

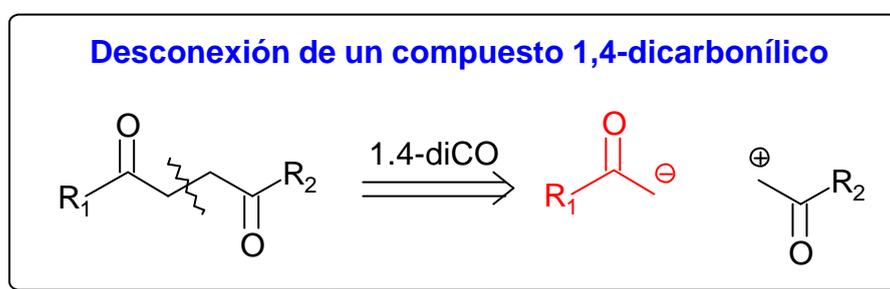
**Tema 12.** Compuestos 1,4-difuncionalizados. Empleo de sintones electrofílicos no naturales. Empleo de sintones nucleofílicos no naturales. Síntesis de compuestos 1,4-difuncionalizados mediante la utilización de la AGF. Síntesis de compuestos 1,2- y 1,4-difuncionalizados mediante reconexiones.

Las desconexiones de compuestos 1,4-difuncionalizados conducen, al igual que ocurre en los compuestos 1,2-difuncionalizados, a un sintón lógico y a un sintón ilógico. A continuación, se estudiarán cuatro metodologías para el análisis de los compuestos 1,4-difuncionalizados.

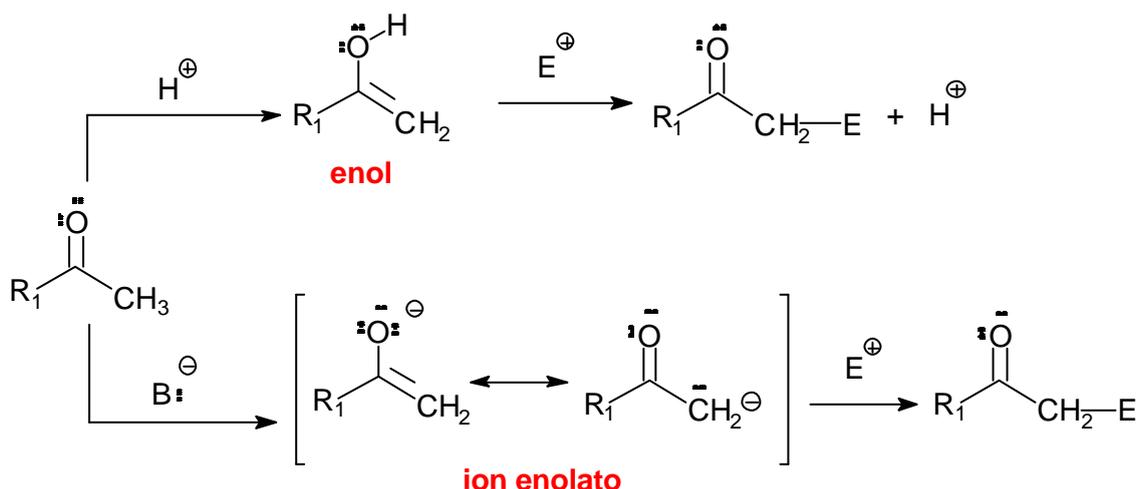
### Compuestos 1,4-dicarbonílicos

#### 1º. Mediante el empleo de sintones electrofílicos no naturales

La desconexión de este tipo de sustratos conduce a un sintón lógico, el sintón aniónico, y a un sintón ilógico, el sintón catiónico.



El equivalente sintético del sintón aniónico es la base conjugada del compuesto carbonílico. De hecho, los compuestos carbonílicos, a través de los enoles o de los enolatos, son especies nucleofílicas en el carbono  $\alpha$  al carbonilo.



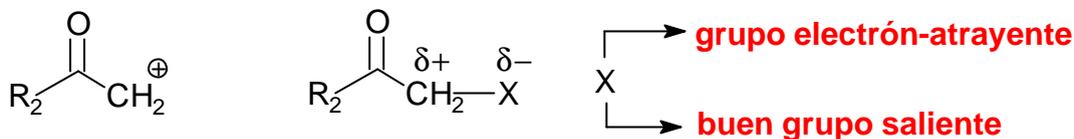
El sintón catiónico es ilógico al tener una carga positiva en el carbono  $\alpha$  al carbonilo. Para conseguir equivalentes sintéticos de este tipo de sintones hay que sustituir uno de los hidrógenos del carbono  $\alpha$  por un átomo o grupo de átomos que tiene que cumplir dos condiciones:

1º. Tiene que ser un átomo o grupo electrón-atrayente

2º. Tiene que ser un buen grupo saliente

**sintón**

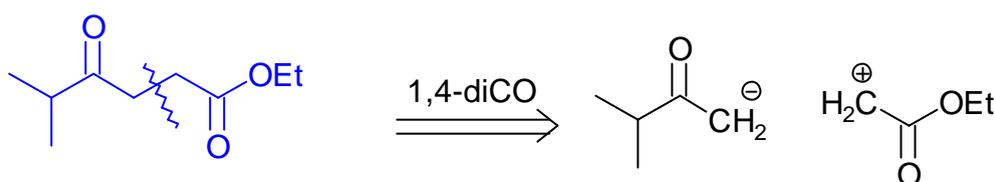
**equivalente sintético**



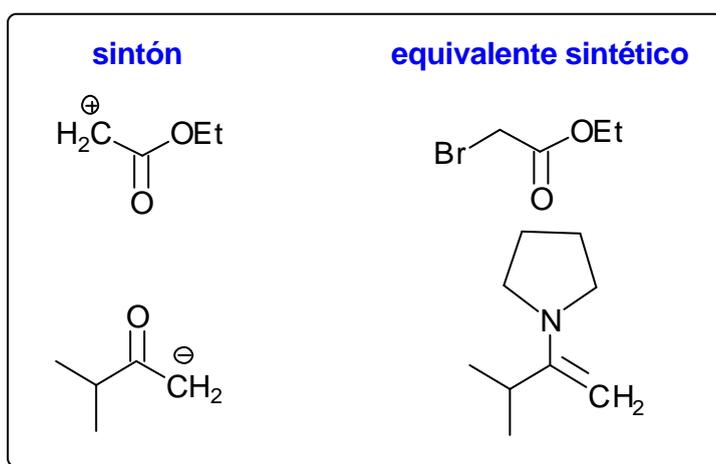
Los candidatos obvios para X en el esquema anterior son los halógenos, y de entre ellos, los más empleados son el cloro y el bromo porque se dispone de métodos para conseguir la  $\alpha$ -cloración o la  $\alpha$ -bromación de cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres y amidas.

Por ejemplo, el cetoéster 5-metil-4-oxohexanoato de etilo es un compuesto 1,4-dicarbonílico que se puede desconectar a un sintón aniónico lógico y a un sintón catiónico ilógico.

*Retrosíntesis del 5-metil-4-oxohexanoato de etilo*



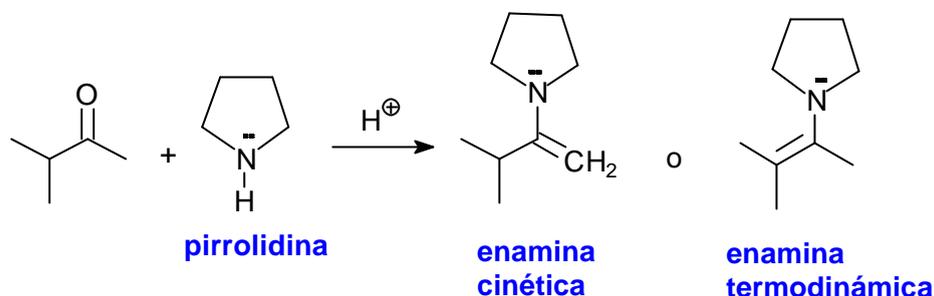
El equivalente sintético del sintón catiónico puede ser el bromoacetato de etilo, mientras que para el sintón aniónico el equivalente sintético puede ser la enamina del isobutiraldehído.



El equivalente sintético del sintón aniónico podría ser la enamina derivada de la 3-metilbutan-2-ona.

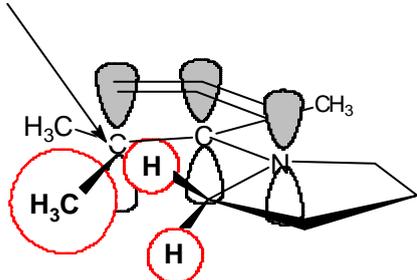
### Síntesis

La síntesis se iniciaría con la conversión de la cetona en la enamina bajo catálisis ácida. El problema con esta transformación es que *a priori* la reacción entre la 3-metilbutan-2-ona y la pirrolidina puede formar dos enaminas, tal y como se indica a continuación:



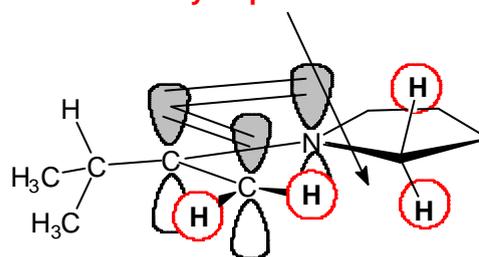
La enamina con el doble enlace menos sustituido es el producto de control cinético, mientras que la enamina con el doble enlace más sustituido es el producto de control termodinámico. Cuando la reacción de enaminación se lleva a cabo con aminas secundarias poco voluminosas, como la dietilamina ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ) o la dimetilamina ( $\text{Me}_2\text{NH}$ ), se obtiene una mezcla de enaminas en la que puede predominar la enamina con el doble enlace más sustituido. Sin embargo, con aminas secundarias voluminosas, como la pirrolidina, la piperidina o la morfolina se obtiene únicamente la enamina con el doble enlace menos sustituido, independientemente de las condiciones de reacción. Esto se explica por el considerable impedimento estérico que sufren las enaminas termodinámicas que proceden de la pirrolidina, piperidina o morfolina. El sistema enamínico es plano, para poder permitir el solapamiento orbital del par de electrones del nitrógeno con el doble enlace carbono-carbono, y esta planaridad provoca un considerable impedimento estérico, en la enamina termodinámica, entre el grupo metileno del anillo pirrolidínico y el grupo metilo. Esta fuerte interacción estérica no se da en el caso de la enamina cinética:

**impedimento estérico**



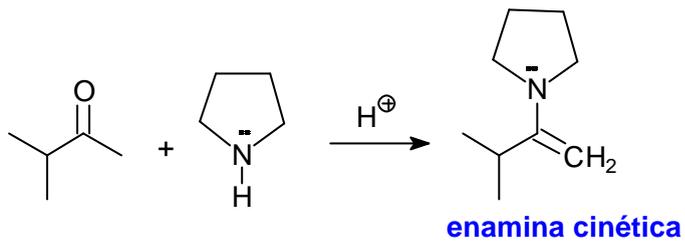
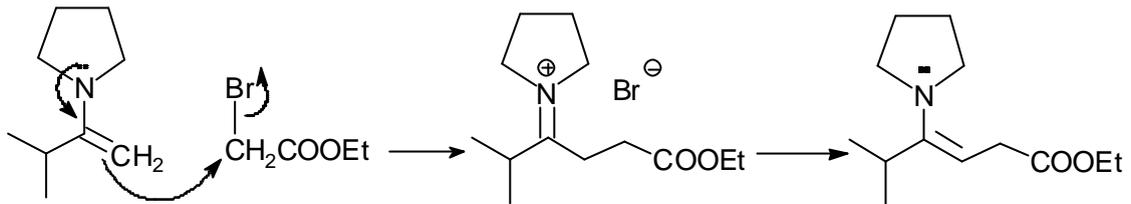
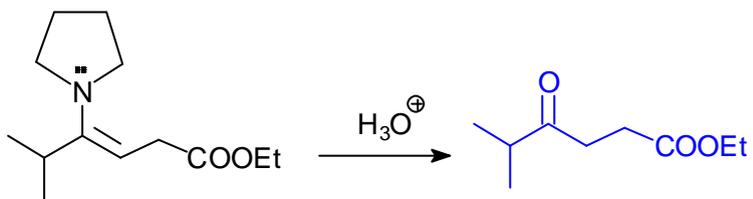
**enamina termodinámica**

**no hay impedimento estérico**



**enamina cinética**

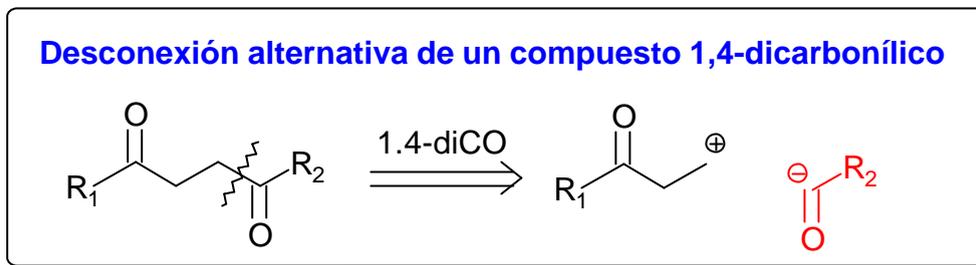
Por tanto, la reacción de enaminación de la 3-metilbutan-2-ona es regioselectiva y proporciona mayoritariamente la enamina deseada. La reacción de este compuesto con el bromoacetato de etilo, seguida de hidrólisis ácida proporciona el cetoéster.

**1º. Formación regioselectiva de la enamina cinética****2º. Reacción de C-alkilación de la enamina****3º. Hidrólisis ácida de la mezcla de reacción**

## 2º. Mediante el empleo de sintones nucleofílicos no naturales

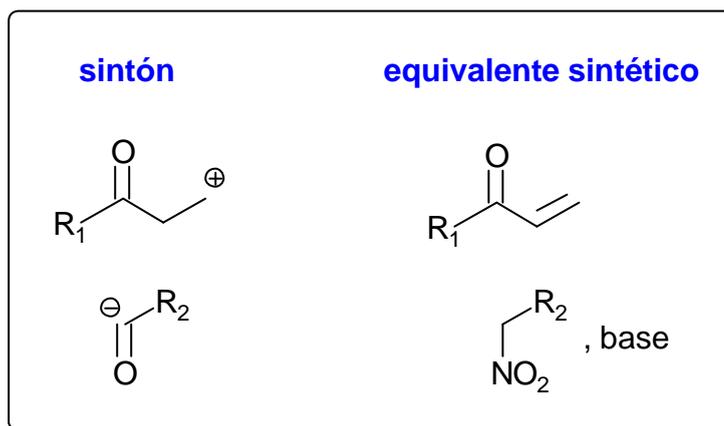
### a) aniones de nitroalcano como equivalentes de aniones acilo

Una desconexión alternativa para los compuestos 1,4-dicarbonílicos es la que se indica a continuación:



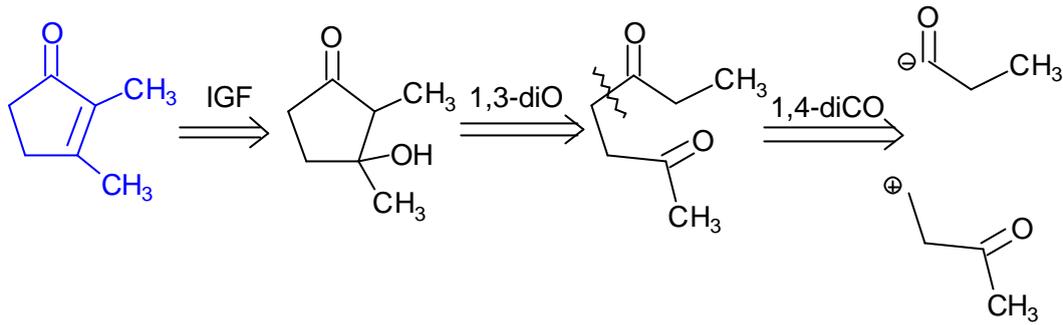
El sintón catiónico es, en este caso, un sintón lógico o natural y su equivalente sintético es el correspondiente compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado.

El sintón aniónico es ilógico puesto que la polaridad natural de un grupo carbonilo es negativa en el carbono carbonílico. Un equivalente sintético para este sintón puede ser un anión de nitroalcano.

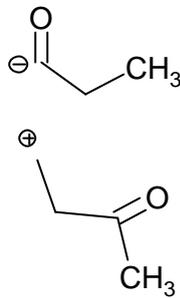


Por ejemplo, la 2,3-dimetil-2-ciclopentenona se puede analizar mediante esta estrategia. La desconexión del sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado lleva a un compuesto 1,4-dicetonico cuyo análisis conduce a un sintón catiónico, cuyo equivalente sintético es la metil vinil cetona, y a un sintón aniónico cuyo equivalente sintético puede ser el anión de nitropropano.

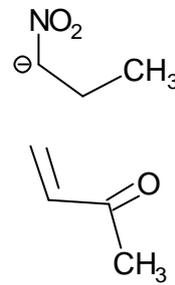
## Retrosíntesis de la 2,3-dimetil-2-ciclopentenona



## sintón



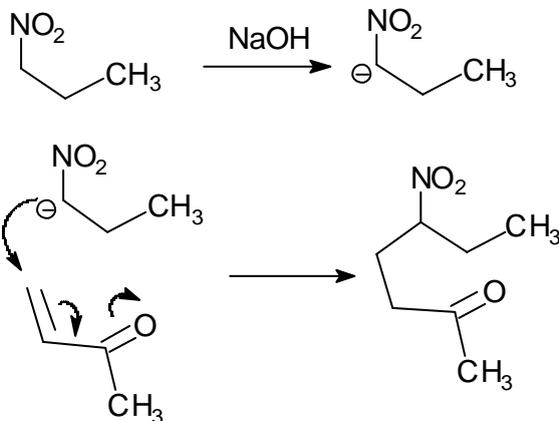
## equivalente sintético



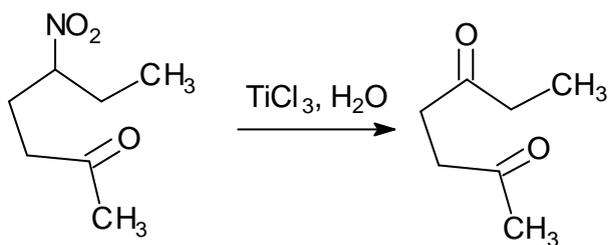
## Síntesis

La síntesis se iniciaría con la ionización del nitropropano. El anión correspondiente es un nucleófilo blando y por tanto se añadiría de forma conjugada a la metil vinil cetona. La reacción de la nitroacetona con  $\text{TiCl}_3$  acuoso daría lugar a la 1,4-dicetona, que mediante la condensación aldólica intramolecular, proporcionaría la 2,3-dimetil-2-ciclopenten-1-ona.

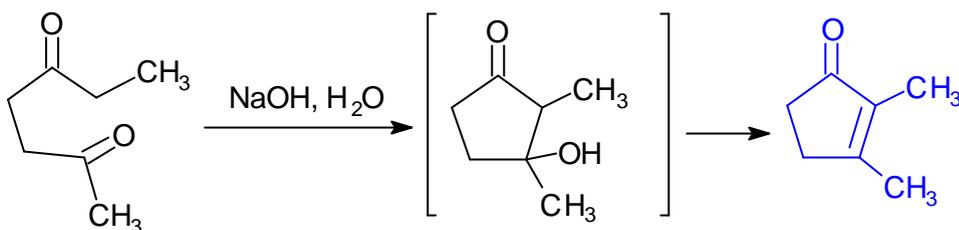
## 1º. Ionización del nitropropano y adición conjugada



## 2º. conversión del grupo nitro en cetona

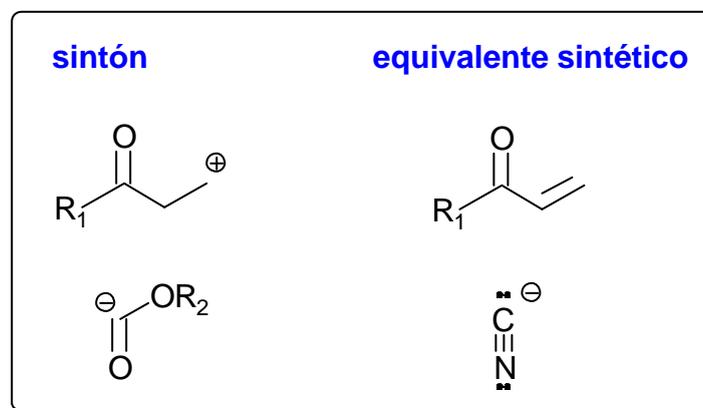
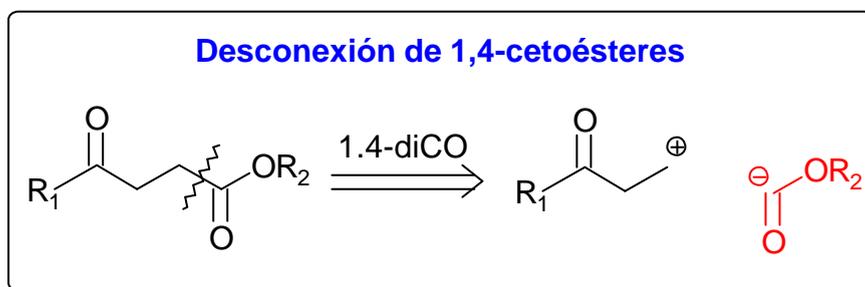


## 3º. condensación aldólica intramolecular

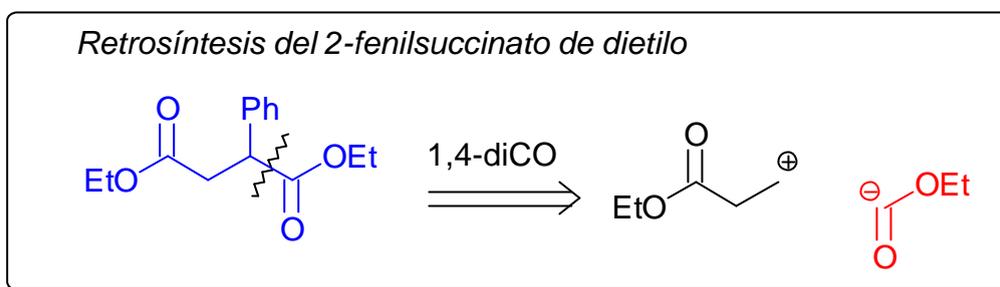


## b) aniones cianuro como equivalentes sintéticos de aniones carboxilo

Los  $\gamma$ -cetoésteres, los 1,4-diésteres y los 1,4-diácidos se pueden desconectar a un sintón catiónico, cuyo equivalente sintético es un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, y al sintón aniónico (-)COOR. El equivalente sintético de este sintón puede ser el ion cianuro.



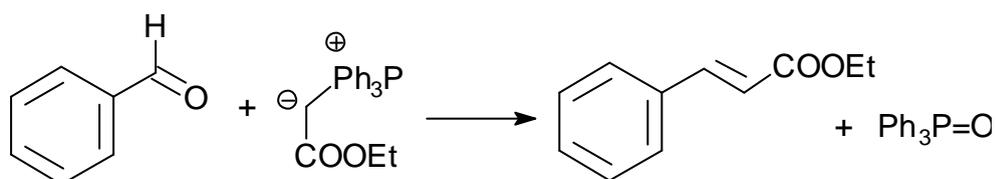
Por ejemplo, el 2-fenilsuccinato de dietilo se podría desconectar a un sintón catiónico, cuyo equivalente sintético sería el 3-fenil-2-propenoato de etilo y a un sintón aniónico (-)COOEt cuyo equivalente sintético sería el ion cianuro.



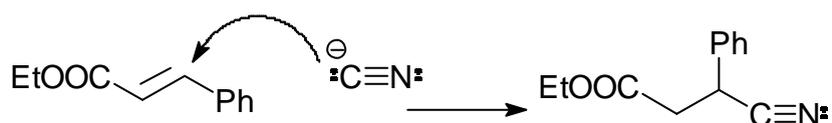
### Síntesis

La síntesis se iniciaría con la reacción de Wittig entre el benzaldehído y el fosforano  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ . La adición conjugada del cianuro al éster insaturado proporcionaría un cianoéster. La reacción de etanolisis del grupo ciano lo convertiría en un éster etílico conduciendo al 2-fenilsuccinato de dietilo.

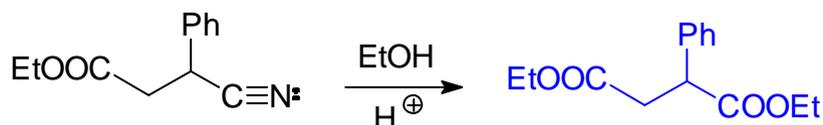
#### 1º. Síntesis del éster $\alpha,\beta$ -insaturado



#### 2º. Adición conjugada del anión cianuro

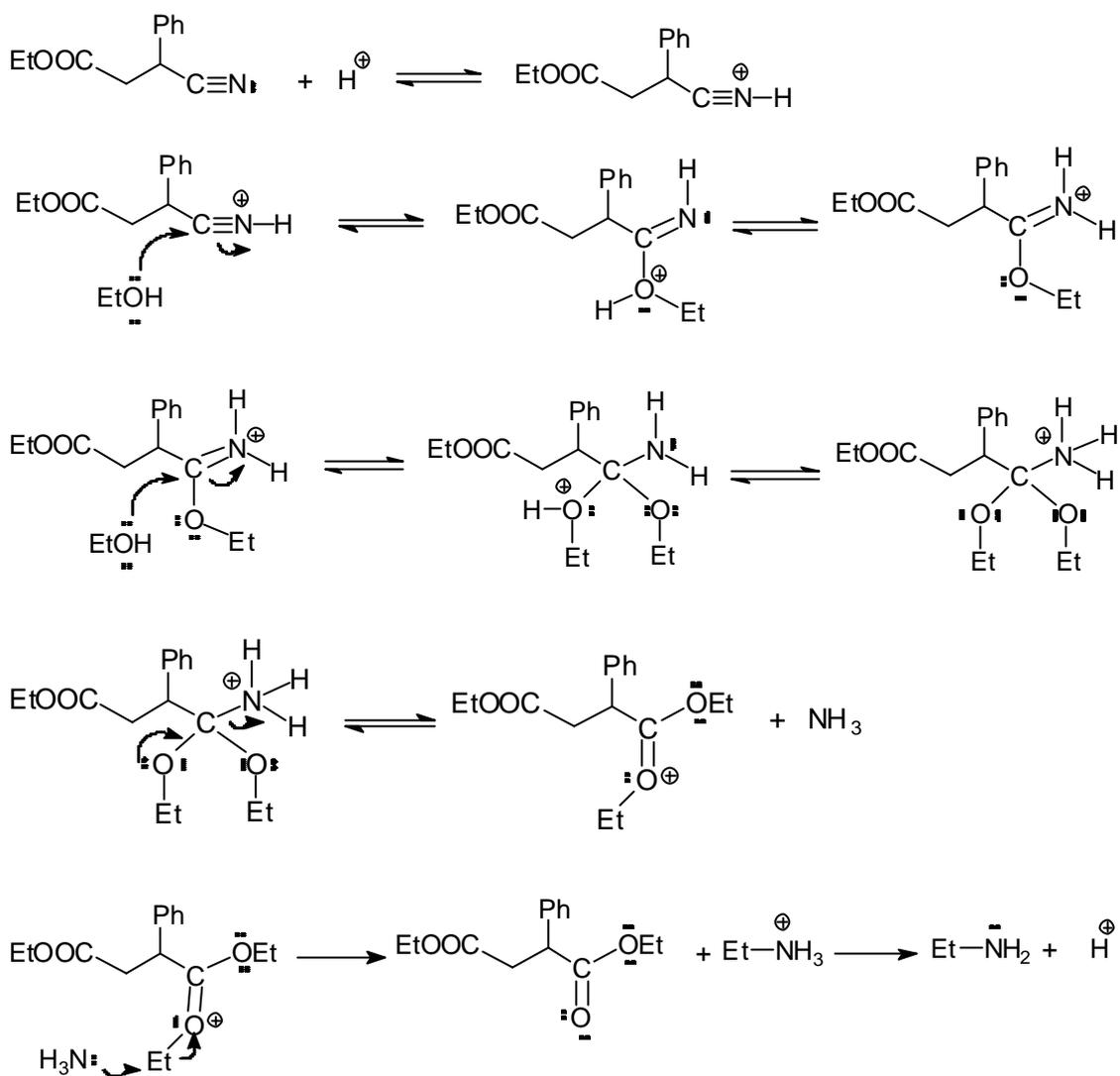


#### 3º. Etanolisis del nitrilo



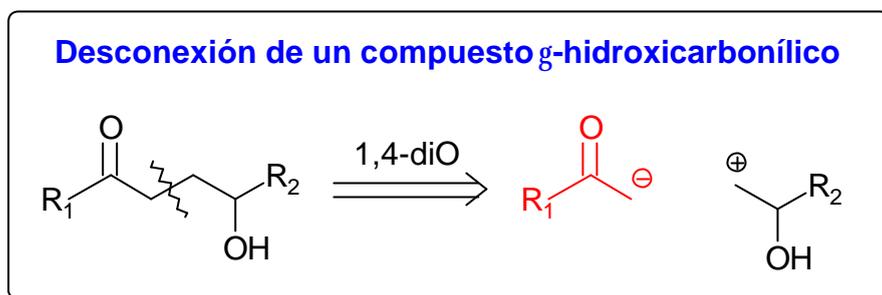
El mecanismo de la reacción de etanolisis del grupo ciano catalizada por ácidos es el siguiente:

Mecanismo de la etanolisis ácida de nitrilos

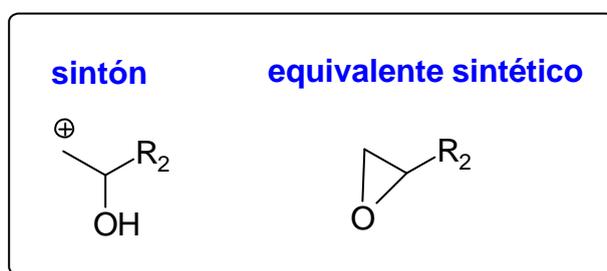


### Compuestos $\gamma$ -hidroxicarbonílicos

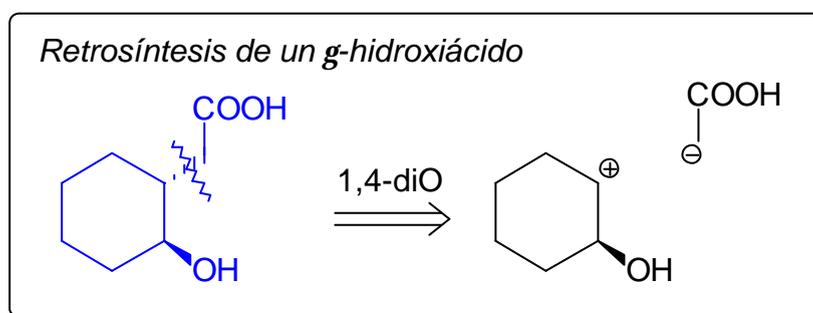
La desconexión de un compuesto  $\gamma$ -hidroxicarbonílico proporciona un sintón aniónico y un sintón catiónico, que es un sintón ilógico.



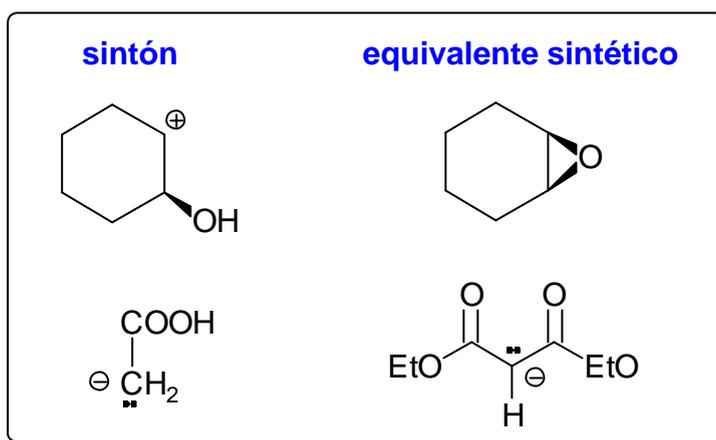
Un equivalente sintético del sintón catiónico puede ser un epóxido



El  $\gamma$ -hidroxiácido que se indica a continuación es un ejemplo de compuesto 1,4-difuncionalizado que se puede analizar mediante el recurso a la metodología acaba de explicar. La retrosíntesis sería:



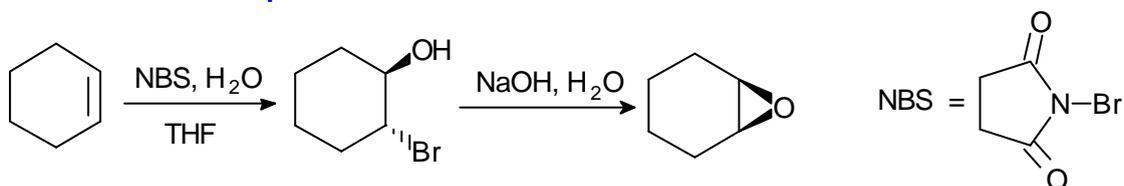
El equivalente sintético del sintón catiónico es el óxido de ciclohexeno y el equivalente sintético del sintón aniónico tiene que ser el anión del malonato de dietilo que es un nucleófilo blando capaz de provocar la apertura de anillos oxiránicos.



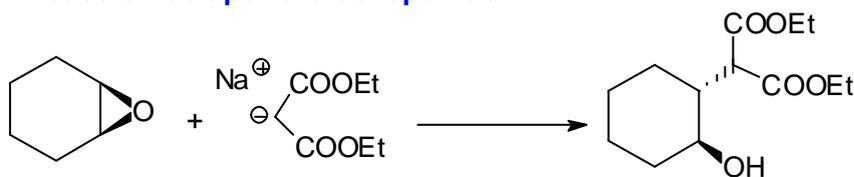
La síntesis del compuesto se podría iniciar a partir del ciclohexeno. La reacción de este compuesto con un perácido debería dar el óxido de ciclohexeno. Otra forma de preparar el epóxido consistiría en convertir el ciclohexeno en una bromohidrina y a continuación tratar la bromohidrina con una base. La reacción del epóxido con el anión del malonato de dietilo daría un hidroxidiéster que por saponificación, hidrólisis ácida y descarboxilación proporcionaría el  $\gamma$ -hidroxiácido.

### Síntesis

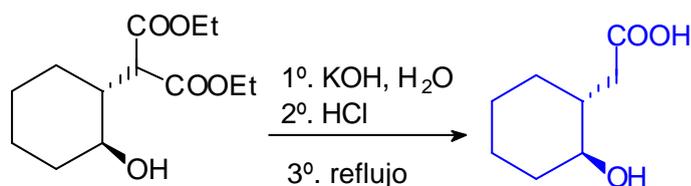
#### 1º. Obtención del epóxido



#### 2º. Reacción de apertura del epóxido

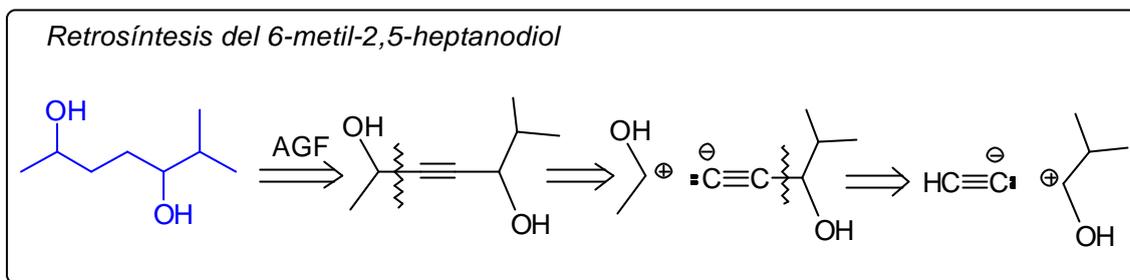


#### 3º. Hidrolisis y descarboxilación



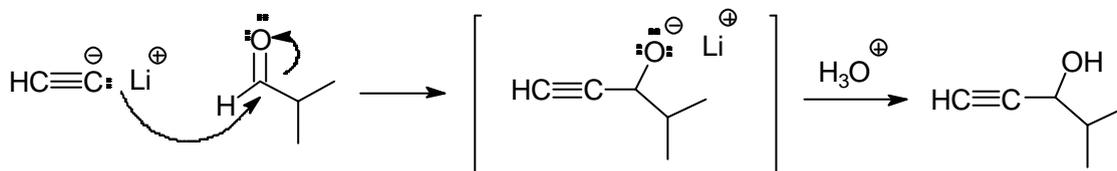
## Síntesis de compuestos 1,4-difuncionalizados mediante la utilización de la AGF.

La adición de un triple enlace entre dos funciones, en posición relativa 1,4, puede permitir una desconexión basada en las reacciones de los aniones alquino. Por ejemplo, el 6-metil-2,5-heptanodiol se puede analizar mediante la estrategia de adición del grupo funcional triple enlace (AGF). Esto permite desconectarlo en dos fragmentos oxigenados y aniones de acetileno.

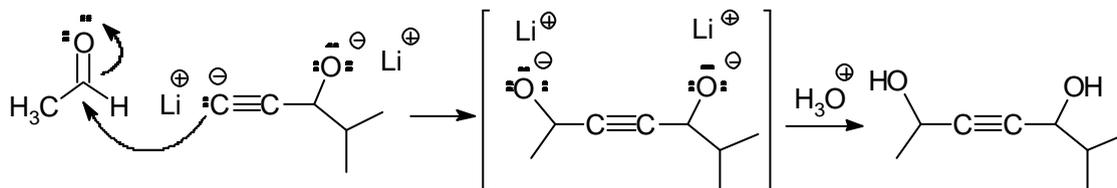
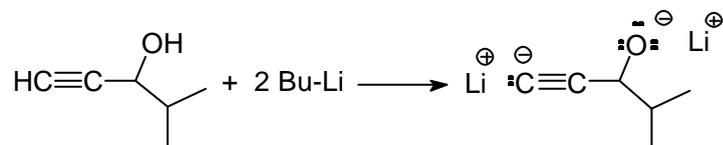


### Síntesis

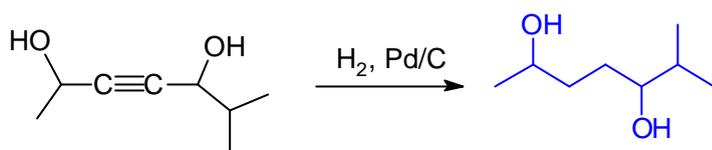
#### 1º. Ionización del acetileno y reacción con isobutiraldehído



#### 2º. Ionización del alcohol propargílico y reacción con acetaldehído



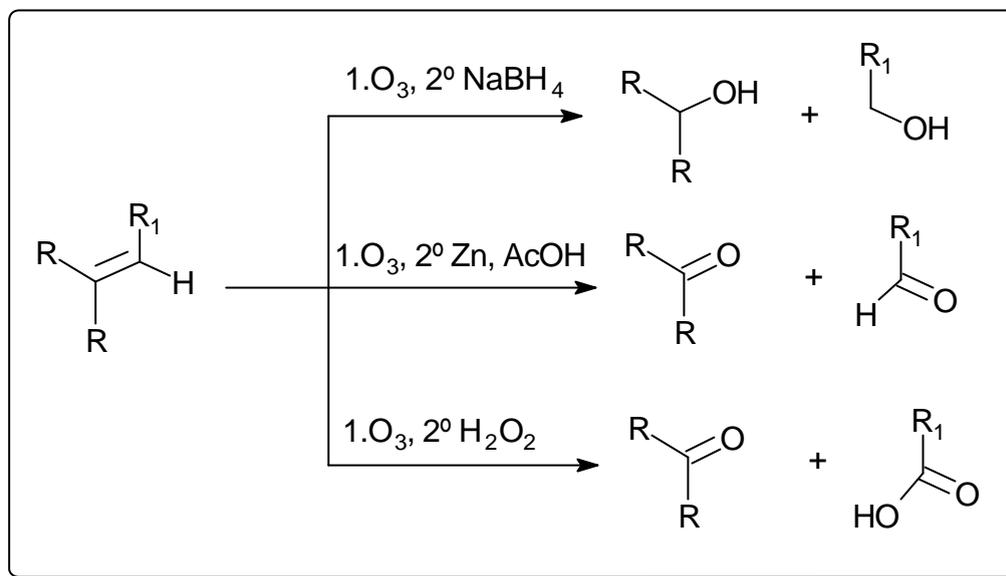
### 3º. Hidrogenación del triple enlace



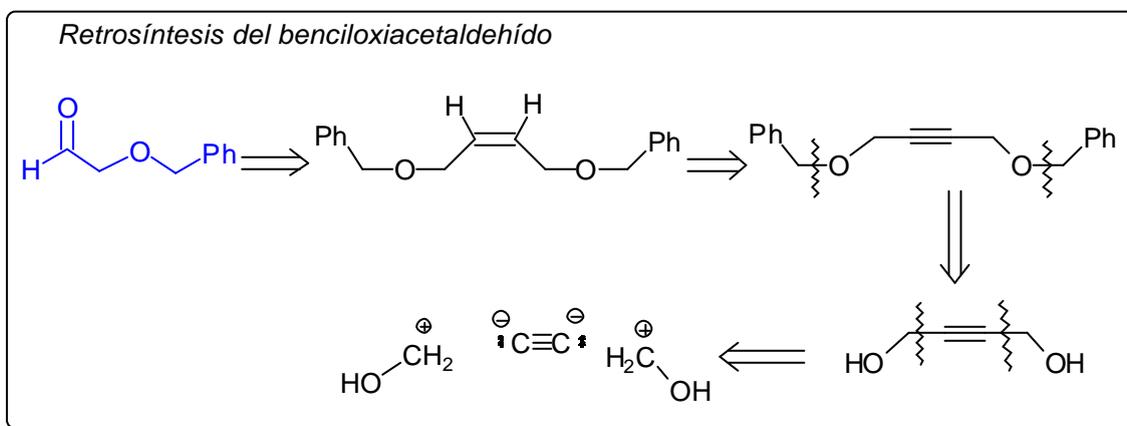
La síntesis se iniciaría con la ionización del acetileno, por reacción con butil-litio. La reacción entre el anión acetiluro y el isobutiraldehído, seguida de hidrólisis ácida de la mezcla de reacción, daría lugar a un alcohol propargílico. A continuación, habría que añadir dos equivalentes de butil-litio para conseguir la ionización de la parte de acetileno terminal, puesto que el hidrógeno hidroxílico es mucho más ácido que el hidrógeno acetilénico, y por tanto no es posible la ionización quimioselectiva. El dianión reaccionaría con el acetaldehído para dar, después de la hidrólisis ácida, el indiol que por hidrogenación del triple enlace proporcionaría el compuesto deseado.

### Síntesis de compuestos 1,2- y 1,4-difuncionalizados mediante reconexiones.

Un método que permite obtener compuestos 1,2 y 1,4-difuncionalizados consiste en la ruptura oxidativa de enlaces dobles, por ejemplo mediante reacciones de ozonolisis:



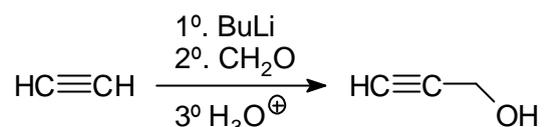
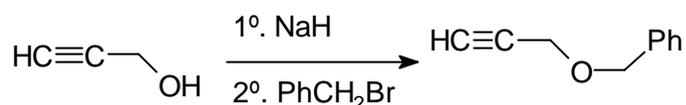
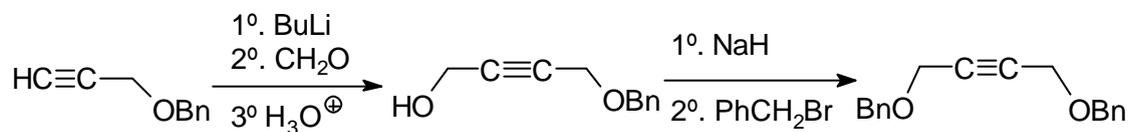
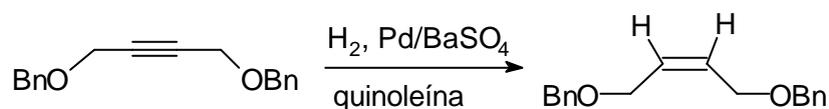
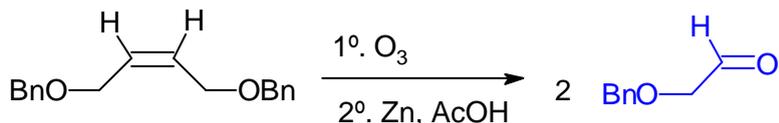
Por ejemplo, el benciloxiacetaldehído se podría analizar del siguiente modo:



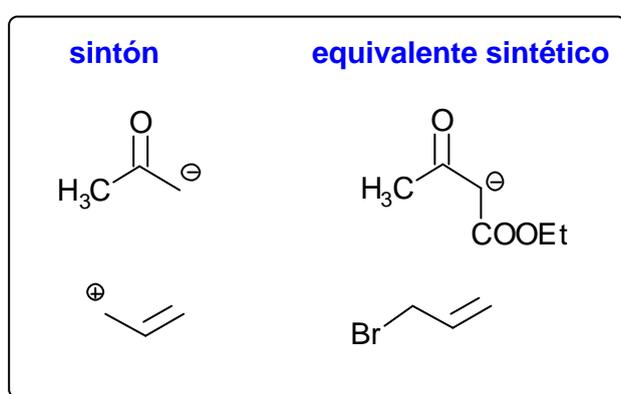
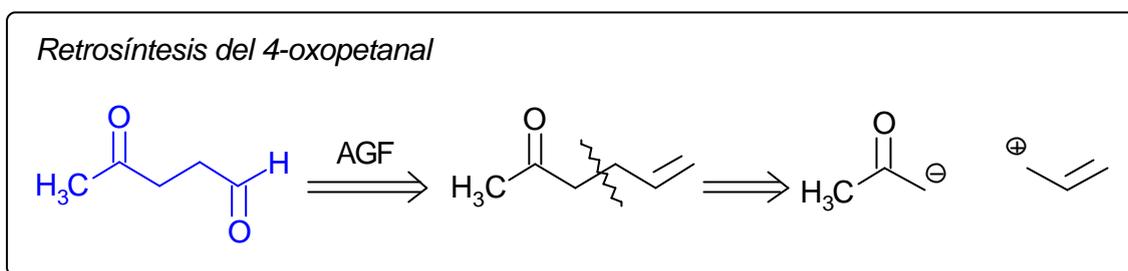
El grupo carbonilo del benciloxiacetaldehído se puede formar mediante la ruptura oxidativa de un doble enlace. Una olefina como la que se ha representado en el esquema retrosintético permitiría una optimización del proceso de síntesis porque su ozonolisis proporcionaría dos equivalentes de la molécula objetivo. El doble enlace *cis* se podría obtener en la hidrogenación del correspondiente alquino y éste se puede desconectar como se indica en el análisis retrosintético.

**Síntesis**

La ionización del acetileno con BuLi seguida de reacción con formaldehído conduciría al alcohol propargílico. La ionización de este compuesto, por reacción con NaH, seguida de O-alquilación con bromuro de bencilo llevaría a un benciléter acetilénico. La repetición del proceso de ionización, reacción con formaldehído y O-alquilación proporcionaría el bisbenciléter. Este compuesto por hidrogenación con el catalizador de Lindlar y ozonolisis subsiguiente daría el benciloxiacetaldehído.

**1º. Ionización del triple enlace y reacción con formaldehído****2º. Reacción S<sub>N</sub>2 del alcóxido sódico con el bromuro de bencilo****3º. Repetición de las reacciones de los pasos 1º y 2º.****4º. Hidrogenación del triple enlace con el catalizador de Lindlar****5º. Ozonolisis del doble enlace**

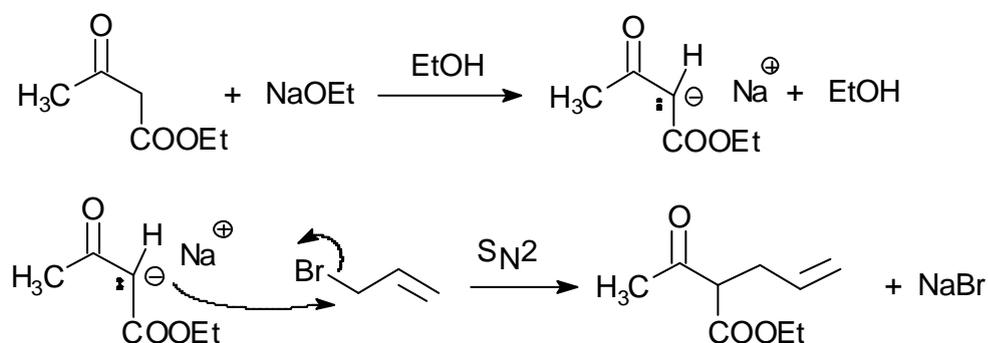
Otro compuesto que presenta una relación 1,3-dicarbonílica es el 4-oxopentanal, que se podría analizar también mediante el proceso AGF. La retrosíntesis de este compuesto sería la siguiente:



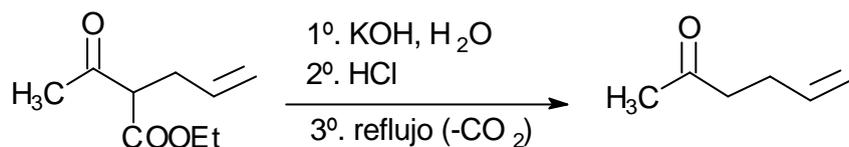
El grupo aldehído se convierte en un doble enlace en el análisis retrosintético. A continuación, la desconexión del enlace C-C proporciona un sintón aniónico, cuyo equivalente sintético puede ser la base conjugada del acetilacetato de etilo, y un sintón catiónico cuyo equivalente sintético puede ser el bromuro de alilo.

La síntesis sería

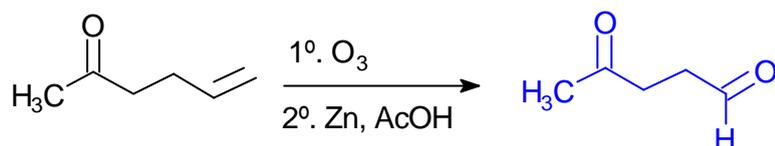
### 1º. C-alkilación de la base conjugada del acetilacetato de etilo



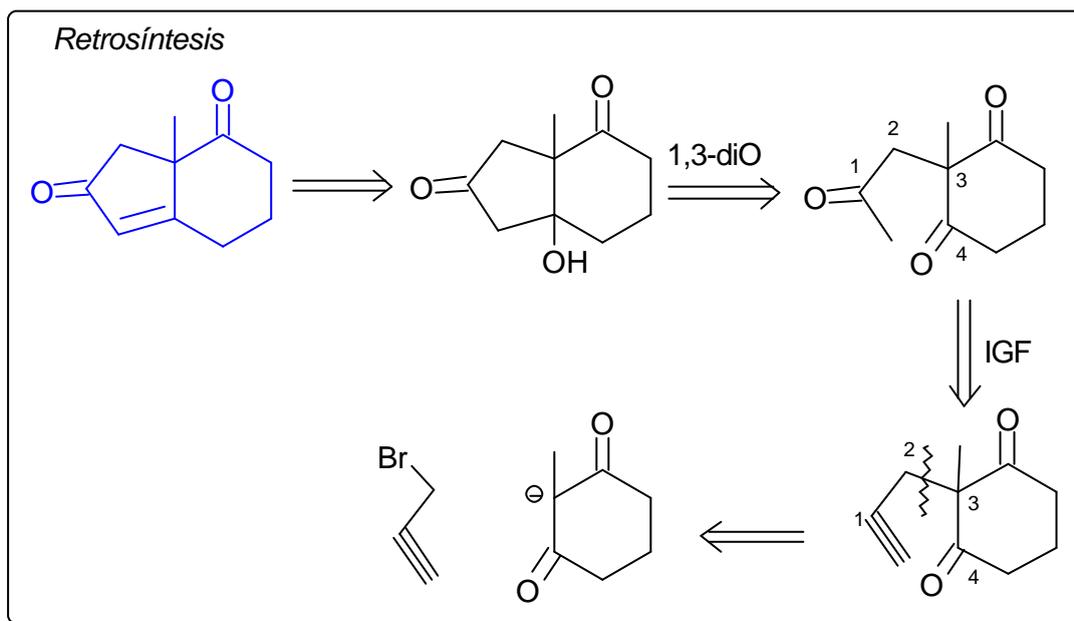
## 2º. Hidrólisis y descarboxilación



## 3º. Ozonolisis

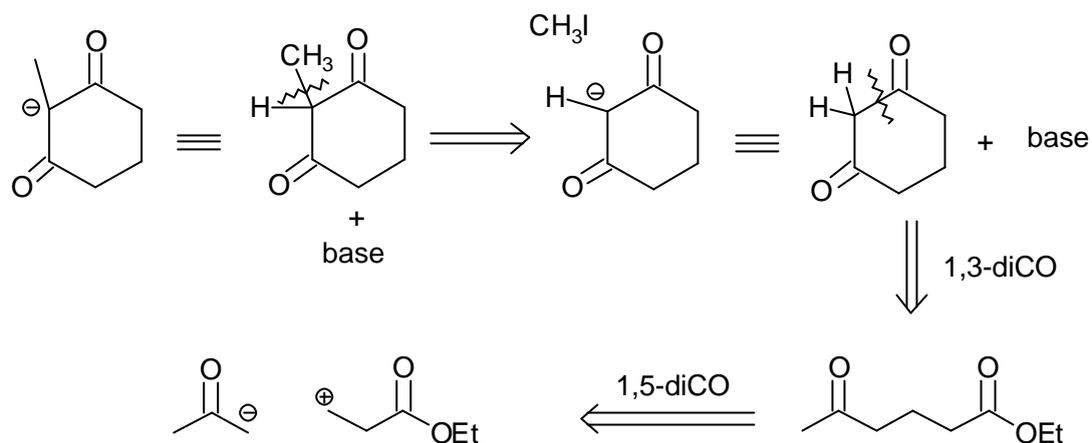


Los compuestos 1,4-dicarbonílicos también se pueden analizar mediante estrategias IGF (Interconversión de Grupo Funcional). A continuación, se indica la retrosíntesis de un compuesto bicíclico que desvela en su desconexión un sistema 1,3-dicarbonílico que se podría desconectar mediante el paso IGF.



El sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado se desconecta, vía aldol, a una tricetona. Este compuesto presenta una relación 1,4-dicarbonílica que se puede interconvertir en una dicetona acetilénica. La desconexión del enlace C-C conduce al bromuro de propargilo, como equivalente sintético del sintón catiónico, y a la base conjugada de la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona. Este compuesto se puede continuar analizando de la forma que se indica a continuación:

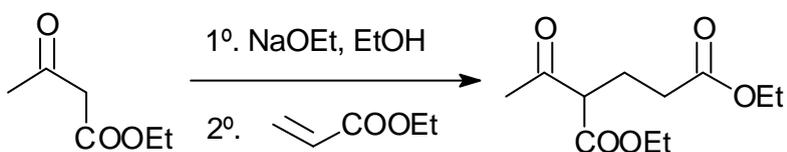
## Retrosíntesis de la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona



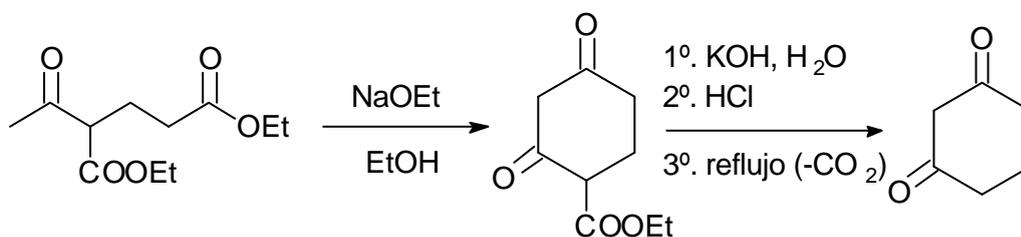
La secuencia sintética para el compuesto bicíclico sería la siguiente:

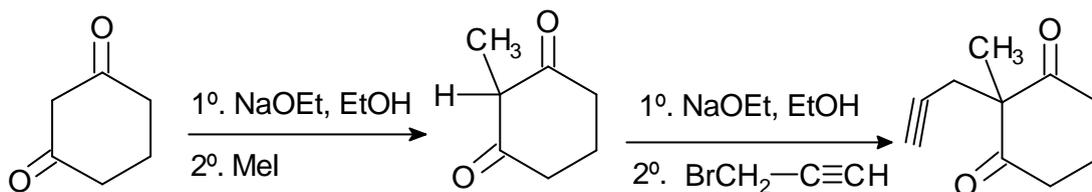
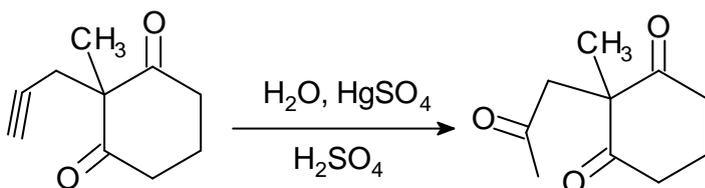
## 1º. Síntesis de la 1,3-ciclohexanodiona

a) Adición de tipo Michael



b) Reacción aldólica intramolecular seguida de hidrólisis y descarboxilación



**2º. C-alkilación de la 1,3-ciclohexanodiona****3º. Hidratación del triple enlace****4º. Reacción de condensación aldólica intramolecular**