

Química orgánica general en problemas

Manual para la resolución de ejercicios
de síntesis orgánica

Sonia Merino Guijarro
Enrique Díez Barra



Química orgánica general en problemas

**Manual para la resolución de ejercicios
de síntesis orgánica**

Química orgánica general en problemas

**Manual para la resolución de ejercicios
de síntesis orgánica**

*Sonia Merino Guijarro
Enrique Díez Barra*



Ediciones de la Universidad
de Castilla-La Mancha

Cuenca, 2020

- © de los textos: sus autores.
- © de las imágenes: sus autores.
- © de la edición: Universidad de Castilla-La Mancha.

Edita: Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha.

Colección MANUALES DOCENTES n.º 23.



Esta editorial es miembro de la UNE, lo que garantiza la difusión y comercialización de sus publicaciones a nivel nacional e internacional.

ISBN: 978-84-9044-412-2

doi: http://doi.org/10.18239/manuales_2020.23.00

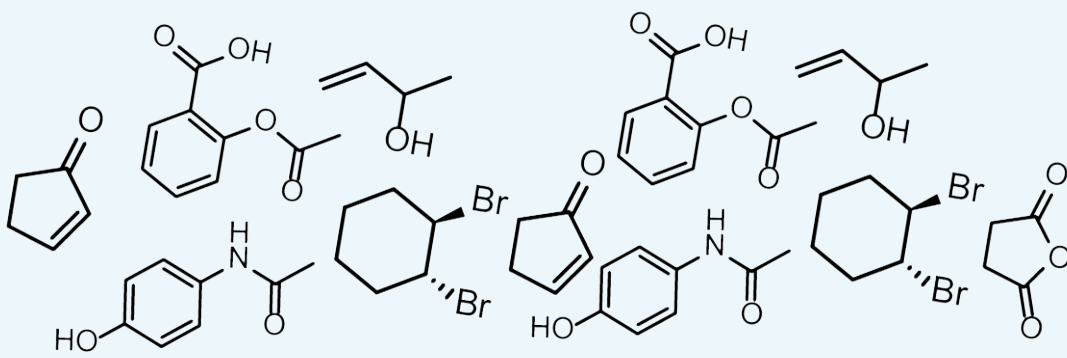


Esta obra se encuentra bajo una licencia internacional Creative Commons CC BY 4.0. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra no incluida en la licencia Creative Commons CC BY 4.0 solo puede ser realizada con la autorización expresa de los titulares, salvo excepción prevista por la ley. Puede Vd. acceder al texto completo de la licencia en este enlace: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>

Hecho en España (U.E.) – *Made in Spain (E.U.)*

ÍNDICE

Presentación	9
1. El esqueleto hidrocarbonado	13
1.1. Se mantiene intacto	13
1.2. Sufre un reordenamiento	16
1.3. Es necesario construirlo	18
2. Los centros quirales, ¡buena pista!	29
2.1. Moléculas con un solo centro quiral	30
2.2. Moléculas con dos centros quirales	34
3. Los sistemas aromáticos, plataformas versátiles	39
3.1. Sustitución electrófila aromática	39
3.2. Haluros de arilo, ¡más atractivos que lo que aparentan!	45
3.3. Sales de diazonio, ¡para todo!	48
4. Subestructuras, ¡pistas claras!	55
4.1. C-C-O (resto de etanol)	55
4.2 C-COOH (resto de ácido acético)	58
4.3. C-CO-CH ₃ (resto de acetona)	64
5. Ciclos/Cadenas, ¡siempre conectados!	71
5.1. Reacción de Diels-Alder	71
5.2. Formación de ciclos	73
5.3. Apertura de ciclos	77
6. De todo un poco	81
7. Pistas para la resolución de ejercicios propuestos	95



PRESENTACIÓN

La aplicación de la reactividad de los diversos grupos funcionales de la Química Orgánica para sintetizar nuevas moléculas es una actividad que genera una cierta dificultad a buena parte del alumnado del grado de Química. Conocer los reactivos que provocan transformaciones de grupos funcionales, lo que habitualmente se conoce como reactividad, suele manejarse con relativa facilidad. Así, identificar los oxidantes concretos para transformar alcoholes en aldehídos o en ácidos forma parte del conocimiento directo, de un pequeño ejercicio de memoria, de la gran mayoría del alumnado.

Por eso a preguntas del tipo, *¿qué se obtiene en la adición catalizada por ácidos de agua a 1-buteno?* las respuestas suelen ser correctas. Sin embargo, al preguntar *cómo puede obtenerse 2-butanol a partir de 1-buteno*, aumentan los fallos. Y ésta es una cuestión sencilla. Cuando la transformación, la síntesis, requiere dos pasos los errores crecen notablemente. Si se pregunta, *completa la siguiente secuencia de reacciones: 1) 2-bromobutano con magnesio en éter, y 2) reacción con acetona*, la gran mayoría indicará que el primer producto es el magnesiano y el producto final el 2,3-dimetil-2-pentanol. Ahora bien, si lo que se pregunta es *indique los reactivos necesarios para preparar 2,3-dimetil-2-pentanol a partir de 2-bromobutano*, se requiere ahora un ejercicio intelectual que va algo más allá del sólo uso de la memoria, se requiere conectar conocimientos, ¡y aplicarlos en el orden adecuado! El ejercicio sigue siendo fácil; ahora bien, si hay tres pasos de reacción, un esqueleto hidrocarbonado que construir o que cambia del producto inicial al final, la cuestión se complica bastante; ¡al menos eso parece cuando corregimos exámenes!

La estrategia para identificar qué pasos de reacción se necesitan realizar para completar una síntesis determinada, esa mezcla de conocimientos y su aplicación ordenada, ha sido ya estructurada hace tiempo y se reconoce bajo el término de análisis retrosintético. Existen muchos libros dedicados a este tema, y también asignaturas específicamente orientadas a su estudio. Sin embargo, cuando el alumnado se enfrenta a un primer curso de

Química Orgánica, en el que las cuestiones estructurales, nomenclatura, reactividad de una larga nómina de grupos funcionales, mecanismos de reacciones con sus intermedios y sus estados de transición, ocupan buena parte del temario no es posible adquirir una formación amplia en análisis retrosintético. Pero, por otra parte, la idea de que poder planificar síntesis no muy complejas es un instrumento didáctico poderoso para profundizar en el conocimiento de la reactividad, tiene un consenso muy amplio entre docentes de esta disciplina.

Cuando se opta en los cursos generales de Química Orgánica por un desarrollo de la reactividad de grupos funcionales, y también si se elige la fórmula de la descripción de la asignatura por tipos de reacción, los conocimientos sobre reactividad suelen quedar asociados al tema correspondiente, sea “haluros de alquilo”, sea “reacciones de adición nucleófila”. La síntesis por pasos requiere combinar tipos de sustratos y diversas reacciones; esto es, recorre de forma transversal los programas requiriendo al estudiante conectar conocimientos que ha visto dispersos a lo largo de un programa. Y como se indicaba, esto tiene consecuencias en los exámenes porque se requiere algo más que el uso de la memoria.

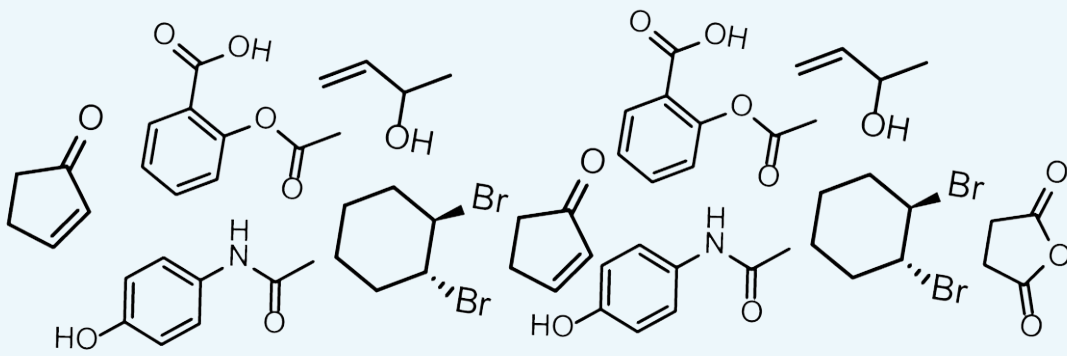
¿Podríamos, en un curso donde no se estudia análisis retrosintético, prescindir de plantear síntesis por pasos? Pensamos que no porque, de acuerdo con Cooper, Stowe, Crandell y Klymkowsky¹, saber (entiéndase, memorizar) algo es de poco valor a menos que esa información también pueda ser utilizada correctamente, es decir, aplicada con precisión en las situaciones apropiadas. Con demasiada frecuencia la información memorizada se confunde con conocimiento y se pretende regurgitar en los exámenes.

Este texto propone una aproximación sencilla a los esquemas de pensamiento (estrategia) y algunas pistas (táctica) para abordar, esperamos que con éxito, síntesis de moléculas. No se trata de un manual de análisis

¹ Organic Chemistry, Life, the Universe and Everything (OCLUE): A Transformed Organic Chemistry Curriculum. *J. Chem. Educ.* 2019, 96, 1858-1872

retrosintético sino de una herramienta que aúne distintos conocimientos distribuidos en un programa de Química Orgánica General que ayuden a contemplar la disciplina como un todo interconectado, con más análisis y menos memoria.

El manual se plantea en 5 capítulos estructurados, y un sexto cajón de sastre, en los que inicialmente se recogen algunas consideraciones estratégicas y/o tácticas para la síntesis. No se explican aquí las reacciones de los grupos funcionales, se parte de la consideración de que son conocidas previamente, sino que se ponen en valor algunas características de algunas de ellas para alcanzar el objetivo de la síntesis. El texto contiene ejemplos de cada una de las aproximaciones sintéticas que se enuncian y algunas propuestas de ejercicios para su aplicación, con distintos grados de complejidad. Según se avanza en el manual se irán retomando estrategias y tácticas de capítulos anteriores que se entremezclan con los ejercicios propios del capítulo; en conjunto se explican 160 síntesis. Finalmente se ejemplificarán síntesis más complejas, dentro de los límites de este texto. Hay un capítulo 7 donde se indica cómo poder solucionar los 103 ejercicios propuestos a lo largo del texto.



1. EL ESQUELETO HIDROCARBONADO

En toda molécula orgánica existe una cadena más o menos ramificada de átomos de carbono y un conjunto de átomos de hidrógeno que completan la capacidad de enlace de cada átomo de carbono, además de uno o varios grupos funcionales. El elevado número de reacciones conocidas para transformar unos grupos funcionales en otros, sean reacciones de adición, sustitución, eliminación, reducción u oxidación, hace que lo más determinante para conseguir el éxito en una síntesis es ser capaz de construir el esqueleto hidrocarbonado. Luego se trata, simplemente, de convertir unos grupos funcionales en otros.

Entonces, ¿cómo se aborda una síntesis? **Lo primero, comparar el esqueleto hidrocarbonado de la molécula inicial con el de la molécula que queremos preparar.** Podremos encontrar tres situaciones.

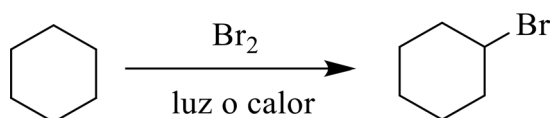
1.1. SE MANTIENE INTACTO

Esto es, el número de átomos de carbono es el mismo en cada molécula y tienen la misma disposición. En este caso se tratará de, o bien incorporar el átomo o el grupo funcional presente en la estructura final, o bien de modificar el átomo o grupo funcional presente.

Veamos algunos ejemplos en los que, salvo otra indicación, se trata de preparar el producto indicado en primer lugar a partir del otro u otros.

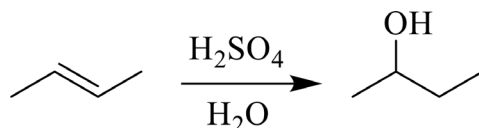
1.1.1. Bromuro de ciclohexilo a partir de ciclohexano

Los alcanos tienen muy pocas posibilidades de reacción; la más útil es la bromación radicalica, que además es muy selectiva. En el caso que nos ocupa todos los carbonos son equivalentes, por tanto:



1.1.2. 2-butanol a partir de 2-buteno

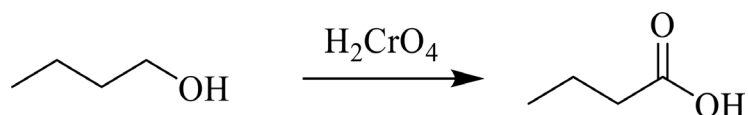
Ahora la presencia del doble enlace permite múltiples reacciones sobre él; la necesaria es la adición de agua catalizada por ácidos.



Recuérdese que el producto final sería el mismo, aunque partiéramos del 1-buteno.

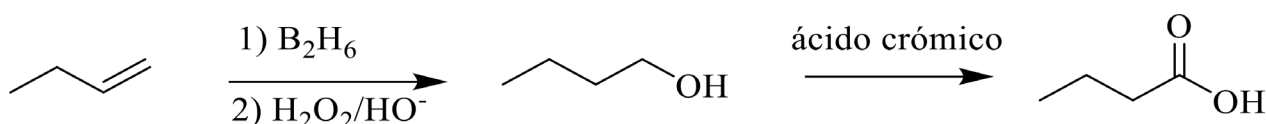
1.1.3. Ácido butanoico a partir de 1-butanol

Se trata ahora de una modificación del grupo funcional; en este caso una oxidación.



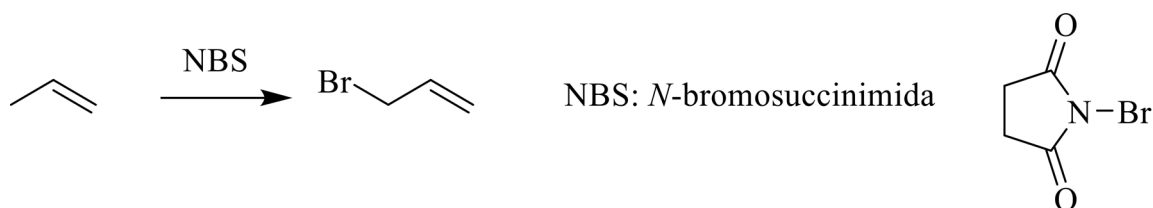
1.1.4. Ácido butanoico a partir de 1-buteno

No hay un reactivo que permita hacer esta oxidación de forma directa por tanto hay que incorporar el grupo funcional que lo permita. Se necesita preparar 1-butanol, y oxidar como en el ejercicio 1.1.3. Atención que la adición de agua a 1-buteno debe hacerse controlando la regioselectividad; esto es se requiere una adición antiMarkovnikoff.



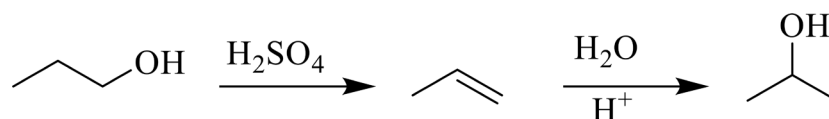
1.1.5. Bromuro de alilo a partir de propeno

Hay una posibilidad adicional de incorporar un átomo de bromo por vía radicalica que transcurre con facilidad en posiciones alílicas y bencílicas.



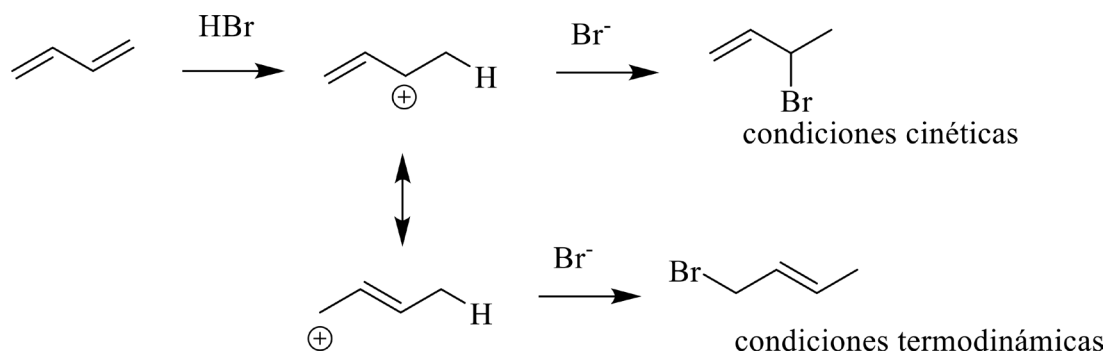
1.1.6. 2-propanol a partir de 1-propanol

Se trata ahora de cambiar la posición de un grupo funcional, lo que resulta posible a través del alqueno.



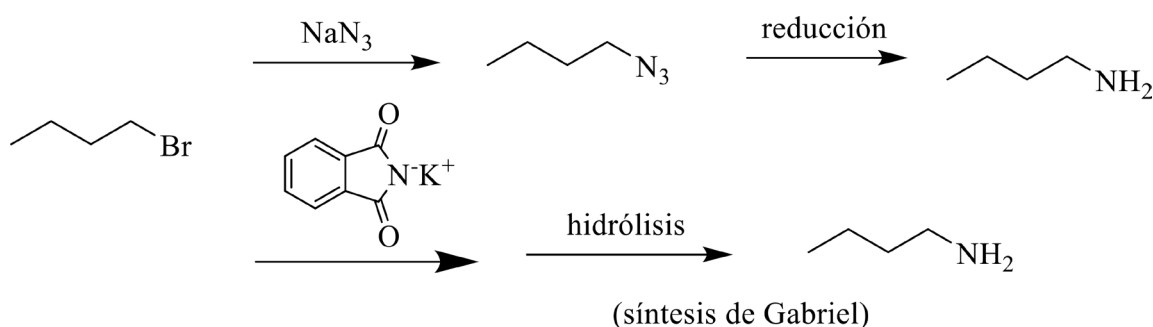
1.1.7. 3-bromo-1-buteno a partir de 1,3-butadieno

Se precisa la adición de un solo mol de bromuro de hidrógeno. Pero habrá que prever la naturaleza del carbocatión intermedio y elegir las condiciones adecuadas.



1.1.8. *n*-butilamina a partir de bromuro de *n*-butilo

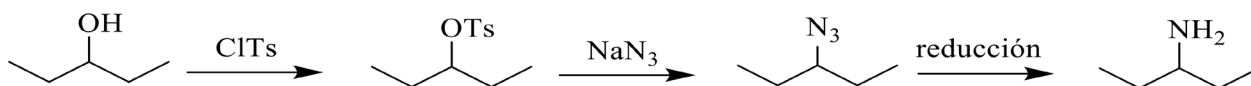
Se trata ahora de sustituir un grupo funcional por otro; y ahora las reacciones de $\text{S}_{\text{N}}2$ son una buena vía.



Recuérdese que la síntesis de Gabriel sólo es útil para aminas primarias; la preparación a través de la azida es más versátil.

1.1.9. 3-pentilamina a partir de 3-pentanol

Otra vez sustituir grupo funcional; ya se sabe que la azida sódica funciona bien; pero cuidado, el hidroxilo no es un buen grupo saliente; habrá que modificarlo por ejemplo formando el tosilato (OTs).



Ejercicios propuestos

Indique un procedimiento adecuado para preparar el producto indicado en primer lugar

- P1 Ácido butanoico a partir de 1-butino
- P2 2-butilamina a partir de 1-butino
- P3 Ciclohexilamina a partir de ciclohexano
- P4 2-buteno a partir de 2-butanona
- P5 1-butilamina a partir de 1-buteno
- P6 3-yodo-1-propeno a partir de propeno
- P7 Etilbenceno a partir de acetofenona

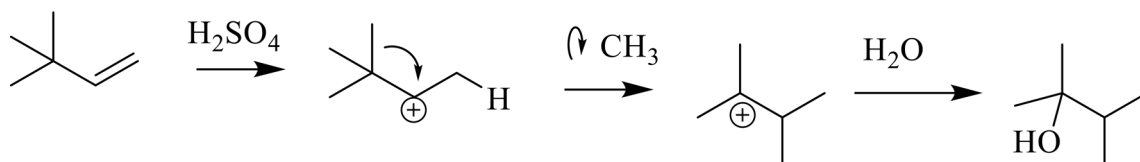
1.2. SUFRE UN REORDENAMIENTO

La situación es la existencia del mismo número de átomos de carbono en la molécula inicial y en la final, pero la ramificación de la cadena no es igual. Esto puede abordarse a través de dos aproximaciones. Una supone la necesidad de que ocurra una reordenación, lo que implica llevar a cabo una reacción a través de un carbocatión que puede estabilizarse por transposición. Los carbocationes son, habitualmente, intermedios en las adiciones a alquenos catalizadas por ácidos y en las deshidrataciones de alcoholes. También la descomposición de sales de diazonio conduce a carbocationes. La otra supone la fragmentación de la molécula inicial de modo que después pueda formarse un nuevo enlace C-C que conduzca a la estructura hidrocarbonada deseada; este aumento de dimensión molecular se analiza en el apartado siguiente.

Veamos algunos ejemplos.

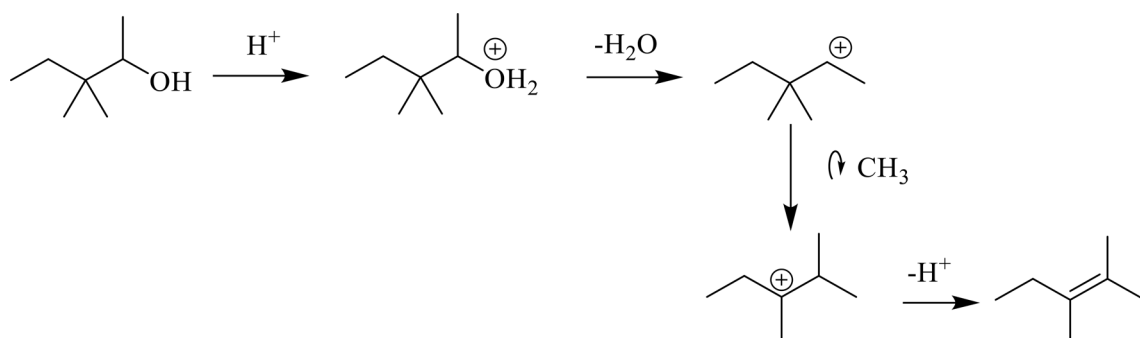
1.2.1. 2,3-dimetil-2-butanol a partir de 3,3-dimetil-1-buteno

El carbocatión inicialmente formado tras la adición del protón (secundario) se reordena a otro (terciario) más estable, lo que permite la reordenación del esqueleto del modo deseado.



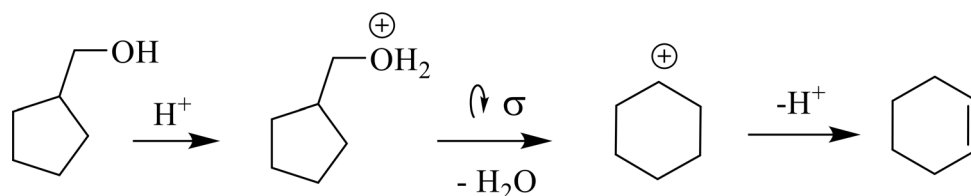
1.2.2. 2,3-dimetil-2-penteno a partir de 3,3-dimetil-2-pentanol

Como antes, la estabilización del catión permite el reordenamiento; finalmente, entre las dos olefinas posibles, se forma la más estable.



1.2.3. Ciclohexeno a partir de ciclopentilmetanol

En este caso la fuerza directora de la reordenación del esqueleto es la mayor estabilidad de los ciclos de seis eslabones. La migración del enlace C-C se produce al tiempo que la salida del agua sin que el carbocatión primario llegue a formarse.



Ejercicios propuestos

Indique un procedimiento adecuado para preparar el producto indicado en primer lugar

P8 2,3-dimetilciclohexeno a partir de 2,2-dimetilciclohexilamina

P9 1-metilciclohexanol a partir de vinilciclopentano

1.3. ES NECESARIO CONSTRUIRLO

Se trata ahora de construir el esqueleto hidrocarbonado y es la creación de enlaces C-C la herramienta fundamental. Hay varias aproximaciones para crear enlaces sencillos entre carbonos, y siempre van a consistir en la reacción de un carbono nucleófilo con un carbono electrófilo. Estas reacciones además de aumentar la dimensión molecular incorporan, salvo en alguna excepción, un grupo funcional a la nueva molécula lo que permitirá -utilizando alguna de las aproximaciones vistas anteriormente- obtener una amplia variedad de compuestos.

Como carbonos con carácter nucleófilo se dispone de los compuestos organometálicos y de los enolatos. La reactividad de los primeros está determinada por el metal unido al carbono. Así, los organolíticos y organomagnésicos son altamente reactivos, mientras que los dialquilcupratos de litio y los organozíncicos lo son menos, lo que permitirá distintas aproximaciones. Entre los enolatos, los de aldehídos, cetonas y ésteres son los más útiles. La preparación de organometálicos se lleva a cabo a partir de derivados halogenados, mientras que la de enolatos requiere una desprotonación con base. En función del tipo de reacción posterior deberemos utilizar bases de distinta fuerza, como se indicará más adelante.

Como moléculas con carbonos electrófilos, además de los derivados halogenados -los cuales pueden transformarse en nucleófilos cuando reaccionan con metales para formar compuestos organometálicos-, los compuestos carbonílicos y los derivados de ácido carboxílico son los compuestos más utilizados; los nitrilos también pueden ser útiles. Además, aportan posibilidades sintéticas diferentes como luego se verá. Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados son reactivos electrófilos muy interesantes ya que poseen dos átomos de carbono de baja densidad electrónica, el carbono carbonílico y el C- β , y, por tanto, la posibilidad de formar el nuevo enlace C-C en una u otra posición según se elija el nucleófilo.

Además de los reactivos, electrófilos y nucleófilos, indicados existen algunas moléculas generalmente no reconocidas como compuestos orgánicos que pueden ser útiles en la formación de enlaces C-C, incrementando la dimensión molecular en un átomo de carbono. Se trata del ión cianuro, como nucleófilo en reacciones de S_N2 , y del dióxido de carbono como electrófilo.

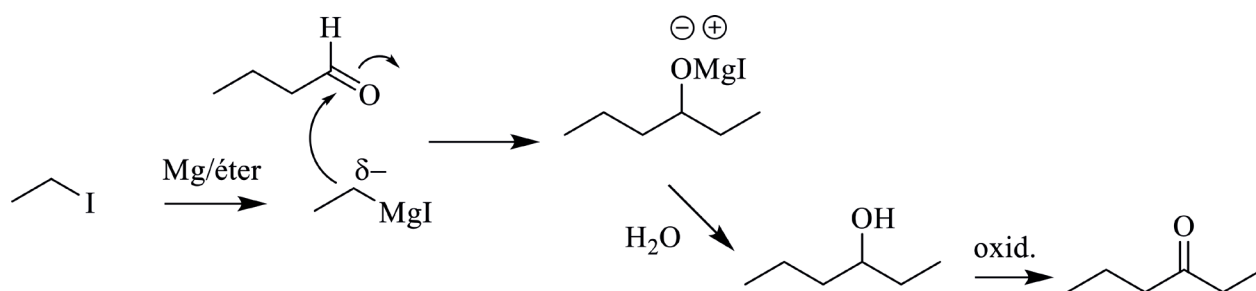
En ocasiones completar un esqueleto puede llevarse a cabo mediante la formación de un doble enlace C=C. Y con la ventaja de que la presencia del doble enlace permite reacciones

posteriores. La reacción de Wittig, el uso de iluros de fosonio como nucleófilos frente a aldehídos o cetonas, es un procedimiento muy adecuado. Además, está libre de problemas de selectividad, sólo es posible formar un doble enlace, allí donde se encuentra el C=O. También es interesante la formación de dobles enlaces sin problemas de selectividad mediante eliminación en sales de amonio cuaternario (eliminación de Hoffman).

Veamos algunos ejemplos.

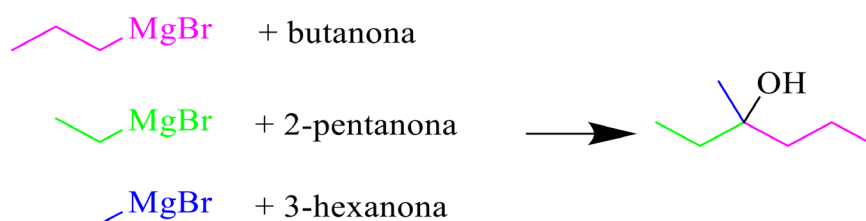
1.3.1. 3-hexanona a partir de butanal y yoduro de etilo

Es bastante claro que se necesita unir los dos reactivos para formar una molécula de 6 carbonos. Se dispone de un electrófilo, butanal, y es necesario preparar el nucleófilo a partir del yoduro de etilo. Creado el enlace C-C ya sólo se trata de ajustar el grupo funcional.



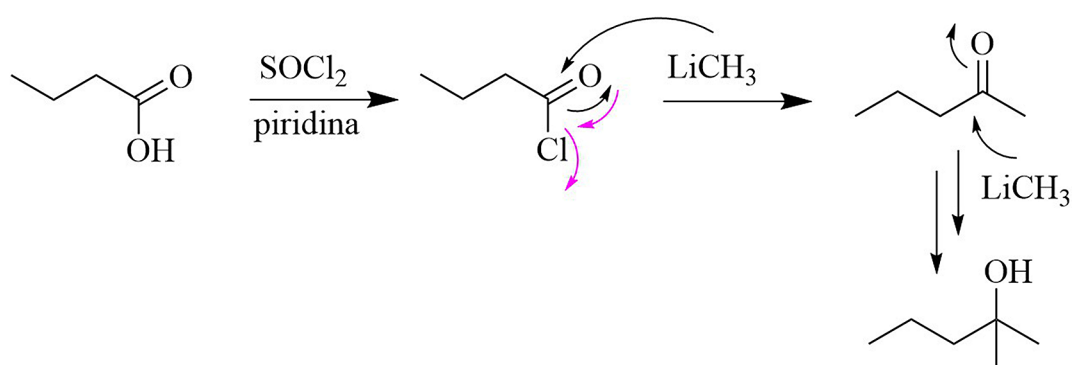
1.3.2. 3-metil-3-hexanol por reacción con organomagnésicos

Como se ha visto en el ejemplo anterior la reacción de un compuesto carbonílico con un magnesiano permite obtener alcoholes. En el caso de alcoholes terciarios existen siempre tres posibilidades.



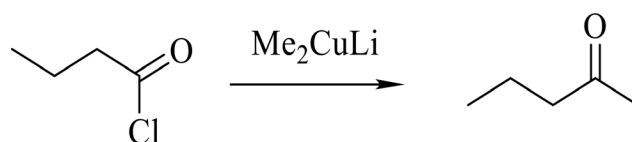
1.3.3. 2-metil-2-pentanol a partir ácido butanoico y metilitio

Lo primero que hay que valorar en este caso es que los nucleófilos siempre tienen carácter básico y por tanto se destruyen, se protonan, en presencia de ácidos. Por tanto, la reacción de creación del enlace C-C debe hacerse sobre un derivado del ácido, bien un éster, bien un cloruro de ácido. Nótese también en este ejemplo que la reacción de metilitio sobre el derivado de ácido (cloruro en el esquema) forma una cetona que sigue reaccionando hasta el producto final.



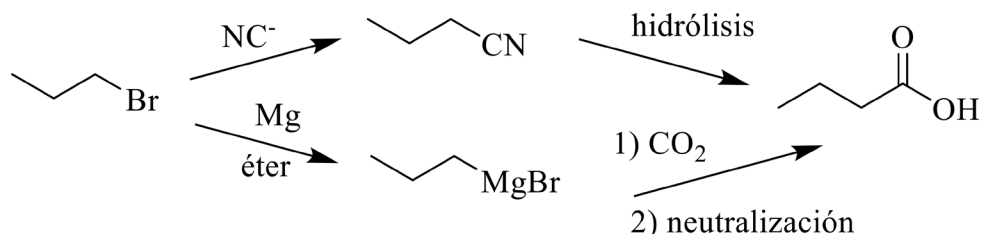
1.3.4. 2-pentanona a partir de ácido butanoico

Habida cuenta de la reactividad de los cloruros de ácido vista anteriormente, se hace necesario ahora utilizar un organometálico poco reactivo, un dialquilocuprato de litio que no reacciona con cetonas.



1.3.5. Ácido butanoico a partir de 1-bromopropano

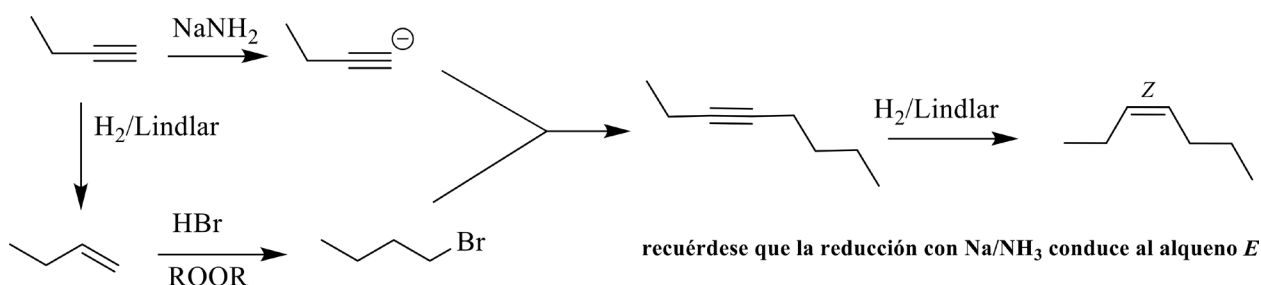
Se trata de incorporar un solo átomo de carbono y, como se indicó, hay dos posibilidades. Preparar el organometálico y usar CO_2 como electrófilo, y sustituir el halógeno por cianuro (NC^-) e hidrolizar el nitrilo resultante.



No siempre son posibles ambas vías, por ejemplo, en el caso de que exista un grupo funcional con hidrógenos ácidos, incluso un hidroxilo, los magnesianos no pueden utilizarse porque se destruyen. La vía del cianuro no es posible en haluros arílicos o vinílicos.

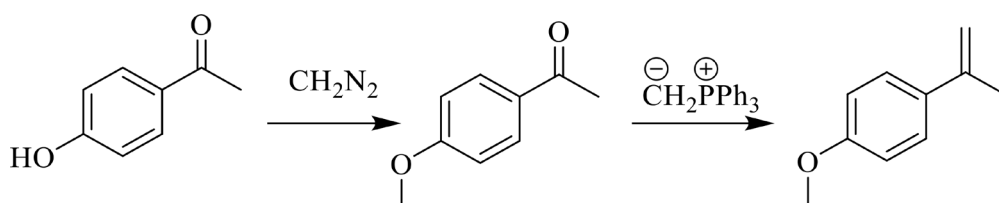
1.3.6. (Z)-3-octeno a partir de 1-butino como único producto orgánico

Se requiere ahora construir la cadena de ocho carbonos por reacción del anión del alquino terminal (nucleófilo) y un haluro de butilo (electrófilo). Después la reducción parcial del triple enlace.



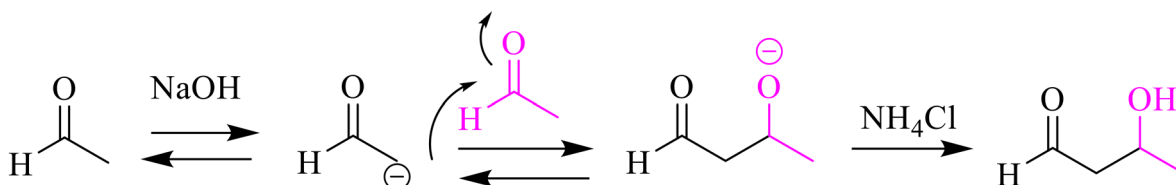
1.3.7. 2-(p-metoxifenil)propeno a partir de p-hidroxiacetofenona

Es claro que el esqueleto hidrocarbonado puede construirse por reacción de Wittig con el iluro de metiltrifenilfosfonio, pero cuidado porque si no se toman precauciones el iluro se destruye ante la presencia de hidrógenos ácidos. Será necesario metilar primero el hidroxilo y no al revés.



1.3.8. 3-hidroxibutanal a partir de acetaldehído

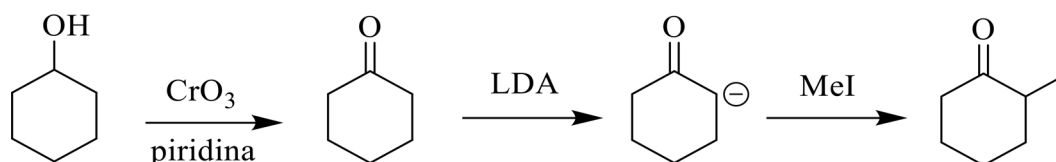
Este es un ejemplo muy sencillo de condensación aldólica; reacción en la que se obtiene un compuesto difuncional, donde ambos grupos funcionales contienen oxígeno en posiciones relativas 1,3.



Se emplea cloruro amónico para neutralizar y evitar la deshidratación.

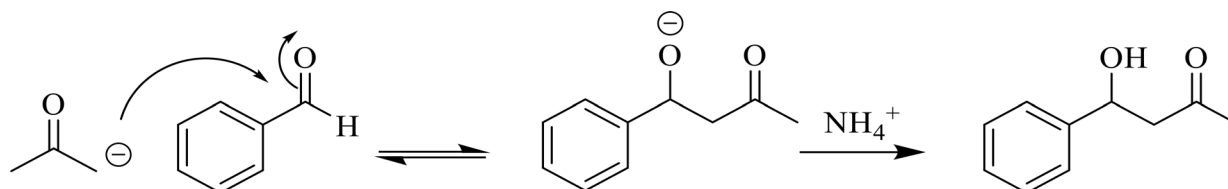
1.3.9. 2-metilciclohexanona a partir de ciclohexanol y yoduro de metilo

Se necesita ahora que la posición contigua al grupo hidroxilo sea activable; para eso es necesaria una oxidación previa que permita formar el enolato. Pero, atención la reacción con NaOH para formar el enolato, como se ha visto en el ejemplo anterior, da lugar a la condensación aldólica. Se necesita por tanto que la desprotonación del carbonilo sea total (usando diisopropilamido de litio, LDA) de modo que el único electrófilo con el que pueda reaccionar el enolato sea el derivado halogenado.



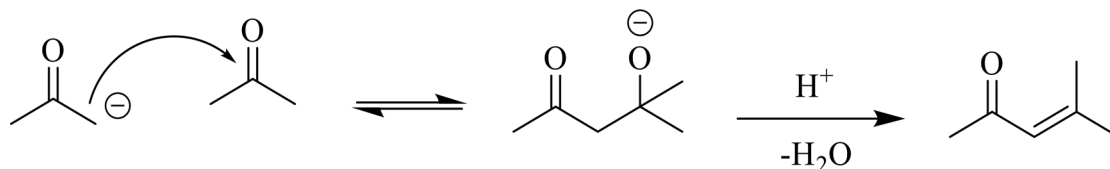
1.3.10. 4-fenil-4-hidroxi-2-butanona a partir de benzaldehído y acetona

Debe ahora evitarse la autocondensación aldólica de la acetona; para ello o bien se usa benzaldehído en exceso o bien se forma el enolato desprotonando con LDA.

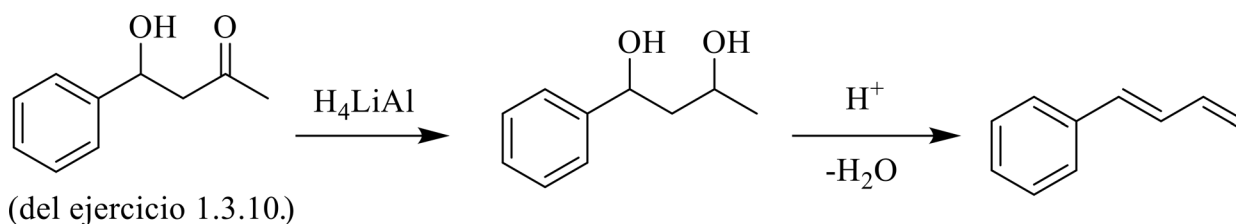


1.3.11. 4-metil-3-penten-2-ona a partir de acetona

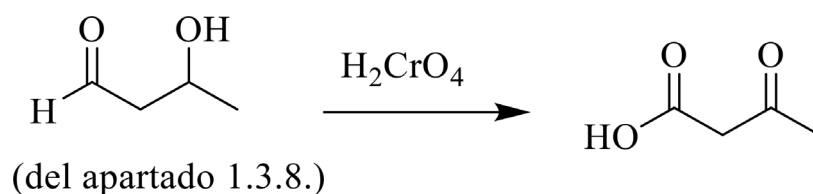
La condensación aldólica de acetona da lugar al esqueleto hidrocarbonado necesario; después deshidratación.

**1.3.12. 1-fenil-1,3-butadieno a partir de benzaldehído**

La condensación aldólica de acetona y benzaldehído permite obtener el esqueleto hidrocarbonado necesario; después se ajustan los grupos funcionales, en este caso mediante deshidratación.

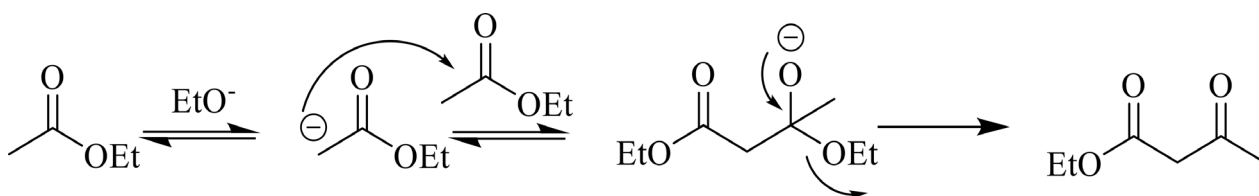
**1.3.13. Ácido 3-oxobutanoico a partir de acetaldehído**

La cadena hidrocarbonada se obtiene por condensación aldólica de acetaldehído; después es necesario oxidar.



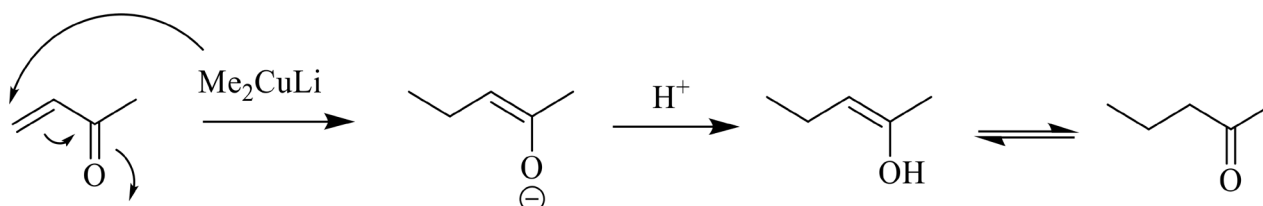
1.3.14. Acetoacetato de etilo a partir de acetato de etilo

La condensación de Claisen es una reacción que transcurre de manera similar a la condensación aldólica, resultado distinto / mecanismo similar; ahora la desprotonación mejor con un alcóxido.



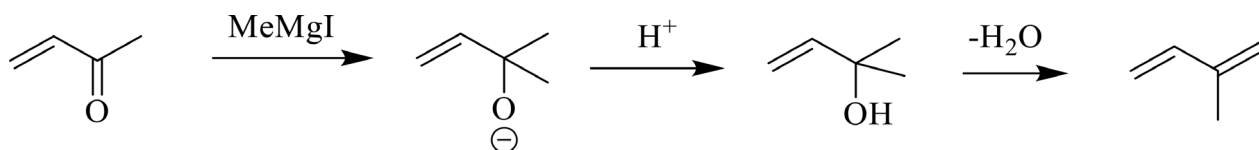
1.3.15. 2-pentanona a partir de metilvinilcetona

Hay que incorporar un carbono al sustrato y hay que hacerlo sobre el carbono β , esto es, una adición conjugada, lo que ocurre con un nucleófilo suave (blando).



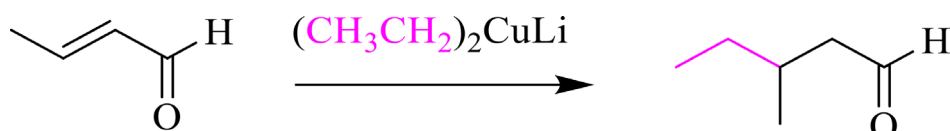
1.3.16. 2-metilbutadieno a partir de metilvinilcetona

Ahora la incorporación del carbono debe producirse sobre el carbono carbonílico; esto es adición 1,2, nucleófilo duro.



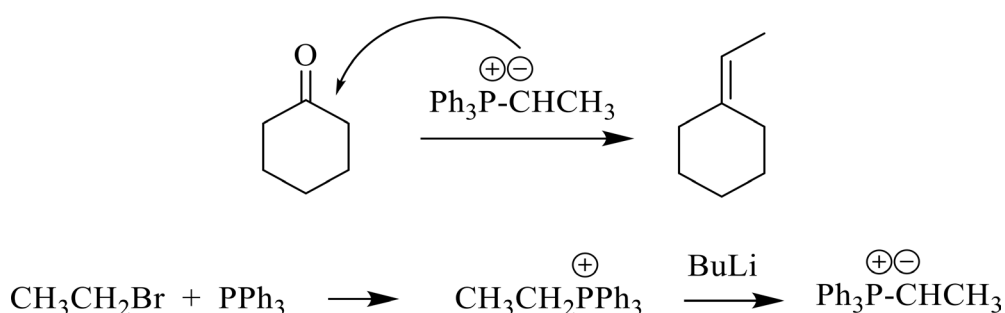
1.3.17. 3-metil-2-pentalal a partir de acetaldehído como único producto orgánico

Siendo el acetaldehído el único compuesto orgánico utilizable será necesario conectar tres moléculas para disponer de los seis carbonos de la molécula final. La condensación aldólica de acetaldehído seguida de deshidratación conduce a 2-butenal; se trata ahora de conectar el electrófilo adecuado (blando).



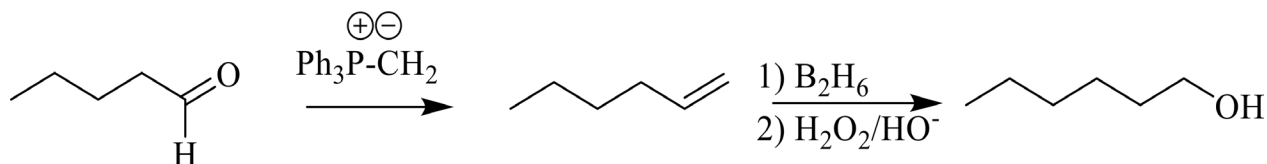
1.3.18. Etilidenciclohexano a partir de ciclohexanona

Los dos carbonos necesarios pueden fácilmente introducirse aprovechando la reactividad del grupo carbonilo frente a iluros de fósforo.



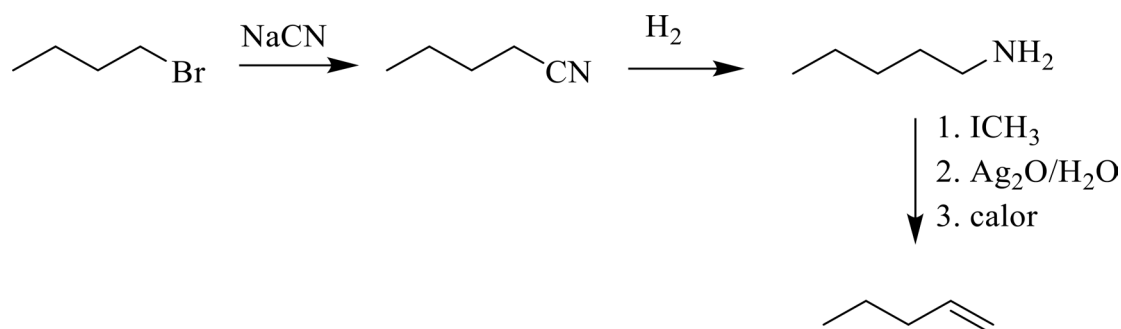
1.3.19. 1-hexanol a partir de pentanal

Hay varias formas de incorporar un átomo de carbono sobre un aldehído, pero si se necesita funcionalizar la posición del extremo, es útil tener un doble enlace.



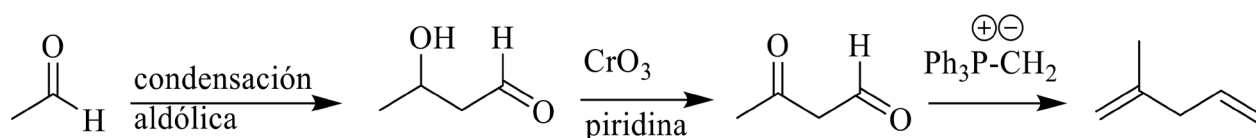
1.3.20. 1-penteno a partir de 1-bromobutano

Se trata de nuevo de incorporar un átomo de carbono. Hay varias vías; la utilizada en el ejercicio anterior requeriría varios pasos: sustitución del bromo por hidroxilo -reacción en competencia con la eliminación-, oxidación posterior y finalmente una reacción de Wittig. Cuando se quiere disponer el enlace C=C en el extremo de una cadena la vía más útil es la eliminación de la correspondiente sal de amonio. Esto sí, se necesita incorporar el carbono adicional que fácilmente nos permita disponer de un grupo amino.



1.3.21. 2-metil-1,4-pentadieno a partir de acetaldehído

La posición de los dobles enlaces en los extremos de la cadena es una pista importante sobre la utilidad de la reacción de Wittig. Es necesario previamente construir una estructura de cuatro carbonos.

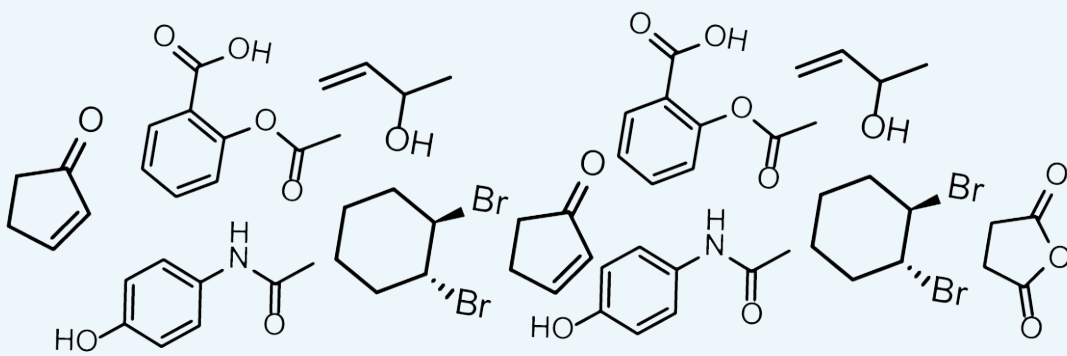


Ejercicios propuestos

Indique un procedimiento adecuado para preparar el producto indicado en primer lugar

- P10 2-hexanol por reacción de un magnesiano y un compuesto carbonílico (dos vías)
- P11 3-hexanona a partir de ácido propiónico
- P12 1,2-difeniletanol a partir de alcohol bencílico como único compuesto orgánico
- P13 3-fenil-3-pentanol a partir de benzoato de etilo
- P14 3-fenilciclohexanol a partir de ciclohex-2-enona
- P15 1-fenil-3-metilbut-2-en-1-ona a partir de acetofenona
- P16 2,2,4-trimetil-3-oxopentanal a partir de metilpropanal

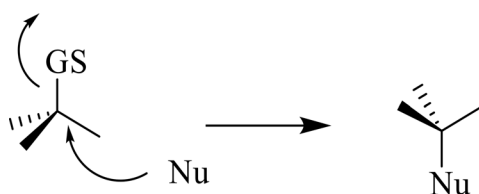
- P17 2-metil-1,3-pentanodiol a partir de propionato de etilo
- P18 Ácido ciclohexanocarboxílico a partir de bromuro de ciclohexilo
- P19 2-metil-3-fenilbutanal a partir de propanal y benzaldehído
- P20 2-metil-1-buteno a partir de 2-butanol
- P21 4-hidroxi-2-hexanona a partir de propeno
- P22 Metilenciclohexano a partir de cianuro de ciclohexilo
- P23 Ciclohexilidenciclohexano a partir de ciclohexanol
- P24 1,2-difenilpropano a partir de fenilacetaldehído
- P25 Butadieno a partir de acetato de etilo
- P26 2-metil-1,4-pentadieno a partir de acetato de etilo
- P27 Etilciclohexano a partir de ciclohexanona
- P28 1-buteno a partir de acetileno como único compuesto orgánico



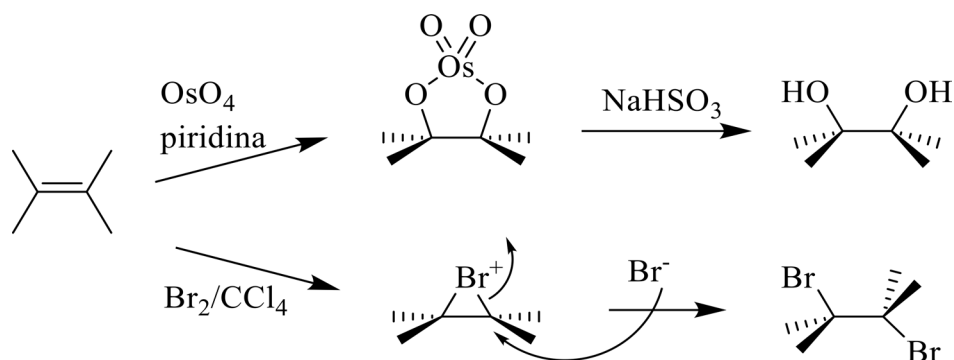
2. LOS CENTROS QUIRALES, ¡BUENA PISTA!

La presencia de centros quirales es una gran ayuda para establecer un plan de síntesis exitoso. Se conocen una serie de reacciones que transcurren con eficaz control de la estereoquímica. Son siempre reacciones en un solo paso, sin formación de intermedios -lo que evita transposiciones como las ya vistas- o si se forman intermedios, su estructura mantiene la estereoquímica en el producto final. Téngase en cuenta que en diversas ocasiones se obtienen mezclas de enantiómeros.

Las reacciones de sustitución nucleófila bimolecular (S_N2), que ya se han comentado como una herramienta adecuada para transformar unos grupos funcionales en otros, transcurren con inversión de la configuración, y resultan muy útiles cuando se trata de preparar compuestos con un solo centro quiral.



Algunas adiciones a dobles enlaces, la hidroxilación de alquenos, la epoxidación, o la adición de bromo a olefinas son reacciones estereoespecíficas que incorporan dos centros quirales, cuando la estructura lo permite, en una estructura hidrocarbonada dada.



La combinación de ambos tipos de reacciones amplía mucho las posibilidades sintéticas.

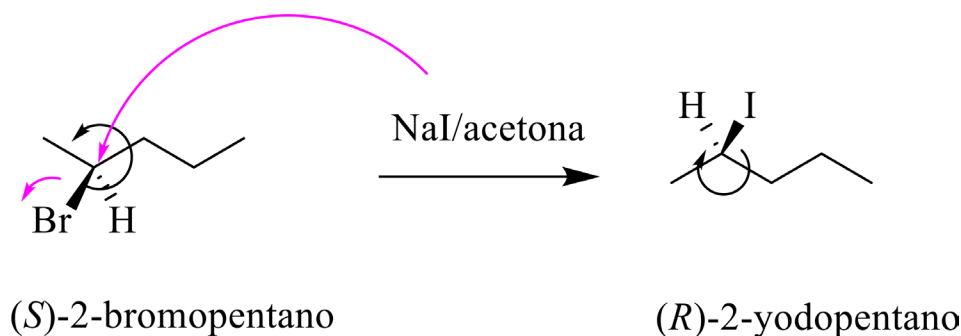
2.1. MOLÉCULAS CON UN SOLO CENTRO QUIRAL

Cuando la molécula a preparar tiene un solo centro quiral habrá de considerarse la S_N2 como vía fundamental. Conviene recordar que no todos los grupos funcionales son buenos grupos salientes y que en ocasiones habrá que modificarlos; así mismo necesitaremos utilizar los buenos nucleófilos aunque después deban sufrir alguna modificación. No es posible, con los conocimientos de un curso de química orgánica general, crear un centro quiral con configuración definida en una molécula que no lo posee, por lo que veremos ejemplos de modificaciones de compuestos que ya son enantioméricamente definidos. Sin embargo, crear dos centros quirales en una sola reacción sí es posible, como se ha indicado anteriormente.

Analicemos algunos ejemplos.

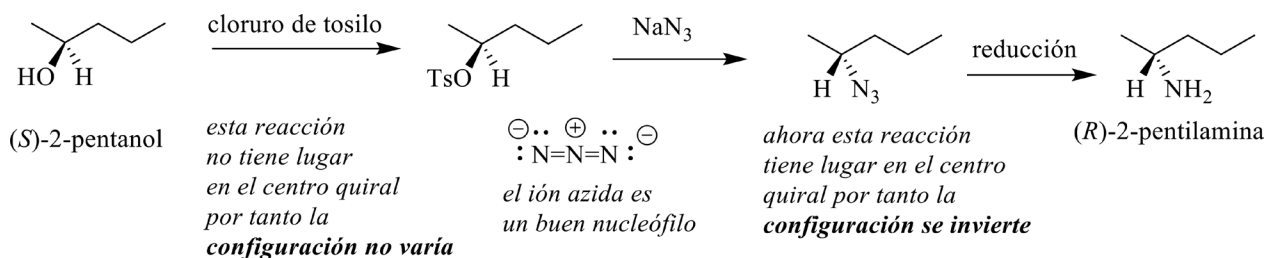
2.1.1. (R)-2-yodopentano a partir de (S)-2-bromopentano

Se trata de desplazar un grupo saliente bueno (ión bromuro) con un buen nucleófilo (ión yoduro); como la reacción es formalmente reversible -el yoduro es también un buen grupo saliente- la reacción se hace en un disolvente (acetona) en el que el bromuro sódico es insoluble. La reacción transcurre con inversión de la configuración.



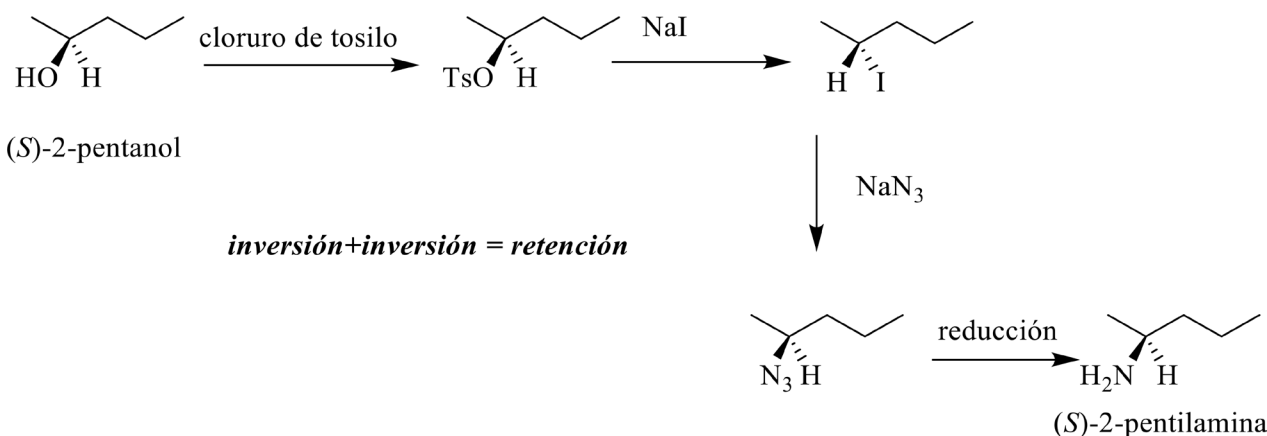
2.1.2. (R)-2-pentilamina a partir de (S)-2-pentanol

En este caso ni el hidroxilo es un buen grupo saliente, ni el ión amiduro o el amoniaco son nucleófilos adecuados; el primero porque su comportamiento es el de una base poderosa, y el segundo porque una vez que reacciona, la amina formada es más nucleófila y hay alto riesgo de polisustitución. Por tanto, 1) hay que transformar el HO en un buen grupo saliente, 2) usar un nucleófilo que no tenga los problemas indicados.



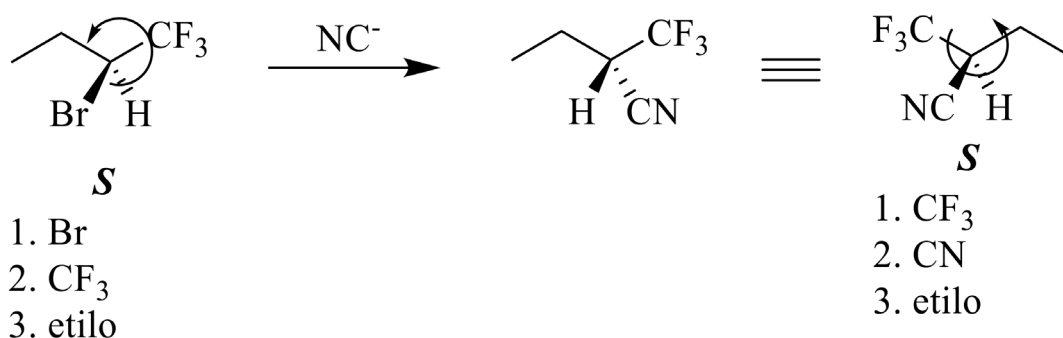
2.1.3. (S)-2-pentilamina a partir de (S)-2-pentanol

La transformación en cuanto a grupos funcionales es la misma que en el caso anterior, pero la configuración no debe variar. La táctica adecuada en este caso es dar un pequeño rodeo haciendo una primera sustitución con otro nucleófilo que sea a su vez un buen grupo saliente, y después una segunda con la azida sódica.



2.1.4. (S)-2-trifluorometilbutanonitrilo a partir de (S)-2-bromo-1,1-triflorobutano

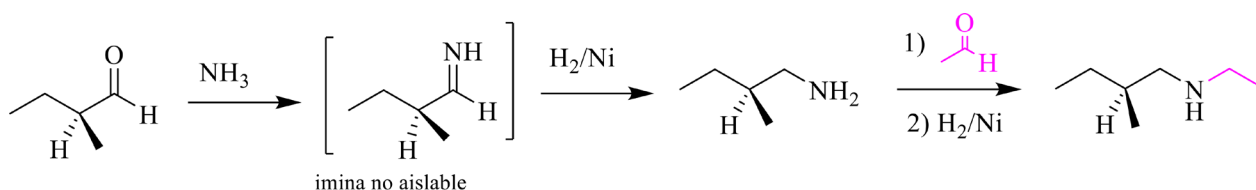
Al analizar la estructura se comprueba que se trata de sustituir el átomo de bromo por un ión cianuro. El signo de la configuración se mantiene, lo que nos llevaría a pensar que no es suficiente una única S_N2 , pero ¡cuidado! Hay ocasiones, como ésta, en las que el cambio de configuración (disposición espacial de los enlaces) no implica cambio en el signo al aplicar las reglas de CIP (Cahn-Ingold-Prelog).



se ha producido **inversión** pero el signo sigue siendo S

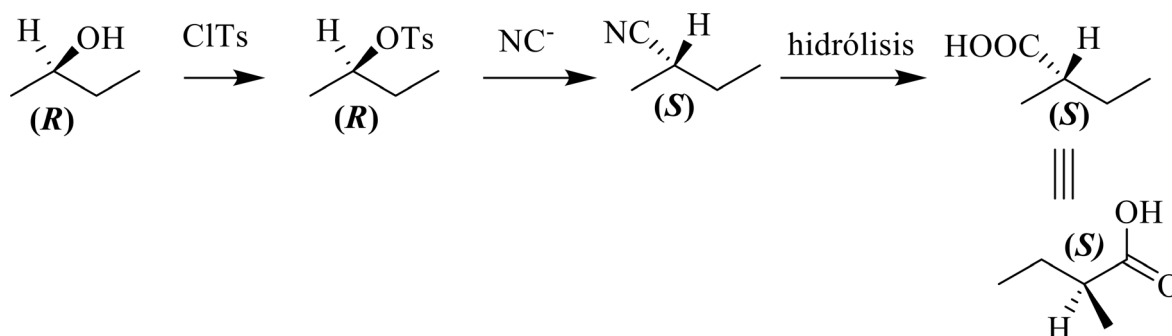
2.1.5. (S)-N-etil-2-metilbutilamina a partir de (S)-2-metilbutanal

En ocasiones los centros quirales no intervienen en la reacción. Debe ponerse atención en controlar que las reacciones necesarias no afecten al centro quiral, como ocurre en casos anteriores. Ahora se requiere formar un enlace C-N para completar la estructura de la cadena, para ello se usa un nucleófilo nitrogenado. Las aminas pueden prepararse a partir de aldehídos de varias formas. Se usará aquí para este proceso y el siguiente la aminación reductiva: formación de la imina y reducción.



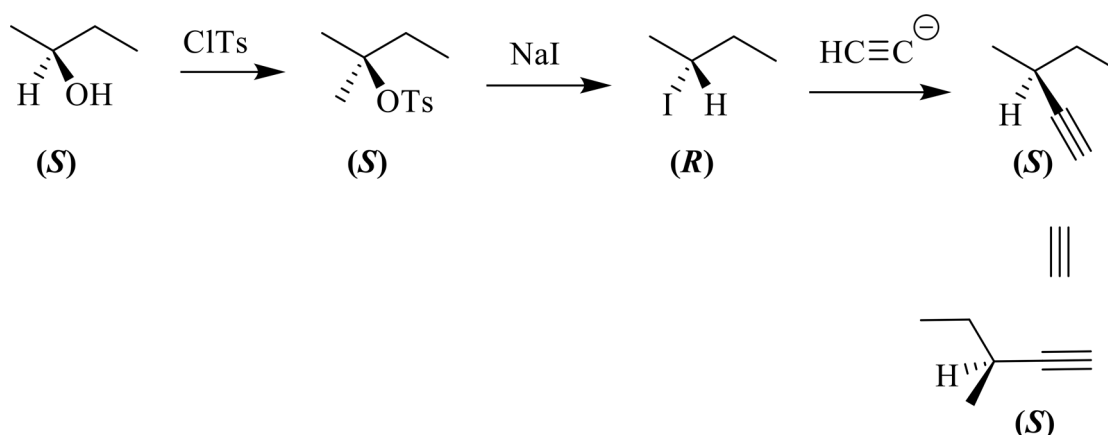
2.1.6. Ácido (*S*)-2-metilbutanoico a partir de (*R*)-2-butanol

La molécula objetivo tiene 5 carbonos; sería buena idea incorporar un nucleófilo que aporte un carbono y que permita invertir la configuración. Esto podemos hacerlo con el ión cianuro; su hidrólisis permite obtener el ácido carboxílico.



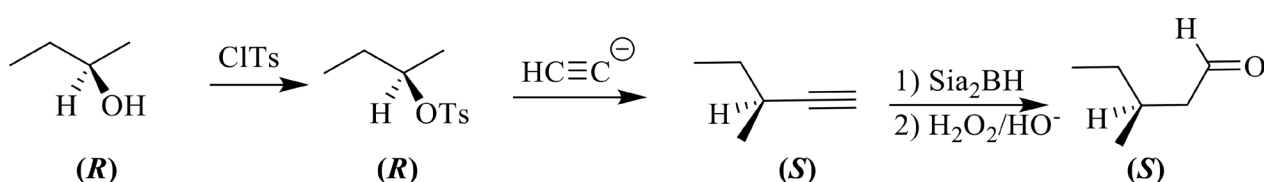
2.1.7. (*S*)-3-metil-1-pentino a partir de (*S*)-2-butanol

Ahora se necesitan dos carbonos más, e incorporar un triple enlace (solución para ambas cosas: ión acetiluro); además mantener la configuración del centro quiral.



2.1.8. (*S*)-3-metilpentanal a partir de (*R*)-2-butanol

Como en el ejemplo anterior necesitamos dos carbonos más, pero invirtiendo la configuración. Si recordamos la adición de agua a alquinos la solución es fácil.



Nótese que la adición de agua al alquino es anti-Markovnikoff y que el producto inicialmente formado es el enol que tautomeriza al aldehído. La hidratación en presencia de sales mercúricas conduce a cetonas.

2.2. MOLÉCULAS CON DOS CENTROS QUIRALES

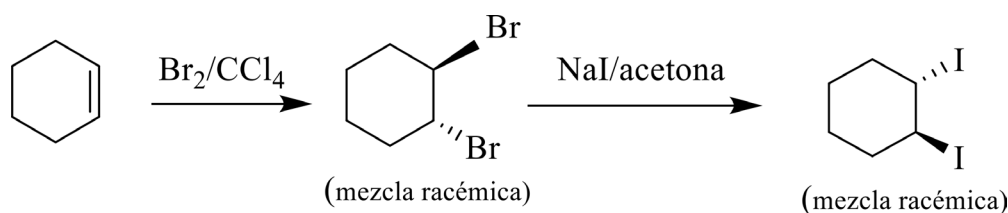
Como se indicaba anteriormente hay reacciones que permiten crear dos centros quirales a la vez, lo cual será una buena vía para abordar la síntesis de este tipo de moléculas. La limitación fundamental es que la bromación y la hidroxilación de alquenos conducen a compuestos con el mismo grupo funcional, o dos átomos de bromo o dos grupos hidroxilos, y por tanto las transformaciones a los que podamos someter a estos conducirán a compuestos con sustituyentes idénticos. Una forma de superar esta limitación es la apertura, vía S_N2 , de epóxidos que permite obtener compuestos con dos centros quirales, si la estructura del epóxido lo permite, o a compuestos *trans* cuando el epóxido se forma sobre un alqueno cíclico. También reacciones estereoespecíficas con la adición de boranos pueden ser útiles en este punto.

Aunque es posible preparar uno sólo de los enantiómeros utilizando estrategias sintéticas más avanzadas, en este momento hay que considerar que sólo es posible obtener mezclas racémicas en la mayor parte de las reacciones que se emplean. Téngase en cuenta también que hay moléculas con dos centros quirales pero que no presentan actividad óptica.

Veamos algunos ejemplos.

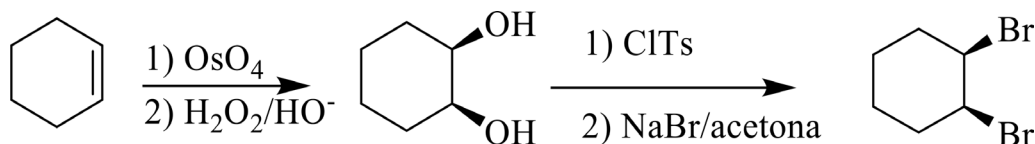
2.2.1. *Trans*-1,2-diyodociclohexano a partir de ciclohexeno

La disposición *trans* es compatible con la adición de bromo al doble enlace; después se sustituyen los átomos de bromo con el nucleófilo adecuado.



2.2.2. *Cis*-1,2-dibromociclohexano a partir de ciclohexeno

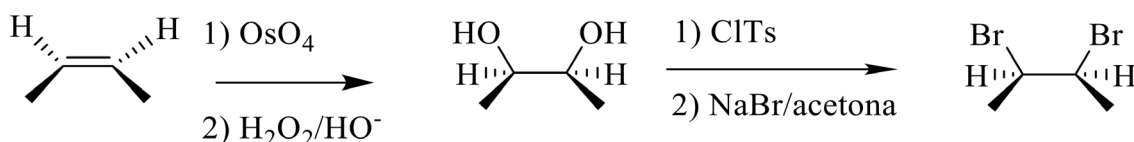
La disposición *cis* es compatible con la hidroxilación del doble enlace; después hay que desplazar el hidroxilo, previa transformación en buen grupo saliente.



(nótese que la molécula tiene un plano de simetría y no es quiral)

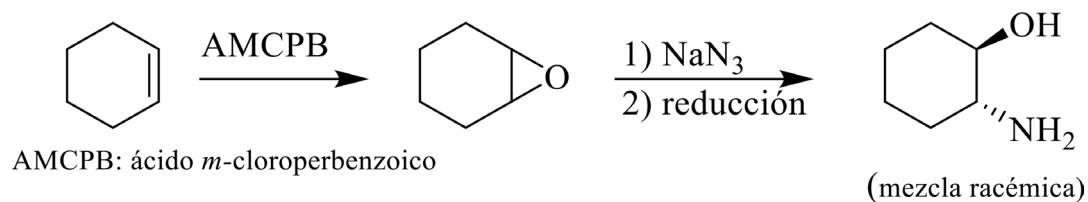
2.2.3. *Meso*-2,3-dibromo-2-buteno a partir de *cis*-2-buteno

El isómero *meso* (no quiral) tiene un plano de simetría por tanto se requiere la adición por la misma cara del doble enlace.



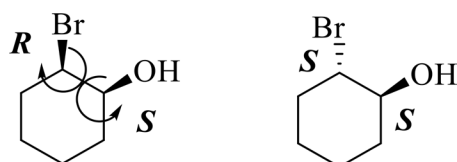
2.2.4. *Trans*-2-aminociclohexanol a partir de ciclohexeno

La presencia de dos sustituyentes distintos requiere la apertura de un epóxido.

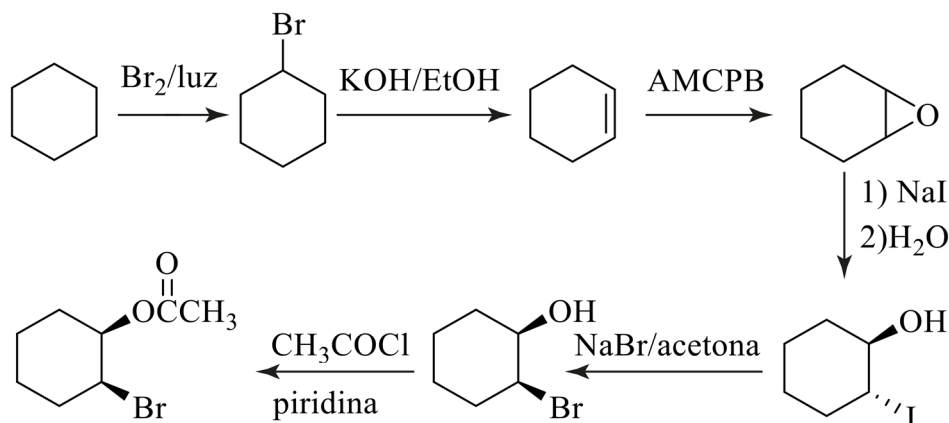


2.2.5. (R,S)+(S,R) del acetato de 2-bromociclohexilo a partir de ciclohexano

Este acetato se prepara a partir del correspondiente 2-bromociclohexanol; se necesita verificar si el signo de la configuración corresponde al compuesto *cis* o al *trans*. Definido de cuál proviene el acetato se elige la vía de funcionalización del ciclohexano. En cualquier caso, lo previo es generar el doble enlace sobre el ciclohexano.

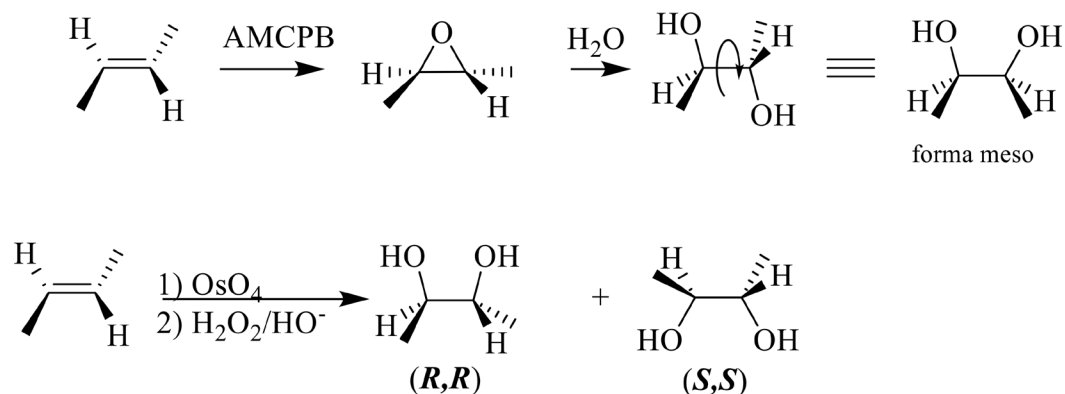


Se trata de preparar el *cis*, pero con grupos diferentes.



2.2.6. 2,3-butanodiol, como mezcla racémica, a partir de (E)-2-buteno

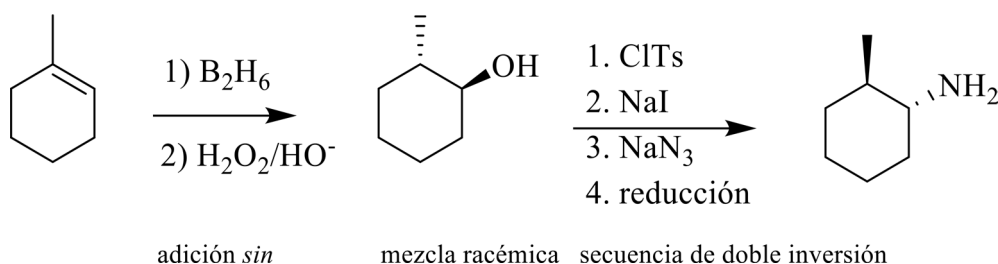
La formación de dioles puede realizarse por hidroxilación o por apertura con agua de epóxidos. Es útil analizar los dos procesos y verificar cuál es el adecuado.



Por tanto, la hidroxilación con tetróxido de osmio seguida de hidrólisis con agua oxigenada que regenera el tetróxido de osmio, sería la vía adecuada.

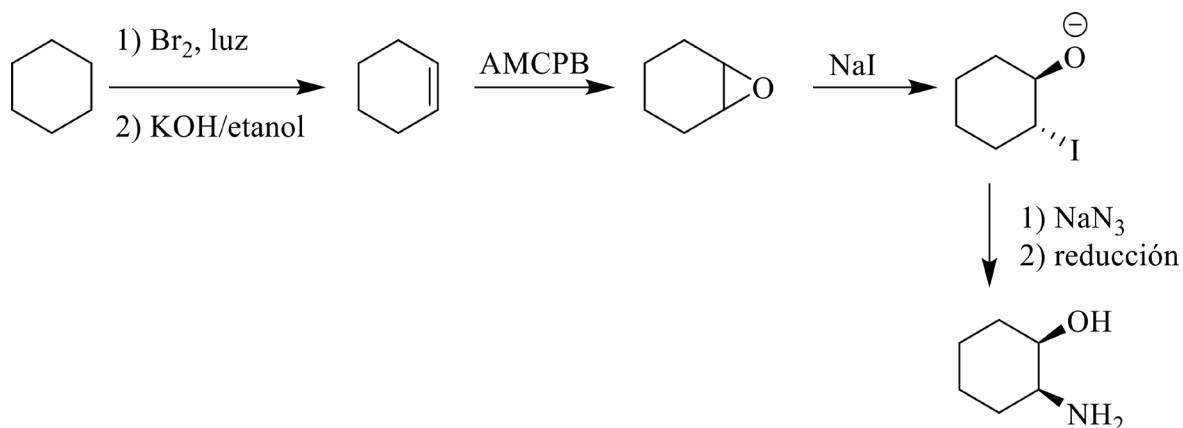
2.2.7. *Trans*-2-metilciclohexilamina a partir de metilciclohexeno

Realmente sólo se necesita incorporar un grupo funcional sobre el doble enlace. La adición de agua es una reacción muy controlable, bien a través del carbocatión más estable, bien de modo anti-Markovnikoff mediante la hidroboración. Después serán necesarias reacciones de S_N2 .



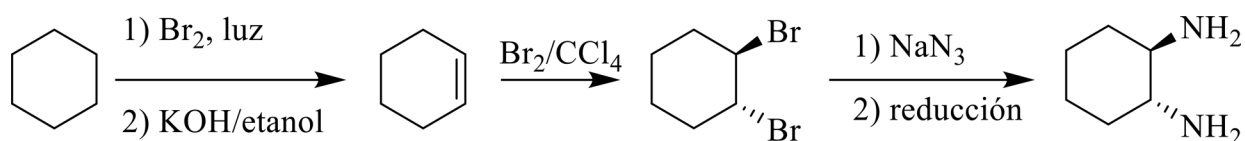
2.2.8. *Cis*-2-aminociclohexanol a partir de ciclohexano

Dos grupos distintos implica la apertura de epóxido, que hay que preparar, y la apertura conduce a disposición *trans*. En consecuencia, se necesitan algunas reacciones adicionales.



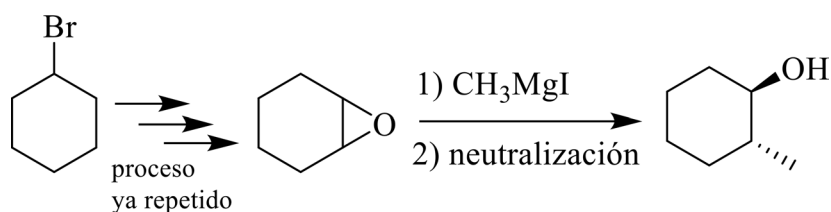
2.2.9. *Trans*-1,2-diaminociclohexano a partir de ciclohexano

La disposición *trans* y la identidad de ambos grupos es una indicación clara de que la adición estereoespecífica de bromo es la vía adecuada.



2.2.10. *Trans*-2-metilciclohexanol a partir de bromuro de ciclohexilo

Nuevamente la apertura de un epóxido es una buena aproximación; en este caso hay que incorporar un átomo de carbono en el nucleófilo.



Ejercicios propuestos

Indique un procedimiento adecuado para preparar el producto indicado en primer lugar

- P29 (2*R*,3*S*)-3-fenil-2-butanol a partir de (*Z*)-2-buteno
- P30 *Cis*-1,2-diaminociclohexano a partir de ciclohexeno
- P31 *Trans*-1-bromo-2-yodociclopentano a partir de bromuro de ciclopentilo
- P32 *Cis*-4-metilciclohexanol a partir de *trans*-1-bromo-4-metilciclohexano
- P33 Mezcla de enantiómeros del ácido 2-aminociclohexanocarboxílico a partir de ciclohexeno
- P34 *Meso*-2,3-butanodiol a partir (*E*)-2-buteno
- P35 *Cis*-2-aminociclopentanol a partir de ciclopentano
- P36 *Trans*-1,2-ciclopentanodiol a partir de ciclopentanol
- P37 *Trans*-2-fenilciclohexilamina a partir de ciclohexeno
- P38 1-fenil-2-aminoetanol a partir de estireno (mezcla racémica)

3. LOS SISTEMAS AROMÁTICOS, PLATAFORMAS VERSÁTILES

El anillo de benceno es un sustrato muy presente entre los compuestos orgánicos y existen muchas posibilidades para su funcionalización, ya sea por reacciones directas sobre el anillo, ya sea sobre el anillo sustituido. Además, es posible modificar los grupos funcionales en el anillo o hacer reacciones que los desplacen. Este conjunto de posibilidades y su utilización conjunta hace que en este capítulo los ejercicios propuestos se ubiquen al final. La primera aproximación es siempre la funcionalización del benceno y esto requiere siempre su reacción con electrófilos.

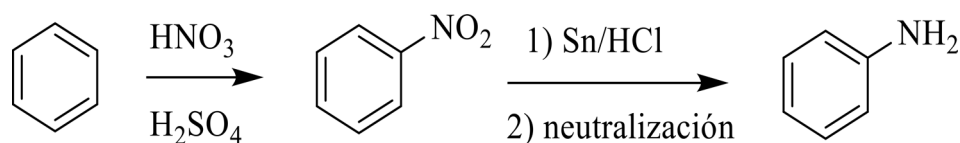
3.1. SUSTITUCIÓN ELECTRÓFILA AROMÁTICA

La bromación, la cloración, la nitración, la sulfonación y la acilación Friedel-Crafts son las cinco reacciones de sustitución electrófila fundamentales que se han de considerar en la preparación de compuestos derivados de benceno. Importante también recordar que, una vez introducido un grupo en el anillo aromático, la incorporación de un segundo grupo está determinada por la presencia del primero de modo que aquellos grupos que ceden electrones al anillo aceleran la reacción y orientan a las posiciones *orto* y *para*; mientras que los grupos electroattractores ralentizan la reacción y orientan a la posición *meta*. Recuérdese el comportamiento especial de los halógenos, basado en la existencia de efectos $-I \gg +K$ que, aunque desactivan el anillo frente a la S_EAr , orientan a *orto* y *para*.

Veamos algunos ejemplos.

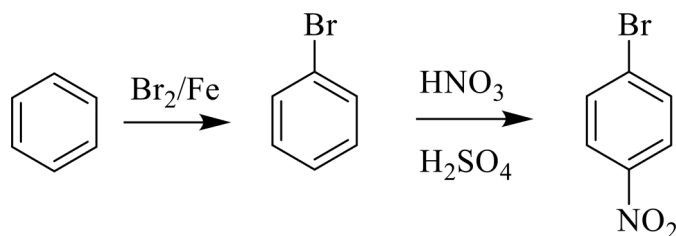
3.1.1. Anilina a partir de benceno

Esta síntesis representa el primer paso en muchas síntesis de derivados bencénicos.

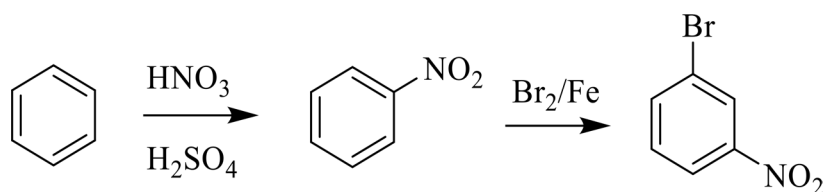


3.1.2. *p*-nitrobromobenceno a partir de benceno

En este ejercicio y los siguientes se analizan las diversas opciones asociadas a la orientación en la S_EAr ; el orden de las reacciones determina el resultado.

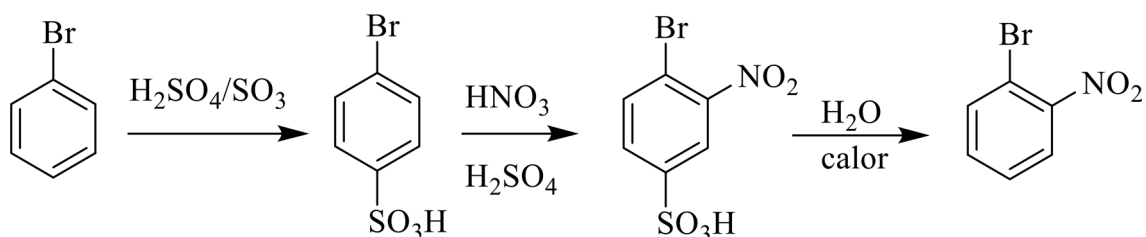


3.1.3. *m*-nitrobromobenceno a partir de benceno



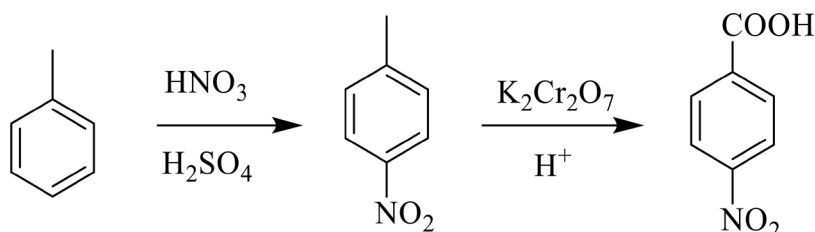
3.1.4. *o*-nitrobromobenceno a partir de bromobenceno

Ahora es necesario bloquear la posición *para*.



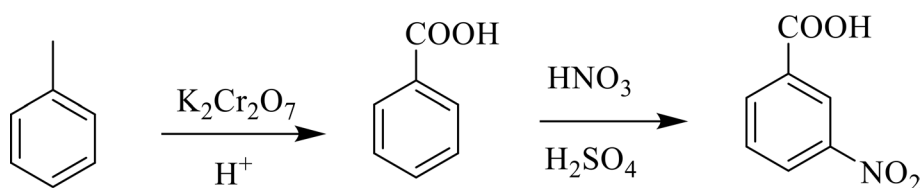
3.1.5. Ácido *p*-nitrobenzoico a partir de tolueno

Si se recuerda que la oxidación enérgica de las cadenas, cortas o largas, sobre un sistema aromático conducen al correspondiente ácido benzoico, se trata simplemente de incorporar el grupo nitro.



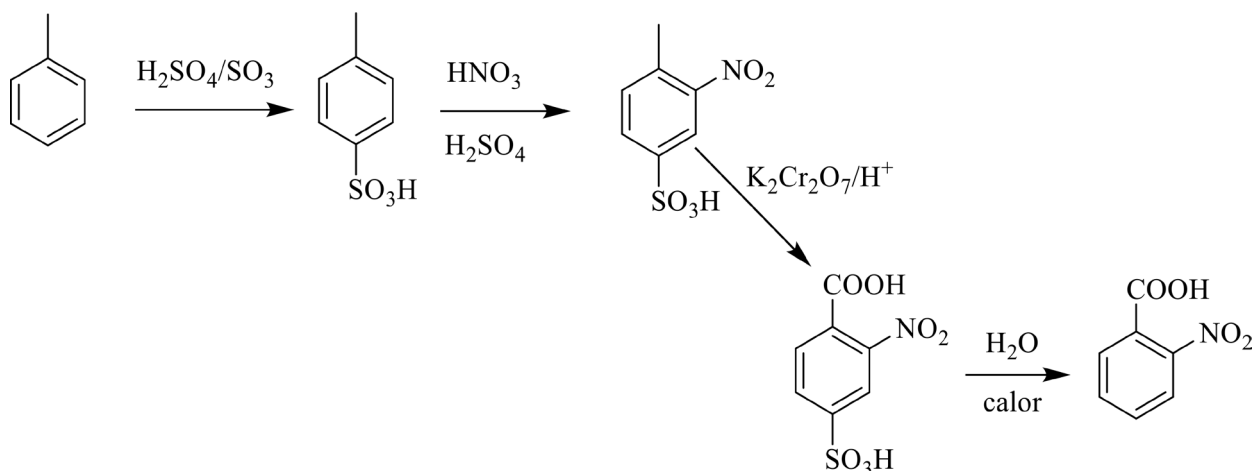
3.1.6. Ácido *m*-nitrobenzoico a partir de tolueno

La oxidación previa del grupo metilo a carboxilo hace que ahora se disponga de un grupo que orienta a *meta*.



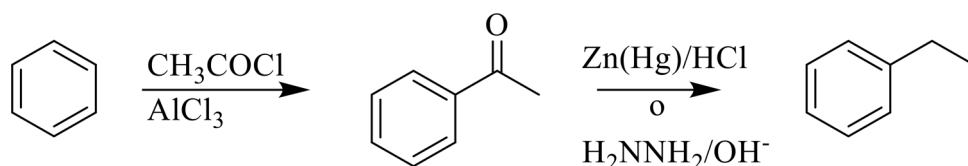
3.1.7. Ácido *o*-nitrobenzoico a partir de tolueno

Como se ha visto anteriormente es necesario bloquear la posición *para*.



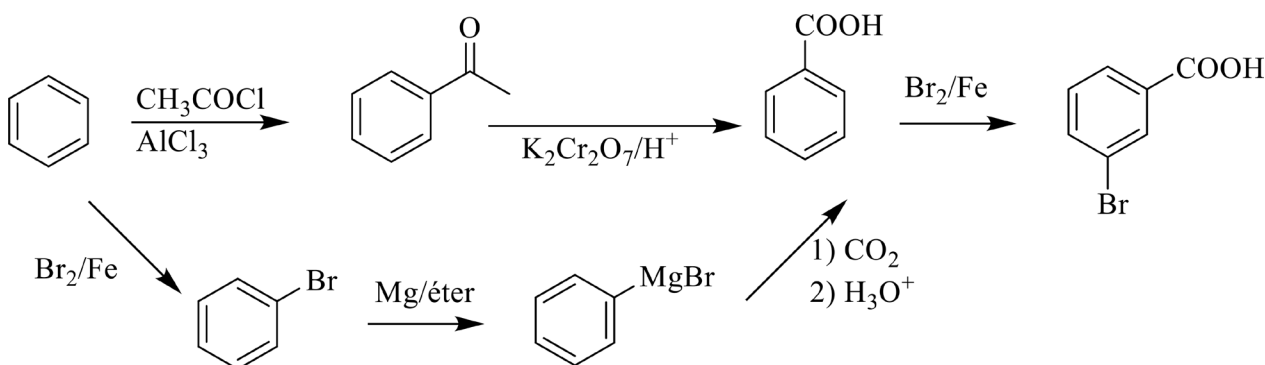
3.1.8. Etilbenceno a partir de benceno

La incorporación de cadenas alifáticas puede llevarse a cabo por alquilación de Friedel-Crafts pero no es la vía más aconsejable. Una vez incorporado un resto alquílico el anillo está más activado y hay riesgo de polisustitución; en algunos casos además puede haber transposiciones. Por estas razones es más conveniente usar la acilación y después reducir.



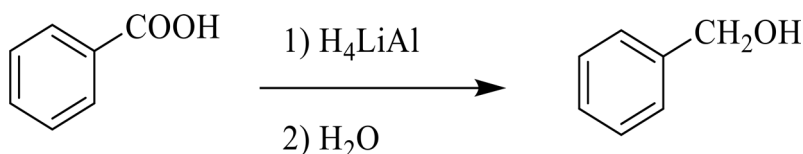
3.1.9. Ácido *m*-bromobenzoico a partir de benceno

La bromación del ácido benzoico permitirá obtener el compuesto indicado; se trata pues de preparar este ácido, para lo cual se debe incorporar un átomo de carbono. Hay dos vías; una requiere incorporar una cadena como en el caso anterior y oxidar enérgicamente; la otra la incorporación de CO_2 a través de un magnesiano.



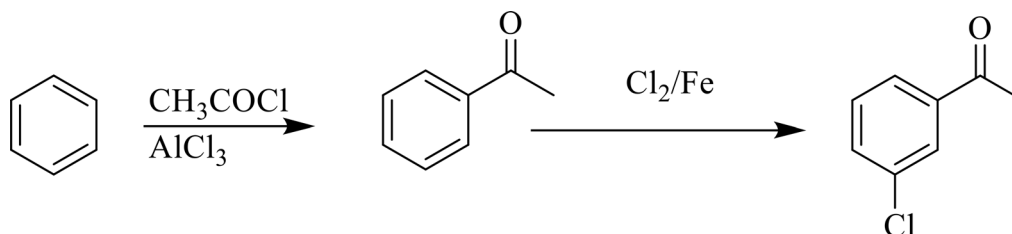
3.1.10. Alcohol bencílico a partir de benceno

Ya se conoce cómo incorporar un átomo sobre el anillo bencénico, se trata simplemente de ajustar el estado de oxidación del grupo funcional.

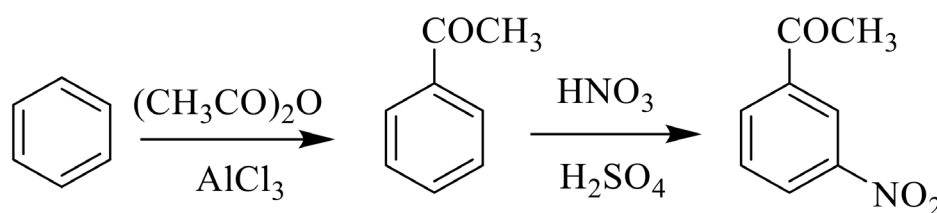


3.1.11. *m*-cloroacetofenona a partir de benceno

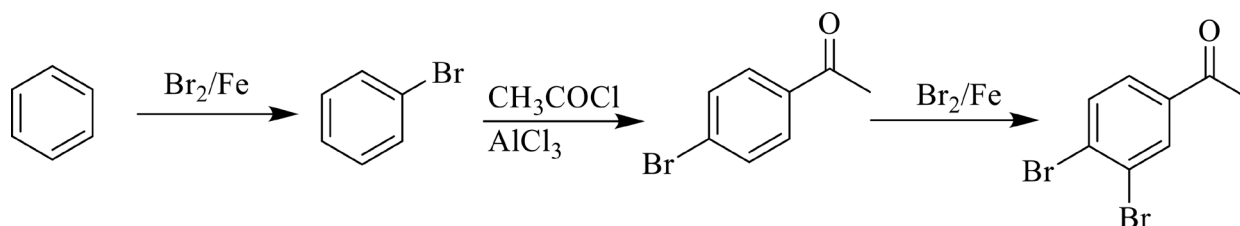
Se trata una vez más de escoger el orden de las reacciones de acuerdo con el efecto de los grupos sobre la orientación.

**3.1.12. *m*-nitroacetofenona a partir de benceno**

Aunque los dos grupos orientan a *meta* hay que considerar el fuerte carácter desactivante del grupo nitro que impide la acilación.

**3.1.13. 3,4-dibromoacetofenona a partir de benceno**

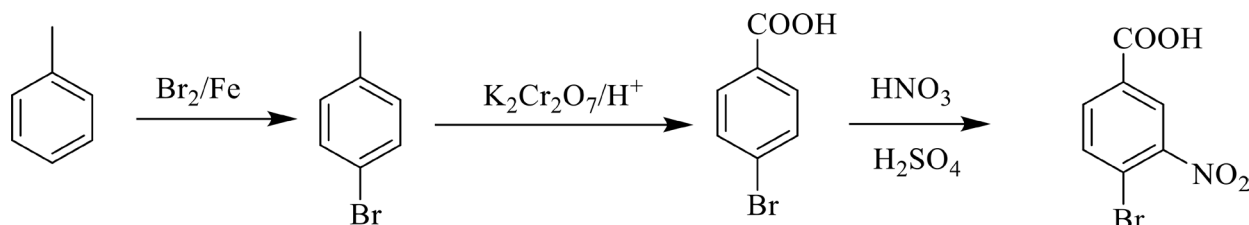
Una vez más, atención al orden de reacciones.



La secuencia: acilación-bromación-bromación tendría el mismo resultado en cuanto al patrón de sustitución, pero en este caso sería posible también la formación de la 2,5-dibromoacetofenona.

3.1.14. Ácido 4-bromo-3-nitrobenzoico a partir de tolueno

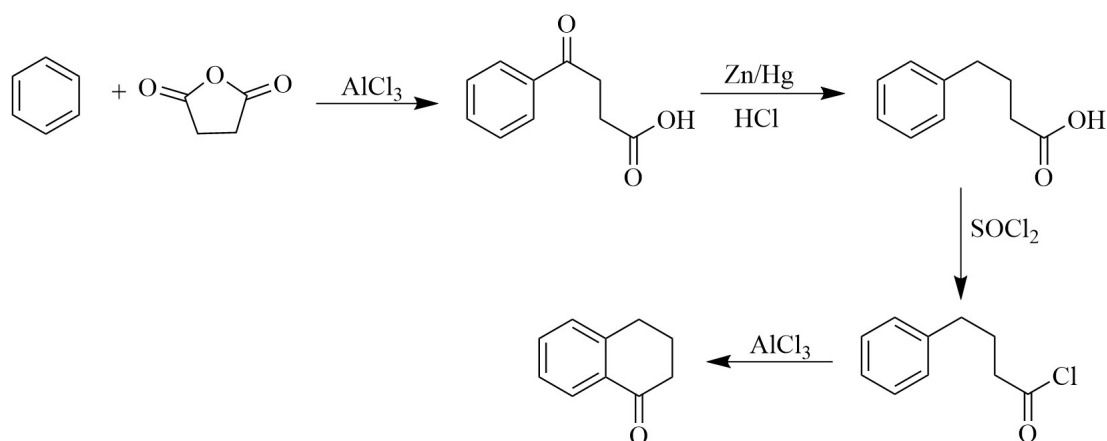
Se trata de elegir el momento adecuado para oxidar el grupo metilo a ácido.



La nitración del *p*-bromotolueno daría mezclas, siendo mayoritario el producto 2-nitro.

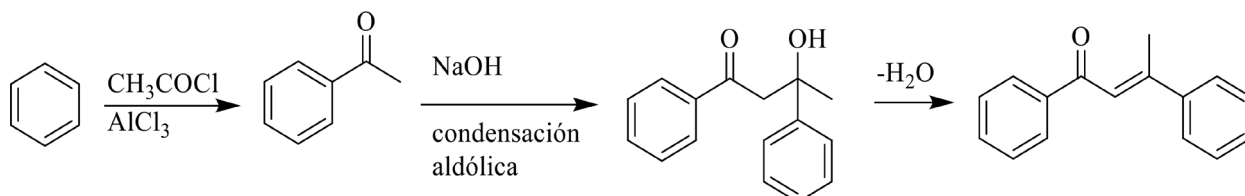
3.1.15. 1-tetralona (3,4-dihidronaftalen-1 (2*H*)-ona) a partir de benceno

El uso de anhídridos cíclicos permite, tras las transformaciones necesarias, realizar dos reacciones de Friedel-Crafts consecutivas.



3.1.16. 1,3-difenil-2-butenona a partir de benceno

Se necesita funcionalizar el anillo bencénico de modo que después se puedan crear enlaces C-C.



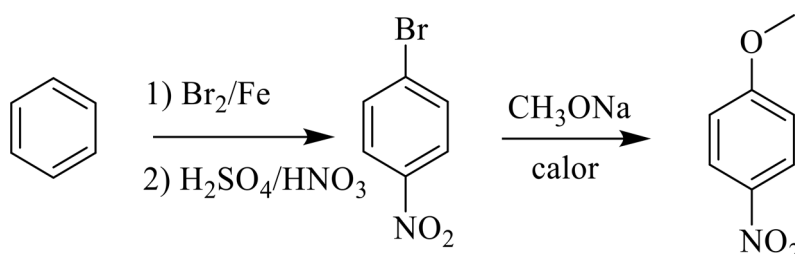
3.2. HALUROS DE ARILO, ¡MÁS ATRACTIVOS QUE LO QUE APARENTAN!

Además de la capacidad de los derivados halogenados arílicos de orientar a *orto* y *para* ya analizada, los átomos de halógeno pueden ser sustituidos por otros grupos, pero ¡en condiciones muy concretas! Recuérdese que la reacción de sustitución nucleófila aromática S_NAr , esto es el desplazamiento de un halógeno por un nucleófilo, requiere la presencia en el anillo de un grupo fuertemente electroattractor -típicamente un grupo nitro en posición *orto* o *para*-, y que el tratamiento de haluros de arilo con amiduro sódico, transforma estos en anilinas a través de una reacción en dos pasos, eliminación con la subsiguiente formación del intermedio bencino, y adición de amoniaco. Esta reacción sobre haluros arílicos sustituidos puede dar lugar a mezclas de compuestos y, en ocasiones, uno de ellos es claramente mayoritario.

Veamos algunos ejemplos.

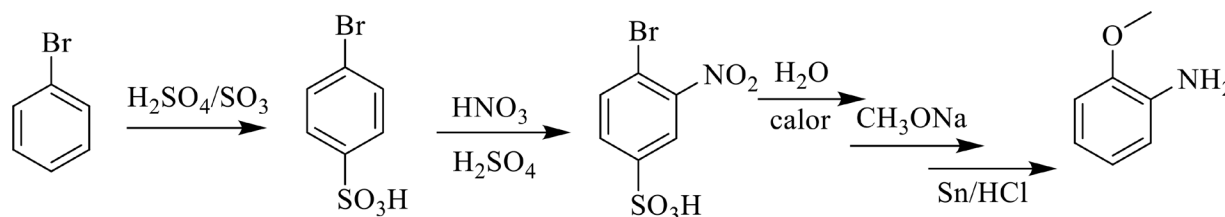
3.2.1. *p*-nitrometoxibenceno a partir de benceno

La presencia del grupo nitro permitirá desplazar halógenos usando metóxido como nucleófilo.



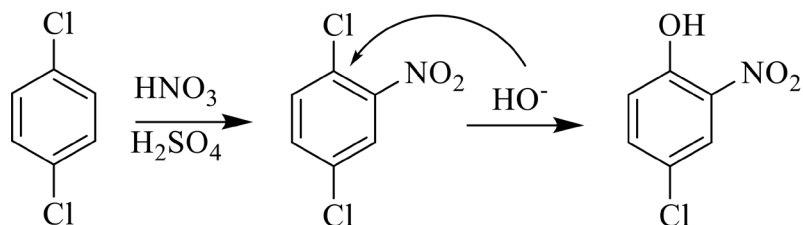
3.2.2. *o*-metoxianilina a partir de bromobenceno

Hay que combinar en este caso: reducción del nitro a amino, desplazamiento del bromo por metoxi y bloqueo de la posición *para*.



3.2.3. 4-cloro-2-nitrofenol a partir de 1,4-diclorobenceno

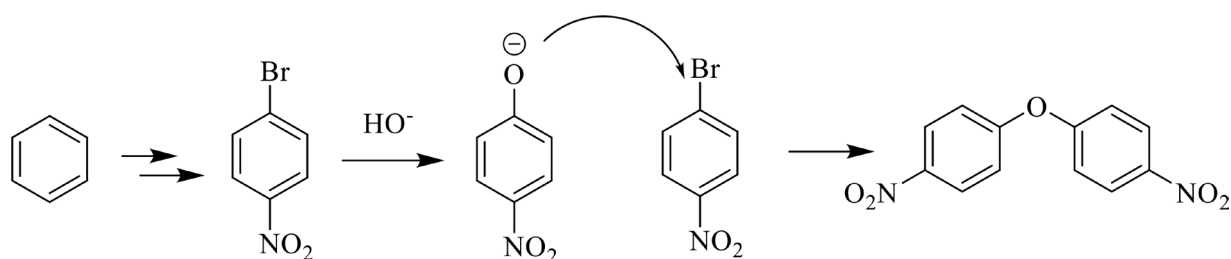
Se trata de sustituir un átomo de cloro por ión hidróxido para lo que necesitamos la presencia de un electroatractor poderoso.



el efecto estabilizador (-K) del anión intermedio se produce cuando el grupo nitro está en *orto* o *para*

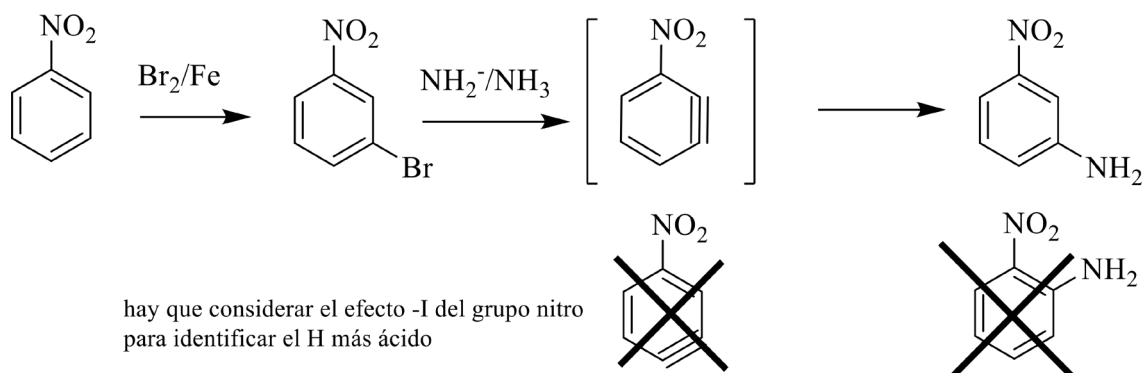
3.2.4. Bis(*p*-nitrofenil)éter a partir de benceno

La S_NAr , sobre sustratos adecuados, es la única vía para preparar éteres diarílicos.



3.2.5. *m*-nitroanilina a partir de nitrobenenceno

Los intentos de reducir uno sólo de los grupos nitro del *m*-dinitrobenenceno no son eficaces; se necesita otra aproximación.

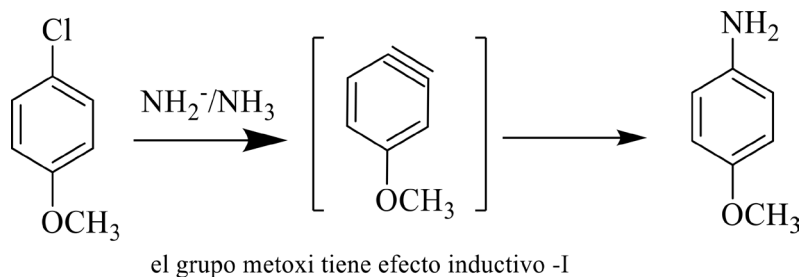


hay que considerar el efecto -I del grupo nitro para identificar el H más ácido

hay que considerar el efecto -I del grupo nitro sobre la estabilidad de la carga negativa

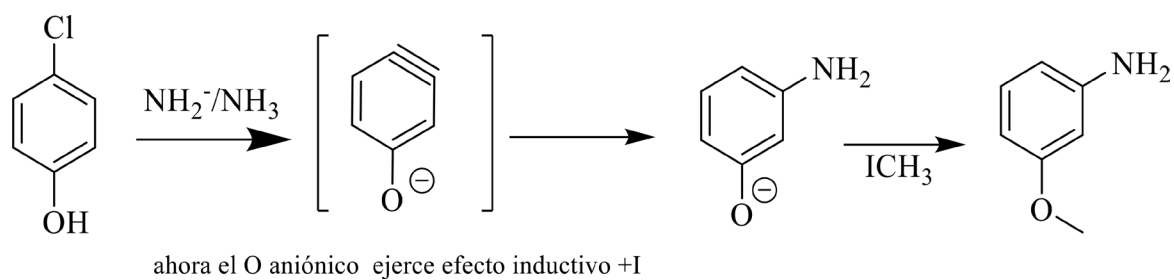
3.2.6. *p*-metoxianilina a partir de *p*-clorometoxibenceno

Hay un único bencino intermedio.



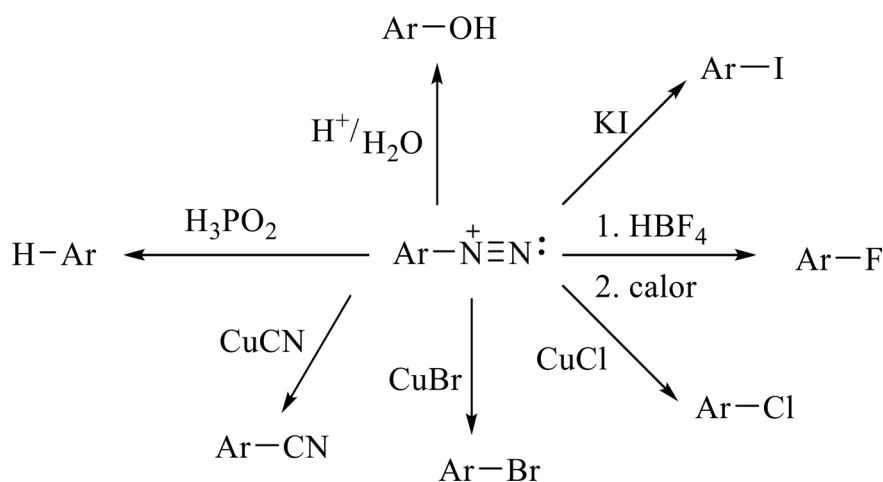
3.2.7. *m*-metoxianilina a partir de *p*-clorofenol

En las condiciones de reacción el grupo hidroxilo está desprotonado.



3.3. SALES DE DIAZONIO, ¡PARA TODO!

La reducción de un grupo nitro a amino permite fácilmente acceder a anilinas. El tratamiento de estas anilinas con ácido nitroso, habitualmente mediante el tratamiento con nitrato sódico y ácido clorhídrico, permite obtener sales de diazonio razonablemente estables que pueden ser desplazadas por una amplia variedad de especies; así pueden obtenerse fluoruros, cloruros, bromuros, yoduros, nitrilos, fenoles e incluso sustituir la sal de diazonio por hidrógeno, lo que implica su eliminación.

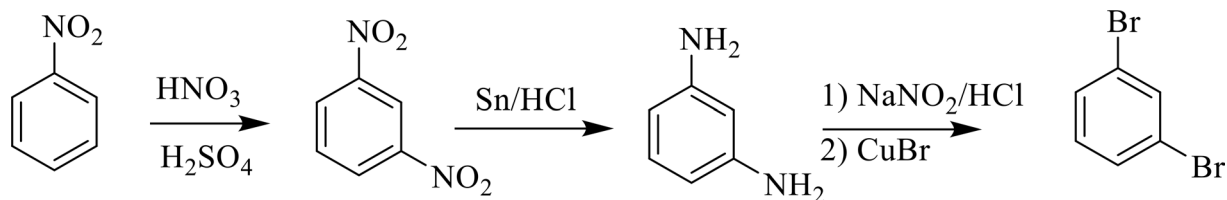


La combinación de esta posibilidad con la reactividad antes mencionada amplia extraordinariamente la gama de compuestos aromáticos que son accesibles.

Analicemos algunos ejemplos.

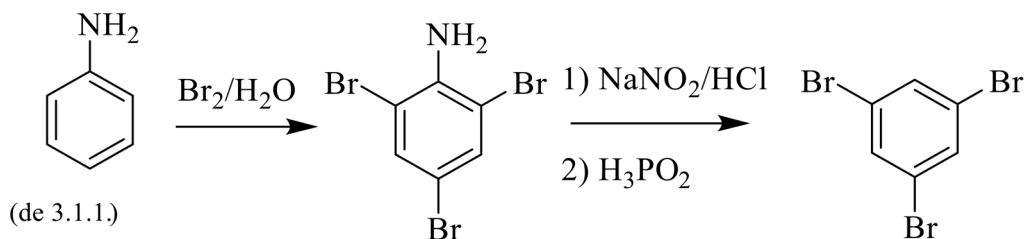
3.3.1. 1,3-dibromobenceno a partir nitrobenceno

En el ejercicio 3.1.1. se indica cómo disponer un grupo amino en el anillo aromático. En este caso se necesitan dos.



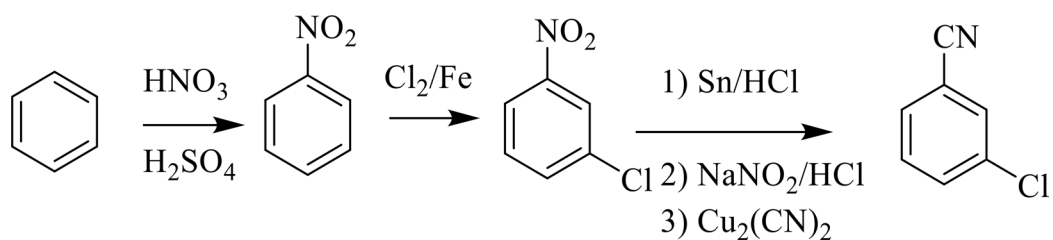
3.3.2. 1,3,5-tribromobenceno a partir de benceno

Los sustratos muy activados se polisustituyen.

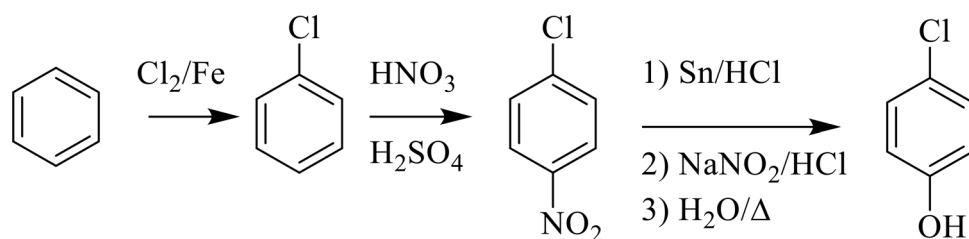


3.3.3. *m*-clorobenzonitrilo a partir de benceno

En este caso y en el siguiente hay que controlar el orden en que se hacen las S_EAr necesarias.

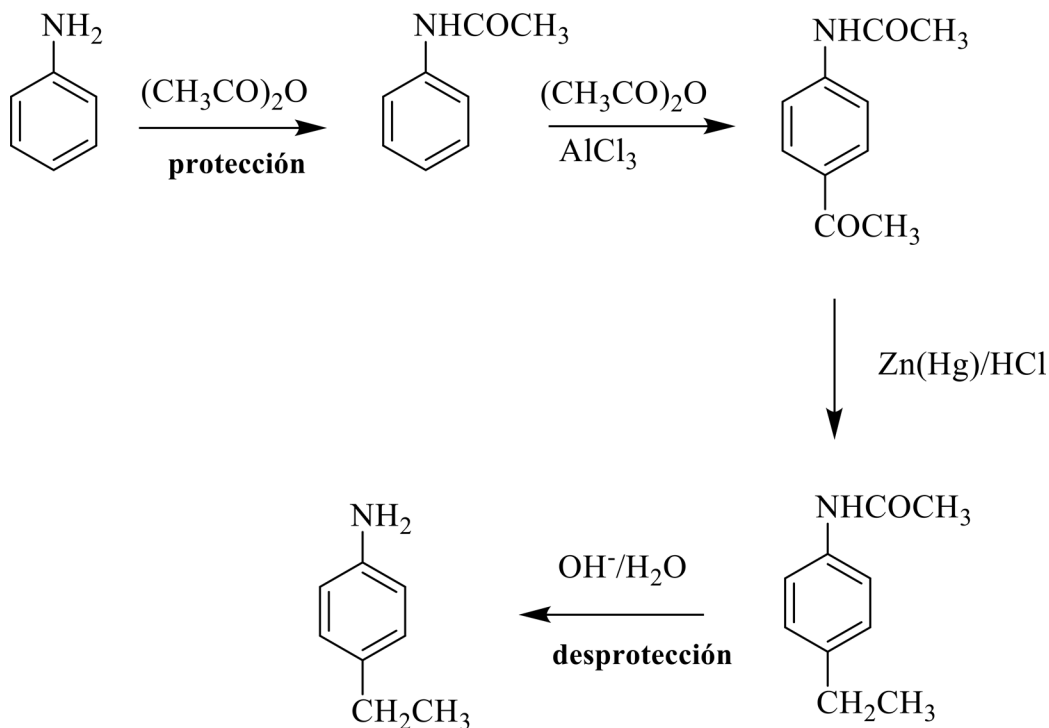


3.3.4. *p*-clorofenol a partir de benceno



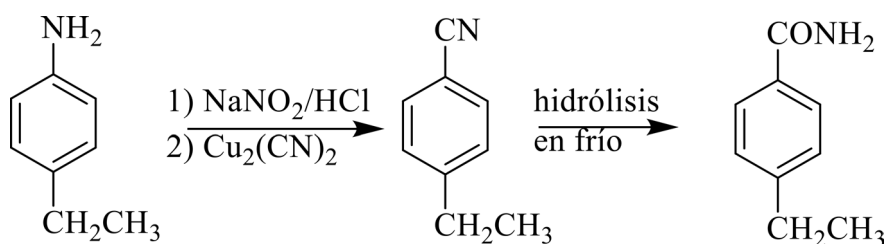
3.3.5. *p*-etilanilina a partir de anilina

El ácido de Lewis necesario para realizar una reacción de Friedel-Crafts interacciona con el par de electrones de la anilina, la cual pierde su carácter activante. Es necesario protegerla.



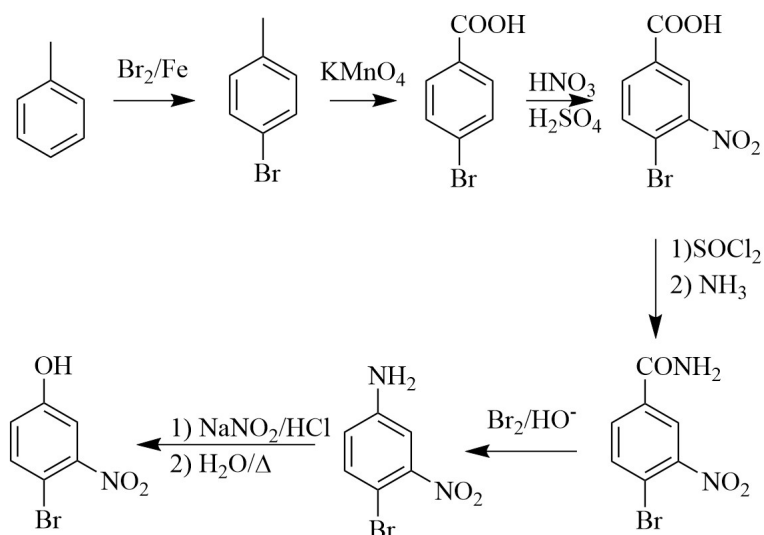
3.3.6. *p*-etilbenzamida a partir de benceno

Se puede partir de la molécula anterior. Hay que recordar que la hidrólisis de nitrilos puede controlarse de modo que dé lugar a ácidos o a amidas.



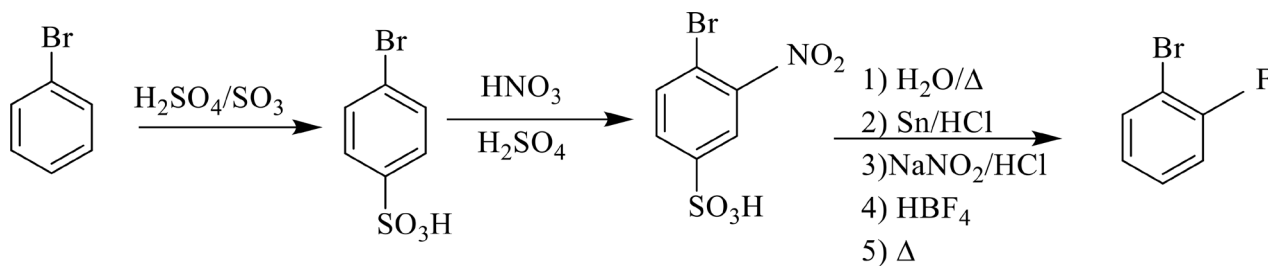
3.3.7. 4-bromo-3-nitrofenol a partir de tolueno

La presencia del metilo habilita la posibilidad de cambios de orientación utilizando en el momento adecuado la secuencia metilo \rightarrow carboxilo \rightarrow carboxamido \rightarrow amino



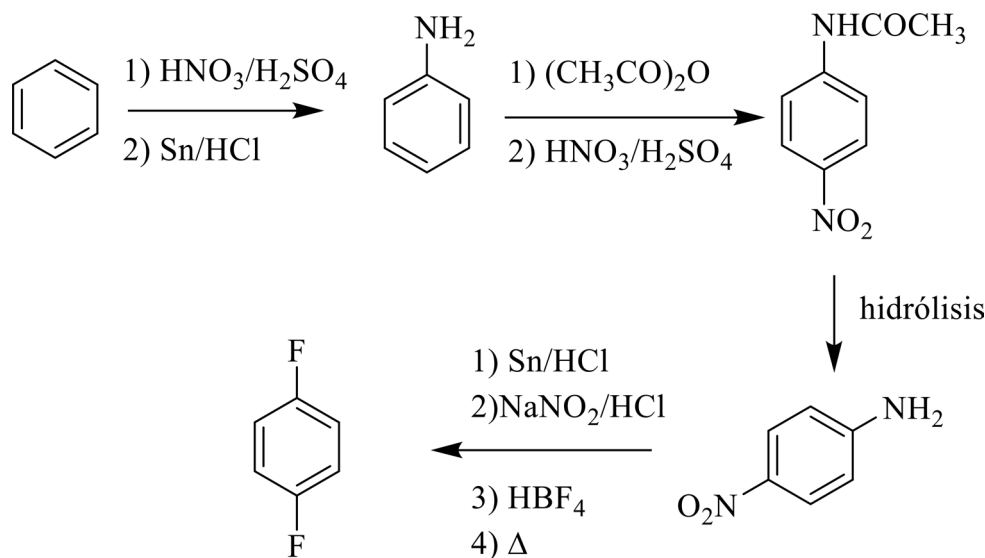
3.3.8. 2-bromo-1-fluorobenceno a partir de bromobenceno

Ahora la posición *para* debe ser bloqueada.



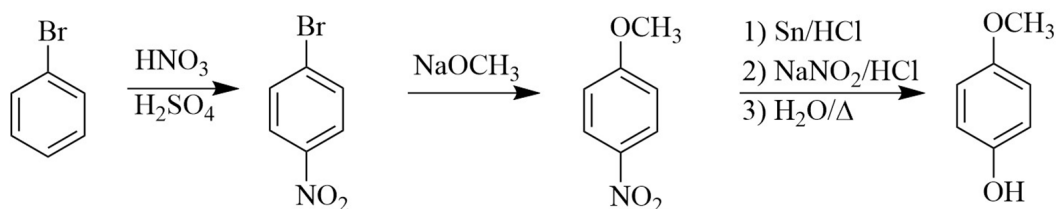
3.3.9. 1,4-difluorobenceno a partir de benceno

La cuestión es acceder al 1,4-diaminobenceno; el 1,4-dinitro no es fácil, ¿y la *p*-nitroanilina?



3.3.10. *p*-metoxifenol a partir de bromobenceno

El grupo nitro permite tanto la S_NAr como la incorporación de otros grupos a través de la formación de la anilina.

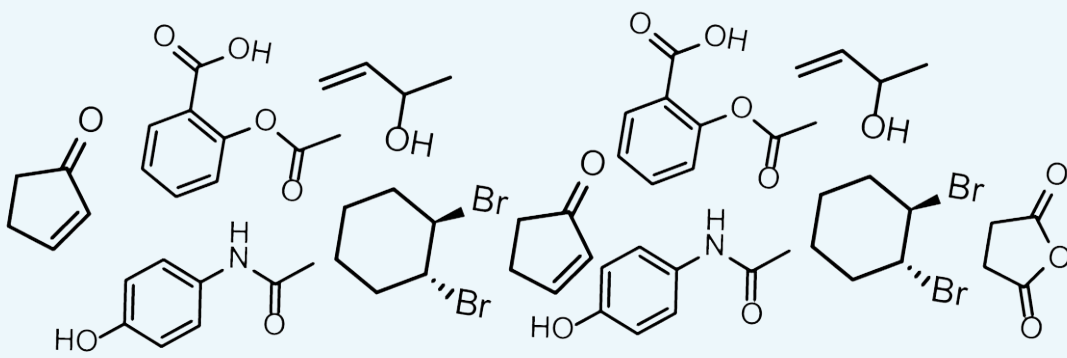


Ejercicios propuestos

Indique un procedimiento adecuado para preparar el producto indicado en primer lugar

- P39 *p*-fluoroanilina a partir de benceno
- P40 Alcohol *m*-bromobencílico a partir de benceno
- P41 *p*-cloroetilbenceno a partir de benceno
- P42 *p*-metoxibencilamina a partir de fenol
- P43 1,2,4-trifluorobenceno a partir de benceno
- P44 2-(*p*-metilfenil)etilamina a partir de tolueno

- P45 *m*-yodobenzoato de etilo a partir de tolueno
- P46 Ácido 3-metoxibenzoico a partir de benceno
- P47 *p*-yodofluorobenceno a partir de benceno
- P48 *o*-nitrobromobenceno a partir de benceno
- P49 *p*-clorofenol a partir de 1,4-diclorobenceno
- P50 2,4-dimetil-3-metoxianilina a partir de 2,6-dimetilfenol
- P51 *m*-etilbenzamida a partir de benceno
- P52 Ácido 3-bromo-2-metilbenzoico a partir de tolueno
- P53 *o*-fluorofenilmetiltioéter a partir de fluorobenceno



4. SUBESTRUCTURAS, ¡PISTAS CLARAS!

Hay muchas situaciones en las que la identificación de un fragmento de la molécula que queremos preparar es una pista excelente para construir el esqueleto hidrocarbonado. Además de todas las tácticas y sus ejemplos visto en el punto 1.3 el reconocimiento de determinadas agrupaciones de átomos permitirá identificar la vía de acceso. Después, como siempre, las modificaciones sobre los grupos funcionales ampliarán el abanico de compuestos accesibles.

Se consideran a continuación tres fragmentos moleculares y las reacciones asociadas.

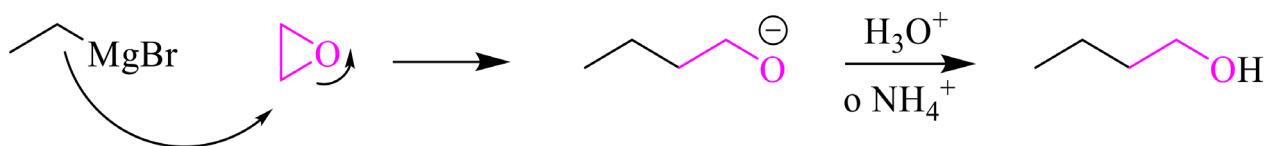
4.1. C-C-O (RESTO DE ETANOL)

Un resto de etanol siempre se puede incorporar en una molécula a través de la apertura de un epóxido. Se requiere un nucleófilo, carbonado o no, y dependiendo de las condiciones ácidas o básicas en las que se produzca la apertura la naturaleza de los productos varía. Además, el epóxido puede estar sustituido lo que amplía la gama de estructuras accesibles por esta vía. Las transformaciones sobre el grupo hidroxilo habilitan la preparación de variados tipos de compuestos orgánicos.

Veamos algunos ejemplos.

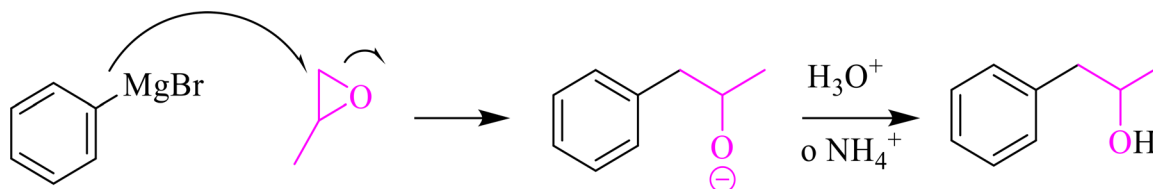
4.1.1. 1-butanol a partir de bromuro de etilo

Se necesita un nucleófilo de dos átomos de carbono, el organometálico correspondiente.



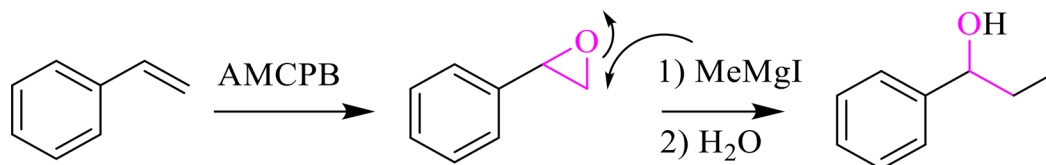
4.1.2. 1-fenil-2-propanol a partir de benceno

El nucleófilo ahora debe ser bromuro de fenilmagnesio y el epóxido ha de estar sustituido. Recuérdese que en medio básico o neutro el nucleófilo atacará al carbono menos sustituido.



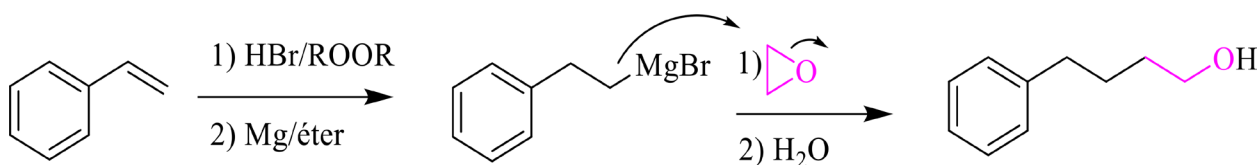
4.1.3. 1-fenil-1-propanol a partir de estireno

El epóxido debe estar ahora sobre el estireno.



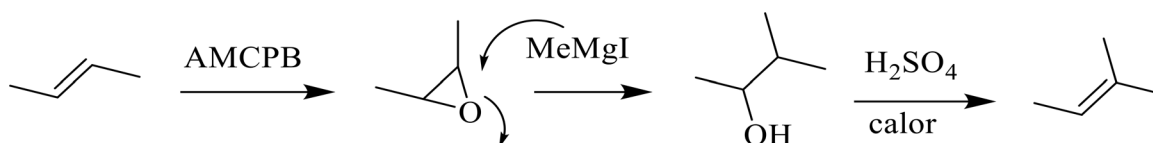
4.1.4. 4-fenil-1-butanol a partir de estireno

El estireno debe ser transformado en un nucleófilo que reaccione sobre el óxido de etileno.



4.1.5. 2-metil-2-buteno a partir de 2-buteno

Crear un enlace C-C sobre un doble enlace no es factible, pero es conocido como crear un doble enlace a partir de un alcohol. También es conocido cómo preparar un epóxido a partir de un alqueno.



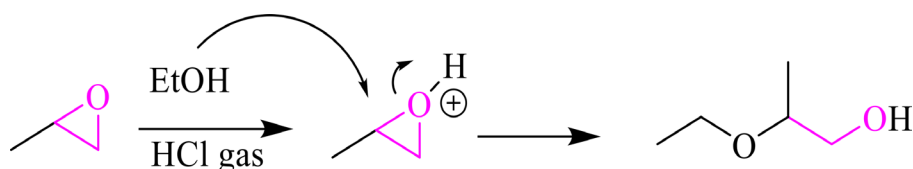
4.1.6. 1-amino-2-propanol a partir de propeno

El nucleófilo debe ser ahora nitrogenado. Recuérdese el uso de azida sódica como vía para obtener aminas.



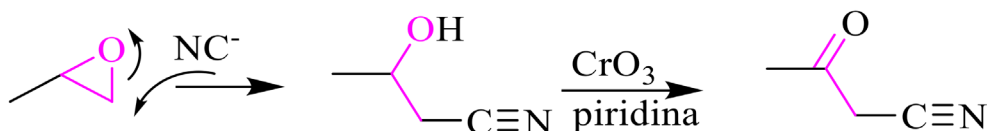
4.1.7. 2-etoxi-1-propanol a partir de propeno

De manera similar al anterior pero la apertura debe producirse sobre el C más sustituido. Esto requiere catálisis ácida y un nucleófilo oxigenado.



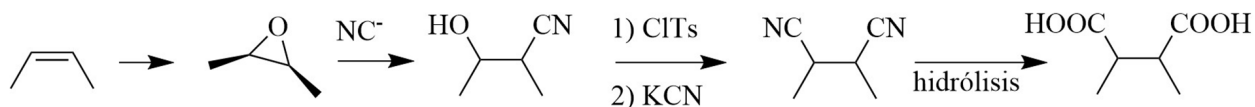
4.1.8. 3-oxobutanonitrilo a partir de propeno

El grupo carbonilo puede prepararse por oxidación de un hidroxilo por tanto es fácil reconocer el fragmento C-C-O. Ya es conocido que un grupo ciano puede incorporarse con el nucleófilo ión cianuro.



4.1.9. Ácido 2,3-dimetil-butanodioico a partir de 2-buteno

Se trata de incorporar dos grupos carboxilos, u otros que puedan transformarse en ellos. La apertura con cianuro de un epóxido (ejercicio anterior) ya incorpora uno. La sustitución del hidroxilo por un segundo grupo ciano permitirá, tras la hidrólisis, preparar la molécula buscada.



partiendo del alqueno Z se forma el diácido meso; puede comprobarse el curso estereoquímico y verificar que a partir del alqueno E se forma la mezcla racémica

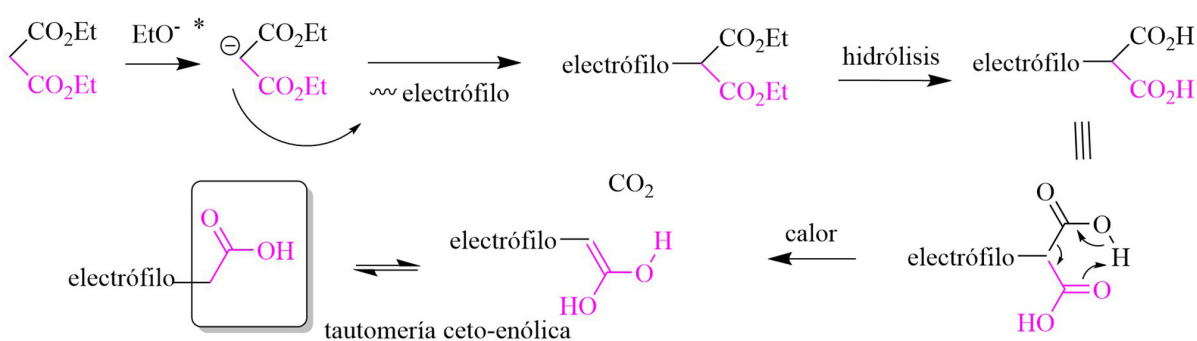
Ejercicios propuestos

Indique un procedimiento adecuado para preparar el producto indicado en primer lugar

- P54 2-hexanona a partir de propeno como único producto orgánico
- P55 1,2-difenil-1-propilamina a partir de estilbena (1,2-difeniletileno)
- P56 2-oxociclohexanocarbonitrilo a partir de ciclohexeno
- P57 (S)-3-metil-2-butanol a partir de (S)-óxido de propeno
- P58 1-hexanol a partir de etileno como único producto orgánico
- P59 1-hexeno a partir de propeno como único producto orgánico
- P60 4-metil-3-octeno a partir de propeno como único producto orgánico

4.2.C-COOH (RESTO DE ÁCIDO ACÉTICO)

Un resto de ácido acético puede identificarse como el producto de oxidación de un resto de etanol (punto 4.1). Esta vía, posible, está limitado a pocos casos -aquellos en los sólo haya un sustituyente en el C- α del grupo carboxilo, y el epóxido sea accesible. Hay una vía más general que parte de los ésteres malónicos, ésteres del ácido propanodioico. Las síntesis parten de los ésteres, los cuales tras la incorporación de otros fragmentos de la molécula se hidrolizan al correspondiente diácido que por calefacción pierden fácilmente CO_2 , según el esquema siguiente; proceso conocido en su conjunto como síntesis malónica.



* nótese que debe emplearse el alcóxido correspondiente al resto de alcohol del malonato para evitar transesterificaciones

La síntesis malónica tiene un amplio rango de aplicación ya que, tras la incorporación del electrófilo y antes de la hidrólisis, queda un átomo de hidrógeno ácido que puede ser de nuevo abstraído para permitir la incorporación de un segundo electrófilo, igual al anterior o diferente. Como se analiza en algún ejemplo es posible utilizar dobles electrófilos -típicamente dihaluros- lo que permite unir a una cadena dos restos de ácido acético; también es

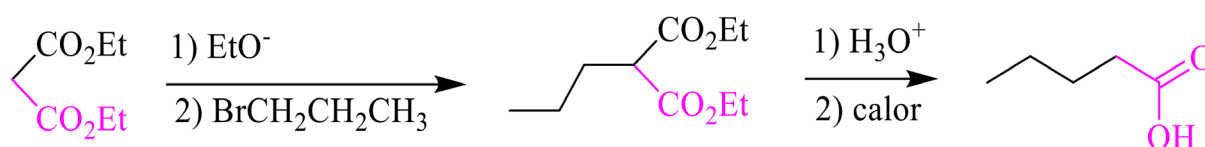
posible preparar sistemas cíclicos, atendiendo en este caso a las relaciones molares entre reactivos. Y como siempre la reactividad del resto de ácido carboxílico amplía la gama de productos a los que se puede acceder.

Hay también una limitación importante ya que no se pueden obtener por esta vía derivados de ácido fenilacético, salvo que el grupo fenilo esté previamente incorporado en el malonato; se analizará la táctica adecuada.

Veamos algunos ejemplos siempre a partir de malonato de dietilo.

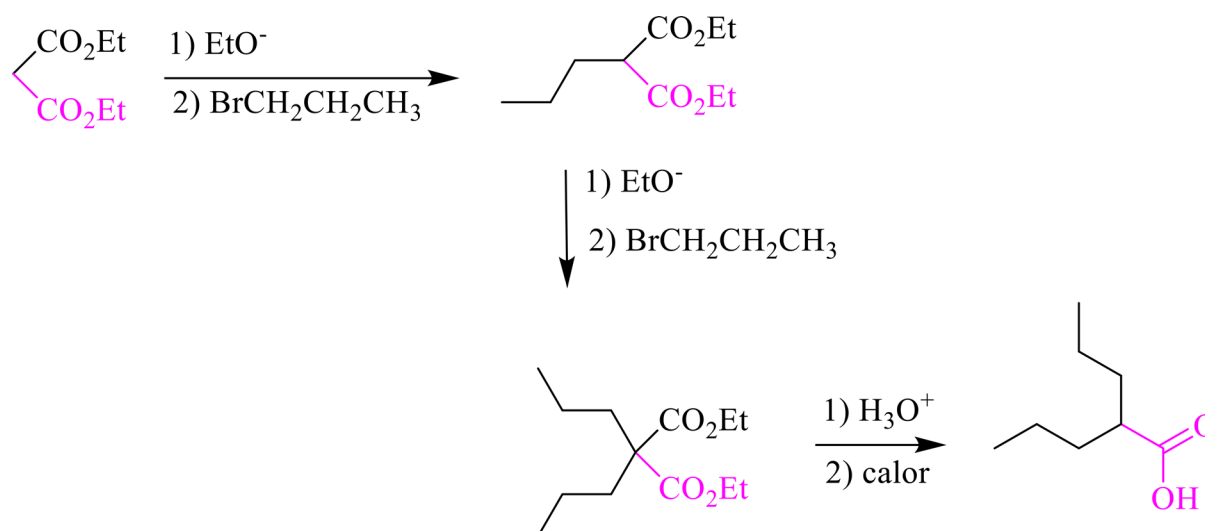
4.2.1. Ácido pentanoico

Es fácil identificar en esta molécula el resto de ácido acético; se trata de conectar un resto de tres átomos de carbono, con el electrófilo adecuado.



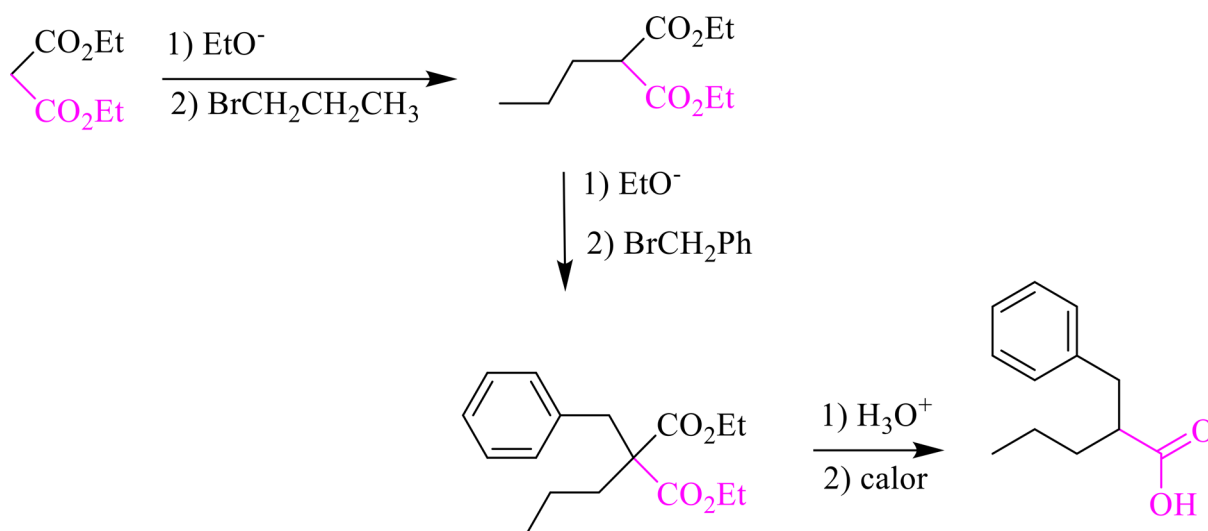
4.2.2. Ácido 2-propilpentanoico

Ahora el resto de ácido acético tiene dos sustituyentes iguales.



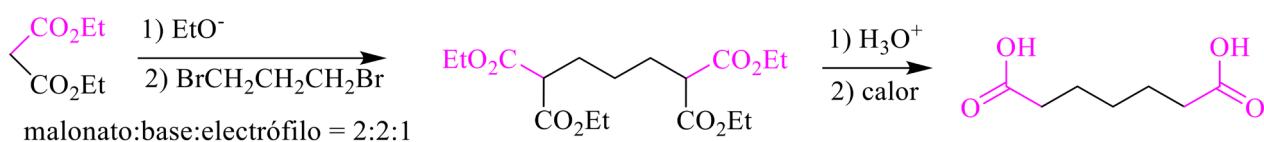
4.2.3. Ácido 2-bencilpentanoico

Ahora los fragmentos sobre el resto de ácido acético son distintos. No hay preferencia en el orden en que se incorporan.



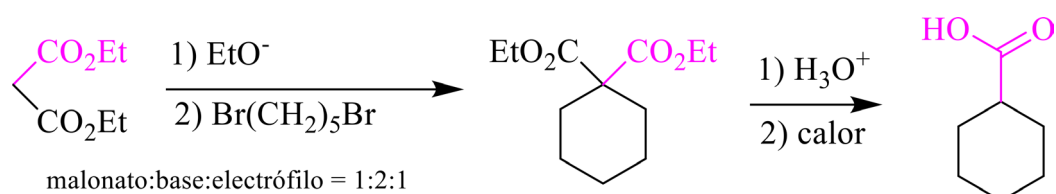
4.2.4. Ácido heptanodioico

Unir con una cadena dos restos de ácido acético requiere una proporción adecuada de reactivos. Por cada dos moléculas de malonato se requiere una del derivado dihalogenado; por cada molécula de malonato una de base.



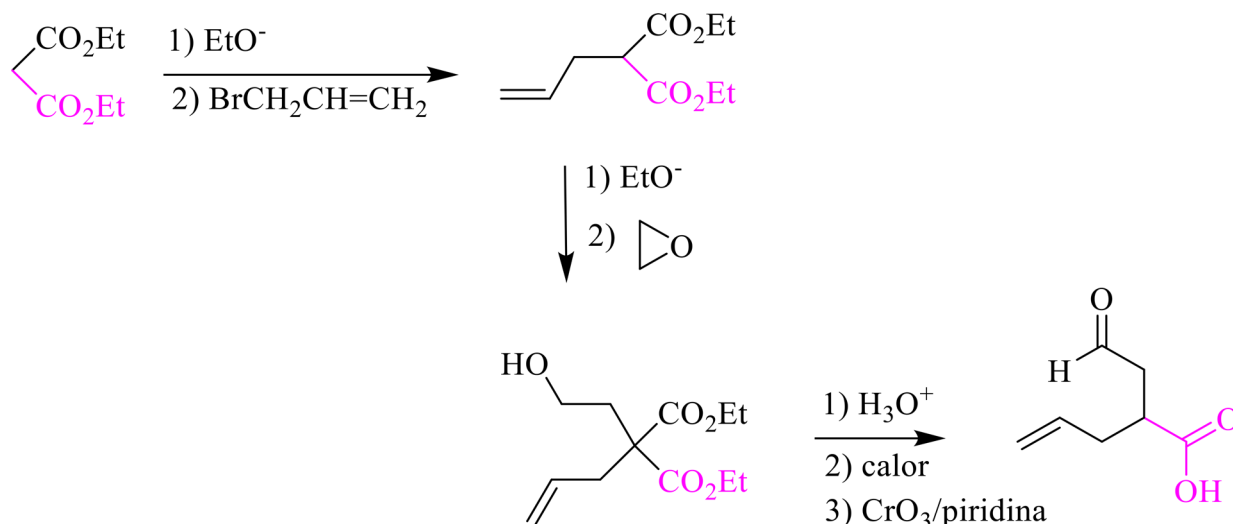
4.2.5. Ácido ciclohexanocarboxílico

Se necesita que el derivado dihalogenado reaccione dos veces sobre el mismo carbono de una molécula de malonato. La proporción es importante.



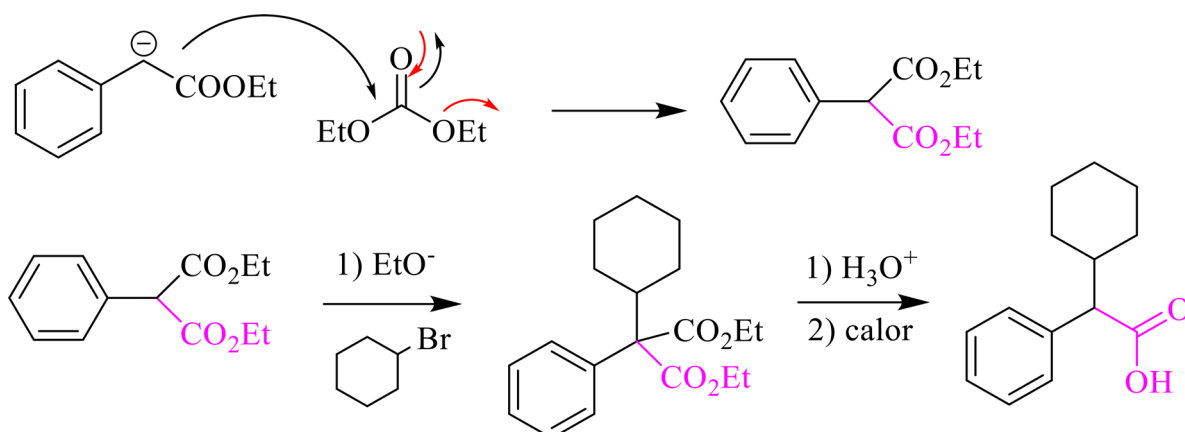
4.2.6. Ácido 2-(2-oxoetil)-4-pentenoico

Se necesitan ahora dos electrófilos, uno es evidente -bromuro de alilo-, pero para el otro no podemos utilizar un aldehído que también puede reaccionar como electrófilo. El óxido de etileno proporciona dos carbonos y la función en la posición adecuada.



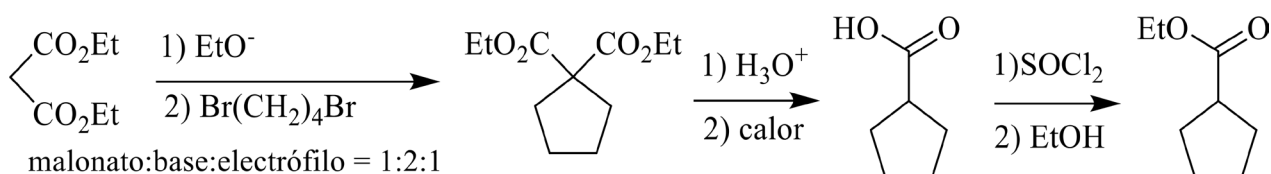
4.2.7. Ácido 2-ciclohexil-2-fenilacético

De nuevo dos sustituyentes sobre un resto de ácido acético. El primero -ciclohexilo- fácil de incorporar; el segundo -fenilo- requeriría como electrófilo bromobenceno, y ya es conocido que no experimenta $\text{S}_{\text{N}}2$. Se hace necesario tener incorporado previamente el grupo fenilo en el malonato, esto es, disponer de fenilmalonato de dietilo. Este compuesto puede prepararse a través de una condensación mixta de Claisen.



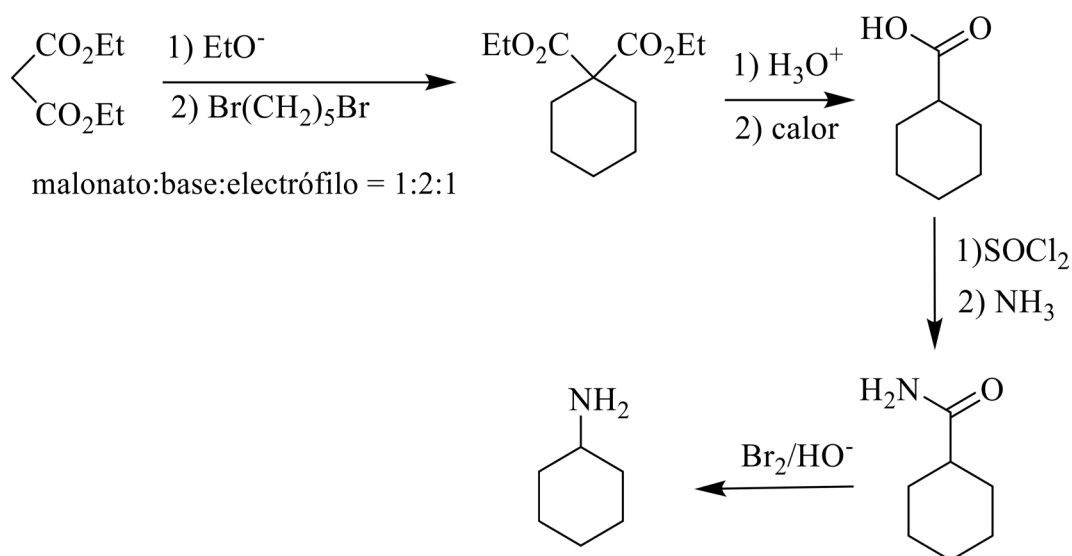
4.2.8. Ciclopentanocarboxilato de etilo

Ya se conoce cómo preparar ácidos estructuralmente referibles; simplemente se requiere modificar el grupo funcional.



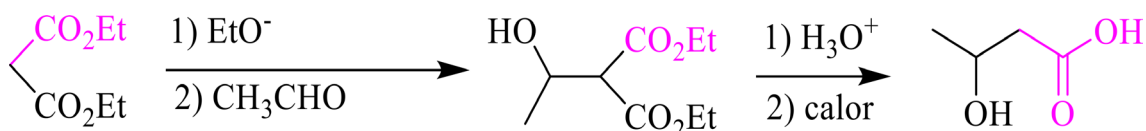
4.2.9. Ciclohexilamina

Siendo necesario partir de malonato es evidente que sobra un átomo de carbono. Conocemos una reacción que permite transformar amidas en aminas $-\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{NH}_2$.



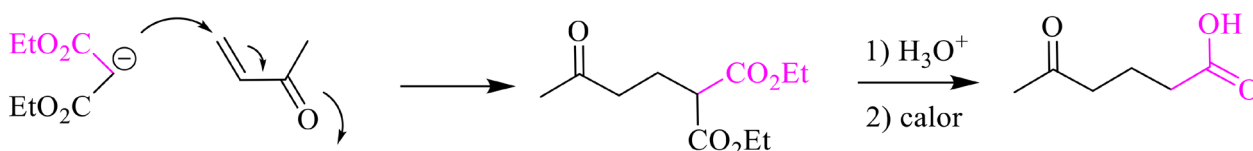
4.2.10. Ácido 3-hidroxibutanoico

Se trata ahora de elegir el electrófilo adecuado.



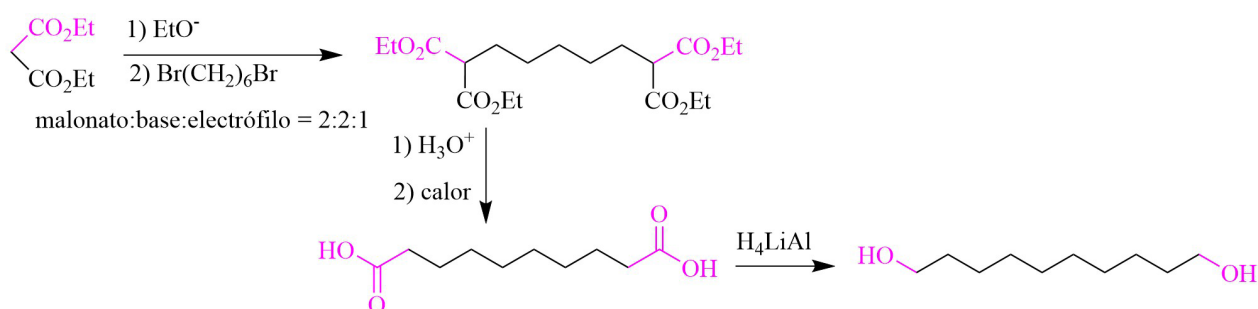
4.2.11. Ácido 5-oxohexanoico

La molécula que se quiere preparar es un derivado 1,5-difuncionalizado (1,5-di-O) que son los productos clásicos de la reacción conocida como adición de Michael: adición del anión del malonato a sistemas carbonílicos α,β -insaturados.



4.2.12. 1,10-decanodiol

La transformación de grupos funcionales permite abordar esta síntesis con facilidad.



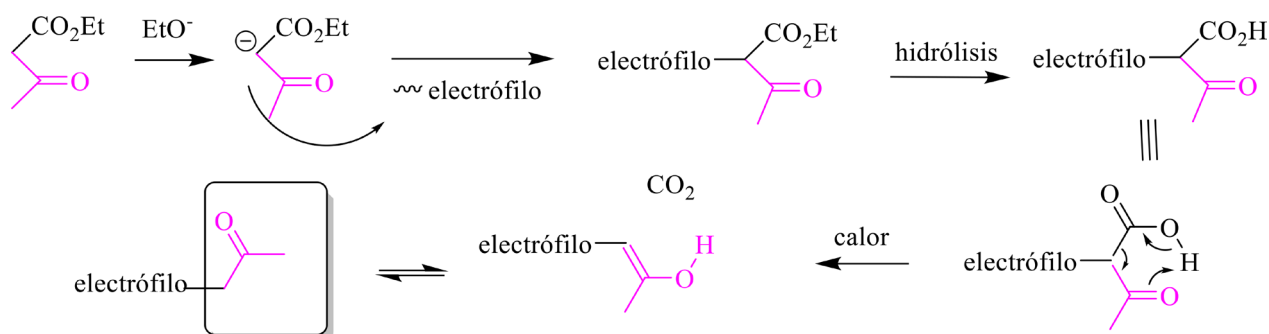
Ejercicios propuestos

Indique un procedimiento adecuado para preparar el producto indicado en primer lugar

- P61 Ácido pentanodioico a partir de malonato de dietilo
- P62 Ácido 2-metilpent-4-enoico a partir de malonato de dietilo
- P63 2-bencil-1,3-propanodiol a partir de malonato de dietilo
- P64 Ácido ciclobutanocarboxílico a partir de malonato de dietilo
- P65 Ácido 3,4-dimetilciclopentanocarboxílico a partir de malonato de dietilo
- P66 Ácido 4-metilheptanodioico a partir de malonato de dietilo

4.3.C-CO-CH₃ (RESTO DE ACETONA)

De un modo paralelo a la síntesis malónica, el uso de acetoacetato de etilo -producto proveniente de la condensación de Claisen del acetato de etilo- permite preparar moléculas en las que es reconocible un resto de acetona, o sus modificaciones. El esquema general es el siguiente:

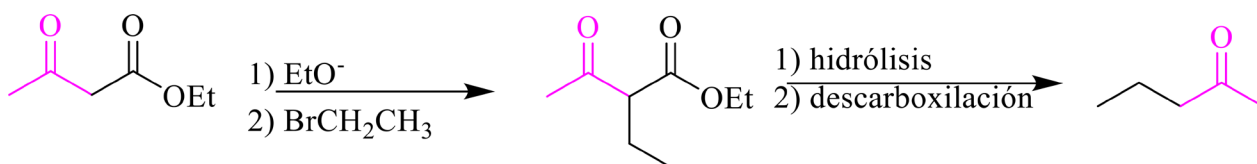


Las consideraciones hechas para la síntesis malónica pueden aplicarse ahora, síntesis acetoacética, de modo absolutamente similar.

Veamos algunos ejemplos partiendo de acetoacetato de etilo.

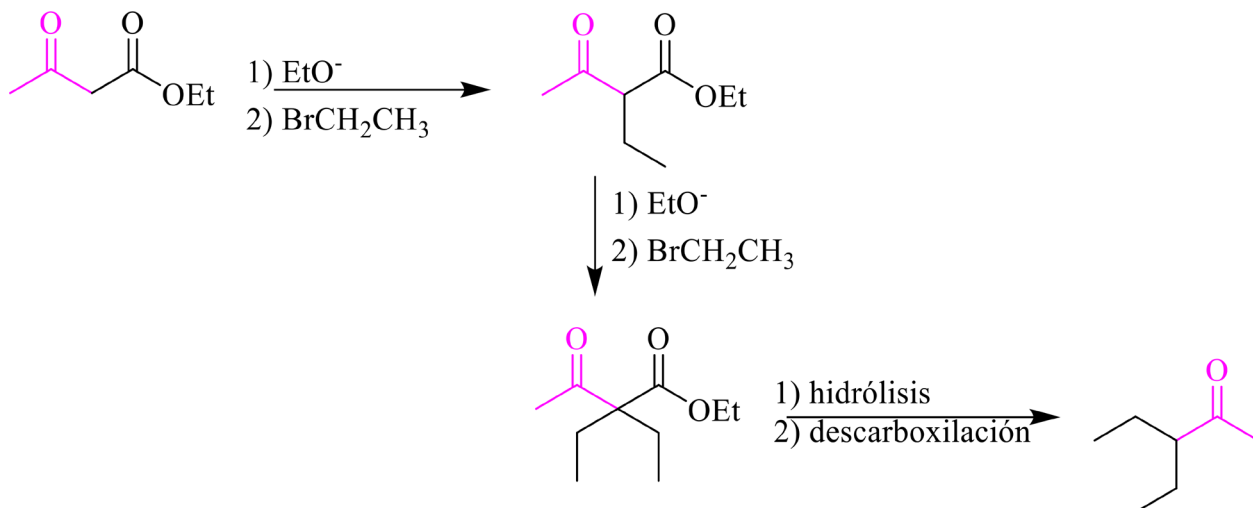
4.3.1. 2-pentanona

Conocida ya la síntesis malónica la aproximación a partir de acetoacetato es ya fácil.



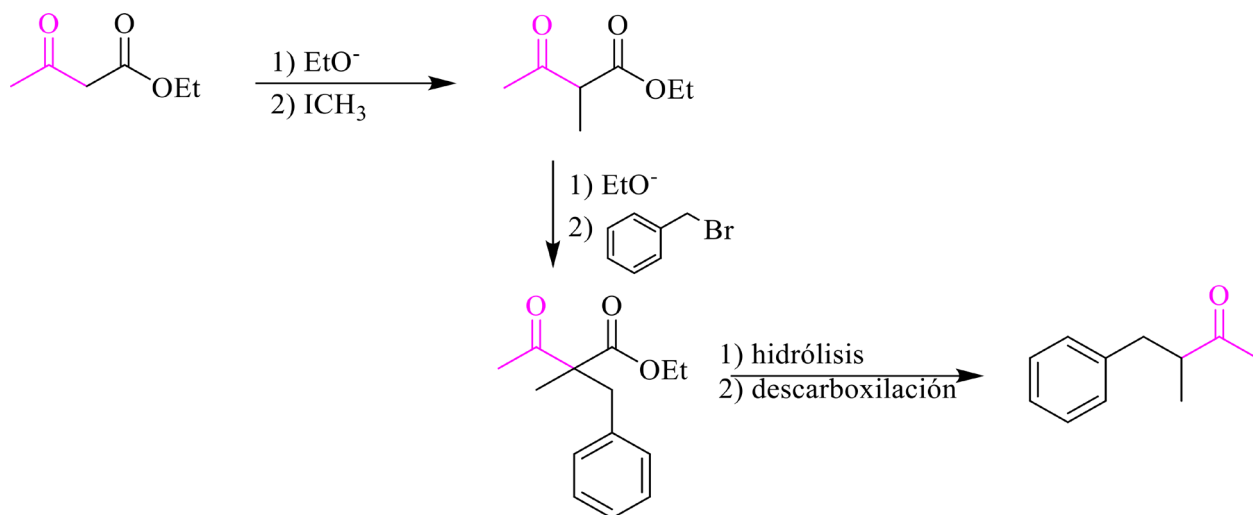
4.3.2. 3-etil-2-pentanona

Dos electrófilos idénticos.



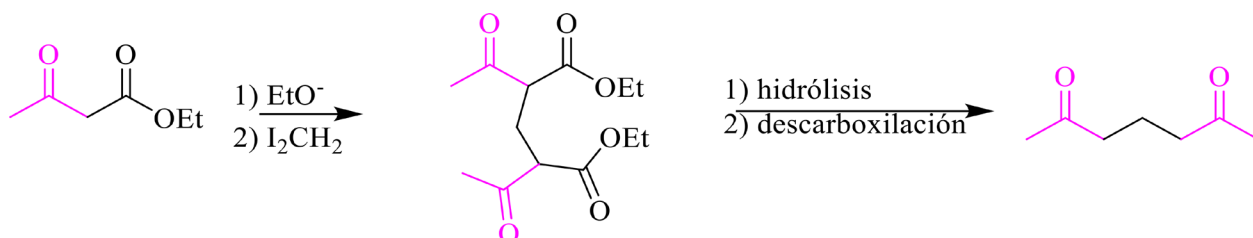
4.3.3. 4-fenil-3-metil-2-pentanona

Se necesita ahora hacer reaccionar dos electrófilos: yoduro de metilo y un haluro de 1-feniletilo, fácilmente accesible por halogenación bencílica de etilbenceno.



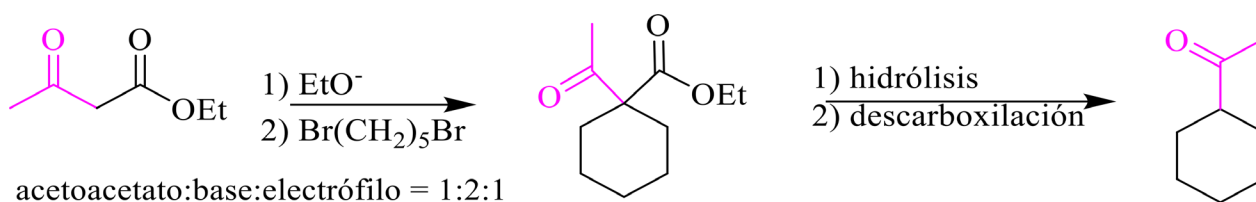
4.3.4. 2,6-heptanodiona

De modo similar a la formación de diácidos la elección de una relación adecuada de reactivos permite obtener dicetonas. El electrófilo ahora es yoduro de metileno.



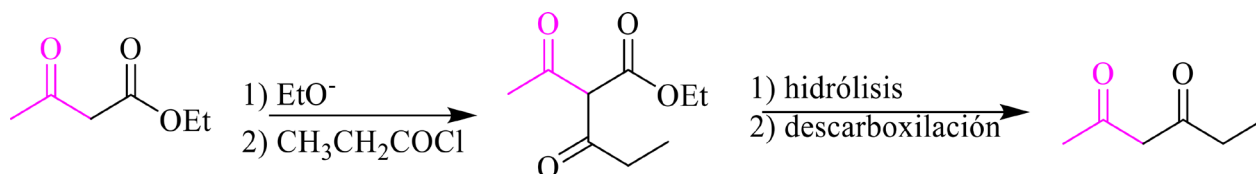
4.3.5. Ciclohexilmetilcetona

También de un modo paralelo a la síntesis malónica la formación de ciclos puede conseguirse utilizando la proporción adecuada de reactivos.



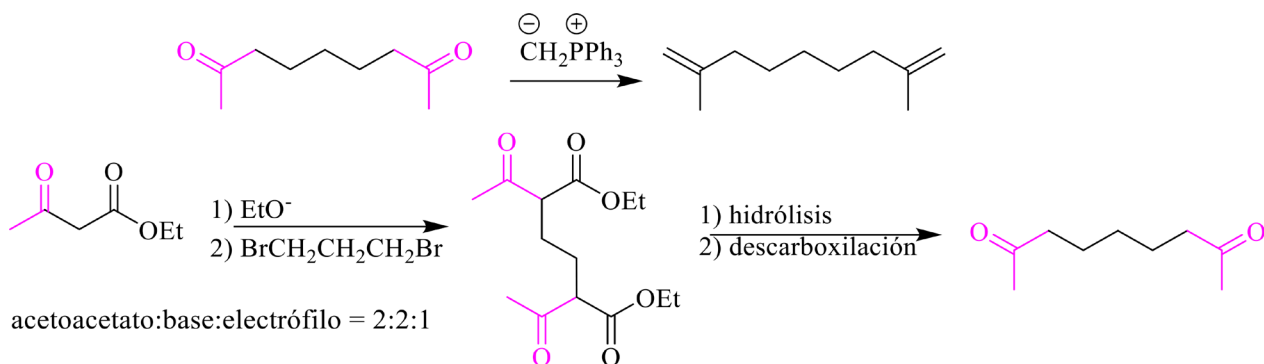
4.3.6. 2,4-hexanodiona

Ahora se requiere un electrófilo diferente, un cloruro de ácido.



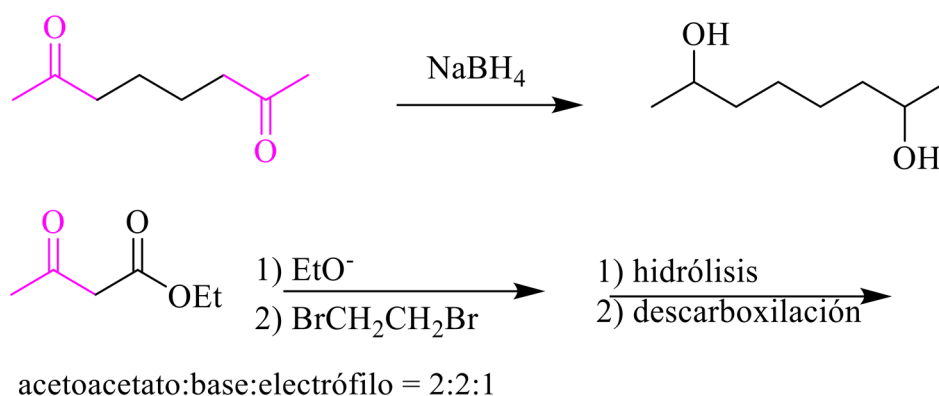
4.3.7. 2,8-dimetil-1,8-nonadieno

Los dobles enlaces en el extremo de una cadena sugieren que su formación se produzca mediante una reacción de Wittig sobre un carbonilo.



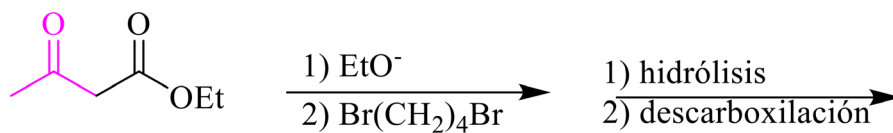
4.3.8. 2,7-octanodiol

La reducción de la dicetona correspondiente, 2,7-octanodiona, conduce a la molécula deseada.

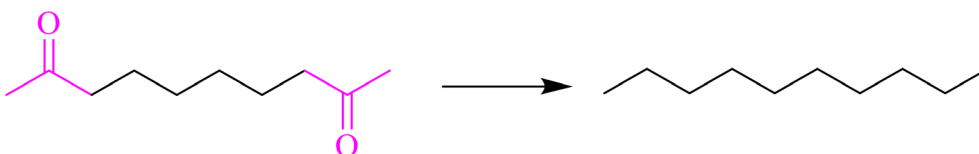


4.3.9. Decano

La reducción de grupos carbonilo con Zn(Hg)/HCl (Clemmensen) o $\text{H}_2\text{NNH}_2/\text{HO}^-$ (Wolff-Kishner) permite esta síntesis a partir de acetoacetato de etilo.

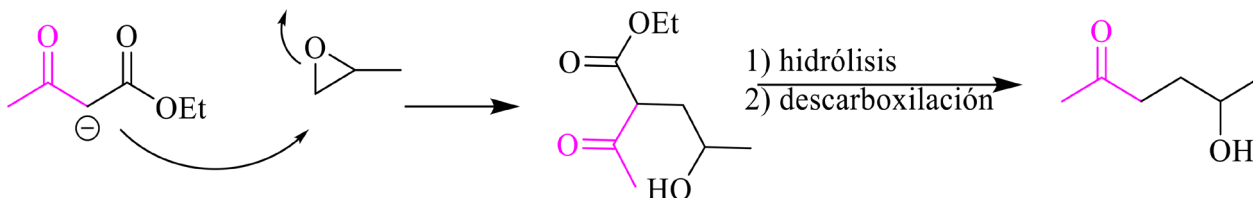


acetoacetato:base:electrófilo = 2:2:1



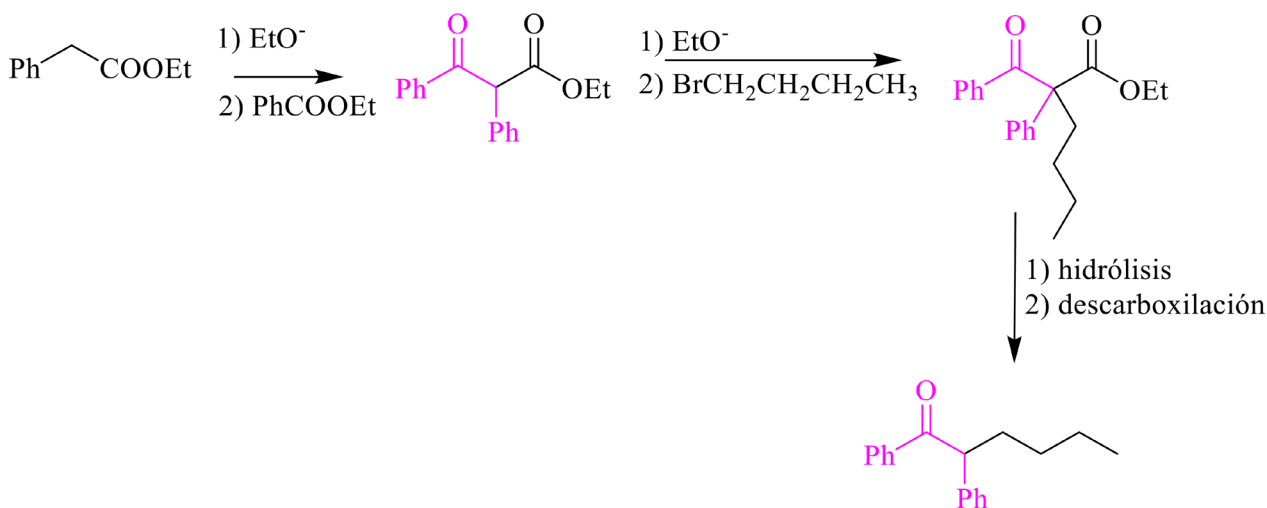
4.3.10. 5-hidroxi-2-hexanona

Puede reconocerse en esta molécula un resto de acetona y un resto de etanol; por tanto, síntesis acetilacética y epóxido como electrófilo.



4.3.11. 1,2-difenil-1-hexanona a partir de fenilacetato de etilo

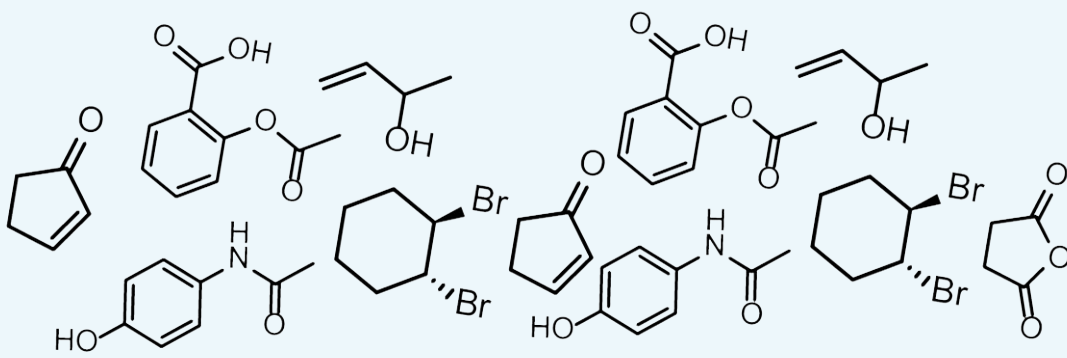
Al igual que el acetato de etilo por condensación de Claisen conduce a acetoacetato de etilo, otros ésteres lo hacen a β -cetoésteres más complejos cuyas características estructurales permiten hacer reacciones similares a la síntesis acetoacética. En este caso se quiere una Claisen mixta.



Ejercicios propuestos

Indique un procedimiento adecuado para preparar el producto indicado en primer lugar

- P67 2-ciclohexilpropeno a partir de acetoacetato de etilo
- P68 2,9-decanodiona a partir de acetoacetato de etilo
- P69 4-acetil-1,6-heptadieno a partir de acetoacetato de etilo
- P70 3-bencil-2-metil-1,5-hexadieno a partir de acetoacetato de etilo
- P71 1-cicloheptiletanol a partir de acetoacetato de etilo
- P72 2-bencil-1,3-butanodiol a partir de acetoacetato de etilo
- P73 2,4-pentanodiona a partir de acetoacetato de etilo

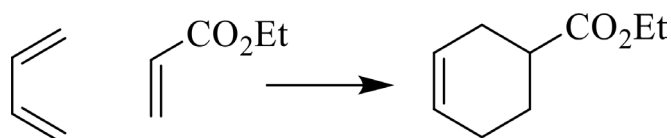


5. CICLOS/CADENAS, ¡SIEMPRE CONECTADOS!

Salvo la cicloadición de Diels-Alder y las cicloadiciones 1,3-dipolares, reacciones estas últimas lejos del objetivo de este manual, cuyos resultados son moléculas cíclicas formadas a partir de dos reactivos, una táctica para formar compuestos cíclicos es producir reacciones intramoleculares en compuestos lineales adecuadamente funcionalizados. Al tiempo determinados sistemas cíclicos, también con la funcionalidad adecuada, experimentan reacciones de ruptura del anillo que dan lugar a compuestos lineales -normalmente difuncionales- que posibilitan la síntesis de variados productos.

5.1. REACCIÓN DE DIELS-ALDER

La reacción de Diels-Alder da lugar a la formación de derivados de ciclohexeno por reacción de un dieno y un dienófilo. Los dienos más reactivos son ricos en electrones, poseen grupos dadores de electrones, mientras que los dienófilos más adecuados contienen grupos electroattractores. La reacción Diels-Alder más sencilla es la reacción entre 1,3-butadieno y etileno, difícil desde el punto de vista de la reactividad -ninguno de los dos reactivos es especialmente rico o pobre en electrones- y conduce a ciclohexeno. Más interesante es, por ejemplo, la reacción entre 1,3-butadieno y acrilato de etilo, dienófilo activo.

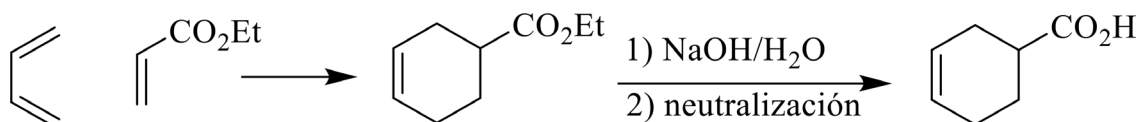


La necesidad de la presencia de un grupo electroattractor en el dienófilo es al tiempo virtud, ya que permite muchas otras transformaciones. Como se indica en el esquema el dieno debe adoptar la conformación *s-cis* aunque la conformación *s-trans* es más estable.

Veamos algunos ejemplos.

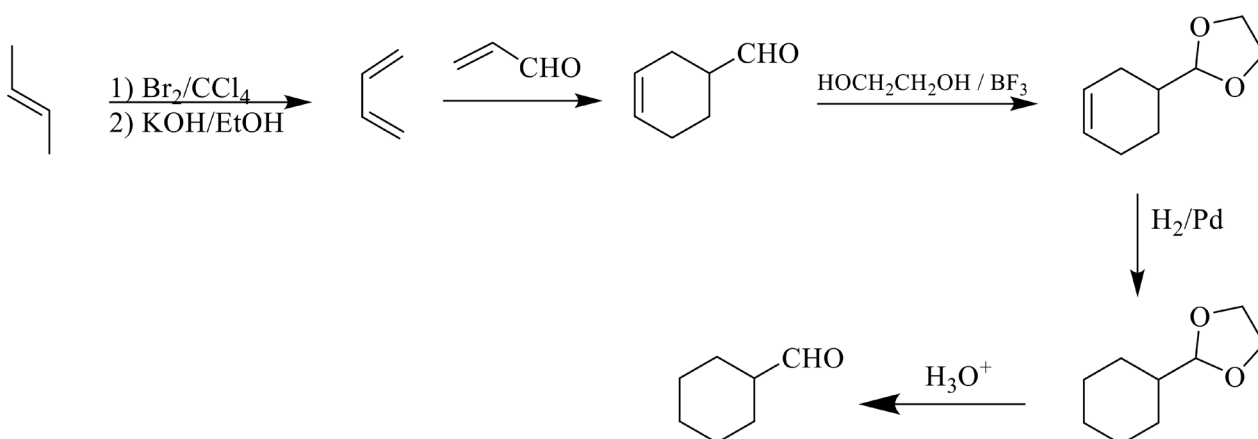
5.1.1. Ácido ciclohex-3-enocarboxílico a partir de 1,3-butadieno y acrilato de etilo

Como se indicaba anteriormente tras la reacción Diels-Alder es posible modificar los grupos funcionales.



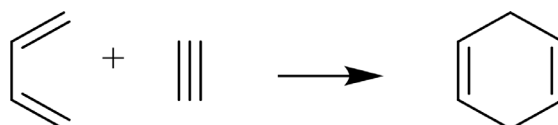
5.1.2. Ciclohexanocarbaldehído a partir de 2-buteno y acroleína (propenal)

Poder llevar a cabo una reacción de Diels-Alder requiere preparar previamente el dieno. Y una vez formado el ciclo es necesario, en este caso, reducir el doble enlace lo que pone de manifiesto un problema típico en compuestos difuncionales -la posible reacción no deseada en alguno de ellos. Así ocurre en este ejemplo dado que la hidrogenación catalizada por metales de los compuestos carbonílicos es posible; se hace necesario proteger el aldehído para poder hacer la reducción. Este proceso de protección-desprotección de grupos funcionales es bastante frecuente y muy útil en la síntesis orgánica.



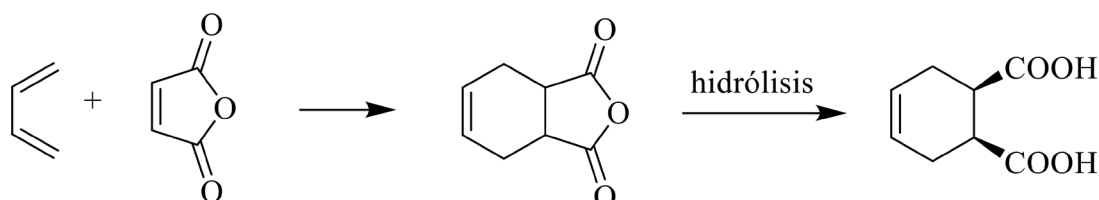
5.1.3. 1,4-ciclohexadieno a partir de 1,3-butadieno

Además de los alquenos, los alquinos pueden usarse como dienófilos.

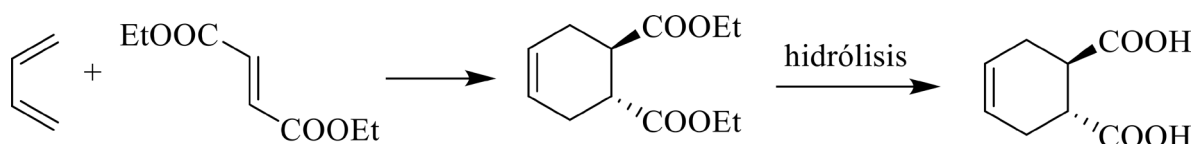


5.1.4. Ácido *cis*-ciclohex-4-eno-1,2-dicarboxílico a partir de 1,3-butadieno y anhídrido maleico

La reacción de Diels-Alder permite también obtener sistemas bicíclicos o derivados obtenidos por reacción posterior. Además, esta reacción es estereoespecífica, manteniéndose en el producto final la estereoquímica de los productos iniciales.



5.1.5. Ácido *trans*-ciclohex-4-eno-1,2-dicarboxílico a partir de 1,3-butadieno y fumarato de dietilo



5.2. FORMACIÓN DE CICLOS

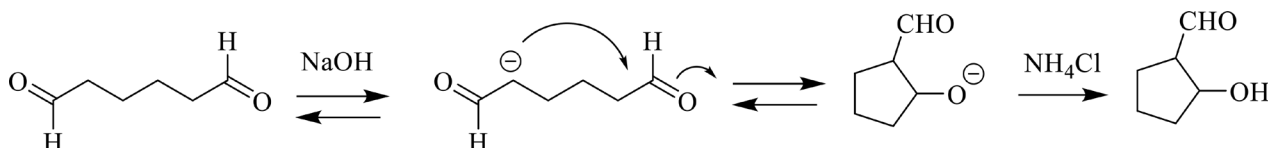
La formación de compuestos cíclicos puede llevarse a cabo a partir de compuestos difuncionales de cadena abierta a través de algunas de las típicas reacciones de creación de enlaces C-C que se han analizado anteriormente. La formación de ciclos de 5, 6 y 7 eslabones está favorecida por la termodinámica, son ciclos estables, mientras que la formación de los ciclos de 3 eslabones es factible, a pesar de la tensión, por la entropía -centros reactivos muy cercanos, como es el caso de la formación de epóxidos. Este tipo de compuestos, así como los ciclopropanos pueden prepararse a partir de alquenos. Los epóxidos por oxidación con perácidos, y los ciclopropanos por reacción con carbenoides, típicamente yoduro de yodometilzinc ICH_2ZnI .

Además de la formación de enlaces C-C los procesos de formación de ésteres o amidas cuando se dispone de hidroxiaácidos o aminoácidos adecuados conducen también a compuestos cíclicos. Consideramos también en este punto algunas reacciones que suponen la construcción de compuestos cíclicos de un eslabón más que los del ciclo inicial.

Veamos algunos ejemplos.

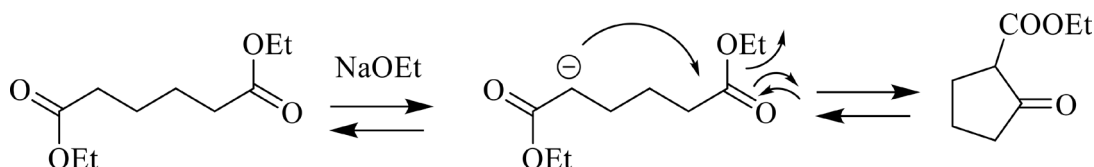
5.2.1. 2-hidroxiciclopentanocarbaldehído a partir de hexanodial

La condensación aldólica intramolecular conduce a la molécula deseada tras la neutralización con un ácido débil que evite la deshidratación.



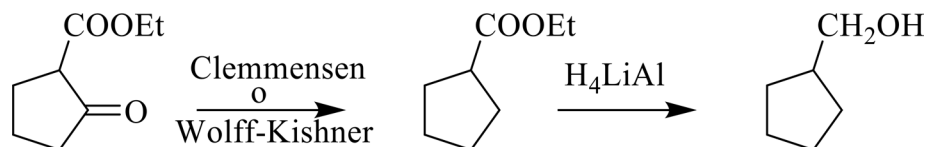
5.2.2. 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo a partir de adipato de dietilo

De un modo similar, la condensación intramolecular de un diéster (condensación de Dieckmann), promovida en este caso mediante etóxido sódico conduce al producto deseado.



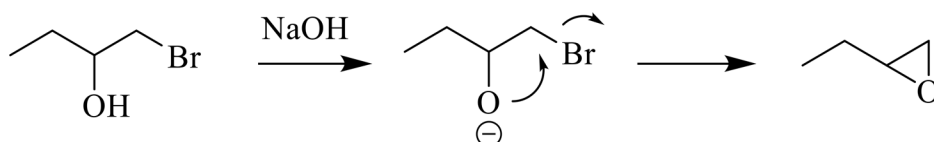
5.2.3. Ciclopentilmetanol a partir de adipato de dietilo

Se trata ahora de modificar los grupos funcionales tras la condensación. La reducción con H₄LiAl no es una vía adecuada ya que se requiere la reducción total, a hidrocarburo, de la cetona.



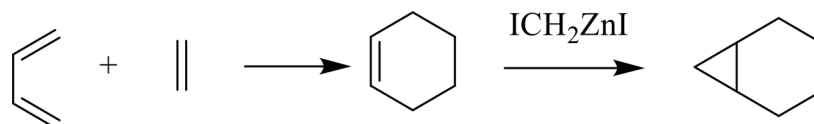
5.2.4. Óxido de 1-buteno a partir de 1-bromo-2-butanol

Aprovechando la proximidad de los centros reactivos tras la desprotonación del hidroxilo se realiza con facilidad la ciclación (S_N intramolecular).



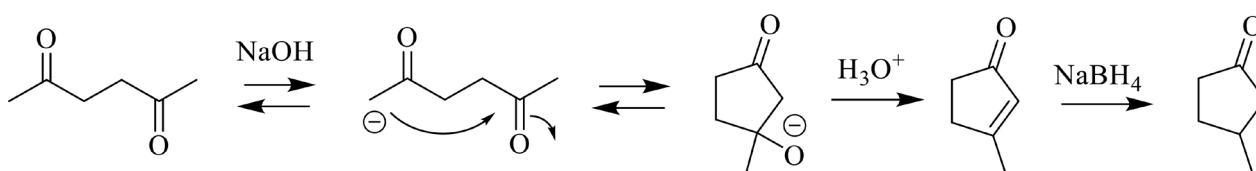
5.2.5. Biciclo[4.1.0]heptano a partir de etileno y 1,3-butadieno

Se requiere primero una reacción de Diels-Alder y aprovechando el doble enlace que se crea se puede insertar un carbeno.



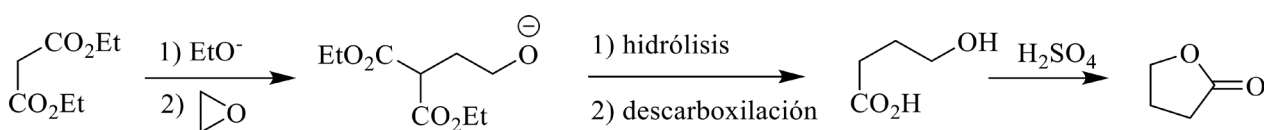
5.2.6. 3-metilciclopentanona a partir de 2,5-hexanodiona

Tras la condensación aldólica intramolecular se requiere modificar algún grupo funcional. La deshidratación del alcohol conduce a la cetona α,β -insaturada que con reductores blandos experimenta la adición 1,4.



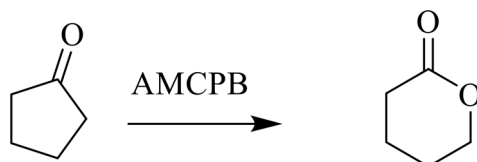
5.2.7. γ -butirolactona (lactona del ácido 4-hidroxi-butírico) a partir de malonato de dietilo

En este caso la formación del ciclo significa una esterificación intramolecular de un hidroxiaácido catalizada por ácido mineral (esterificación de Fischer). El hecho de partir de malonato implica identificar el electrófilo adecuado; en este caso óxido de etileno.



5.2.8. δ -valerolactona a partir de ciclopentanona

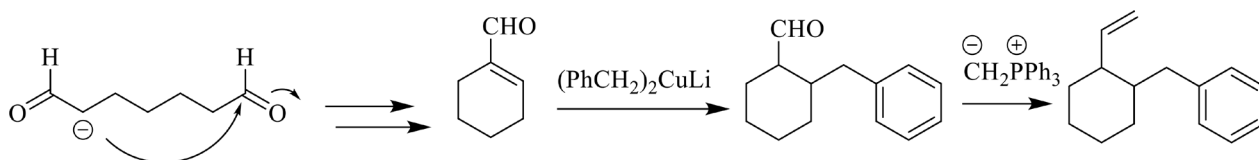
Esta lactona proviene del ácido 5-hidroxipentanoico pero puede prepararse fácilmente por oxidación de Baeyer-Villiger de la correspondiente cetona.



AMCPB: ácido *m*-cloroperbenzoico

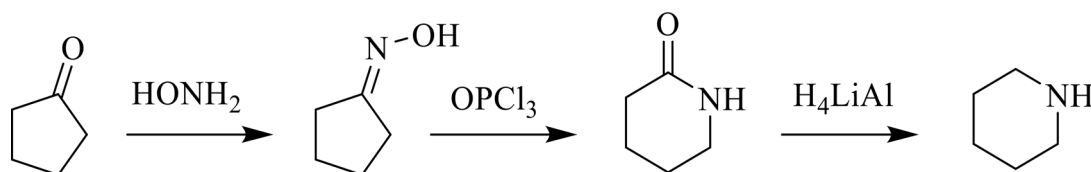
5.2.9. 2-bencilciclohexileno a partir de heptanodial

La ciclación será el paso previo para formar el anillo de seis eslabones; después habrá que ajustar el resto de los elementos de la molécula final. Recordese que tras una condensación aldólica se forman con facilidad compuestos carbonílicos α,β -insaturados, que pueden experimentar adición 1,4 por reacción con dialquilocupratos de litio. De esta manera podremos completar el esqueleto hidrocarbonado necesario. Finalmente, una reacción de Wittig sobre el carbonilo completa el procedimiento.



5.2.10. Piperidina a partir de ciclopentanona

Se trata ahora de crear un anillo con un eslabón más pero con un átomo de nitrógeno; para ello la formación de la oxima seguida de transposición de Beckmann es lo adecuado. Después la reducción.



5.3. APERTURA DE CICLOS

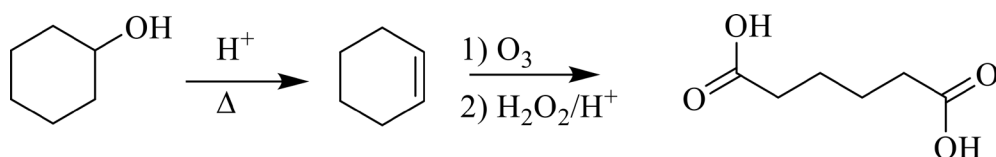
La apertura de ciclos hidrocarbonados requiere de la existencia de un doble enlace que permita llevar a cabo una reacción de ozonolisis. Esto conducirá a un compuesto difuncional -diol, dicarbonílico, o diácido- de cadena abierta con múltiples posibilidades para ser transformado. Entre otras posibilidades de reacción cabe citar la ciclación intramolecular que dará lugar de nuevo a otro compuesto cíclico, ahora con un eslabón menos.

La apertura de epóxidos ha sido ya analizada con anterioridad, recuérdese que entonces eran reacciones S_N2 las utilizadas.

Veamos algunos ejemplos.

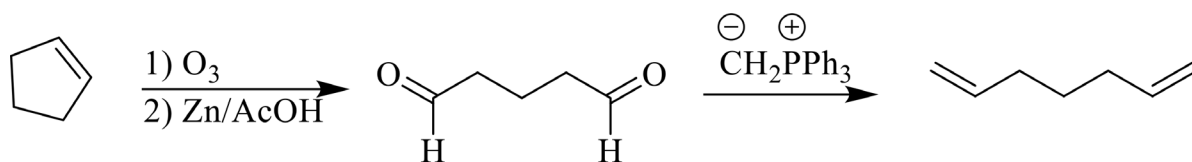
5.3.1. Ácido adípico a partir de ciclohexanol

Se requiere la presencia de un doble enlace para romperlo por ozonolisis; en este caso en condiciones oxidantes.



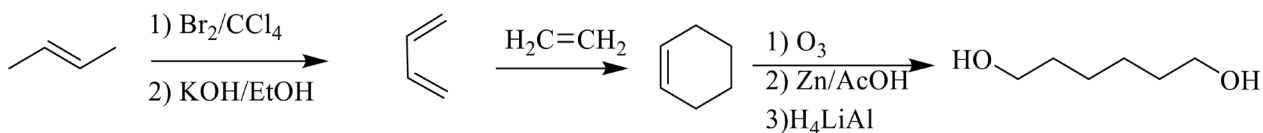
5.3.2. 1,6-heptadieno a partir de ciclopenteno

Además de la ruptura debemos incorporar dos átomos de carbono y formar dos dobles enlaces.



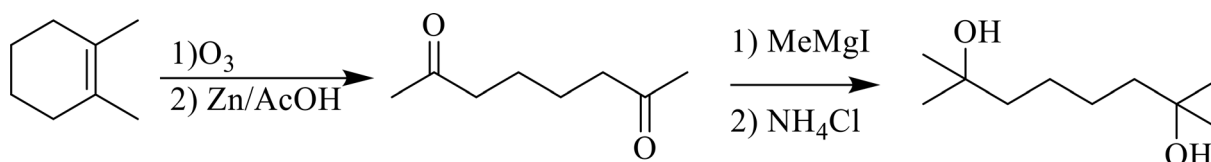
5.3.3. 1,6-hexanodiol a partir de 2-buteno

Una vía eficaz para preparar el diol sería la ozonólisis en condiciones reductoras de ciclohexeno; y esta molécula es fácil prepararla vía Diels-Alder.



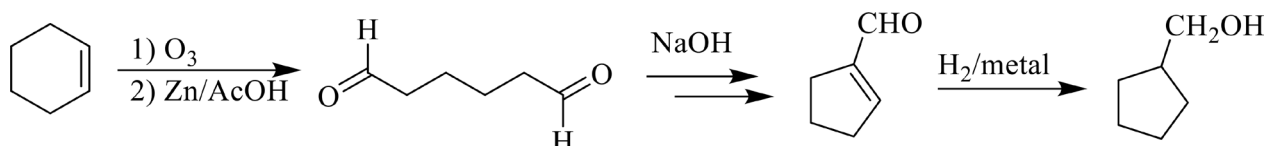
5.3.4. 2,7-dimetil-2,7-octanodiol a partir de 1,2-dimetilciclohexeno

La ozonólisis del alqueno conduce a la dicetona de ocho carbonos que después puede reaccionar con el compuesto de Grignard adecuado.



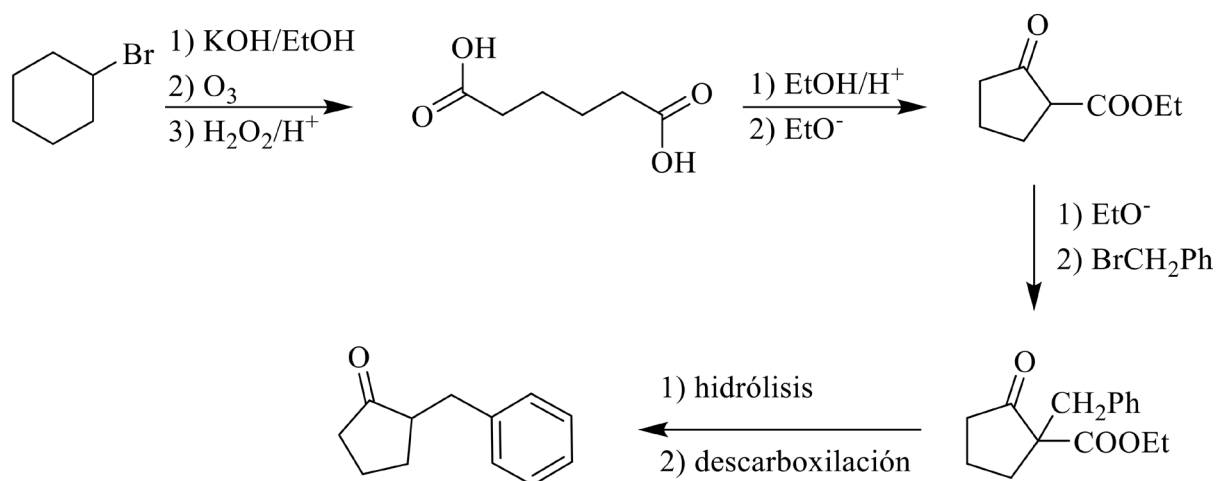
5.3.5. Ciclopentilmetanol a partir de ciclohexeno

Se trata ahora de contraer el anillo, lo que se puede conseguir por ciclación intramolecular del producto de apertura del anillo inicial. Después habrá que transformar grupos funcionales.



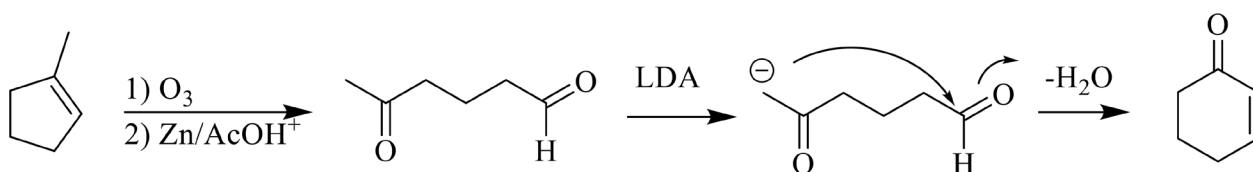
5.3.6. 2-bencilciclopentanona a partir de bromuro de ciclohexilo

Se trata ahora de, además de contraer el ciclo, incorporar un resto hidrocarbonado en la posición contigua al C=O. Recuérdese que esa posición es fácilmente desprotonable si además soporta un grupo éster.



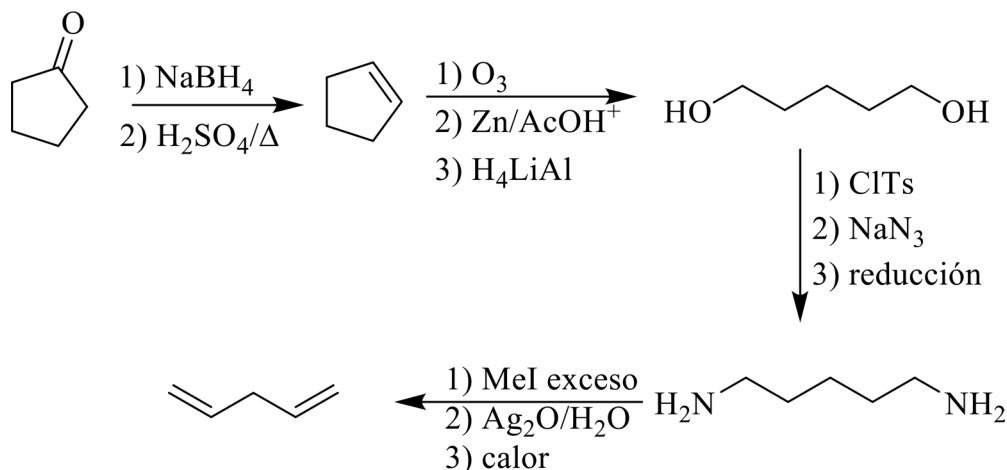
5.3.7. Ciclohex-2-enona a partir de 1-metilciclopenteno

En ocasiones la condensación aldólica intramolecular permite ampliar el tamaño del anillo; ocurre así cuando se compite entre formar anillos de 4 y 6 eslabones. Si además la desprotonación se realiza con una base muy fuerte, que facilita el proceso cinético, el resultado es favorable.



5.3.8. 1,4-pentadieno a partir de ciclopentanona

Se requiere ahora abrir el ciclo y generar dobles enlaces en los extremos de la cadena, posición menos estable, sin incrementar el número de átomos de carbonos.



Ejercicios propuestos

Indique un procedimiento adecuado para preparar el producto indicado en primer lugar

- P74 Ciclohexano a partir de 2-buteno
- P75 Hexano a partir de 1,3-butadieno
- P76 2,7-nonadieno a partir de ciclopenteno
- P77 Ácido ciclohexanocarboxílico a partir de cicloheptano
- P78 2-metilciclopentanol a partir de ciclohexeno
- P79 Biciclo[3.1.0]hexano a partir de ciclopentilamina
- P80 Triciclo[5.1.0.0^{3,5}]octano a partir de 1,3-butadieno
- P81 2-aminociclohexanol a partir de 1,3-butadieno
- P82 Ácido hex-5-enoico a partir de ciclohexeno
- P83 1,2-dimetilciclohexano a partir de 2-buteno

6. DE TODO UN POCO

Hasta ahora se han analizado ejercicios asociados a algunos procesos de análisis y conexión de conocimientos concretos pero la realidad puede ser más compleja. Simplemente el hecho de enfrentarse a una síntesis no enmarcada en un capítulo como los anteriores, o en un tema concreto del programa de un curso de química orgánica, provoca que haya que tener presente el conjunto de tácticas, de herramientas, y el arsenal de reacciones que permita establecer una estrategia de síntesis.

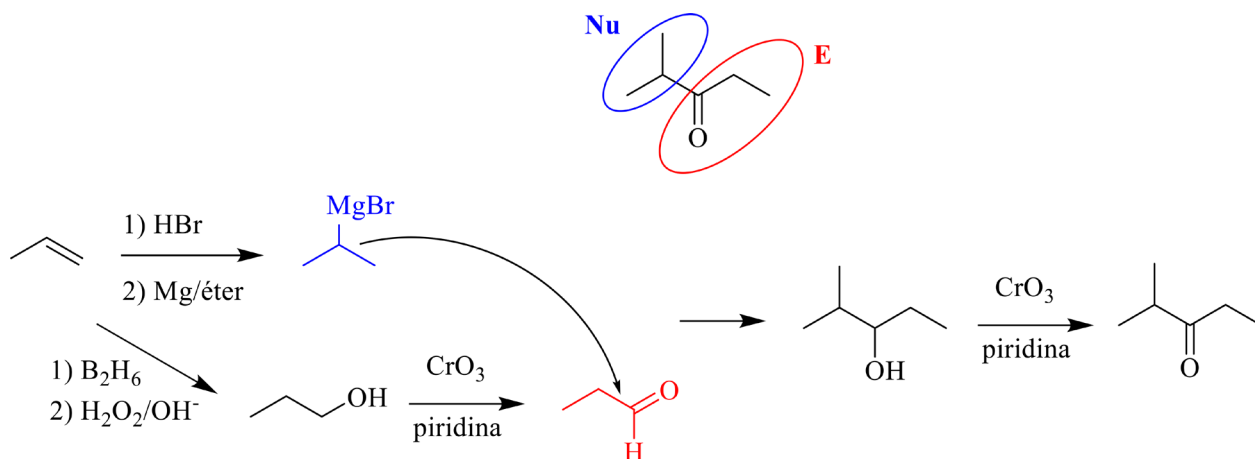
Si se piensa con atención, las reacciones orgánicas habituales no son muchas: sustituciones, eliminaciones, adiciones, alguna combinación de estas últimas, oxidaciones, reducciones, transposiciones y cicloadiciones. Por otra parte, y aunque existen muchos reactivos para llevar a cabo transformaciones de grupos funcionales, están en todos los manuales al uso y forman parte de ese conocimiento directo de todo estudiante de química orgánica.

Al fin y al cabo, en toda síntesis orgánica habrá que transformar algún grupo funcional -modificando su estado de oxidación o sustituyéndolo-, habrá que cuidar de que la molécula no reaccione en una posición distinta a la que se desea -ahí están los grupos protectores-, y habrá que crear algún enlace -se dispone de numerosas reacciones entre las que destacan las de nucleófilos con electrófilos -esto es, casi todas. Por tanto, la cuestión reside en utilizar este conjunto de conocimientos -reactivos, reacciones- en el orden preciso.

Veamos algunos ejercicios entre los cuales en alguna ocasión no se indica exactamente el compuesto de partida (se indica en primer lugar el producto a preparar).

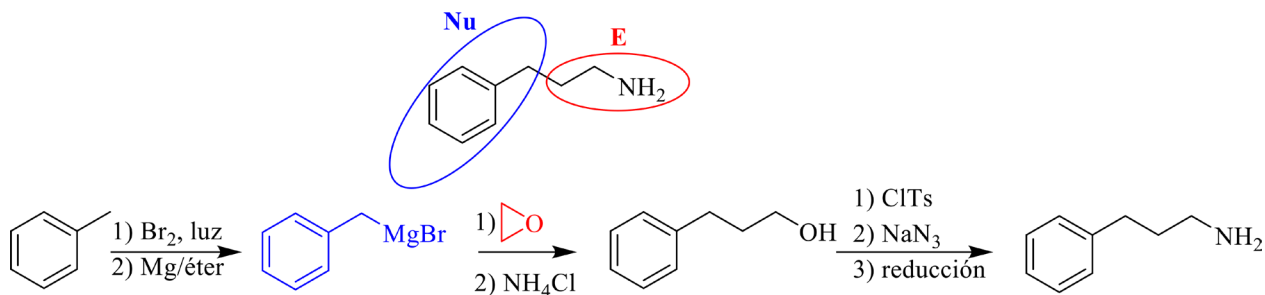
6.1. 2-metil-3-pentanona a partir de propeno como único producto orgánico

Es claro que necesitamos unir dos unidades de 3 carbonos, uno de los cuales será el nucleófilo y el otro el electrófilo, de forma que el grupo funcional quede en la posición deseada.



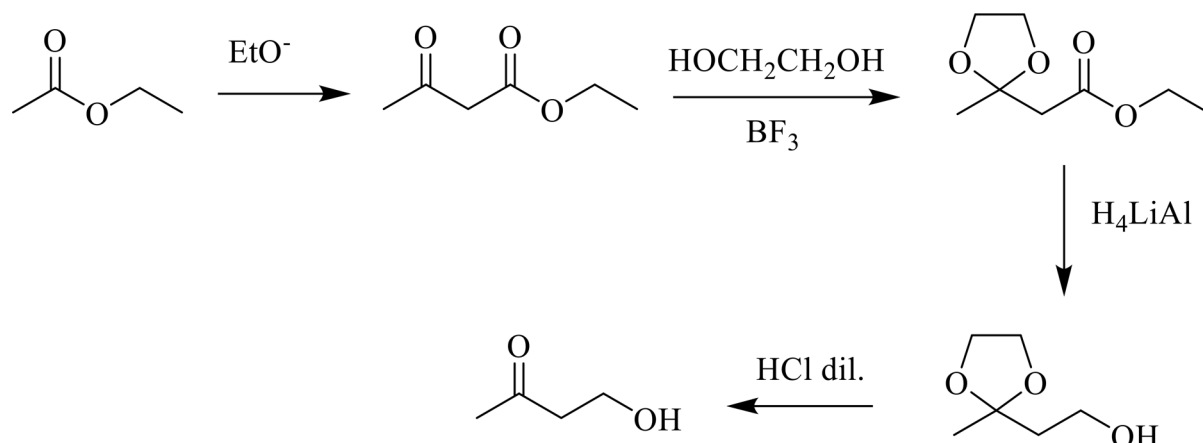
6.2. 3-fenil-1-propilamina a partir de tolueno

Se necesita aumentar en dos el número de átomos de carbono e incorporar un grupo funcional en el extremo que pueda transformarse en amina.



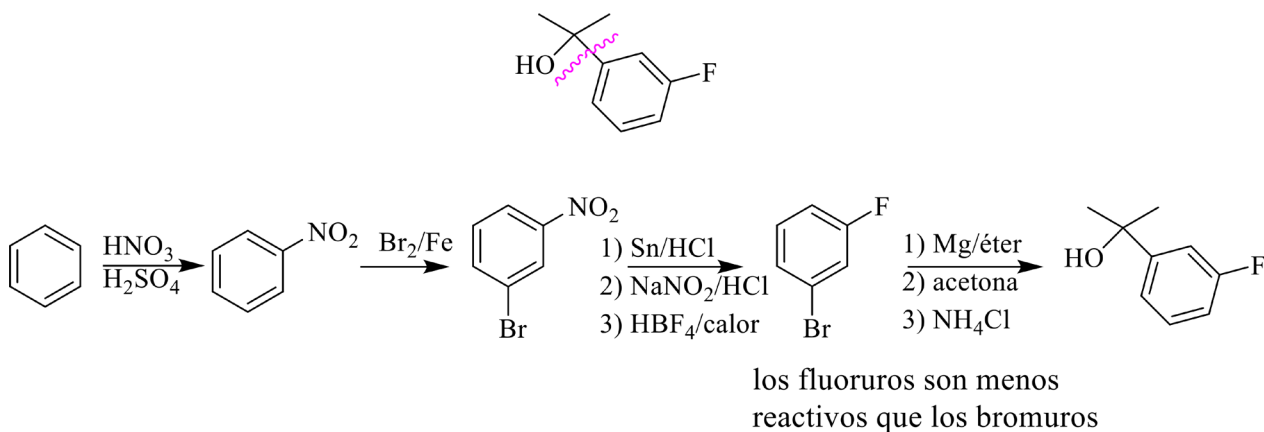
6.3. 4-hidroxi-2-butanona a partir de acetato de etilo

La condensación de Claisen de acetato de etilo permite obtener acetoacetato de etilo, intermedio muy útil, pero que en este caso ya aporta todos los carbonos necesarios. La reducción del éster requiere la protección de la cetona.



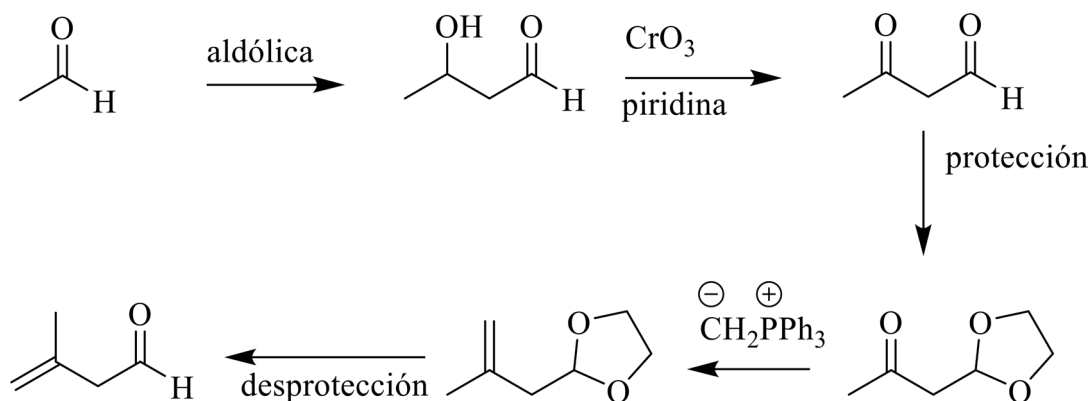
6.4. 2-(*m*-fluorofenil)-2-propanol a partir de benceno y acetona

Se necesita bromuro de *m*-fluorofenilmagnesio para su adición a acetona. La clave está en el orden adecuado de reacciones para incorporar los dos halógenos.



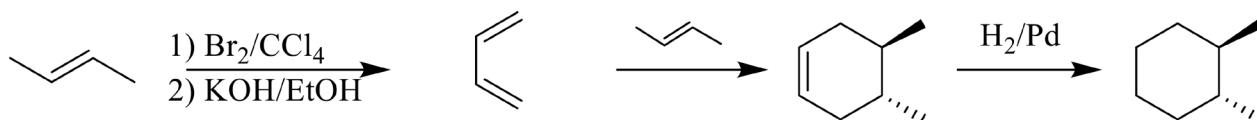
6.5. 3-metil-3-butenal a partir de acetaldehído

El esqueleto hidrocarbonado, a falta de un carbono, puede prepararse por condensación aldólica; después habrá que incorporarlo con las precauciones necesarias ante un compuesto difuncional.



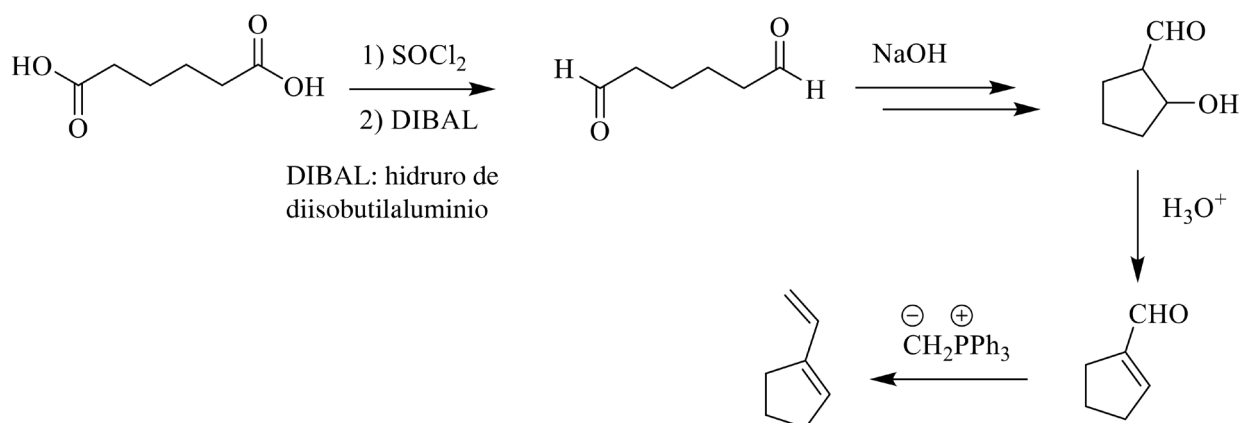
6.6. *Trans*-1,2-dimetilciclohexano a partir de *E*-2-buteno

La estereoquímica *trans* del ciclohexano, siendo los dos sustituyentes hidrocarbonados, sólo puede provenir de una reacción Diels-Alder. El dienófilo ha de ser *trans*, recuérdese que esta reacción es estereoespecífica.



6.7. 1-vinilciclopenteno a partir de ácido adípico

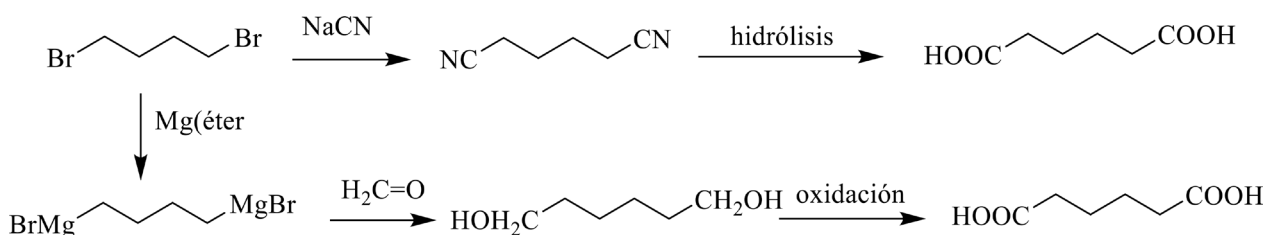
La condensación aldólica del correspondiente aldehído conduce al anillo de ciclopentano; después se trata de deshidratar y crear el doble enlace adicional.



6.8 Ácido adípico a partir de compuestos orgánicos de 4 átomos de carbono como máximo

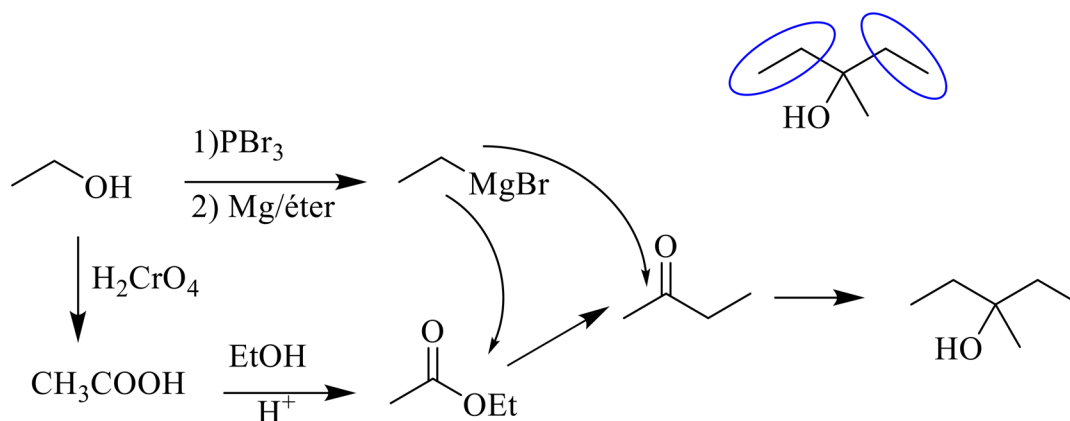
La posibilidad de preparar el ácido adípico por síntesis malónica hay que descartarla por la limitación del número de átomos de carbono; el éster malónico más sencillo, el malonato de dimetilo, tiene 5 carbonos.

Por tanto, se trata de incorporar dos átomos de carbono que sean transformables en grupo carboxilo; una posibilidad es el grupo ciano. También la reacción sobre formaldehído -otra especie que aporta un átomo de carbono- del doble magnesiano es una vía posible.



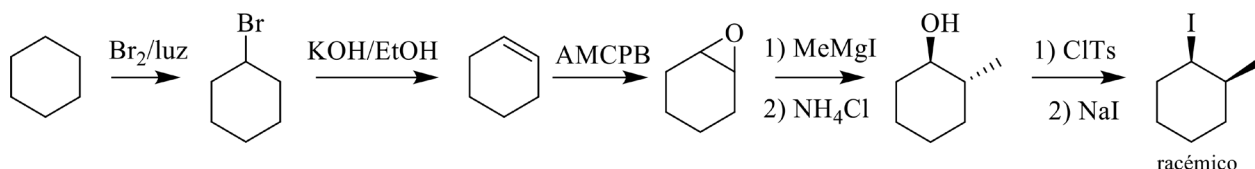
6.9. 3-metil-3-pentanol a partir de etanol como único producto orgánico

Seis átomos de carbono en la molécula final requerirá conectar tres moléculas de etanol. Una posibilidad para preparar un alcohol es el uso de magnesianos, y siendo un alcohol terciario y dos sustituyentes iguales el electrófilo deberá ser un éster.



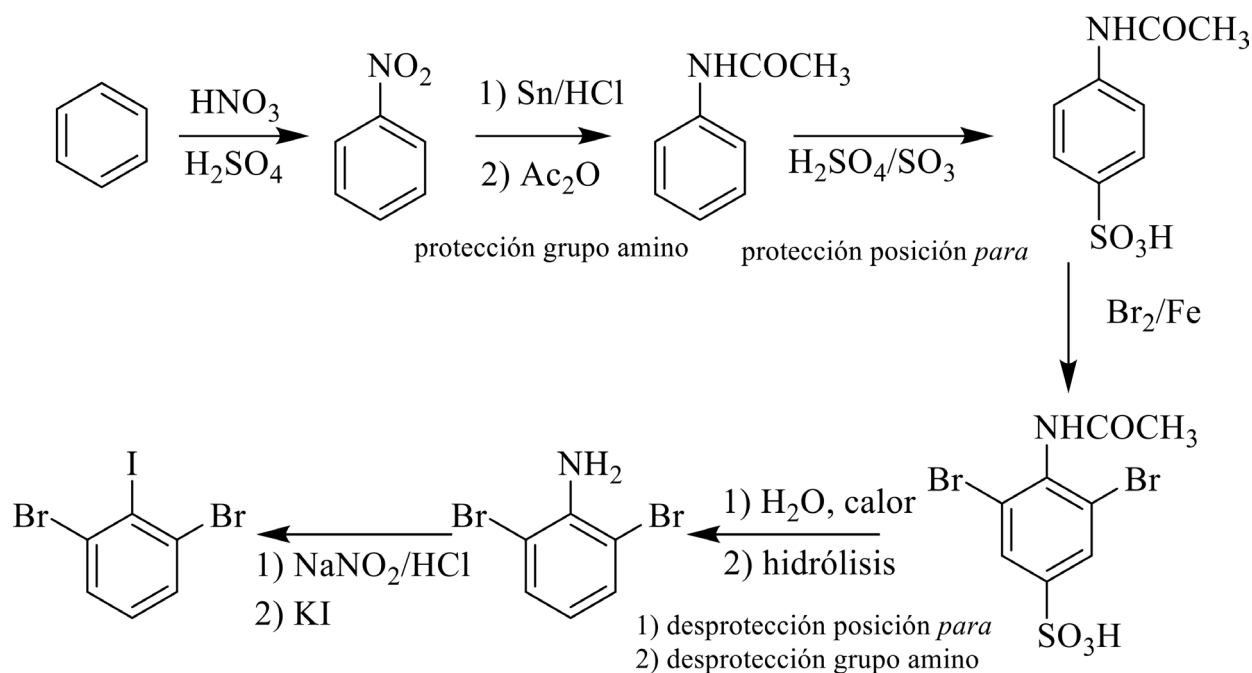
6.10. Cis-1-yodo-2-metilciclohexano a partir de ciclohexano

Sustituyentes diferentes en un ciclohexano quiral requiere la apertura de un epóxido. Recuérdese que esta reacción conduce al isómero *trans* por tanto, se necesita una inversión de la configuración sobre un grupo saliente adecuado.



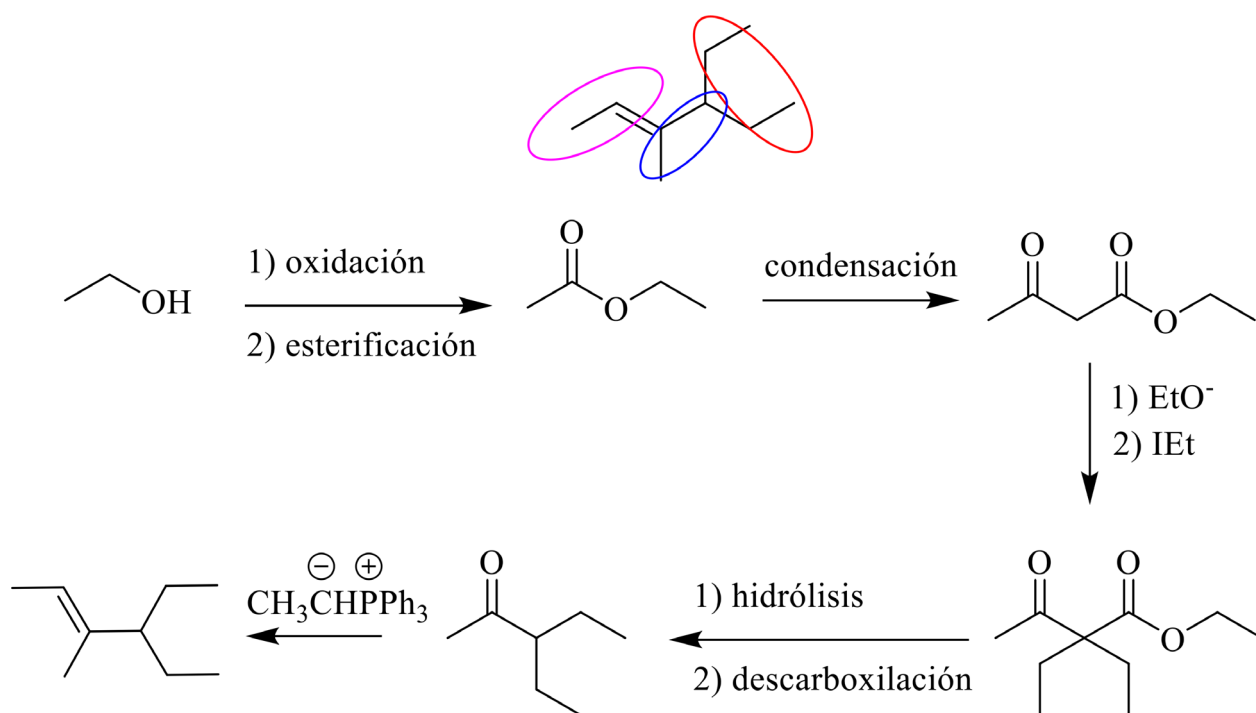
6.11. 1,3-dibromo-2-yodobenceno a partir de benceno

El patrón de sustitución implica necesariamente que en algún momento hay que bloquear una posición formando un ácido bencenosulfónico. Los átomos de bromo se pueden incorporar de manera directa pero el de yodo requerirá la formación de una sal de diazonio. Para que todo se localice en su sitio, elegir el orden de las reacciones es imprescindible.



6.12. 4-etil-3-metil-2-hexeno a partir de etanol como único producto orgánico

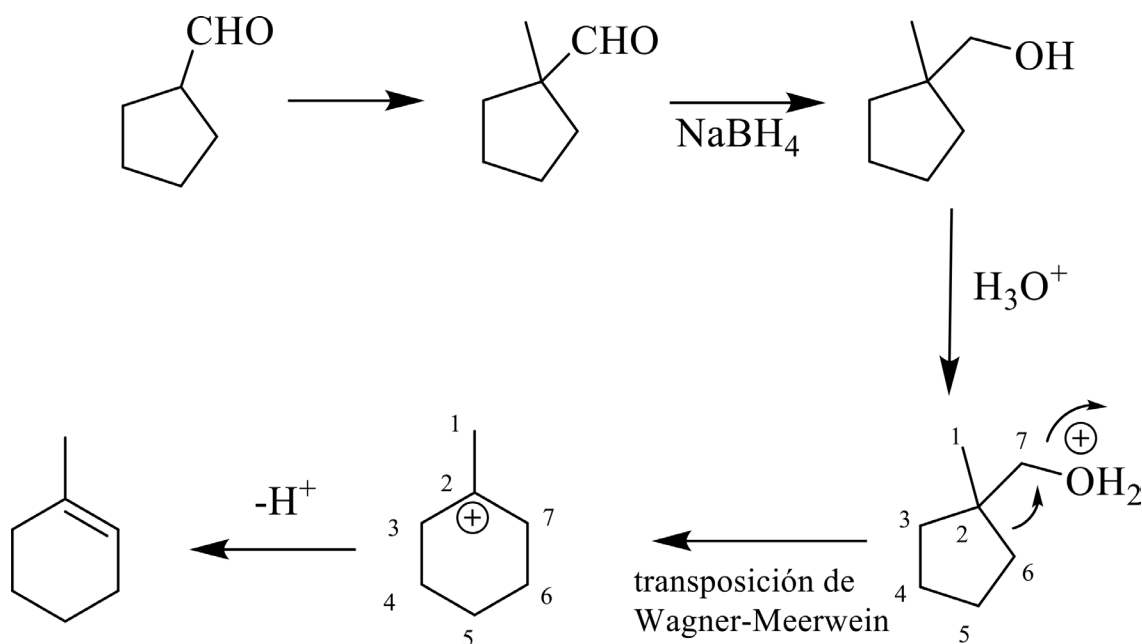
Son 9 los átomos de la molécula objetivo, una posibilidad es conectar cinco moléculas de etanol de modo que en algún paso se pierda un átomo de carbono. Para ello la condensación de Claisen de acetato de etilo, fácilmente accesible desde etanol es útil. Después, la aplicación de la síntesis acetilacética y la formación de dobles enlaces allí donde había un carbonilo (reacción de Wittig) habilita el camino a la molécula final.



el yoduro de etilo y el iluro de etilfosfonio son fácilmente accesibles desde etanol

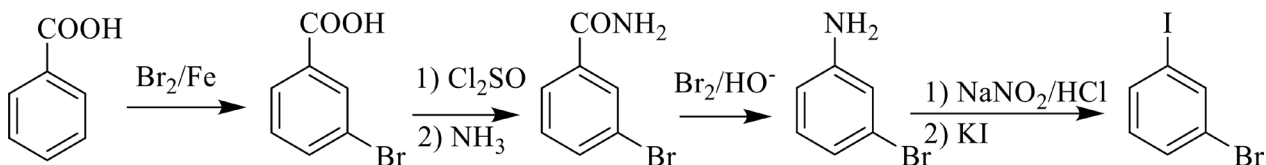
6.13. 1-metilciclohexeno a partir de ciclopentanocarbaldehído

Se necesita eliminar la función oxigenada y al tiempo crear un doble enlace, todo ello podría hacerse a través de una deshidratación -aprovechando en este caso la posibilidad de que pueda haber transposiciones. Esta posibilidad requiere la reducción previa del aldehído. Hay que considerar que falta un átomo de carbono. Este se puede incorporar mediante alquilación con yoduro de metilo de la posición α del aldehído a través de cualquiera de los dos métodos conocidos (formación de la enamina por reacción con dimetilamina o formación del enolato por desprotonación con LDA para evitar condensación aldólica).



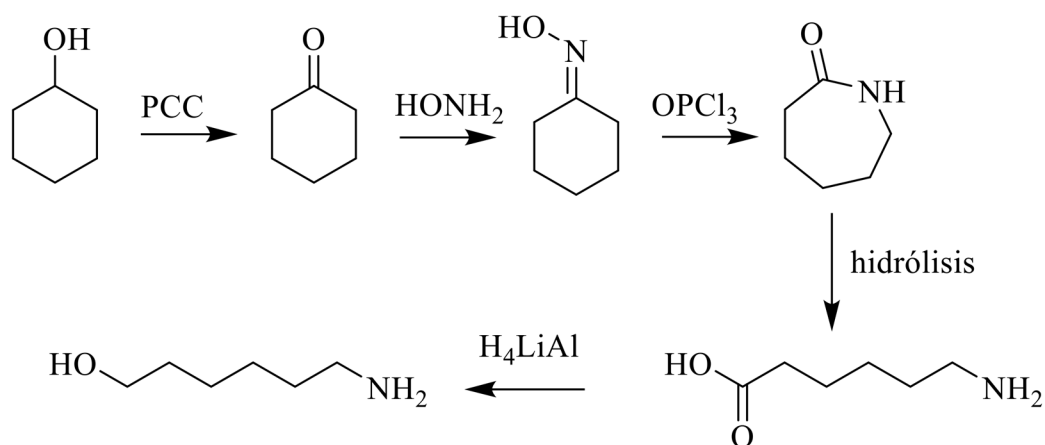
6.14. 1-bromo-3-yodobenceno a partir de ácido benzoico

La presencia del grupo carboxilo será útil para propiciar la sustitución en *meta*, pero deberá ser eliminado para procurar la incorporación del otro halógeno.



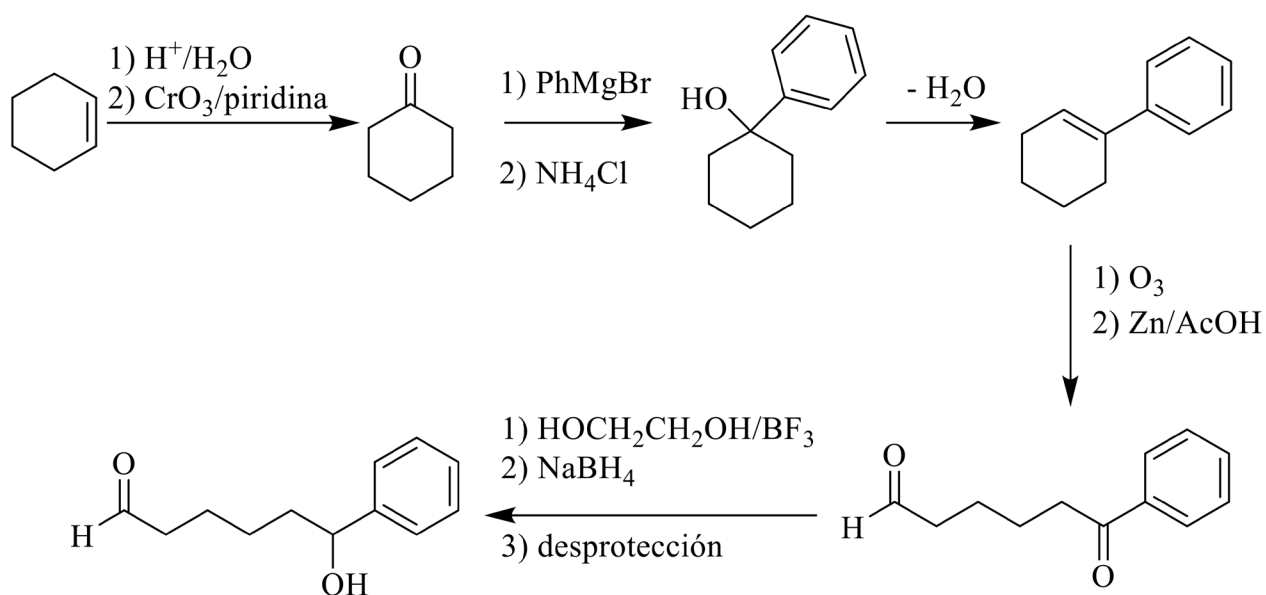
6.15. 6-amino-1-hexanol a partir de ciclohexanol

Transforma un ciclo en una cadena por ozonólisis, tras la deshidratación, da lugar a un compuesto con los dos grupos funcionales idénticos, lo que hace inviable -al menos con los conocimientos de este momento- hacer reacciones que sólo afecten a uno de los grupos. Por consiguiente, en el caso presente es necesario incorporar el átomo de nitrógeno desde el primer momento y tras la apertura del ciclo, por hidrólisis de la lactama, se estará ante un sustrato fácilmente transformable en el producto deseado.



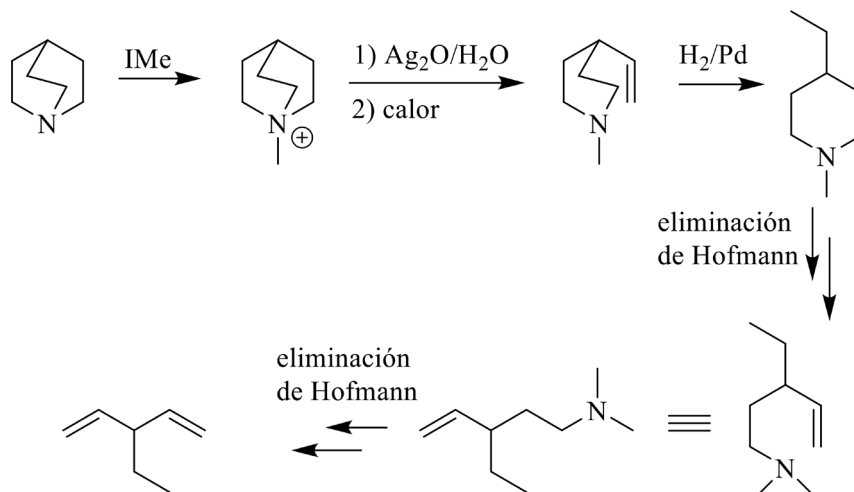
6.16. 6-fenil-6-hidroxihexanal a partir de ciclohexeno

La formación de hexanodial por ozonólisis de ciclohexeno no es buena vía para preparar el producto indicado porque, como se ha indicado anteriormente, no puede hacerse reaccionar sólo uno de los grupos formilo. Se hace necesario incorporar previamente el grupo fenilo.



6.17. 3-etil-1,4-pentadieno a partir de quinuclidina (1-aza-biciclo[2.2.2] octano)

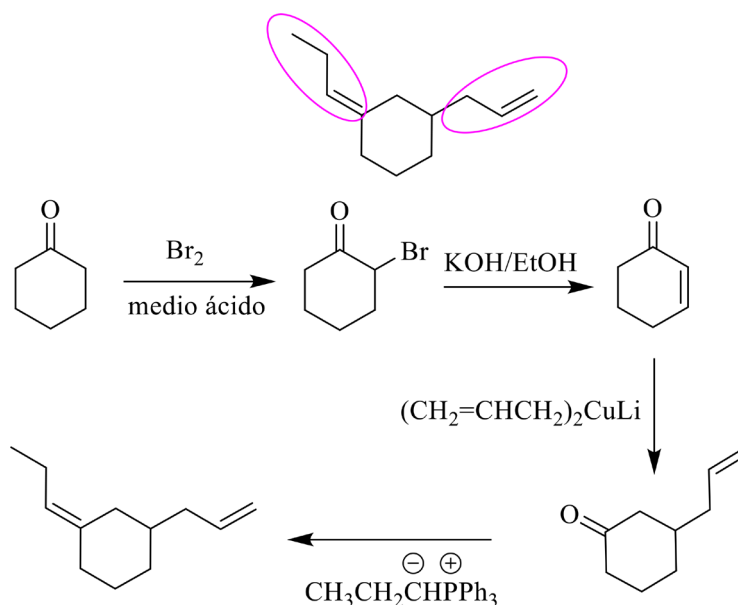
Formar alquenos a partir de aminas es fácil a través de la formación de sales de amonio cuaternarias. Pero en algún momento será necesario hidrogenar un doble enlace.



Nótese que si la hidrogenación se realiza tras la segunda eliminación ésta tendría lugar sobre dos dobles enlaces y el producto final sería 3-etil-1-penteno.

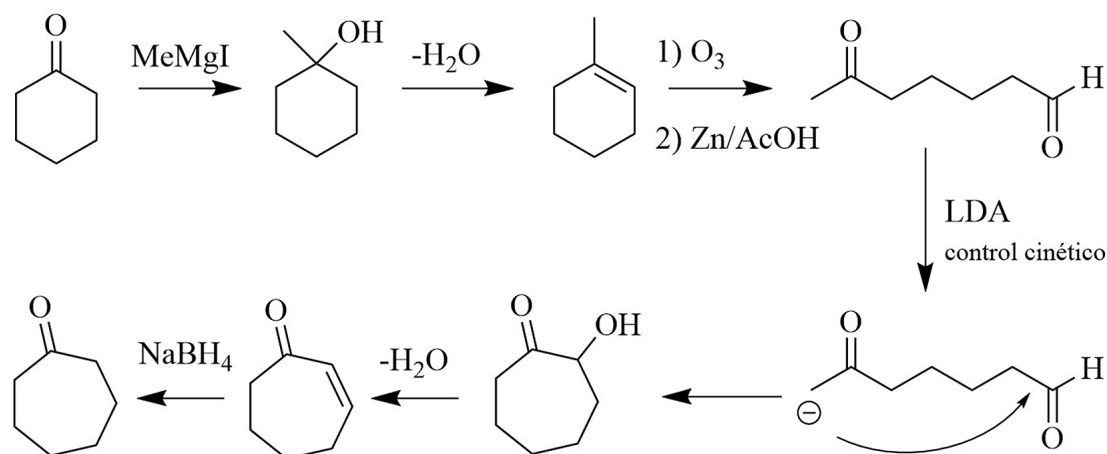
6.18. 1-alil-3-propilidenciclohexano a partir de ciclohexanona

Se trata de incorporar dos radicales alilo pero unidos por distintos carbonos. La presencia de un doble enlace exocíclico es una pista del uso de la reacción de Wittig, entonces se trata de incorporar el otro resto alilo en la posición β de la cetona inicial, a través de la cetona α,β -insaturada.



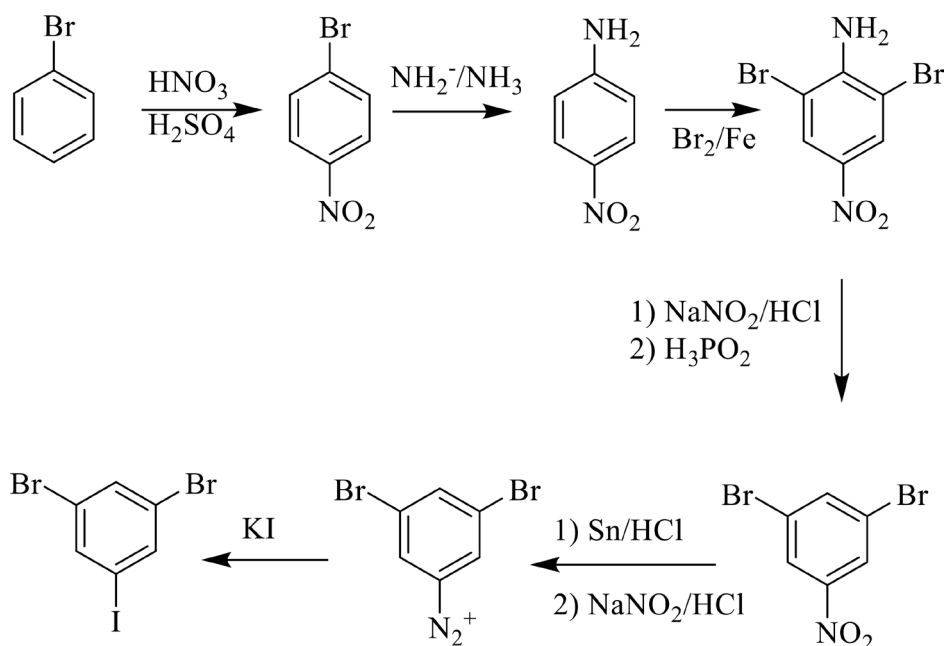
6.19. Cicloheptanona a partir de ciclohexanona

El proceso de apertura y cierre de anillo conduce habitualmente a ciclos más pequeños, pero en este caso la incorporación del carbono que falta puede permitir un cierre a anillo de siete tras la ozonolisis correspondiente. Lo primero, por tanto, completar el número de átomos del esqueleto.



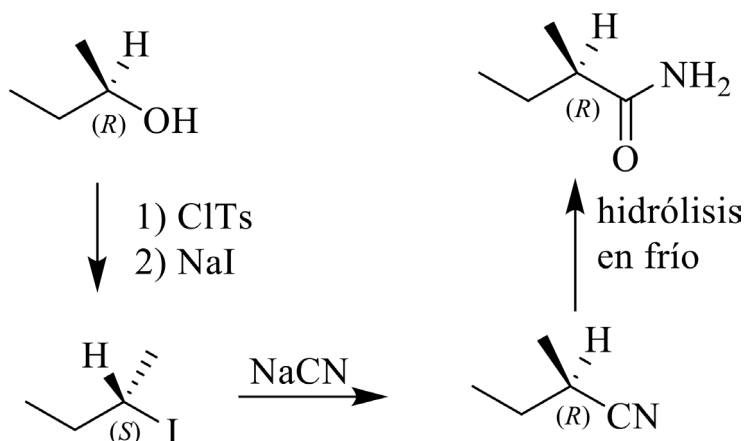
6.20. 1,3-dibromo-5-iodobenceno a partir de bromobenceno

El átomo de bromo existente en la molécula de partida impide la posibilidad de realizar reacciones en las posiciones *meta*, se hará necesario sustituirlo en algún momento (eliminación+adición vía bencino).



6.21. (R)-2-metilbutanamida a partir de (R)-2-butanol

La comparación de ambas moléculas indica que es necesario sustituir el hidroxilo por otro grupo que pueda transformarse en amida -p.e. un ciano- y manteniendo la configuración en el conjunto del proceso (doble inversión).

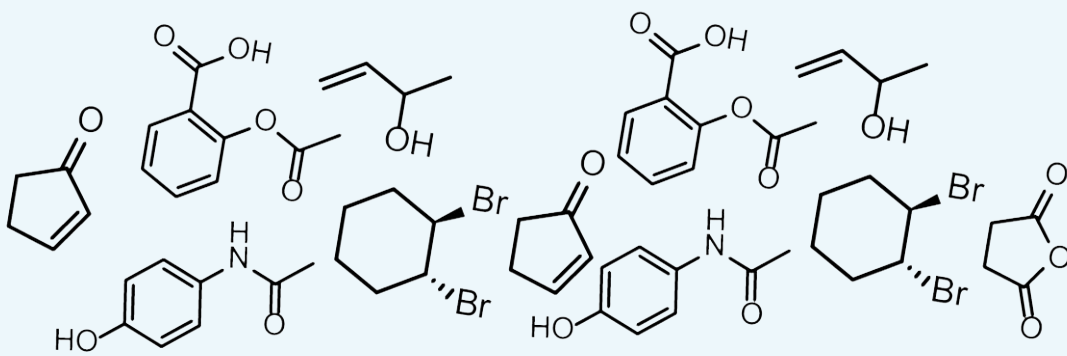


Ejercicios propuestos

Indique un procedimiento adecuado para preparar el producto indicado en primer lugar.

- P84 1-penteno a partir de piperidina
- P85 Ácido 3,3-difenilpropanoico a partir de acetato de etilo y formiato de etilo
- P86 Benzofenona a partir de bromobenceno y formiato de etilo
- P87 1,3-dipropilciclopentano a partir de ciclopentanona
- P88 *n*-hexilciclohexano a partir de ciclohexanona
- P89 Ácido *trans*-ciclohexano-1,2-dicarboxílico a partir del fumarato correspondiente
- P90 (2-ciclohexilvinil)benceno a partir de 2-buteno, acroleína y el derivado halogenado que requiera
- P91 (R)-3-bromo-2-yodo-2-metilbutano a partir de (S)-óxido de 2-metil-2-buteno
- P92 5-ciclopentilpentanal a partir de ciclopentanona
- P93 5-hidroxi-2-hexanona a partir de acetato de etilo y propeno
- P94 4-secbutil-4-octanol a partir de 1-buteno como único producto orgánico
- P95 2-metil-1,1'-bisciclohexilideno a partir de ciclohexanol
- P96 *p*-aminoacetofenona a partir de benzonitrilo
- P97 1-etil-1,2-difeniletileno a partir de benzonitrilo
- P98 1-fenil 1-butanona a partir de cloruro de benzoilo y 1-bromopropano

- P99 1,2,3-trietilciclohexano a partir de ciclohexanona
- P100 2,2-dimetilbutano a partir de 2,3-dimetil-2-buteno
- P101 1,3,5-tribromo benceno a partir de benzonitrilo
- P102 Ácido ciclopentanocarboxílico a partir de malonato de dietilo y 2-buteno
- P103 Ácido *o*-yodofenilacético a partir de tolueno



7. PISTAS PARA LA RESOLUCIÓN DE EJERCICIOS PROPUESTOS

P1: Dos opciones:

- Recuerde la hidratación de alquinos que conduce a compuestos carbonílicos debido a la tautomería ceto-enólica. La oxidación de dicho compuesto nos llevará al compuesto buscado.
- Reducción parcial del triple enlace (H_2 /cat Lindlar, ojo no usar Na/NH_3 ya que el alquino es terminal y se desprotonaría) y proceder según 1.1.4.

P2. Reducción del triple enlace y posterior adición electrófila para obtener el derivado halogenado y continuar como 1.1.8 o bien obtener el alcohol y seguir como 1.1.9.

P3. Siga 1.1.1 y 1.1.8.

P4. Recuerde la reducción de compuestos carbonílicos a alcoholes. La deshidratación de alcoholes es regioselectiva, se obtiene como producto mayoritario el alqueno más sustituido (regla de Saytzeff).

P5. Realice adición antiMarkownikov y siga 1.1.8 o 1.1.9.

P6. Realice una bromación alílica con *N*-Bromosuccinimida.

P7. Utilice la reducción de Clemmensen ($Zn(Hg)/HCl$) o de Wolff-Kishner (NH_2NH_2/KOH)

P8. Debe utilizar una sal de diazonio. Recuerde que las alifáticas descomponen con facilidad.

P9. Recuerde que la hidratación de alquenos transcurre a través de carbocationes y pueden darse transposiciones, en este caso de enlace σ (1.2.3).

P10. Véase 1.3.1.

P11. Utilice un dialquilcuprato de litio (1.3.4).

P12. Utilice adición de magnesiano a compuesto carbonílico (1.3.1).

P13. Recuerde la doble adición de un litiado o magnesiano a un éster o haluro de ácido (1.3.3).

P14. Realice una adición conjugada (1.3.15) y posterior reducción.

P15. Se necesita una condensación aldólica mixta (1.3.10).

P16. Proviene de una autocondensación (1.3.11).

P17. Realice una condensación de Claisen. No olvide utilizar un alcóxido como base. (1.3.14).

P18. Recuerde que en estos casos existen dos posibilidades (1.3.5).

- P19. Condensación aldólica seguida de adición conjugada.
- P20. Utilice una reacción de Wittig (1.3.7, 1.3.21).
- P21. Transforme el alqueno en compuestos carbonílicos y realice una condensación aldólica (1.3.10).
- P22. Realice una eliminación de la sal de amonio (1.3.20)
- P23. Utilice una reacción de Wittig (1.3.18).
- P24. La síntesis requiere varios pasos: adición de compuesto organometálico (1.3.1), oxidación, desprotonación y alquilación en alfa a un carbonilo (1.3.9) y reducción del carbonilo (Clemmensen o Wolff-Kishner).
- P25. Realice la condensación de Claisen (1.3.14), seguida de reducción y eliminación (1.3.12).
- P26. Reduzca al compuesto carbonílico y siga los pasos de 1.3.21.
- P27. Adicione el compuesto organometálico adecuado y tras reacción de eliminación lleve a cabo la reducción del doble enlace.
- P28. Aproveche la acidez del acetileno para generar un nucleófilo que pueda reaccionar con el electrófilo que ha de preparar. No olvide la reducción final.
- P29. Inicie con una epoxidación y después la apertura del ciclo con el reactivo adecuado.
- P30. Realice una hidroxilación al doble enlace (2.2.2) y transforme el grupo hidroxilo en amina (2.2.7).
- P31. Se debe realizar la adición de bromo a un alqueno en presencia de otro nucleófilo como el anión yoduro.
- P32. Realice una S_N2 en el carbono halogenado.
- P33. La síntesis supone la apertura de un epóxido con cianuro como nucleófilo que se hidroliza al ácido carboxílico. Transformaciones posteriores (2.2.7) conducen al producto buscado.
- P34. La estereoquímica nos indica que se necesita la formación del diol por apertura con agua del epóxido (2.2.6).
- P35. Se requiere apertura del epóxido con yoduro sódico para llevar a cabo posteriormente nueva reacción S_N2 con azida sódica (2.2.5 y 2.2.9).
- P36. Realice la síntesis del diol por apertura con agua del epóxido (2.2.6).
- P37. Se requiere apertura del epóxido con el organometálico adecuado para continuar con una secuencia de doble inversión (2.2.7).
- P38. Apertura del epóxido con azida sódica seguida de reducción (2.2.4).
- P39. Sintetice en primer lugar el fluorobenceno por medio de una sal de diazonio y posteriormente incorpore el amina por reducción de un nitro. (3.3.9)

- P40. Sintetice el ácido m-bromobenzoico como producto intermedio (3.1.9) y ya solo falta la reducción (3.1.10).
- P41. La disposición *para* de los sustituyentes nos permite tanto introducir primero el etilo (3.1.8) y luego clorar, como al revés.
- P42. Recuerde que es fácil metilar el hidroxilo (1.3.7). A continuación, introduce el grupo ciano mediante la sal de diazonio (3.3.3), su reducción final conduce al producto buscado.
- P43. Prepare en primer lugar el 1,3-difluorobenceno vía sales de diazonio (3.3.1). Una nueva nitración y repetición del proceso conduce al producto buscado.
- P44. Forme un magnesiano adecuado para atacar a una especie que aporte dos carbonos y que permita la S_N2 con azida sódica.
- P45. Introduzca el yodo mediante una sal de diazonio y el éster por reacción de esterificación de un ácido carboxílico.
- P46. Prepare m-metoxianilina (3.2.7) y a través de la sal de diazonio introduzca un ciano para hidrolizar al ácido.
- P47. Sales de diazonio. Recuerda proteger el grupo amino (3.3.5)
- P48. Deberá proteger la posición *para* antes de incorporar el grupo nitro.
- P49. Introduzca un grupo nitro para poder llevar a cabo la reacción de sustitución (3.2.3). A continuación, elimine el nitro a través de la sal de diazonio.
- P50. Utilice un intermedio bencino (3.2.7).
- P51. Prepare como producto intermedio el *p*-nitroetilbenceno, introduzca el CN mediante una sal de diazonio y realice la conversión a amida (3.3.6)
- P52. Recuerde proteger la posición *para* y utilice sales de diazonio para introducir el grupo carboxilo.
- P53. Proteja la posición *para* e introduzca un grupo nitro para favorecer la sustitución nucleófila. Transforme el nitro en fluor utilizando la sal de diazonio (3.3.8).
- P54. Se requiere la adición de un magnesiano a un epóxido (4.1.2).
- P55. Se requiere incorporar un átomo de carbono, utilizando el reactivo adecuado, de modo que se genera un grupo que pueda ser sustituido por azida sódica.
- P56. Realice la apertura del epóxido con el ion cianuro. (4.1.8)
- P57. Elija las condiciones adecuadas para abrir el epóxido.
- P58. Realice dos aperturas de epóxido, la primera utilizando el bromuro de etilmagnesio y la segunda con el bromuro de butilmagnesio (4.1.1).
- P59. Condense dos moléculas de tres carbonos de modo que el doble enlace quede en el extremo (use para ello el bromuro de alilmagnesio). El grupo funcional que aparece debe reducirse siguiendo los pasos adecuados que no afecten al doble enlace.

- P60. Se requiere conectar tres moléculas derivadas de propeno. Una será propanal para hacer una Wittig, otra 1-bromopropano para formar un magnesiano y la tercera, óxido de propileno. Alternativamente puede prescindirse de propanal pero se requiere una oxidación intermedia.
- P61. Utilice dos moléculas de malonato y un derivado dihalogenado (4.2.4).
- P62. Utilice dos electrófilos, bromuro de alilo y bromuro de metilo (4.2.3).
- P63. Utilice bromuro de bencilo como electrófilo y transforme los grupos funcionales (4.2.12).
- P64. Se requiere un derivado dihalogenado y una molécula de malonato (4.2.5).
- P65. Se requiere un derivado dihalogenado y una molécula de malonato (4.2.5).
- P66. Utilice el electrófilo adecuado (4.2.1).
- P67. Prepare previamente ciclohexilmetilcetona (4.3.5), para realizar una reacción de Wittig posterior
- P68. Utilice dos moléculas de acetoacetato de etilo y un derivado dihalogenado.
- P69. Se necesitan dos electrófilos idénticos (4.3.2).
- P70. Utilice dos electrófilos diferentes y finalice con una reacción de Wittig (4.3.7).
- P71. Utilice la proporción adecuada de acetoacetato: base: electrófilo (1:2:1), y acabe con una reducción (4.3.5).
- P72. Tras la reacción con el electrófilo realice una reducción. No se requiere hidrólisis y descarboxilación.
- P73. Utilice como electrófilo un haluro de ácido (4.3.6).
- P74. Prepare butadieno y forme el ciclo vía reacción Diels-Alder (5.3.3).
- P75. Prepare ciclohexeno por reacción Diels-Alder, realice ozonolisis y reducciones.
- P76. Tras la ozonolisis, realice una reacción de Wittig (5.3.2).
- P77. Prepare ciclohepteno y realice una ozonolisis reductora y una ciclación intramolecular. Transforme los grupos funcionales con reducciones y oxidaciones (5.3.5).
- P78. Tras la ozonolisis, realice una condensación aldólica intramolecular (5.2.1). La reducción de Clemmensen conduce al producto buscado.
- P79. Prepare ciclopenteno mediante reacción de eliminación e inserte un carbeno (5.3.8 y 5.2.5).
- P80. Realice una reacción Diels-Alder con acetileno e inserte dos moléculas de carbeno (5.1.3 y 5.2.5).
- P81. Prepare ciclohexeno y forme una halohidrina. Transforme el bromo en amino a través de la azida (5.3.8).
- P82. Recuerde que para preparar un enlace terminal hay pocas vías. Prepare previamente ciclohexanona para hacer sobre ella la transformación necesaria para formular una transposición de Beckman. Tras la hidrólisis realiza una eliminación de Hoffman.

- P83. Una reacción Diels-Alder resuelve esta síntesis. Note que hace falta un paso más.
- P84. Realice dos eliminaciones de Hofmann (6.17). No olvide reducir la amina intermedia.
- P85. Utilice el formiato para incorporar los restos fenilo; después de la oxidación se requiere la condensación con el acetato.
- P86. Realice una doble adición de un magnesiano a un ester y oxide el producto obtenido.
- P87. Con el haluro adecuado realice dos alquilaciones en a consecutivas. Después elimine el grupo funcional.
- P88. Adicione el magnesiano adecuado y transforme el grupo funcional.
- P89. Elija el dieno adecuado para la necesaria reacción de Diels-Alder.
- P90. Tras la reacción de Diels-Alder para formar el ciclohexano, realice una reacción de Wittig. ¡Será necesario algún paso de protección/desprotección!
- P91. Tras abrir el ciclo con uno de los nucleófilos incorpore el otro. Cuide el orden para obtener el compuesto indicado y la estereoquímica deseada.
- P92. Incorpore inicialmente un resto de ciclopentilo y tras la ozonolisis del alqueno generado a partir del primer producto de reacción reduzca, con las precauciones necesarias, el grupo carbonilo de la cetona.
- P93. La condensación de Claisen del acetato de etilo (6.12) conduce al compuesto adecuado para aplicar la síntesis acetilacética.
- P94. Prepare 4-octanona y adicione el magnesiano adecuado.
- P95. Realice una metilación en la posición alfa del carbonilo y acabe con reacción de Wittig.
- P96. Es necesario que transforme primero el grupo ciano en otro que oriente a *para*. Después la acilación Friedel-Crafts requerirá un cuidado especial.
- P97. Recuerde que la adición de un magnesiano al nitrilo conduce a la cetona, compuesto adecuado para la reacción de Wittig final.
- P98. Se necesita un organometálico poco reactivo para detenernos en la cetona (1.3.4).
- P99. Aproveche el grupo carbonilo para incorporar una cadena en su misma posición y para hacer sustituciones en sus posiciones alfa.
- P100. Recuerde la transposición pinacolínica de un diol. La reducción de Clemmensen de la pinacolona obtenida conduce al producto buscado.
- P101. Transforme el benzonitrilo en anilina (3.3.6 y 3.3.7) y brome el sustrato activado (3.3.2).
- P102. Prepare el derivado dihalogenado para llevar a cabo la síntesis malónica (4.2.5).
- P103. Incorpore con las prevenciones necesarias el yodo en la posición indicada y después incorpore sobre la cadena un átomo de carbono más y realice la hidrólisis final.

Este texto propone una aproximación sencilla a los esquemas de pensamiento (estrategia) y algunas pistas (táctica) para abordar síntesis de moléculas. No se trata de un manual de análisis retrosintético sino de una herramienta que aúne distintos conocimientos distribuidos en un programa de Química orgánica general que ayuden a contemplar la disciplina como un todo interconectado, con más análisis y menos memoria.

Según se avanza en el manual se irán retomando estrategias y tácticas que se entremezclan con los ejercicios propios del capítulo; en conjunto se explican 160 síntesis. Finalmente se ejemplificarán síntesis más complejas, dentro de los límites de este texto. Hay un capítulo 7 donde se indica cómo poder solucionar los 103 ejercicios propuestos a lo largo del texto.

