

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



Recopilación Bibliográfica
Teórica Practica de las Reacciones
de Condensación Aldólica

Trabajo de Graduación presentado por

Juana Armida Flores Salmerón

Para Optar al Grado de

LICENCIADO EN QUIMICA

Agosto de 1987



T
547.28
6342



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

Lic. JOSÉ LUIS ARGUETA ANTILLÓN

SECRETARIO GENERAL

ING. RENÉ MAURICIO MEJÍA MÉNDEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO EN FUNCIONES

Lic. JOSÉ LUIS ARGUETA ANTILLÓN

SECRETARIA

DRA. AMINTA ACEITUNO DE KAFIE

ASESOR :

DR. FRANCISCO MANUEL CASTILLO

JURADO CALIFICADOR :

LIC. MARINA HORTENSIA CHACÓN RUÍZ

LIC. MARÍA TRINIDAD TRIGUEROS DE CASTRO

LIC. MARÍA ARACELI TORRES CARBALLO

LUGAR DE PRACTICA :

LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y
CONTAMINACIÓN AMBIENTAL.
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.

AGRADECIMIENTO

Deseo hacer patente mi profundo agradecimiento al Doctor Francisco Manuel Castillo, por su decidida y valiosa colaboración en el desarrollo del presente trabajo, así como a todas aquellas personas que en una u otra forma colaboraron para llevar a feliz término la realización de este trabajo de Graduación.

DEDICATORIA

A DIOS :

Por darme la fortaleza espiritual necesaria para lograr una de mis más grandes aspiraciones.

A MIS PADRES :

PASTOR FLORES e

ISAURA SALMERON DE FLORES

Con mucho amor y cariño por sus sabios consejos, por su fé y por la confianza puesta en mí, en el desarrollo de mi carrera.

A MI HIJO :

PASTOR ALEXANDER

Como fuente de inspiración.

A MIS HERMANOS :

OSCAR	DAYSI
RICARDO	GLORIA
ENRIQUE	ESTELA
MARIO	SONIA

MAYRA

Con amor, cariño y convivencia fraternal.

A MIS ABUELOS :

MIGUEL ANGEL ORTIZ

Con especial cariño

DIONISIA SALMERON DE ORTIZ

SEBASTIAN FLORES

GRACIELA LAZO DE FLORES

Una flor sobre sus tumbas.

A MIS PROFESORES :

Con profundo agradecimiento y respeto.

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS :

con sincero aprecio y estimación.

P R O L O G O

Mediante el aprendizaje de las reacciones de condensación aldólica y las reacciones relacionadas; el docente y el estudiante tienen un recurso muy valioso en el conocimiento de la forma de reaccionar de los diferentes compuestos orgánicos, pero naturalmente que para poder aprender y dominar este aspecto, se necesitan algunos puntos de interés, como son efectos estructurales y reactividades de los compuestos e intermediarios orgánicos.

Este trabajo ha sido elaborado con el objeto de conocer los aspectos fundamentales en lo referente a las reacciones de condensación. Para cumplir este objetivo, se - analizan primeramente los aspectos básicos sobre las reacciones de condensación e intermediarios orgánicos que participan en ella.

En la parte intermedia se estudian las diferentes condensaciones tanto para aldehídos, cetonas y ésteres que - tengan en su estructura hidrógenos alfa, o sea que las - reacciones se clasifican de acuerdo al tipo de compuestos que se encuentran reaccionando.

En la parte final se desarrollan una serie de síntesis, representativas de algunos aspectos teóricos analizados - en el trabajo. Se espera por lo tanto cumplir con la misión educativa para lo cual fue diseñado, y que se reco -nozca que la Química Orgánica es un campo de mucha actividad e interés.

INDICE

	Pág.
CAPITULO I - INTERMEDIARIOS ORGANICOS REACTIVOS : CARBANIONES	
- 1.1. Estructura de los Carbaniones	1
- 1.2. Formación de Carbaniones	2
- 1.3. Estabilidad de los Carbaniones	4
- 1.4. Acidez de Hidrógenos Alfa	8
- 1.5. Estructura del Grupo Carbonilo	10
- 1.6. Tipos de Reacciones	11
CAPITULO II - GENERALIDADES DE LA CONDENSACION ALDOLICA	
- 2.1. Aldol	14
- 2.2. Enoles y Enolatos	15
- 2.3. Adición Aldólica	17
- 2.4. Adiciones Aldólicas Cruzadas	21
CAPITULO III - DIFERENTES TIPOS DE CONDENSACIONES ALDOLICAS	
- Condensación de Claisen	24
- Condensación de Claisen Schmidt	30
- Reacción de Dieckmann	33
- Reacción de Perkin	35
- Reacción de Stobbe	39
- Reacción de Darzens	43
- Reacción de Knoevenagel	46
- Reacción de Mannich	51
- Reacción de Michael	55
- Reacción de Reformatsky	57

	Pág.
- Reacción de Wittig	61
CAPITULO IV - PARTE EXPERIMENTAL	
- Síntesis : Condensación Aldólica	65
- Síntesis de Claisen	68
- Síntesis de Claisen Schmidt	71
- Síntesis de Knoevenagel	74
- Síntesis de Perkin	77
- Síntesis de Darzens	80
- Síntesis de Deeckmann	83
- Síntesis de Michael	86
- Síntesis de Reformatsky	89
CONCLUSIONES	93
RECOMENDACIONES	94
BIBLIOGRAFIA	96

CAPITULO I

INTERMEDIARIOS ORGANICOS REACTIVOS: CARBONIONES

Los carboniones como especies intermediarias en las condensaciones aldólicas y demás reacciones relacionadas poseen un tiempo de vida corta. Se define un carbonión como un carbono que posee un par de electrones sin compartir, siendo por lo tanto una base de Lewis.

1.1. ESTRUCTURA DE LOS CARBONIONES

La descripción de la estructura tridimensional es la siguiente: El carbono que tiene el par electrónico no compartido y la carga negativa, tiene hibridación sp^3 y la geometría con respecto a ella es piramidal. Se cree que los carboniones experimentan una rápida interconversión entre dos formas piramidales, como se observa en la Figura 1.

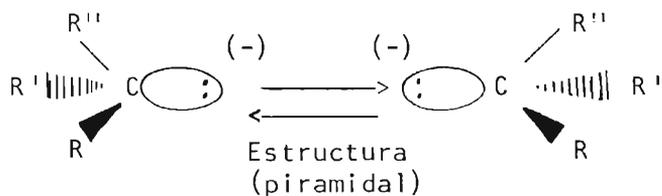
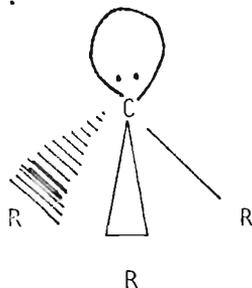


FIGURA 1

La inversión es semejante a lo que sucede cuando una sombrilla es impulsada hacia arriba por un fuerte viento, excepto en que en el caso de los carboniones, una forma piramidal se convierte en otra (y viceversa) muy rápidamente.

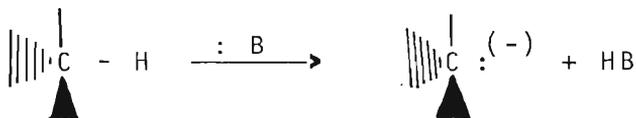
Como las aminas son un buen modelo para los carboniones ya que son iso electrónicas entre sí (esto es, contienen el mismo número de electrones de valencia con respecto al nitrógeno o al carbono central). Las aminas son electrónicamente neutras, en tanto que los carboniones presentan una carga negativa.

Un carbanión de la forma R_3C^- podría ser plano o piramidal, esto no puede contestarse, pero es probable que el carbono central tenga hibridización sp^3 , por esta razón los carboniones tienen estructura piramidal similar a las de las aminas.



1.2 FORMACION DE CARBONIONES

Los carboniones pueden formarse por una ruptura heterolítica.



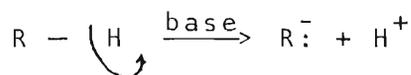
Entre los métodos de formación están :

a) Por desprendimiento de un protón.

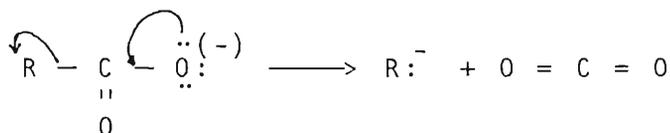
b) Por adición de nucleófilos o iones negativos a insaturaciones.

Por Desprendimiento de un Protón

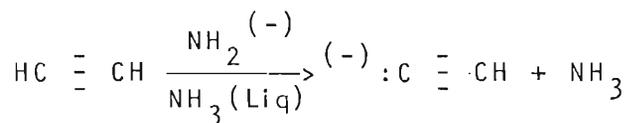
Un átomo o grupos de átomos unidos a un carbono se desprenden de la molécula sin su par de electrones por acción de bases. Ejemplo :



El grupo saliente es generalmente un protón, sin embargo se conocen otros grupos salientes. Ejemplo :

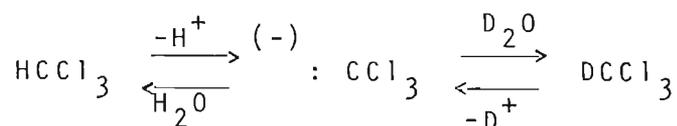


Los compuestos que pierden un protón con menor facilidad, pueden algunas veces convertirse a carboniones, tratándose con bases muy fuertes en medio anhidro, éste es el caso del acetileno.



Cuando no es posible el aislamiento o la fácil determinación de un carbonión, puede deducirse la fórmula transitoria de tal especie, disolviendo el compuesto en presencia de la base, óxido de deuterio o etanol deuterado y observando si se incorpora el deuterio.

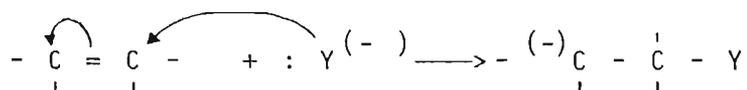
Ejemplo :



El cloroformo experimenta tal incorporación.

Por Adición de Nucleófilos o Iones Negativos a Insaturaciones.

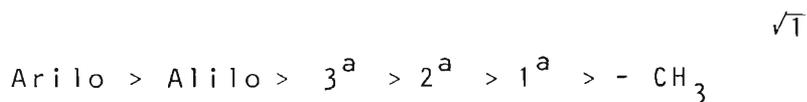
Un ión negativo se adiciona a un doble enlace o triple enlace carbono - carbono para formar un carbanión.



En el caso de que la adición de un ión negativo se efectúe en un doble enlace carbono - oxígeno, no se produce un carbonión, ya que la carga negativa reside sobre el oxígeno.

1.3 ESTABILIDAD DE LOS CARBANIONES

Los carbaniones presentan el siguiente orden de estabilidad :



Los factores que aumentan la estabilidad de los carbaniones son :

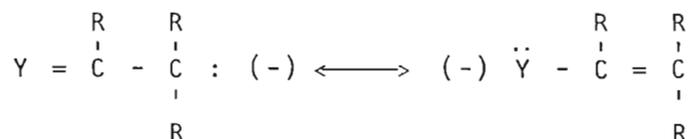
- Factor de conjugación.
- Caracter s del carbono carbaniónico.
- Conjugación de un par de electrones no compartidos con un orbital d.

- d) Efecto inductivo.
- e) Efecto de resonancia

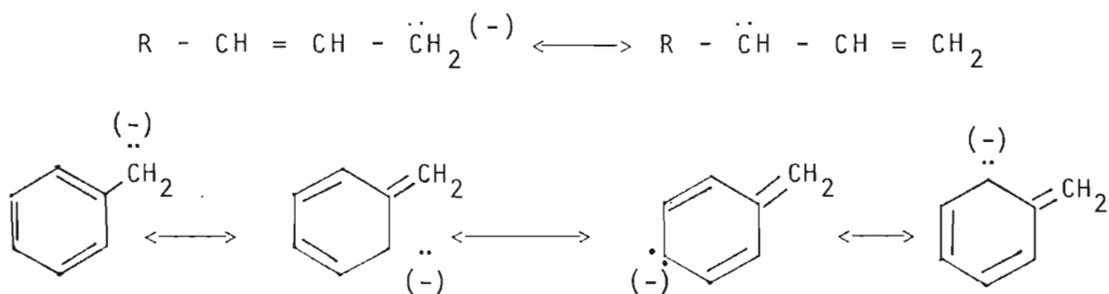
a- Factor de Conjugación

Cuando un doble o triple enlace está localizado en posición α al carbono carbaniónico y se conjuga con un par de electrones no compartidos, el ión es estabilizado por resonancia, en la cual el par de electrones no compartidos repelen los electrones π de la insaturación.

Ejemplo :



Este factor también es responsable de la estabilidad de los tipos de carbaniones alílico y bencílico.

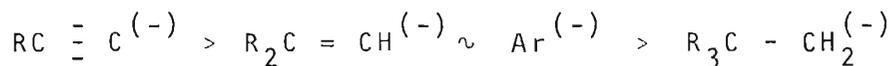


b- Carácter "s" del Carbono Carbaniónico.

El aumento en carácter "s" significa que los electrones están más cercanos a los núcleos y por lo tanto menos disponibles.

Los carbaniones aumentan en estabilidad con un aumento

de carácter s en el carbono carbaniónico. Así el orden de estabilidad es :



(ver Tabla 1-1)

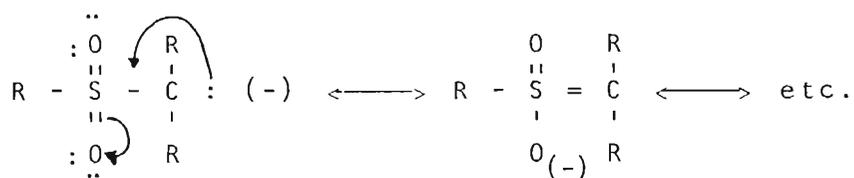
Tabla 1-1 Carácter s del Carbono Carbaniónico.

Compuesto	Hibridación	% s
$CH \equiv C^{(-)}$	sp	50
$CH_2 = CH^{(-)}$	sp ²	33.3
$CH_3 - CH_2^{(-)}$	sp ³	25.0

c- Conjugación de un Par de Electrones no Compartidos con un Orbital d.

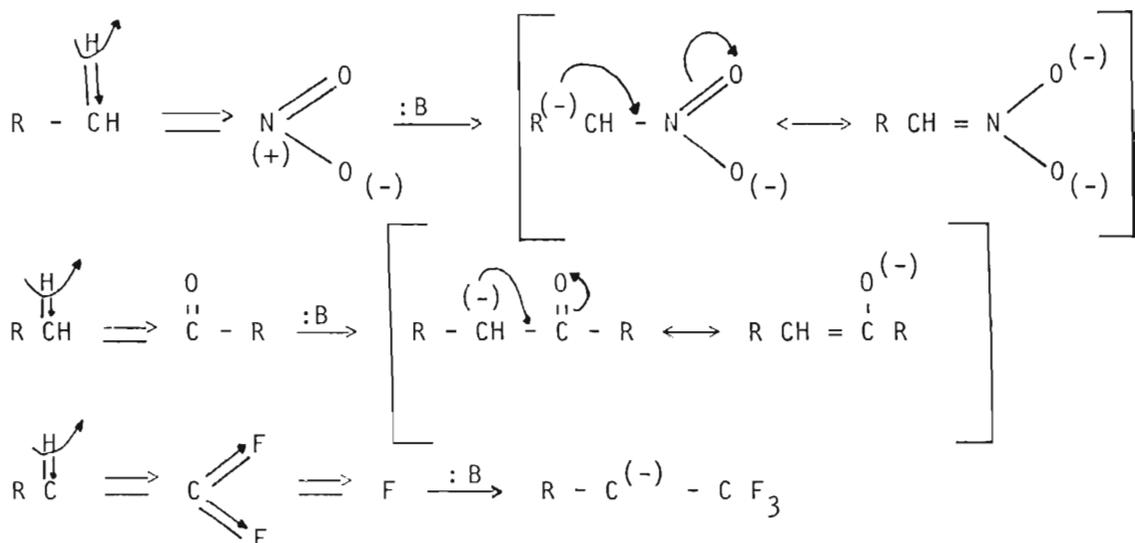
Cuando un carbono carbaniónico está directamente unido a un átomo del tercer período de la tabla periódica (azufre, fósforo, etc.) hay traslape del orbital que posee el par de electrones no compartidos con un orbital d vacío.

Por ejemplo el grupo SO_2R estabiliza al carbanión de la siguiente manera :

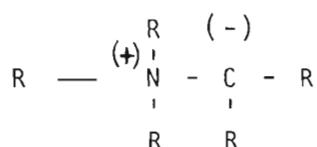


d- Efecto Inductivo

Muchos de los grupos que estabilizan carboniones por efectos de resonancia tienen efectos inductivos electrónicos atrayentes, promoviendo la acidez en el hidrógeno saliente, al mismo tiempo que estabilizan al carbonión por dispersión de la carga negativa; esto hace difícil separar el efecto inductivo del efecto de resonancia. Así, el grupo carbonilo o un grupo nitro serán más efectivos que por ejemplo : $(+)$ NR_3 , CF_3 , etc.



En el caso de un nitrógeno ilido (nitrógeno positivo adyacente al carbono carboniónico), se observa solamente el efecto inductivo :



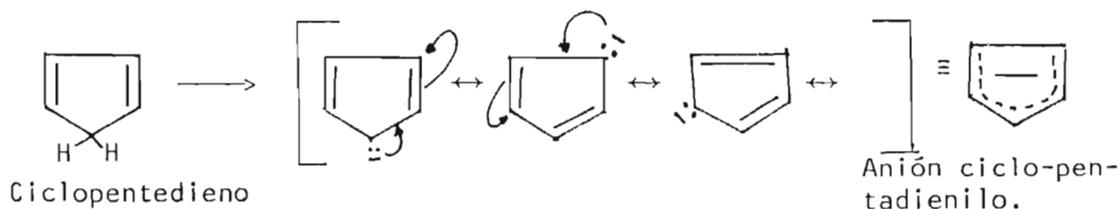
En un ilido, los átomos adyacentes poseen cargas opuestas, el átomo que posee la carga negativa no puede donar su par de electrones al enlace que se encuentra entre ellos, ya que el átomo positivo tiene completo su octete, por lo que se presenta un efecto inductivo puro, no habiendo contribución del efecto de resonancia.

e- Efecto de Resonancia.

Ciertos carbaniones son más estables por ser aromáticos. El carbanión aromático, es estabilizado por deslocalización de la carga negativa sobre el anillo.

Ejemplo : el ciclopentadieno, presenta propiedades acídicas, pues que al perder un protón el carbanión resultante es estabilizado por resonancia.

La carga negativa del carbanión se distribuye sobre cada carbono del anillo de cinco átomos.



1.4 ACIDEZ DE HIDROGENOS ALFA

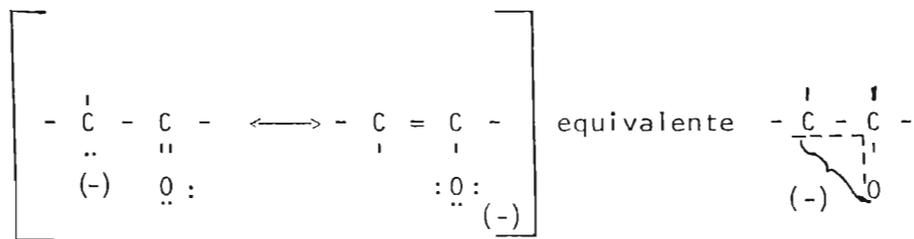
El grupo carbonilo determina en gran medida la química de dichos compuestos. El grupo carbonilo proporciona un lugar para que se efectúe una adición nucleofílica - con esto estamos en condiciones de entender otro aspec-

to muy importante consistente en como influye el carbonilo en la acidez de los átomos de hidrógenos, en los carbonos adyacentes a este grupo, y por medio de esta influencia como da origen a todo un conjunto de reacciones químicas. (Estos hidrógenos se denominan por lo general hidrógenos alfa y el carbono al que están unidos es el carbono alfa).

La ionización de un hidrógeno alfa (α) ocurre de la siguiente manera :



La ionización necesita de un reactivo nucleofílico, que es el que se une con el protón que se desprende del carbono alfa, así genera el carbanión que es un híbrido de resonancia de dos estructuras contribuyentes que son las siguientes :



Y ésto sólo es posible por la participación del grupo carbonilo. Por lo tanto, el grupo carbonilo afecta en gran medida la acidez de los hidrógenos alfa (α) y lo hace permitiendo el acomodo de la carga negativa del

anión.

Cuando se dice que los hidrógenos alfa son ácidos, esto significa que son mucho más ácidos que otros hidrógenos unidos al carbono. Las constantes de acidez (K_a) en los hidrógenos alfa de los aldehídos y cetonas más simples son del orden de 10^{-19} - 10^{-20} esto significa que son más ácidos que los hidrógenos del acetileno ($K_a = 10^{-25}$) y mucho más ácidos que los hidrógenos del eteno ($K_a = 10^{-36}$) o etano (10^{-42})

Además de estar presente el grupo carbonilo en aldehídos y cetonas lo encontramos por ejemplo en ésteres y donde se le encuentre confiere acidez a los hidrógenos alfa, con lo que ayuda a la formación de carbaniones. Dado que los hidrógenos alfa son débilmente ácidos, los carbaniones resultantes son muy básicos y altamente reactivos.

En sus reacciones se comportan como tales y pueden atacar a un carbono, y al proceder así pueden formar enlace carbono - carbono.

El efecto estructural más importante en síntesis es probablemente la acentuación de la acidez por grupos carbonílicos.

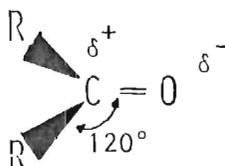
1.5 ESTRUCTURA DEL GRUPO CARBONILO

El grupo carbonilo también se presenta en compuestos que no son necesariamente aldehídos y cetonas. Estas sustancias . -

tienen en común el grupo carbonilo y éste es el que determina la química de los compuestos carbonílicos. Examinando la estructura del grupo carbonilo su carbono está unido a tres átomos por medio de enlace sigma (σ), cuya hibridación es sp^2 y cuyos orbitales se encuentran ubicados y separados entre sí 120° grados, el orbital "p" puro restante del carbono traslapa un p puro del oxígeno para formar un enlace π , por lo que el carbono y el oxígeno están unidos por medio de un doble enlace.

Los electrones del enlace carbonílico doble mantiene unido a dos átomos de electronegatividades muy diferentes, por lo que no son compartidos por éstos en forma igual; específicamente, la nube π muy móvil es atraída fuertemente por el átomo más electronegativo o sea el oxígeno (ver figura 1-1).

Figura 1-1. Estructura del Grupo Carbonilo



1-6 TIPOS DE REACCIONES

Entre sus reacciones principales se encuentran :

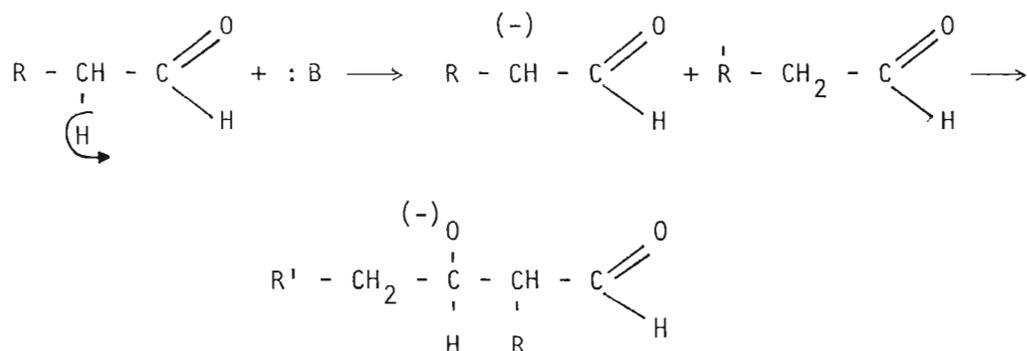
- a) Reacciones de Adición
- b) Reacciones de Desplazamiento.

Reacciones de Adición

Los carbaniones participan en un gran número de reacciones de adición, la mayoría de las cuales son adiciones a sistemas carbonilo. Entre las reacciones de éste tipo tenemos :

- Condensación Aldólica
- Reacción de Perkin
- Condensación de Claisen de los Esteres.

ECUACION GENERAL



Además participan en otras reacciones: con iones acetiluro y con los compuestos de Grignard.

Reacciones de Desplazamiento

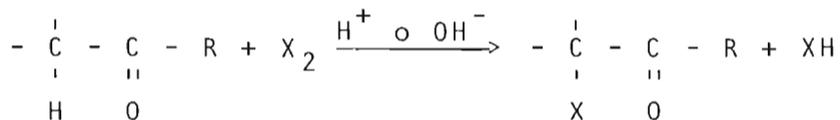
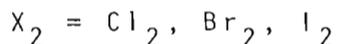
Los carbaniones pueden tomar parte en muchas reacciones de desplazamiento. Entre las más importantes están :

- Halogenación de cetonas
- Reacción de Reimer - Tiemann, etc.

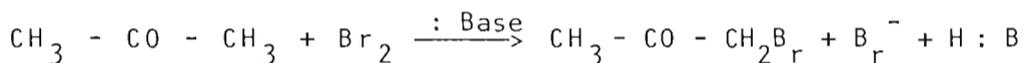
Halogenación de Cetonas

La halogenación de cetonas puede ser promovida por bases

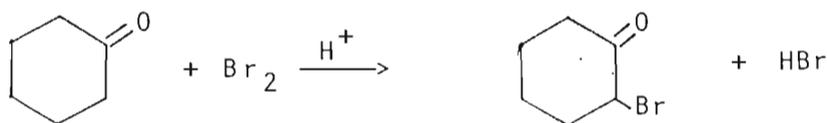
o ácidos.



α - Halocetona



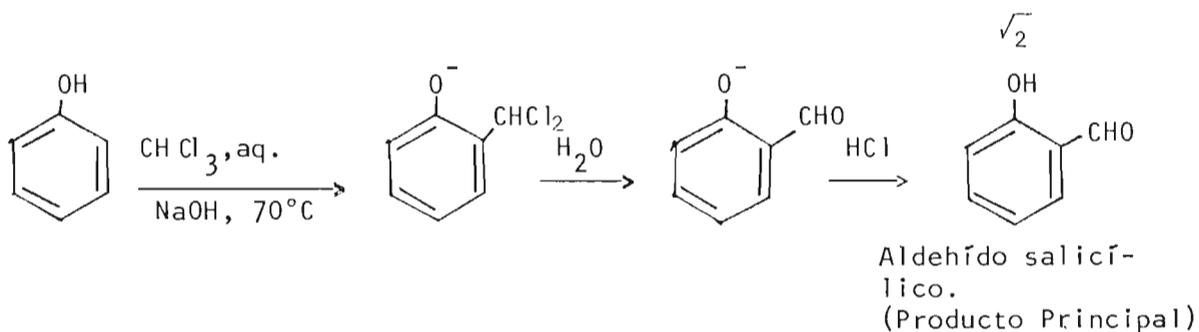
Bromo acetona



2-Bromo ciclohexanona

Reacción de Reimer-Tiemann : Síntesis de Aldehídos Fenólicos.

El tratamiento de un fenol con cloroformo e hidróxido acuoso introduce un grupo aldehídico (-CHO), en el anillo aromático, el cual por lo general se ubica en orto con respecto al -OH.



^{√2} Andrew Streitwieser, Jr. Clayton H., Heathcock, Química Orgánica, Edit. Interamericana, S.A. México, D.F. 1979.

CAPITULO II

GENERALIDAD DE LA CONDENSACION ALDOLICA

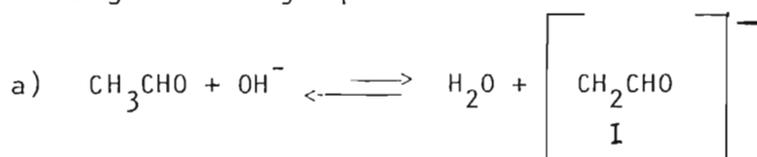
Una reacción de condensación, en el sentido mas general, es la combinación de dos moléculas con la liberación de una molécula más pequeña y sencilla como agua o alcohol.

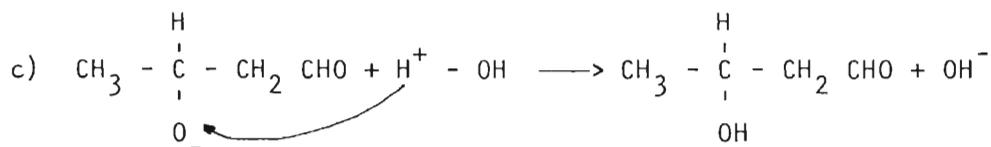
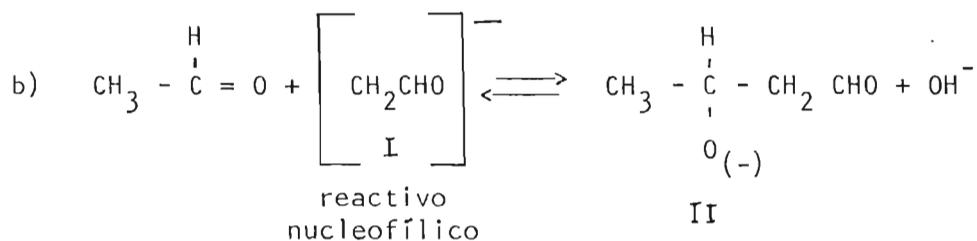
En este trabajo se reunirá un grupo de reacciones que no son todas condensaciones en el sentido estricto de la palabra, sino que también tienen un mecanismo general común y en las que el componente aceptor es un aldehído, una cetona o un éster. Algunas de las reacciones se hayan relacionadas entre sí en su origen y vamos a presentarlas en un orden adecuado.

El contenido de este trabajo presenta su importancia desde el punto de vista de investigación bibliográfica y de utilidad en el campo docente, al final se presenta una serie de aspectos experimentales, los cuales confirmarán el mecanismo propuesto para dichas reacciones.

2-1 ALDOL

Es una especie que puede ser β - hidroxialdehído o β - hidroxicetonas. Veamos el mecanismo de formación en el siguiente ejemplo :





III Aldol

El ión hidroxilo desprende un ión hidrógeno al carbono α de la acetaldéhidó para generar el carbanión I, que es el reactivo nucleofílico que ataca al carbono carbonílico de la segunda molécula de acetaldéhidó, generando así un ión alcoxi II el cual desprende un hidrógeno de agua para formar el hidroxialdehído III que es el aldol, con lo que regenera el ión hidroxilo.

En la condensación aldólica el grupo carbonilo cumple dos funciones :

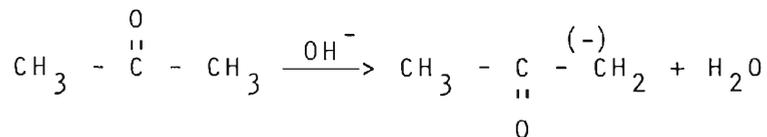
- a) Proporciona la unión no saturada, en la cual se realiza la adición en paso (b).
- b) Confiere acidez suficiente a los hidrógenos α para posibilitar la formación y estabilidad del carbanión en el paso (a).

2-2 ENOLES Y ENOLATOS

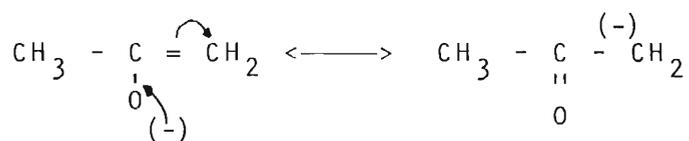
Ion Enolato

Cuando se trata la acetona en presencia de una base pa-

ra poder remover el protón del carbono alfa resulta una especie llamada ión enolato, ejemplo :



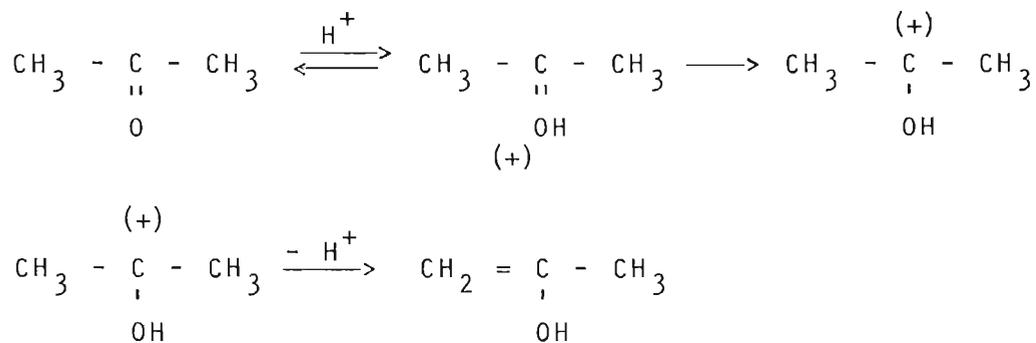
Este ión es eatabilizado por resonancia



ión enolato

Enoles

Son compuestos intermedios muy importantes en las reacciones de aldehídos y cetonas. Son alcoholes vinílicos (enoles) y constituyen otra clase de compuestos inestables, y para formarse se necesita de un catalizador ácido, Ejemplo :



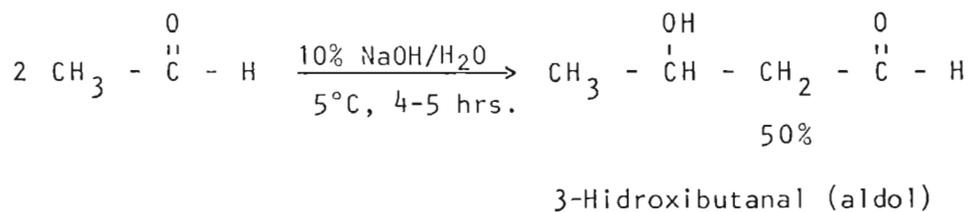
Enol

La formación del enol se realiza en dos etapas :

- a) Protonación rápida reversible del oxígeno carbonílico.
- b) Pérdida lenta de un hidrógeno alfa.

2-3 Adición Aldólica o Condensación Aldólica.

Cuando el acetaldehído reacciona con NaOH diluído a temperatura ambiente (o inferior a ésta), se produce la dimerización y se forma el 3-hidroxibutanal con un rendimiento de 50 a 100 por ciento. Puesto que el 3-hidroxibutanal es a la vez un aldehído y un alcohol se le ha dado el nombre común de aldol. La reacción es general para los aldehídos que tienen un hidrógeno alfa en relación al grupo carbonilo.

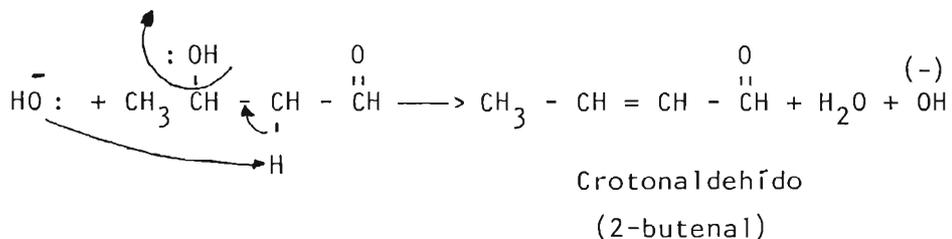


y las reacciones de éste tipo general se conocen como adiciones aldólica (o condensaciones aldólicas). El mecanismo de la adición aldólica, es de particular interés porque ésta sola reacción ejemplifica dos importantes características de los compuestos carbonilos a efectuar reacciones de adición nucleofílica.

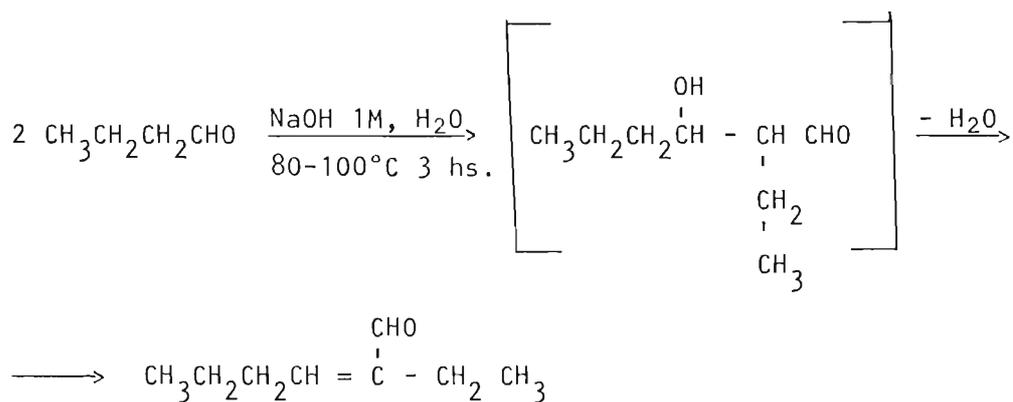
- a) Acidez de sus hidrógenos alfa
- b) Tendencia de los grupos carbonilos a efectuar reacciones de adición nucleofílica.

se produce la deshidratación y se forma el crotonaldehído (2-butenal).

La deshidratación se verifica rápidamente debido a la acidez de los hidrógenos alfa restantes, ya que el producto contiene dobles enlaces conjugados.



En condiciones más vigorosas (mayor concentración de base y temperatura) se origina la eliminación del grupo β hidroxilo y se produce el aldehído α, β - no saturado.

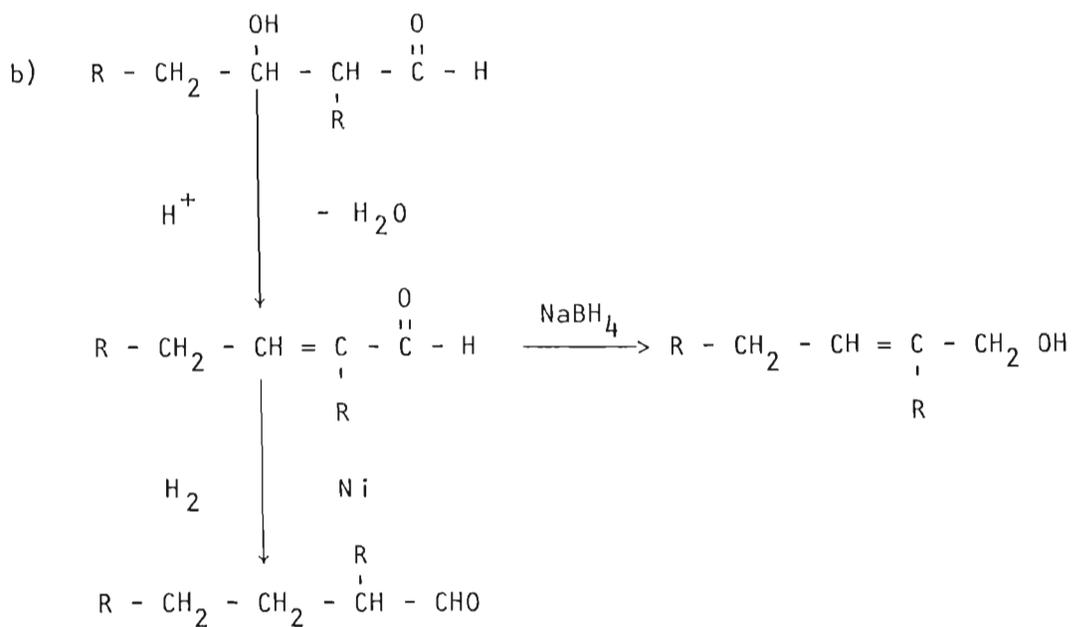
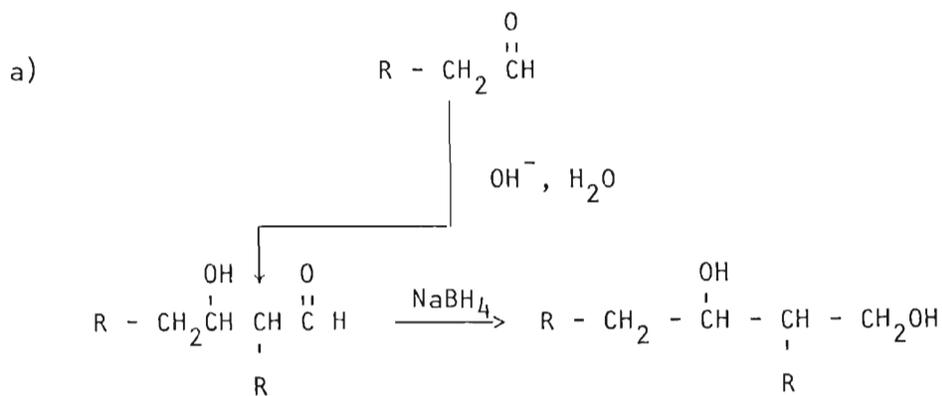


(86%)

2-Etil - 2-hexenal

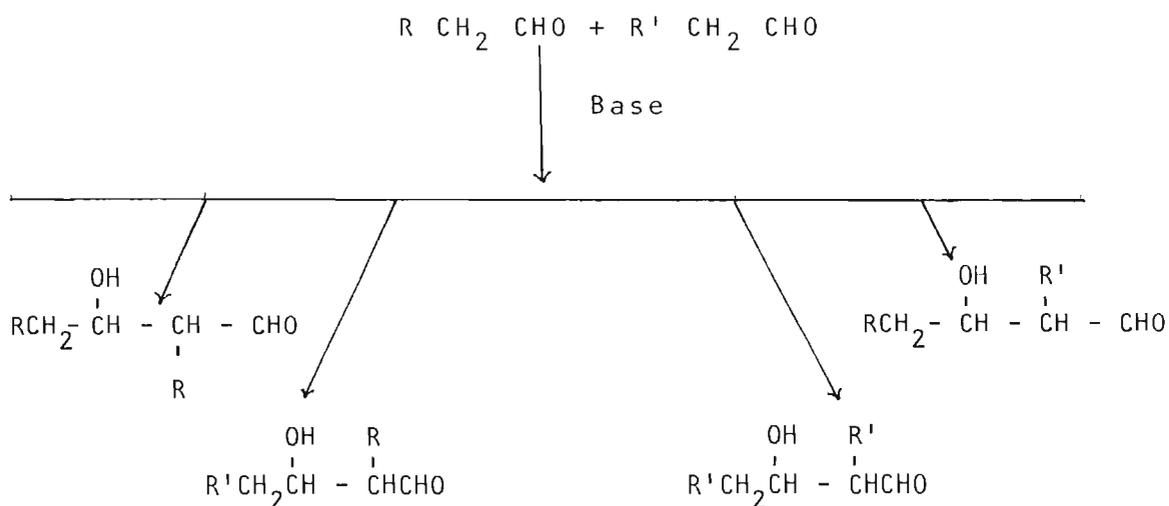
La adición aldólica es importante en síntesis orgánica, porque proporciona un método para introducir un enlace carbono-carbono entre dos moléculas más pequeñas. Como los productos aldólicos contienen dos grupos funciona-

les, - OH y - CHO, pueden utilizarse para llevar a cabo varias reacciones subsecuentes. Enseguida se muestran algunos ejemplos :



2-4 ADICIONES ALDOLICAS CRUZADAS

Las adiciones aldólicas mixtas o cruzadas, son de poca importancia sintética si ambos reactivos tienen hidrógenos alfa, porque estas reacciones producen una mezcla de productos muy compleja. Por ejemplo, si se llevara a cabo una adición aldólica cruzada, utilizando dos aldehídos se esperaría obtener al menos cuatro aldoles como producto.



Sin embargo las reacciones aldólicas cruzadas son de uso práctico cuando un reactivo no tiene un hidrógeno alfa y por lo tanto no puede autocondensarse colocando este componente en medio básico y adicionando lentamente el reactivo con un hidrógeno alfa. Se obtiene el producto siempre será bajo el rendimiento y la mayor parte estará presente como un ión enolato. La reacción que principalmente se llevará a cabo es la que se produce entre este ión enolato y el compuesto que no tiene un hidrógeno alfa. -

Los ejemplos de la tabla 2-1 ilustran esta reacción, y como también lo demuestran los ejemplos en la tabla, a menudo la reacción aldólica cruzada va acompañada de una deshidratación.

Algunas veces, seleccionando las condiciones de reacción pueden determinarse si se verifica una deshidratación o no.

TABLA 2-1 Condensaciones Aldólicas Cruzadas

Reactivo sin hidrógeno α en medio básico	Reactivo con hidrógeno α se adiciona lentamente	P r o d u c t o
$\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$	$+\text{CH}_3-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$	$\xrightarrow[10^\circ\text{C}]{\text{OH}^-}$ $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$ <p>(68%)</p>
2-metil-3-fenil-2-propenal (-metil)cinnamaldehído)		
$\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$	$+\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$	$\xrightarrow[20^\circ\text{C}]{\text{OH}^-}$ $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$ <p>2,3-difenil-2-propenal</p>
$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$	$+\text{CH}_3\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$	$\xrightarrow[40\%]{\text{dil Na}_2\text{CO}_3}$ $\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$ <p>3-hidroxil-2,2-dimetil propenal (> 64%)</p>

CAPITULO III

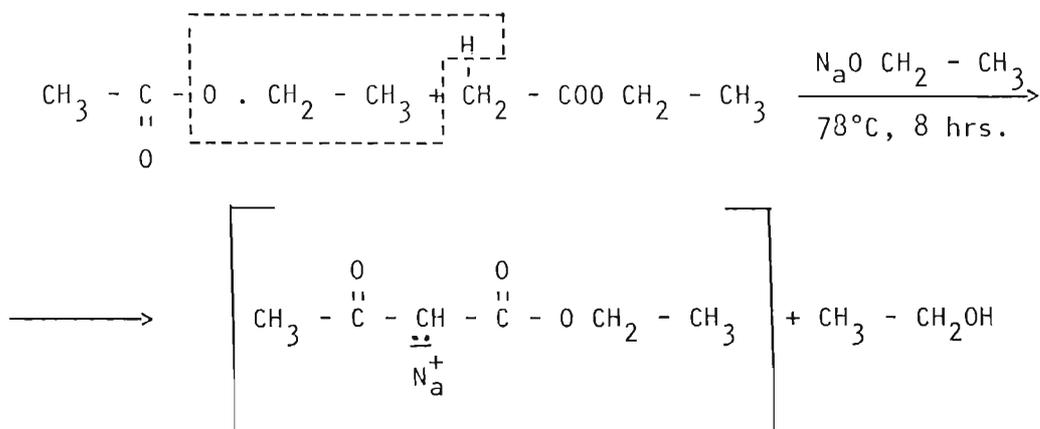
DIFERENTES TIPOS DE CONDENSACIONES ALDOLICAS

CONDENSACIÓN DE CLAISEN

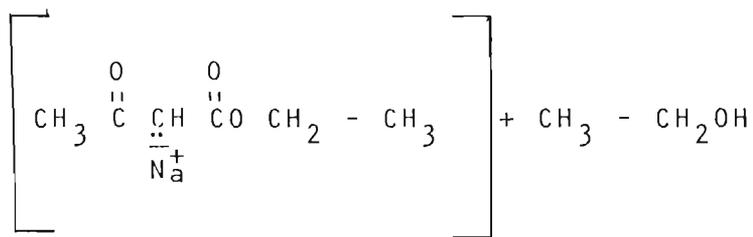
Las condensaciones que se producen entre ésteres y compuestos con hidrógenos activos, como ésteres, cetonas, aldehídos, nitrilos, nitroderivados y algunos hidrocarburos, en presencia de reactivos alcalinos, se conocen con el nombre de condensaciones de Claisen.

Los ésteres pueden condensarse, mediante la acción de óxido de sodio y después de ser acidificado el producto se obtiene un β -cetoéster.

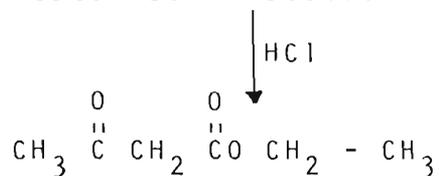
El acetoacetato de etilo (comúnmente llamado éster acetoacético) se obtiene con buenos rendimientos a partir de dos moles de acetato de etilo, con etonoato de sodio como catalizador es ejemplo típico de la condensación de Claisen.



Ester sodio acético



Ester sodio acético

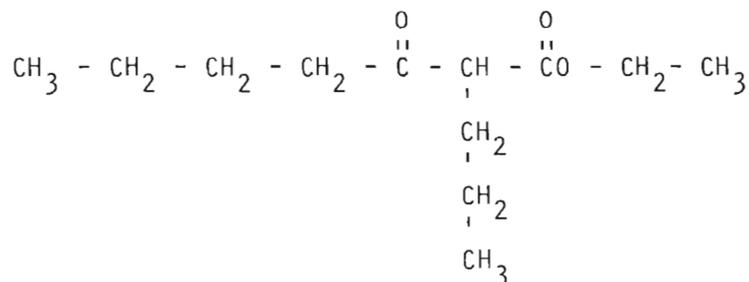
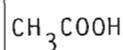
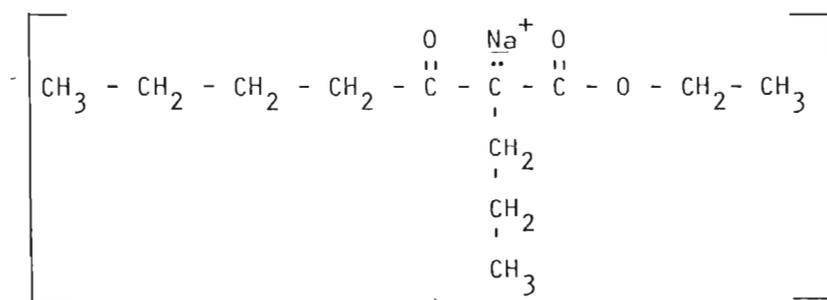
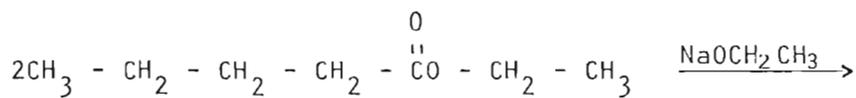


Aceto acetato de etilo

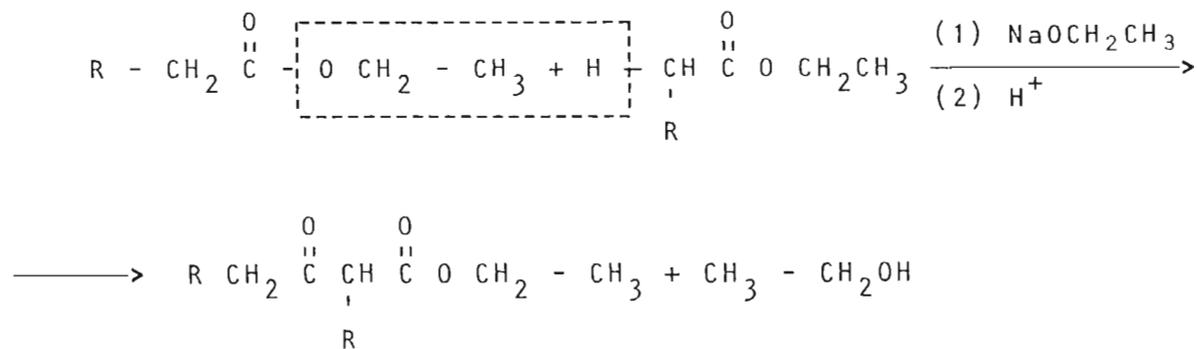
(Ester aceto acético o 3-oxo-butanoato de etilo)

Como agentes condensantes pueden emplearse, además de el etóxido de sodio, el hidruro de sodio, el sodio metálico y el amiduro de sodio.

Como otro ejemplo tenemos : el pentanoato de etilo reacciona con etóxido de sodio produciendo el β-ceto éster que se presenta enseguida :

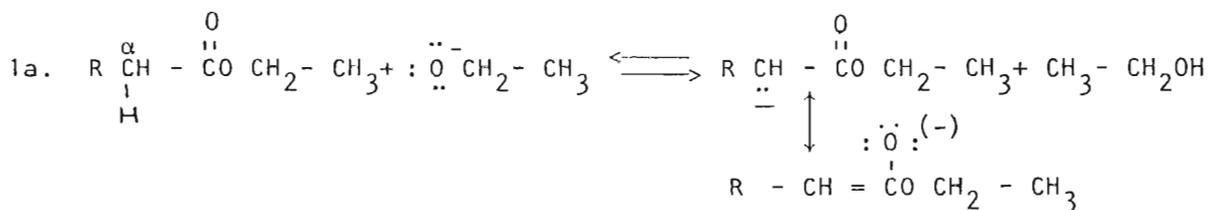


Si se observan detenidamente estos dos ejemplos puede verse que, en general, ambas reacciones implican una condensación en donde un éster pierde un hidrógeno alfa y el otro pierde un etóxido o sea :

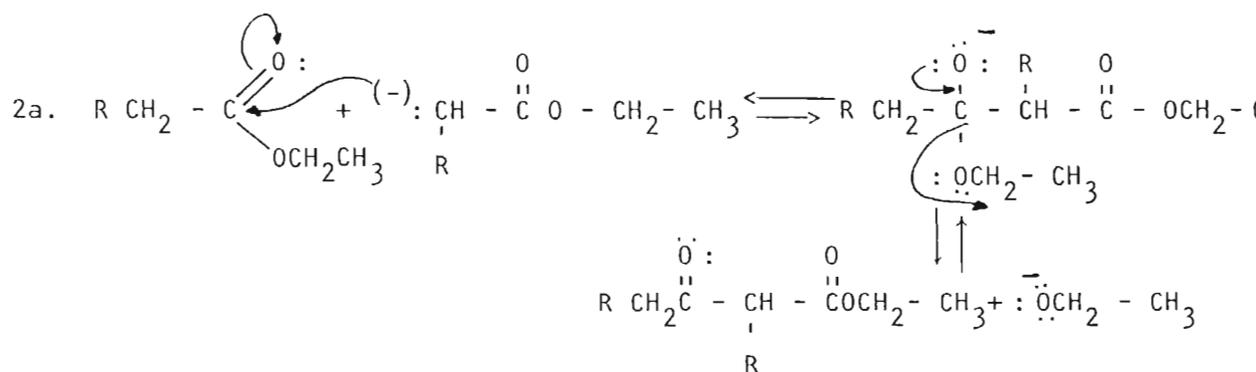


Mecanismo de la Reacción.

La primera etapa de una condensación de Claisen se asemeja a la de una adición aldólica. El ión etóxido sustrae un protón alfa de éster. Aunque los protones alfa de un éster no son tan ácidos como los de los aldehídos y cetonas, el anión enolato que se forma se estabiliza por resonancia en una forma similar.



En la segunda etapa el anión enolato ataca al carbono carbonilo de una segunda molécula de éster. En este punto es donde difiere la condensación de Claisen y la adición aldólica. En la reacción del aldol el ataque nucleofílico produce la adición. En la condensación de Claisen da lugar la sustitución.

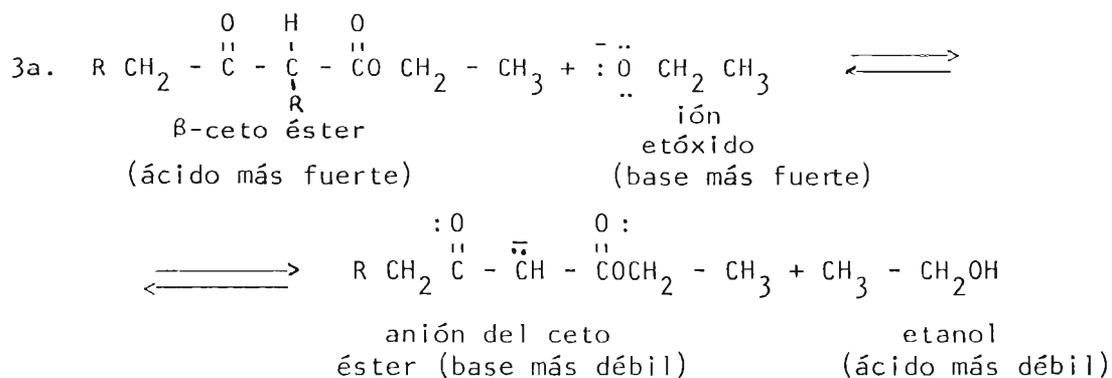


Aunque los productos de esta segunda etapa son un β -ceto éster y un ión etóxido, todos los equilibrios anteriores a es-

te punto han sido desfavorables. Si esta fuera la última etapa de la reacción sólo se formaría con pequeña cantidad de producto.

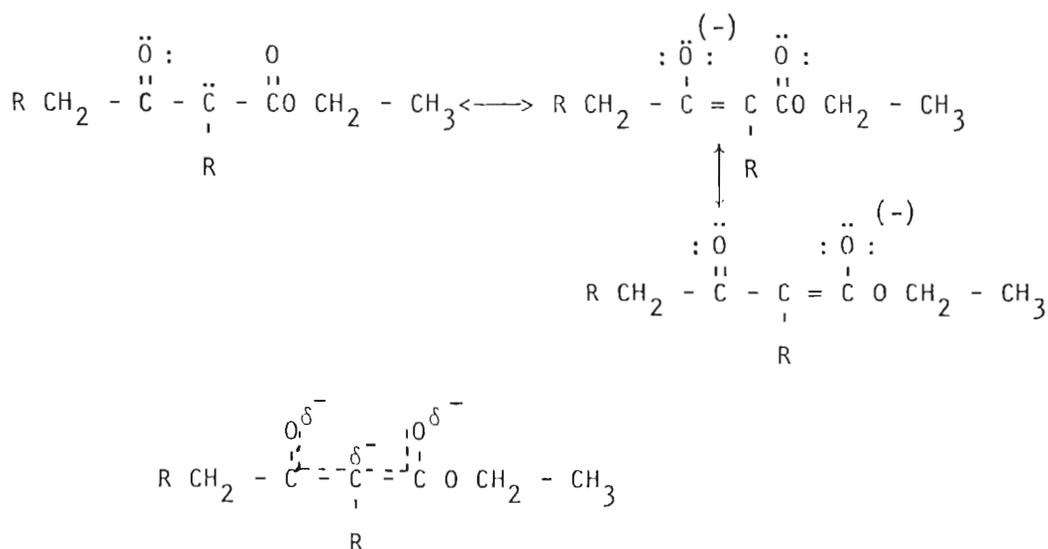
La etapa final de una condensación de Claisen es una reacción ácido-base que se verifica entre el ión etóxido y el β-ceto éster.

La posición del equilibrio de esta etapa es favorable y puede hacerse todavía más favorable destilando el etanol de la mezcla reaccionante a medida que este producto se forme.



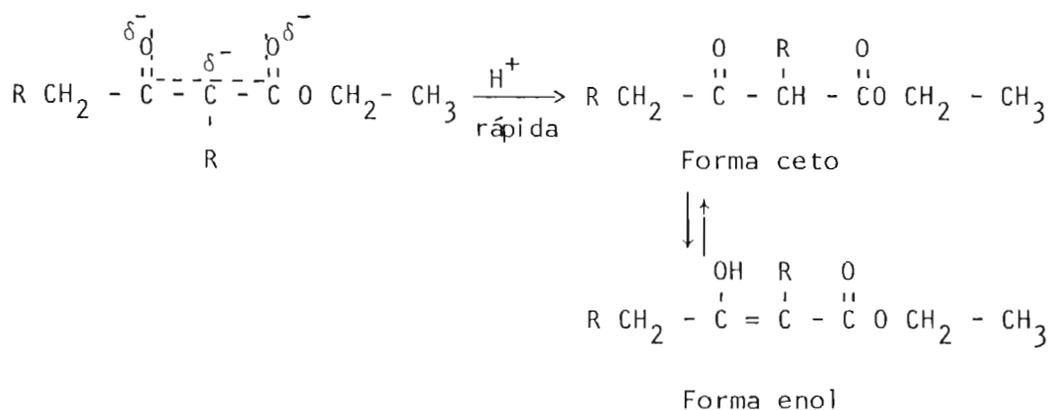
Los β-ceto ésteres son ácidos más fuertes que el etanol; reaccionan con ión etóxido para producir etanol y aniones de β-ceto ésteres (esto es lo que desplaza el equilibrio a la derecha).

Los β-ceto ésteres son excepcionalmente ácidos (mucho más ácidos que los ésteres ordinarios), porque los aniones enolato están muy estabilizados por resonancia; su carga negativa está deslocalizada en dos grupos carbonilo :



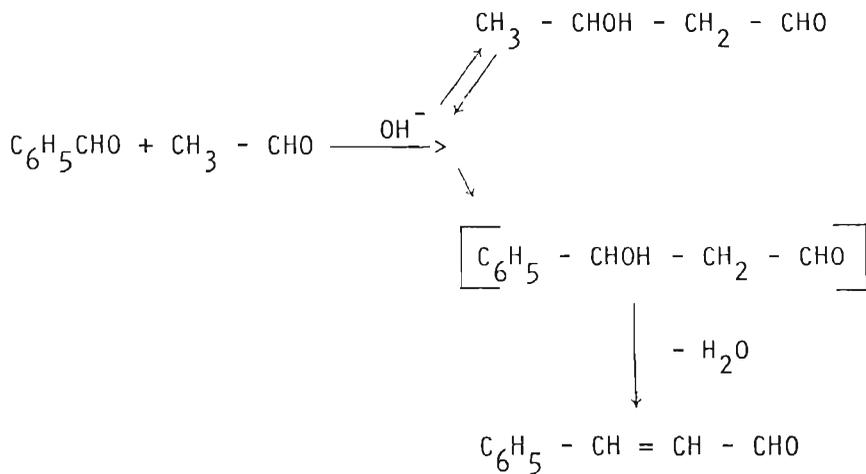
Híbrido de resonancia

Después de que se han producido las tres etapas de una condensación de Claisen, se adiciona un ácido a la mezcla reaccionante. Esto produce una protonación rápida del anión y forma el β -ceto éster como una mezcla en equilibrio de su forma ceto y enol.



CONDENSACION DE CLAISEN SCHMIDT

Los aldehídos aromáticos se condensa, por acción de los álcalis, con aldehídos alifáticos o con cetonas, originando aldehídos o cetonas no saturadas en alfa beta. La reacción se conoce con el nombre de condensación de Claisen Schmidt. Así - cuando se agita con álcalis acuoso, a temperatura ambiente, una mezcla de benzaldehído y de acetaldehído, se produce un aldehído α , β no saturado, el aldehído cinámico.

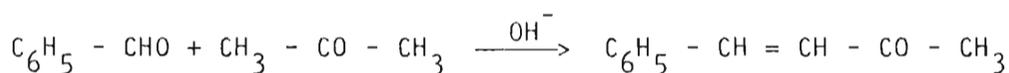


Aldehído Cinámico

Aunque el medio alcalino favorece la condensación aldólica del acetaldehído, el aldol no aparece en la reacción, pues el proceso es reversible. En cambio, el producto de condensación del aldehído aromático con el aldehído alifático se deshidrata, originando un alcohol cuyo hidroxilo en alfa, con respecto al núcleo, es lábil y el átomo de carbono vecino lleva hidró

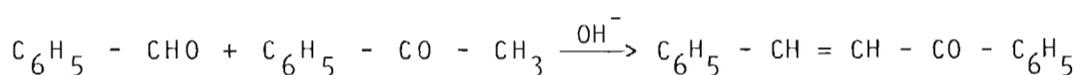
geno activado por el grupo carbonilo. Indudablemente, pues, por influjo del catalizador alcalino (solución de hidróxido de sodio o alcóxido alcalino) el acetaldehído sufre una condensación bimolecular, originando aldol; pero a diferencia de lo que sucede con el benzaldehído, el aldol no se deshidrata irreversiblemente y puede ser utilizado totalmente para obtener aldehído cinámico.

Esta condensación de Claisen Schmidt puede ser aplicada también a la síntesis de cetonas no saturadas en alfa beta :



Benzalacetona

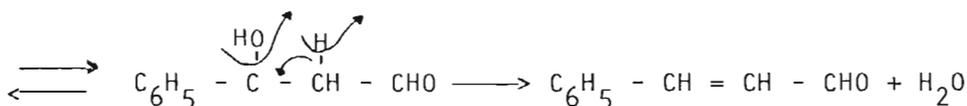
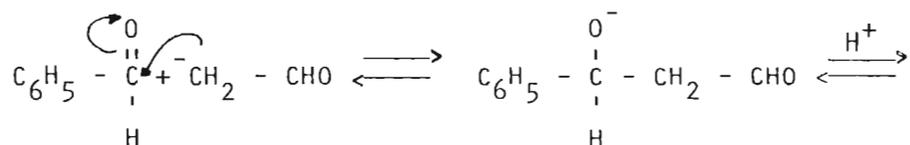
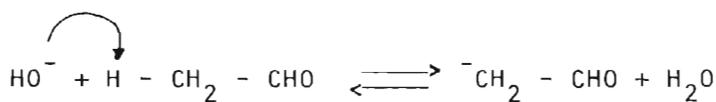
También las cetonas aromático-alifático reaccionan si tienen grupo metilo o metileno.



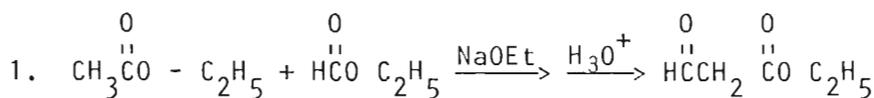
Benzalacetofenona

Mecanismo de la Reacción.

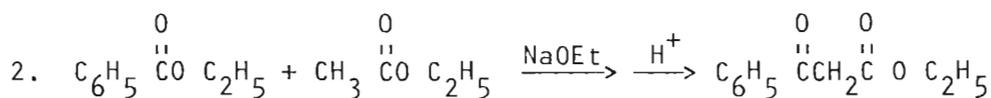
El mecanismo de la condensación de Claisen Schmidt, que consiste en la condensación de un aldehído o cetona aromática y con otro aldehído o cetona, en presencia de álcalis diluido, para formar un compuesto α, β no saturado es posiblemente el siguiente :



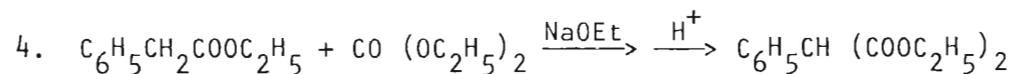
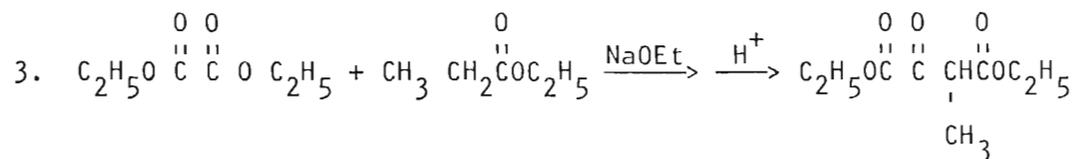
La condensación mixta de Claisen entre dos ésteres ofrece buenos resultados cuando uno de ellos no tiene hidrógenos alfa, como lo demuestran los siguientes ejemplos :



Formilacetato de etilo

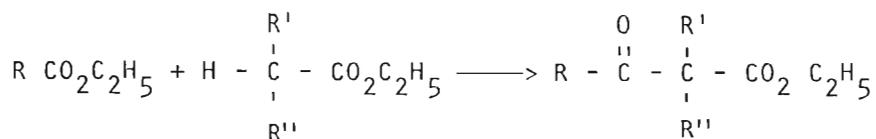


Benzoilacetato de etilo



Fenilmalonato de dietilo

Por lo tanto el resultado total de una condensación mixta de Claisen se da a través de la ecuación general :



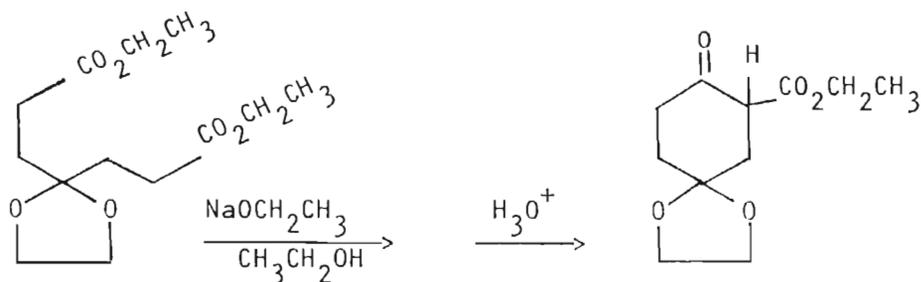
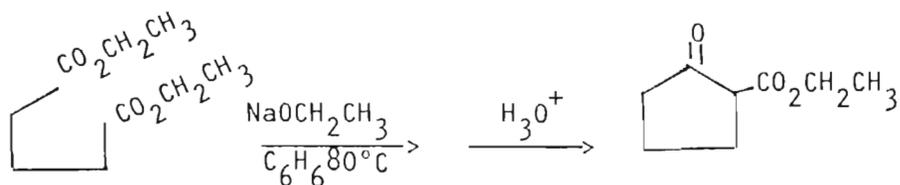
Los mejores resultados de esta reacción se obtienen cuando R no tiene hidrógenos alfa y R' o R'' es un hidrógeno.

REACCION DE DIECKMANN

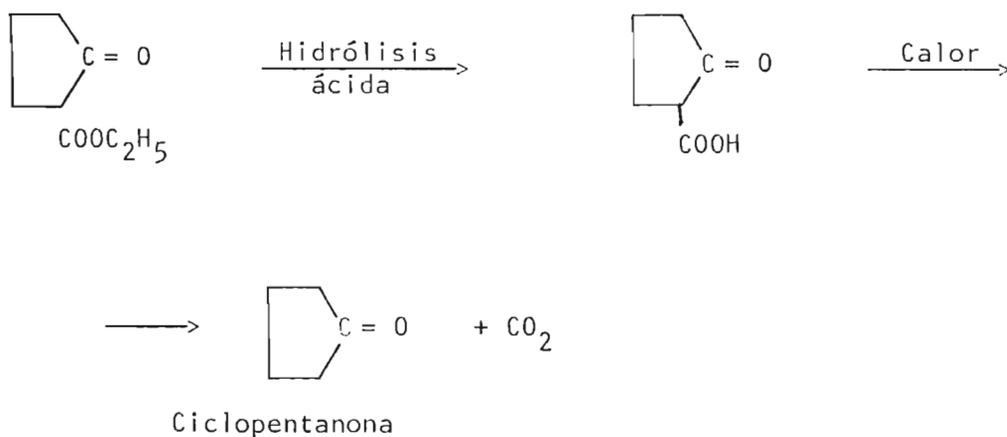
Dieckmann investigó la condensación de los ésteres dobles capaces de ciclizarse, dando β -ceto ésteres pentagonales y hexagonales.

La aplicación de la condensación de Claisen a un diéster de un diácido de seis o siete átomos de carbono se conocen con el nombre de reacción de Dieckmann. Es decir se trata de una condensación de Claisen intramolecular, en lugar de ser intermolecular, como en el caso más común de la preparación de éster acetilacético y compuestos análogos.

La reacción se realiza tratando los ésteres de los ácidos adípico pimélico o subérico con sodio o con etóxido de sodio, con lo que los productos son β -ceto ésteres cíclicos de anillo de cinco, seis o siete eslabones, respectivamente. Ejemplo : así, por acción del sodio o etóxido de sodio el adipato de etilo se cicliza :



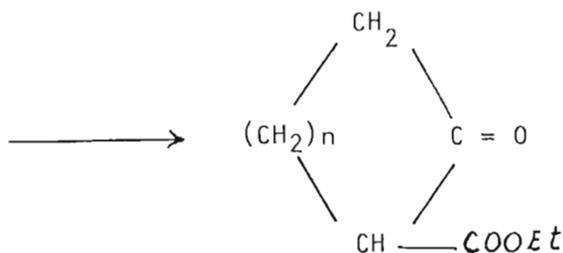
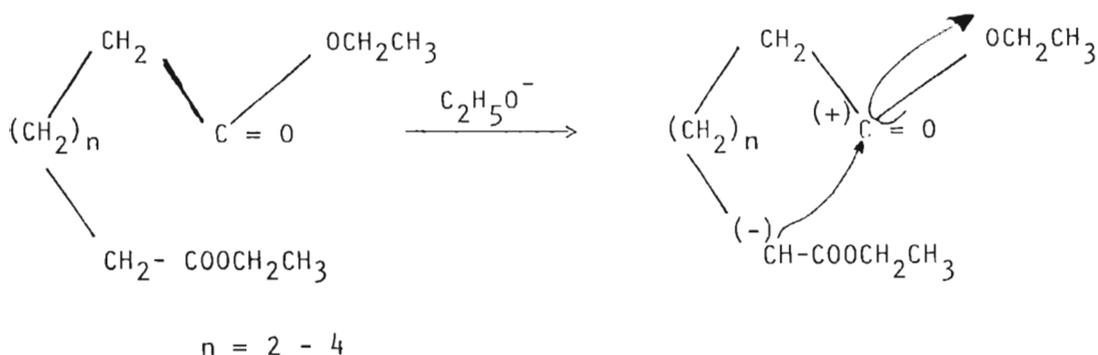
El éster β -cetónico se puede hidrolizar y descarboxilar para producir una cetona cíclica :



La condensación de Dieckmann no es satisfactoria para preparar compuestos cíclicos en anillos de otros tamaños.

Mecanismo de la Reacción.

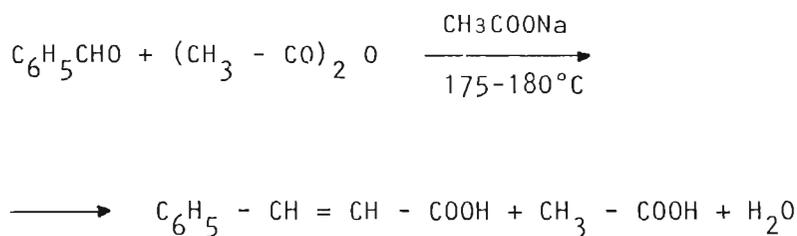
Los ésteres de ácidos dicarboxílicos que tengan hidrógenos en los átomos de carbono δ o ξ experimentan ciclización intramolecular cuando se calientan con sodio o con etóxido de sodio. Esencialmente es una aplicación de la condensación de Claisen para formación de anillos.



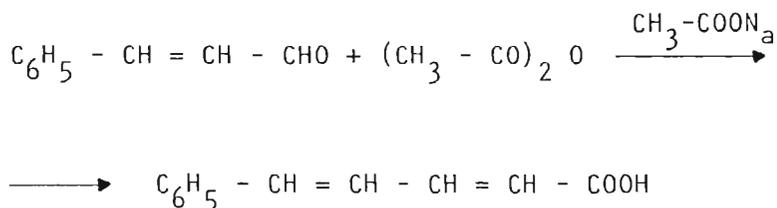
REACCION DE PERKIN.

La reacción de Perkin consiste en condensar un aldehído aromático con un aldehído alifático en presencia de sal sódica o potásica del correspondiente ácido carboxílico se usa frecuentemente para preparar ácido cinámico y sus derivados. En esta reacción se requieren temperaturas altas, ya que se emplea una base débil junto con un reactivo débilmente ácido.

En efecto los aldehídos aromáticos por efecto del calor se condensan para dar ácidos β -arílicos α, β no saturados, así el benzaldehído con anhídrido acético y acetato de sodio, originan Acido Cinámico.

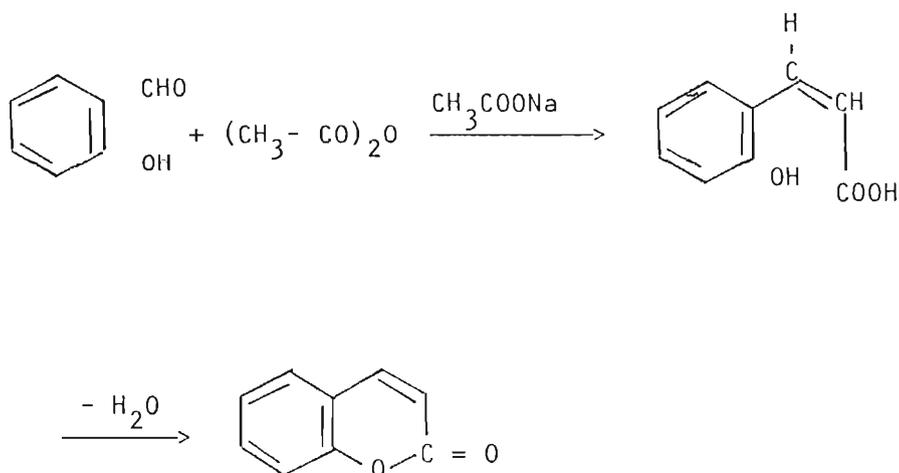


Si en la reacción de Perkin se emplea el cinamaldehído, se producen vinilos del aldehído cinámico :



Acido -5-fenil-2, 4-pentadienoico.

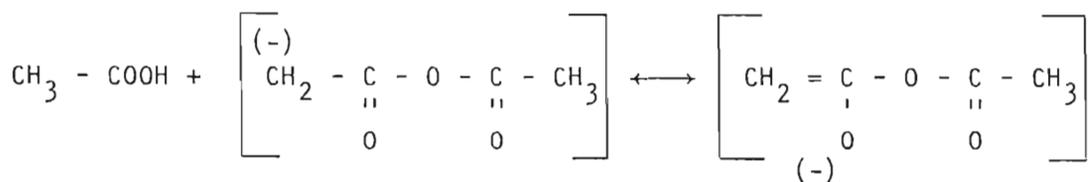
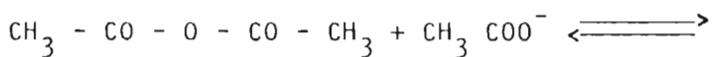
Otro ejemplo de la reacción de Perkin es la síntesis de la cumarina: cuando hay presente un oxhidrilo en orto es muy fácil que se cierre un anillo con la cadena ácida no saturada; así, calentando el aldehído salicílico con anhídrido acético y acetato de sodio, se obtiene la cumarina, que fue el primer ejemplo de esta reacción observada por Perkin.



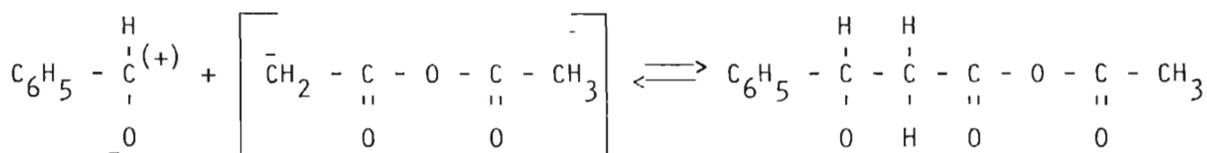
Mecanismo de la Reacción.

La interpretación del mecanismo de esta reacción ha provocado discusiones. Se ha discutido si en la reacción es el anhídrido acético o el acetato de sodio el que se condensa con el aldehído. Perkin admitía que era el aldehído y que el acetato de sodio era un catalizador de la reacción.

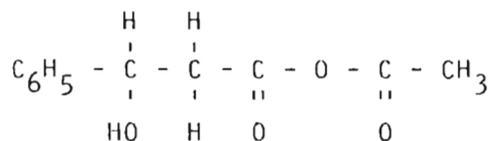
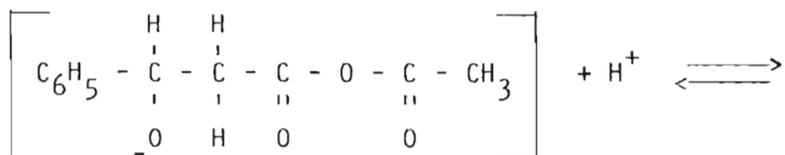
Las experiencias realizadas confirman las ideas de Perkin, ya que sí se aplica calor o una mezcla de benzaldehído, anhídrido acético y otros catalizadores básicos, como propionato, butirato, o valerianato, la condensación se produce. Un posible mecanismo es el siguiente: la reacción ocurre por adición del aldehído aromático al anhídrido enolizado: El compuesto resultante es el enol de un anhídrido mixto, que se descompone en ácido carboxílico y ácido carboxílico α, β insaturado (ácido cinámico). El catalizador básico favorece la enolización del anhídrido:



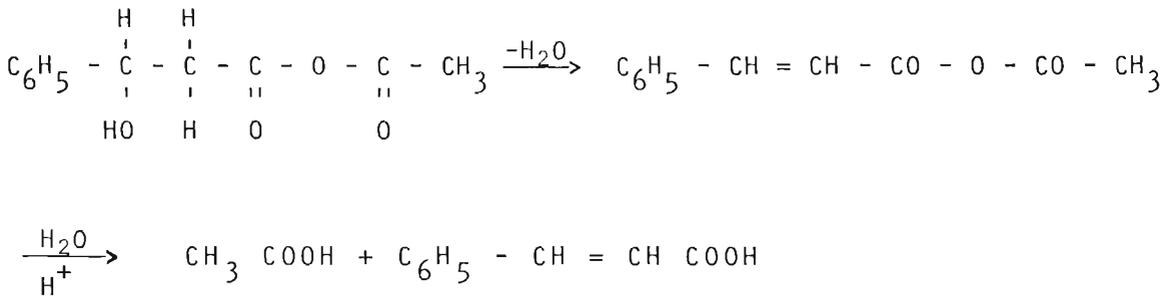
El carbanión resultante del anhídrido se condensa con el grupo carbonilo activado del aldehído, originando un anión :



El anión fija el protón del medio para dar el aldol :

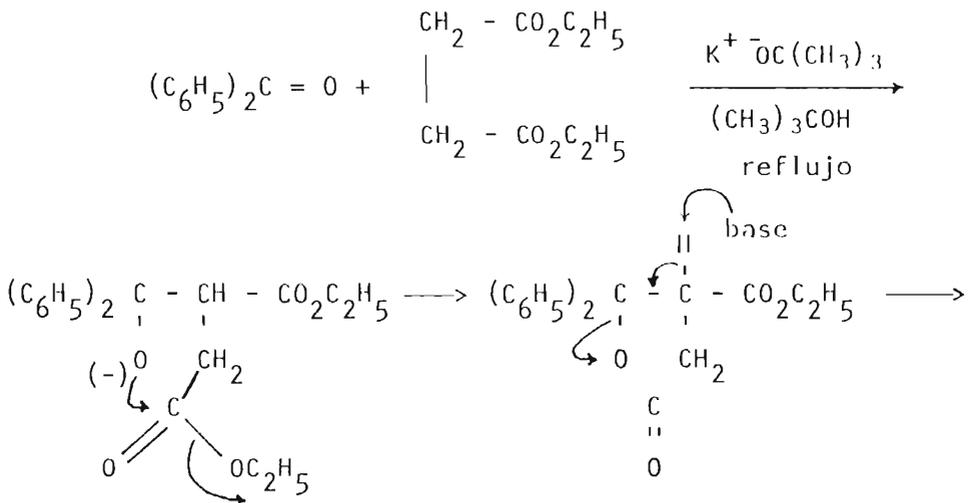


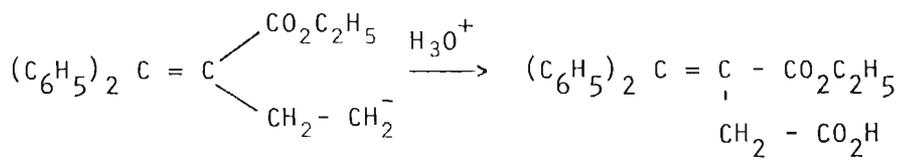
El átomo de hidrógeno α al grupo carbonilo es ácido; el compuesto se deshidrata, originando el anhídrido mixto de un ácido, cuya hidrólisis conduce al ácido acético y al ácido cícnámico :



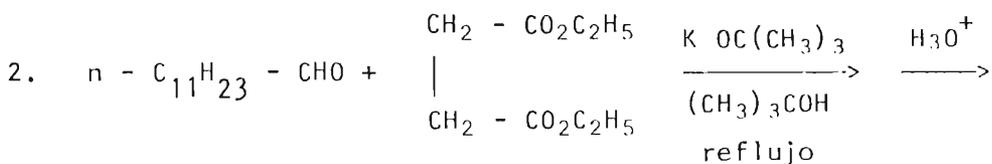
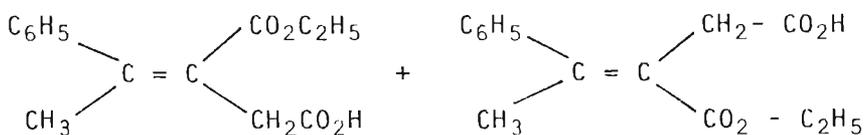
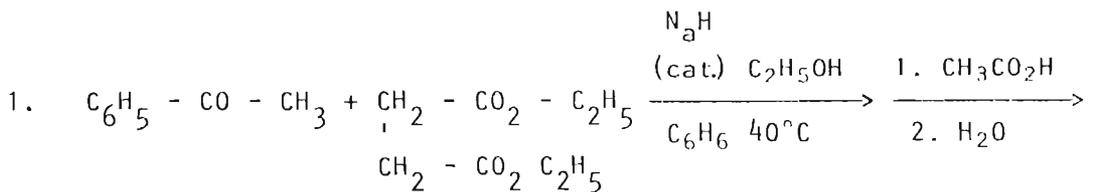
REACCION DE STOBBE

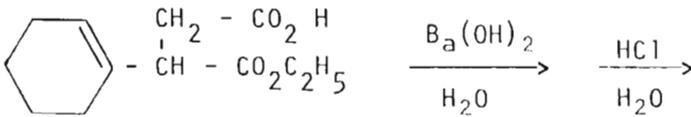
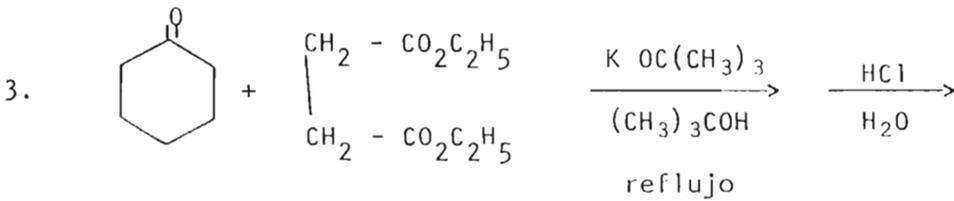
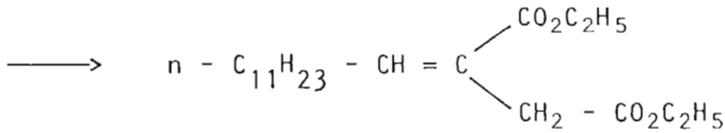
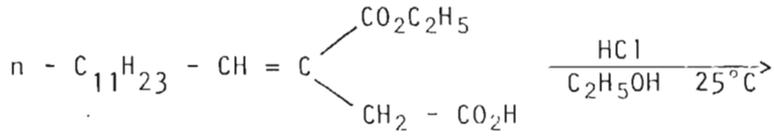
Las cetonas o aldehídos, reaccionan con succinato de dietilo en presencia de una base fuerte como hidruro sódico, o ter-butóxido de potasio, para dar monoésteres del ácido de un α-alquidén o arilidén succínico. Esta reacción es conocida como la condensación de Stobbe y se produce por una condensación aldólica a la que se sigue la formación intramolecular de una lactona seguida de una eliminación catalizado por bases para dar el producto.



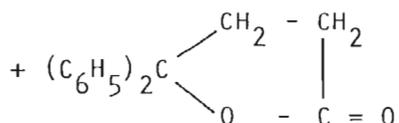
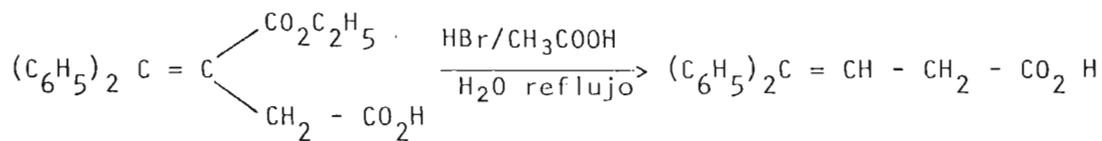


La formación del ión carboxilato en el último paso, del proceso de esta reacción, es irreversible, por lo que se puede aplicar esta condensación incluso a cetonas con bastante impedimento estérico, en los que otros tipos de condensación aldólica no actuarían. En las ecuaciones siguientes se dan ejemplos de otras reacciones de Stobbe. Debe hacerse notar que puede aparecer una mezcla de productos insaturados, tanto de estereoisómeros como de isómeros estructurales en los que el doble enlace puede ocupar distintas posiciones.

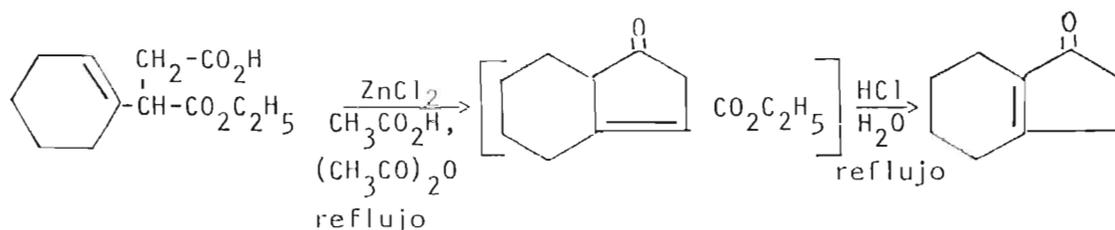




La primera utilidad para síntesis de la reacción de Stobbe, aparece con el hecho de que el producto inicial de condensación puede ser descarboxilado de la forma que se ilustra a continuación :

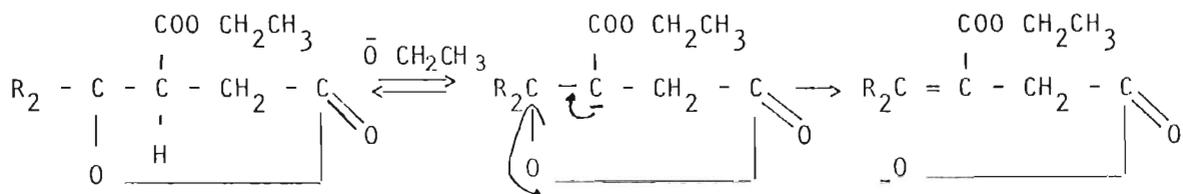
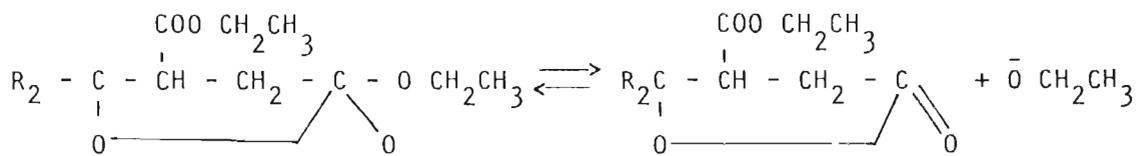
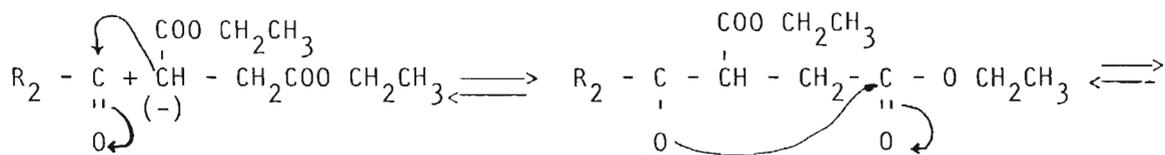
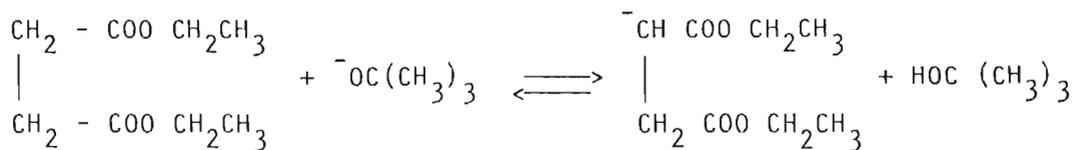


Los derivados del ácido propiónico formados a partir de esta reacción, se usan como productos intermedios para la preparación de cetonas cíclicas, de la manera mostrada en la ecuación siguiente :



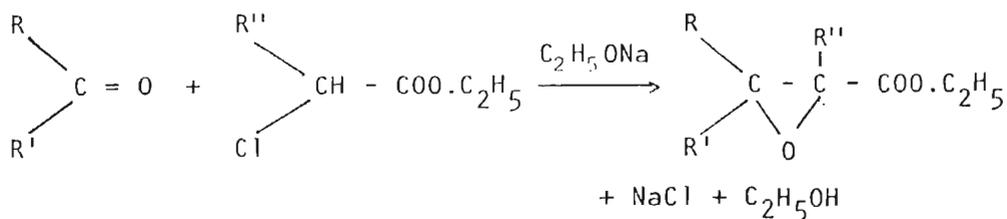
Mecanismo de la Reacción.

En la condensación de Stobbe, el anión del succinato de dietilo se adiciona a una cetona. El primer compuesto de adición se cicliza por sustitución nucleofílica en el grupo éster más lejano. Se forma una γ -lactona (éster paracónico) intermediario y el último paso de la serie es irreversible. El anillo se abre por eliminación base-catalizada que genera un grupo carboxilo libre :

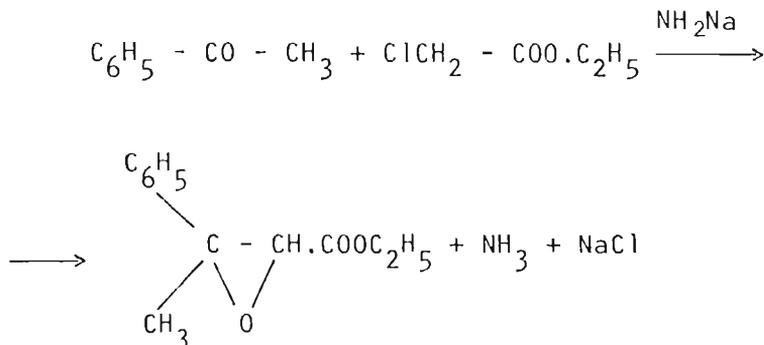


REACCION DE DARZENS

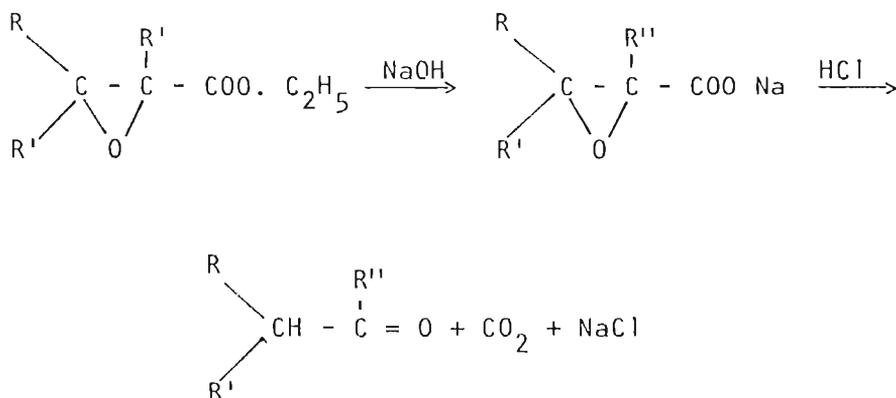
La reacción que implica la condensación de un aldehído aromá tico o cetona con un éster α-halogenado, con producción de un α, β -epoxiéster, es conocida con el nombre de condensa ción del éster glicídico de Darzens. El agente condensante puede ser etóxido de sodio o amida sódica.



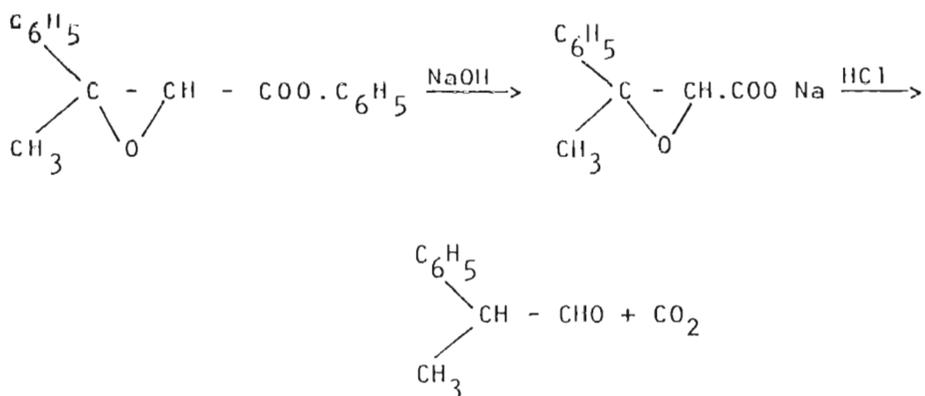
Así, acetofenona y cloro acetato de etilo producen el éster-fenil metil glicídico :



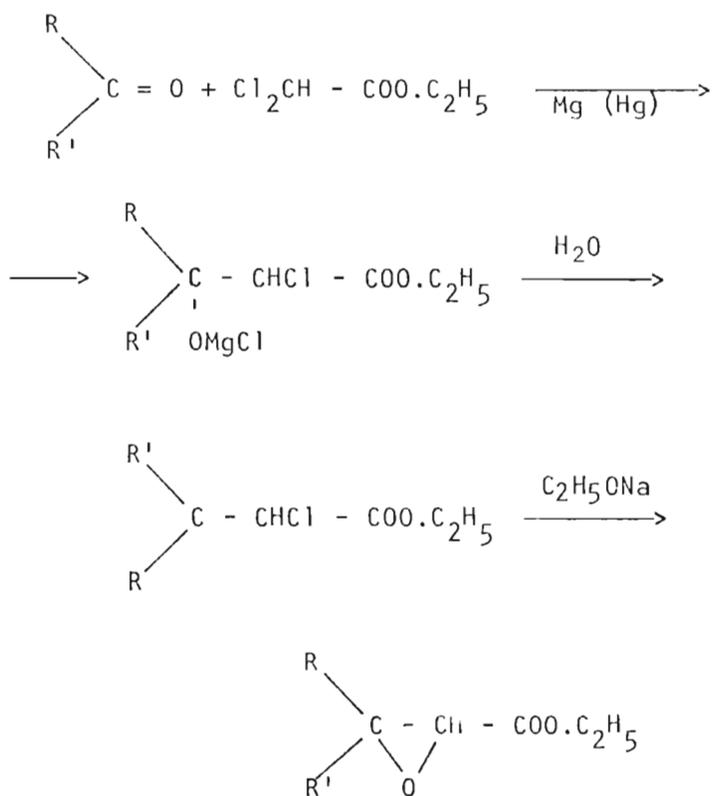
La saponificación de los ésteres glicídicos, seguida de acidificación, conduce a epoxi ácidos, los cuales forman una cetona o un aldehído ($\text{R}'' = \text{H}$) por descarboxilación, seguida de transposición :



Así, en el ejemplo anterior se produce α -fenil propionaldehído.

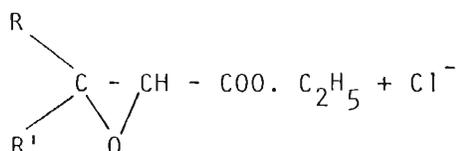
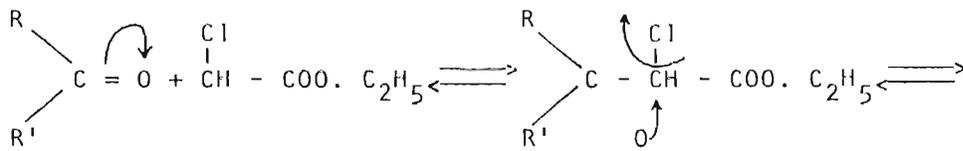
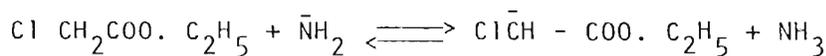


Darzens ha preparado, además, ésteres glicídicos por condensación de ésteres α, α -dihalogenados con aldehídos o cetonas en presencia de amalgama de magnesio diluida :

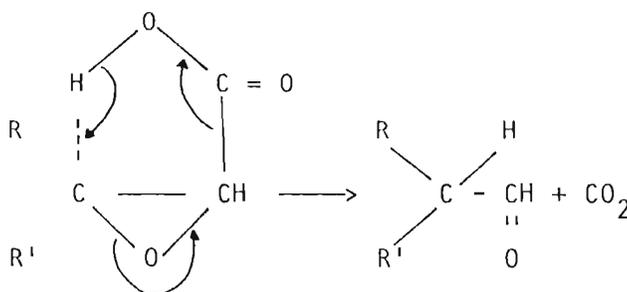


Mecanismo de la Reacción.

El posible mecanismo de la condensación de Darzens podría ser :



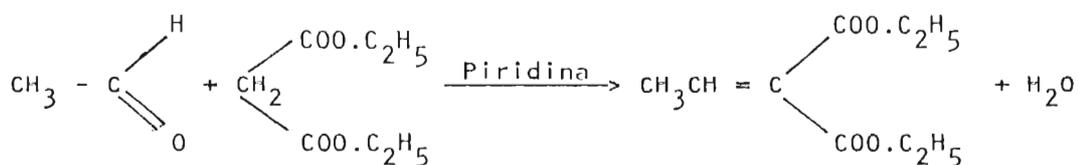
La descomposición del éster glicídico a aldehído y dióxido de carbono puede involucrar la formación de un anillo de casi seis miembros, seguido por el traslado de tres pares de electrones :



REACCION DE KNOEVENAGEL

La condensación de aldehídos o cetonas con un grupo metileno activo, en presencia de una base orgánica, es conocida con -

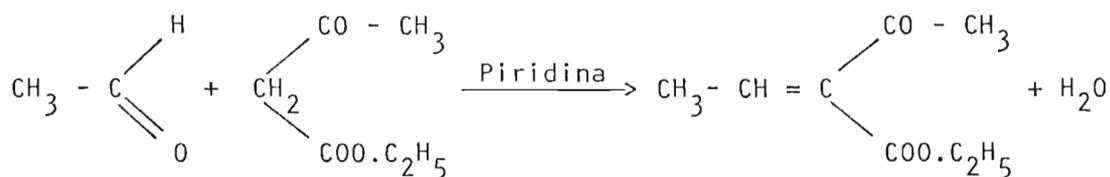
el nombre de reacción de Knoevenagel. La reacción puede ser considerada como una ampliación de la de Perkin. Aclarando, el éster malónico, el éster acetilacético, el cianato de etilo u otra sustancia con un hidrógeno alfa reactivo se condensa fácilmente con grupos carbonilo de aldehídos o cetonas en presencia de una base (dietil amina, piperidina, etc.). La reacción da origen a derivados etilénicos de dichos ésteres:



Acetaldehído

Malonato de dietilo

Etilidenmalonato de dietilo.

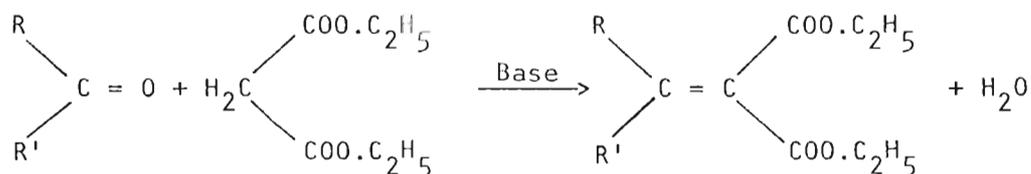


Acetaldehído

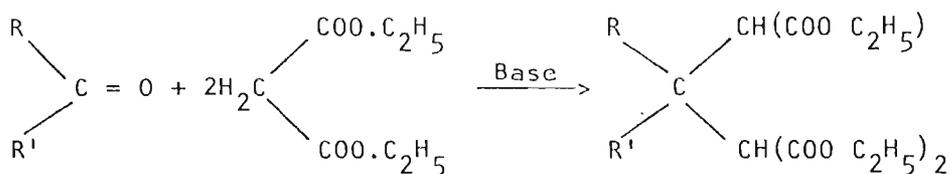
Acetil acetato de etilo

Etilidenacetilacetato de etilo

La reacción de Knoevenagel puede efectuarse de dos maneras, según reaccionen una o dos moléculas del éster malónico :

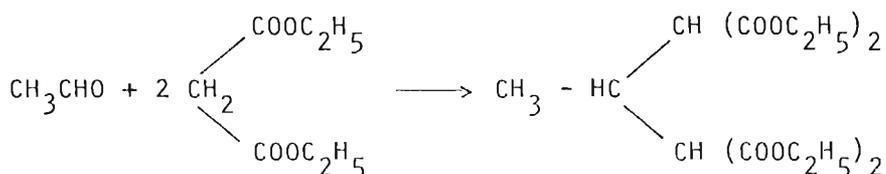
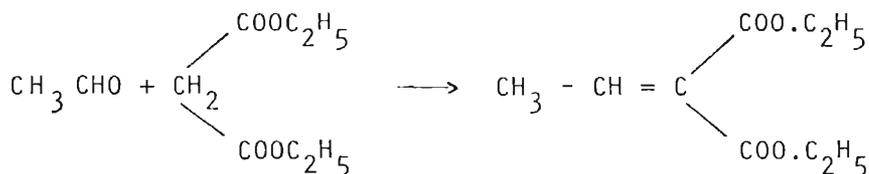


Dialcoholmetilmalonato de etilo

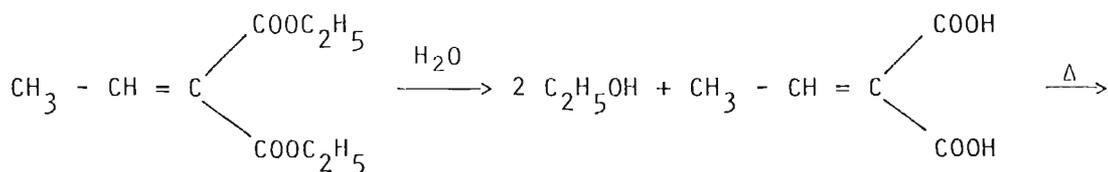


Alquiliden-bis-malonato
de etilo

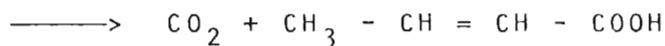
Así con el acetaldehído la reacción produce etilidenmalonato de etilo o etiliden-bis-malonato de etilo.



La hidrólisis y descarboxilación permiten obtener ácidos α, β no saturados y δ -diácidos. Así, por saponificación del derivado malónico se obtiene primeramente un ácido dibásico que perdiendo dióxido de carbono, conduce al ácido crotónico :

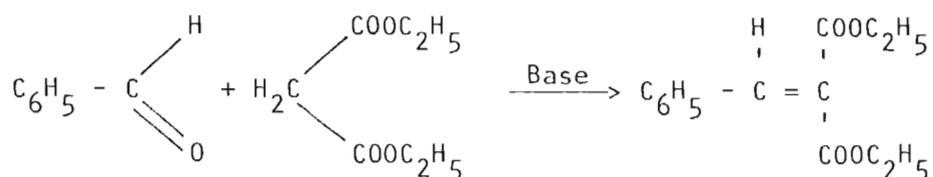


Acido etiliden malónico

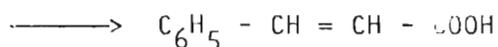
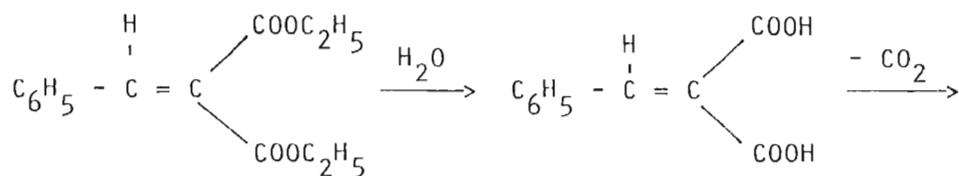


Acido crotónico

Esta misma reacción puede aplicarse a la síntesis del ácido cinámico, síntesis en la cual se condensa benzaldehído con el éster malónico para obtener éster benzalmalónico. Para esta condensación resulta un buen catalizador una amina secundaria, tal como la dietilamina o la piperidina :

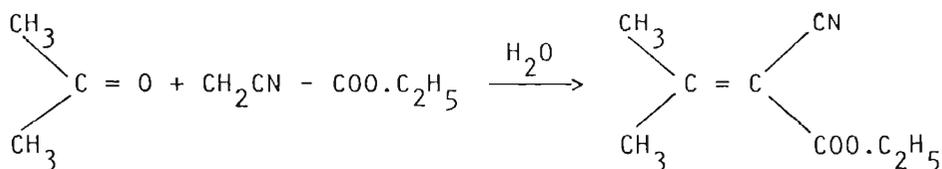


La hidrólisis del éster benzalmalónico y la pérdida de una molécula de dióxido de carbono produce ácido cinámico :



El malonato de etilo se condensa solamente con aldehídos. Por el contrario, el cianoacetato de etilo se condensa con cetonas en presencia de acetamida en solución de ácido acético -

glacial, siempre que el agua formada se elimina continuamente por destilación. Por ejemplo, la acetona forma éster isopropilidencianacético :

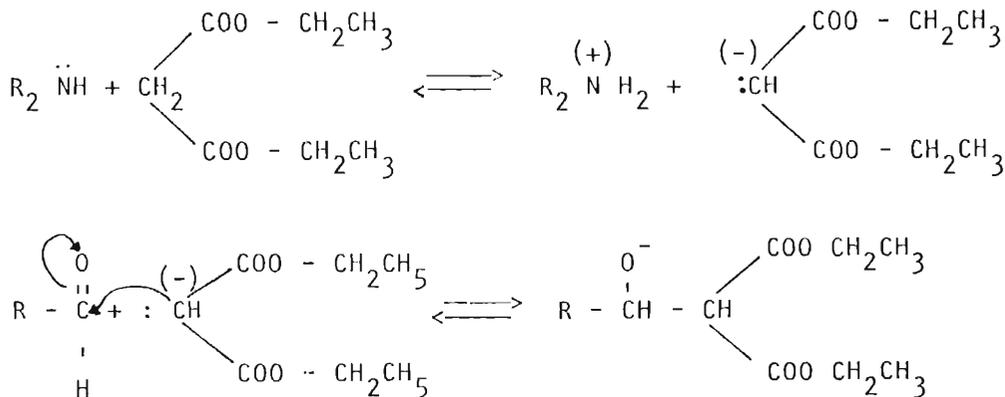


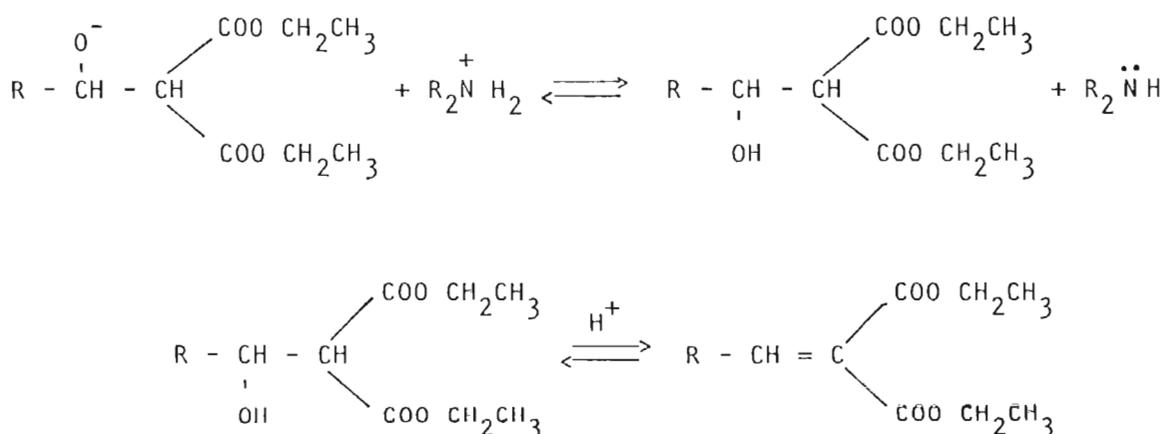
Puesto que los cianoderivados se hidrolizan fácilmente a los correspondientes ácidos, la condensación anterior puede emplearse para preparar ácido alfa-beta no saturados del tipo:



Mecanismo de la Reacción.

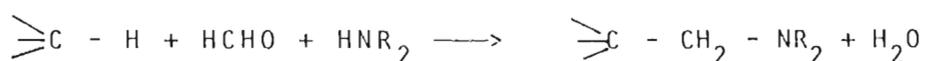
En la reacción de Knoevenagel se adicionan a combinaciones carbonílicas compuestos con grupos metilenos activos, tales como éster acetilacético, malonato de etilo, cianacetato de etilo, etc. El catalizador básico es una amina primaria o secundaria. Posiblemente el mecanismo es el siguiente :



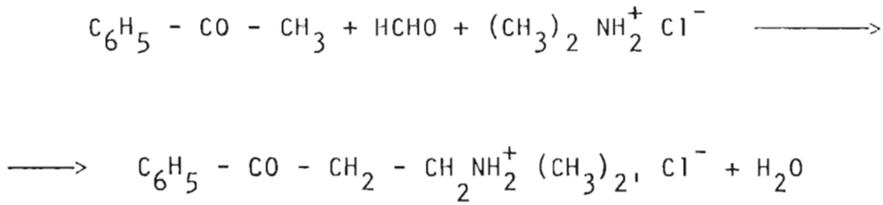


REACCION DE MANNICH.

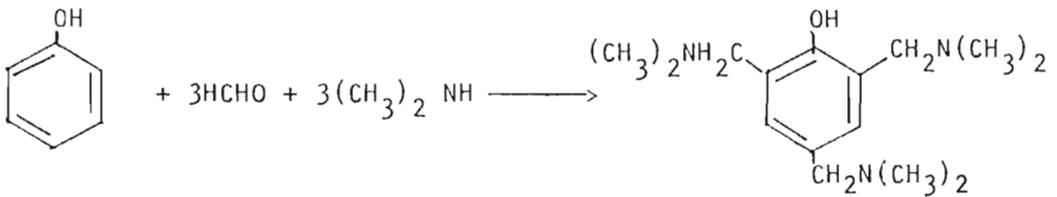
Los compuestos que contienen un átomo de hidrógeno activado se condensan con amoníaco, o con aminas primarias o secundarias (generalmente en forma de clorhidrato), y formaldehído. La reacción, muy útil en síntesis orgánica, se conoce con el nombre de reacción de Mannich.



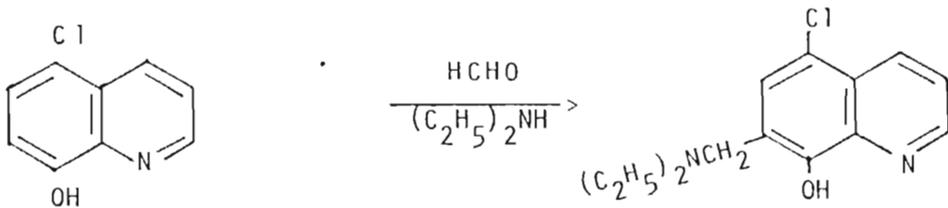
El átomo de hidrógeno activo puede provenir de un grupo metileno activado por la vecindad de un grupo cetónico, o de una nitro parafina; o en los fenoles, los átomos de hidrógeno en posición orto y para son suficientemente reactivos. Así cuando la acetofenona se calienta en solución alcohólica con formaldehído y clorhidrato de dimetilamina, se produce la base de Mannich : β -dimetilaminopropiofenona (Clorhidrato) :



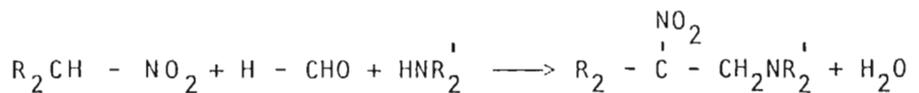
El fenol puede dar un producto trisustituido y el p-cresol - una mezcla de mono y disustituido.



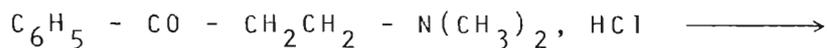
Si se hace condensar el 5-cloro-8-hidroxiquinoleína con dietilamina y paraformaldehído, se obtiene la 5-cloro-7-dietilaminometil-8-quinoleína.



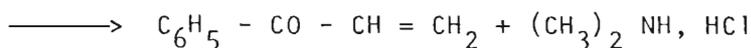
Los nitroderivados primarios y secundarios experimentan también la reacción: en presencia de formaldehído y amoníaco o una amina secundaria se obtiene un derivado dialquilaminomético :



Las bases de Mannich formadas eliminan R_2NH rápidamente, y de allí la gran utilidad de síntesis de esta reacción. Así, sometidas al calor o a una destilación con vapor, producen compuestos etilénicos :

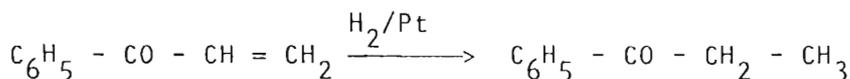


β -dimetilaminopropiofenona (clorhidrato)



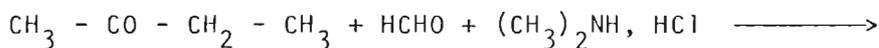
Fenilvinilcetona

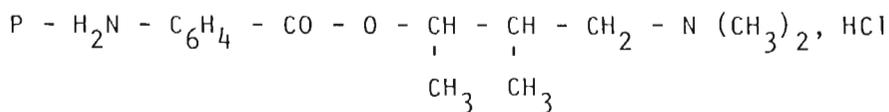
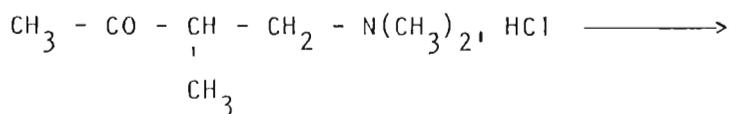
Por reducción del compuesto etilénico se obtiene una cetona, la propiofenona en este caso, con grupo metileno más que la cetona usada en la preparación original :



Propiofenona

Las aminocetonas β -sustituidas pueden ser reducidas rápidamente a alcoholes β -dialquilaminos, muchos de los cuales se utilizan como anestésicos locales. Así, la tutocaína se prepara de una base de Mannich formadas por la condensación de formaldehído, metiletilcetona y clorhidrato de dimetilamina, seguida de una reducción y transformación en p-aminobenzoato :

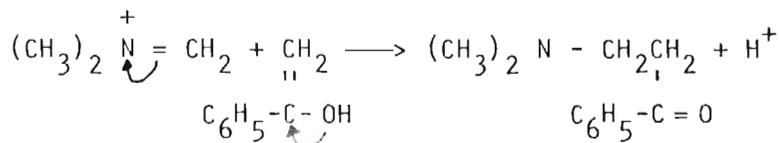
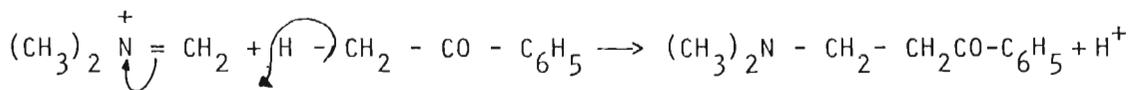
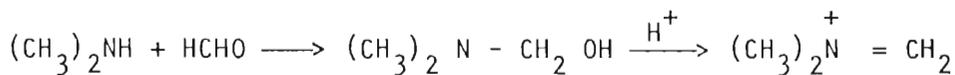




p-aminobenzoato de α, β -dimetil γ -dimetilaminopropilo,
Clorhidrato.

Mecanismo de la Reacción.

Las reacciones que tiene lugar en la formación de las llama-
das bases de Mannich se suponen que son las siguientes, por
ejemplo con la acetofenona

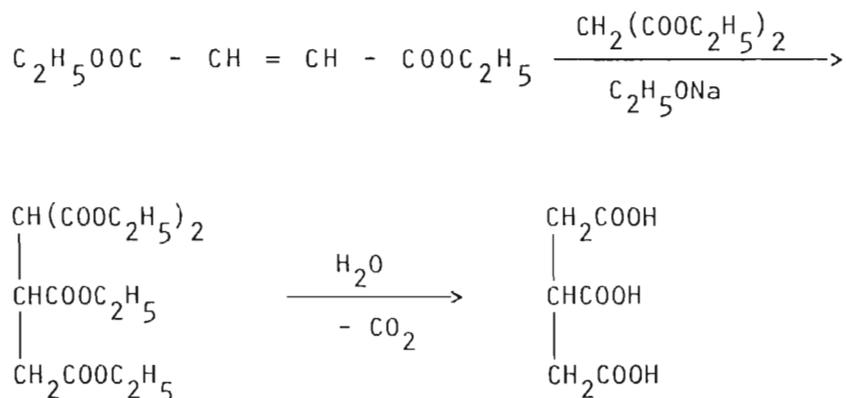


Vemos que la reacción involucra la formación intermedia de -
un compuesto metilolamina, el cual, bajo la influencia de á-
cidos, se convierte en una sal metilenamónio reactiva. Esta
última se condensa, bien con la cetona misma, o bien con la

forma enólica de la cetona formada catalíticamente por el ácido presente.

REACCION DE MICHAEL.

Los compuestos con metileno activos (tales como cianoacetato de etilo, fenilacetato de etilo, cianuro de bencilo, acetilacetato de etilo) dan productos de adición con cetonas y ésteres α, β no saturados. Esta condensación es conocida con el nombre de reacción de Michael. La reacción se cataliza con bases, como etóxido de sodio, piperidina, etc. Así, la adición de fumarato de dietilo al malonato de etilo, en presencia de etóxido de sodio, produce 1, 1, 2, 3-tetracarboxilato de etilo. La hidrólisis y descarboxilación de este último origina ácido tricarbóxico :

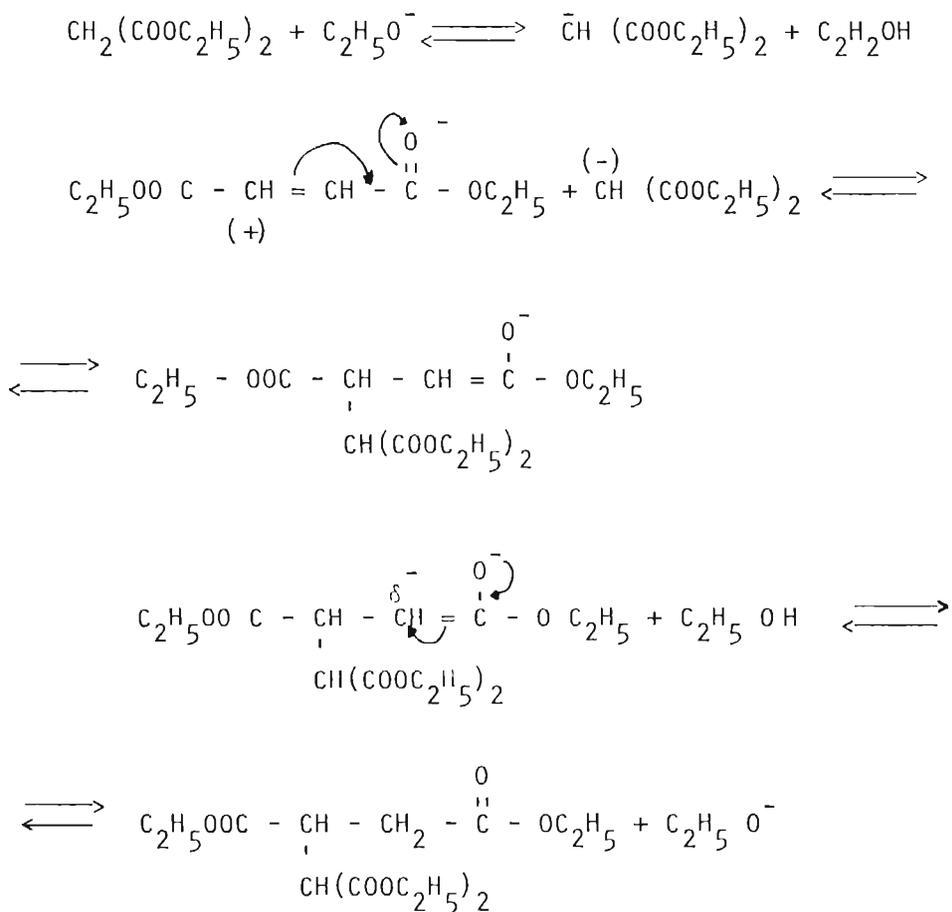


En esta reacción se emplea una proporción molecular de etóxido de sodio; éste es el método original de Michael para realizar la reacción, la cual es reversible. Con cantidades más pequeñas de etóxido de sodio (1/5 de mol más o menos) o en pre-

sencia de amins secundarias, el equilibrio es usualmente mayor en el lado del aducto y frecuentemente se obtiene buenos rendimientos. Un ejemplo de la reacción de Michael del último tipo se aprecia en la formación de propano-1,1,2,3-tetra-carboxilato de etilo, a partir de formaldehído y malonato de etilo, en presencia de dietilamina.

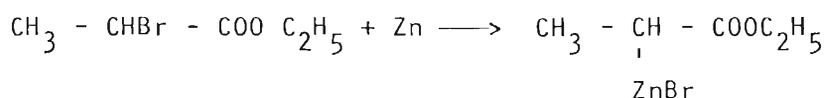
Mecanismo de la Reacción.

El mecanismo de la reacción de Michael probablemente es el siguiente :

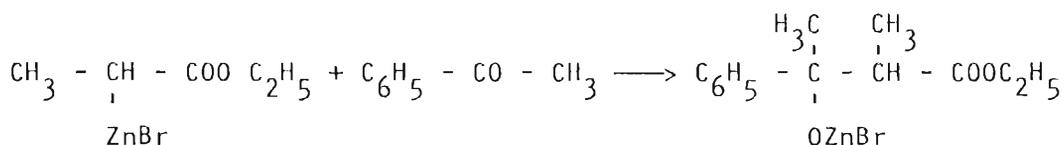


REACCION DE REFORMATSKY

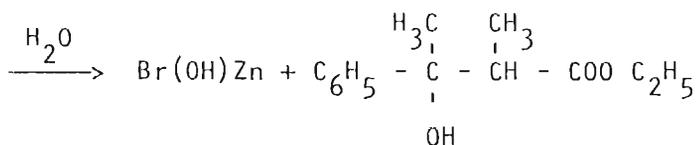
Los ésteres de ácidos α -halogenados con cinc en polvo dan lugar a la formación de derivados organocínicos que se adicionan al grupo carbonilo de aldehídos o cetonas, para dar un compuesto cuya hidrólisis conduce a β -hidroxiácidos. el procedimiento se conoce con el nombre de reacción de Reformatsky. Así, a partir de α -bromo propionato de etilo, acetofenona y cinc, se sintetiza el α -fenil, β -metil, β -hidroxibutirato de etilo :

 α -bromopropionato de etilo

bromocincpropionato de etilo

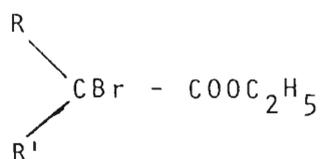


compuesto de adición

 α -fenil- β -metil- β -hidroxibutirato de etilo

La reacción de Reformatsky se base en hacer actuar un α -haloéster sobre un compuesto carbonílico en presencia de cinc y en el seno del éter anhidro o de éter benceno, e hidrolizar -

a continuación. La reacción es similar a la de Grignard, con la única diferencia de que el compuesto carbonílico se agrega desde el comienzo. La síntesis es análoga a la de Grignard, pero los ésteres de ácidos α -halogenados reaccionan mal con el magnesio, y además, el derivado organomagnesiano, a medida que se forma, reacciona con la función del éster del ácido α -halogenado. En cambio, los compuestos organocínicos reaccionan rápidamente con el grupo carbonilo de los aldehídos y cetonas, y lentamente con el carboxilo esterificada. Es imprescindible que el halógeno del éster se encuentre en posición α , pues de lo contrario no resulta bastante lábil para reaccionar con el cinc. Se emplean con resultados muy satisfactorios los α -haloésteres de los tipos

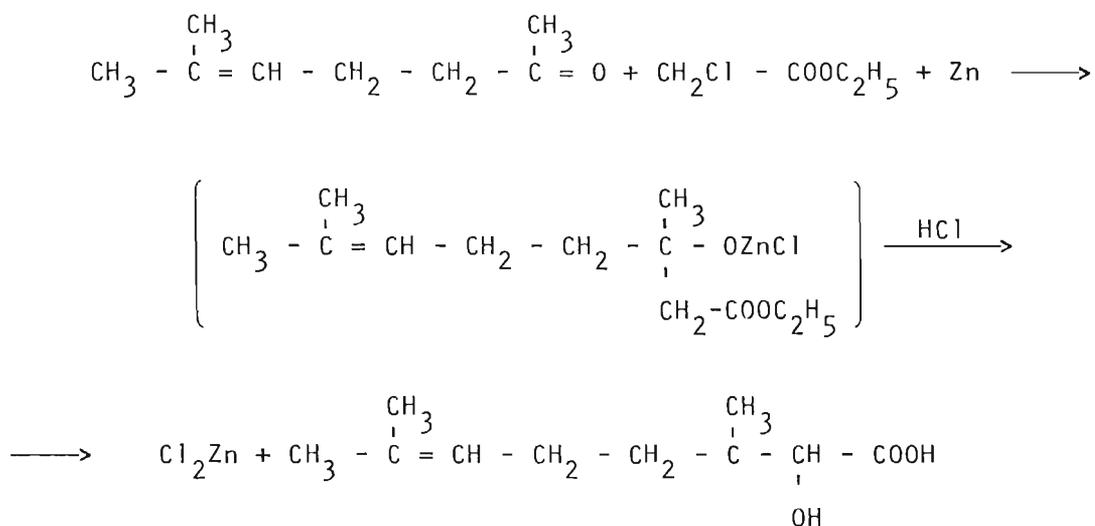


La reacción de Reformatsky constituye un método general y útil de síntesis, si bien se aplica raras veces a los aldehídos aromáticos, porque los productos finales se obtienen mejor por otros métodos. Por ejemplo, el benzaldehído reacciona bien con el bromoacetato de etilo y cinc, dando un β -oxiéster que se deshidrata fácilmente para dar cinamato de etilo, pero el éster no saturado en α, β se prepara mejor por condensación de Claisen o esterificando el ácido cinámi

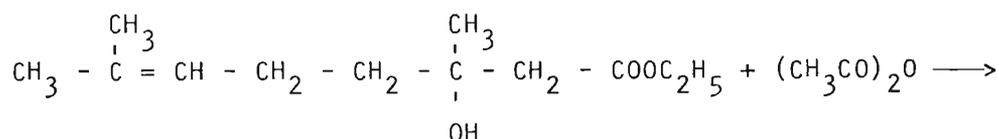
co que se obtiene, a su vez en cualquiera de las modificaciones de la reacción de Perkin.

Los hidroxí ésteres se pueden convertir en los ésteres no saturados correspondientes, por calentamiento con agentes deshidratantes como anhídrido acético, ácido clorhídrico seco o muchos otros agentes deshidratantes.

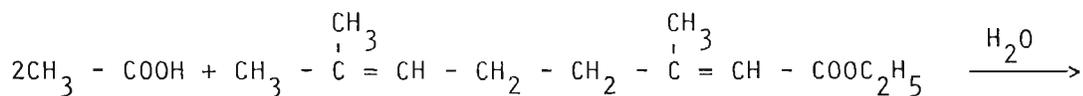
La metil heptenona, condensa con cloro acetato de etilo en presencia de cinc, produce un producto de adición que permite llegar al éster oxidihidrogeránico :



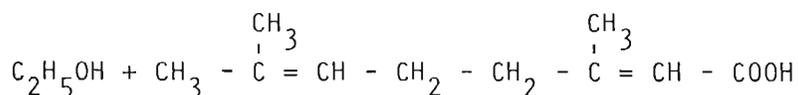
Este dishidratado, con anhídrido acético e hidrolizado, origina ácido geránico :



éster oxidihidrogeránico



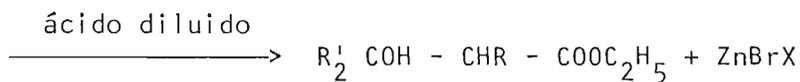
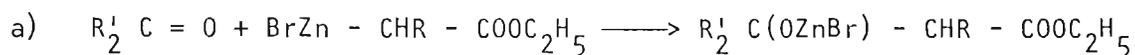
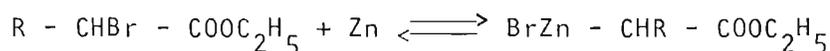
éster geránico



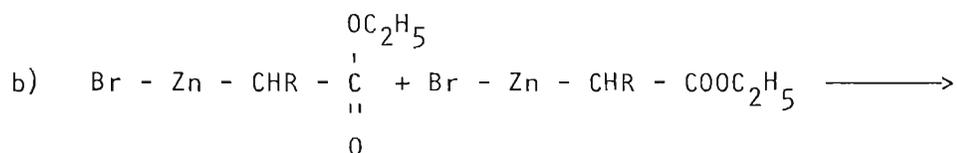
ácido geránico.

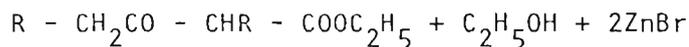
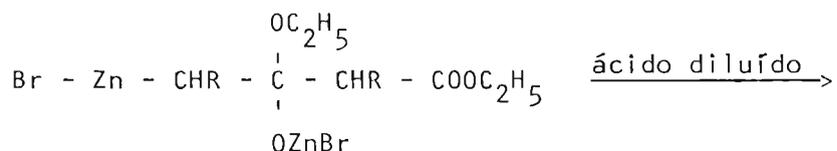
Mecanismo de la Reacción.

La reacción de Reformatsky procede de la manera siguiente :
 el componente halogenado se combina con el cinc formando un
 compuesto organocínquico que se adiciona al grupo carbonilo
 del segundo componente, dando un complejo fácilmente hidrolizable
 zable :



β-hidroxiéster



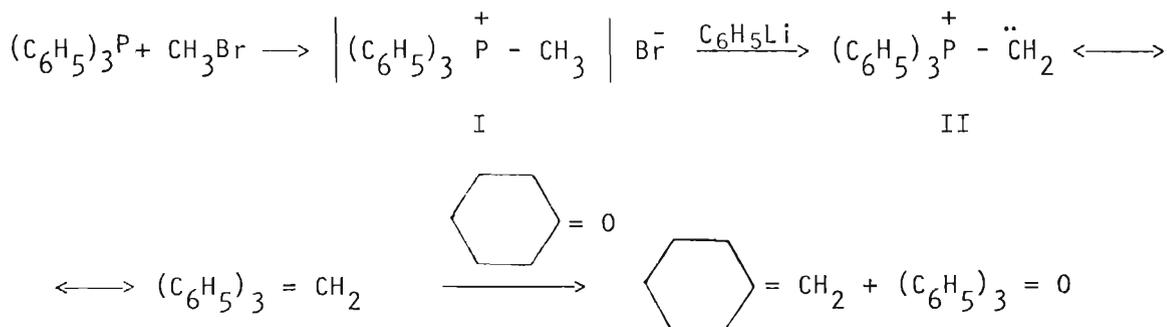


β-cetoéster

Según la estructura del compuesto carbonílico, predomina una u otra de las dos reacciones. Si aquel es un cetona y los grupos R' son muy voluminosos, es decir, si el grupo carbonilo está impedido estéricamente, la reacción principal es b). Cuando el grupo carbonilo es aldehído (un R' = H), la reacción es a).

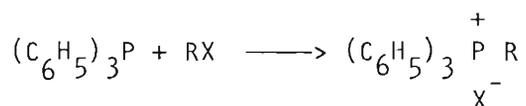
REACCION DE WITTIG

Se conoce con el nombre de reacción de Wittig la reacción de trifenilfosfina-alquilideno con un compuesto carbonílico para formar una olefina, en que el átomo de oxígeno carbonílico es reemplazado por un grupo metileno :



El compuesto de partida para esta síntesis es la trifenilfosfina, la cual reacciona con el haluro de alquilo. La sal resultante de la reacción (I), entre la trifenilfosfina y el haluro de alquilo, se deshidrogena y se deshalogena para dar una estructura interesante conocida como alquilidenofosforano (II). Este tipo de compuesto contiene carbono, que constituye el extremo negativo de un doble enlace semipolar, que se conoce con el nombre de YLURO (II). Mediciones físicas indican que esta estructura tiene un carácter similar a la estructura que contiene el doble enlace semipolar, en lugar de la forma resonante en la cual el fósforo acomoda diez electrones de valencia. Finalmente, la reacción del fosforano con un aldehído o cetona da lugar a la formación de un alqueno, como se ha visto en la reacción.

Las sales de trifenil alquil fosfonio se preparan generalmente a partir de trifenil fosfina y haluros de alquilo :



Frecuentemente se hacen reaccionar cantidades equimolares de trifenil fosfina y haluros de alquilo en un solvente apropiado. Así, por ejemplo, el bromuro de metilo y la trifenilfosforina reaccionan en benceno para dar la sal de mono fosfonio $[(C_6H_5)_3\overset{+}{P} - CH_3] Br^-$ con rendimiento cuantitativo: en tanto que, calentando las sustancias reaccionantes sin

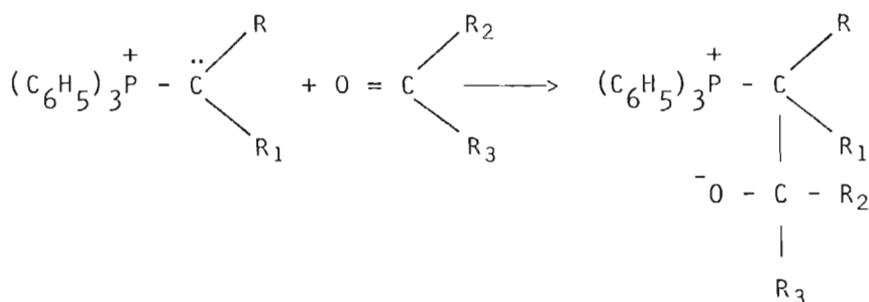
solvente, se origina la sal de bifosfonio $\left[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-P}^+(\text{C}_2\text{H}_5) \right] \text{Br}_2^-$ con rendimiento no cuantitativo.

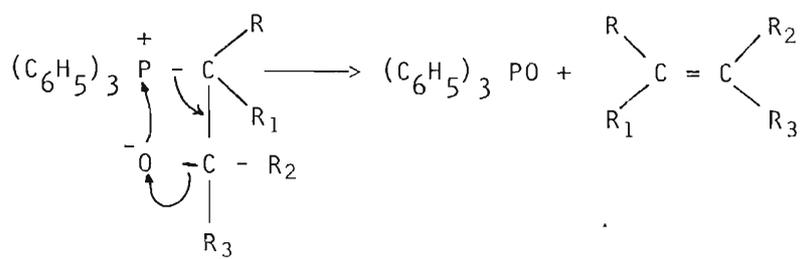
En la reacción de Wittig se emplean una variedad de bases. Pueden emplearse como aceptores de protones el fenil-litio o el n-butil-litio y, como solvente, el dietil éter o el tetra hidrofurano. También pueden emplearse alcalinos como aceptores de protones y, como solventes, los alcoholes correspondientes.

Los reactivos de Wittig no son aislables. Inmediatamente después de formarse, se les hace reaccionar con compuestos carbonílicos en el mismo recipiente de la reacción.

Mecanismo de la Reacción.

El mecanismo de la reacción de Wittig se describe de la siguiente manera : la formación de olefinas a partir de los alquilidenos trifenilfosforanos y compuestos carbonílicos, se realiza por medio de los compuestos intermedios que se muestran en la reacción.



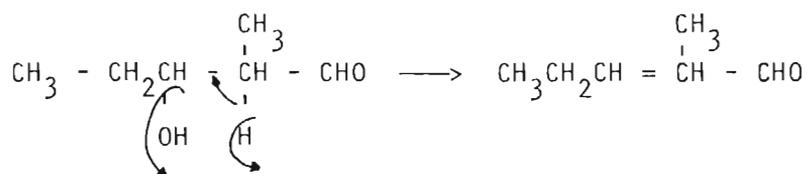
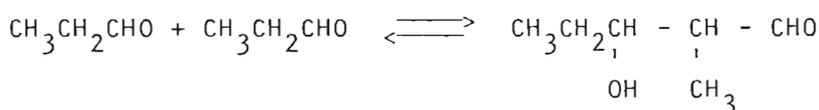


CAPITULO IV
PARTE EXPERIMENTAL

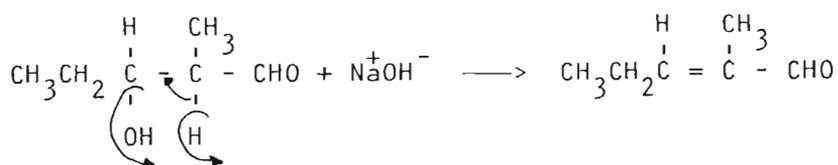
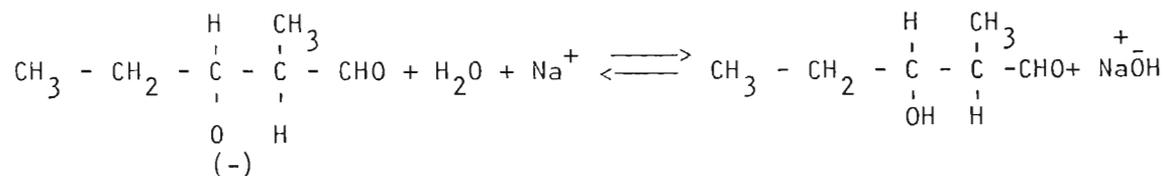
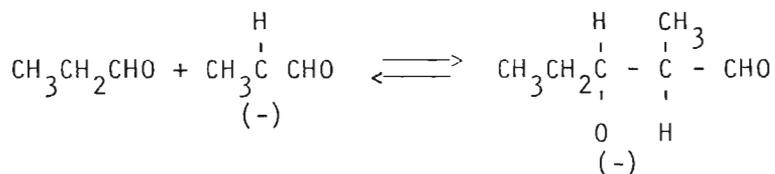
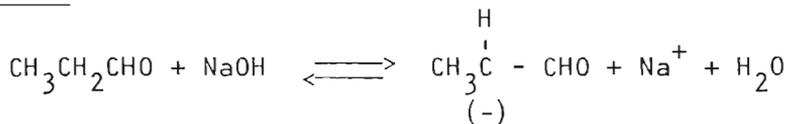
SINTESIS : CONDENSACION ALDOLICA

Obtención de : 2-metil-2-pentenal

Reacción Química



Mecanismo



Procedimiento :

Colocar 5 ml. de una solución de Hidróxido de Sodio 2M en un frasco de 200 ml. provisto de un condensador de reflujo. Adicionar a través del condensador 5 porciones de 5 ml. de propionaldehído recién destilado (libre de polimeros y ácidos). Después de cada adición agitar vigorosamente. Adicionando el aldehído lo más rápido posible o según se lo permita la reacción. Después de la última adición continúe agitando hasta que retorne a la temperatura ambiente.

Succionar la capa acuosa con una pipeta. La descomposición del hidróxido remanente se lleva a cabo de la manera siguiente : se une al frasco una columna de fraccionamiento provista de condensador; se destila. No permitir que la temperatura suba más de 140°C cuando esté a 120°C suspender el calentamiento; remover la solución acuosa con una pipeta y secar el producto con cloruro de calcio.

Se decanta o se filtra el producto y se destila. Colectar el producto sobre un rango de 4°C mas o menos cerca de 135°C.

El residuo del frasco de destilación es el aldehído insaturado.

Comentario :

En la condensación aldólica se hace reaccionar aldehídos o cetonas con hidrógenos alfa frente a hidróxido de so -

dio diluído, luego se produce una dimerización obteniéndose como producto un aldol que luego es deshidratado y se obtiene un compuesto alfa, beta insaturado. En este caso se obtuvo el 2-metil-2-pentenal al hacer reaccionar el propionaldehído en presencia de hidróxido de sodio.

El punto de ebullición del producto fué de 135°C.

El porcentaje de rendimiento fué de 63%.

Datos Espectroscópicos :

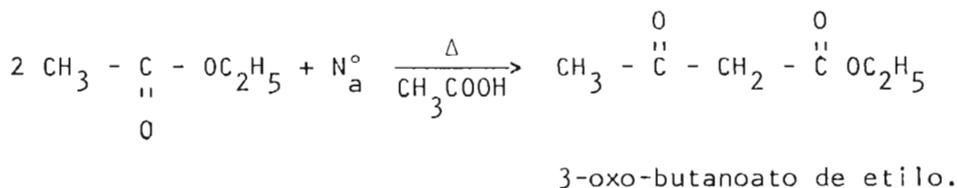
Espectro Infrarrojo : (líquido)

Frecuencia cm^{-1}	Tipo de Movimiento	Observaciones
3120 cm^{-1}	Tensión C - H	(= $\overset{ }{\text{C}} - \text{H}$)
1640 cm^{-1}	Tensión C = O	(Conjugación C = C - C = O)
1380 cm^{-1}	Flexión CH_3	

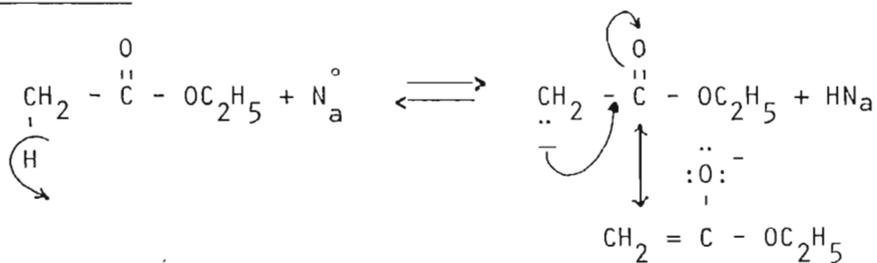
SINTESIS DE CLAISEN

OBTENCION DE ACETILACETATO DE ETILO

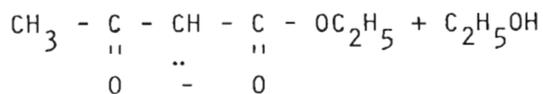
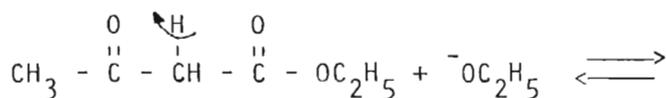
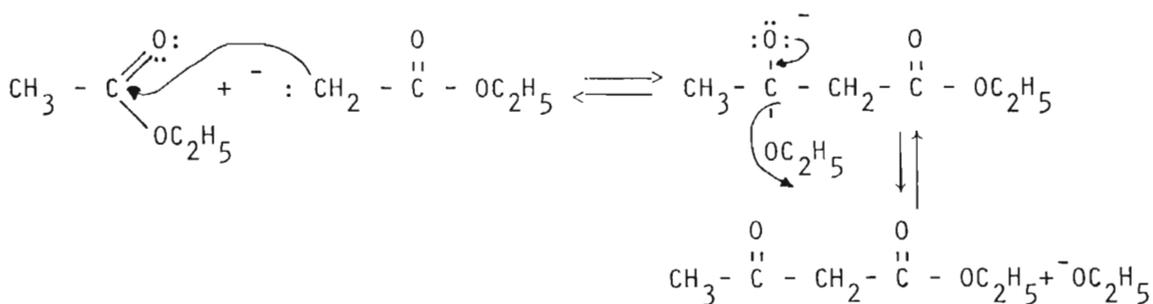
Reacción Química :

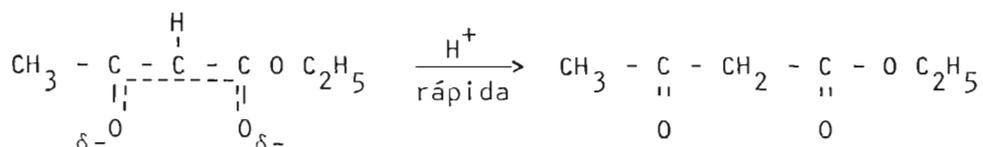


Mecanismo :



Anión enolato





Procedimiento :

En un matraz de 500 ml. con un refrigerante de reflujo se colocan 13 g. de sodio metálico, limpio y en trozos bien pequeños, luego se agregan 125 g. de acetato de etilo puro y anhidro totalmente exento de alcohol.

Mantener a temperatura ambiente hasta que la reacción comience, luego ésta se hace más violenta, pero no debe intentar moderarla. Se completa la reacción calentando en un baño de aceite (alrededor de hora y media) hasta que todo el metal se haya disuelto, pero observando que el éster acético hierva con suavidad. Al líquido caliente se le va añadiendo con agitación mecánica 70 ml. de ácido acético glacial al 50% o hasta que alcance justamente reacción ácida.- Se deja enfriar y se añade un volumen igual de solución saturada en frío de cloruro de sodio (1:3) se separa la capa superior, se lava con un poco de agua y después se elimina el exceso de éster acético que no ha reaccionado, por destilación sobre baño de maría. El residuo se destila fraccionalmente a presión reducida.

Comentario :

En la reacción de Claisen se obtiene como producto un compuesto llamado en forma general un β -ceto éster, en nues

tro caso se obtuvo el acetilacetato de etilo que es un líquido incoloro de olor agradable; se le determinó el punto de ebullición y fué de 180°C y el teórico es de 181°C , además de esto se le realizaron otras pruebas características como la del ácido Hidroxámico (que en solución acuosa da un color rojo púrpura intenso).

En cuanto a su solubilidad, es poco soluble en agua, pero soluble en soluciones alcalinas, de las cuales los ácidos provocan su separación. Por lo tanto se concluye que es el compuesto esperado.

NOTA : Se debe tomar en cuenta ciertas precauciones porque se trabaja con bastante sodio metálico por lo consiguiente el equipo debe estar bien seco para que no haya reacción violenta del sodio con el agua, además el sodio debe de hacerse en trozos bien pequeños para que alcance reaccionar todo.

Por lo tanto el porcentaje de rendimiento fué 46%.

Datos Espectroscópicos :

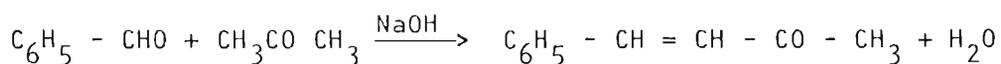
Espectro Infrarrojo : (Líquido)

Frecuencia cm^{-1}	Tipo de Frecuencia	Observaciones
1680 y 1700 cm^{-1}	Tensión C = O	(2 grupos C=O)
1330 y 1250 cm^{-1}	Tensión C - O - C	(Ester)

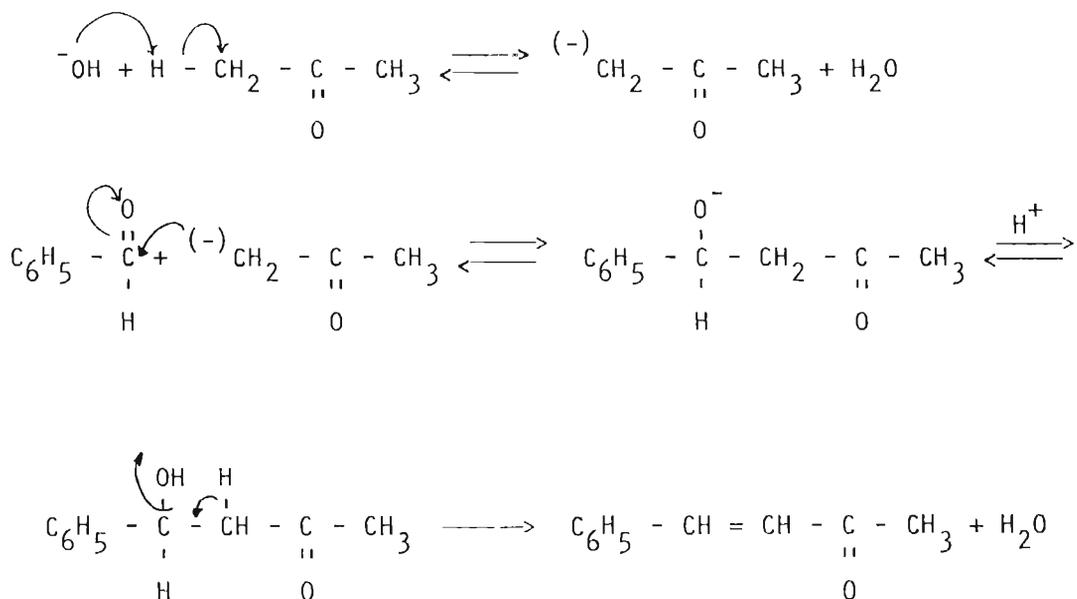
SINTESIS DE CLAISEN SCHMITH

OBTENCION DE LA BENZALACETONA

Reacción Química :



Mecanismo :



Procedimiento :

En un matraz provisto de agitador mecánico y embudo de separación, se colocan 40 ml. de benzaldehído, 80 ml. de acetona, 40 ml. de agua y se agregan lentamente (aproximadamente durante 30 minutos) 10 ml. de una solución de NaOH al 10%. Durante la adición del hidróxido de sodio se mantiene la temperatura de la solución entre 25 y 30°. Agitar la mezcla con frecuencia a temperatura ambiente por un período de dos horas. Acidular con ácido clorhídrico diluido.

La benzalacetona oleosa se extrae con éter, se seca con cloruro de calcio, se evapora el éter y se destila finalmente al vacío.

Comentario :

La reacción de Claisen Schmidt, se hace condensando aldehídos aromáticos, por la acción de álcalis con aldehídos alifáticos o cetonas, obteniendo como producto un aldehído o cetonas insaturadas en las posiciones alfa-beta. En el caso específico nuestro se hizo reaccionar el benzaldehído con acetona en presencia de hidróxido de sodio, obteniéndose así la benzalacetona que era nuestro producto esperado, que son cristales incoloros insolubles en agua, solubles en alcohol, éter y benceno, su punto de fusión es de 42°C el teórico y el práctico es de 40°C.

Entre las precauciones que debemos tener es evitar el -

contacto con la piel debido a que es irritante.

La cantidad obtenida fue de 6.2 gramos, porcentaje de rendimiento 45%.

Datos Espectroscópicos :

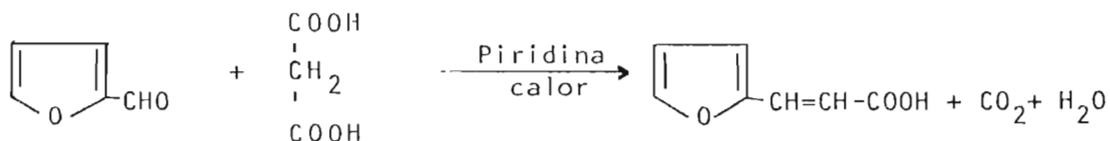
Espectro Infrarrojo : (Sólido, dispersión en Nujol)

Frecuencia cm^{-1}	Tipo de Movimiento	Observaciones
3100 cm^{-1}	Tensión C - H	(anillo aromático, Alqueno).
1642 cm^{-1}	Tensión C = O	(conjugación C = $\overset{ }{\text{C}}$ - $\overset{ }{\text{C}}$ = O)
780 cm^{-1}	Flexión CH fuera del plano.	(anillo aromático monosustituido)

SINTESIS DE KNOEVENAGEL

OBTENCION DEL ACIDO FURILACRILICO

Reacción Química :

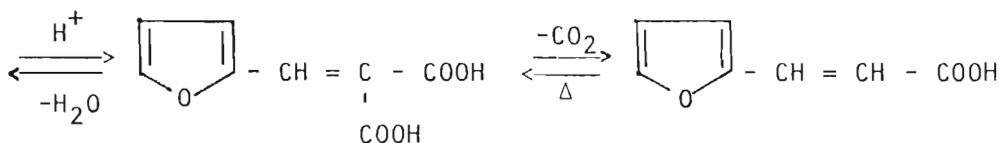
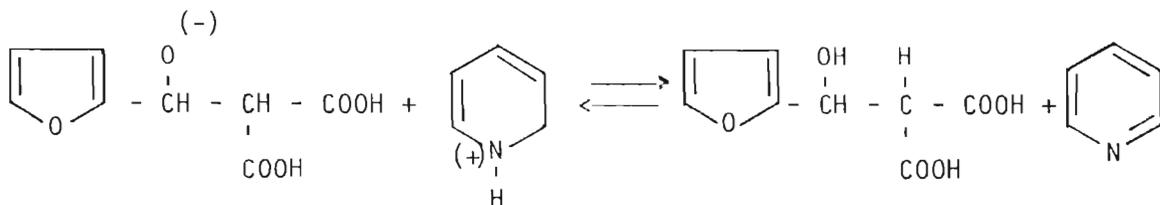
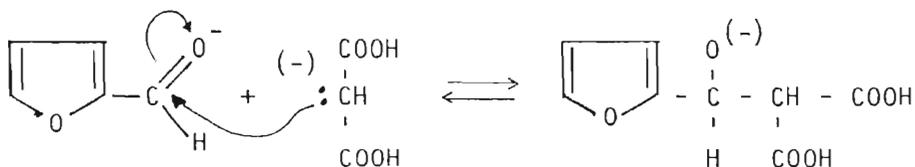
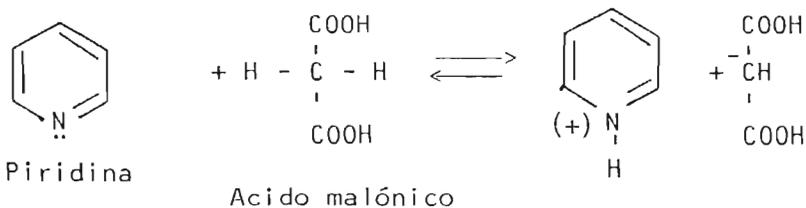


Procedimiento :

Se coloca en un matraz provisto de refrigerante de reflujo, 24 g. de furfural recientemente destilado, 26 g. de ácido málico seco y 12 ml. de piridina seca (se seca dejándola en contacto con pastillas de KOH agitando de vez en cuando y filtrando al usarla). Se calienta durante unas dos horas en baño de maría, se deja enfriar y se diluye la mezcla con 25 ml. de agua. Se disuelve el ácido por la adición de solución concentrada de amoníaco, se filtra la solución y se lava el papel filtro con una pequeña cantidad de agua. Se agrega HCl diluído (1:1), agitando constantemente, al filtrado y lavado hasta ácido del papel rojo congo. Se enfría en un depósito con hielo durante una hora.

Se filtra el ácido furilacrílico y se lava con una pequeña cantidad de agua fría para luego secarlo.

Mecanismo :



Comentario :

La reacción de Knoevenagel implica la condensación de aldehídos o cetonas con un grupo metileno activo en presencia de una base orgánica dando como producto un ácido α, β - insaturado (mediante hidrólisis y descarboxilación).

En este caso se hizo reaccionar el furfural que es un aldehído con el ácido malónico que tiene el grupo metileno activo en presencia de la piridina que es la base orgánica y se obtuvo como producto el ácido furilacrílico, que son cris

tales en forma de agujas con punto de fusión 141°C insoluble en agua y soluble en alcohol, éter y ácido acético glacial.

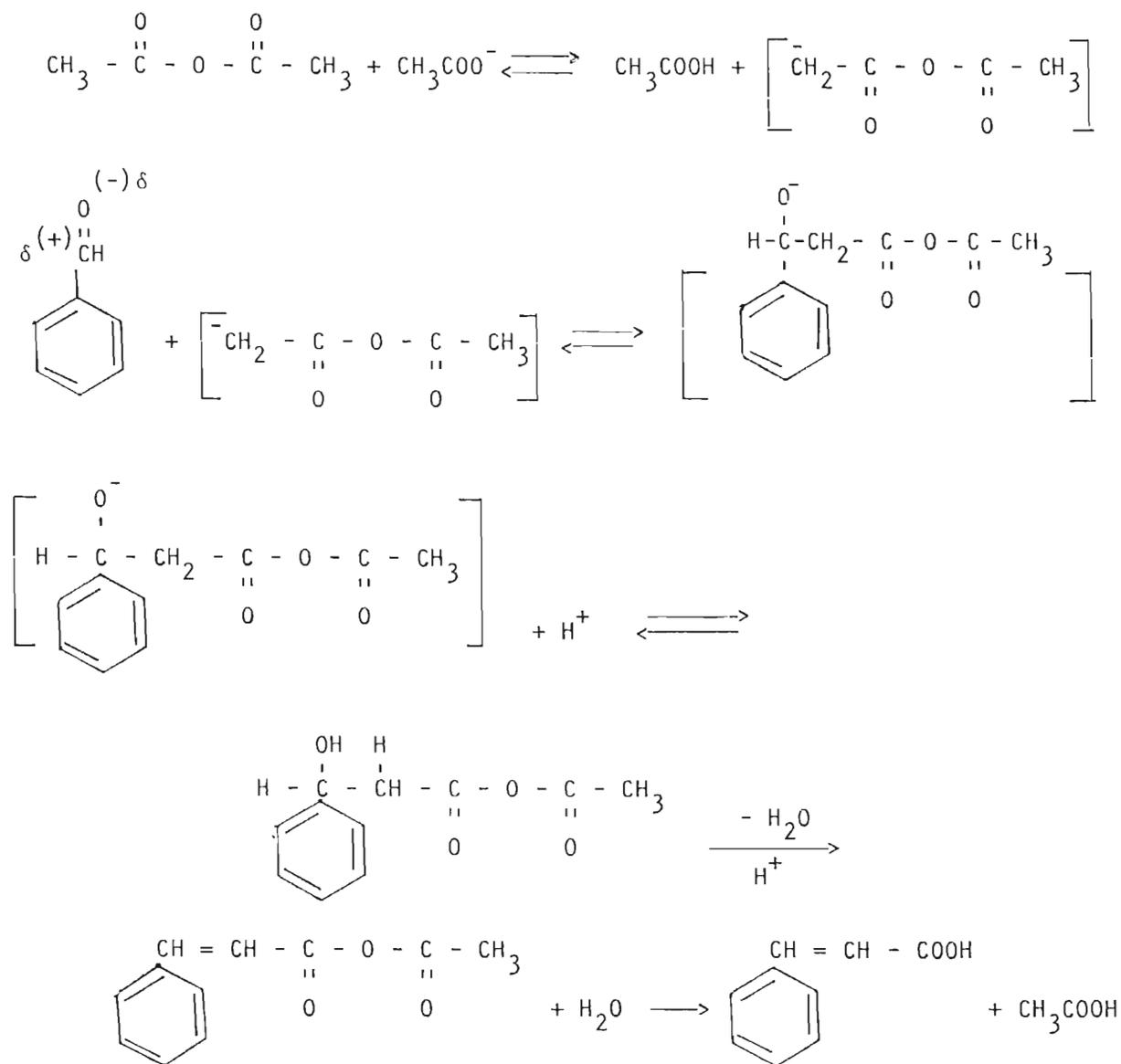
El rendimiento fue de 27, equivalente a un porcentaje de rendimiento de 87%.

Datos Espectroscópicos :

Espectro Infrarrojo : (sólido, dispersión en nujol

Frecuencia cm^{-1}	Tipo de movimiento	Observaciones
3300-2500 cm^{-1}	Tensión O - H	(ácido carboxílico).
1680 cm^{-1}	Tensión C = O	(conjugación $\text{C} = \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} = \text{O}$)
1270 cm^{-1}	Tensión C - O	

Mecanismo :



Comentario :

La reacción de Perkin es la más usual para preparar ácido cinámico y consiste en condensar un aldehído aromático con un aldehído alifático en presencia de la sal sódica de un ácido carboxílico. La temperatura debe ser alta porque se emplea -

una base débil junto con un reactivo débilmente ácido y se obtiene como producto ácido β arílico α, β no saturado. Se empleó en la práctica el benzaldehído con el anhídrido acético en presencia de acetato de sodio y el producto obtenido fue el ácido cinámico cuyas características son : Cristales monoclinicos con punto de fusión 133°C solubles en agua caliente, alcohol, metanol y cloroformo y muy soluble en éter, benceno, acetona, disulfuro de carbono y aceites, se utiliza en obtención de ésteres metílicos, etílicos y bencílicos para perfumería, algunos derivados se usan en medicina. El ácido sintético ordinario es el trans. El rendimiento 5 g. siendo un porcentaje de rendimiento de 55%.

Datos Espectroscópicos :

Espectro Infrarrojo : (Sólido, dispersión en nujol

Frecuencia cm^{-1}	Tipo de movimiento	Observaciones
1680	Tensión $\text{C} = \text{O}$	(Conjugación $\text{C} = \overset{ }{\text{C}} - \overset{ }{\text{C}} = \text{O}$)
1570	Tensión $\text{C} = \text{C}$	(Anillo aromático)
870 - 760	Flexión $\text{C} - \text{H}$ fuera del plano.	(Anillo aromático monosustituído).

50 ml. de benceno anhidro. Se agregan lentamente y agitando 11.8 g. de etóxido de sodio recién preparado y finamente pulverizado.

La operación debe durar unas dos horas. Se mantiene la temperatura entre 15 y 20°C. Se agita durante dos horas a temperatura ambiente y se vierte la mezcla rojiza sobre 200 gramos de hielo picado y sin dejar de agitar.

Se separa la capa bencénica y se extrae la capa acuosa con 50 ml. de benceno. Juntar las soluciones bencénicas y lavarlas con tres porciones de agua de 70 ml. cada una. La última porción debe contener 2.5 ml. de ácido acético.

Finalmente se seca con sulfato de sodio anhidro.

Después de eliminar el benceno por destilación, el residuo es sometido a una destilación al vacío, empleando un matraz de cleisen con brazo lateral de fraccionamiento y recogiendo las porciones que pasan de 111-114°C. /3 mm.

Comentario :

En la síntesis de Darzens se hace reaccionar un α -haloéster para que pueda condensarse con un aldehído o una cetona para así producir un compuesto llamado en forma general α - , β -epóxi-éster. En este caso se utilizó el cloro acetato de etilo, acetofenona y etóxido de sodio para así obtener el éster fenilmetil glicídico, que es un líquido con punto de ebullición de 114°C y con un porcentaje de rendimiento de 36.4%.

Datos Espectroscópicos :

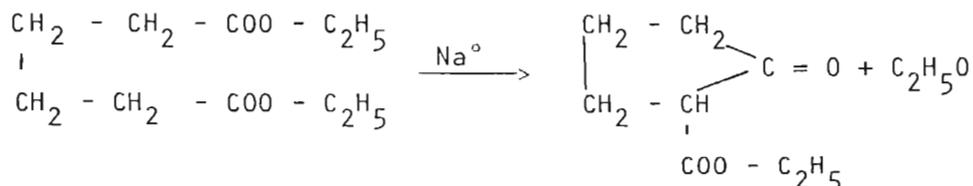
Espectro Infrarrojo (líquido)

Frecuencias cm^{-1}	Tipo de movimiento	Observaciones
3100	Tensión C - H	Anillo aromático
2925	Tensión C - H	Grupos - CH_2 - CH_3
1700	Tensión C = O	Esteres
1240-1160	Tensión C - O - C	Esteres
750	Flexión C - H fuera del plano	Anillo aromático monosustituído

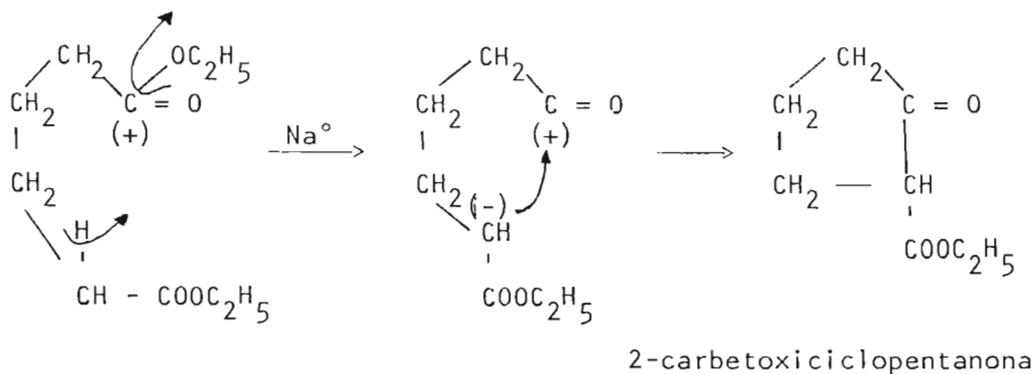
SINTESIS DE DIECKMANN

OBTENCION DE 2-CARBETOXICICLOPENTANONA

Reacción Química :



Mecanismo :



Procedimiento :

En un matraz se colocan 6.25 g. de sodio metálico en trozos bien pequeños y se cubren con 160 ml. de benceno seco. - Luego se le agregan 37.9 g. de adipato de dietilo, seguido de 0.5 ml. de alcohol absoluto. Calentar el matraz en baño de maría hasta que se observe que ha iniciado una reacción vigorosa y que comienza a separarse una masa de compuesto sódico. - Una vez calmada la reacción se calienta a reflujo en baño de

maría por varias horas y después se enfría sobre hielo. Se descompone el producto con hielo y ácido clorhídrico diluido (1:1) hasta que el papel rojo congo se torne azul. Se separa la capa bencénica y se extrae la capa acuosa con 25 ml. de benceno. Se juntan las capas bencénicas y se llevan con 25 ml. de una solución de carbonato de sodio al 5% después con 35 ml. de agua. Se deseca con una pequeña cantidad de sulfato de magnesio anhidro.

Se elimina el benceno a presión atmosférica, y finalmente, se destila el residuo en un frasco de Claisen a presión reducida. Se recoge el 2-carbetoxiciclopentanona a 108-111°C.

Comentario :

La reacción de Dieckmann es una condensación de los ésteres dobles capaces de ciclarse dando beta ceto ésteres pentagonales y hexagonales.

En este caso se hizo reaccionar el éster doble llamado adipato de dietilo en presencia de sodio metálico para obtener como producto el 2-carbetoxiciclopentanona el cual es un líquido con punto de ebullición de 100°C.

Rendimiento 8g. siendo su porcentaje de rendimiento de 34.8%.

Datos Espectroscópicos :

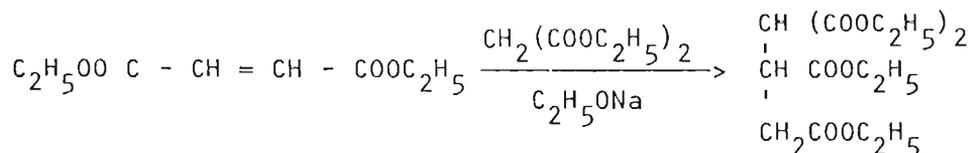
Espectro Infrarrojo (líquido)

Frecuencia cm^{-1}	Tipo de movimiento	Observaciones
1680	Tensión $\text{C} = \text{O}$	en anillo de 5 miembros y éster.
1490	Flexión $\text{C} - \text{H}$	grupos $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$

SINTESIS DE MICHAEL

OBTENCION DE PROPANO 1,1,2,3,-TETRACARBOXILATO DE ETILO

Reacción Química :



Procedimiento :

En un matraz de 3 bocas, provisto de refrigerante de reflujo, agitador mecánico y embudo de separación, se prepara una solución de etóxido de sodio : 9.2 g. de sodio - limpio y 126.5 ml. de alcohol absoluto. Se enfría el matraz y se agregan agitando 75.5 ml. de malonato de dietilo, a través del condensador. Se calientan suavemente en un baño de maría y se agregan 65.75 ml. de fumarato de dietilo por el embudo de separación, observando que la mezcla hierva suavemente.

Una vez que se ha agregado todo el dietil fumarato, se hierve una hora, se enfría y se agregan 23.75 ml. de ácido acético glacial. Se destila el exceso de alcohol en un baño de maría con ligera presión reducida y al residuo se agrega la cantidad suficiente de agua para disolver todo lo sólido. Se separa la capa del éster, extrayendo la capa acuosa con cuatro porciones de 10 ml. de CCl_4 , unas dos veces con 10 -

de etóxido de sodio para que el equilibrio de la reacción se desplace hacia el aducto y como consecuencia se obtienen buenos rendimientos.

El producto obtenido es el propano-1,1,2,3,-tetracarboxilato de etilo, que es un líquido con punto de ebullición 184°C siendo el rendimiento de 48 g. equivalente a un porcentaje de 38.4%.

Datos Espectroscópicos :

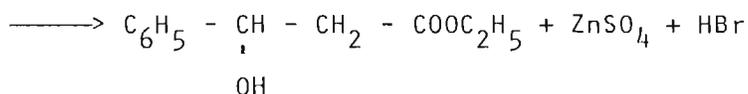
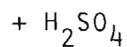
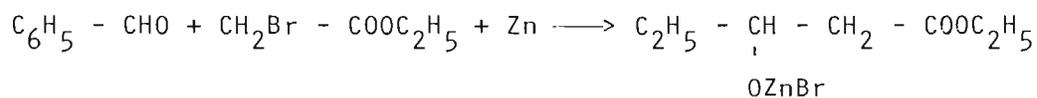
Espectro Infrarrojo (Líquido)

Frecuencia cm^{-1}	Tipo de movimiento	Observaciones
2900	Tensión C - H	Alifático
1700-1600	Tensión C = O	Ester
1360-1240	Tensión C - O - C	Ester

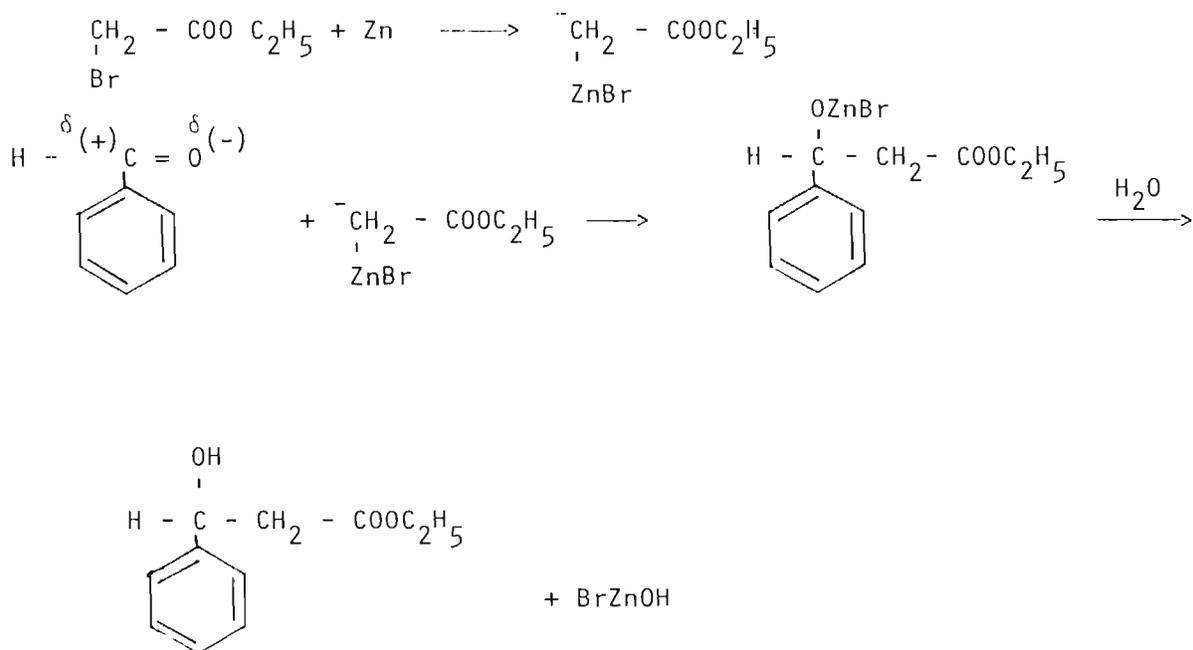
SINTESIS DE REFORMATSKY

OBTENCION DE β-FENIL-β-HIDROXIPROPIONATO DE ETILO

Reacción Química :



Mecanismo :



Procedimiento :

Se utiliza un matraz de tres bocas, al que se adapta un embudo de separación, un agitador mecánico y un condensador de doble cámara, en la boca del condensador se coloca un tubo de cloruro de calcio.

Es condición indispensable la ausencia absoluta de la humedad. Los aparatos y reactivos deben de estar perfectamente secos.

Se coloca en el matraz 20 g. de zinc en virutas que estén bien secas, y en el embudo de separación una solución de 27.8 ml. de bromo acetato de etilo (cuidado lacrimógeno) y 31 ml. de benzaldehído puro en 40 ml. de benceno seco y 10 ml. de éter seco.

Se agrega alrededor de 5 ml. de la solución sobre el zinc y se calienta el matraz suavemente hasta que la reacción se inicia.

Cuando la reacción ha comenzado, pero no antes, se agita y se agrega el resto de la solución de modo que la reacción transcurra moderadamente (alrededor de una hora) se enfría el matraz en un baño de hielo y se agrega 100 ml. de ácido sulfúrico 10%, frío, agitando fuertemente. Se traspasa a un embudo de separación, se separa la capa acuosa, se lava la capa bencénica dos veces con porciones de 25 ml. de ácido sulfúrico al 5%, una vez con 10 ml. de solución de carbonato

de sodio al 10% y finalmente con 2 porciones de 10 ml. de agua. Se extraen las soluciones combinadas de ácido con 50 ml. de éter y se secan las soluciones combinadas de benceno y éter con 3 g. de sulfato de magnesio seco. Se filtra, se elimina el solvente por destilación en baño de maría bajo presión reducida, recogiendo el β -fenil- β -hidroxi propionato de etilo a 152° - 154° /12 mm.

Comentario :

En la reacción de Reformatsky se hacen reaccionar ésteres de ácidos α -halogenados con zinc en polvo para dar lugar a la formación de derivados organocíncicos, que se adicionan al grupo carbonilo de aldehídos o cetonas, para dar un compuesto que por hidrólisis nos conduce a β -hidroxi ácidos. En la práctica se hizo reaccionar bromo acetato de etilo con zinc para obtener así el producto organocincico que es el que se adiciona al grupo carbonilo del benzaldehído luego por la hidrólisis se obtiene el β -fenil β -hidroxi propianoato de etilo que es un líquido de punto de ebullición de 154°C con rendimiento de 9 g.

Datos Espectroscópicos :

Espectro Infrarrojo (Líquido)

Frecuencia cm^{-1}	Tipo de movimiento	Observaciones
3500-2800	Tensión O - H	Alcohol
1650	Tensión C = O	Ester
1260-1120	Tensión C - O - C	Ester
1100	Tensión C - O	Alcohol 2a.
750	Flexión C-H fuera del plano	Monosustitución

CONCLUSIONES

De acuerdo a los datos y resultados obtenidos tanto en los aspectos teóricos como prácticos del presente trabajo, se han llegado a plantear las conclusiones siguientes :

- a) El estudio de las reacciones de condensación aldólica y las relacionadas está fundamentado en la estructura y reactividad de las especies reaccionantes.
- b) Los aspectos estructurales y de reactividad de las especies reaccionantes, pueden ser investigados mediante métodos químicos y físicos.
- c) Los intermediarios orgánicos y su estudio, representan un importante aspecto para el análisis y planteamiento de una reacción de condensación.
- d) Mediante el método de condensación aldólica, puede lograrse la obtención de importantes compuestos de interés científico.
- e) Los métodos de condensación aldólica, son factibles de realizarlos, dado el abundante número de estructuras que las producen y sus técnicas son fácilmente accesibles .

RECOMENDACIONES

Para la enseñanza y estudio de las reacciones de condensación aldólica y demás reacciones relacionadas, se plantean fundamentalmente las siguientes recomendaciones :

- a) Comenzar el estudio de las reacciones de condensación aldólica y las relacionadas con el inicio de aspectos teóricos elementales de la química orgánica, en lo referente a conceptos sobre diferentes tipos de estas reacciones.
- b) Completar con todo lo relacionado con la estructura, propiedades y métodos para poder realizar todo tipo de reacción de condensación.
- c) Hacer un estudio sobre los efectos relacionados con las diferentes estructuras y reactividades de las distintas molélculas.
- d) Llevar a cabo con los estudiantes, una serie de charlas, sobre diferentes aspectos de interés en el estudio de las reacciones de condensación aldólica y las relacionadas, con el objeto de profundizar en algunos aspectos y actualilzarlos.
- e) Desarrollar técnicas de laboratorio, relacionadas con las reacciones de condensación, y motivar a los estudiantes de tal forma que puedan realizar una búsqueda bibliográfica sobre prácticas nuevas que puedan implementarse en el laboratorio, y de esta manera tener una mejor comprensión de los aspectos teóricos analizados.

f) Plantear síntesis de nuevos compuestos, en los cuales se aplica la condensación aldólica, como métodos aplicados en investigación científica.

BIBLIOGRAFIA

- Andrew Streitwieser, Jr. Clayton H., Heathcook, QUIMICA ORGANICA, Editorial Interamericana, S.A., México, D.F. 1a. Ed. 1979.
- Balwin, J., EXPERIMENTAL ORGANICA CHEMISTRY, 2a. Ed., Editorial McGraw-Hill, 1970.
- Bianca, T., MECANISMOS DE REACCION EN QUIMICA ORGANICA, Editorial Limusa Wiley, S.A. (1965).
- Breslow, R., MECANISMOS DE REACCIONES ORGANICAS, Editorial Reverté, 1967.
- Brioux, J.A., MECANISMOS DE LAS REACCIONES ORGANICAS, Departamento de Asuntos Científicos, Unión Panamericana, O.E.A. Washington, D.C. (1968).
- Carruthers, W., SOME MODERN METHODS OF ORGANIC SYNTHESIS, Cambridge Universtiy Press, London 1971.
- Domínguez, X.A., EXPERIMENTOS DE QUIMICA ORGANICA, Ed. Limusa Wiley, S.A., México, D.F. (1965).
- DICCTIONARY OF ORGANIC COMPOUNDS OF ORGANIC COMPOUNDS. Oxford, England, Oxford University Press, 4a. Ed. (1965).
- Fieser, L.F., EXPERIMENTOS DE QUIMICA ORGANICA, Editorial Reverte, S.A., Barcelona, (1967).
- Fieser, L.F., y Fieser, M., REAGENTS FOR ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967.

- Giman, B., ORGANIC SYNTHESIS,
Coll., Vol. I-IV. John Wiley and Sons, Inc. New York.
- Giral, F. y Rojahn, PRODUCTOS QUIMICOS FARMACEUTICOS,
Editorial Atlanta, S.A., México, D.F. (1966). Vol. I, II, III.
- Gould, E.S., MECANISMOS Y ESTRUCTURAS EN QUIMICA ORGANICA,
Editorial Kapelusz, (1967).
- Graham Solomon, T.W. QUIMICA ORGANICA
Editorial Limusa, México, 1985.
- Hammett, L.P., PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY, REACTION RATES, EQUILIBRIA AND MECHANISMS, Second Edition, McGraw-Hill, (1970).
- HANDBOOK OF CHEMISTRY AND PHYSICS, Cleveland, Ohio,
The Chemical Rubber Company.
- Hendrickson, J.B., Cramm D.J. and Hammond, G.S., ORGANIC CHEMISTRY,
McGraw-Hill Book Company, 3a. Ed. 1970.
- Helmkamp, G.K. and Johnson, H.W., Jr. SELECTED EXPERIMENTS IN ORGANIC CHEMISTRY, W.H. Freeman and Company, 2a. Ed. 1968.
- Hine, J., PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY, McGraw-Hill, (1962).
- House, H.O., MODERN SYNTHETIC REACTIONS,
W.A., Benjamin, Inc. New York, 1965.
- Isaacs, N.S., REACTIVE INTERMEDIATES IN ORGANIC CHEMISTRY,
John Wiley & Sons, 1974.
- March, J., ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY : REACTIONS, MECHANISMS, AND STRUCTURE, McGraw-Hill, 1968.

- Morrison, Robert Thornton, Boyd Robert Neilson, QUIMICA ORGANICA, Fondo Educativo Interamericano, S.A., 1976.
- Norman, R.O.C., PRINCIPLES OF ORGANIC SYNTHESIS, Methuen & Co. Ltd. London, First Published, 1968, Distributed in U.S.A. by Barnes & Noble, Inc.
- Richards, H.H., Cram, D.J. and Hammond, G.S., ELEMENTOS DE QUIMICA ORGANICA, McGraw-Hill Book Company, México, D.F., Edición en Español, 1968.
- Sykes, P., MECANISMOS DE REACCION EN QUIMICA ORGANICA, Editorial Grijalbo, México, D.F., (1964).
- Sykes, P., INVESTIGACION DE MECANISMOS DE REACCION EN QUIMICA ORGANICA, Editorial Reverté, S.A., España (1975).
- Theilheimer, W., SYNTHETIC METHODS OF ORGANIC CHEMISTRY, Basel, Switzerland.
- Vogel, A.I., A TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING QUALITATIVE ORGANIC ANALYSIS, 3a. Ed. Longmans (1956).
- Wager, R.B., y Zook, H.D., SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY, John Wiley and Sons, Inc. 1953.
- Waters, W.A., MECANISMOS DE OXIDACION DE COMPUESTOS ORGANICOS, Editorial Grijalbo, México, D.F., (1967).
- Weininger Stephen, I.W., CONTEMPORARY ORGANIC CHEMISTRY, Holt Rinehart and Winston, Inc.
- Wiberg, K.B., LABORATORY TECHNIQUE IN ORGANIC CHEMISTRY, McGraw Hill Book, Co., Inc. New York (1960).