

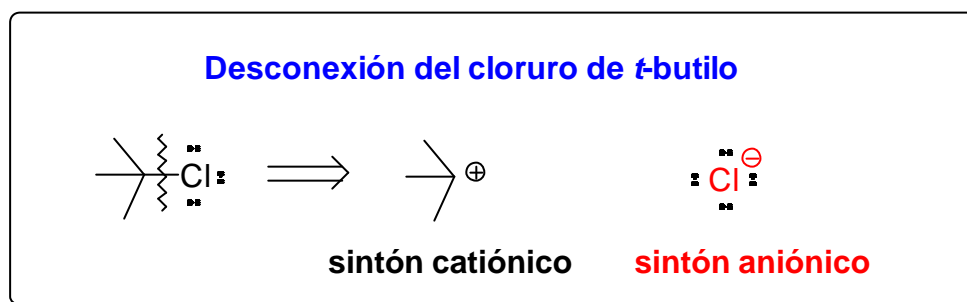
Tema 1.- El método de la desconexión. Concepto de análisis retrosintético. Sintón y equivalente sintético. Desconexiones de un grupo C-X. Síntesis de ésteres y amidas. Síntesis de éteres y compuestos relacionados.

El método de la desconexión. Concepto de análisis retrosintético.

El problema de la síntesis química de moléculas orgánicas se resuelve mediante el denominado análisis retrosintético. Esta metodología permite la propuesta de rutas sintéticas para una molécula objetivo mediante la desconexión de enlaces. La molécula objetivo se desconecta a moléculas más simples, que a su vez se desconectan a otras moléculas y así sucesivamente hasta llegar a compuestos comerciales o fácilmente accesibles.

Sintón y equivalente sintético

Cada etapa de desconexión se basa en una reacción química y formalmente supone la ruptura de un enlace para dar lugar a dos fragmentos denominados **sintones**. Por ejemplo, el cloruro de *t*-butilo se puede desconectar en el enlace C-Cl para generar un sintón catiónico (el carbocatión *t*-butilo) y un sintón aniónico (el ion cloruro).



En la desconexión del cloruro de *t*-butilo surgen dos sintones que tienen existencia real. El carbocatión *t*-butilo es una especie que se puede generar a partir de diversas fuentes, aunque su tiempo de vida media sea pequeño. El ion cloruro es el componente aniónico de las sales denominadas cloruros o el anión que se forma cuando se disuelve en agua el cloruro de hidrógeno (HCl).

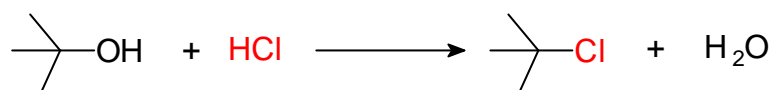
La etapa contraria a la desconexión es la propia reacción. Una vez desconectada la estructura y analizados los sintones se tienen que proponer los correspondientes **equivalentes sintéticos**, es decir los reactivos que harán el papel de los sintones en la reacción.

El carbocatión *t*-butilo es un sintón que tiene una existencia real pero no se encuentran fácilmente accesibles sales que contengan este catión porque es muy inestable. Todo lo contrario ocurre con el sintón cloruro. Su gran estabilidad hace que existan un gran número de sales que lo contienen.

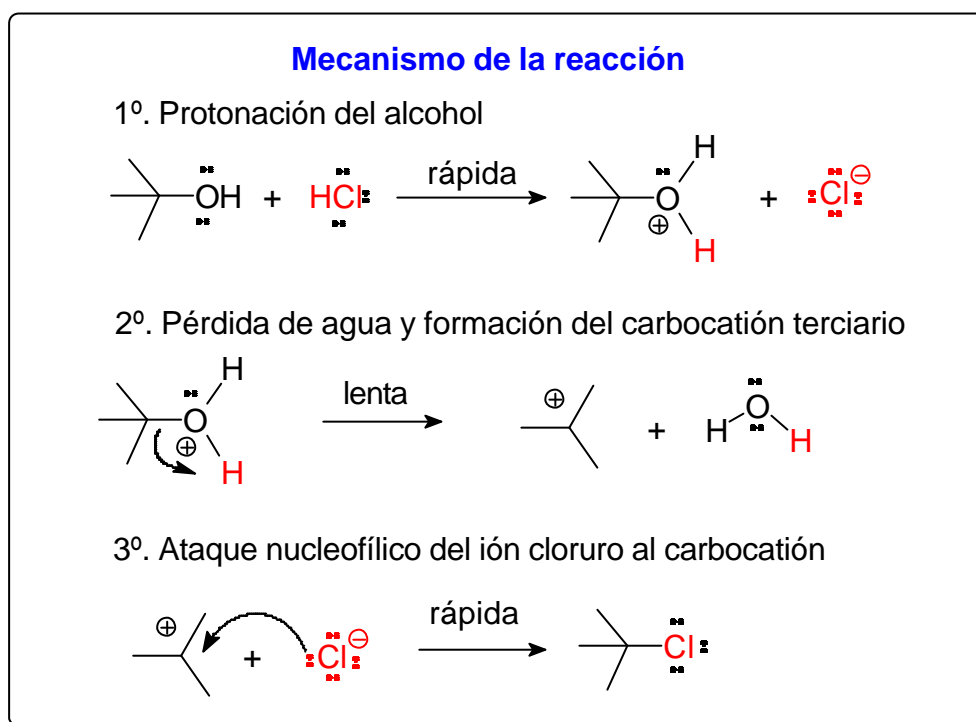
El reactivo para el sintón cloruro puede ser el HCl que liberará en disolución acuosa Cl^- , o NaCl que se disolverá para dar iones Na^+ y Cl^- .

El reactivo para el carbocatión *t*-butilo no es tan evidente y dependerá de la reacción que se elija para la obtención del cloruro de *t*-butilo.

Por ejemplo, basándonos en la desconexión propuesta anteriormente se podría proponer una síntesis del cloruro de *t*-butilo mediante la reacción de tipo S_N1 entre el *t*-butanol y el HCl.

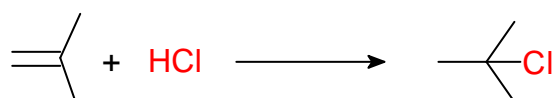


En estas condiciones el HCl protona al alcohol, que pierde H₂O formando el carbocatión *t*-butilo. A continuación, El ión cloruro ataca al carbocatión dando lugar al cloruro de *t*-butilo.



La síntesis del cloruro de *t*-butilo se habría podido efectuar también empleando como material de partida 2-metilpropeno:

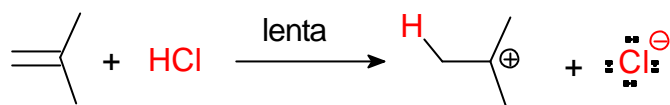
Síntesis alternativa del cloruro de *t*-butilo



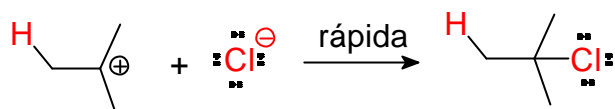
En este caso, la reacción que permite la obtención del cloruro de *t*-butilo es una adición electrofílica al doble enlace. El reactivo que genera el carbocatión *t*-butilo es el 2-metilpropeno. La fuente del ión cloruro es HCl, la misma que en la síntesis del cloruro de *t*-butilo a partir de *t*-butanol.

Mecanismo de la reacción

1º. Formación del carbocatión por protonación del doble enlace



2º. Ataque nucleofílico del ión cloruro al carbocatión *t*-butilo

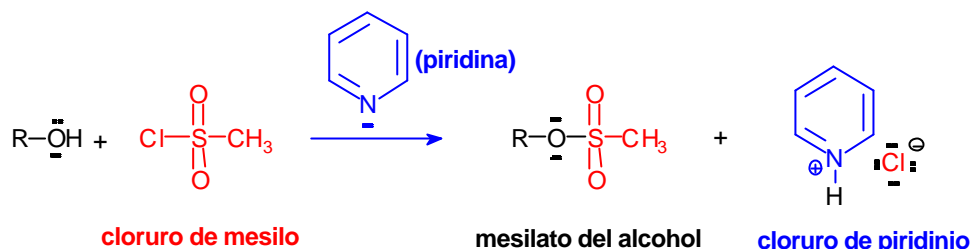
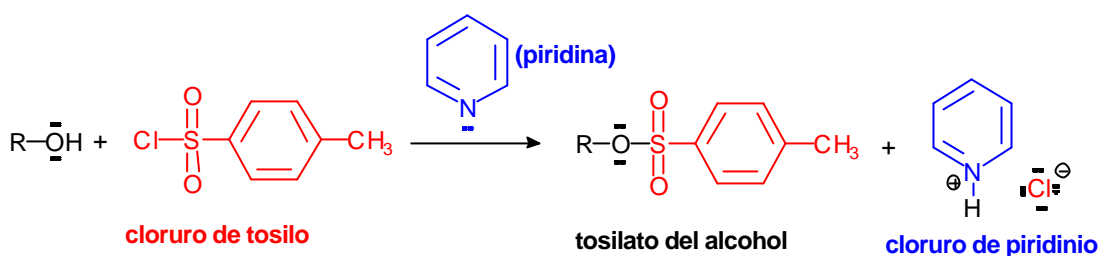


Por tanto, un compuesto de estructura tan simple como el cloruro de *t*-butilo se puede obtener mediante dos síntesis diferentes, tanto por lo que hace al sustrato carbonado (*t*-butanol o 2-metilpropeno) como al tipo de mecanismo que interviene en el proceso (S_N1 o adición electrofílica a doble enlace).

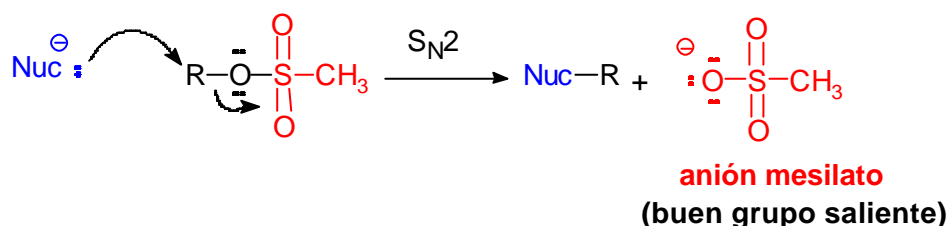
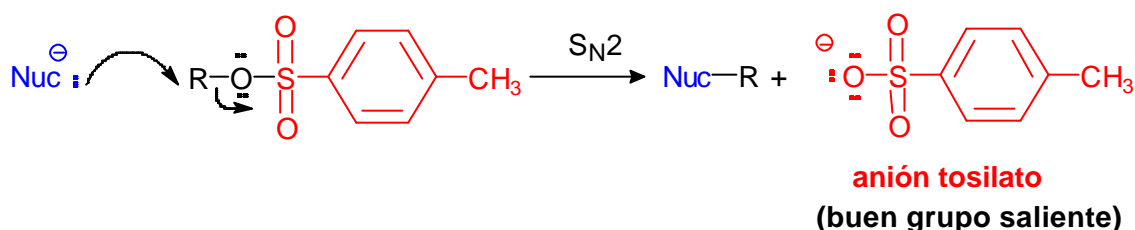
La molécula objetivo, por ejemplo el cloruro de *t*-butilo, marca los reactivos y por tanto el tipo de mecanismo que participará en el proceso de síntesis. La síntesis del cloruro de *t*-butilo a partir del *t*-butanol es un proceso de sustitución formal de OH por Cl.

En la primera síntesis propuesta el cloruro de *t*-butilo se obtiene mediante un proceso de tipo S_N1 . ¿Se habría podido obtener el cloruro de *t*-butilo mediante un proceso de tipo S_N2 ? Para que cualquier tipo de sustitución nucleofílica funcione, ya sea mediante un mecanismo S_N1 o mediante un mecanismo S_N2 , el sustrato debe contener un buen grupo saliente. En medio ácido el *t*-butanol se protona y el grupo OH, mal grupo saliente por que se debería eliminar como OH^- que es una base fuerte, se transforma en un buen grupo saliente H_2O . Si se desea efectuar una reacción S_N2 sobre un alcohol hay que activarlo previamente hacia el proceso de sustitución, bien mediante protonación o bien mediante esterificación con cloruro de *p*-toluensulfonilo (cloruro de tosilo) o cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo).

A continuación, se indican las reacciones de conversión de alcoholes en los correspondientes tosيلاتos y mesilatos:



Una vez convertido el alcohol en un tosilato o mesilato se puede proceder a efectuar la reacción de sustitución $\text{S}_{\text{N}}2$. En este tipo de sustratos el grupo hidroxilo se puede desplazar fácilmente en forma de anión tosilato o anión mesilato. Estos aniones son muy poco básicos y por tanto excelentes grupos salientes.

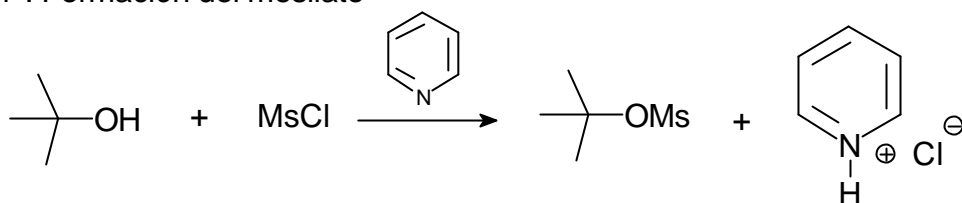


La principal diferencia entre el cloruro de tosilo y el cloruro de mesilo es su tamaño. El cloruro de tosilo es mucho más voluminoso que el cloruro de mesilo y por tanto no es adecuado para la esterificación de hidroxilos estéricamente impedidos. Por ello, si se decidiese la activación del grupo hidroxilo del *t*-butanol hacia el proceso de sustitución $\text{S}_{\text{N}}2$ habría que proceder a su mesilación. Admitiendo que la reacción de mesilación del *t*-butanol funcionase el siguiente paso en la obtención del cloruro de *t*-butilo, mediante una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, sería la reacción con el nucleófilo, por ejemplo con cloruro introducido como NaCl. La reacción se podría efectuar en dimetilformamida (DMF) que es un disolvente polar aprótico, ideal para llevar a cabo reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$ que

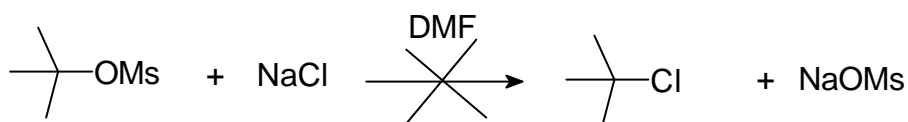
empleen sales como fuente de la especie nucleofílica. Sin embargo, la reacción está condenada al fracaso porque los procesos S_N2 no tienen lugar sobre sustratos terciarios.

Hipotético esquema de síntesis del cloruro de t-butilo mediante un proceso S_N2

1º. Formación del mesilato



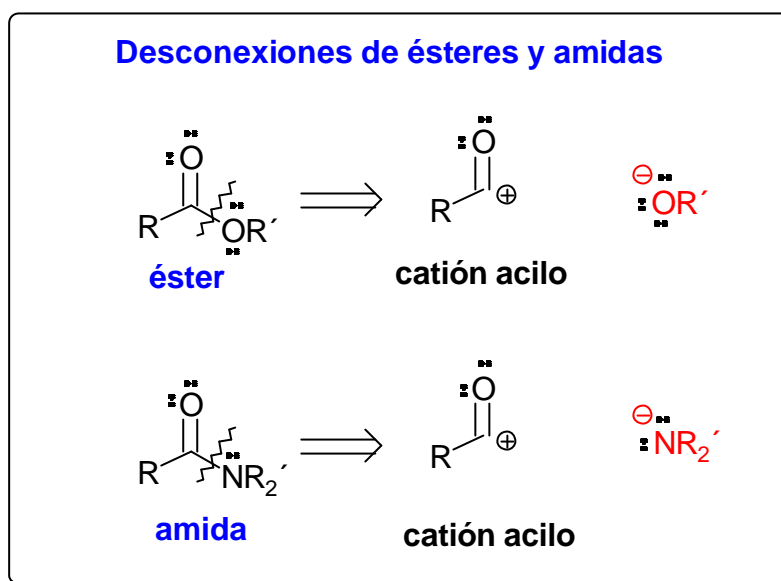
2º. ¡ La reacción S_N2 no funciona sobre un sustrato terciario !



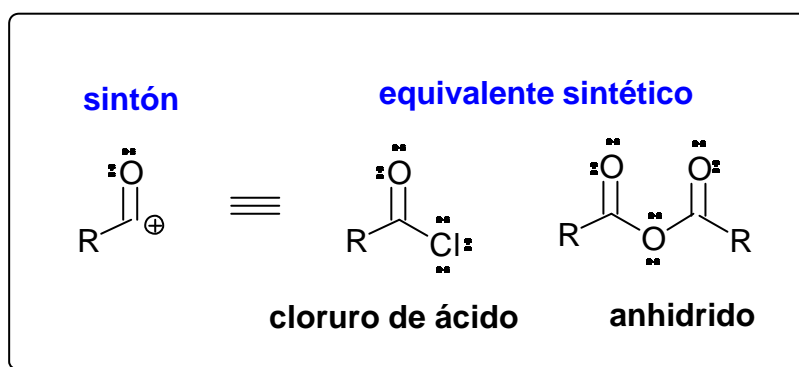
Con este ejemplo acabado de comentar se quiere poner de manifiesto que siendo importante el proceso de desconexión, no lo es menos el proceso contrario: la propuesta de una adecuada ruta sintética.

Desconexiones de un grupo C-X. Síntesis de ésteres y amidas

La desconexión de un éster o una amida se efectúa en el enlace entre el grupo carbonilo y el heteroátomo.



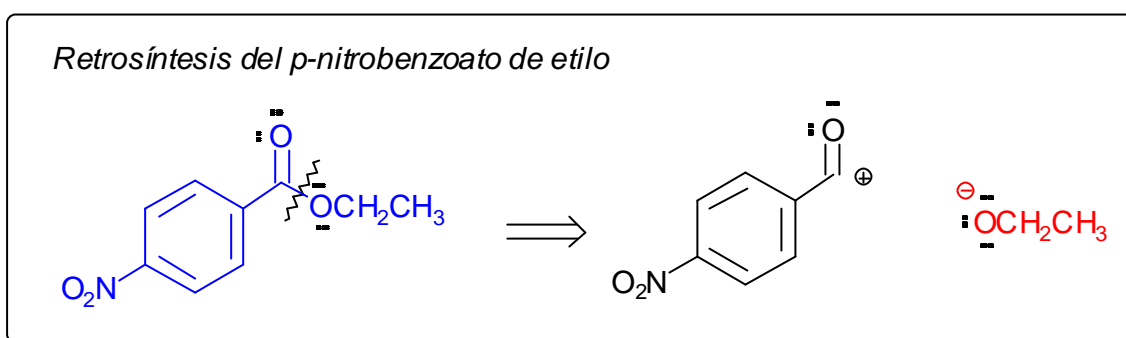
Como consecuencia de la desconexión surge un sintón catiónico, denominado catión acilo, que no tiene existencia real. Su equivalente sintético es el correspondiente cloruro de ácido o anhídrido de ácido.



De hecho, si se emplean los cloruros de ácido o los anhídridos en los procesos de esterificación o amidación, no hace falta emplear como equivalentes sintéticos de los sintones aniónicos los propios aniones que surgen de la desconexión. En estos casos los equivalentes sintéticos son el alcohol o la amina correspondiente

sintón		equivalente sintético
$\ominus \ddot{\text{O}}\text{R}'$	\equiv	$\text{R}'\ddot{\text{O}}\text{H}$ (alcohol)
$\ominus \ddot{\text{N}}\text{R}'_2$	\equiv	$\text{R}'_2\ddot{\text{N}}\text{H}$ (amina)

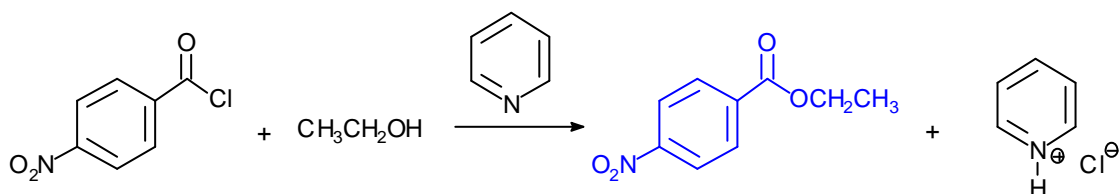
Por ejemplo, para el éster que se indica a continuación, el *p*-nitrobenzoato de etilo, la retrosíntesis sería:



La retrosíntesis conduce a dos sintones para los que hay que buscar los correspondientes equivalentes sintéticos: para el sintón catiónico el equivalente sintético podría ser el cloruro del ácido *p*-nitrobenzoico y para el sintón aniónico el equivalente sintético puede ser el propio etanol.

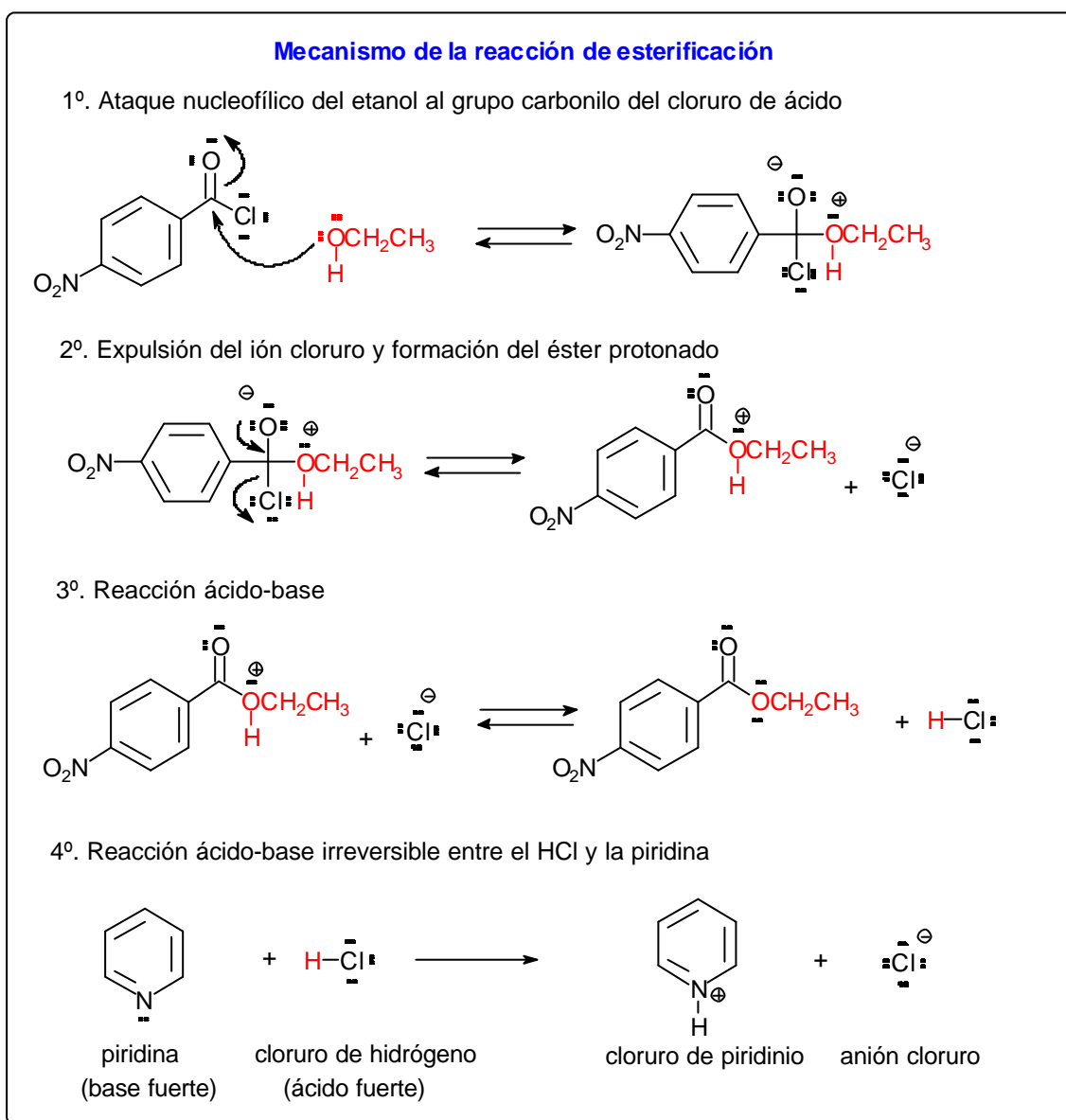
La síntesis se efectuaría mediante reacción entre el cloruro del ácido *p*-nitrobenzoico y el etanol. Este tipo de esterificaciones se efectúan en presencia de una cantidad estequiométrica de piridina para neutralizar el HCl que se genera en el proceso.

Síntesis

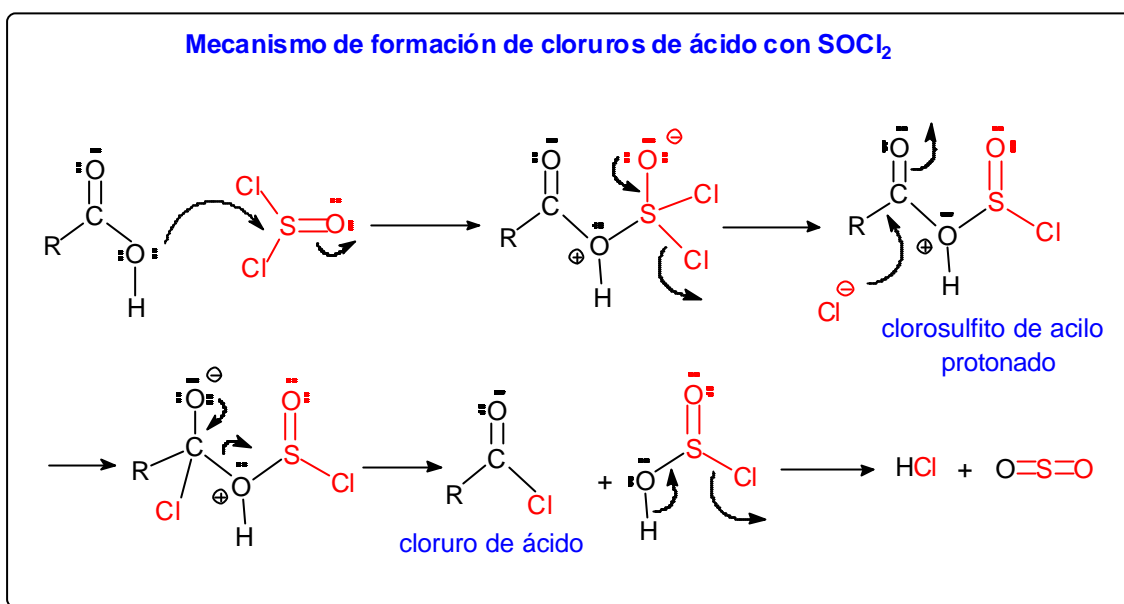


El mecanismo de la esterificación con cloruros de ácido y alcoholes en presencia de piridina se inicia con el ataque nucleofílico del alcohol al cloruro de ácido. Esta primera reacción forma un intermedio que expulsa al ión cloruro dando lugar al éster protonado, que reacciona con el anión cloruro para dar lugar al éster neutro y a HCl. La piridina presente en el medio de reacción es una base relativamente fuerte y va reaccionando con el HCl (ácido fuerte) a medida que éste se va formando. Esta reacción ácido-base forma cloruro de

piridinio y como el proceso es irreversible decanta todos los equilibrios anteriores hacia los productos finales.

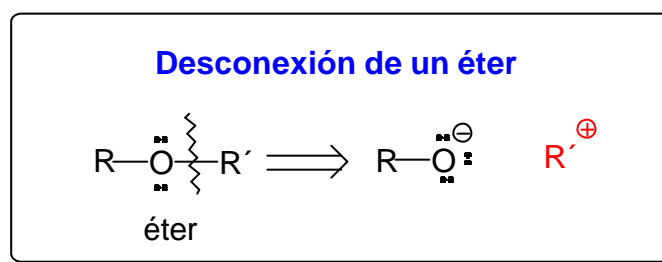


Los cloruros de ácido se obtienen mediante la reacción de los ácidos carboxílicos con cloruro de tionilo (SOCl_2). A continuación se da el mecanismo de formación de los cloruros de ácido.



Síntesis de éteres y compuestos relacionados

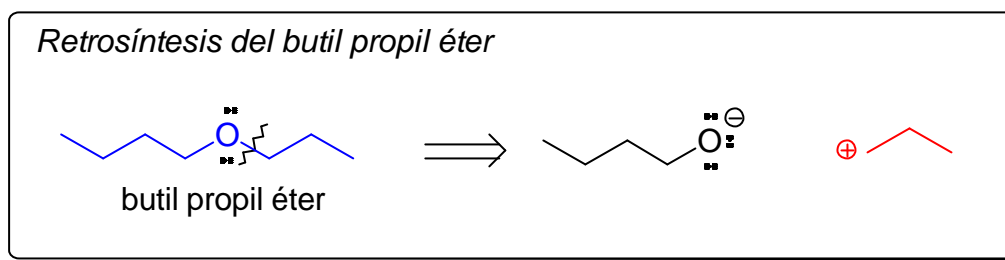
La desconexión de los éteres se efectúa en alguno de los dos enlaces C-O:



Como resultado de la desconexión surge un sintón aniónico, el anión alcóxido y un sintón catiónico, un carbocatión. El equivalente sintético del anión alcóxido es el propio anión, que se genera por reacción del alcohol con una base adecuada. El equivalente sintético del carbocatión es un sustrato carbonado que contenga un buen grupo saliente (un tosilato, un mesilato o un haluro de alquilo).

sintón		equivalente sintético
RO^-	\equiv	ROH (alcohol) , base
R^+	\equiv	$\text{R}'\text{X}$ (X=OTs, OMs, Cl, Br, I)

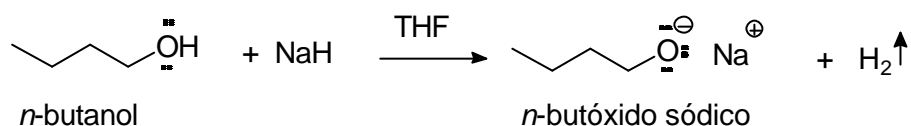
Por ejemplo para el éter que se indica a continuación, el butil propil éter, la retrosíntesis sería:



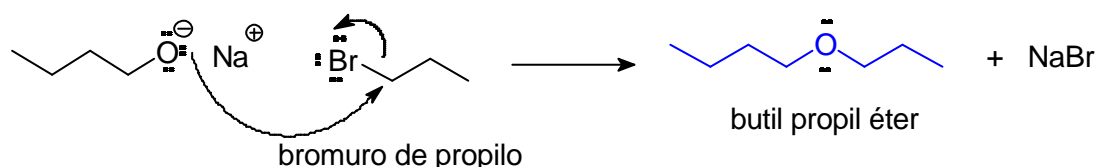
La síntesis se efectuaría a partir del alcohol *n*-butílico, mediante ionización al ión *n*-butóxido, seguida de reacción con el tosilato (o mesilato) de propilo o con un haluro de propilo. El mecanismo de la reacción de formación del éter tendría lugar bajo un proceso S_N2 . La ionización de los alcoholes en las reacciones de eterificación se lleva a cabo, usualmente, con NaH (hidruro sódico). Con esta base se genera hidrógeno y por tanto la reacción de ionización es irreversible de manera que el alcohol, con un equivalente de NaH, se convierte completamente en su base conjugada, el ión alcóxido. Después de la generación del alcóxido se añade el reactivo electrofílico para que tenga lugar la reacción S_N2 :

Síntesis del butil propil éter:

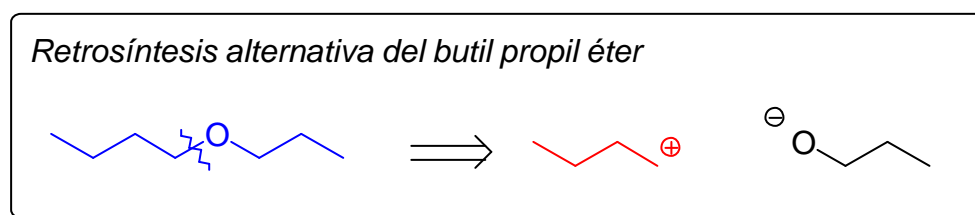
1ª etapa: ionización del alcohol



2ª etapa: reacción S_N2

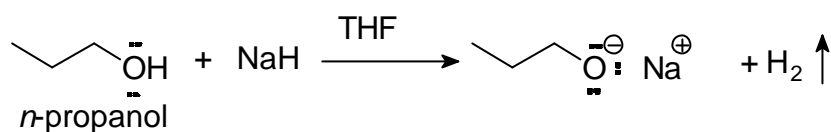


La retrosíntesis del butil propil éter también se puede efectuar desconectando el otro enlace C-O. Esta vía de desconexión conduce al anión *n*-propóxido y el catión *n*-butilo.

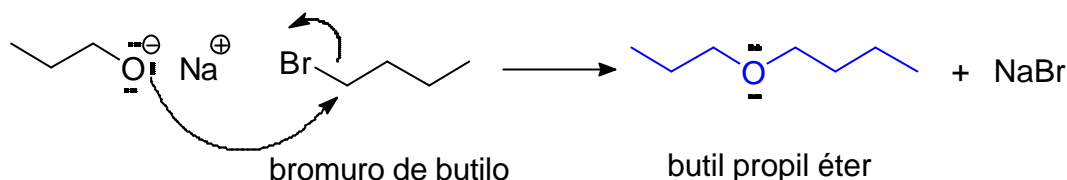


La síntesis del butil propil éter basada en la desconexión anterior sería la siguiente:

1ª etapa: ionización del alcohol

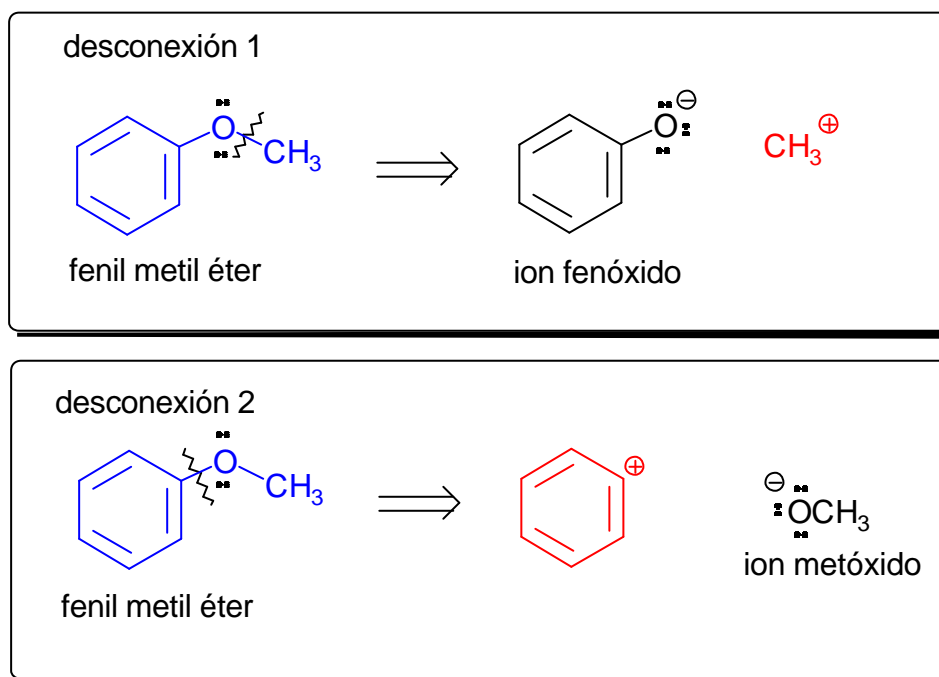


2ª etapa: reacción S_N2



La desconexión alternativa de los enlaces C-O en un éter no siempre es adecuada. Por ejemplo, supongamos la síntesis del metil fenil éter. Las dos desconexiones alternativas de cada uno de los enlaces C-O se indican a continuación:

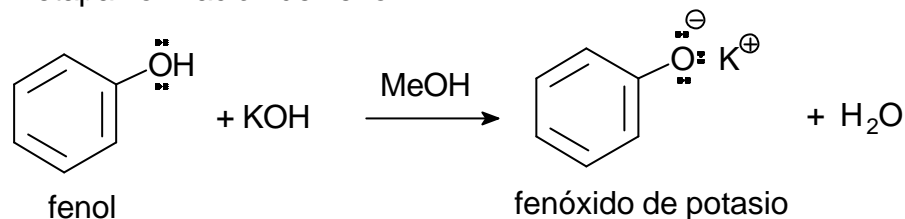
Retrosíntesis del fenil metil éter:



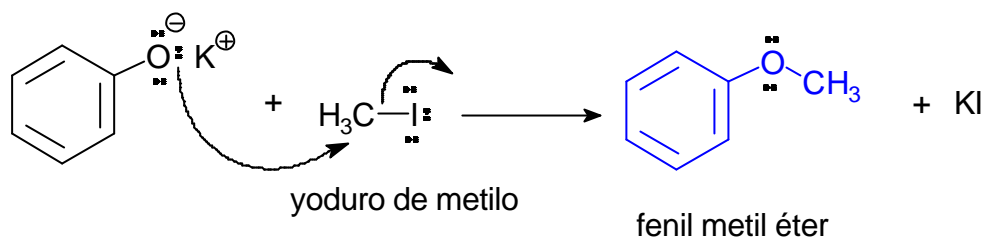
Síntesis del fenil metil éter basada en la desconexión 1:

La síntesis según la desconexión 1 no ofrece ninguna dificultad. Se efectuaría mediante ionización del fenol, seguida de reacción S_N2 del ión fenóxido sobre un equivalente sintético del catión metilo, por ejemplo el yoduro de metilo (CH₃I). Como los fenoles son mucho más ácidos que los alcoholes se pueden ionizar de manera cuantitativa con bases más débiles que el NaH, como el KOH:

1ª etapa: ionización del fenol



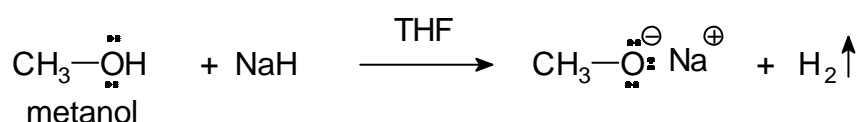
2ª etapa: reacción S_N2



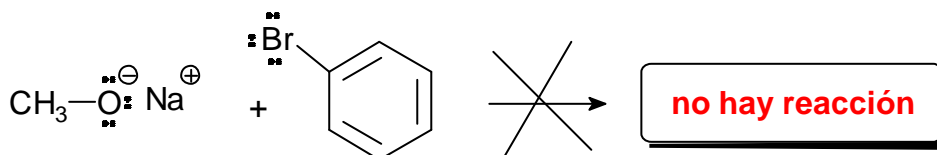
Síntesis del fenil metil éter basada en la desconexión 2

La desconexión 2 no es una desconexión adecuada porque la síntesis basada en esta desconexión no funciona. El problema de la desconexión 2 es el sintón catiónico para el que no se encuentra un equivalente sintético adecuado. Se podría pensar en un haluro de fenilo, por ejemplo el bromuro de fenilo, como equivalente sintético para el sintón catiónico de la desconexión 2. Sin embargo la reacción S_N2 entre el anión metóxido y el bromuro de fenilo no tiene lugar porque el grupo saliente está enlazado a un carbono con hibridación sp² y las reacciones S_N2 sólo funcionan sobre carbonos con hibridación sp³.

1ª etapa: ionización del metanol

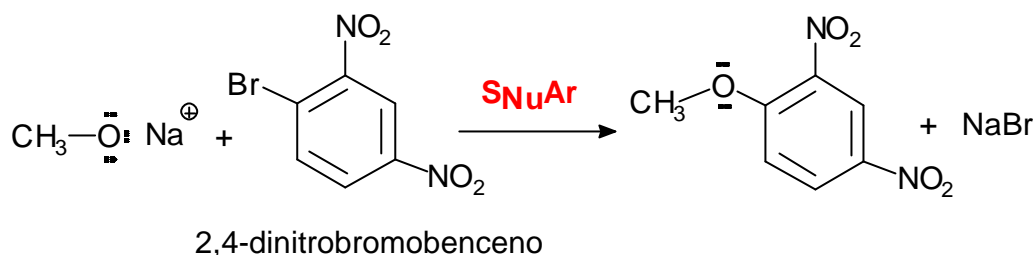


2ª etapa: la reacción S_N2 entre el metóxido y el bromuro de fenilo no funciona



En algunos compuestos aromáticos se pueden efectuar reacciones de sustitución nucleofílica si el anillo aromático contiene grupos fuertemente electrón-atrayentes situados en posiciones *orto* o *para* con respecto al grupo saliente. Por ejemplo, el 2,4-dinitrobromobenceno puede reaccionar con metóxido sódico para dar lugar al correspondiente aril metil éter.

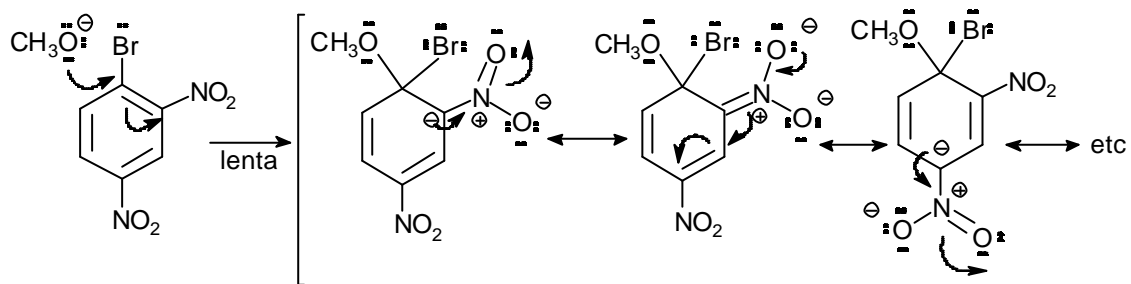
Ejemplo de reacción de sustitución nucleofílica en un anillo aromático



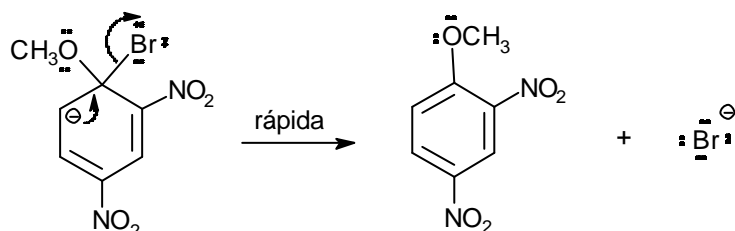
En este caso la sustitución del bromuro por el metóxido no tiene lugar según el mecanismo S_N2 sino a través de un mecanismo de sustitución nucleofílica aromática ($S_{Nu}Ar$). Este mecanismo consta de dos etapas. La primera es una etapa lenta, en la que el nucleófilo, en este caso el ión metóxido, ataca al carbono que soporta el grupo saliente. A diferencia de lo que ocurre en una reacción S_N2 , en una $S_{Nu}Ar$ no se produce la expulsión concomitante del grupo saliente con el ataque del nucleófilo. El ataque del nucleófilo destruye, momentáneamente, la aromaticidad del anillo colocando una carga negativa que puede estabilizarse por deslocalización electrónica. Los grupos nitro, fuertemente electrón-atrayentes situados en posiciones *orto* y *para*, ayudan a la deslocalización de la carga negativa y contribuyen a la estabilización del intermedio de la reacción. En la segunda etapa del proceso se expulsa el ión bromuro y se recupera la aromaticidad del anillo.

Mecanismo de la reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática

1º. Ataque nucleofílico del metóxido al anillo aromático



2º. Expulsión de bromuro y recuperación de la aromaticidad



En ausencia de los grupos nitro (caso del bromuro de fenilo) la carga negativa que se genera en el ataque del ión metóxido no puede estabilizarse adecuadamente y la reacción no funciona.