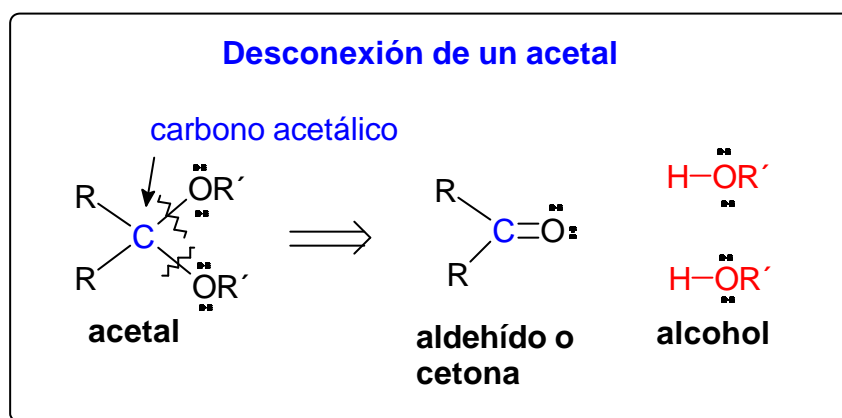


Tema 2.- Desconexiones de dos grupos C-X. Compuestos 1,1-difuncionalizados: acetales y α -hidroxiácidos (concepto de IGF). Compuestos 1,2-difuncionalizados: alcoholes y compuestos carbonílicos. Compuestos 1,3-difuncionalizados. Sintones con inversión de polaridad. Quimioselectividad.

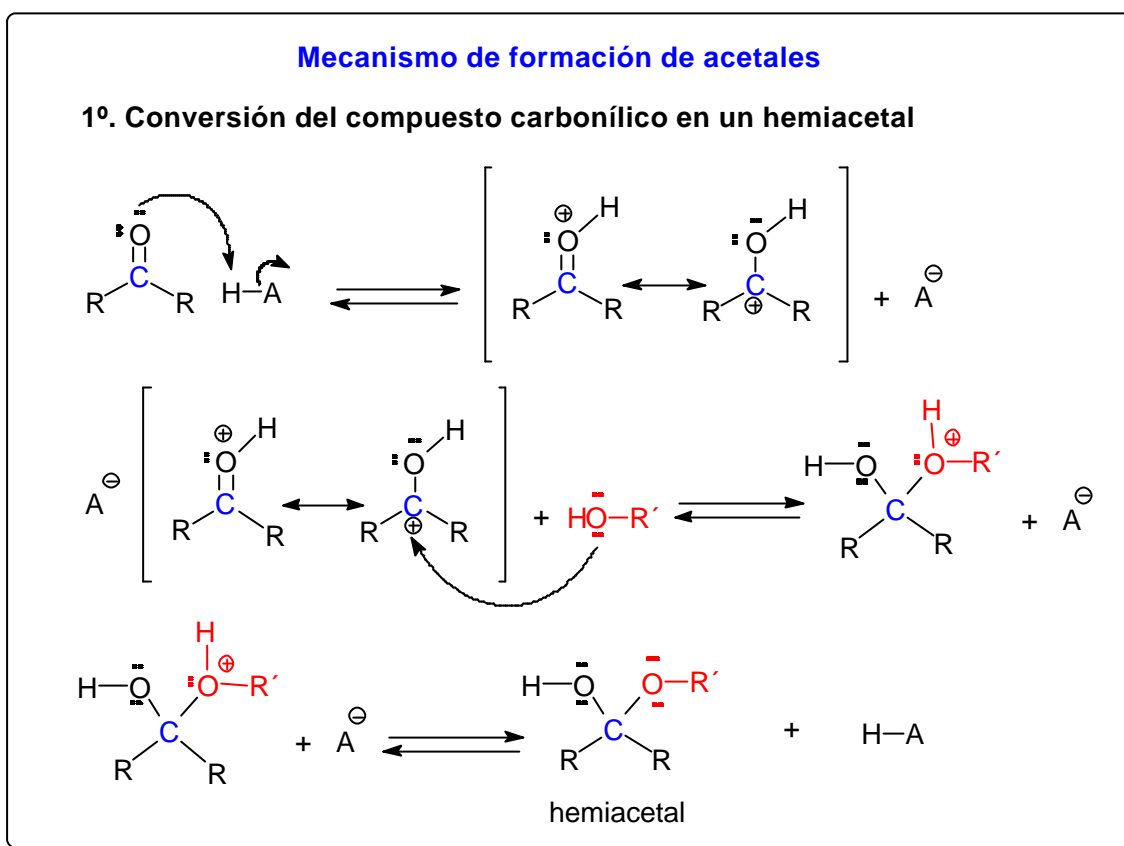
Compuestos 1,1-difuncionalizados: acetales y α -hidroxiácidos

Los acetales son compuestos que se caracterizan por poseer cuatro enlaces C-O, lo que podría llevar, en primera instancia, a efectuar una desconexión de los acetales como si fuesen una clase particular de éteres. Sin embargo, los acetales también se caracterizan por la presencia de un átomo de carbono unido simultáneamente a dos átomos de oxígeno. Este átomo de carbono se denomina carbono acetálico y es la guía adecuada para efectuar una desconexión correcta de los acetales. Por tanto, para el análisis de los acetales se debe localizar en primer lugar el carbono acetálico y proceder a la desconexión tal y como se indica a continuación:

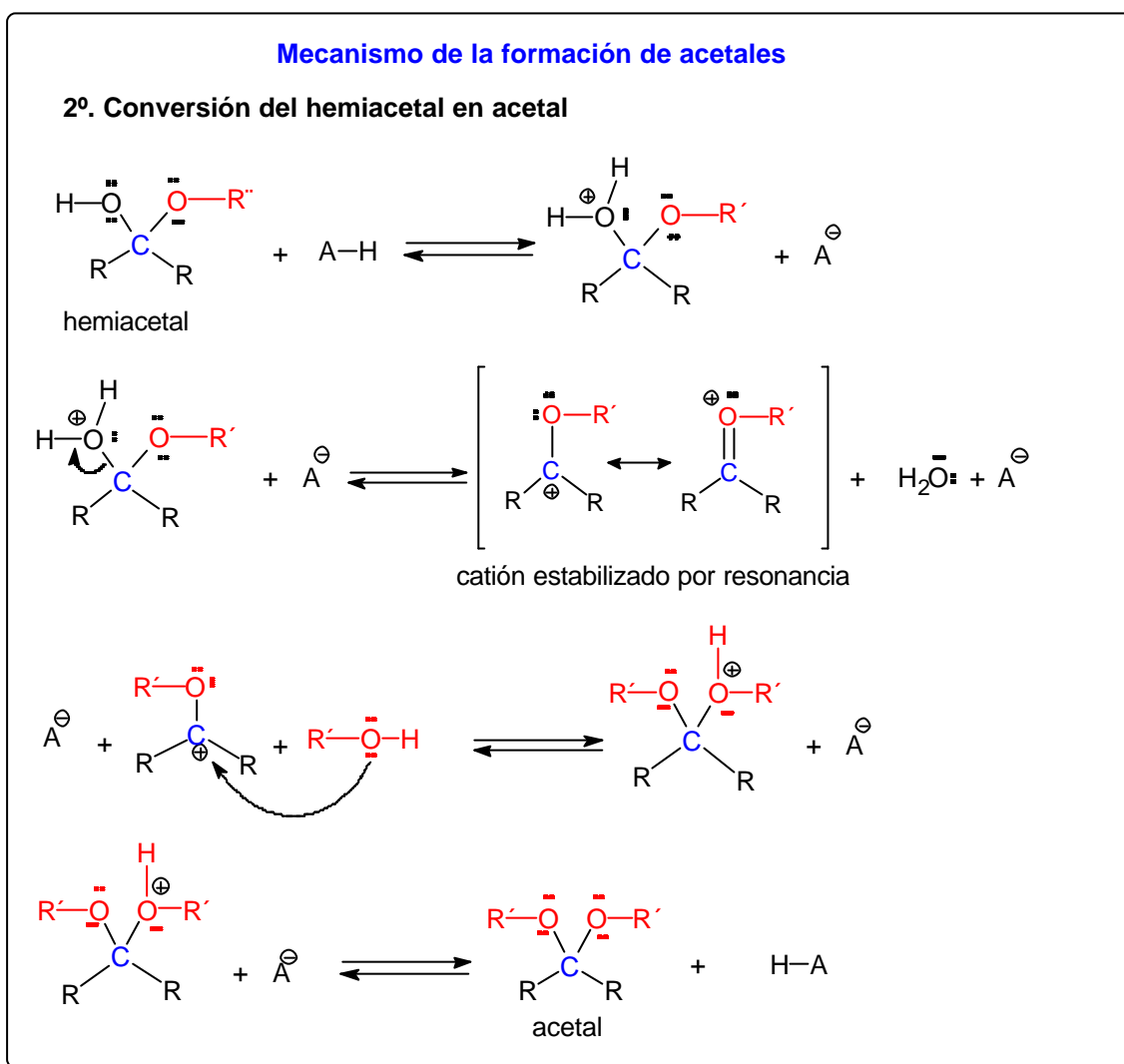


La desconexión de un acetal lleva a un compuesto carbonílico (un aldehído o una cetona) y a dos moléculas de un alcohol. A este tipo de desconexión se le conoce como desconexión 1,1-difuncionalizada porque los dos enlaces C-O se desconectan en el mismo átomo de carbono.

Los acetales se obtienen por reacción del correspondiente compuesto carbonílico con un exceso del alcohol en presencia de un catalizador ácido (AH). El primer paso del mecanismo de acetalización es una adición nucleofílica del alcohol al grupo carbonilo. Esta adición está catalizada por ácidos. El catalizador ácido protona al grupo carbonilo y el alcohol, que es un nucleófilo débil, ataca al grupo carbonilo que se encuentra activado por el efecto de la protonación. La pérdida de un protón del intermedio cargado positivamente origina un hemiacetal. Como se puede apreciar en el mecanismo que se da a continuación no hay consumo neto de ácido (A-H) en el proceso de formación del hemiacetal.

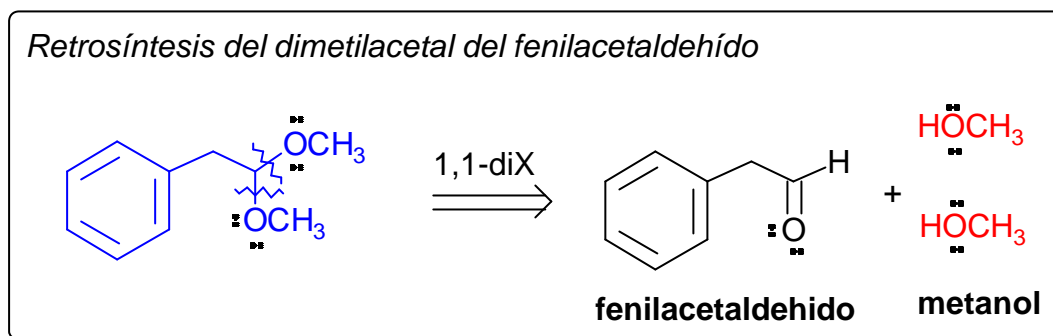


Por lo general los hemiacetales son compuestos termodinámicamente inestables y, en presencia de un exceso del alcohol continúan reaccionando hasta convertirse en acetales. Este proceso se inicia con la protonación del hemiacetal, lo que genera un intermedio que fácilmente pierde agua formando un catión estabilizado por resonancia. El ataque nucleofílico del alcohol seguida de desprotonación conducen al acetal. Como se puede apreciar, en los equilibrios de conversión del hemiacetal en acetal tampoco hay consumo neto de ácido (A-H).



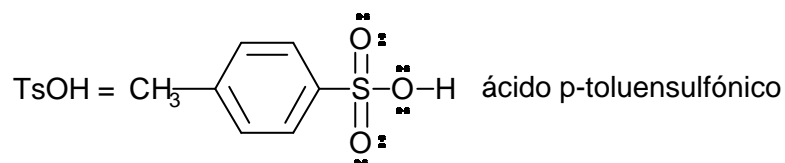
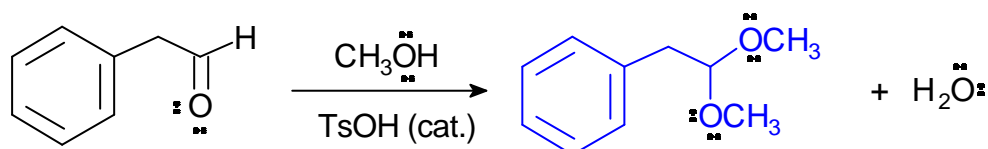
La reacción de acetalización es una reacción de equilibrio. Los productos de la reacción son el acetal y agua. Para desplazar el equilibrio hacia la derecha y conseguir un rendimiento elevado de acetal se puede emplear un gran exceso de alguno de los reactivos (el compuesto carbonílico o el alcohol) o bien eliminar uno de los productos de la reacción (por ejemplo el agua) a medida que se va generando.

A continuación se indica una retrosíntesis para el dimetilacetal del fenilacetaldehído.



La síntesis se puede efectuar mediante la reacción del aldehído en MeOH en presencia de un catalizador ácido. El MeOH es el reactivo y también el disolvente del proceso. La reacción de acetalización es un proceso de equilibrio y el empleo de un gran exceso de uno de los reactivos (MeOH) provoca el desplazamiento de los equilibrios hacia los productos, con lo que el rendimiento del proceso aumenta notablemente. Como catalizador ácido para este tipo de procesos se suele emplear el ácido *p*-toluensulfónico, abreviado como TsOH, porque es un ácido fuerte no nucleofílico: la base conjugada, el anión *p*-toluensulfonato no es nucleofílico por tener la carga negativa muy deslocalizada entre los átomos de oxígeno. El proceso de síntesis se puede indicar de la siguiente forma:

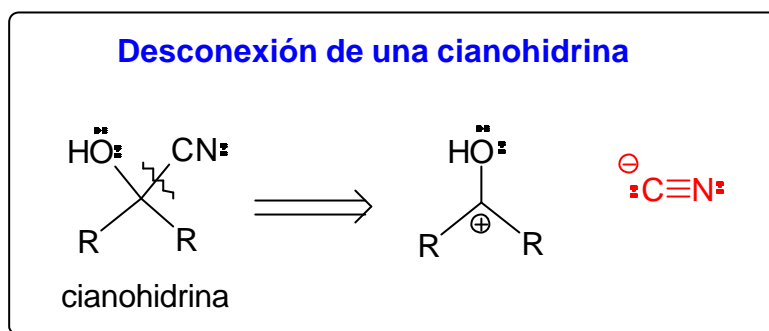
Síntesis del dimetilacetal del fenilacetaldehído



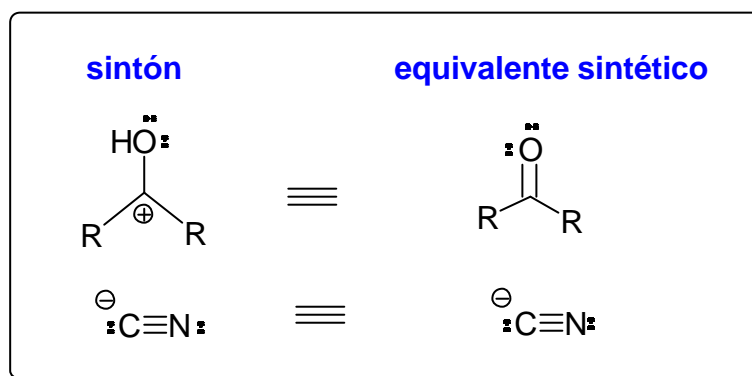
Al escribir el MeOH encima de la flecha que simboliza la reacción se está indicando que el MeOH es, no sólo el reactivo, sino también disolvente del proceso.

Cianohidrinas y α -hidroxiácidos

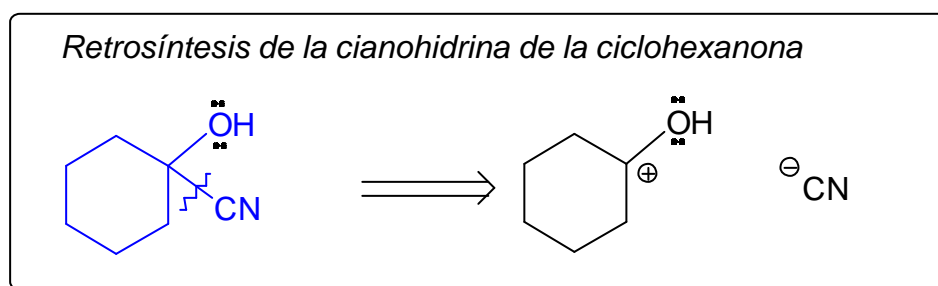
Otro tipo de compuestos 1,1-difuncionalizados son las denominadas cianohidrinas. Estos compuestos también se caracterizan, al igual que los acetales, por presentar dos heteroátomos unidos al mismo átomo de carbono. Su desconexión es incluso más simple que la de los acetales pues sólo hay que desconectar el enlace C-CN, lo que conduce a un sintón catiónico y al anión cianuro:



El equivalente sintético del anión cianuro es el propio anión. El equivalente sintético del sintón catiónico es el correspondiente aldehído o cetona.

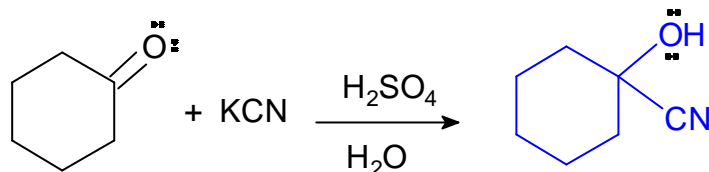


Por ejemplo, el análisis de la cianohidrina de la ciclohexanona lleva al ión cianuro y a un sintón catiónico, cuyo equivalente sintético es la ciclohexanona:

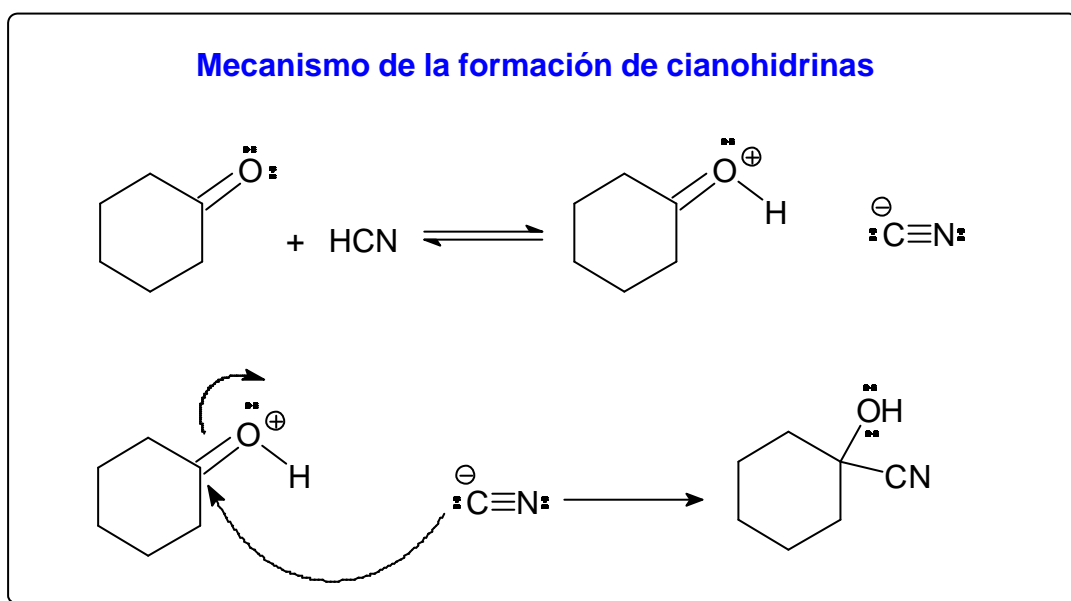


La síntesis se lleva cabo haciendo reaccionar la ciclohexanona con HCN, que se genera *in situ* mediante la adición de HCl o H_2SO_4 a una mezcla que contiene el compuesto carbonílico y el cianuro sódico o potásico.

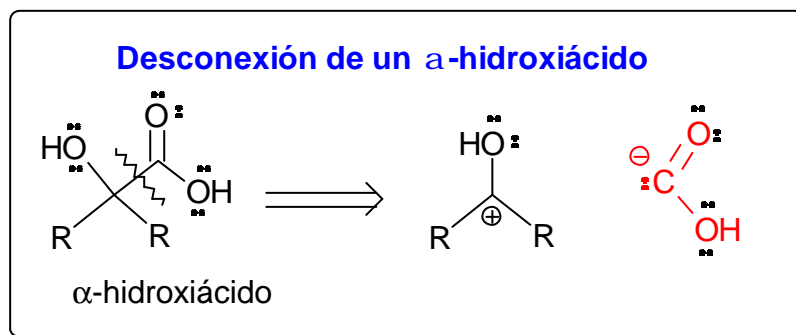
Síntesis

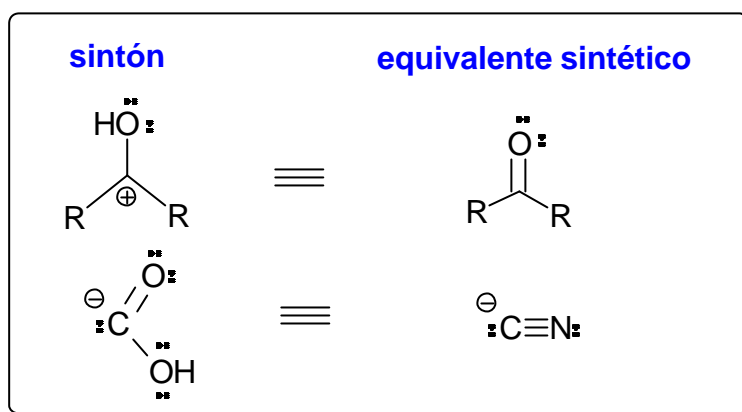


El mecanismo de la reacción de cianación implica la activación del grupo carbonilo mediante su protonación, seguida de ataque nucleofílico del ión cianuro al grupo carbonilo protonado. El equilibrio favorece la formación de la cianohidrina en los aldehídos y en la mayoría de las cetonas alifáticas.

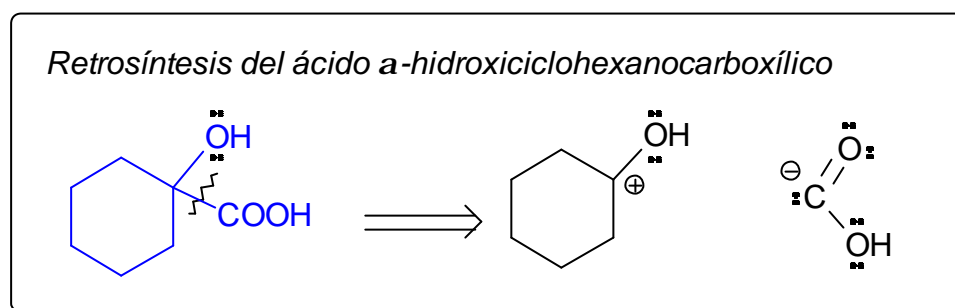


Los α -hidroxiácidos son también otro tipo de compuestos 1,1-difuncionalizados. Su desconexión conduce al mismo sintón catiónico anterior y a un sintón nucleofílico, cuyo equivalente sintético es el ión cianuro.



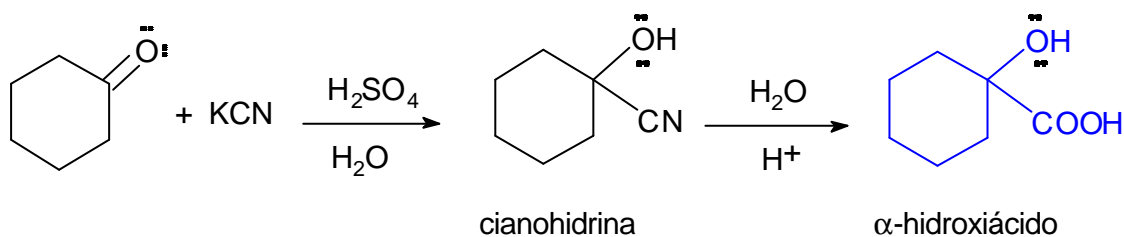


Por ejemplo, el análisis del ácido α -hidroxiciclohexanocarboxílico lleva a dos sintones cuyos equivalentes sintéticos son la ciclohexanona y el ión cianuro.

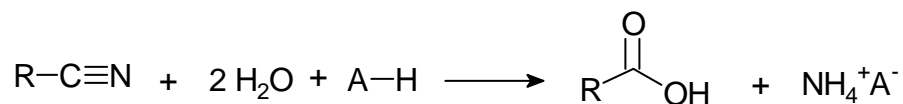


Síntesis

La síntesis del α -hidroxiácido se efectúa en dos pasos. En el primero se obtiene la cianohidrina, y en el segundo se hidroliza el grupo nitrilo de la cianohidrina por reacción con agua en medio ácido.

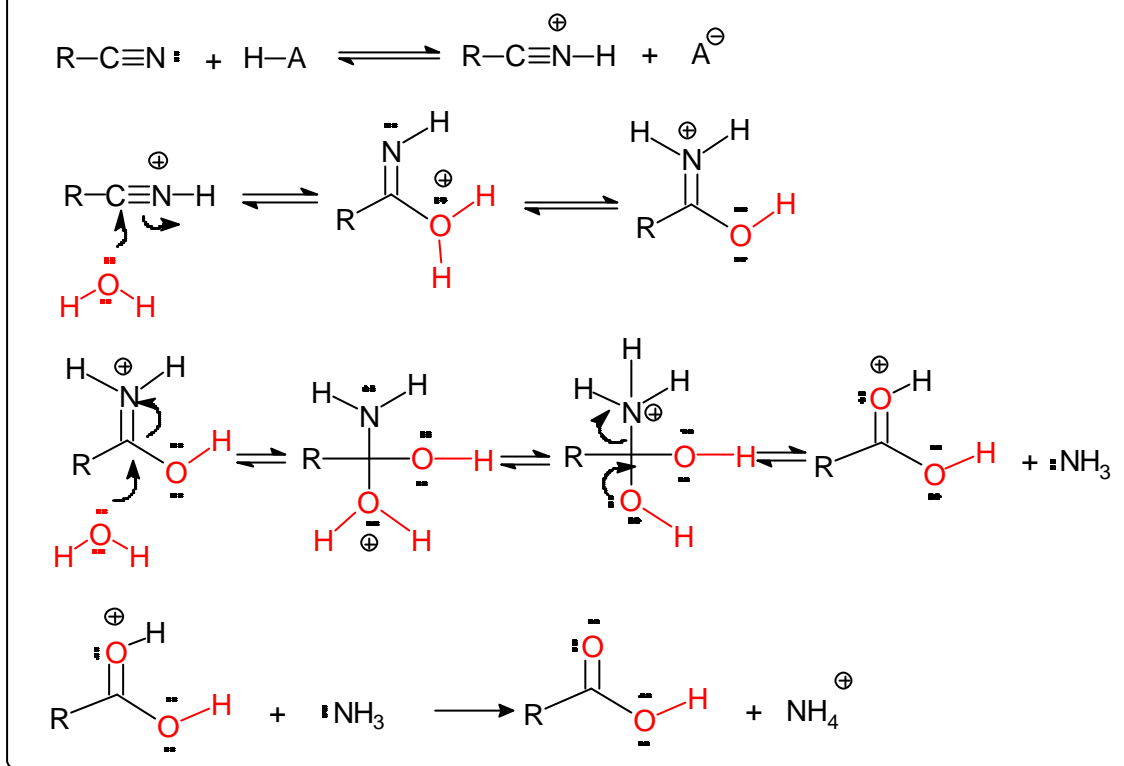


La reacción ajustada para la conversión de un nitrilo en un ácido carboxílico es la siguiente:



El mecanismo del proceso de hidrólisis se da a continuación:

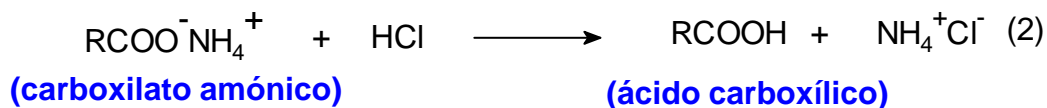
Mecanismo de la hidrólisis ácida de nitrilos



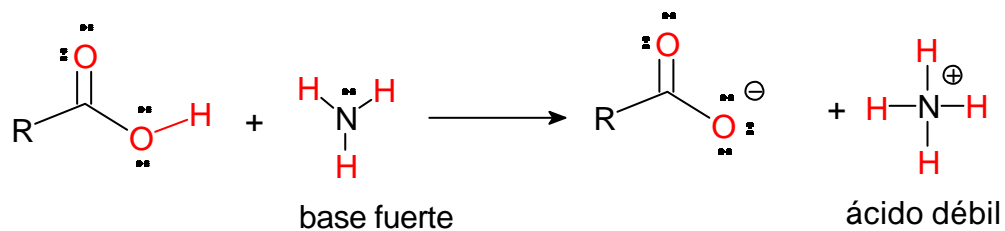
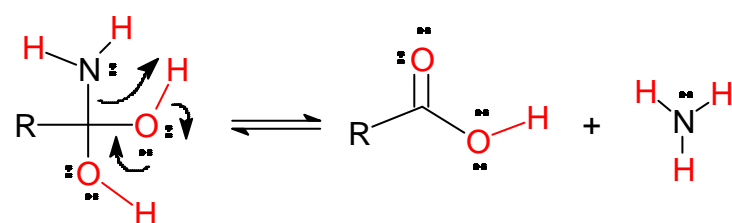
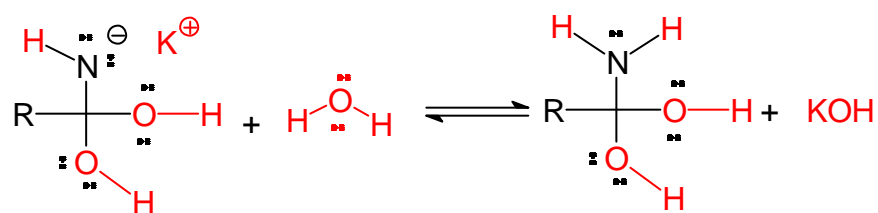
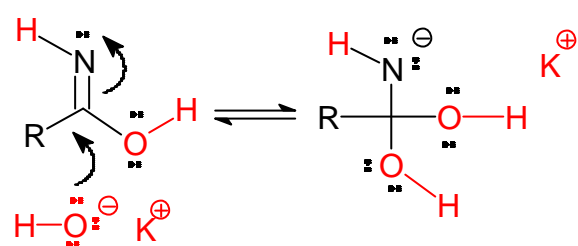
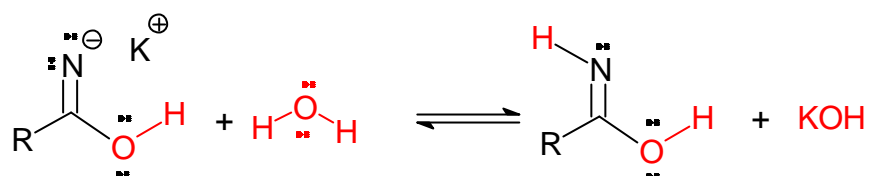
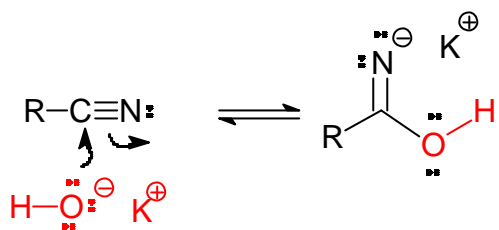
La hidrólisis del grupo nitrilo también se puede efectuar en medio básico, usualmente mediante calentamiento del nitrilo a reflujo en etanol acuoso en presencia de KOH o de NaOH. La reacción ajustada para la hidrólisis básica de nitrilos se indica a continuación:



Si lo que se desea es el ácido carboxílico se lleva a cabo una acidificación de la mezcla básica de reacción:



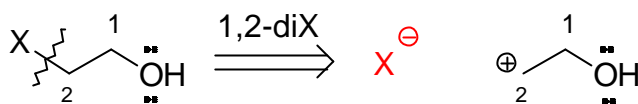
Como se puede apreciar en la reacción ajustada (1), el proceso de hidrólisis básica de nitrilos no implica consumo neto de base. Sin embargo, la especie que provoca los ataques nucleofílicos no es el agua sino el anión hidróxido, tal y como se pone de manifiesto en el siguiente mecanismo:

Mecanismo de la hidrólisis básica de nitrilos

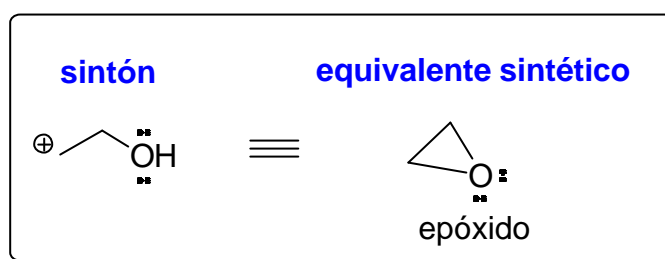
Compuestos 1,2-difuncionalizados: alcoholes

Los alcoholes 1,2-difuncionalizados presentan, en la posición relativa 2 con respecto al grupo hidroxilo, un heteroátomo o función. Su análisis se indica a continuación.

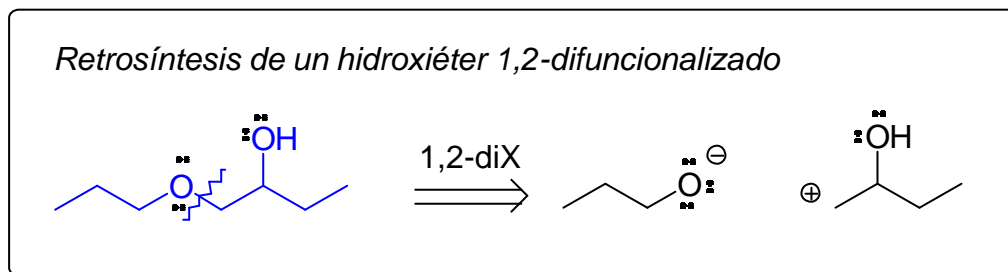
Desconexión de un alcohol 1,2-difuncionalizado



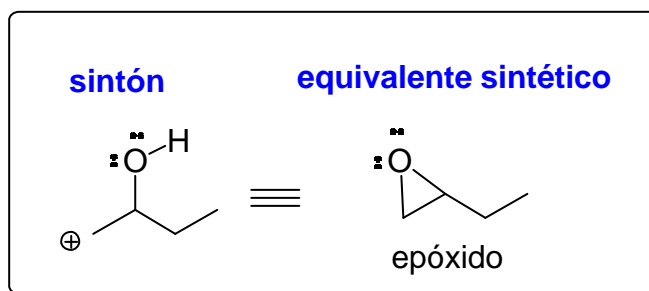
El equivalente sintético del sintón catiónico es un epóxido:



Por ejemplo, el hidroxietér que se indica a continuación se puede desconectar a un sintón aniónico (un alcóxido) y a un sintón catiónico del siguiente modo:

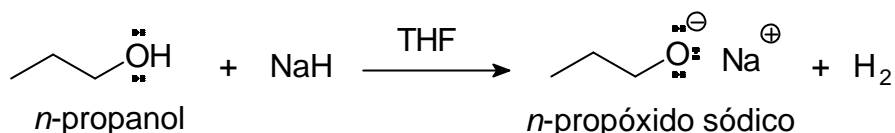


El equivalente sintético del sintón aniónico es el propio anión propóxido. El equivalente sintético del sintón catiónico tiene que ser un compuesto oxiránico.

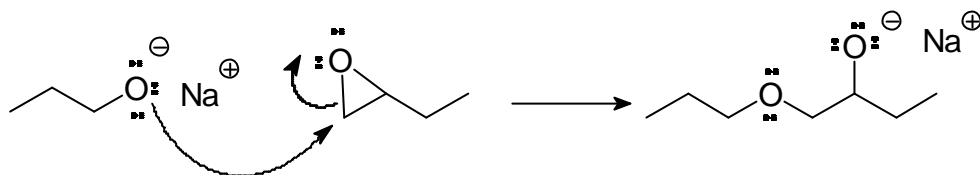


La síntesis se puede llevar a cabo del siguiente modo: En primer lugar el propanol, disuelto en tetrahidrofurano seco (THF), se convierte en su base conjugada por reacción con hidruro sódico (NaH). Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno se añade el epóxido a la disolución que contiene el anión alcóxido para que tenga lugar la reacción S_N2 . Después de un periodo de tiempo adecuado, se añade una disolución acuosa ligeramente ácida para que se produzca la neutralización de todas las bases presentes en la mezcla de reacción:

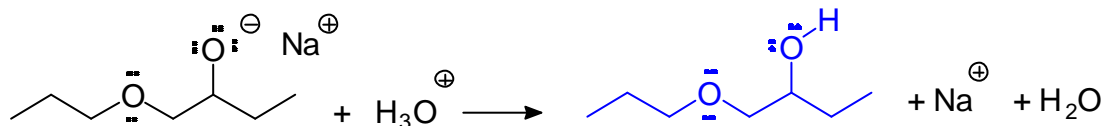
1ª etapa: ionización del alcohol



2ª etapa: ataque S_N2 **regioselectivo** del anión alcóxido al epóxido



3ª etapa: hidrólisis ácida de la mezcla de reacción



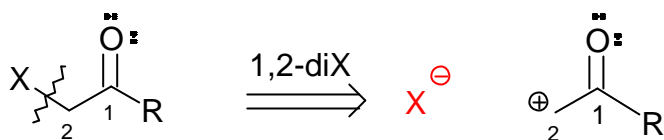
La etapa clave del proceso es la segunda. En esta etapa se produce el ataque nucleofílico del anión sobre el anillo oxiránico. Esta reacción sigue un mecanismo S_N2 y en consecuencia el nucleófilo atacará al anillo epoxídico en el carbono que presente un menor impedimento estérico. El ataque del nucleófilo es **regioselectivo** porque el reactivo ataca preferentemente una región o zona del sustrato.

La tercera etapa del proceso implica una hidrólisis ácida de la mezcla de reacción. Como lo que se quiere obtener es el alcohol, se añade a la mezcla básica de reacción una disolución acuosa ligeramente ácida. De este modo se neutralizan todas las bases, incluido el alcóxido que se ha generado en el proceso de apertura del anillo oxiránico. Desde el punto de vista experimental siempre hay que efectuar esta etapa aunque a menudo no se indique en la propuesta sintética.

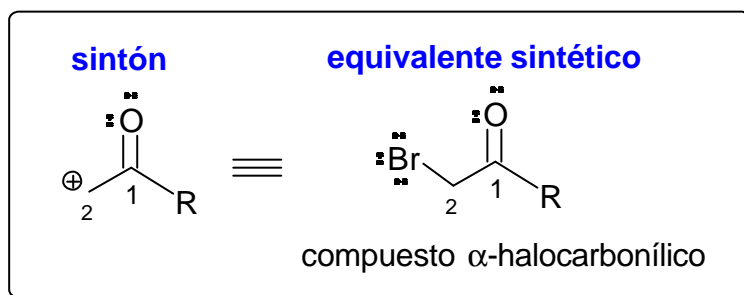
Compuestos 1,2-difuncionalizados: compuestos carbonílicos

Los compuestos carbonílicos 1,2-difuncionalizados se desconectan del modo que se indica a continuación:

Desconexión de un compuesto carbonílico 1,2-difuncionalizado



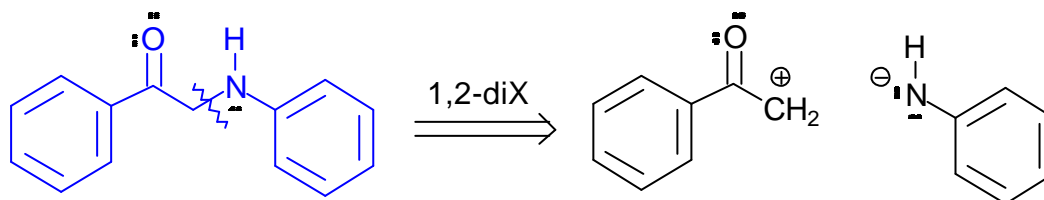
La desconexión anterior genera un sintón catiónico que presenta una polaridad positiva en el carbono α respecto al grupo carbonilo (carbono 2). Para que la polaridad del carbono C-2 sea positiva se necesita un reactivo que contenga un grupo electronegativo enlazado a este carbono. Además, el grupo electrón-atrayente tiene que ser un buen grupo saliente. Estas condiciones las cumplen los compuestos α -halocarbonílicos. El equivalente sintético de estos sintones catiónicos se indica a continuación.



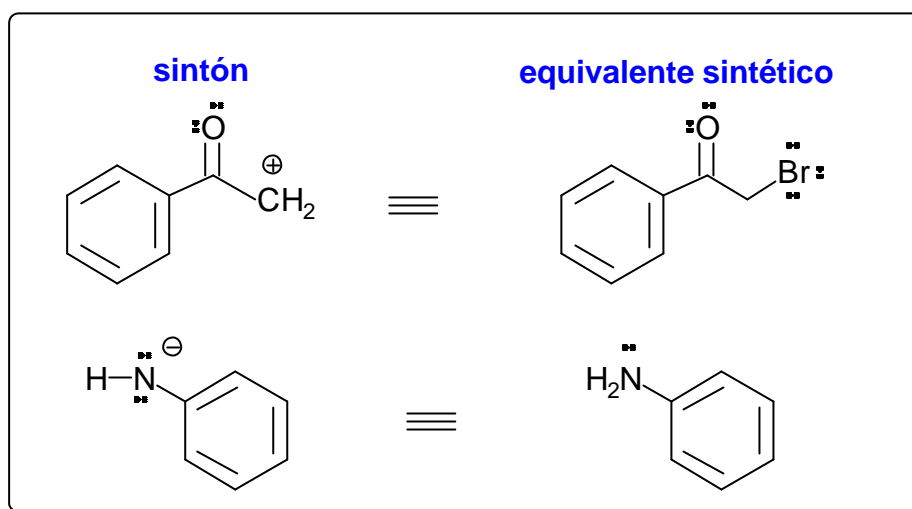
En el siguiente ejemplo se analiza un compuesto carbonílico 1,2-difuncionalizado:

Retrosíntesis

Retrosíntesis de un compuesto carbonílico 1,2-difuncionalizado

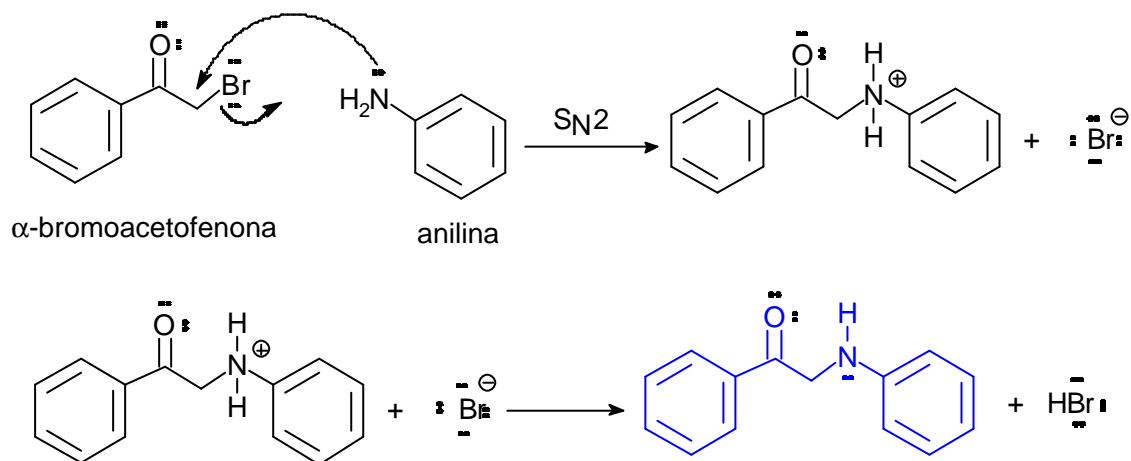


Los equivalentes sintéticos de los dos sintones que surgen de la desconexión son los siguientes:



Por tanto, la síntesis se efectuaría mediante la reacción entre la α -bromoacetofenona y la anilina:

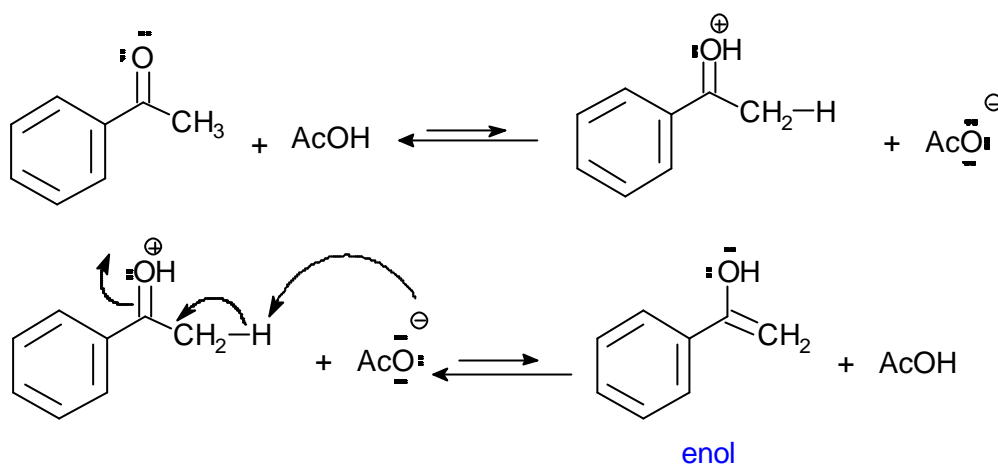
Síntesis



Las α -halogenocetonas se preparan por reacción de las cetonas con bromo molecular en medio ácido. Por ejemplo, la α -bromoacetofenona se puede obtener por reacción de la acetofenona con bromo en ácido acético.

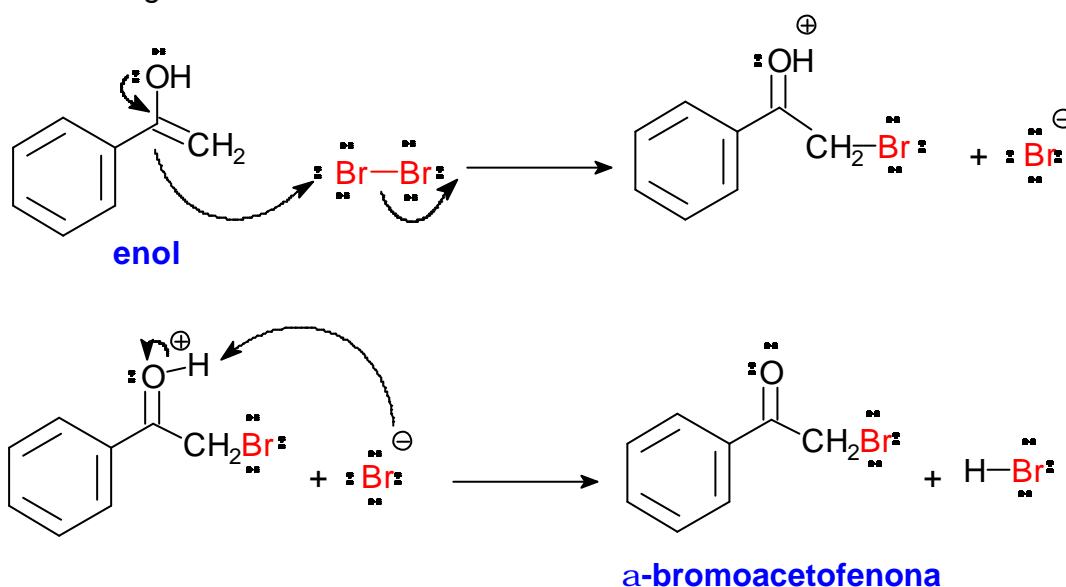
El mecanismo de la halogenación en medio ácido se inicia con la enolización de la cetona.

Paso 1: enolización

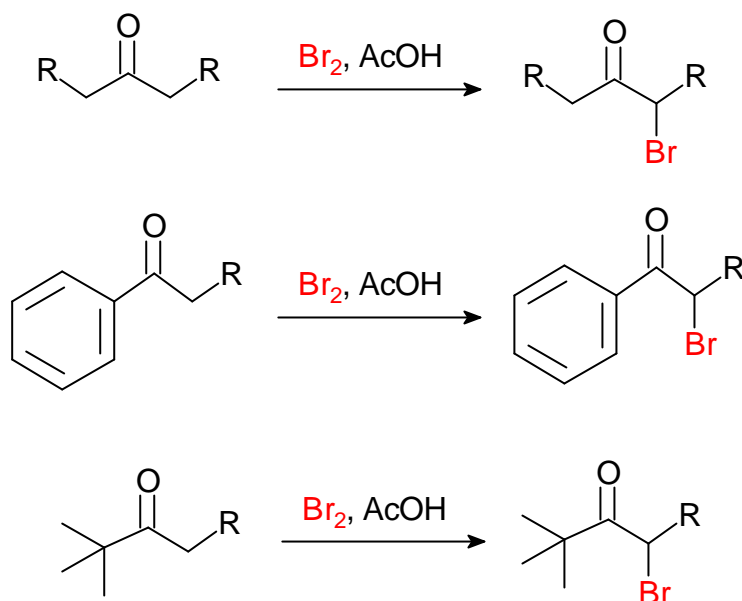


El segundo paso del proceso consiste en el ataque nucleofílico del enol a la molécula de halógeno, lo que origina en última instancia la α -bromocetona

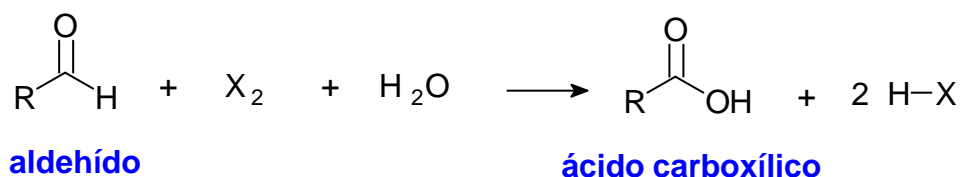
Paso 2: halogenación del enol



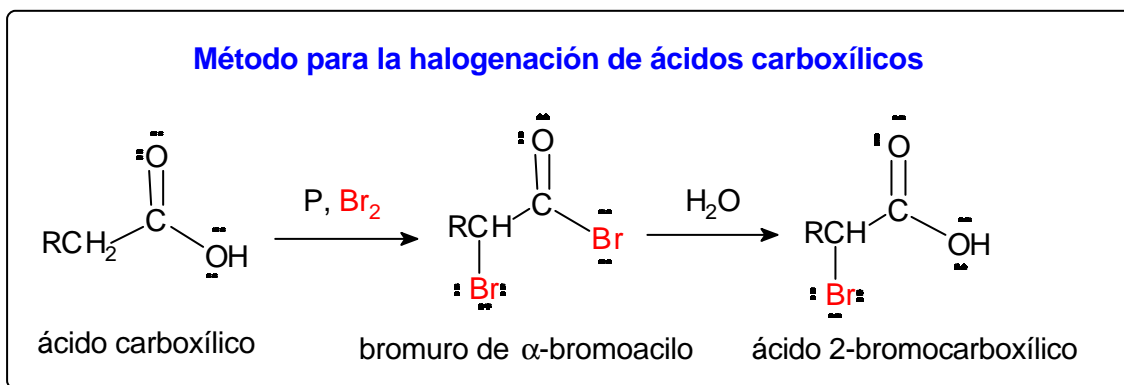
La reacción de halogenación de la cetona anterior es sintéticamente útil porque la cetona sólo puede enolizarse en una dirección y en consecuencia sólo se obtiene una α -bromocetona. En general, esta reacción de halogenación es adecuada para cetonas simétricas y para cetonas que sólo pueden enolizarse en una dirección. A continuación se indican algunas cetonas adecuadas para el proceso de halogenación, así como el correspondiente producto de la reacción.



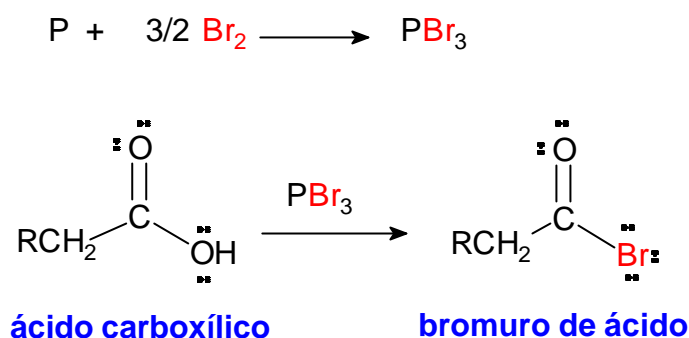
A diferencia de las cetonas, los aldehídos no suelen dar buenos rendimientos en los productos de α -halogenación porque se oxidan con facilidad a ácidos carboxílicos.



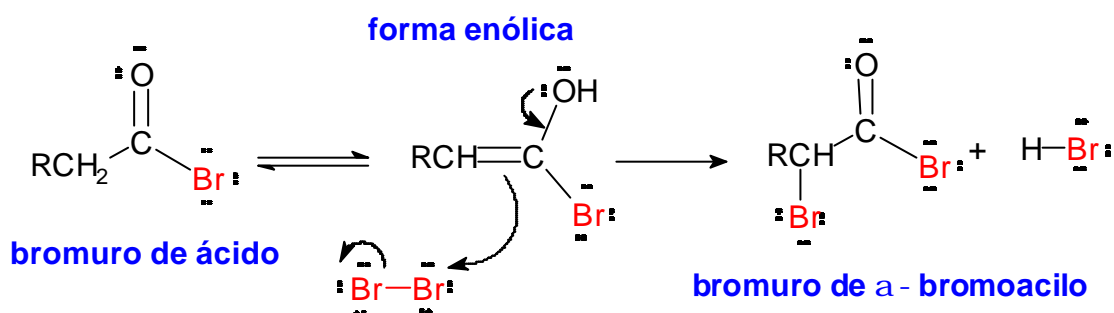
Los ácidos carboxílicos se pueden halogenar en la posición α , y por tanto se pueden convertir en α -bromoácidos o α -cloroácidos, mediante reacción con fósforo rojo y bromo (o cloro). Esta reacción se conoce con el nombre de reacción de halogenación de **Hell-Volhard-Zelinsky** y consiste en tratar el ácido carboxílico con una mezcla de fósforo rojo y bromo (o cloro), lo que genera un bromuro de α -bromoacilo (o cloruro de α -cloroacilo), seguida de hidrólisis al α -bromoácido (o α -cloroácido).



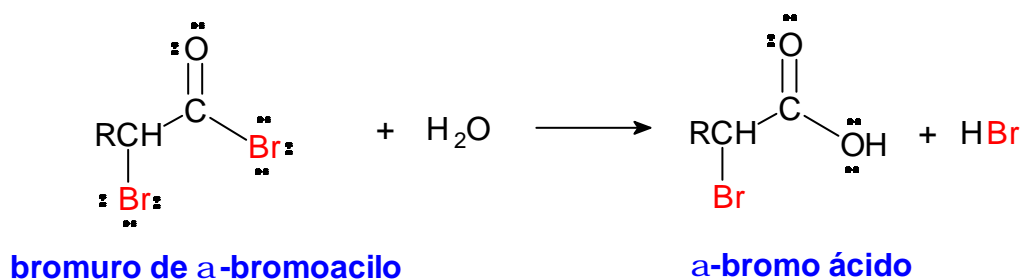
El mecanismo que explica la formación del bromuro de α -bromoacilo es el siguiente: La mezcla de fósforo y bromo contiene algo de tribromuro de fósforo que convierte al ácido carboxílico en el correspondiente bromuro de ácido



Los ácidos, al contrario que los aldehídos y las cetonas, tienen muy poca tendencia a enolizarse, sin embargo los bromuros de ácido (o los cloruros de ácido) se enolizan con cierta facilidad, de manera que la forma enólica del bromuro de ácido ataca al halógeno dando lugar bromuro de α -bromoacilo.

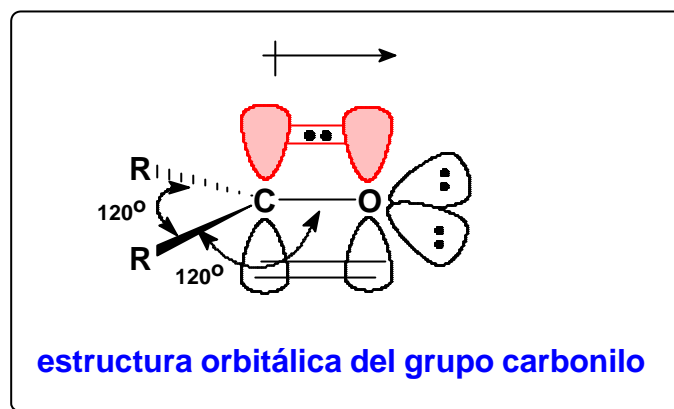


La hidrólisis del bromuro de α -bromoacilo proporciona el α -bromoácido.

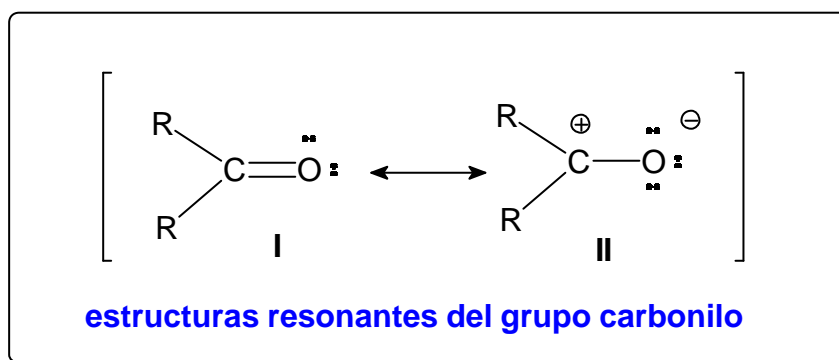


Compuestos 1,3-difuncionalizados

El grupo carbonilo es una función de importancia capital en síntesis orgánica. En este grupo, el átomo de carbono presenta hibridación sp^2 y está enlazado a tres átomos mediante tres enlaces σ coplanares separados entre sí 120° . El orbital p no hibridizado se solapa con un orbital del átomo de oxígeno formando un enlace π .



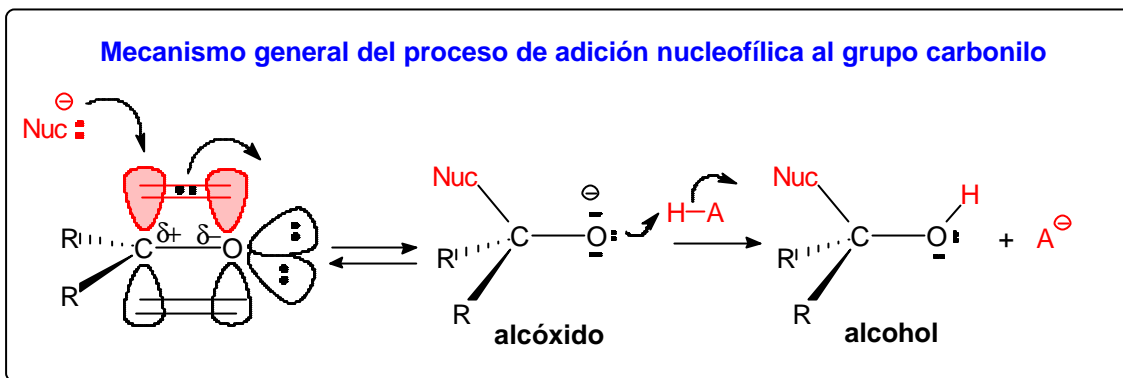
Los electrones π del grupo carbonilo son atraídos con intensidad hacia el átomo de oxígeno provocando que las cetonas y los aldehídos presenten momentos dipolares mayores incluso que los de los halogenuros de alquilo (R-X) o los éteres (R-O-R). El grupo carbonilo está por tanto fuertemente polarizado y esta distribución desigual de los electrones π se pone de manifiesto en las estructuras resonantes que describen el híbrido de resonancia:



Aunque la estructura resonante I es más importante que la II, porque implica más enlaces y menor separación de cargas, la contribución de la estructura resonante II al híbrido de resonancia es evidente por los grandes momentos dipolares de las cetonas y de los aldehídos y pone de manifiesto que el carbono del grupo carbonilo es deficitario en electrones.

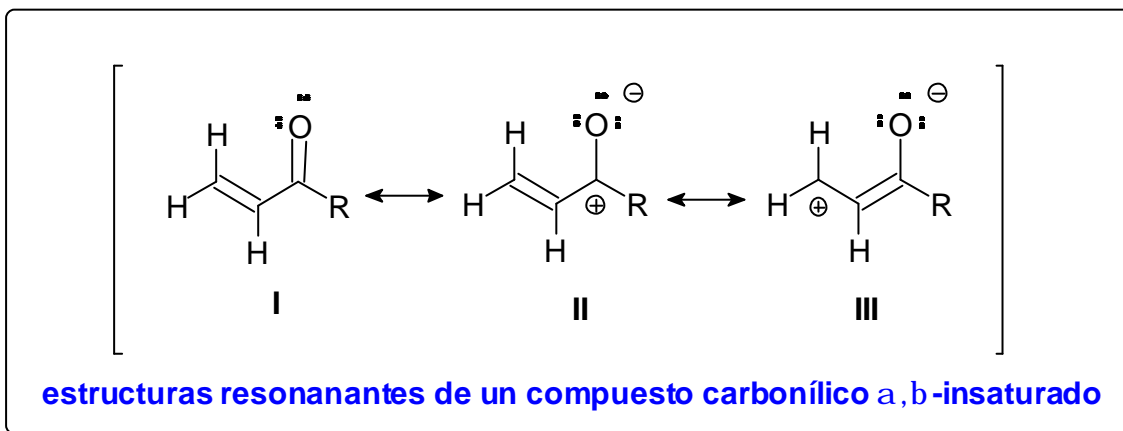
La polarización del grupo carbonilo es la que explica la reactividad de los aldehídos y las cetonas. El átomo de carbono, con carga positiva en la estructura resonante II, actúa como electrófilo. Este átomo de carbono electrofílico presenta hibridación sp^2 y es plano, y por tanto está relativamente

libre de impedimento estérico y abierto al ataque desde ambos lados del doble enlace C=O. Cuando un nucleófilo ataca al grupo carbonilo los electrones del enlace π son desplazados hacia el átomo de oxígeno y el átomo de carbono cambia su hibridación de sp^2 a sp^3 . El producto de la reacción es un anión alcóxido que puede protonarse para dar lugar a un alcohol, que es el producto final del proceso de la adición nucleofílica.



Al mecanismo general anterior se le conoce con el nombre de *adición directa* al grupo carbonilo o *adición 1,2*.

Si un grupo carbonilo se encuentra conjugado con un doble, o triple enlace, puede presentar una nueva pauta de comportamiento. A continuación se indican las estructuras resonantes de un grupo carbonilo α,β -insaturado.

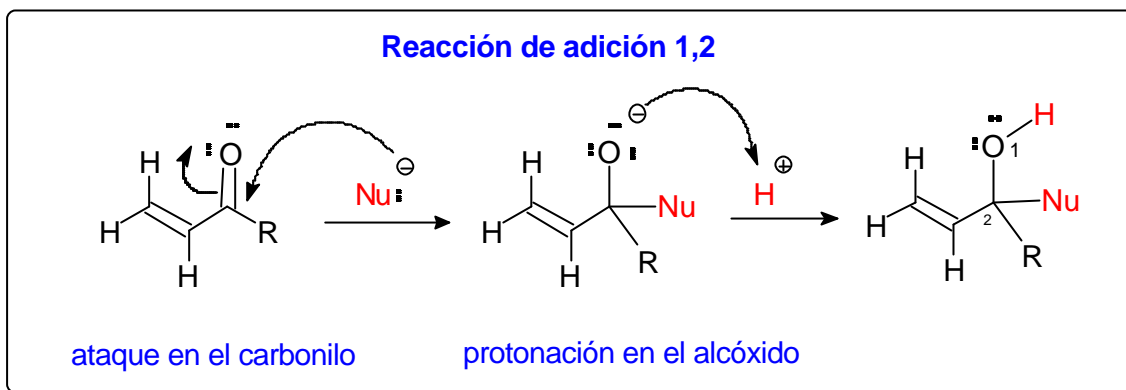


La primera estructura resonante es la más importante porque no implica separación de cargas y además los átomos de carbono y de oxígeno tienen los octetes completos. La estructura resonante II es la que pone de manifiesto la polarización del enlace C=O y la electrofilia del carbono carbonílico. La estructura resonante III es tan importante como la II y en ella el carbono en la posición β presenta una carga positiva. El híbrido de resonancia de un grupo carbonilo α,β -insaturado será una mezcla de las tres estructuras resonantes, aunque con una contribución mayor de la primera de ellas. No obstante, las estructuras resonantes II y III indican que hay en la estructura dos átomos de carbono con un importante déficit de densidad electrónica y por tanto estos átomos serán los que resultarán atacados por las especies nucleofílicas.

Las alternativas de ataque que se le presentan a un nucleófilo frente a un grupo carbonilo α,β -insaturado son las dos siguientes.

Reacción de adición 1,2

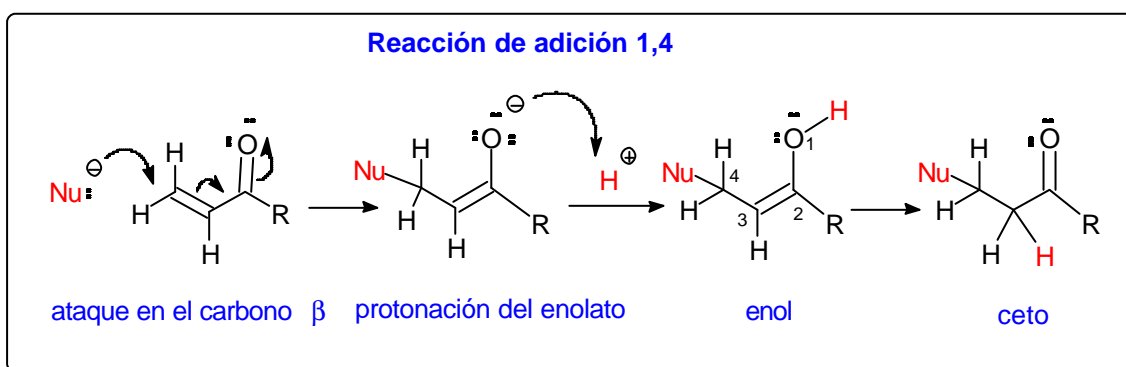
Cuando el ataque se produce en el átomo de carbono carbonílico, la protonación del oxígeno conduce a un producto en el que el nucleófilo y el protón se han agregado a átomos adyacentes. A esta adición se le llama a *adición 1,2* o *adición directa*.



Reacción de adición 1,4

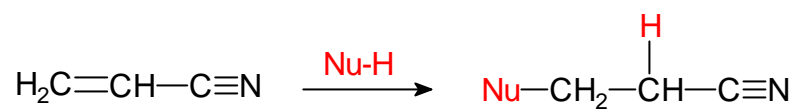
Cuando el ataque del nucleófilo se efectúa en el carbono β se produce un desplazamiento de la densidad electrónica hacia los átomos de carbono contiguos generándose un anión enolato. La protonación del oxígeno del enolato lleva a un enol. Como el átomo de carbono atacado por el nucleófilo es el cuarto átomo contando a partir del átomo de oxígeno a esta adición se le llama *adición 1,4* o *adición conjugada*.

La forma enólica que se genera en la adición conjugada se equilibra rápidamente con la forma carbonílica, que es más estable. El resultado neto de la adición 1,4 es la adición del nucleófilo y de un átomo de hidrógeno al doble enlace que estaba conjugado con el grupo carbonilo.

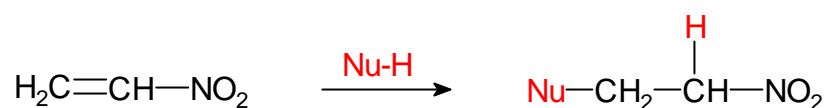


Las adiciones conjugadas no son exclusivas de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Los dobles enlaces conjugados con grupos ciano (CN) o nitro (NO_2) también experimentan reacciones de adición 1,4:

adición conjugada a un nitrilo α,β -insaturado

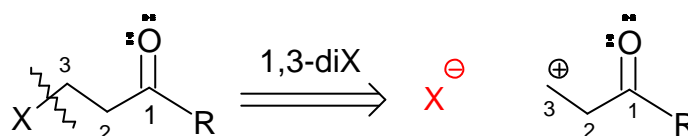


adición conjugada a un nitrocompuesto α,β -insaturado



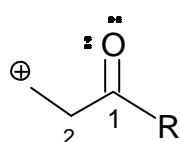
Los compuestos 1,3-difuncionalizados se tienen que desconectar en el nivel de oxidación de grupo carbonilo (o grupo ciano o nitro). La desconexión de un compuesto 1,3-difuncionalizado se indica a continuación:

Desconexión de un compuesto carbonílico 1,3-difuncionalizado

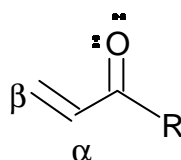


El equivalente sintético del sintón catiónico que resulta de la desconexión es el compuesto carbonílico α,β -insaturado.

sintón



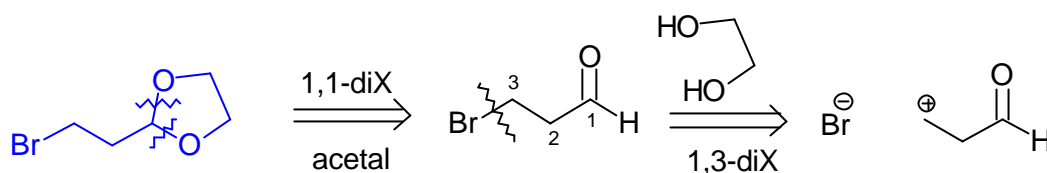
equivalente sintético



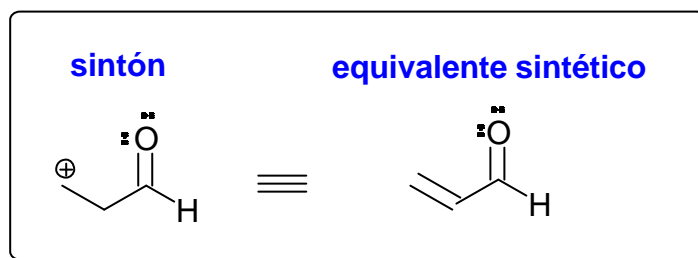
compuesto carbonílico α,β -insaturado

A continuación se indica la retrosíntesis de un bromoacetal 1,3-difuncionalizado:

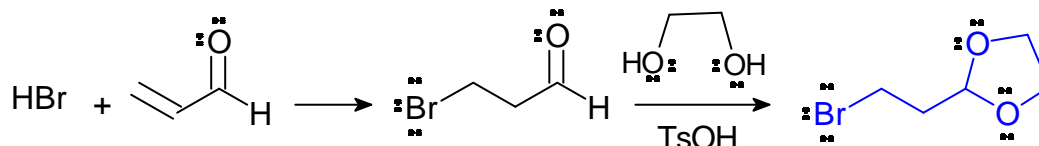
Retrosíntesis de un bromoacetal 1,3-difuncionalizado



La primera desconexión se efectúa sobre la función acetálica y desvela un bromoaldehído y un diol (etilenglicol). El bromoaldehído es un compuesto 1,3-difuncionalizado y se puede desconectar mediante la estrategia 1,3-diX porque el nivel de oxidación en el carbono unido al oxígeno es adecuado. La desconexión proporciona un sintón aniónico, el ión bromuro, y un sintón catiónico cuyo equivalente sintético es el correspondiente aldehído α,β -insaturado.

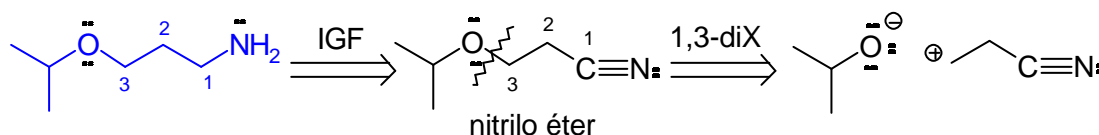


La síntesis del compuesto sería:



Otro ejemplo de síntesis de un compuesto 1,3-difuncionalizado es la del aminoéter que se indica a continuación.

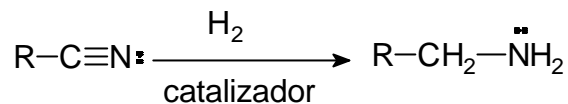
Retrosíntesis de un aminoéter 1,3-difuncionalizado



El aminoéter es un compuesto 1,3-difuncionalizado pero la desconexión de los enlaces no se puede efectuar en el nivel de oxidación de amina. El grupo

amino se puede obtener mediante diversas metodologías sintéticas. Una de ellas consiste en la hidrogenación de las funciones nitrilo:

Síntesis de una amina primaria por hidrogenación de un nitrilo

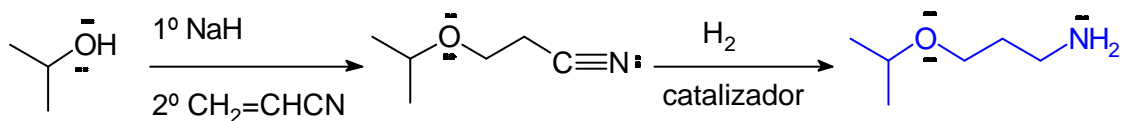


(La síntesis de aminas se verá con más detalle en el tema 3).

Por tanto, antes de efectuar cualquier desconexión sobre el amino éter 1,3-difuncionalizado se procede a llevar a cabo una estrategia retrosintética que consiste en la interconversión del grupo funcional amino en el grupo funcional nitrilo. Esta operación se denomina abreviadamente IGF = Interconversión de Grupo Funcional. El nitrilo éter resultante de la operación IGF ya se puede analizar mediante la estrategia de desconexión de los compuestos 1,3-difuncionalizados. La desconexión conduce a un sintón alcóxido y a un sintón catiónico cuyo equivalente sintético es el acrilonitrilo ($\text{CH}_2=\text{CHCN}$).

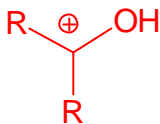
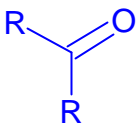
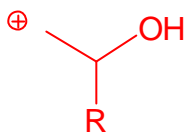
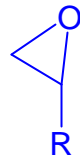
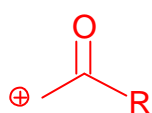
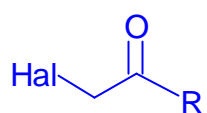
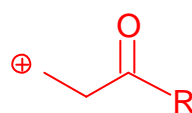
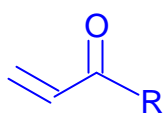
La síntesis del compuesto se formularía del siguiente modo:

Síntesis



Sintones con inversión de polaridad

A continuación se tabulan los sintones carbonados que han aparecido hasta el momento, junto con sus correspondientes equivalentes sintéticos y la relación funcional que los genera.

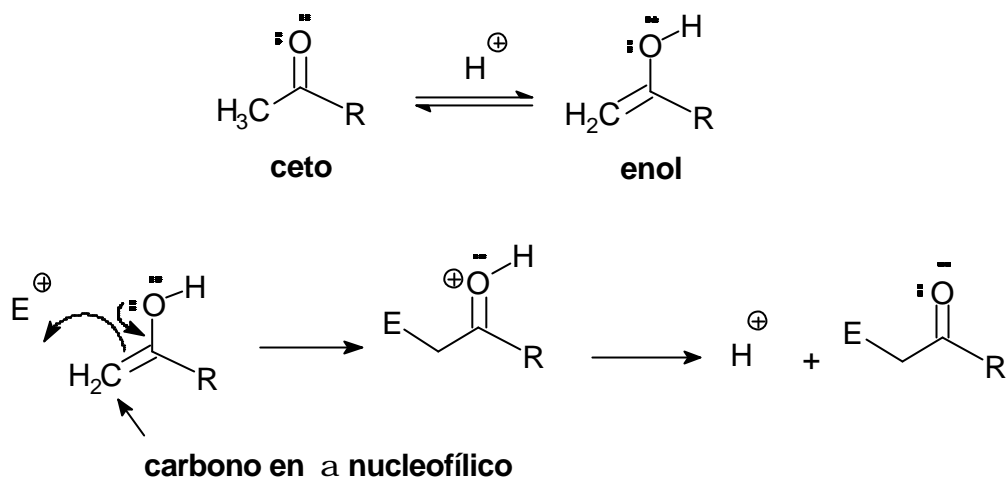
Relación funcional	Sintón	Equivalente sintético
1,1	 <p style="text-align: center;">1</p>	 <p style="text-align: center;">aldehído o cetona</p>
1,2	 <p style="text-align: center;">2</p>	 <p style="text-align: center;">epóxido</p>
1,2	 <p style="text-align: center;">3</p>	 <p style="text-align: center;">α-halogenocetona o α-halogenoácido o α-halogenoéster</p>
1,3	 <p style="text-align: center;">4</p>	 <p style="text-align: center;">compuestos carbonílicos α,β-insaturados</p>

Los sintones **1** y **4** se denominan sintones *naturales* o *lógicos* porque el carbono que soporta la carga positiva tiene la misma polaridad que su carbono análogo en el equivalente sintético.

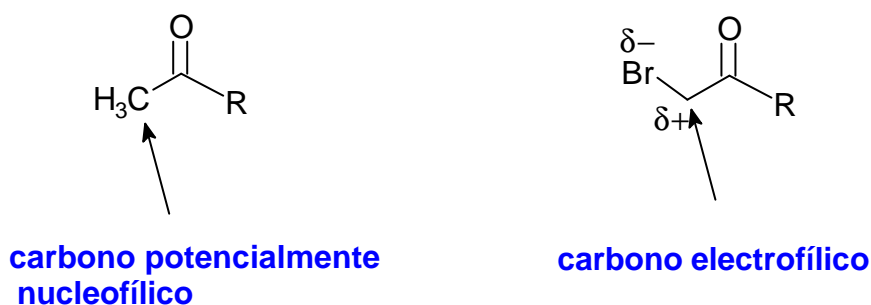
El sintón **3** se denomina sintón *no natural* o *ilógico*, porque la polaridad positiva que presenta este sintón en el carbono en α al carbonilo es opuesta a la que soportan los átomos de carbono en α de los aldehídos, de las cetonas, de los ácidos carboxílicos, de los ésteres y de las amidas.

Los átomos de carbono en α al carbonilo se pueden convertir fácilmente en carbonos nucleofílicos mediante el proceso de enolización, tal y como se indica en el siguiente esquema:

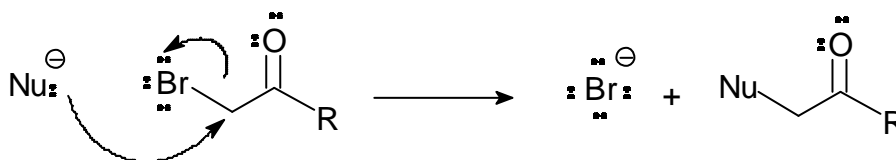
Comportamiento nucleofílico de los compuestos carbonílicos



Para invertir la polaridad natural del átomo de carbono α al carbonilo se tiene que enlazar éste a un átomo o grupo de átomos fuertemente electronegativos. Para conseguir esta inversión de polaridad se procede a la α -halogenación de los compuestos carbonílicos. De esta forma el átomo nucleofílico pasa a ser un átomo electrofílico.

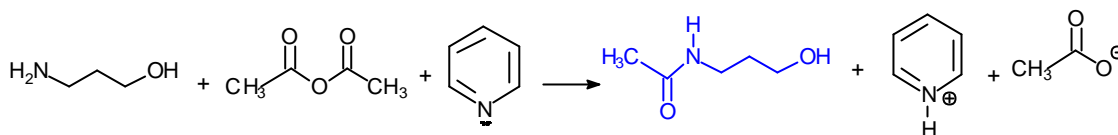


Inversión de polaridad en el carbono α al grupo carbonilo



Quimioselectividad

Una reacción quimioselectiva es aquella en la que se consigue la reacción preferente de un grupo funcional en presencia de otro u otros grupos funcionales. Por ejemplo, cuando el 3-aminopropanol se hace reaccionar con un equivalente de anhídrido acético (Ac_2O) se obtiene mayoritariamente el compuesto resultante de la acetilación en el átomo de nitrógeno.



La quimioselectividad de este proceso se explica por la mayor nucleofilia de los grupos amino en comparación con los grupos hidroxilo. El ataque del grupo NH_2 al anhídrido acético es más rápido que el ataque del grupo OH y por tanto el compuesto que se obtiene es el que contiene el átomo de nitrógeno acetilado. Las situaciones en las que se pueden presentar problemas de quimioselectividad son:

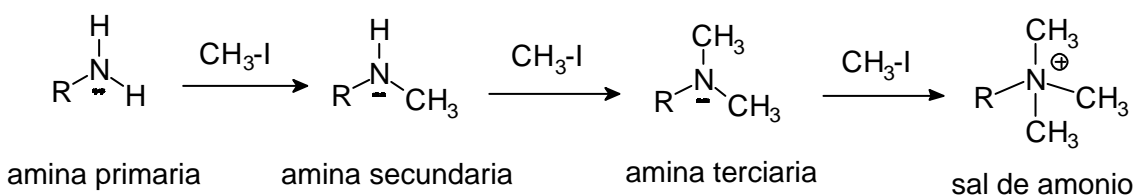
a) Cuando el compuesto presenta dos grupos funcionales de diferente reactividad.

En estos casos el grupo funcional más reactivo es el que reacciona preferentemente, como en el caso anterior.

b) Cuando el compuesto presenta un grupo funcional que puede reaccionar más de una vez.

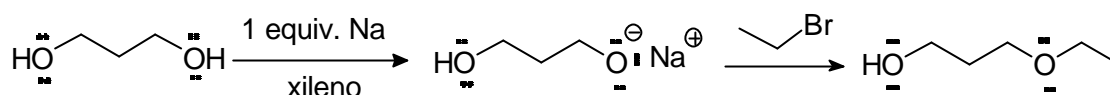
Este problema de quimioselectividad se plantea en la síntesis de aminas. Por ejemplo, la reacción de N-alquilación $\text{S}_{\text{N}}2$ de una amina primaria podría, *a priori*, ser un método adecuado para la obtención de aminas secundarias. En la práctica, este procedimiento no es muy aconsejable porque la amina secundaria, que se va generando en la reacción, compite con la amina primaria en el ataque a la especie electrofílica. Como la amina secundaria es más nucleofílica que la primaria se va formando amina terciaria, ésta a su vez compite con su amina progenitora y con la amina primaria en el ataque al electrófilo, dando lugar a una sal de amonio. El resultado del proceso es una mezcla de aminas y de sales de amonio y en consecuencia el método carece de utilidad sintética.

mezcla de aminas y de sales de amonio en la reacción de N-alquilación de una amina primaria



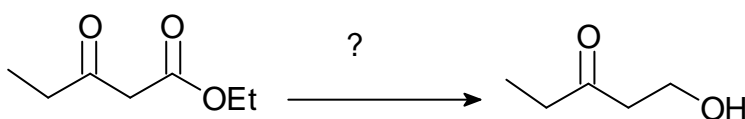
c) cuando el compuesto presenta dos grupos funcionales idénticos y se quiere conseguir la reacción de uno sólo de ellos

En estos casos se pueden conseguir algunas reacciones quimioselectivas empleando 1 equivalente del reactivo. Por ejemplo, el diol simétrico que se describe a continuación se puede monoalquilar con un rendimiento aceptable empleando, en el proceso de ionización, 1 equivalente de sodio metálico disuelto en xileno (dimetilbenceno) y añadiendo a continuación el reactivo electrofílico.



d) cuando el compuesto presenta dos grupos funcionales de diferente reactividad y se quiere conseguir la reacción preferente del menos reactivo

Por ejemplo, no es posible conseguir la reducción quimioselectiva del grupo éster, en el cetoéster que se indica a continuación, porque cualquier reductor que se emplee reducirá antes al grupo carbonilo de la cetona, porque es más reactivo que el grupo carbonilo del éster.



Este tipo de problemas de quimioselectividad se resuelven con la utilización de grupos protectores (tema 4).