

# 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 silil enol éteres

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

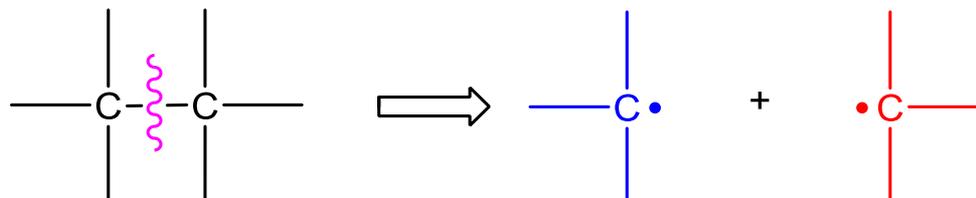
## 2.9. EJERCICIOS

# TEMA 2. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

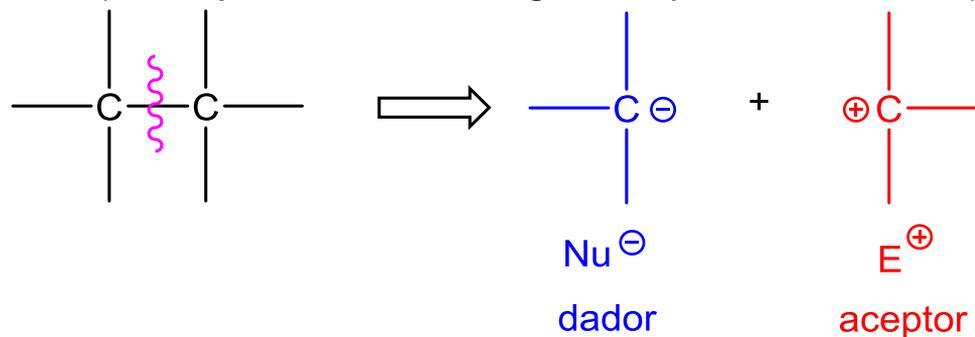
## 2.1. Consideraciones Generales

### 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*



Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70



# TEMA 2. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

## 2.1. Consideraciones Generales

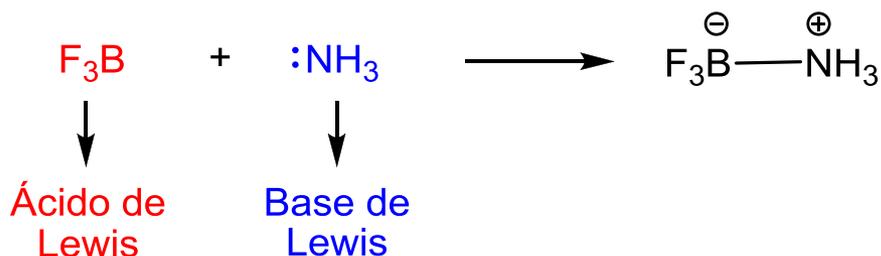
### 2.1.2. Acidez y Basicidad

**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.



Ácido

Base

Base Conjugada de HA

Ácido conjugado de B

Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

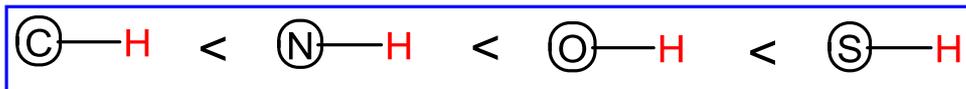
---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

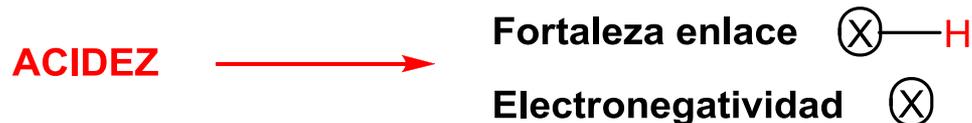
Ácido fuerte

Base débil

## 2.2. Acidez de los Compuestos Orgánicos



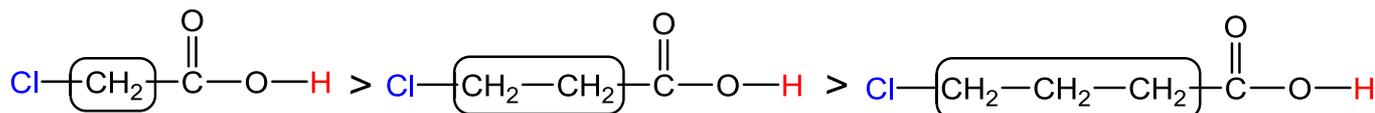
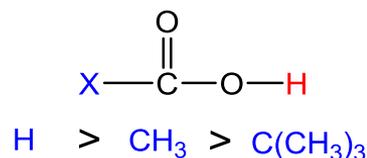
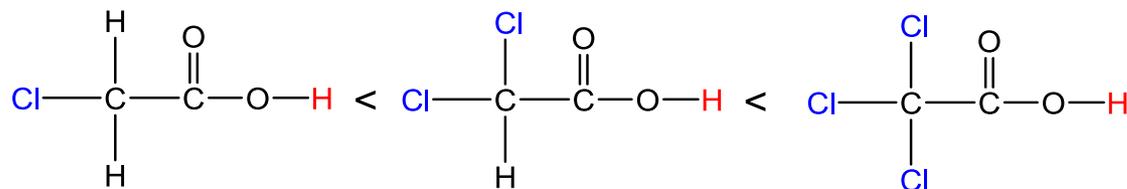
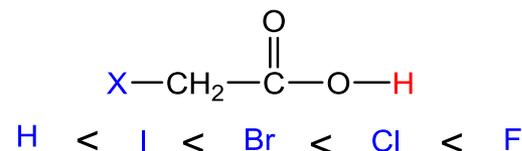
Todo lo que establezca el anión del ácido (su base conjugada) incrementará la acidez



### 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  $\pi$ )

Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

NO<sub>2</sub>

NO<sub>2</sub>

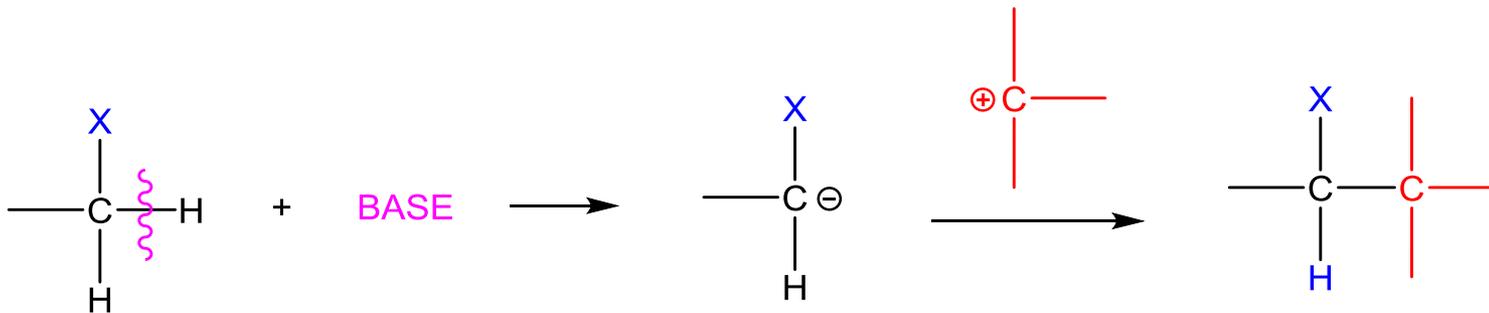
NO<sub>2</sub>

NO<sub>2</sub>

NO<sub>2</sub>

## 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).

Equilibrio desplazado a la derecha

Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORIAS TECNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVIA WHATSAPP: 689 45 44 70

---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

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	
H <sub>2</sub> N <sup>+</sup>		H <sub>2</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>2</sub> CH	5.9	(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</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>3</sub> <sup>+</sup>	4.6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>
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	

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	

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

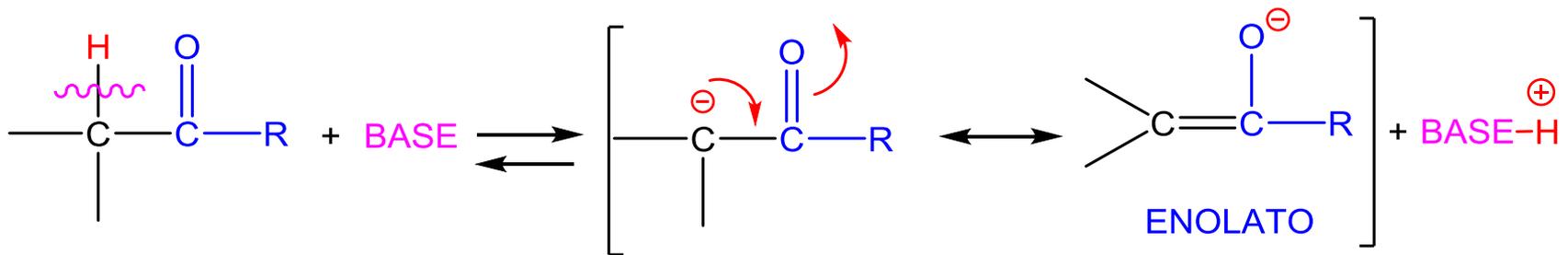
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
 CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

Cartagena99

HF • SbF<sub>6</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	Compuesto	pKa
CH <sub>3</sub> CO-CH <sub>2</sub> -COCH <sub>3</sub>	9.0	PhCO-CH <sub>3</sub>	19
CH <sub>3</sub> -NO <sub>2</sub>	10.2	CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	20
CH <sub>2</sub> Cl-CO-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Ft	10.7	CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	23

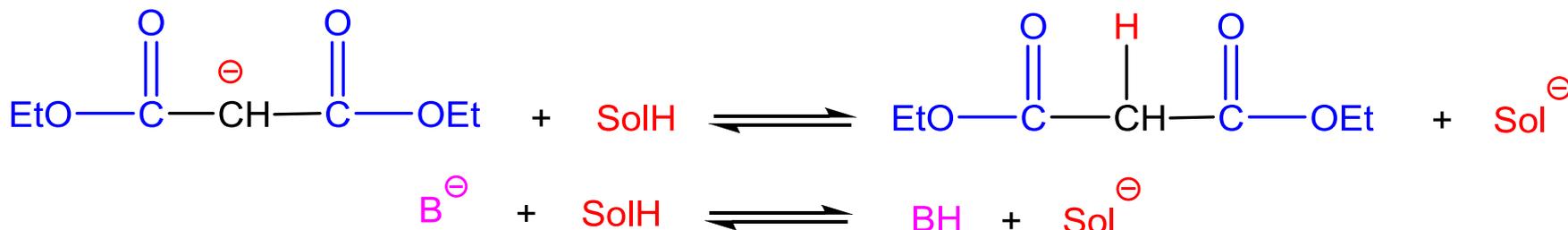
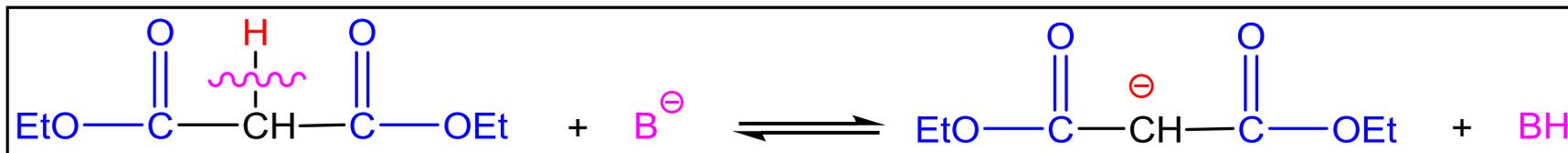
Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

## 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

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	HN	25

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
 CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

Cartagena99

t-BuOH

11.2

t-BuO<sup>-</sup>

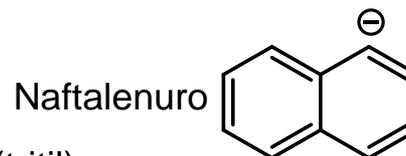
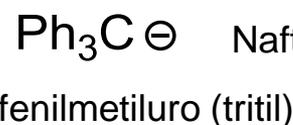
19

# 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.**



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

TMS

SiMe<sub>2</sub>

i-Pr

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

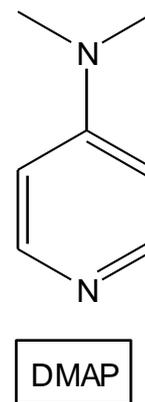
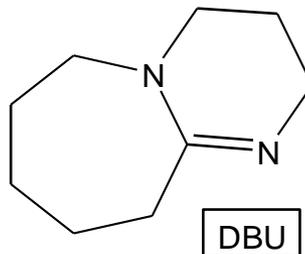
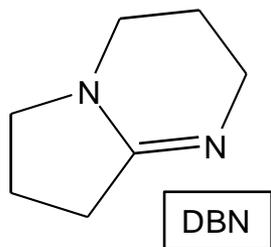
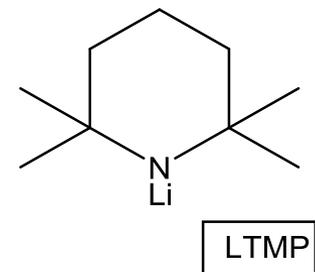
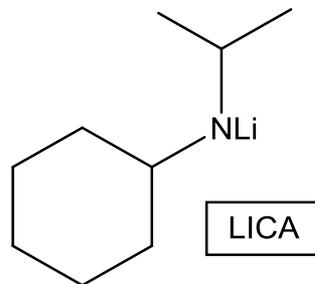
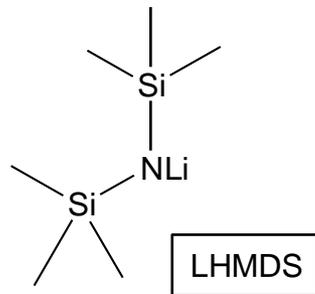
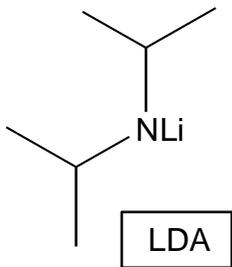
---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Cartagena99

(no estabilizados)

# Bases no nucleófilas



Cartagena99



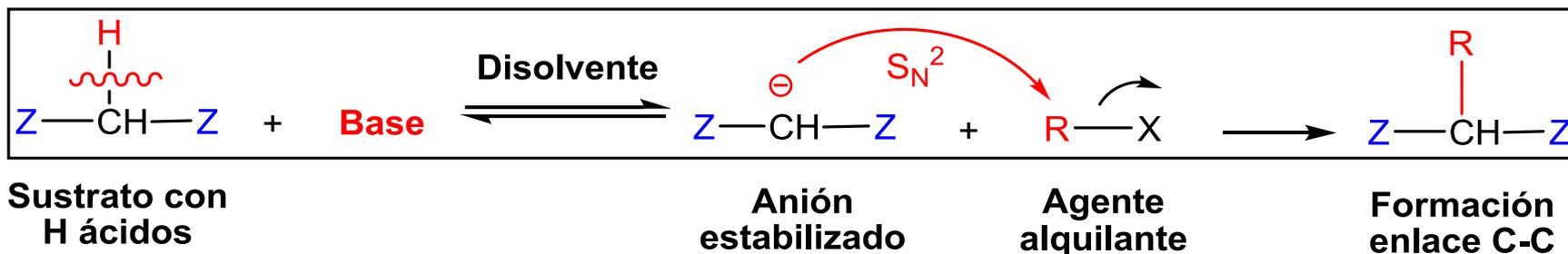
CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

# TEMA 2. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

## 2.4. Alquilación de compuestos con dos grupos activantes



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

**Base.** Débil: aminas o alcóxidos.

**Disolvente.** Alcóxido/alcohol ó polares apróticos: DMF, DMSO, DME (1,2-dimetoxietano), HMPA  $[(Me_2N)_3P=O]$

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

**Agente alquilante.** Reacción  $S_N^2$  con inversión de la configuración.

Cartagena99

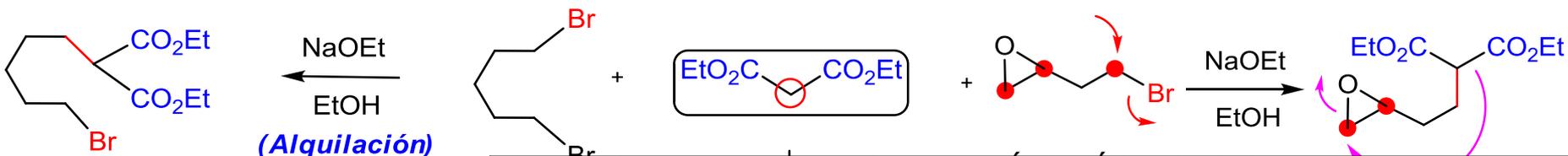
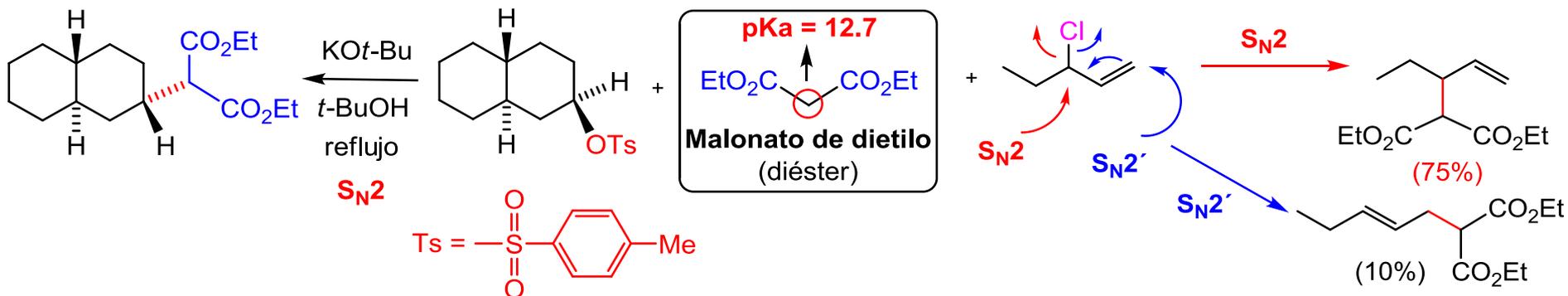
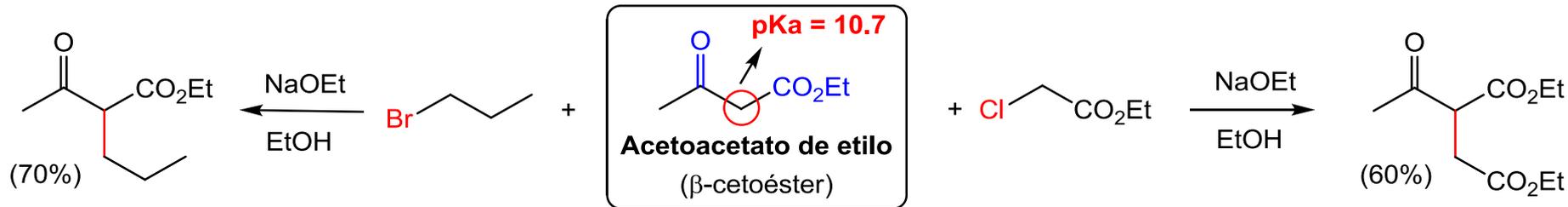
CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

# TEMA 2. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

## 2.4. Alquilación de compuestos con dos grupos activantes



CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

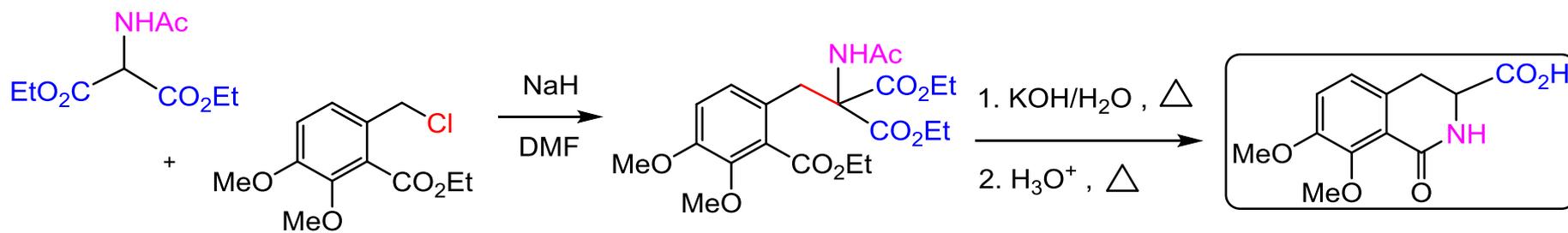
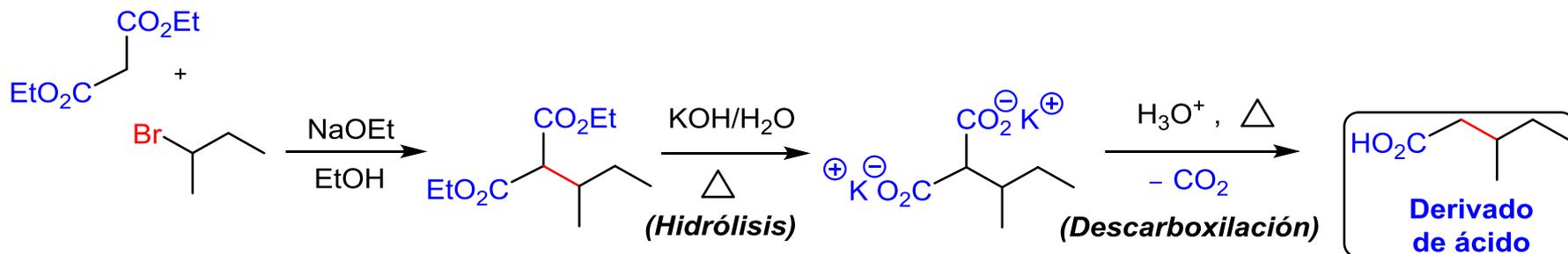
---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

Cartagena99

## 2.4. Alquilación de compuestos con dos grupos activantes

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



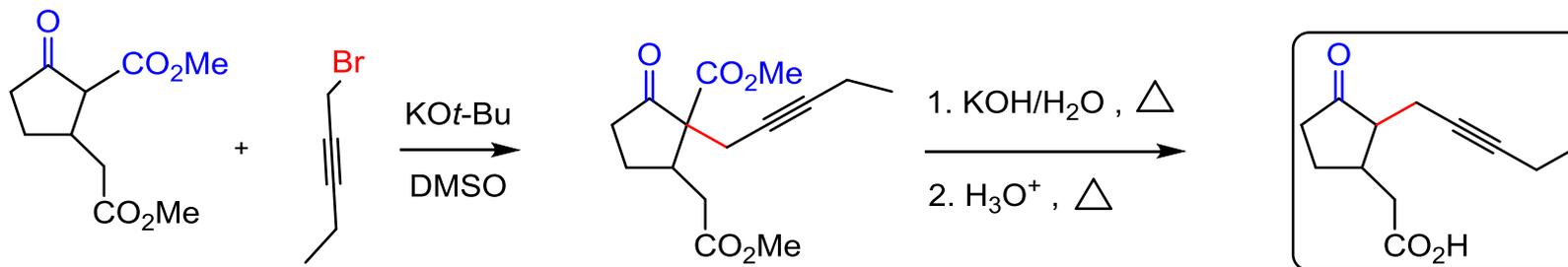
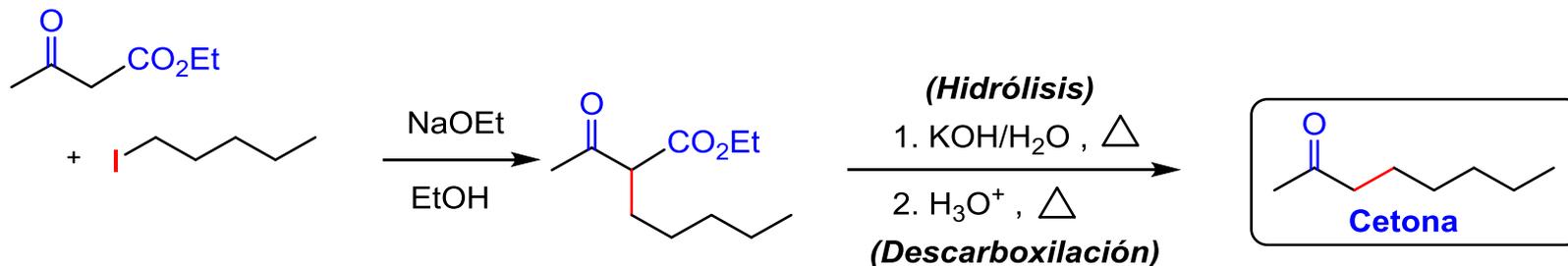
Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

## 2.4.2. Síntesis Acetilacética (Síntesis de Cetonas)



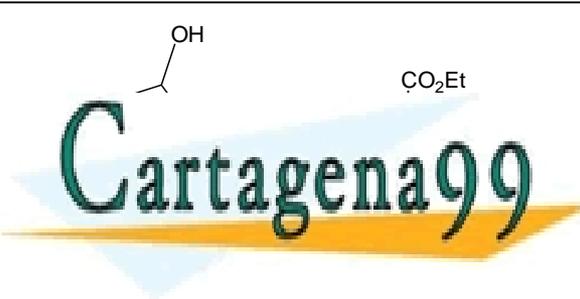
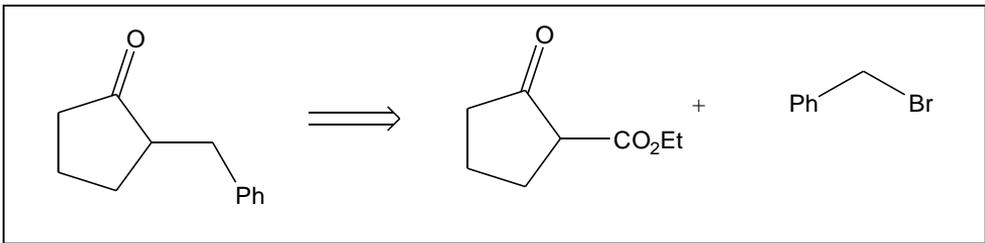
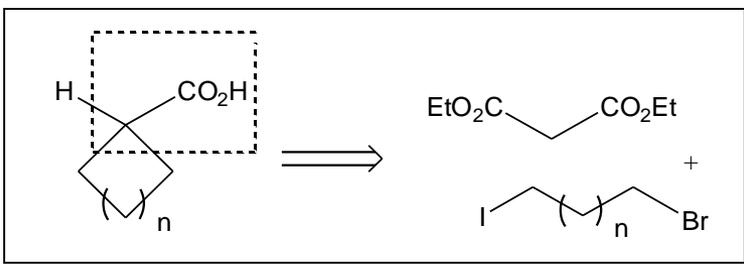
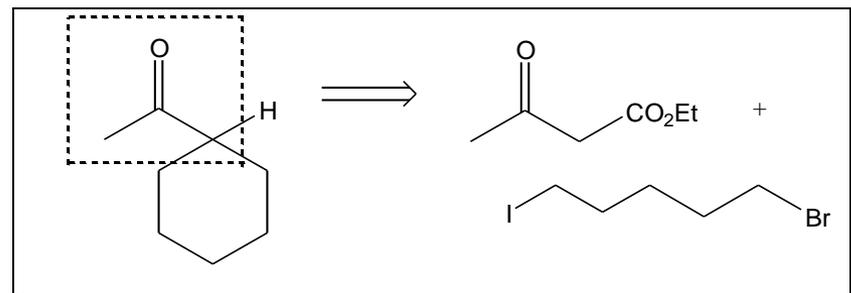
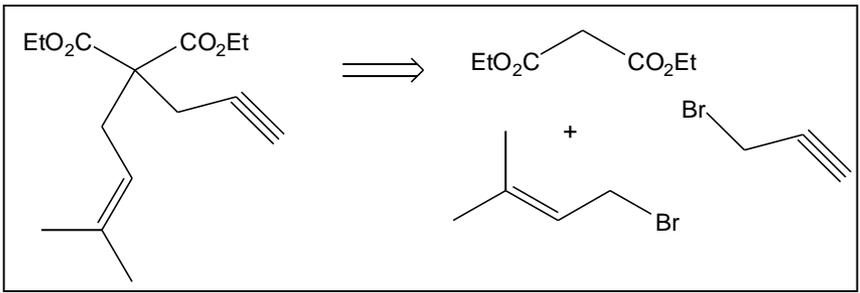
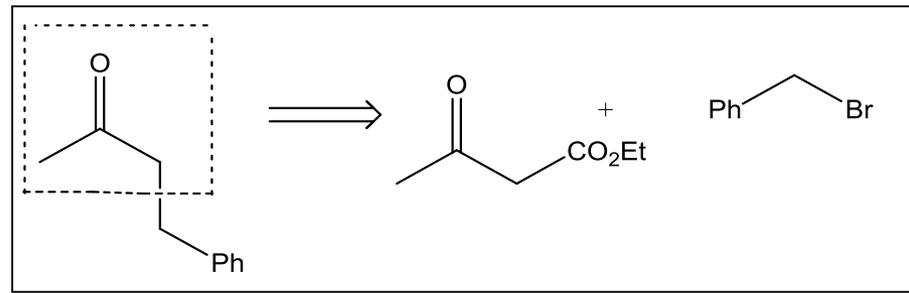
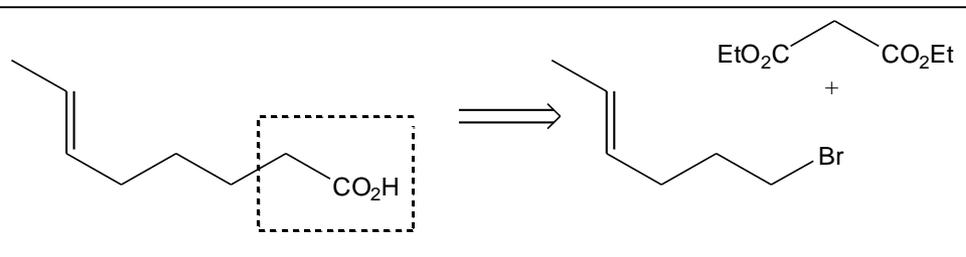
**Descarboxilación de 1,3-diácidos**

Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

# SÍNTESIS MALÓNICA Y ACETILACÉTICA (ejemplos)



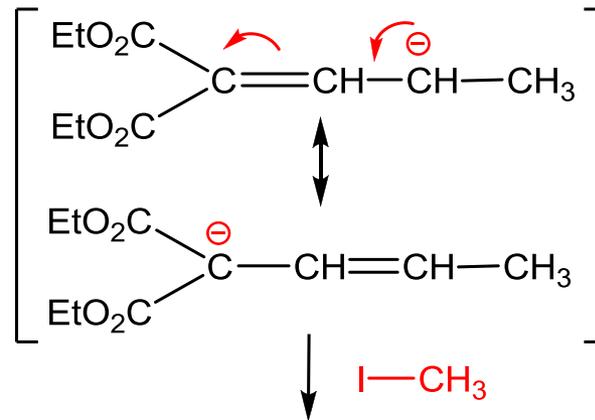
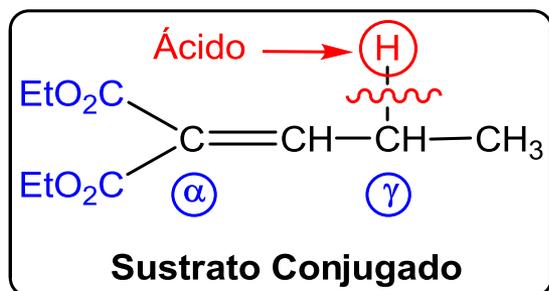
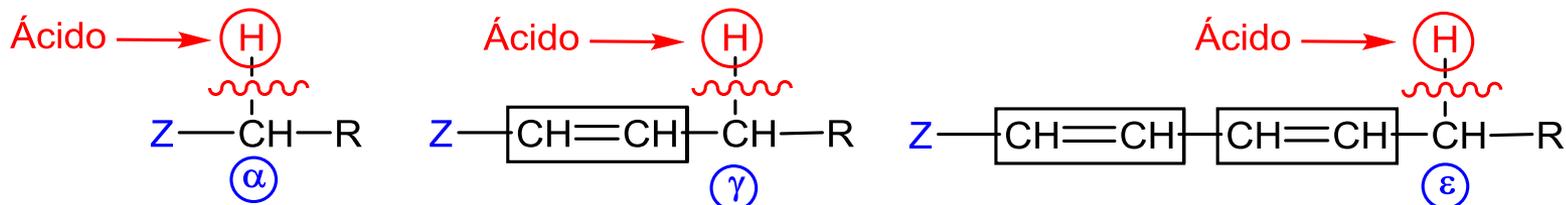
CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
 CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

# TEMA 2. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

## 2.5. Alquilación Desconjugativa

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



Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE  
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

---

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS  
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

**Producto Alquilado Desconjugado**