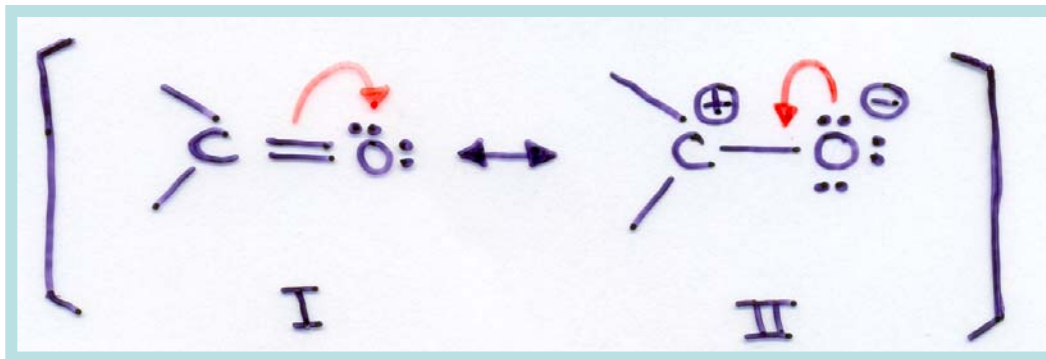
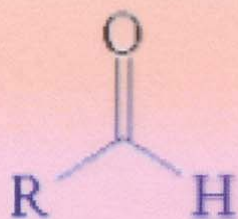


Tema 9.- Aldehídos y cetonas

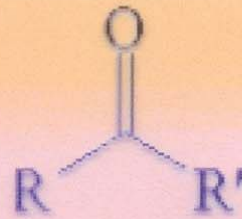
“El grupo carbonilo”



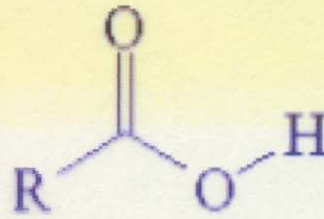
El grupo carbonilo C=O forma parte de numerosas funciones orgánicas:



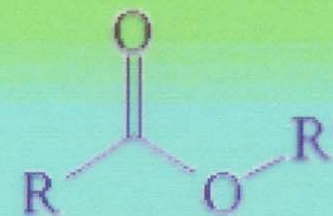
Aldehídos



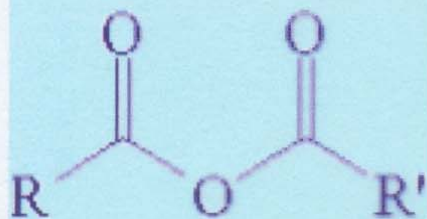
Cetonas



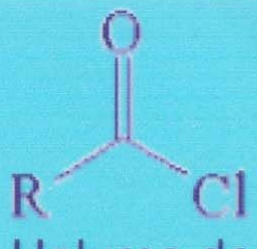
Ácidos
carboxílicos



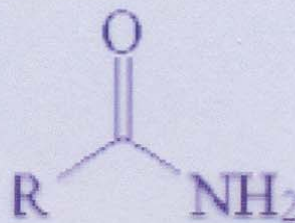
Ésteres



Anhídridos



Haluros de
ácido



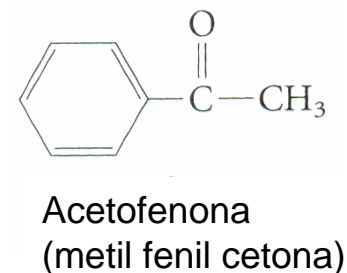
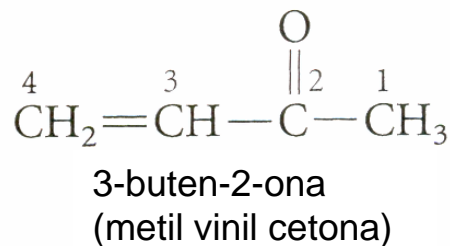
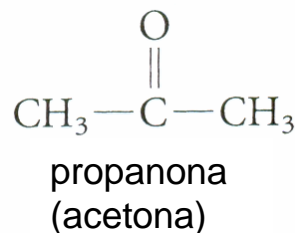
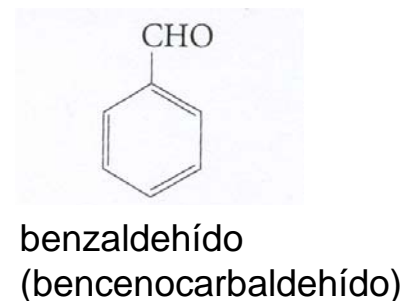
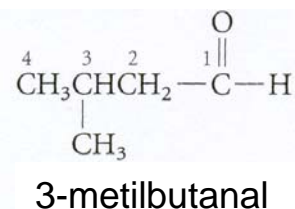
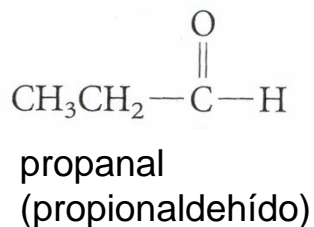
Amidas

Los restos unidos al grupo C=O modifican las propiedades de éste.

Los aldehídos y cetonas son las funciones que vamos a estudiar en este Tema, probablemente uno de los más importantes de la asignatura.

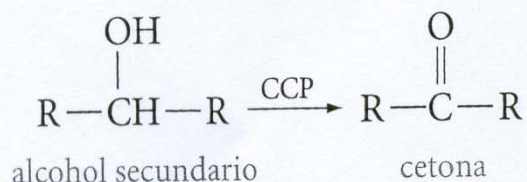
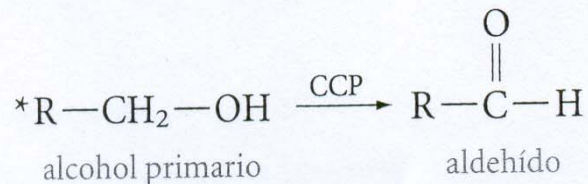
Nomenclatura

- Según el sistema de la IUPAC, la terminación característica para los aldehídos es $-al$; y para las cetonas es $-ona$.
- Para la numeración de la cadena en el caso de aldehídos, se le da al carbono aldehídico el n° 1. Para el caso de cetonas, la cadena se numera de forma que el carbono carbonílico tenga el número más pequeño posible.
- En el caso de aldehídos cíclicos se emplea el sufijo $-carbaldehído$
- Los aldehídos aromáticos generalmente se conocen por sus nombres comunes.
- Los nombres comunes de las cetonas se forman por adición de la palabra cetona a los nombres de los alquilo o arilo ligados al carbono carbonílico. En otros casos se utilizan los nombres tradicionales.

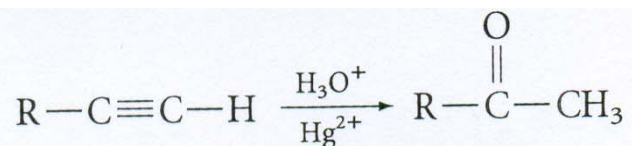


Síntesis de aldehídos y cetonas

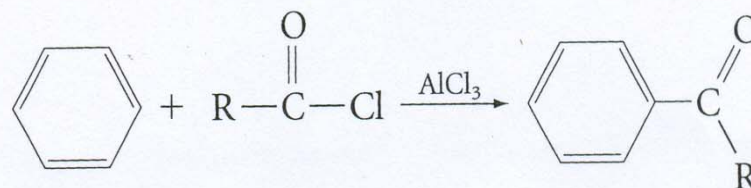
a. Oxidación de alcoholes: 1° (para dar aldehídos) y 2° (para dar cetonas)



c. Hidratación de alquinos



b. Acilación de Friedel-Crafts

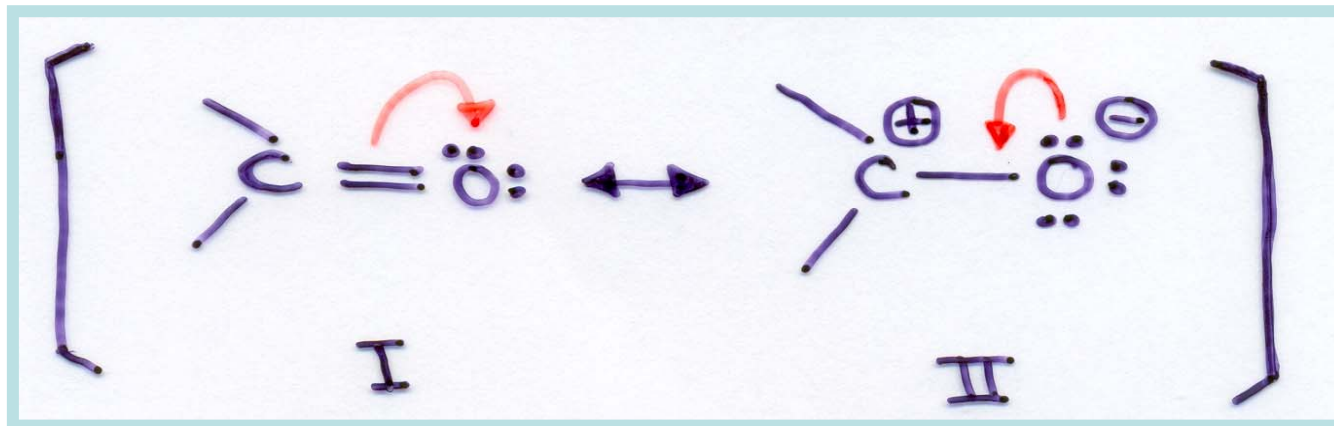


* En todas estas reacciones R- puede ser alquilo o arilo

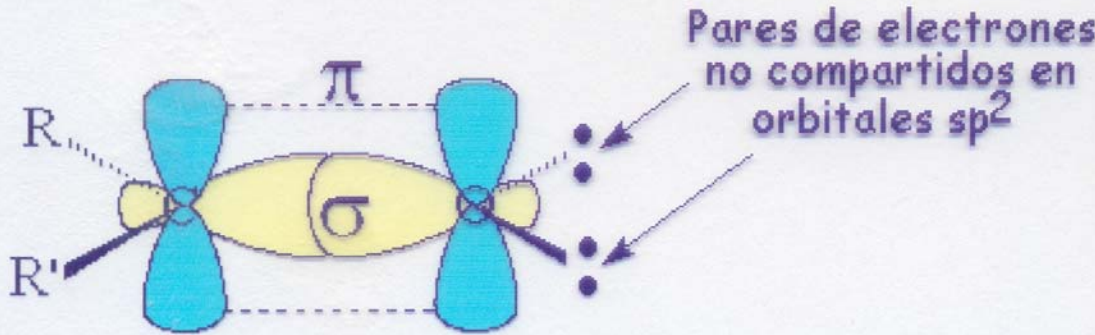
PROBLEMA 9.1. ¿Qué alquino se podría utilizar para la síntesis de la 2-heptanona (aceite de clavo)?

Reacciones de aldehídos y cetonas

- Para comprender mejor las reacciones de aldehídos, cetonas y otros compuestos carbonílicos es necesario, primero, analizar la estructura y las propiedades del grupo carbonilo.

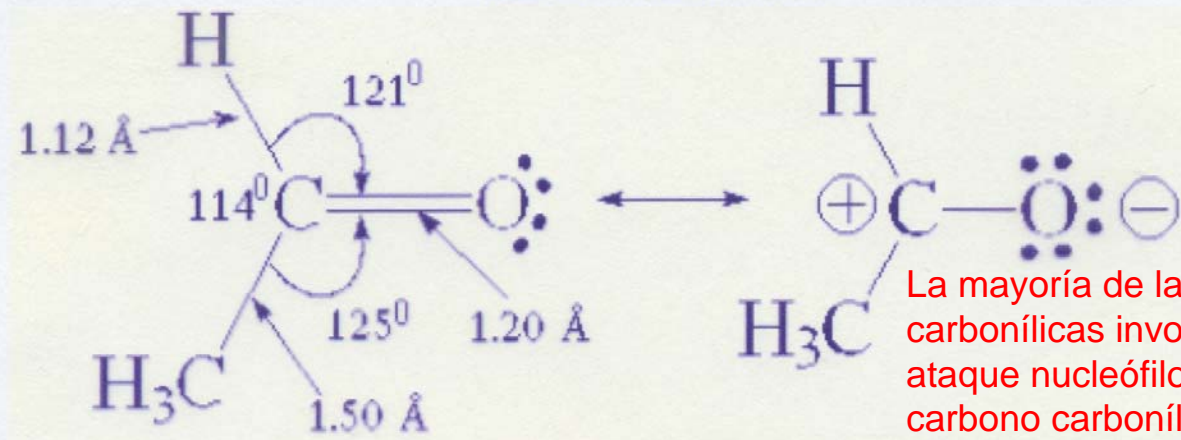


La estructura electrónica del doble enlace C=O consta de un enlace σ y otro π .



El enlace σ se forma a partir de dos orbitales atómicos híbridos sp^2 , uno del carbono y otro del oxígeno, y el orbital π mediante el solapamiento lateral de los orbitales p paralelos que no sufren hibridación.

La mayor electronegatividad del oxígeno provoca una polarización del enlace C=O que marca su reactividad.

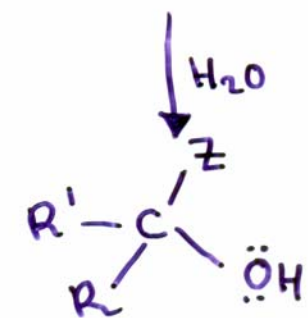
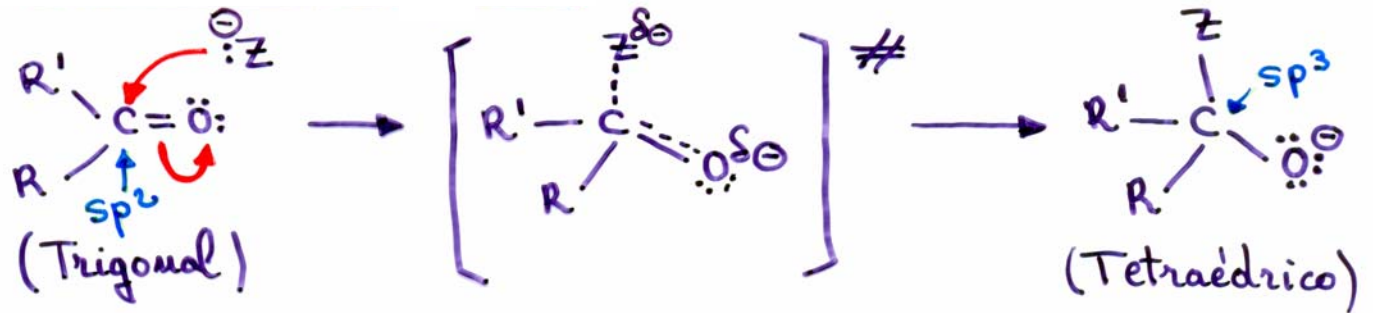


La mayoría de las reacciones carbonílicas involucran ataque nucleófilo sobre el carbono carbonílico

Parámetros estructurales del acetaldehído

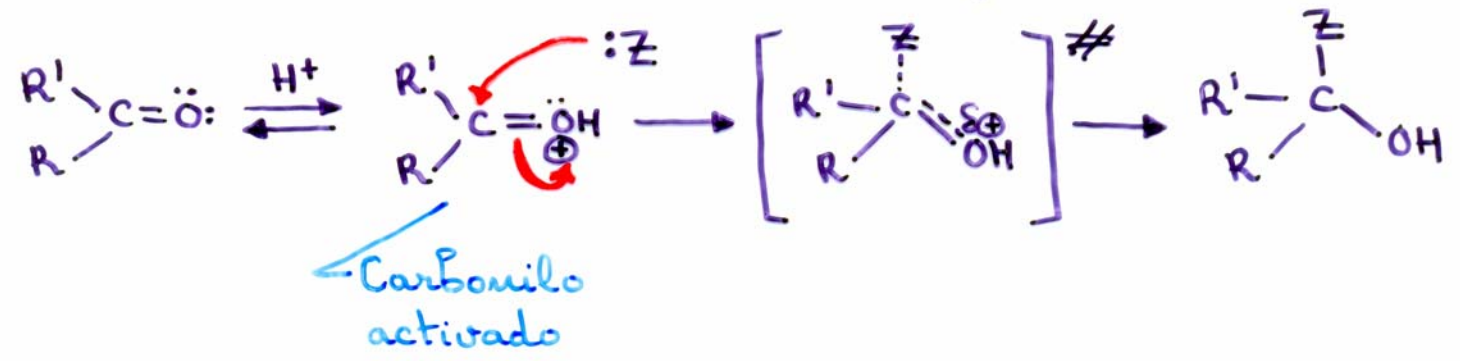
Los ángulos y distancias de enlace medidos experimentalmente son compatibles con una hibridación sp^2 de los átomos que forman el enlace C=O.

La forma resonante con separación de cargas explica la deficiencia electrónica que el carbono tiene en un enlace C=O.

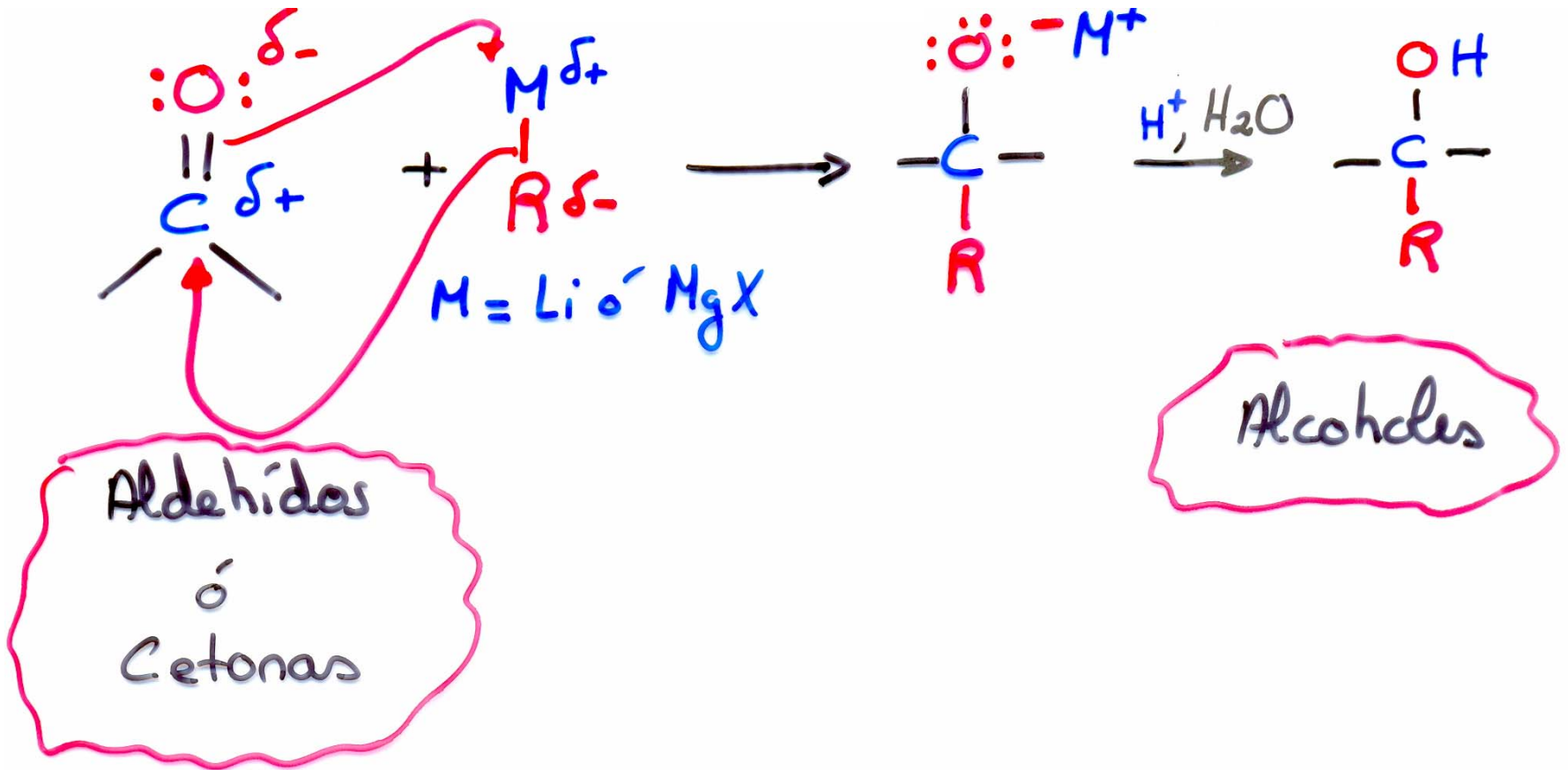


Adición nucleófila a grupos carbonilo: Visión general

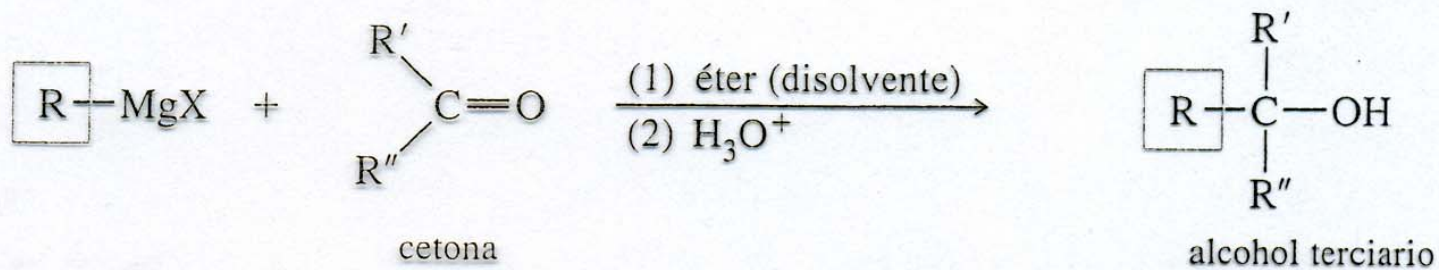
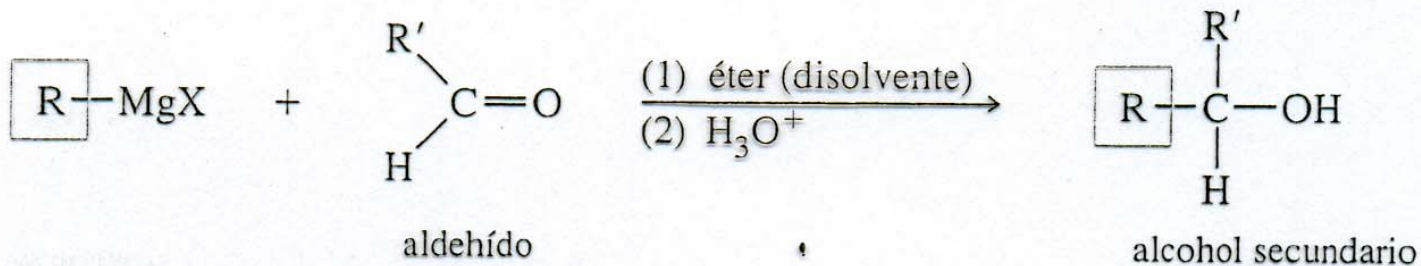
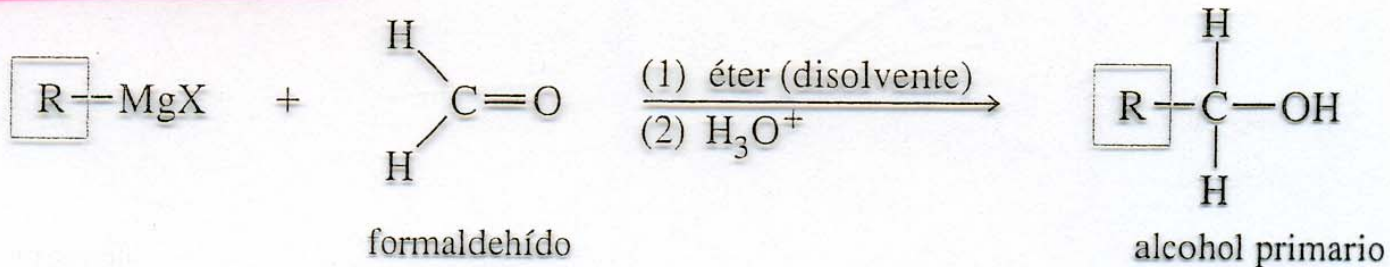
- Adición nucleofílica catalizada por ácidos:



Adición de reactivos organometálicos



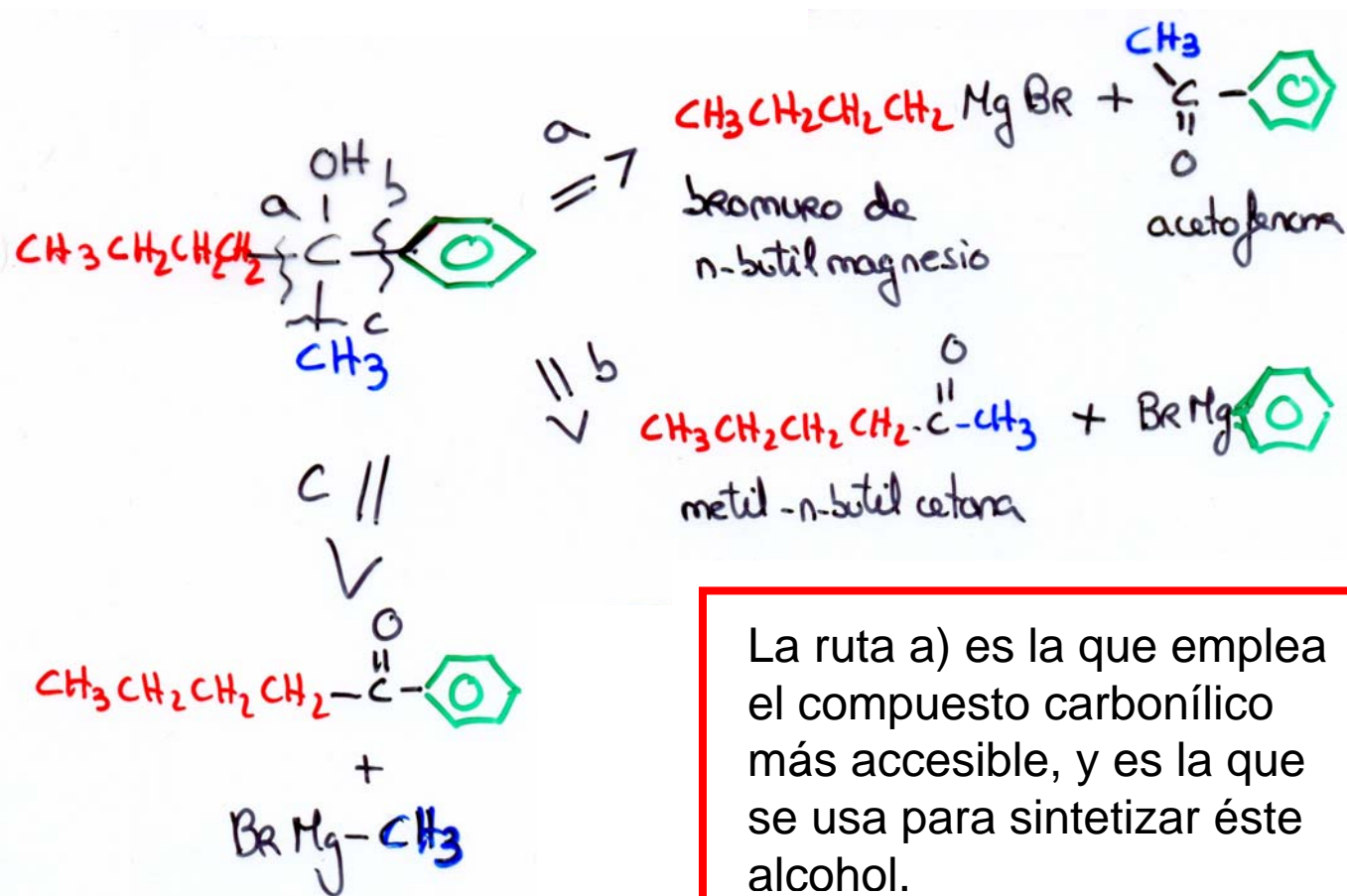
Reacciones de Grignard



Síntesis de alcoholes complejos: introducción a la estrategia sintética

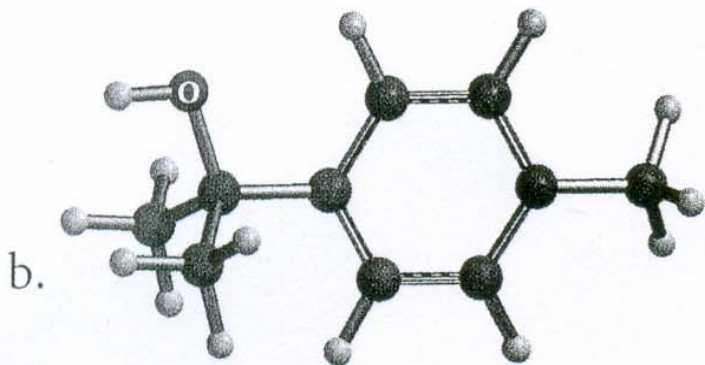
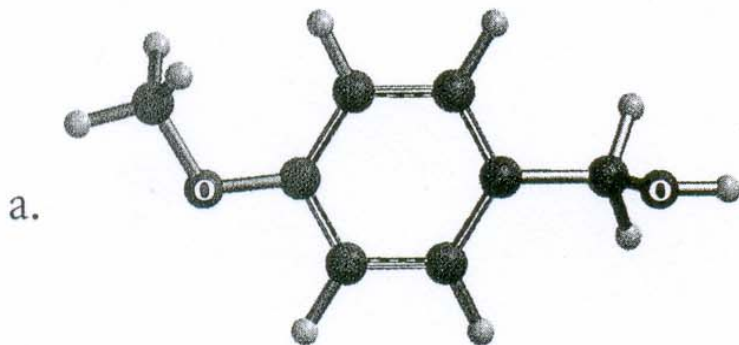
- La mejor forma de diseñar sobre el papel la síntesis de una molécula objetivo es pensarla *hacia atrás*, un proceso denominado **análisis retrosintético**.
- En este análisis se desconectan enlaces estratégicos carbono-carbono en aquellos puntos en que su formación parece posible.
- ¿Por qué la retrosíntesis?. La respuesta la tenemos en una analogía sencilla “un rompecabezas”. Es mucho más fácil desmantelarlo pieza a pieza que ensambrarlo.

Planificación de una síntesis de Grignard.



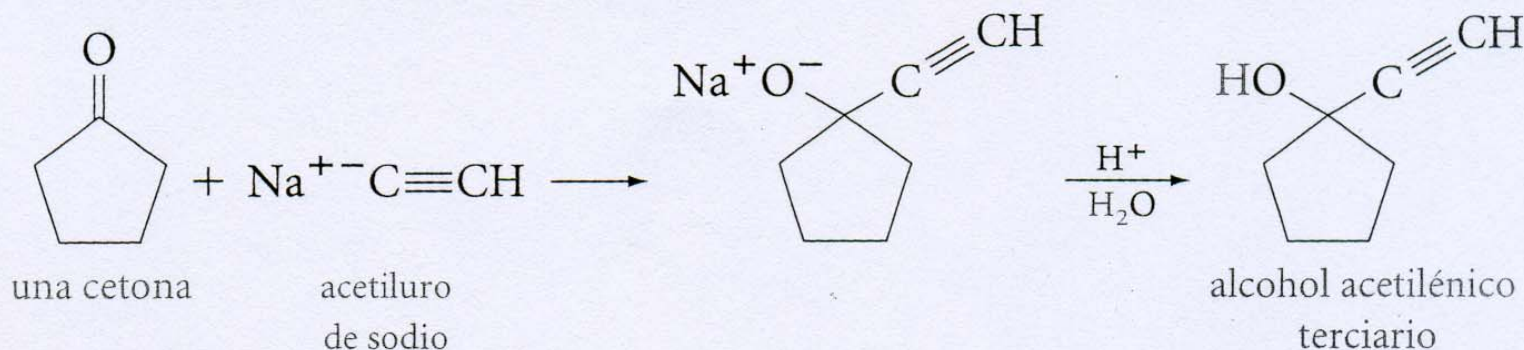
La ruta a) es la que emplea el compuesto carbonílico más accesible, y es la que se usa para sintetizar éste alcohol.

PROBLEMA 9.2.- Muestre cómo se pueden obtener cada uno de los siguientes alcoholes a partir de un reactivo de Grignard y un compuesto carbonílico:



Veamos la reacción de otros compuestos organometálicos

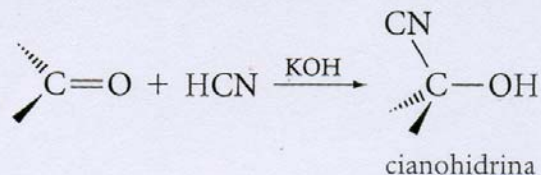
Existen otros compuestos organometálicos, como los compuestos organolíticos y los acetiluros, que reaccionan con los compuestos carbonílicos de manera semejante a los reactivos de Grignard. Por ejemplo:



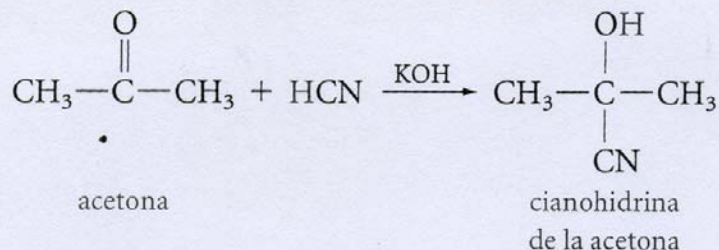
PROBLEMA 9.3 Escriba la fórmula estructural del producto esperado de la reacción de $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}^- \text{Na}^+$ con ciclohexanona seguida por H_3O^+ .

Adición de cianuro de hidrógeno; cianohidrinas.

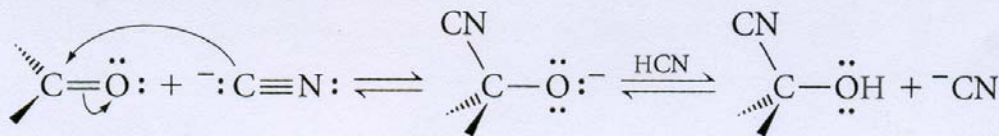
El cianuro de hidrógeno se adiciona de manera reversible a los grupos carbonilos de aldehídos y cetonas para formar **cianohidrinas**, que son compuestos con un grupo hidroxilo y un grupo ciano unidos al mismo carbono. Se necesita un catalizador básico.



Por ejemplo, la acetona reacciona de la siguiente manera:



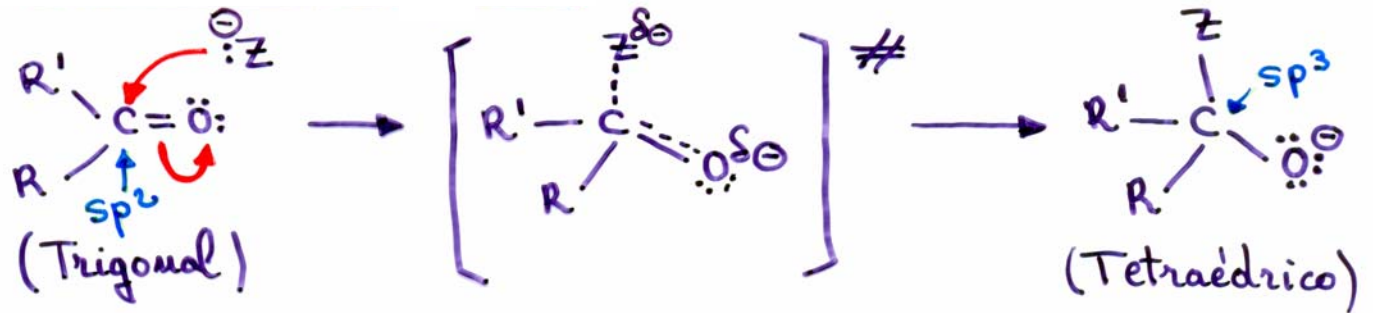
Como el cianuro de hidrógeno no tiene pares electrónicos sin compartir sobre el átomo de carbono, no puede actuar como un carbono nucleófilo. Sin embargo, una base convierte parte del cianuro de hidrógeno en el ion cianuro, el cual actúa como un carbono nucleófilo.



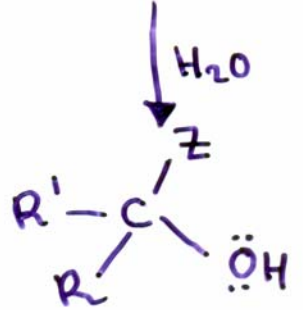
PROBLEMA 9.4

Escriba una ecuación para la adición de HCN sobre:

- acetaldehído.
- benzaldehído.

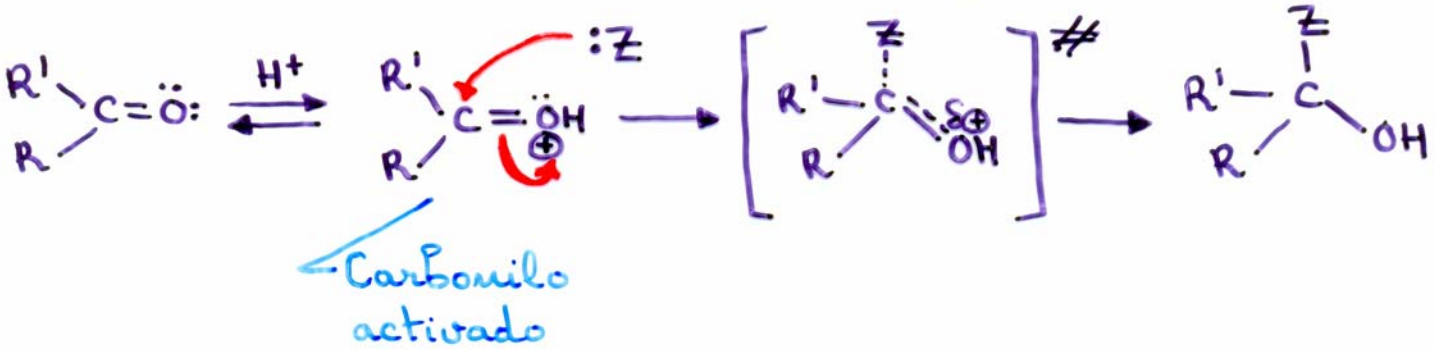


Adición nucleófila a grupos carbonilo: Visión general

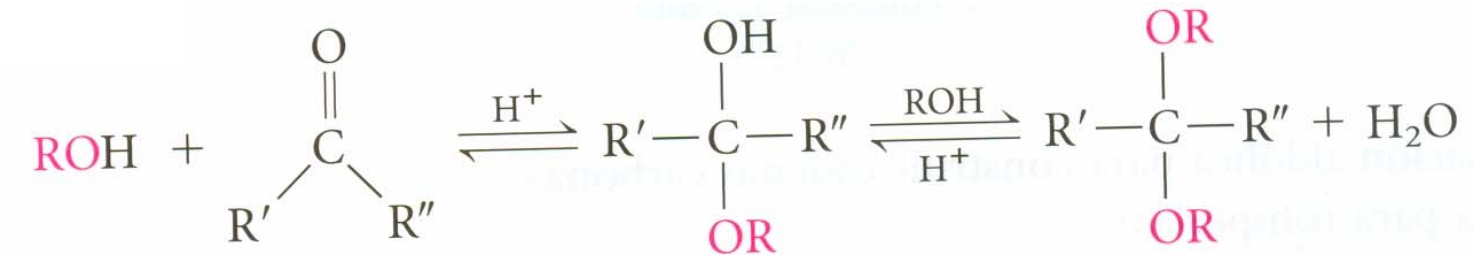


Veamos ahora un ejemplo de este otro tipo de mecanismo

- Adición nucleofílica catalizada por ácidos:



Adición de alcoholes: Formación de hemiacetales y acetales.

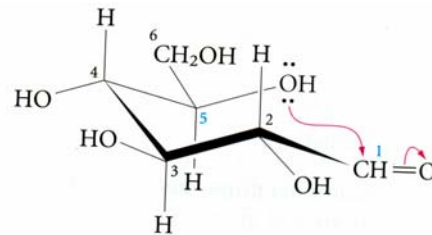


Alcohol

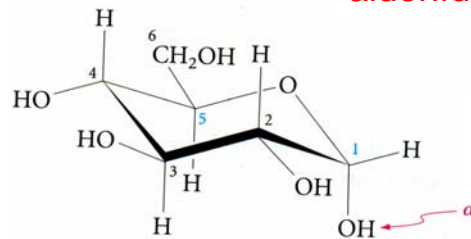
carbonilo

Hemiacetal

Acetal



\parallel D-glucosa (forma aldehídica, acíclica)



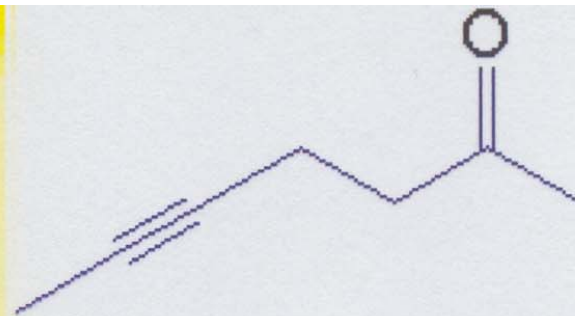
α -D-glucosa (heciacetal cíclico)

Poco estable, excepto los cíclicos provenientes de azúcares

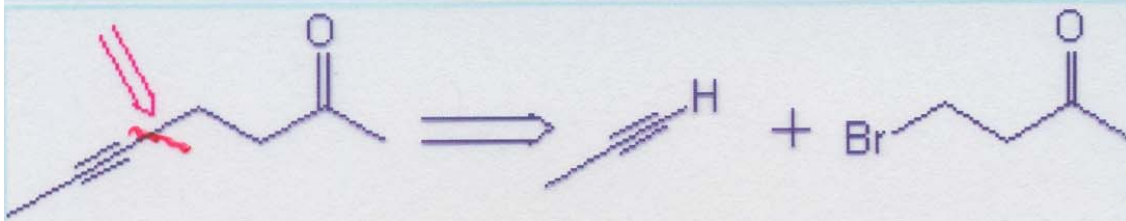
Muy estable. Grupo protector de aldehídos y cetonas. (Veamos un ejemplo en las páginas siguientes)

PROBLEMA 9.5 Escriba una ecuación para las reacciones, catalizadas por ácido, entre la ciclohexanona y: **a.** un exceso de etanol, **b.** un exceso de etilen glicol (HOCH₂CH₂OH)

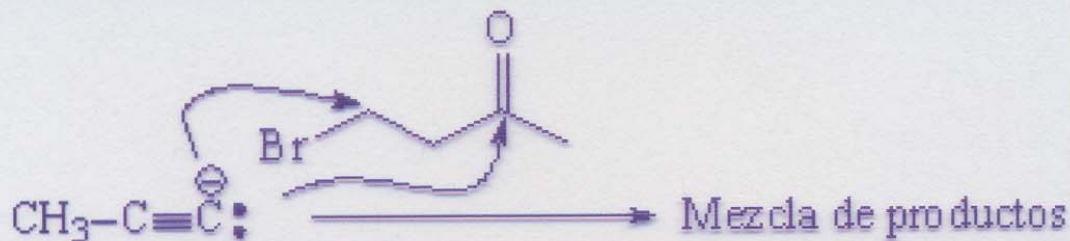
¿Cómo plantearías la preparación del alquino de la derecha?



Retrosintéticamente hablando, el enlace estratégico que habría que formar es el indicado abajo, aprovechando la acidez relativa del propino que, una vez desprotonado, podría alquilarse con el derivado halogenado apropiado:



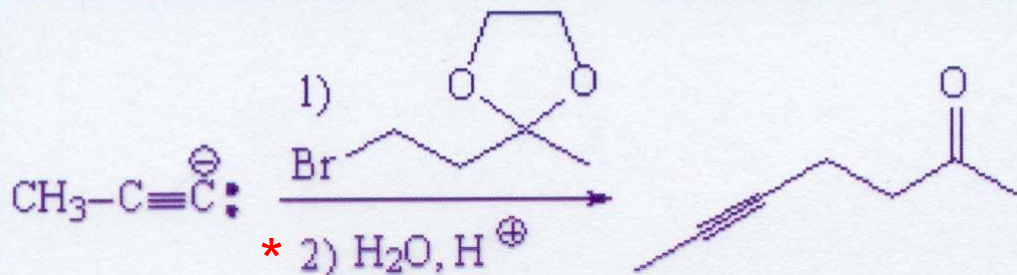
Pero la idea tiene un problema grave. ¿Adivinas cuál es?



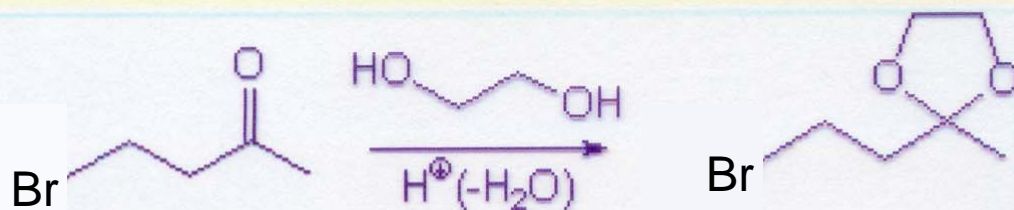
El carbonilo de la cetona es un centro electrófilo que compite con el carbono halogenado

La reacción dará una mezcla inoportuna de productos y, por tanto, será muy ineficiente.

La solución es proteger el grupo carbonilo de la cetona con un acetal, antes de llevar a cabo la reacción de sustitución nucleófila del halógeno por el anión del alquino.



Pero, ¿cómo se hace el acetal?



Es muy común la utilización de etilenglicol como protector de aldehídos y cetonas.

El etilenglicol lleva en sí mismo las "dos moléculas de alcohol" necesarias para formar un acetal cíclico muy estable.

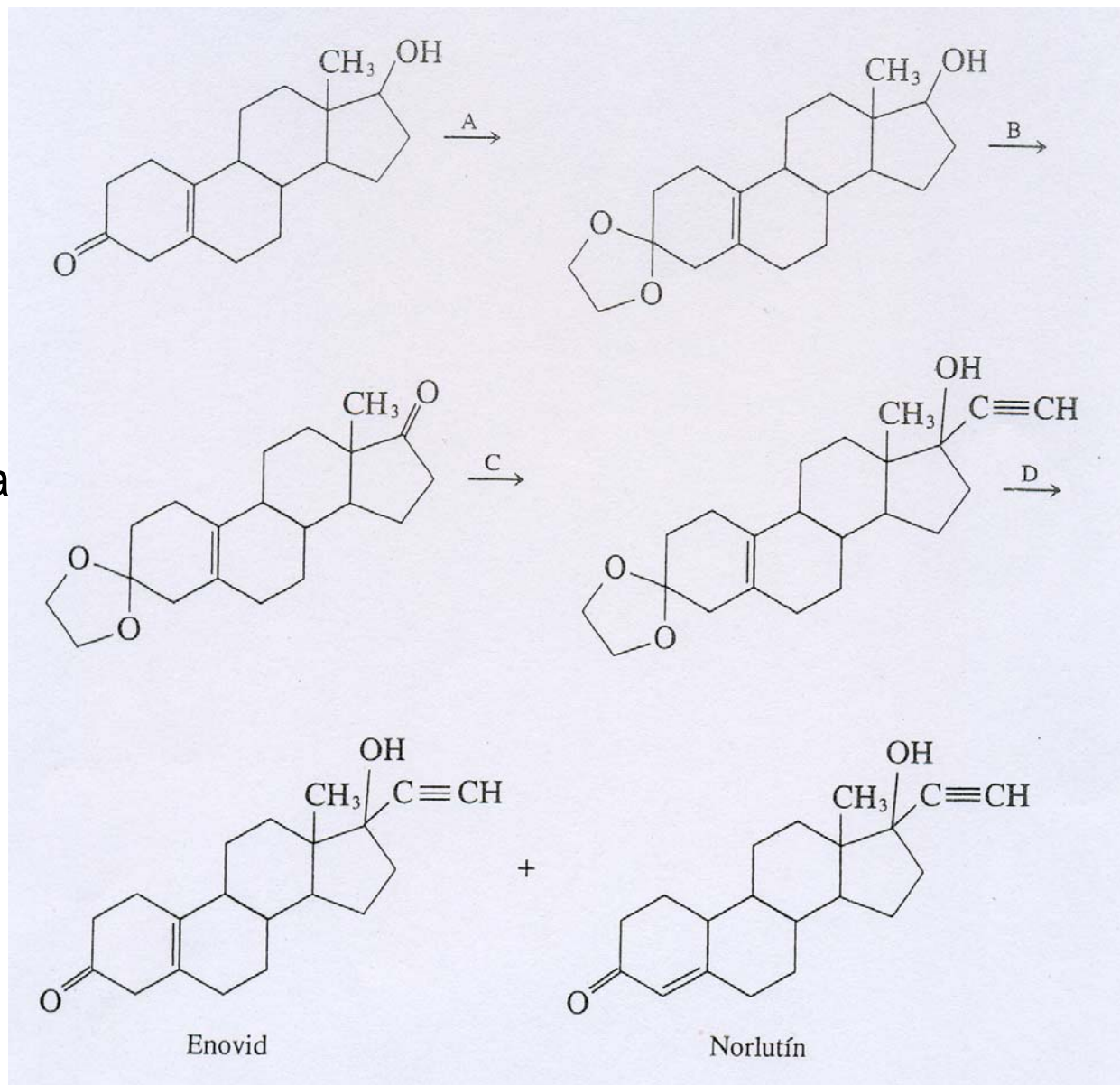
- * La reacción inversa a la formación del acetal, llamada hidrólisis del acetal, se lleva a cabo con agua en presencia de un catalizador ácido (paso 2). De esta manera se recupera de nuevo la cetona.

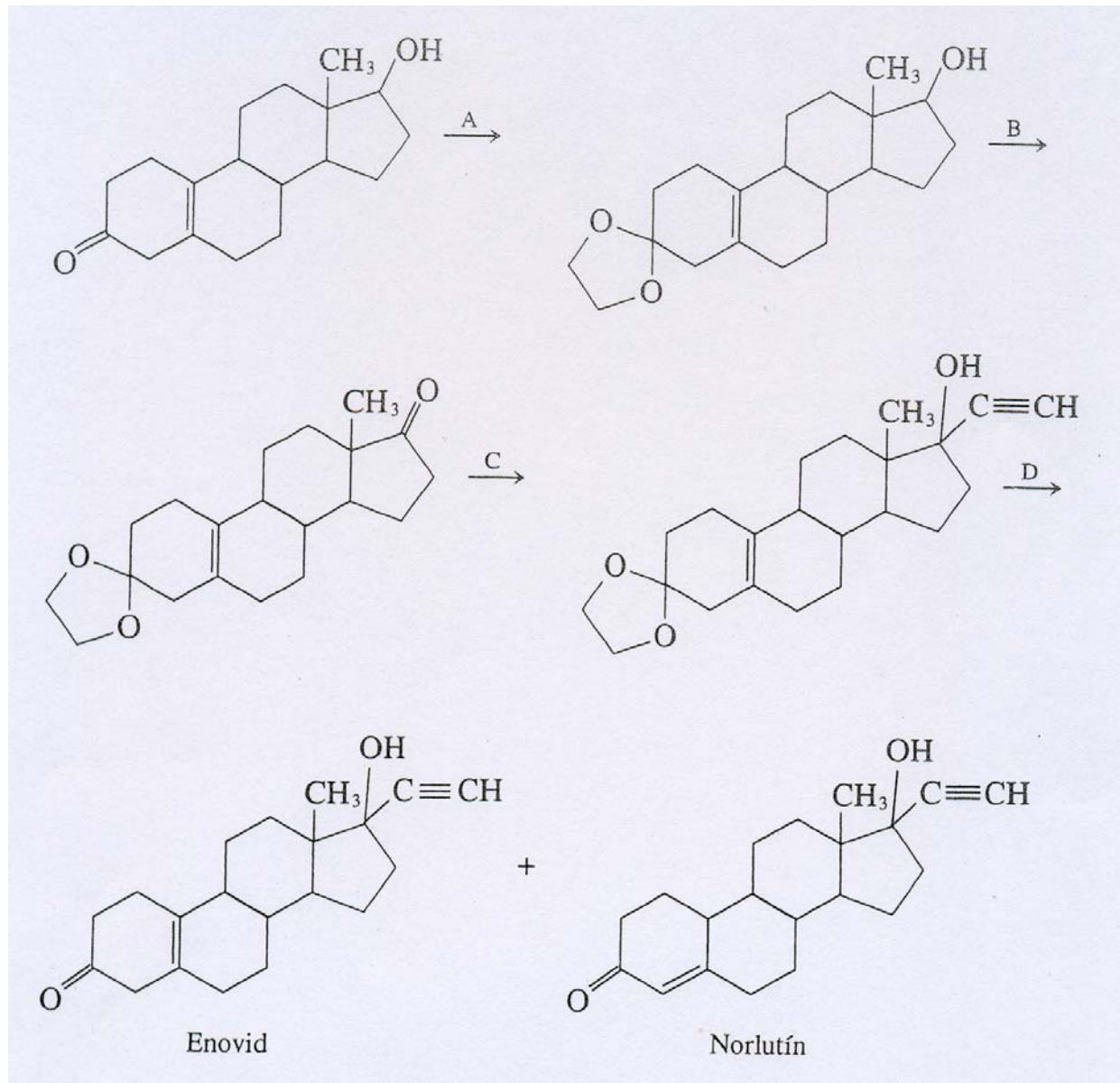
Problema de ejemplo:

Los últimos pasos en la síntesis de dos anticonceptivos orales.

Enovid y Norlutín, se muestran a continuación.

Proporcione el reactivo que hace falta en cada uno de los pasos.





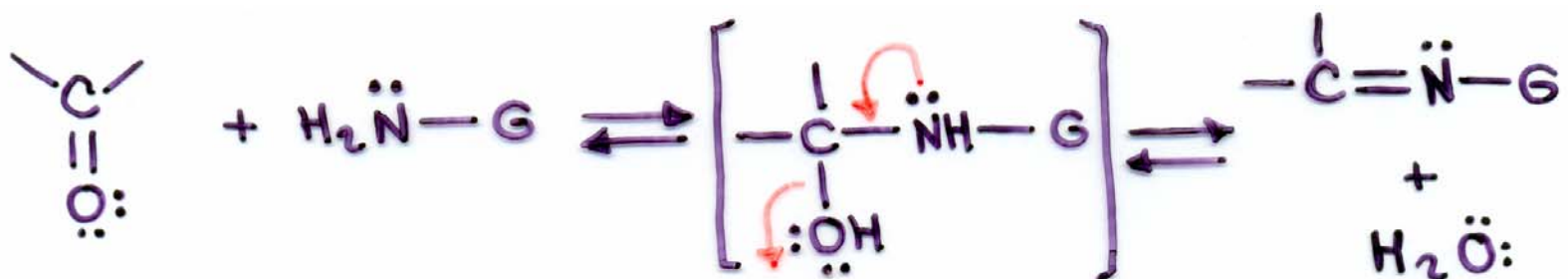
A) $\text{HOCH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, H^+
(Protección de la cetona)

B) PCC (clorocromato de piridinio), en acetona como disolvente. El reactivo de Jones es demasiado ácido y podría hidrolizar el acetal.
(Reacción de oxidación)

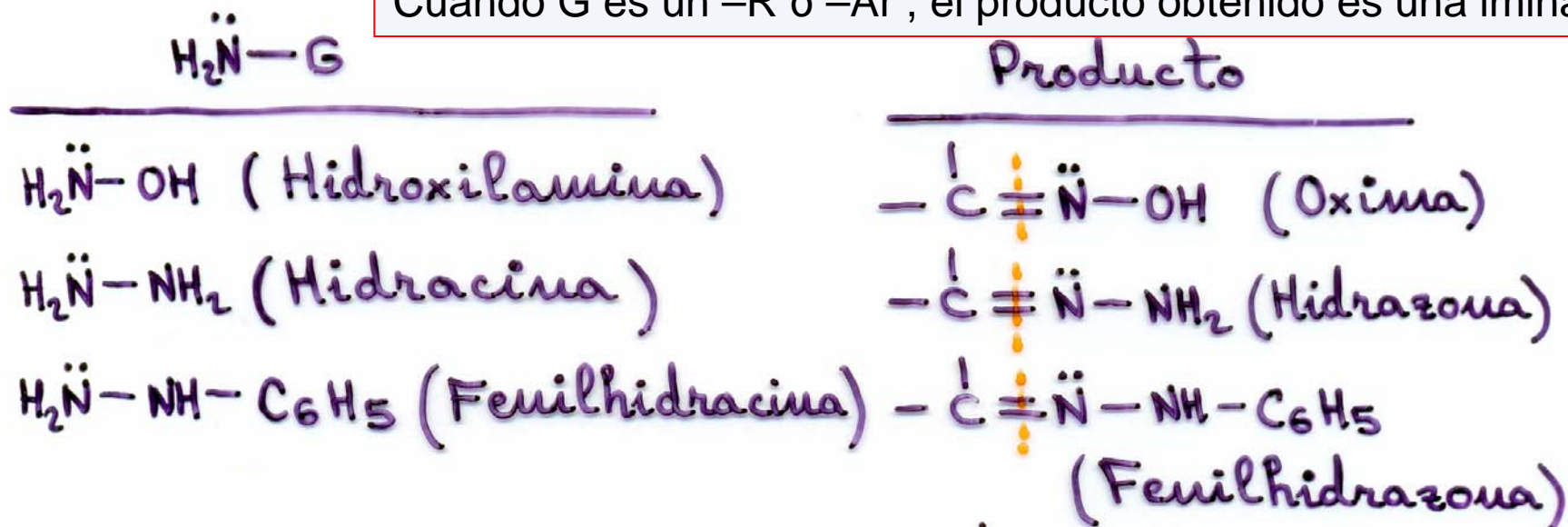
C) $\text{HC}\equiv\text{C}\cdot\text{Na}^+$ seguido de H_3O^+ . (Reacción de adición)

D) H_3O^+ (Hidrólisis del acetal)

Adición de nitrógenos nucleófilos



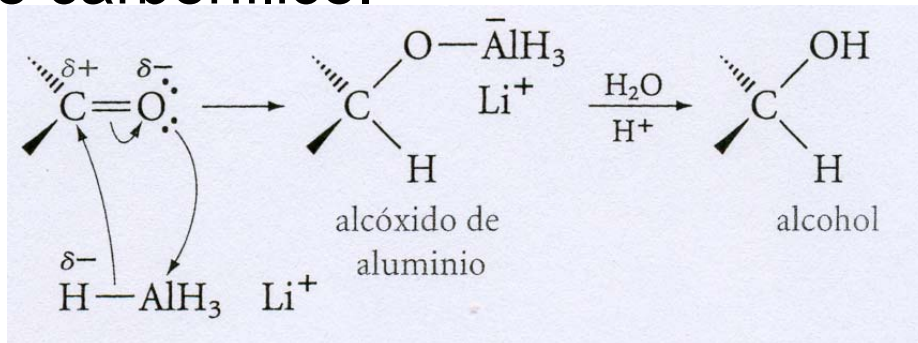
Quando G es un -R ó -Ar , el producto obtenido es una imina



PROBLEMA 9.6.-Escriba ecuaciones para la reacción del propanal con: anilina ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}_2$), hidroxilamina y fenilhidrazina.

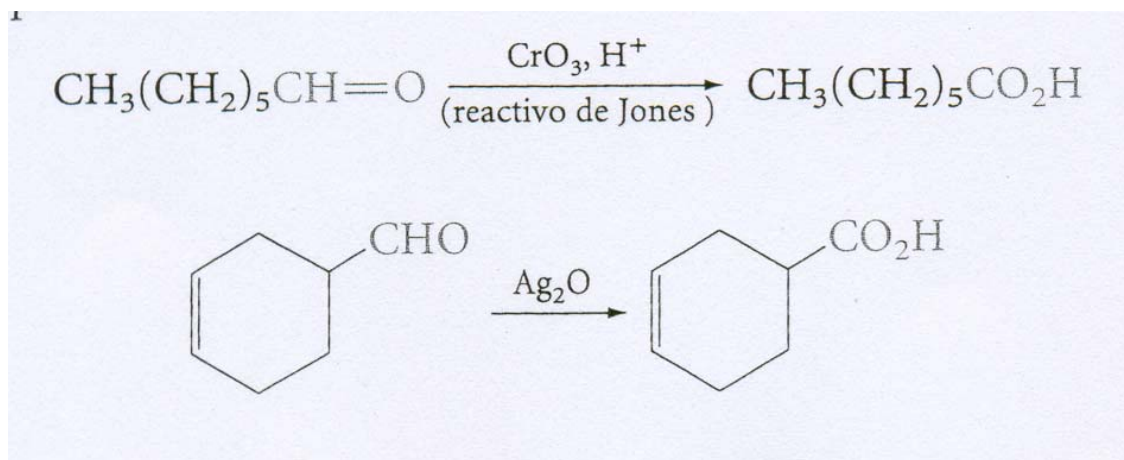
Reducción de compuestos carbonílicos

- Los aldehídos y cetonas se reducen fácilmente a alcoholes primarios y secundarios, respectivamente. Para ello se suelen utilizar hidruros metálicos.
- Los hidruros metálicos utilizados con mayor frecuencia son **hidruro de litio y aluminio** (LiAlH_4) y **borohidruro de sodio** (NaBH_4).
- La reacción involucra el ataque nucleófilo del hidruro (H^-) sobre el carbono carbonílico.

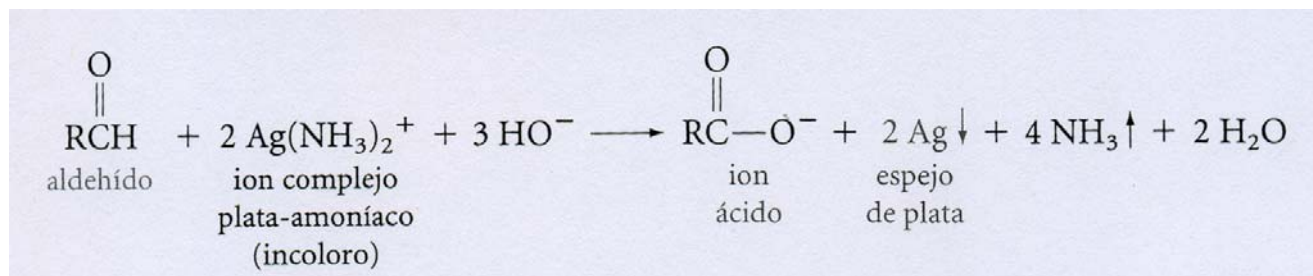


Oxidación de compuestos carbonílicos

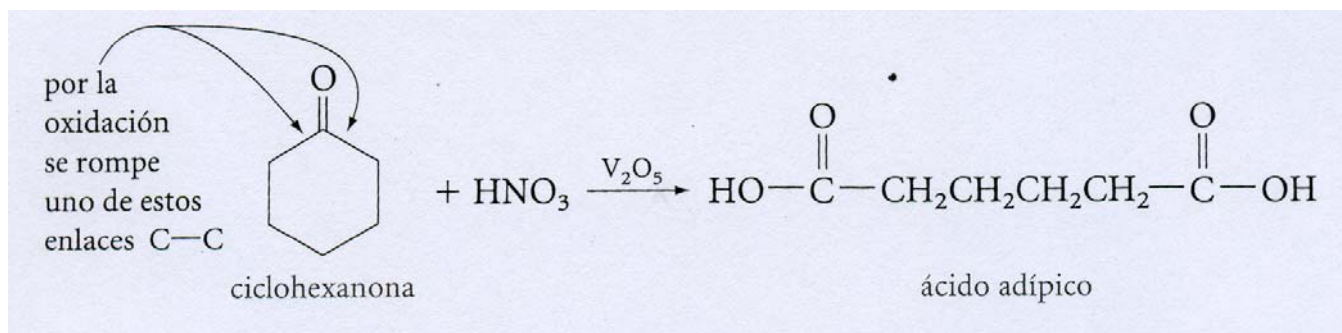
- Los aldehídos se oxidan más fácilmente que las cetonas. La oxidación de un aldehído produce un ácido con el mismo número de átomos de carbono.
- Debido a que la reacción se produce con facilidad, se pueden utilizar muchos agentes oxidantes, como KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, CrO_3 , Ag_2O , y peroxiácidos.



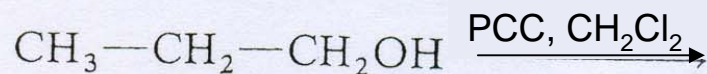
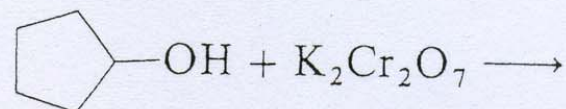
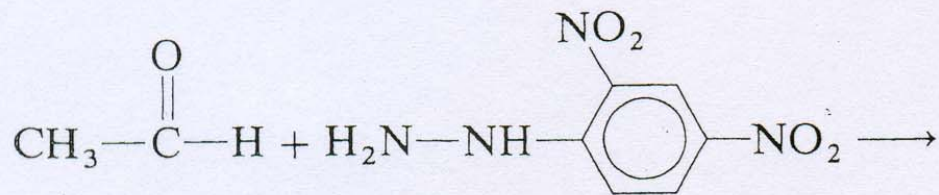
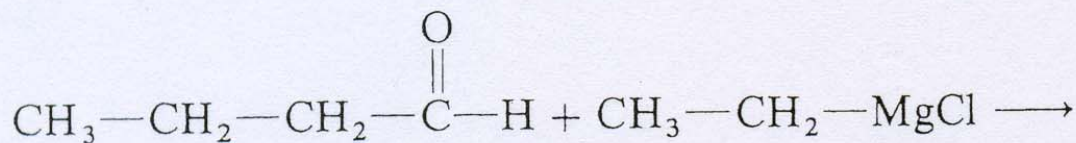
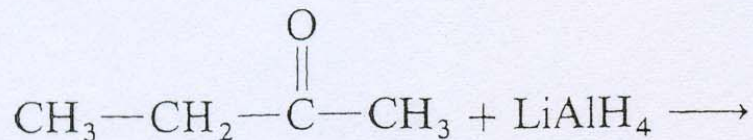
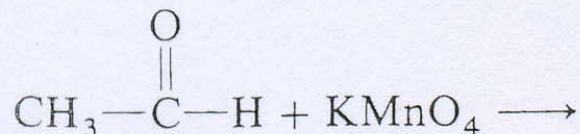
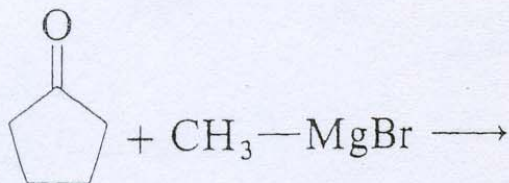
- Un ensayo de laboratorio para distinguir entre aldehídos y cetonas aprovecha esta distinta facilidad de oxidación. Se trata de la prueba del espejo de plata de Tollens.



- Las cetonas también se pueden oxidar, pero esto requiere condiciones especiales. Por ejemplo, la ciclohexanona se oxida comercialmente para formar el ácido adípico, que es un producto químico industrial muy importante, utilizado para la fabricación de nylon.



PROBLEMA 9.7.- Escriba la fórmula estructural del producto esperado en las siguientes reacciones

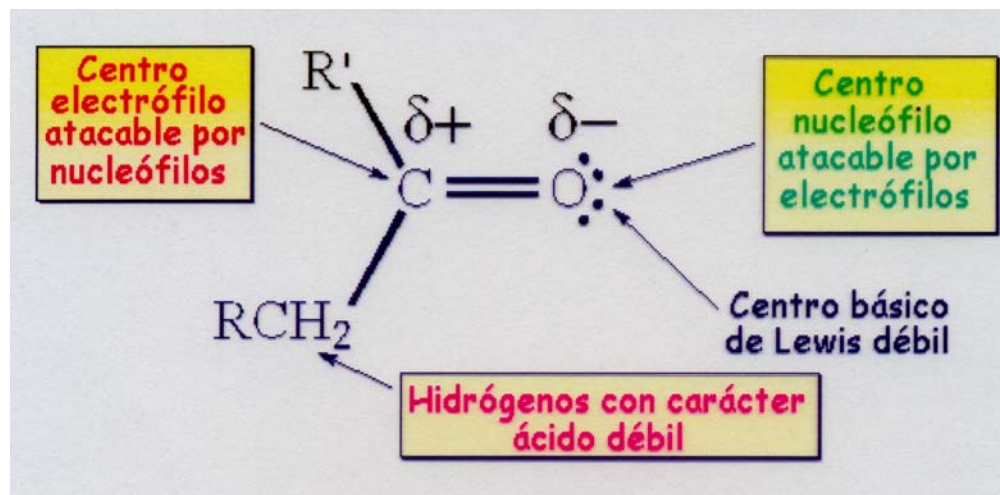


Acidez de los hidrógenos α : el anión enolato.

- Los hidrógenos α presentes en un compuesto carbonílico son más ácidos que los hidrógenos normales enlazados a un átomo de carbono.

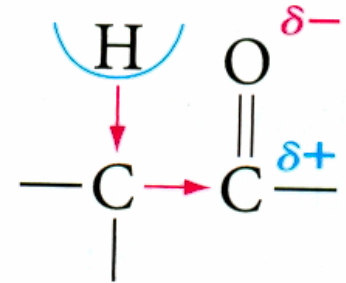
TABLA 9.2 ACIDEZ DE α -HIDRÓGENOS

Compuestos	Nombre	pK_a
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	propano	~50
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	acetona	19
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{H}$	acetaldehído	17
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	etanol	16

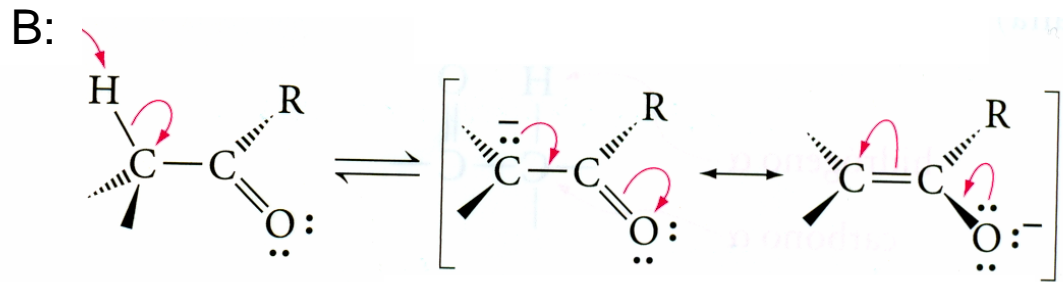


¿A qué se debe la acidez de los H_{α} a un carbonilo?

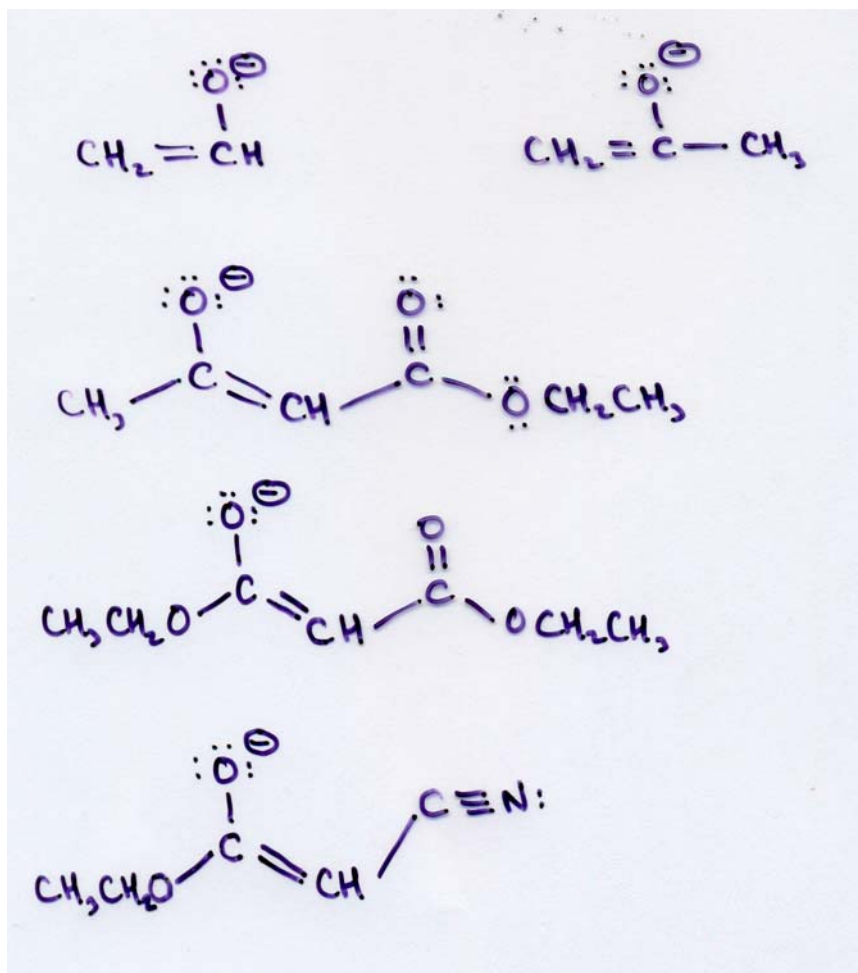
- Primero:** el grupo carbonilo tiene una carga parcial positiva. Los electrones del enlace se desplazan hacia el carbono carbonílico y se retiran de los H_{α} , lo que facilita que una base pueda eliminar un H_{α} como protón.



Segundo: El anión enolato resultante se estabiliza por resonancia, quedando la carga negativa distribuida entre el C_{α} y el oxígeno.



Ejemplos de aniones enolato:



PROBLEMA 9.8.-

Dibujar los otros contribuyentes a la resonancia de cada uno de estos aniones enolato.



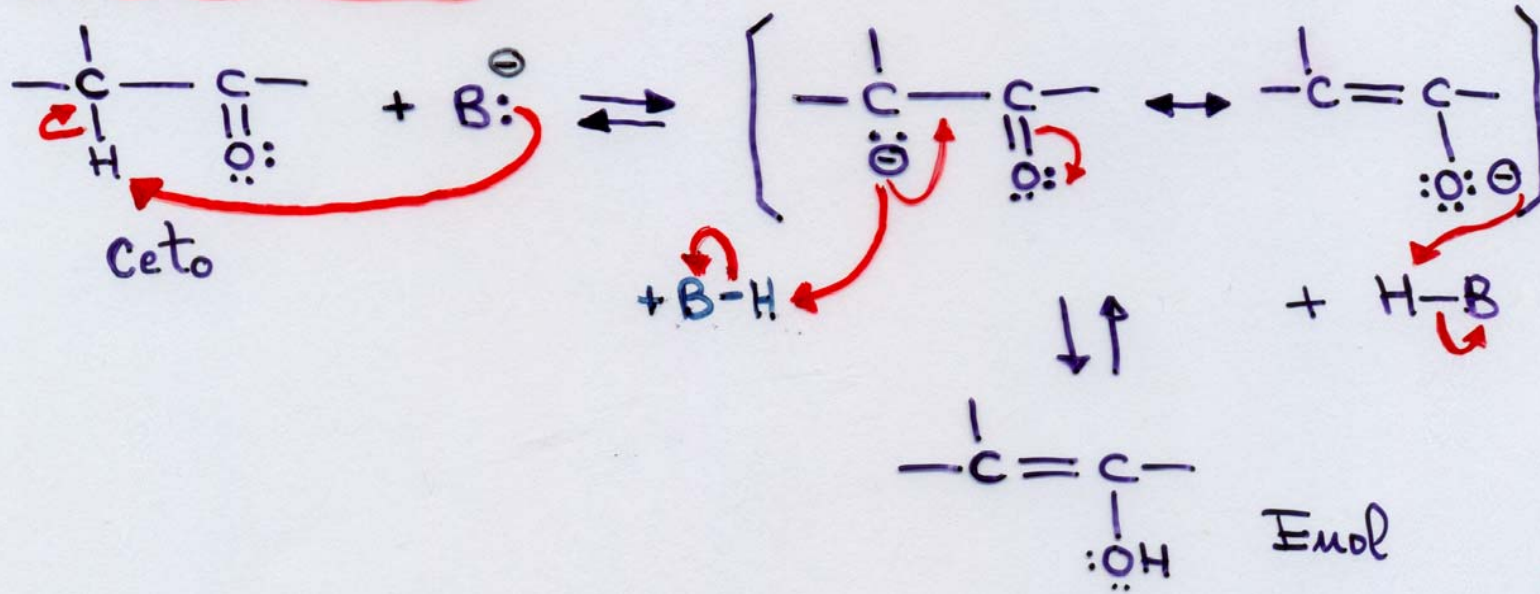
Forma: Ceto

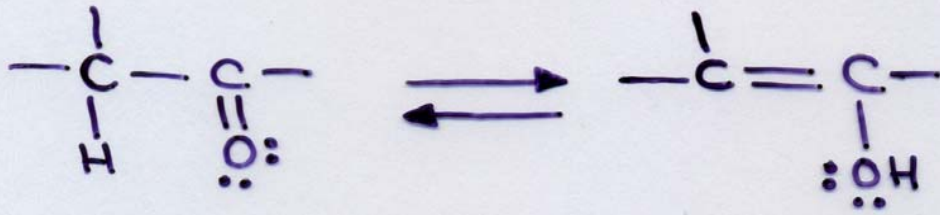
Enol

Explicación de la Tautomería ceto-enólica

Mecanismo:

Catálisis básica:





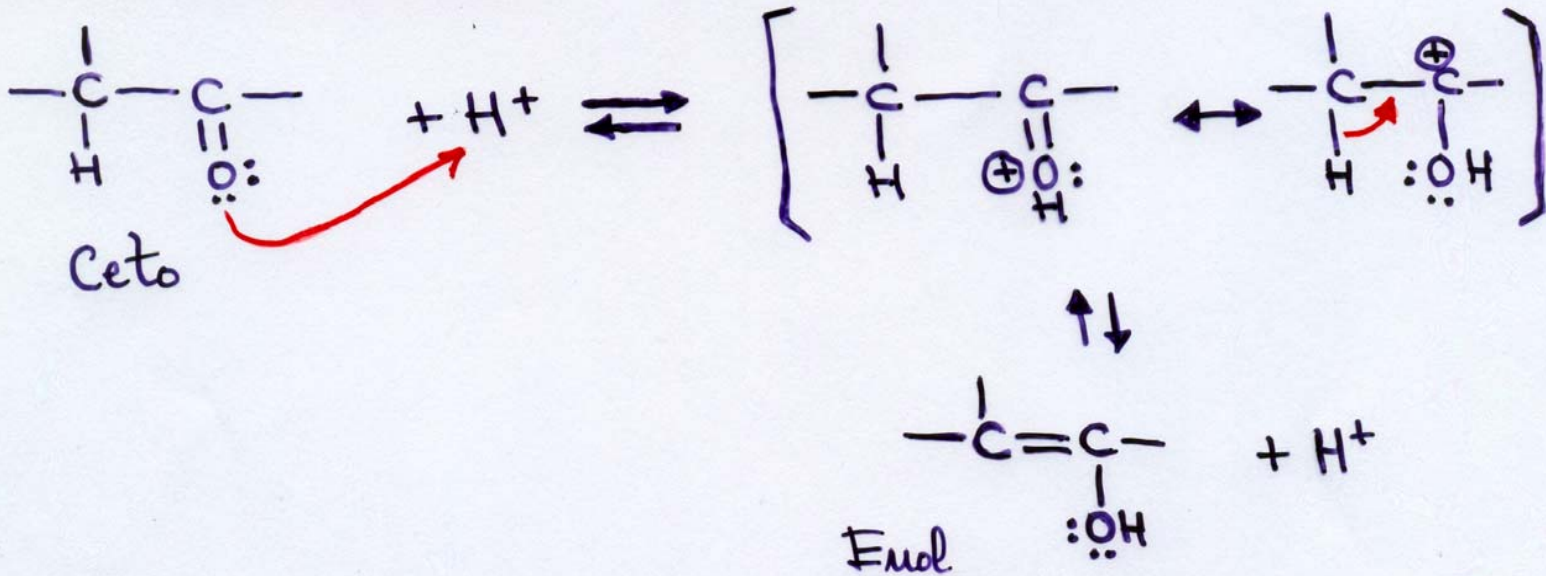
Forma: Ceto

Enol

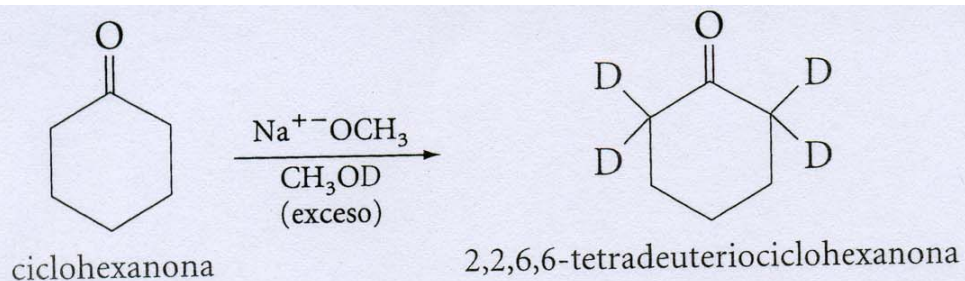
Explicación de la Tautomería ceto-enólica

Mecanismo:

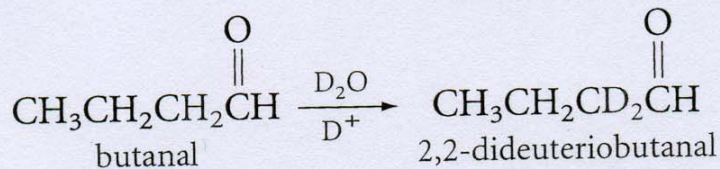
Catálisis ácida:



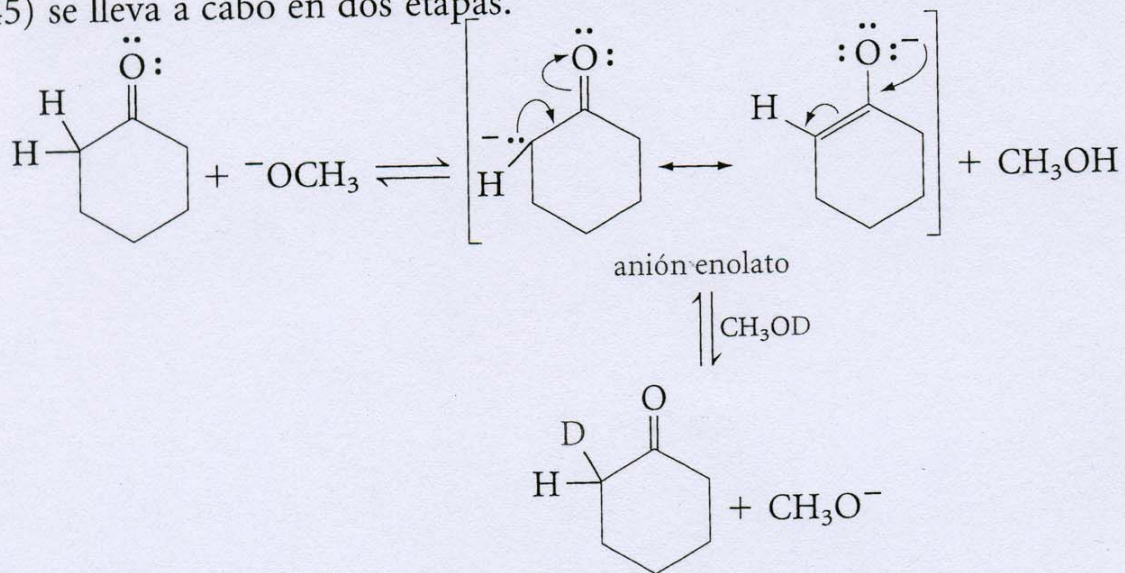
Intercambio de deuterio en compuestos carbonílicos

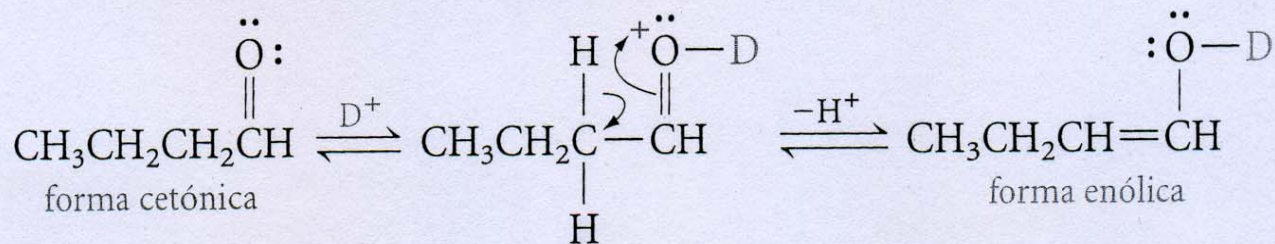


(9.45)

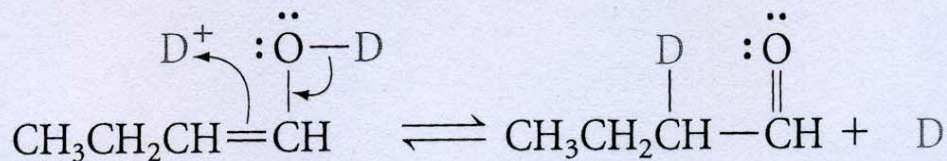


El mecanismo de intercambio de los hidrógenos α catalizados por la base (Ecuación 9.45) se lleva a cabo en dos etapas.





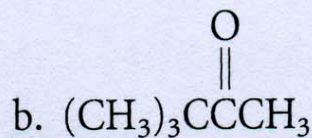
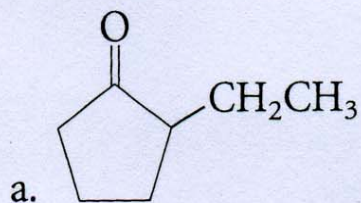
En la reacción opuesta de este equilibrio, el enol adiciona D^+ al carbono α .



La repetición de esta secuencia provoca el intercambio de otro hidrógeno α .

Intercambio
de deuterio
en
compuestos
carbonílicos

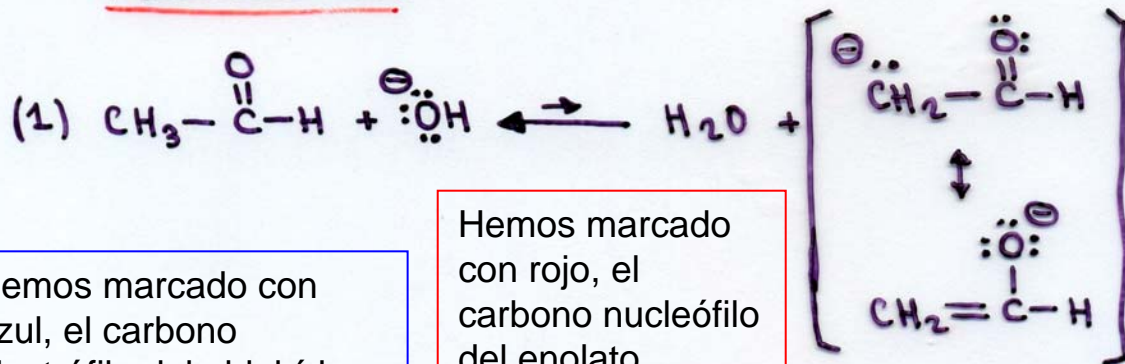
PROBLEMA 9.9.- Identifique los hidrógenos que se pueden reemplazar fácilmente por deuterio en:



LA CONDENSACIÓN ALDÓLICA

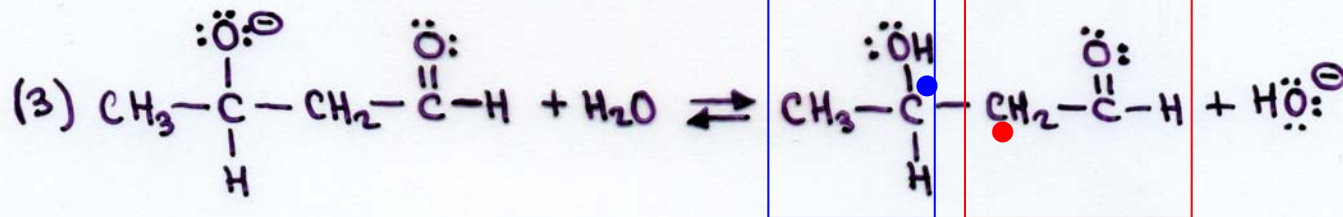
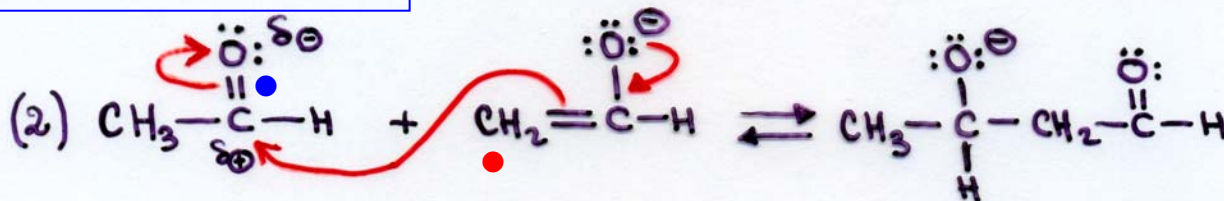


Mecanismo:



Hemos marcado con azul, el carbono electrófilo del aldehído

Hemos marcado con rojo, el carbono nucleófilo del enolato



Los iones enolato pueden actuar como carbonos nucleófilos. Se pueden adicionar al grupo carbonilo de otra molécula de aldehído o cetona, según una reacción llamada condensación aldólica, la cual es de gran utilidad para formar enlaces C-C.

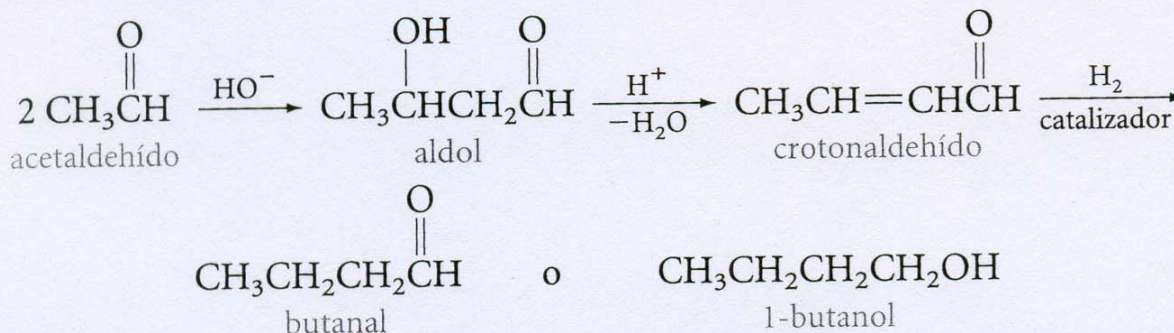
PROBLEMA 9.10 ¿Qué producto de condensación aldólica dará el propanal?

Síntesis comercial vía condensación aldólica

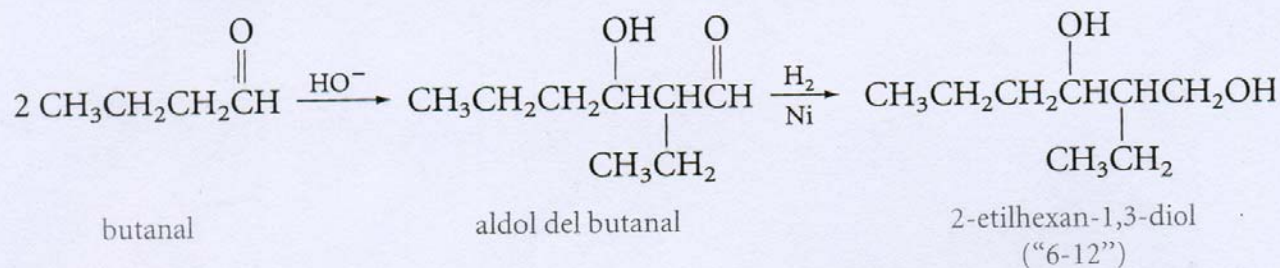
- Los aldoles tienen gran utilidad en síntesis.

PROBLEMA 9.11.-

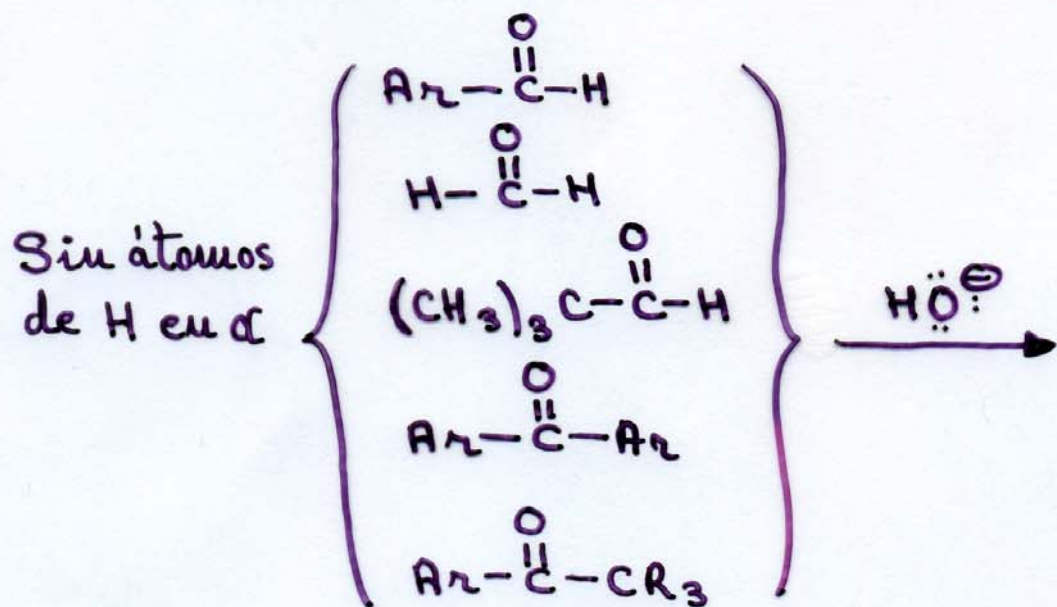
El 2-etilhexanol, que se utiliza comercialmente para la fabricación de plastificantes y lubricantes sintéticos, se sintetiza a partir del butanal mediante el aldol. Desarrolle una ruta para obtenerlo.



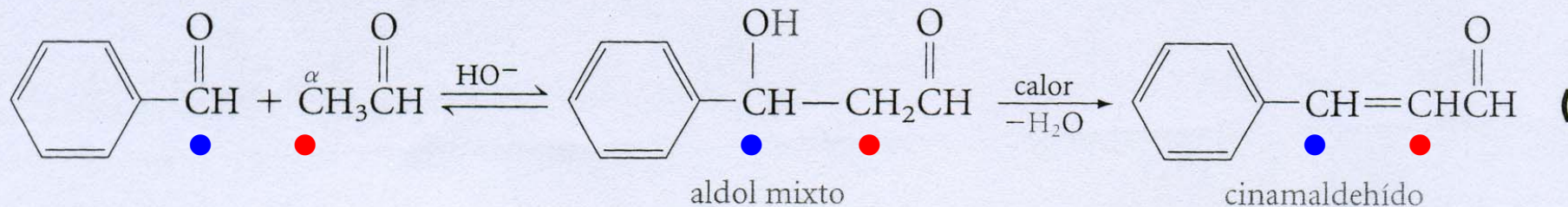
- El butanal es la materia prima para la síntesis del repelente de mosquitos “6-12”.



Observación: Se requiere al menos 1H en α al carbonilo.

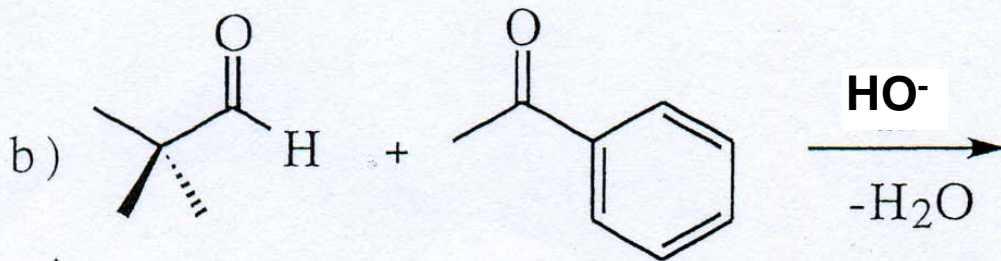
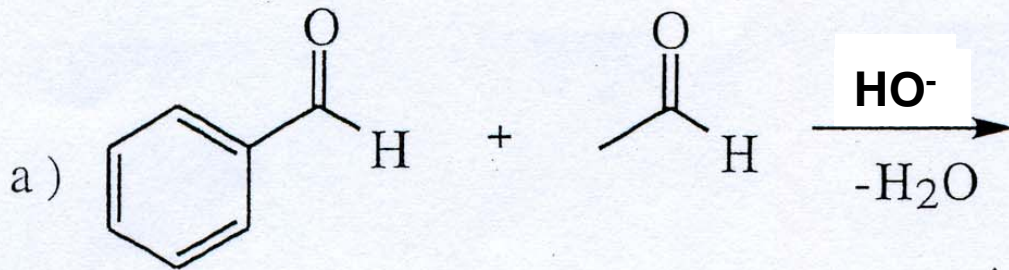


No pueden dar reacción de autocondensación, pero si de condensación aldólica cruzada con enolatos de otros compuestos carbonílicos.



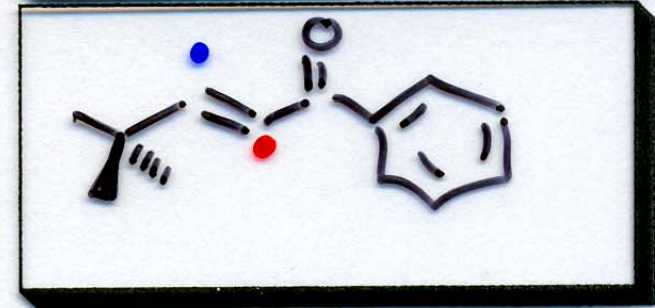
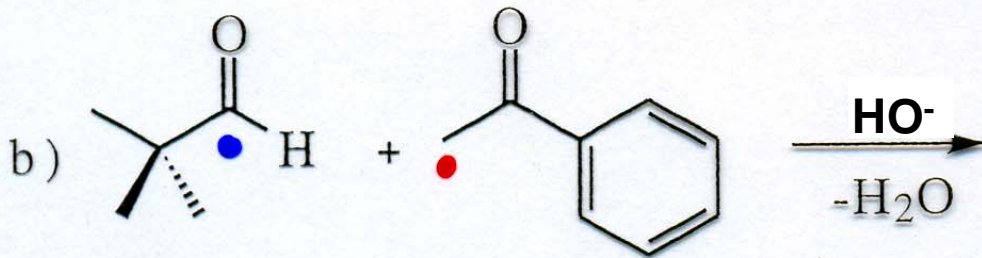
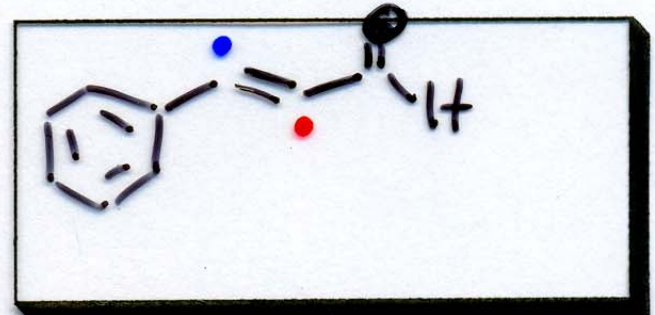
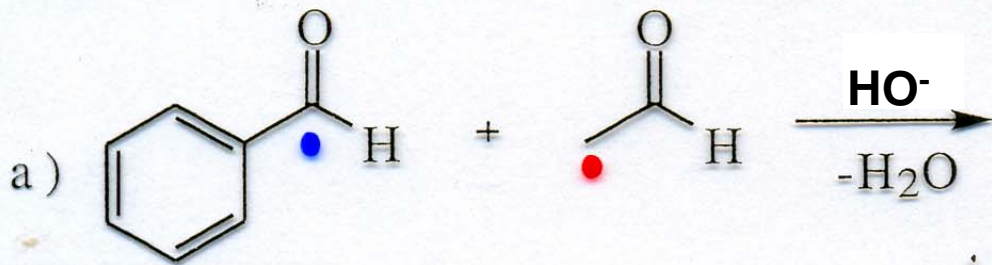
Problema

- Completa las siguientes condensaciones aldólicas cruzadas



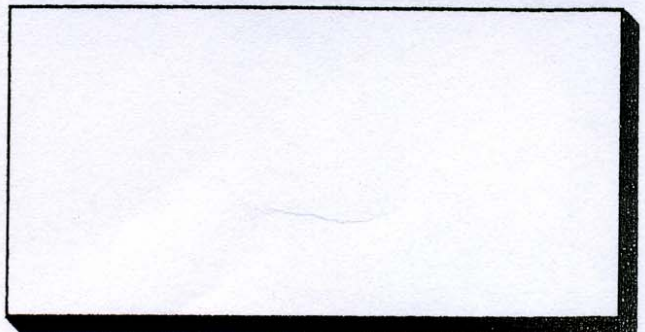
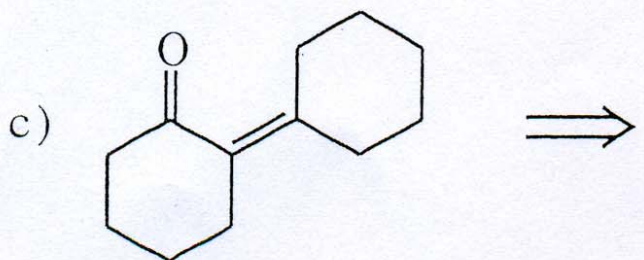
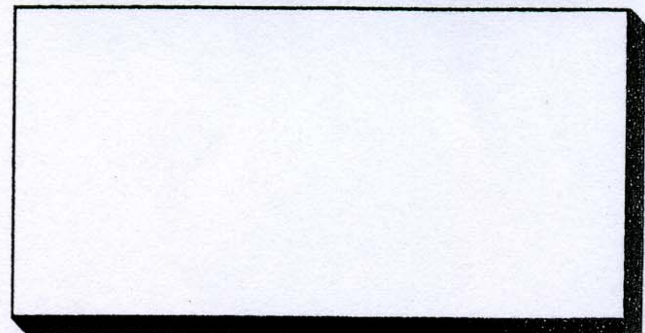
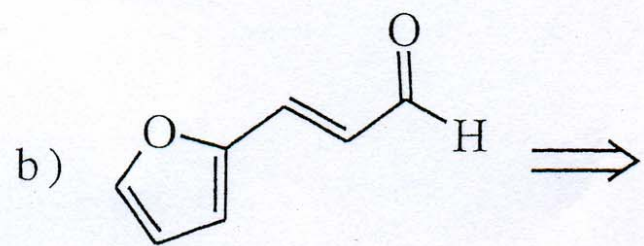
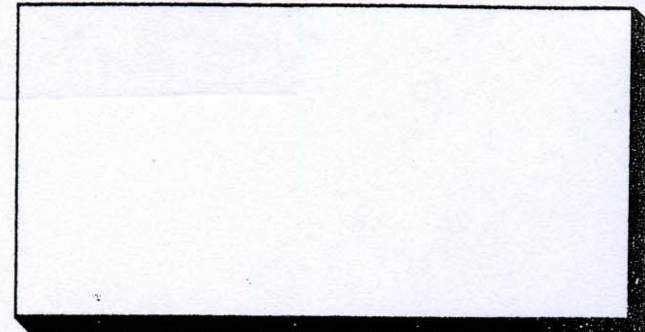
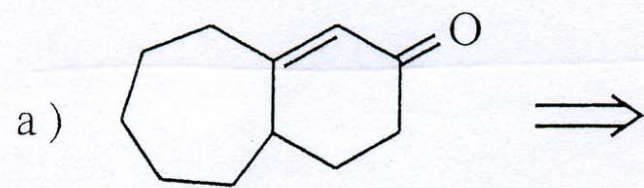
Problema

- Completa las siguientes condensaciones aldólicas cruzadas



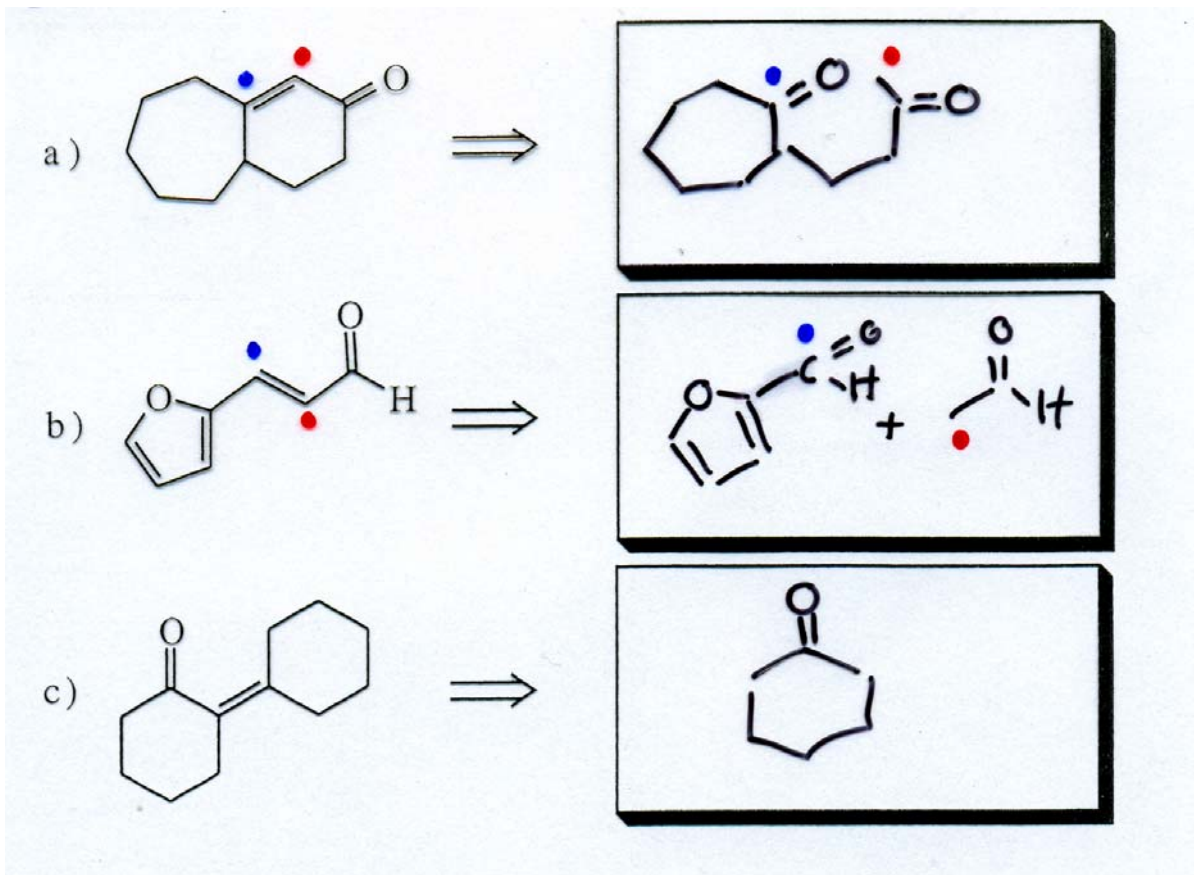
PROBLEMA

Dibuja los
precursores por
condensación
aldólica de los
siguientes
compuestos
carbonílicos
 α,β -insaturados

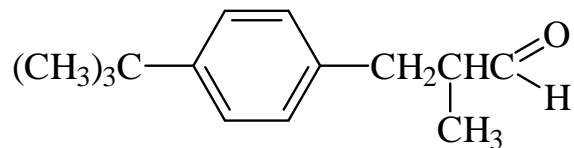


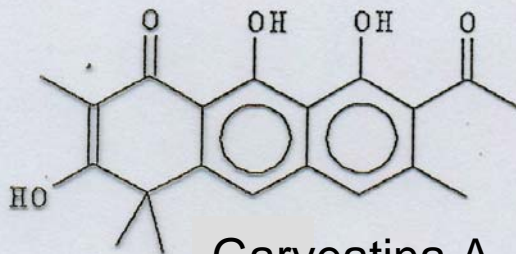
SOLUCIÓN

Dibuja los
precursores por
condensación
aldólica de los
siguientes
compuestos
carbonílicos
 α,β -insaturados



PROBLEMA 9.12.- El aldehído de lilas, empleado en perfumería, se puede obtener si se comienza con una condensación aldólica cruzada. Muestre cómo se puede formar este esqueleto carbonado.





Garveatina A
ANTIMICROBIANO
de "Garveia annulata"
(Celentéreo)

Se trata de un compuesto fenólico. Es de esperar, por tanto, que se haya formado siguiendo la "Ruta de los policétidos". Los policétidos los sintetiza el organismo por sucesivas condensaciones del acetyl CoA. Y a continuación se indican las sucesivas transformaciones.

La condensación aldólica en la naturaleza

