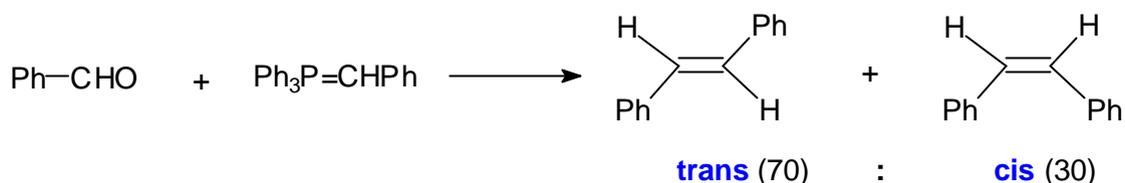
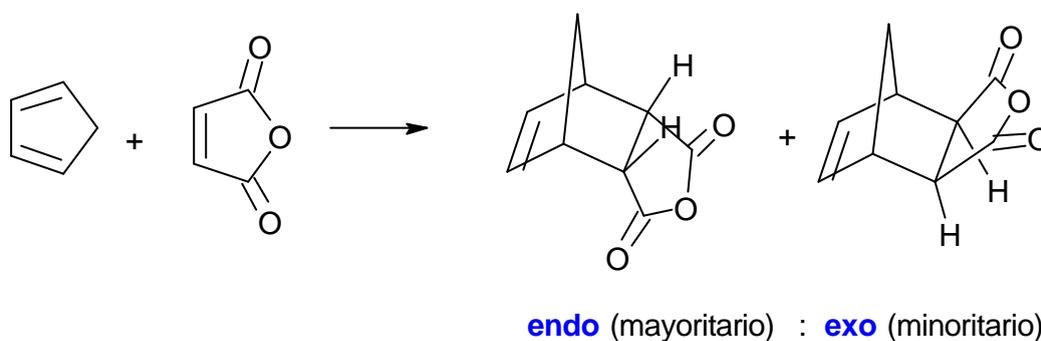


**Tema 5.** Estereoselectividad: reacciones estereoespecíficas. Reacciones estereoselectivas. Control en las reacciones estereoselectivas.

Una reacción **estereoselectiva** es aquella que conduce a la formación preferente de un estereoisómero. Las reacciones de olefinación de Wittig son un ejemplo de reacciones estereoselectivas:

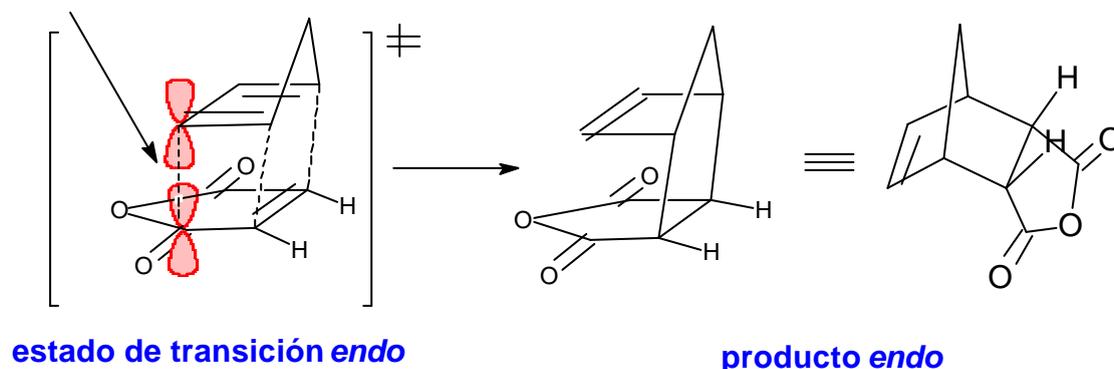


Otro ejemplo de reacciones estereoselectivas lo constituyen las reacciones de Diels-Alder. El isómero *endo* es el mayoritario en condiciones de control cinético:

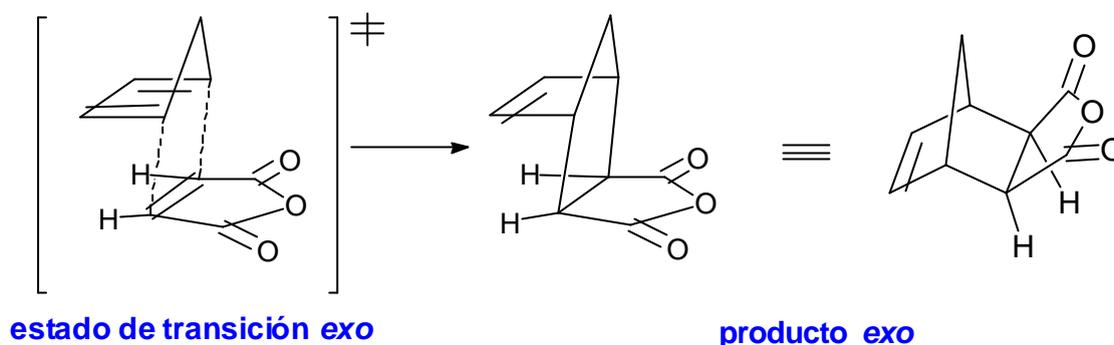


La estereoselectividad de este proceso se explica mediante los dos estados de transición, de diferente energía, que se generan cuando el dieno y el dienófilo se aproximan en planos paralelos. El estado de transición *endo* es energéticamente favorable debido a una estabilización adicional por la formación de una interacción orbitalica secundaria.

interacción orbitalica secundaria

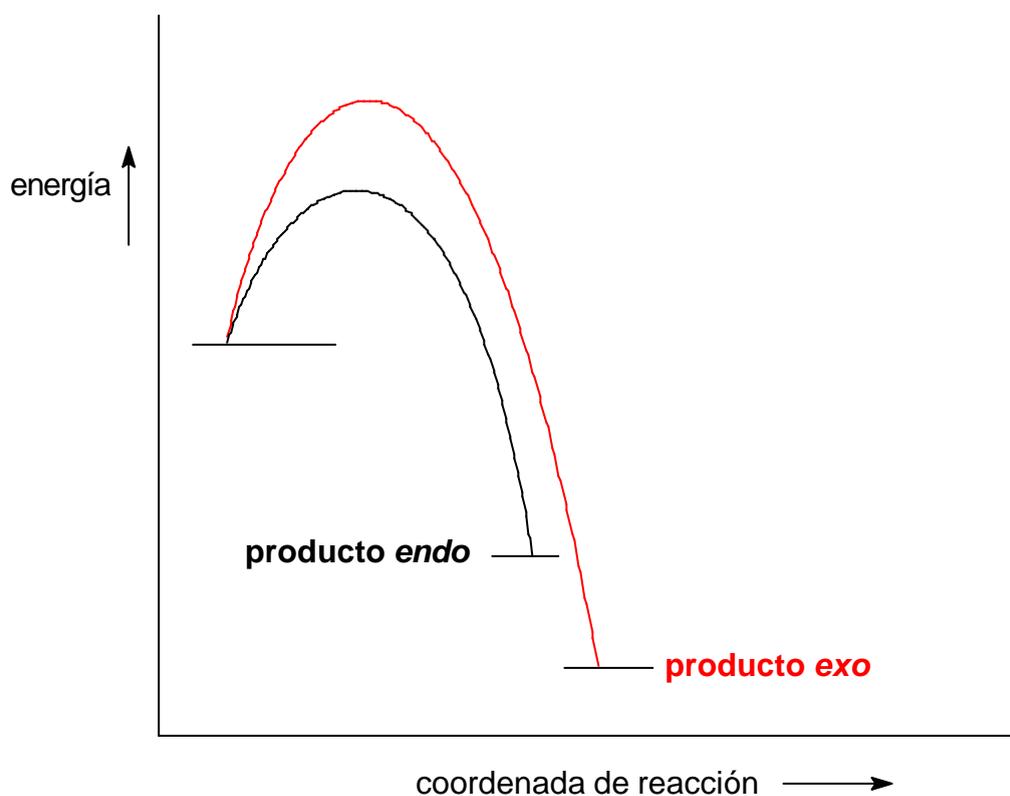


Por el contrario, el estado de transición *exo* no puede establecer la interacción orbital secundaria y su energía es mayor que la del estado de transición *endo*. En condiciones de control cinético la reacción forma mayoritariamente el producto *endo*.

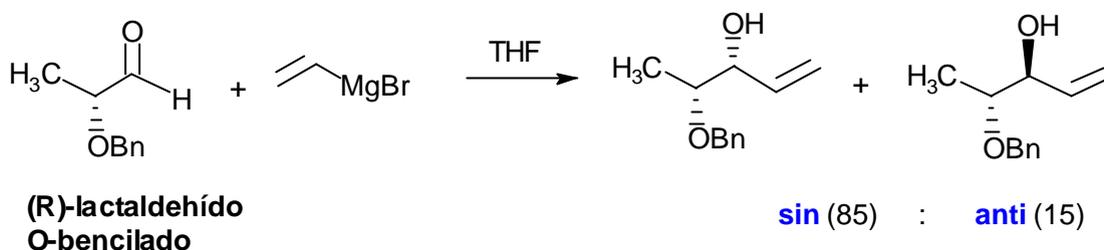


En el siguiente diagrama se indican, de forma relativa, las barreras de energía que tienen que superar las dos vías de reacción alternativas. Se observa cómo la barrera de energía que debe superar la vía *endo* es menor que la barrera de energía que tiene que superar la vía *exo*. Por tanto, en condiciones de control cinético se forma mayoritariamente el producto *endo*. En el diagrama también se puede observar que el producto más estable es el producto *exo*. Si se llevase a cabo la reacción en condiciones de control termodinámico el producto mayoritario sería el *exo*.

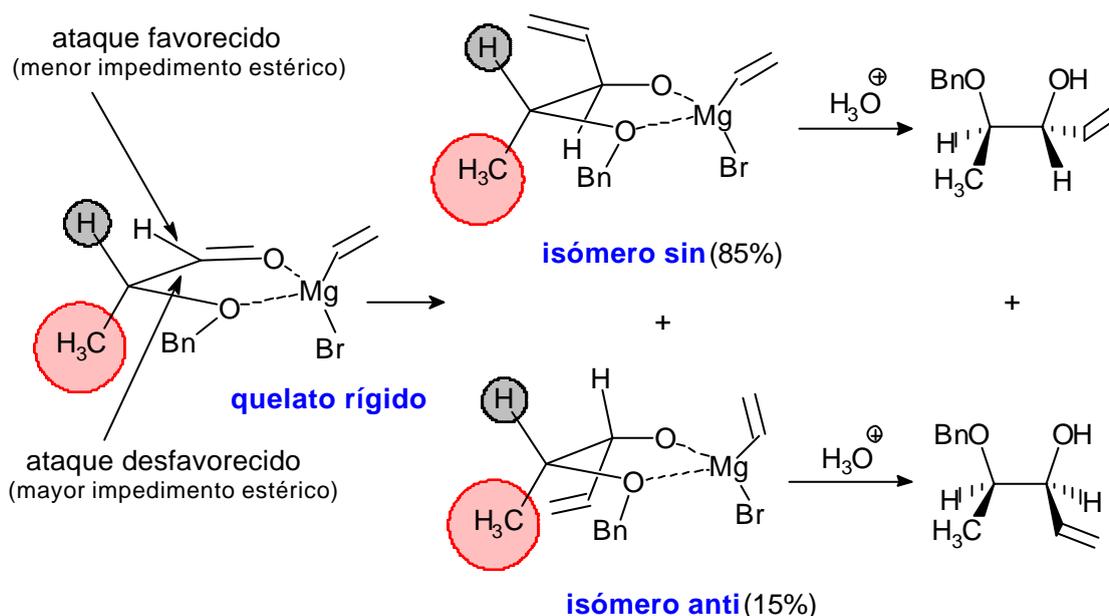
### Diagrama de perfiles de energía para la reacción Diels-Alder entre el anhídrido maleico y el ciclopentadieno



Otro ejemplo de reacciones estereoselectivas lo constituye la adición de bromuro de vinilmagnesio al (R)-lactaldehído O-bencilado. La reacción proporciona una mezcla, en relación 85:15, de los dos posibles diastereoisómeros. Como en este caso la reacción selecciona diastereoisómeros el proceso es **diastereoselectivo**.



La formación preferente del diastereoisómero *sin* se explica mediante la formación de un quelato entre el átomo metálico del reactivo de Grignard y los dos átomos de oxígeno del aldehído O-bencilado



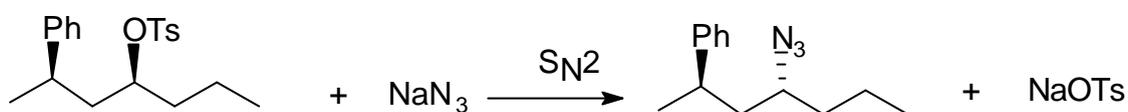
Como el quelato es rígido la movilidad conformacional queda detenida y las dos caras del grupo carbonilo resultan estéricamente diferenciadas. El ataque se produce mayoritariamente desde el lado en el que se encuentra el átomo de hidrógeno del estereocentro, porque el impedimento estérico a la aproximación del reactivo es menor que en la aproximación alternativa, en la que el reactivo atacante encuentra al grupo metilo en su trayectoria de aproximación al grupo carbonilo

Queda claro en el esquema anterior, y en la reacción de Diels-Alder, que el mecanismo de una reacción estereoselectiva tiene al menos dos vías

alternativas aunque una de ellas está claramente favorecida.

Al contrario que una reacción **estereoselectiva**, una reacción **estereoespecífica** es aquella en la que el mecanismo no ofrece alternativas y por lo tanto se forma únicamente un único estereoisómero. El ejemplo típico de una reacción estereoespecífica es la que transcurre mediante un mecanismo  $S_N2$ . La reacción sólo puede ocurrir mediante el ataque dorsal del nucleófilo al grupo saliente y siempre se produce inversión de la configuración del carbono atacado.

El mecanismo  $S_N2$  impide la formación de estereoisómeros. Por ejemplo, la reacción del tosilato de (2R,3S)-2-fenilheptan-2-ol con azida sódica proporciona únicamente el (2R,3R)-2-fenil-4-azidoheptano. En esta reacción nunca se forma el otro diastereoisómero, el (2R,3S)-2-fenil-4-azidoheptano, porque el mecanismo  $S_N2$  lo impide.

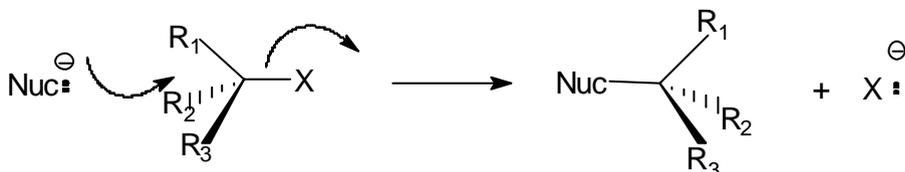


tosilato de  
(2R,4S)-2-fenilheptan-4-ol

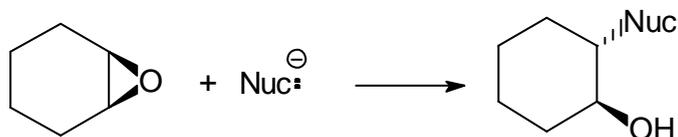
(2R,4R)-2-fenil-4-azidoheptano

A continuación se indica una lista de reacciones **estereoespecíficas**.

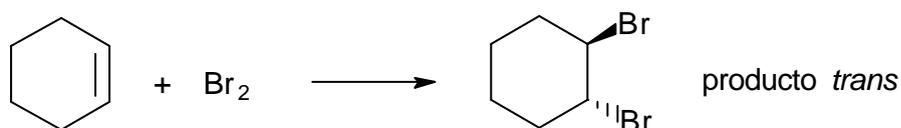
### Reacciones $S_N2$



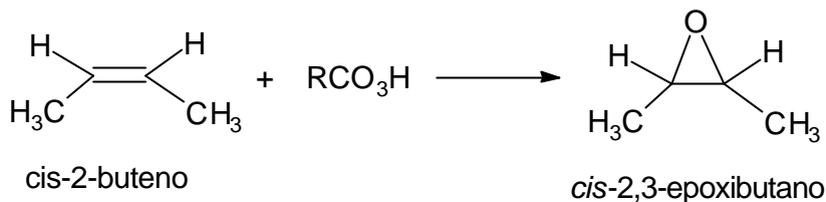
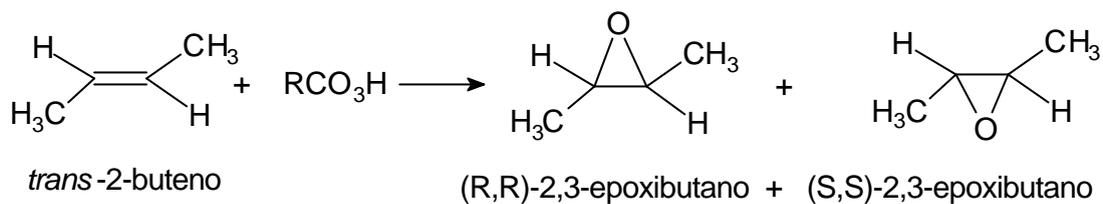
### Apertura de epóxidos



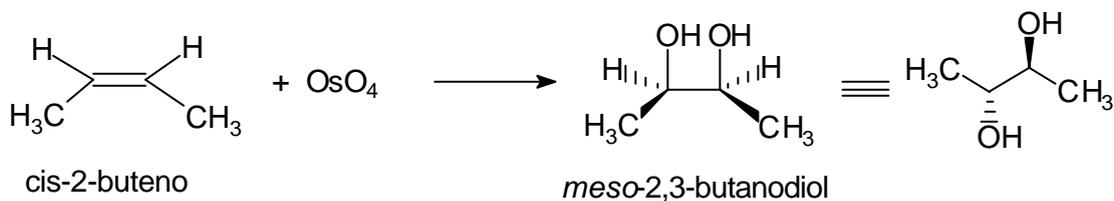
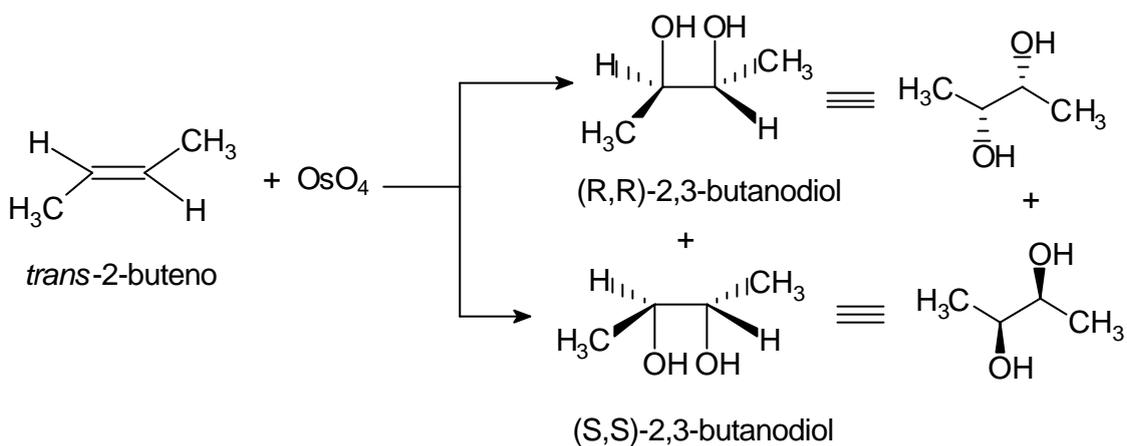
### Reacciones de bromación de alquenos



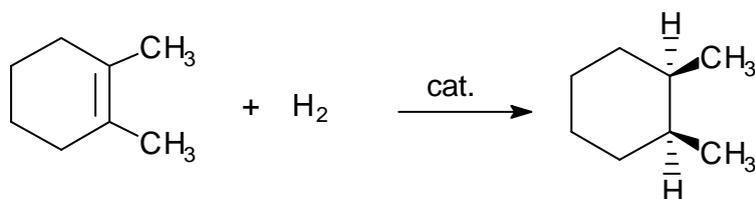
## Reacciones de epoxidación de alquenos



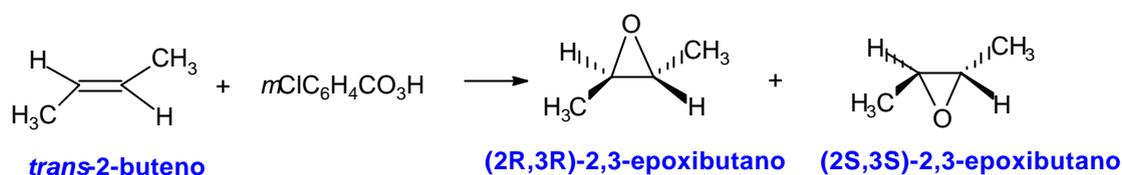
## Reacciones de dihidroxilación de alquenos



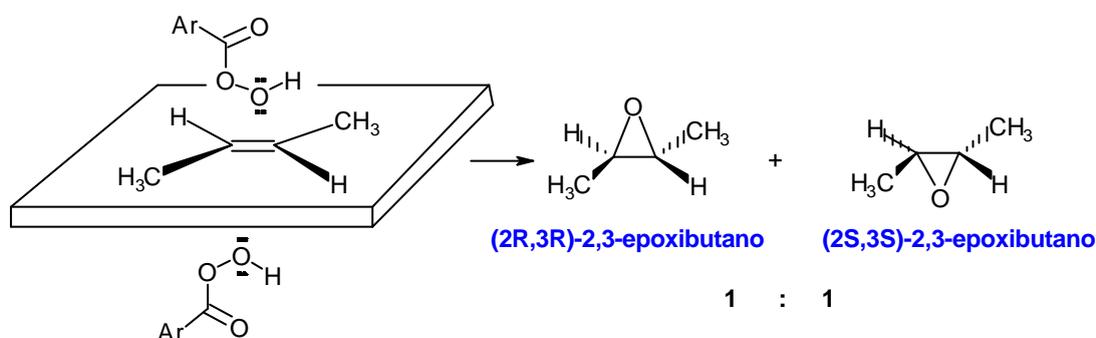
## Reacciones de hidrogenación de alquenos



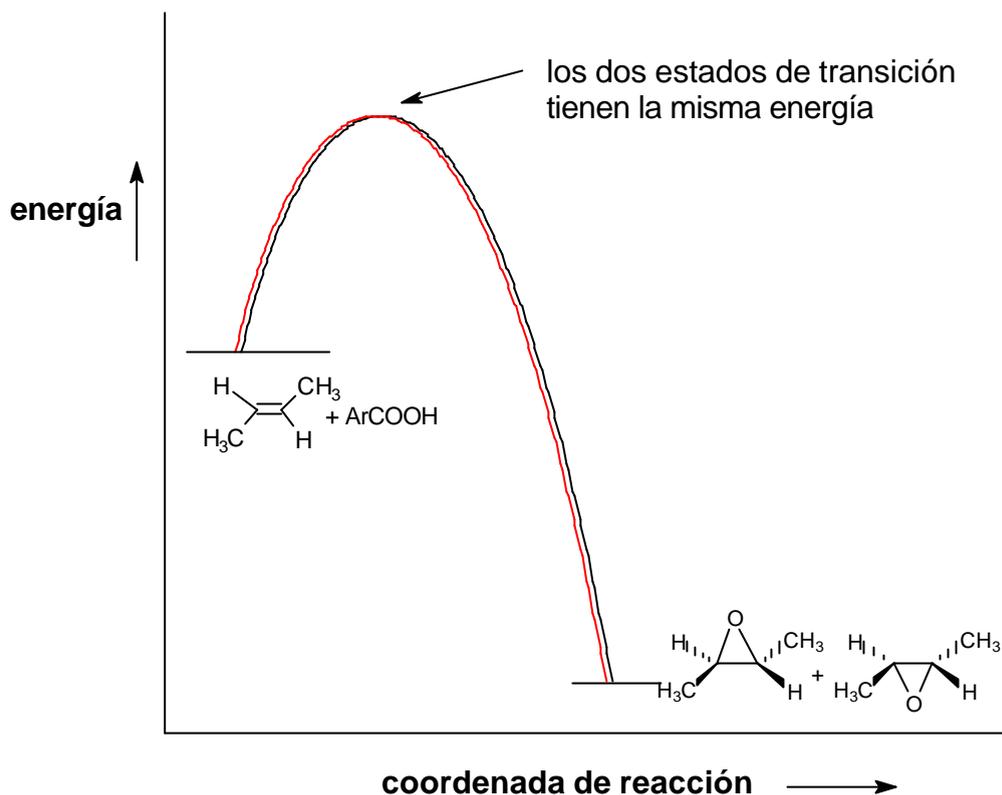
Hay que señalar que una reacción **estereoespecífica** no tiene por qué ser **enantioselectiva**. Por ejemplo, la reacción de epoxidación del *trans*-2-buteno genera una mezcla de dos compuestos en cantidades exactamente iguales: el (2R,3R)-2,3-epoxibutano y el (2S,3S)-2,3-epoxibutano. Como estos dos compuestos son enantioméricos y se forman en cantidades iguales la mezcla de reacción es una mezcla racémica y carece de actividad óptica.



La formación de los dos epóxidos enantioméricos se explica por el ataque del perácido a los dos caras del doble enlace:



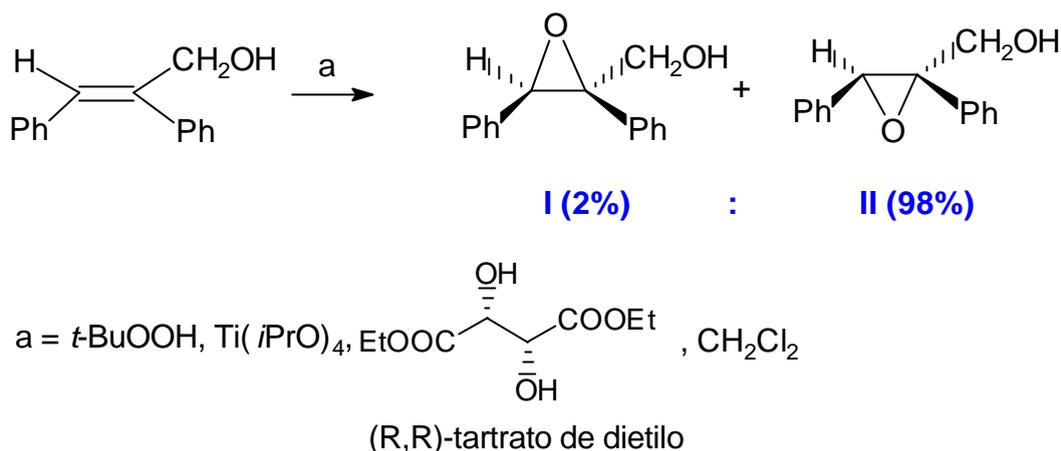
Al contrario que en una reacción estereoselectiva, como la reacción de Diels-Alder que se acaba de comentar o la del lactaldehído  $\alpha$ -bencilado, la reacción de epoxidación anterior tiene lugar a través de dos estados de transición que tienen exactamente la misma energía. La reacción no los puede diferenciar y por tanto se forman cantidades iguales de los dos enantiómeros.



La reacción de epoxidación del *trans*-2-buteno con ácido *m*-cloroperoxibenzoico no puede seleccionar enantiómeros (no es enantioselectiva), pero sin embargo sí es **estereoespecífica** porque no hay una vía de reacción alternativa que lleve a la formación del otro diastereoisómero: el (2*R*,3*S*)-2,3-epoxibutano.

Un ejemplo de reacción **enantioselectiva** lo constituye la epoxidación de alcoholes alílicos mediante la reacción con hidroperóxido de *t*-butilo (t-BuOOH) en presencia de Ti(*i*PrO)<sub>4</sub> y de un diéster quiral, que puede ser el (R,R)-tartrato de dietilo (o su enantiómero el (S,S)-tartrato de dietilo). Esta clase de reacciones de epoxidación fueron descritas por primera vez por el químico norteamericano K. B. Sharpless en el año 1981. El impacto de esta reacción en la síntesis orgánica ha sido tan notable que K. B. Sharpless ha sido galardonado con el premio Nobel de Química del año 2001.

La epoxidación del (E)-2,3-difenil-2-propen-1-ol con el método de Sharpless, empleando como fuente de quiralidad el (R,R)-tartrato de dietilo, proporciona una mezcla constituida por un 2% del (2*R*,3*R*)-2,3-difeniloxiran-2-ilmetanol (compuesto I) y de un 98% de su enantiómero, el (2*S*,3*S*)-2,3-difeniloxiran-2-ilmetanol (compuesto II).



La reacción anterior origina una mezcla de dos epóxidos enantioméricos pero en proporciones claramente desiguales y por tanto, la mezcla de reacción no es una mezcla racémica sino una mezcla que tendrá actividad óptica.

Hay que tener presente que la epoxidación de *trans*-2-buteno (compuesto ópticamente inactivo) se efectúa con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (compuesto ópticamente inactivo). Como no hay una fuente de quiralidad la mezcla de reacción carece, globalmente, de actividad óptica, puesto que es una mezcla racémica.

Por el contrario, la epoxidación del (E)-2,3-difenil-2-propen-1-ol se efectúa con *t*-butilhidroperóxido (ópticamente inactivo), con tetraisopropóxido de titanio (ópticamente inactivo) pero en presencia del (R,R)-tartrato de dietilo, que es un compuesto ópticamente activo. Este compuesto constituye una fuente de quiralidad que es capaz de transmitir su asimetría al producto de reacción. El mecanismo de este tipo de epoxidaciones es bastante complejo, pero se puede indicar que en el estado de transición participa el (R,R)-tartrato de dietilo. De este modo, las dos caras del doble enlace quedan diferenciadas. Los estados de transición en el ataque a una cara y a otra no son enantioméricos sino diastereoisoméricos y tienen por tanto diferentes energías. El proceso se lleva a cabo a baja temperatura de modo que el estado de transición que implica un menor consumo energético es el que resulta seleccionado por la reacción.