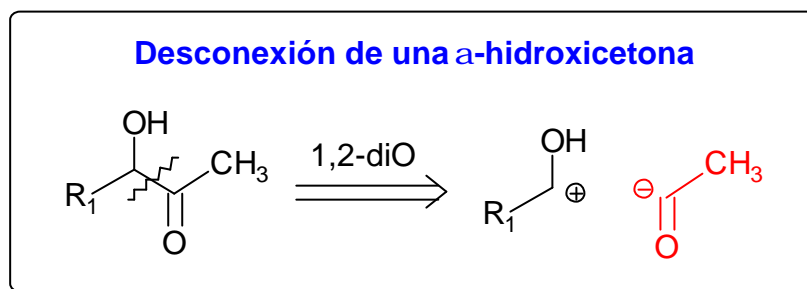


**Tema 11.** Compuestos 1,2-difuncionalizados. Métodos que emplean equivalentes de anión acilo. Condensación benzoínica. Compuestos 1,2-difuncionalizados a partir de alquenos.  $\alpha$ -Funcionalización de compuestos carbonílicos. Reacciones radicalarias. Adición de grupo funcional.

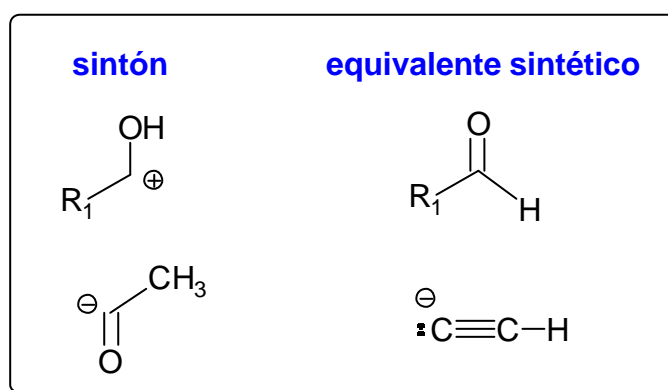
La síntesis de los compuestos 1,2-difuncionalizados plantea más problemas que la de los compuestos 1,3 y 1,5-difuncionalizados, puesto que no existe una estrategia unificadora que permita analizarlos de forma general. Por ello, cada tipo de compuesto 1,2-difuncionalizado tiene que ser analizado como un caso particular.

**Compuestos  $\alpha$ -hidroxicarbonílicos. Métodos que emplean equivalentes de anión acilo.**

Los compuestos del tipo  $\alpha$ -hidroximetil cetonas se desconectan en el enlace C-C que une a las dos funciones. Esta operación conduce a un sintón natural o lógico (el sintón catiónico) y a un sintón no natural o ilógico (el sintón aniónico).

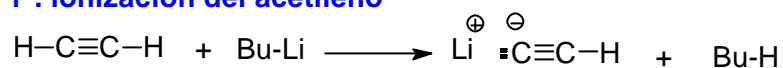
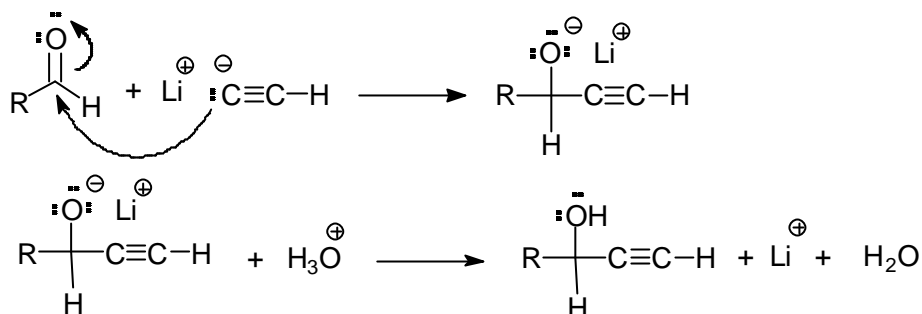
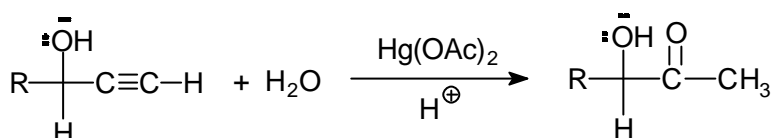


El equivalente sintético del sintón catiónico es un compuesto carbonílico, un aldehído o una cetona. El equivalente sintético del sintón aniónico puede ser el ion acetiluro.

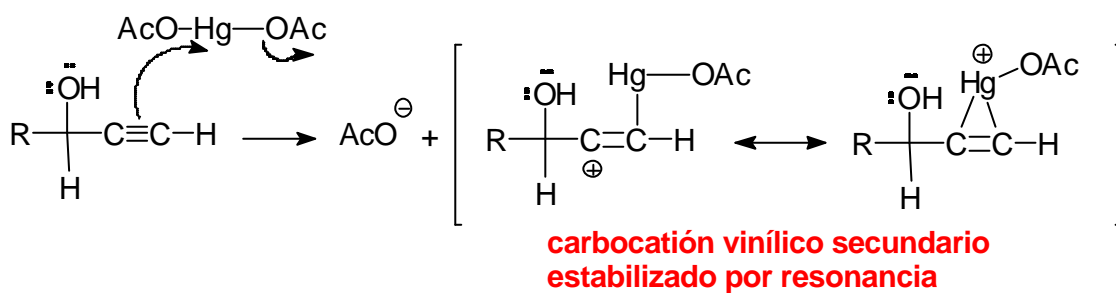


**Síntesis**

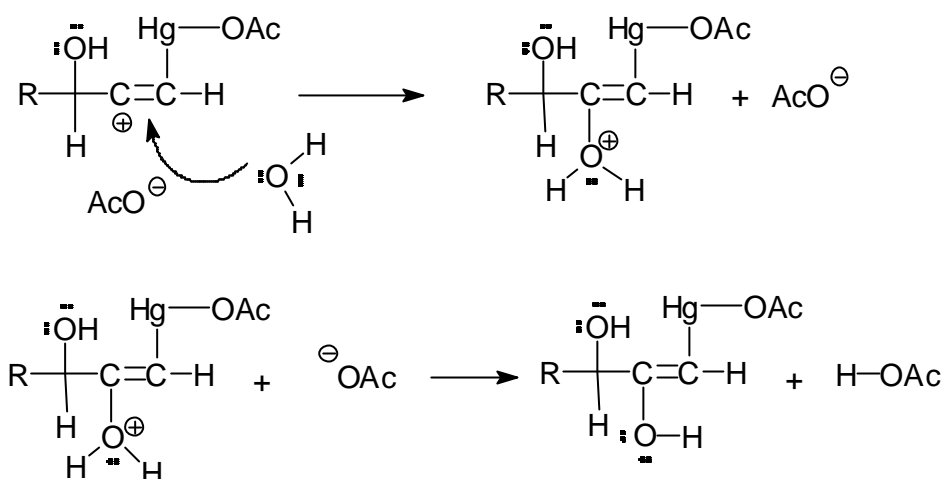
La síntesis se lleva a cabo mediante ionización del acetileno y reacción subsiguiente del anión acetiluro con el aldehído, lo que proporciona un alcohol acetilénico que por hidratación del triple enlace conduce a la  $\alpha$ -hidroxicetona.

**1º. ionización del acetileno****2º. adición del acetiluro de litio al aldehído****3º. hidratación del triple enlace**

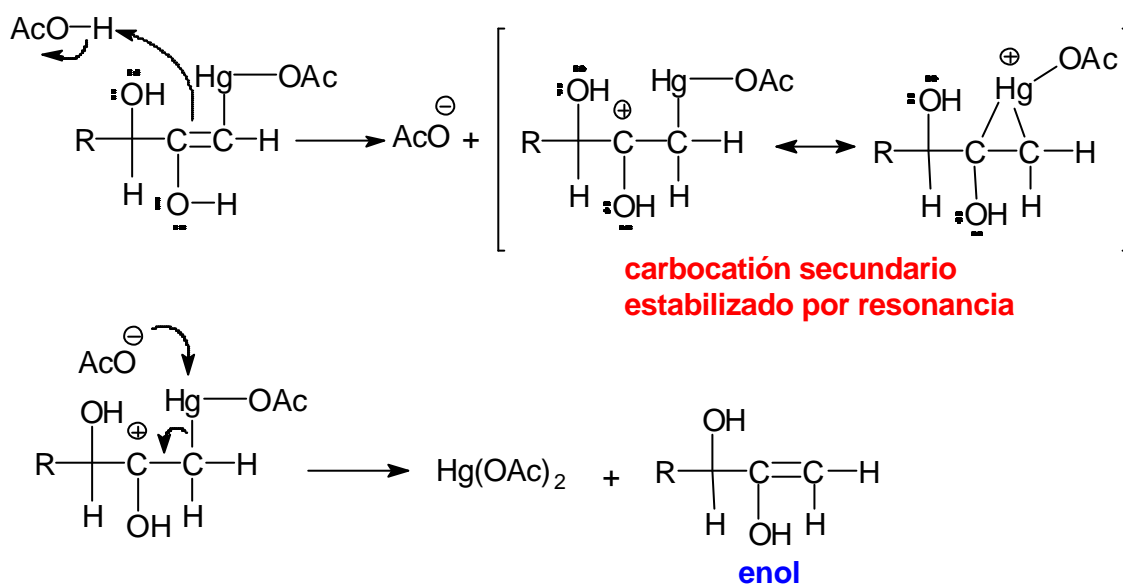
La reacción de hidratación de los enlaces triples está catalizada por sales mercurícas. El mecanismo de este proceso se da a continuación:

**Mecanismo de la hidratación de alquinos****1º. ataque nucleofílico al acetato de mercurio**

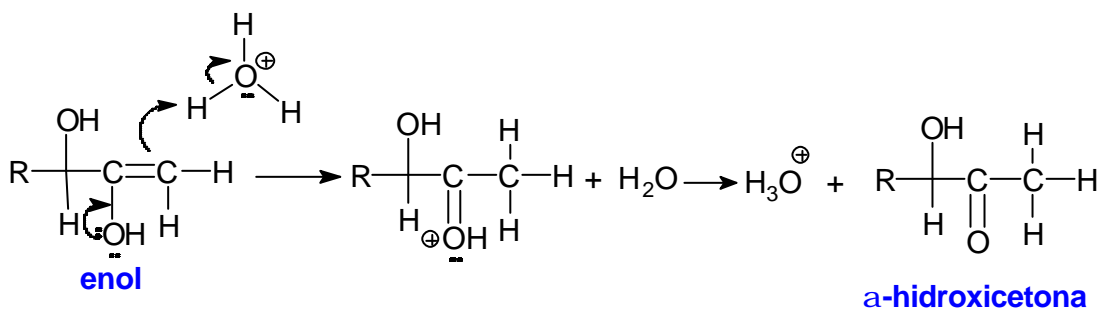
## 2º. ataque nucleofílico del agua al carbocatión vinílico



## 3º. protonación del organomercurio intermedio



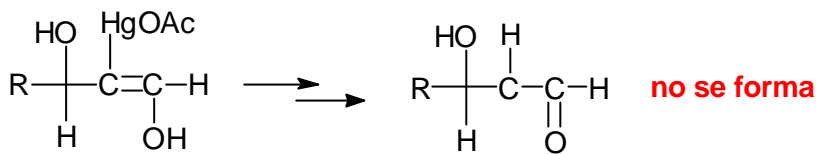
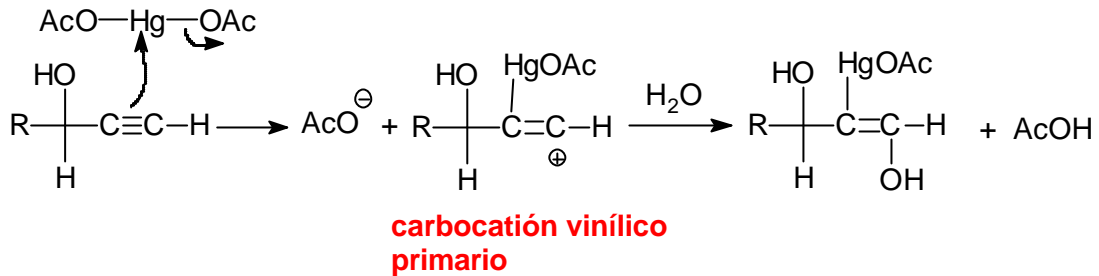
## 4º. conversión del enol en cetona



El ataque nucleofílico del alquino al acetato de mercurio sigue la regla de Markovnikov: el electrófilo se adiciona al triple enlace de manera que se forma

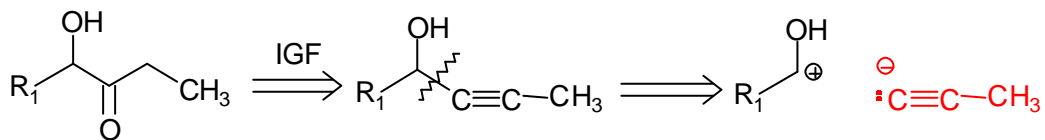
el carbocatión más estable. La adición alternativa no tiene lugar porque conduciría a un carbocatión primario, mucho menos estable que el secundario.

### ataque nucleofílico alternativo

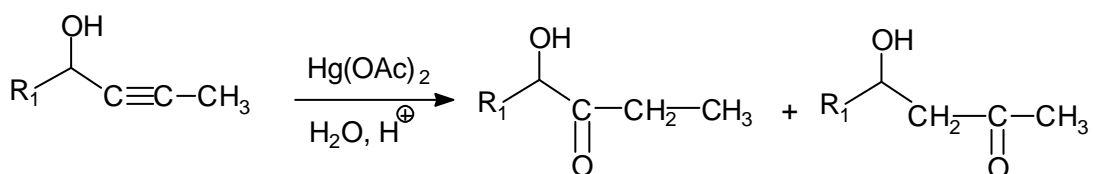
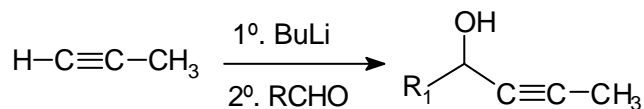


La metodología anterior, que basa la síntesis de  $\alpha$ -hidroxicetonas en la hidratación de enlaces triples, está restringida a alquinos terminales o a alquinos simétricos porque en estos casos la hidratación del triple enlace proporciona una única cetona. Por el contrario, si se intenta aplicar la estrategia de hidratación de alquinos en la preparación de la  $\alpha$ -hidroxi etilcetona que se da a continuación, se obtendrá no sólo el producto deseado sino también otra hidroxicetona regioisomérica y por tanto la síntesis no tendrá ninguna utilidad.

### Retrosíntesis

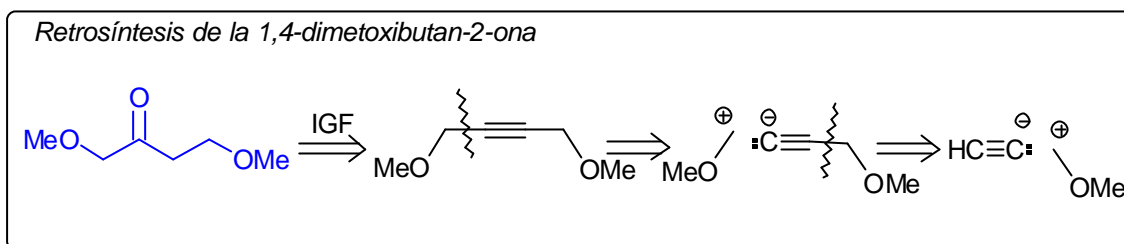


### Síntesis



**mezcla de hidroxicetonas**

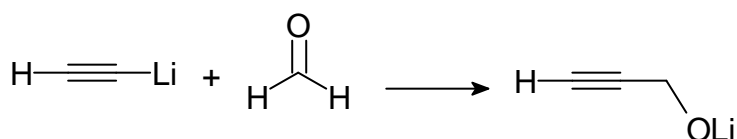
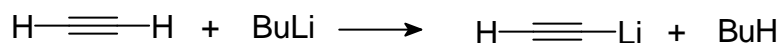
Al contrario que en el ejemplo anterior, la 1,4-dimetoxibutan-2-ona se puede analizar recurriendo a los alquinos como equivalentes sintéticos del anión acilo. La retrosíntesis se basaría en la hidratación de un alquino simétrico, como se indica a continuación:



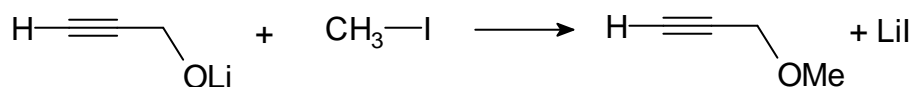
### Síntesis

La síntesis se iniciaría con la ionización del acetileno por reacción con butil-litio. A continuación, la reacción entre el acetiluro lítico y el formaldehído daría lugar a un alcóxido lítico. La generación del alcóxido se puede aprovechar para crear la función metil-éter *in situ* por adición de yoduro de metilo a la mezcla de reacción.

#### 1º. Ionización del acetileno y adición de formaldehído

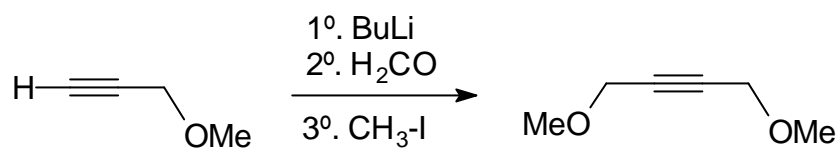


#### 2º. Adición de yoduro de metilo

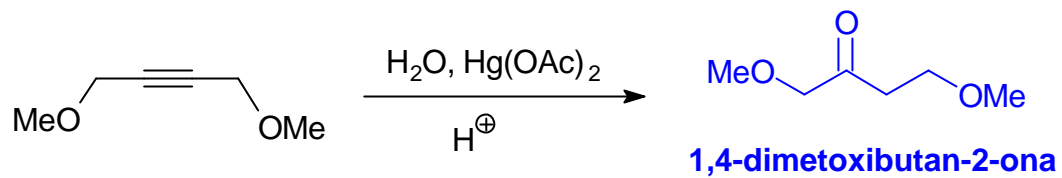


El proceso de ionización del alquino resultante, seguido de reacción con el formaldehído y O-metilación, se repite para obtener el *bis*-metoximetilacetileno. Por último, la reacción de hidratación del triple enlace originará la cetona deseada sin formación de mezclas debido a la naturaleza simétrica del alquino.

### 3º. Repetición de las etapas 1 y 2

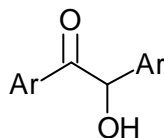


### 4º. Hidratación del triple enlace



## Condensación benzoínica

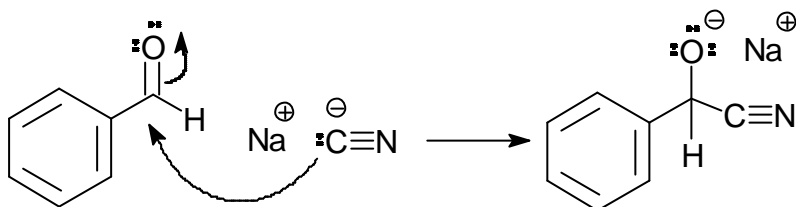
Las benzoínas son  $\alpha$ -hidroxicetonas con la siguiente estructura general:



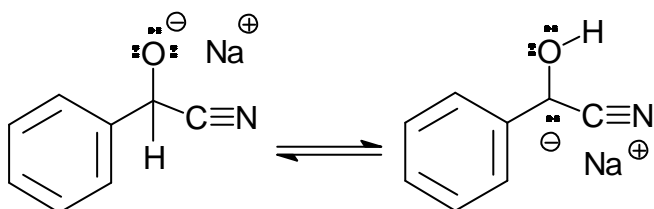
Estos compuestos se obtienen mediante un proceso denominado condensación benzoínica, en el que un aldehído aromático ( $\text{ArCHO}$ ) autocondensa en un proceso catalizado por el anión cianuro.

El mecanismo de la reacción de condensación benzoínica para el benzaldehído se inicia con el ataque nucleofílico del ión cianuro al carbonilo. El alcóxido resultante se transforma en un carbanión mediante un proceso de transferencia intramolecular de protón.

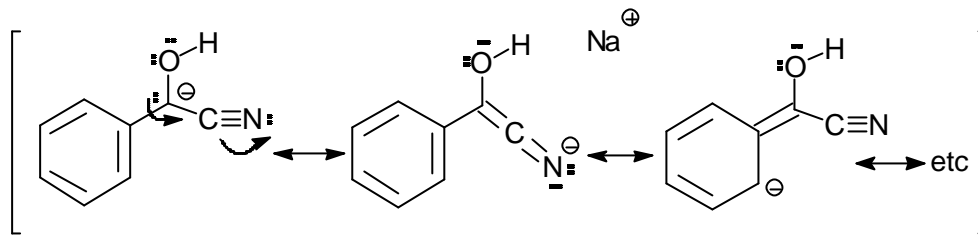
### 1º. Ataque nucleofílico del cianuro al aldehído



### 2º. Transferencia de protón



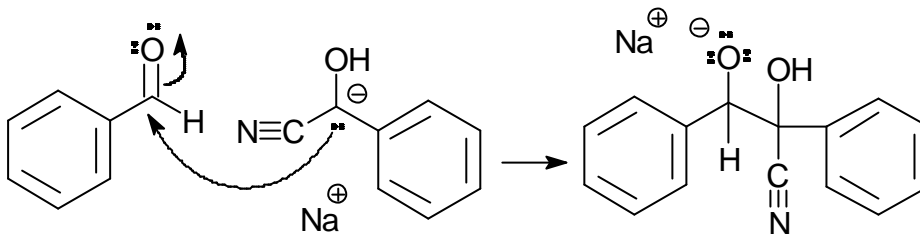
Este proceso es posible porque el protón que se transfiere al oxígeno alcóxídico es anormalmente ácido. De hecho, el carbanión resultante está relativamente estabilizado porque deslocaliza la carga negativa sobre el grupo ciano y sobre el anillo aromático, como se pone de manifiesto en sus estructuras resonantes.



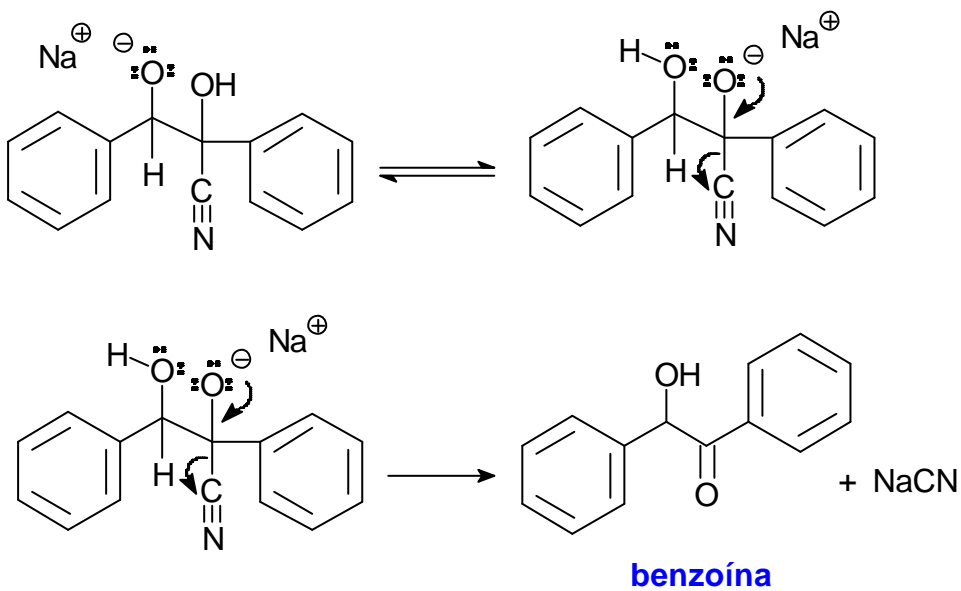
### estructuras resonantes del carbanión

A continuación, el carbanión ataca a una nueva molécula de benzaldehído y el alcóxido generado en este proceso, mediante transferencia de protón y expulsión del ion cianuro, se transforma en la benzoína.

### 3º. Ataque nucleofílico del carbanión al benzaldehído



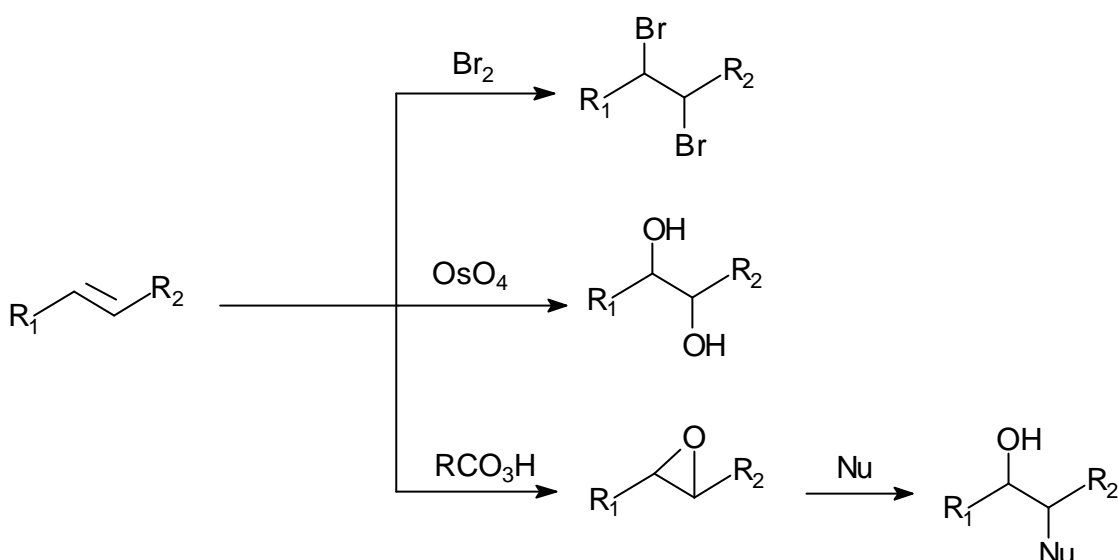
### 4º. Transferencia de protón y expulsión del ion cianuro



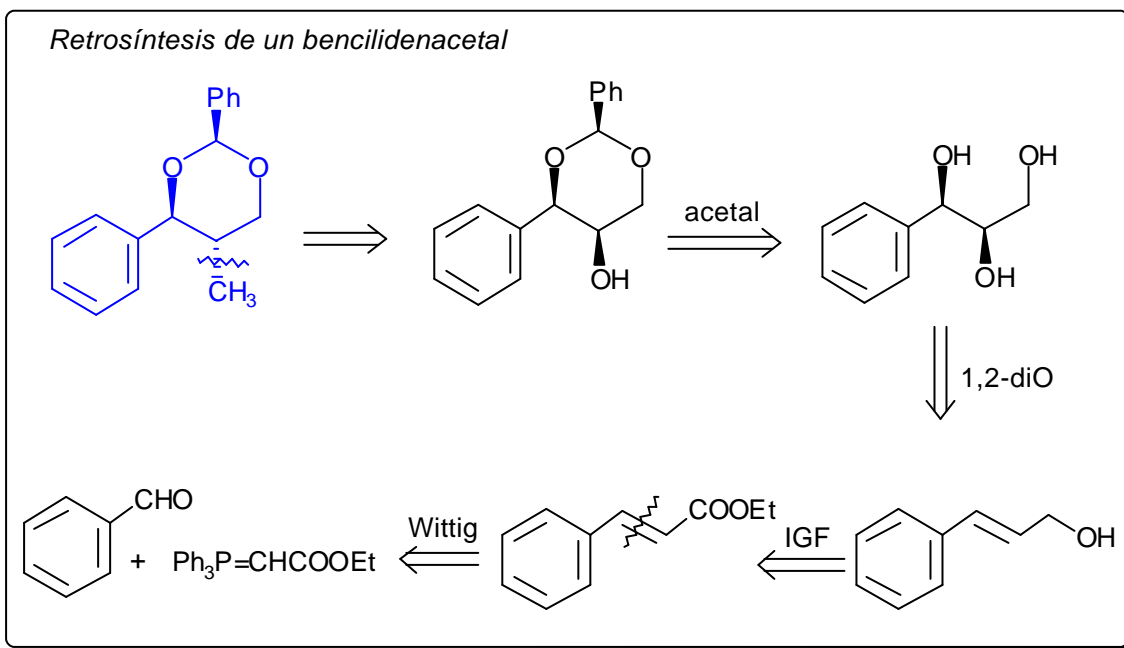


### Compuestos 1,2-difuncionalizados a partir de alquenos

Los alquenos pueden servir como precursores de compuestos 1,2-difuncionalizados. Por ejemplo, la reacción de halogenación de olefinas proporciona 1,2-dihalocompuestos y la dihidroxilación con tetróxido de osmio conduce a 1,2-dioles. Otro método que permite obtener compuestos 1,2-difuncionalizados es la reacción de epoxidación seguida de apertura nucleofílica del anillo oxiránico. En el siguiente esquema se resumen estos tres métodos.



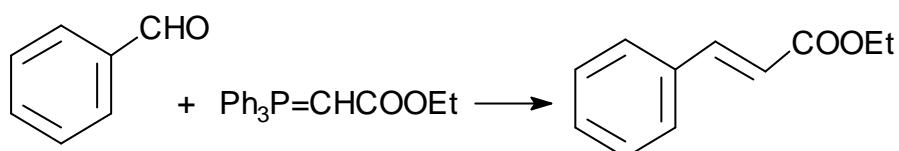
El bencilidenacetal que se indica a continuación presenta un total de tres estereocentros y aparentemente no es un compuesto 1,2-difuncionalizado. Sin embargo, la desconexión del grupo metilo conduce a un alcohol y este compuesto, por desconexión del acetal origina un triol que se podría obtener por dihidroxilación de un alqueno.



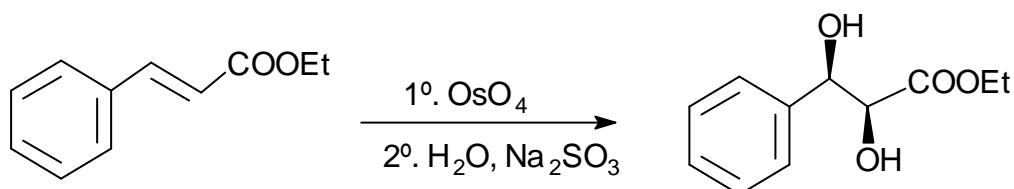
## Síntesis

La síntesis se iniciaría con la reacción de Wittig entre el benzaldehído y el fosforano estabilizado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ . Esta reacción daría lugar a un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado de configuración E en el doble enlace. El sistema de 1,2-diol se puede obtener mediante la dihidroxilación con el  $\text{OsO}_4$ .

### 1º. Reacción de Wittig

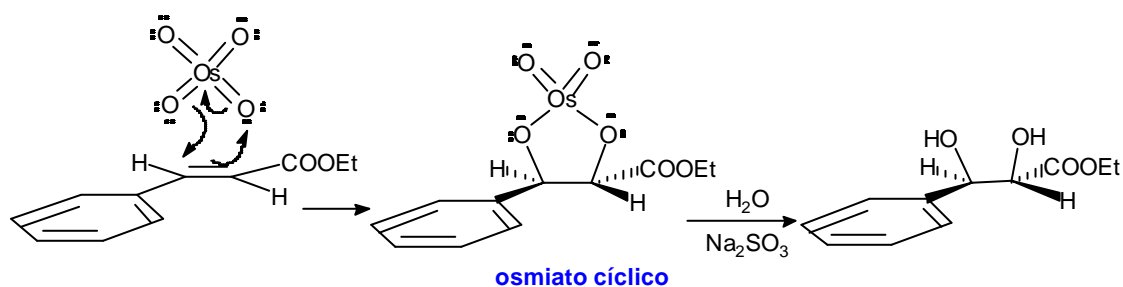


### 2º. Reacción de dihidroxilación del doble enlace



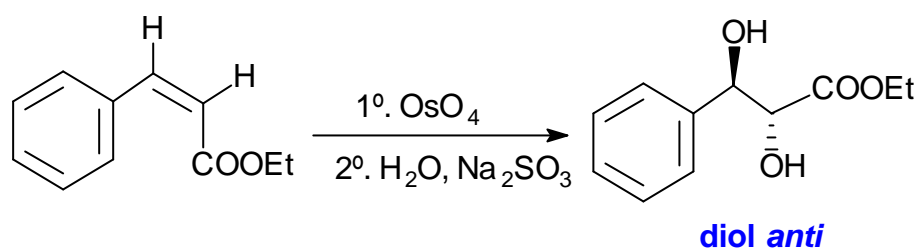
La reacción de dihidroxilación es estereoespecífica: el  $\text{OsO}_4$  se adiciona al doble enlace E generando un osmiato cíclico que por hidrólisis en presencia de sulfito sódico proporciona el diol con la configuración relativa *sin*.

#### Estereoquímica de la reacción de dihidroxilación

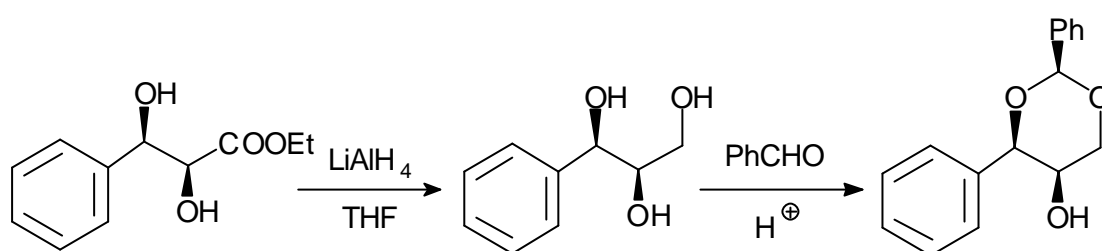


La configuración del doble enlace es vital para la obtención del sistema de 1,2-diol con la configuración relativa *sin*. Si el doble enlace fuese de configuración Z la reacción con el tetróxido de osmio daría lugar al diol *anti*.

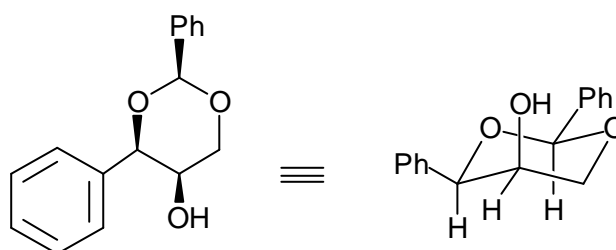
### Dihidroxilación de la olefina Z



La reducción del *sin*-dihidroxiéster con  $\text{LiAlH}_4$  proporcionará un triol que por reacción con benzaldehído en presencia de un catalizador ácido dará lugar al acetal cíclico de seis eslabones.



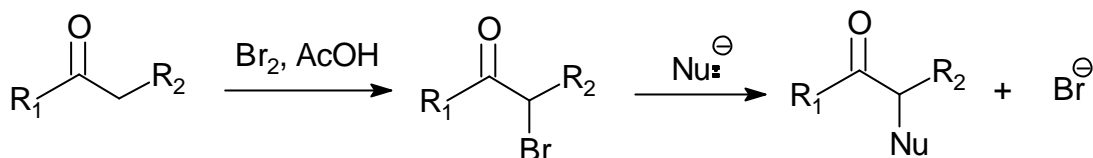
La reacción de cetalización es regioselectiva si se lleva a cabo en condiciones de control termodinámico, por ejemplo a temperatura ambiente y durante tiempos de reacción prolongados. En estas condiciones el producto que se formará mayoritariamente será el que posea la mayor estabilidad termodinámica. El acetal cíclico de seis eslabones puede adquirir una conformación de silla, exenta de tensiones estéricas, colocando al grupo fenilo en posición ecuatorial.



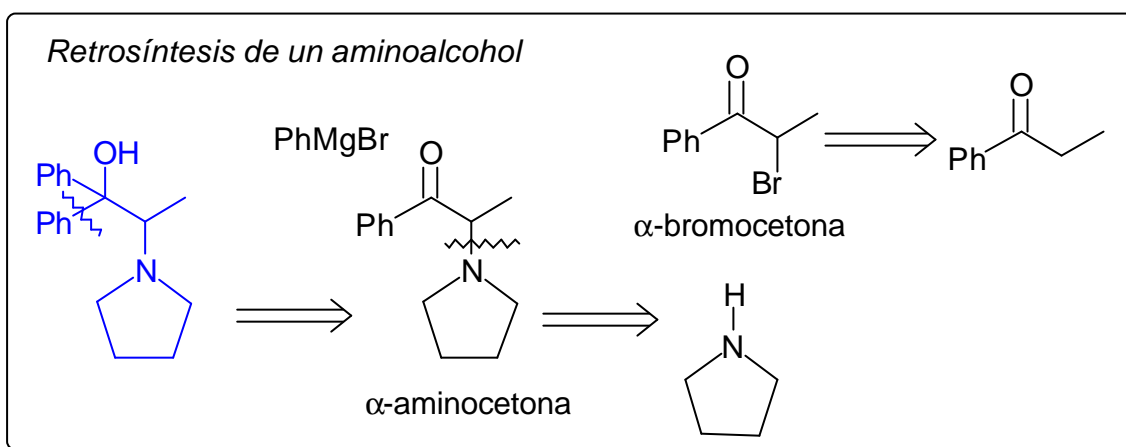
Por el contrario, cualquiera de los dos acetales cíclicos de cinco eslabones que puede formar el triol colocará al grupo fenilo acetálico en posición pseudoaxial. Estas conformaciones presentan interacciones estéricas que inestabilizan a los acetales y por tanto, el producto que se formará predominantemente será el benciliden acetal de seis eslabones.

### a-Funcionalización de compuestos carbonílicos

La reacción de halogenación de cetonas permite la obtención de compuestos 1,2-difuncionalizados. Como el átomo de halógeno es un buen grupo saliente se puede aprovechar para su sustitución mediante la reacción con especies nucleofílicas.

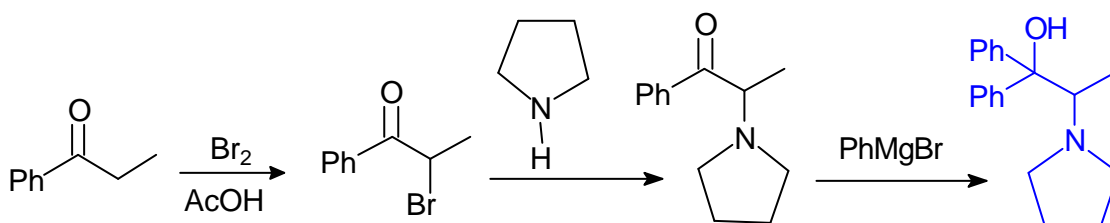


El aminoalcohol que se indica a continuación se puede analizar aplicando esta estrategia. Su retrosíntesis sería:



La desconexión de uno de los grupos fenilo en el aminoalcohol de partida lleva a una  $\alpha$ -aminocetona. Este compuesto se podría obtener mediante la reacción entre una  $\alpha$ -bromocetona y la pirrolidina. La  $\alpha$ -bromocetona se obtendría mediante la halogenación de la fenil etil cetona.

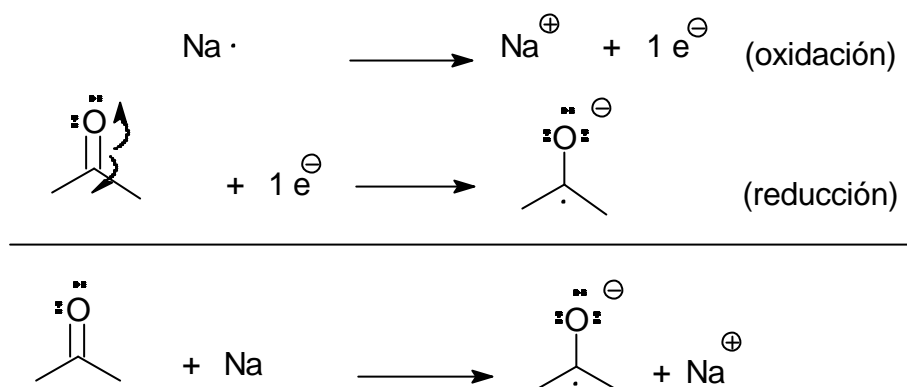
### Síntesis



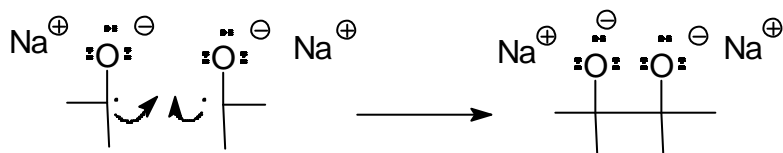
## Reacciones radicalarias

Algunos 1,2-dihidroxicompuestos se pueden obtener mediante métodos que hacen uso del acoplamiento de especies radicalarias para la creación de enlaces carbono-carbono. Por ejemplo, cuando una cetona se hace reaccionar con Na metálico se produce un proceso redox en el que el sodio se oxida transfiriendo el electrón externo al grupo carbonilo de la cetona. Este proceso genera un anión radical centrado en el carbono. El acoplamiento radical-radical lleva a un dialcóxido que por hidrólisis ácida de la mezcla de reacción proporciona un 1,2-diol.

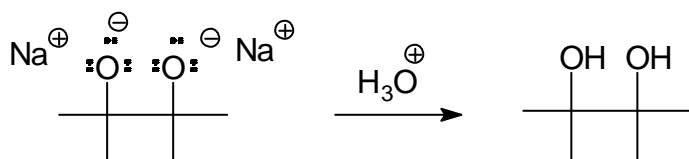
### 1º. Proceso redox



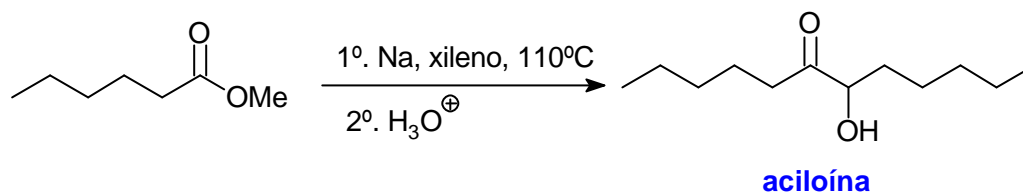
### 2º. acoplamiento radical-radical



### 3º. hidrólisis ácida del dialcóxido

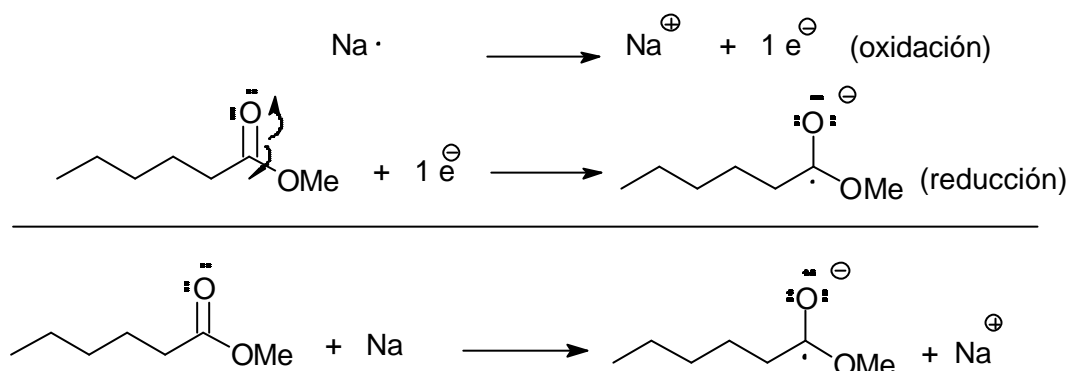


Una reacción relacionada mecanísticamente con la anterior es la denominada condensación aciloínica, que se produce cuando un éster se hace reaccionar con sodio metálico en xileno a elevada temperatura. El producto de la reacción es una  $\alpha$ -hidroxicetona llamada también aciloína.

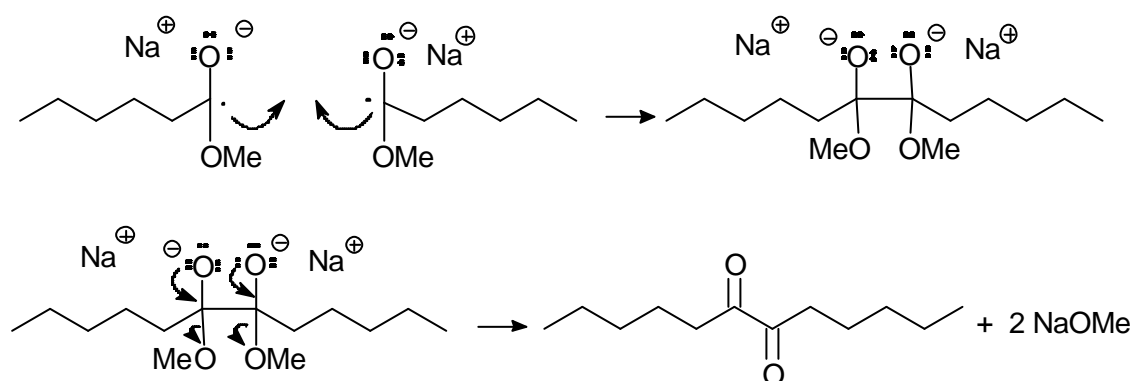


El mecanismo del proceso es similar, en parte, al del acoplamiento reductivo de cetonas. En primer lugar se produce un proceso redox en el que el sodio metálico transfiere un electrón al grupo carbonilo del éster. A continuación, el anión radicalario experimenta un proceso de acoplamiento radical-radical originando un dialcóxido, que a diferencia del proceso anterior, elimina el anión metóxido dando lugar a una 1,2-dicetona.

### 1º. Proceso redox



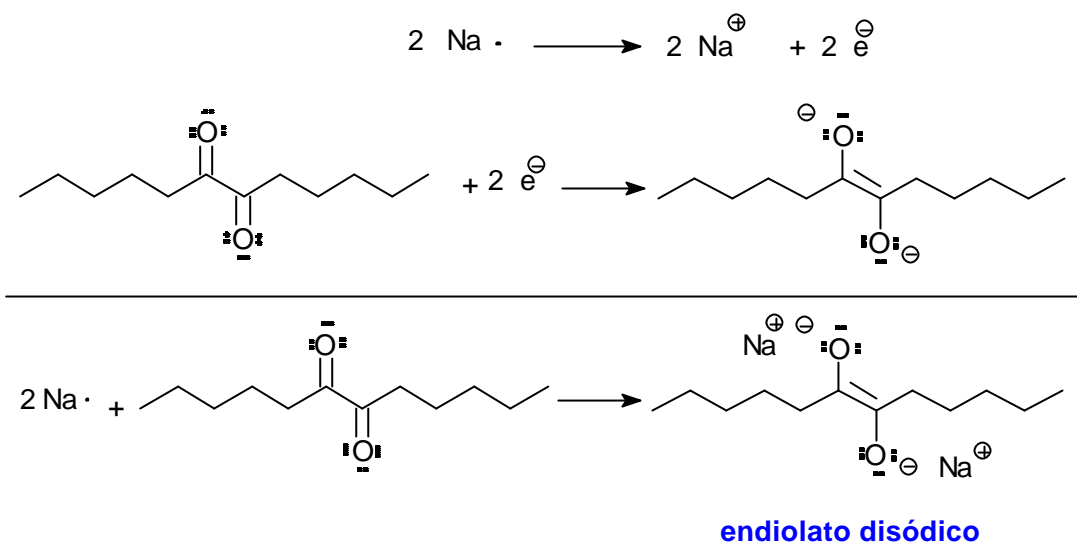
### 2º. Acoplamiento radical-radical



La 1,2-dicetona es muy electrofílica y por tanto fácilmente reducible. La reacción de condensación aciloínica se efectúa siempre en presencia de cuatro equivalentes de sodio, de forma que los dos equivalentes de sodio, que no se

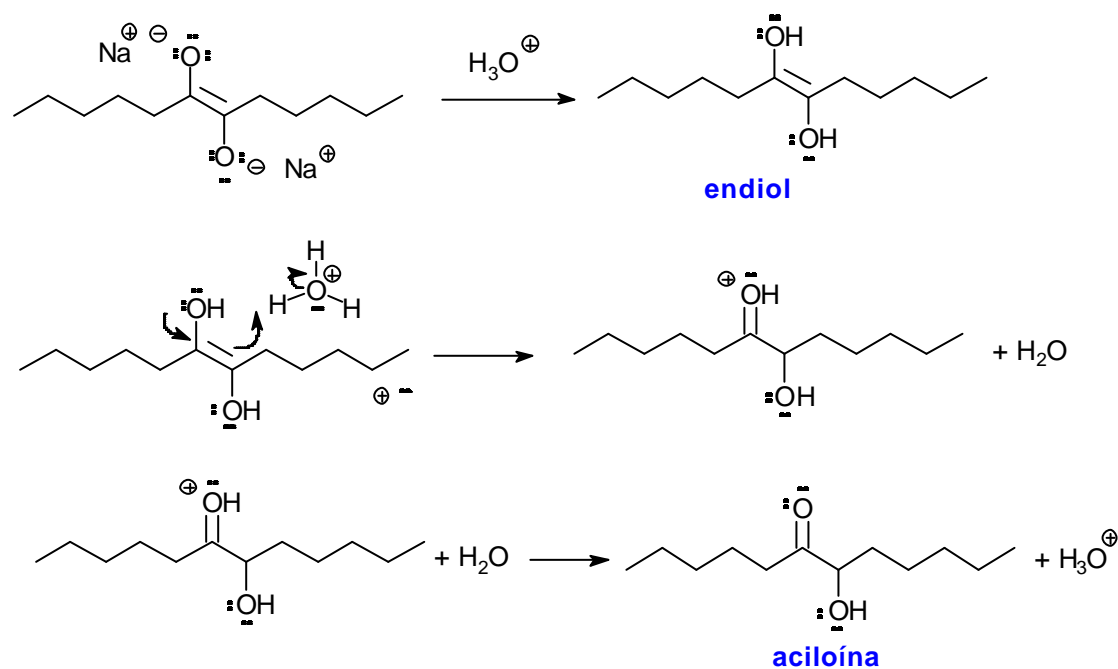
han consumido en la primera parte del proceso, reducen a los dos grupos carbonilo de la dicetona generando un endiolato disódico.

### 3º. Reducción de la 1,2-dicetona

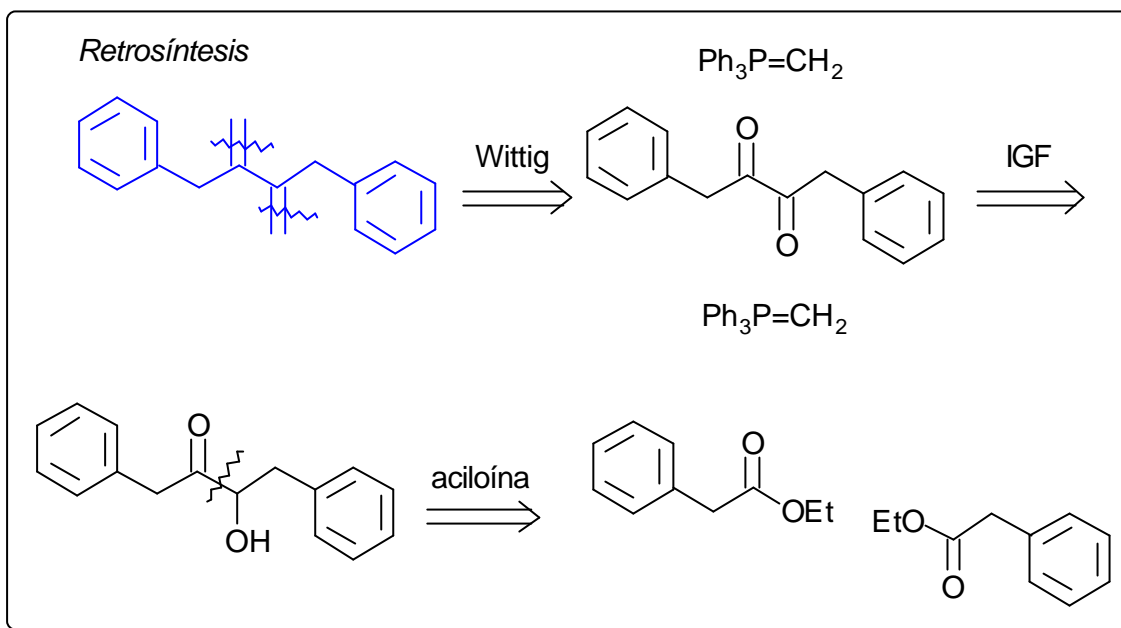


Por último, la hidrólisis ácida de la mezcla de reacción protona a los dos grupos alcóxido dando lugar a un endiol, que se transforma en la aciloína.

### 4º. Hidrólisis ácida del endiolato disódico

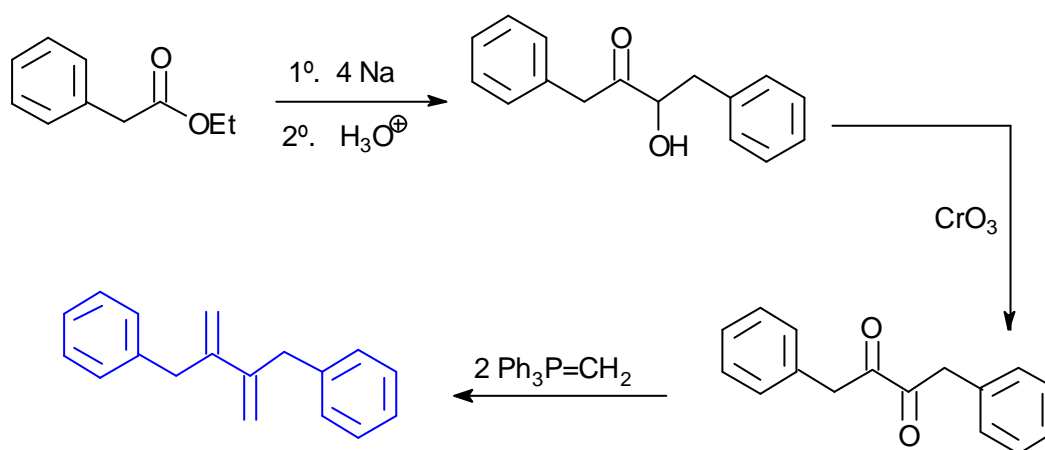


A continuación se indica la retrosíntesis de una diolefina que se basa en la reacción de condensación aciloínica.



La retrosíntesis se inicia con la desconexión de los enlaces dobles mediante la reacción de Wittig. Esto lleva a una 1,2-dicetona que se podría obtener mediante la oxidación de una  $\alpha$ -hidroxicetona, que es el producto resultante de la condensación aciloínica del fenilacetato de etilo.

### Síntesis

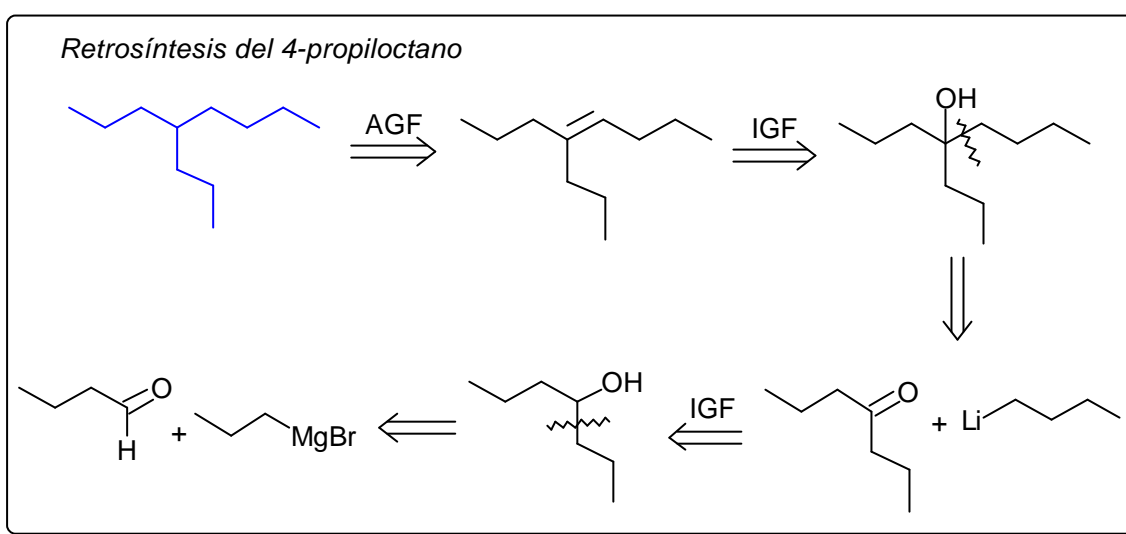




### Adición de grupo funcional (AGF)

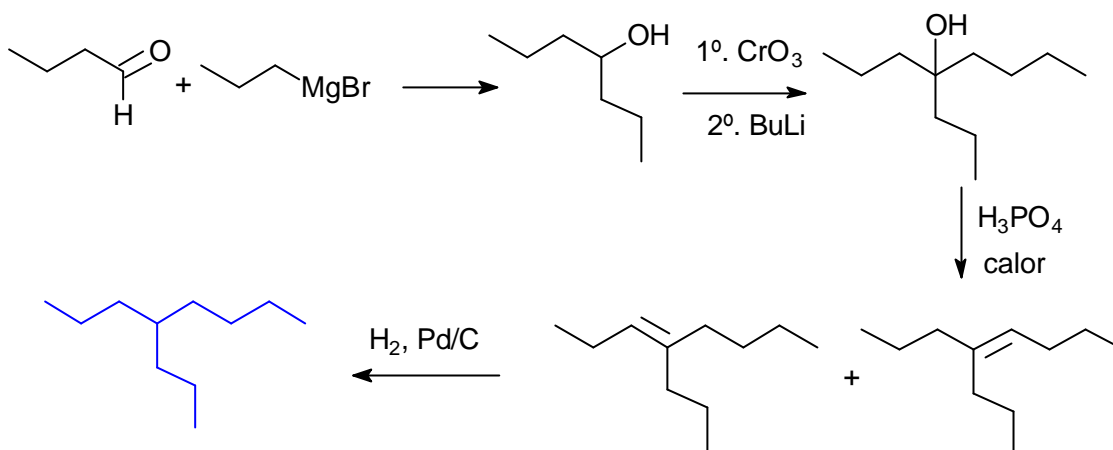
La adición de un grupo funcional (AGF) es una operación retrosintética que en algunos sustratos facilita su desconexión. Los hidrocarburos saturados, puesto que carecen de funciones, son los candidatos más obvios a ser analizados mediante la adición de un grupo funcional, por ejemplo un doble enlace.

Como ejemplo supongamos que se desee sintetizar el 4-propiloctano. La retrosíntesis de este compuesto se podría iniciar con la adición de un doble enlace en la zona de ramificación. La olefina resultante de la operación AGF se podría obtener en la deshidratación de un alcohol y este compuesto se podría desconectar a un reactivo organometálico, por ejemplo butil-litio y a una cetona, la 4-heptanona.

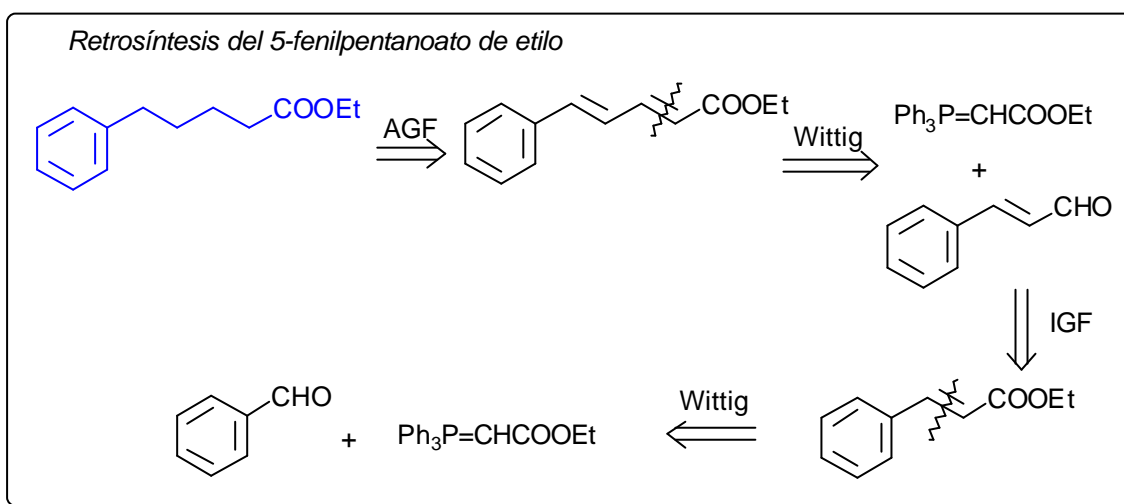


### Síntesis

La síntesis se iniciaría con la adición de bromuro de propilmagnesio al butanal. La oxidación del alcohol resultante daría la 4-heptanona, que por reacción con BuLi conduciría al 4-propil-octan-4-ol. La deshidratación de este alcohol proporcionaría, además de la olefina dibujada en el esquema retrosintético, otra olefina regioisomérica de la anterior. La falta de regiocontrol en el proceso de deshidratación no supondría ningún inconveniente puesto que la hidrogenación de la mezcla convertiría a las dos olefinas en el mismo hidrocarburo: el 4-propiloctano.



Otro ejemplo de aplicación de la estrategia AGF se encuentra en la síntesis del 5-fenilpentanoato de etilo. Una forma de conectar la función de éster etílico con el anillo aromático consiste en la introducción de dos enlaces dobles entre las dos funciones, tal y como se indica en el análisis retrosintético.



### Síntesis

La síntesis del compuesto sería:

