

Tema 4. Grupos protectores. Desconexiones de un grupo C-C. Síntesis de alcoholes. Reactivos para los sintones de tipo carbanión. Desconexiones 1,1 C-C: síntesis de aldehidos y cetonas. Desconexiones 1,2 C-C: síntesis de alcoholes y de compuestos carbonílicos.

Grupos protectores

La protección de grupos funcionales es una estrategia sintética que hay que aplicar cuando se desea efectuar una reacción de un grupo funcional en presencia de otro u otros grupos funcionales más reactivos. Para conseguir este tipo de transformaciones se procede a:

1º. Proteger el grupo o los grupos funcionales más reactivos.

2º. Efectuar la reacción sobre el grupo funcional libre.

3º. Desproteger los grupos funcionales.

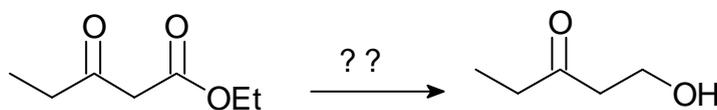
Una reacción de protección no es más que una reacción quimioselectiva en la que un grupo funcional se transforma en otro grupo funcional. Las condiciones que debe cumplir un grupo protector son:

1º. Se debe poder instalar en el sistema polifuncional de manera quimioselectiva.

2º. Debe ser estable a las condiciones de reacción que va a sufrir el grupo funcional libre.

3º. Se debe poder eliminar en condiciones quimioselectivas.

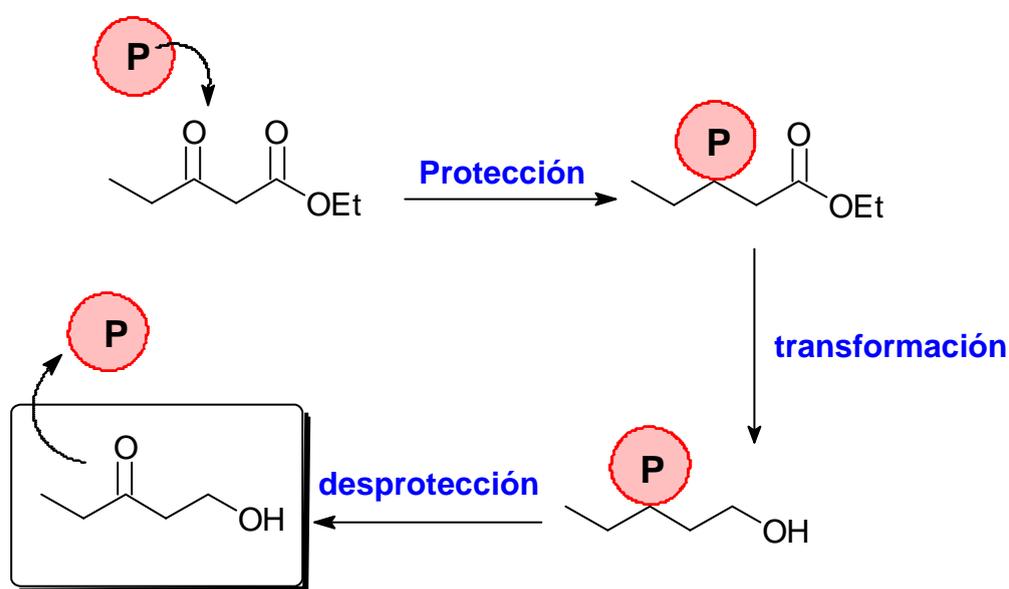
En el tema 2 se planteó un problema de quimioselectividad al intentar la transformación del siguiente cetoéster en un cetoalcohol.



La transformación directa no es posible porque el carbonilo cetónico es más reactivo que el carbonilo del éster y cualquier reductor que se emplee en la reacción, por ejemplo NaBH_4 o LiAlH_4 , reducirá antes a la cetona que al éster. Para conseguir esta transformación hay que recurrir a los grupos protectores. En este caso habrá que:

- 1º. Proteger el carbonilo cetónico.
- 2º. Reducir el grupo éster.
- 3º. Desproteger el carbonilo cetónico.

En el siguiente dibujo se esquematiza el proceso de protección-reacción-desprotección. El grupo protector se simboliza con un círculo de manera que una vez instalado en el sustrato *oculto* al grupo funcional que se desea proteger, de manera que el reactivo que se utiliza en la siguiente transformación no puede atacar al grupo funcional que está protegido. En la tercera etapa del proceso se procede a desvelar al grupo funcional que ha permanecido *oculto* bajo el grupo protector:



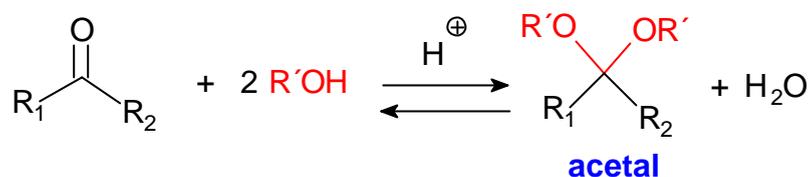
En la tabla que se da a continuación se recogen algunos de los protectores más habituales empleados en síntesis orgánica. En la tabla también se indican los métodos empleados en la introducción y eliminación de los diferentes grupos protectores, así como los reactivos que atacan a los grupos protectores y las condiciones de reacción que resisten éstos.

Grupos Protectores

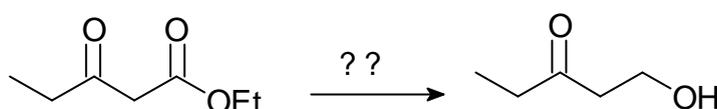
Grupo	Grupo Protector (GP)	Síntesis	Eliminación	El GP resiste:	El GP reacciona con:
Aldehido Cetona	Acetal $RCH(OR')_2$	$R'OH, H^+$	H_2O, H^+	Nucleófilos, bases, agentes reductores	Electrófilos, ácidos
Acidos RCOOH	Esteres: RCOOMe RCOOEt RCOOBn RCOOt-Bu Anion: RCOO ⁻	CH_2N_2 $EtOH, H^+$ $BnOH, H^+$ $t-BuOH, H^+$ base	H_2O, OH^- $H_2, o HBr$ H^+ ácido	bases débiles, electrófilos Nucleófilos	bases fuertes nucleófilos, agentes reductores " " Electrófilos
Alcohol ROH	Acetales:THP Eteres: ROBn ROTr Sililéteres: TES TBDMS TBDPS Esteres: R'COOR	DHP, H^+ BnBr, NaH TrCl, base TESCl, TBDMSCl, TBDPSCI, R'COCl, piridina	H_2O, H^+ $H_2, o HBr$ H_2O, H^+ F, o H_2O, H^+ " " " H_2O, H^+ o con H_2O, OH^-	Nucleófilos, bases, agentes reductores Nucleófilos, bases, y agentes oxidantes Bases, nucleófilos, y agentes oxidantes oxidantes, nucleófilos " " " Electrófilos, agentes oxidantes	Electrófilos, ácidos HX (X=nucleófilo) Acidos Acidos " " " Acidos, bases y nucleófilos
Amina RNH ₂	Amida: R'CONHR Uretanos: R'OCONHR	R'COCl, base R'OCOCi, base	H_2O, OH^- o H_2O, H^+ si R'=Bn: $H_2, cat., o$ HBr si R'=t-Bu: H_2O, H^+	Electrófilos Electrófilos, agentes oxidantes Electrófilos, agentes oxidantes	Bases, nucleófilos Bases, nucleófilos

Protección de aldehídos y cetonas

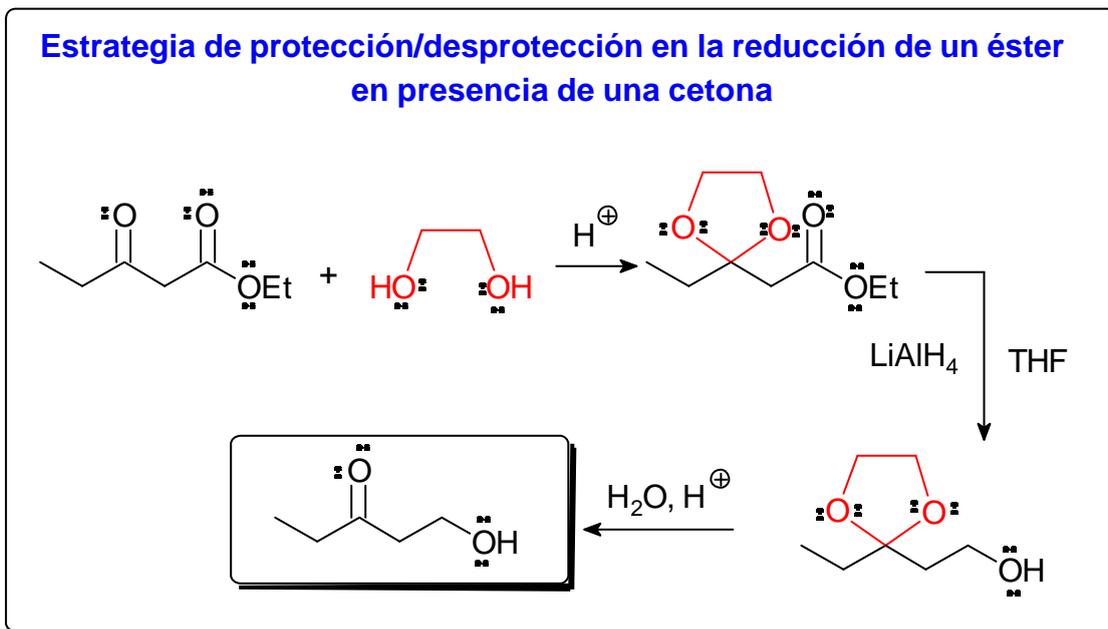
Una forma de protección de las cetonas y los aldehídos es su conversión en acetales.



Los acetales se pueden desproteger en condiciones suaves mediante reacciones de hidrólisis ácida. En la siguiente reducción de un cetoéster a cetoalcohol:



la protección de la cetona en forma de acetal es muy conveniente porque el acetal resiste las condiciones reductoras que se emplearán en la conversión del grupo éster en grupo hidroxilo. En el siguiente esquema se da la secuencia de síntesis completa que permite conseguir la reducción del éster sin afectar a la cetona:

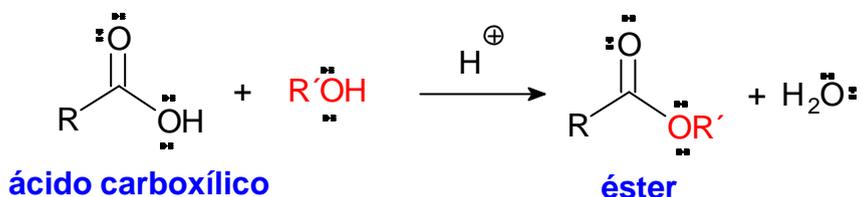


En la primera etapa la cetona se convierte en un acetal por reacción con etilenglicol en presencia de un catalizador ácido. En la segunda etapa se reduce el éster con LiAlH_4 . Este reactivo no ataca al acetal. En la tercera etapa el alcohol-acetal se trata en medio ácido acuoso. En estas condiciones el acetal resulta hidrolizado regenerándose el grupo carbonilo cetónico. Cada una de las tres etapas es quimioselectiva puesto que en cada una de ellas se consigue la reacción preferente de un grupo funcional en presencia de otro.

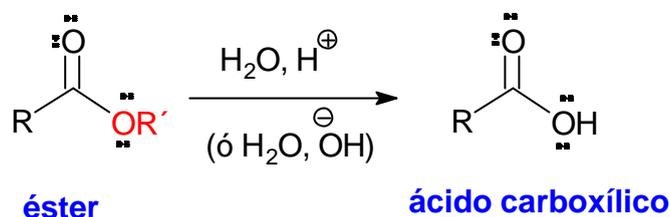
Protección de ácidos carboxílicos

a) ésteres de etilo y metilo.

La forma de protección más corriente de los ácidos carboxílicos es la de su conversión en ésteres. Los ésteres más empleados son los de etilo y metilo que se pueden obtener fácilmente mediante la reacción de esterificación de Fischer:

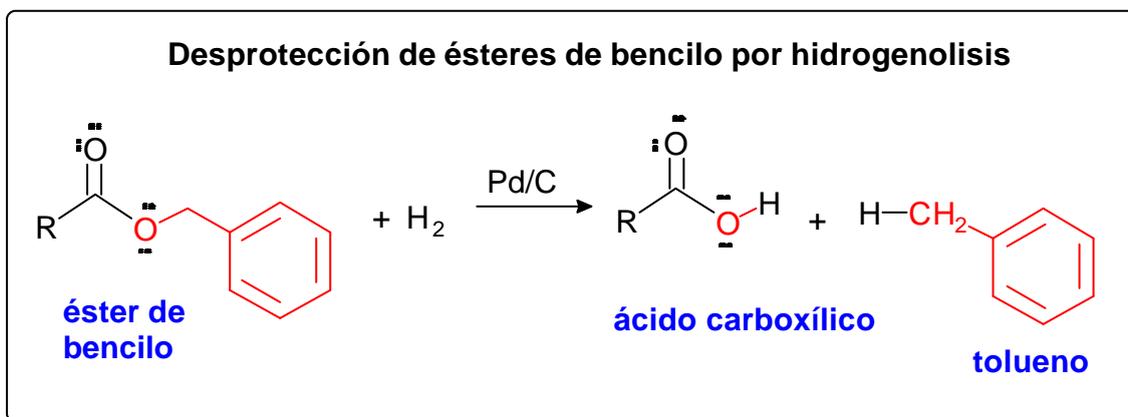


La desprotección se lleva a cabo mediante la hidrólisis ácida o básica (saponificación) del grupo éster.



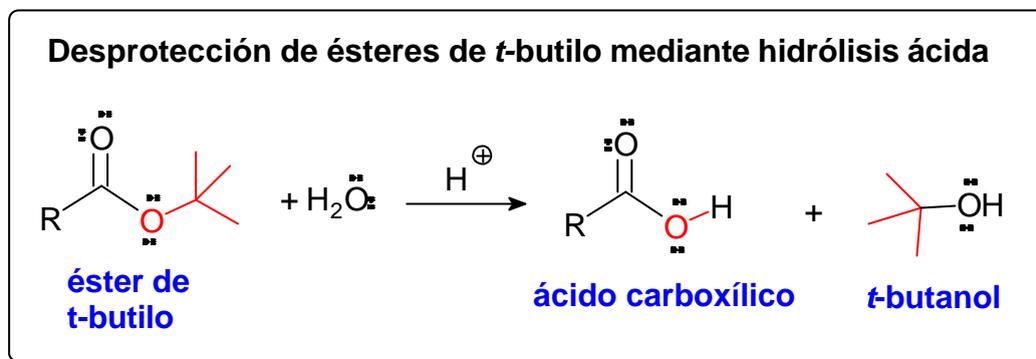
b) ésteres de bencilo

La desprotección de ésteres de etilo o metilo puede ser problemática en sistemas polifuncionales debido a la elevada acidez o basicidad que hay emplear en el proceso de hidrólisis. Por ello se emplean otro tipo de ésteres que permiten efectuar la etapa de desprotección en condiciones neutras o de baja acidez. Los ésteres de bencilo se pueden desproteger mediante hidrogenólisis (ruptura de enlaces por H₂) del enlace C-O, a temperatura ambiente y en condiciones neutras.

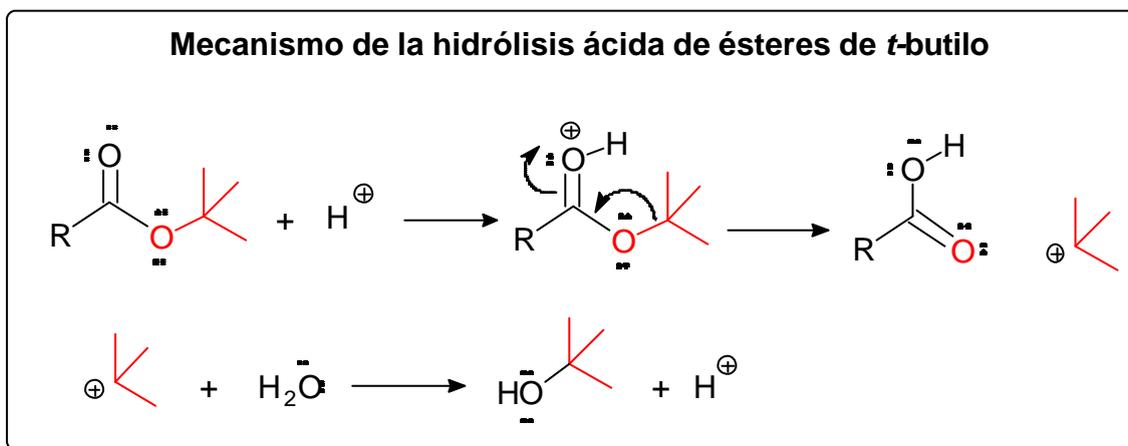


c) ésteres de *t*-butilo

Los ésteres de *t*-butilo se pueden hidrolizar fácilmente a los correspondientes ácidos carboxílicos, en condiciones suaves de acidez y temperatura, debido a la fácil formación del carbocatión *t*-butilo

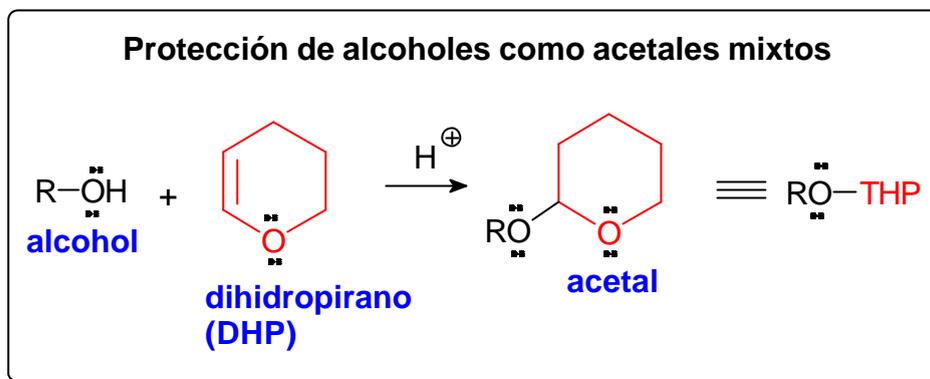


El mecanismo de la hidrólisis ácida de los ésteres de *t*-butilo se inicia con la protonación del éster. El intermedio resultante experimenta una ruptura heterolítica que genera un carbocatión *t*-butilo, relativamente estable, que se transforma en *t*-butanol.

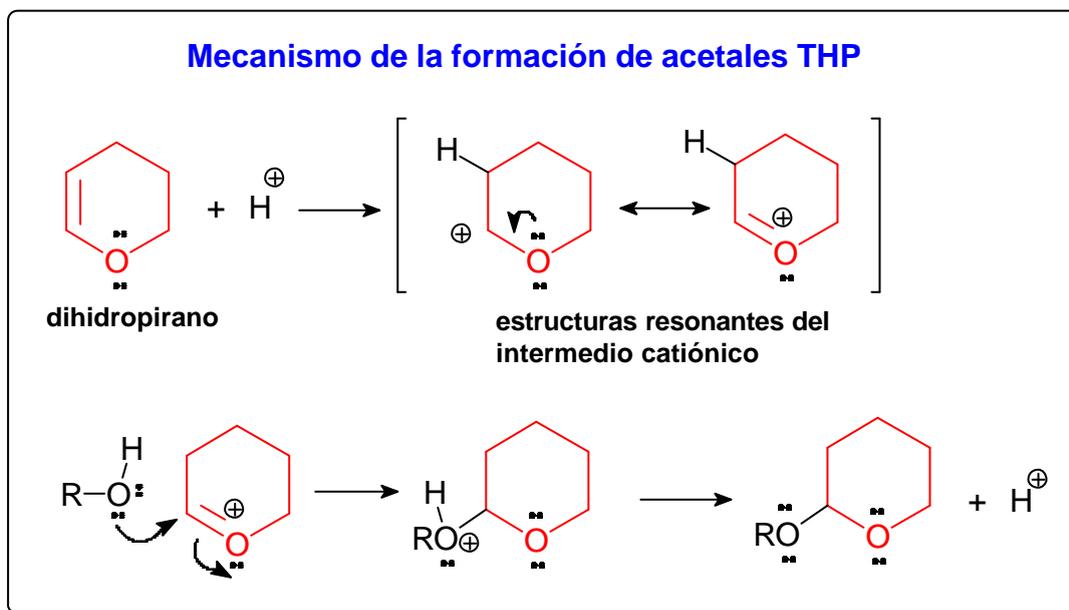


Protección de alcoholes a) como acetales

El DHP (dihidropirano) se emplea para la conversión de alcoholes en acetales mixtos. Como el alcohol se convierte en acetal, la desprotección se efectúa mediante hidrólisis ácida.

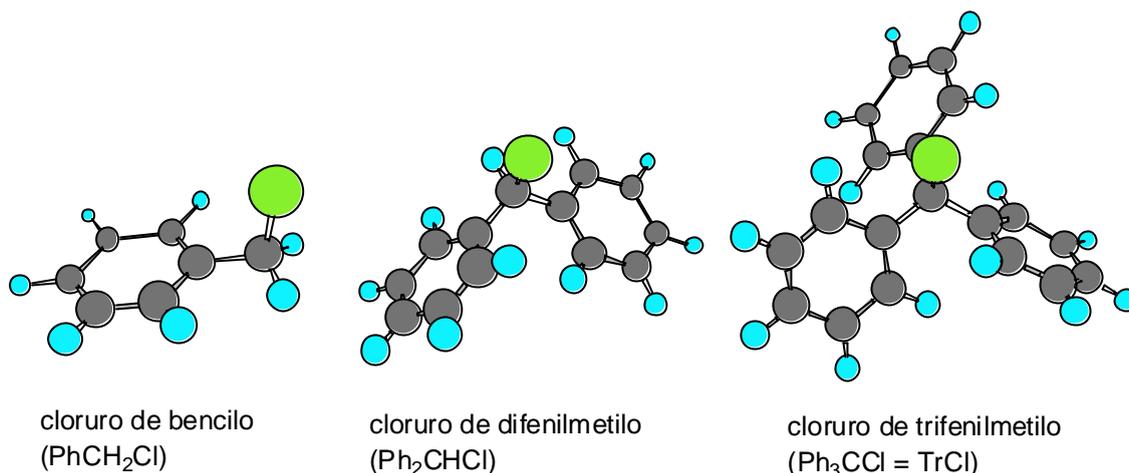


El mecanismo de la formación de los tetrahidropiranyl éteres se inicia con la protonación regioselectiva del doble enlace del anillo de dihidropirano. Esta reacción genera una especie carbocatiónica que deslocaliza la carga positiva sobre el átomo de oxígeno. La reacción de este intermedio cationico con el alcohol (ROH) conduce al alcohol protegido (ROTHP) y a la regeneración del catalizador ácido.

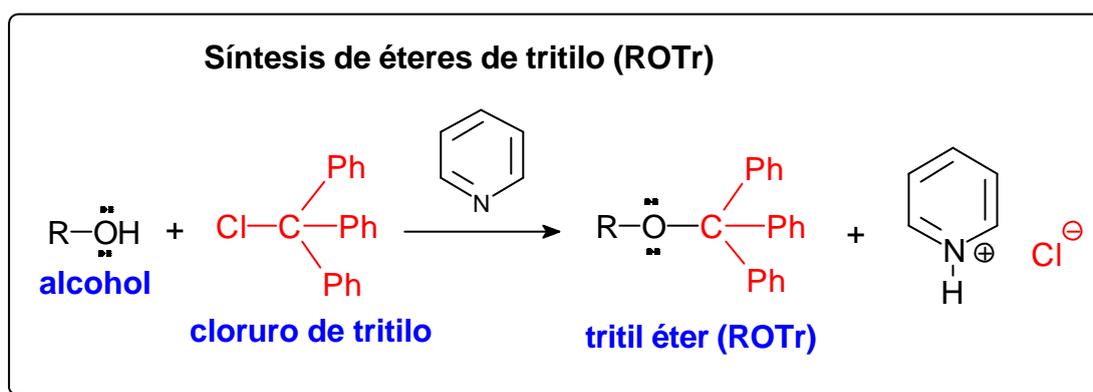


b) como éteres de bencilo

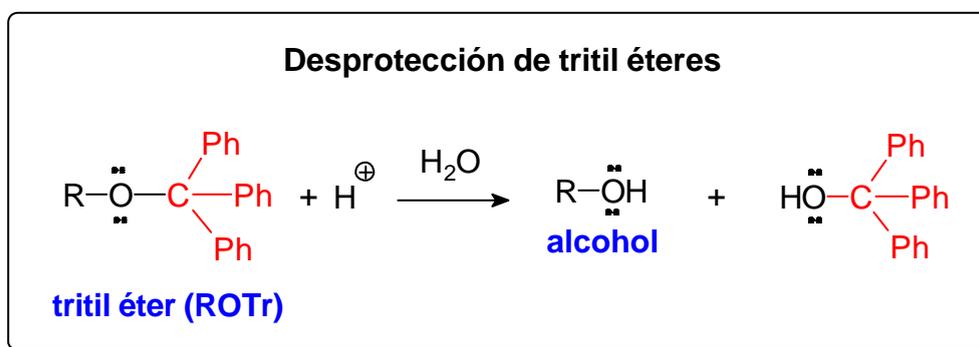
Puesto que los éteres son uno de los grupos funcionales menos reactivos no es de extrañar que muchos de ellos se empleen como grupos protectores. Sin embargo, la inercia química de los éteres es un inconveniente a la hora de utilizarlos como grupos protectores porque la etapa de desprotección obliga, en muchos casos, a la utilización de condiciones de reacción muy drásticas. Es



Los éteres de trifenilmetano (éteres de tritilo) se obtienen mediante la reacción de alcoholes primarios con el cloruro de tritilo en presencia de una base nitrogenada terciaria no nucleofílica, como la piridina. La misión de la base es neutralizar el HCl que se genera en la reacción.

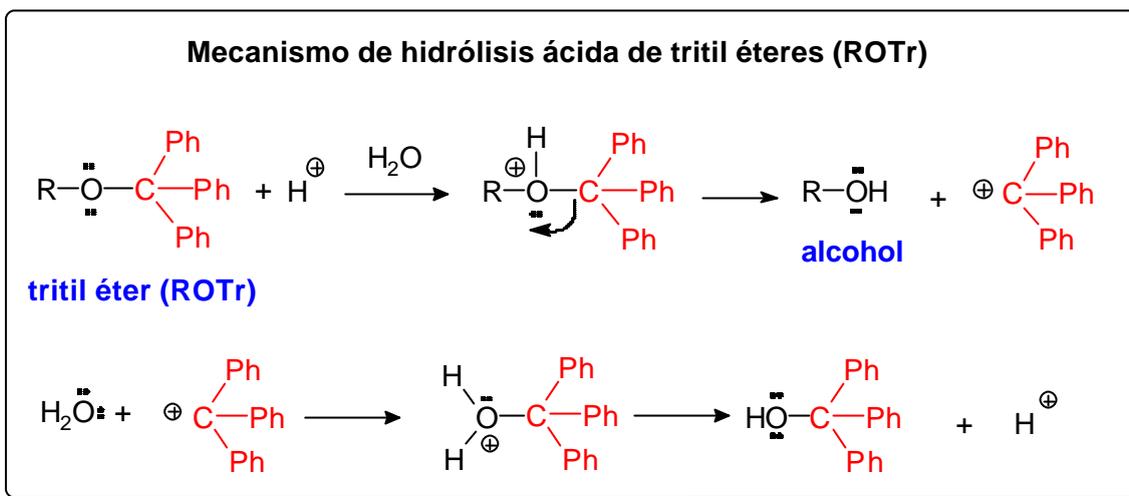


La desprotección de este tipo de éteres se consigue mediante una hidrólisis ácida suave.



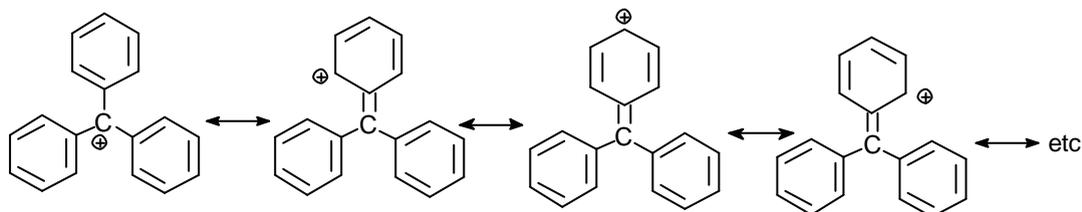
El mecanismo que explica esta reacción se inicia con la protonación del éter. El intermedio resultante de este proceso sufre, a continuación, una fácil ruptura heterolítica que genera el alcohol y el muy estable carbocatión

trifenilmetilo que se convierte en trifenilmetanol por reacción con el H₂O.



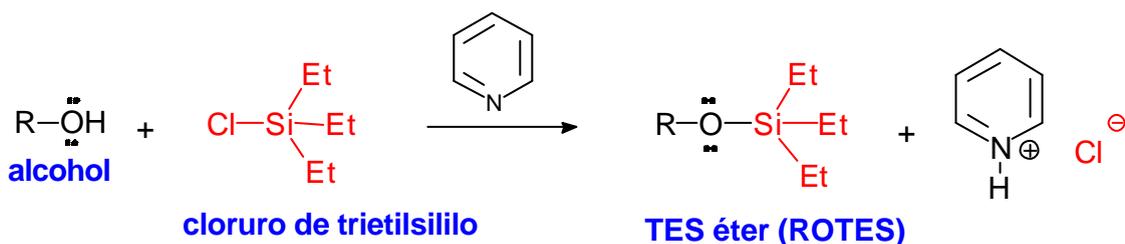
La gran estabilidad del carbocatión trifenilmetilo, y por tanto su facilidad de formación, se explica por la elevada deslocalización de la carga positiva mediante resonancia en cada uno de los tres grupos fenilo. A continuación, se describen tres estructuras resonantes del carbocatión trifenilmetilo mediante la deslocalización de la carga positiva en uno de los anillos aromáticos. En total se pueden describir otras seis estructuras resonantes más, tres por cada uno de los dos anillos fenilo restantes.

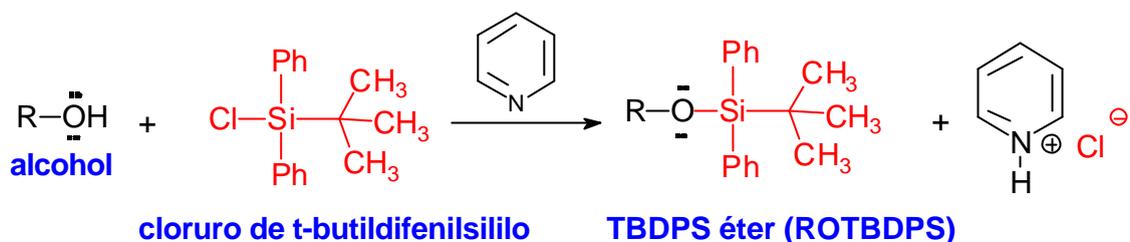
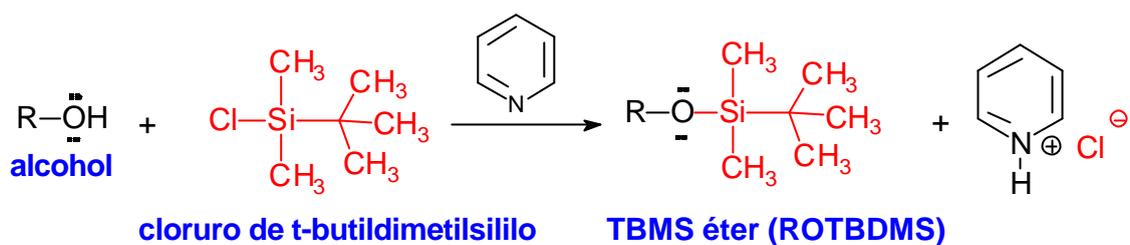
estructuras resonantes del carbocation trifenilmetilo



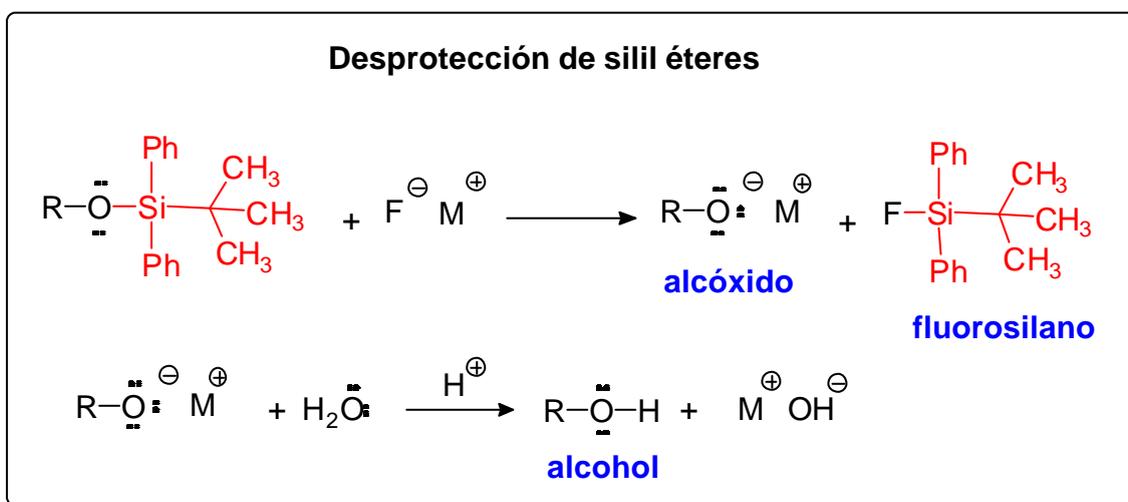
c) como silil éteres

Los silil éteres se obtienen por reacción de los alcoholes con cloruros de sililo, como el cloruro de trietilsililo (Et₃SiCl), el cloruro de *t*-butildimetilsililo (*t*-BuMe₂SiCl) o el cloruro de *t*-butildifenilsililo (*t*-BuPh₂SiCl). La síntesis de estos éteres se efectúa en presencia de una base no nucleofílica para neutralizar el HCl que genera la reacción.

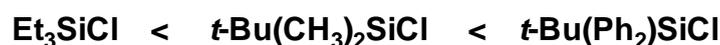




Los silil éteres se pueden desproteger de forma altamente quimioselectiva mediante la reacción con sales que contengan el anión fluoruro. Esta desprotección se basa en la fortaleza del enlace Si-F, uno de los enlaces covalentes más fuertes que existen, que impulsa la reacción hacia la formación del correspondiente fluorosilano. El otro producto de esta reacción es un sal del anión alcóxido (RO^-M^+). Para obtener el alcohol se procede a efectuar una etapa de hidrólisis para provocar la protonación del anión alcóxido.

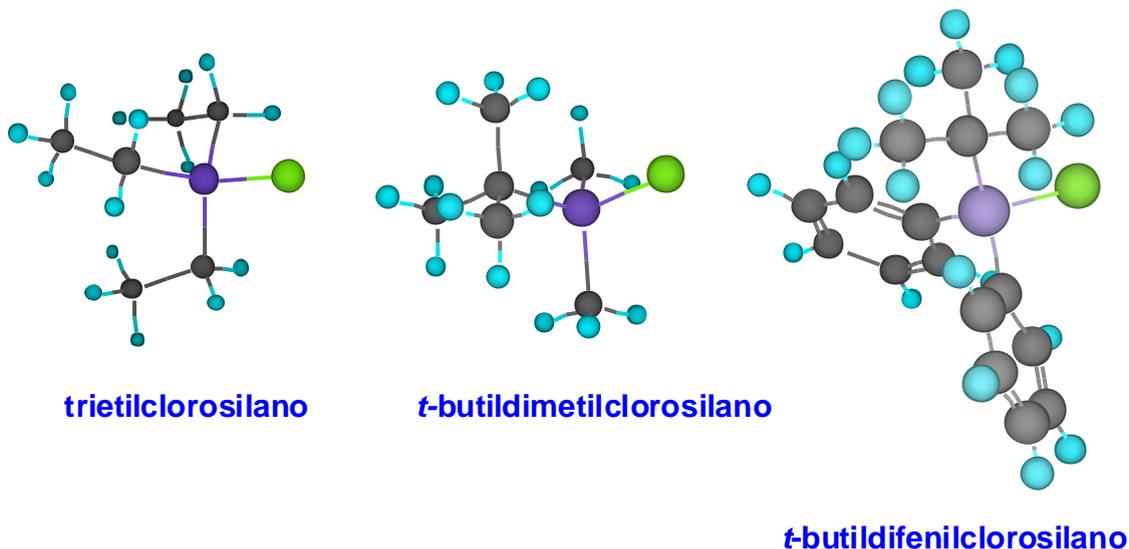


El tamaño de los tres reactivos de siliación (Et_3SiCl , $t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}$ y $t\text{-Bu}(\text{Ph})_2\text{SiCl}$) aumenta en el orden:



aumenta el tamaño del reactivo de siliación

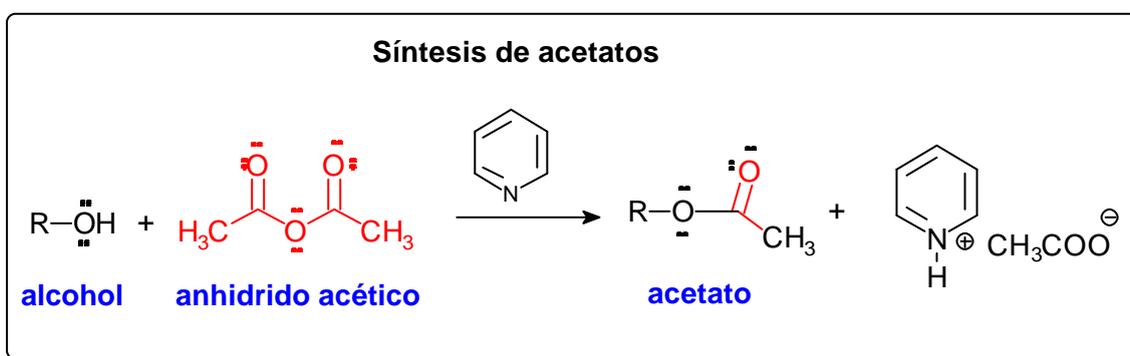
Los voluminosos reactivos de sililación cloruro de *t*-butildifenilsililo y cloruro de *t*-butildimetilsililo se pueden emplear para la sililación regioselectiva de hidroxilos primarios en presencia de hidroxilos secundarios y terciarios. La estructura tridimensional de estos dos clorosilanos, junto con la del trietilclorosilano, se muestra a continuación:



En las representaciones tridimensionales de los tres clorosilanos se puede apreciar cómo el impedimento estérico alrededor del átomo de silicio aumenta en el orden $\text{Et}_3\text{SiCl} < t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_2\text{SiCl} < t\text{-Bu}(\text{Ph}_2)\text{SiCl}$, lo que explica que determinados hidroxilos estéricamente impedidos no resulten fácilmente sililados con el $t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}$ y sobre todo con el $t\text{-Bu}(\text{Ph}_2)\text{SiCl}$.

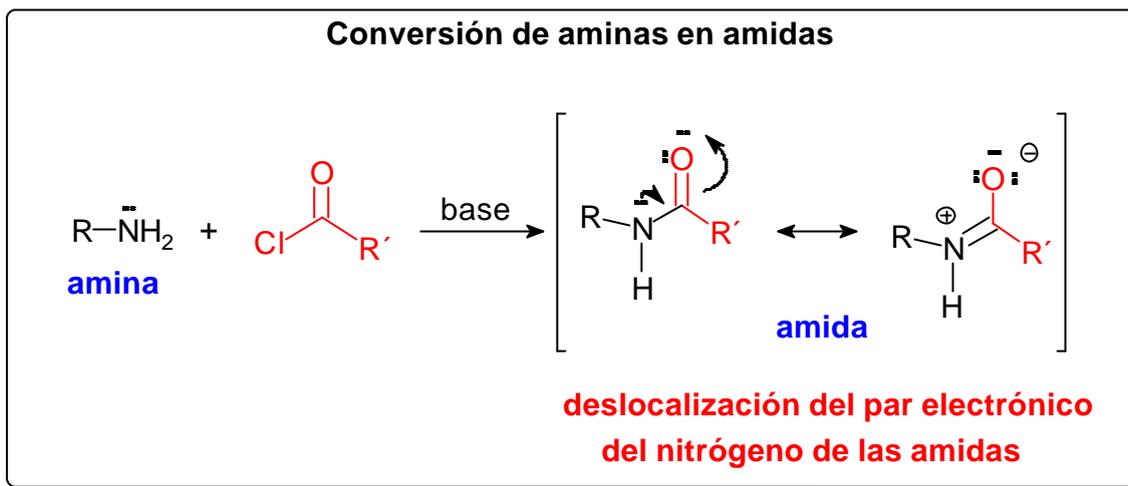
d) protección como ésteres

Los alcoholes también se pueden proteger mediante su conversión en ésteres. Uno de los ésteres más comunes en la estrategia de protección-desprotección de alcoholes es el éster de ácido acético (acetatos).



Protección de aminas

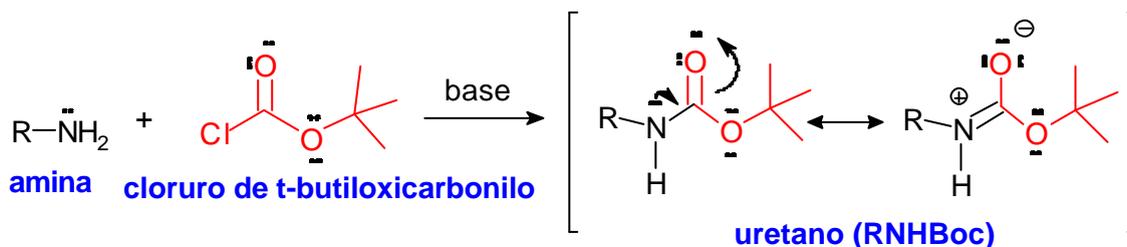
El par electrónico libre situado sobre el átomo de nitrógeno de las aminas es el responsable de la nucleofilia y de la basicidad de éstas. La forma evidente de *ocultar* las propiedades básicas y nucleofílicas de las aminas es su conversión en compuestos en los que el par electrónico del nitrógeno esté conjugado con un grupo electrón-atrayente. La conversión de aminas en amidas puede ser *a priori* una buena solución para el problema de la protección de los grupos amino, porque la deslocalización de la densidad electrónica asociada al átomo de nitrógeno disminuye la basicidad y la nucleofilia de este par electrónico.



Esta protección tiene un inconveniente: la etapa de desprotección. Las amidas son poco reactivas y la hidrólisis del grupo amida hay que efectuarla en condiciones de alta basicidad (o acidez) y temperatura que pueden afectar a otros grupos funcionales presentes en la estructura.

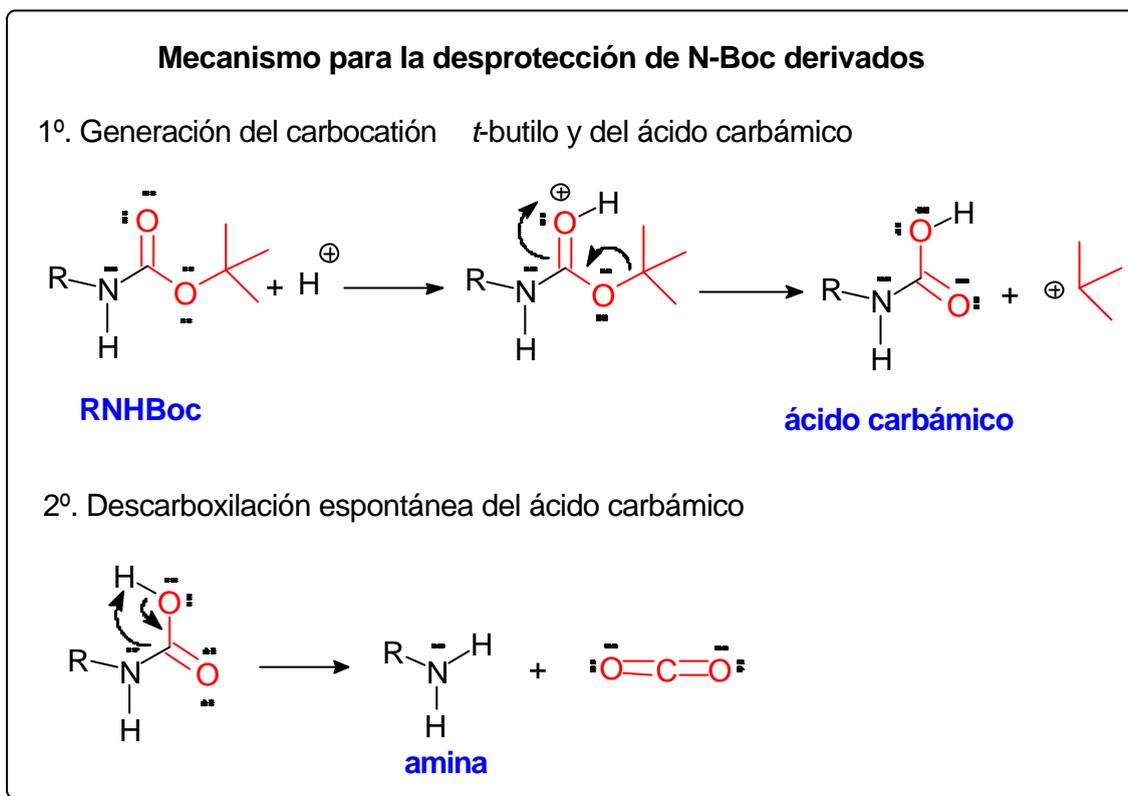
Por ello, las aminas se suelen proteger en forma de uretanos y no de amidas. En los uretanos la densidad electrónica del átomo de nitrógeno también está disminuida por conjugación con un grupo carbonilo. La ventaja de estos protectores es que pueden eliminarse en condiciones suaves y muy quimioselectivas.

Uno de los reactivos empleados en la protección de aminas en forma de uretanos es el cloruro de *t*-butiloxicarbonilo. Los uretanos obtenidos con este reactivo se abrevian como RNHBoc.

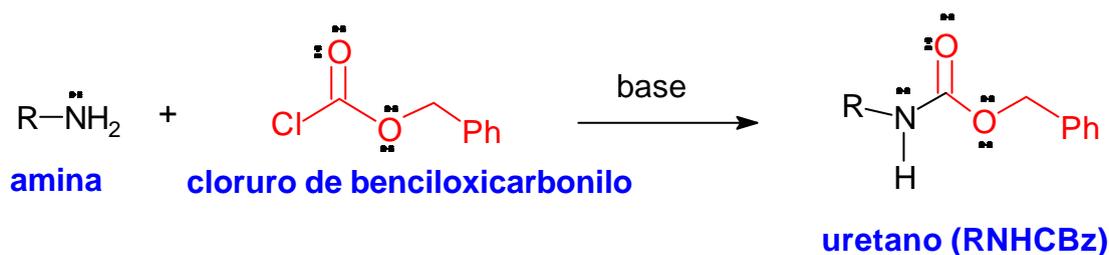


La reacción de los RNHBoc con ácidos acuosos, en condiciones suaves

de acidez y temperatura, genera un ácido carbámico que es inestable y se descarboxila *in situ* dando lugar a la amina libre.



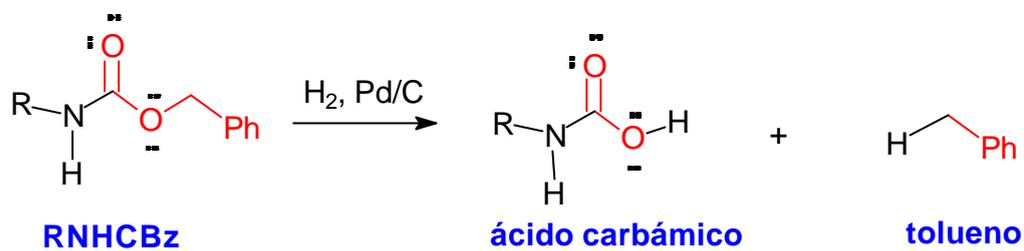
Otro tipo de uretanos empleados en la protección de aminas son los que se obtienen en la reacción con cloruro de benciloxycarbonilo. Los aminas (RNH_2) protegidas como uretanos de benciloxycarbonilo se abrevian como RNHCBz



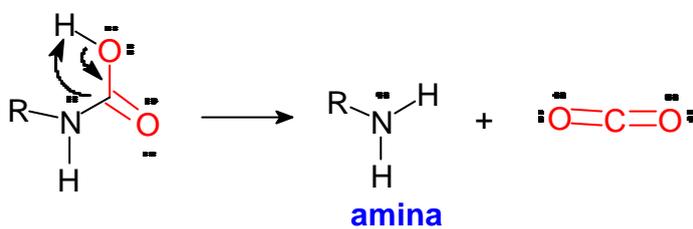
Estos uretanos se desprotegen en condiciones neutras mediante una reacción de hidrogenólisis.

Desprotección de N-CBz derivados

1º. Generación del ácido carbámico por hidrogenólisis

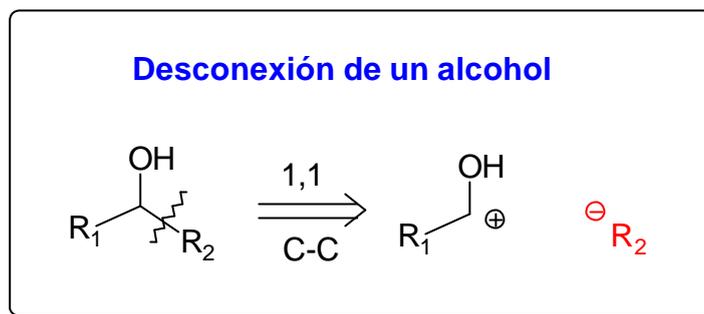


2º. Descarboxilación espontánea del ácido carbámico

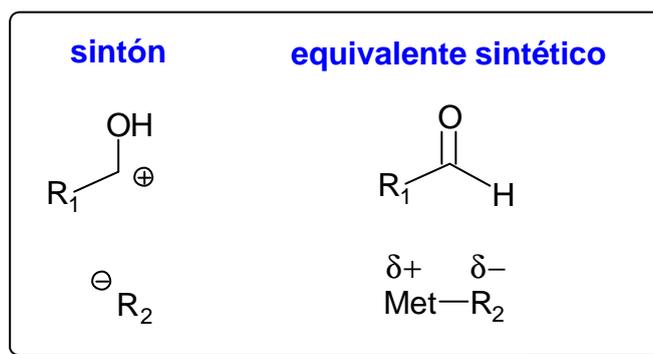


Desconexiones de un grupo C-C. Síntesis de alcoholes

La desconexión de un alcohol exige la ruptura de un enlace C-C y conduce a los sintones que se indican a continuación:



El equivalente sintético del sintón catiónico es un aldehído mientras que para el sintón carbaniónico el equivalente sintético debe ser un fragmento carbonado que contenga un enlace C-Metal. Como el metal es más electropositivo que el carbono el enlace C-Metal se polarizará de forma que la parte negativa del dipolo recaerá sobre el carbono.



Por tanto, la síntesis de un alcohol consistiría en hacer reaccionar un aldehído con un compuesto organometálico. Ahora bien ¿qué clase de compuesto organometálico hay que emplear en este proceso? ¿cómo se puede obtener el compuesto organometálico? ¿a partir de qué sustrato?

Reactivos organometálicos empleados en la síntesis de alcoholes

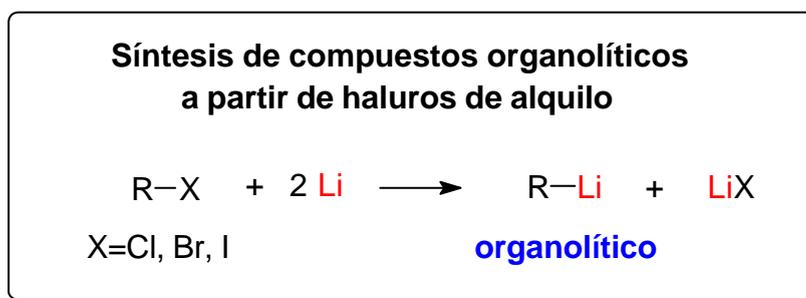
En la siguiente tabla se compara la electronegatividad del carbono con la de algunos metales y con la de los halógenos.

Tabla comparativa de electronegatividades

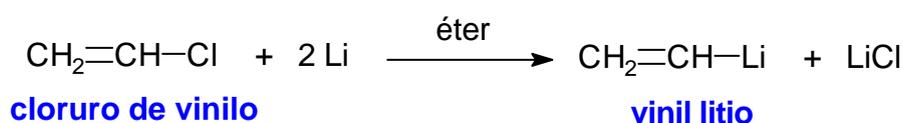
Li	1.0				B	2.0	C	2.5	F	4.0
Na	0.9	Mg	1.3		Al	1.6			Cl	3.0
K	0.8	Ca	1.0	Cu	1.9	Zn	1.6		Br	2.8
				Cd	1.7				I	2.5

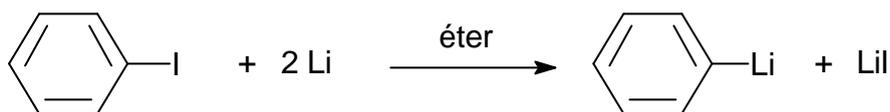
Aunque las condiciones de polarización del enlace Met-C se cumplen con todos los metales del sistema periódico en la práctica el número de compuestos organometálicos que se emplean en la síntesis de alcoholes se ve reducido fundamentalmente a dos: los reactivos organolíticos y los organomagnésicos. Esto es así fundamentalmente por dos motivos. El primero por la facilidad de generación de estos reactivos organometálicos, que se sintetizan fácilmente a partir del metal y de un haluro de alquilo mediante una reacción denominada intercambio metal-halógeno. El segundo motivo que explica la popularidad de estos reactivos tiene que ver con la polarización del enlace C-Met. El litio es el primer metal de la serie de los alcalinos. A medida que se desciende en una columna del sistema periódico aumenta el carácter metálico del elemento. Esto significa que el enlace C-Met tendrá cada vez más carácter iónico y menos carácter covalente. A medida que aumente la polarización del enlace, el átomo de carbono soportará más carga negativa, lo cual en principio podría ser muy conveniente porque aumentaría la nucleofilia de este átomo. Sin embargo, una mayor acumulación de carga sobre el carbono supone también un aumento de la basicidad. Un reactivo organometálico muy básico no es muy adecuado porque daría lugar a reacciones colaterales, como reacciones de eliminación, enolización, etc. Los reactivos organolíticos y los reactivos de Grignard suponen un compromiso entre nucleofilia y basicidad. Son suficientemente nucleofílicos para adicionarse a los enlaces C=O y su basicidad no provoca, en la mayoría de los casos, una merma en el rendimiento del proceso sintético.

Los reactivos organolíticos se obtienen por reacción de haluros de alquilo con litio metálico. Esta reacción se puede efectuar con haluros alifáticos primarios, secundarios y terciarios y también con haluros de vinilo y haluros de arilo. La reacción general ajustada se da a continuación



A continuación, se indican algunas reacciones de obtención de compuestos organolíticos:



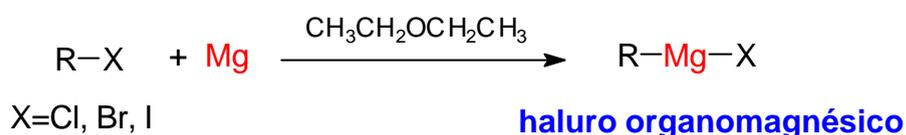


yoduro de fenilo

fenil litio

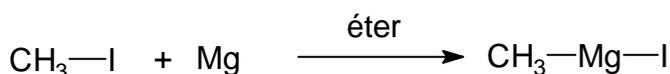
Los reactivos organomagnésicos, de fórmula estequiométrica RMgX , se denominan también reactivos de Grignard en honor a su descubridor, el químico francés Victor Grignard, quien descubrió su utilidad en 1905 y por ello recibió el premio Nobel de química en 1912. Estos compuestos se preparan por reacción entre un haluro de alquilo y magnesio metálico. Esta reacción se lleva a cabo en un éter como disolvente, porque de esta forma el reactivo organometálico se estabiliza por solvatación a medida que se va formando.

Síntesis de reactivos de Grignard a partir de haluros de alquilo



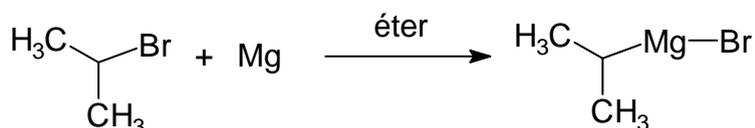
Aunque el reactivo de Grignard se representa como RMgX , el compuesto real en disolución contiene generalmente dos, tres e incluso cuatro de estas unidades asociadas entre sí con varias moléculas de disolvente.

Los reactivos de Grignard pueden sintetizarse a partir de halogenuros primarios, secundarios o terciarios. Los yoduros de alquilo son los más reactivos, seguidos de los bromuros y de los cloruros. Los fluoruros no reaccionan.



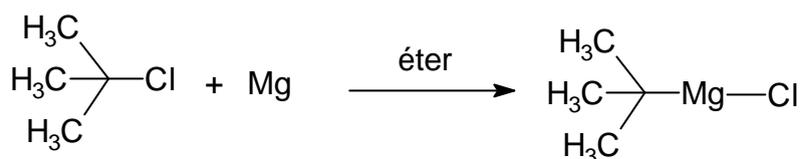
yoduro de metilo

yoduro de metilmagnesio

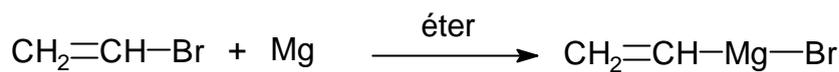
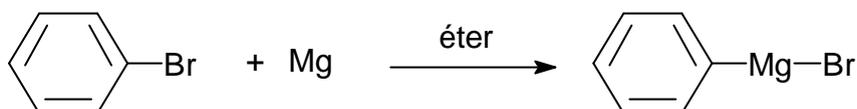


bromuro de isopropilo

bromuro de isopropilmagnesio

**cloruro de *t*-butilo****cloruro de *t*-butilmagnesio**

Los reactivos de Grignard también se pueden preparar a partir de haluros de vinilo y arilo:

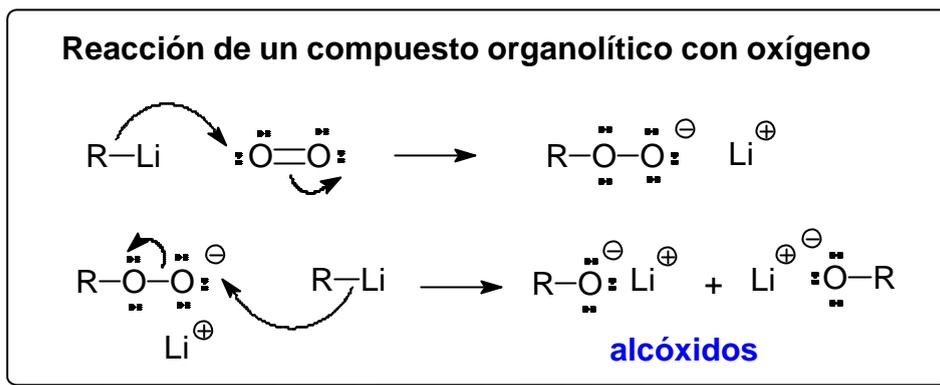
**bromuro de vinilo****bromuro de vinilmagnesio****bromuro de fenilo****bromuro de fenilmagnesio**

La síntesis de los reactivos organometálicos requiere condiciones rigurosas de exclusión de aire y humedad. El disolvente en el que se efectúa la reacción debe estar seco y la atmósfera de la misma tiene que ser inerte, es decir una atmósfera constituida por gas nitrógeno seco o por gas argón seco. En la siguiente tabla se da la composición de la atmósfera terrestre y se puede ver que, aunque el gas mayoritario es el nitrógeno, un gas inerte, el segundo gas componente es el oxígeno, junto con proporciones mucho menores de vapor de agua y de anhídrido carbónico.

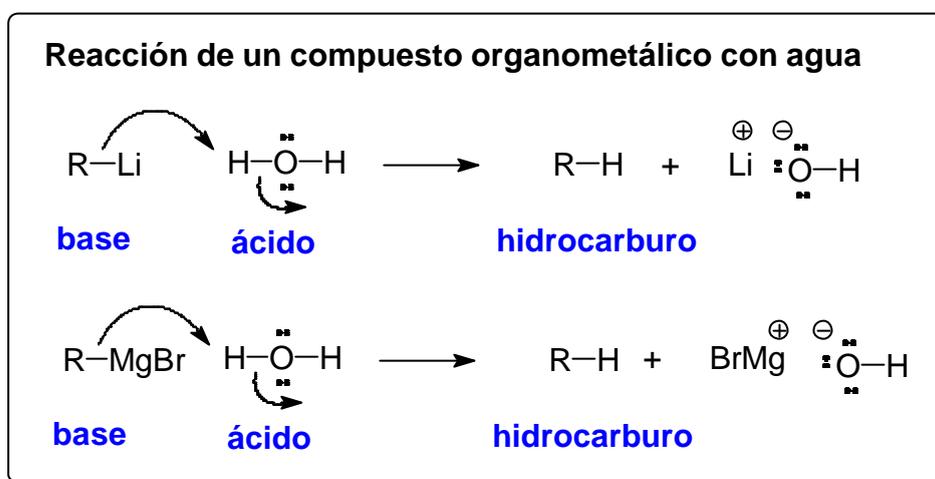
N ₂	78%
O ₂	21%
Ar	0.9%
CO ₂	0.03%
Otros gases	0.02%
H ₂ O	hasta un 1%

Tanto el oxígeno, como el vapor de agua y el anhídrido carbónico reaccionan con los reactivos organometálicos de litio y magnesio, de ahí la necesidad de preparar estos compuestos en atmósfera inerte.

El oxígeno destruye a los reactivos organolíticos y de Grignard mediante un proceso oxidativo que los convierte en alcóxidos, las bases conjugadas de los alcoholes.

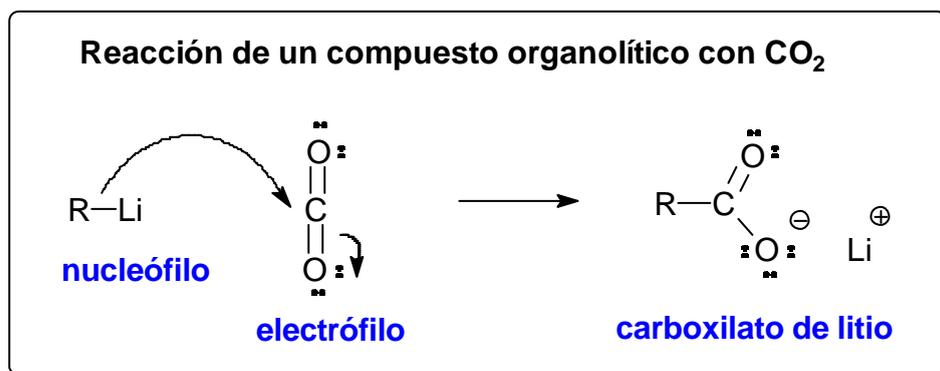


El agua destruye a los reactivos organolíticos y a los reactivos de Grignard mediante un proceso ácido-base, que se explica por la elevada basicidad de este tipo de compuestos organometálicos.



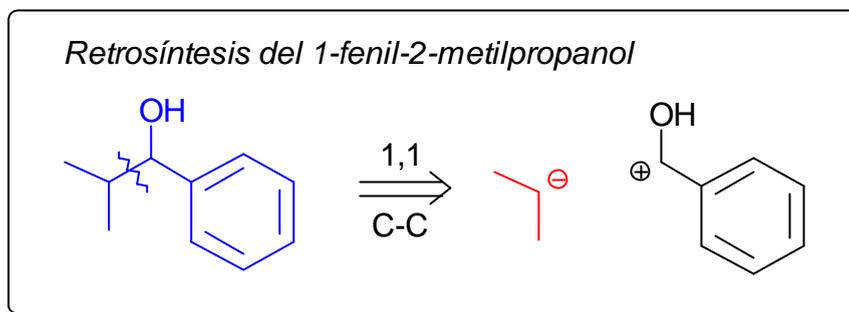
En general, los grupos funcionales relativamente ácidos, como los alcoholes e incluso las aminas primarias y secundarias, son incompatibles con los reactivos de Grignard y con los compuestos organolíticos y por tanto deben protegerse a fin de evitar la destrucción del reactivo organometálico.

Los reactivos organolíticos y los reactivos de Grignard también reaccionan con el CO_2 , debido a que este es un compuesto electrofílico por la presencia de los dos grupos carbonilo. Los compuestos organolíticos y organomagnésicos se adicionan nucleofílicamente al CO_2 para dar lugar a los correspondientes carboxilatos.

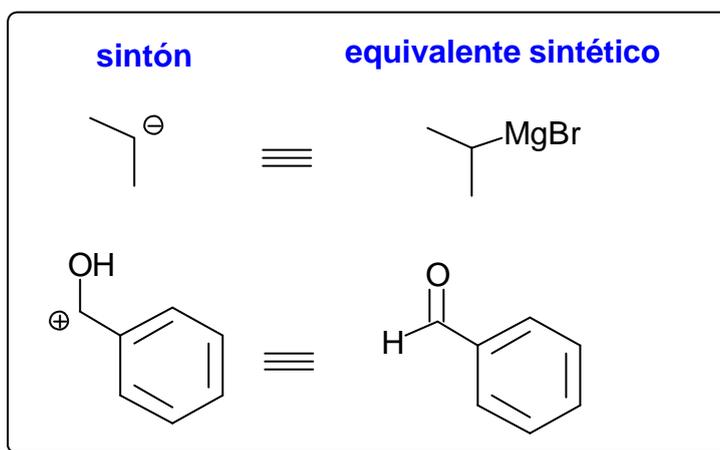


Esta reacción se puede aprovechar, como se verá mas adelante, en la síntesis de ácidos carboxílicos.

A continuación se indica la retrosíntesis del 1-fenil-2-metilpropanol mediante una desconexión 1,1 C-C.

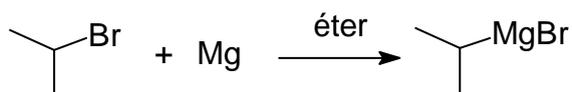


Los equivalentes sintéticos de los dos sintones son el benzaldehído y el bromuro de isopropilmagnesio (el bromuro de isopropil-litio también sería igualmente válido).

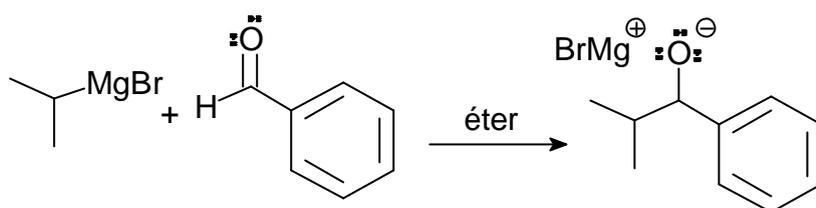


La síntesis del alcohol se iniciaría con la preparación del compuesto organometálico por reacción entre el bromuro de isopropilo y magnesio metálico. La reacción de adición del reactivo de Grignard al benzaldehído daría, después de la hidrólisis ácida de la mezcla de reacción, el 1-fenil-2-metilpropanol. Las etapas del proceso sintético se esquematizan a continuación:

1º. Preparación del reactivo de Grignard

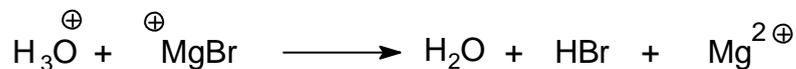
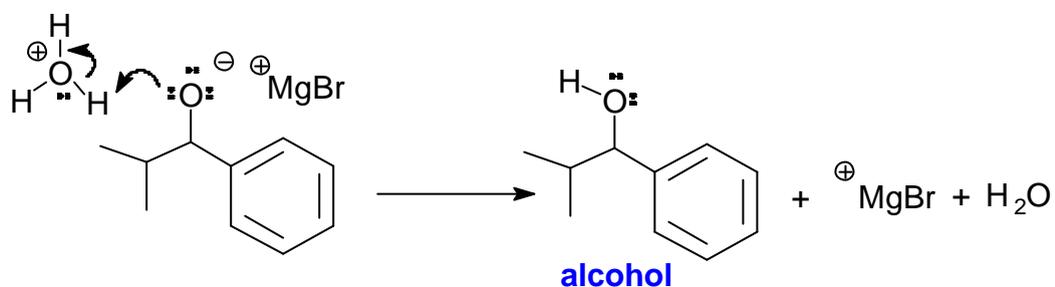


2º. Adición del reactivo de Grignard al compuesto carbonílico

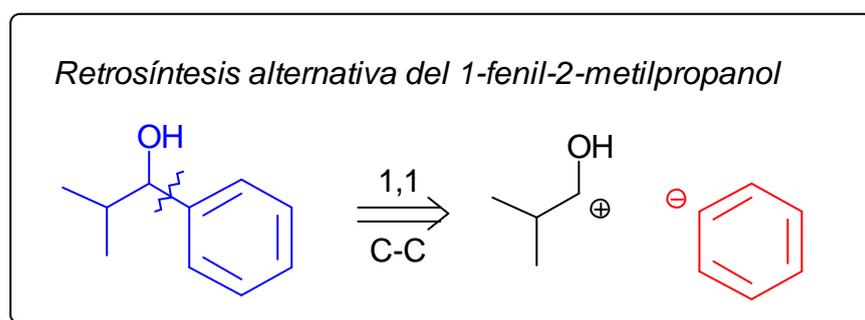


El producto de adición de un reactivo organometálico a un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) es un alcóxido. Para obtener el alcohol se acidifica ligeramente la mezcla de reacción a fin de neutralizar todas las bases presentes. Como el alcóxido es básico se protona en el oxígeno para dar lugar al alcohol. Las reacciones de esta etapa de hidrólisis se indican a continuación:

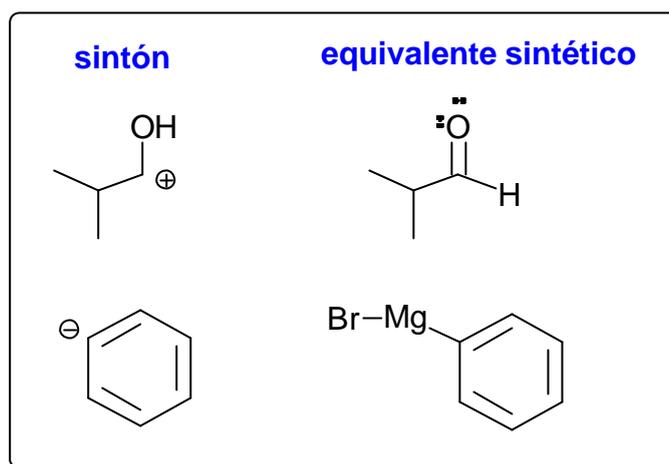
3º. Hidrólisis ácida de la mezcla de reacción



Una retrosíntesis alternativa para el 1-fenil-2-metilpropanol, basada en una desconexión 1,1 C-C, sería la siguiente:

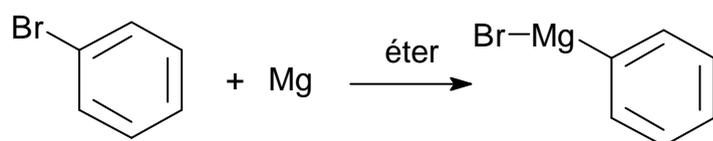


Los equivalentes sintéticos de esta retrosíntesis se indican a continuación:

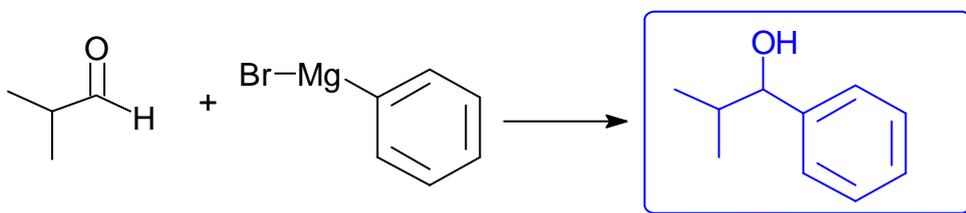


En este caso, los equivalentes sintéticos son el isobutiraldehído y el bromuro de fenilmagnesio (el fenil litio sería igualmente válido). La síntesis se efectuaría del siguiente modo:

1º. Generación del reactivo organometálico



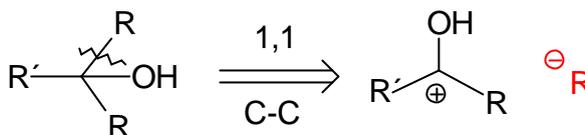
2º. Adición del reactivo organometálico al aldehído



En la síntesis anterior no se ha indicado la etapa de hidrólisis ácida de la mezcla de reacción entre el bromuro de fenilmagnesio y el isobutiraldehído, aunque desde el punto de vista experimental siempre hay que efectuar este proceso de hidrólisis.

Un caso particular en la síntesis de alcoholes mediante desconexiones 1,1 C-C lo constituyen los alcoholes terciarios que presentan al menos dos sustituyentes iguales en el átomo de carbono carbinólico. La retrosíntesis de este tipo de compuestos se indica a continuación:

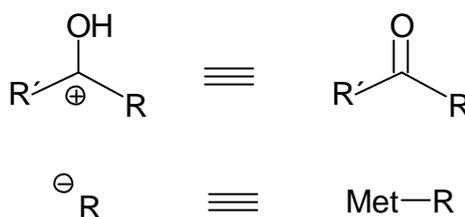
Desconexión de un alcohol terciario



El equivalente sintético del sintón catiónico es una cetona y el equivalente sintético del sintón aniónico es el correspondiente reactivo organometálico.

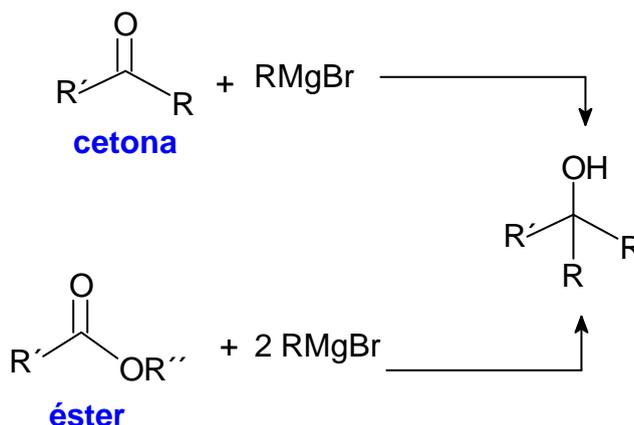
sintón

equivalente sintético

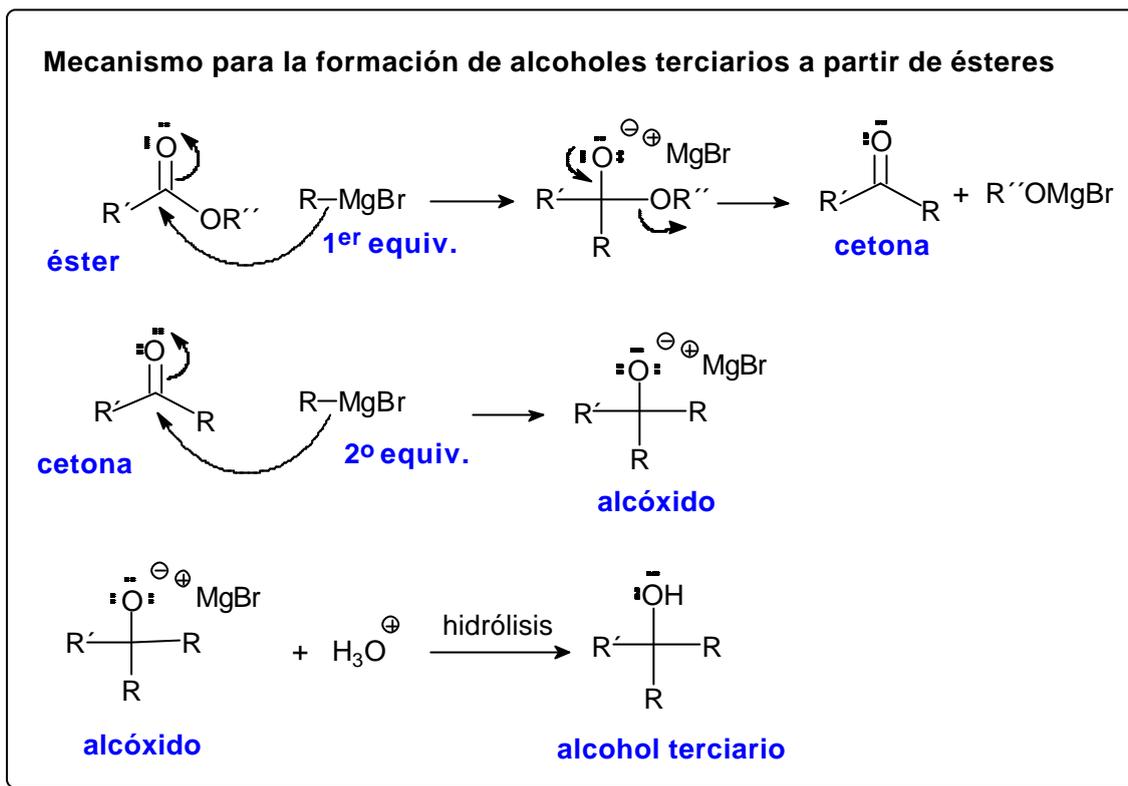


La síntesis se efectuaría mediante la reacción entre la cetona y el reactivo organometálico RLi o RMgBr. Sin embargo, la síntesis también se podría llevar a cabo mediante la reacción entre un éster R'COOR'' y un exceso del reactivo organometálico RLi o RMgBr.

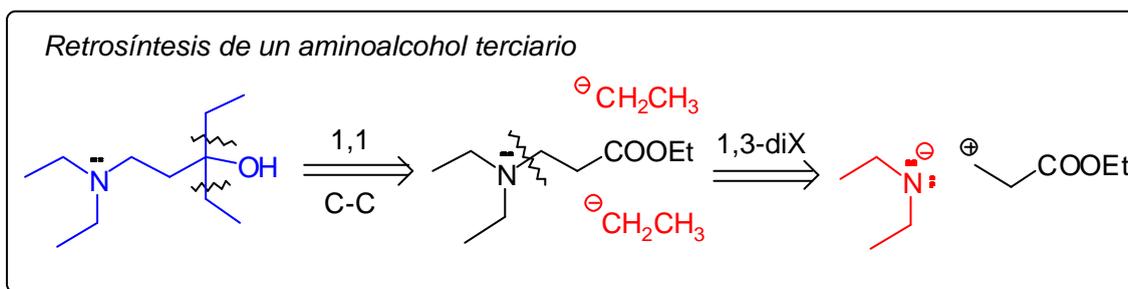
Síntesis alternativas para alcoholes terciarios



Cuando el reactivo organometálico se adiciona al éster se va generando una cetona, más reactiva que el éster, que compite con éste en la reacción con el reactivo organometálico. Si hay un mínimo de dos equivalentes de RMgBr (o RLi) todo el éster se convierte en cetona y ésta también reacciona completamente para convertirse en un alcohol terciario:



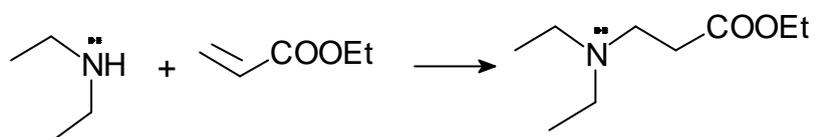
Esta última estrategia sintética es la que se aplica en la siguiente retrosíntesis, en la que se analiza un aminoalcohol terciario en el átomo de carbono carbinólico:



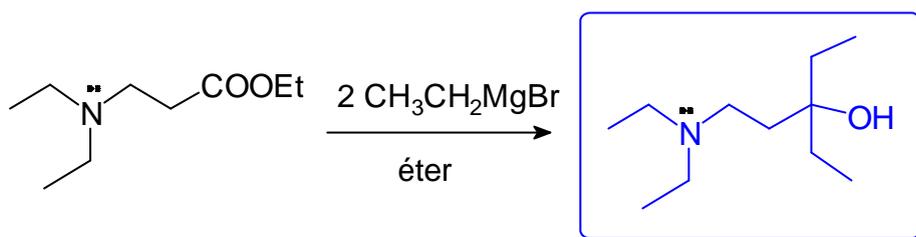
La desconexión 1,1 C-C de la parte de alcohol terciario lleva a un aminoéster y a dos equivalentes de un sintón aniónico cuyo equivalente sintético será un reactivo etil-metálico, como el etil-litio o el bromuro de etilmagnesio. El aminoéster contiene una relación funcional 1,3 y su desconexión conduce a un sintón aniónico, un amiduro, y a un sintón catiónico cuyo equivalente sintético es el éster α,β -insaturado. La síntesis se formularía del siguiente modo:

Síntesis

1º. Adición conjugada de la N,N-dietilamina al acrilato de etilo

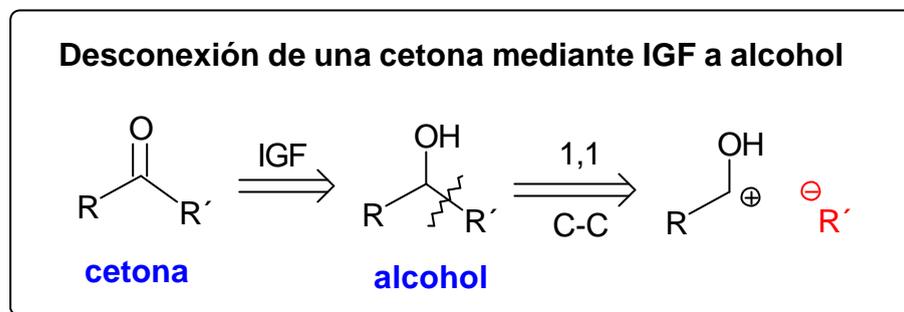


2º. Adición de bromuro de etilmagnesio al grupo éster



Síntesis de cetonas mediante desconexiones 1,1 C-C

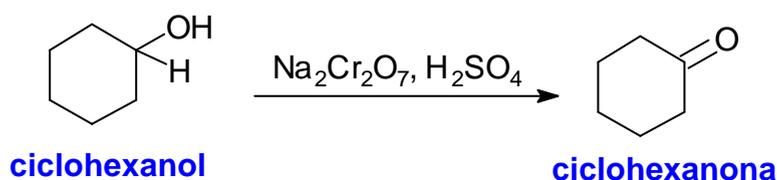
La oxidación de alcoholes proporciona aldehídos o cetonas. Por tanto, los aldehídos y las cetonas se podrían analizar efectuando en primer lugar una etapa de interconversión de grupo función (IGF) seguida de una etapa de desconexión del alcohol mediante la estrategia 1,1 C-C.



La formulación de la secuencia sintética basada en la anterior desconexión exige la proposición de un reactivo de oxidación que permita la conversión del alcohol secundario en la cetona. A continuación, se comentan algunos de los reactivos de oxidación basados en Cr(VI) que se emplean en síntesis orgánica para la transformación de alcoholes en aldehídos y cetonas.

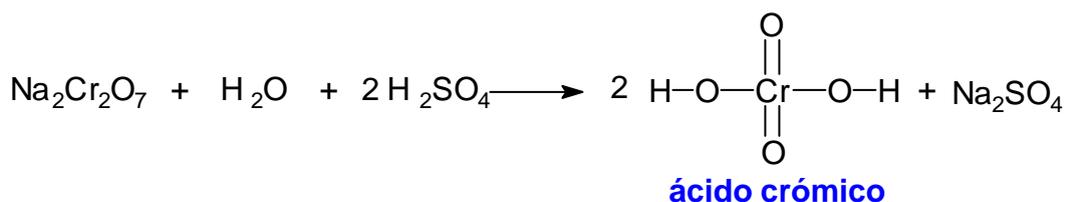
Oxidación de alcoholes secundarios

En el repertorio sintético de la Química Orgánica se dispone de muchos reactivos con los que se puede conseguir la oxidación de alcoholes a aldehídos o cetonas. Dos de los más empleados son el dicromato sódico (o potásico) y el trióxido de cromo (CrO_3). Por ejemplo, el ciclohexanol se oxida con buen rendimiento a la ciclohexanona cuando se trata con una disolución acuosa de dicromato sódico en medio ácido:

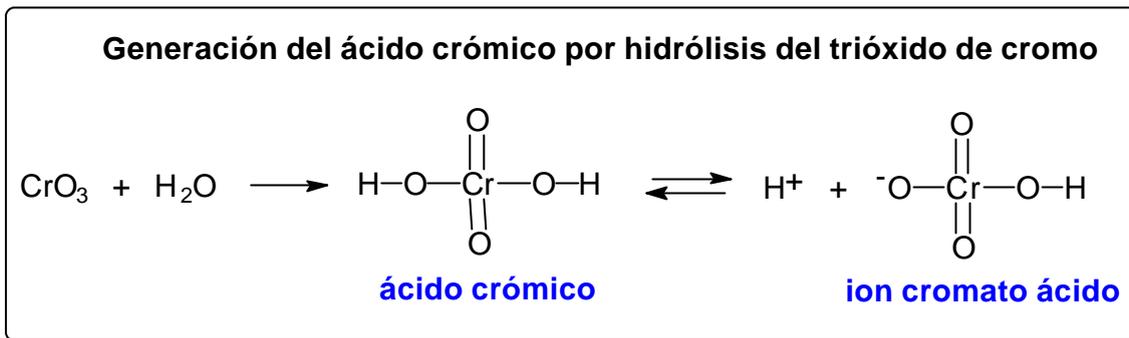


La especie que actúa de oxidante cuando se emplea el anión dicromato es el ácido crómico (H_2CrO_4), que se genera in situ mediante un proceso de hidrólisis ácida del anión.

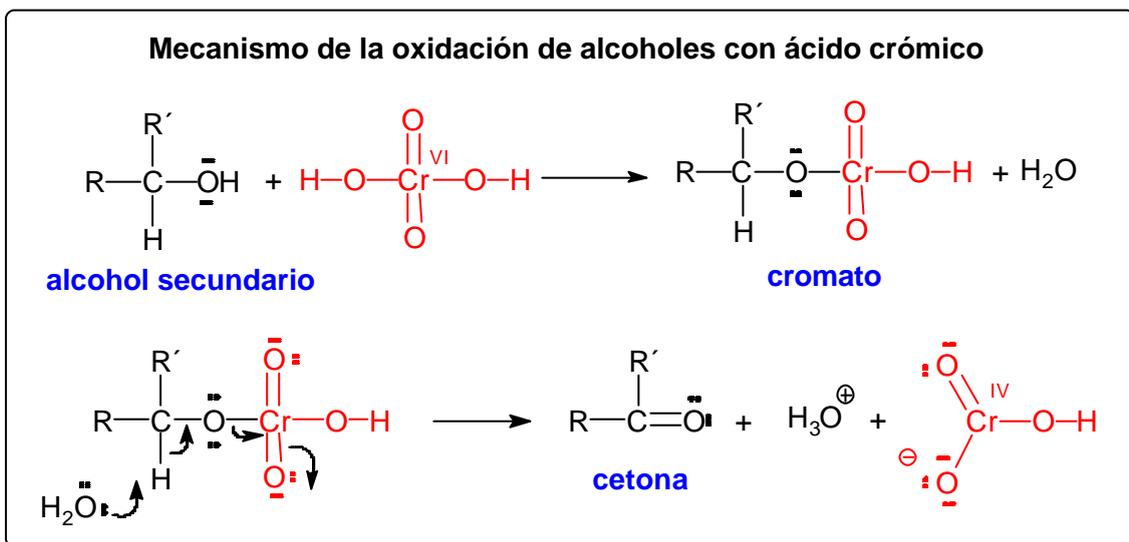
Generación del ácido crómico por hidrólisis ácida del ión dicromato



El ácido crómico también es la especie oxidante cuando se emplea el trióxido de cromo en disolución acuosa ácida:



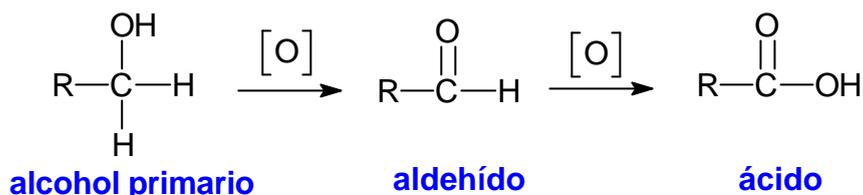
El mecanismo de la oxidación de un alcohol secundario a cetona por reacción con el ácido crómico se inicia con la formación de un cromato (éster de ácido crómico) que experimenta a continuación un proceso de eliminación que proporciona la cetona.



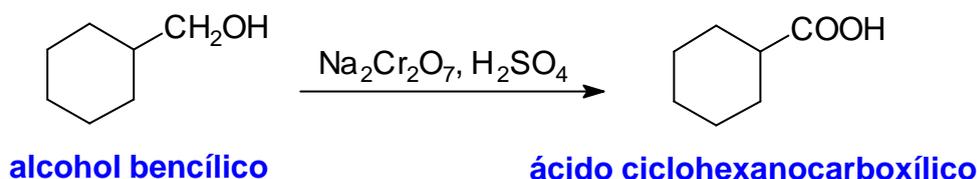
El cromo (IV) que se forma en este proceso continua reaccionando para dar la forma reducida estable cromo (III). Tanto el dicromato de sodio como el ácido crómico son de color naranja, mientras que el ión crómico es de color azul verdoso. El cambio de color observado con el ácido crómico se puede emplear como ensayo cualitativo de la presencia de un alcohol oxidable.

Oxidación de alcoholes primarios

Los alcoholes primarios se pueden oxidar a aldehídos, pero éstos, al contrario que las cetonas, se pueden continuar oxidando hasta ácido carboxílico.

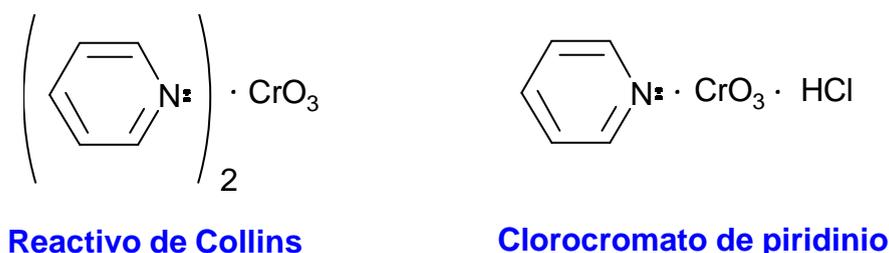


Muchos agentes oxidantes son poco quimioselectivos y provocan reacciones de sobreoxidación en los alcoholes primarios convirtiéndolos en ácidos carboxílicos. El ácido crómico, generalmente, oxida a los alcoholes primarios hasta ácidos carboxílicos.

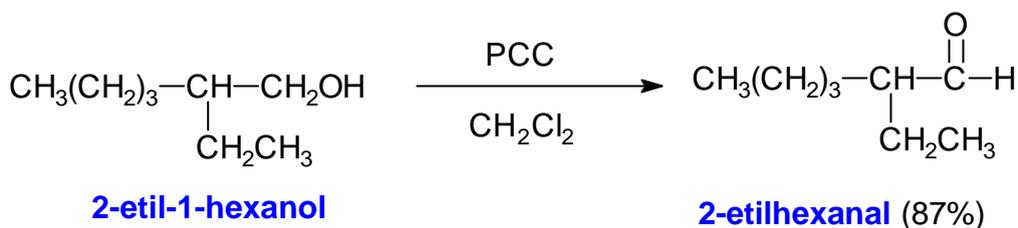
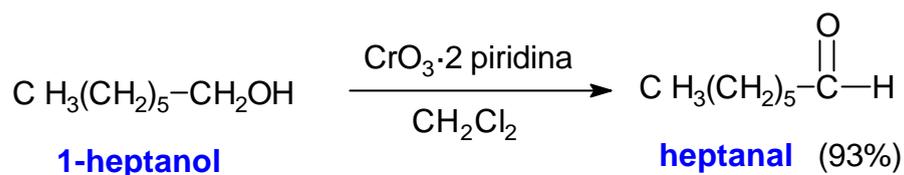


Para conseguir la oxidación controlada de alcoholes primarios a aldehídos se emplea el reactivo de Collins, que es un complejo de CrO_3 con dos moléculas de piridina. Las oxidaciones se llevan a cabo en diclorometano pero como el reactivo no es muy soluble en este disolvente hay que emplear un exceso del reactivo para que la reacción tenga lugar a una velocidad adecuada.

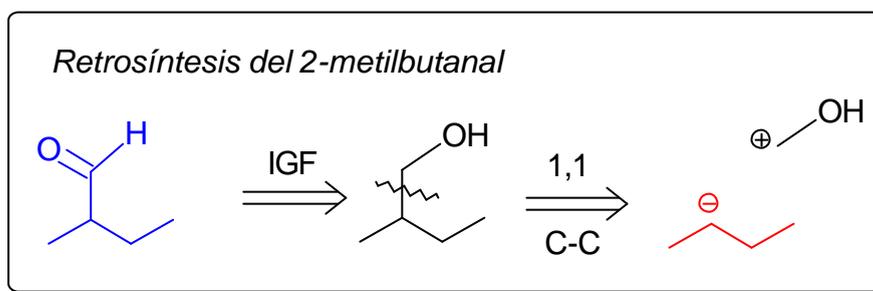
Otro reactivo que permite la oxidación controlada de alcoholes primarios a aldehídos es el clorocromato de piridinio (PCC). Este oxidante tiene la ventaja, con respecto al reactivo de Collins, de ser más soluble en diclorometano y por tanto requiere el uso de cantidades sólo ligeramente superiores a las estequiométricas en el proceso de oxidación.



Los dos ejemplos que se dan a continuación ponen de manifiesto el elevado rendimiento y quimioselectividad que se puede conseguir con los dos reactivos anteriores.

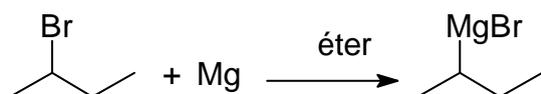


A continuación se indica la retrosíntesis del 2-metilbutanal mediante una estrategia de Interconversión de Grupo Funcional a alcohol:

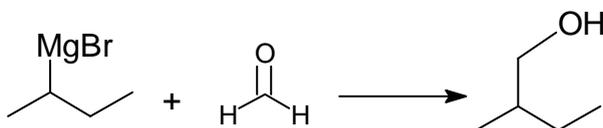


El equivalente sintético del sintón catiónico tiene que ser el formaldehído y la síntesis se podría formular del siguiente modo:

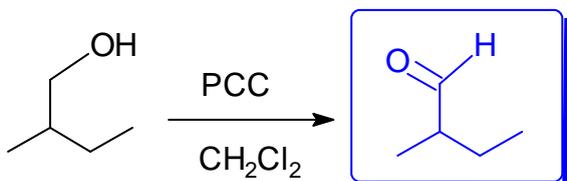
1º. Generación del reactivo organometálico



2º. Adición al formaldehído

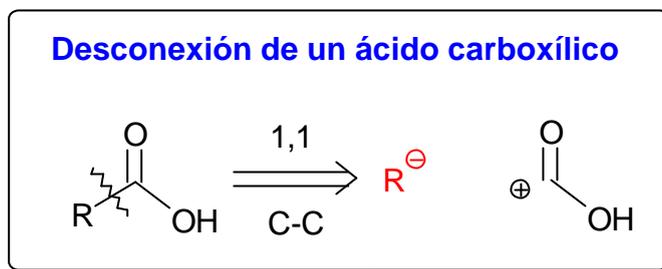


3º. Oxidación del alcohol primario a aldehído

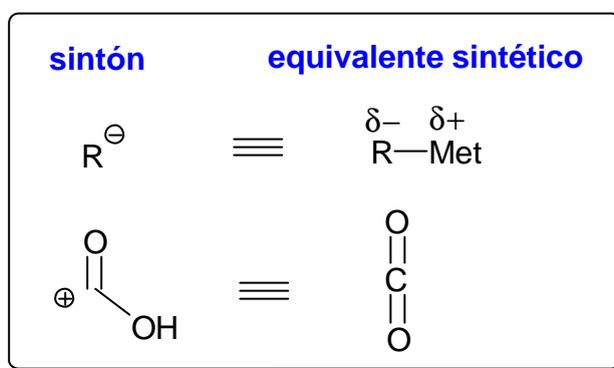


Síntesis de ácidos carboxílicos mediante desconexiones 1,1 C-C

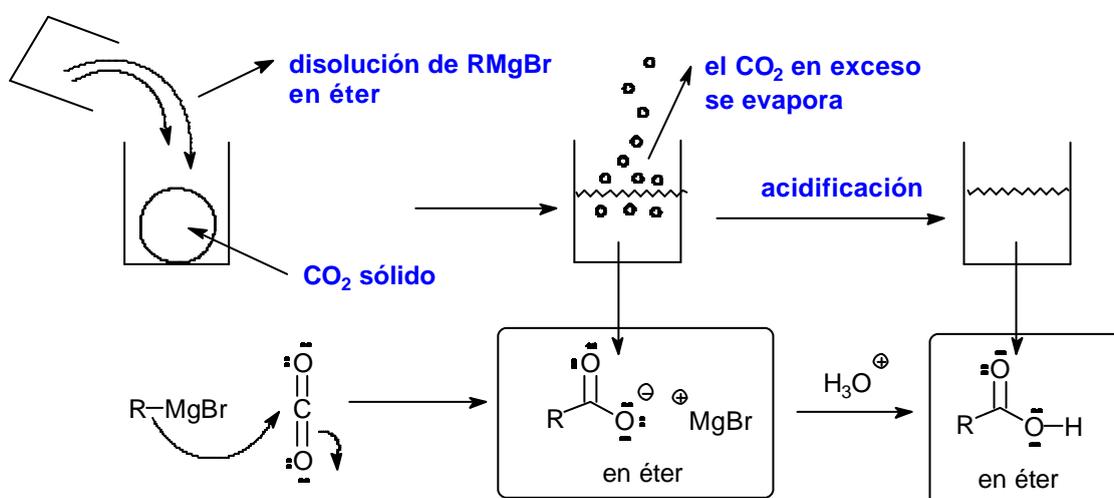
El análisis retrosintético de un ácido carboxílico mediante una desconexión 1,1 del enlace C-C se indica a continuación:



El equivalente sintético del sintón aniónico es el reactivo organometálico RMgBr o RLi y el equivalente sintético del sintón catiónico es el CO₂.

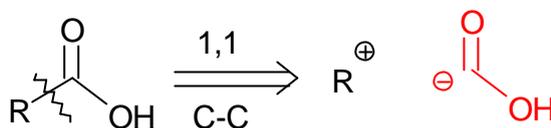


Esta síntesis de ácidos carboxílicos se lleva a cabo preparando el correspondiente reactivo de Grignard u organolítico, y adicionando a continuación la disolución que lo contiene sobre un exceso de anhídrido carbónico sólido. El exceso de CO₂ se deja evaporar y la disolución, que contiene el carboxilato magnésico o lítico, se acidifica para obtener el ácido carboxílico.

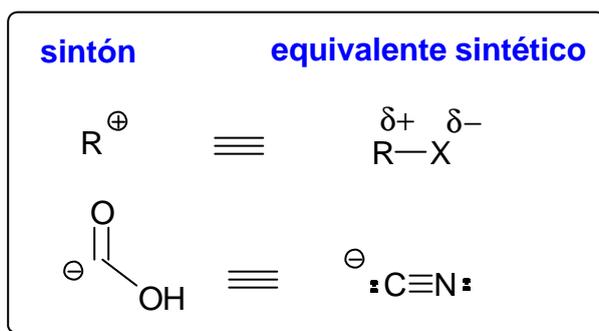


Un análisis alternativo de los ácidos carboxílicos consiste en la desconexión del enlace C-C de forma que el sintón que contiene la función de ácido carboxílico sea aniónico y el fragmento hidrocarbonado sea catiónico:

Desconexión alternativa de un ácido carboxílico

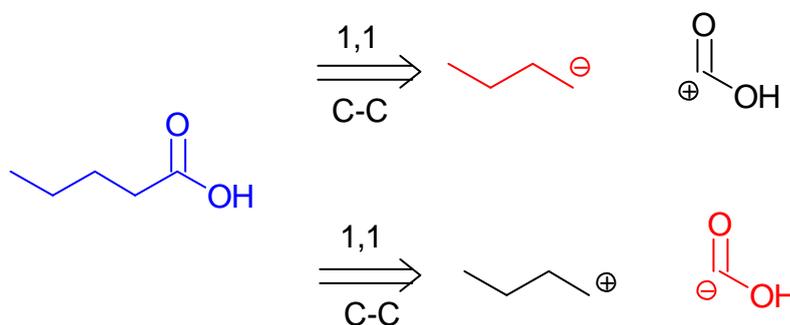


En el tema 2 se ha visto cómo la hidrólisis de nitrilos proporciona ácidos carboxílicos. Por tanto, el equivalente sintético del sintón aniónico podría ser el ión cianuro que participaría en una reacción S_N2 con un haluro de alquilo, que sería el equivalente sintético del sintón catiónico.



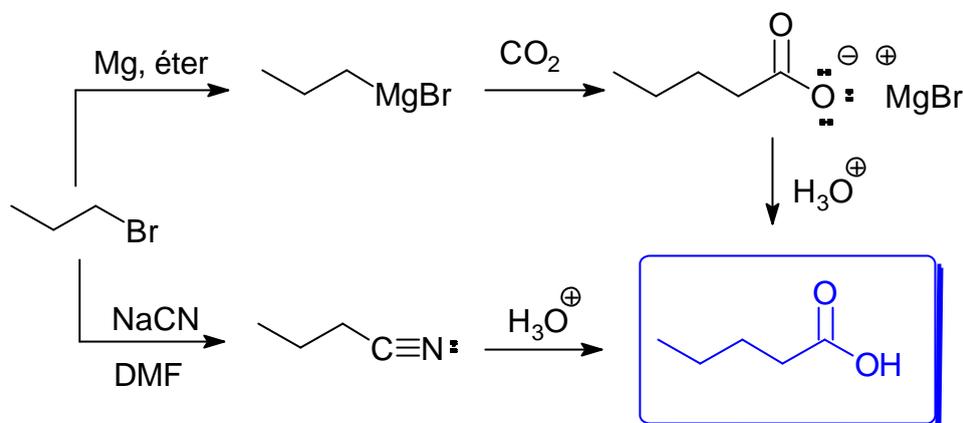
El ácido pentanoico es un ejemplo de ácido carboxílico que permite ser analizado mediante la aplicación de las dos estrategias anteriores:

Retrosíntesis alternativas para el ácido pentanoico

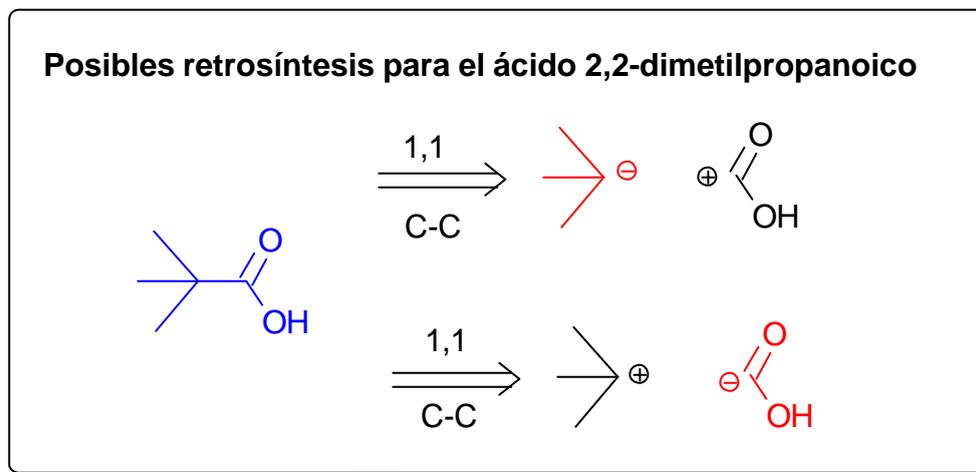


Las dos síntesis alternativas, basadas en las dos desconexiones, podrían emplear el mismo fragmento hidrocarbonado de partida, por ejemplo el bromuro de *n*-butilo. Este reactivo es el equivalente sintético del sintón

catiónico de la segunda desconexión. La reacción del bromuro de *n*-butilo con magnesio proporciona el bromuro de *n*-butilmagnesio, el equivalente sintético del sintón aniónico de la primera desconexión. Las dos síntesis alternativas para el ácido pentanoico se formularían del siguiente modo:

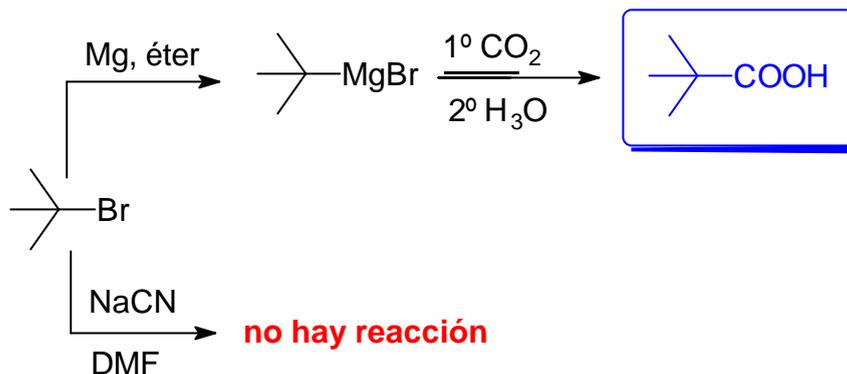


Las dos síntesis anteriores son igualmente válidas pero en algunos casos no es posible la aplicación indiscriminada de estas dos estrategias. Por ejemplo, el análisis del ácido 2,2-dimetilpropanoico mediante las dos desconexiones alternativas sería el siguiente:



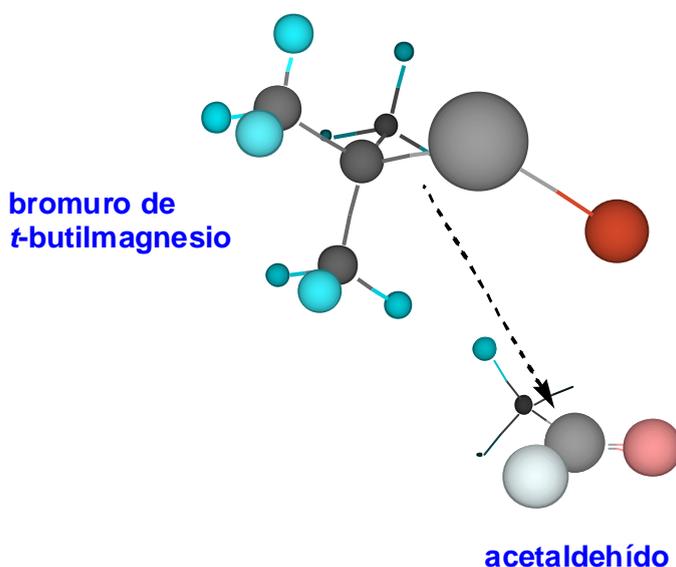
La segunda desconexión, la que genera el catión *t*-butilo y el anión HOOC^- , no es válida porque la síntesis se basaría en una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ entre el ión cianuro y un haluro terciario que no puede participar, por el impedimento estérico, como sustrato en este tipo de reacciones.

En el siguiente esquema se da la síntesis correcta del ácido 2,2-dimetilpropanoico:

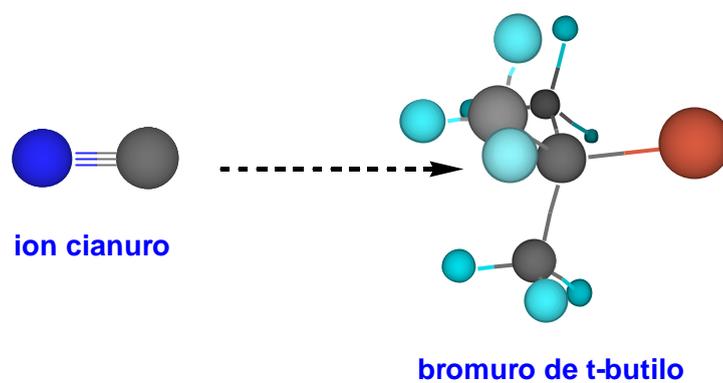


A continuaci\u00f3n, se representa de forma esquem\u00e1tica la trayectoria que sigue un nucle\u00f3filo en el ataque a un grupo carbonilo (el sustrato acetaldeh\u00eddo se ha tomado arbitrariamente a modo de ejemplo). Como se puede apreciar, el nucle\u00f3filo se aproxima en un plano superior y ataca al carbonilo aldeh\u00eddico siguiendo una trayectoria que forma un \u00e1ngulo de unos 110° . Esta aproximaci\u00f3n del nucle\u00f3filo es mucho menos exigente, desde el punto de vista del impedimento est\u00e9rico, que la aproximaci\u00f3n que debe seguir un nucle\u00f3filo en un ataque de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$.

trayectoria de ataque del bromuro de *t*-butilmagnesio al acetaldeh\u00eddo

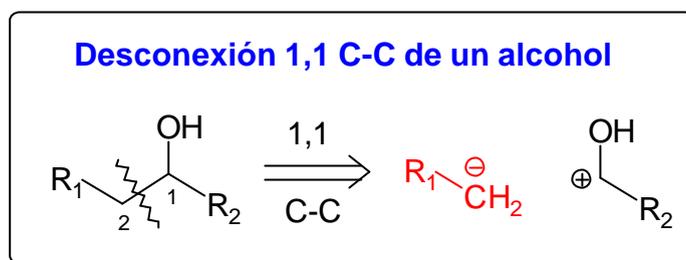


Como se acaba de comentar, la reacci\u00f3n entre el i\u00f3n cianuro y el bromuro de *t*-butilo no es adecuada para la s\u00edntesis del \u00e1cido 2,2-dimetilpropanoico. Esto es as\u00ed porque la trayectoria que debe seguir un nucle\u00f3filo en una reacci\u00f3n $\text{S}_{\text{N}}2$ obliga al ataque dorsal desde el lado opuesto al del grupo saliente. Esta aproximaci\u00f3n es muy sensible al impedimento est\u00e9rico, y por tanto la reacci\u00f3n $\text{S}_{\text{N}}2$ entre el i\u00f3n cianuro y el bromuro de *t*-butilo no tiene lugar.

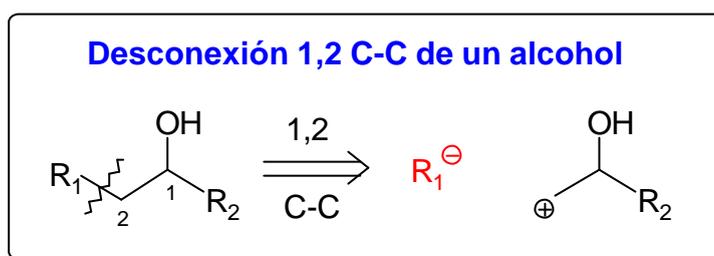
trayectoria de ataque del ion cianuro al bromuro de t-butilo**reacción S_N2 estéricamente impedida**

Desconexiones 1,2 C-C: síntesis de alcoholes y de compuestos carbonílicos

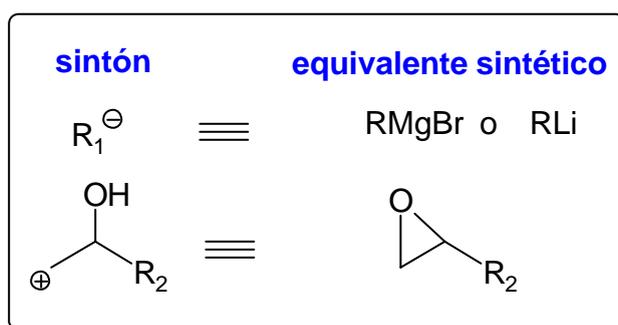
Si se numera la cadena de un alcohol a partir de la función hidroxilo se puede apreciar cómo la desconexión del enlace C-C explicada en los apartados anteriores se inicia en el C-1. Esta desconexión se denomina 1,1 porque la función hidroxilo está situada en el C-1 y la desconexión del enlace se inicia también en el C-1.



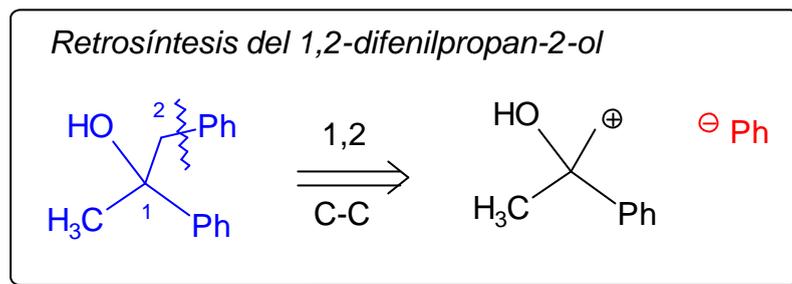
Algunos alcoholes se pueden analizar de una forma complementaria a la anterior mediante la desconexión en el C-2:



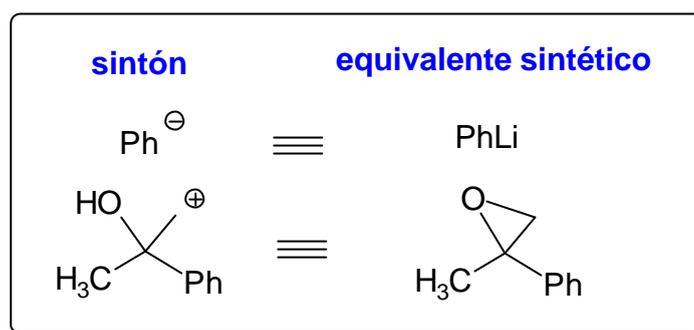
Los fragmentos que surgen de esta desconexión son un sintón aniónico, cuyo equivalente sintético es un reactivo organometálico, y un sintón catiónico cuyo equivalente sintético es un epóxido.



A continuación, se indica la retrosíntesis del 1,2-difenilpropan-2-ol mediante una desconexión 1,2 C-C



Los equivalentes sintéticos serían:



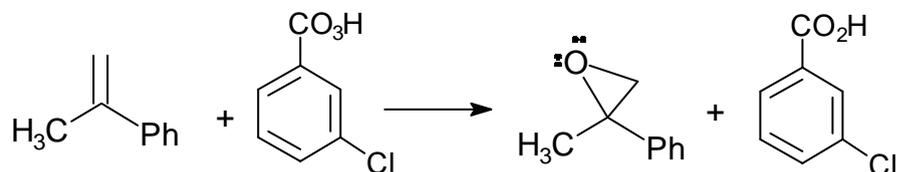
El fenil-litio se sintetiza a partir de bromuro de fenilo y litio metal. El epóxido se podría obtener mediante la reacción de epoxidación de la correspondiente olefina con ácido *m*-cloroperoxibenzoico. La regioselectividad en la apertura del epóxido está asegurada porque el reactivo organometálico atacará al carbono del anillo oxiránico estéricamente menos impedido. La síntesis se formularía del siguiente modo:

Síntesis

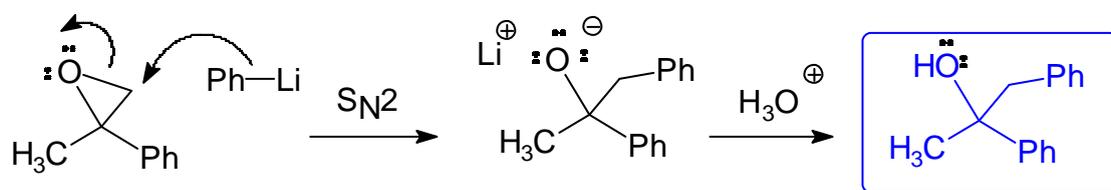
1º. Generación del reactivo organometálico



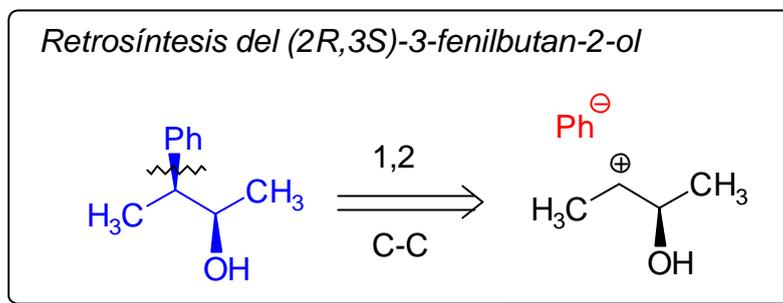
2º. Epoxidación de la olefina



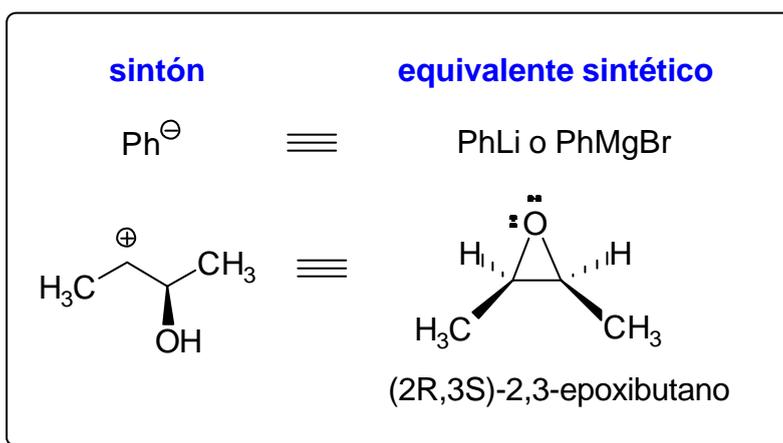
3º. Apertura nucleofílica del anillo epoxídico



La síntesis de alcoholes mediante apertura nucleofílica de epóxidos es una estrategia sintética muy potente. A continuación, se indican algunos ejemplos de aplicación de esta metodología en la síntesis de alcoholes, como el (2R,3S)-3-fenilbutan-2-ol:

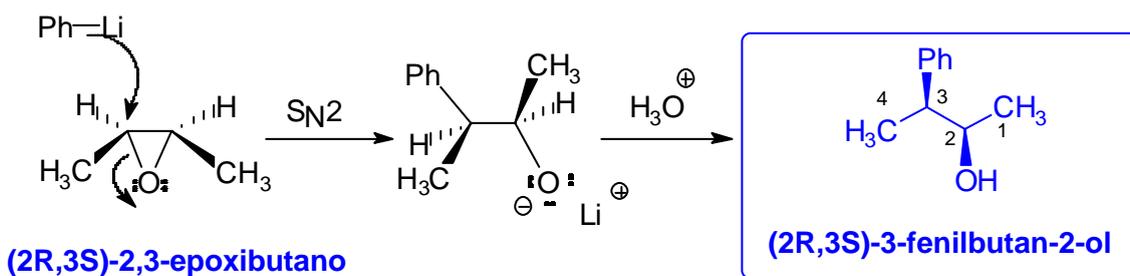


El equivalente sintético de sintón Ph^- podría ser el PhLi o el PhMgBr . El equivalente sintético del sintón catiónico tiene que ser un epóxido. Además, la estereoquímica del epóxido debe ser la adecuada para que la reacción de apertura $\text{S}_{\text{N}}2$ del anillo oxiránico conduzca al alcohol con la configuración correcta en los estereocentros de los carbonos C-2 y C-3. Este epóxido tiene que ser el (2R,3S)-2,3-epoxibutano.

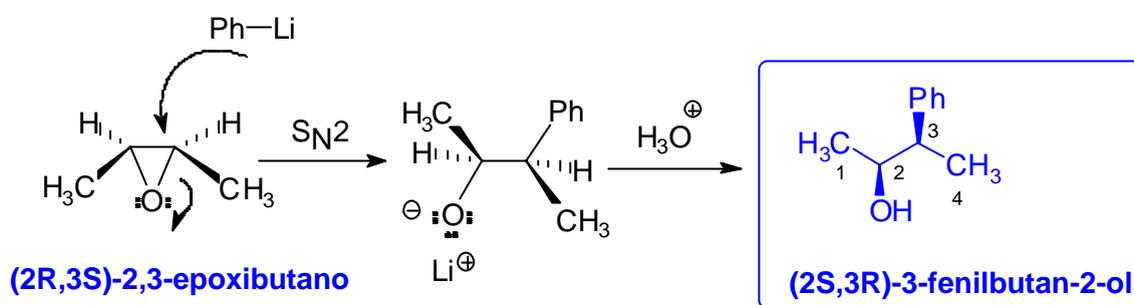


La síntesis se formularía del siguiente modo:

Síntesis

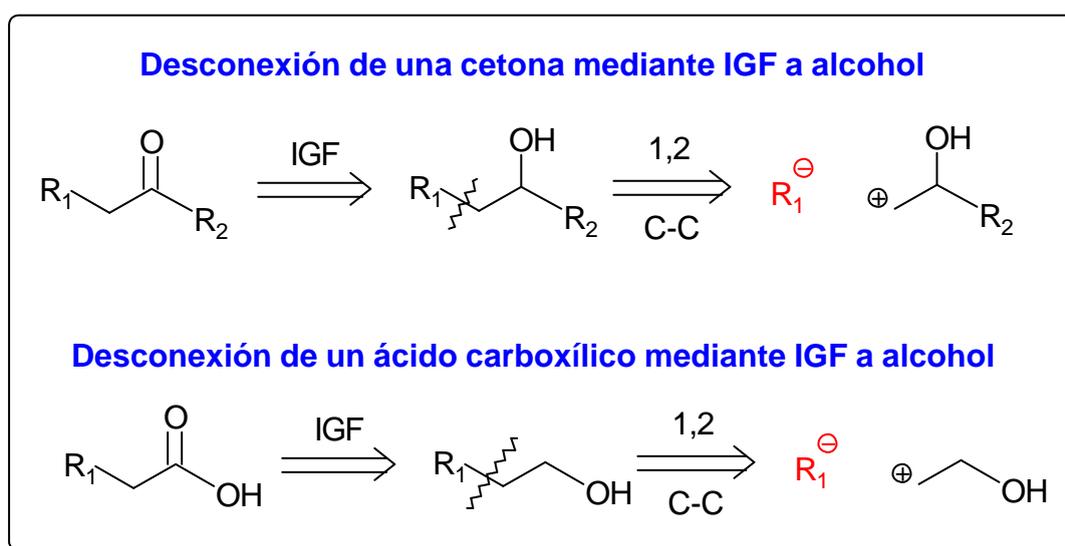


Hay que señalar que la reacción del epóxido anterior con el PhLi genera en realidad una mezcla del compuesto deseado (2R,3S)-3-fenilbutan-2-ol y de su enantiómero el (2S,3R)-3-fenilbutan-2-ol. La formación de este último compuesto se explica por el ataque del PhLi al otro carbono oxiránico según se indica a continuación:



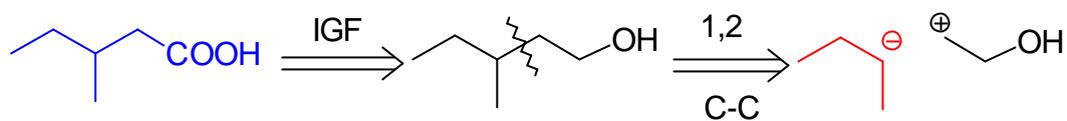
Como la probabilidad del ataque a uno u otro carbono del anillo oxiránico es la misma, se forman cantidades exactamente iguales de cada uno de los dos enantiómeros y el resultado global de la reacción es la formación de una mezcla racémica, sin actividad óptica.

La desconexión 1,2 C-C es aplicable también en la síntesis de compuestos carbonílicos, y de ácidos carboxílicos puesto que éstos se pueden obtener mediante la oxidación de alcoholes. La siguiente retrosíntesis ilustra esta posibilidad:



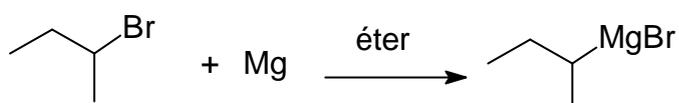
Por ejemplo, el ácido 3-metilpentanoico se podría analizar del siguiente modo:

Retrosíntesis del ácido 3-metilpentanoico

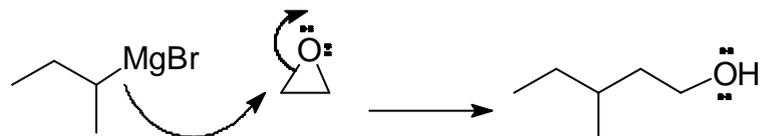


Las etapas sintéticas para la obtención del ácido 3-metilpentanoico serían:

1º. Generación del reactivo organometálico



2º. Apertura del epóxido por ataque del reactivo organometálico



3º. Oxidación del alcohol primario a ácido carboxílico

