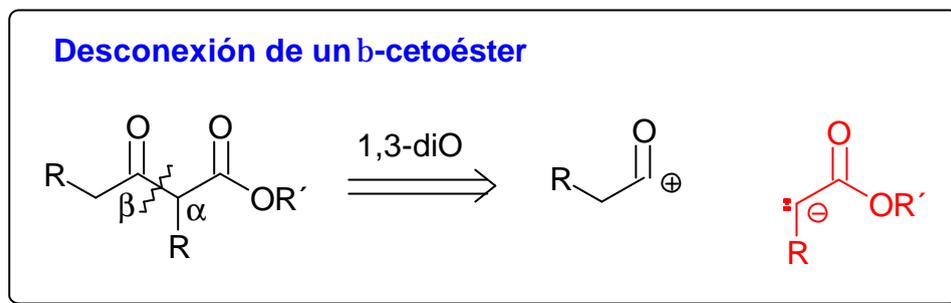


Tema 8.- Compuestos 1,3-difuncionalizados y compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Control en las condensaciones carbonílicas.

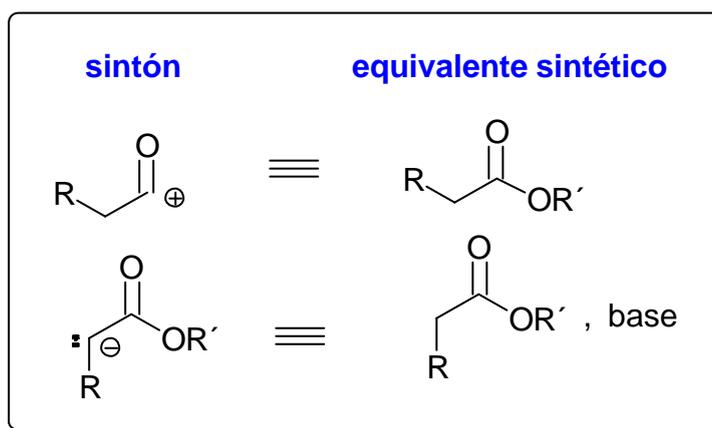
Compuestos 1,3-difuncionalizados

1) β -cetoésteres. La reacción de condensación de Claisen.

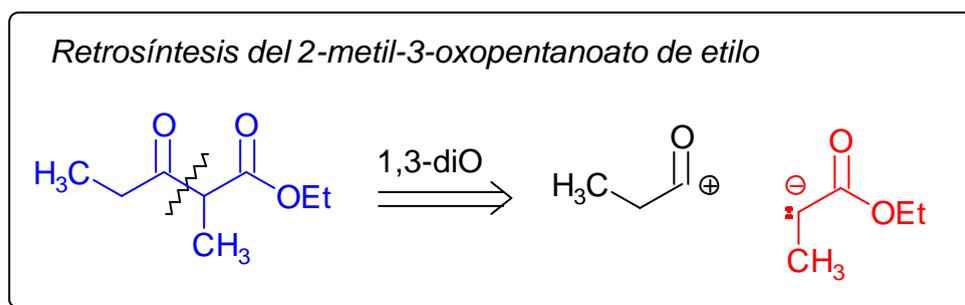
La desconexión de un β -cetoéster conduce a los siguientes sintones:



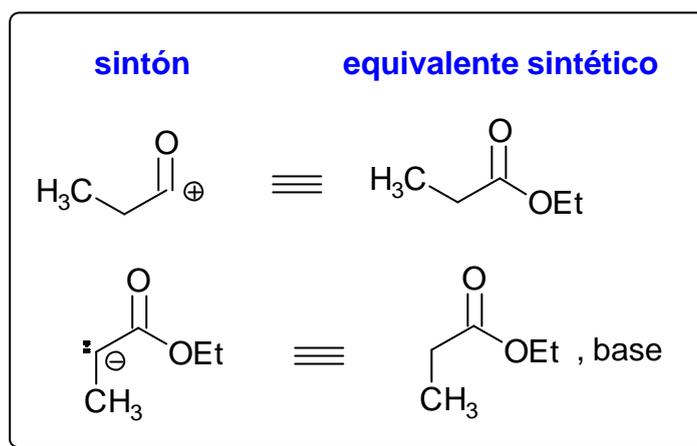
El equivalente sintético del sintón catiónico puede ser el propio éster, mientras que el equivalente sintético del sintón aniónico es la base conjugada del éster RCH_2COOR' .



Supongamos que se desee obtener el 2-metil-3-oxopentanoato de etilo. Según la retrosíntesis general anterior el análisis de este compuesto sería el siguiente:



Los equivalentes sintéticos serían:

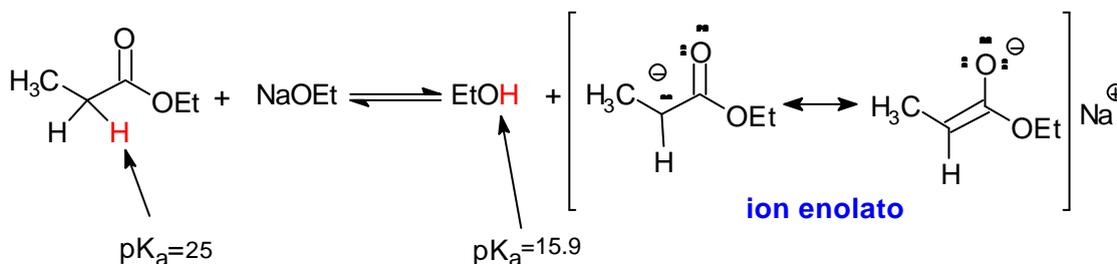


Para proponer la síntesis del β -cetoéster hay que elegir la base adecuada para el proceso de ionización del propanoato de etilo. Los ésteres tienen un pK_a de alrededor de 25. En este caso interesa elegir una base que no ionice completamente al éster. La fuerza básica del KOH, NaOH, NaOEt o NaOMe, bases conjugadas del agua, del EtOH y del MeOH, respectivamente, es adecuada para conseguir la ionización parcial del éster. De las cuatro hay que descartar al KOH y al NaOH porque provocarían la saponificación del éster y también hay que descartar al NaOMe porque daría lugar a reacciones de transesterificación. Por tanto, la base adecuado para este proceso sería el etóxido de sodio (NaOEt).

La síntesis del 2-metil-3-oxopentanoato de etilo, un β -cetoéster, se llevaría a cabo mediante un proceso de autocondensación promovido por el etóxido de sodio. Esta clase de procesos recibe el nombre genérico de reacción de Claisen, en honor a su descubridor Ludwig Claisen (1851-1930). La reacción de condensación de Claisen tiene cuatro fases claramente diferenciadas que se van a explicar a continuación tomando como ejemplo al propanoato de etilo

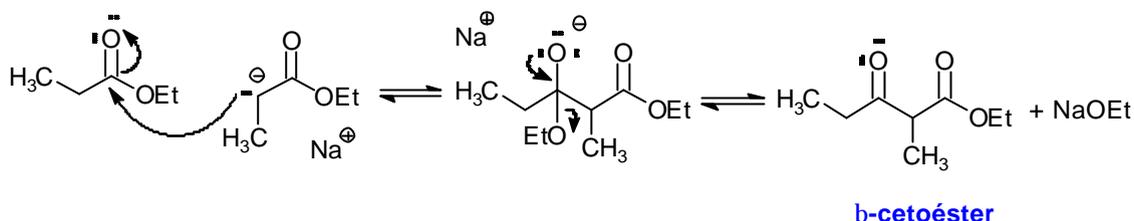
1º. Formación del enolato.

La reacción ácido-base entre el propanoato de etilo y el NaOEt establece un equilibrio en el que se encuentran presentes el éster y su base conjugada que es un anión enolato:

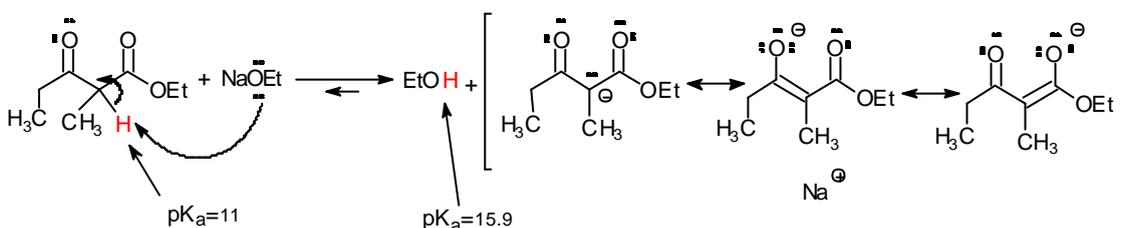


2º. Reacción de condensación.

Como el NaOEt no ioniza completamente al éster se genera una mezcla del éster (electrófilo) y de su base conjugada, el anión enolato (un nucleófilo). El anión enolato ataca al grupo carbonilo del éster y genera un intermedio tetrahédrico que se convierte en el β -cetoéster por eliminación del anión etóxido:

3º. Eliminación del protón del β -cetoéster.

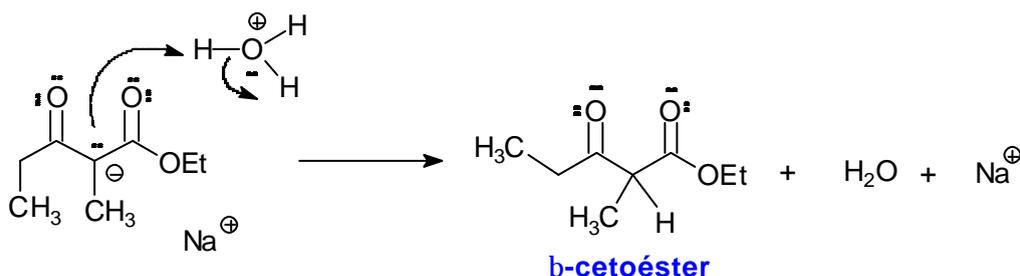
El pKa del β -cetoéster generado en el proceso anterior es de alrededor de 11 y por tanto este compuesto es unas 10^{14} veces más ácido que el éster de partida. Como en el medio de la reacción está presente el NaOEt, que hasta este punto del mecanismo no se ha consumido, se produce una reacción ácido-base entre el etóxido sódico y el β -cetoéster anterior para dar lugar a etanol y a la base conjugada del β -cetoéster, que es un anión altamente estabilizada por resonancia.



Por tanto, el producto de la reacción no es el β -cetoéster sino su base conjugada. La reacción se lleva a cabo en condiciones de control termodinámico y requiere, no una cantidad catalítica de NaOEt, sino un equivalente de NaOEt puesto que la base se consume en el proceso.

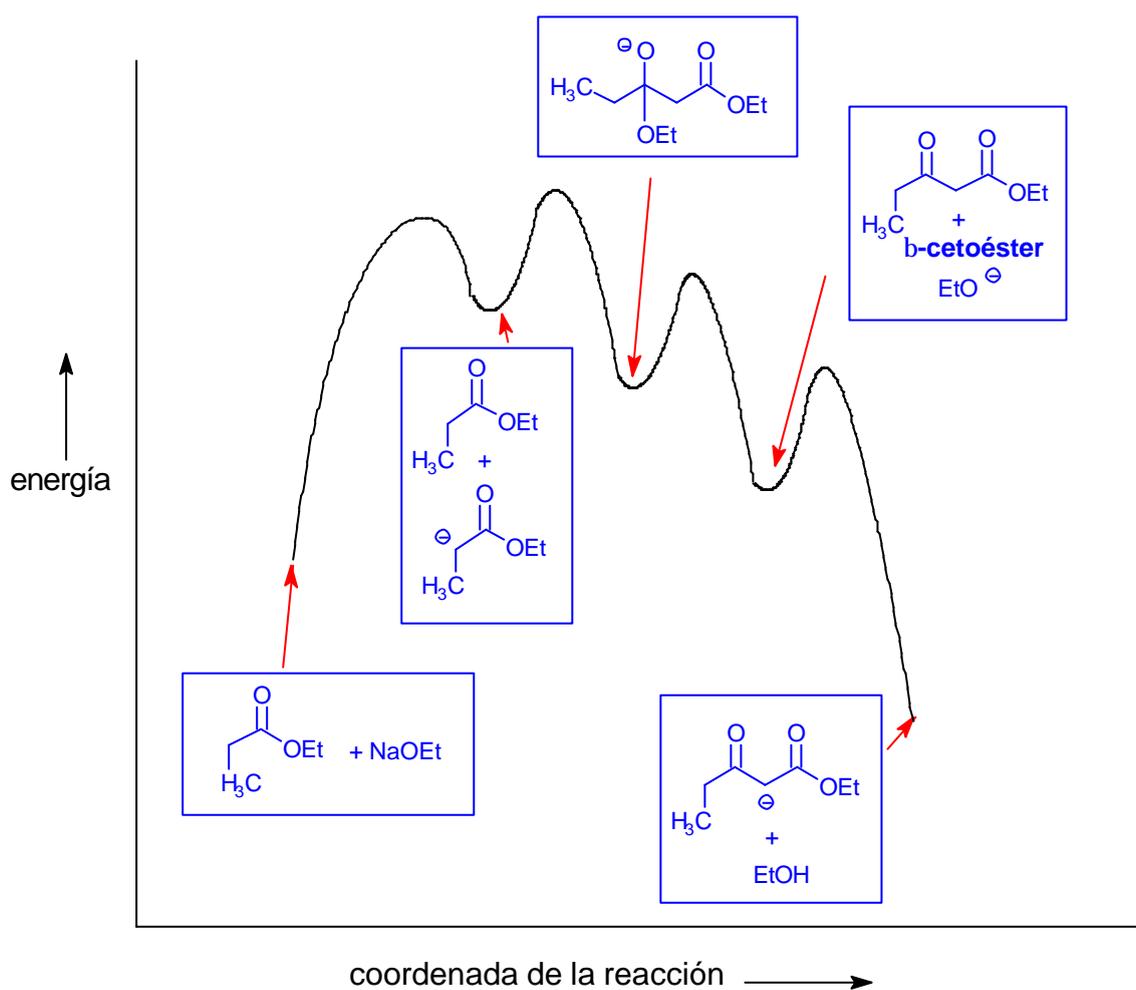
4º. Hidrólisis ácida de la mezcla de reacción.

Finalmente, la hidrólisis ácida de la mezcla proporciona el β -cetoéster por protonación del anión.



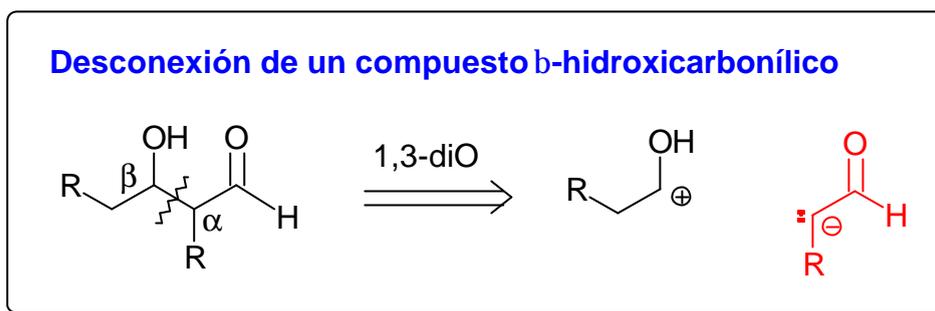
¿Por qué el β -cetoéster no se convierte en los productos de partida en el proceso de hidrólisis ácida? El β -cetoéster, termodinámicamente inestable con respecto al éster de partida, no se convierte en los productos de partida porque la acidificación destruye todas las bases. Si no hay NaOEt la reacción inversa, que lleva al intermedio tetrahédrico, no se produce y el β -cetoéster queda atrapado en un valle de energía relativamente alta, tal y como se indica en el siguiente diagrama:

Perfil de energía de la reacción de condensación de Claisen

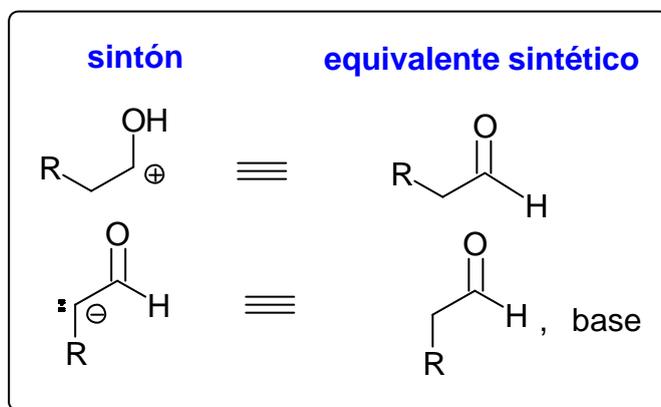


Compuestos β -hidroxicarbonílicos

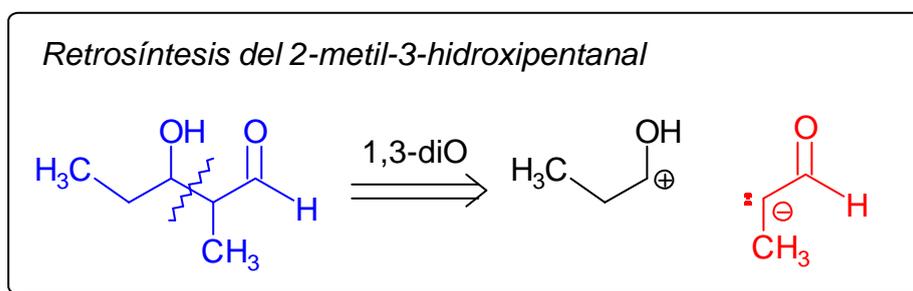
La desconexión de un compuesto β -hidroxicarbonílico es la siguiente:



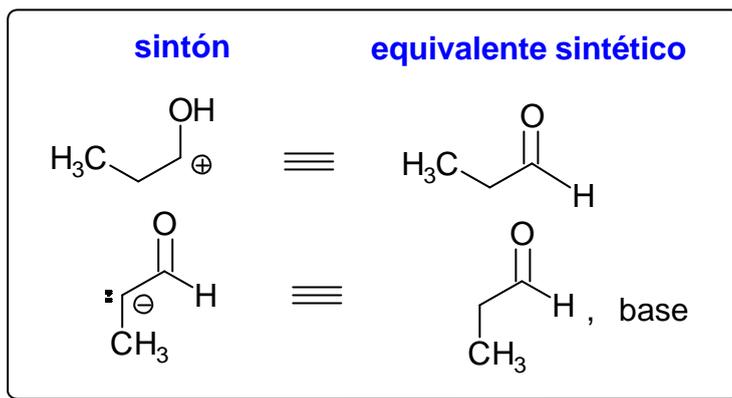
Los equivalentes sintéticos de los dos sintones son:



La reacción que explica la desconexión anterior es la reacción de condensación aldólica. Por ejemplo, la retrosíntesis del 2-metil-3-hidroxi-pentanal sería:



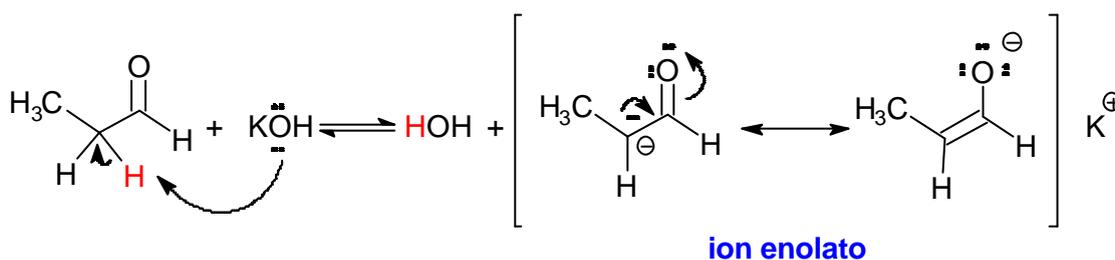
Los equivalentes sintéticos son el propanal y la base conjugada del propanal:



La síntesis se llevaría a cabo por reacción del propanal con NaOH o KOH acuosa. La reacción de adición aldólica tiene 3 fases diferenciadas:

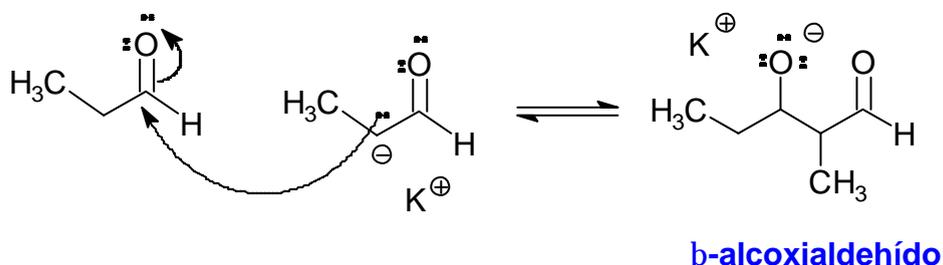
1) Formación del enolato.

El pK_a de un aldehído es de alrededor de 20 y cuando reacciona con el anión hidróxido (pK_a del agua 15.7) se establece un equilibrio ácido-base en el que coexisten el aldehído y su base conjugada que es un ión enolato:



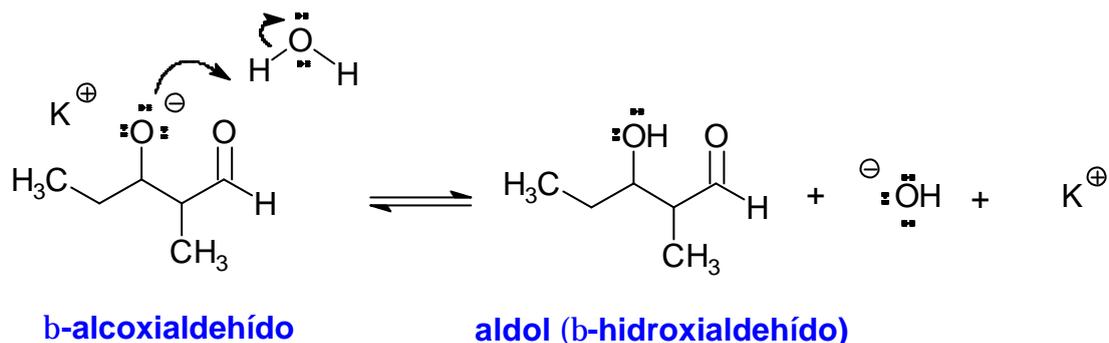
2) Adición nucleofílica del ion enolato al aldehído.

El ión enolato es un nucleófilo y ataca al aldehído que no se ha enolizado originando un β -alcoxialdehído:



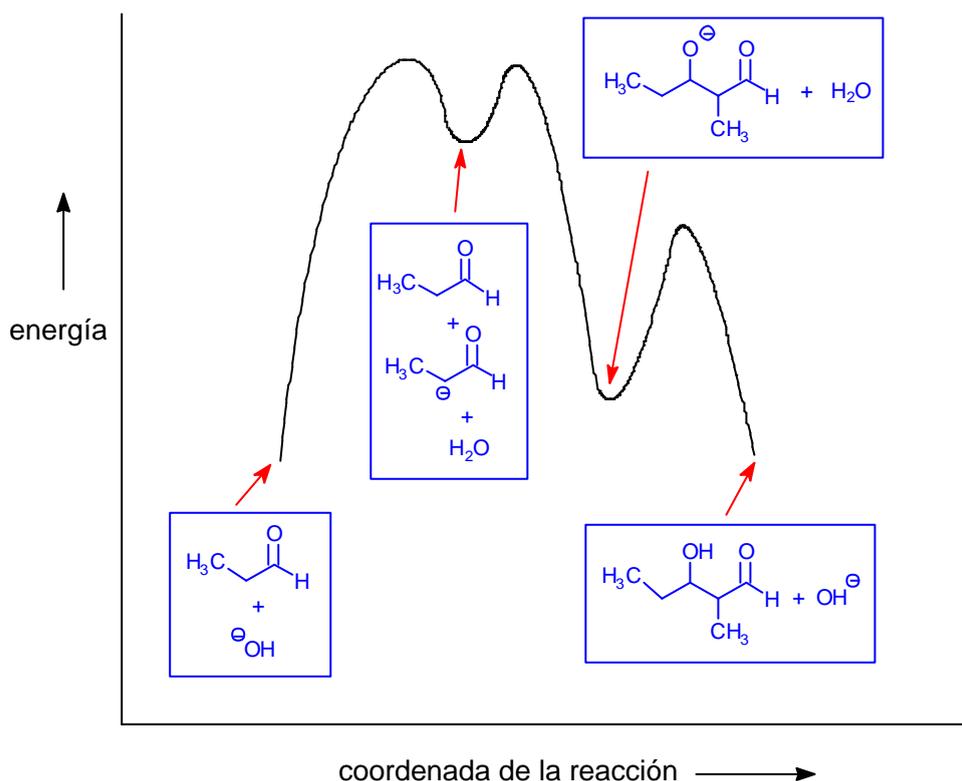
3) Protonación del alcóxido para formar el **b**-hidroxialdehído.

El β -alcoxialdehído intermedio se protona en el oxígeno para dar lugar al aldol (un β -hidroxialdehído) y al hidróxido de potasio.

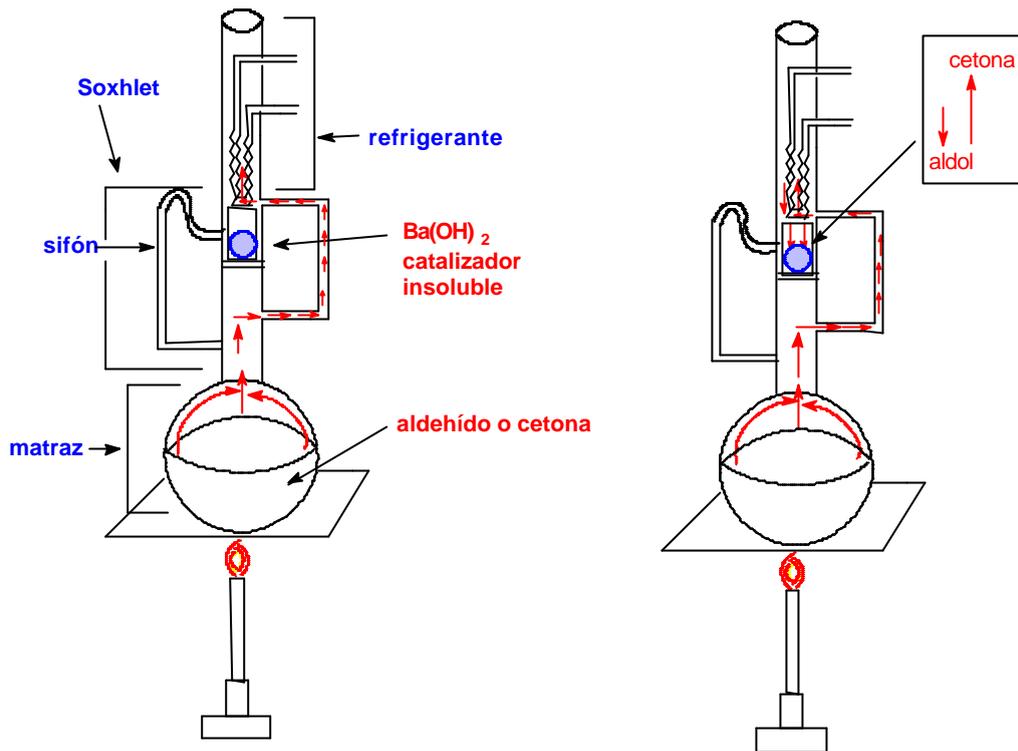


El proceso está catalizado por la base, porque al contrario que en la reacción de condensación de Claisen, no hay consumo neto de KOH. La reacción es termodinámicamente neutra, puesto que los reactivos y los productos tienen aproximadamente la misma energía, tal y como se muestra en el siguiente diagrama:

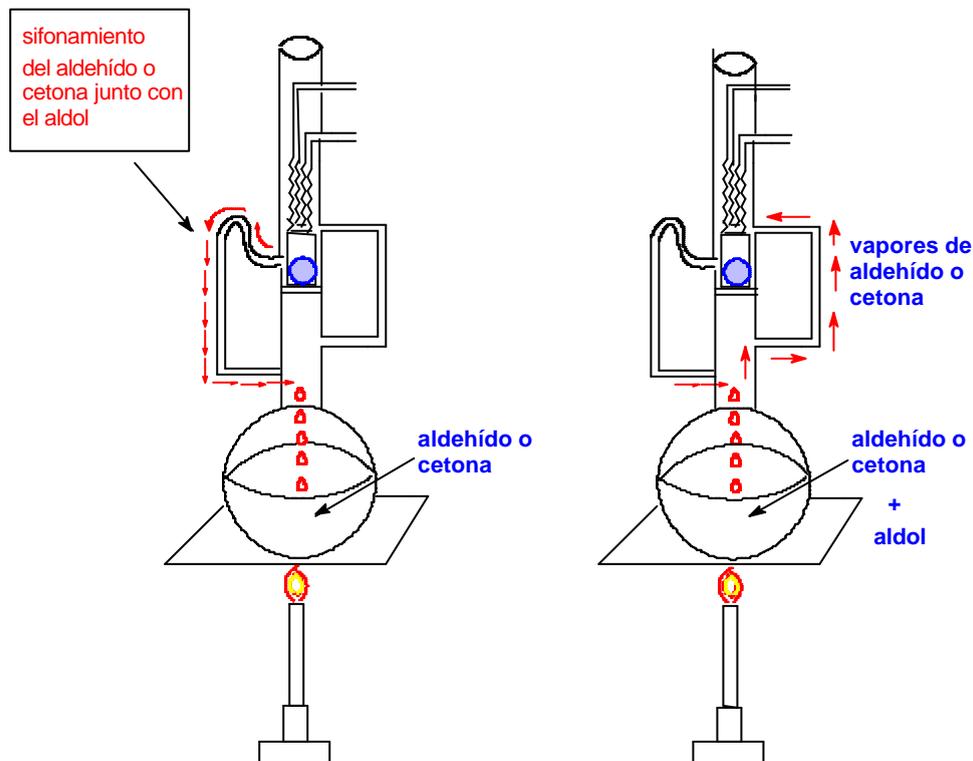
Perfil de energía de la reacción de condensación aldólica



La reacción aldólica que conduce al aldol (compuesto β -hidroxicarbonílico) es un equilibrio y para desplazarlo se lleva a cabo la reacción, a menudo, en un sistema como el que se indica a continuación, que está compuesto de un matraz de fondo redondo, un Soxhlet y un refrigerante de reflujo:



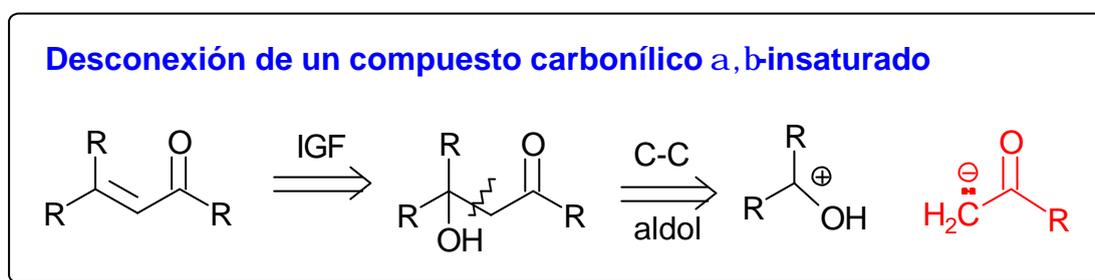
Cuando los vapores del compuesto carbonílico llegan al refrigerante condensan y caen sobre el catalizador de la reacción, que es $Ba(OH)_2$, un hidróxido insoluble en la gran mayoría de compuesto orgánicos. La reacción va formando una mezcla del aldehído o cetona y del aldol. Cuando la altura del líquido llega hasta el codo lateral del sifón se produce un sifonamiento y el líquido, mezcla de aldol y compuesto carbonílico, cae al matraz de reacción.



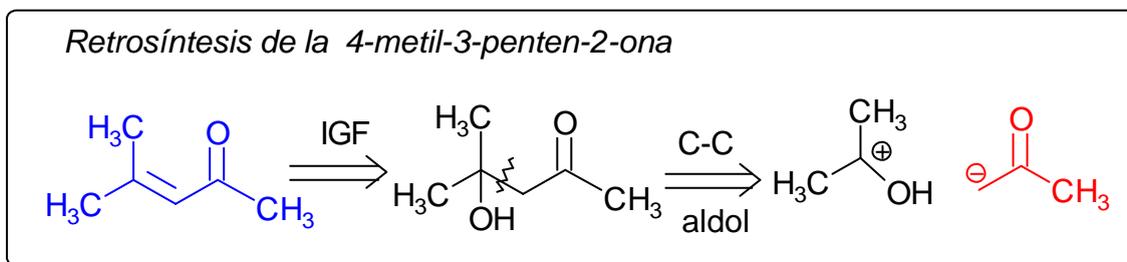
La mezcla de reacción, que está constituida por el aldol y el aldehído (o la cetona), continúa refluendo pero los vapores que surgen del matraz están constituidos por el aldehído (o la cetona) porque son más volátiles que el aldol. Como el aldol que está en el matraz no se evapora no entra en contacto con el catalizador y no sufre la reacción retroaldólica. Por tanto, la concentración de este producto en el matraz de reacción va aumentando a medida que avanza el tiempo de reacción.

Síntesis de compuestos carbonílicos α,β -insaturados

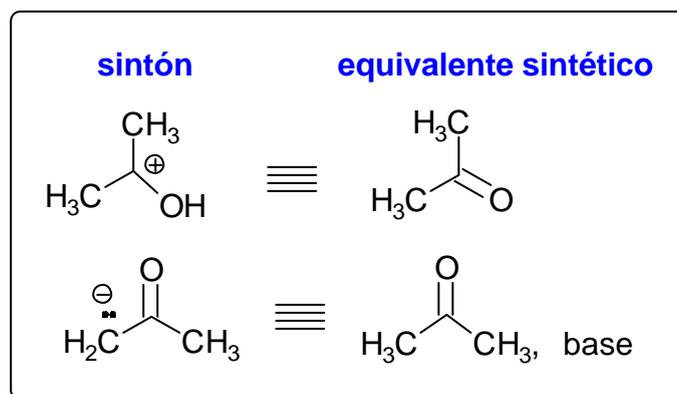
Un compuesto carbonílico α,β -insaturado se puede obtener mediante la deshidratación de una aldol. Por tanto, la retrosíntesis de un sistema de este tipo sería:



Por ejemplo, la 4-metil-3-penten-2-ona, un compuesto carbonílico α,β -insaturado, se puede analizar del siguiente modo.



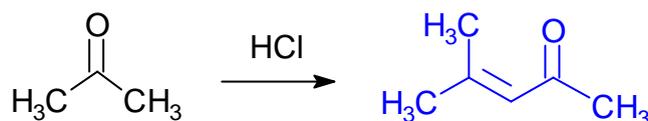
Los equivalentes sintéticos de los sintones serían:



En realidad, la molécula objetivo no es más que el producto de autocondensación aldólica de la acetona. En el apartado anterior se ha explicado el papel catalítico que cumplen las bases en la reacción de condensación aldólica. Los ácidos también pueden catalizar estas reacciones. La ventaja de la catálisis ácida es que el aldol intermedio resulta, normalmente, deshidratado en el seno de la reacción para dar el compuesto carbonílico α,β -insaturado.

La síntesis de la 4-metil-3-penten-2-ona mediante catálisis ácida se formularía del siguiente modo:

Síntesis

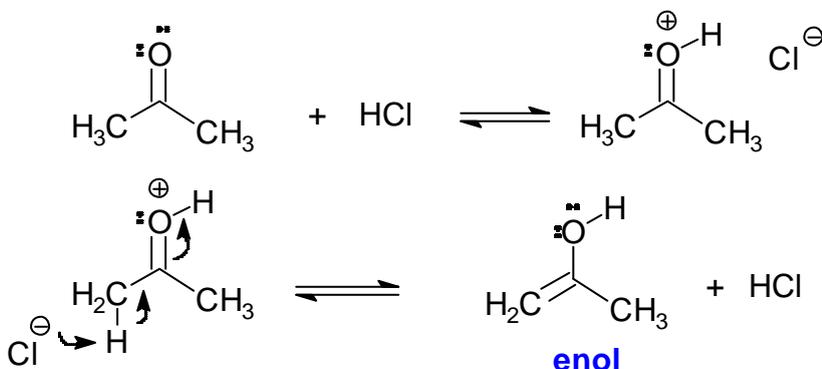


Mecanismo de la reacción de condensación aldólica catalizada por ácidos.

Este mecanismo se va a explicar a continuación para el caso de la condensación aldólica de la acetona catalizada por HCl.

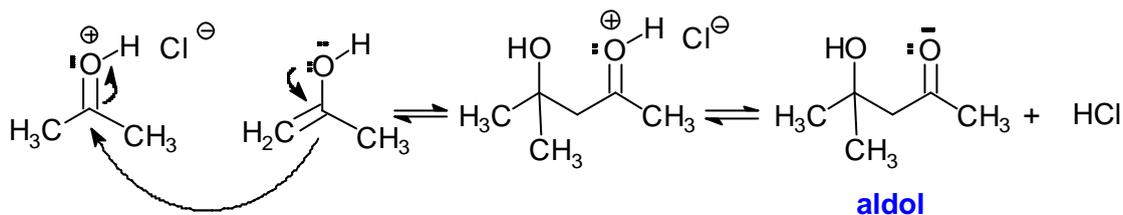
1º. Protonación de la acetona y formación del enol de la acetona.

El mecanismo de las reacciones de condensación aldólica catalizadas por ácidos se inicia con la protonación del grupo carbonilo. De esta manera, la acetona protonada se transforma parcialmente en su forma enólica.



2º. Ataque nucleofílico del enol a la acetona protonada.

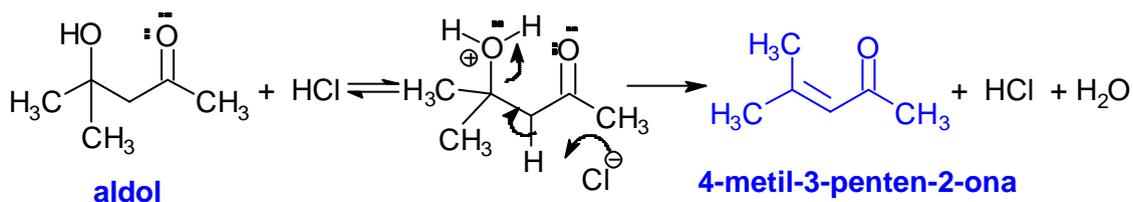
Los enoles son nucleófilos más débiles que sus bases conjugadas, los aniones enolato y para poder reaccionar necesitan electrófilos potentes en el medio. Como la reacción de condensación se efectúa en medio ácido parte la acetona se encuentra protonada. Este intermedio es un electrófilo más fuerte que la acetona neutra y por tanto es el que resulta atacado por el enol. El compuesto que se forma en esta reacción pierde el protón para dar lugar a un compuesto β -hidroxicarbonílico, denominado genéricamente aldol.



El proceso anterior no consume ácido pero necesita la catálisis ácida para favorecer la rápida formación del enol y el ataque de éste al compuesto carbonílico protonado.

3º. Formación del compuesto carbonílico α,β -insaturado por deshidratación del aldol.

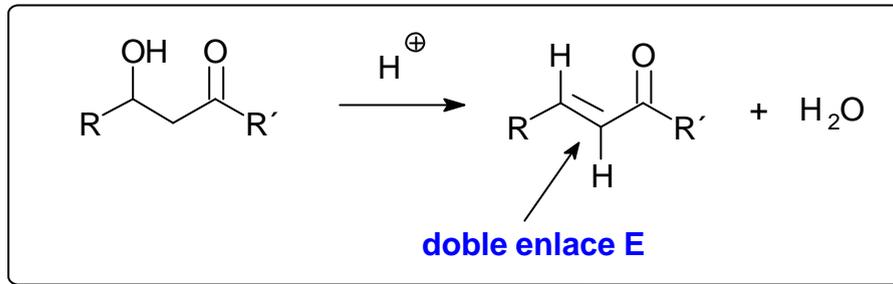
En medio ácido el grupo hidroxilo del aldol se encuentra parcialmente protonado y por tanto se transforma en un buen grupo saliente. Sobre el aldol protonado tiene lugar un proceso de eliminación E2 que proporciona el compuesto carbonílico α,β -insaturado.



La cetona α,β -insaturada que se forma en la reacción anterior es un compuesto termodinámicamente estable debido a la conjugación entre el doble enlace y el grupo carbonil, de manera que la reacción que conduce a la 4-metil-3-penten-2-ona tiene una constante de equilibrio favorable. Esta última reacción es la responsable de desplazar las reacciones anteriores, con constantes de equilibrio desfavorables, hacia los productos finales.

Estereoselectividad en el proceso de deshidratación: Formación mayoritaria del doble enlace E.

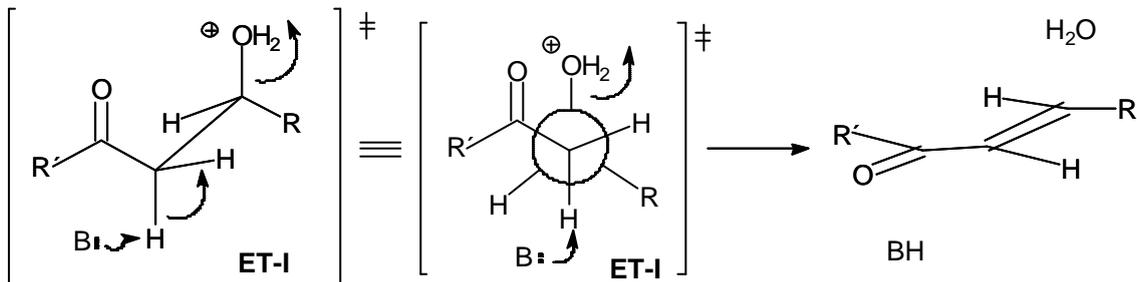
En muchas reacciones de condensación aldólica el compuesto carbonílico insaturado puede presentar isomería E/Z en el doble enlace. Por lo general, las deshidrataciones de aldoles bajo catálisis ácida proporcionan mayoritariamente el compuesto carbonílico insaturado con el doble enlace de configuración E.



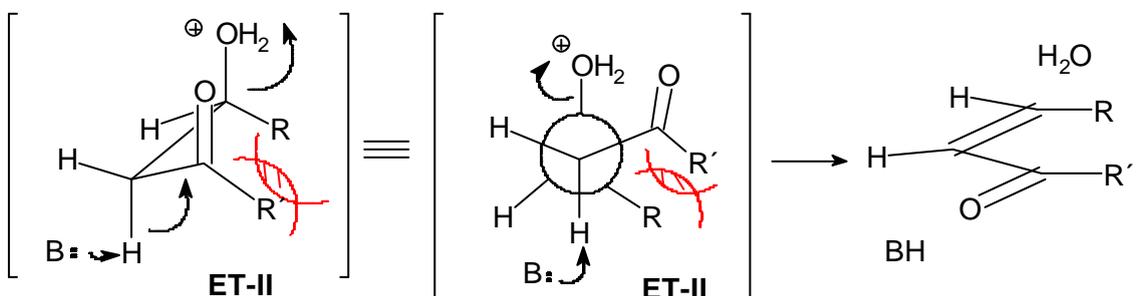
a) Deshidratación en medio ácido.

La estereoselectividad de la reacción de deshidratación en favor del isómero E se explica mediante la comparación de las interacciones estéricas que tienen lugar en los dos estados de transición alternativos. En la figura que se indica a continuación se comparan los dos estados de transición que conducen a la formación del doble enlace E y del doble enlace Z.

formación del doble enlace E



formación del doble enlace Z



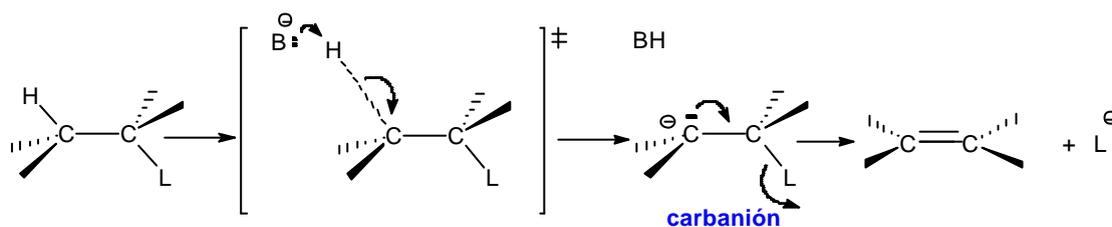
En los dos esquemas anteriores se puede apreciar que el estado de transición que forma el doble enlace E (**ET-I**) no experimenta las interacciones estéricas que aparecen en el estado de transición que lleva al doble enlace Z

(ET-II). Por tanto, el compuesto que se forma más rápidamente es el compuesto carbonílico α,β -insaturado de configuración E en el doble enlace. Este compuesto es además más estable termodinámicamente que el compuesto carbonílico Zinsaturado. En consecuencia, tanto bajo condiciones de control cinético como bajo condiciones de control termodinámico el compuesto que se formará mayoritariamente será el que presentará el doble enlace de configuración E.

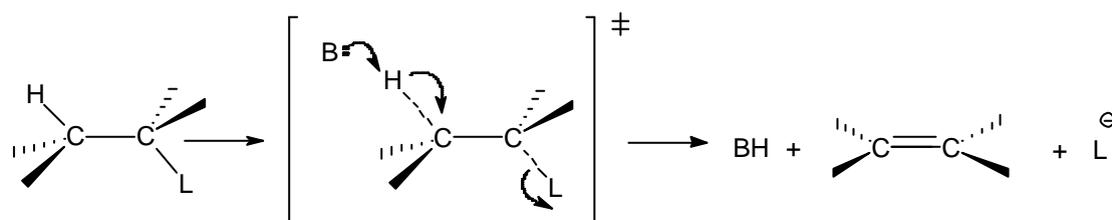
b) Deshidratación en medio básico.

Si las reacciones aldólicas catalizadas por ácidos proporcionan directamente el compuesto carbonílico α,β -insaturado, las reacciones aldólicas catalizadas por bases no suelen proporcionar el producto de deshidratación por que el hidroxilo es peor grupo saliente que el H_2O . Para obtener el producto de deshidratación en medio básico hay que aplicar calor a la mezcla de reacción. En estas condiciones se produce el proceso de deshidratación, no mediante el mecanismo E2, en el que el proceso de ruptura y formación de enlaces es concertado, sino mediante el mecanismo E1cB (**E**liminación **U**nimolecular de la **B**ase **C**onjugada). En el siguiente esquema se muestra la gradación de los acontecimientos en los proceso E1cB, E2 y E1.

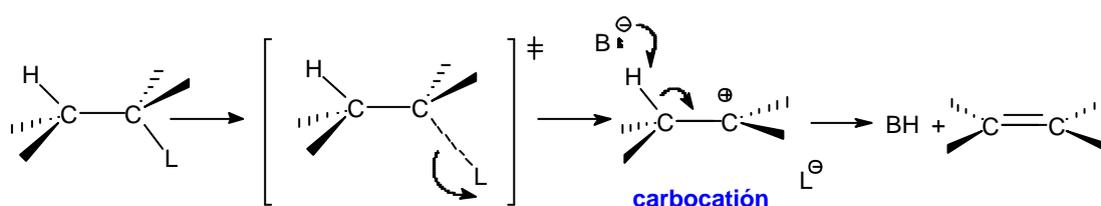
Mecanismo de eliminación E1cB



Mecanismo de eliminación E2



Mecanismo de eliminación E1

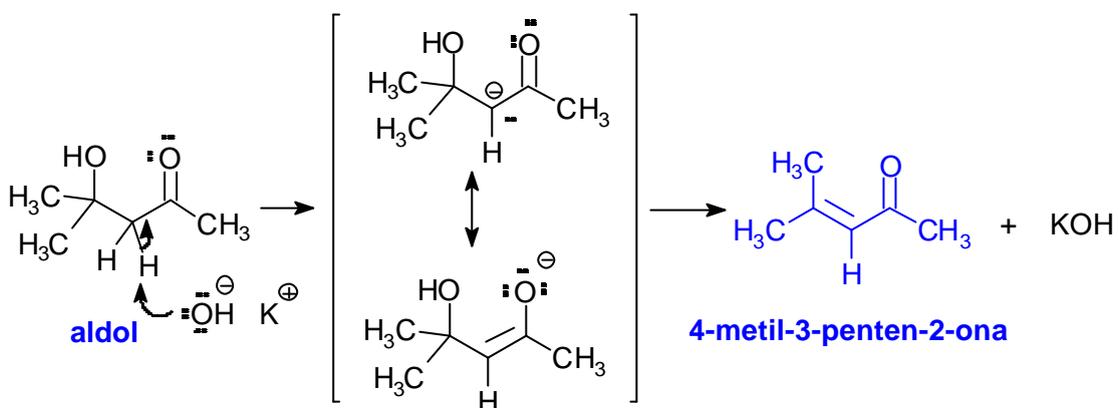


El mecanismo E1cB es el opuesto al mecanismo E1. Es un mecanismo en el que el enlace con el hidrógeno se rompe antes que el enlace con el grupo saliente. La salida posterior del grupo saliente conduce al alqueno. Los requisitos para que tenga lugar una reacción E1cB son:

- La presencia de un mal grupo saliente (el grupo hidroxilo en el caso del aldol).
- La presencia de un hidrógeno relativamente ácido. En el aldol el hidrógeno que captura la base está en posición α respecto al grupo carbonilo y por lo tanto es particularmente ácido.

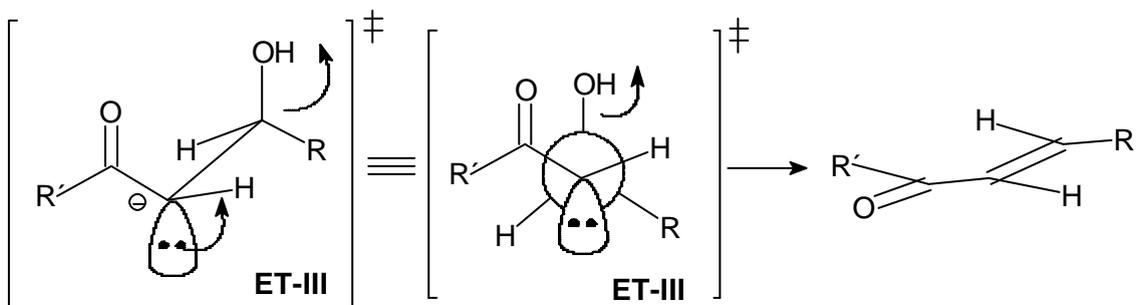
El mecanismo E1cB para la deshidratación de aldoles en medio básico sería el siguiente:

Deshidratación E1cB de un aldol

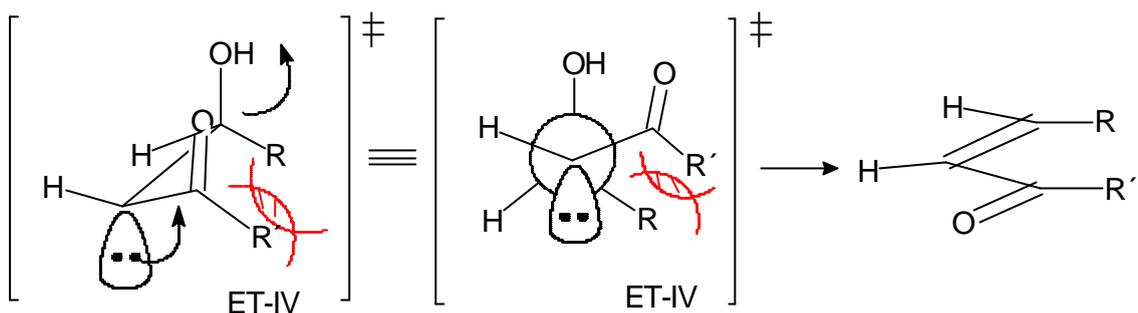


La deshidratación de aldoles en medio básico, al igual que ocurre bajo catálisis ácida, proporciona mayoritariamente el compuesto carbonílico insaturado con el doble enlace de configuración E. La explicación es similar a la que se ha dado anteriormente para el caso de la eliminación en medio ácido. Las interacciones estéricas que experimenta el estado de transición que forma el doble enlace Z desfavorecen esta vía de reacción en comparación con la vía alternativa que lleva al doble E.

formación del doble enlace E en una eliminación E1cB

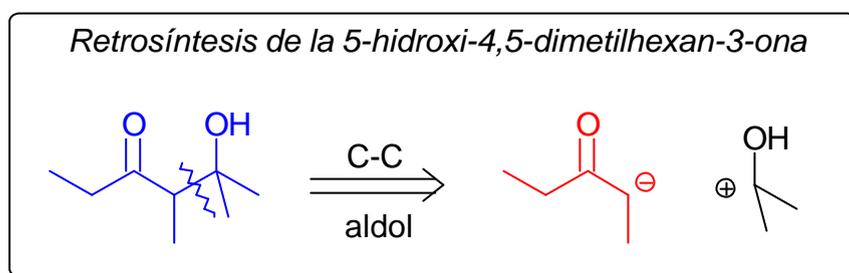


formación del doble enlace Z en una eliminación E1cB

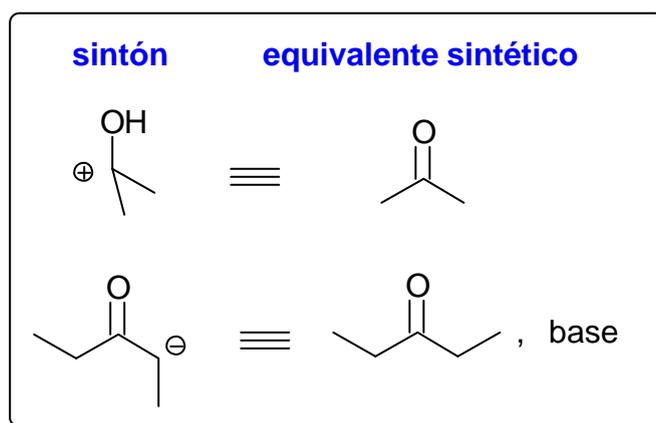


Control en las condensaciones carbonílicas.

El compuesto aldólico 5-hidroxi-4,5-dimetilhexan-3-ona puede desconectarse según se indica a continuación:

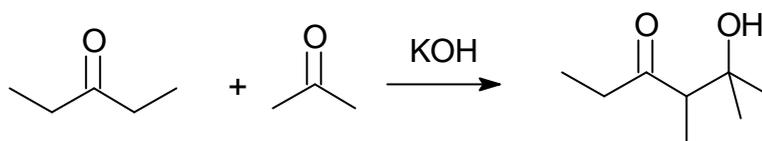


Los equivalentes sintéticos serían la acetona, para el sintón catiónico, y la 3-pentanona y una base, para el sintón aniónico.

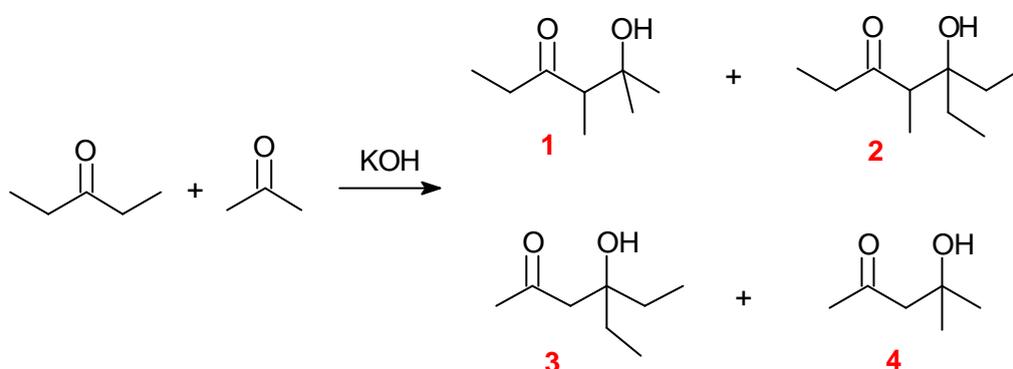


Para que la síntesis permita la obtención de la molécula objetivo la 3-pentanona debe enolizarse y atacar a la acetona. Estas reacciones de condensación aldólica entre dos compuestos carbonílicos diferentes se les denomina **condensaciones aldólicas cruzadas**. El problema de este tipo de

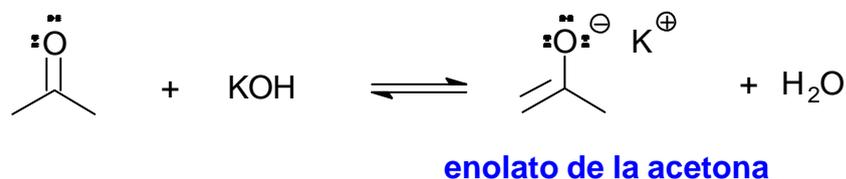
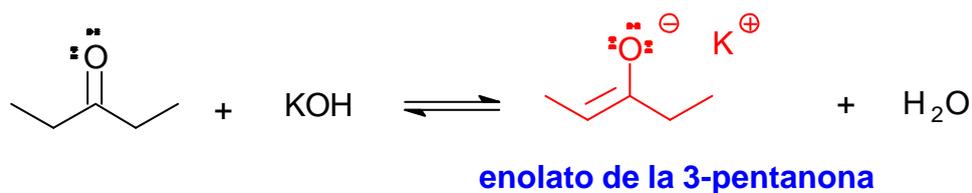
síntesis reside en la proposición de la secuencia sintética. En principio, la síntesis se podría formular de esta forma:



Sin embargo, la mezcla de reacción no estaría constituida únicamente por el compuesto deseado sino que además contendría otros tres compuestos, los aldoles **2**, **3** y **4** que se describen en el siguiente esquema:



La formación de los cuatro compuestos anteriores se explica del siguiente modo. La base KOH no puede discriminar entre la acetona y la 3-pentanona y por tanto genera el enolato de la 3-pentanona y también el enolato de la acetona:

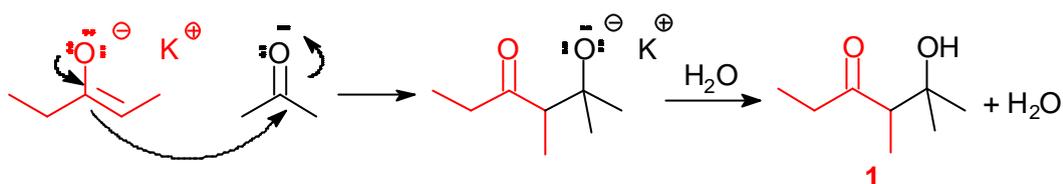


Como consecuencia de la ionización de las dos cetonas se forma en primera instancia una mezcla de reacción que contiene dos especies nucleofílicas (los dos aniones enolato) y dos especies electrofílicas (las dos cetonas). La coexistencia de los dos nucleófilos y de los dos electrófilos plantea

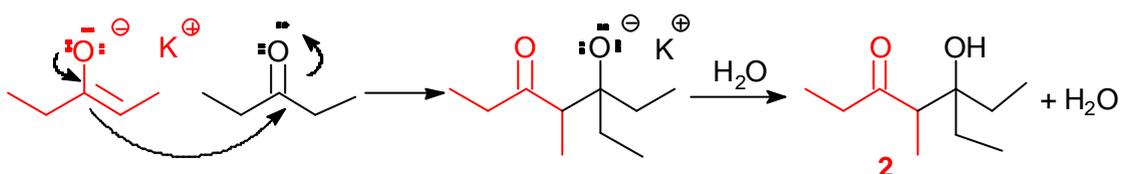
un problema de quimioselectividad puesto que lo que se desea es que uno de los dos nucleófilos ataque a uno de los dos electrófilos.

El problema de quimioselectividad no se puede resolver en las condiciones en las que se plantea la síntesis. Las dos especies nucleofílicas atacan indistintamente a los dos electrófilos originando los cuatro aldoles. Los aldoles **1** y **3** son los de condensación cruzada entre el enolato de la 3-pentanona y la acetona y entre el enolato de la acetona y la 3-pentanona. Los aldoles **2** y **4** son los compuestos que resultan de la autocondensación aldólica de la 3-pentanona y de la acetona respectivamente.

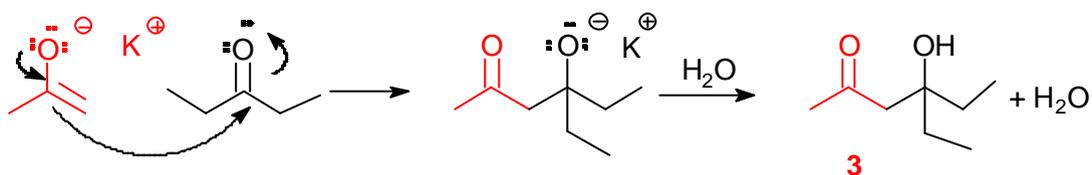
condensación aldólica cruzada



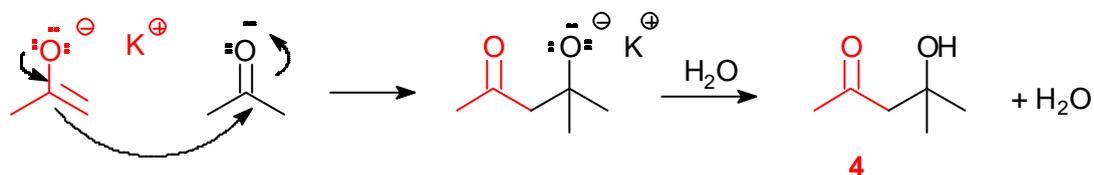
autocondensación aldólica



condensación aldólica cruzada



autocondensación aldólica

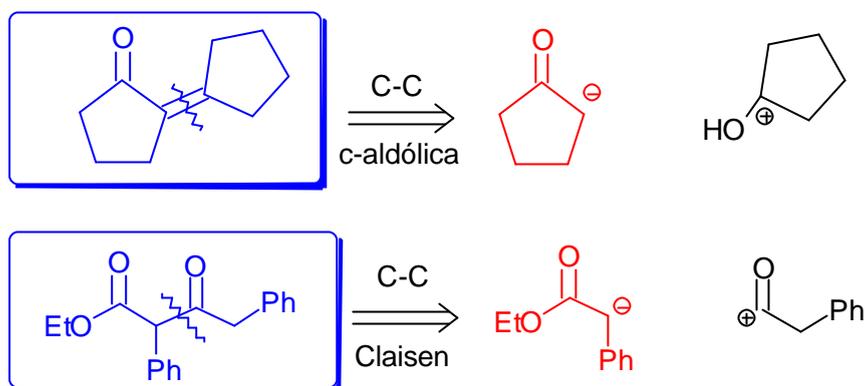


Para que la reacción aldólica cruzada sea quimioselectiva y proporcione únicamente el compuesto deseado es necesario llevarla a cabo bajo condiciones controladas.

El control que hay que efectuar depende de las características del compuesto a sintetizar. A continuación, se procederá a explicar los diferentes recursos a los que se puede acudir a fin de efectuar las reacciones de condensación carbonílica en condiciones controladas.

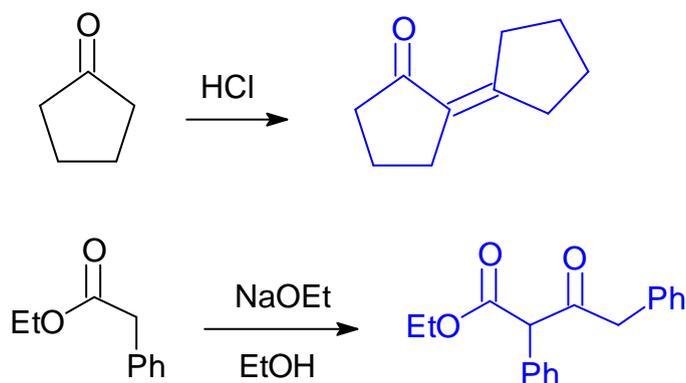
1) Control en reacciones de autocondensación carbonílica.

Las reacciones de autocondensación carbonílica son las más fáciles de controlar. Por ejemplo, los dos compuestos que se indican a continuación:

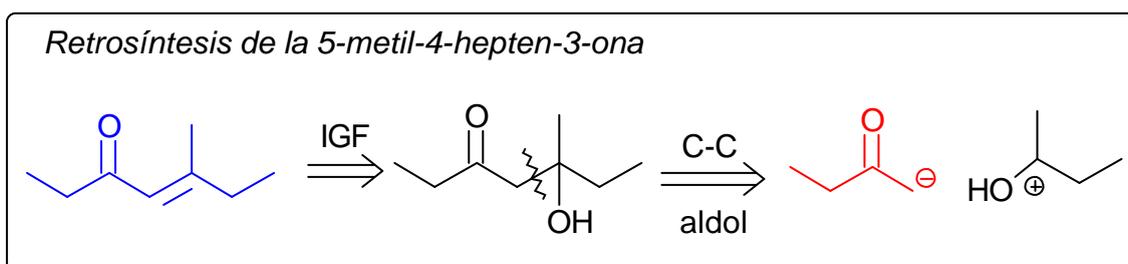


se pueden obtener simplemente mediante reacciones de autocondensación aldólica. En el primer caso mediante la autocondensación catalizada por ácidos de la ciclopentanona y en el segundo caso mediante reacción de Claisen del fenilacetato de etilo.

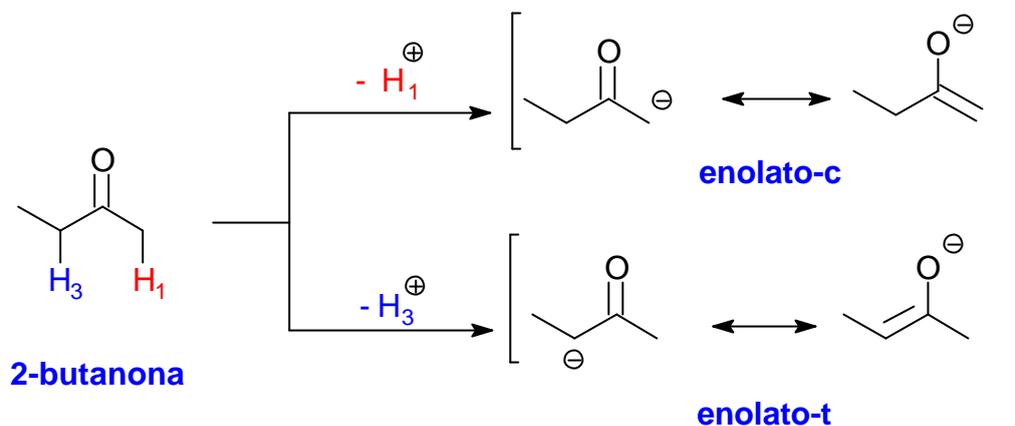
Las síntesis de estos dos compuestos se formularían del siguiente modo.



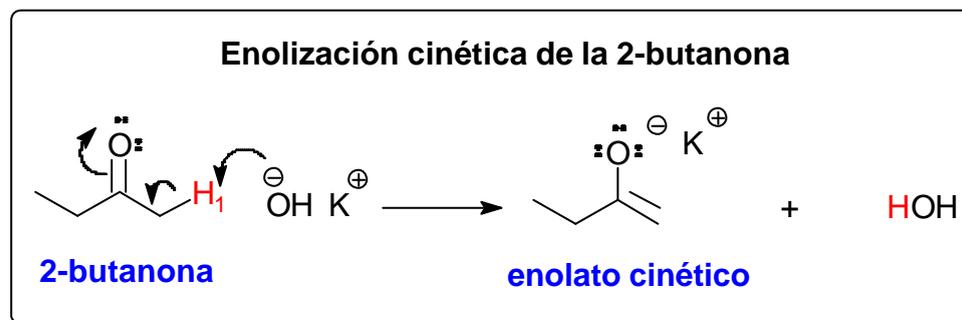
El problema que se puede plantear en algunas reacciones de autocondensación es de regioselectividad, como el que presenta la síntesis de la 5-metil-4-hepten-3-ona cuya desconexión sería la siguiente:



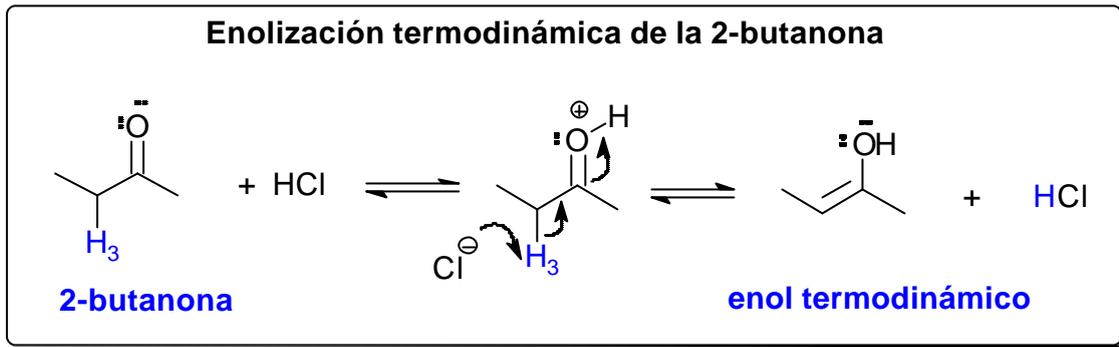
La desconexión anterior conduce al enolato de la 2-butanona, como especie nucleofílica, y a la 2-butanona como especie electrofílica. El problema de la síntesis es que la 2-butanona puede dar lugar a dos enolatos diferentes y para obtener el compuesto deseado hay que conseguir que la 2-butanona se enlice de forma regioselectiva al enolato indicado en el esquema retrosintético anterior. En el esquema que se da a continuación se indican los dos posibles enolatos derivados de la 2-butanona.



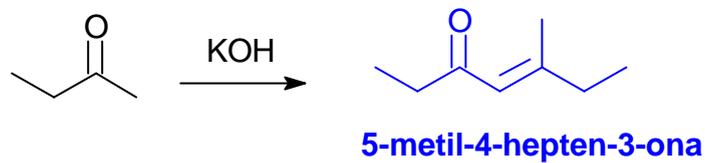
La 2-butanona se puede enolizar de forma regioselectiva si se eligen adecuadamente las condiciones de enolización. En medio básico se produce un proceso de enolización cinética, de forma que la base captura el protón más ácido que es el que se encuentra sobre el carbono menos sustituido. Por tanto, en medio básico la enolización tiene lugar sobre el C-1.



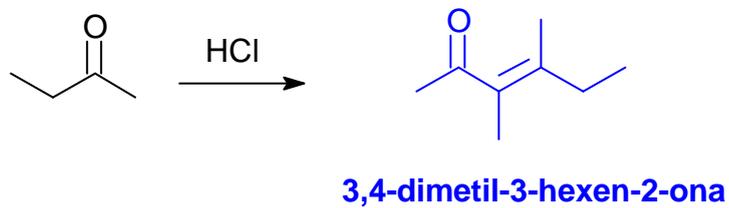
Si la enolización se efectúa bajo catálisis ácida se produce un rápido equilibrio entre la cetona y el enol de forma que predomina el enol más estable, que es el que tiene el doble enlace más sustituido. En medio ácido la enolización tiene lugar por el C-3.



Por tanto, si lo que se desea es obtener la 5-metil-4-hepten-3-ona se deberá efectuar la condensación aldólica de la 2-butanona en medio básico.



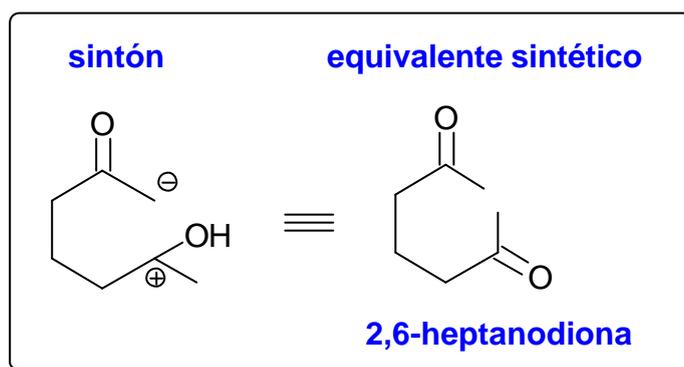
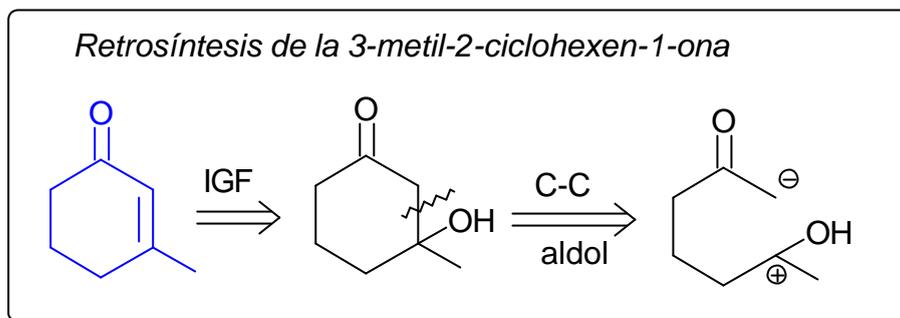
Si la reacción se lleva a cabo en medio ácido se obtendría la 3,4-dimetil-3-hexen-2-ona:



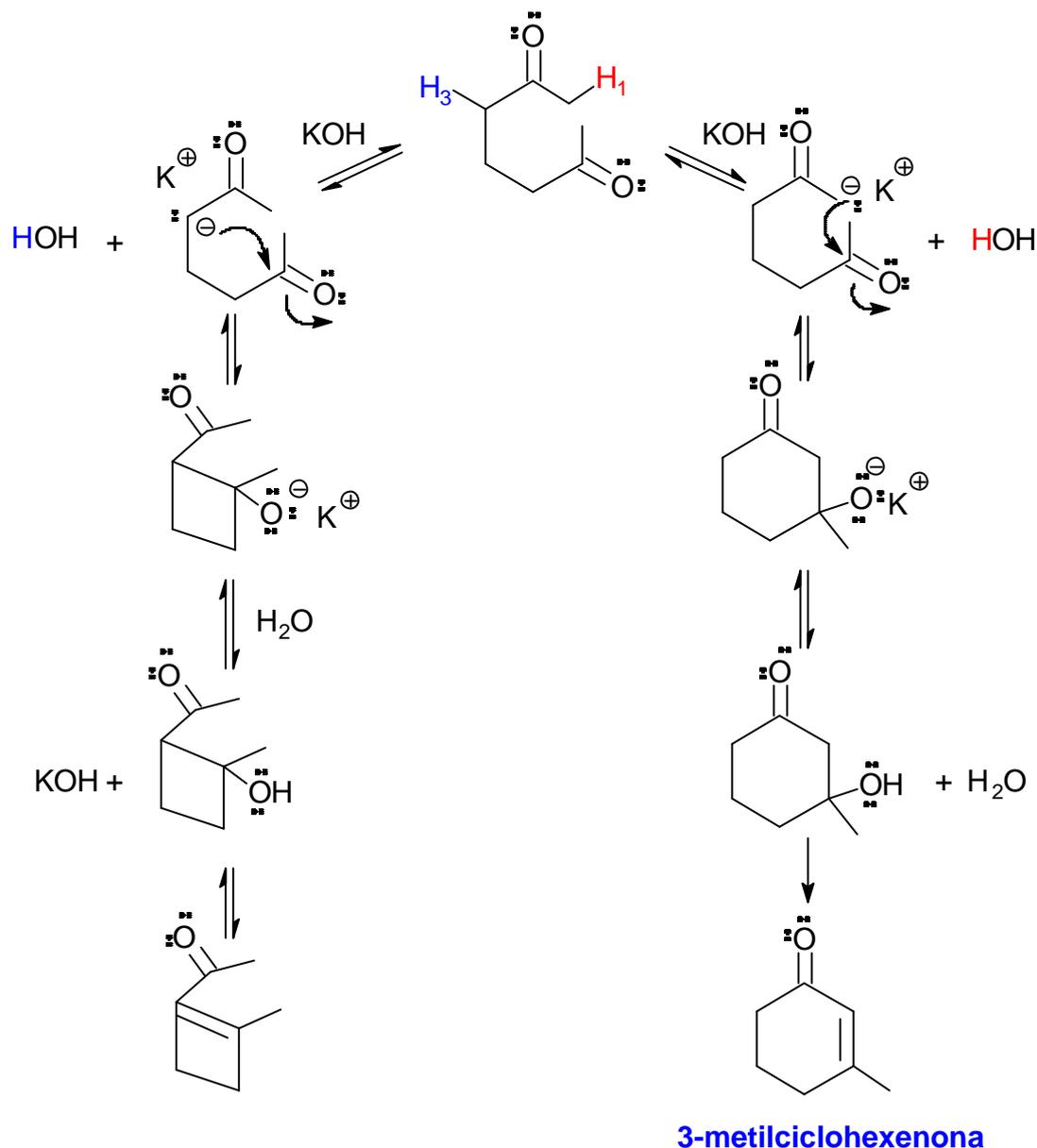
2) Control en las reacciones de condensación carbonílica intramolecular.

Las reacciones de condensación carbonílica intramolecular conducen a la formación de anillos. Bajo condiciones de control termodinámico los anillos favorecidos son los que contienen cinco y seis eslabones.

Supongamos que se desee efectuar la síntesis de la 3-metil-2-ciclohexen-1-ona mediante una reacción de condensación aldólica intramolecular. El análisis retrosintético conduce a un sintón de tipo betaínico cuyo equivalente sintético es la 2,6-heptanodiona:



La síntesis implicaría la reacción de autocondensación aldólica intramolecular de la 2,6-heptanodiona. La reacción proporcionará el compuesto deseado tanto bajo catálisis ácida como bajo catálisis básica siempre y cuando se efectúe en condiciones de control termodinámico. Supongamos que la reacción se lleva a cabo en medio básico. En estas condiciones se formará una mezcla de dos enolatos, que atacarán intramolecularmente al grupo carbonilo. Las posibilidades de reacción se dan en el siguiente esquema:



El enolato que se forma como consecuencia de la pérdida del protón H_3 ataca intramolecularmente al otro carbonilo dando lugar a un aldol que contiene un anillo ciclobutánico que puede deshidratarse dando lugar a un sistema ciclobuténico. Estos compuestos son termodinámicamente inestables. Por el otro lado, la pérdida del H_1 da lugar a un enolato que al atacar al carbonilo origina un anillo ciclohexanónico. La deshidratación del aldol proporciona la 3-metilciclohexenona. Este compuesto está exento de tensión anular y su formación es termodinámicamente favorable. Todos los intermedios están conectados mediante reacciones de equilibrio excepto la 3-metilciclohexenona que se origina mediante una reacción irreversible. Aunque el producto ciclobuténico llegue a formarse provisionalmente desaparece de la mezcla de reacción puesto que no puede competir en estabilidad termodinámica con la 3-metilciclohexenona.

3) control en las condensaciones carbonílicas cruzadas.

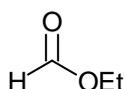
3a. Cuando uno de los componentes carbonílicos no puede enolizarse.

Si uno de los dos componentes carbonílicos no tiene hidrógenos en α al carbonilo no puede enolizarse y solo puede actuar como electrófilo en el proceso de condensación. A continuación, se indican algunos compuestos carbonílicos que no se pueden enolizar y que permiten controlar las reacciones de condensación carbonílica cruzada.

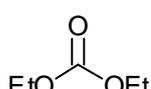
compuestos carbonílicos no enolizables



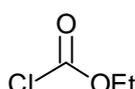
formaldehído



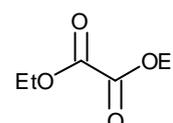
formiato de etilo



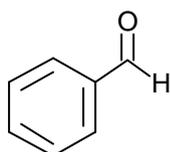
carbonato de dietilo



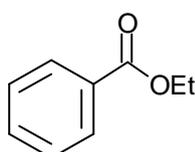
cloroformiato de etilo



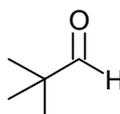
malonato de dietilo



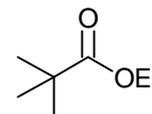
benzaldehído



benzoato de etilo

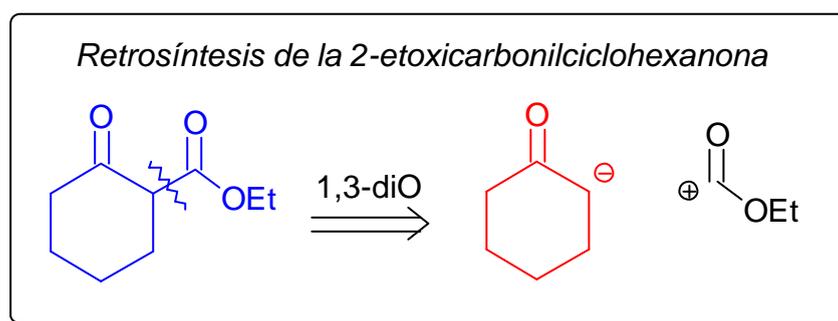


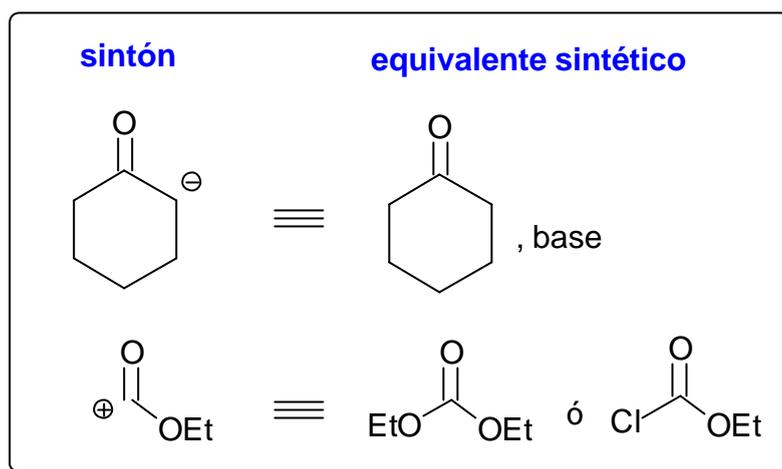
pivalaldehído



pivalato de etilo

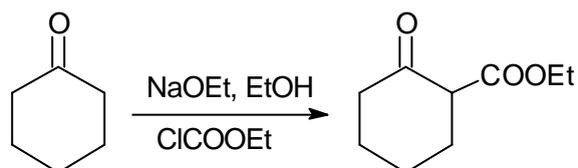
La 2-etoxicarbonilciclohexanona se puede desconectar a la base conjugada de la ciclohexanona y a un sintón catiónico cuyo equivalente sintético puede ser el carbonato de dietilo $(\text{EtO})_2\text{CO}$, o el cloroformiato de etilo. Estos dos equivalentes sintéticos del sintón catiónico son dos compuestos no enolizables.



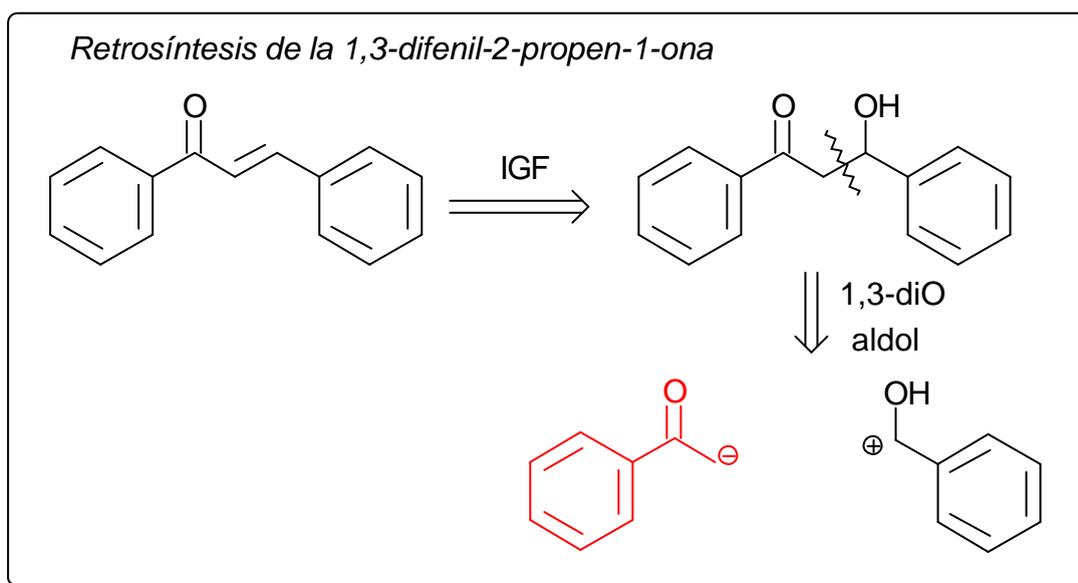


La síntesis se efectuaría añadiendo la ciclohexanona a una disolución de NaOEt en EtOH, que contiene el carbonato de dietilo o el cloroformiato de etilo. En estas condiciones la ciclohexanona se enoliza parcialmente y el enolato ataca al cloroformiato de etilo para dar el producto de la reacción.

Síntesis

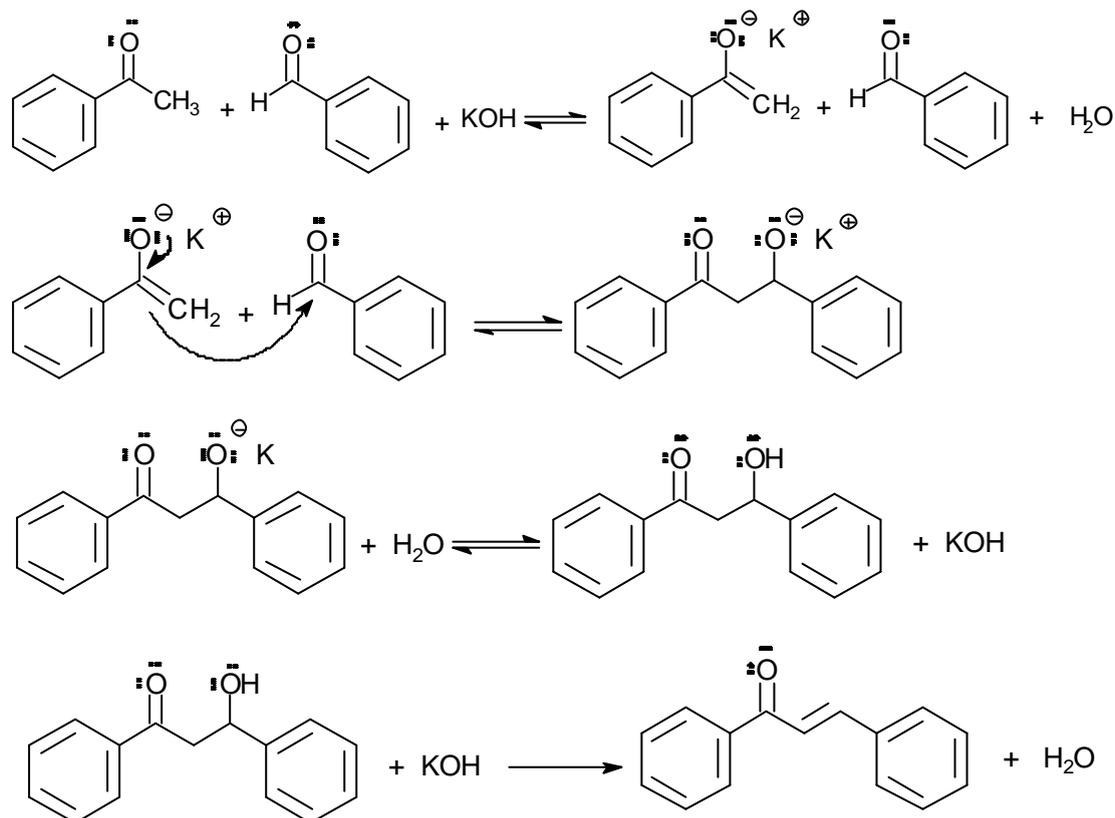


Otro compuesto que puede obtenerse mediante condensación aldólica cruzada es la 1,3-difenil-2-propen-1-ona. La retrosíntesis de este compuesto se indica a continuación.

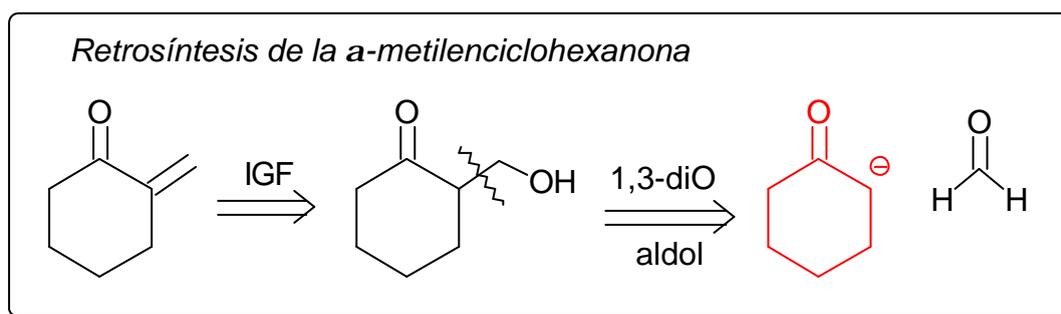


La síntesis se efectuaría mediante la adición de la base, por ejemplo KOH, a una mezcla constituida por la fenil metil cetona y el benzaldehído. El benzaldehído no se puede enolizar y la metil fenil cetona reaccionará con KOH para generar su base conjugada. En la mezcla de reacción coexistirán por una parte el benzaldehído y la fenil metil cetona (dos especies electrofílicas) y por otra el enolato de la fenil metil cetona (un nucleófilo). El enolato atacará quimioselectivamente al benzaldehído porque los aldehídos son más reactivos que las cetonas:

Síntesis

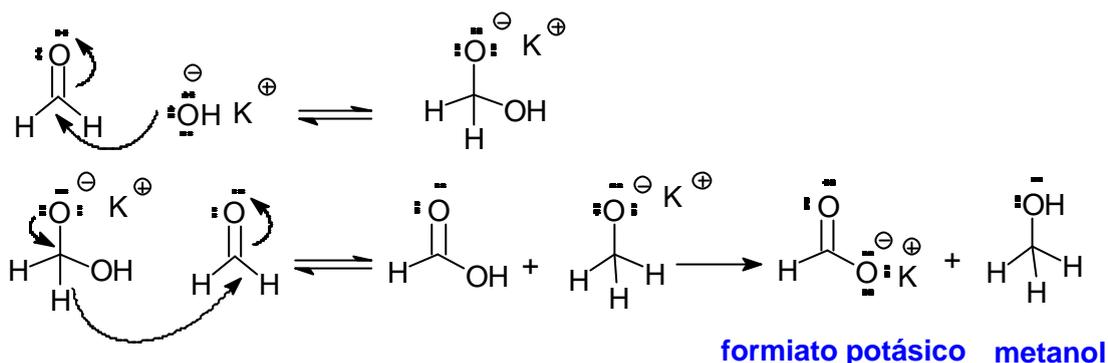


Supongamos que se desea formular una síntesis para la α -metilciclohexanona. La desconexión de este compuesto carbonílico α,β -insaturado conduce a un aldol que se desconecta a su vez al enolato de la ciclohexanona y al formaldehído.

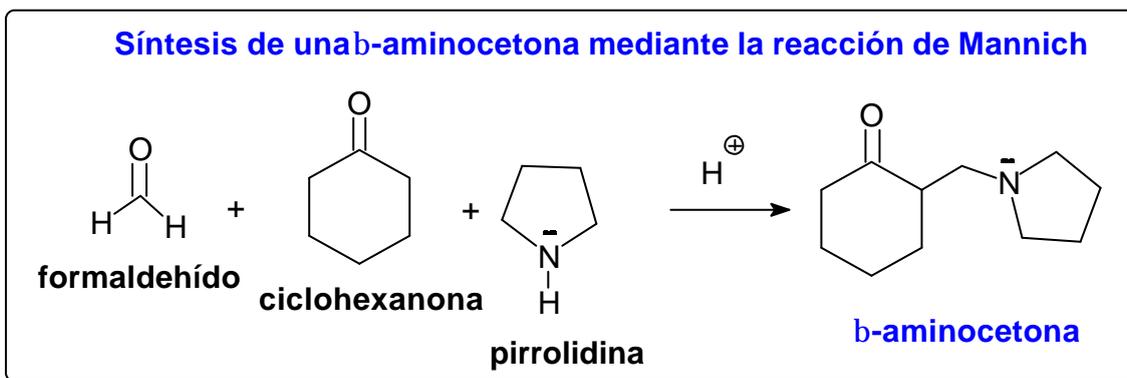


En principio no cabría esperar ningún problema al plantear una síntesis basada en la desconexión anterior puesto que el formaldehído es un compuesto no enolizable y es más electrofílico que la ciclohexanona. Sin embargo, el formaldehído es un aldehído muy reactivo y reacciona consigo mismo en presencia de hidróxidos metálicos para dar una reacción de autooxidación-reducción conocida como reacción de Cannizaro:

reacción de Cannizaro del formaldehído



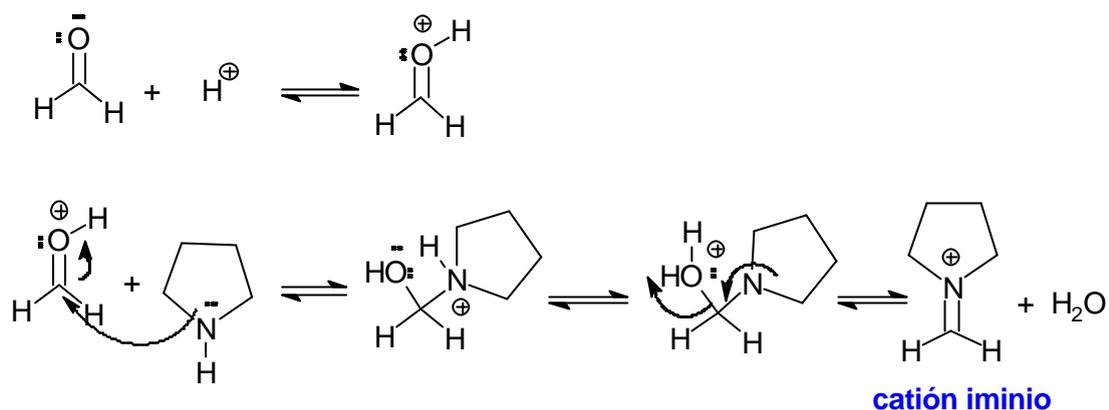
Estos inconvenientes que provoca la utilización del formaldehído se pueden evitar empleando la reacción de **Mannich**. En este método, la cetona, el formaldehído y una amina secundaria, por ejemplo pirrolidina, se ponen en contacto en medio ácido. En estas condiciones, el producto de la reacción es una β -aminocetona.



Mecanismo de la reacción de Mannich.

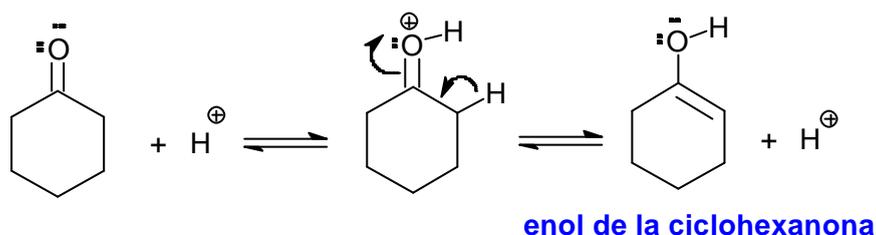
El mecanismo de la reacción de Mannich se inicia con el ataque nucleofílico de la amina secundaria al formaldehído protonado, lo que origina un catión iminio

1º. Formación de un catión iminio.



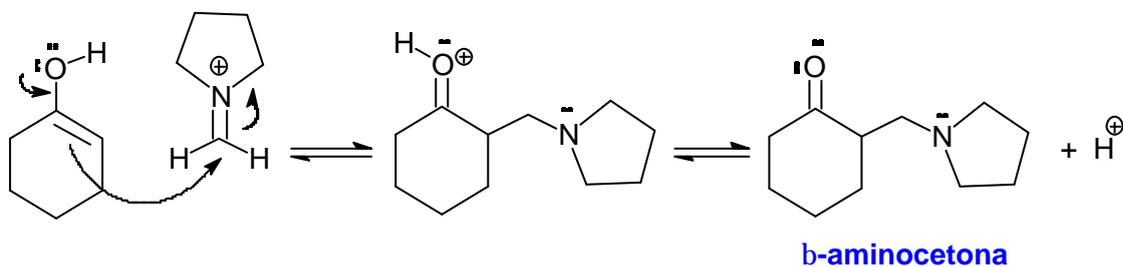
2º. Enolización del compuesto carbonílico.

Por otra parte, bajo la catálisis que provoca el ácido, el compuesto carbonílico entra en equilibrio con su forma enólica:

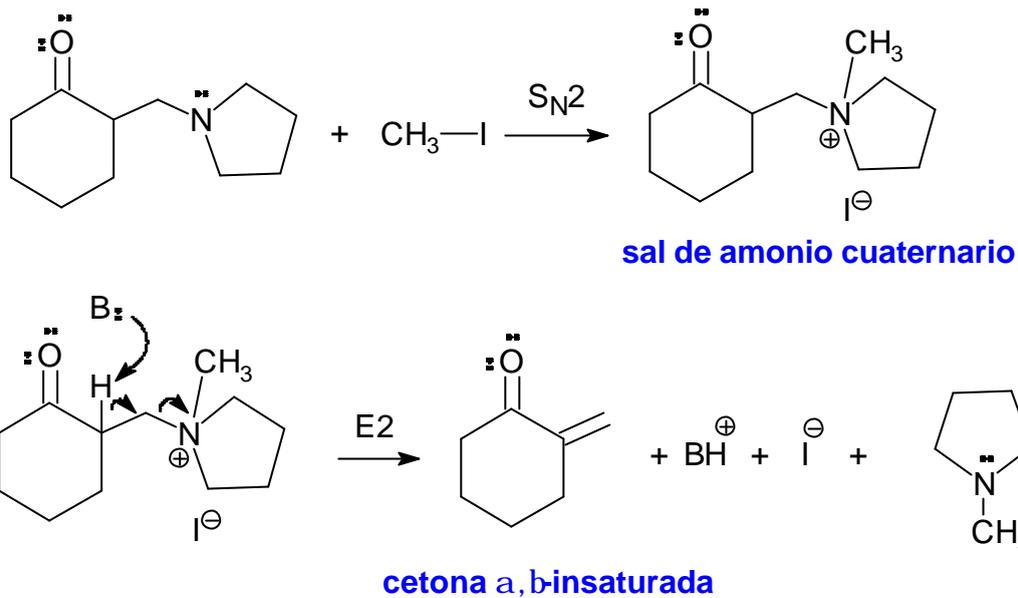


3º. Ataque nucleofílico del enol al catión iminio.

La forma enólica es débilmente nucleofílica pero puede atacar al catión imonio porque es un electrófilo fuerte. La desprotonación del intermedio resultante proporciona la β -aminocetona.



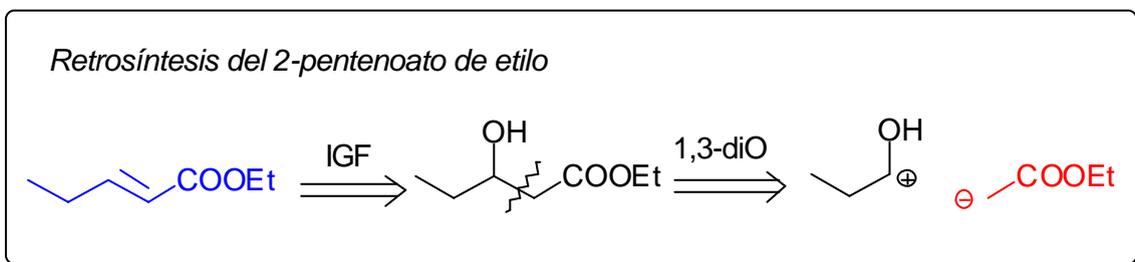
Si lo que se desea es el compuesto carbonílico α,β -insaturado se procede a la cuaternización de la parte de amina terciaria por reacción con MeI. La sal de amonio resultante se calienta en presencia de una base para provocar la reacción de eliminación E2 y obtener así el sistema de enona:



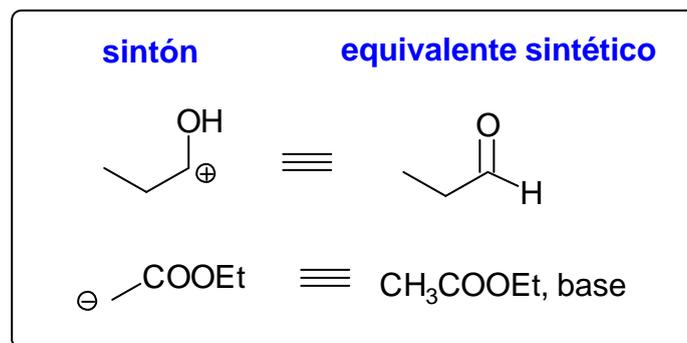
3b. Control en las condensaciones carbonílicas cruzadas cuando los dos componentes son potencialmente enolizables.

3b.1. Mediante el empleo de grupos activantes.

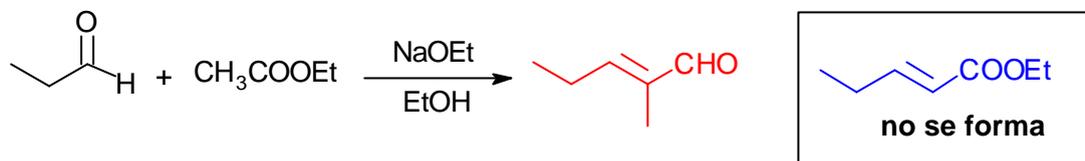
Supongamos que se pretenda efectuar la síntesis del 2-pentanoato de etilo. La retrosíntesis de este compuesto podría ser la que se indica a continuación:



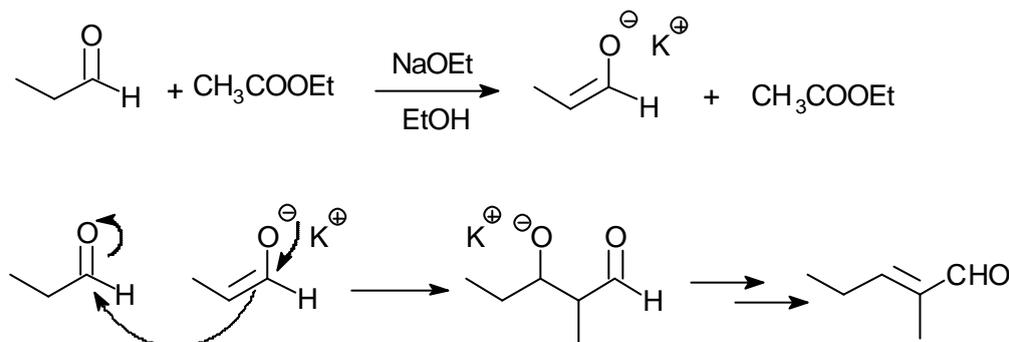
Los equivalentes sintéticos serían el propanal y la base conjugada del acetato de etilo:



La síntesis se podría llevar a cabo por adición de una base, por ejemplo NaOEt, a una mezcla que contuviera el aldehído y el éster. Sin embargo, si la reacción se lleva a cabo en estas condiciones lo que se obtendrá será el producto de autocondensación aldólica del propanal.



El fallo de la síntesis se explica del siguiente modo: cuando se añade la base a la mezcla formada por el aldehído y el éster el compuesto que se enoliza preferentemente no es el éster sino el aldehído, por ser más ácido que el éster. En consecuencia, el nucleófilo que reacciona con el aldehído no es el enolato que procede del éster sino el enolato que procede el propanal.

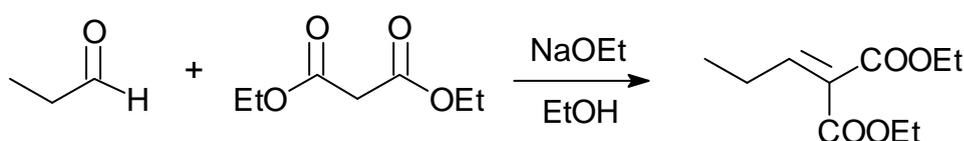


Para que la reacción proporcione el compuesto deseado hay que conseguir que el éster se enlice antes que el aldehído. Esto se puede lograr aumentando la acidez mediante la utilización de un éster que contenga un grupo electrón-atrayente adicional. Los mejores candidatos para este tipo de compuestos son los ésteres del ácido malónico. La reacción de condensación de malonatos de dialquilo con aldehídos o cetonas recibe el nombre de **Knoevenagel**.

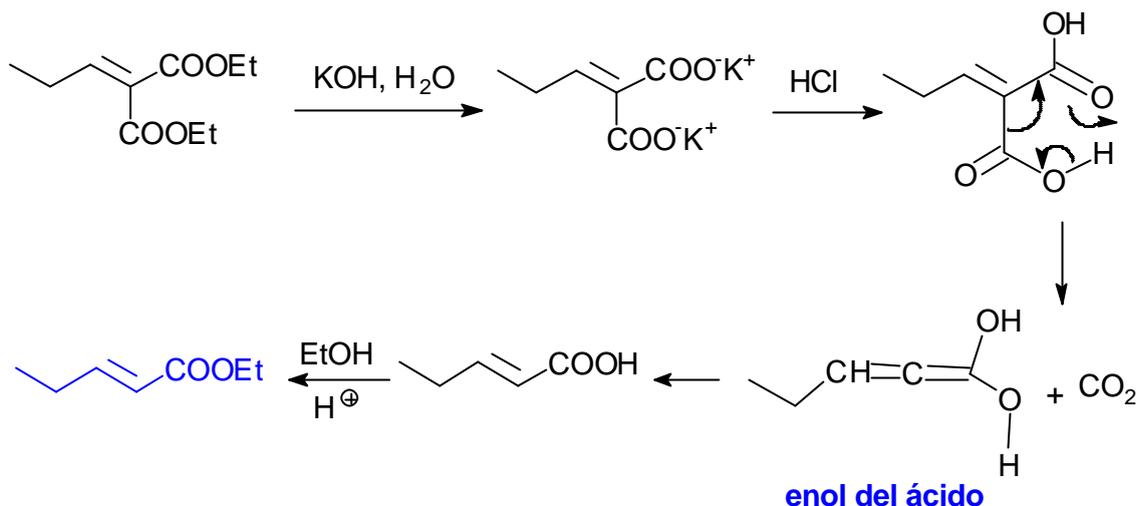
En base a estas consideraciones, la síntesis del 2-pentenoato de etilo se podría formular del siguiente modo.

Síntesis

1º. Reacción de condensación de Knoevenagel



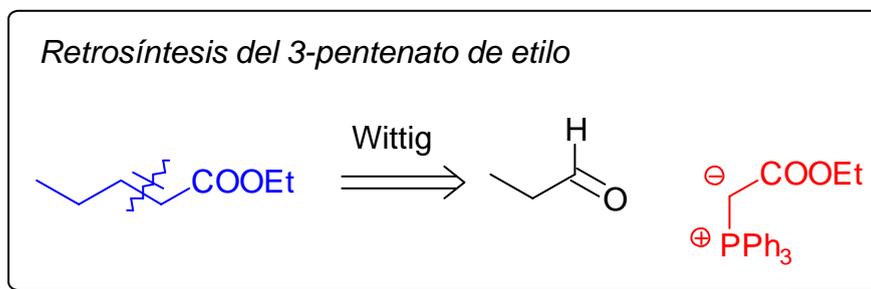
2º. Saponificación del diéster y reacción de descarboxilación



La reacción de Knoevenagel no proporciona directamente el éster α,β -insaturado sino el diéster insaturado. Para obtener el compuesto deseado se saponifica el diéster y, después de acidificar, el diácido se calienta para que experimente el proceso de descarboxilación. El enol del ácido, que es el intermedio que se forma en la descarboxilación, se convierte en el ácido, termodinámicamente más estable. El ácido se puede convertir en el éster mediante un proceso de esterificación de Fischer.

3b.2. Mediante el empleo de la reacción de Wittig.

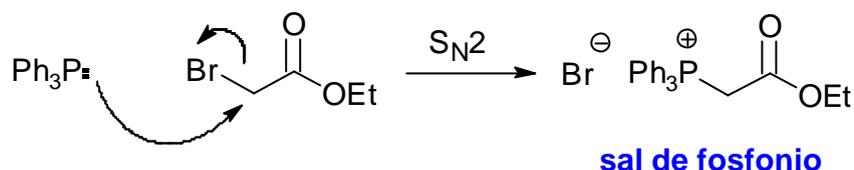
El 2-pentenoato de etilo se podría obtener mediante una metodología complementaria a la de la condensación carbonílica. La reacción de Wittig es un excelente método para la síntesis regioselectiva de olefinas. Determinados iluros, como los derivados de α -halogenoésteres, pueden ser utilizados en la síntesis de compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Por ejemplo, el 3-pentenoato de etilo se podría analizar mediante la reacción de Wittig del siguiente modo:



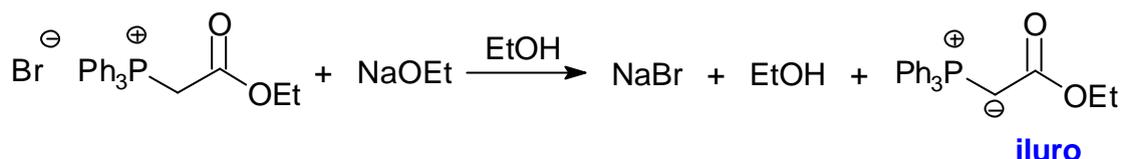
El iluro necesario para la reacción de Wittig se obtiene a partir del bromoacetato de etilo por reacción con Ph_3P seguida de reacción de la sal de fosonio con una base. La reacción de Wittig entre el iluro y el propanal daría lugar de forma totalmente controlada el 3-pentenoato de etilo.

Síntesis

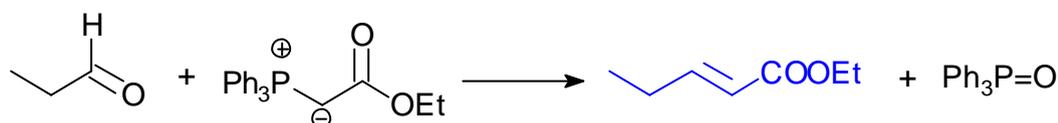
1º. Formación de la sal de fosfonio



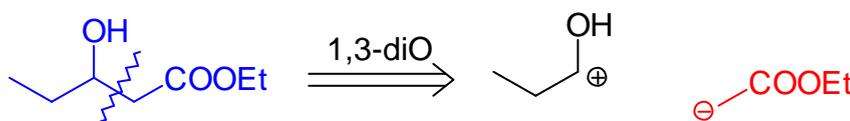
2º. Generación del iluro



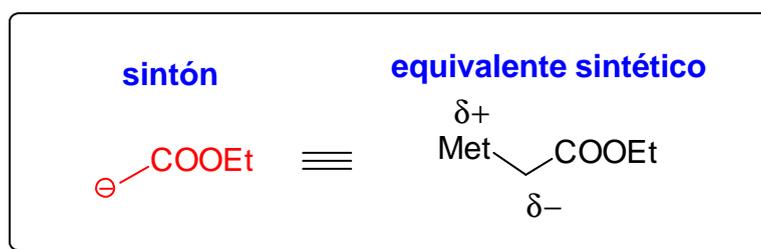
3º. Reacción de Wittig

**3b.3. Mediante el empleo de la reacción de Reformatsky.**

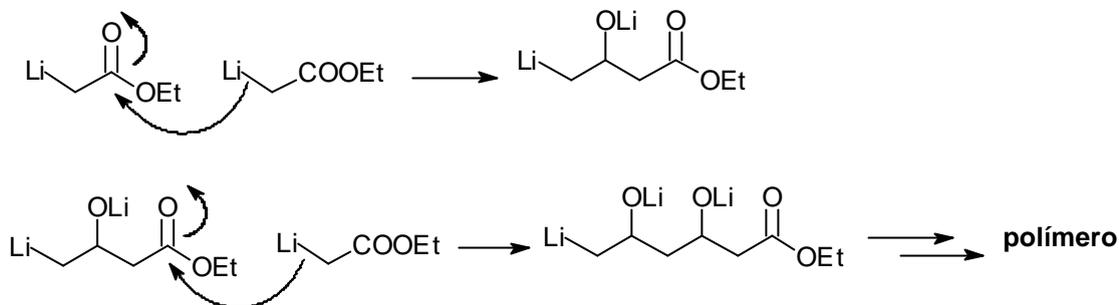
Supongamos que se desee sintetizar el 3-hidroxipentanoato de etilo. La retrosíntesis de este compuesto conduce al propanal y a la base conjugada del acetato de etilo. Ninguno de los dos métodos anteriores, el de **Knoevenagel** y el de **Wittig**, permiten obtener el hidroxiester porque ambos conducen directamente al éster α,β -insaturado. Por tanto, hay que emplear otros equivalentes sintéticos del sintón aniónico.

Retrosíntesis del 3-hidroxipentanoato de etilo

El equivalente sintético del sintón aniónico de la anterior desconexión podría ser un reactivo organometálico cuya fórmula general sería:



El problema estriba ahora en proponer un metal que sea compatible con la función éster. Los metales litio y magnesio hay que descartarlos porque los reactivos organolíticos y organomagnésicos atacan a los grupos éster y provocan procesos de polimerización aniónica:



Los reactivos organocupratos podrían servir pero el problema es que este tipo de reactivos organometálicos se obtienen por transmetalación de reactivos organolíticos u organomagnésicos. La solución está en el metal zinc. La ventaja del zinc, con respecto al litio y al magnesio, es que al ser un elemento menos electropositivo polariza menos el enlace C-Metal. Al ser el enlace más covalente hay una mayor compartición de la densidad electrónica entre el zinc y el carbono, y por tanto hay menos densidad electrónica sobre el átomo de carbono y en consecuencia el reactivo organometálico es menos nucleófilico. Por tanto, los reactivos organometálicos de zinc son menos nucleofílicos que los de litio y magnesio y se adicionan a aldehídos y cetonas pero no a ésteres. La adición de reactivos organozíncicos a aldehídos y cetonas recibe el nombre de reacción de **Reformatsky**.

Los reactivos organozíncicos se preparan por inserción del metal zinc en el enlace C-halógeno. En el siguiente esquema se reúnen los tres métodos que permiten la preparación de reactivos organometálicos a partir de haluros de alquilo:

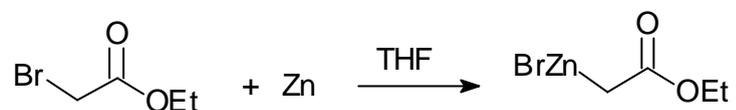
Métodos para la síntesis de reactivos organometálicos de litio, magnesio y zinc



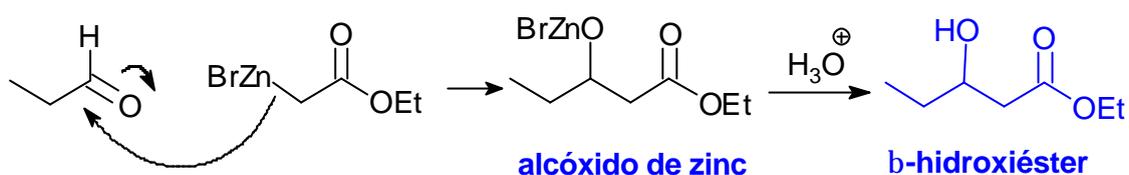
La síntesis del 3-hidroxiopropanoato de etilo mediante el método de Reformatsky se formularía del siguiente modo:

Síntesis

1º. Generación de la especie organometálica



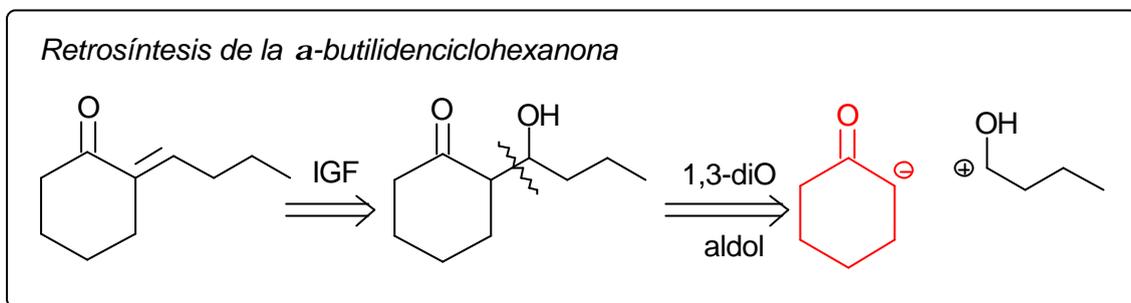
2º. Ataque nucleofílico del reactivo organometálico



El reactivo organometálico de zinc se obtiene a partir del bromoacetato de etilo por reacción con zinc metal. El aldehído se añade, a continuación, a la mezcla de reacción para que tenga lugar la adición nucleofílica al grupo carbonilo. El producto que resulta de esta reacción es un alcóxido de zinc. La hidrólisis ácida del alcóxido de zinc proporciona el β -hidroxiéster.

4. Mediante el empleo de enaminas.

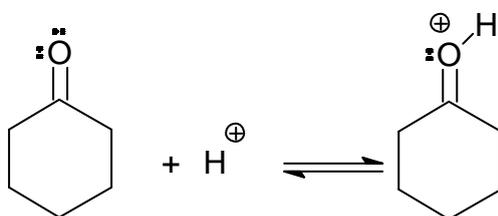
Supongamos que se desea sintetizar la α -butilidenciclohexanona. La retrosíntesis de este compuesto lleva a dos sintones cuyos equivalentes sintéticos son el enolato de la ciclohexanona y el butanal.



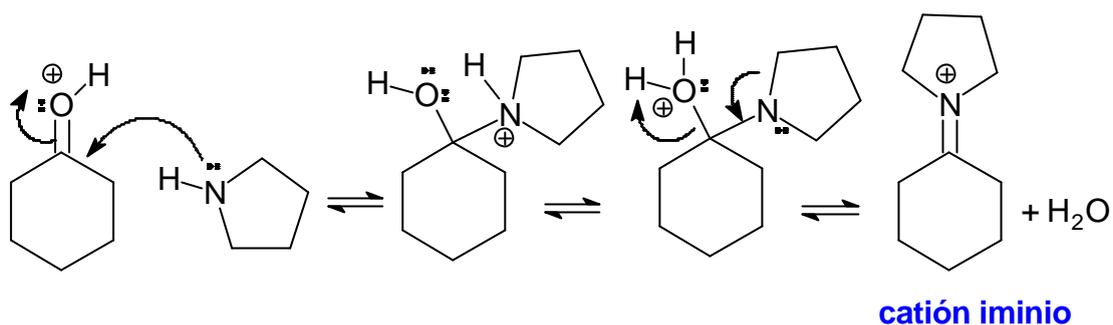
La síntesis de este compuesto no se puede efectuar mediante la reacción de condensación aldólica de la mezcla de ciclohexanona y butanal. Si se añadiese una base a la mezcla de la cetona y el aldehído, la enolización preferente sería la del butanal porque al ser más ácido que la ciclohexanona se enoliza más rápidamente. El producto que se obtendría sería el de autocondensación aldólica del propanal y no el de condensación aldólica cruzada. Este tipo de condensaciones aldólicas cruzadas se pueden controlar mediante el empleo de enaminas. Cuando un aldehído o una cetona reacciona, bajo catálisis ácida, con una amina secundaria se genera un nuevo compuesto nitrogenado denominado enamina. Por ejemplo, la reacción entre la ciclohexanona y la pirrolidina proporciona una enamina mediante el mecanismo que se indica a continuación:

Mecanismo para la formación de enaminas

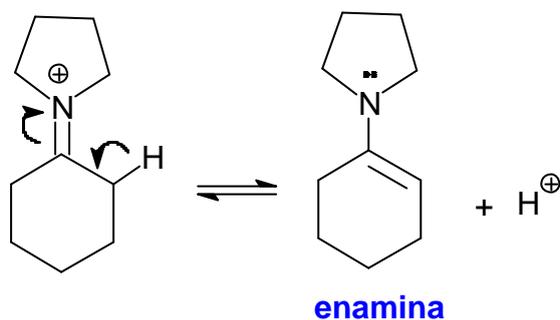
1º. Protonación del grupo carbonilo



2º. Ataque nucleofílico de la amina secundaria

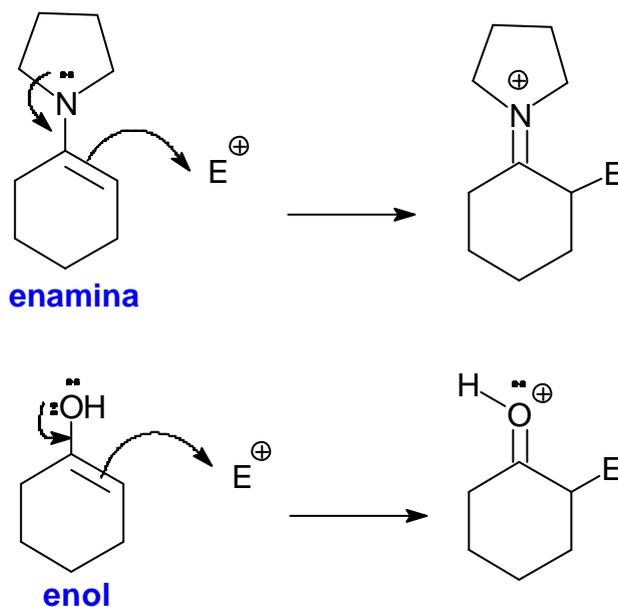


3º. Desprotonación del catión imonio y formación de la enamina



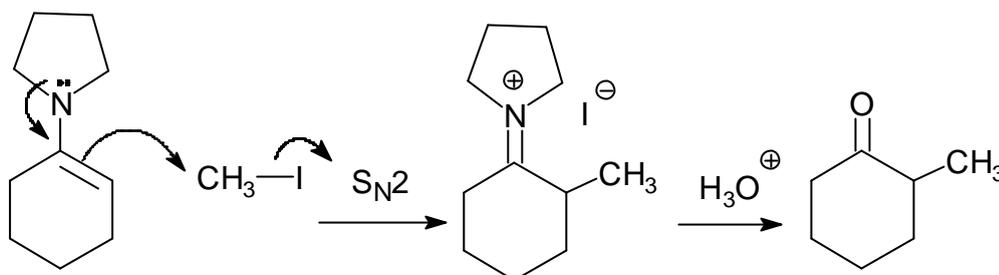
Las enaminas son los análogos nitrogenados de los enoles. Un enol es un compuesto débilmente nucleofílico. La enamina tampoco es un nucleófilo potente pero es más fuerte, como nucleófilo, que el enol.

Comportamiento nucleofílico de enaminas y enoles

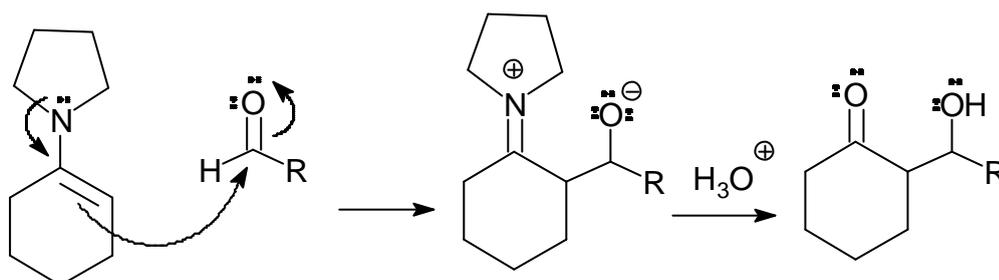


Las enaminas pueden reaccionar mediante mecanismos S_N2 con haluros de alquilo primarios reactivos como MeI , $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{I}$, PhCH_2I , $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$ y pueden adicionarse a grupos carbonilo de aldehídos, cetonas y derivados de ácidos reactivos, como los cloruros de ácido. Con derivados de ácido poco reactivos, como los ésteres y las amidas, las enaminas no reaccionan.

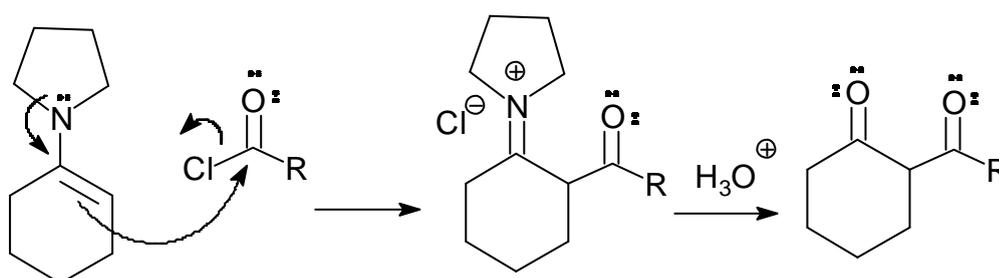
Reacción de enaminas con haluros de alquilo



Reacción de enaminas con aldehidos

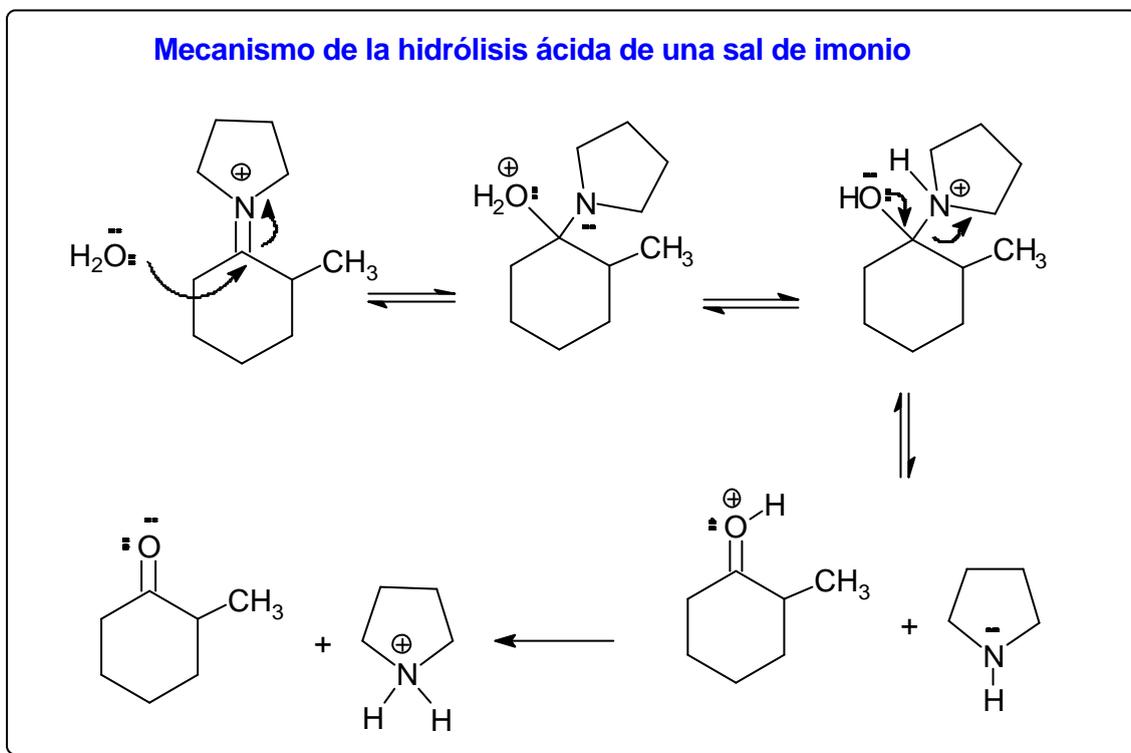


Reacción de enaminas con cloruros de ácido



La reacción de las enaminas con electrófilos lleva en primer lugar a un intermedio que es una sal de imonio. La hidrólisis ácida de la mezcla de reacción convierte la sal de imonio en el correspondiente compuesto carbonílico. El mecanismo de este proceso se indica en el esquema que se da a continuación. El proceso de hidrólisis es irreversible porque la última etapa

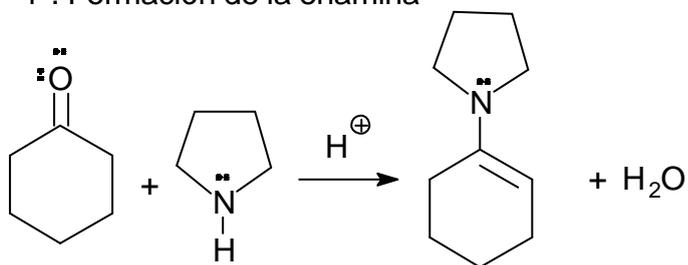
tiene lugar entre un ácido fuerte, la cetona protonada, y una base fuerte, la pirrolidina, y por tanto tiene una constante de equilibrio muy grande. Este último paso irreversible desplaza a los pasos anteriores de equilibrio hacia los productos de reacción.



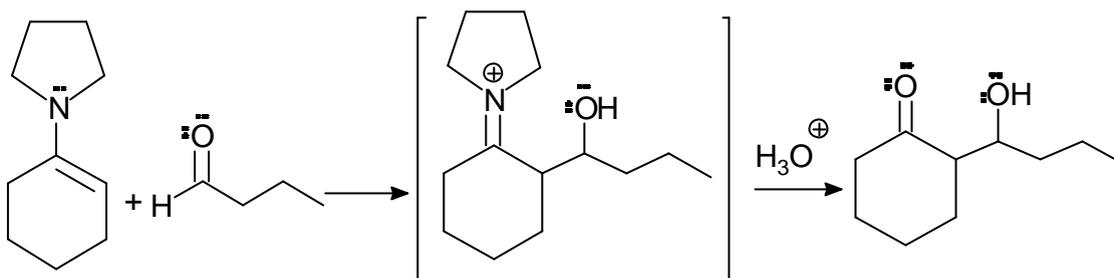
De acuerdo con lo que se acaba de explicar, la síntesis de la α -butilciclohexanona se podría efectuar del modo que se indica a continuación:

Síntesis

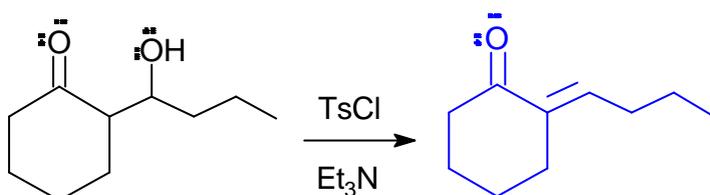
1º. Formación de la enamina



2º. Adición nucleofílica de la enamina al butanal seguida de hidrólisis



3º. Reacción de deshidratación

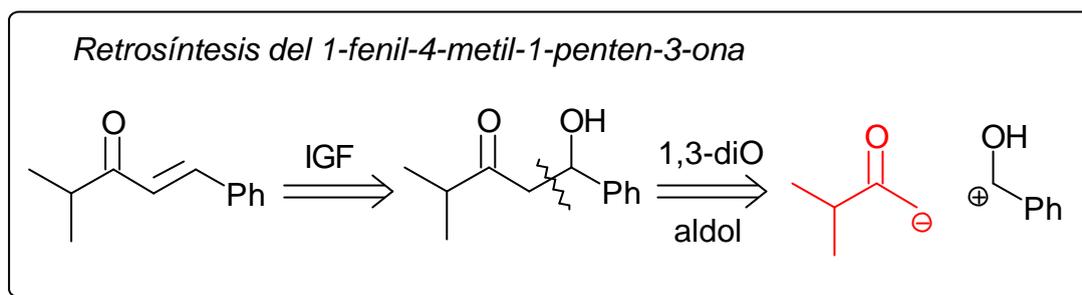


La enamina de la ciclohexanona se podría obtener por reacción con la pirrolidina, bajo catálisis ácida. Otras aminas secundarias empleadas en la síntesis de enaminas son la piperidina y la morfolina. Después de obtener la enamina se pasaría a efectuar la reacción de condensación con el butanal. La hidrólisis del producto de reacción proporcionaría el aldol. La reacción de tosilación del hidroxilo del aldol convertiría a este grupo en un buen grupo saliente. Las reacciones de tosilación siempre se llevan a cabo en presencia de una base nitrogenada a fin de neutralizar el ácido *p*-toluensulfónico que genera la reacción. Si la tosilación se efectúa en presencia de un exceso de base se puede provocar la reacción de eliminación E2 del tosilato obteniéndose directamente el compuesto carbonílico α,β -insaturado.

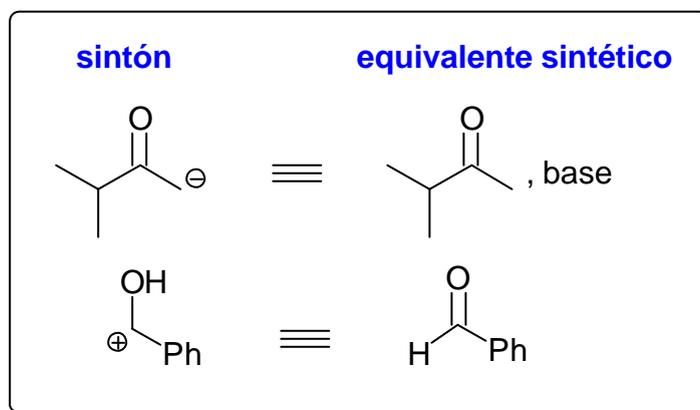
5. Mediante la formación irreversible de uno de los productos de la condensación.

Si la reacción de condensación está sometida a control termodinámico se puede conseguir con facilidad la formación mayoritaria del producto más estable si éste se forma mediante alguna reacción irreversible. Este método de control es análogo al que ya se ha explicado en el caso de las reacciones intramoleculares.

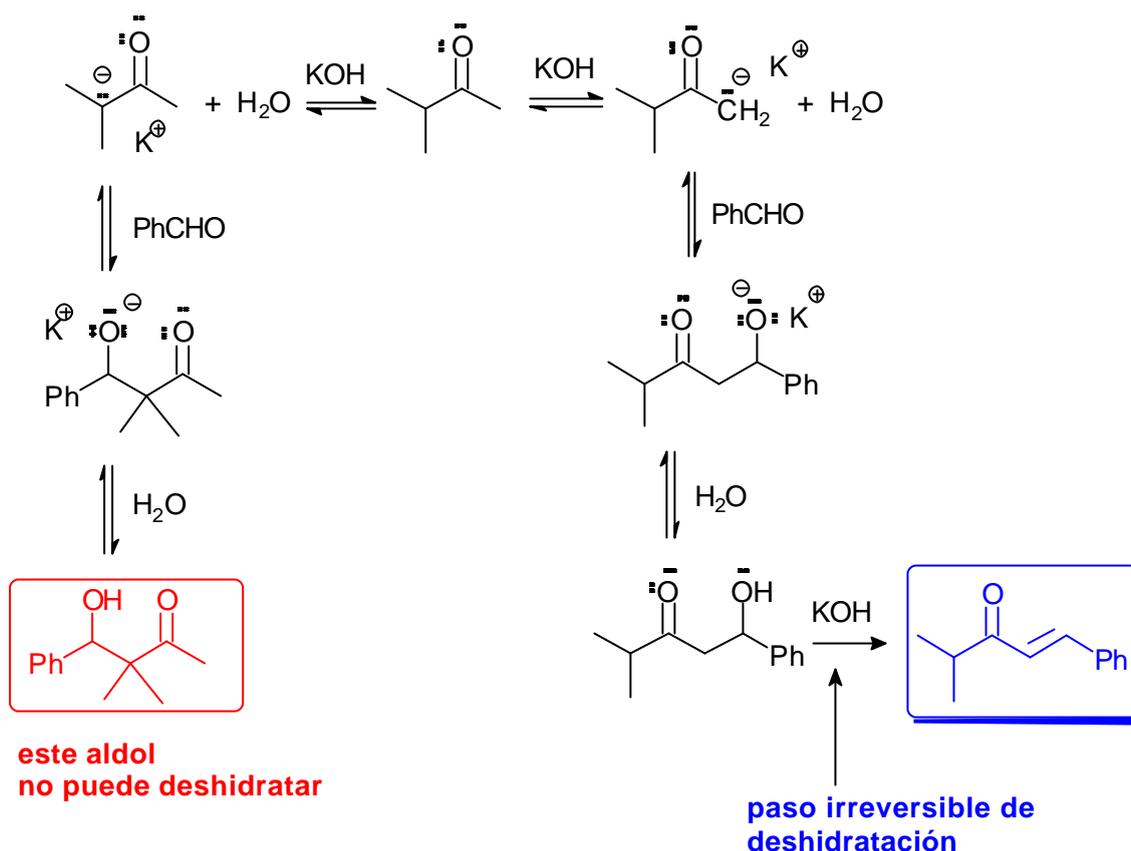
Supongamos que se desee obtener la 1-fenil-4-metil-1-penten-3-ona mediante un proceso de condensación carbonílica. La desconexión de este compuesto conduce al enolato de la isopropil metil cetona y al benzaldehído.



Los equivalentes sintéticos serían la base conjugada de la isopropil metil cetona y el benzaldehído:



Para que la isopropil metil cetona actúe de equivalente sintético hay que conseguir su enolización regioselectiva: la base debería capturar el hidrógeno del grupo metilo y no el hidrógeno del grupo isopropilo. Supongamos que la reacción se lleva a cabo bajo catálisis básica en condiciones deshidratantes. Si estas son las condiciones de reacción los posibles equilibrios e intermedios del proceso serían los que se detallan en el siguiente esquema:



Si la reacción anterior está sometida al control termodinámico se establecerán los equilibrios que conducen a los dos aldoles. Sin embargo, uno de los aldoles puede deshidratarse al compuesto carbonílico α,β -insaturado deseado, que es la especie termodinámicamente más estable de todas las que se originan en la reacción. El aldol alternativo no se puede deshidratar y por tanto desaparece con el tiempo (control termodinámico) porque todos los equilibrios se decantan del lado de la especie más estable.

El siguiente esquema resume los métodos que permiten controlar las reacciones de adición aldólica.

