

# **TEMA 2: REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE ENOLATOS**

## **2.1. Consideraciones generales.**

2.1.1. Formación de enlaces  $C_{(sp^3)}-C_{(sp^3)}$

2.1.2. Acidez y basicidad

## **2.2. Acidez de los compuestos orgánicos.**

2.2.1. Acidez de grupos C-H.

2.2.2. Carbaniones estabilizados: iones enolato.

2.2.3. pK de los compuestos orgánicos.

2.2.4. Alquilación de enolatos: dificultades.

## **2.3. Bases en síntesis orgánica.**

## **2.4. Alquilación de compuestos con dos grupos activantes.**

2.4.1. Síntesis malónica.

2.4.2. Síntesis acetilacética

## **2.5. Alquilación desconjugativa.**

## **2.6. $\gamma$ -Alquilación de compuestos 1,3-dicarbonílicos.**

## **2.7. Alquilación de cetonas y derivados de ácidos carboxílicos.**

2.7.1. Alquilación desconjugativa

2.7.2. Cetonas asimétricas: regioselectividad.

## **2.8. Otros métodos de generación regioselectiva de enolatos**

2.8.1. A partir de sililenol éteres.

2.8.2. A partir de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

2.8.3. A partir de enaminas.

2.8.4. A partir de iminas.

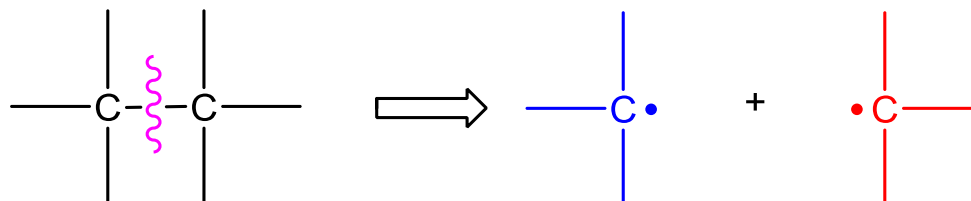
## **2.9. Ejercicios**

# TEMA 2. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

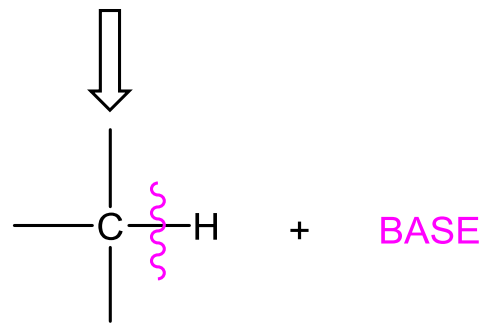
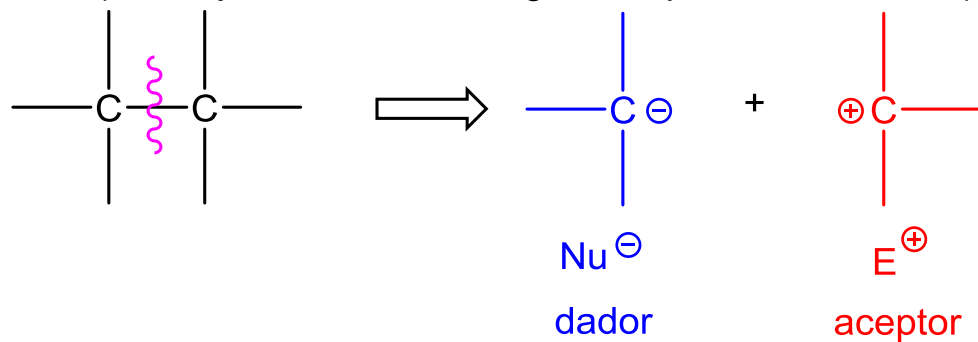
## 2.1. Consideraciones Generales

### 2.1.1. Formación de enlaces sencillos C-C

a) Combinación de dos carbonos radicálicos. *Reacción radicalica*



b) Interacción entre un carbono nucleófilo ( con alta densidad de carga o dador de electrones) y un carbono electrófilo (con baja densidad de carga o aceptor de electrones). *Reacción iónica*



# TEMA 2. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

## 2.1. Consideraciones Generales

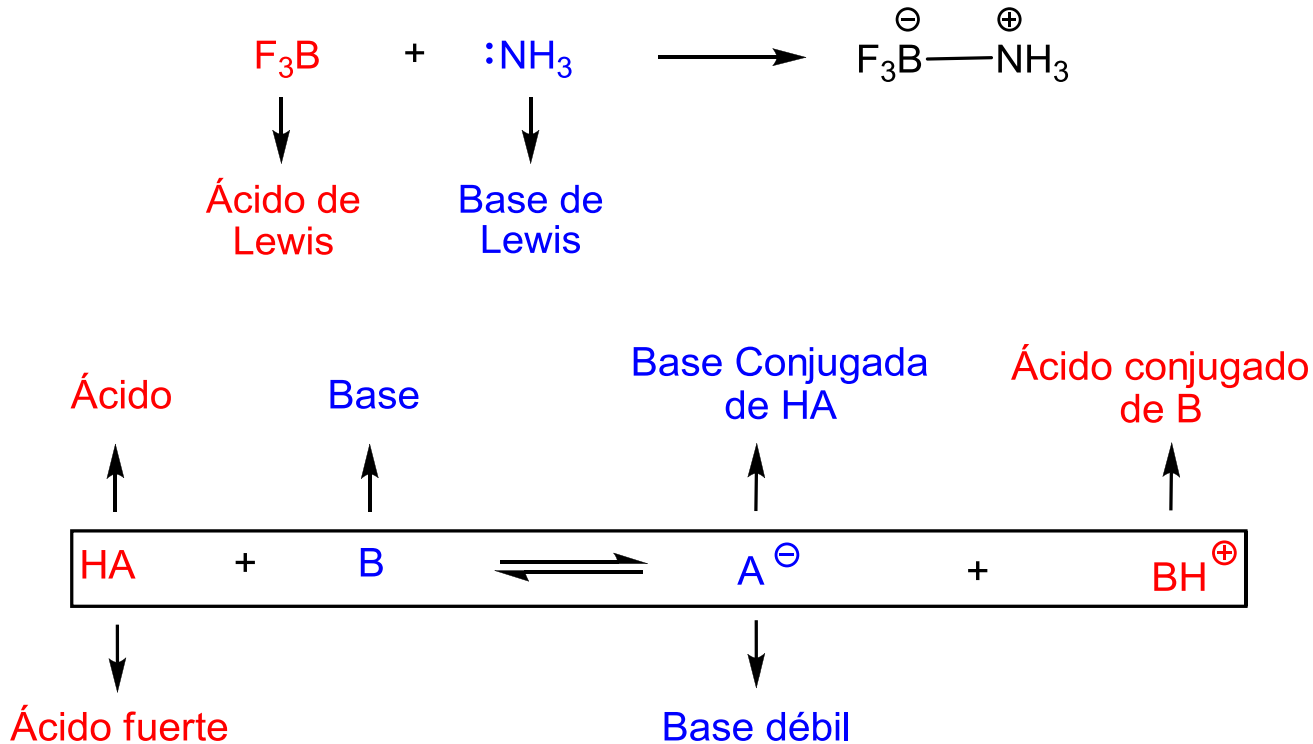
### 2.1.2. Acidez y Basicidad

**BRÖNSTED: Ácido** – Especie con tendencia a perder un protón.

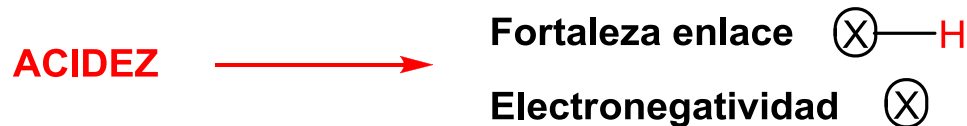
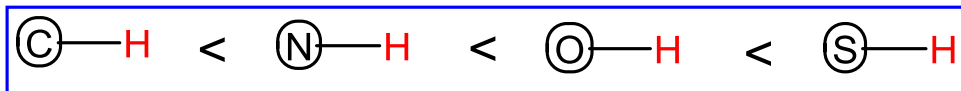
**Base** – Especie con tendencia a captar un protón.

**LEWIS: Ácido** - Especie capaz de aceptar un par de electrones.

**Base** - Especie capaz de ceder un par de electrones.



## 2.2. Acidez de los Compuestos Orgánicos

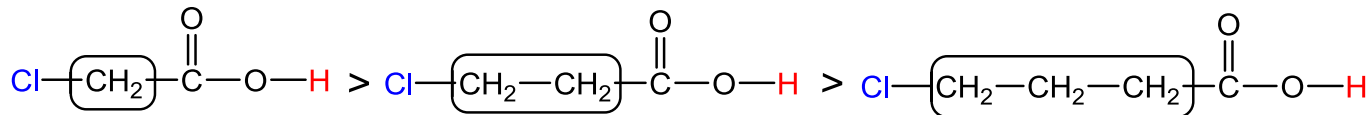
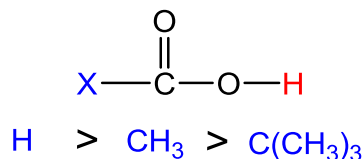
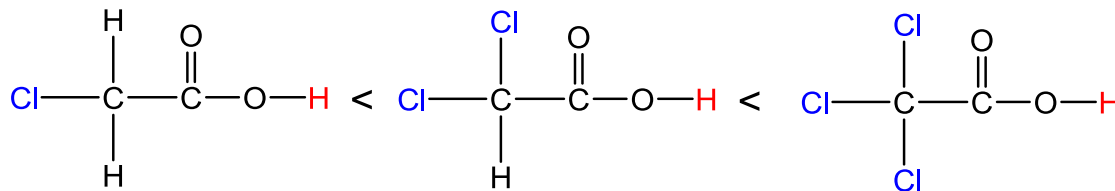
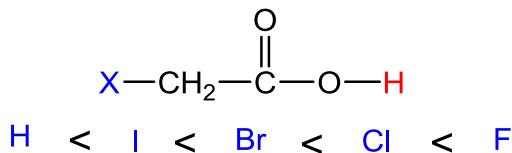


Todo lo que establezca el anión del ácido (su base conjugada) incrementará la acidez

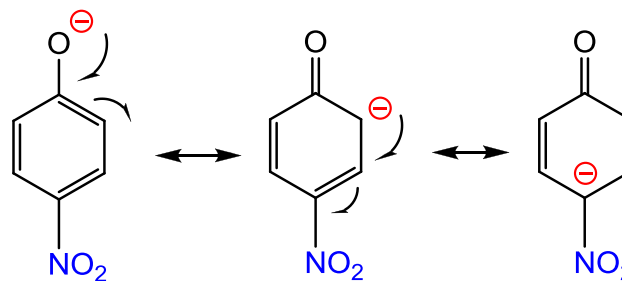
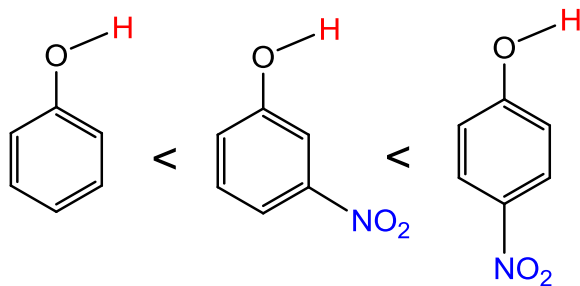
### 2.2.1. Acidez de grupos O-H

- Efecto de los sustituyentes:** Los sustituyentes atractores (-I, -M) aumentan la acidez, y los dadores (+I, +M) la disminuyen.

Inductivo (a través de enlace  $\sigma$ )

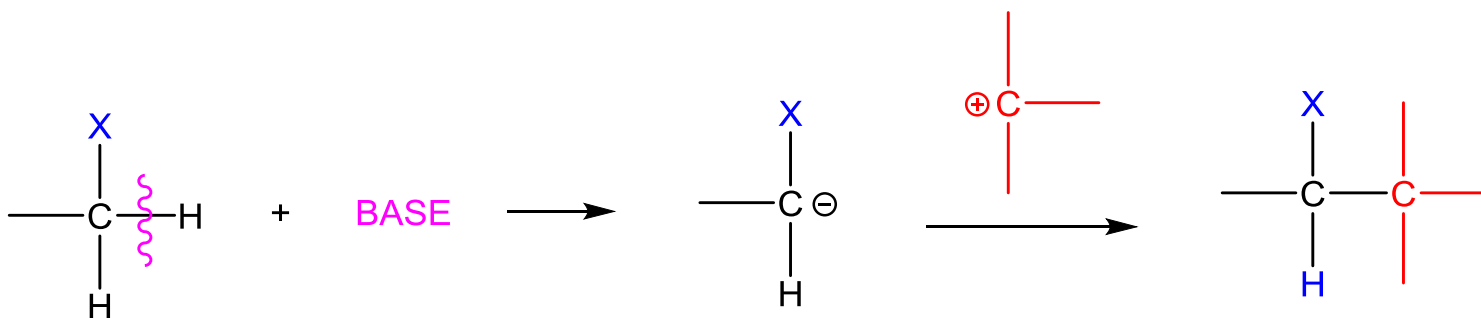


Mesómero (a través de enlace  $\pi$ )



## 2.2.2. Acidez de Grupos C-H

- Efecto de los sustituyentes.** Los sustituyentes atractores (-I, -M) aumentan la acidez, y los dadores (+I, +M) la disminuyen.



- Hibridación del Carbono**  $sp > sp^2 > sp^3$  (acidez)

pKa    25    44    50

- Efectos del disolvente.**

- *Disolventes próticos.*- Facilitan la separación de cargas. Solvatan tanto al ácido conjugado como a la base conjugada (cationes y aniones)  $\longrightarrow$  Equilibrio desplazado a la derecha.

- *Disolventes apróticos.*- Solo solvatan cationes (ác. conjugado). Mayor polaridad  $\longrightarrow$   $\uparrow$  acidez

Ej: Ph-COOH pKa: 4,2 (H<sub>2</sub>O); 9,1 (MeOH); 10,0 (DMSO); 10,2 (DMF); 20,7 (CH<sub>3</sub>CN)

Rango efectivo de pKa en H<sub>2</sub>O : -1,74 (pKa H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>) a 15,74 (pKa H<sub>2</sub>O)

# Escala de acidez

LE 6-1

Acid	pK <sub>a</sub>	Conjugate Base
	52	
CH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	50	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>
CH <sub>4</sub>	49	:CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>
CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	44	CH <sub>2</sub> =CH <sup>-</sup>
	43	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	41	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>
NH <sub>3</sub>	36	NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	35	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sup>-</sup>
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>3</sub>	35	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> CH	32	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C <sup>-</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	27	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sup>-</sup>
HC≡CH	25	HC≡C <sup>-</sup>
	23	
CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	20	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>
	18	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sup>+</sup> OH	18	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sup>+</sup> O <sup>-</sup>
	16	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	16	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sup>-</sup>
H <sub>2</sub> O	15.7	HO <sup>-</sup>
CH <sub>3</sub> OH	15	CH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>
(RO <sub>2</sub> C) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	13.5	(RO <sub>2</sub> C) <sub>2</sub> CH <sup>-</sup>
	13.4	
	13.4	
(NC) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	11.2	(NC) <sub>2</sub> CH <sup>-</sup>
CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> R	11	CH <sub>3</sub> COCHCO <sub>2</sub> R
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SH	10.6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S <sup>-</sup>
RNH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	~10	RNH <sub>2</sub>
R <sub>2</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>		R <sub>2</sub> NH
R <sub>3</sub> NH <sup>+</sup>		R <sub>3</sub> N

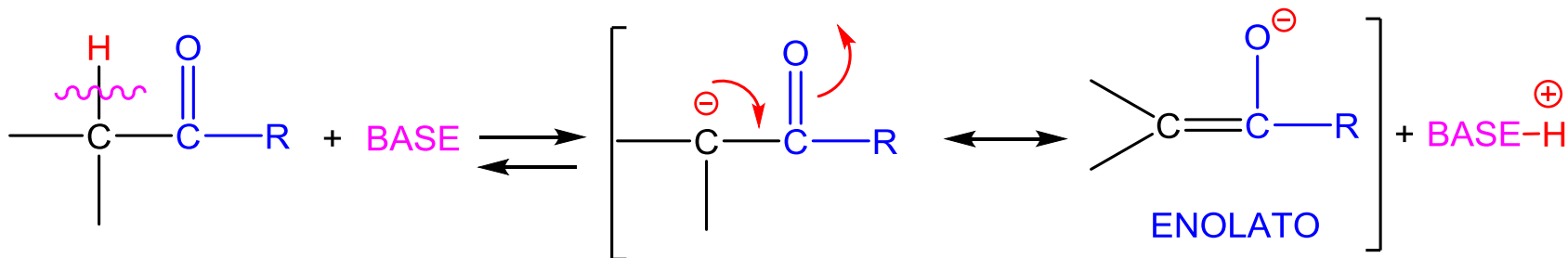
(Continued)

Acid	pK <sub>a</sub>	Conjugate Base
CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	10.2	:CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	10.2	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	10.0	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sup>-</sup>
	9.6	
	9.3	
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	9.2	:NH <sub>3</sub>
HCN	9.1	:CN <sup>-</sup>
	8.8	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>+</sup>	8.0	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>+</sup>
	7.2	
H <sub>2</sub> S	7.0	HS <sup>-</sup>
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6.4	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
(CH <sub>3</sub> CO) <sub>3</sub> CH	5.9	(CH <sub>3</sub> CO) <sub>3</sub> C <sup>-</sup>
	5.2	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5.1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	4.8	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	4.6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sup>-</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H	4.2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
	4.0	
HCO <sub>2</sub> H	3.7	HCO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
CH <sub>2</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3.6	:CH(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
HNO <sub>2</sub>	3.3	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
HF	3.2	:F <sup>-</sup>
ClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	2.9	ClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
	2.5	

TABLE 6-1 (Continued)

Acid	pK <sub>a</sub>	Conjugate Base
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2.2	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
Cl <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub> H	1.3	Cl <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
	1.0	
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	0.8	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH
Cl <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H	0.7	Cl <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
	0.3	
CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	0.2	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
CH <sub>3</sub> CONH <sub>2</sub>	0.3	CH <sub>3</sub> CONH <sup>-</sup>
HNO <sub>3</sub>	-1.4	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	-1.7	H <sub>2</sub> O
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CONH <sub>2</sub>	-2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CONH <sup>-</sup>
CH <sub>3</sub> OH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-2.2	CH <sub>3</sub> OH
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-2.4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-3.8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH <sup>+</sup>	-3.8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-5.2	HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SH <sup>+</sup>	-5.4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S
	-5.5	
	~-6.0	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-6.7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH
HCl	-7.0	:Cl <sup>-</sup>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=OH <sup>+</sup>	-7.2	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=O
HBr	-9.0	:Br <sup>-</sup>
	-9.4	
R-C≡NH <sup>+</sup>	~-10	R-C≡N:
HI	-10	:I <sup>-</sup>
HClO <sub>4</sub>	-10	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
	~-11	
SbF <sub>3</sub> ·FSO <sub>3</sub> H	~-20	SbF <sub>3</sub> ·FSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
HF·SbF <sub>5</sub>	~-25	SbF <sub>6</sub> <sup>-</sup>

### 2.2.3. Carbaniones estabilizados: iones enolato



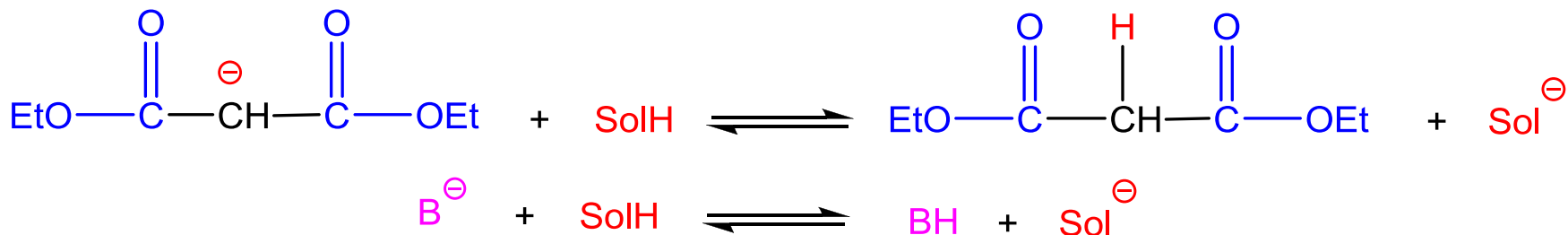
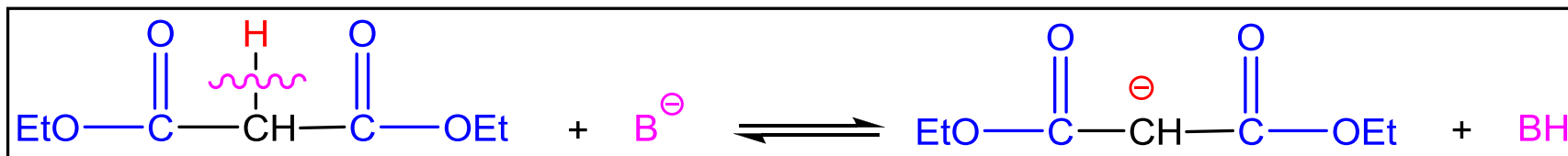
Para conseguir desprotonación cuantitativa con la **BASE**, el pKa del ácido conjugado de ésta debe superar al menos en 3 ó 4 unidades el pKa del compuesto carbonílico.

#### 2.2.3.1 pKa Compuestos Orgánicos

Compuesto	pKa
CH <sub>3</sub> CO-CH <sub>2</sub> -COCH <sub>3</sub>	9.0
CH <sub>3</sub> -NO <sub>2</sub>	10.2
CH <sub>3</sub> CO-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et	10.7
NC-CH <sub>2</sub> -CN	11.2
EtO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et	12.7

Compuesto	pKa
PhCO-CH <sub>3</sub>	19
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	20
CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	23
CH <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Et	24
CH <sub>3</sub> -CN	25

## 2.2.4. Alquilación de enolatos: dificultades



### pKa Bases más comunes

#### pKa Disolventes

Disolvente	pKa
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	9.0
CH <sub>3</sub> OH	10.2
EtOH	10.7
<i>t</i> -BuOH	11.2

Base	pKa	Base	pKa
CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	10.2	TMS <sub>2</sub> N <sup>-</sup>	30
Et <sub>3</sub> N	10.7	H <sub>2</sub> N <sup>-</sup>	35
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	15.5	CH <sub>3</sub> SOCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	35
HO <sup>-</sup>	15.7	Et <sub>2</sub> N <sup>-</sup>	36
<i>t</i> -BuO <sup>-</sup>	19		



## TEMA 2. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

### 2.3. Bases en Síntesis Orgánica

1. **Oxigenadas estabilizadas.** Acetatos, bicarbonatos, fenóxidos, carbonatos.

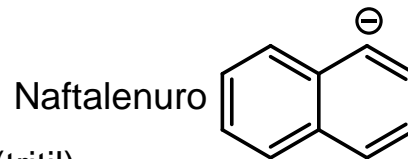
2. **Aminas.** Trietilamina, dietilamina (Síntesis acetilacética:  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ).

3. **Oxigenadas no estabilizados.** Hidróxidos, metóxidos, etóxidos, *terc*-butóxidos (Síntesis malónica:  $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ).

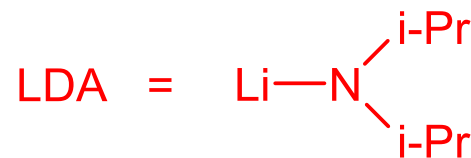
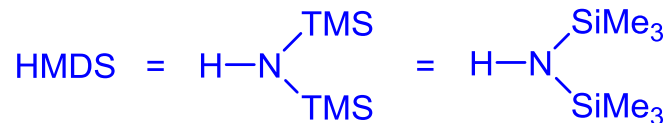
4. **Hidruros metálicos** de sodio (NaH), potasio (KH), litio (LiH)

5. **Carbaniones estabilizados.**  $\text{CH}_3\text{SOCH}_2^\ominus$   
dimsilo

$\text{Ph}_3\text{C}^\ominus$  Trifenilmetiluro (tritol)

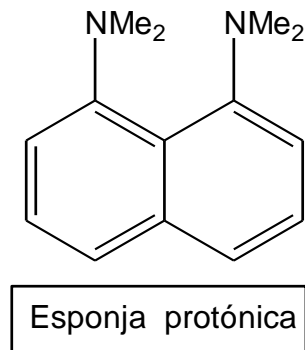
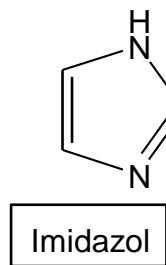
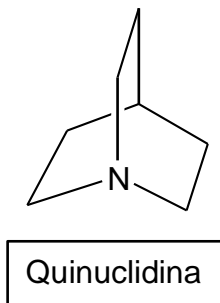
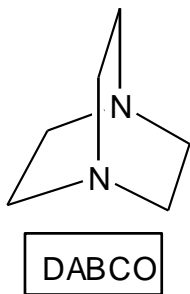
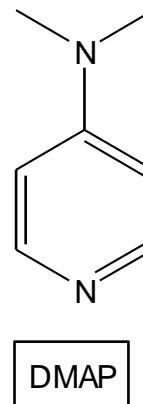
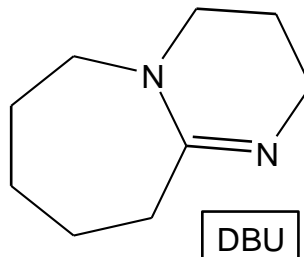
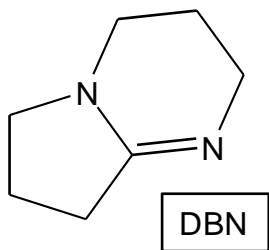
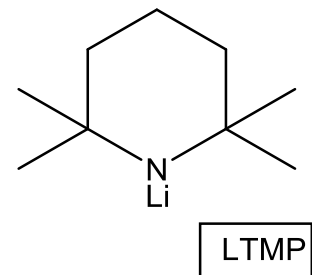
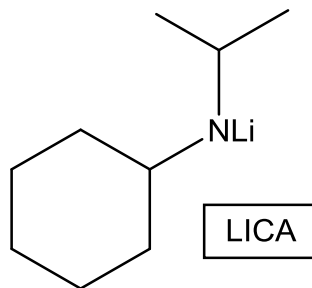
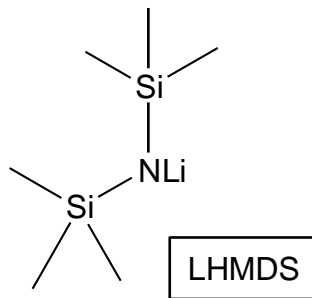
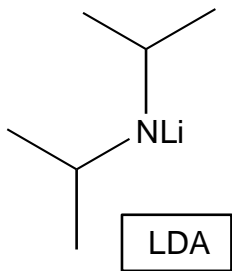


6. **Amiduros.** LiHMDS, NaHMDS, KHMDS,  $\text{LiNH}_2$ ,  $\text{KNH}_2$ ,  $\text{LiNEt}_2$ ,  $\text{LiN}i\text{-Pr}_2$  (LDA)



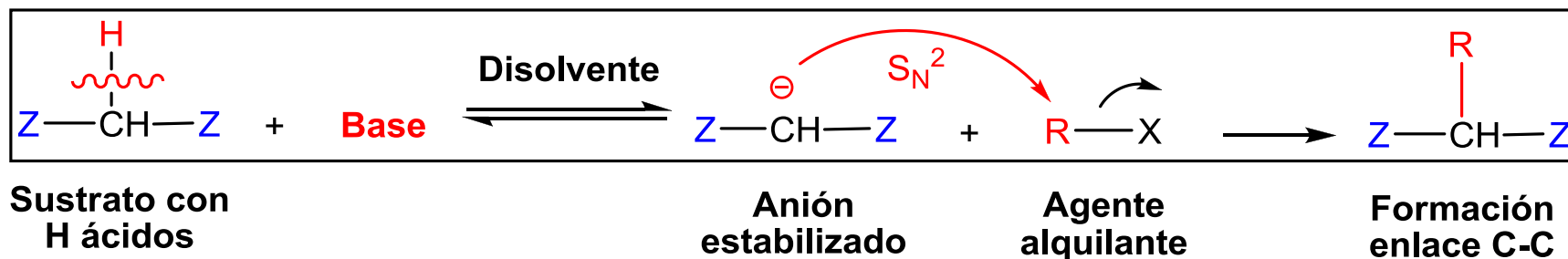
7. **Organometálicos.** Aniones de hidrocarburos (R-Met, Ar-Met; Met= Li ó MgX).  
(no estabilizados)

**Bases no nucleófilas**



# TEMA 2. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

## 2.4. Alquilación de compuestos con dos grupos activantes



**Sustrato.** Dos grupos activantes: pKa < 13 (hidrógenos ácidos)

**Base.** Débil: aminas o alcóxidos.

**Disolvente.** Alcóxido/alcohol ó polares apróticos: DMF, DMSO, DME (1,2-dimetoxietano), HMPA [(Me<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>P=O]

**Anión estabilizado.** Poco reactivo. Condiciones drásticas: calefacción, exceso de base.

**Agente alquilante.** Reacción S<sub>N</sub><sup>2</sup> con inversión de la configuración.

X = buen grupo saliente. Haluros: I > Br > Cl; Sulfonatos: X = OSO<sub>2</sub>R'; X = OMs (mesilato): R' = Me;

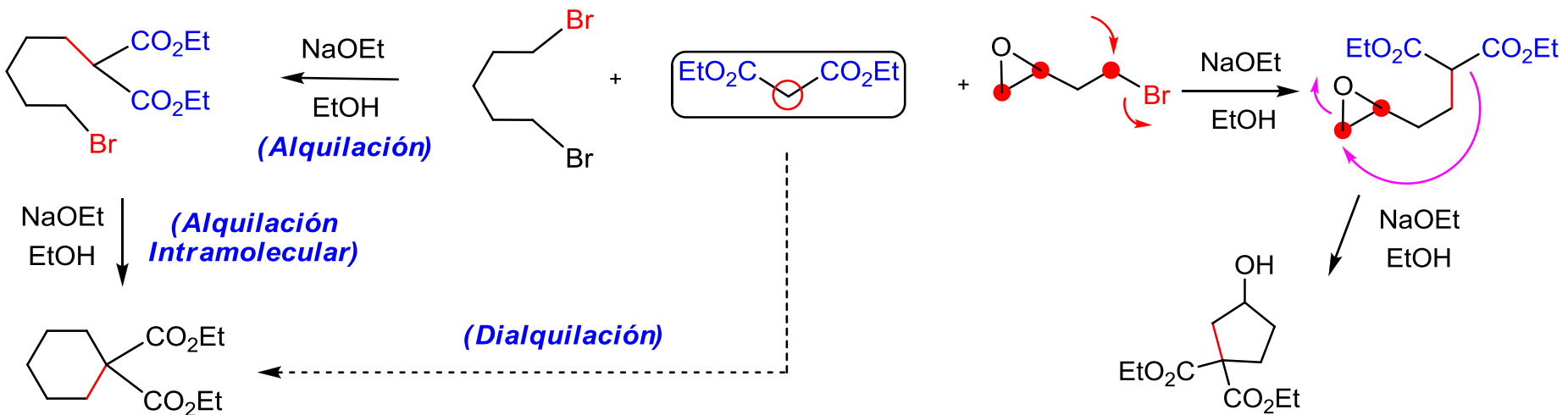
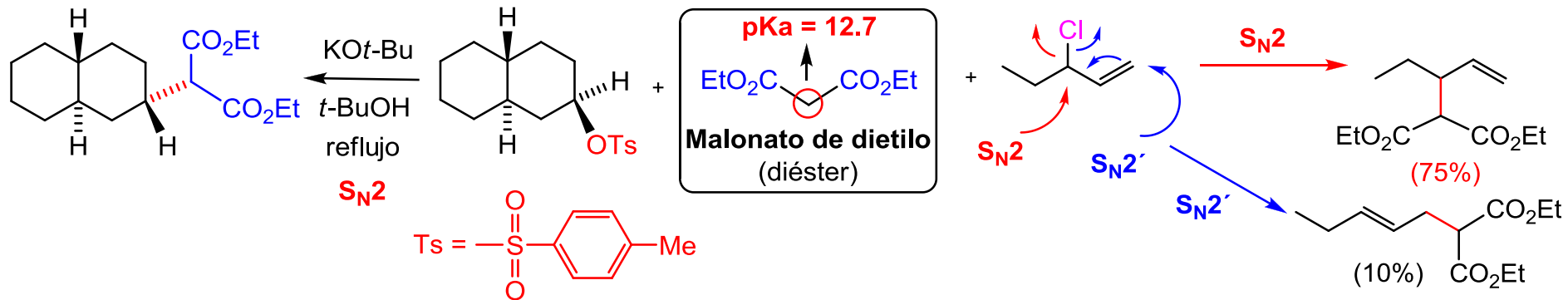
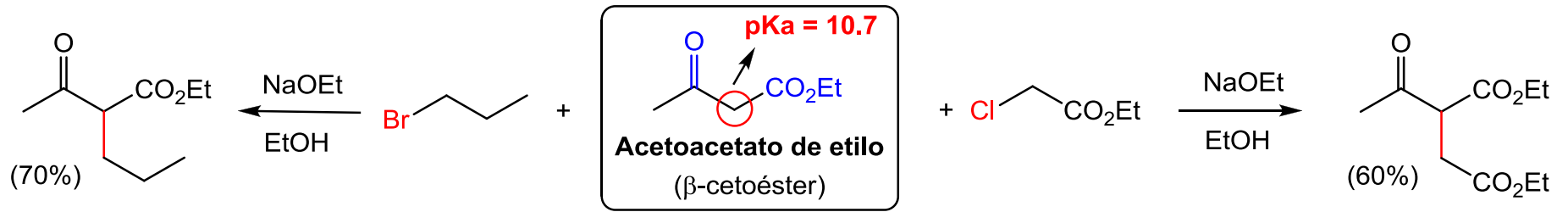
X = OTs (tosilato): R' = toloilo ; X = OTf (triflato), R' = CF<sub>3</sub>.

R = alilo, bencilo > primarios >> secundarios (nunca con terciarios, vinilos y arilos).

Se pueden usar EPÓXIDOS, menos reactivos que los haluros.

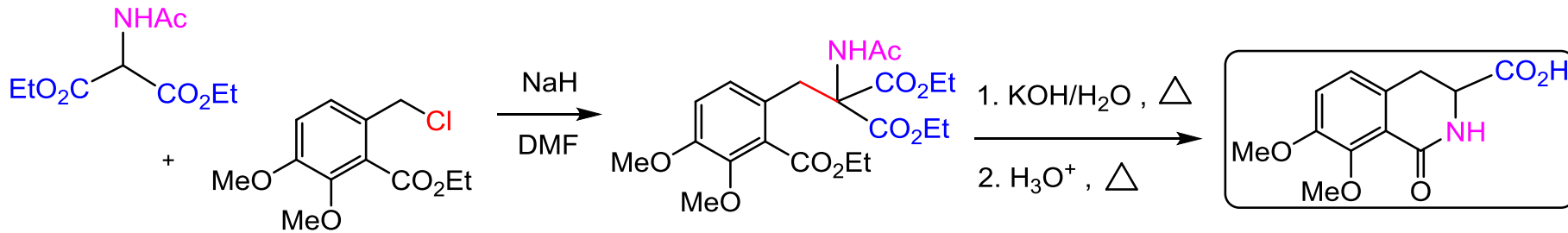
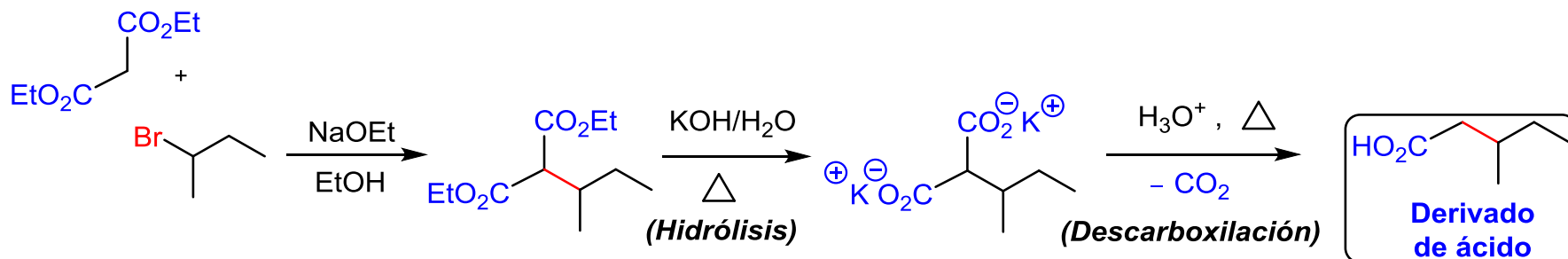
# TEMA 2. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

## 2.4. Alquilación de compuestos con dos grupos activantes

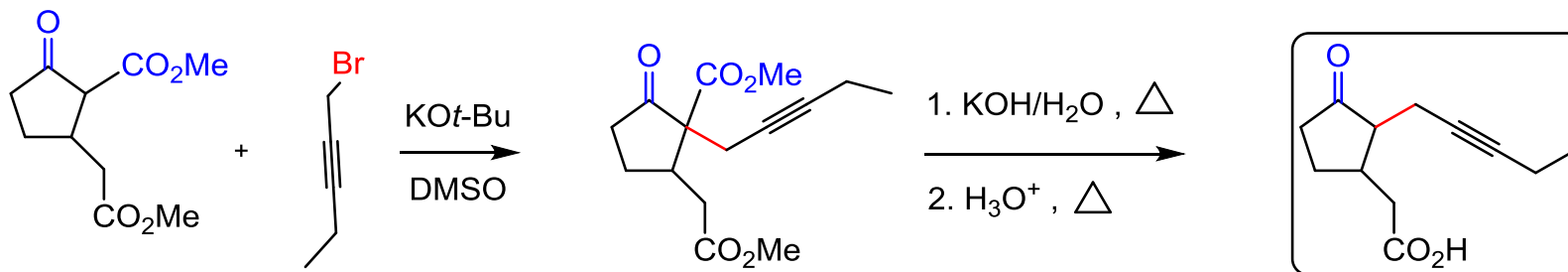
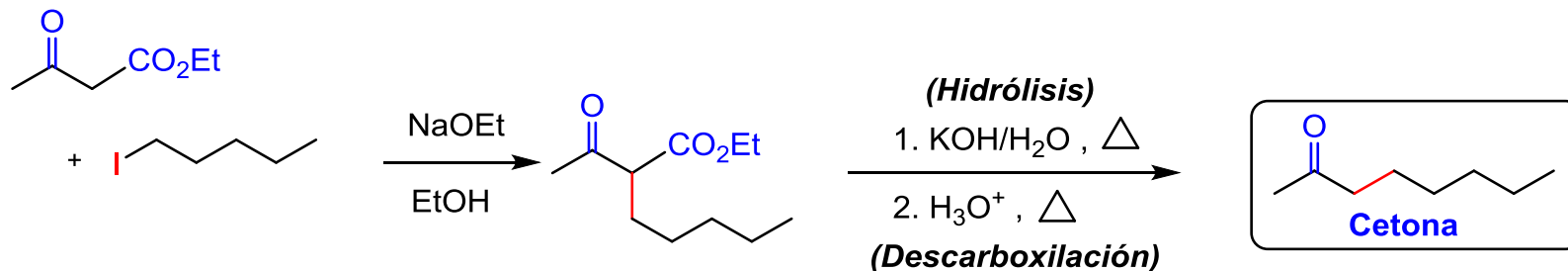


## 2.4. Alquilación de compuestos con dos grupos activantes

### 2.4.1. Síntesis Malónica (Síntesis de Derivados de Ácido)

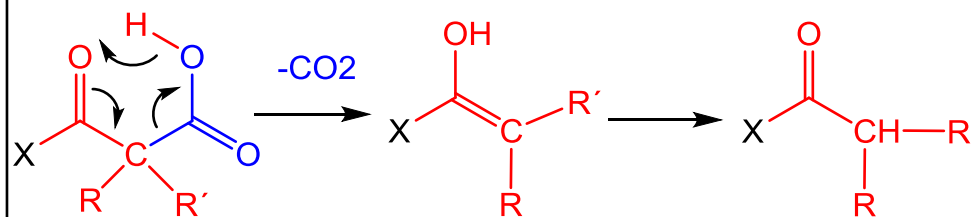


## 2.4.2. Síntesis Acetilacética (Síntesis de Cetonas)

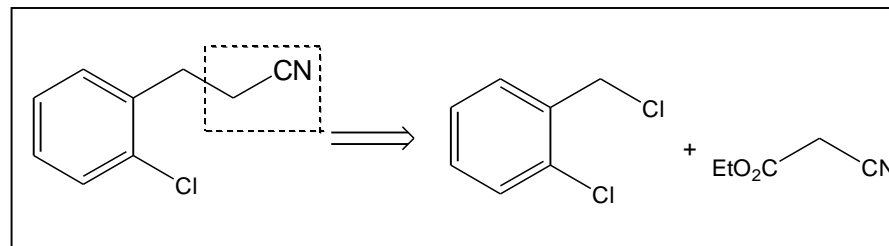
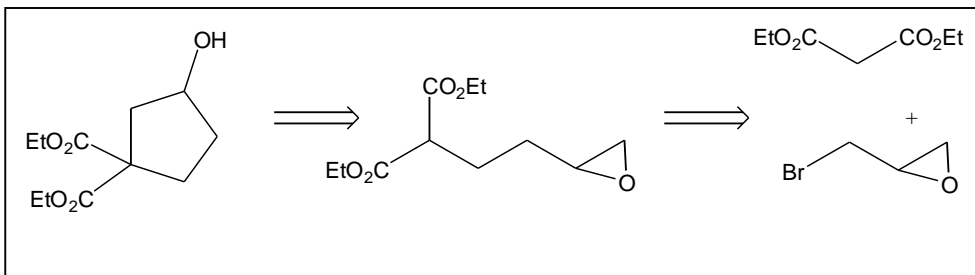
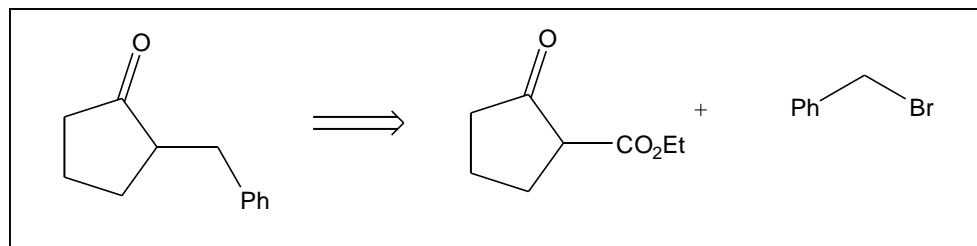
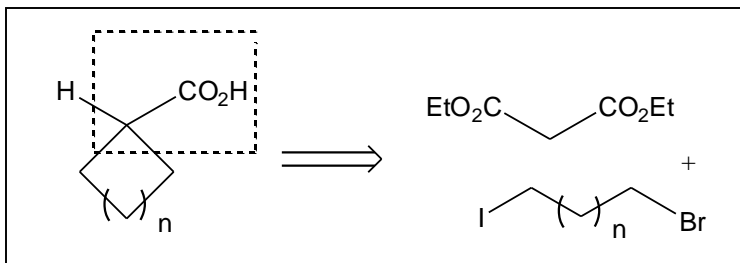
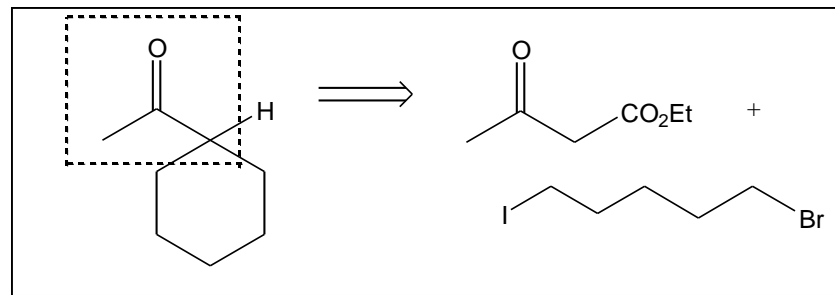
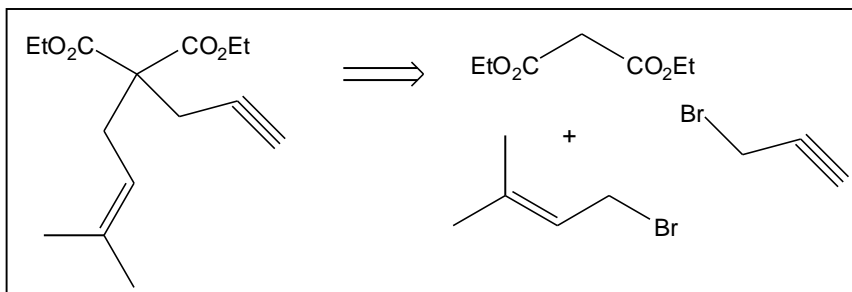
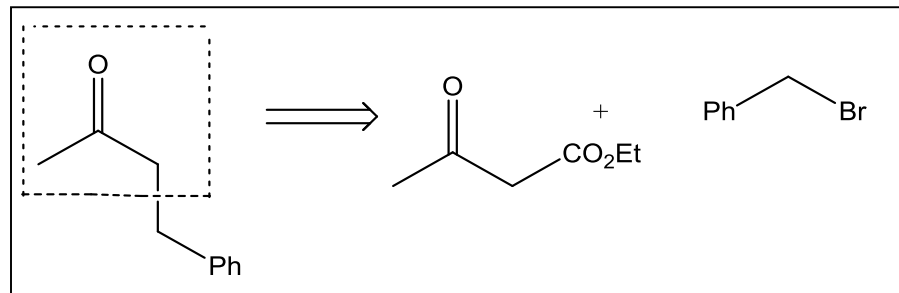
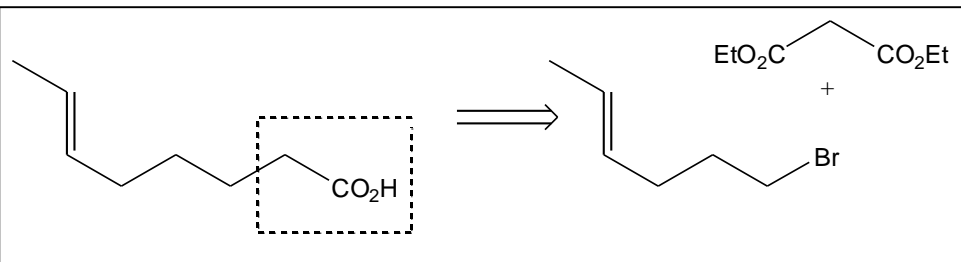


### Descarboxilación de 1,3-diácidos y β-cetoácidos

**Síntesis malónica:** X = OH, 1,3-diácido  
**Síntesis Acetilacética:** X = C, β-cetoácido



# SÍNTESIS MALÓNICA Y ACETILACÉTICA (ejemplos)



# TEMA 2. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

## 2.5. Alquilación Desconjugativa

**Vinilología:** Introducción de un grupo vinilo entre dos grupos funcionales que mantienen sus propiedades

