

ALQUILACIÓN DE ENOLATOS Y OTROS NUCLEÓFILOS DE CARBONO

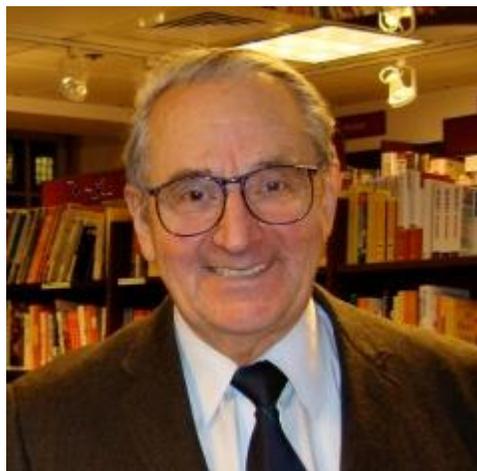


Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



ANÁLISIS RETRO SINTÉTICO

Un sintón se define como una unidad estructural, sin ser una molécula pero que está íntimamente relacionada con una reacción sintética.



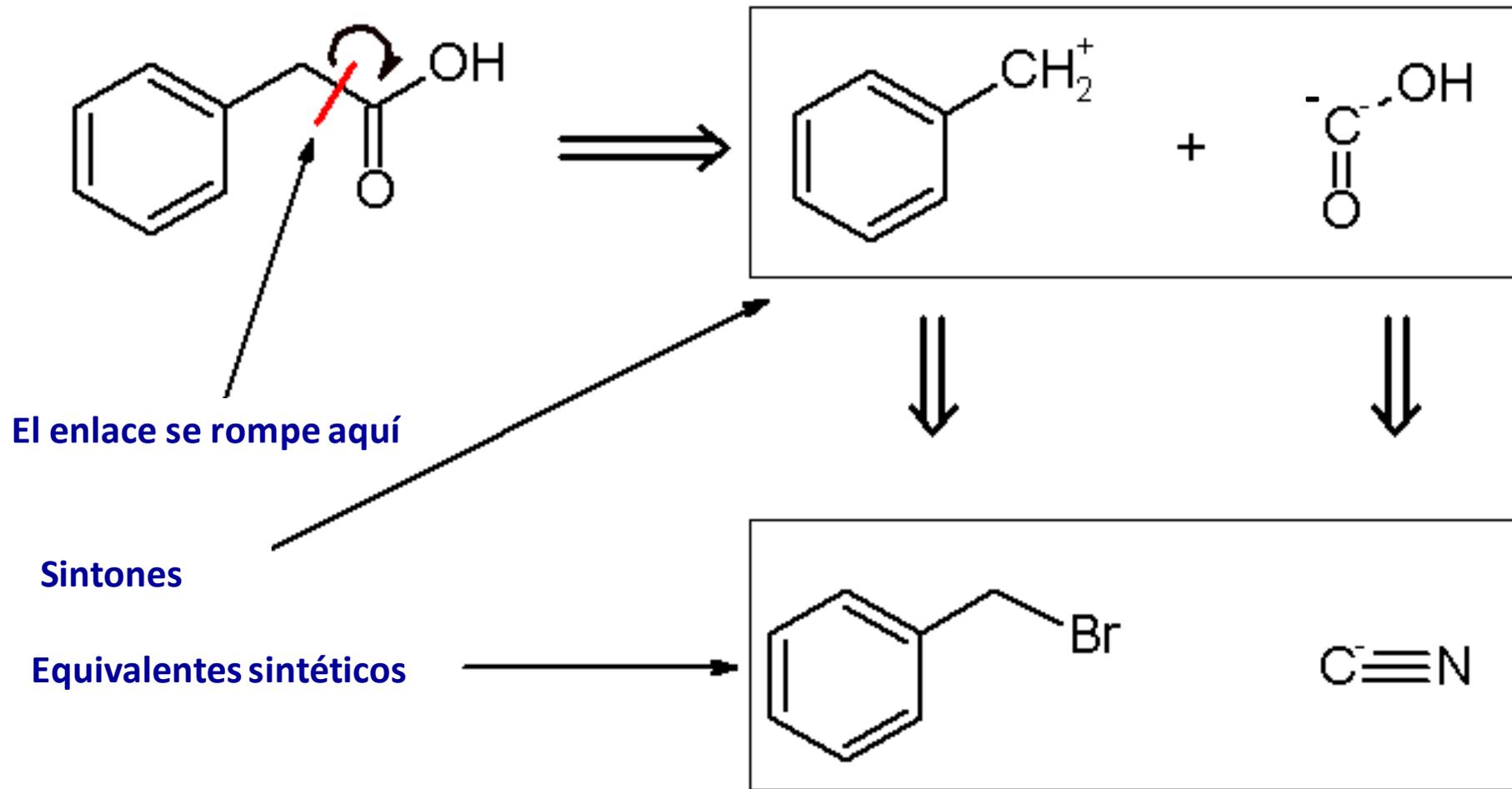
Elias James Corey

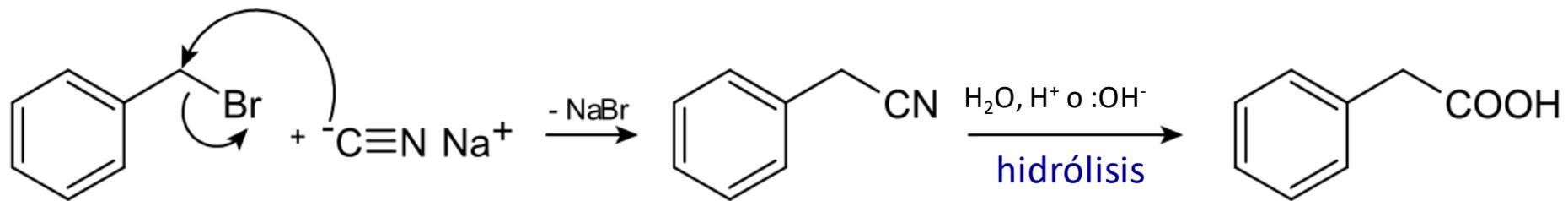
1928 –

Premio Nobel de Química 1990

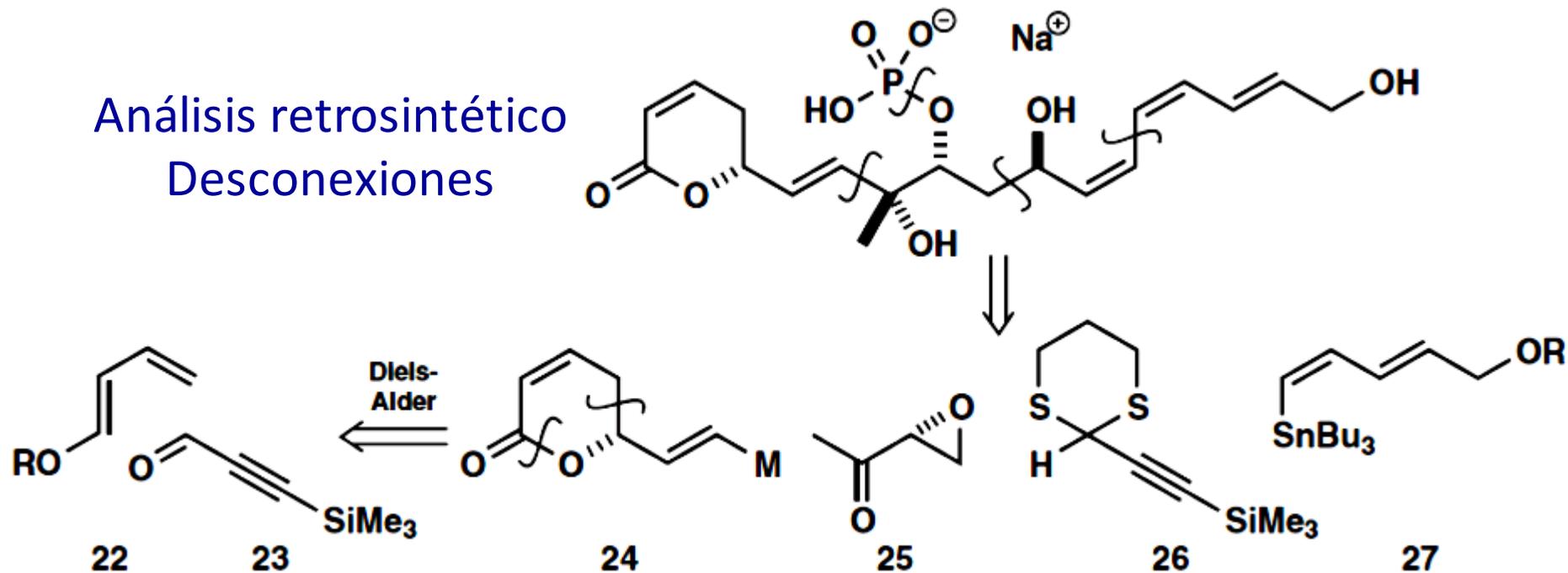
Elias James Corey en 1967 propuso que la palabra sintón fuese usada para denominar un bloque de construcción en síntesis de una manera más sencilla que nombrarles "estructuras de fragmentación retrosintética".







Análisis retrosintético Desconexiones



D. L. Boger, S. Ichikawa and W. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 4161; D. E. Chavez and E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, 40, 3667.



Tres tipos de control:

QUIMIOSELECTIVIDAD – selectividad entre grupos funcionales diferentes

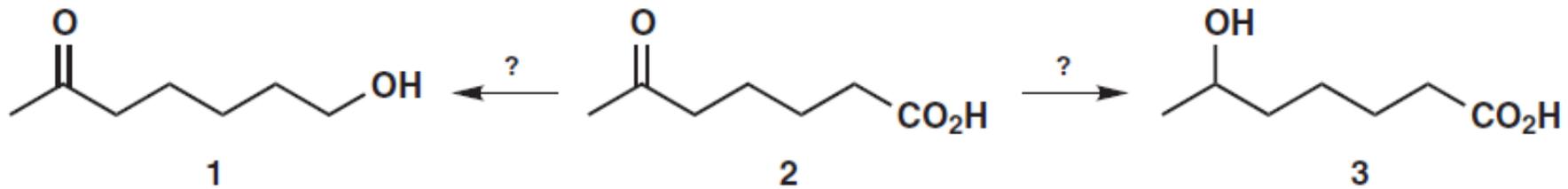
REGIOSELECTIVIDAD – control entre aspectos diferentes del mismo grupo funcional

ESTEREOSELECTIVIDAD – control sobre la estereoquímica

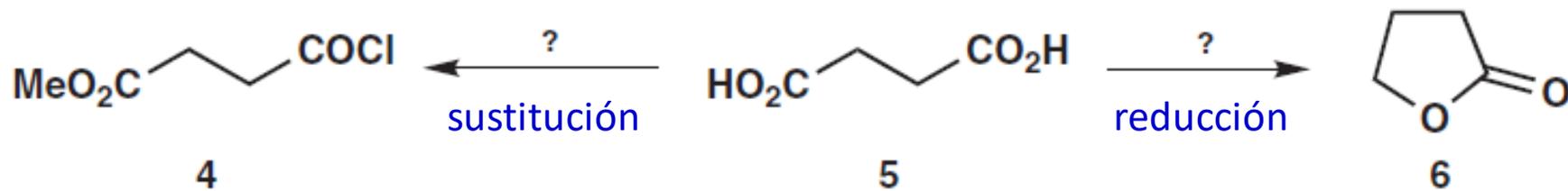


LA SELECTIVIDAD ENTRE GRUPOS FUNCIONALES PUEDE INVOLUCRAR:

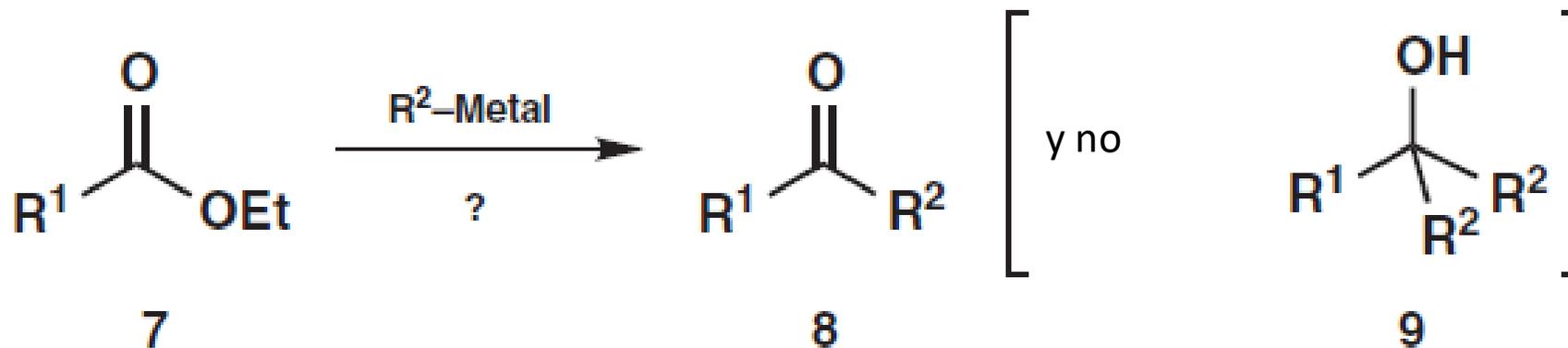
a) UNA REACCIÓN SELECTIVA DE UNO ENTRE VARIOS GRUPOS FUNCIONALES CON UNA REACTIVIDAD DIFERENTE



b) UNA REACCIÓN SELECTIVA DE UNO DE VARIOS GRUPOS FUNCIONALES IDÉNTICOS



c) UNA REACCIÓN SELECTIVA DE UN GRUPO FUNCIONAL PARA DAR UN PRODUCTO EL CUAL PODRIA REACCIONAR CON EL MISMO REACTIVO COMO EN EL PROBLEMA CLASICO DE HACER UNA CETONA A PARTIR DE UN DERIVADO DE ÁCIDO SIN OBTENER EL ALCOHOL

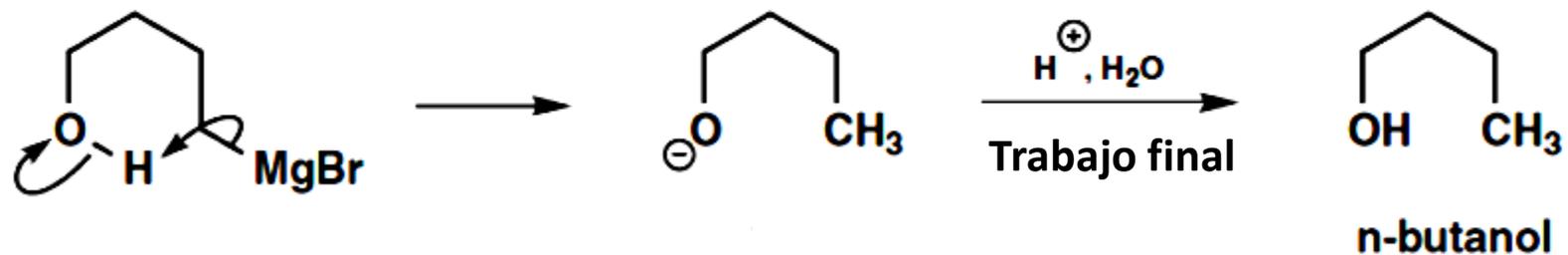
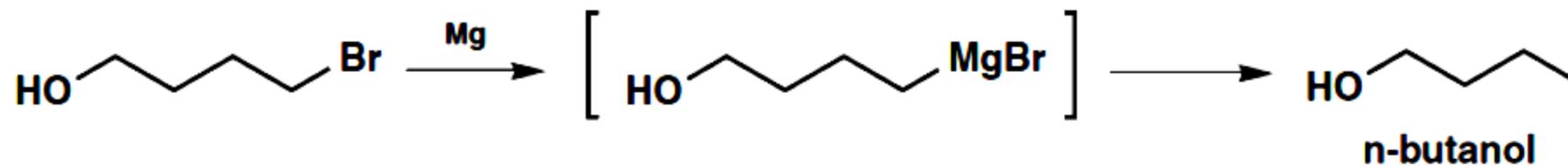


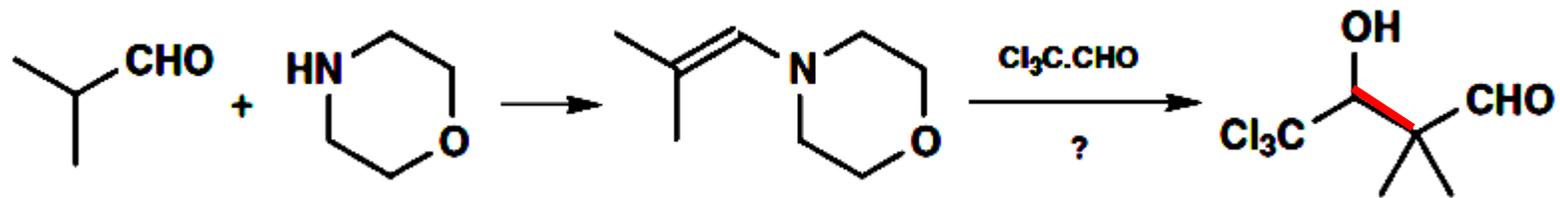
Se necesitan desarrollar reactivos más específicos para lograr estos objetivos. Estos reactivos deben llevar a cabo la reacción para la que fueron diseñados y no deben:

- 1) Reaccionar consigo mismos
- 2) Reaccionar con otros grupos funcionales para los cuales fueron diseñados
- 3) Reaccionar con el producto

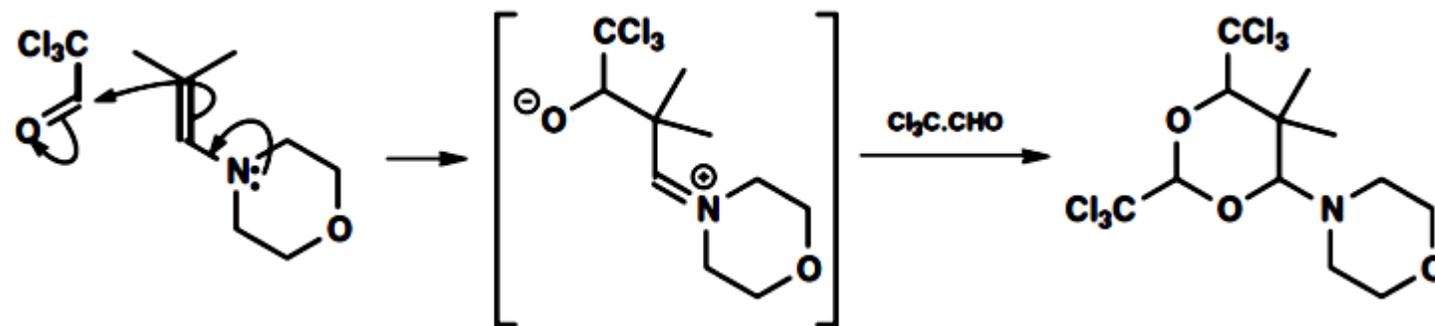


1) Reaccionar consigo mismos





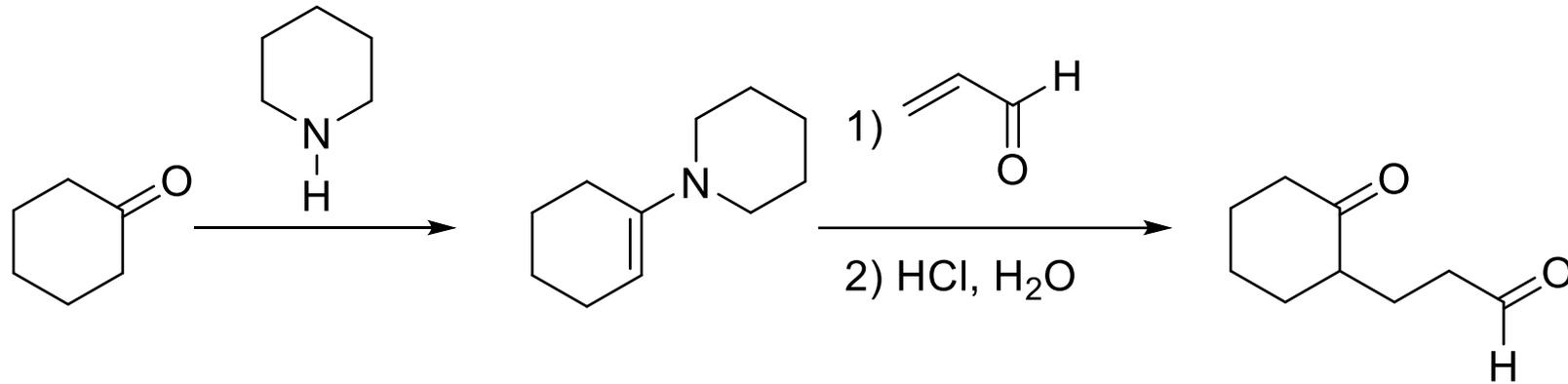
HCl, H₂O



83 %



Enaminas: excelentes en reacciones de Michael

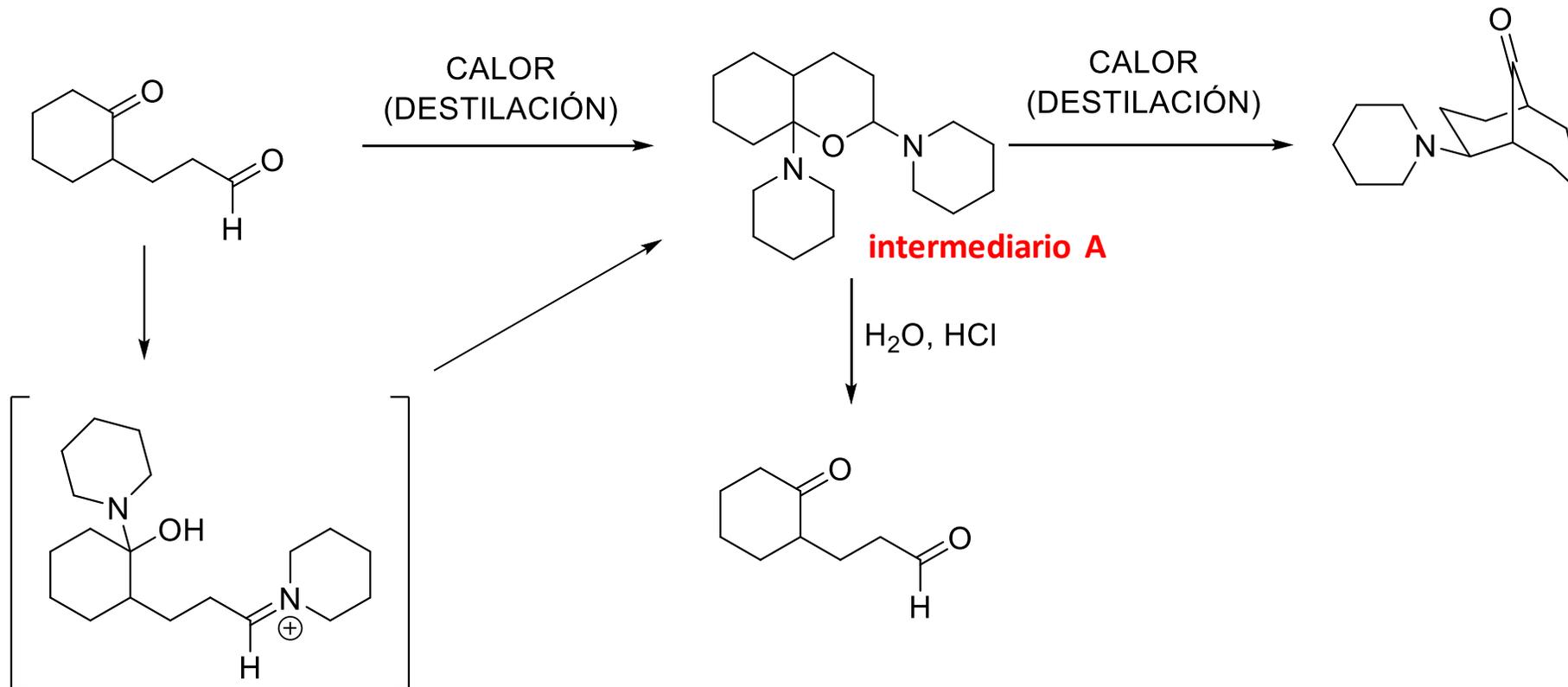


75 %

Producto no deseado
Pocos métodos para obtener cetonas
bicíclicas
Método rutinario



Un análisis mas detallado permitió identificar al intermediario A



G. Stork and H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 5129.

A. Z. Britten and J. O'Sullivan, *Tetrahedron*, 1973, **29**, 1331.



LA MORALEJA ES:
ASEGÚRARSE DE SABER LO QUE ESTÁ PASANDO Y ESTAR
PREPARADOS PARA RECIBIR RESULTADOS DE INTERÉS E
INESPERADOS



QUIMIOSELECTIVIDAD POR REACTIVIDAD Y PROTECCIÓN



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



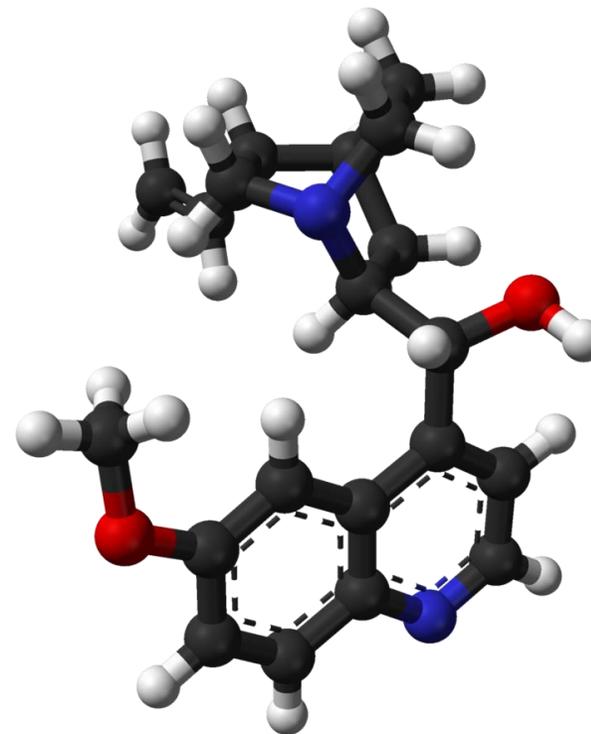
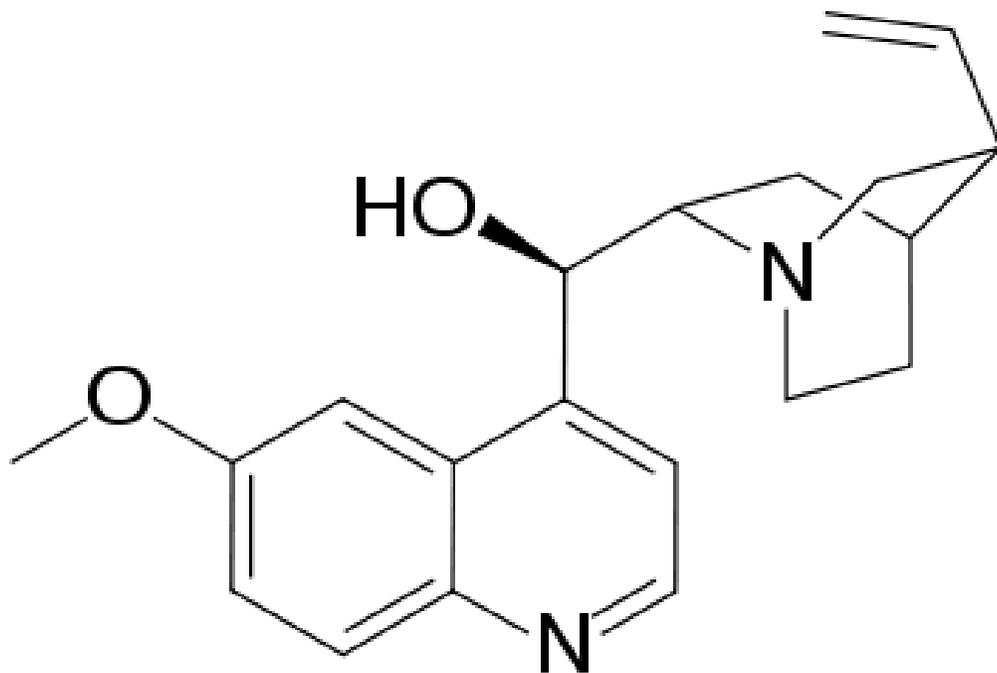


Quinina se encuentra en forma natural en la corteza del árbol de la cincona



Perú ofrece una rama de la quina para la Ciencia (de un grabado del siglo 17): Cincona, la fuente de la quina, es un remedio temprano contra la malaria.

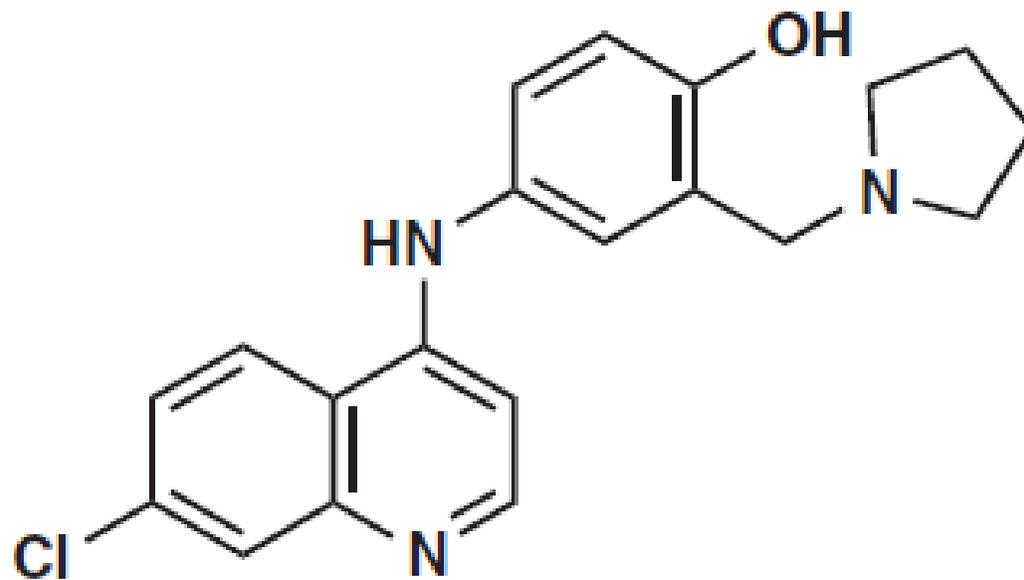




QUININA, ANTIMALARICO

Journal of Pharmaceutical Sciences Volume 52, Issue 6, Article first published online: 22
SEP 2006

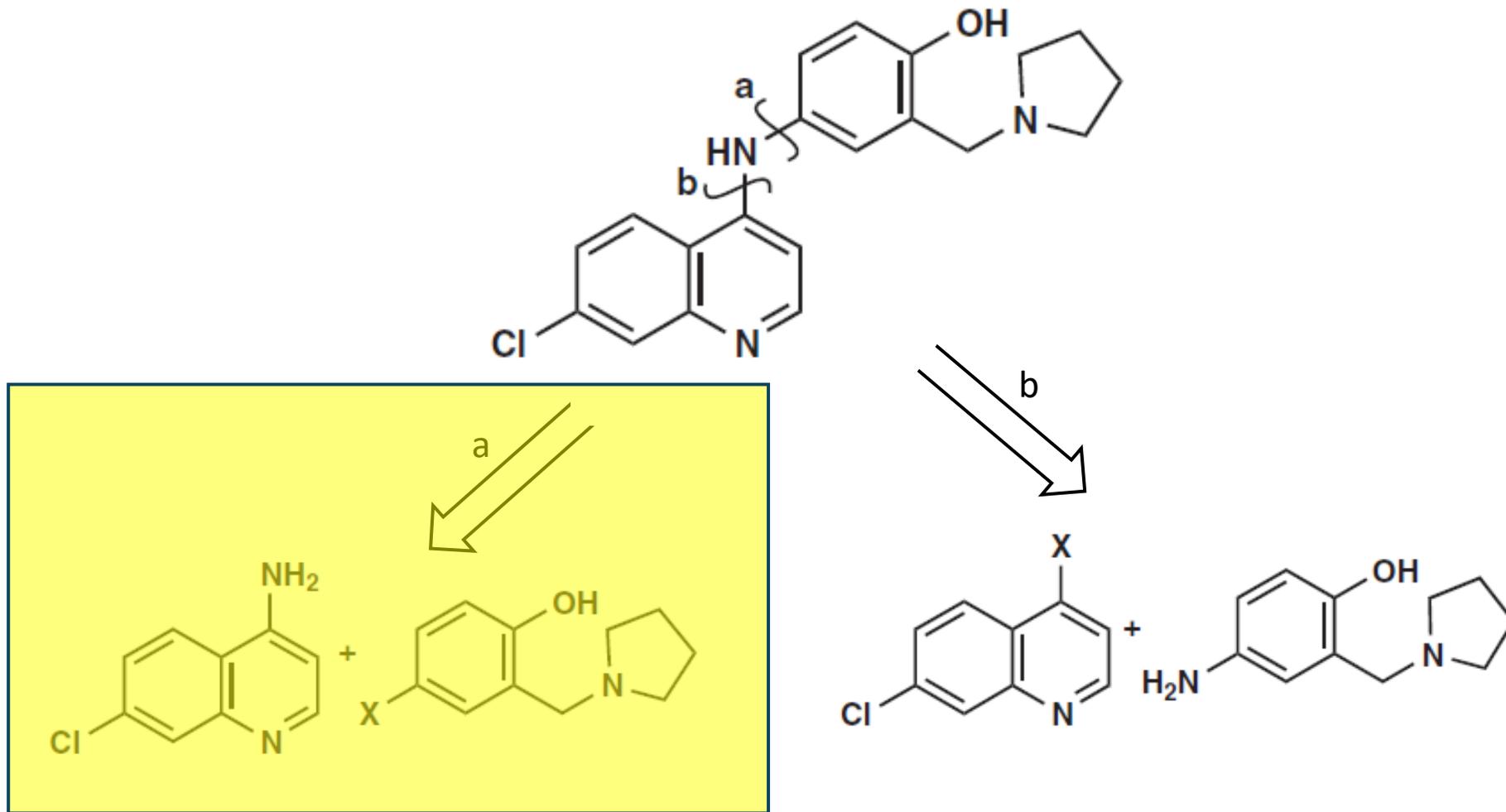


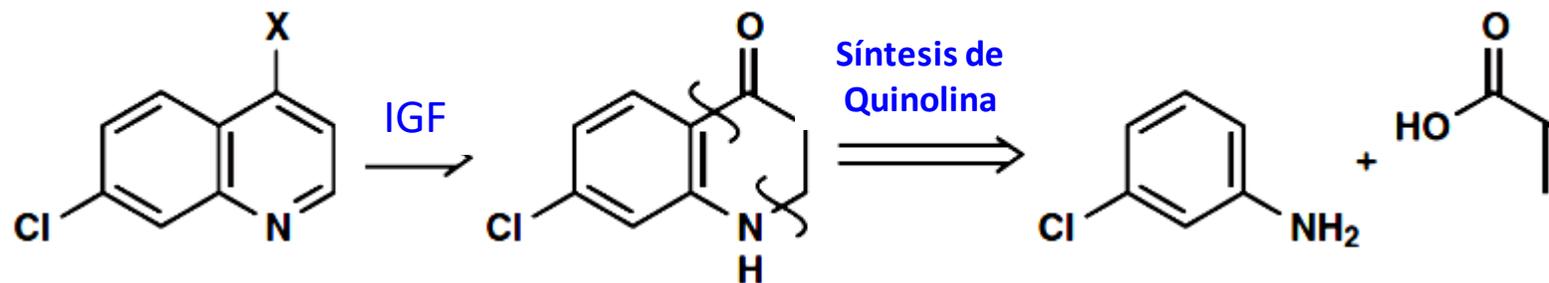
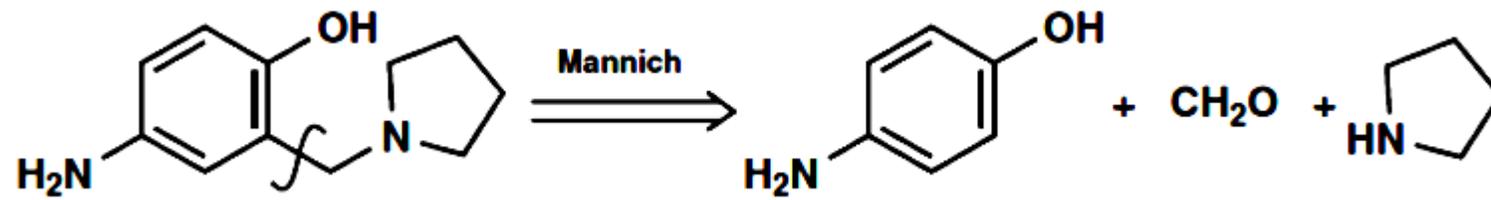


AMOPIROQUINA: ANTIMALARICO



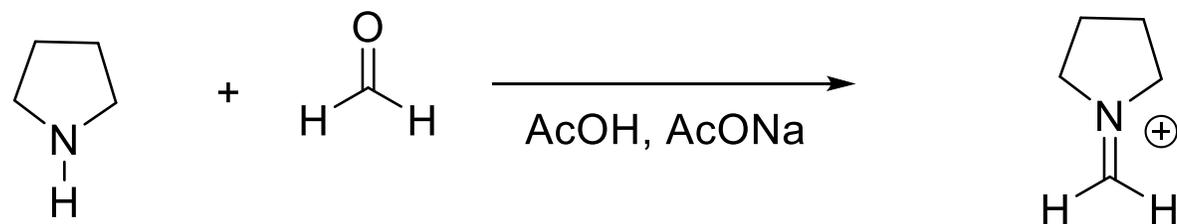
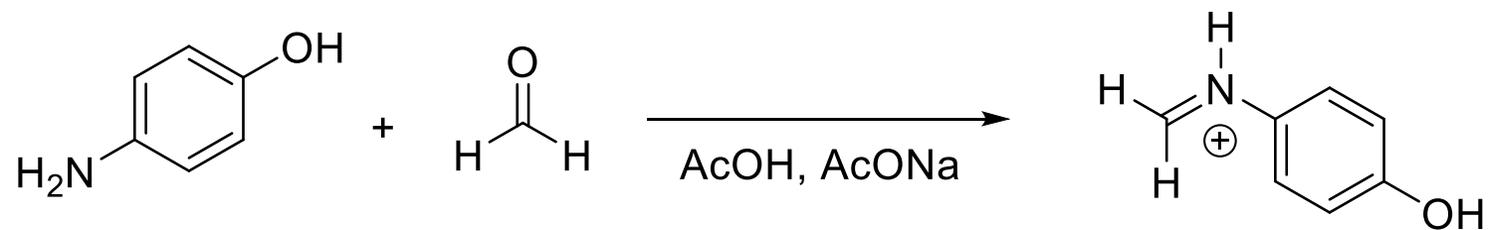
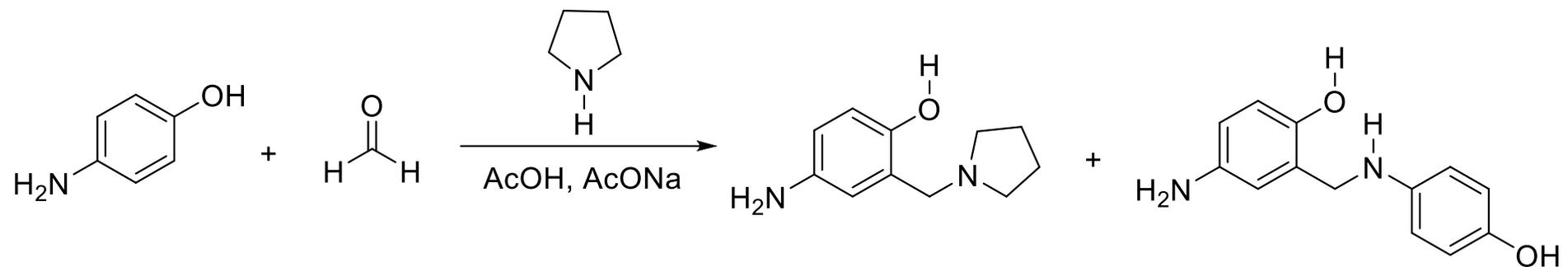
DESCONEXIONES DE LA AMOPIROQUINA

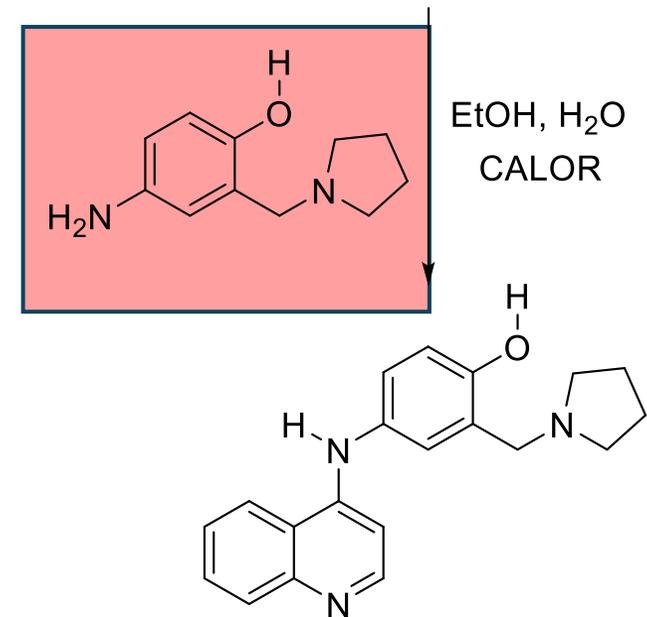
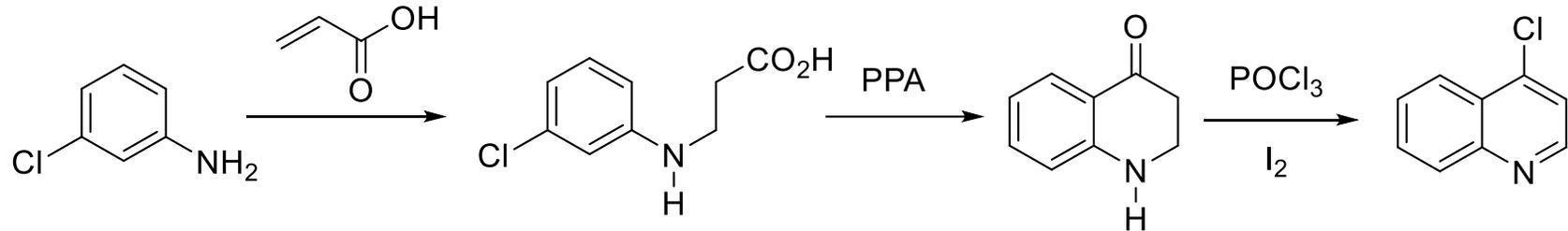
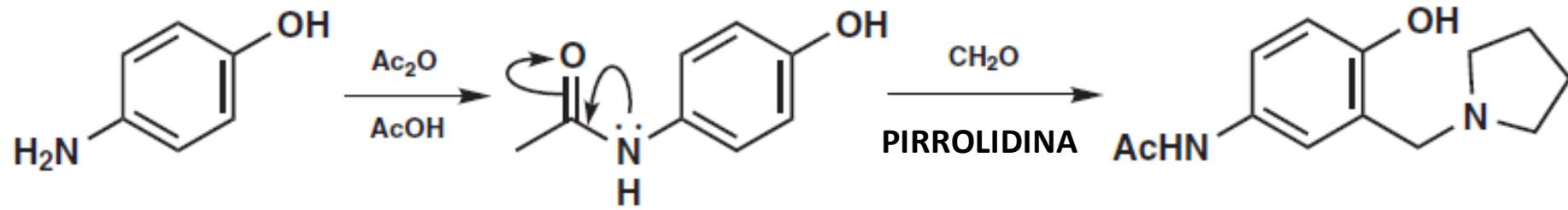




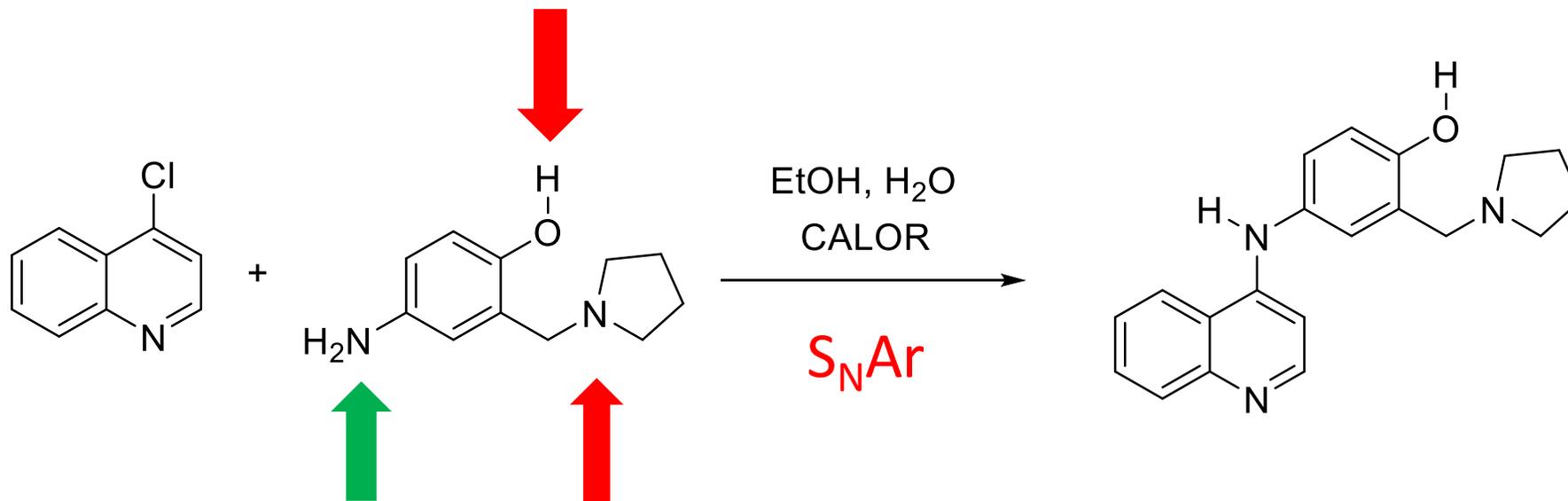
IMPORTANCIA DE LA PROTECCIÓN

PERMITIR QUE UN GRUPO MENOS REACTIVO LLEGUE A REACCIONAR

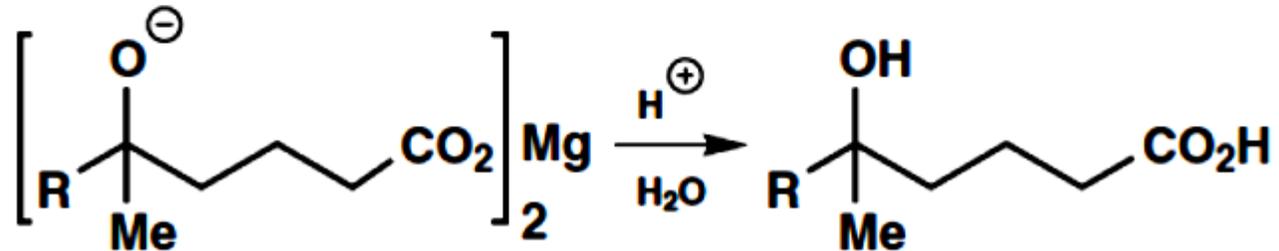
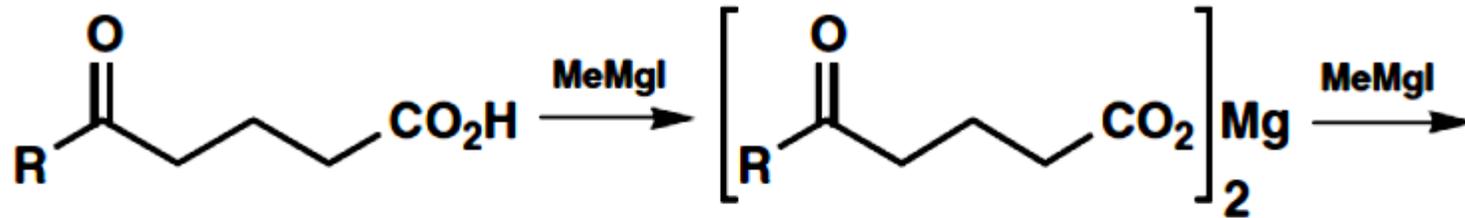




QUIMIOSELECTIVIDAD

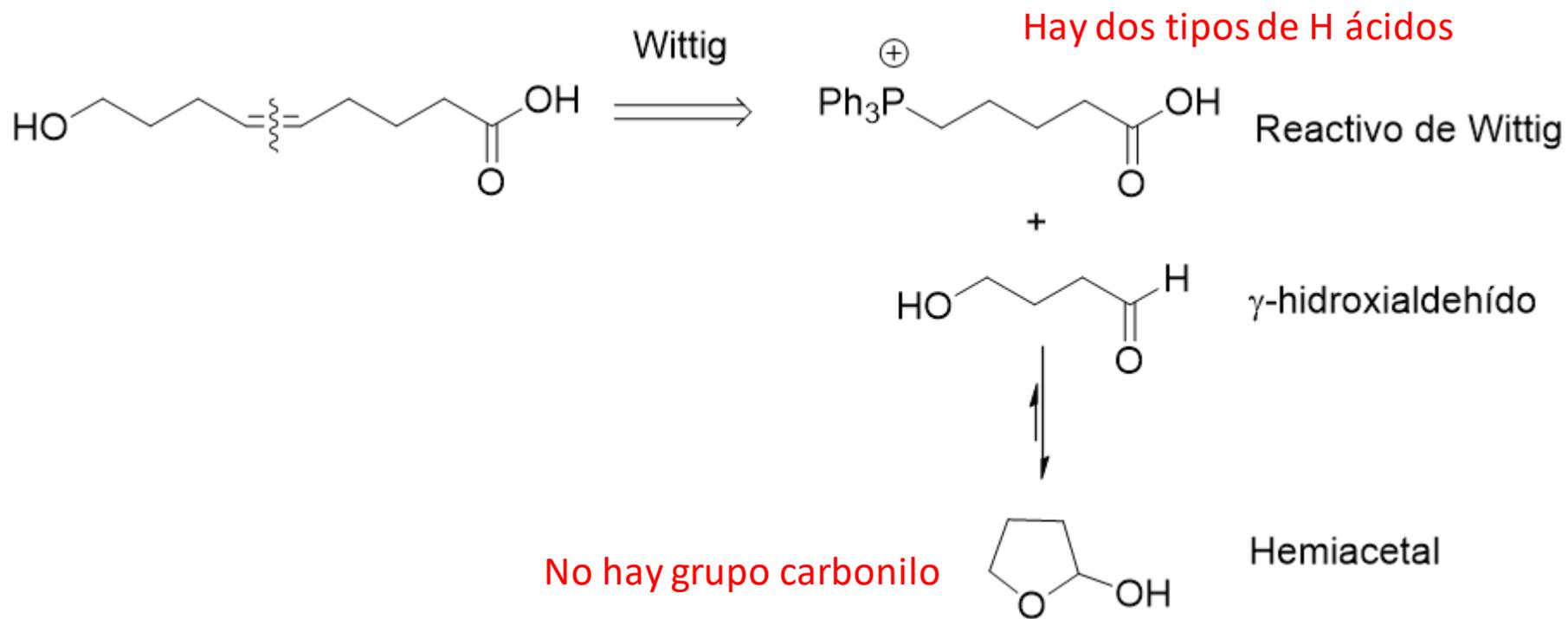
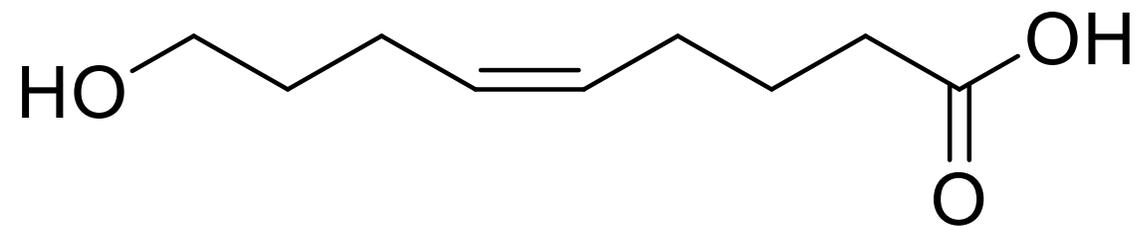


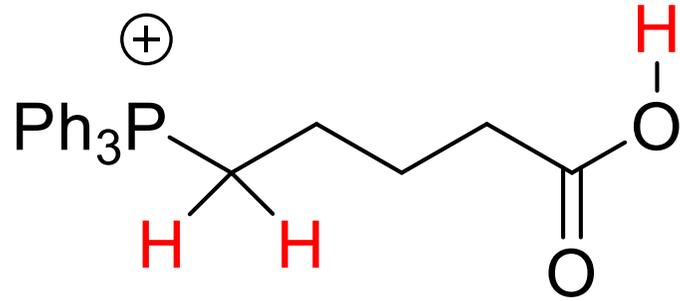
GRUPOS PROTECTORES



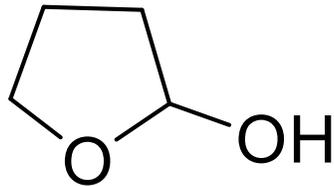
Se pierde una molécula del reactivo de Grignard para lograr la protección del ácido carboxílico por desprotonación y formación del carboxilato





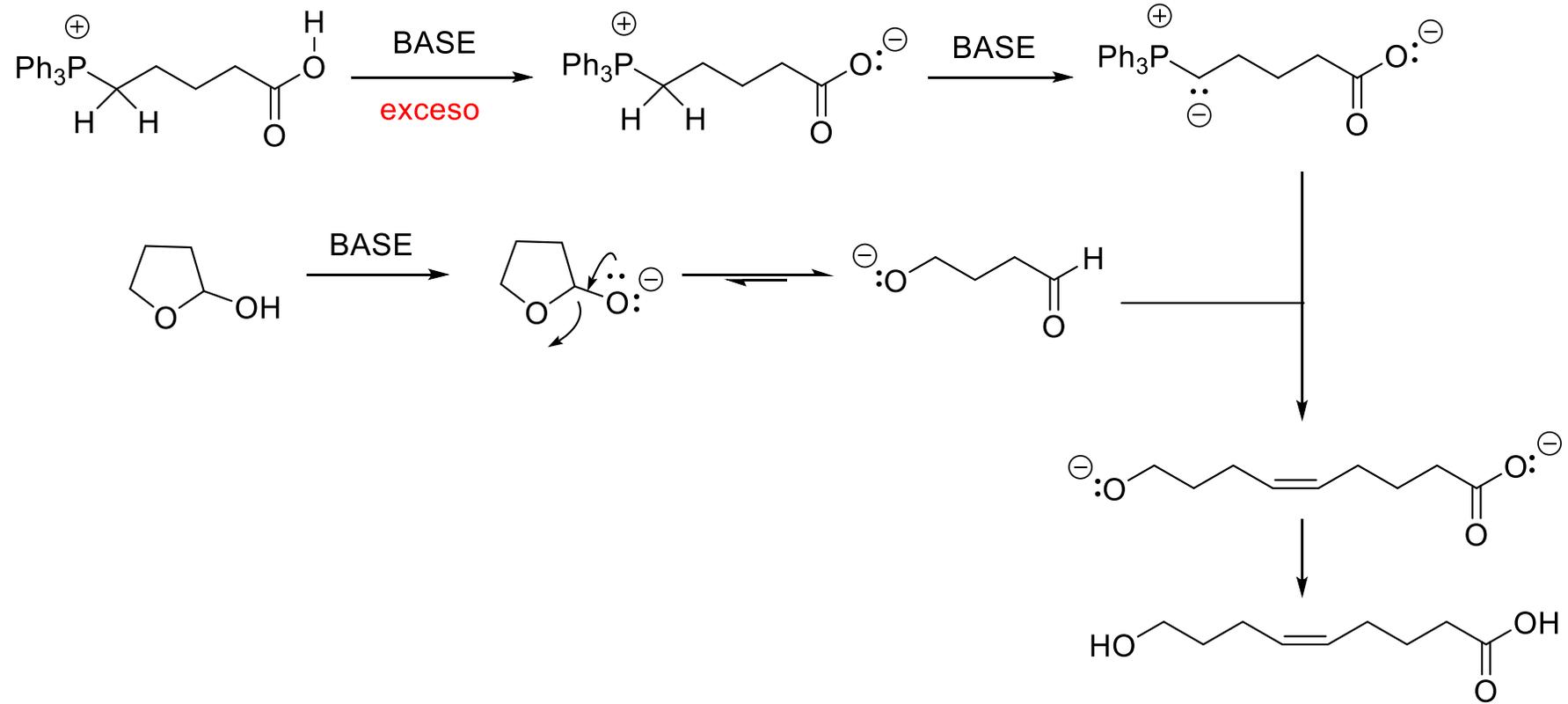


Hay dos tipos de H ácidos



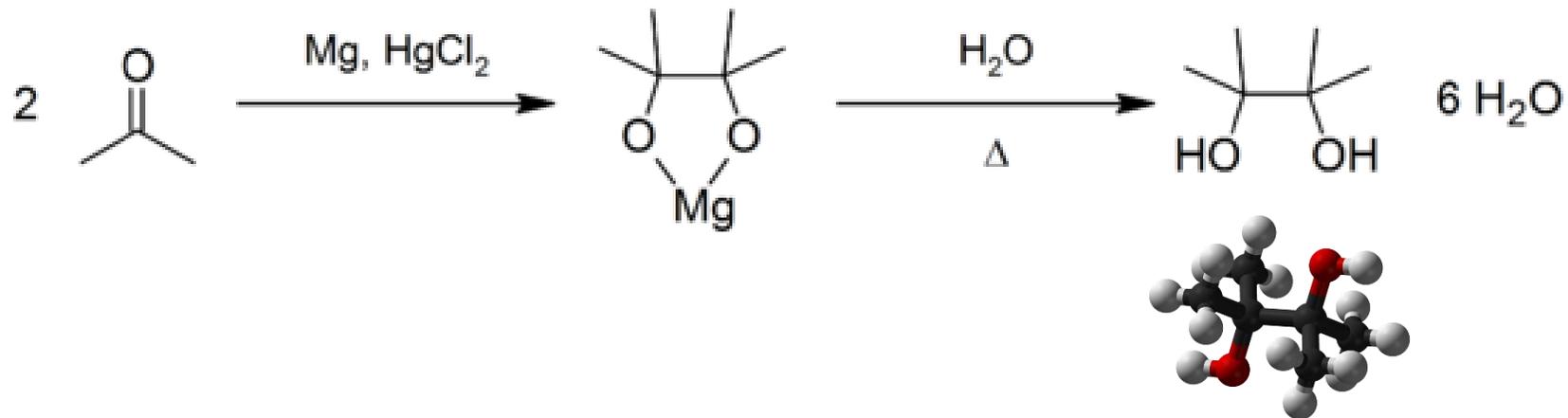
No hay grupo carbonilo



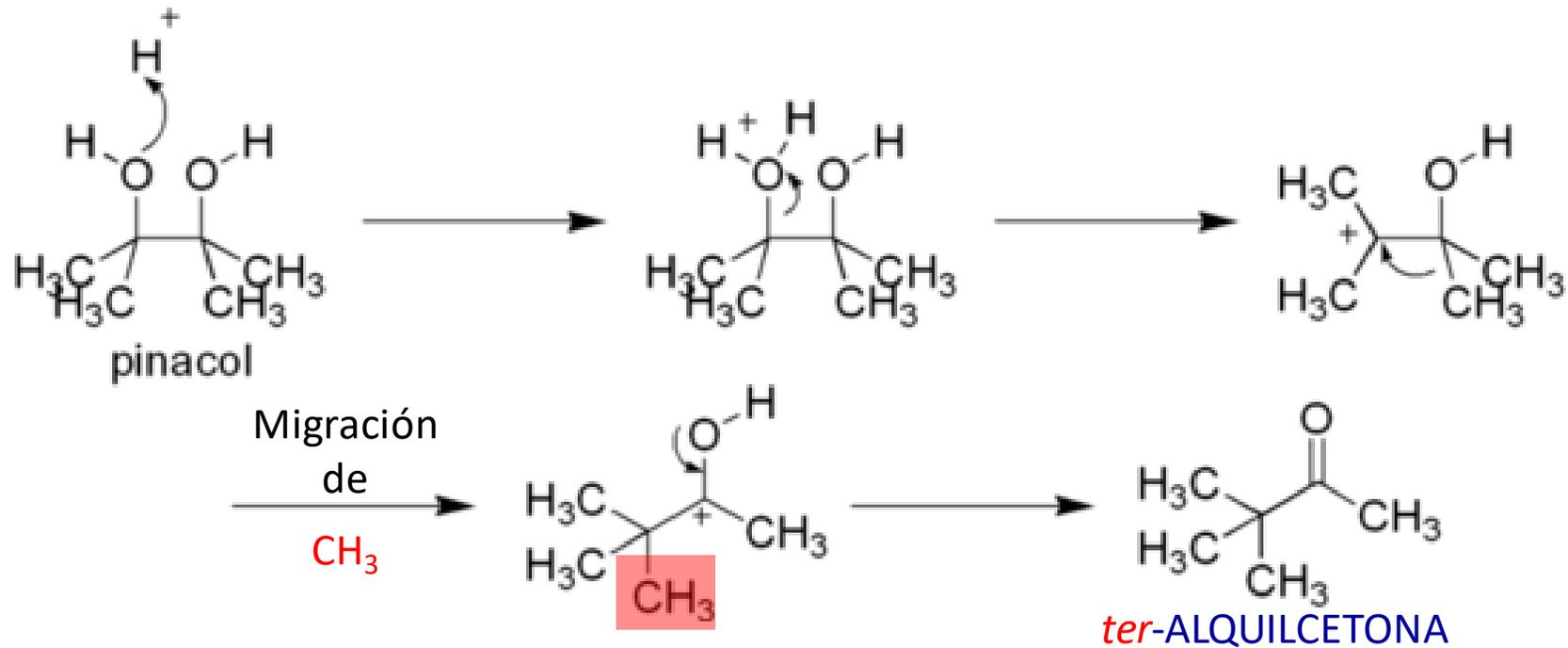


PINACOL

DIRECCIÓN DE LA TRANSPOSICIÓN PINACÓLICA



TRANSPOSICIÓN PINACÓLICA

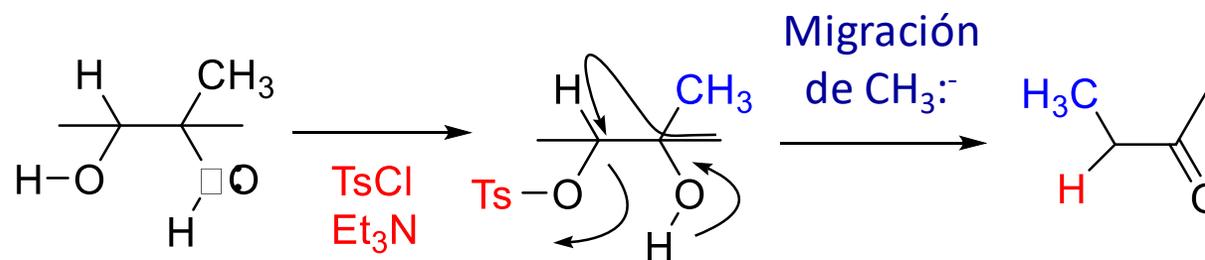
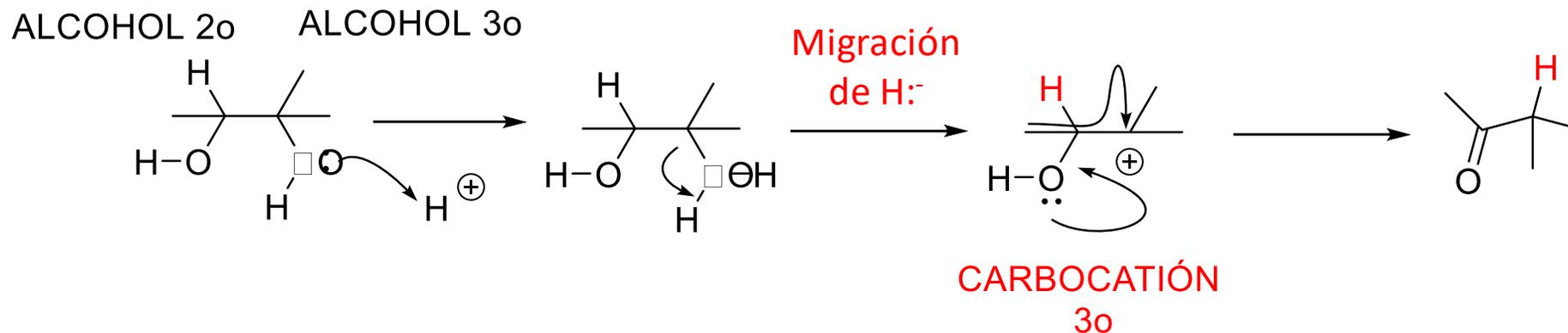


No hay problema de quimioselectividad



TRANSPOSICIÓN PINACÓLICA

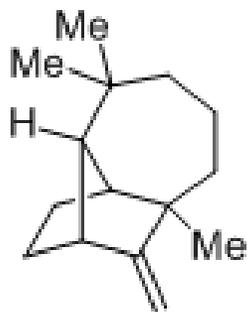
Para dioles no simétricos



D. Diederich, *Houben-Weyl*, 1973, 7/2a, page 958.



Aplicación de la transposición pinacólica sobre dioles no simétricos



Total Synthesis of d,l-Longifoleno

E. J. Corey , Masaji Ohno , Paul A. Vatakencherry , Rajat B. Mitra
J. Am. Chem. Soc., **1961**, 83 (5), pp 1251–1253

DOI: 10.1021/ja01466a056

Total Synthesis of Longifolene

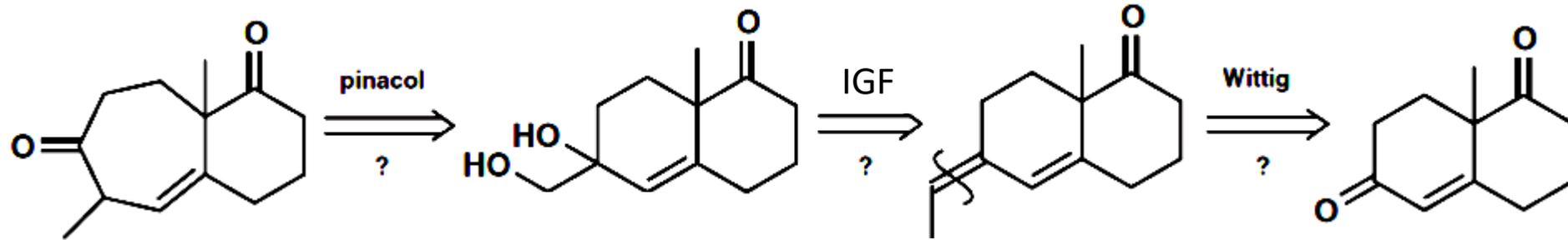
E. J. Corey , Masaji. Ohno , Rajat B. Mitra , Paul A. Vatakencherry
J. Am. Chem. Soc., **1964**, 86 (3), pp 478–485

DOI: 10.1021/ja01057a039

Síntesis lineal de 14 pasos



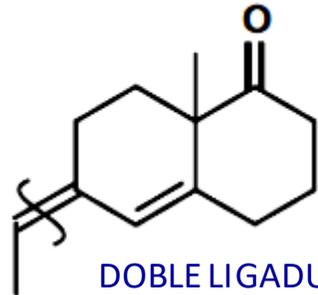
PROBLEMAS DE QUIMIOSELECTIVIDAD



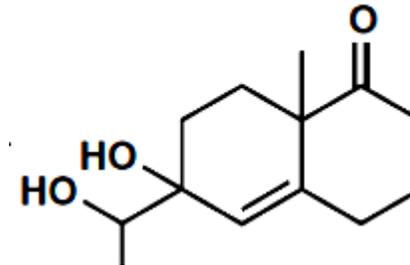
CONTROL CINÉTICO

CONTROL
TERMODINÁMICO

DOBLE
LIGADURA
TRISUSTITUÍDA
EXOCÍCLICA



DOBLE LIGADURA TRISUSTITUÍDA
ENDOCÍCLICA

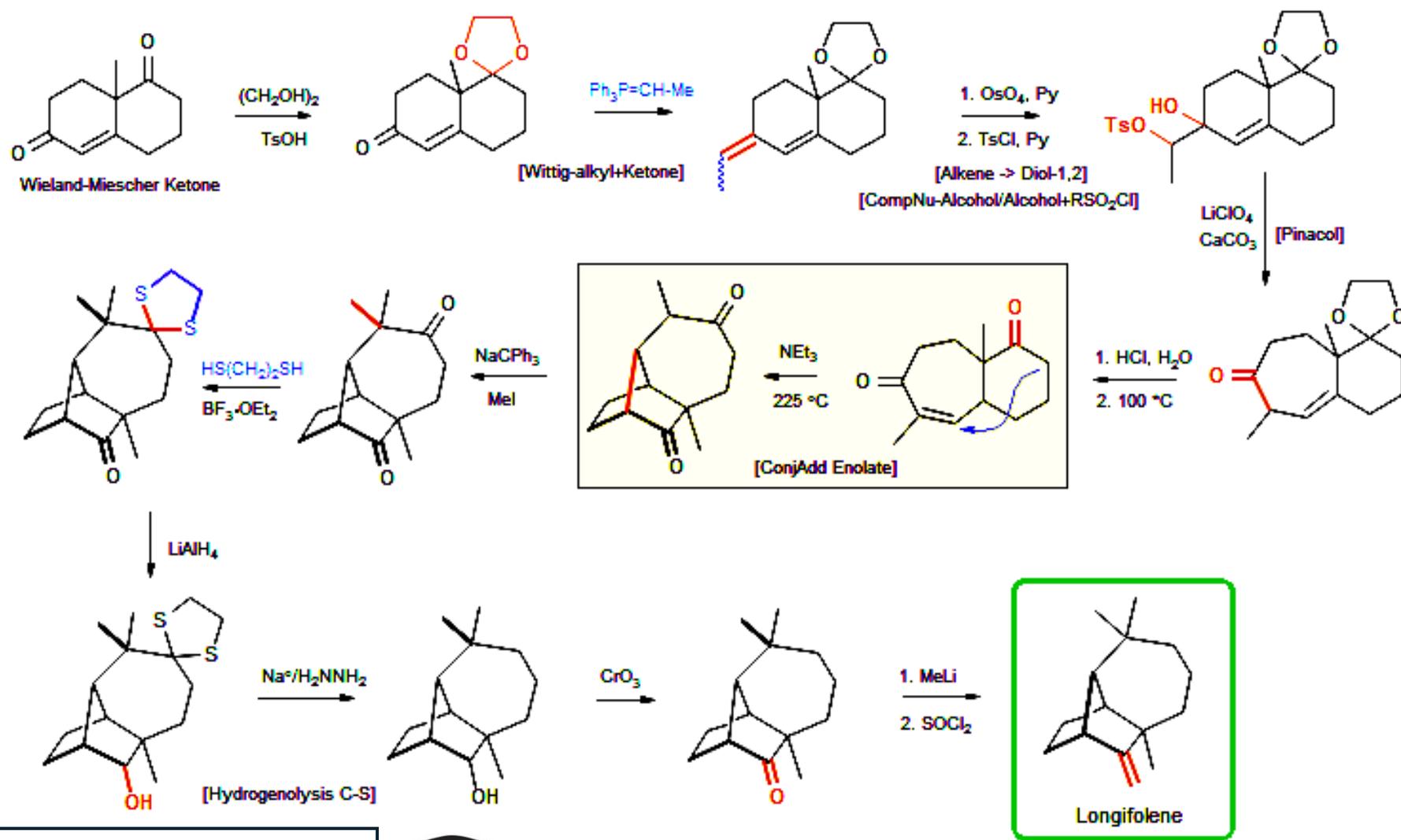


MIGRACIÓN DEL
SUSTITUYENTE CON
MÁS ELECTRONES π



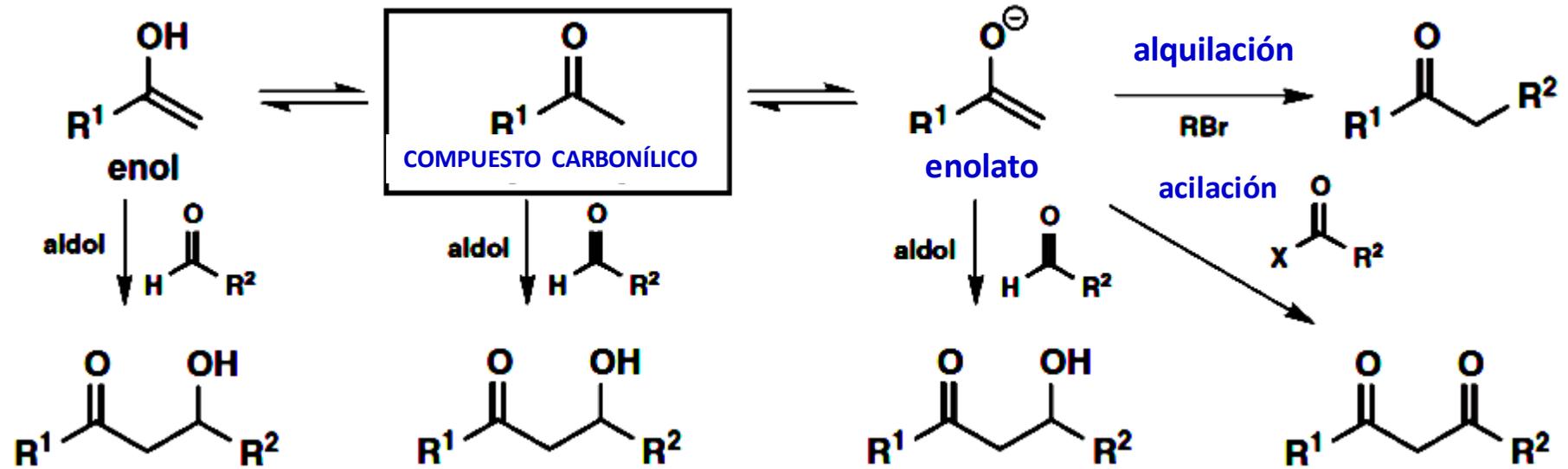
Longifolene

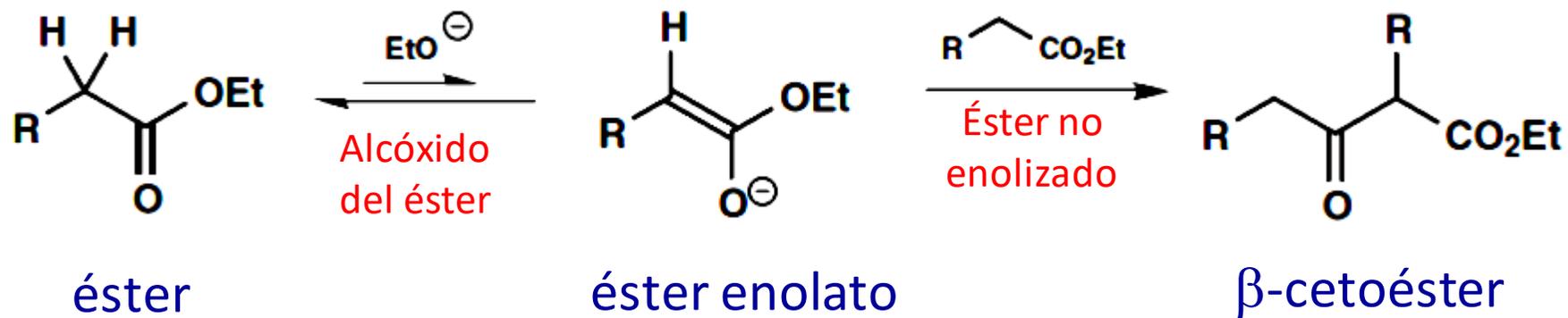
Corey, E. J.; Ohno, M.; Mitra, R. B.; Vatakencherry, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 478.



QUIMIOSELECTIVIDAD

FORMACIÓN DE ENOLES Y ENOLATOS





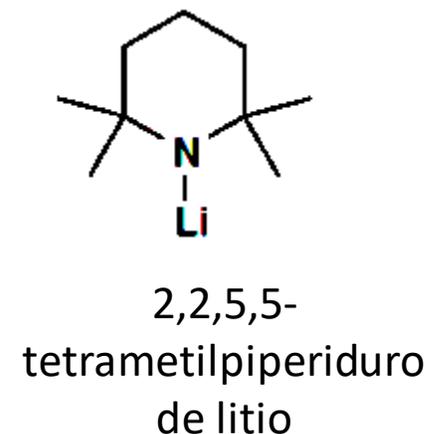
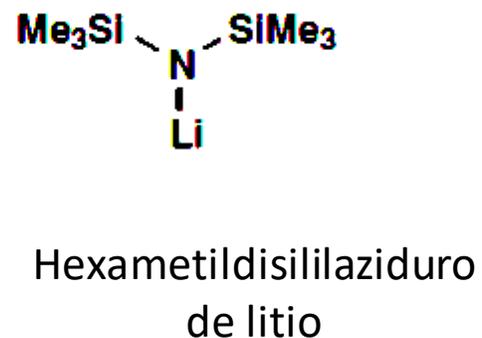
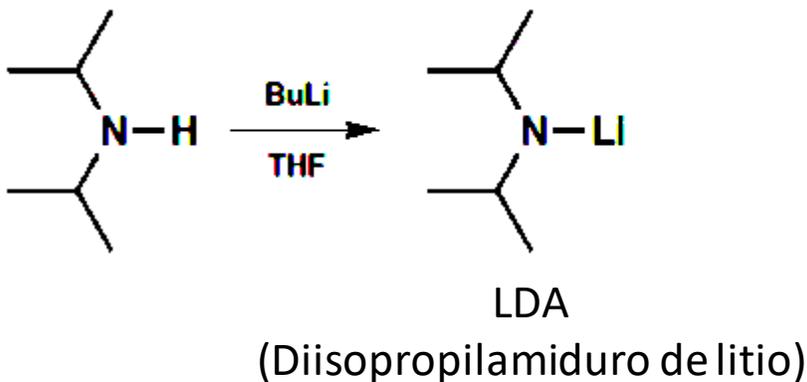
FORMACIÓN ESPECÍFICA DE EQUIVALENTES DE ENOL

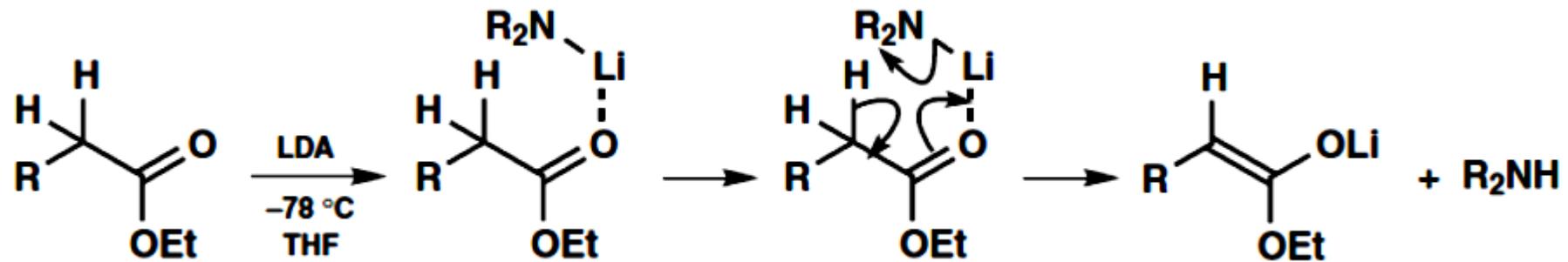
Para llevar a cabo la reacción de alquilación de un éster, se debe de formar con rapidez el enolato correspondiente

la rapidez de la reacción de desprotonación debe de ser más rápida que la rapidez de la reacción de combinación de un enolato y el éster no enolizado

Condiciones experimentales:

- 1) Formación de amiduros de litio a partir de aminas con impedimento estérico
- 2) Bajas temperaturas (- 78 ° C)
- 3) Disolventes aproticos polares (THF, Et₂O)



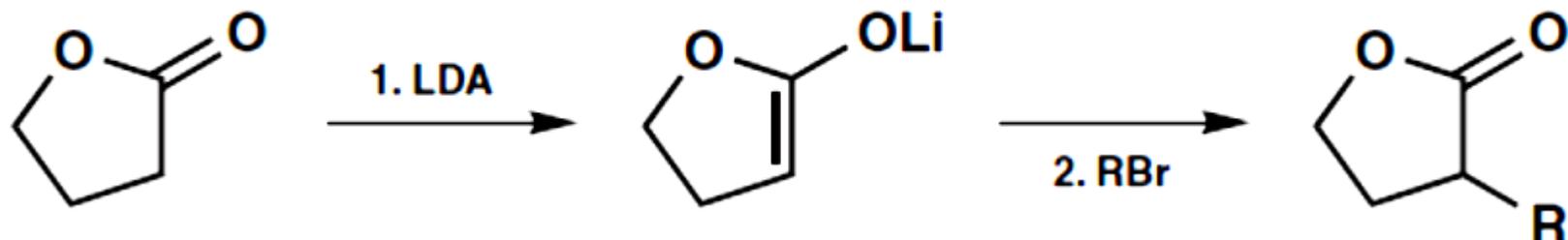
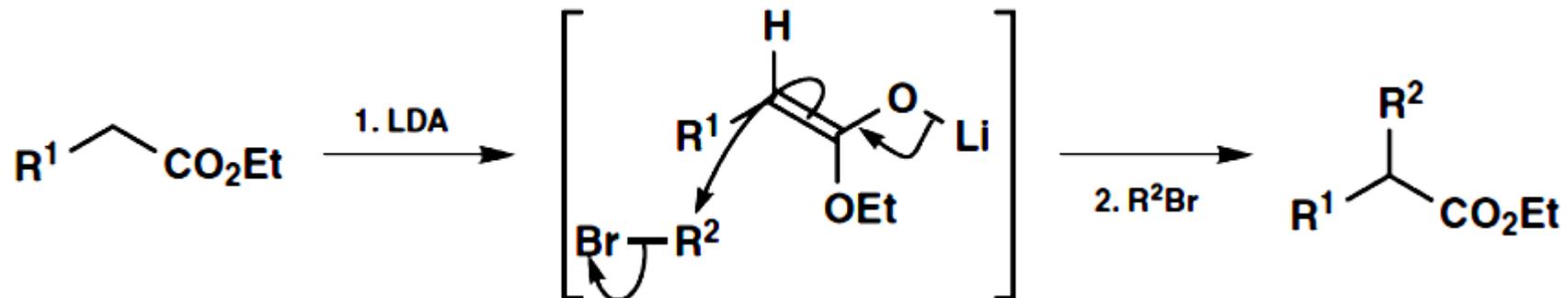


Estado de
transición de 6
miembros

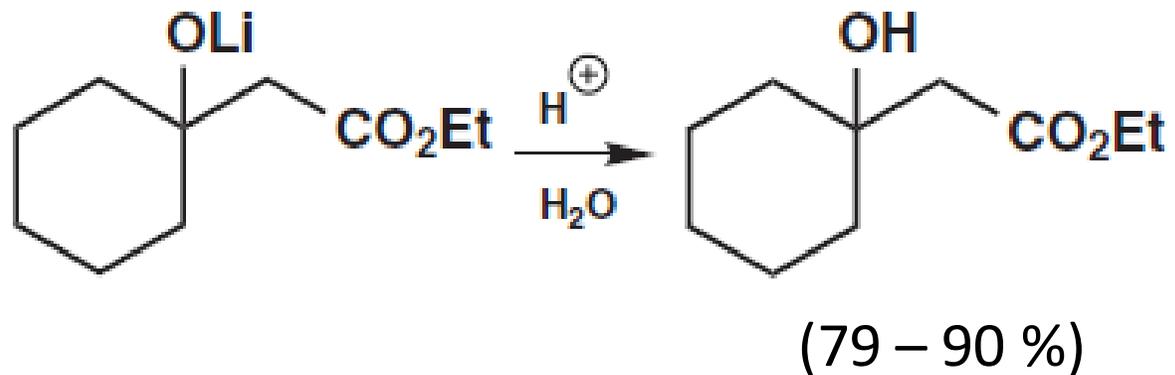
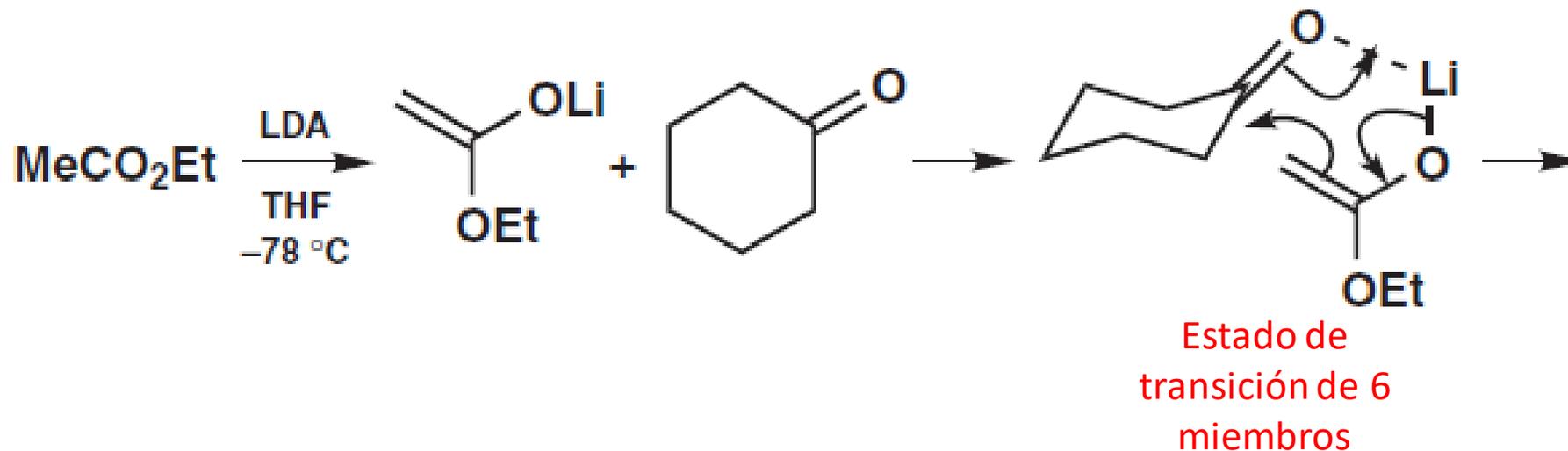
Formación cuantitativa
del éster enolato



Reacción de alquilación de ésteres y lactonas a través de iones enolato

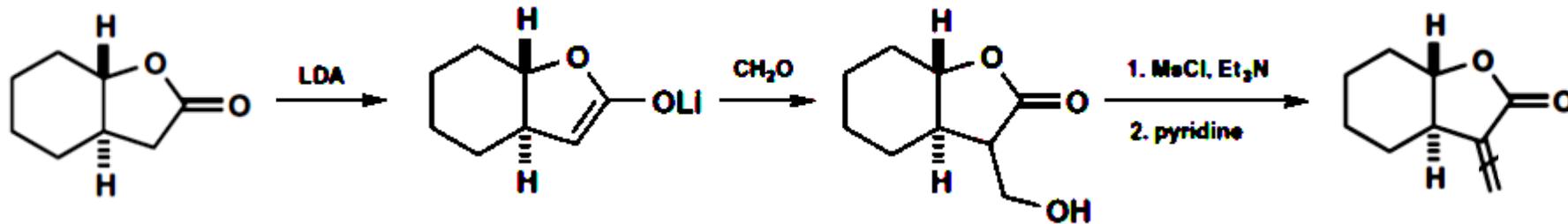
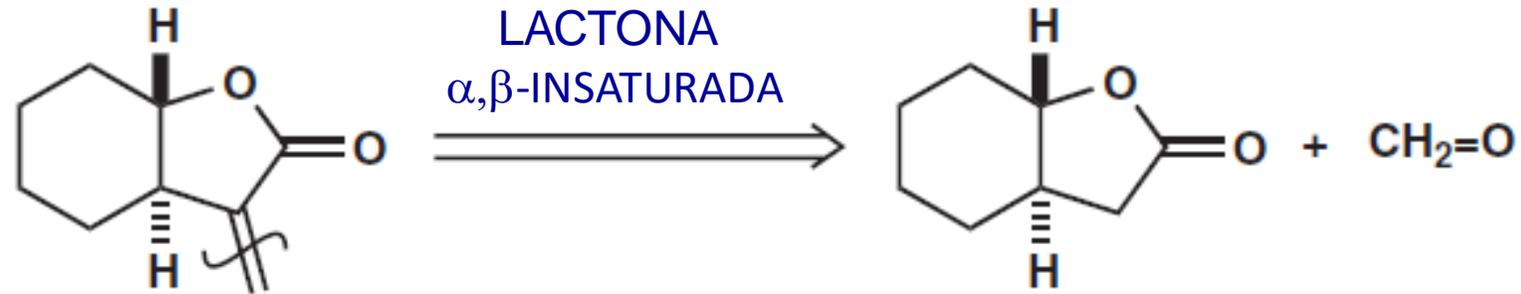


REACCIÓN CON ALDEHÍDOS Y/O CETONAS ENOLIZABLES



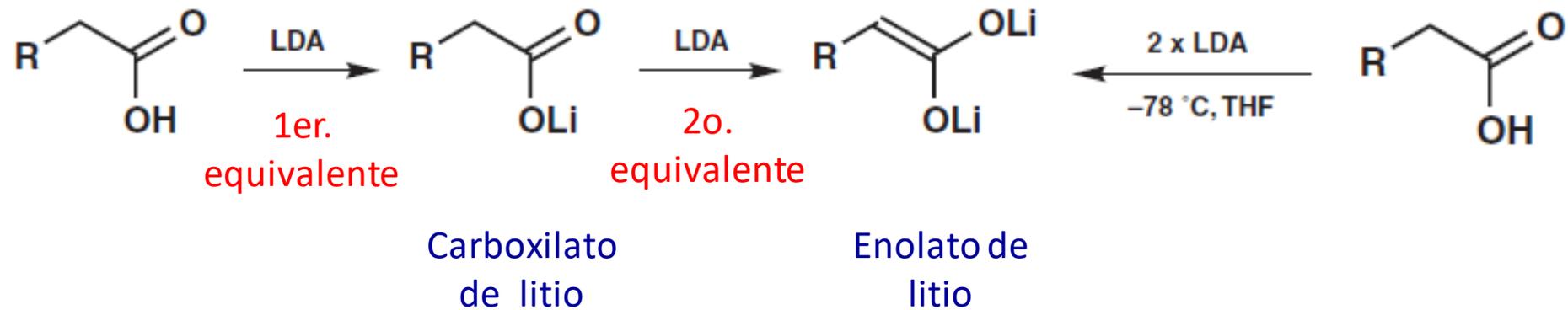
OBTENCIÓN DE ÉSTERES α,β -INSATURADOS

REACCIÓN CON FORMALDEHÍDO

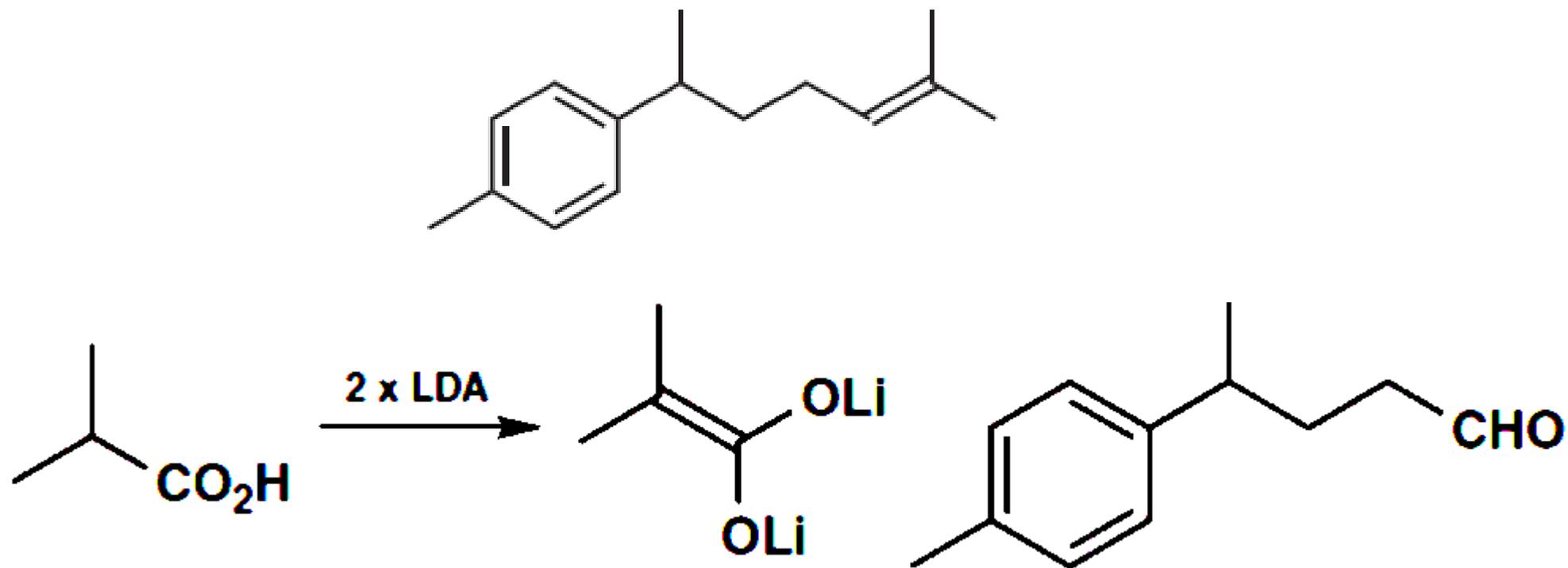


Reacción de Mannich: no ocurre con ésteres



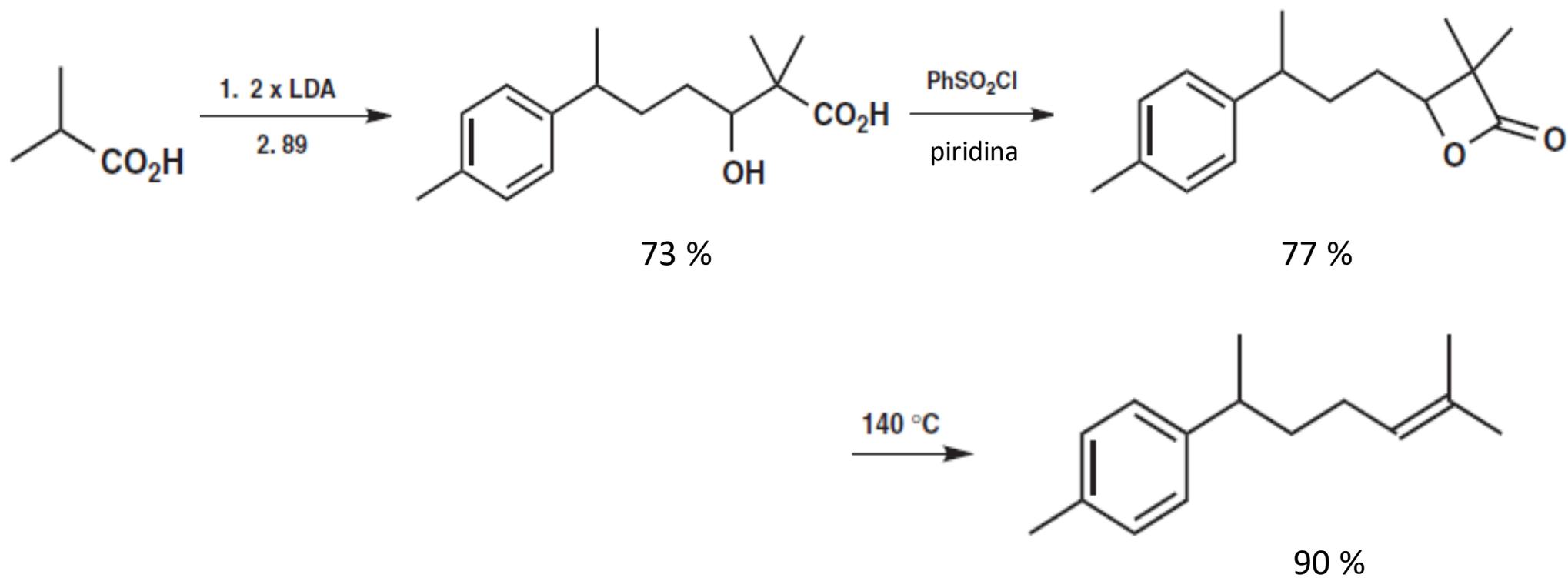


SÍNTESIS DEL α -CURCUMENO



A. P. Krapcho and E. G. E. Jahngen, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1322.

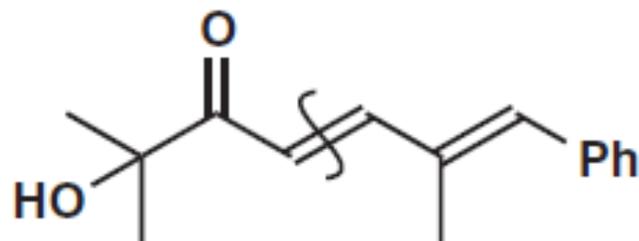




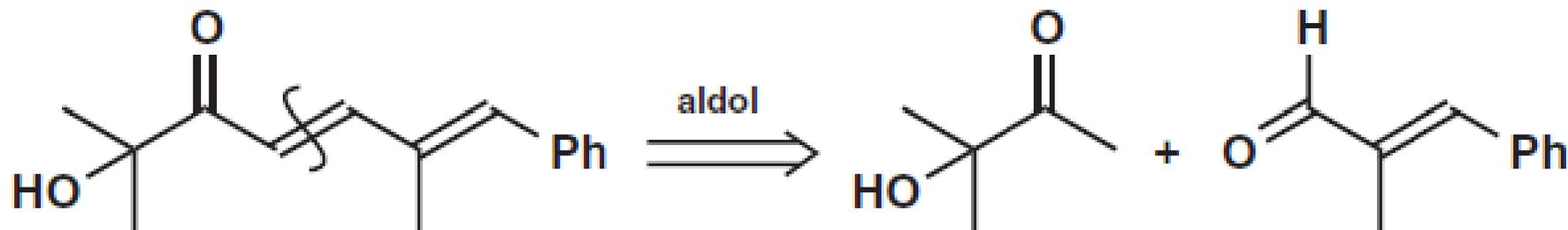
Problemas principales enolato de litio:

- 1) Disolventes absolutos
- 2) Bajas temperaturas (- 78 °C, baño acetona-hielo seco)





Intermediario clave en la
síntesis de Geiparvirina



89 %

Cetona enolizable
solo en una
posición

Aldehído no
enolizable y muy
reactivo

P. L. Creger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 1397; P. E. Pfeiffer, L. S. Silbert and J. M. Chrinko, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 451.



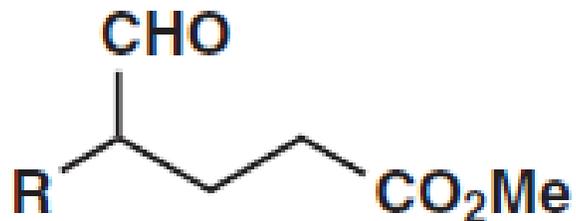
ENAMINAS

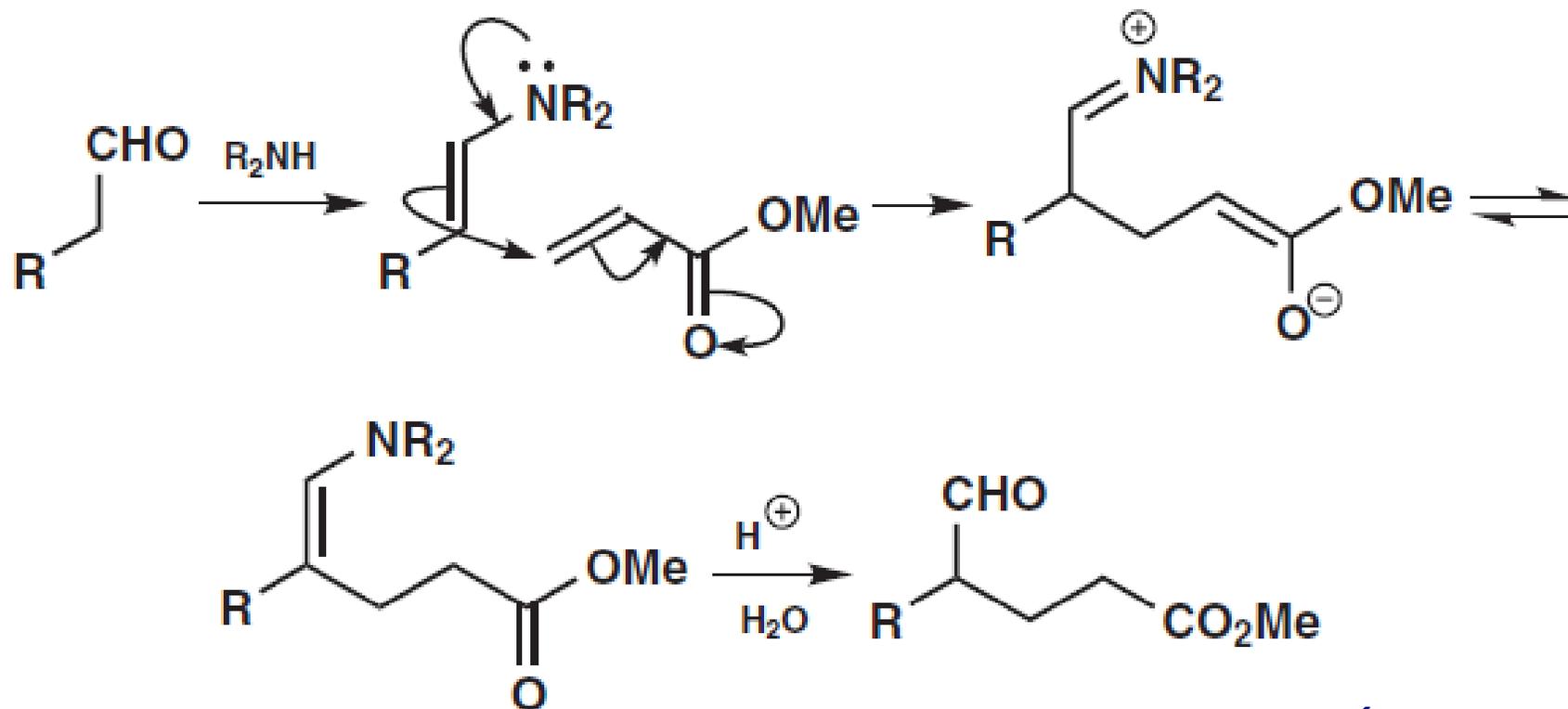
Los enolatos de litio no llegan a resolver todos los problemas de quimioselectividad

Fallan con los enolatos de litio de aldehídos:

REACCIÓN DE AUTOCONDENSACIÓN MUY RAPIDA, DE LA MISMA MAGNITUD QUE LA REACCIÓN ÁCIDO-BASE

FORMACIÓN DE ENAMINAS



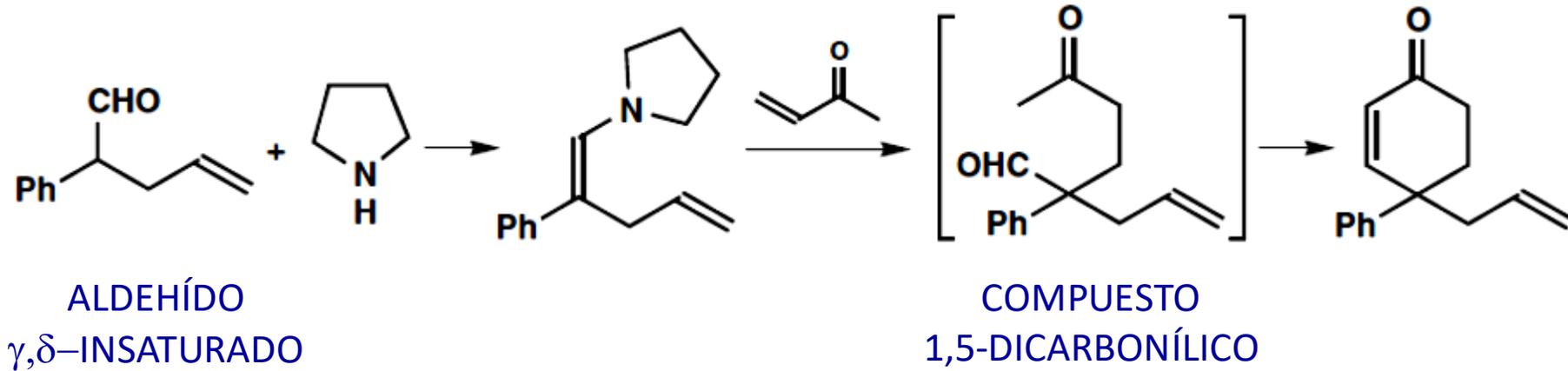


COMPUESTO 1,5-DICARBONÍLICO

G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz and R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 207. *Disconnection Approach*, chapter 21, page 170.



ANILLACIÓN DE ROBINSON

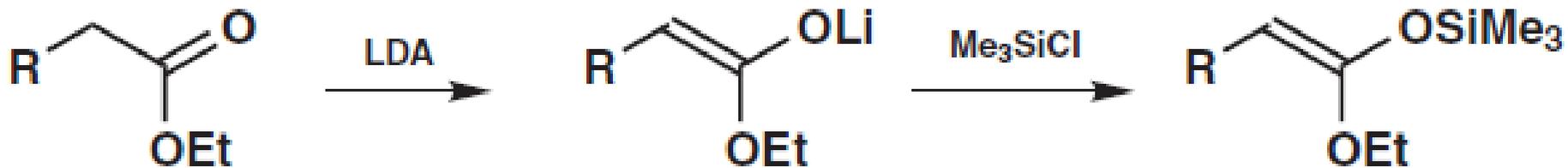


P. Vittorelli, J. Peter-Katalinic, G. Mukherjee-Müller, H.-J. Hansen and H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58, 1379.

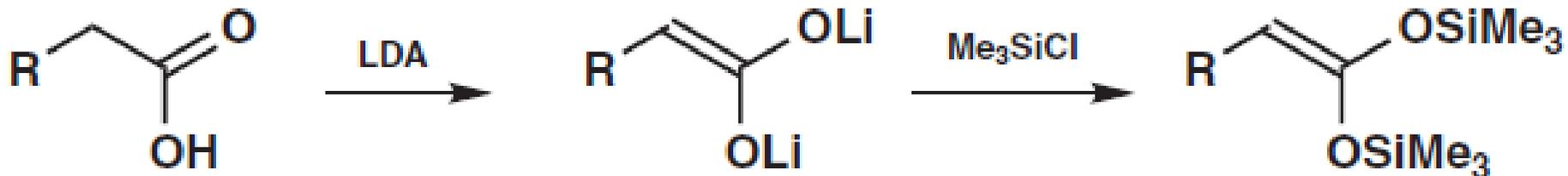


ÉTERES DE SILIL-ENOL

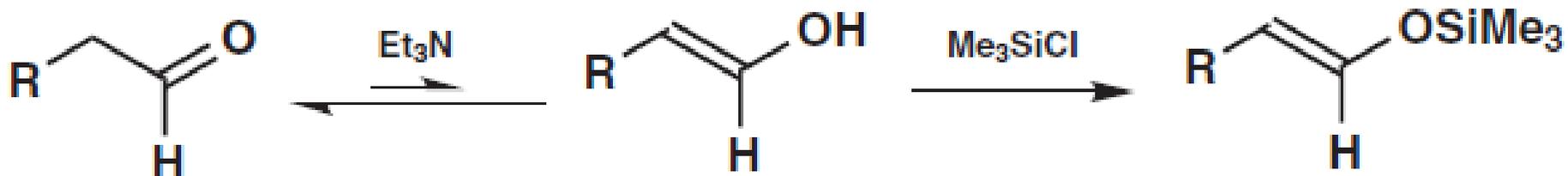
éteres de silil-enol de ésteres



éteres de silil-enol de ácidos



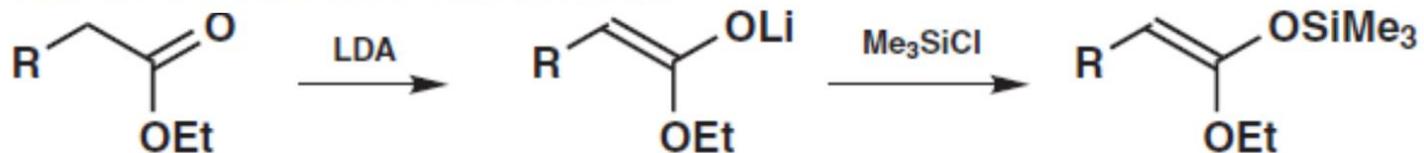
éteres de silil-enol de aldehídos



éteres de silil-enol: han sustituido a las enaminas

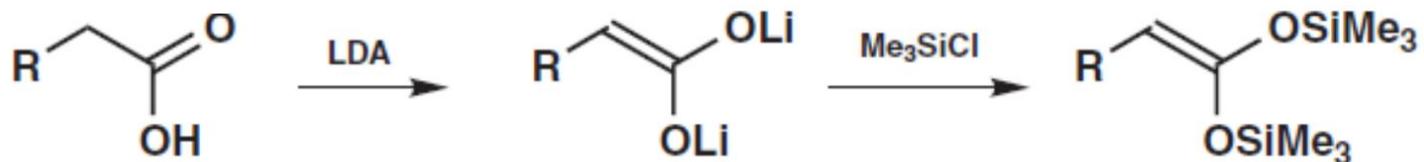


éteres de silil-enol de ésteres

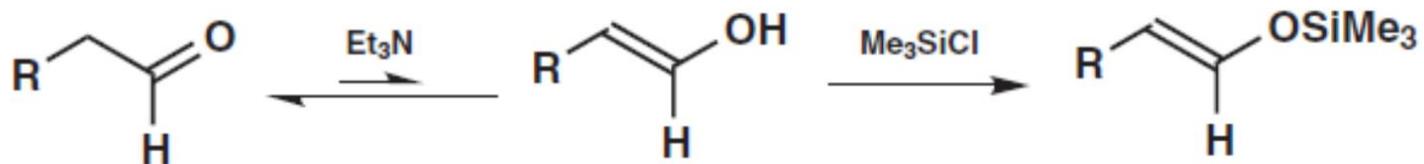


Mezcla compleja

éteres de silil-enol de ácidos



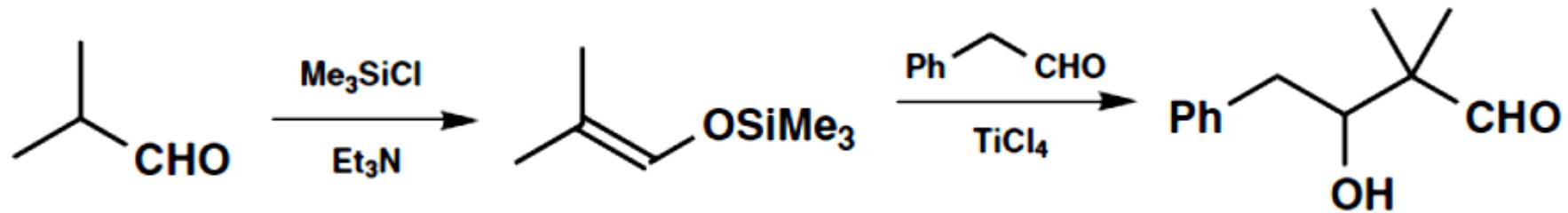
éteres de silil-enol de aldehídos



Mezcla compleja

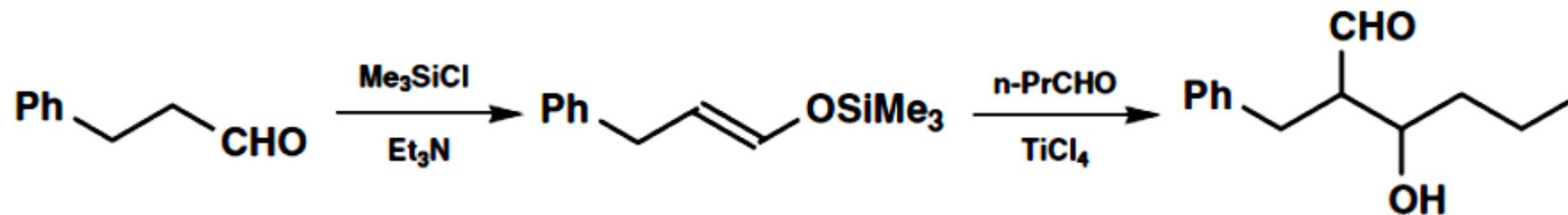
- Todos son compuestos termodinámicamente estables
- Reaccionan con facilidad con H_2O y $\text{CH}_3\text{-OH}$
- Es usual prepararlos cuando van a ser utilizados
- Son mucho menos reactivos que los enolatos de litio o las enaminas
- Reacciones con electrófilos catalizadas con ácidos de Lewis (TiCl_4)





Aldehído ramificado

86 %



78 %

Únicos productos

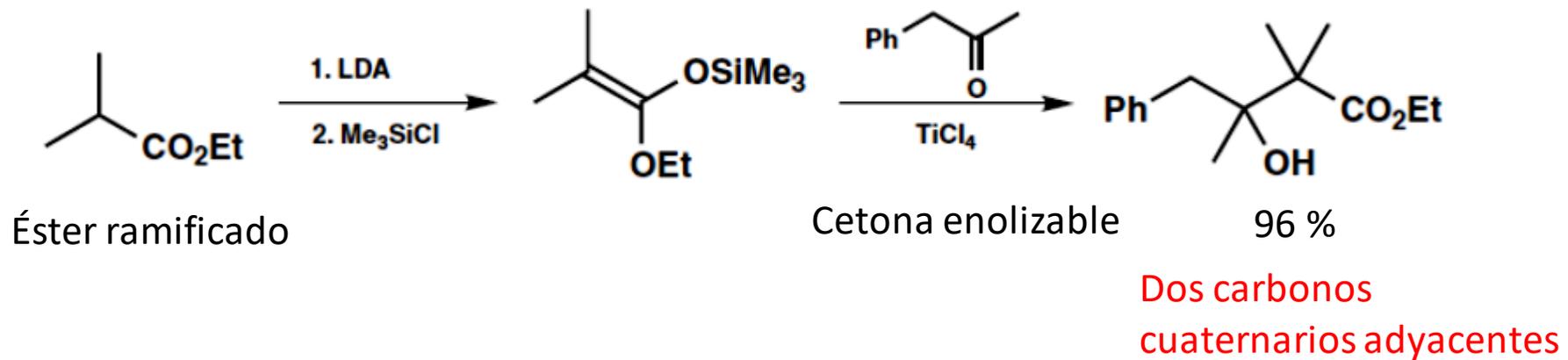
No se observan:

1) autocondensación

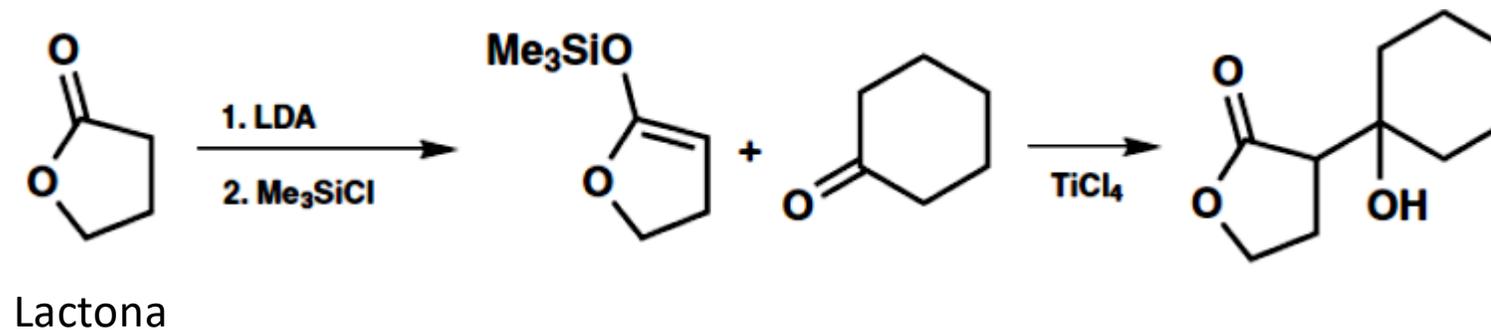
2) condensación cruzada

T. Mukaiyama, K. Banno, and K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 7503.



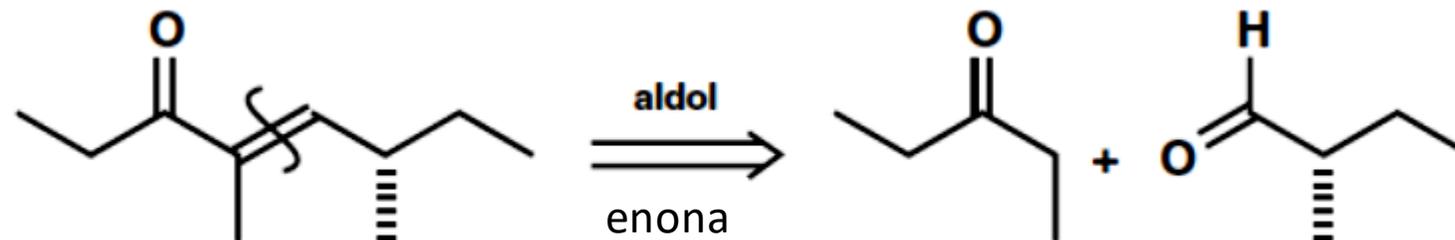


T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1977, 16, 817.

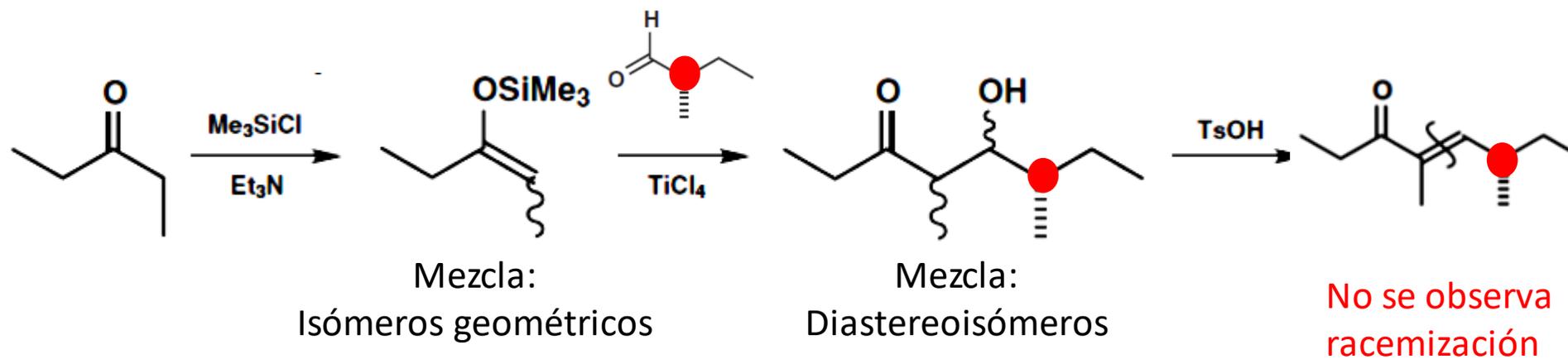


SÍNTESIS DE LA MANICONA, FEROMONA DE ALARMA DE LAS HORMIGAS

Desconexión



SÍNTESIS

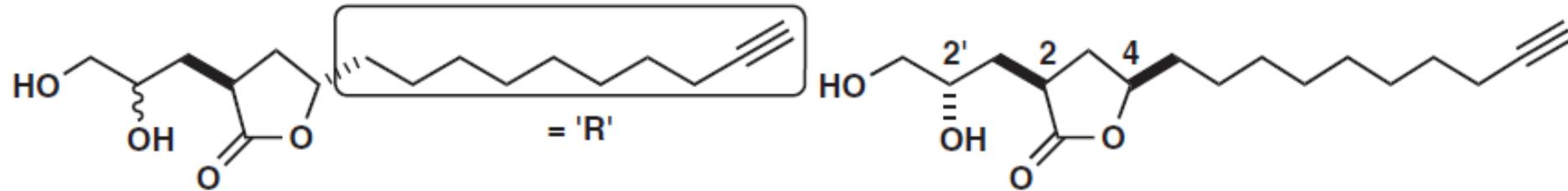


T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1976, 279.



SÍNTESIS DE RUBRINÓLIDO

Compuesto que se encuentra en la madera de *Sextonia rubra*.
Se utiliza como termicida

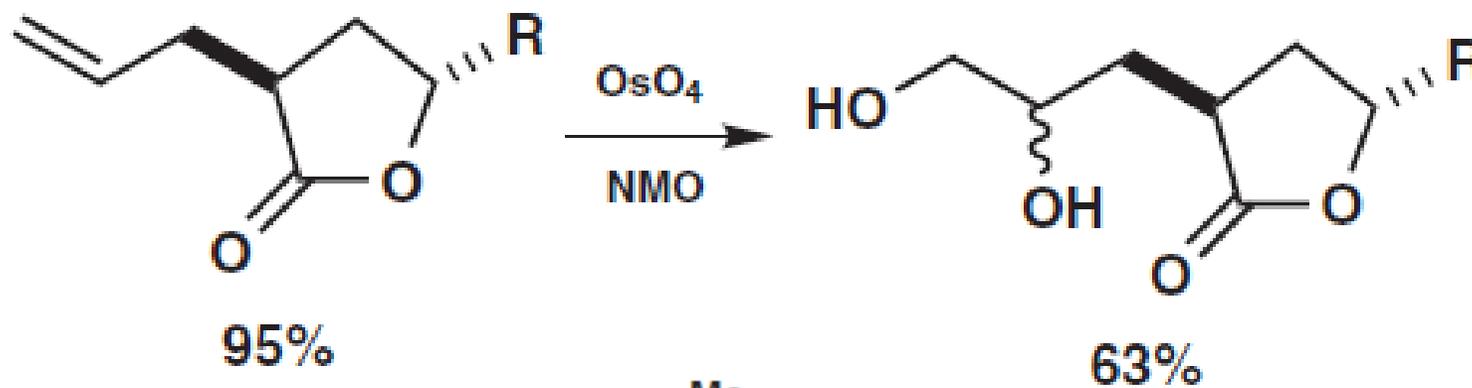
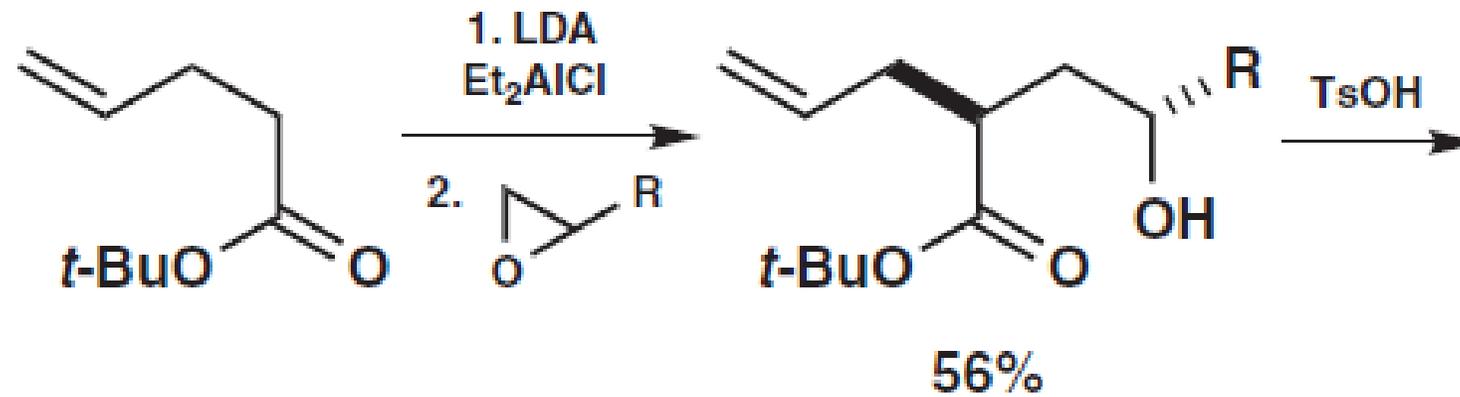


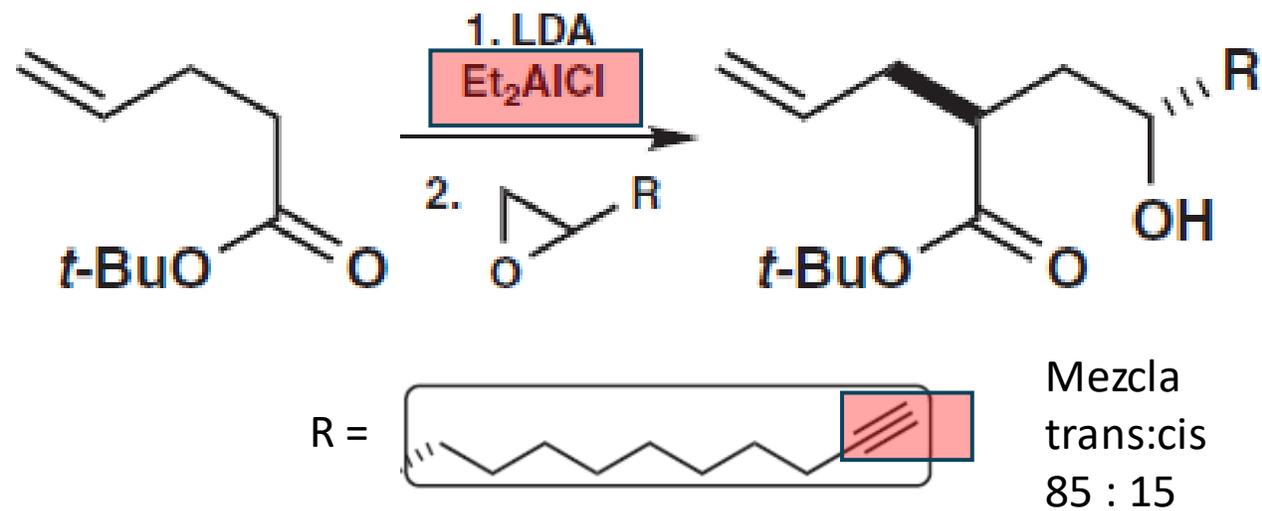
Estructura propuesta
LACTONA TRANS

Estructura confirmada por
síntesis química
LACTONA CIS

S. K. Taylor, J. A. Hopkins, K. A. Spangenberg, D. W. McMillen and J. B. Grutzner, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 5951.



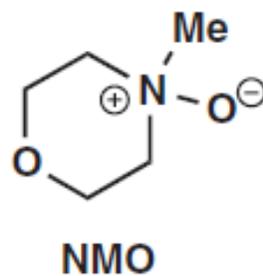
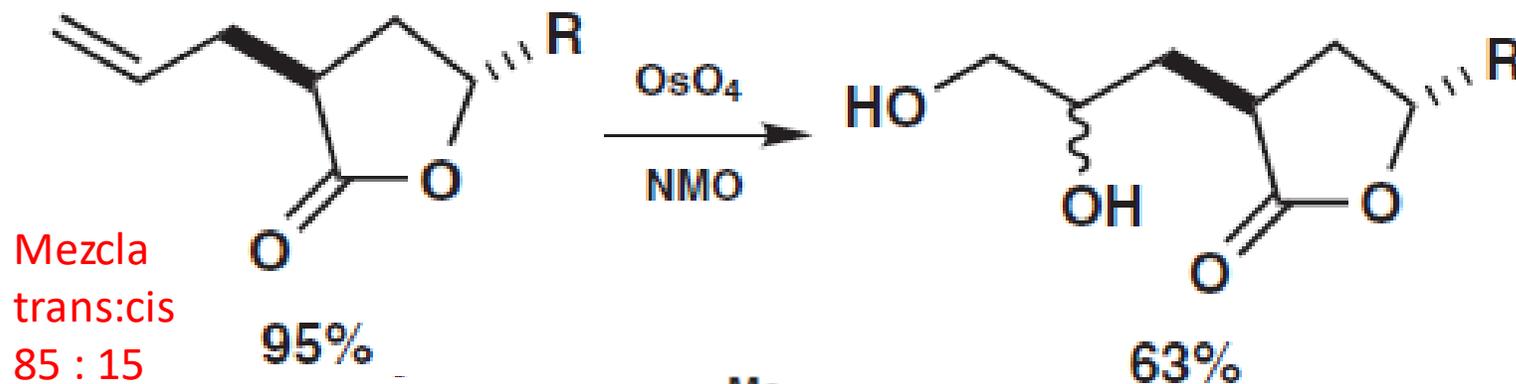
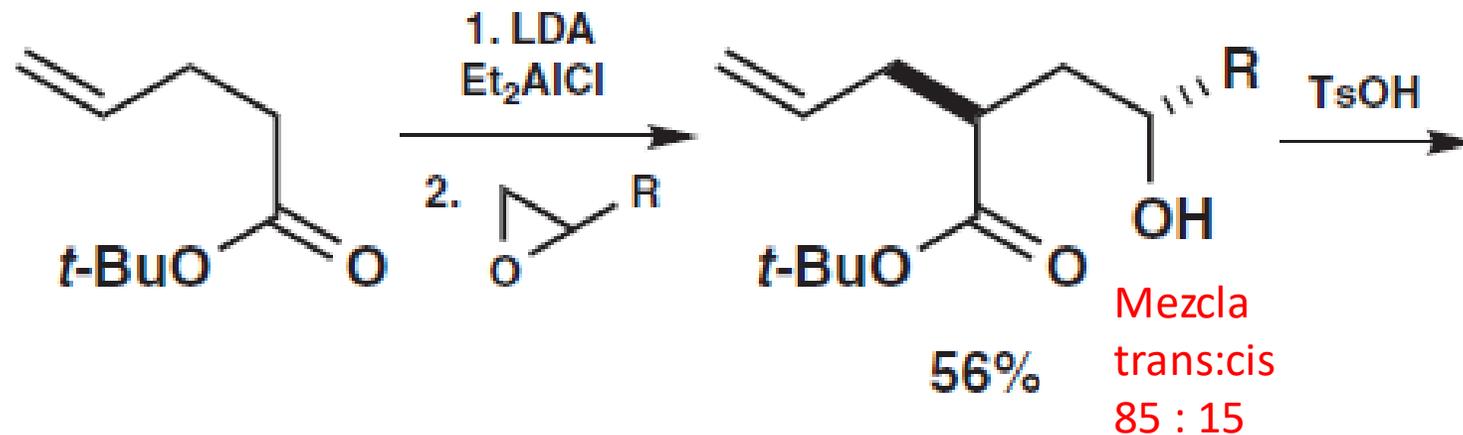




REACCIÓN QUIMIOSELECTIVA:

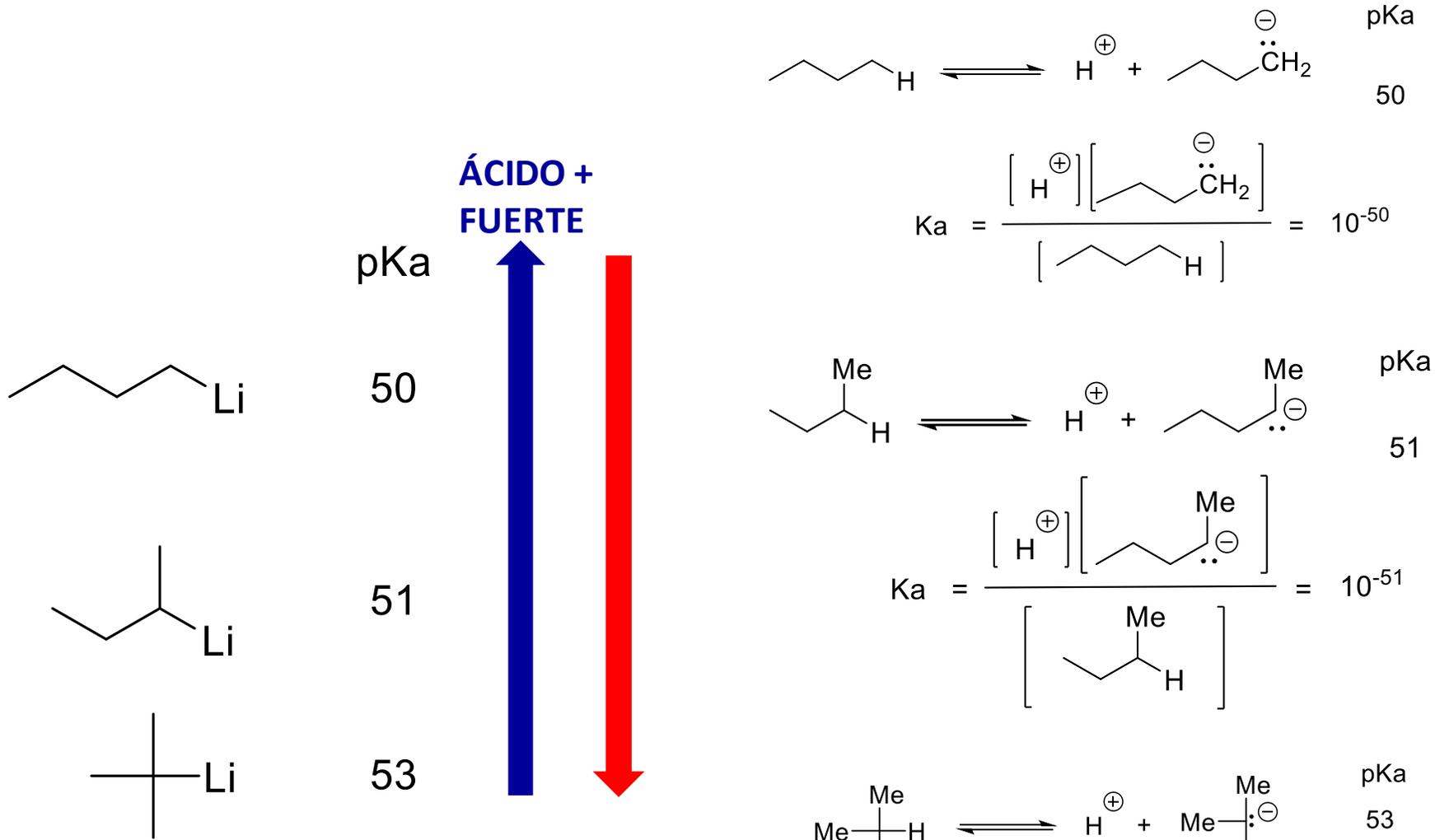
- 1) Formación del enolato de litio muy básico, cambio a enolato de aluminio
- 2) Presencia de un alquino terminal

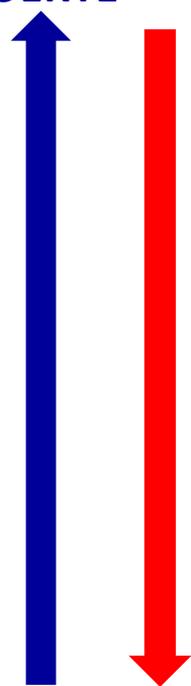


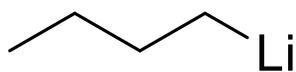


Compuesto natural
idéntico al producto
minoritario (15 %)

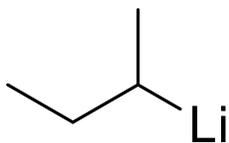




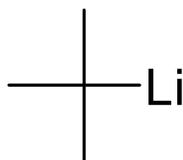
ÁCIDO + FUERTE

BASE + FUERTE



50



51

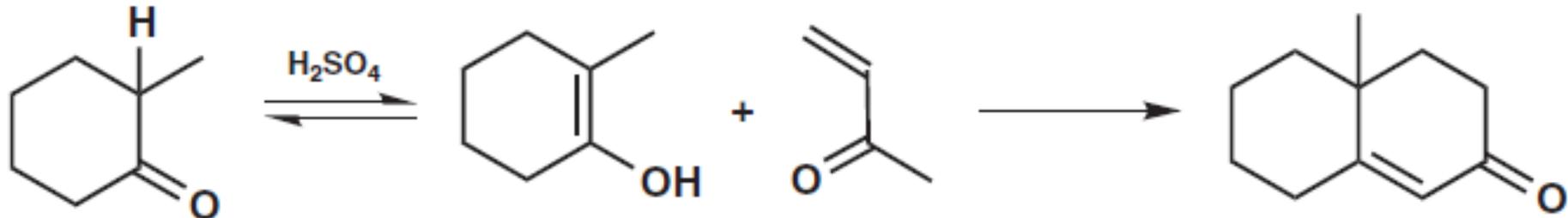


53

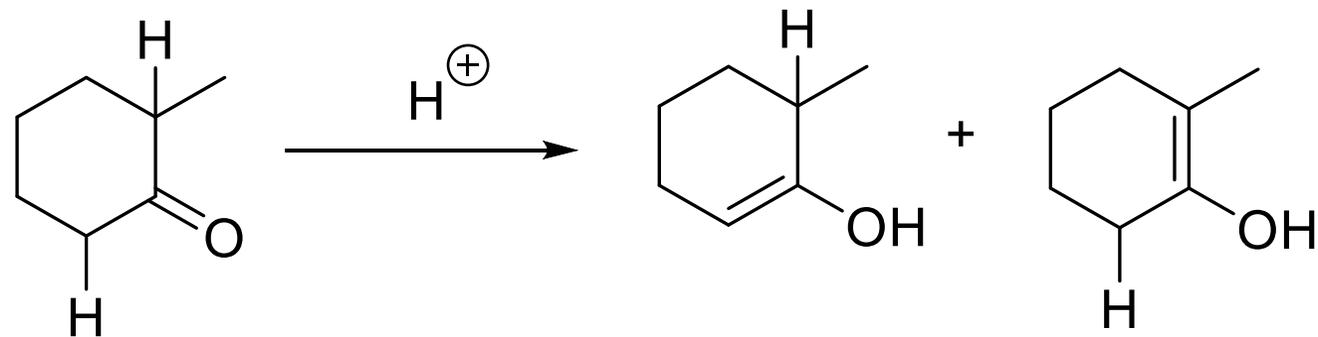


REACCIÓN DE ANILLACIÓN DE ROBINSON

REACCIÓN EN MEDIO ÁCIDO



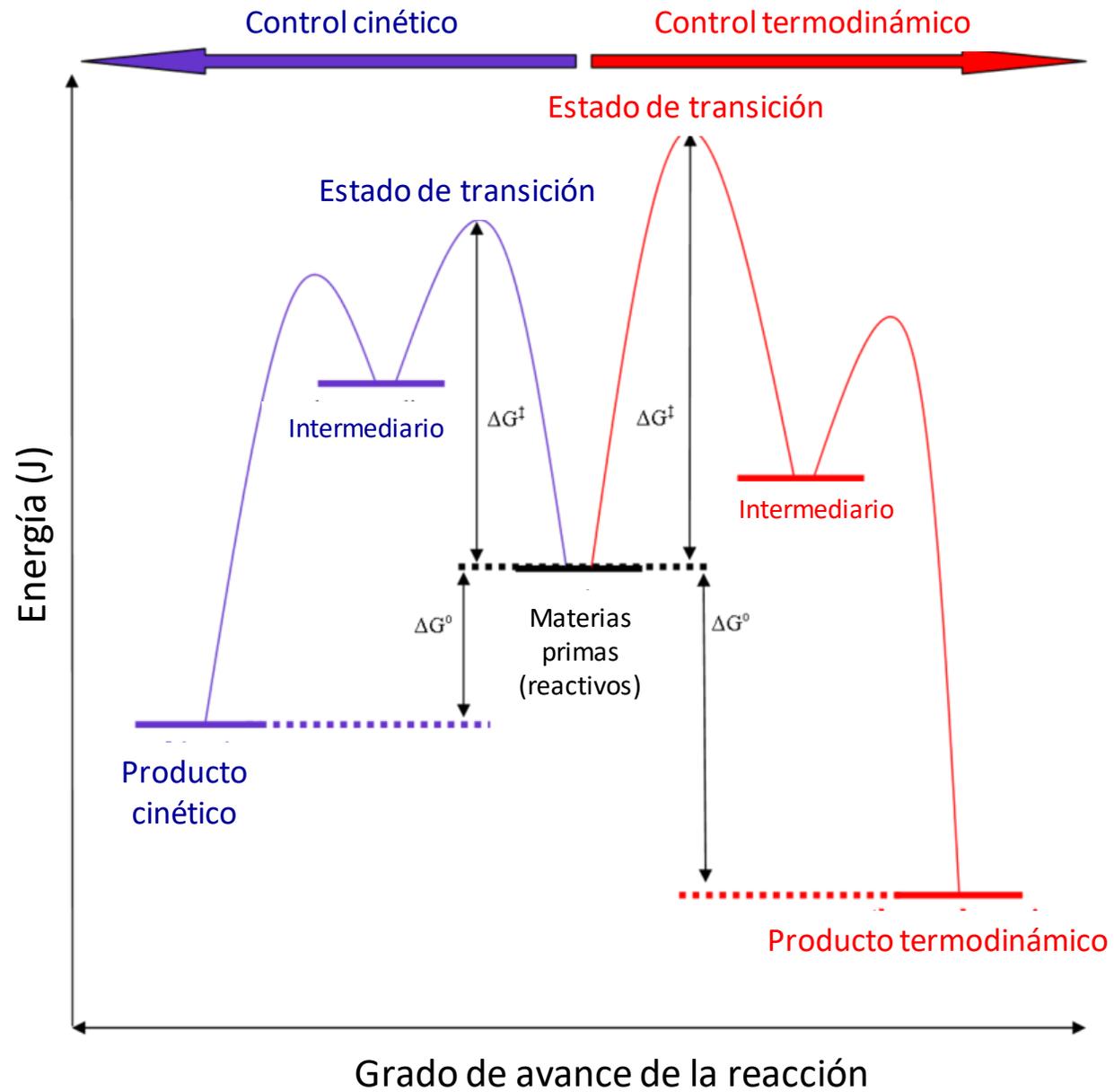
ENOL
TERMODINÁMICO

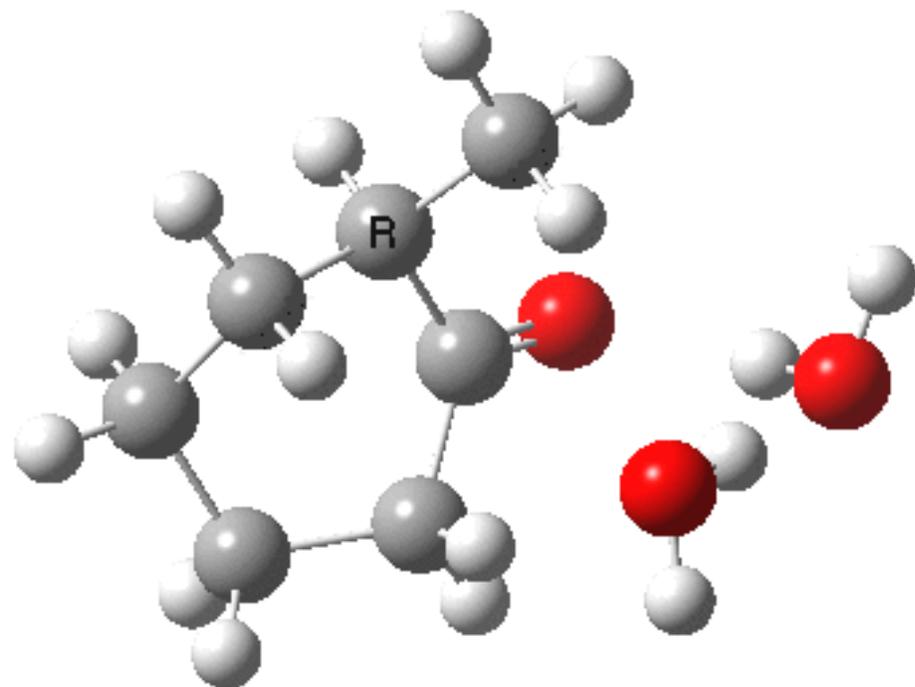


ENOL CINÉTICO

ENOL
TERMODINÁMICO







Keto-enol tautomerization: A thermodynamic and kinetic study

J. Graham Dawber and Marguerita M. Crane

J. Chem. Educ., 1967, 44(3), p 150

DOI: 10.1021/ed044p150

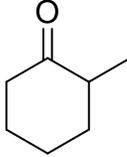
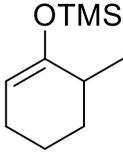
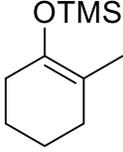
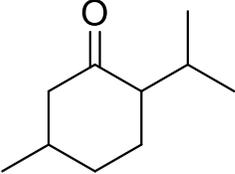
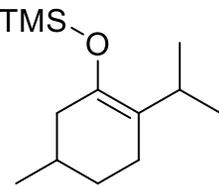
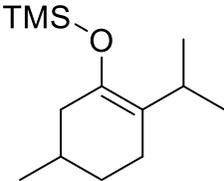
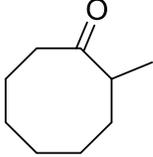
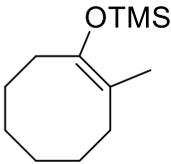
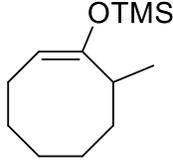
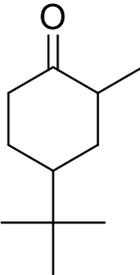
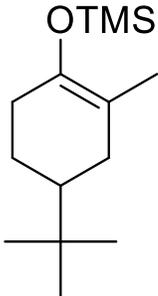
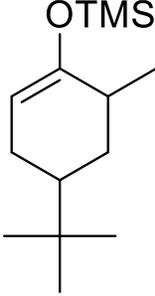
Kinetics and thermodynamics of keto-enol tautomerism of simple carbonyl compounds: an approach based on a kinetic study of halogenation at low halogen concentrations

Jacques Emile Dubois , Mohiedine El-Alaoui , Jean Toullec

J. Am. Chem. Soc., **1981**, 103(18), pp 5393–5401

DOI: 10.1021/ja00408a020

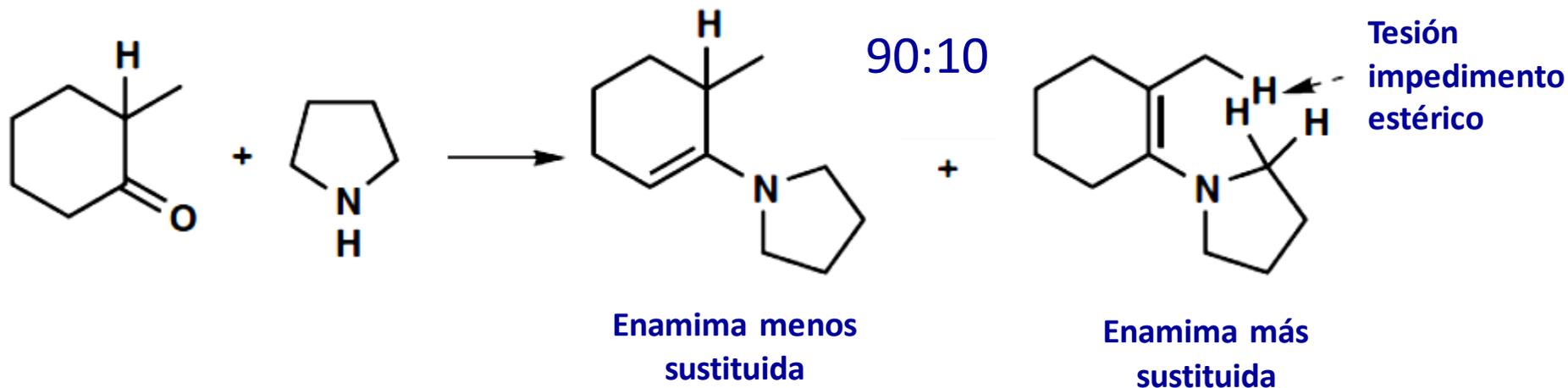


CETONA	PRODUCTOS		PROPORCIÓN	RENDIMIENTO (%)
			97 : 3	95
			97 : 3	97
			95 : 5	86
			97 : 3	95



EQUIVALENTES ESPECÍFICOS DE ENOL

REGIOSELECTIVIDAD EN LA FORMACIÓN DE ENAMINAS



Las enaminas de cetonas cíclicas forman el regioisómero menos sustituido si se deja equilibrar la sal de iminio con una base débil

G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz and R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 207.

R. Carlson, L. Nilsson, C. Rappe, A. Babadjamian and J. Metzger, *Acta Chem. Scand.*, 1978, B32, 85, 335, 646.

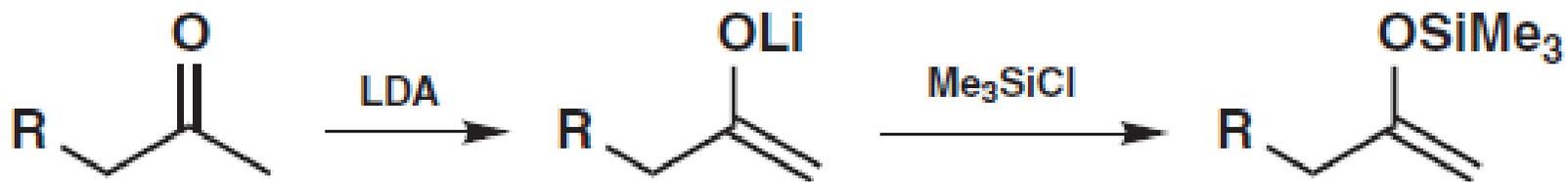
Whitesell, *Synthesis*, 1983, 517



EQUIVALENTES ESPECÍFICOS DE ENOL

ENOLATOS DE LITIO

El método más importante para la síntesis regioselectiva de los enolatos menos sustituidos es la formación del enolato cinético empleando bases fuertes que establecen procesos irreversibles (LDA, etc.)

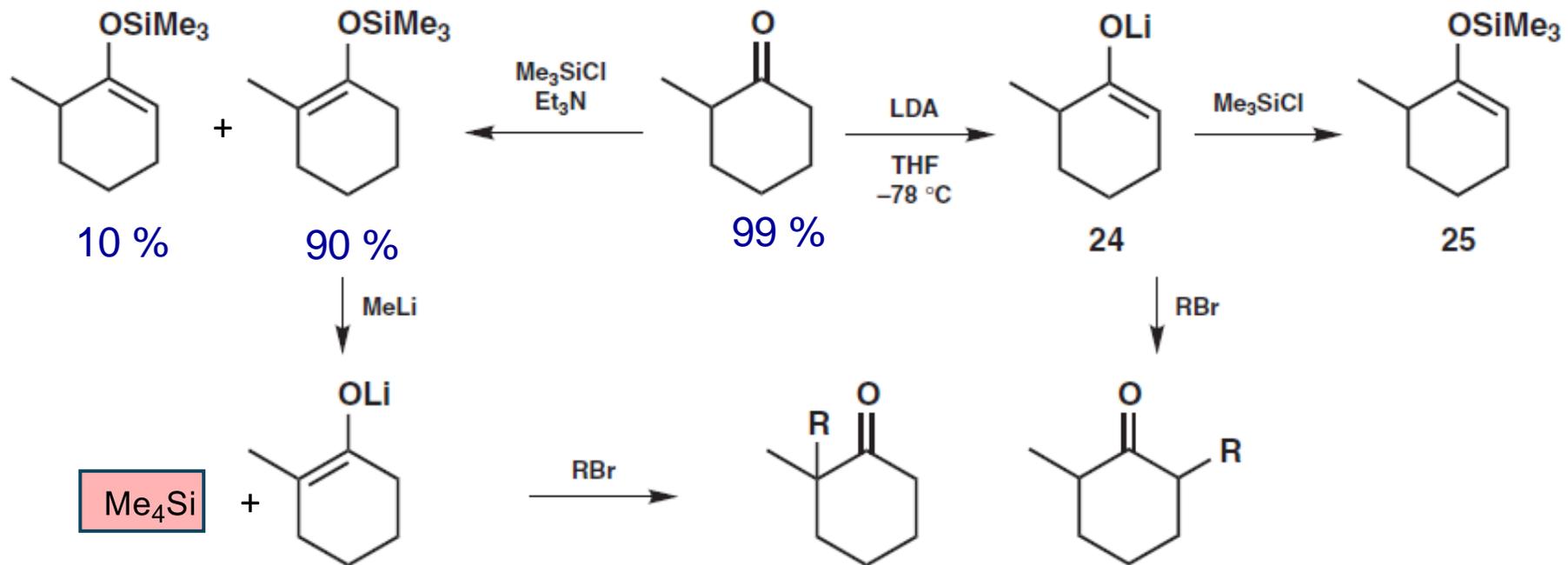


Estrategia: formar el éter de sililenol sin aislar el propio enolato



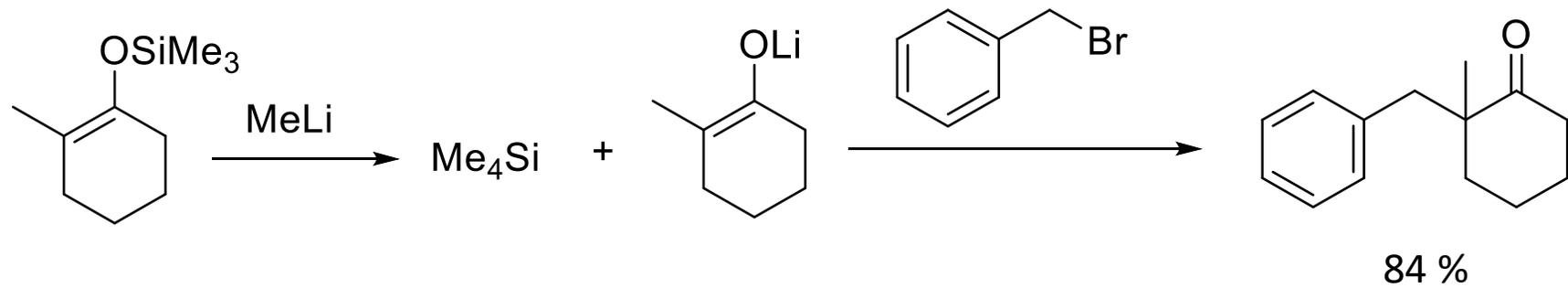
EQUIVALENTES ESPECÍFICOS DE ENOL

ETERES DE SILILENOL



NO HAY UN MÉTODO PERFECTO PARA FORMAR EL ENOL POR EL LADO MÁS SUSTITUÍDO





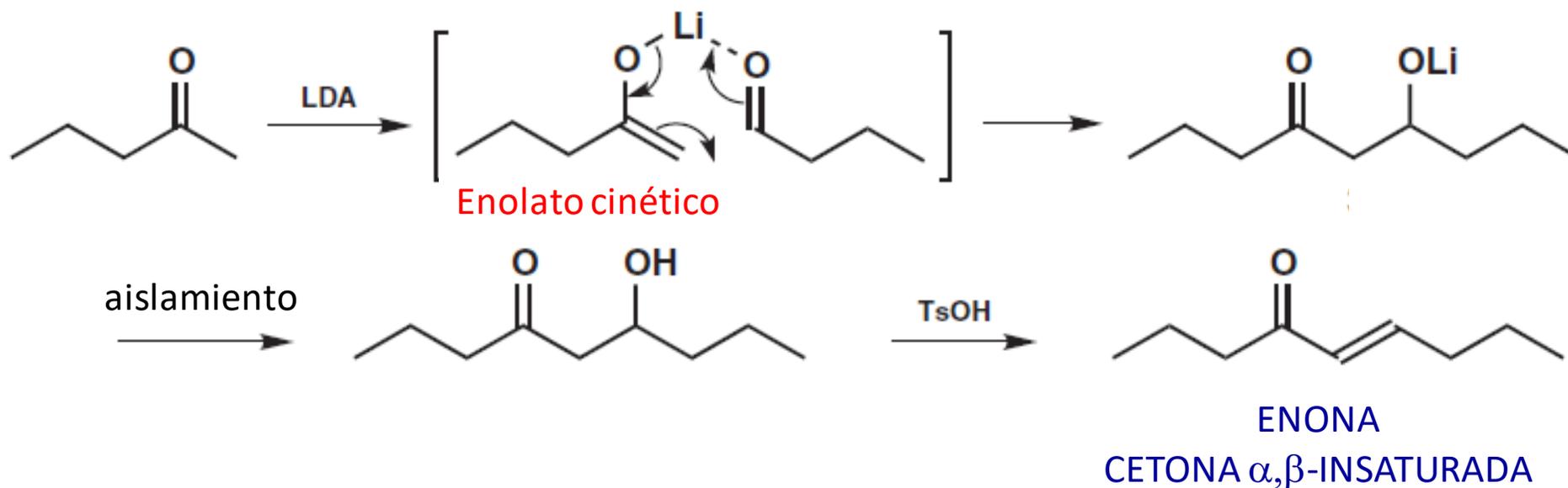
ALQUILACIÓN POR
EL LADO MÁS
SUSTITUÍDO



REACCIONES ALDÓLICAS REGIOSELECTIVAS

REACCIONES ALDÓLICAS CON EQUIVALENTES ESPECÍFICOS DE ENOL

LOS ENOLATOS DE LITIO SE PUEDEN USAR DIRECTAMENTE EN REACCIONES ALDÓLICAS, AÚN CON ALDEHÍDOS ENOLIZABLES



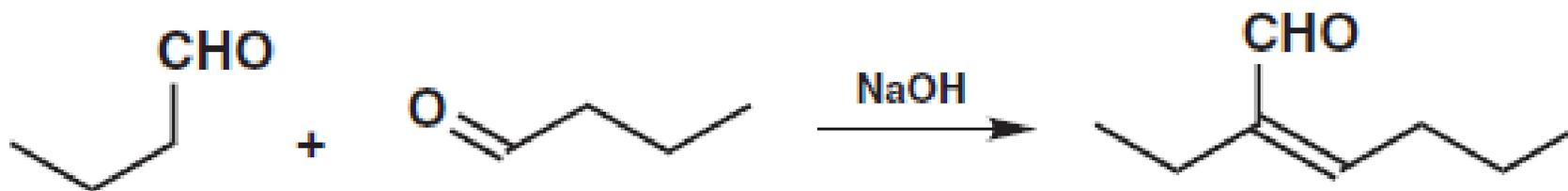
G. Stork, G. A. Kraus, and G. A. Garcia, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3459.



REACCIONES ALDÓLICAS REGIOSELECTIVAS

CONTRASTE CON LOS MÉTODOS EN EQUILIBRIO

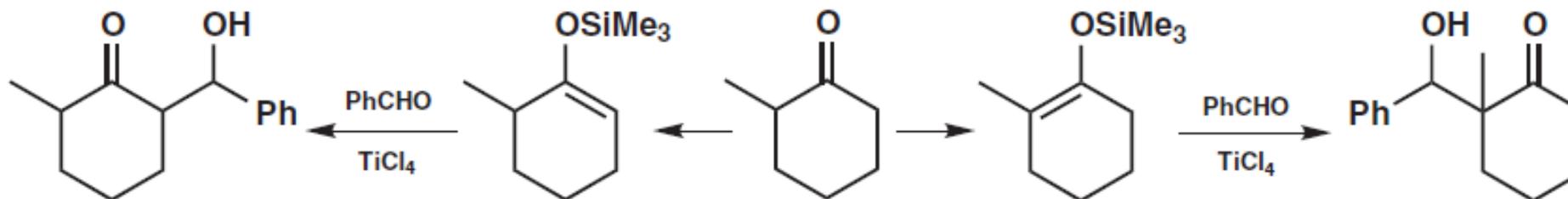
LOS MÉTODOS TRADICIONALES (CONDENSACIÓN ALDÓLICA) DA EL ENAL POR AUTOCONDENSACIÓN DEL BUTANAL. EL ALDEHÍDO SOLO SE ENOLIZA EN UNA POSICIÓN Y REACCIONA CON EL GRUPO ALDEHÍDO MÁS ELECTROFÍLICO



REACCIONES ALDÓLICAS REGIOSELECTIVAS

REACCIONES DE ALDOLES CON ÁCIDOS DE LEWIS COMO CATALIZADORES; ÉTERES DE SILIENOL

LOS ÉTERES DE SILIENOL SE COMBINAN CON ALDEHÍDOS Y CETONAS EN REACCIONES ALDÓLICAS CATALIZADAS CON ÁCIDOS DE LEWIS: SnCl_4 , ZnCl_2 , AlCl_3 y TiCl_4



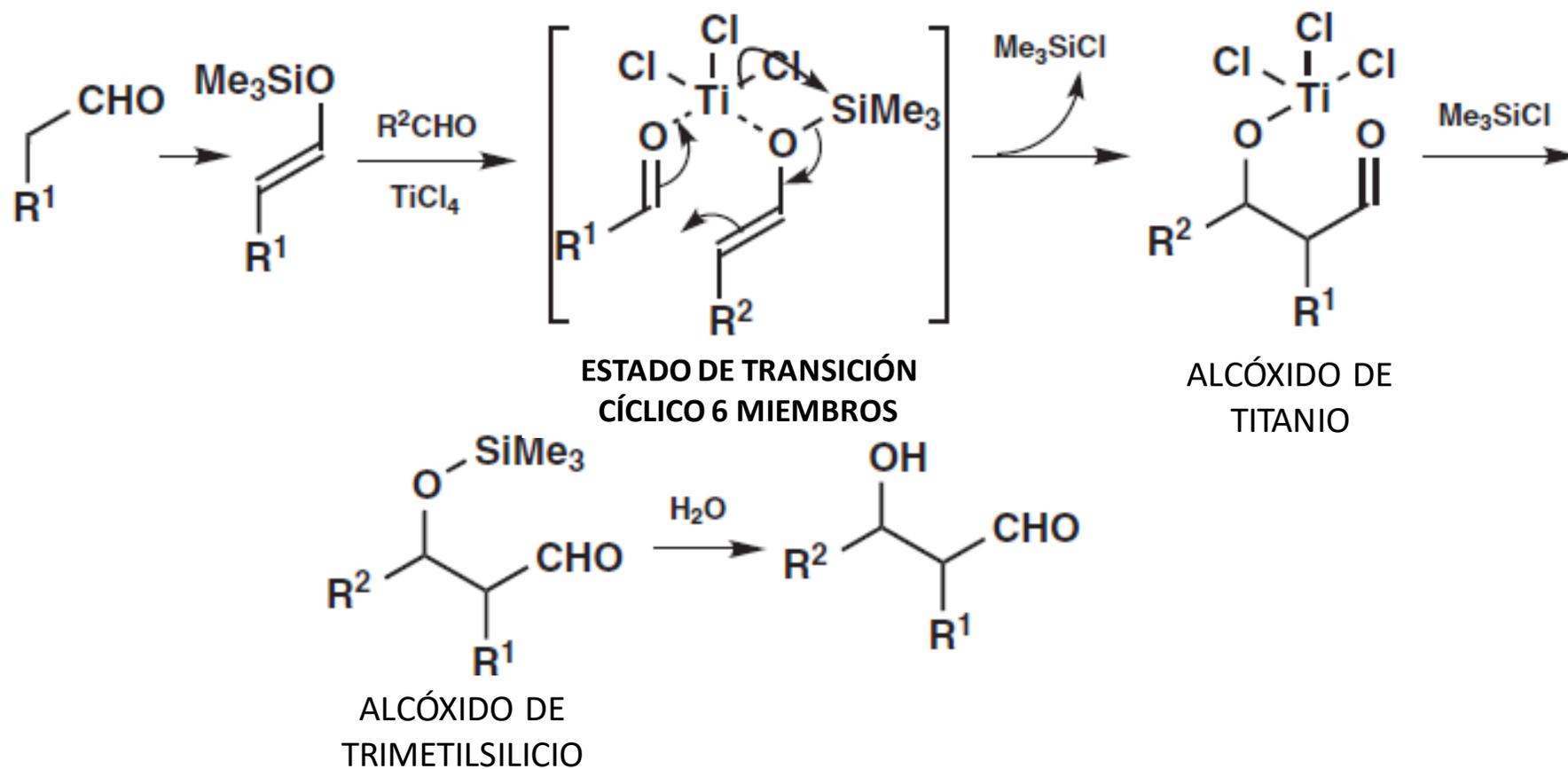
I. Fleming, *Chimia*, 1980. **34**, 265.

T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1977, **16**, 817.

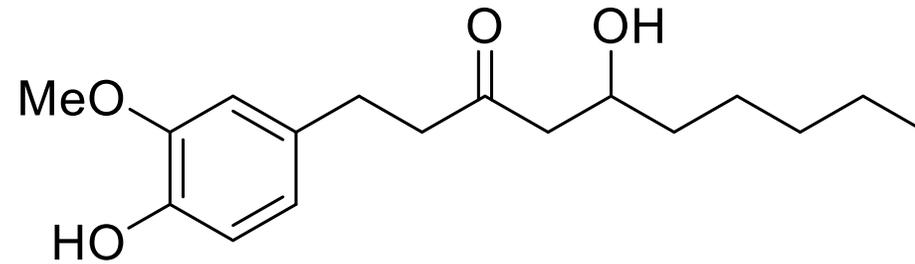
K. Banno and T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1976, **49**, 1453.



MECANISMO DE REACCIÓN



APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DEL GINGEROL

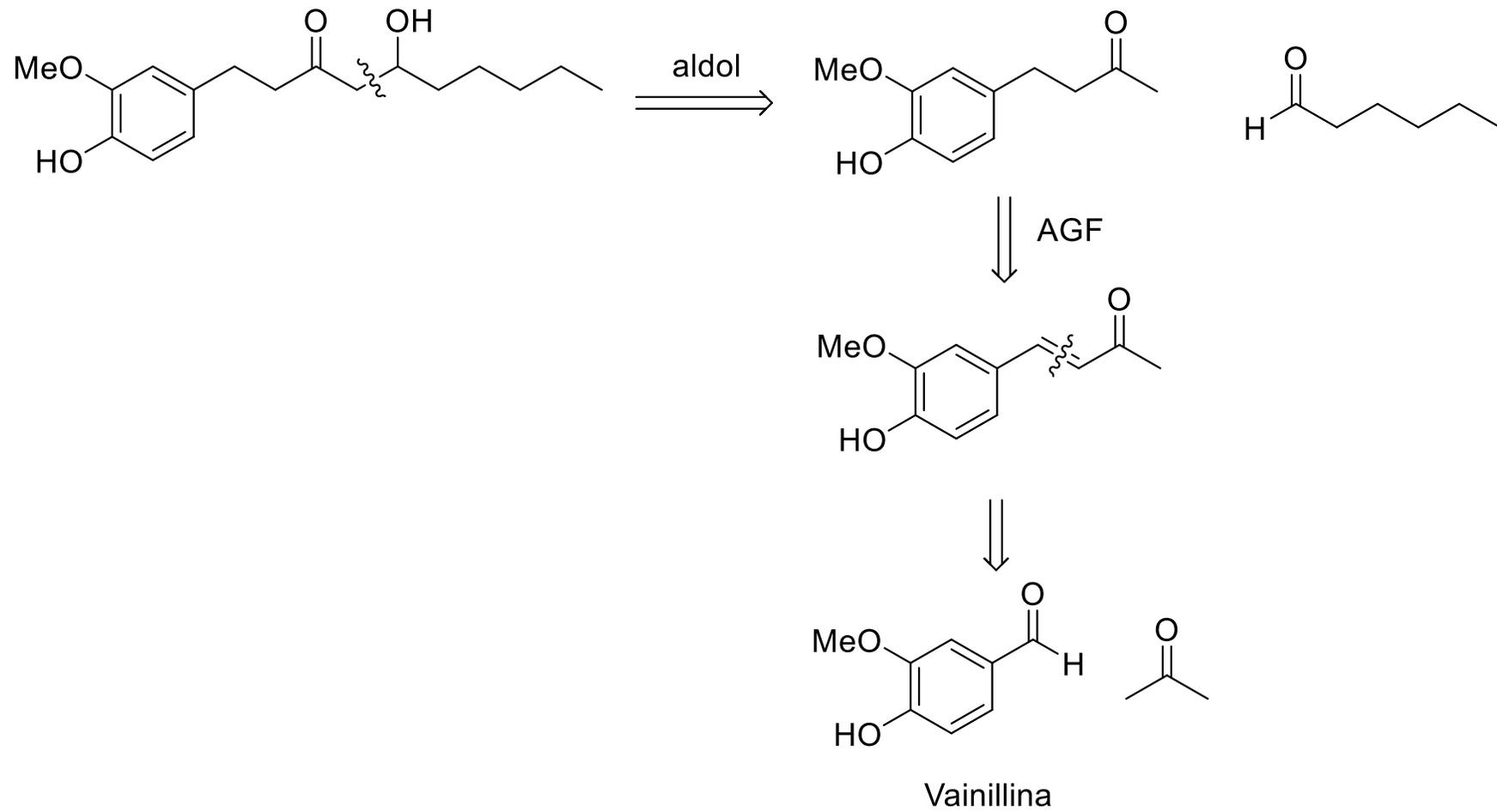


GINGEROL



K. Banno and T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1976, **49**, 1453.



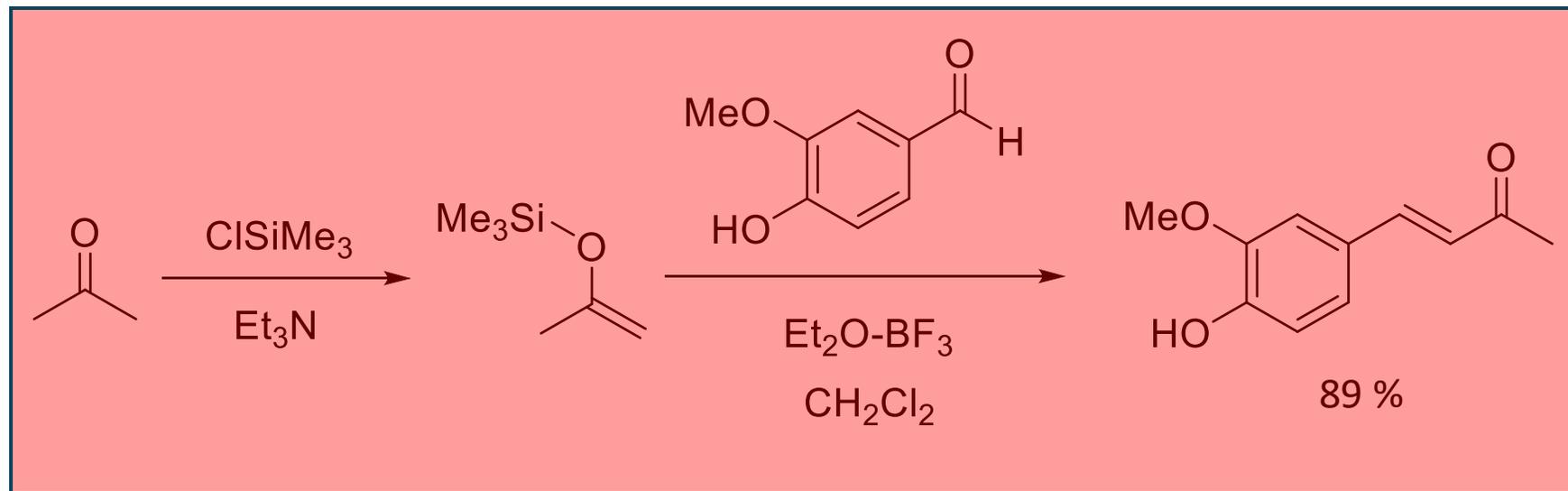
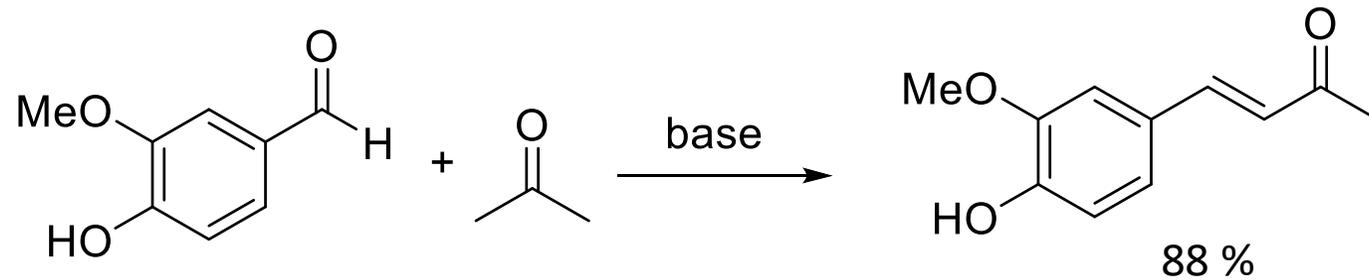
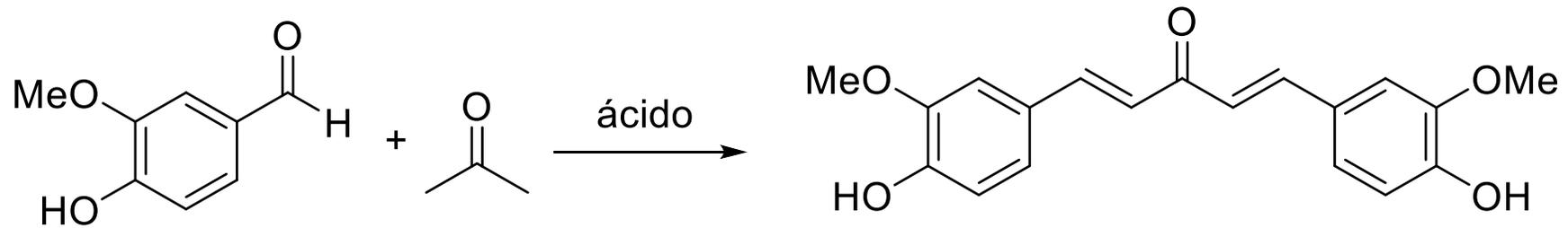


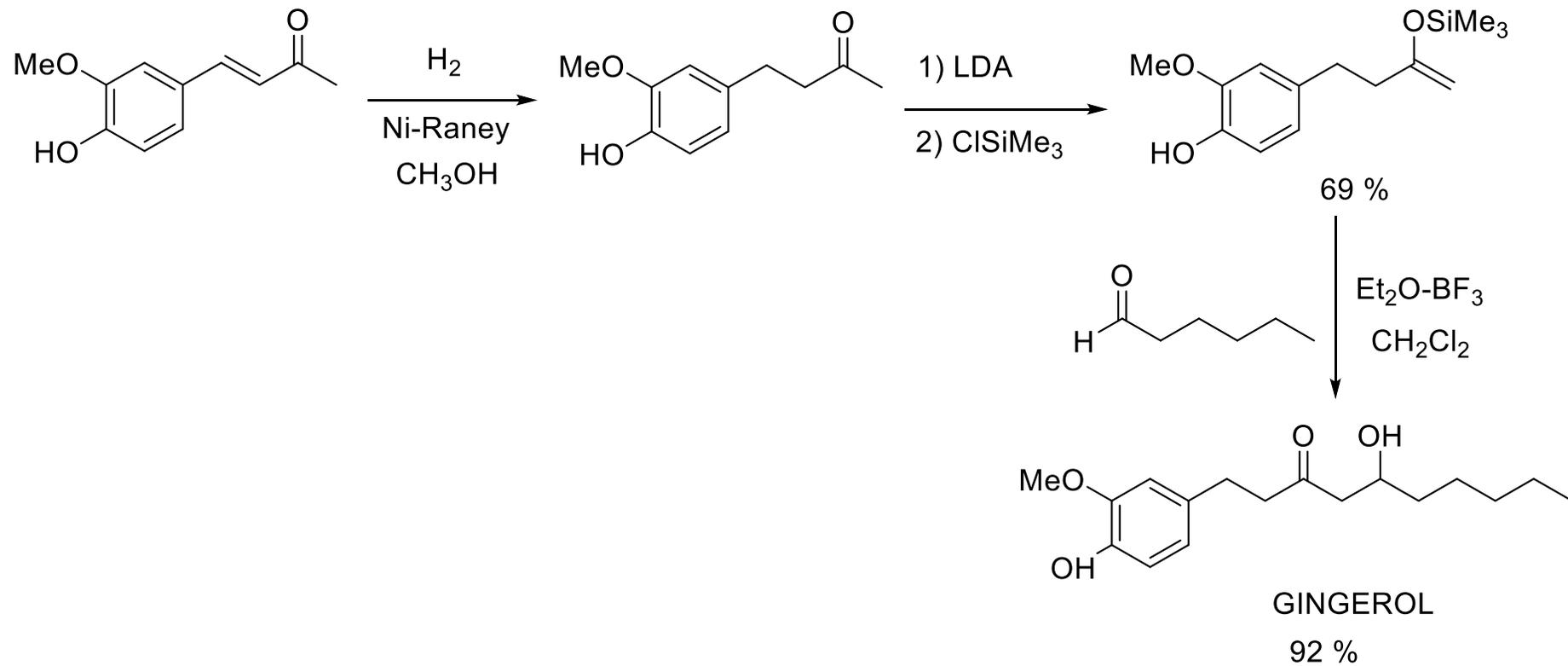
**Synthetic Communications: An International Journal for Rapid
Communication of Synthetic Organic Chemistry, 1999, 29, 1933-1939**



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño**

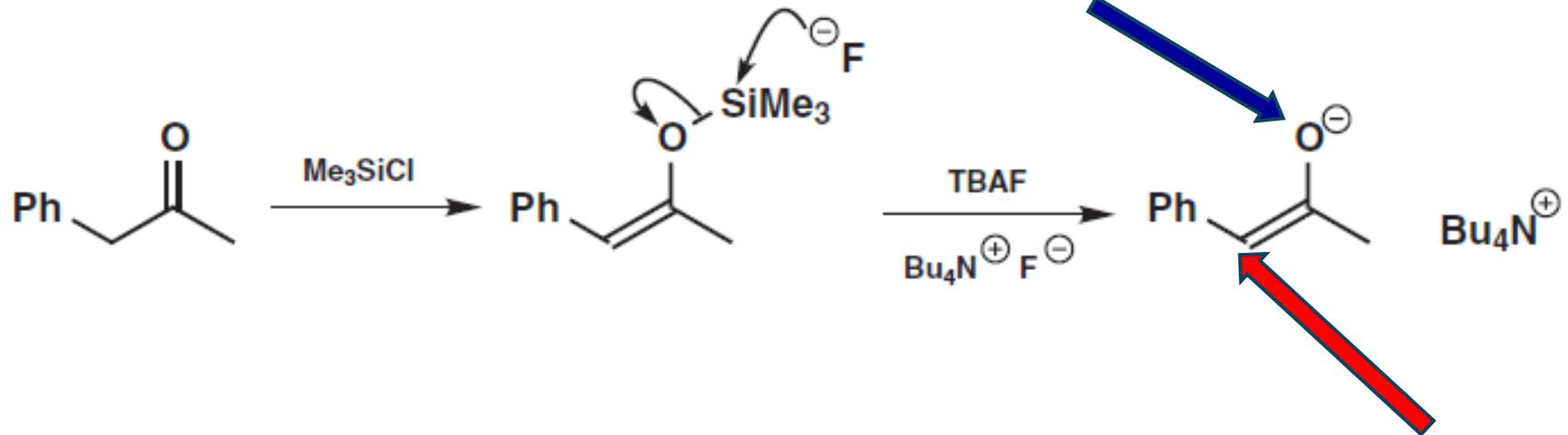




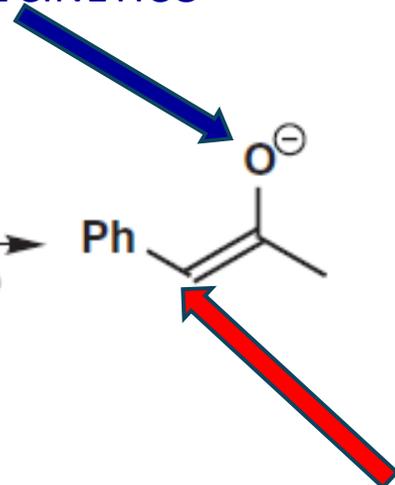


REACCIONES SOBRE EL OXÍGENO O SOBRE EL CARBONO

PROBLEMA DE REGIOSELECTIVIDAD



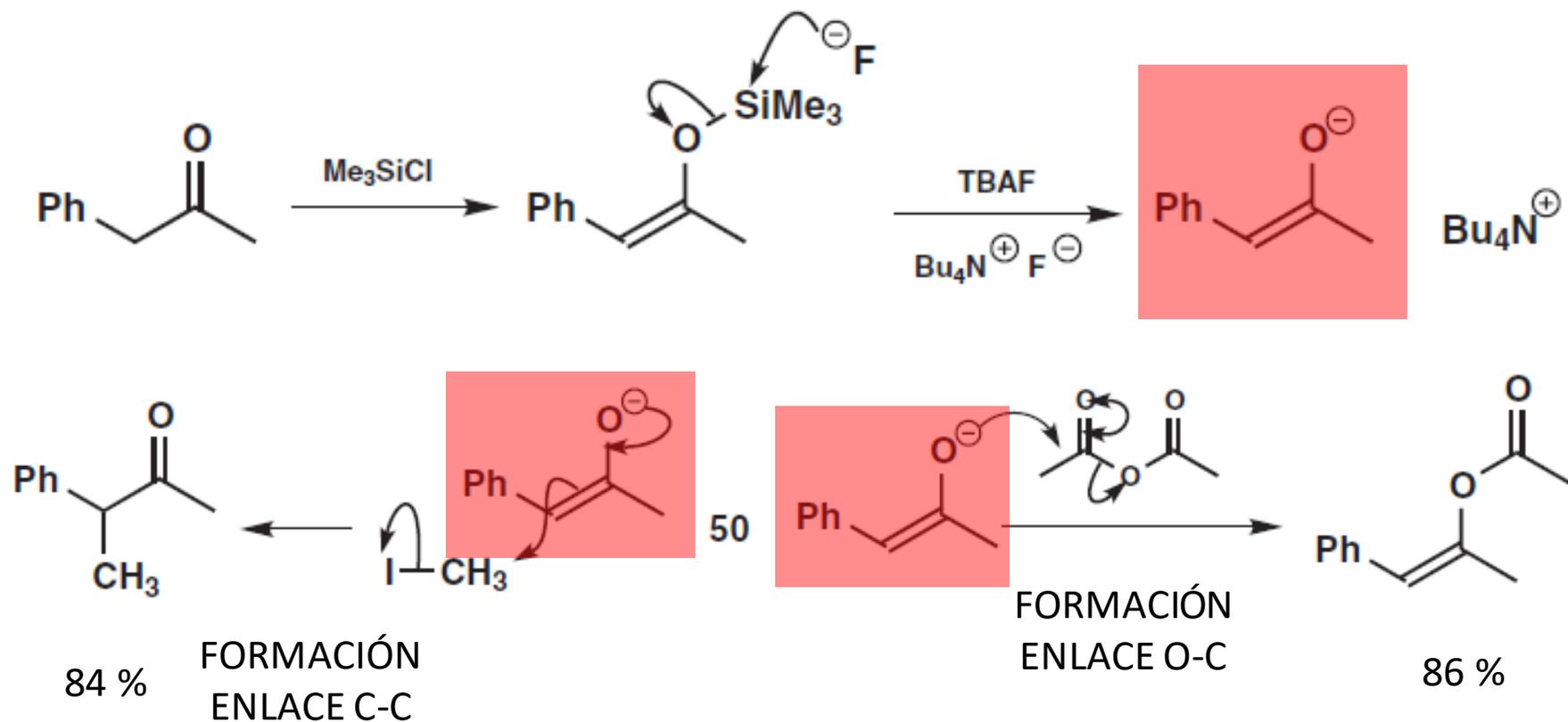
SITIO FAVORECIDO
POR LA CARGA
(COULOMB) Y
CONTROL CINÉTICO



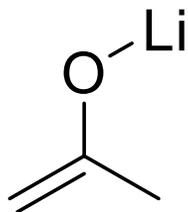
SITIO FAVORECIDO
POR ORBITALES
FRONTERA Y
CONTROL
TERMODINÁMICO



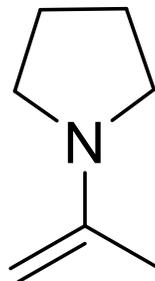
ENOLATOS DESNUDOS



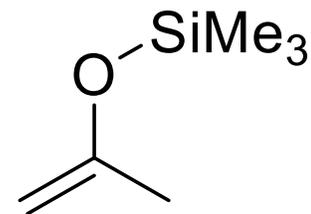
ALQUILACIÓN EN EL CARBONO PROBLEMAS CON LAS ENAMINAS



enolato de litio



enamina



enolato de trimetilsilicio

REACTIVIDAD



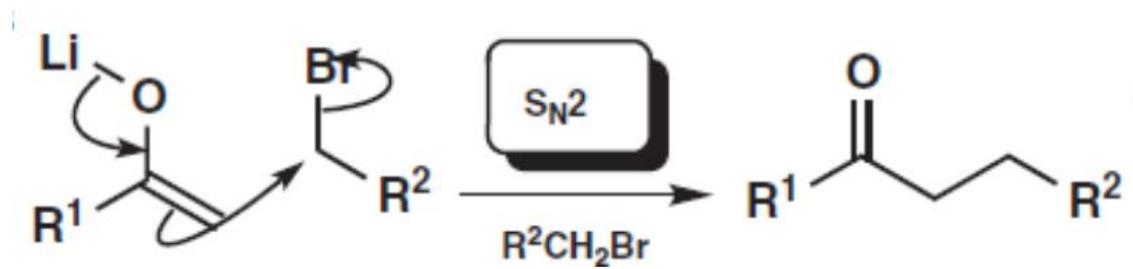
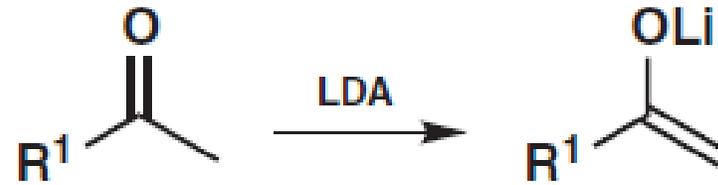
BASICIDAD



NECESITAN UN
ÁCIDO DE LEWIS

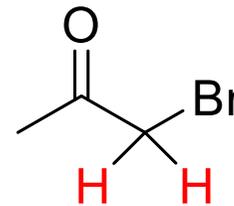


C-ALQUILACIÓN DE ENOLATOS DE LITIO



Bromuro de metilo.
alquilo 1o., alilo y/o bencílicos

Falla la reacción con

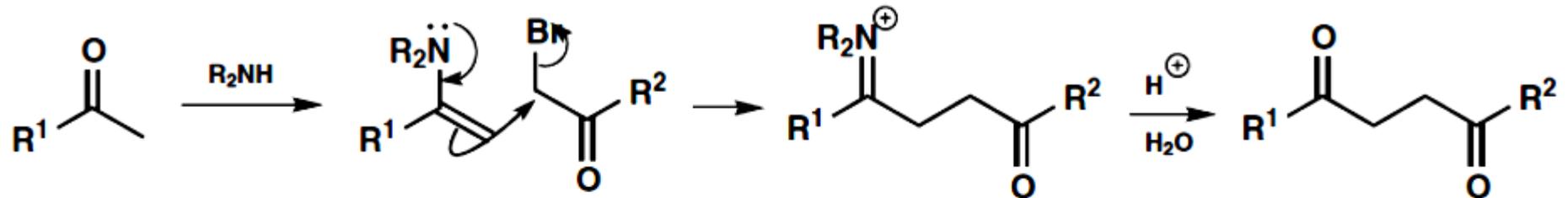


H. O. House, M. Gall and H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 2361; G. H. Rubottom, R. C. Mott and D. S. Krueger *Synth. Commun.*, 1977, 7, 327.



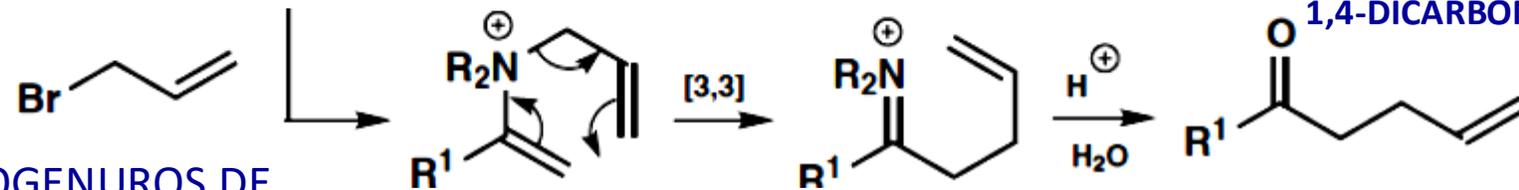
REACCIÓN DE LAS ENAMINAS CON HALOGENUROS DE ALQUILO

FUNCIONAN BIEN CON COMPUESTOS
 α -HALOCARBONÍICOS



COMPUESTO
1,4-DICARBONÍICO

CON HALOGENUROS DE
ALQUILO REACCIONAN POR
EL N

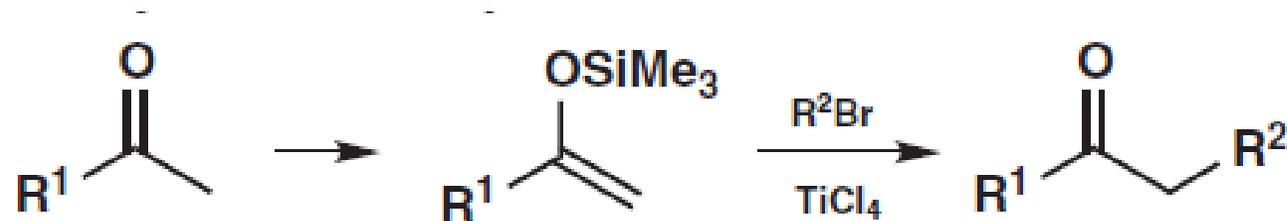


TRANSPOSICIÓN
SIGMATRÓPICA

CETONAS
 γ,δ -INSATURADAS



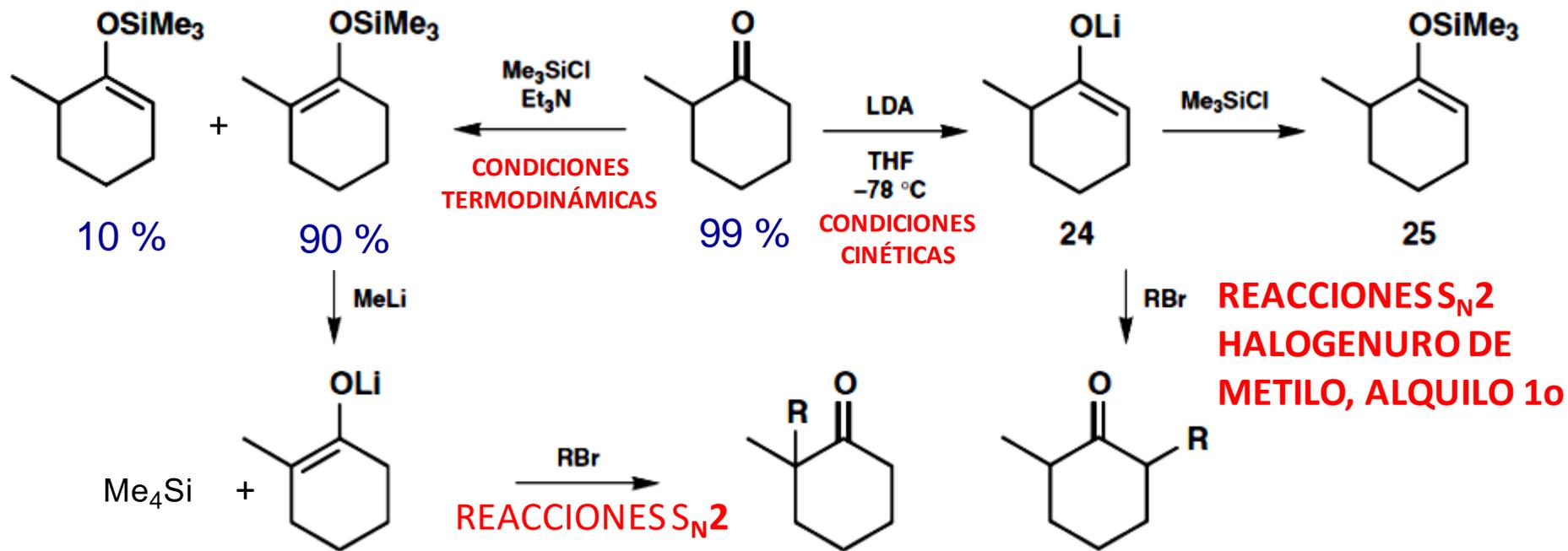
COMO LOS ÉTERES DE TRIMETILSILILENOL NECESITAN ÁCIDOS DE LEWIS, SE GENERA UNA CARGA PARCIAL EN EL GRUPO ALQUILO



REACCIONES S_N1
HALOGENUROS
PRIMARIOS, ALÍLICOS
Y BENCÍLICOS



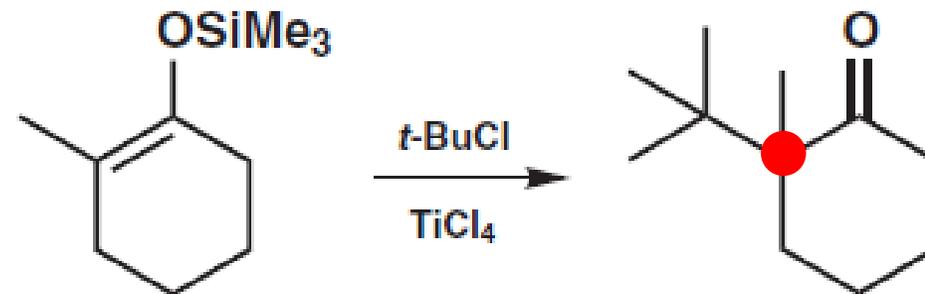
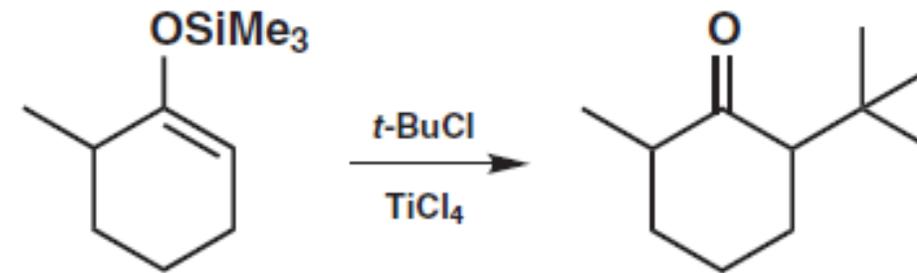
BAJO LAS SIGUIENTES CONDICIONES SE LLEVAN A CABO REACCIONES S_N2



ALQUILACIÓN CON GRUPOS ALQUILO TERCIARIOS

Éteres de trimetilsilil enol

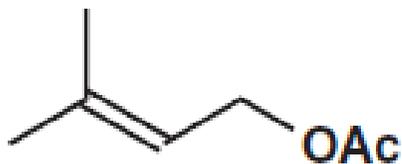
La alquilación con halogenuros 3os. Se lleva a cabo bien, empleando ácidos de Lewis como catalizadores. Reacciones regioespecíficas



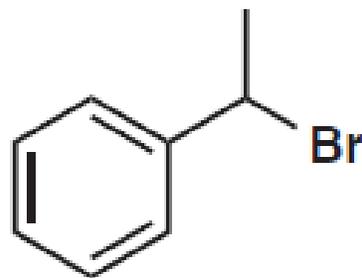
FORMACIÓN CARBONO CUATERNARIO



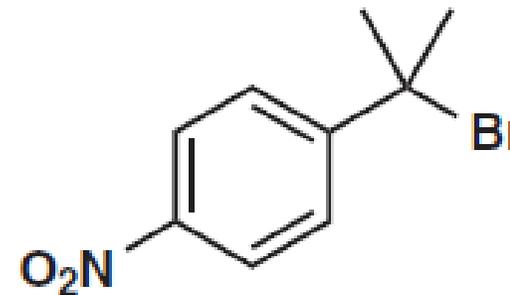
Los éteres de trimetilsilil enol también reaccionan bien con halogenuros alílicos, con el fragmento terpénico acetato de prenilo y con halogenuros bencílicos secundarios y terciarios



acetato de prenilo

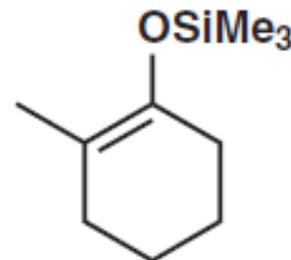
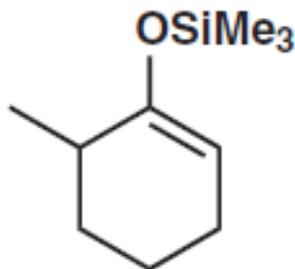


halogenuros bencílicos
secundarios



halogenuros bencílicos
terciarios

Se han utilizado sales de zinc como catalizadores. En cada caso la regioselectividad se ha llevado con los mismos isómeros



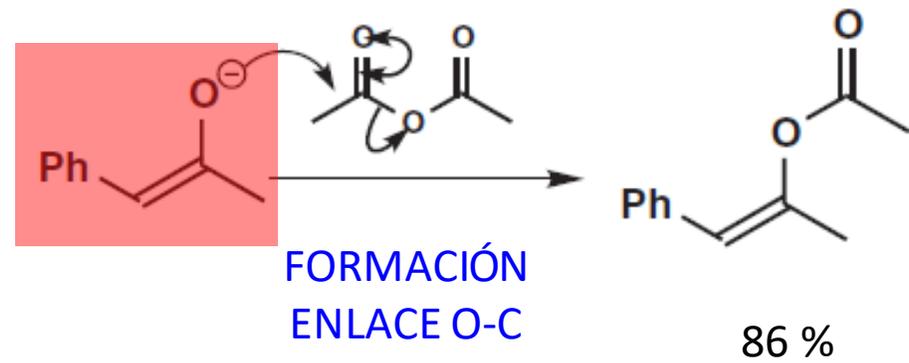
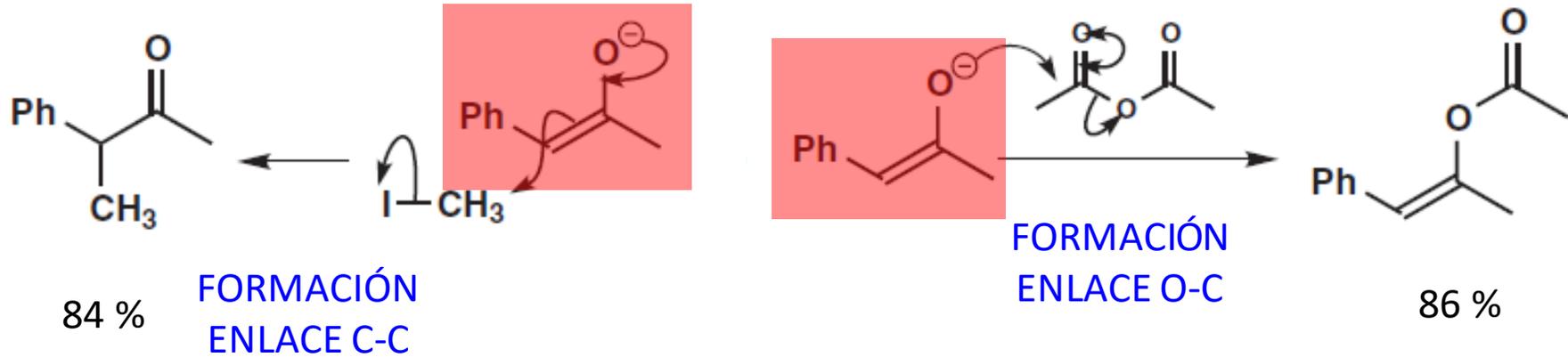
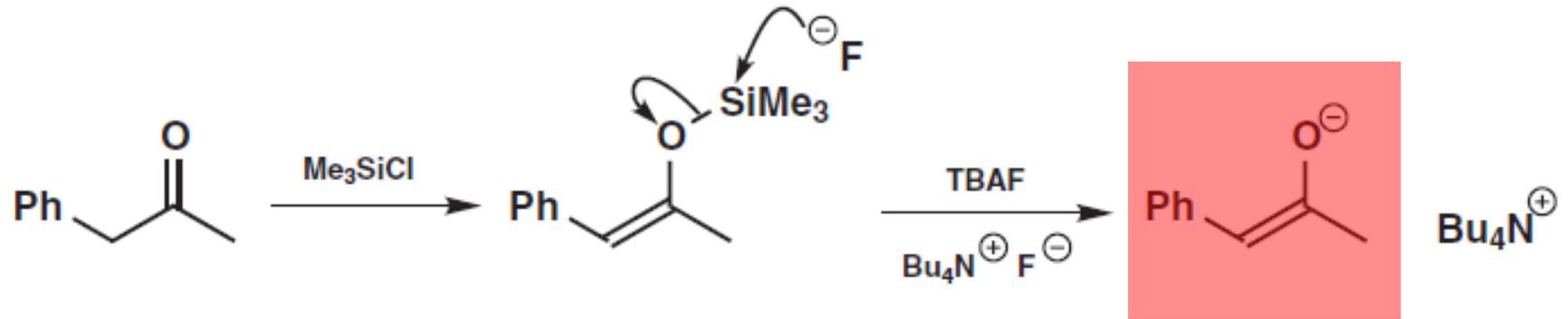
M. T. Reetz, S. Hüttenhain, and F. Hübner, *Synth. Commun.*, 1981, 11, 217.

I. Paterson, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 1519.

M. T. Reetz and S. Hüttenhain, *Synthesis*, 1980, 941.



ACILACIÓN EN EL CARBONO

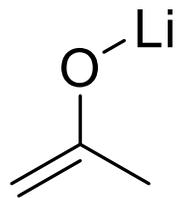


Es importante evitar a O-acilación

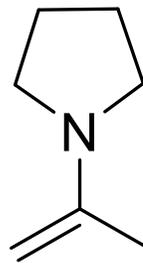


ACILACIÓN EN EL CARBONO

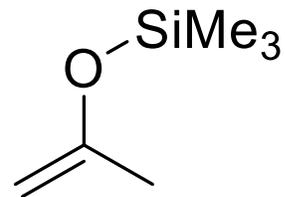
Los 3 equivalentes específicos de enolatos reaccionan bien con cloruros de ácido



enolato de litio



enamina

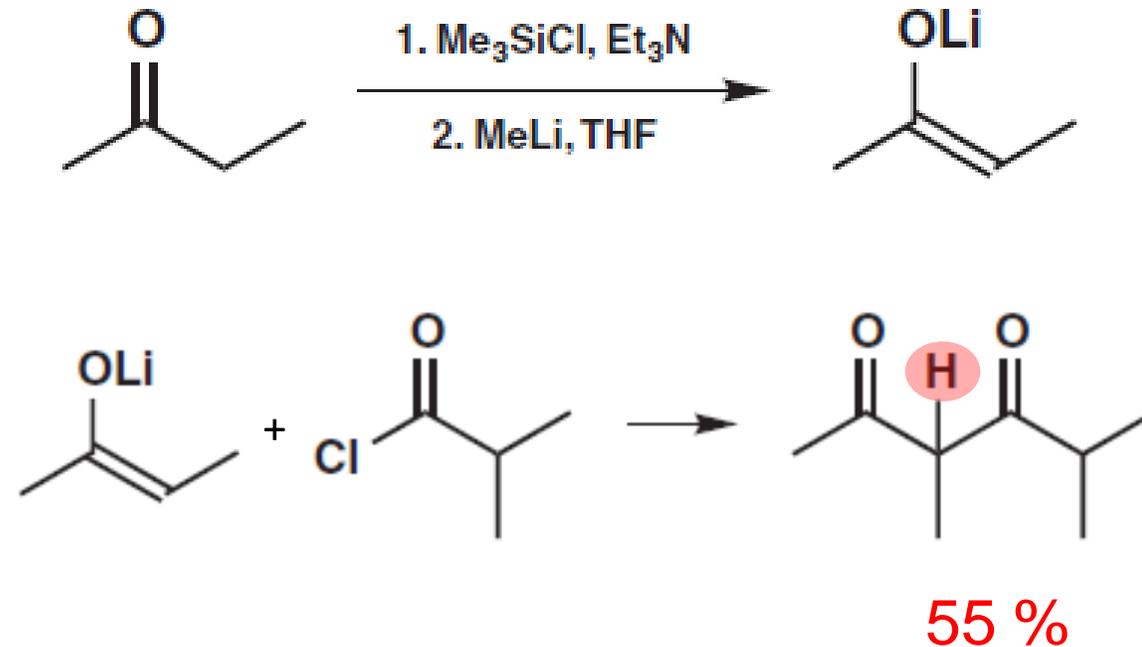


enolato de trimetilsilicio



ACILACIÓN EN EL CARBONO

La acilación en el carbono es el método usual para obtener compuestos 1,3-dicarbonílicos.
La reacción ocurre bien con cloruros de ácido



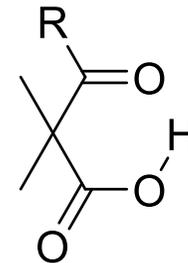
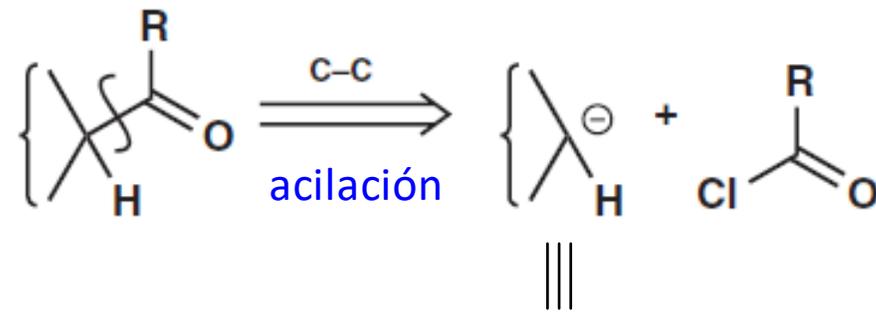
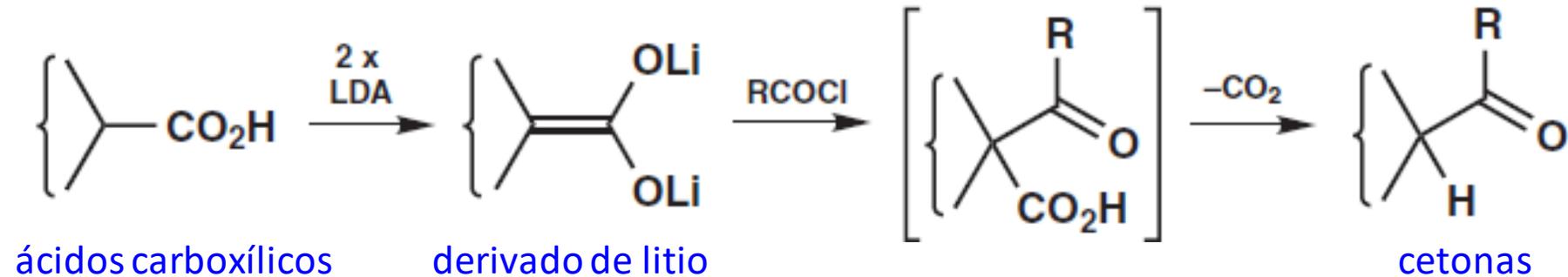
A. K. Beck, M. S. Hoekstra and D. Seebach, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1187.
A. B. Smith and P. A. Levenberg, *Synthesis*, 1981, 567.



ACILACIÓN EN EL CARBONO

Enolatos de litio de ácidos carboxílicos

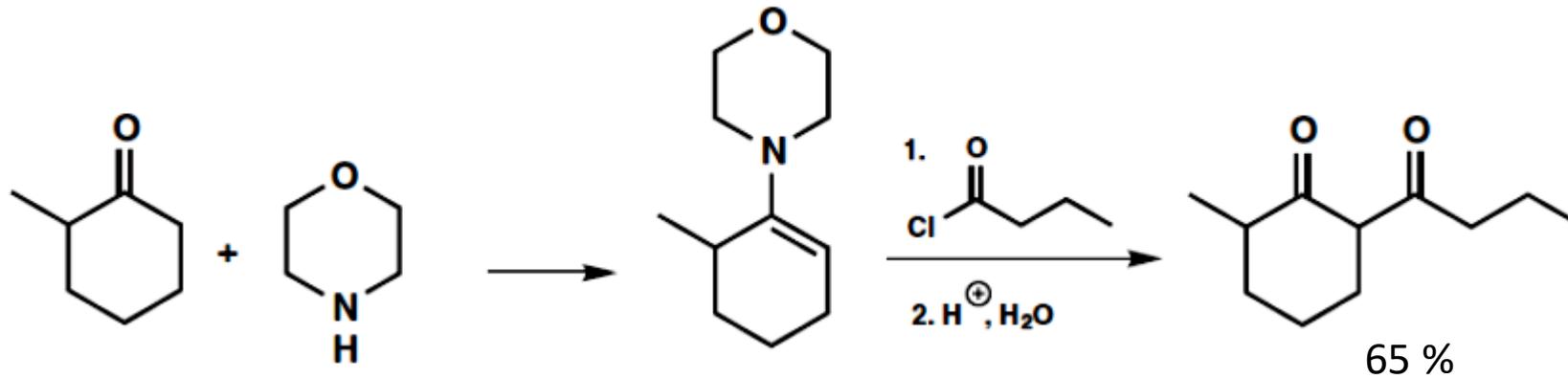
Aun los derivados de litio de los ácidos carboxílicos se pueden acilar en el carbono por los cloruro de ácido



ACILACIÓN EN EL CARBONO

ENAMINAS

En el caso de las enaminas, la acilación ocurre con las derivadas de la morfolina



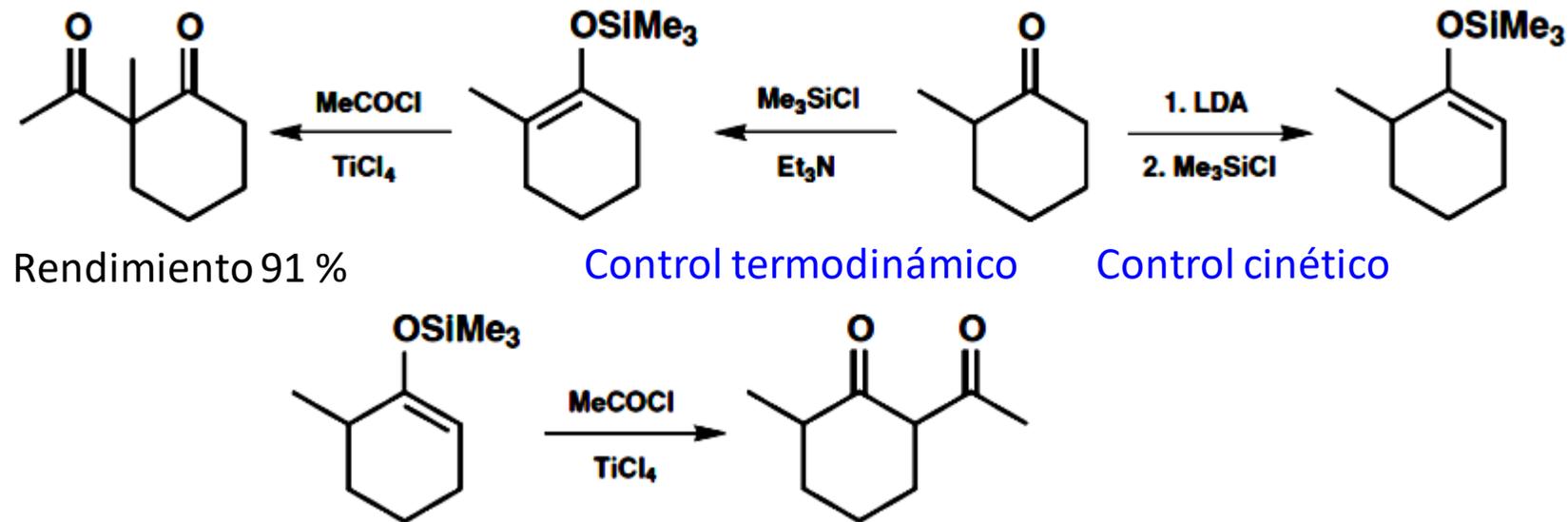
S. Hünig and M. Salzwedel, *Chem. Ber.*, 1966, **99**, 823.



ACILACIÓN EN EL CARBONO

ÉTERES DE TRIMETILSILIL ENOL

Los éteres de trimetilsilil enol reaccionan con cloruros de ácido en presencia de ácidos de Lewis. Los dos productos (compuestos 1,3-dicarbonílicos) se forman regioespecíficamente y con excelentes rendimientos

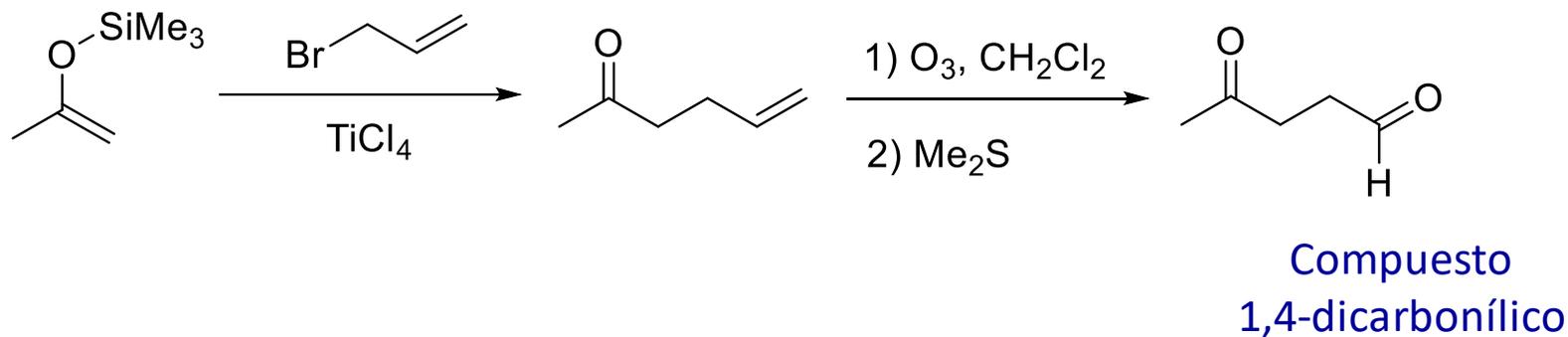
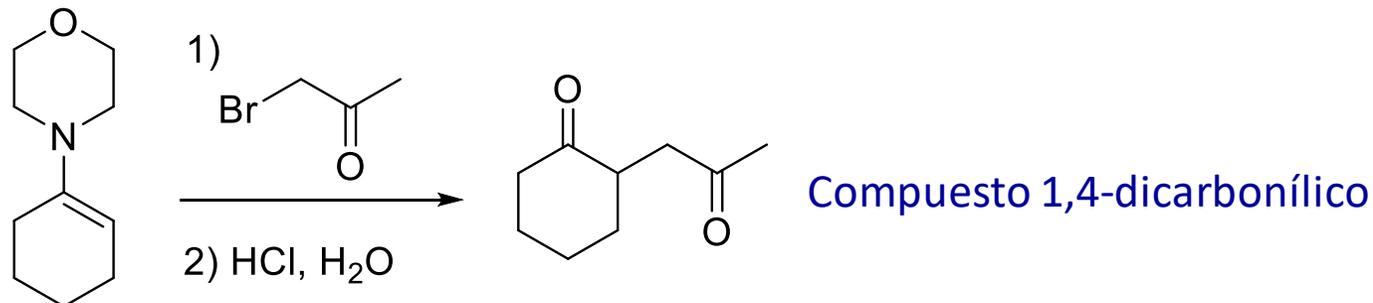


I. Fleming, J. Iqbal and E.-P. Krebs, *Tetrahedron*, 1983, **39**, 841.



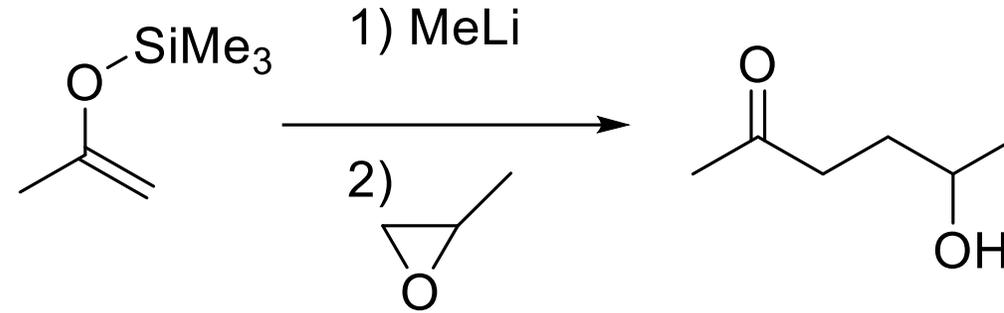
REACCIONES CON OTROS ELECTRÓFILOS

COMPUESTOS α -HALOCARBONÍlicos Y HALOGENUROS DE ALILO



REACCIONES CON OTROS ELECTRÓFILOS

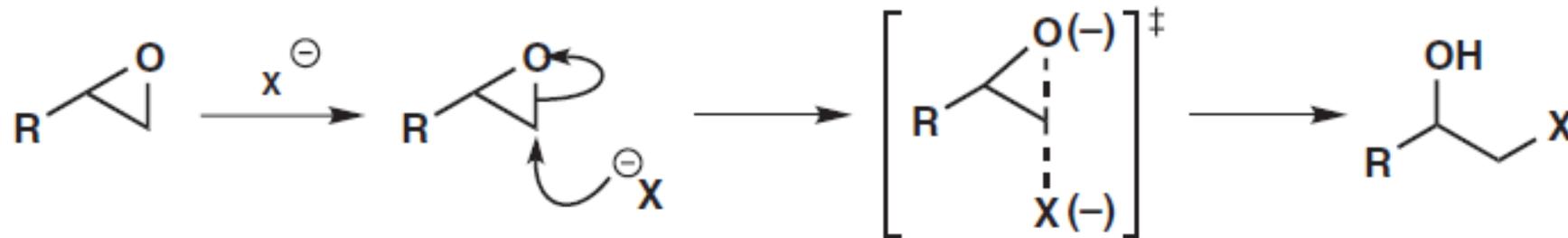
EPOXIDOS



COMPUESTO 1,4-DIFUNCIONALIZADO

REGIOSELECTIVIDAD

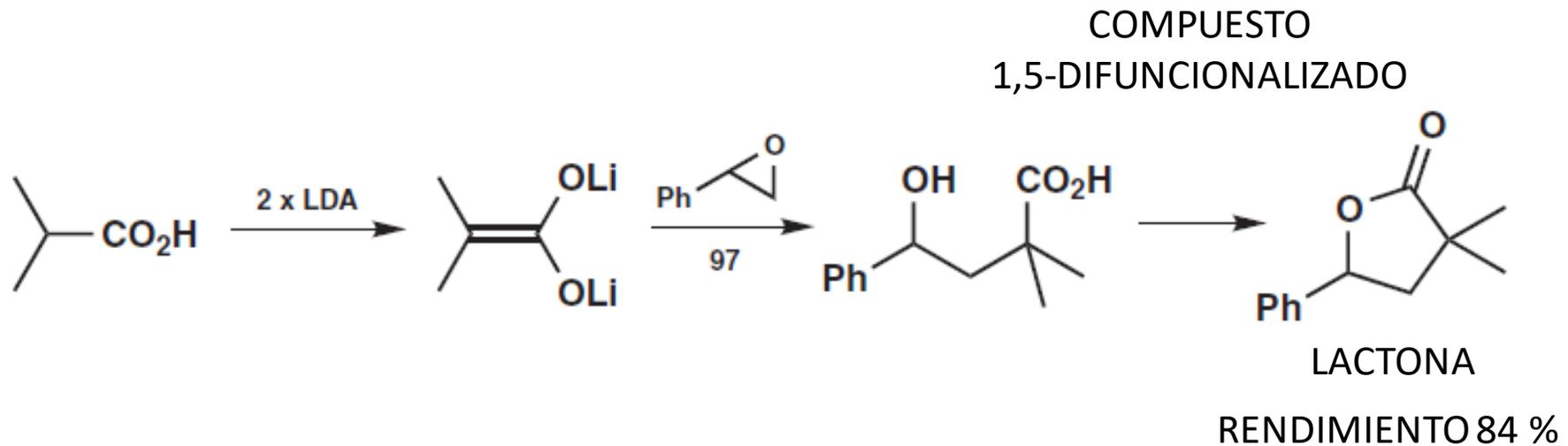
CON REACTIVOS FUERTEMENTE NUCLEOFÍLICOS Y EPÓXIDOS NO SIMÉTRICOS, OPERA EL MECANISMO S_N2



REACCIONES CON OTROS ELECTRÓFILOS

EPOXIDOS

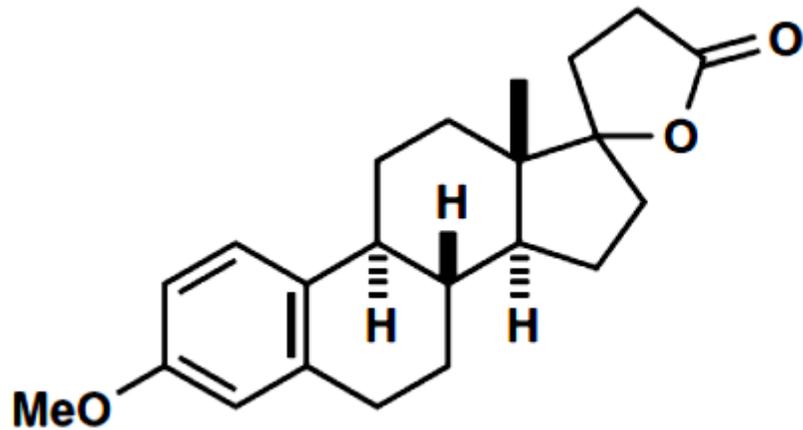
CON DERIVADOS DILITIADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS



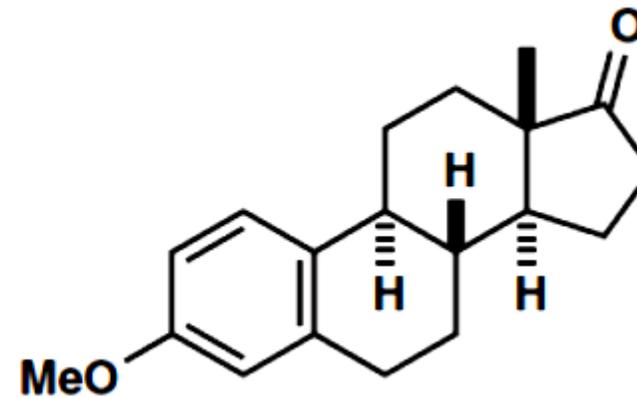
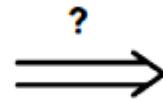
P. L. Creger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 2500; *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 1907.



OBTENCIÓN DE ESPIROLACTONAS



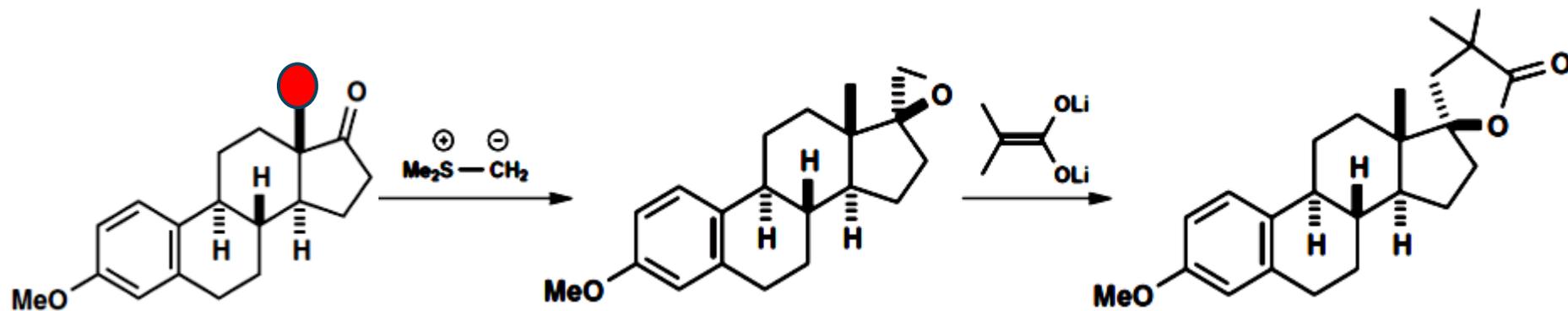
ESPIROLACTONA
ACTIVIDAD
BIOLÓGICA
POTENCIAL



ESTRONA
UN ESTEROIDE



EL METILIDO DE DIMETILSULFONIO REACCIONA EN FORMA ESTEREOSELECTIVA POR LA PARTE INFERIOR DEL GRUPO CARBONILO, EL CUAL A SU VEZ DA LA ESPIROLACTONA CUANDO SE HACE REACCIONAR CON EL DIENOLATO DE LITIO

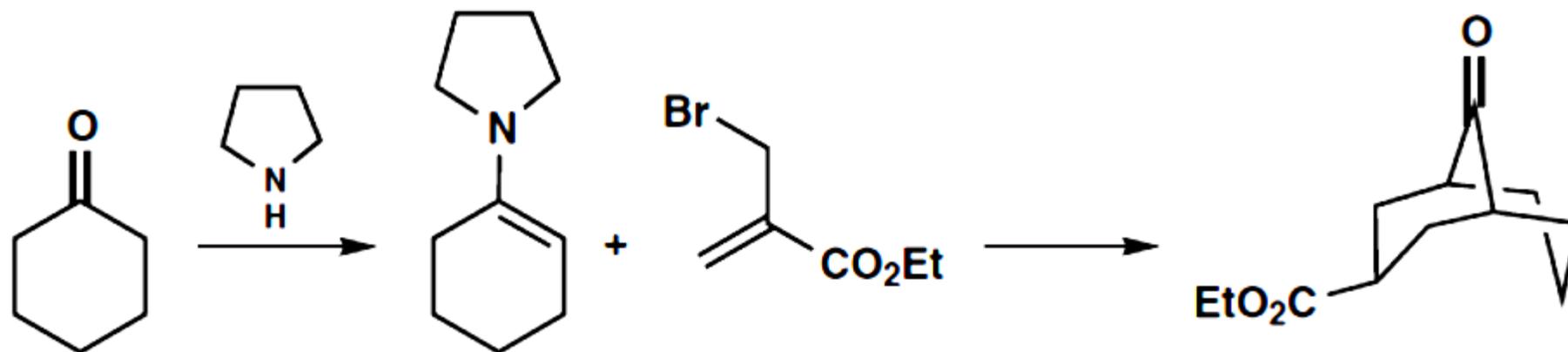


P. L. Creger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 2500; *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 1907.



DOBLES REACCIONES DE MICHAEL CON ENAMINAS

Reacción doble entre un equivalente doble de enol y un doble electrófilo

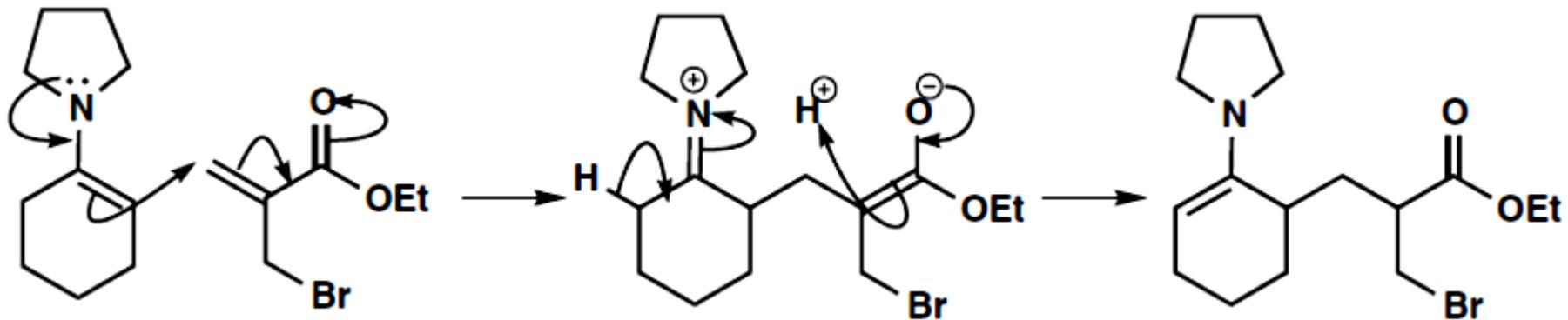


Éster α,β -insaturado
funcionalizado con
un bromuro de alilo

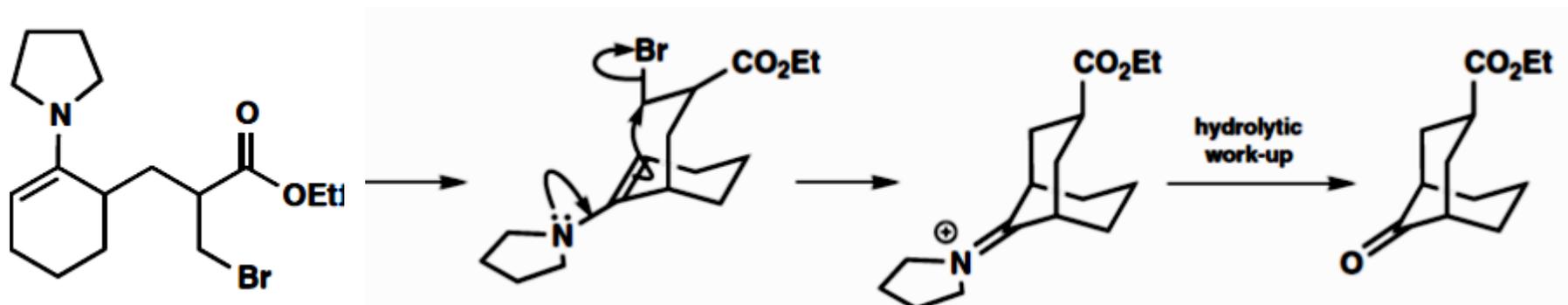
F. D. Ayres, S. I. Khan, O. L. Chapman and S. N. Kaganove, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 7151.



Es probable que el primer paso consista en la adición de Michael de la enamina al éster α,β -insaturado. La sal de iminio resultante pierde un protón para regenerar una enamina por el lado menos sustituido

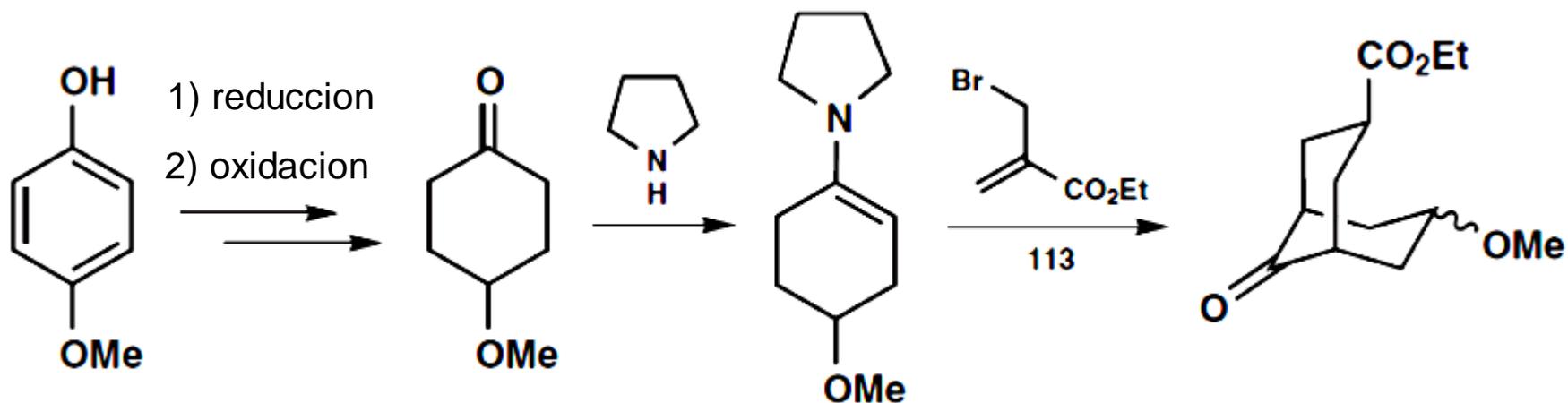


La nueva enamina que se forma, puede ser alquilada por el bromuro de alilo en la cadena lateral. Para llevar a cabo esta reacción la molécula toma una conformación en la cual la cadena lateral queda en una posición axial. La hidrólisis final del grupo iminio permite obtener la cetona bicíclica

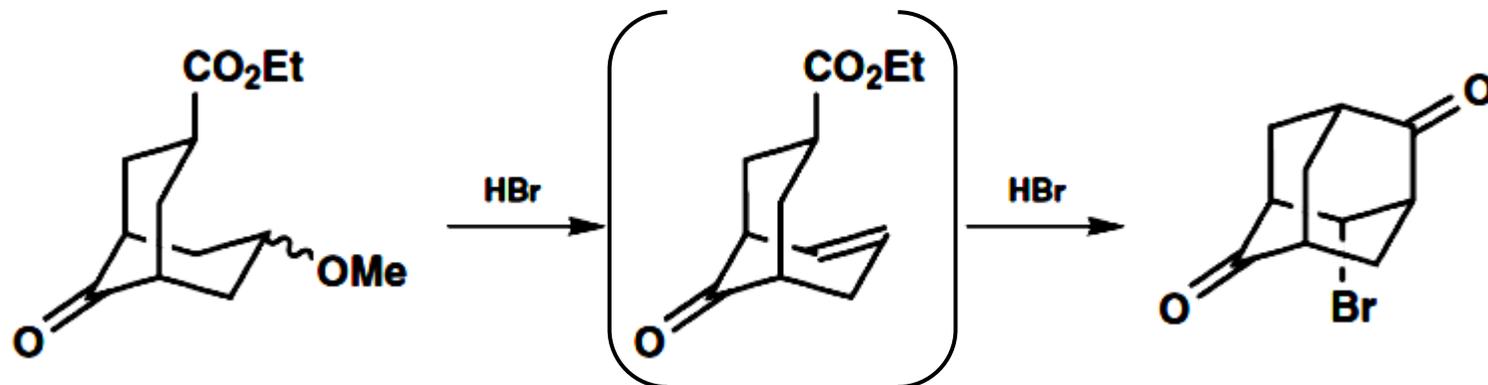


OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL ADAMANTANO

A través de las mismas reacciones sobre la 4-metoxiciclohexanona, se obtiene la cetona biciclica. La 4-metoxiciclohexanona se obtiene a partir del 4-metoxifenol por una reacción de reducción y de oxidación



La obtención del derivado del adamantano se lleva a cabo por calentamiento a reflujo con HBr (62 %)



ESTEREOSELECTIVIDAD



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



ESTEREOSELECTIVIDAD: CONTROL EN LA ESTEREOQUÍMICA

CON MAYOR ESPECIFICIDAD:

CONTROL EN LA NUEVA ESTEREOQUÍMICA



ESTEREOQUÍMICA

ESTA PRESENTE EN MUCHAS REACCIONES EN LAS QUE:

SE FORMAN NUEVOS ENLACES CARBONO-CARBONO

SE ALTERA ALGÚN GRUPO FUNCIONAL



ESTEREOSELECTIVIDAD

FORMACIÓN DE UN DOBLE ENLACE CON CONFIGURACIÓN *E* O *Z*

FORMACIÓN DE UN NUEVO CENTRO ESTEREOGÉNICO (POR REDUCCIÓN DE UNA CETONA) LO CUAL IMPLICA QUE SE AFECTE LA RELACIÓN CON OTROS CENTROS ESTEREOGÉNICOS PRESENTES EN LA MOLÉCULA



ESTEREOESPECIFICIDAD

SE REFIERE A UNA TRANSFERENCIA ESPECÍFICA DE LA ESTEREOQUÍMICA DURANTE UNA REACCIÓN ORIGINADA POR LA DEMANDA QUE ESTABLECE EL MECANISMO DE LA PROPIA REACCIÓN DEMANDA ESTE RESULTADO ESTEREOQUÍMICO

e.g. UNA REACCIÓN S_N2 OCURRE CON INVERSIÓN, NO IMPORTA SI LA MOLÉCULA LO DESEA O NO, YA QUE LA REACCIÓN S_N2 ES ESTEREOESPECÍFICA

e.g. EN LA REDUCCIÓN DE UNA CETONA LA MOLÉCULA PUEDE LLEGAR A SELECCIONAR LA ESTEREOQUÍMICA DEL NUEVO GRUPO $-OH$: ESTA REACCIÓN NO ES ESTEREOESPECÍFICA AUNQUE PUEDE SE ESTEREOSELECTIVA



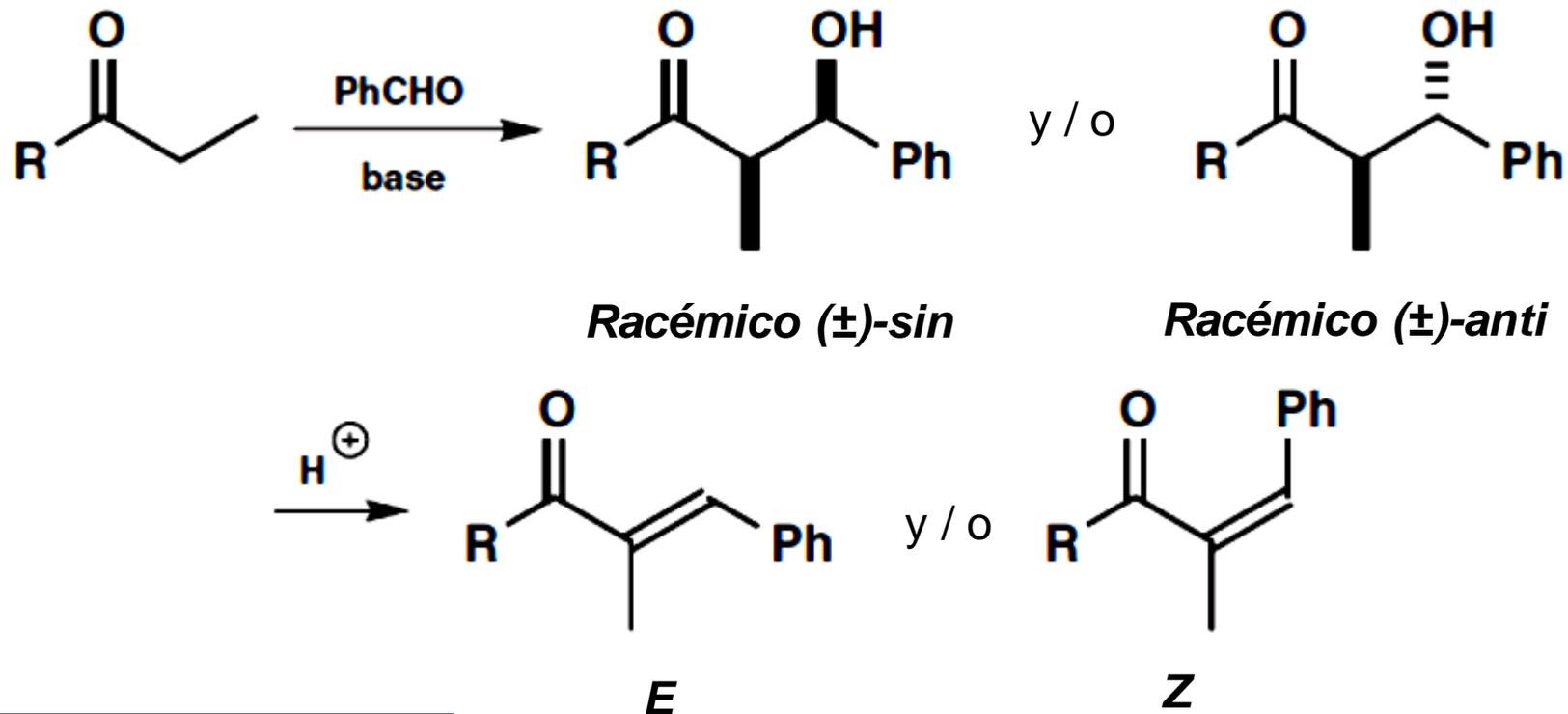
ESTEREOQUÍMICA DE LA REACCIÓN ALDÓLICA

INTRODUCCIÓN Y CONTROL ESTEREOQUÍMICO:
SIN, ANTI, E y Z

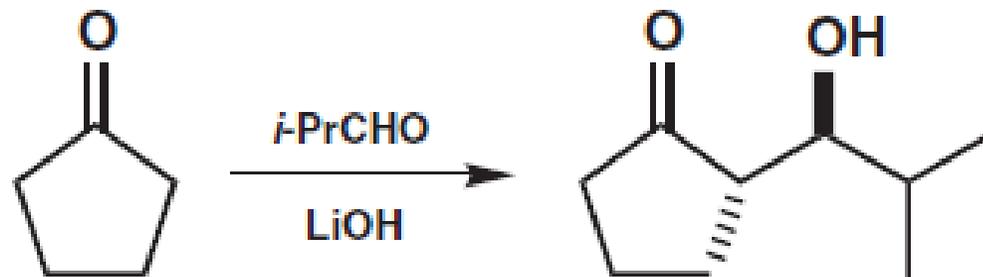


Las reacciones aldólicas producen nuevos centros estereogénicos en cualquiera de los extremos de un nuevo enlace C-C

Una cetona enolizable podría condensar con benzaldehído para dar una mezcla de diastereoisómeros del aldol en el cual los grupos metilo e hidroxilo se pueden encontrar en el mismo lado (*sin*) o en lados opuestos (*anti*) del esqueleto de carbono. Si el aldol es deshidratado (crotonización) a la enona, nuevamente hay una cuestión de estereoselectividad ya que el doble enlace puede ser *E* o *Z*



Si la base es LiOH (no NaOH) predomina el aldol *anti*



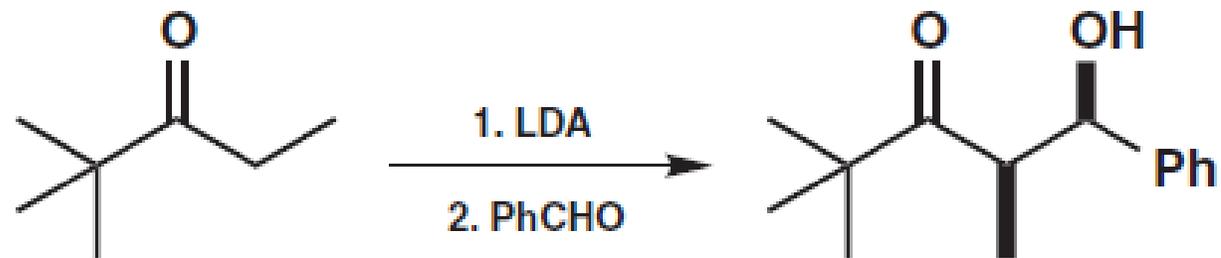
ALDOL ANTI

rendimiento > 95%
(no se detectó el producto *sin*)

J. E. Dubois and M. Dubois, *Tetrahedron Lett.*, 1967, 4215; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1968, 1567;
Bull Soc. Chim. Fr., 1969, 3120 and 3553; P. Fellman and J. E. Dubois, *Tetrahedron*, 1978, 34, 1349.



Con LDA
FORMACIÓN DEL ENOLATO DE LITIO



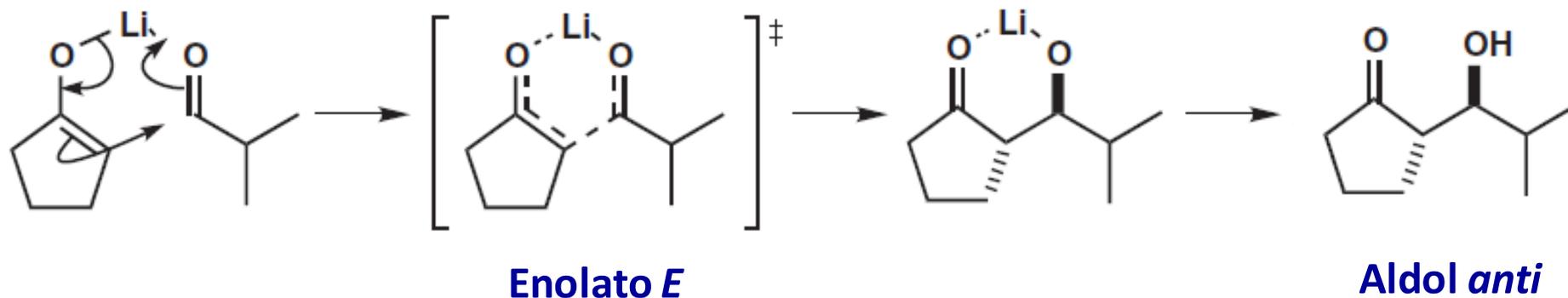
Mezcla
sin:anti
98:2

C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 1066.

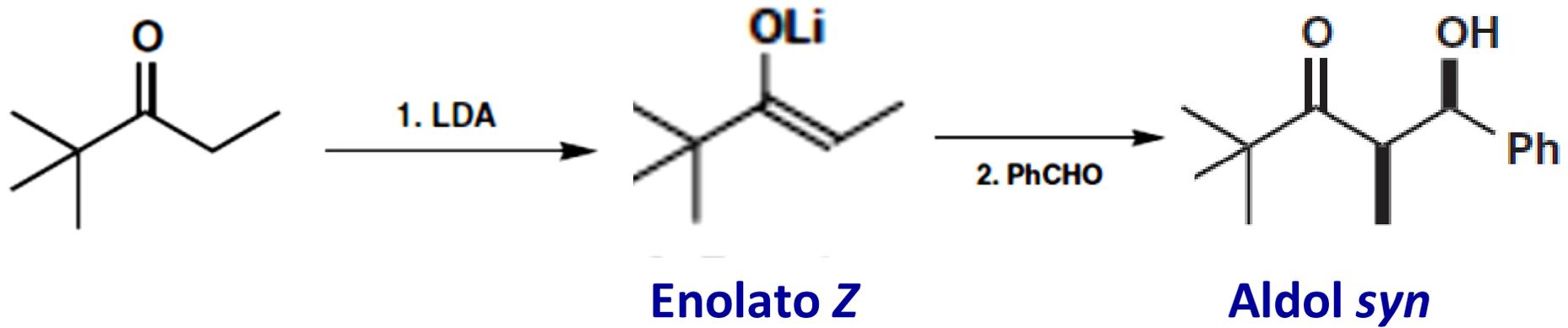


Relación entre la geometría del enolato y la estereoquímica del aldol

Cetonas cíclicas: dan el enolato *E*



Cetonas abiertas: dan el enolato Z

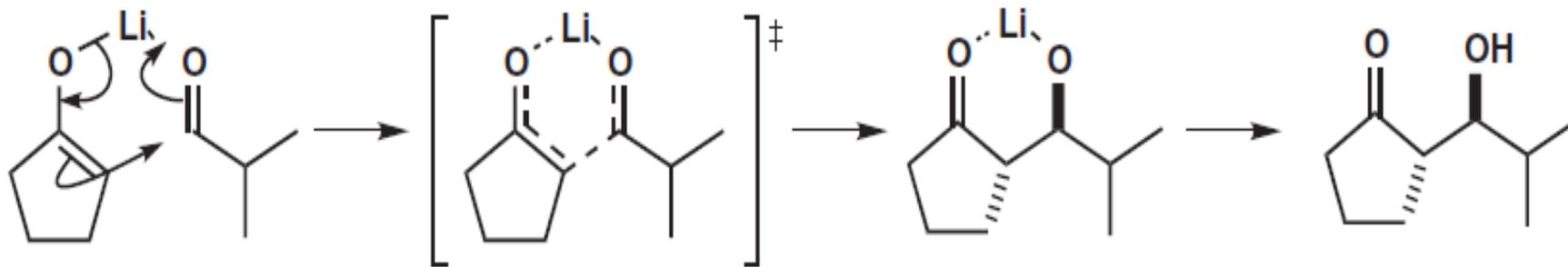


ESTADO DE TRANSICIÓN ZIMMERMANN-TRAXLER

Enolato *E*

Estado de transición Zimmermann-Traxler:
consiste en un estado de transición cíclico de 6 átomos

Los átomos del enolato y del aldehído se
coordinan con el átomo de litio



ESTADO DE TRANSICIÓN
ZIMMERMANN-TRAXLER

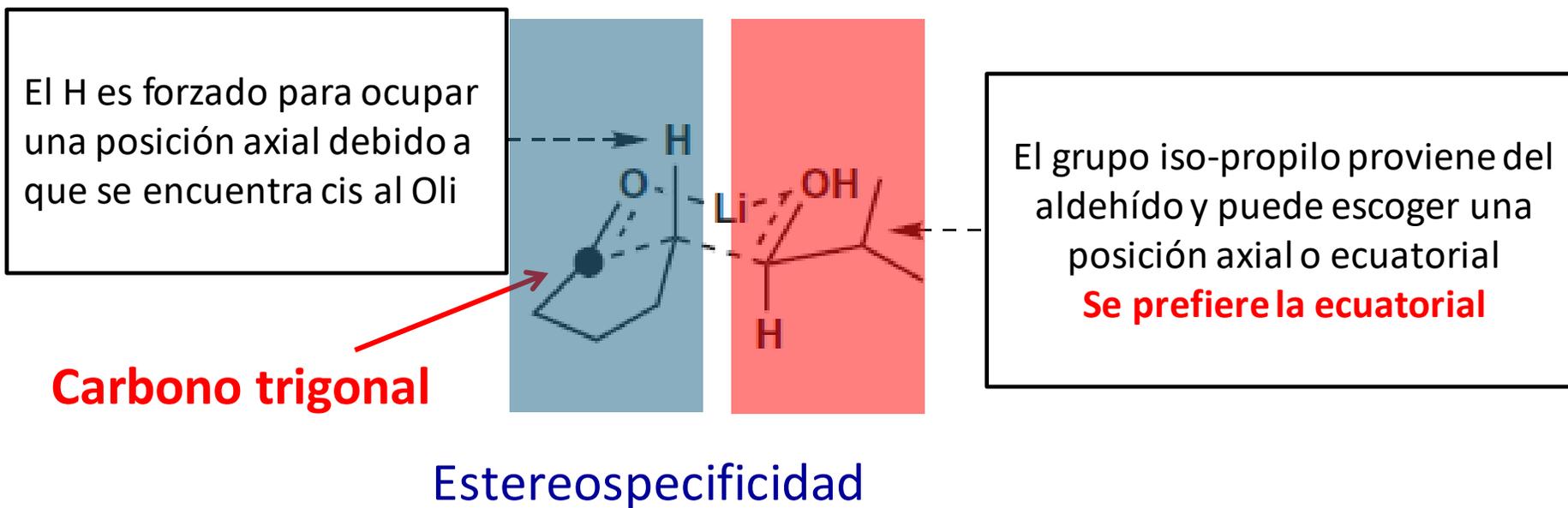
H. E. Zimmerman and M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1920.



ESTADO DE TRANSICIÓN ZIMMERMANN-TRAXLER

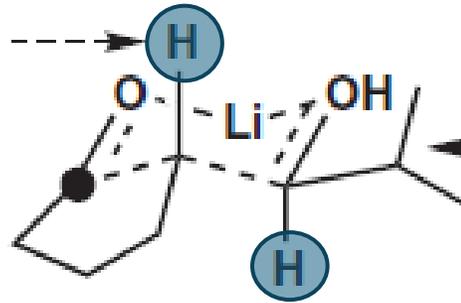
Enolato *E*

Estereoselectividad



Enolato *E*

El H es forzado para ocupar una posición axial debido a que se encuentra cis al OLi



El grupo iso-propilo proviene del aldehído y puede escoger una posición axial o ecuatorial

Se prefiere la ecuatorial

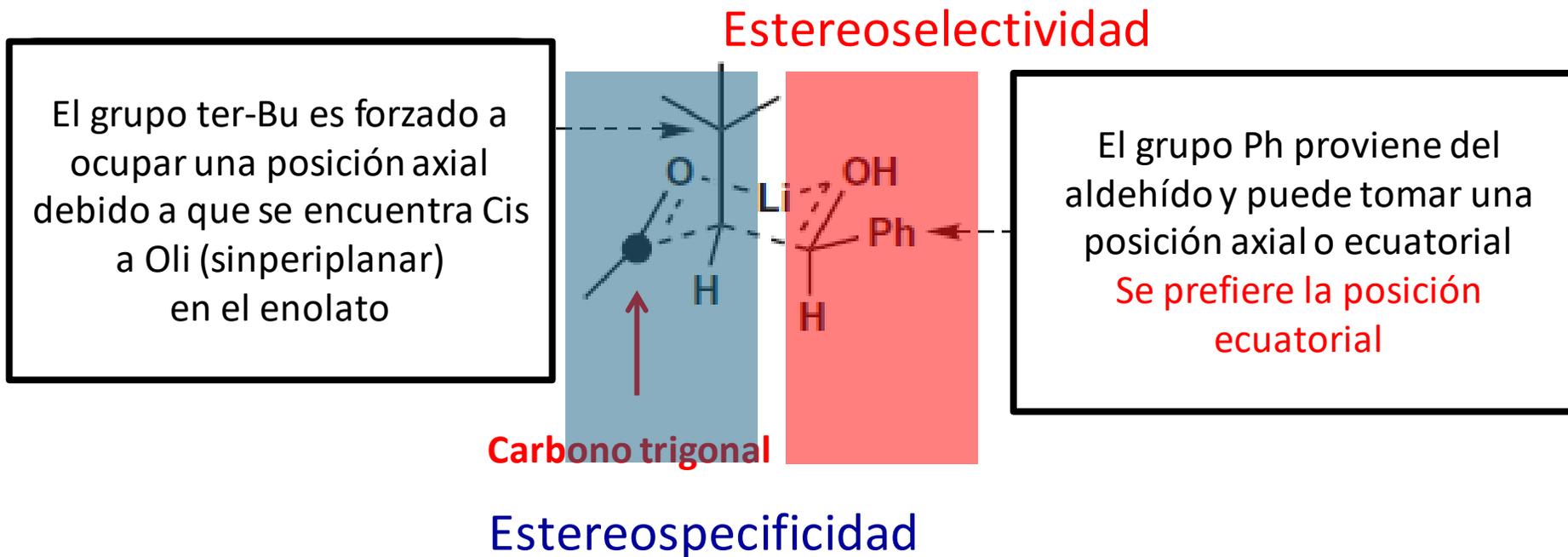
Hidrógenos *anti*



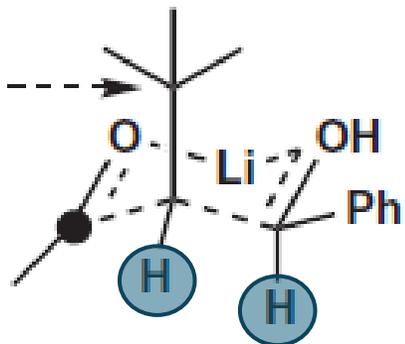
Producto *anti*



Enolato Z



El grupo ter-Bu es forzado a ocupar una **posición axial** debido a que se encuentra **Cis** a Oli (sinperiplanar) en el enolato



El grupo Ph proviene del aldehído y puede tomar una posición axial o ecuatorial
Se prefiere la posición ecuatorial

Hidrógenos Sin (Cis)

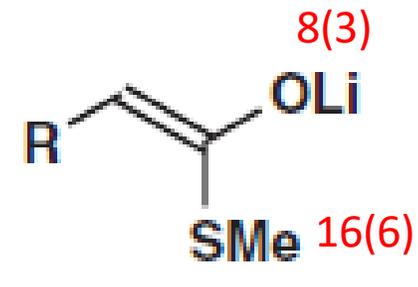
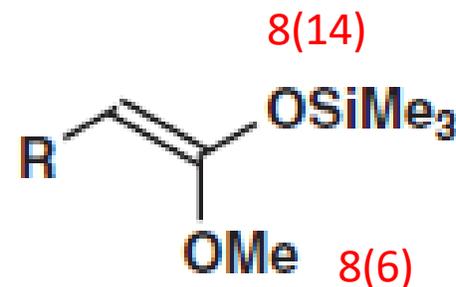
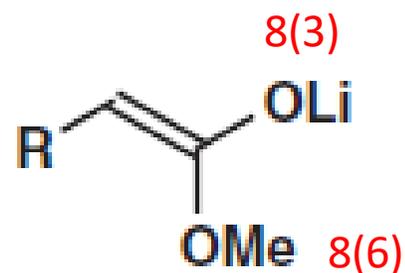
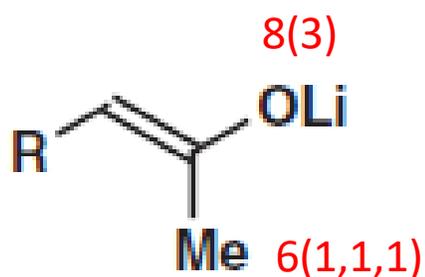


Producto Sin



¿Es fácil escoger compuestos carbonílicos que den en forma fiable enolatos E o Z?

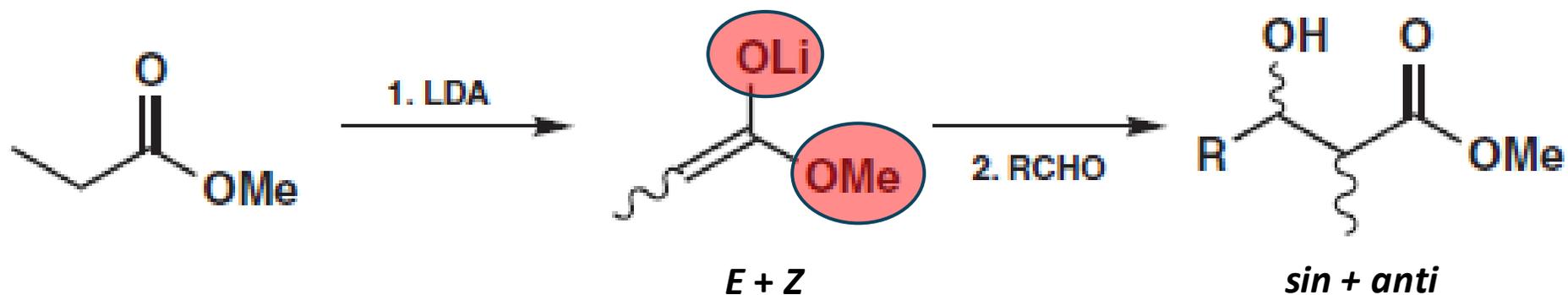
Problema al definir los enolatos como E o Z



Enolatos se clasifican como E o Z de acuerdo a la relación entre el grupo R y el sustituyente O-Metal



Enolatos de litio de ésteres simples



Mezcla de diastereomeros

Mezcla 50:50
Los grupos OLi y OCH₃
deben tener el mismo
tamaño

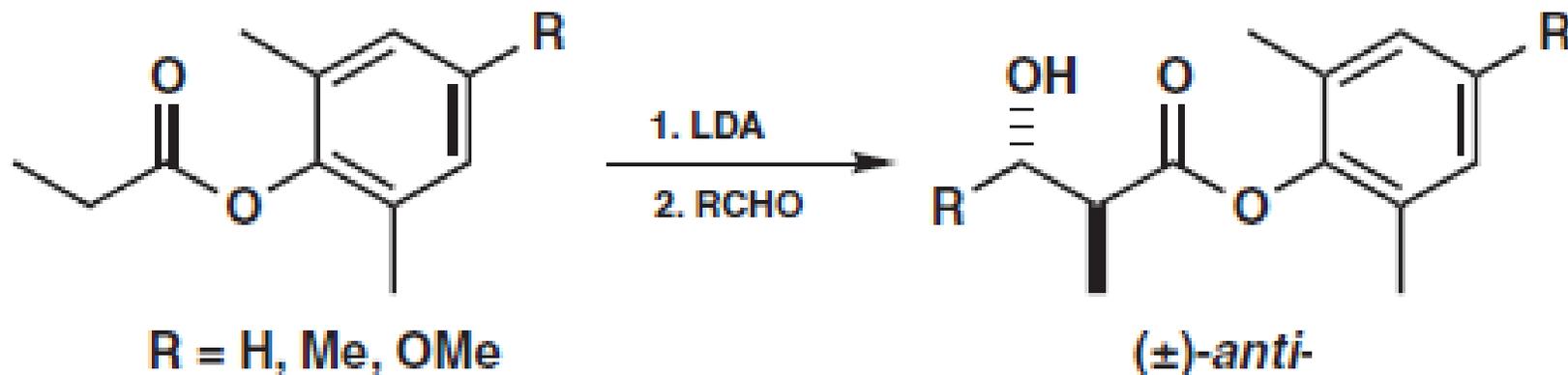
T. Mukaiyama, *Organic Reactions*, 1982, 28, 203, C. H. Heathcock in Morrison, Volume 3, 1984, page 111.



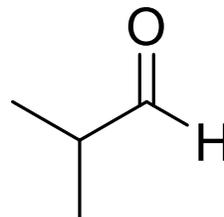
ALDOLES SELECTIVOS *ANTI* DE ENOLATOS DE LITIO DE ÉSTERES IMPEDIDOS.

A diferencia de los ésteres simples, los ésteres arilo impedidos funcionan de mejor manera

C. H. Heathcock, *Tetrahedron*, 1981, 37, 4087.

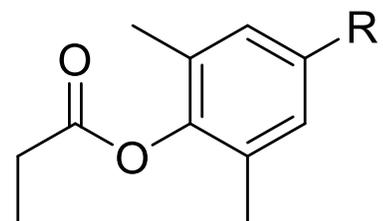
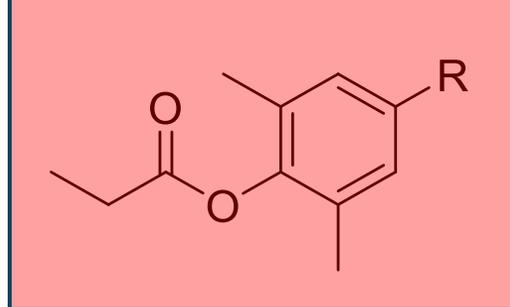


Solo se forma el enolato E y se producen relaciones altas de aldoles *anti:sin*, en forma especial con aldehídos impedidos como:

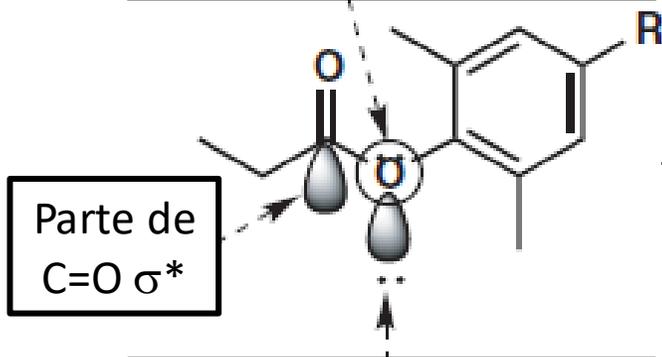


General Reference for Li Enolates: C. H. Heathcock in *Comp. Org. Synth.* volume 2, chapter 1.6, pages 181–238.

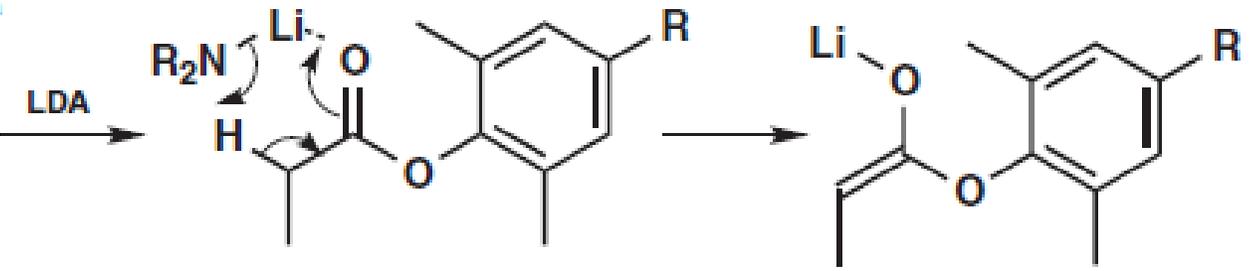




Par libre de electrones
en un orbital-p
Se traslapa con C=O π^*



Par libre de electrones
en un orbital-sp²
Se traslapa con C=O σ^*



Reacción ácido-base con el
metilo anti al enlace C=O

Enolato-E

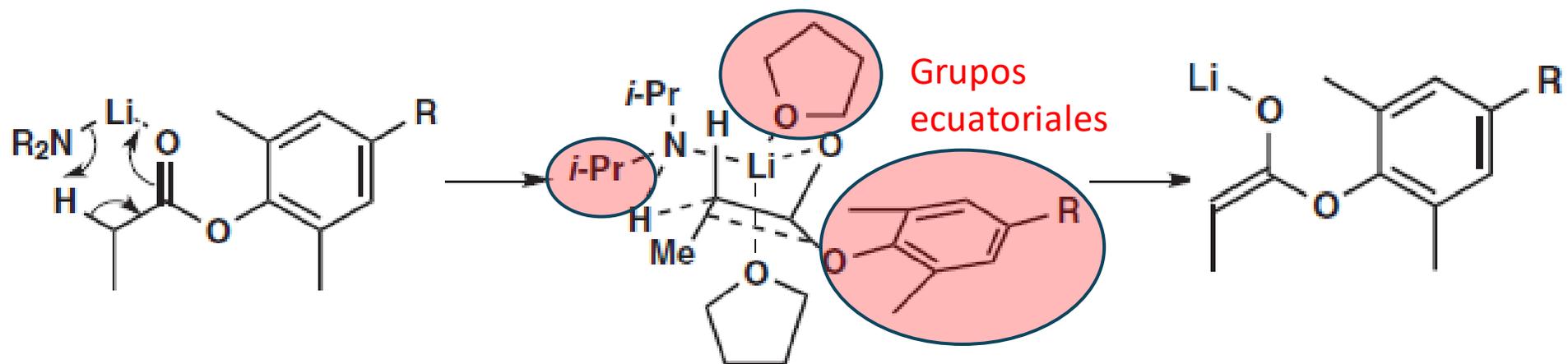
Efecto anomérico
Interacción enlazante
O: y C=O σ^*



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



Reacción ácido-base:



Estado de transición de seis miembros
(conformación de silla)

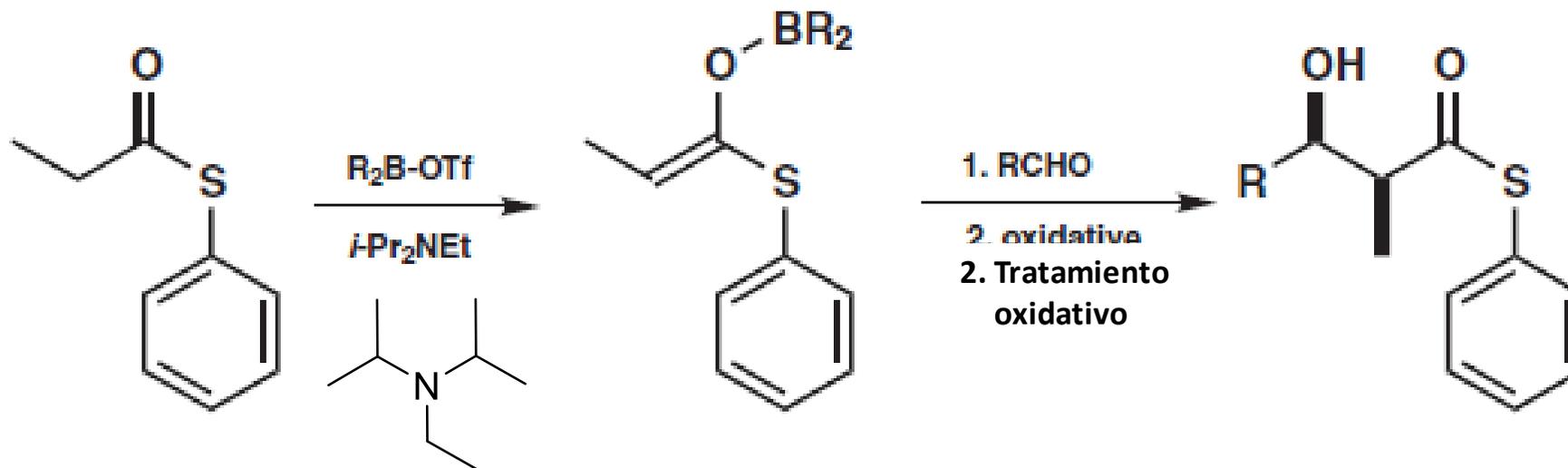


ALDOLES SELECTIVOS SIN DE ENOLATOS DE BORO DE ÉSTERES Ph-S

Enolatos E: en general se forman con la mayoría de los ésteres

Enolatos Z: se deben buscar diferentes sustituyentes y el metal apropiado para obtener una buena selectividad *sin*

Se ha desarrollado una estrategia empleando enolatos de boro de feniltioésteres



Base de Hünig

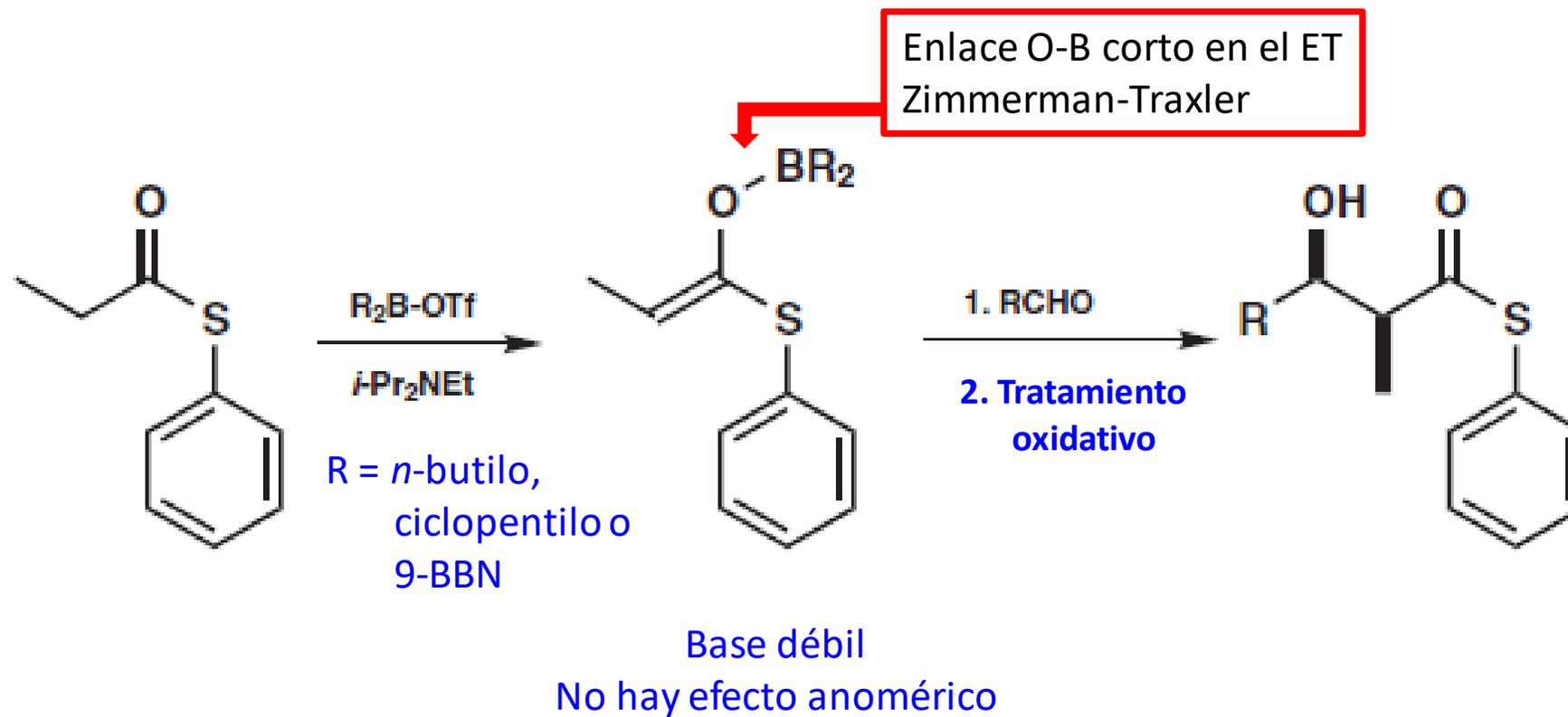
D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, and T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 3099.

M. Hirama, D. S. Garvey, L. D. Lu and S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 3937.

General Reference for Boron Enolates: B. M. Kim, S. F. Williams and S. Masamune in *Comp. Org. Synth.*, volume 2, chapter 1.7, pages 239–275.



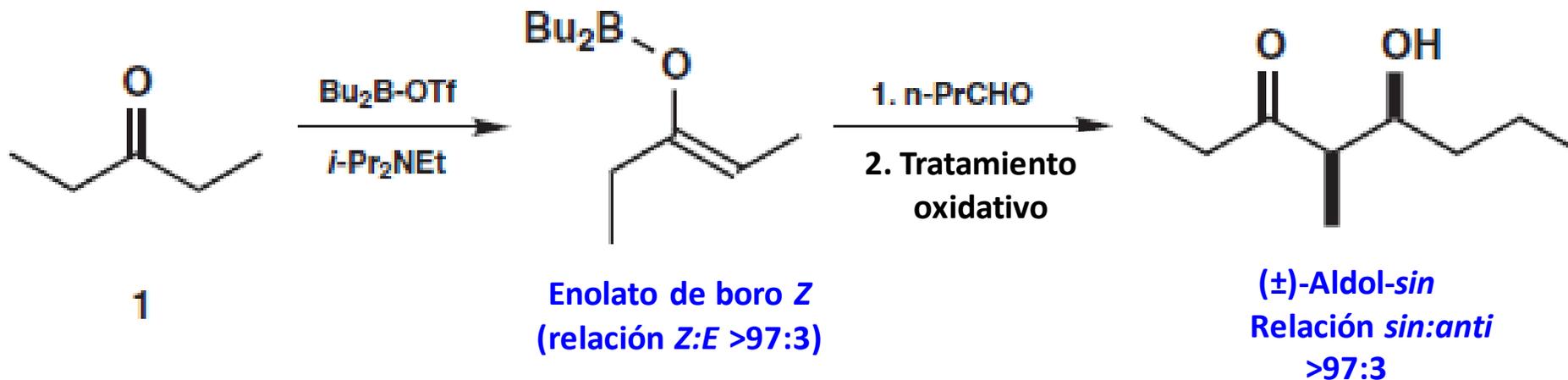
ALDOLES SELECTIVOS SIN DE ENOLATOS DE BORO DE ÉSTERES Ph-S



ESTEREOQUÍMICA DE ALDOLES A PARTIR DE ENOLES Y ENOLATOS DE CETONAS

Para otras cetonas diferentes a cetonas cíclicas o *ter*-alquílicas el control en las reacciones aldólicas es más difícil

En algunos casos los enolatos de boro trabajan bien y afortunadamente se prefieren los enolatos *Z* los cuales reaccionan estereoselectivamente con aldehídos para dar los aldoles *sin* correspondientes

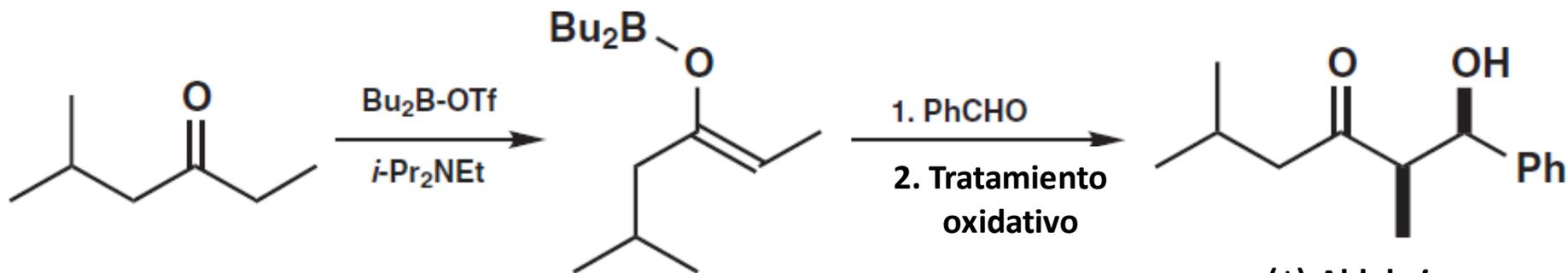


Los enolatos *E* muestran una estereoselectividad muy baja

D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, and T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 3099.



En algunas cetonas se observa una regioselectividad a favor del lado menos impedido



Los carbonos α de la cetona son primarios
La ramificación se encuentra en el carbono β

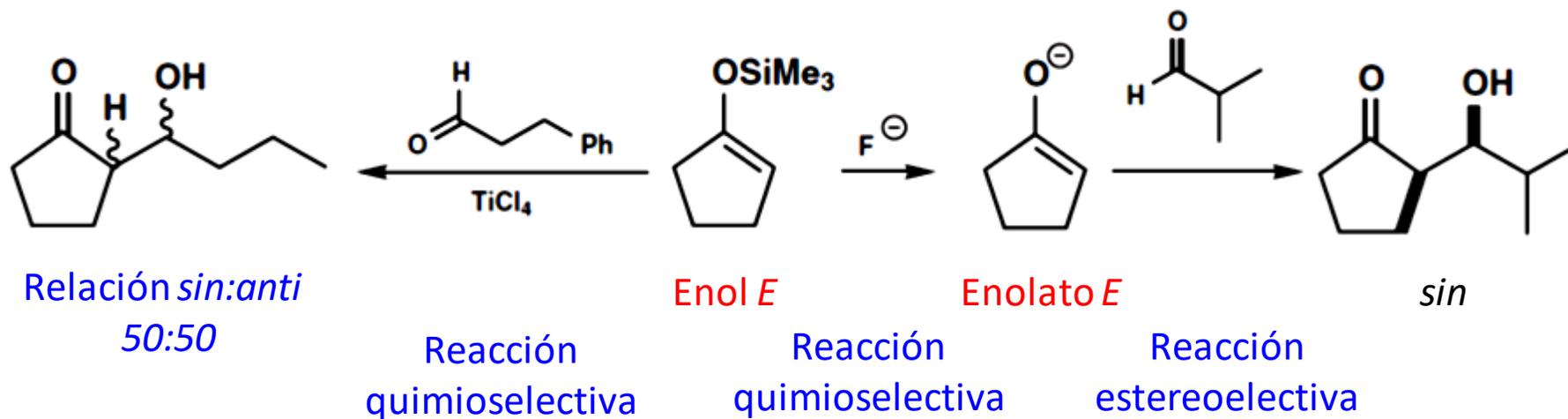
(±)-Aldol-*sin*
Relación *sin:anti*
>97:3

D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, and T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 3099.



ÉTERES DE SILIL-ENOL Y EL ESTADO DE TRANSICIÓN ABIERTO

Un segundo tipo de estereoselectividad se observa con los éteres de silil-enol

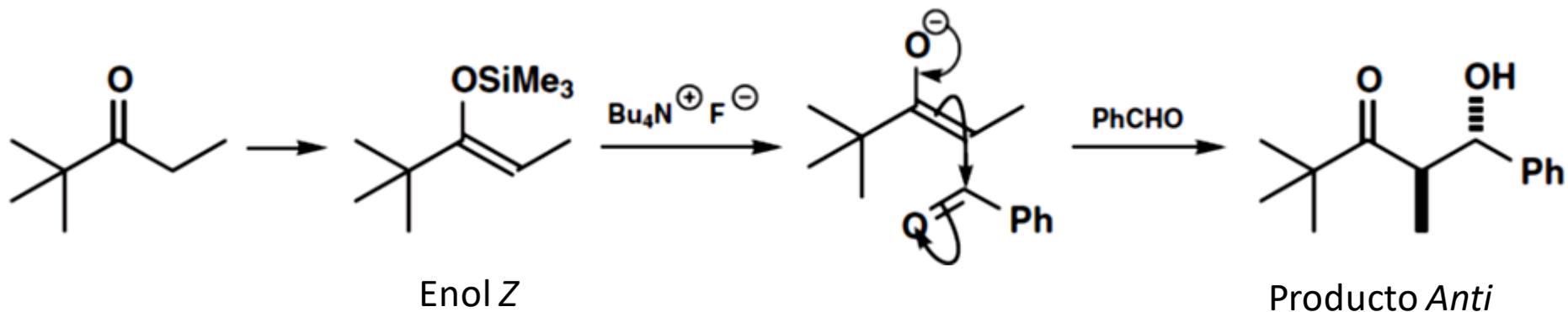


T. Mukaiyama, K. Banno, and K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 7503.

W. A. Kleschick, C. T. Buse and C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 247, 8109; C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn and J. Lampe, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 1066.

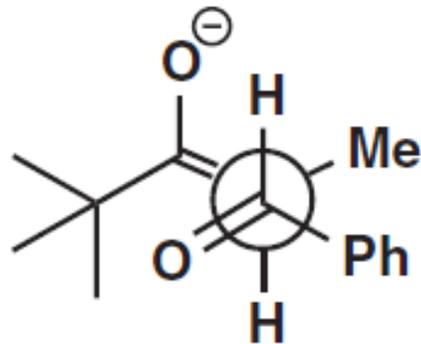


El éteres de silil-enol Z de la *ter*-butil-etilcetona muestra una estereoselectividad invertida a partir del enolato Z, obteniéndose el aldol *anti*



. W. A. Kleschick, C. T. Buse and C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 247, 8109; C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn and J. Lampe, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 1066.

En estas reacciones se presenta un estado de transición abierto (no se forma un quelato)



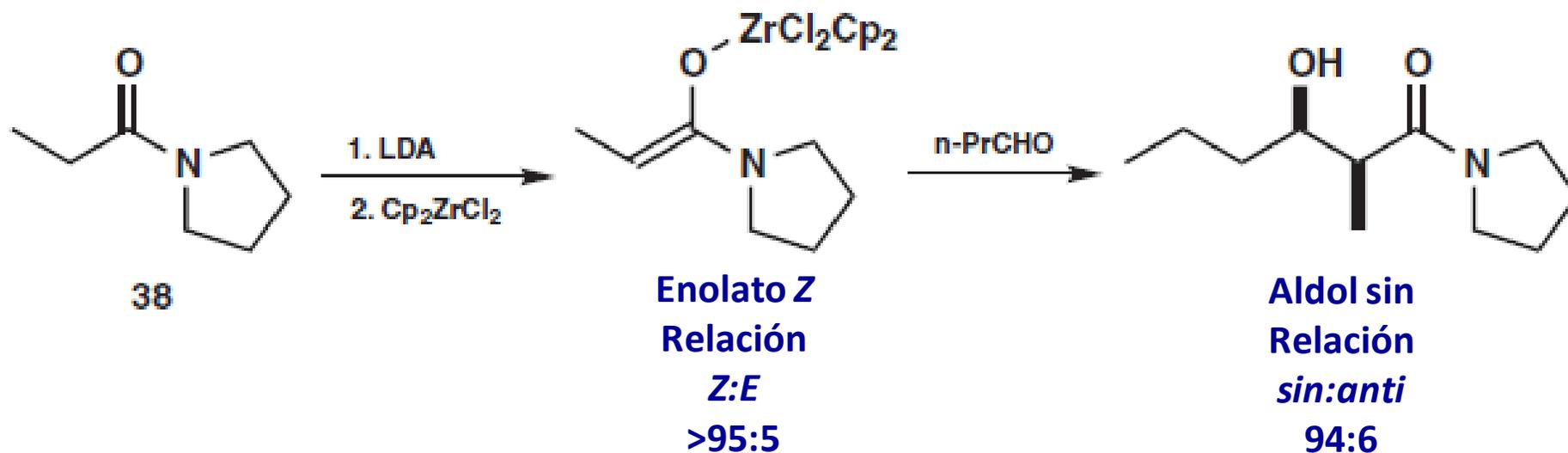
Debido a que son reversibles, se produce el producto termodinámico (control termodinámico)

T. Mukaiyama, *Organic Reactions*, 1982, 28, 203, C. H. Heathcock in Morrison, Volume 3, 1984, page 111.



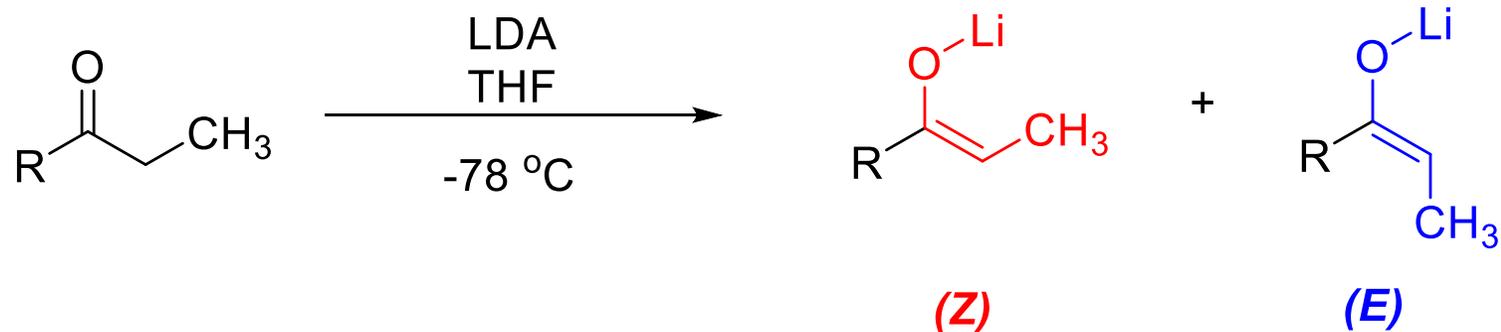
Aldoles selectivos *sin* con enolatos de zirconio

Algunos tipos de enolatos metálicos también dan estereoselectividades altas en el mismo sentido no importando la geometría del enolato. A primera vista las reacciones de los enolatos de zirconio parecen ser semejantes a los enolatos de litio. Si se usa la amida de la pirrolidina solo se obtiene el **enolato Z** y este da el producto **aldol *sin*** cuando se hace reaccionar con el aldehído



Formación de enolato y geometría

La interacción estérica de R_1 y R_2 da como resultado la formación del enolato *cis*, el cual normalmente es el predominante, pero la estereoselectividad está influenciada por el tamaño de R



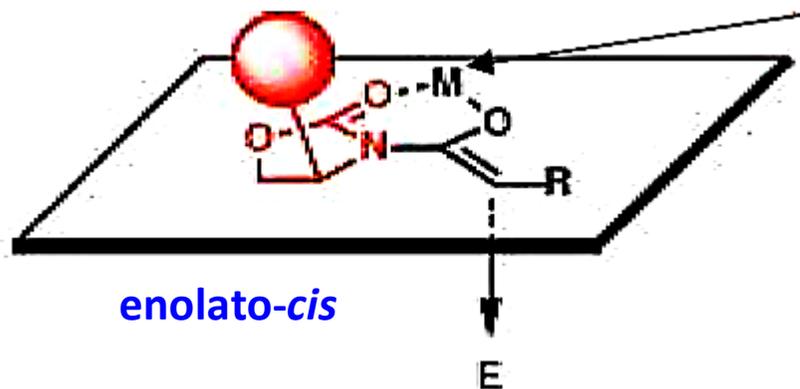
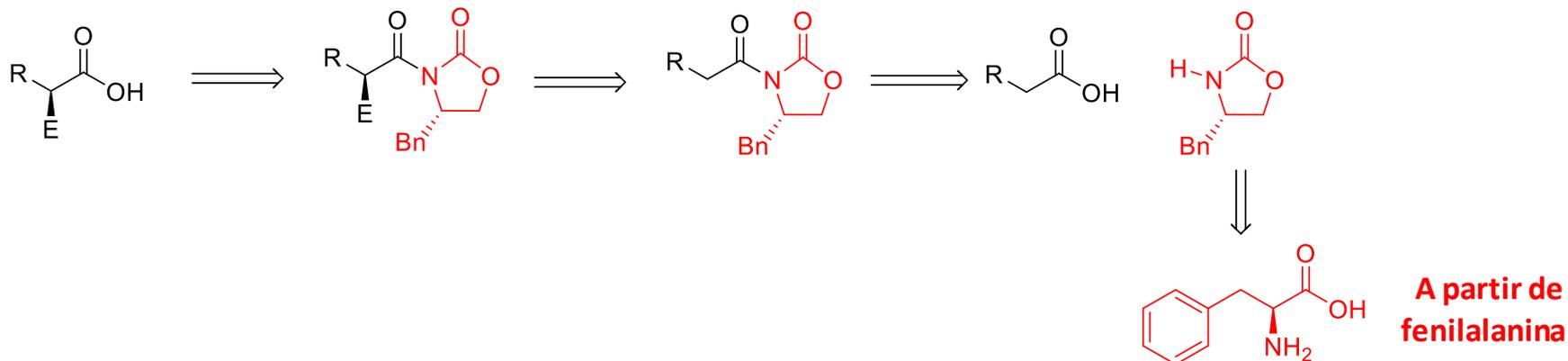
R = Et	30	70
<i>i</i> -Pr	60	40
<i>t</i> -Bu	> 98	< 2
O-CH ₃	5	95
NEt ₂	> 97	< 3



Alquilación estereoselectiva (diastereoselectiva) de enolatos proquirales

La alquilación de los enolatos proquirales de un ácido, está normalmente preformada con el uso de derivados quirales tales como amidas quirales (la aproximación de Meyer, aminoalcohol enantiopuro) o imidas (la aproximación de Evans de oxazolidinonas enantiopuras)

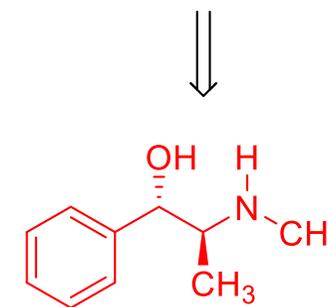
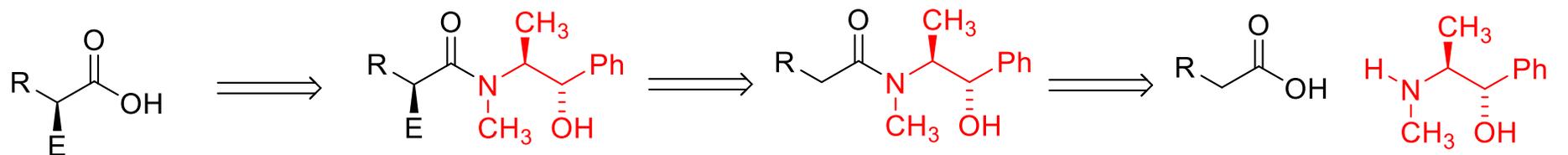
Aproximación de Evans



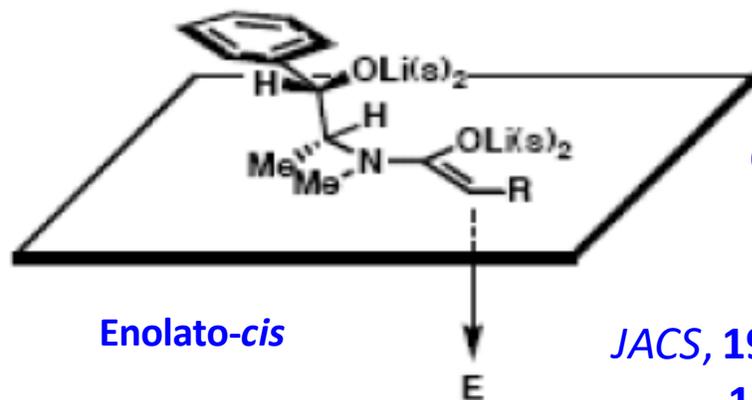
La formación del quelato es importante para la geometría del enolato y para la aproximación del electrófilo, $M = \text{Li}$
(JACS, 1990, 112,8215) d.e. > 95 % a 100 %.
Después de eliminar el auxiliar quiral, el ácido final se obtiene con un alto e.e.



Aproximación de Myers



**A partir de
seudoefedrina**



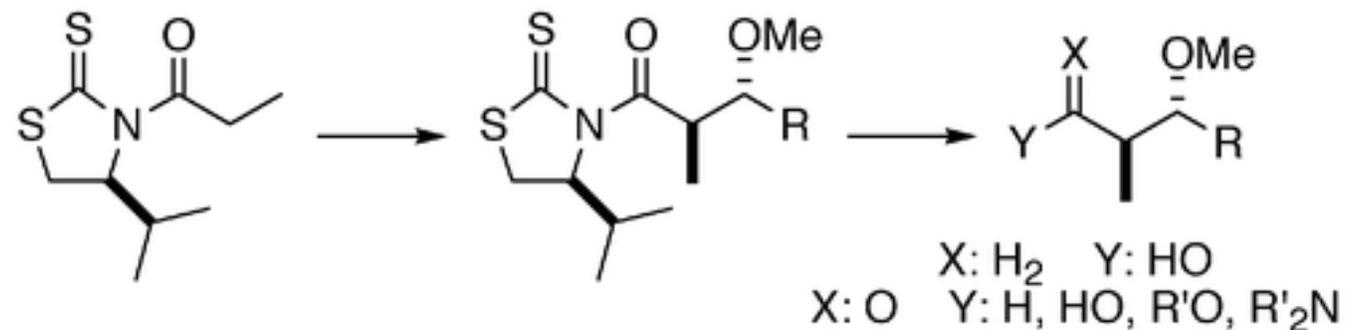
Enolato-*cis*

d.e. > 94 %
Rendimientos > 80 %

JACS, **1994**, 116, 9361
1995, 117, 8488

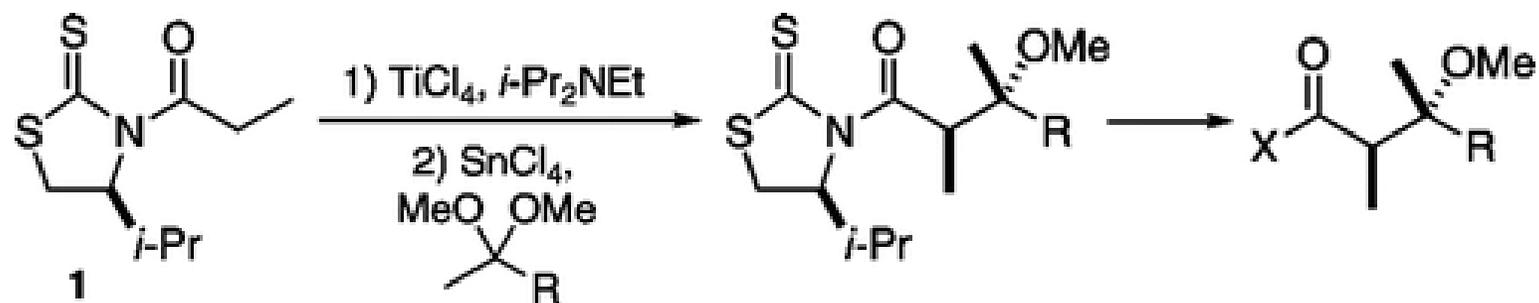
Enantioselective Addition of a Chiral Thiazolidinethione-Derived Titanium Enolate to Acetals Annabel Cosp Pedro Romea Pere Talavera Fèlix Urpí Jaume Vilarrasa Mercè Font-Bardia Xavier Solans

Org. Lett., 2001, 3 (4), pp 615–617



New Approach to the Stereoselective Synthesis of Tertiary Methyl Ethers Begoña Checa, Erik Gálvez, Ricard Parelló, Miriam Sau, Pedro Romea, Fèlix Urpí, Mercè Font-Bardia and Xavier Solans

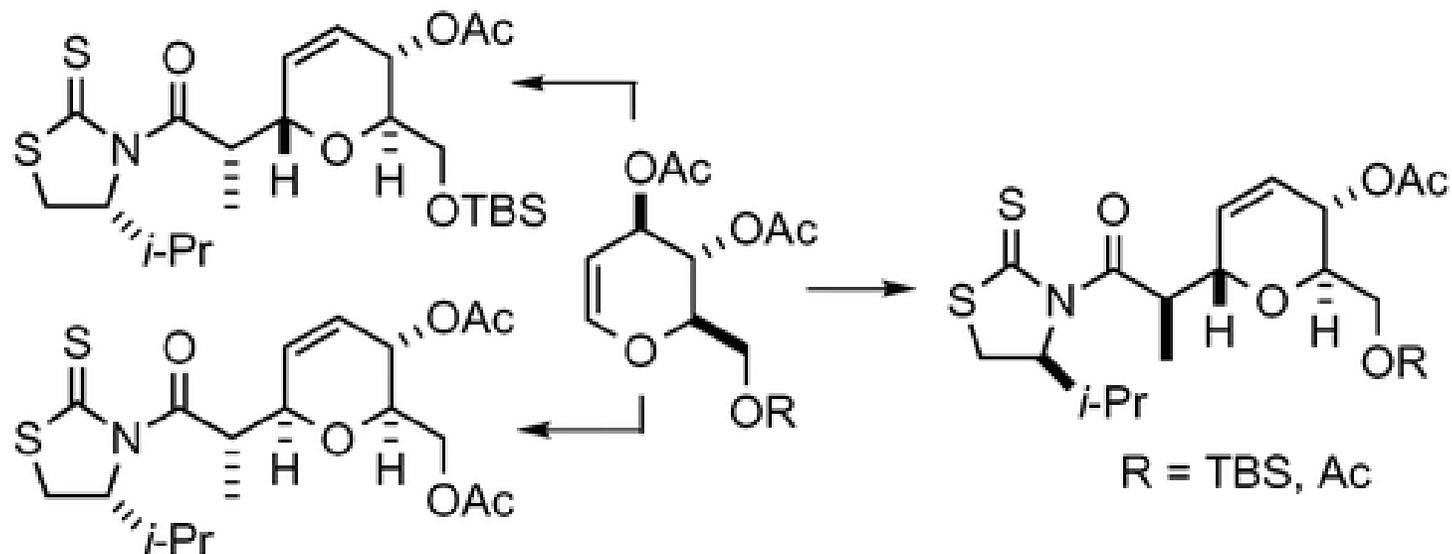
Org. Lett., 2009, 11 (10), pp 2193–2196



Unprecedented Highly Stereoselective α - and β -C-Glycosidation with Chiral Titanium Enolates

Igor Larrosa, Pedro Romea, Félix Urpí, Daniel Balsells, Jaume Vilarrasa, Mercè Font-Bardia, Xavier Solans

Org. Lett., 2002, 4 (26), pp 4651–4654

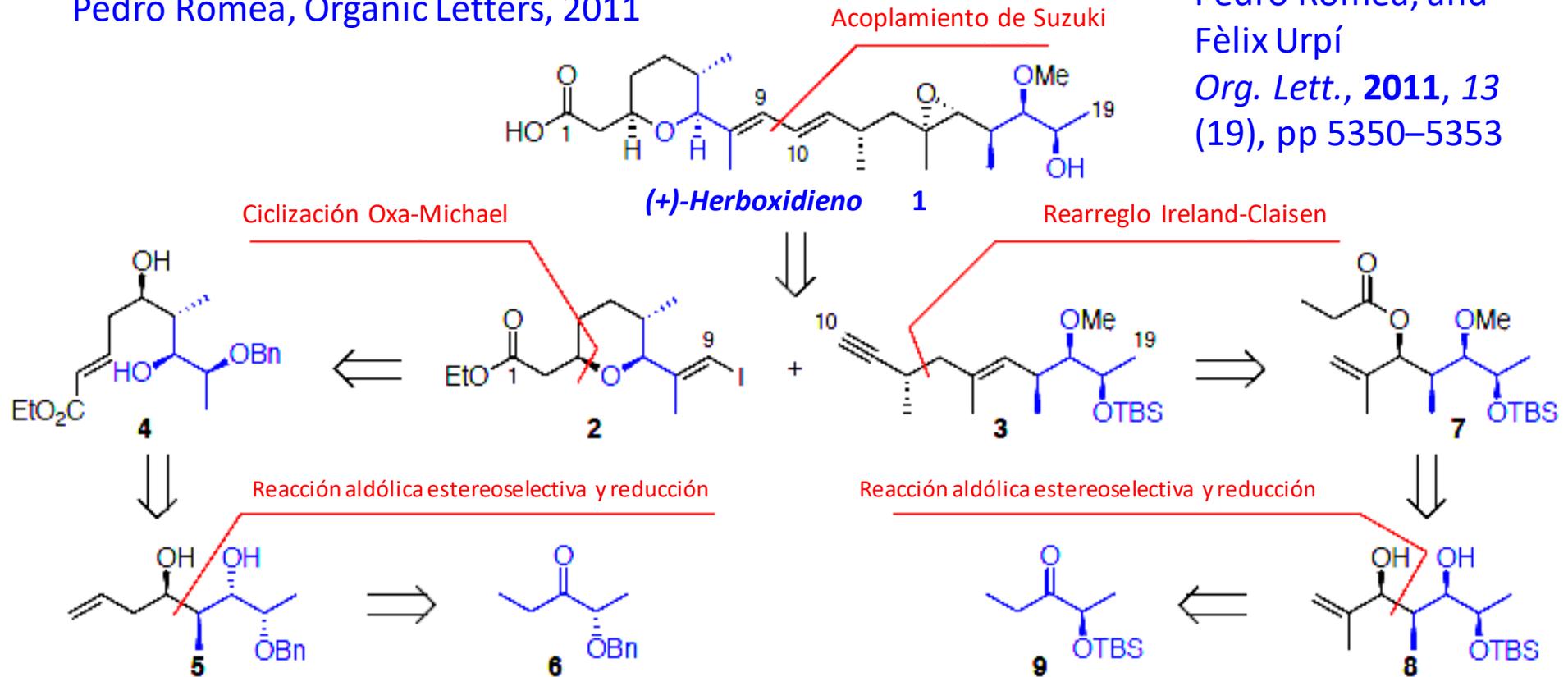


Síntesis total del (+)-Herboxidieno a partir de dos cetonas quirales derivadas del Lactato

Pedro Romea, Organic Letters, 2011

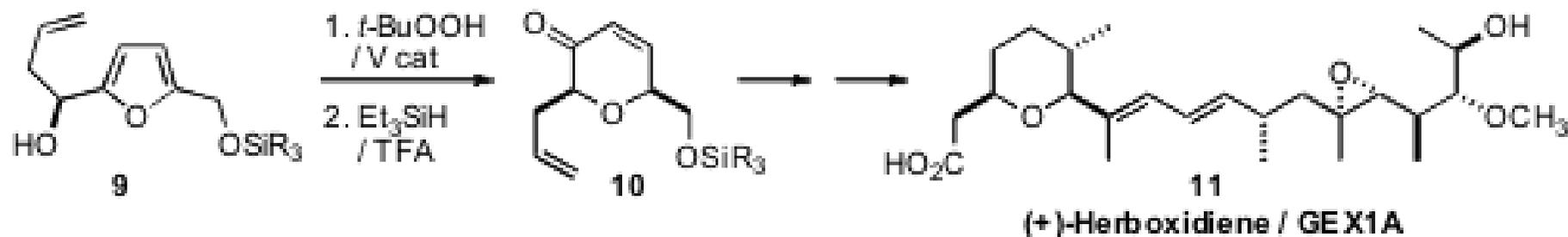
Miquel Pellicena,
Katrina Krämer,
Pedro Romea, and
Fèlix Urpí

Org. Lett., **2011**, *13*
(19), pp 5350–5353

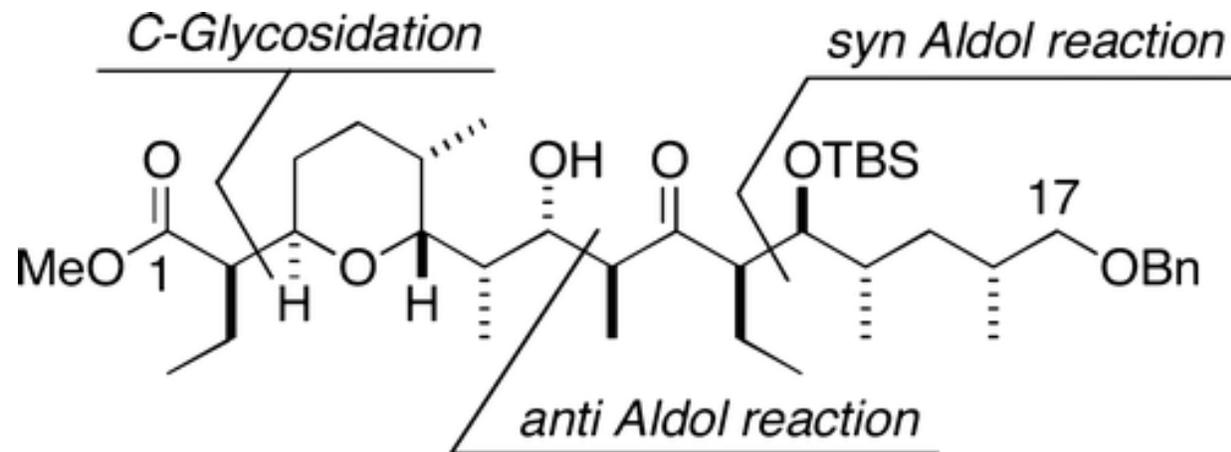


Arun K. Ghosh; *Org. Lett.* 2011, 13, 66.

Oxidative ring expansion of the enantiomerically-pure furan **9** to give, after reduction, the enone **10**. This established the tetrahydropyran of (+)-Herboxidiene (**11**), also known as GEX1A.



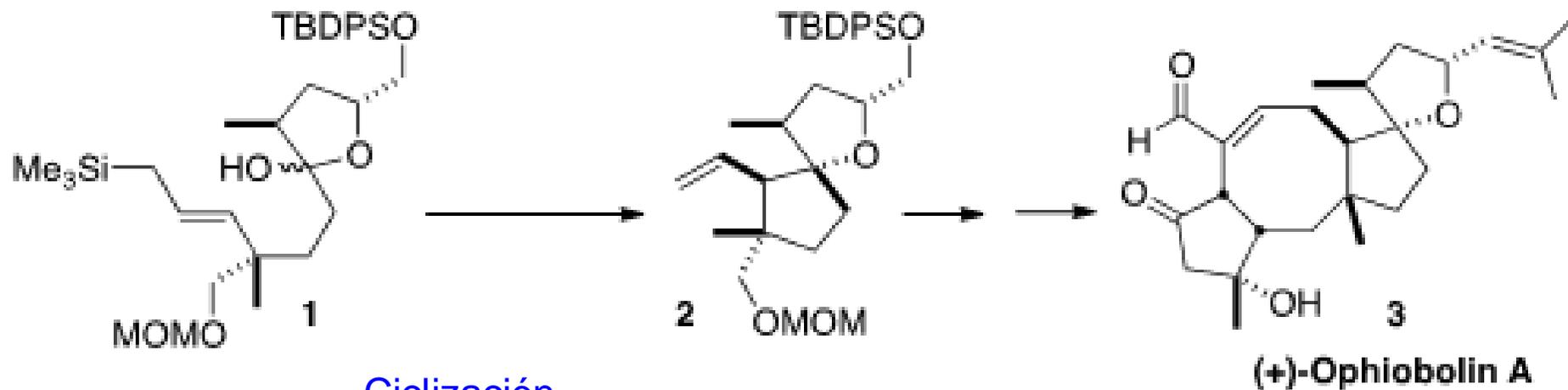
Stereoselective Synthesis of the Western Hemisphere of SalinomycinIgor
Larrosa Pedro Romea Fèlix Urpí
Org. Lett., 2006, 8 (3), 527–530



Síntesis de Masahisa Nakada de la Ophiobolin A

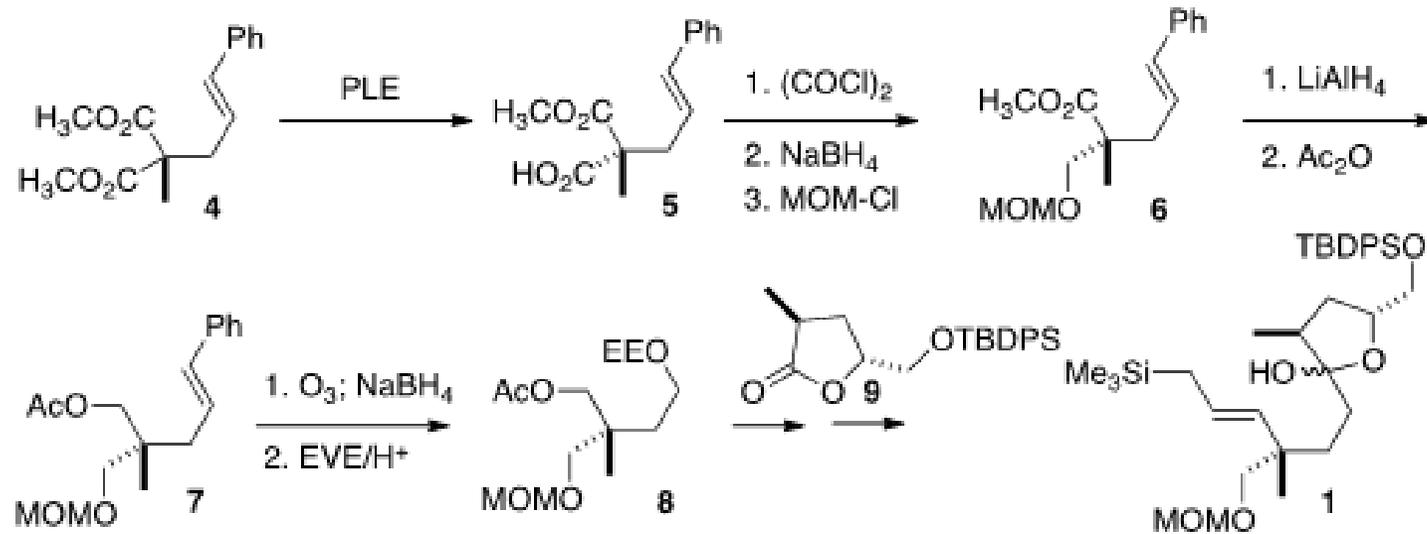


Ophiobolin A (**3**) presenta una toxicidad nanomolar hacia una amplia gama de líneas celulares de cáncer. Una característica central de este sesterterpene, aislado del hongo del arroz *Ophiobolus miyabeanus* , es el anillo de ocho miembros altamente sustituido. Se describe un paso clave en la síntesis de **3**

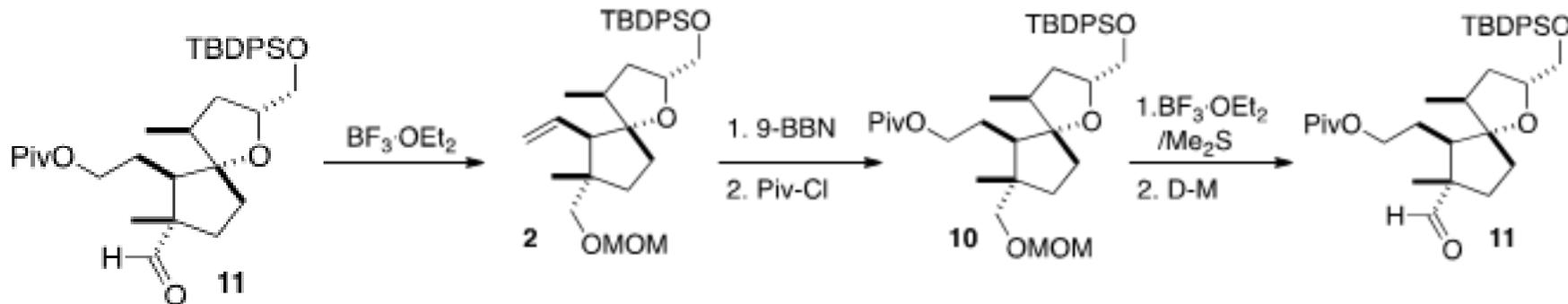


Ciclización
de **1** a **2**
empleando
catalisis ácida

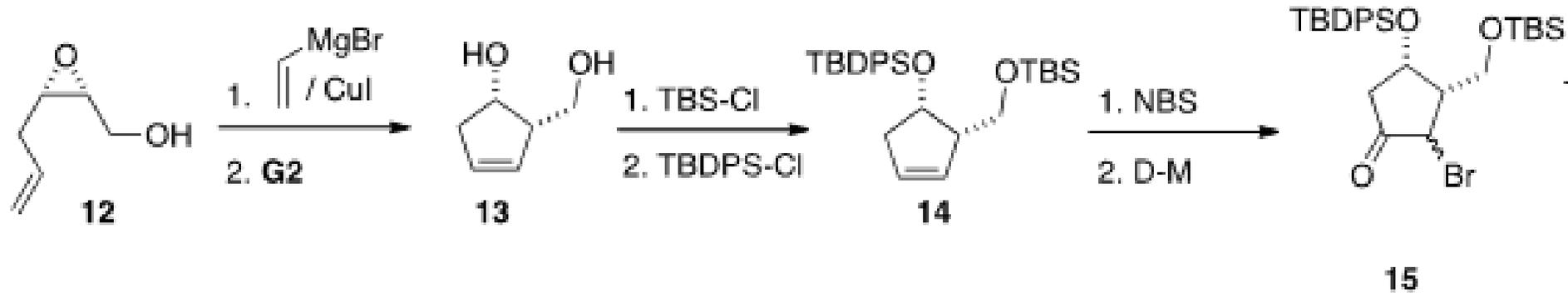
La preparación de **1** comenzó con la hidrólisis enantioselectiva de **4** al monoéster **5**. La reducción selectiva seguida de una protección dio **6**, el cual se llevó hasta **8**. el grupo etoxietil fue removido en forma selectiva, y el alcohol se transformó al yoduro (no mostrado) el cual se hizo reaccionar con la lactona **9** para dar **1**



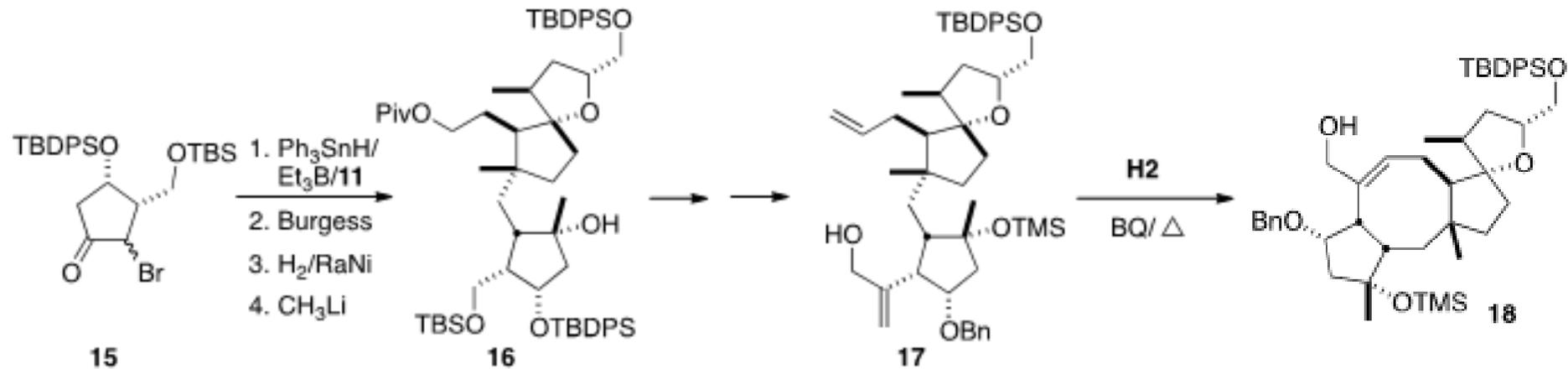
La ciclización de **1** podría poner en peligro el centro estereogénico adyacente al carbonilo enmascarado, por lo que se podrían formar ocho diastereómeros. La optimización cuidadosa permitió obtener el producto deseado **2** con un rendimiento útil. La hidrobromación dio **10**, el cual se transformó en aldehído **11**



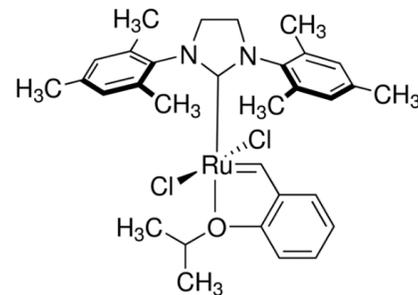
La ciclopentanona **15** se preparó a partir del epóxido **12**, enriquecido enantioméricamente. La apertura con bromuro de vinilmagnesio seguida de un tratamiento con el catalizador de 2^a. Generación de Grubs permitió obtener el diol **13**, el cual fue protegido en forma selectiva para obtener **14**. La bromohidrina derivada fue una mezcla de regioisómeros y diasterómeros, de los cuales, después de una oxidación, predominó **15**.



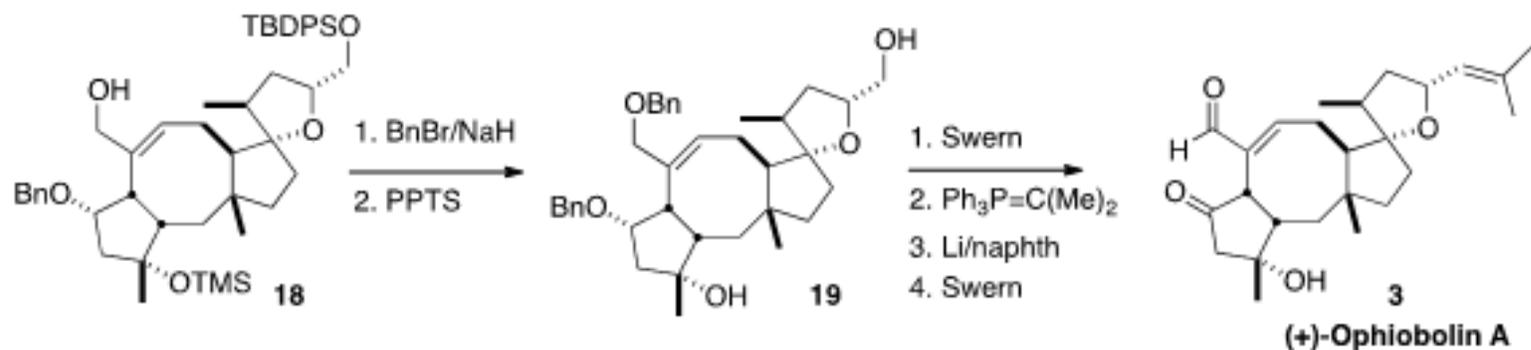
La generación del enolato de boro a partir de **15**, en presencia de **11** dio el producto aldólico, que podría ser deshidratado con el reactivo de Burgess. La reducción con Ni-Raney permitió establecer el centro estereogénico adyacente a la cetona.



La metátesis para cerrar el anillo de ocho miembros no fue trivial. Al final se encontró que **17** podría ser inducida a ciclizar, a temperatura elevada, utilizando el catalizador Hoveyda de segunda generación.



La manipulación rutinaria del grupo funcional permitió completar la síntesis de (+)-Ofiobolina (**3**).



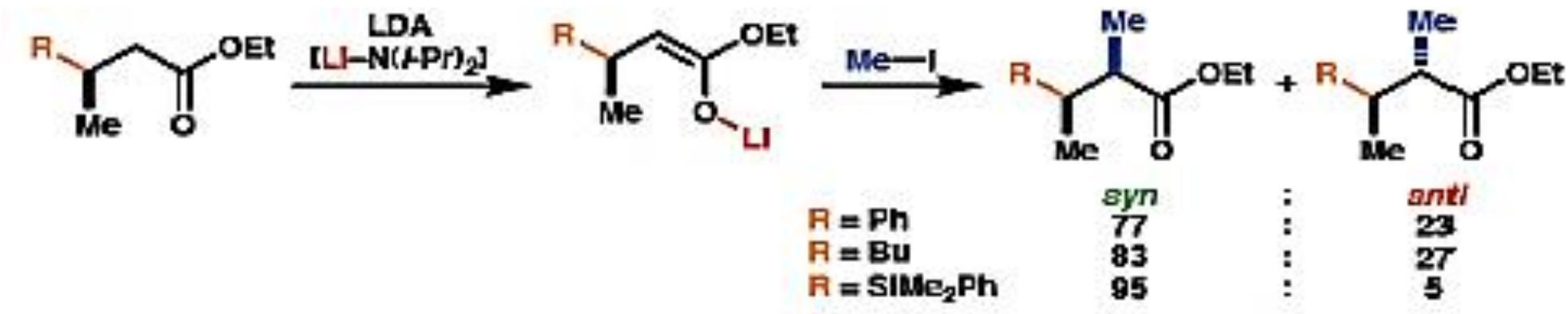
Anteriormente Neil E. Schore de la Universidad de California, en Davis, mostró (Tetrahedron Lett 1994, 35, 1153. DOI: 10.1016 / 0040-4039 (94) 88010-7) que la apertura de epóxidos obtenidos a través de la metodología de Sharpless, como **12** con nucleófilos de vinilo fue inesperadamente flexible. Una serie de condiciones dio la inversión esperada, pero las condiciones alternas condujeron a la apertura con una retención limpia (o doble inversión) de la configuración absoluta



ALQUILACIÓN ESTEREOSELECTIVA (DIASTEREOSELECTIVA) DE ENOLATOS QUIRALES

La alquilación simple de un enolato quiral ocurre generalmente con muy alta diastereoselectividad.

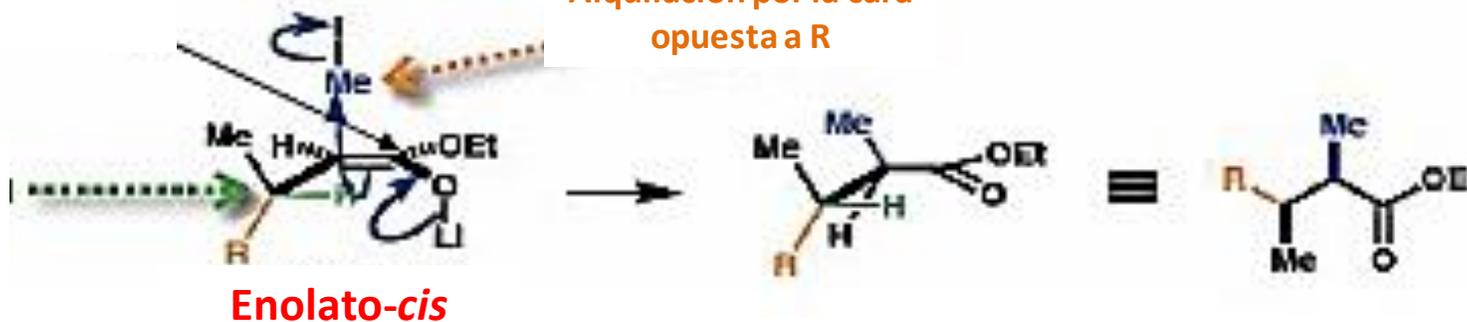
Dado que el enolato-*cis* se forma normalmente con conformero reactivo dando una alta diastereoselectividad, el teniendo en cuenta la tensión en el alqueno A(1,3) (A = Alílica)



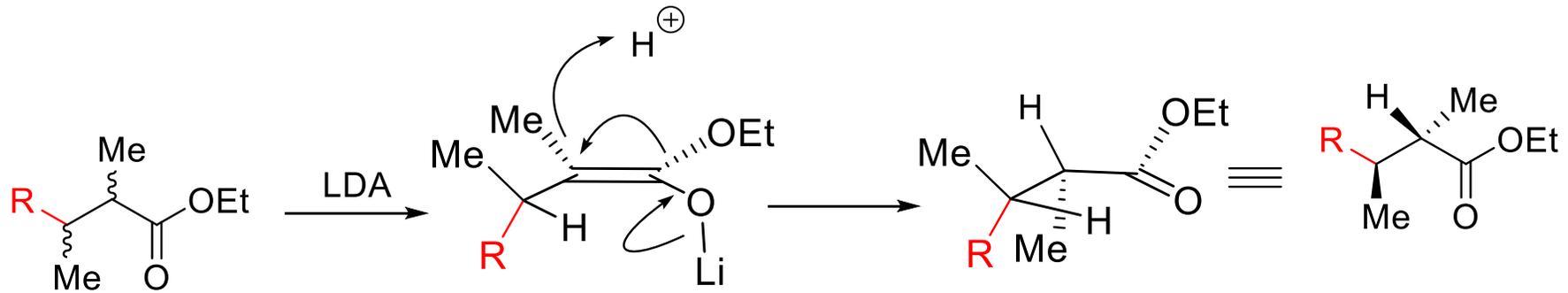
La geometría del enolato no es importante

Alquilación por la cara opuesta a R

Conformación más estable:
C-H paralelo con el enlace C=C

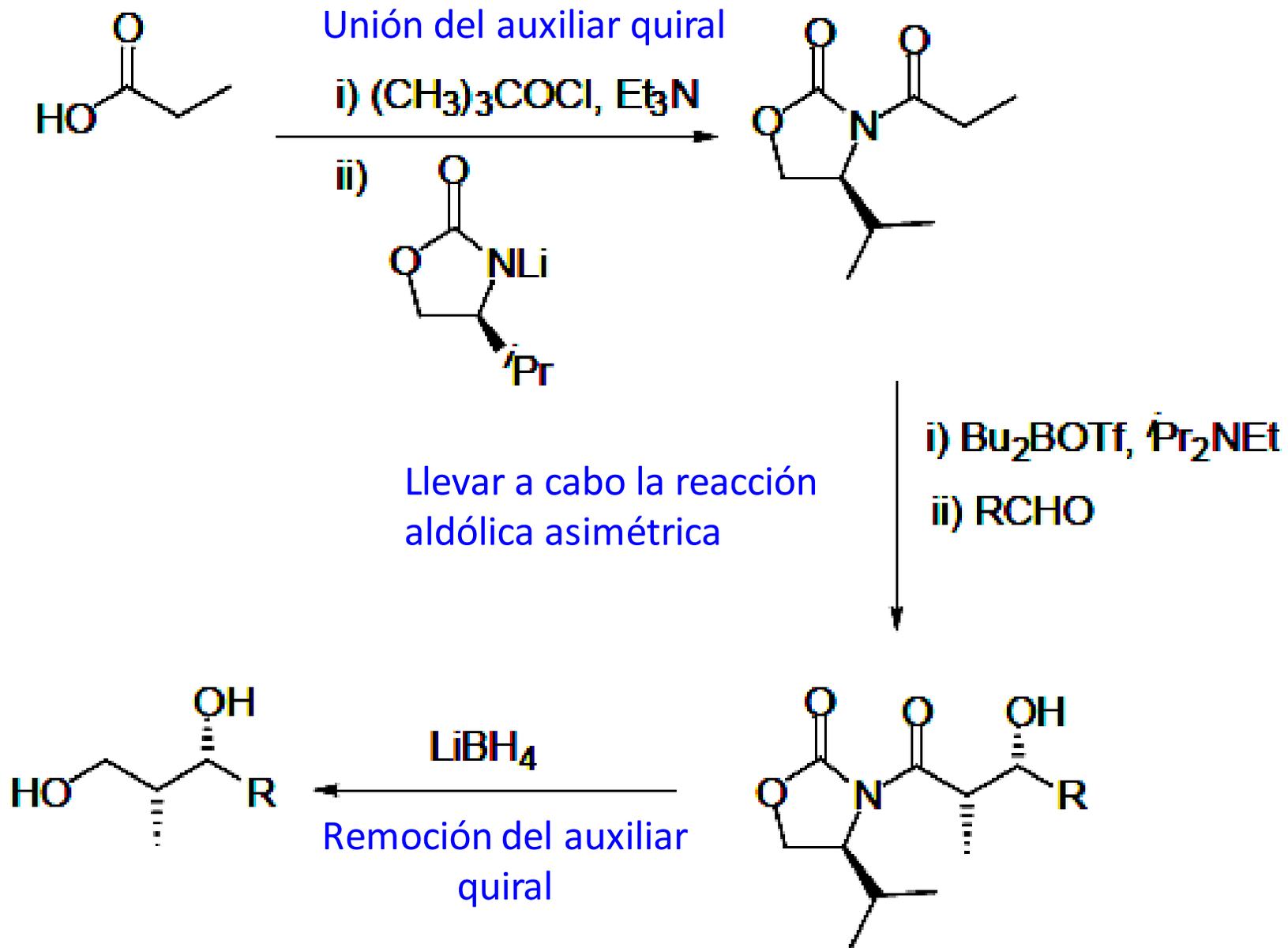


Con los sustituyentes más grandes, R-, la selectividad es mayor
Es probable que el diastereoisómero minoritario se forma por la aproximación del electrófilo por la posición en donde está el grupo R y no reacciona con el enolato-*trans*.

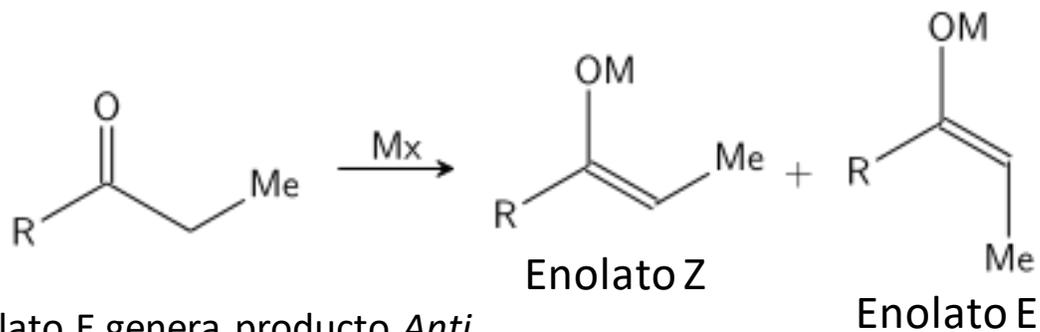


Es posible cambiar la diastereoselectividad usando simplemente el protón como electrófilo en el tratamiento final de la reacción para aislar el enolato alquilado





Modelo Zimmerman–Traxler



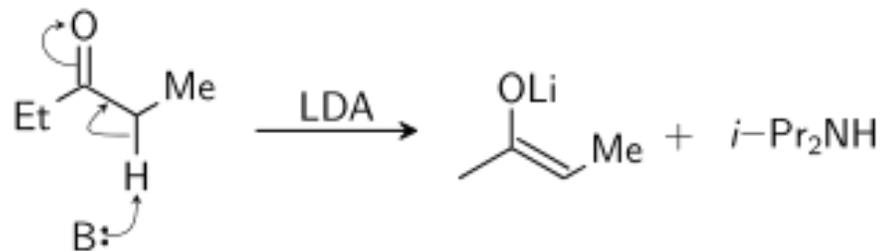
Enolato E genera producto *Anti*



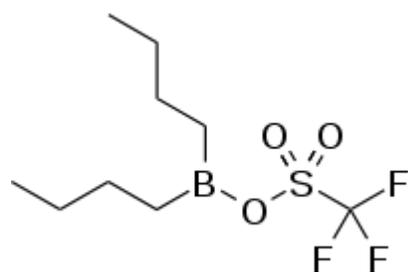
Enolato Z genera producto *Sin*



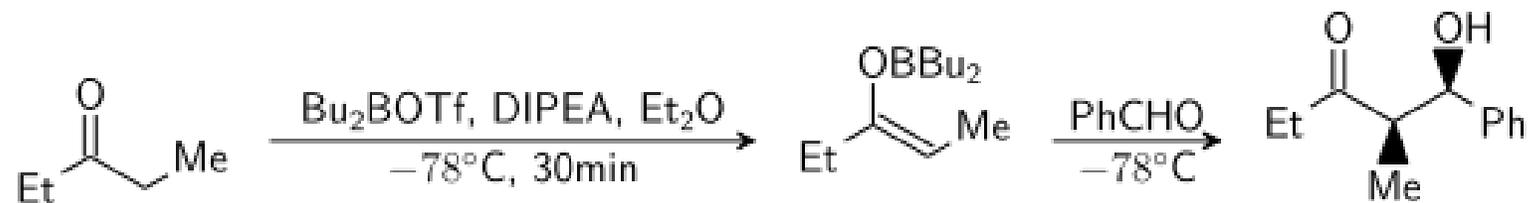
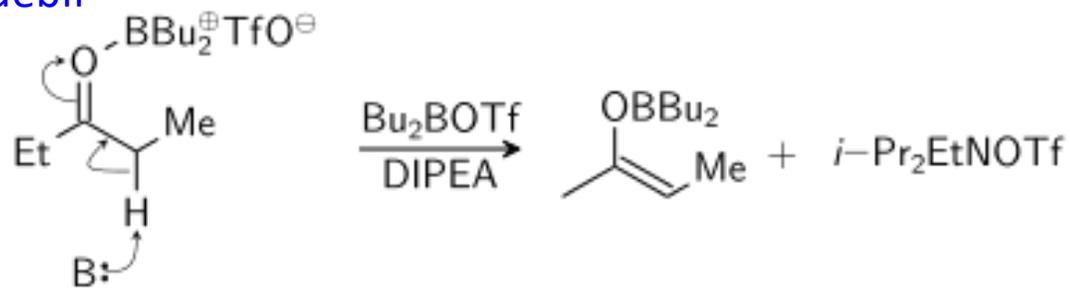
Base fuerte



Ácidos de Lewis

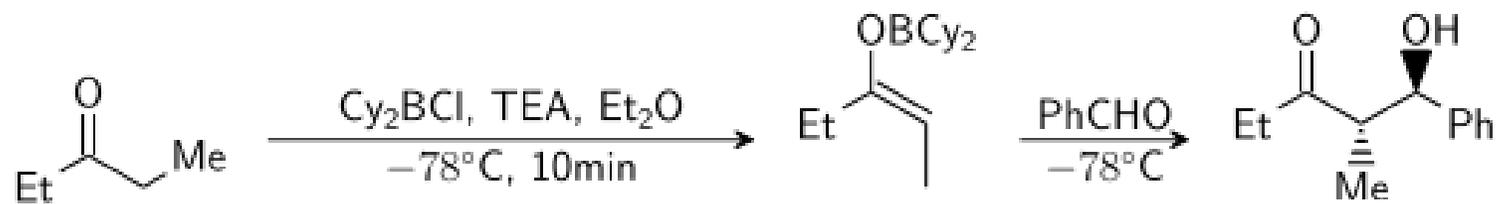


Base débil



97 %, Enolato Z

99 %, Sin

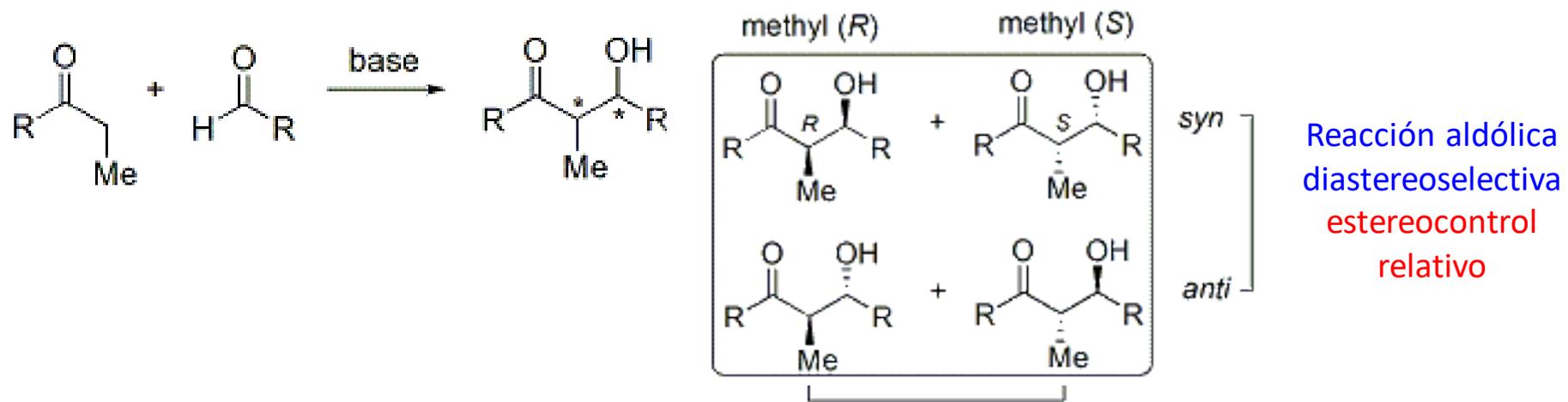


>99 %, Enolato E

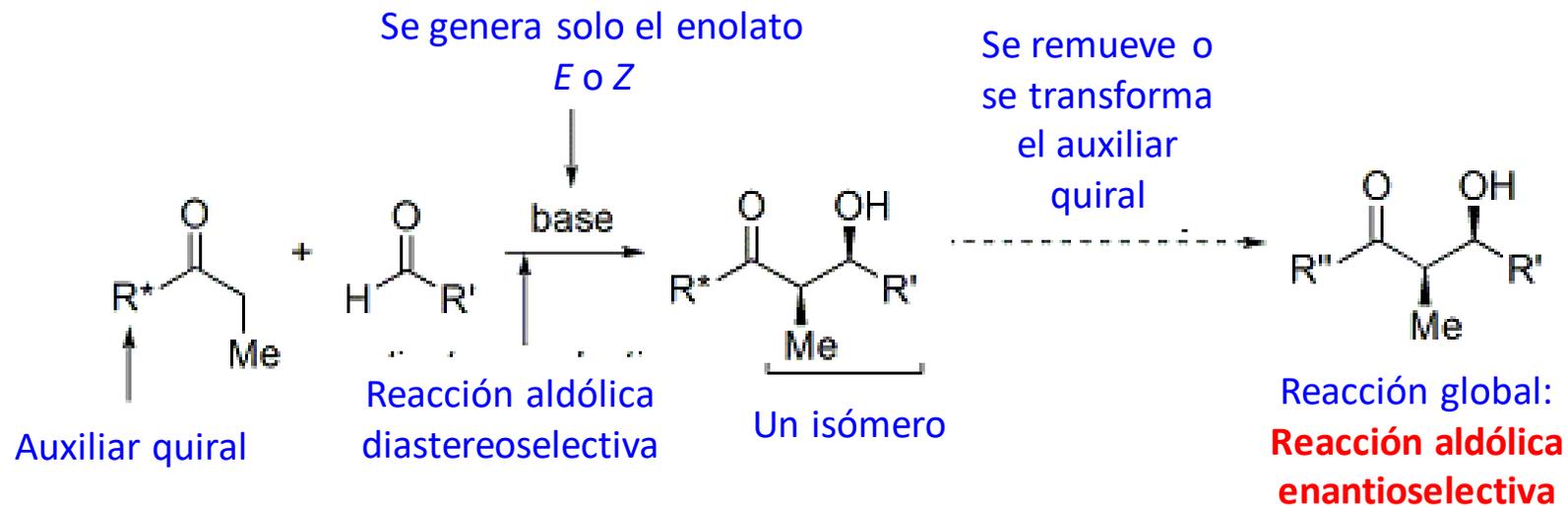
>97 %, Anti

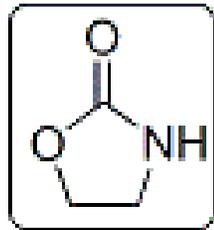
Química de la oxazolidinona de Evans

Se forman 2 nuevos estereocentros,
se deberían formar 4 estereoisómeros

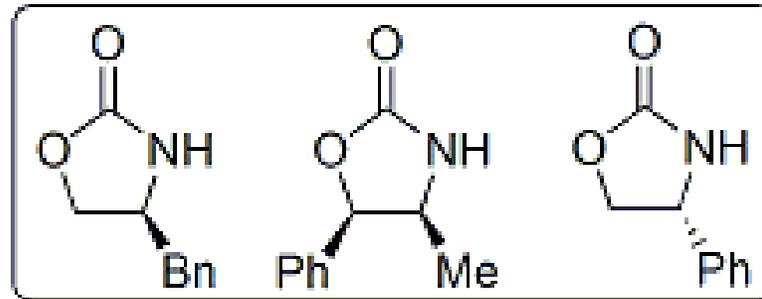


Reacción aldólica enantioselectiva
estereocontrol absoluto

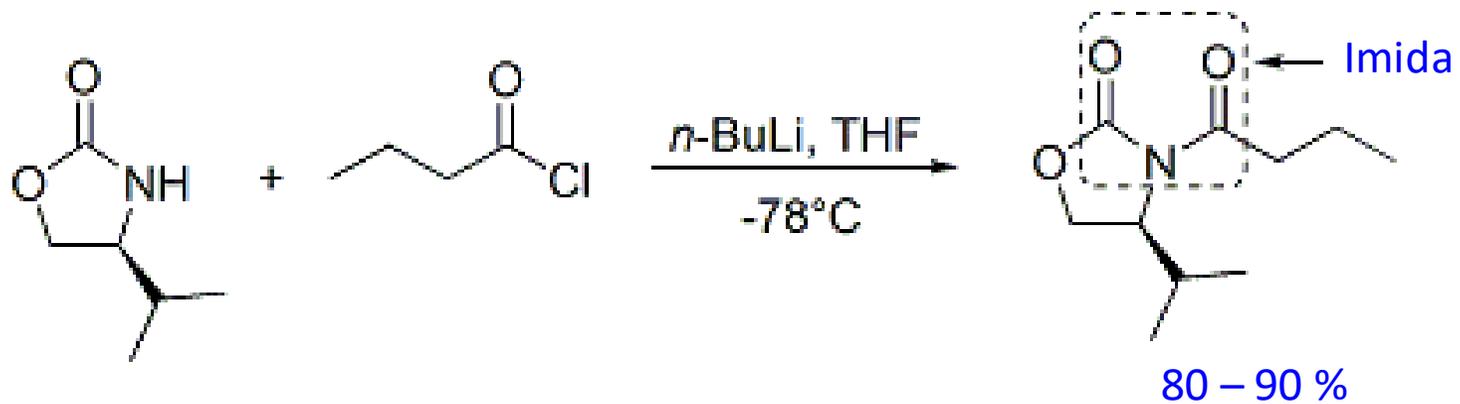




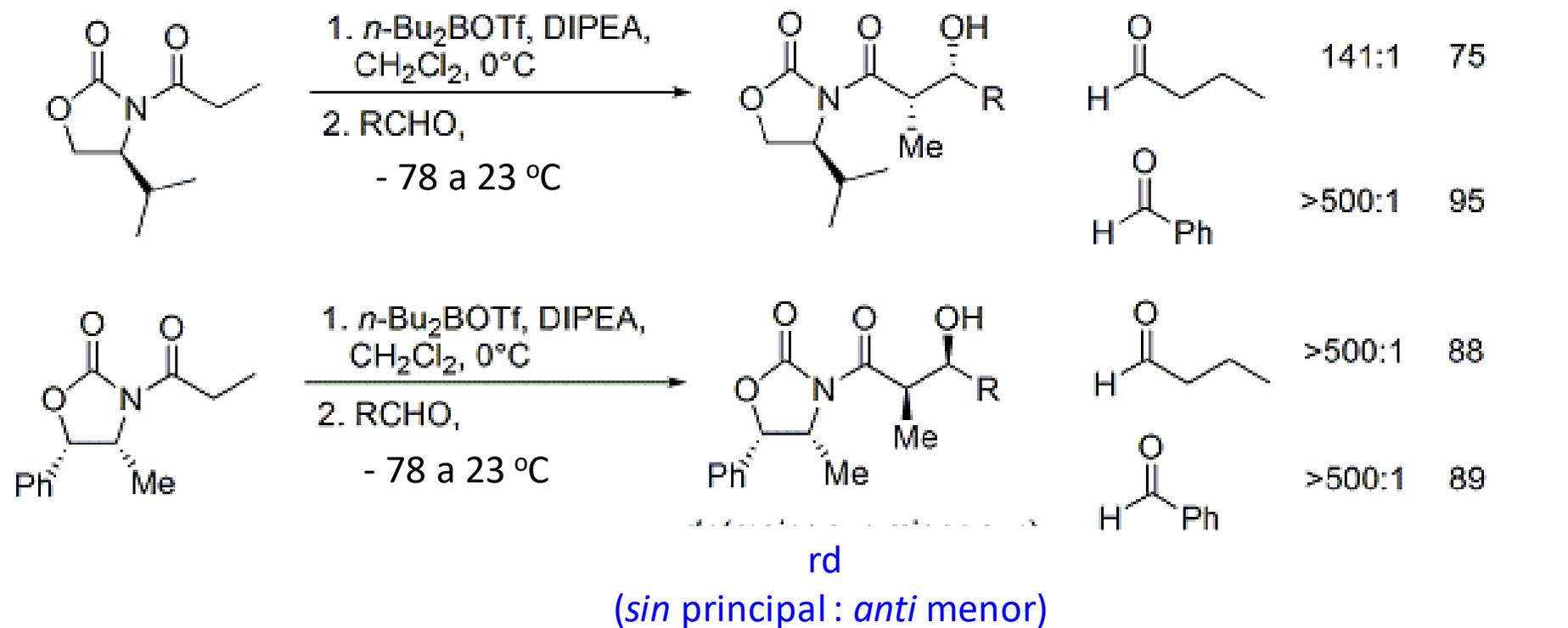
Una oxazolidinona

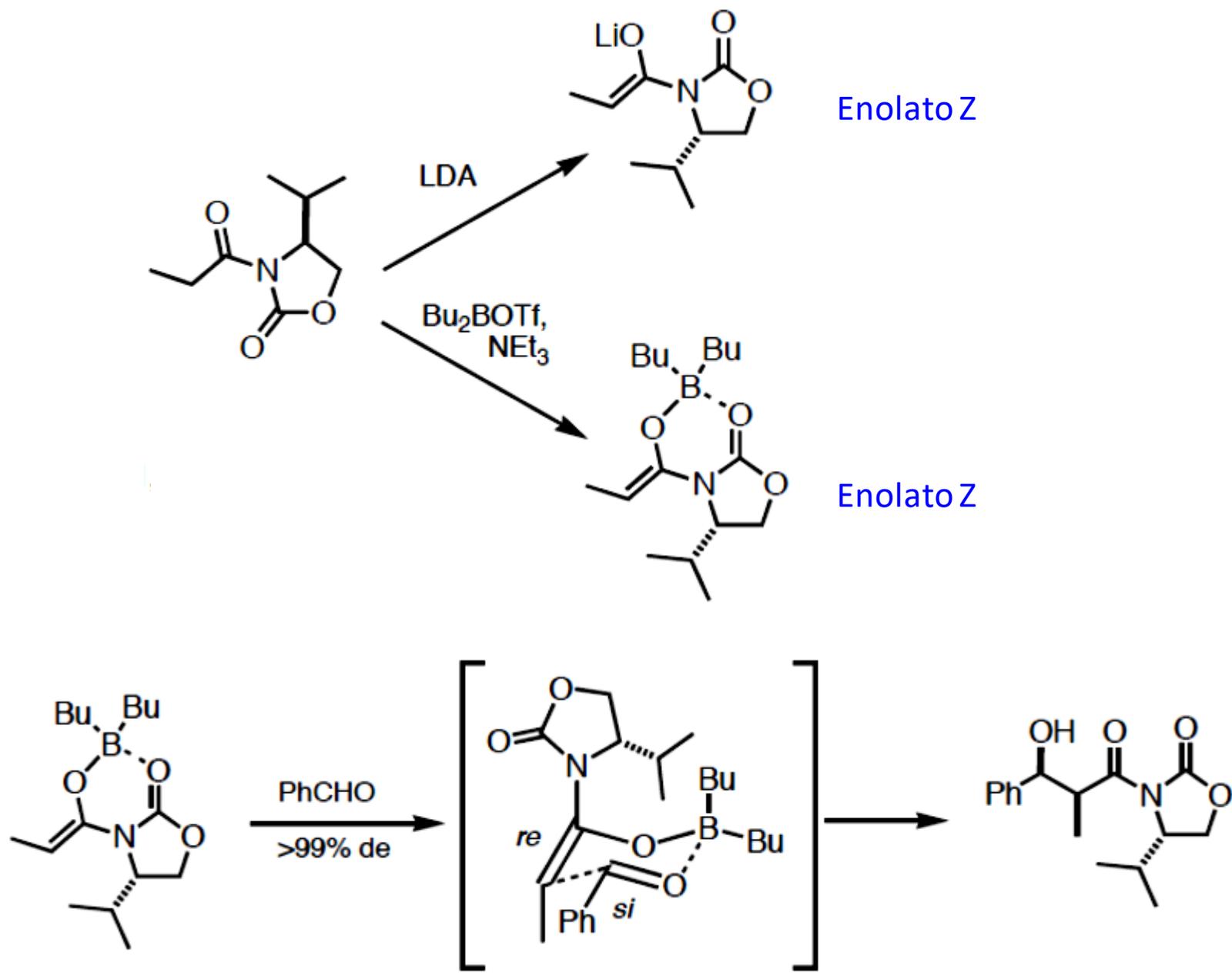


Oxazolidinonas comercialmente disponibles



Aldol de imida: con una alta diastereoselectividad



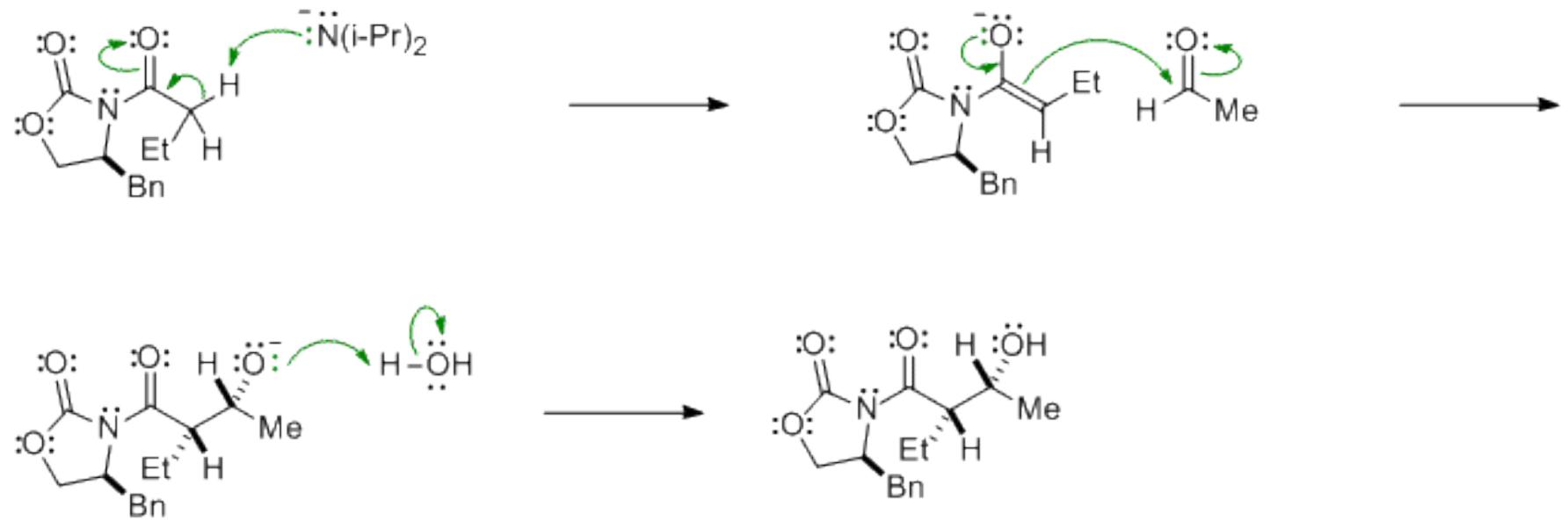
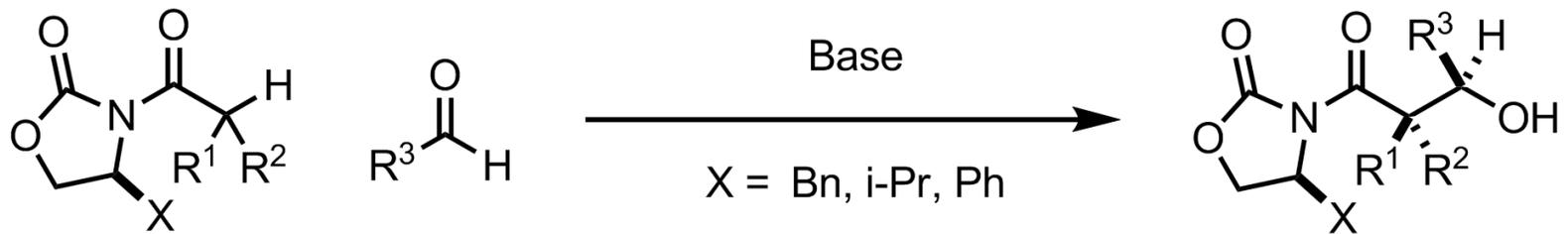


D. A. Evans, *JACS* 1981, 103, 2127

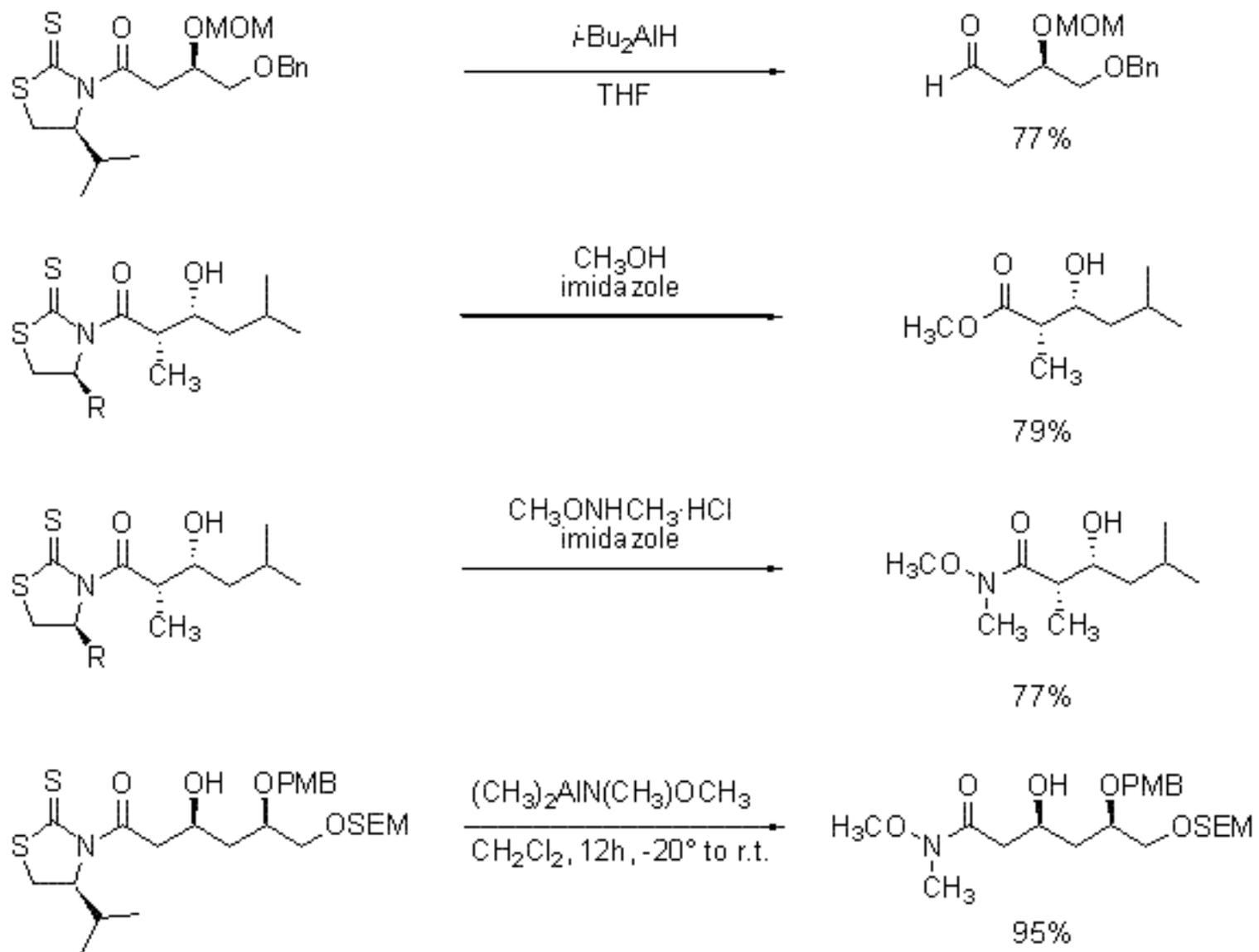
Bu₂BOTf: A Powerful Tool in Stereoselective Synthesis

Synlett 2003(2): 0277-0278

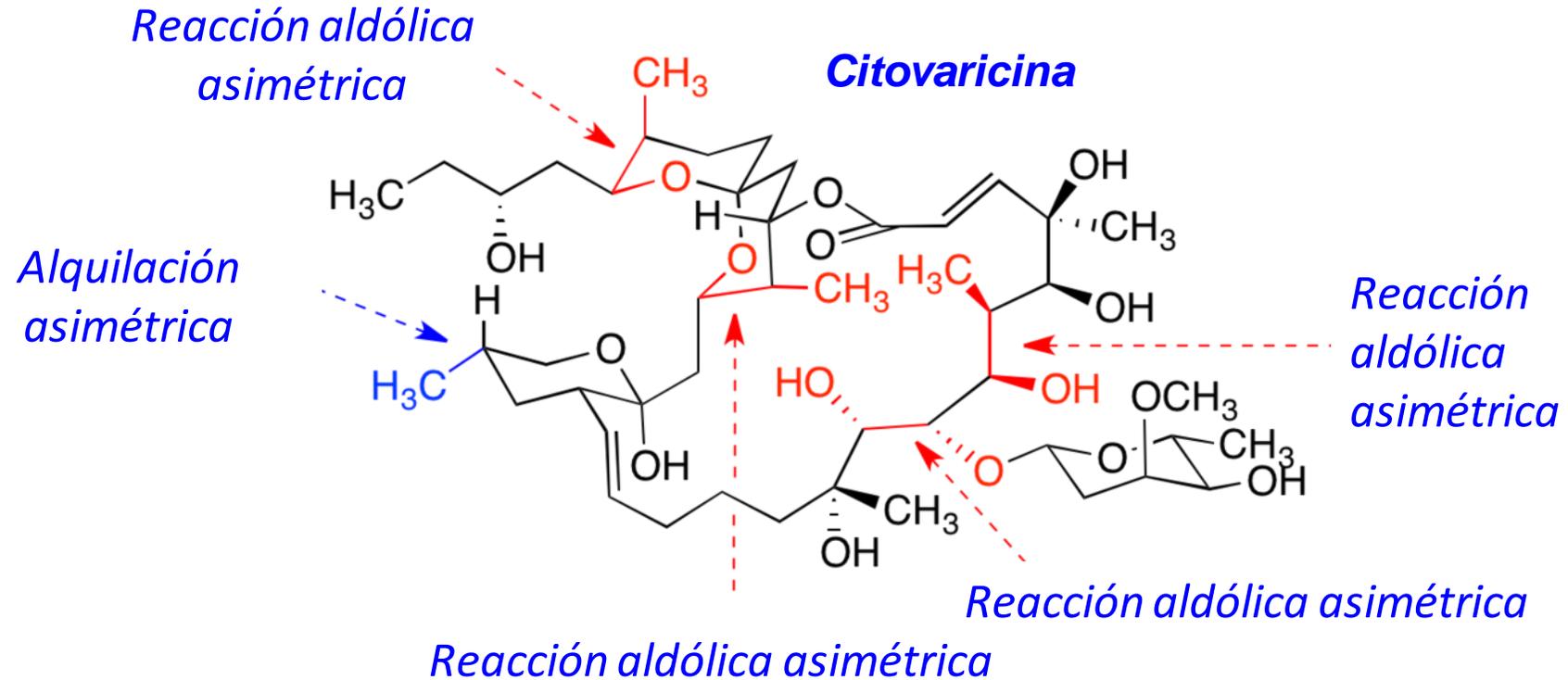
DOI: [10.1055/s-2003-36808](https://doi.org/10.1055/s-2003-36808)



Remoción del auxiliar quiral

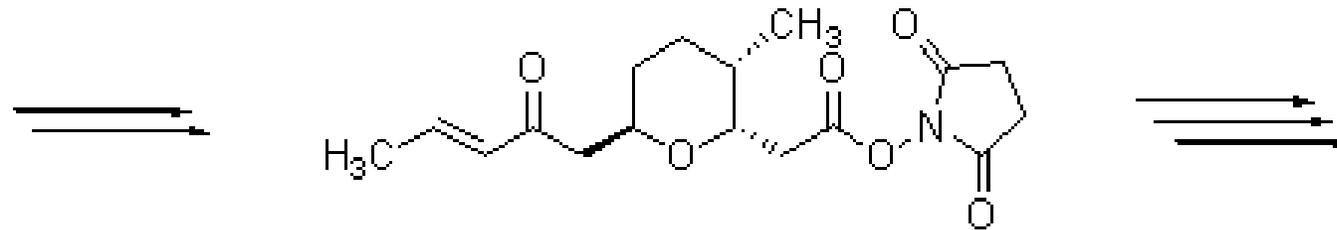
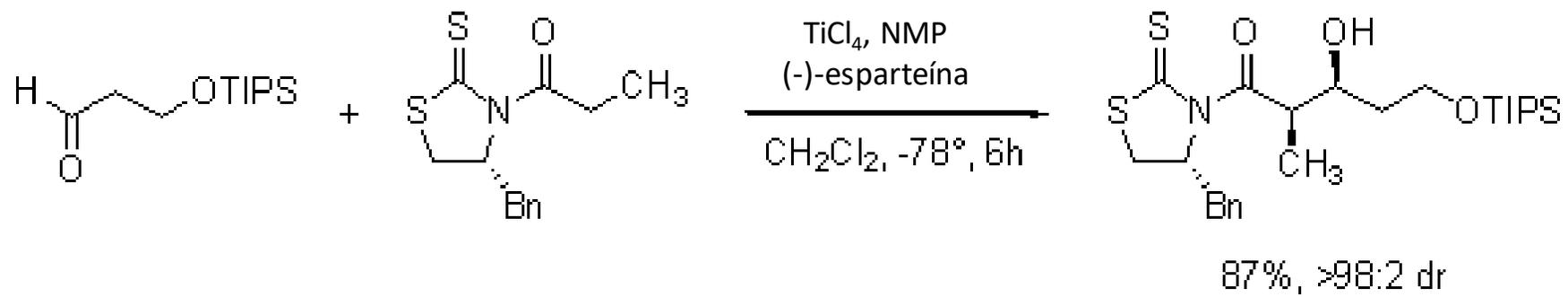


Síntesis total de la *Citovaricina*, un antibiótico macrólido

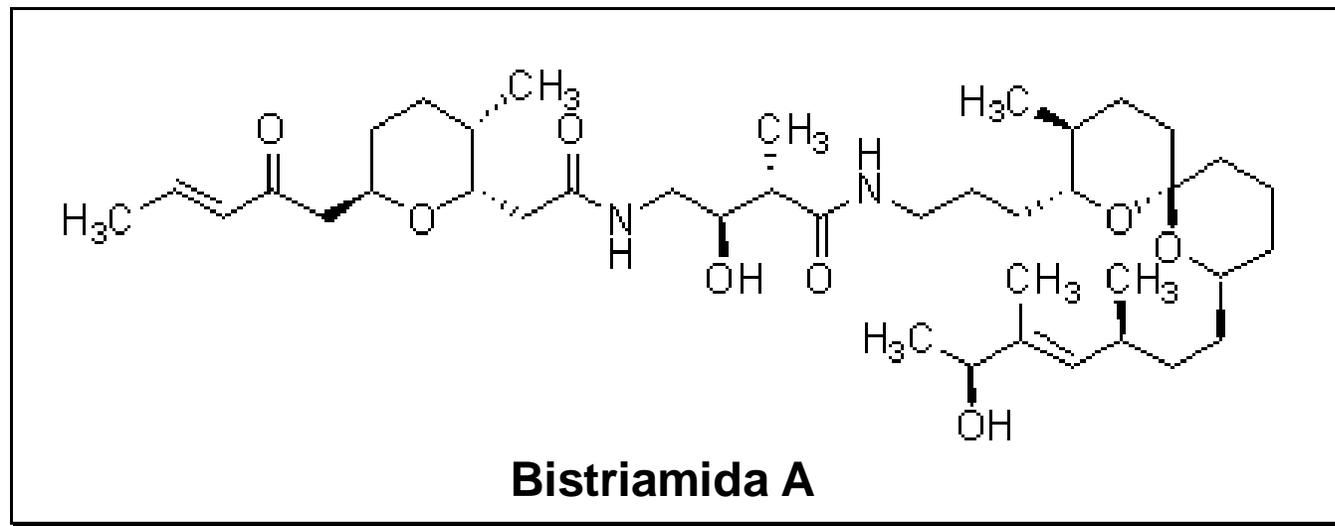


https://en.wikipedia.org/wiki/Chiral_auxiliary#/media/File:Cytovaricin_analysis.png

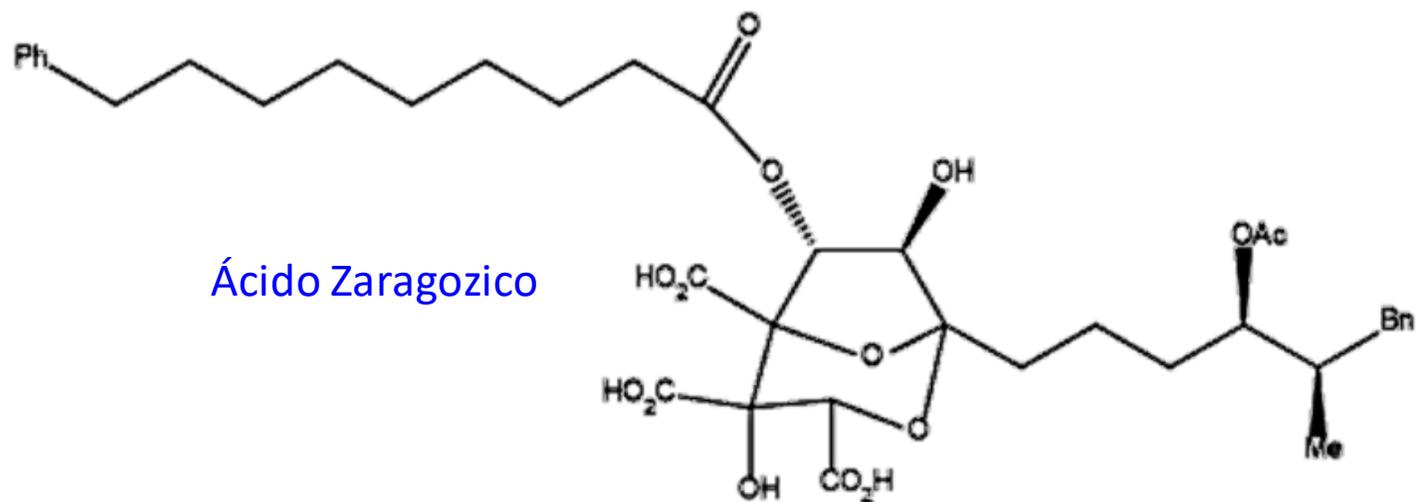
Total synthesis of the macrolide antibiotic cytovaricin
David A. Evans, Stephen W. Kaldor, Todd K. Jones, Jon Clardy, and Thomas J. Stout
J. Am. Chem. Soc., **1990**, 112 (19), 7001–7031



Fragmento de pirano



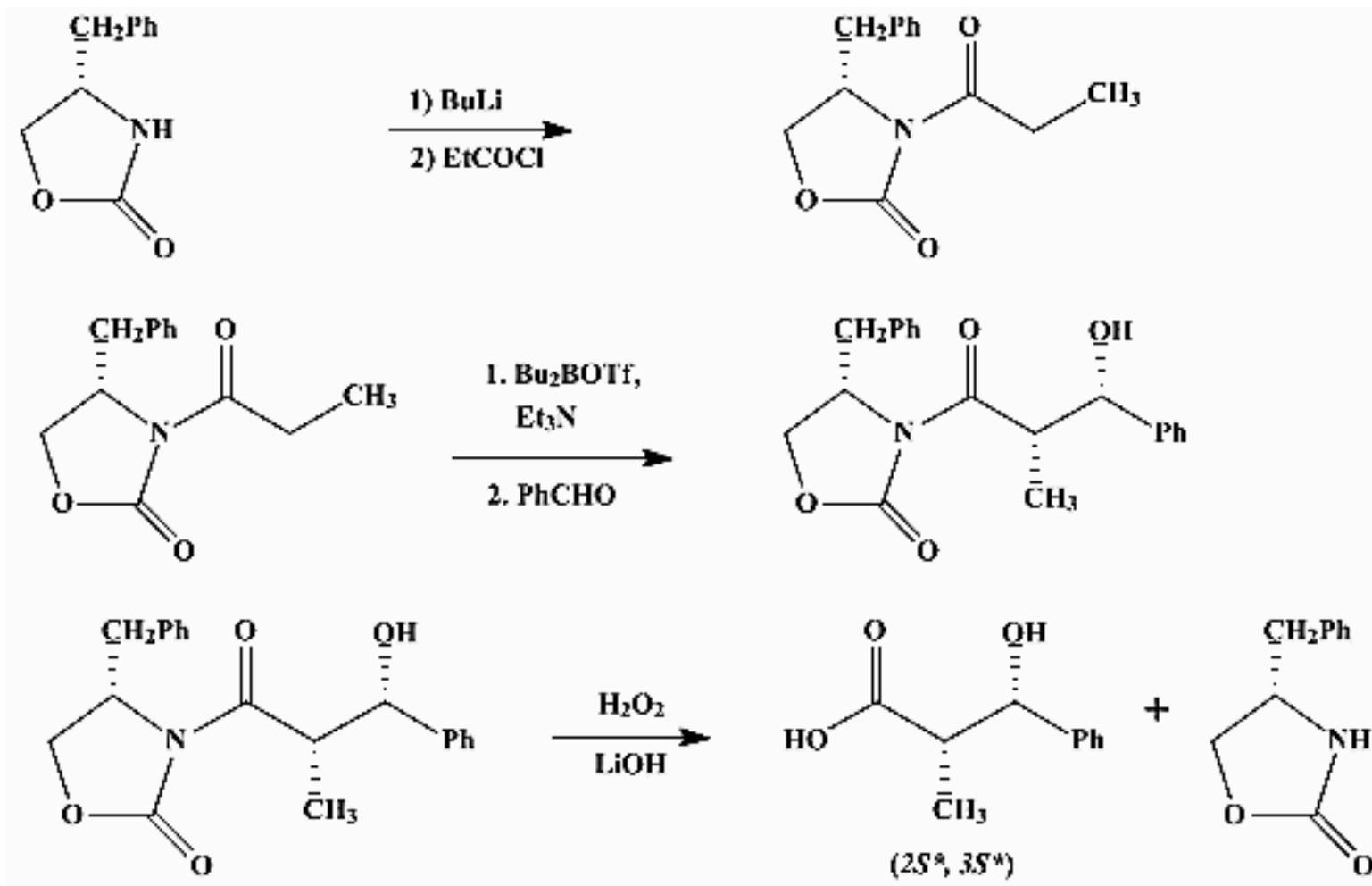
Síntesis del Ácido Zaragozico por David A. Evans



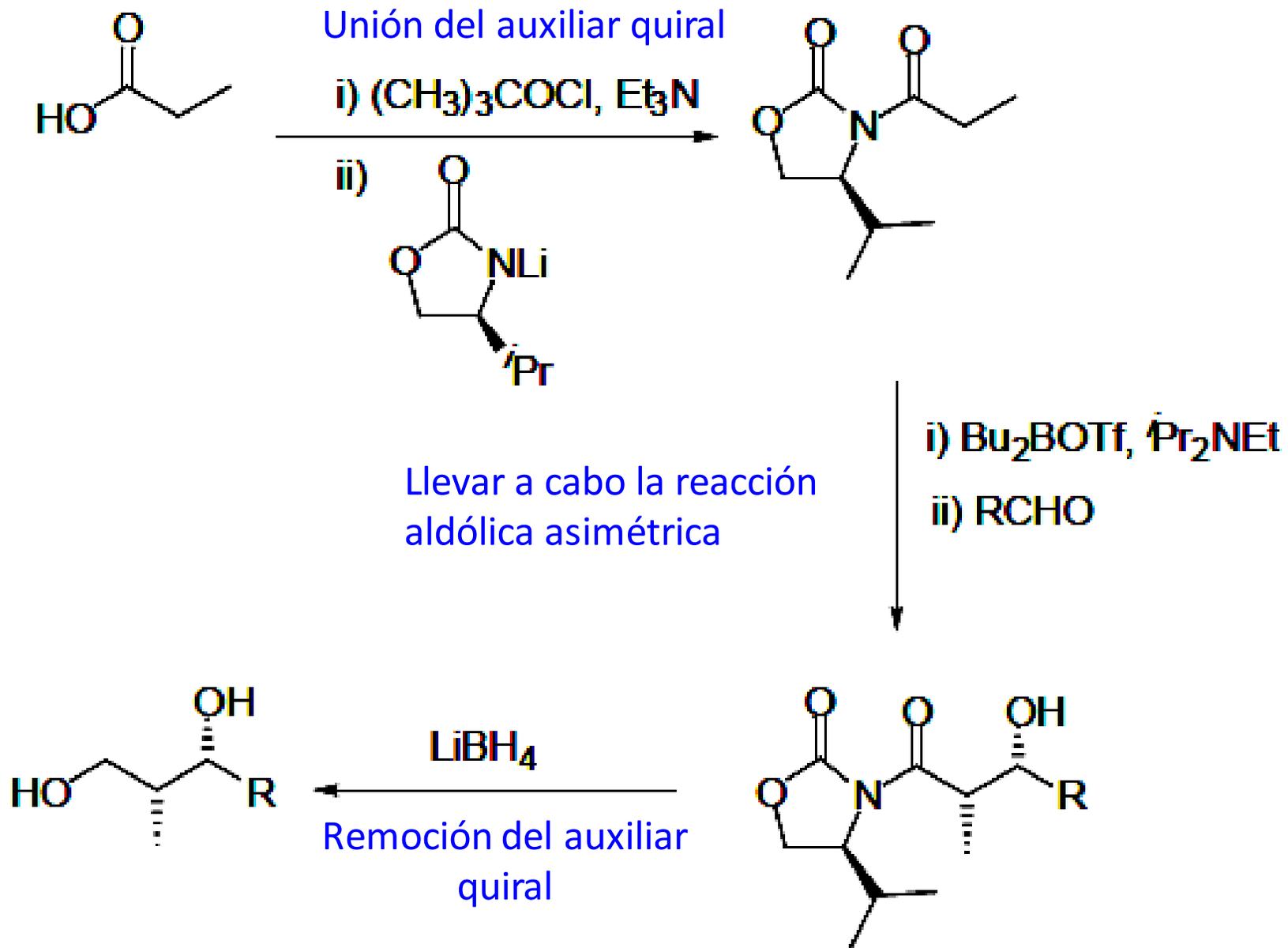
Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 8403

J. Am. Chem. Soc. **1994**, *116*, 12111

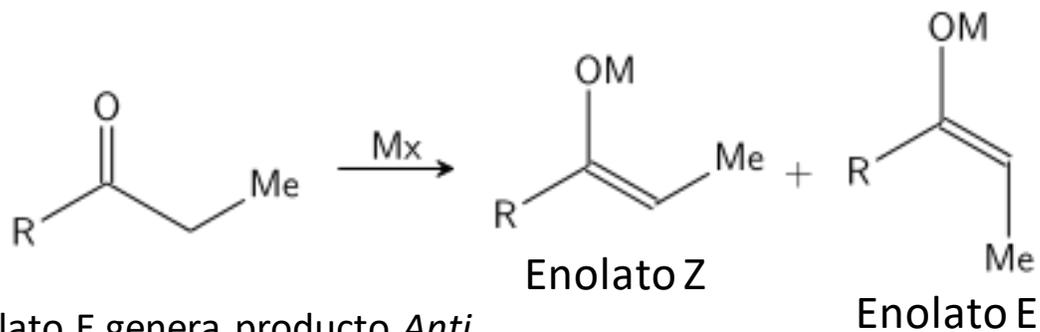
Diastereoselective aldol condensation using a chiral oxazolidinone auxiliary: (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-3-phenyl-2-methylpropanoic acid



James R. Gage and David A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, 68, 83



Modelo Zimmerman–Traxler



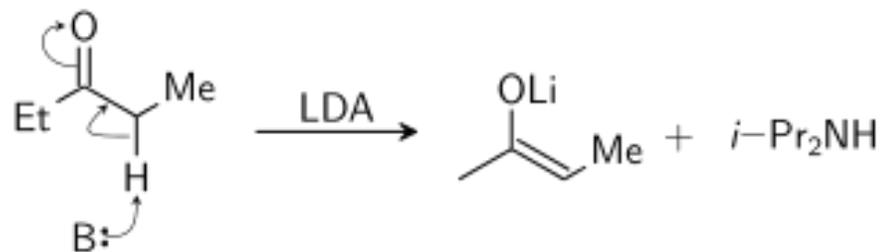
Enolato E genera producto *Anti*



Enolato Z genera producto *Sin*

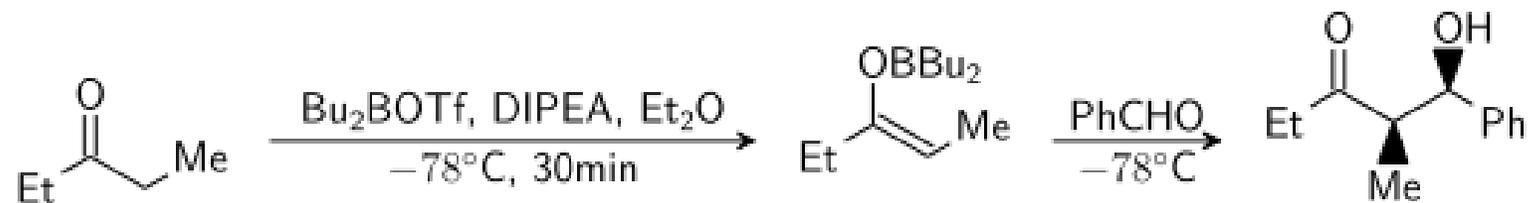
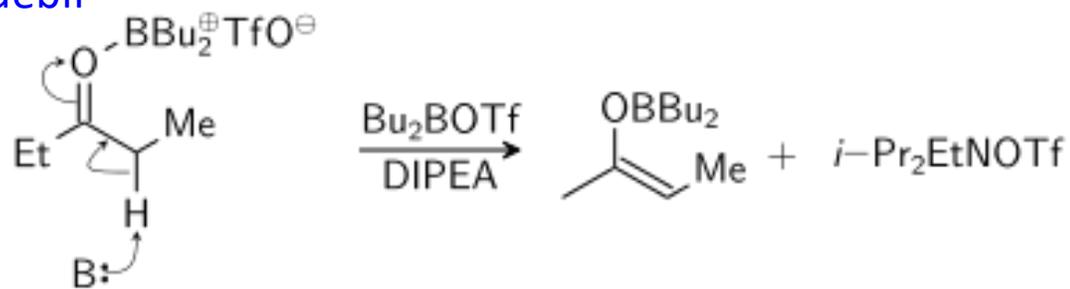
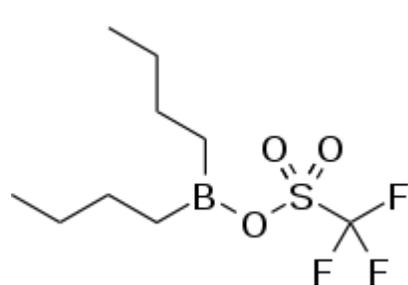


Base fuerte



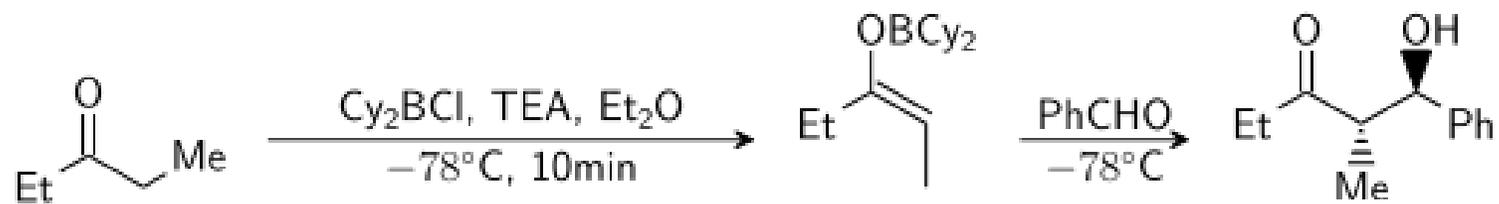
Ácidos de Lewis

Base débil



97 %, Enolato Z

99 %, Sin

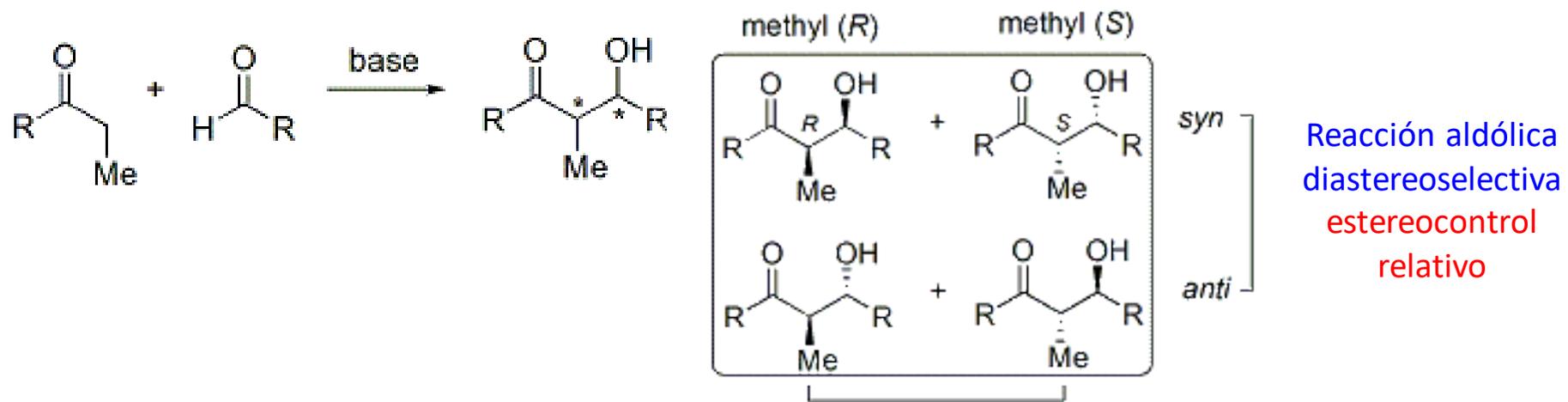


>99 %, Enolato E

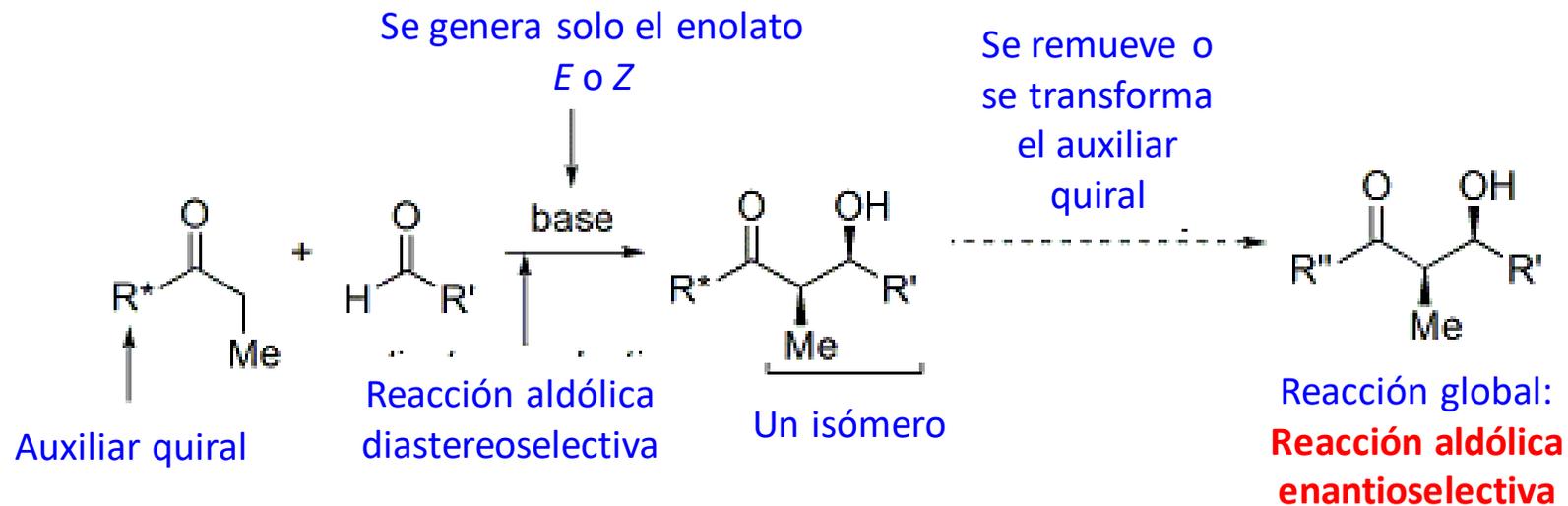
>97 %, Anti

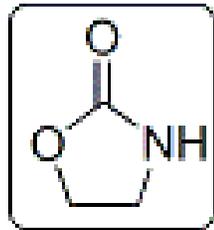
Química de la oxazolidinona de Evans

Se forman 2 nuevos estereocentros,
se deberían formar 4 estereoisómeros

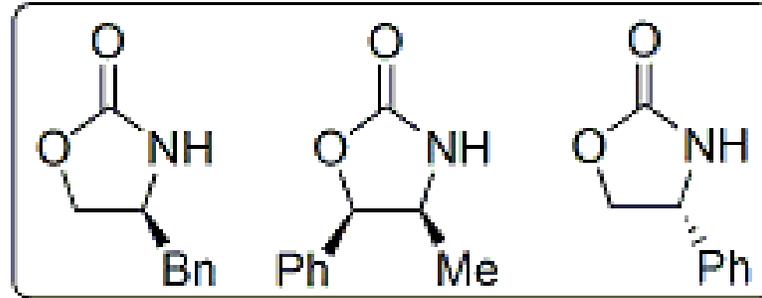


Reacción aldólica enantioselectiva
estereocontrol absoluto

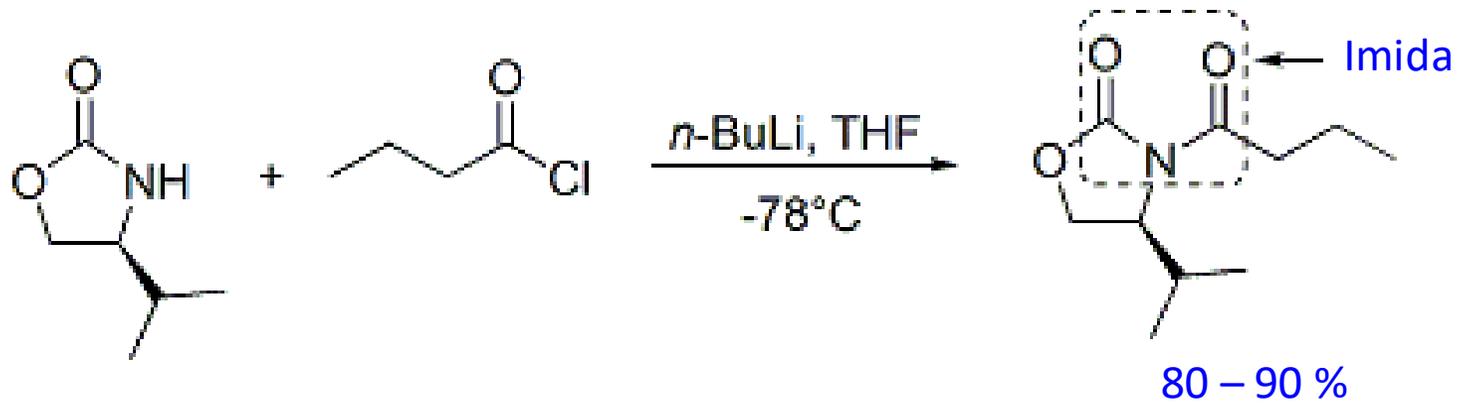




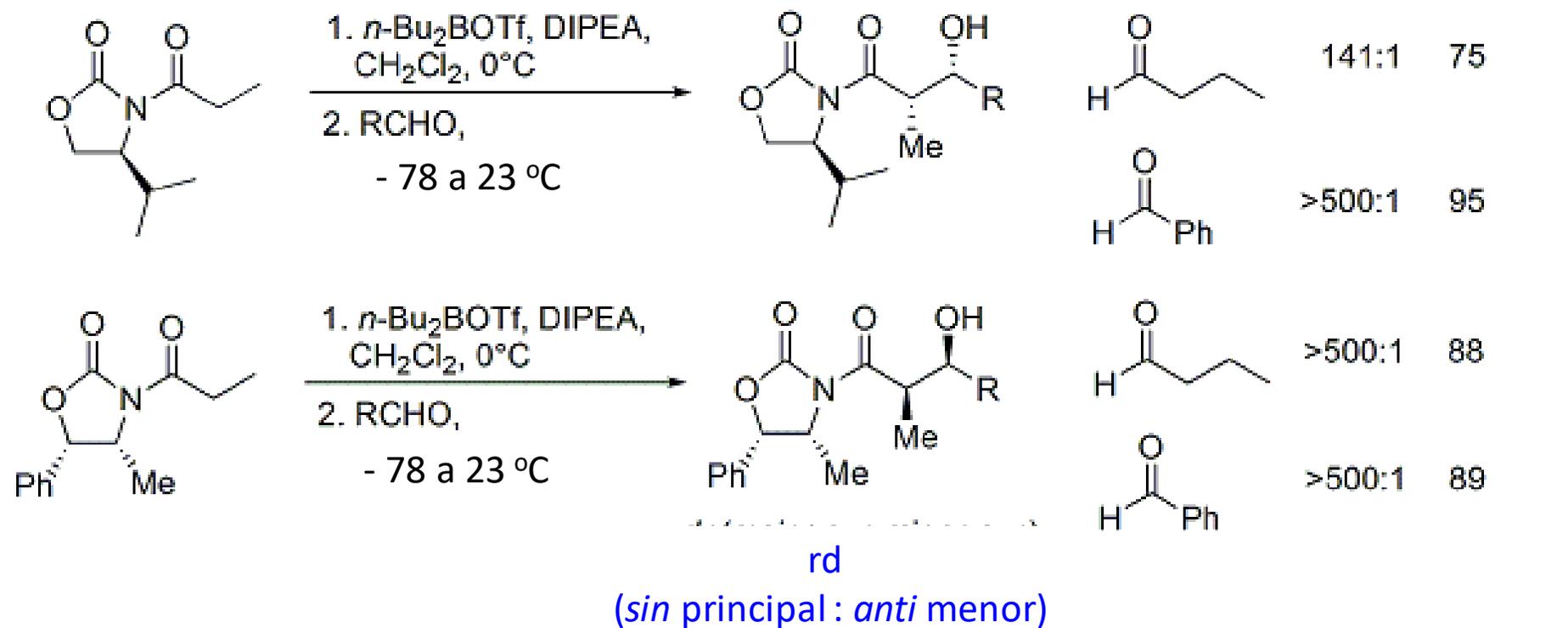
Una oxazolidinona

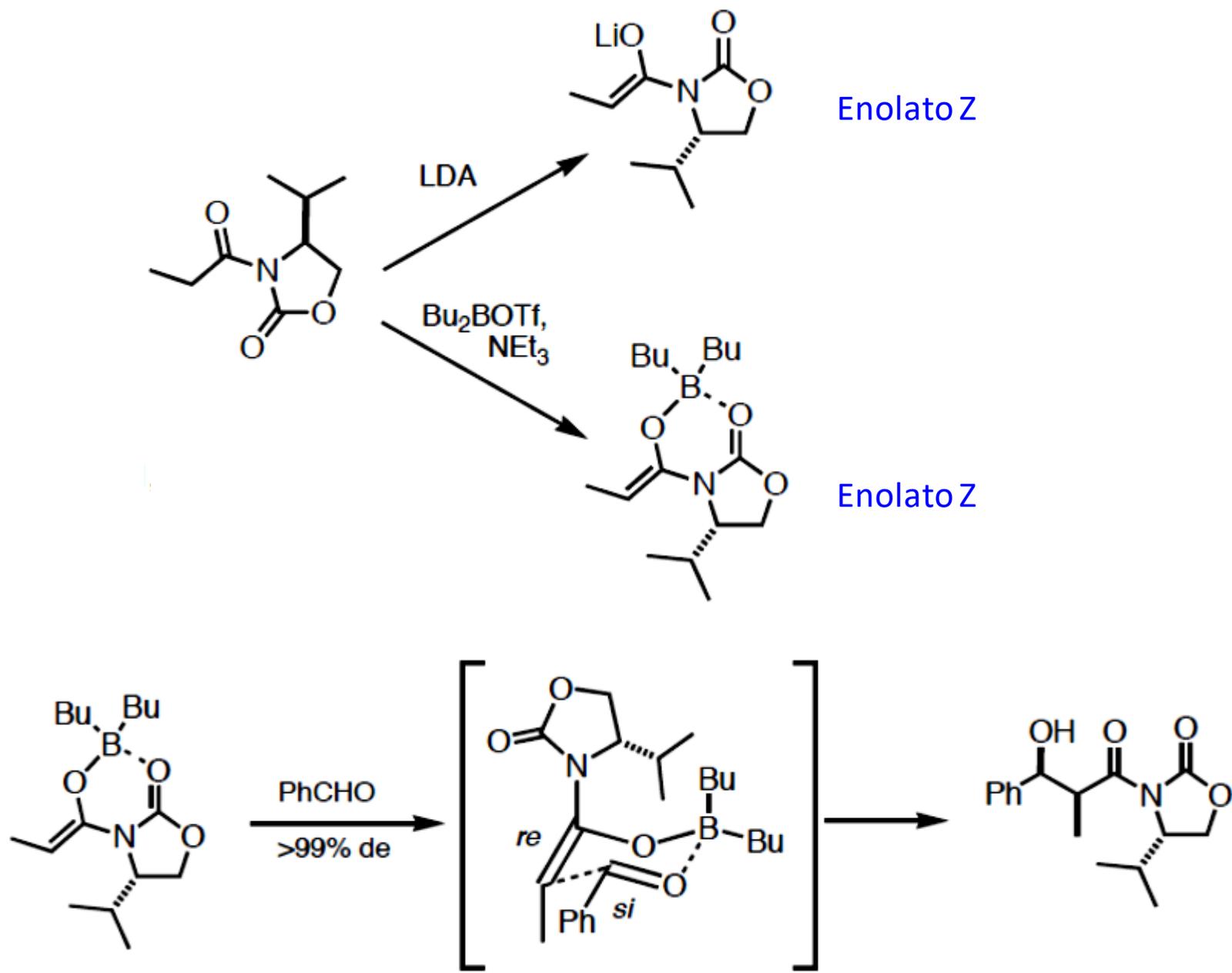


Oxazolidinonas comercialmente disponibles



Aldol de imida: con una alta diastereoselectividad



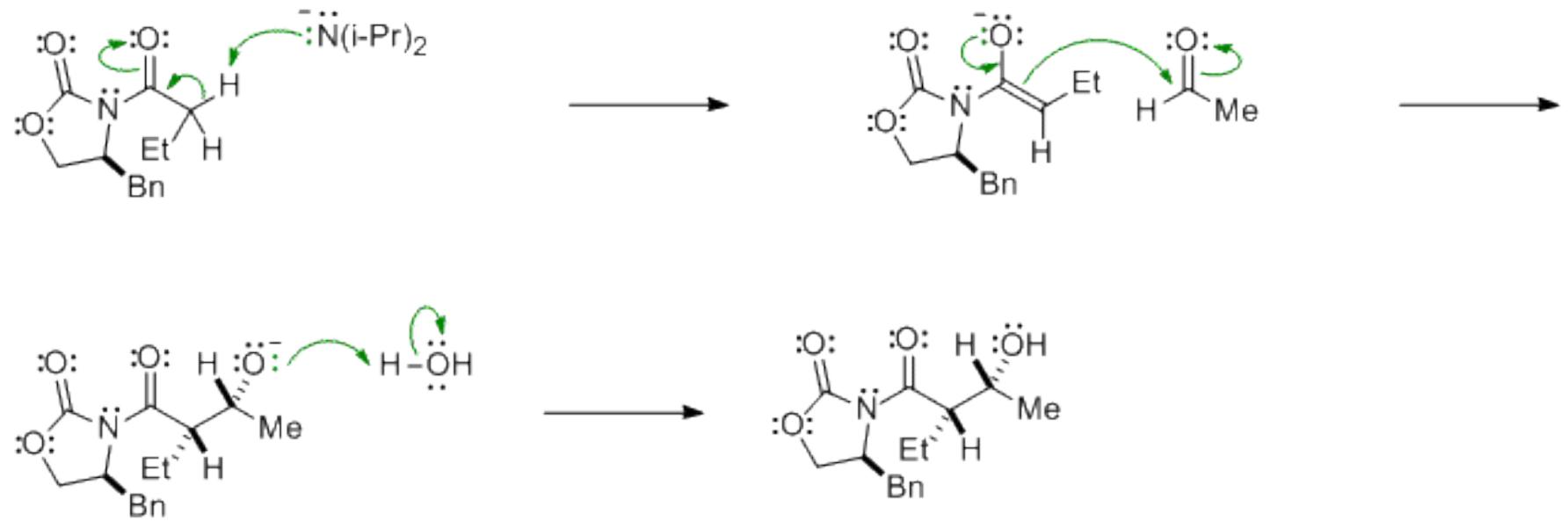
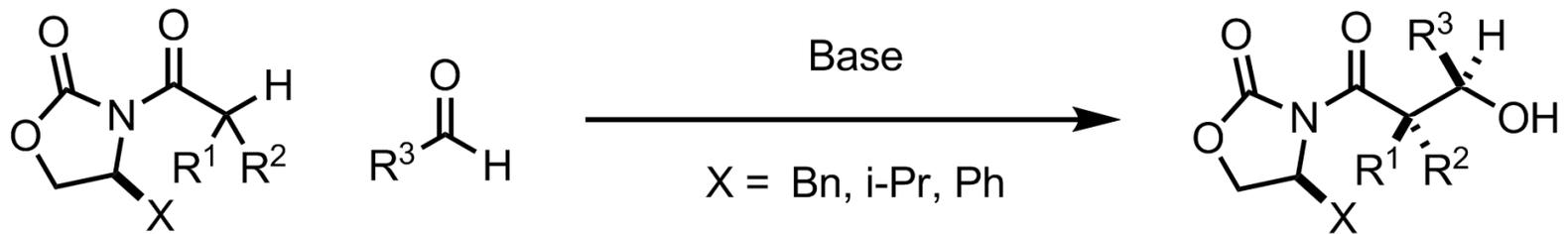


D. A. Evans, *JACS* 1981, 103, 2127

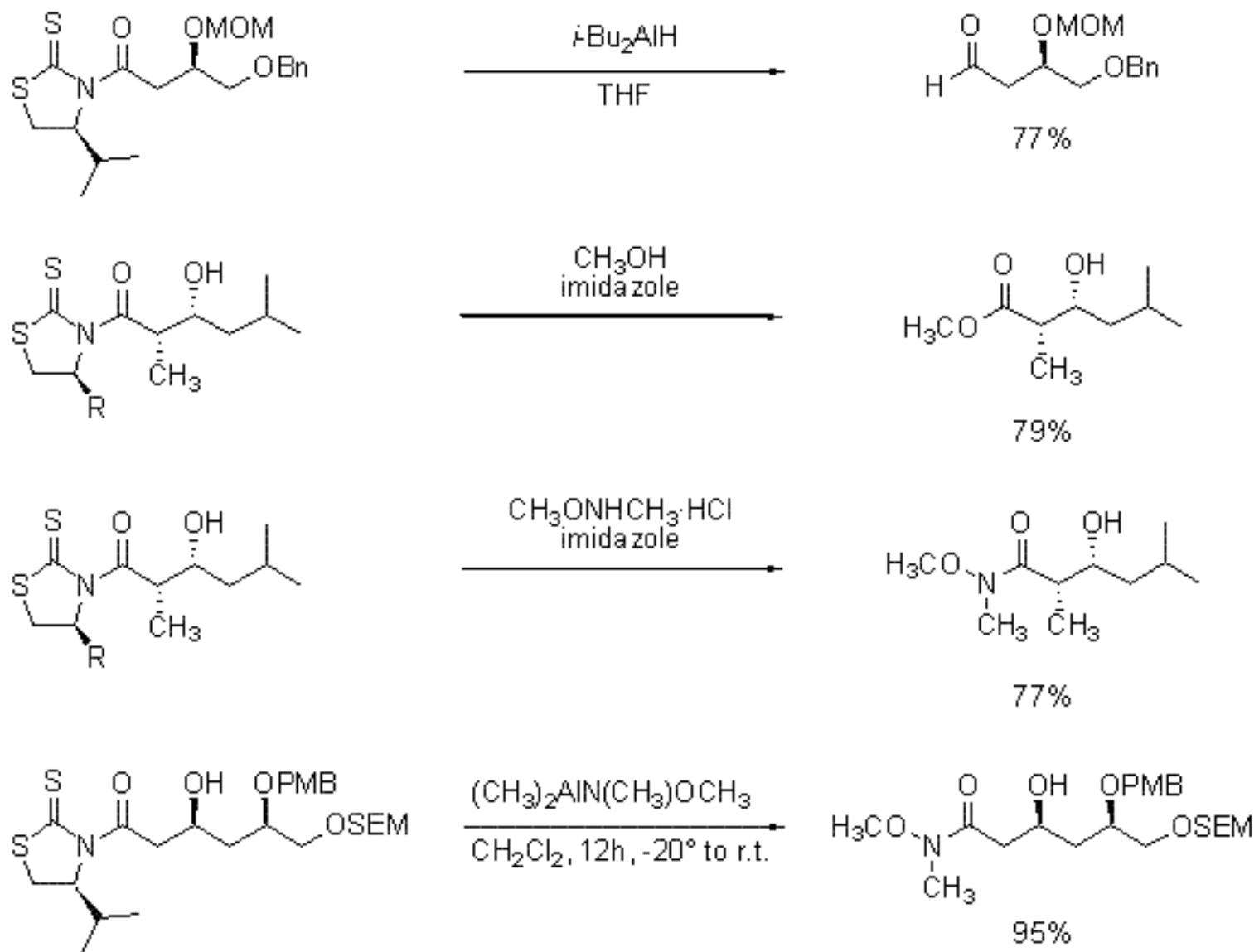
Bu₂BOTf: A Powerful Tool in Stereoselective Synthesis

Synlett 2003(2): 0277-0278

DOI: [10.1055/s-2003-36808](https://doi.org/10.1055/s-2003-36808)

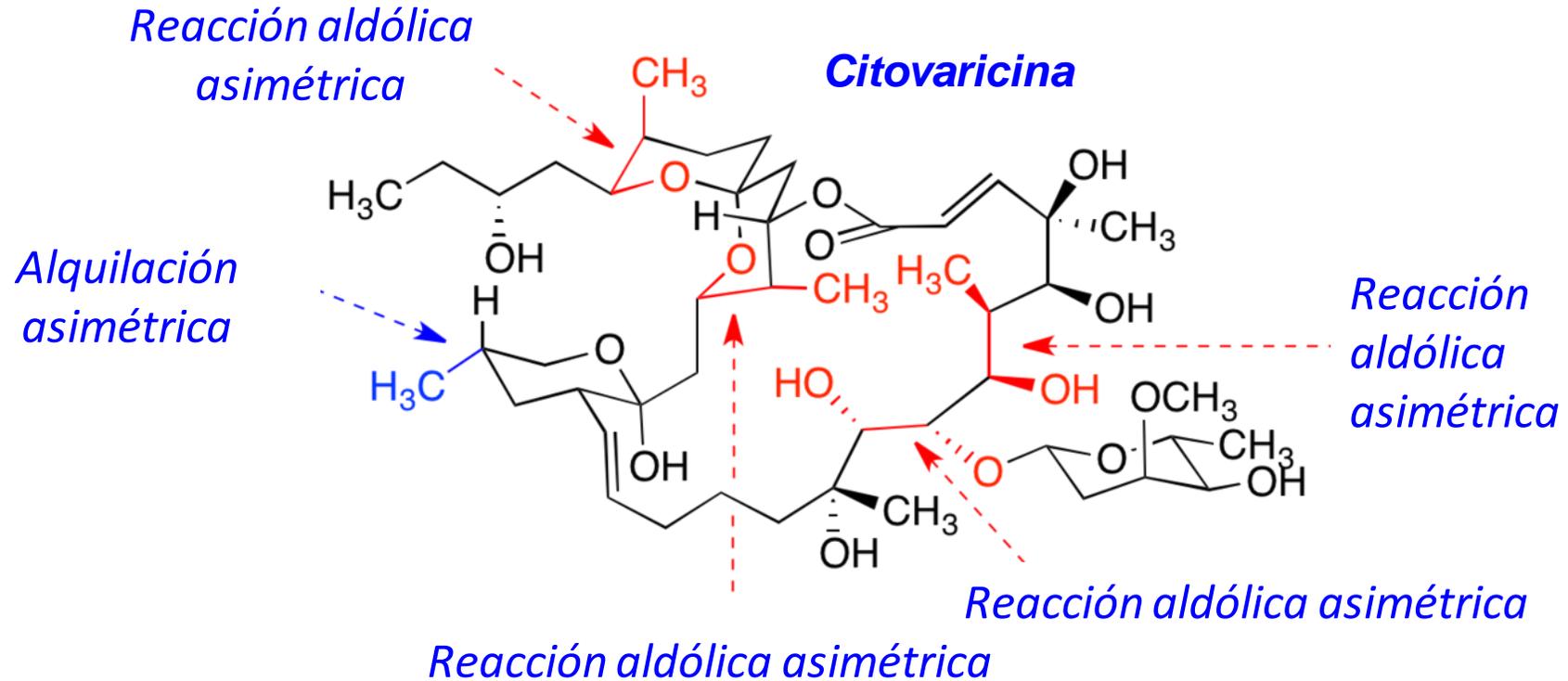


Remoción del auxiliar quiral



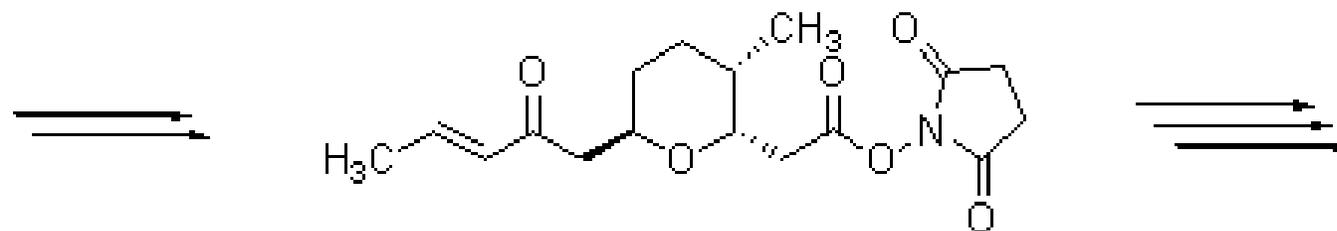
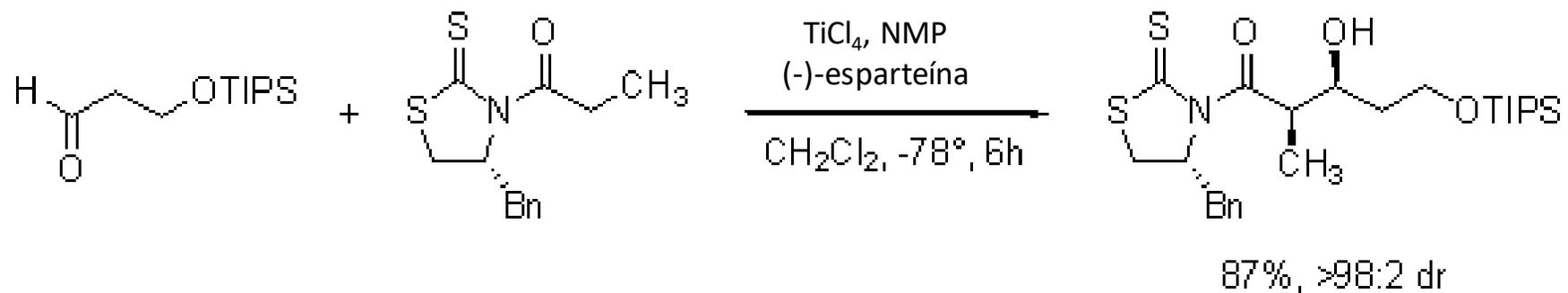
Paquette, L. A.; Braun, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5119.

Síntesis total de la *Citovaricina*, un antibiótico macrólido

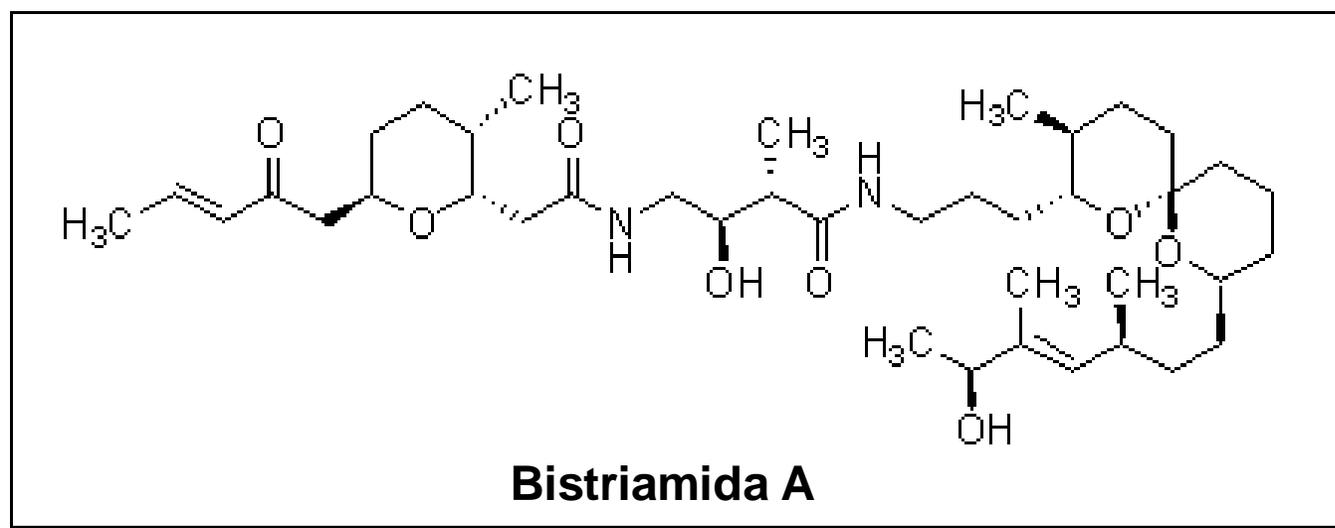


https://en.wikipedia.org/wiki/Chiral_auxiliary#/media/File:Cytovaricin_analysis.png

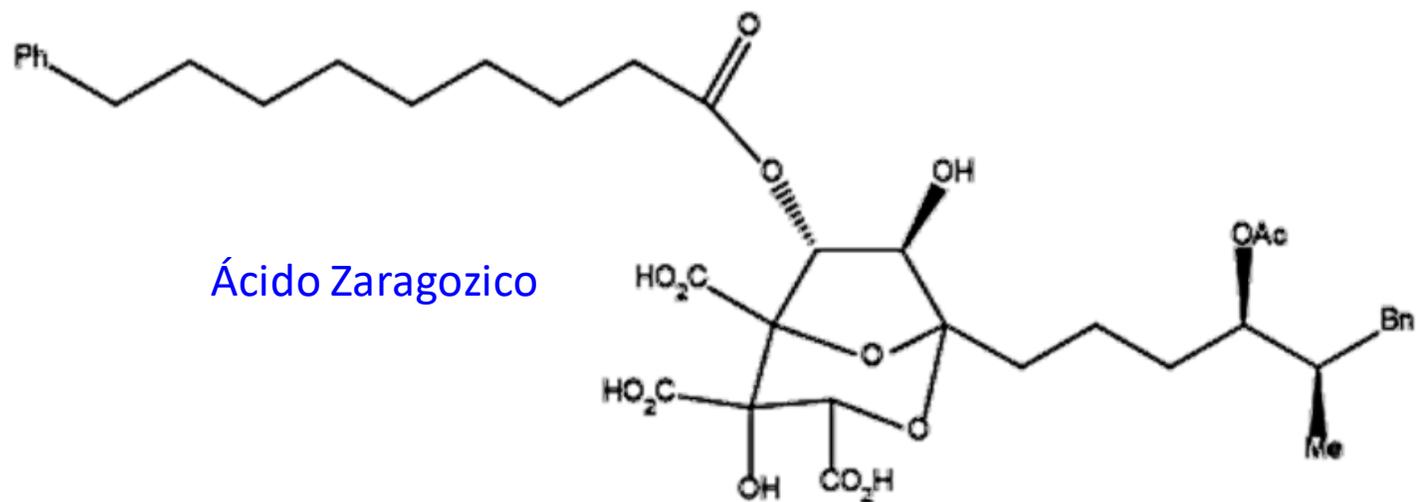
Total synthesis of the macrolide antibiotic cytovaricin
David A. Evans, Stephen W. Kaldor, Todd K. Jones, Jon Clardy, and Thomas J. Stout
J. Am. Chem. Soc., **1990**, 112 (19), 7001–7031



Fragmento de pirano



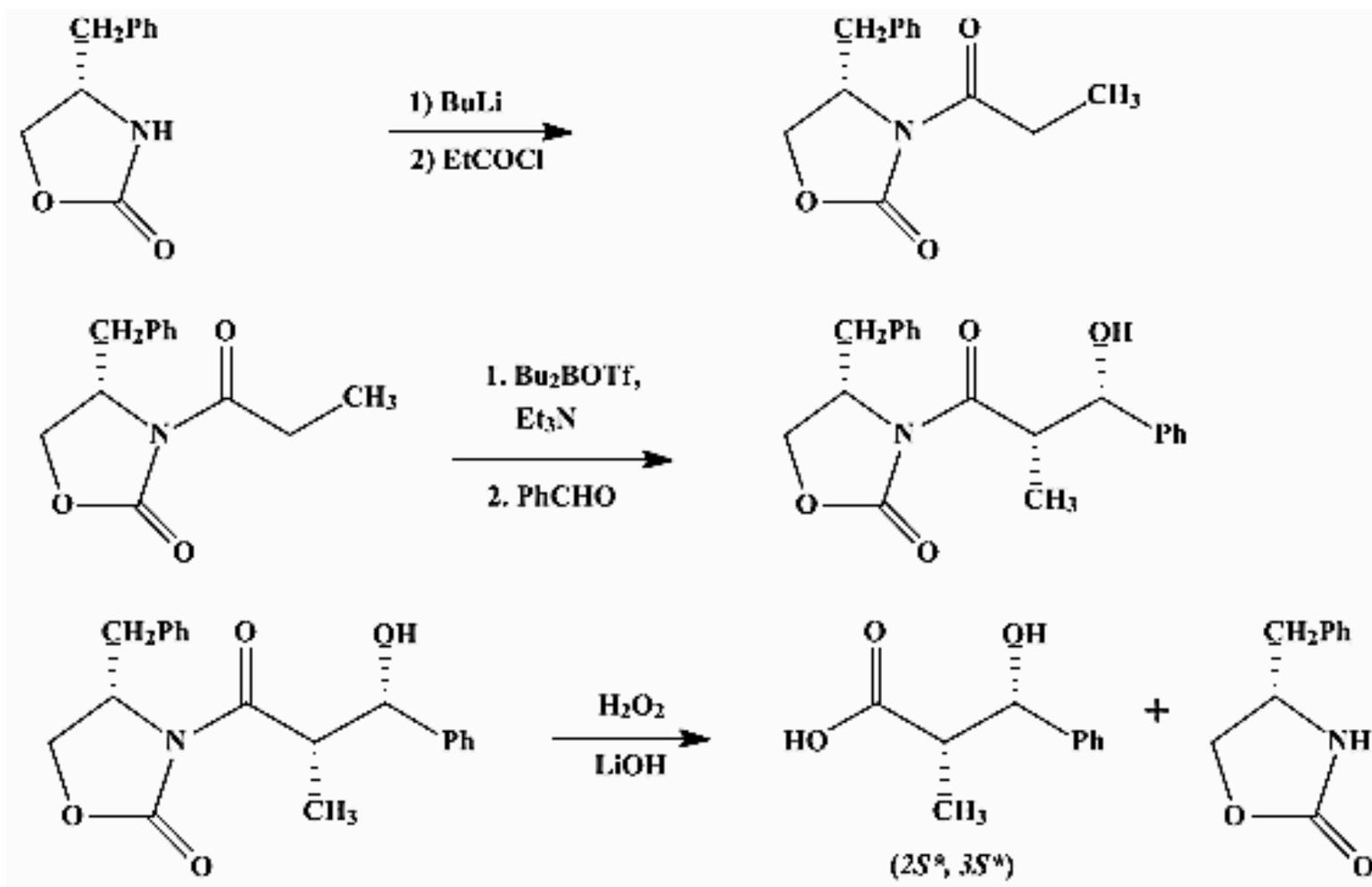
Síntesis del Ácido Zaragozico por David A. Evans



Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 8403

J. Am. Chem. Soc. **1994**, *116*, 12111

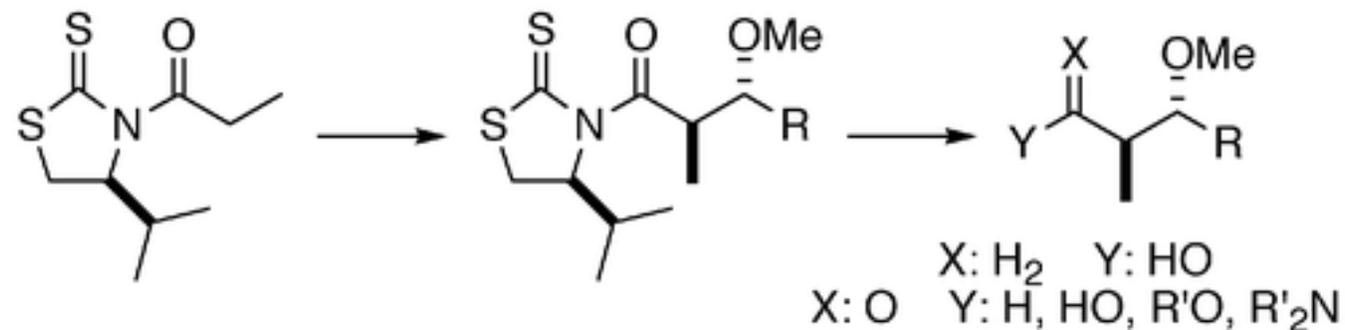
Diastereoselective aldol condensation using a chiral oxazolidinone auxiliary: (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-3-phenyl-2-methylpropanoic acid



James R. Gage and David A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, 68, 83

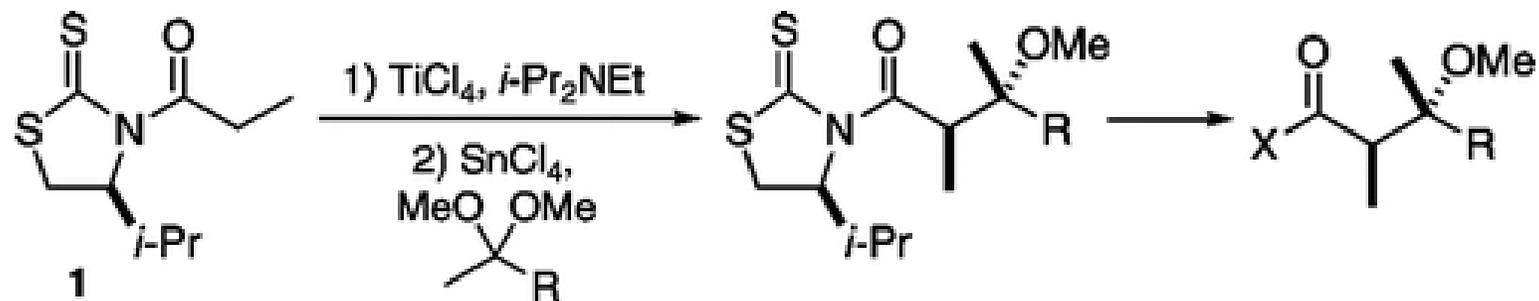
Enantioselective Addition of a Chiral Thiazolidinethione-Derived Titanium Enolate to Acetals
Annabel Cosp Pedro Romea Pere Talavera Fèlix Urpí Jaume Vilarrasa Mercè Font-Bardia Xavier Solans

Org. Lett., **2001**, 3 (4), pp 615–617+ASWFUIJK



New Approach to the Stereoselective Synthesis of Tertiary Methyl Ethers
Begoña Checa, Erik Gálvez, Ricard Parelló, Miriam Sau, Pedro Romea, Fèlix Urpí, Mercè Font-Bardia and Xavier Solans

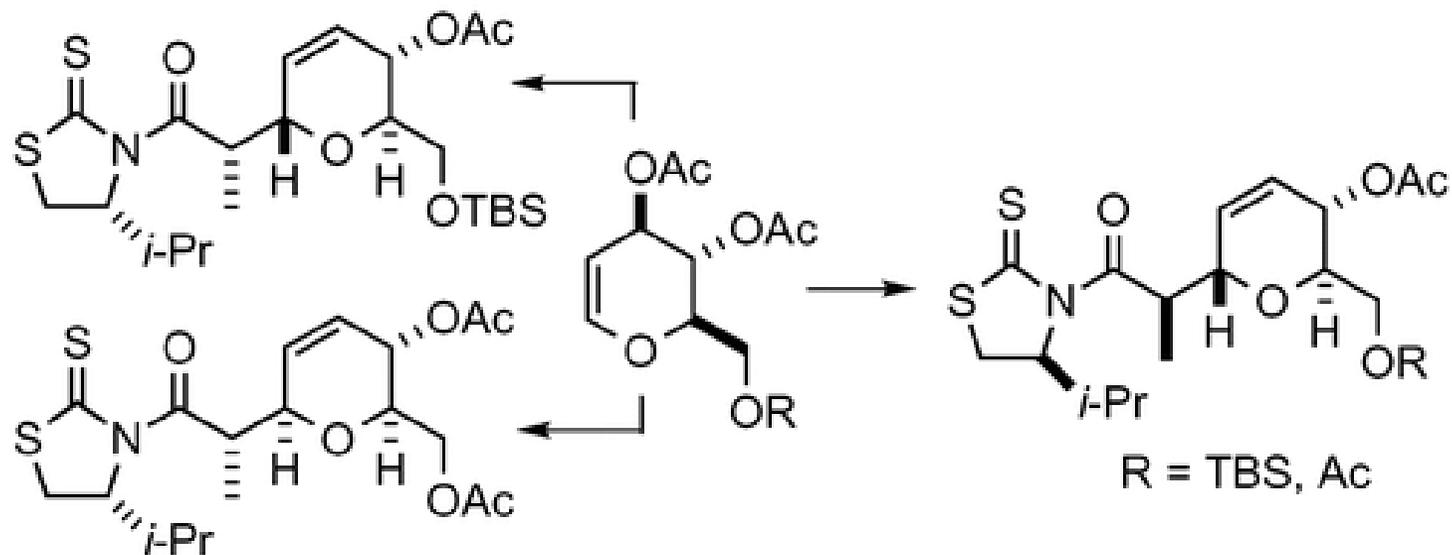
Org. Lett., **2009**, 11 (10), pp 2193–2196



Unprecedented Highly Stereoselective α - and β -C-Glycosidation with Chiral Titanium Enolates

Igor Larrosa, Pedro Romea, Félix Urpí, Daniel Balsells, Jaume Vilarrasa, Mercè Font-Bardia, Xavier Solans

Org. Lett., **2002**, 4 (26), pp 4651–4654



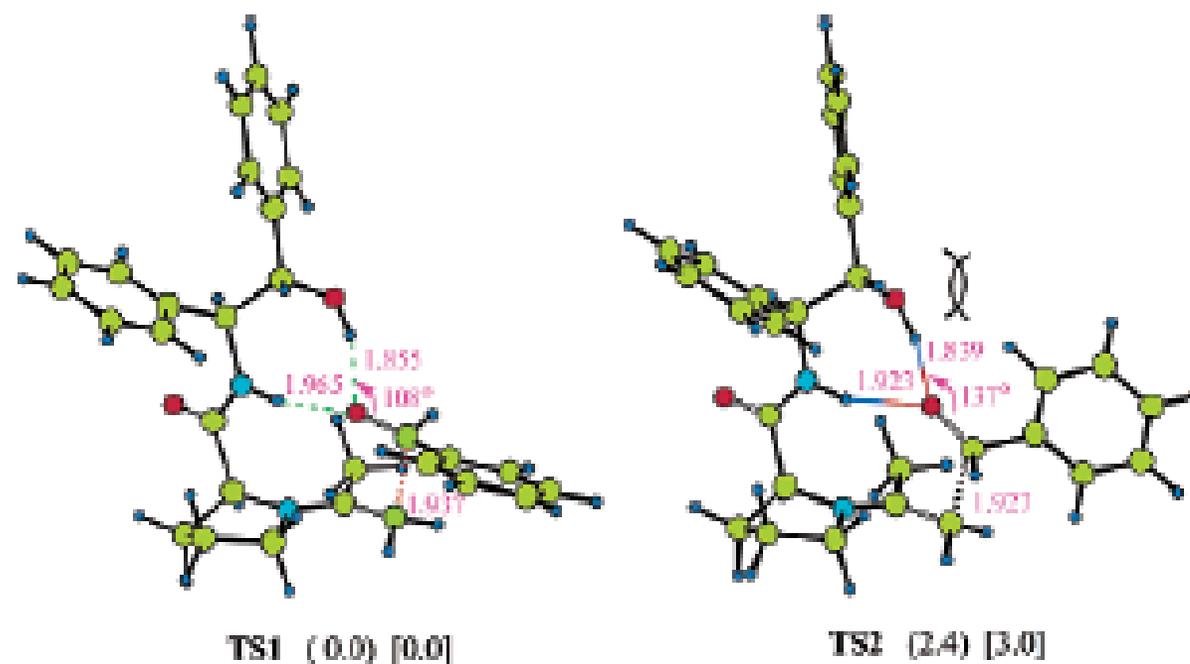
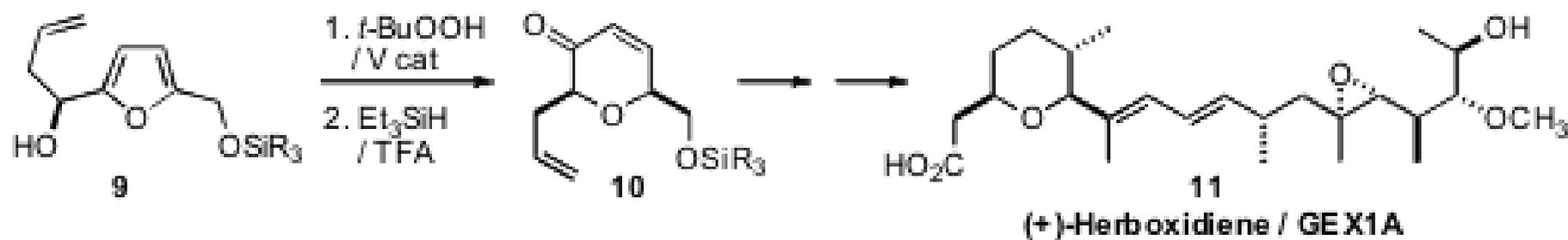


Figure 2. The calculated transition structure of the aldol reaction of benzaldehyde with acetone catalyzed by 3d. The geometries were optimized with the HF/6-31G* method. The relative energies (kcal/mol) are with HF/6-31G* in () and B3LYP/6-31G** in [].

Arun K. Ghosh; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 66.

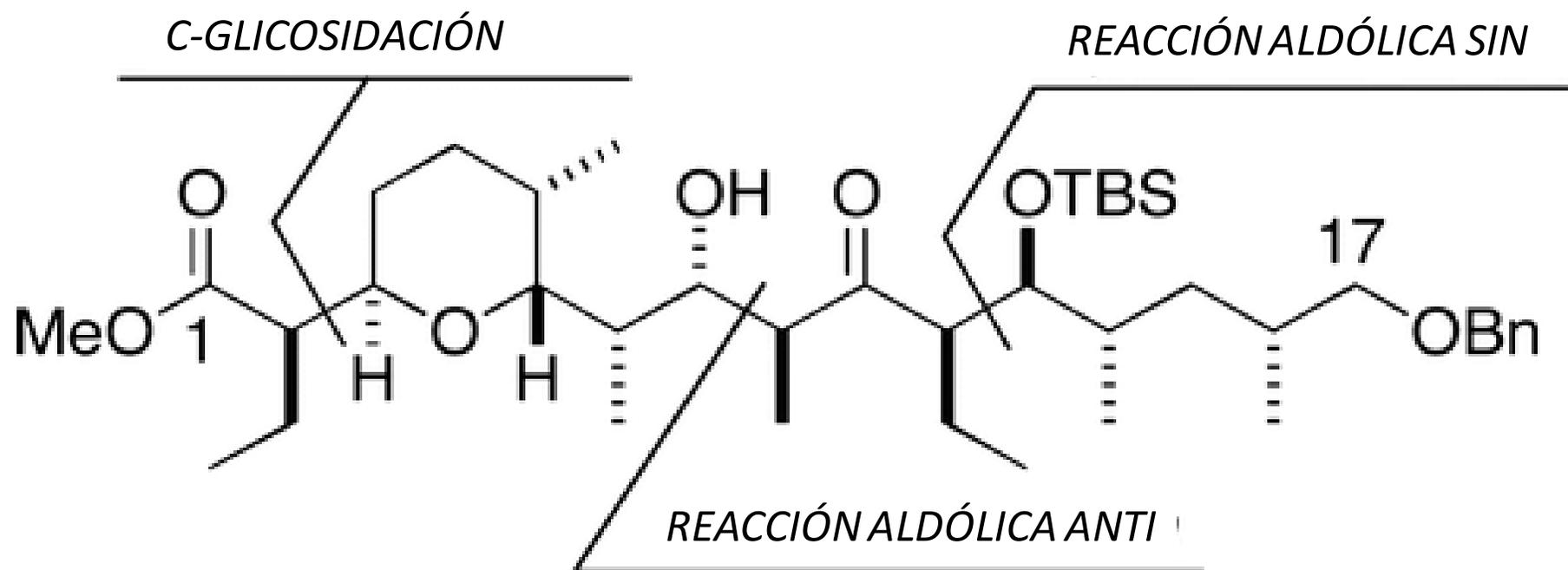
Oxidative ring expansion of the enantiomerically-pure furan **9** to give, after reduction, the enone **10**. This established the tetrahydropyran of (+)-Herboxidiene (**11**), also known as GEX1A.

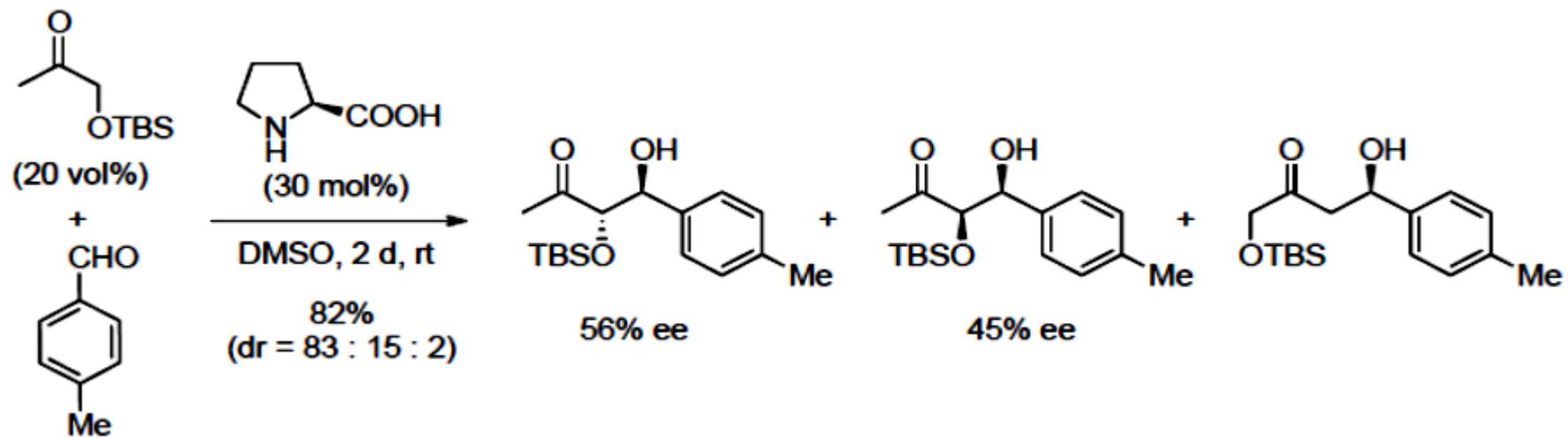
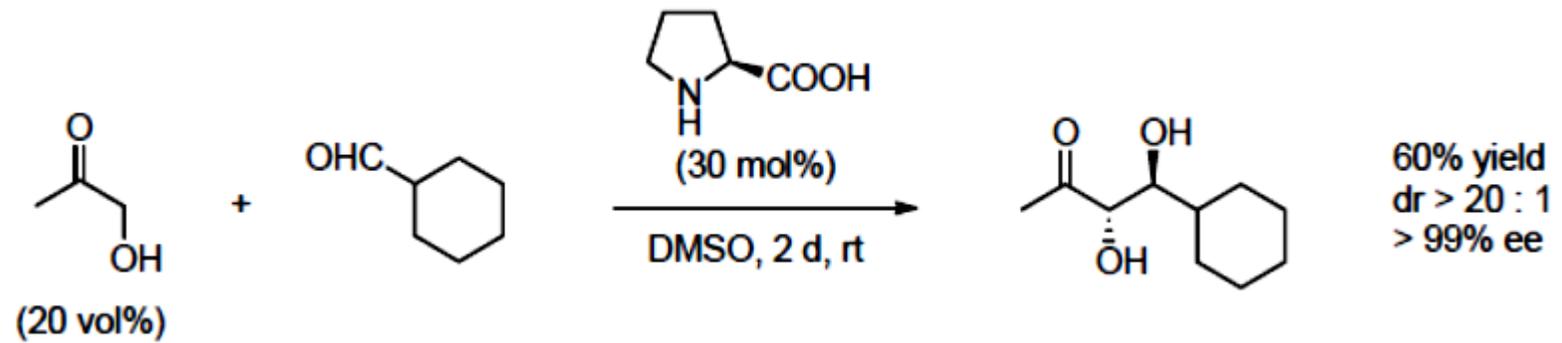


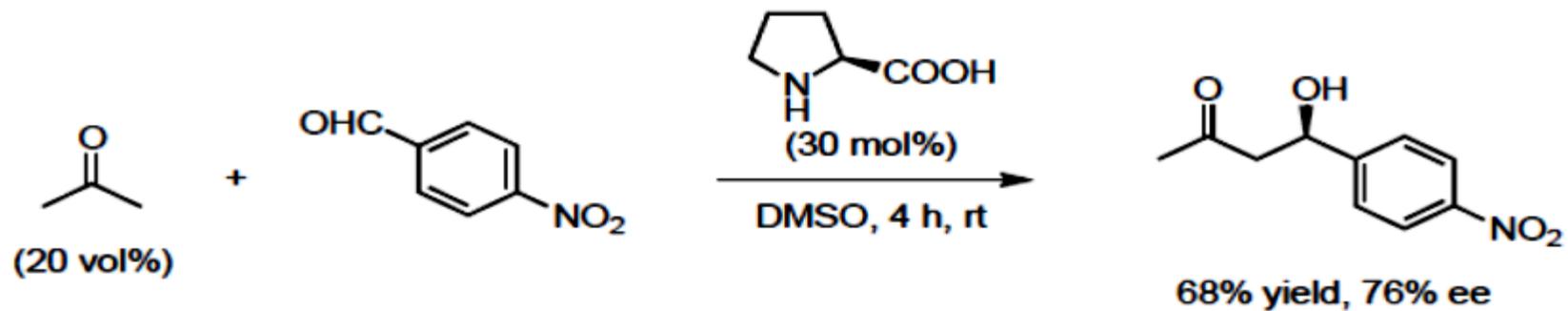
Stereoselective Synthesis of the Western Hemisphere of Salinomycin

Igor Larrosa, Pedro Romea, Fèlix Urpí

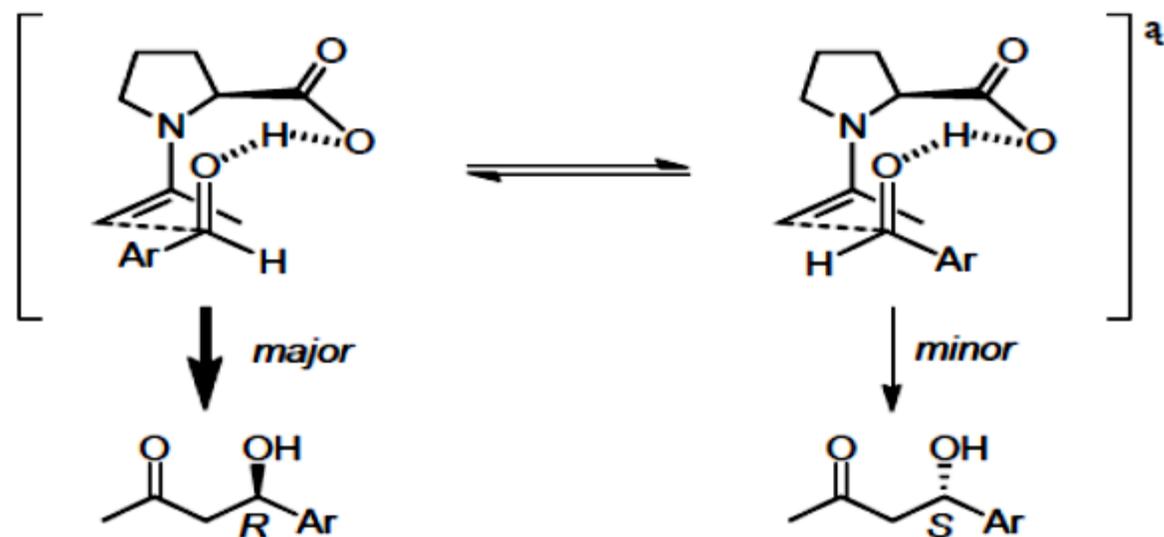
Org. Lett., **2006**, 8 (3), 527–530







Scheme 2. L-Proline-catalyzed asymmetric aldol reactions



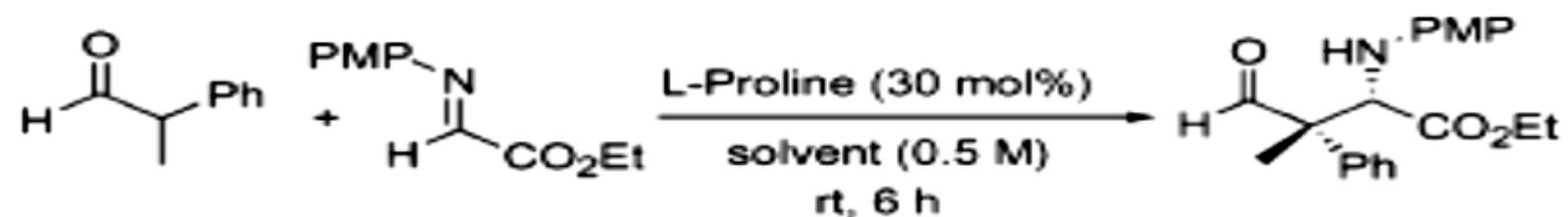
Heterocycles, Vol. , No. , , pp. -. © The Japan Institute of Heterocyclic Chemistry
 Received, , Accepted, , Published online, . COM-06-
 Organocatalytic asymmetric synthesis using proline and related molecules. Part 1.
 Hiyoshizo Kotsuki,* Hideaki Ikishima, and Atsushi Okuyama

Asymmetric Synthesis of Quaternary α - and β -Amino Acids and β -Lactams via Proline-Catalyzed Mannich Reactions with Branched Aldehyde Donors

Naidu S. Chowdari, Jeff T. Suri, and Carlos F. Barbas

Org. Lett., **2004**, 6 (15), pp 2507–2510



Table 1. Solvent Effect on the L-Proline-Catalyzed Quaternary Mannich Reaction

entry	solvent	yield (%)	syn/anti	ee (%) (syn)
1	DMSO	66	85:15	86
2	DMSO–H ₂ O (99:1)	21	87:13	83
3	DMSO–H ₂ O (95:5)	15	53:47	43
4	DMSO–H ₂ O (90:10)	15	43:57	41
5	DMF	24	88:12	81
6	NMP	25	61:39	57
7	CH ₃ CN	25	76:24	8
8	THF	6	78:22	18
9	dioxane	5	86:14	15
10	ether	10	86:14	8
11	EtOAc	14	78:22	18
12	CH ₂ Cl ₂	36	80:20	2
13	MeOH	36	38:62	0
14	toluene	24	82:18	4
15	[bmim]BF ₄	39	72:28	27

Novel Small Organic Molecules for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction

Zhuo Tang, Fan Jiang, Luo-Ting Yu, Xin Cui, Liu-Zhu Gong, Ai-Qiao Mi, Yao-Zhong Jiang, and Yun-Dong Wu

J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 5262-5263

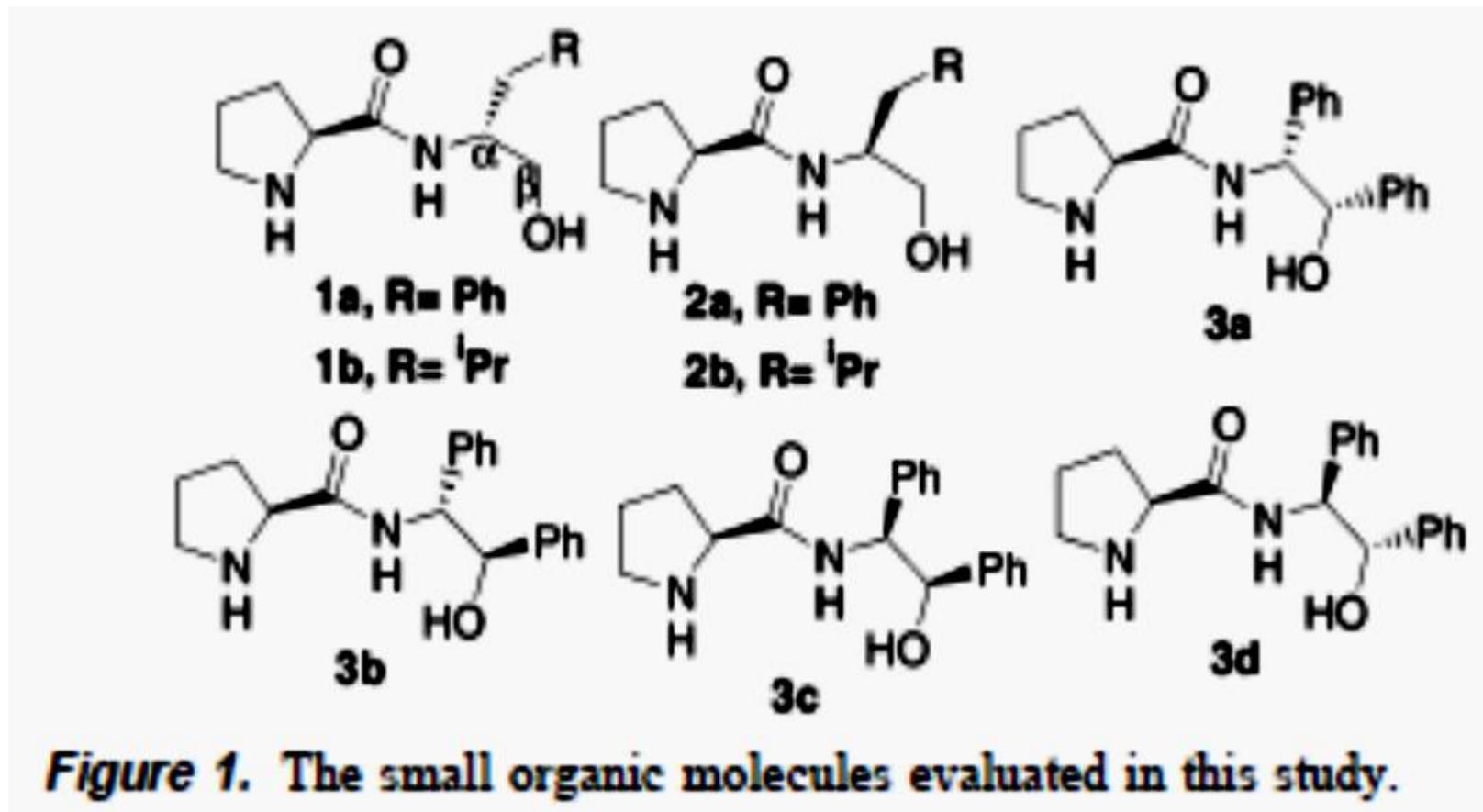
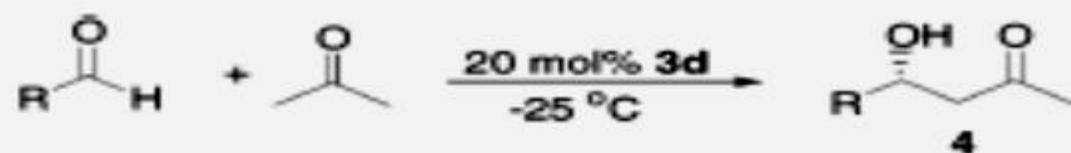


Table 1. Direct Aldol Reaction of 4-Nitrobenzaldehyde with Acetone Catalyzed by Organic Molecules 1–3^a

entry	catalyst	temp (°C)	time (h)	yield (%) ^b	ee (%) ^c
1	1a	25	12	84	46
2	2a	25	12	75	48
3	1b	25	12	78	33
4	2b	25	12	89	52
5	3a	25	12	63	49
6	3b	25	12	77	44
7	3c	25	12	76	64
8	3d	25	12	89	69
9	3d	0	12	68	78
10	3d	-25	24	66	93

^a The reaction was carried out in neat acetone with a concentration of 0.5 M. ^b Isolated yield. ^c The ee values were determined by HPLC, and the configuration was assigned as *R* by comparison of retention time.

Table 2. Direct Aldol Reactions of Acetone with Aldehydes by Chiral Organic Catalyst **3d**^a



entry	product	R	yield (%) ^b	ee (%) ^c
1	4a	4-NO ₂ Ph	66	93
2	4b	4-BrPh	77	90
3	4c	4-ClPh	75	93
4	4d	2-ClPh	83	85
5	4e	Ph	51	83
6	4f	α-naphthyl	76	81
7	4g	β-naphthyl	93	84
8	4h	4-MePh	48	84
9	4i	3-NO ₂ Ph	63	87
10	4j	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	85	97
11	4k	<i>i</i> -Pr	43	98
12	4l	<i>t</i> -Bu	51	> 99
13	4m	<i>n</i> -Pr	17	87 ^d
14	4n	<i>n</i> -Bu	12	86 ^d
15	4j	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	77	98 ^e
16	4j	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	48	98 ^f

^a The reaction was carried out in neat acetone with a concentration of 0.5 M at -25 °C for 24–48 h (see Supporting Information). ^b Isolated yields. ^c Determined by HPLC. ^d Determined by GC. ^e Catalyzed by 10 mol % **3d**. ^f Catalyzed by 5 mol % **3d**.

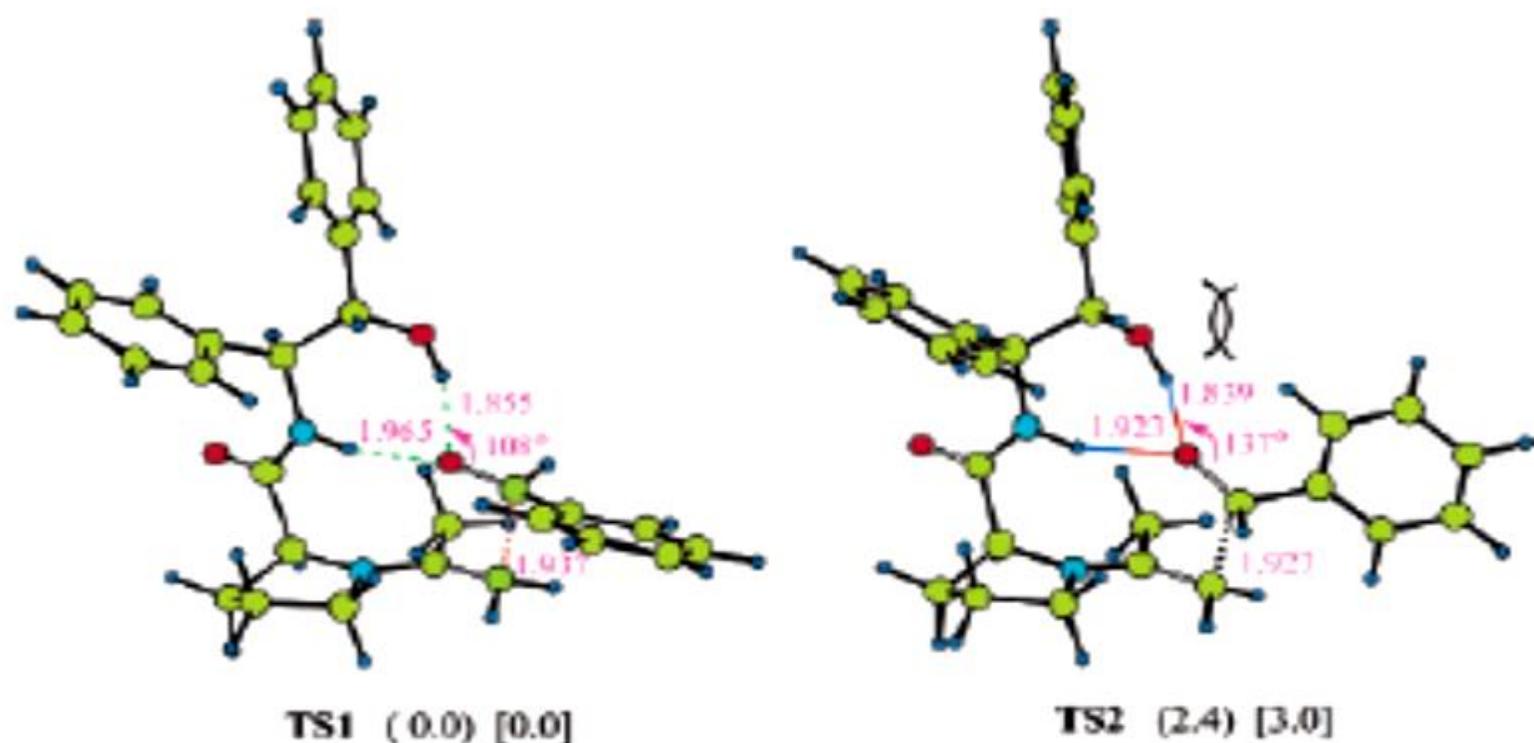
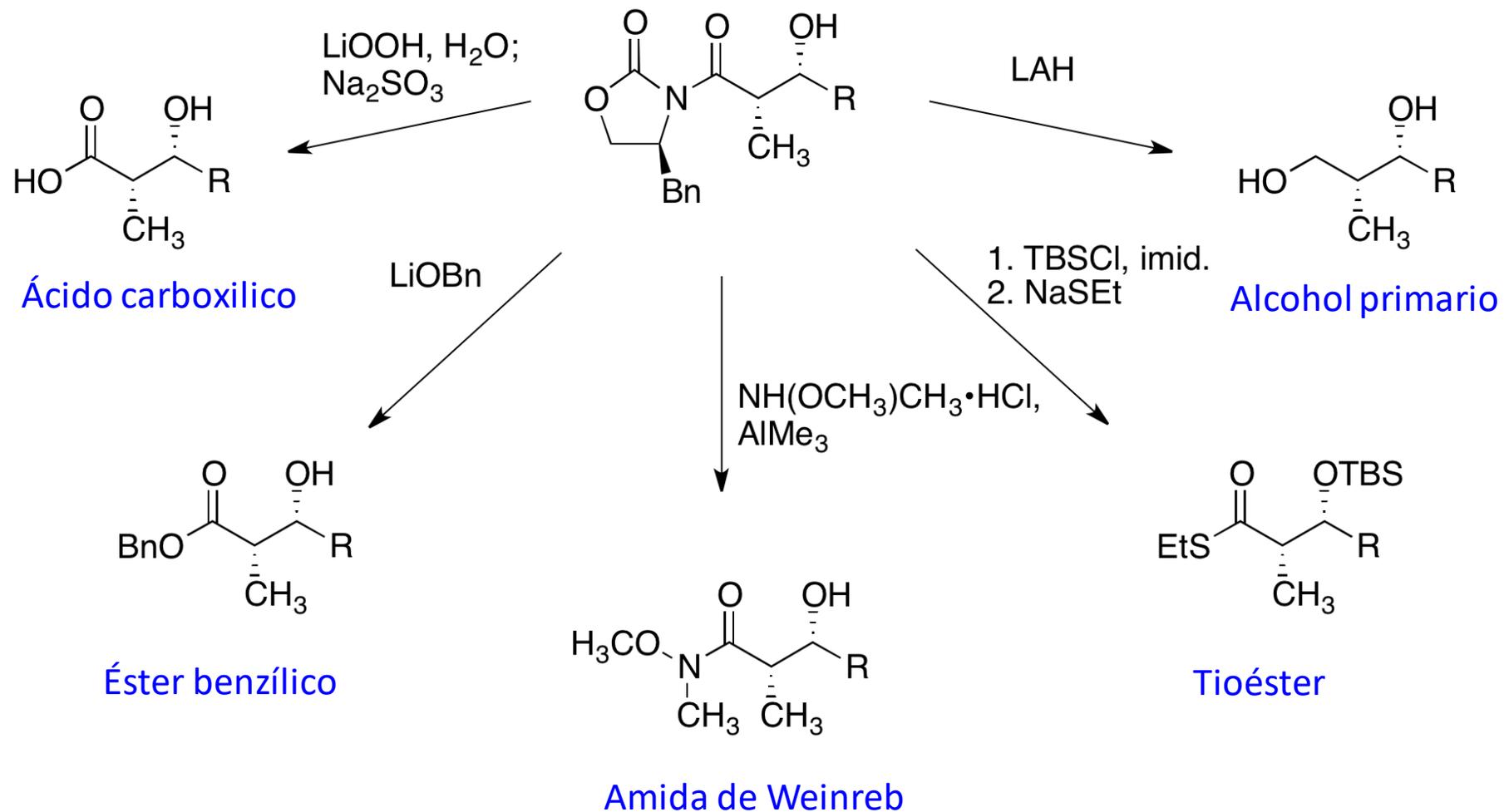
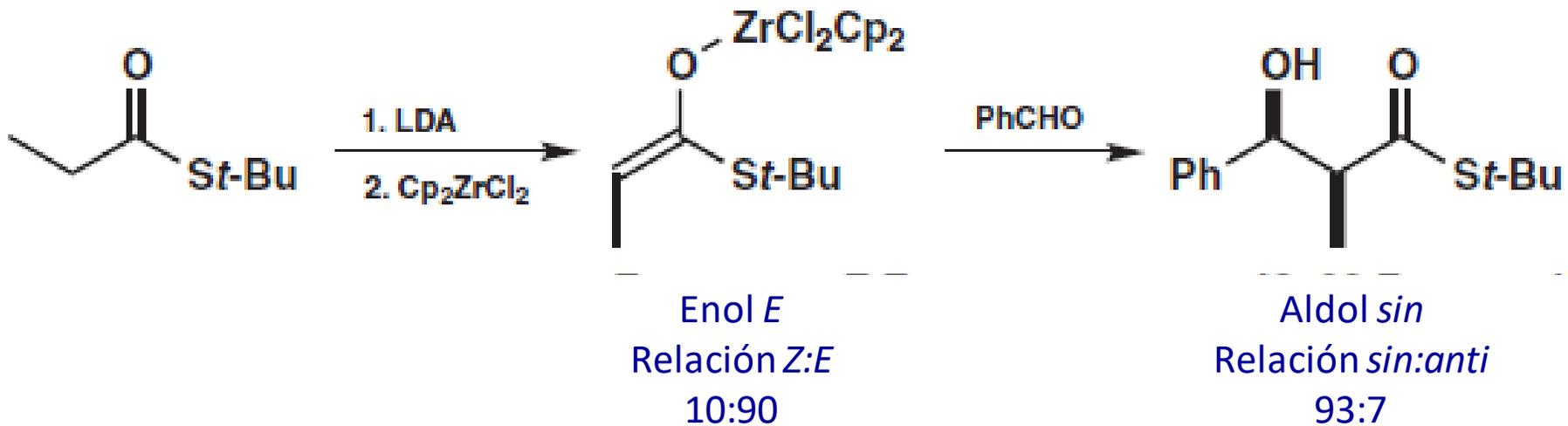


Figure 2. The calculated transition structure of the aldol reaction of benzaldehyde with acetone catalyzed by 3d. The geometries were optimized with the HF/6-31G* method. The relative energies (kcal/mol) are with HF/6-31G* in () and B3LYP/6-31G** in [].

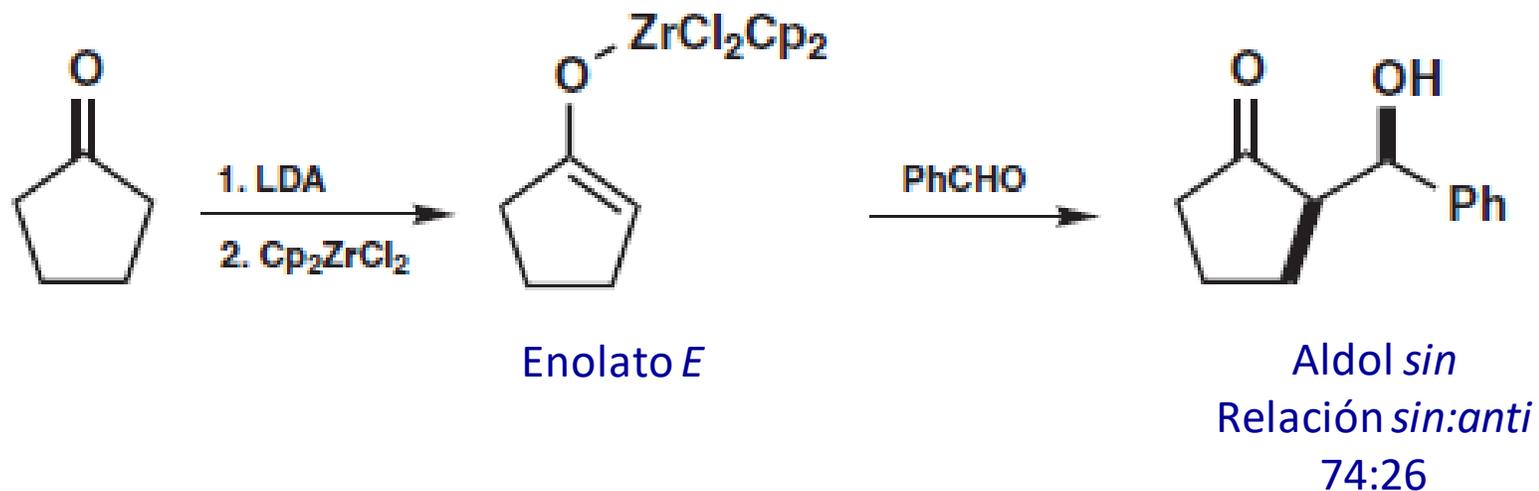
Reacciones de descomposición de las 2-oxazolidinonas de Evans:



El éster ter-butiltiol forma el enolato *E* y al hacerlo reaccionar con benzaldehído se forma el aldol *sin*



La ciclopentanona forma el enolato *E* y al reaccionar con benzaldehído forma el aldol *sin*

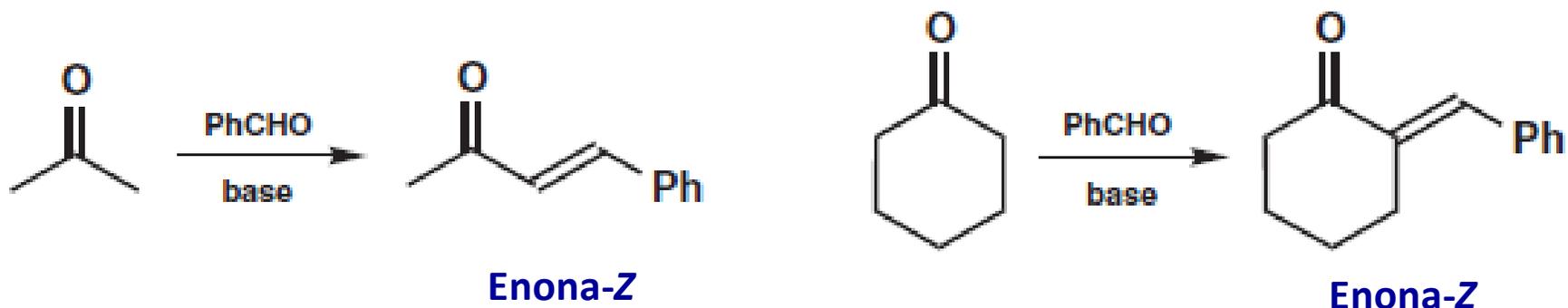


En conclusión todos los enolatos de zirconio forman aldoles *sin*
(no importa la geometría del enolato)



Síntesis de enonas

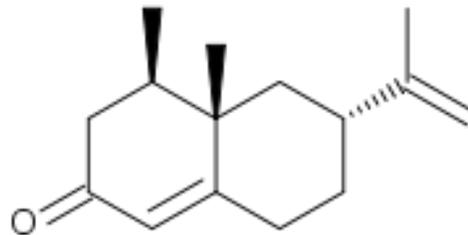
Las enonas se obtienen por deshidratación de los aldol, lo cual ocurre con frecuencia bajo condiciones en las que se equilibra al aldol. La deshidratación ocurre bajo control termodinámico



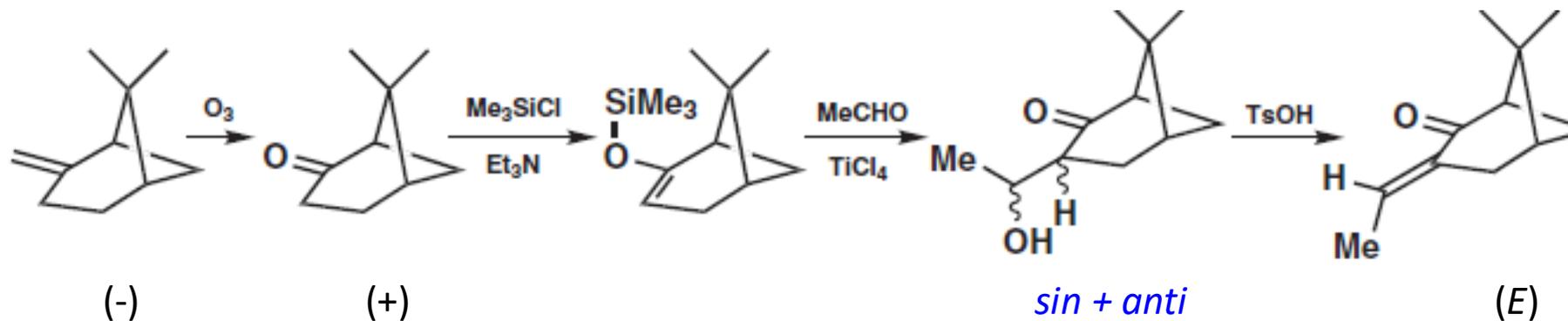
pero tiene que ser inducido en un paso separado cuando se usan los enolatos de litio o de silileno



Sabor dulce del fruto del pomelero, un árbol **Citrus paradisi** (toronja)

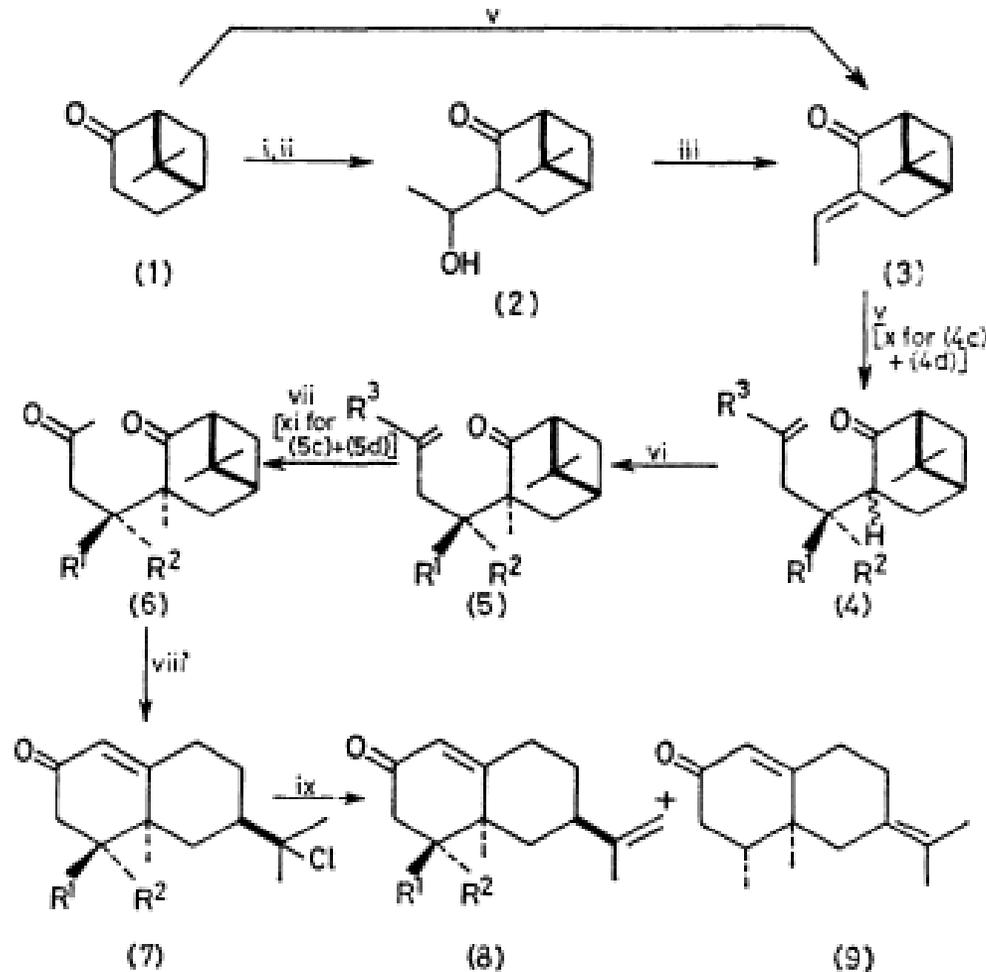


Síntesis de nootkatone (Yoshikoshi)



T. Yanami, M. Mayashita and A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 607.



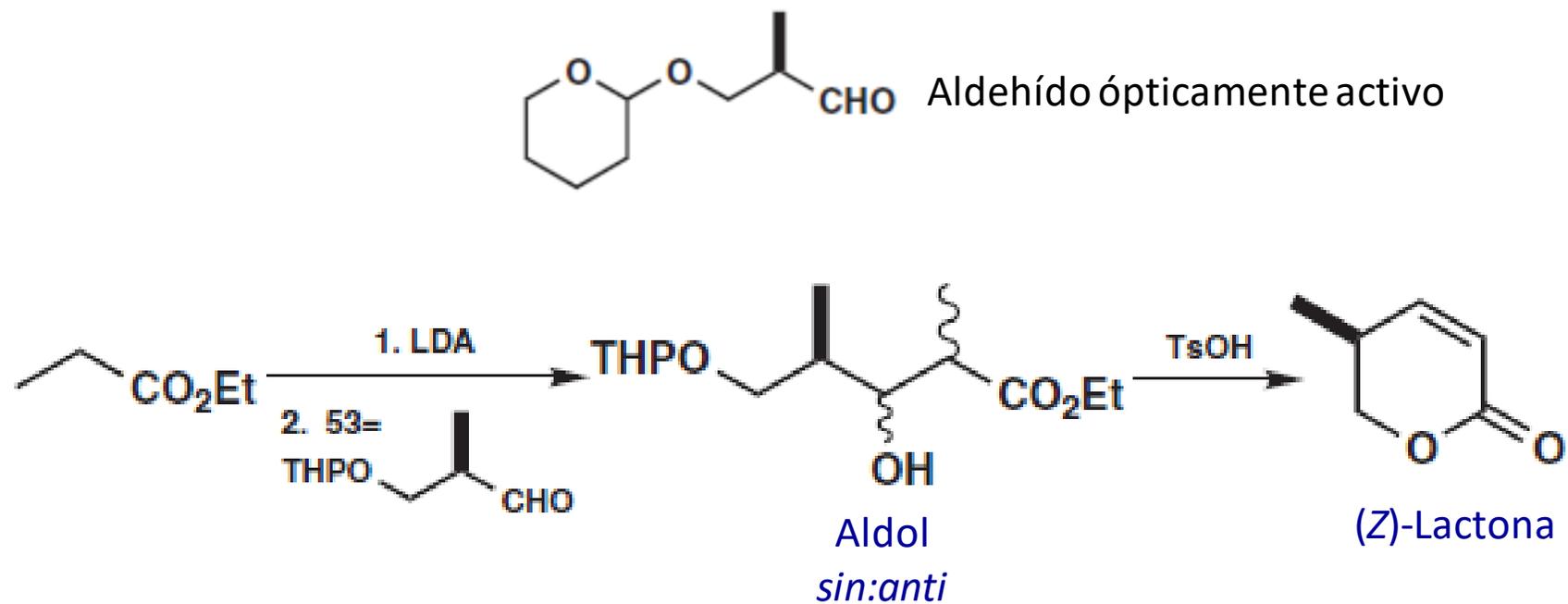


SCHEME. *Reagents:* i, Me_3SiCl , Et_3N , dimethylformamide, 50°C (88%); ii, $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_2$, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C (96%); iii, *p*- $\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$, C_6H_6 , reflux (94%); iv, MeCHO , KOH , EtOH , 5°C (72%); v, $\text{CH}_2=\text{CMeCH}_2\text{SiMe}_3$, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C (81%); vi, NaNH_2 , MeI , C_6H_6 , $45-50^\circ\text{C}$, [71 and 72% from (4a) + (4b) and (4c) + (4d), respectively]; vii, O_3 , MeOH , -78°C , then Me_2S (79%); viii, HCl , HOAc , room temp., [73 and 77% for (7a) and (7b), respectively]; ix, Al_2O_3 or $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ -impregnated SiO_2 , C_6H_{14} , 60°C , [72 and 57% from (7a) and (7b), respectively]; x, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C (89%); xi, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, room temp. then Li_2PdCl_4 , CuCl_2 , MeOH , 55°C (72%).

- a, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$
 b, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
 c, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$
 d, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$

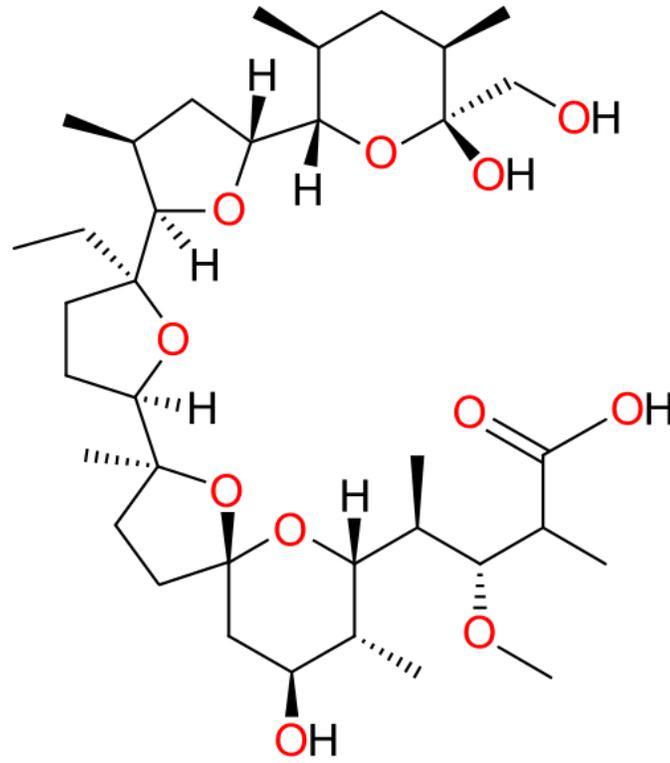


Síntesis de monensina (Still)



D. B. Collum, J. H. McDonald and W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 2117, 2118, 2120.

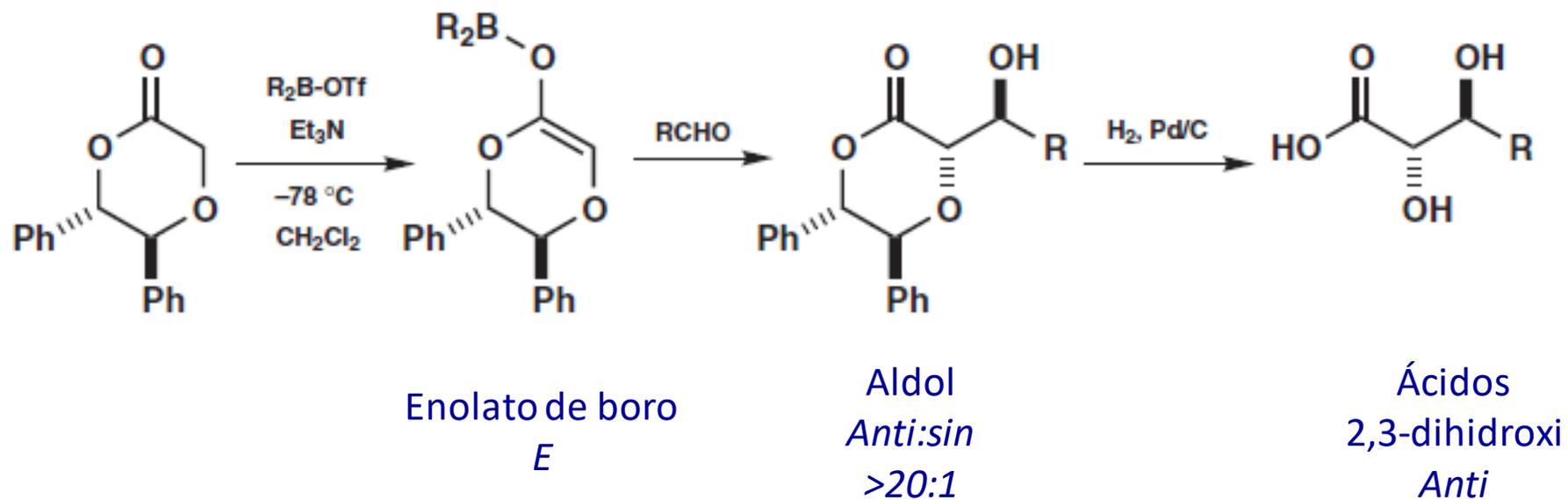




Monensina
Antibiótico
Poliéter



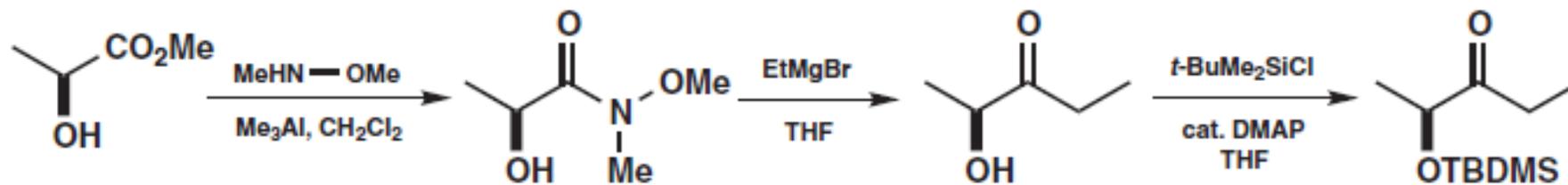
Reacciones aldólicas estereoselectivas Diastereoselectividad



M. B. Andrus, B. B. V. S. Sekhar, E. L. Meredith and N. K. Dalley, *Org. Lett.*, 2000, 2, 3035.



Ejemplo con varios tipos de selectividad



(S)-lactato de metilo

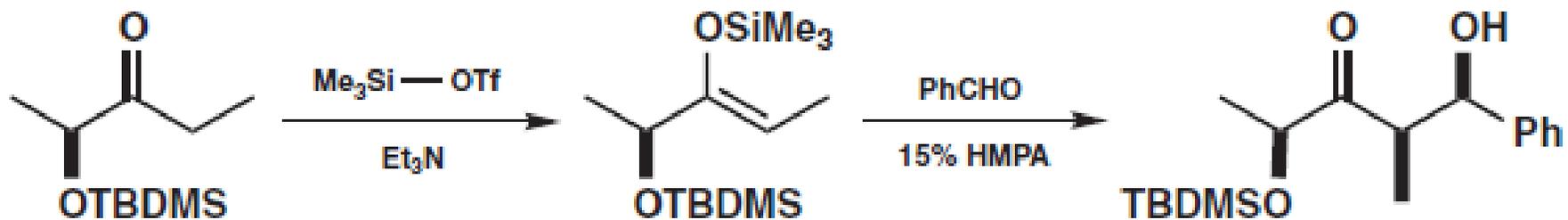
Amida de Weinreb
83 %

91 %

92 %

Problema de quimioselectividad resuelto





92 % **Estereoselectividad**

96 % **Estereoselectividad**
 Z:E
 >20:1

79 %
 Diastereoisómero-*sin*
 Relación *Sin:anti*
 30:1

S. E. Denmark and S. M. Pham, *Org. Lett.*, 2001, 3, 2201.

