

## CARBANIONES EN SÍNTESIS ORGÁNICA

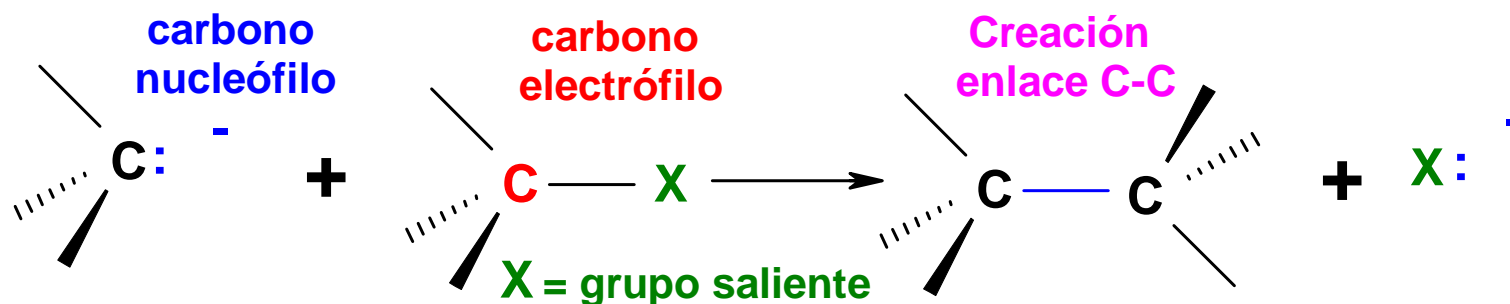
### Objetivos

Conocer algunas de las más importantes metodologías para la elaboración de enlaces C-C, poniendo énfasis en su utilidad sintética y en los problemas derivados del control estereoquímico que debe hacerse para que en la síntesis de una molécula objetivo poseedora de varios centros quirales, resulte como un único diastereómero, o en todo caso como una mezcla en la que predomina un diastereómero muy mayoritariamente. No se efectuará el estudio de las metodologías que pueden usarse para efectuar este estereocontrol, pero si se pondrá atención en las consecuencias que pueden derivarse de no efectuarse la síntesis con el estereocontrol necesario.

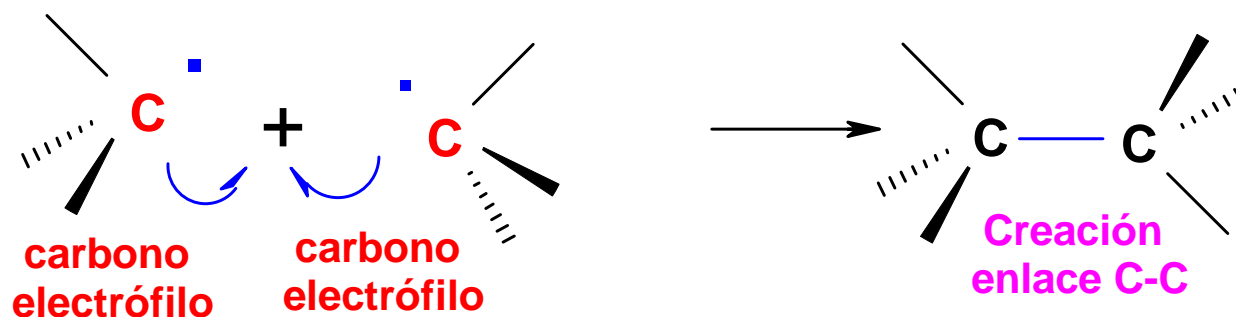
Se abordará el estudio de las adiciones nucleófilas a compuestos carbonilos (aldehídos, cetonas, ésteres, etc.), las alquilaciones de enolatos, las adiciones conjugadas (1,4) sobre compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, muy particularmente las adiciones de Michael y las condensaciones aldólicas, para terminar con la anelación de Robinson.

## 1.- Métodos de creación de enlaces sigma C-C

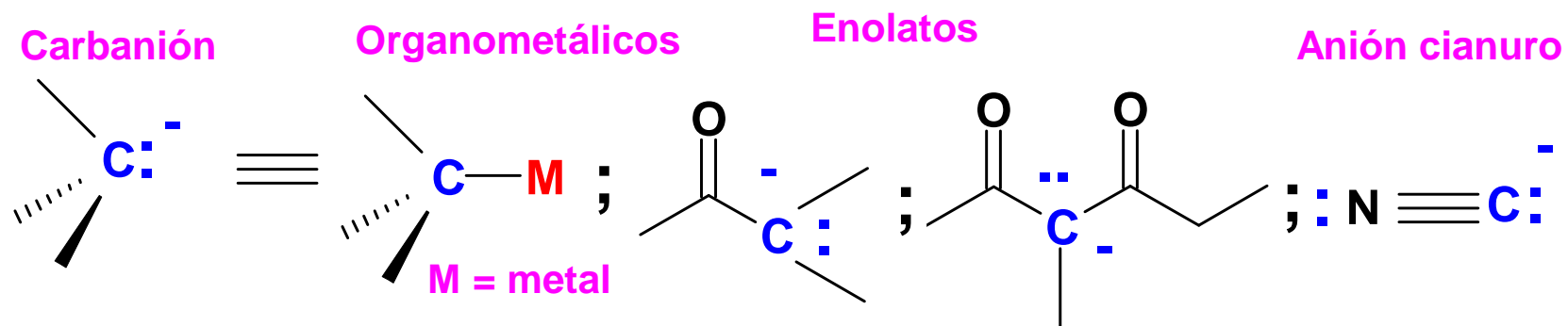
En general, hay dos modos de crear enlaces C-C para efectuar síntesis orgánicas, que se reducen esencialmente a la utilización de una molécula poseedora de un átomo de carbono con buen carácter nucleófilo para hacerlo reaccionar con otra molécula poseedora de un átomo de carbono con buen carácter electrófilo que posea sobre el C electrófilo un buen grupo saliente. Se produce así una reacción heterolítica en la que se crea un enlace C-C entre los dos centros reaccionantes, de manera que el par necesario para la formación del nuevo enlace es aportado por el carbono nucleófilo:



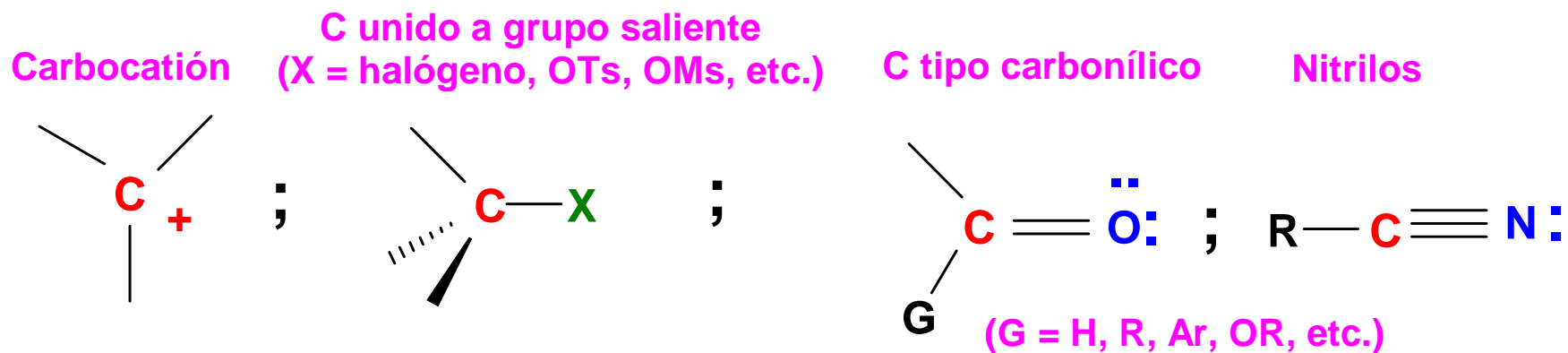
Otra estrategia que puede ser utilizada consiste en hacer reaccionar dos átomos de carbono con carácter radicalario que así comparten sus electrones, de modo que se crea un nuevo enlace C-C entre ellos, pero el par electrónico necesario es suministrado entre ambos carbono, o dicho de otro modo cada carbono aporta un electrón. Es una clásica reacción homolítica y aunque en muchas ocasiones son útiles, en general son menos utilizadas que las anteriores:

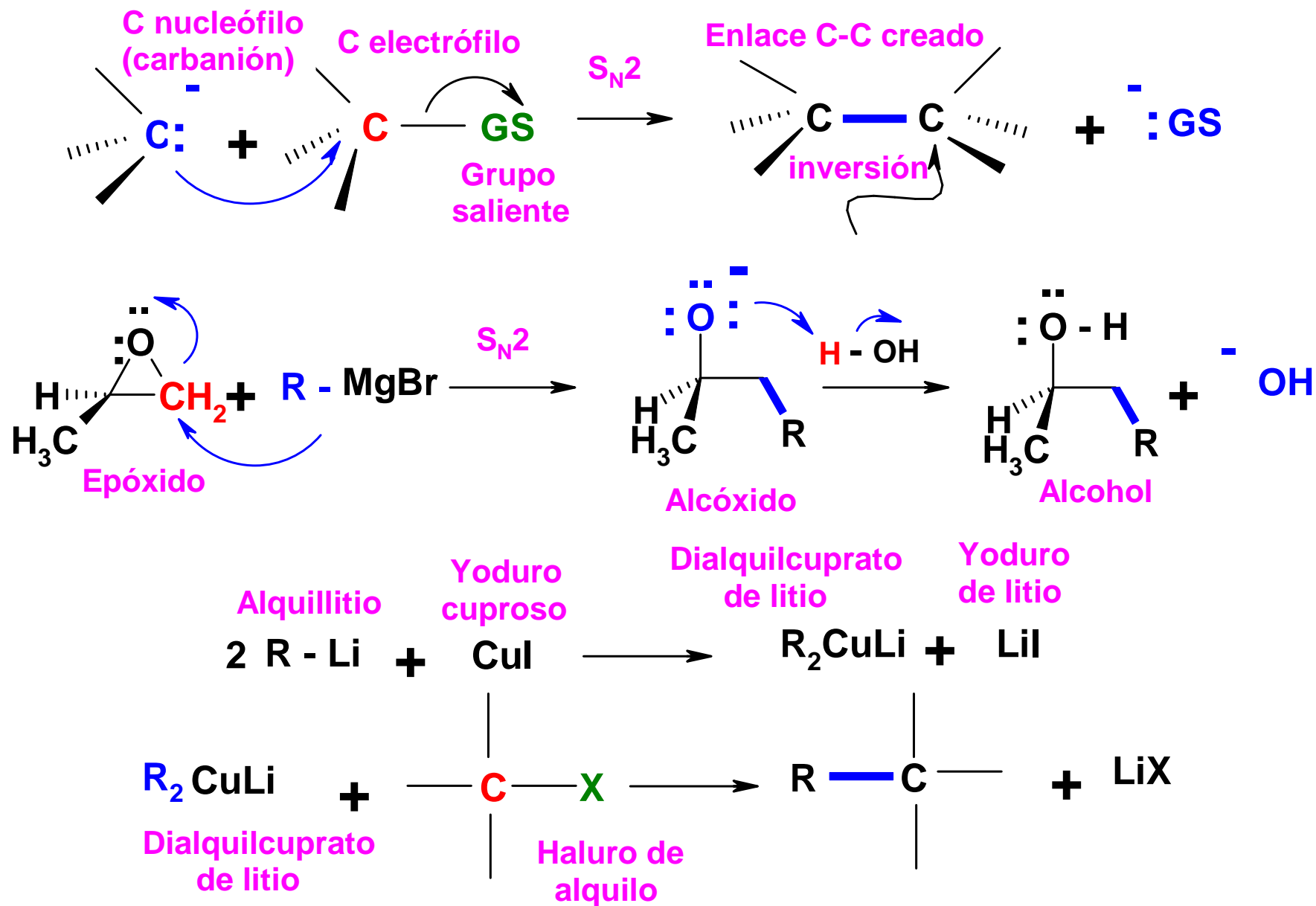


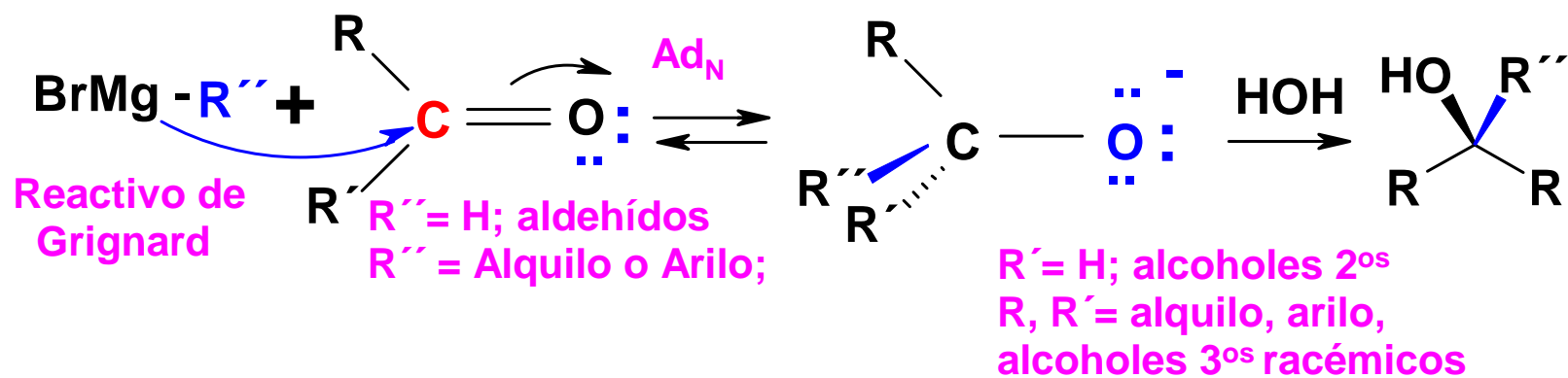
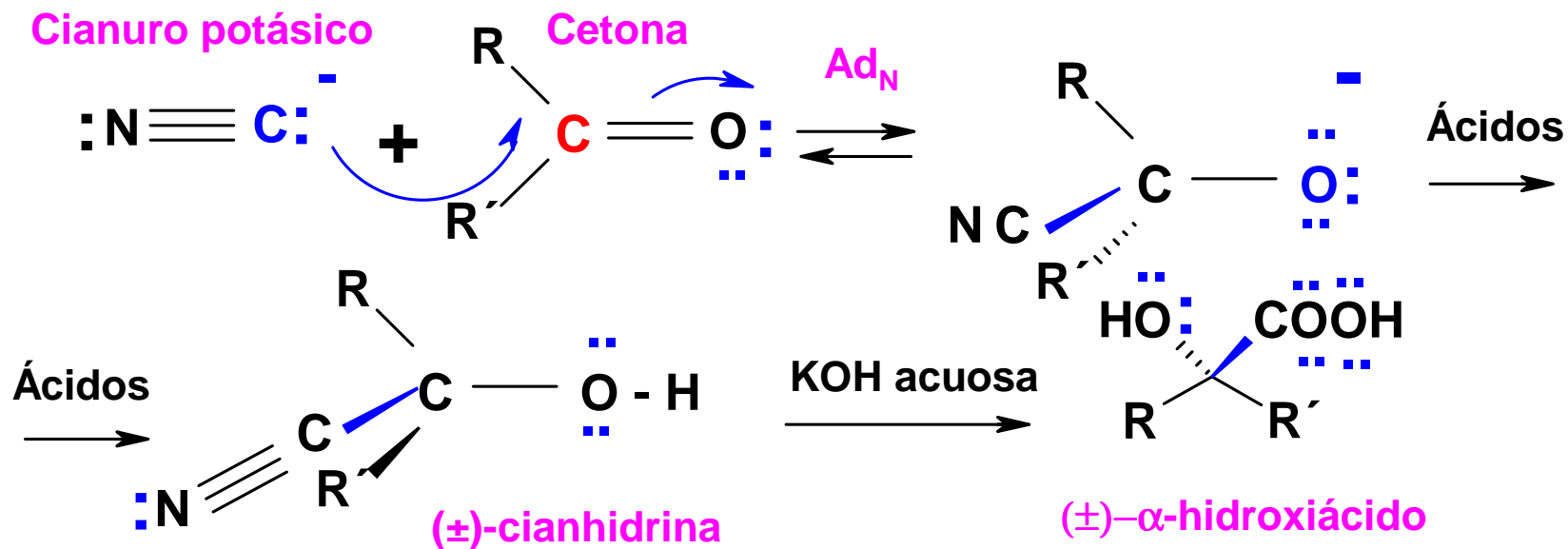
## Especies poseedoras de un átomo de carbono nucleófilo

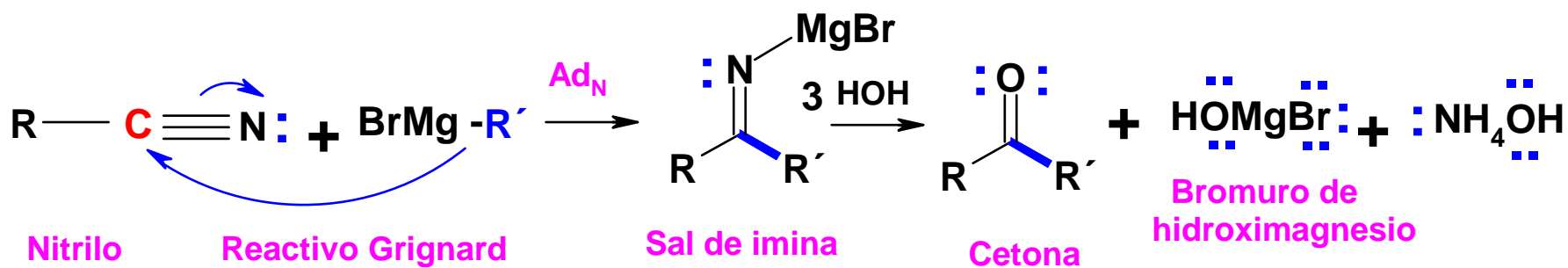
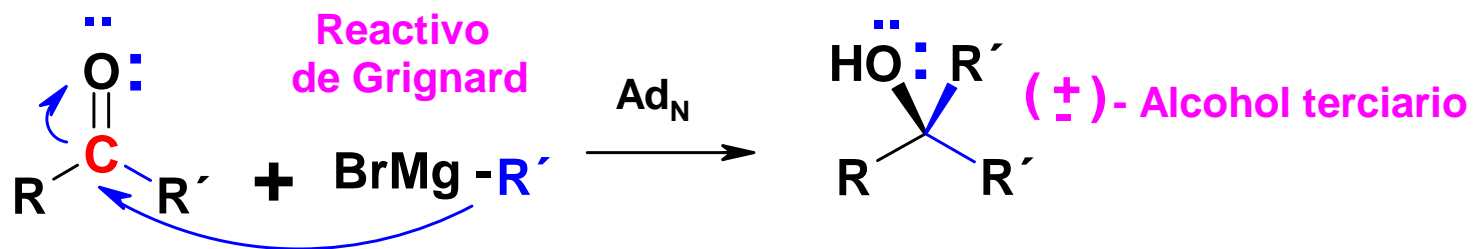
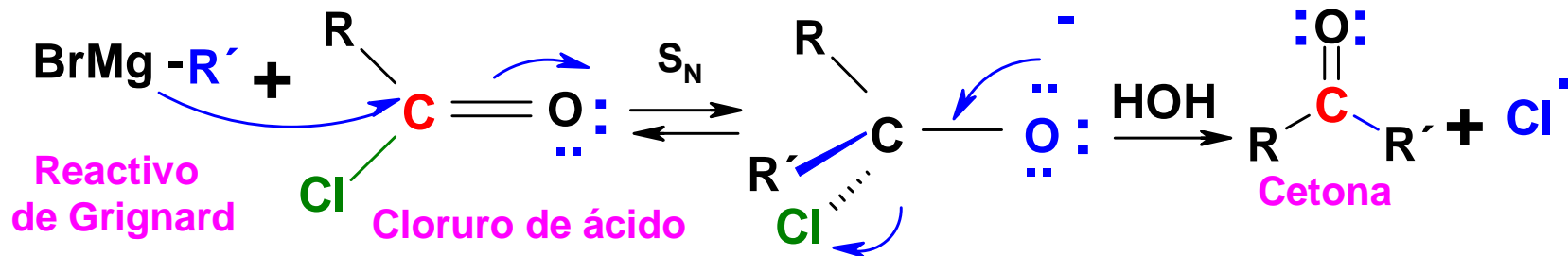


## Especies poseedoras de un carbono electrófilo

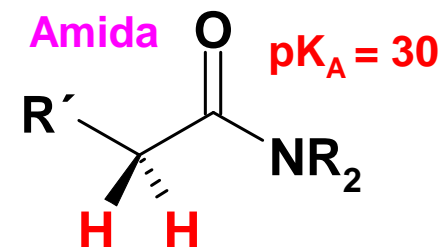
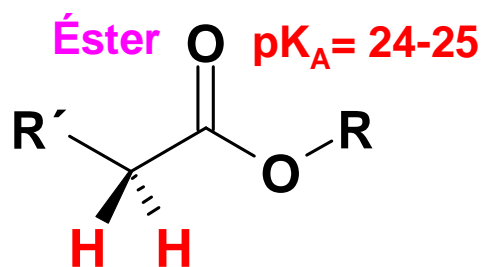
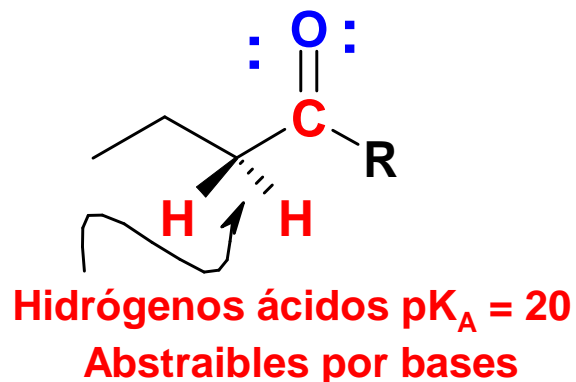




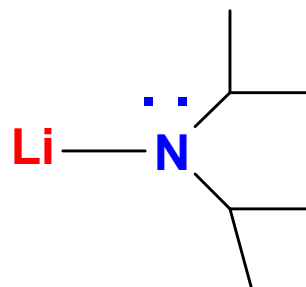




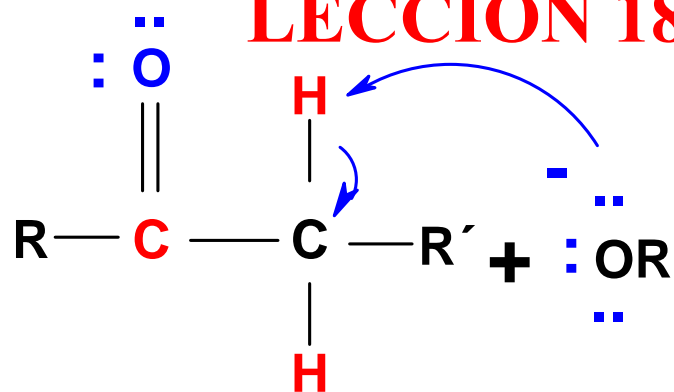
## Los enolatos como fuente de carbono nucleófilo



Los  $\alpha$ -H de los aldehídos y cetonas son ácidos débiles ( $pK_A \cong 20$ ) y pueden ser abstraídos por tratamiento básico con hidróxidos y alcóxidos, aunque en estas reacciones de equilibrio la cantidad de enolato presente es muy pequeña. Cuando se quiere enolizar completamente un aldehído o una cetona se debe utilizar una base fuerte, fundamentalmente LDA, o con más propiedad el diisopropilamiduro de litio, puesto que el ácido conjugado de esta base es la diisopropilamina, una amina secundaria cuyo  $pK_A = 40$  es notablemente inferior al del aldehído o cetona de partida, con lo que se consigue que el equilibrio se halle completamente desplazado hacia la derecha.

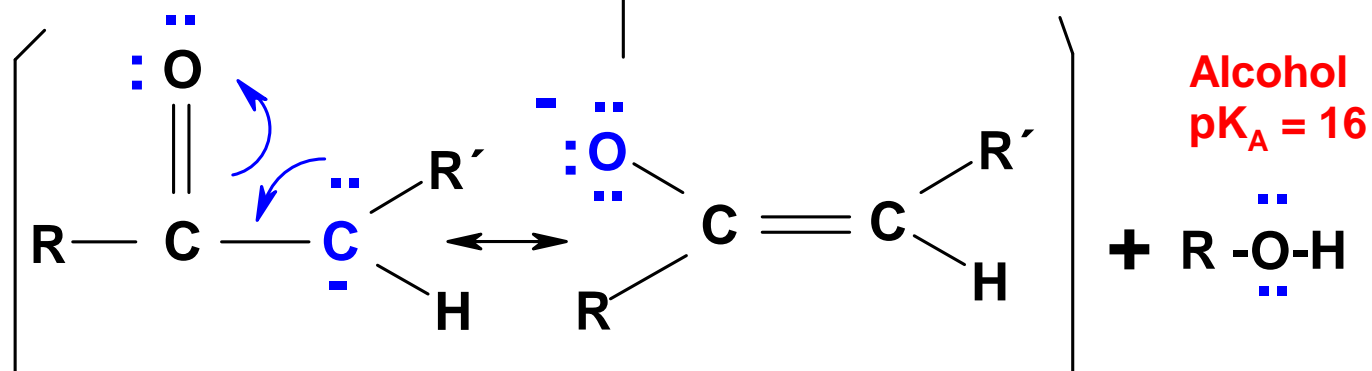


LDA = litiodiisopropilamiduro



Cetona o Aldehído;  
 $pK_A = 20$ ;  
 Ácido más débil

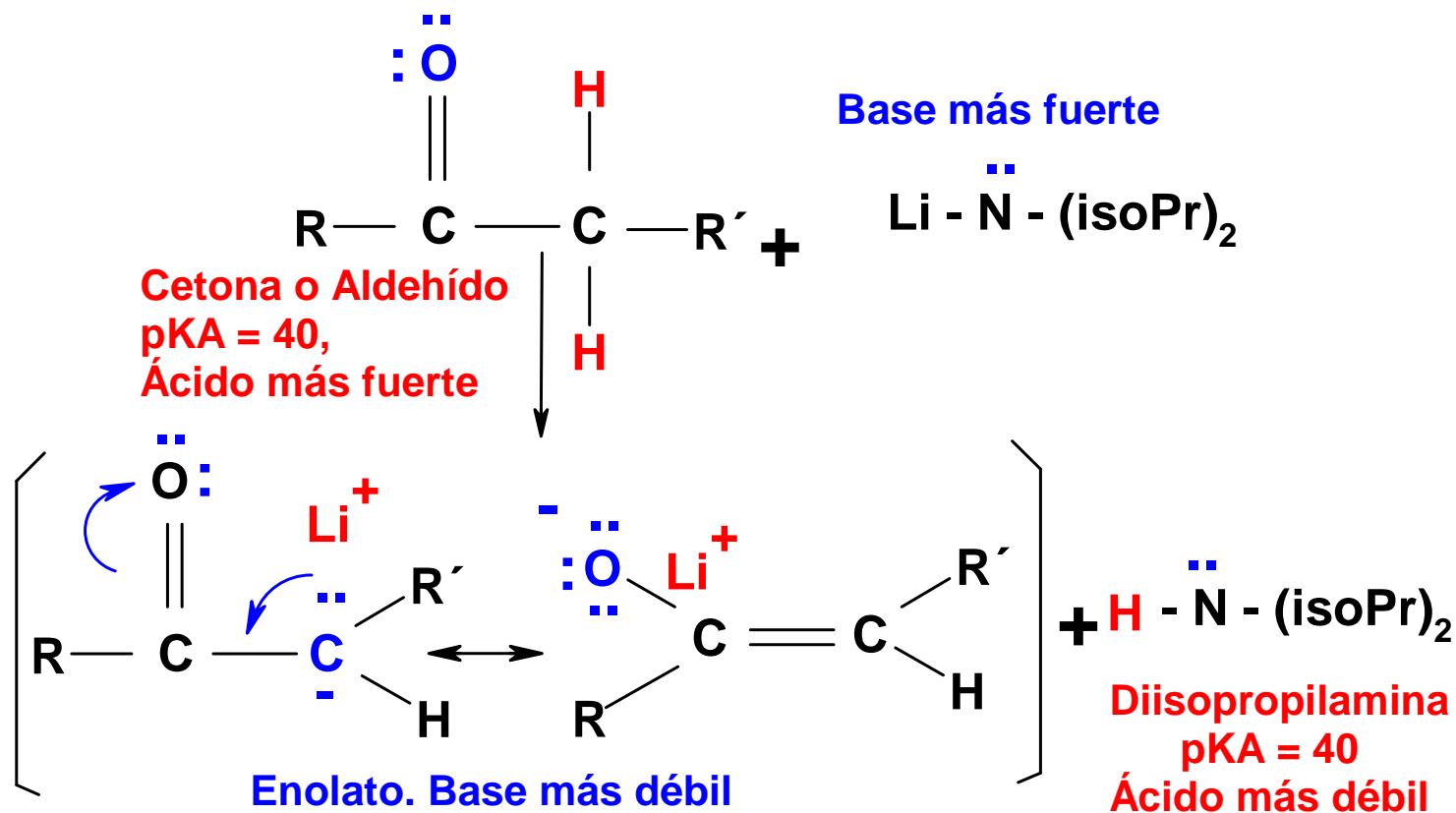
Alcóxido  
 Base más débil



Alcohol  
 $pK_A = 16$

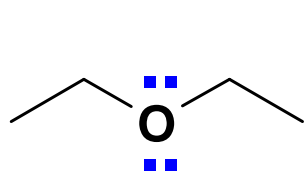
Anión Enolato. Dos formas resonantes. Una es un carbanión y otra un oxanión. En la forma oxanión, todos los átomos tienen su valencia habitual, su octete completo y la carga se sitúa sobre el átomo más apto para soportarla (el átomo de oxígeno). No obstante, los enolatos reaccionan habitualmente a través del átomo de carbono.



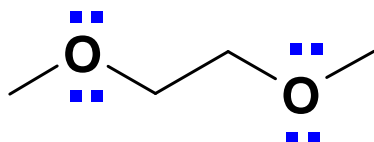


Los enolatos derivados de aldehídos, cetonas, ésteres, amidas, etc., pueden formarse de modo completamente análogo utilizando LDA como base, aunque la acidez de un éster es notablemente inferior a la de un aldehído o cetona pues su pK<sub>A</sub> se halla en torno a 24-25. Las amidas tienen una pK<sub>A</sub> todavía inferior al de los ésteres (en torno a 30), pero pueden ser enolizadas fácilmente con LDA como base. Es capital utilizar disolventes apróticos y entre los más usados mencionaremos, los éteres particularmente el dimetoxietano también conocido como glime (DME; MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), el diglime [(CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], el tetrahydrofurano (THF), el 1,4-dioxano, el dimetilsulfóxido (DMSO) y la hexametilfosfortriamida (HMPT; HMPA).

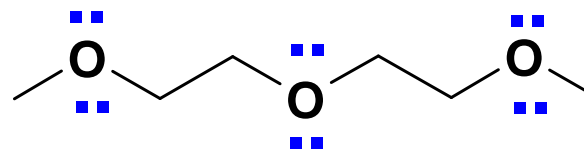
## Disolventes mas habituales



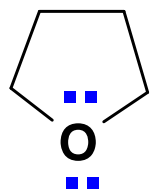
Dietiléter



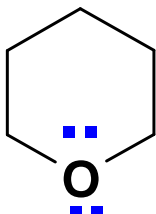
Dimetoxietano  
Monoglime(DME)



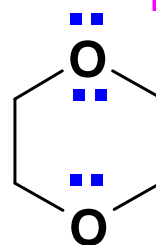
2,2'-Dimetoxi-dietileter  
Diglime



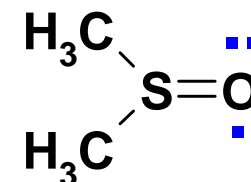
Tetrahidrofurano  
(THF)



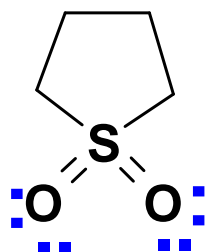
Oxaciclohexano  
(tetrahidropirano; THP)



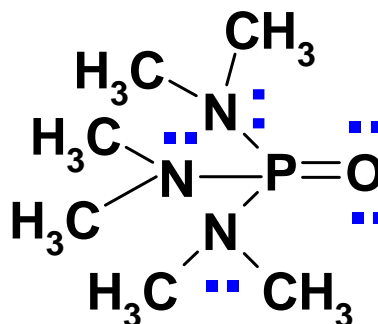
1,4-dioxa-ciclohexano  
(1,4-dioxano)



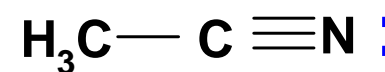
Dimetilsulfóxido  
(DMSO)



Sulfolano



Hexametilfosforotriamida  
(HMPA) (HMPT)



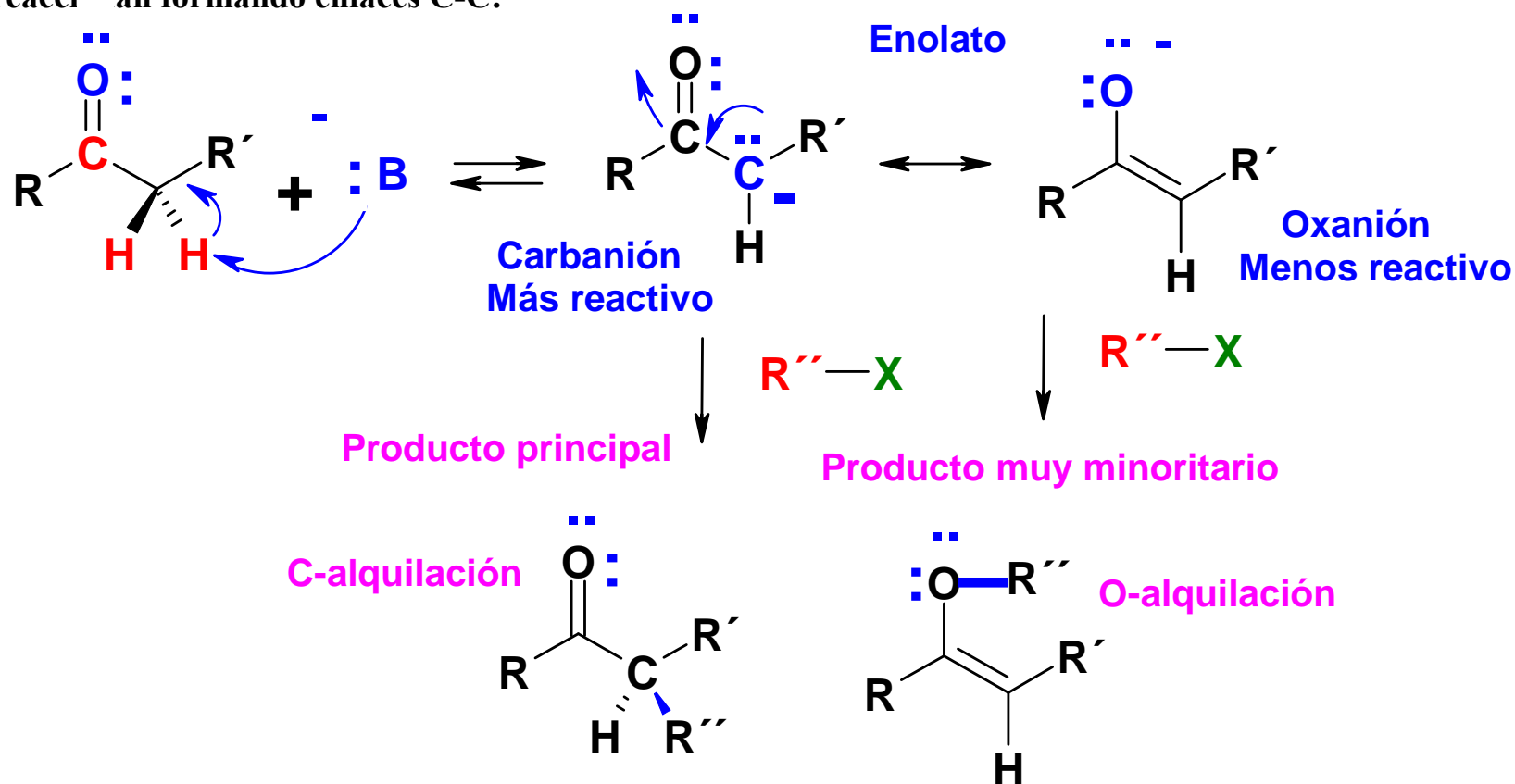
Acetonitrilo

TABLA I. Acidez de diversos compuestos orgánicos

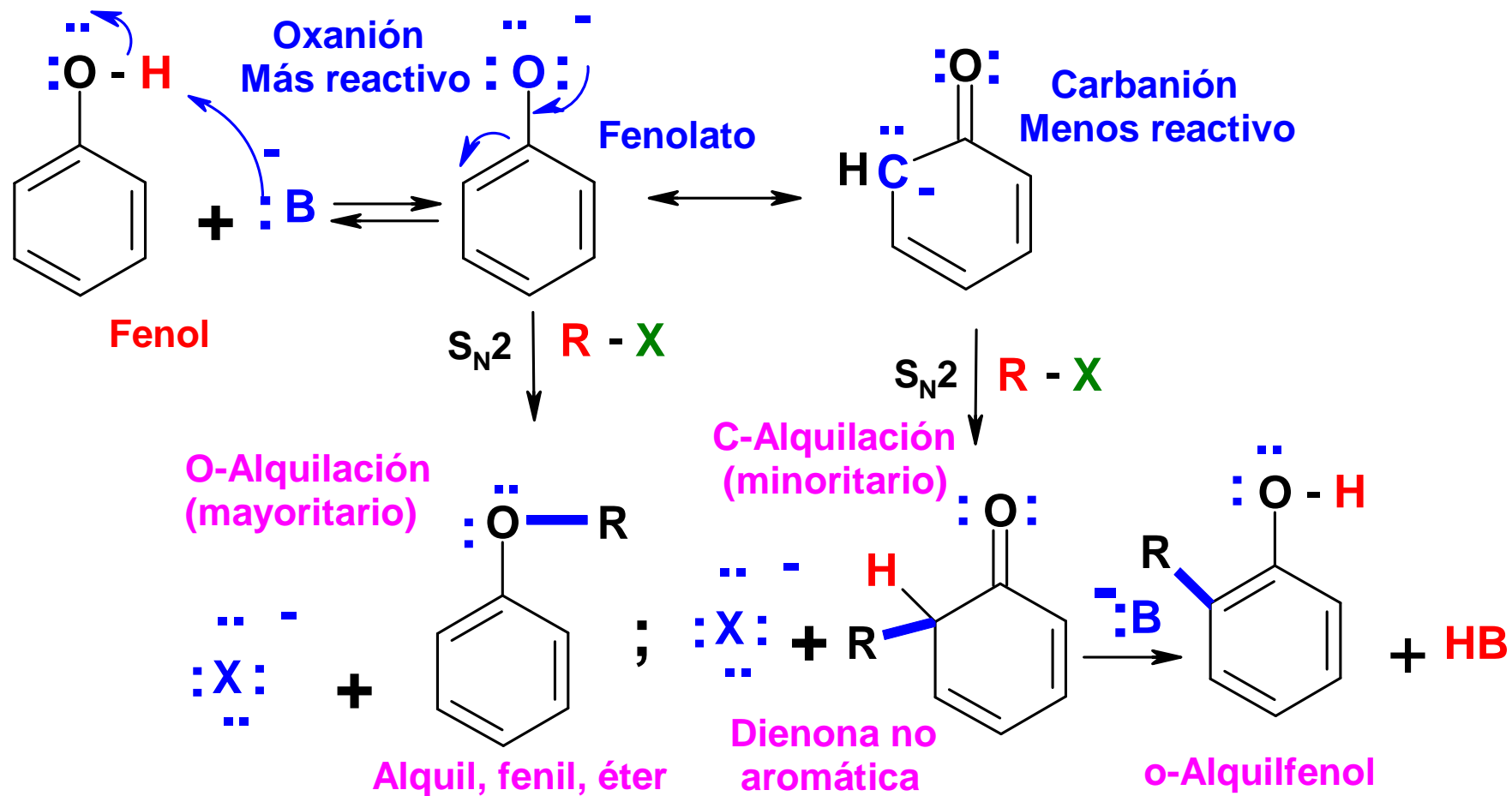
Fórmula	Compuesto	pK <sub>A</sub>
H - CH <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N,N-dimetilacetamida	30
H - CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Acetato de etilo	25
H - CH <sub>2</sub> C≡N	Acetonitrilo	25
H - CH <sub>2</sub> CO CH <sub>3</sub>	Propanona	20
H - CH <sub>2</sub> COH	Acetaldehído (Propanal)	17
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OOC(CH <sub>2</sub> )COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Malonato de dietilo	13
C≡NC(CH <sub>2</sub> )C≡N	Malononitrilo	11,8
CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> )COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Acetoacetato de etilo	10,7
Ph-CO(CH <sub>2</sub> )COCH <sub>3</sub>	1-Benzoil-propanona	9,4
CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> )COCH <sub>3</sub>	2,4-Pentanodiona	8,9
CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> )CHO	3-Oxo-butanal	5,9

## Reactividad química de los enolatos

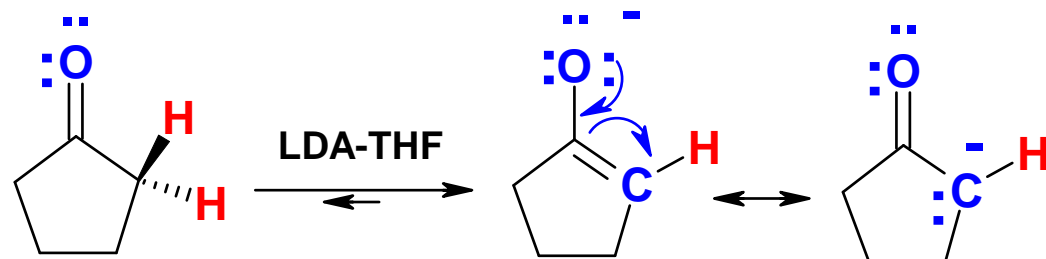
Los enolatos son entidades nucleófilas ambivalentes, es decir, que presentan dos puntos nucleófilos a través de los cuales pueden reaccionar. Uno de ellos es el átomo de C contiguo al carbonilo y otro el O del grupo carbonilo, pero los enolatos de los compuestos alifáticos reaccionan habitualmente a través del átomo de carbono, es decir, se comportan como entidades con carbono nucleófilo, lo que los convierte en reactivos de gran interés en síntesis orgánica, pues frente a una fuente de carbono electrófilo, reaccionan formando enlaces C-C:



Los fenolatos constituyen un caso particular de enolatos ambidentados y se diferencian de los enolatos en que la reacción principal se sitúa sobre el átomo de oxígeno en lugar de sobre el carbono, como ocurre normalmente con los enolatos. La reacción sobre el carbono está desfavorecida porque implica la pérdida de la aromaticidad:

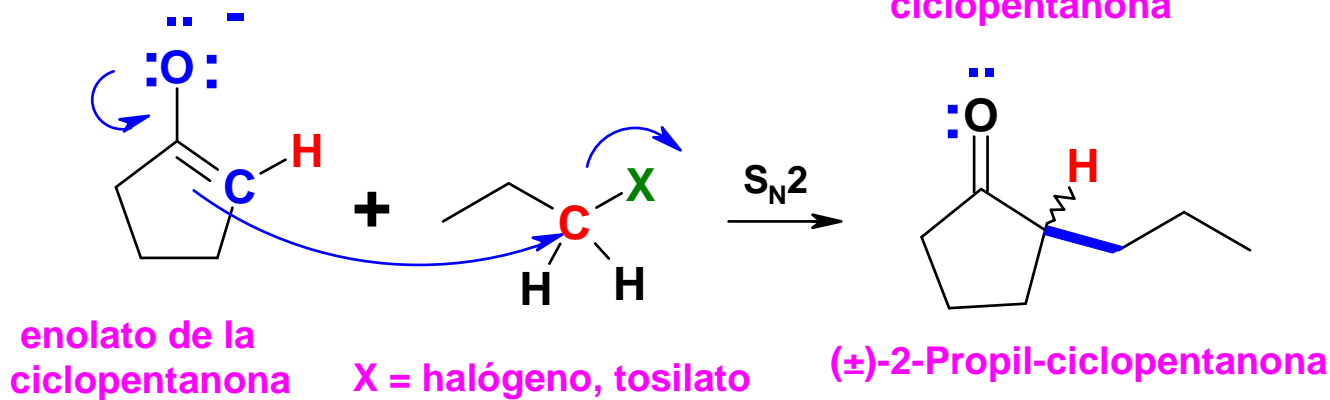


## Alquilación en $\alpha$ de compuestos carbonílicos



ciclopentanona

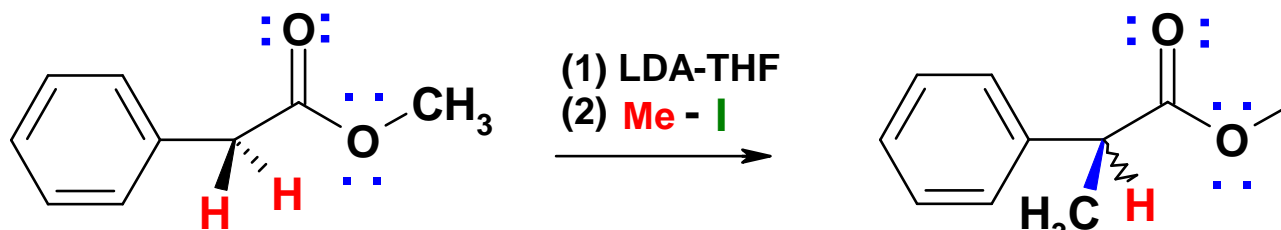
enolato de la ciclopentanona



enolato de la ciclopentanona

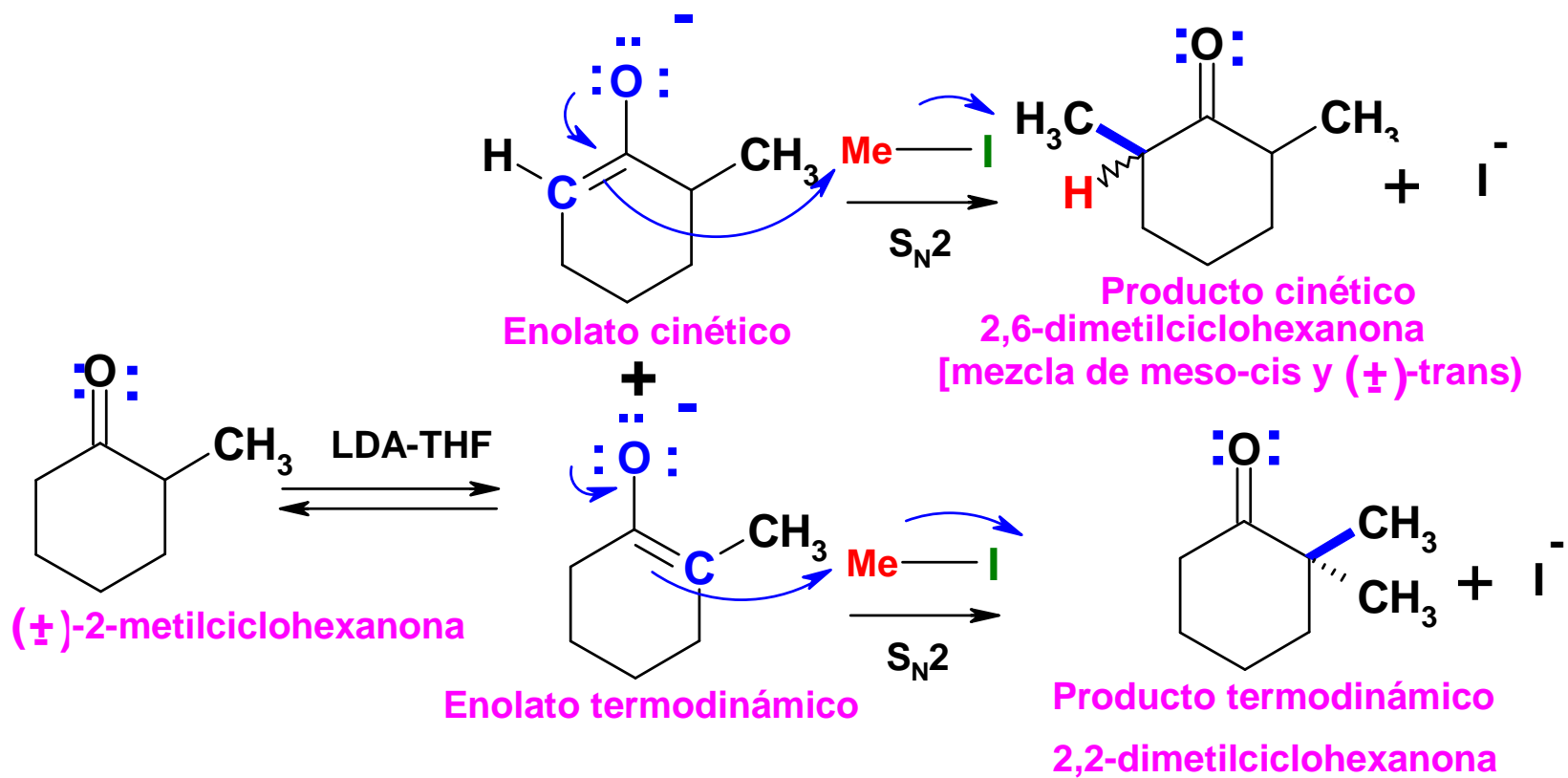
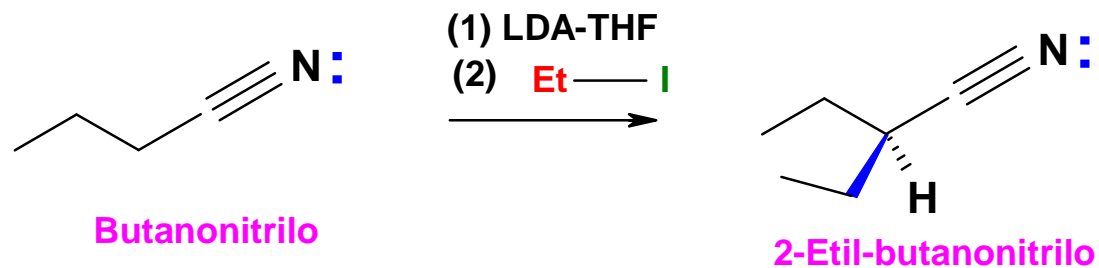
X = halógeno, tosilato

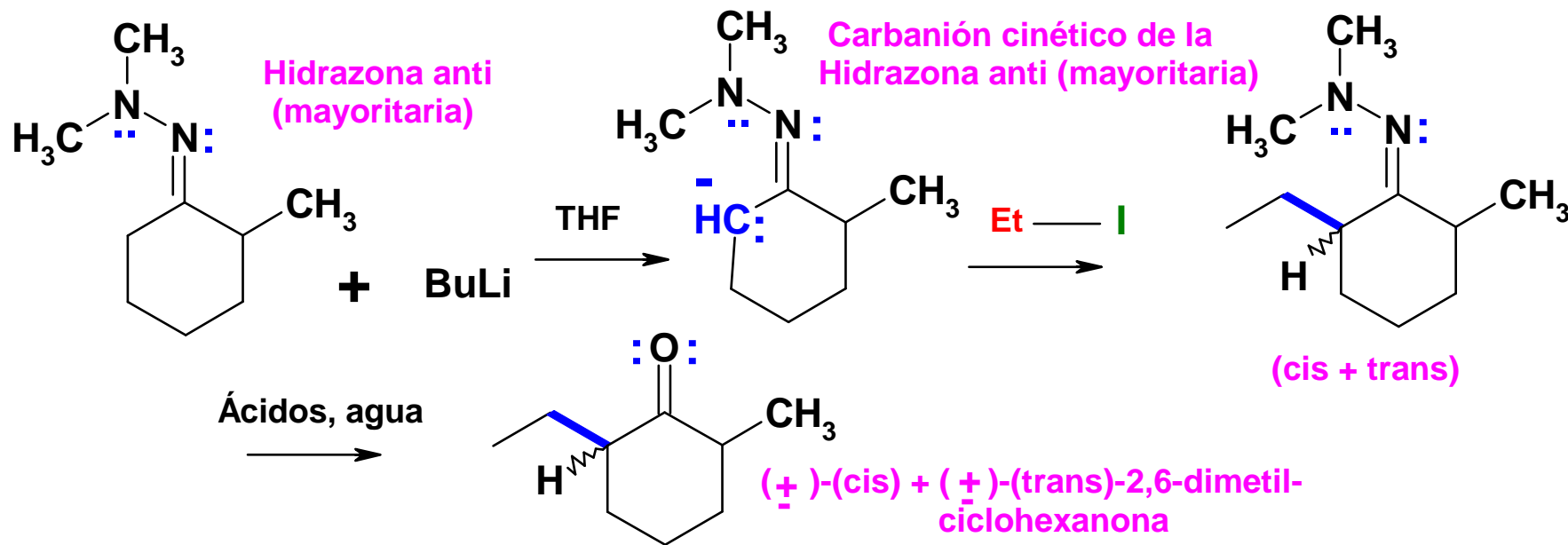
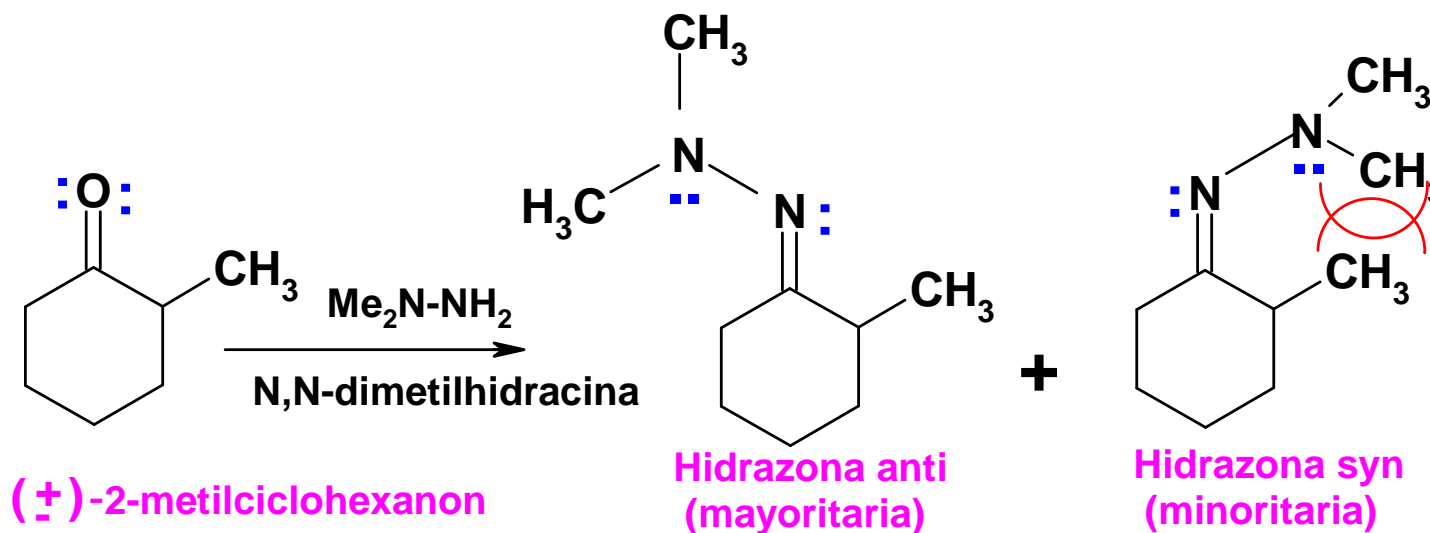
(±)-2-Propil-ciclopentanona



Fenilacetato de metilo

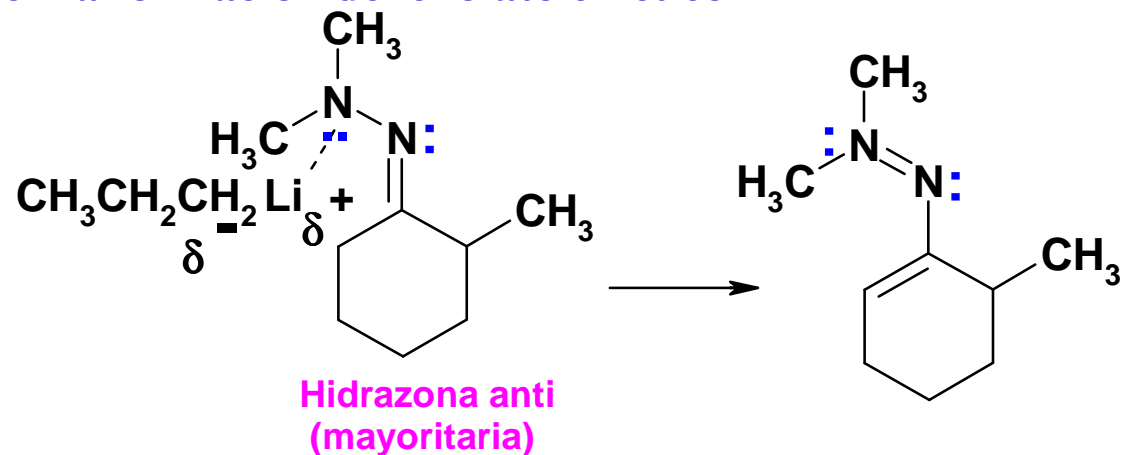
(±)-2-Fenil-propanoato de metilo



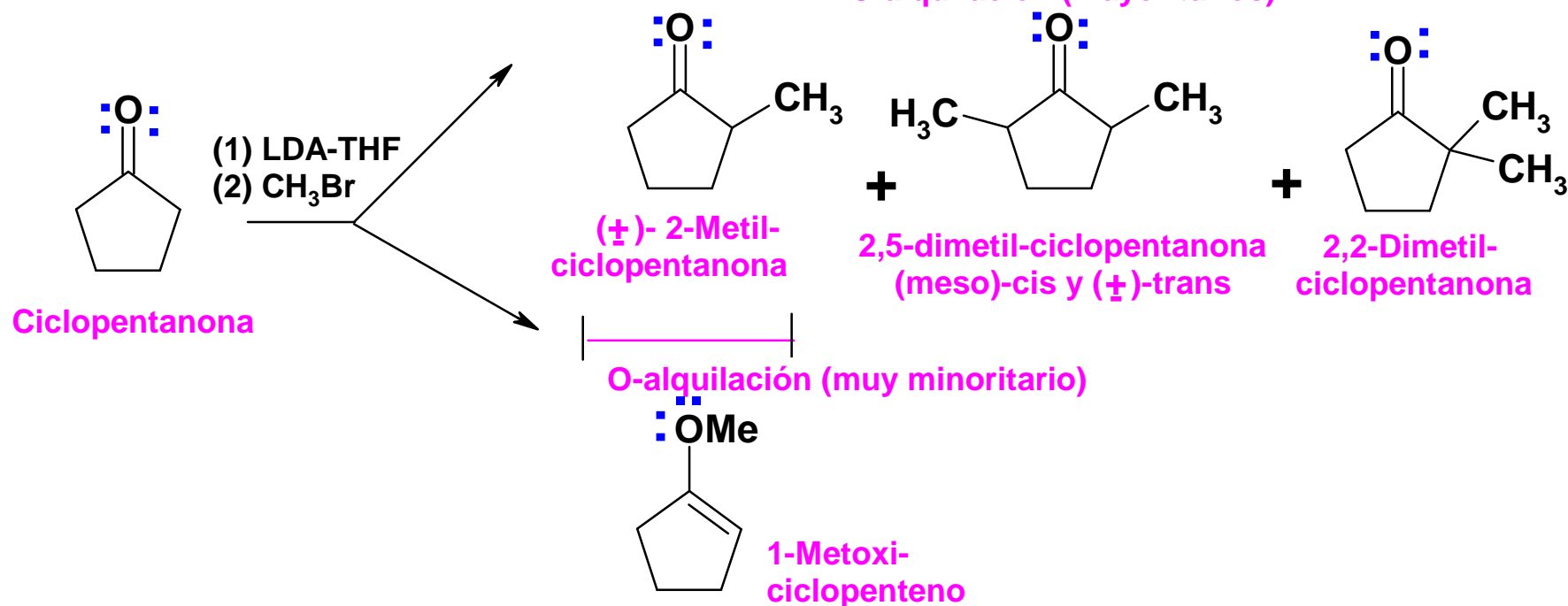




## Selectividad en la formación del enolato cinético

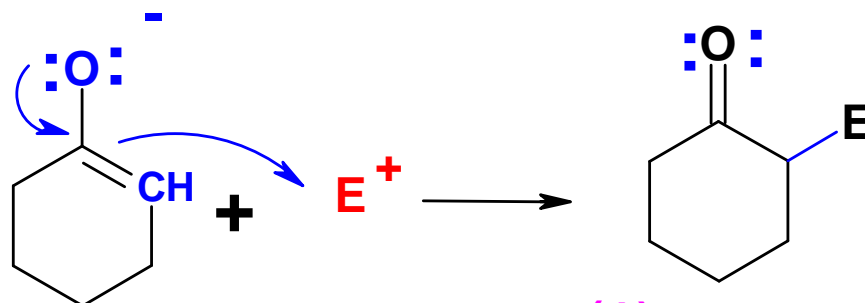
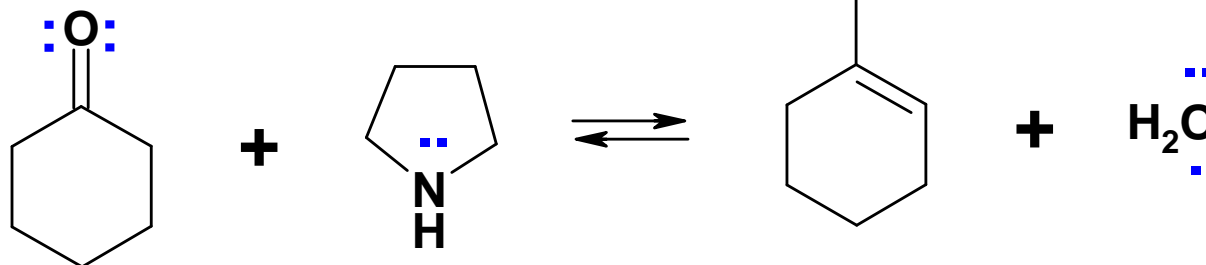
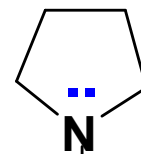


## Enaminas en lugar de enolatos



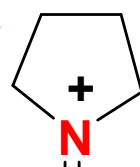
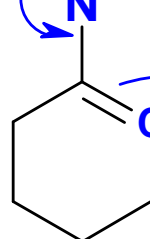
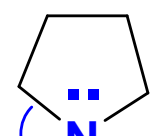
# LECCIÓN 18

Pirrolidina

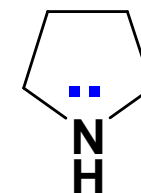
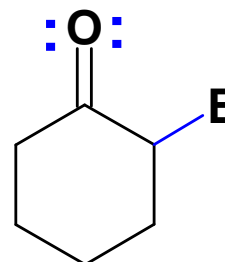


Enolato de la ciclohexanona

(±)-Cetona alquilada



Ácidos, agua



Enamina de la ciclohexanona con la pirrolidina

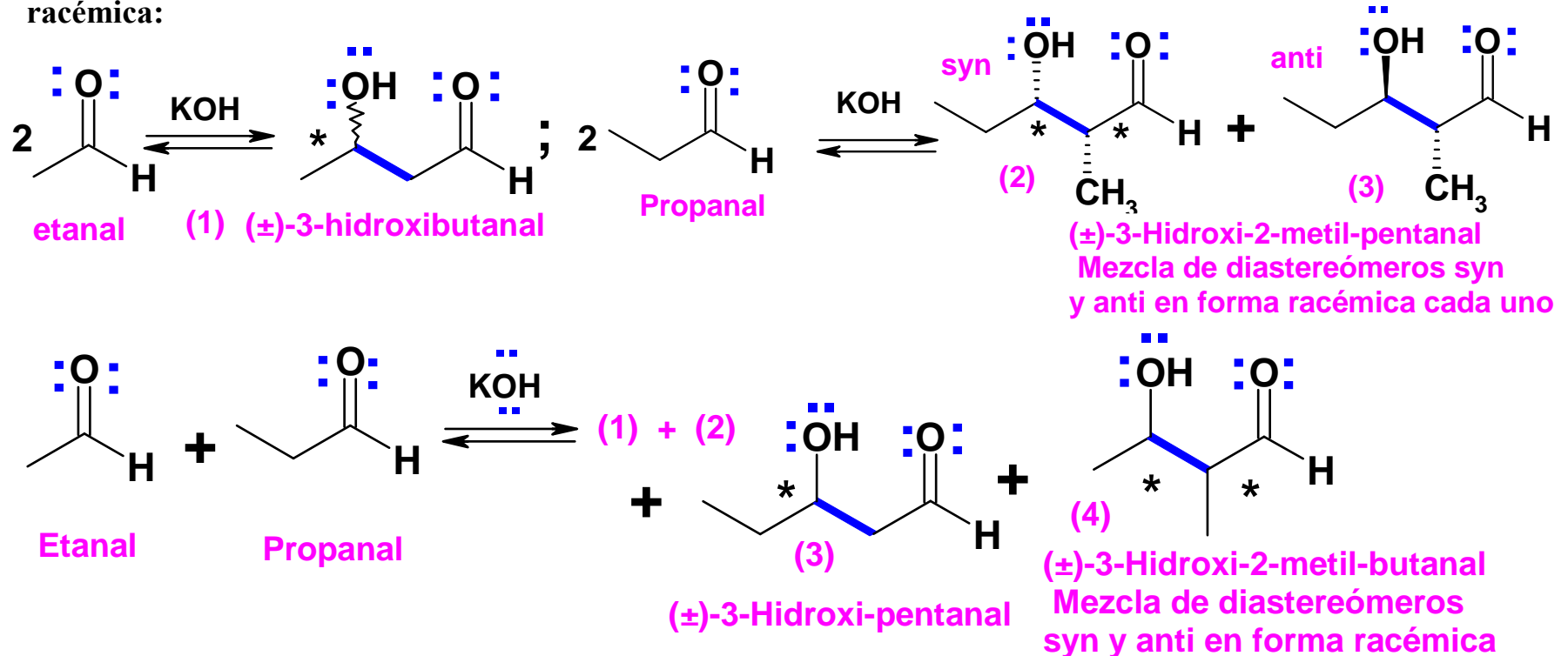
Sal de pirrolidinio

(±)-Cetona alquilada

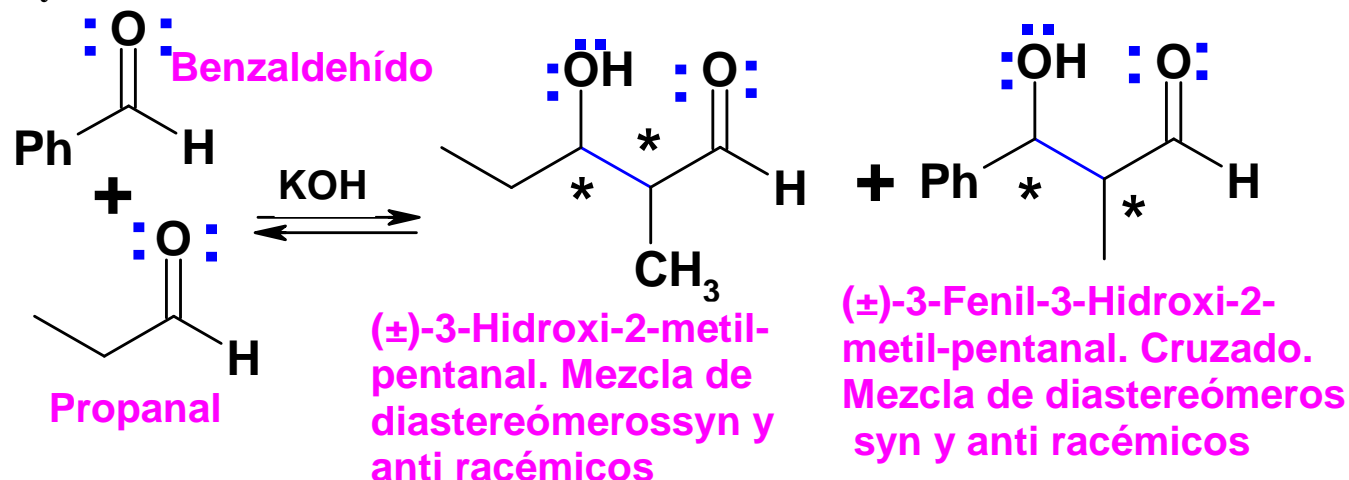
Pirrolidina

## Condensaciones aldólicas cruzadas

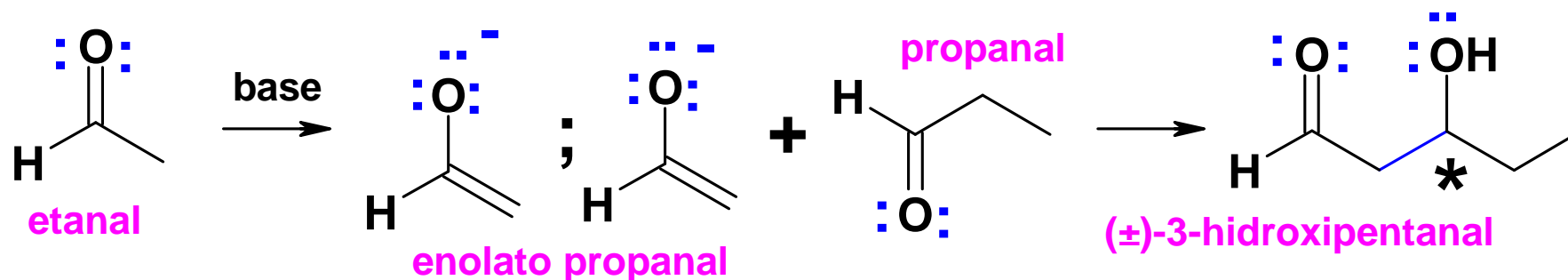
La autocondensación de un aldehído como el etanal conduce a un único producto como una mezcla racémica o en el caso del propanal a una mezcla de dos diastereómeros syn y anti, cada uno de los cuales se halla en forma racémica. La condensación entre dos aldehídos (cetonas) diferentes es conocida como **condensación aldólica cruzada** y conduce a una compleja mezcla de cuatro productos, en la que junto a los dos productos derivados de la autocondensación, aparecen dos nuevos compuestos resultantes de la condensación del enolato de cada uno de los aldehídos con el carbonilo del otro. Es interesante resaltar que en la reacción puede producirse uno o dos centros estereogénicos lo que eleva el número de diastereómeros posibles. Los compuestos con un solo centro se generan como mezclas racémicas y los que presentan dos centros como una mezcla de diastereómeros syn y anti, cada uno de los cuales se halla como una mezcla racémica:



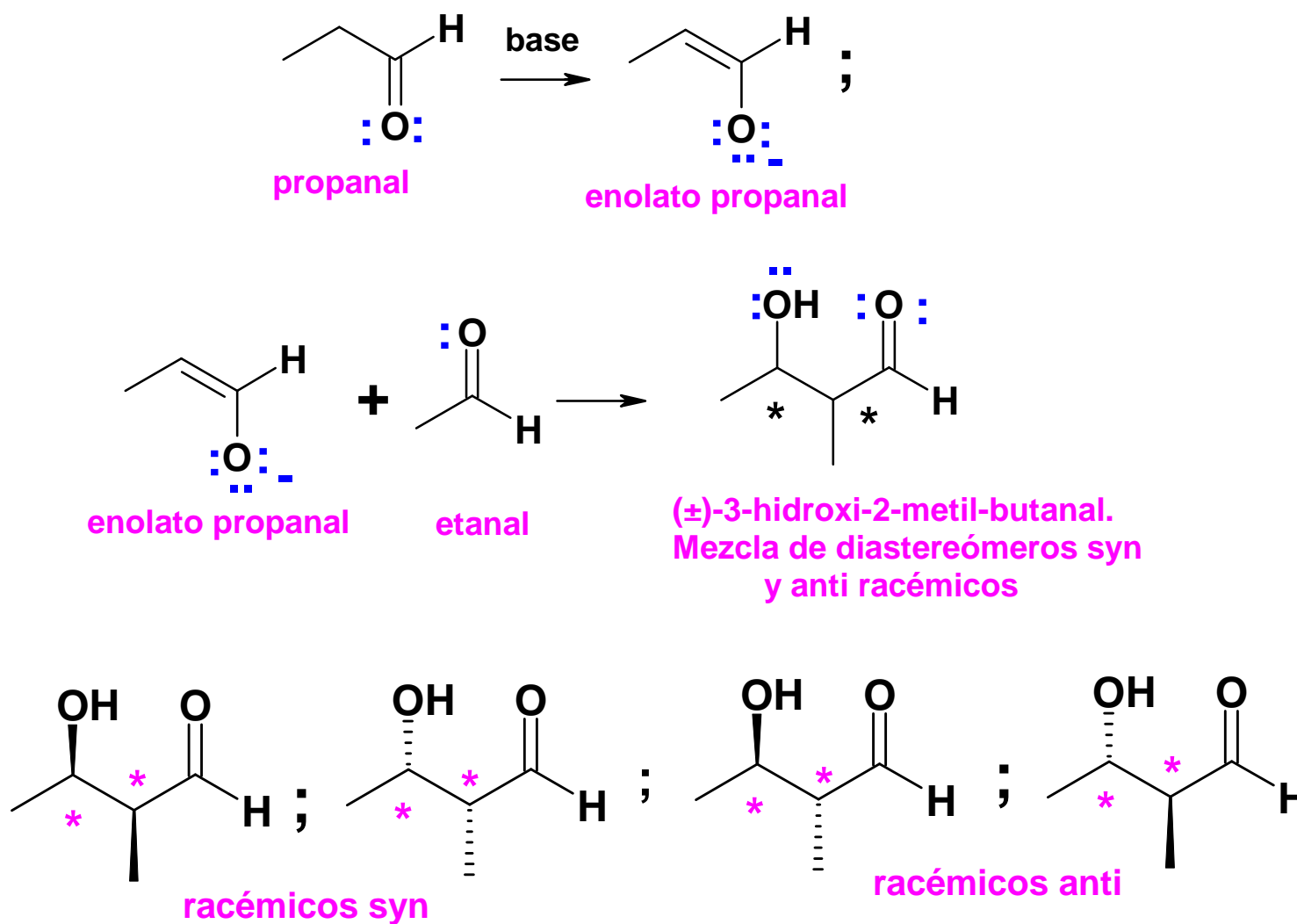
La situación se simplifica cuando uno de los dos aldehídos no contiene  $\alpha$ -H (por ejemplo el benzaldehído) y se quiere condensar con otro que sí lo tiene, como el propanal. En estos casos se producen dos compuestos, uno de ellos resultante de la autocondensación del propanal y otro del enolato del propanal con el benzaldehído. Teniendo en cuenta la estereoquímica, en realidad se producen ocho posibles productos, a saber dos productos de estructura diferente cada uno de los cuales se presenta como una mezcla de diastereómeros syn y anti racémicos:



Es posible efectuar condensaciones aldólicas cruzadas en las que se forme un solo producto llevando a cabo la reacción en condiciones controladas. Se produce la enolización completa del aldehído que deseamos, añadiendo gota a gota el aldehído sobre la base con continua e intensa agitación; una vez formado el enolato se añade el segundo componente lentamente, gota a gota, sobre la solución del enolato. Así, si queremos condensar el enolato de etanal con el propanal para que se genere única y exclusivamente (+)-3-hidroxipentanal, debemos enlizar previamente el etanal y añadir sobre esta solución, gota a gota, el propanal:

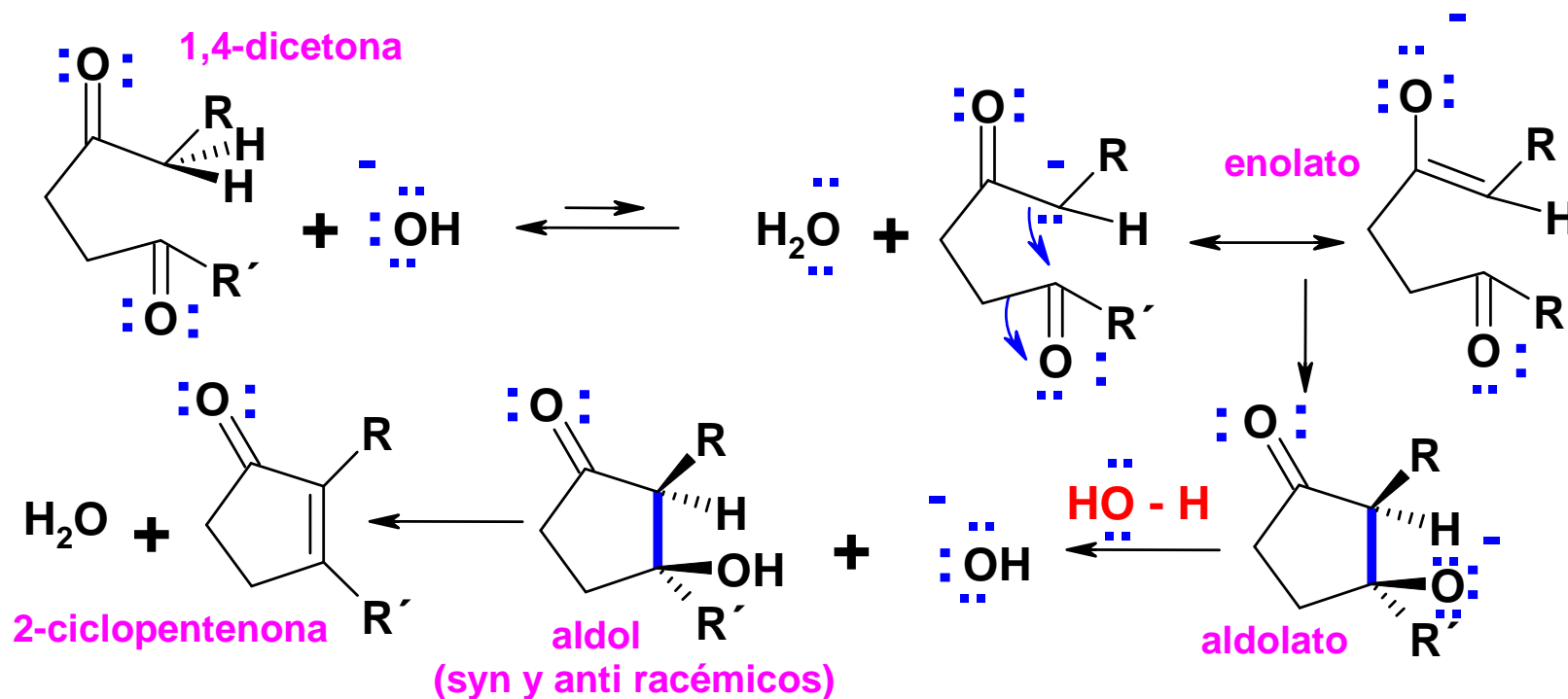


Es posible obtener única y exclusivamente el ( $\pm$ )-3-hidroxi-2-metil-butanal como una mezcla de dos diastereómeros syn y anti racémicos, enolizando previamente el propanal y añadiendo gota a gota el etanal sobre la solución que contiene el enolato del propanal:

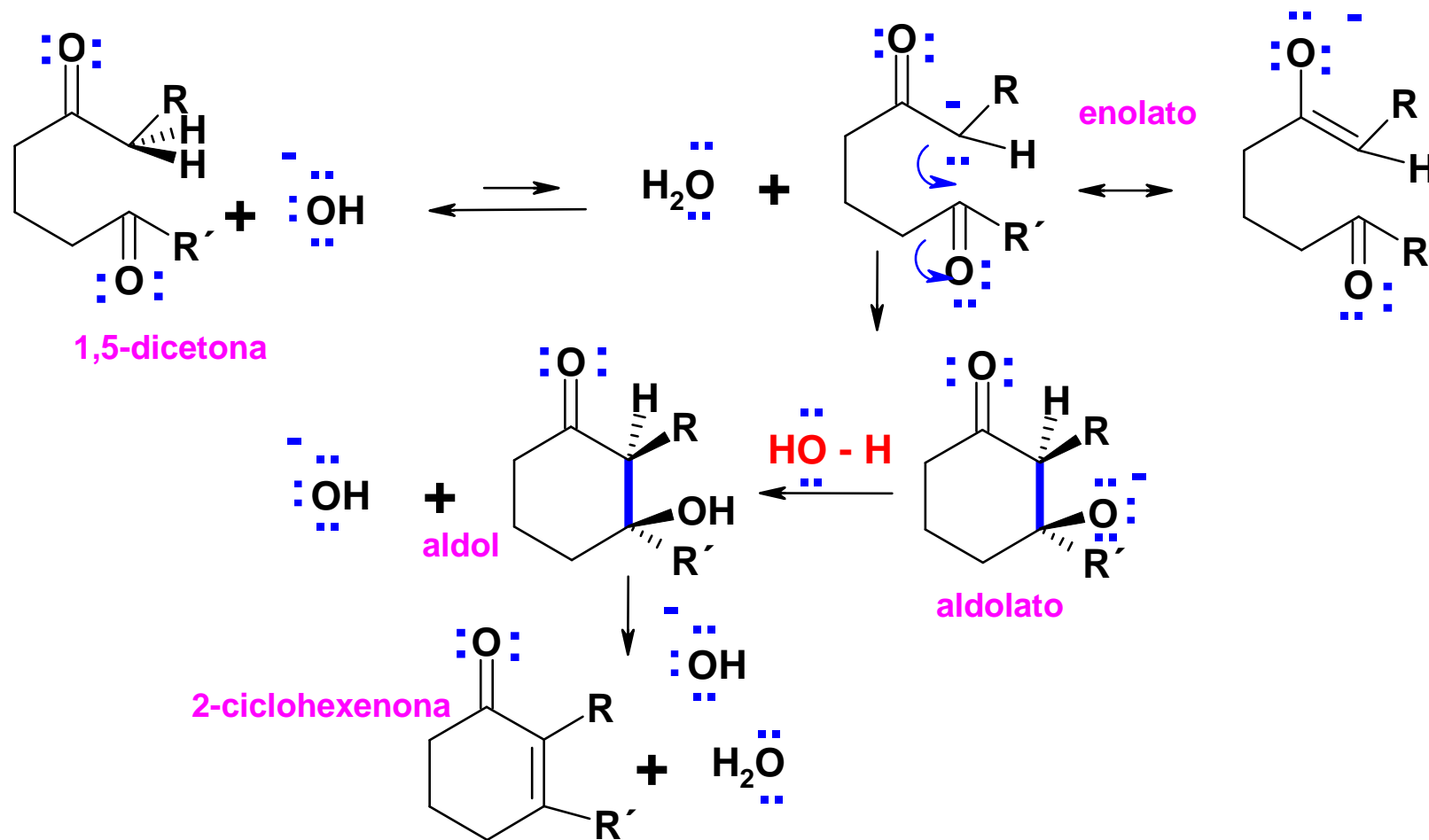


### Condensaciones aldólicas intramoleculares

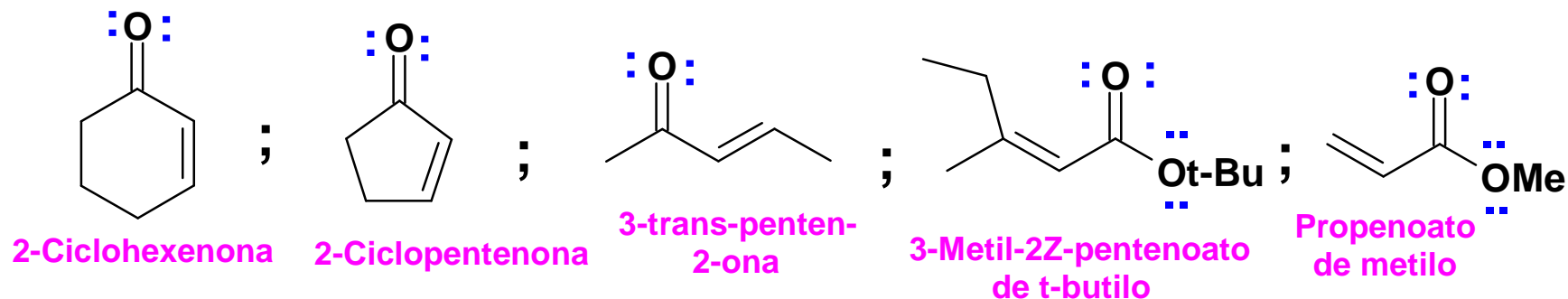
Los compuestos dicarbonílicos, particularmente las dicetonas, pueden sufrir una condensación aldólica intramolecular transformándose en cetonas cíclicas de cinco o seis miembros. Así, una 1,4-dicetona puede dar origen a una 2-ciclopentenona por tratamiento con álcalis en caliente y las 1,5-dicetonas dan lugar a 2-ciclohexenonas. Las (1,2) y (1,3)-dicetonas no dan esta reacción porque conducirían a ciclos de 3 y 4 eslabones, respectivamente, y es sabido que los estados de transición de estas reacciones tienen elevadas energías, debido a las altas tensiones angulares y torsionales que presentan.



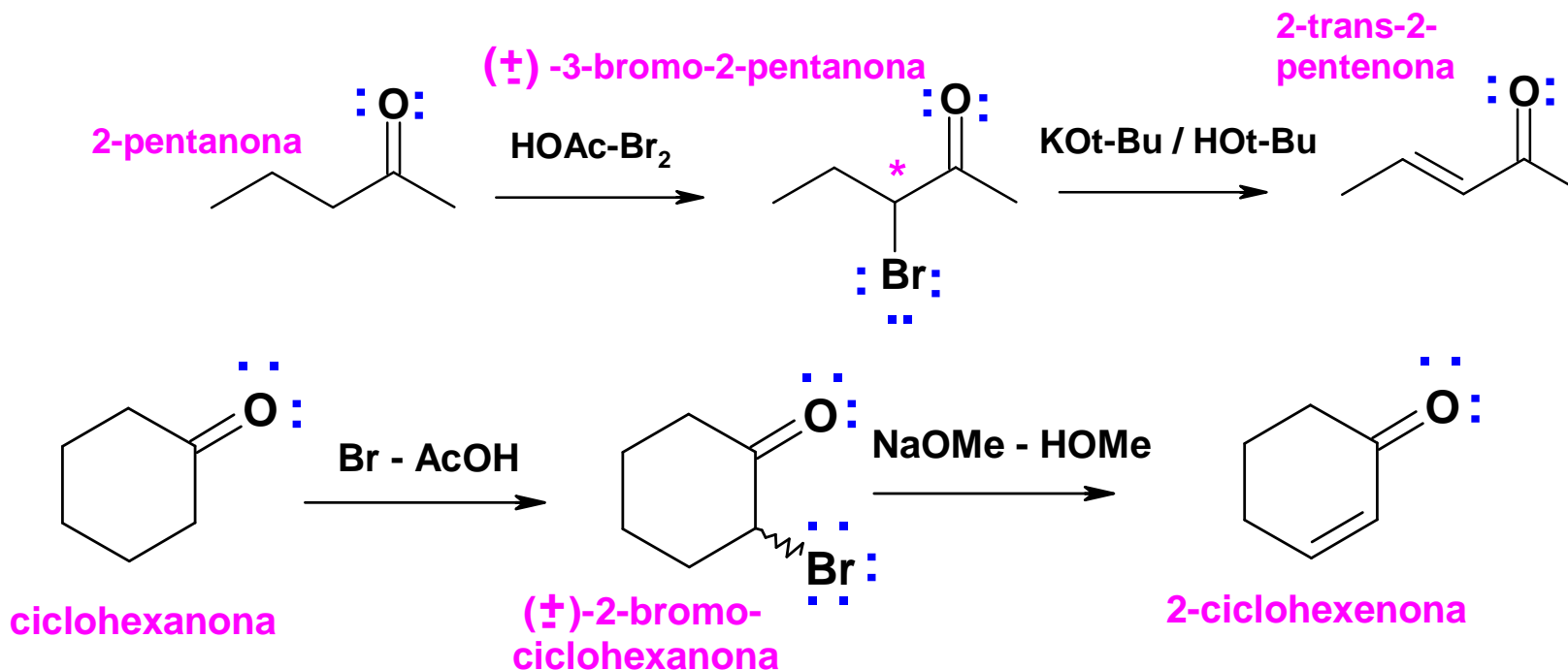
Las 1,5-dicetonas conducen a 2-ciclohexenonas por condensación aldólica intramolecular:



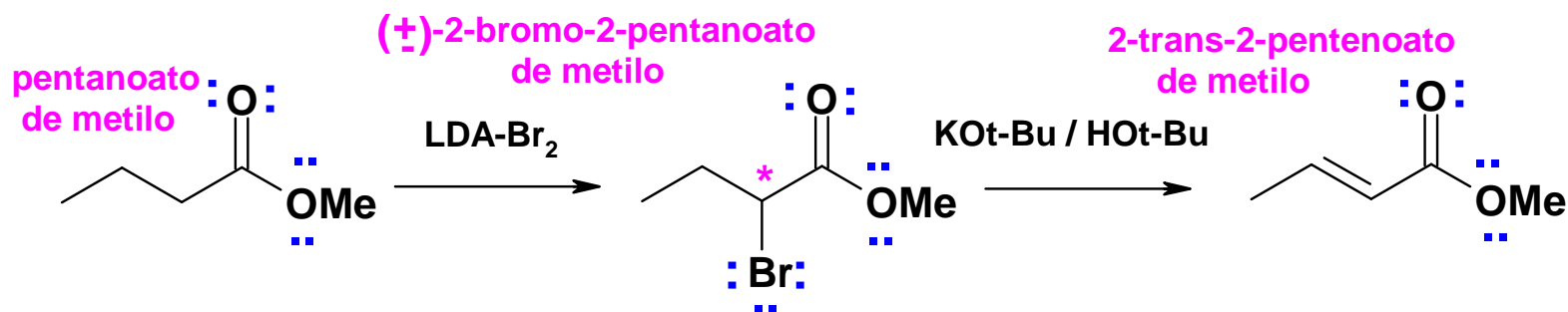
## Compuestos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados: síntesis y reactividad química



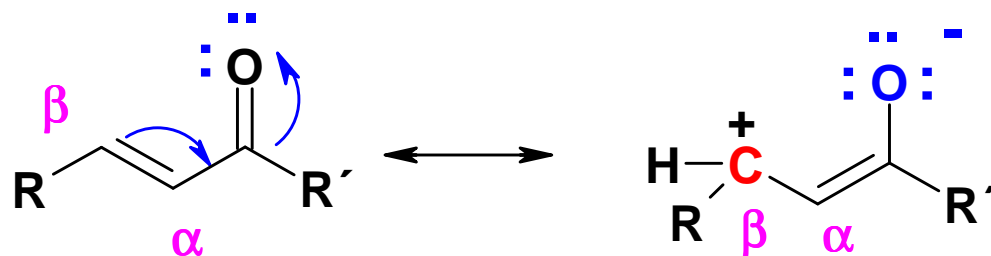
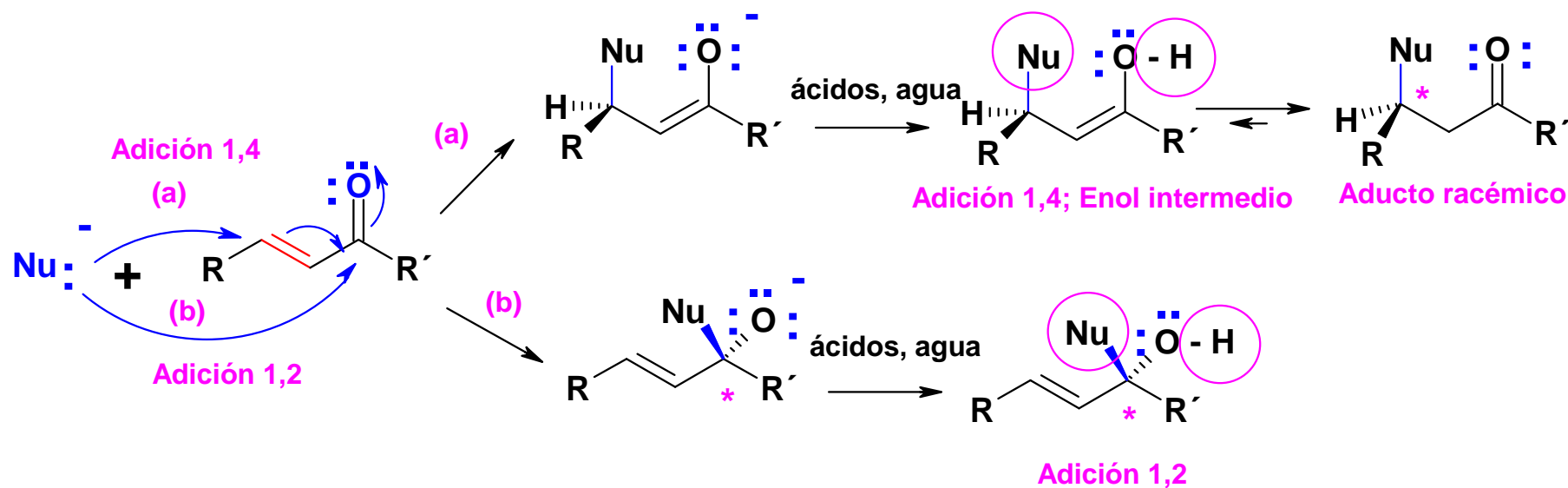
## Síntesis de compuestos $\alpha,\beta$ -insaturados







## Reactividad química de los compuestos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados



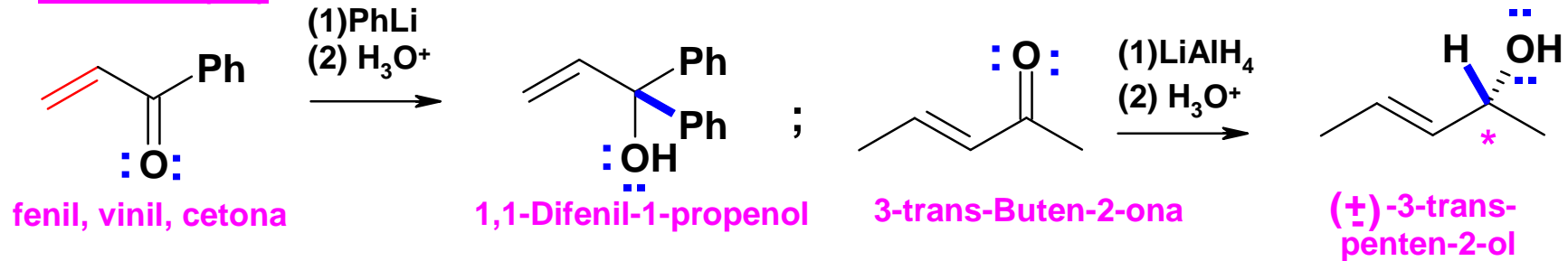
# LECCIÓN 18

## Química Orgánica 2°. Competición entre las adiciones (1,2) y (1,4)

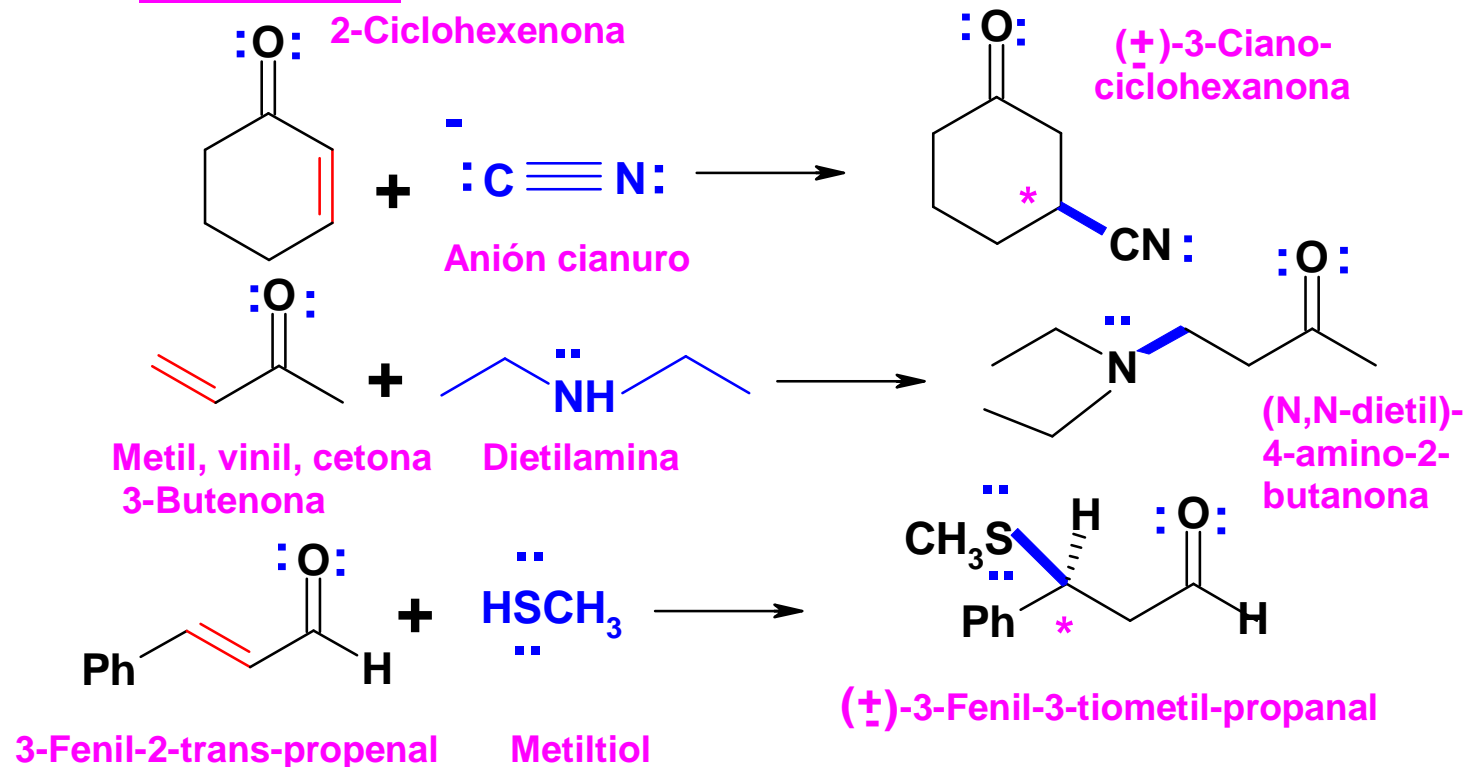
Antonio Galindo Brito 26

Los nucleófilos que se comportan como bases fuertes (organometálicos  $\text{RM}$ , anión hidruro  $\text{H}^-$ , etc.) dan predominantemente el producto de adición (1,2), mientras que los nucleófilos que se comportan como bases relativamente débiles (anión cianuro  $^-\text{CN}$ , aminas  $\text{RH}_2\text{N}$ ., tioles  $\text{RHS}$ ., aniones haluro  $\text{X}^-$ , etc.) forman los productos (1,4):

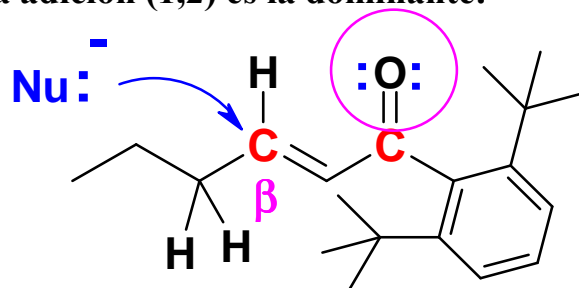
### Adiciones (1,2)



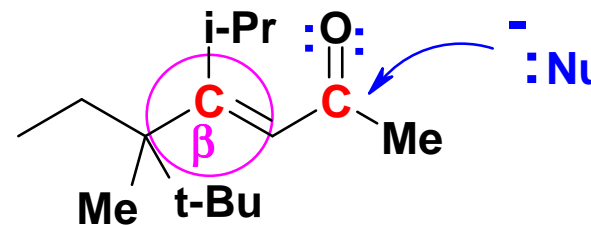
### Adiciones (1,4)



Otro factor a tener en cuenta es el problema estérico y así, cuando el grupo carbonilo está rodeado de sustituyentes voluminosos y el  $\beta$ -carbono está despejado, predominará la adición (1,4). Si la situación se invierte, la adición (1,2) es la dominante:



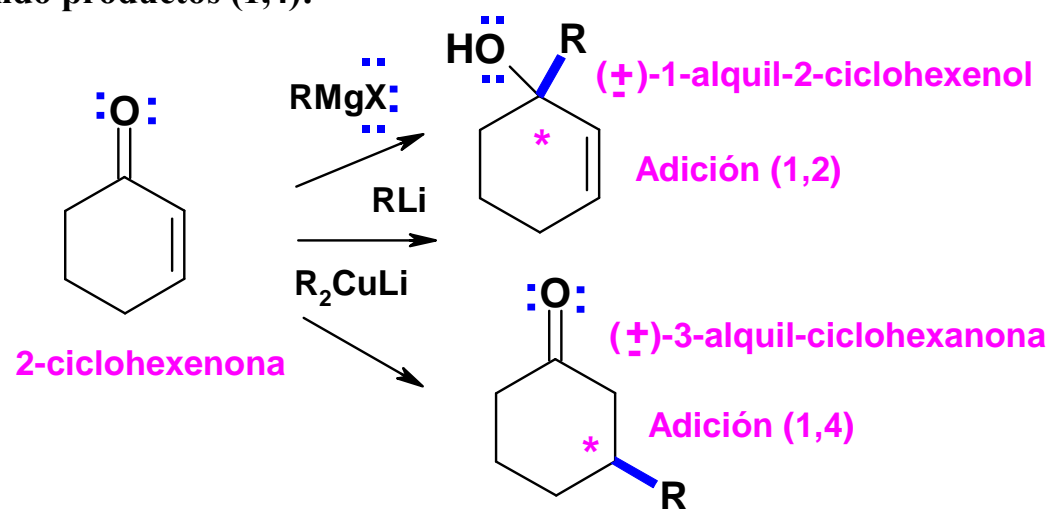
Carbonilo muy impedido  
Adición dominante (1,4)



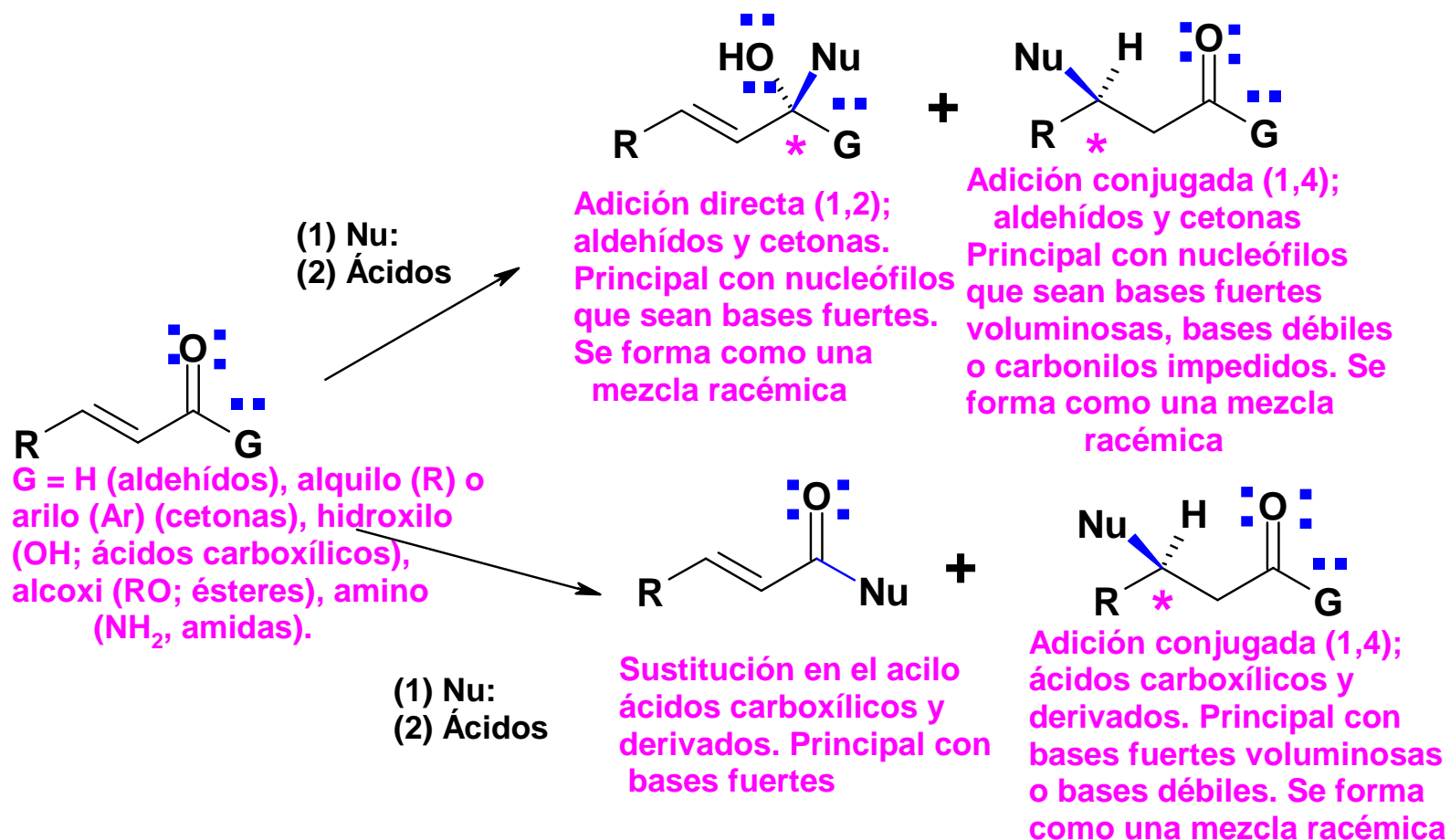
Carbono  $\beta$  muy impedido  
Adición dominante (1,2)

### Adición de organometálicos a los compuestos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados

Los reactivos de Grignard ( $\text{RMgX}$ ) y los organolitios ( $\text{RLi}$ ,  $\text{ArLi}$ ) con cetonas y ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados dan productos de adición (1,2), pero los organocupratos de litio [ $\text{R}_2\text{CuLi}$ ] reaccionan predominantemente sobre el carbono  $\beta$  dando productos (1,4):



## Resumen de la competición (1,2) frente a (1,4)

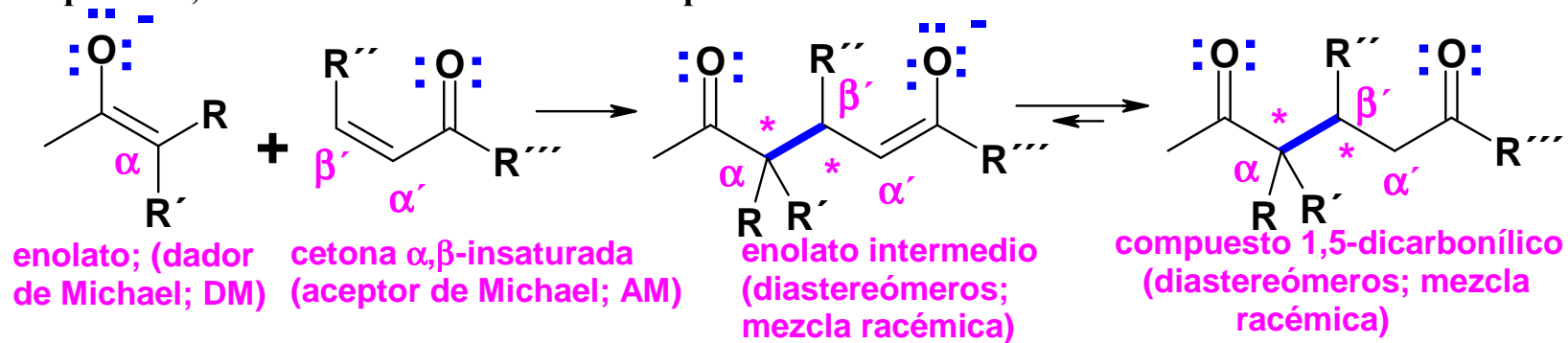


# LECCIÓN 18

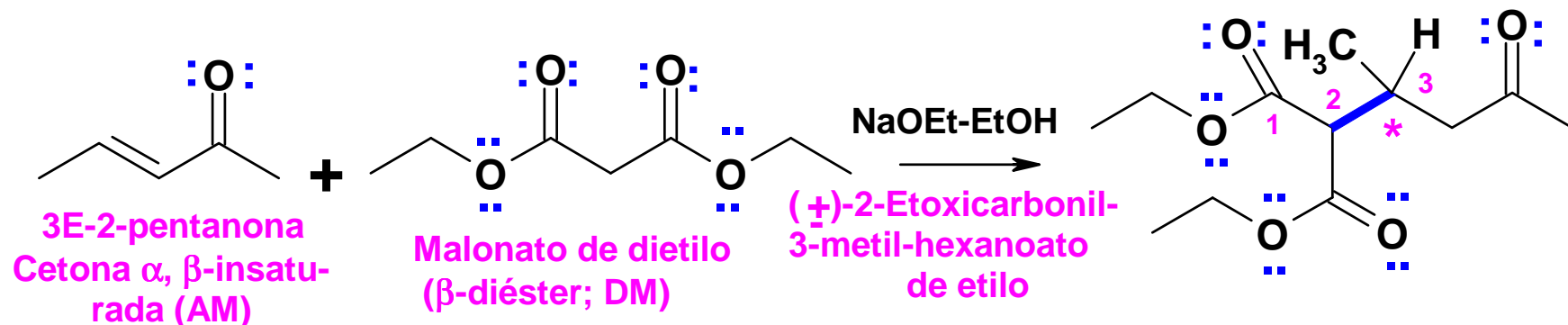
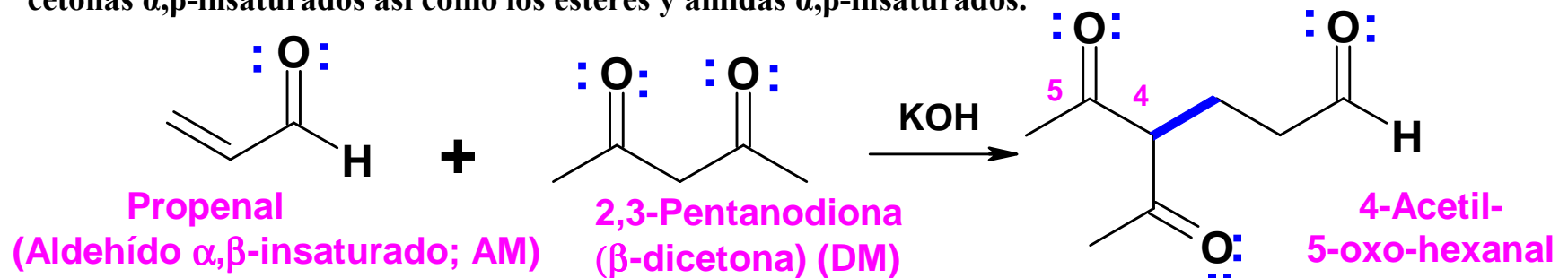
## Química Orgánica 2°. La reacción de Michael

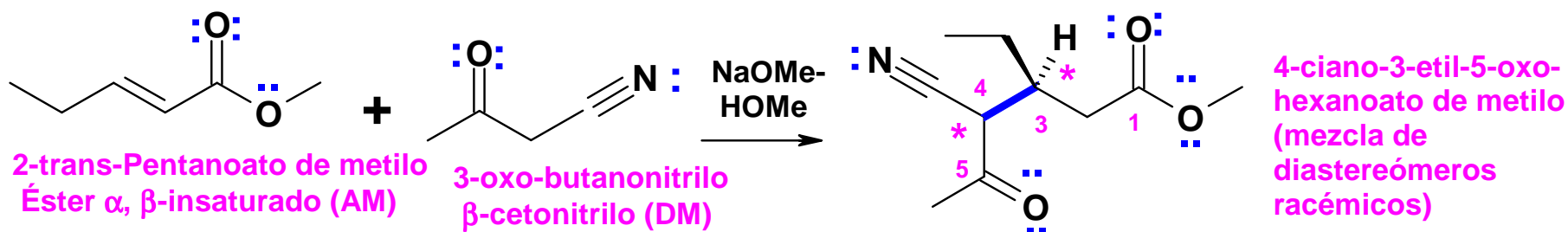
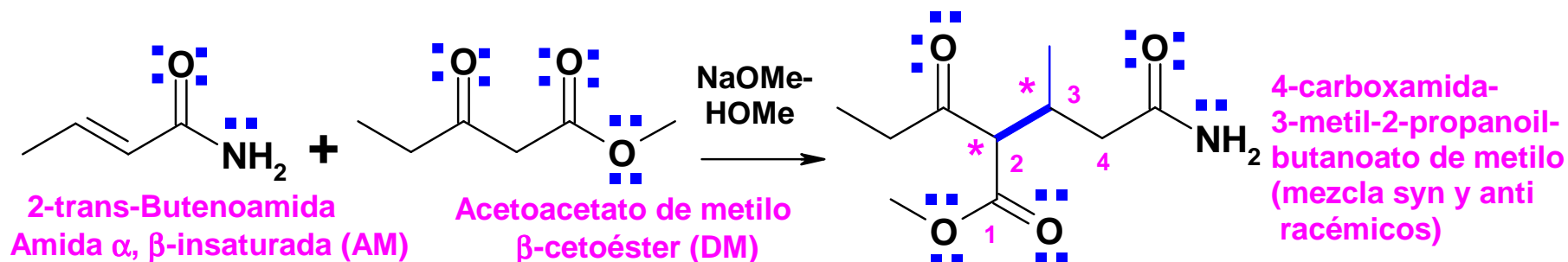
Antonio Galindo Brito 29

Cuando se efectúa la adición de un enolato sobre un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado se obtiene un compuesto 1,5-dicarbonílico conociéndose el proceso como reacción de Michael:

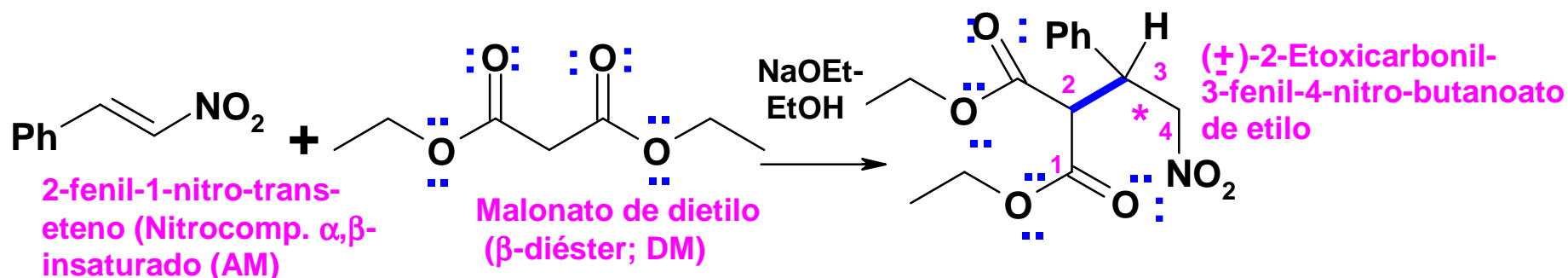


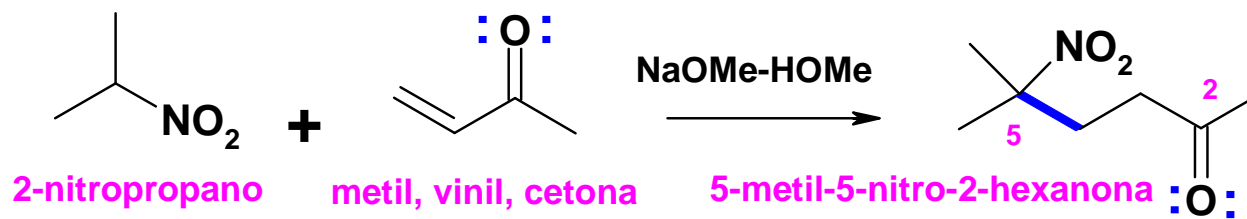
Los enolatos que actúan como dadores de Michael (DM), pueden proceder de una 1,3-dicetona, 1,3-diésteres,  $\beta$ -cetoésteres y cetonitrilos, siendo los más frecuentes aceptores de Michael (AM) los aldehídos y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturados así como los ésteres y amidas  $\alpha,\beta$ -insaturados.



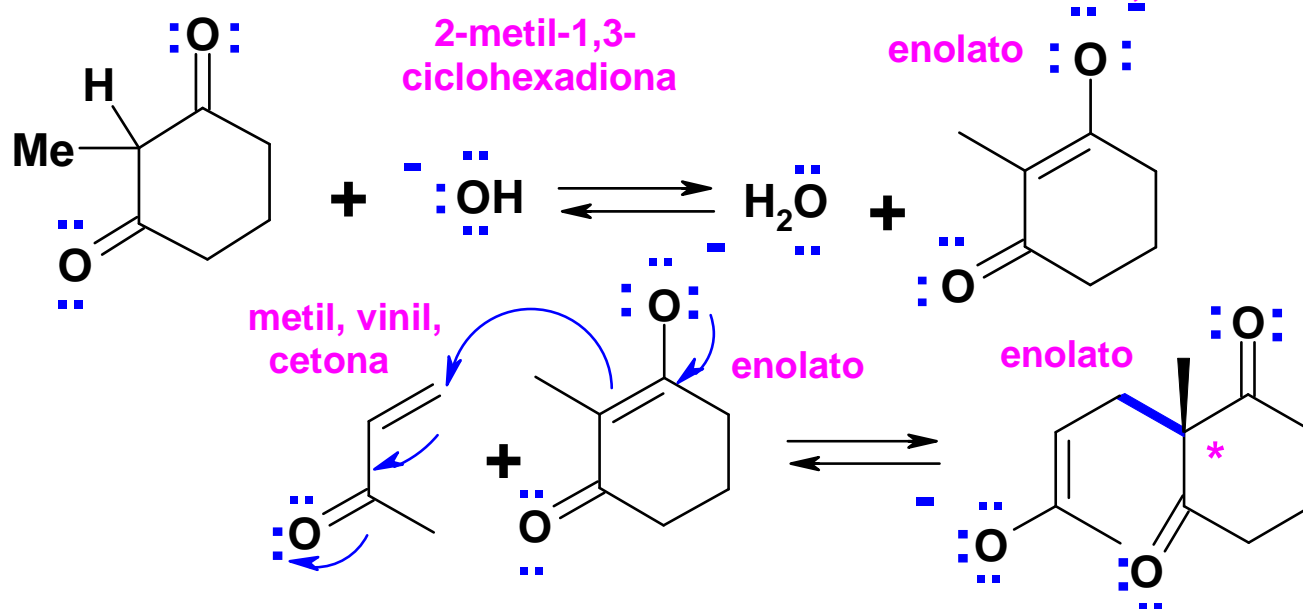
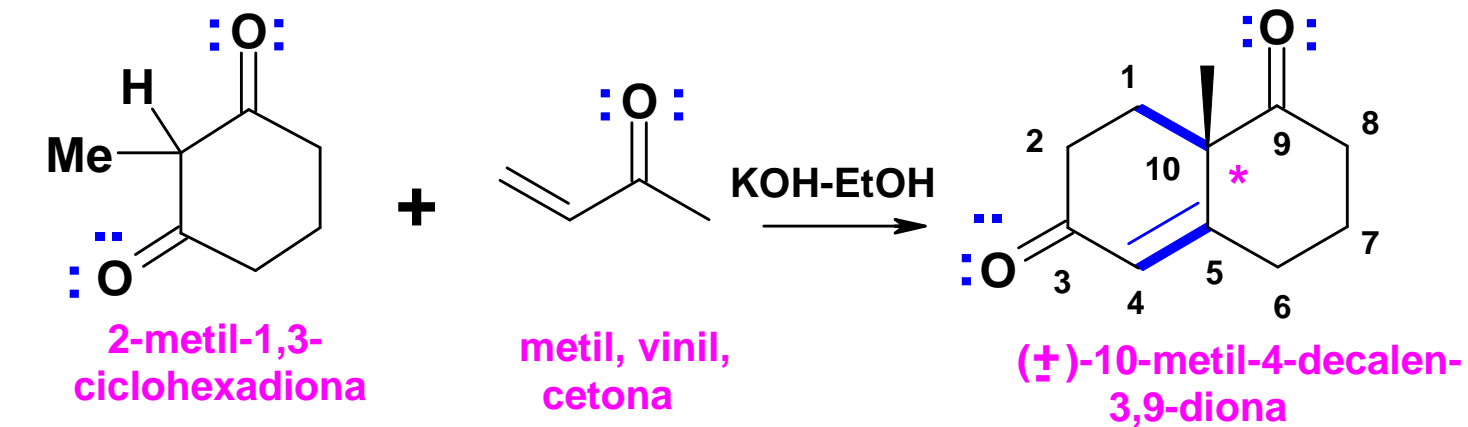


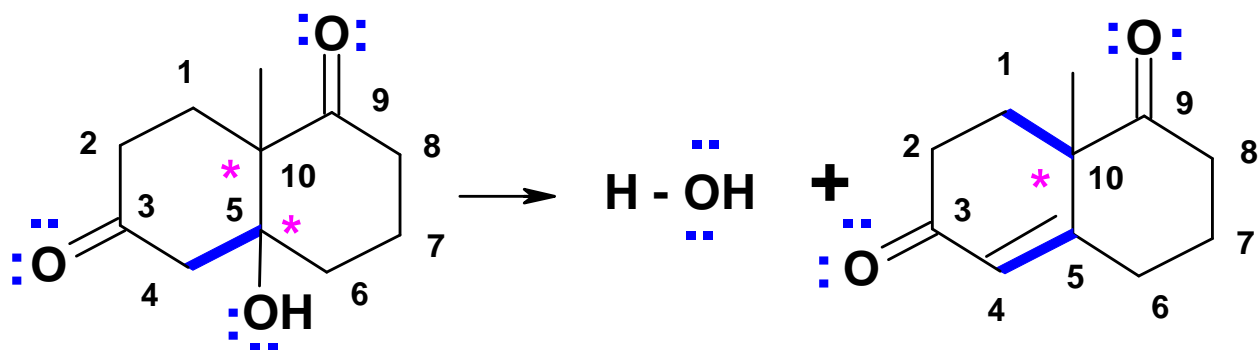
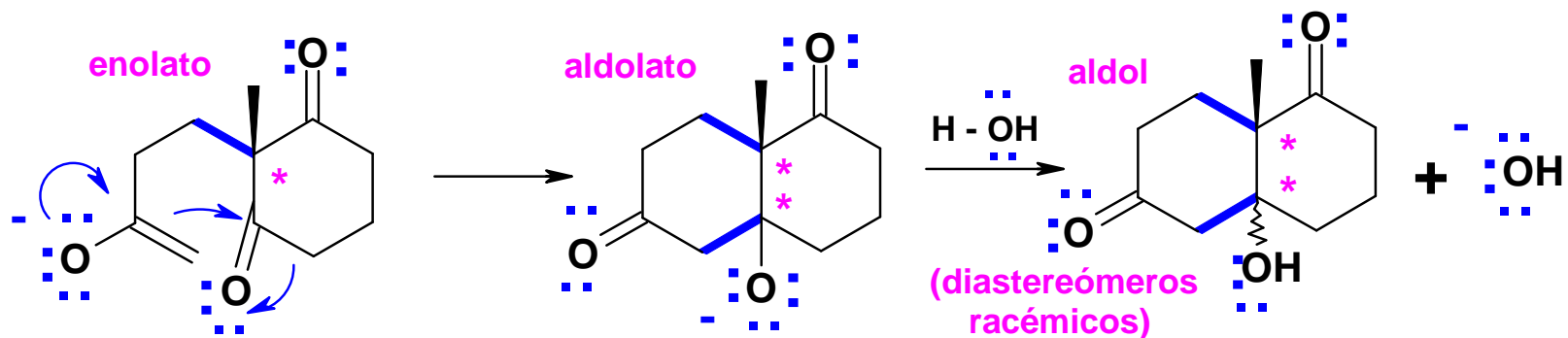
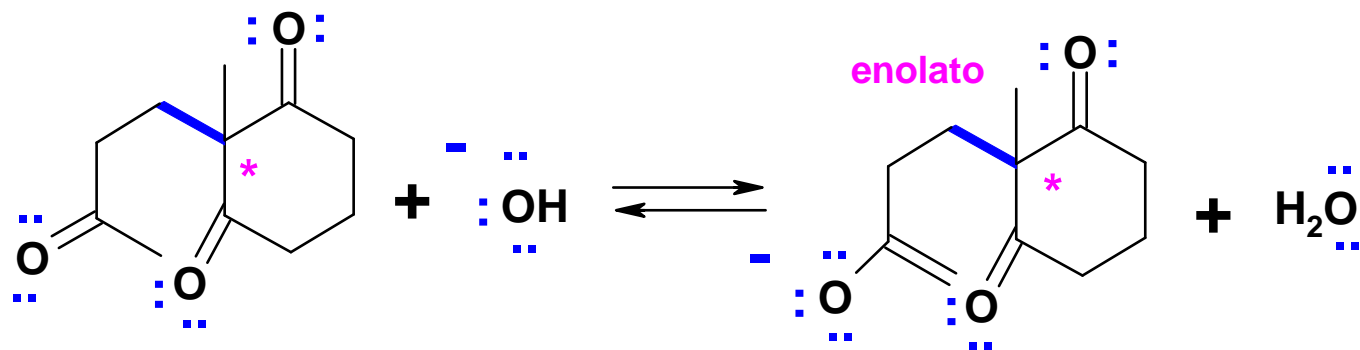
Las adiciones de compuestos neutros con un heteroátomo actuando como nucleófilo (alcoholes, tioles, aminas, etc.) o de aniones con la carga sobre un heteroátomo (hidróxido, alcóxido, tiolatos, amiduros, etc.) no son estrictamente hablando reacciones de Michael, pero se las conoce como reacciones tipo Michael, al igual que las que ocurren sobre aceptores diferentes de los compuestos carbonílicos  $\alpha, \beta$ -insaturados tales como nitro y ciano compuestos  $\alpha, \beta$ -insaturados.





## Anelación de Robinson



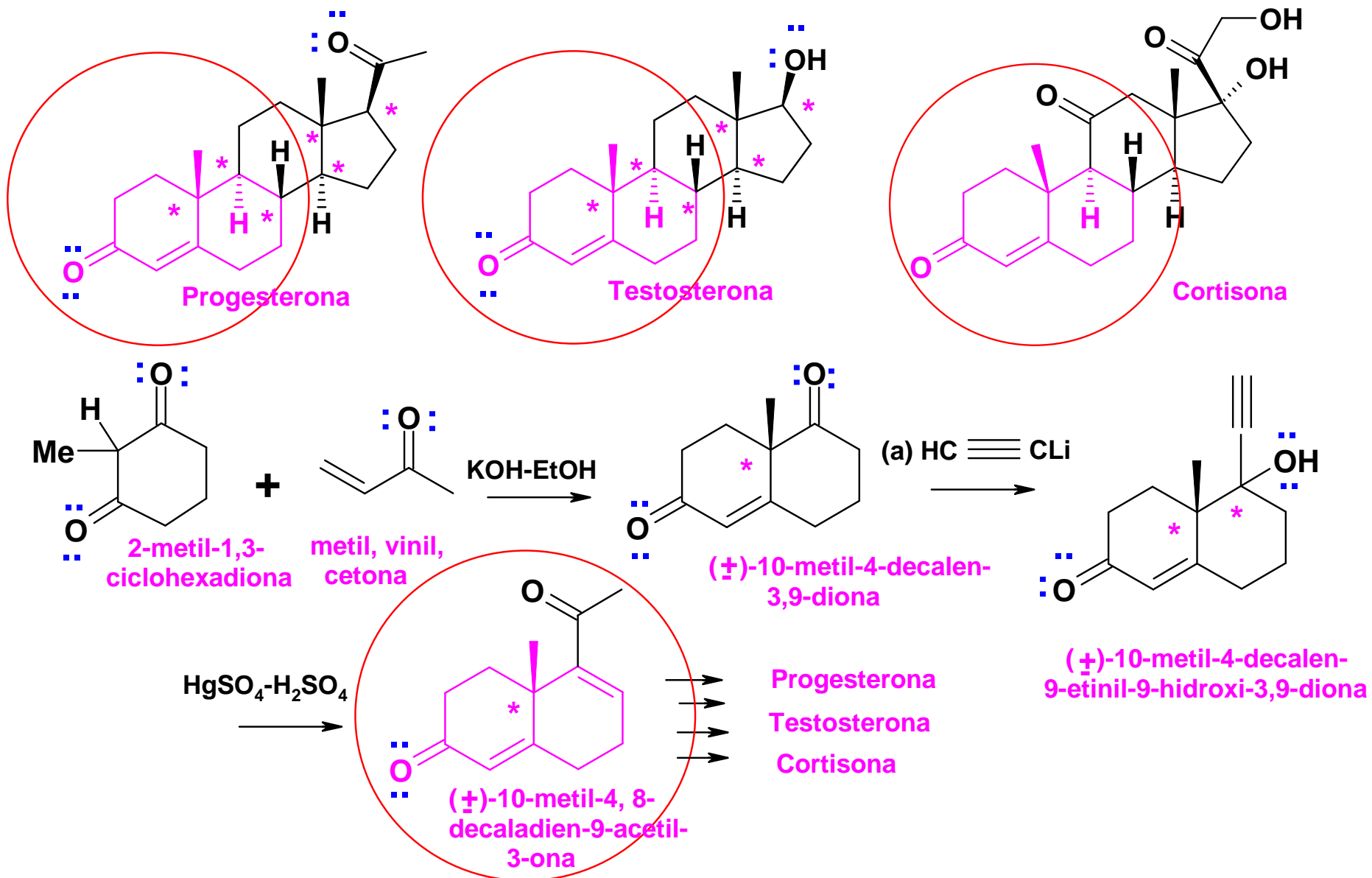


(±)-10-metil-5-hidroxi-decalin-3,9-diona (mezcla de diastereómeros racémicos)

(±)-10-metil-4-decalen-3,9-diona



## Utilidad sintética de la Anelación de Robinson

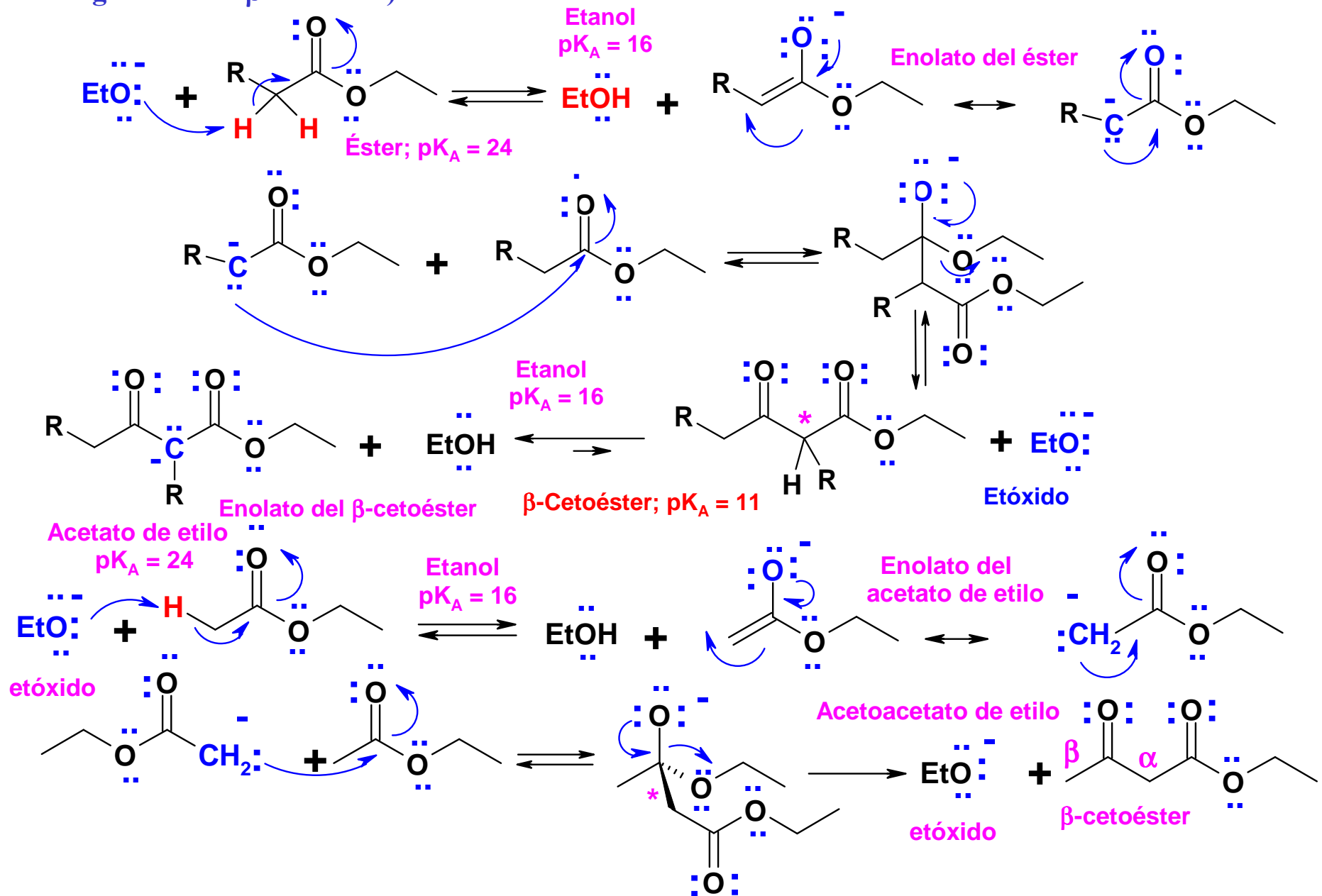


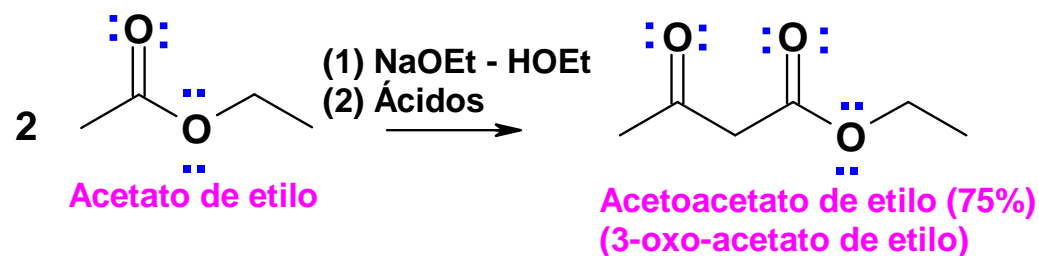
# LECCIÓN 18

Antonio Galindo Brito 34

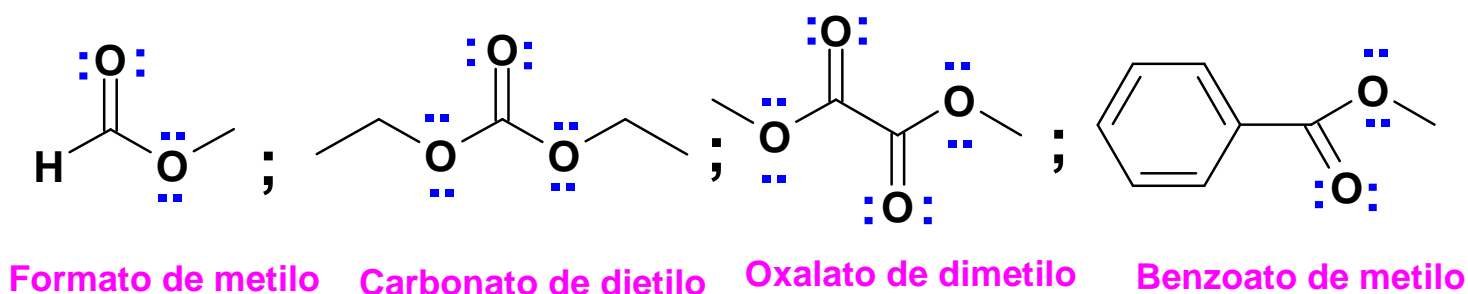
Química Orgánica 2°.

Condensación de Claisen (Se conoce así la reacción entre dos ésteres idénticos en medio alcalino originando un  $\beta$ -cetoéster)

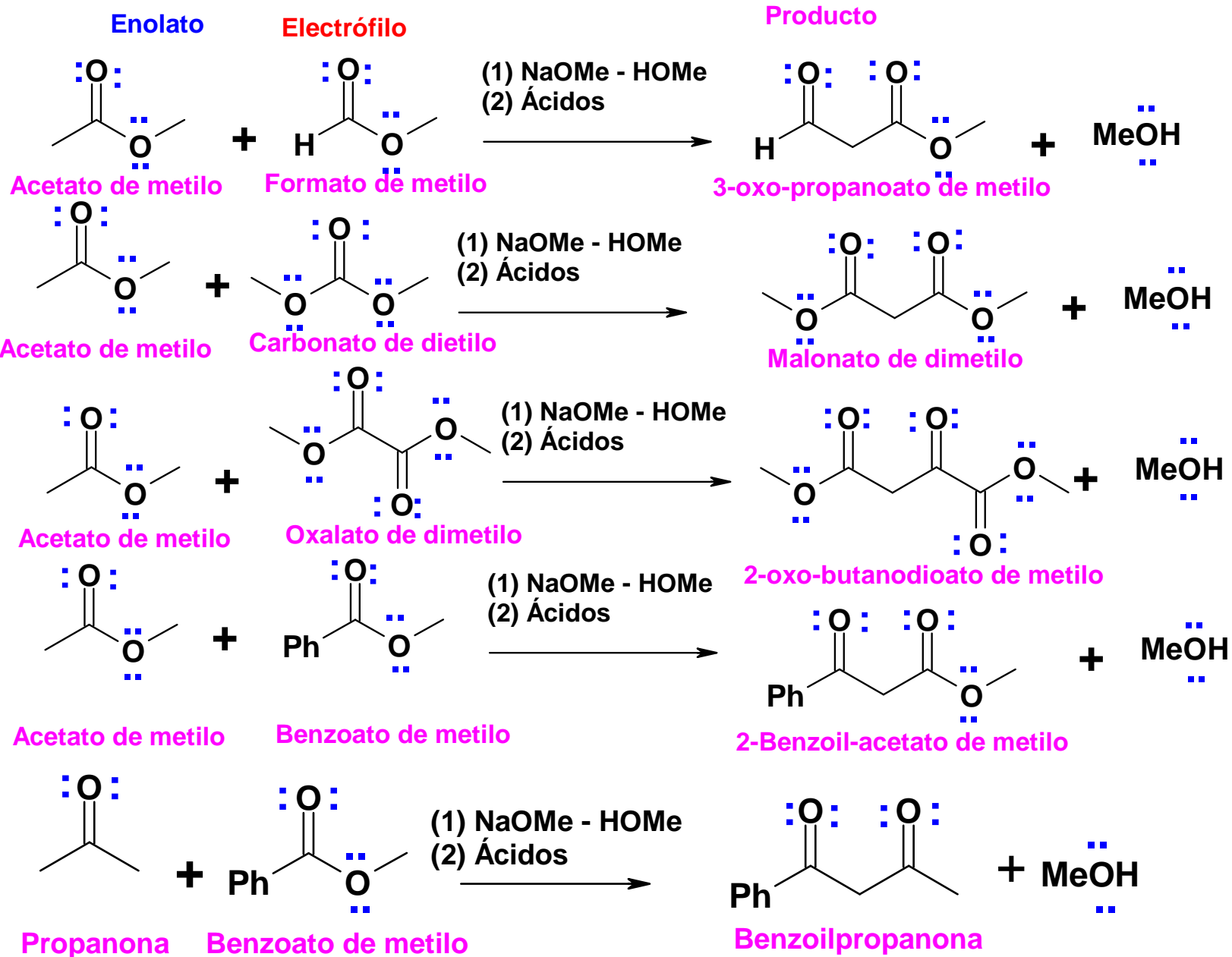




### Condensaciones de Claisen cruzadas

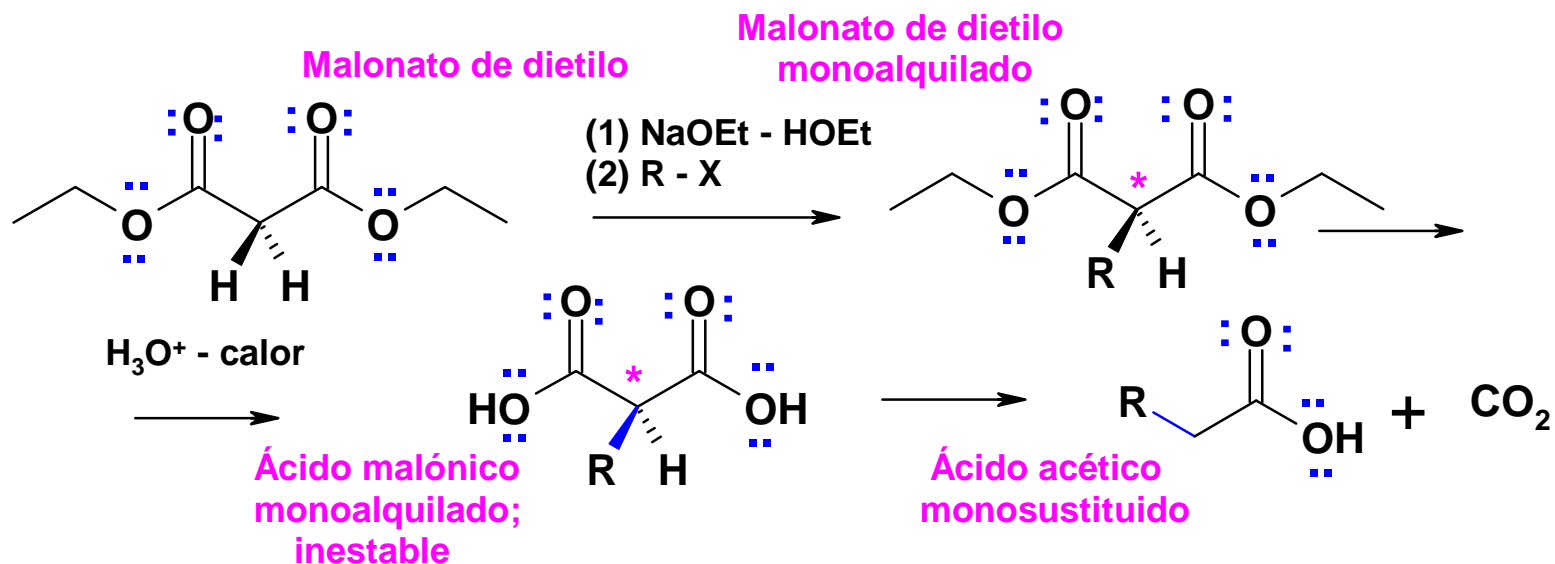
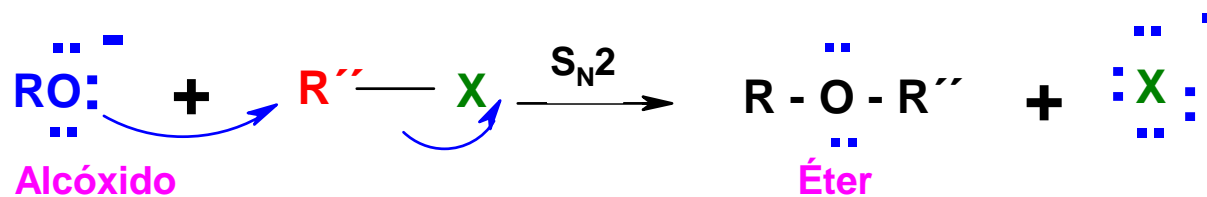
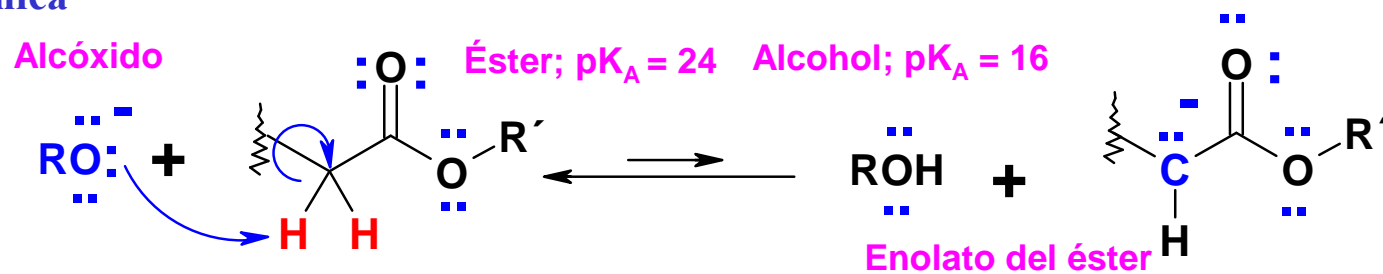


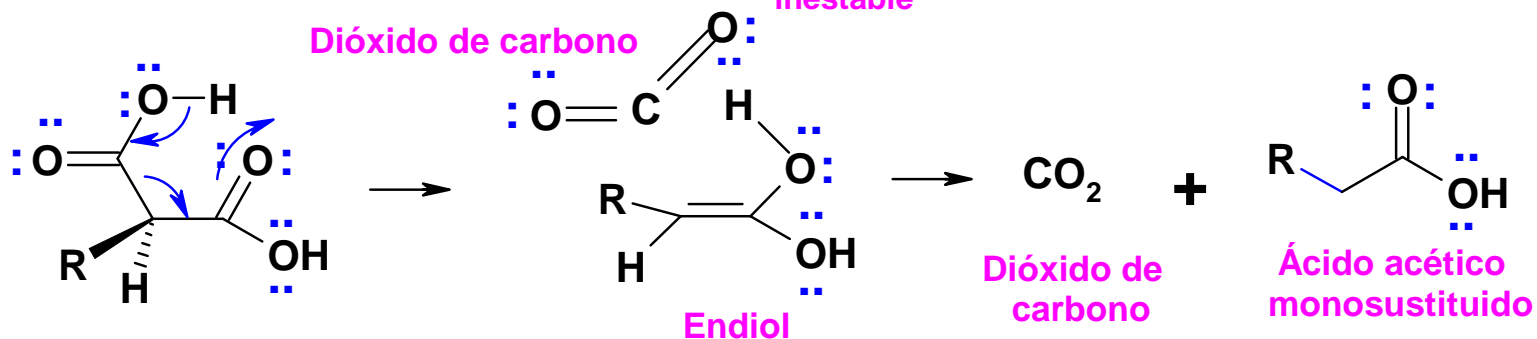
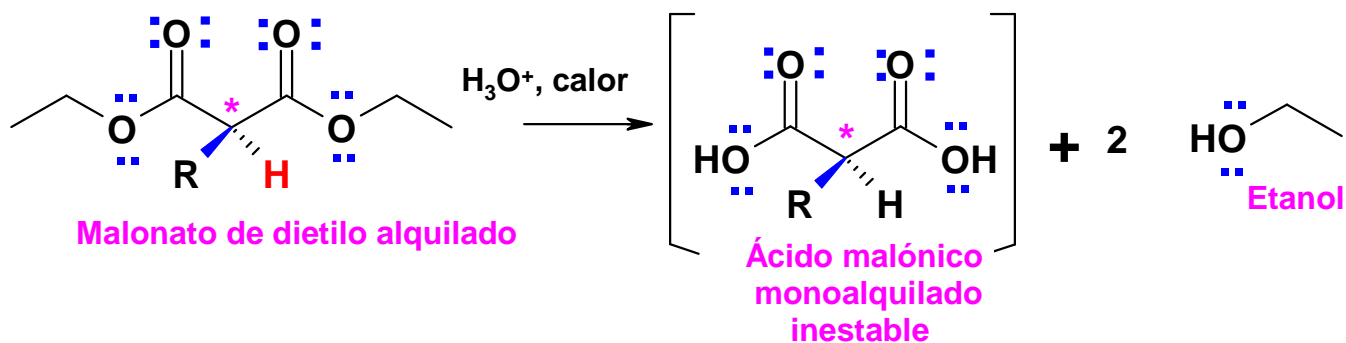
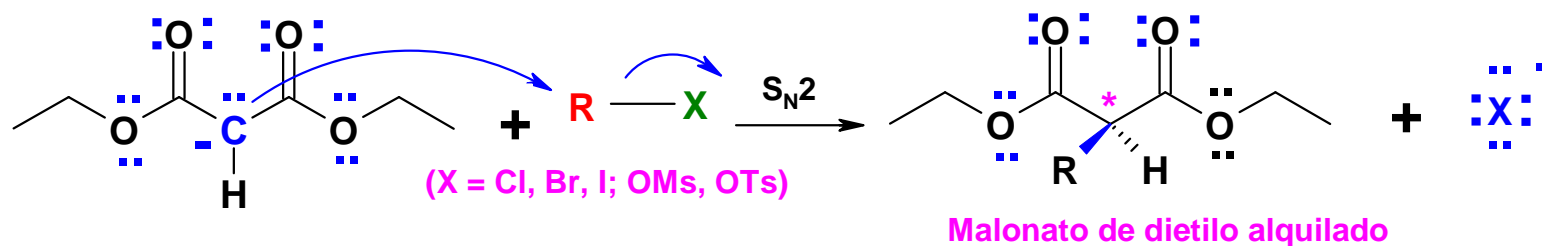
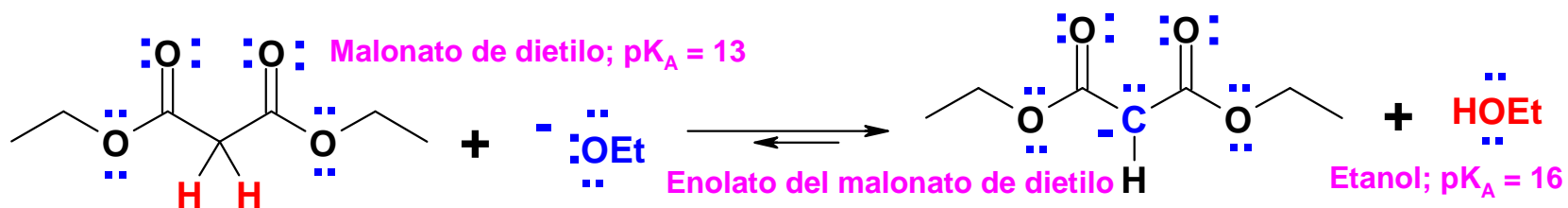
En una condensación de Claisen cruzada, si uno de los ésteres carece de  $\alpha$ -H (formatos, carbonatos, oxalatos, benzoatos, etc.), actúa en la reacción como electrófilo (reacciona por su grupo carbonilo), mientras que el que posee  $\alpha$ -H actúa como generador del componente enolato comportándose como nucleófilo (reacciona por el carbono  $\alpha$ ). A continuación, mostramos ejemplos de condensaciones de Claisen cruzadas entre el acetoacetato de etilo (que suministra la fuente de enolato) y los ésteres anteriormente representados carentes de  $\alpha$ -H que actúan a través de su grupo carbonilo. Es posible asimismo, efectuar condensaciones aldólicas cruzadas entre ésteres y cetonas, en las que al ser más ácidas, las cetonas actúan como fuente de enolato, mientras que los ésteres reaccionan a través de su grupo carbonilo, es decir, como electrófilos.



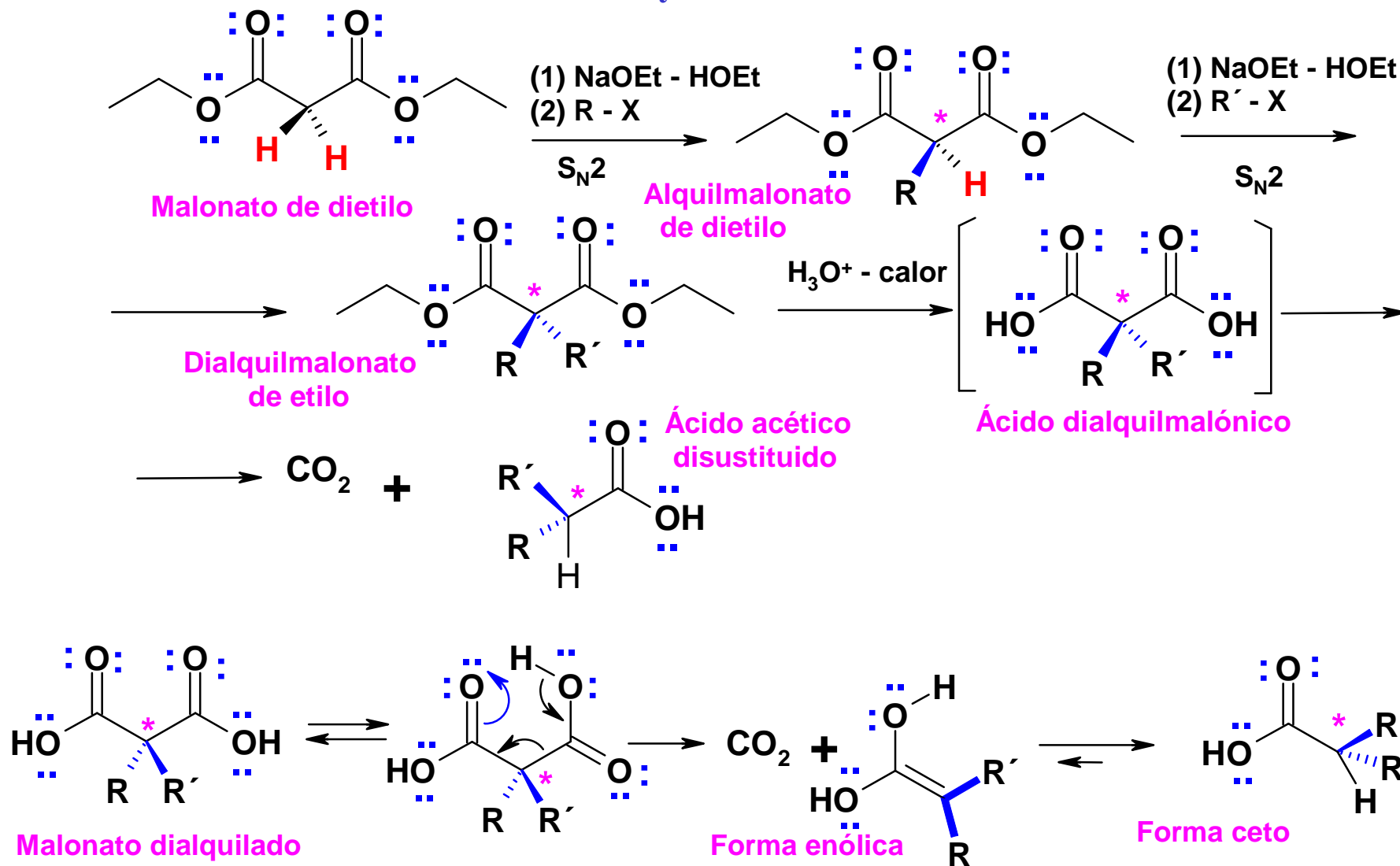
## Creación de enlaces C-C usando compuestos β-dicarbonílicos

### Síntesis malónica

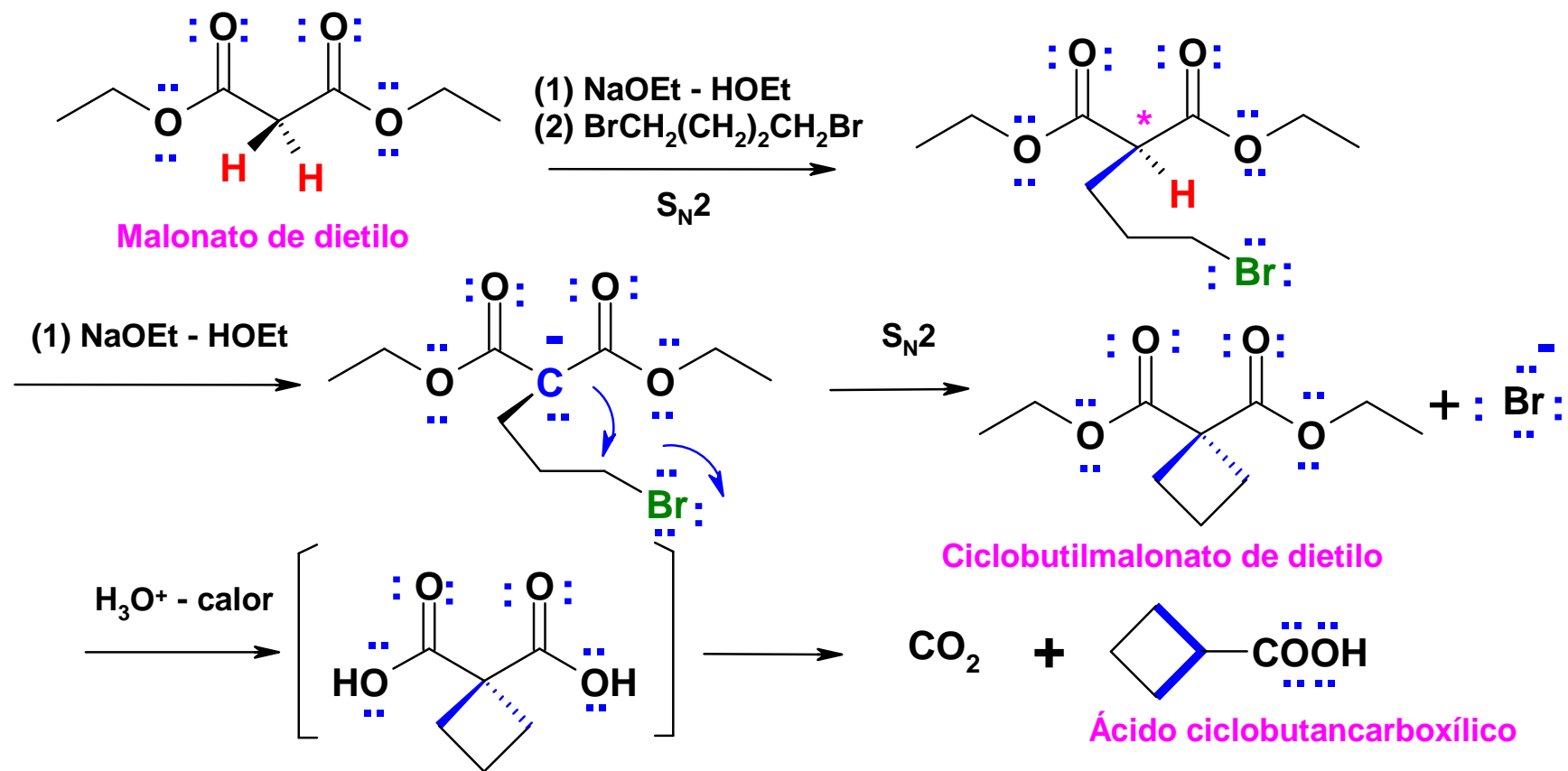




## Síntesis malónica de derivados mono y di-sustituidos del ácido acético

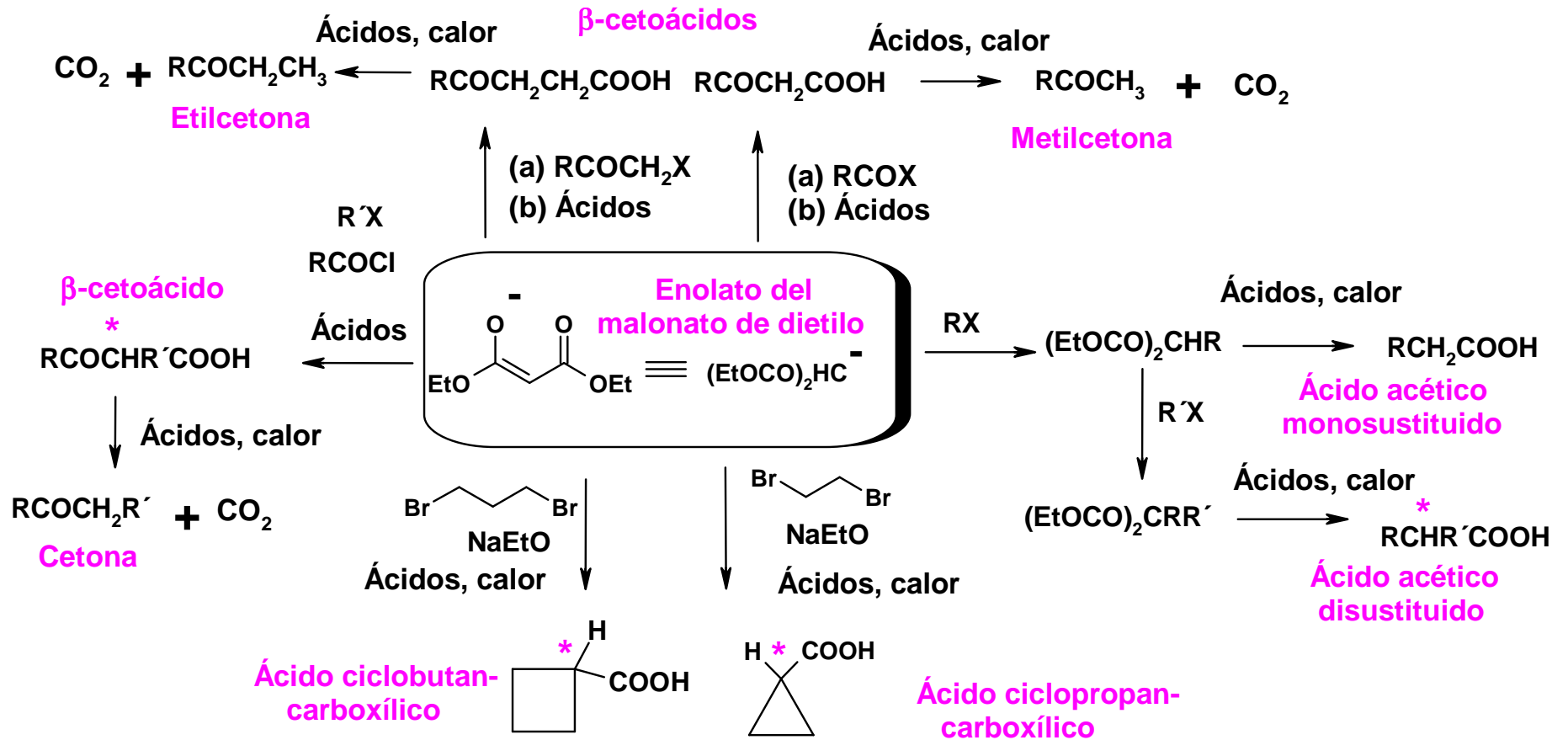


## Síntesis malónica de ácidos carboxílicos cíclicos

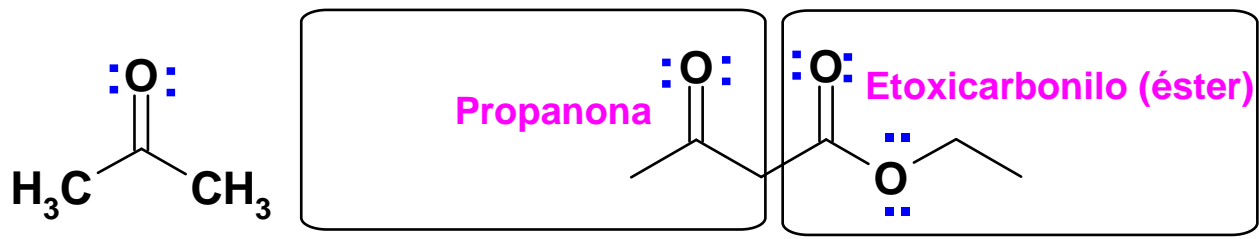
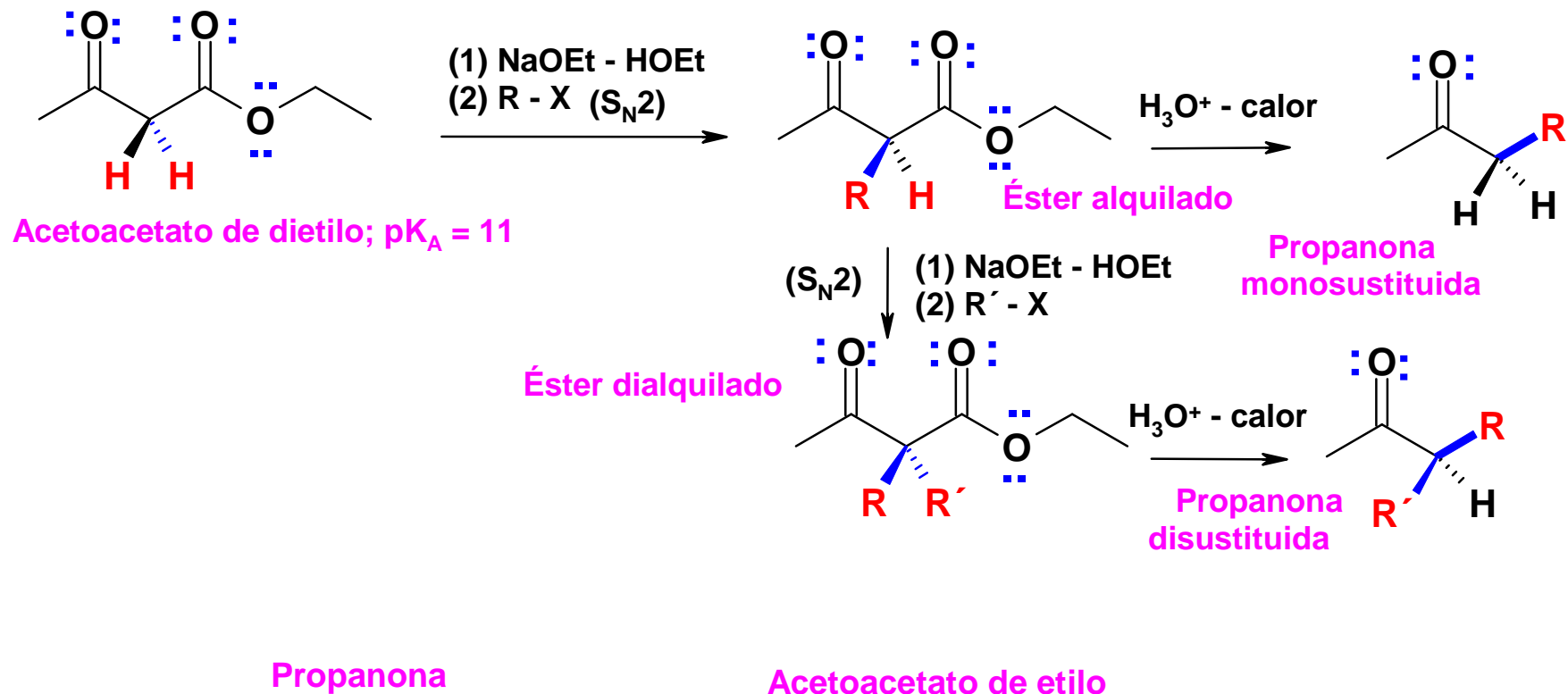


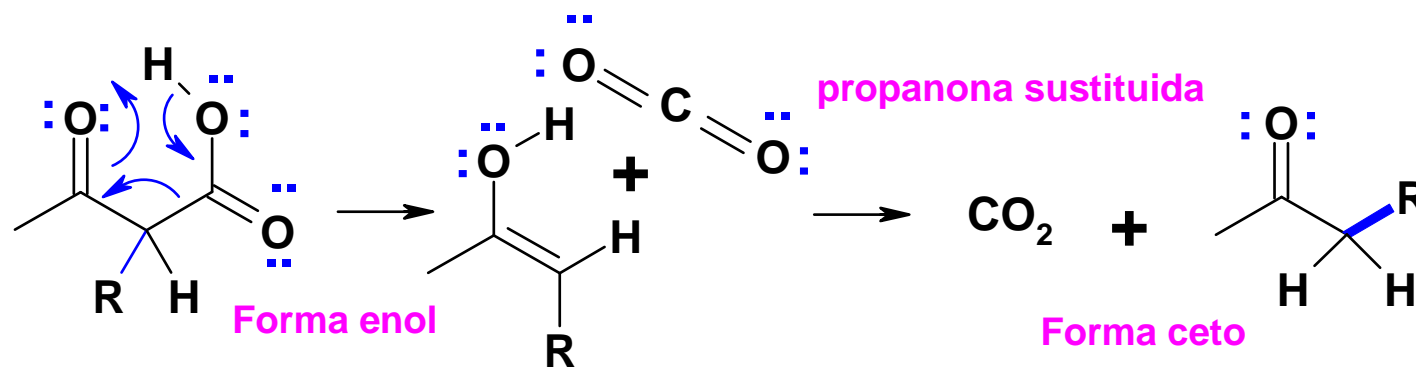
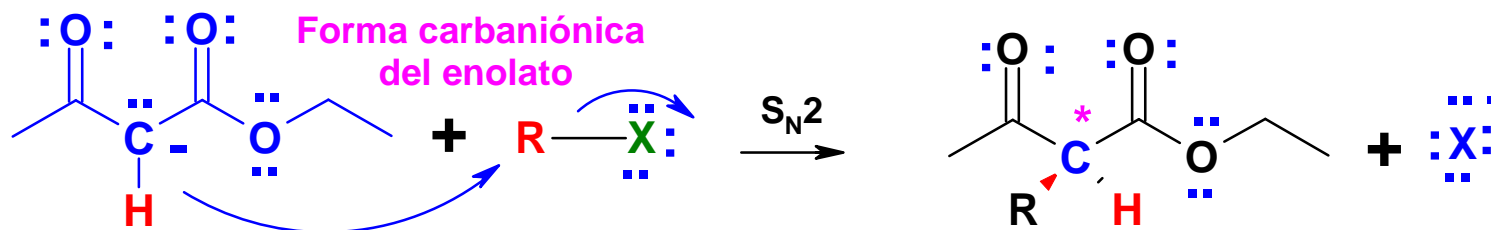
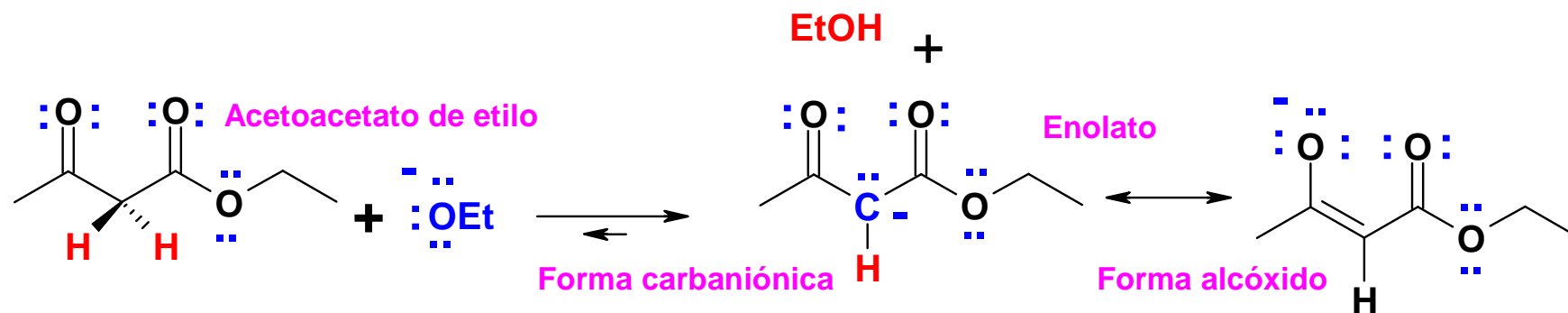


## SÍNTESIS MALÓNICA



## Síntesis acetoacética





## SÍNTESIS ACETOACÉTICA

