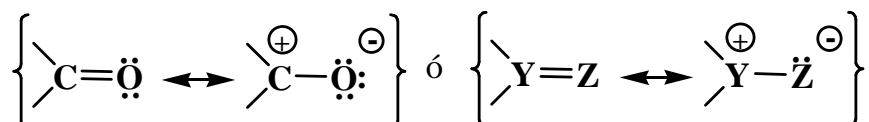
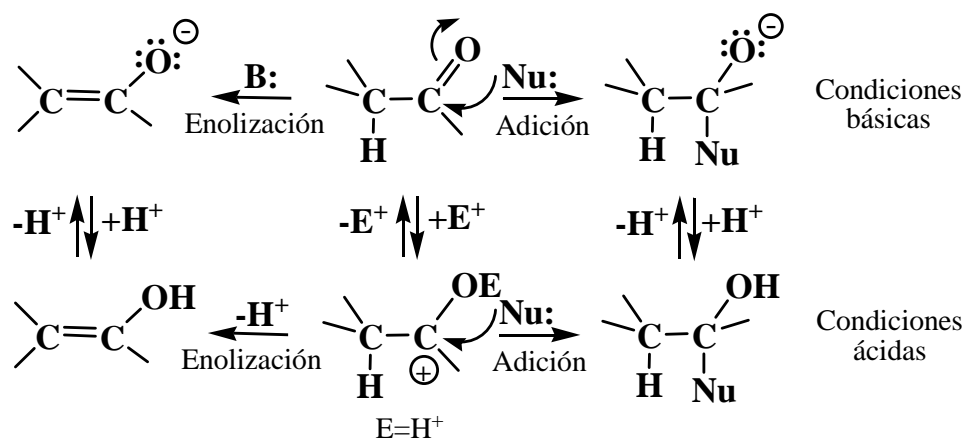


Tema 6 Reacciones de compuestos carbonílicos. Formación de enlaces C-C: Alquilación de carbonos nucleofílicos. Enolatos y enaminas.

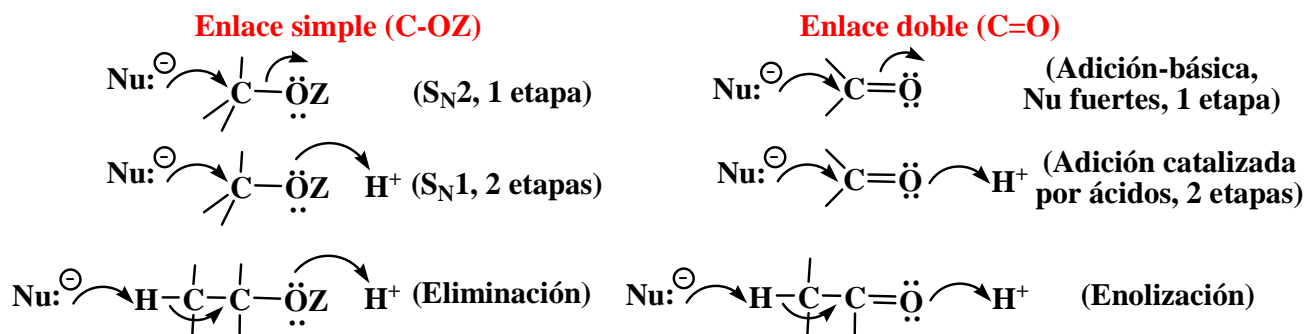
6.1 MECANISMO Y ESTEREOQUÍMICA. REACTIVIDAD DEL GRUPO CARBONILO.



Las consecuencias de este balance electrónico en la reactividad son:



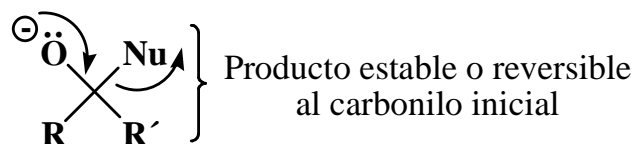
Podemos comparar estas reacciones con la sustituciones nucleofílicas y la eliminaciones a carbono saturado ya vistas, tanto en medio ácido como básico.



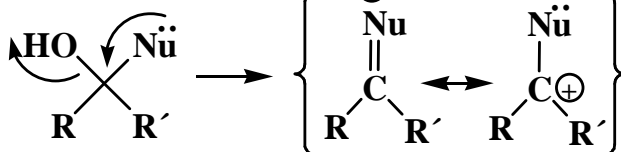
La única diferencia clara entre las reacciones a carbono saturado y al grupo carbonilo, es que estas últimas son reacciones de equilibrio reversible.

En la siguiente etapa, existen varios posibles modos de reacción para el producto de adición inicial.

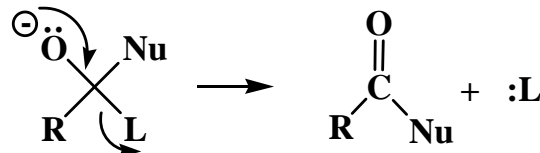
a) Adición simple



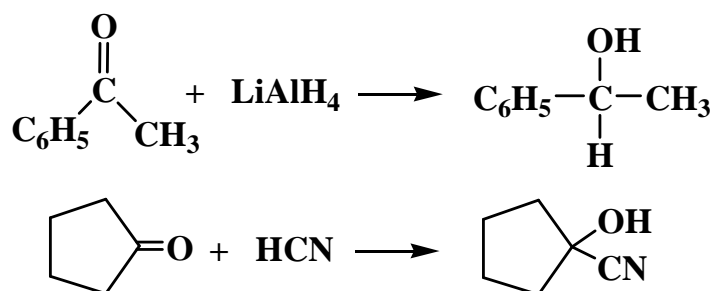
b) Adición-eliminación



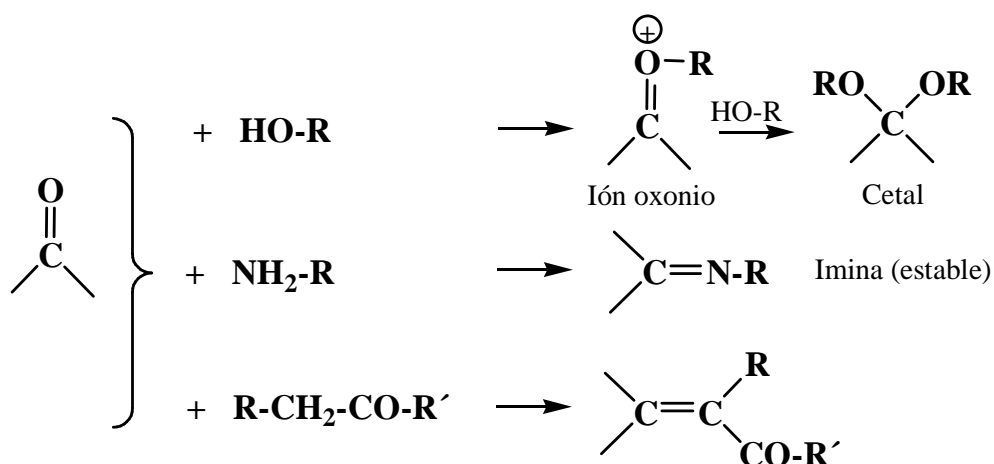
c) Sustitución



Caso (A): El producto de adición es estable.

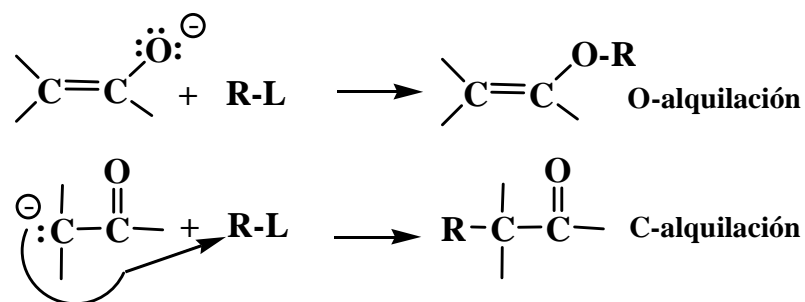


Caso (B): El producto de adición-eliminación.

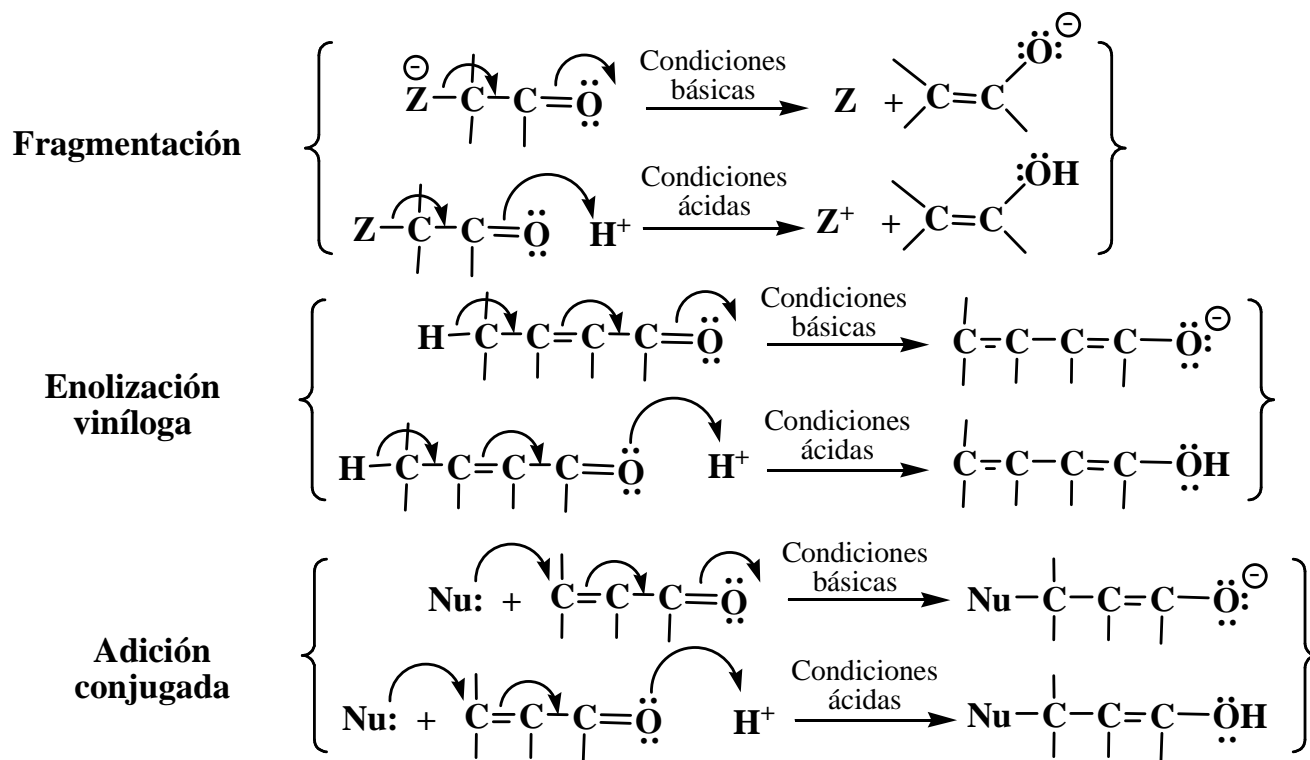


Caso (C): El producto de sustitución.

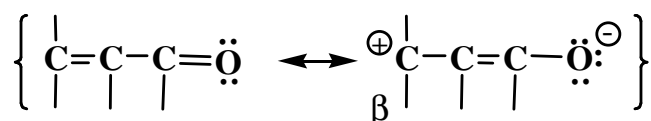
La enolización produce nucleófilos o grupos electrón-donantes, mientras que el carbonilo es un aceptor de electrones y los aniones enolatos o enoles pueden reaccionar con otros carbonilos.

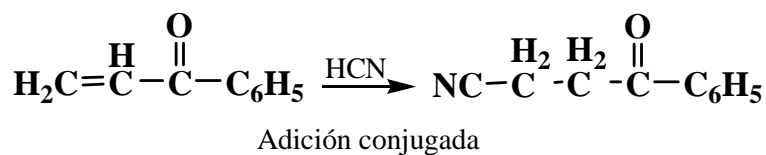
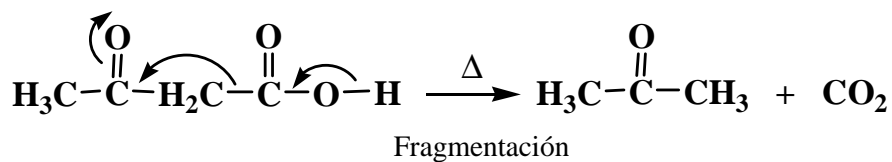


Finalmente, la enolización sugiere que otros α -enlaces junto a estos hidrógenos también pueden romperse por el mismo camino, para donar electrones a estas especies deficientes: si el enlace es doble tiene lugar la enolización vinílica, o adición vinílica o conjugada.

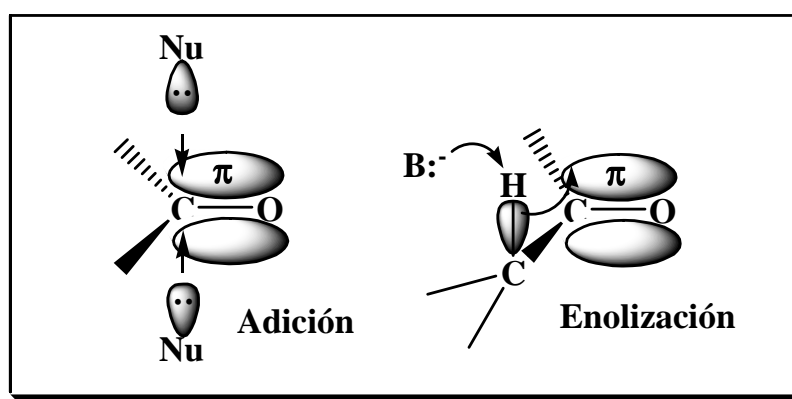


Hay que tener en cuenta:



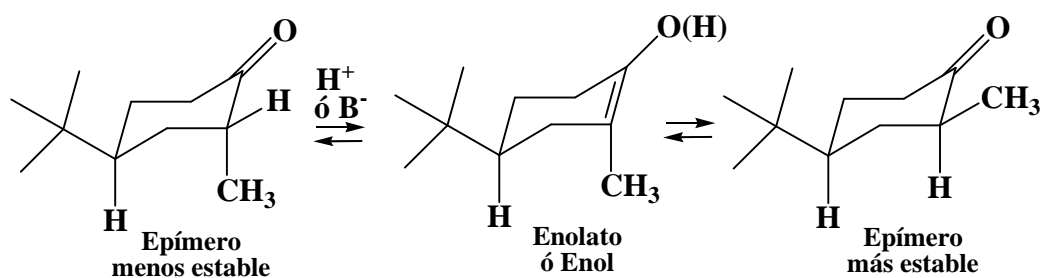


Estereoquímica.

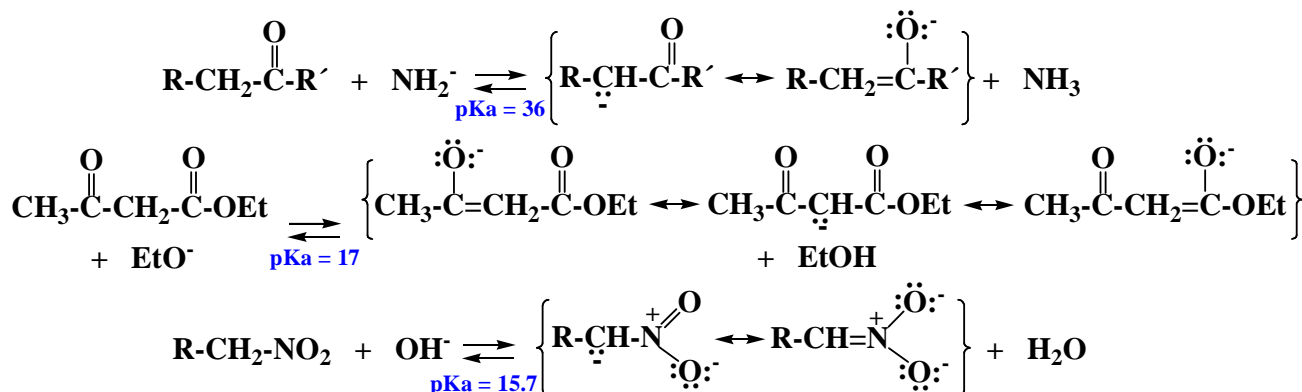


Las reacciones de adición al carbonilo ocurren perpendicularmente al plano de la molécula, al enlace π , y así se facilita el solapamiento entre el par de electrones de su orbital con el orbital π deficiente del carbonilo. En la enolización, el enlace del hidrógeno del carbono alfa puede romperse paralelo al orbital π del carbonilo, al tiempo que se solapan para obtener el anión enolato o enol.

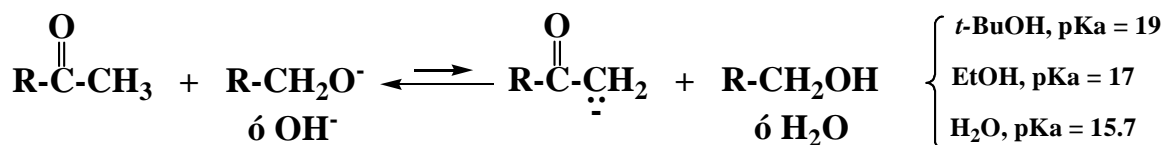
La enolización sirve para racemizar un carbono alfa asimétrico al carbonilo, aunque el enol no tiene asimetría. La configuración más estable en el carbono alfa resultará del equilibrio de enolización.



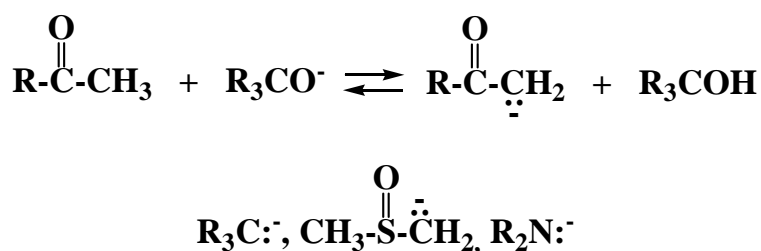
6.2 GENERACIÓN DE CARBONO NUCLEOFÍLICO POR DESPROTONACIÓN.



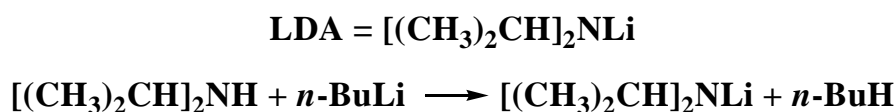
El orden de los sustituyentes con respecto a su habilidad para estabilizar carbaniones es el siguiente:
 $\text{NO}_2 > \text{COR} > \text{CN} = \text{CO}_2\text{R} > \text{SO}_2\text{R} > \text{SOR} > \text{Ph} = \text{SR} \gg \text{H} > \text{R}$ (sacado de la observación de los valores de las tablas de pKa).



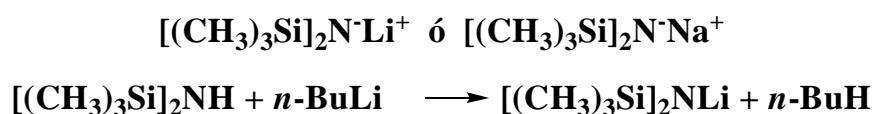
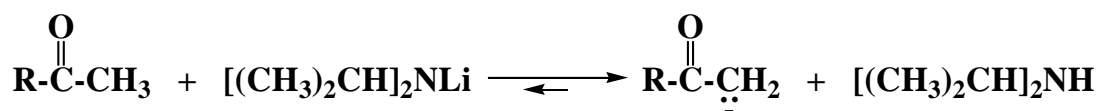
Solo convierten una parte pequeña de la cetona en su anión. Con alcóxidos terciarios (más básicos), el equilibrio ácido-base se ve más favorecido y se podrán estabilizar mejor estas bases (enolatos).



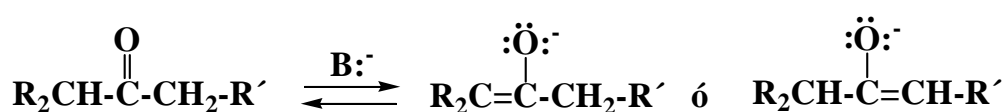
Una de las bases más usadas para este propósito es:



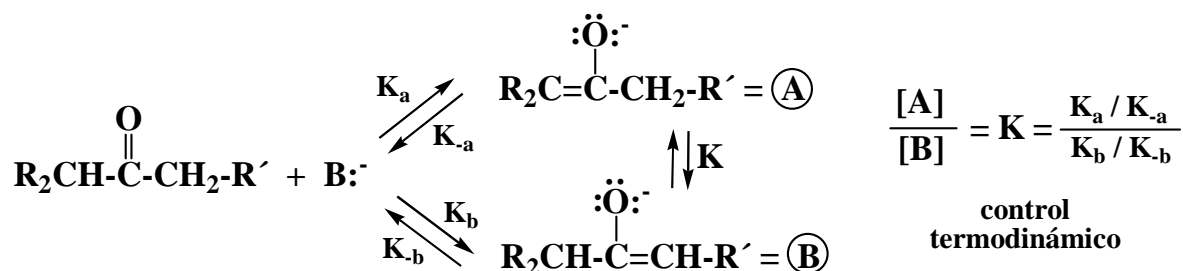
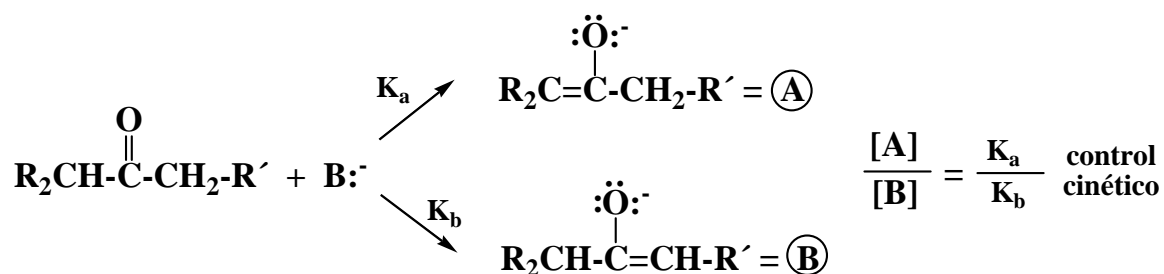
Es una base fuerte, y lo suficientemente grande para no actuar como nucleófilo (evita reacciones secundarias).



6.3 REGIOSELECTIVIDAD Y ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA FORMACIÓN DE ENOLATOS.



La composición de una mezcla de enolatos puede ser gobernada por factores cinéticos o termodinámicos.

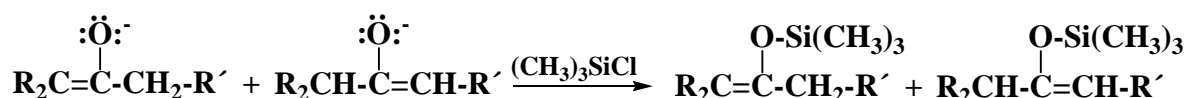
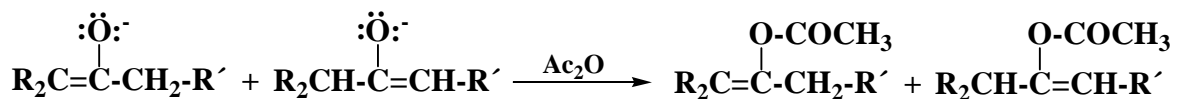


Las condiciones ideales para lograr un control cinético en la formación de un enolato a partir de una cetona, son:

1. La desprotonación es rápida, cuantitativa e irreversible. Esto se logra experimentalmente, por el uso de bases muy fuertes como: LDA ó Ph₃CLi.

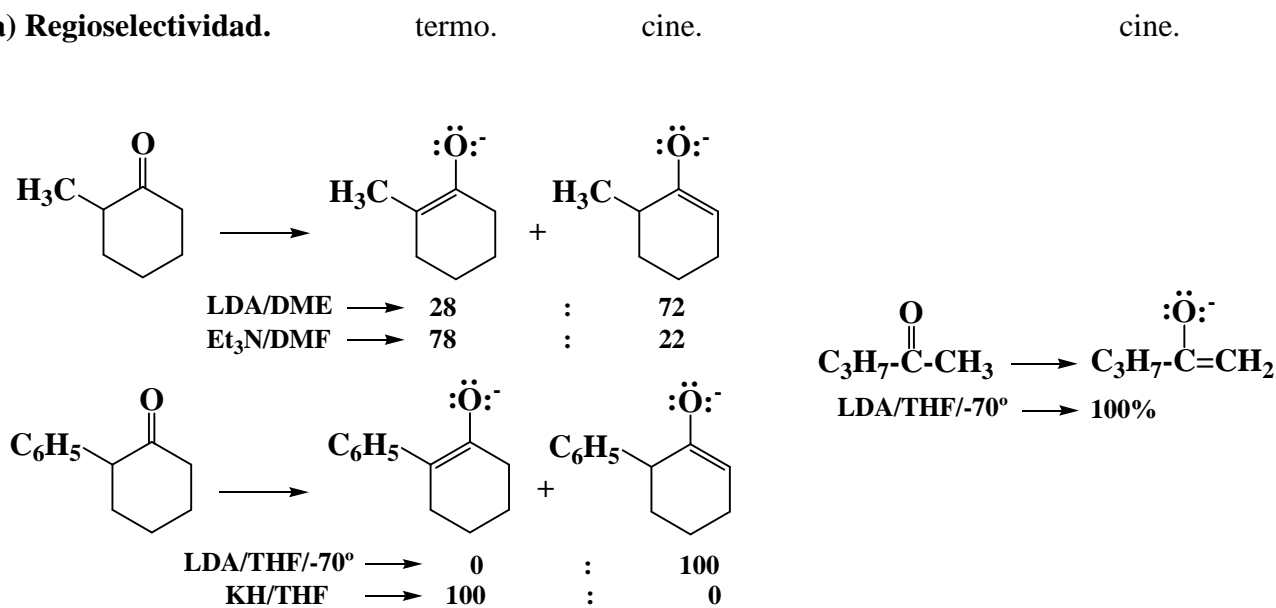
2. En disolventes apróticos.
3. En ausencia de exceso de cetona.
4. El litio es mejor para la formación que el sodio o el potasio para generar regioselectivamente el enolato cinético.

Composición de la mezcla de enolatos:

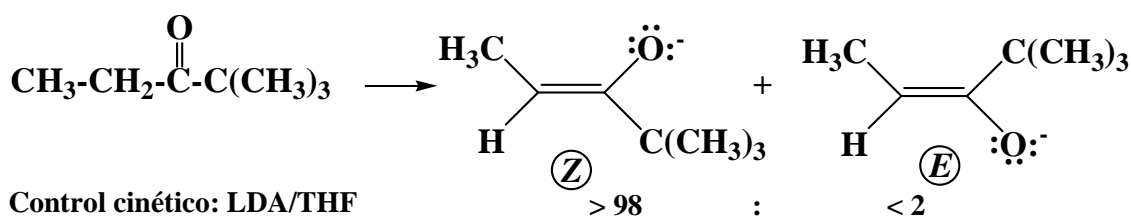


Ejemplos:

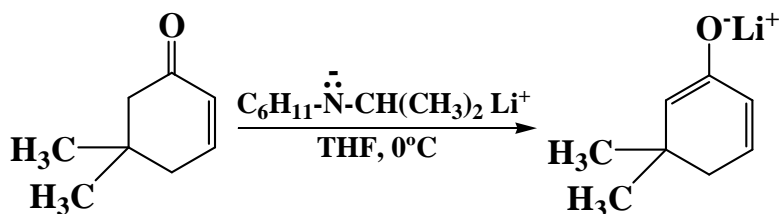
a) Regioselectividad.



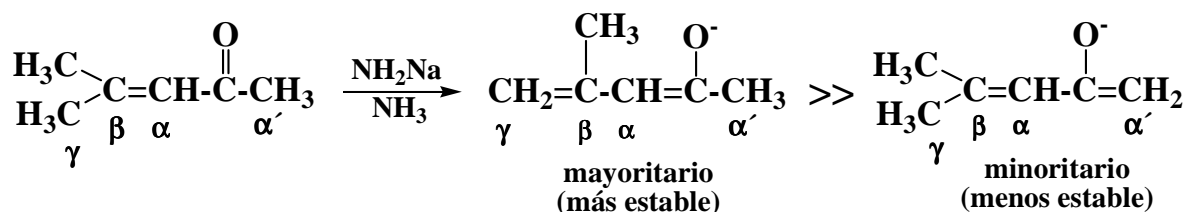
b) Estereoselectividad.



En presencia de exceso de cetona puede darse un control termodinámico y aumentar la proporción del isómero E.

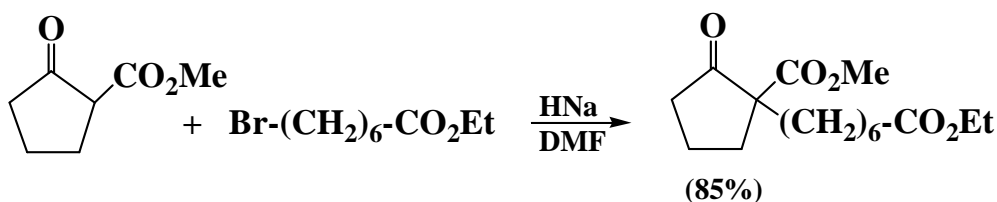
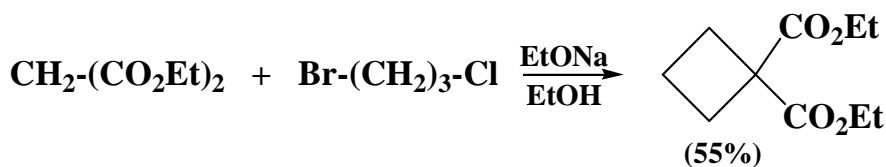
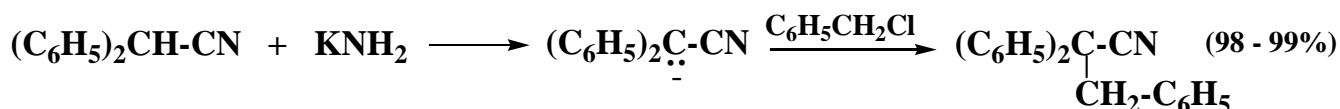
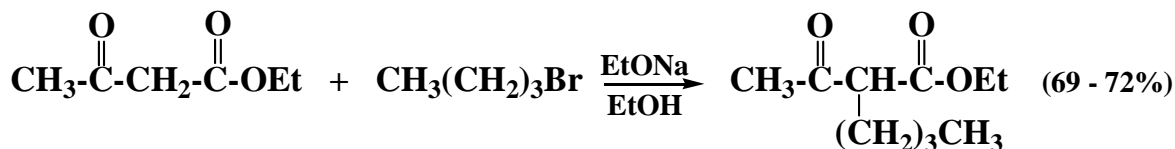


En condiciones termodinámicas, el enolato correspondiente a la desprotonación en el carbono γ es el que se presenta en mayor cantidad.



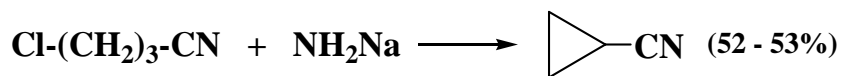
6.4 ALQUILACIÓN DE ENOLATOS.

La alquilación ocurrirá por un proceso S_N2.

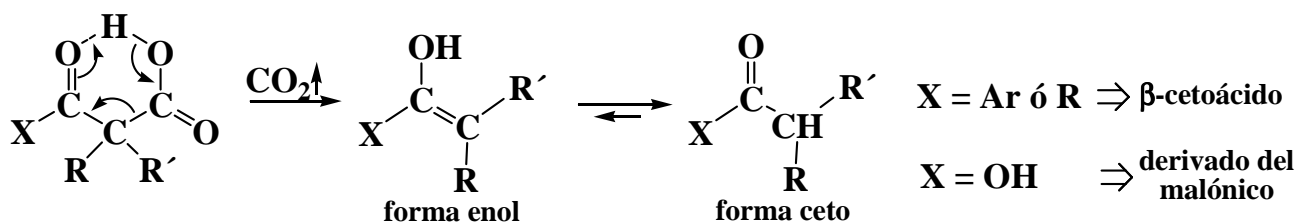


El uso de dihaluros permite la formación de anillos.

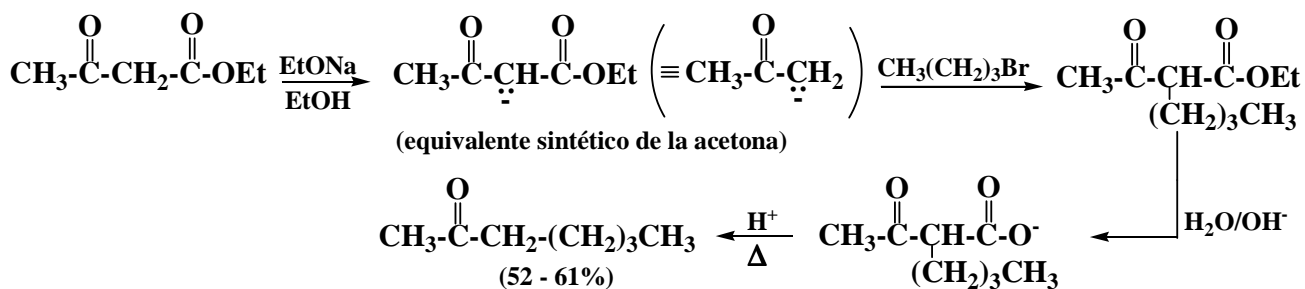
Por este método es posible obtener anillos de 3, 5, y 6 miembros por alquilación intramolecular.



Hay que tener en cuenta que los β -cetoácidos y derivados sustituidos del malónico sufren descarboxilación.



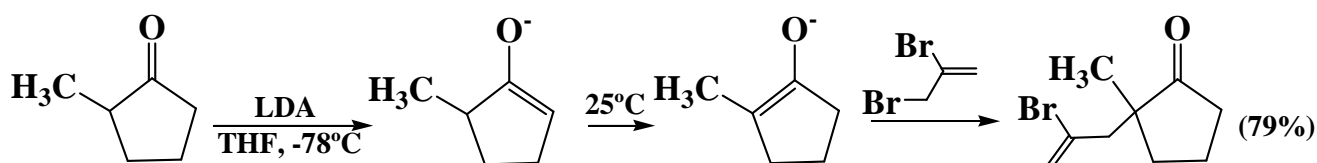
En el esquema podemos ver un ejemplo.

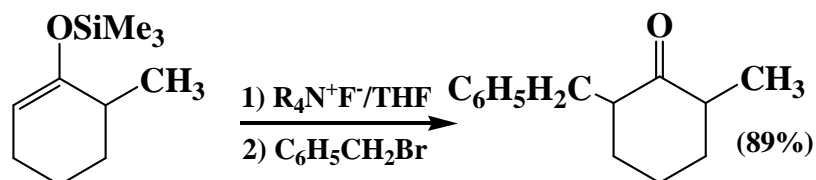
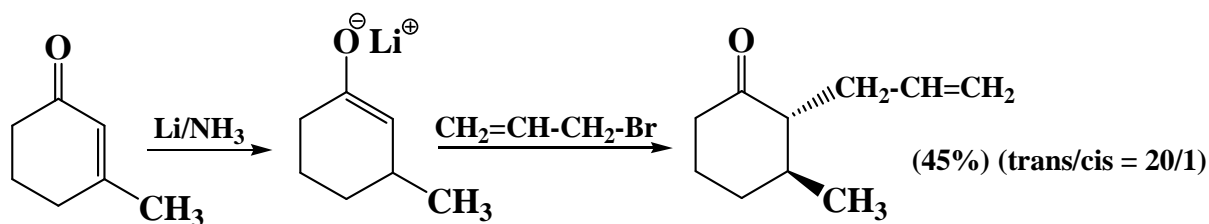


La razón de usar etil-acetoacetato como fuente de carbono nucleofílico en vez de acetona, se basa en:

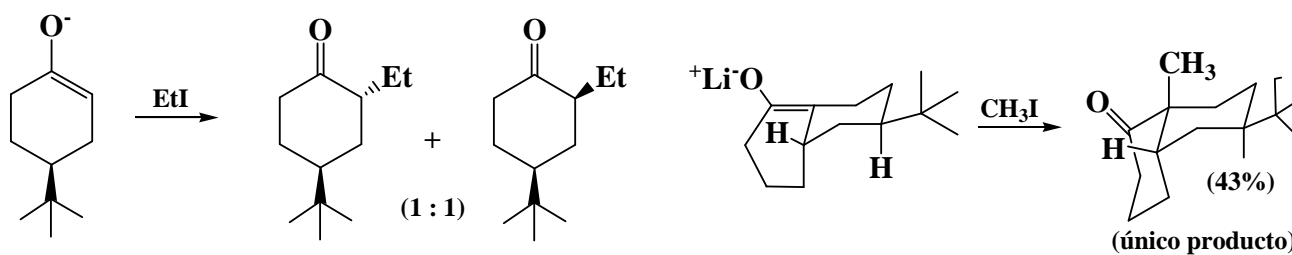
- El pka del acetoacetato = 10.7, y el pka de la acetona = 20.
- La acetona puede autocondensarse por reacción con su propio enolato.
- A menudo es difícil obtener el producto de mono-alquilación limpio en el caso de la cetona.

Otros ejemplos de alquilaciones regioselectivas:

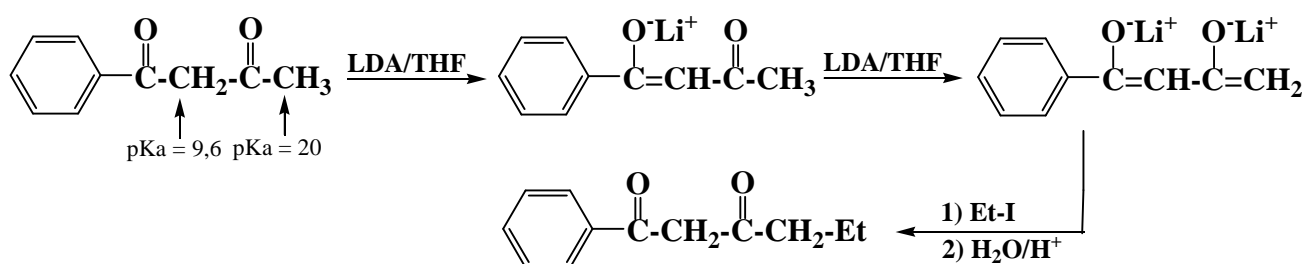




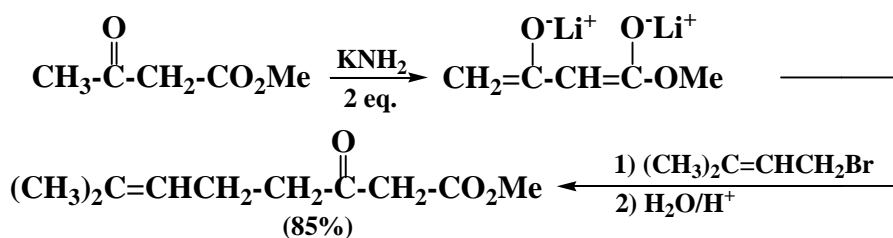
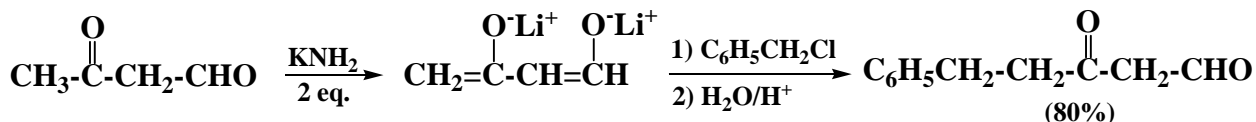
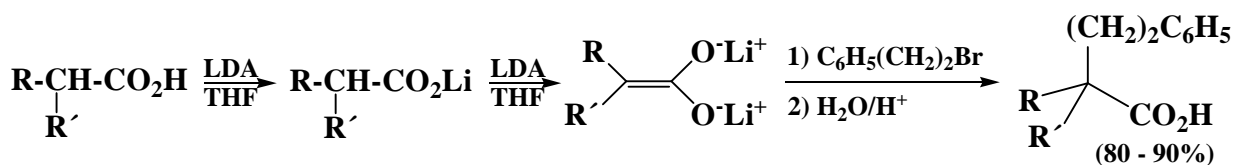
La estereoquímica de la alquilación de enolato ha sido estudiada, para establecer la estereoquímica de los productos de alquilación sobre todo en cetonas cíclicas.



6.5 GENERACIÓN Y ALQUILACIÓN DE DIANIONES.

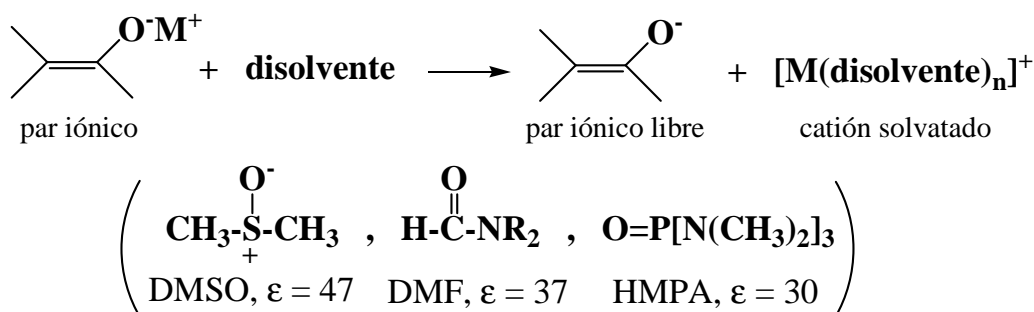


Podemos controlar la mono-alquilación sin más que elegir la cantidad y naturaleza de la base. Para alquilar ácidos carboxílicos directamente en el carbono alfa, basta usar dos equivalentes de LDA/THF, a través del dianión.

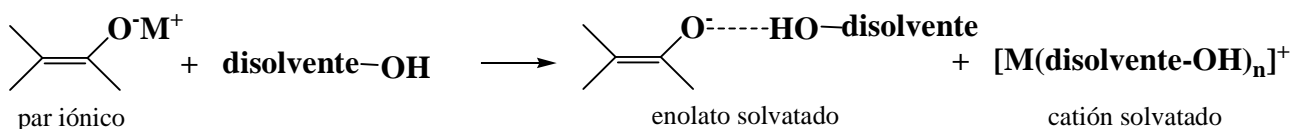


Efecto del disolvente en la alquilación.

Los disolventes polares-apróticos (DMF, DMSO, HMPA,...) que presentan altas constantes dieléctricas, y grupos funcionales que favorecen enlaces por puente de hidrógeno implican alta reactividad del ión enolato.

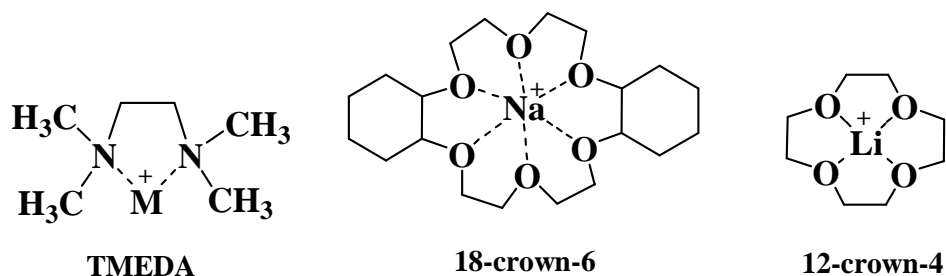


En el caso de los disolventes polares-próticos.

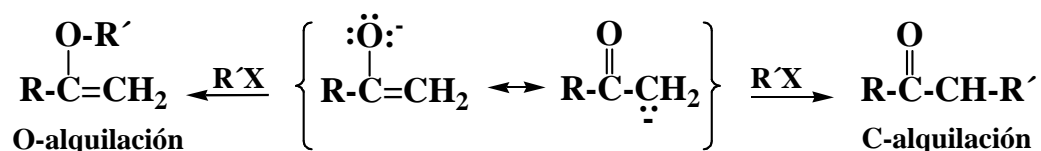


En el caso de: THF, DME, Et₂O,..., son disolventes poco polares que se coordinan al catión metálico, pero al tener constantes dieléctricas bajas son menos efectivos para separar pares iónicos que los polares apróticos.

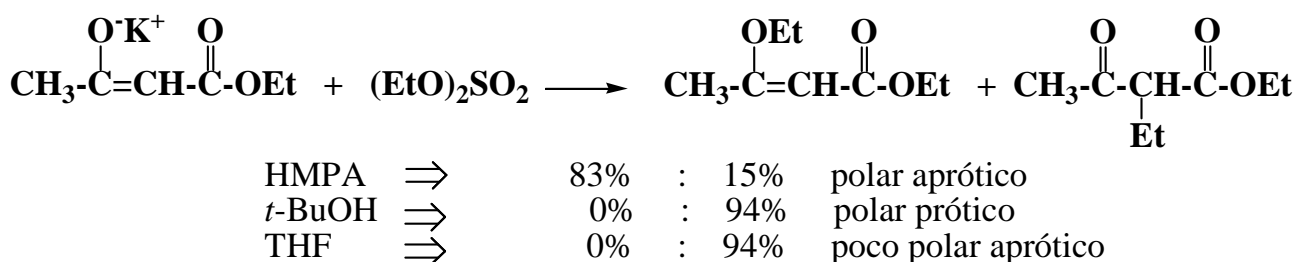
A veces pueden adicionarse al medio de reacción, reactivos quelantes catiónicos, los cuales elevan la reactividad del enolato, ejemplo los éteres corona.



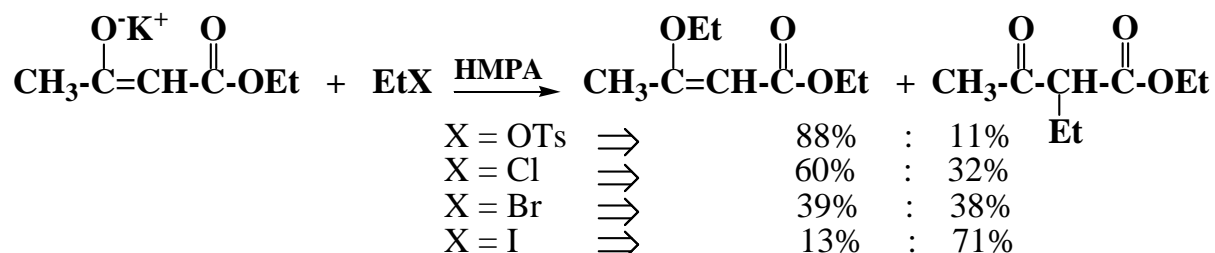
6.6 O-ALQUILACIÓN FRENTE A C-ALQUILACIÓN.

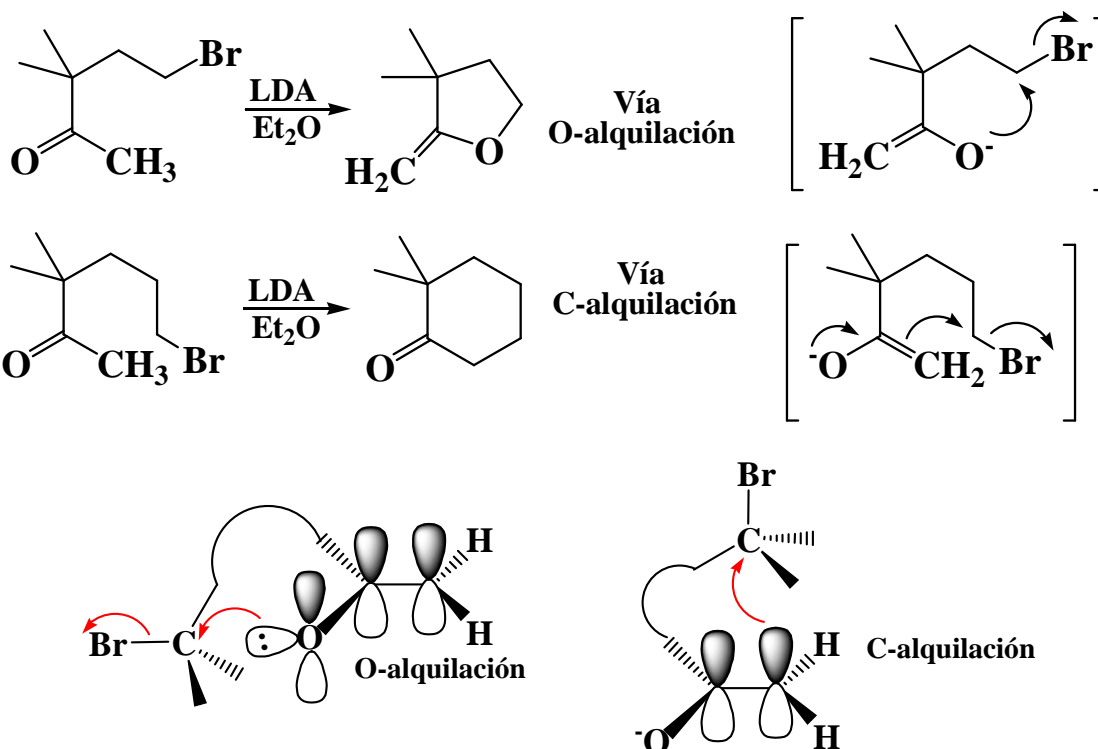


La O-alkilación se ve favorecida cuando el enolato, está más libre, es decir en disolventes polares-apróticos; mientras que en disolventes próticos, o débilmente polares se ve favorecida la C-alkilación.



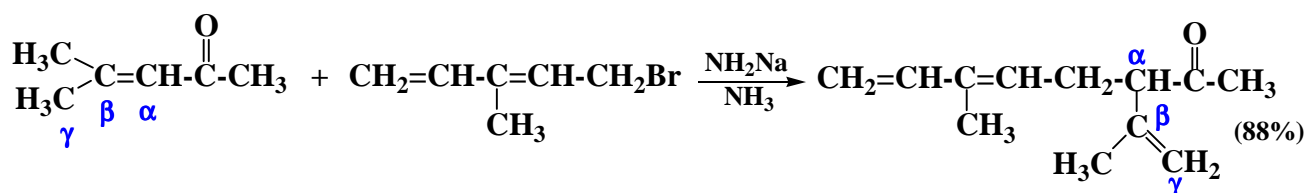
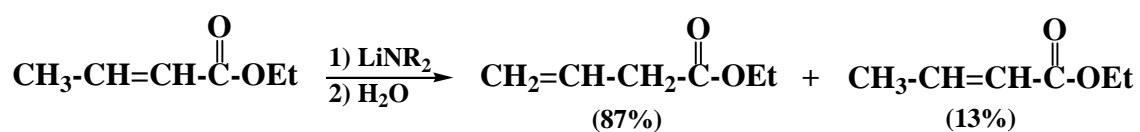
El grupo saliente del agente alkilante afecta el tanto por ciento de O-alkilación.



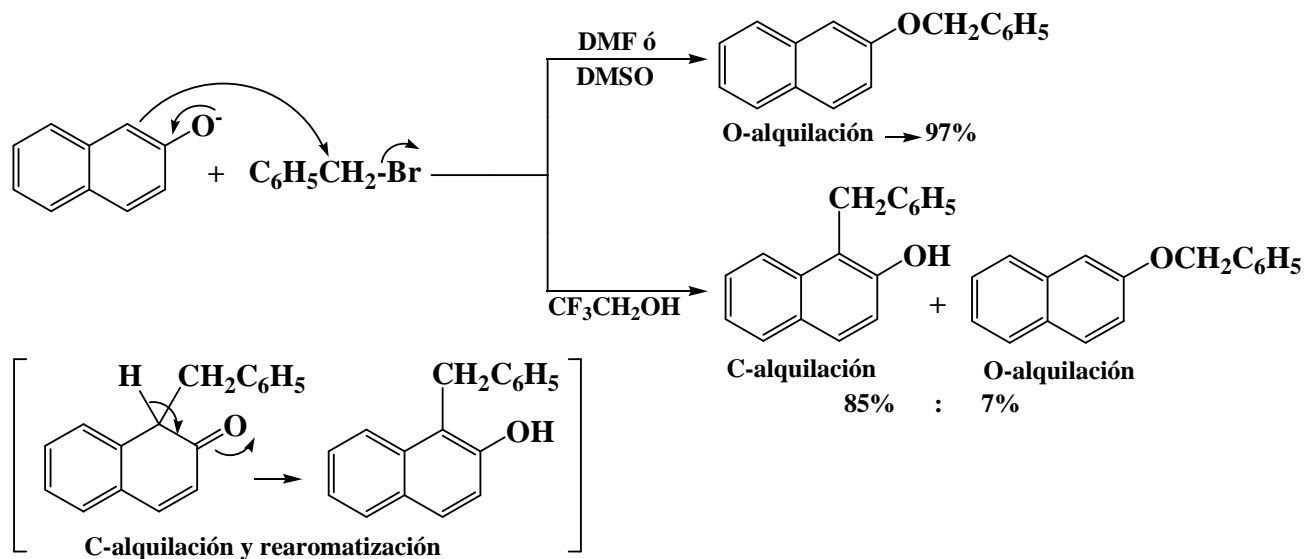


En enolatos provenientes de cetonas α,β -insaturados por abstracción del protón del C_γ , tenemos tres potenciales sitios de ataque: “ C_α ”, “ C_γ ” y el “O”.

La protonación y alquilación en condiciones cinéticas ocurren en el C_α .



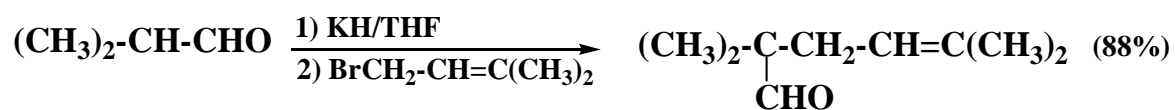
En el caso del ión fenóxido, se debe tener en cuenta que la C-alkilación destruye la aromaticidad.



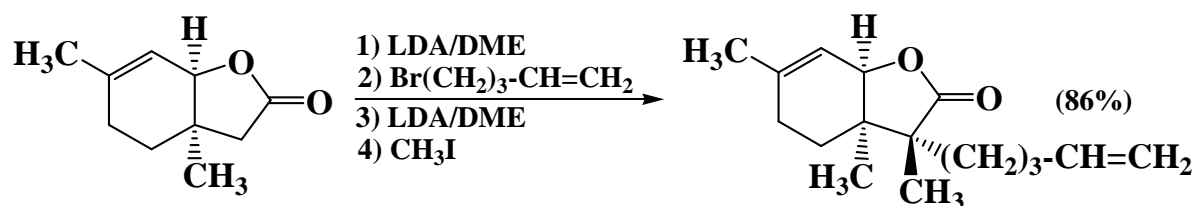
Con disolventes polares (H_2O , ROH ,...), la fuerte solvatación implica una disminución de la reactividad del oxígeno y favorece la C-alkilación.

6.7 ALQUILACIÓN DE ALDEHIDOS, ÉSTERES Y NITRILOS.

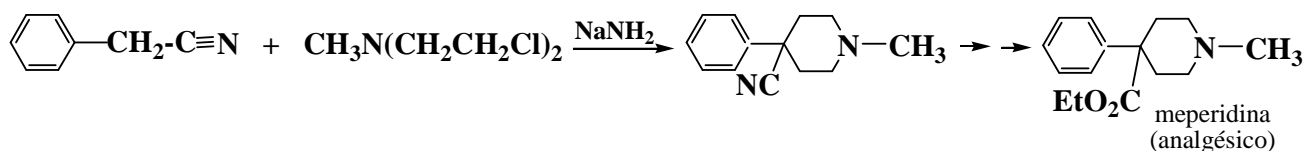
La alquilación de aldehidos se realiza indirectamente vía enaminas ó vía sales de magnesio de iminas.



Ésteres: también requieren bases fuertes para formar sus enolatos y proceder a su alquilación, se utiliza: R_2NLi , LDA a baja temperatura.

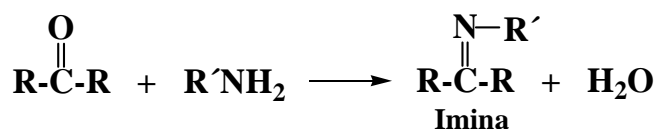


Nitrilos: pueden desprotonarse con bases no nucleofílicas, relativamente fuertes: LDA, producen C-alkilación.

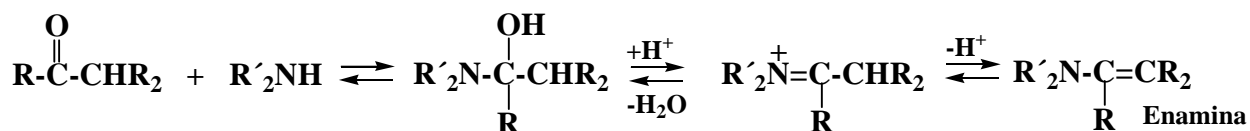


6.8 ENAMINAS Y METALOENAMINAS.

Por condensación de aminas con aldehídos o cetonas, obtenemos iminas.

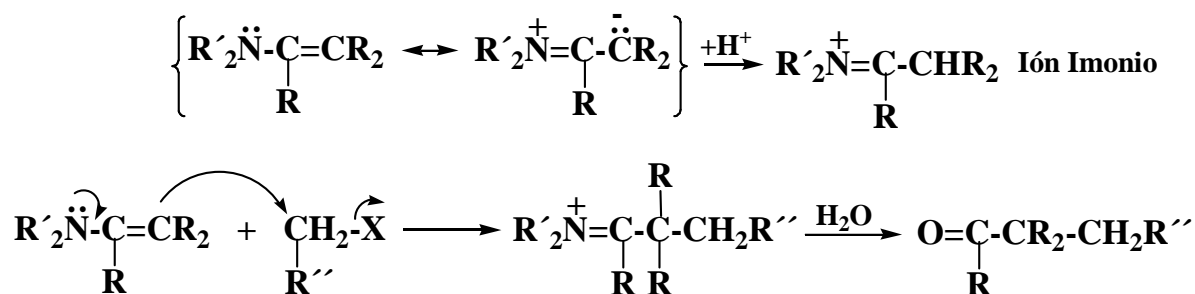


Si la amina es secundaria:

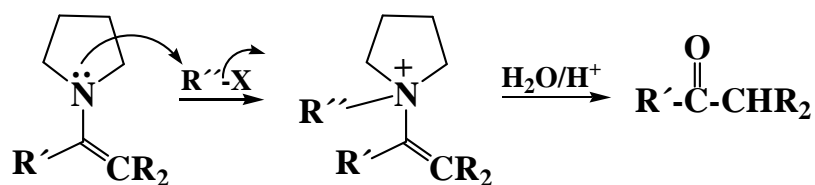
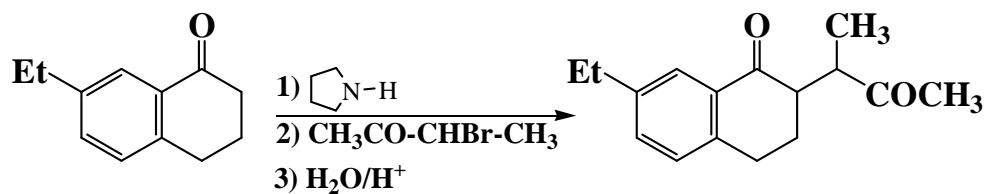
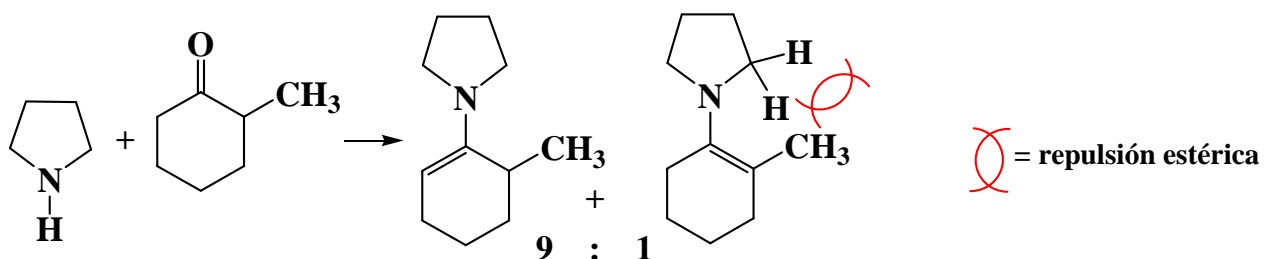


El átomo de carbono β en una enamina es un centro nucleofílico.

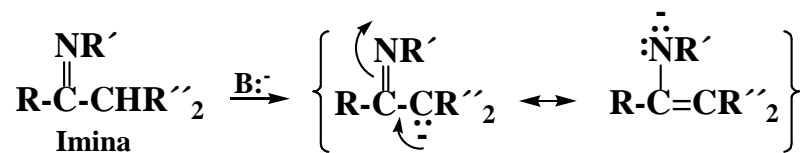
Esto se utiliza en las alquilaciones:



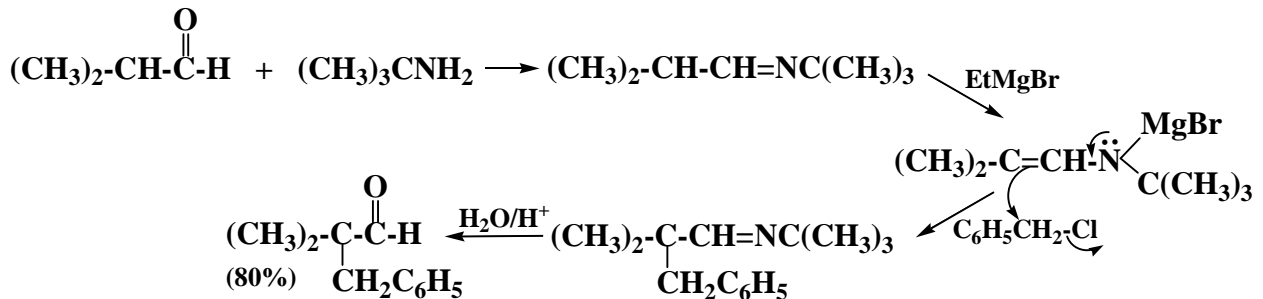
De particular interés en síntesis han sido la enaminas derivadas de ciclohexanonas.



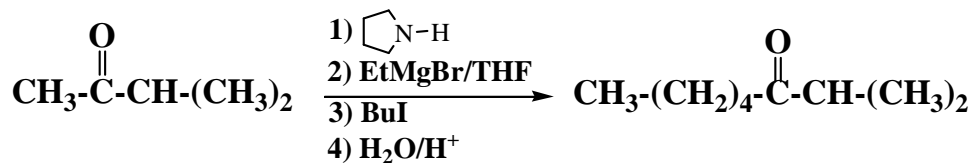
También con dobles enlaces electrofílicos podría dar adición conjugada. Las metaloenaminas se preparan por desprotonación de iminas (análogo al ión enolato).



Las metaloenaminas son más nucleofílicas que los aniones enolato y reaccionan con halogenuros de alquilo bien. Una aplicación es la alfa-alkilación de aldehidos.

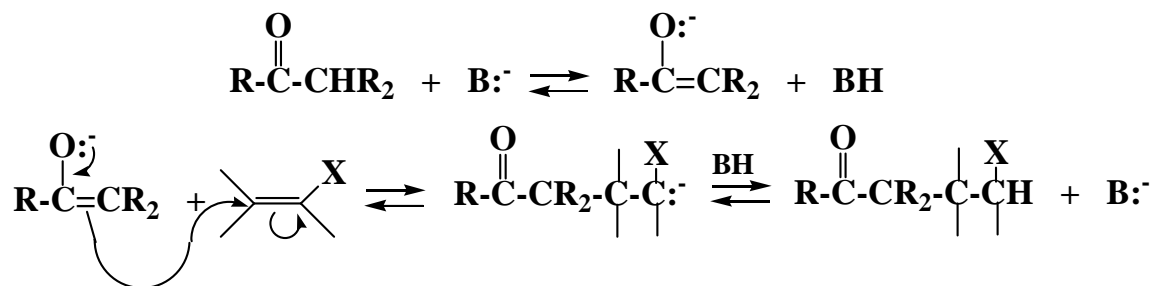


Con cetonas no simétricas da lugar a la alquilación sobre el carbono alfa menos sustituido.



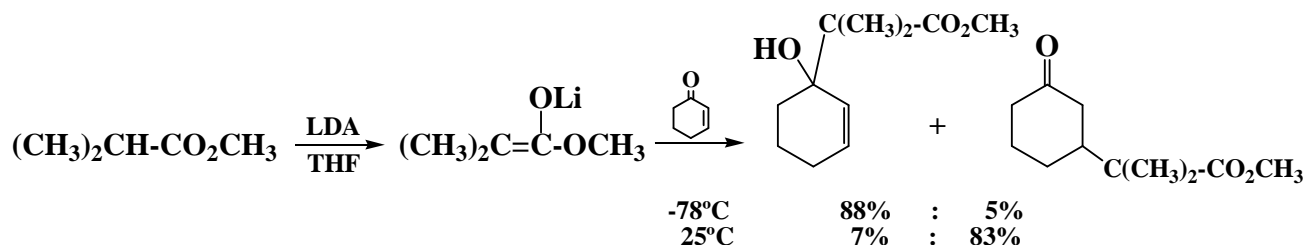
6.9 ALQUILACIÓN DE CARBONO POR ADICIÓN CONJUGADA.

La reacción de enolatos con halogenuros de alquilo requieren un equivalente de base, las adiciones conjugadas ocurren con cantidad catalítica de base.

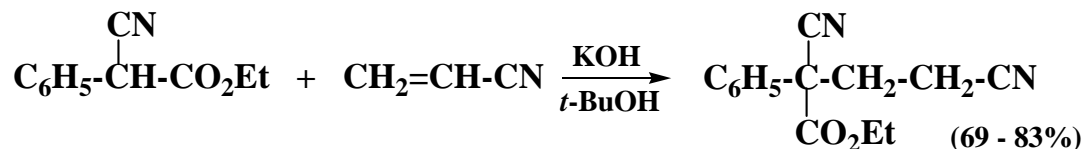
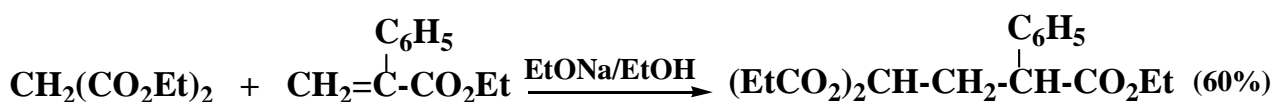
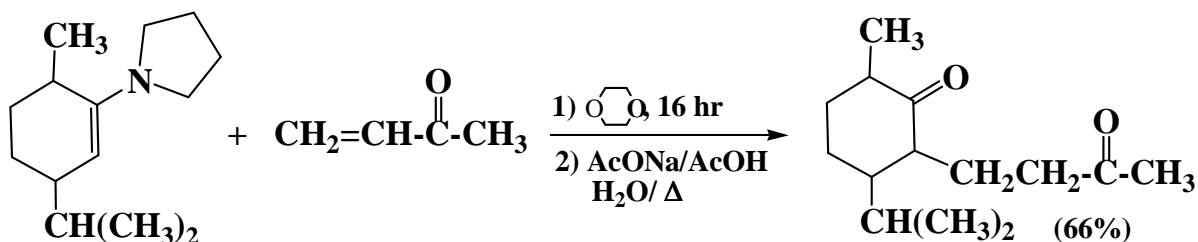


Todas las etapas son de equilibrio, el cual se ve favorecido si el producto de partida es un ácido fuerte, y la reacción se lleva a cabo en un medio prótico (ROH), el cual protona el aducto aniónico.

La adición directa al carbonilo (en compuestos carbonílicos α,β -insaturados), suele ser más rápida que la adición conjugada, sin embargo esta última produce el producto más estable, ya que la reacción se lleva a cabo en condiciones de equilibrio.



Otros nucleófilos usados en las adiciones conjugadas, además de los enolatos serían: enaminas, cianuros.



La adición de cianuro a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, generalmente funcionan en presencia de CNK/ROH o incluso se han dado casos con las especies: $\text{Et}_3\text{Al-HCN}$ o $\text{Et}_2\text{Al-CN}$, para lograr un alto grado de control estereoquímico.

