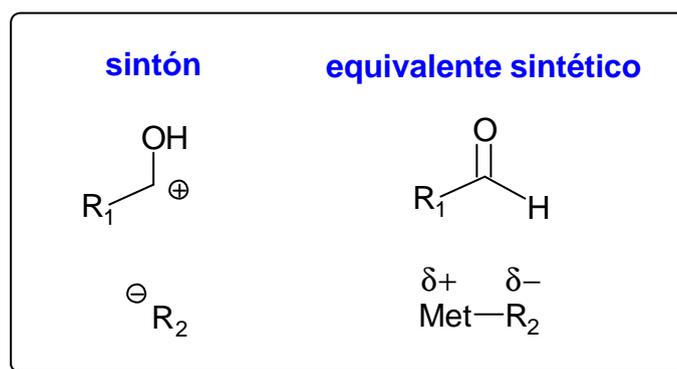
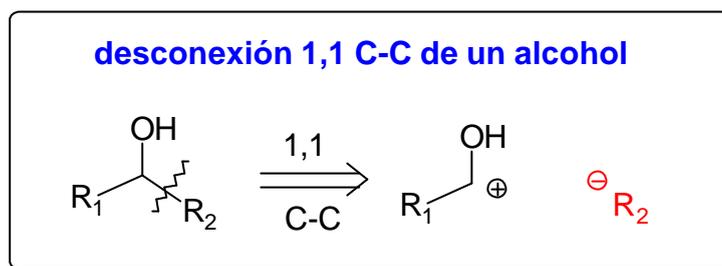


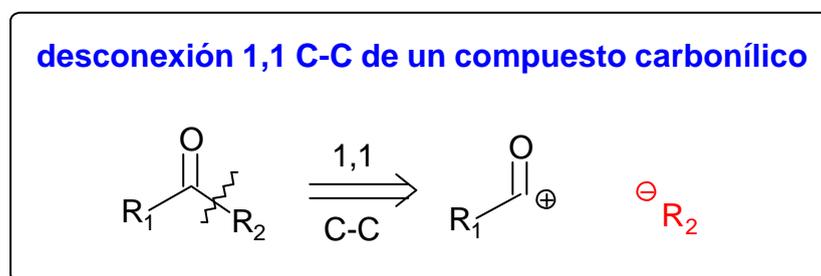
Tema 6.- Síntesis de compuestos carbonílicos: desconexiones 1,1 C-C. Desconexiones 1,2: alquilación de enoles y enolatos. Desconexiones 1,3: adiciones de Michael. Regioselectividad en las reacciones de adición de Michael.

Síntesis de compuestos carbonílicos: desconexiones 1,1 C-C. Desconexiones 1,2.

En el tema 4 se han estudiado las desconexiones de alcoholes mediante desconexiones 1,1 C-C. Este tipo de desconexiones conduce a dos sintones cuyos equivalentes sintéticos son un reactivo organometálico y un compuesto carbonílico: un aldehído o una cetona.

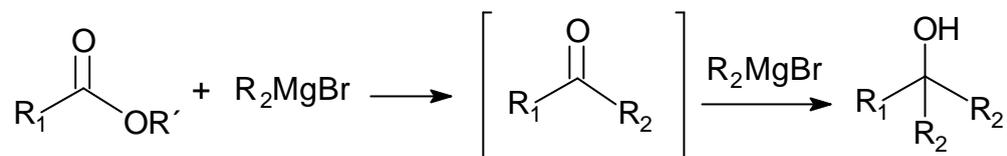


Si la desconexión 1,1 C-C se efectúa sobre un compuesto carbonílico los sintones de la desconexión son los siguientes:

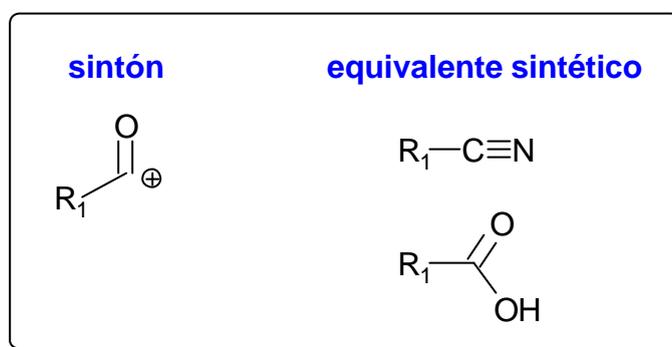


El equivalente sintético del sintón aniónico puede ser un reactivo organometálico de tipo organolítico o de Grignard. El equivalente sintético del sintón catiónico podría ser un éster. Sin embargo, ya se ha visto en el tema 4

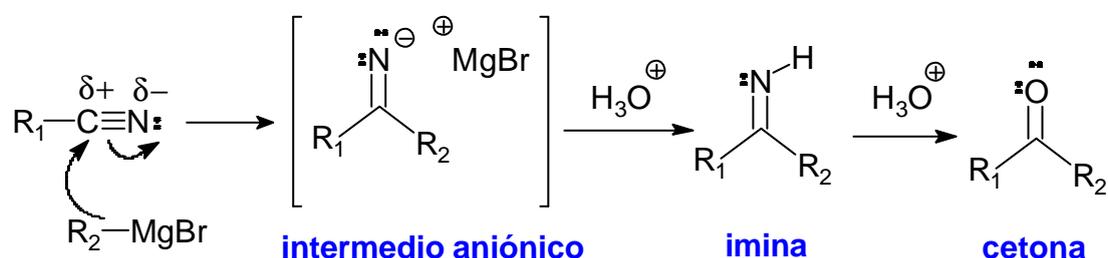
que los ésteres reaccionan con los reactivos de Grignard o con los reactivos organolíticos formando en primera instancia cetonas que continúan reaccionando hasta convertirse en alcoholes:



Queda claro que los ésteres no pueden ser los equivalentes sintéticos en las desconexiones 1,1 C-C de compuestos carbonílicos. Los equivalentes sintéticos son los nitrilos y los ácidos carboxílicos:



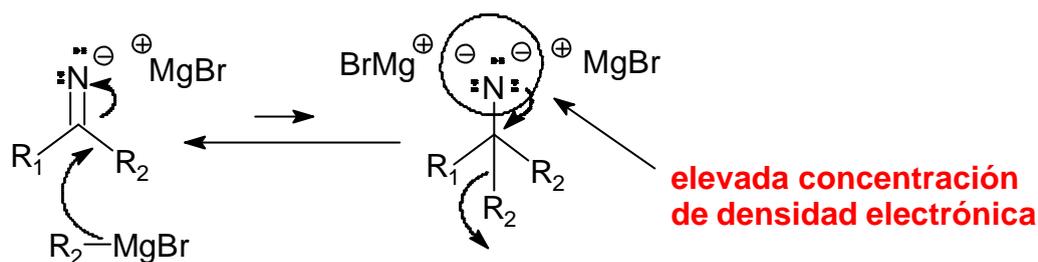
Cuando un nitrilo reacciona con un reactivo de Grignard o un reactivo organolítico se forma un intermedio aniónico. Este compuesto, aunque contiene un enlace doble C=N, no reacciona con un segundo equivalente del reactivo organometálico. Cuando la mezcla de reacción se hidroliza el nitrógeno aniónico, fuertemente básico, captura un protón y se forma una imina, y ésta se hidroliza al correspondiente compuesto carbonílico.



La falta de reactividad del doble enlace C=N en el intermedio aniónico se explica del siguiente modo. El nitrógeno del doble enlace soporta una carga negativa, o lo que es lo mismo: contiene una elevada densidad electrónica. Este átomo de nitrógeno es muy poco electronegativo, y no tiene ninguna tendencia a retirar densidad electrónica del doble enlace C=N. En

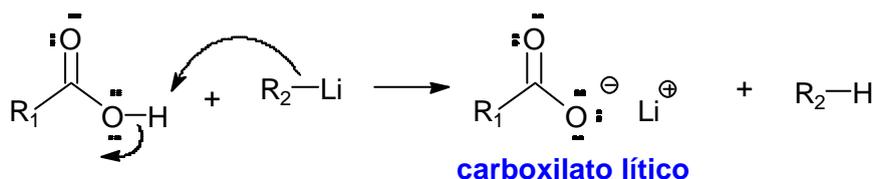
consecuencia, el nitrógeno no polariza el doble enlace, el carbono del enlace C=N es muy poco electrofílico y el doble enlace ya no puede ser atacado por el reactivo nucleofílico.

La falta de reactividad del doble enlace C=N también se puede explicar admitiendo una hipotética adición de un segundo equivalente del reactivo organometálico. Si esto ocurriese el nitrógeno tendría que soportar dos cargas negativas, sin ninguna posibilidad de deslocalizar este enorme exceso de densidad electrónica. La concentración de carga supone inestabilidad de un sistema y por tanto la reacción, de ocurrir, revertiría inmediatamente a los productos de partida.

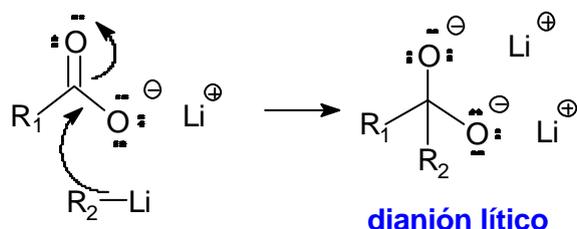


Si se emplea un ácido carboxílico como material de partida en la síntesis de cetonas hay que utilizar dos equivalentes del reactivo organometálico. El primer equivalente se consume en una reacción ácido-base que da lugar a un carboxilato. A continuación, el carboxilato es atacado nucleofílicamente por el segundo equivalente del reactivo organometálico formando una sal dianiónica. Cuando la mezcla de reacción se hidroliza el dianión se protona y forma un gem-diol, la forma hidratada de la cetona, que se transforma finalmente en ésta.

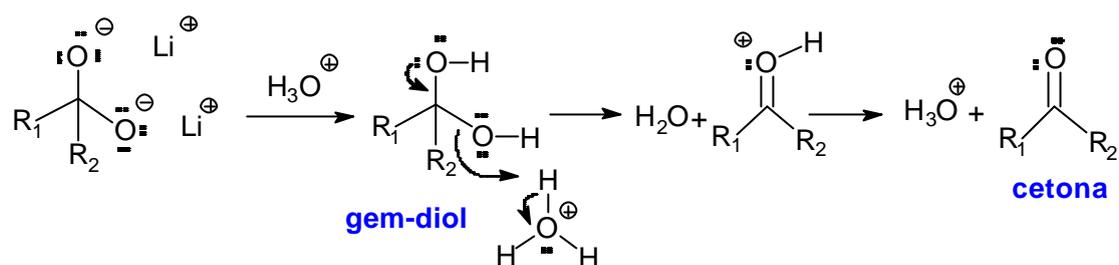
1º reacción ácido-base



2º adición nucleofílica al carboxilato

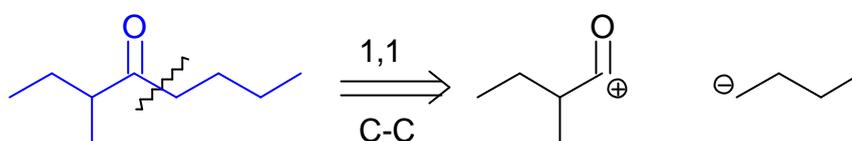


3º reacción de hidrólisis ácida

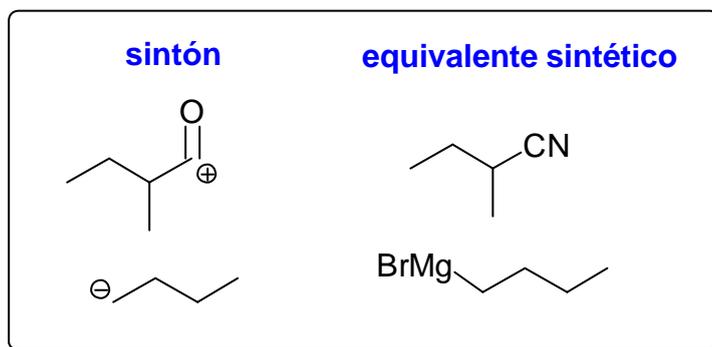


A continuación se indica un ejemplo de esta estrategia en la síntesis de la 3-metiloctan-4-ona.

Retrosíntesis de la 3-metiloctan-4-ona



Los equivalentes sintéticos serían un nitrilo y el reactivo organometálico:



La síntesis se podría iniciar mediante la preparación del nitrilo por reacción de tipo S_N2 entre el NaCN y el 2-bromobutano. A continuación, la reacción entre el nitrilo y el bromuro de butilmagnesio, seguida de hidrólisis ácida proporcionaría la cetona.

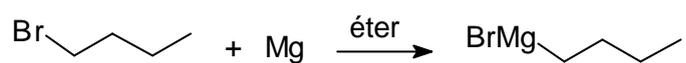
Síntesis

1º. Obtención del nitrilo por reacción S_N2

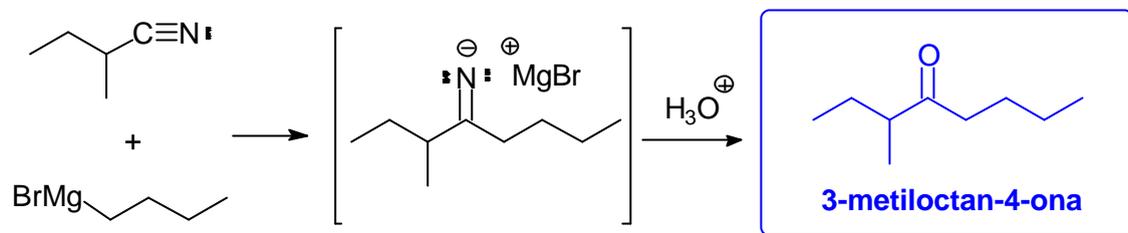


2-bromobutano

2º. Generación del reactivo organometálico

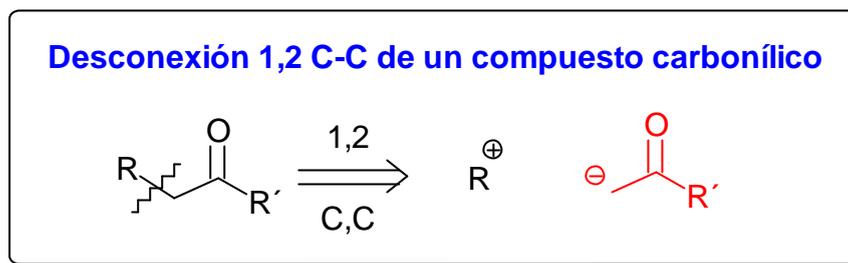


3º. Reacción entre el nitrilo y el reactivo organometálico

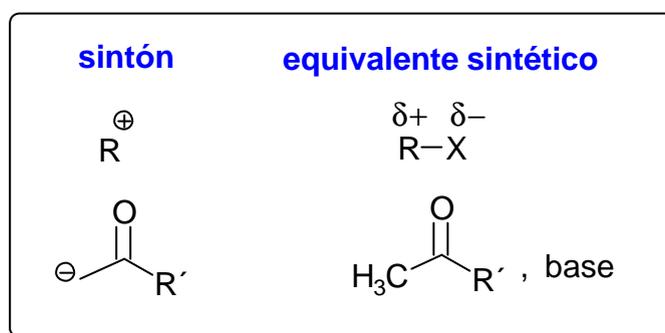


Desconexiones 1,2: alquilación de enoles y enolatos

La desconexión 1,2 C-C de un compuesto carbonílico es la siguiente:



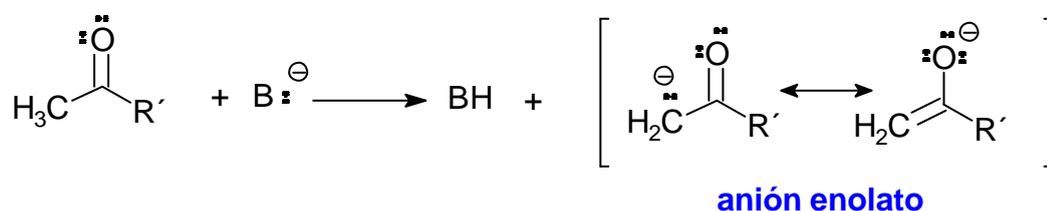
El equivalente sintético del sintón catiónico podría ser un haluro de alquilo R-X. Para el sintón aniónico, el equivalente sintético sería la base conjugada del correspondiente compuesto carbonílico. Este anión se generaría mediante la reacción del compuesto carbonílico con una base *adecuada*.



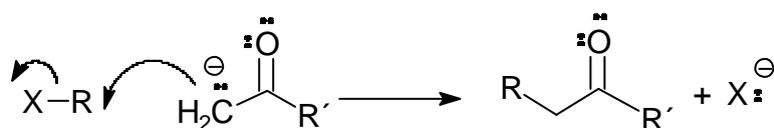
La primera etapa de la secuencia sintética sería la ionización del compuesto carbonílico por reacción con la base. A continuación, se añadiría a la mezcla de reacción el componente electrofílico, de forma que el enlace C-C se crearía mediante el ataque S_N2 del anión sobre el haluro de alquilo:

Síntesis:

1º formación del nucleófilo por ionización del compuesto carbonílico

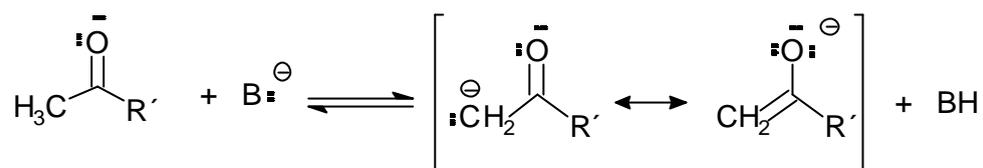


2º reacción S_N2 entre el nucleófilo (el anión enolato) y RX

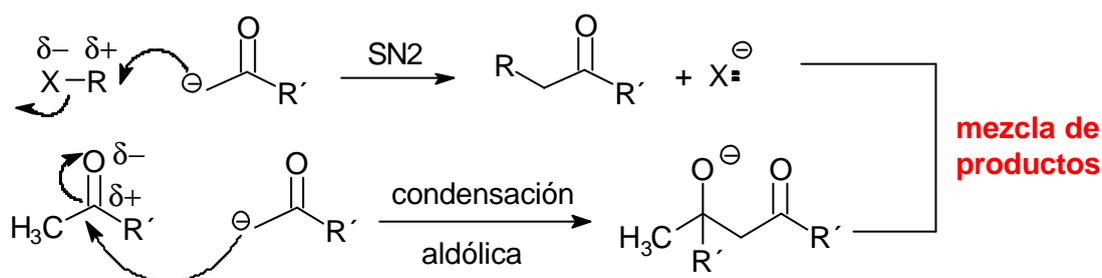


Para que la reacción S_N2 funcione con buen rendimiento es necesario que la especie electrofílica RX no tenga que competir con otros electrófilos. Pero ¿qué electrófilos podrían competir con RX ? Aparentemente, en la mezcla reactiva sólo existe una especie electrofílica y esta es RX . Sin embargo, si la ionización del compuesto carbonílico no se ha efectuado con una base suficientemente fuerte se puede establecer un equilibrio entre la base conjugada y la especie progenitora ($R'COCH_3$), que es electrofílica. Cuando se añade RX a la mezcla de reacción, éste tendrá que competir, en clara desventaja, con $R'COCH_3$ en su reacción con el nucleófilo. El resultado será una mezcla de compuestos sin interés preparativo.

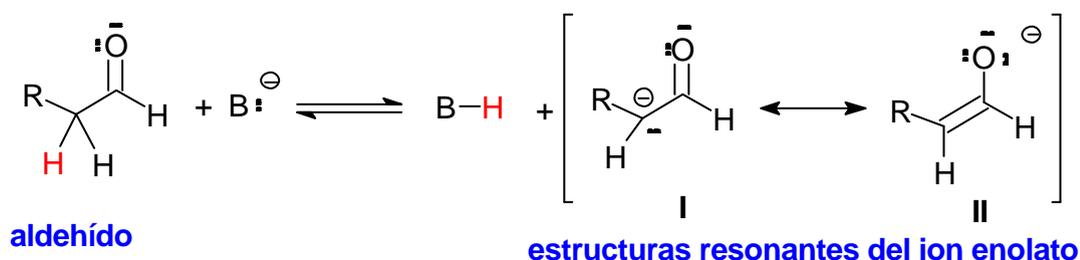
1º ionización del compuesto carbonílico con una base débil



2º reacción competitiva entre electrófilos



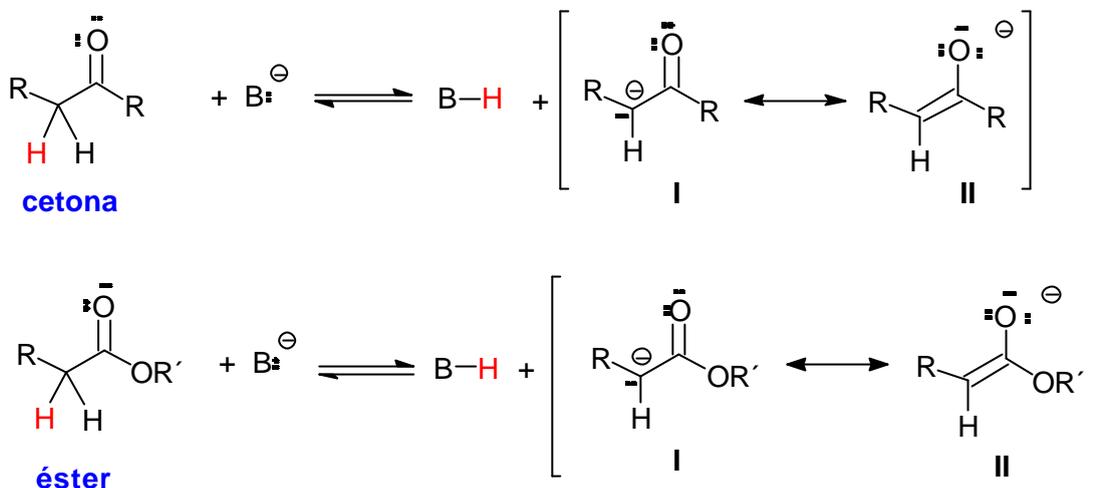
Los aldehídos, las cetonas y los ésteres, son compuestos débilmente ácidos. Una base puede capturar el protón en α al grupo carbonilo para generar la base conjugada del correspondiente aldehído, cetona o éster. En primera instancia, la captura del protón por parte de la base genera un carbanión. Esta especie deslocaliza el par electrónico sobre el oxígeno y, por tanto, la base conjugada de un compuesto carbonílico es un híbrido de resonancia entre la estructura carbaniónica (I) y la estructura oxoaniónica (II).



Las dos estructuras resonantes no contribuyen por igual al híbrido de resonancia. De hecho, la estructura resonante I, al situar la carga negativa

sobre el carbono es menos importante que la estructura resonante II, que coloca la carga negativa sobre el oxígeno, mucho más electronegativo que el carbono. Hay muchos indicios experimentales que indican que un anión enolato se describe con bastante exactitud con la estructura resonante II.

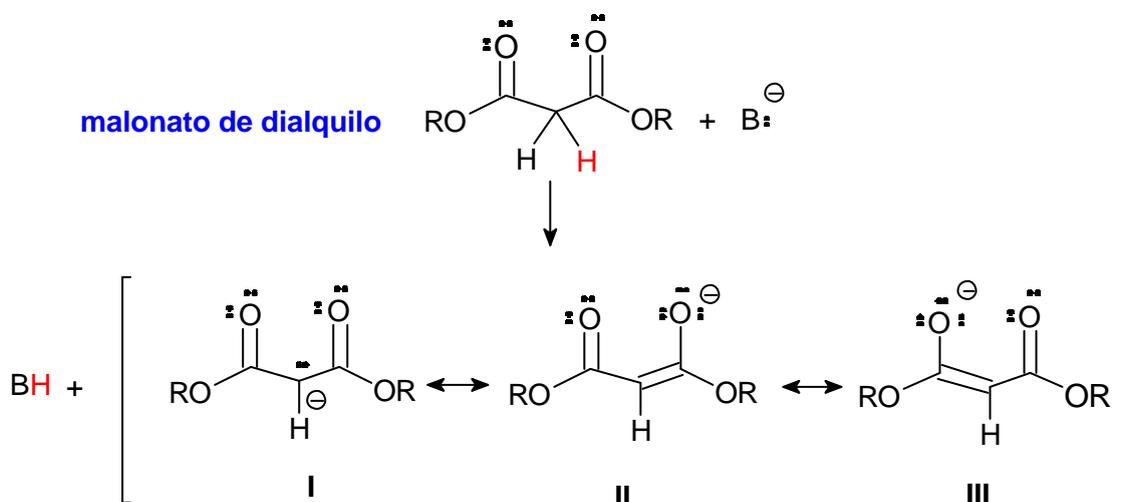
Las estructuras resonantes de los enolatos derivados de las cetonas y de los ésteres son las siguientes:



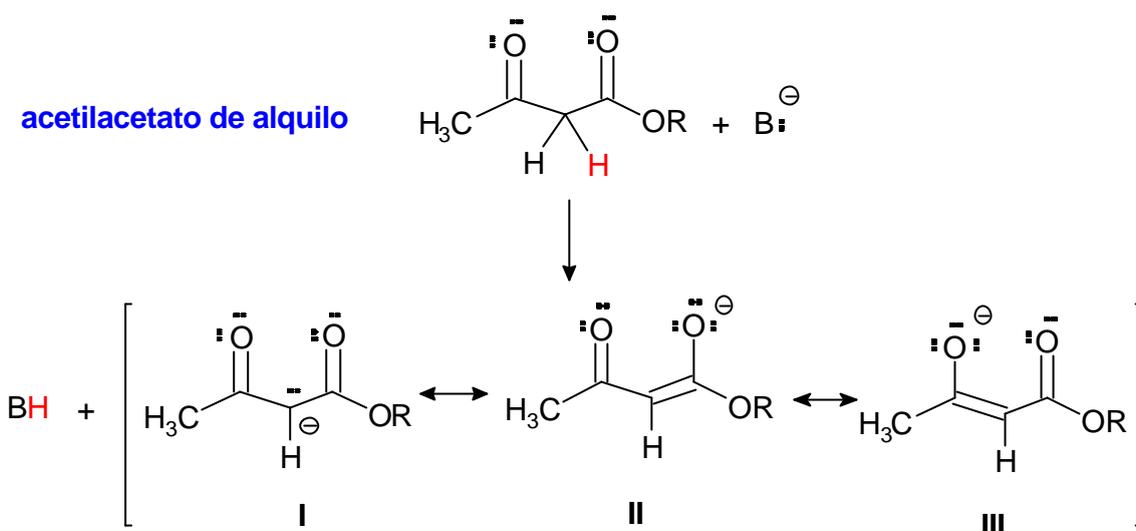
Queda claro, a la vista de las estructuras resonantes anteriores, que el responsable de la acidez de los aldehídos, las cetonas y los ésteres es el grupo carbonilo, que es un grupo electrón-atrayente. Los efectos de retirada de densidad electrónica son aditivos. Si un compuesto posee otro grupo electrón-atrayente su acidez se incrementará porque la densidad electrónica de la base conjugada quedará deslocalizada entre los dos grupos electrón-atrayentes.

Los ésteres derivados del ácido malónico y del ácido acetilacético son relativamente ácidos porque la ionización de estos compuestos genera bases conjugadas que deslocalizan la densidad electrónica entre el carbono central (estructuras resonantes I) y los átomos de oxígeno de los dos grupos carbonilo (estructuras resonantes II y III), tal y como se indica a continuación:

Reacción de ionización de ésteres de ácido malónico

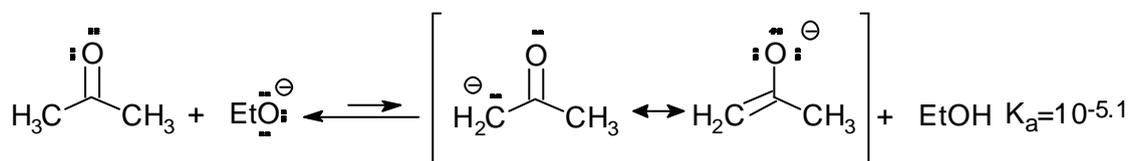


Reacción de ionización de ésteres de ácido acetilacético



En la tabla 6.1 se comparan los pK_a del agua y de los alcoholes con los pK_a de los aldehídos, las cetonas y los ésteres y también con los pK_a de los ésteres de ácido malónico y ácido acetilacético.

De la tabla 6.1 se deduce que un aldehído, una cetona o un éster es mucho menos ácido que el agua o los alcoholes. Si se ioniza alguno de los compuestos carbonílicos anteriores, por ejemplo la acetona ($pK_a=21$), por reacción con el anión etóxido, la base conjugada del etanol ($pK_a=15.9$), se establecerá un equilibrio con una constante de equilibrio $K=10^{-5.1}$.



Como esta constante es muy pequeña el equilibrio estará poco desplazado hacia los productos y se formará una mezcla en la que estarán presentes la acetona y su base conjugada.

Si por el contrario se ioniza el acetilacetato de etilo ($pK_a=11$) con el anión etóxido la constante de equilibrio será $K=10^{4.9}$. Esta constante de equilibrio es muy grande, lo que significa, en términos prácticos, que la reacción estará completamente desplazada hacia los productos. Dicho de otro modo, la ionización del acetilacetato de etilo será completa y todo el producto de partida se convertirá en su base conjugada.

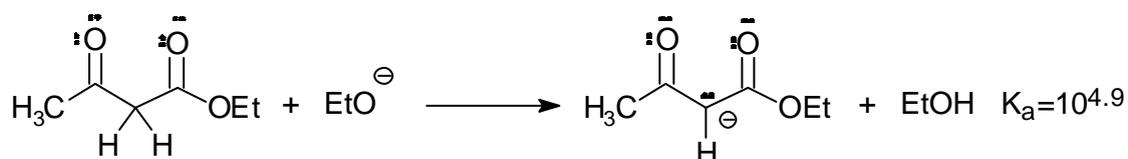
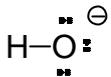
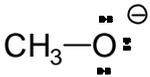
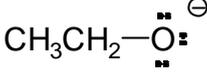
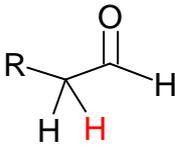
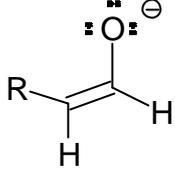
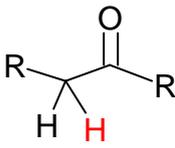
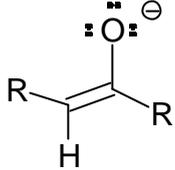
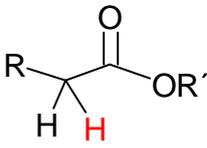
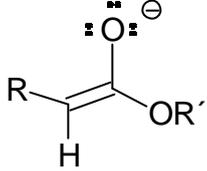
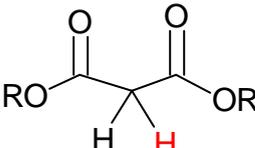
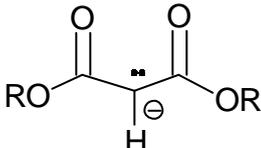
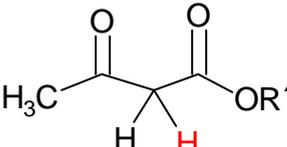
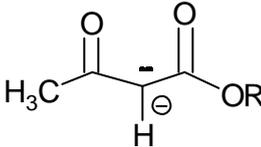
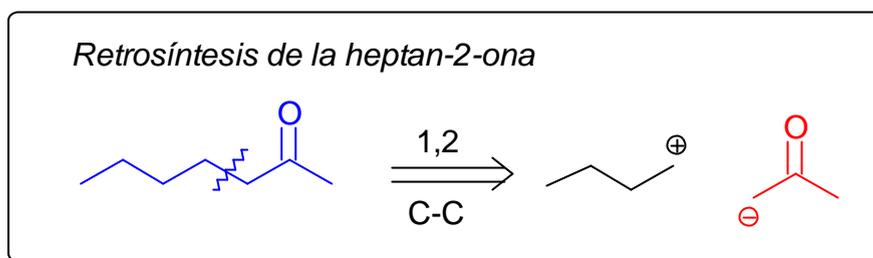


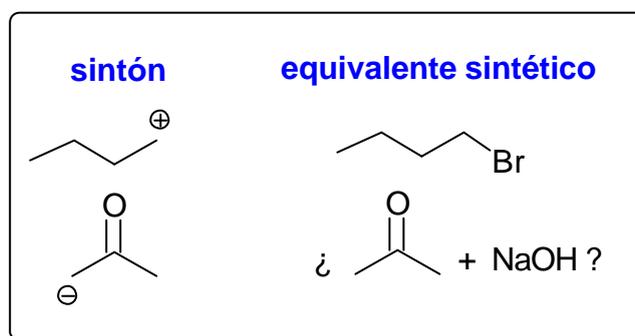
Tabla 6.1. Valores de pK_a

Ácido	Base conjugada	pK _a
H—O—H		15.7
CH ₃ —O—H		15.5
CH ₃ CH ₂ —O—H		15.9
 (aldehído)		20
 (cetona)		21
 (éster)		25
 (malonato de dialquilo)		13
 (éster acetilacético)		11

Supóngase ahora que se quiera efectuar la síntesis de la heptan-2-nona en un laboratorio en el que se dispone de los hidróxidos metálicos habituales, como KOH y NaOH, junto EtOH y MeOH y sodio metálico (Na) que permite preparar fácilmente las bases NaOEt y NaOMe. Además, de estos compuestos se dispone de cualquier compuesto orgánico de no más de 4 átomos de carbono. La retrosíntesis de la heptan-2-ona podría efectuarse aplicando la desconexión 1,2 C-C:



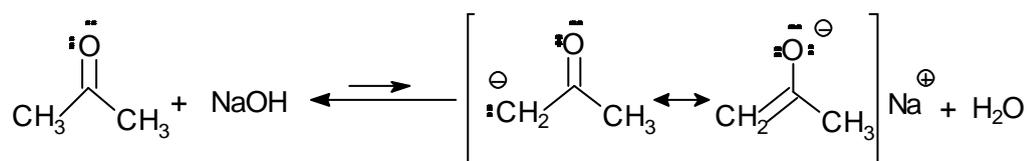
El equivalente sintético del carbocatión *n*-butilo podría ser el bromuro de *n*-butilo. La elección del equivalente sintético del sintón aniónico se debe efectuar en función de las bases disponibles. En principio, el sintón aniónico es simplemente la base conjugada de la acetona, pero ¿sería adecuada la elección de la acetona si sólo se dispone en el laboratorio de KOH, NaOH, NaOEt o NaOMe?



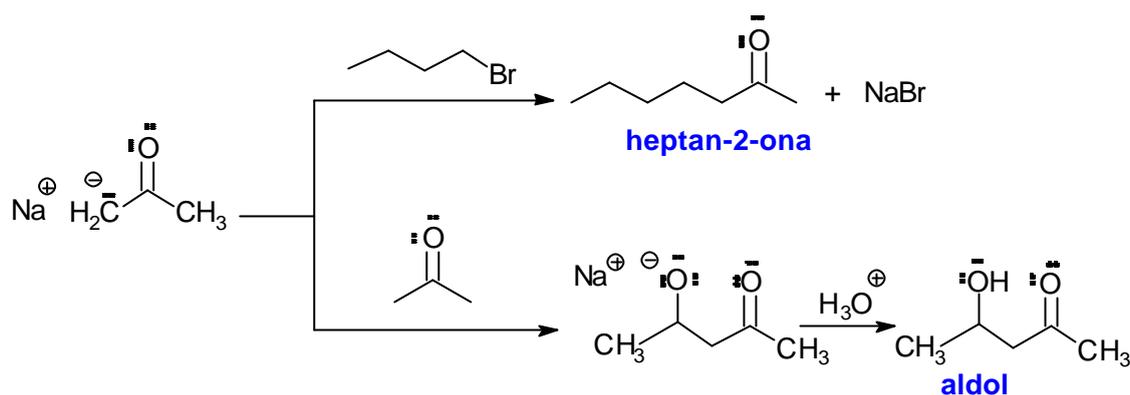
Con estas bases la ionización de la acetona no será completa y el bromuro de *n*-butilo deberá competir con la acetona no ionizada en su reacción con el nucleófilo. El resultado será una mezcla formada por heptan-2-ona y el producto de autocondensación aldólica de la acetona.

Síntesis

1º. Ionización incompleta de la acetona con NaOH



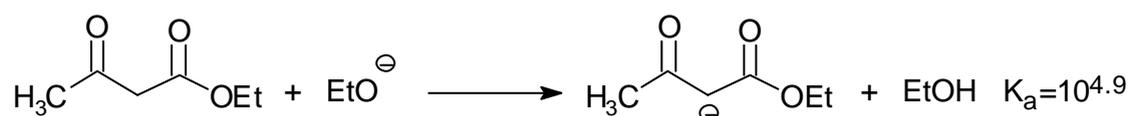
2º. Reacciones competitivas de las dos especies electrofílicas



Para que la síntesis tenga interés preparativo hay que conseguir que la acetona se ionice completamente. El problema es que las bases de las que se dispone en el laboratorio son relativamente débiles. La alternativa es aumentar la acidez de la acetona, de forma que la ionización con las bases de las que se dispone en el laboratorio (NaOH, KOH, NaOEt o NaOMe) sea completa. La forma de aumentar la acidez de un compuesto carbonílico es unir, al átomo de carbono que soporta el hidrógeno ácido, un grupo electrón-atrayente, como por ejemplo un grupo éster.

La acetona tiene una constante de acidez $K_a=10^{-20}$. El acetilacetato de etilo resulta, formalmente, de unir un grupo éster a la acetona. Su acidez es mucho más alta y su constante es $K_a=10^{-11}$.

Por tanto, si se ioniza el acetilacetato de etilo con cualquiera de las bases anteriores, como por ejemplo NaOEt, la ionización será completa.

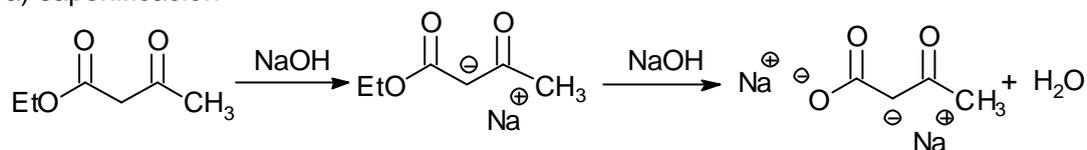


Como todo el acetilacetato de etilo se convierte en su base conjugada el bromuro de *n*-butilo no encontrará ningún otro electrófilo que compita con él por la reacción con el nucleófilo.

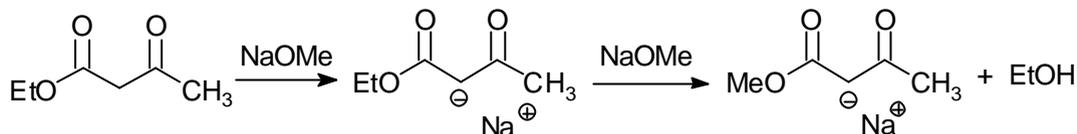
El NaOH, KOH, NaOEt y NaOMe son similares en cuanto a su fuerza básica. Sin embargo, el NaOH, el KOH y el NaOMe no son adecuados para la ionización del acetilacetato de etilo porque podrían provocar reacciones de saponificación o de transesterificación, como las que se indican en el siguiente esquema:

Reacciones de saponificación y transesterificación del acetilacetato de etilo

a) saponificación



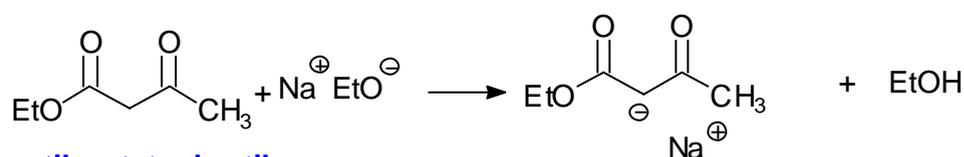
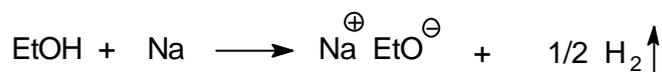
b) transesterificación



Para evitar este tipo de reacciones colaterales se elige como base para la ionización el alcóxido metálico que se corresponda con la parte alcohólica del éster. Como en este caso el sustrato de partida es el acetilacetato de etilo la ionización hay que efectuarla con etóxido de sodio (NaOEt). La síntesis quedaría del siguiente modo

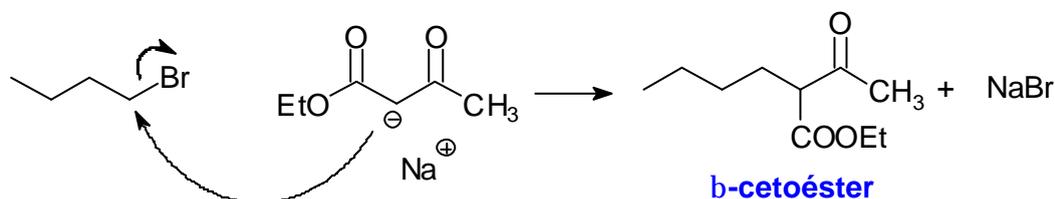
Síntesis

1º. Generación del etóxido sódico seguida de ionización del acetilacetato de etilo



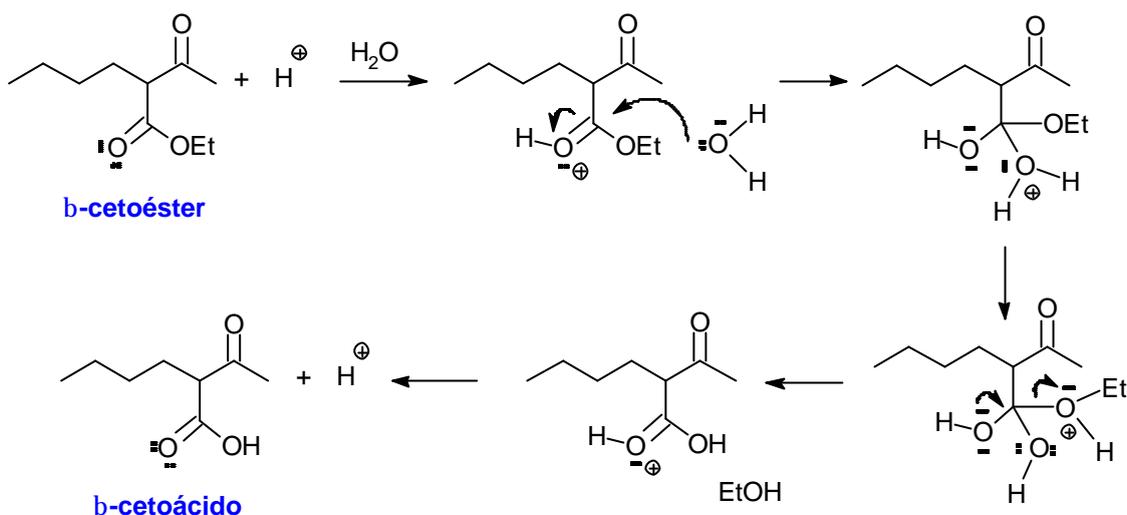
acetilacetato de etilo

2º. Reacción S_N2 entre el anión del acetilacetato de etilo y el bromuro de *n*-butilo



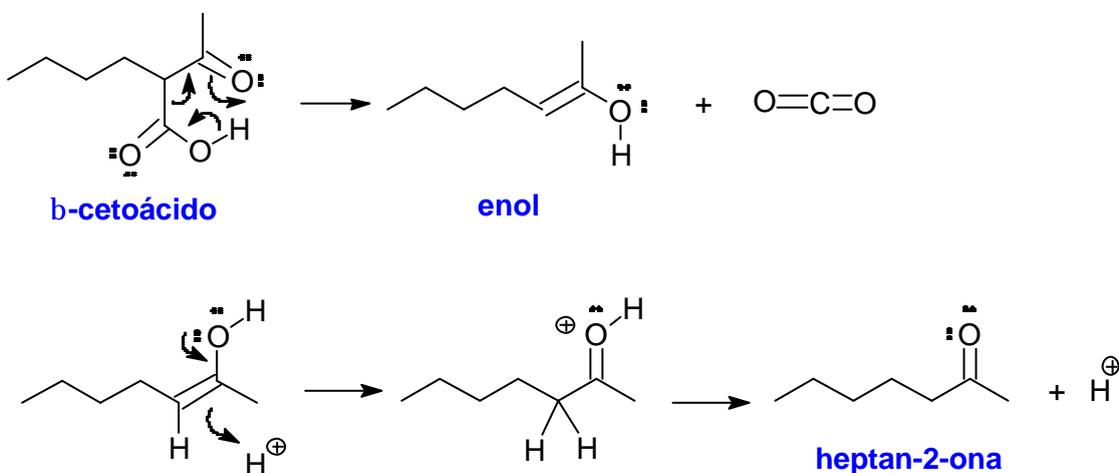
El problema de esta síntesis es que no conduce a la formación de la heptan-2-ona, sino a un β -cetoéster. Para obtener la cetona deseada hay que eliminar el grupo éster. Esto se lleva a cabo mediante la hidrólisis del éster, que se puede efectuar en medio ácido o en medio básico. Si la hidrólisis es ácida se genera un β -cetoácido.

hidrólisis ácida del b-cetoéster a un b-cetoácido



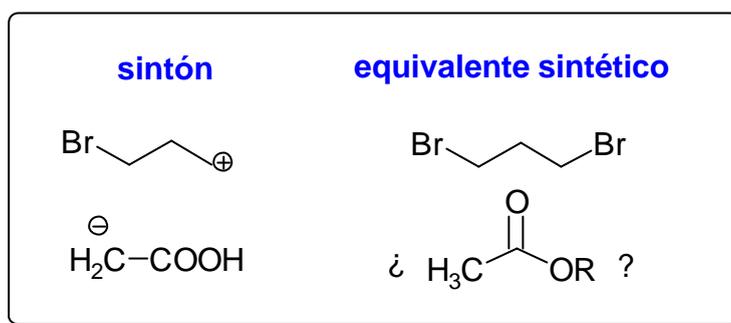
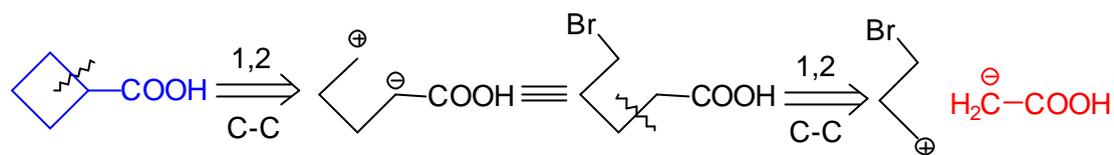
El β -cetoácido es inestable y se descompone para dar CO_2 y la forma enólica de la cetona. La forma enólica, inestable termodinámicamente con respecto a la forma cetónica, se convierte en la heptan-2-ona.

conversión del b-cetoácido en la cetona



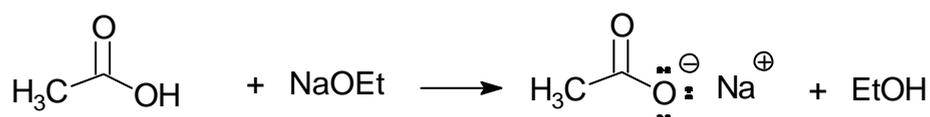
Otro ejemplo sintético de aplicación de la estrategia de desconexión 1,2 C-C se da en la retrosíntesis del ácido ciclobutanocarboxílico. La desconexión del enlace C-C rompe el anillo ciclobutánico y conduce a un sintón cuyo equivalente sintético podría ser un bromoácido. Una segunda desconexión 1,2 C-C proporciona un sintón catiónico, cuyo equivalente sintético podría ser el 1,3-dibromopropano, y un sintón aniónico para el que habrá que buscar un adecuado equivalente sintético.

Retrosíntesis del ácido ciclobutanocarboxílico

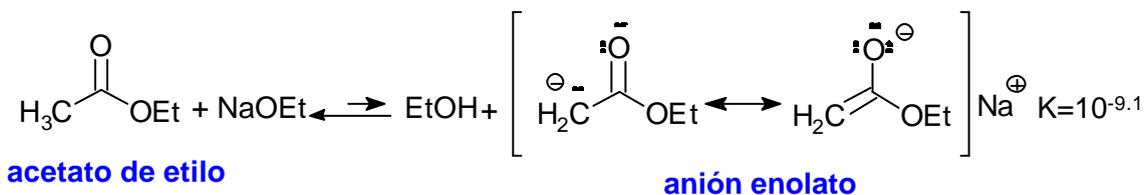


Admitamos ahora que para efectuar la síntesis del ácido ciclobutanocarboxílico nos encontramos en el mismo laboratorio en el que se ha llevado a cabo la síntesis de la heptan-2-ona. Se dispone de cualquier compuesto orgánico de no más de 4 átomos de carbono pero sólo se dispone de las bases KOH, NaOH, NaOEt o NaOMe.

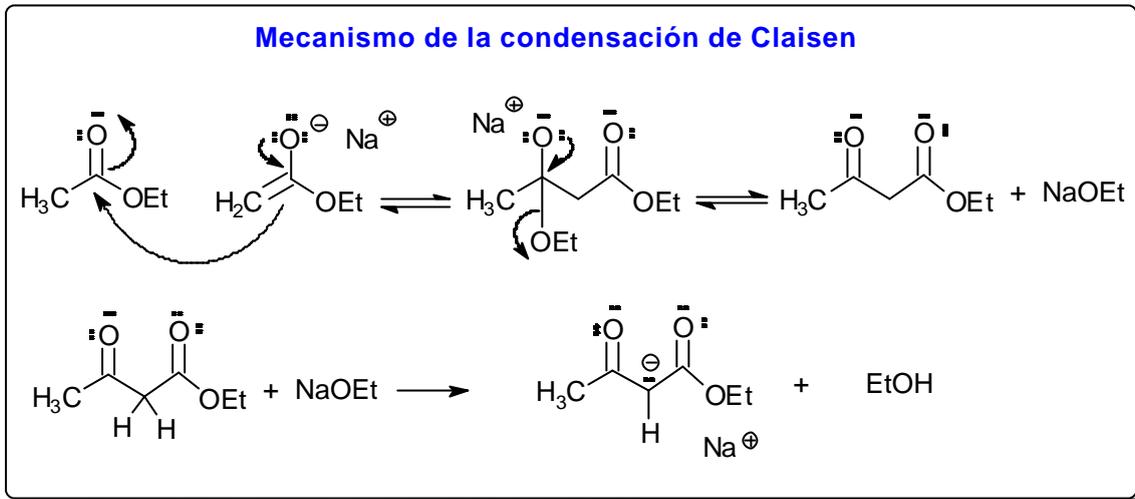
Un equivalente sintético para el sintón $(-)\text{CH}_2\text{COOH}$ podrían ser el propio ácido acético. Sin embargo con las bases anteriores sólo se conseguiría ionizar la parte de ácido carboxílico y no la parte del metilo:



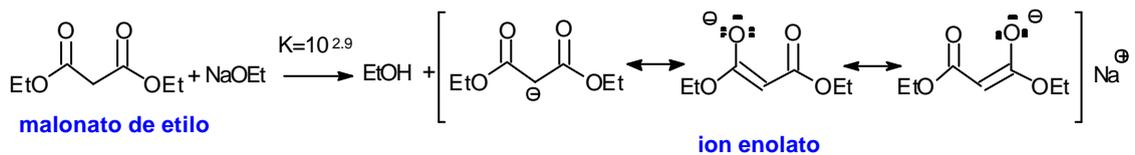
Para evitar la neutralización de la base por reacción con la parte de ácido carboxílico se podría elegir como equivalente sintético de $(-)\text{CH}_2\text{COOH}$ un éster de ácido acético, por ejemplo el acetato de etilo. Si se elige un éster hay que descartar inmediatamente las bases NaOH y KOH para el proceso de ionización porque estas bases saponificarían al éster. También hay que descartar al NaOMe porque se produciría transesterificación. Por tanto, la única base adecuada sería el NaOEt. Sin embargo, el etóxido sódico no es una base muy fuerte y si se intenta la reacción del acetato de etilo con esta base se producirá la ionización incompleta del éster.



La coexistencia del anión enolato (un nucleófilo) y de su especie progenitora el éster (un electrófilo) provoca la denominada reacción de condensación de Claisen:



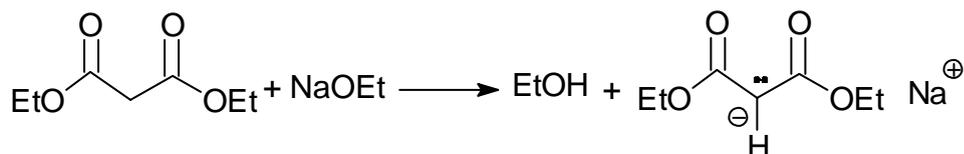
Como el NaOEt no consigue la ionización completa del acetato de etilo habrá que aumentar la acidez del éster siguiendo la misma estrategia que se ha aplicado anteriormente en el caso de la acetona: unir al éster un grupo electrón-atrayente. Este grupo atractor puede ser otro grupo éster. Los ésteres de ácido malónico tienen un $\text{pK}_a=13$. La reacción de estos ésteres con NaOEt tendrá una constante de equilibrio de $K=10^{2.9}$, lo que significa que prácticamente todo el malonato de dietilo se convierte en su base conjugada.



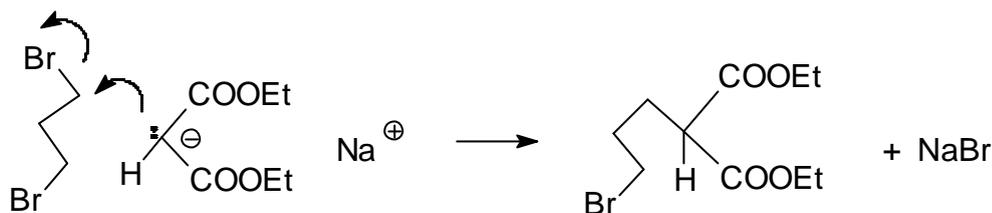
Si se elige el malonato de dietilo como equivalente sintético del sintón $(-\text{CH}_2\text{COOH})$ la síntesis se formularía del siguiente modo:

Síntesis

1º. Ionización completa del malonato de dietilo con etóxido sódico

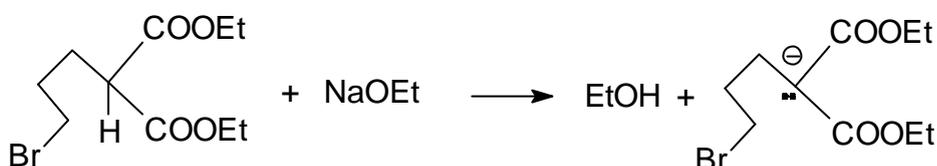


2º. Reacción S_N2 del anión del malonato con el 1,3-dibromopropano

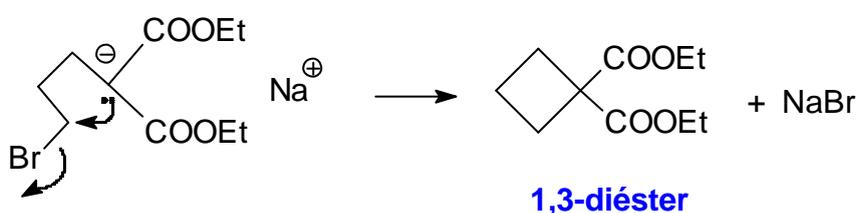


Para conseguir la segunda reacción S_N2 se requiere un segundo equivalente de NaOEt.

3º. Ionización con un segundo equivalente de base

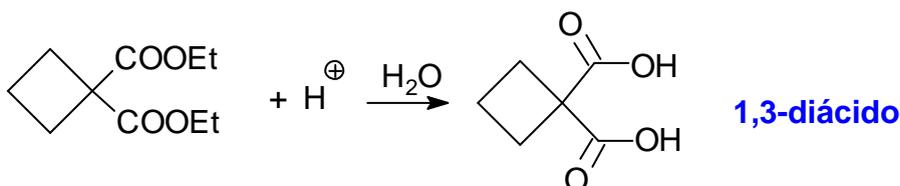


4º. Reacción S_N2 intramolecular

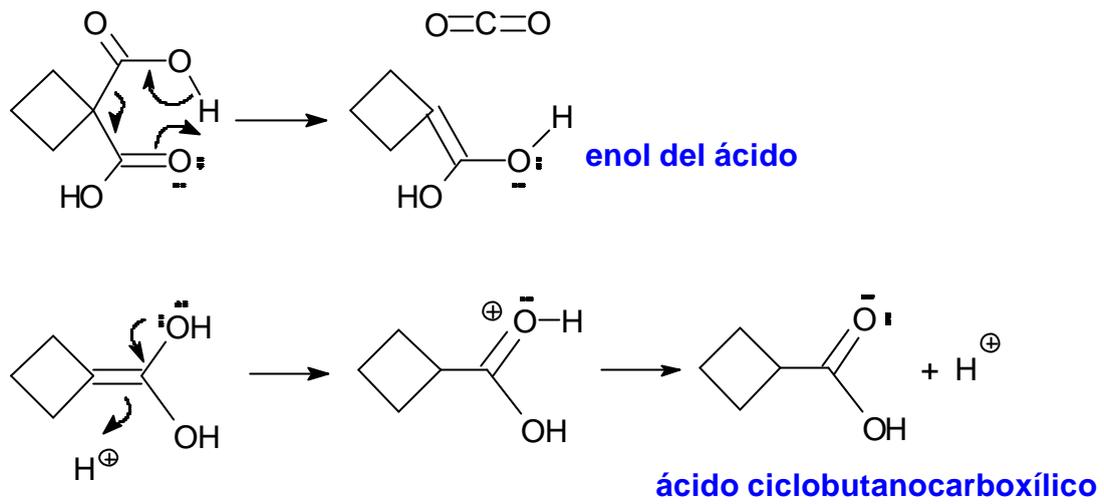


El producto de la reacción no es el ácido que se quiere conseguir sino un 1,3-diéster. Para conseguir la eliminación de uno de los grupos éster se procede a la hidrólisis, ácida o básica, del diéster. Si la hidrólisis se efectúa en medio ácido se genera un sistema funcional de tipo 1,3-diácido. Este tipo de sistemas son inestables y cuando se les calienta sufren una reacción de descarboxilación que genera la forma enólica del ácido carboxílico. La forma enólica, inestable, se transforma en la forma carbonílica proporcionando el ácido.

5º. Hidrólisis del sistema de diéster

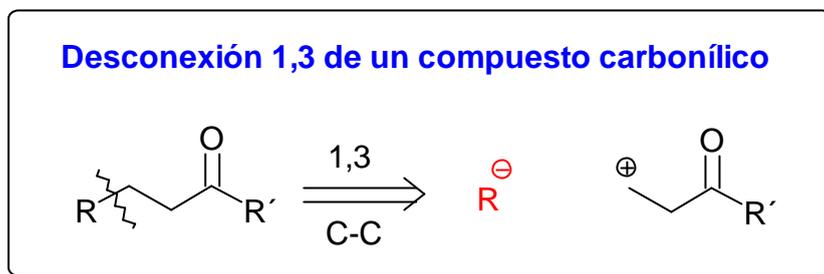


6º. Reacción de descarboxilación del 1,3-diácido

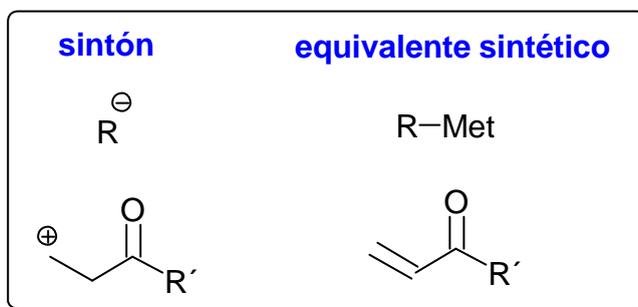


Desconexiones 1,3: adiciones de Michael

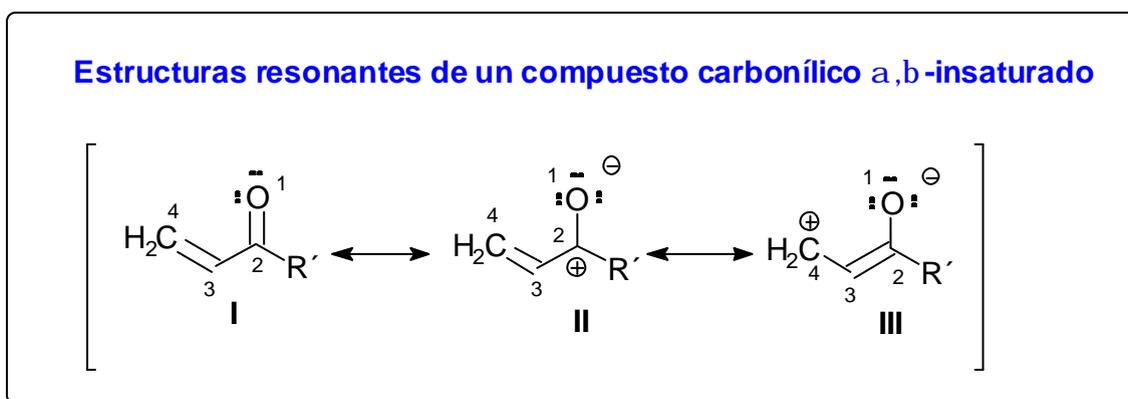
Los sistemas carbonílicos también se pueden analizar mediante la desconexión 1,3 del enlace C-C.



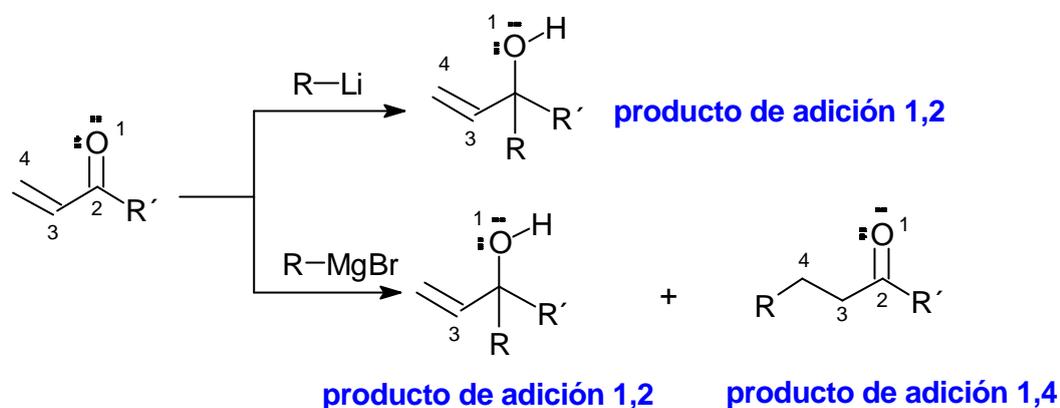
El equivalente sintético del carbanión tiene que ser un reactivo organometálico y para el sintón catiónico, que ya ha surgido en el tema 2, el equivalente sintético es el compuesto carbonílico α,β -insaturado.



Hasta ahora se han visto dos clases de compuestos organometálicos: los reactivos organolíticos RLi y los reactivos de Grignard RMgBr . ¿Se podrían utilizar estos compuestos organometálicos como equivalentes sintéticos del carbanión $\text{R}(-)$ en la desconexión 1,3 C-C? El problema reside en el compuesto carbonílico α,β -insaturado. Esta clase de compuestos presentan dos centros electrofílicos, en los carbonos C-2 y C-4, tal y como se pone de manifiesto en sus estructuras resonantes:



Un reactivo nucleofílico puede atacar tanto al carbono C-2 como al carbono C-4. Para que el reactivo organometálico funcione como equivalente sintético en la desconexión 1,3 C-C debe atacar de forma regioselectiva al C-4. Sin embargo, los reactivos organolíticos se adicionan al C-2 y los reactivos de Grignard dan mezclas de los productos de adición en C-2 y C-4.

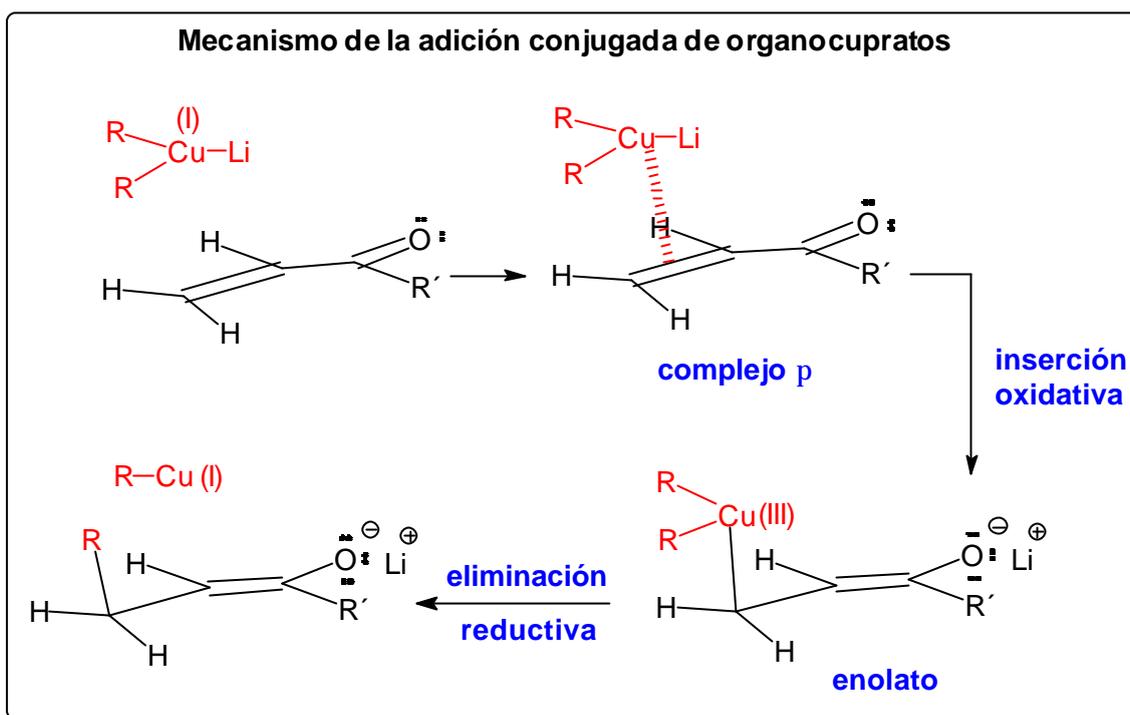


Queda claro a la vista del esquema anterior que ninguno de los dos reactivos organometálicos es un equivalente sintético adecuado para R(-) en la desconexión 1,3. Los reactivos organometálicos que se adicionan de forma regioselectiva al C-4 de los sistemas carbonílicos α,β -insaturados son los organocupratos, de fórmula estequiométrica R_2CuLi o $R_2CuMgBr$. Estos compuestos se obtienen por transmetalación de los reactivos RLi o $RMgBr$ con sales de cobre (I), como el yoduro cuproso CuI . En el esquema que se da a continuación se indica la estequiometría de las reacciones de transmetalación de reactivos organolíticos y de reactivos de Grignard con sales cuprosas, como el yoduro cuproso (CuI).

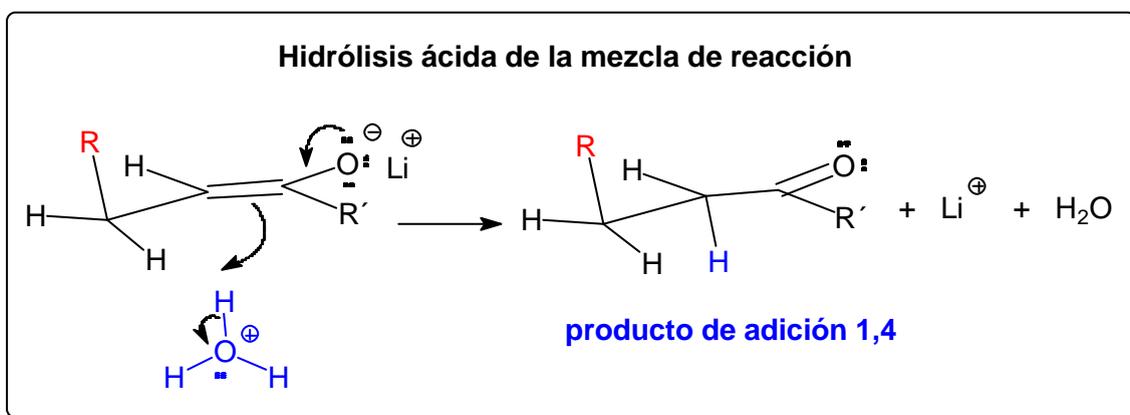
síntesis de organocupratos por transmetalación



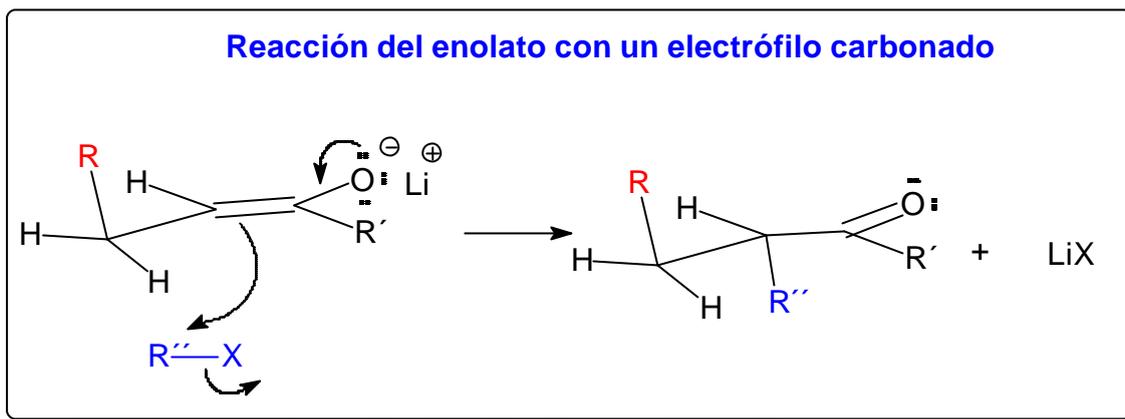
El mecanismo de la adición conjugada de reactivos organocupratos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados se inicia con la formación de un complejo π entre el R_2CuLi y el doble enlace. A continuación se produce una inserción oxidativa de cobre que forma un enolato. La eliminación reductiva de RCu crea finalmente el enlace C-C.



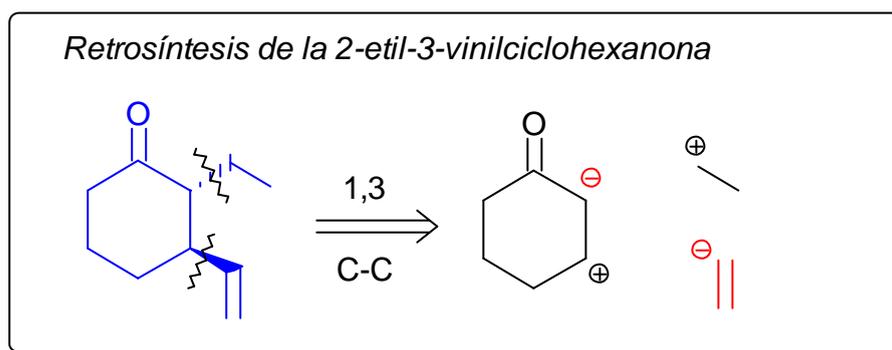
El producto de la reacción de adición conjugada del reactivo organocuprato es un enolato. Normalmente, la mezcla de reacción se somete a la hidrólisis ácida de forma que el producto que se obtiene es el de la adición formal de R y de H al doble enlace del sistema carbonílico insaturado original:



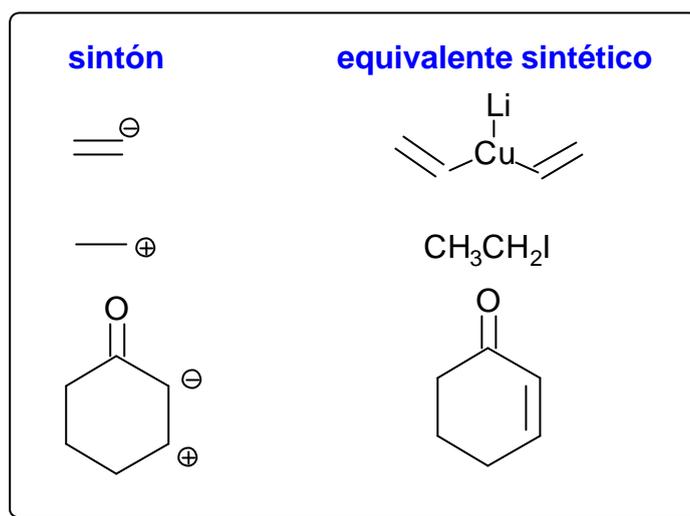
La formación de un enolato en el proceso de adición de R_2CuLi puede ser aprovechada para la generación de un segundo enlace C-C. Si la mezcla de reacción se trata con una especie electrofílica, por ejemplo un haluro de alquilo $\text{R}'''\text{-X}$, se producirá una reacción de C-alkilación del enolato:



La *trans*-2-etil-3-vinilciclohexanona es un compuesto que se puede analizar mediante la estrategia de desconexión 1,3 C-C. La síntesis de este compuesto presenta dos problemas. Uno es el de la creación regioselectiva de los dos enlaces C-C en las posiciones C-2 y C-3 del anillo de ciclohexanona. El otro es un problema de estereoselectividad: el grupo etilo y el grupo vinilo deben colocarse en posición relativa *trans*. Los dos problemas se pueden solucionar fácilmente si se efectúa la siguiente desconexión:



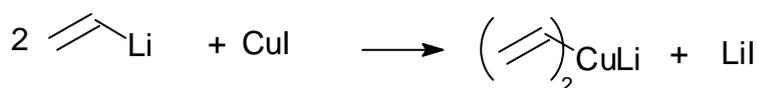
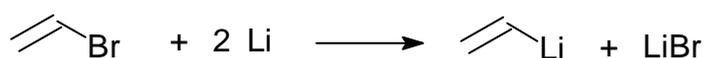
El equivalente sintético del carbanión vinilo $\text{CH}_2=\text{CH}^-$ tiene que ser el correspondiente reactivo organocuprato. El cation etilo encuentra su equivalente sintético en un haluro, por ejemplo yoduro de etilo. El equivalente sintético del sintón betaínico es la ciclohexenona:



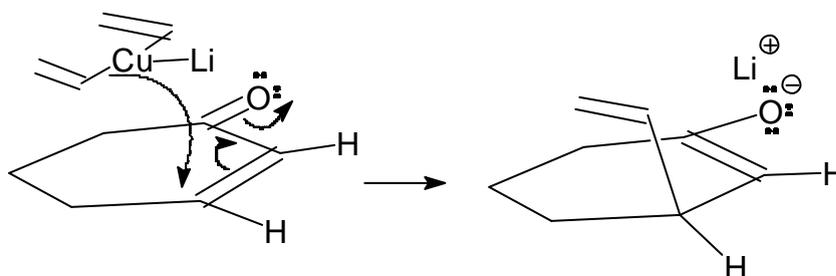
Síntesis

El reactivo divinilcuprato de litio se puede preparar a partir del bromuro de vinilo, primero por conversión en vinil-litio y a continuación mediante reacción de transmetalación con CuI. La adición conjugada del organocuprato a la ciclohexenona generará un enolato lítico. Si después de la adición del divinilcuprato de litio se añade a la reacción yoduro de etilo, el ion enolato nucleofílico atacará, mediante un proceso $\text{S}_{\text{N}}2$, al yoduro de etilo formando el segundo enlace C-C. Además, la estereoselectividad del proceso será *trans* porque las dos caras del ion enolato están estéricamente diferenciadas por la presencia del grupo vinilo en C-3. El reactivo electrofílico será atacado por el enolato desde la cara que presente un menor impedimento estérico, lo que proporcionará la *trans*-2-etil-3-vinilciclohexanona.

1º. Preparación del divinilcuprato de litio

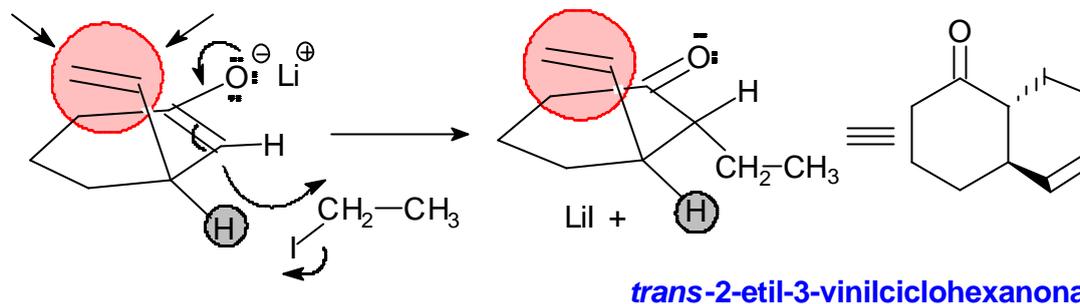


2º. Adición conjugada del organocuprato a la ciclohexenona



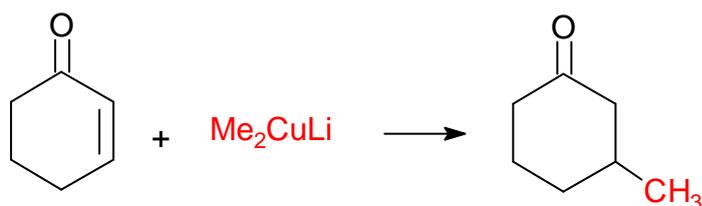
3º. Reacción de C-alkilación del enolato

cara con mayor impedimento estérico

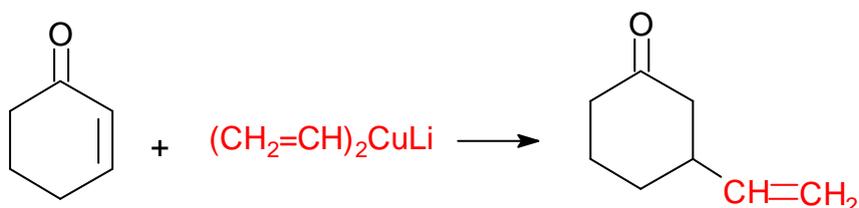


Cómo se acaba de ver en el anterior ejemplo sintético, los dialquenilcupratos se adicionan de forma conjugada a los sistemas carbonílicos α,β -insaturados. Los dialquilcupratos y los diarilcupratos también se adicionan de forma conjugada:

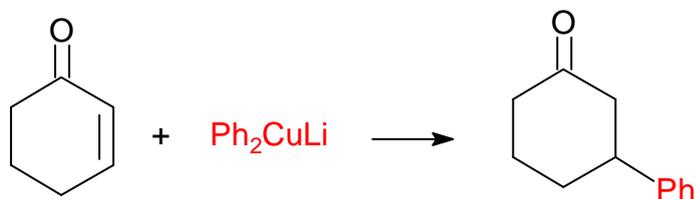
a) adición conjugada de dialquilcupratos



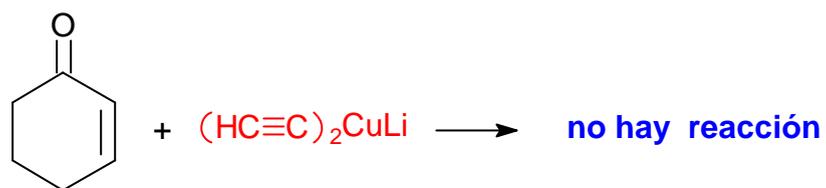
b) adición conjugada de dialquenilcupratos



c) adición conjugada de diarilcupratos

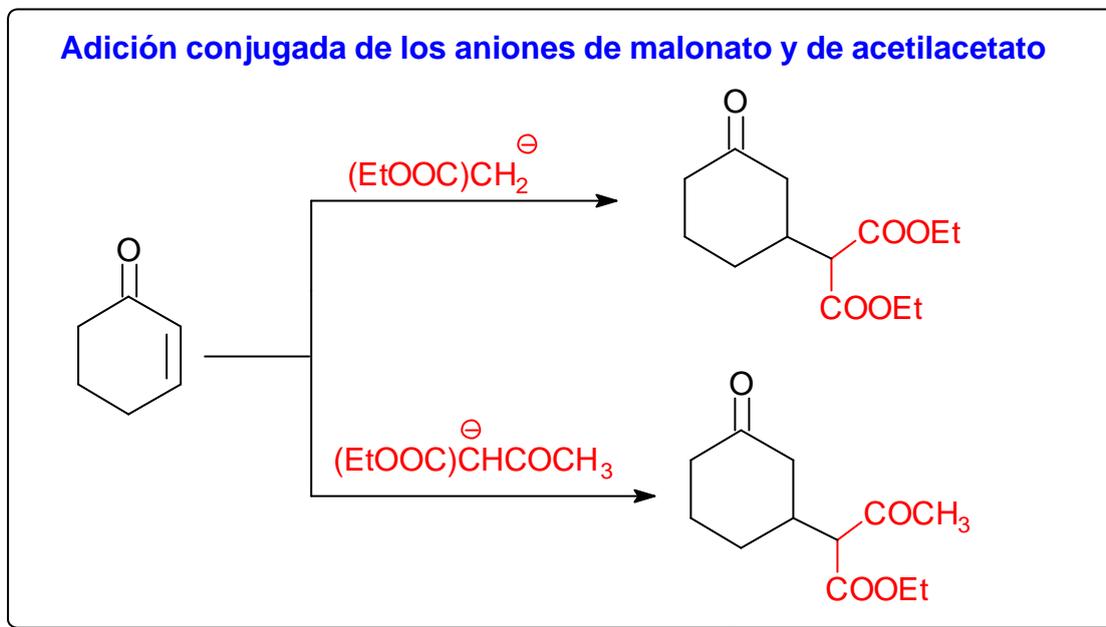


Sin embargo, los dialquilcupratos no se adicionan a los sistemas carbonílicos α,β -insaturados:



Regioselectividad en las reacciones de adición conjugada. Reacción de Michael.

La adición conjugada no es exclusiva de los organocupratos. Otros aniones carbonados, como el anión derivado de malonato de dialquilo o el anión de acetilacetato de etilo se adicionan de forma conjugada a los sistemas carbonílicos α,β -insaturados:



Cuando el nucleófilo que se adiciona al sistema carbonílico α,β -insaturado es un enolato, como en los dos casos anteriores, la reacción se denomina **adición de Michael**.

El problema de los sustratos carbonílicos α,β -insaturados es saber qué nucleófilos se adicionarán de forma conjugada y cuáles lo harán de forma directa.

El producto de adición conjugada es el producto de control termodinámico puesto que en esta reacción se preserva el doble enlace $\text{C}=\text{O}$ y se destruye el doble enlace $\text{C}=\text{C}$, menos estable que el primero.

La preferencia de los reactivos nucleofílicos por atacar de forma directa o de forma conjugada se ha explicado mediante la teoría de los centros reactivos duros y blandos: los nucleófilos blandos tienden a atacar el centro electrofílico blando mientras que los nucleófilos duros atacan preferentemente al centro electrofílico duro.

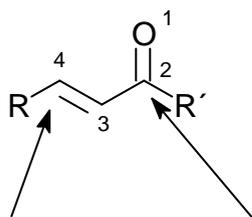
Un reactivo nucleófilo se define como duro si la densidad electrónica está muy concentrada en una determinada zona de la estructura. Por ejemplo, un reactivo organolítico es un nucleófilo duro porque el enlace $\text{C}-\text{Li}$ está muy polarizado hacia el carbono y éste no tiene ninguna posibilidad de deslocalizar la densidad electrónica. En general, las bases muy fuertes suelen ser nucleófilos duros.

Por el contrario, si una especie nucleofílica deslocaliza la densidad electrónica el nucleófilo se clasifica como blando. Es el caso de los organocupratos. Al ser el cobre menos electropositivo que el litio, el enlace $\text{C}-$

Cu es más covalente que el enlace C-Li, y el átomo de carbono no soporta la elevada concentración de densidad electrónica que tiene que soportar en el reactivo organolítico. En general, las bases débiles son nucleófilos blandos.

Los aniones de malonato y de acetilacetato son también nucleófilos blandos porque la densidad electrónica se encuentra eficazmente deslocalizada sobre los átomos de oxígeno de los dos grupos carbonilo.

De igual forma se puede clasificar a los electrófilos como duros y blandos. En un sustrato carbonílico α,β -insaturado el C-2 es el centro electrofílico duro porque está directamente unido al átomo de oxígeno y por tanto el efecto inductivo electrón-atrayente se deja sentir mucho más que en el átomo de carbono C-4, que es el centro electrofílico blando.



centro electrofílico blando **centro electrofílico duro**

Hay que señalar que las adiciones conjugadas no son exclusivas de los compuestos carbonílicos conjugados con un doble enlace. Los compuestos carbonílicos conjugados con triple enlace, así como los nitrilos α,β -insaturados y los nitrocompuestos α,β -insaturados también pueden dar adiciones 1,4.

En la tabla 6.1 se da una clasificación de los sustratos según su tendencia a ser atacados de forma 1,2 o de forma 1,4

Tabla 6.1

Adición directa	Adición conjugada
 cloruros de ácido	 cetonas
 aldehídos	 ésteres
	 nitrilos
	 nitrocompuestos

En la tabla 6.2 se da una clasificación de los nucleófilos como duros y blandos

Tabla 6.2

Nucleófilos duros (adición directa)	Nucleófilos blandos (adición conjugada)
R—Li organolíticos	R ₂ CuLi organocupratos
R ₂ N [⊖] amiduros	R ₂ NH aminas
RO [⊖] alcóxidos	ROH alcoholes
	RSH y RS [⊖] tioles y tiolatos
	[⊖] :C≡N cianuro
	Cl [⊖] Br [⊖] I [⊖] haluros
enolatos de monoésteres	aniones de malonato
	aniones de acetilacetato
LiAlH ₄ dadores de hidruro	

Si se combina un sustrato electrofílico de la columna de la derecha de la tabla 6.1 con un nucleófilo de la columna de la derecha de la tabla 6.2, se obtendrá, de forma casi exclusiva, el producto de adición conjugada.

Si por el contrario, se combina un sustrato de la columna de la izquierda de la tabla 6.1 con un nucleófilo de la columna de la izquierda de la tabla 6.2, el producto de la adición será casi exclusivamente el producto de adición directa 1,2.

Si las combinaciones son cruzadas se podrán obtener mezclas de los productos de adición directa 1,2 y de la adición conjugada 1,4.