Ácidos Carboxílicos y Derivados

Tema 8

Cristina Díaz Oliva
Dpto Química Física Aplicada. Módulo 14-400b
cristina.oliva@uam.es

UAM
Universidad Autónoma de Madrid

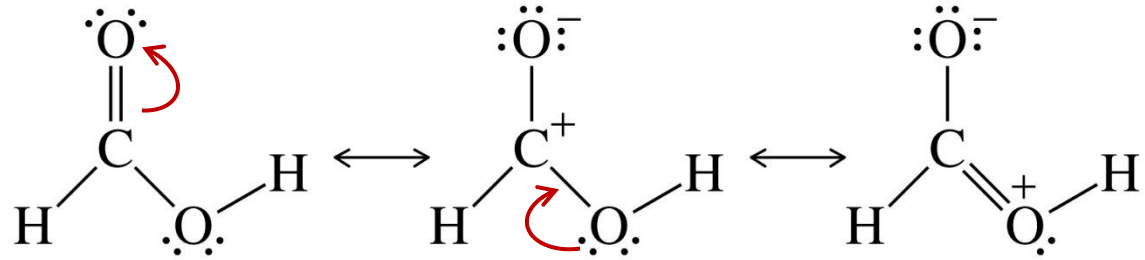
FACULTAD DE CIENCIAS

Ácidos carboxílicos y derivados

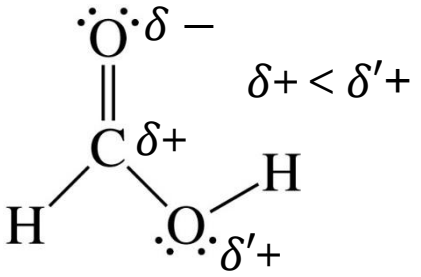
- Reacciones de Sustitución nucleófila.
  - Esterificación de Fischer.
  - Interconversión de derivados de ácido.
  - Hidrólisis de derivados de ácido.
- Nitrilos.
- Descarboxilación de β–cetoácidos.

Ácidos Carboxílicos y Derivados

- ***Ácidos Carboxílicos***
  - Grupo Carboxilo (COOH):
    - Carbonilo (CO) + Hidroxilo (OH).
    - Plano, hibridación sp^2.

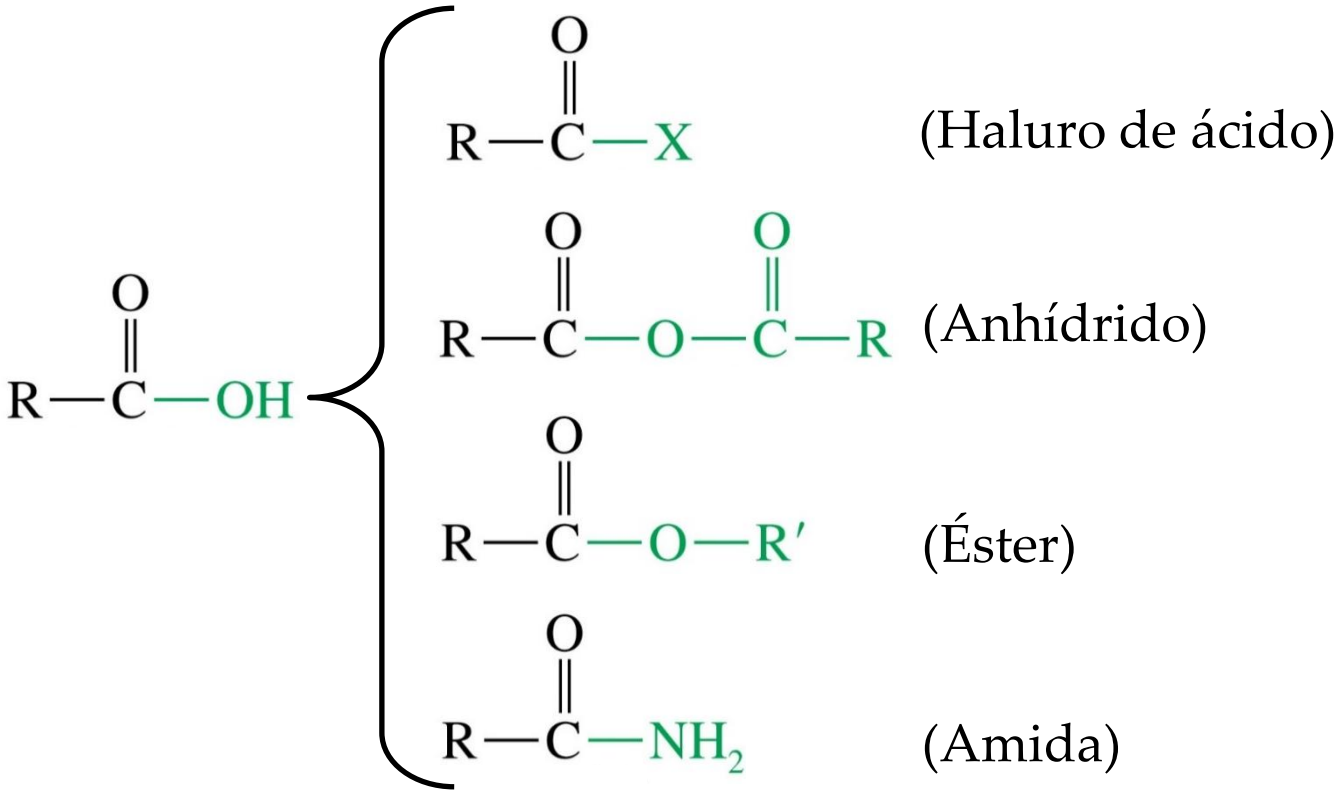


mayoritario muy minoritario minoritario



Ácidos Carboxílicos y Derivados

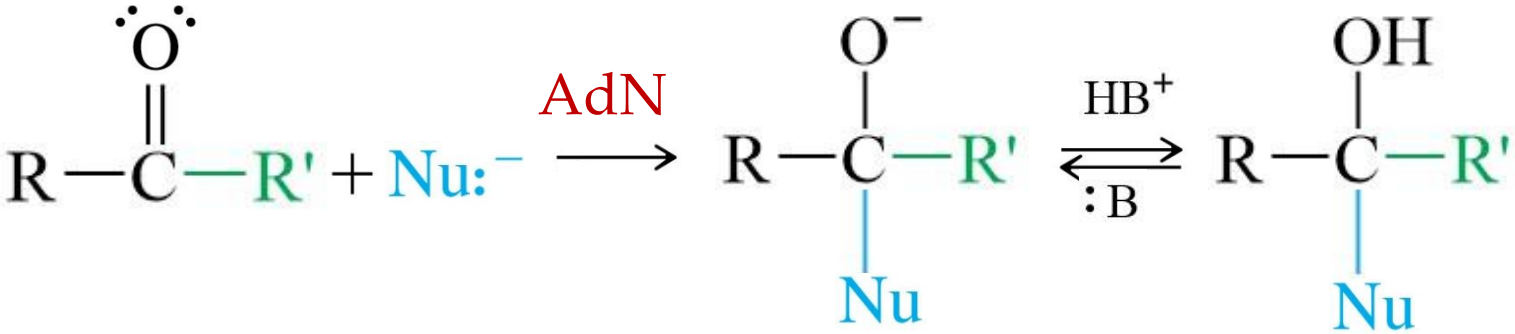
- ***Derivados de Ácidos Carboxílicos***



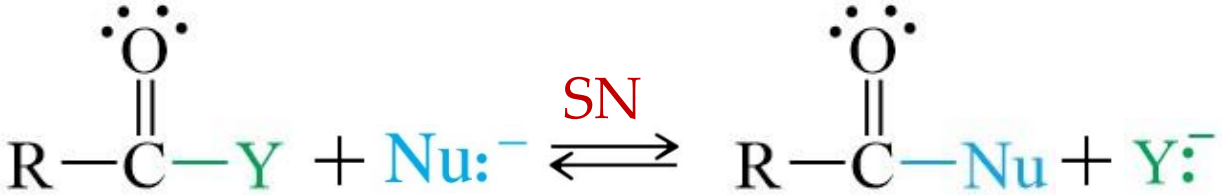
REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA

Reacciones de Sustitución Nucleófila

Aldehídos y cetonas



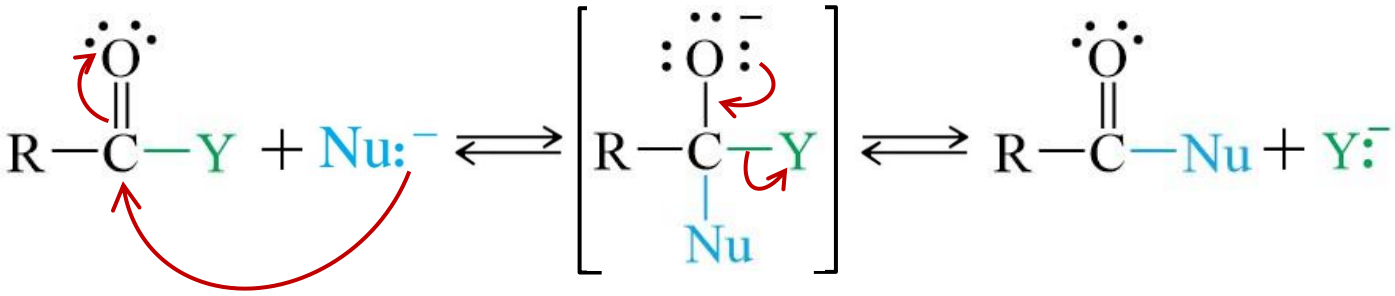
Ácidos carboxílicos y derivados



Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Mecanismo general***

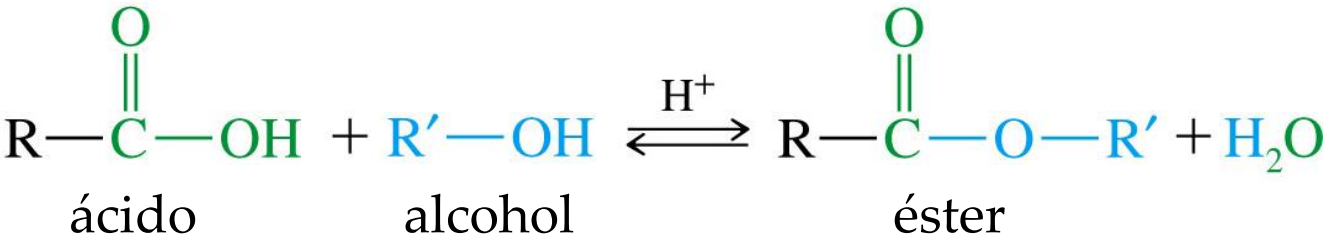
Paso 1: Adición del nucleófilo al carbonilo y formación del intermedio tetraédrico.



Paso 2: Salida del grupo saliente y regeneración del enlace C=O.

Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Esterificación de Fischer***
  - Catalizada por ácidos. El alcohol es un nucleófilo débil.
  - Reacción reversible.
  - Con exceso de alcohol o eliminando uno de los productos, el equilibrio se desplaza hacia el éster.

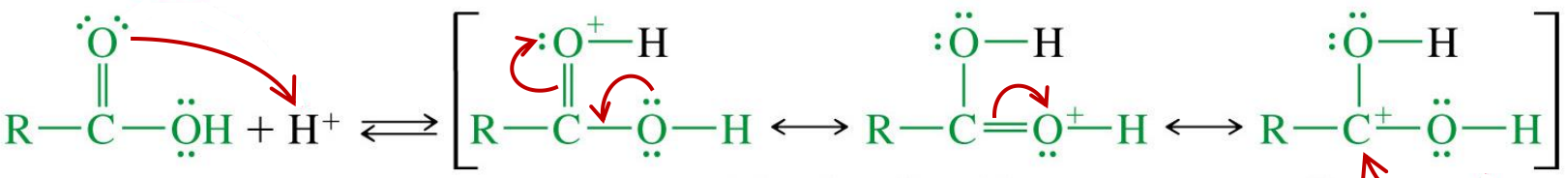


  - No es el mejor método para obtener ésteres.

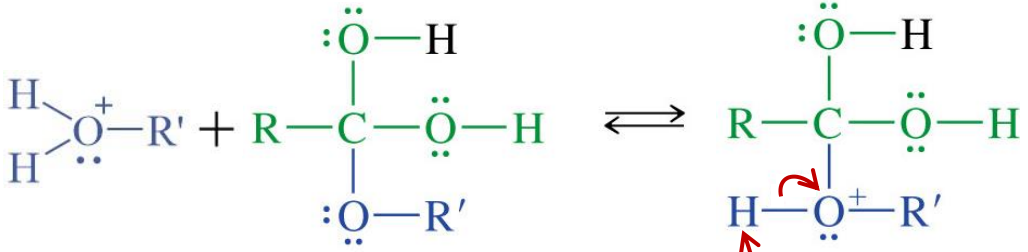
Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Esterificación de Fischer. Mecanismo***
  - En condiciones ácidas, el grupo carbonilo se protona, aumentando su electrofilia y activándose para la SN.

Paso 1: Protonación



Paso 2: Adición del nucleófilo



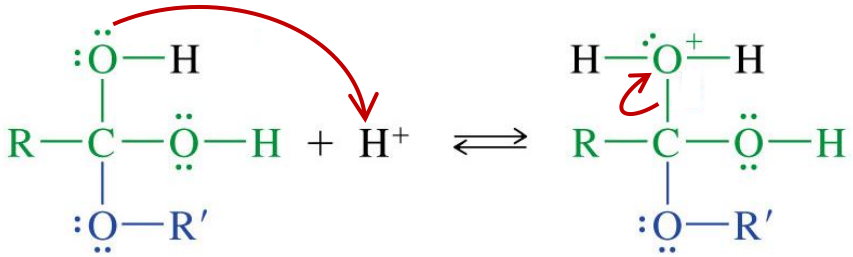
hidrato del éster

Paso 3: Pérdida de un protón y formación de un hidrato del éster

Reacciones de Sustitución Nucleófila

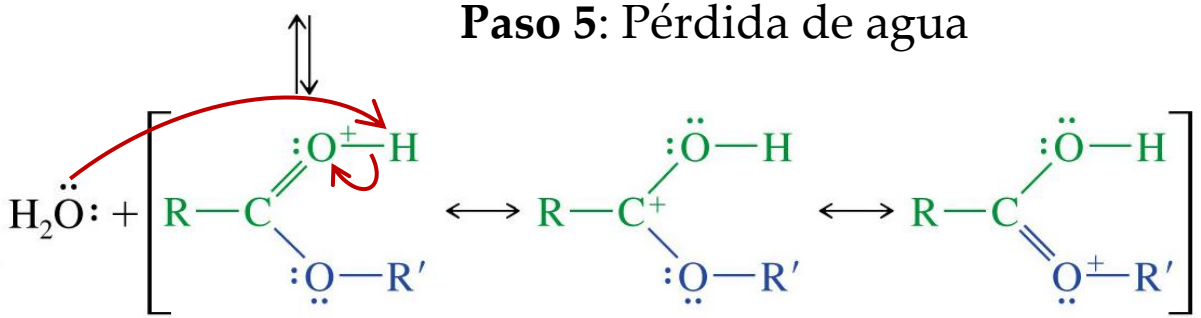
- ***Esterificación de Fischer. Mecanismo***

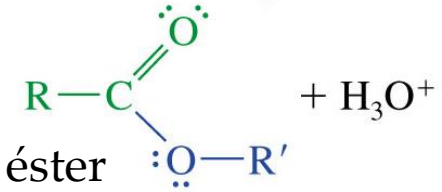
Paso 4: Protonación del hidrato.



hidrato del éster

Paso 5: Pérdida de agua



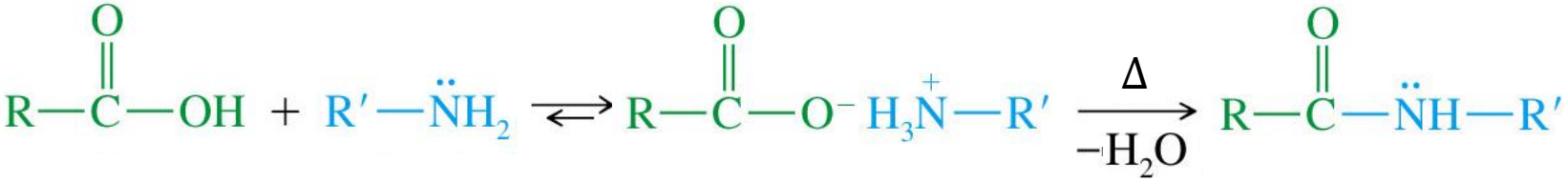


éster

Paso 6: Deprotonación del carbonilo.

Reacciones de Sustitución Nucleófila

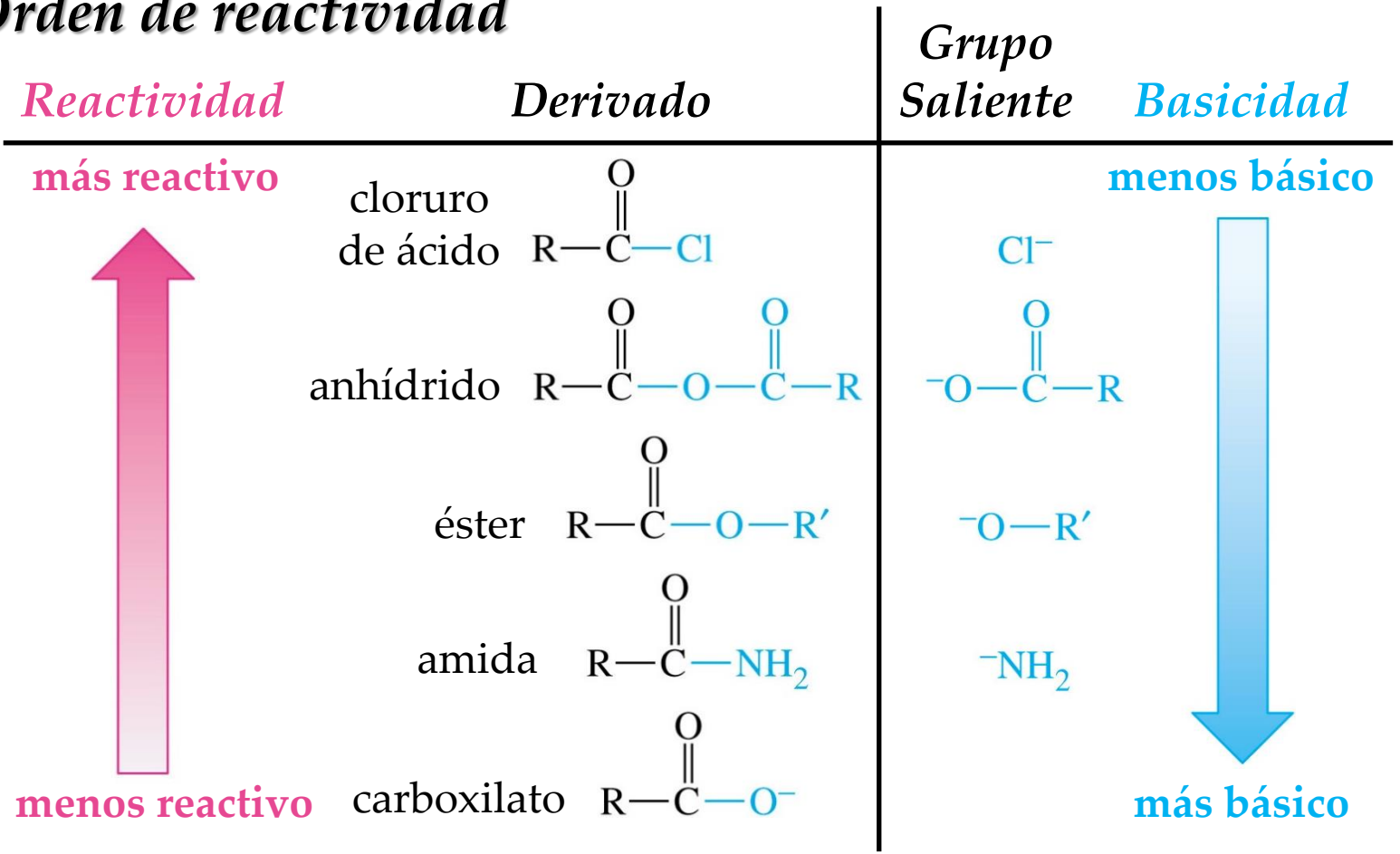
- La formación de amidas a partir de ácido y amina está muy impedida por la formación inicial de una sal.



- Los derivados de ácidos no se obtienen a partir del ácido.
- La mejor opción es la transformación de unos derivados en otros.
  - Los más reactivos se transforman fácilmente en los menos reactivos, mediante Sustitución Nucleófila.

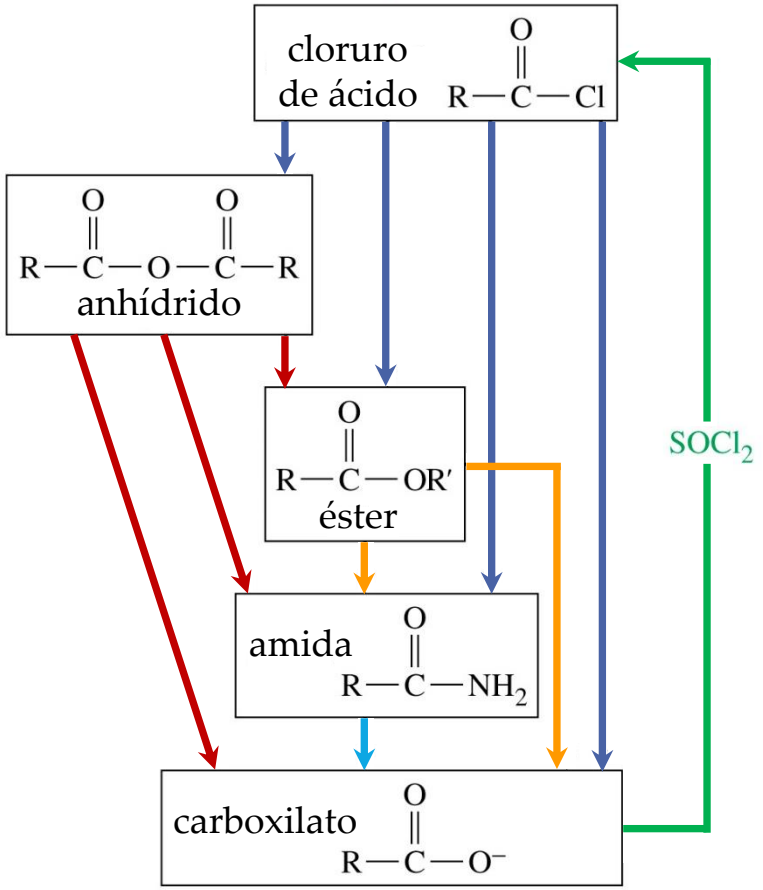
Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Orden de reactividad***



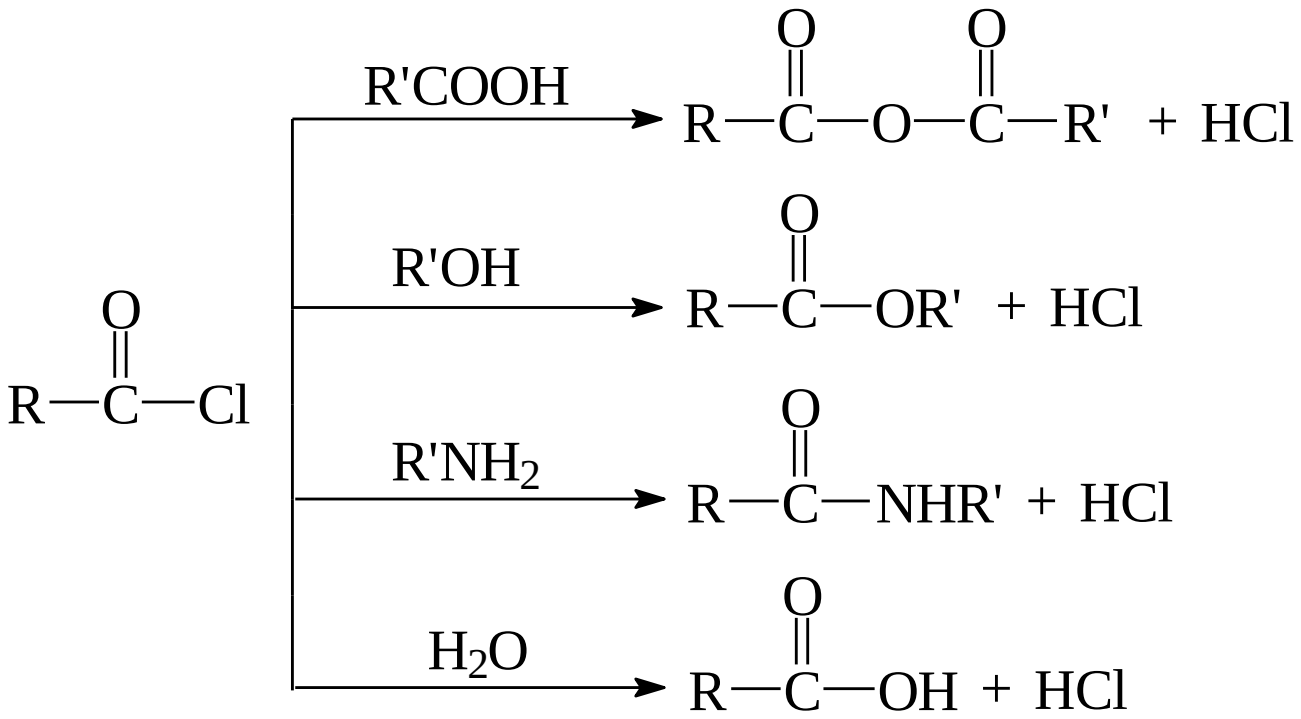
Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Interconversión de derivados de ácido***



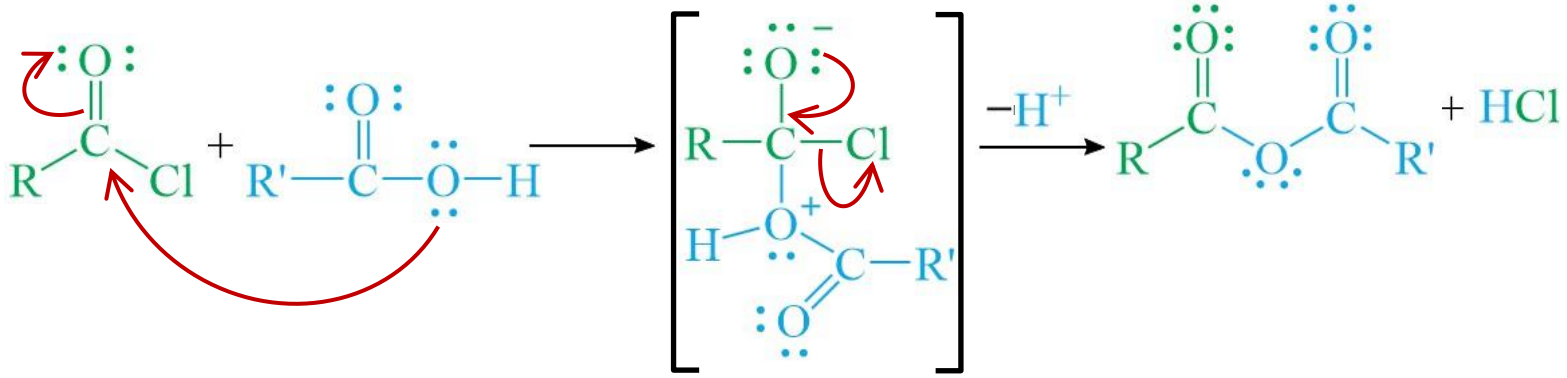
Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Interconversión de derivados de ácido***
  - ***Cloruros de ácido***

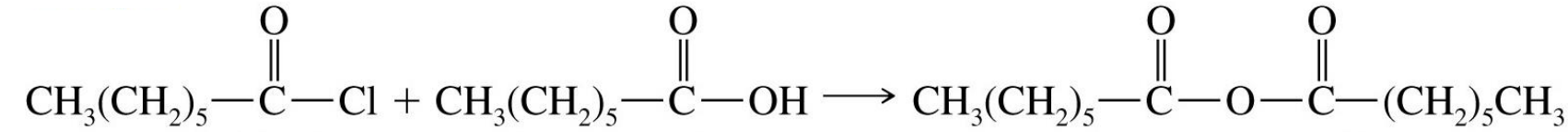


Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Interconversión de derivados de ácido***
  - ***Cloruro de ácido + ácido carboxílico ⟶ anhídrido***

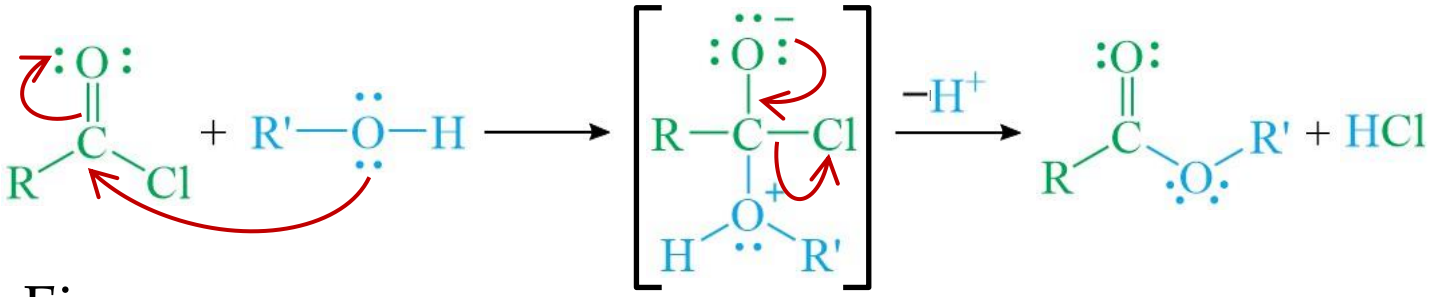


  - Ej.:

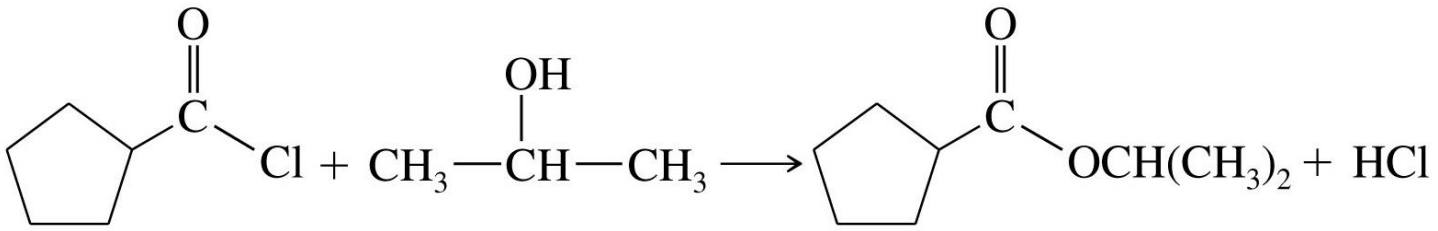


Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Interconversión de derivados de ácido***
  - ***Cloruro de ácido + alcohol ⟶ éster***



  - Ej.:



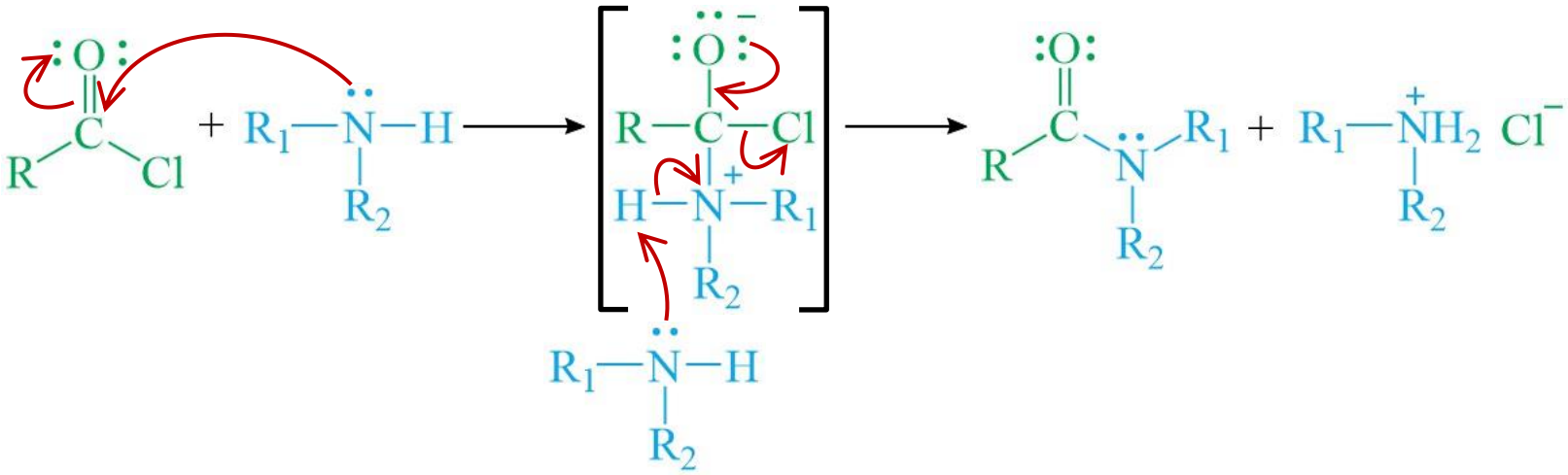
cloruro de ciclopentanocarbonilo

2–propanol

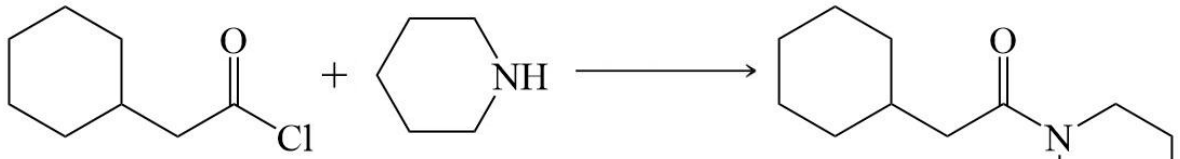
ciclopentanocarboxilato de 2-propilo

Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Interconversión de derivados de ácido***
  - ***Cloruro de ácido + amina ⟶ amida***



- Ej.:



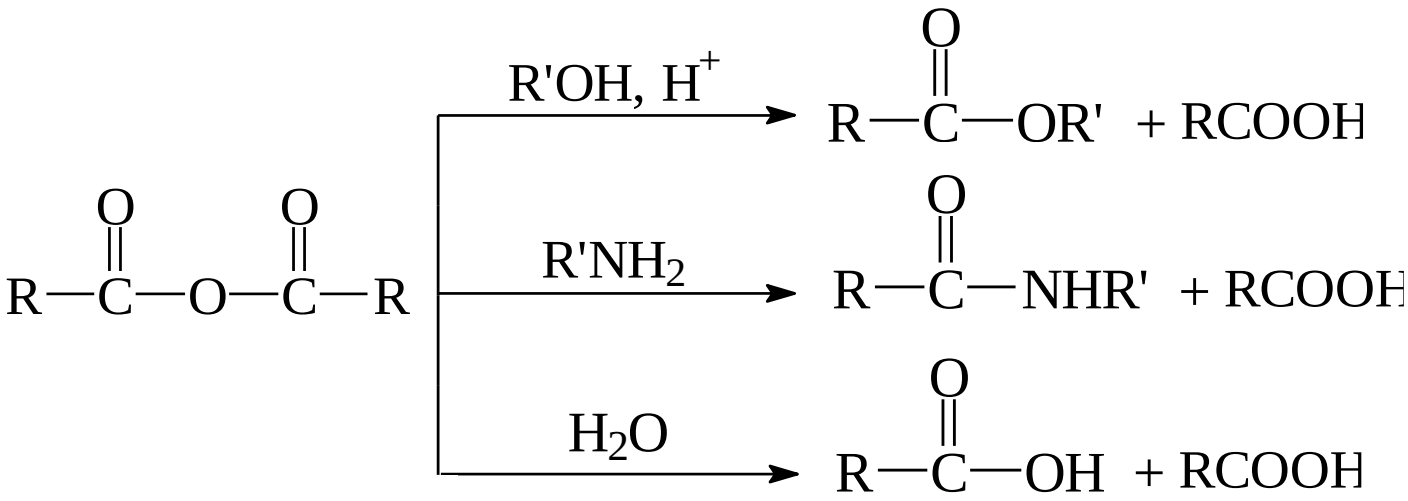
cloruro de ciclohexilacetilo

piperidina

1–ciclohexilacetilpiperidina

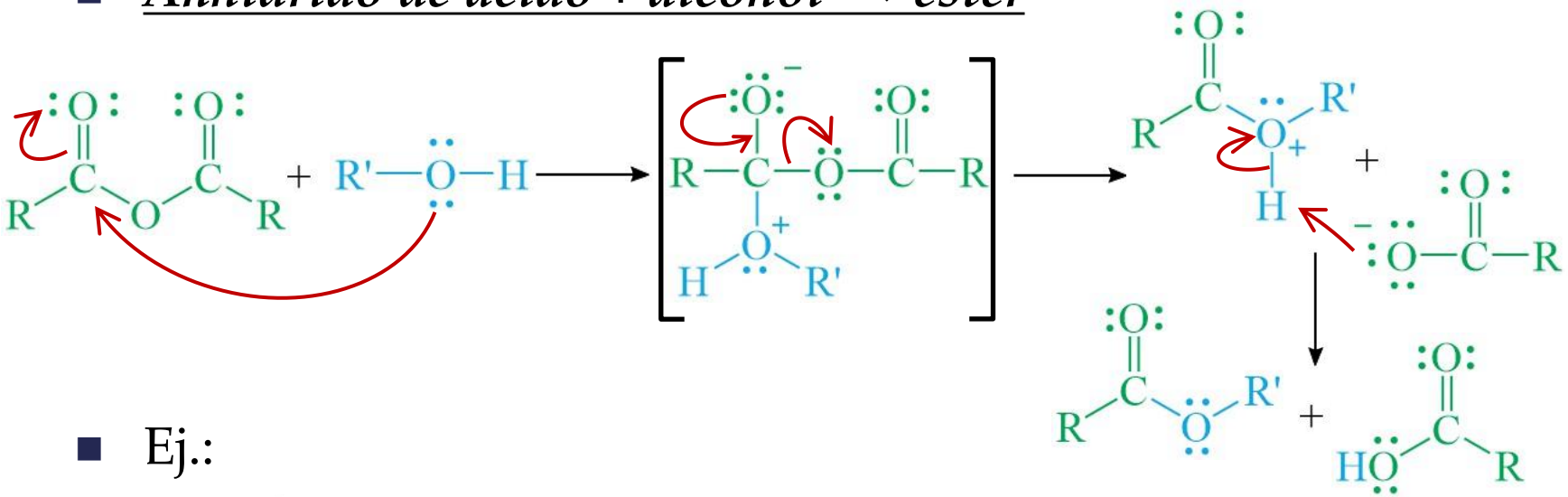
Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Interconversión de derivados de ácido***
  - ***Anhídridos de ácido***

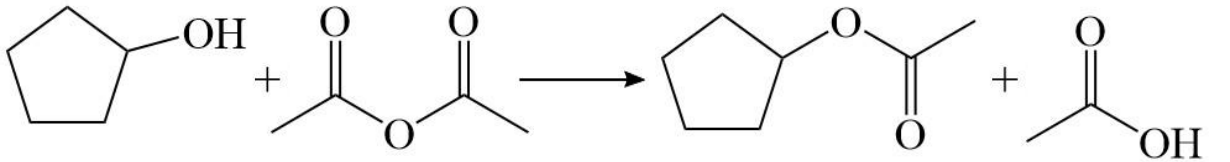


Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Interconversión de derivados de ácido***
  - ***Anhídrido de ácido + alcohol ⟶ éster***



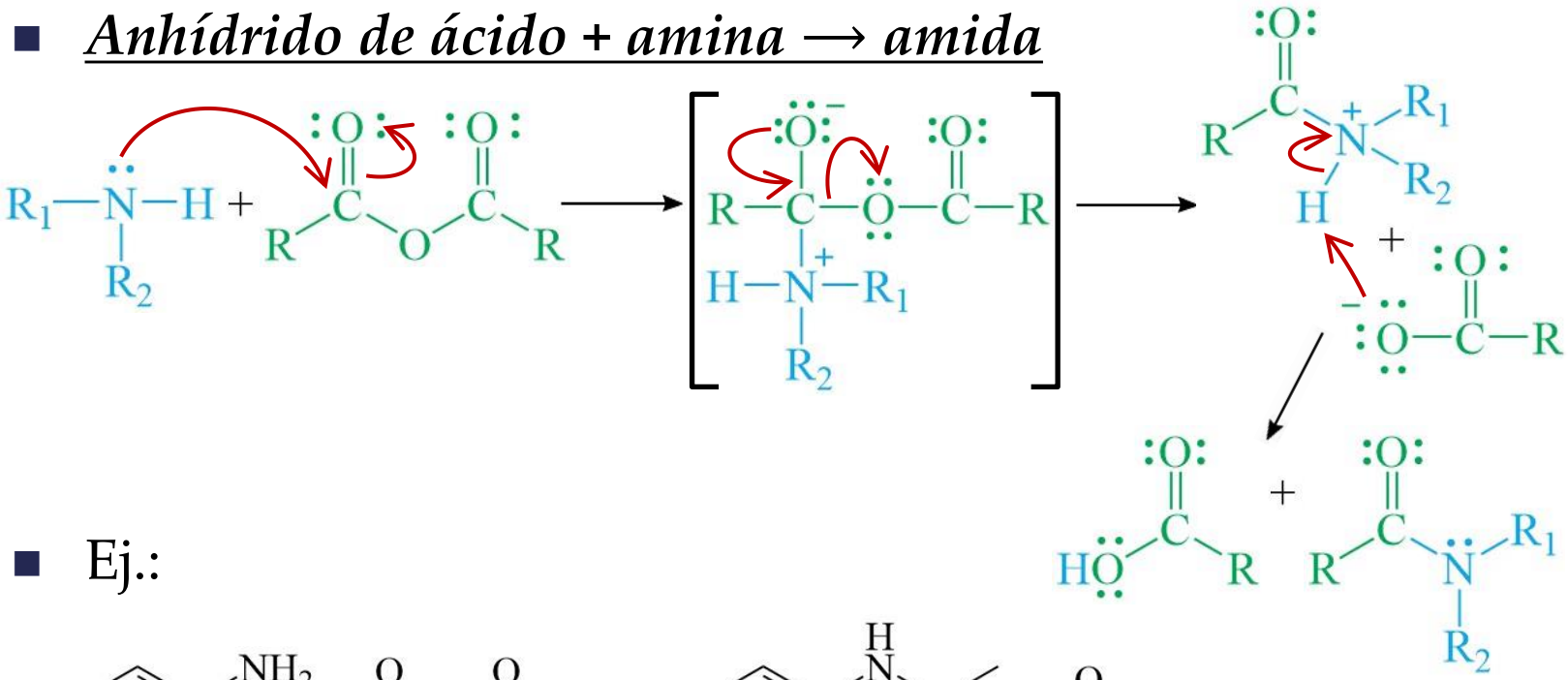
  - Ej.:



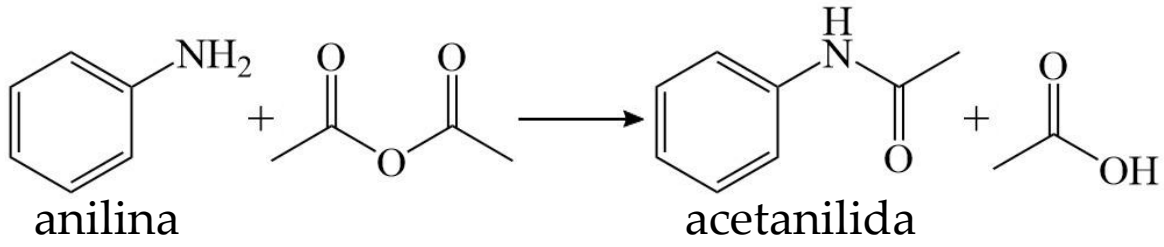
ciclopentanol — anhídrido acético — Acetato de ciclopentanilo — ácido acético

Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Interconversión de derivados de ácido***
  - ***Anhídrido de ácido + amina ⟶ amida***

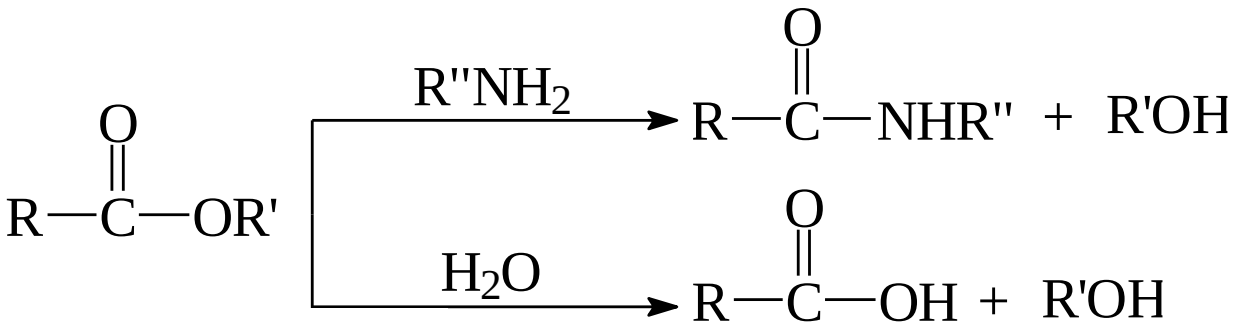


  - Ej.:



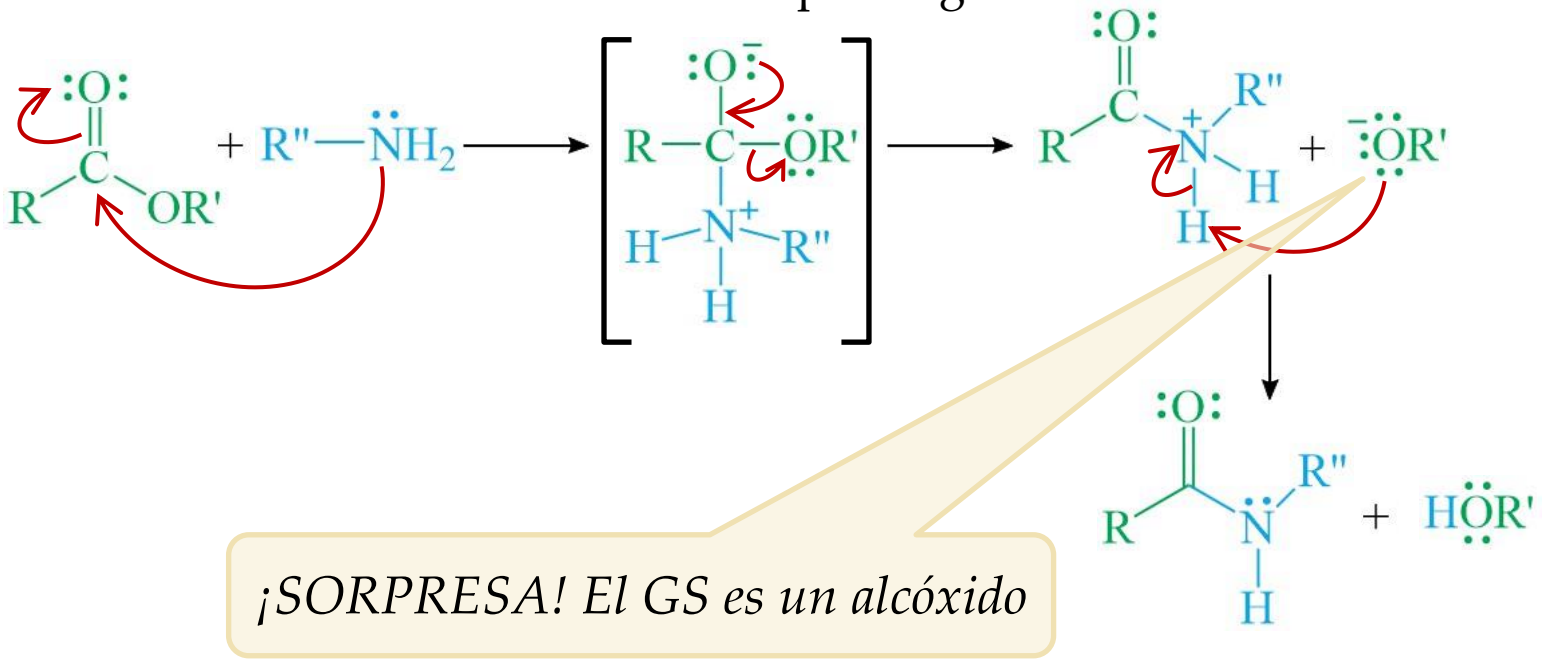
Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Interconversión de derivados de ácido***
  - ***Ésteres***



Reacciones de Sustitución Nucleófila

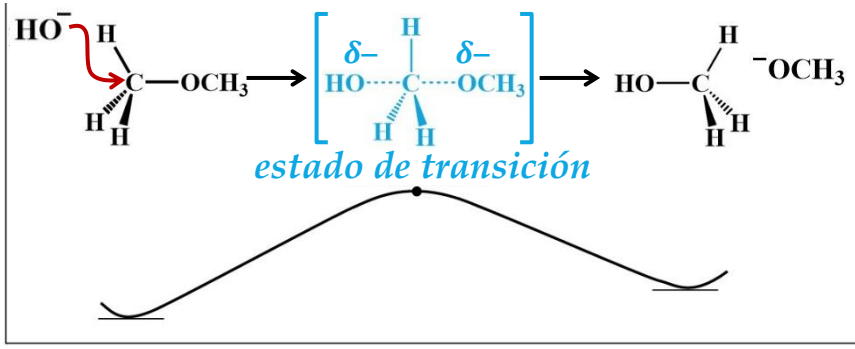
- ***Interconversión de derivados de ácido***
  - ***Éster + amina ⟶ amida***
    - El nucleófilo debe ser NH_3 o amina primaria.
    - Es necesario un calentamiento prolongado.



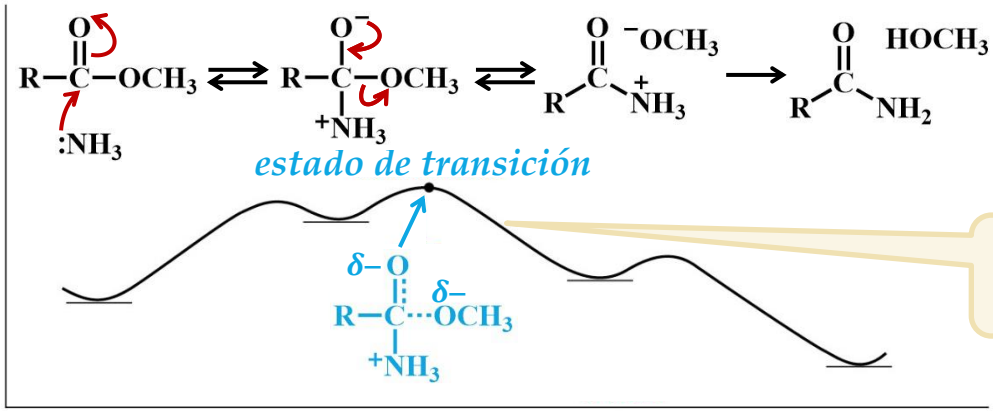
Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Interconversión de derivados de ácido***
  - ***Éster + amina ⟶ amida***

S_N2



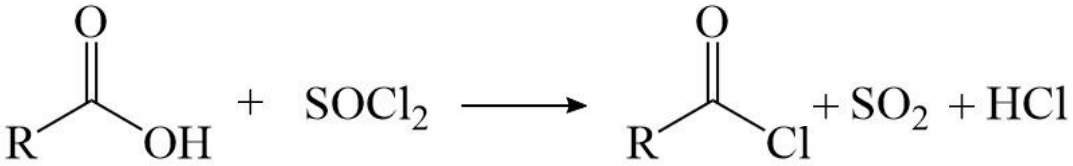
SN



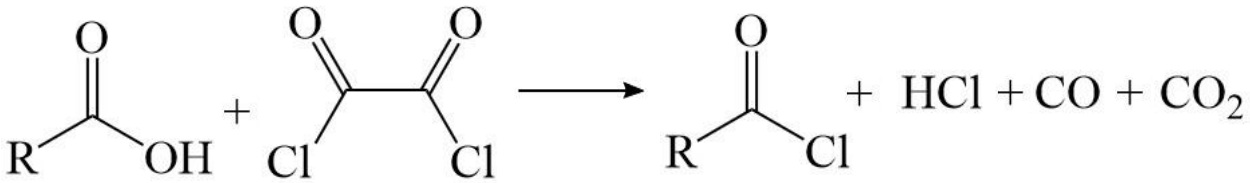
El GS sale en un proceso exotérmico

Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Obtención de cloruros de ácido***



cloruro de tionilo



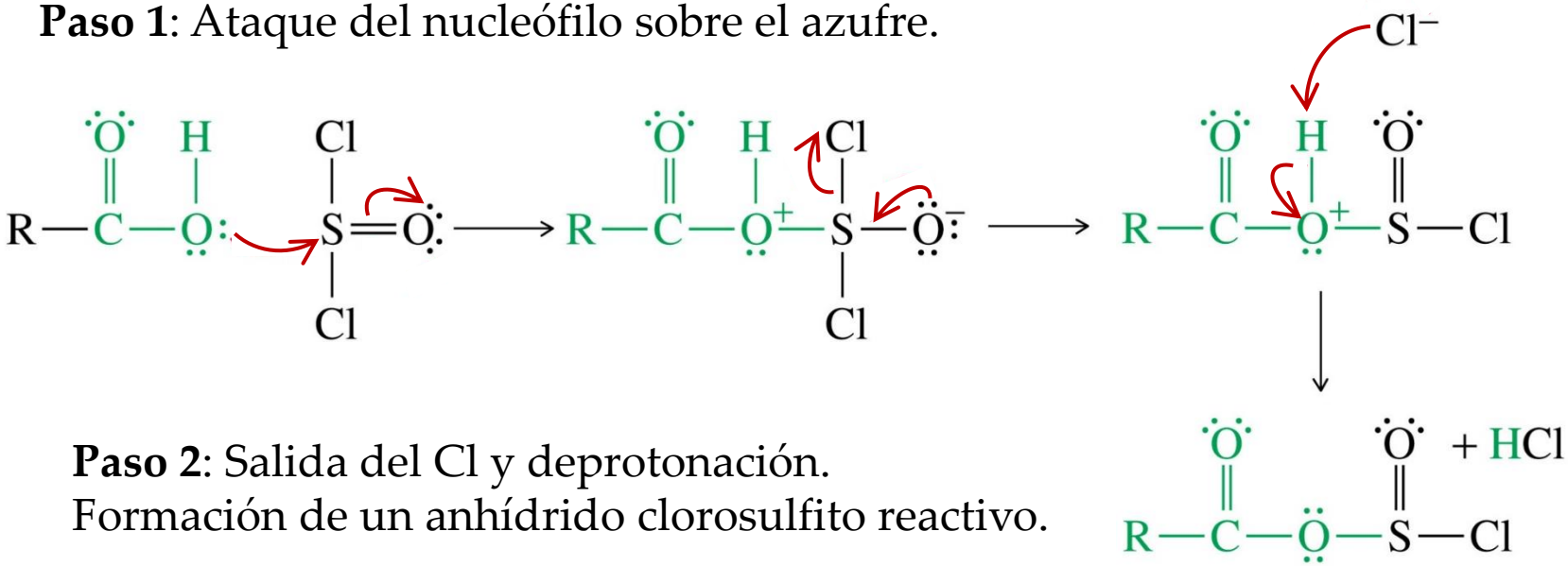
cloruro de oxalilo

Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Obtención de cloruros de ácido***

  Mecanismo

Paso 1: Ataque del nucleófilo sobre el azufre.



Paso 2: Salida del Cl y deprotonación.
Formación de un anhídrido clorosulfito reactivo.

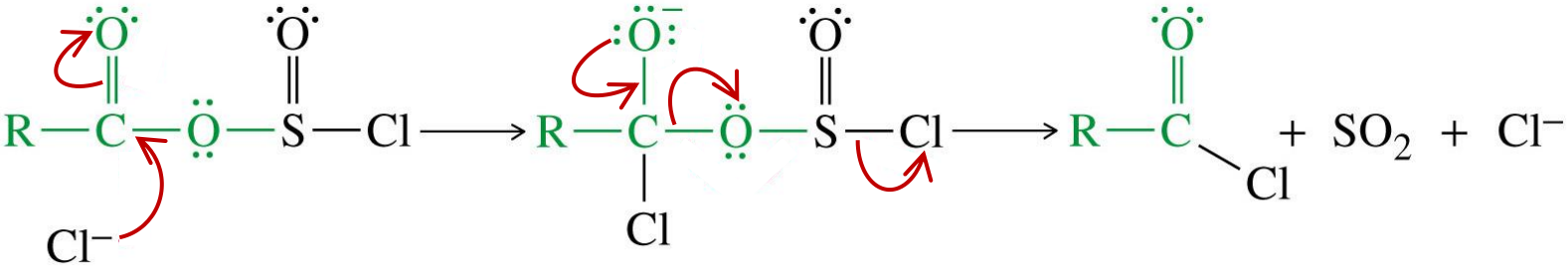
anhídrido clorosulfito

Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Obtención de cloruros de ácido***

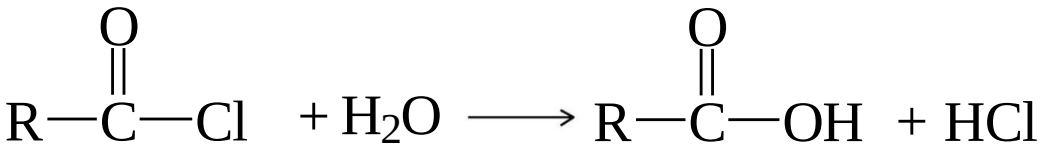
  Mecanismo

Paso 3: El anhídrido clorosulfito experimenta una SN por el Cl^- para dar el cloruro de ácido.



Reacciones de Sustitución Nucleófila

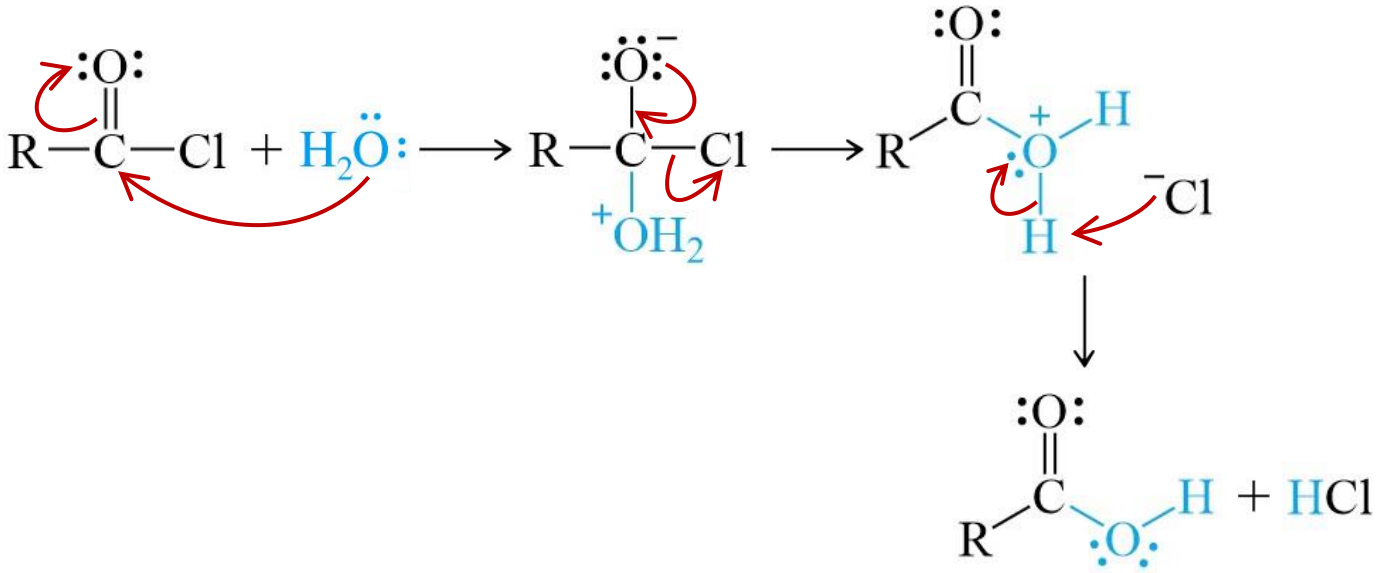
- ***Hidrólisis de derivados de ácido***
  - Se hidrolizan para dar ácidos carboxílicos, tanto en condiciones ácidas como básicas.
  - **<u>Cloruros de ácido y anhídridos</u>**, muy reactivos, se hidrolizan incluso en condiciones neutras. Es necesario protegerlos de la humedad.



Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Hidrólisis de cloruros de ácido***

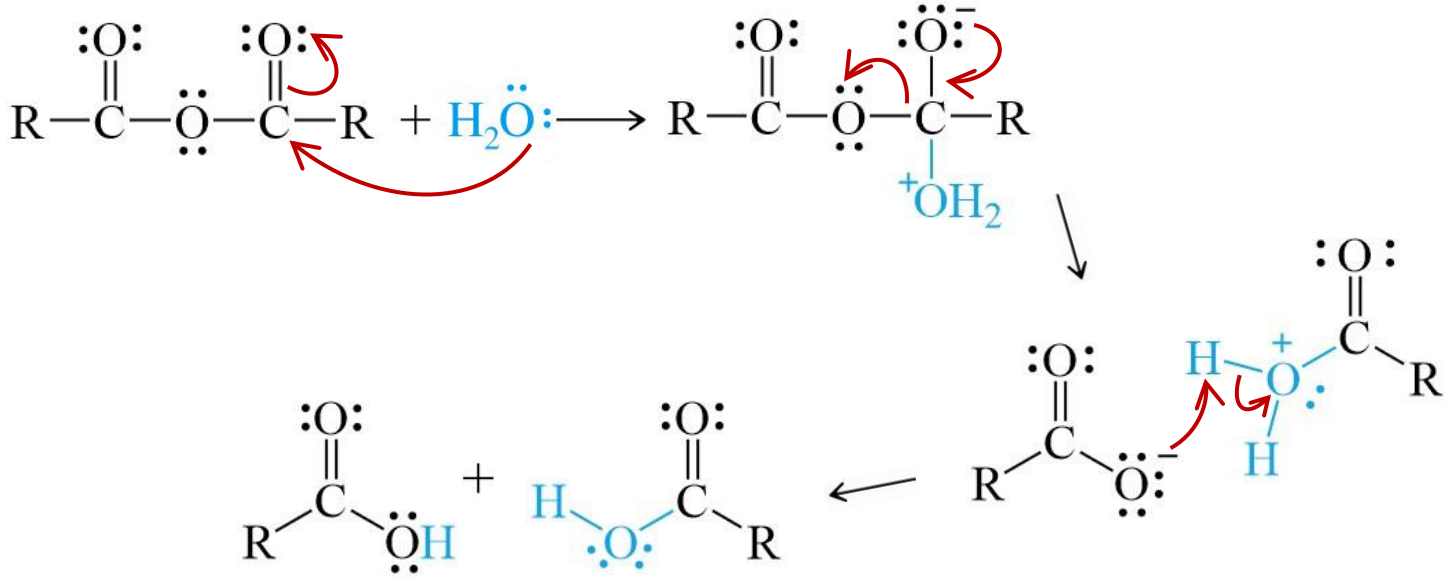
Mecanismo



Reacciones de Sustitución Nucleófila

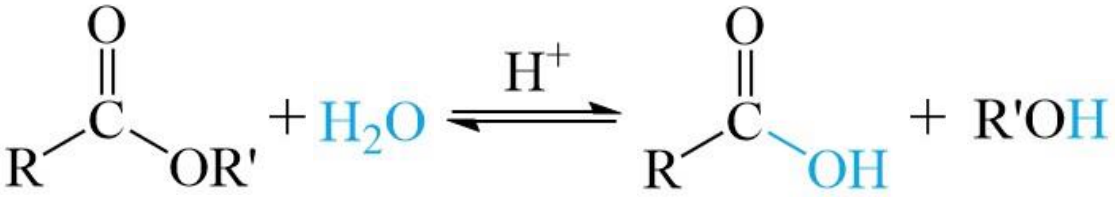
- ***Hidrólisis de anhídridos de ácido***

Mecanismo



Reacciones de Sustitución Nucleófila

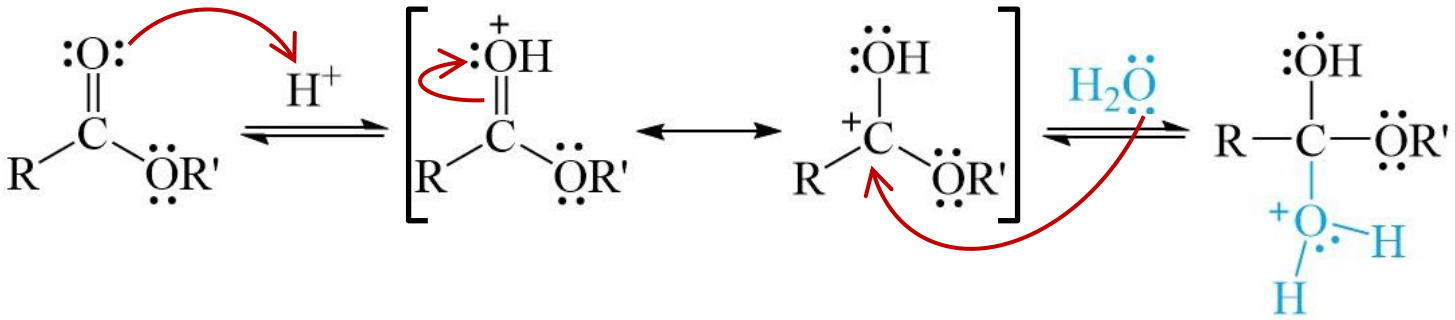
- ***Hidrólisis de ésteres en medio ácido***
  - Reacción opuesta a la esterificación de Fischer.



Mecanismo

Paso 1: Protonación

Paso 2: Adición del nucleófilo



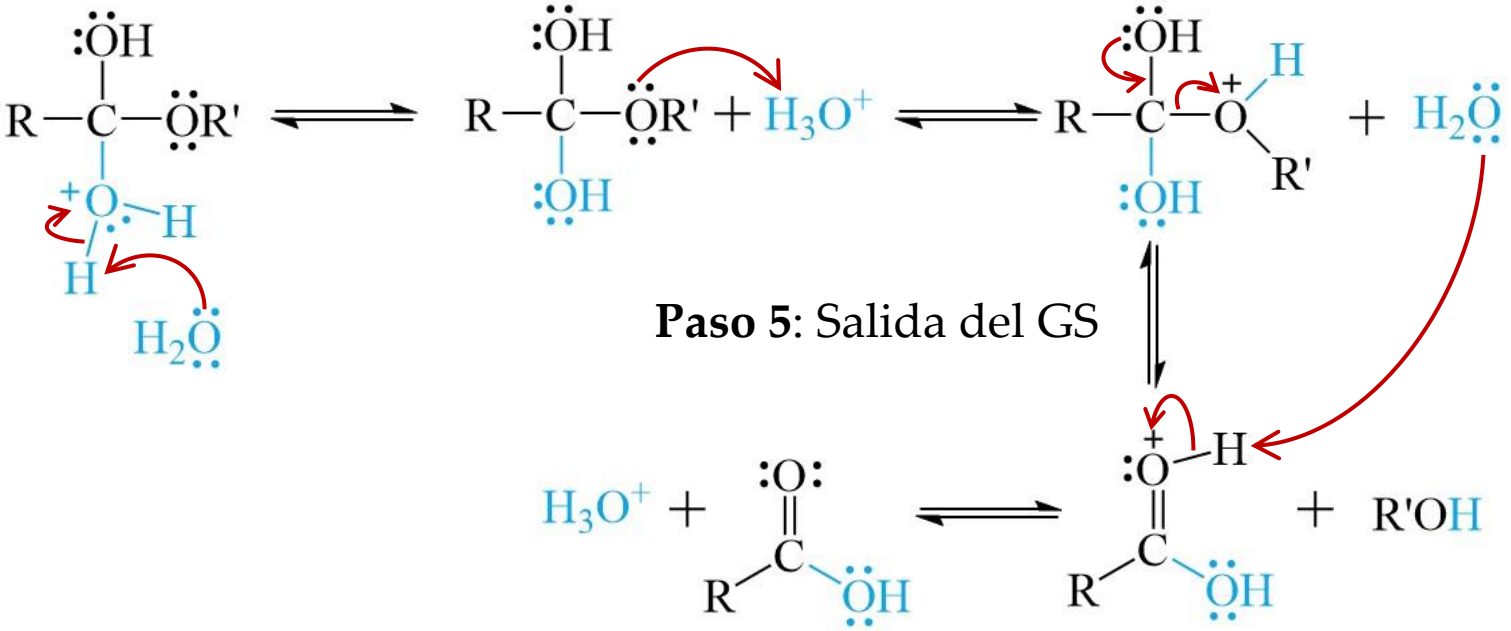
Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Hidrólisis de ésteres en medio ácido***

  Mecanismo

Paso 3: Deprotonación del OH

Paso 4: Protonación del OR'

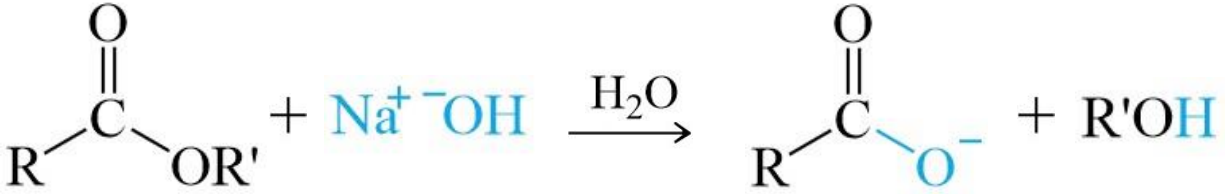


Paso 5: Salida del GS

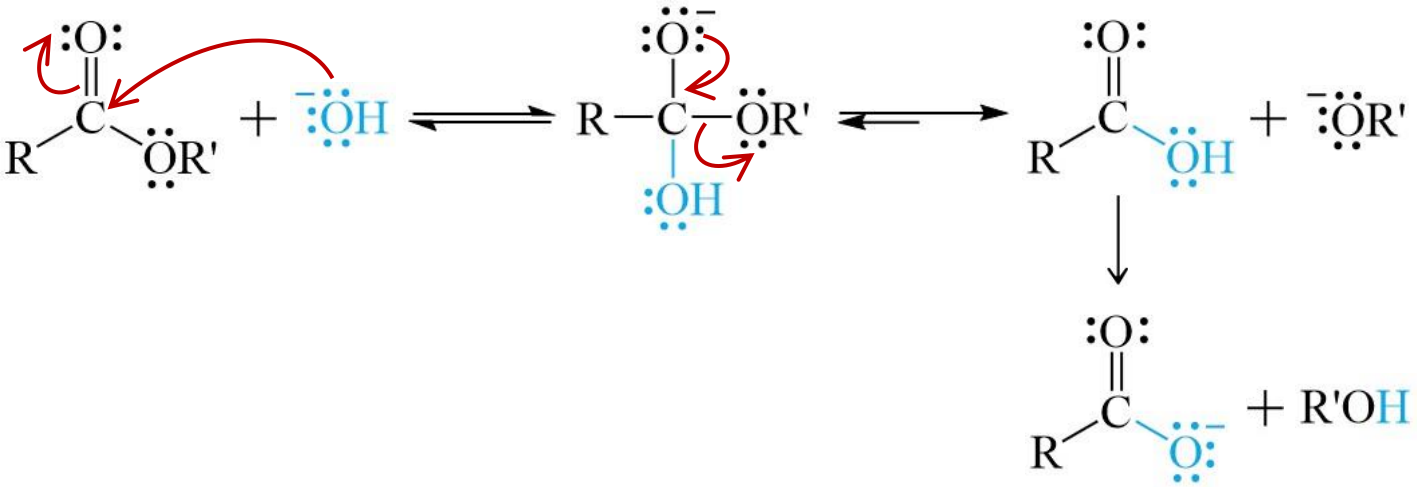
Paso 6: Deprotonación del carbonilo

Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Hidrólisis de ésteres en medio básico. Saponificación***



Mecanismo

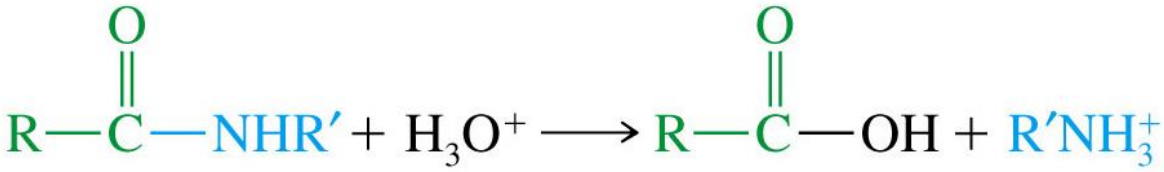


Reacciones de Sustitución Nucleófila

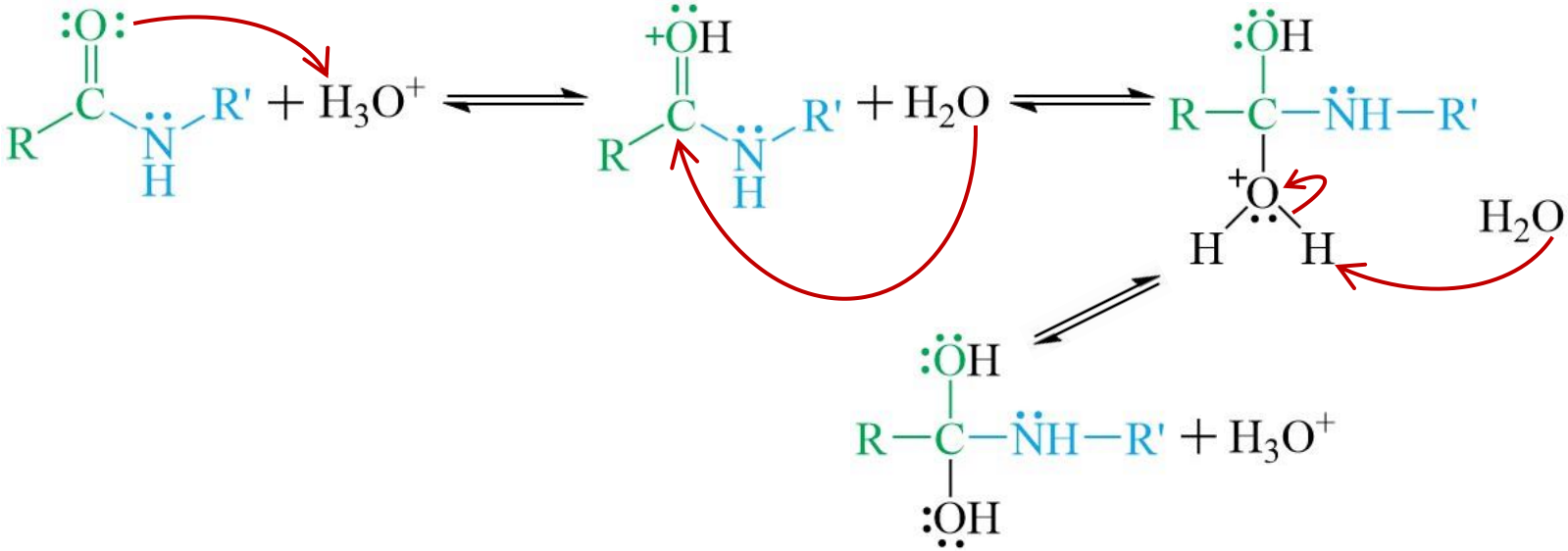
- ***Hidrólisis de ésteres en medio básico. Saponificación***
  - Ej.:

Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Hidrólisis de amidas en medio ácido***



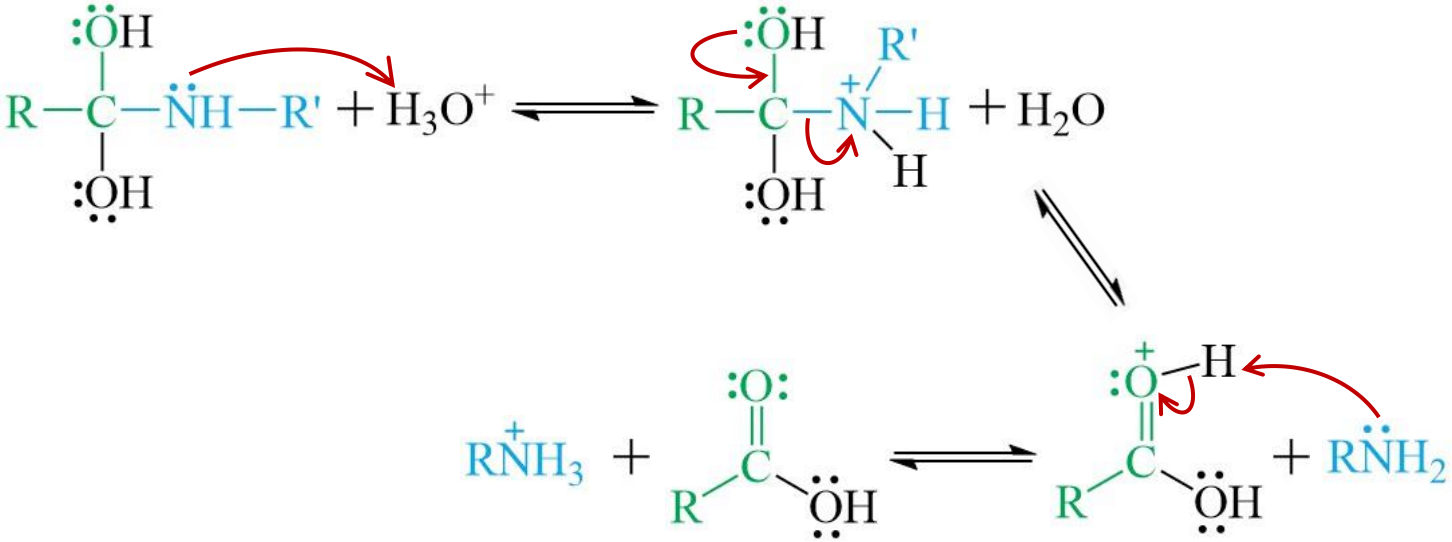
Mecanismo



Reacciones de Sustitución Nucleófila

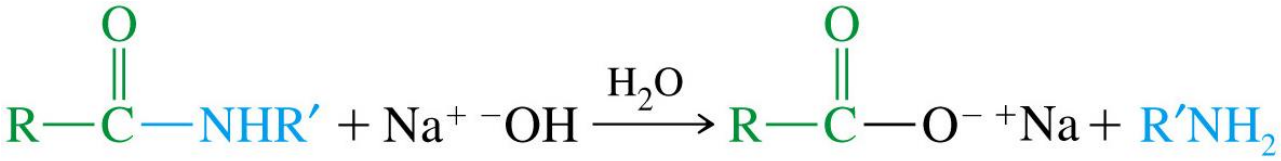
- ***Hidrólisis de amidas en medio ácido***

Mecanismo

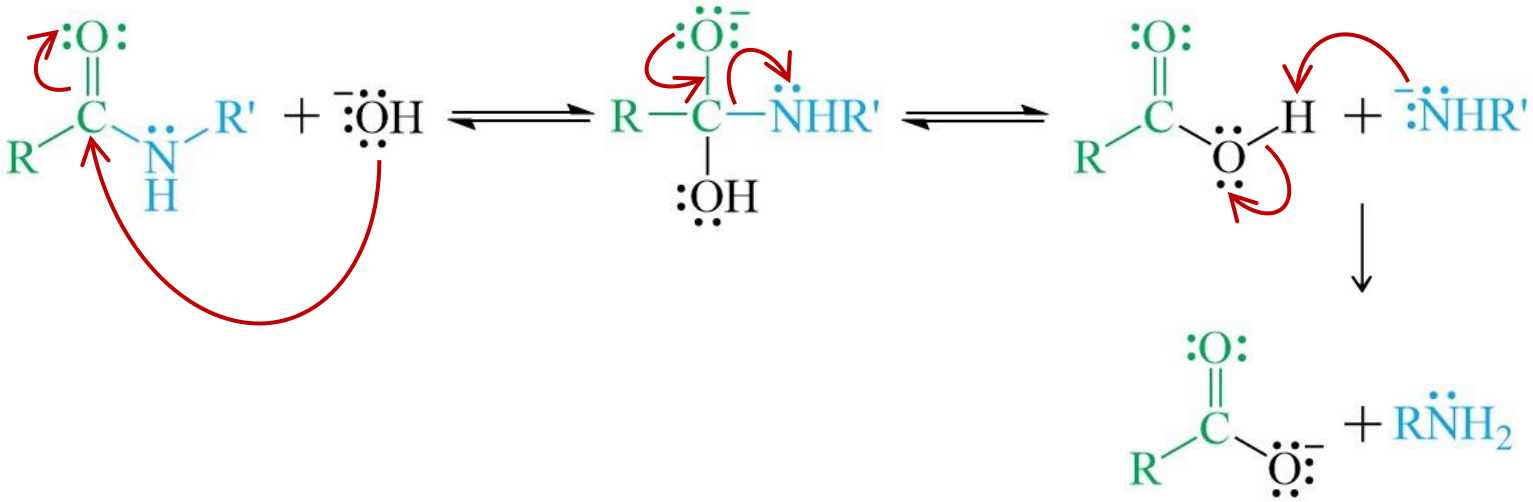


Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Hidrólisis de amidas en medio básico***

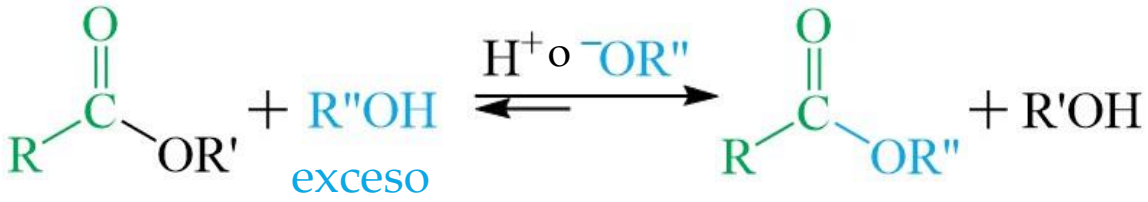


Mecanismo



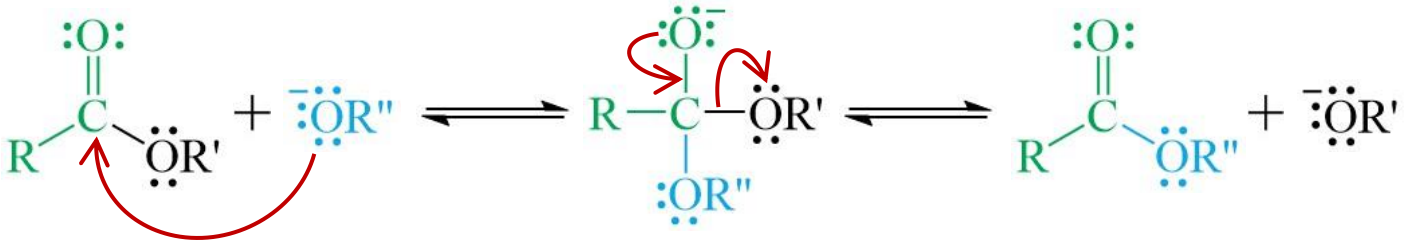
Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Transesterificación***
  - Un grupo alcoxi se reemplaza por otro, con catálisis ácida o básica.
  - El equilibrio se puede desplazar hacia el éster deseado con exceso del alcohol correspondiente.



Mecanismo. Medio Básico

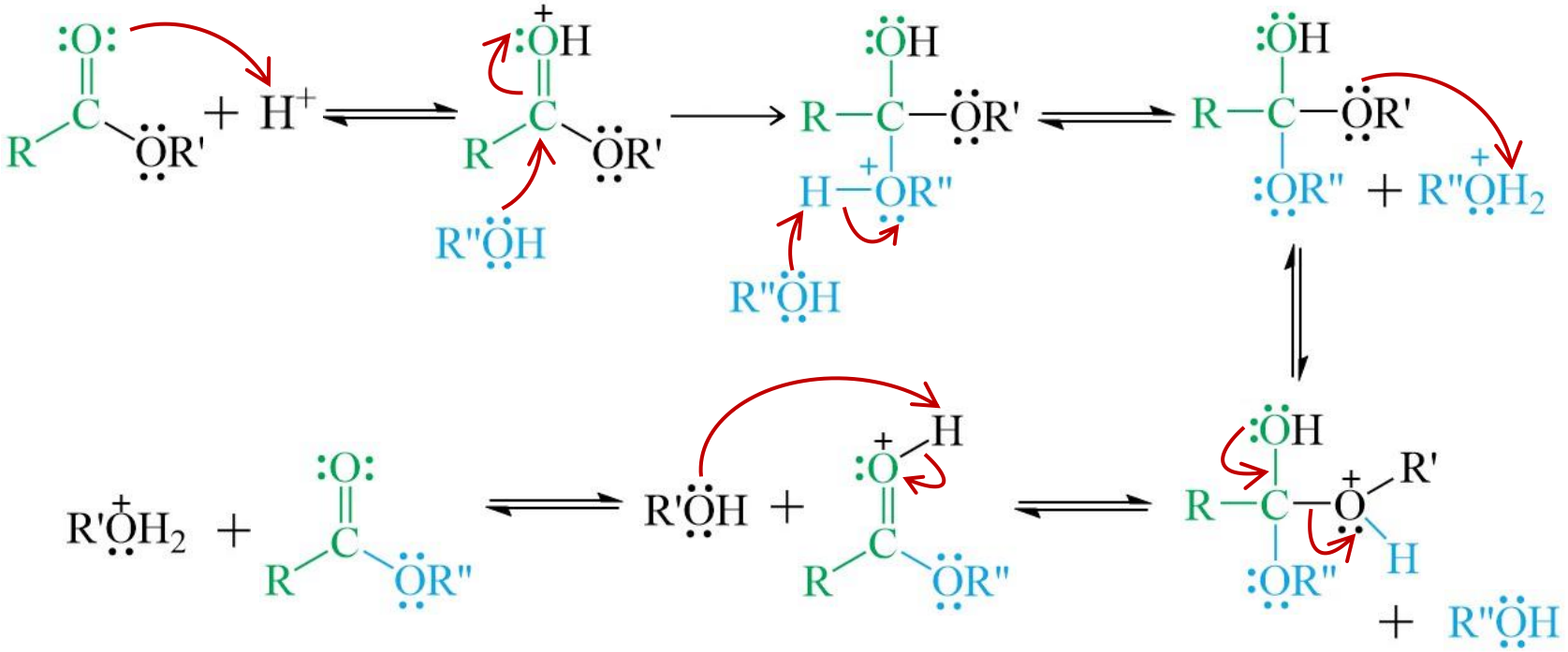
- La base es el alcóxido correspondiente al alcohol.



Reacciones de Sustitución Nucleófila

- ***Transesterificación***

Mecanismo. Medio Ácido

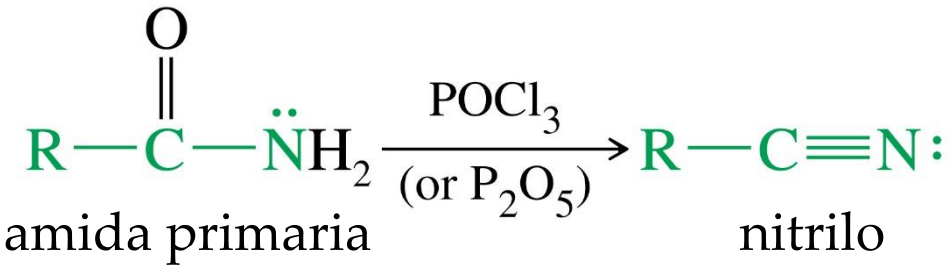


NITRILOS

Nitrilos

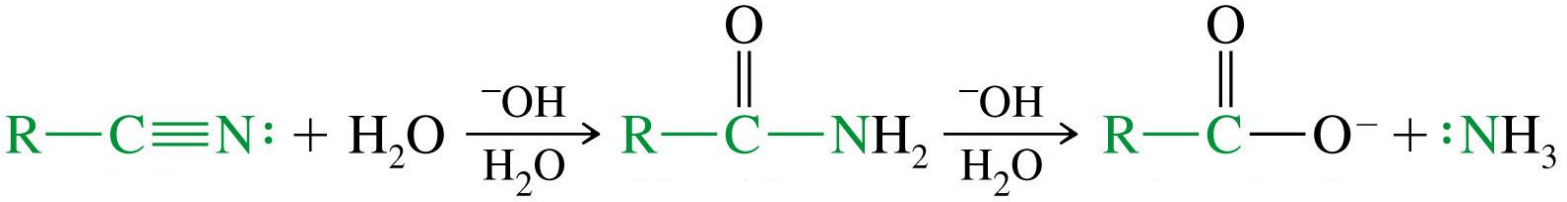
- Son derivados de ácido, aunque no tienen grupo carbonilo.
- Se obtienen por deshidratación de amidas y ácidos carboxílicos.
- Se hidrolizan a amidas y ácidos carboxílicos, por calentamiento en medio ácido o básico.
- En condiciones suaves se hidroliza a amida y en condiciones enérgicas a ácido.

Síntesis



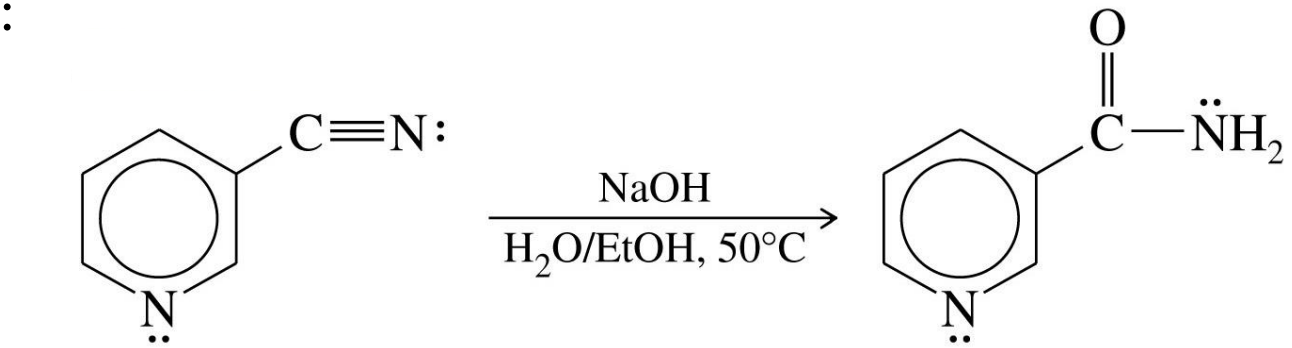
Nitrilos

Hidrólisis Básica



amida primaria anión carboxilato

- Ej.:

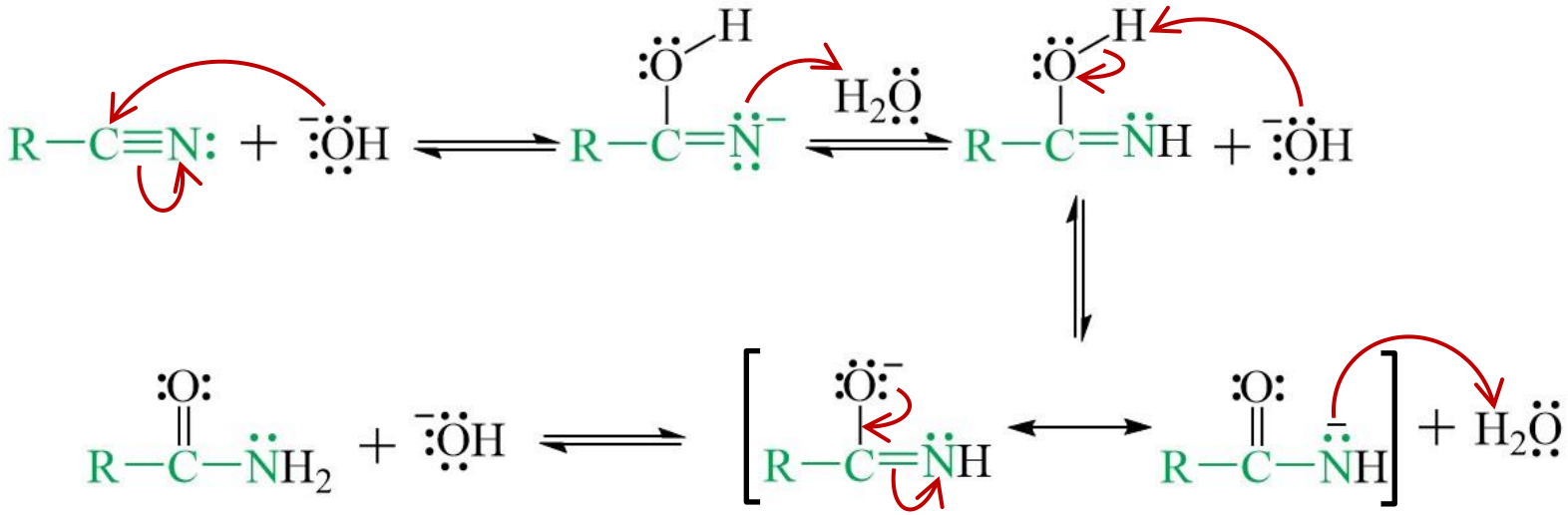


nicotinonitrilo nicotinamida

Nitrilos

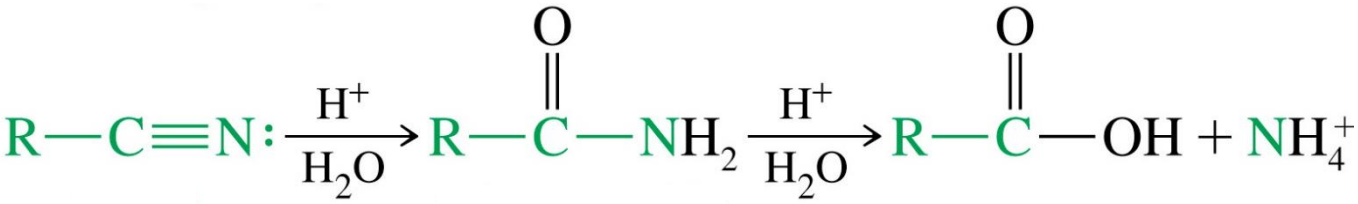
Hidrólisis Básica

Mecanismo

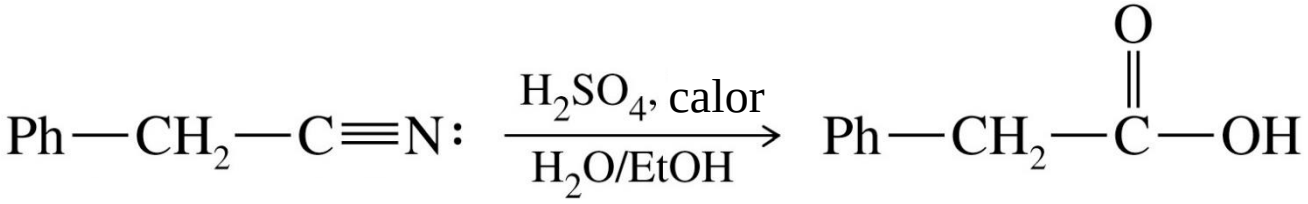


Nitrilos

Hidrólisis Ácida



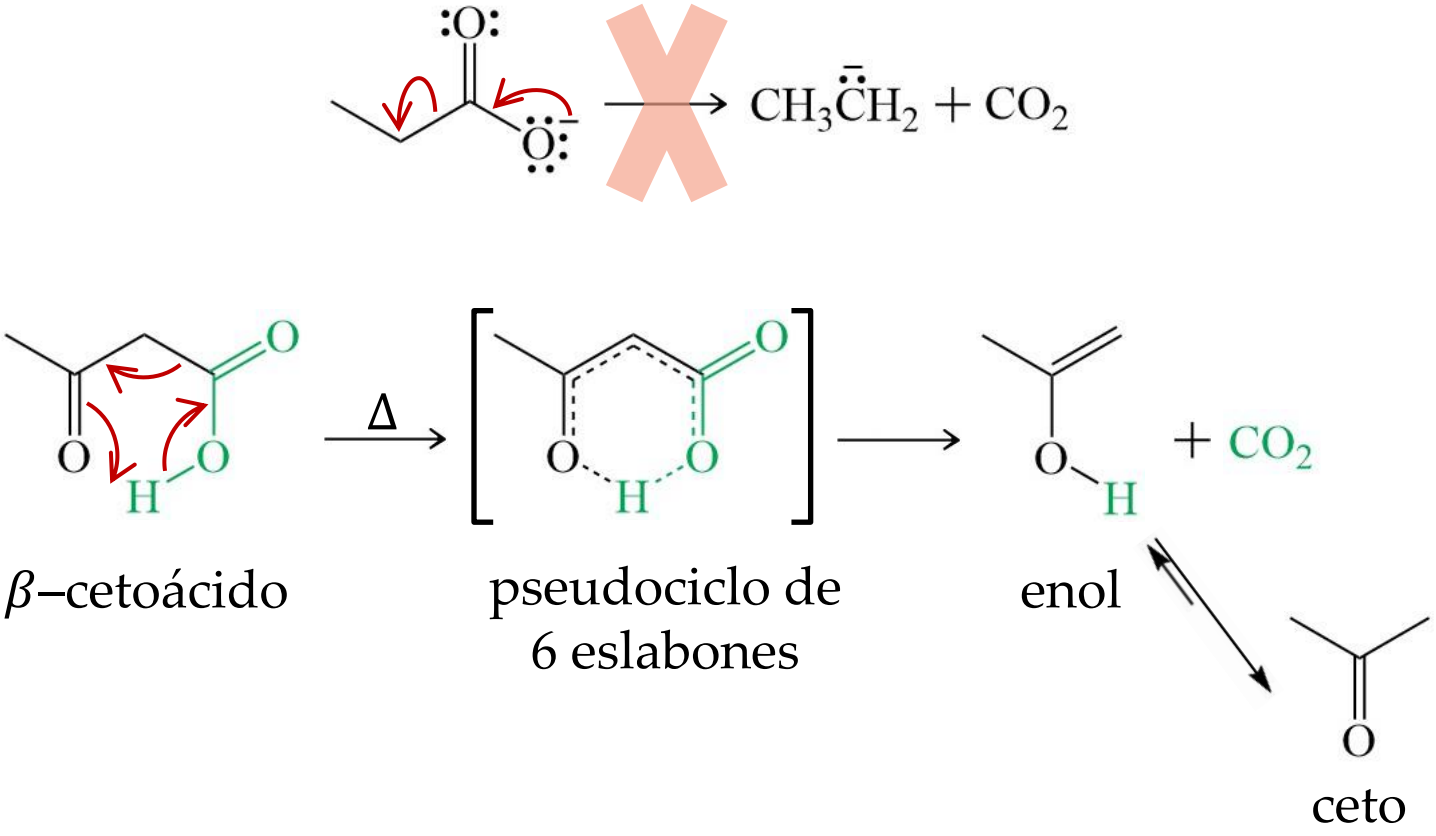
- Ej.:



fenilacetonitrilo ácido fenilacético

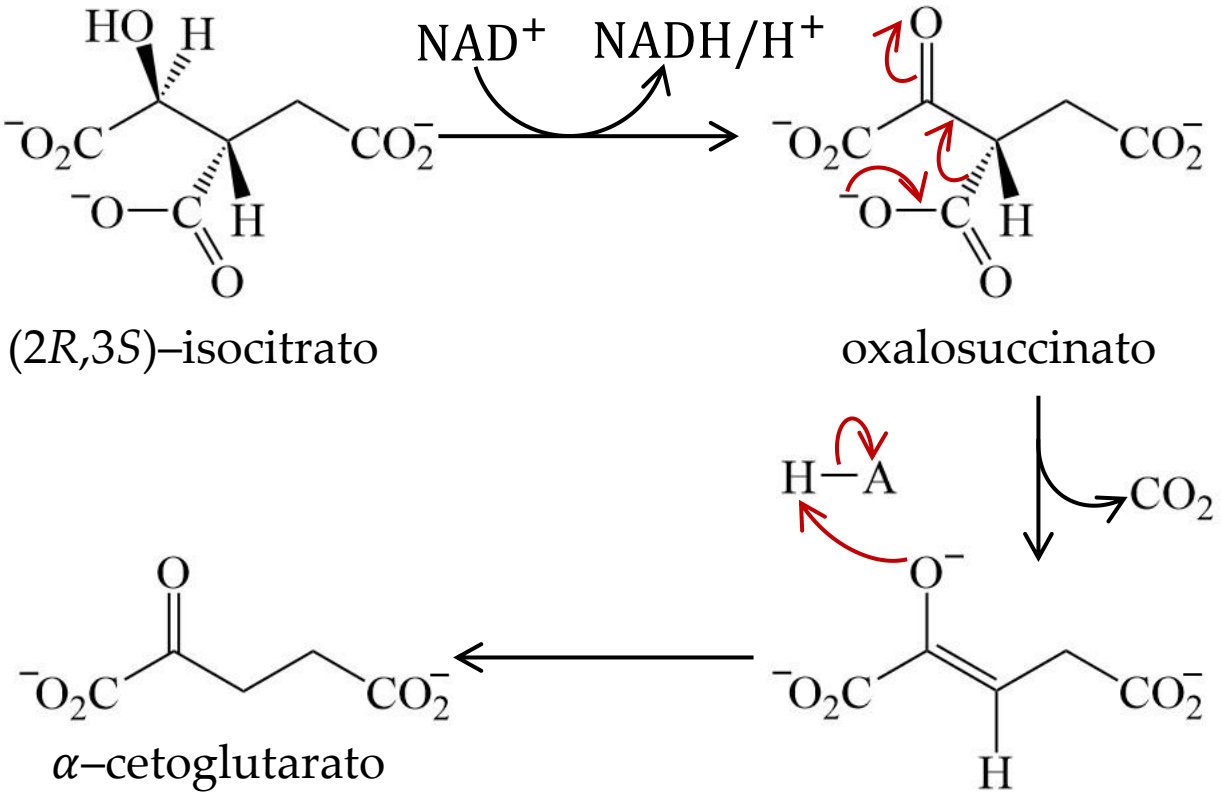
DESCARBOXILACIÓN DE β–CETOÁCIDOS

Descarboxilación de β–cetoácidos

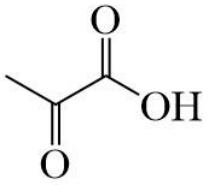


Descarboxilación de β–cetoácidos

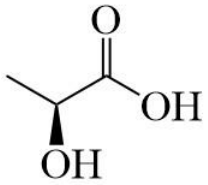
- ***Ejemplo: Ciclo de Krebs***



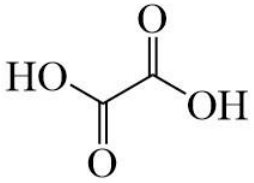
Ácidos Carboxílicos en la naturaleza



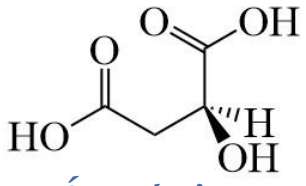
Ác. pirúvico
(metabolismo glucosa)



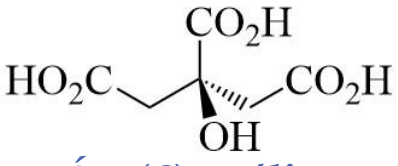
Ác. (*S*)–láctico
(leche cortada)



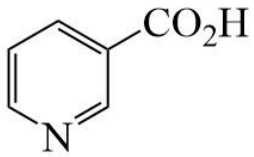
Ác. oxálico
(espinacas)



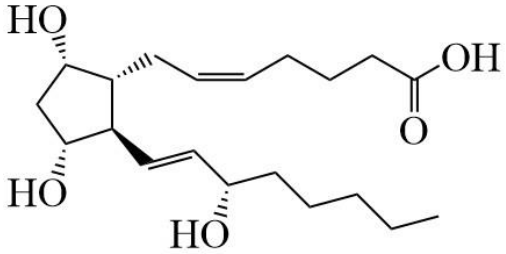
Ác. cítrico
(limones)



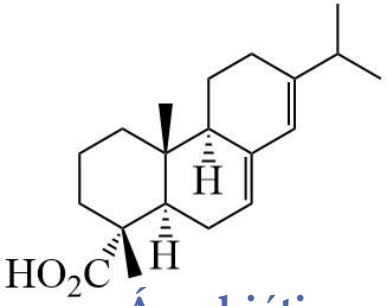
Ác. (*S*)–málico
(sabor amargo)



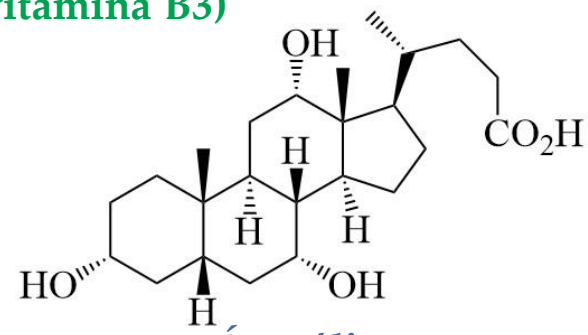
Niacina
(vitamina B3)



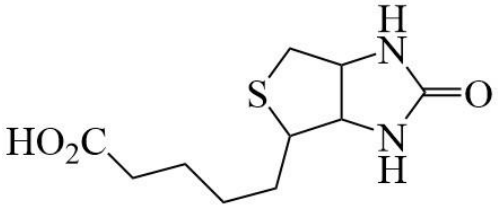
Prostaglandina $F_{2\alpha}$
(hormona)



Ác. abiético
(resina de pinos)

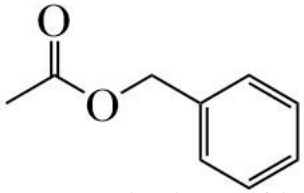


Ác. cólico
(bilis)

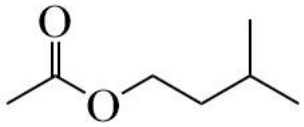


Biotina
(vitamina B8)

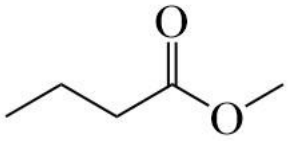
Ésteres en la naturaleza



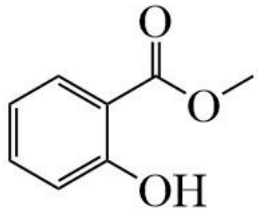
Acetato de bencilo
(jazmín)



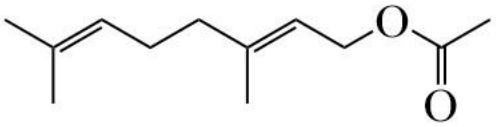
Acetato de isobencilo
(plátano)



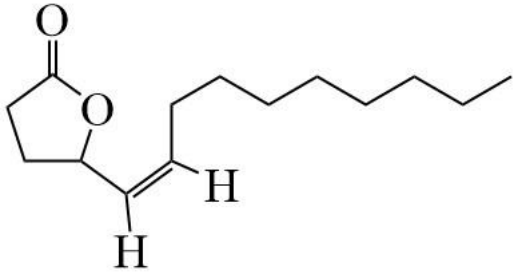
Butirato de metilo
(manzana)



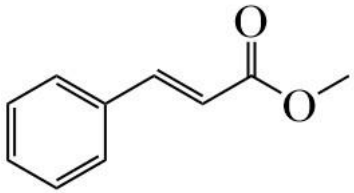
Salicilato de metilo
(aroma de plantas de hoja perenne)



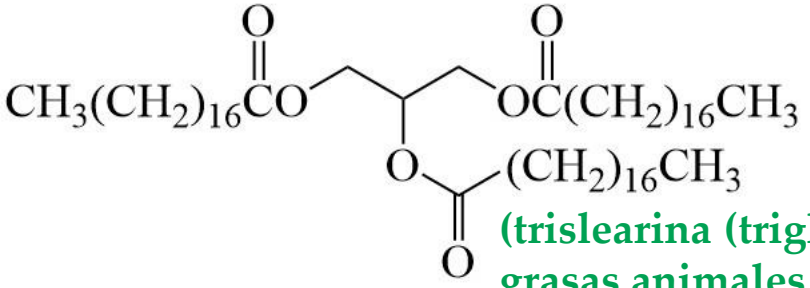
Acetato de geranilo
(geranio)



(feromona sexual del escarabajo hembra)

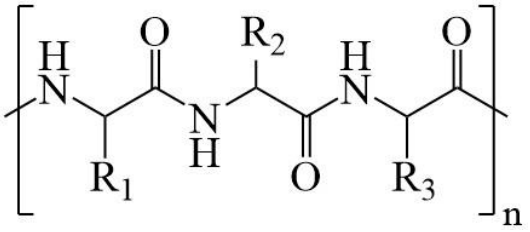


Cinamato de metilo
(feromona sexual del macho de la polilla de la fruta)

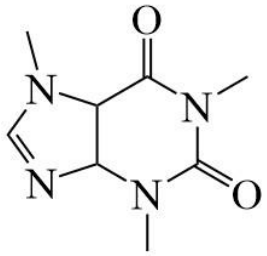


(trislearina (triglicérido) de grasas animales y vegetales)

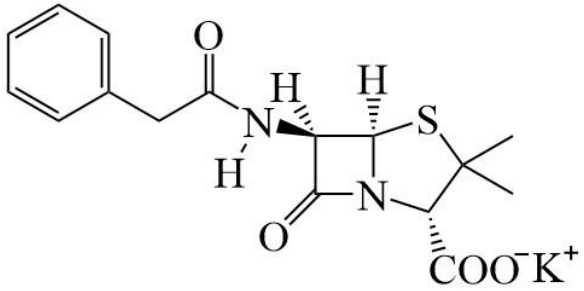
Amidas en la naturaleza



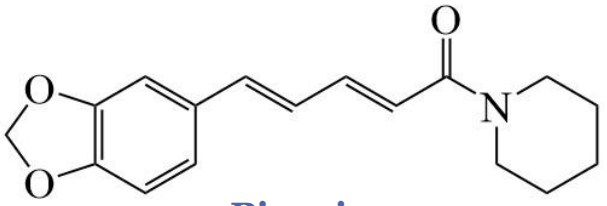
(proteínas y péptidos)



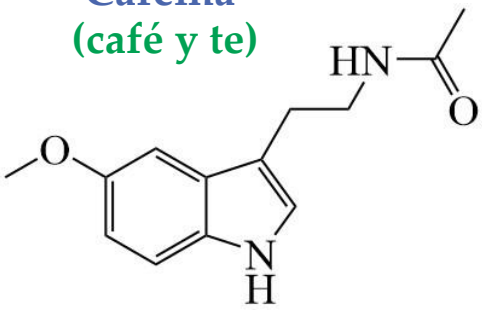
Cafeína
(café y te)



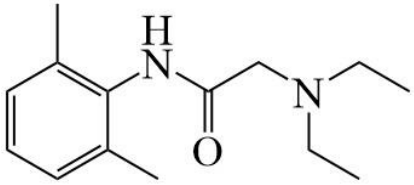
Penicilina G
(antibiótico)



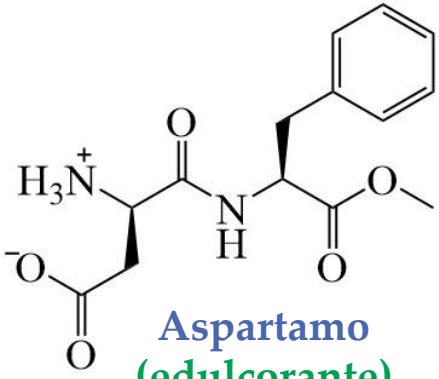
Piperina
(pimienta negra)



Melatonina
(hormona reguladora del sueño)



Lidocaína
(analgésico)

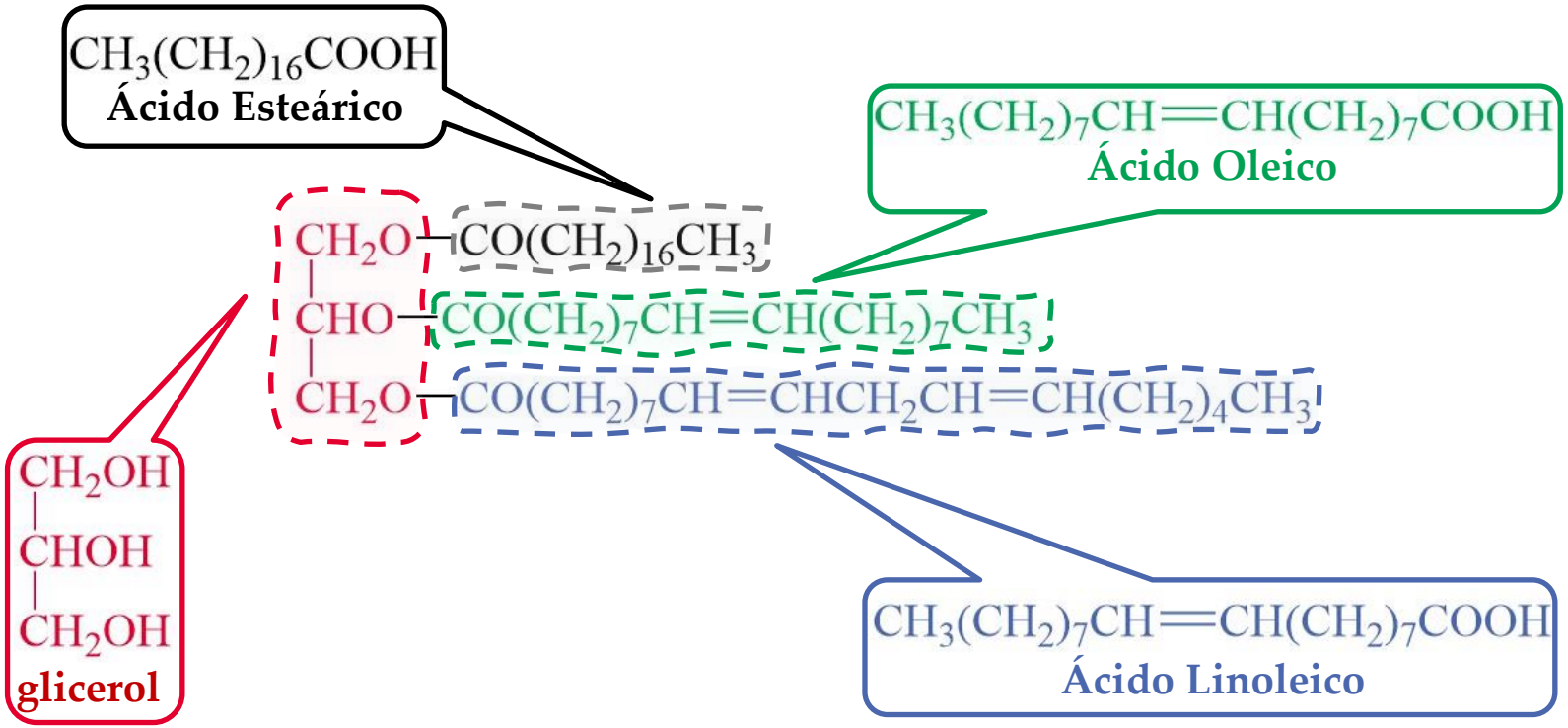


Aspartamo
(edulcorante)

SUSTITUCIONES NUCLEÓFILAS BIOLÓGICAS

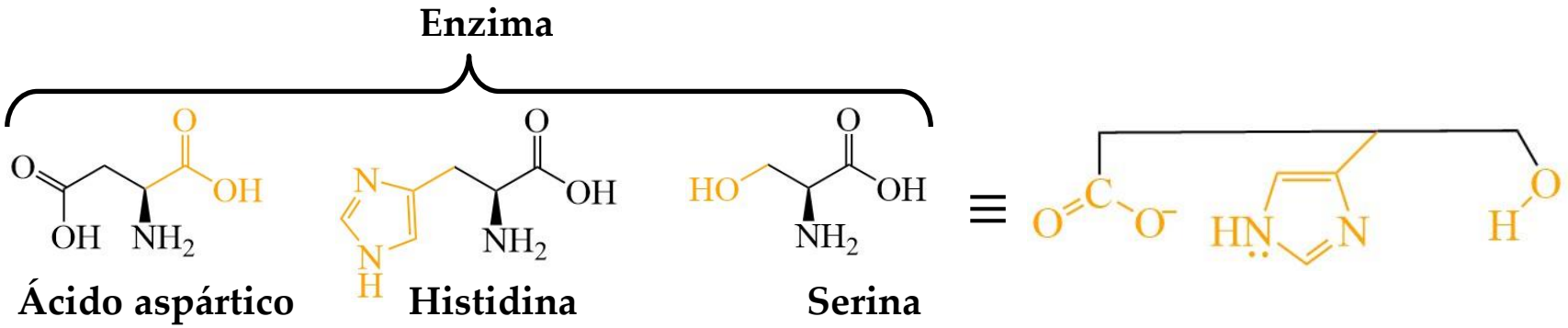
Catabolismo de Triglicéridos

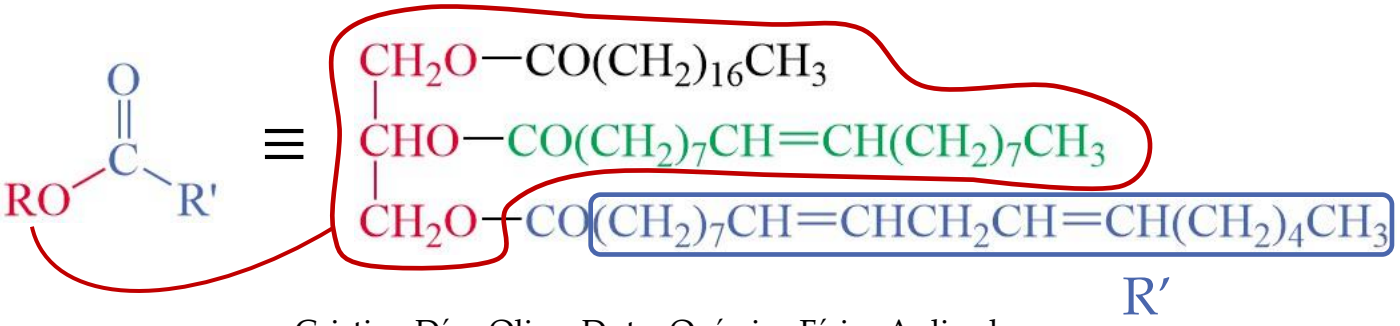
- Triglicéridos: Triésteres del glicerol con tres ácidos carboxílicos de cadena larga (ácidos grasos).
- Constituyen la principal reserva energética a largo plazo en los animales.



Catabolismo de Triglicéridos

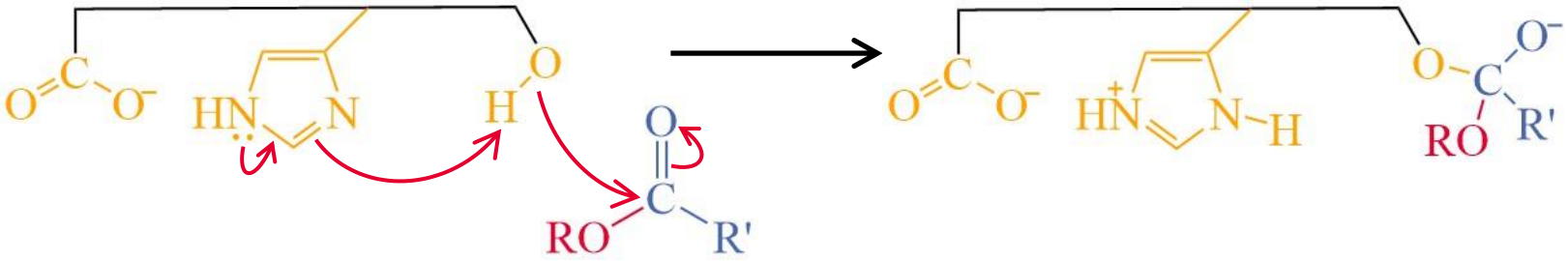
- Se hidrolizan mediante dos reacciones de sustitución nucleófila secuenciales.
- Están catalizadas por la lipasa, cuyo sitio activo contiene residuos de ácido aspártico, histidina y serina (α–aminoácidos) que actúan conjuntamente.





Catabolismo de Triglicéridos

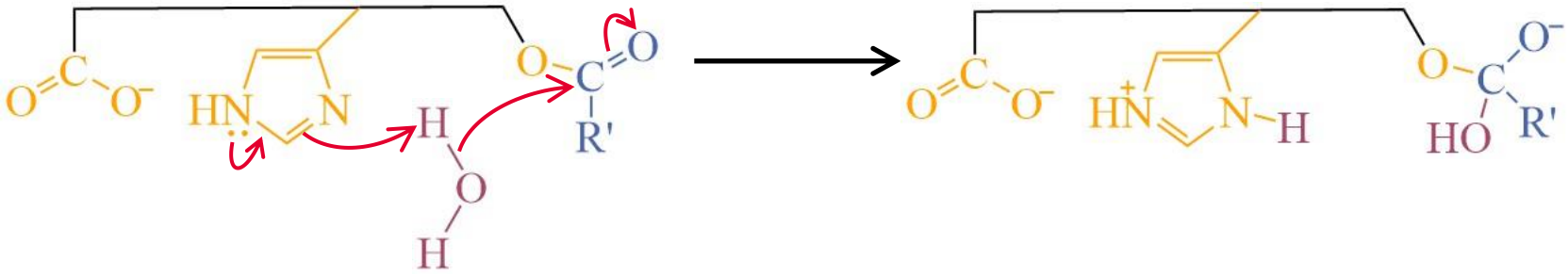
- **Paso 1**: Deprotonación del OH de la serina por la histidina. La serina deprotonada se une al grupo carbonilo del triglicérido.



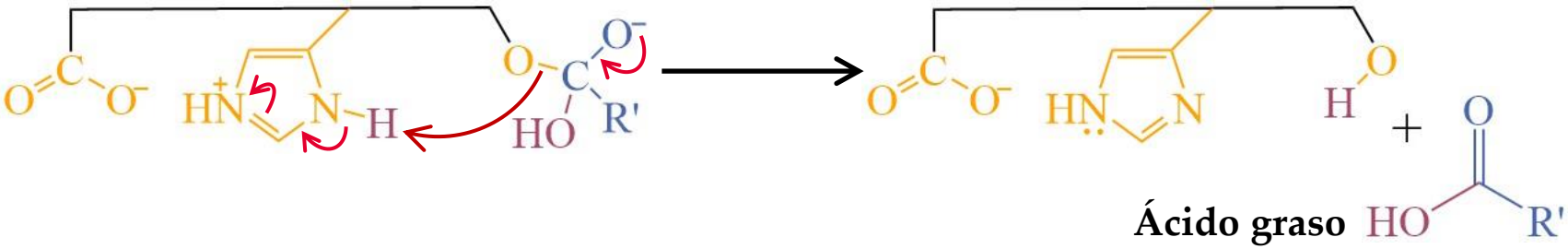
- **Paso 2**: Salida del grupo RO^-, catalizada por la histidina protonada, que transfiere un protón, para dar un alcohol neutro.

Catabolismo de Triglicéridos

- **Paso 3**: Segunda reacción de Sustitución Nucleófila que conduce al ácido graso libre. La histidina deprotona una molécula de agua, que se adiciona al grupo acilo unido a la enzima.

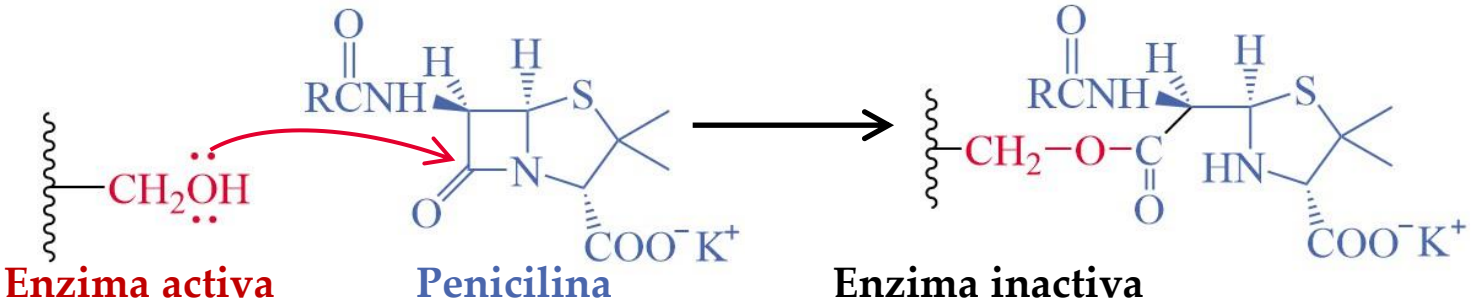
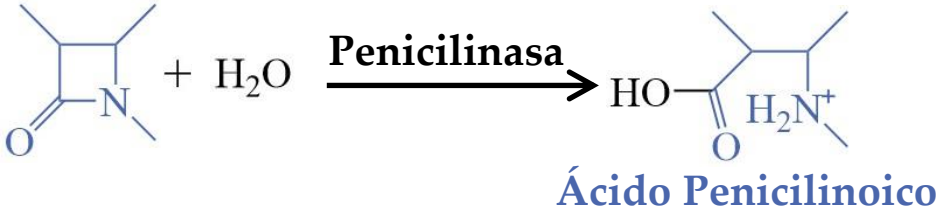


- **Paso 4**: Salida del residuo de serina neutro, liberándose el ácido graso y volviendo la enzima a su forma activa.



Actividad antibiótica de la penicilina

- El anillo de cuatro miembros (con el grupo amida) está muy tensionado y hace que la penicilina sea muy reactiva.
- Inactiva la enzima que participa en la síntesis de las paredes celulares de las bacterias, provocando su muerte.



- Las bacterias resistentes secretan penicilinasa, que cataliza la hidrólisis del anillo, dando un producto abierto sin propiedades antibacterianas.