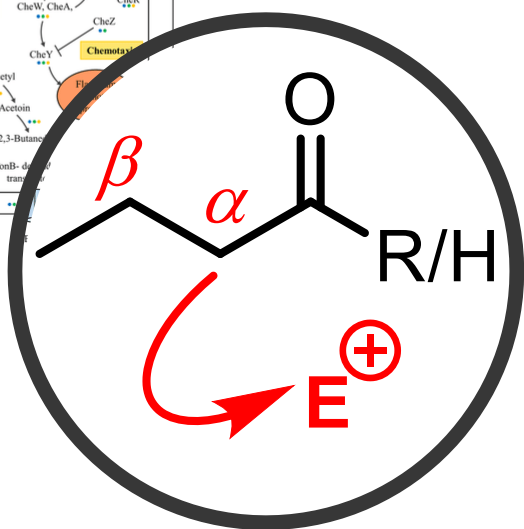
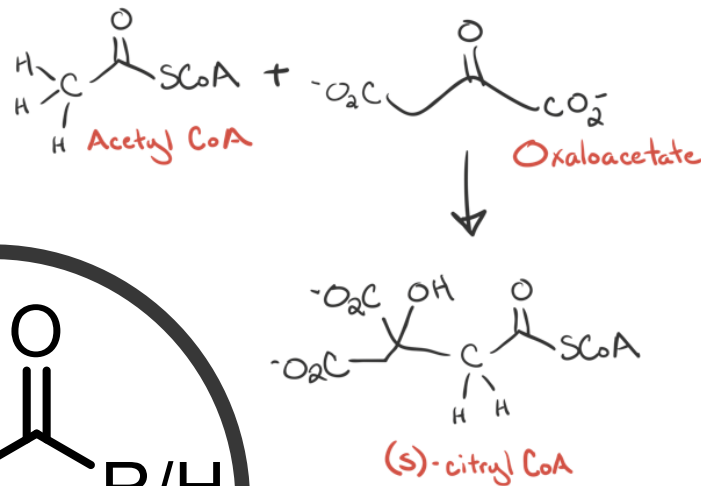
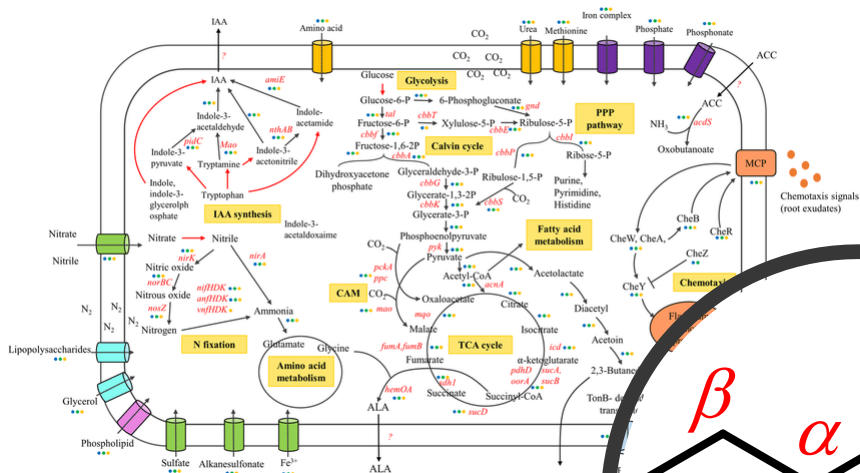


Bloc temàtic 3: Reaccions dels compostos carbonílics

TEMA 3.3: Compostos carbonílics. Reaccions sobre la posició alfa i reaccions de condensació

Classe: 3.09: Aldehids i cetones:

Reaccions a la posició alfa: enllaços C-C



Química Orgànica II
Curs 2023-24
Dr. Ben Bradshaw

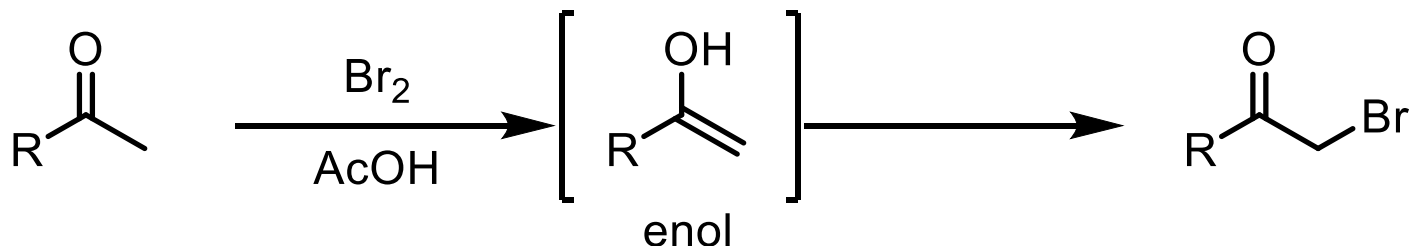


Classe 3.09: Objectius d'aprenentatge

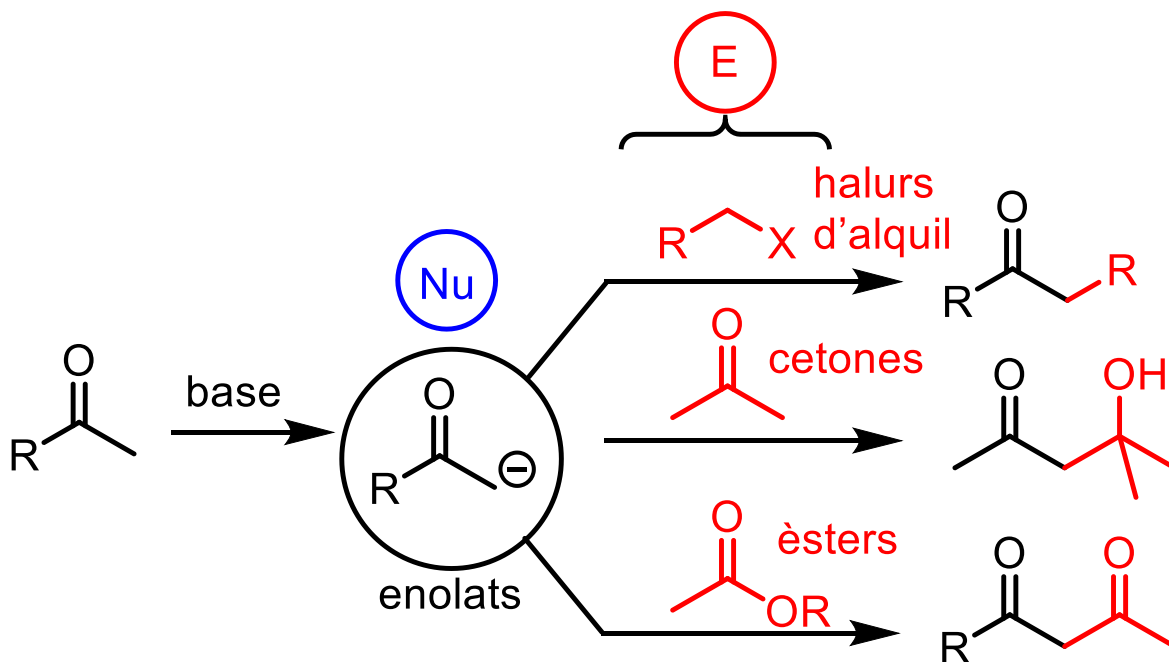
- 1. Comprendre els problemes d'utilitzar una base com l'hidròxid en reaccions d'alquilació d'enolats. Coneix una alternativa millor.*
 - 2. Apreneu què passa quan el mateix carbonil actua com a nucleòfil i electròfil en la mateixa reacció: la reacció aldòlica.*
 - 3. Comprèn què passa si fem servir èsters com a nucleòfil i electròfil: la reacció de Claisen? Saber quina és la variant intramolecular.*
 - 4. Entendre què passa si duem a terme la reacció aldòlica amb una amina present per formar una imina in situ: la reacció de Mannich.*
-
- 1. Saber quin altre grup funcional pot reaccionar de manera similar als enolats*

Reaccions relacionades amb enols

En la classe anterior vam examinar com podríem utilitzar carbonils com a nucleòfils mitjançant enols. També vam examinar la reacció dels enols amb el brom.

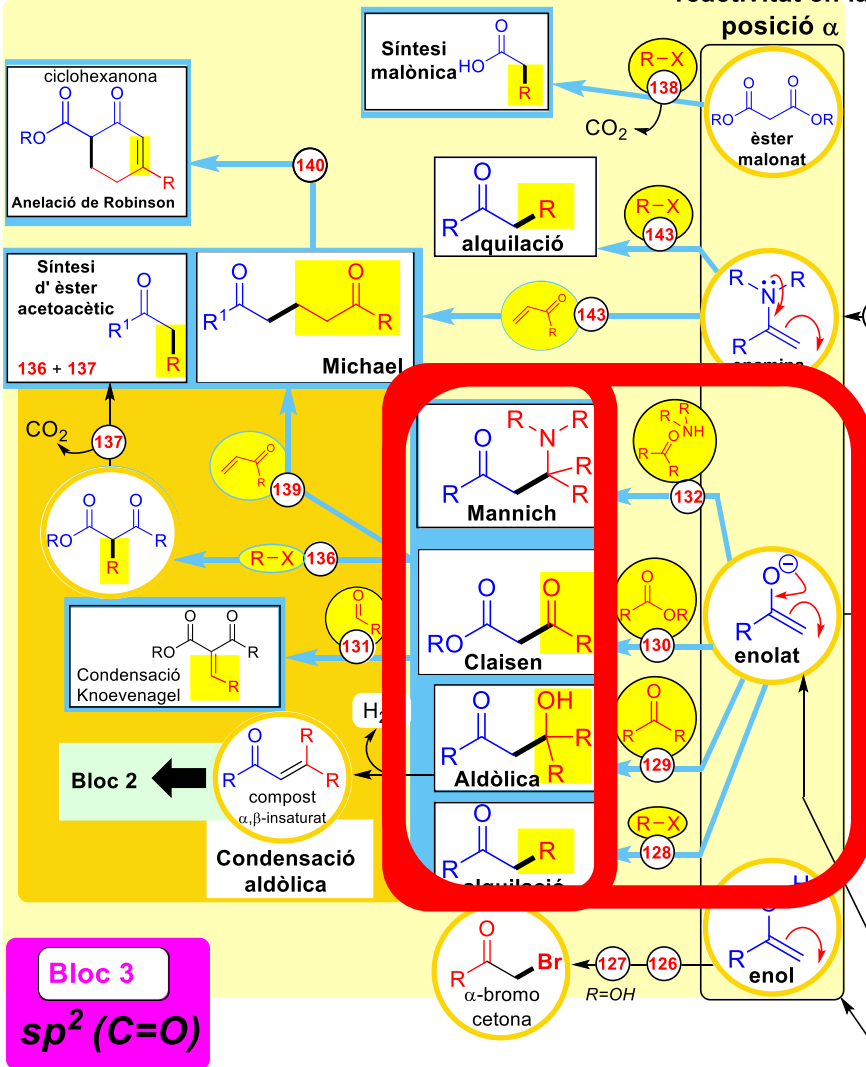


En aquesta classe veurem una sèrie de reaccions que utilitzen enolats com a nucleòfil per formar enllaços carboni-carboni.

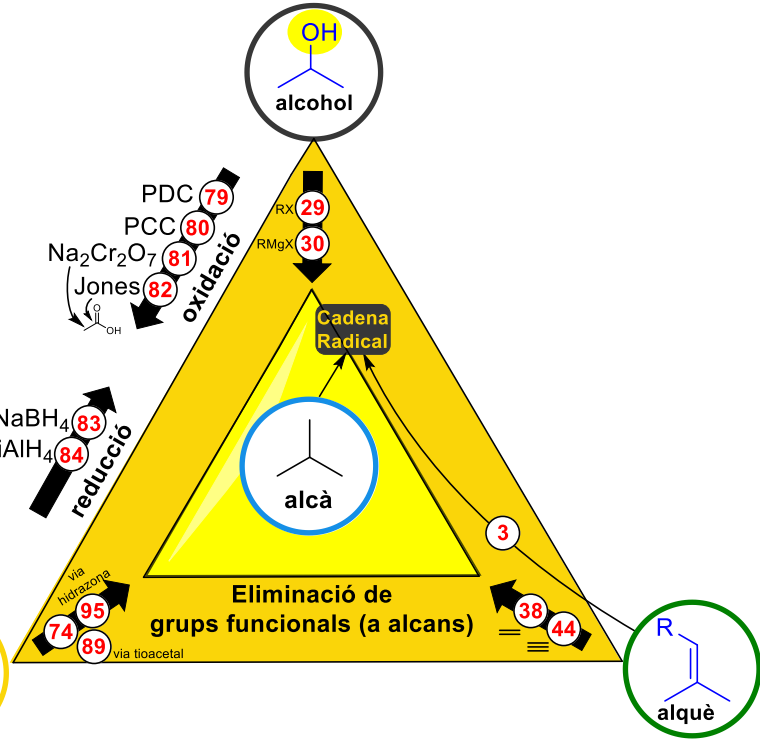
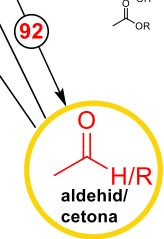
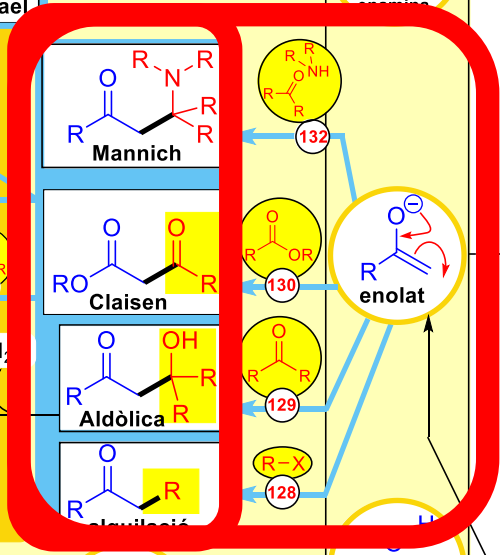
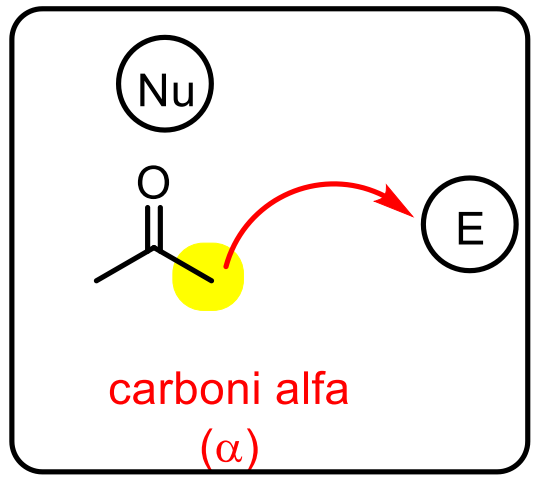
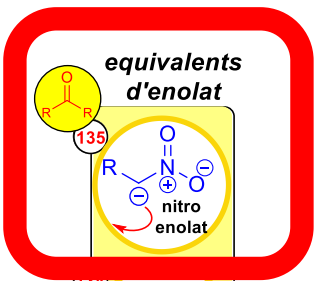


reactivitat en la

posició α

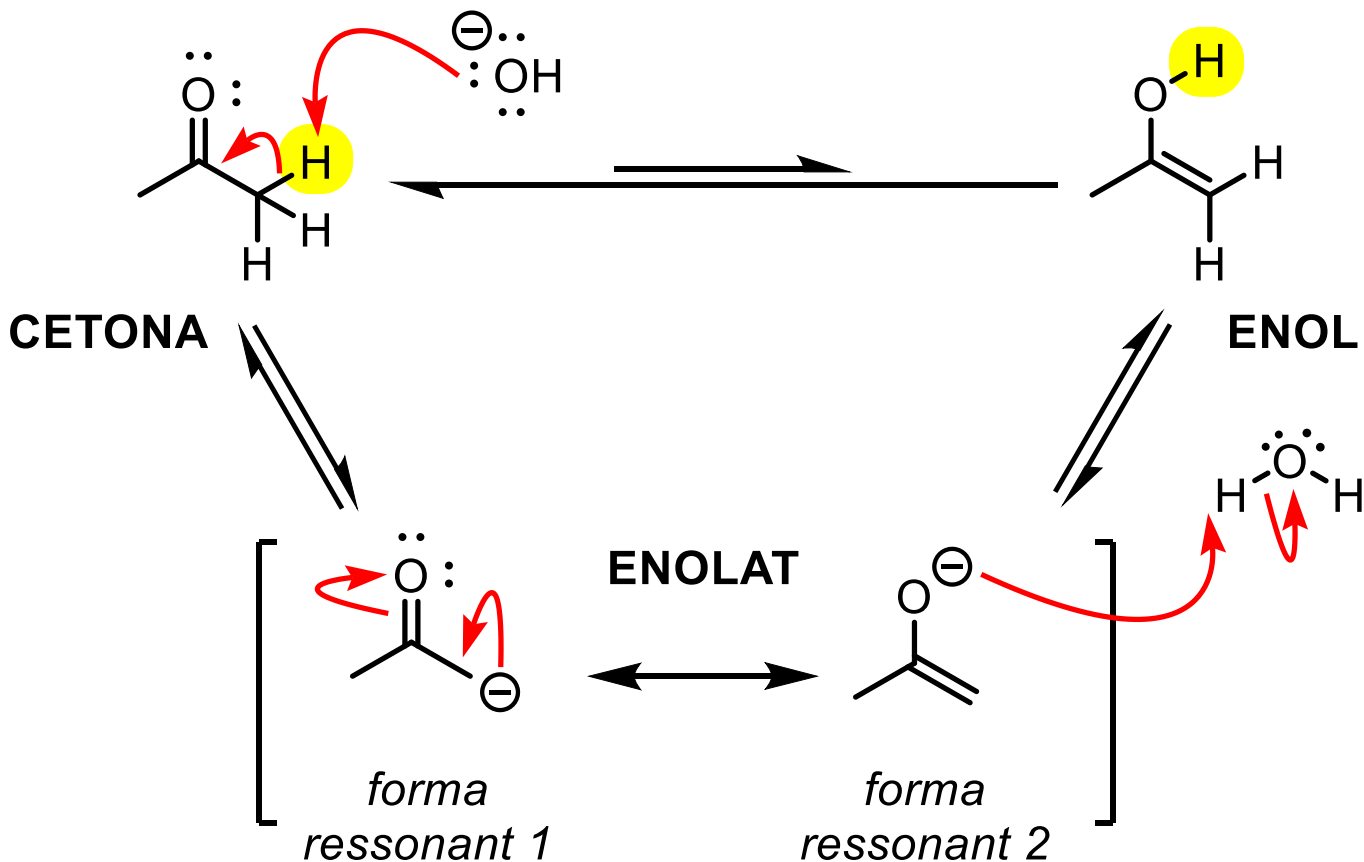


Bloc 3
 sp^2 (C=O)



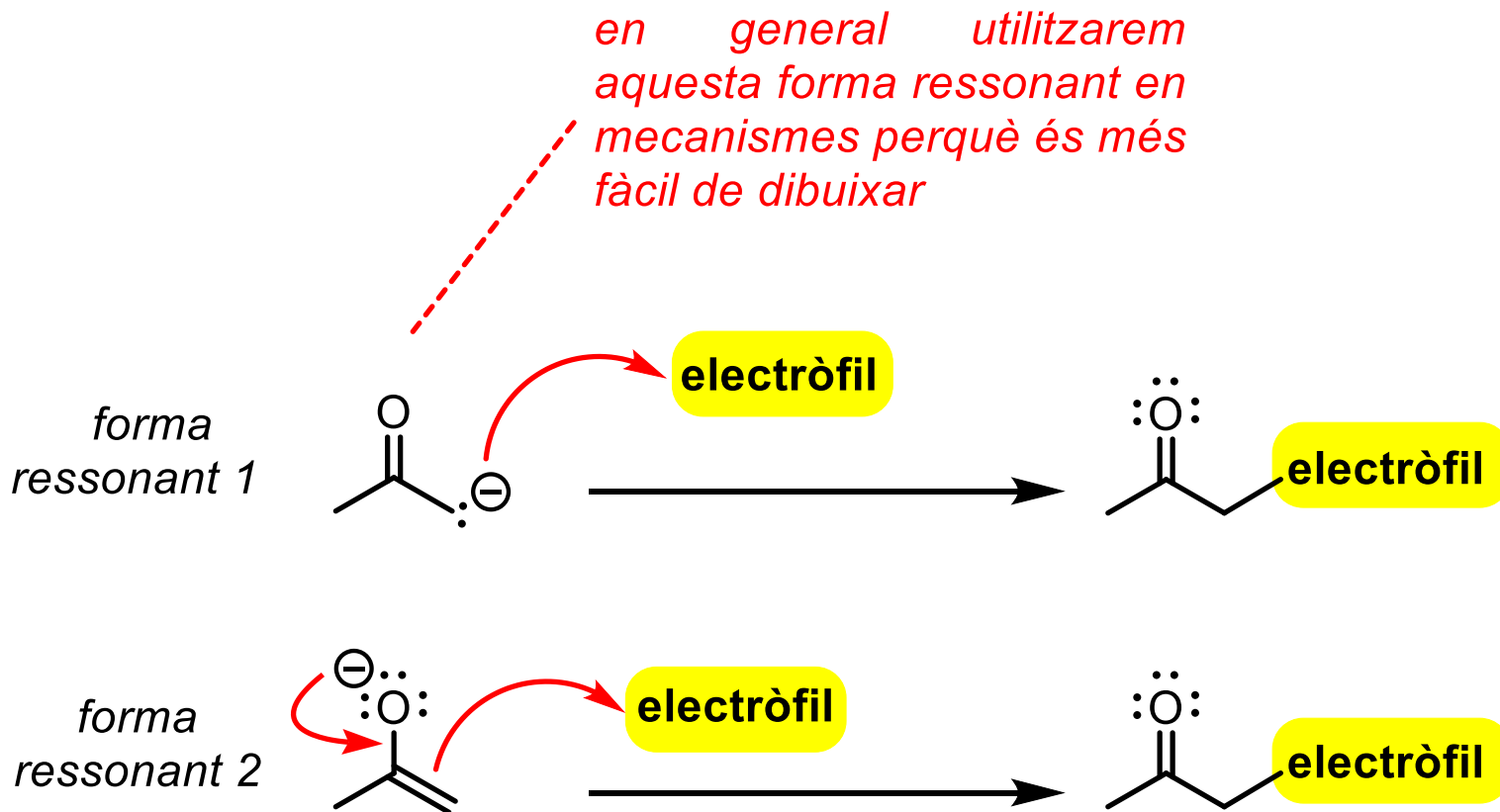
Fer enolats

- Els enols poden ser nucleòfils *però són nucleòfils lleus*.
- Com podem fer que la posició alfa sigui encara més nucleòfila (de manera que puguem tenir un rang més ampli de possibles reaccions)?
- Per fer-ho, hem de donar a la posició alfa una càrrega negativa i formar un enolat.



Reacció d'enolats amb electròfils

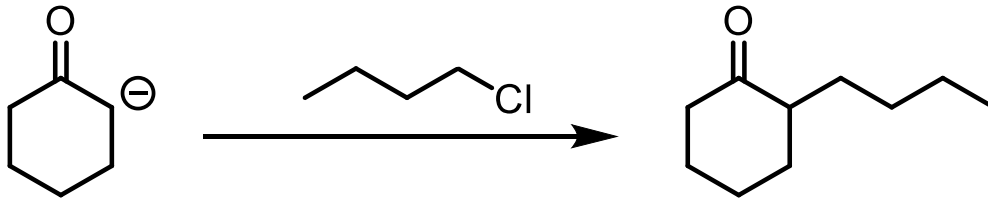
Hi ha dues maneres possibles de com l'enolat ataca un electròfil depenent de l'estructura de ressonància que utilitza.



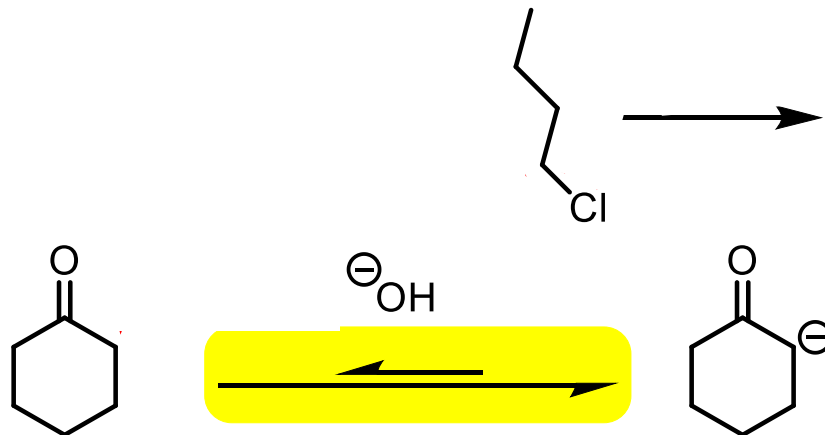
Ens centrarem en la càrrega negativa del carboni, ja que és més fàcil de dibuixar. No obstant això, per ser absolutament correctes, hauríem de dibuixar ambdues formes de ressonància.

Alquilació d'enolats

Per alquilar la posició alfa, té sentit utilitzar un enolat per atacar un halogen d'alquil, per exemple:



Però ens trobem amb un obstacle important quan tractem de fer l'enolat tractant una cetona amb hidròxid.

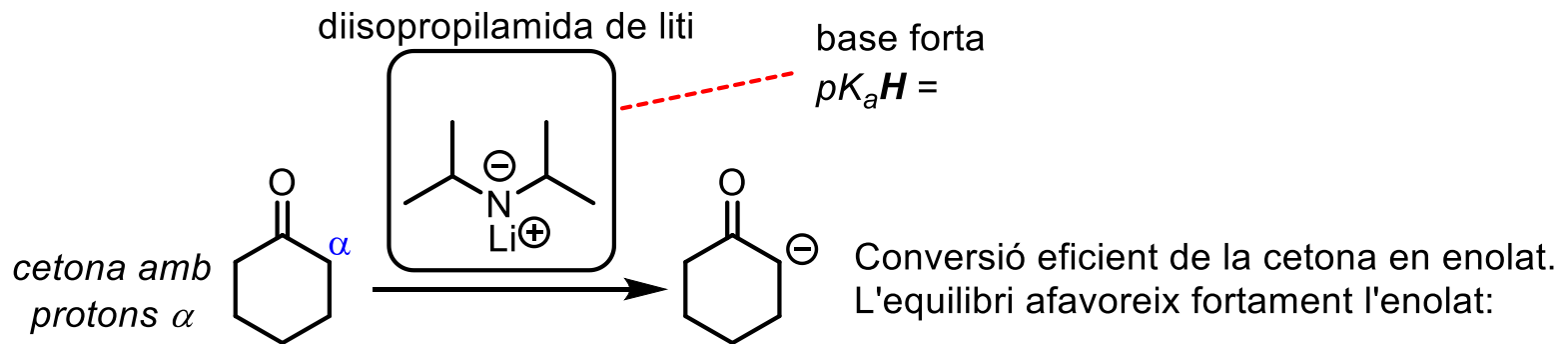


l'equilibri es troba molt al costat de la cetona:

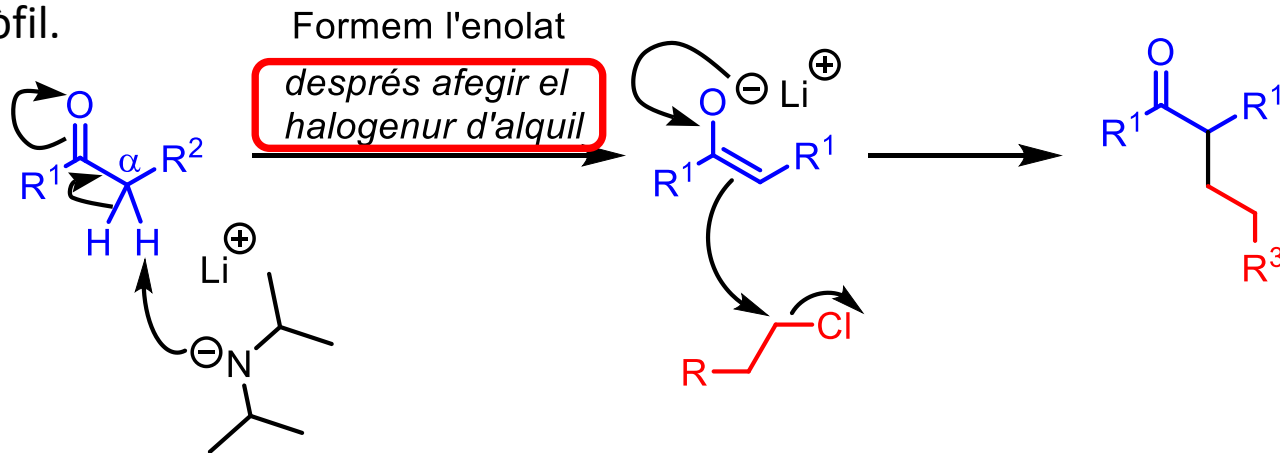
també el enolat pot reaccionar amb la cetona (que es un electròfil) veurem com més endavant

Utilitzant una base forta per forçar l'equilibri cap a l'enolat

- La diisopropilamida de liti, o LDA, és una base molt forta, perquè la càrrega negativa es troba en un àtom de nitrogen (que és menys estable que una càrrega negativa en un àtom d'oxigen).

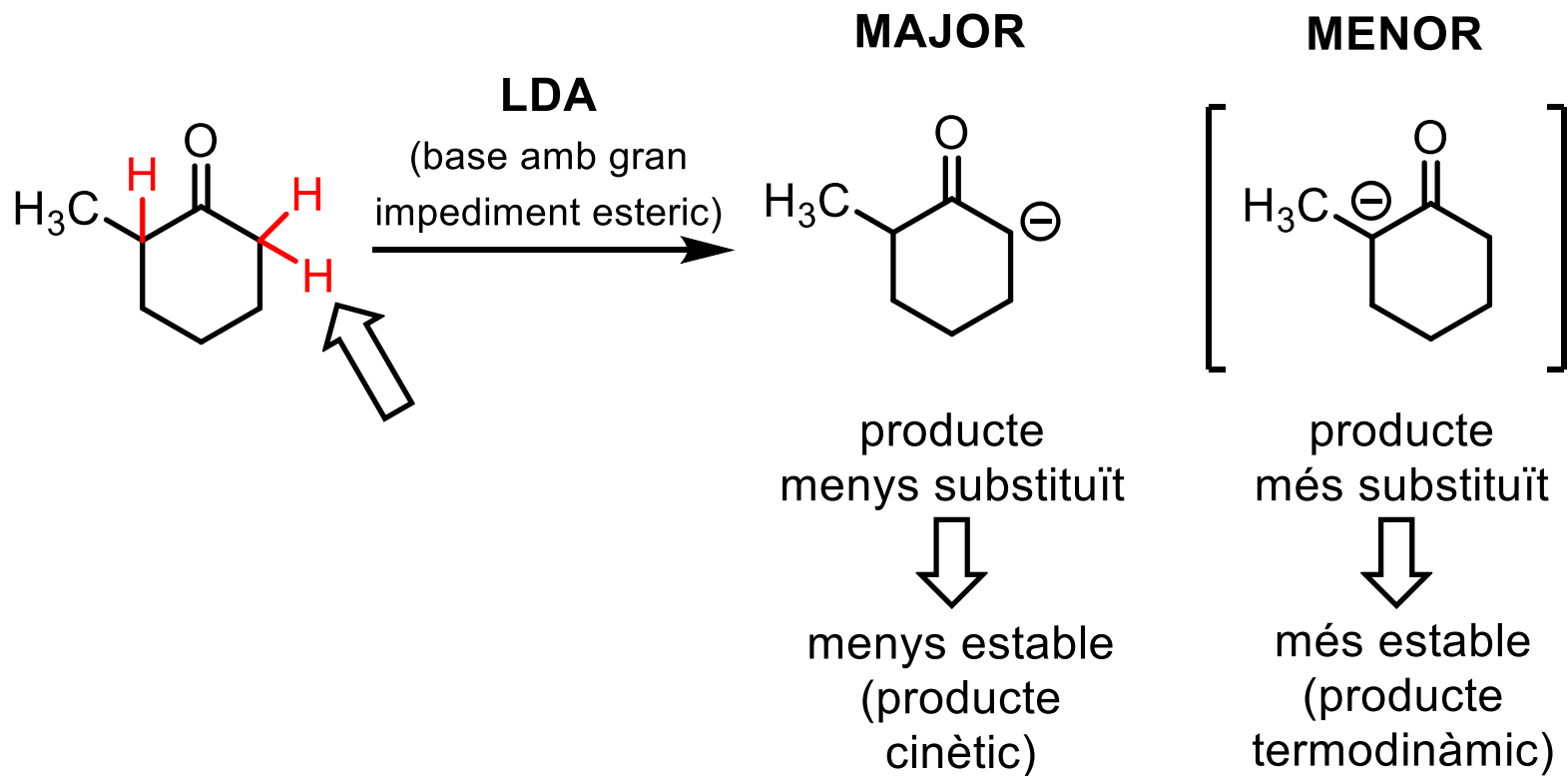


- Els dos grups isopropils són estèricament voluminosos, de manera que el LDA no és un bon nucleòfil.

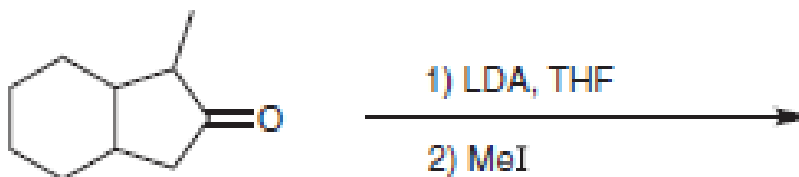
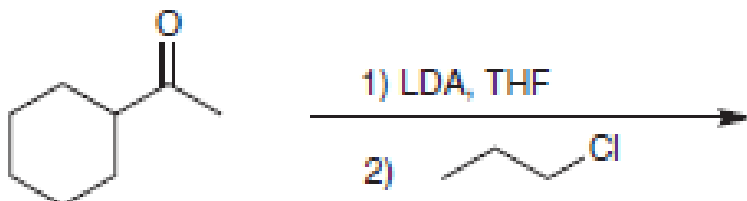
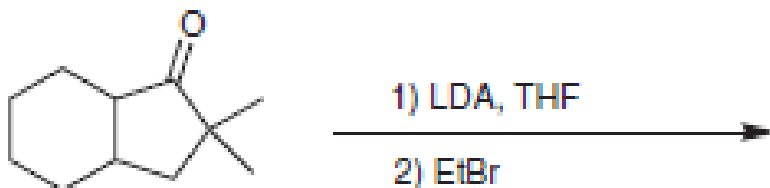
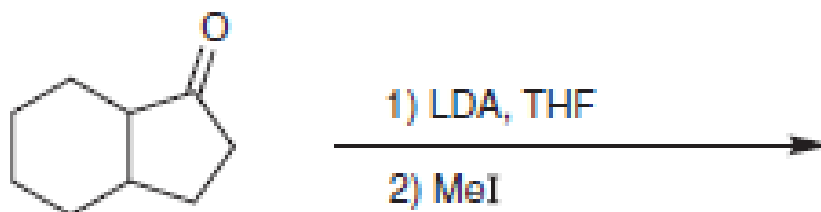
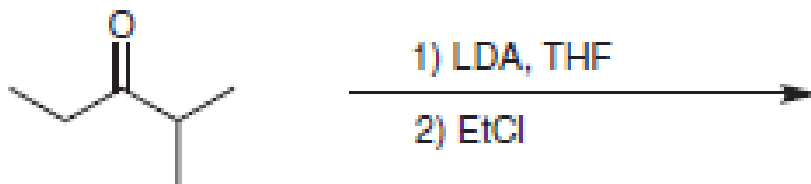


Cetones no simètriques: alquilació en la posició menys substituïda

Què passa quan comencem amb una cetona asimètrica?



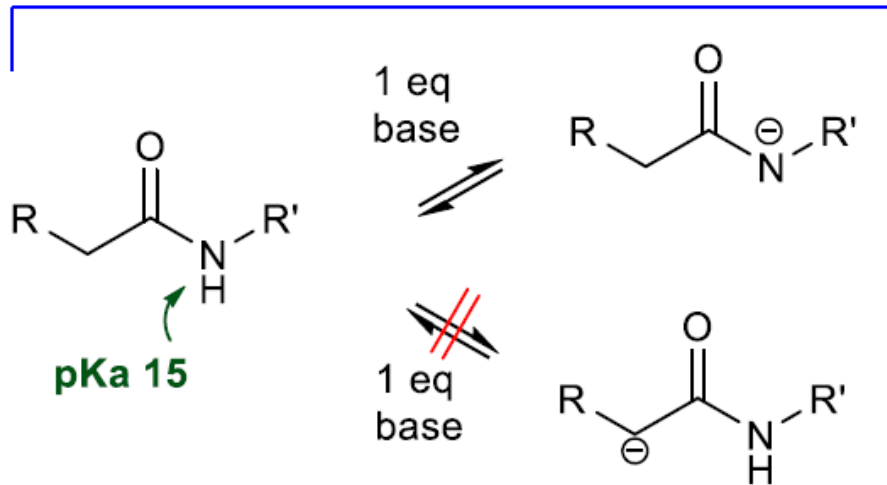
PROBLEMES Predicció del producte principal per a cadascuna de les reaccions següents:



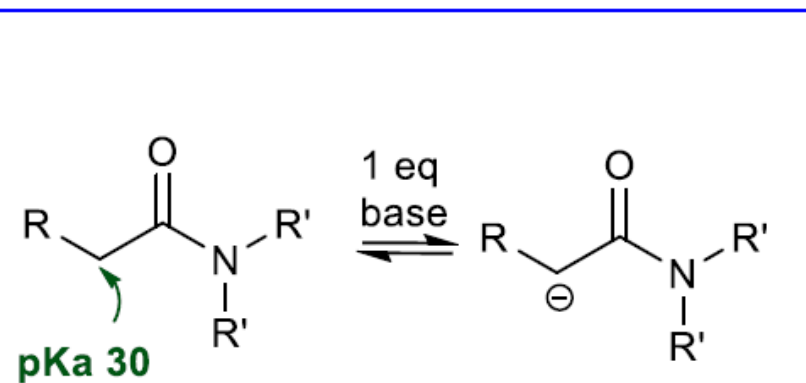
Alkylation of amides

Amb una base, les amides primàries i secundàries proporcionen l'anió **amidat**, mentre que les terciàries formen l'anió **enolat**

amides primàries i secundàries



amides terciàries



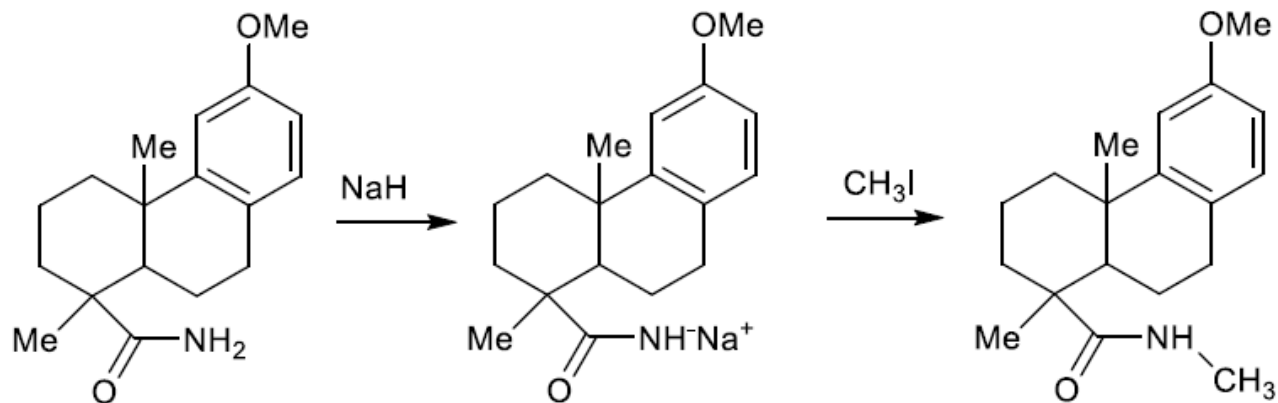
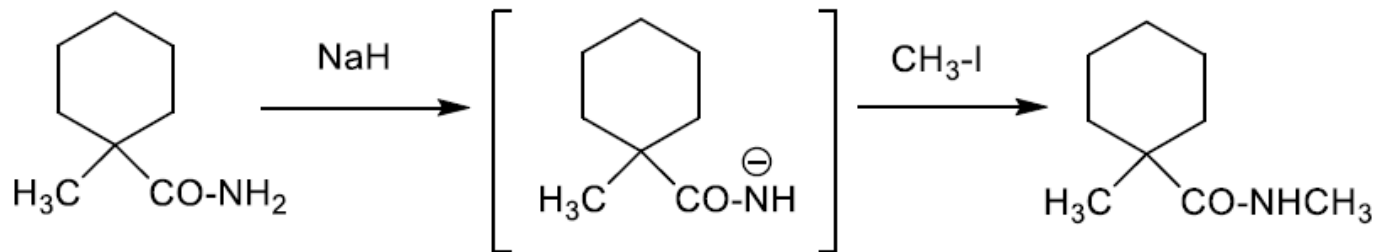
Amb una base, les amides primàries i secundàries proporcionen l'anió **amidat**, mentre que les terciàries formen l'anió **enolat**

L'anió **amidat** amb un haloalcà proporciona el producte de **N-alkilació**

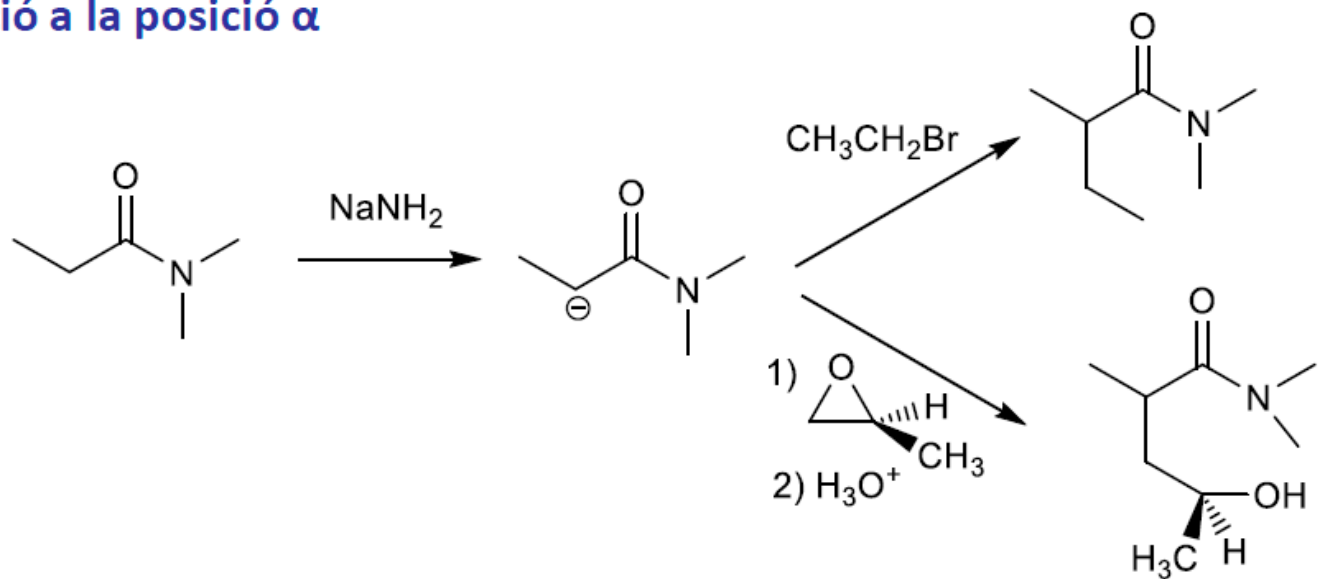
L'anió **enolat** amb un haloalcà proporciona el producte **d'alkilació a la posició α**

EXEMPLES

➔ N-alquilació



➔ C-alquilació a la posició α

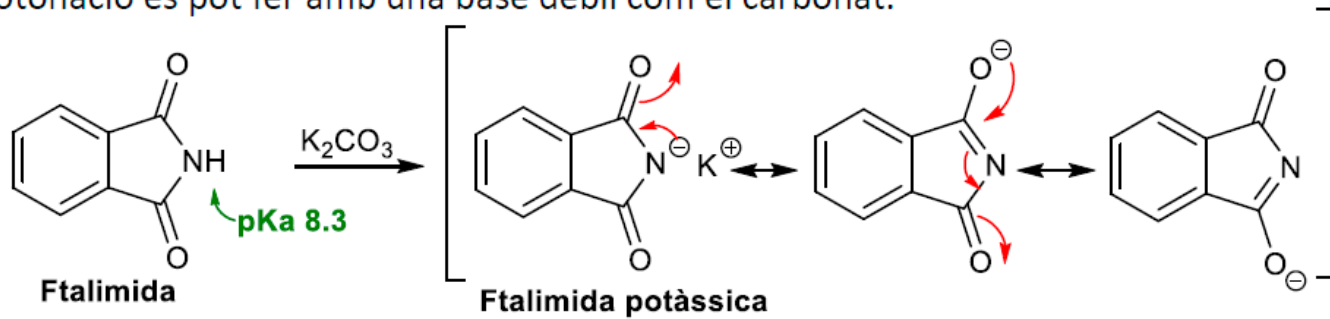


Alquilació d'IMIDES

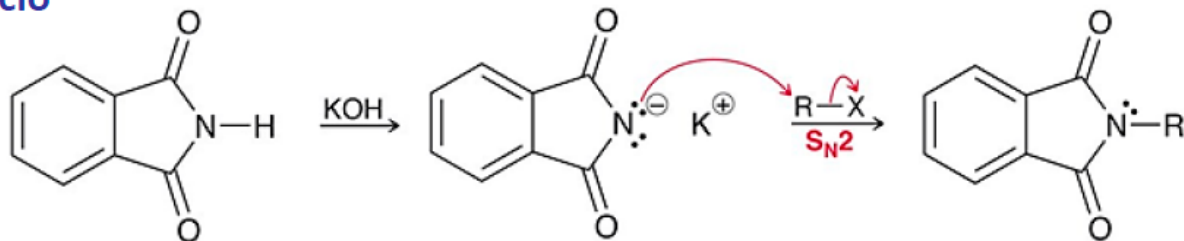
Una **imida** és l'amida d'un àcid dicarboxílic, es a dir que conté un N unit directament a 2 grups carbonil.

Si té NH, l'acidesa d'aquest H (**pKa= 8.3**) és molt més gran que la d'una amida perquè la base conjugada està estabilitzada amb 3 formes ressonants.

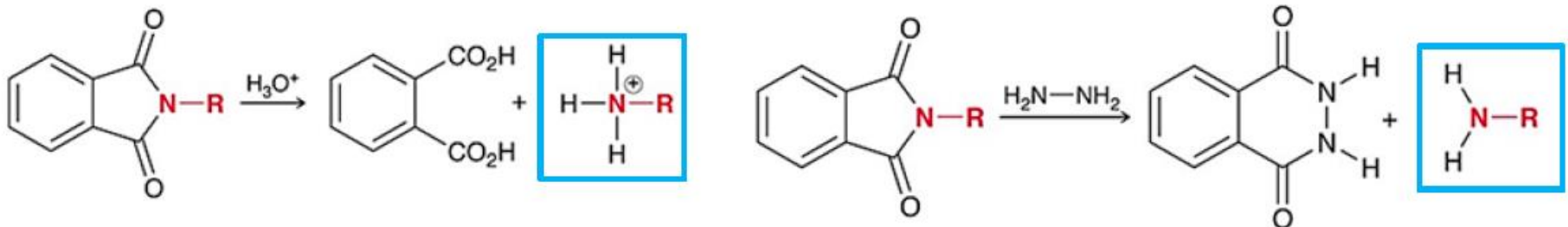
La desprotonació es pot fer amb una base dèbil com el carbonat.



➡ N-alquilació

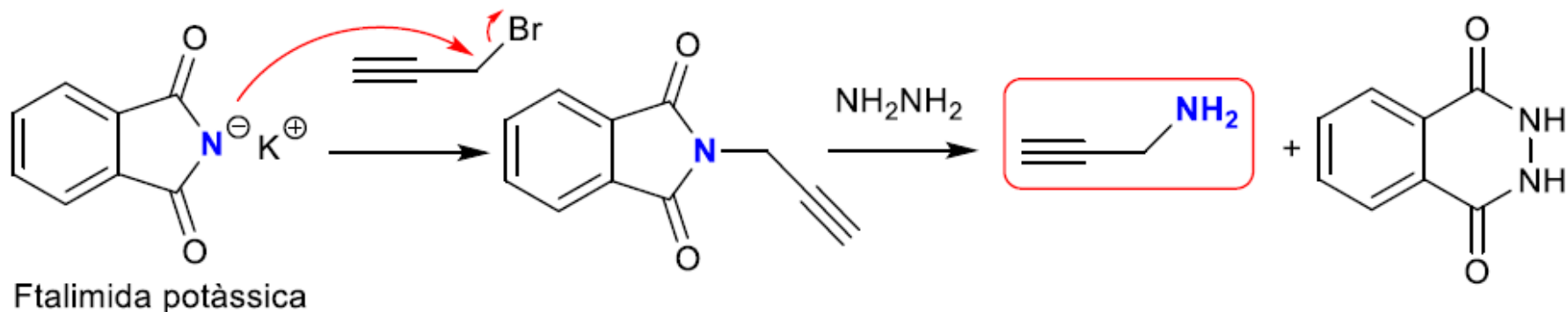


Aplicació: la hidròlisi o la hidrazinoliside la imida alquilada proporciona amines primàries

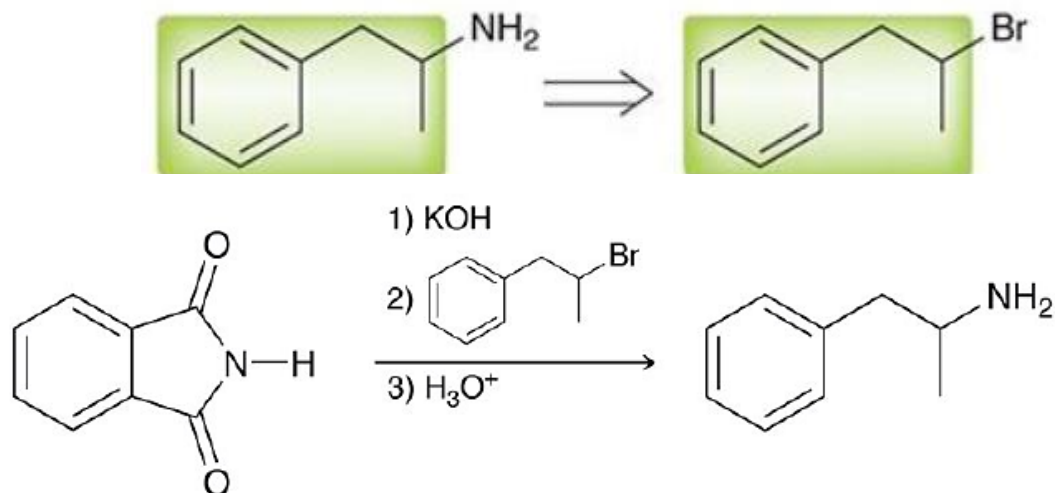


Síntesis d'amines primàries a partir de imides: síntesi de Gabriel

Aquesta és una manera excel·lent de fer amines primàries. Tingueu en compte que si intentéssim alquilar un bromur d'alquil amb amoníac, acabaríem amb una polialquilació, ja que cada producte és més reactiu que l'amina inicial.



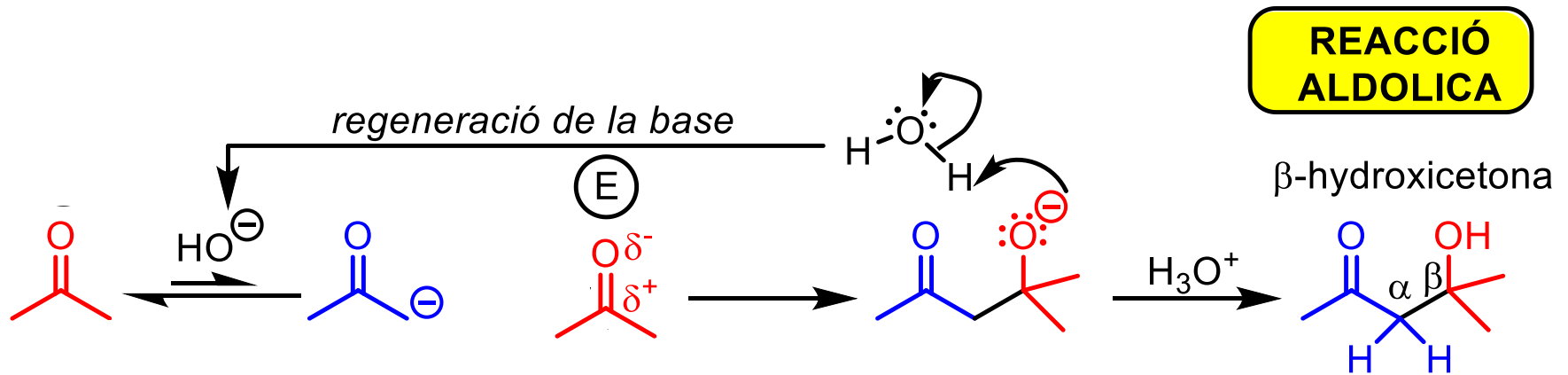
Aquí tenim un exemple de l'estratègia que utilitzaríem per sintetitzar la següent amina del bromur



La Reacció Aldòlica

- Una cetona simple en condicions bàsiques (l'hidròxid) s'establirà un equilibri entre la cetona i l'enolat.
- Si ho fem en presència d'un electròfil, l'enolat pot atacar l'electrofil. I llavors l'equilibri produirà més enolate.

Però, què passa si no afegim cap altre electròfil a la barreja de reacció? I si només tractem la cetona amb hidròxid?



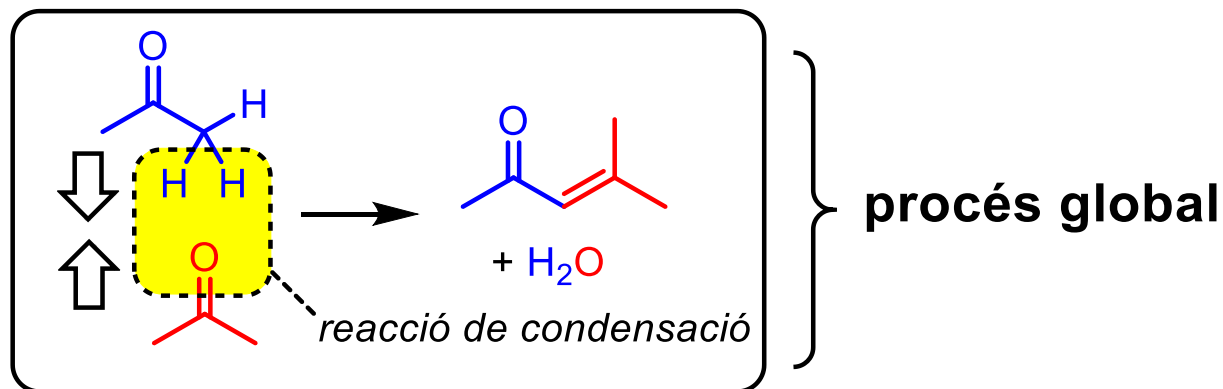
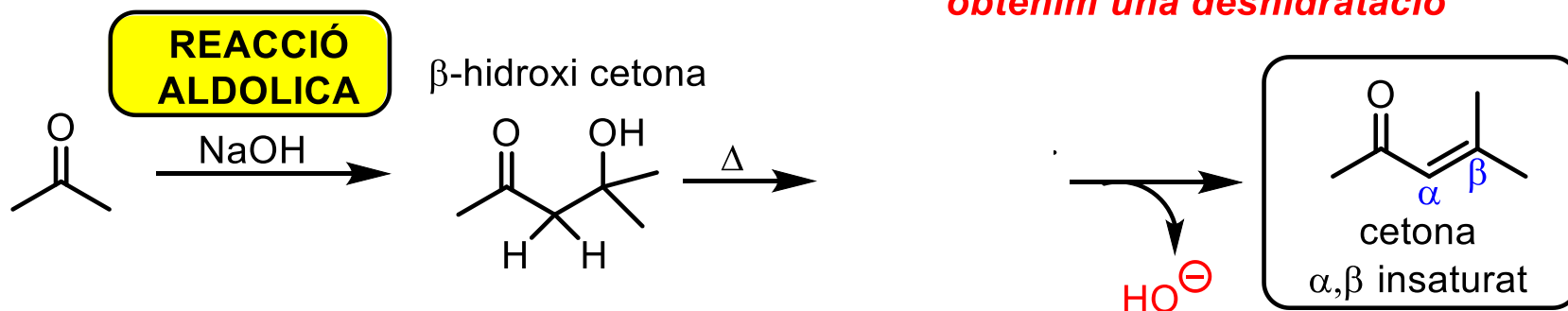
En realitat, **hi ha un electròfil present** - L'enolat està en equilibri amb la cetona que és electrofílica.

- Aquest producte s'anomena β -hidroxi cetona i la reacció s'anomena **addició aldòlica**.
- En general, la reacció no s'atura aquí.

La reacció de Condensació Aldòlica

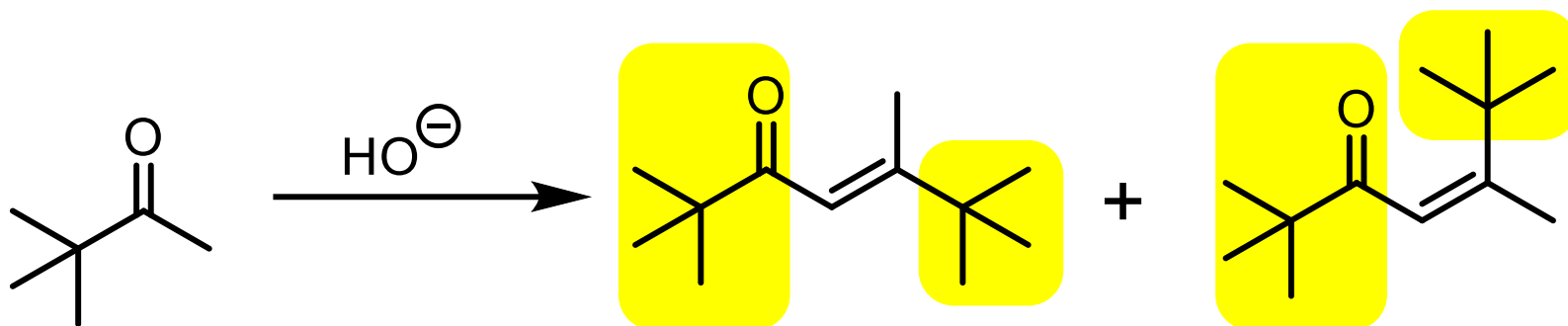
Amb la calefacció, les condicions bàsiques afavoreixen una eliminació per formar un doble enllaç:

Condensació Aldòlica



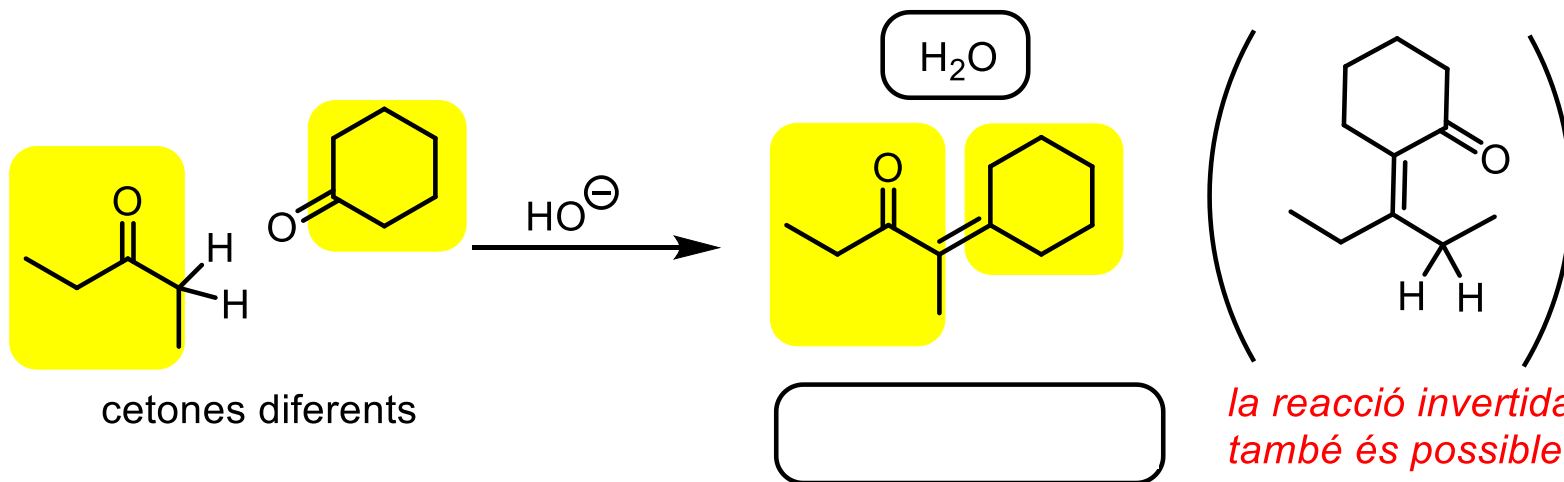
Estereoquímica de la reacció de condensació Aldol

En un cas en què s'esperen dos estereoisòmers, el producte principal serà el que presenta menys interaccions estèriques, per exemple:

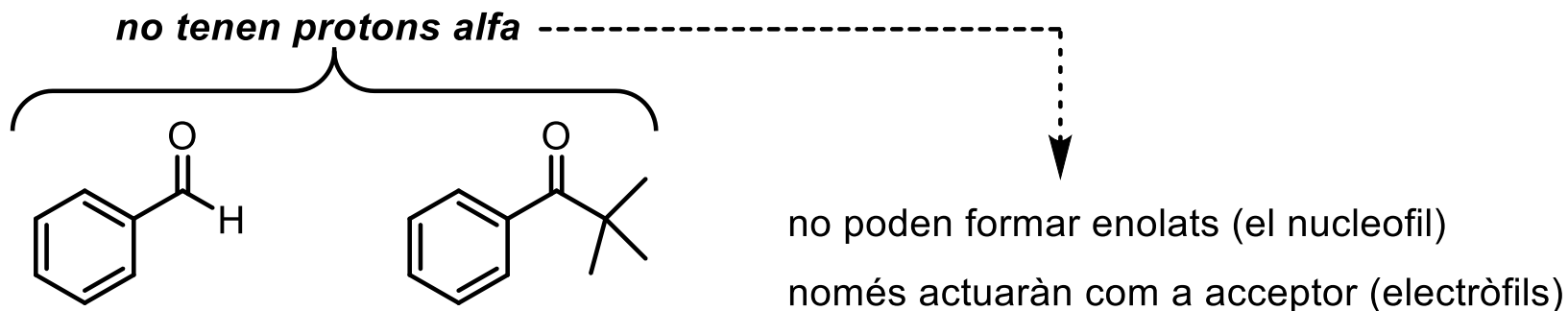


Reaccions creuades d'aldol: utilitzant 2 cetones diferents

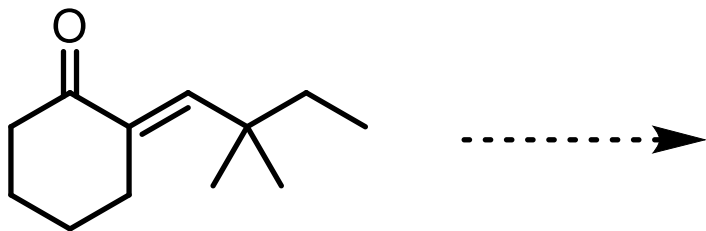
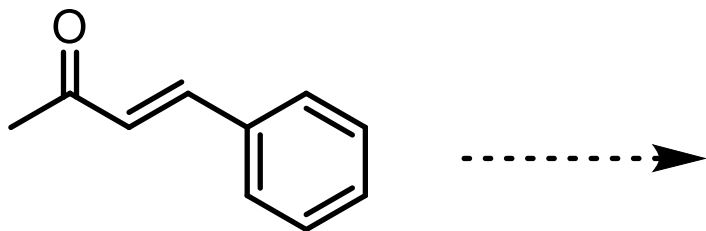
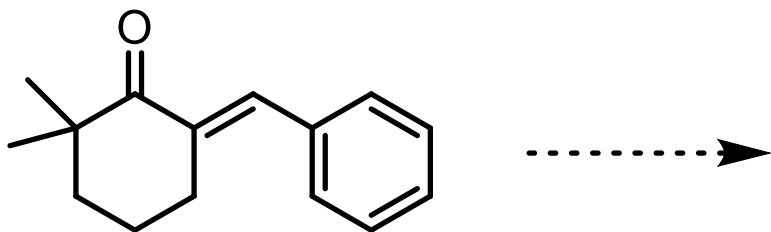
- En totes les condensacions aldòliques que hem vist fins ara, dues molècules de la mateixa cetona reaccionaven entre elles.
- Una molècula de cetona es va desprotonar per donar un enolat, que després va atacar una altra molècula de la mateixa cetona.
- ***Però, i si haguéssim utilitzat dues cetones diferents?***



Per evitar la producció de molts productes diferents podem utilitzar cetones que no té protons alfa.

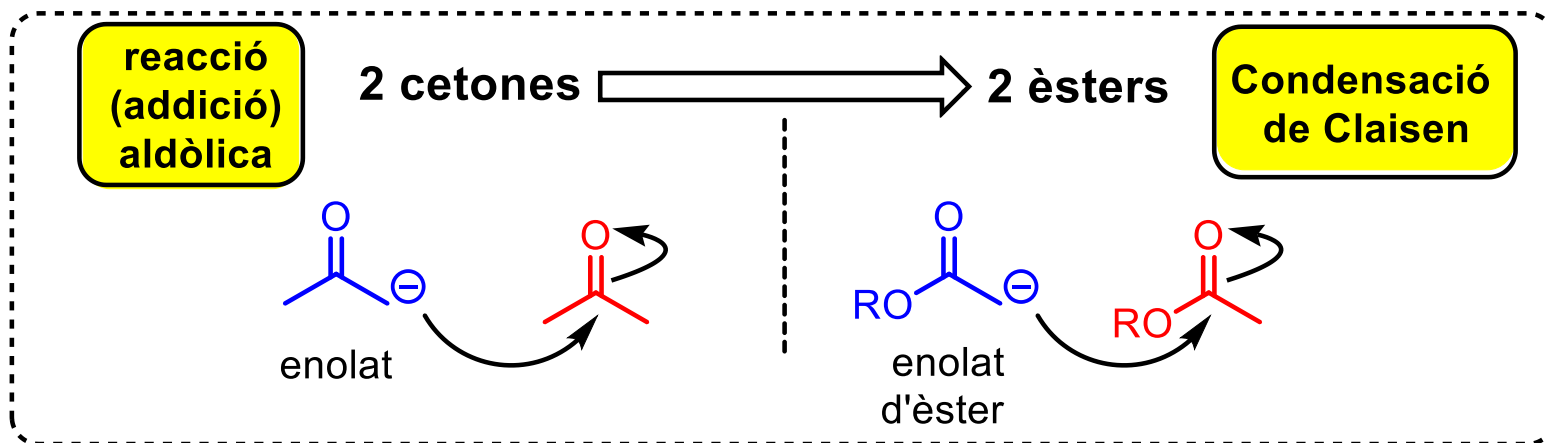


PROBLEMES Identifiqueu quins reactius faríeu servir per fabricar cadascun dels compostos següents (mitjançant condensació aldòlica):

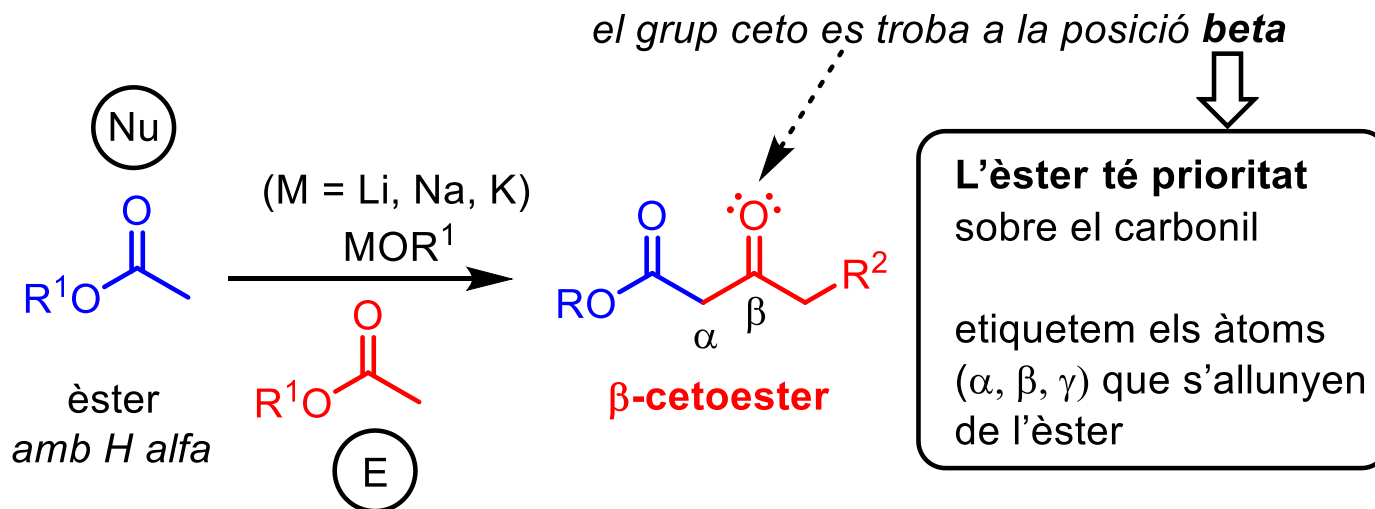


Condensació de Claisen

A la secció anterior, vam veure que un enolat pot atacar una cetona: en aquesta secció explorarem què passa quan un èster enolat ataca un èster:

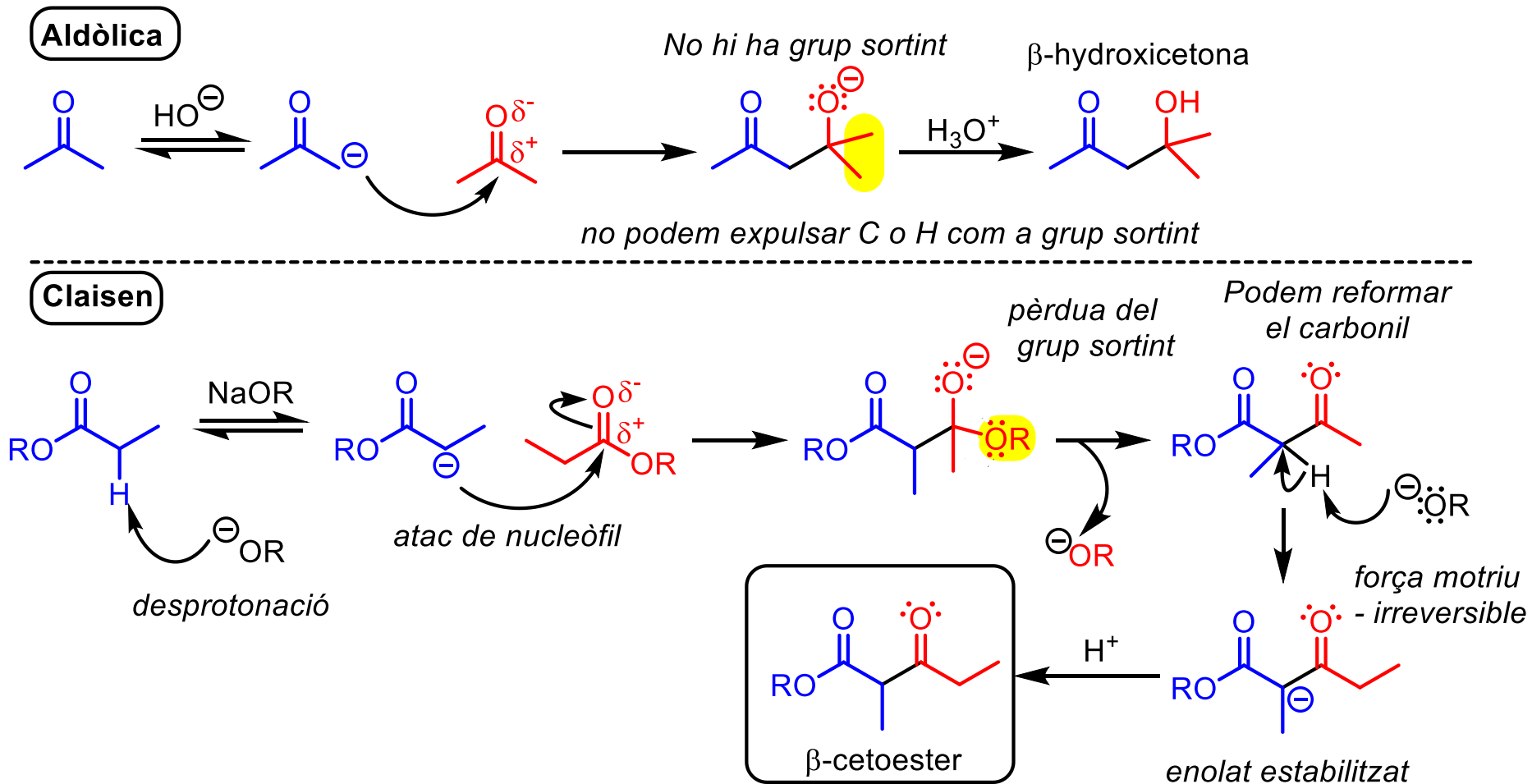


Quan un èster enolat ataca un èster la reacció que té lloc s'anomena **condensació de Claisen** i el producte s'anomena β -cetoèster:



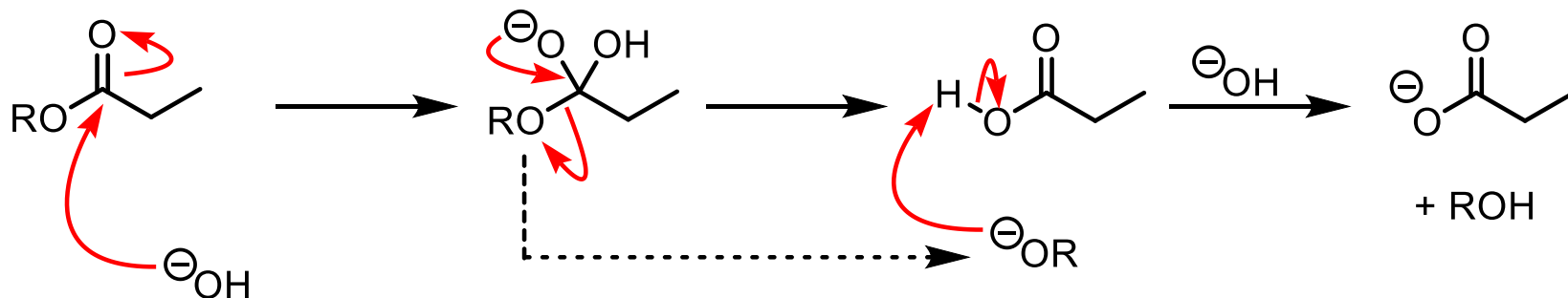
Mecanism e per la Condensació de Claisen

A primera vista, aquest producte sembla molt diferent de les cetones α, β -insaturades obtingudes a partir de condensacions aldòliques. Però quan explorem el mecanisme, veurem el paral·lisme entre les condensacions aldol i Claisen

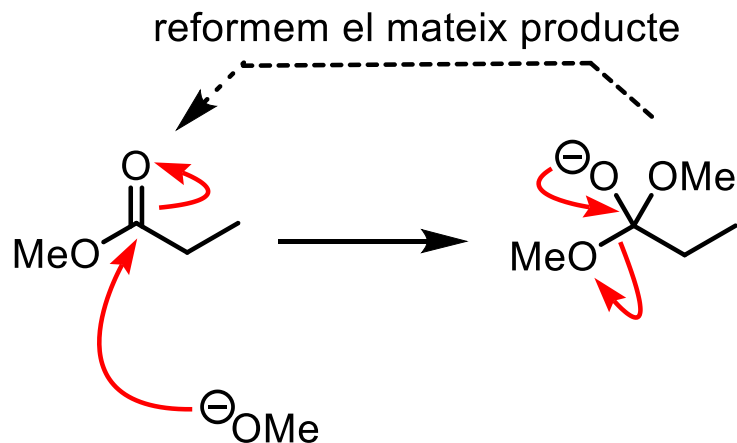


No podem utilitzar hidròxid com a base per a la condensació de Claisen

Al primer pas, vam fer un èster enolat. Per fer-ho, hem utilitzat una base. Però en aquell moment vam assenyalar que NO utilitzàvem hidròxid. En el seu lloc, hem utilitzat un ió alcòxid.

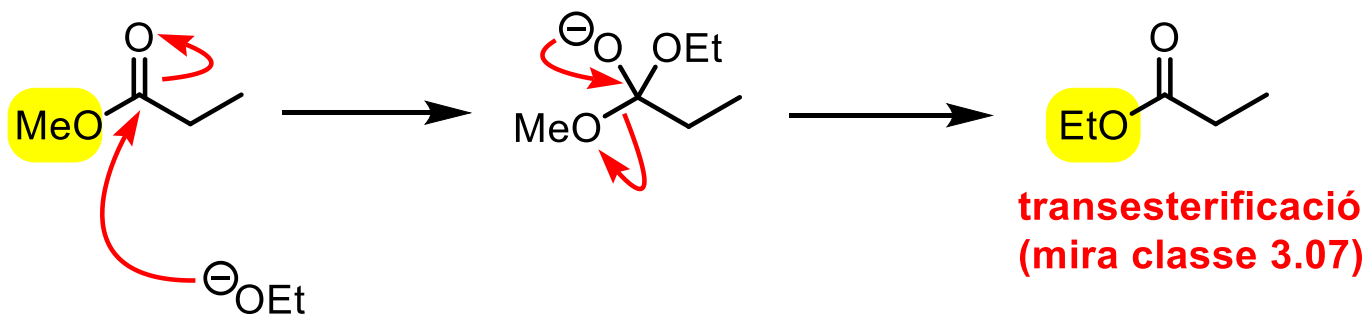


Si tenim un alcòxid com a base, també pot actuar com a nucleòfil, però ara, quan es reforma el carbonil, obtenim el mateix producte

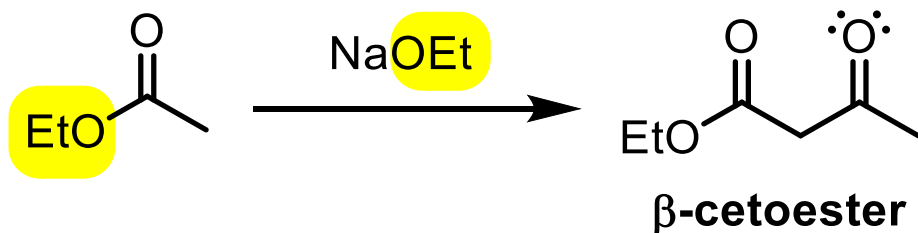


Evitant Transesterització: selecció de la base d'alcòxid correcta per a la condensació de Claisen

No podem utilitzar qualsevol ió alcòxid o acabem intervenint els grups alcòxi de l'èster. Això s'anomena **transesterificació**.



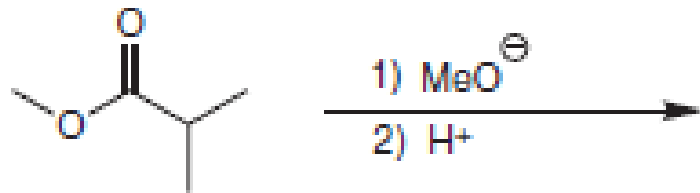
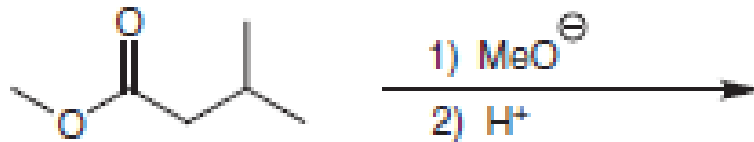
Si es tracta d'un èster etílic, només fem servir l'etòxid com a base:



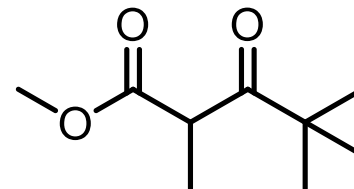
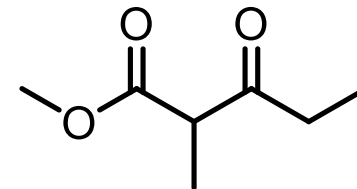
Hem de triar la mateixa base d'alcòxid que coincideixi amb el grup alcòxi de l'èster

D'aquesta manera, evitem reaccions secundàries no desitjades.

PROBLEMES Prediu els productes de les reaccions següents:



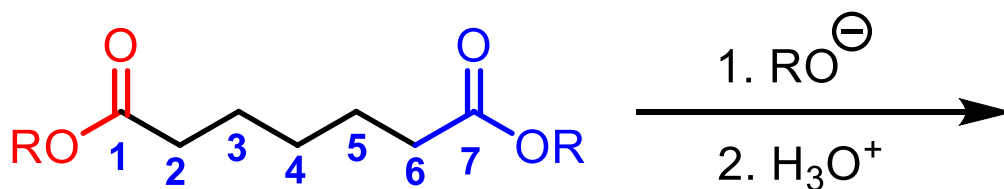
PROBLEMES Identifiqueu els reactius que faríeu servir per preparar cadascun dels compostos següents mitjançant una condensació de Claisen:



La condensació de Dieckmann: el Claisen intramolecular

Quan s'utilitza un dièster com a material de partida, és possible aconseguir una condensació **intramolecular** de Claisen:

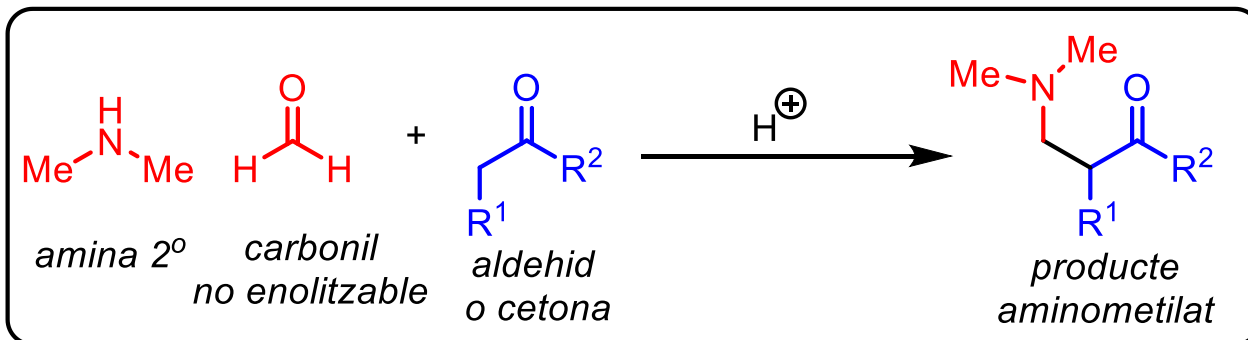
els passos d'aquest mecanisme són idèntics als passos d'una condensació de Claisen regular.



**La condensació de Dieckmann
(el Claisen intramolecular)**

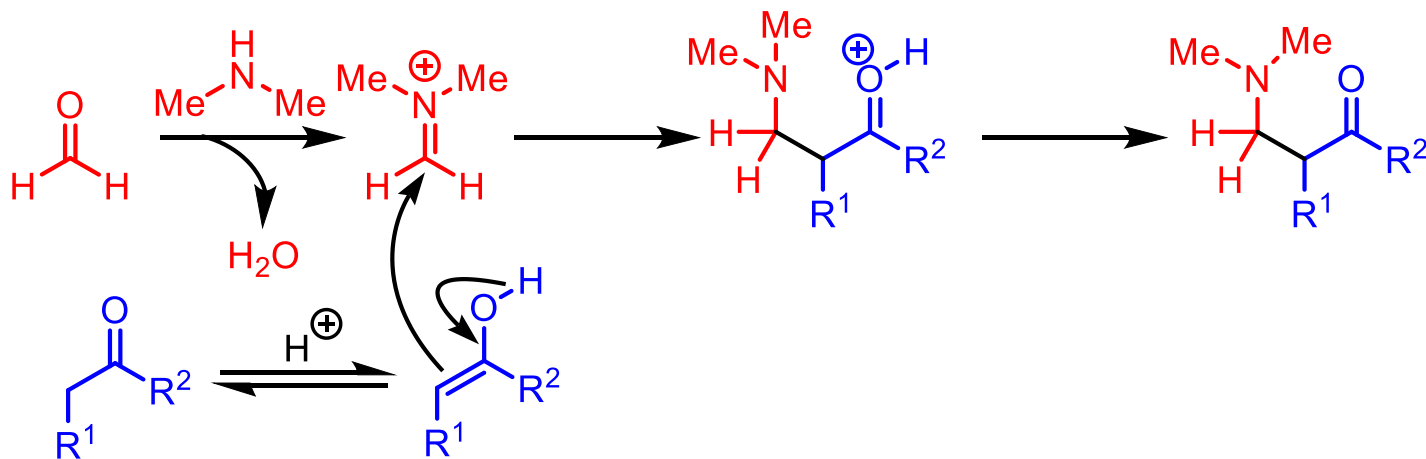
Reacció de Mannich

- La reacció de Mannich és una condensació multicomponent d'un aldehyd no enolitzable, una amina primària o secundària i un compost carbonil enolitzable proporciona productes aminometilats.
- Sembla la reacció aldòlica però un derivat d'imini de l'aldehyd és l'acceptor de la reacció.



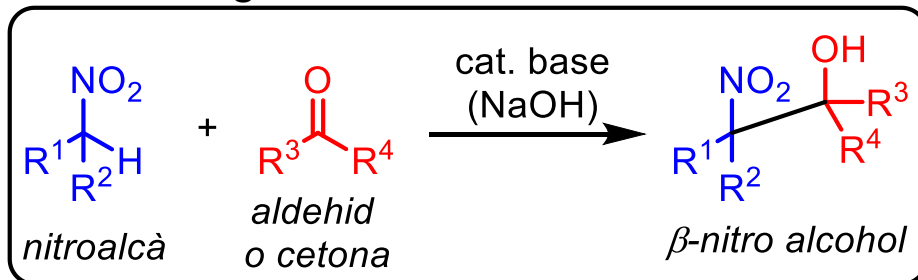
- S'ha proposat la participació de la reacció de Mannich en moltes vies biosintètiques, especialment per als alcaloides.

Mecanisme



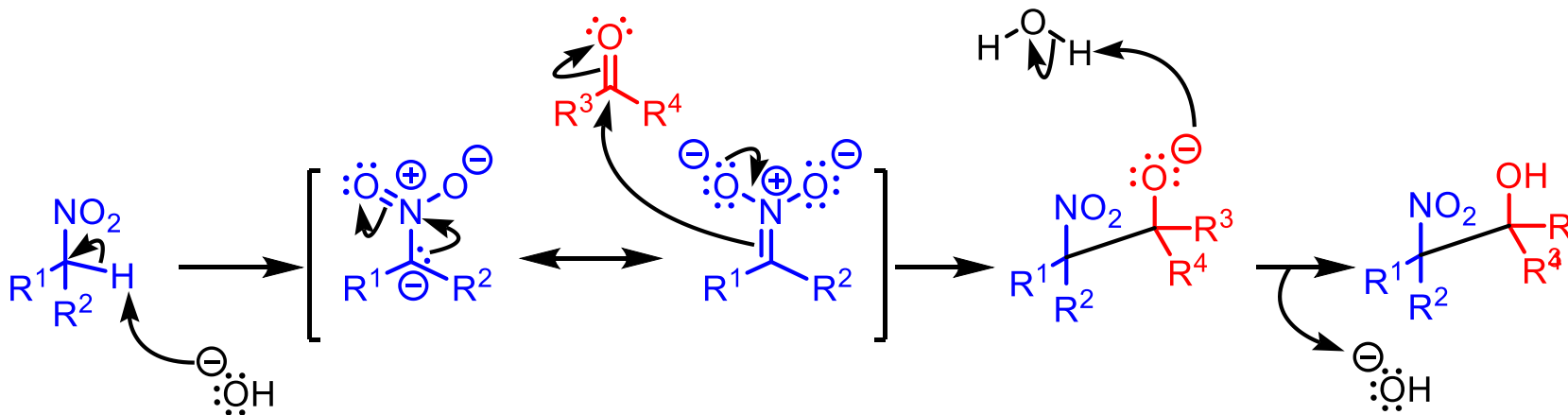
Nitroaldòlica (Reacció de Henry)

- En la reacció aldòlica utilitzem un enolat com un nucleofil.
- Podem fer una reacció similiar però substituït la cetona per un altre grup funcional amb un α -hidrogen - un nitroalcà



Mecanisme

- Desprotonació del nitroalcà per la base per donar una ressonància estabilitzant l'intermedi aniònic.
- Atac del compost carbonílic i formació d'un alcòxid.
- A continuació, l'alcòxid recull un protó de l'àcid conjugat de la base (H_2O en aquest cas) per donar el producte final β -nitroalcohol i regenerar el catalitzador base.



Resum de Classe: 3.09: Aldehids i cetones: Reaccions a la posició alfa

