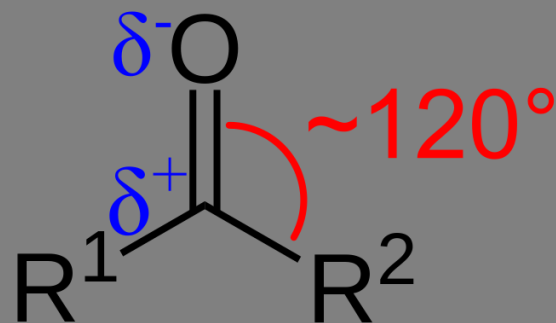




República Bolivariana de Venezuela
Ministerio del Poder Popular para la Educación
U.E. Colegio "Santo Tomás de Villanueva"
Departamento de Ciencias
Cátedra: Química Orgánica
5° Año



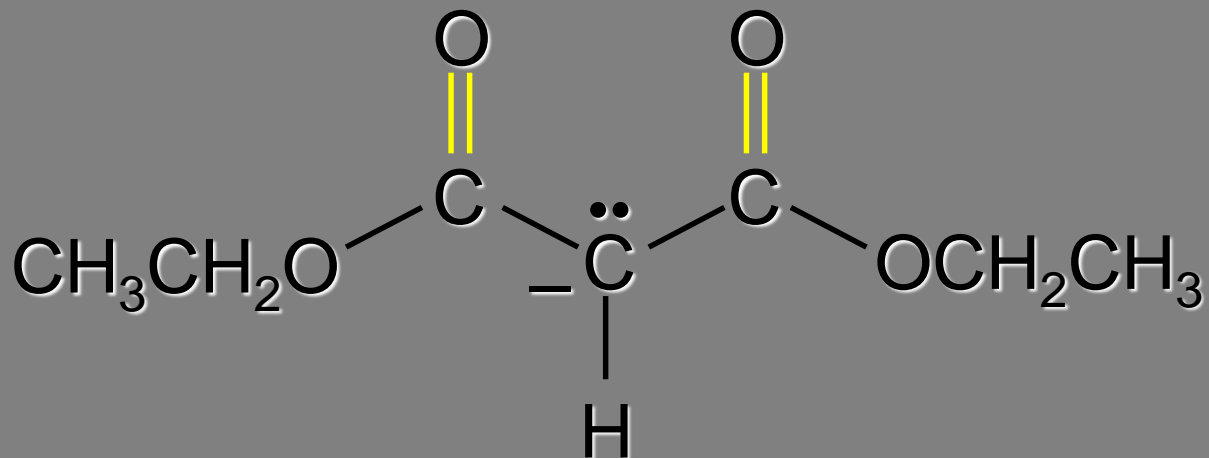
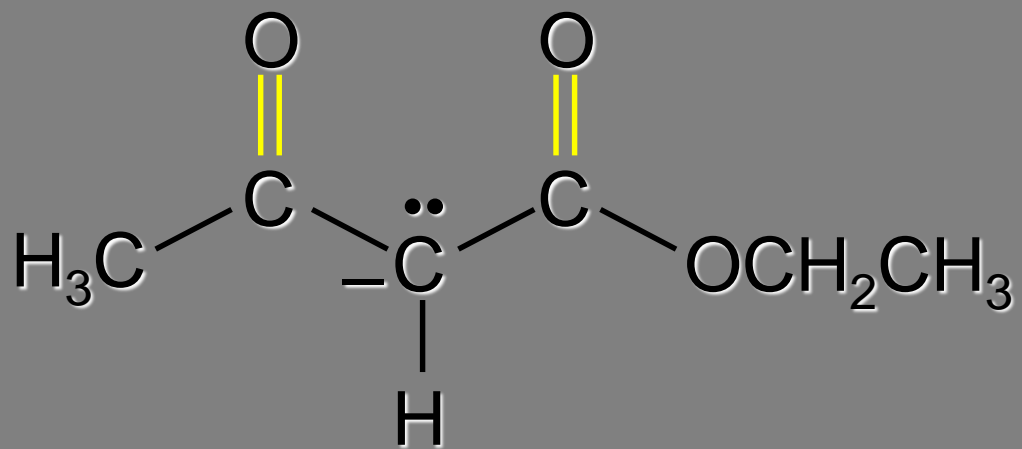
***Tema XIV(Parte IV):
Reacciones del Grupo Carbonilo I
(Aldehídos y Cetonas)
Otras reacciones***



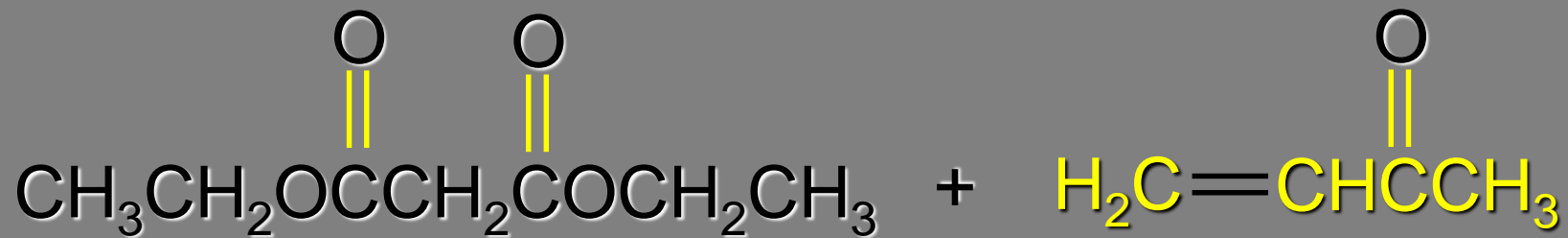
Prof. Luis E. Aguilar R.

Adición de Michael
Aniones Estabilizados

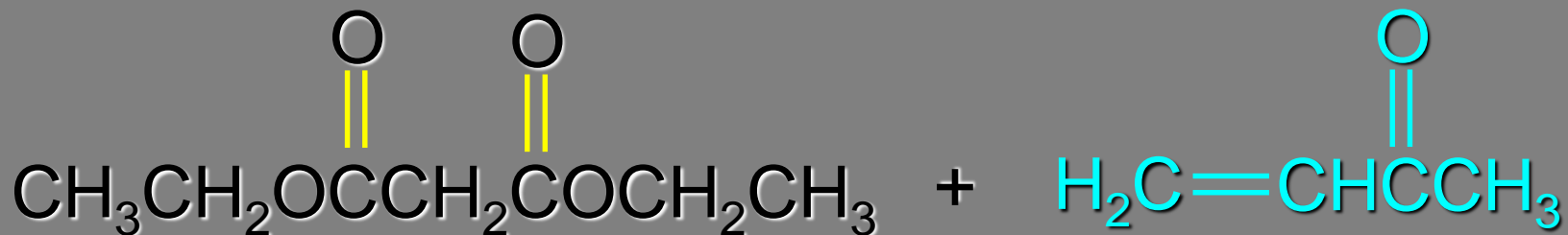
Aniones estabilizados



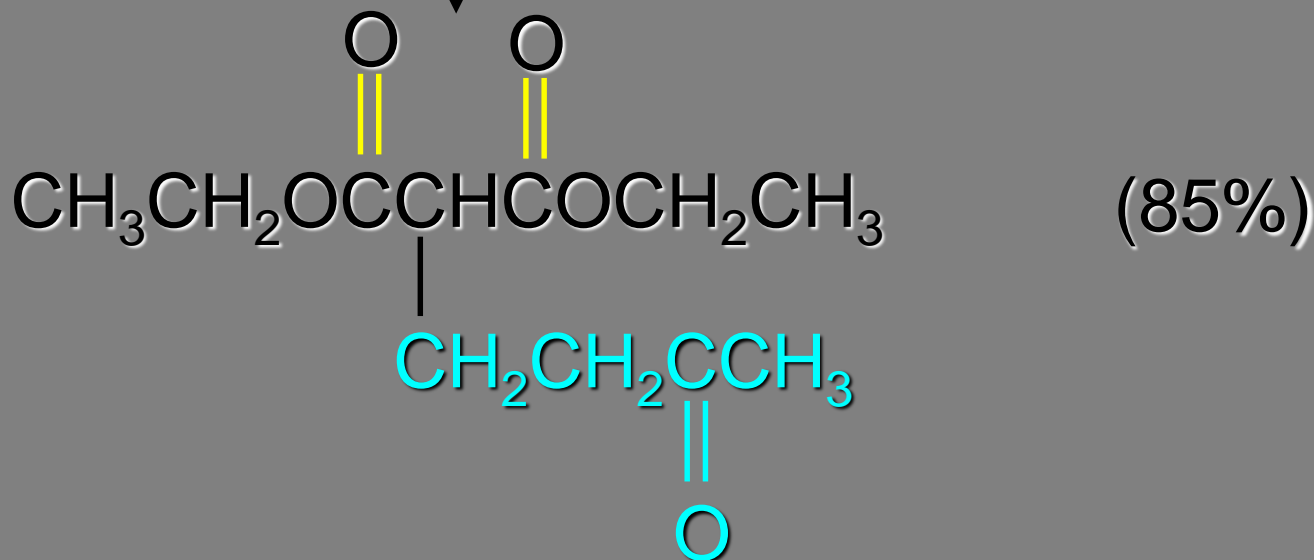
ejemplo



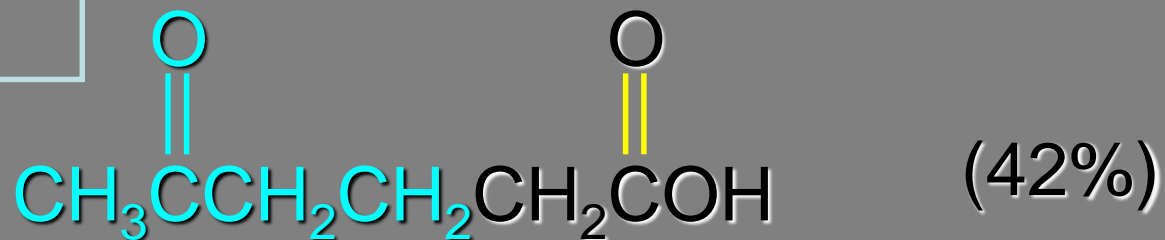
ejemplo



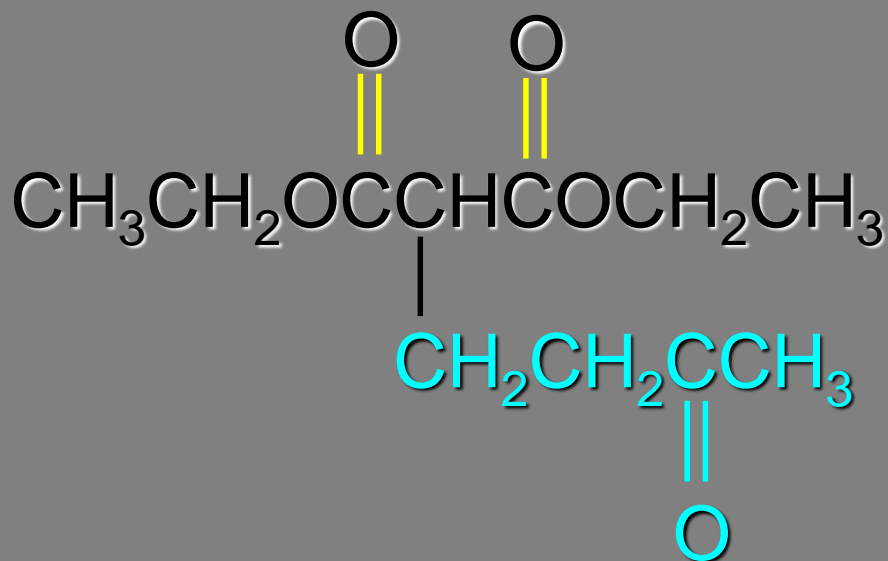
KOH, etanol



ejemplo



- ↑
1. KOH, etanol-agua
 2. H⁺
 3. calor



α -Desprotonación de Compuestos
Carbonilo por Dialquilamidos de Litio

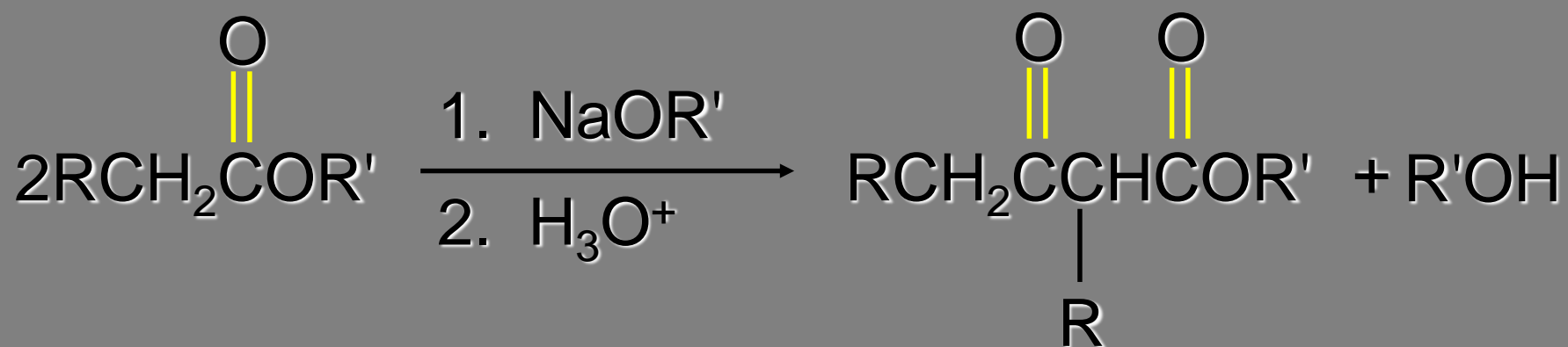
Desprotonación de Esteres Simples

El acetoacetato de Etilo ($pK_a \sim 11$) y el dietil malonato ($pK_a \sim 13$) son completamente desprotonados por bases alcóxido.

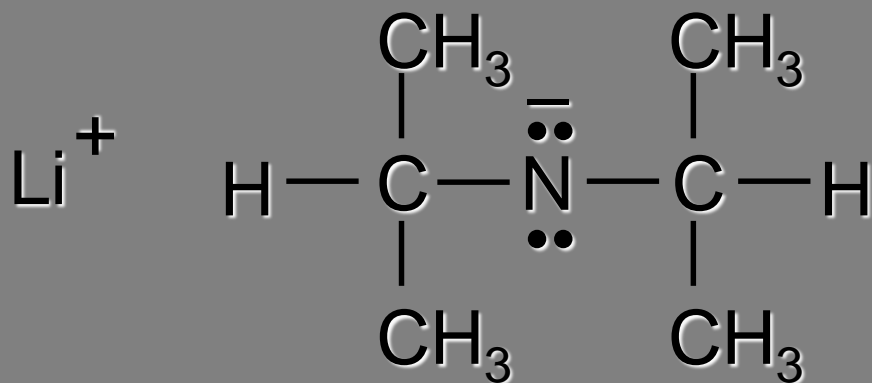
Esteres simples (tales como etil acetato) no son completamente desprotonados, el enolato reacciona con el ester original y ocurre una condensación de Claisen.

Existen bases suficientemente fuertes para desprotonar completamente esterres simples, dando ester enolatos de forma cuantitativa?

La Condensación de Claisen



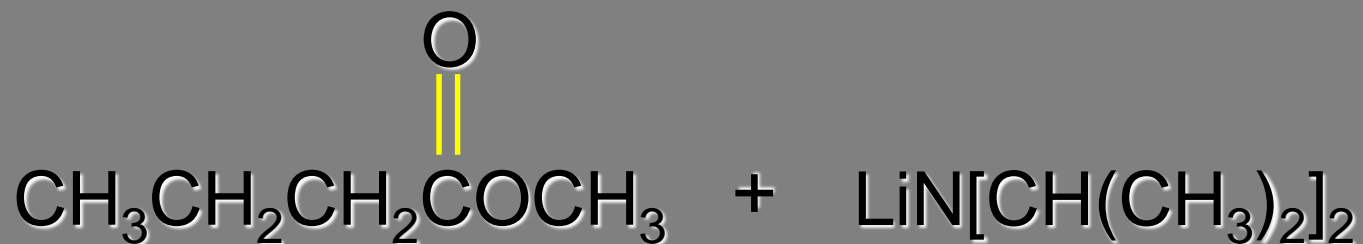
diisopropilamiduro de Litio (LDA)



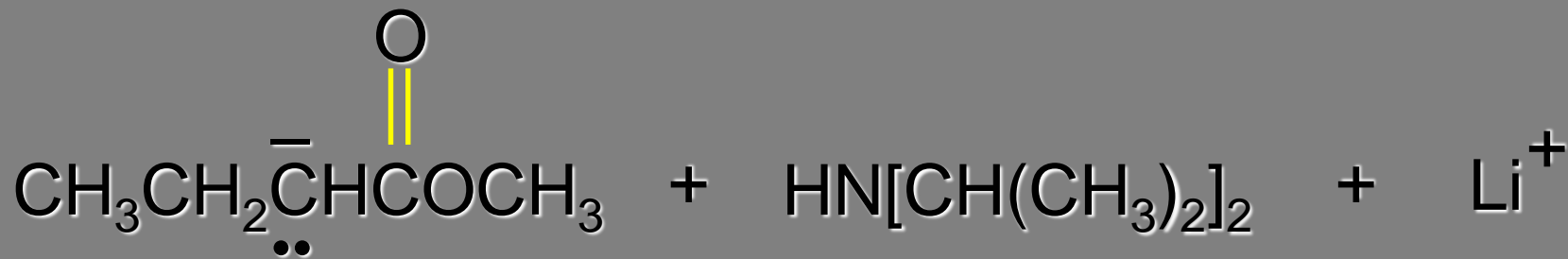
El diisopropilamiduro de Litio es una base fuerte (equivalente al NaNH_2).

Debido a que esta estéricamente impedida, no se adiciona al grupo carbonilo.

diisopropilamiduro de Litio (LDA)

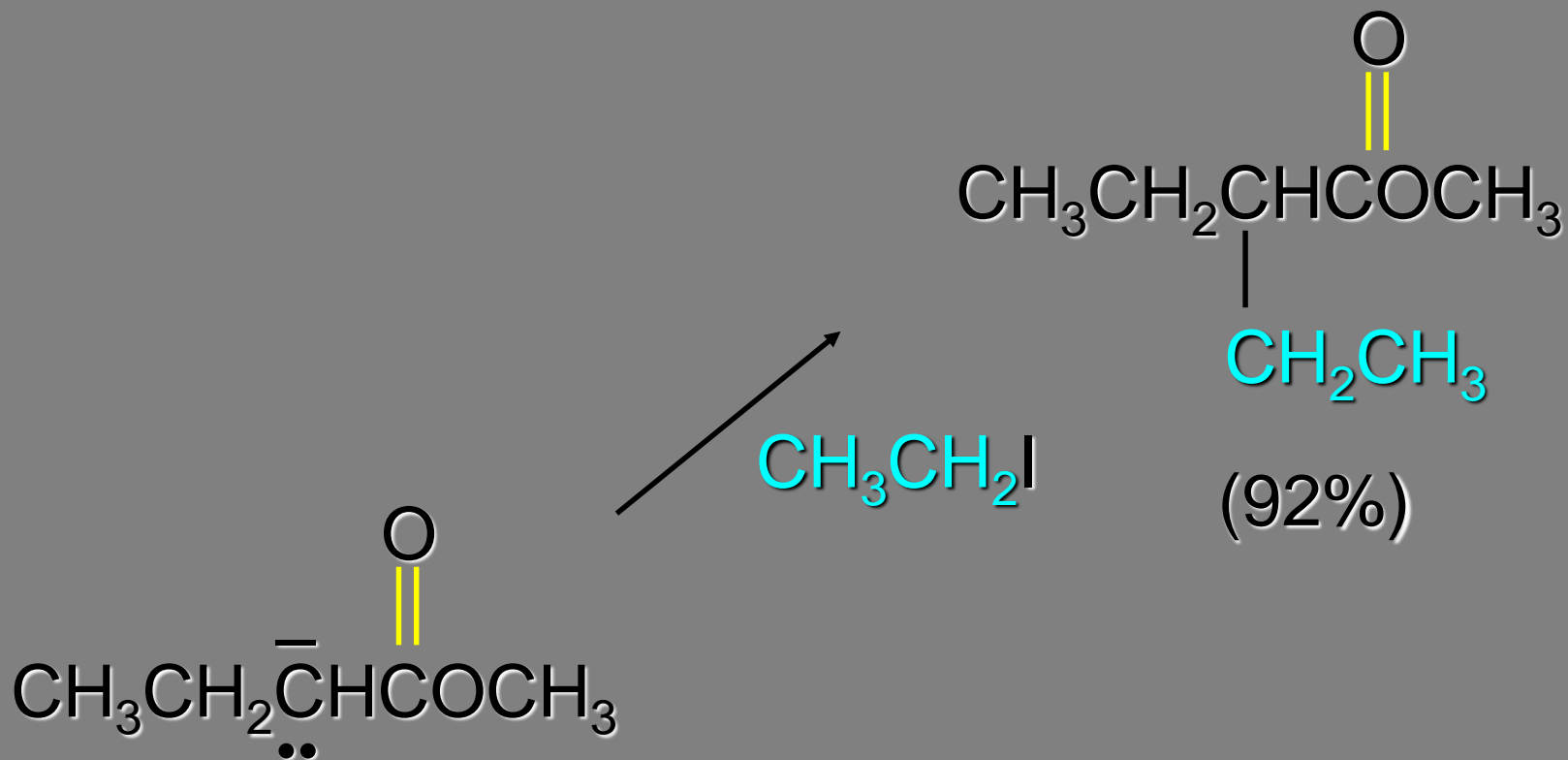


$\text{p}K_a \sim 22$

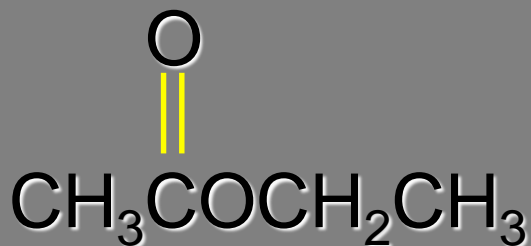


$\text{p}K_a \sim 36$

diisopropilamiduro de Litio (LDA)



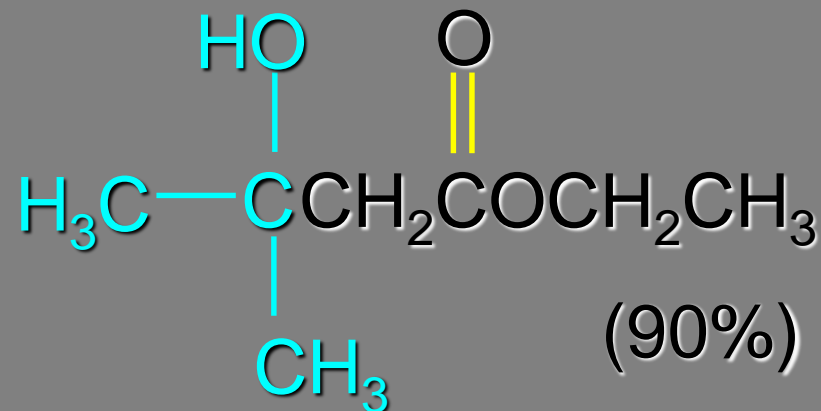
Adición aldólica de esteres enolatos



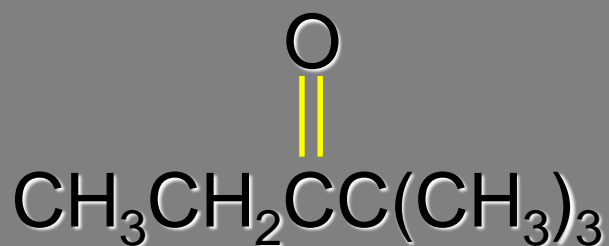
1. LiNR_2 , THF

2. $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$

3. H_3O^+



Cetonas Enolatos



1. LDA, THF



2. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$

3. H_3O^+



(81%)

Formación de Acetal

Formación de Imina

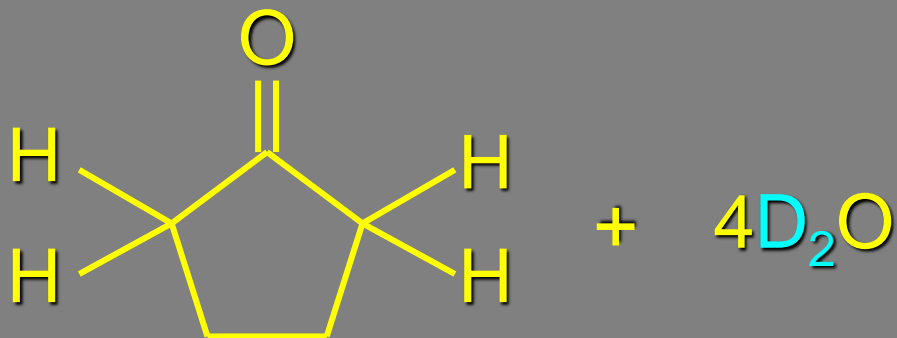
Compuestos relacionados con iminas

Enaminas

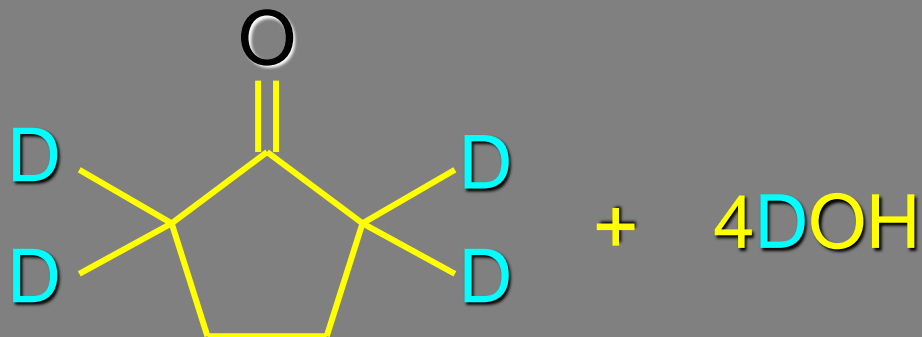
La reacción de Wittig

ALGUNAS CONSECUENCIAS QUIMICAS Y ESTEREOQUIMICAS DE LA ENOLIZACIÓN

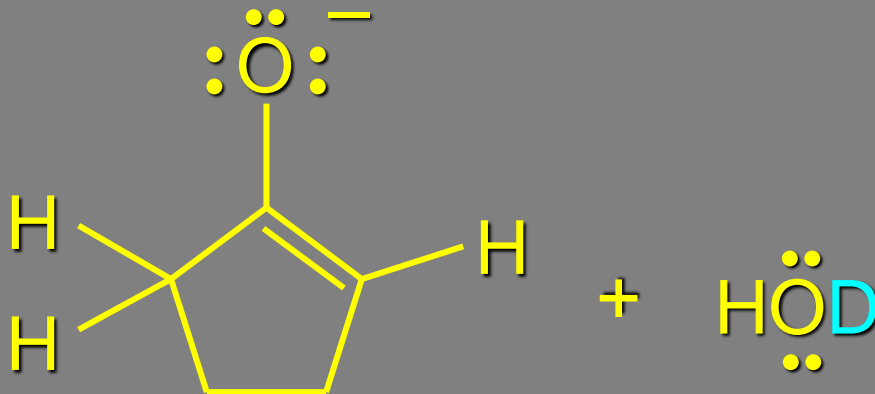
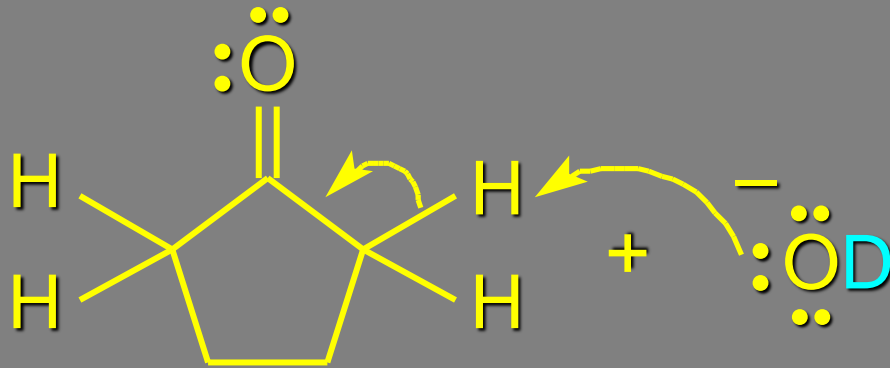
INTERCABIO HIDROGENO-DEUTERIO



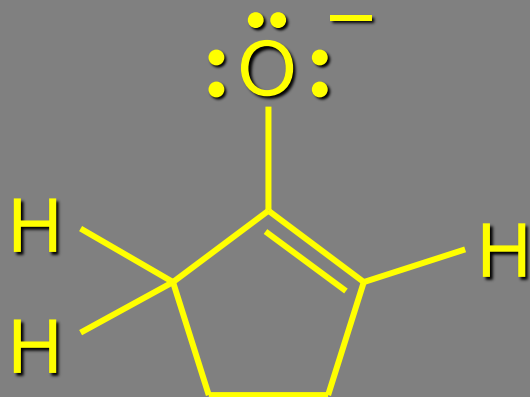
KOD, calor



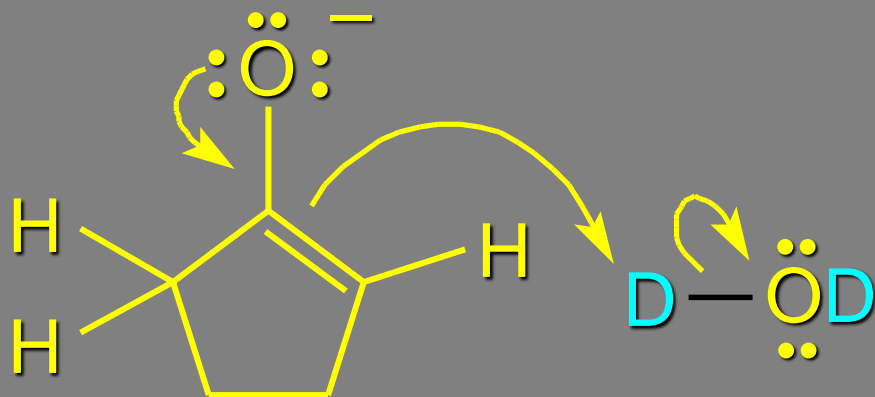
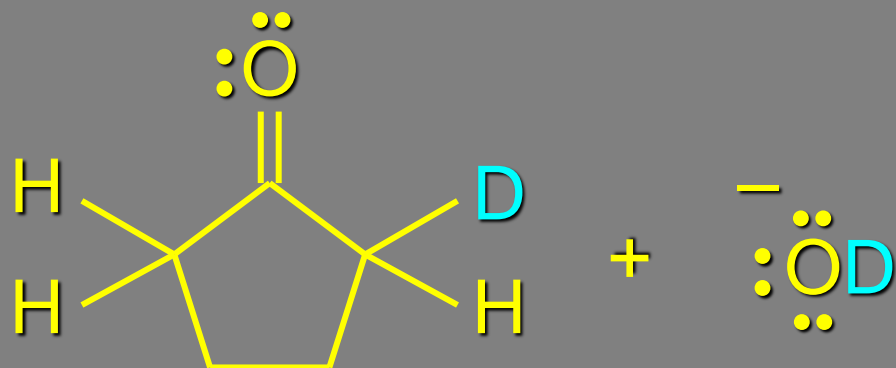
mecanismo



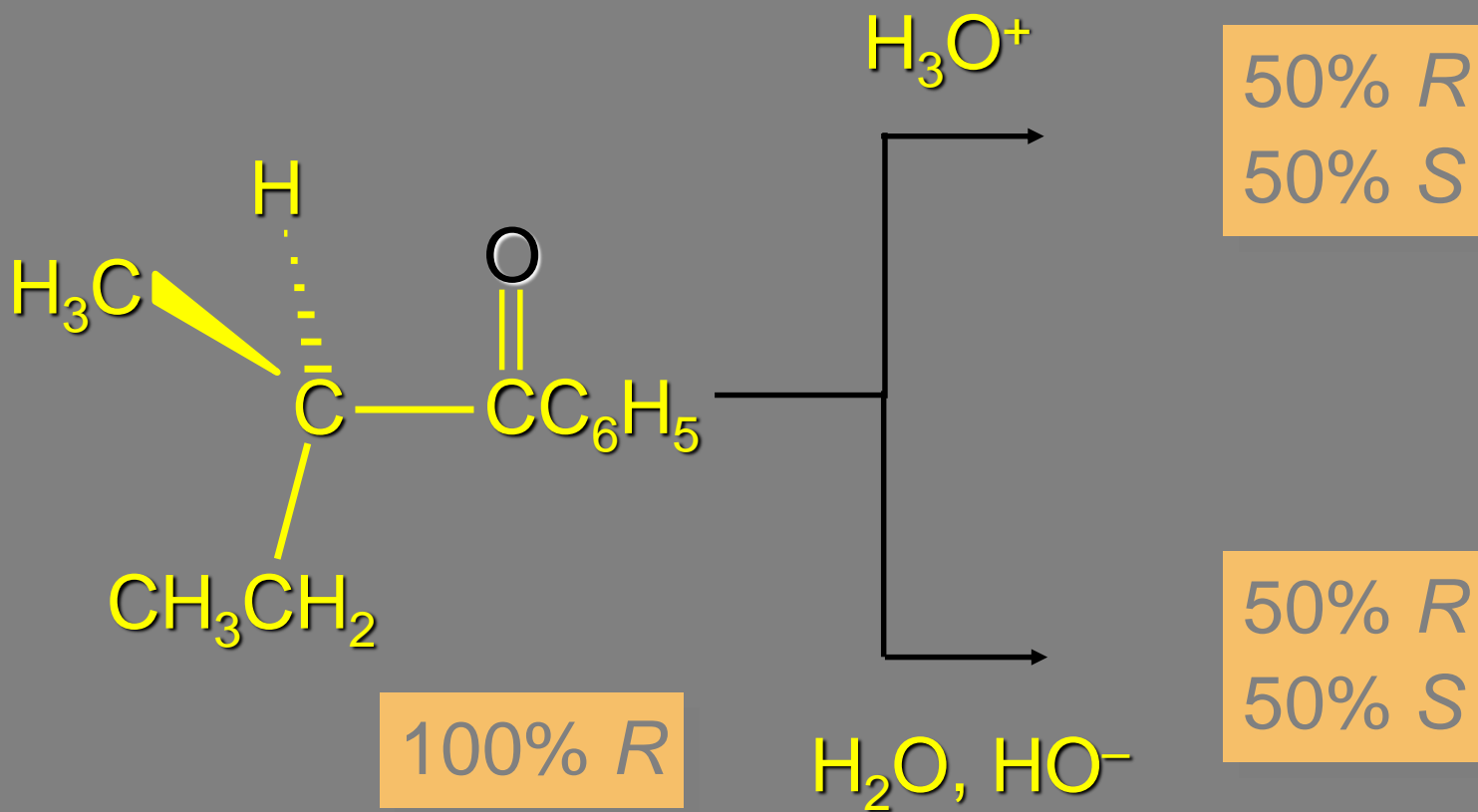
mecanismo



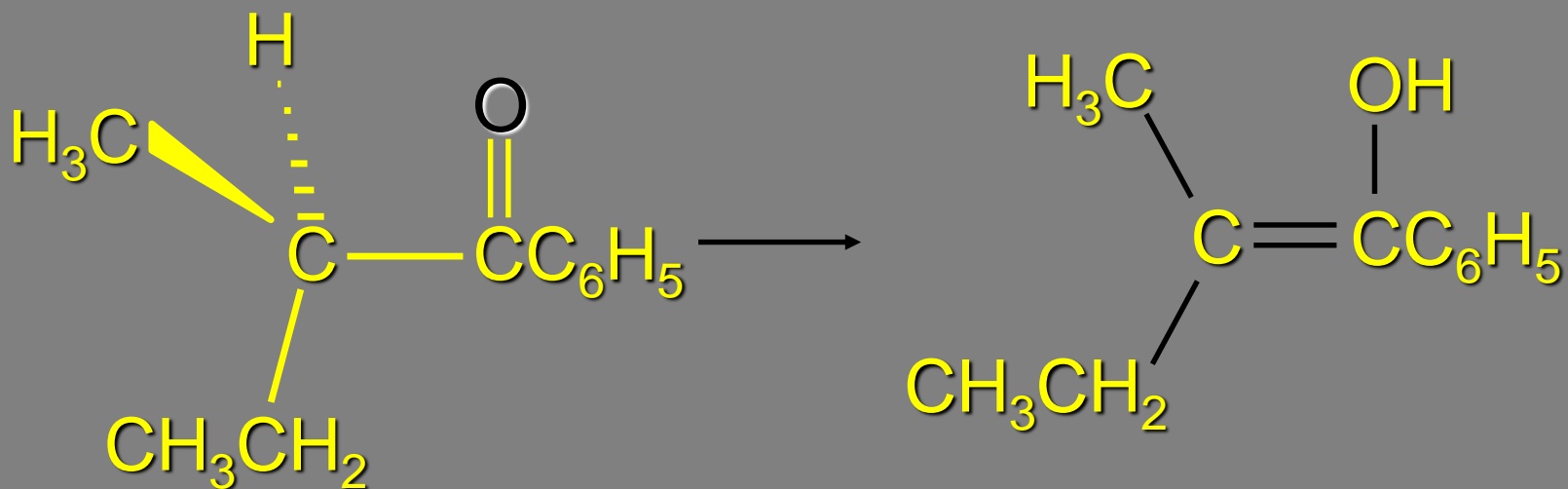
mecanismo



CONSECUENCIAS ESTEREOQUIMICAS DE LA ENOLIZACION

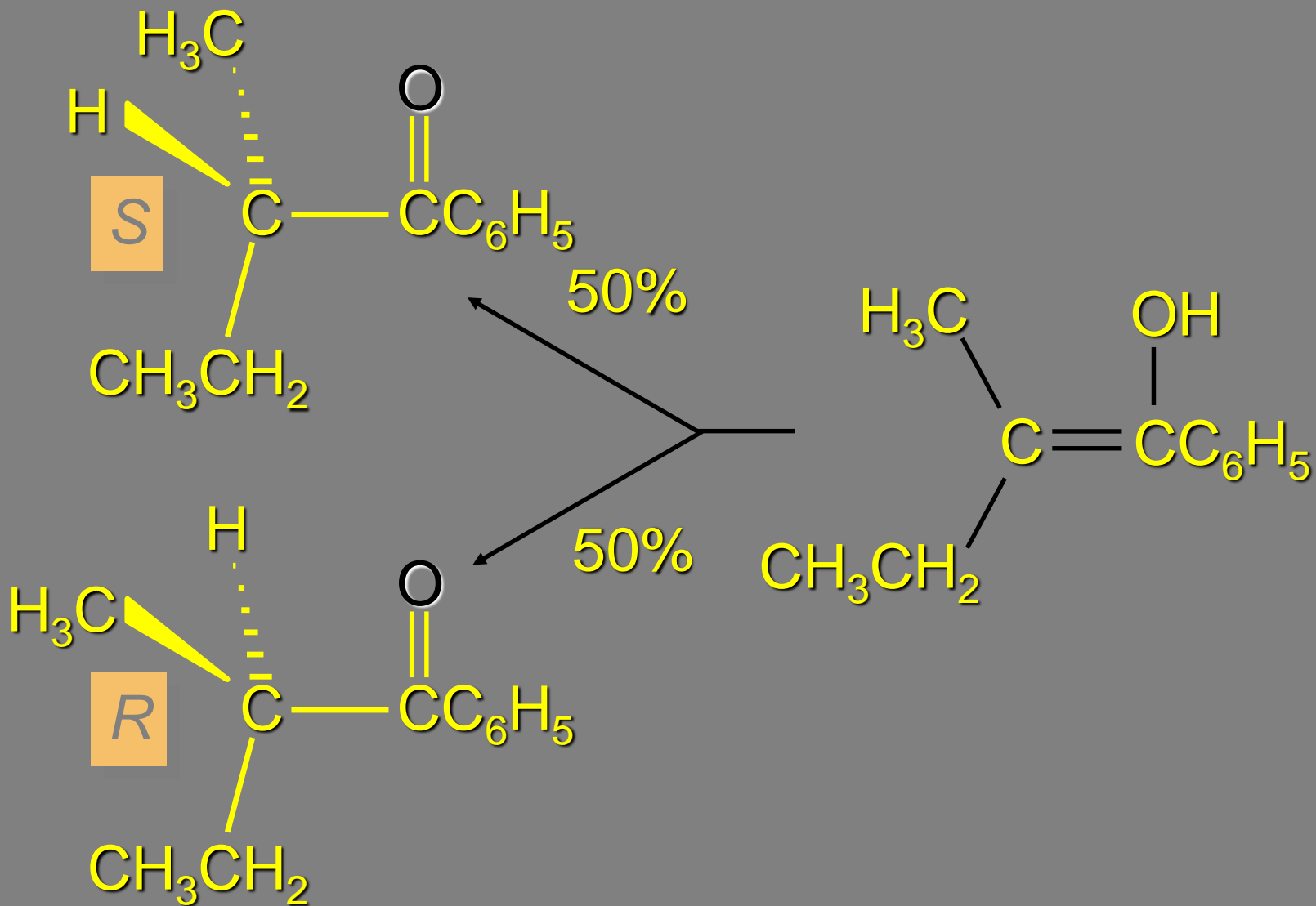


EL ENOL ES AQUIRAL



R

EL ENOL ES AQUIRAL



RESULTADOS DE ESTUDIOS DE VELOCIDAD

VELOCIDAD IGUAL
PARA:

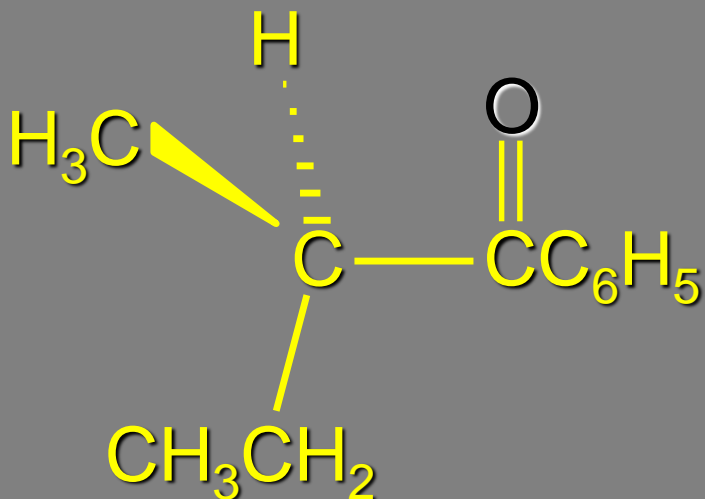
racemización

H-D intercambio

bromación

iodación

La formación de enol es
el paso determinante



Formación de Acetal

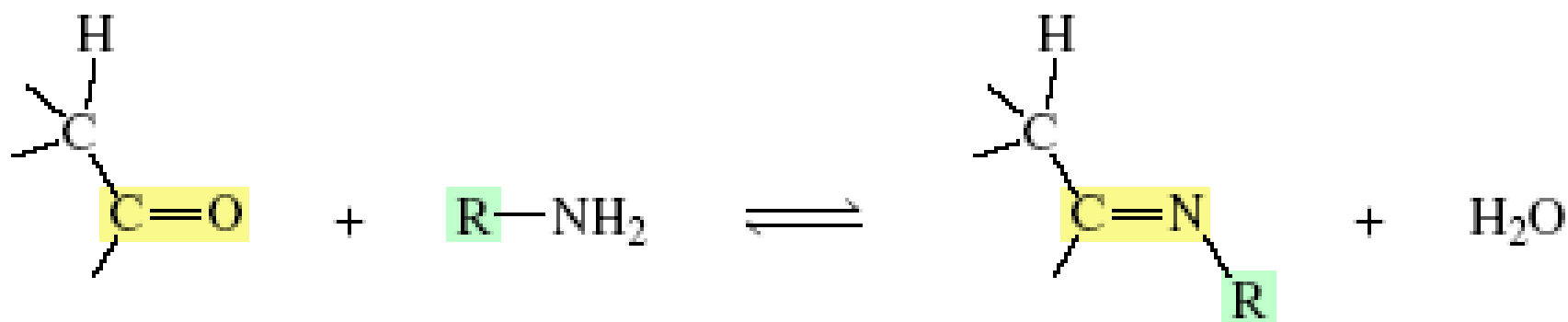
Formación de Imina

Compuestos relacionados con iminas

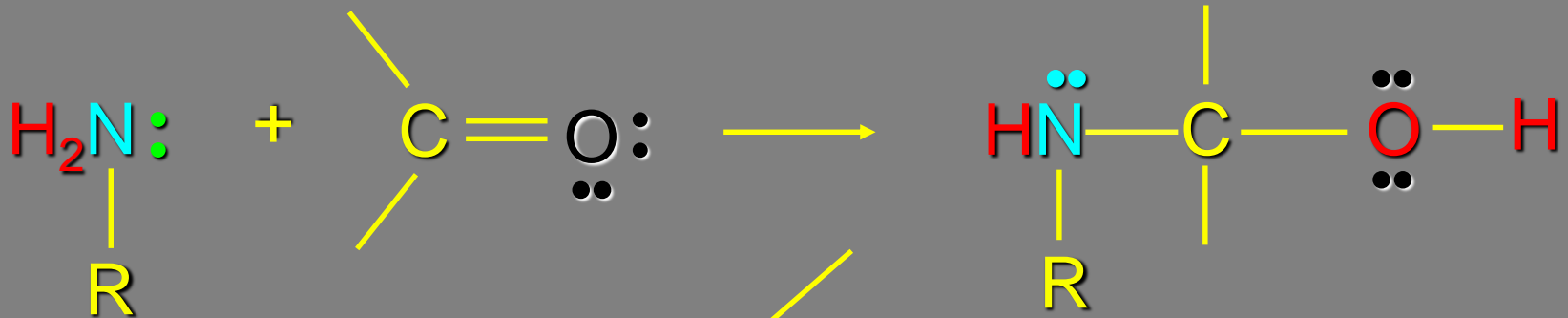
Enaminas

La reacción de Wittig

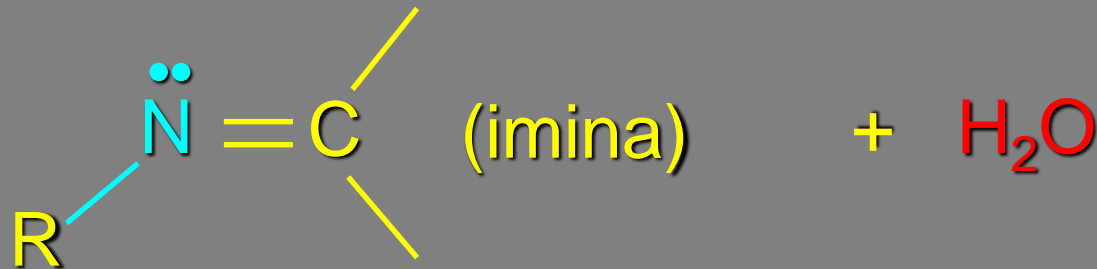
Reacción con Aminas Primarias:
Iminas



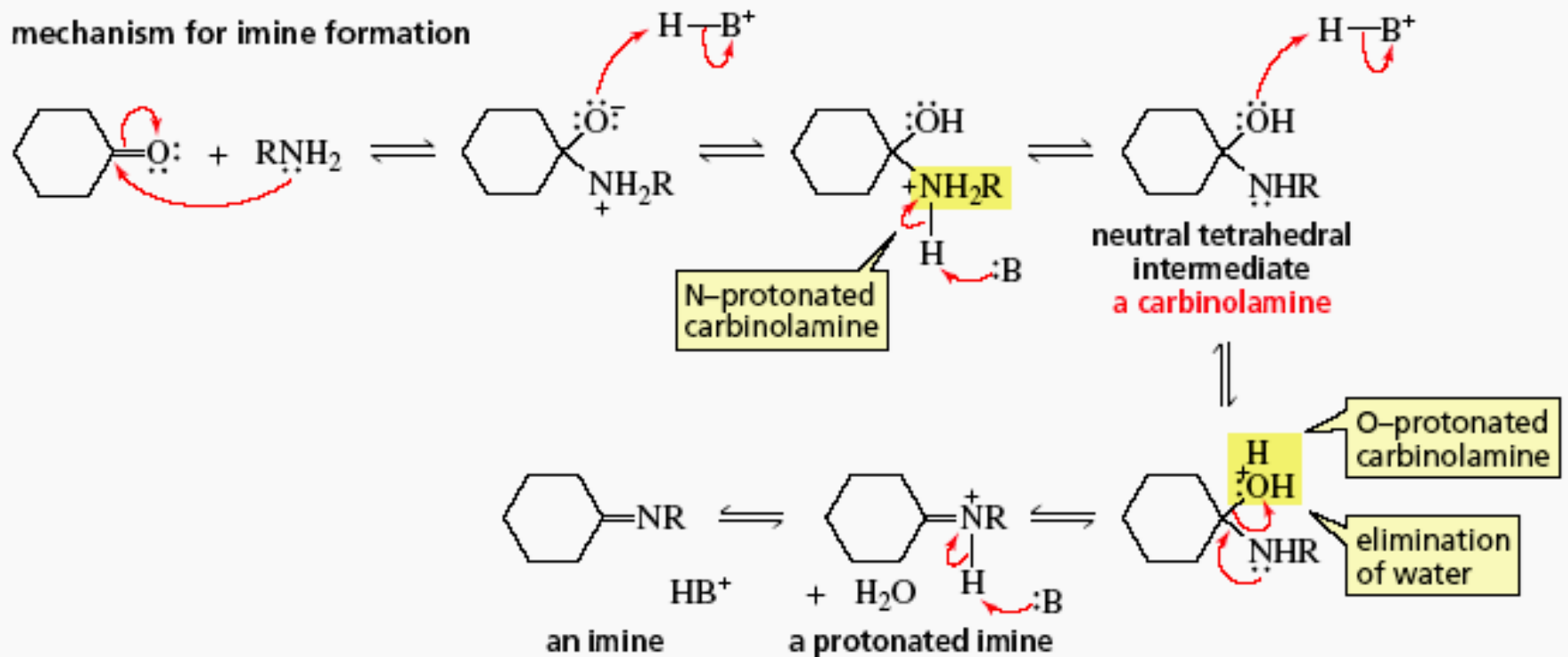
Formación de Imina (Base de Schiff)

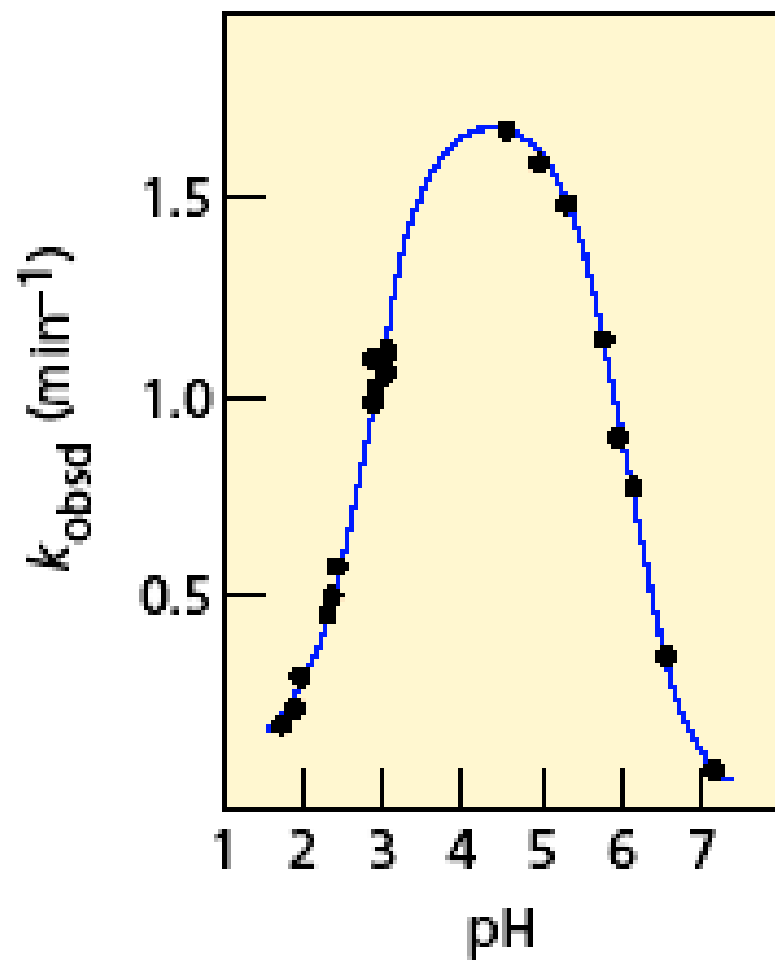


a carbinolamina

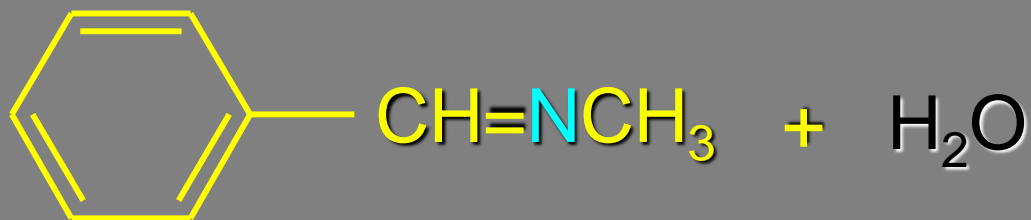
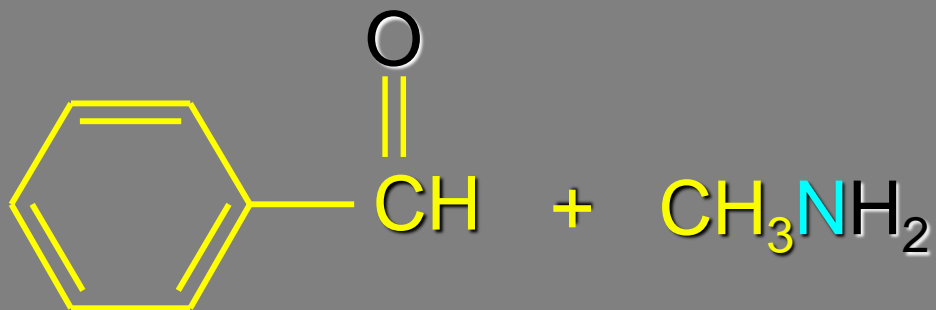


mechanism for imine formation



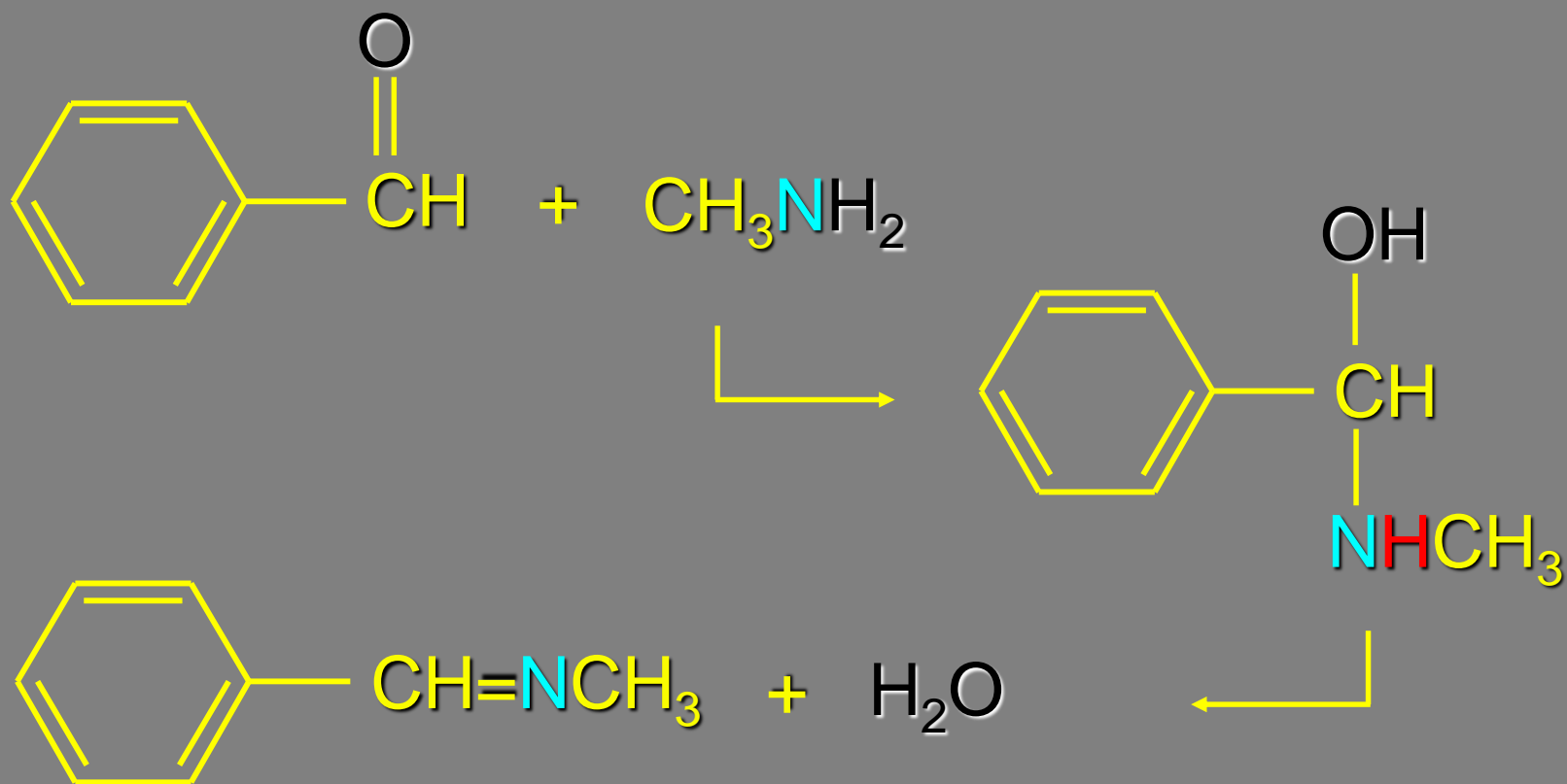


ejemplo



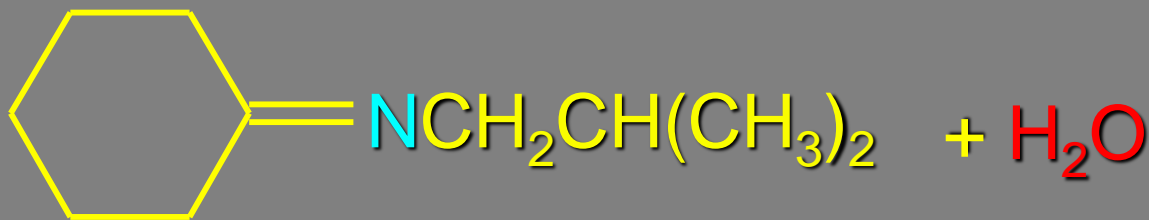
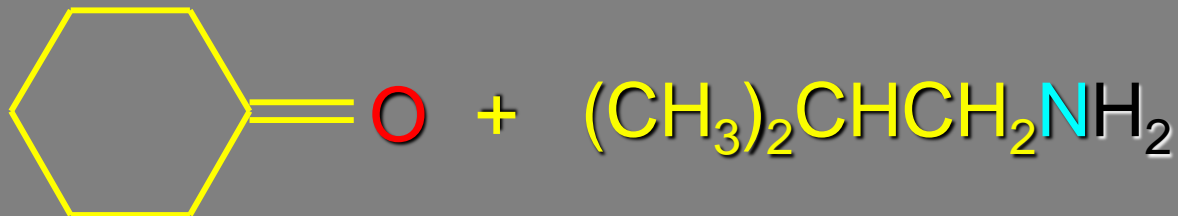
N-Benzilidenmetilamina (70%)

ejemplo



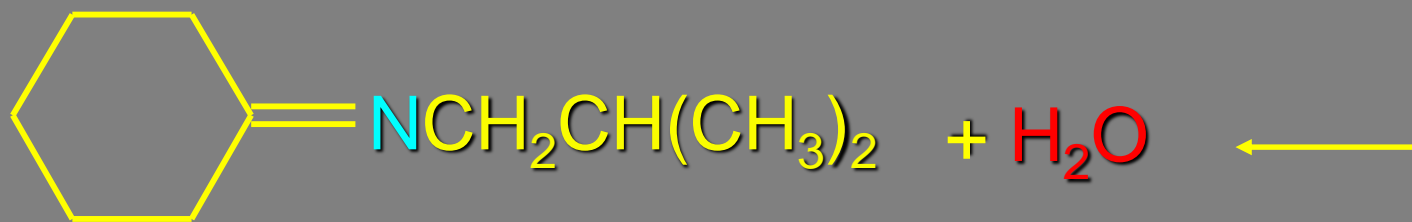
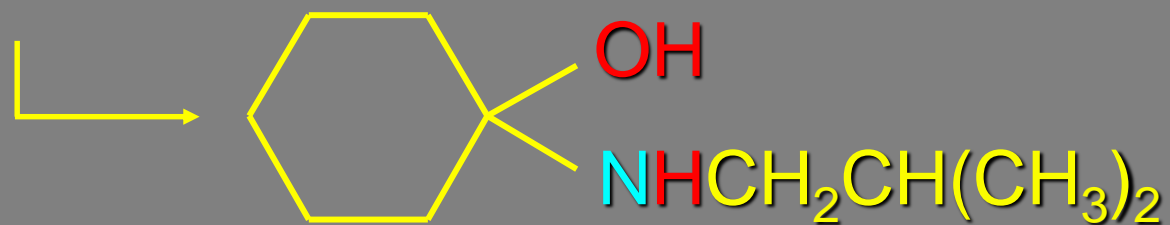
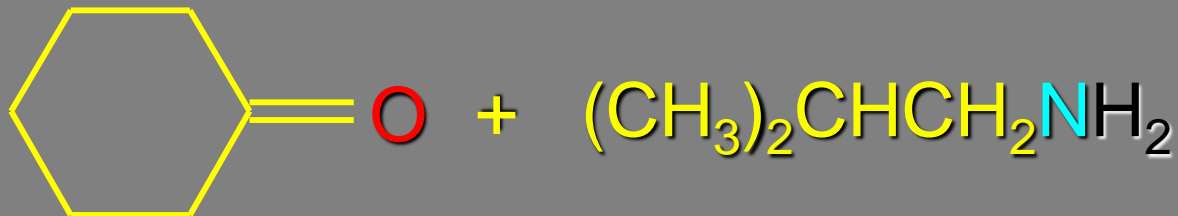
N-Bencilidenmetilamina (70%)

ejemplo



N-Ciclohexilidenisobutilamina
(79%)

ejemplo



N-Ciclohexilidenisobutilamina
(79%)

Formación de Acetal

Formación de Imina

Compuestos relacionados con iminas

Enaminas

La reacción de Wittig

Formación de Acetal

Formación de Imina

Compuestos relacionados con iminas

Enaminas

La reacción de Wittig

Reacción con Derivados de Amoniacco



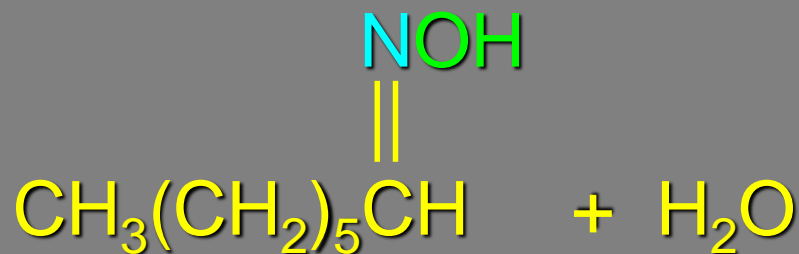
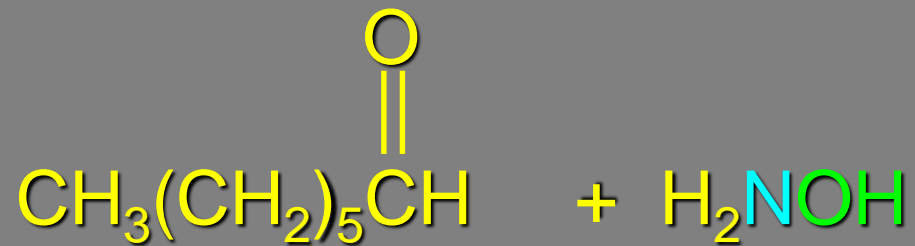
Reacción con Derivados de Amoniacaco



hidroxilamina

oxima

ejemplo



(81-93%)

Reacción con Derivados de Amoniacaco



hidroxilamina

oxima

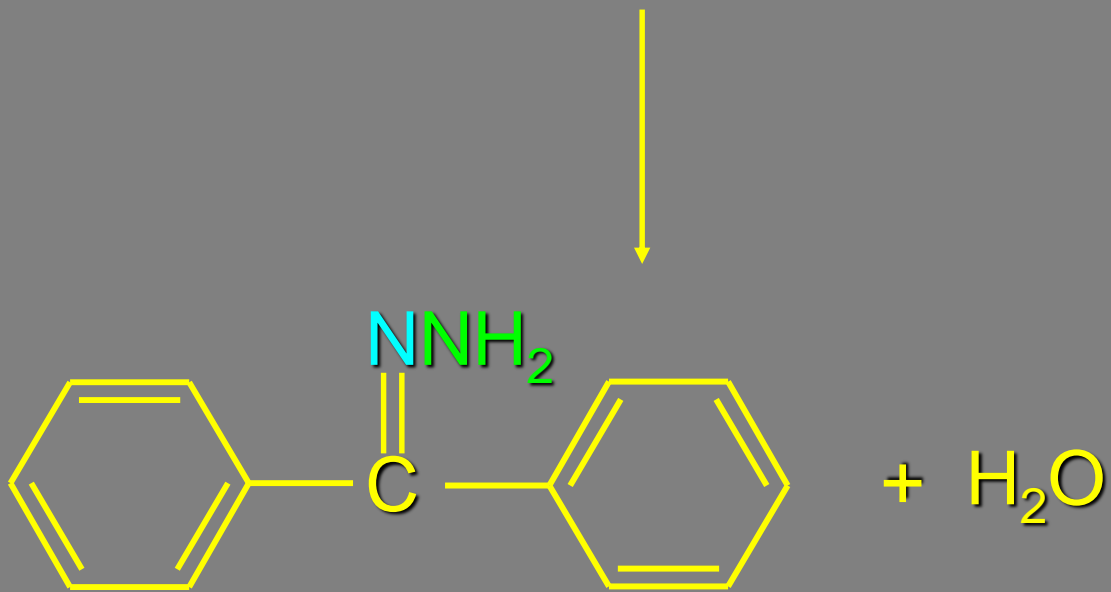
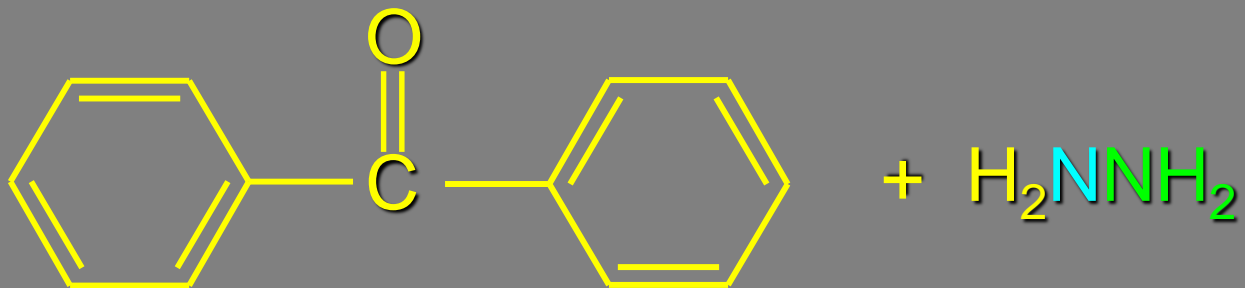


hidrazina

hidrazona

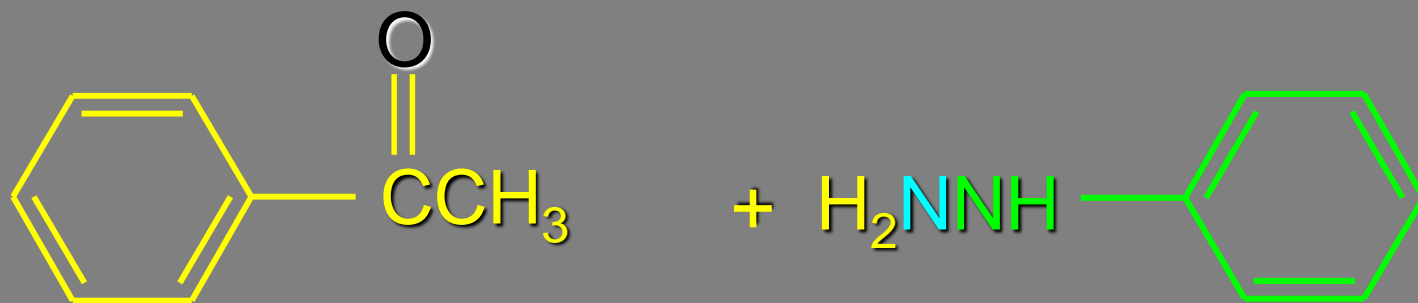
etc.

ejemplo

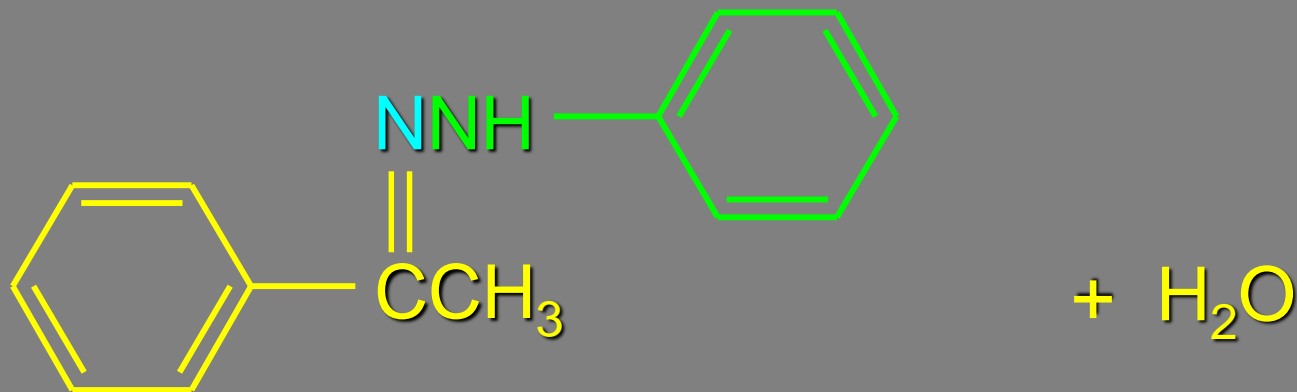


(73%)

ejemplo

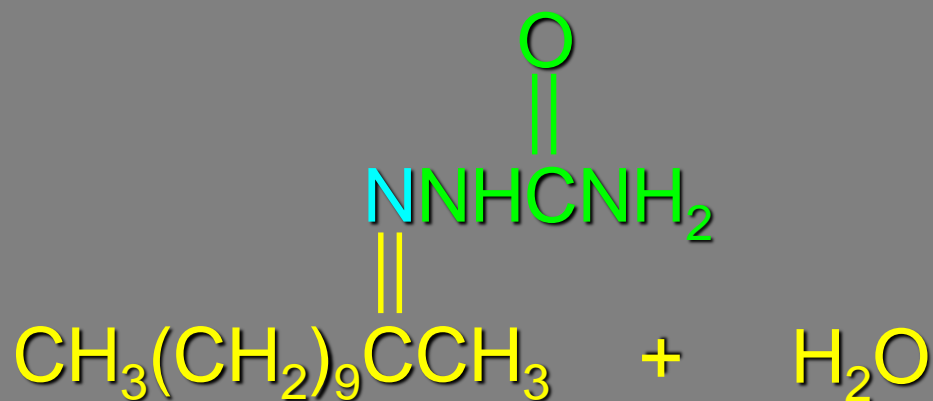
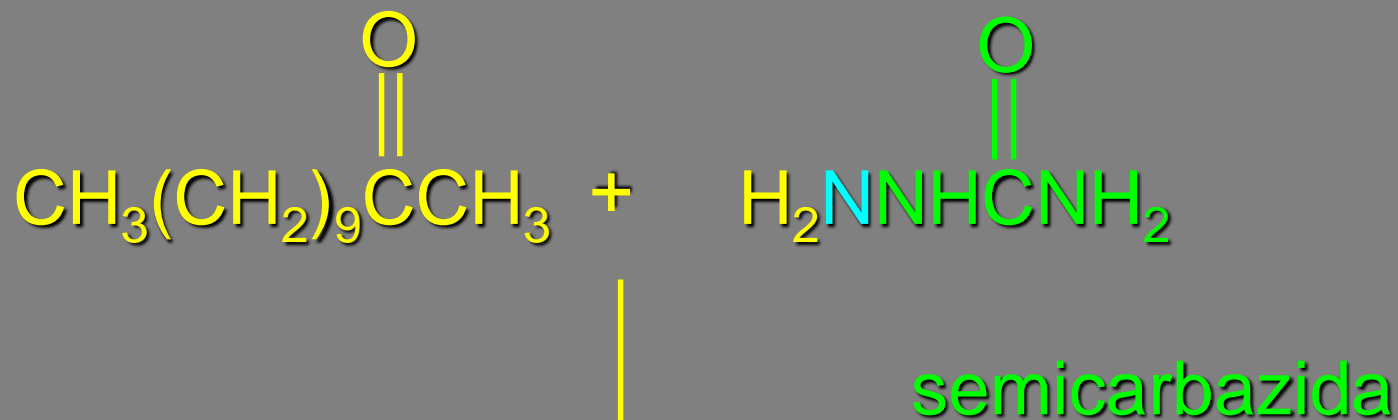


fenilhidrazina



fenilhidrazona (87-91%)

ejemplo



semicarbazona (93%)

Formación de Acetal

Formación de Imina

Compuestos relacionados con iminas

Enaminas

La reacción de Wittig

Formación de Acetal

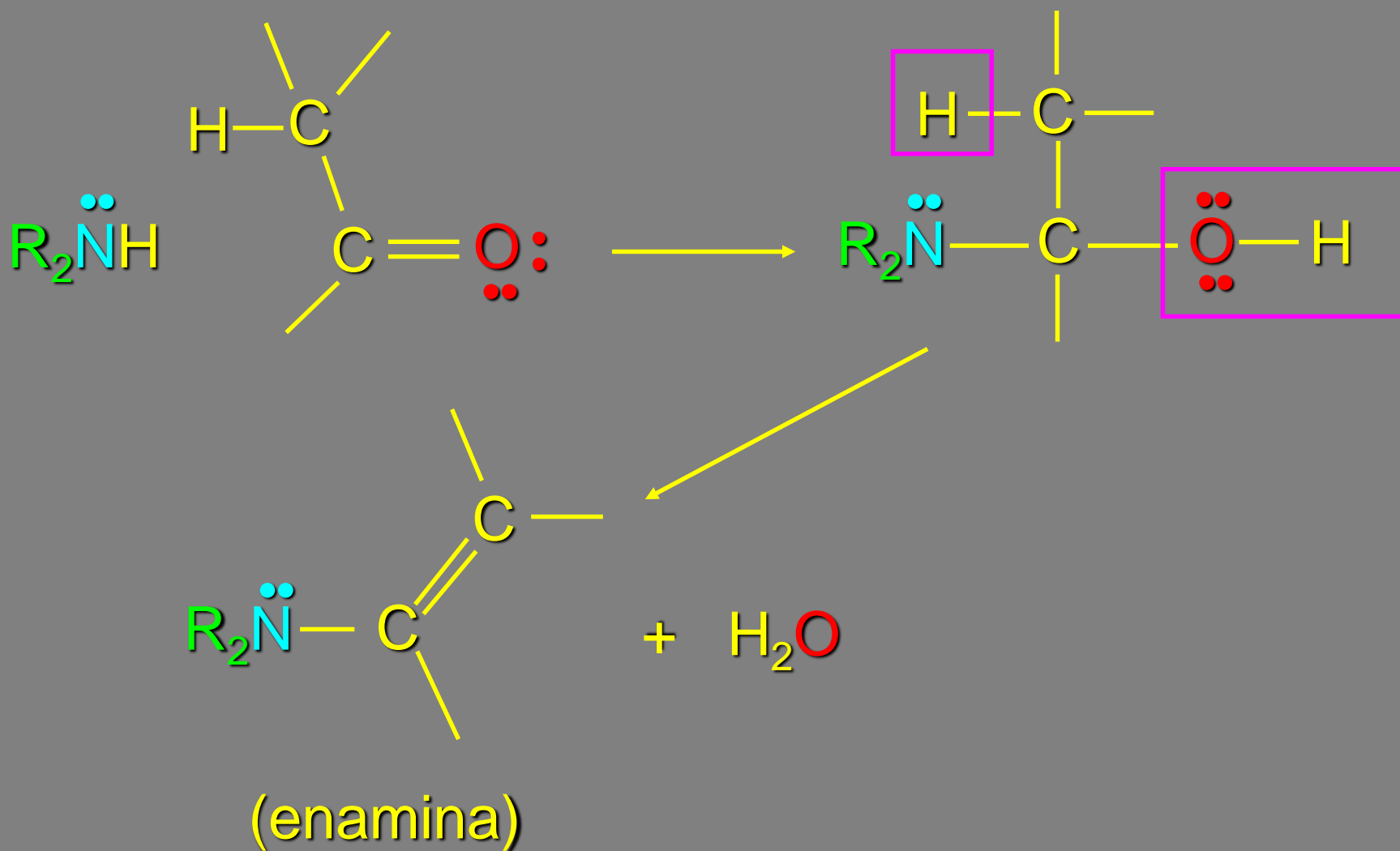
Formación de Imina

Compuestos relacionados con iminas

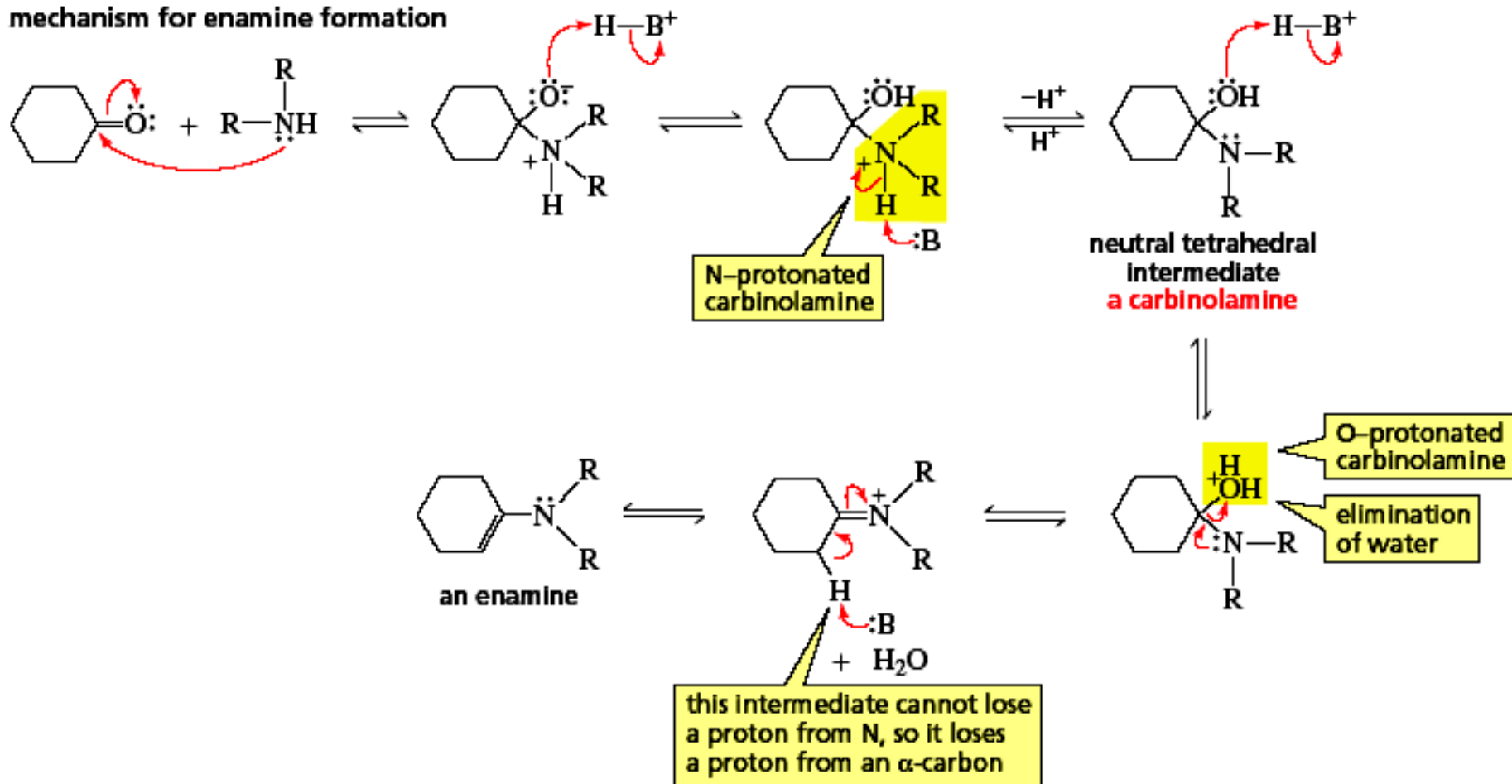
Enaminas

La reacción de Wittig

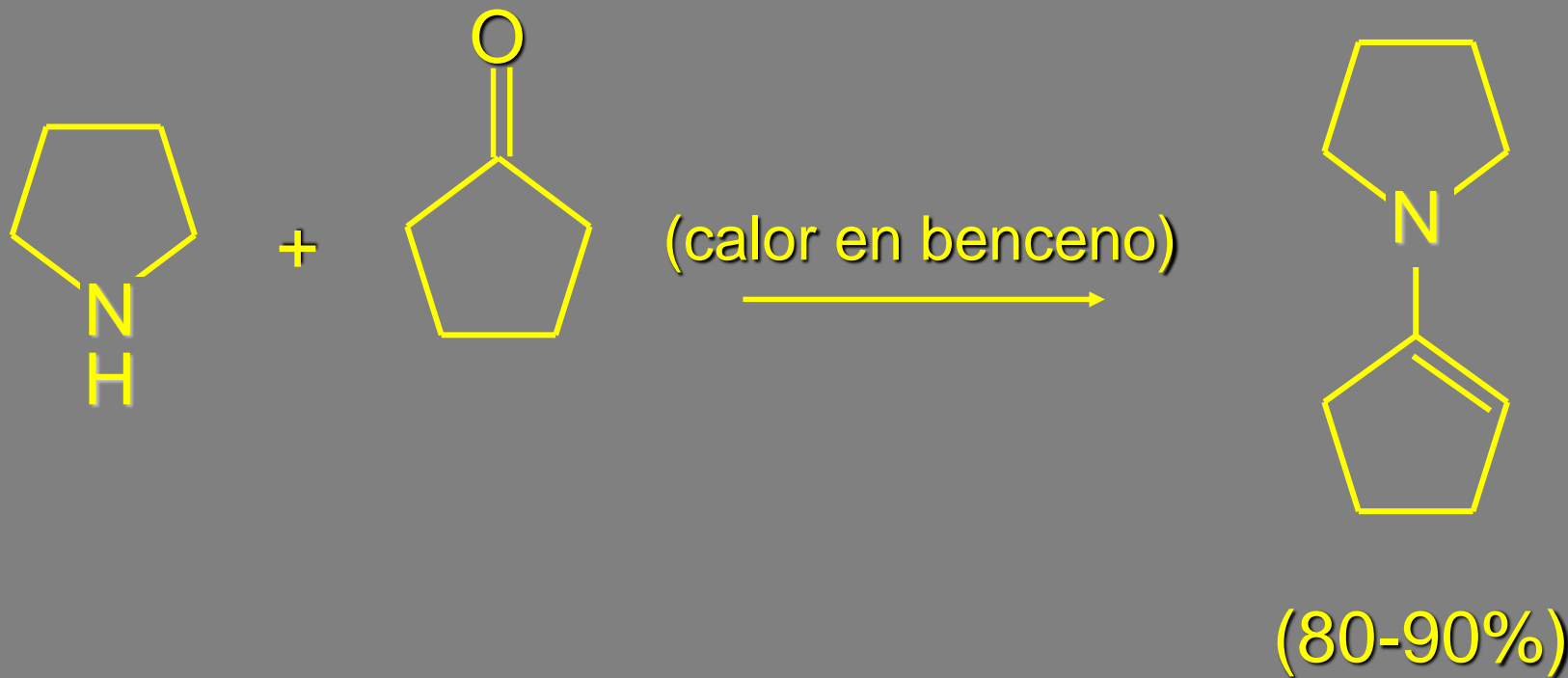
Formación de Enaminas



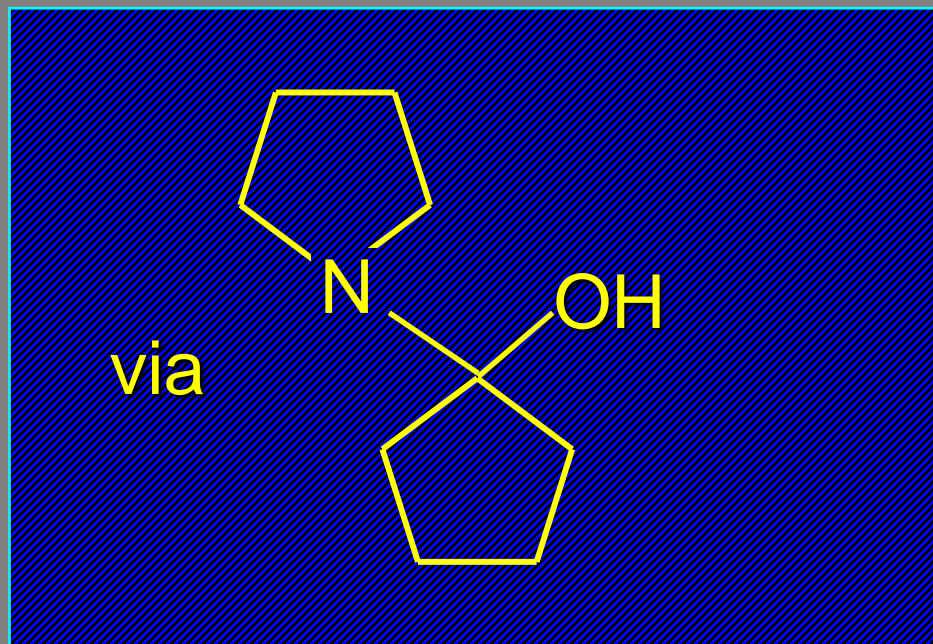
mechanism for enamine formation



ejemplo



ejemplo



Formación de Acetal

Formación de Imina

Compuestos relacionados con iminas

Enaminas

La reacción de Wittig

Formación de Acetal

Formación de Imina

Compuestos relacionados con iminas

Enaminas

La reacción de Wittig

Reacción de Wittig

Reacción de Wittig

Método sintético para preparar alquenos.

Uno de los reactantes es un aldehído o una cetona.

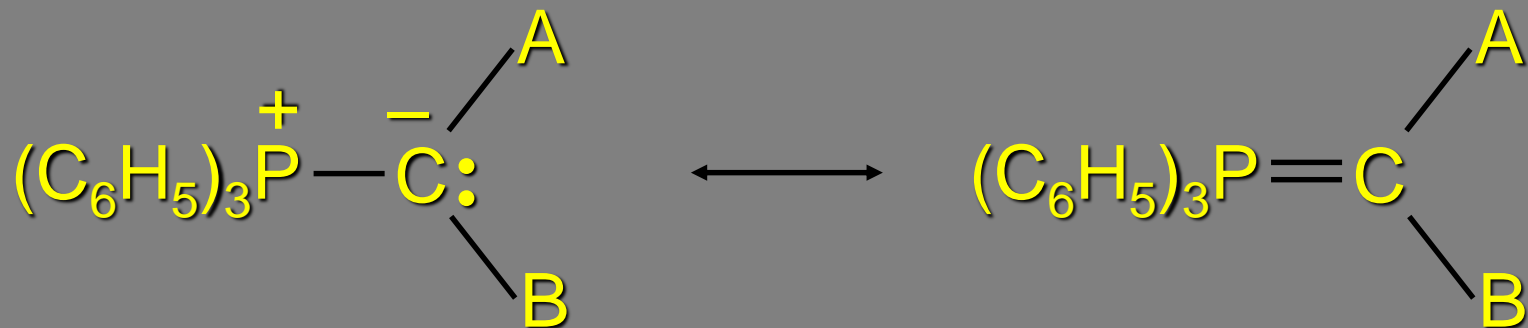
El otro reactante es un iluro de fósforo

Iluros de fósforo

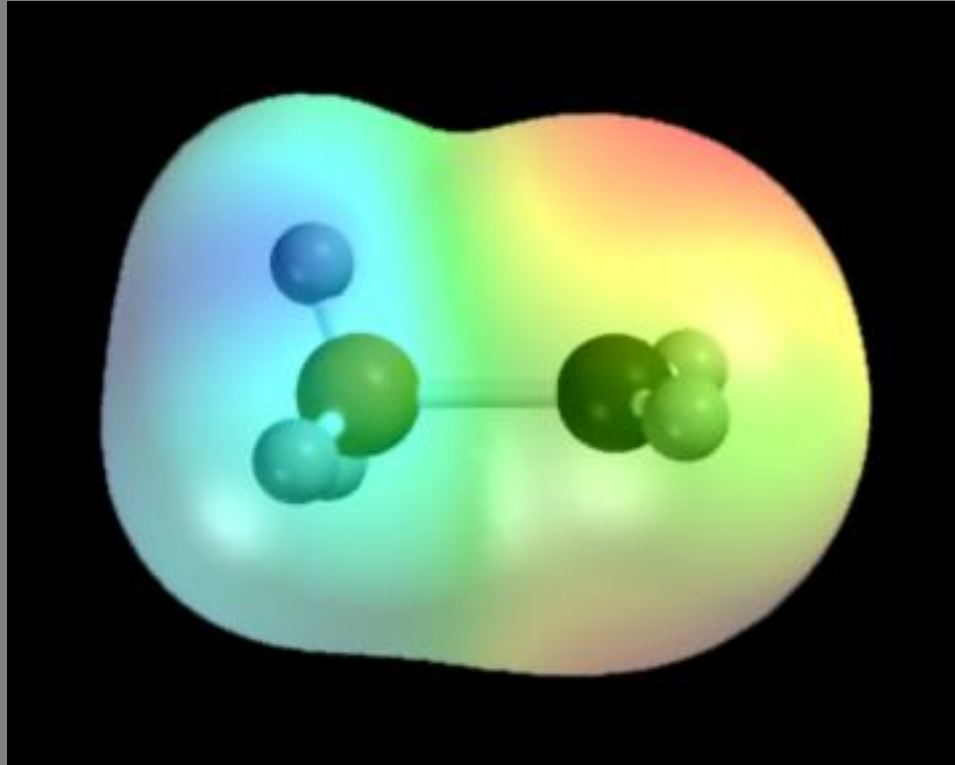
R es usualmente C_6H_5 (fenil)

El punto clave es que el carbono está polarizado

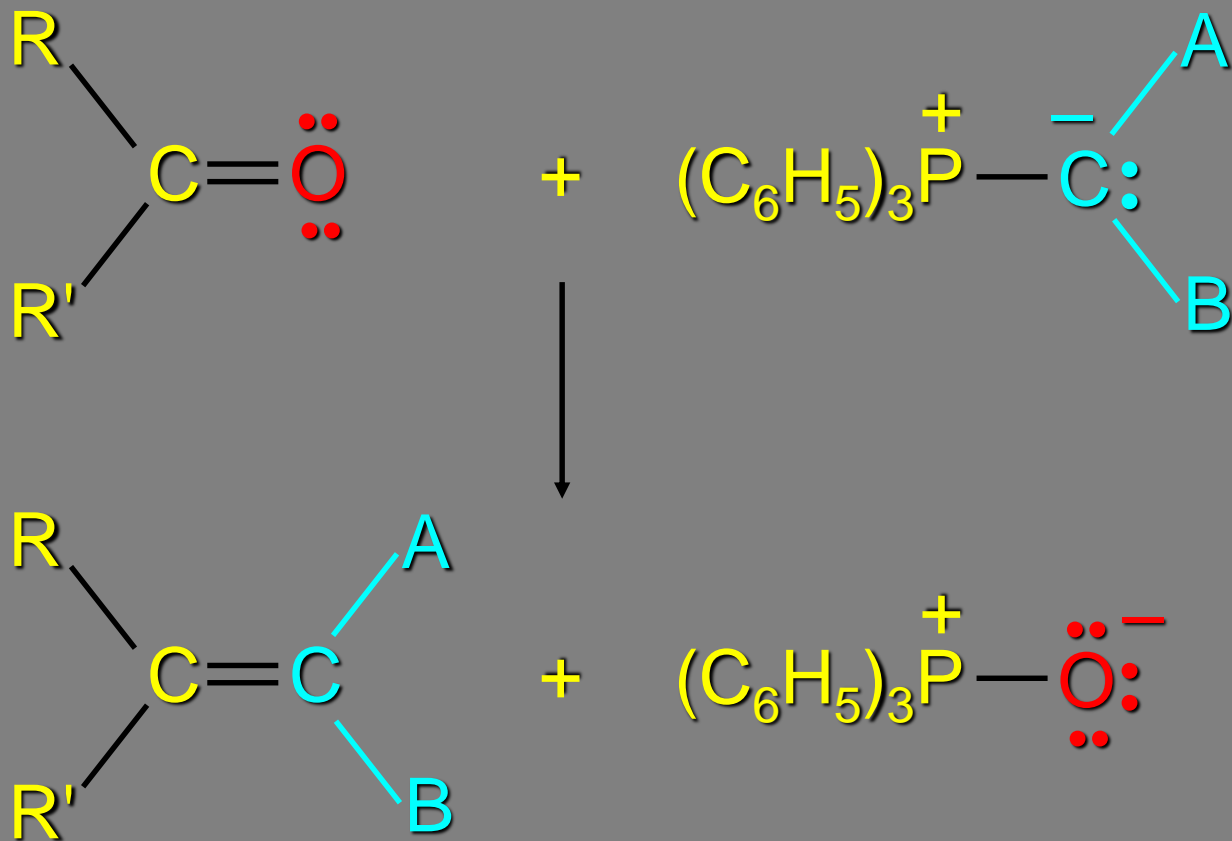
Negativamente y se comporta como un nucleófilo



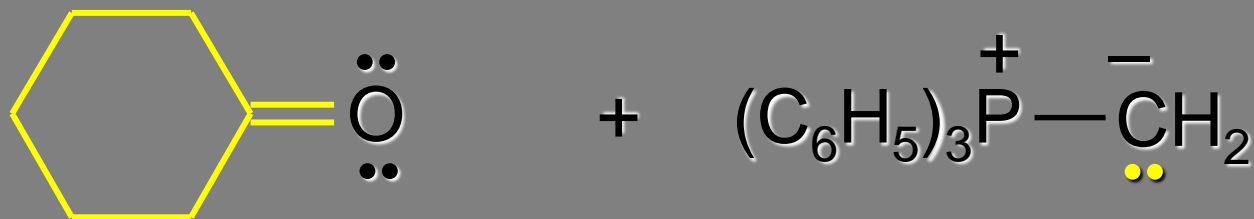
Distribución de carga de un iluro



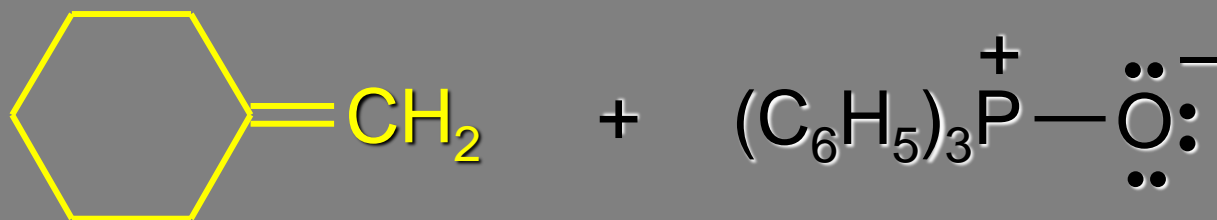
Reacción de Wittig



ejemplo



DMSO

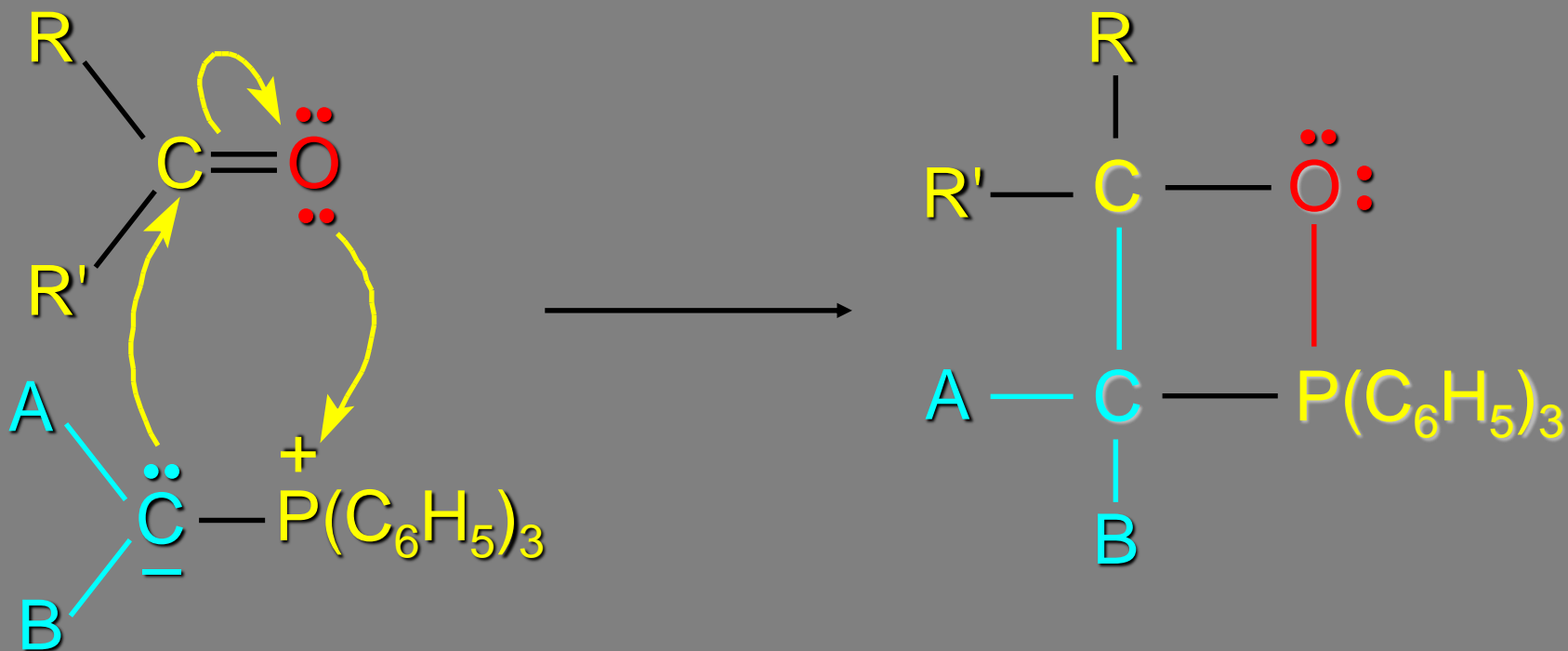


(86%)

dimetil sulfoxido (DMSO) o tetrahidrofurano (THF)

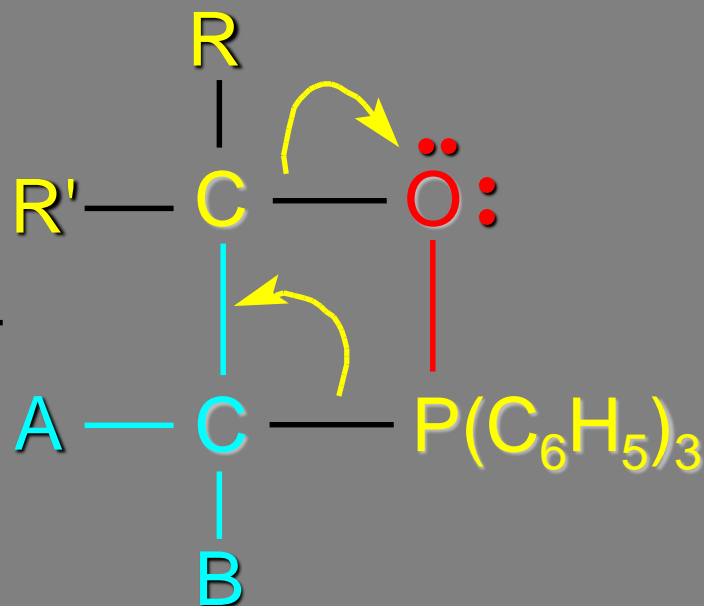
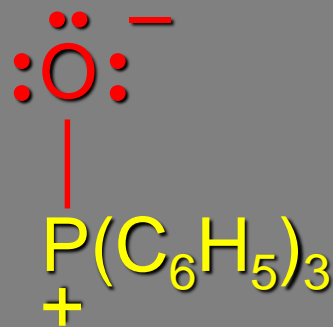
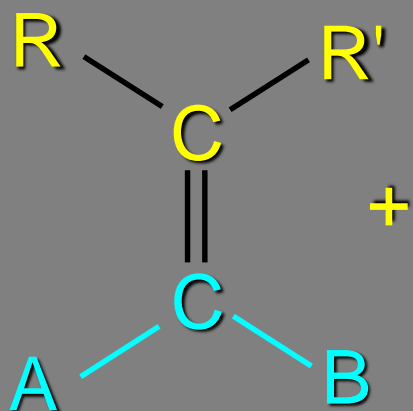
Mecanismo

paso 1



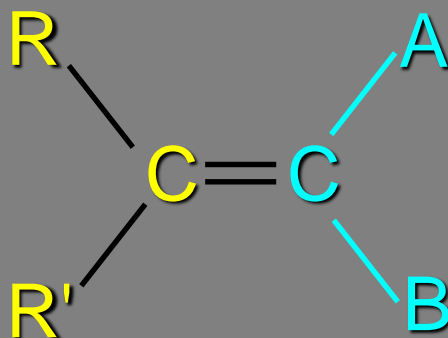
Mecanismo

paso 2



*Planificación de la síntesis de un alqueno via
Reacción de Wittig*

Análisis retrosintético



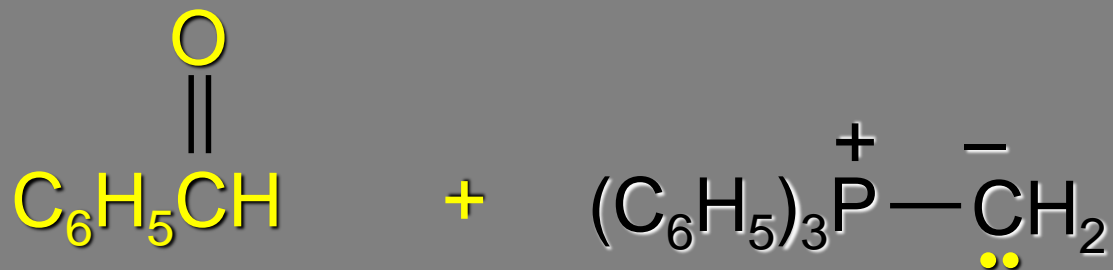
Hay dos posibles rutas para la síntesis del alqueno.

Analizando la estructura retrosintéticamente.

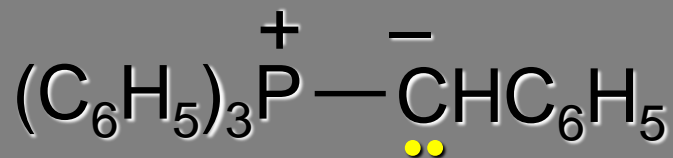
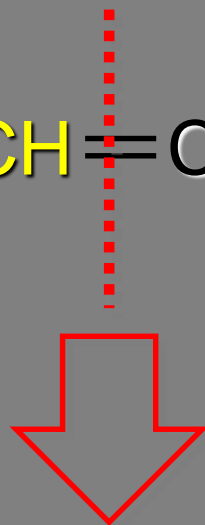
Desconexión del doble enlace carbono-carbono.

Un extremo vendría del carbonilo, el otro del iluro.

Análisis retrosintético del estireno



Análisis retrosintético del estireno



+



Preparación de iluros

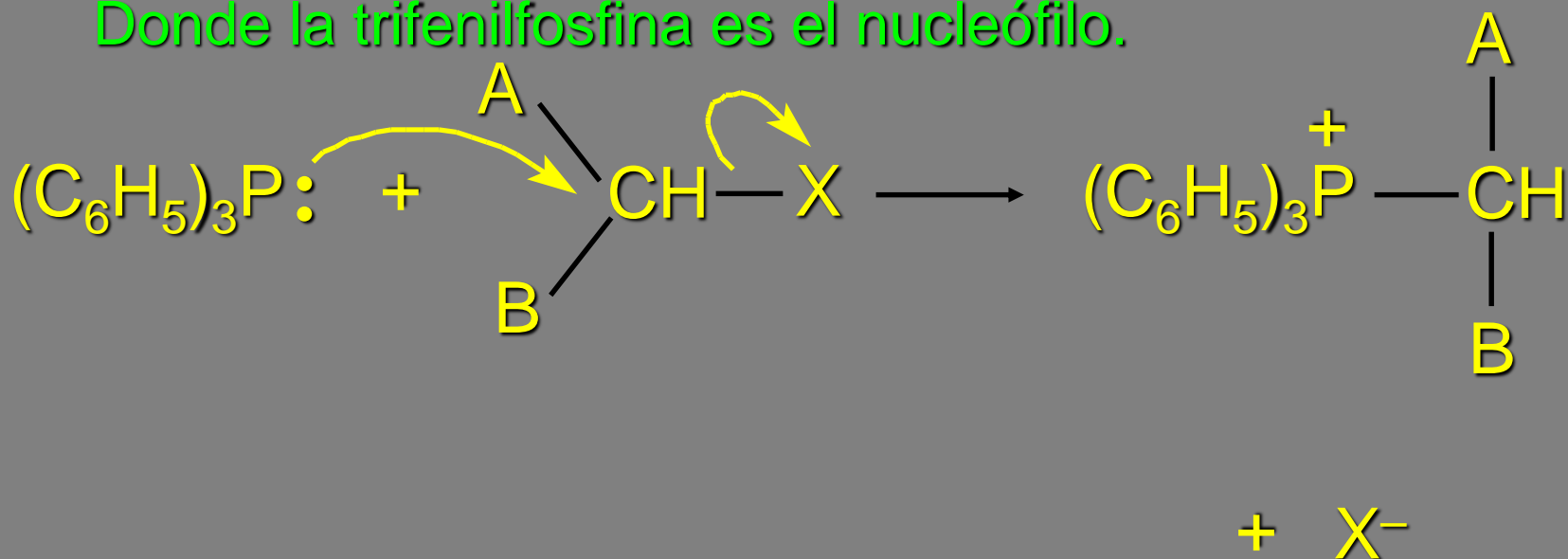
Los iluros se preparan a partir de un haluro de alquilo a través de dos procesos.

El primer paso es una sustitución nucleofílica. Donde la trifenilfosfina es el nucleófilo.

Preparación de iluros

Los iluros se preparan a partir de un haluro de alquilo a través de dos procesos.

El primer paso es una sustitución nucleofílica. Donde la trifenilfosfina es el nucleófilo.

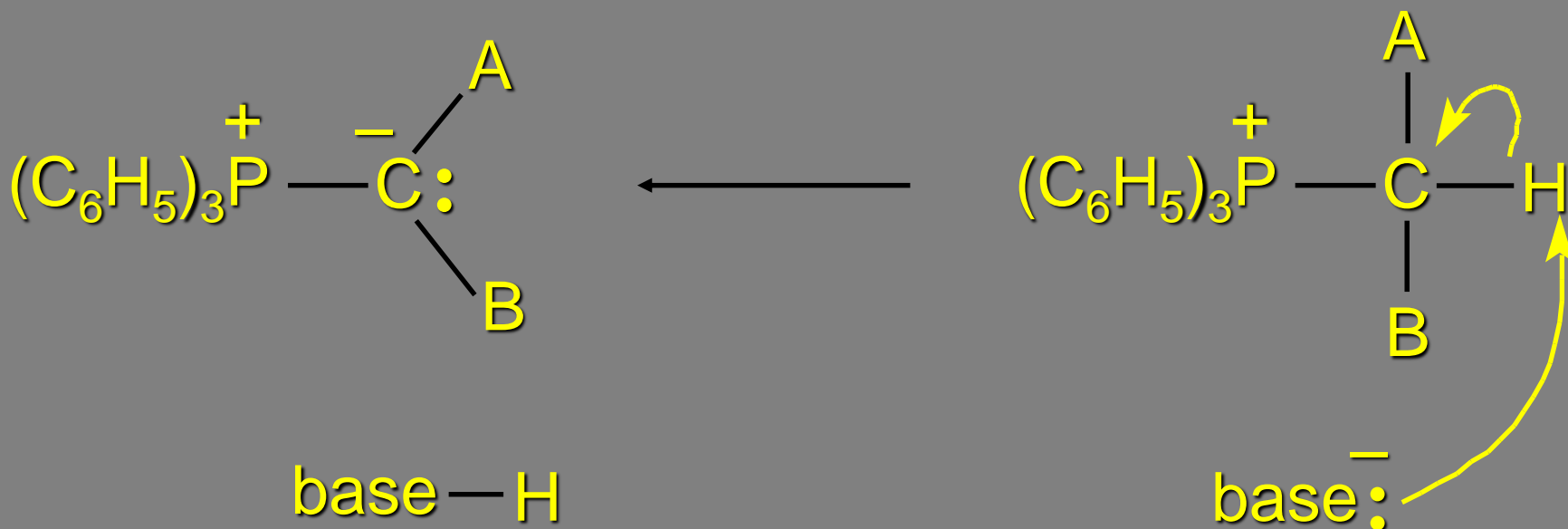


Preparación de iluros

En el segundo paso, la sal de fosfonio es tratada con base fuerte para remover el protón del carbono enlazado al fósforo

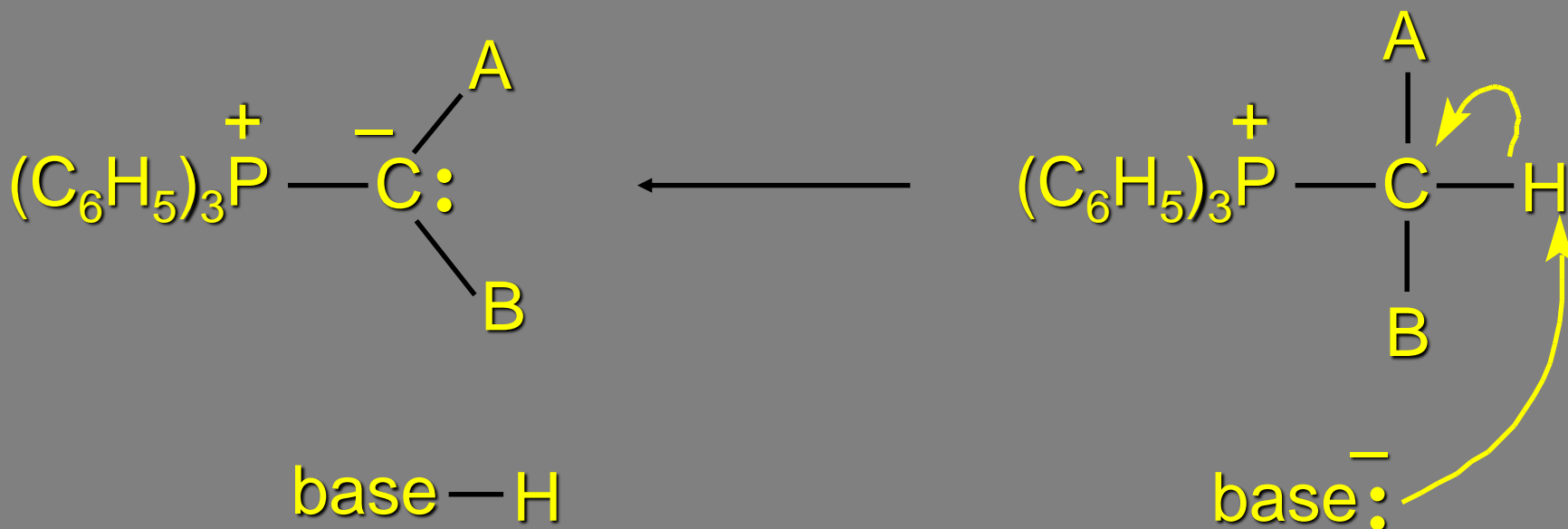
Preparación de iluros

En el segundo paso, la sal de fosfonio es tratada con base fuerte para remover el protón del carbono enlazado al fósforo

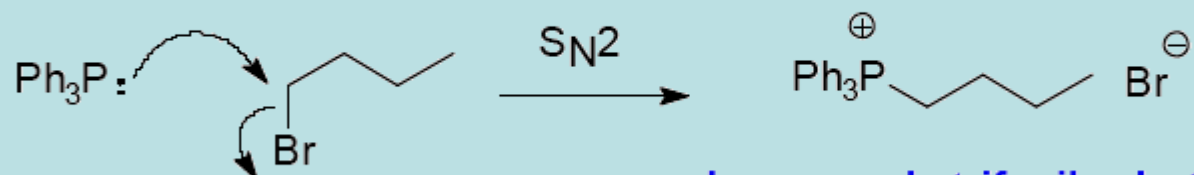


Preparación de iluros

Las bases típicamente utilizadas son reactivos orgánico litio (RLi) y la base conjugada del dimetil sulfóxido como una sal sódica $[\text{NaCH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3]$.



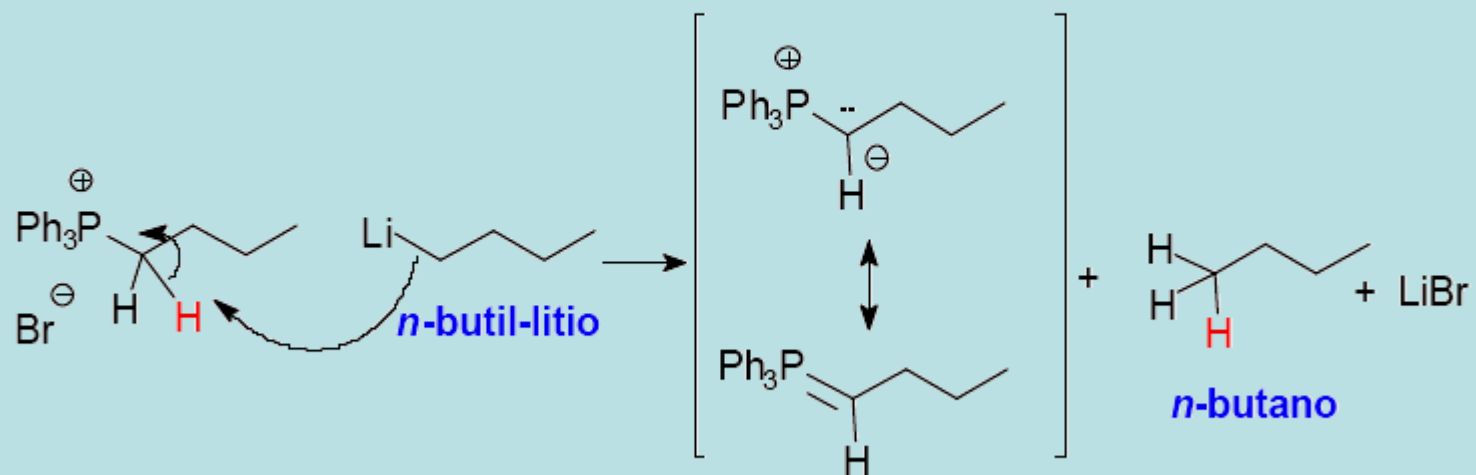
1º. Síntesis de la sal de fosfonio.



bromuro de trifenil *n*-butil fosfonio

2º. Generación del iluro de fósforo.

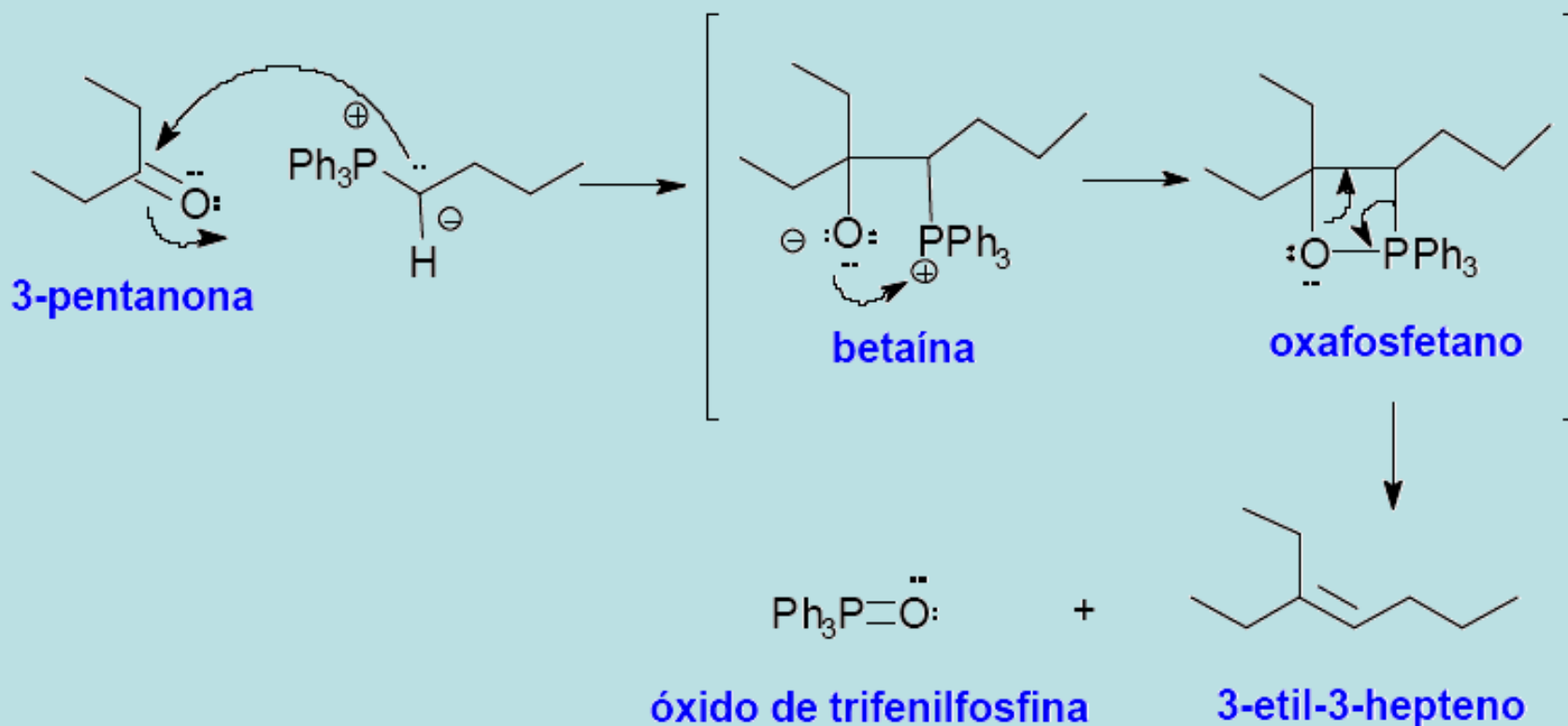
El iluro de fósforo se genera por reacción de tipo ácido-base entre la sal de fosfonio (el ácido) y una base fuerte, por ejemplo butil-litio.



iluro de fósforo

3º. Reacción de Wittig.

El iluro normalmente no se aísla sino que se añade, a la mezcla de reacción que lo contiene, el aldehído o la cetona para que tenga lugar el proceso de formación del doble enlace C=C. En el caso de la síntesis que nos ocupa, el compuesto carbonílico que hay que añadir a la reacción es la 3-pentanona.



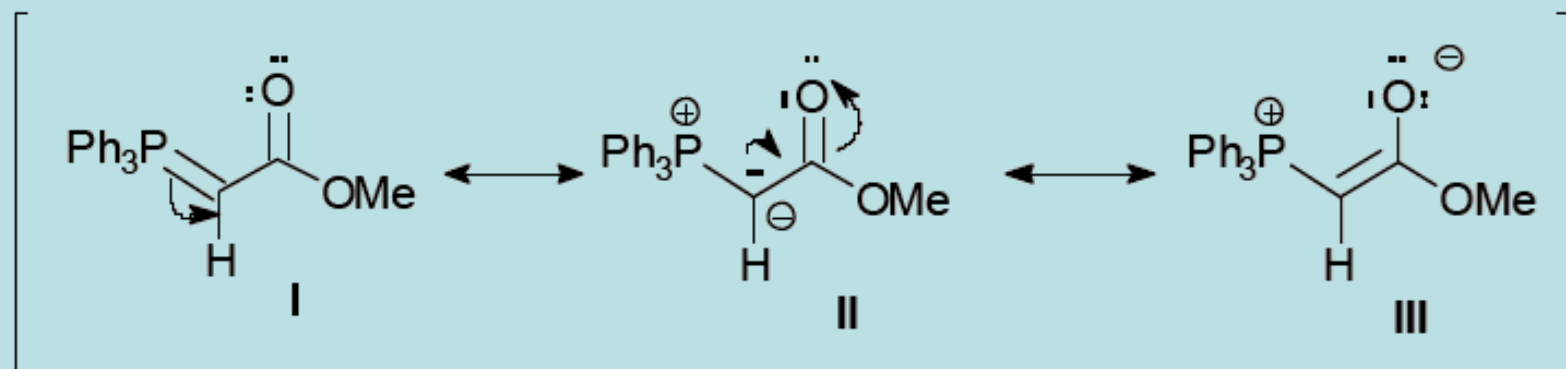
Estereocontrol en la reacción de Wittig.

Las reacciones de Wittig son estereoselectivas puesto que conducen, en muchas ocasiones, a la formación mayoritaria de la olefina E o de la olefina Z en función del grado de estabilidad del iluro empleado en el proceso.

a) Cuando el iluro está estabilizado el doble enlace que se forma es mayoritariamente el de configuración E.

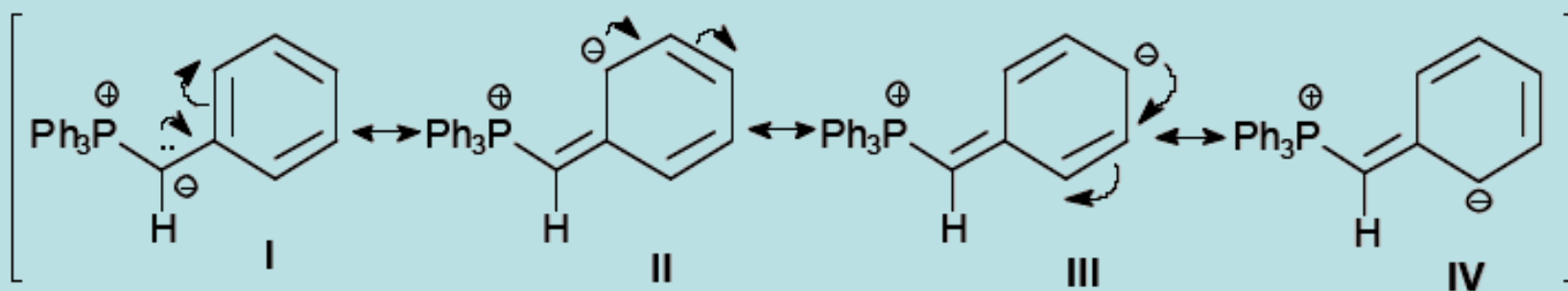
Un iluro se dice que está estabilizado cuando la carga negativa se deslocaliza por resonancia con un grupo electrón-atrayente. Un ejemplo de iluro estabilizado es el metoxycarbonilmetilentrifenilfosforano ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$), cuyas estructuras resonantes se dan a continuación:

Estructuras resonantes del metoxycarbonilmetilentrifenilfosforano: iluro estabilizado



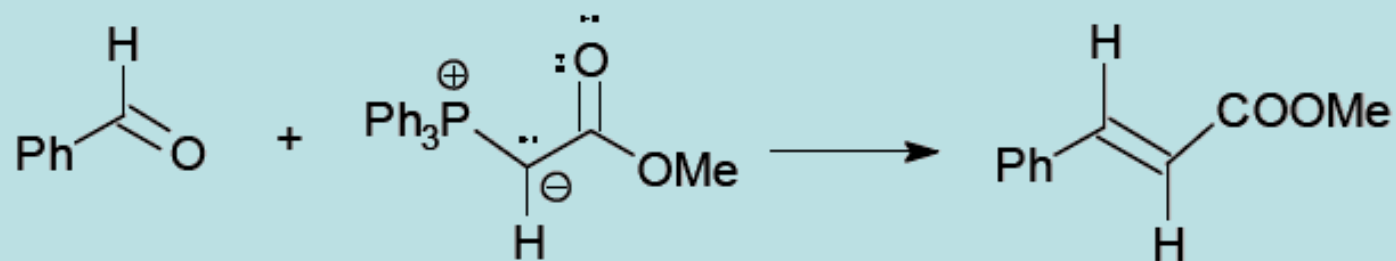
Otro caso de iluro estabilizado lo constituye el bencilidtrifenilfosforano ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHPh}$). En este caso el iluro se estabiliza por deslocalización de la carga negativa sobre el anillo aromático, como se aprecia en las estructuras resonantes II, III y IV que se indican en la siguiente figura:

**Estructuras resonantes del bencilidtrifenilfosforano:
iluro estabilizado**



La reacción de estos iluros estabilizados con aldehídos proporciona mayoritariamente el compuesto olefínico con configuración E en el doble enlace. Por ejemplo, la reacción entre benzaldehído y el $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ forma muy mayoritariamente el (E)-3-fenilpropenoato de metilo:

Síntesis de alquenos E con iluros estabilizados

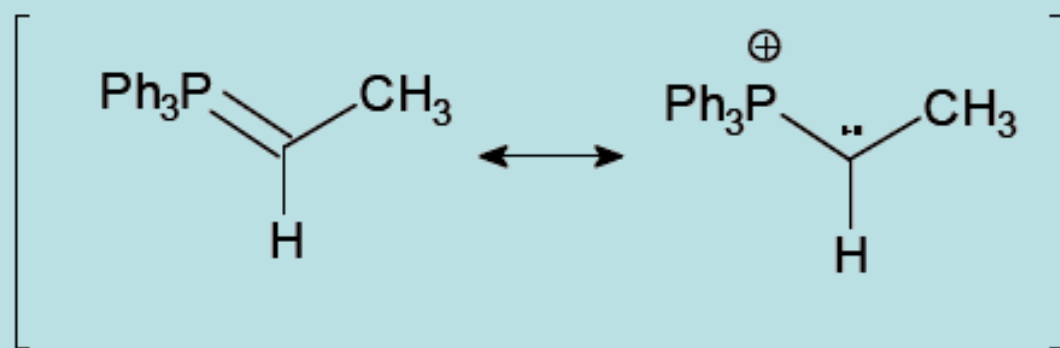


(E)-3-fenilpropenoato de metilo

b) Cuando el iluro no está estabilizado el doble enlace que se forma es mayoritariamente el de configuración Z.

Un iluro no estabilizado es el que presenta muy poca deslocalización de la carga negativa. Un ejemplo de esta clase de iluros lo constituye el etilidnitrifenilfosforano, cuyas estructuras resonantes se indican a continuación:

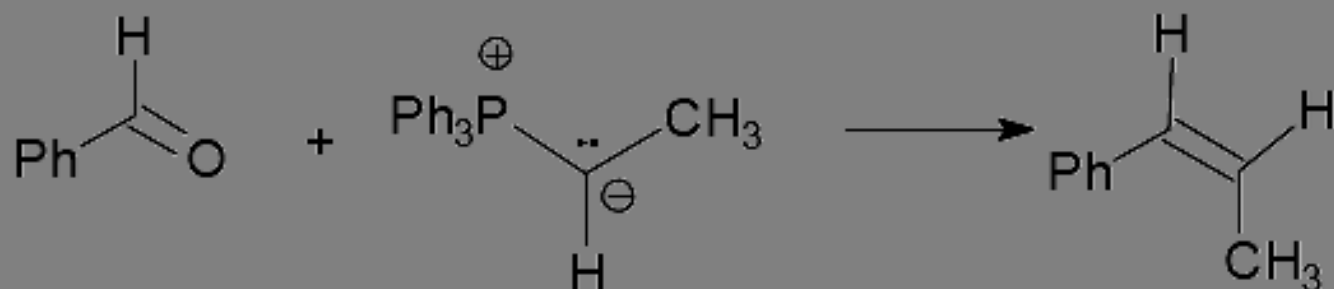
**Estructuras resonantes del etilidnitrifenilfosforano:
iluro no estabilizado**



Al contrario que en los dos iluros anteriores el grupo metilo del $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_3$ no puede deslocalizar la carga negativa ni por efecto inductivo ni por efecto resonante.

La reacción de este iluro con aldehídos proporciona mayoritariamente el compuesto olefínico con configuración Z en el doble enlace.

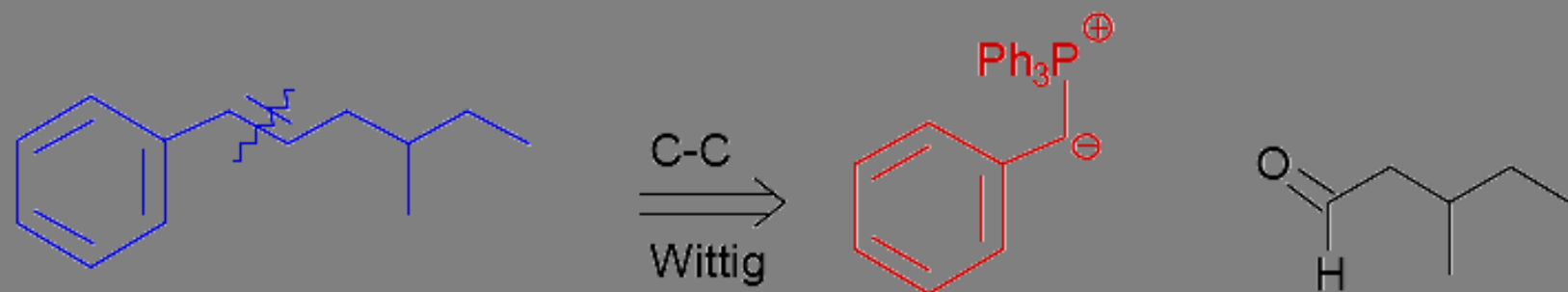
Síntesis de alquenos Z con iluros no estabilizados



(Z)-1-fenil-1-propeno

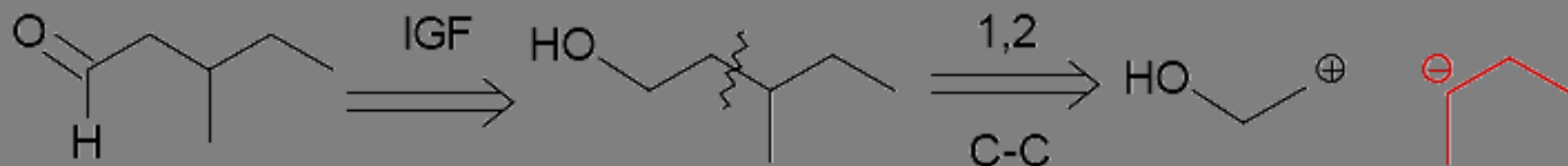
Una ejemplo de aplicación de las reacciones de Wittig estereoselectivas lo constituye la síntesis del (E)-1-fenil-4-metil-1-hexeno, que se podría analizar del siguiente modo:

Retrosíntesis del (E)-1-fenil-4-metil-1-hexeno

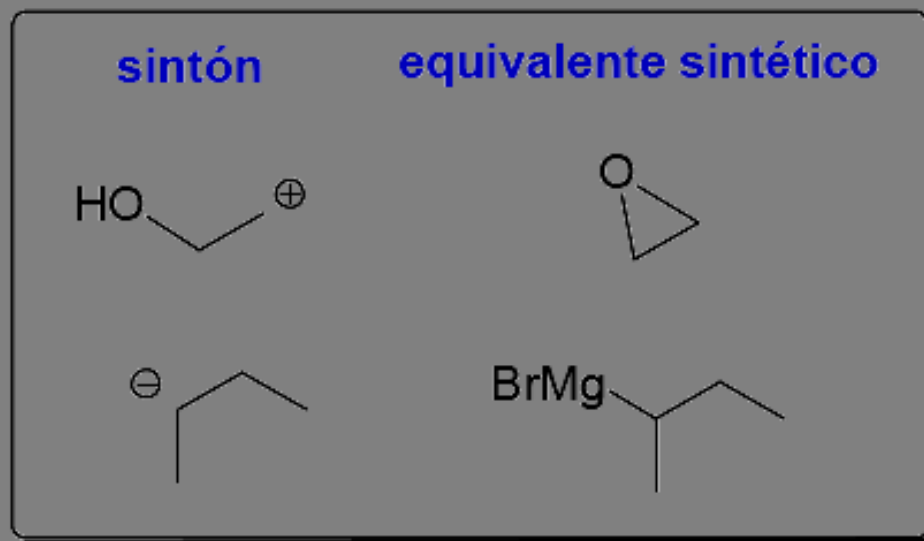


El aldehído resultante de la desconexión, el 3-metilpentanal, se podría continuar desconectando mediante el siguiente esquema retrosintético:

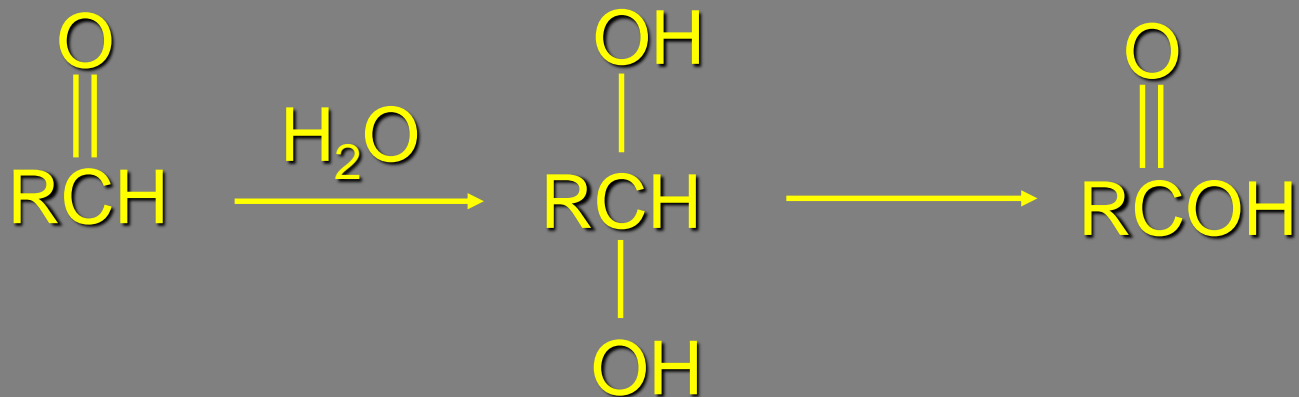
Retrosíntesis del 3-metilpentanal



Los equivalentes sintéticos de esta desconexión son los siguientes:

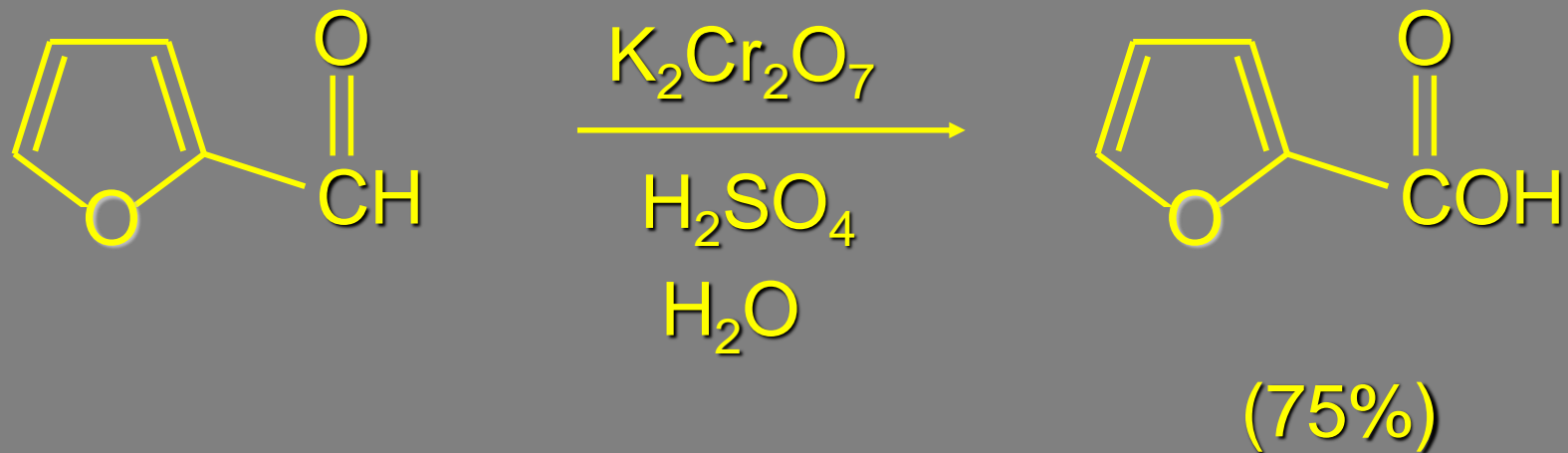


OXIDACION DE ALDEHIDOS

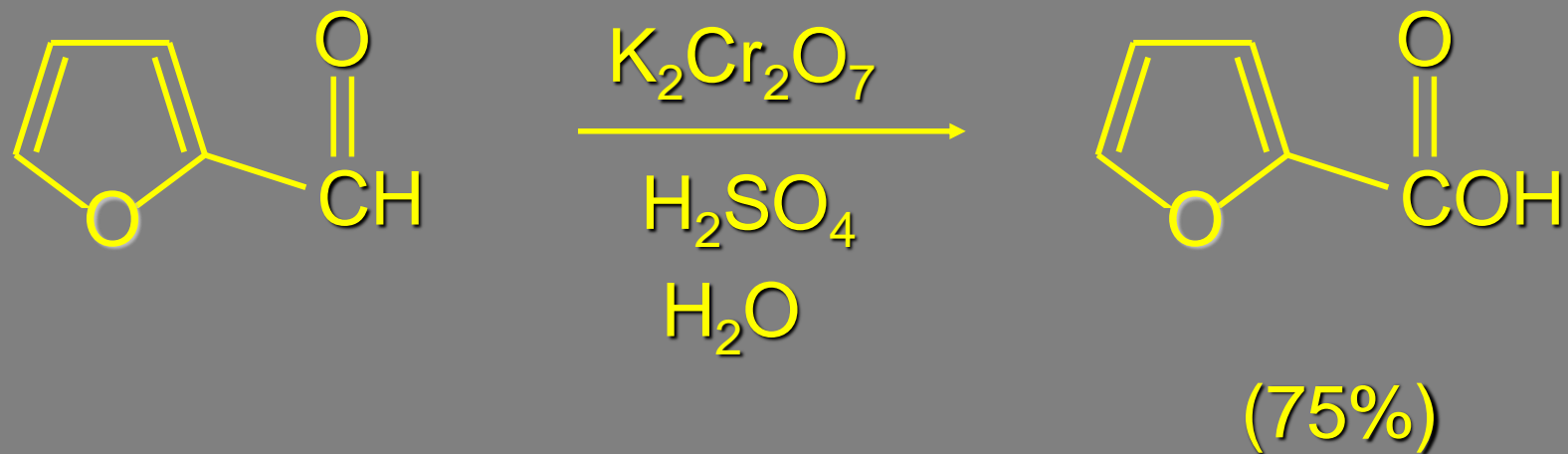


EN SOLUCION ACUOSA

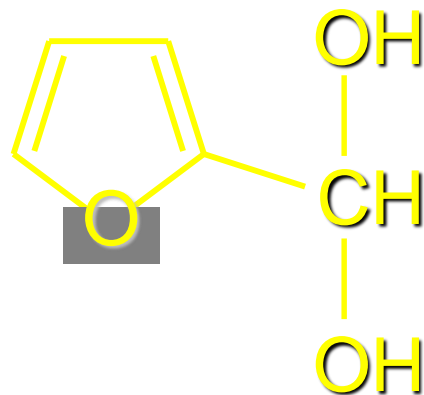
ejemplo



ejemplo



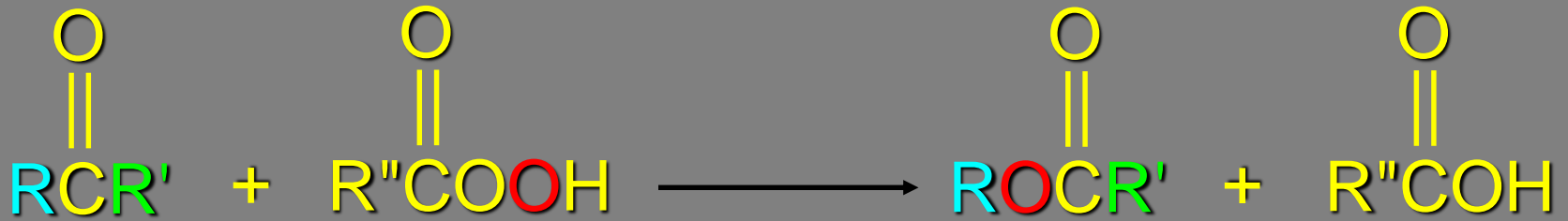
via



*Oxidación
de Baeyer-Villiger de cetonas*

La oxidación de cetonas con perácidos da ésteres a través de un rearrreglo.

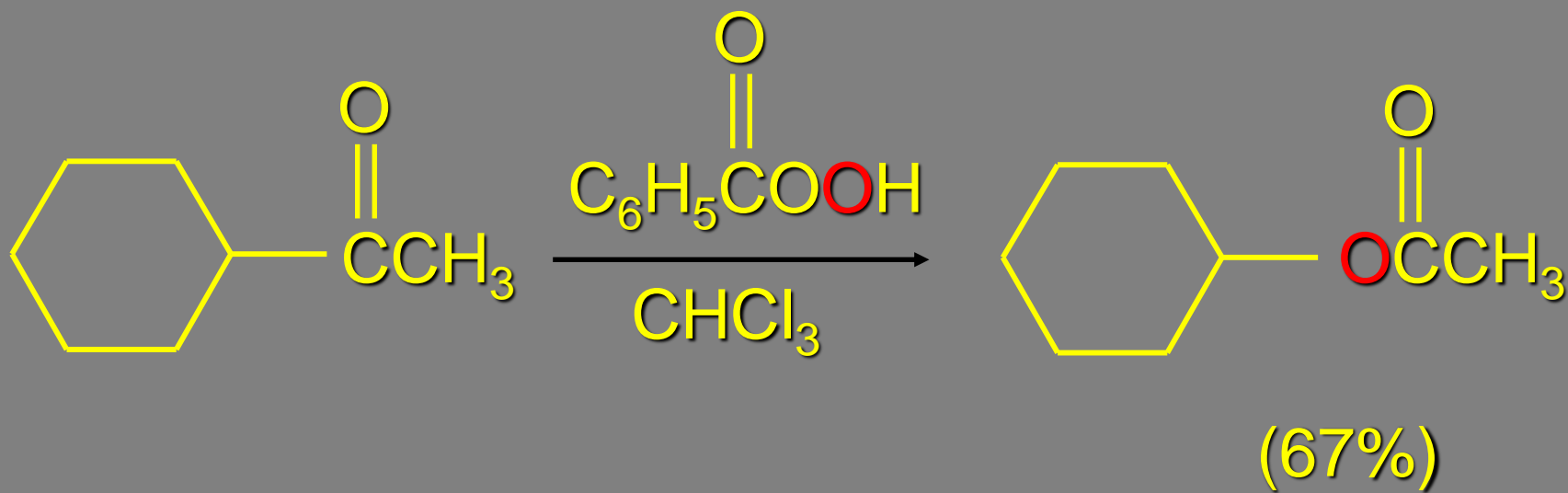
General



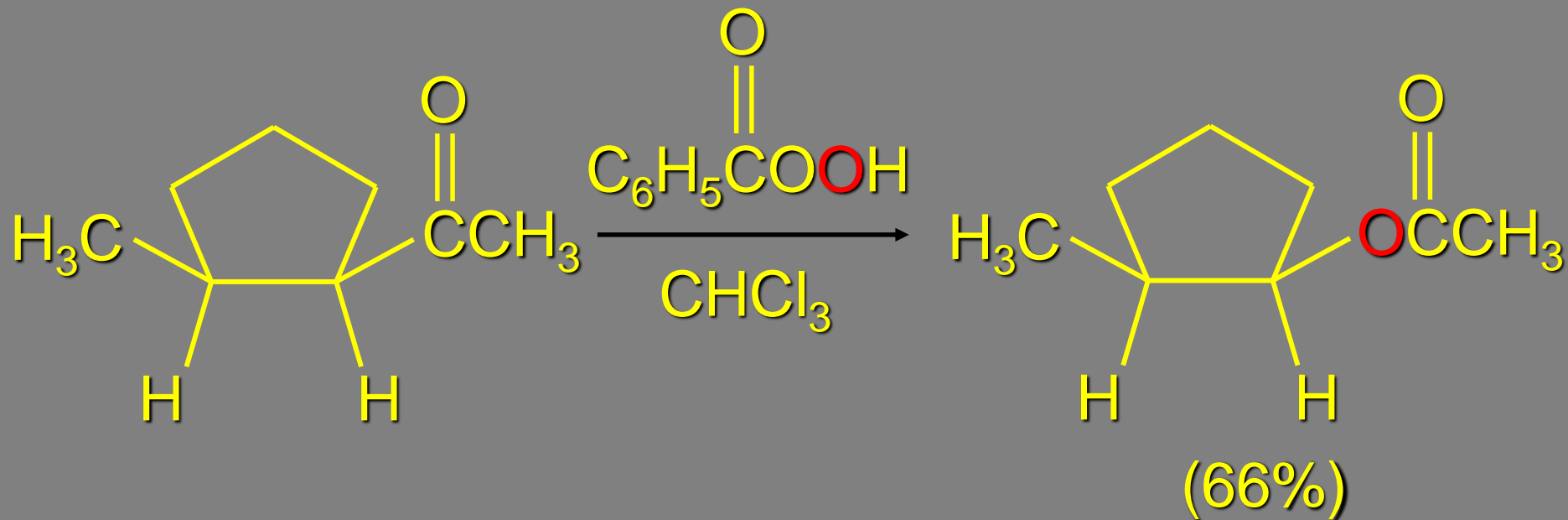
cetona

Ester

ejemplo



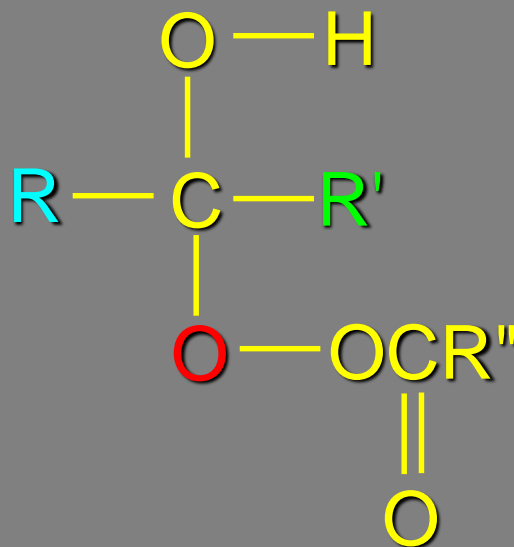
estereoquímica



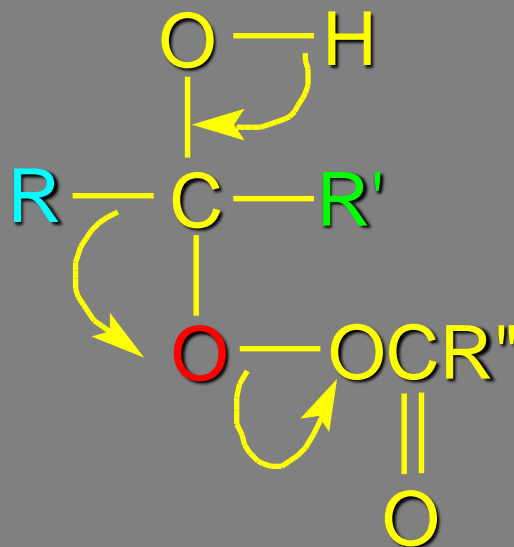
Mecanismo



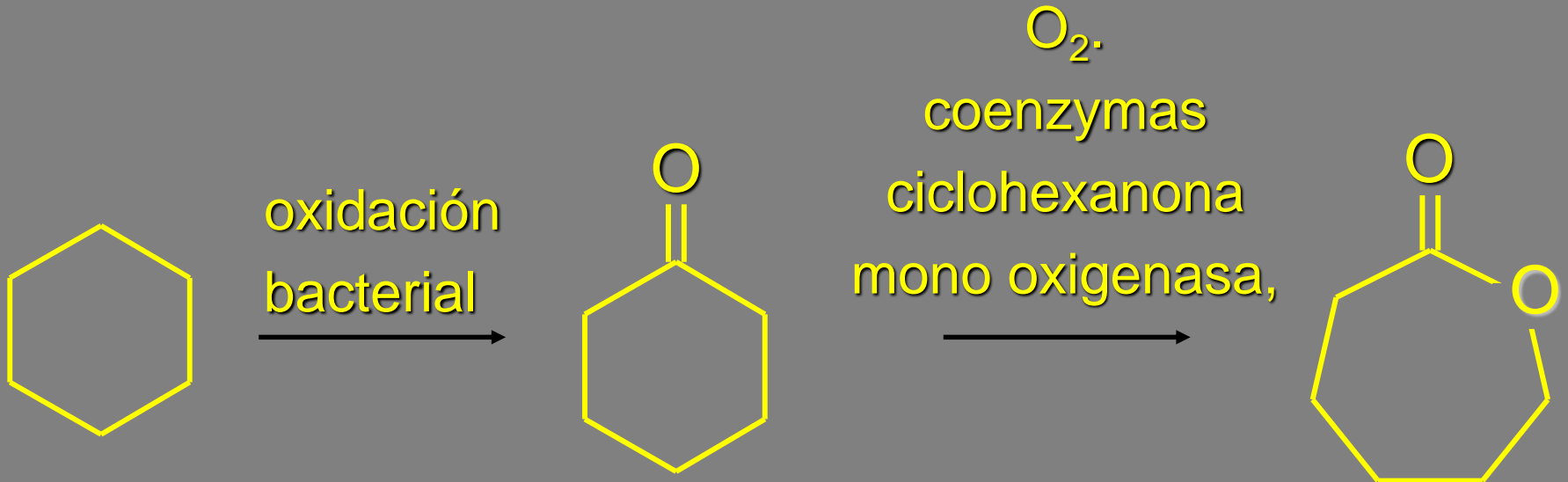
Mecanismo



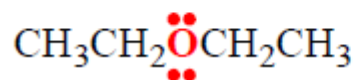
Mecanismo



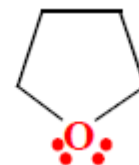
Oxidación Biológica Baeyer-Villiger



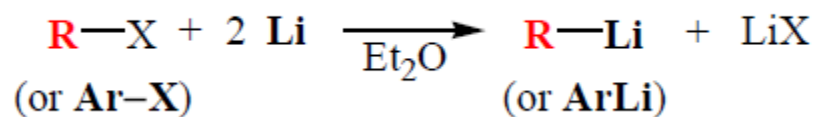
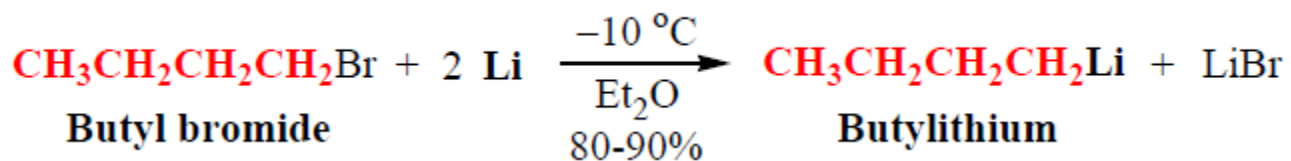
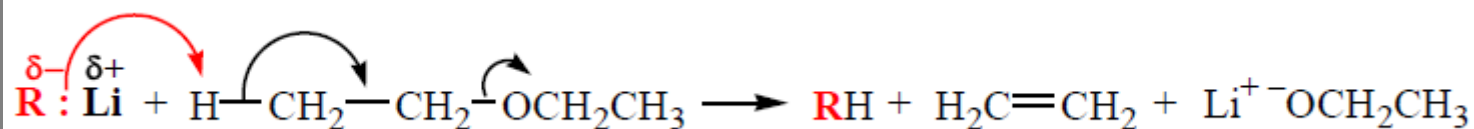
SINTESIS DE GRIGNARD Y ORGANO LITIO

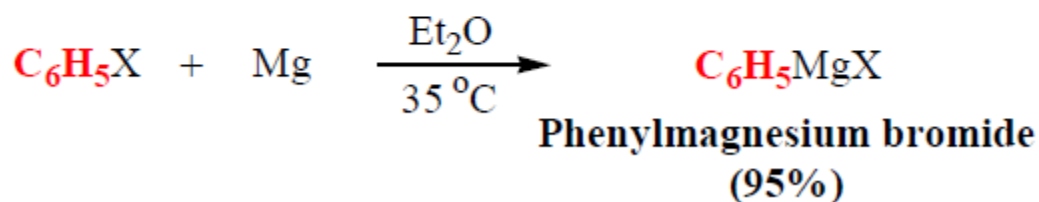
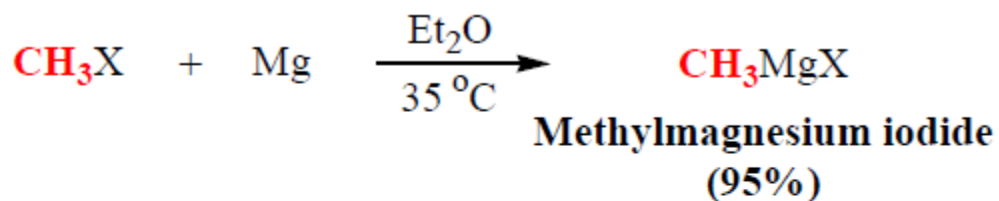
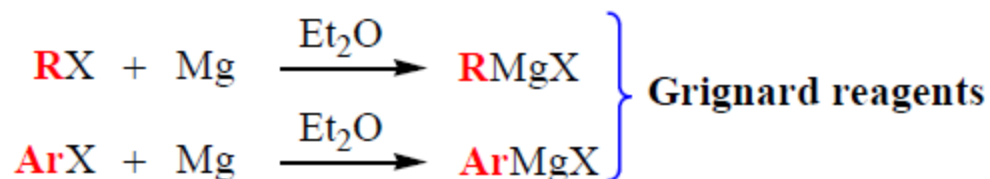
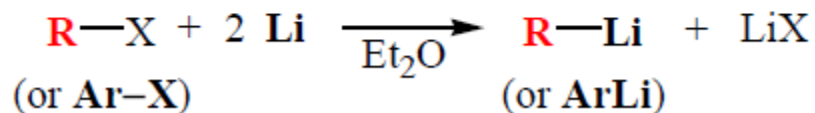
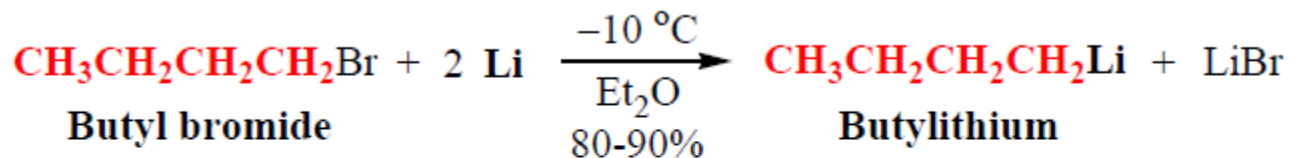


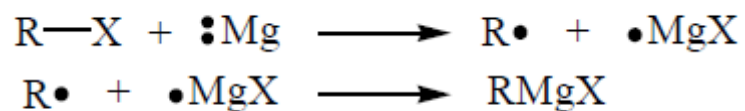
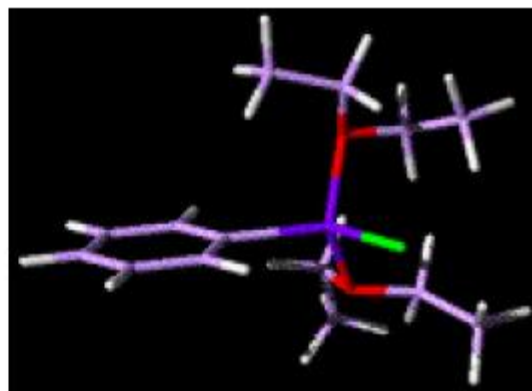
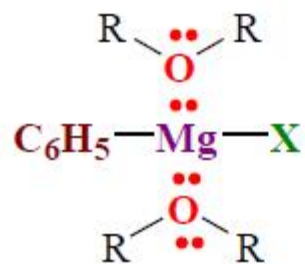
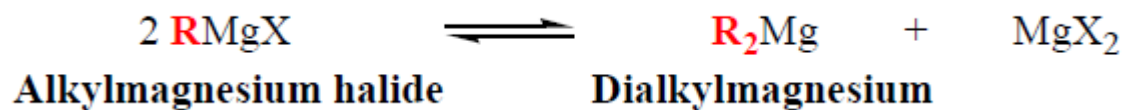
Diethyl ether
(Et₂O)

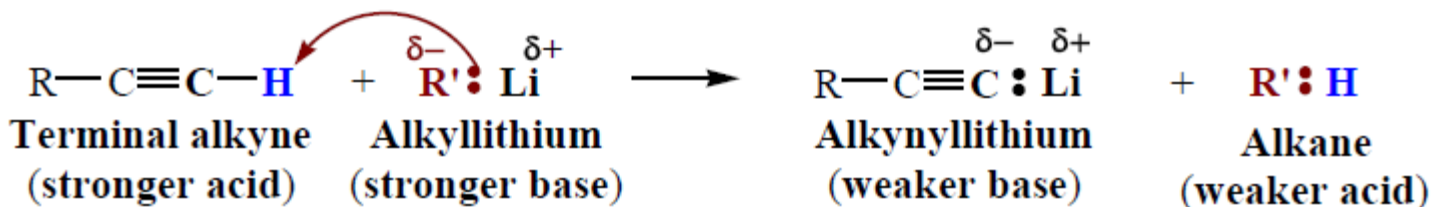
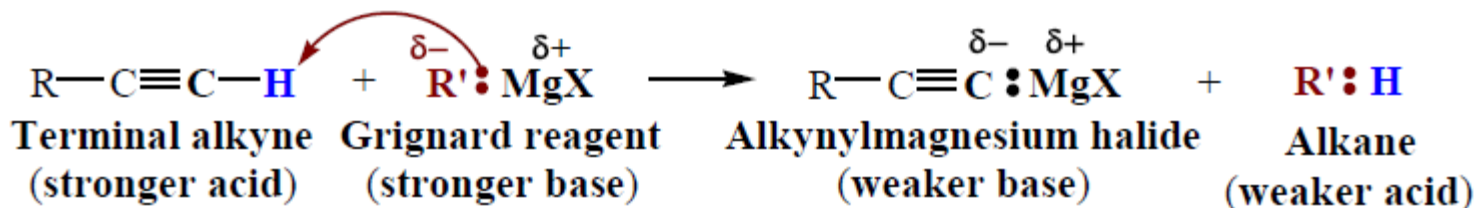
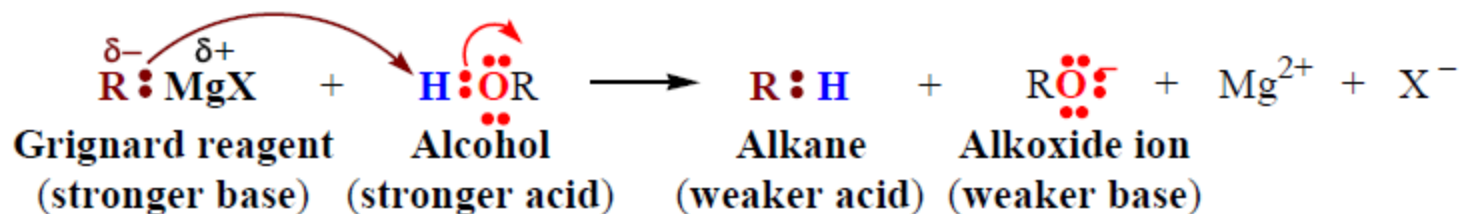
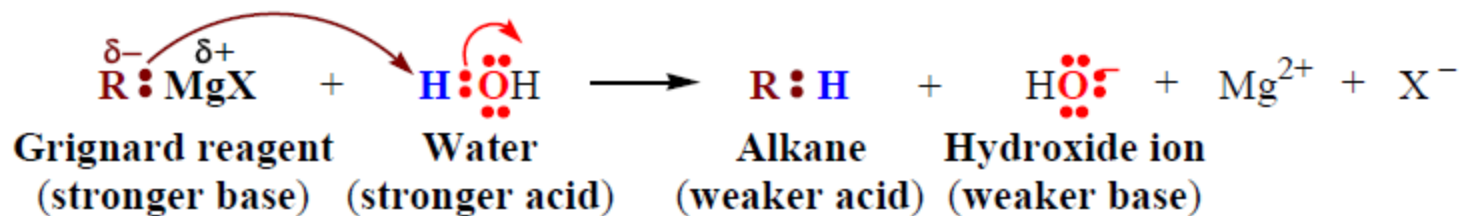
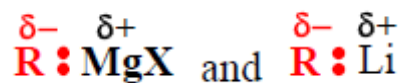


Tetrahydrofuran
(THF)





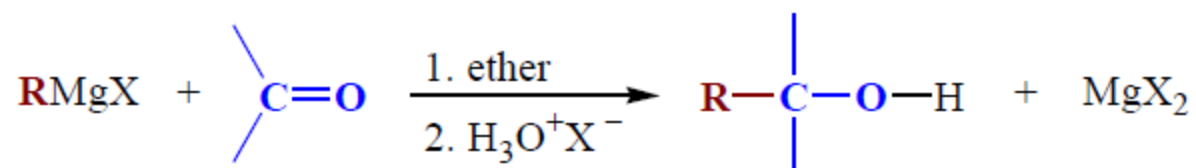




A Mechanism for the Reaction

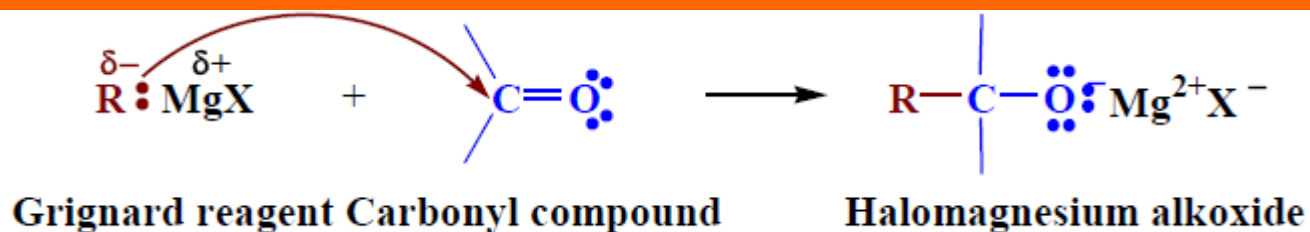
The Grignard Reaction

Reaction:

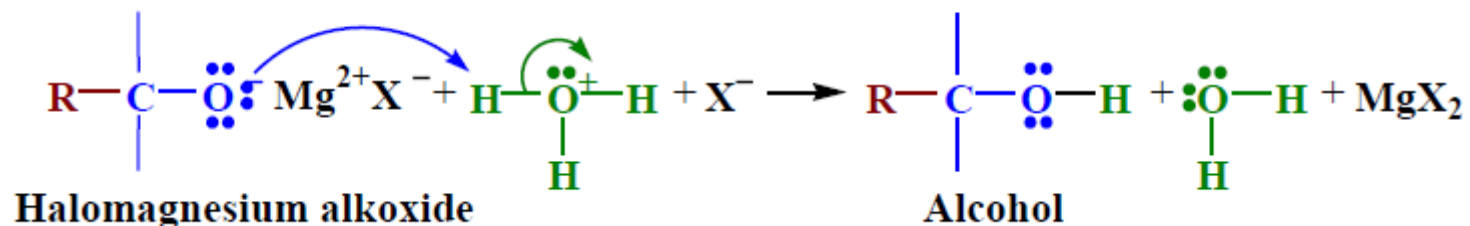


Mechanism:

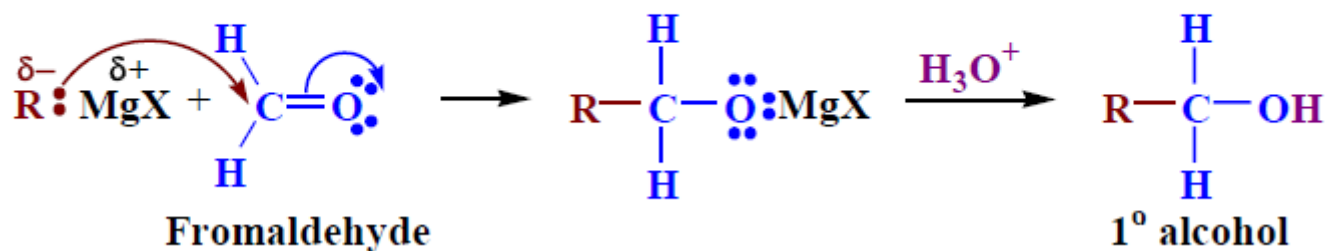
Step 1



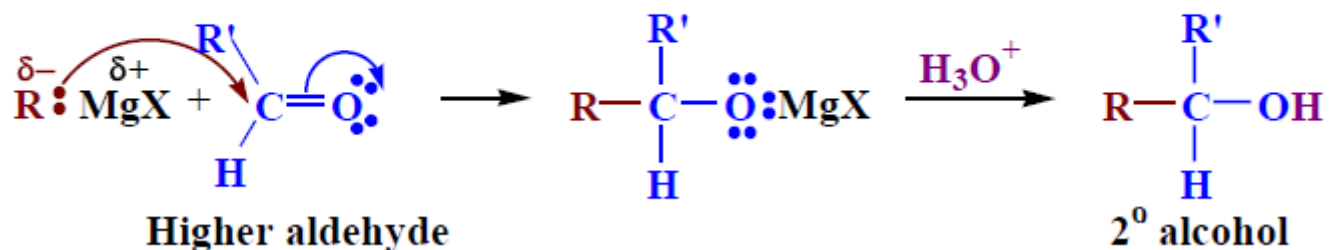
Step 2



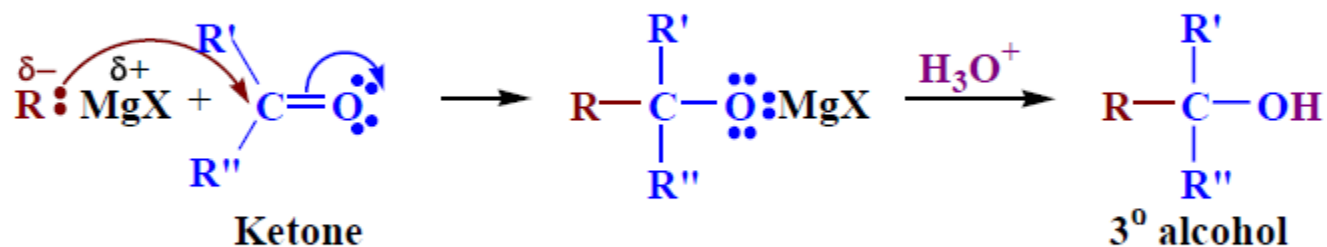
1. Grignard Reagents React with Formaldehyde to Give a 1° Alcohol.



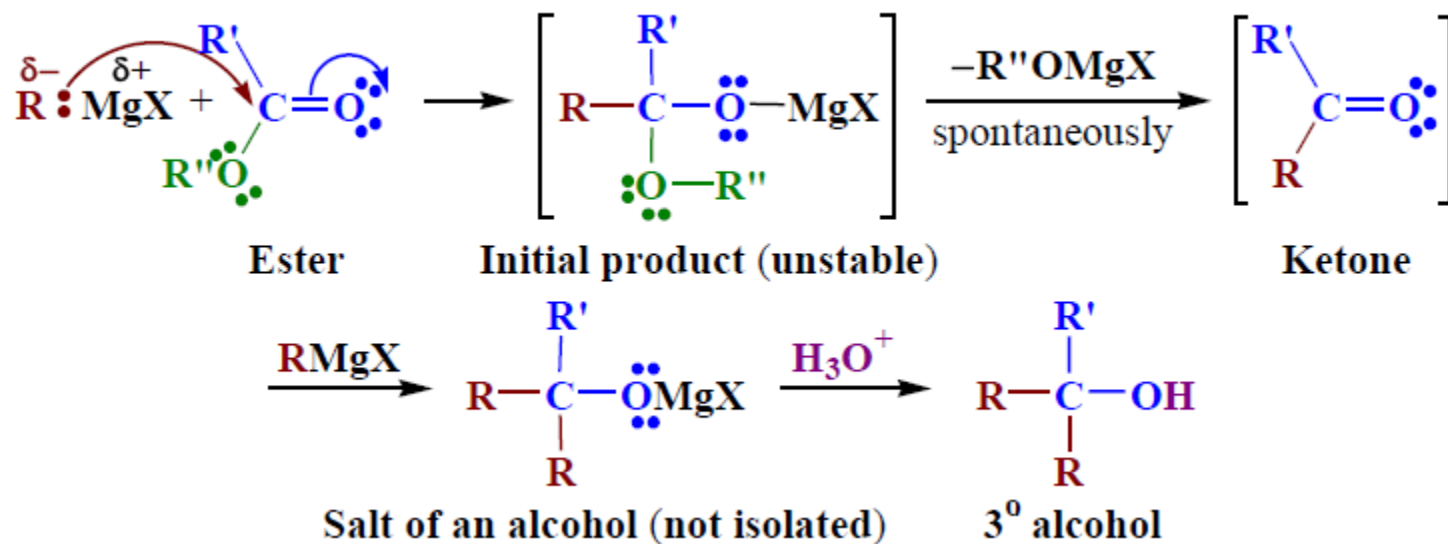
2. Grignard Reagents React with All Other Aldehydes to Give 2° Alcohols.



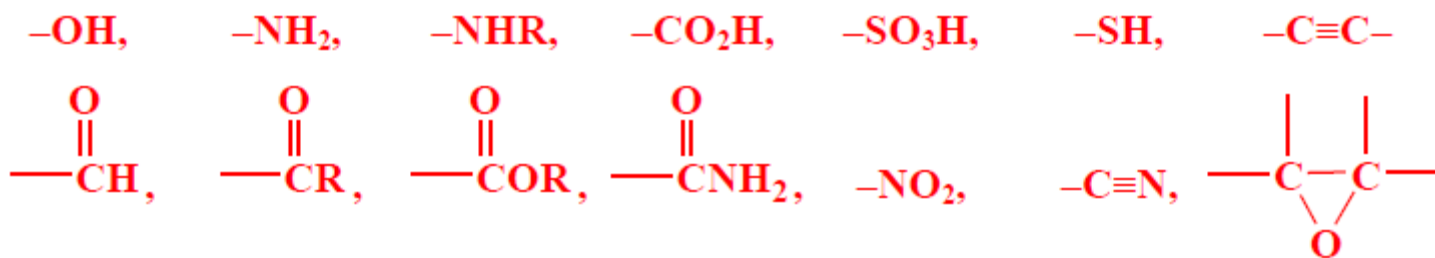
3. Grignard Reagents React with Ketones to Give 3° Alcohols.

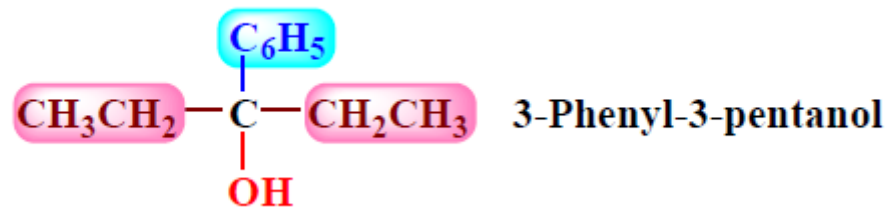


4. Esters React with Two Molar Equivalents of a Grignard Reagent to Form 3° Alcohols.

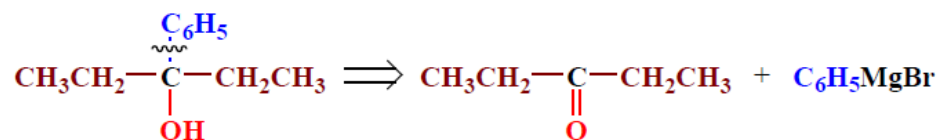


SI EL SUSTRATO TIENE ESTOS GRUPOS EL GRIGNARD NO SE PUEDE PREPARAR

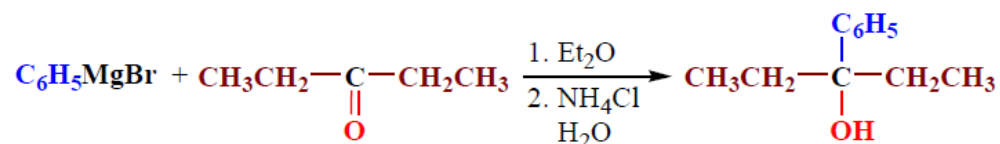




Analysis



Synthesis



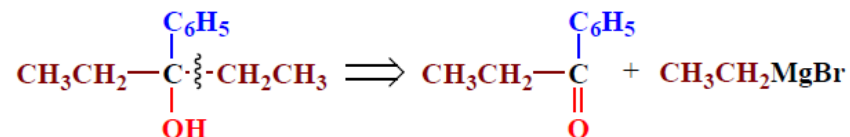
Phenylmagnesium
bromide

3-Pentanone

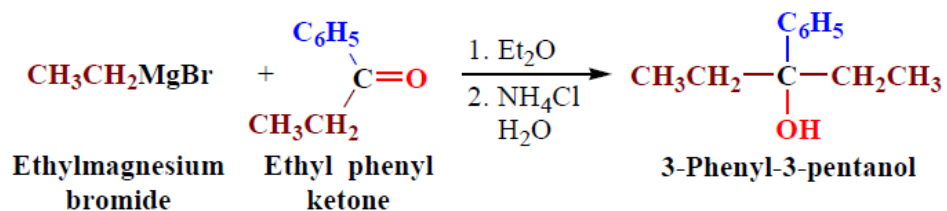
3-Phenyl-3-pentanol

2. We can use a ketone containing an ethyl groups and a phenyl group (ethyl phenyl ketone) and allow it to react with ethylmagnesium bromide:

Analysis



Synthesis

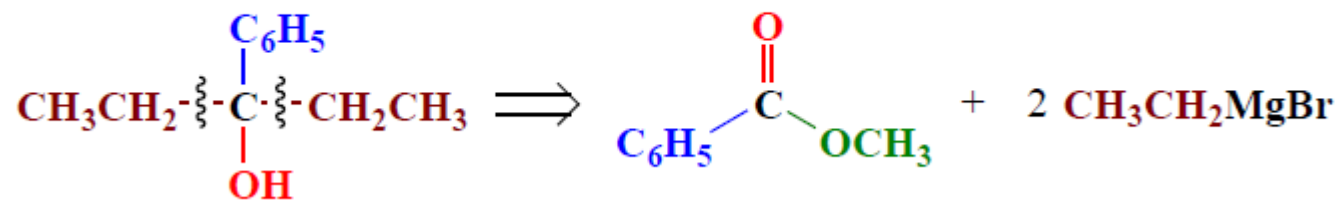


Ethylmagnesium
bromide

Ethyl phenyl
ketone

3-Phenyl-3-pentanol

Analysis



Synthesis

