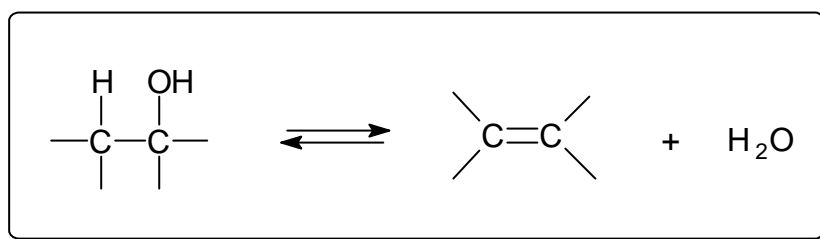


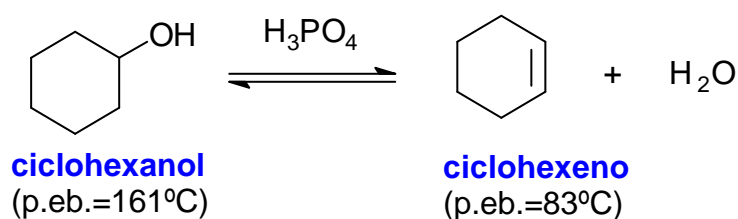
Tema 7. Síntesis de alquenos por eliminación de alcoholes y derivados. La reacción de Wittig. Estereoselectividad en la reacción de Wittig. Utilización de acetilenos en la síntesis de compuestos olefínicos. La reacción de Diels-Alder. Estereoespecificidad, estereoselectividad y regioselectividad en la reacción de Diels-Alder.

Síntesis de alquenos por eliminación de alcoholes y derivados.

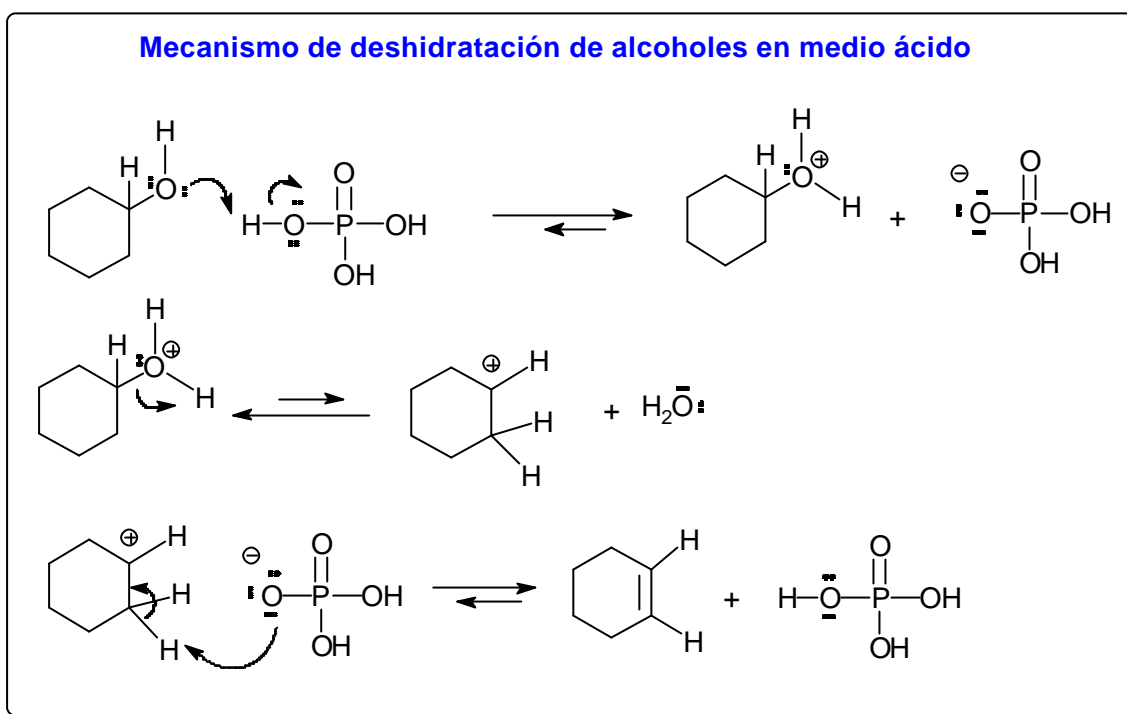
Cuando los alcoholes se calientan en presencia de cantidades catalíticas de ácidos experimentan una reacción de deshidratación que los convierte en alquenos. Esta reacción es un equilibrio entre los reactivos (el alcohol de partida) y los productos (el alqueno y el agua).



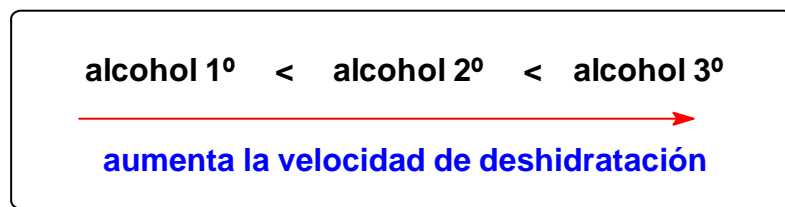
Para impulsar el equilibrio hacia la derecha es necesario eliminar el alqueno o el agua a medida que se van formando. Esto se consigue mediante la destilación del alqueno, más volátil que el alcohol porque no puede formar puentes de hidrógeno, o mediante la adición de un agente deshidratante que elimine el agua a medida que ésta se va generando. Por ejemplo, el ciclohexeno se obtiene a partir del ciclohexanol mediante calentamiento en presencia de H₃PO₄ o de H₂SO₄ en un sistema de destilación. Como el ciclohexeno es más volátil que el ciclohexanol se va eliminando de la mezcla de reacción y de este modo el equilibrio del proceso se va desplazando hacia la derecha.



Por lo general, si la reacción se lleva a cabo en medio ácido el proceso sigue un mecanismo E1. La protonación del grupo hidroxilo lo convierte en un buen grupo saliente. La eliminación de agua en el alcohol protonado genera un carbocatión que pierde un protón para dar lugar al alqueno:



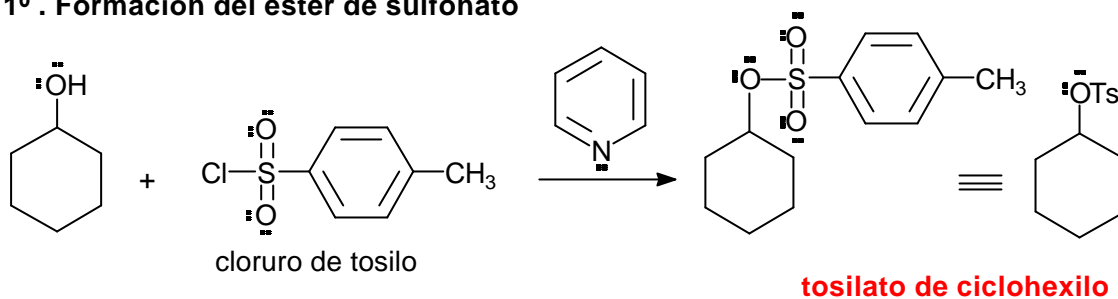
El paso que determina la velocidad del proceso es el de la formación del carbocatión y por tanto la facilidad de deshidratación de alcoholes en medio ácido sigue el mismo orden que el establecimiento de los carbocationes.



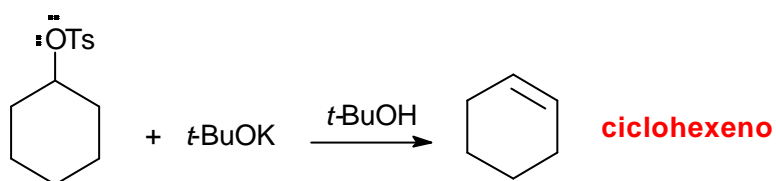
Un alcohol también se puede transformar en un alqueno en medio básico. En este caso no se produce la protonación del grupo hidroxilo y para convertir a éste en un buen grupo saliente hay que transformarlo en un éster de ácido sulfónico (un tosilato (Ts) o un mesilato (Ms)). Una vez convertido el alcohol en tosilato o mesilato, la olefina se obtiene por calentamiento de estos ésteres en presencia de una base. En estos casos la reacción sigue un mecanismo E2.

Deshidratación de alcoholes en medio básico

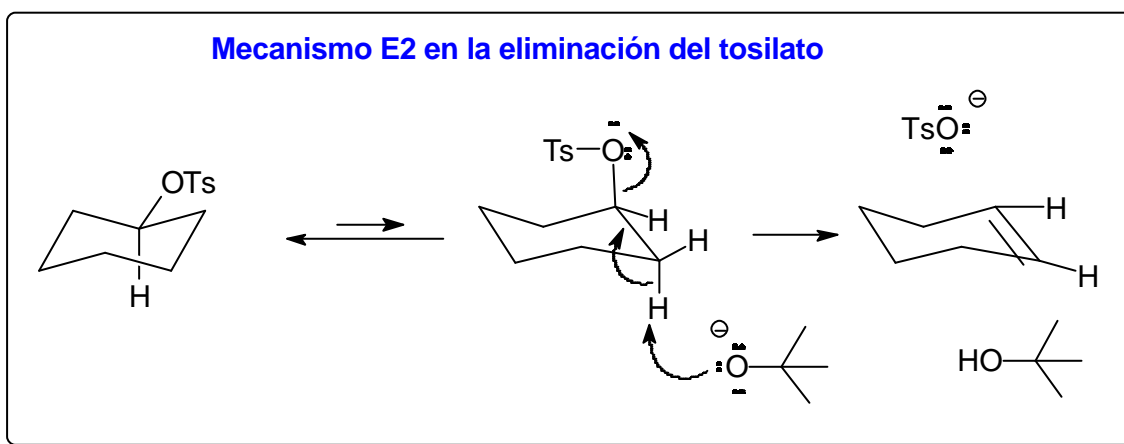
1º. Formación del ester de sulfonato



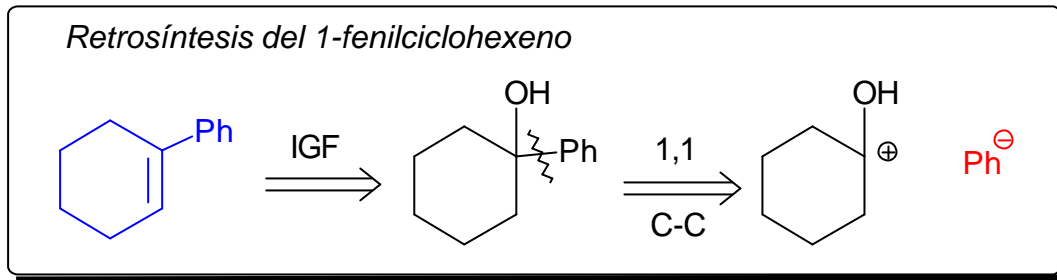
2º. Reacción de eliminación E2 por reacción con una base



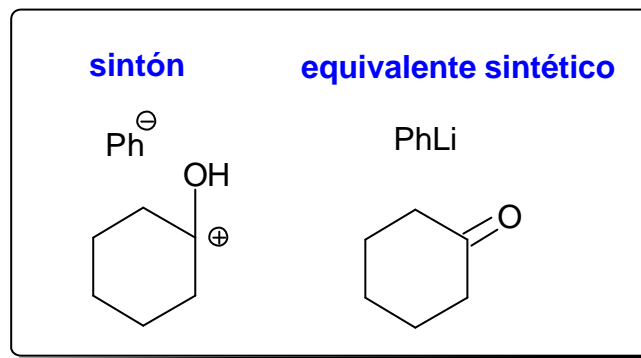
El mecanismo de la reacción de eliminación E2 es estereoespecífico y exige que el protón que va a ser capturado por la base, y el grupo saliente se sitúen en posición *trans*-diaxial:



La síntesis del 1-fenilciclohexeno es un ejemplo de la preparación de olefinas mediante la deshidratación de alcoholes.

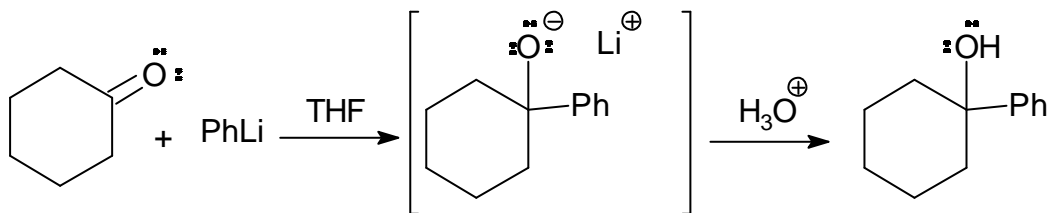


La retrosíntesis se inicia con una etapa de interconversión del grupo funcional olefina en el grupo funcional alcohol. Este paso transforma al 1-fenilciclohexeno en el 1-fenilciclohexan-1-ol. Este alcohol se puede analizar mediante la estrategia de desconexión explicada en el tema 4, lo que conduce a un sintón aniónico Ph^- , cuyo equivalente sintético es un reactivo orgametalico Ph-Met , y a un sintón catiónico cuyo equivalente sintético es la ciclohexanona.

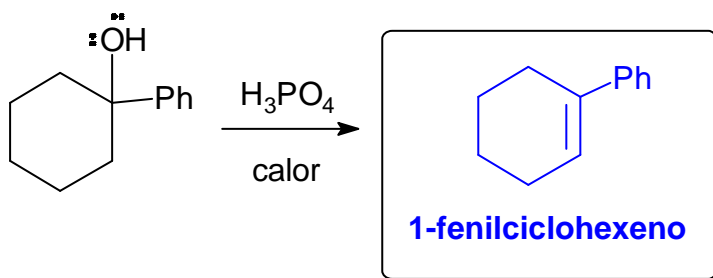


La síntesis se formularía del siguiente modo:

1º. Adición de fenil-litio a la ciclohexanona



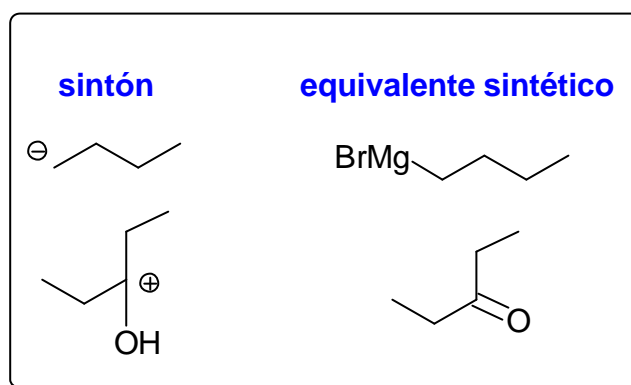
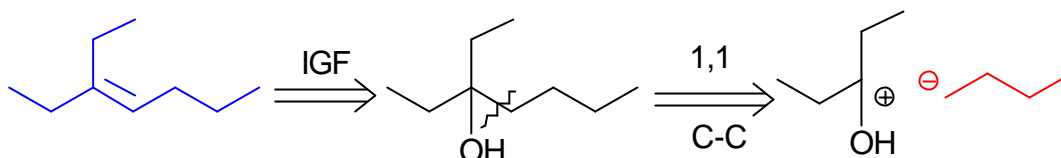
2º. Deshidratación ácida del 1-fenilciclohexan-1-ol



El inconveniente de las reacciones de deshidratación es que no son muy regioselectivas y con mucha frecuencia conducen a mezclas de olefinas, con independencia del tipo de mecanismo E1 o E2 mediante el que tiene lugar la reacción de deshidratación.

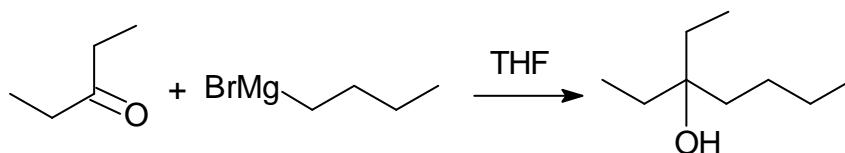
Por ejemplo, supongamos que se desee proponer una secuencia sintética para el 3-etil-3-hepteno. La retrosíntesis de este compuesto podría ser la siguiente:

Retrosíntesis del 3-etil-3-hepteno basada en la deshidratación de un alcohol

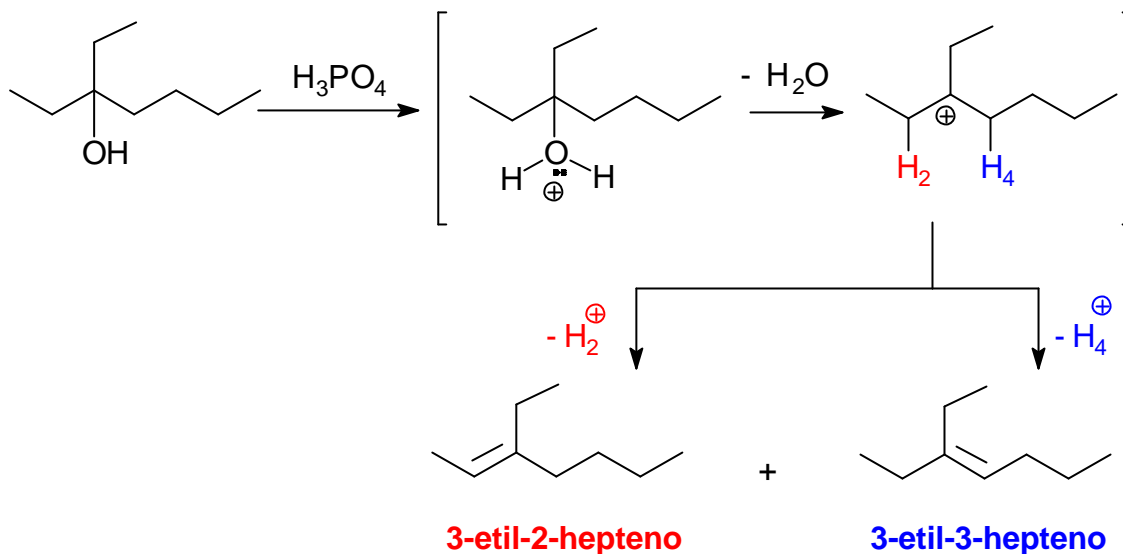


La síntesis se podría formular del siguiente modo:

1º. Adición del bromuro de butilmagnesio a la 3-pentanona



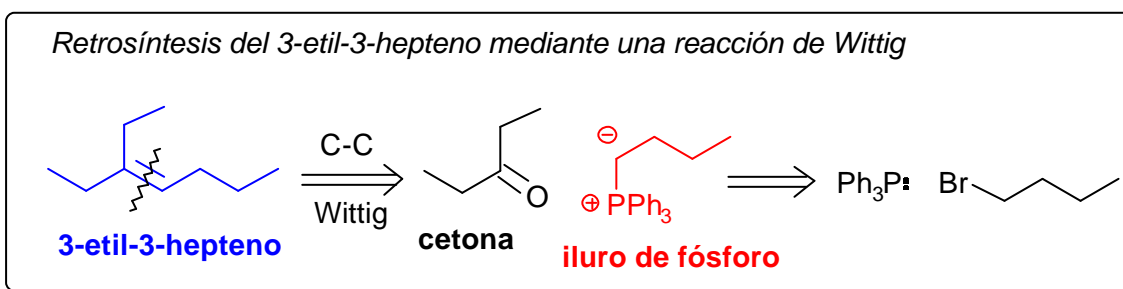
2º. Deshidratación ácida del 3-etil-3-pentanol



Como se puede apreciar en el esquema anterior, la reacción de deshidratación del alcohol transcurre a través de un carbocatión terciario. Este intermedio presenta dos tipos diferentes de protones en los carbonos en α respecto al centro catiónico: el protón H_2 y el protón H_4 . Si el carbocatión elimina el protón H_2 se forma el 3-etil-2-hepteno, mientras que la pérdida del protón H_4 conduce al 3-etil-3-hepteno. En consecuencia, la síntesis proporciona una mezcla de alquenos isoméricos y carece de interés preparativo.

Sería deseable un método de síntesis de alquenos que no diera lugar a la formación de mezclas de olefinas. Este método es la reacción de **Wittig**, que permite un control total sobre la posición del doble enlace y un control parcial sobre la estereoquímica del mismo.

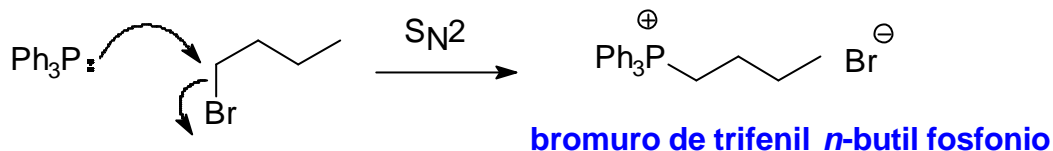
El método de Wittig permite la síntesis de olefinas mediante la reacción de iluros de fósforo con aldehídos o cetonas. Los iluros de fósforo se obtienen por reacción de sales de fosfonio con bases adecuadas. La retrosíntesis del 3-etil-3-hepteno mediante una reacción de Wittig se indica a continuación:



Los iluros de fósforo necesarios para las reacciones de Wittig se preparan a partir de sales de fosfonio, normalmente sales de trifeníl alquil fosfonio. En la síntesis del 3-etil-3-hepteno se requiere una sal de trifeníl butil fosfonio que se puede preparar mediante una reacción S_N2 entre la trifenílfosfina (Ph_3P) y el

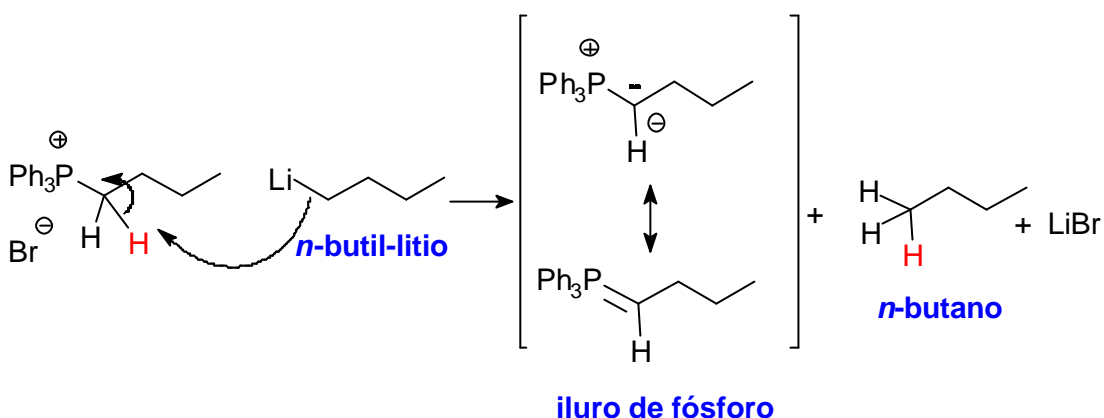
bromuro de *n*-butilo. Las diferentes etapas del proceso de síntesis del 3-etil-3-hepteno mediante una reacción de Wittig se detallan a continuación:

1º. Síntesis de la sal de fosfonio.



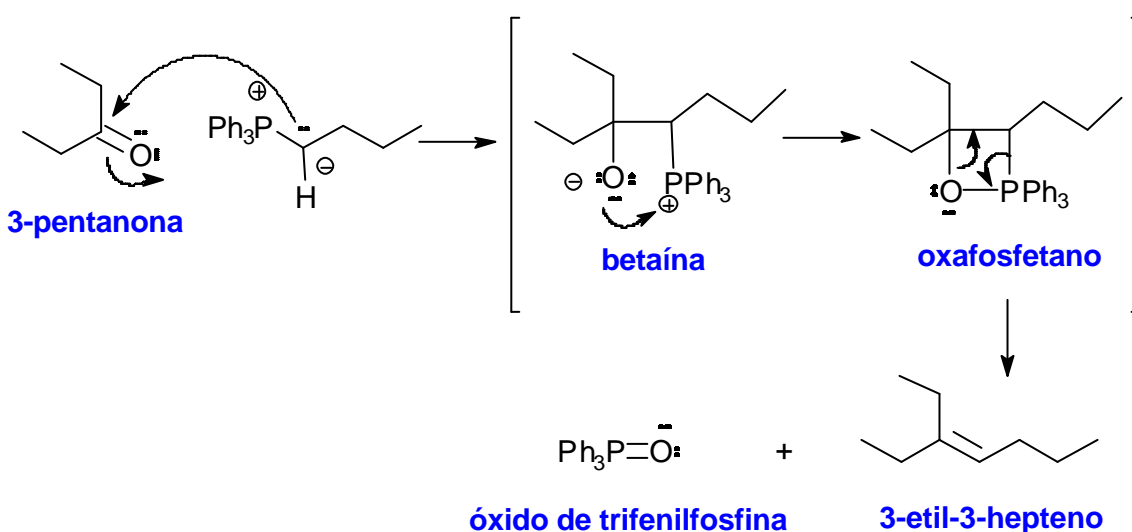
2º. Generación del iluro de fósforo.

El iluro de fósforo se genera por reacción de tipo ácido-base entre la sal de fosfonio (el ácido) y una base fuerte, por ejemplo *n*-butil-litio.



3º. Reacción de Wittig.

El iluro normalmente no se aísla sino que se añade, a la mezcla de reacción que lo contiene, el aldehído o la cetona para que tenga lugar el proceso de formación del doble enlace C=C. En el caso de la síntesis que nos ocupa, el compuesto carbonílico que hay que añadir a la reacción es la 3-pentanona.



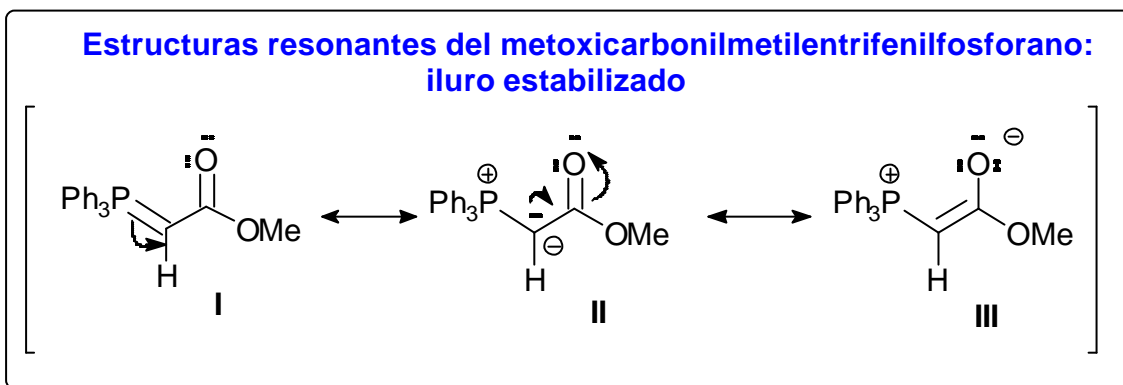
El iluro de fósforo ataca nucleofílicamente al grupo carbonilo originando una betaína (sal interna). Este intermedio reacciona intramolecularmente transformándose en un anillo de oxafosfetano, que colapsa para dar lugar a la olefina y al óxido de trifenilfosfina. La formación del fuerte enlace P-O, con una energía de 130-140 Kcal/mol, es la fuerza impulsora responsable de la transformación del oxafosfetano en el alqueno y en el óxido de trifenilfosfina.

Estereocontrol en la reacción de Wittig.

Las reacciones de Wittig son estereoselectivas puesto que conducen, en muchas ocasiones, a la formación mayoritaria de la olefina E o de la olefina Z en función del grado de estabilidad del iluro empleado en el proceso.

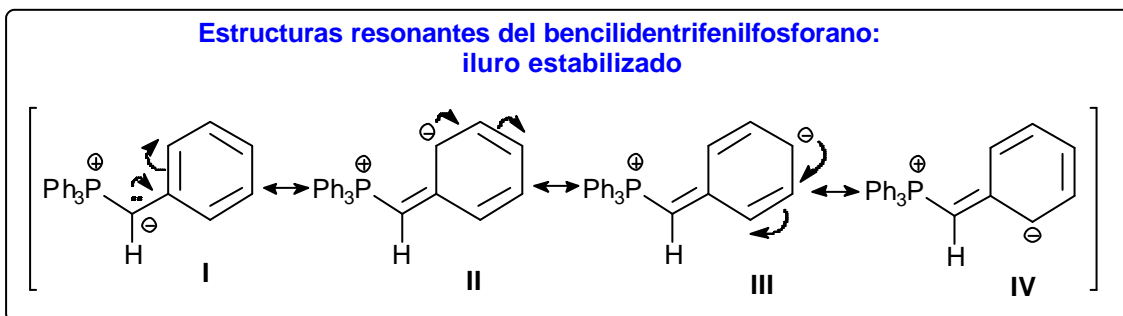
a) Cuando el iluro está estabilizado el doble enlace que se forma es mayoritariamente el de configuración E.

Un iluro se dice que está estabilizado cuando la carga negativa se deslocaliza por resonancia con un grupo electrón-atrayente. Un ejemplo de iluro estabilizado es el metoxycarbonilmetilentrifenilfosforano ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$), cuyas estructuras resonantes se dan a continuación:

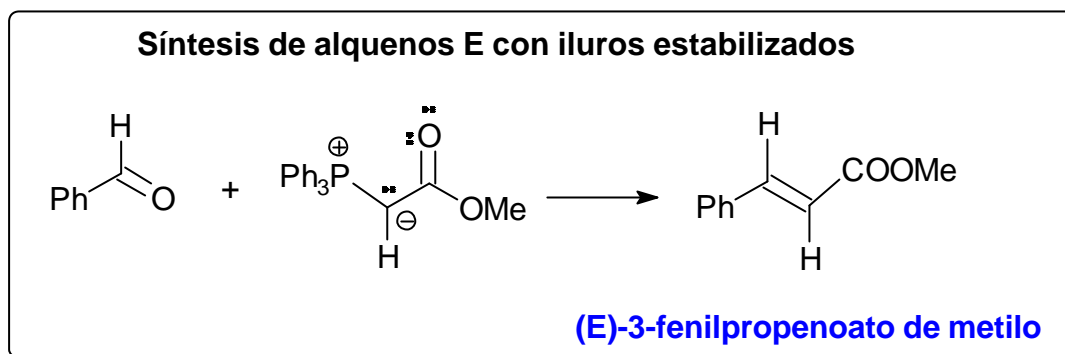


El $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ presenta, además de las estructuras resonantes I y II, que contienen todos los iluros, una tercera estructura resonante adicional, la estructura III, que es la que ayuda a estabilizar el iluro por deslocalización de la carga negativa sobre el carbonilo del éster metílico.

Otro caso de iluro estabilizado lo constituye el bencilidtrifenilfosforano ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHPh}$). En este caso el iluro se estabiliza por deslocalización de la carga negativa sobre el anillo aromático, como se aprecia en las estructuras resonantes II, III y IV que se indican en la siguiente figura:

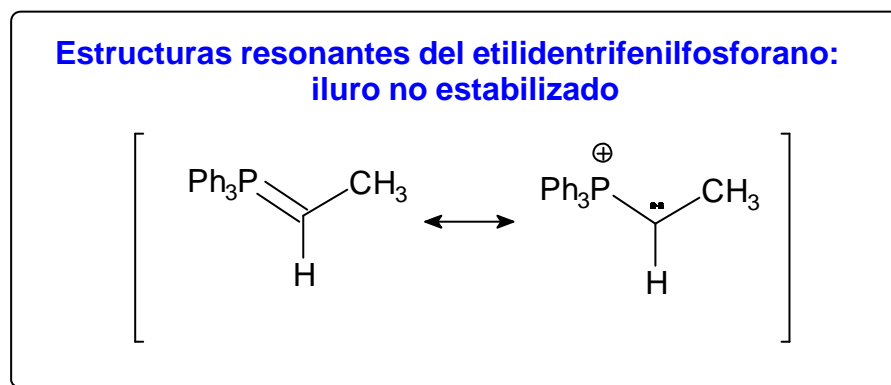


La reacción de estos iluros estabilizados con aldehídos proporciona mayoritariamente el compuesto olefínico con configuración E en el doble enlace. Por ejemplo, la reacción entre benzaldehído y el $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ forma muy mayoritariamente el (E)-3-fenilpropenoato de metilo:



b) Cuando el iluro no está estabilizado el doble enlace que se forma es mayoritariamente el de configuración Z.

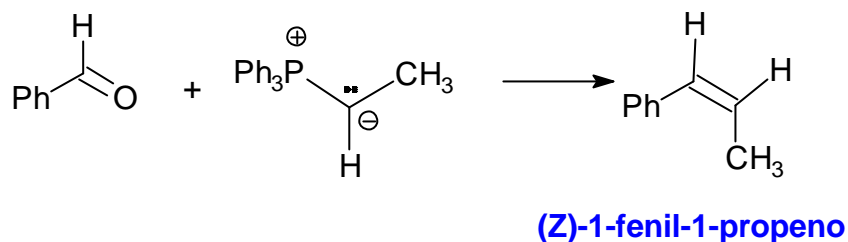
Un iluro no estabilizado es el que presenta muy poca deslocalización de la carga negativa. Un ejemplo de esta clase de iluros lo constituye el etilidentrifenilfosforano, cuyas estructuras resonantes se indican a continuación:



Al contrario que en los dos iluros anteriores el grupo metilo del $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_3$ no puede deslocalizar la carga negativa ni por efecto inductivo ni por efecto resonante.

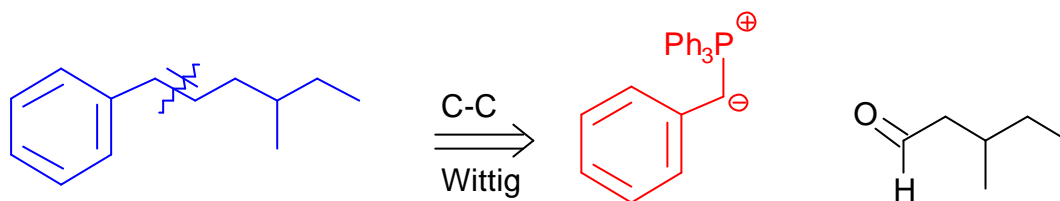
La reacción de este iluro con aldehídos proporciona mayoritariamente el compuesto olefínico con configuración Z en el doble enlace.

Síntesis de alquenos Z con iluros no estabilizados



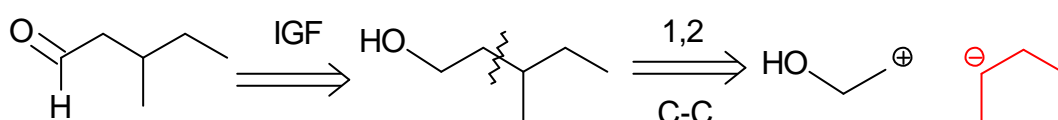
Una ejemplo de aplicación de las reacciones de Wittig estereoselectivas lo constituye la síntesis del (E)-1-fenil-4-metil-1-hexeno, que se podría analizar del siguiente modo:

Retrosíntesis del (E)-1-fenil-4-metil-1-hexeno

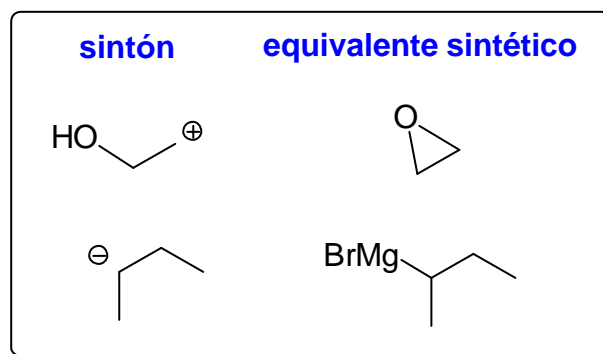


El aldehído resultante de la desconexión, el 3-metilpentanal, se podría continuar desconectando mediante el siguiente esquema retrosintético:

Retrosíntesis del 3-metilpentanal

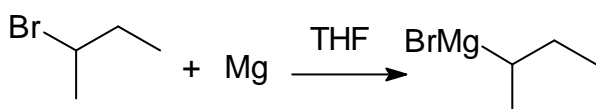


Los equivalentes sintéticos de esta desconexión son los siguientes:

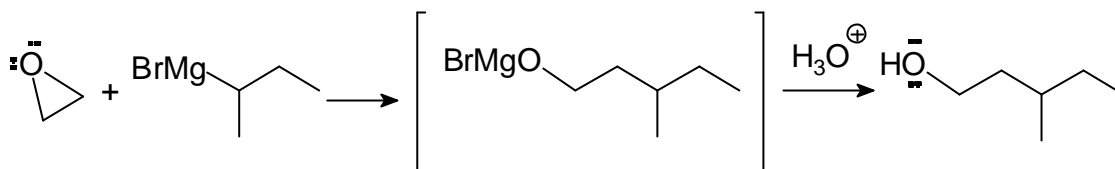


La síntesis del aldehído sería:

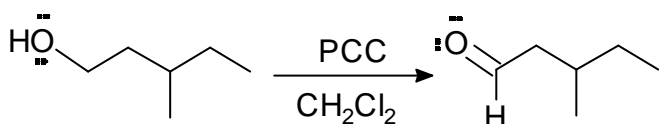
1º. Formación del reactivo de Grignard



2º. Apertura nucleofílica del epóxido por reacción con el Grignard

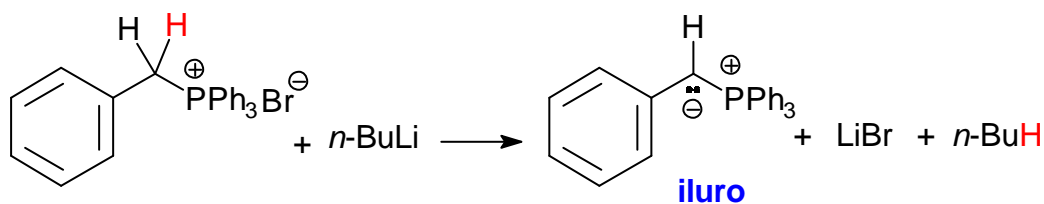
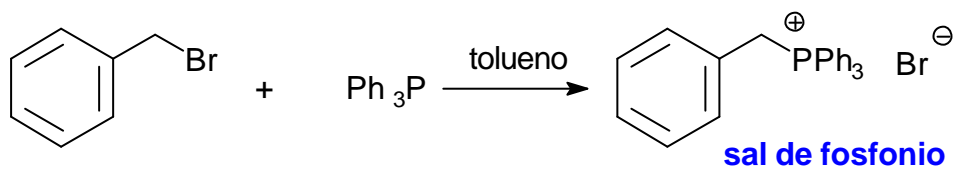


3º. Oxidación del alcohol a aldehído



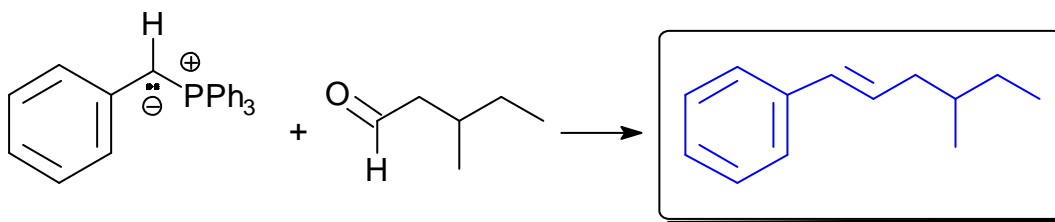
4º. Síntesis de la sal de fosonio y generación del iluro.

Por otra parte, la reacción entre el bromuro de bencilo y el Ph_3P dará lugar a una sal de fosonio, que por ionización proporcionará el iluro estabilizado necesario para la reacción de Wittig:



5º. Reacción de Wittig.

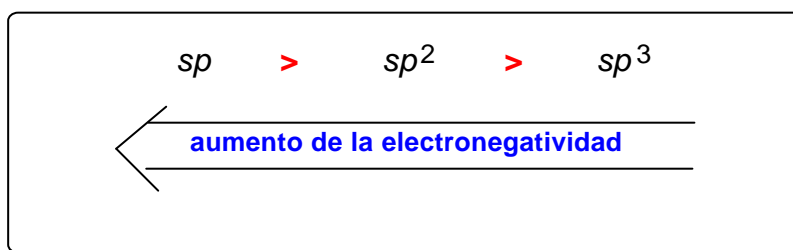
Por último, la reacción de Wittig entre el iluro y el aldehído proporcionará mayoritariamente la olefina de configuración E en el doble enlace:



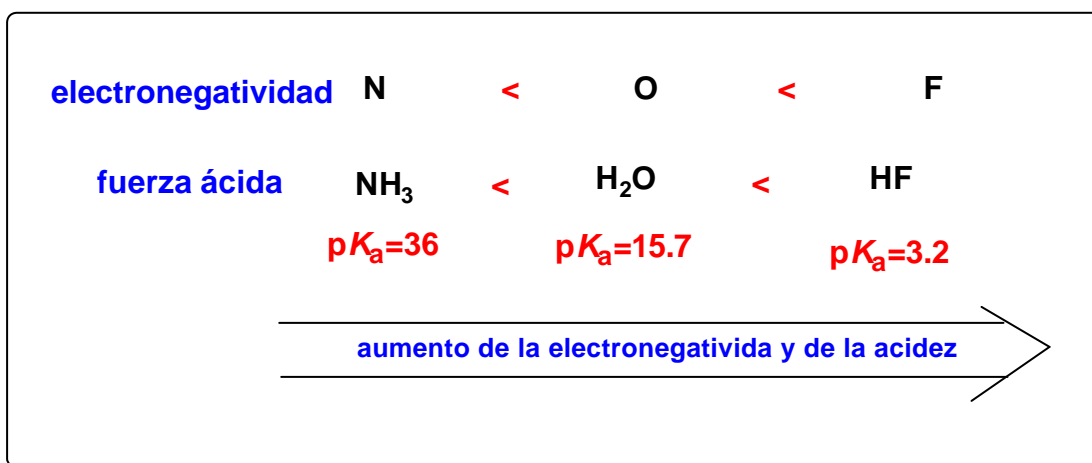
Utilización de acetilenos en la síntesis de compuestos olefínicos.

Los enlaces C-H son enlaces covalentes fuertes debido a que la similitud entre las electronegatividades del carbono y del hidrógeno provoca una compartición casi igual de la densidad electrónica. Sin embargo, no todos los átomos de carbono de un compuesto orgánico tienen la misma electronegatividad. Fe hecho, un carbono que presente hibridación sp es más electronegativo que un carbono con hibridación sp^2 , que a su vez es más electronegativo que un carbono con hibridación sp^3 , el cual es ligeramente más electronegativo que un hidrógeno. Esta diferencia de electronegatividad en función del tipo de hibridación del átomo de carbono se explica del siguiente modo:

La electronegatividad es una medida de la capacidad que tiene un átomo de mantener a los electrones cerca de su núcleo. Cuanto más cerca estén los electrones del núcleo más electronegativo es el átomo. La distancia media entre un electrón $2s$ y el núcleo atómico es menos que la distancia media entre un electrón $2p$ y el núcleo. Por tanto, los electrones en un orbital híbrido sp , que contiene un 50% de carácter s , están más cercanos, en términos medios, al núcleo que los electrones de un orbital sp^2 , que contiene un 33.3% de carácter s . Por el mismo razonamiento, los electrones de un orbital sp^2 están más cerca del núcleo, como media, que los electrones de un orbital sp^3 . En consecuencia, cuánto mayor sea el carácter s de los orbitales híbridos de un átomo de carbono mayor será la electronegatividad de éste, de manera que el orden de electronegatividad relativa será:



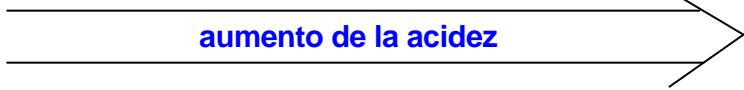
Cuanto mayor es la electronegatividad del átomo al cual está unido el hidrógeno mayor es la facilidad para liberar este hidrógeno. Cuanto mayor es la facilidad con la que se rompe el enlace con el hidrogeno mayor es la acidez del compuesto.



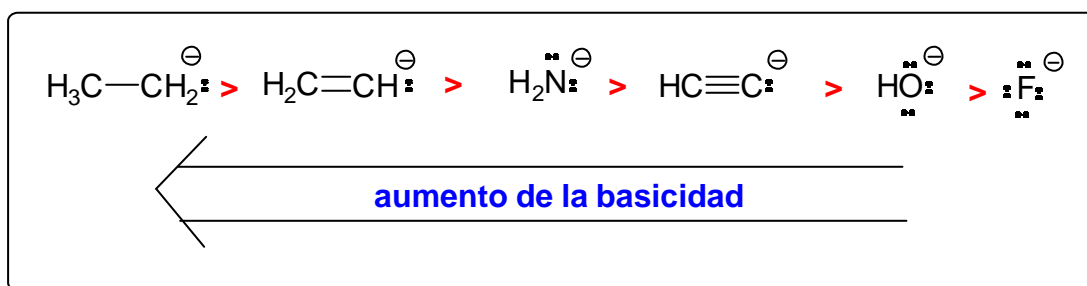
Como la electronegatividad sigue el orden $sp > sp^2 > sp^3$ ya se puede afirmar que el acetileno será más ácido que el etileno y éste más ácido que el etano. De hecho, el pK_a estimado de estos tres hidrocarburos es:

| pK_a de los hidrocarburos | | |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| $\text{HC}\equiv\text{CH}$ | $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ | $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$ |
| $pK_a = 25$ | $pK_a = 44$ | $pK_a = 50$ |

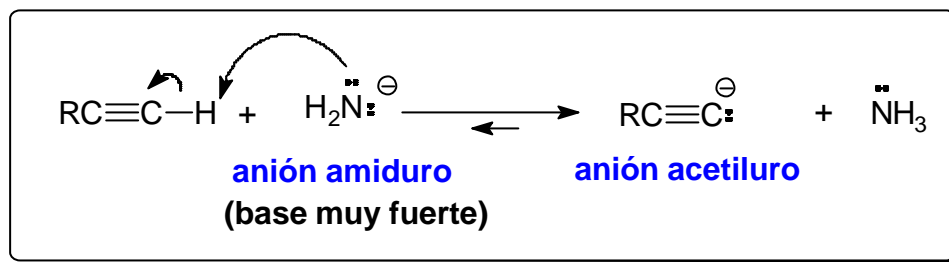
En el siguiente esquema se compara la acidez de los tres hidrocarburos anteriores con la de otros compuestos de la segunda fila del sistema periódico:

| pK_a de compuestos de la segunda fila del Sistema Periódico | | | | | |
|--|----------------------------------|---------------|----------------------------|----------------------|--------------|
| $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$ | $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ | NH_3 | $\text{HC}\equiv\text{CH}$ | H_2O | HF |
| $pK_a = 50$ | $pK_a = 44$ | $pK_a = 36$ | $pK_a = 25$ | $pK_a = 15.7$ | $pK_a = 3.2$ |
|  aumento de la acidez | | | | | |

Las bases conjugadas de estos ácidos tienen el siguiente orden de basicidad:

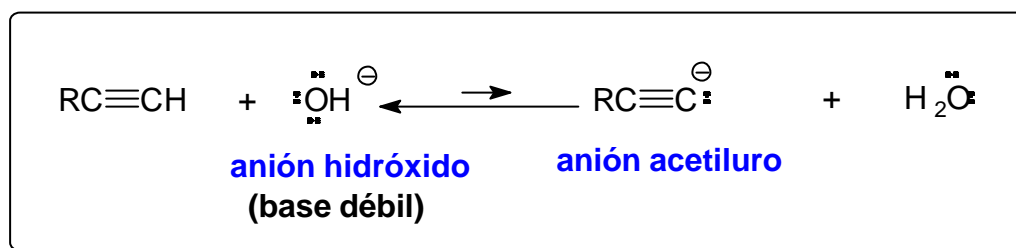


La consecuencia que hay que extraer de las dos tablas anteriores es que para arrancar un protón de un ácido (A-H) hay que emplear una base (B^-) que sea más fuerte que la base conjugada del ácido (A^-). Por ejemplo, el acetileno $\text{HC}\equiv\text{CH}$ se puede ionizar por reacción con el anión amiduro NH_2^- porque esta base es más fuerte que el anión acetiluro HCC^- , la base conjugada del acetileno.



Se puede hacer un cálculo estimativo de la constante de equilibrio de esta reacción que sería $K_a=10^{11}$.

Si en lugar del anión amiduro se emplea el anión hidróxido la reacción de ionización del acetileno no tiene lugar porque el anión hidróxido es una base demasiado débil y no consigue arrancar el protón enlazado a un carbono sp . La constante de equilibrio de este proceso sería de $K_a=10^{-9.3}$.



La relativa acidez de los hidrógenos enlazados a los carbonos sp marca la química de los acetilenos terminales. Cuando se dice que esta clase de hidrógenos son ácidos se entiende que lo son en relación a los otros hidrógenos enlazados a átomos de carbono con hibridación sp^2 o sp^3 .

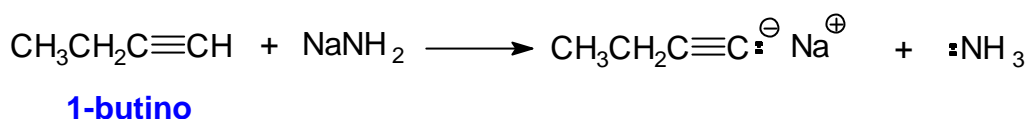
Empleo de los aniones alquínico en síntesis

a) como nucleófilos en reacciones S_N2: creación de enlaces C-C por reacción con haluros de alquilo.

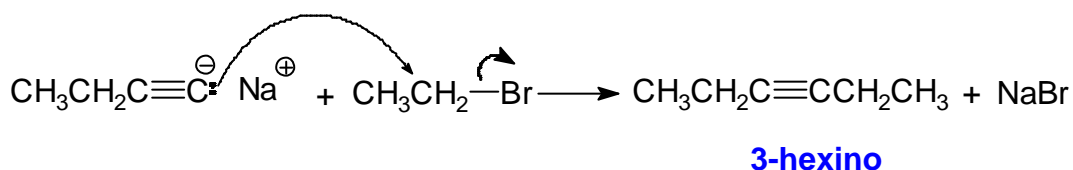
Un anión acetiluro puede emplearse como nucleófilo en reacciones de C-alquilación con haluros de alquilo. Este tipo de reacciones transcurren mediante mecanismos S_N2. Por ejemplo, el 3-hexino se puede sintetizar a partir del 1-butino mediante la ionización de éste con amiduro sódico seguida de reacción del alquínico sódico con bromuro de etilo.

Creación de enlaces C-C mediante reacciones S_N2 entre alquínicos y haluros de alquilo

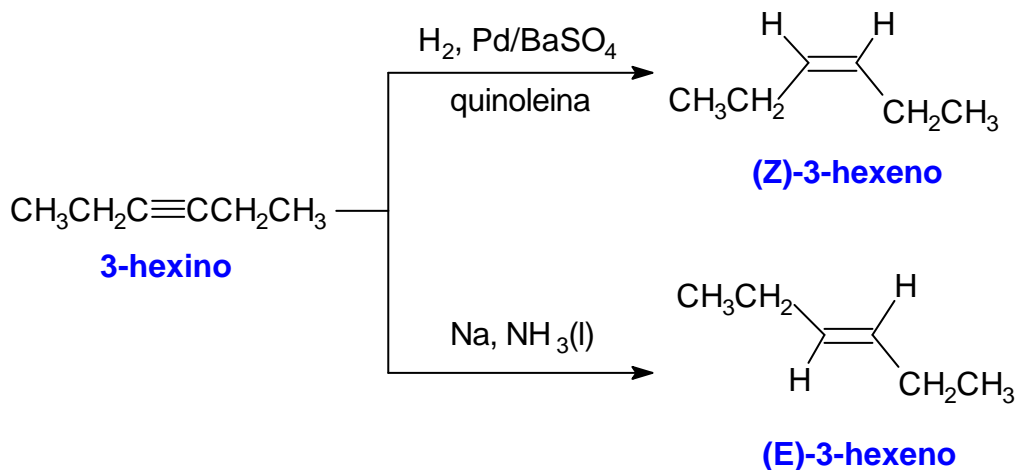
1º. Ionización del alquino terminal



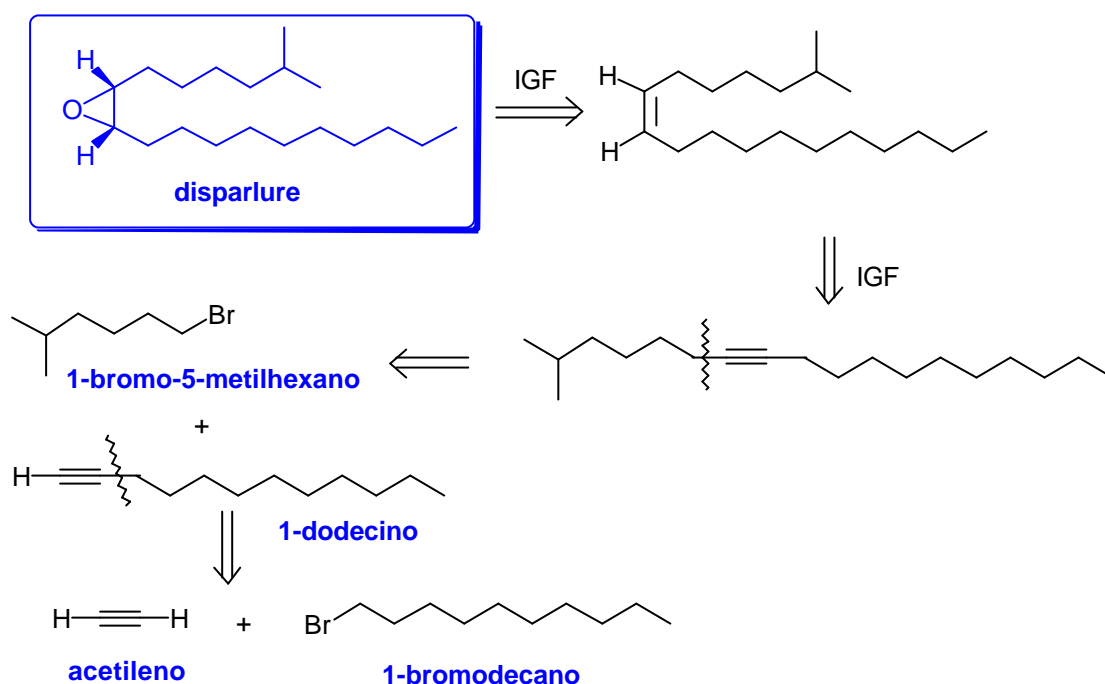
2º. Reacción S_N2 del alquínico con un haluro primario



Este proceso de C-alquilación de alquínicos es una vía indirecta para la síntesis de olefinas. Por ejemplo, la hidrogenación del 3-hexino con el catalizador de Lindlar (Pd/BaSO₄ y quinoleína) proporciona el (Z)-3-hexeno. Por otra parte, la reducción del triple enlace con sodio disuelto en amoníaco líquido conduce al (E)-3-hexeno:



A continuación, se pondrá de manifiesto la potencialidad sintética de los alquinos terminales mediante la discusión de la síntesis, tomada de la literatura científica, del disparlure, una feromona de atracción sexual de cierta clase de polillas. La retrosíntesis de este compuesto sería la siguiente:

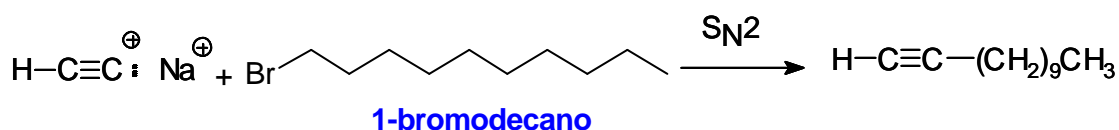
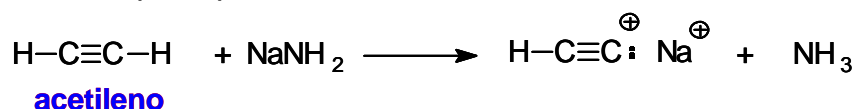


La primera etapa retrosintética es la interconversión del grupo funcional epóxido en doble enlace Z, que se puede obtener de forma estereoespecífica por hidrogenación controlada del triple enlace del hidrocarburo acetilénico que se indica en el esquema anterior. La desconexión de uno de los enlaces Csp^3-Csp lleva al 1-dodecino y al 1-bromo-5-metilhexano. Por último, la desconexión del enlace Csp^3-Csp del 1-dodecino conduce al acetileno y al 1-bromodecano.

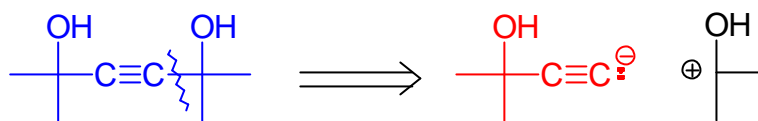
De acuerdo con el anterior esquema retrosintético la síntesis del disparlure se plantearía del siguiente modo:

Síntesis:

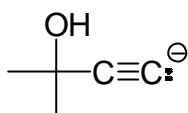
1º. C-alkilación del acetiluro sódico con 1-bromodecano: formación del primer enlace Csp^3-Csp .



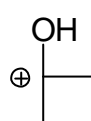
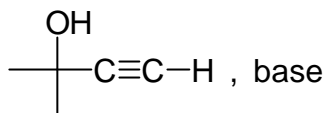
Retrosíntesis del 2,5-dimetil-3-hexin-2,5-diol



sintón

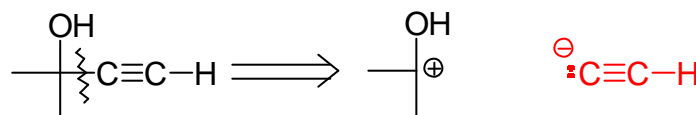


equivalente sintético



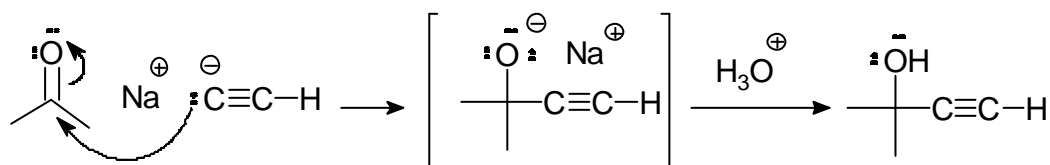
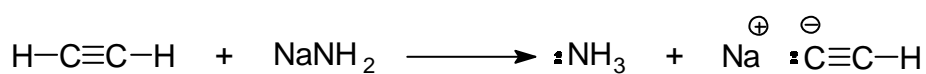
La desconexión de uno de los enlaces Csp^3-Csp lleva a la acetona y a la base conjugada del 2-metil-3-butin-2-ol. A su vez, este alcohol acetilénico se desconectaría del siguiente modo:

Retrosíntesis del 2-metil-3-butin-2-ol



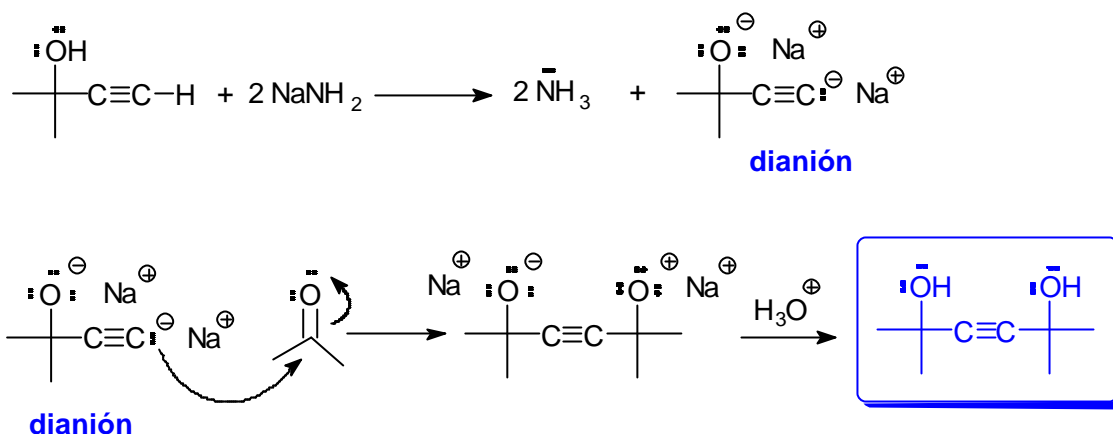
La síntesis sería:

1º. Adición nucleofílica del acetiluro sódico a la acetona



2-metil-3-butin-2-ol

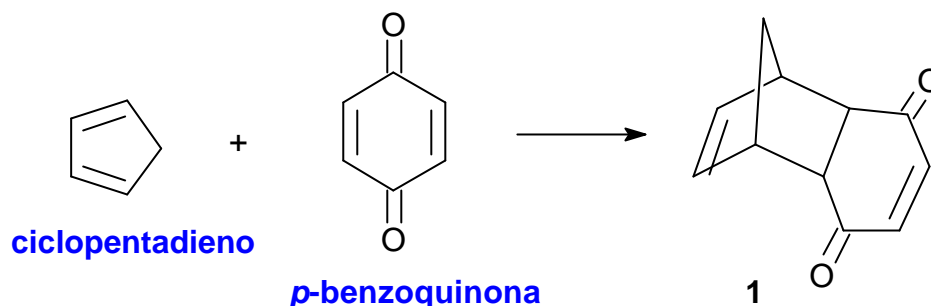
2º. Adición nucleofílica a la acetona de la base conjugada del 2-metil-3-butin-2-ol



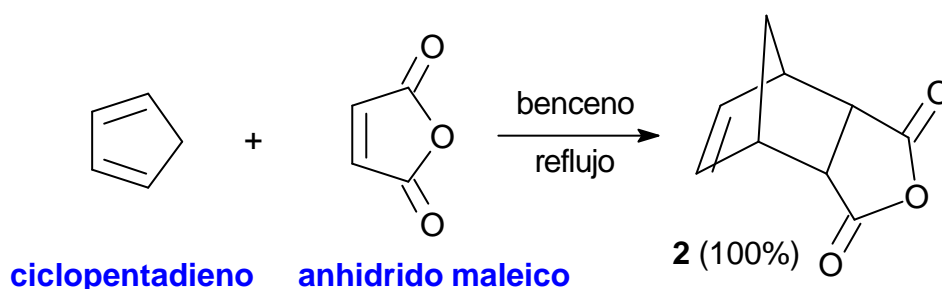
La adición del anión acetiluro a la acetona generará, después de la hidrólisis ácida de la mezcla de reacción, el 2-metil-3-butin-2-ol. La reacción de este compuesto con dos equivalentes de NaNH_2 dará lugar al dianión indicado en el esquema de síntesis. Este compuesto presenta dos centros con elevada densidad electrónica: el oxígeno alcoxídico y el carbono aniónico. Si se añade a la reacción 1 equivalente de un compuesto electrofílico, por ejemplo acetona, tiene lugar una reacción quimioselectiva, con preferencia de la C-alkilación sobre la O-alkilación, debido a que el carbono aniónico es mucho más nucleofílico que el oxígeno alcoxídico. La hidrólisis ácida de la mezcla de reacción proporcionará el 2,5-dimetil-3-hexin-2,5-diol.

La reacción de Diels-Alder

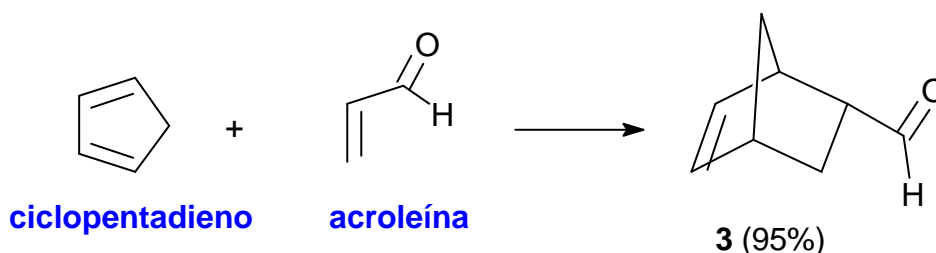
En 1906, el químico alemán Albrecht descubrió que la reacción entre el ciclopentadieno y la *p*-benzoquinona daba lugar a un *complejo dimérico*, que ahora se sabe que es el compuesto **1**.



En 1928, Otto Diels y Kurt Alder publicaron sus investigaciones sobre la reactividad entre una serie de dienos, entre ellos el ciclopentadieno, y determinados alquenos. Por ejemplo, la reacción entre el ciclopentadieno y el anhídrido maleico, en benceno a reflujo, daba lugar al compuesto **2**, con rendimientos prácticamente cuantitativos

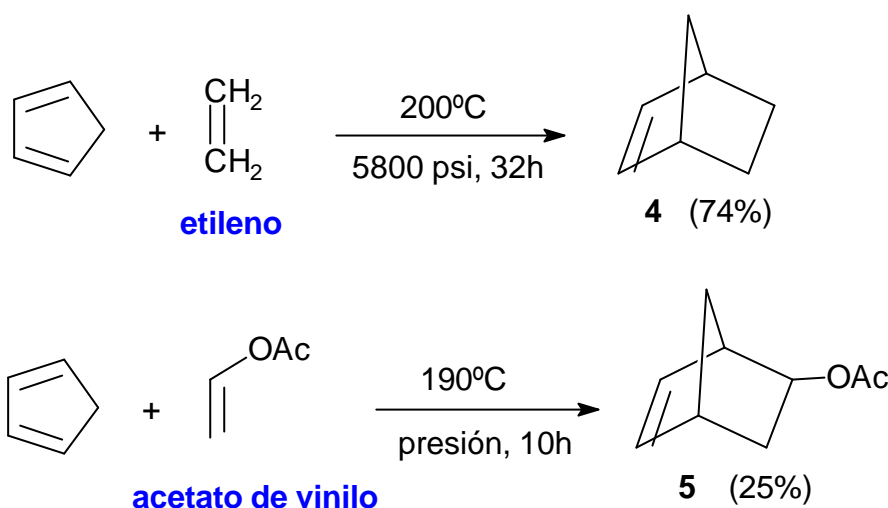


De igual modo, la reacción entre el ciclopentadieno y la acroleína en éter a reflujo proporcionaba el compuesto **3** con un 95% de rendimiento.



Por el descubrimiento de estas reacciones, y de otras muchas relacionadas con las anteriores, O. Diels y K. Alder fueron galardonados con el premio Nobel de Química en 1950. Desde entonces, la reacción entre un dieno y un alqueno para generar un anillo ciclohexénico se conoce con el nombre de reacción de Diels-Alder. Al producto de la reacción se le denomina también producto de cicloadición [4+2] dado un sistema de 4 electrones π (el dieno) reacciona con un sistema de dos electrones π (el dienófilo).

La velocidad de reacción del ciclopentadieno en los procesos Diels-Alder depende del tipo de alqueno con el que reacciona. Se acaba de comentar que el ciclopentadieno reacciona con acroleína en éter a temperatura ambiente para dar un 95% del aducto **3**. Sin embargo, el ciclopentadieno sólo reacciona con el etileno en un reactor a presión a 200°C y a 5800 psi, para dar, después de 32 horas, el aducto **4** con un 74% de rendimiento. Por otra parte, la reacción entre el ciclopentadieno y el acetato de vinilo sólo se consigue en un reactor a presión a 190°C durante 10 horas y proporciona sólo un 25% del aducto **5**.



Por lo general, los alquenos simples, como el etileno, o los alquenos electrónicamente ricos, como el acetato de vinilo, sólo reaccionan con ciclopentadieno bajo condiciones de reacción muy vigorosas. Esta diferencia de comportamiento contrasta con la fácil reactividad del ciclopentadieno con los alquenos electrónicamente deficientes como la acroleína, la *p*-benzoquinona o el anhídrido maleico y se puede explicar mediante las energías relativas de los orbitales frontera del dieno y del dienófilo, como se verá un poco más adelante.

Mecanismo de la reacción de Diels-Alder desde el punto de vista de los Orbitales Moleculares Frontera.

a) Orbitales Moleculares Frontera del etileno.

El enlace π del etileno se explica mediante el solapamiento de dos orbitales atómicos *p*. Este recubrimiento orbitalico puede ser descrito matemáticamente mediante la mecánica cuántica. El resultado de este tratamiento matemático se puede describir mediante términos no matemáticos utilizando la teoría del Orbital Molecular.

Los dos lóbulos que forman un orbital *p* son de fases opuestas. Si la aproximación de dos orbitales *p* permite el solapamiento de lóbulos que presentan la misma fase se establece entre los dos átomos una interacción atractiva que forma un enlace covalente.

Si por el contrario, los dos orbitales p se aproximan de forma que se enfrenten lóbulos de fase opuesta se establecerá entre los dos átomos una interacción repulsiva.

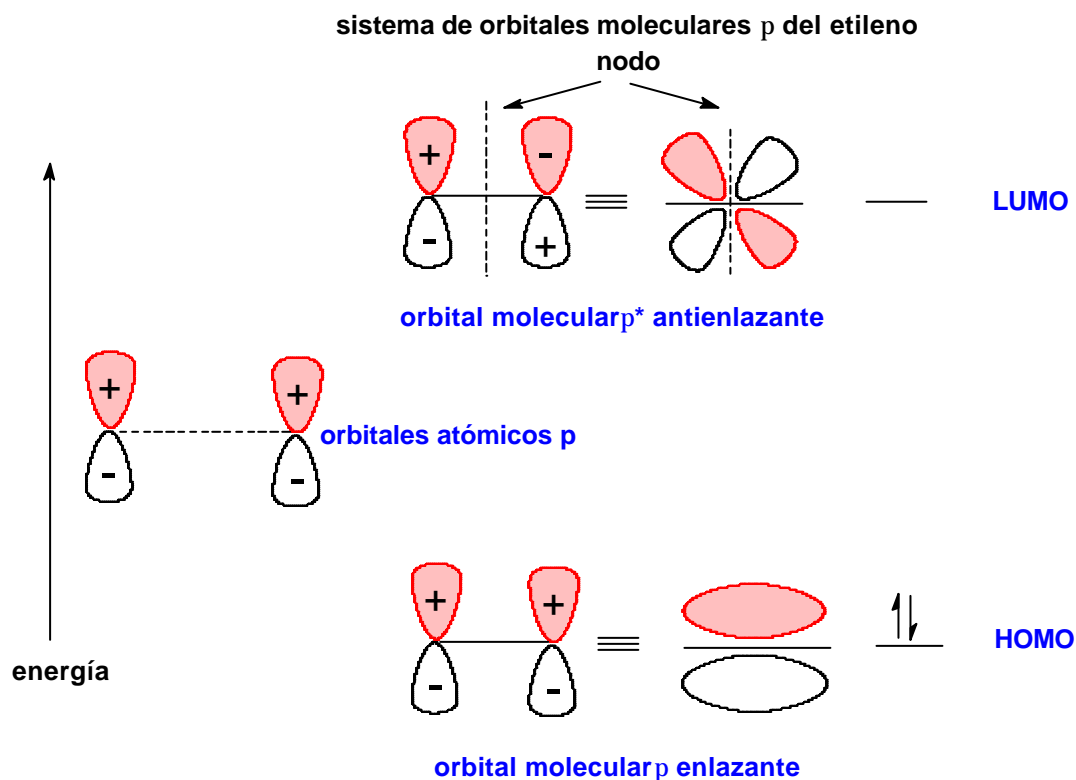
Los electrones llenan los orbitales moleculares siguiendo las mismas reglas que se emplean para el llenado de orbitales atómicos:

- los electrones van llenando los orbitales moleculares de menor energía.
- un orbital molecular sólo puede contener dos electrones.

La combinación de los dos orbitales atómicos p del etileno origina dos orbitales moleculares: un orbital molecular enlazante π y un orbital molecular antienlazante π^* .

Una forma común de obtener una imagen aproximada de un orbital molecular π es dibujar un orbital p en cada átomo, con indicación de los signos de la función de onda de cada lóbulo orbital. Hay que tener en cuenta que los signos matemáticos $+$ o $-$ de los lóbulos orbitales se derivan de las ecuaciones mecano-cuánticas que los describen e indican la fase de la función de onda, no cargas eléctricas.

El orbital molecular enlazante π se forma por solapamiento constructivo de los dos orbitales atómicos p que están en fase. Esto significa que el signo de la función de onda que describe a estos dos orbitales atómicos es el mismo. El orbital antienlazante π^* se forma por combinación lineal de los dos orbitales atómicos p cuya función de onda tiene signos opuestos.



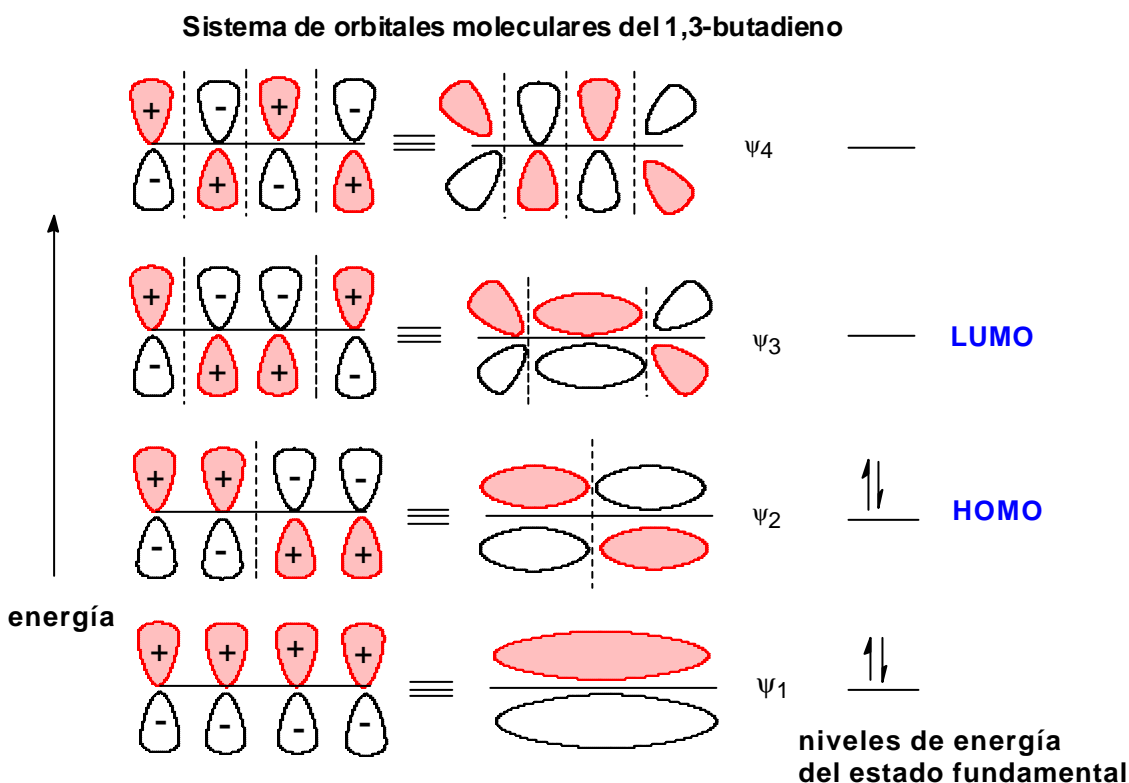
Los orbitales moleculares tienen energías que se distribuyen simétricamente por arriba y por debajo de la energía de los orbitales p originales. En el estado fundamental del etileno los dos electrones que constituyen el enlace π se encuentran en el orbital molecular de enlace y el orbital molecular antienlazante está vacío.

Al orbital molecular enlazante se le denomina orbital **HOMO**, del inglés Highest Occupied Molecular Orbital. Al orbital vacío π^* antienlazante se le denomina **LUMO**, del inglés Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

b) Orbitales moleculares frontera del 1,3-butadieno.

En un dieno conjugado, como el 1,3-butadieno, los orbitales atómicos p desde C1 a C4 se solapan dando un sistema extendido de cuatro orbitales moleculares π , denominados ψ_1 , ψ_2 , ψ_3 y ψ_4 . Dos de los orbitales moleculares son enlazantes y los otros dos son antienlazantes. El orbital molecular de mínima energía ψ_1 se forma por solapamiento de las funciones de onda de los orbitales p , cuyas fases positivas se solapan constructivamente en una cara de la molécula, y cuyas fases negativas se solapan constructivamente en la otra cara de la molécula.

Un orbital molecular es enlazante si el número de interacciones enlazantes es mayor que el número de interacciones antienlazantes. Como el número de interacciones antienlazantes es igual al número de nodos se puede también afirmar que un orbital molecular es enlazante si el número de interacciones enlazantes es mayor que el número de nodos. El orbital molecular ψ_1 tiene tres interacciones de enlace entre C1-C2, C2-C3 y C3-C4 y ninguna interacción antienlazante, o lo que es lo mismo: ningún nodo. Por tanto, es un orbital molecular enlazante.



El segundo orbital molecular ψ_2 tiene un nodo en el centro de la molécula y presenta dos interacciones de enlace entre C1-C2 y C3-C4 y una interacción antienlazante entre C2-C3. Como el número de interacciones enlazantes es mayor que el número de nodos el orbital molecular ψ_2 es enlazante.

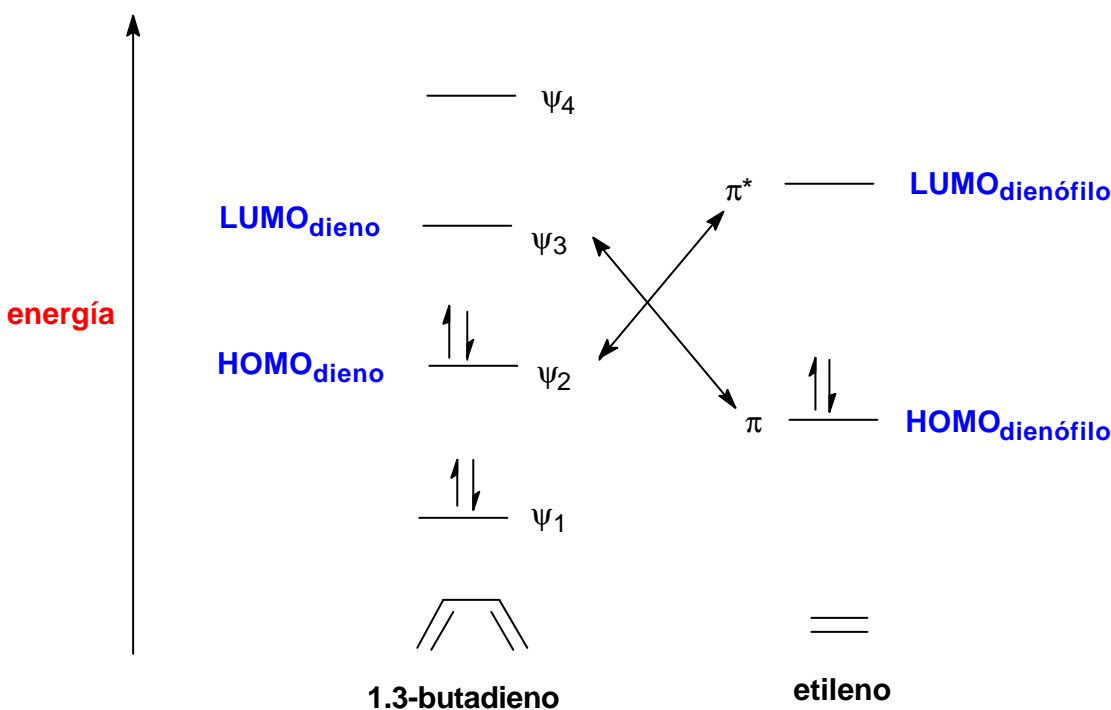
El tercer orbital molecular ψ_3 tiene dos nodos y presenta una interacción de enlace entre C2-C3 y dos de antienlace entre C1-C2 y C3-C4. Globalmente es un orbital antienlazante porque el número de nodos es mayor que el número de interacciones enlazantes.

El cuarto orbital molecular ψ_4 no tiene interacciones de enlace y presenta tres nodos. Es un orbital molecular antienlazante y es el de máxima energía.

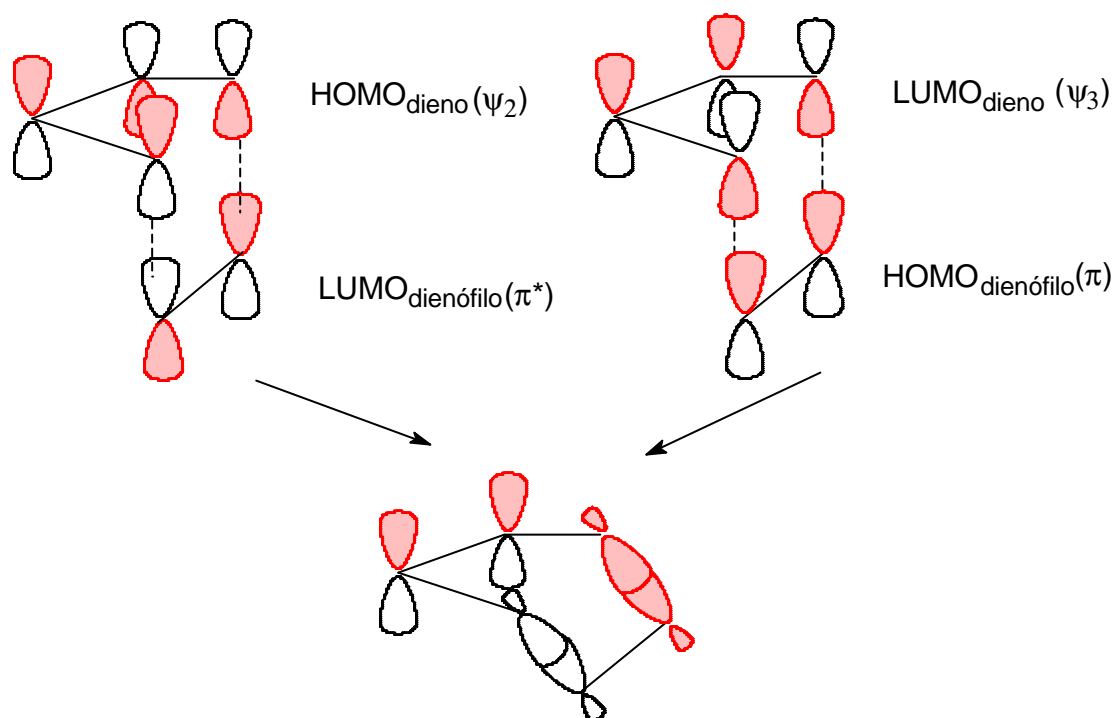
Cada orbital molecular del 1,3-butadieno puede dar cabida a dos electrones. Como el 1,3-butadieno tiene cuatro electrones π los orbitales moleculares que se llenan primero son los dos de menor energía. Por tanto, en el estado fundamental del 1,3-butadieno los dos orbitales moleculares ψ_1 y ψ_2 están llenos y los dos antienlazantes ψ_3 y ψ_4 están vacíos. El orbital ocupado de más alta energía (orbital HOMO) es el ψ_2 , y el orbital vacío de menor energía (orbital LUMO) es el ψ_3 .

c) La reacción de Diels-Alder mediante el sistema de orbitales frontera.

Las interacciones orbitales que explican la reacción de Diels-Alder son las que se producen entre los orbitales frontera del dieno y del dienófilo y por tanto la cicloadición [4+2] puede tener lugar mediante la interacción entre el $\text{HOMO}_{\text{dieno}}\text{-LUMO}_{\text{dienófilo}}$ o mediante la interacción $\text{LUMO}_{\text{dieno}}\text{-HOMO}_{\text{dienófilo}}$.



Para que se produzca la reacción de Diels-Alder, y cualquier otra reacción, los orbitales de las dos especies reactivas deben aproximarse a la distancia de enlace. En una reacción Diels-Alder el solapamiento orbital más eficiente tiene lugar cuando el dieno y el dienófilo se aproximan en planos paralelos. En el siguiente esquema orbital se aprecia cómo la aproximación en planos paralelos permite el solapamiento en fase de los orbitales frontera del dieno y del dienófilo:

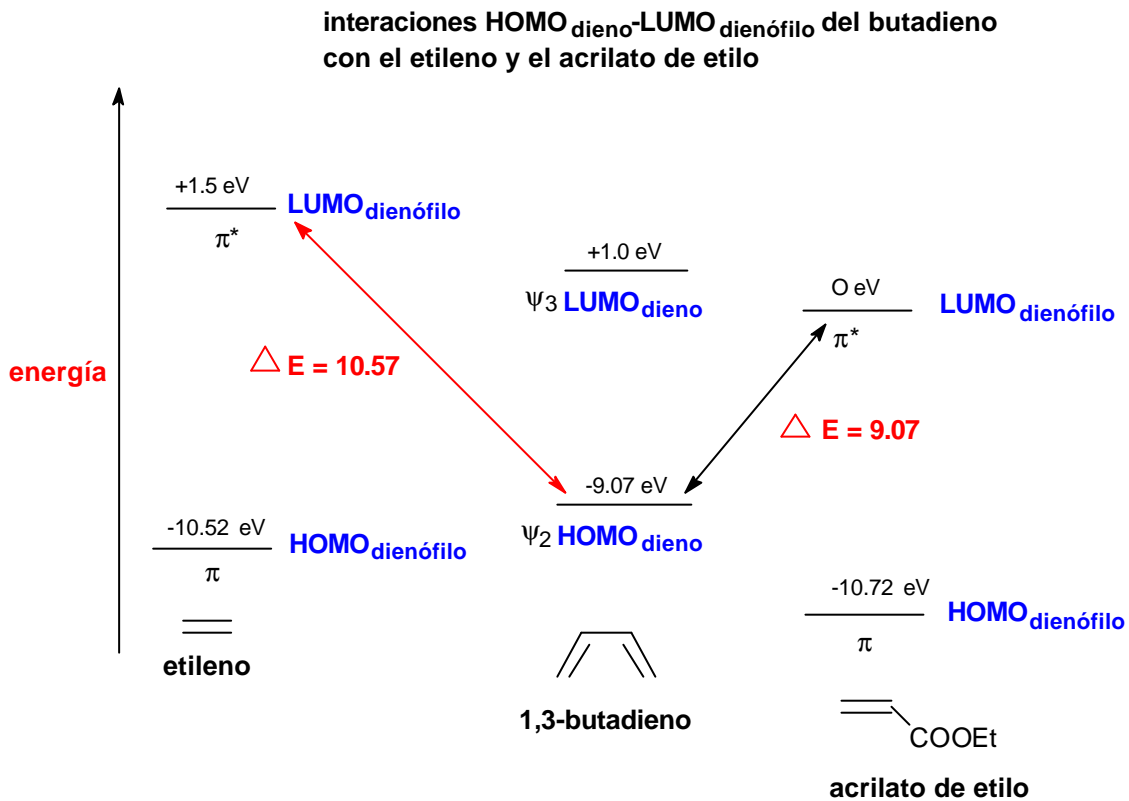


La aproximación del dieno y del dienófilo en planos paralelos y la formación concertada de enlaces explican, como se verá más adelante, la estereoselectividad y la estereoespecificidad de la reacción de Diels-Alder.

Anteriormente se ha visto que la reacción entre el ciclopentadieno y el etileno sólo tiene lugar en condiciones muy drásticas de presión y temperatura. De igual modo, la reacción entre el 1,3-butadieno y el etileno proporciona tan sólo un 16% de ciclohexeno después de 17 horas de reacción a 200°C y 4500 psi de presión. Estas condiciones de reacción tan drásticas contrastan con las de la reacción entre el 1,3-butadieno y el acrilato de etilo, que tiene lugar a temperatura ambiente y presión atmosférica, proporcionando el producto de cicloadición casi con rendimiento cuantitativo.

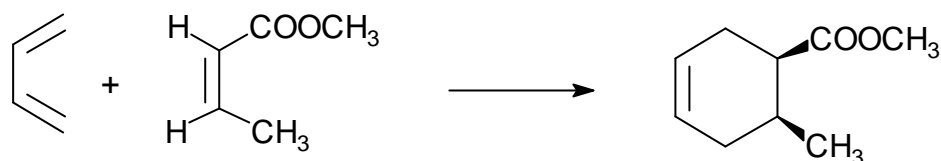
En la siguiente figura se describen las interacciones $\text{HOMO}_{\text{dieno}}\text{-LUMO}_{\text{dienófilo}}$ para la reacción del 1,3-butadieno con el etileno y con el acrilato de etilo. En el esquema sólo se representan, para mayor claridad, los dos orbitales frontera del 1,3-butadieno. Se puede apreciar que el nivel de energía de los orbitales moleculares del acrilato de etilo es menor que el de los orbitales moleculares del etileno, lo cual se explica por la conjugación del doble

enlace con el grupo éster. La disminución del nivel de energía de los orbitales moleculares del acrilato implica una menor diferencia de energía entre los orbitales frontera $\text{HOMO}_{\text{butadieno}}\text{-LUMO}_{\text{acrilato}}$ (9.07 eV), lo que se traduce en una mayor efectividad del solapamiento orbitalico y en una mayor velocidad de la reacción. Por otra parte, el diferencia de energía entre el $\text{HOMO}_{\text{butadieno}}\text{-LUMO}_{\text{etileno}}$ es de 10.57 eV, lo que explica por qué los dienófilos que no contienen grupos electrón-atrayentes reaccionan con los dienos en condiciones mucho más duras que las que requieren los dienófilos como el acrilato

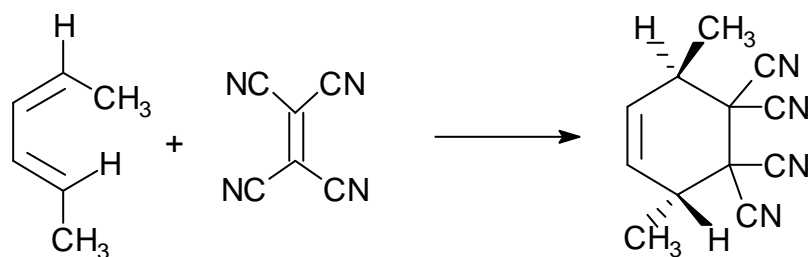
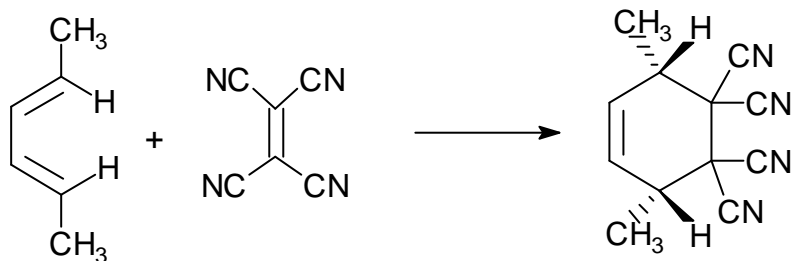


Estereoespecificidad de la reacción de Diels-Alder.

La reacción de Diels-Alder es estereoespecífica porque la configuración de los reactivos se transmite íntegramente al producto de la reacción. Si los sustituyentes del dienófilo son *cis* serán *cis* en el producto. Si son *trans* serán *trans* en el producto, tal y como se indica en las reacciones que se dan a continuación:

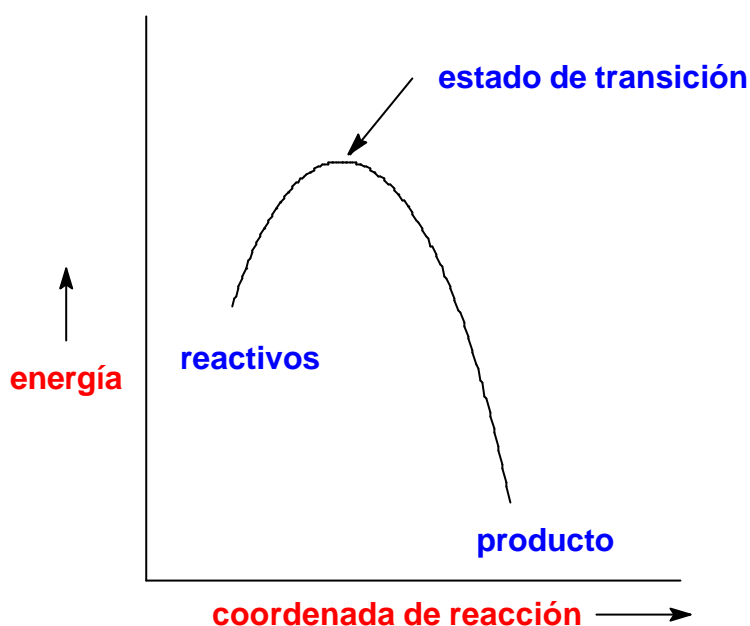
dienófilo *cis*producto *cis*dienófilo *trans*producto *trans*

De igual modo, la estereoquímica del dieno también se transmite con total fidelidad al producto de la reacción de Diels-Alder:



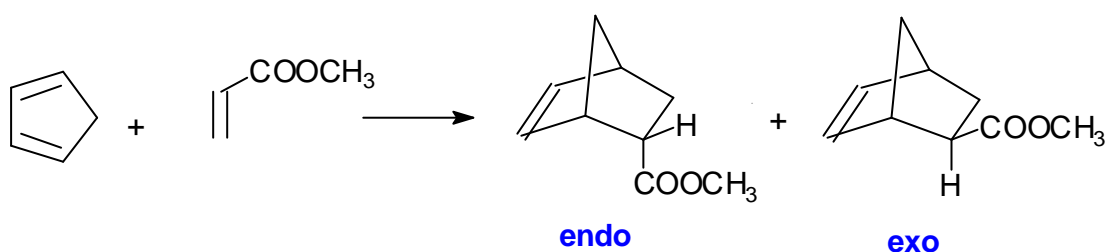
La reacción de Diels-Alder es estereoespecífica porque es concertada: todos los enlaces se forman y se rompen al mismo tiempo y por tanto la estereoquímica de los reactivos se transmite íntegramente a los productos de la reacción.

perfil de energía de una reacción Diels-Alder



Esteroselectividad de la reacción de Diels-Alder.

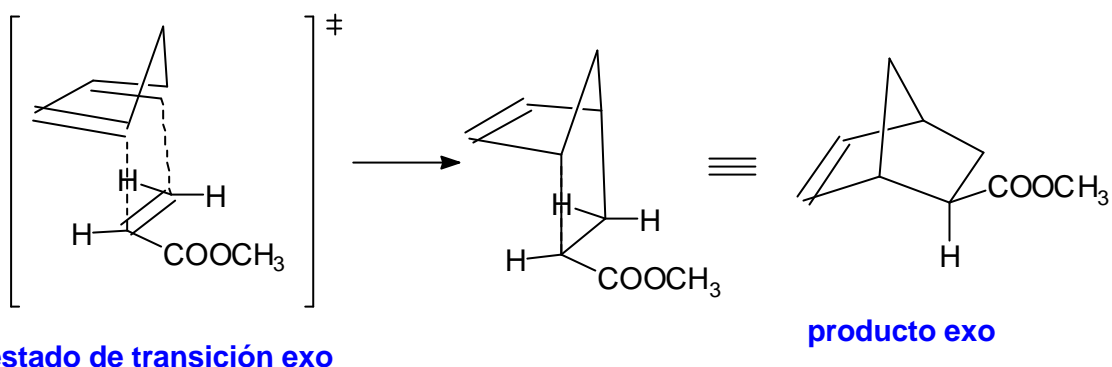
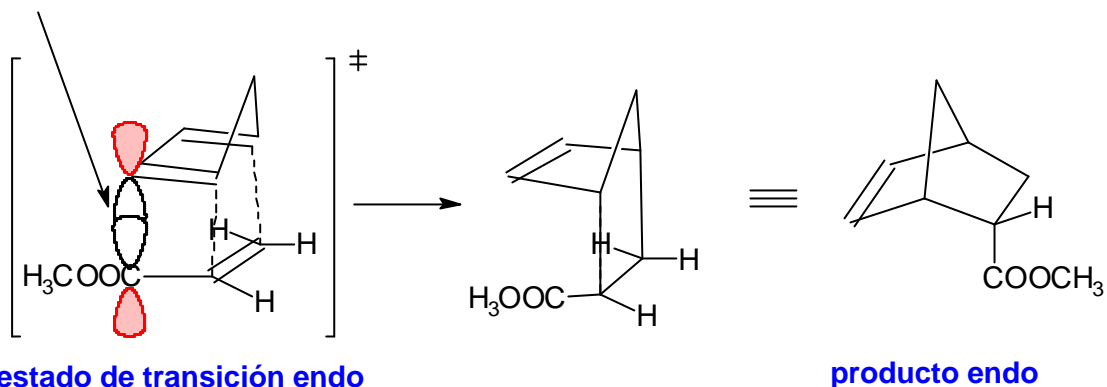
Cuando el dieno es un compuesto cíclico el producto de la reacción de Diels-Alder es un aducto bicíclico con puente. La reacción puede dar lugar a dos aductos diastereoisoméricos denominados *endo* y *exo*.



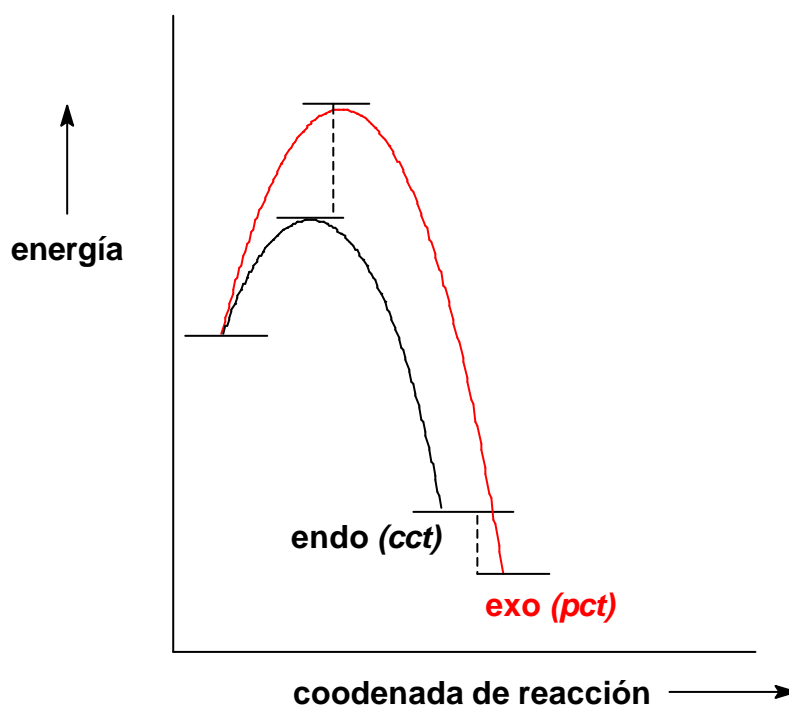
Si el sustituyente del dienófilo está situado lejos del puente el aducto es el *endo*. Si el sustituyente está situado cerca del puente el producto de la reacción se denomina *exo*.

Si la reacción se efectúa bajo condiciones de control cinético el isómero mayoritario de la reacción es el *endo*. (producto de control cinético, *pcc*). Este aducto se forma más rápidamente que el aducto *exo* (producto de control termodinámico, *pct*) debido a que el estado de transición que lo genera presenta interacciones orbitálicas secundarias que lo estabilizan:

interacción orbital secundaria

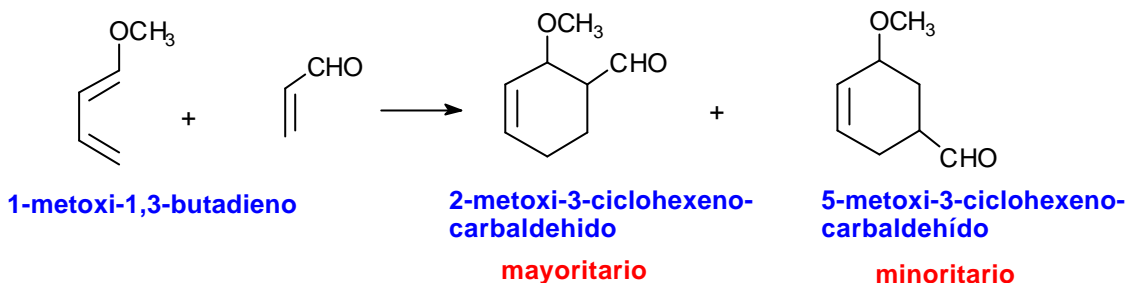


El producto *endo* se forma más rápidamente que el *exo*, pero en condiciones de control termodinámico el compuesto que se formará mayoritariamente es el *exo*, que es más estable que el *endo* porque tiene menos interacciones estéricas.

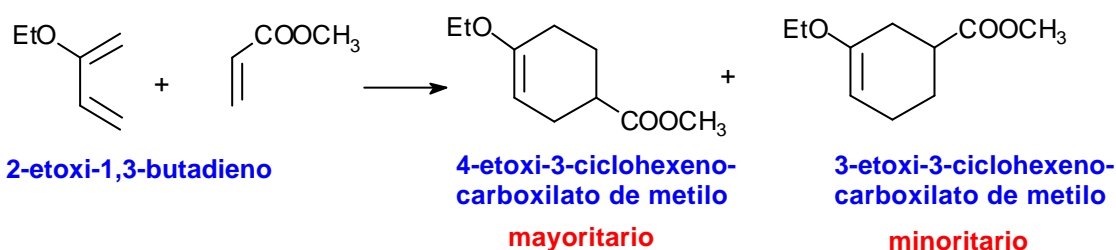


Regioselectividad en la reacción de Diels-Alder

En la reacción entre el 1-metoxi-1,3-butadieno y la acroleína se pueden formar dos productos de cicloadición: el 2-metoxi-3-ciclohexenocarbaldehído y el 5-metoxi-3-ciclohexenocarbaldehído. El primero de ellos es el producto mayoritario de la reacción:

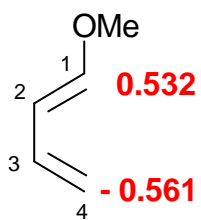


Por otra parte, la reacción Diels-Alder entre el 2-etoxi-1,3-butadieno y el acrilato de etilo proporciona mayoritariamente el 4-etoxi-3-ciclohexenocarboxilato de metilo.

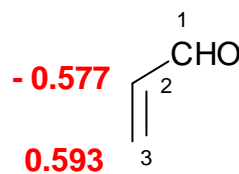


Por comparación con las reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática (S_{EAr}) se dice que las reacciones Diels-Alder son *orto* y *para* dirigentes. Esta preferencia de la reacción de Diels-Alder se puede explicar asumiendo que el estado de transición favorecido será el que presente una mayor interacción HOMO-LUMO, que es la que tiene lugar entre los átomos de carbono con los mayores coeficientes orbitálicos (en valor absoluto).

Los coeficientes orbitálicos del orbital molecular HOMO, en el 1-metoxi-1,3-butadieno, son 0.523 y -0.561 en C1 y C4 respectivamente. Los coeficientes orbitálicos del LUMO de la acroleína son -0.577 y 0.593 en C2 y C3 respectivamente. La orientación favorecida entre el dieno y el dienófilo es la que solapa el C4 del dieno (0.561 en valor absoluto) con el C3 del dienófilo (0.593).

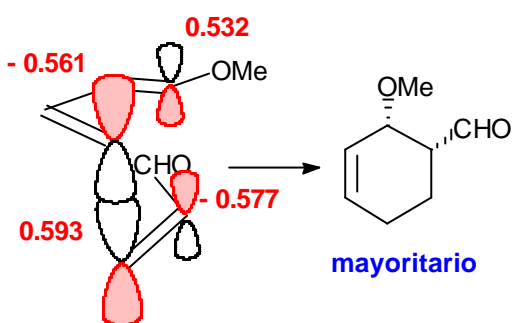


1-metoxi-1,3-butadieno

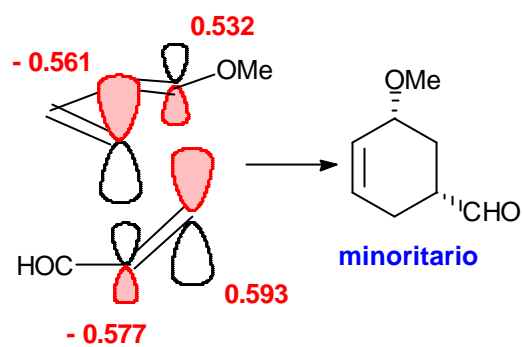


acroleína

aproximación *orto*

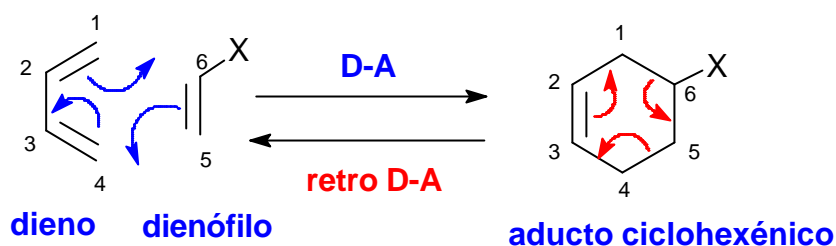


aproximación *meta*

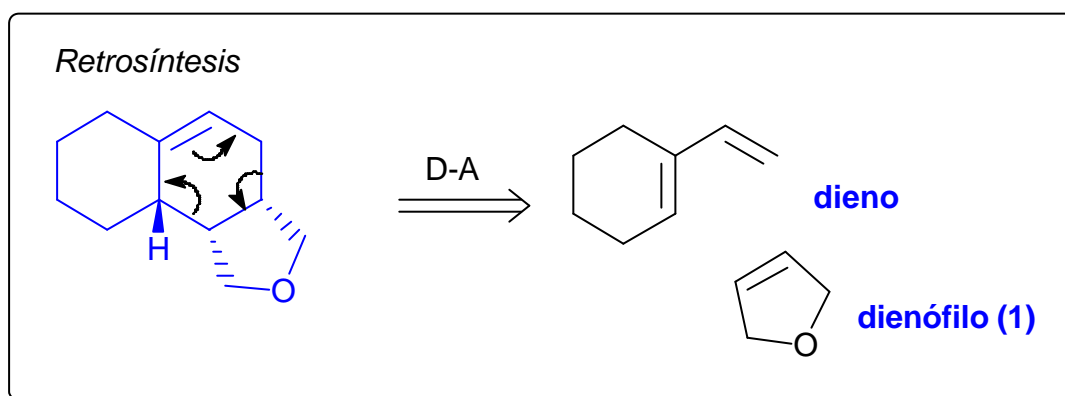


Desconexiones de aductos Diels-Alder.

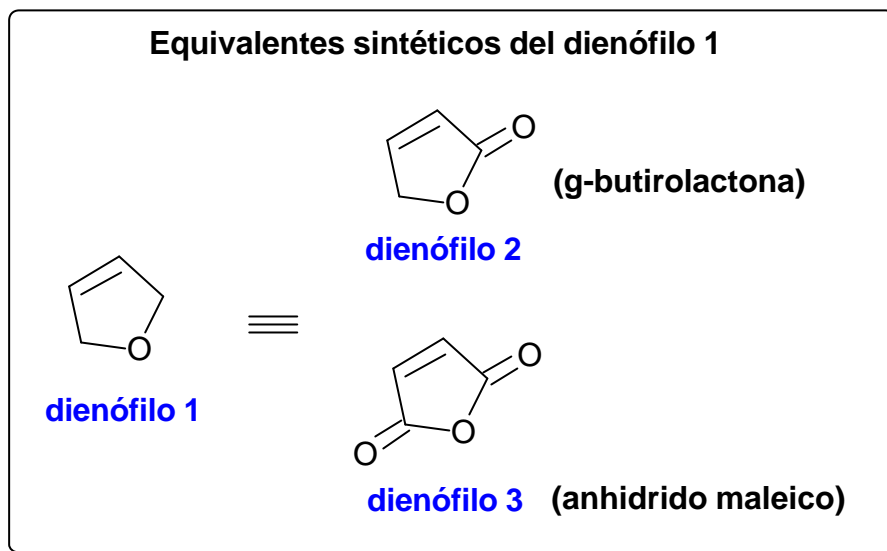
Las reacciones de Diels-Alder originan anillos ciclohexénicos. Para proponer el producto de la reacción y la posición correcta de los nuevos enlaces σ y π es aconsejable seguir el movimiento de los electrones mediante flechas. Del mismo modo se puede desconectar un anillo ciclohexénico al dieno y al dienófilo originales mediante la ayuda de flechas tal y como se describe en el siguiente esquema.



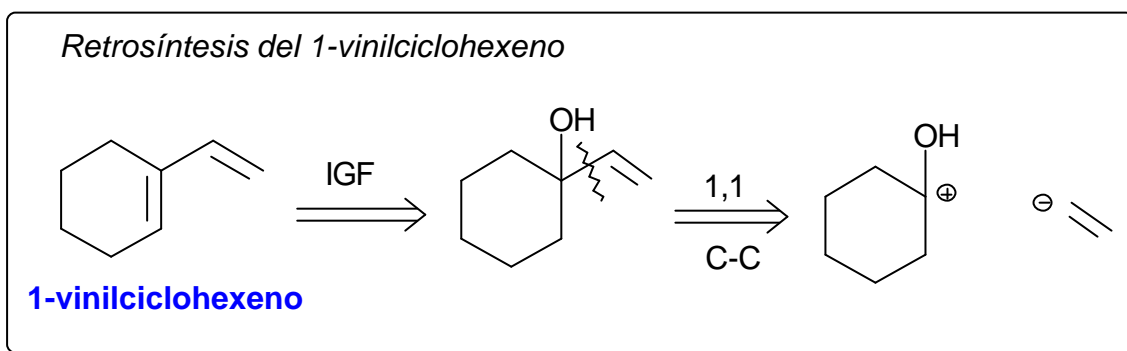
El compuesto tricíclico que se indica a continuación se puede desconectar, mediante la metodología anterior, al dieno y al dienófilo que se indican en el esquema:



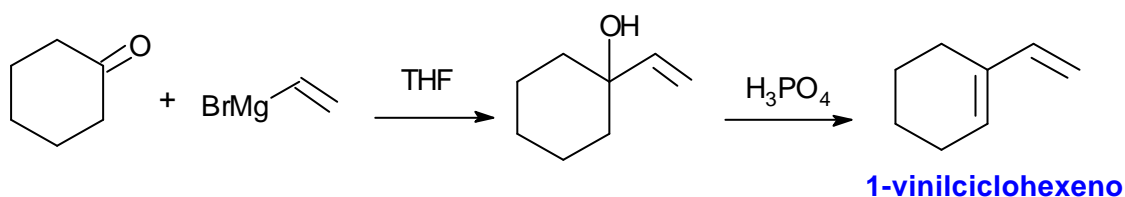
El problema de esta desconexión es que surge un dienófilo (compuesto 1) que es un mal dienófilo porque el doble enlace no está conjugado con un grupo electrón-atrayente. Si se emplea este compuesto en la reacción de Diels-Alder el rendimiento de la reacción será, casi con toda seguridad, muy bajo. Una alternativa podría ser la lactona **2**, o bien el compuesto **3**, que es el anhídrido maleico. Este último compuesto podría ser incluso superior al compuesto **2**, porque al ser un dienófilo simétrico no planteará problemas de regioselectividad.



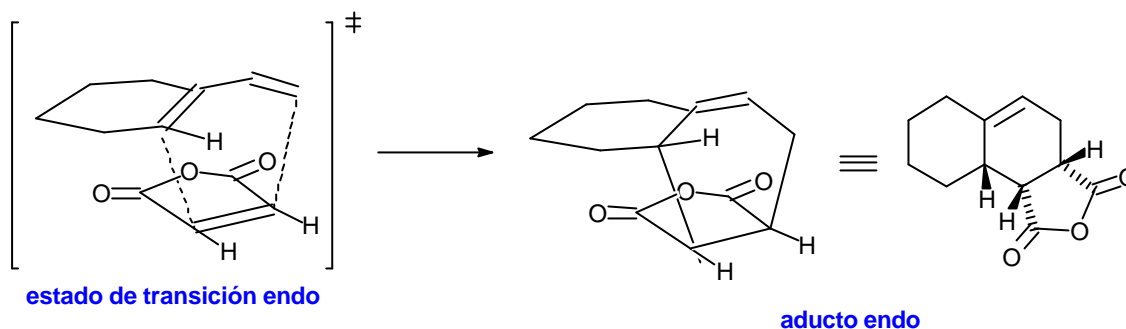
Por otra parte, el dieno que surge de la desconexión, el 1-vinilciclohexeno, se puede analizar del modo que se indica a continuación:



La síntesis de este compuesto sería:

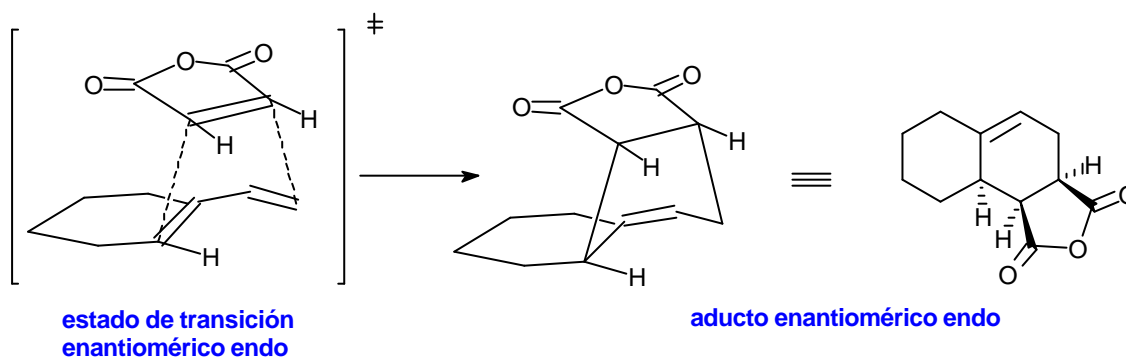


La reacción de Diels-Alder entre el 1-vinilciclohexeno y el anhídrido maleico, en condiciones de control cinético, dará lugar estereoselectivamente al producto *endo* tal y como se describe a continuación:



La reacción de Diels-Alder anterior genera, de forma estereocontrolada tres nuevos centros asimétricos. Para poner de manifiesto la potencialidad sintética de esta reacción hay que tener en cuenta que en una reacción en la que se originen tres nuevos estereocentros se pueden formar un total de 8 estereoisómeros (2^3). La reacción anterior sólo forma dos: el que está dibujado en el esquema y su enantiómero.

La formación del enantiómero es inevitable. Como el dieno y el dienófilo son aquirales el producto de la reacción es una mezcla racémica. El otro enantiómero se forma mediante la orientación alternativa:



El producto final se obtendrá a partir del aducto Diles-Alder por reducción con LiAlH_4 , lo que proporcionará un diol, que mediante deshidratación catalizada por ácidos dará lugar al anillo de tetrahidrofuránico:

