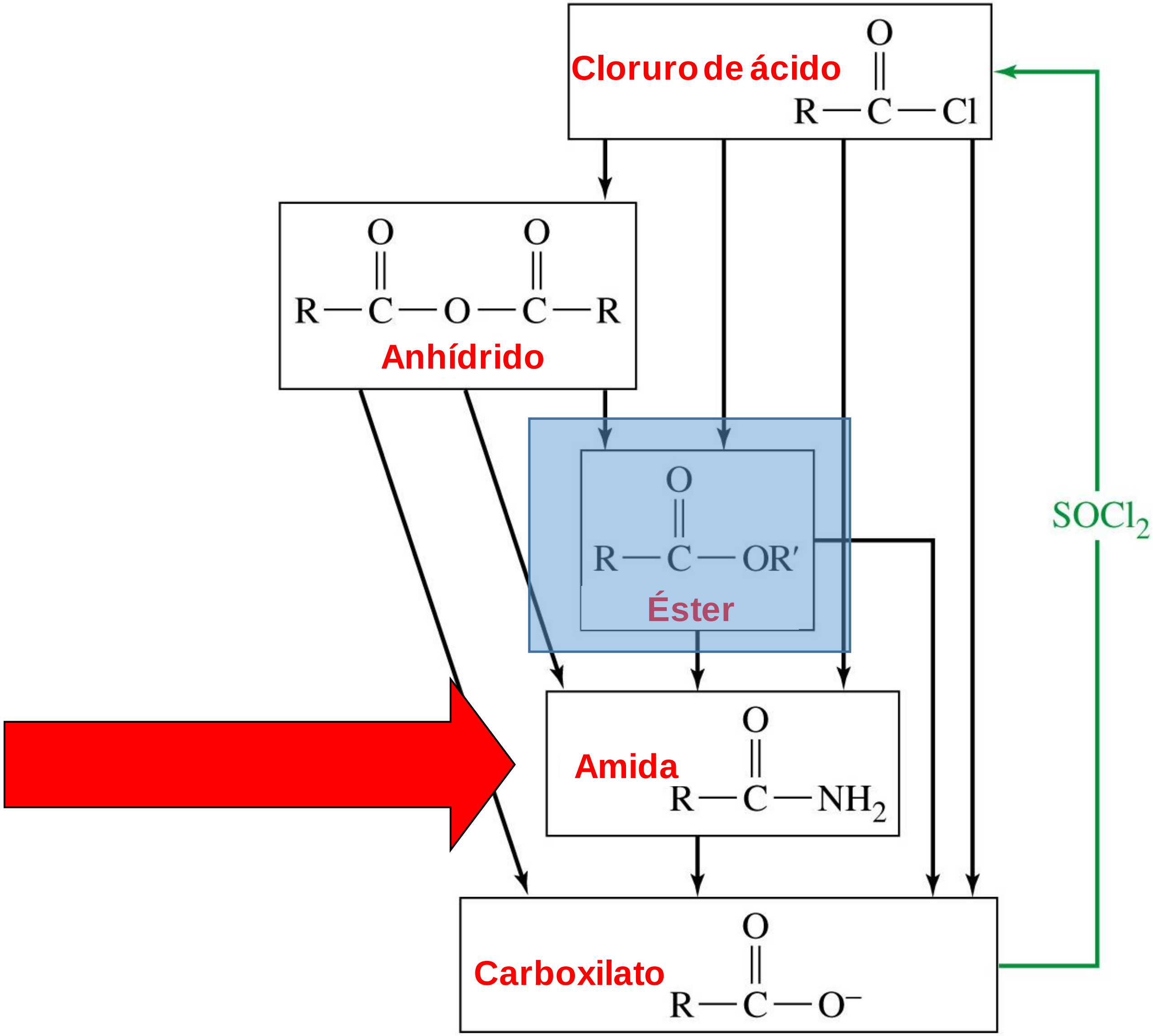
No se ha encontrado lactona de vino en las uvas, pero se cree que se genera principalmente a medida que el vino madura. Una posible vía de formación involucra al linalool (MOTM Octubre 2013), que está presente en la uva; Se sabe que el linalool es oxidado por una enzima del citocromo P450 CYP76F14 a (*E*)-8-carboxilinalol (también conocido como ácido mentiafólico), y esto, a su vez, se convierte en lactona de vino en una reacción catalizada por ácido muy lenta.



IR REGIÓN 2000-1650 cm^{-1}

2000-1650	weak	C-H bending	aromatic compound		overtone
1870-1540					
1818	strong	C=O stretching	anhydride		
1750					
1815-1785	strong	C=O stretching	acid halide		
1800-1770	strong	C=O stretching	conjugated acid halide		
1775	strong	C=O stretching	conjugated anhydride		
1720					
1770-1780	strong	C=O stretching	vinyl / phenyl ester		
1760	strong	C=O stretching	carboxylic acid		monomer
1750-1735	strong	C=O stretching	esters	6-membered lactone	
1750-1735	strong	C=O stretching	δ-lactone	γ: 1770	
1745	strong	C=O stretching	cyclopentanone		
1740-1720	strong	C=O stretching	aldehyde		
1730-1715	strong	C=O stretching	α,β-unsaturated ester		or formates
1725-1705	strong	C=O stretching	aliphatic ketone		or cyclohexanone or cyclopentenone
1720-1706	strong	C=O stretching	carboxylic acid		dimer
1710-1680	strong	C=O stretching	conjugated acid		dimer
1710-1685	strong	C=O stretching	conjugated aldehyde		
1690	strong	C=O stretching	primary amide		free (associated: 1650)
1690-1640	medium	C=N stretching	imine / oxime		
1685-1666	strong	C=O stretching	conjugated ketone		
1680	strong	C=O stretching	secondary amide		free (associated: 1640)
1680	strong	C=O stretching	tertiary amide		free (associated: 1630)
1650	strong	C=O stretching	δ-lactam	γ: 1750-1700	β: 1760-1730

Interconversión de los derivados de ácido



Cloruro de ácido

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-Cl$$

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R$$

Anhídrido

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR'$$

Éster

Amida

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH_2$$

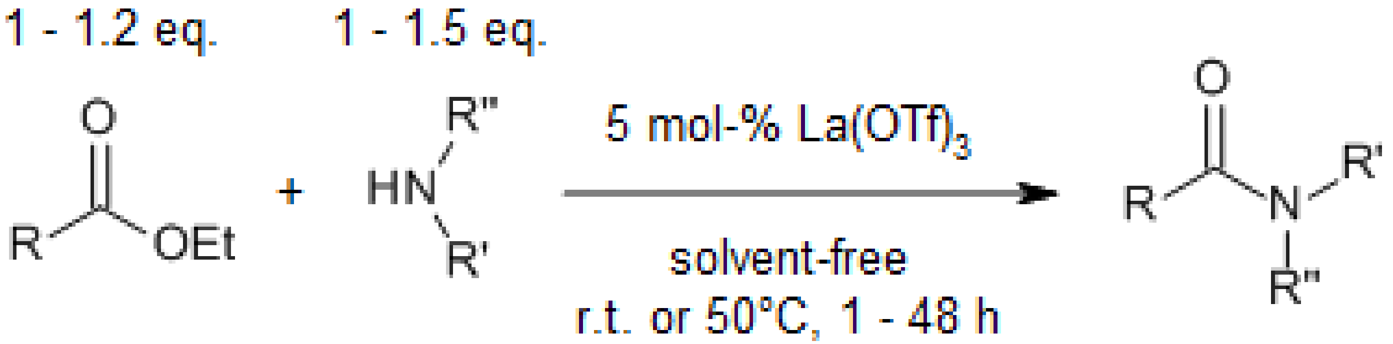
Carboxilato

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O^-$$

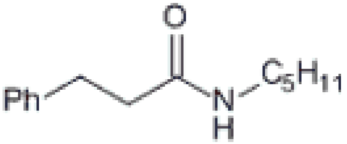
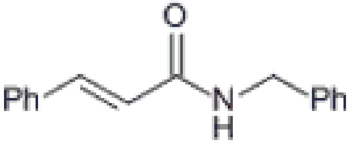
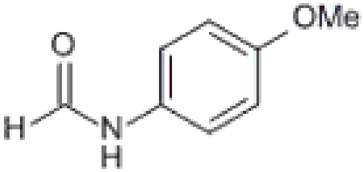
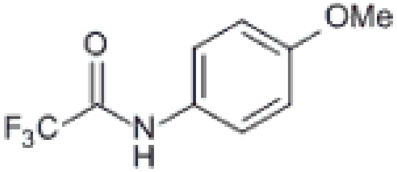
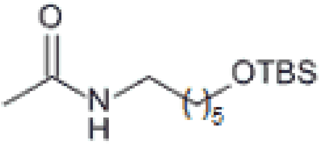
$SOCl_2$

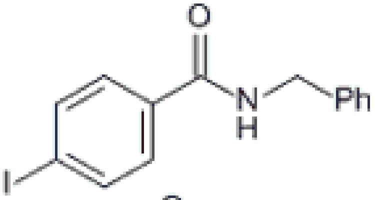
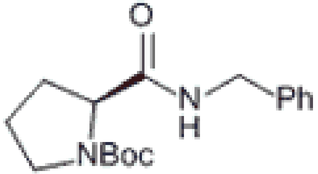
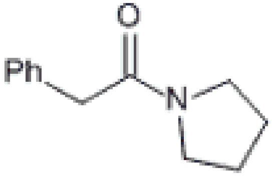
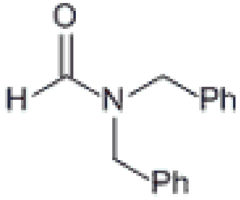
Lanthanum(III) Triflate Catalyzed Direct Amidation of Esters

H. Morimoto, R. Fujiwara, Y. Shimizu, K. Morisaki, T. Ohshima, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2018-2021.



R: alkyl, Ar,
Bn, vinyl, H
R': benzyl,
alkyl, PMP
R": H, alkyl, Bn

product	ester:amine (eq.)	T (°C)	t (h)	yield (%, isol.)
	1:1.2	r.t.	48	95
	1:1.2	50	48	80
	1.2:1	r.t.	24	91
	1.2:1	r.t.	1	99
 (2 mol-% catalyst)	1:1.2	r.t.	24	88

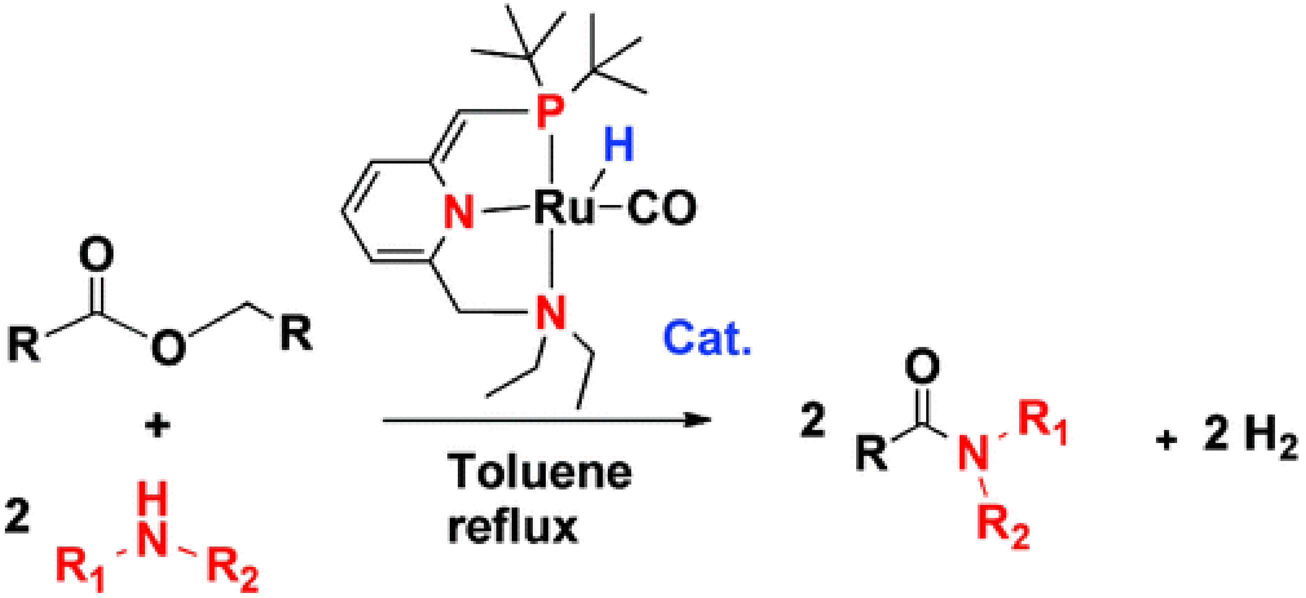
product	ester:amine (eq.)	T (°C)	t (h)	yield (%, isol.)
	1:1.2	50	24	99
	1:1.2	50	24	79
	1:1.5	50	24	98
	1.2:1	r.t.	3	86

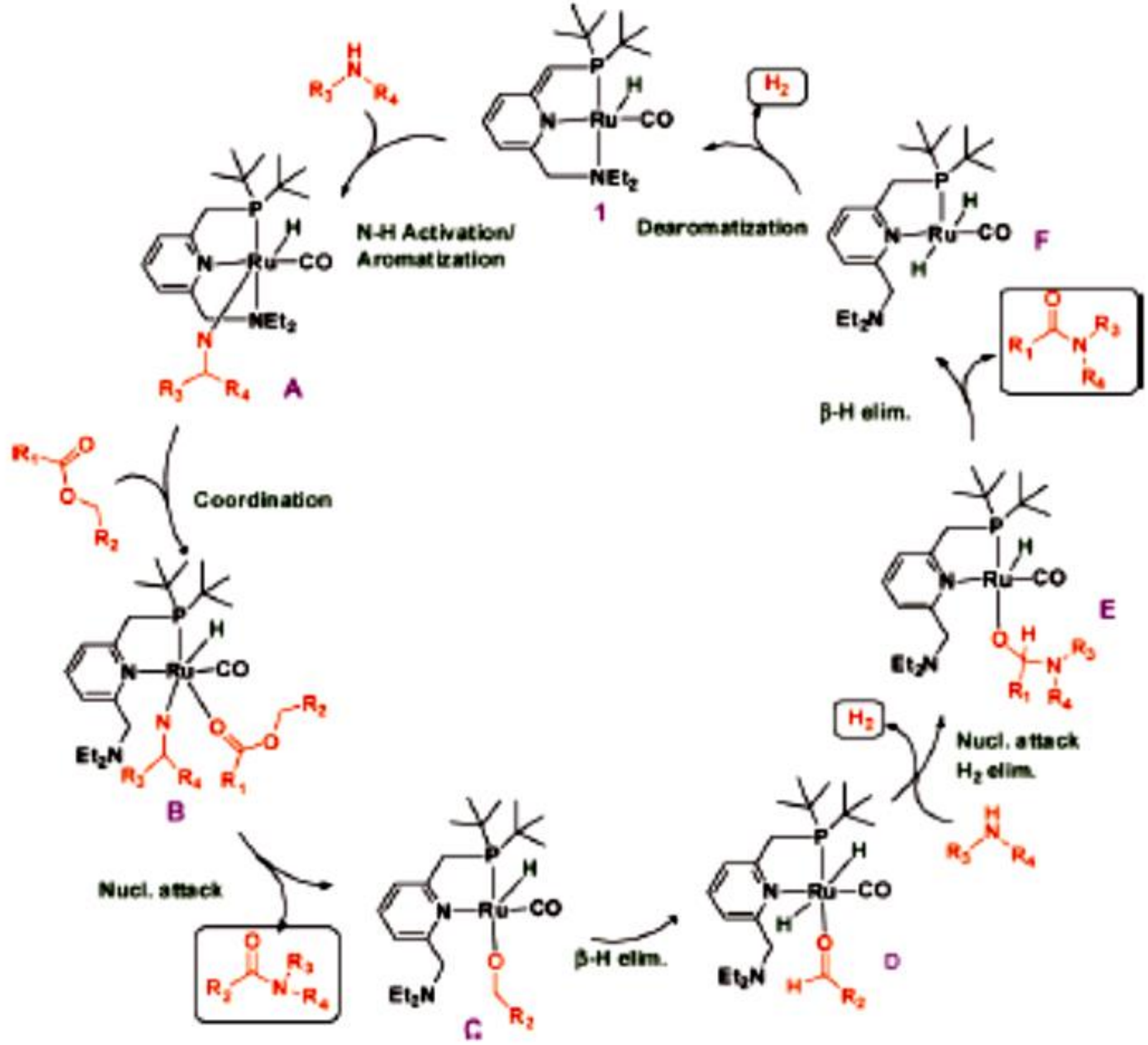
Entrada:	Apellidos
1	A a C
2	D a F
3	G a L
4	M a R
5	S a Z

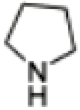
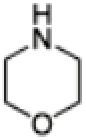
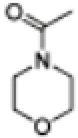
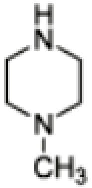
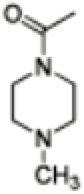
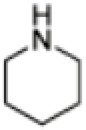
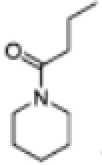
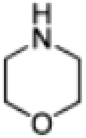
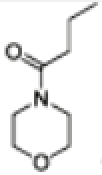
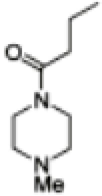
Synthesis of Amides from Esters and Amines with Liberation of H_2 under Neutral Conditions

Boopathy Gnanaprakasam and David Milstein

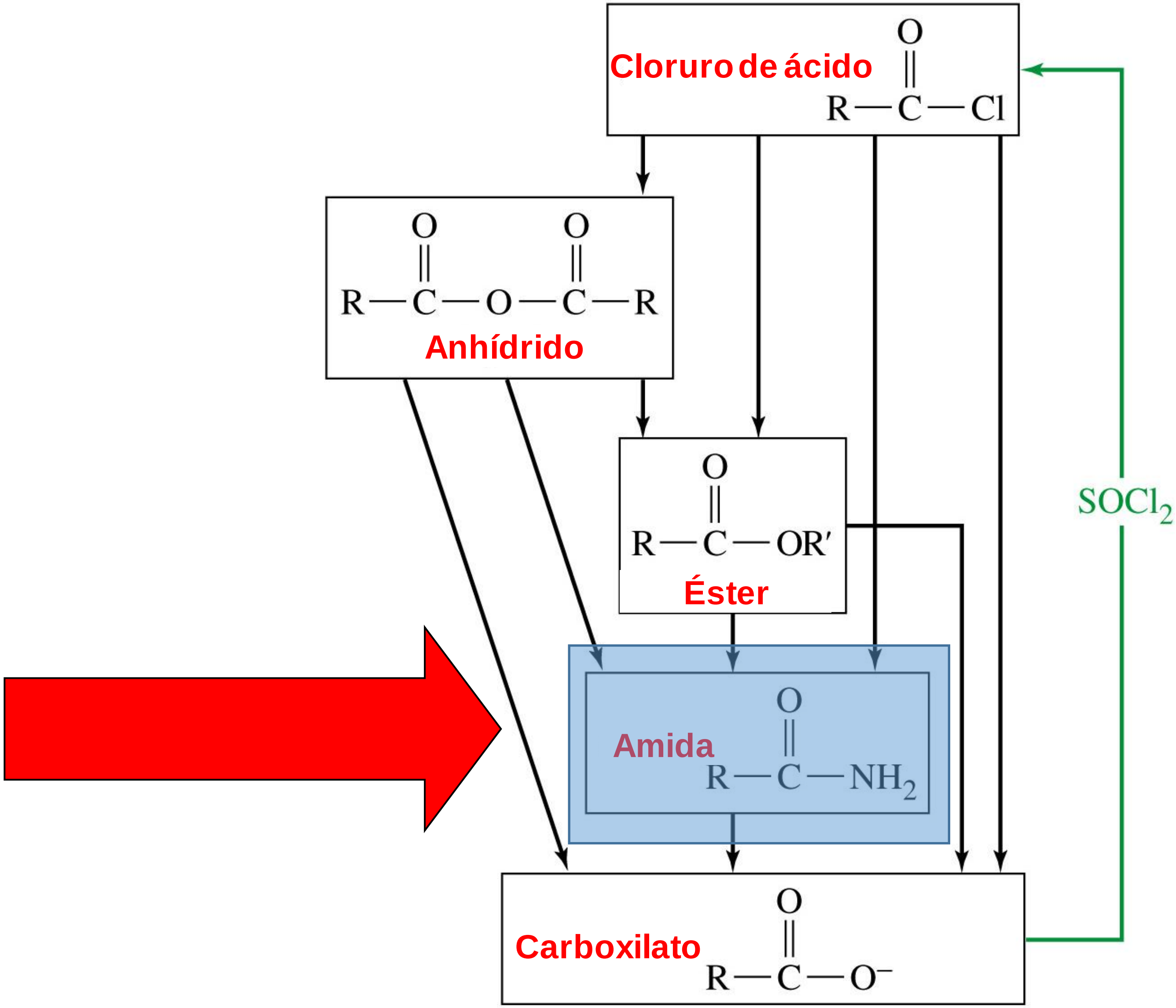
J. Am. Chem. Soc., **2011**, *133* (6), 1682–1685




1
N-H Activation/
Aromatization
Dearomatization
H_2
A
F
Coordination
β-H elim.
B
E
Nucl. attack
Nucl. attack
H_2 elim.
β-H elim.
C
D
NEt$_2$
Et$_2$N
Ru
CO
P
N
H
R_1
R_2
R_3
R_4

Entry	Ester	Amine	Conv. of amine/time % / hrs	Isolated Yields (%)
1[b]			100/26	 99
2[b]			69/36	 66
3[b]			54/24	 52
4			100/19	 94
5			100/21	 95
6			100/24	 94

Interconversión de los derivados de ácido



Cloruro de ácido
$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-Cl$

Anhídrido
$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R$

Éster
$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR'$

Amida
$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH_2$

Carboxilato
$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O^-$

$SOCl_2$

N,N-dimetilformamida

La DMF fue preparada por primera vez en 1893 por el químico francés Albert Verley (1867 - 1959), destilando una mezcla de clorhidrato de dimetilamina y formiato de potasio

Albert Verley fue el único estudiante de composición de Satie. Según esto, cuando era joven, Verley había soñado con una carrera en la música, pero se formó como químico; Luego, un grave accidente en el laboratorio dañó gravemente su mano derecha. (¡Los peligros de una carrera química!) Y así se separó del piano y se dedicó por completo a la química.

Verley, A. (1893). "Sur la préparation des amides en général" [On the preparation of amides in general]. Bulletin de la Société chimique de Paris. 3rd series (in French). ***9****: 690–692.* On p. 692, Verley states that DMF is prepared by a procedure analogous to that for the preparation of dimethylacetamide (see p. 691), which would be by distilling dimethylamine hydrochloride and potassium formate.

La síntesis de la Dimetilformamida se lleva a cabo a través de la reacción entre formiato de metilo y dimetilamina a una alta temperatura

Paso 1

$$2\,CH_3OH \longleftrightarrow HCOOCH_3 + 2\,H_2$$

Paso 2

$$HCOOCH_3 + (CH_3)_2NH \longleftrightarrow HCON(CH_3)_2 + CH_3OH$$

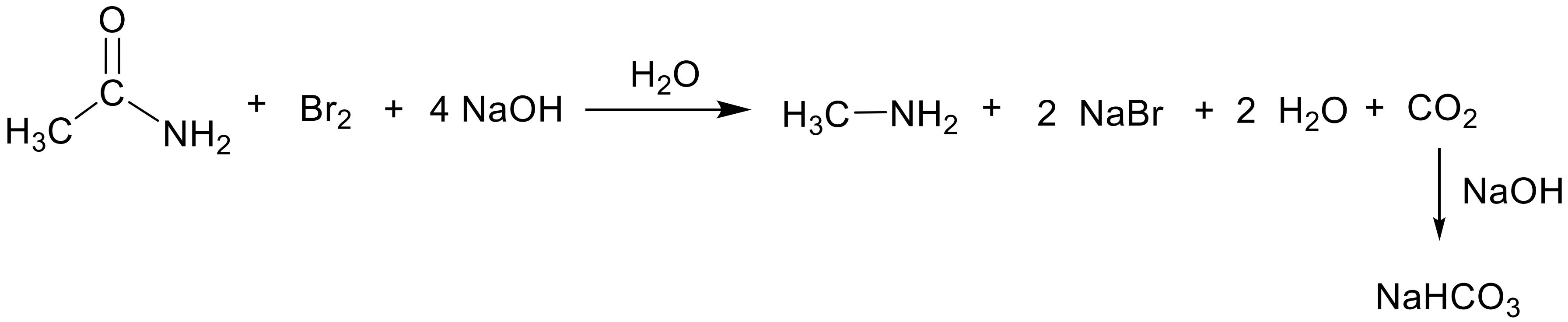
Global

$$CH_3OH + (CH_3)_2NH \longleftrightarrow HCON(CH_3)_2 + 2\,H_2$$

Maliszewskyj, R.J.; Turcotte, M.G.; Mitchell, J.W.; **2003**, US6723877B1

Degradación de amidas de Hofmann

$$RCONH_2 \xrightarrow{Br_2\ /\ NaOH} RNH_2 + CO_2$$



$$H_3C{-}C({=}O){-}NH_2 + Br_2 + 4\ NaOH \xrightarrow{H_2O} H_3C{-}NH_2 + 2\ NaBr + 2\ H_2O + CO_2$$

$$CO_2 \xrightarrow{NaOH} NaHCO_3$$

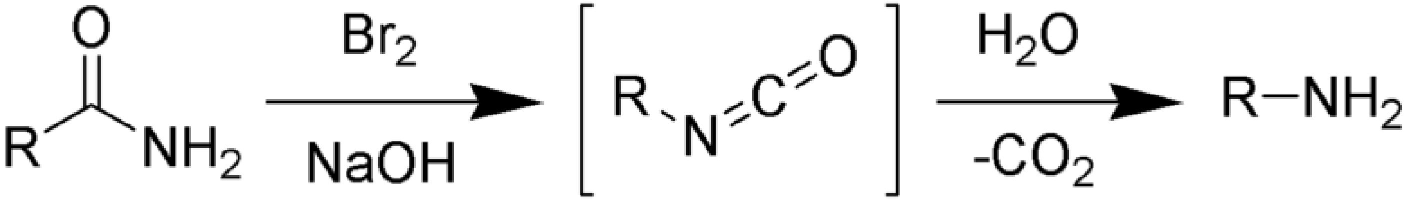
Degradación de amidas de Hofmann

August Wilhelm von Hofmann
(1818-1892)

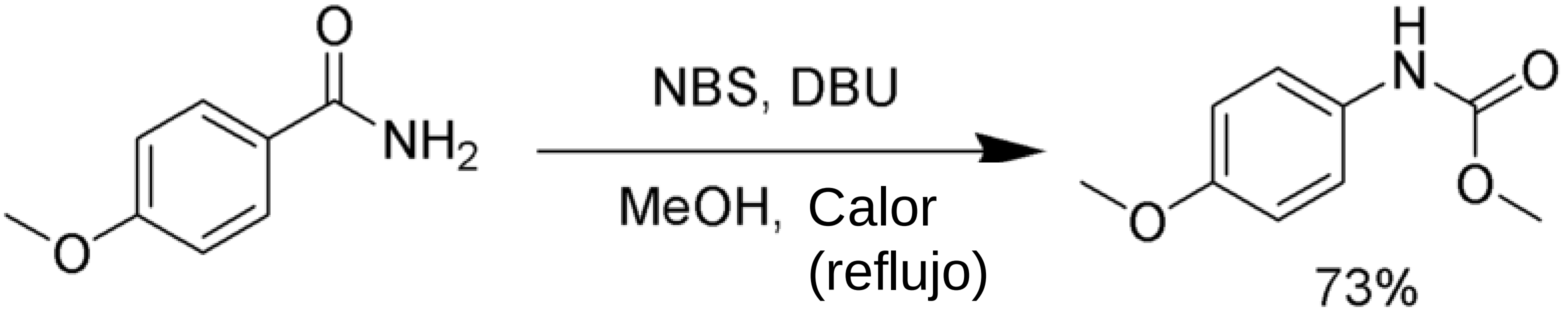
Nació en Alemania. Primero estudió leyes y luego cambió a la química. Fundó la Sociedad Alemana de Química. Hofmann enseñó en el Royal College of Chemistry en Londres durante 20 años y luego regresó a Alemania para enseñar en la Universidad de Berlín. Fue uno de los fundadores de la industria del tinte alemán. Se casó cuatro veces, enviudó tres veces: tuvo 11 hijos

Bruice, Paula Yurcanis., Organic Chemistry (2013)

Degradación de amidas de Hofmann

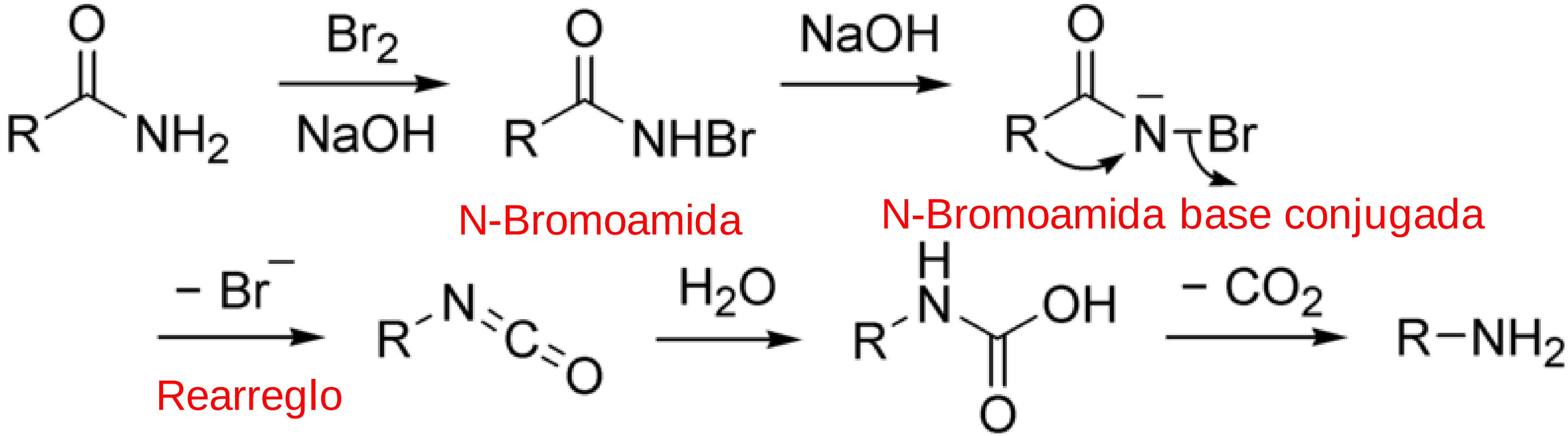


Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2725–2736.



Keillor, J.W.; Huang, X.; Organic Syntheses, 2002,78,234.

Mecanismo de la degradación de amidas de Hofmann



N-Bromoamida

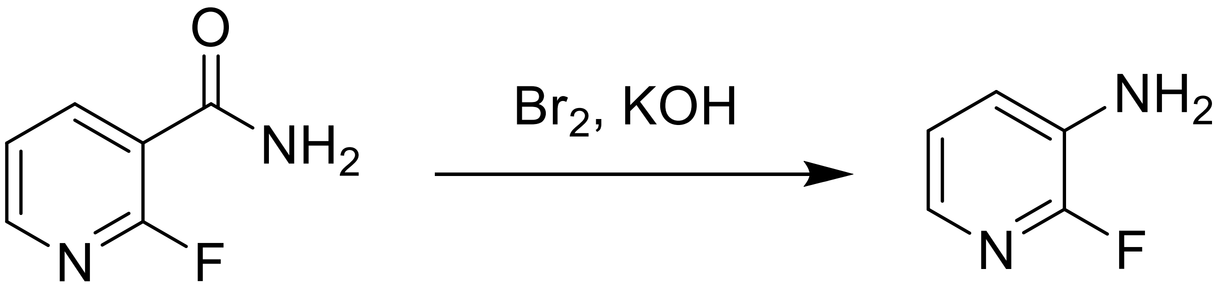
N-Bromoamida base conjugada

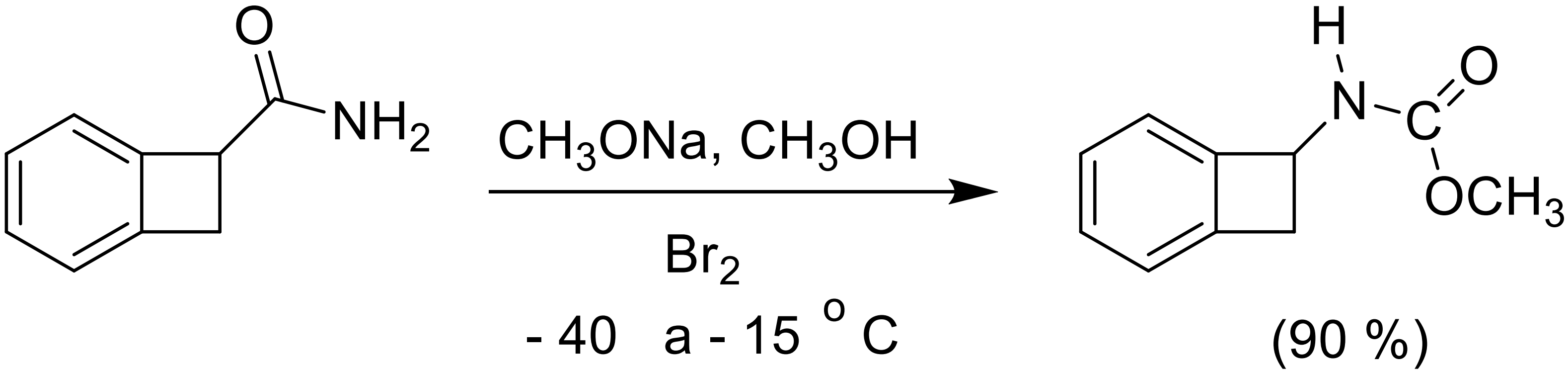
Rearreglo

N-alquilisocianato

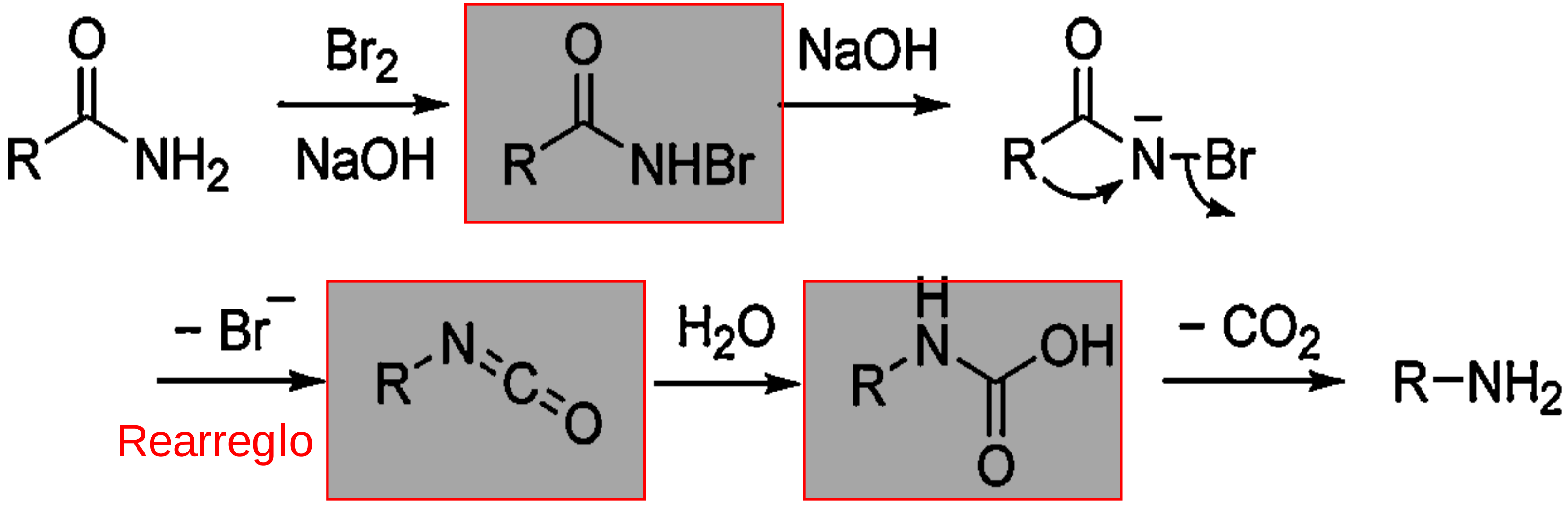
Ácido N-alquilcarbámico

Mecanismo de la degradación de amidas de Hofmann





Intermediarios neutros



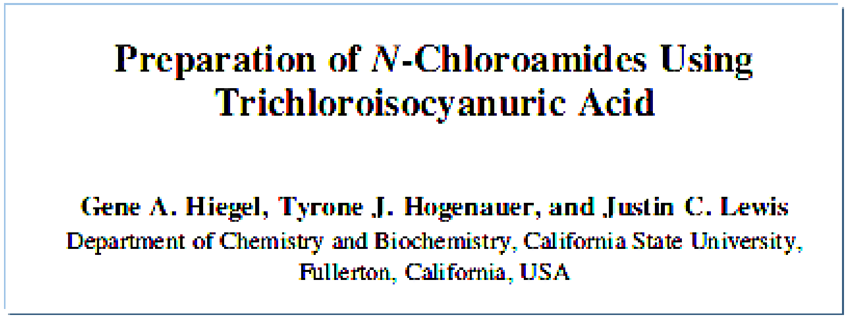
N-Bromoamida

N-Bromoamida base conjugada

Rearreglo

N-alquilisocianato

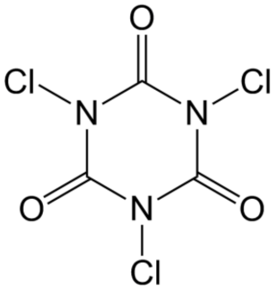
Ácido N-alquilcarbámico



Preparation of *N*-Chloroamides Using Trichloroisocyanuric Acid

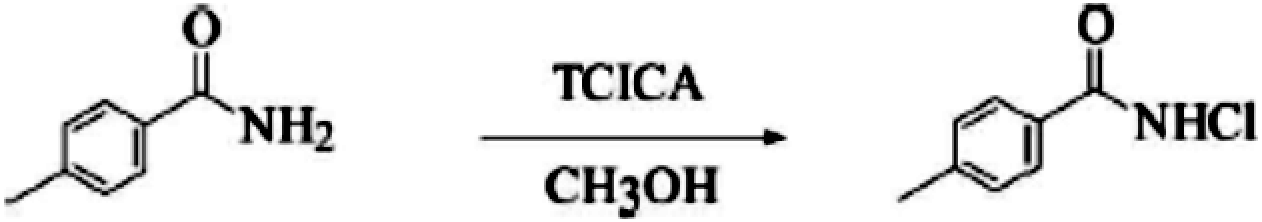
Gene A. Hiegel, Tyrone J. Hogenauer, and Justin C. Lewis
Department of Chemistry and Biochemistry, California State University, Fullerton, California, USA

Synthetic Communications®, 35: 2099–2105, 2005



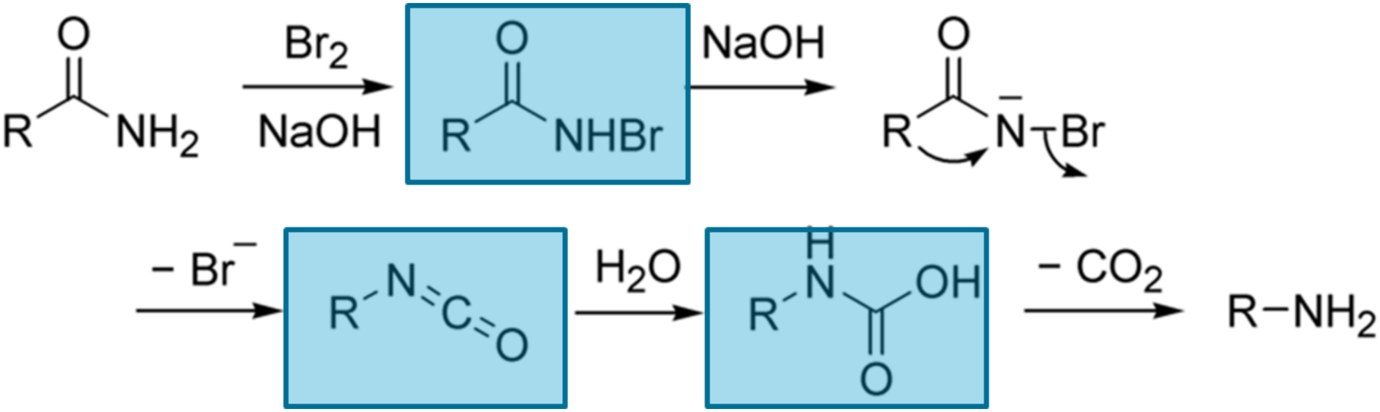
Ácido tricloroisocianúrico
(TCICA)

Formación N-cloroamida

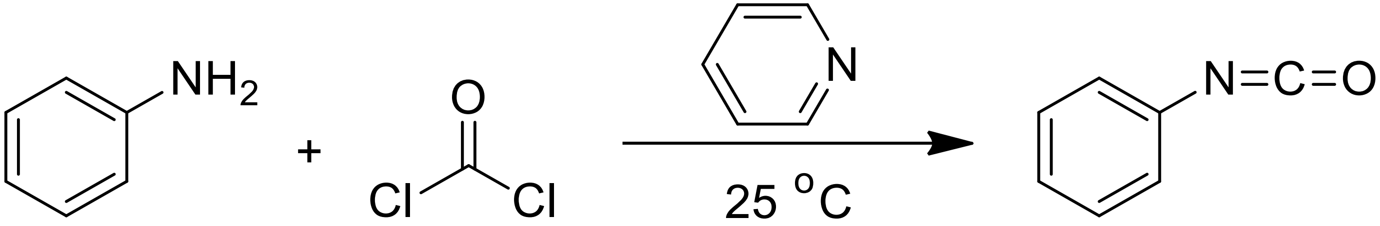


(95 %)

N-cloroamida
(*para*-metilbanzamida)

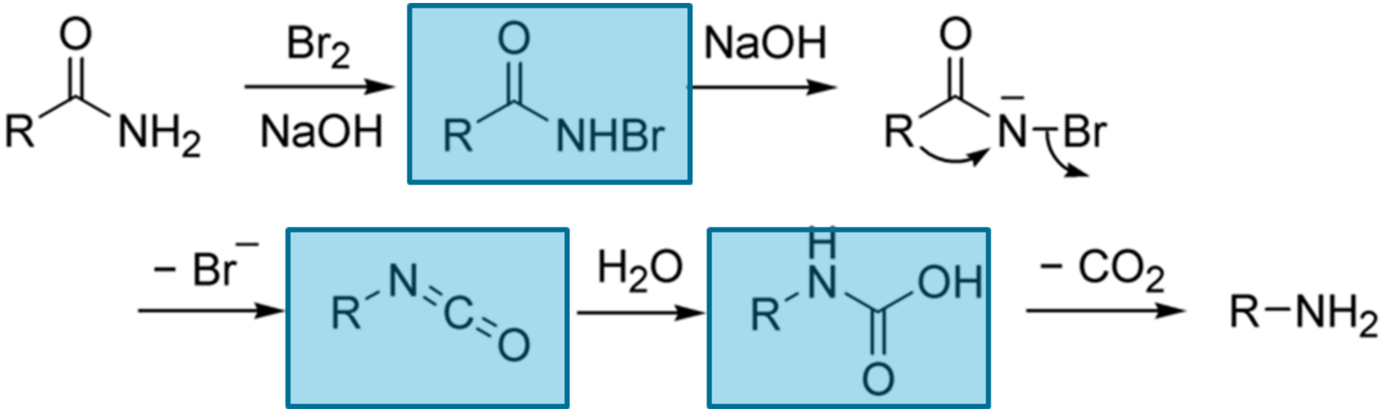


Formación arilisocianatos



Fosgeno

N-fenilisocianato

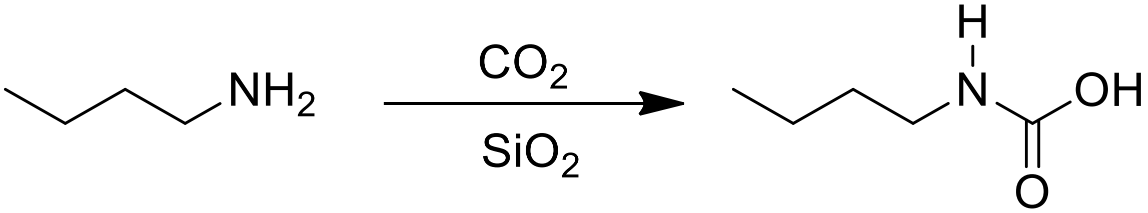


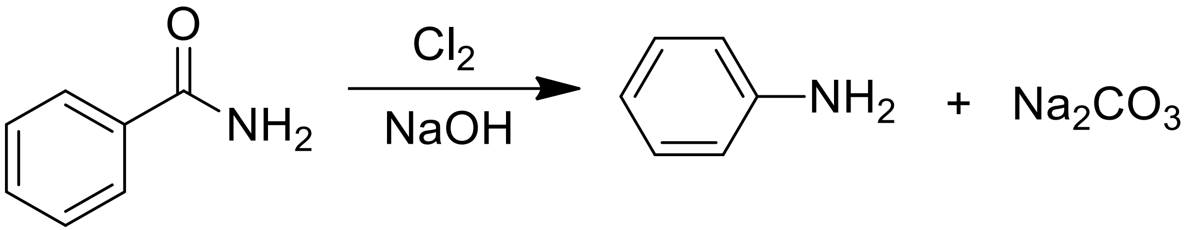
Mechanisms and Kinetics for Sorption of CO_2 on Bicontinuous Mesoporous Silica Modified with *n*-Propylamine

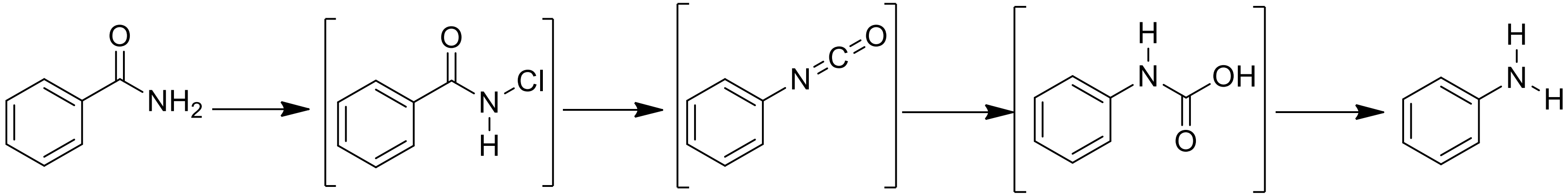
Zoltán Bacsik,[†] Nanna Ahlsten,[‡] Asraa Ziadi,[‡] Guoying Zhao,[†] Alfonso E. Garcia-Bennett,[§]
Belén Martín-Matute,[‡] and Niklas Hedin*[†]

dx.doi.org/10.1021/la202033p | *Langmuir* 2011, 27, 11118−11128

Formación ácido N-alquilcarbámico





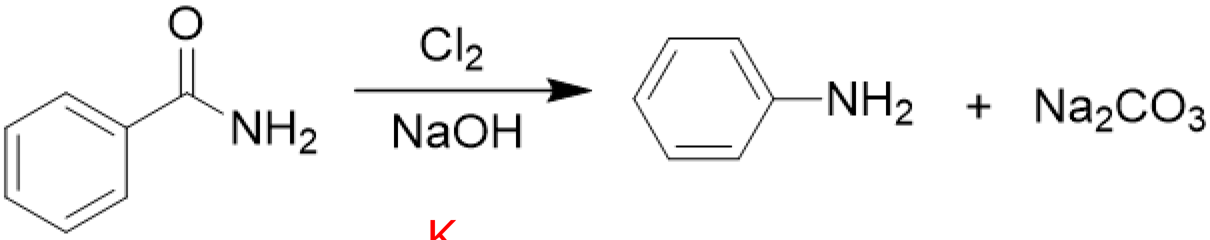


Formación
N-cloroamida

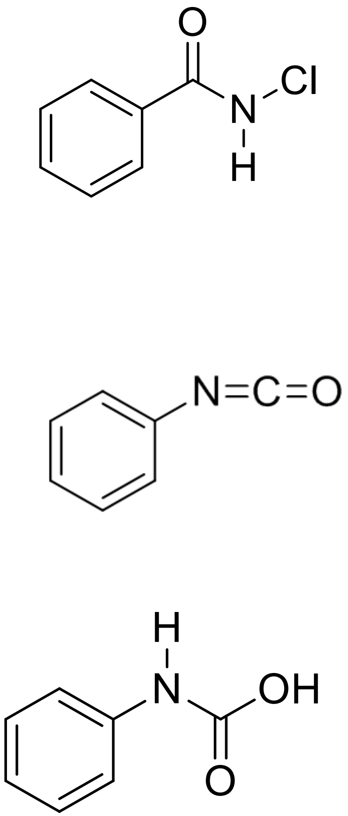
Formación
arilisocianatos

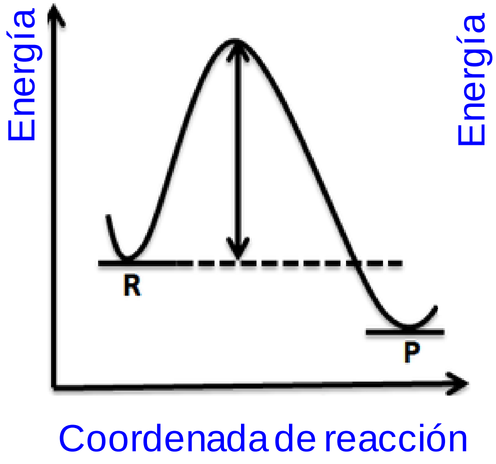
Formación ácido
N-arilcarbámico

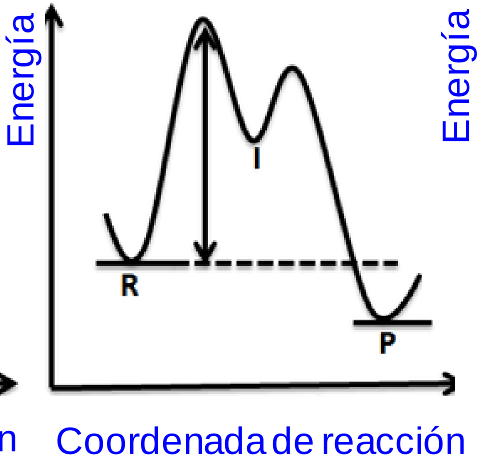
COMPARACIÓN DE LA RAPIDEZ DE REACCIÓN DE 4 REACCIONES

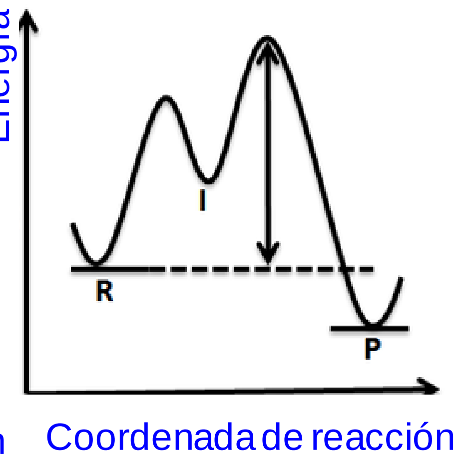


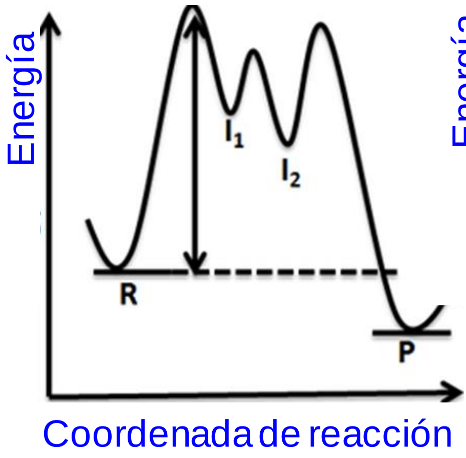
K_1

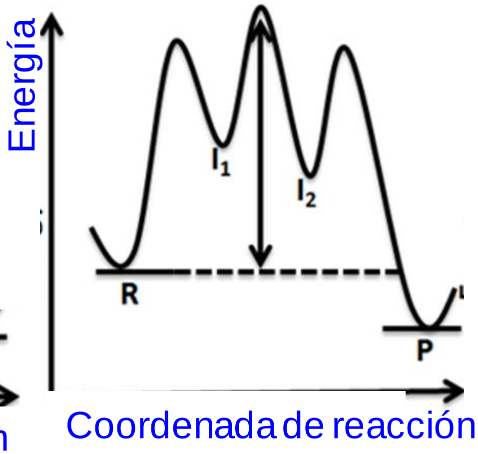


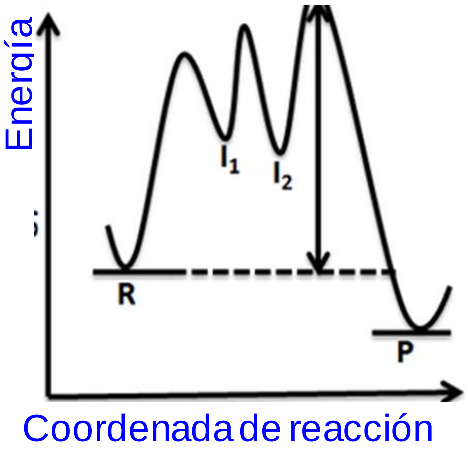




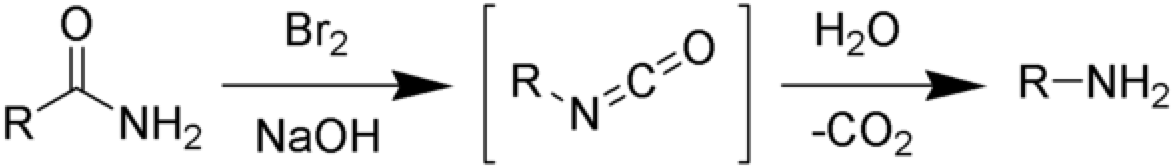


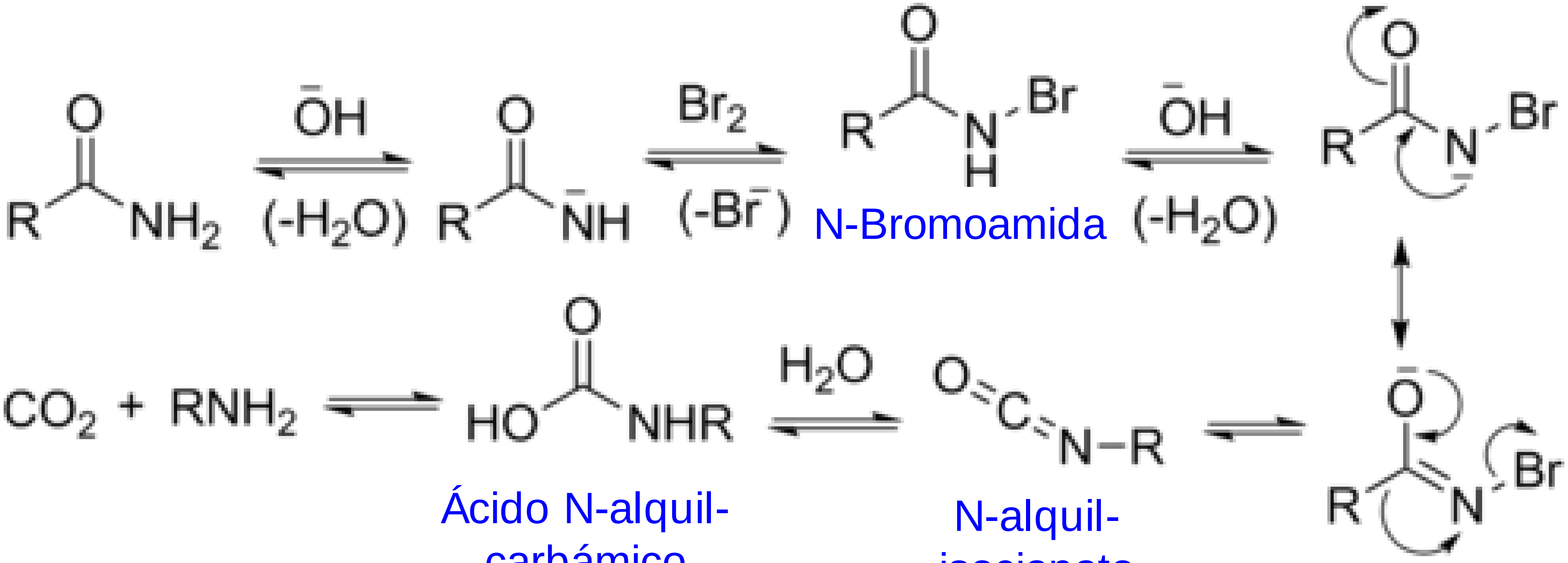






https://en.wikipedia.org/wiki/Energy_profile_(chemistry)#/media/File:Reaction_Co-ordinate_ Diagrams_for_reactions_with_0,_1,_2_ intermediates.png





N-Bromoamida

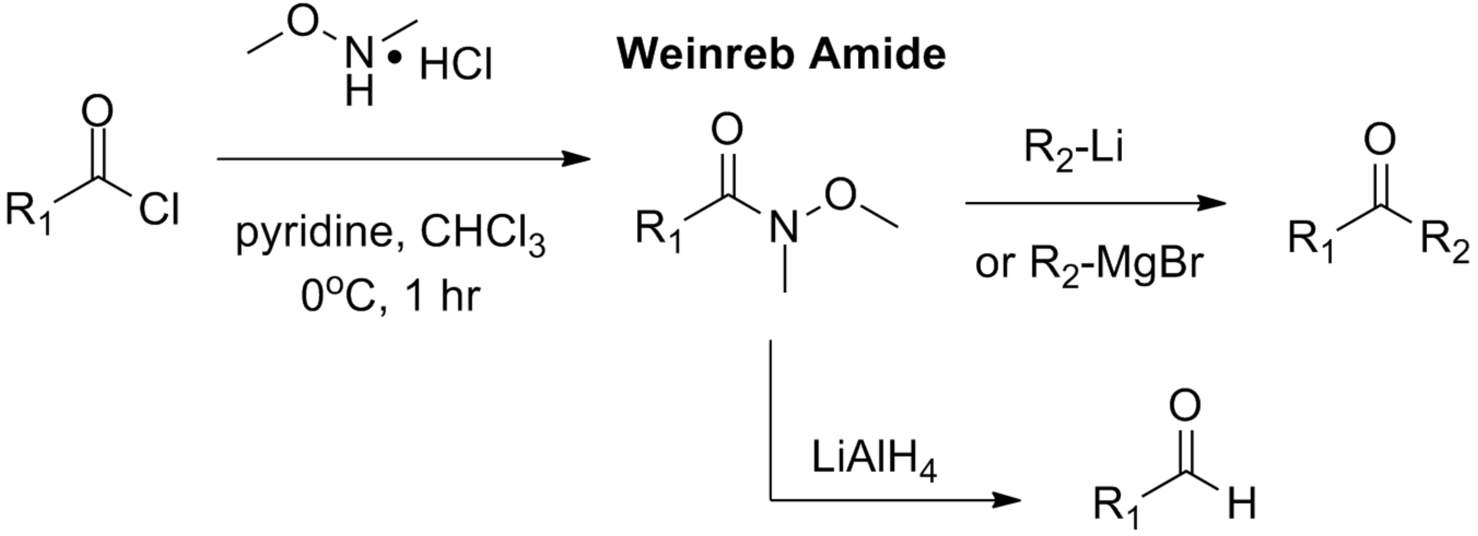
Ácido N-alquil-carbámico

N-alquil-isocianato

Rearreglo

Síntesis de cetonas de Weinreb-Nahm

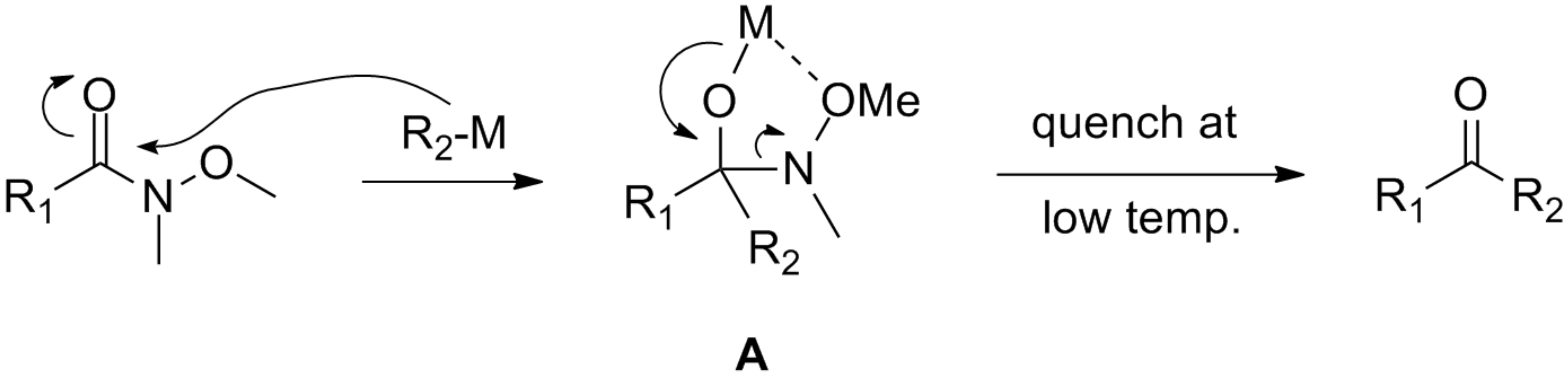
Fue descubierta en 1981 por Steven M. Weinreb y Steven Nahm como un método para sintetizar cetonas. La reacción original involucró dos sustituciones de acilo nucleofílico posteriores: la conversión de un cloruro de ácido con N, O-dimetilhidroxilamina, para formar una amida de Weinreb-Nahm, y el tratamiento posterior de esta especie con un reactivo organometálico como un reactivo de Grignard o reactivo de organolitio. Nahm y Weinreb también informaron sobre la síntesis de aldehídos por reducción de la amida con un exceso de hidruro de litio y aluminio (ver reducción de amida).



https://en.wikipedia.org/wiki/Weinreb_ketone_synthesis#/media/File:WeinrebAmideIntro.png

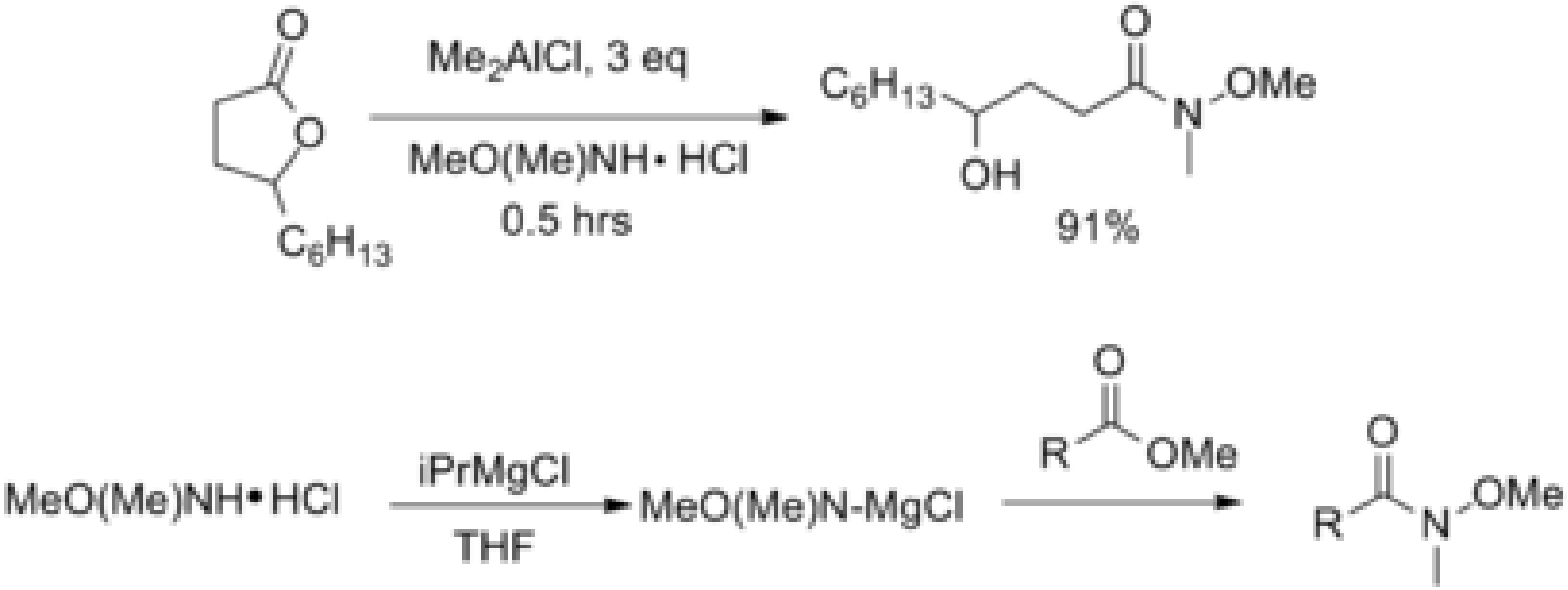
Nahm, S.; Weinreb, S. M. (1981), "N-methoxy-n-methylamides as effective acylating agents", Tetrahedron Letters, ***22*** *(39): 3815–3818,*
Paek, S.-M.; Seo, S.-Y.; Kim, S.-H.; Jung, J.-W.; Lee, Y.-S.; Jung, J.-K.; Suh, Y.-G. (2005), "Concise Syntheses of (+)-Macrosphelides A and B", Organic Letters, ***7*** *(15): 3159–3162,*

Mecanismo de la síntesis de cetonas de Weinreb-Nahm

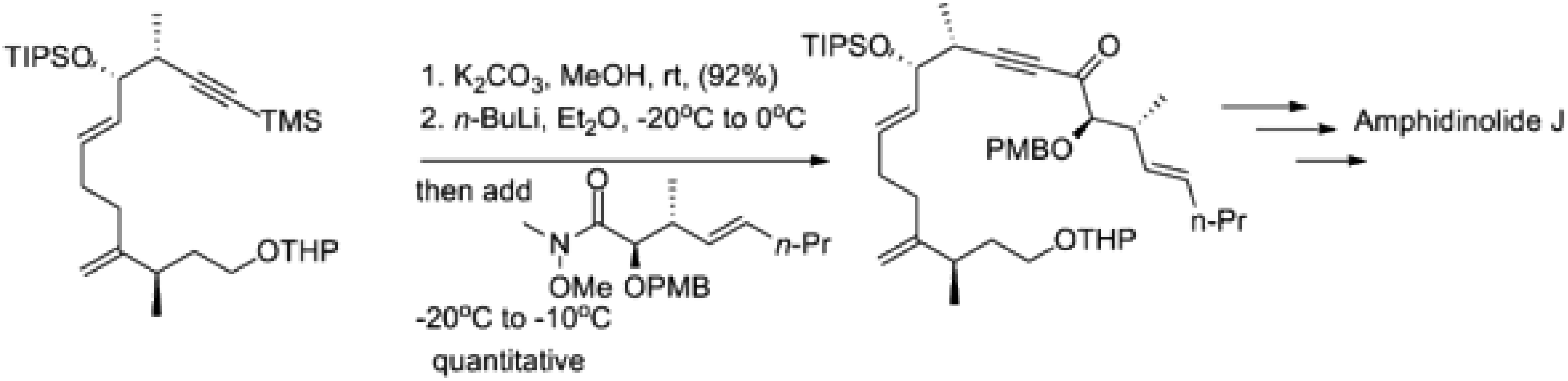


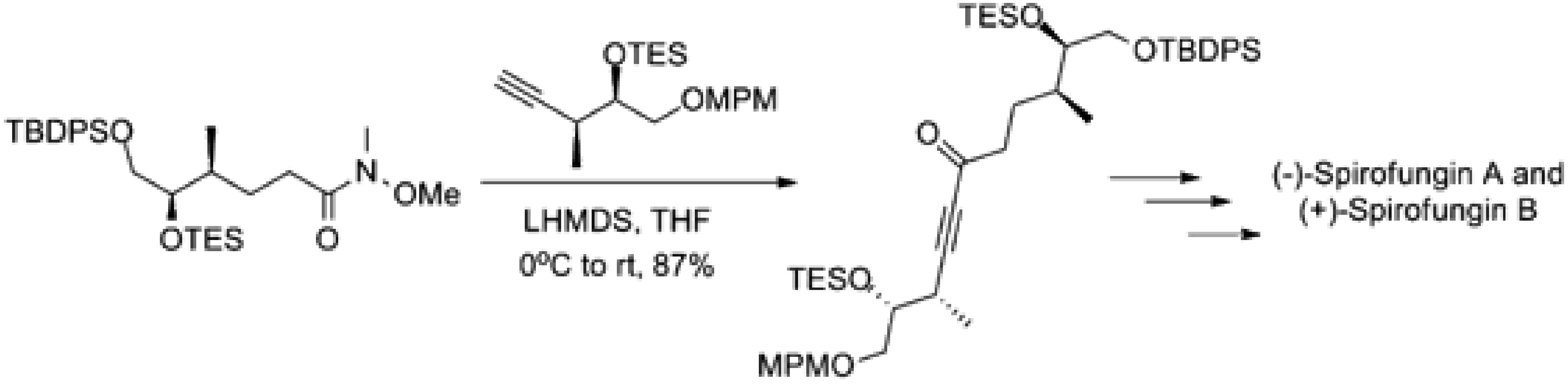
https://en.wikipedia.org/wiki/Weinreb_ketone_synthesis#/media/File:Weinrebmechanism.png

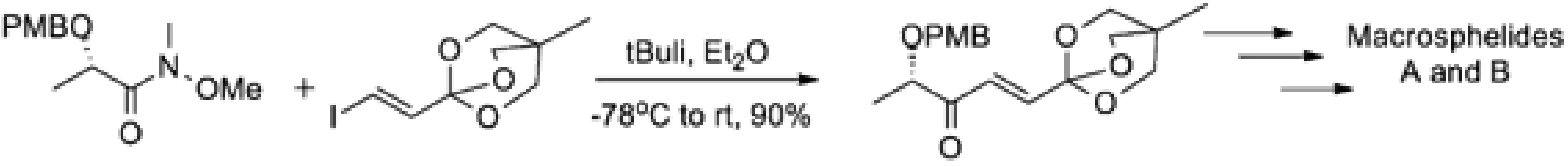
Obtención de las amidas de Weinreb-Nahm



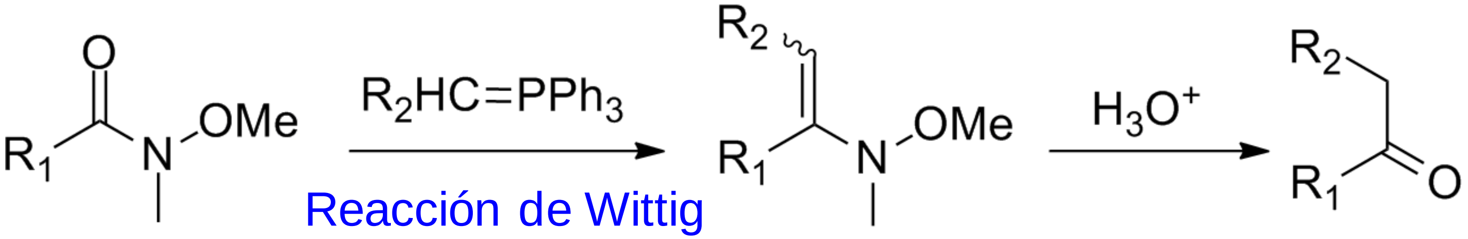
Síntesis de cetonas de Weinreb-Nahm







Modificaciones a la síntesis de cetonas de Weinreb

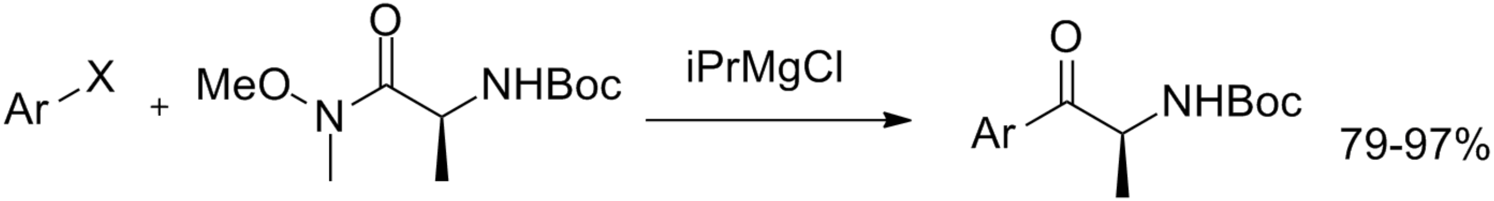


Reacción de Wittig

Enamina

R_1 = H, alkyl

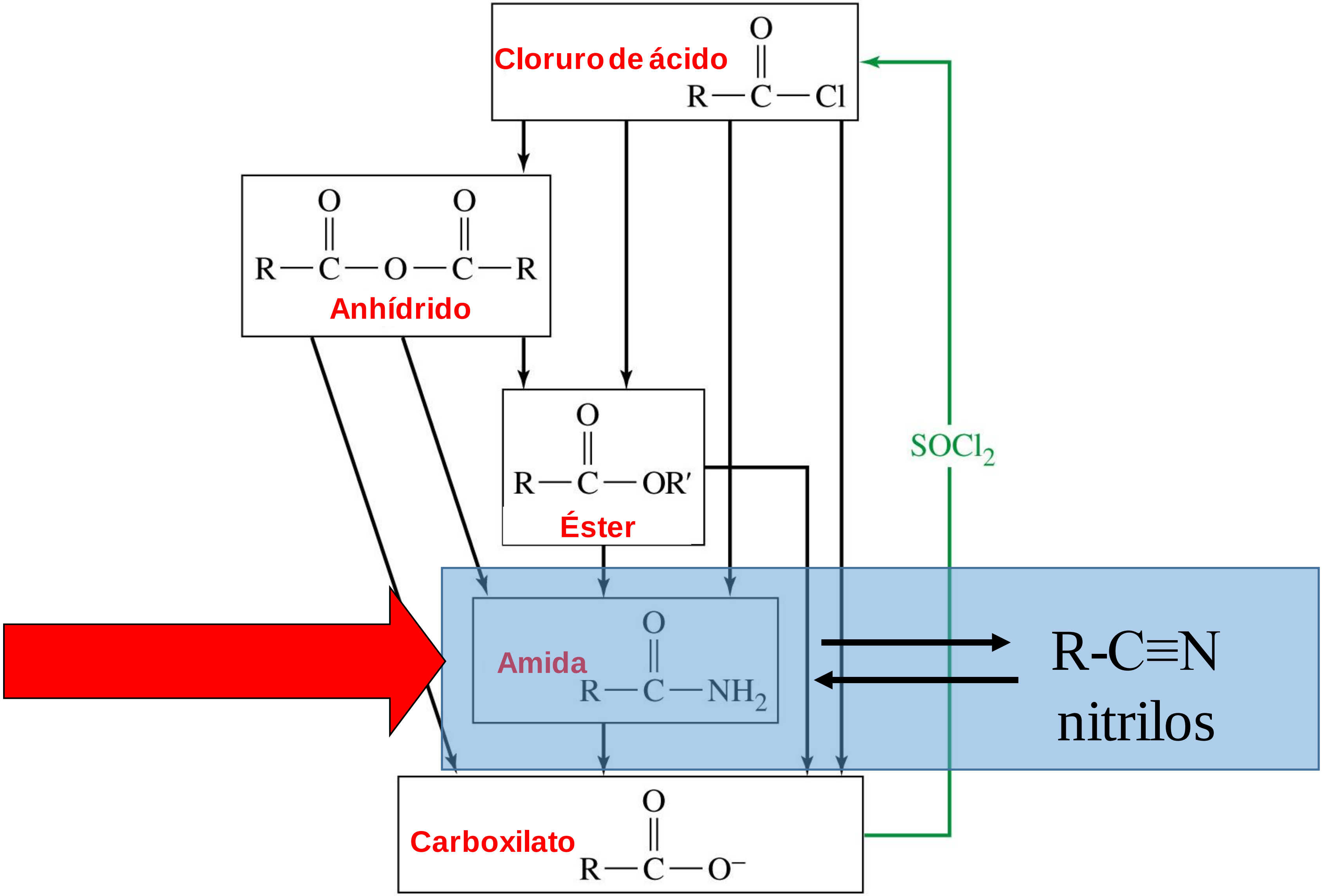
https://en.wikipedia.org/wiki/Weinreb_ketone_synthesis#/media/File:WeinrebWittig.png

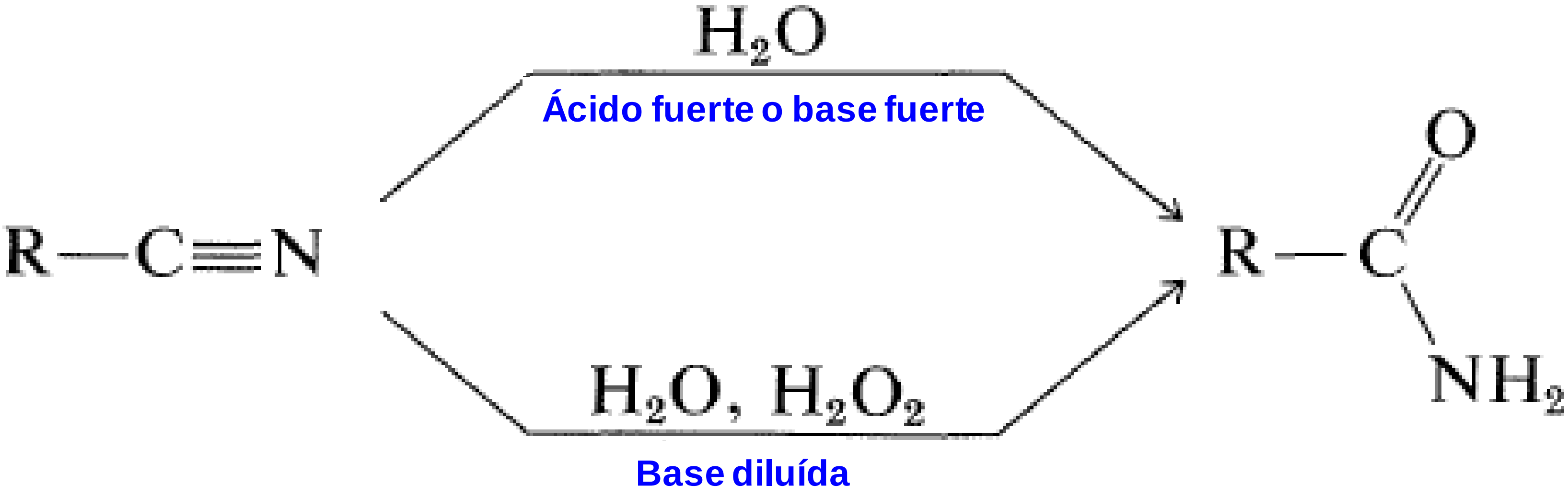


For X = I, Ar = any aryl
For X = Br, Ar = electron-poor aryl

Generación *in situ* del carbanión
Reactivo de Wittig como base fuerte

Interconversión de los derivados de ácido

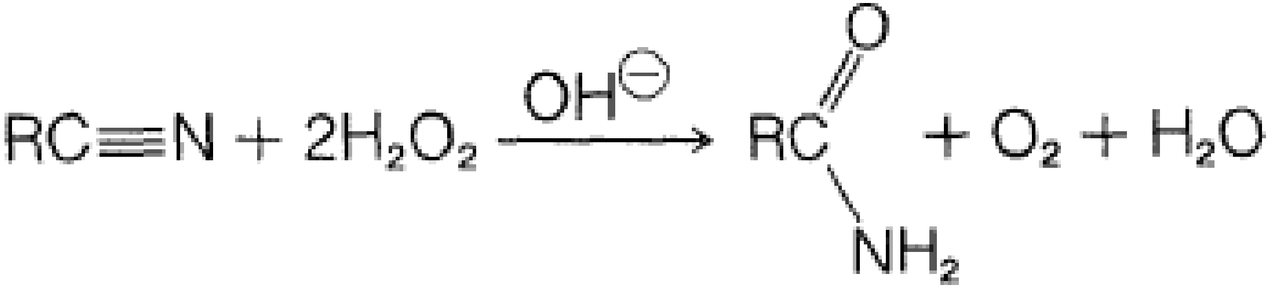




Ácido fuerte o base fuerte

Base diluída

Base diluida. Cinética de la reacción

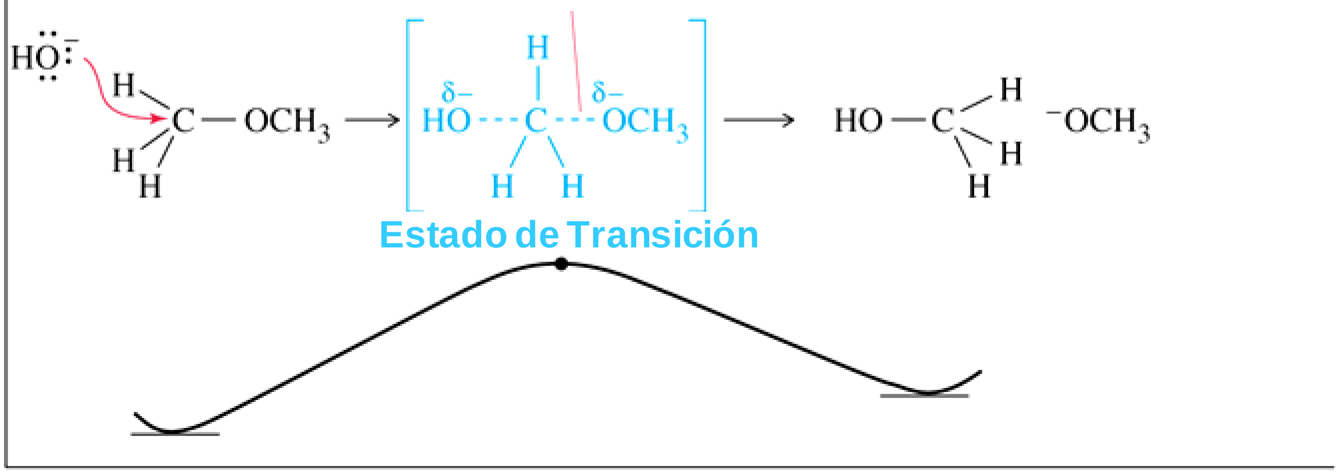


$$v = k[H_2O_2][\overset{\ominus}{O}H][RC{\equiv}N]$$

S_N2 vs. S_NAc

S_N2

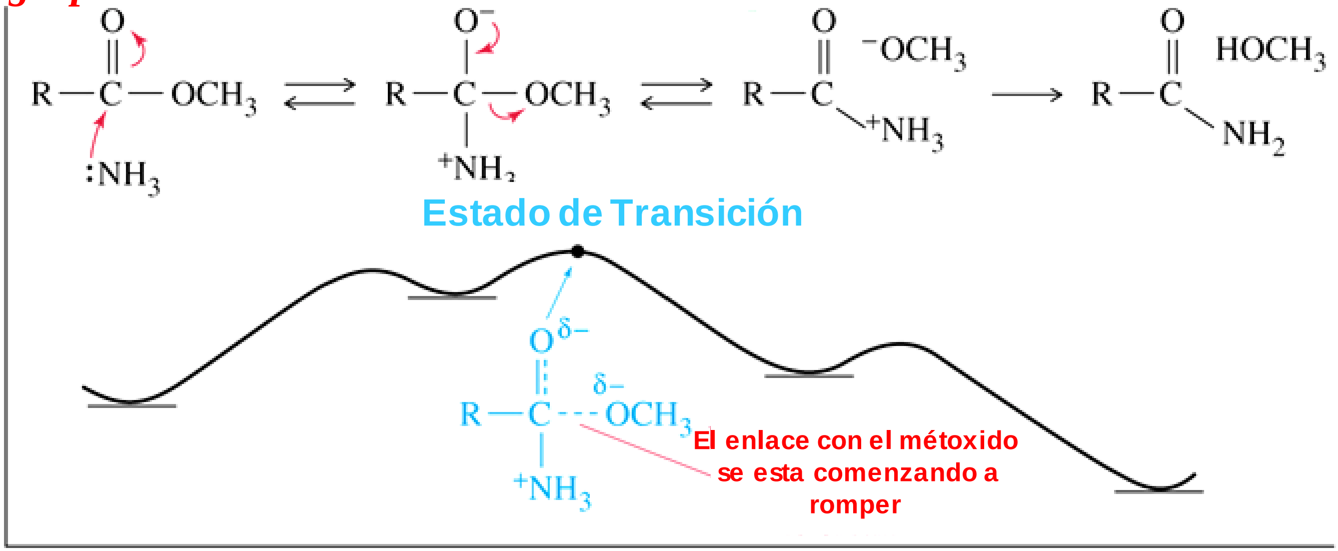
El enlace con el métoxido esta medio roto



Estado de Transición

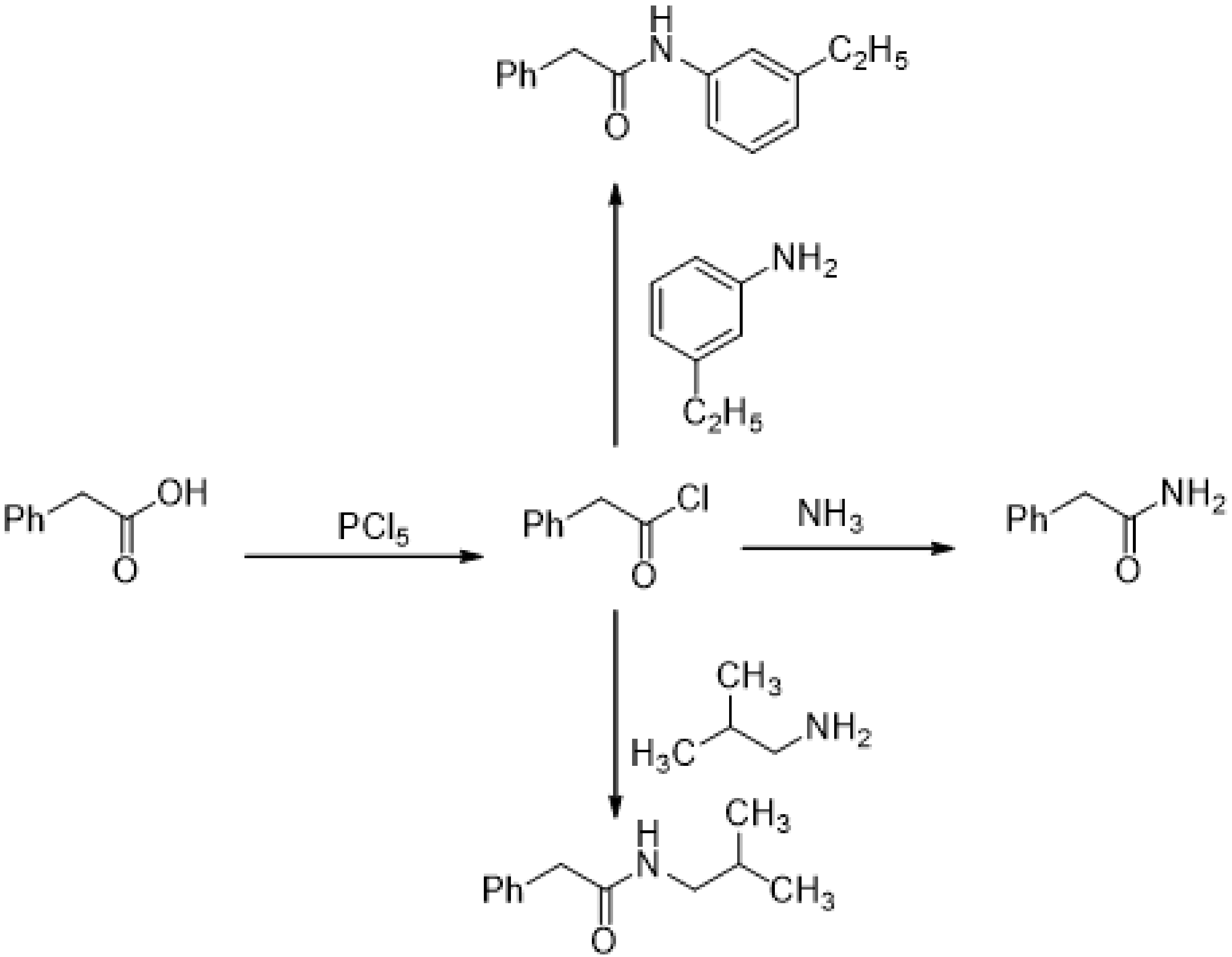
Sustitución sobre el grupo acilo

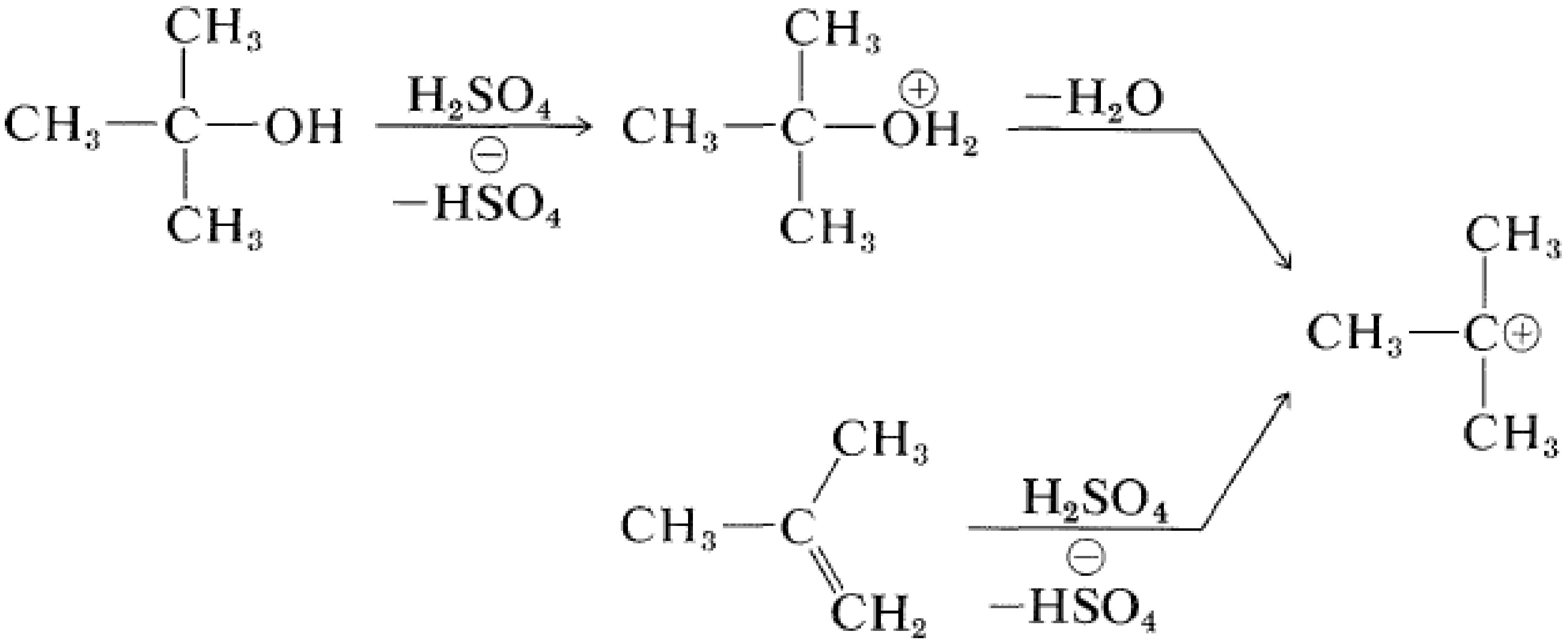
El ⁻:OCH₃ se elimina en un paso exotérmico

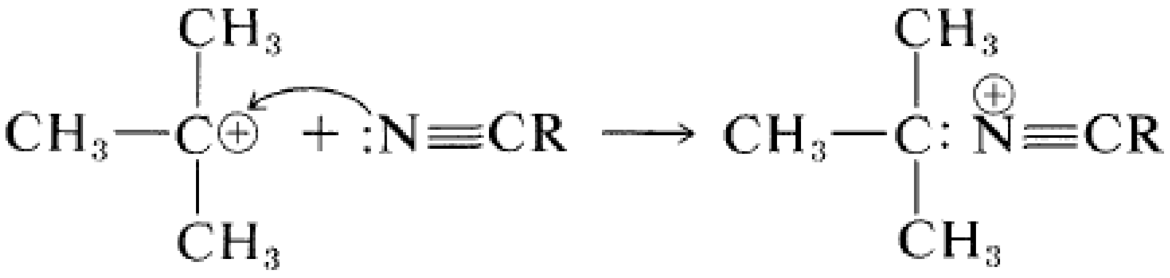


Estado de Transición

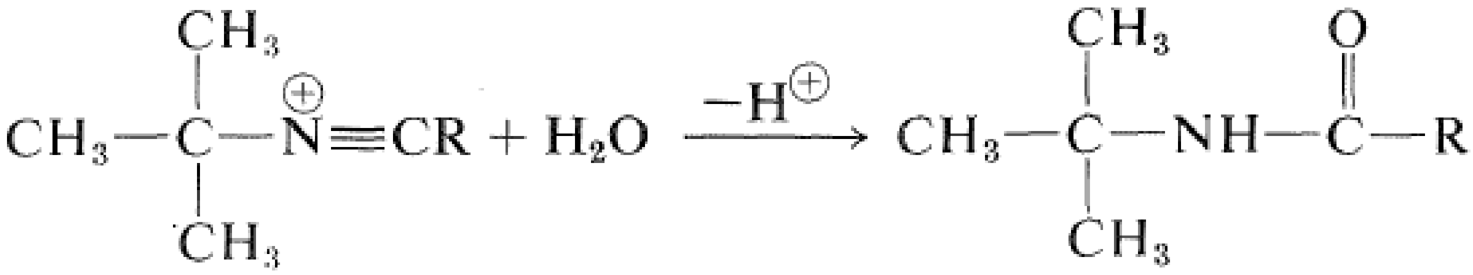
El enlace con el métoxido se esta comenzando a romper


Ph
OH
O
PCl5
Cl
NH3
NH2
H
N
C2H5
CH3
H3C

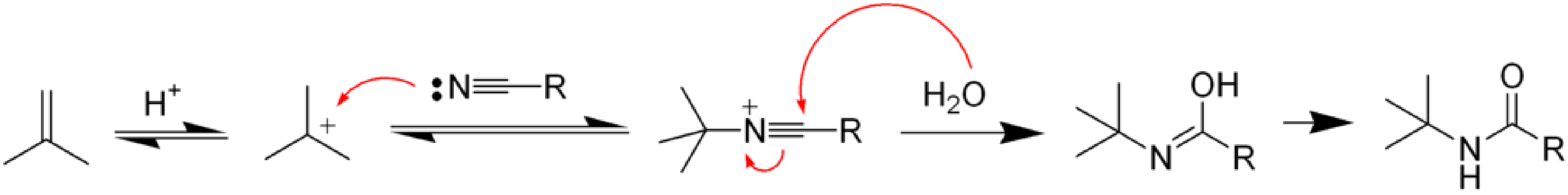

H_2SO_4
$-HSO_4^{\ominus}$
$-H_2O$
H_2SO_4
$-HSO_4^{\ominus}$



$$CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{|}}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}^{\oplus} + :N\equiv CR \longrightarrow CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}:\overset{\oplus}{N}\equiv CR$$

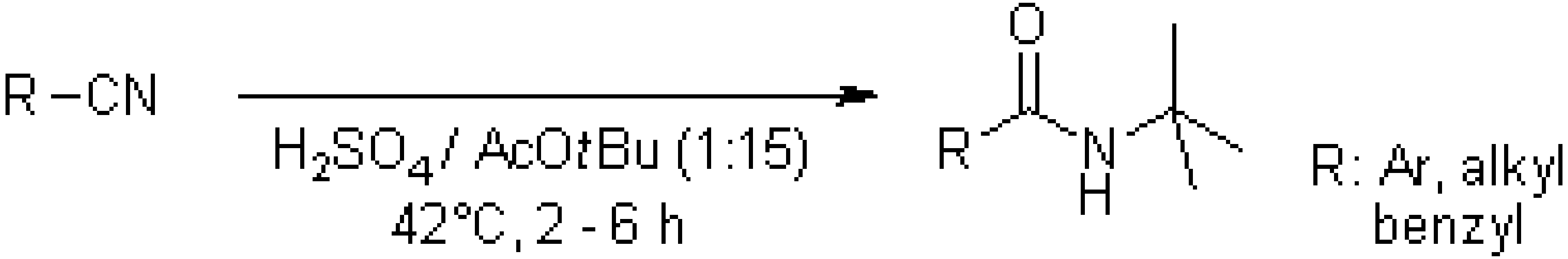


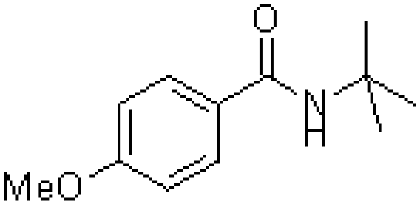
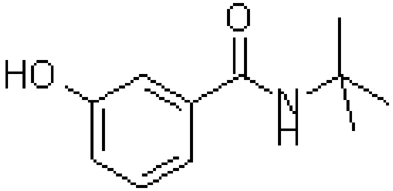
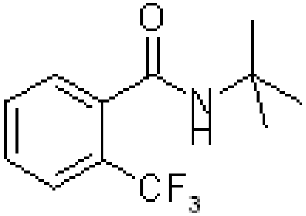
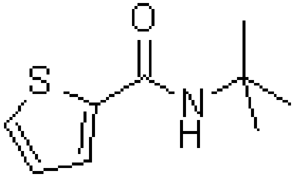
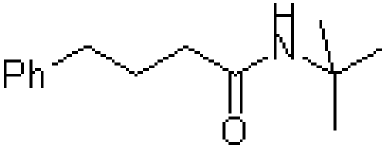
$$CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-\overset{\oplus}{N}\equiv CR + H_2O \xrightarrow{-H^{\oplus}} CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R$$


H+
:N≡—R
H2O
OH
N
R
O
N
H
R

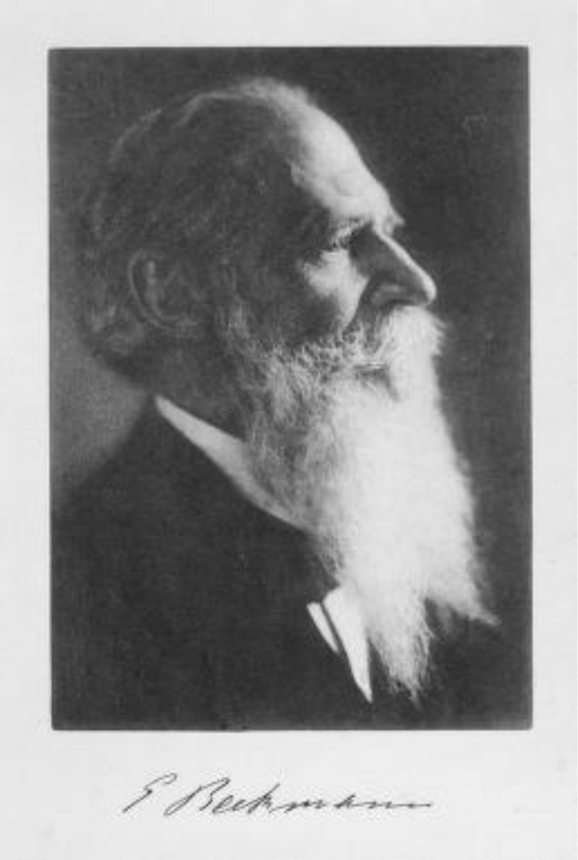
An efficient method for the conversion of aromatic and aliphatic nitriles to the corresponding *N-tert*-butyl amides: a modified Ritter reaction

K. L. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1453-1455.



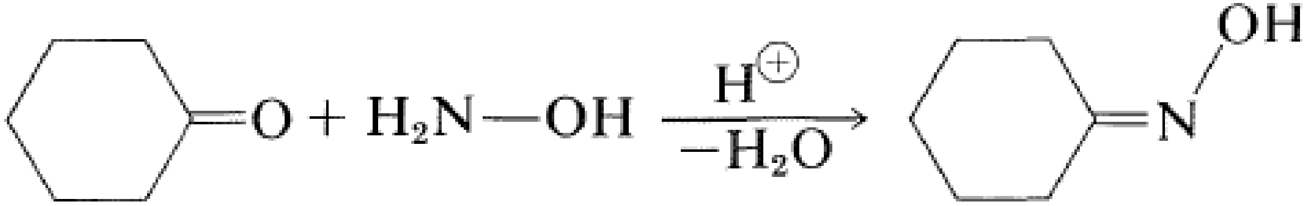
	product	t (h)	yield (%, isol.)
1)		2	95
2)		1.5	93
3)		5	88
4)		1	92
5)		2	93

Entrada:	Apellidos
1	A a C
2	D a F
3	G a L
4	M a R
5	S a Z

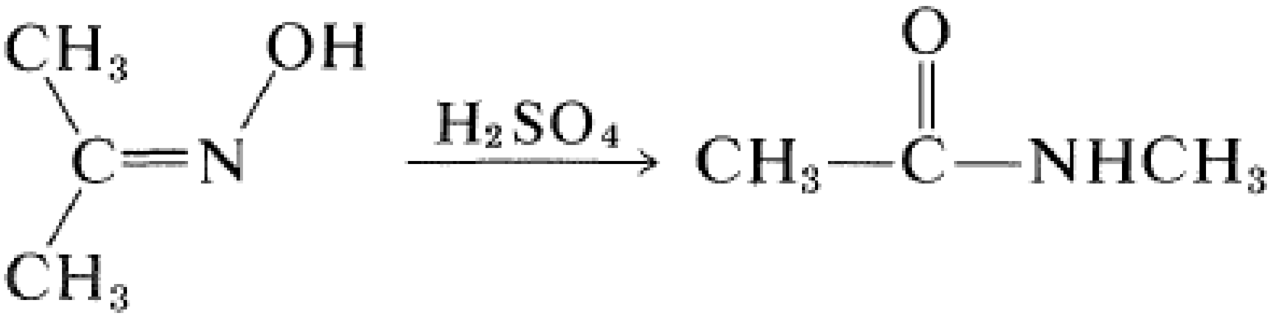


Ernst Otto Beckmann
(1853 – 1923)
Farmaceútico y químico alemán

Transposición de Beckmann



Oxima de la ciclohexanona

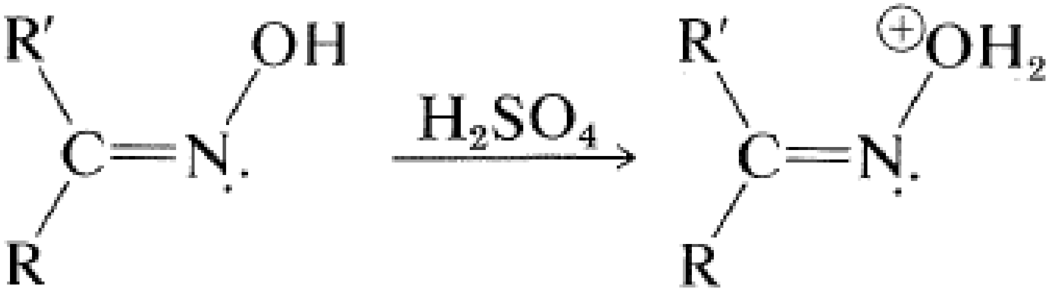


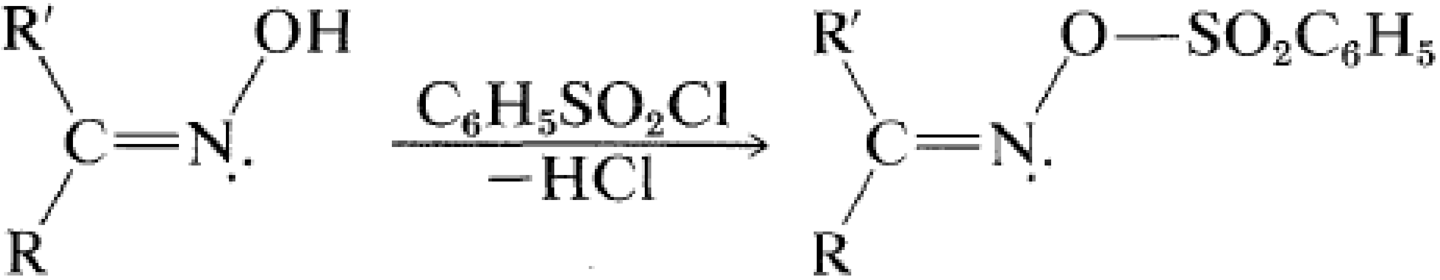
Oxima de la acetona

N-metil acetamida

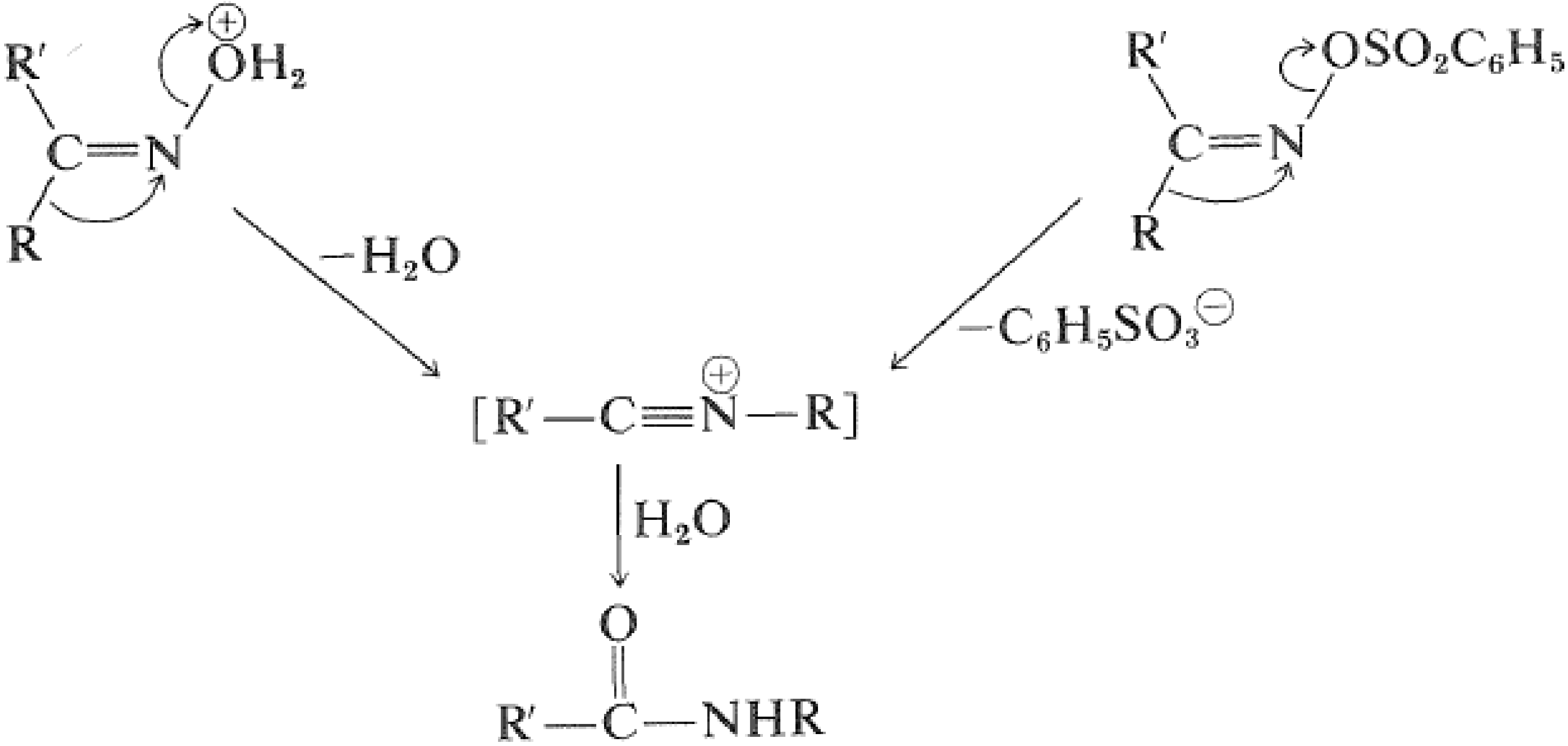
Mecanismo de la transposición de Beckmann

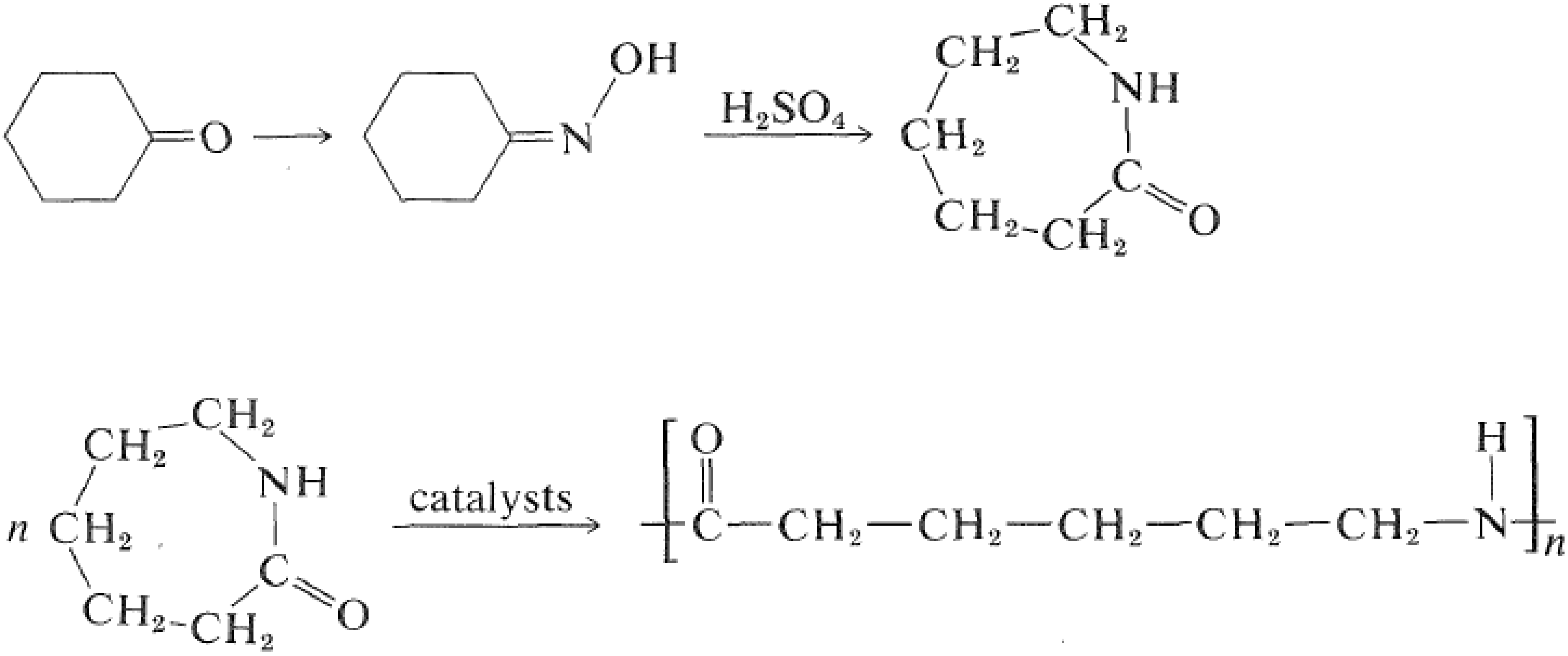
1er. Paso: funcionalizaciòn del OH.
Transfomaciòn en un buen grupo saliente

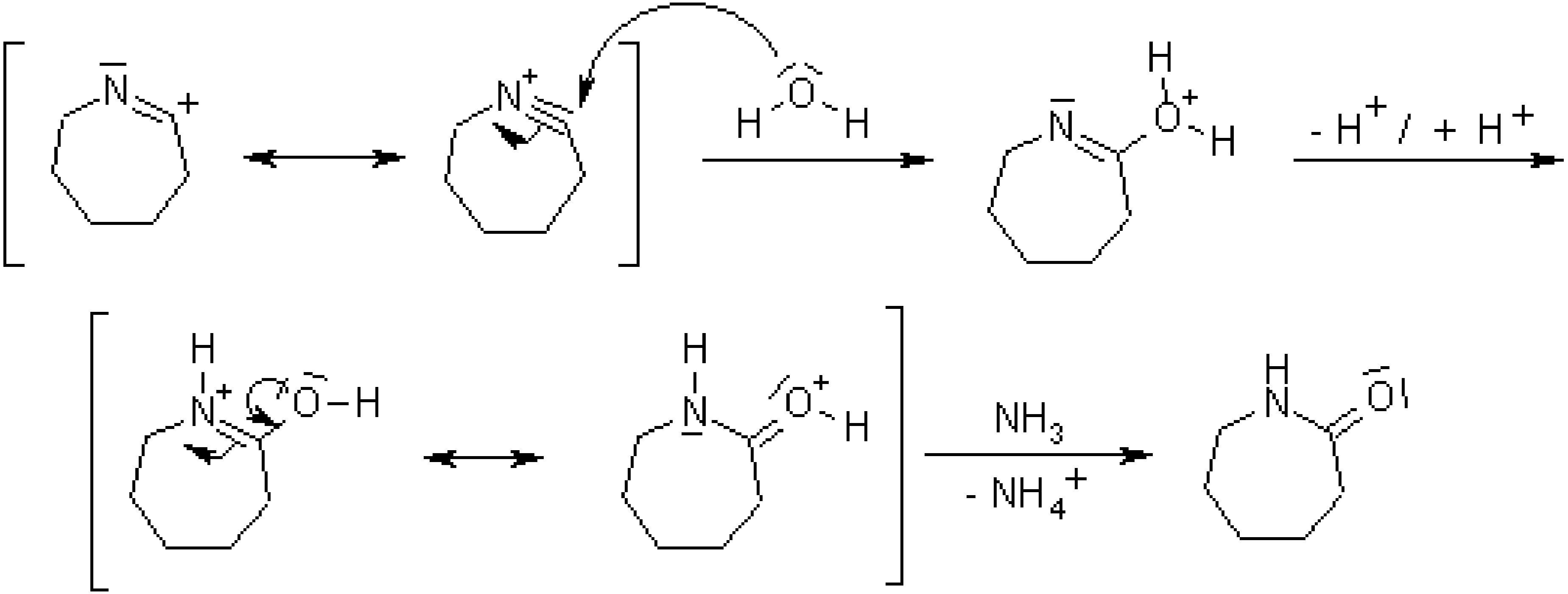




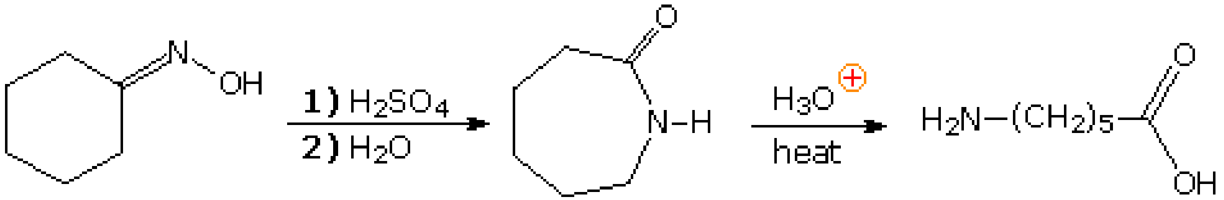
Mecanismo de la transposición de Beckmann




O
OH
N
H₂SO₄
CH₂
NH
C
O
n
catalysts
H
n

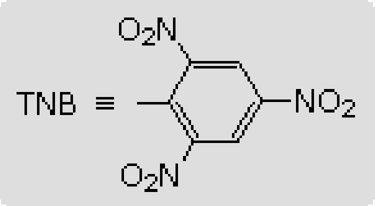

H₂O
- H⁺ / + H⁺
NH₃
- NH₄⁺

1.

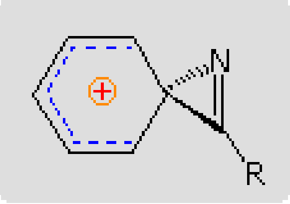


monomer for Nylon-6

2.

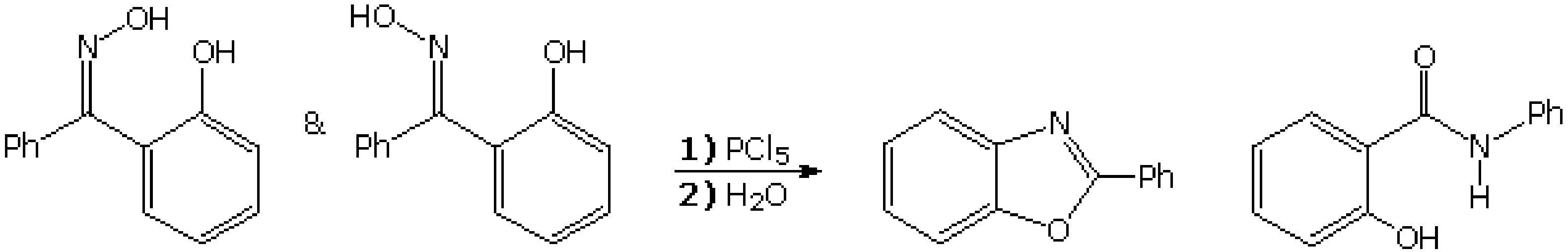


k_{anti}/k_{syn} = 1850



phenonium intermediate

3.



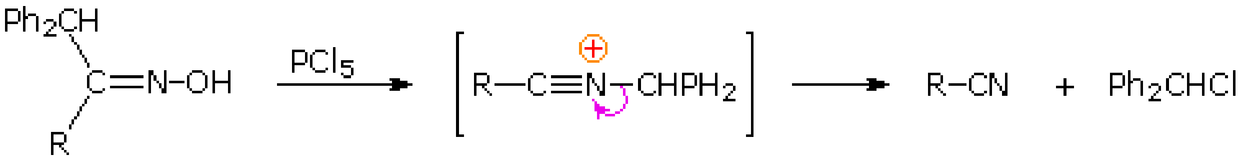
syn isomer

anti isomer

from anti isomer

from syn isomer

4.

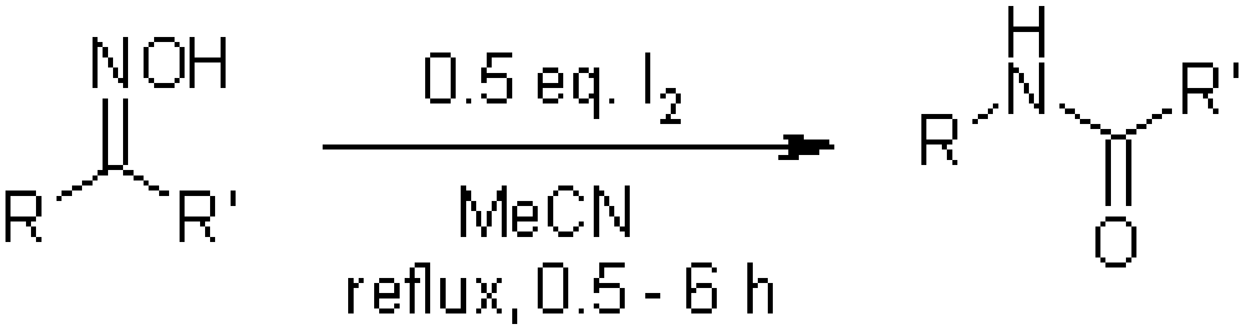


abnormal Beckmann

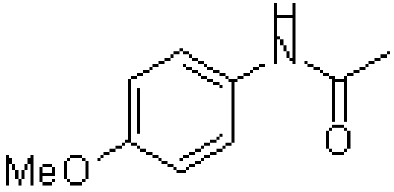
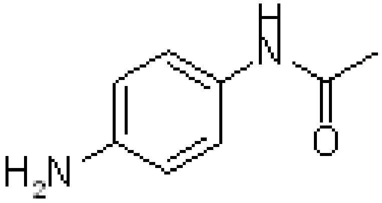
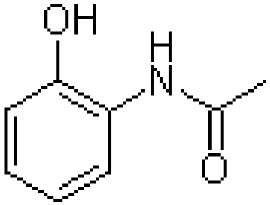
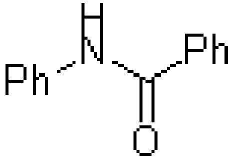
https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/virttxtjml/rearrang.htm

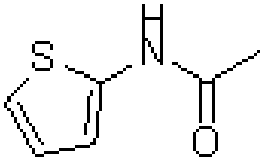
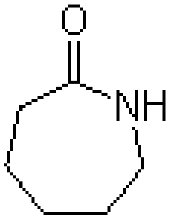
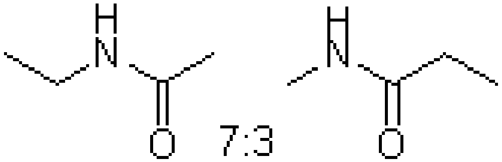
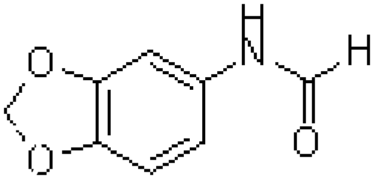
Efficient Iodine-Mediated Beckmann Rearrangement of Ketoximes to Amides under Mild Neutral Conditions

N. C. Ganguly, P. Mondal, *Synthesis*, **2010**, 3705-3709.

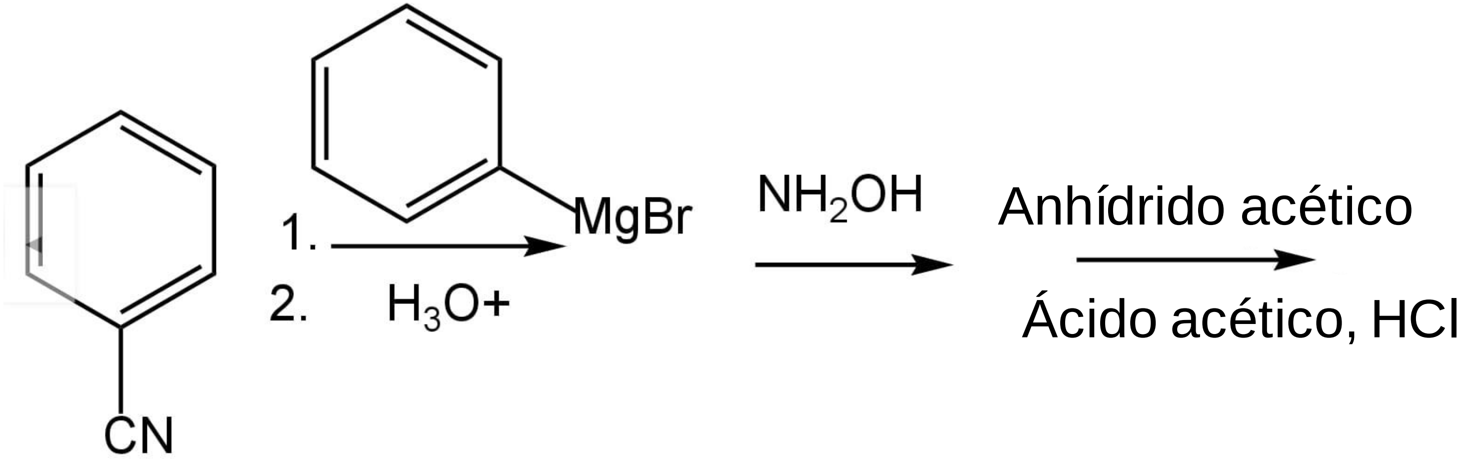


R: Ar, alkyl
R': alkyl, Ph, H

	product	**t (h)**	**yield (%, isol.)**
1)		0.5	97
2)		4	90
3)		6	85
		2	98

	product	**t (h)**	**yield (%, isol.)**
4)		4	86
		1	90
		2	95
5)		5	15

Entrada:	Apellidos
1	A a C
2	D a F
3	G a L
4	M a R
5	S a Z



Anhídrido acético

Ácido acético, HCl

EEDQ: N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline
N-Etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina

Reactivo de acoplamiento: formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos

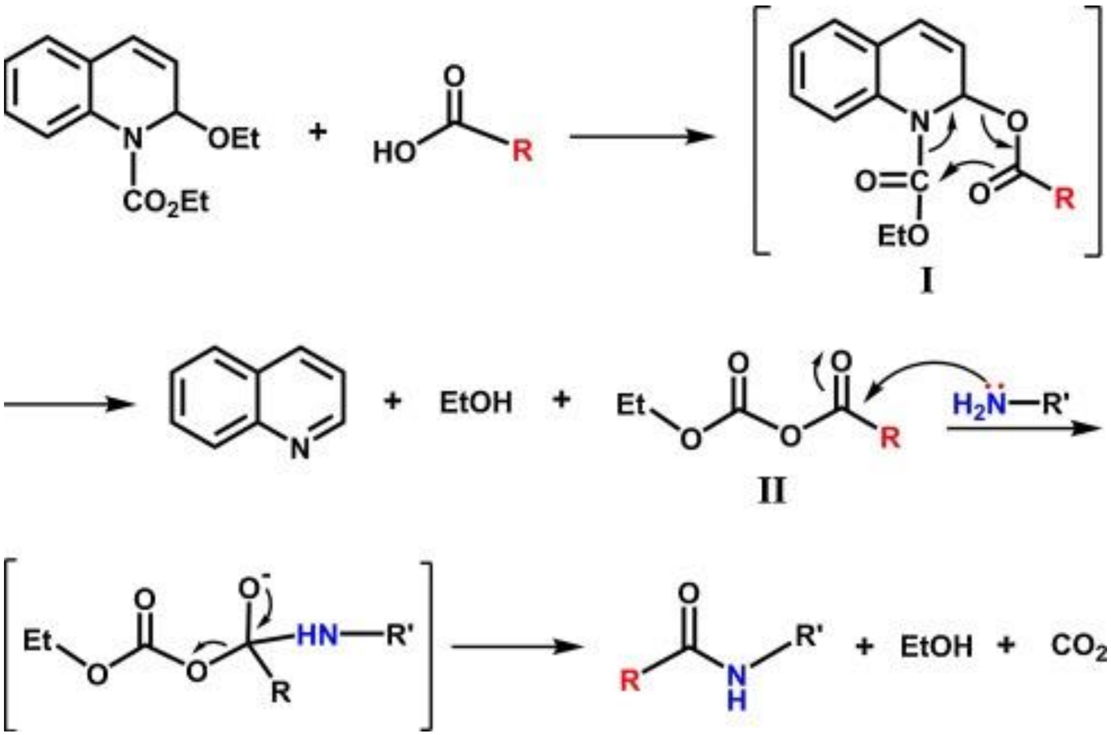
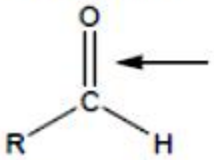


Table of IR Absorptions

Aldehyde C=O Stretch	1740 - 1690 (s)	The carbonyl stretching absorption is one of the strongest IR absorptions, and is very useful in structure determination as one can determine both the number of carbonyl groups (assuming peaks do not overlap) but also an estimation of which types.
Ketone C=O Stretch	1750 - 1680 (s)	
Ester C=O Stretch	1750 - 1735 (s)	
Carboxylic Acid C=O Stretch	1780 - 1710 (s)	
Amide C=O Stretch	1690 - 1630 (s)	
Amide N-H Stretch	3700 - 3500 (m)	As with amines, an amide produces zero to two N-H absorptions depending on its type.

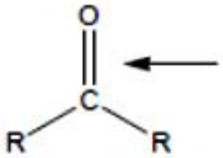
Carbonyl Highlights (stretching wave numbers)

Aldehydes



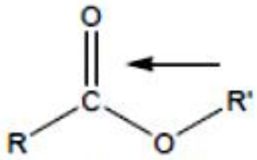
saturated = 1725
conjugated = 1690
aromatic = 1700

Ketones



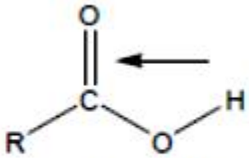
saturated = 1715
conjugated = 1680
aromatic = 1690
6 atom ring = 1715
5 atom ring = 1745
4 atom ring = 1780
3 atom ring = 1850

Esters



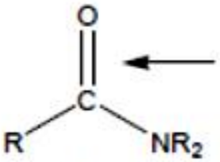
saturated = 1735
conjugated = 1720
aromatic = 1720
6 atom ring = 1735
5 atom ring = 1775
4 atom ring = 1840

Acids



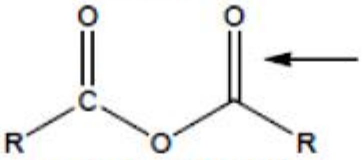
saturated = 1715
conjugated = 1690
aromatic = 1690

Amides



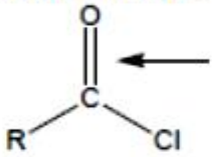
saturated = 1650
conjugated = 1660
aromatic = 1660
6 atom ring = 1670
5 atom ring = 1700
4 atom ring = 1745
3 atom ring = 1850

Anhydrides



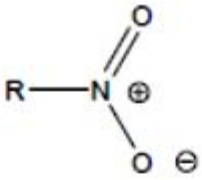
saturated = 1760, 1820
conjugated = 1725, 1785
aromatic = 1725, 1785
6 atom ring = 1750, 1800
5 atom ring = 1785, 1865

Acid Chlorides



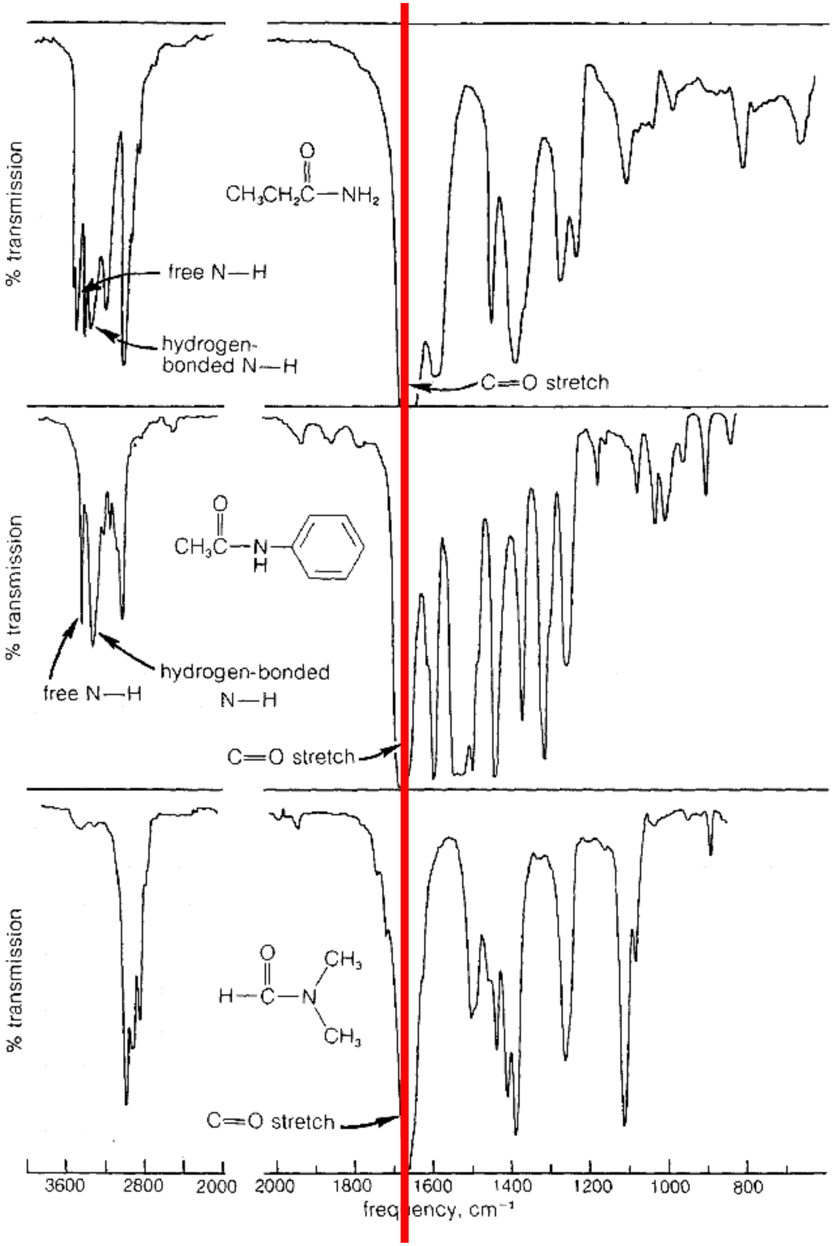
saturated = 1800
conjugated = 1770
aromatic = 1770

nitro

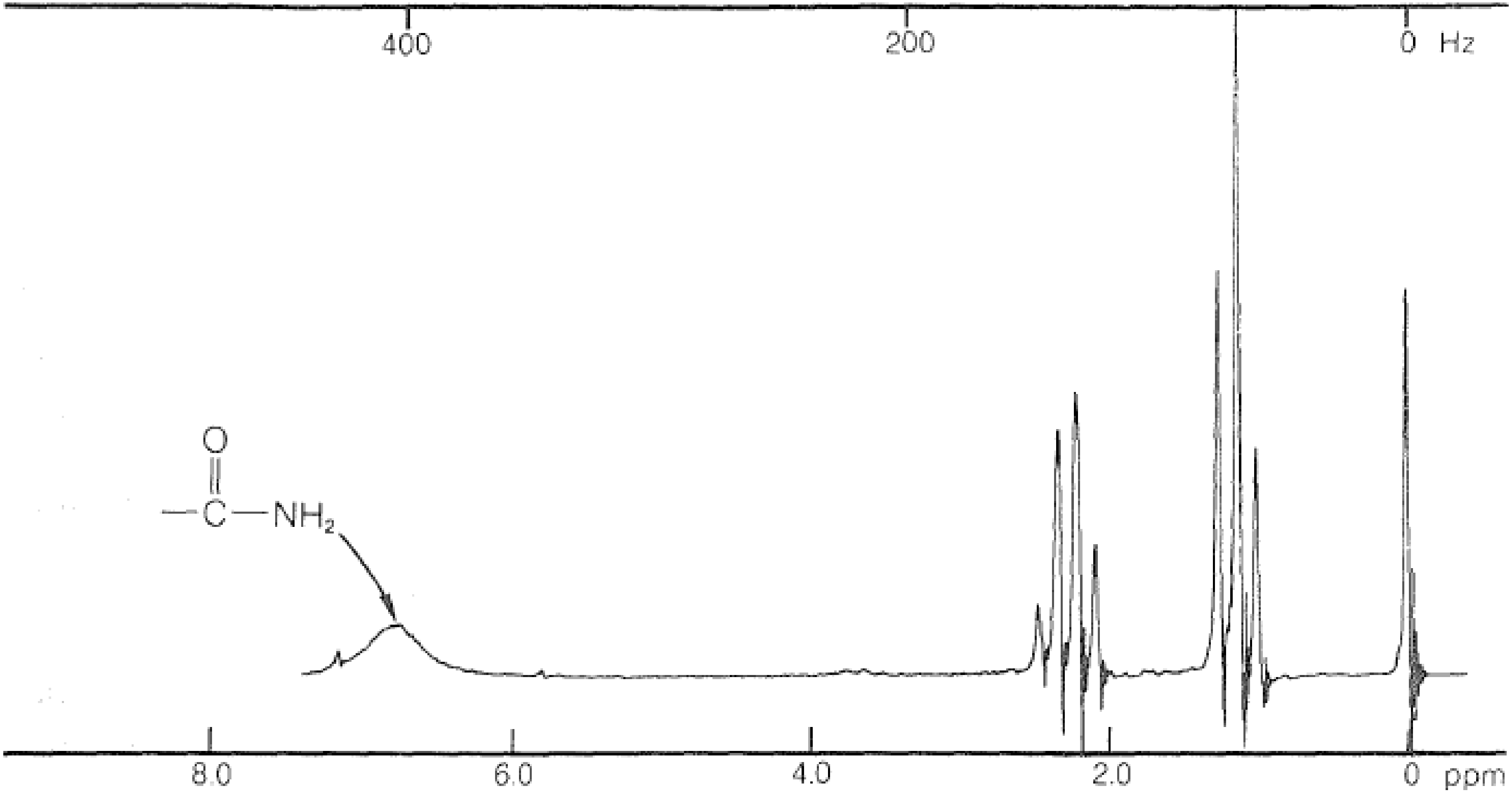


asymmetric = 1500-1600
symmetric = 1300-1390

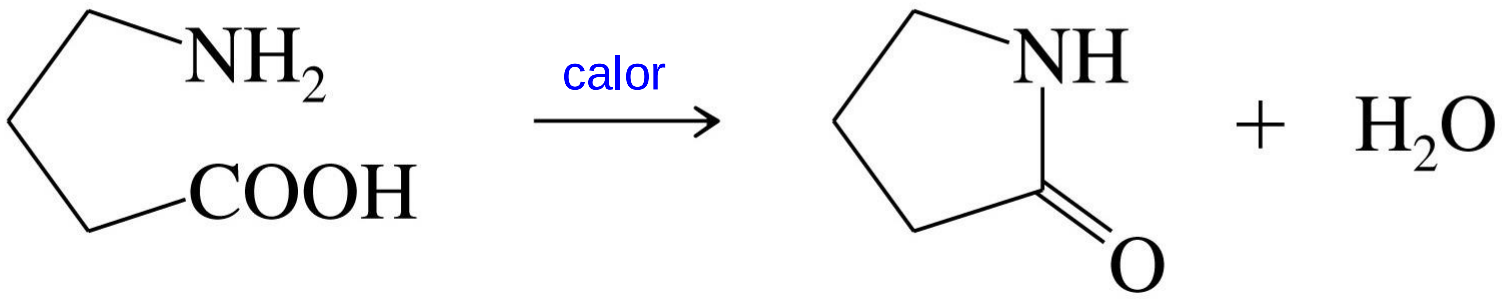
Very often there is a very weak C=O overtone at approximately 2 x $\overline{\nu}$ (≈3400 cm^{-1}). Sometimes this is mistaken for an OH or NH peak.


% transmission
CH3CH2C(=O)—NH2
free N—H
hydrogen-bonded N—H
C=O stretch
% transmission
CH3C(=O)—NH—C6H5
free N—H
hydrogen-bonded N—H
C=O stretch
% transmission
H—C(=O)—N(CH3)2
C=O stretch
3600
2800
2000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
frequency, cm⁻¹

$CH_3CH_2CONH_2$

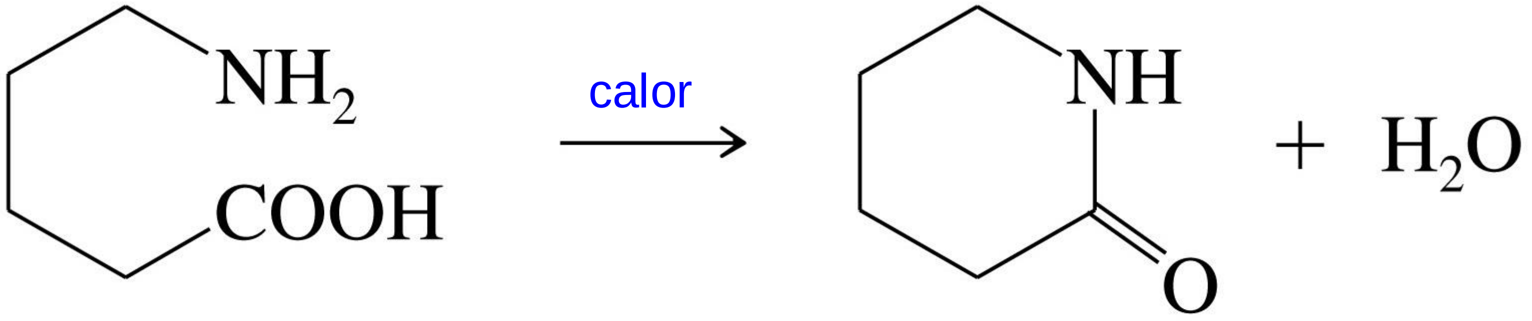


Formación de lactamas (amidas cíclicas)



Ácido γ-aminobutírico

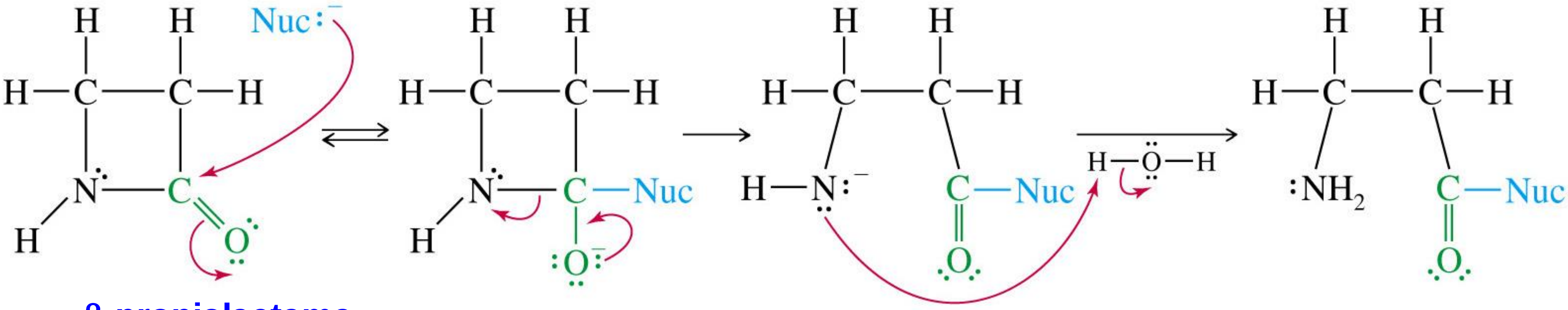
γ-butirolactama



Ácido δ-aminovalérico

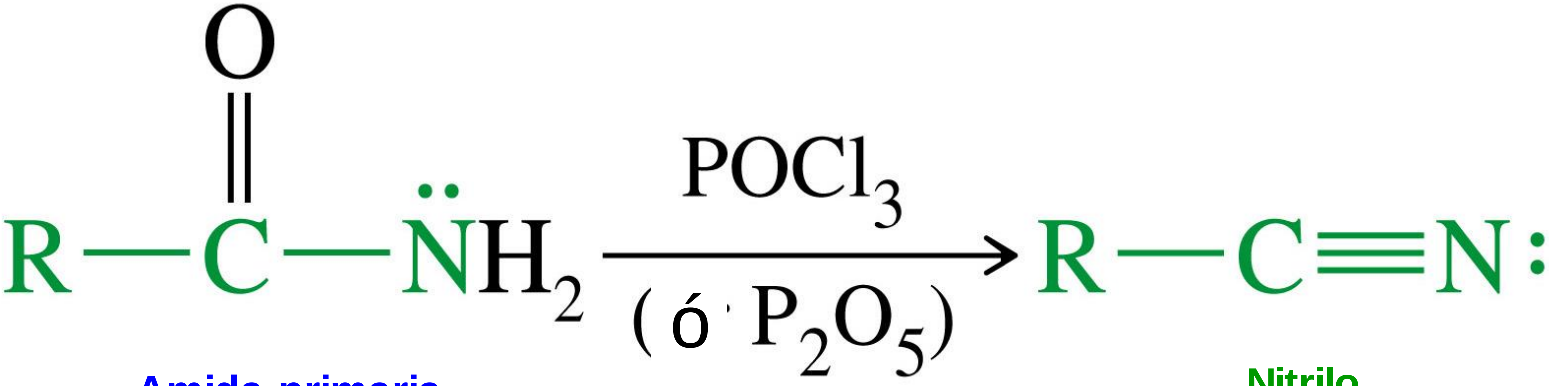
δ-valerolactama

β-lactamas



β-propiolactama

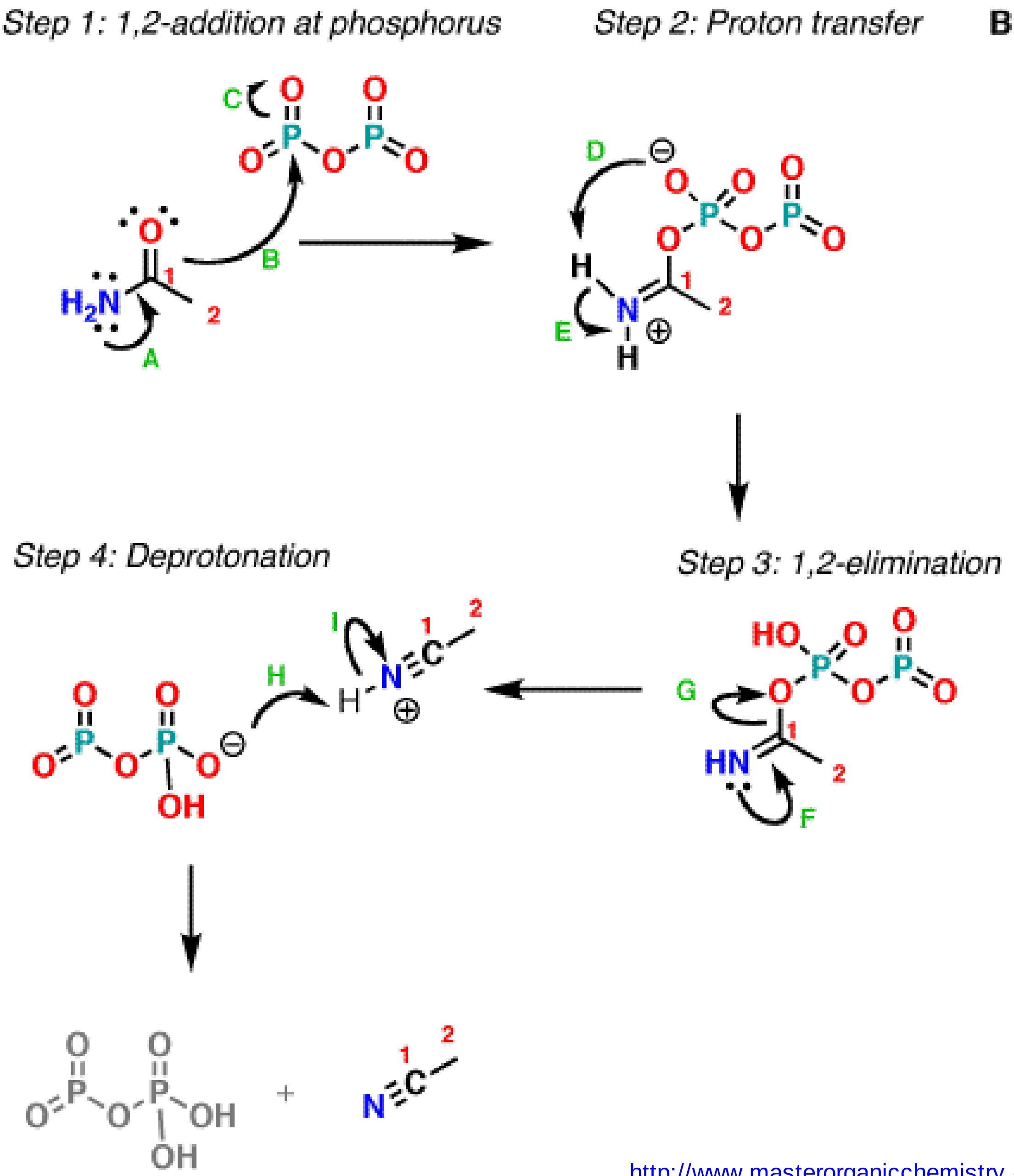
Deshidratación de amidas 1as.
Formación de nitrilos



$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\ddot{N}H_2 \xrightarrow[(\text{ó } P_2O_5)]{POCl_3} R-C\equiv N:$$

Amida primaria

Nitrilo


Step 1: 1,2-addition at phosphorus

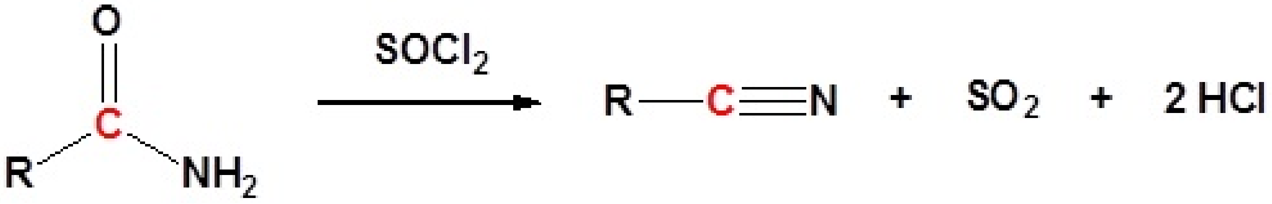
Step 2: Proton transfer

Step 3: 1,2-elimination

Step 4: Deprotonation

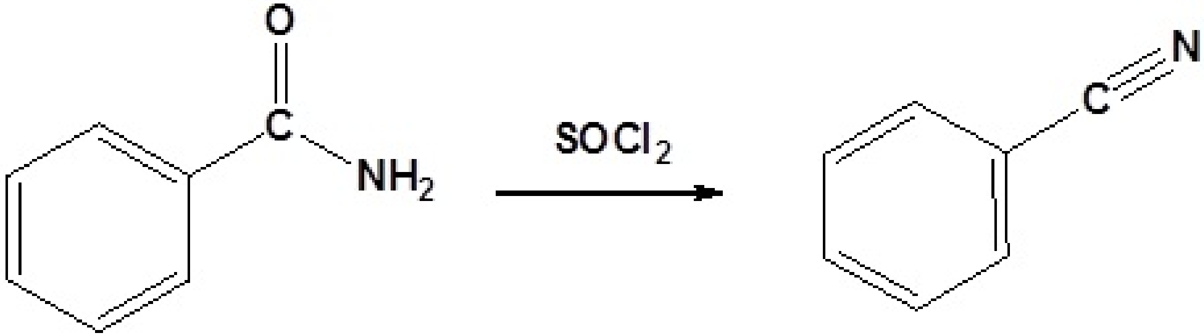
	Bonds Formed		**Bonds Broken**
A	**C_1–N (π)**	B	**C_1–O (π)**
B	O–P	C	O–P (π)
D	O–H	E	**N–H**
F	**C_1–N (π)**	G	**C_1–O**
H	O–H	I	**H–N**

http://www.masterorganicchemistry.com/wp-content/uploads/2012/01/3-mech19.png



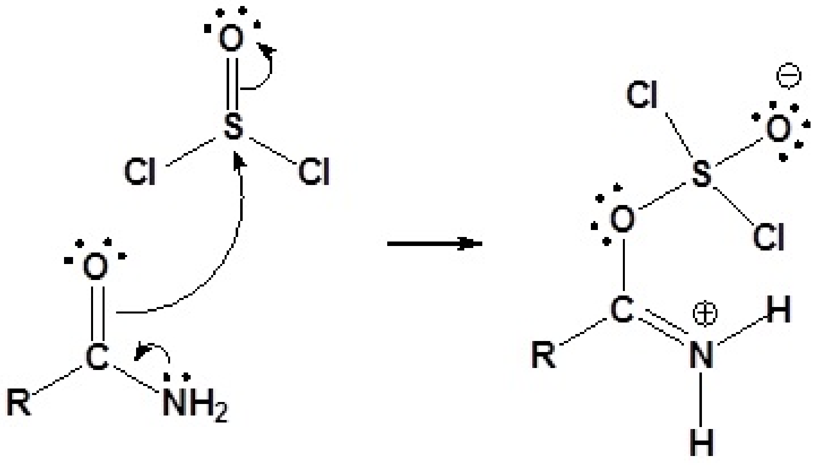
Amida 1ª

Nitrilo

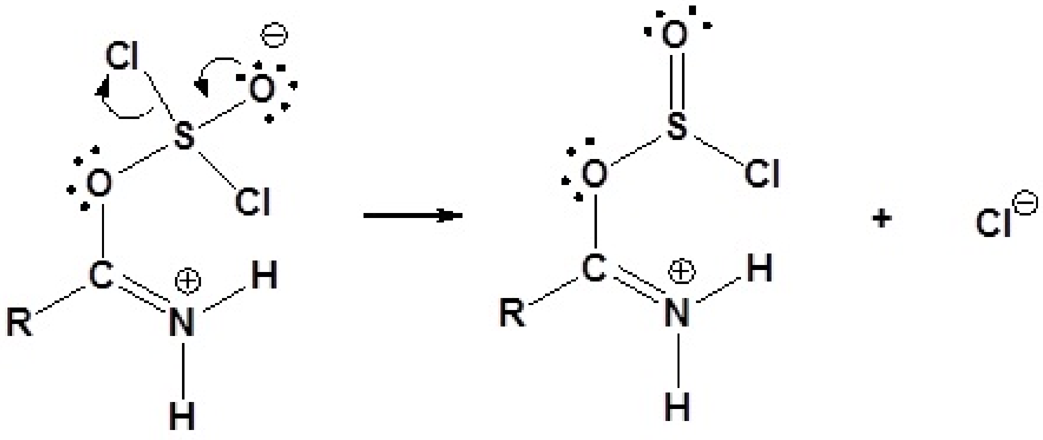


https://chem.libretexts.org/Core/Organic_Chemistry/Amides/Reactivity_of_Amides/1%C2%B0_Amides_can_be_converted_to_Nitriles_with_Thionyl_Chloride

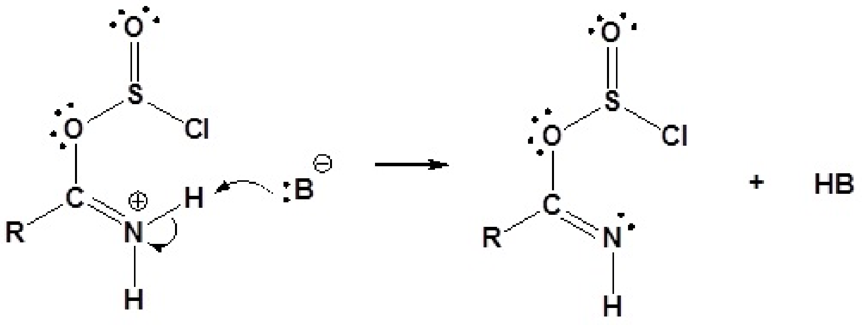
1) Adicíón del nucleofilo en el cloruro de tionilo



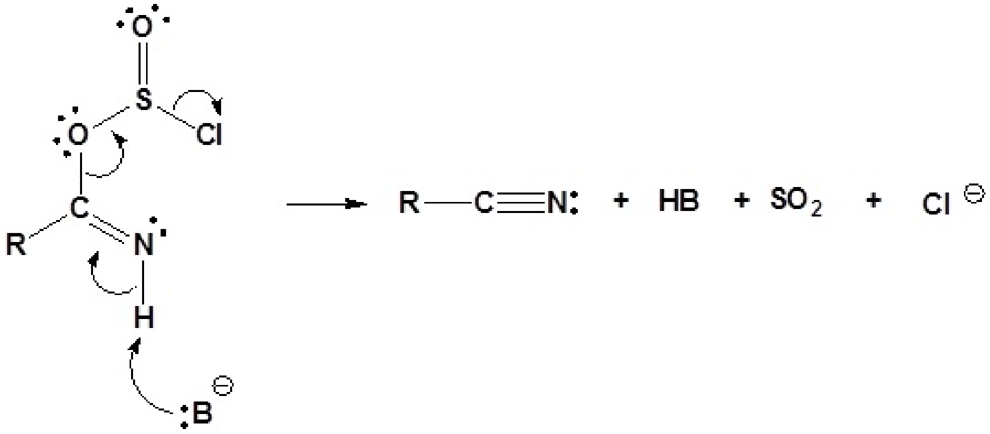
2) Eliminación del grupo saliente

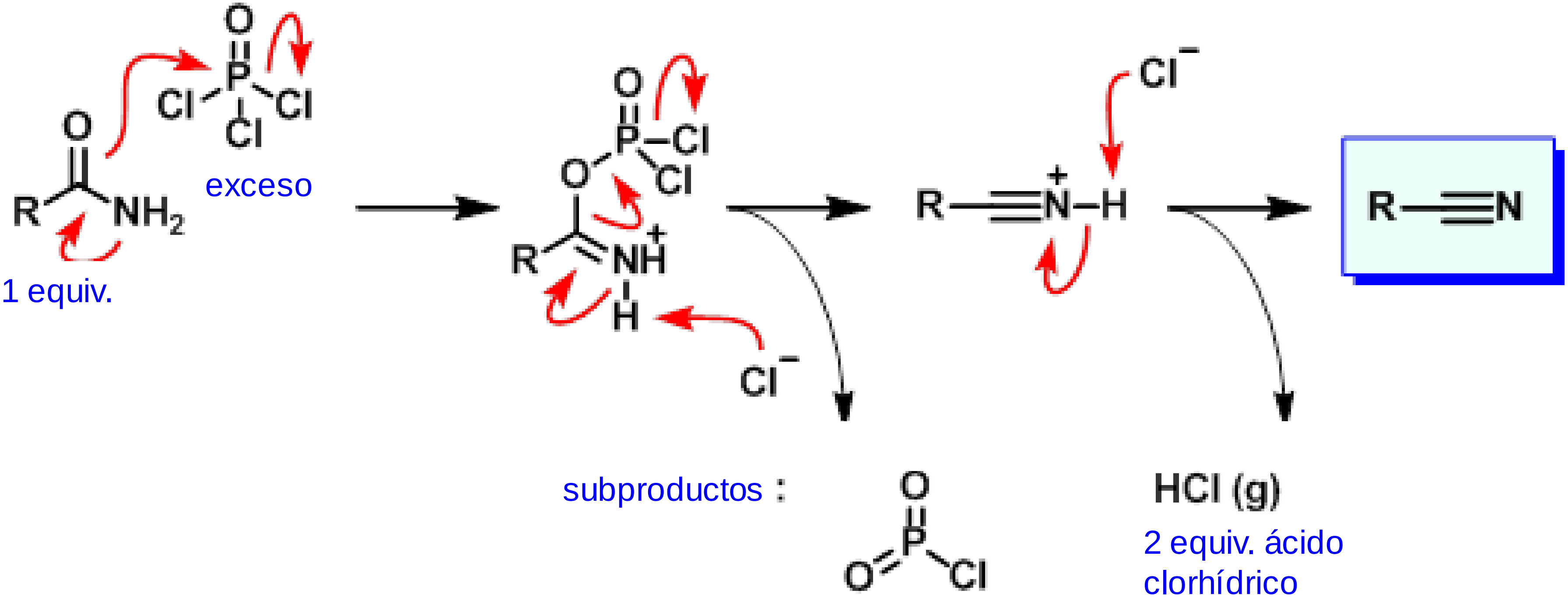


3) Desprotonación



4) Eliminación del grupo saliente





exceso

1 equiv.

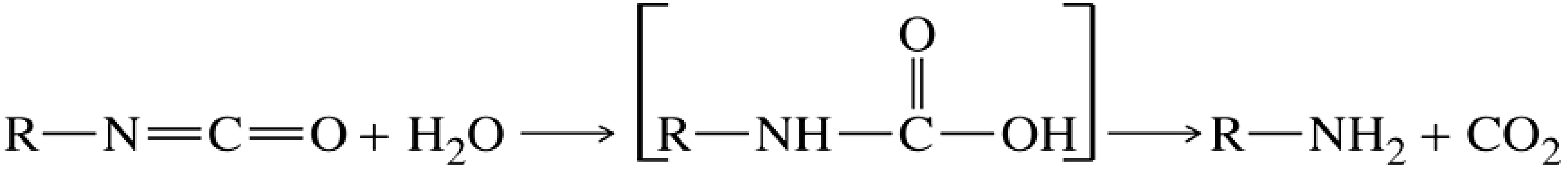
subproductos :

1 equiv. Cloruro
de *meta*-fosforilo
Cloruro fosfénico

2 equiv. ácido
clorhídrico

http://www.commonorganicchemistry.com/Rxn_Pages/Amide_to_Nitrile/Amide_to_Nitrile_POCl3_Mech.png

Síntesis de Ésteres Carbamato partir de Isocianatos

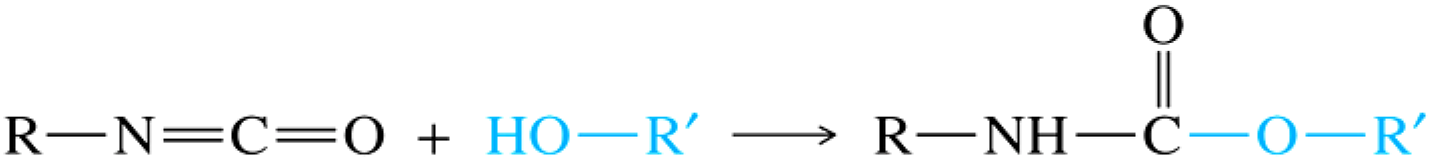


$$R{-}N{=}C{=}O + H_2O \longrightarrow \left[R{-}NH{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OH\right] \longrightarrow R{-}NH_2 + CO_2$$

Un isocianato

Un ácido carbámico

Una amina



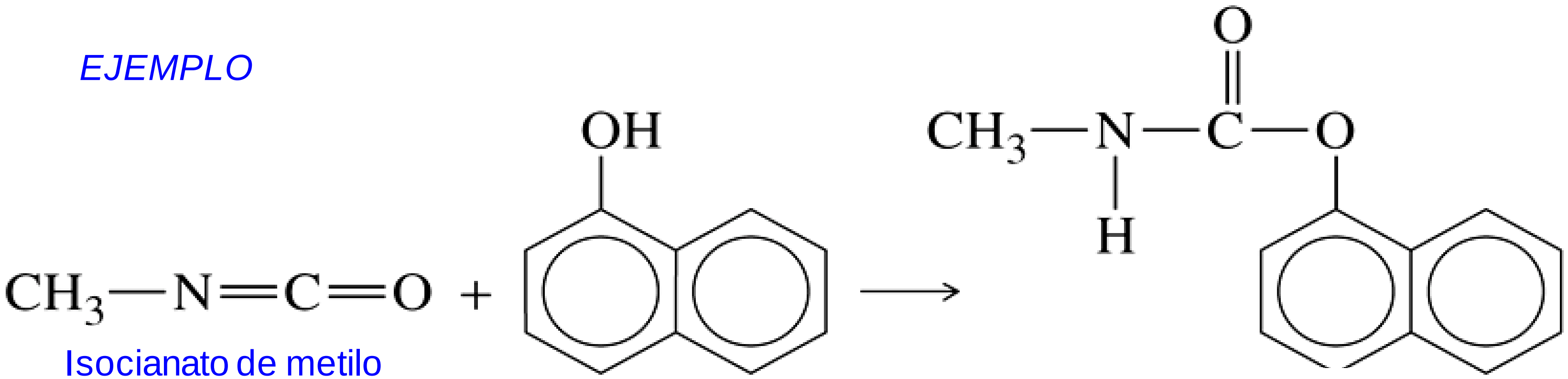
$$R{-}N{=}C{=}O + HO{-}R' \longrightarrow R{-}NH{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}O{-}R'$$

Un isocianato

Alcohol

Un éster carbamato
(uretano)

EJEMPLO

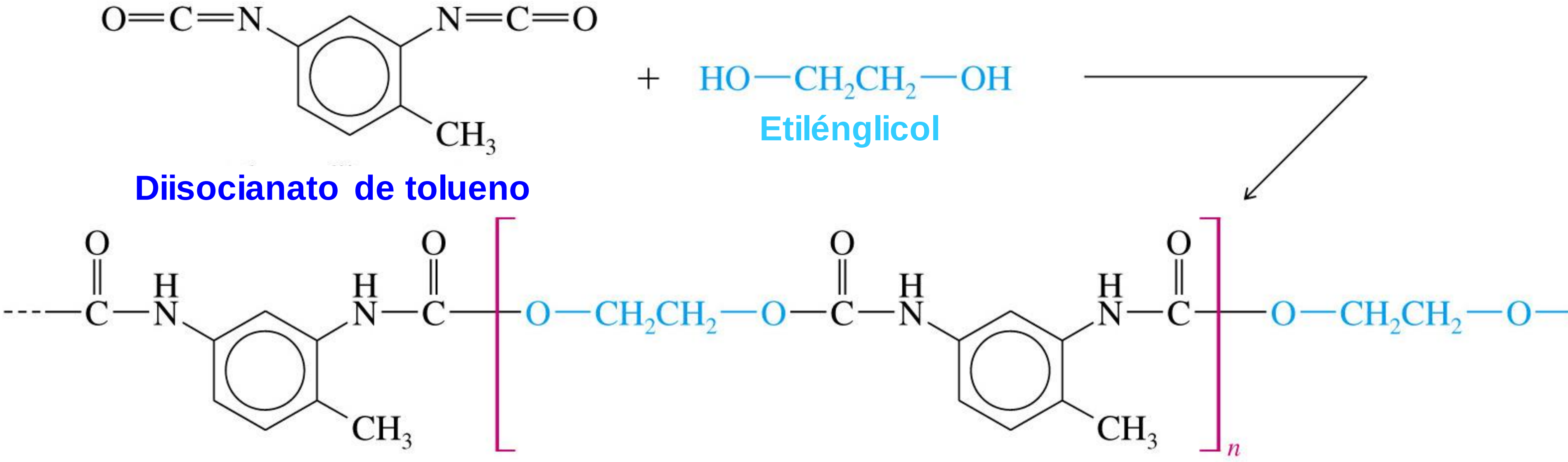


Isocianato de metilo

1-Naftol

Sevin, insecticida

Síntesis de Poliuretanos

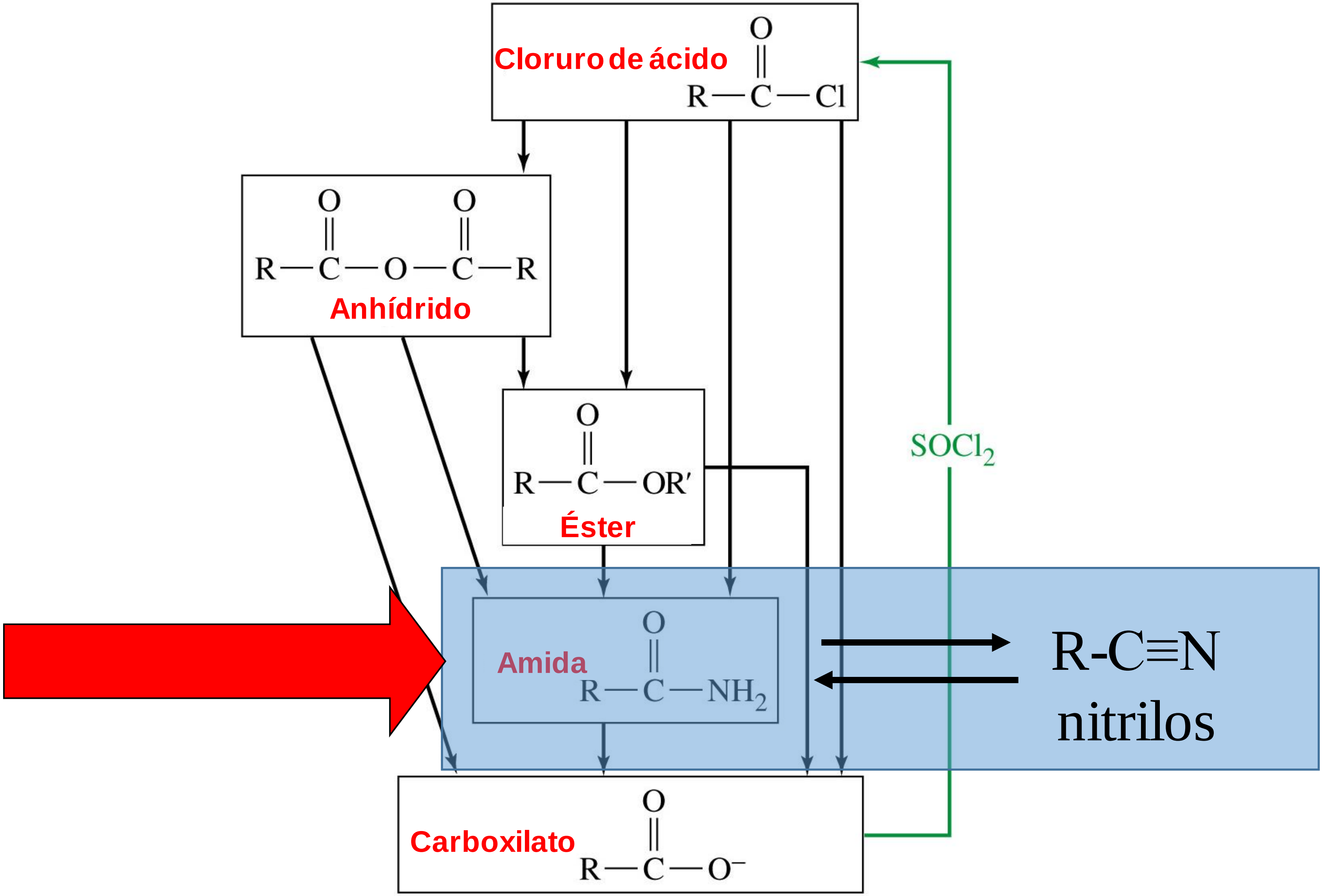


Diisocianato de tolueno

Etilénglicol

Un poliuretano

Interconversión de los derivados de ácido



Cloruro de ácido

Anhídrido

Éster

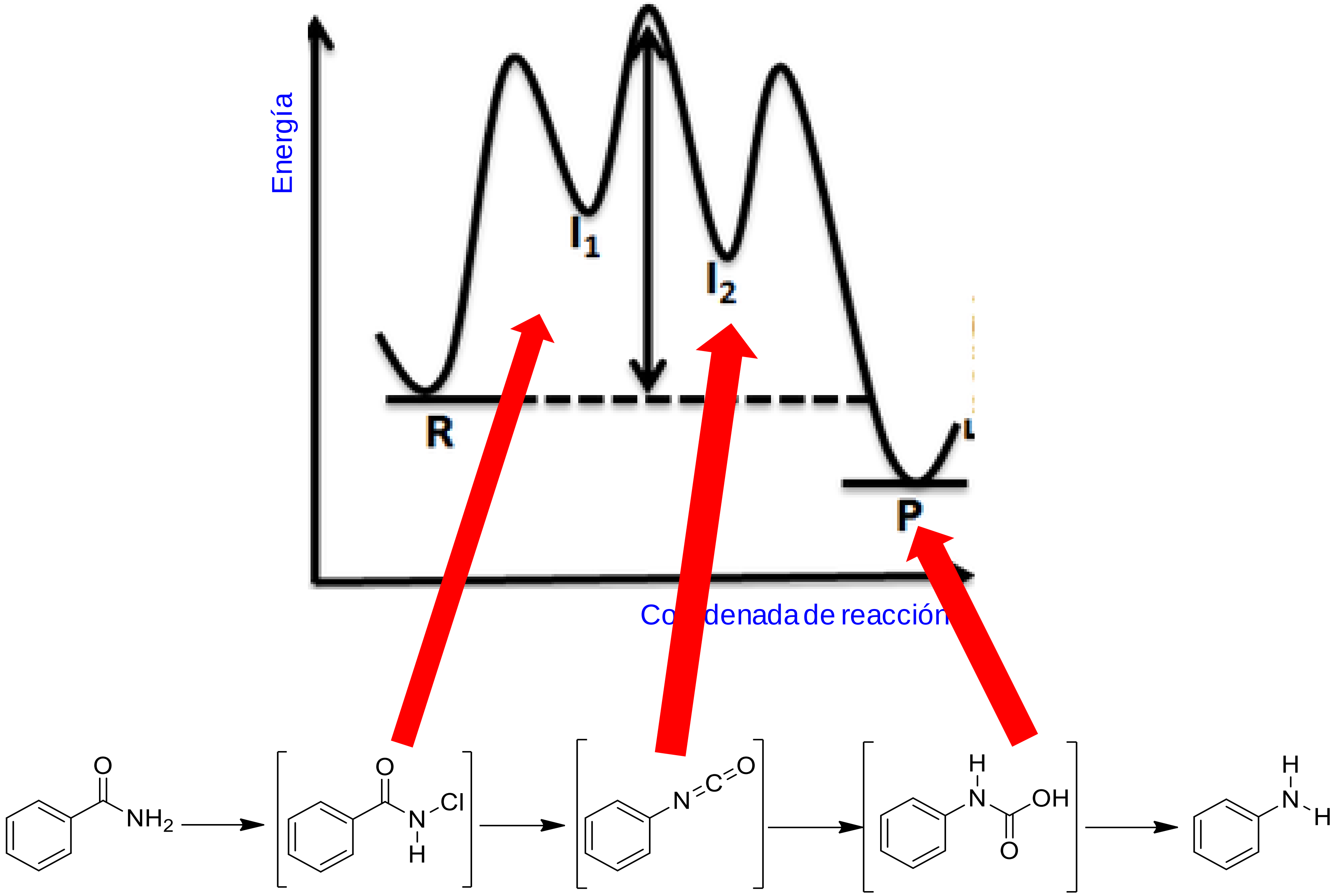
Amida

Carboxilato

$SOCl_2$

$R\text{-}C{\equiv}N$

nitrilos

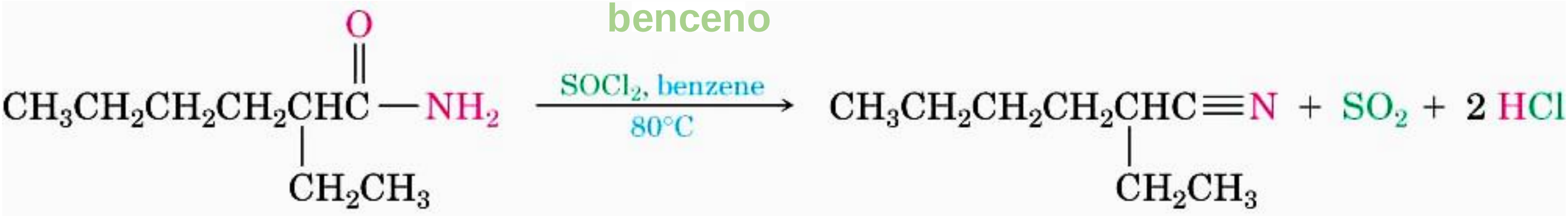

Energía
I1
I2
R
P
Co denada de reacción
O
NH2
O
N
Cl
H
N=C=O
H
N
OH
O
H
N
H

NITRILOS

Preparación de Nitrilos por Deshidratación

- Consiste en la reacción de amidas primarias $RCONH_2$ con $SOCl_2$ o $POCl_3$ (o con otros agentes deshidratantes)

- No esta limitada por el impedimento estérico o a reacciones laterales (e.g. en la reacción de halogenuros de alquilo con NaCN, en donde puede ocurrir una eliminación en lugar de la sustitución)



$$CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{\overset{|}{CH_2CH_3}}{CH}\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2 \xrightarrow[80^{\circ}C]{SOCl_2,\ benzene} CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{\overset{|}{CH_2CH_3}}{CH}C\equiv N + SO_2 + 2\ HCl$$

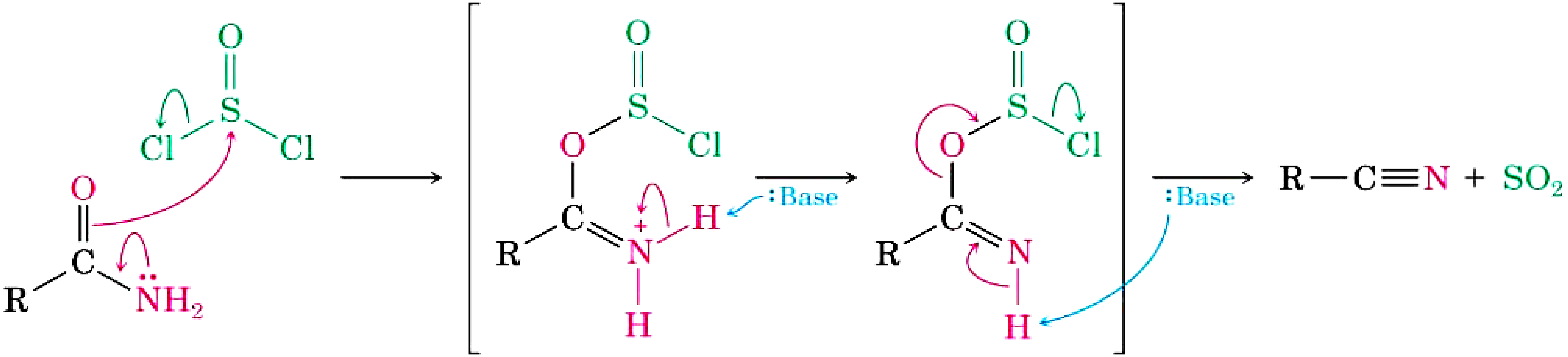
benceno

2-Etilhexanamida

2-Etilhexanonitrilo (84%)

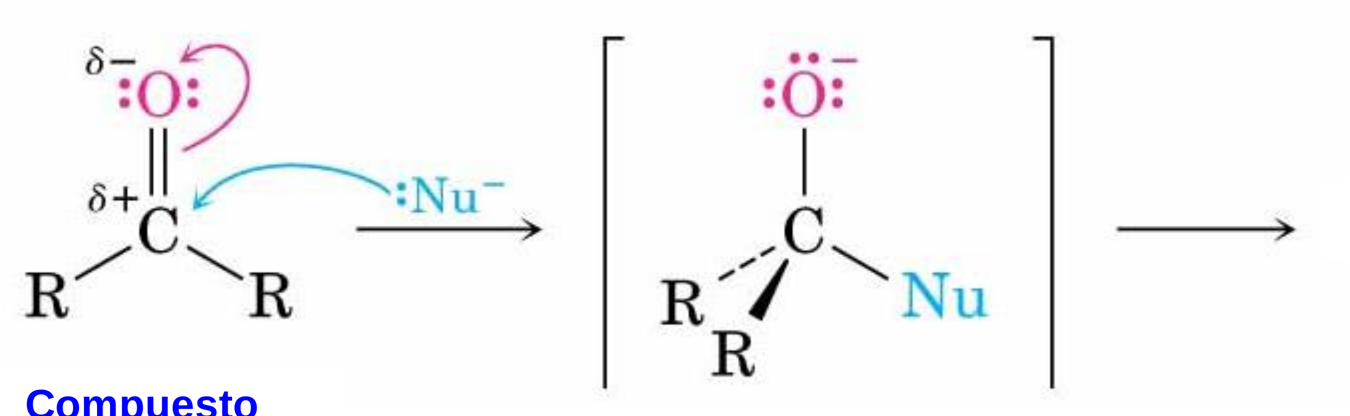
Mecanismo de la reacción de Deshidratación de Amidas

- El átomo nucleofílico de la amida ataca al $SOCl_2$ y después ocurre un equilibrio ácido-base y posteriormente una eliminación



Reacciones de los Nitrilos

- RCΞN esta fuertemente polarizado con un átomo de carbono electrofílico
- Es atacado por nucleófilos para dar aniones de imina con hibridación *sp*^{2} en forma semejante a los compuestos carbonílicos

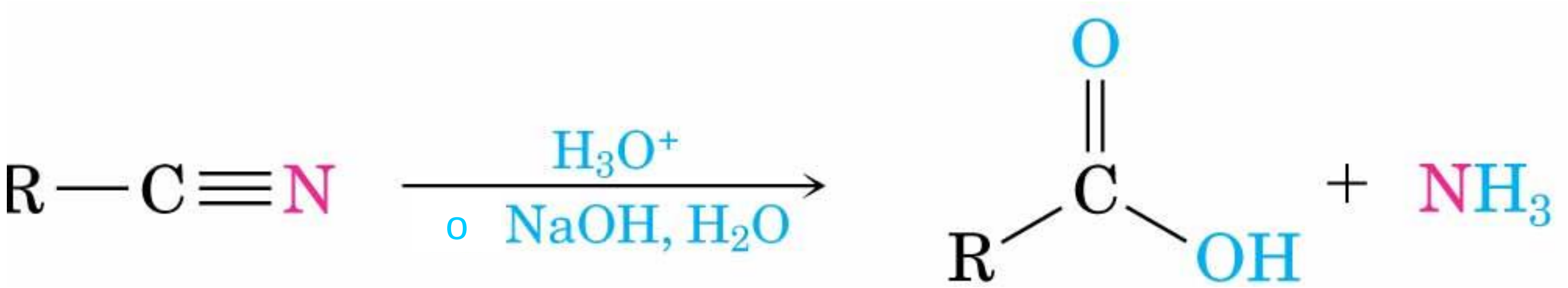


Productos

Compuesto carbonílico

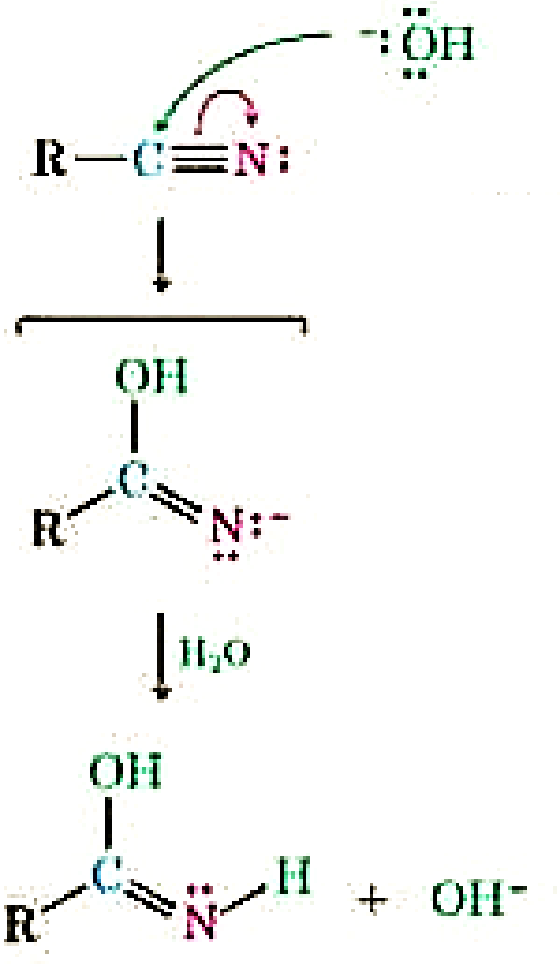
Hidrolisis: Conversión de los Nitrilos en Ácidos Carboxílicos

- Los Nitrilos son hidrolizados, con catalisis ácida o básica para formar a un ácido carboxílico y amoniaco, o bien a una amida

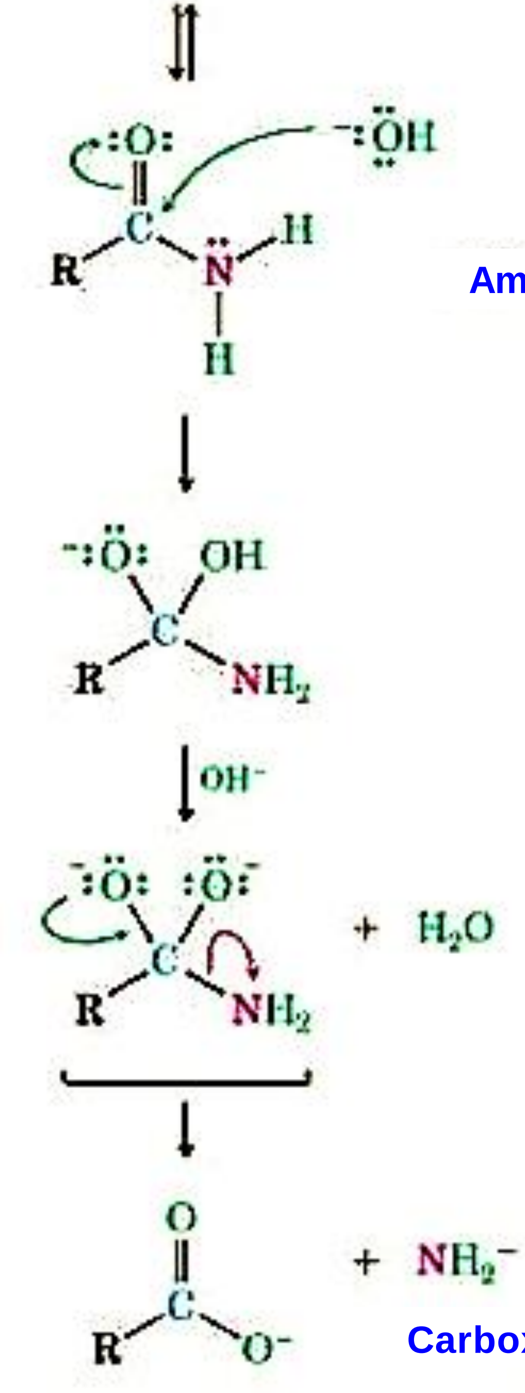


Mecanismo de la Hidrolisis de Nitrilos

- La adición nucleofílica del ion hidróxido al enlace C≡N
- Una posterior reacción ácido-base da lugar a una hidroxiimina (tautomero enol), la cual se tautomeriza a una amida (tautómero ceto).



- Una segunda molécula de hidróxido se adiciona al grupo carbonilo de la amida y la perdida de un protón da un dianión
- La eliminación del anion amiduro (**NH_2^-**) da lugar al carboxilato

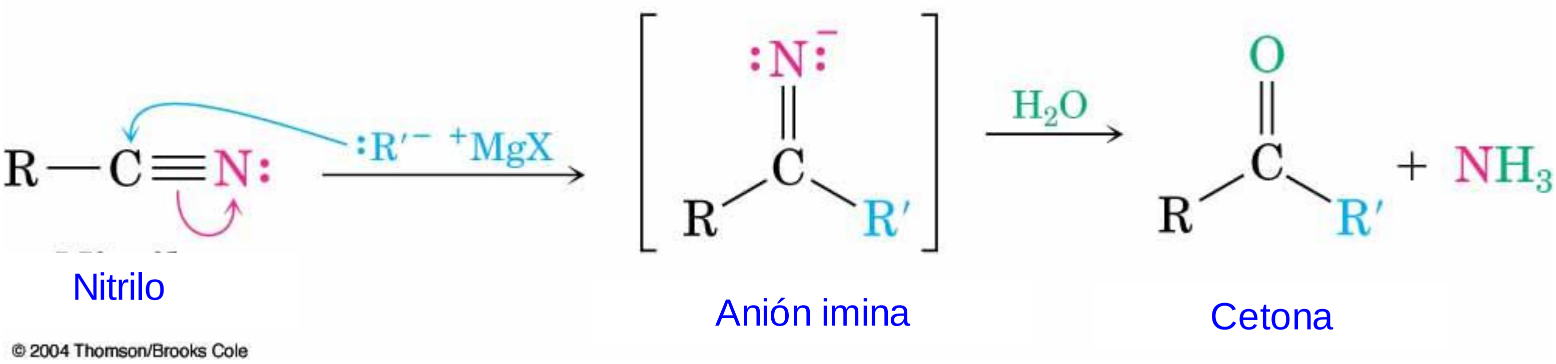


Amida

Carboxilato

Reacción de los Nitrilos con Reactivos Organometálicos

- Los reactivos de Grignard se adicionan a un nitrilo para dar como intermediario un **anión de imina**, el cual es hidrolizado por la adición de agua para dar una **cetona**

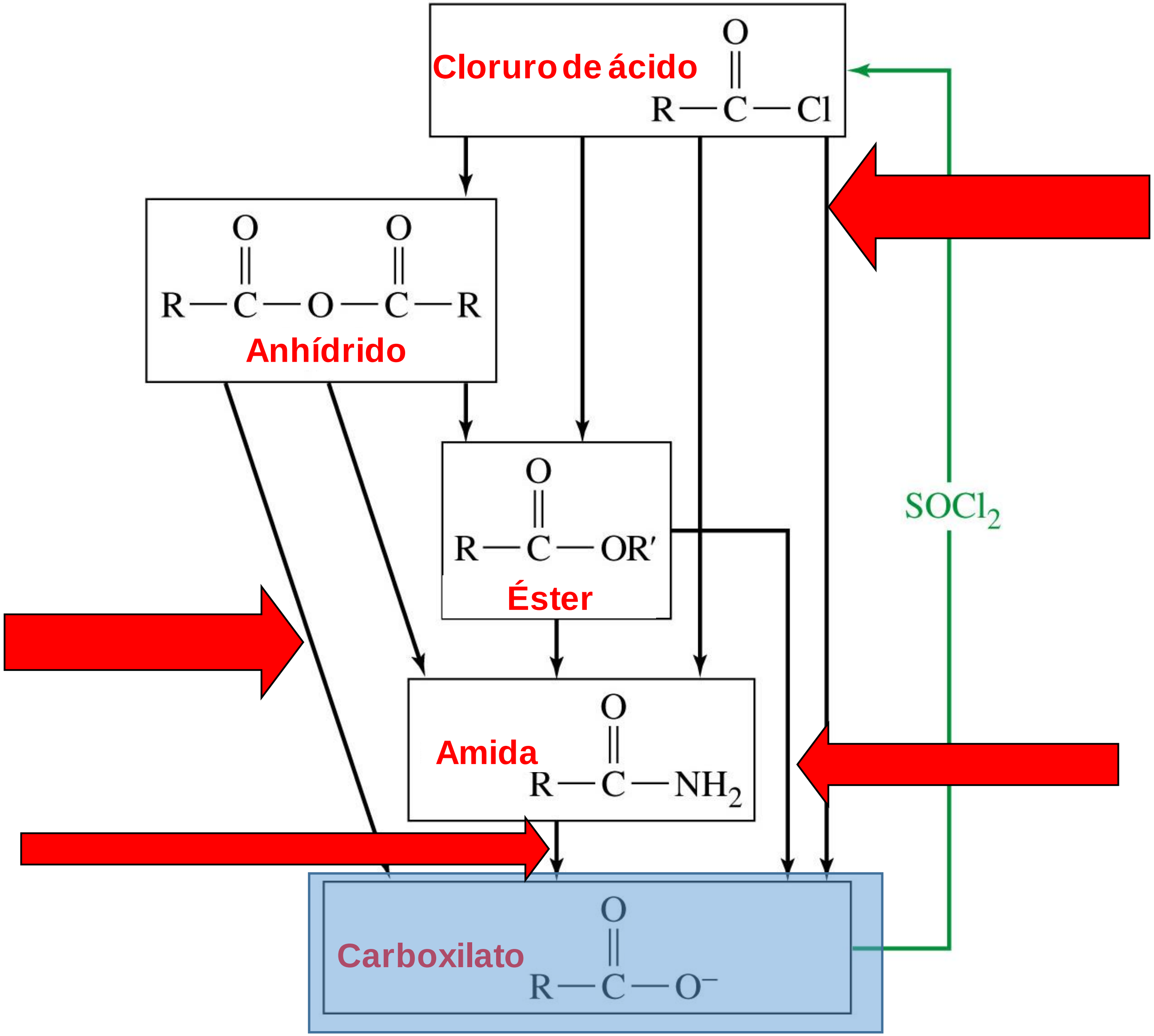


Nitrilo

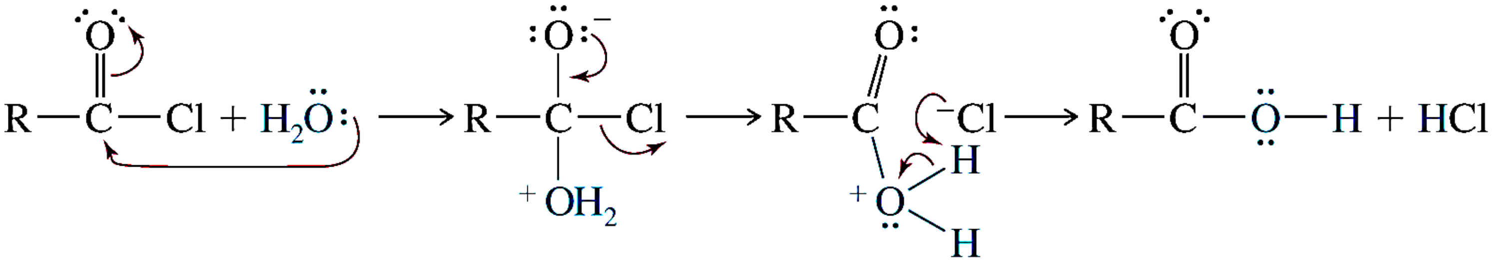
Anión imina

Cetona

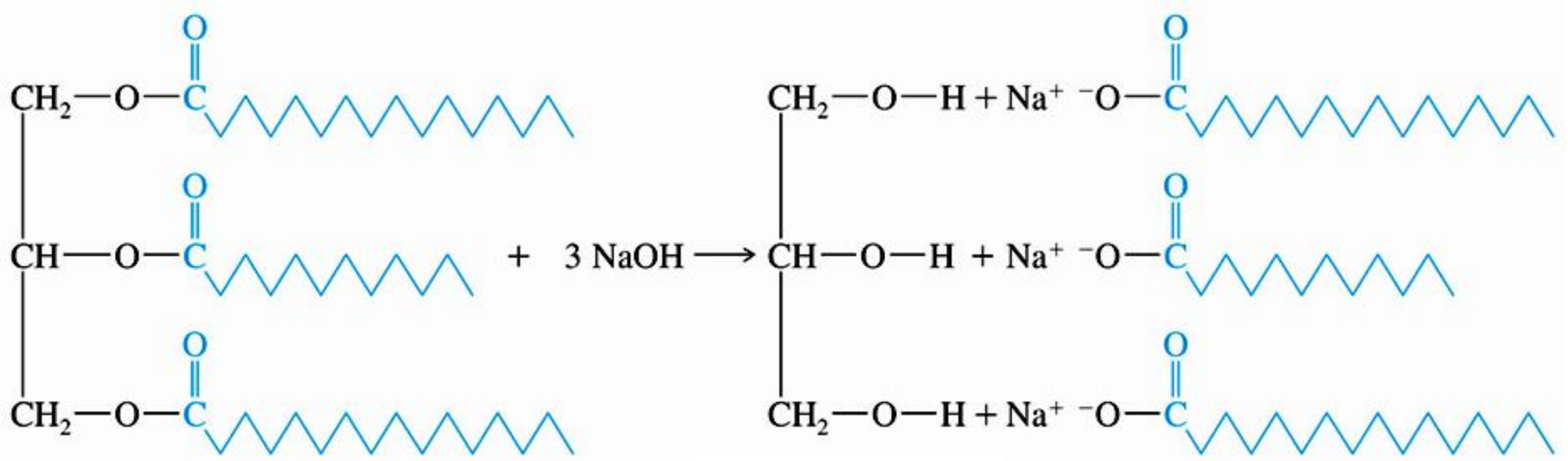
Interconversión de los derivados de ácido



Hidrólisis de Cloruros de ácido



Hidrólisis de ésteres. Saponificación



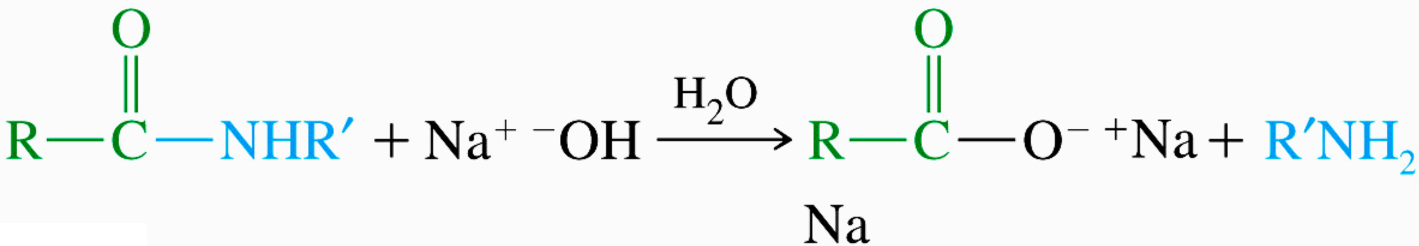
Una grasa (triéster del glicerol)

glicerol

Jabón (sales de ácido graso)

Hidrólisis básica de Amidas

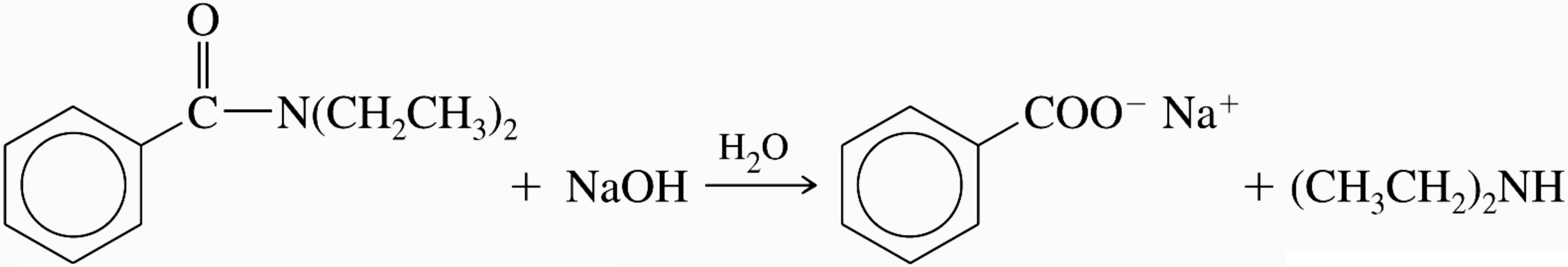
HIDRÓLISIS BÁSICA



$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHR' + Na^{+}\ {}^{-}OH \xrightarrow{H_2O} R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O^{-}\ {}^{+}Na + R'NH_2$$

Na

EJEMPLO



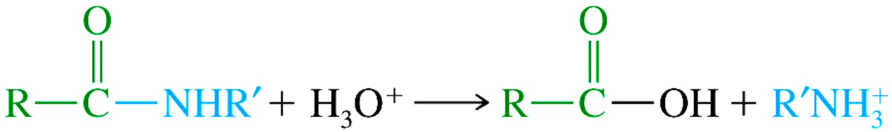
N,N-dietilbenzamida

Benzoato de sodio

Dietilamina

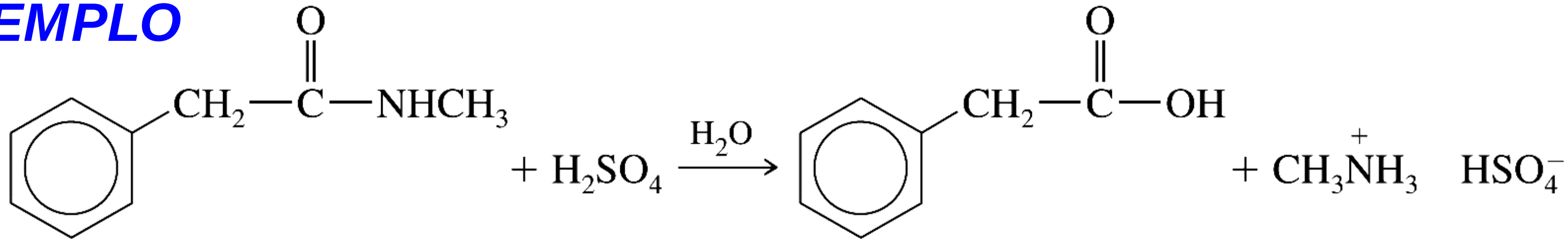
Hidrólisis ácida de amidas

HIDRÓLISIS ÁCIDA



$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHR' + H_3O^+ \longrightarrow R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH + R'NH_3^+$$

EJEMPLO



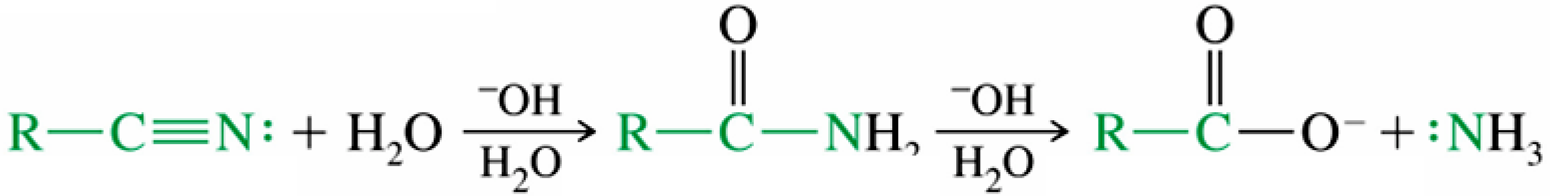
N-metil-2-fenilacetamida

Ácido fenilacético

Bisulfato de metilamonio

Hidrólisis básica nitrilos

HIDRÓLISIS BÁSICA



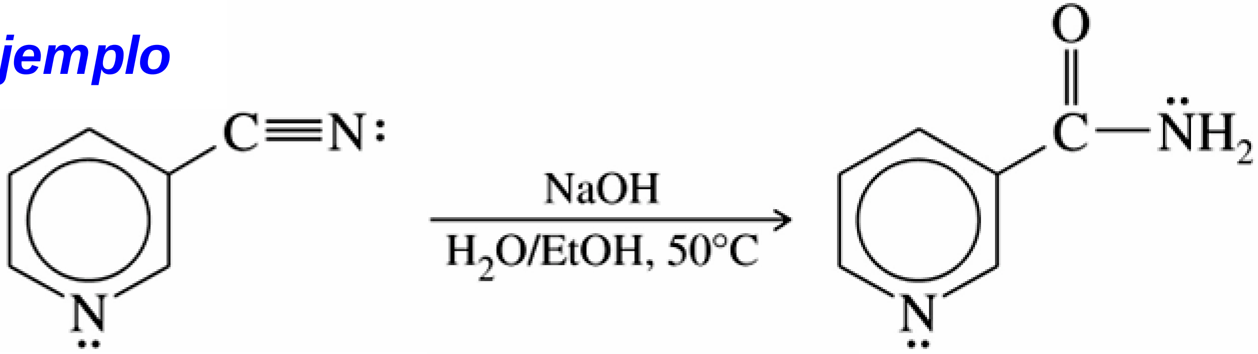
$$R{-}C{\equiv}N{:} + H_2O \xrightarrow[H_2O]{^{-}OH} R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}NH_2 \xrightarrow[H_2O]{^{-}OH} R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}O^{-} + {:}NH_3$$

Nitrilo

Amida 1ª.

Ion carboxilato

Ejemplo

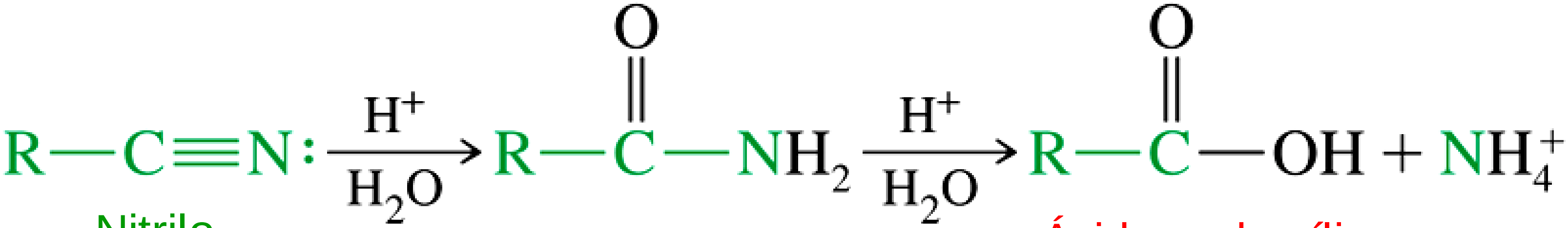


Nicotinonitrilo

Nicotinamida

Hidrólisis ácida de nitrilos

HIDRÓLISIS ÁCIDA



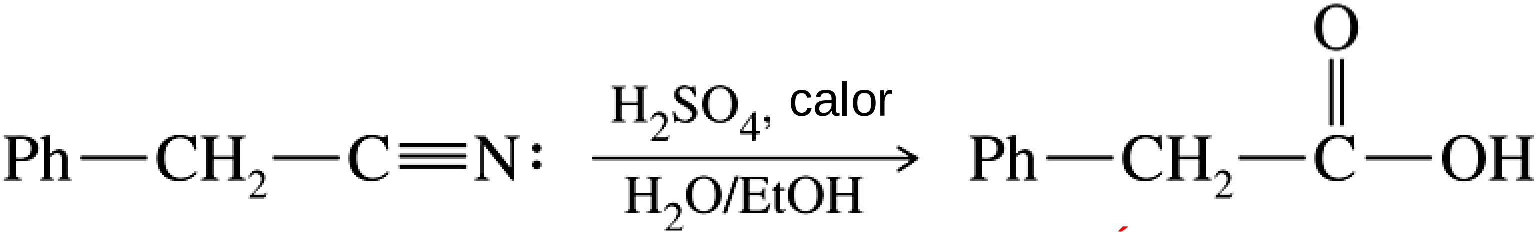
$$R-C\equiv N{:}\xrightarrow[H_2O]{H^+}R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH_2\xrightarrow[H_2O]{H^+}R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH+NH_4^+$$

Nitrilo

Amida 1ª.

Ácido carboxílico

Ejemplo



$$Ph-CH_2-C\equiv N{:}\xrightarrow[H_2O/EtOH]{H_2SO_4,\text{ calor}}Ph-CH_2-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH$$

Fenilacetonitrilo

Ácido Fenilacético

REDUCCIONES DE DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Tabla periódica vista por un químico orgánico

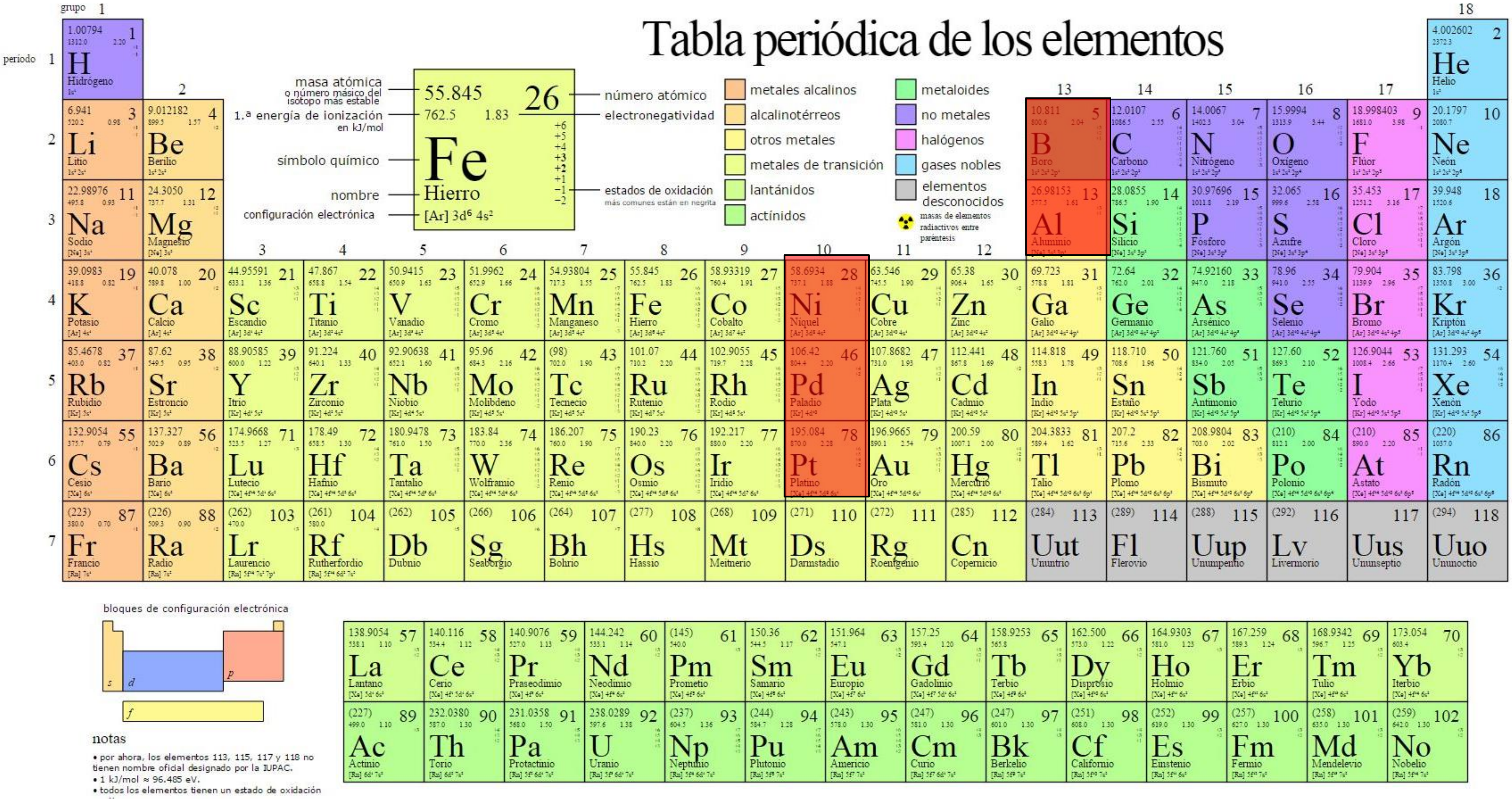


Tabla periódica de los elementos

masa atómica
o número másico del isótopo más estable
1.ª energía de ionización en kJ/mol
símbolo químico
nombre
configuración electrónica

55.845 26 — número atómico
762.5 1.83 — electronegatividad
Fe
Hierro
[Ar] 3d⁶ 4s²
+6 +5 +4 +3 +2 +1 −1 −2 — estados de oxidación
más comunes están en negrita

- metales alcalinos
- alcalinotérreos
- otros metales
- metales de transición
- lantánidos
- actínidos
- metaloides
- no metales
- halógenos
- gases nobles
- elementos desconocidos
- ☢ masas de elementos radiactivos entre paréntesis

periodo \ grupo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	1 H Hidrógeno 1.00794																	2 He Helio 4.002602
2	3 Li Litio 6.941	4 Be Berilio 9.012182											5 B Boro 10.811	6 C Carbono 12.0107	7 N Nitrógeno 14.0067	8 O Oxígeno 15.9994	9 F Flúor 18.998403	10 Ne Neón 20.1797
3	11 Na Sodio 22.98976	12 Mg Magnesio 24.3050											13 Al Aluminio 26.98153	14 Si Silicio 28.0855	15 P Fósforo 30.97696	16 S Azufre 32.065	17 Cl Cloro 35.453	18 Ar Argón 39.948
4	19 K Potasio 39.0983	20 Ca Calcio 40.078	21 Sc Escandio 44.95591	22 Ti Titanio 47.867	23 V Vanadio 50.9415	24 Cr Cromo 51.9962	25 Mn Manganeso 54.93804	26 Fe Hierro 55.845	27 Co Cobalto 58.93319	28 Ni Níquel 58.6934	29 Cu Cobre 63.546	30 Zn Zinc 65.38	31 Ga Galio 69.723	32 Ge Germanio 72.64	33 As Arsénico 74.92160	34 Se Selenio 78.96	35 Br Bromo 79.904	36 Kr Kriptón 83.798
5	37 Rb Rubidio 85.4678	38 Sr Estroncio 87.62	39 Y Itrio 88.90585	40 Zr Zirconio 91.224	41 Nb Niobio 92.90638	42 Mo Molibdeno 95.96	43 Tc Tecnecio (98)	44 Ru Rutenio 101.07	45 Rh Rodio 102.9055	46 Pd Paladio 106.42	47 Ag Plata 107.8682	48 Cd Cadmio 112.441	49 In Indio 114.818	50 Sn Estaño 118.710	51 Sb Antimonio 121.760	52 Te Telurio 127.60	53 I Yodo 126.9044	54 Xe Xenón 131.293
6	55 Cs Cesio 132.9054	56 Ba Bario 137.327	71 Lu Lutecio 174.9668	72 Hf Hafnio 178.49	73 Ta Tantalio 180.9478	74 W Wolframio 183.84	75 Re Renio 186.207	76 Os Osmio 190.23	77 Ir Iridio 192.217	78 Pt Platino 195.084	79 Au Oro 196.9665	80 Hg Mercurio 200.59	81 Tl Talio 204.3833	82 Pb Plomo 207.2	83 Bi Bismuto 208.9804	84 Po Polonio (210)	85 At Astato (210)	86 Rn Radón (220)
7	87 Fr Francio (223)	88 Ra Radio (226)	103 Lr Laurencio (262)	104 Rf Rutherfordio (261)	105 Db Dubnio (262)	106 Sg Seaborgio (266)	107 Bh Bohrio (264)	108 Hs Hassio (277)	109 Mt Meitnerio (268)	110 Ds Darmstadio (271)	111 Rg Roentgenio (272)	112 Cn Copernicio (285)	113 Uut Ununtrio (284)	114 Fl Flerovio (289)	115 Uup Ununpentio (288)	116 Lv Livermorio (292)	117 Uus Ununseptio	118 Uuo Ununoctio (294)

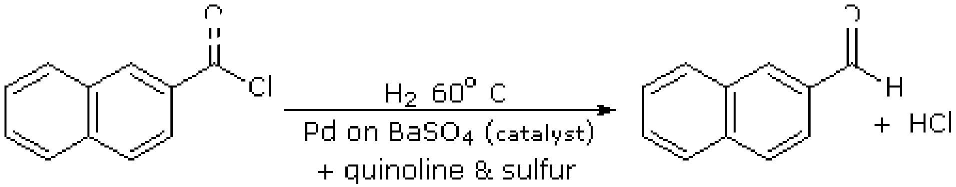
57 La Lantano 138.9054	58 Ce Cerio 140.116	59 Pr Praseodimio 140.9076	60 Nd Neodimio 144.242	61 Pm Prometio (145)	62 Sm Samario 150.36	63 Eu Europio 151.964	64 Gd Gadolinio 157.25	65 Tb Terbio 158.9253	66 Dy Disprosio 162.500	67 Ho Holmio 164.9303	68 Er Erbio 167.259	69 Tm Tulio 168.9342	70 Yb Iterbio 173.054
89 Ac Actinio (227)	90 Th Torio 232.0380	91 Pa Protactinio 231.0358	92 U Uranio 238.0289	93 Np Neptunio (237)	94 Pu Plutonio (244)	95 Am Americio (243)	96 Cm Curio (247)	97 Bk Berkelio (247)	98 Cf Californio (251)	99 Es Einstenio (252)	100 Fm Fermio (257)	101 Md Mendelevio (258)	102 No Nobelio (259)

bloques de configuración electrónica

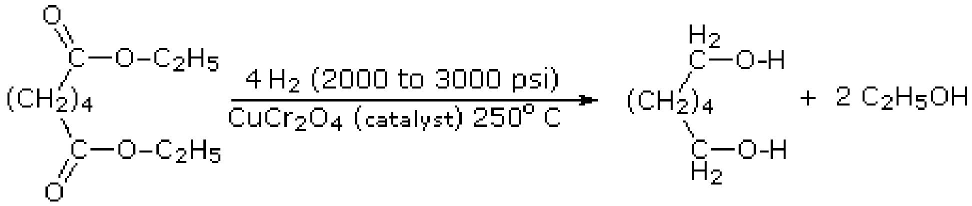
notas

- por ahora, los elementos 113, 115, 117 y 118 no tienen nombre oficial designado por la IUPAC.
- 1 kJ/mol ≈ 96.485 eV.
- todos los elementos tienen un estado de oxidación

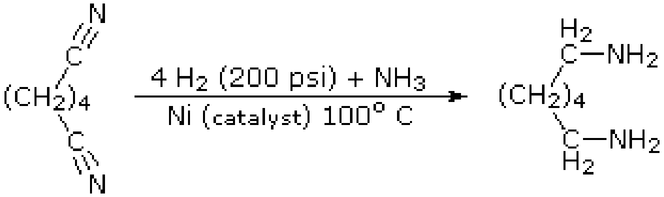
1.


O
Cl
H2 60° C
Pd on BaSO4 (catalyst)
+ quinoline & sulfur
O
H
+ HCl

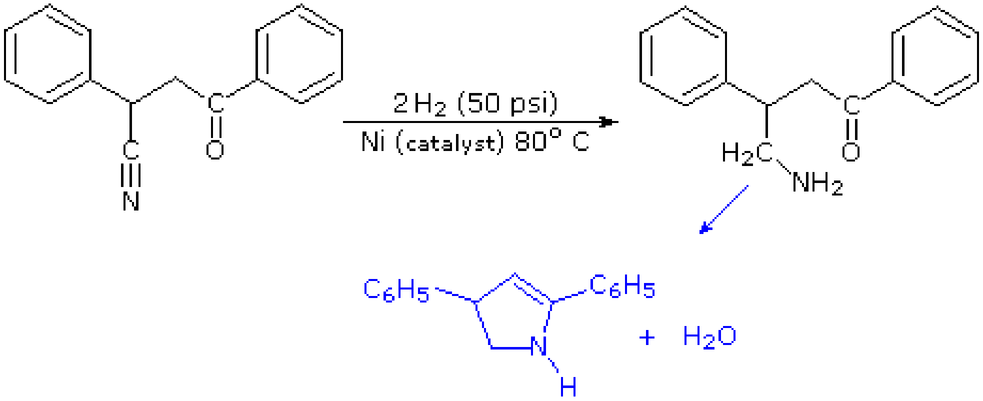
2.


O
C—O-C2H5
(CH2)4
C—O-C2H5
O
4 H2 (2000 to 3000 psi)
CuCr2O4 (catalyst) 250° C
H2
C—O-H
(CH2)4
C—O-H
H2
+ 2 C2H5OH

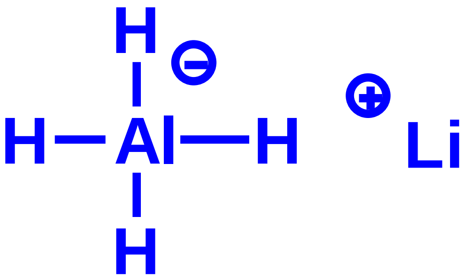
3.


N
C
(CH2)4
C
N
4 H2 (200 psi) + NH3
Ni (catalyst) 100° C
H2
C—NH2
(CH2)4
C—NH2
H2

4.


C
N
C
O
2 H2 (50 psi)
Ni (catalyst) 80° C
H2C
NH2
C
O
C6H5
C6H5
N
H
+ H2O

$LiAlH_4$

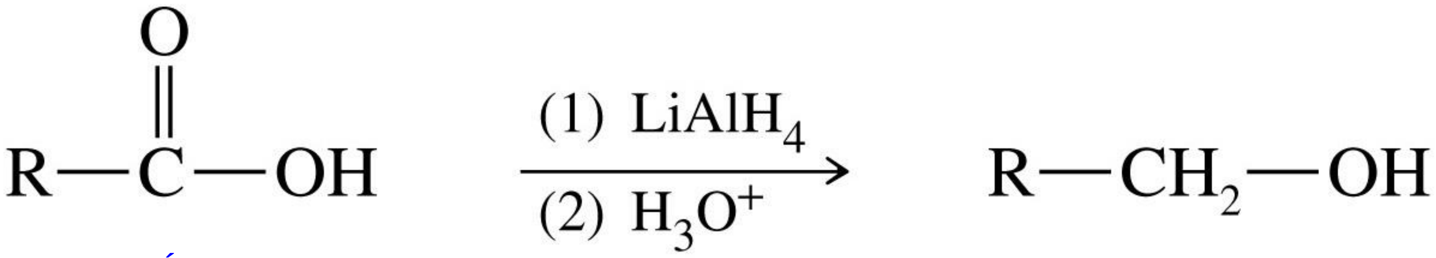


$$\mathrm{H-\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle H}{Al}}-H}^{\ominus}\quad {}^{\oplus}\mathrm{Li}$$

HIDRURO DOBLE DE LITIO Y ALUMINIO

Reducción de Ácidos Carboxílicos con Hidruro de litio y aluminio

Este reactivo es el agente reductor más ***democrático***, reduce por igual a grupos funcionales oxidados)

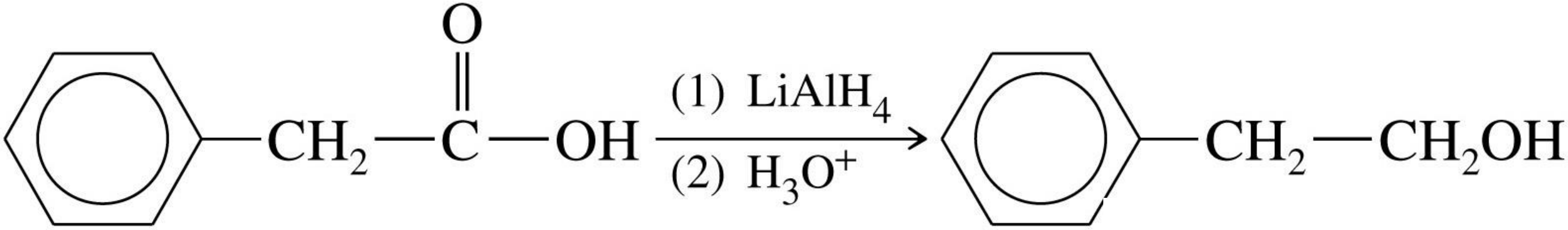


$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH \xrightarrow[(2)\ H_3O^+]{(1)\ LiAlH_4} R-CH_2-OH$$

Ácido

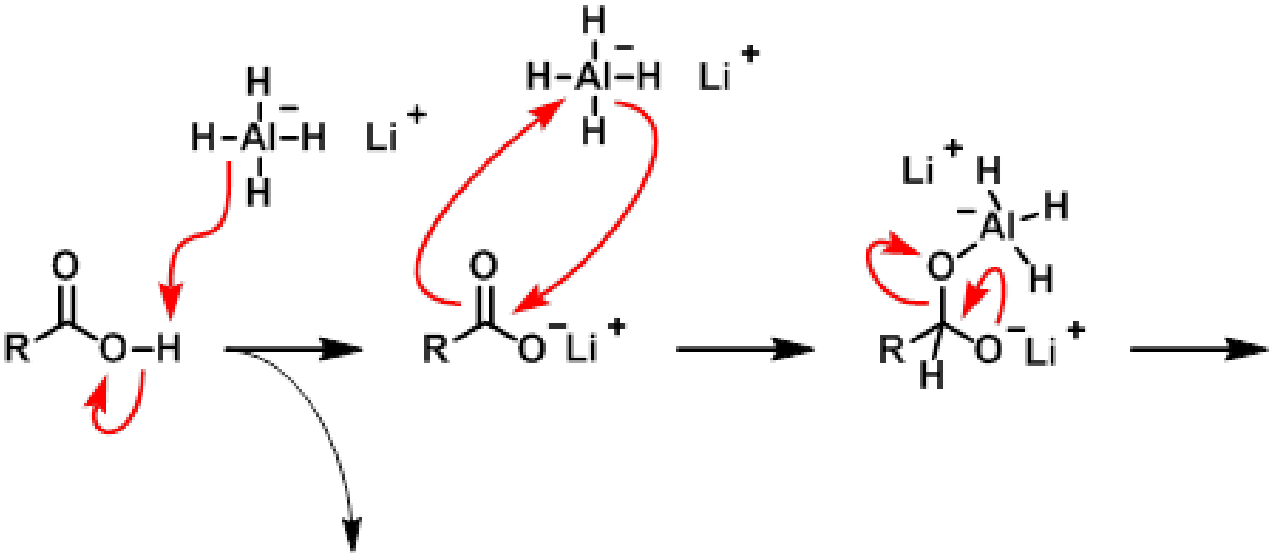
Alcohol primario

Ejemplo

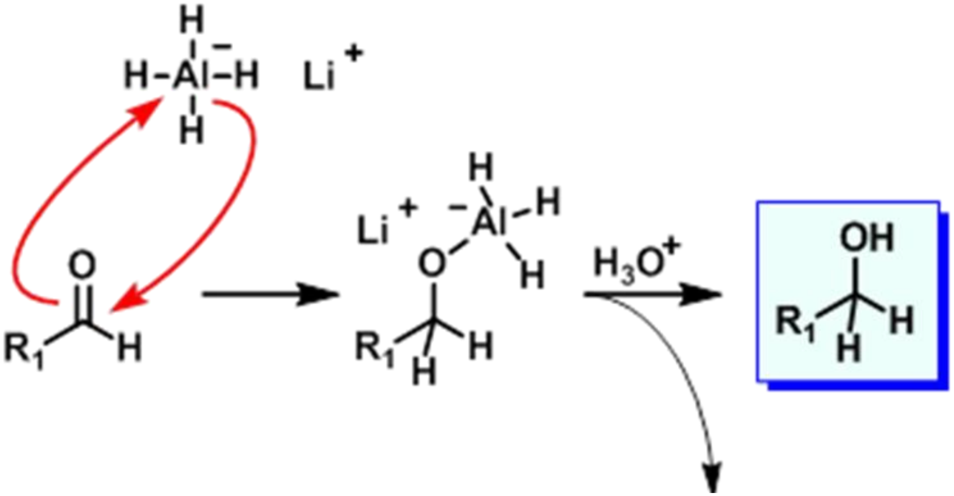


Ácido fenilacético

2-feniletanol
(75 %)

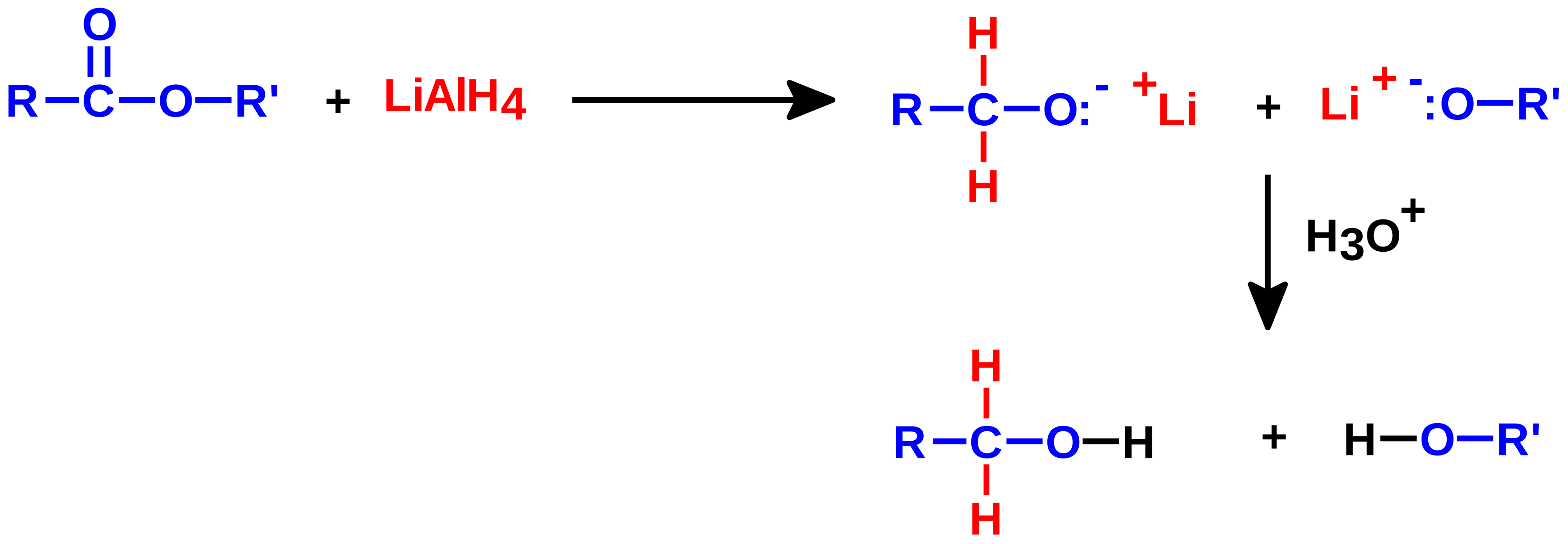


Subproducto:
H_2 (1 equivalente)



Subproducto: $Al(OH)_3$
1 equivalente, sales de aluminio

Reducción de Ésteres a Alcoholes primarios

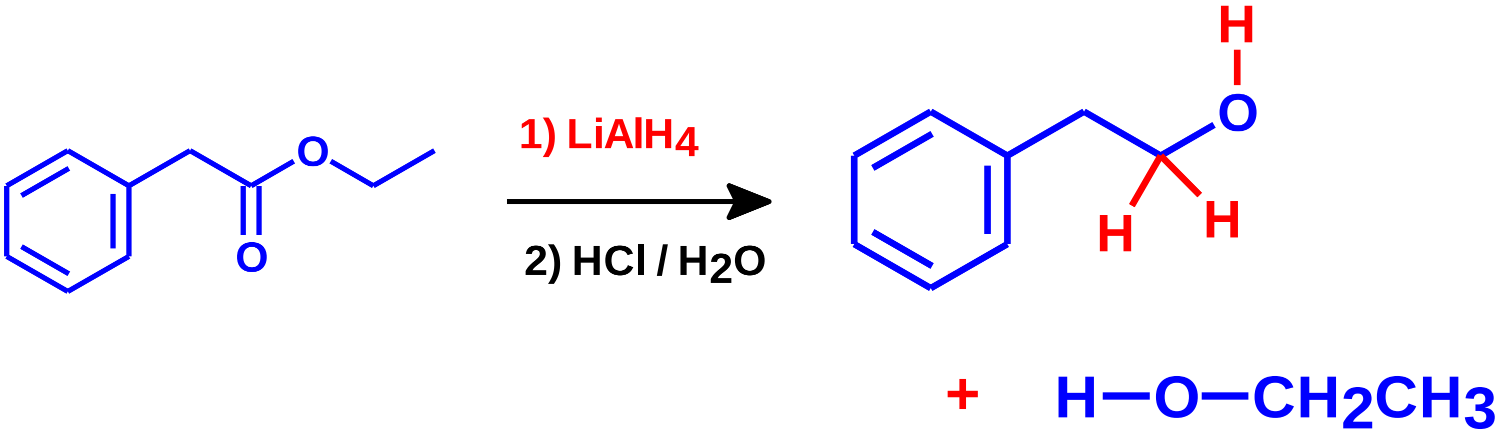


$$\mathrm{R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-R' + LiAlH_4 \longrightarrow R-\underset{H}{\overset{H}{C}}-O:^{-}\ {}^{+}Li + Li^{+}\ {}^{-}:O-R'}$$

$$\xrightarrow{\mathrm{H_3O^{+}}}\ \mathrm{R-\underset{H}{\overset{H}{C}}-O-H + H-O-R'}$$

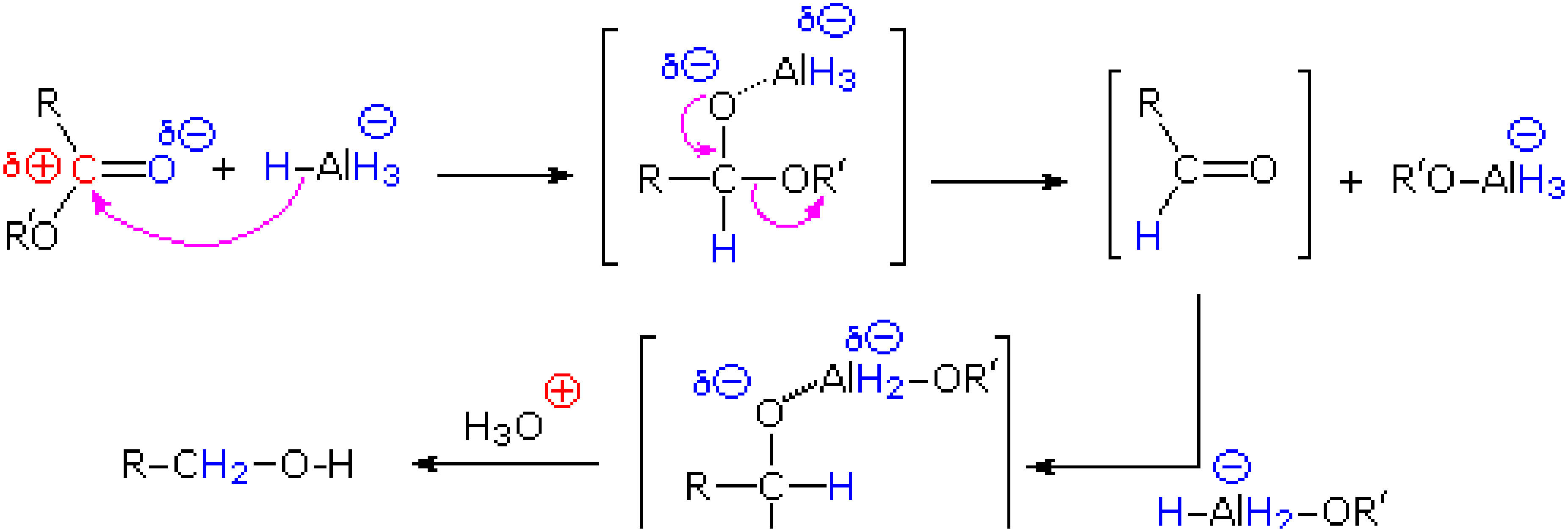
ALCOHOL 1o.

Reducción de Ésteres



Mecanismo de la reducción con $LiAlH_4$

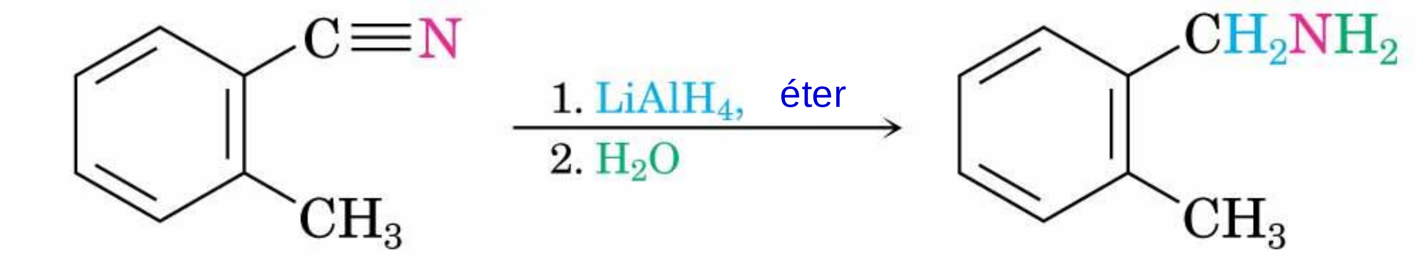
Reducción de Ésteres ó Ácidos



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño

Reducción de Nitrilos

- La reducción de un nitrilo con $LiAlH_4$ da lugar a una amina primaria

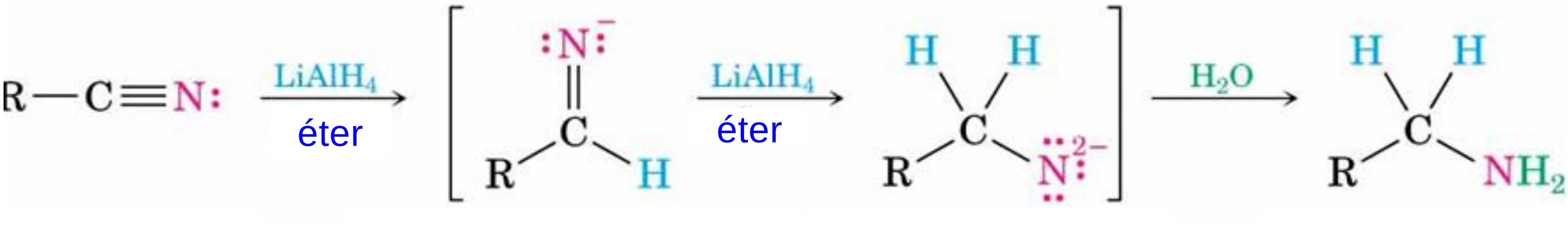


o-Metilbenzonitrilo

o-Metilbencilamina
(88%)

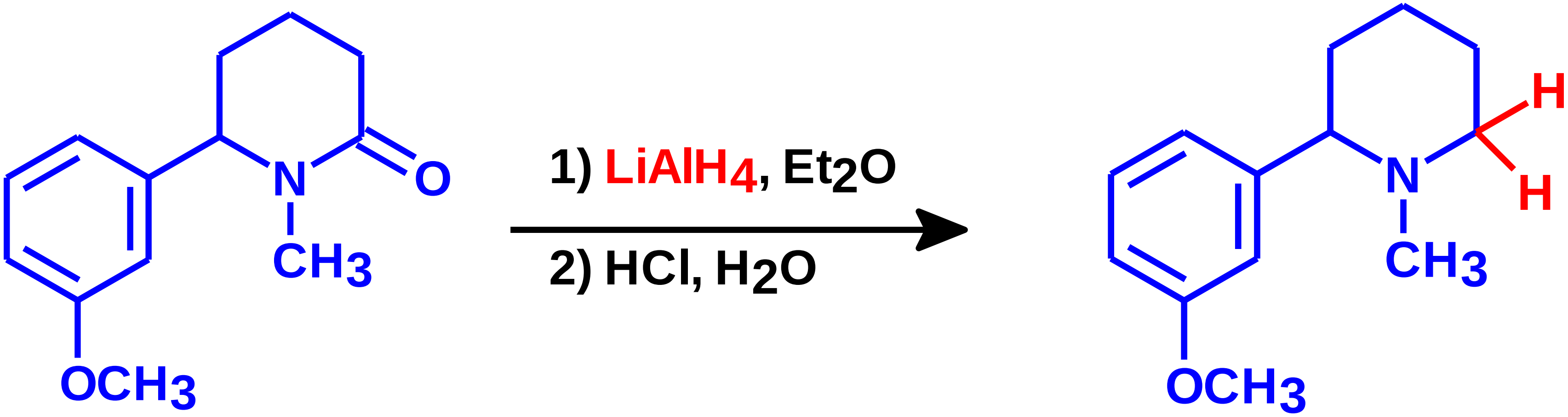
Mecanismo de la Reducción de R-C≡N

- La adición Nucleofílica del ion hidruro al enlace polar C≡N, da lugar a un anión ***imina***
- El enlace C=N del anión ***imina*** sufre una segunda adición nucleofílica del ion hidruro para dar lugar a un ***dianión***, el cual es protonado por el agua:



Nitrilo *Anión imina* *Dianión* Amina

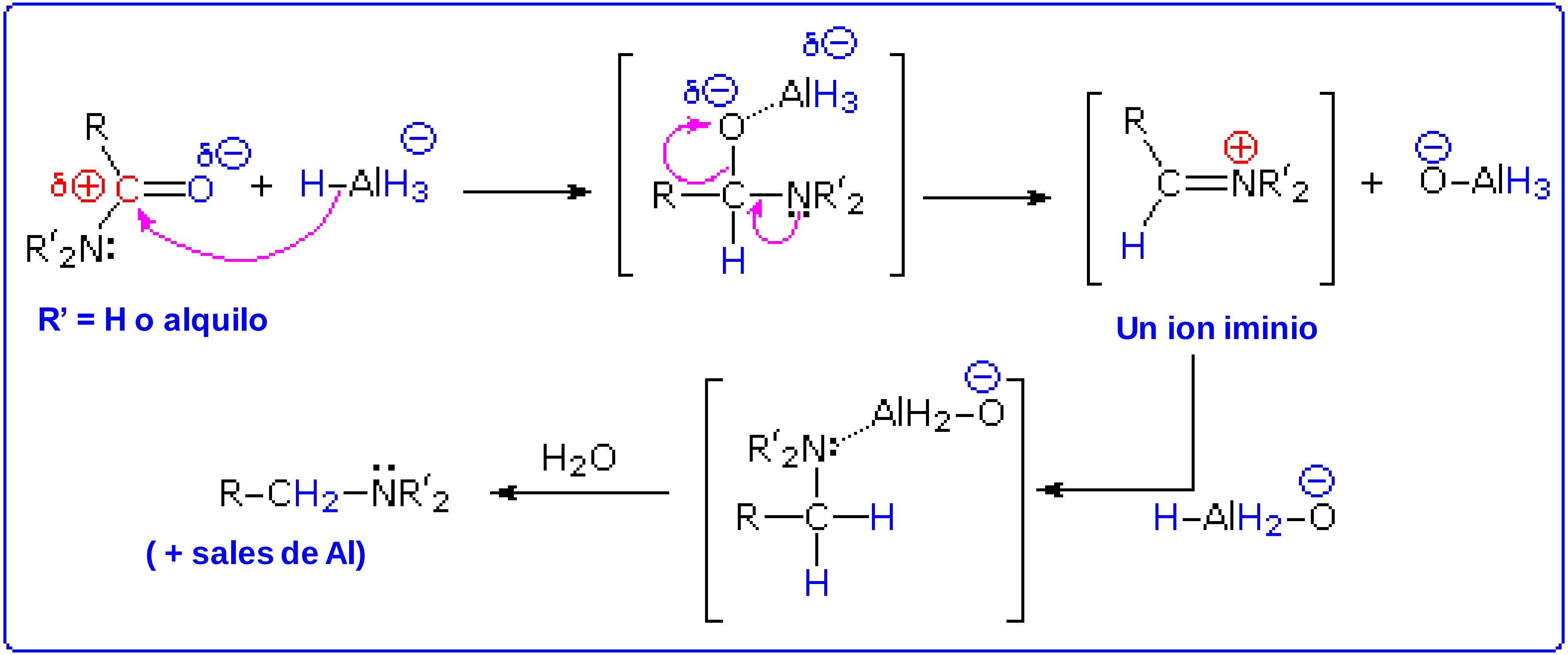
Reducción de Amidas



1) $LiAlH_4$, Et_2O

2) HCl, H_2O

Reducción de Amidas

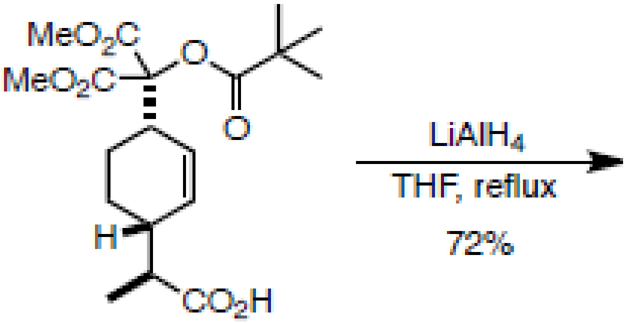


R' = H o alquilo

Un ion iminio

(+ sales de Al)

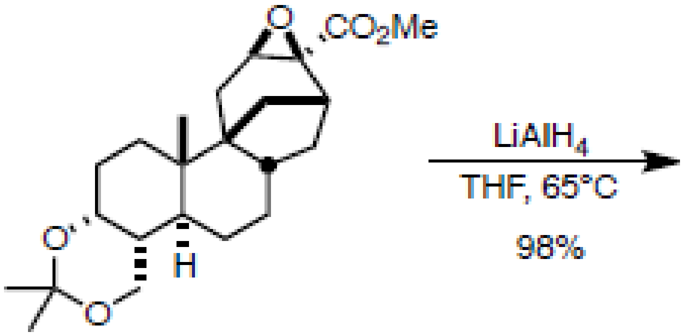
Ejemplos



$LiAlH_4$

THF, reflux

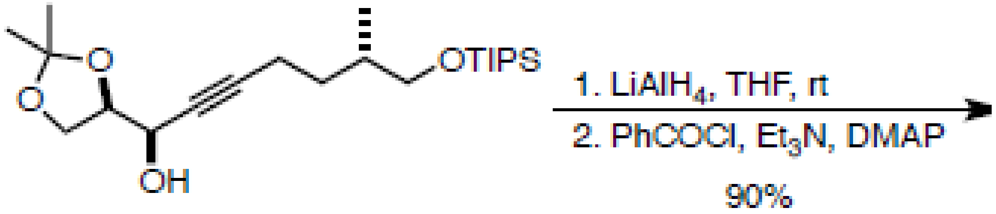
72%



$LiAlH_4$

THF, 65°C

98%



1. $LiAlH_4$, THF, rt
2. PhCOCl, Et_3N, DMAP

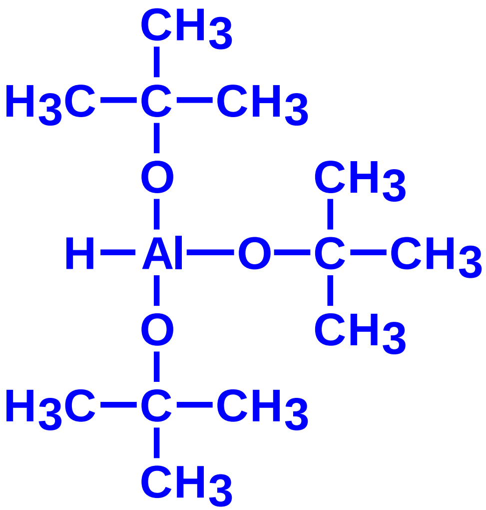
90%

	Substrates, Reduction Products					
Hydride Donors	Iminium Ion	Acid Halide	Aldehyde	Ester	Amide	Carboxylate Salt
$LiAlH_4$	Amine	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Amine	Alcohol
DIBAL	–	Alcohol	Alcohol	Alcohol or Aldehyde	Amine or Aldehyde	Alcohol
$NaAlH(O\text{-}t\text{-}Bu)_3$	–	Aldehyde	Alcohol	Alcohol (slow)	Amine (slow)	–
AlH_3	–	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Amine	Alcohol
$NaBH_4$	Amine	–	Alcohol	–	–	–
$NaCNBH_3$	Amine	–	Alcohol (slow)	– **	–	–
$Na(AcO)_3BH$	Amine	–	Alcohol (slow)	Alcohol (slow)	Amine (slow)	–
B_2H_6	–	–	Alcohol	Alcohol (slow)	Amine (slow)	Alcohol
$Li(Et)_3BH$	–	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Alcohol (tertiary amide)	–
H_2 (catalyst)	Amine	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Amine	–
LAB	–	–	Alcohol	Alcohol	Alcohol	–

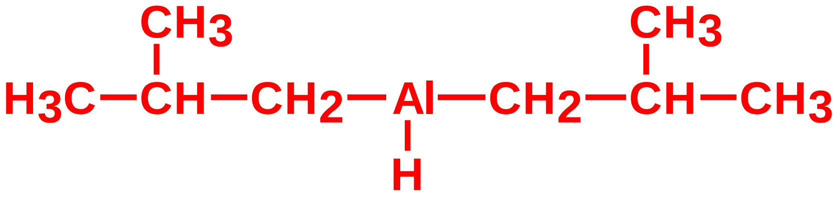
** α-alkoxy esters are reduced to the corresponding alcohols.

– indicates no reaction or no productive reaction (alcohols are deprotonated in many instances,

REDUCCIONES SELECTIVAS
FORMACIÓN DE ALDEHÍDOS



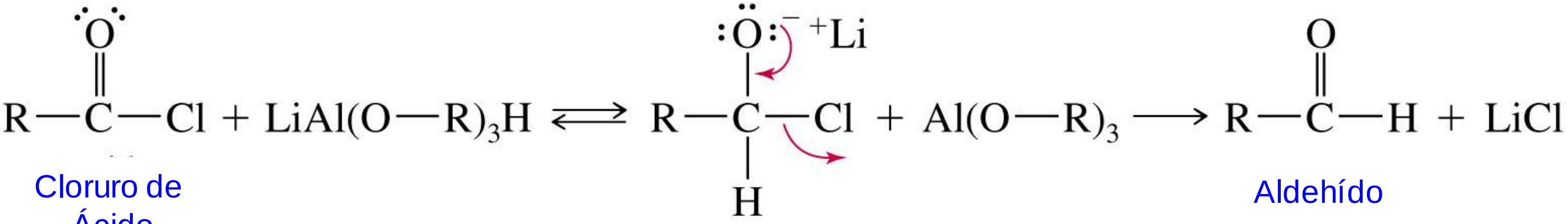
TRITERBUTOXIHIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO:



$$H_3C-\overset{\overset{CH_3}{|}}{CH}-CH_2-\underset{\underset{H}{|}}{Al}-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{CH}-CH_3$$

HIDRURO DE DIISOBUTILALUMINIO

Reducción de Cloruros de Ácido a Aldehídos

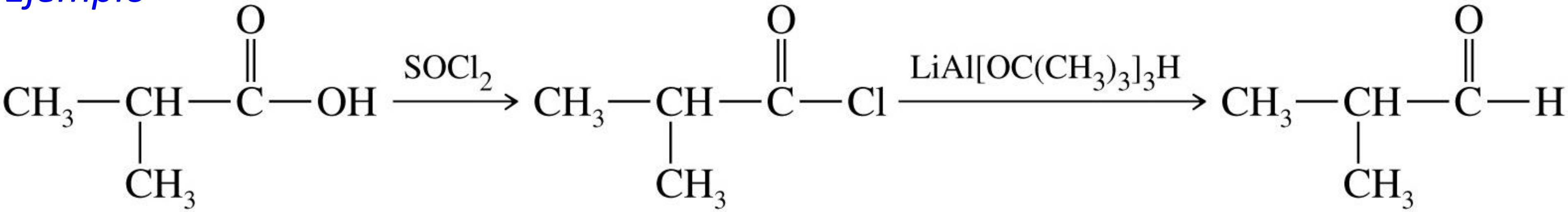


$$R-\overset{\overset{\large\ddot{O}}{\|}}{C}-Cl + LiAl(O-R)_3H \rightleftarrows R-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\overset{:\ddot{O}:^{-}\;{}^{+}Li}{|}}{C}}-Cl + Al(O-R)_3 \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H + LiCl$$

Cloruro de Ácido

Aldehído

Ejemplo



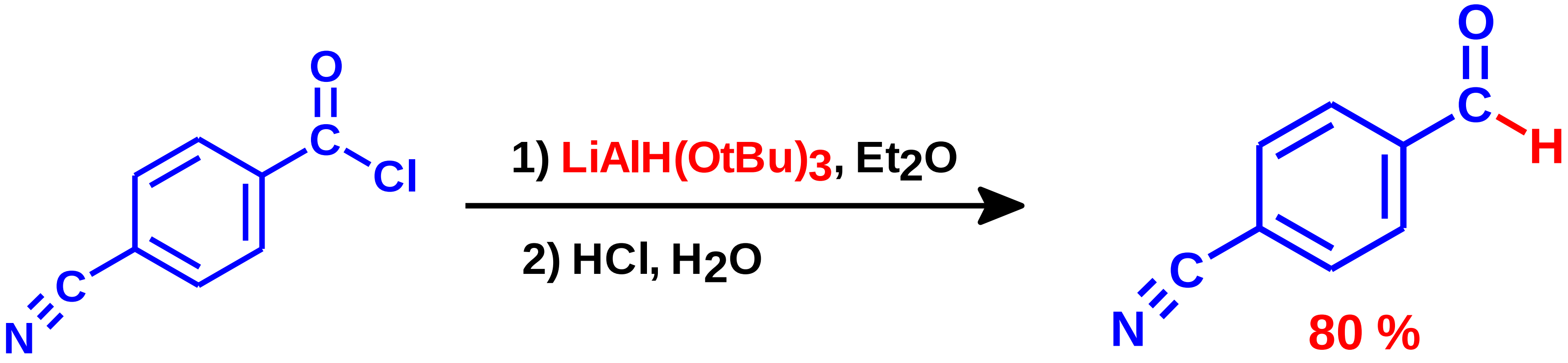
$$CH_3-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH \xrightarrow{SOCl_2} CH_3-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl \xrightarrow{LiAl[OC(CH_3)_3]_3H} CH_3-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H$$

Ácido isobutírico

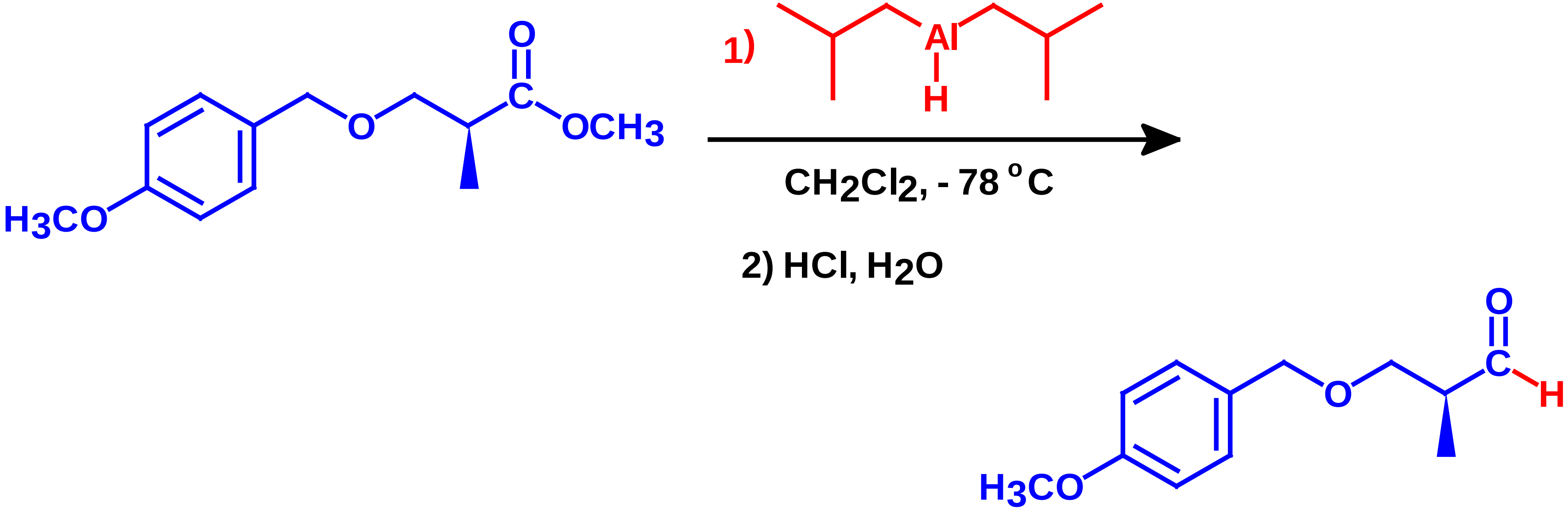
Cloruro de isobutírilo

Isobutíraldehído

Reducción de Cloruros de Ácido



Reducción de Ésteres a Aldehídos



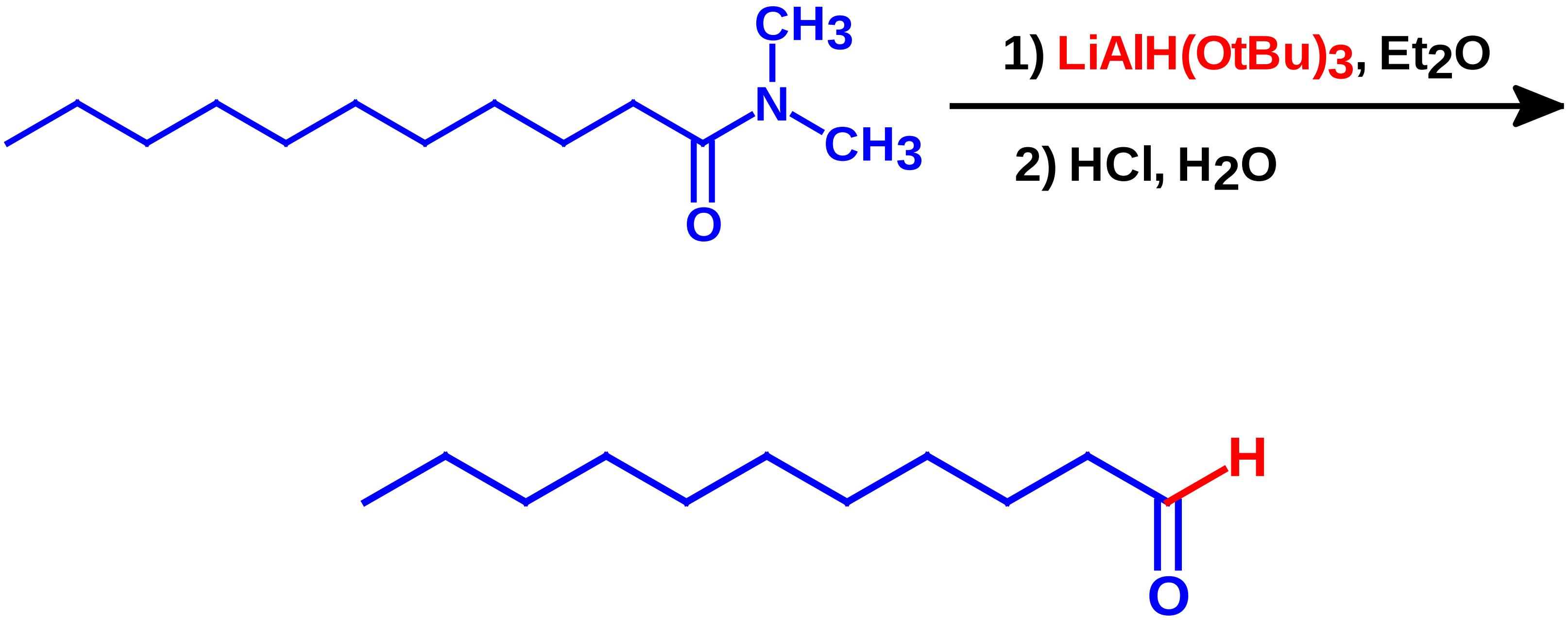
1)

CH_2Cl_2, - 78 °C

2) HCl, H_2O

85 %

Reducción de Amidas a Aldehídos

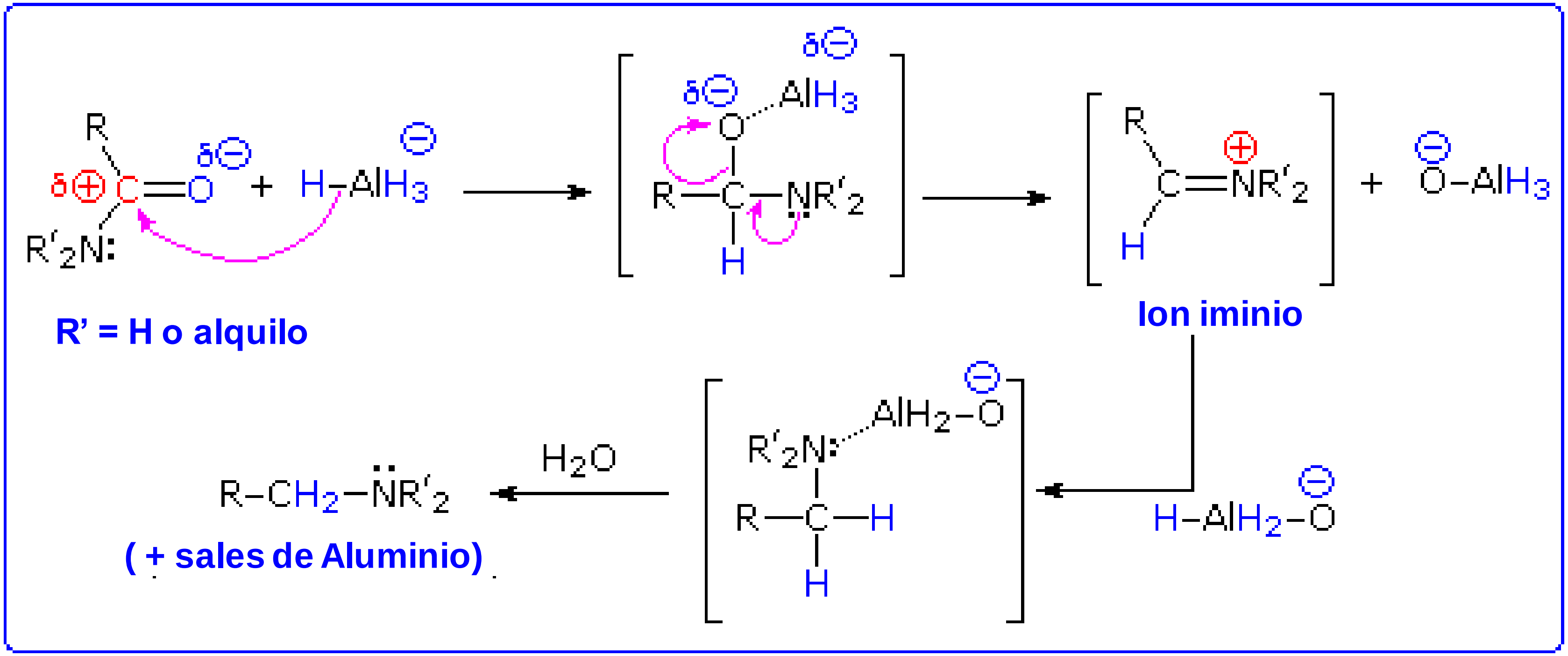


1) $LiAlH(OtBu)_3$, Et_2O

2) HCl, H_2O

85 %

Reducción de una Amida con $LiAlH_4$

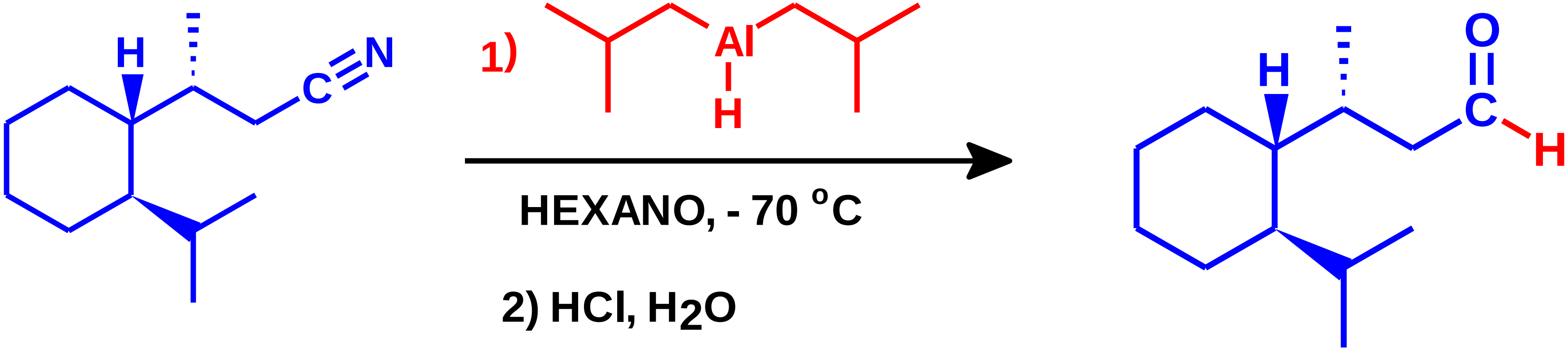


R' = H o alquilo

Ion iminio

(+ sales de Aluminio)

Reducción de Nitrilos a Aldehídos



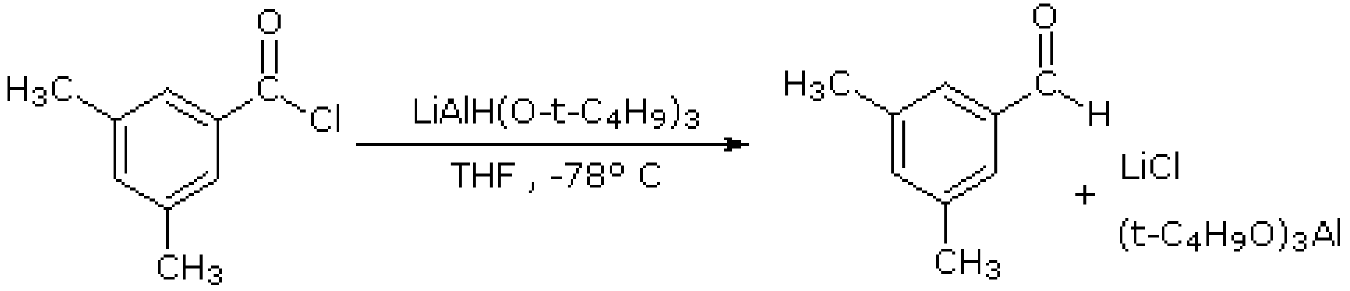
1) DIBAL-H (structure)

HEXANO, - 70 °C

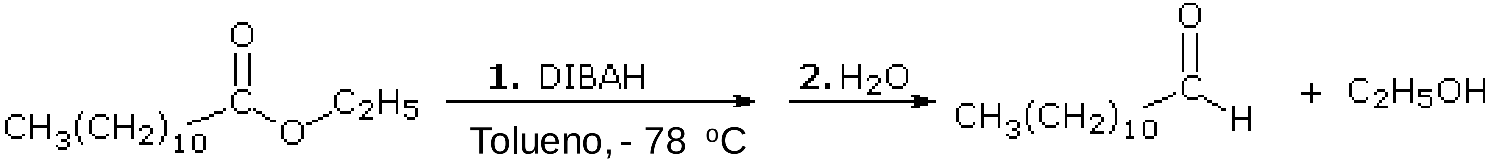
2) HCl, H_2O

96 %

1.

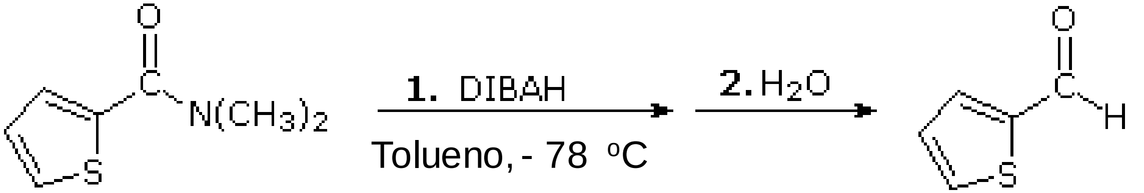


2.

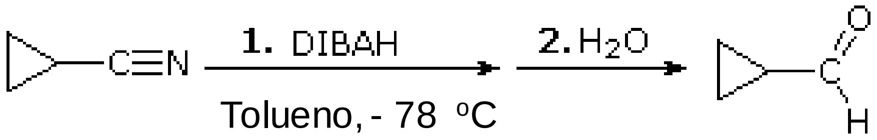


$DIBAH = [(CH_3)_2CHCH_2]_2Al\text{-}H$

3.



4.



	Grupo funcional					
Reactivo	**Aldehídos y Cetonas**	**Ácidos Carboxílicos**	**Ésteres Carboxílicos**	**Cloruros de acilo**	**Amidas**	**Nitrilos**
H_2 y catalizador	⬜ Alcoholes (lenta, Pt, Pd)	🟥 (muy lenta)	🟥 (muy lenta)	🟩 Aldehídos ($Pd/BaSO_4$)	🟥 (muy lenta))	⬜ Aminas (Ni cat.)
$NaBH_4$ disolvente polar	🟩 Alcoholes	🟥 N.R.	⬜ Alcoholes (lenta)	🟩 Mezcla compleja	🟥 N.R.	🟥 N.R.
$LiAlH_4$ éter o THF	🟩 Alcoholes	🟩 Alcohol 1º	🟩 Alcoholes	🟩 Alcohol 1º	🟩 Aminas	🟩 Amina 1a
$LiAlH(Ot\text{-}Bu)_3$ 1 eq. in THF	🟩 Alcoholes (lenta a 0º)	🟥 N.R.	🟥 (muy lenta)	🟦 Aldehído (-78 º C)	🟦 Aldehído (-78 º C)	🟩 Aldehído (0 º C)
$(iso\text{-}Bu)_2AlH$ 1 eq. in tolueno	🟩 Alcoholes	⬜ Alcohol 1º	🟦 Aldehído (-78º C)	🟩 1º-alcohol	🟦 Aldehído (-78 º C)	🟦 Aldehído (-78 º C)
B_2H_6 THF	⬜ Alcoholes (lenta)	🟩 Alcohol 1º	🟥 (muy lenta)	⬜ Mezcla compleja	🟩 Amina 1a	🟩 Amina 1a

Código de color

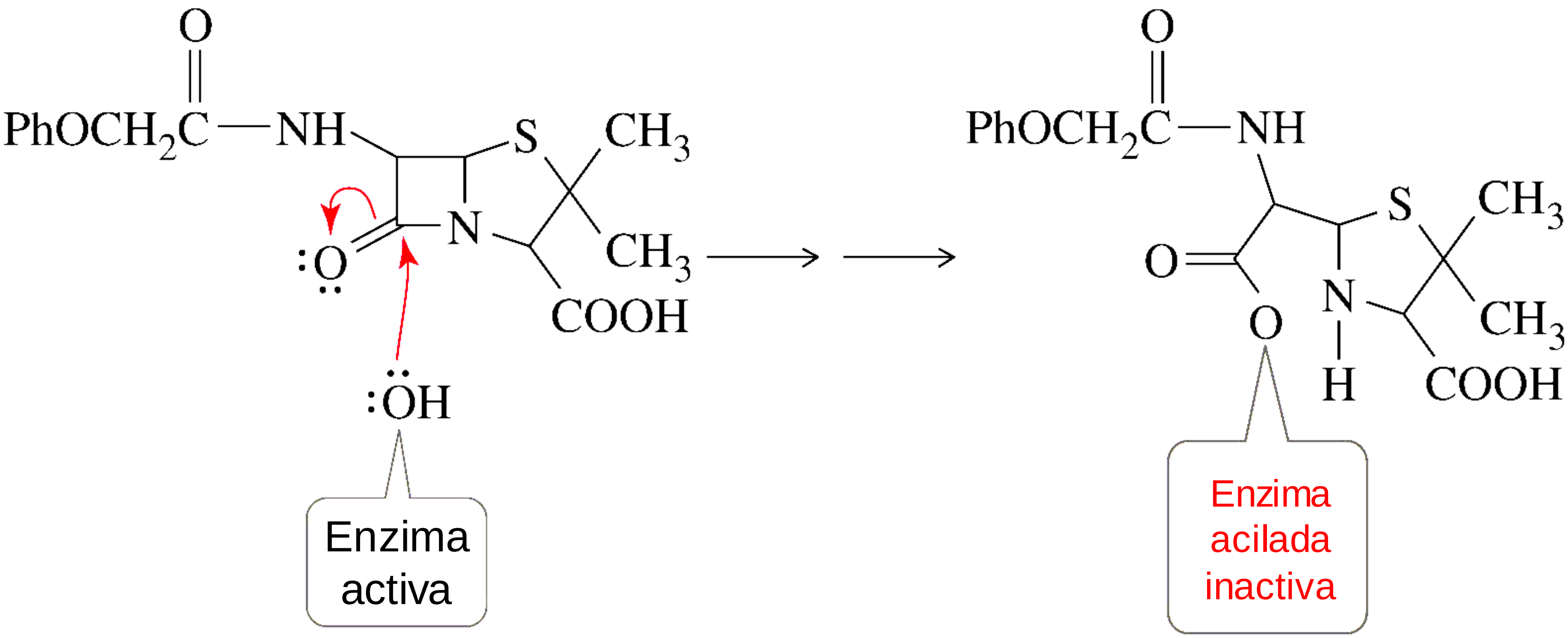
🟩 La reducción ocurre con facilidad bajo condiciones normales de T y P

🟦 La reducción ocurre con facilidad, pero la selectividad requiere T bajas

⬜ La reducción ocurre lentamente. Se necesita de calentamiento y/o altas presiones de H_2 p
un uso efectivo

🟥 La reducción ocurre muy lentamente o bien no hay reacción (N.R.).

Función de las β-lactamas

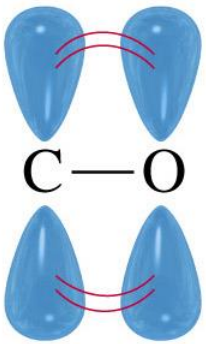


Enzima activa

Enzima acilada inactiva

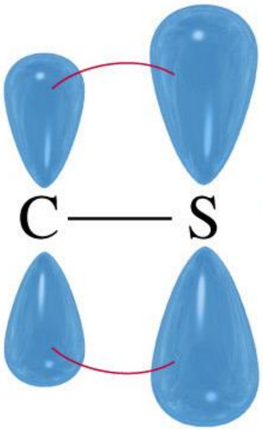
Traslapo por resonancia en ésteres y tioésteres

Éster

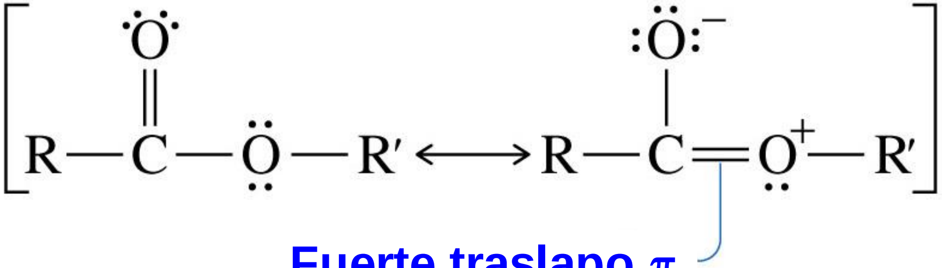


Buen traslapo π C-O

Tioéster

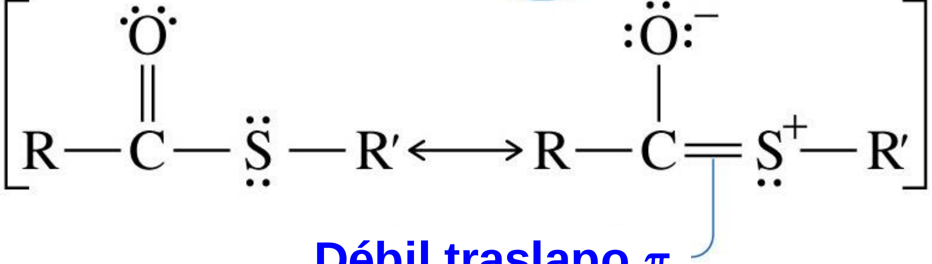


Pobre traslapo π C-O



$$\left[R-\overset{\overset{\cdot\cdot}{O}}{\overset{\|}{C}}-\ddot{O}-R' \longleftrightarrow R-\overset{:\ddot{O}:^{-}}{\overset{|}{C}}=\ddot{O}^{+}-R' \right]$$

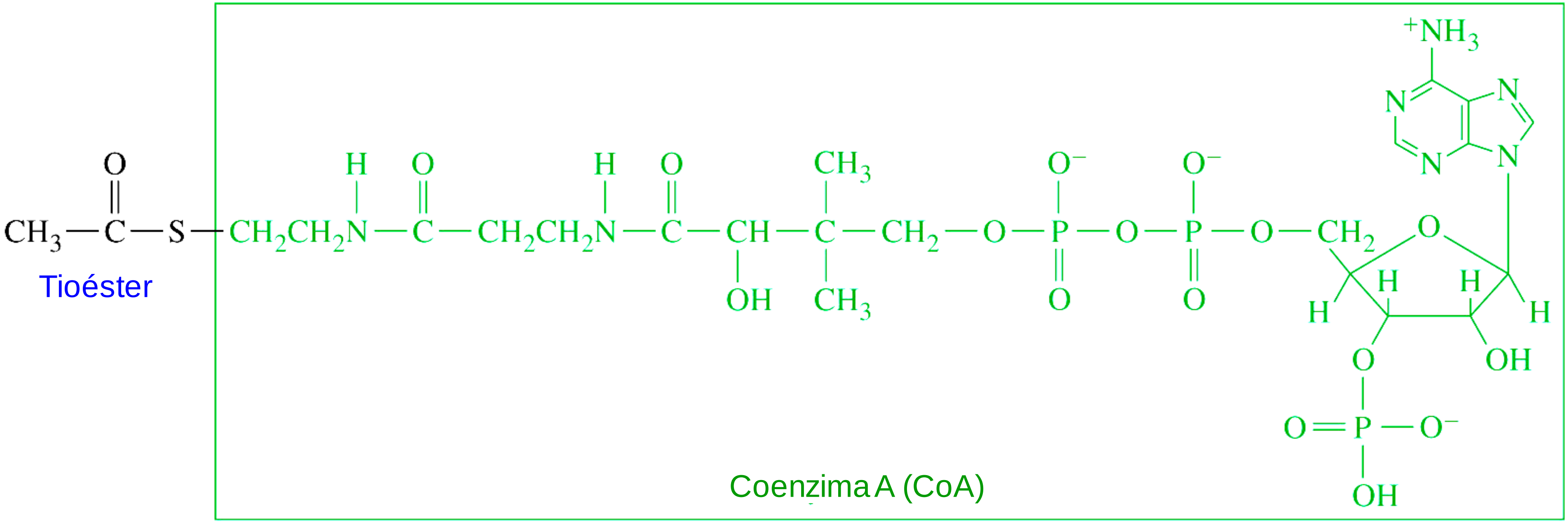
Fuerte traslapo π



$$\left[R-\overset{\overset{\cdot\cdot}{O}}{\overset{\|}{C}}-\ddot{S}-R' \longleftrightarrow R-\overset{:\ddot{O}:^{-}}{\overset{|}{C}}=\ddot{S}^{+}-R' \right]$$

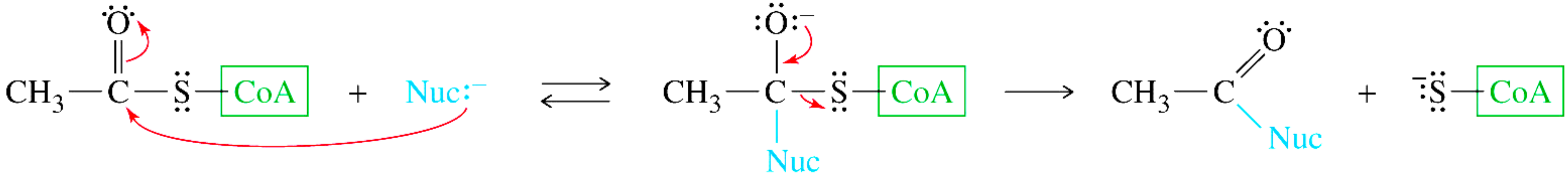
Débil traslapo π

Estructura de la Coenzima A



Tioéster

Coenzima A (CoA)

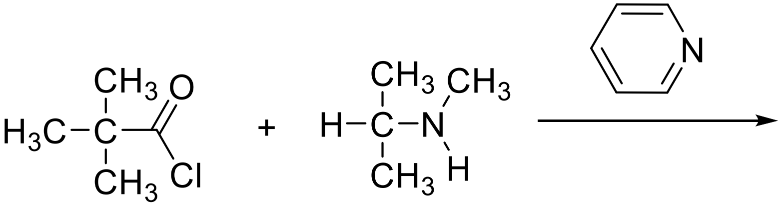


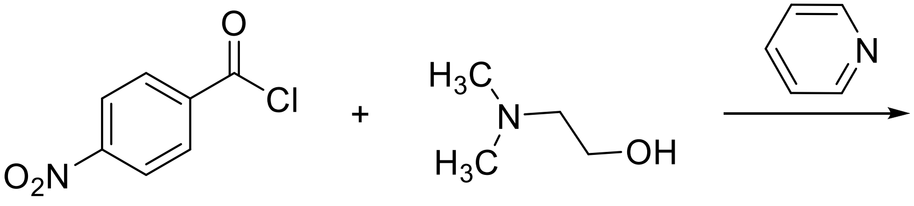
Acetil Coenzima A

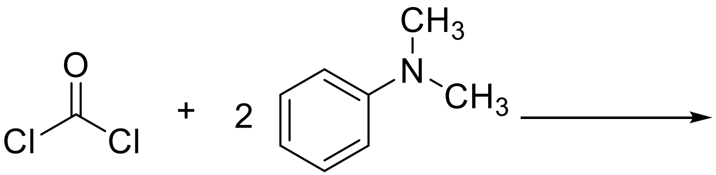
Intermediario tetraédrico

Producto acilado

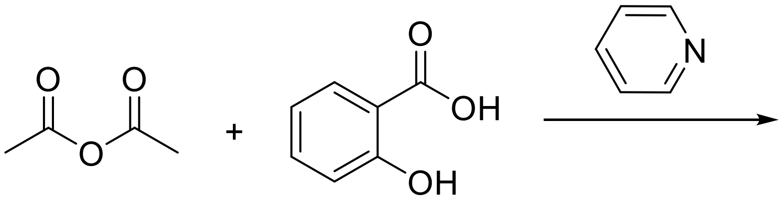
PROBLEMAS

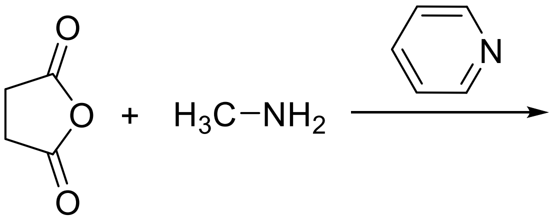


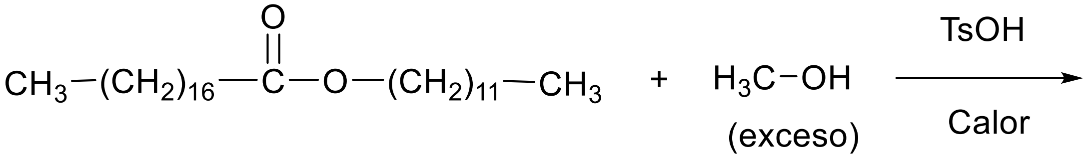




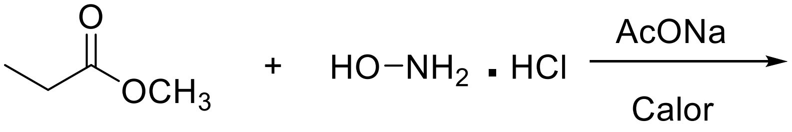
PROBLEMAS



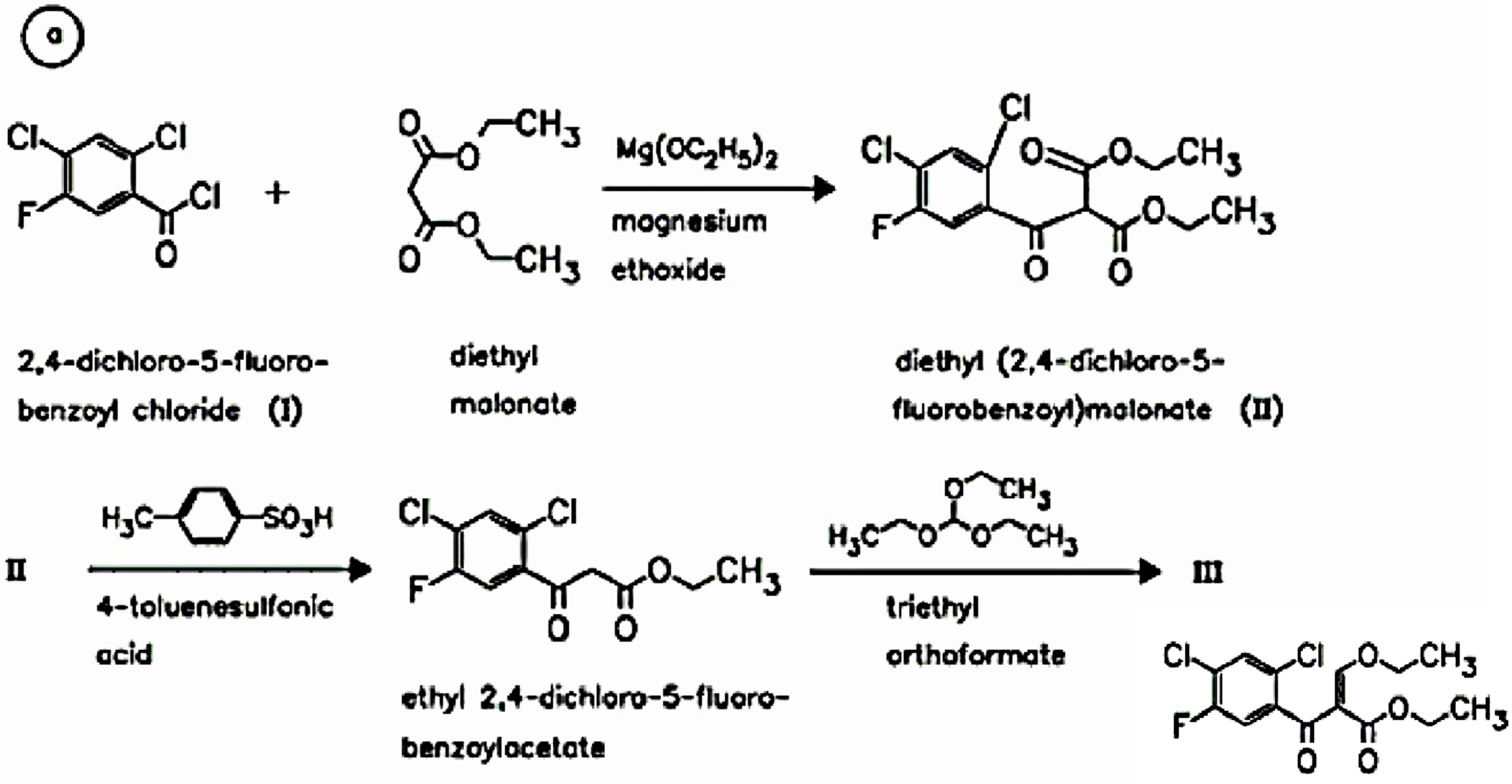




$$CH_3-(CH_2)_{16}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-(CH_2)_{11}-CH_3 \; + \; \underset{\text{(exceso)}}{H_3C-OH} \xrightarrow[\text{Calor}]{\text{TsOH}}$$



Síntesis de la Ciprofloxacina, antibactericida



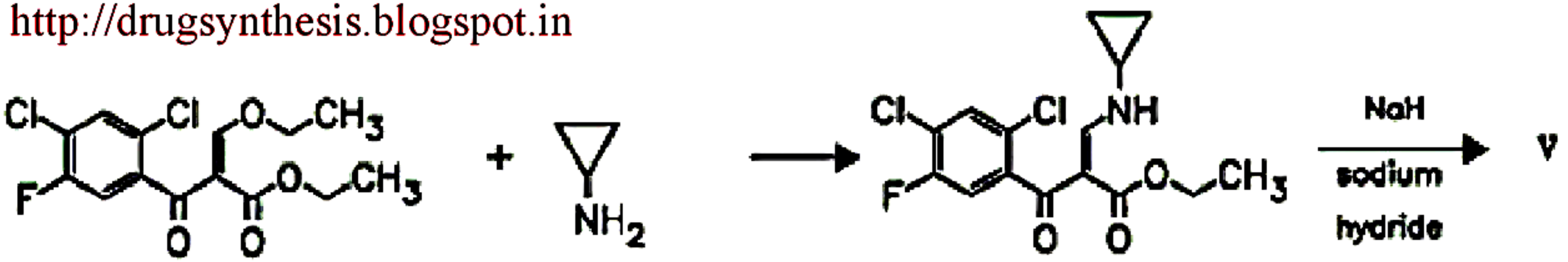
2,4-dichloro-5-fluoro-benzoyl chloride (I)

diethyl malonate

diethyl (2,4-dichloro-5-fluorobenzoyl)malonate (II)

ethyl 2,4-dichloro-5-fluoro-benzoylacetate

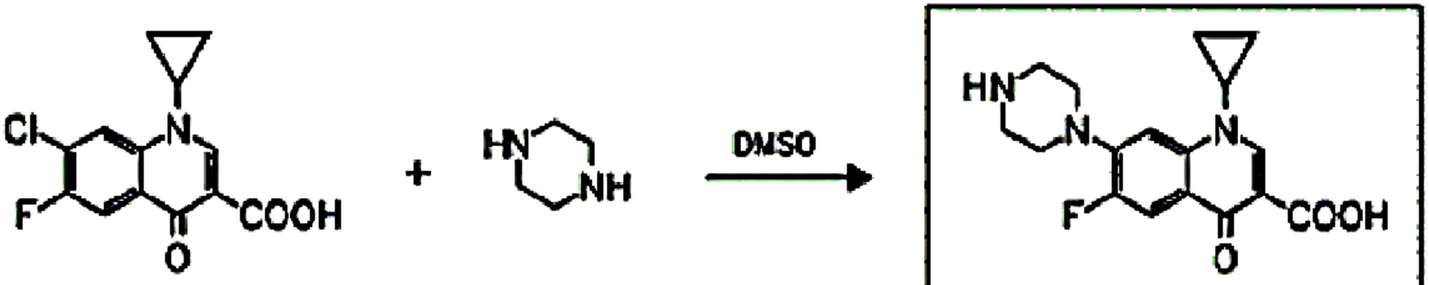
ethyl 2-(2,4-dichloro-5-fluorobenzoyl)-3-ethoxyacrylate (III) http://drugsynthesis.blogspot.in



ethyl 2-(2,4-dichloro-5-fluorobenzoyl)-3-ethoxyacrylate (III)

cyclopropylamine (IV)

ethyl 3-cyclopropylamino-2-(2,4-dichloro-5-fluorobenzoyl)acrylate



7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (V)

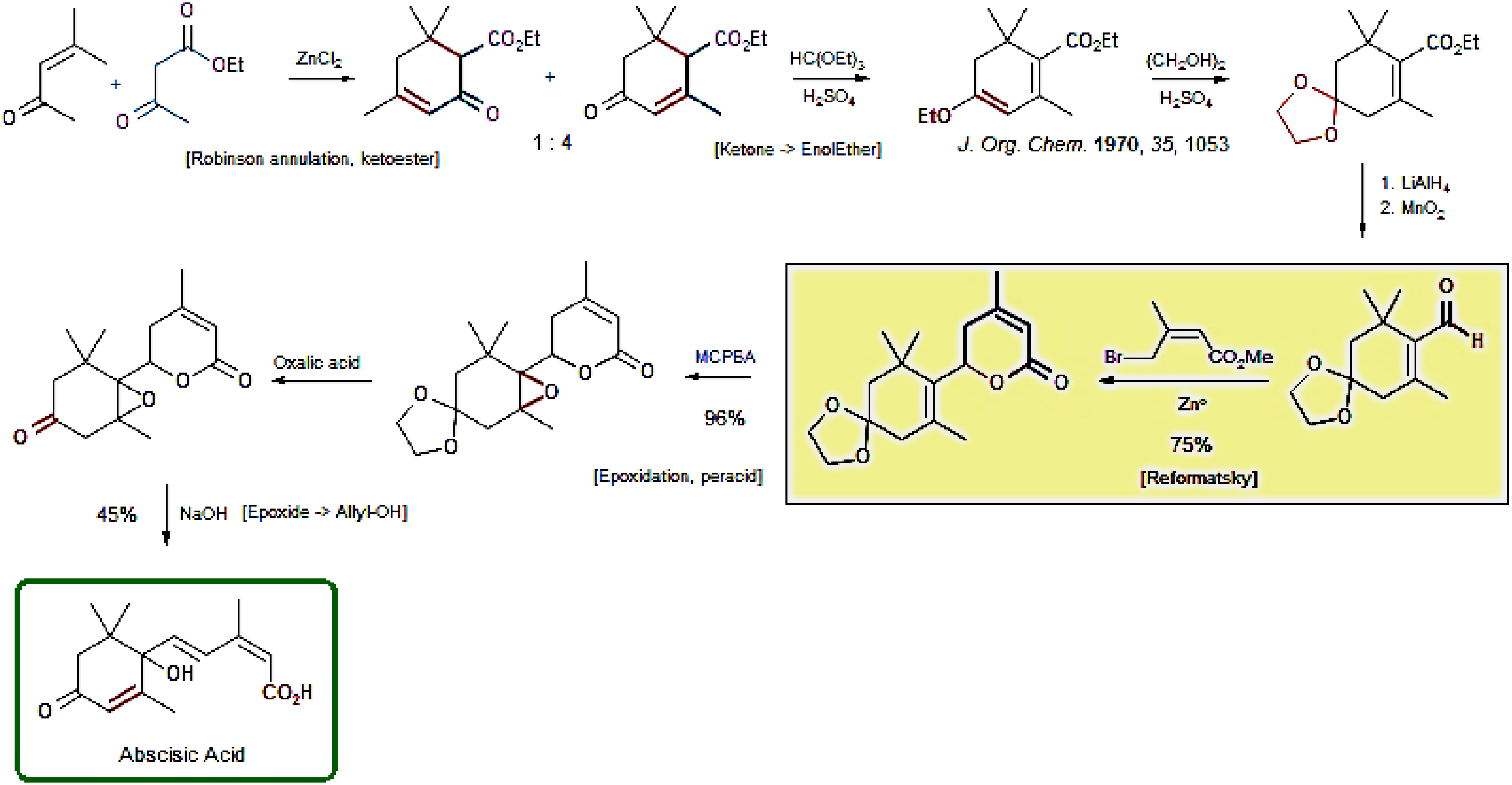
piperazine

Ciprofloxacin

Abscisic Acid

89-01

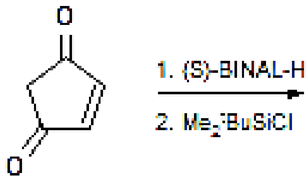
Constantino, M. G.; Losco, P.; Castellano, E. E. *J. Org. Chem.* 1989, *54*, 681.

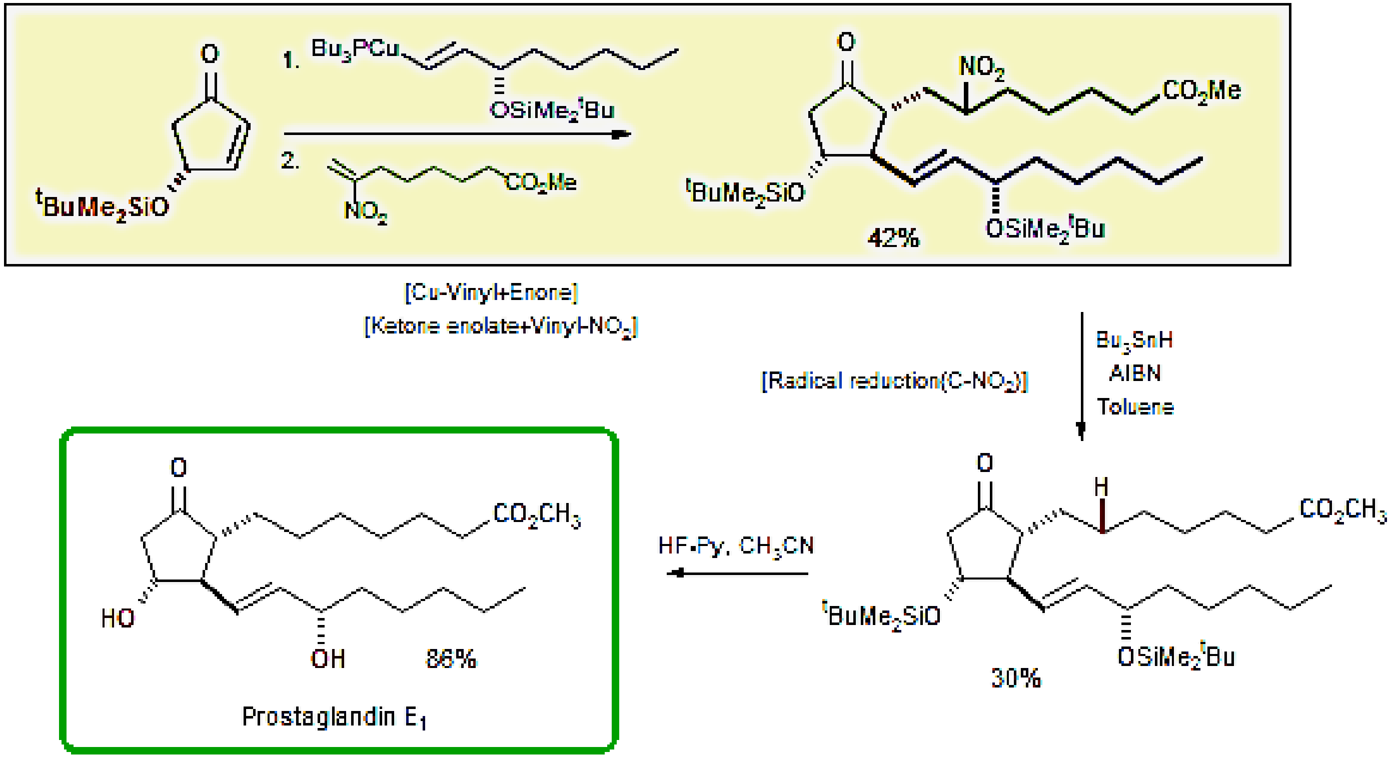


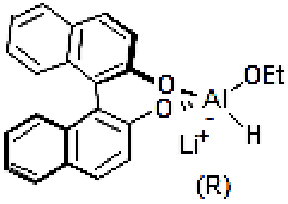
J. Org. Chem. 1970, *35*, 1053

Prostaglandin E$_1$

Tanaka, T.; Toru, T.; Okamura, N.; Hazato, A.; Sugiura, S.; Manabe, K.; Kurozumi, S.; Suzuki, M.; Kawagishi T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* 1983, *24*, 4103-4104.







BINALH

Noyori, *JACS* 1979, *101*, 3129;

Síntesis de clorambucilo

Suele usarse en el tratamiento de la leucemia linfática crónica