

Prof. Dr. Imanol Tellitu
University of the Basque Country
(UPV/EHU)

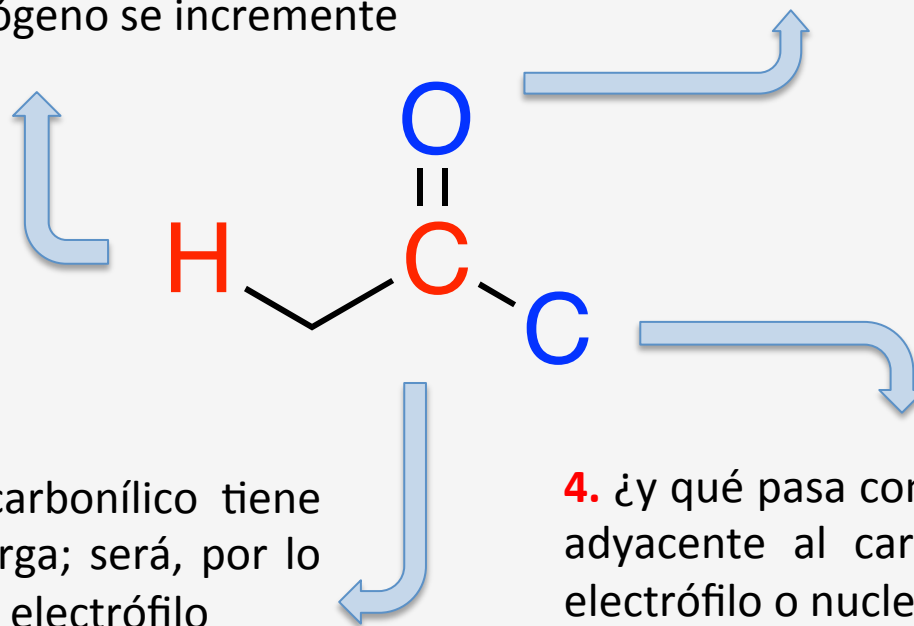
Química Orgánica

Espectroscopía y Reactividad

Tema 2. Química de enoles y enaminas.

3. el efecto inductivo atractor, junto con la estabilización por deslocalización por resonancia sobre el grupo carbonilo de su anión conjugado, hace que la acidez de este hidrógeno se incremente

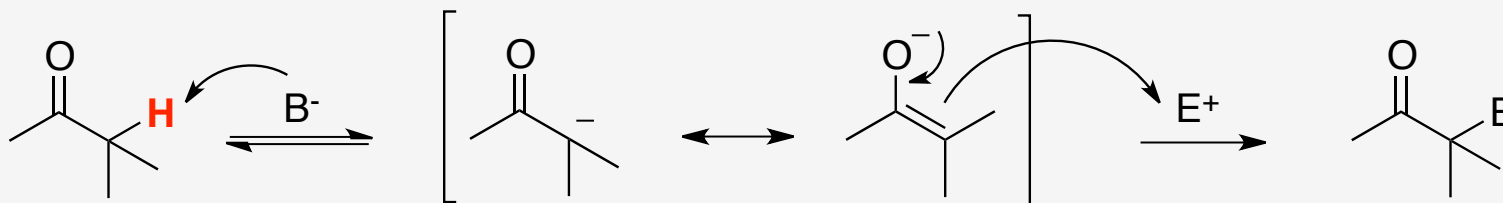
2. el oxígeno, con pares sin compartir, es un punto nucleófilo puede reaccionar con ácidos minerales o de Lewis



1. el carbono carbonílico tiene un déficit de carga; será, por lo tanto, un centro electrófilo

4. ¿y qué pasa con el carbono adyacente al carbonilo? ¿es electrófilo o nucleófilo?

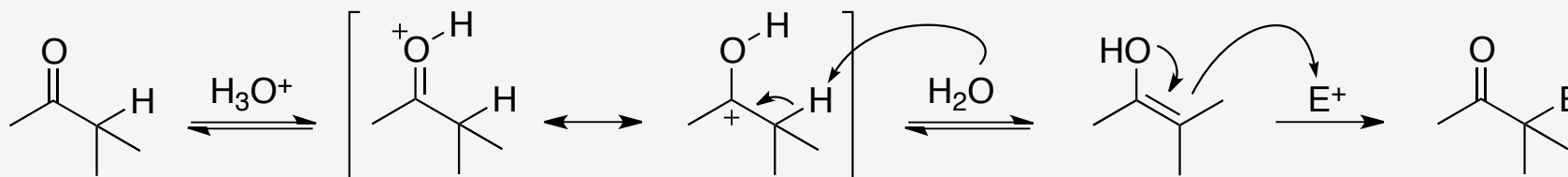
compuestos carbonílicos en medio básico



La posición del equilibrio ácido/base dependerá de la acidez del protón **señalado**.

Pero no es necesario generar una carga negativa en posición adyacente al carbonilo para dotar a esa posición de carácter nucleófilo. Los enolatos y los enoles son ambas especies nucleófilas sobre el carbono alfa.

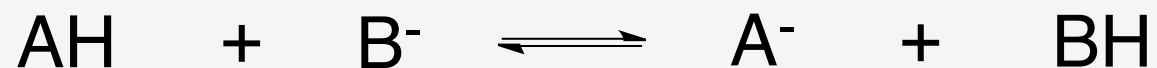
compuestos carbonílicos en medio ácido



La posición del equilibrio tautomérico dependerá principalmente de la estructura del sustrato y de la posibilidad de que el doble enlace olefínico cuente con alguna estabilización adicional (conjugación, aromaticidad).

Fortaleza de una base; equilibrio ácido - base

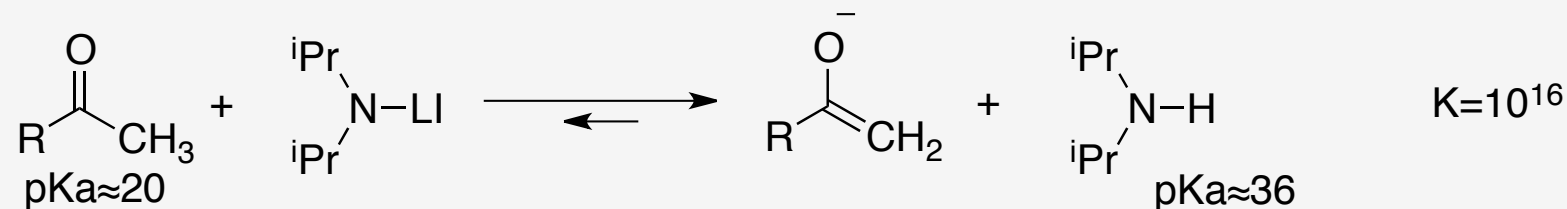
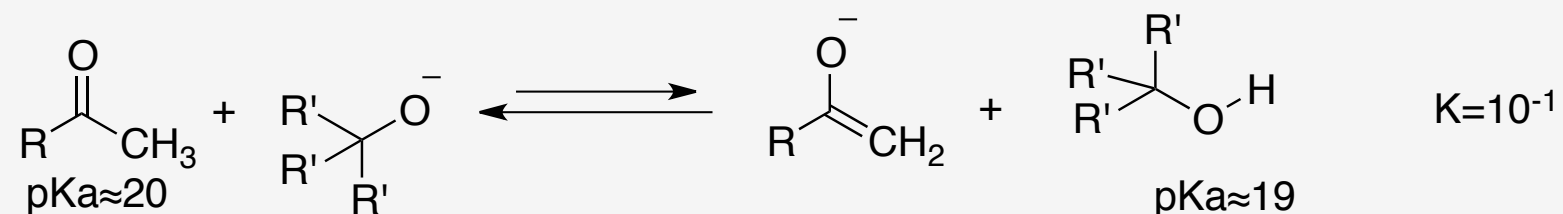
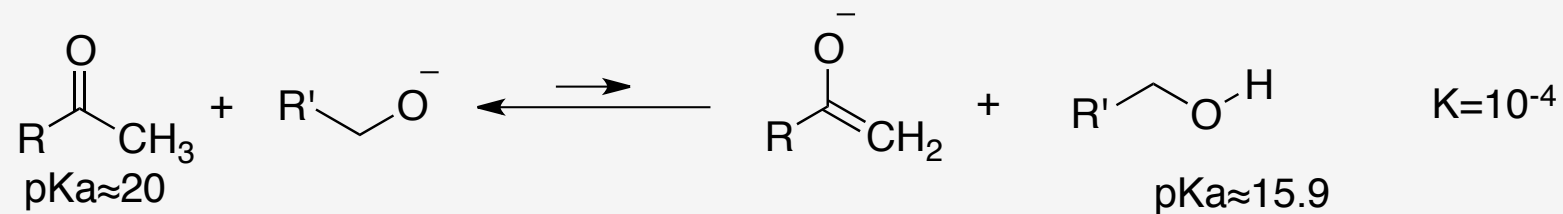
Sería conveniente que, antes de proseguir, el alumno repasara sus conocimientos sobre acidez y basicidad referidos a los compuestos orgánicos.



$$K_{\text{eq}} = \frac{K_{\text{a}}(\text{AH})}{K_{\text{a}}(\text{BH})}$$

Para que el equilibrio se desplace totalmente a la derecha (asumimos para ello un valor de $[\text{A}^-/\text{AH}] = 10^4$) el pKa de BH habrá de ser, al menos, 4 unidades logarítmicas mayor que el de AH.

TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS Generalidades.



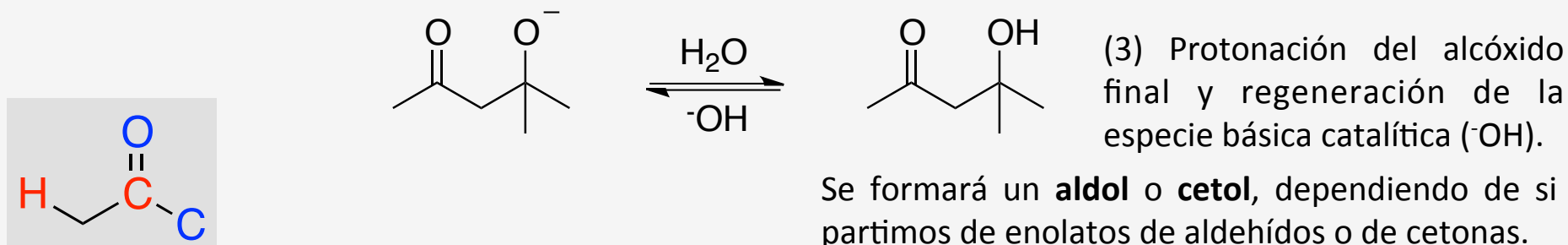
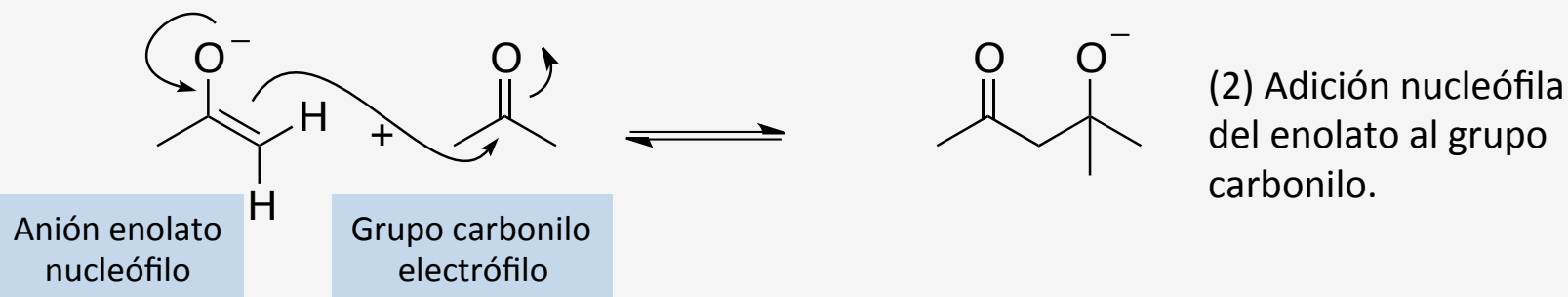
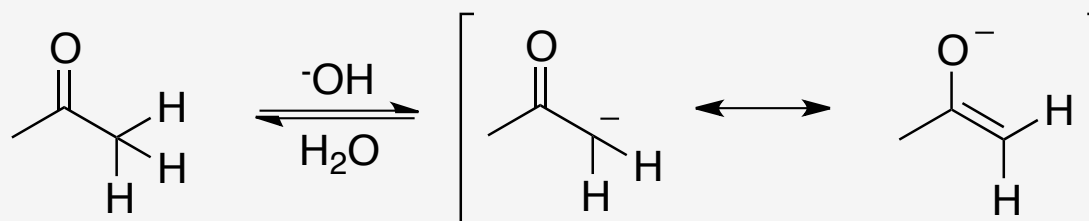
pKa de RCH₂X

X=NO₂ (10), X=COR (18), X=CN (25), X=CO₂R (25)

El efecto que ejercen estos sustituyentes sobre la acidez del protón en alfa al grupo carbonilo es aditivo (véase tablas de pKa) dado que también lo es el efecto electrónico que sobre aquél producen.

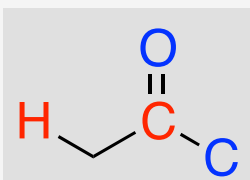
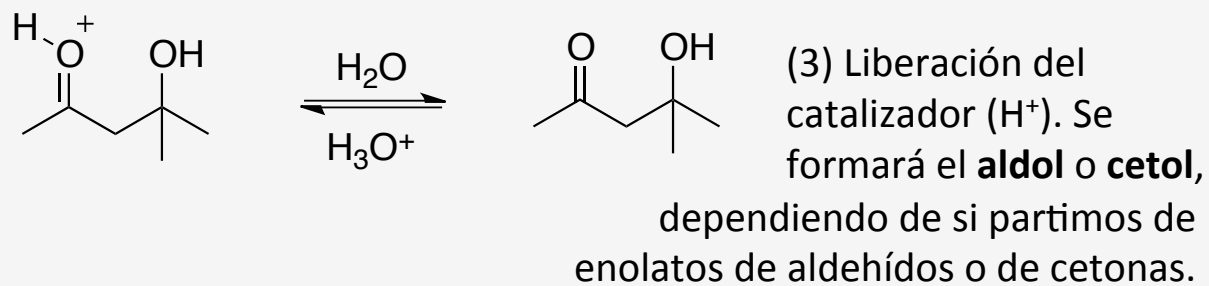
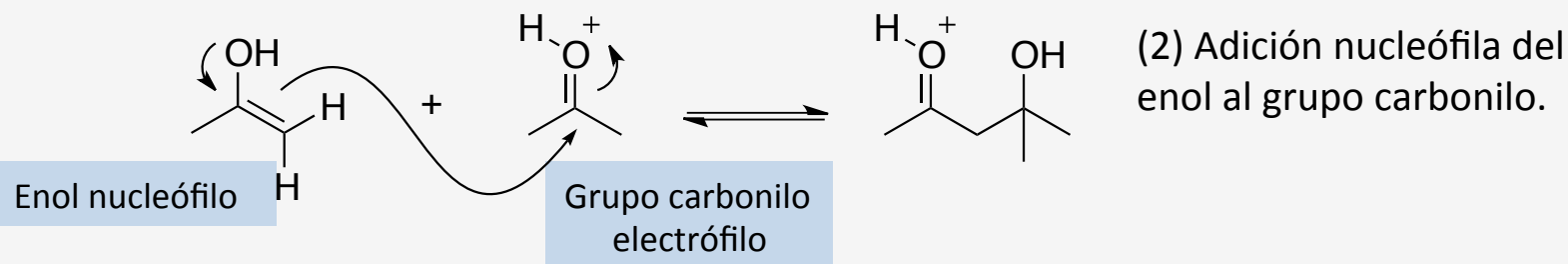
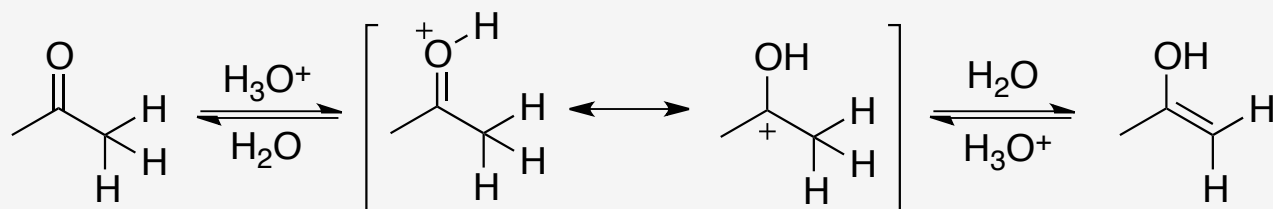
Condensación aldólica
con catálisis básica

La palabra **condensación** es un término genérico que alude a cualquier proceso en el que dos o más moléculas se unen para conducir al producto acompañado de la eliminación de una cuarta molécula, generalmente pequeña y neutra (H_2O , HCl , ...).



Condensación aldólica
con catálisis ácida

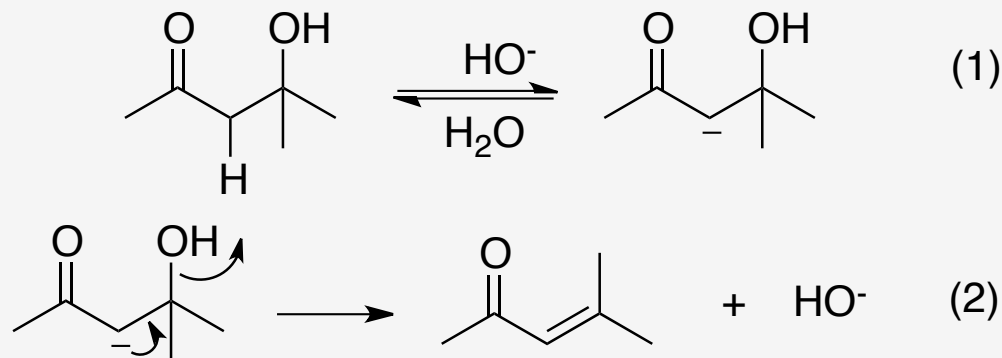
La palabra **condensación** es un término genérico que alude a cualquier proceso en el que dos o más moléculas se unen para conducir al producto acompañado de la eliminación de una cuarta molécula, generalmente pequeña y neutra.



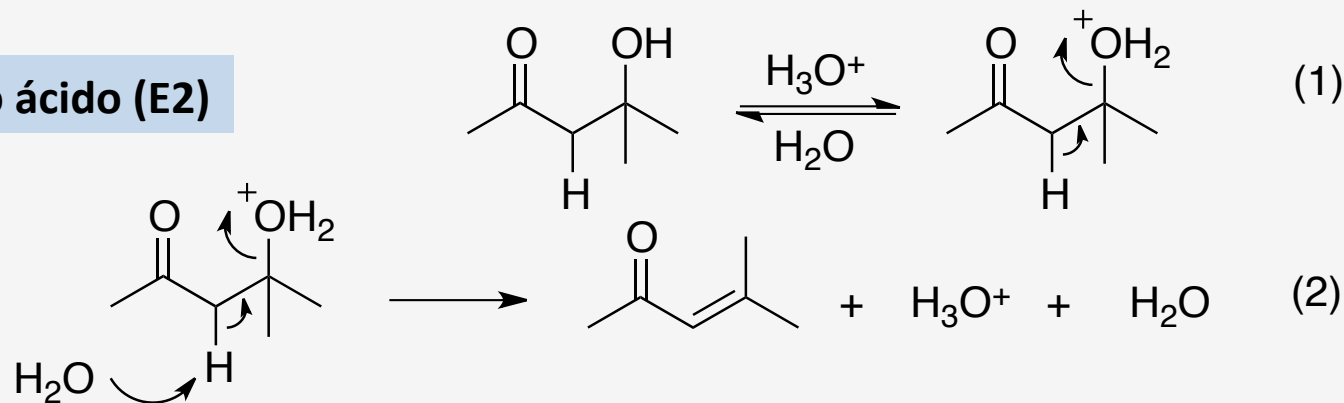
Reacción aldólica + deshidratación
= Condensación

La deshidratación está favorecida (1) por su carácter exotérmico, (2) por la generación de conjugación adicional y (3) por factores entrópicos.

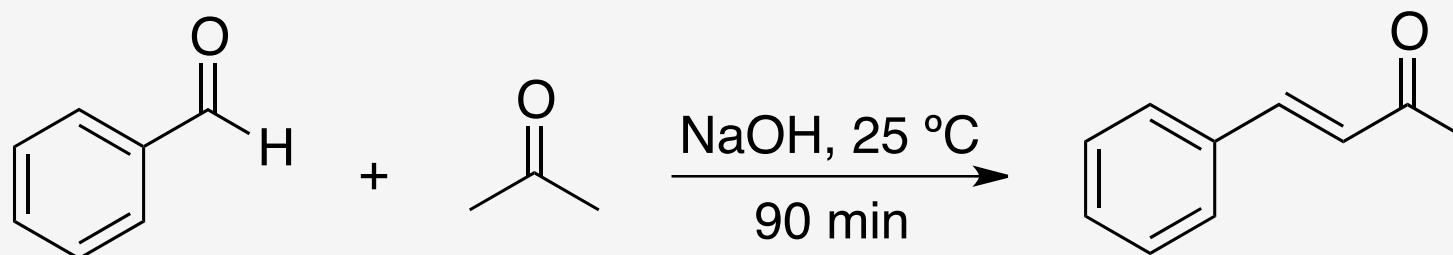
Medio básico (E1cB)



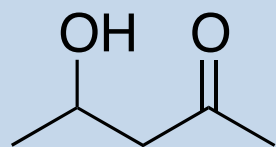
Medio ácido (E2)



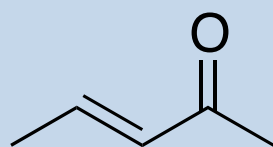
TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS
La condensación aldólica.



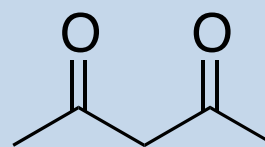
Hay que aprender a reconocer en la estructura de los compuestos los elementos característicos para saber si pueden haber sido sintetizados mediante una condensación aldólica.



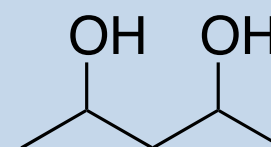
condensación
aldólica



cond. aldólica
+
deshidratación



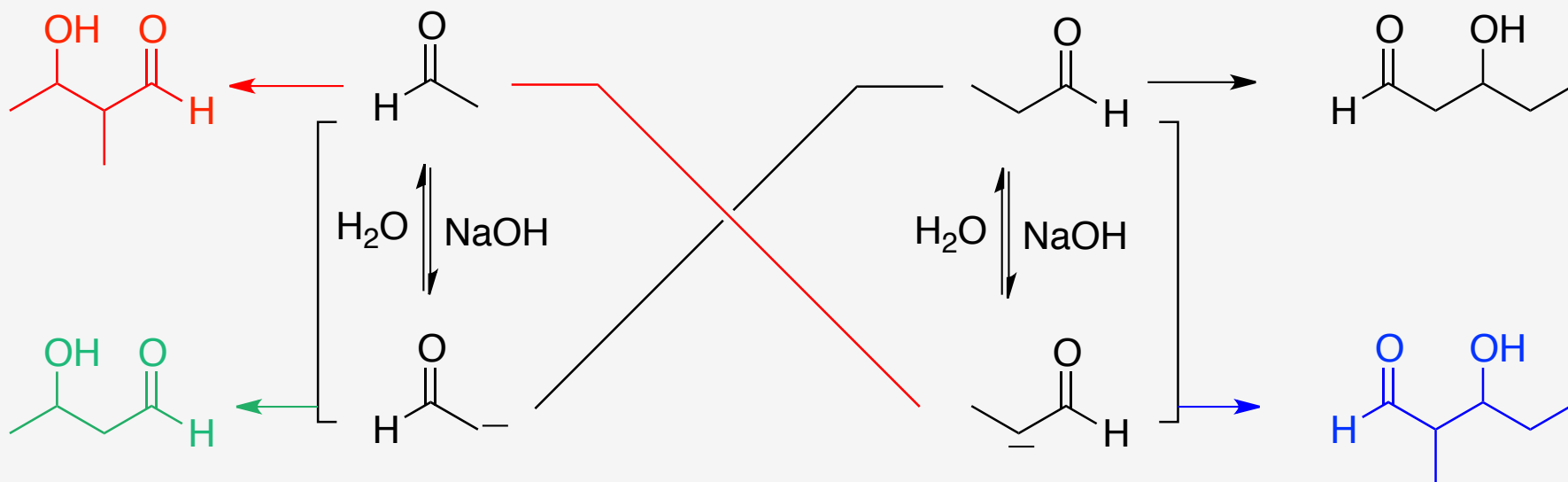
cond. aldólica
+
oxidación



cond. aldólica
+
reducción

TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS

La condensación aldólica cruzada.

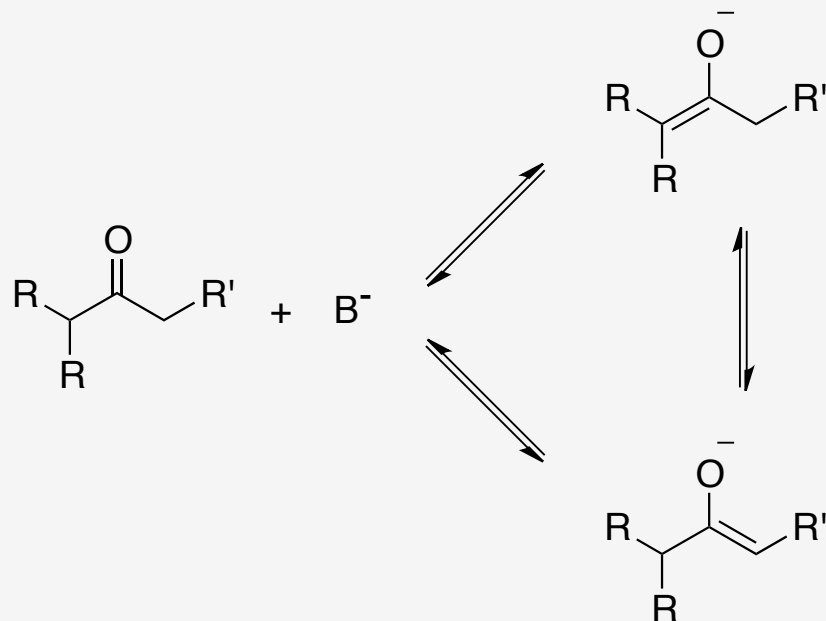


- (1) La reacción entre dos aldehídos ocurre con el equilibrio muy desplazado a la derecha.
- (2) La reacción entre dos cetonas ocurre con el equilibrio muy desplazado a la izquierda. Puede favorecerse si eliminamos el aldol del equilibrio o si forzamos la deshidratación.
- (3) La reacción entre dos especies diferentes, sean aldehídos o cetonas, sólo será regioselectiva si solamente uno de los sustratos puede ser desprotonado, o bien, si pudiendo ser ambos desprotonados, tienen valores de pK_a muy diferentes.

TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS

La condensación aldólica.

Acabamos de ver que el uso de dos sustratos diferentes puede dar lugar a cuatro posibles productos de condensación aldólica. Pero esta pérdida de regiocontrol también puede provenir del empleo de sustratos no simétricos que pueden originar dos enolatos diferentes.

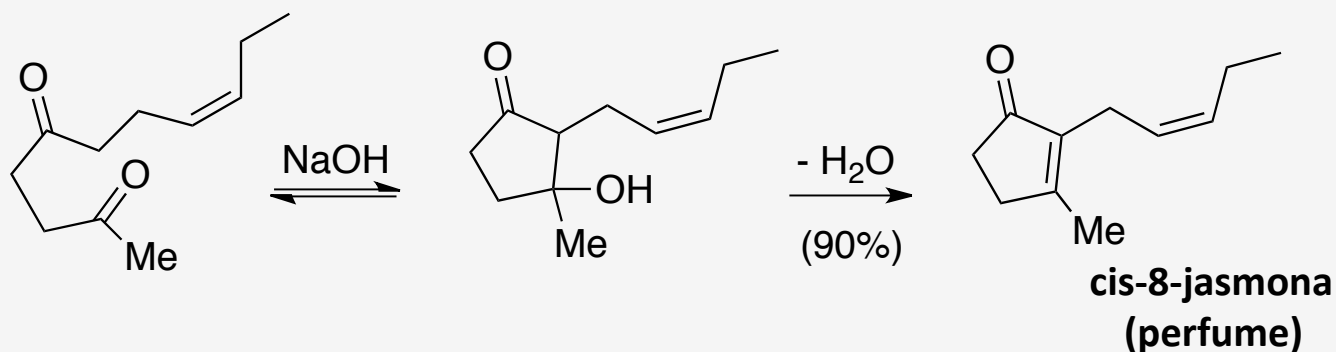


La composición de esta mezcla puede controlarse (y por lo tanto, controlaremos la regioselectividad del proceso) a través de las condiciones de reacción.

Trabajando a temperatura elevada predomina la formación del enolato **MÁS** sustituido. Es el enolato de **CONTROL TERMODINÁMICO**.

Trabajando a baja temperatura predomina la formación del enolato **MENOS** sustituido. Es el enolato de **CONTROL CINÉTICO**.

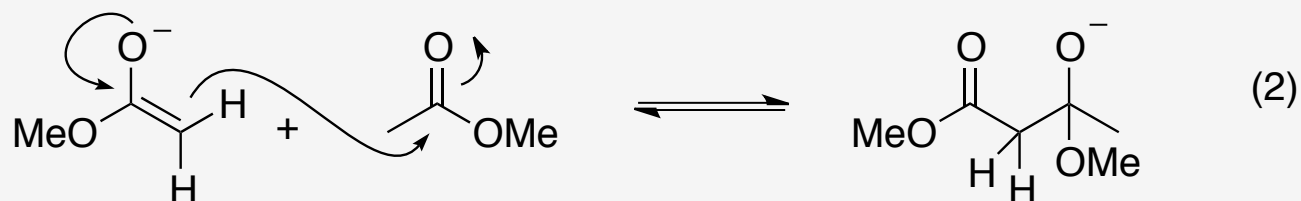
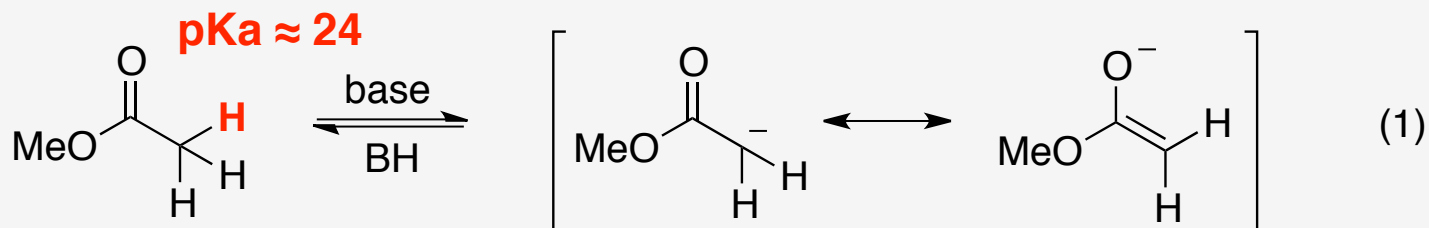
- si el componente electrófilo y el nucleófilo coexisten en el mismo sustrato, la reacción de condensación conducirá a la formación de un ciclo
- La reacción tendrá interés si la acidez de los hidrógenos adyacentes a ambos grupos carbonilos es diferente de modo que no se formen mezclas de regioisómeros



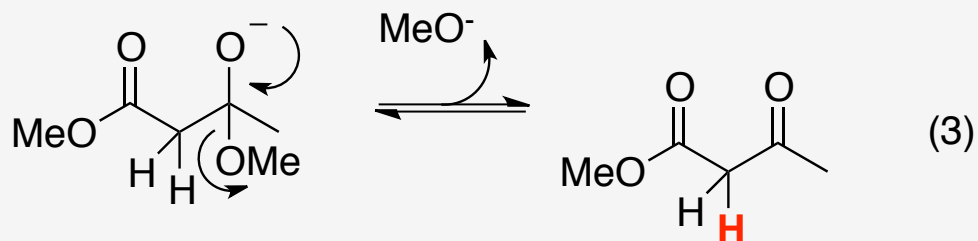
- al ser un proceso en equilibrio, la reacción de desprotonación se dirige hacia la formación del enolato más estable (el más sustituido)
- de entre ellos prosperará el conducente al producto termodinámicamente más estable

TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS

La condensación de Claisen.



El producto de reacción es un β -cetoéster

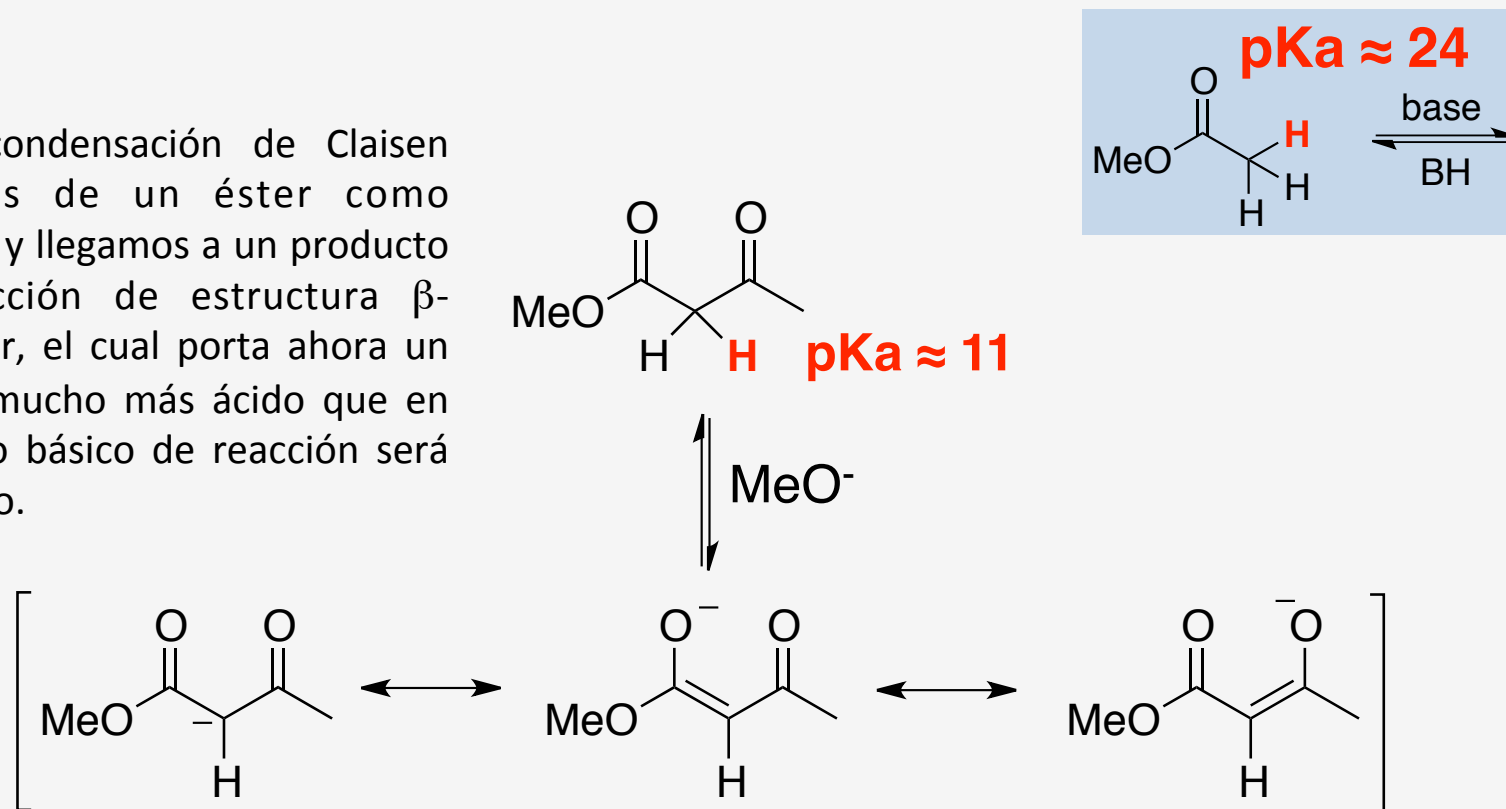


El protón en alfa a un carbonilo de éster tiene una acidez diez mil veces menor que el de una cetona (de $pK_a=24$ a $pK_a=20$). Eso implica que el grado de enolización en un éster es muy inferior al que ocurre en una cetona. Dicho de otro modo, así como las condensaciones aldólicas, entre cetonas, pueden llevarse a cabo tanto en medio básico como ácido, las condensaciones de Claisen, entre ésteres, sólo pueden realizarse en medio básico para procurarnos una concentración adecuada de enolato en el medio de reacción.

TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS

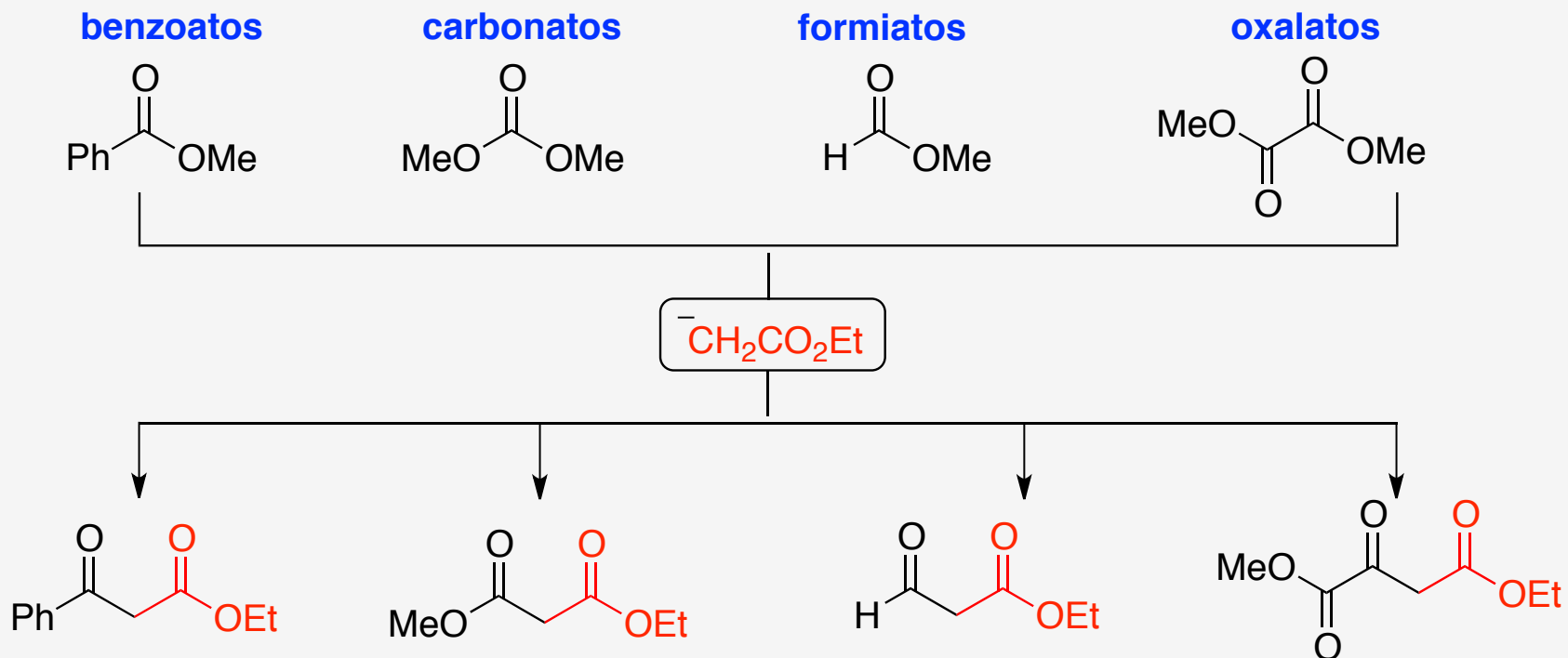
La condensación de Claisen.

En la condensación de Claisen partimos de un éster como sustrato y llegamos a un producto de reacción de estructura β -cetoéster, el cual porta ahora un protón mucho más ácido que en el medio básico de reacción será abstraído.



Por ello, como en este proceso se está consumiendo base, la condensación de Claisen no puede realizarse bajo condiciones catalíticas.

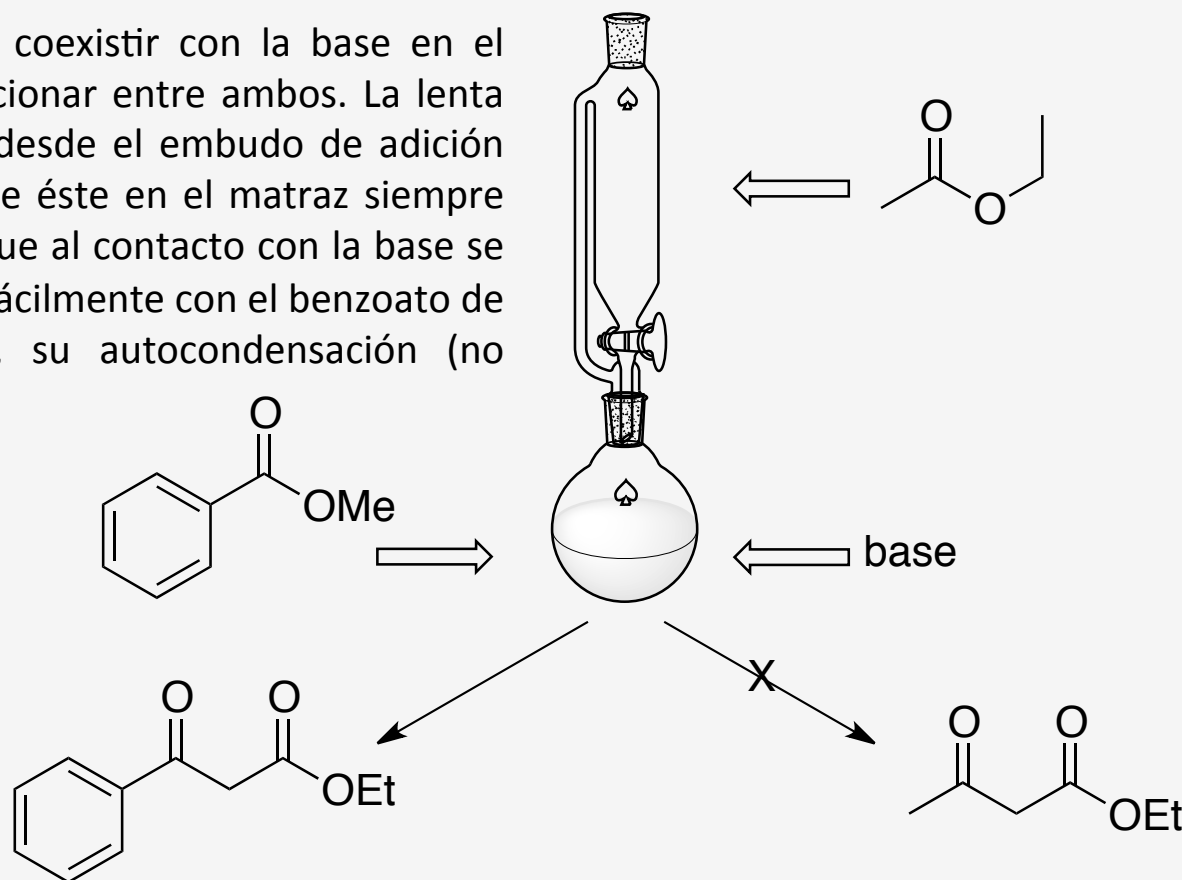
Ejemplos de condensaciones de Claisen mixtas sintéticamente útiles



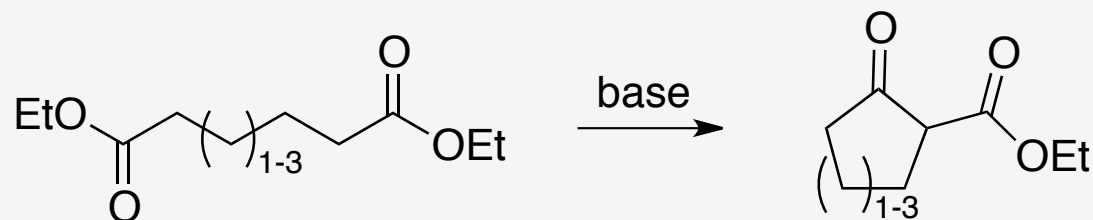
La condensación de Claisen entre dos ésteres diferentes puede conducir a 4 productos de reacción: dos de autocondensación y dos de condensación mixta. Esta situación tiene poco interés desde el punto de vista sintético salvo en aquellos casos en los que uno de los dos ésteres no tenga hidrógenos en alfa que desprotonar.

Ejemplos de condensaciones de Claisen mixtas sintéticamente útiles

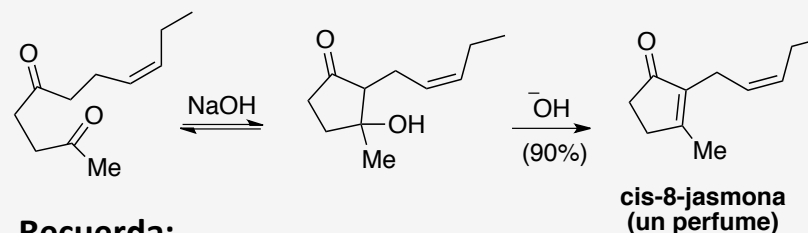
El benzoato de etilo puede coexistir con la base en el matraz de reacción sin reaccionar entre ambos. La lenta adición de acetato de etilo desde el embudo de adición hace que la concentración de éste en el matraz siempre sea muy baja, de tal modo que al contacto con la base se desprotonará y reaccionará fácilmente con el benzoato de etilo imposibilitándose, así, su autocondensación (no deseable en este caso).



Condensación de Claisen intramolecular



Al igual que un compuesto dicetónico puede dar lugar a una condensación aldólica conducente a un ciclo, la condensación de Claisen, aplicada a un diéster, también puede conducir a un compuesto beta-cetoéster cíclico de 5, 6 ó 7 miembros. A este proceso lo llamaremos **condensación de Dieckmann**. De igual modo, si el sustrato no es simétrico, podemos esperar mezclas de dos productos.



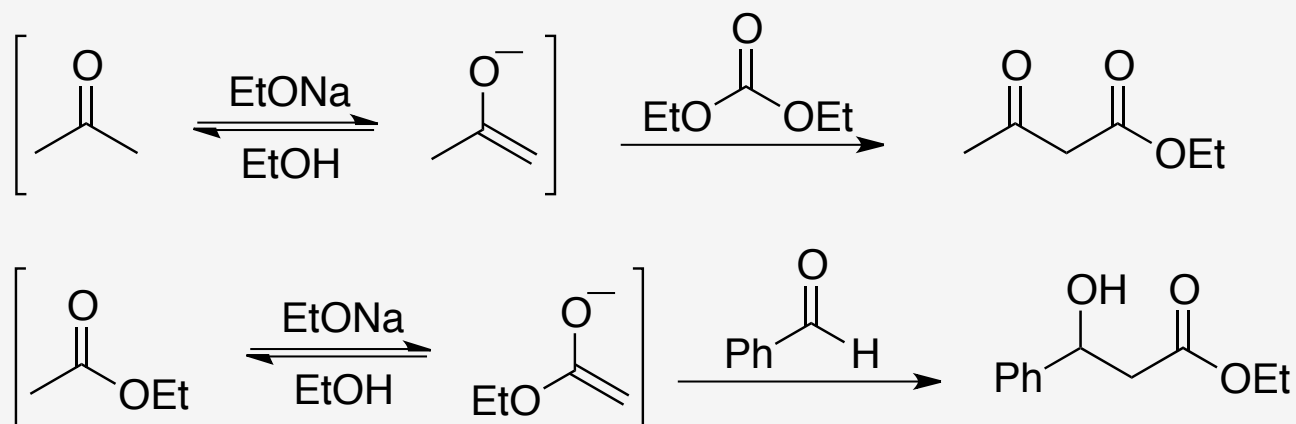
Recuerda:
Condensación aldólica intramolecular

cis-8-jasmona
(un perfume)

Condensación aldólica: 2 x RCHO / RCOR para dar lugar a un aldol o cetol

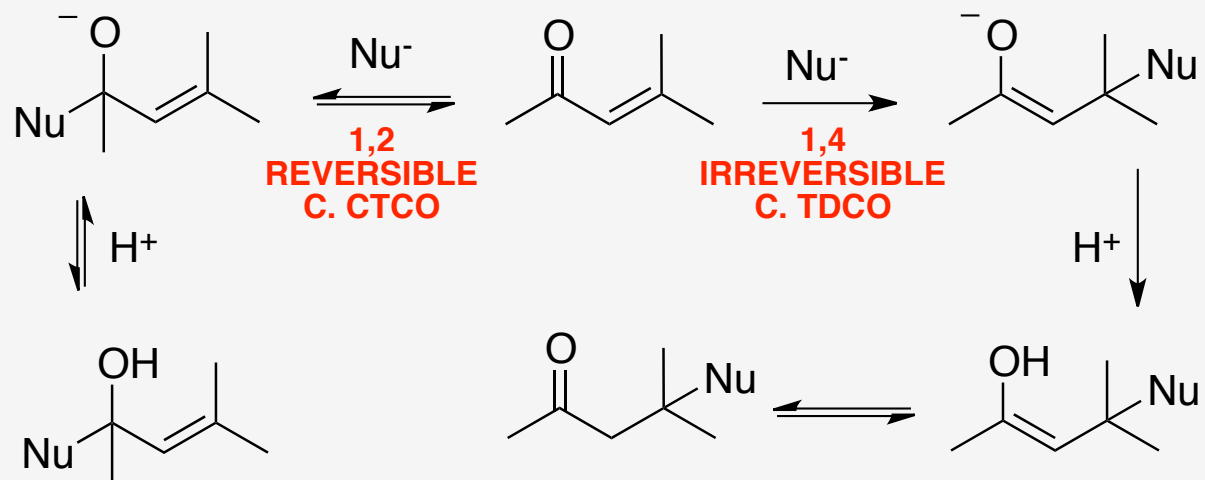
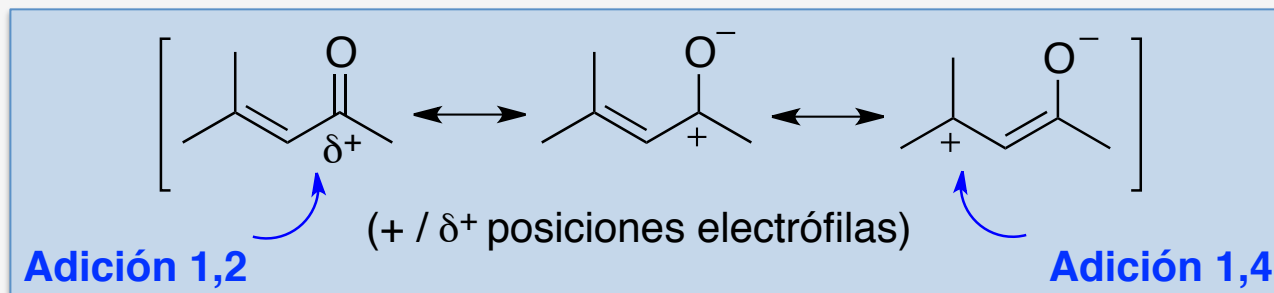
Condensación de Claisen: 2 x RCOOR para dar lugar a un β-cetoéster

... pero también pueden combinarse ésteres y aldehídos, o cetonas, en la misma reacción, a la que llamaremos “tipo” aldólica o “tipo” Claisen.



TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS
Adición conjugada. La reacción de Michael.

Un compuesto carbonílico α,β -insaturado muestra dos posiciones electrófilas sobre las que puede actuar un nucleófilo.

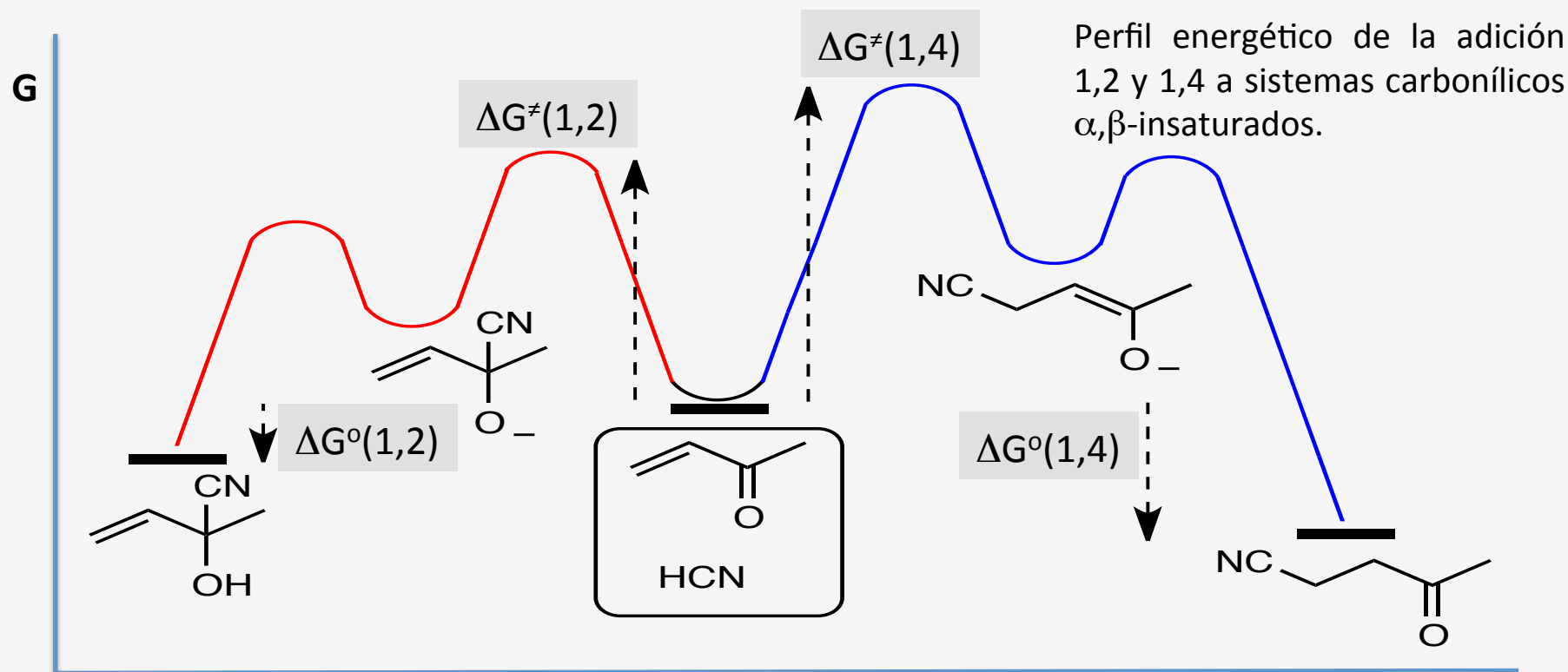


ambos productos tienen el mismo número de enlaces sigma y pi, pero

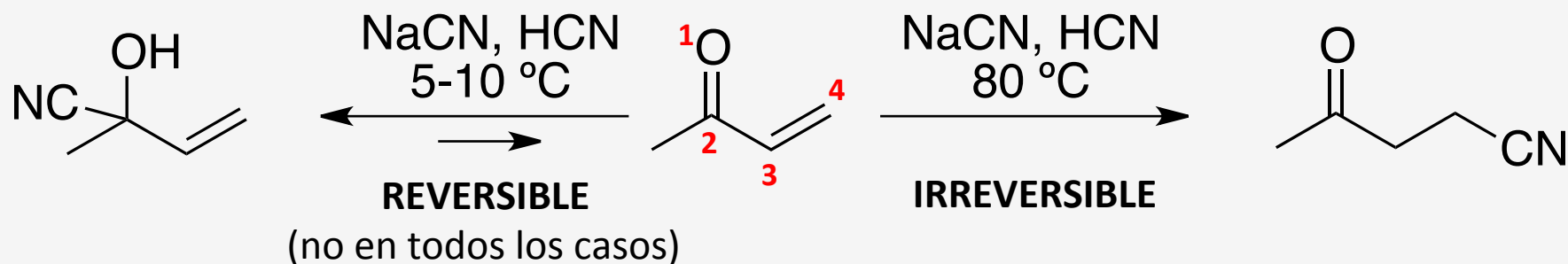
C=C es menos fuerte
C=O está más polarizado
Control Cinético (1,2)

C=O es más fuerte
C=C está menos polarizado
Control Termodinámico (1,4)

TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS
Adición conjugada. La reacción de Michael.

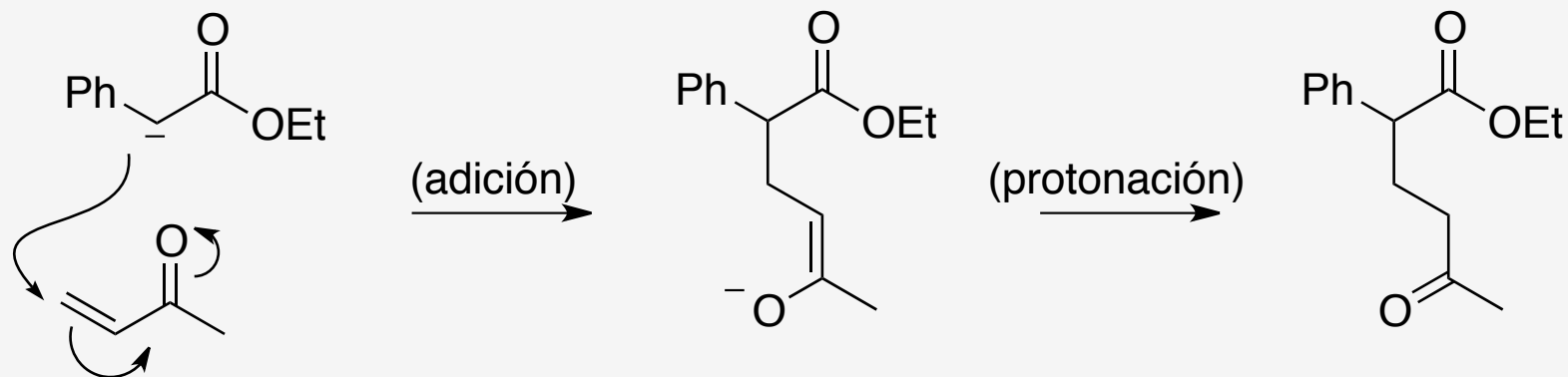


Adición 1,2 ← Coordenada de reacción → Adición 1,4



TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS
Adición conjugada. La reacción de Michael.

dador de Michael



aceptor de Michael

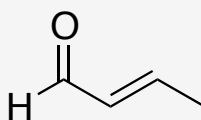
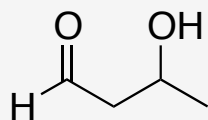
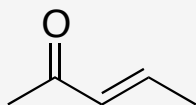
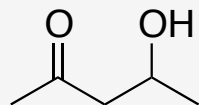
A las reacciones de adición conjugada que se realizan con un enolato como nucleófilo las llamaremos **reacciones de Michael**. Cualquier olefina desactivada por un grupo electrón-atrayente puede ser considerada un “aceptor de Michael”.

Cuestión: Piensa en una segunda opción, también basada en la reacción de Michael, para preparar el δ -cetoéster de la figura.

Cuestión: ¿la reacción de adición conjugada puede ser catalítica?

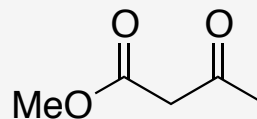
TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS
Adición conjugada. Los productos de reacción.

Es importante reconocer el origen sintético de un compuesto en relación a su estructura.



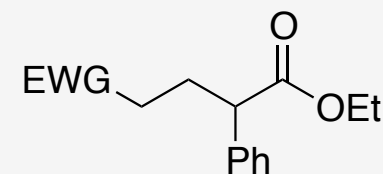
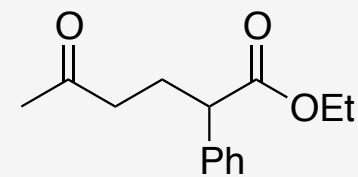
β -hidroxicetonas o β -hidroxialdehídos
aldehídos o cetonas α,β -insaturadas

CONDENSACIÓN ALDÓLICA



β -cetoésteres

CONDENSACIÓN de CLAISEN

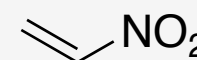
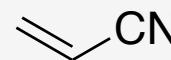
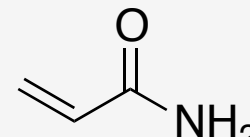
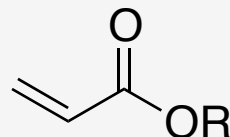
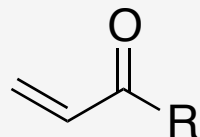
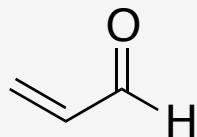
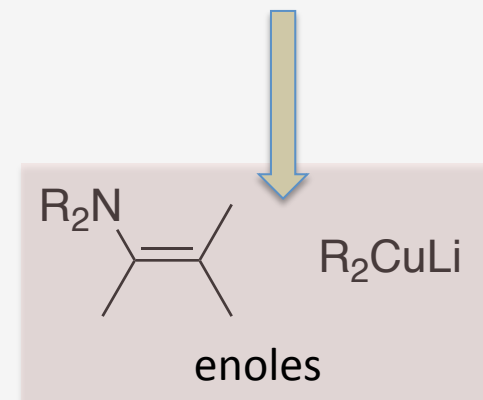
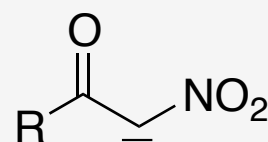
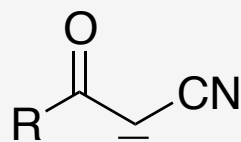
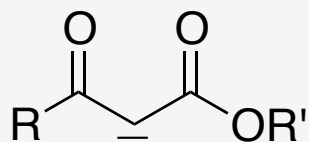
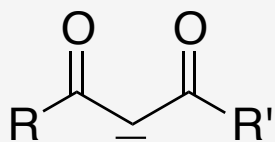


compuestos 1,5-dicarbonílicos
o similares
EWG: electron withdrawing group

REACCIÓN de MICHAEL

Estrictamente no pueden ser nombrados como “dadores de Michael” porque no son enolatos, pero las enaminas, los enoles y los organocupratos son tres tipos de nucleófilos que favorecen la adición conjugada.

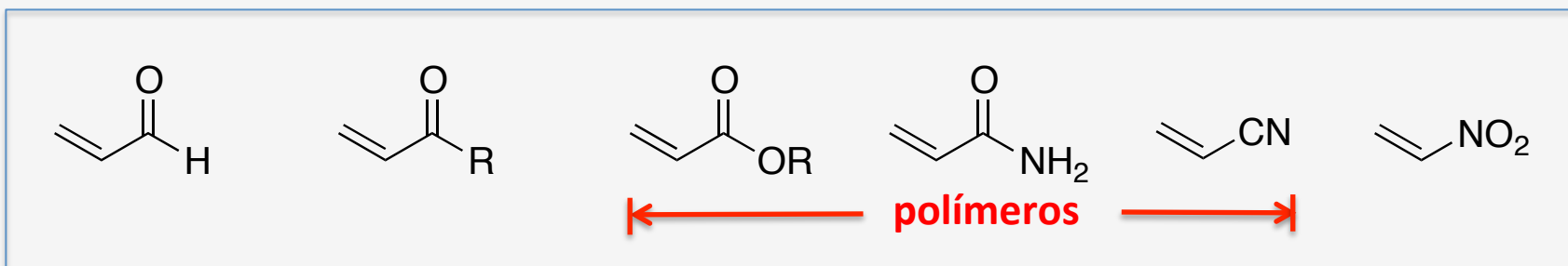
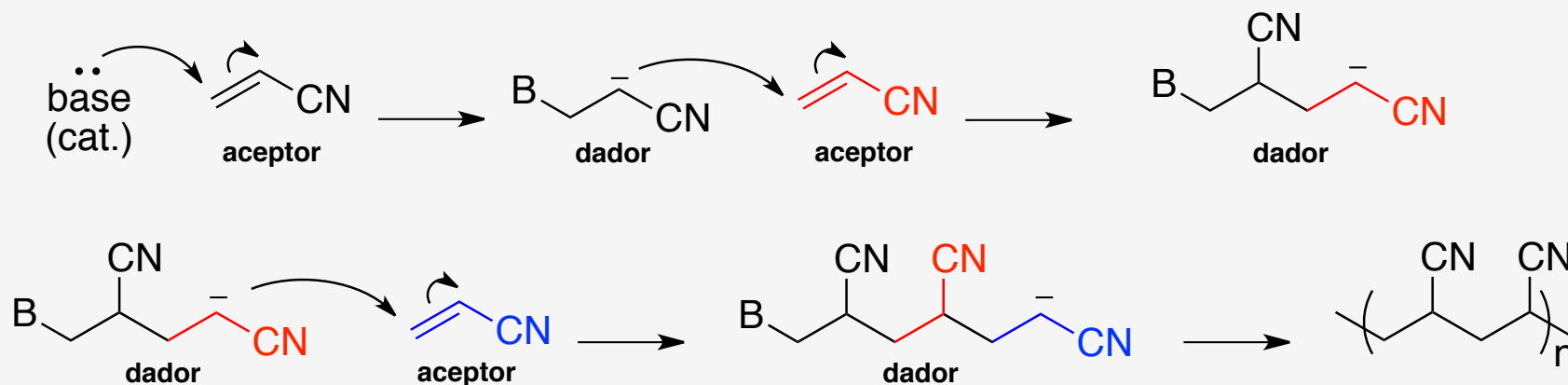
Dadores de Michael



Aceptores de Michael

TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS
Adición conjugada. La reacción de Michael.

Cuestión: ¿puede un aceptor de Michael comportarse también como dador de Michael?
(polimerizaciones de acrilatos catalizadas por base)



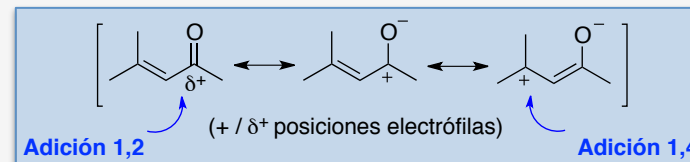
poliacrilatos

poliacrilonitrilos

poliacrilamidas

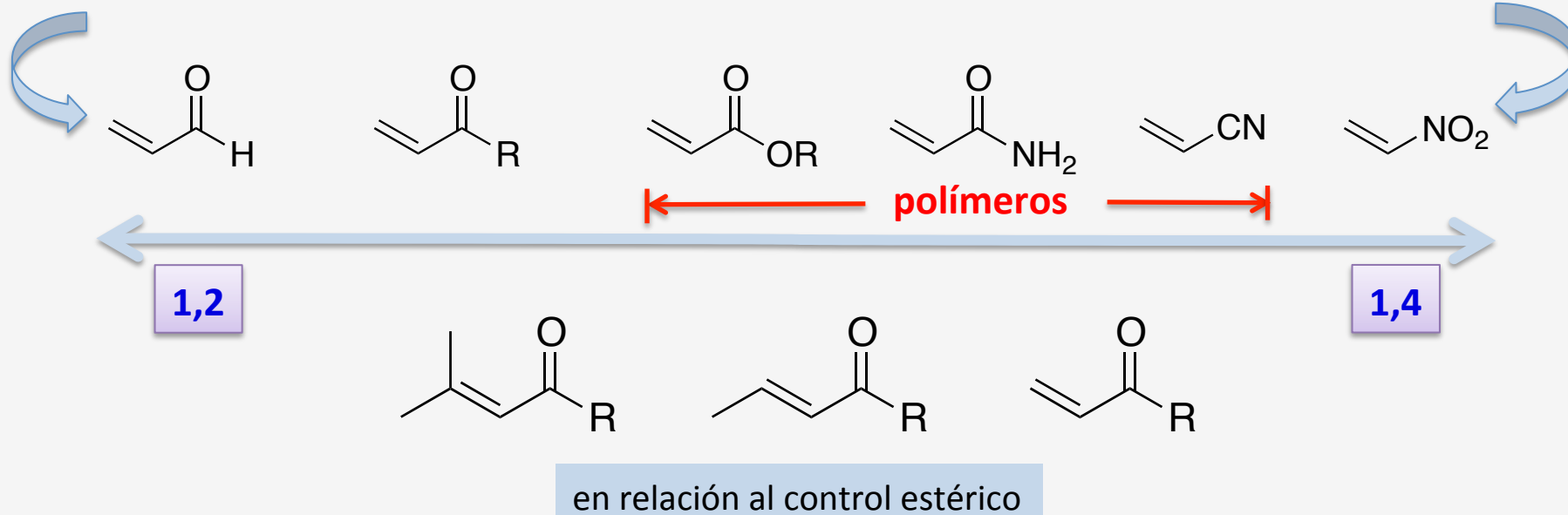
TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS
Adición conjugada. La reacción de Michael.

¿Adición 1,2 ó 1,4?
El sustrato (aceptor)



El carbonilo de un aldehído es muy reactivo; tiene, electrónicamente, un gran déficit de carga y, estéricamente, es un carbono muy accesible.

No hay posibilidad de adición 1,2

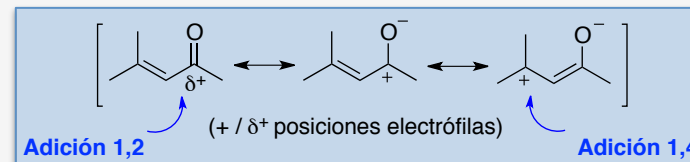


TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS

Adición conjugada. La reacción de Michael.

¿Adición 1,2 ó 1,4?

Las condiciones de reacción

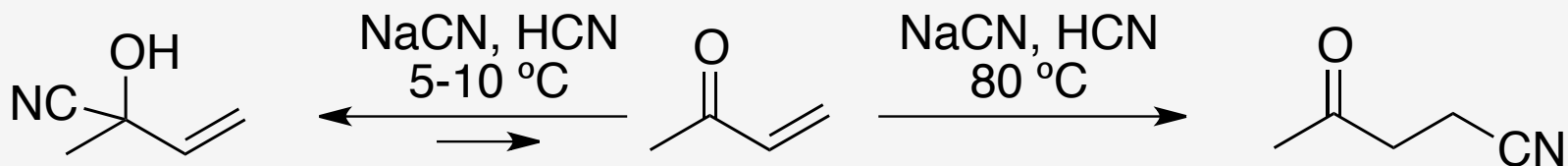


Producto de control cinético

Se forma antes, pero de modo reversible

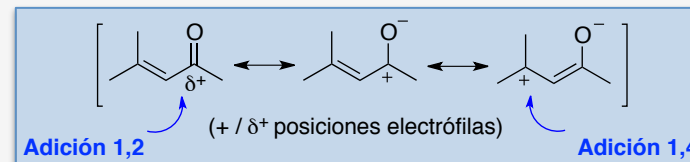


Producto de control termodinámico
Se forma lentamente, pero de modo irreversible

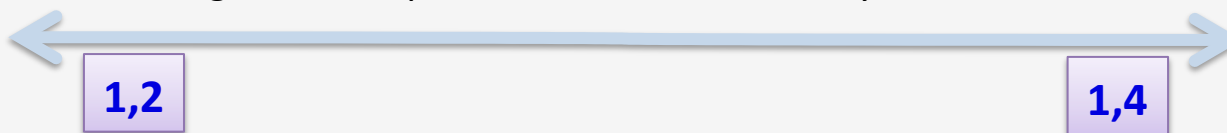


TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS
Adición conjugada. La reacción de Michael.

¿Adición 1,2 ó 1,4?
El nucleófilo



Esta atracción Nu/E es un proceso iónico que viene gobernado por control electrostático y orbitalico.



Preferido para nucleófilos duros

nucleófilos duros

Carga centrada en átomos pequeños y electronegativos; orbitales de menor energía.
Control electrostático.

Preferido para nucleófilos blandos

nucleófilos blandos

Carga (si la tiene) difusa en átomos grandes; orbitales de mayor energía.
Control orbitalico.

F^- , OH^- , OR^- , H_2O , ROH , NH_3 , RMgBr , RLi N_3^- , CN^- , RNH_2 R_2CuLi , I^- , RS^- , RSH , $\text{C}=\text{C}$

Electrófilos duros: H^+ , RCHO

Electrófilos blandos: Br_2

Cuestión: ¿cómo sería la descripción orbitalica cualitativa del aceptor?

¿Adición 1,2 ó 1,4?
El nucleófilo

Esta atracción Nu/E es un proceso iónico que viene gobernado por control electrostático y orbital.

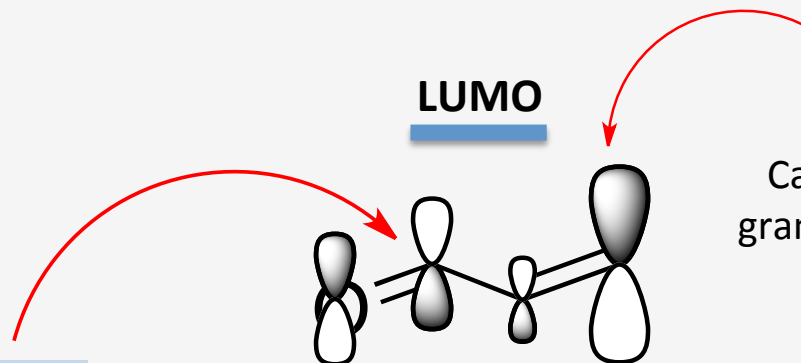
nucleófilos duros

Carga centrada en átomos pequeños y electronegativos; orbitales de menor energía.

Control electrostático.

^-F , ^-OH , ^-OR , H_2O , ROH , NH_3 , $RMgBr$, RLi

LUMO



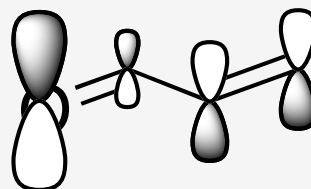
nucleófilos blandos

Carga (si la tiene) difusa en átomos grandes; orbitales de mayor energía.

Control orbital.

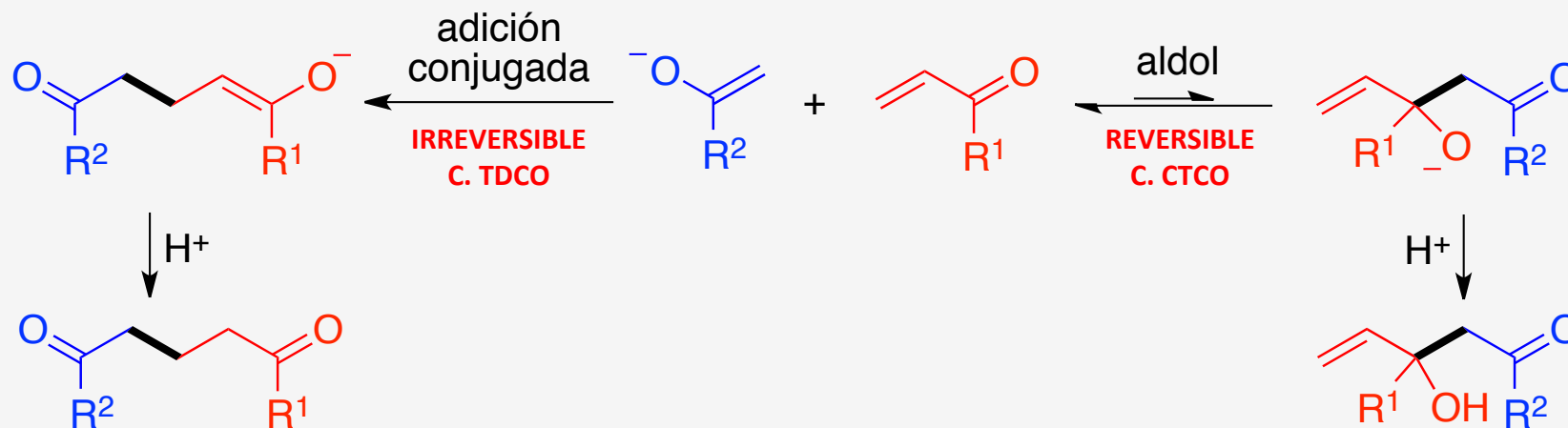
R_2CuLi , I^- , RS^- , RSH , carbaniones deslocalizados

HOMO



¿Adición 1,2 ó 1,4?
El anión enolato como nucleófilo

Estrictamente, el término “reacción de Michael” está reservado para aquellas adiciones conjugadas en las que el nucleófilo sea un anión enolato. En estos casos la adición 1,4 está muy favorecida frente a la 1,2 (que sería una reacción aldólica).

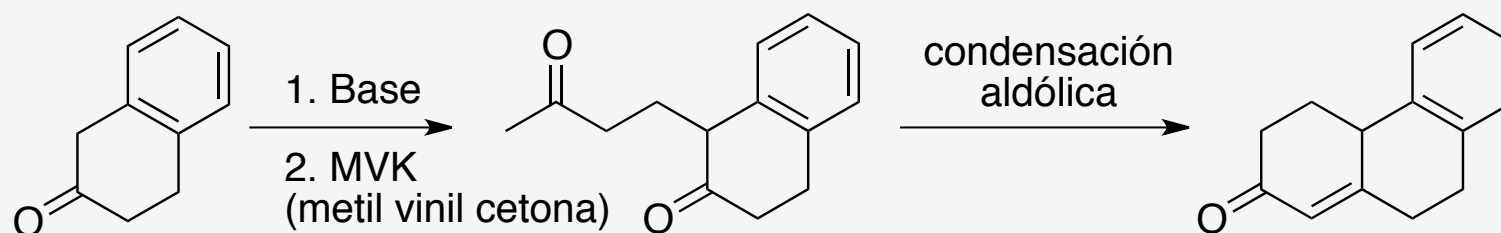


- El producto de adición 1,4 es más estable por la mayor fortaleza de sus enlaces (C=O vs C=C).
- El proceso de adición 1,2 se hace reversible (reacción retro-aldólica) por la menor estabilidad del aldol resultante (se genera un producto con tensión estérica por la ramificación) y por la mayor estabilidad del enolato de partida. Enolatos muy estabilizados tenderán fuertemente a la adición 1,4.
- Cuanto más estable sea un enolato, su carga estará más estabilizada haciendo que el carbono atacante disponga de menos carga y sea más blando. Por lo tanto, mayor tendencia tendrá a atacar la posición beta de la enona, que es un carbono también más blando (véase el diagrama orbitalico).

TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS

La anelación de Robinson.

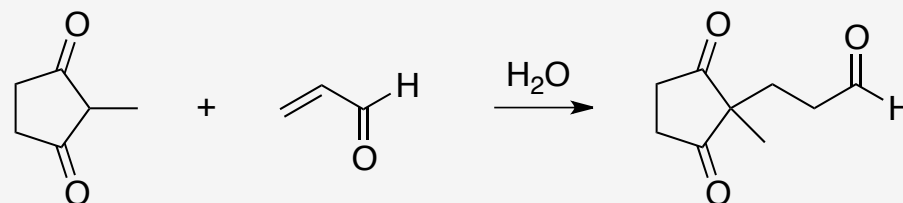
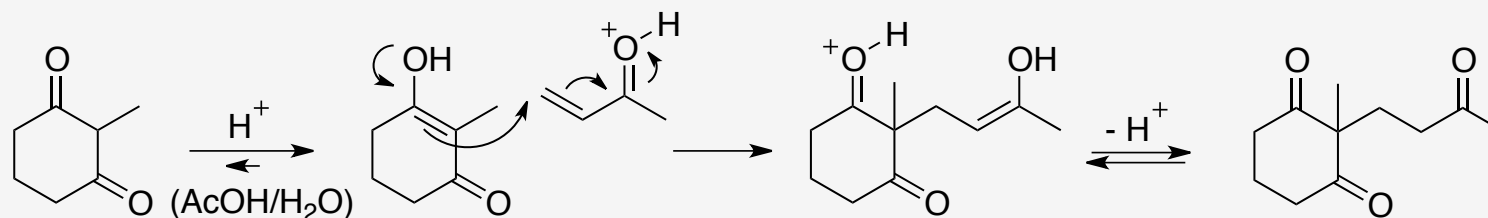
Cuando la condensación aldólica intramolecular es realizada con posterioridad a la reacción de Michael en una secuencia sintética, al proceso conjunto se le llama **anelación de Robinson**.



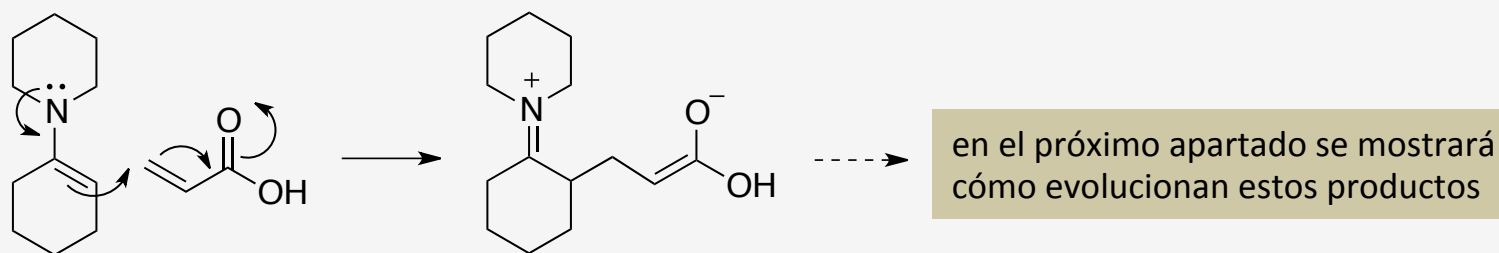
Recuerda:

- condensación aldólica intramolecular
- condensación de Claisen intramolecular (Dieckmann)
- Michael + aldólica intramolecular (Robinson)

1. Hemos dicho que la adición conjugada puede hacerse catalítica en base.
2. Si el nucleófilo es un compuesto carbonílico con muy alta proporción de forma enólica, tal carácter nucleófilo es muy elevado y la adición conjugada puede realizarse en medio ácido o incluso en ausencia de activación alguna.



3. Las enaminas son un tipo de nucleófilo capaces igualmente de tomar parte en una reacción de adición conjugada sin necesidad de activación. Las enaminas pueden ser consideradas como equivalentes de enoles estables.

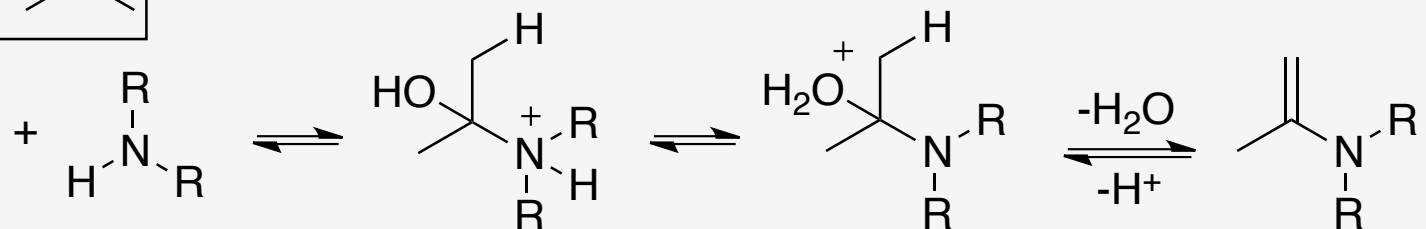
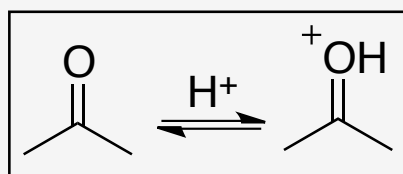
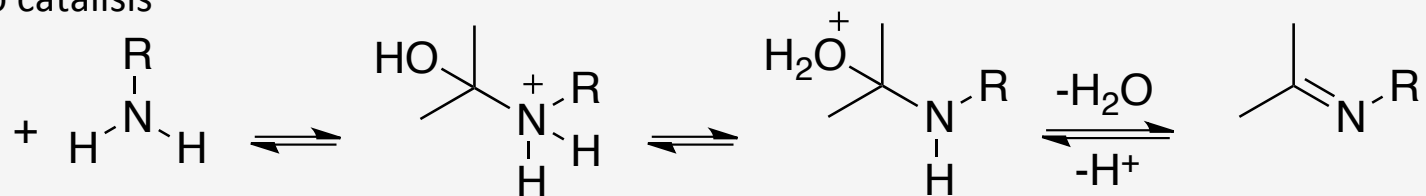


TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS

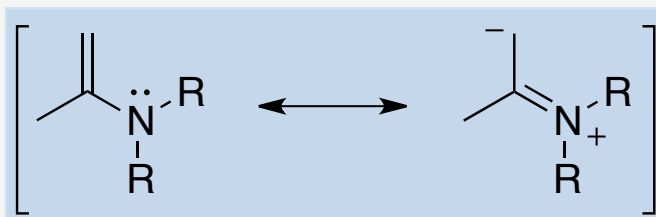
Formación de enaminas.

Formación de iminas y enaminas bajo catálisis ácida.

Formación de iminas



Formación de enaminas



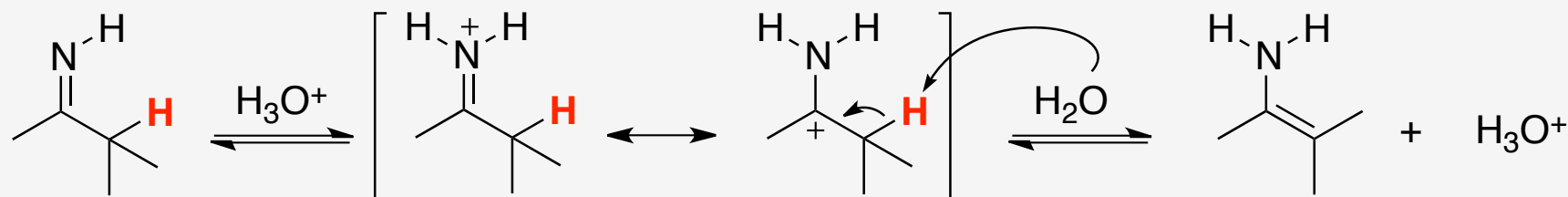
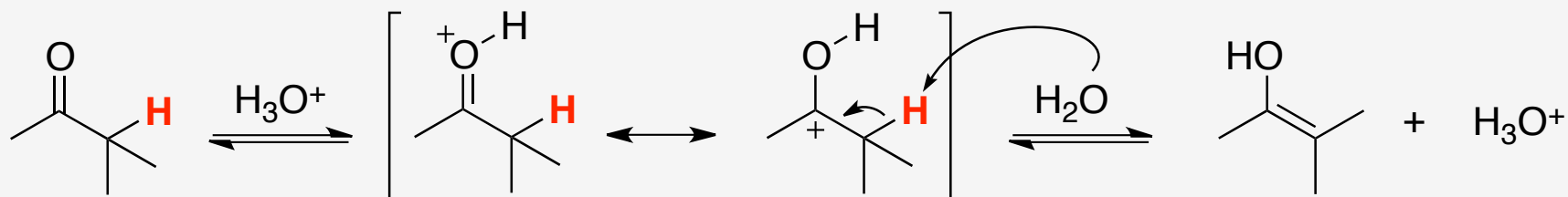
Cuestión: ¿cuál crees que será la reactividad típica de una enamina?

TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS

Formación de enaminas.

La posición del equilibrio tautomérico dependerá de la acidez del protón **señalado**.

Tautomería ceto-enólica



Tautomería imina-enamina

Si, estructuralmente, una imina se asemeja a un grupo carbonilo, y una enamina a un enol, sería de esperar que iminas y grupos ceto, así como enaminas y enoles, tuvieran reactividades análogas.

TEMA 2. ENOLES Y ENAMINAS

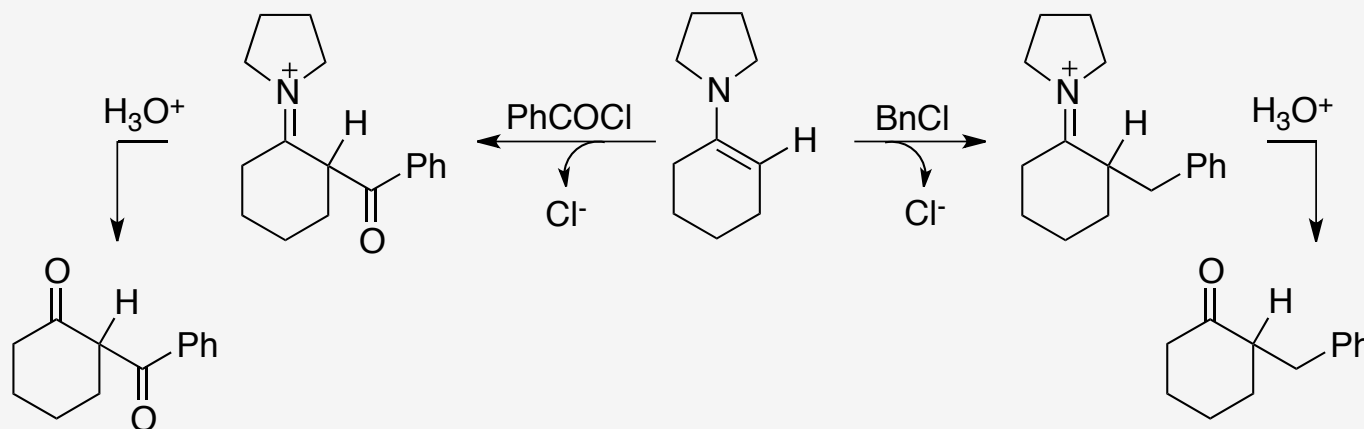
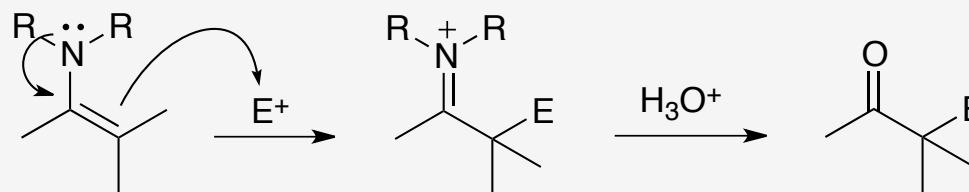
Alquilación de enaminas (reacción de Stork).

Acilación de enaminas.

QUÍMICA ORGÁNICA. Espectroscopía y Reactividad

Imanol Tellitu – OCW 2013

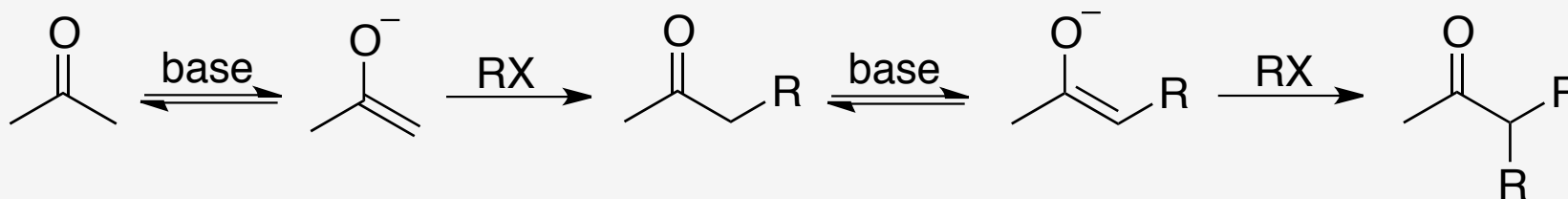
Y, así, al igual que un enol puede ser alquilado o acilado en posición alfa al carbonilo, una enamina también lo hará.



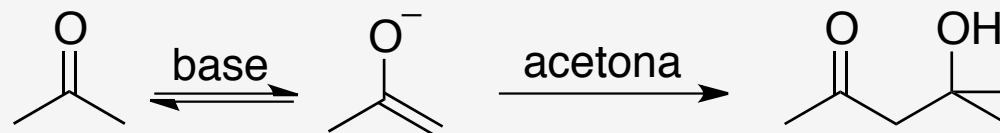
El tratamiento ácido final (etapa de la elaboración de la reacción, conduce a la hidrólisis del grupo iminio. Visto en conjunto no hemos conseguido otra cosa que alquilar/acilar una cetona. Entonces, ¿por qué hacerlo a través de una enamina?

Entonces ¿cuáles son las ventajas de alquilar enaminas en lugar de hacerlo sobre cetonas o aldehídos?

1. **Evitamos polialquilaciones.** Evitamos polialquilaciones. La acetona, por ejemplo, tiene hasta 6 hidrógenos susceptibles de ser desprotonados y, en su caso, proporcionar productos de polialquilación. Una enamina sólo puede ser monoalquilada.



2. **Evitamos condensación aldólica.** La alquilación de enaminas no requiere del empleo de bases. La alquilación de cetonas o aldehídos en medio básico puede verse aminorada por la generación de un proceso paralelo (indeseado) de condensación aldólica.



Entonces ¿cuáles son las ventajas de alquilar enaminas en lugar de hacerlo sobre cetonas o aldehídos?

3. **Control de la regioselectividad.** Bajo condiciones de control termodinámico, una cetona generará el enolato más sustituido, mientras que la enamina más estable será la menos sustituida. Podremos controlar la regioselectividad del proceso.

