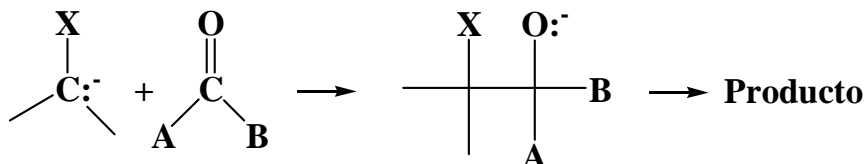


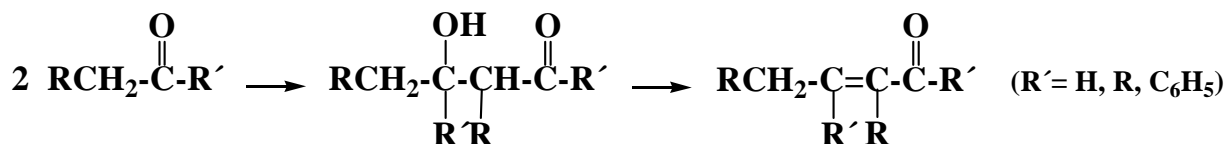
**Tema 7 Formación de enlaces carbono-carbono: Reacciones de carbonos nucleofílicos con el grupo carbonilo.**

**7.1 Condensación Aldólica.**

La adición de un carbono nucleofílico a un grupo carbonilo o carboxilo (definición generalizada).



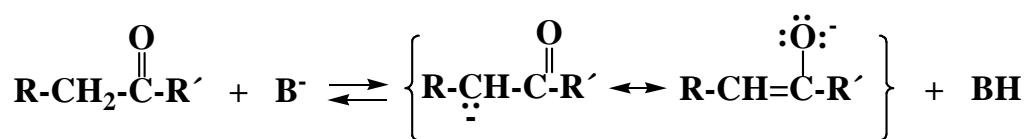
La condensación aldólica es una autocondensación de aldehidos o cetonas catalizada por ácidos o bases. Si los carbonilos son distintos tendremos condensación aldólica cruzada.



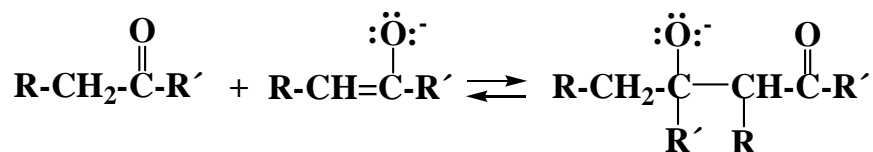
- Mecanismo catalizado por bases (el enolato ataca al carbonilo).

1) Fase de adición.

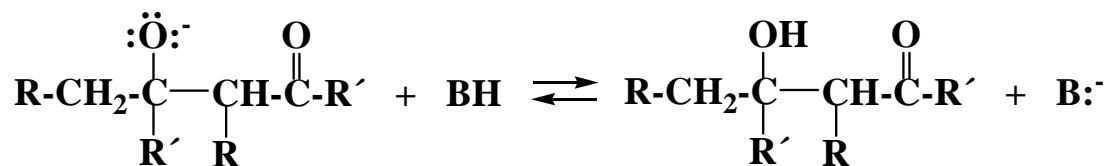
a) Formación del ión enolato:



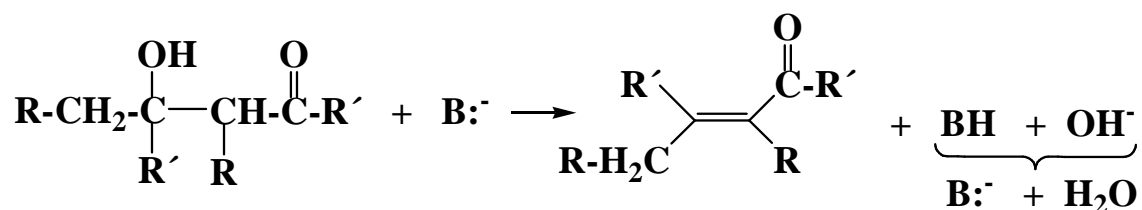
b) Adición del nucleófilo:



c) Transferencia del protón:



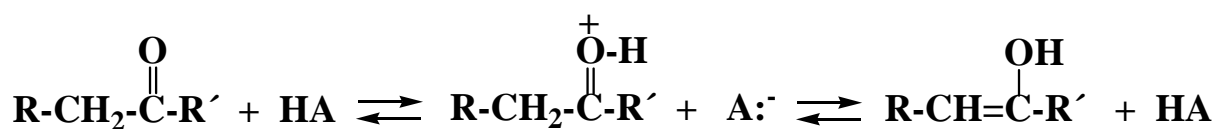
2) Fase de deshidratación:



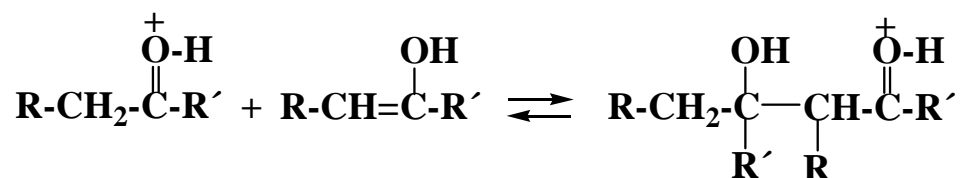
- Mecanismo catalizado por ácidos ( el enol ataca al carbonilo protonado).

1) Fase de adición.

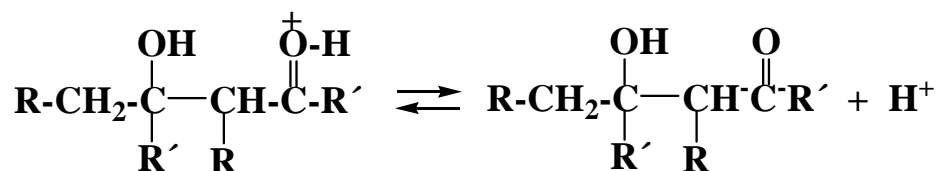
a) Enolización:



b) Adición del nucleófilo:

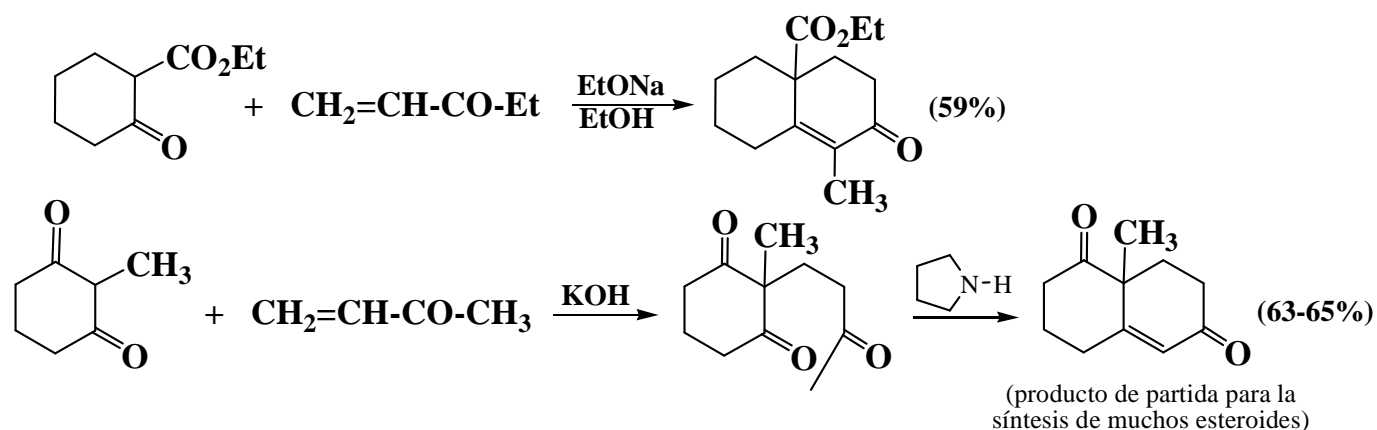


c) Transferencia protonática:



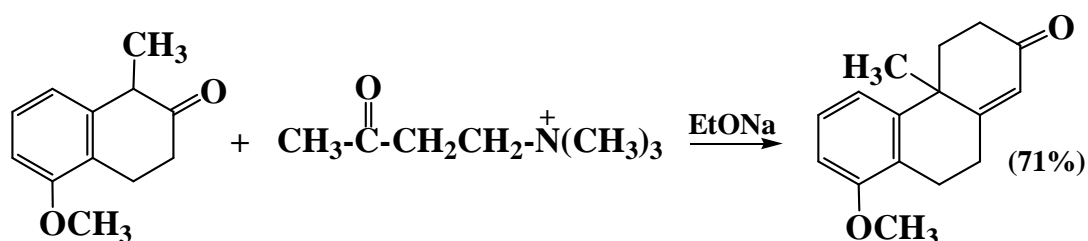


- Anelación de Robinson: Es una reacción de alquilación-ciclación, donde la ciclación puede considerarse como una condensación aldólica intramolecular. Se trata de una reacción de adición de Michael a una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, en la cual el nucleófilo deriva de una  $\beta$ -dicetona o  $\beta$ -cetoéster por desprotonación.

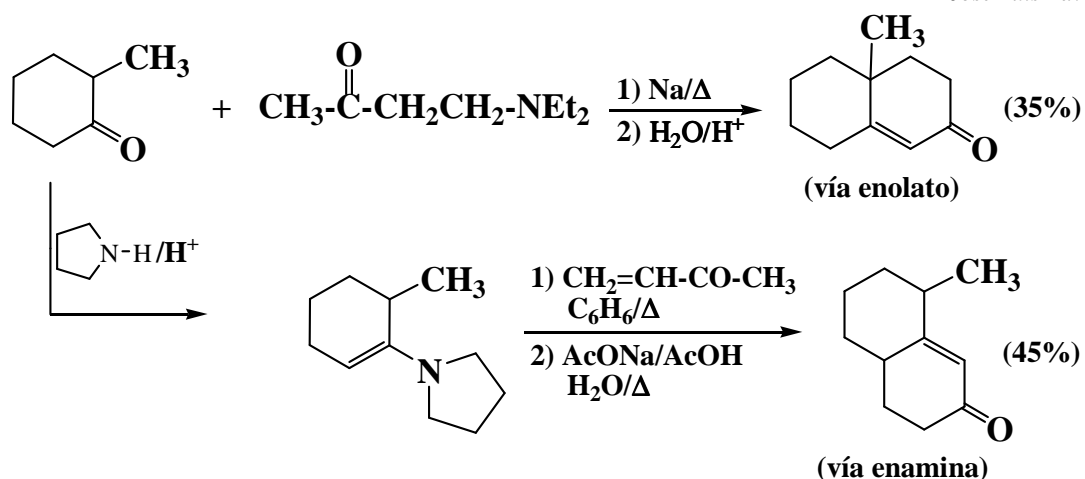


Algunas versiones de esta reacción no utilizan cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas directamente.

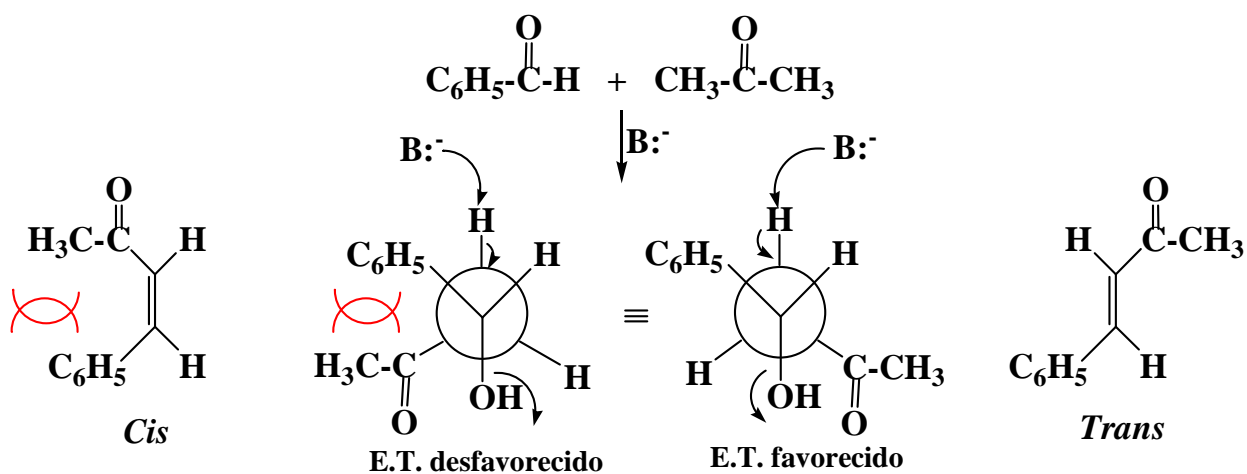
Ejemplo:



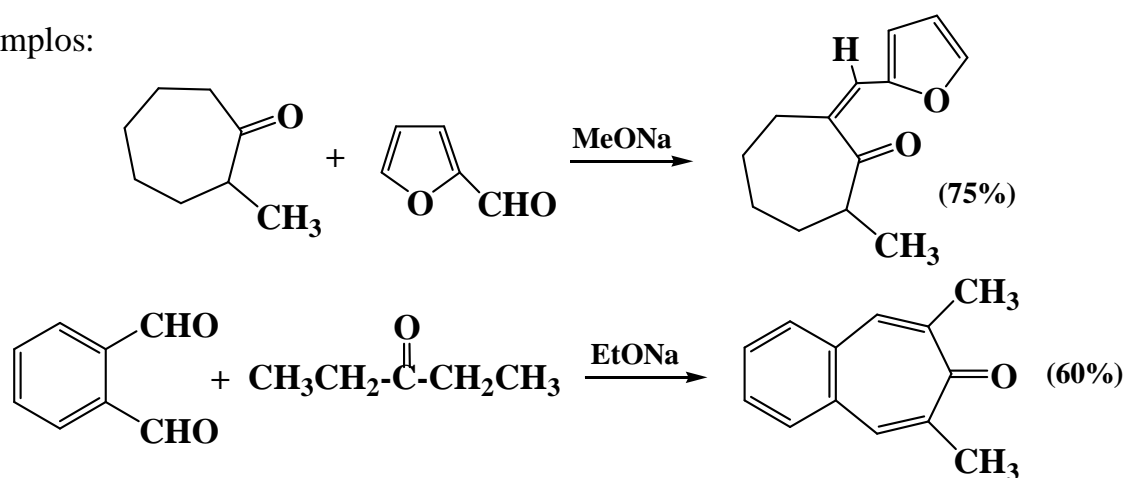
La reacción de Michael transcurre a través del enolato más estable, además las reacciones de anelación son regioselectivas con cetonas no simétricas. Si queremos la regioselectividad opuesta recurrimos a la enamina (la enamina más estable es la menos sustituida).



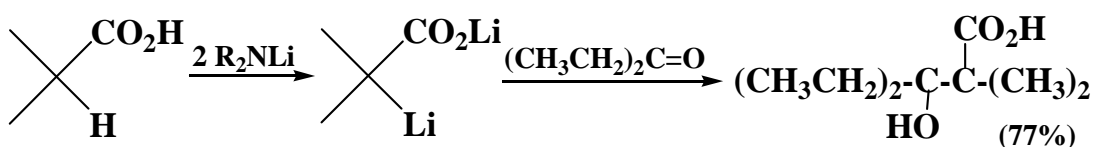
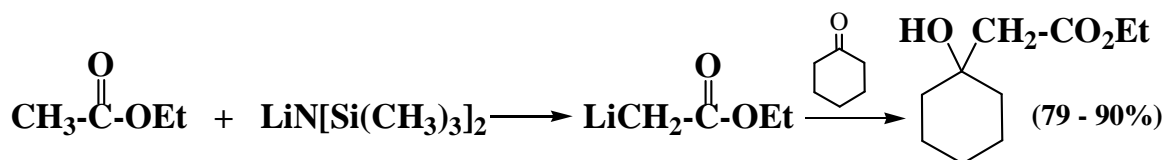
- Condensación aldólica cruzada entre un aldehído o cetona alifática y un aldehído aromático, da lugar a una condensación de Claisen-Schmidt. Esta favorecida, en la etapa de deshidratación, la formación del doble enlace trans.



Ejemplos:



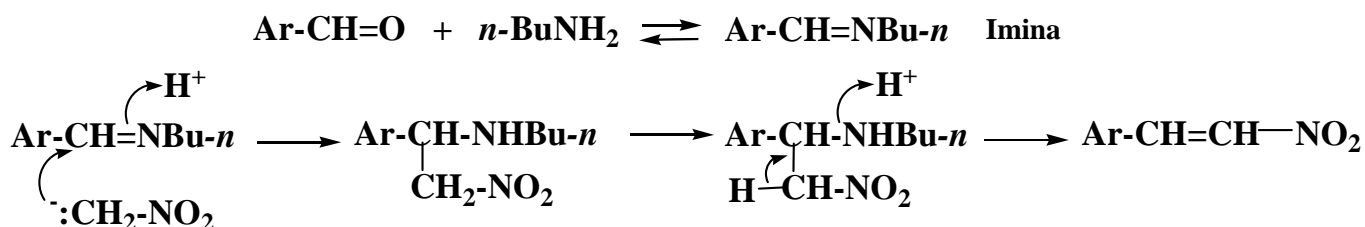
- Una variedad de especies carbaniónicas derivadas de R-COOH, R-COOR', R-CONH<sub>2</sub> y R-CN, se pueden hacer reaccionar con aldehidos o cetonas en presencia de bases muy fuertes: LDA, etc.



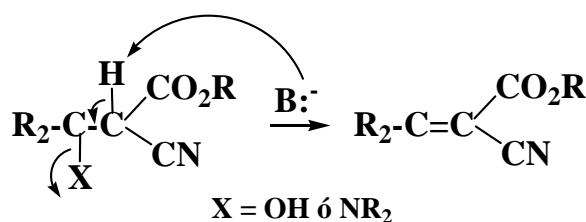
## 7.2 REACCIONES DE CONDENSACIÓN ALDÓLICA CATALIZADAS POR AMINAS.

### a) Reacción de Knoevenagel.

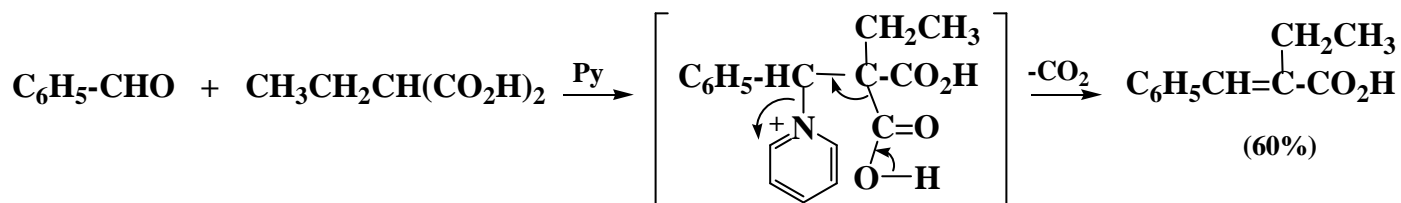
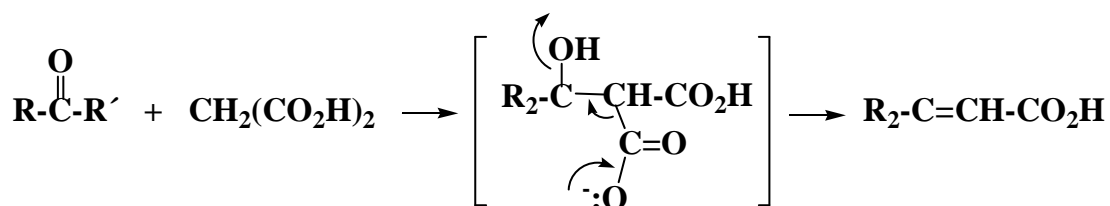
Existen una serie de reacciones, variantes de la condensación aldólica, pero catalizadas por aminas o bien por “sistemas tampón” que contienen la amina y su correspondiente ácido conjugado.



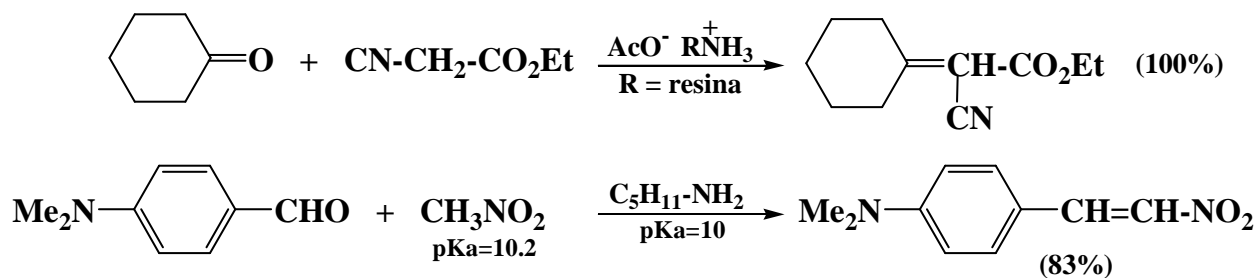
Se necesitan compuestos con hidrógenos en alfa muy activos, para que se forme suficiente cantidad de enolato en presencia de bases débiles (aminas,..), sin que se desprotona el aldehido o cetona y la autocondensación sea minimizada.



En ciertos casos, el intermedio de adición puede ser susceptible de descarboxilación, e incluso esta ocurrir concertadamente con la eliminación.

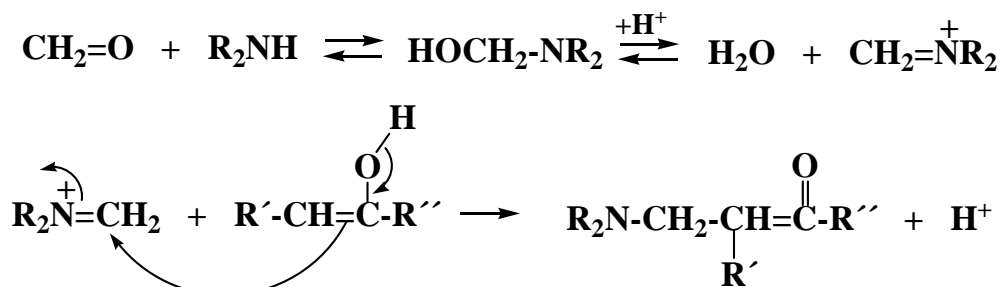


Según Corey la Piridina cataliza la reacción.

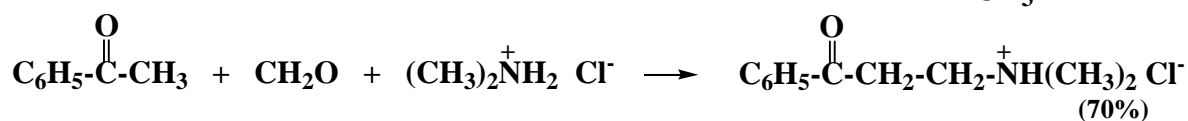
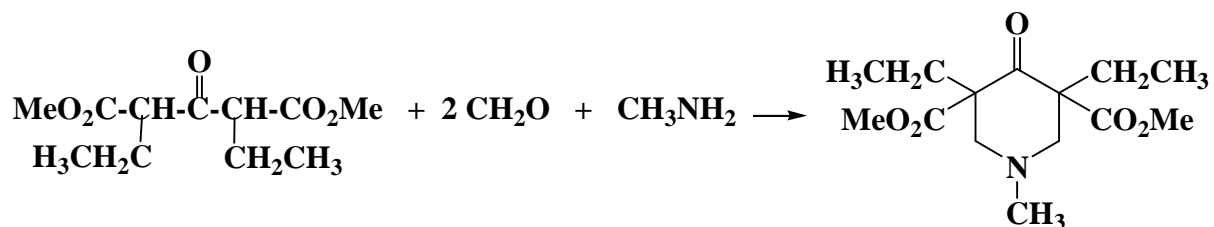


### b) Reacción de Mannich.

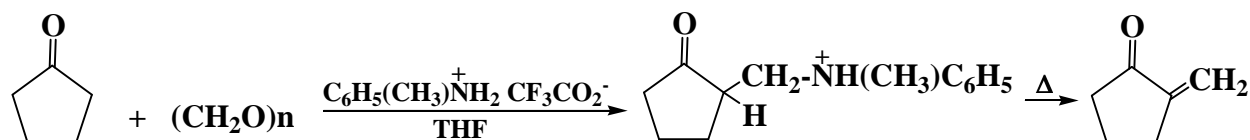
Esta muy relacionada con la condensación de Knoevenagel en la que se involucra un ión imonio intermedio. Se lleva a cabo en condiciones ácidas suaves, produce la alquilación de aldehidos o cetonas, con grupos dialquilamonioetil.



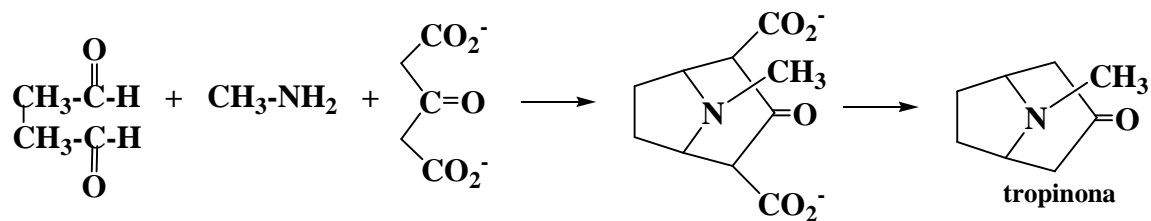
La reacción esta limitada a aminas secundarias, con aminas primarias da dialquilación (solo utilizable para formar ciertos anillos, como en el ejemplo, en el que se produce doble condensación).



La importancia de la reacción de Mannich estriba en la utilidad sintética de las amino-cetonas resultantes. Las amino, o sus sales cuaternarias sufren descomposición térmica para dar lugar a  $\alpha$ -metileno-cetonas (intermedios de las reacciones de adición de Michael).



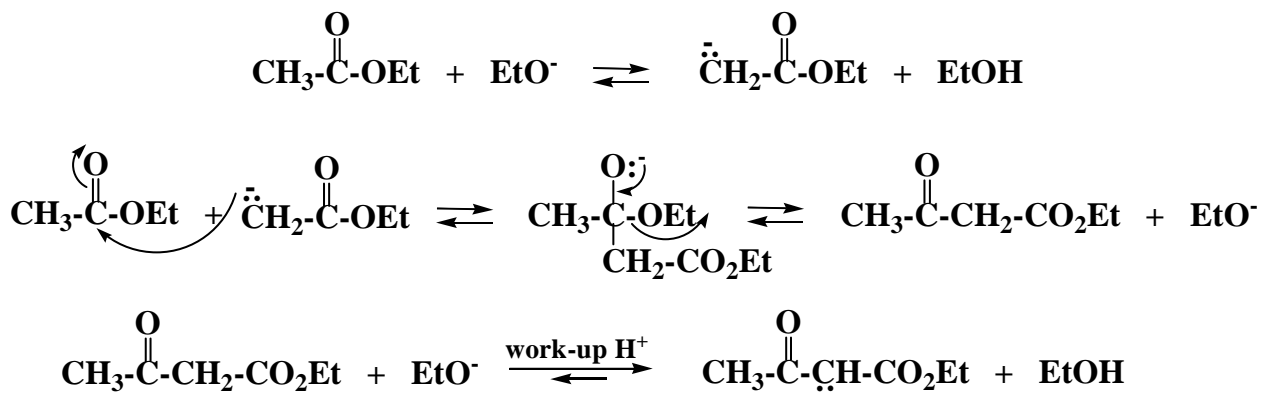
Ejemplo: síntesis de la tropinona, derivado del alcaloide tropina.



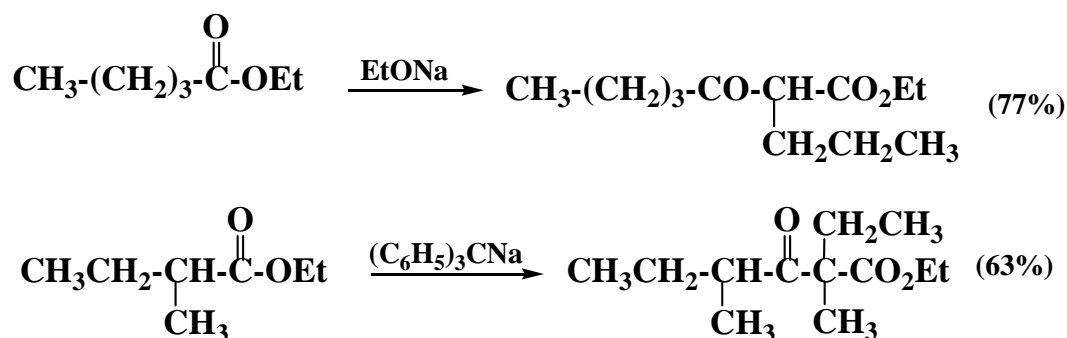


### 7.3 ACILACIÓN DE CARBANIONES. CONDENSACIÓN DE CLAISEN Y DIECKMANN.

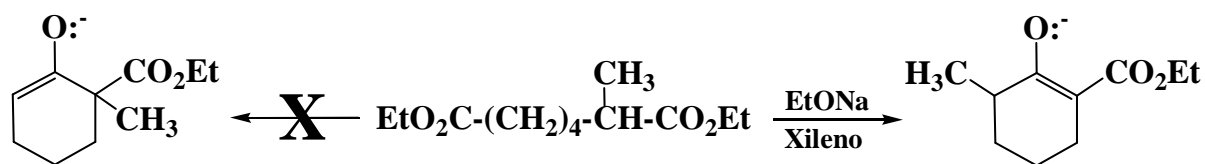
La Condensación de Claisen consiste en una autocondensación de ésteres catalizada por base. Todas las etapas son reversibles, excepto la última.



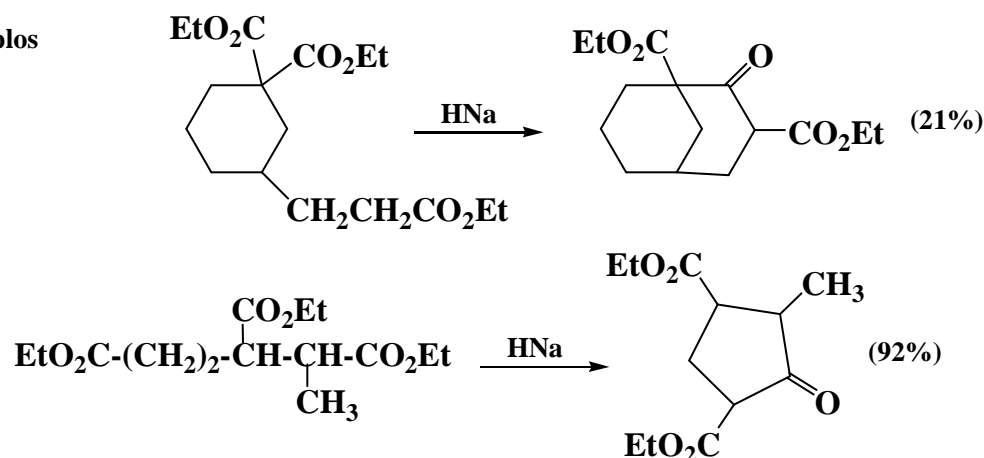
El alcóxido usado de catalizador debe ser el mismo que la porción alcohólica del éster, si queremos evitar trans-esterificaciones. Si el éster está  $\alpha$ -sustituido, la reacción de transferencia protónica final no puede ocurrir. Estos ésteres no condensan en presencia de alcóxidos, para estos casos se requieren bases muy fuertes que conviertan el éster inicial completamente en su enolato  $\text{Ph}_3\text{C}^- \text{Na}^+$



A la condensación intramolecular de ésteres recibe el nombre de **Condensación de Dieckmann**, es una herramienta importante en la obtención de anillos de cinco y seis miembros, en ciertas síntesis. La reacción es reversible y está gobernada termodinámicamente, en aquellas situaciones en las que más de un enolato es posible.

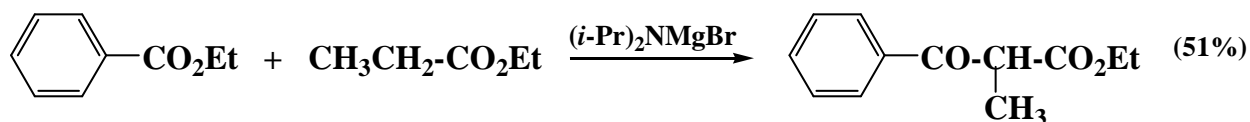
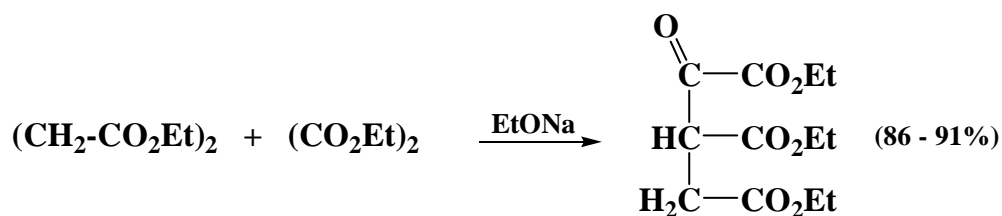


Ejemplos

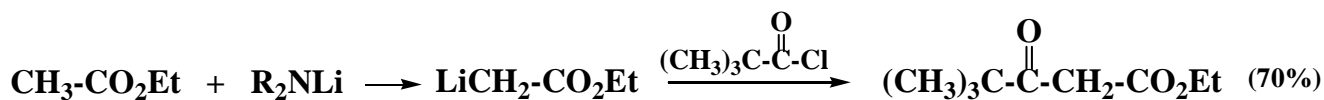
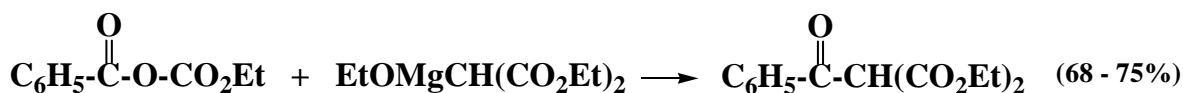


Las condensaciones cruzadas de ésteres están sujetas a las mismas consideraciones que las condensaciones de ésteres:

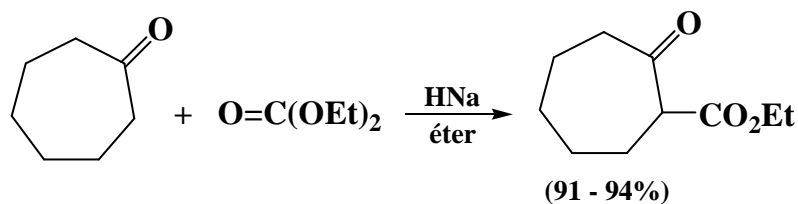
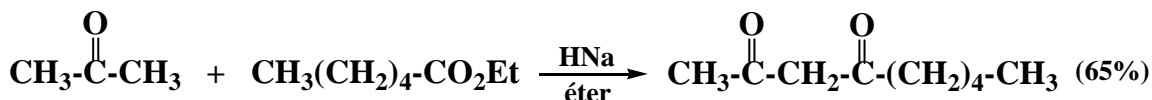
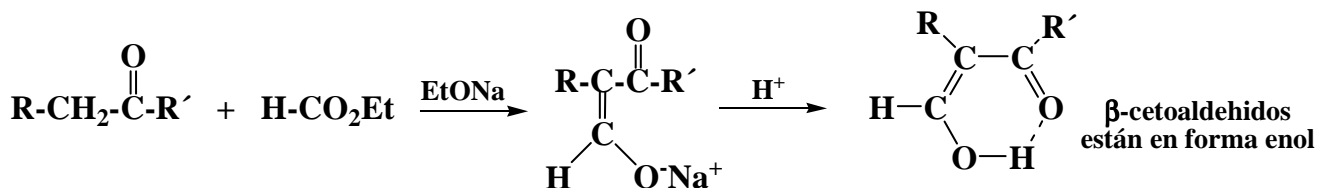
- Uno de los carbonilos debe actuar preferentemente como aceptor y el otro como nucleófilo.
- Se debe evitar la autocondensación de ésteres alifáticos ya que el carbonilo aceptor debe ser eletrofílico.



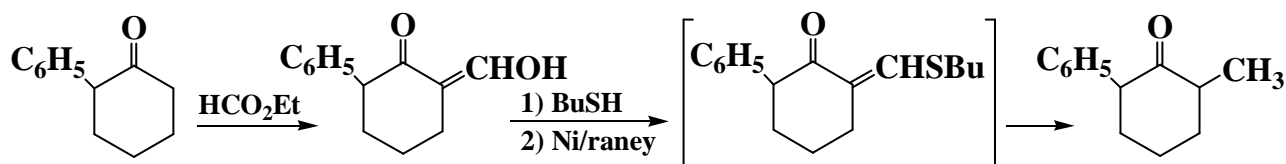
Al ocurrir la reacción con agentes acilantes altamente reactivos, la O-acilación puede ser dominante, para evitarlo se pueden emplear sales de magnesio o bien bajas temperaturas con enolatos de litio.



Un hecho a tener en cuenta es la acilación de enolatos derivados de cetonas con ésteres.

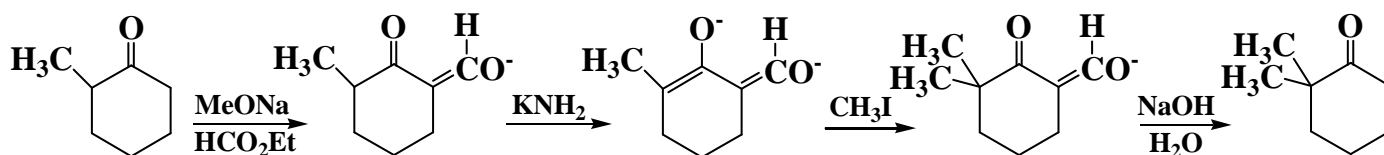


Si la cetona es no simétrica, podemos predecir el producto en base a la estabilidad relativa.



BuSH = mercaptano

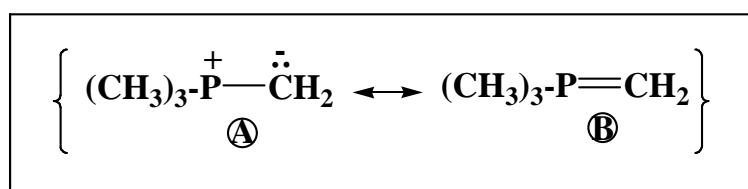
Una secuencia utilizada para dirigir la alquilación hacia una posición monosustituida, envuelve un dianión intermedio.



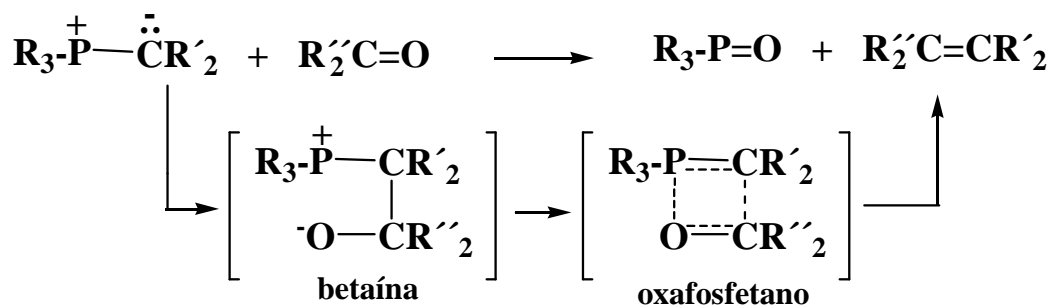
## 7.4 REACCIÓN DE WITTIG Y RELACIONADAS.

### 7.4.1 Reacción de Wittig.

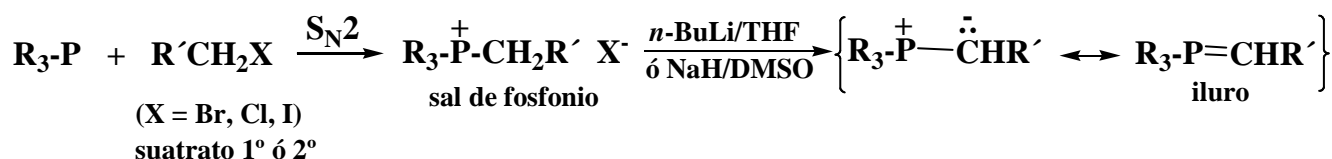
Es una reacción donde intervienen un grupo importante de iluros de fósforo, especies nucleofílicas de carbono. Los iluros de fósforo son estables, aunque altamente reactivos en las condiciones adecuadas, se representan por dos estructuras límites:



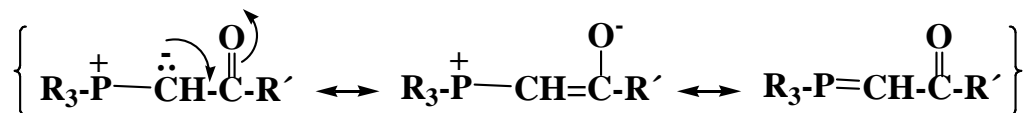
La Reacción de Wittig tiene gran utilidad para síntesis de olefinas.



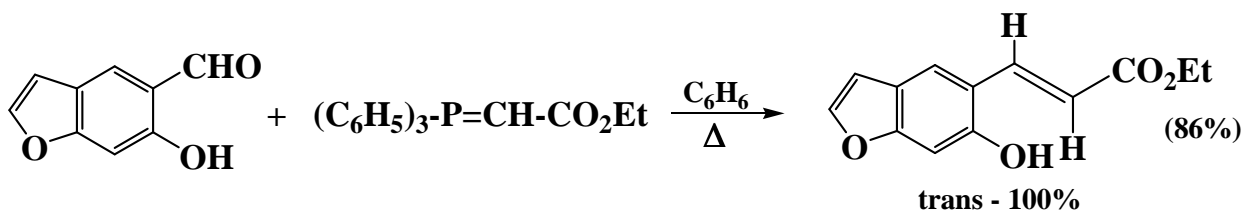
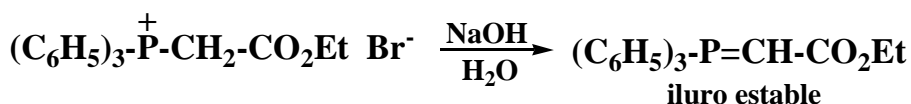
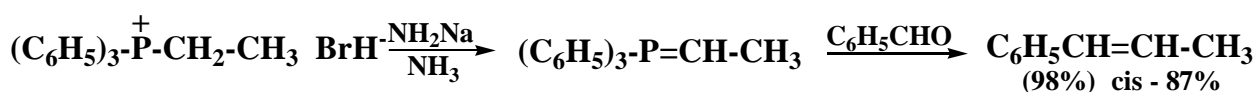
Los iluros se obtienen por desprotonación de sales de fosfonio, que a su vez se obtienen al hacer reaccionar trialquilfosfina con haluros de alquilo.



Las sales de  $\beta$ -cetofosfonio son más ácidas que las alquil-fosfonio y se transforman en iluros con bases más débiles, hay que destacar que los iluros son más estables por resonancia y por lo tanto menos reactivos.



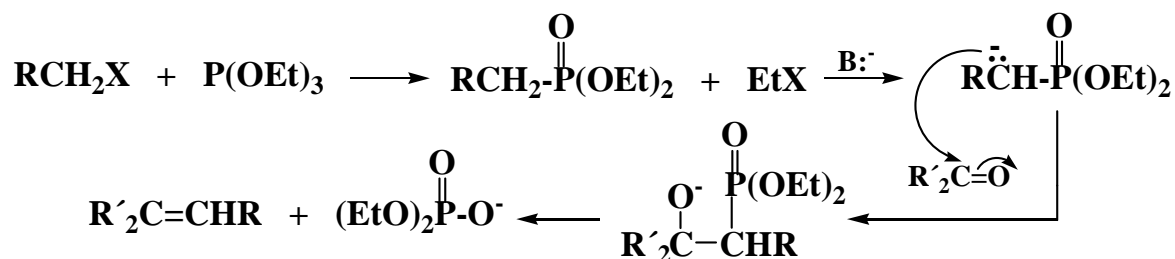
En general los iluros inestables reaccionan con aldehidos para dar el alqueno-Z (cis) mayoritariamente, mientras que los iluros estables dan el alqueno-E (trans).



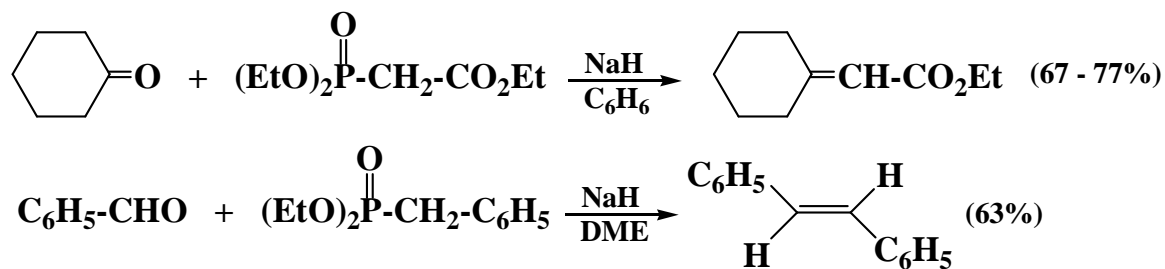
Existe por tanto una regla empírica para iluros de trialquilfosfonio, concerniente a la formación de dobles enlaces:

- Cis-alquenos implica iluros no estabilizados.
- Trans-alquenos implica iluros estabilizados.

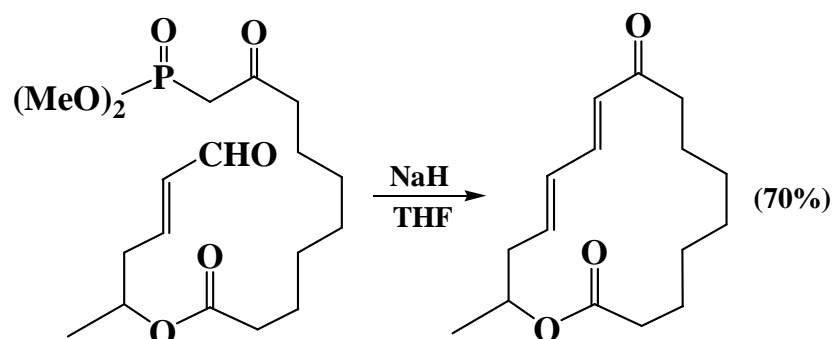
Un complemento a la reacción de Wittig son las reacciones producidas con carbaniones de fosfonatos con aldehidos y cetonas. Los fosfonatos son más nucleofílicos que los iluros de fosfonio, cuando R es un grupo estabilizante (atractor).



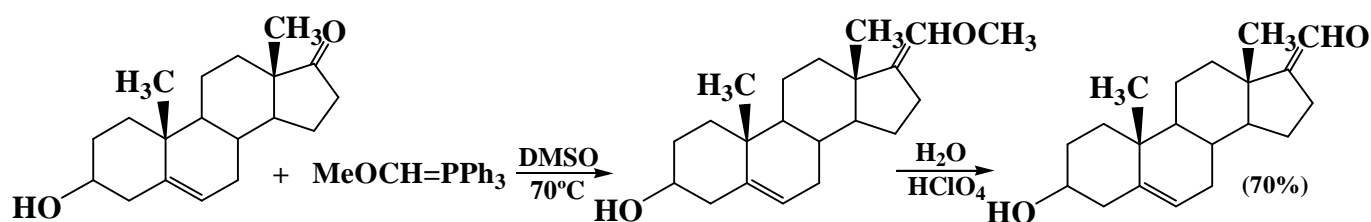
La reacción exhibe una fuerte preferencia por la formación del trans-alqueno.



Olefinaciones intramoleculares se dan en condiciones diluidas.

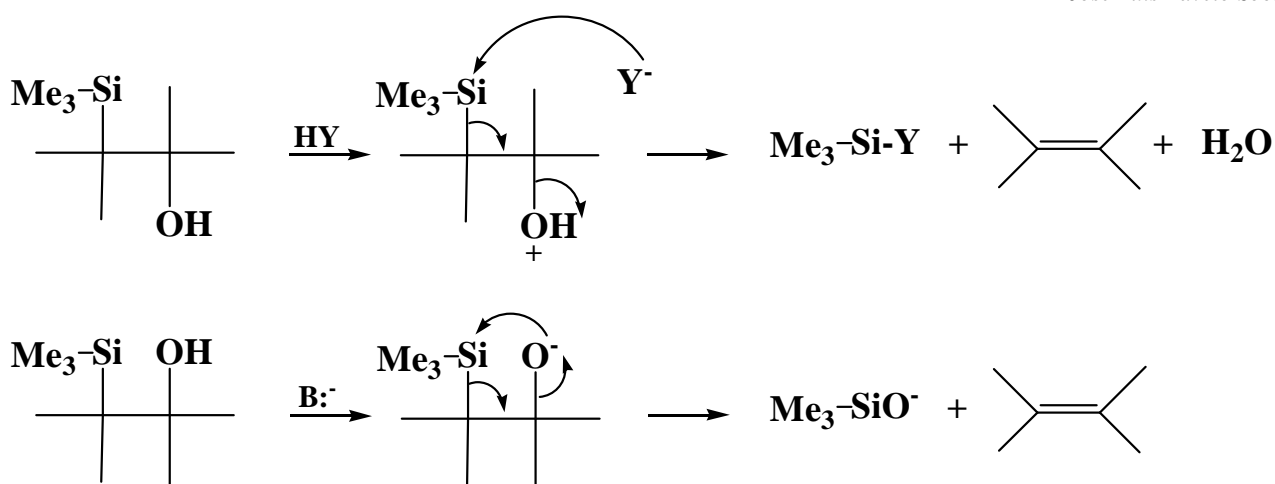


La utilidad sintética de la olefinación de Wittig puede ser expandida mediante el uso de iluros de fosonio y iluros de fosfonatos convenientemente funcionalizados. Ejemplo: iluros de metoximetileno dan lugar a vinyl-éteres, que pueden hidrolizarse a aldehidos.



#### 7.4.2- Olefinación de carbonilo mediante el uso de $\alpha$ -Me<sub>3</sub>Si-organolitio. Olefinación de Peterson.

Los  $\beta$ -hidroxi-alquiltrimetilsilanos se convierten en dobles enlaces tanto en condiciones ácidas como básicas.



Este método se utiliza como alternativa a la Wittig.



En general, reactivos organolitio del tipo  $\text{Me}_3\text{SiCu}(\text{Li})\text{X}$ , reaccionan con aldehidos o cetonas para dar dobles enlaces sustituidos con heteroátomos.

general:



ejemplos:

