

### **3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS**

#### **3.1. Condensación aldólica clásica**

- 3.1.1. Mecanismo de la reacción.
- 3.1.2. Generalidad de la reacción.
- 3.1.3. Condensación aldólica cruzada (o mixta).
- 3.1.4. Condensación aldólica intramolecular.

#### **3.2. Condensación aldólica dirigida.**

- 3.2.1. Enolatos de Litio y Boro.
- 3.2.2. Estereoselectividad de la condensación aldólica.
- 3.2.3. Otros métodos.
- 3.2.4. Catálisis por ácidos de Lewis. Reacción de Mukaiyama.

#### **3.3. Reacción de Michael.**

#### **3.4. Otras reacciones de condensación.**

- 3.4.1. Anelación de Robinson.
- 3.4.2. Condensación de Mannich
- 3.4.3. Condensación de Knoevenagel
- 3.4.4. Condensación de Perkin.
- 3.4.5. Reacción de Darzens

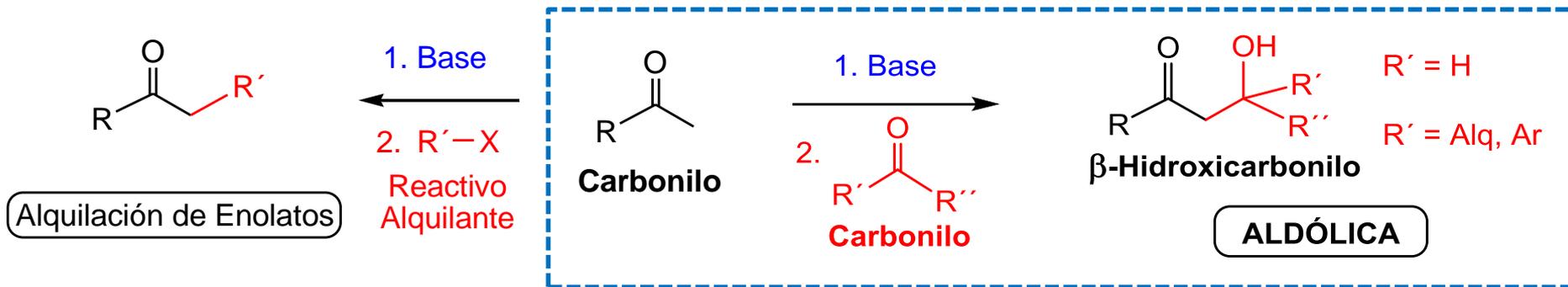
#### **3.5. Reacciones de acilación.**

- 3.5.1. Condensación de Claisen.
- 3.5.2. Condensación de Dieckmann.

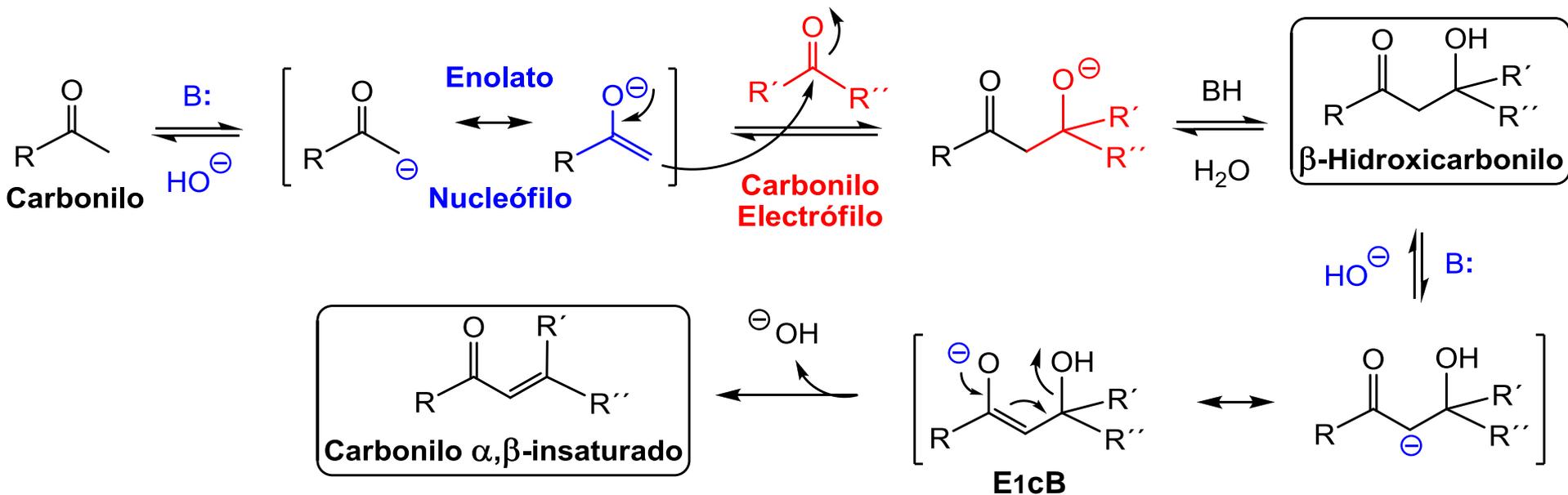
#### **3.6. Ejercicios**

# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

## 3.1. Condensación Aldólica



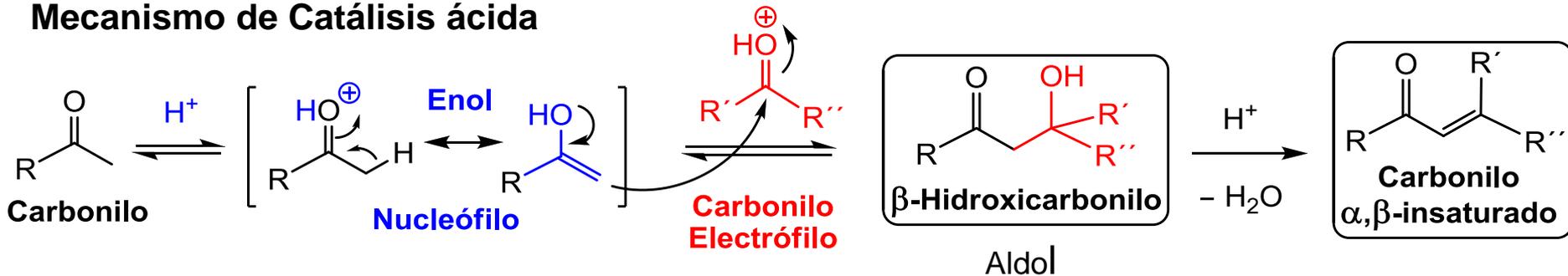
### 3.1.1. Mecanismo de la Condensación Aldólica (*catálisis básica*)



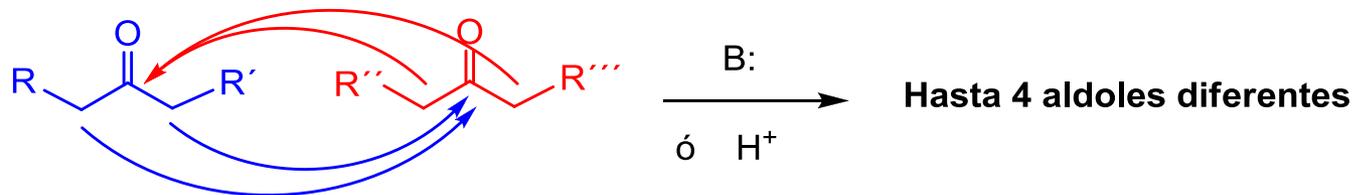
# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

## 3.1.2. Condensación Aldólica: Generalidad de la Reacción

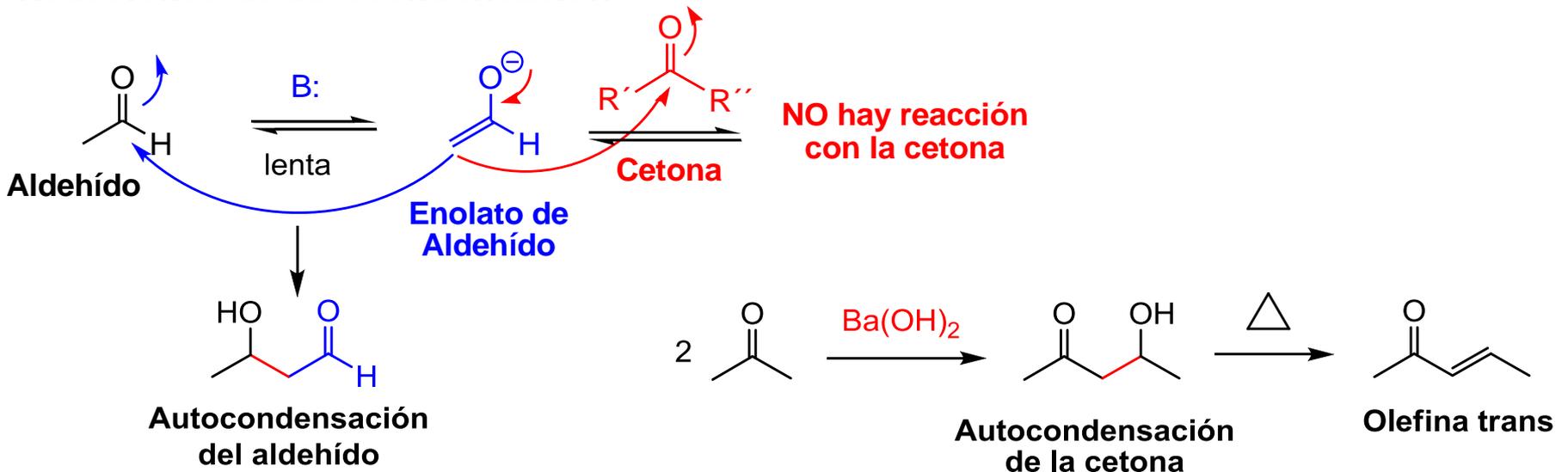
### Mecanismo de Catálisis ácida



### Mezclas de aldoles



### Reacciones de autocondensación



## 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

### 3.1. Reacción Aldólica

#### 3.1.2. Generalidad de la Reacción

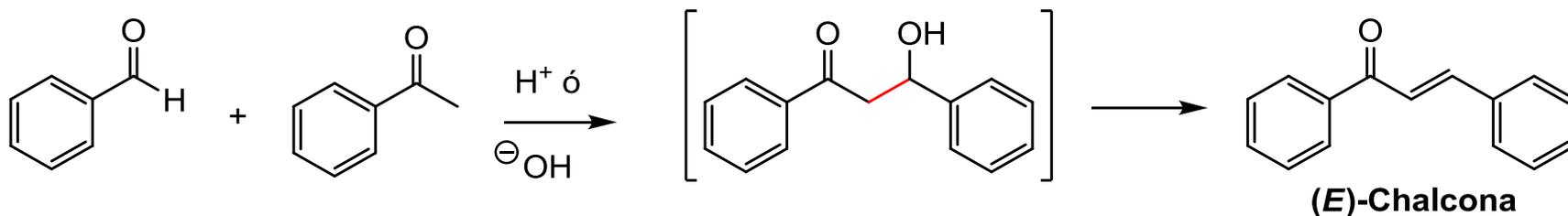
- ✓ *Bases:* KOH, NaOH, EtONa; *Disolventes:* H<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH
- ✓ La reacción se da con *cantidad catalítica de base* (via enolato) ó *de ácido* (via enol)
- ✓ Se forman preferentemente los *enolatos (enoles) más estables*
- ✓ Reacciona preferentemente el *carbonilo más electrófilo* (aldehído > cetona > éster)
- ✓ Los aldehídos con H en  $\alpha$  dan reacción de *autocondensación*
- ✓ Dos compuestos carbonílicos diferentes pueden dar hasta cuatro aldoles diferentes
- ✓ *Aldólica cruzada:* Se minimiza el n<sup>o</sup> de productos de reacción con *aldehídos sin H en  $\alpha$*  como electrófilos y *enolatos de cetona* como nucleófilos
- ✓ Se pueden formar dos centros estereogénicos (quirales), lo que implica *mezclas de diastereoisómeros **sin** y **anti***.

# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

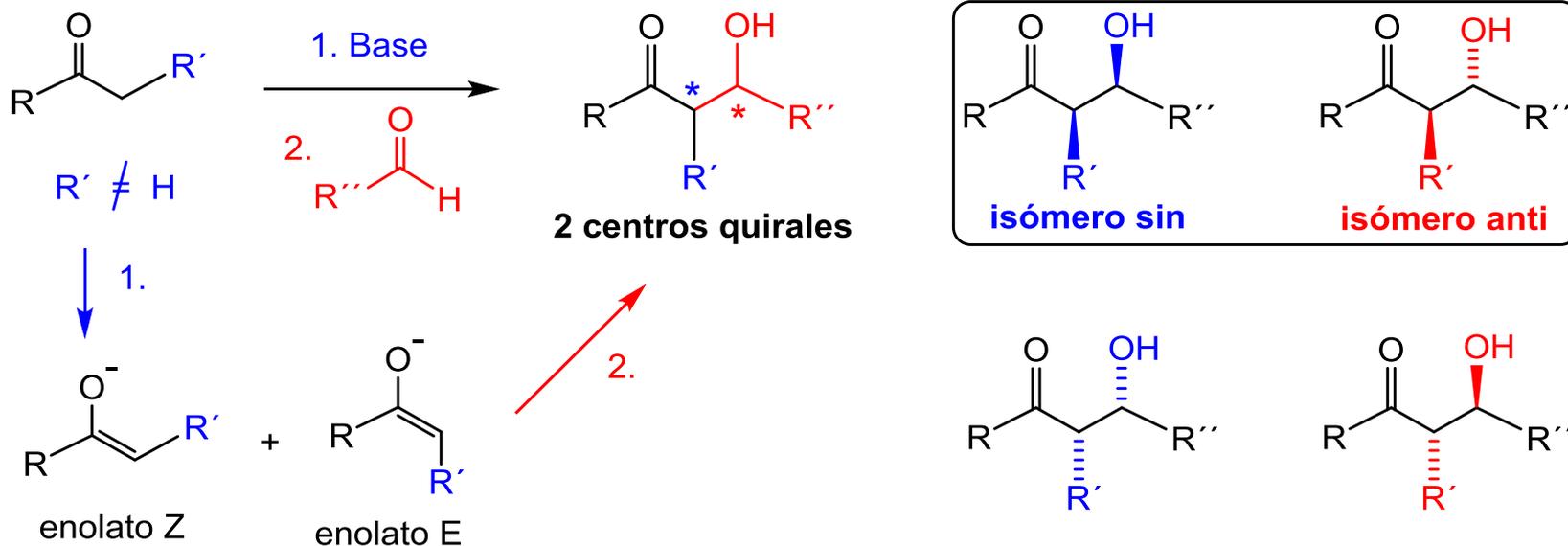
## 3.1. Condensación Aldólica

### 3.1.3. Aldólica cruzada

Se debe usar un carbonilo muy electrófilo sin hidrógenos en  $\alpha$  (aldehído aromático, p.ej.) y una cetona fácilmente enolizable (con hidrógenos en  $\alpha$ ).



### Diastereoisómeros *sin* y *anti*

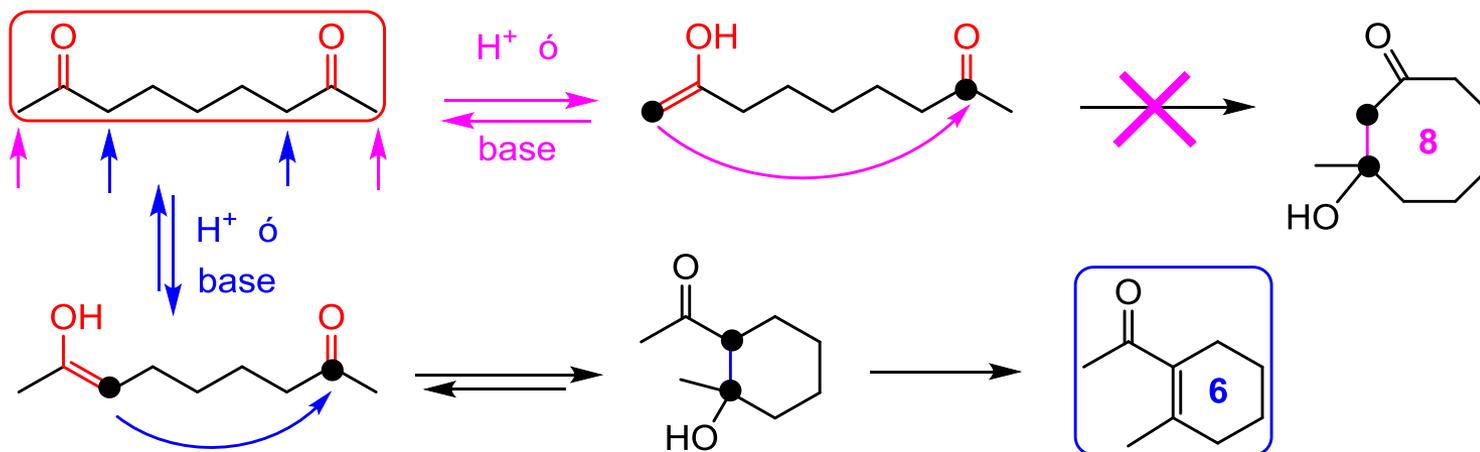


### 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

#### Condensación Aldólica: Generalidad de la Reacción

##### 3.1.4. Aldólica intramolecular

- ✓ En la condensación aldólica intramolecular el número de productos se minimiza, ya que se acaba formando el producto más estable (ciclos de 5 ó 6 miembros).

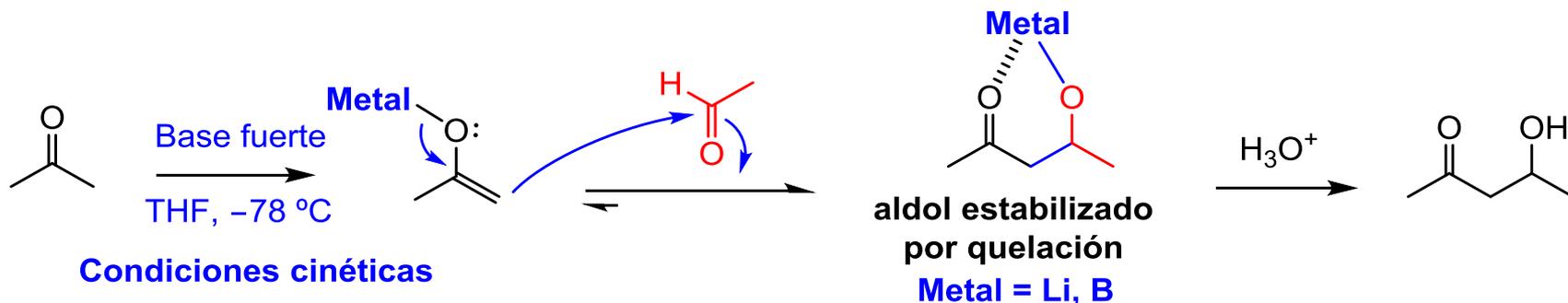


# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

## 3.2. Aldólica Dirigida

¿Cómo controlar la aldólica para evitar ó minimizar mezclas de aldoles?

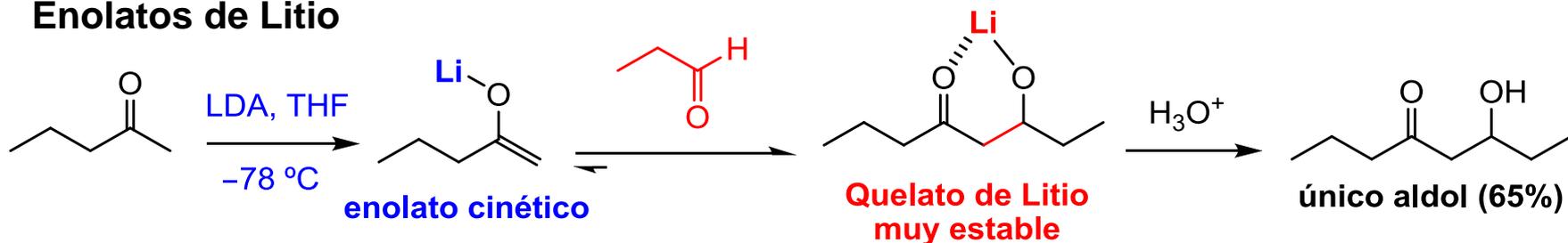
- ✓ Se trata de controlar la **regioquímica** (en la formación del enolato) y la **estereoquímica** de la reacción (formación de isómeros *sin* y *anti*).
- ✓ Imprescindible que uno de los reactivos actúe exclusivamente como nucleófilo y el otro exclusivamente como electrófilo.
  - El enolato del que actúe como nucleófilo debe generarse previamente, por separado y cuantitativamente, para evitar equilibración con otros enolatos y autocondensación . Se consigue empleando **condiciones cinéticas**: bases fuertes, disolventes apróticos y bajas temperaturas.
  - Se genera el enolato cinético y por tanto un aldol específico (un único regioisómero).



# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

## 3.2.1. Aldólica Dirigida: Enolatos de Litio y Boro

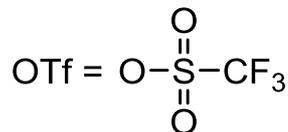
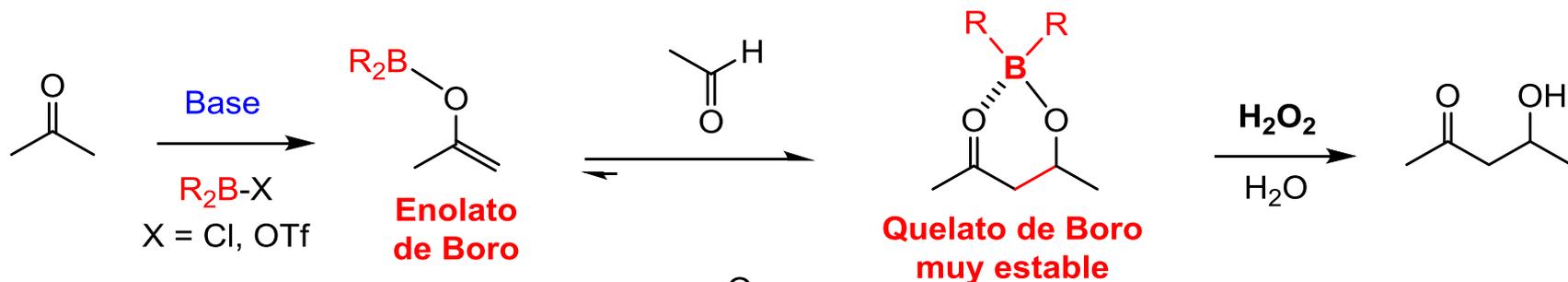
### Enolatos de Litio



- ✓ No valen para aldehídos como nucleófilos. Inevitable autocondensación.
- ✓ Para aldehídos como nucleófilos se usan éteres enólicos sililados ó azaenolatos.

### Enolatos de Boro

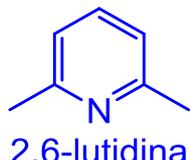
- ✓ Menos reactivos que los de Li



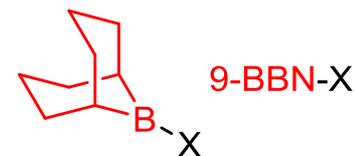
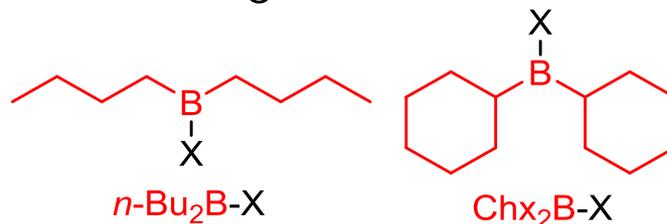
Base:

Et<sub>3</sub>N

*i*-Pr<sub>2</sub>NEt



2,6-lutidina



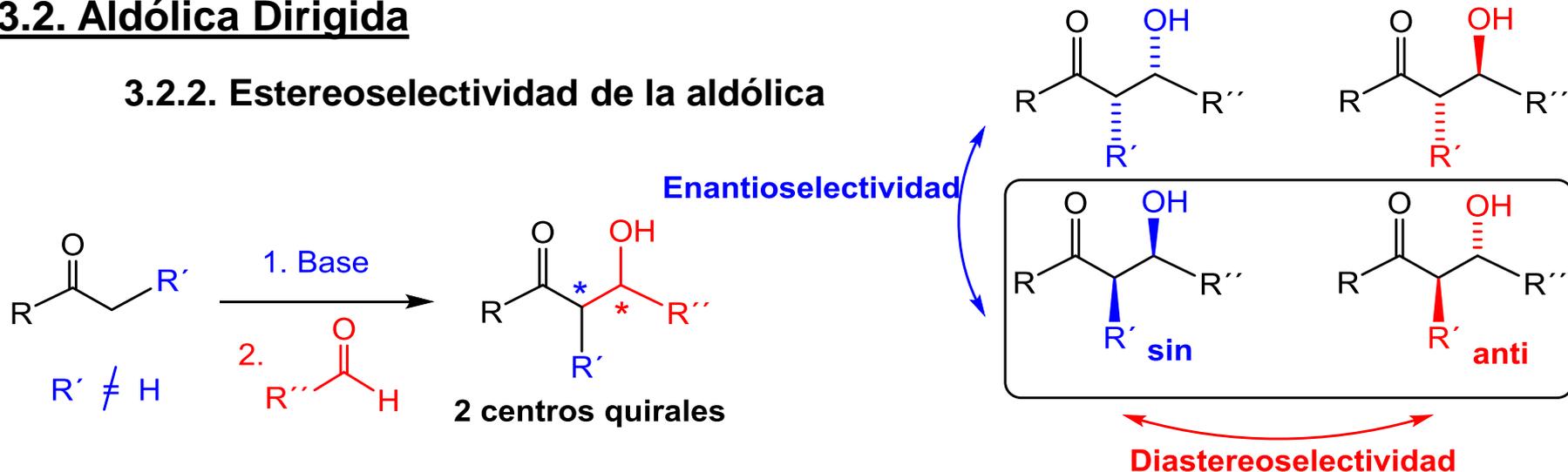
9-BBN

(9-Borabicyclononano)

# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

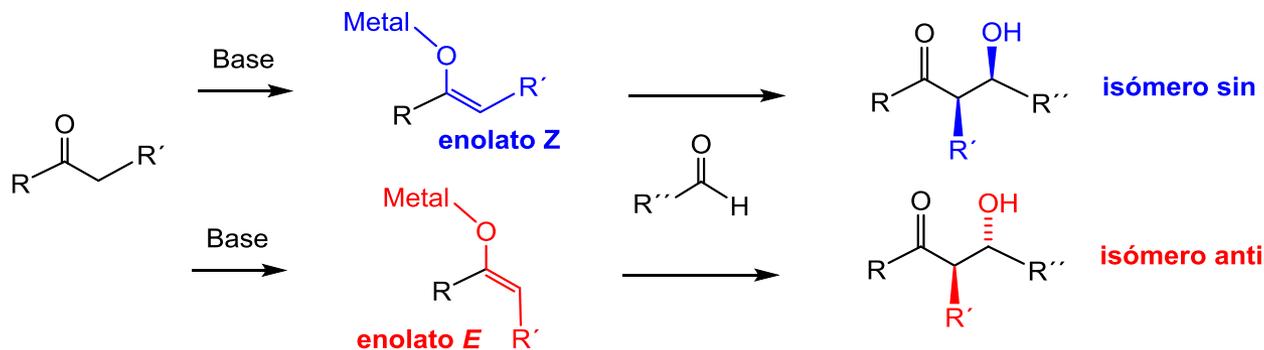
## 3.2. Aldólica Dirigida

### 3.2.2. Estereoselectividad de la aldólica



✓ Para conseguir **alta diastereoselectividad** la reacción tiene que transcurrir en **condiciones cinéticas**

- Configuración del enolato decisiva:
  - enolatos **Z** conducen preferentemente a **sin-aldoles**
  - enolatos **E** darán lugar a **anti-aldoles**.



Para  $R' = \text{Me}$ ;  $R'' = \text{Ph}$ ; Metal = Li

Cetona	Li-Enolato		Aldol	
	E	Z	anti	syn
Et	70	30	64	36
<i>i</i> -Pr	40	60	18	82
<i>t</i> -Bu	2	98	2	98
Ph	2	98	12	88

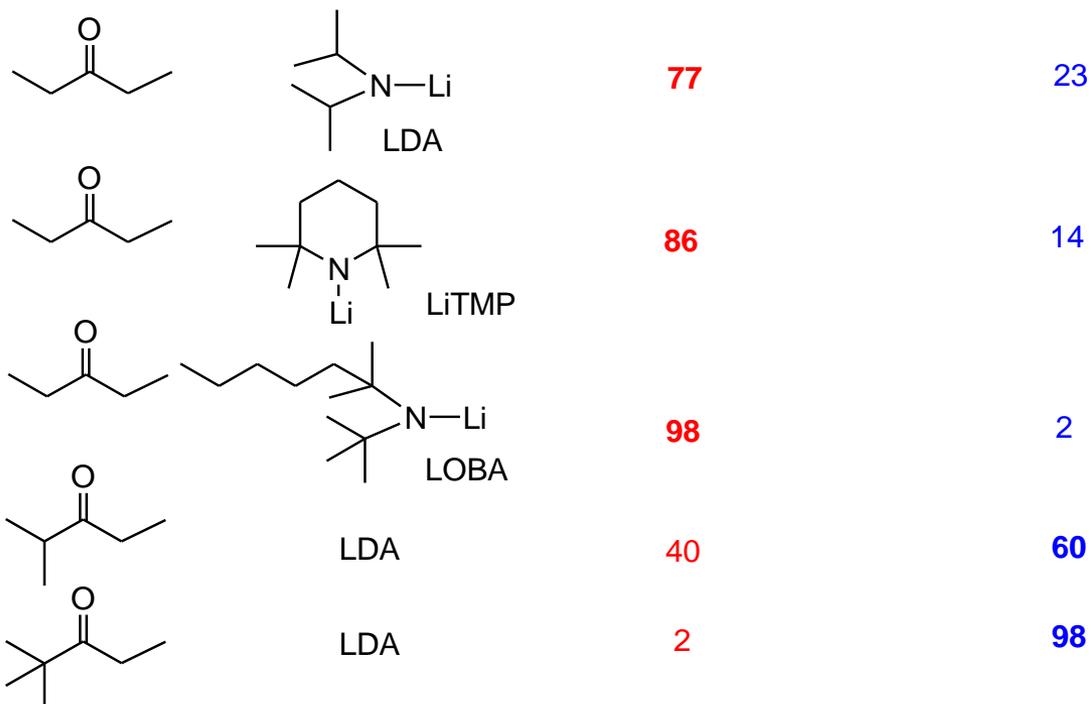
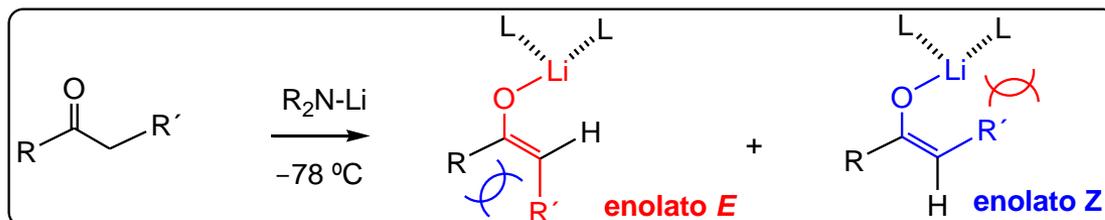
- El enolato Z es más estereoselectivo

# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

## 3.2. Aldólica Dirigida

### 3.2.2. Estereoselectividad de la aldólica: Enolatos de Li. Influencia de la base

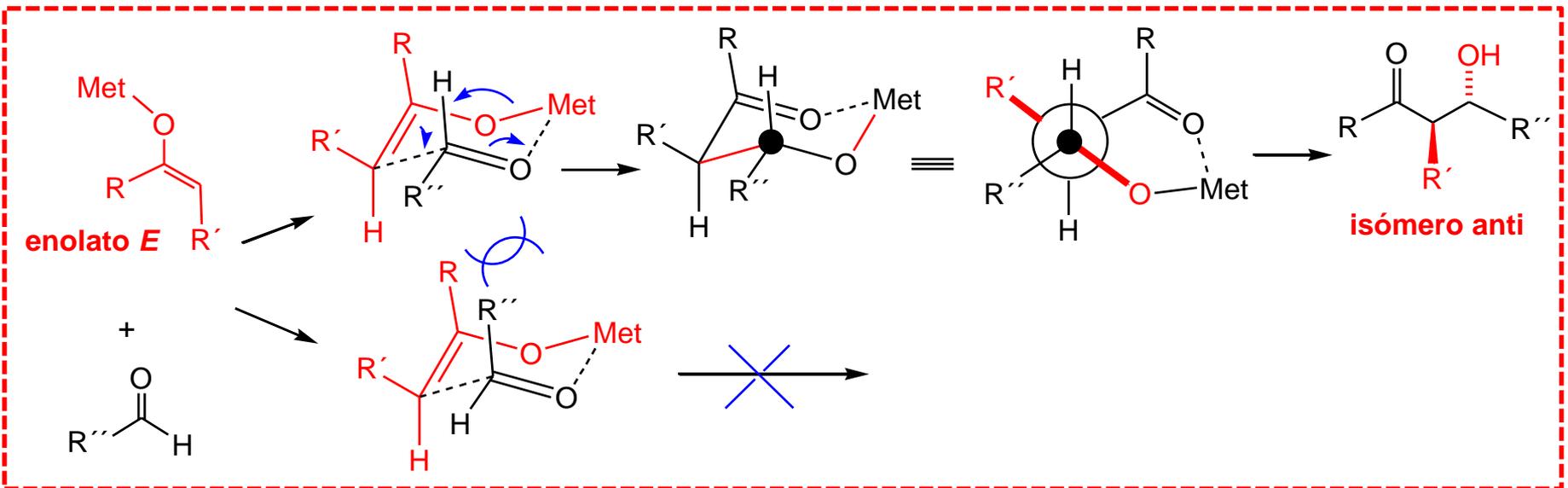
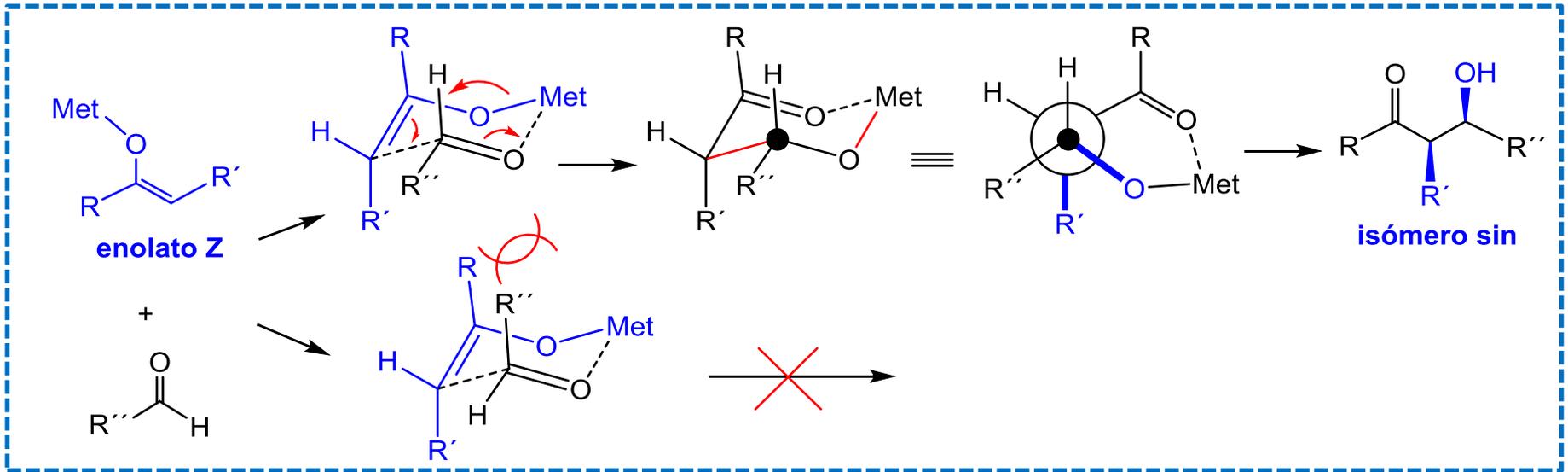
- ✓ Con bases de litio bajo control cinético se favorecen los enolatos *E* frente a los *Z* (*R* primario). Desestabiliza más la interacción del metal y sus ligandos con el grupo  $R'$  en disposición *cis* que la  $R \leftrightarrow R'$



## 3.2. Aldólica Dirigida

### 3.2.2. Estereoselectividad de la aldólica

✓ Estado de transición cíclico. Zimmerman-Traxler

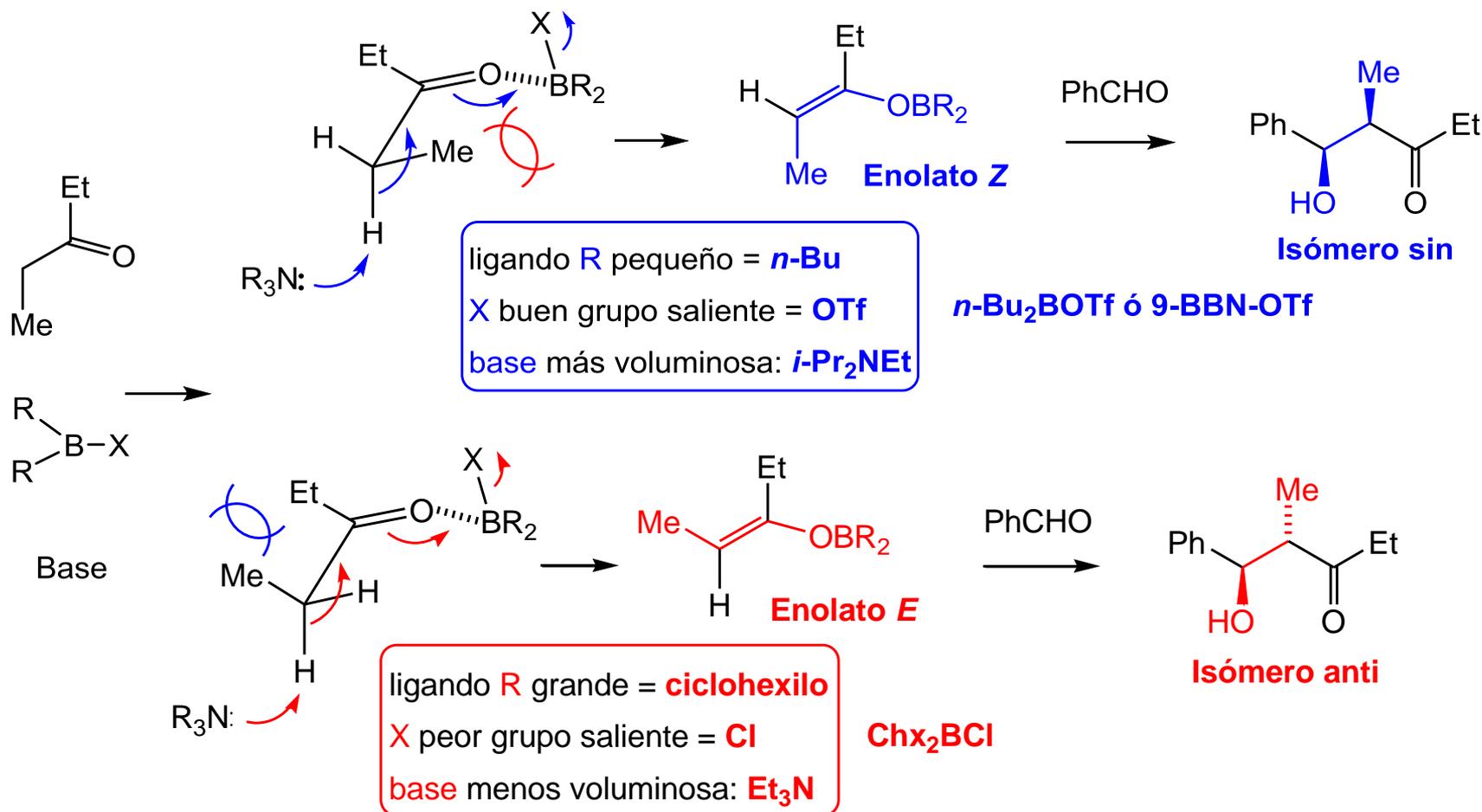


# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

## 3.2. Aldólica Dirigida

### 3.2.2. Estereoselectividad de la aldólica: Enolatos de Boro

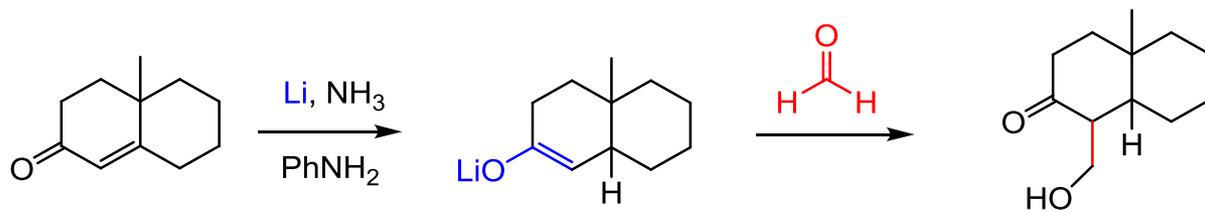
- ✓ Los estados de transición son similares a los de litio, pero la selectividad es mayor ya que se magnifican los efectos estéricos al ser más corto el enlace O–B que el O–Li dado su mayor carácter covalente.
- Con enolatos de boro se controla fácilmente la geometría *E* o *Z* del enolato eligiendo el reactivo de boro.
- Menos reactivos que los de Li



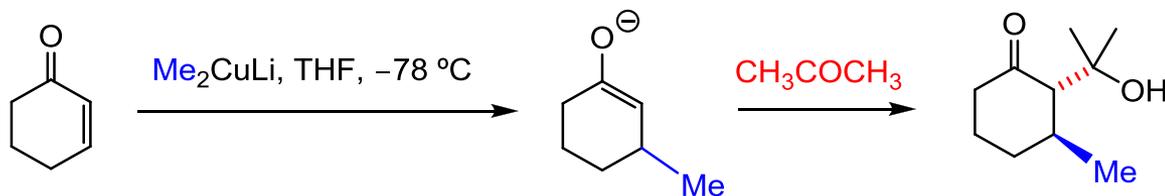
### 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

#### 3.2.3. Aldólica Dirigida: Otros métodos de generación del nucleófilo

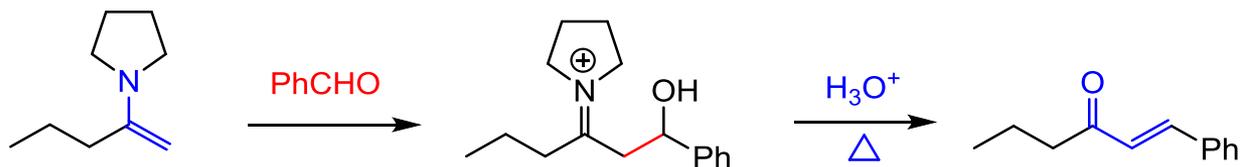
##### a) Reducción de enonas



##### b) Adición conjugada a enonas (Reacción de Michael)



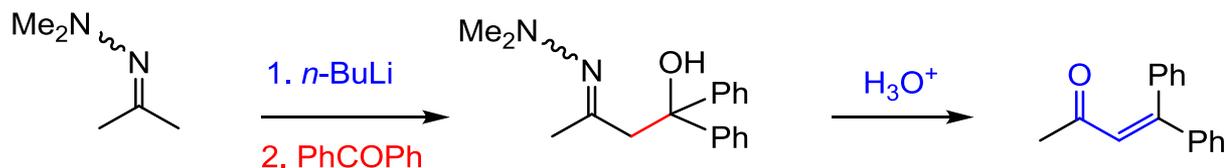
##### c) A partir de Enaminas



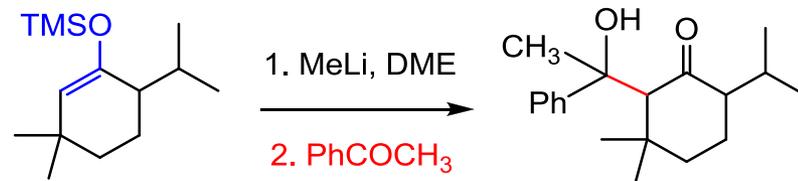
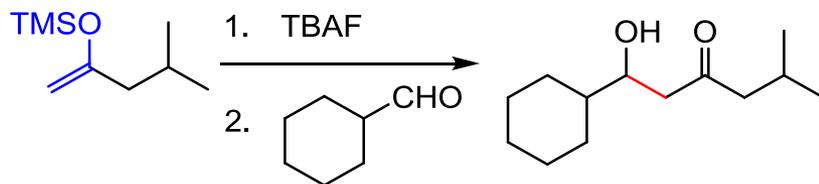
### 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

#### 3.2.3. Aldólica Dirigida: Otros métodos de generación del nucleófilo

d) A partir de iminas o hidrazonas. Formación de aza-enolatos



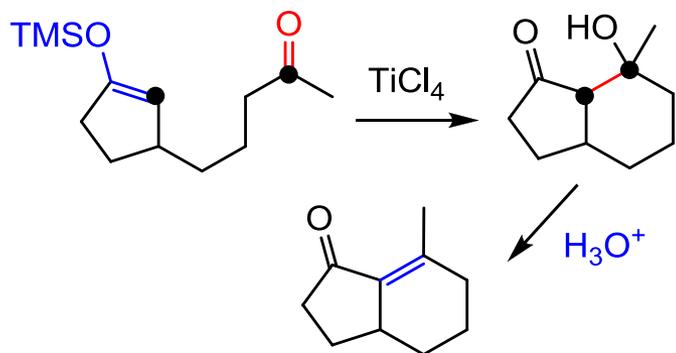
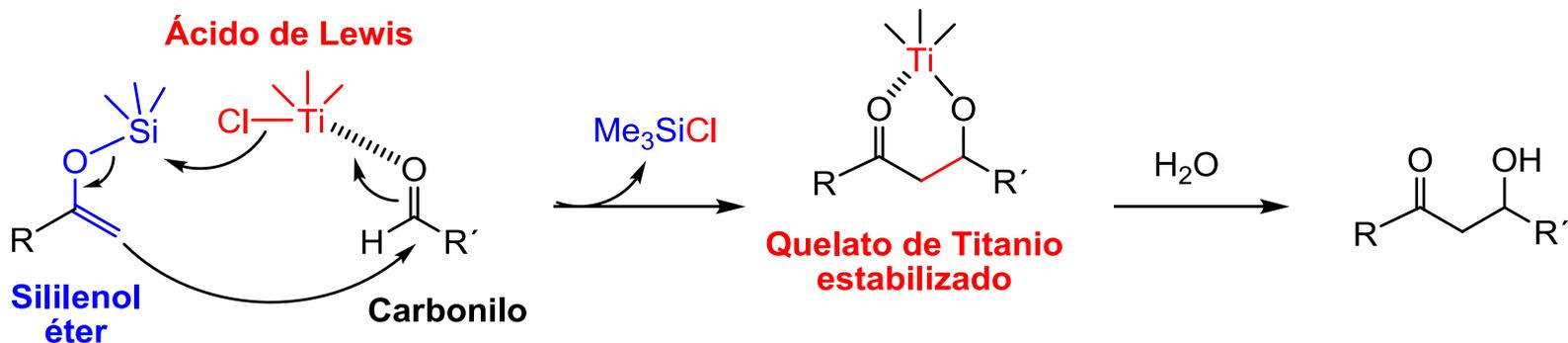
e) A partir de sililenol éteres



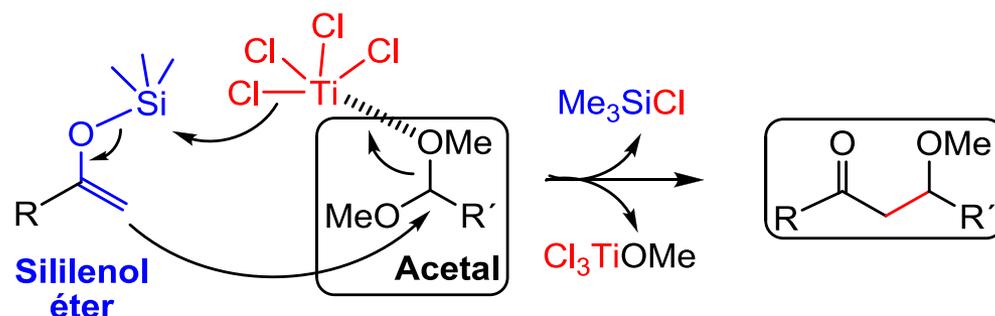
# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

## 3.2.4. Aldólica Dirigida. Catalisis por Ácidos de Lewis (Reacción de Mukaiyama)

- ✓ Aldólica con éteres sililénicos utilizando catalizadores ácidos de Lewis no próticos ( $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$  ó  $\text{BF}_3$ ).
- Su interés radica en que NO utiliza medio básico.



- También se pueden utilizar **ACETALES**

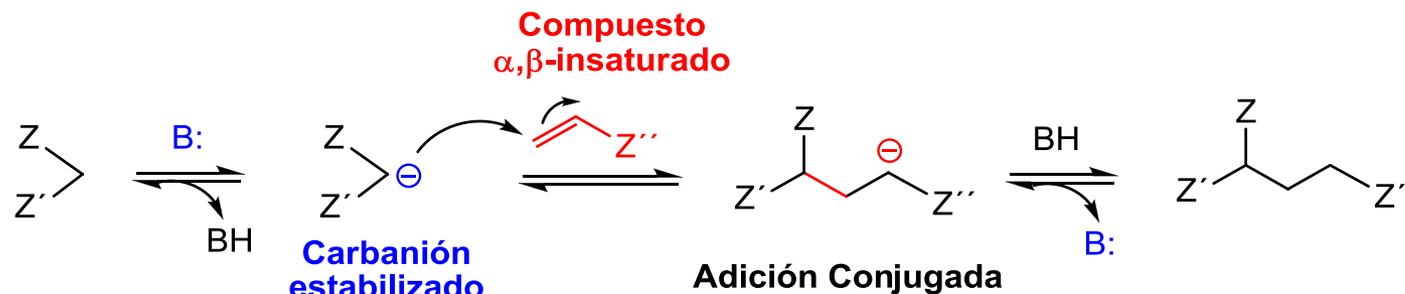


- ✓ También se pueden activar con ión  $\text{F}^-$  (TBAF) ó transformándolos en enolatos de Li ó B con  $\text{RLi}$  ó 9-BBNBr

# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

## 3.3. Reacción de Michael

- ✓ Adición conjugada de un anión estabilizado (nucleófilo) a la posición  $\beta$  (electrófila) de un compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado (cetona, éster, nitrilo, sulfona)

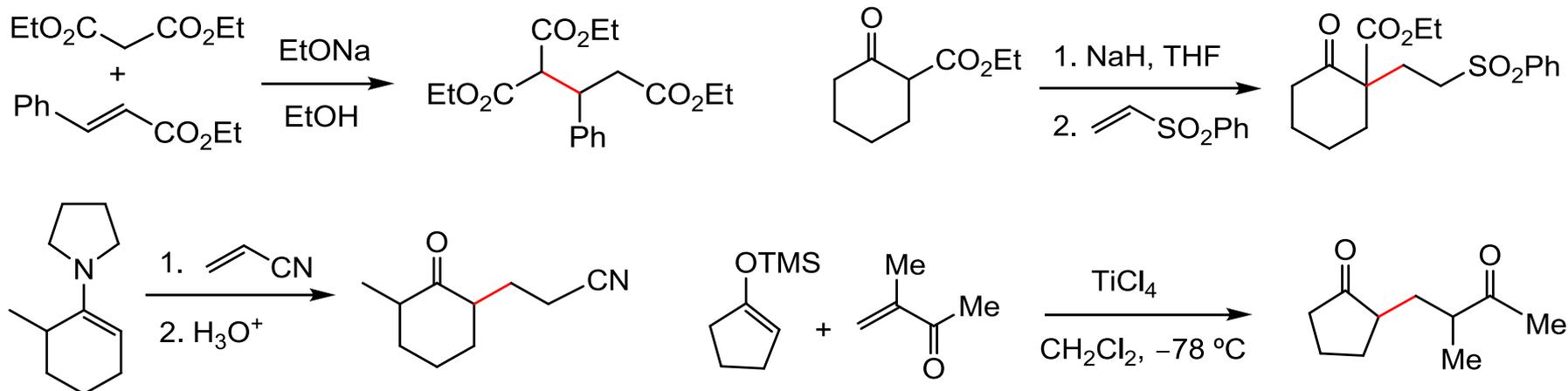


**Base:** Cantidad catalítica (0.1-0.3 equiv), KOH, NaOEt, piridina,  $Et_3N$ , tritón B ( $PhCH_2NMe_3^+ -OH$ )

**Disolvente:**  $H_2O$ , ROH

**Temperatura:** menor o igual que la ambiente.

**Exceso de carbanión estabilizado** para desplazar el equilibrio

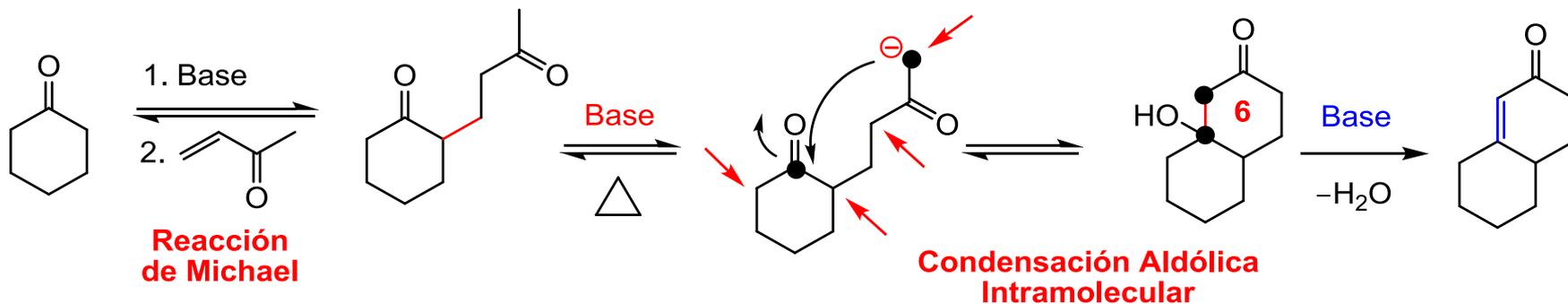


### 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

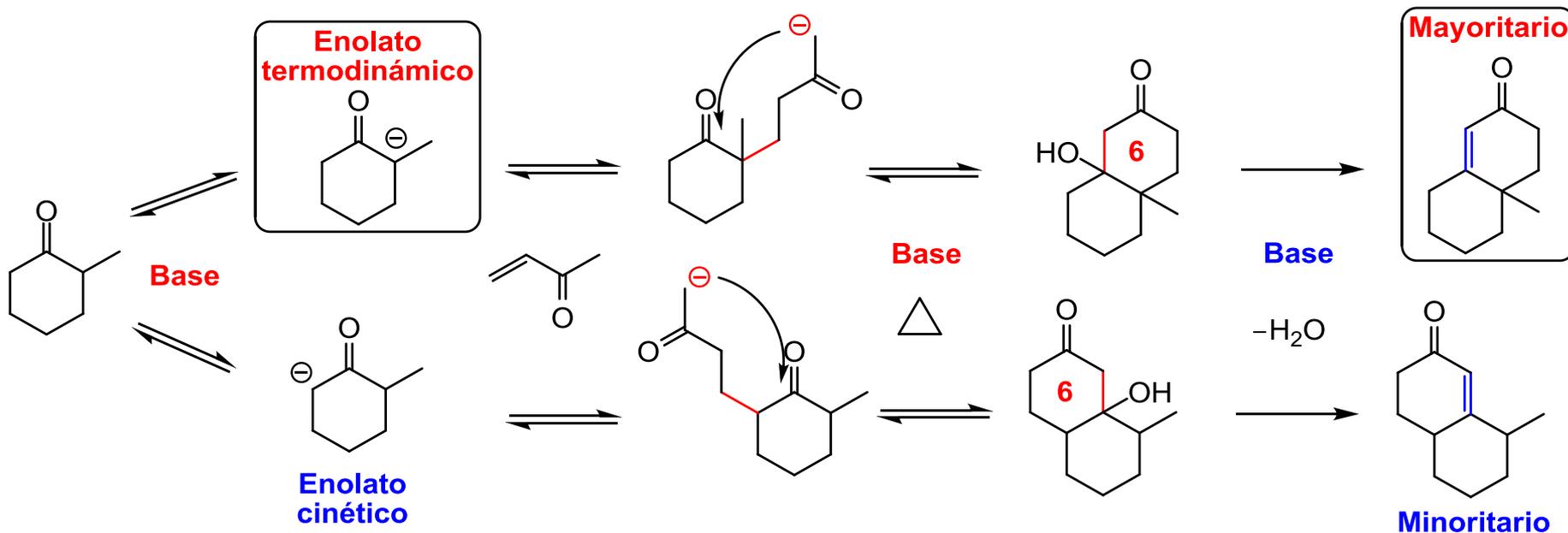
#### 3.4. Otras Reacciones de Condensación

##### 3.4.1. Anelación de Robinson

✓ Se combina una adición conjugada tipo Michael con una condensación aldólica intramolecular para dar lugar a un ciclo de 6 eslabones.



- Condiciones termodinámicas formación preferente del enolato más sustituido (termodinámico).

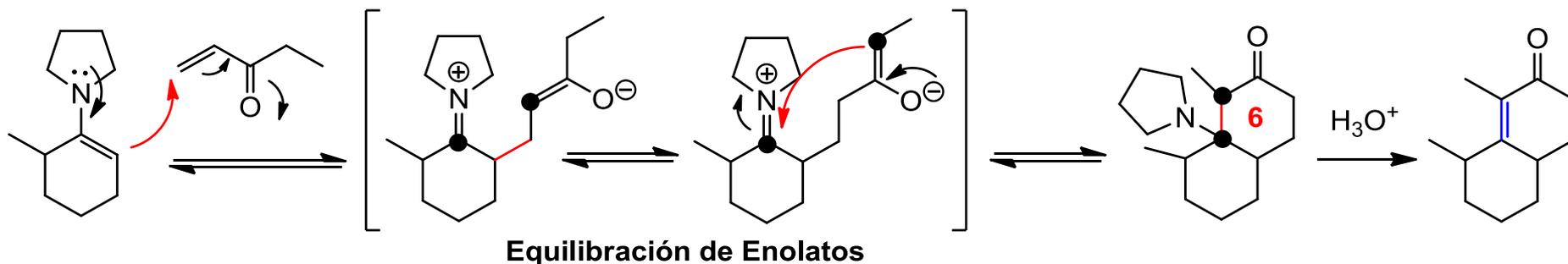


# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

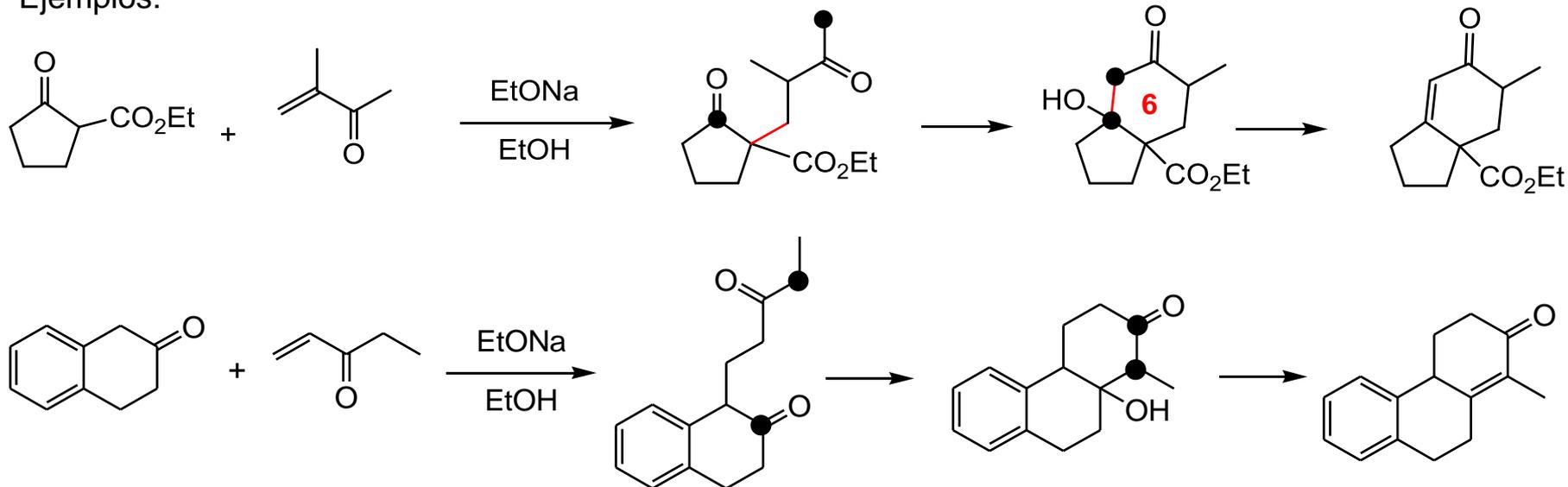
## 3.4. Otras Reacciones de Condensación

### 3.4.1. Anelación de Robinson

- ✓ Utilizando **Enaminas** se produce la adición por la posición menos sustituida (enamina más estable).
  - Tiene la ventaja adicional de no necesitar medio básico.



Ejemplos:

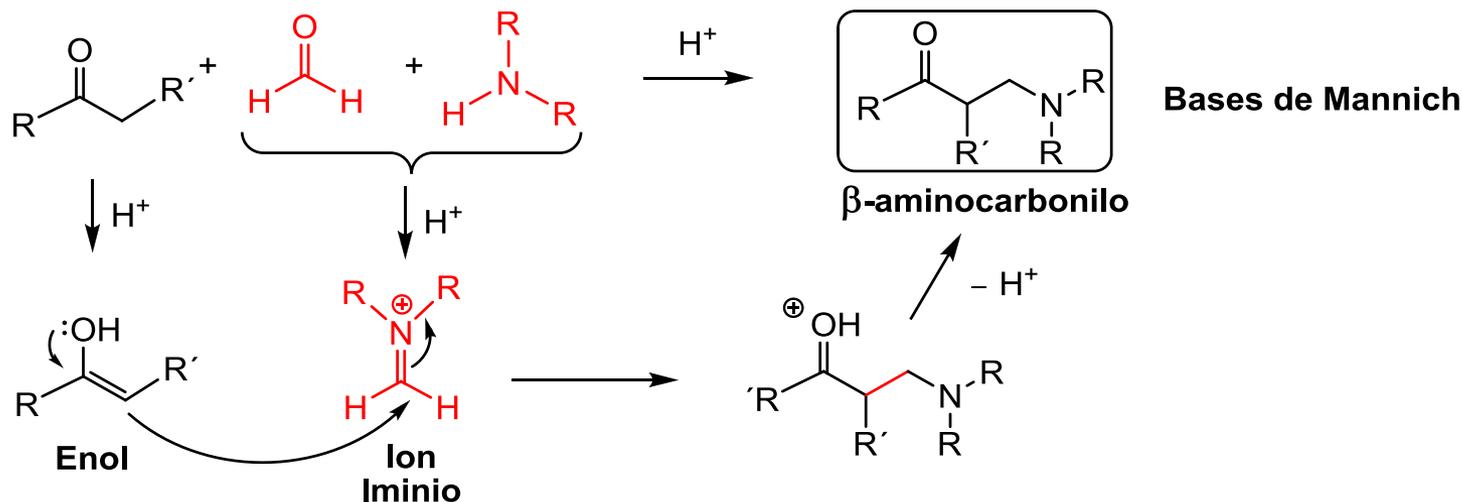


### 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

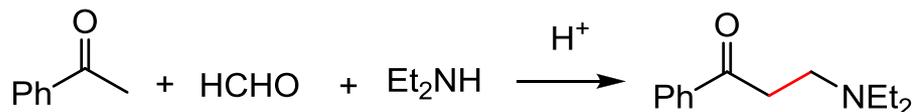
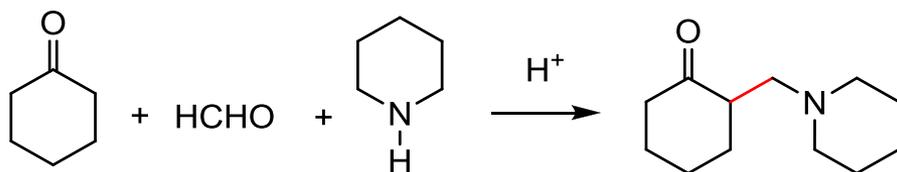
#### 3.4. Otras Reacciones de Condensación

##### 3.4.2. Reacción de Mannich

- ✓ Reacción en medio ácido entre un compuesto carbonílico enolizable, y un ion imino generado *in situ* por reacción de formaldehído con una amina secundaria para dar un compuesto β-aminocarbonílico.



Ejemplos:

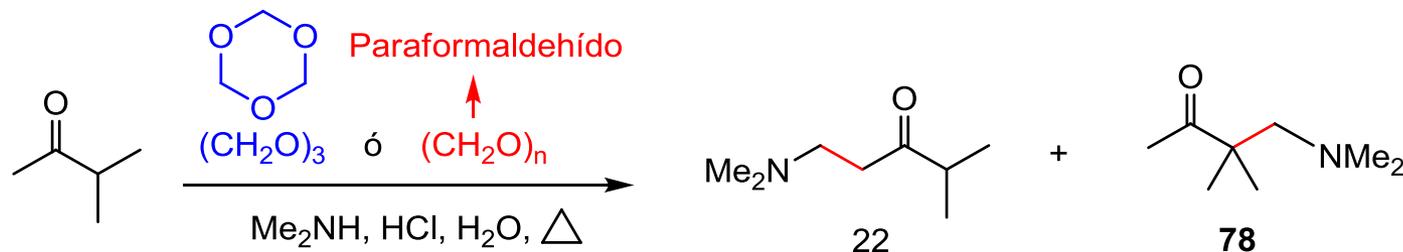


### 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

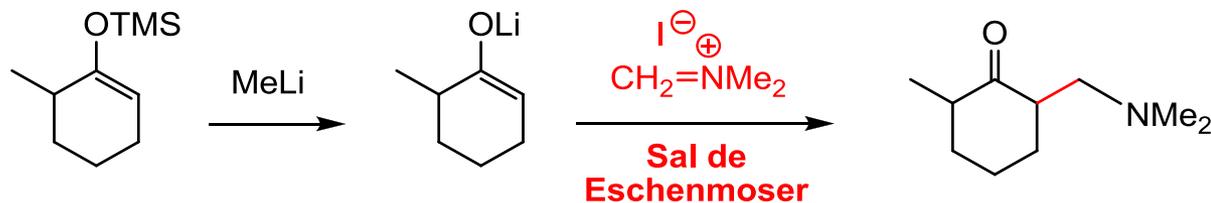
#### 3.4. Otras Reacciones de Condensación

##### 3.4.2. Reacción de Mannich: Regioselectividad

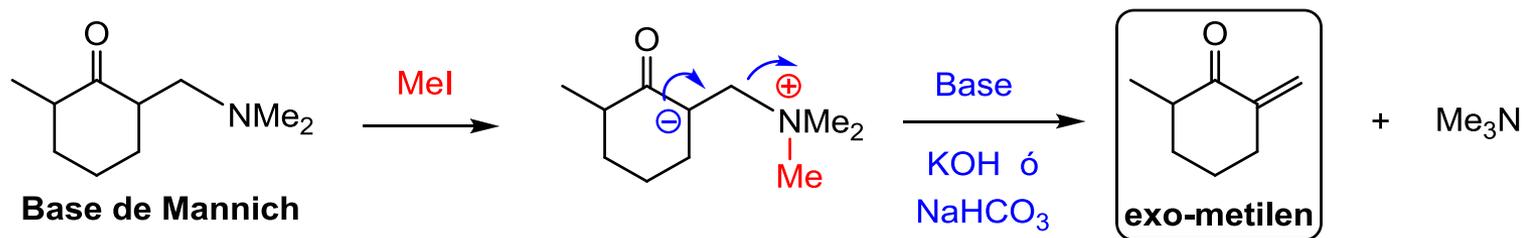
- ✓ La reacción de Mannich tiene lugar a través del enol más estable (el más sustituido), pero habitualmente se obtienen mezclas.



- Lo mejor para controlar la regioselectividad es utilizar un enolato preformado y un ion iminio también preformado (**sal de Eschenmoser**-comercial).
- Esto permite NO utilizar condiciones ácidas.



- La principal utilidad sintética de las bases de Mannich es como precursores de carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

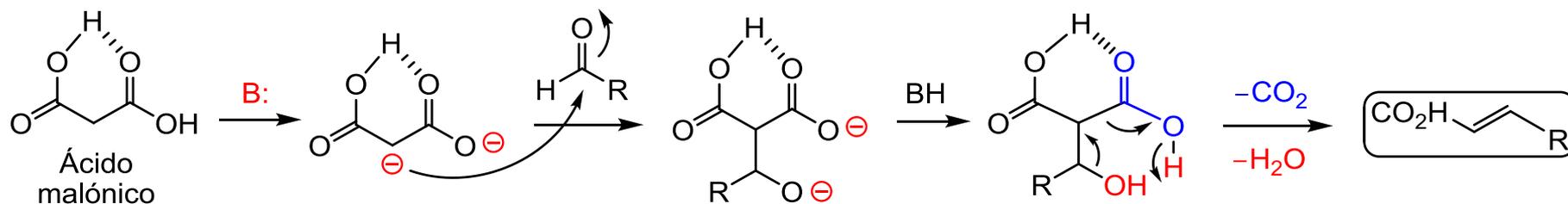
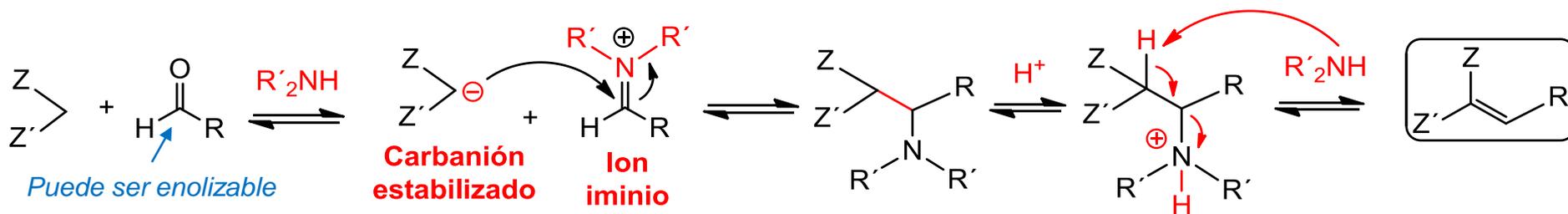
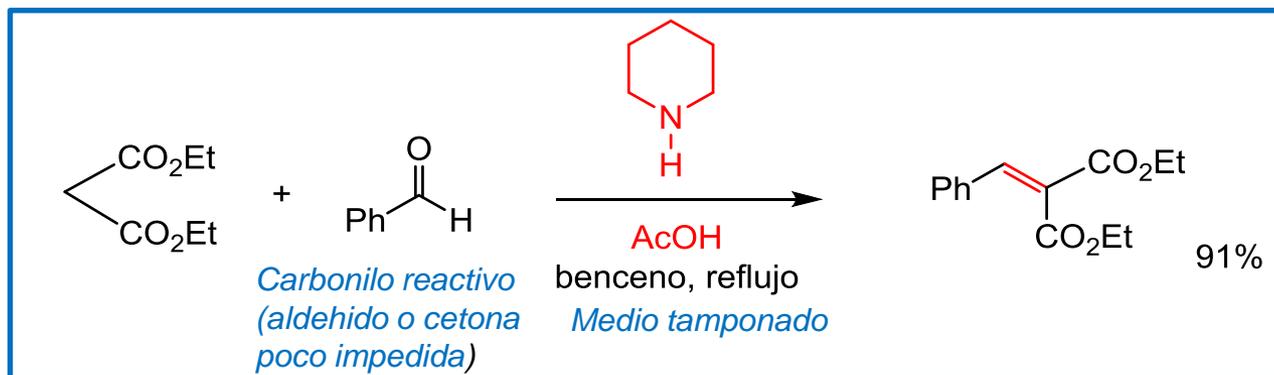


# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

## 3.4. Otras Reacciones de Condensación

### 3.4.3. Condensación de Knoevenagel

- ✓ Se da con compuestos con H muy ácidos (nitrocompuestos ó compuestos con dos grupos atractores de electrones-malonatos, acetilacetatos, cianoacetatos,) y un compuesto carbonílico en presencia de aminas.



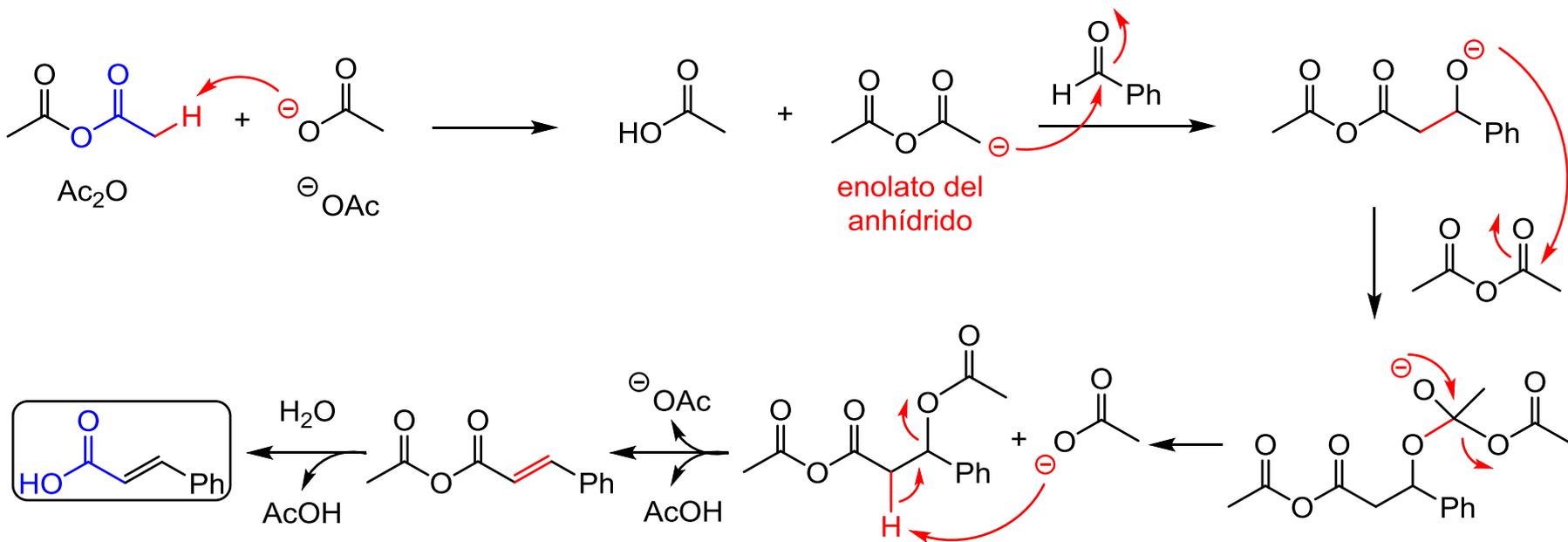
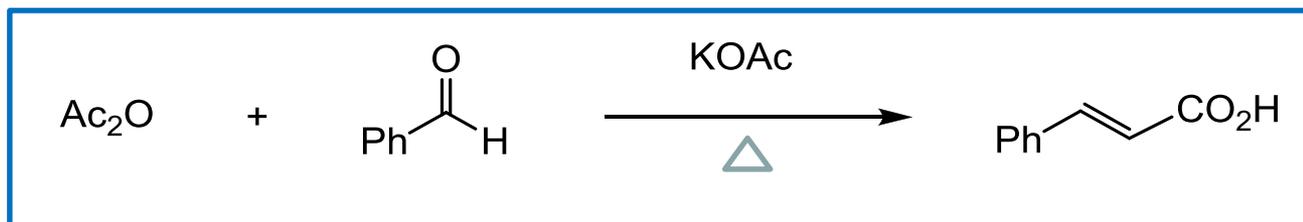
- ✓ Con el diácido puede descarboxilar *in situ*, dando el ácido α,β-insaturado

### 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

#### 3.4. Otras Reacciones de Condensación

##### 3.4.4. Condensación de Perkin

- ✓ Reacción del enolato de un anhídrido, generado por una base débil (NaOAc, KOAc) con aldehídos aromáticos (los alifáticos dan mezclas).

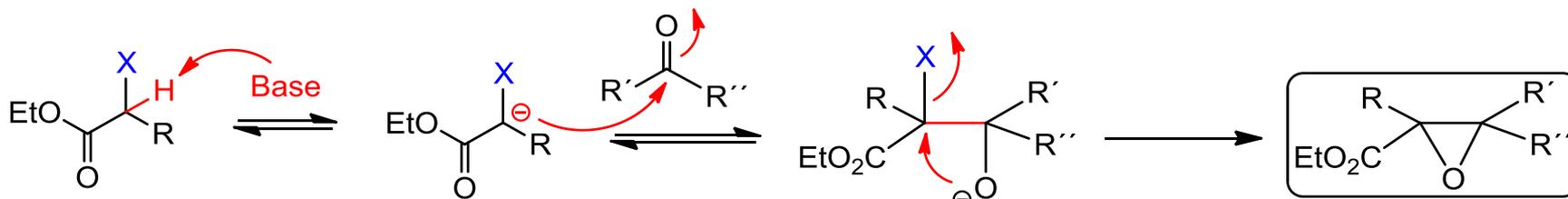


### 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

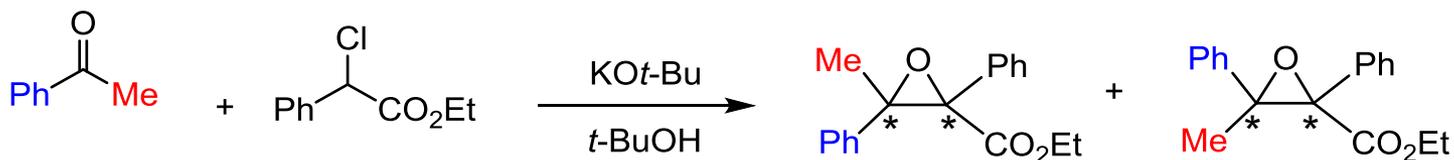
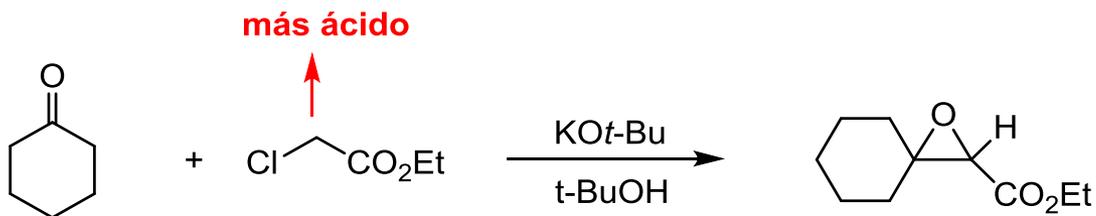
#### 3.4. Otras Reacciones de Condensación

##### 3.4.5. Reacción de Darzens

- ✓ Reacción en medio básico, entre el enolato de un  $\alpha$ -haloéster y un compuesto carbonílico, para dar un  $\alpha,\beta$ -epoxi éster.



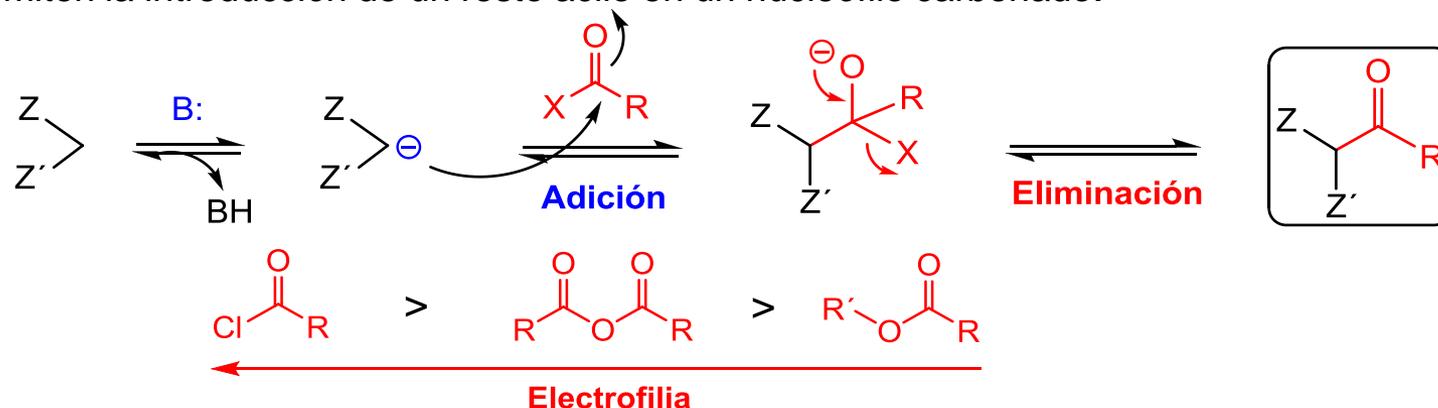
Ejemplos:



# 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

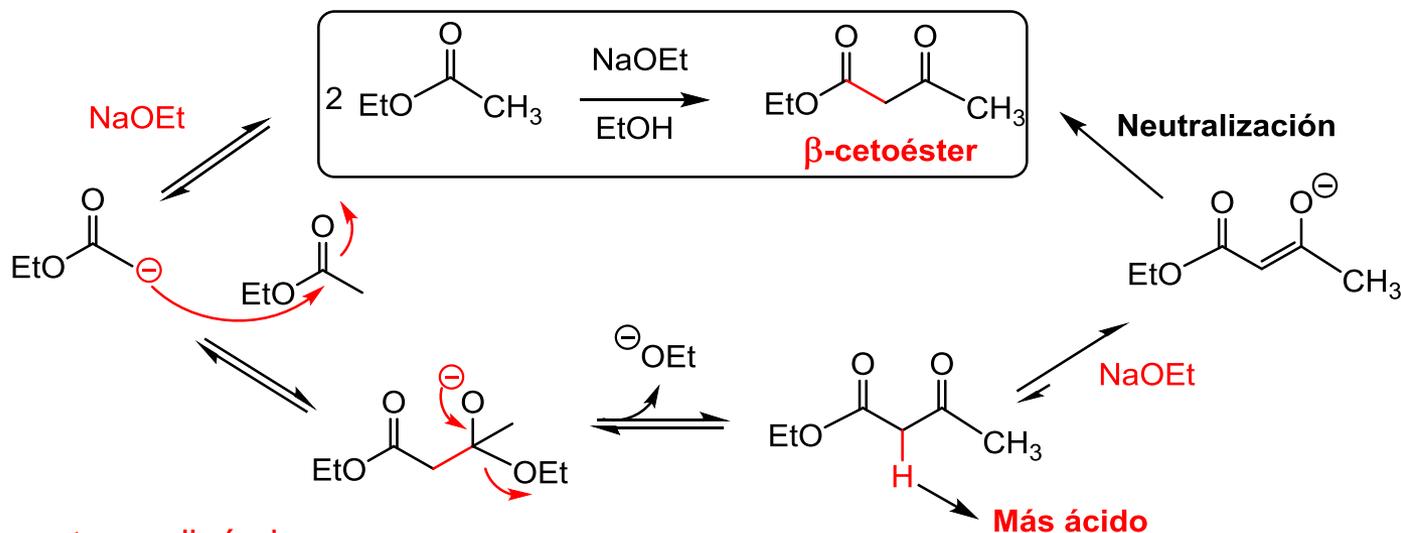
## 3.5. Reacciones de Acilación

- ✓ Permiten la introducción de un resto acilo en un nucleófilo carbonado.



### 3.5.1. Condensación de Claisen

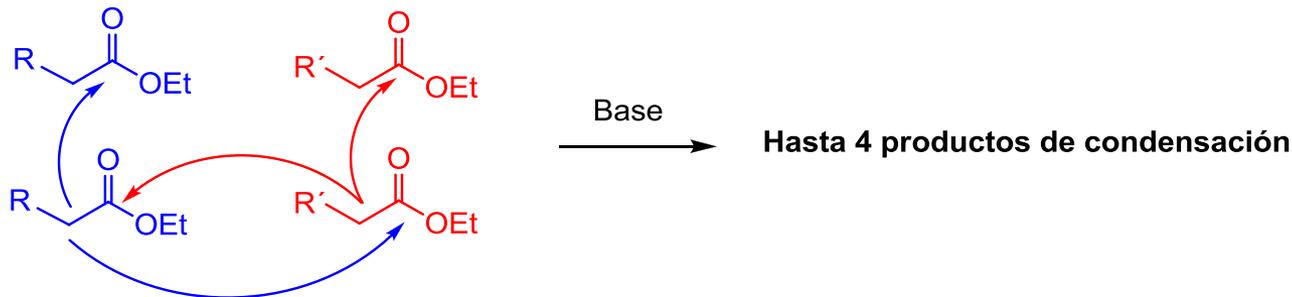
- ✓ Supone la autocondensación en medio básico de un éster, con H en posición  $\alpha$ , para dar un  $\beta$ -cetoéster.



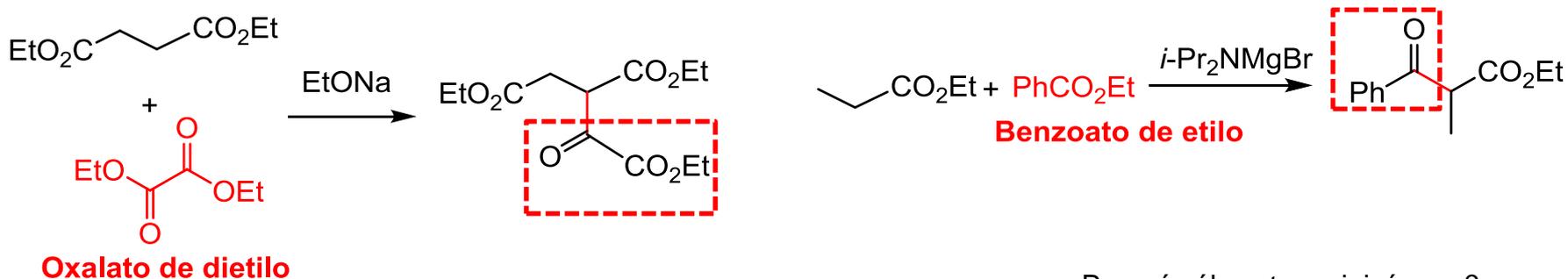
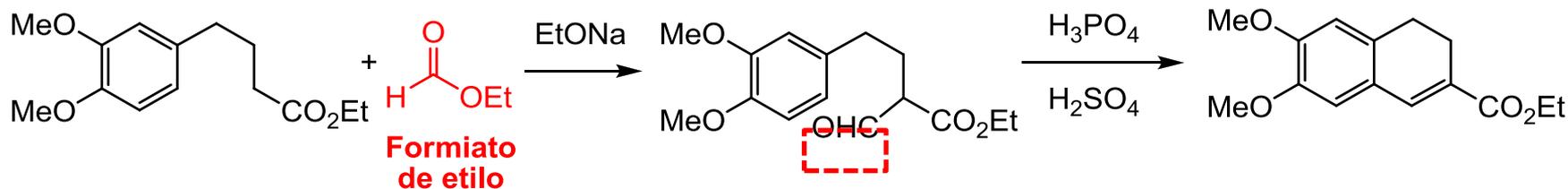
- **Condiciones termodinámicas**

### 3.5.1. Condensación de Claisen Cruzada ó Mixta

✓ Dos ésteres distintos pueden dar hasta cuatro productos: 2 (autocondensación) + 2 (condensación cruzada)

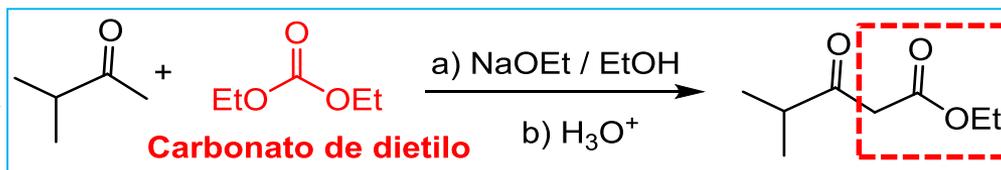


- Sólo operativa si uno de los ésteres no posee H en posición  $\alpha$  y además, es mucho más electrófilo que el otro. Ej: (Reactividad: **oxalatos** > **formiatos** > **carbonatos** > **benzoatos**).



¿Porqué sólo este regioisómero?

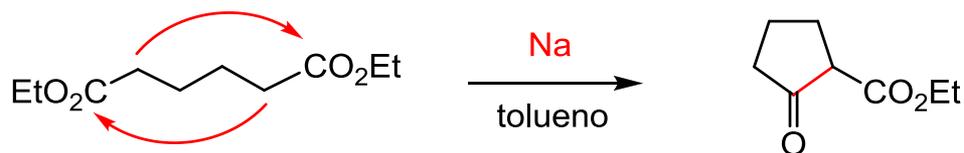
- También posible con enolatos de cetona y con aniones estabilizados de azufre



### 3. CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y REACCIONES ANÁLOGAS

#### 3.5.2. Condensación de Dieckmann

- ✓ Es una **Claisen intramolecular**. Es importante en síntesis, pues sirve para formar **ciclos estables de entre 5 y 7 miembros** en los que está favorecida la condensación intramolecular frente a la intermolecular.



- Con **diésteres no simétricos**, que podrían formar dos productos, se formará siempre el que conduzca al **enolato más estable**, por la reversibilidad del proceso (estamos en condiciones de control termodinámico).

