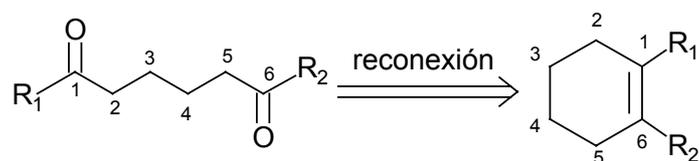


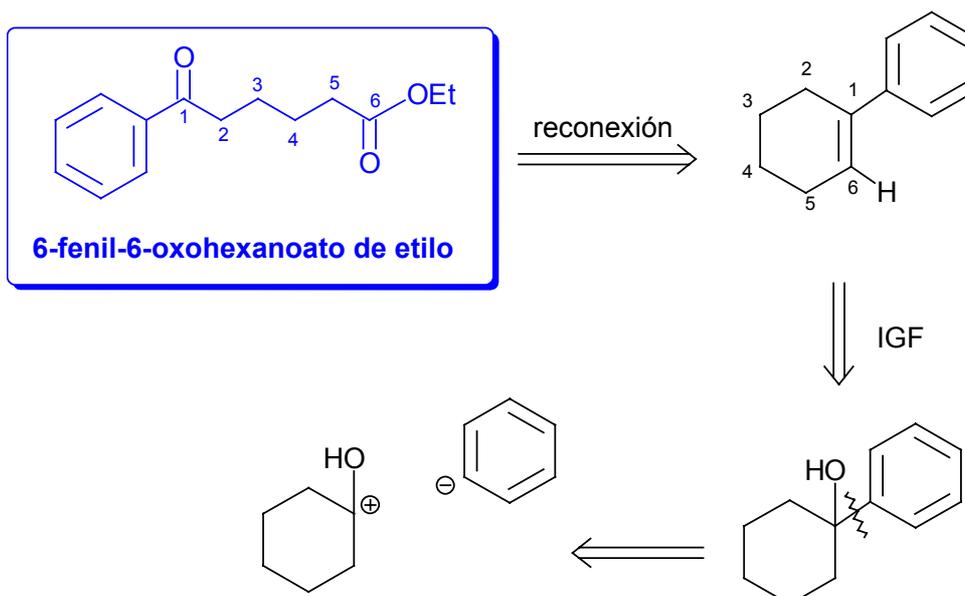
**Tema 13.** Compuestos 1,6-difuncionalizados. Empleo de la reacción de Baeyer-Villiger.

La estrategia más usual para el análisis los compuestos 1,6-difuncionalizados es la reconexión de los carbonos en posición relativa 1,6 en forma de doble enlace:



Por ejemplo, el 6-fenil-6-oxo-hexanoato de etilo es un compuesto 1,6-difuncionalizado que se puede analizar mediante la estrategia de reconexión:

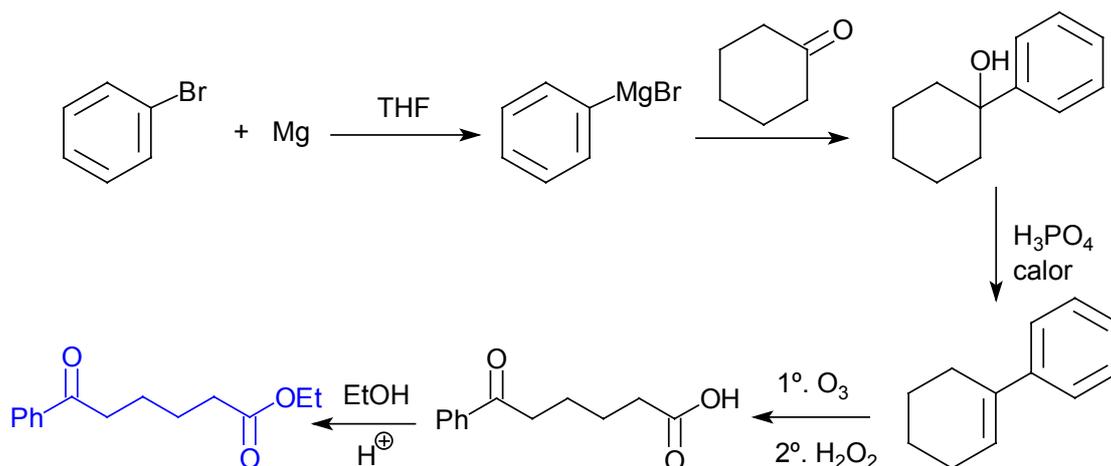
*Retrosíntesis*



La reconexión de los dos carbonos carbonílicos, en forma de enlace doble, lleva al 1-fenilciclohexeno. Este compuesto se podría obtener en la deshidratación del 1-fenilciclohexan-1-ol, que a su vez se desconecta a un síntón catiónico, cuyo equivalente sintético es la ciclohexanona, y a un síntón aniónico, cuyo equivalente sintético es un reactivo organometálico, por ejemplo el fenil-litio o el bromuro de fenilmagnesio.

La síntesis se podría formular del siguiente modo:

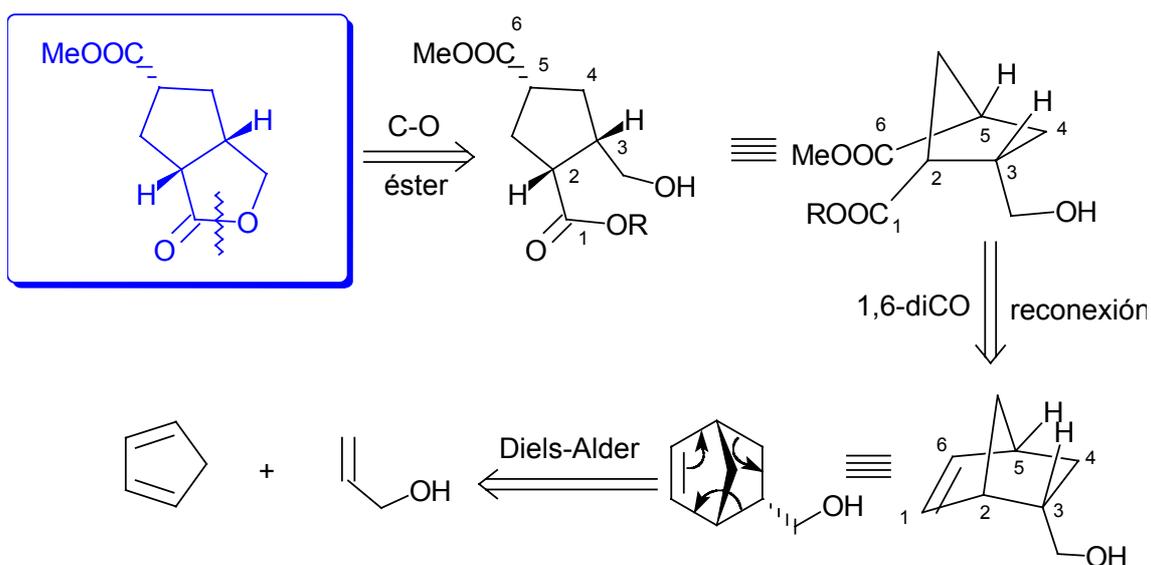
## Síntesis



La reacción entre el bromuro de fenilmagnesio y la ciclohexanona daría lugar al 1-fenilciclohexan-1-ol. La deshidratación de este compuesto, por reacción con un ácido no nucleofílico, como el  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , conduciría al 1-fenilciclohexeno. La ozonolisis seguida de tratamiento del ozónido con  $\text{H}_2\text{O}_2$  permitiría la obtención del ácido 6-fenil-6-oxohexanoico, que mediante un proceso de esterificación de tipo Fischer proporcionaría el cetoéster deseado.

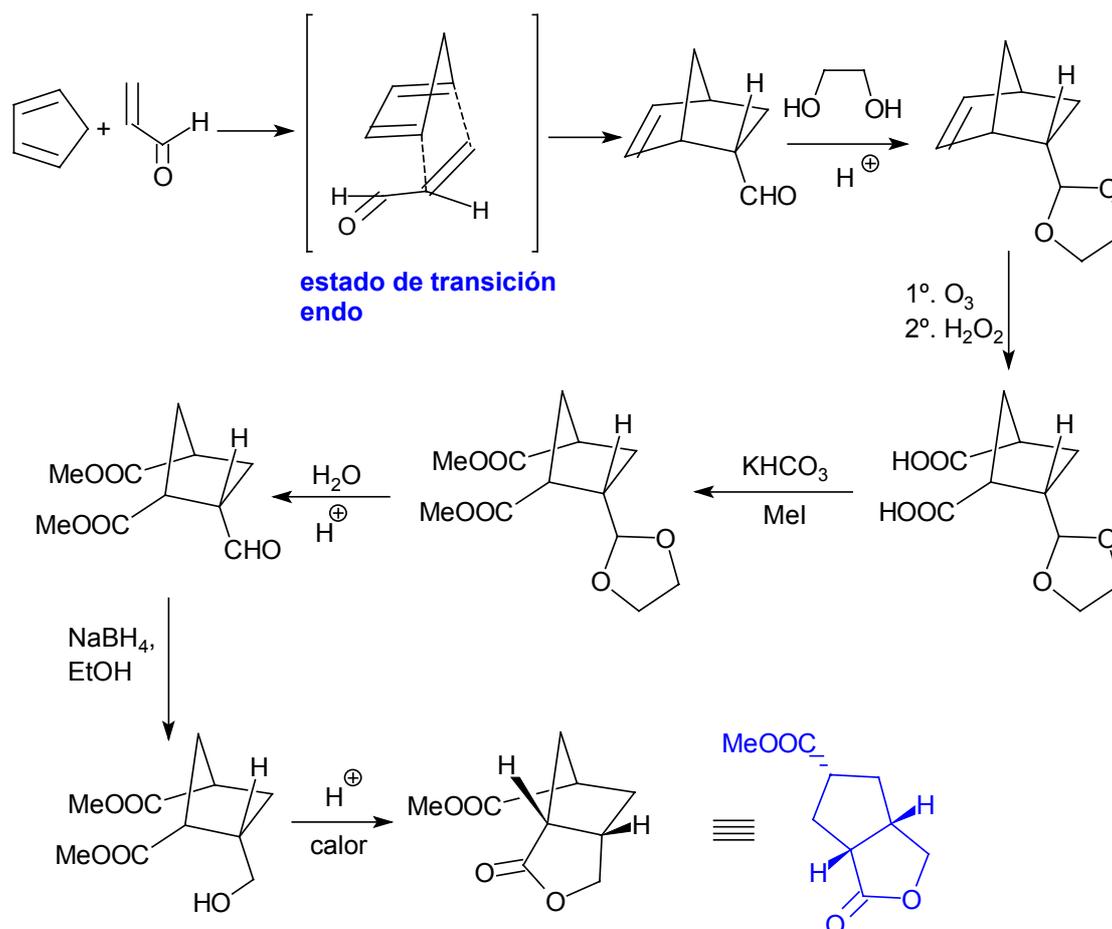
La reconexión de compuestos 1,6-difuncionalizados conduce a anillos ciclohexénicos. Un método que permite la obtención de este tipo de sistemas es la reacción de Diels-Alder. A continuación, se propone un esquema retrosintético para un compuesto lactónico bicíclico que presenta en su análisis una relación 1,6-difuncionalizada.

## Retrosíntesis



La desconexión del enlace C-O de la lactona lleva a un hidroxidiéster que, mediante la reconexión 1,6, lleva a un compuesto bicíclico que contiene un anillo ciclohexénico. Este sustrato se puede analizar mediante la reacción de Diels-Alder, lo que conduce al ciclopentadieno y al alcohol alílico ( $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), que debería ser el dienófilo de la reacción. Sin embargo, este compuesto no es un buen dienófilo porque el doble enlace no está conjugado con un grupo electrón-atrayente. Un equivalente sintético para el dienófilo podría ser la acroleína. De acuerdo con estas ideas, el esquema sintético sería:

### Síntesis

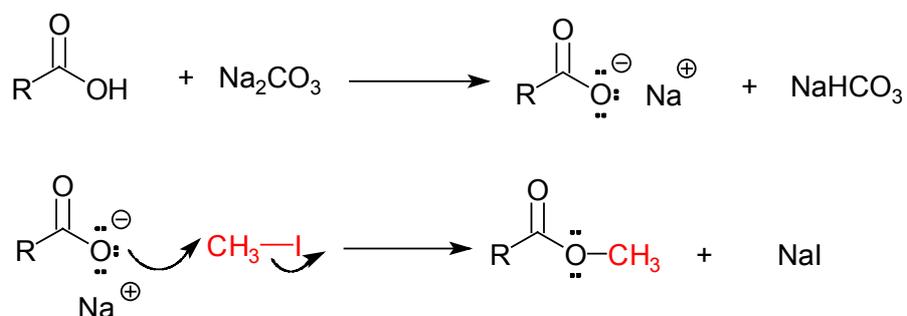


La síntesis se iniciaría con la reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la acroleína. Los tres estereocentros que presenta el producto final de la síntesis se crearían de forma estereocontrolada en la reacción de Diels-Alder merced a la aproximación *endo* entre el dieno y el dienófilo. Antes de proceder a la ruptura oxidativa del doble enlace, en el aducto de Diels-Alder, sería conveniente proteger la función aldehído para evitar su posible oxidación. Esta protección se podría llevar a cabo mediante la reacción con etilenglicol, bajo catálisis ácida, lo que convertiría al aldehído en un acetal. A continuación, se sometería el compuesto protegido a la reacción de ozonolisis y subsiguiente tratamiento oxidativo con  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Esto daría un

diácido que se podría convertir en el diéster metílico mediante reacción con carbonato sodico y yoduro de metilo. Este método de esterificación evitaría la desprotección del acetal puesto que se lleva a cabo en condiciones básicas. A continuación, se procedería a la desprotección del acetal por hidrólisis acuosa. Por último, la reducción de aldehído a alcohol y la reacción de lactonización proporcionarían la lactona bicíclica.

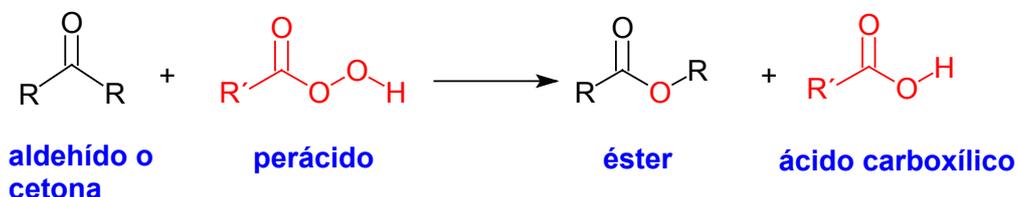
La reacción de esterificación por tratamiento de los correspondientes ácidos carboxílicos con una base y un haluro de alquilo es una alternativa al tradicional método de esterificación de Fischer, y su empleo es conveniente cuando el sustrato que se va a esterificar presenta funciones sensibles a ácidos. El mecanismo de la esterificación con base y haluros de alquilo es muy simple. En primer lugar se produce la reacción entre el ácido carboxílico y la base, lo cual genera el correspondiente carboxilato. Este compuesto es una especie nucleofílica que reacciona, mediante un mecanismo  $S_N2$ , con haluros de alquilo primarios para dar el éster.

#### Mecanismo de la esterificación en medio básico



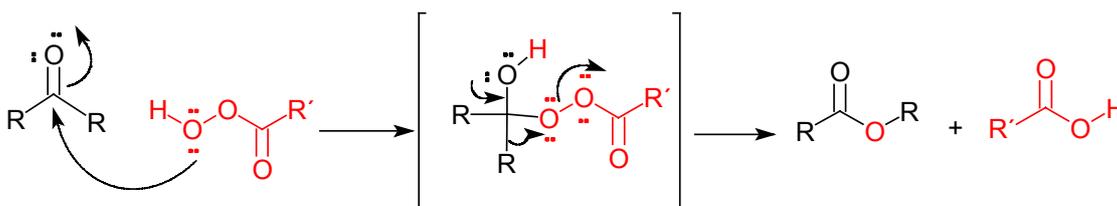
### La reacción de Baeyer-Villiger

La reacción de aldehídos y cetonas con perácidos proporciona ésteres. Este proceso oxidativo se conoce como reacción de Baeyer-Villiger.

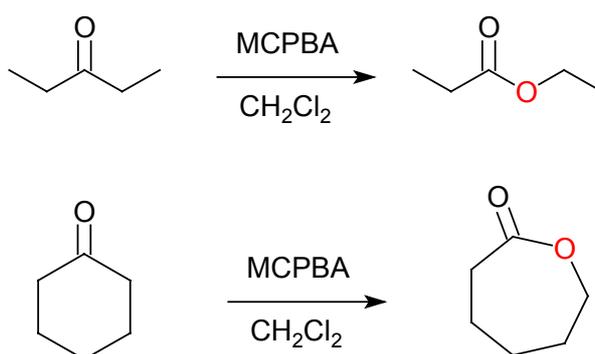


El mecanismo de la reacción de Baeyer-Villiger se inicia con la adición nucleofílica del perácido al compuesto carbonílico. A continuación, se produce la etapa clave del proceso que es la transposición que experimenta el intermedio tetraédrico para formar el éster y el ácido carboxílico que es la forma reducida del perácido.

#### Mecanismo de la reacción de Baeyer-Villiger

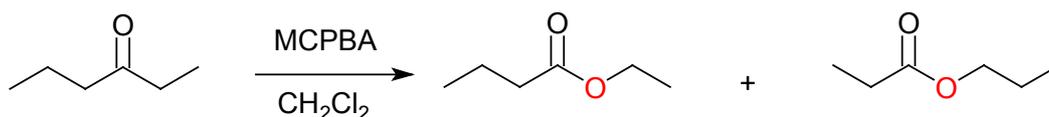


Cuando la reacción de Baeyer-Villiger se efectúa sobre cetonas simétricas sólo es posible la formación de un éster:



MCPBA = ácido *m*-cloroperoxibenzoico

Sin embargo, si la reacción se lleva a cabo sobre cetonas asimétricamente sustituidas se pueden formar, a priori, dos ésteres, puesto que los grupos R que pueden migrar son diferentes:

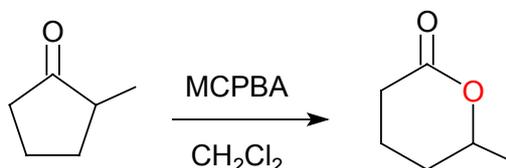
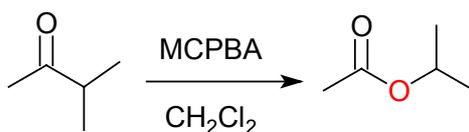
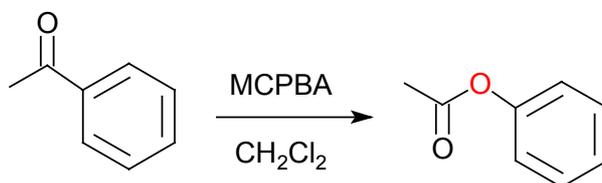


Esta falta de regioselectividad en la migración de los grupos R puede ser un inconveniente en determinadas reacciones de Baeyer-Villiger, como en el caso de la 3-hexanona. Sin embargo, muchos grupos R muestran una clara aptitud migratoria que depende, fundamentalmente, de factores electrónicos. La aptitud migratoria de diferentes grupos en la reacción de Baeyer-Villiger es la siguiente:

### Aptitud migratoria en la reacción de Baeyer-Villiger

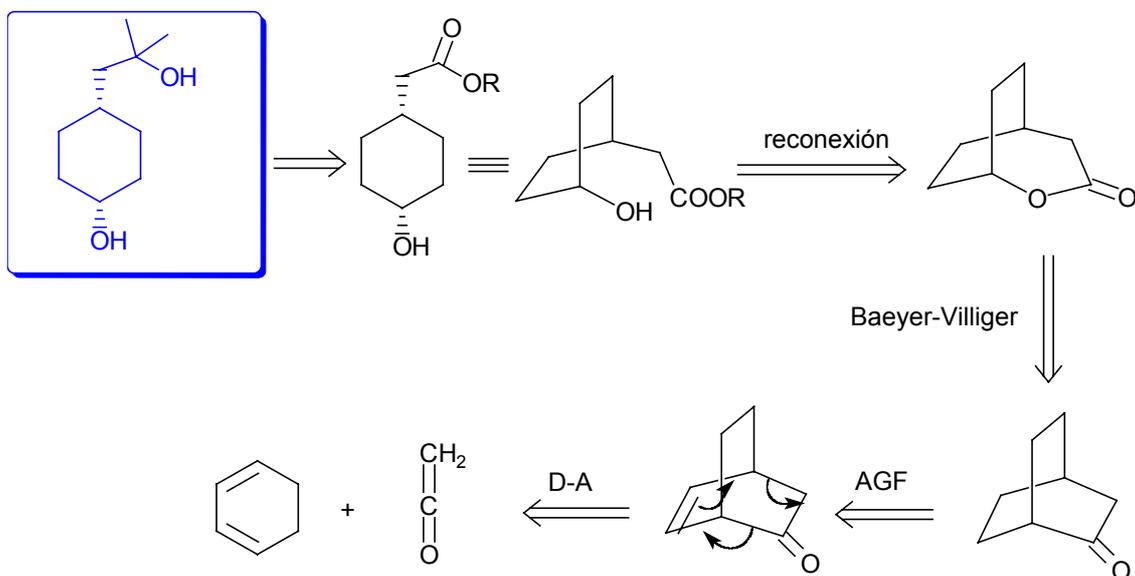
**H > fenilo > alquilo 3° > alquilo 2° > alquilo 1° > metilo**

En el siguiente esquema se dan algunos ejemplos de reacciones de Baeyer-Villiger regioselectivas:



A continuación, se indica la retrosíntesis de un diol mediante la aplicación, entre otras estrategias, de la reacción de transposición de Baeyer-Villiger.

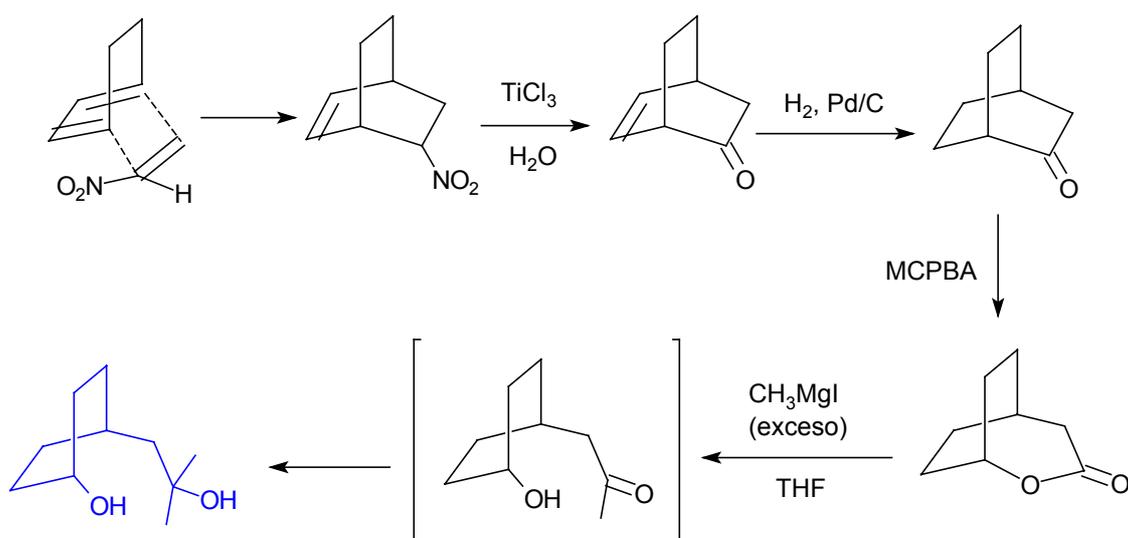
Retrosíntesis:



La retrosíntesis se inicia con la desconexión del sistema de alcohol terciario a un éster. El compuesto resultante de este análisis, un hidroxiéster, se puede reconectar a una lactona, que se podría obtener mediante la reacción de Baeyer-Villiger de una cetona bicíclica. Este compuesto, mediante la adición de un doble enlace, se desconecta al 1,4-ciclohexadieno y a la cetona cuyo equivalente sintético puede ser el nitroetileno.

La síntesis se formularía del siguiente modo:

Síntesis:



La síntesis se iniciaría con la reacción de Diels-Alder entre el 1,4-ciclohexadieno y el nitroetileno, el equivalente sintético de la cetena. La conversión del grupo nitro en cetona, mediante la reacción de Nef, seguida de hidrogenación del doble enlace llevaría a una cetona bicíclica. La reacción de Baeyer-Villiger de este compuesto daría lugar, de forma regioselectiva a una lactona bicíclica. La reacción de la lactona con un exceso de un reactivo metil-metálico, por ejemplo yoduro de metilmagnesio, proporcionaría, a través de la hidroxiketona indicada entre los corchetes, el producto deseado.