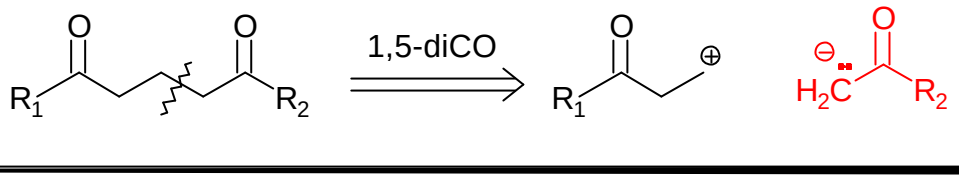
Tema 9.- Compuestos 1,5-difuncionalizados. Reacción de adición de Michael y reacción de anelación de Robinson. Utilización de enaminas en la reacción de condensación de Michael. Síntesis de anillos de seis miembros mediante las reacciones de anelación de Robinson y Diels-Alder. Síntesis de anillos de seis miembros mediante la reducción de compuestos aromáticos: reducción de Birch.

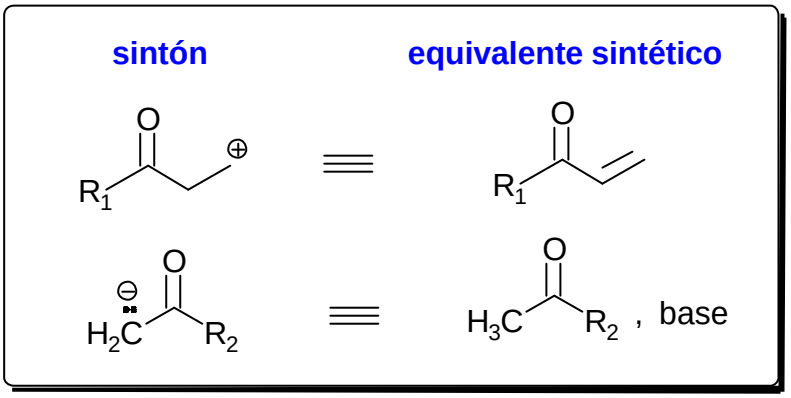
Compuestos 1,5-difuncionalizados. Reacción de adición de Michael.

Un compuesto carbonílico 1,5-difuncionalizado se puede desconectar del modo que se indica a continuación:

Desconexión de un compuesto 1,5-difuncionalizado

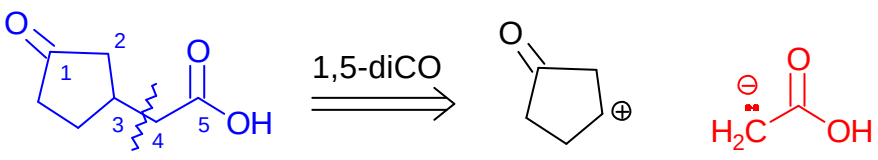


Los equivalentes sintéticos de los dos sintones son:



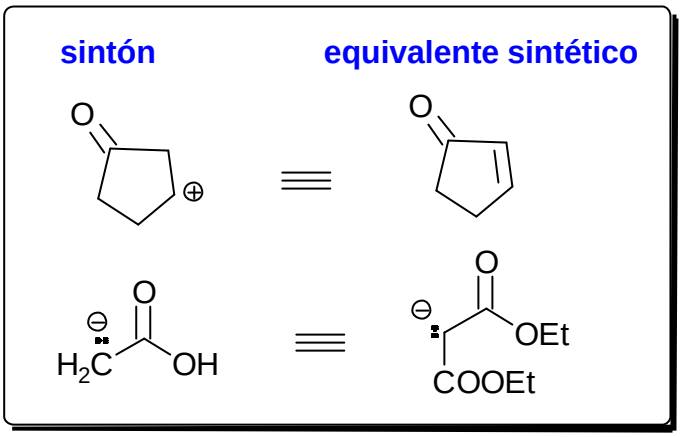
La desconexión se basa en la adición conjugada de Michael, que es la reacción de adición conjugada de aniones enolato a compuestos carbonílicos α,β-insaturados. A continuación se indica la desconexión de un compuesto 1,5-dicarbonílico derivado de ciclopentanona:

Retrosíntesis de un cetoácido 1,5-difuncionalizado



El equivalente sintético del sintón catiónico tiene que ser la ciclopentenona. Para el sintón aniónico el equivalente sintético no es tan

evidente. En el tema 6 se estudiaron los conceptos que permiten controlar la regioselectividad en las adiciones de nucleófilos a sistemas carbonílicos α,β-insaturados y análogos. Allí se vio que los aniones enolato duros, que son los que no deslocalizan eficientemente la densidad electrónica, tienden a atacar a los compuestos carbonílicos α,β-insaturados de forma directa (adición 1,2), mientras que los aniones enolato blandos, como los derivados de ésteres de ácido malónico y de ácido acetilacético, tienden a atacar a los compuestos carbonílicos α,β-insaturados de forma conjugada (adición 1,4). Por tanto, el equivalente sintético que hay que elegir para el sintón aniónico $^{(-)}CH_2COOH$ tiene que ser el anión derivado de un éster de ácido malónico.

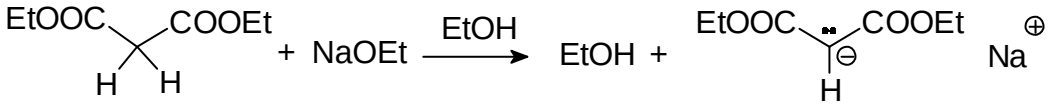


La síntesis del compuesto se formularía del siguiente modo.

Síntesis

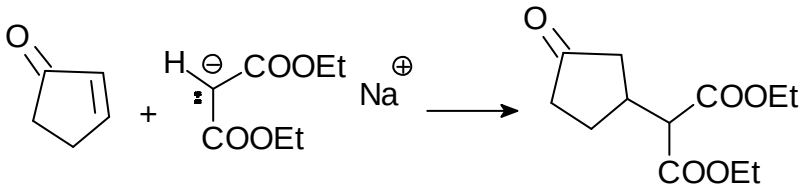
1º. Ionización del malonato de dietilo.

El malonato de dietilo se convierte en su base conjugada por reacción con NaOEt en EtOH.



2º. Adición conjugada del nucleófilo blando a la ciclopentenona.

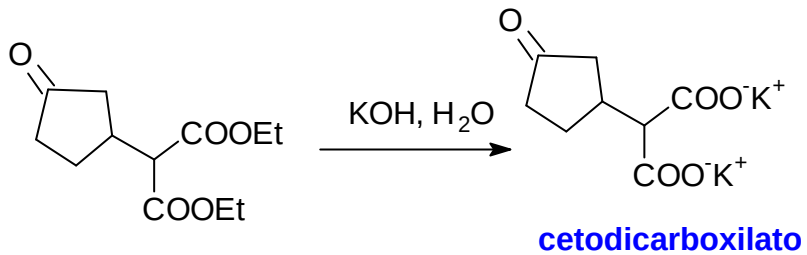
El anión derivado del malonato de dietilo es un nucleófilo blando y se adiciona de forma conjugada (adición de Michael) a la ciclopentenona para dar un cetodiéster.



cetodiéster

3º. Saponificación del cetodiéster.

Para obtener el cetoácido deseado hay que eliminar uno de los grupos carboxilo. Esto se lleva a cabo por reacción de saponificación de los grupos éster del cetodiéster. Normalmente este tipo de transformaciones se consiguen mediante reacción con una disolución acuosa de KOH acuosa, lo que proporciona, en el caso de cetodiéster, un cetodicarboxilato potasico.

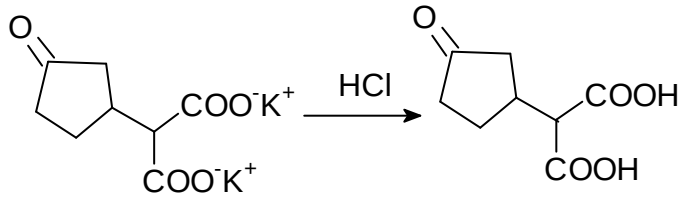


cetodiéster **cetodicarboxilato potásico**

4º. Hidrólisis ácida y descarboxilación.

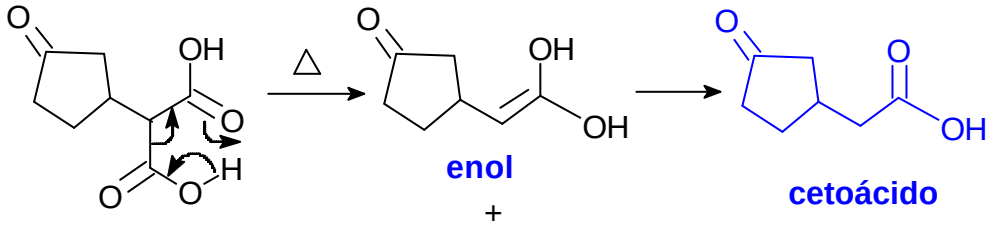
La hidrólsis ácida de la mezcla de saponificación transforma el dicarboxilato potásico en un cetodiácido. El calentamiento de este compuesto provoca la reacción de descarboxilación y la obtención, vía enol, del cetoácido deseado.

a) Hidrólisis ácida del dicarboxilato



dicarboxilato **cetodiácido**

b) Reacción de descarboxilación del cetodiácido

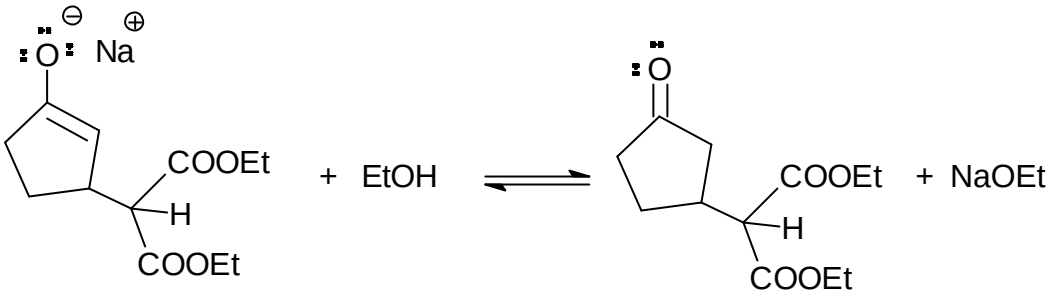


cetodiácido **enol** + CO_2 **cetoácido**

La reacción de adición de Michael del malonato de dietilo a la ciclopentenona sigue el siguiente mecanismo:

1º. Adición conjugada del anión del malonato de dietilo a la ciclopentenona:

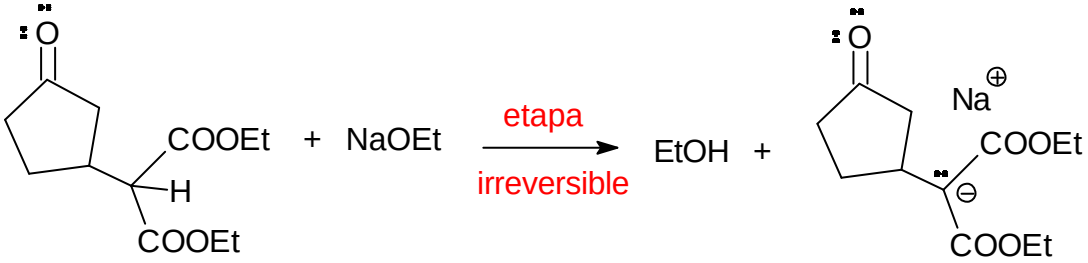
La adición del anión del malonato de dietilo al sistema enónico genera un anión enolato que se convierte en el cetodiéster mediante reacción de protonación con el EtOH.



anión enolato **cetodiéster**

2º. Desprotonación irreversible del sistema de diéster.

La adición conjugada de Michael del anión de malonato no se lleva a cabo en presencia de cantidades catalíticas de base sino en presencia de cantidades estequiométricas. Los dos pasos anteriores del mecanismo de adición son procesos reversibles pero si se ha adicionado al medio de reacción 1 equivalente de NaOEt, se produce la ionización irreversible de la parte de diester, tal y como se indica en a continuación:

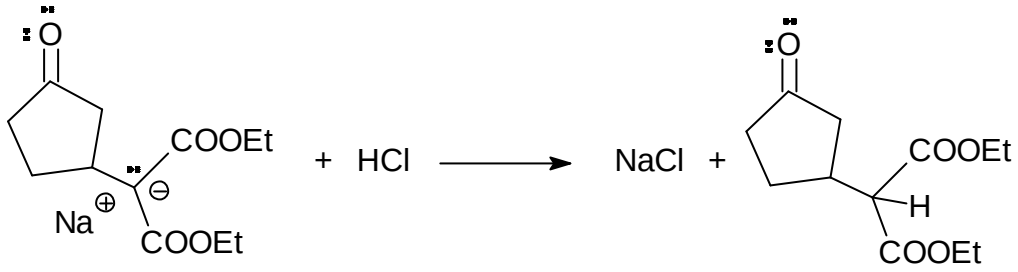


cetodiéster **base conjugada**

La reacción anterior posee una constante de equilibrio elevada y desplaza todos los equilibrios hacia la derecha. Por tanto, el producto de la reacción de adición conjugada del anión del malonato no es el cetodiéster sino su base conjugada.

3º. Hidrólisis ácida de la mezcla de reacción.

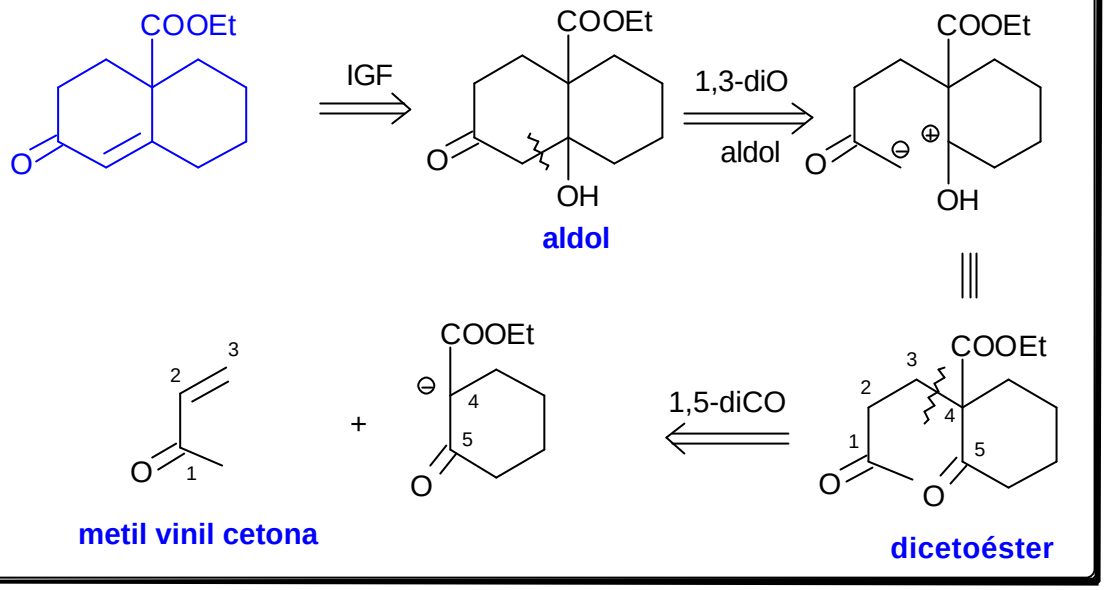
Finalmente, para obtener el compuesto neutro se lleva a cabo una hidrólisis ácida de la mezcla de reacción, lo que provoca una protonación rápida e irreversible de todas las bases presentes en el medio:


O
COOEt
Na
COOEt
+ HCl
NaCl +
O
COOEt
H
COOEt

La reacción de anelación de Robinson

Supongamos que se desee sintetizar el cetoéster bicíclico cuya retrosíntesis se indica a continuación:

Retrosíntesis de un cetoéster bicíclico

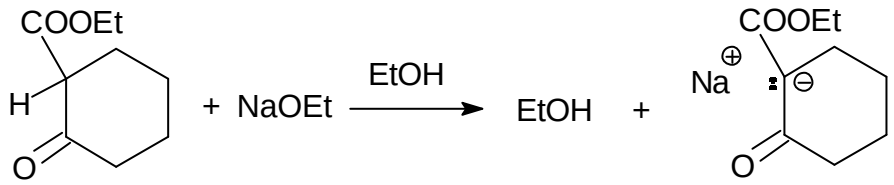


El compuesto bicíclico contiene un sistema de enona que se puede desconectar, a través del aldol, a un dicetoéster. Este intermedio presenta una relación 1,5-dicarbonílica que se desconecta a una cetona insaturada, la metil vinil cetona, y a un nucleófilo blando, que es el anión derivado de la 2-etoxicarbonilciclohexanona.

La síntesis se podría plantear del siguiente modo.

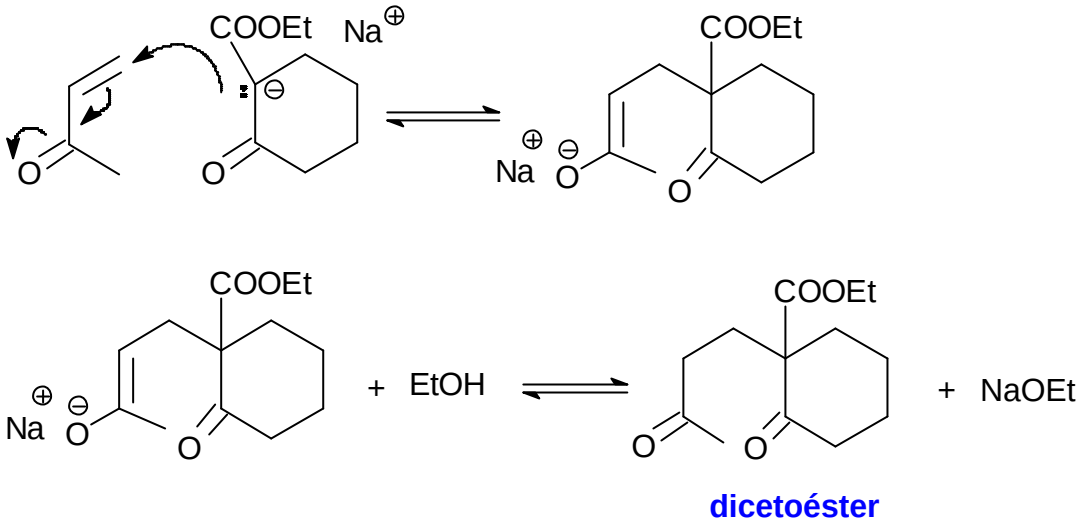
1º. Generación del nucleófilo blando.

En primer lugar se generaría la especie nucleofílica mediante la reacción de ionización de la 2-etoxicarbonilciclohexanona con etóxido sódico.



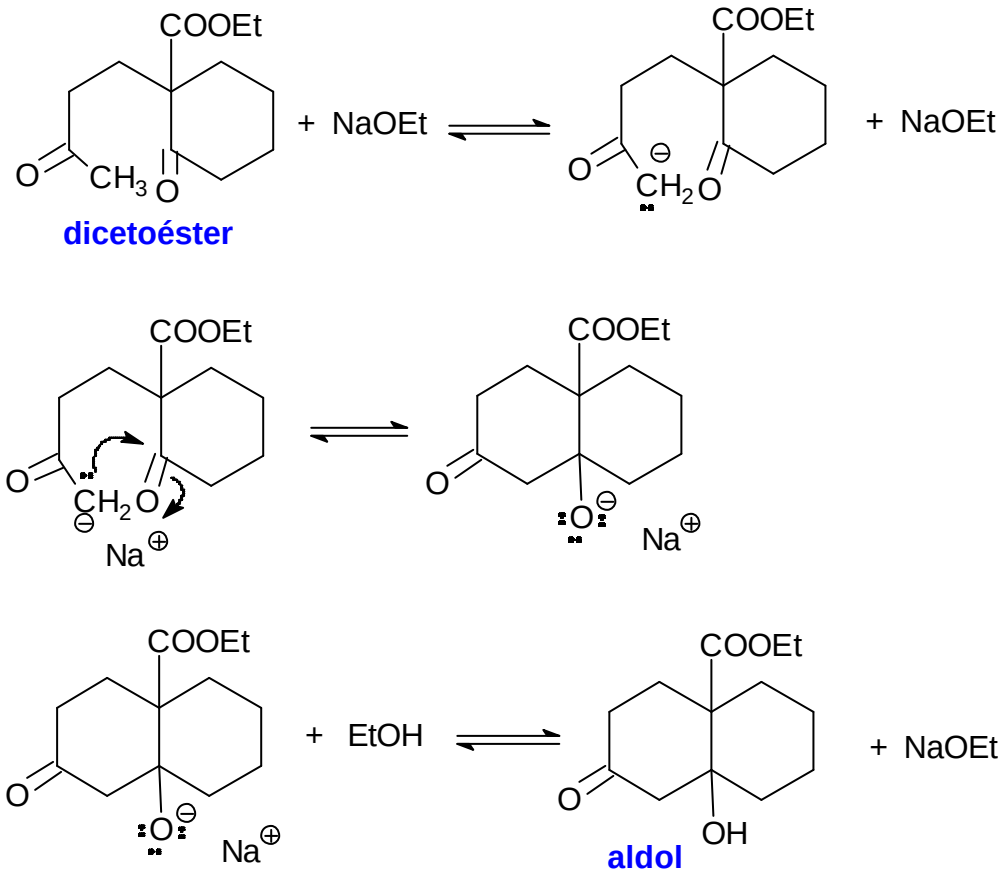
2º. Adición de Michael a la metil vinil cetona.

La segunda etapa del proceso sintético sería la reacción de adición de tipo Michael del enolato derivado de la 2-etoxicarbonilciclohexanona a la metil vinil cetona:

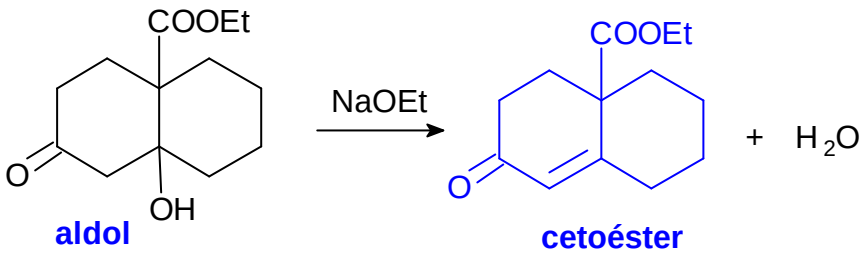


3º. Reacción de adición aldólica intramolecular (control mediante condiciones termodinámicas):

El dicetoéster generado en el proceso de adición de experimentaría una reacción aldólica intramolecular en el medio básico de la reacción. Si la reacción se lleva a cabo bajo condiciones de control termodinámico, la reacción aldólica intramolecular formará un anillo de seis eslabones, que por deshidratación, dará lugar al cetoéster deseado.



4º. Deshidratación del producto de adición aldólica intramolecular.

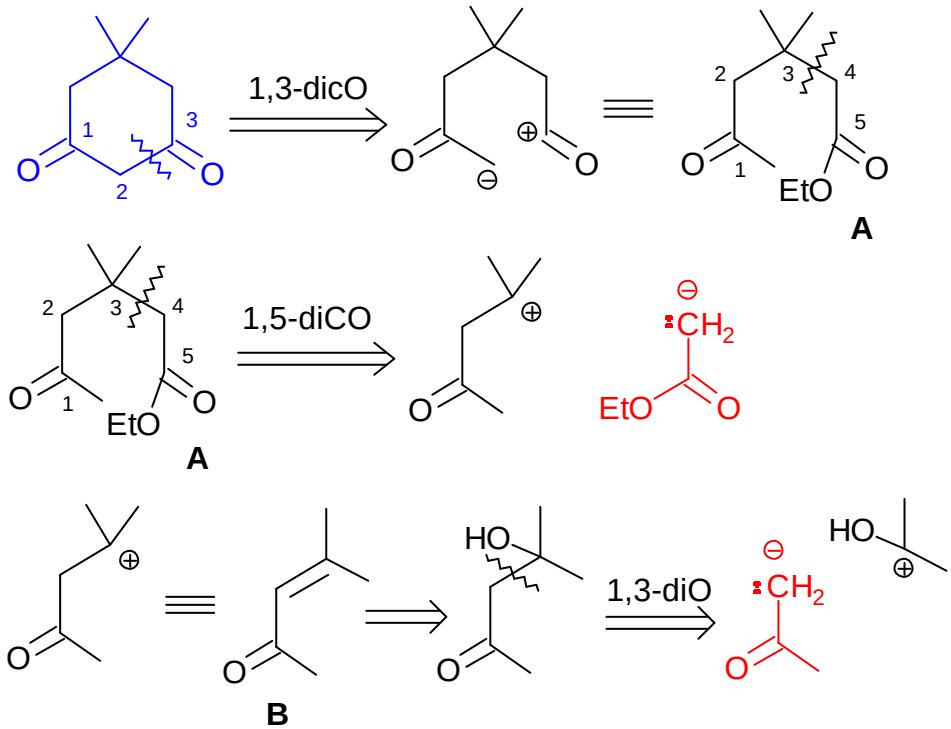


aldol **cetoéster**

Este método de síntesis de anillos ciclohexenónicos, mediante la reacción de Michael seguida de la reacción aldólica intramolecular, se conoce como **anelación de Robinson.**

Una estrategia sintética relacionada con el ejemplo anterior es la que utiliza la combinación adición de Michael/condensación de Claisen intramolecular para la síntesis de anillos. Esta metodología se puede ilustrar con la síntesis de la 5,5-dimetilciclohexan-1,3-diona, cuya retrosíntesis se indica en el siguiente esquema:

Retrosíntesis de la 5,5-dimetilciclohexan-1,3-diona



El análisis de la dicetona de partida permite su desconexión en el sistema 1,3-dicarbonílico. Esta operación lleva a un cetoéster acíclico (compuesto **A**)

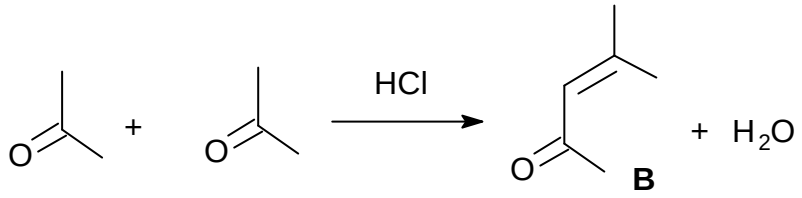
que presenta una relación 1,5-dicarbonílica, que se desconecta a un sintón aniónico, la base conjugada del acetato de etilo, y a un sintón catiónico cuyo equivalente sintético es una cetona α,β-insaturada (compuesto **B**). Este compuesto es el producto de autocondensación aldólica de la acetona.

Al plantear la secuencia sintética hay que tener en cuenta que la base conjugada del acetato de etilo es un nucleófilo duro. Para conseguir la adición conjugada hay que emplear otro equivalente sintético que tiene que ser la base conjugada del malonato de dietilo, que es un nucleófilo blando. Teniendo en cuenta estas consideraciones la síntesis sería:

Síntesis

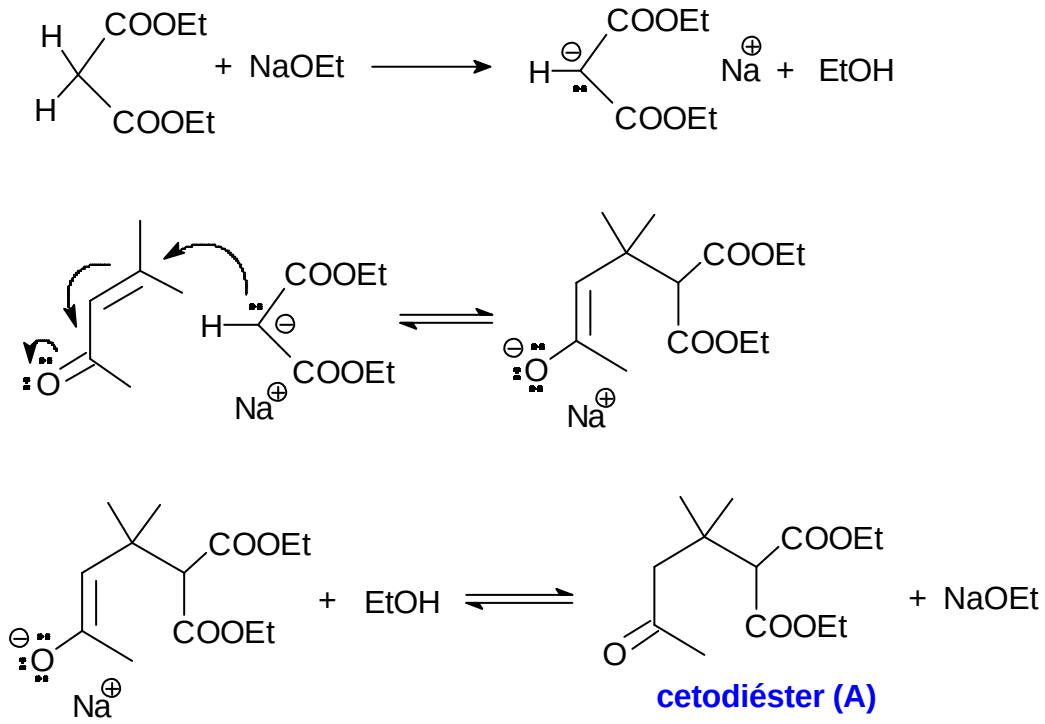
1º. Autocondensación aldólica de la acetona.

La síntesis se inicia con la autocondensación aldólica de la acetona. Esta reacción proporciona el compuesto carbonílico α,β-insaturado (compuesto **B**) necesario para el paso de adición conjugada:



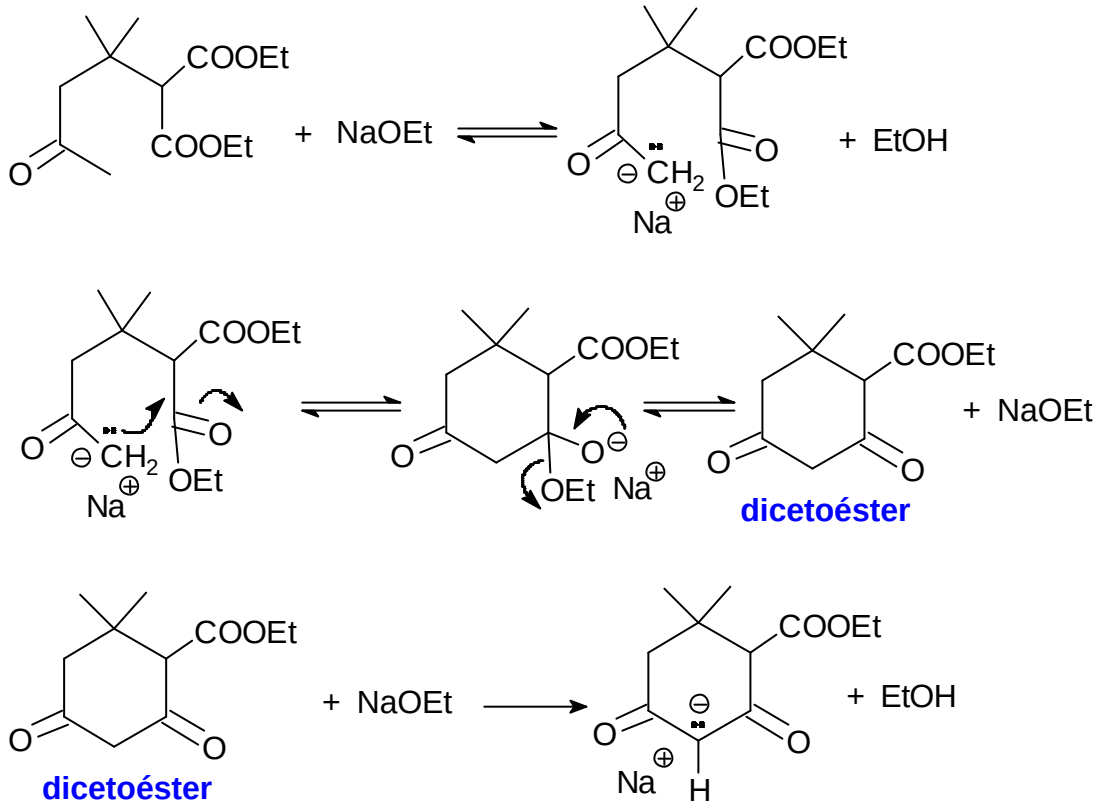
2º. Reacción de adición de Michael.

Para el paso de adición de Michael se procede en primer lugar a la ionización del malonato de dietilo por reacción con NaOEt. Este proceso proporciona el nucleófilo blando que se adiciona de forma conjugada a la enona para dar lugar al cetodiéster (compuesto **A**).



3º. Condensación de Claisen intramolecular.

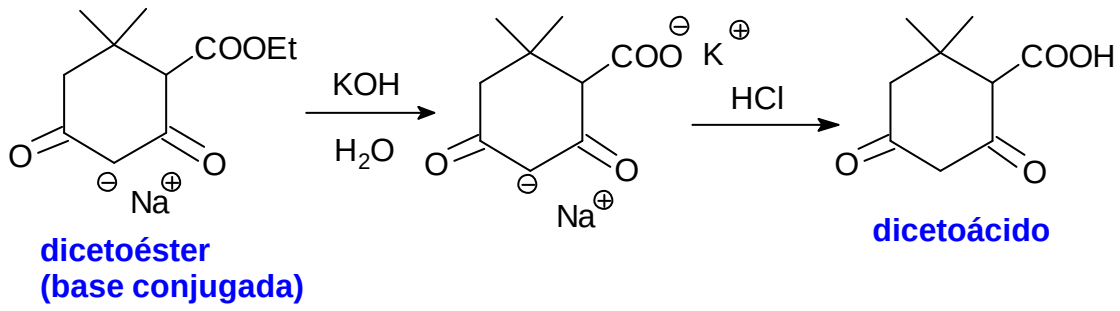
En el medio básico de la reacción, la parte de metilcetona se enoliza y ataca intramolecularmente al carbonilo del grupo éster, iniciándose así la reacción de condensación de Claisen. El producto de esta reacción es un sistema 1.3-dicetónico que en el medio básico este compuesto se ioniza a su base conjugada.



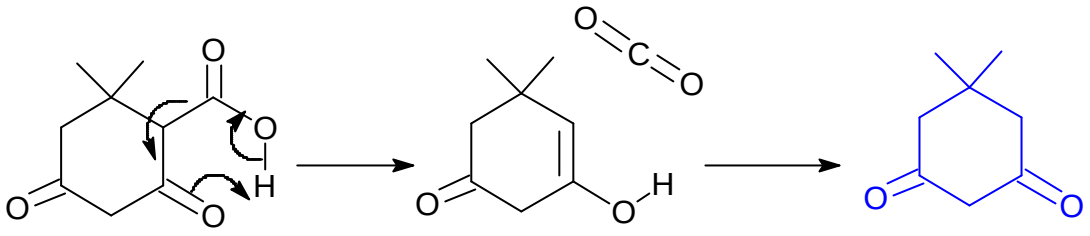
Los siguientes pasos del proceso sintético son la saponificación de la parte de ester etílico seguida de la hidrólisis ácida y de la descarboxilación. El esquema de síntesis de estos tres procesos se indica a continuación:

4º. Saponificación, hidrólisis ácida y descarboxilación:

La saponificación seguida de hidrólisis ácida proporciona un dicetoácido:



La descarboxilación del dicetoácido conduce, vía enol, a la dicetona cíclica:



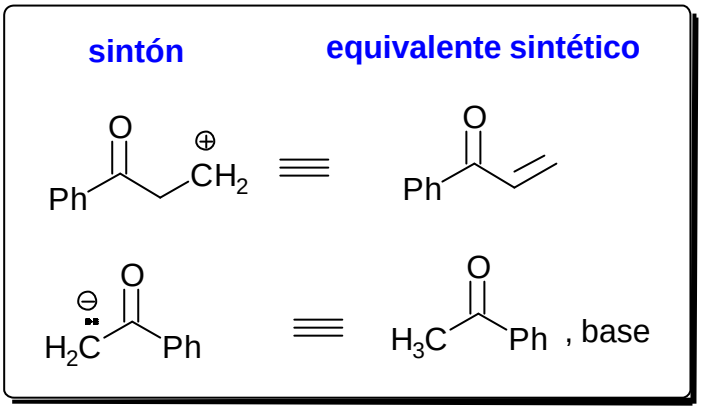
dicetoácido **cetoenol** **dicetona**

Utilización de enaminas en la reacción de condensación de Michael

La 1,5-difenil-1,5-pentanodiona es un compuesto 1,5-dicarbonílico que se puede analizar del siguiente modo:

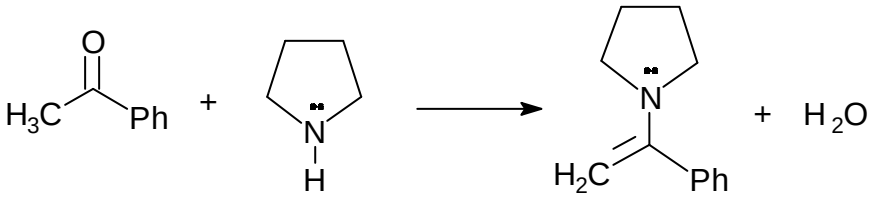
Retrosíntesis de la 1,5-difenil-1,5-pentanodiona

Los equivalentes sintéticos serían la fenil vinil cetona y la base conjugada de la acetofenona.

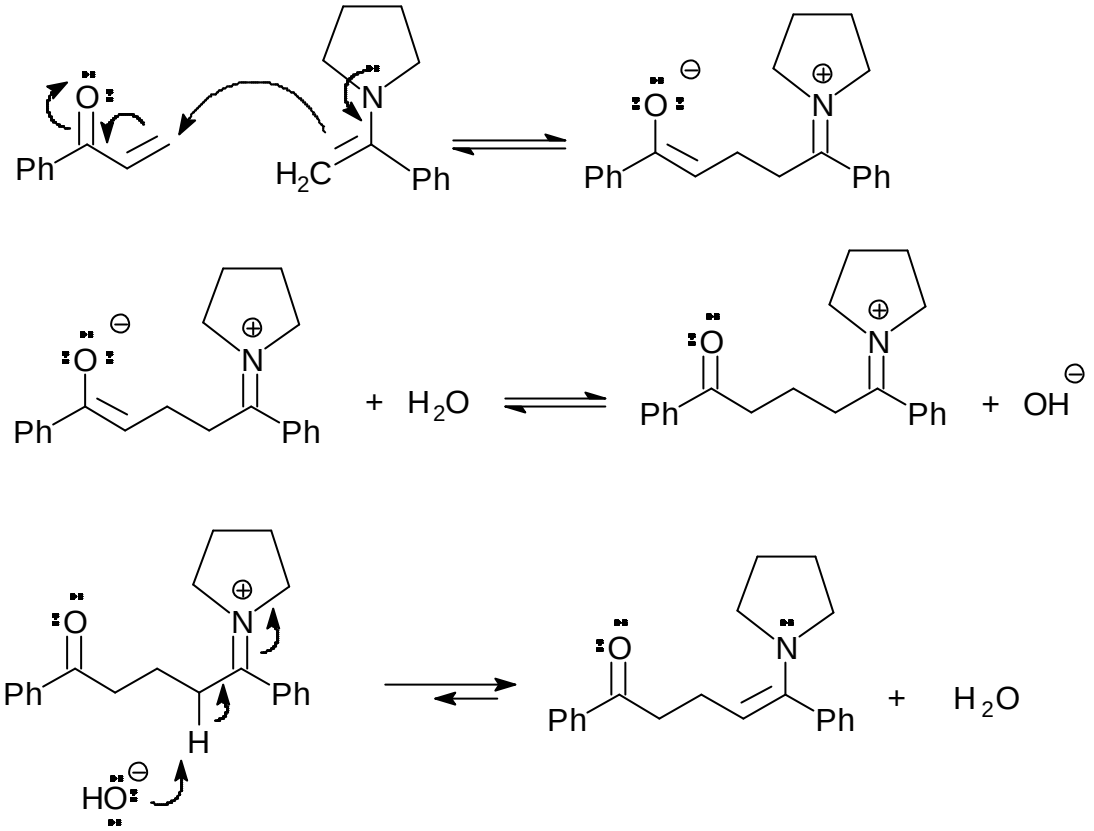


El problema de esta síntesis radica en la elección del equivalente sintético del sintón aniónico (-)CH_2COPh. Si se hace reaccionar la acetofenona con una base, por ejemplo KOH, se producirá la reacción de autocondensación aldólica. Este inconveniente se puede evitar mediante la conversión de la acetofenona en una enamina. Las enaminas no tienen tendencia a autocondensar y además son nucleófilos blandos que permiten el regiocontrol en la adición a los sistemas carbonílicos α,β-insaturados. Teniendo en cuenta lo que se acaba de explicar la síntesis se formularía del siguiente modo:

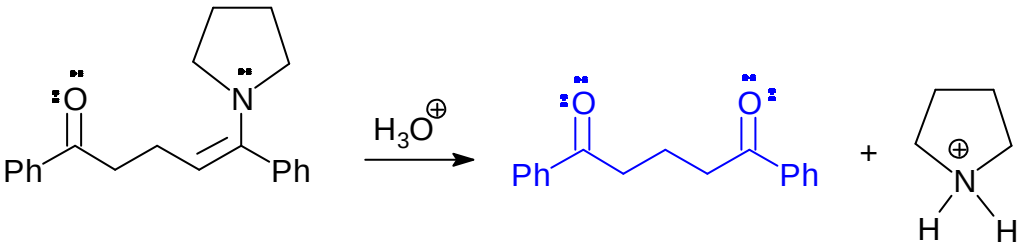
1º. Formación de la enamina.



2º. Adición Michael de la enamina a la fenil vinil cetona.

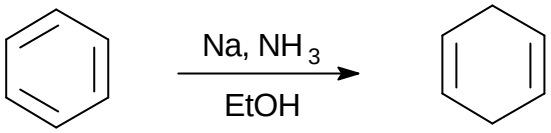


3º. Hidrólisis ácida de la mezcla de reacción.



La reducción de Birch

Los anillos aromáticos son difíciles de hidrogenar. Si se quiere efectuar una reacción de este tipo hay llevar a cabo la hidrogenación en presencia de catalizadores muy activos y bajo elevadas presiones de hidrógeno. En contraposición a estas condiciones tan duras de reacción, se puede conseguir la reducción parcial de anillos bencénicos aromáticos a sistemas 1,4-ciclohexadiénicos mediante la reacción con sodio en amoniaco líquido en presencia de un dador débil de protones.

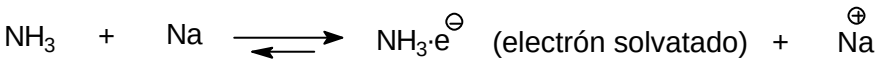


1,4-ciclohexadieno

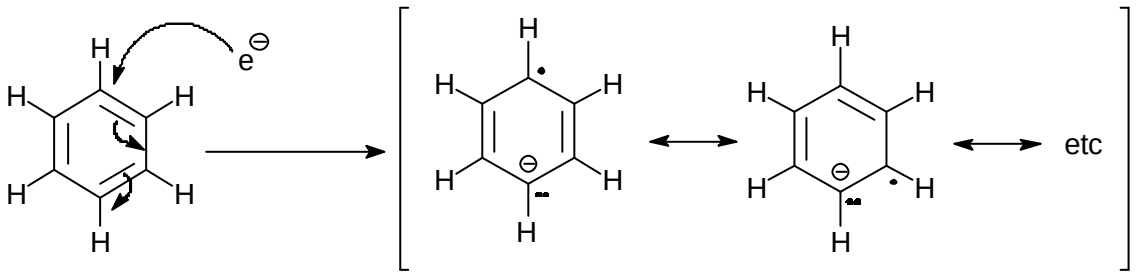
Esta reacción se conoce como reducción de Birch desde que el químico australiano A. J. Birch la descubriera en el año 1944.

El mecanismo de la reacción de reducción de Birch es semejante a la reducción de alquinos a alquenos *trans* con sodio en amoníaco líquído. La disolución de Na en NH_3 líquido genera una disolución azul de electrones solvatados que son los que inician el proceso de reducción generando un anión radicalario. Este intermedio se protona mediante una reacción ácido-base con el dador de protones, que usualmente es un alcohol. A continuación, tiene lugar una nueva etapa reductiva que forma un carbanión que, finalmente, en una etapa ácido-base, se protona por interacción con el alcohol. Este mecanismo se representa a continuación.

Mecanismo de la reducción de Birch

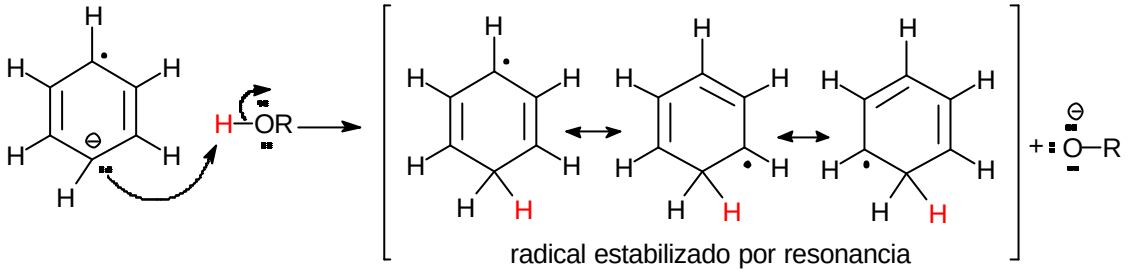


1º. Etapa de reducción.

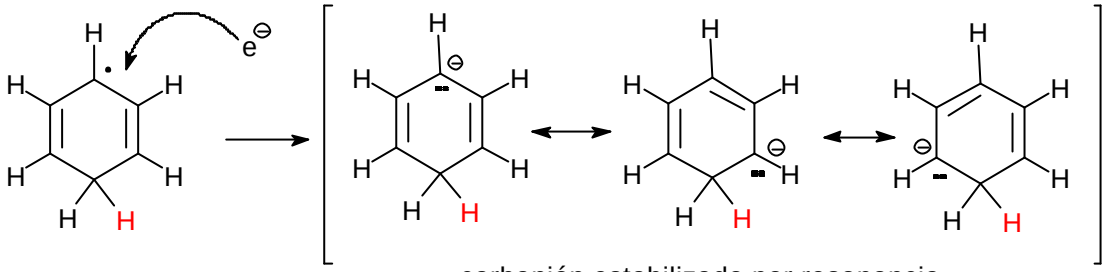


anión radical estabilizado por resonacia

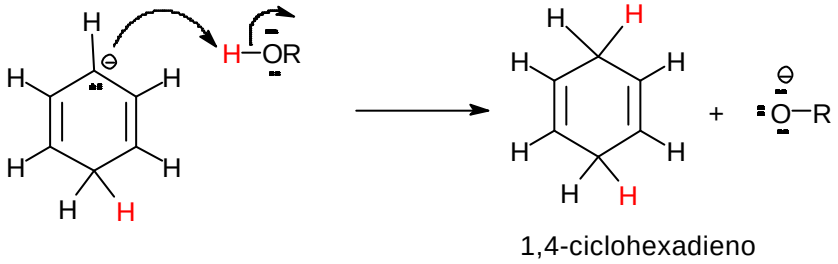
2º. Etapa ácido-base.



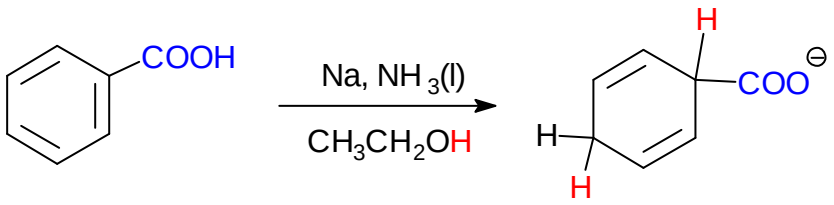
3. etapa de reducción



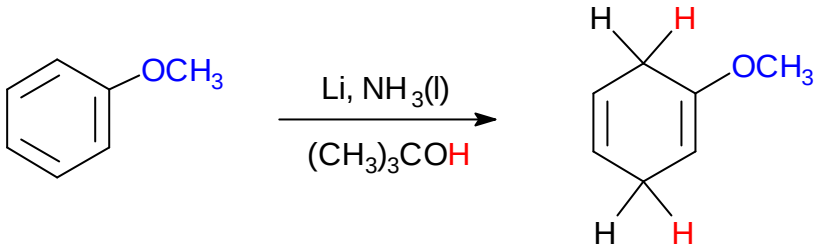
4. etapa ácido-base



Los dos átomos de carbono que se reducen pasan por intermedios aniónicos. Por tanto, con anillos bencénicos que contengan sustituyentes electrón-atrayentes, que estabilizan a los carbaniones, la reducción de Birch tiene lugar sobre los átomos del anillo bencénico enlazados a estos sustituyentes.

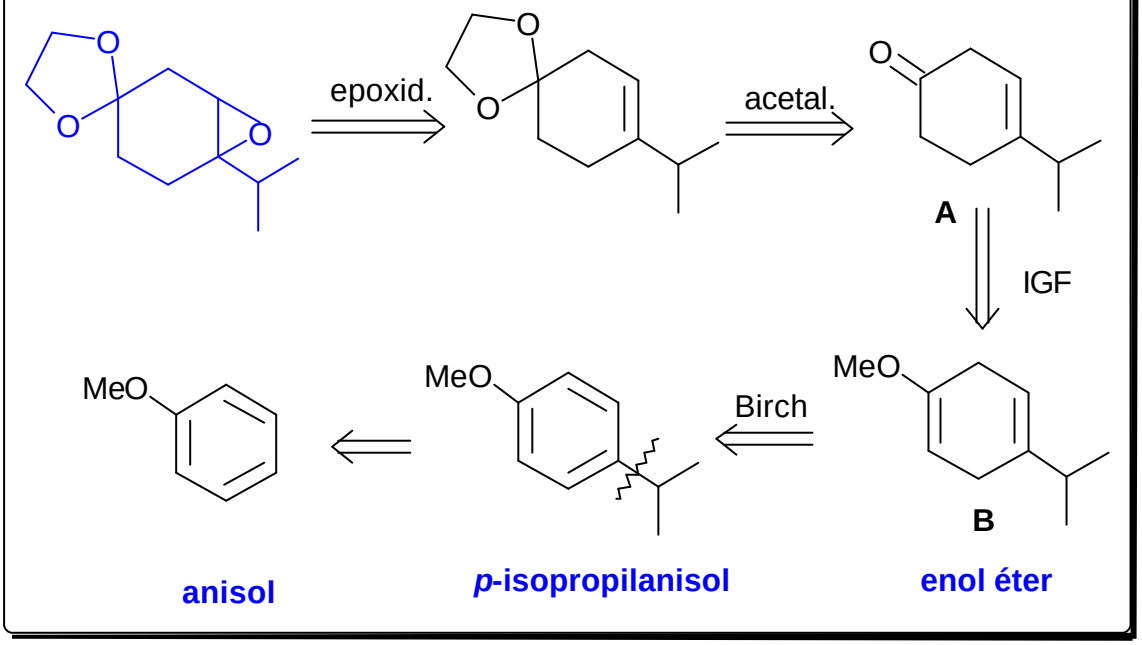


Por el contrario, si el anillo aromático contiene grupos donadores de elctrones, la reducción de Birch no tiene lugar sobre el carbono del anillo bencénico enlazado a este tipo de sustituyentes.



El epóxido que se indica a continuación es un ejemplo de la aplicación de la reducción de Birch en síntesis orgánica. La retrosíntesis del compuesto es la siguiente:

Retrosíntesis de un epóxido

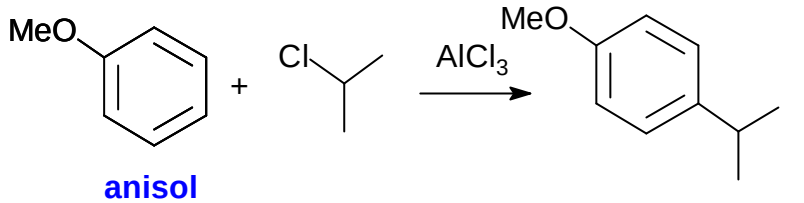


La retrosíntesis se inicia con la desconexión del anillo oxiránico. Esta operación conduce a un anillo ciclohexénico que, por desconexión de la función acetálica lleva a la 4-isopropil-3-ciclohexen-1-ona (A). Este compuesto se podría obtener a partir del enol éter **B** que se indica en el esquema. El enol éter presenta un anillo de tipo 1,4-ciclohexadiénico que se puede sintetizar mediante la reducción de Birch del *p*-isopropilanisol. Este compuesto se podría preparar a partir del anisol mediante una reacción de alquilación de Friedel-Crafts.

La síntesis del compuesto se indica en el siguiente esquema.

1º. Síntesis del p-isopropilanisol mediante reacción S_EAr del anisol.

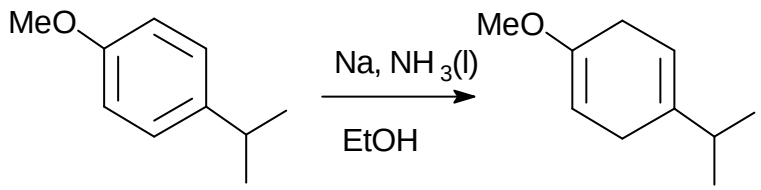
La secuencia sintética se inicia con la reacción de alquilación de Friedel-Crafts entre el anisol y el cloruro de isopropilo en presencia de un ácido de Lewis. El grupo metoxilo es *orto* y *para* dirigente. Como la especie electrofílica es relativamente voluminosa se obtiene mayoritariamente el producto de ataque en la posición *para*.



anisol **_p_-isopropilanisol**

2º. Reducción de Birch del p-isopropilanisol.

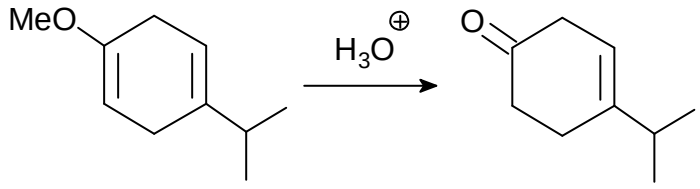
El *p*-isopropilanisol se somete a la reducción de Birch. El efecto orientador del metoxilo lleva a la obtención regioselectiva del enol éter que se indica en el esquema:



_p_-isopropilanisol **enol éter**

3º. Obtención de la cetona **A** mediante hidrólisis del enol éter.

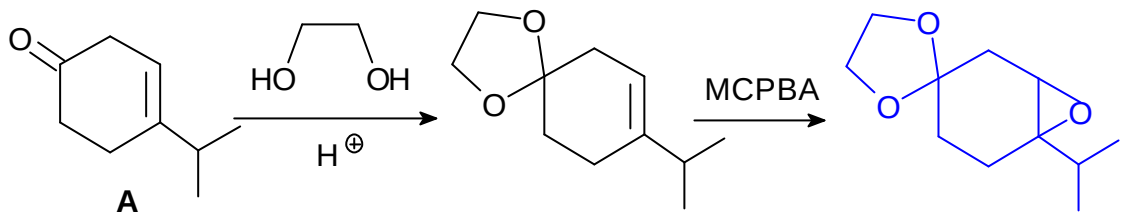
Los enol éteres se pueden convertir en los correspondientes compuestos carbonílicos mediante una reacción de hidrólisis ácida. Esto permite la obtención de la 4-isopropil-3-ciclohexen-1ona (compuesto A).



enol éter **A**

4º. Cetalización y epoxidación.

La cetalización de la cetona, con etilenglicol y un catalizador ácido, lleva a un etilenacetal. Finalmente, este compuesto, por epoxidación con acido *m*-cloroperoxibenzoico, proporciona el compuesto deseado.



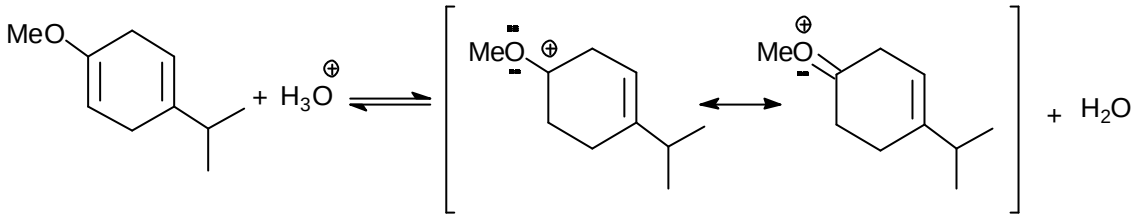
A

El mecanismo que explica la hidrólisis ácida de los enol éteres se indica en el siguiente esquema:

Mecanismo de la hidrólisis ácida del enol éter

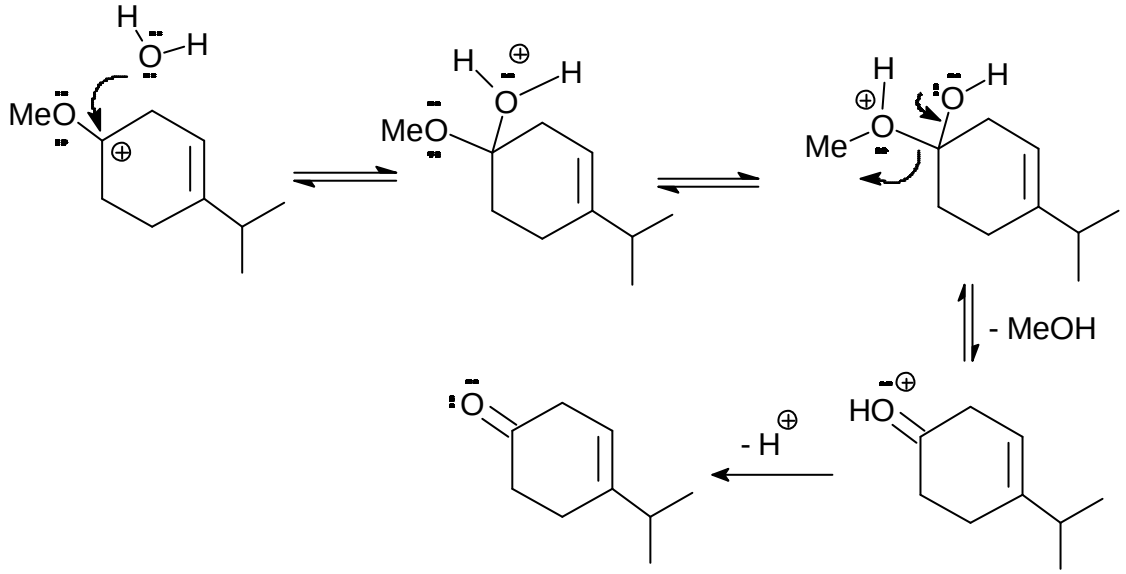
1º. Protonación regioselectia del doble enlace.

El mecanismo se inicia con la protonación regioselectiva del doble enlace del sistema de enol éter. Esta protonación conduce a un carbocatión que se estabiliza eficientemente por resonancia con el átomo de oxígeno.



carbocatión estabilizado por resonancia

2º. Ataque nucleofílico del H_2O al carbocatión seguida de eliminación de metanol:

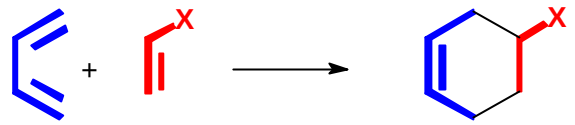


El ataque nucleofílico del agua al carbocatión lleva a un intermedio que, mediante un intercambio protónico, expulsa metanol para dar lugar a la cetona protonada. Este compuesto pierde el protón para dar lugar a la cetona neutra. Todas las reacciones son de equilibrio, excepto la última reacción que tiene una constante de equilibrio muy alta, lo que provoca el desplazamiento hacia la derecha de todos los equilibrios anteriores.

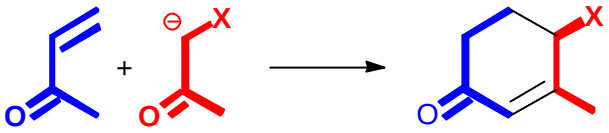
Síntesis de anillos ciclohexánicos

El siguiente esquema reúne las reacciones que se han visto hasta ahora en el curso y que permiten la síntesis de anillos ciclohexánicos:

1º Reacción de Diels-Alder

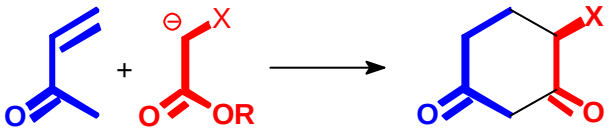


2º. Reacción de anelación de Robinson

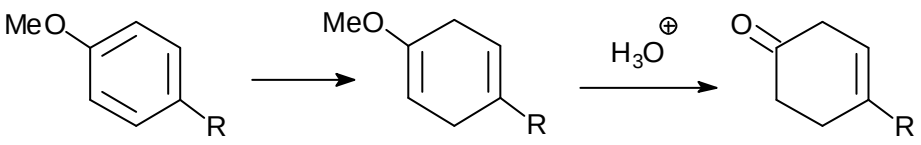


X = grupo electrón-atrayente

3º. Adición Michael/condensación de Claisen



X =grupo electrón-atrayente

La reacción de reducción de Birch estrictamente no crea el anillo ciclohexánico como los otros tres métodos anteriores**.** Sin embargo, puede ser un método muy útil para la preparación de determinados compuestos ciclohexanónicos con la estructura general indicada en el siguiente esquema.

4º Reducción de Birch