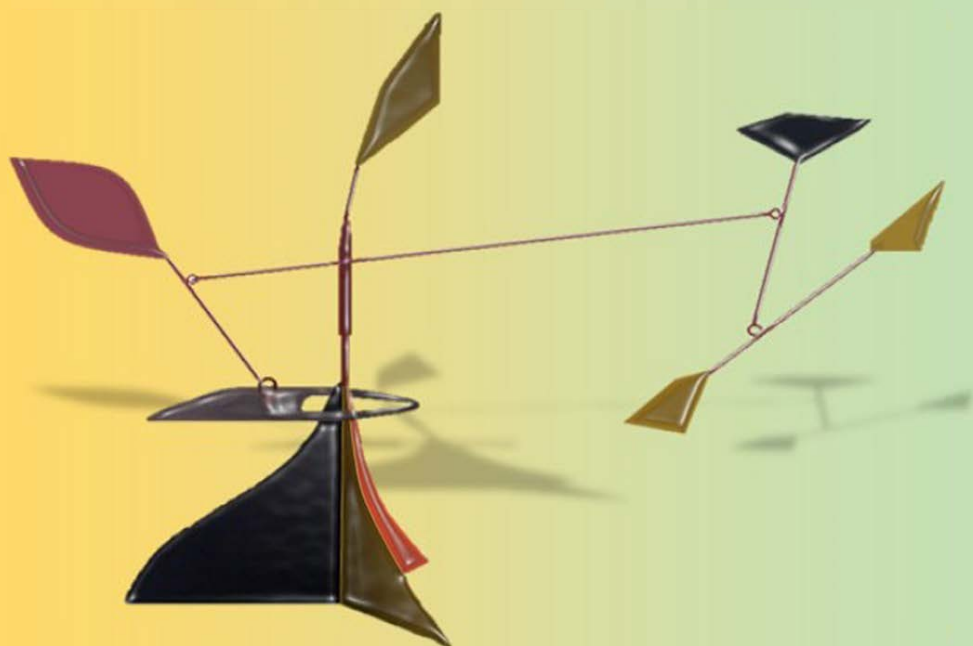


# Principios de Síntesis Orgánica

Segunda Edición



**Deanna Marcano - Gustavo Cabrera**



Caracas, 2016



# **Principios de Síntesis Orgánica**

**SEGUNDA EDICIÓN**

**Deanna Marcano  
Gustavo Cabrera**

**Profesores de la Escuela de Química  
Facultad de Ciencias  
Universidad Central de Venezuela**

**Caracas, 2016**



Sello Editorial Ediciencias-UCV  
Universidad Central de Venezuela  
Facultad de Ciencias  
Coordinación Académica

**Editor Jefe:**

Héctor Finol

**Editores de Área :**

Manuel Caetano

**Coordinación Editorial:**

Carmen Marrero

**Editado por :**

Fundación Amigos de la Facultad de Ciencias  
Fondo Editorial de la Facultad de Ciencias

**Diseño, Ilustración, Edición electrónica y Diagramación:**

Dalesgry Tartaret  
Carlos Pérez

**2016, Deanna Marcano; Gustavo Cabrera**

**Principios de Síntesis Orgánica**

**2da, edición**

**deposito legal: DC2016001654**

**ISBN: 978-980-00-2837-7**

*A la memoria de Melquiades*



## AGRADECIMIENTO

*Como para la primera edición, agradecemos a los colegas y estudiantes que han avalado la presente obra y como resultado de su uso, se presenta esta segunda edición. Los autores desean expresar su reconocimiento a la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela y sus autoridades, quienes siendo profesores, entienden la necesidad de contar con material didáctico de calidad, no solo para la preparación de estudiantes de pre y postgrado sino también para la formación de generaciones de relevo.*

*Vaya nuestra gratitud al sello editorial de la Facultad de Ciencias (EDICIENCIAS) por asumir este compromiso.*





# Principios de Síntesis Orgánica



# CONTENIDO

<b>PREFACIO (SEGUNDA EDICIÓN)</b>	<b>15</b>
<b>PREFACIO (PRIMERA EDICIÓN)</b>	<b>17</b>
<b>CAPÍTULO 1 SÍNTESIS ORGÁNICA, UNA VISIÓN GENERAL</b>	<b>1</b>
<hr/>	
<b>1.1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.2. TIPOS DE SÍNTESIS</b>	<b>8</b>
1.2.1. Síntesis racionales e irracionales	8
1.2.2. Síntesis “académicas” vs síntesis “industriales”	10
1.2.3. Síntesis totales y parciales	15
1.2.4. Síntesis biológicas	17
1.2.5. Síntesis formales totales	18
1.2.6. Síntesis lineales y convergentes	19
1.2.7. Síntesis estereoespecíficas y estereoselectivas	23
1.2.8. Síntesis regioselectiva y regioespecífica	29
<b>1.3. ESTRATEGIAS GENERALES PARA PLANIFICAR UNA SÍNTESIS</b>	<b>31</b>
<b>1.4. ELABORACIÓN DE UN PLAN DE SÍNTESIS</b>	<b>34</b>
1.4.1. Detallar la estructura de la molécula a sintetizar	34
1.4.2. La simetría estructural	36
1.4.3. Grupos funcionales y esqueleto carbonado	38
1.4.4. Estereoquímica	39
1.4.5. Conocer los antecedentes químicos	41
1.4.6. Reconocer en la molécula grupos familiares de átomos	42
1.4.7. Generar los sintones	44
<b>1.5. RETRO-ESPECTROMETRÍA DE MASAS</b>	<b>46</b>
Referencias	48
<b>CAPÍTULO 2 EL MÉTODO DE DESCONEXIÓN</b>	<b>51</b>
<hr/>	
<b>2.1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>51</b>
<b>2.2. DESCONEXIÓN CARBONO-HETEROÁTOMO</b>	<b>55</b>
<b>2.3. DESCONEXIÓN CARBONO-CARBONO</b>	<b>64</b>
2.3.1. Retrocondensaciones	64

2.3.2. Reacciones pericíclicas	66
2.3.3. Rearreglos	72
2.4. MÉTODO DE LA REACTIVIDAD	74
2.5. DESCONEXIONES EN COMPUESTOS DIFUNCIONALES	81
2.5.1. Compuestos 1,1-difuncionales	81
2.5.2. Compuestos 1,2-difuncionales	82
2.5.3. Compuestos 1,3-difuncionales	85
2.5.4. Compuestos 1,4-difuncionales y superiores	88
Referencias	91

---

<b>CAPÍTULO 3</b>	<b>LA SÍNTESIS</b>	<b>93</b>
-------------------	--------------------	-----------

---

3.1. INTRODUCCIÓN	93
3.2. ORDEN DE LOS EVENTOS	94
3.3. SELECTIVIDAD	98
3.3.1. Quimioselectividad	100
3.3.2. Regioselectividad	104
3.3.3. Estereoselectividad	114
3.3.4. Resolución de racematos	118
3.3.5. Reacciones biomiméticas	122
3.4. LOS GRUPOS FUNCIONALES	125
3.5. EL ESQUELETO CARBONADO. LA FORMACIÓN DE CICLOS	127
3.5.1. Ciclos de tres miembros	129
3.5.1.1 Carbociclos	130
3.5.1.2. Heterociclos	133
3.5.2. Ciclos de cuatro miembros	136
3.5.3. Ciclos de cinco miembros	141
3.5.4. Ciclos de seis miembros y superiores	150
3.5.4.1. Reducción de anillos aromáticos	162
3.5.5. Formación de ciclos por metátesis	163
3.6. SÍNTESIS EN FASE SÓLIDA	166
3.7 "BIBLIOTECAS" Y QUÍMICA COMBINATORIA	172
Referencias	179

---

<b>CAPÍTULO 4</b>	<b>ASPECTOS PRÁCTICOS</b>	<b>183</b>
-------------------	---------------------------	------------

---

4.1. INTRODUCCIÓN	183
4.2. ESCOGENCIA DEL MÉTODO	183
4.3. CONDICIONES DE REACCIÓN	184
4.3.1. Solvente	185
4.3.2. Estequiometría de los reactivos	190
4.3.3. Relación solvente-reactivo	191

4.3.4. Temperatura y presión	191
4.3.5. Aislamiento y purificación	193
4.4. USO DE MATERIALES DISPONIBLES	194
4.5. EL MÉTODO SIMPLEX	198
4.5.1. Interpretación	202
4.5.2. Cálculo del error estándar	203
4.5.3. Construcción del Simplex	205
4.5.4. Simplex super modificado	208
Referencias	214
Generales:	214
Específicas	215
<b>CAPÍTULO 5</b> <b>GRUPOS PROTECTORES</b>	<b>217</b>
<hr/>	
5.1. INTRODUCCIÓN	217
5.2. PROTECCIÓN DE ALCOHOLES	225
5.2.1. Éteres	225
5.2.2. Ésteres	234
5.3. PROTECCIÓN DE 1,2 Y 1,3-DIOLES Y TRIOLES	237
5.3.1. Cetales	238
5.3.2. Ésteres y ortoésteres cíclicos	241
5.4. PROTECCIÓN DE FENOLES	243
5.4.1. Éteres	244
5.4.2. Ésteres	246
5.5. PROTECCIÓN DE CATECOLES	247
5.6. PROTECCIÓN DEL GRUPO CARBONILO	249
5.6.1. Cetales y acetales oxigenados	250
5.6.2. Cetales oxigenados cíclicos	252
5.6.3. Otros grupos	254
5.7. MONOPROTECCIÓN DE COMPUESTOS DICARBONÍlicos Y ACILOÍNAS	256
5.8. PROTECCIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍlicos	257
5.8.1. Ésteres	257
5.8.2. Amidas e hidracidas	259
5.9. PROTECCIÓN DE AMINAS	260
5.9.1. Carbamatos	261
5.9.2. Amidas	262
5.9.3. Casos especiales	263
5.10. PROTECCIÓN DE AMIDAS	266
5.11. PROTECCIÓN DE ÉSTERES	266
5.12. PROTECCIÓN DE GRUPOS ACETILENO	267
5.13. PROTECCIÓN DE OLEFINAS	268
5.14. PROTECCIÓN DE DERIVADOS DE AZUFRE	269

5.14.1. Protección de tioles	269	
5.14.2. Tioetales	270	
5.14.3. Tioésteres	271	
5.14.4. Disulfuros	272	
Referencias	272	
<b>CAPÍTULO 6</b>	<b>LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA</b>	<b>275</b>
<hr/>		
6.1. INTRODUCCIÓN	275	
6.2. INDUCCIÓN ASIMÉTRICA	279	
6.3. SELECTIVIDAD DIASTEROFACIAL	283	
6.3.1. Reacciones de Diels-Alder	285	
6.3.2. Condensaciones aldólicas	288	
6.4. REACCIONES CONTROLADAS POR REACTIVOS QUIRALES	292	
6.5. REACCIONES CONTROLADAS POR UN AUXILIAR QUIRAL	294	
6.5.1. Auxiliares quirales estequiométricos	297	
6.5.1.1. Aminación reductiva de $\alpha$ -cetoácidos o $\alpha$ -cetoésteres	298	
6.5.1.2. Cicloadiciones	299	
6.5.1.3. Adición de Michael	300	
6.5.1.4. Síntesis de ácidos carboxílicos ramificados	303	
6.5.1.5. Condensaciones aldólicas	305	
6.5.2. Auxiliares quirales no estequiométricos	307	
6.5.2.1. Catalizadores quirales	308	
6.5.2.2. Ácidos Lewis quirales	314	
6.5.2.3. Envenamiento quiral	318	
6.5.3. Agentes externos quirales	319	
6.6. CRISTALES QUIRALES	321	
6.6.1. Reacciones en cristales quirales	323	
Referencias	326	
<b>ABREVIATURAS EMPLEADAS EN EL TEXTO</b>	<b>327</b>	

## **PREFACIO**

**(Segunda Edición)**

*No solamente la diversidad de moléculas orgánicas existentes sino también aquella que el ingenio o la imaginación pueden alcanzar, es un universo tan grande que sería imposible encasillarlo, aun parcialmente, en una obra por muy extensa que ella resultare. Es más, lograr sectorizar una molécula deseada es en sí un reto para un químico sintético. Por ello es frecuente tratar a una molécula como un conjunto de fragmentos interactuantes, cada uno con características propias y que, al mismo tiempo, influyen sobre el resto de los fragmentos que la componen.*

*El método de desconexión parece apropiado para planificar la preparación de las moléculas orgánicas lo que va coligado a la interconversión de grupos funcionales y a la protección de los mismos, y en todo ello es participante la estereoquímica molecular.*

*Esta obra pretende ayudar a planificar la síntesis de moléculas orgánicas haciendo uso de los conceptos básicos que rigen la química, sin tratar de hacer una revisión de los métodos experimentales de síntesis. Mas bien, pretende apuntar a conocimientos generales y adaptables a cualquier procedimiento sintético.*

*Con referencia a la primera edición no hay cambios en cuanto a los objetivos de una síntesis: que siguen siendo los de obtener un producto determinado, a bajo costo, con excelente rendimiento, en el menor tiempo y con la menor complicación experimental posible. Aunque estos deseos no se logran todos en una síntesis particular, es posible al menos, alcanzar algunos y en ello va asociado directamente la experiencia*

---

*y preparación académica del experimentalista. Estar atento a las innovaciones de las técnicas y prácticas en cuanto a las transformaciones de los grupos funcionales, de las estrategias para lograr la selectividad: regio, química y estereoespecífica, es un tema obligante, especialmente cuando se trata de moléculas polifuncionales. Ello requiere la revisión periódica de la literatura en su extenso cúmulo de información dispersa.*

*En esta segunda edición se contempla la revisión completa de la primera, la actualización de conceptos y técnicas, manteniendo siempre el criterio de que se trata de una ayuda docente por lo cual es importante conservar la simplicidad en la exposición, ayudada profusamente con ejemplos. Se sigue la organización de la edición anterior a través del suministro racional de conocimientos actualizados y se recomienda la lectura del prólogo de la primera edición, la cual ha sido favorecida con el Premio Bial al Texto Universitario, APUC-UCV.*

Deanna Marcano  
Gustavo Cabrera  
2015



## **PREFACIO**

**(Primera Edición)**

*En la historia de la química orgánica se manifiesta frecuentemente el gran impulso que ha tenido la síntesis, particularmente aquella dirigida a la construcción de moléculas que ocurren en la naturaleza que, por su complejidad, han sido y siempre serán un reto para los químicos. Es por ello que la síntesis orgánica siempre tendrá características de área en desarrollo. Ello conduce a innovaciones periódicas en cuanto a estrategias y, por ende, a las transformaciones de los grupos funcionales y de cómo alcanzar cambios deseados en sitios específicos de una molécula polifuncional; es decir, de cómo llevar a cabo selectivamente una transformación particular.*

*Existe en la literatura un extenso cúmulo de información dispersa y aún recolectada en libros, monografías, artículos de revisión y publicaciones particulares y a diario aparecen nuevos reactivos y nuevas condiciones. Sin embargo, el principio de la actividad sintética no ha cambiado: obtener el producto deseado en el menor tiempo, con el mayor rendimiento y por la vía más económica.*

*Los trabajos de síntesis son frecuentes en los laboratorios tanto docentes como de investigación, por lo que se aspira a que el material presentado sea de utilidad para estudiantes desde los no graduados, al final de la carrera, hasta estudiantes de postgrado e investigadores. Claramente no todo el campo sintético puede tener cobertura en un texto de esta extensión, de modo que para la selección de tópicos se tomó en cuenta la utilidad, la versatilidad y la selectividad de reacciones tipo y, por supuesto, la discusión no pretende ser exhaustiva. La obra no consiste en una revisión de métodos de síntesis, los cuales están reseñados*

---

*en numerosos tratados, sino más bien enfoca ideas generales aplicables a cualquier proceso sintético, independientemente de su complejidad, por lo cual es a menudo vinculado a los principios básicos de química orgánica. En general y en aras de condensar la información, los mecanismos de reacción no se discuten, excepto si son necesarios para entender la estereoquímica o la selectividad de una reacción.*

*Tal vez las estructuras orgánicas más bizarras son las sintetizadas por la naturaleza y, por esta razón, hay una gran cantidad de información en la síntesis de productos naturales. Varias de estas síntesis se emplean a lo largo del texto para ejemplificar procesos y tácticas sintéticas.*

*Desafortunadamente, a pesar de la importancia de planificar una síntesis, lo que implica la selección de procedimientos, muy poco se enseña este aspecto en los cursos convencionales. Tratando de cubrir esta materia, la obra contiene en el primer capítulo, el significado de una síntesis, tipos de síntesis y estrategias. En el segundo capítulo acentuado en la planificación, se enfoca la retrosíntesis representada en el método de desconexión, como táctica global. El tercer capítulo trata de las estrategias particulares: orden de eventos, selectividad de reacciones, reacciones biomiméticas, construcción de carbo y heterociclos, reacciones en fase sólida y química combinatoria.*

*Los aspectos prácticos de los procesos sintéticos se tratan en el cuarto capítulo, resumiendo las consideraciones más frecuentes para seleccionar un camino sintético particular. Como la mayoría de las técnicas exploratorias destinadas a determinar las condiciones óptimas de una reacción implican usualmente numerosos experimentos, el proceso de selección de tales condiciones puede simplificarse cuando éstas son tratadas con el método matemático del Simplex, descrito al final de este capítulo.*

---

*La selectividad es el punto clave para dirigir una dada reacción hacia un sitio específico. Tal selectividad incluye la regioselectividad y la estereoselectividad. Para ello se aprovecha no solamente la naturaleza del grupo funcional a modificar, sino también su reactividad frente a las condiciones experimentales seleccionadas. Sin embargo, es frecuentemente necesario bloquear sitios de reacción para dirigir la transformación al centro deseado. En esto consiste la protección de un grupo funcional, lo cual es tratado en el capítulo 5. En éste se presentan los ejemplos más relevantes en forma resumida y de acuerdo a los grupos funcionales clásicos, a fin de dar una visión de conjunto y ayudar a la selección de las condiciones experimentales para casos particulares.*

*No podía faltar una sección dedicada a la síntesis asimétrica, la cual se enfoca en el sexto capítulo que incluye entre otros, inducción asimétrica, selectividad diasterofacial, reacciones controladas por reactivos quirales, catalizadores quirales, auxiliares quirales, agentes externos quirales, etc.*

*Esta obra surgió como consecuencia de varios cursos semestrales de pre y postgrado dictados en la Escuela de Química Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela y su contenido ha variado en el tiempo y en función de una mayor claridad, para explicar conceptos se emplean desde ejemplos muy sencillos hasta algunos de mayor o menor complejidad que ilustran las nuevas tendencias sintéticas.*

*Esperamos que la experiencia acumulada a través de los años y expresada en este texto sirva para simplificar el dictado y la comprensión de esta faceta de la química orgánica.*

Deanna Marcano  
Gustavo Cabrera  
2001.



## CAPÍTULO 1

# SÍNTESIS ORGÁNICA, UNA VISIÓN GENERAL

### 1.1. Introducción

A diferencia de otras actividades en química cuya herramienta principal es la observación, la síntesis debe obedecer a un plan preconcebido y tiene como requisito obvio la sistematización de los principios y metodologías implicadas en el proceso en cuestión. Sin desmerecer los nuevos trabajos sintéticos y, por supuesto, sus ejecutores, han existido dos grandes químicos: R.B. Woodward y J. Corey. El primero ganó el premio Nobel en 1965 *“por su meritoria contribución al arte de la síntesis orgánica”*. Él entendía la síntesis como un arte y declaraba que... *“una estructura conocida pero aún no sintetizada era equivalente a una montaña no escalada”*... sin embargo reconocía que algunos aspectos de la actividad sintética eran susceptibles a mecanización, pero el diseño de una ruta de síntesis no podía serlo y correspondía a la *creatividad*, es decir al arte. Corey por su lado, mucho más pragmático, piensa que la síntesis orgánica obedece a una lógica racional, para el establecimiento de la secuencia sintética, sin embargo, admite que no todos los posibles intermediarios son valorados al comienzo del trabajo y acepta que *“el esquema general indica una cierta dirección, pero los resultados experimentales iluminan los detalles para guiar la síntesis a través de la región de incertidumbre”*.

El pensamiento lógico es importante en la ciencia, pero antes de que una teoría pueda demostrarse son necesarios una serie de procesos mentales y experimentales exploratorios, que conduzcan al descubrimiento.

*¿En qué consiste la síntesis orgánica?* Es la conversión de una molécula en otra y ello implica diferentes procesos: a) *incorporaciones* (la molécula aumenta en el número de átomos que la conforman), b) *degradaciones* (la molécula disminuye en el número de átomos que la conforman) y c) *reordenamientos* (la molécula mantiene el número y tipo de átomos que la conforman pero cambia la secuencia de cómo se unen los átomos). En un proceso sintético pueden o no ocurrir las tres cosas simultáneamente.

*¿Cuáles son las prácticas ideales?* Debe dar un alto rendimiento, debe ser de bajo costo, debe tener poca complejidad lo que se traduce en *poco tiempo* y en el *control de los productos* intermedios y finales.

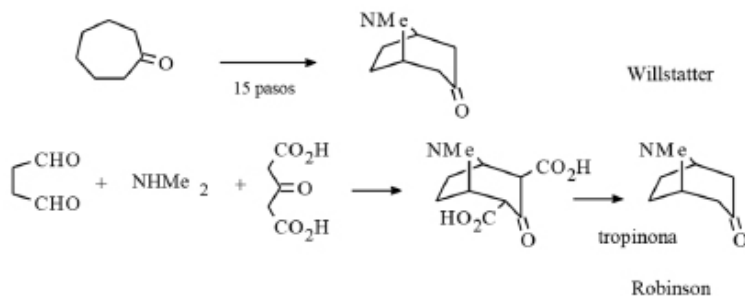
*¿Cuáles son los objetivos de una síntesis?*

- a) La obtención de productos *muy costosos o muy escasos*, especialmente cierto si éstos se aíslan de fuentes naturales, o bien, *nuevos productos*, bien sea comerciales o necesarios en cantidades suficientes (los productos naturales en general se aíslan sólo en pequeñas cantidades) para ser utilizados en otros estudios como por ejemplo, relación estructura - actividad biológica, mejoramiento de ciertas características físicas y químicas, validación de los fundamentos de las reacciones utilizadas, mecanismos de reacción, etc.
- b) La *comprobación definitiva de estructuras* aisladas o sintetizadas por otras vías de manera accidental o expresamente. Este punto cobró especial importancia inicialmente para la deter-

minación estructural de los metabolitos secundarios. Por ejemplo, la estructura molecular de la quinina fue establecida en 1908, casi 100 años después de haber sido aislada. Por suerte, las técnicas físicas y espectroscópicas modernas permiten recortar enormemente el tiempo de análisis necesario. Otro ejemplo lo constituye la síntesis de la reserpina, un alcaloide utilizado en casos de hipertensión, que permitió asignar inequívocamente su estructura, sólo tres años después que ocurrió el aislamiento de este alcaloide a partir de *Rauwolfia serpentina*.

Si bien al comienzo esta aplicación era usada para confirmar las estructuras de los productos de degradación, a través de los cuales eran propuestas las estructuras de las sustancias naturales complejas, más tarde la síntesis de la molécula sin degradar se convirtió en el objetivo central.

- c) *La necesidad de reducir el costo y el tiempo* para la obtención de un producto sintético, es decir, mejorar el método sintético ya establecido. Por ejemplo, la tropinona, precursor de la atropina, un alcaloide ampliamente usado como antídoto de gases tóxicos en la Primera Guerra Mundial, fue sintetizada por Willstätter en 1903, por una larga secuencia de más de 15 pasos y con rendimiento total menor del 1%, pero 14 años más tarde, Robinson la obtuvo en sólo 2 pasos y con mejor rendimiento.



Willstätter se basó en la obtención, como intermediario, de la tropidina (también elaborable a través del alcaloide tropina) a partir de cicloheptanona, pero Robinson puso a punto la síntesis<sup>1</sup> basándose en la teoría biogenética sugerida para la bioformación de la tropina, aunque tal teoría no se conocía todavía, con certeza.

Al analizar las condiciones que debe cumplir un camino sintético apropiado, encontramos a veces situaciones contradictorias. Por ejemplo, las síntesis *deben ser poco costosas*, no solamente con relación a los reactivos empleados sino también en función del tiempo, que incluye la purificación de los productos.

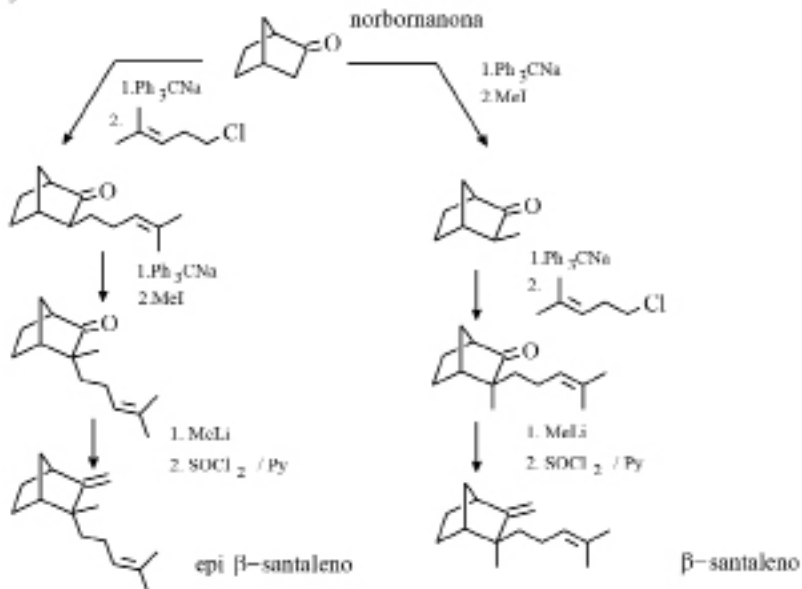
Ahora bien, no necesariamente una síntesis con un número reducido de pasos (menos reactivos y menos tiempo) da rendimientos altos en el producto deseado, es decir es deseable que las reacciones sean suficientemente “limpias”, lo que facilita la separación de productos colaterales o de isómeros.

Por ejemplo, la síntesis de Corey del ( $\pm$ )- $\beta$ -santaleno y ( $\pm$ )-epi- $\beta$ -santaleno ocurre en cuatro pasos a partir de ( $\pm$ )-norbornanona. En la secuencia a la derecha de la figura a continuación el primer paso es la introducción de un metilo con lo cual se obtiene el epímero *exo* de la 3-metil-norbornanona en una relación 30:1 con respecto al epímero *endo*.

En el paso siguiente, la introducción de la cadena de seis carbonos sobre el isómero más abundante, ocurre exclusivamente por la cara *exo* lo que conduce a la formación del ( $\pm$ )- $\beta$ -santaleno. Invirtiendo el orden de introducción de los grupos alquilo y metilo (secuencia a la izquierda de la figura) se obtiene sólo el ( $\pm$ )-epi- $\beta$ -santaleno. De esta manera es posible obtener los dos isómeros por separado.

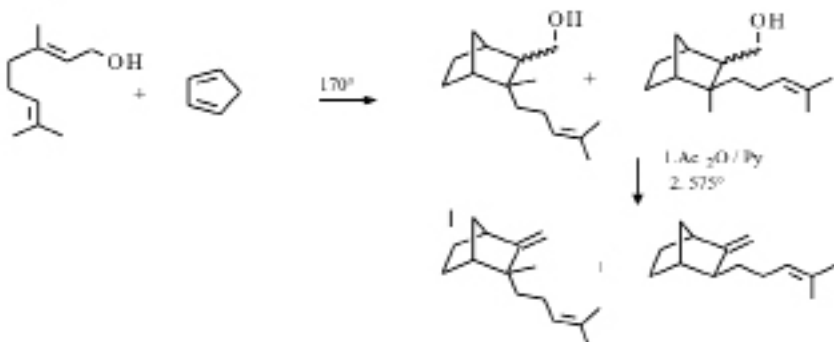


Corey



En comparación a esta secuencia, Brieger consiguió en sólo dos pasos, una mezcla de ( $\pm$ )- $\beta$ -santaleno y ( $\pm$ )-epi- $\beta$ -santaleno, pero el proceso implicó menor rendimiento y además fue necesario la separación de los isómeros<sup>2</sup>.

Brieger



Con esto en mente, antes de emprender una síntesis debe estimarse:

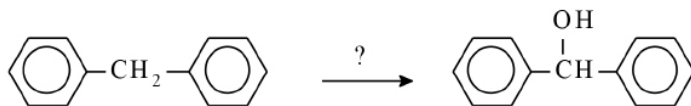
1. El conocimiento detallado de la estructura del compuesto a sintetizar: naturaleza y posición de los sustituyentes, geometría y estereoquímica de los productos iniciales, finales e intermedios.
2. El conocimiento, de ser posible, del mecanismo de las reacciones que se van aplicar, lo cual dependerá de la selección de reactivos, sustratos y condiciones de reacción.

Estas recomendaciones son aplicables tanto a síntesis sencillas donde se cuenta con un sustrato estructuralmente similar al producto, hasta aquella donde no se dispone de un sustrato específico.

Un problema sintético sencillo con el cual normalmente el lector está familiarizado, es aquel que requiere obtener un producto a partir de un sustrato dado o fácilmente reconocible. Por ejemplo, *cómo obtener el difenilmetanol a partir de difenilmetano.*

En análisis que se hace es:

1. *Escribir las estructuras de los productos de partida y final.*



2. *Analizar las estructuras:* en este caso sólo difieren en un grupo OH y las preguntas serán:

- 2a. ¿Es una transformación de un solo paso o de varios pasos?
- 2b. Si es de un solo paso, ¿cuáles son las condiciones?
- 2c. Si es de varios pasos, ¿cuál es la secuencia con que ellos ocurren y en cuáles condiciones tiene lugar cada uno?

Analizando la estructura deseada la primera pregunta que surge será: *¿Cómo se obtienen los alcoholes?* (hemos reconocido el grupo funcional: un alcohol en el producto final). Aquí tenemos varias respuestas y de entre las más conocidas seleccionamos las tres siguientes:

- *A través de una reacción de Grignard.* Esta alternativa la podemos descartar porque ello implicaría la introducción de un tercer sustituyente sobre el CH<sub>2</sub> del material de partida y el esqueleto carbonado en ambos es igual.
- *A través de una reducción:* Esta alternativa indica que debemos contar con una cetona lo cual significa un proceso complicado si se parte del difenilmetano.
- *A través de una sustitución:* se mantiene el esqueleto pero en el sustrato debe haber un grupo a sustituir, X, es decir, RX → ROH.

La próxima pregunta será: *¿Cómo se obtiene RX y cuál X es el más apropiado?* Aquí entra en juego el conocimiento de química orgánica. Los haluros de alquilo son buenos sustratos de la reacción anterior la cual sólo requiere de una base acuosa (NaOH, KOH) para dar el alcohol, de modo que el material de partida podrá ser difenilclorometano o difenilbromometano (los flouroalcanos y yodoalcanos se obtiene a su vez, a partir de los dos anteriores).

Le sigue *¿Cómo se obtienen los haloalcanos?* En vista de que el sustrato es difenilmetano una reacción vía radical libre sería apropiada, entonces hay que escoger cuál de los halógenos Br o Cl es el más apropiado. El cloro es muy reactivo pero poco selectivo, ello conduciría a la formación de productos mono y policlorados; siendo el Br menos reactivo es más selectivo (la producción casi exclusiva del bromodifenilmetano requiere de poco control). En conclusión, la secuencia de síntesis adecuada será:



Otro sustrato utilizable para la segunda reacción podría ser la difenilmetilamina en la cual el grupo amino es sustituido por el hidroxilo y aquí las preguntas que cabrían serían: a) ¿qué tan factible es esta reacción de sustitución?: se trata de una amina secundaria bastante impedida para un ataque nucleofílico bimolecular y para un ataque unimolecular: ¿cuáles serían las condiciones?, b) ¿qué tan factible es disponer de difenilamina o cuáles son los pasos para su elaboración a partir del difenilmetano? Así como éstas hay muchas otras preguntas que pueden surgir aun en las síntesis más sencillas.

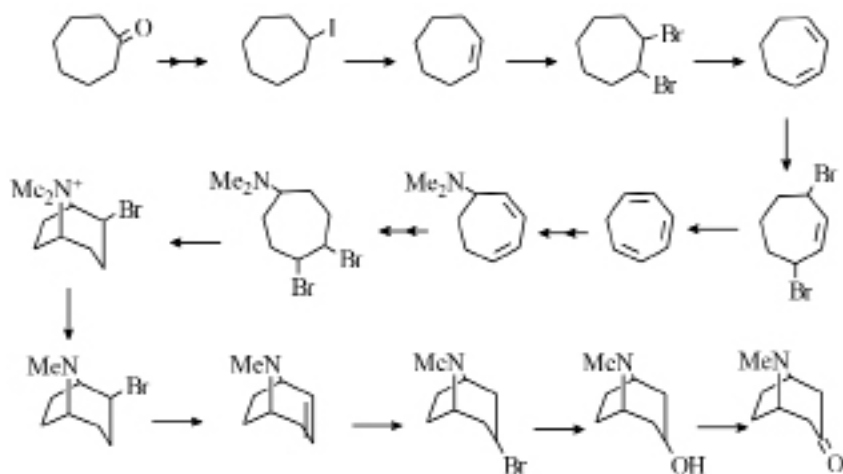
## 1.2. Tipos de síntesis

Sin ser excluyentes podemos agrupar las síntesis de acuerdo a diferentes criterios y con estos tendremos:

### 1.2.1. Síntesis racionales e irracionales

Con el corto ejemplo del párrafo anterior se ilustra la racionalización de los principios básicos de química orgánica utilizados para planificar una síntesis. Es decir, cada proceso estructural y funcional se añade según una secuencia lógica, hasta lograr el producto final. Esto se conoce como *síntesis racional*, y es usada entre otros fines, para comprobar estructuras.

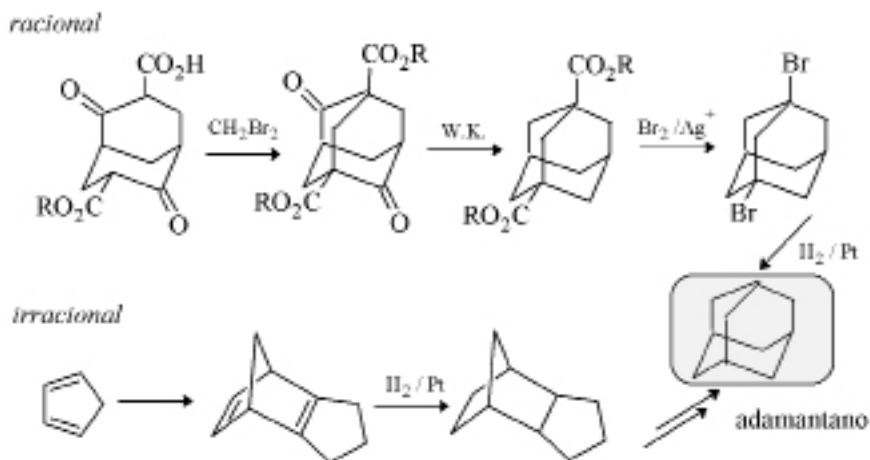
La síntesis racional fue adoptada por Willstätter para la preparación de la tropinona mencionada antes, la cual siguió de acuerdo a la secuencia indicada a continuación (las flechas dobles indican dos o más pasos sintéticos).



En la planificación de la síntesis o durante su ejecución, pueden hacerse algunos *trucos* o *transformaciones no convencionales*, con los cuales es posible crear sistemas complejos a partir de precursores sencillos, pero en estos casos los productos de reacción y el mecanismo de su formación no son fácilmente predecibles; por esta razón se las conoce como *síntesis irracionales*.

Este es el caso de la síntesis de Robinson de la tropinona<sup>1</sup> en la cual el “truco” empleado fue un proceso ideado (y probado); pero tales trucos son, a veces, puramente accidentales. En general las síntesis irracionales resultan más cortas que las racionales lo que puede ilustrarse en las síntesis del adamantano<sup>3</sup>.

La síntesis de adamantano por la vía racional fue ejecutada por Prelog en 1941 y la irracional por Schleyer en 1957, la última dio un mejor rendimiento (60 %).



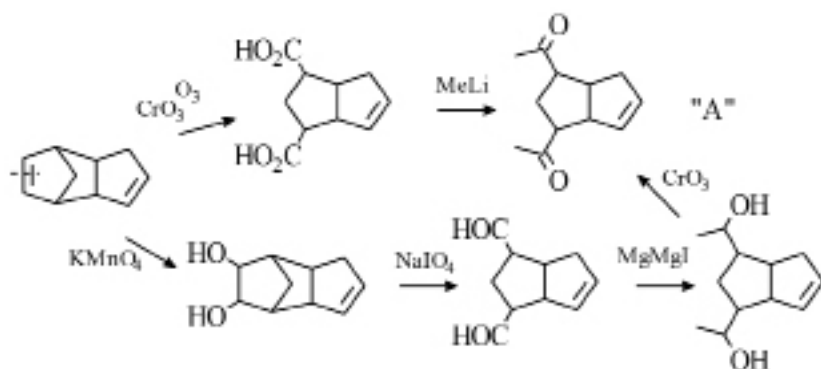
La síntesis irracional se basó en el hecho que los hidrocarburos policíclicos sufren reordenamientos en presencia de ácidos fuertes. El camino por el cual ocurre el reordenamiento implica la formación de un carbocatión por salida de un hidruro. Sin embargo, el mecanismo no es trivial y de hecho, Whitlock *et al.*<sup>4</sup> en 1968, encontraron al menos 2897 posibilidades para llegar al núcleo del adamantano, empleando solamente reordenamientos 1,2 de grupos alquilo. Hay, además, muchas otras posibilidades que incluyen desplazamientos 1,4 y 1,6, que parecen ser rutas más cortas.

### 1.2.2. Síntesis “académicas” vs síntesis “industriales”

Algunas síntesis irracionales enfatizan la diferencia entre la visión académica y la industrial. De hecho, en las síntesis académicas los procesos irracionales son “trucos accidentales”, que surgen muchas veces como reacciones no esperadas, aunque luego sean aplicados a conciencia. En las síntesis industriales tales trucos son creados o provocados.

Así, aunque lo establecido como condiciones experimentales ideales son válidas para ambos tipos, en el caso de las síntesis industriales el “peso” económico y técnico de cada condición varía. Por

ejemplo, el rendimiento que generalmente es un criterio importante en la academia, no lo es necesariamente para la industria. Puede darse el caso que un proceso de laboratorio que tiene un 80-90 % de conversión no es aplicable a gran escala, mientras que otro con sólo el 50 % es factible escalarlo. Una síntesis total debe ser tan corta como sea posible, pero este principio no necesariamente es aplicable a la industria. Por ejemplo, una síntesis de prostaglandinas requería de la dicetona A (en la figura) la cual es obtenida a partir del mismo compuesto tricíclico por dos vías diferentes según se ilustra<sup>5</sup>:



El método más directo, indicado en la parte superior parecía muy apropiado, pues los reactivos eran muy económicos ( $O_3$  y  $CrO_3$ ). Sin embargo, en la planta el generador de ozono sólo permitía obtener 8 gramos del diácido diariamente y el manejo con  $MeLi$  complicaba el proceso (se descompone y da muchos productos colaterales). Por otra parte, el camino indicado en la parte inferior de la figura es más largo pero menos sofisticado, por tanto más fácil de controlar y permite escalar el proceso.

Los métodos industriales tienen así los siguientes requerimientos:

1. Precio y disponibilidad de la materia prima
2. Precio del proceso

### 3. Factibilidad de procesos continuos, de control y de manipulación automatizada.

Esto último impone una nueva restricción a los procesos industriales. Si bien en el laboratorio las condiciones pueden ser cuidadosamente controladas lo que se define como *point type synthesis*, es decir se obtiene el máximo provecho bajo condiciones críticas y de ocurrir pequeñas desviaciones el rendimiento puede bajar drásticamente. En la industria las síntesis deben manejarse dentro de un margen más amplio de condiciones: *plateau type synthesis*, sin cambios significativos en el rendimiento<sup>6</sup>.

En cuanto a la *materia prima*, en el laboratorio se usan reactivos más o menos puros, elaborados o comprados a través de catálogos, a empresas especializadas. En la industria la materia prima es variable y no necesariamente se trata de compuestos puros.

Generalmente, la fuente de compuestos carbonados o *productos básicos* para la industria proviene de productos agrícolas, forestales, productos animales y productos mineros (carbón y petróleo). No se trata aquí de hacer una revisión de los productos básicos. A diario se dispone de nuevos productos básicos y los más clásicos están reseñados en varios textos (Una visión resumida de los mismos puede encontrarse en: K. Weissmehl y H.J. Arpe, *Química Orgánica Industrial*. Reverté 1981; J. Tedder, A. Nechvatal y A. Jubb, *Basic Organic Chemistry*, parte 5, Wiley, 1975).

Por ejemplo, las grasas y aceites vegetales (coco, soya, palma, algodón...) y animales (sebo) son fuentes de ácidos grasos lineales (y por tanto de compuestos de cadenas largas no ramificadas) y de glicerina. De acuerdo con su proveniencia, pueden contener fracciones ricas en ácidos grasos saturados C-16 y C-18 (palma y coco), o insaturados (soya, algodón), o poliinsaturados (ricino, pescados).



Estos compuestos serán utilizados en la fabricación de emulsificantes, lubricantes, plásticos, polímeros, etc. Por ejemplo, el ácido oleico (C-18,  $\Delta^9$ *cis*) produce por oxidación, ácido pelargónico ( $C_9H_{19}COOH$ ) y ácido azelaico ( $C_7H_{15}COOH$ ), el primero empleado en lubricantes y el segundo en la síntesis de plásticos. Por su parte, el ácido esteárico (C-16) se usa como tal para la fabricación de emulsificantes, pero el ácido ricinoleico:  $CH_3(CH_2)_5CH(OH)CH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$  (proveniente del aceite de ricino) debe ser transformado para ciertos usos: con él se obtiene 2-octanona y ácido 10-hidroxi-decenoico por fusión con NaOH, los cuales se convierten a mayor temperatura, a 2-octanol y sebacato de sodio  $NaCO_2(CH_2)_8CO_2Na$ . El último es empleado para manufacturar el Nylon 6-10, y el 2-octanol de amplio uso en la industria farmacéutica, cosmética, de emulsificantes y otras aplicaciones.

Como productos forestales (madera), aparte de la carbonización para obtener carbón, gas y ácidos pirolígnicos (metanol, acetona, ácido acético, etc.) se aprovecha la celulosa y la lignina para papel, nitrocelulosa, rayón y otras fibras semisintéticas, obtención de vanillina y polímeros. La sacarificación produce furfural, ligninas y azúcares (azúcar de madera y de éste, etanol), etc. Los exudados de árboles como acacias y otras leguminosas son empleados para pegamentos (gomas) y para la obtención de turpentina (básicamente formada por  $\beta$ -pineno y otros mono y sesquiterpenos) destinados a la industria de barnices, polímeros, productos de limpieza y como materia prima en la industria farmacéutica y cosmética. Del almidón, además de gommas y dextrinas (almidón degradado), se produce generalmente por fermentación, ácidos cítrico, láctico, glutárico y etanol.

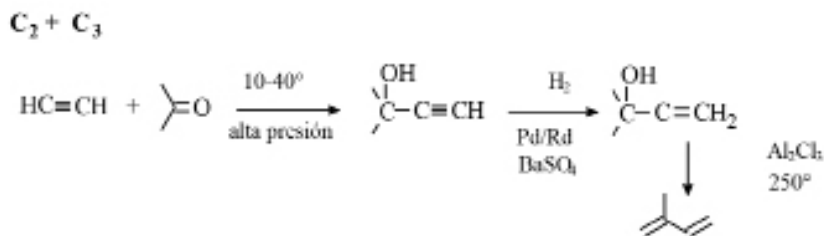
Del carbón se obtiene además de gas, compuestos aromáticos livianos (benceno, tolueno, xilenos, piridina, fenoles), coque, y alquitrán que contiene fenoles, compuestos heterocíclicos, naftaleno, antraceno, quinolina, carbazoles, etc., mientras que del petróleo: el gas, las olefinas y el acetileno son los productos principales.

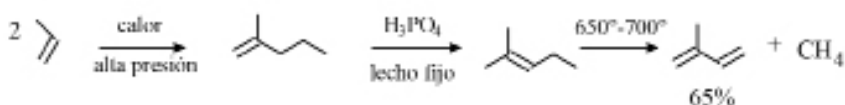
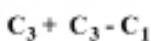
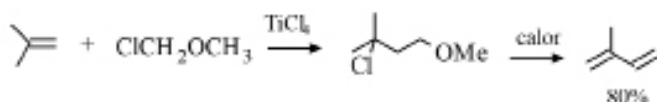
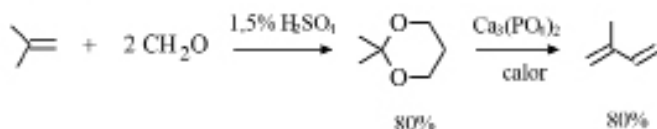
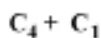
También en las síntesis industriales hay alternativas de acuerdo con la disponibilidad de la materia prima.

Tomemos un ejemplo sencillo. El isopreno, la unidad estructural de la goma natural y material requerido para fabricar la goma sintética (cauchos), es una molécula de 5 átomos de carbono que puede ser construida considerando la adición de dos fragmentos: C3 + C2 ó C1 + C4, y aun puede formarse por adición-degradación C3 + C3 – C1. Los hidrocarburos o compuestos con 1 a 4 átomos de carbono son fácilmente obtenidos por craqueo y son productos petroquímicos primarios. Estas alternativas fueron desarrolladas por varias empresas como se indica:

1. C3 + C2: Snam Progetti, produce isopreno a partir de acetona y acetileno.
2. C1 + C4: IFP utiliza la reacción de Prins (80%). En esta se tienen varias modificaciones, por ejemplo: utilización de mezcla de hidrocarburos C4, catalizadores sólidos, lecho fluido para el craqueo (segunda reacción) y sustitución del CH<sub>2</sub>O por el equivalente sintético: ClCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. Este se conoce como proceso Marathon y fue cedido en los años 70, a la industria petrolera venezolana por la Ashlan Oil.
3. C3 + C3 – C1: Es conocido como el proceso *Goodyear* con un 65 % de rendimiento.

A continuación se ilustran estos métodos:





### 1.2.3. Síntesis totales y parciales

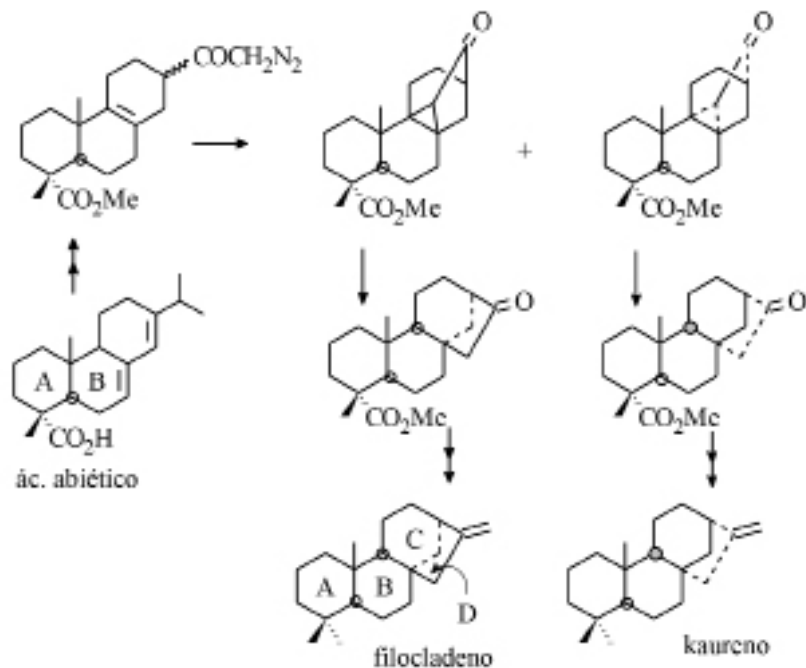
La síntesis total se refiere a la conversión de materiales relativamente simples (ácido acético, acetona, bromuro de butilo...) a la molécula deseada, mientras que la síntesis parcial parte de un material más elaborado y sintetizado a partir de productos primarios o aislado de alguna fuente natural. Nótese sin embargo, que el término *total* no es absoluto; de hecho, muchas síntesis calificadas de totales comienzan con materiales con cierta elaboración (no son productos primarios!). Véase por ejemplo, la síntesis de tropinona de Willstätter o las de ( $\pm$ )- $\beta$ -santaleno y ( $\pm$ )-epi- $\beta$ -santaleno indicadas antes. Para los dos últimos términos comparativos, el método de Brieger es más “total” que el de Corey.

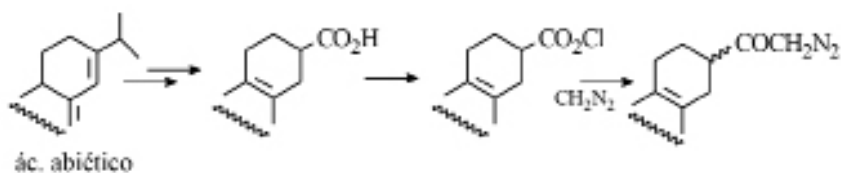
Como puede inferirse, las síntesis totales son procesos más complejos y de multietapas, por lo cual no son generalmente, empleadas en la industria, ni siquiera para la obtención de productos no masivos como fármacos, productos especiales, productos cosméticos, etc. Debido a su complejidad, son los retos típicos de las síntesis

“académicas”. En estas últimas sigue siendo válido el criterio de costo y disponibilidad de materia prima, pero es menos imperativa la automatización del proceso.

Las síntesis parciales tienen la ventaja general de que son más cortas porque el material de partida ofrece ciertos hechos estructurales y funcionales (grupos funcionales, estereoquímica de algunos centros, parte del esqueleto, etc.) del compuesto a sintetizar.

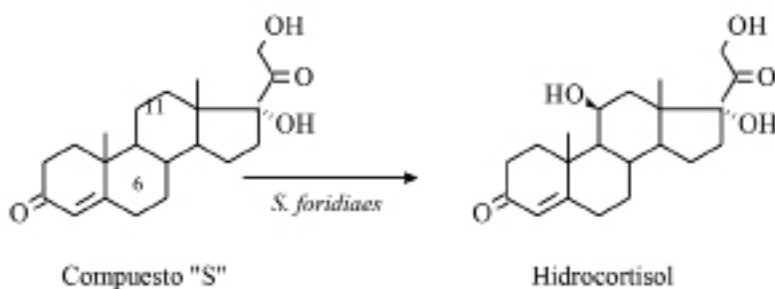
Por ejemplo, la transformación del ácido abiético a filocladeno y kaureno aprovecha la estereoquímica ya establecida en la fusión de los anillos A y B. El paso clave es la formación y estereoquímica del anillo del cicloropano por inserción de la  $\alpha$ -diazocetona al doble enlace. Los productos se diferencian en la estereoquímica de los anillos C y D como se ilustra en la figura a continuación<sup>7</sup>:





### 1.2.4. Síntesis biológicas

En ocasiones las síntesis se llevan a cabo mediante la combinación de métodos *químicos* y *biológicos*. El ejemplo típico y que significó ingresos extraordinarios para las empresas Merck y Schering, fue el empleo de microorganismos para obtener antiinflamatorios esteroidales: los corticoesteroides que poseen un oxígeno (cetona o alcohol) en el carbono 11 del esqueleto. El método químico resultaba excesivamente largo y costoso; sin embargo, ciertos microorganismos como *Streptomyces frididae* son capaces de introducir específicamente un grupo hidroxilo orientado beta en el carbono 11: una posición químicamente desactivada. Este proceso permitió transformar el “Compuesto S” (cortexolona) en Hidrocortisol, un potente antiinflamatorio.



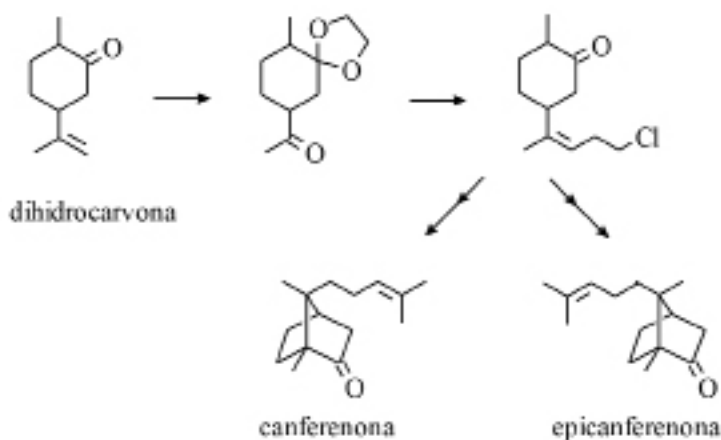
Como es de esperar, estas reacciones se producen gracias al sistema enzimático del microorganismo utilizado, de modo que con una combinación apropiada microorganismo-sustrato es posible lograr transformaciones selectivas y con rendimientos aprovechables. Así, con 3-oxoesteroides y *Rhizopus arrhizus* se logra introducir un grupo hidroxilo orientado alfa en C-11 y uno orientado beta en C-6<sup>8</sup>.

El método biológico también se emplea para sintetizar ácidos nucleicos, cuyas subunidades, los nucleótidos que son sintetizados químicamente, se orientan por apareamiento de las bases y finalmente se unen biológicamente mediante una enzima ligasa.

### 1.2.5. Síntesis formales totales

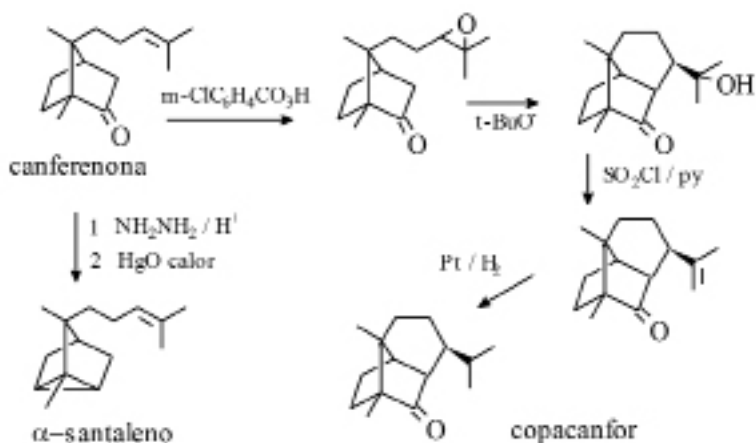
La síntesis total se ha definido como la construcción de una molécula a partir de productos comerciales sencillos o fácilmente elaborados en el laboratorio. La *síntesis formal* total consiste en la preparación de un intermediario, el cual por investigaciones previas se sabe que puede ser transformado a la molécula deseada.

Por ejemplo, se desea obtener el  $\beta$ -santaleno y epi- $\beta$ -santaleno. Se conoce que la canferenona y la epicanferenona se transforman a  $\beta$ -santaleno y epi- $\beta$ -santaleno, respectivamente, por tratamiento consecutivo con  $\text{LiAlH}_4$  (reducción) y luego con  $\text{TsCl/py}$  (eliminación).



La síntesis formal total del  $\beta$ -santaleno y epi- $\beta$ -santaleno consiste en preparar canferenona y epicanferenona a partir de dihidrocarvona según el esquema anterior<sup>9,10</sup>.

Evidentemente, el término *formal* no limita el alcance de la síntesis: se conforma con la preparación de un intermediario que pueda ser transformado al producto deseado. Así, no solamente la canferenona es el producto de la síntesis formal total del  $\beta$ -santaleno, sino de cualquier otro compuesto comprobadamente sintetizable a partir de la canferenona como por ejemplo el  $\alpha$ -santaleno, el copacanfor y otros.



### 1.2.6. Síntesis lineales y convergentes

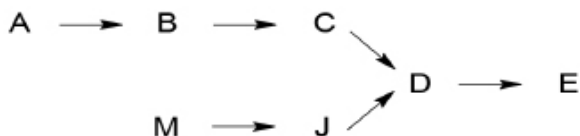
Hay dos maneras para construir un determinado esqueleto:

1. *Síntesis lineales* en las cuales el sustrato A es transformado a un intermediario B y este consecutivamente a C y D y al producto final E.



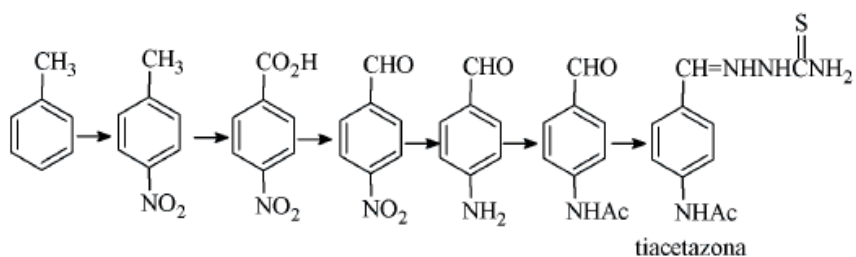
2. *Síntesis convergentes* en las cuales un sustrato A se transforma en el intermediario B y este en el intermediario C, el cual

reacciona con el intermediario J que proviene del sustrato M por una reacción independiente, para dar el producto final E.



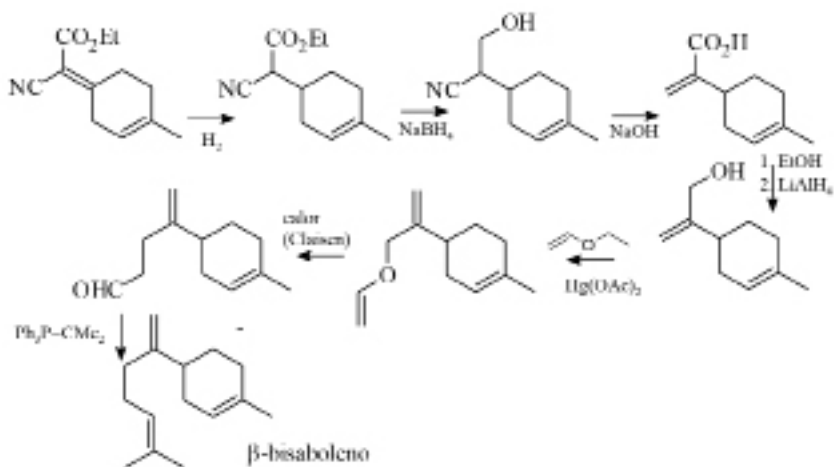
La selección pareciera obvia: es más directa una síntesis lineal que una convergente. Sin embargo, supongamos que cada producto intermedio se forma con un 90 % de rendimiento, si hacemos los cálculos respectivos encontramos que el rendimiento en la síntesis lineal es del 66 % mientras que en la convergente aumenta en un 73 %. La diferencia de rendimientos en el producto final se incrementa si el número de pasos aumenta en la síntesis lineal, así como el número de ramificaciones en la síntesis convergente.

El primer caso es típico de la preparación de compuestos aromáticos monocíclicos polisustituídos, por ejemplo en la síntesis de la tiacetazona, un agente antibacterial utilizado en la terapia de la tuberculosis, a partir de tolueno sigue el esquema indicado.

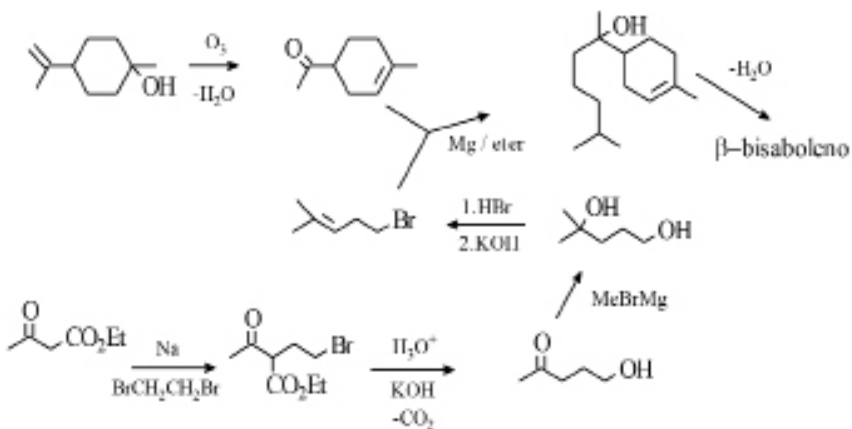


Las síntesis lineales también se aplican a compuestos alifáticos como en el caso de la preparación del  $\beta$ -bisaboloeno, por el método de Vigs<sup>10</sup>, tal como se indica en el esquema a continuación.



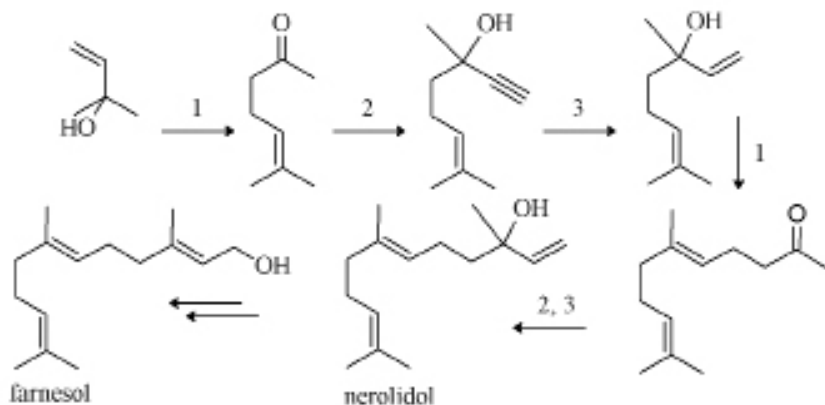


Por supuesto, que el término *lineal* o *convergente* es relativo y puede ser aplicable a una parte de la secuencia total. La síntesis del mismo compuesto propuesta por Ruzicka es del tipo convergente y parte de  $\beta$ -terpeneol y de acetoacetato de etilo en dos secuencias independientes.



Dentro del grupo de síntesis lineales principalmente, es a veces posible usar la misma secuencia de reacciones dos o más veces. Esto origina un proceso sintético más efectivo en términos

de economía (los mismos reactivos y solventes) y eficiencia técnica traducido en experiencia del operador hacia una reacción particular. Esto se conoce como *proceso reiterativo* y es aplicado con éxito cuando en la molécula a sintetizar se repiten unidades estructurales. Son típicos en las síntesis de oligosacáridos, oligopéptidos, macrociclos, polioles y sus éteres, como los que se presentan en varios antibióticos, pero también se aplican a moléculas más pequeñas, en la técnica seguida por Narazov para la síntesis de los sesquiterpenos nerolidol y farnesol<sup>11</sup>.



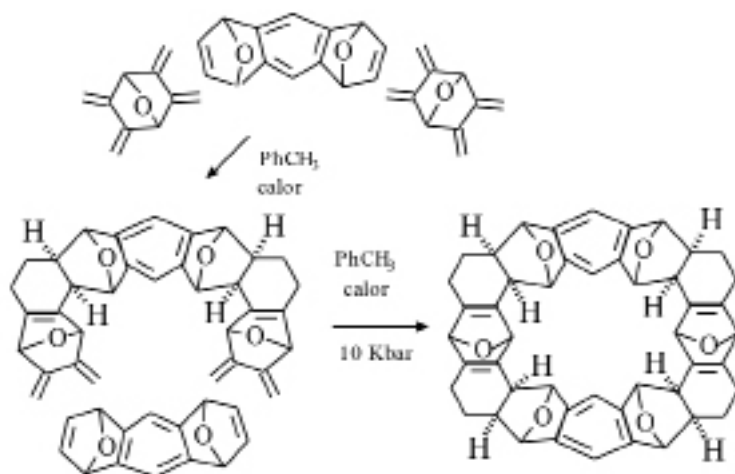
(1)  $\text{MeCO}\cdot\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et} / (i\text{-Pro})_3\text{Al}$

(2)  $\text{CH}\equiv\text{CH} / \text{KOH}$

(3)  $\text{H}_2 / \text{Pd-SrCO}_3$

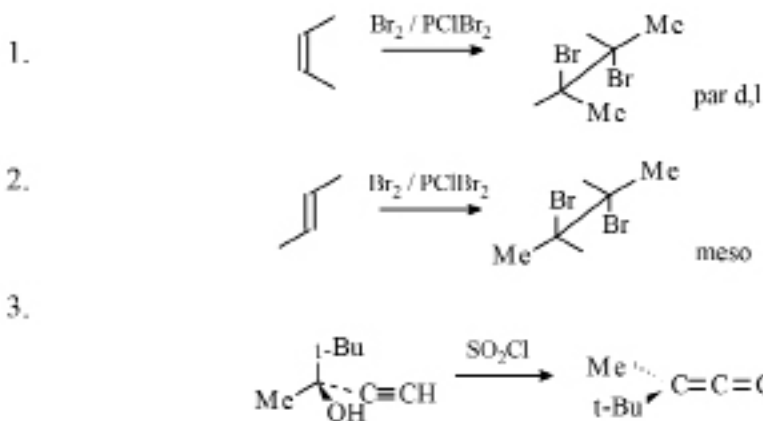
Los procesos reiterativos pueden cumplirse a partir de un extremo (como el caso ilustrado arriba) o desde ambos extremos de la cadena.

Esta técnica es de utilidad en la preparación de moléculas estereoregulares como la del compuesto corona indicado abajo, a través de polimerización Diels-Alder de unidades bis-dieno con unidades bis-dienófilo<sup>12</sup>.



### 1.2.7. Síntesis estereoespecíficas y estereoselectivas

Una reacción es *estereoespecífica* cuando al someter a las mismas condiciones dos estereoisómeros diferentes, se obtiene productos estereoisoméricamente diferentes. Ver por ejemplo las reacciones 1, 2 y 3 indicadas abajo<sup>13</sup>.

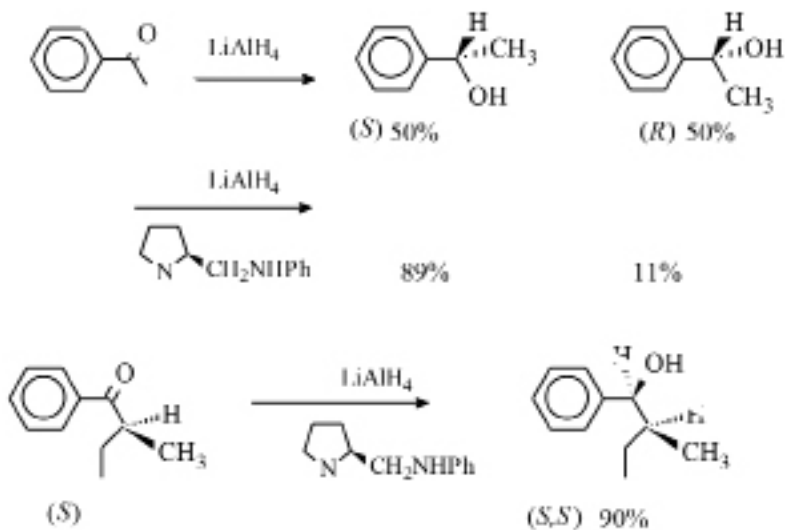


Con esta definición no es necesario en general, someter a la reacción ambos estereoisómeros, la estereoespecificidad es posible

determinarla a través de la conversión de uno de ellos. La estereoespecificidad es consecuencia del mecanismo de la reacción: en la ecuación 3 el isómero *S* indicado, produce exclusivamente el aleno *R*. Esto se justifica si se considera un estado de transición cíclico en el cual la transferencia del átomo de cloro ocurre por el mismo lado donde se une el cloruro de tionilo al OH.

Una reacción es *estereoselectiva* cuando predomina un estereoisómero sobre el otro. En el límite, una reacción selectiva se hace específica. Por ejemplo la bromación del isómero *trans* del 2-buteno es estereoselectiva y estereoespecífica (ecuación 2 de la figura anterior), pero con el *cis*-2-buteno (ecuación 1) la reacción no es estereoselectiva, pues se forman ambos enantiómeros en igual proporción.

La reducción de fenilmetilcetona (acetofenona) con  $\text{LiAlH}_4$ /éter produce una mezcla equimolar de los alcoholes *R* y *S* (no hay selectividad), pero si se hace en presencia de una amina abultada como la indicada con configuración específica *S*, el producto predominante es el alcohol *S*, es decir la reacción es 89 % selectiva.

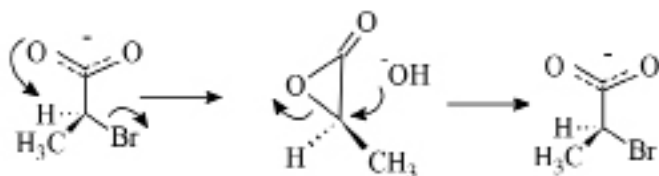
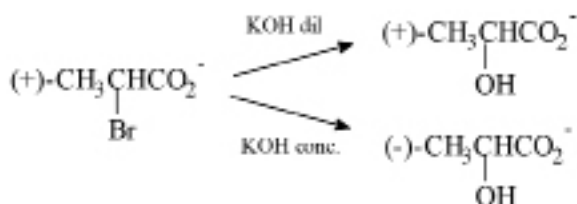


Si al reaccionar una molécula proquiral se genera un solo centro asimétrico como por ejemplo en la reducción de la acetofenona, se habla de *enantioselectividad*, pues se obtiene preferentemente uno de los enantiómeros, mientras que si el sustrato ya posee un centro asimétrico como en el caso de la (*S*)-*sec*-butilfenilcetona y se genera un nuevo centro asimétrico con una configuración preferencial, se habla de *diastereoselectividad*.

El grado de selectividad no depende sólo del sustrato mismo, sino de las condiciones de reacción que son las que determinan la naturaleza del estado de transición. Por ejemplo, si fijamos condiciones de una  $S_N1$  para sustituir un Cl por un OH, la reacción será menos estereoselectiva que las condiciones de reacción apropiadas para un mecanismo bimolecular  $S_N2$ . Por ejemplo, en la hidrólisis del 1-fenilcloroetano, aún bajo condiciones  $S_N1$  se observa variación en el porcentaje de producto racémico.

	Condiciones	% Racemización
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{Cl} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\text{Me}_2\text{CO} / \text{aq. } 60^\circ\text{C}$	95%
	$\text{Me}_2\text{CO} / \text{aq. } 80^\circ\text{C}$	98%
	$\Delta \text{cOH}$	85

Tampoco hay que perder de vista la posible intervención de grupos funcionales vecinos (*asistencia anquimérica*), como causales de la variación de los resultados estereoquímicos esperados. El ejemplo clásico es la solvólisis de ácidos  $\alpha$ -halocarboxílicos como el  $\alpha$ -bromopropiónico, en el cual se observa la inversión completa de C-2 si se emplea KOH concentrado (condiciones típicas para una  $S_N2$ ), mientras que hay total retención de la configuración, si la solvólisis se lleva a cabo en KOH diluido. En este caso el grupo carboxilato asiste la salida del ion bromuro en una primera inversión de Walden y el nucleófilo OH ataca por el mismo lado donde se ubicaba el átomo de bromo, en una segunda inversión, lo que conduce a la retención de la configuración de C-2.



En KOH concentrado se trata efectos de proximidad o “efecto pantalla” de los grupos abultados sobre centro de reacción y en el caso de KOH diluido hay una asistencia por anclaje al centro de reacción, del anión resultante de la ionización del ácido, con la formación de una lactona inestable de tres miembros.

La presencia de uno o varios centros quirales en la molécula pueden inducir la estereoselectividad de una reacción, por razones estéricas y/o polares. Esto es conocido como la *regla de inducción asimétrica*.

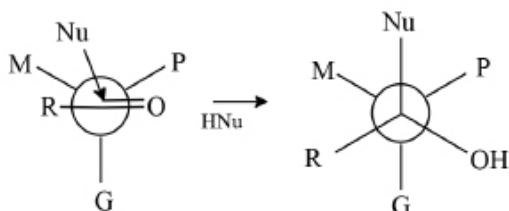
Al crearse un centro quiral, por ejemplo, durante la adición de un grupo alquilo o arilo a una cetona u aldehído, el rendimiento de cada estereoisómero puede estar controlado por **a)** *aproximación estérica*, en cuyo caso prevalecen los impedimentos estéricos en el estado de transición y el producto mayoritario dependerá de la estabilidad del estado de transición (control cinético), o **b)** por el *desarrollo de productos*, si el estereoisómero mayoritario es el más estable (control termodinámico).

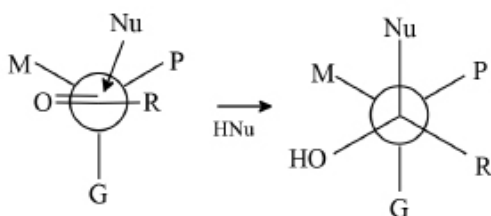
La regla de Cram refiere a productos de control cinético en sistemas acíclicos y en ausencia de grupos polares  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}$ ,

-SH, etc. Según esta regla, en una reacción no catalizada predominará el diastereoisómero que se forma por aproximación del grupo entrante por la cara menos impedida del doble enlace, cuando la rotación conformacional del enlace C-C permite que el C=O se ubique entre los grupos menos abultados unidos al centro asimétrico adyacente.

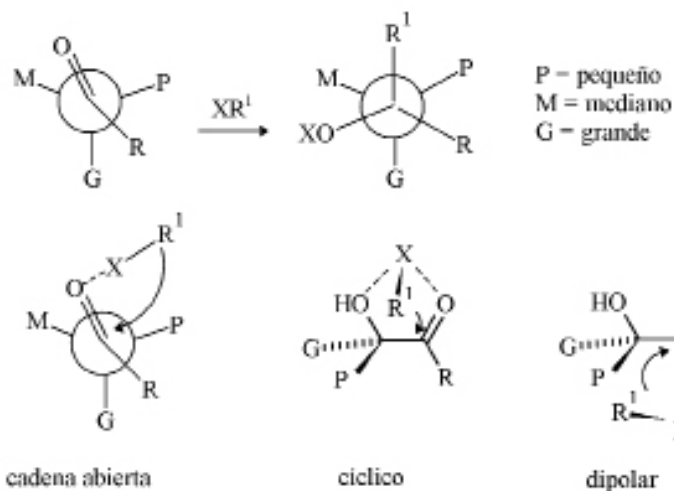
Posteriormente Felkin propone un nuevo modelo, que no toma en cuenta las conformaciones eclipsadas y que también explica los resultados obtenidos. En él se consideran dos geometrías alternadas y se postula que la adición del nucleófilo tiene lugar de forma antiperiplanar al sustituyente grande (G), que se reconoce como el de mayor tamaño. Así, en lugar de distinguir una única conformación y dos modos de adición que originan los diastereoisómeros, como en el modelo de Cram, Felkin sugiere dos conformaciones reactivas y una sola trayectoria de adición. Sobre la primera conformación representada se explica la formación del producto mayoritario y sobre la segunda la del minoritario, en base a la menor interacción repulsiva entre los grupos R y pequeño (P) que entre R y mediano (M).

La introducción por Anh de la trayectoria de Burgi-Dunitz mejora el modelo Felkin al desarrollar la idea de un ataque no perpendicular por parte del nucleófilo, sino que éste mantendrá, respecto al eje del doble enlace carbono-oxígeno, un ángulo aproximado al que tendrá cuando ya el carbono carbonílico sea convertido en un carbono  $sp^3$ , es decir unos 109 grados. Este modelo de Felkin-Anh explica la formación preferencial de un diastereoisómero frente al otro en base a las menores interacciones del nucleófilo con el grupo pequeño (P) frente a las mayores del grupo entrante con el mediano (M).



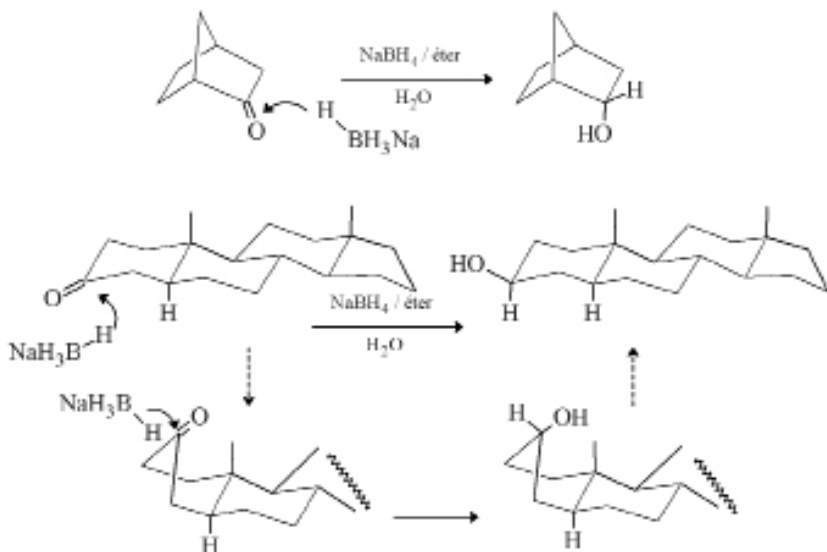


La presencia de grupos polares induce otra manera de acercamiento y pueden resumirse como los *modelos cíclicos* en los cuales la parte positiva del agente atacante está enlazado simultáneamente al grupo polar y al carbonilo y el *modelo dipolar* en el cual el sustituyente polar se dispone *anti* al grupo carbonilo en el sustrato y el grupo atacante también entra *anti* al sustituyente. De todas maneras, el nucleófilo atacará, preferentemente, por el lado menos impedido del doble enlace.



Un ejemplo de aproximación estérica se ilustra en la reducción de la norbornanona con  $\text{NaBH}_4$  en éter. Aquí el alcohol *endo* (menos estable) se obtiene en casi un 80 % porque los hidrógenos *endo* en el sustrato impiden el acercamiento del tetrahidruro de boro y sodio por este lado. En el caso de la reducción del grupo  $\text{C}=\text{O}$  de 3-cetoesteroides en las mismas condiciones, se produce principalmente el  $3\beta\text{-OH}$ , más estable.





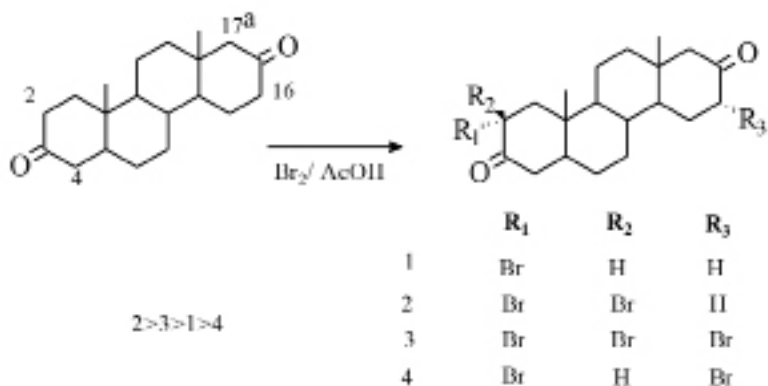
Ello implica un acercamiento *endo* en la conformación silla del anillo; sin embargo, la movilidad conformacional permite la disposición bote de ese anillo con lo cual el acercamiento del hidruro ocurre por el lado ecuatorial, menos impedido. Un cambio conformacional similar no es posible en la norbornanona.

Estos son algunos principios básicos de la síntesis asimétrica: una reacción por la cual un fragmento aquiral de una molécula se convierte en una unidad quiral, de tal manera que un estereoisómero predomine sobre el otro y ello puede ocurrir por enantioselectividad o estereoselectividad. Sobre la síntesis asimétrica volveremos más tarde.

### 1.2.8. Síntesis regioselectiva y regioespecífica

Si en una molécula hay dos o más grupos funcionales iguales o diferentes que pueden reaccionar ambos con el mismo reactivo bajo ciertas condiciones, pero se logra atacar una sola de las funciones susceptibles, la reacción es *regioespecífica*. Si se trata de un ataque

preferencial, es decir ambos grupos funcionales reaccionan pero uno se convierte en mayor proporción que el otro, la reacción es *regioselectiva*. El término *regio* indica región de la molécula. Sea por ejemplo la bromación ( $\text{Br}_2/\text{AcOH}$ ) de una posición alfa a la dicetona indicada. El ataque principal ocurre sobre el carbono 2. Si se deja reaccionar hasta que no quede material de partida la proporción de productos es 2,2-dibromo-3,17-dicetona > 2,2,16 $\alpha$ -tribromo-3,17-dicetona > 2 $\alpha$ -bromo-3,17-dicetona > 2 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dibromo-3,17-dicetona. No se detectan derivados bromados en otros carbonos alfa a los grupos carbonilo (C4 ó C17a) y además la entrada del bromo ocurre preferentemente por la cara alfa de la molécula. Esto es un ejemplo de regio y estereoselectividad<sup>14</sup>.



En el caso anterior la misma reacción tiene lugar sobre el mismo tipo de grupo funcional, pero puede tratarse de dos grupos funcionales distintos con reactividades similares hacia un determinado reactivo; por ejemplo, la reducción de ésteres y cetonas ocurre simultáneamente si el agente reductor es  $\text{LiAlH}_4$ , pero sólo se reduce la cetona si se emplea  $\text{NaBH}_4$  (ver Capítulo 3).

### 1.3. Estrategias generales para planificar una síntesis

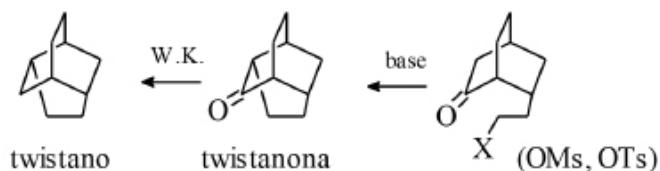
Independientemente del tipo o tipos de síntesis que se desea ejecutar, hay principios básicos que permiten desarrollar una o varias estrategias para lograr el producto final. Dentro de estas estrategias hay que considerar dos aspectos:

1. La construcción del esqueleto: anillos, cadenas y ramificaciones.
2. La introducción e interconversión de los grupos funcionales.

Ambos aspectos no son separables. Incluso en el caso de la síntesis de hidrocarburos saturados debe considerarse que una reacción química es un intercambio de cargas: una reacción sólo ocurre en un punto de la molécula en el cual existe, al menos temporalmente, una densidad electrónica tal que un reactivo positivo o negativo pueda interactuar. En los hidrocarburos saturados la polarización de los enlaces covalentes es tan pequeña que es difícil inducir en ellos alguna reacción y de ahí su nombre de parafinas (baja afinidad), es entonces necesario introducir “algo” que haga desigual la distribución de las cargas. Ese “algo” es un grupo funcional.

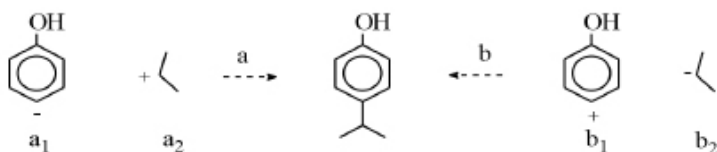
Por ejemplo, la conocida síntesis de Wurtz para obtener alcanos hace uso de cadenas funcionalizadas:  $2 \text{C}_2\text{H}_5\text{Br} + 2 \text{Na} \rightarrow \text{C}_4\text{H}_{10} + 2\text{NaBr}$ . Como puede deducirse, este método no es apropiado para obtener hidrocarburos con un número impar de átomos de carbono.

Los grupos funcionales pueden ser eliminados durante o después de la construcción del esqueleto carbonado. En el caso de la síntesis del twistano a partir de un derivado de [2.2.2]-bicyclooctano que requiere de dos grupos funcionales: uno es eliminado al formarse el tercer ciclo (es un grupo saliente) y el otro que actúa de activador del carbono vecino (el grupo CO) en la twistanona, que será posteriormente reducido.



En cuanto a la interconversión de los grupos funcionales es un hecho que en *la práctica cualquier grupo puede ser transformado en otro, lo que importa es disponer de la información*. Esta es una aserción del *Principio de Corey*<sup>15</sup>. Corey y colaboradores pusieron a punto un programa de síntesis asistida por computadora, sugirieron algunas directrices al examinar la molécula a sintetizar, que llamaron “molécula blanco” (*target molecule*). Tales directrices son igualmente aplicables a las síntesis planificadas de la manera convencional. Según Corey:

1. *Los elementos de un problema sintético no son separables*; es decir, los grupos funcionales no pueden tratarse independientemente de la cadena ni de la quiralidad. Además se debe tener presente las interacciones entre sustrato-sustrato, sustrato-reactivo(s) y reactivo(s)-reactivo(s).
2. En la elaboración de los caminos sintéticos deben reconocerse *fragmentos claves* o *sintones* que pueden juntarse por reacciones conocidas o factibles. Estos segmentos claves son fragmentos iónicos que pueden o no existir como tales, pero que en todo caso deben poder remplazarse por reactivos que los produzcan. Por ejemplo, para sintetizar la molécula de *p*-isopropilfenol pueden combinarse dos pares de segmentos:  $a_1$  y  $a_2$  ó  $b_1$  y  $b_2$ .



La alternativa a es la apropiada, ya que involucra fragmentos iónicos reemplazables por reactivos con los cuales se propicia el ataque electrofílico del reactante representado en  $a_2$  sobre un sistema aromático rico en electrones representado en  $a_1$ .

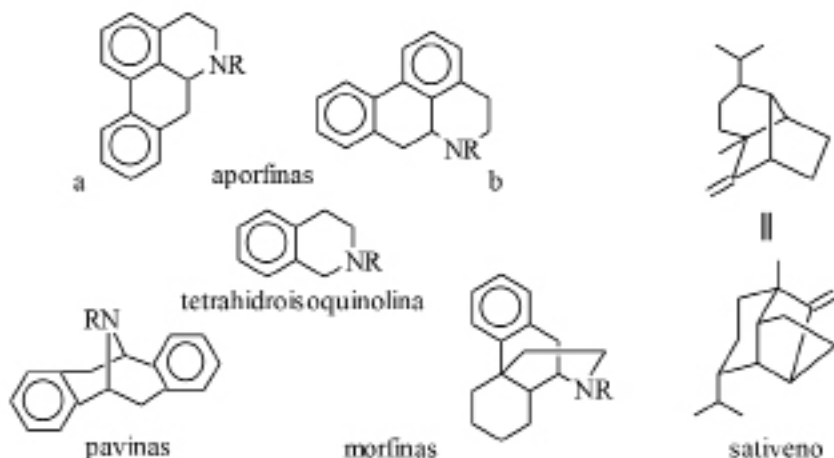
3. Puede generarse *varias vías alternas*, pero el material de partida de los diversos caminos debe ser asequible. Existen criterios variables, no excluyentes, para escoger una determinada ruta sintética y estos criterios pueden agruparse en los siguientes:
  - 3.1. Que la probabilidad de alcanzar el cambio deseado en cada paso sea elevada, es decir, que haya pocas reacciones competitivas. Esto se logra eligiendo reactivos selectivos que inducen síntesis selectivas.
  - 3.2. Debe descartarse en lo posible, las rutas donde uno o más pasos sean aleatorios o el rendimiento sea muy bajo, en consecuencia, se seleccionarán aquellas rutas en las cuales el alcance y el mecanismo de las reacciones de los pasos particulares sean bien conocidos.
  - 3.3. Debe existir continuidad en la secuencia de las reacciones, de modo que un paso sintético permita simplificar el (o los) próximo(s). Debe entonces preferirse grupos *funcionales latentes* a los *grupos protectores*, ya que estos últimos requieren de pasos adicionales en la síntesis. Un grupo funcional es latente si se comporta de manera similar pero con diferente reactividad, al grupo funcional clásico. Por ejemplo, una enamina o un enol, son grupos carbonilo latentes. Un grupo protector es una modificación transitoria de un grupo funcional por lo que éste puede ser regenerado, por ejemplo un cetol es protector del  $-C=O$ . (Ver Capítulo 5).

## 1.4. Elaboración de un plan de síntesis

Elaborar un plan de síntesis requiere de varias tácticas. Estas pueden resumirse como:

### 1.4.1. Detallar la estructura de la molécula a sintetizar

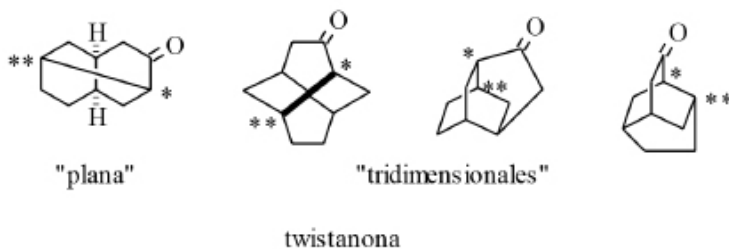
Es obvio que las estructuras químicas deben ser representadas (dibujadas) lo más claramente posible y para ello los modelos moleculares son de gran ayuda. También es aconsejable “mirar” el compuesto en cuestión desde varios ángulos y dibujarlos (no solamente desde el más obvio), para reconocer fragmentos familiares en una estructura compleja. Un ejemplo sencillo es el reconocer una tetrahidroisoquinolina en las estructuras de alcaloides de aporfinas, morfina y pavinina que se señalan abajo. Nótese que en la representación tradicional, **a**, de la aporfina, la porción de isoquinolina es directamente reconocible, no así en la representación **b**. Las representaciones “no tradicionales” como la **b** deben también ser consideradas.



Esto es particularmente importante en compuestos policíclicos alifáticos y para ilustrarlo se muestran dos representaciones del

sativeno (hay muchas otras dependiendo del ángulo de observación). Para dibujarlas es aconsejable apoyarse en los modelos moleculares.

La representación tridimensional juega un papel importante porque permite ver las relaciones espaciales entre grupos que interactúan, impedimentos estéricos, cambios conformacionales y posibilidades de reacciones. Esto es particularmente útil al tratarse de moléculas policíclicas alifáticas. Por ejemplo, la twistanona está representada en una forma plana y en tres tridimensionales adicionales a la dibujada en la sección anterior. (Los asteriscos indican el mismo carbono en las diferentes representaciones).



En las imágenes tridimensionales de la twistanona es posible visualizar, al menos en principio, que un átomo alfa a un grupo carbonilo, indicado como \*, está conectado con un carbono indicado como \*\* y es posible observar la cercanía de estos carbonos. Sin embargo, en la grafía plana tal proximidad no es obvia.

Este tipo de análisis no sólo sirve para planificar el modo de preparación de un compuesto, sino además es un instrumento valioso para resolver otros problemas de química orgánica: mecanismos de reacción, asistencia de grupos vecinos, características espectroscópicas, propiedades físicas, etc., de las moléculas.

En resumen, al analizar una estructura debe considerarse:

- La existencia de simetría real o potencial.

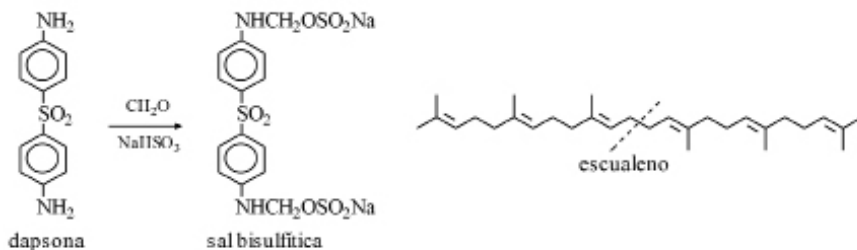
- Los grupos funcionales reales y latentes así como su reactividad.
- El esqueleto carbonado: anillos, cadenas, ramificaciones.
- La estereoquímica: centros quirales, conformación, configuración, efectos de proximidad, etc.

### 1.4.2. La simetría estructural

Hay dos clases de simetría (no se trata aquí de reconocer la quiralidad de una molécula):

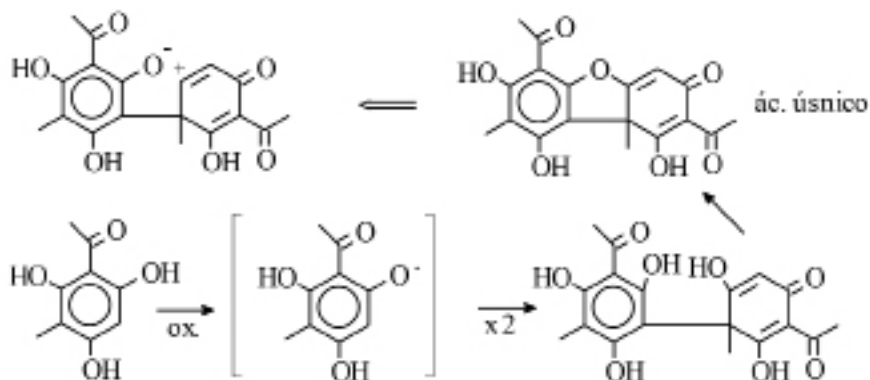
*Simetría Real*: cuando la molécula está conformada por dos unidades idénticas. Una molécula de simetría real no necesariamente se sintetiza por unión de los dos fragmentos idénticos, como en el caso de las síntesis de Wurtz. Por ejemplo, en la síntesis de la dapsona, cuya sal bisulfítica se usa en el tratamiento de la lepra, los dos fragmentos iguales están unidos por un átomo común de azufre por los que será necesario disponer de un reactivo que lo contenga y otro con la misma cadena que no lo contenga. La síntesis consiste en hacer reaccionar el ácido sulfanílico protegido en el grupo amino, con anilina igualmente protegida, seguida por desprotección de los grupos amino.

Otro ejemplo de simetría real es el escualeno. De hecho, su biosíntesis implica la unión de dos fragmentos iguales (el geranilpifosfato). En este caso en la síntesis se utiliza un fragmento central de 8 átomos de carbono (2,7-octanodiona) que se acopla por ambos extremos a una cadena de 11 carbonos<sup>16</sup>.

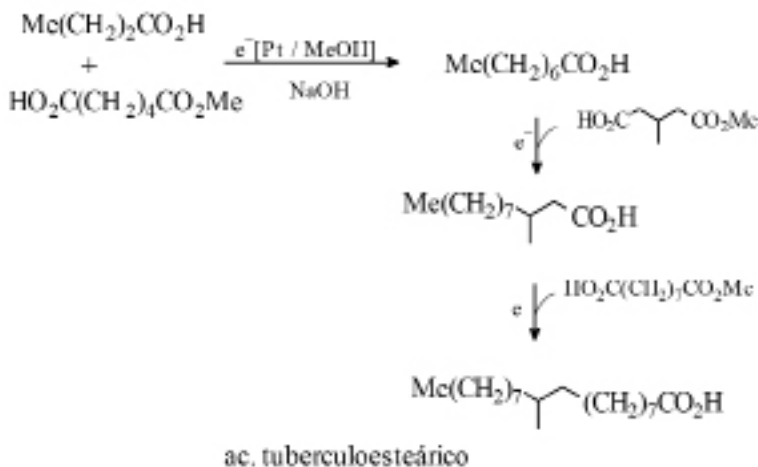




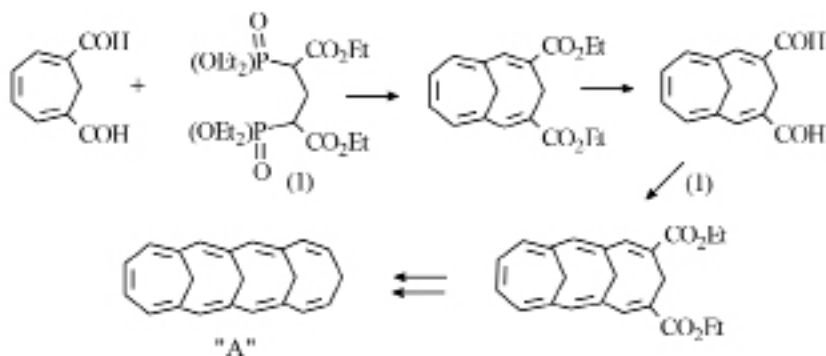
*Simetría Potencial:* se observa si al desconectar un determinado enlace se tiene una estructura simétrica o dos fragmentos sintéticamente equivalentes. Es el caso del ácido úsnico. De hecho, el ácido úsnico se obtiene por oxidación con  $K_3[Fe(CN)_6]$  del 2, 4, 6-trihidroxi-5-metilacetofenona<sup>17</sup>.



Los procesos reiterativos (ver arriba) son particularmente importantes en la construcción de moléculas con simetría real o potencial. Por ejemplo en el ácido tuberculoesteárico se reconocen dos fragmentos  $C-(CH_2)_7$ , unidos a un  $CHCH_3$ . Por ello Linstead en 1951 utilizó reiterativamente la síntesis de Kolbe para la construcción de la molécula<sup>18</sup>.



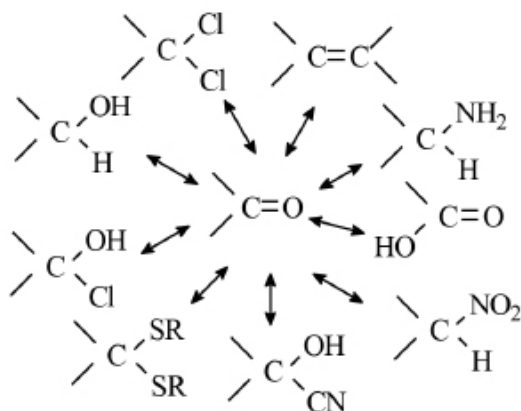
Otro compuesto simétrico es el anuleno (A) (abajo indicado) y su síntesis dio buenos resultados utilizando el proceso reiterativo en una reacción de Wittig modificada<sup>19</sup>.



### 1.4.3. Grupos funcionales y esqueleto carbonado

A excepción de los hidrocarburos, las moléculas orgánicas siempre contienen grupos funcionales y su posición debe ser considerada para planificar rutas sintéticas. Pero otros grupos que no forman parte de la molécula a sintetizar pueden ser necesarios para construir el esqueleto actuando como: a) activadores de posiciones (p. ej. el grupo carbonilo de la twistanona) en cuyo caso deben ser eliminados una vez lograda la reacción, o b) grupos salientes para introducir una cadena (p. ej. en la síntesis convergente del bisaboleno (Sección 1.2.6) y aquí el grupo se elimina al formarse la cadena. Por razones de economía es preferible combinar ambos tipos de grupos funcionales para lograr una molécula con funcionalidad integral.

Los grupos funcionales son generalmente interconvertibles como se indicara antes (principio de Corey) y esto se conoce como *equivalencia de funcionalidad*. Por ejemplo, los alcoholes secundarios pueden ser convertidos en cetonas para propósitos sintéticos, una muestra de tales interconversiones se observa en la figura.



Los grupos funcionales pueden ser clasificados de acuerdo a su capacidad de estabilizar cationes, aniones o radicales. Por ejemplo, un grupo CO estabilizará un anión en el carbono vecino, un NO<sub>2</sub> estabilizará un anión en el carbono geminal; un éster tosilato, haluro o alcohol alílico son indicativos de un ion carbonio, etc.

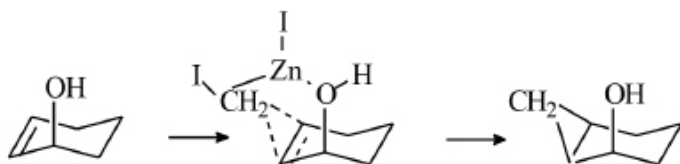
La interconversión de grupos funcionales reales, latentes o potenciales y su utilidad sintética, tanto para construir el esqueleto, introducir ramificaciones o introducir funcionalidades propias de la molécula, debe ser considerada dentro del contexto global del problema sintético. Hay varios textos que tratan de tales interconversiones y un compendio clásico apropiado lo constituye la obra de Harrison y Harrison: *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley, 1973.

#### 1.4.4. Estereoquímica

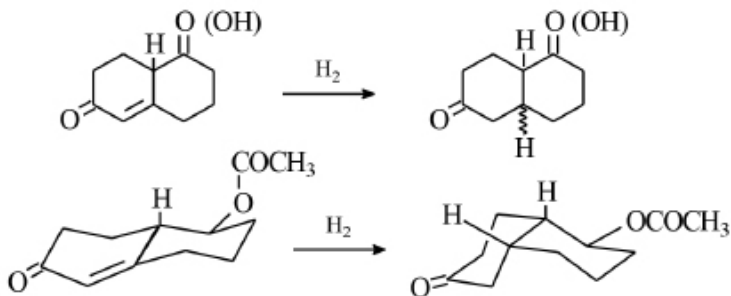
El control de la estereoquímica de los productos es el punto álgido de las síntesis asimétricas y los problemas involucrados son propios de cada caso. Sin embargo, en ocasiones es posible simplificar el proceso si se parte de unidades estructurales en las cuales todos los centros quirales tienen una estereoquímica preformada con la configuración apropiada y las reacciones no involucran ataques a

esos centros. Este es el caso de la síntesis de polipéptidos a partir de aminoácidos con una configuración determinada.

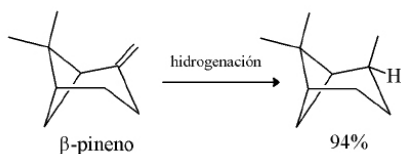
Como se indicó antes, grupos funcionales vecinos (y a veces alejados) al centro de reacción pueden controlar la estereoquímica de un centro quiral que se está formando. Un ejemplo es la síntesis de Simmons-Smith que implica la formación de un ciclopropano por adición de un  $\text{CH}_2$  a una olefina, la cual es estereoselectiva sobre uno de los lados del doble enlace, si hay un grupo hidroxilo cercano que fije la posición de la especie atacante.



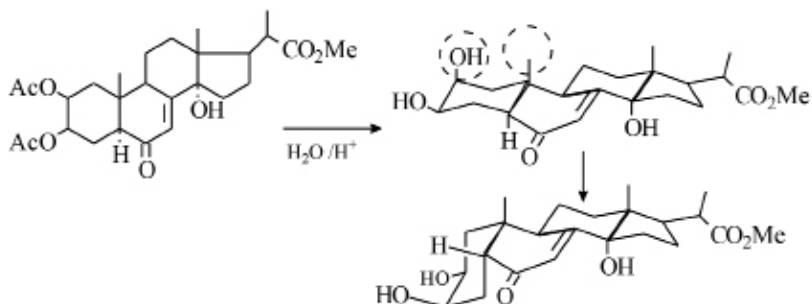
Aun los centros quirales más alejados pueden dirigir la entrada de un reactivo. En la decalona o en la hidroxicetona insaturada indicadas abajo, no es posible reducir por hidrogenación catalítica ( $\text{H}_2/\text{Pt}$ ), estereoselectivamente el doble enlace  $\text{C}=\text{C}$ . Sin embargo, el acetato correspondiente se hidrogena por la cara beta. Aunque la explicación no es directa, aparentemente el acetato actúa anclando el catalizador (tal vez por adsorción sobre la superficie) por el mismo lado que transfiere el hidrógeno y la cetona resultante tiene la fusión de anillos de la *cis*-decalina.



Los efectos estéricos son importantes en la reducción del doble enlace del  $\beta$ -pineno. Este con  $\text{PdSO}_4$  y  $\text{NaBH}_4$  en etanol produce un 94 % del compuesto con el nuevo metilo en posición  $\beta$  indicando la entrada del hidrógeno por la cara  $\alpha$ , menos impedida.



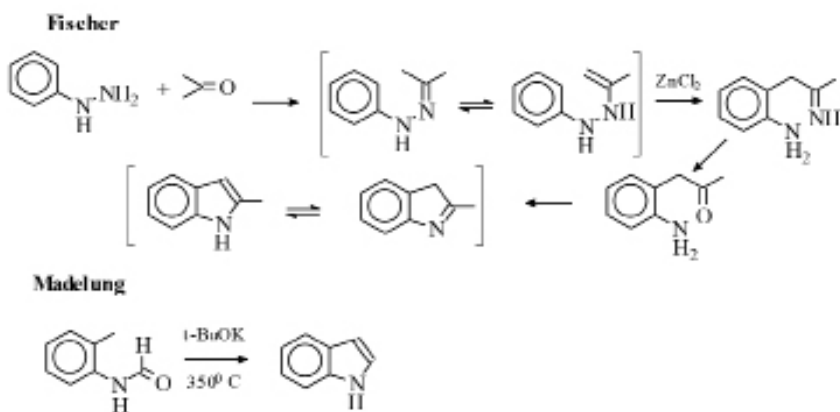
Los efectos de proximidad que producen la interacción 1,3-diaxial del -OH en C2 y del metilo en C10, son los responsables de los cambios conformacionales. Aun en condiciones muy suaves, ciertas moléculas esteroidales como los derivados de ecdisonas (hormonas de insectos) la fusión de los anillos A y B *trans* (más estable) se convierte a la *cis* (menos estable) en 0,33 %  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en agua-metanol.



### 1.4.5. Conocer los antecedentes químicos

Es sin duda de extrema importancia el conocimiento del comportamiento químico de la molécula blanco bajo diferentes condiciones, pues por el principio de reversibilidad microscópica, es posible inferir cuáles pueden ser las condiciones para su formación. Así mismo es importante conocer de los trabajos de degradación y de los intentos de síntesis. En otras palabras: es necesario revisar exhaustivamente la literatura. Por ejemplo, si la molécula tiene un anillo

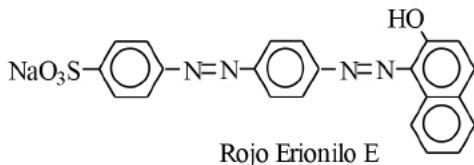
indólico se pensará en la conocida síntesis de Fischer o de Madelung para su construcción. Sin embargo, ello no implica que no haya otros métodos, los cuales también deben ser revisados.



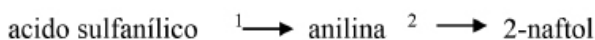
#### 1.4.6. Reconocer en la molécula grupos familiares de átomos

Una vez reconocido un grupo, se procede en sentido inverso al que se seguiría en el laboratorio para su construcción. Si nuestro blanco tiene éster, pensamos rápidamente en utilizar un alcohol y un ácido; para moléculas más complejas, se repite el proceso mental.

Hay dos aproximaciones de esta regla muy sencilla. Una surge de la *asociación directa* como en el caso anterior: un ácido más un alcohol produce un éster. Esta asociación directa es también aplicable a moléculas cuya síntesis es de múltiples pasos. Sea el caso de la síntesis del colorante Rojo Erionilo E.



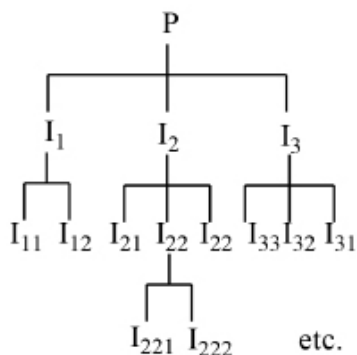
Analizando la estructura anterior se reconocen dos grupos diazo unidos a sistemas aromáticos y sabemos que el grupo diazo se genera por acoplamiento de una sal de diazonio sobre un sustrato aromático activado y, por otra parte, también sabemos que para que el acoplamiento sea efectivo la sal de diazonio debe estar en un anillo aromático que tenga grupos atractores de electrones que aumentan su electrofilicidad. Como conclusión, la preparación del Rojo Erionilo E implicará la formación de la sal de diazonio del ácido sulfanílico (*p*-aminobenzenosulfónico), la cual atacará la posición 4 de la anilina y el compuesto formado deberá ser diazotado y la sal de diazonio reaccionará con el 2-naftol. En el lenguaje de los colorantes esta secuencia se indica como:



*Los números 1 y 2 indican la secuencia de las reacciones de diazotación*

En resumen, el método de asociación directa reconoce una serie de precursores o intermediarios  $I_p$ , que originan la molécula P y que corresponden a sustancias químicas disponibles o potencialmente asequibles y se la tipifica como la *retrosíntesis*  $P \rightarrow I_1 \rightarrow I_2 \rightarrow I_3, \dots$

Otro método empleado es el *logístico* que analiza el conjunto lógico de estructuras que pueden convertirse al producto final en una sola operación. Cada una de esas estructuras a su vez, puede provenir de varios precursores y así, sucesivamente. Esto se conoce como *árbol de síntesis* y permite evaluar las ventajas de cada camino.



No hay que confundir estas aproximaciones con los tipos de síntesis: lineales y convergentes.

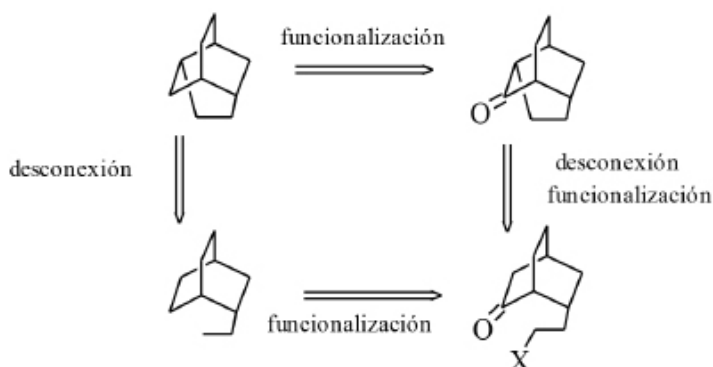
Ambas aproximaciones son aplicables a cualquiera de los dos tipos de secuencias sintéticas. La mayoría de las síntesis emplean el criterio de la asociación directa, aunque el método logístico es más amplio, pero requiere de más conocimientos e imaginación. El método logístico es el fundamento de las síntesis asistidas por computadoras. Tomar en consideración todos los posibles caminos puede resultar largo y engorroso, inclusive con la ayuda de sistemas de computo; sin embargo, un químico mentalmente puede deducir o eliminar posibilidades y acortar el número de posibles intermediarios.

#### 1.4.7. Generar los sintones

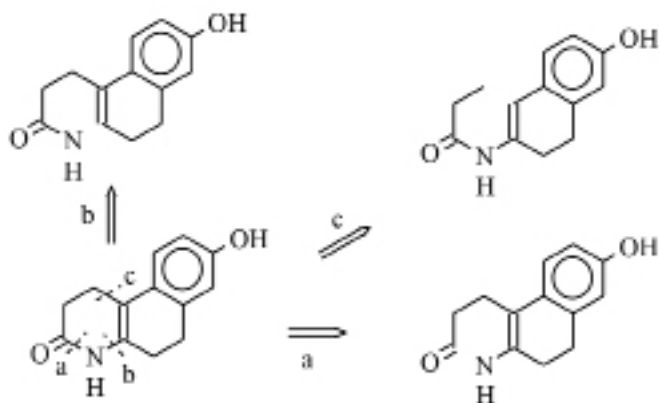
En el aparte anterior se dedica a la ubicación de fragmentos familiares y los posibles precursores y para ello hemos *desconectado la molécula blanco*. En el caso de un éster reconocimos los precursores en un fragmento derivado de un alcohol y otro derivado de un ácido. Estos fragmentos son los sintones y el proceso se conoce como *retrosíntesis*, que supone la *desconexión* de enlaces. Estas desconexiones no son independientes del manejo de los grupos funcionales y, por ello, hay que reconocer grupos funcionales presente o potenciales como se indicó arriba.

A veces las desconexiones sólo se pueden efectuar si previamente se ha funcionalizado un sitio específico de la molécula y esto es particularmente cierto para hidrocarburos. La funcionalización y la desconexión pueden ser procesos mentalmente independientes o tener lugar simultáneamente y esto se ilustra de nuevo en la desconexión de un enlace del twistano. Lo importante es reconocer que el compuesto tricíclico se formará a partir de la bicicloetona que posee una cadena con un sustituyente apropiado y ubicado convenientemente.





Si en la molécula ya existen grupos funcionales, hay que analizar si éstos representan puntos de desconexión. Por ejemplo, en la estructura indicada abajo, la lactama puede ser un punto vulnerable y la fractura por **a**, **b** y **c** origina los primeros sintones a partir de los cuales, en principio, es posible reconstruir la molécula. No así el enlace C-OH fenólico, cuyo rompimiento no altera el esqueleto carbonado. Por supuesto que también son posibles otras desconexiones.



A este punto vale la pena refrescar los términos comúnmente empleados en estos análisis:

1. *Desconexión*: un proceso mental en el cual se rompen enlaces y la molécula se hace cada vez más pequeña, hasta llegar al material de partida.

2. *Retrosíntesis*: un proceso mental inverso a la síntesis para el cual se emplea la desconexión.
3. *Sintón*: un fragmento que no tiene existencia real que es producido por una desconexión: es una unidad estructural relacionada a posibles operaciones que conduzcan a la molécula deseada.
4. *Equivalente sintético*: un reactivo que tiene las características estructurales del sintón.
5. *IGF*: la interconversión de grupos funcionales que hace posible el proceso de desconexión.

## 1.5. Retro-espectrometría de masas

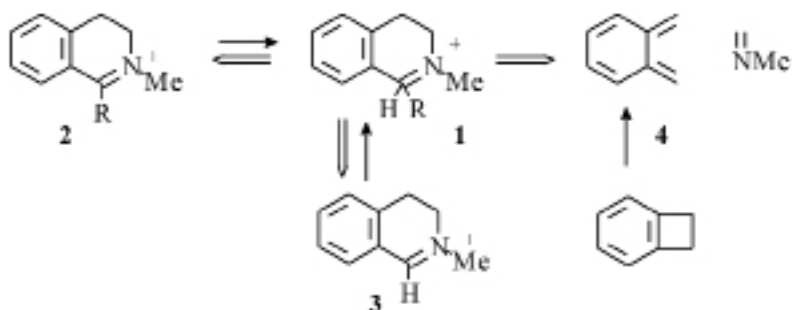
El espectro de masas de un compuesto orgánico da dos tipos de información: el peso y la fórmula molecular del compuesto y, frecuentemente, permite determinar su estructura molecular por comparación del patrón de fraccionamiento del compuesto con aquel de una muestra auténtica o intuir la estructura a través de los fragmentos que se generan en el espectrómetro de masas<sup>20</sup>.

La fragmentación de una molécula resulta del rompimiento de los enlaces y es similar a las reacciones de degradación química. Por ejemplo, el ciclohexeno se degrada por reacción retro Diels-Alder y origina dos moléculas: butadieno y etileno. En el espectrómetro de masas se observan los dos mismos fragmentos. Esta observación ha sido utilizada por Kametani<sup>21</sup> como herramienta para diseñar la síntesis de algunos alcaloides.

Los fragmentos en espectrometría de masas pueden interpretarse como sintones y, ya que en el proceso de fragmentación se rompen primero los enlaces más débiles, los mismos son los que pueden formarse más fácilmente.

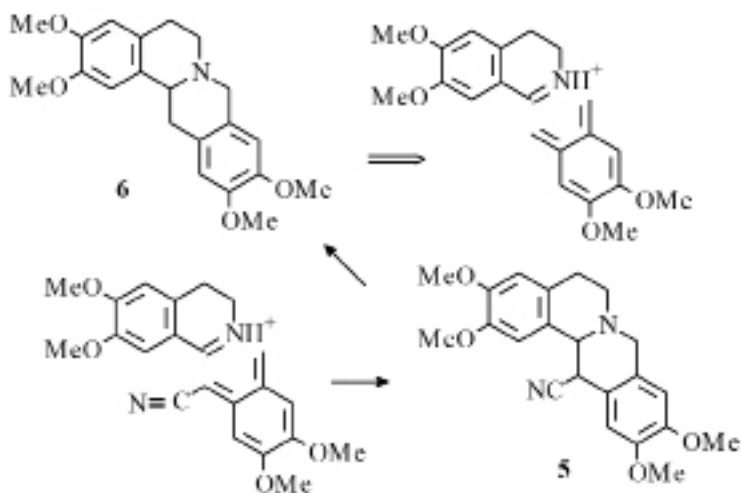
Como ejemplo se ilustra la utilización de esta herramienta en la síntesis de la 1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-metilisoquinolinas sustituidas por un grupo alquilo en C-1, (1). El espectro de masas de tales compuestos muestra iones correspondientes a los fragmentos 2 y 3 que se forman por pérdida del sustituyente en C-1 o de un hidrógeno a partir del ion molecular, además del ion 4, que se forma en una retro Diels-Alder.

La hidrogenación de las sales de 1-alkil-3,4-dihidroisoquinolinas cuyo catión es 2, es el método más común para la síntesis de compuestos como 1. Otro método frecuente es la alquilación con reactivos de Grignard de cationes como 3, en este catión se observa una equivalencia de funcionalidad: una enamina ( $-C=N$ ) es un grupo  $-C=O$  en potencia.



Se conoce que los dienos como 4 pueden generarse por calentamiento del benzociclobutano y con este conocimiento se desarrolló la síntesis del alcaloide xilopina.

En el acoplamiento Diels-Alder se activó el dieno con el grupo ciano y en esta reacción se obtuvo la 13-cianoxilopina con 80 % de rendimiento 5 y la reducción con  $\text{LiNH}_2/\text{NH}_3$  produjo la xilopina 6 con un 85 % de rendimiento.



Varias otras estructuras han sido sintetizadas con la asistencia de su comportamiento en espectrometría de masas, sin embargo esta técnica debe entenderse sólo como un método auxiliar para la planificación de una síntesis.

## REFERENCIAS

1. a) R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 762, 1917; b) R. Willstätter, *Ann.*, **326**, 1, 1903.
2. J. ApSimon (Ed), *The Total Synthesis of Natural Products*, vol 2, pag. 483, Wiley-Interscience, 1973.
3. M.A. McKerver, *Chem. Soc. Rev.*, **3**,(4), 497, 1974; b) R. Bingham y P. Schleyer, *Chemistry of Adamantanes, Topics in Current Chemistry 18*, Springer-Verlag, 1971.
4. H.W. Whitlock Jr., M.W.Siefken, *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 4929, 1968.
5. D. Brewster, M. Myers, J. Ormerod, P. Otter, A. Smith, M. Spinner y S. Rurner, *JCS, Perkin-I*, 2796, 1973.
6. S. Turner, *The Design of Organic Synthesis*, Elsevier, 1976.
7. M. Tahara, M. Shimagaki, S. Ohara y T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, 170, 1973.

8. a) W. Cherney y H. Herzog, *Microbial Transformations of Steroids. Handbook*. Academic Press, 1967; b) H. Iizuka y A. Naito, *Microbial Transformations of Steroids and Alkaloids*, University of Tokio Press, 1967.
9. a) *Terpenoids and Steroids, Specialists Periodical Reports, Chem. Soc.*, vol. 2, pag. 79, 1972; b) *ibid*, vol. 3, pag. 108, 1973.
10. a) G.L. Hodgson, D.F. McSweeney y T. Money, *J.C.S. Chem. Comm*, 766, 1971; b) *ibid*, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 3683; c) N. Hikino, N. Suzuki y T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, **19**, 87, 1971; d) J. ApSimon (Ed), *The Total Synthesis of Natural Products*, vol 2 pag. 237, Wiley-Interscience, 1973.
11. Tse-Lok Ho, *Tactics of Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, pag. 17, 1994.
12. P.R. Ashton, G.R. Brown, D. Giuffida, F.H. Kehnke, J.P. Methias, A.M.Z. Slavin, D.R. Smith, J.F. Stoddart, D.J. Williams, *J. Amer. Chem. Soc.*, **114**, 6330, 1992.
13. E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal y G.A. Morrison, *Conformational Analysis*, Interscience, N.Y, 1965.
14. D. Marcano y E. Canestrari, *Acta Cient. Venez.*, **28**, 207, 1977.
15. I.T. Harrison y S. Harrison, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley-Interscience, 1973.
16. J.W. Conforth, R.H. Conforth y K.K. Mathew, *J. Chem. Soc.*, 2539, 1959.
17. D.H.R. Barton, A.M. Delflorin y O.E. Edwards, *J. Chem. Soc.*, 530, 1956.
18. R.P. Linstead, J.C. Lunt, B.C.L. Weedon, *J. Chem. Soc.*, 1130, 1951.
19. D. Vogel, H.M. Deger, J. Sombroek, J. Pal, A. Wagner y J. Lex, *Angew. Chem. Inter. Ed. Engl.* **19**, 41, 1980.
20. A.M. Urdaneta, *Rev Soc. Venez. Quim.*, **20** (3), 19, 1997.
21. T. Kametani, *Acc. Chem Res.*, **29**, 319, 1975.



## CAPÍTULO 2

### EL MÉTODO DE DESCONEXIÓN

#### 2.1. Introducción

Desde el punto de vista práctico, la desconexión definida en el capítulo anterior, es un proceso mental que consiste en suponer la reacción inversa a la formación de un enlace y como extensión, intuir la síntesis de la molécula deseada. Por esta razón el método de desconexión se conoce como “retrosíntesis” y se representa con flechas vacías ( $\Rightarrow$ ) en sentido contrario a la síntesis que se expresa con flechas sólidas ( $\leftarrow$ ). El principio de reversibilidad microscópica ayudará a escoger el camino apropiado para las reacciones inversas de las síntesis correspondientes.

En un proceso de retrosíntesis vamos desde la “molécula blanco” a los posibles intermediarios desconectando enlaces covalentes como si se tratara de reacciones iónicas y repitiendo el proceso hasta llegar al material de partida. Los fragmentos o *sintones* (especies cargadas) que se originan en las desconexiones sucesivas son cada vez más pequeños y para que tales fragmentos sean válidos, deben poder unirse por alguna reacción química, teniendo en cuenta que los enlaces covalentes se forman a través de tres grandes grupos de reacciones: *condensaciones* (que incluyen adiciones y sustituciones nucleófilicas y electrofílicas), *reacciones pericíclicas* y *rearréglos*.

En las desconexiones separamos apéndices (grupos funcionales, ramificaciones o cadenas laterales), reducimos el tamaño de la cadena principal, reducimos el número de anillos, reducimos el tamaño de los anillos y para todos estos procesos mentales siempre se toma en cuenta cómo se forman los enlaces que se desconectan.

Se indicó antes que las desconexiones no eran procesos separables de los grupos funcionales; de hecho, las desconexiones son consecuencia de los grupos presentes en la molécula. Si en una molécula no hay grupos funcionales, por ejemplo en un hidrocarburo saturado, es necesario “introducirlas” mediante un proceso mental, antes de efectuar la desconexión. Esto originará un intermediario precursor de la molécula a sintetizar y por ello es necesario conocer cómo eliminar ese grupo funcional para lograr el producto final.

Volviendo al ejemplo del twistano (un hidrocarburo) del capítulo anterior, se observa que el precursor inmediato es la twistanona (una cetona), ya que permite la desconexión por un carbono alfa al CO y, por tanto, la conexión (formación de enlace) se cumplirá a través de una condensación. Para eliminar el grupo carbonilo puede utilizarse la reducción de Wolf-Kishner ( $\text{CO} \rightarrow \text{CH}_2$ ).

Al desconectar se generan intermediarios. Tales intermediarios pueden ser propuestos como los reactivos precursores (moléculas o iones) o es posible proponer primero los *sintones* y a partir de éstos, deducir los reactivos.

Hay varias *recomendaciones generales* que rigen los procesos de retrosíntesis.

- Como primer punto, las desconexiones deben generar sintones traducibles a reactivos con los cuales la reacción de síntesis es factible.



- Desconectar por átomos comunes o estratégicos. Esto trae como consecuencia lógica la reducción del número de anillos, de apéndices o ramificaciones y la alteración del tamaño de los anillos. Como corolario, es recomendable desconectar por un enlace del carbono más ramificado.
- Identificar los ciclos: tamaño y naturaleza (carbocíclicos o heterocíclicos).
- Desconectar por enlaces C-heteroátomos, lo que simplifica las funcionalidades especialmente para la desconexión de dos grupos sobre el mismo carbono, incluyendo los RCO.X.
- Añadir grupos funcionales activadores y convertir grupos funcionales en aquellos basados en oxígeno ( $-C=O$ ,  $-COH$ ,  $-COR...$ )
- Si en una molécula hay grupos funcionales lábiles éstos deben ser introducidos al final del proceso de síntesis por lo que serán los primeros en desconectarse.
- Detectar alguna simetría en la molécula bajo análisis, ello facilitará en la síntesis, la introducción de ramificaciones: debe desconectarse por el átomo simétrico.
- Identificar la relación 1,n (1,1; 1,2; 1,3;...) de los grupos funcionales.

Para facilitar las desconexiones, puede manejarse los sintones como especies cargadas e ir paulatinamente rompiendo un enlace a la vez. En cada proceso se generan dos sintones con carga contraria por cada enlace roto y habrá entonces dos alternativas: si el enlace A-B se rompe, las combinaciones posibles serán  $[A^+ \text{ y } B^-]$  o  $[A^- \text{ y } B^+]$ . La selección de la alternativa apropiada depende de la factibilidad de ubicar cada sintón en un reactivo particular, de modo que al reaccionar con el reactivo que contiene el sintón pareja produzcan el enlace esperado con una buena conversión (proceso fácil, alto rendimiento, estereoquímica apropiada, etc.).

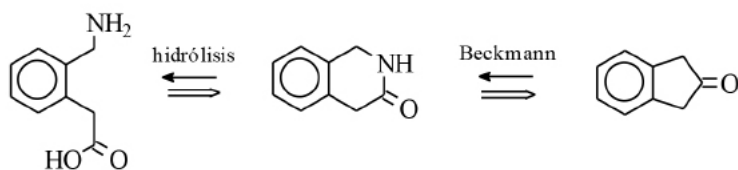
Si se considera que para una molécula blanco hay varios enlaces que pueden romperse como primeras desconexiones, cada desconexión originará sintones que le son propios (algunos fragmentos pueden repetirse en dos o más desconexiones, aun cuando éstas ocurran en el mismo nivel). Es así como el árbol de síntesis no es sino una representación del proceso de desconexión total de la molécula. Como el proceso de desconexión tiene rutas preferidas, las cuales son aquellas generalmente consideradas para fines sintéticos, serán esas mismas rutas las seleccionadas en el árbol de síntesis.

Los sintones pueden ser tan grandes como la molécula blanco menos un protón o tan pequeños como un protón, todo depende del enlace que se rompa y, por supuesto, a medida que el nivel de desconexión se acerque a los productos de partida, los fragmentos serán más pequeños.

No solamente las desconexiones son importantes en el establecimiento de la ruta sintética apropiada, a veces es necesario recurrir a las reconexiones, y en este proceso se basa la recomendación de trabajar con anillos pequeños como precursores de macrociclos. Por ejemplo, la reconexión se aplica en la retrosíntesis del  $\alpha$ -cariofilenol (ver más adelante, sección 2.3.3).

Las reconexiones son particularmente útiles cuando hay rearreglos esqueletales. Si se reconocen dos grupos funcionales espacialmente cercanos y que puedan interactuar, es posible la reconexión por tales grupos funcionales, por ejemplo si se trata de un ácido y una amina separados por cinco carbonos es posible pensar en una lactama de seis miembros como su precursor, la cual a su vez tendrá una cetona de cinco miembros como precursor.

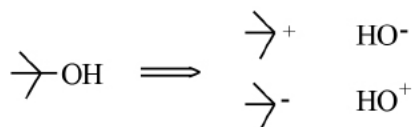
Siendo la generación de sintones un proceso mental, es frecuente obviar su representación en las retrosíntesis y sólo se indican las moléculas reaccionantes que los contienen como en el ejemplo a continuación.



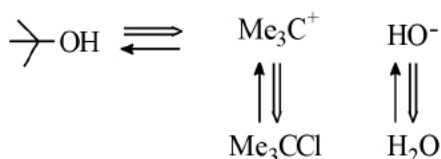
## 2.2. Desconexión carbono-heteroátomo

Una de las ventajas que ofrece la desconexión por enlaces carbono-heteroátomos es que permite reducir las funcionalidades: de un éster complejo se obtiene un sintón correspondiente al alcohol y uno al ácido carboxílico y a su vez, de ser necesario, el alcohol y el ácido deben ser sometidos a otro proceso de desconexión.

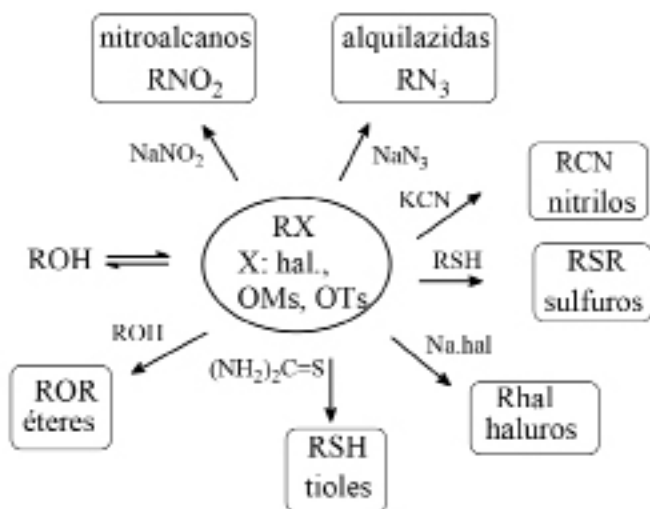
Aparte de reducir el número y complejidad de las funcionalidades, podemos utilizar las desconexiones por carbono-heteroátomos para visualizar la construcción de la cadena carbonada. Supongamos que deseamos sintetizar *ter*-butanol. Haciendo un análisis retrosintético comenzamos por desconectar el enlace C–O con lo que se generan pares de sintones, con cada una de las posibilidades, ver abajo. Entre ambas, la primera resulta obvia, ya que ubica una carga negativa sobre un átomo electronegativo y una carga positiva sobre un grupo *ter*-butilo.



Transformemos ahora los sintones en reactivos: el ion *ter*-butilo puede generarse a partir, por ejemplo, del cloruro, o del tosilato de *ter*-butilo (considerando el rompimiento alquílico del éster) y el HO<sup>-</sup> proviene de agua (o NaOH acuoso), por tanto las moléculas precursoras serán cloruro (o tosilato) de *ter*-butilo y agua.



Resumiendo, la desconexión C-X en compuestos alifáticos da un nucleófilo X<sup>-</sup> y un carbono electrofílico del cual el reactivo correspondiente puede ser preparado a partir de un alcohol utilizando una IGF para hacer más electrofílico al carbono lo que equivale a introducir un grupo saliente más eficiente que el grupo OH. Tales grupos son haluros, tosilatos (OTs: *p*-toluensulfonatos) o mesilatos (OMs: metanosulfonatos). A partir de estos derivados es posible preparar otros derivados, según se ilustra.

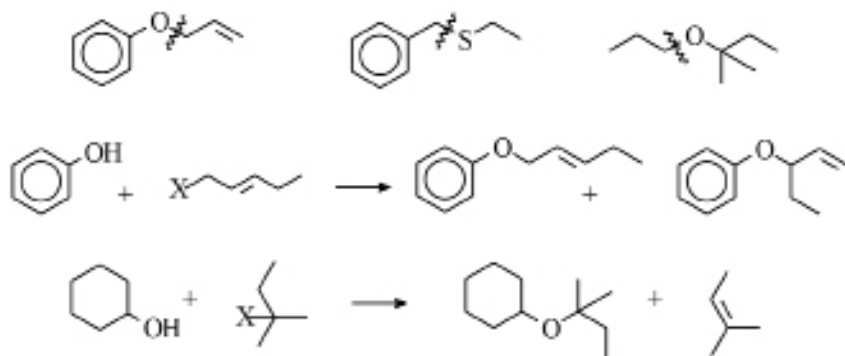


Por supuesto que las condiciones requeridas para la interconversión de heteroátomos (S<sub>N</sub>1, S<sub>N</sub>2, S<sub>N</sub>i) dependen de la naturaleza del esqueleto carbonado.

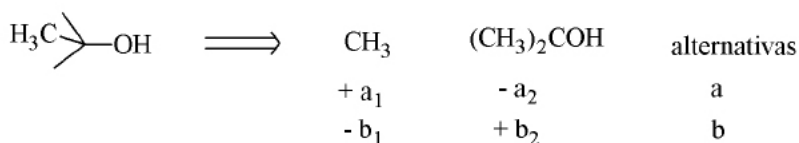
Los éteres, aminas sustituidas y sulfuros asimétricos (C-X-C) tienen dos posibles desconexiones y la selección dependerá de las

cadena. Por ejemplo, la desconexión apropiada de los éteres y sulfuros alquilfenólicos o de arilalquilaminas será aquella que origine el fenol, tiofenol o amina aromática, respectivamente, además de la cadena alquílica. En los derivados alquilbencílicos será aquella que genera el grupo bencilo.

Durante el proceso sintético de los derivados alílicos debe considerarse la posibilidad de rearrreglos y con aquellos de carbonos terciarios, la posibilidad de eliminaciones, por lo que a veces las desconexiones por los átomos más sustituidos no son apropiadas.



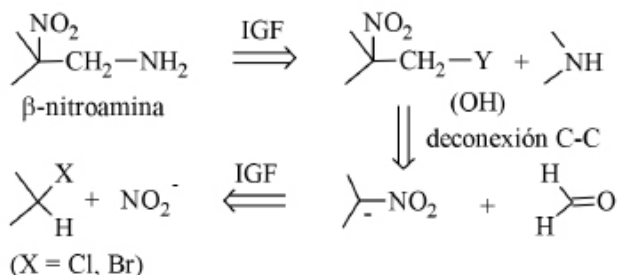
Aun para una molécula tan sencilla como alcohol *ter*-butílico hay otras vías de desconexión. Una de ellas es el rompimiento del enlace C-Me, ello generaría dos posibles alternativas: **a** coloca una carga negativa sobre un carbono que tiene un OH (**a2**), mientras que la posibilidad **b** coloca una carga positiva en el mismo (**b2**).



La vía **a** es poco probable, ya que es difícil ubicar un reactivo que responda al sintón **a2**, no así con **b2** el cual puede ser visto

como acetona protonada. Ambos fragmentos **b1** y **a1** son posibles y están representados por reactivos como LiMe y por MeCl, respectivamente. Aunque la alternativa de desconexión por el heteroátomo y, por ende, de síntesis, luce menos complicada que el rompimiento C-C por la vía **b**, ésta es también viable; así que para la selección de la síntesis prevalecerá la disponibilidad de los reactivos y la simplicidad del proceso sintético.

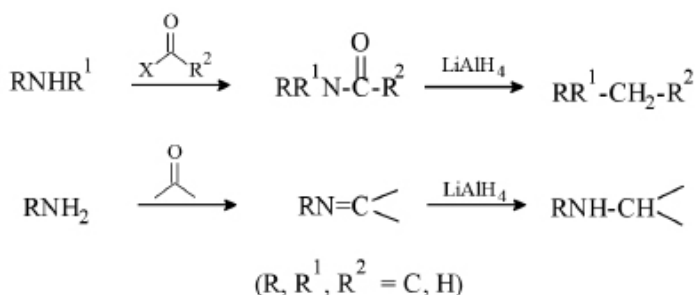
Entonces, no necesariamente la existencia de un heteroátomo implica comenzar la desconexión por el enlace C-X, además puede requerirse de IGF. Esto se ilustra con la retrosíntesis de la  $\beta$ -nitroamina según se indica.



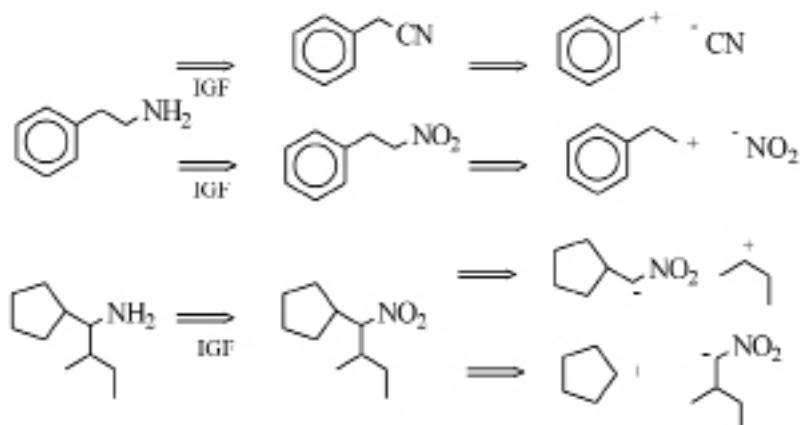
Un caso especial lo constituye el *análisis retrosintético* de las aminas. Para ello es necesario considerar cuáles son *métodos sintéticos* respectivos.

La alquilación directa de las aminas o del amoníaco, con un haluro de alquilo puede ser útil si el producto es menos reactivo que el sustrato, bien sea por razones estéricas o electrónicas. Si por el contrario, el producto es más reactivo ocurrirá la polialquilación. Así, una amina al tratarla con MeI produce la sal cuaternaria de amonio con tantos metilos como sea posible para satisfacer la tetracoordinación del nitrógeno. Como consecuencia, la desconexión N-Me es favorecida para las sales cuaternarias de amonio que tienen al menos un metilo sobre el nitrógeno.

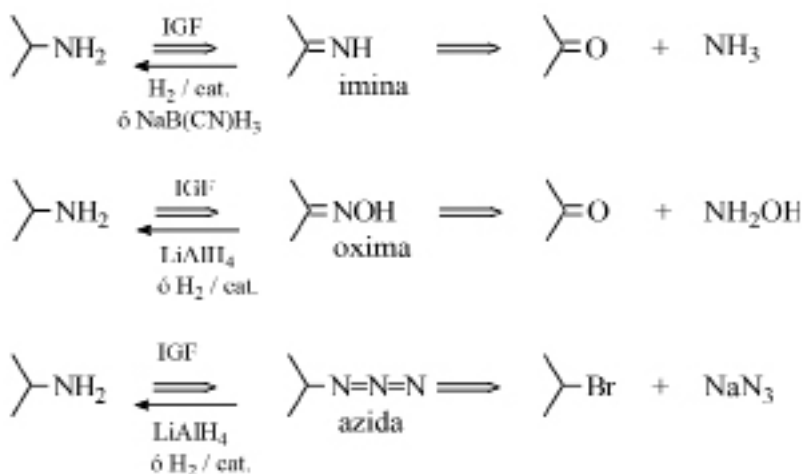
Para evitar el problema de polialquilación debe emplearse reactivos electrofílicos que conduzcan a derivados de aminas menos reactivos que el sustrato y éstos son: a) amidas (por reacción de la amina con cloruro de ácido) y b) iminas sustituidas en el nitrógeno (por reacción de la amina primaria con compuestos carbonílicos). Por reducción, ambos derivados se convierten en aminas secundarias; además, las amidas también pueden originar aminas terciarias. La reducción de las amidas siempre produce un grupo  $\text{CH}_2$  unido al nitrógeno y las iminas son apropiadas para obtener aminas secundarias con al menos un carbono  $\alpha$  ramificado.



Las aminas primarias se obtienen por reducción de un grupo ciano ( $\text{CN}$ ), nitro ( $\text{NO}_2$ ) o azido ( $\text{N}_3$ ), por lo que su desconexión debe comenzar por la IGF. Como los grupos ciano y nitro son activadores del carbono al cual están unidos (aumentan su carácter nucleofílico) es posible obtener aminas primarias ramificadas en el carbono que tiene el  $\text{NH}_2$ .



La reducción de las iminas ( $-C=NH$ ), oximas ( $-C=NOH$ ) y azidas ( $-C-N_3$ ) también produce aminas primarias, por lo cual en el análisis debe considerarse la IGF, ya que las dos primeras se obtienen por reacción con una cetona o un aldehído con amoníaco o hidroxilamina, respectivamente y la azida por la sustitución de un halógeno por un ion azido.



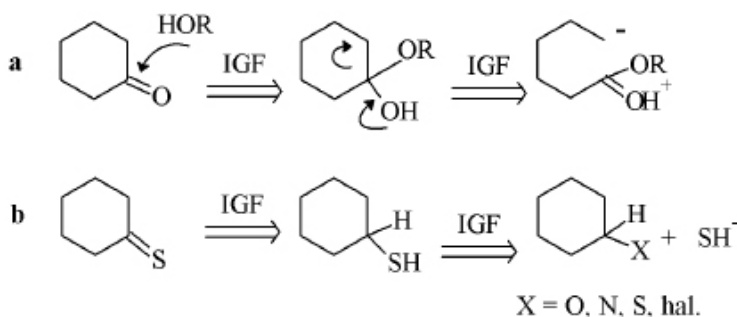
En las desconexiones carbono–heteroátomo, es necesario tomar en cuenta:

- si el heteroátomo está unido al carbono por un enlace sencillo o múltiple y
- si sobre el mismo carbono hay más de un heteroátomo y qué tipo de enlaces los une.

En el *primer caso* (un sólo heteroátomo unido por un enlace sencillo) la desconexión por un enlace sigma C-X es factible y en términos de sintones representa una IGF como por ejemplo en los casos ilustrados antes (alcohol *ter*-butílico o  $\beta$ -nitroamina, etc.). Además es posible desconectar por el enlace C-C geminal al heteroátomo (ver la desconexión del *t*-butanol).



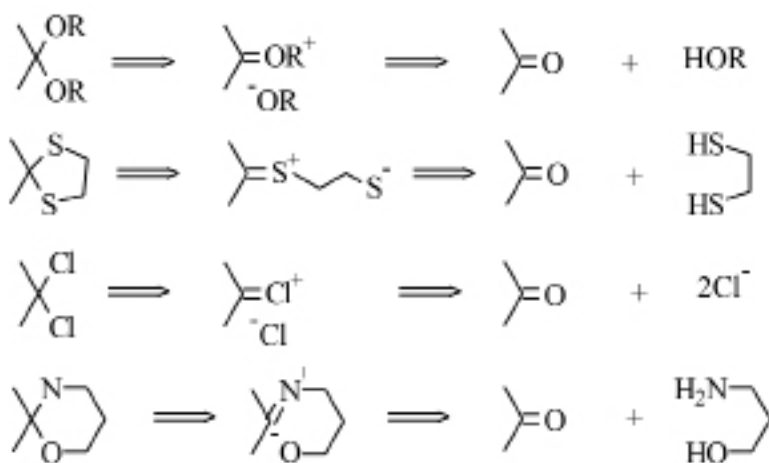
Si el heteroátomo está doblemente enlazado ( $C=O$ ,  $C=S$ ,  $C=N$ ), la desconexión requiere de una IGF previa y luego puede desconectarse por un enlace C-C geminal **a** o desconectar el nuevo enlace C-X del grupo generado por reducción **b**, ambas vías representan IGF.



Si el heteroátomo es nitrógeno el  $C=X$  formará parte de una imina, oxima, hidrazona o semicarbazona y debe considerarse al grupo carbonilo como su equivalente sintético (IGF). Si el enlace es  $sp$ , será un grupo ciano en cuyo caso es preferible desconectar por el C-C vecino, como se indicó en el análisis retrosintético de las aminas.

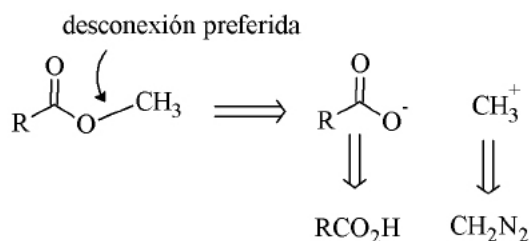
Si un heteroátomo está unido por un enlace sencillo a un carbono  $sp^2$ , como en enaminas ( $=C-NR_2$ ), enoles y fenoles ( $=C-OH$ ), éteres y ésteres enólicos ( $=C-OR'$  y  $=C-O.COR'$ ) y sus análogos azufrados, se trata de funciones equivalentes a un grupo carbonilo a través de IGF y deben manejarse como tales.

En el *segundo caso*: dos heteroátomos sobre el mismo carbono, iguales o diferentes, unidos ambos por un enlace  $\sigma$  puede considerarse de nuevo, como un equivalente sintético de un grupo  $C=O$ , por tanto la desconexión conducirá a un grupo carbonilo:



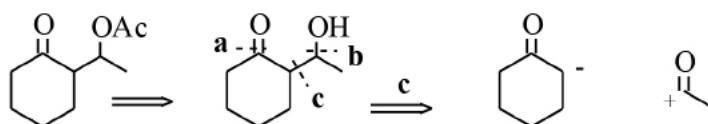
Si sobre el mismo carbono hay más de un heteroátomo O, N, S unidos por un enlace sencillo y uno doble (por ejemplo, ésteres, amidas, tioésteres), la desconexión del enlace  $\sigma$  implica una IGF: es la hidrólisis de un derivado de ácido carboxílico. En este caso hay que considerar el orden de reactividad de tales derivados:  $\text{RCO.hal} > \text{RCO.O.COR}' > \text{RCO.OR}' > \text{RCO.NR}'_2$ , lo que significa que para la formación del enlace C-X de un grupo en la serie puede utilizarse cualquiera de los reactivos a la izquierda del grupo sometido a desconexión. Siendo las amidas las más estables pueden prepararse a partir de cualquiera de los precedentes, pero los haluros sólo se logran si el ácido carboxílico correspondiente se hace reaccionar con  $\text{PCl}_5$  o  $\text{SOCl}_2$ . Entonces, cualquier derivado puede obtenerse a partir del ácido carboxílico a través del derivado que le precede en orden de reactividad.

En el caso de las amidas, los ésteres y los tioésteres, además del  $\text{C}=\text{O}$ , hay dos enlaces  $\sigma$  carbono-heteroátomo. La selección del enlace a desconectar preferentemente va a depender de la facilidad de síntesis. Por ejemplo los ésteres metílicos se preparan eficientemente a partir del ácido carboxílico y diazometano, por tanto el enlace a desconectar será  $\text{O}-\text{CH}_3$ .



Resumiendo, la desconexión por un heteroátomo es recomendable si éste se une por un enlace sencillo a un átomo de carbono, pero si forma parte de un enlace múltiple será necesario efectuar una IGF. Por otro lado, debe considerarse el grupo funcional completo del cual forma parte el heteroátomo seleccionado y en esto debe examinarse la relación 1,n que se indica entre las recomendaciones generales para la retrosíntesis.

Supongamos que la molécula blanco sea un  $\gamma$ -cetoéster como el indicado en la figura a continuación (relación 1,3). Si comenzamos por hidrolizar el éster, la molécula se convierte en una  $\gamma$ -hidroxicetona que es un *aldol*. En el aldol tenemos dos uniones C-heteroátomo: una doble y una sencilla y ellas implicarían desconexiones por **a** o por **b**, respectivamente. Ninguna de las dos conduce a un camino sintético sencillo. Sin embargo, al considerar en su conjunto la  $\gamma$ -hidroxicetona reconocemos en este sector de la molécula un aldol y de éste la desconexión C-C (desconexión por **c**) correspondiente a una reacción retro-aldólica, que origina dos sintones fácilmente manejables y con ello, la síntesis.



Puede resumirse que las desconexiones por enlaces C-heteroátomo son mejor representadas como interconversiones de grupos

funcionales y que, en general, los heteroátomos facilitan la desconexión del enlace entre carbono al cual está unido el heteroátomo y el carbono adyacente.

## 2.3. Desconexión carbono-carbono

Se ha mencionado que las desconexiones C-C corresponden a procesos inversos de cómo se forman los enlaces entre átomos de carbono. Consideremos que estos enlaces se producen a través de tres grandes grupos de reacciones: condensaciones, reacciones pericíclicas y rearrreglos, siendo el objetivo de las desconexiones el de: a) reducir el número de anillos, b) reducir el número de ramificaciones y c) variar el tamaño de los anillos.

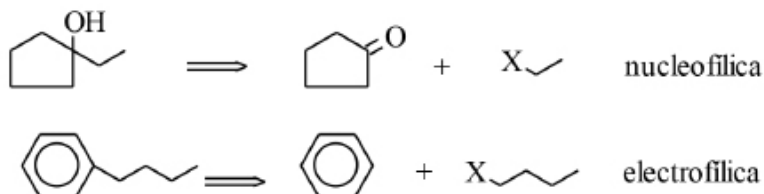
A continuación se agruparán las desconexiones correspondientes a los tres grupos de reacciones.

### 2.3.1. Retrocondensaciones

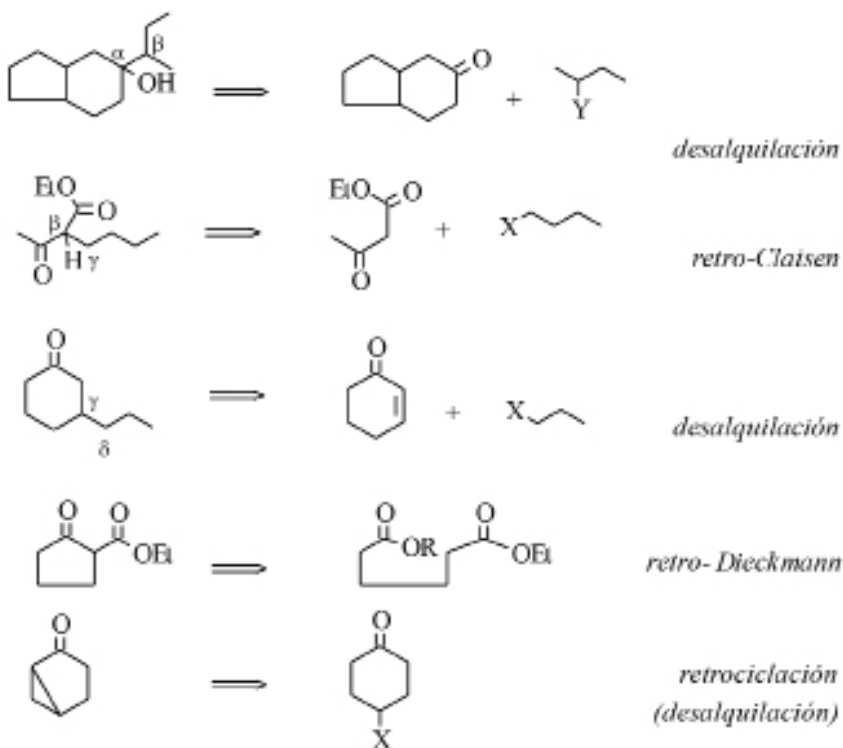
En la sección 2.2 se ilustra cómo no necesariamente las desconexiones más sencillas son las de un enlace simple carbono-heteroátomo y cómo aun en compuestos monofuncionales deben considerarse la alternativa de despegar enlaces C-C alfa al heteroátomo, como en el caso del *ter*-butanol. La retrosíntesis del 1-etilciclopentanol lo ilustra y se interpreta como una “*desalquilación nucleofílica*”, ya que la reacción de síntesis corresponde al ataque de bromuro (o cloruro) de etilmagnesio y ésta es una alquilación en la cual el agente atacante es un nucleófilo: el reactivo de Grignard y el sustrato es una cetona. También una desalquilación nucleofílica lo constituye la separación de la cadena sobre el carbono alfa a un grupo carbonilo.

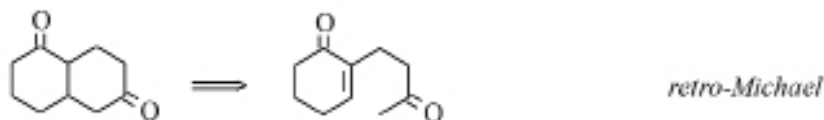
Análogamente, la separación de la cadena alifática de un areno es una “*desalquilación electrofílica*” (inversa a la alquilación de Friedel Craft), así como la separación de un metileno u otro frag-

mento olefínico, representa un proceso contrario a la adición de un carbeno a un aldehído (inverso a la reacción de Wittig).



Las cadenas sobre carbonos que tienen átomos atractores de electrones (CO, CN, COOR, OH, NO<sub>2</sub>) deben ser consideradas importantes en las retro-alkilaciones y como ejemplos adicionales a la desconexión retro-aldólica, se tienen las inversas de las condensaciones de Claisen, de Michael, de Dieckmann, etc. Estas se pueden extender a sistemas cíclicos.





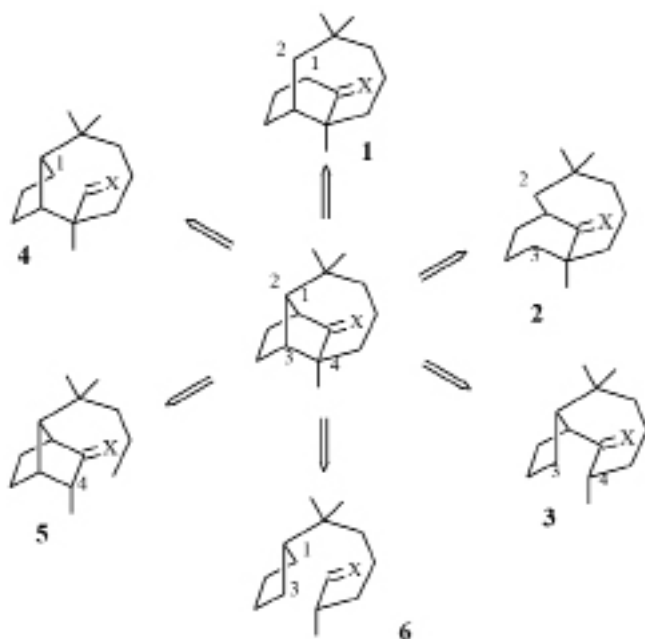
En los ejemplos anteriores consideramos la desconexión de un enlace C-C a distancias diferentes del grupo funcional. Podemos entonces agrupar a las desalquilaciones como: *i.*  $\alpha$  al heteroátomo, si la cadena está sobre el mismo carbono del heteroátomo, *ii.*  $\beta$  al heteroátomo si la cadena está en el carbono vecino, *iii.*  $\gamma$  al heteroátomo si a cadena está separada por dos carbonos, etc. La desalquilación del alcohol terciario es  $\alpha$  al heteroátomo; la retro-alquilación de cetonas y la reacción retro-aldólica son  $\beta$  al heteroátomo y la de retro-Michael es  $\gamma$  al heteroátomo.

### 2.3.2. Reacciones pericíclicas

Las desconexiones pueden considerar el rompimiento de sistemas cíclicos y ello conduce a la reducción del número de ciclos. En el caso de las moléculas policíclicas o muy ramificadas, se simplifica la estructura desconectando enlaces entre “átomos comunes” o “estratégicos” que son aquellos que forman parte de varios anillos.

Sea por ejemplo la retrosíntesis del longifoleno ( $X = \text{CH}_2$ ), un monoterpeneo abundante en el aceite de pino, cuya estructura está indicada abajo.

Para obtener los posibles intermediarios, como primer paso es necesario intercambiar el metileno exocíclico con otro grupo funcional (IGF) más estable y equivalente (que pueda ser convertido en el doble enlace) y que asista además a la desconexión; este grupo puede ser un  $\text{C}=\text{O}$  ( $X = \text{O}$  en la fórmula).



Hay cuatro carbonos de máxima conectividad, enumerados del 1 al 4 en la fórmula central que son átomos comunes. Si desconectamos entre ellos tenemos los sintones **1**, **2** y **3**, pero también podemos desconectar un enlace entre un átomo común y uno no común lo que origina otros sintones: **4** y **5**. En todo caso hemos reducido el número de anillos.

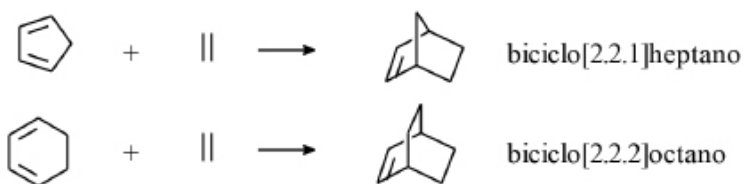
Aún podemos hacer otra desconexión: recordando que en las cicloadiciones se forman dos enlaces simultáneamente, se obtiene el sintón **6**. Cada uno correspondería a un primer intermediario en el árbol de síntesis. Por supuesto, hay varias otras desconexiones posibles<sup>1</sup>.

A fin de validar las desconexiones anteriores se debe localizar reacciones específicas que permitan reconstruir los enlaces rotos.

Para ello consideramos varios tipos de reacciones: adiciones intramoleculares: nucleofílica (el nucleófilo es un carbanión, como en las condensaciones típicas de los aldehídos y cetonas) o electrofílica a un doble enlace, adiciones de Michael, adición de carbenos, reacciones de Diels-Alder y adiciones fotoquímicas.

De las retrosíntesis propuestas, en el cuadro, para el longifoleno no se puede seleccionar algunas vías que ofrezcan reactivos asequibles y/o mayor facilidad de reconexión. Por ejemplo el sintón **1** es un sistema bicíclico derivado de la homodecalina, el sintón **2** es un sistema bicíclico poco usual, los sintones **3** y **4** son derivados del perhidroazuleno. Las alquilaciones intramoleculares, que son reacciones frecuentes en la construcción de anillos se visualizan fácilmente en los sintones **1** y **5**, a través de, por ejemplo, una condensación de Michael. Por supuesto, en todas ellas es necesario la IGF y la participación de otros grupos funcionales que actúen activando las posiciones de reconexión.

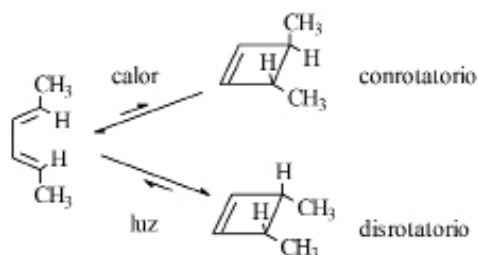
Las reacciones retro Diels-Alder, como la necesaria para producir el sintón **6** a partir del longifoleno, son útiles para convertir anillos “puente” en anillos condensados, en anillos simples o en cadenas abiertas. Las reacciones Diels-Alder directas son de especial aplicación en la obtención de sistemas biciclo[2.2.1]heptano y biciclo[2.2.2]octano.



Hay otras *reacciones pericíclicas* que son de utilidad sintética y, por ende, aplicables a las desconexiones correspondientes. Estas están involucradas en la formación (o descomposición) de anillos de cuatro miembros y seis miembros, principalmente. Ahora, si bien para la retrosíntesis de un anillo de seis miembros es necesario un



doble enlace (el mismo que se genera en la síntesis Diels-Alder), para desconectar un anillo de cuatro miembros aquél no es necesario.



**Tabla 2-1.** Formación de los enlaces en una reacción electrocíclica.

$N^\circ$ de electrones	Reacción térmica	Reacción fotoquímica
$4n$	conrotatoria	disrotatoria
$4n+2$	disrotatoria	conrotatoria

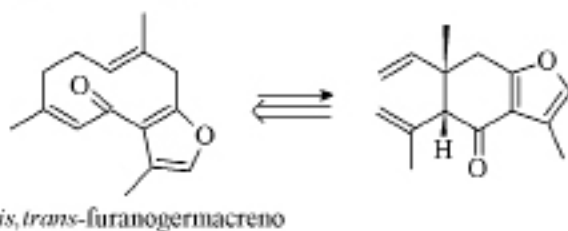
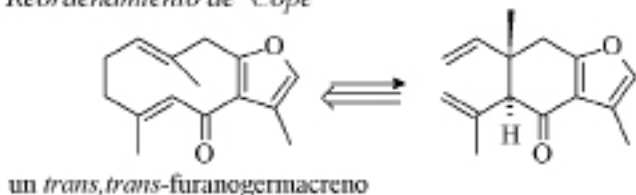
Aunque se sale de los propósitos de esta sección considerar los fundamentos y las alternativas, incluyendo la estereoquímica involucrada, de las reacciones pericíclicas, podemos recordar algunos conceptos generales. En las reacciones *electrocíclicas* (formación de un ciclo por unión de dos extremos de una cadena que tienen enlaces múltiples), la estereoquímica depende de si la reacción está promovida por luz o por calor, como se indica en la Tabla 2-1. La reacción térmica es preferida en la desconexión y la reacción fotoquímica en la construcción para los anillos de cuatro miembros, lo contrario ocurre con los anillos de seis miembros<sup>2</sup>.

En una reacción de *cicloaddición* dos sistemas  $\pi$  independientes forman un ciclo por adición de ambos extremos de los sistemas  $\pi$ , como ocurre en una Diels-Alder, la cual se tipifica como una reacción  $4 + 2$  (un sistema conjugado de 4 electrones  $\pi$  que se une a otro de 2 electrones  $\pi$ ). La adición puede producirse del mismo lado en ambos terminales (*suprafacial*) como en el caso de las  $4 + 2$ , o del lado contrario (*antarafacial*) en el caso de una cicloaddición  $2 + 2$ , que significa la adición de dos dobles enlaces para formar dos enlaces sencillos de

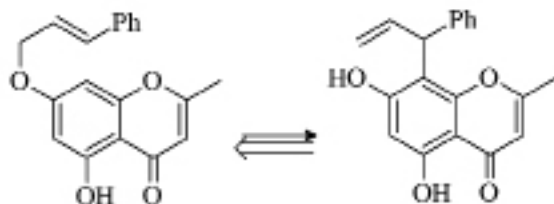
un ciclobutano. Ambas ocurren en la reacción térmica. En la reacción fotoquímica se invierte la manera de formación de los enlaces.

Aunque menos frecuentes, los *reordenamientos sigmantrópicos* también pueden ser considerados entre los procesos de desconexión y reconexión. De ellos, los más frecuentes son el reordenamiento de Claisen que sufren éteres fenólicos y alilvinílicos y el reordenamiento de Cope de dos sistemas olefínicos espacialmente cercanos. Este último ha sido de utilidad en la identificación de los sesquiterpenos producto del reordenamiento de Cope, de *trans*-, *trans*- y *trans,cis*-furanogermacrenos, los cuales co-ocurren en los rizomas de *Curcuma zeodoaria*. El reordenamiento se logró por calentamiento a 200°C de los furanogermacrenos<sup>5,6</sup>.

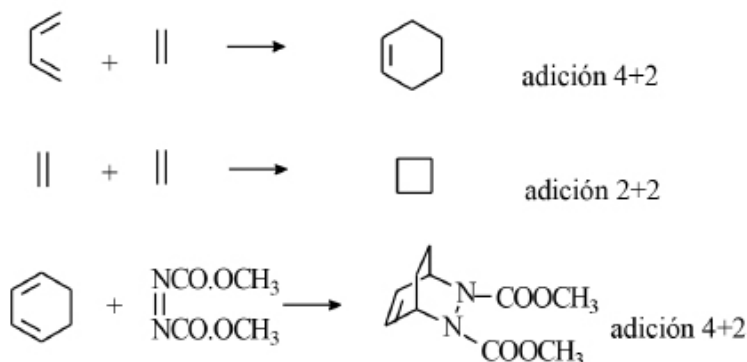
**a. Reordenamiento de Cope**



**b. Reordenamiento de Claisen**

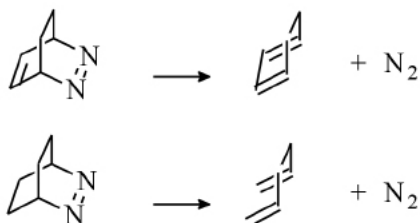


La estereoquímica de los centros quirales creados depende de aquellas de las olefinas iniciales y es el resultado de la formación conrotatoria del enlace  $\sigma$ . En las Diels-Alder la construcción suprafacial del nuevo enlace implica que la estereoquímica del dieno y del dienófilo se preserva en el sistema cíclico formado. Sin embargo, esta situación sólo se cumple en su totalidad en procesos completamente concertados, lo cual no es el caso de la mayoría de estas reacciones. Otra característica es que en las reacciones Diels-Alder que originan sistemas bicíclicos, los sustituyentes del dienófilo se localizan preferentemente (no exclusivamente) en el lado *endo* del biciclo, por lo que se conocen como adiciones *endo*. Las reacciones fotoquímicas son preferidas en la formación de anillos de cuatro miembros y las térmicas los son para la formación de ciclos de seis miembros.



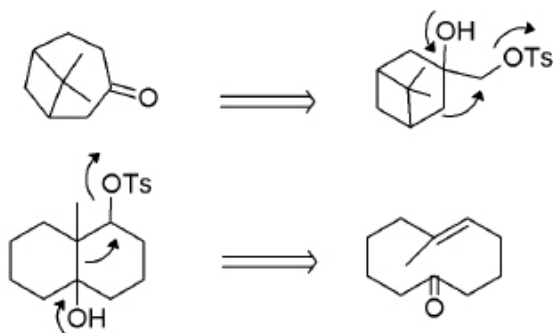
Las reacciones Diels-Alder son tal vez las de mayor utilidad sintética para la formación de anillos de 6 miembros y de sistemas bicíclicos. Sobre el dieno es aconsejable tener grupos dadores de electrones y sobre el dienófilo atractores de electrones, aunque esta no es una condición que siempre se cumple.

Como otras cicloadiciones, las reacciones de Diels-Alder son reversibles y esto se aprovecha para la síntesis de algunos sistemas. Las reacciones “retro” (inversas) proceden fácilmente cuando uno o ambos fragmentos son estables. Este es el caso de la descomposición de diazocompuestos.



### 2.3.3. Rearreglos

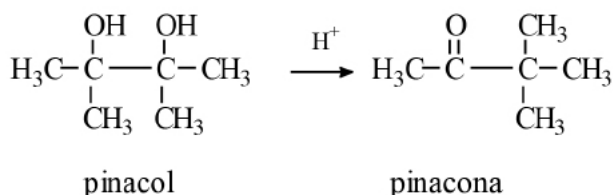
Como tercera alternativa para desconectar enlaces C-C se tienen los *rearreglos*. Estos son aplicables principalmente en el proceso de reducción del tamaño de los anillos (que implica la expansión en la síntesis). Así, por desconexión es posible transformar anillos medianos de 7 a 10 miembros en anillos más comunes de 5 y 6 miembros. Véase la desconexión de la 8,8-dimetilbiciclo[4.1.1]-3-octanona.



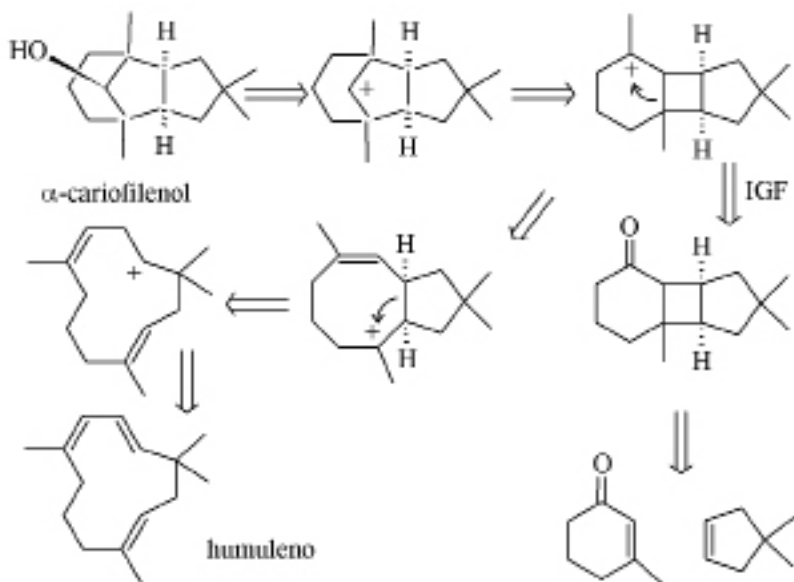
También con los rearreglos se logra reducir el número de anillos, como en el caso del rompimiento del enlace central del sistema decalínico indicado arriba, lo que aumenta el número de miembros de un anillo (dos anillos condensados de 6 carbonos se convierten en uno de 10 carbonos), o cambiar la posición de ciertas ramificaciones.

Esta última posibilidad se ilustra en los reordenamientos pinacólicos: Una cetona con un carbono alfa completamente sustituido puede sintetizarse a partir de un diol vecinal (*rearreglo pinacólico*) a

través de una redistribución esqueletal que consiste en la migración 1,2 de un grupo alquilo. El camino de desconexión será inverso al rearreglo.

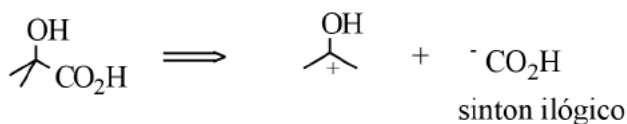


En los reordenamientos es importante analizar la relación 1,n de los grupos sustituyentes. De particular elegancia son los reordenamientos en sistemas cíclicos como se ilustra en la desconexión del  $\alpha$ -cariofilenol en el cual interviene un reordenamiento (conocido como de Wagner Meerwein, provocado por la generación de un ion carbonio) a partir de un compuesto tricíclico que a su vez se desconecta en una retro-cicloaddición 2 + 2. Este mismo intermediario tricíclico es precursor de humuleno con un solo anillo<sup>3</sup>.



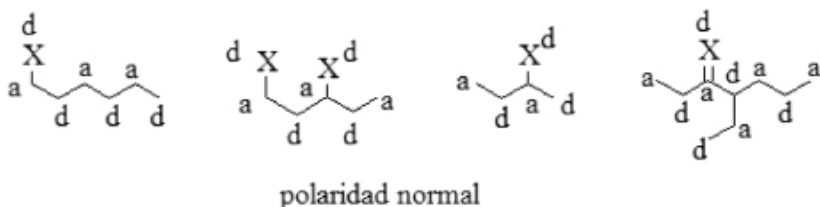
## 2.4. Método de la reactividad

Se mencionó que algunos sintones no son traducibles a reactivos químicos por lo que las reacciones de síntesis por esas vías no pueden ocurrir. Estas desconexiones se conocen como *ilógicas* porque producen sintones absurdos. Un ejemplo es la desconexión de un  $\alpha$ -hidroxiácido como la indicada que, aunque produce un sintón lógico, también origina el sintón absurdo  $-\text{CO}_2\text{H}$ : no hay un reactivo que pueda contener como tal ese grupo negativo.

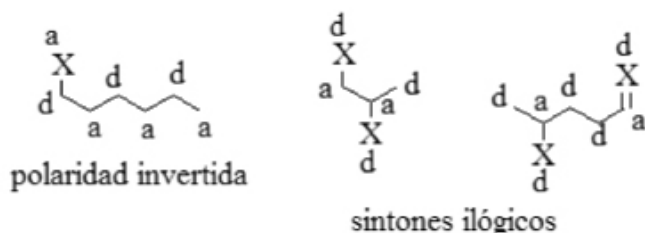


Si se considera que la mayoría de las moléculas orgánicas son de naturaleza polar puede definirse en ellas sitios electrofílicos y sitios nucleofílicos que siempre ocurren alternadamente. En la molécula de un haluro de alquilo se reconoce primero al halógeno como un centro rico en electrones, que se tipifica como *d* (dador de electrones) y el carbono que lo soporta será un aceptor de electrones: *a*, el siguiente carbono será *d* y así sucesivamente.

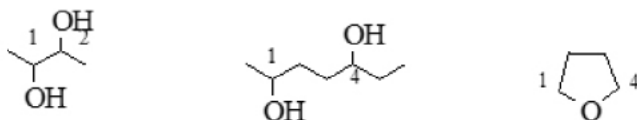
De acuerdo con esta distribución si los heteroátomos están localizados en carbonos alternos, es decir, 1,3; 1,5; etc., originarán una estructura de *polaridad normal*, lo que permite separar la molécula en sintones “*regulares*” o “*normales*”.



A veces es necesario hacer desconexiones donde los sintones que se generan tienen *polaridad invertida* y en estos casos se generan sintones ilógicos. Ello ocurre, por ejemplo, cuando a un heteroátomo en el fragmento se le asigna carácter de atractor de electrones, o cuando en la molécula hay dos heteroátomos vecinales, o bien la secuencia alterna se interrumpe debido a desconexiones en otro lado de la molécula.

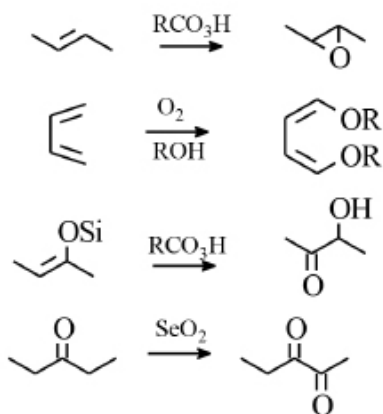


Ya que para que ocurra una reacción un “dador” (-) debe unirse a un “aceptor” (+) es necesario que los reactivos a emplear para la síntesis tengan esas características. Así, para construir moléculas que por desconexión generan sintones de polaridad invertida es necesario “invertir la polaridad”, método conocido como *inversión de la reactividad*. La inversión de la reactividad permite ensamblar moléculas con heteroátomos en carbonos vecinos o separados por un número par de carbonos y acoplar centros de igual polaridad, como en el caso de la formación de epóxidos.



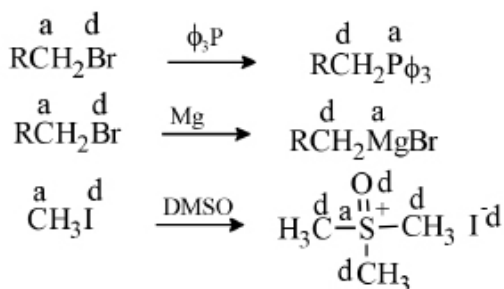
La reactividad puede ser invertida mediante reacciones químicas y de éstas las más frecuentes son:

1. *Oxidaciones 1,2*. La creación de un enlace C-X sin formar uno C-C y ejemplos de ellos son las siguientes reacciones:



Entre este grupo son de especial importancia la formación de epóxidos (ácido *m*-cloroperbenzoico y olefinas) y la halogenación del carbono alfa de ésteres y ácidos ( $\text{POCl}_3$ ) y de cetonas ( $\text{Br}_2\text{-AcOH}$ ).

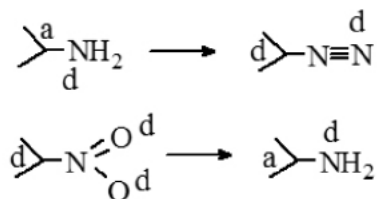
2. *Intercambio de heteroátomos*. Sea la transformación de un haluro de alquilo en un reactivo de Grignard o de Wittig. La inserción del Mg o del P, respectivamente, cambia la polaridad del carbono sobre el cual ocurre la reacción y por tanto su reactividad. Igual cambio se observa con la intercalación de azufre en el MeI para la formación del yoduro de dimetiloxosulfonio, empleado en la formación de epóxidos a partir de cetonas.



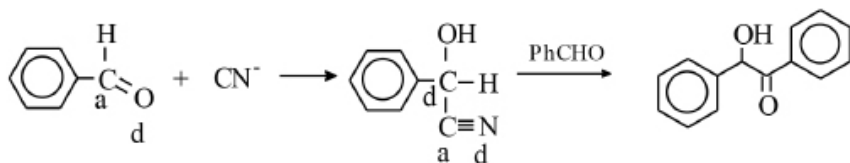


La hidrólisis del grupo ciano a COOH constituye un intercambio de heteroátomos. Así, una desconexión ilógica que genera el sintón negativo -COOH (ver al principio de esta sección) puede ser aprovechada si se interpreta el -COOH como un -CN el cual representa un sintón lógico. De esta manera la desconexión debe estar precedida por una IGF.

3. *Modificación del estado de coordinación del heteroátomo.* Por ejemplo, una amina al transformarse en una sal de diazonio o la reducción de un nitrocompuesto a la amina correspondiente.



4. *Homologación del carbono bajo consideración.* Ello implica la adición de un átomo de carbono, tal es el caso de formación de una  $\alpha$ -cianohidrina. La inversión en este ejemplo permite conectar dos carbonos que originalmente tienen igual polaridad en la condensación benzoínica (dos moléculas de benzaldehído se condensan para dar una aciloína: una  $\alpha$ -hidroxicetona), reacción catalizada por KCN.

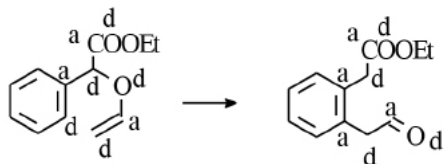


Un caso especial de homologación es el uso de ciclopropilos. Sea el caso de una enona en la cual se desea incorporar un dador de electrones en el carbono  $\gamma$ . En la enona el carbono  $\beta$  tiene la misma polaridad del carbono carbonílico (aceptor) y

el carbono  $\gamma$  es dador por lo que no podría ocurrir la reacción. Pero al incorporar un ciclopropilo sobre el doble enlace, el antiguo carbono  $\gamma$  ocupa ahora la posición  $\delta$  y es aceptor de electrones lo cual posibilita la reacción.



5. *Reordenamientos*. Algunos rearrreglos producen inversión en la polaridad en alguna parte de la molécula, entre éstos están los sigmatrópicos como el reordenamiento de Cope y relacionados.



Teniendo en mente las alternativas indicadas de 1 a 5, con la inversión de la reactividad, es posible lograr caminos alternos (a veces únicos) para completar una síntesis. Consideremos la síntesis de un aldehído de cadena recta:  $RCH_2CH_2CHO$ , donde son posibles al menos tres desconexiones, en el Cuadro 1 se ilustra las posibilidades de síntesis y a continuación del mismo se discuten las alternativas posibles.

Para ilustrar la utilidad de la inversión de la reactividad vamos a sintetizar dos cetonas bicíclicas: A y B, a partir del mismo sustrato.

**Cuadro 1.** Ejemplos de sintones y reactivos para un aldehído lineal.

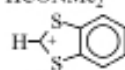
$$\text{R} \begin{matrix} \uparrow \\ \downarrow \\ \text{3} \end{matrix} \text{CH}_2 \begin{matrix} \uparrow \\ \downarrow \\ \text{2} \end{matrix} \text{CH}_2 \begin{matrix} \uparrow \\ \downarrow \\ \text{1} \end{matrix} \text{CHO}$$

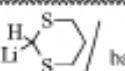
	<i>Modo</i>	<i>Sintones</i>	<i>Reactivos</i>
<b>1</b>	normal	RCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> d	CHO a
	inverso	a	RCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> MgBr RCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br RCH <sub>2</sub> CHO
<b>2</b>	normal	RCH <sub>2</sub> a	CH <sub>2</sub> CHO d
	inverso	d	RCH <sub>2</sub> X R Li
<b>3</b>	normal	R d	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO a
	inverso	a	RCuLi RBr

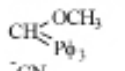
a) CH<sub>2</sub>O

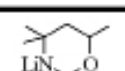
b) IIC(OMe)<sub>3</sub>

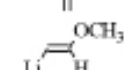
c) HCONMe<sub>2</sub>

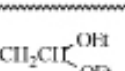
d) 

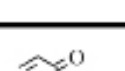
a)  base


b) 

c) 

a) 

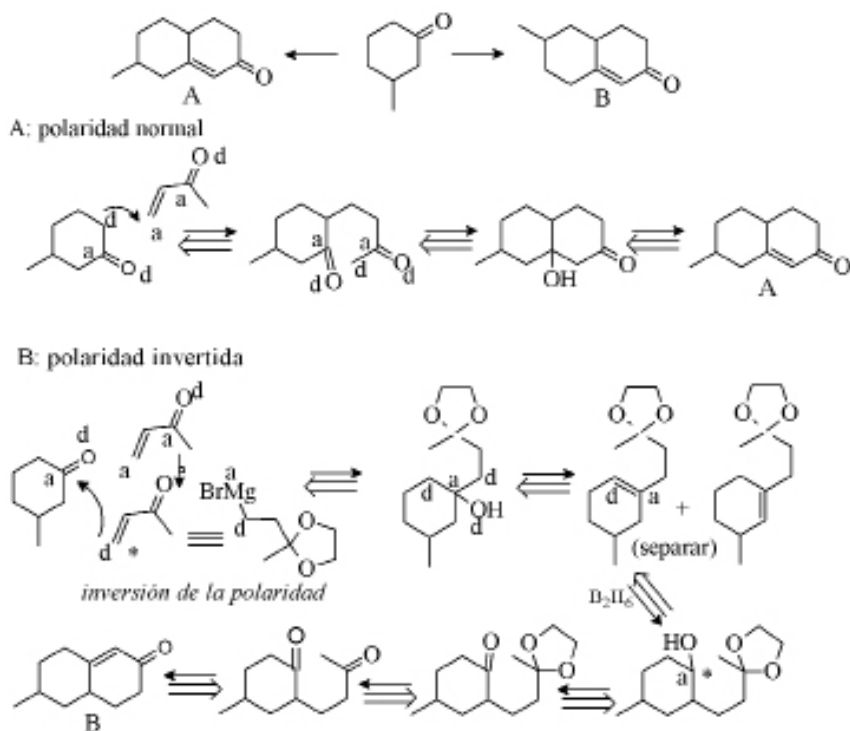
b) 

a)  base

b) 

En la cetona A la desconexión lógica implica la reacción inversa a la síntesis de Robinson. Esta última consiste en una condensación de Michael, seguida por una condensación aldólica y una deshidratación. Ninguna de las reacciones sintéticas requiere de inversión de la reactividad.

En la retrosíntesis de la cetona B se requieren dos sintones con polaridad invertida marcados con un asterisco (\*): aquel proveniente del reactivo de Grignard, (en sustitución de la enona), y el que se origina durante la hidroboración, en la secuencia sintética.



Como se observa en la parte del cuadro destinada a reactivos se pueden localizar varios de éstos para un mismo sintón. Esto es el resultado de una *regla de oro* en síntesis: *reactivos sintéticamente equivalentes producen idénticas transformaciones*. Esto significa que es posible sustituir reactivos dependiendo de la naturaleza de la reacción, condiciones y disponibilidad.

Una de estas equivalencias más obvias es la sustitución de un grupo carbonilo por un carbono al cual están unidos dos heteroátomos iguales o diferentes. Esta equivalencia es utilizada en lo que se

define como *grupos potenciales* o *latentes* y para los *grupos protectores*. (Ver Capítulo 5).

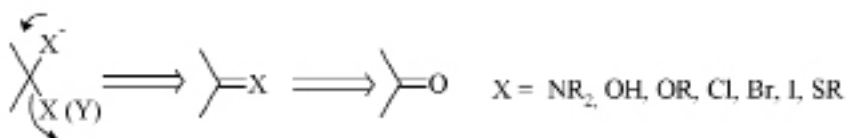
## 2.5. Desconexiones en compuestos difuncionales

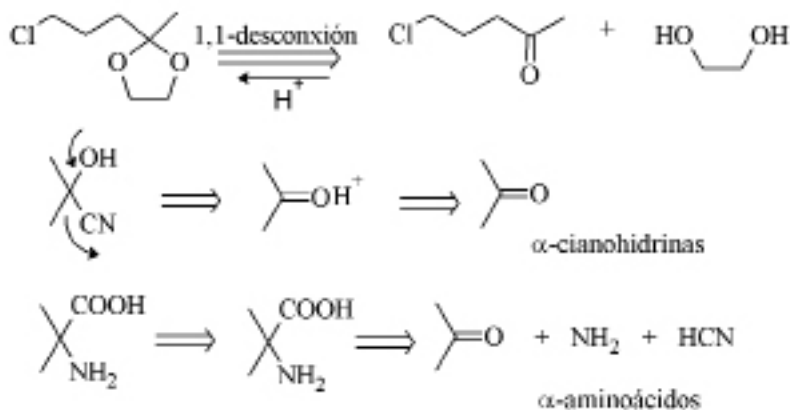
Una recomendación general para desconectar enlaces en moléculas difuncionales es identificar la relación 1,n de los grupos presentes, es decir, establecer cuántos átomos de carbono los separan. Esto permite tratarlos como un solo grupo. Este es el caso de las retro-condensaciones (ver sección 2.2). Además es posible determinar si ambos sintones generados tienen polaridad normal o invertida. El primer caso ocurre si n es impar (1, 3, 5...) y el segundo cuando n es par (2, 4, 6...) y esto debe ser tomado en cuenta al momento de la reconexión. En el caso de los compuestos polifuncionales se complica el análisis y, en general, se tratan como moléculas difuncionales múltiples.

### 2.5.1. Compuestos 1,1-difuncionales

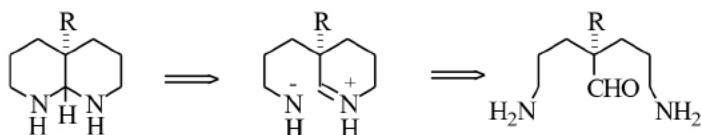
Cuando ambas funciones están sobre el mismo átomo de carbono se tiene una relación 1,1 y representan el caso más sencillo y fue considerado en las desconexiones carbono-heteroátomo. Estos grupos se identificaron como equivalentes sintéticos del C=O. Así en un cetil la desconexión de los enlaces C-O genera un sintón que tiene la estructura de un carbonilo. Como extensión, los *ortoésteres* [RC(OR')<sub>3</sub>] son también equivalentes al grupo carbonilo.

Las α-cianohidrinas, los α-aminoalcoholes, las α-clorohidrinas (y sus éteres) y los α-aminoácidos generan un grupo C=O por desconexión simultánea.



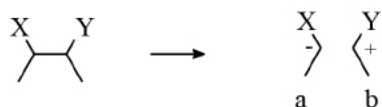


En la naftiridina indicada abajo, un átomo de carbono está unido a dos nitrógenos por un enlace simple a cada uno, lo que sería equivalente a un cetal. La primera desconexión C-N dará un fragmento con polaridad normal y así mismo lo hará la segunda desconexión. Ambas desconexiones originan el equivalente sintético de una diamina- aldehído simétrica y es a partir de este sustrato que se sintetiza la naftiridina anterior<sup>4</sup>.



## 2.5.2. Compuestos 1,2-difuncionales

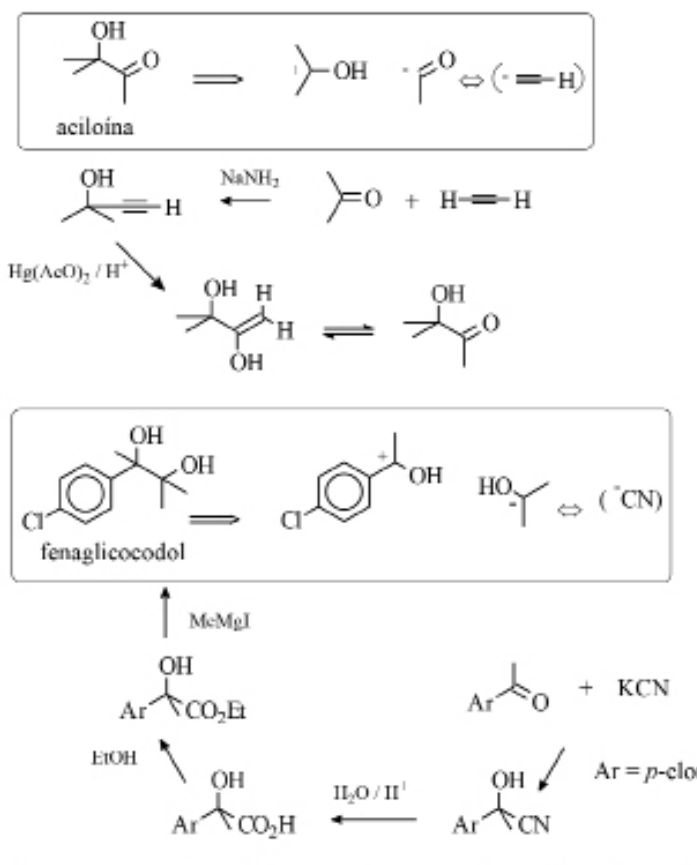
En este caso los grupos funcionales están sobre carbonos vecinos y la desconexión C-C a considerar origina uno de los sintones con polaridad invertida: **a**, y otro de polaridad normal **b**. El equivalente sintético de **a** debe tener una carga negativa (real o potencial) sobre el átomo de carbono y una vez reconstruido el enlace C-C debe poder transformarse fácilmente y sin alterar la función requerida.



Como las desconexiones hay que validarlas por reconstrucción de los enlaces se indica la síntesis a continuación de la desconexión, en los ejemplos dados abajo.

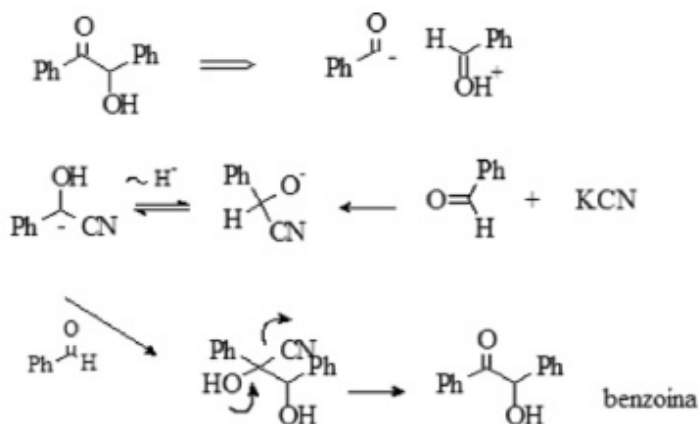
Hay varias maneras de lograr grupos 1,2-difuncionales por reconexión del enlace C-C.

1. *Añadir al sintón normal*, por ejemplo a C=O un carbono potencialmente negativo que pueda ser convertido en un enlace C-O. El equivalente sintético se encuentra en el acetileno o en un ion cianuro. Una vez unidos, el primero genera por hidratación, un carbonilo y el segundo por hidrólisis una amida o un ácido carboxílico. Consideremos estructuras como una 1,2-hidroxi-cetona (aciloína) y un 1,2-diol (fenaglicocodol).

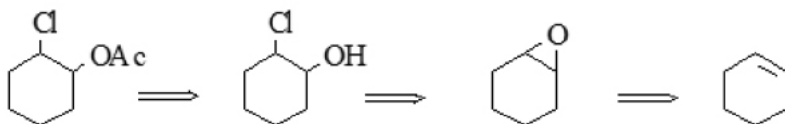


En la primera se usa el acetileno y en la segunda un ion cianuro. En esta última síntesis es necesario añadir metilos sobre un carbono por lo que se emplea un reactivo de Grignard.

2. *Añadir un grupo temporal*, por ejemplo el ciano puede actuar como grupo “temporal”, como en el caso de la condensación benzoínica, por reacción de dos moléculas de benzaldehído asistida por el ion cianuro.



3. *Usar la IGF*, es a veces necesario antes de proceder a la desconexión. Por ejemplo, la retrosíntesis de  $\beta$ -hidroxiaminas,  $\beta$ -haloaminas,  $\beta$ -haloalcoholes y sus ésteres o amidas requiere de IGF. Los ésteres y amidas deben ser convertidos en los alcoholes y aminas y de ahí los haloalcoholes, haloaminas o hidroxiaminas derivan de un epóxido.





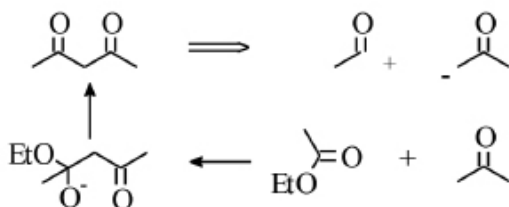
### 2.5.3. Compuestos 1,3-difuncionales

Las condensaciones de compuestos carbonílicos generan compuestos 1,3-difuncionales y podemos considerar tres casos:

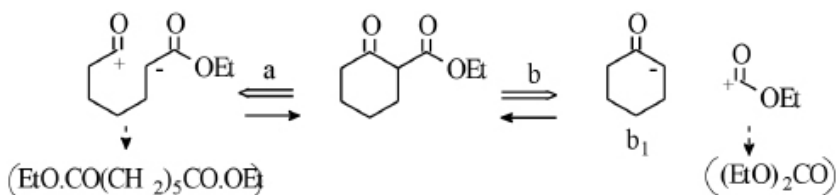
- a: 1,3-dicarbonílicos (incluye 1,3-cetoésteres,  $\beta$ -oxonitrilos)
- b: 1,3-hidroxicetonas o aldoles (incluye  $\beta$ -hidroxiésteres,  $\beta$ -hidroxinitrilos, 1,3-hidroxiamidas, 1,3-haloaminas, 1,3-haloalcoholes, etc.)
- c: cetonas (o ésteres)  $\alpha,\beta$ -conjugados

La desconexión directa de estos grupos genera en todo caso, sintones normales por lo que su síntesis no requiere pasos adicionales.

#### a) Compuestos 1,3-dicarbonílicos



Si los grupos carbonilo pertenecen a funcionalidades diferentes (ej. un éster y una cetona) o si las cadenas sobre los dos grupos no son iguales habrá dos posibilidades diferentes de desconexión. Por ejemplo, en la 2-carbetoxiciclohexanona la rotura **a** conduce a un éster simétrico como equivalente sintético y la rotura **b** localiza al sintón positivo en carbonato de dietilo y al sintón negativo en la ciclohexanona.

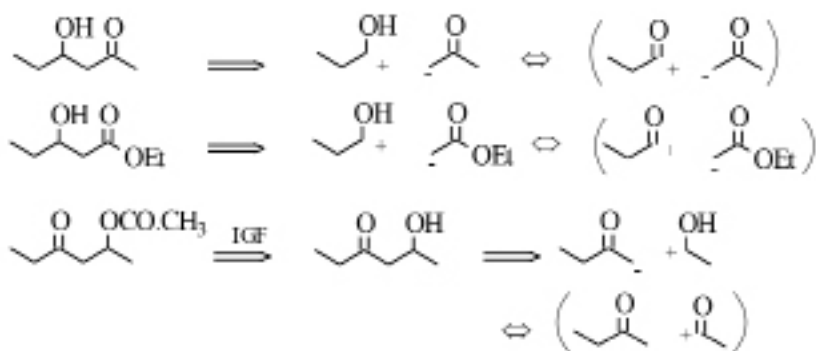


Ambos caminos sintéticos son factibles; sin embargo, la condensación intramolecular es una reacción más limpia que la intermolecular. Dentro este grupo se encuentran los monoenol o dienoléteres de 1,3-dicetonas y los ésteres correspondientes. En este caso la IGF (hidrólisis) produce las dicetonas y se tratarán como se indicó antes.

b) *Hidroxicetonas 1,3 y compuestos relacionados*

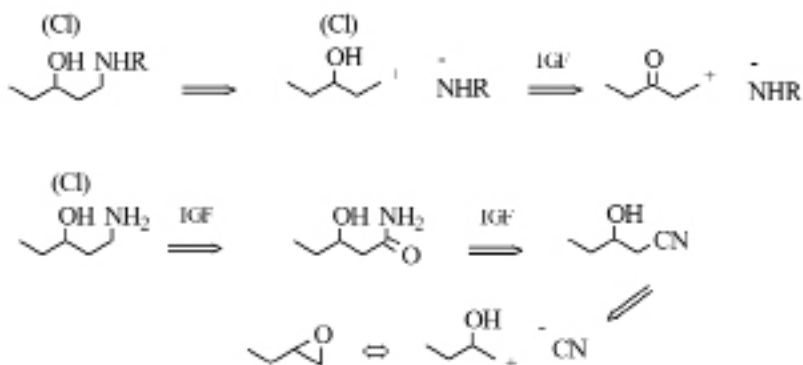
Como se mencionó, la desconexión representa una reacción retro-aldólica y los equivalentes sintéticos son compuestos carbonílicos (aldehídos o cetonas), ésteres y alquilnitrilos. Si el alcohol está esterificado será un 1,3-cetoéster pero de naturaleza diferente al considerado en la sección anterior. En este caso el primer paso será una IGF: la hidrólisis del éster que produce el aldol y luego la desconexión del enlace entre el carbono que soporta el OH y el que le sigue.

Como extensión, los  $\gamma$ -haloalcoholes, 1,3-dioles y sus éteres o ésteres, se pueden desconectar por el mismo enlace, pero en este caso debe considerarse dos o más IGF antes de proceder a la desconexión.



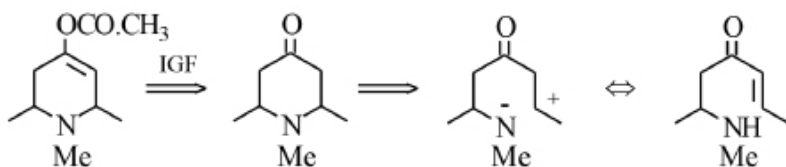
Las  $\gamma$ -hidroxiaminas, las  $\gamma$ -haloaminas y  $\gamma$ -diaminas son un caso especial. Si tomamos en cuenta la desconexión C-N gene-

ramos dos sintones naturales. Sin embargo, al anteponer una IGF hasta la formación del  $\beta$ -cianoderivado la desconexión producirá un sintón con polaridad invertida, que para el caso de las  $\gamma$ -hidroxiaminas se interpreta como un epóxido.



Consideremos la síntesis del enolacetato de la 2,6-dimetil-4-piperidona. Empezamos por reconocer la relación 1,3 de los átomos O y N y el enol éster como equivalente sintético de un grupo C=O. La desconexión comenzará por la hidrólisis del éster enólico que genera la cetona (IGF) y luego la desconexión por el enlace C-N con lo cual se forma un primer sintón que tiene carga negativa en el nitrógeno y positiva en el carbono  $\beta$  a la cetona y de éste se reconoce la enona como su equivalente sintético.

Así, los enoles o sus ésteres y éteres se incluyen en este grupo.

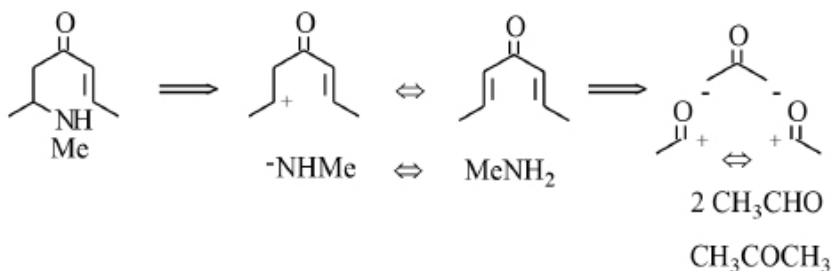


También están en este grupo los derivados del 1,3-di-hidroxibenceno y alcoholes *orto*-hidroxibencílicos (y sus derivados).

En estas moléculas es mejor hacer las desconexiones preservando los sistemas aromáticos cuyos equivalentes sintéticos son asequibles.

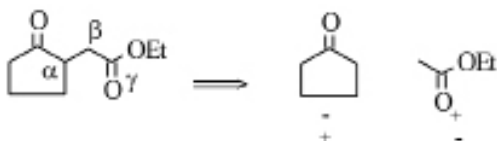
c) *Cetonas  $\alpha,\beta$ -conjugadas*

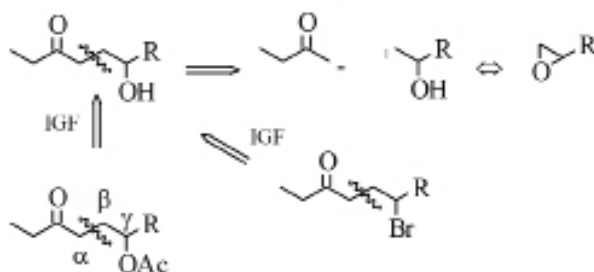
Ya que los aldoles pueden deshidratarse y dar las enonas conjugadas, éstas también se consideran grupos funcionales 1,3. Volviendo al ejemplo anterior, consideramos la desconexión de la enona. Sin embargo, todavía persiste una relación 1,3 nitrógeno-carbonylo y repitiendo el proceso tendremos la dienona como equivalente sintético. La simetría de la dienona, sugiere dos fragmentos que se traducen en dos moléculas de acetaldehído y una de acetona.



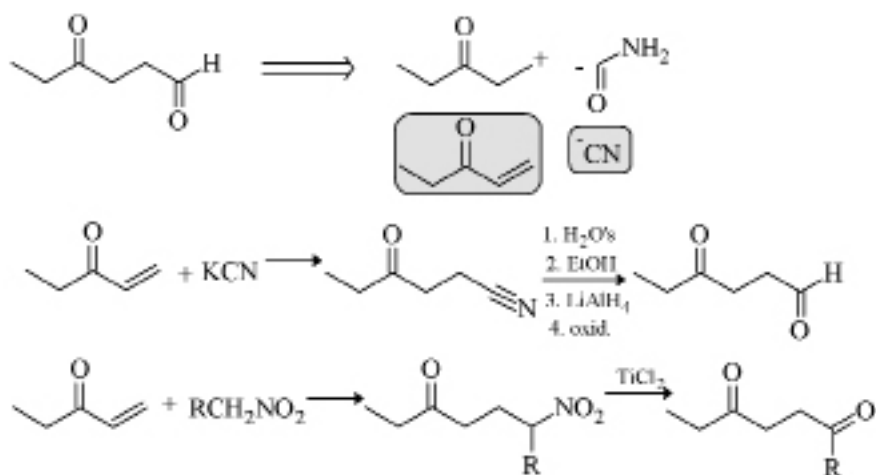
### 2.5.4. Compuestos 1,4-difuncionales y superiores

En una estructura como la del cetoéster de la figura siguiente, cualquiera de los enlaces que se desconecte generará un sintón de polaridad invertida. Supongamos la desconexión entre los carbonos vecinos a las dos funciones ( $\alpha$  y  $\beta$ ), esto implica la separación de la cadena lateral del anillo. Como con los compuestos 1,2 en los difuncionales 1,4 es necesario invertir la polaridad para la reconstrucción del enlace.



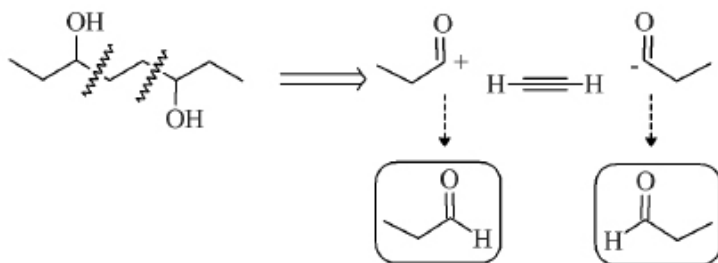


Las  $\gamma$ -hidroxicetonas,  $\gamma$ -halocetonas,  $\gamma$ -haloésteres,  $\gamma$ -hidroxiésteres también guardan una relación 1,4. En el sintón “no natural” originado por la desconexión del enlace (entre los carbonos vecinos a las funciones) de las  $\gamma$ -hidroxicetonas, puede reconocerse un epóxido como equivalente sintético. Para el resto de los grupos es necesario recurrir, previo a la desconexión, a IGF que conduzca a una hidroxicetona.



Conviene recordar que es de utilidad transformar los grupos funcionales en aquellos basados en el oxígeno, derivados o análogos al carbonilo.

Si la desconexión se efectúa en el enlace entre uno de los carbonos que lleva la función y el siguiente, el equivalente sintético del sintón natural es una enona, y el carbono con el OH será un sintón invertido. Aquí, como en los compuestos 1,4- y en los 1,2-dicarbonílicos, es necesario sustituir el carbono negativo por un equivalente sintético: un grupo CN o  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ . Para los 1,4 dioles simétricos se emplea el acetileno, en la reconstrucción de la cadena que contiene los dos carbonos centrales que se hacen reaccionar con dos moles de aldehído. Se trata de una doble desconexión.

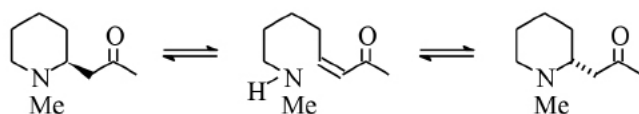


Todavía es posible desconectar grupos 1,5 y 1,6 (aunque para la síntesis pueda resultar poco práctico) y en estos casos se repite la secuencia de los grupos equivalentes con menor valor de  $n$ , par o impar, según el caso. En los sistemas cíclicos 1,4 y 1,5 disustituidos es posible a veces simplificar la desconexión, si se consideran reacciones retro Diels-Alder o retro anelaciones de Robinson.

En los sistemas cíclicos es a veces difícil determinar la relación 1, $n$ . Por ejemplo en la  $\gamma$ -butirolactona, puede verse el grupo como 1,1 (sobre el mismo carbono están dos átomos de oxígeno), pero si contamos los carbonos por la cadena la relación es 1,4. En estos casos siempre se decide por el numeral menor para  $n$  (1 en este caso).

Las desconexiones no sólo son útiles para visualizar la construcción de los enlaces. Estos procesos cobran importancia en otros

aspectos como la isomerización, epimerización o racemización, según corresponda, de carbonos asimétricos. Por ejemplo la racemización de la N-metilisopeletierina, un alcaloide relacionado a los del tabaco, ocurre en solución alcohólica a temperatura ambiente. Este proceso requiere de la apertura del ciclo de piperidina lo que significa una desconexión. Analizando la estructura se observa una relación 1,3 del nitrógeno y del CO lo que implica la formación de sintones naturales.



Como corolario, puede intuirse que los procesos mentales de desconexión y reconexión que conducen a sintones naturales involucran reacciones químicas más directas y más fáciles de llevar a cabo.

## REFERENCIAS

1. a) F. Serratosa, Heurisko. *Introducción a la Síntesis Orgánica*, Alhambra, 1975; b) S. Turner, *The Design of Organic Synthesis*, Elsevier, 1976; c) S. Warren *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*; d) *Workbook for Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, Wiley, 1982.
2. a) D. Marcano y L. Cortés, *Química Orgánica*, 3<sup>era</sup>. Edición, EBUC-UCV, 2010; b) W. Carruthers, *Some Modern Methods in Organic Synthesis*, Cambridge University Press, 1971.
3. a) J. ApSimón (Ed), *The Total Synthesis of Natural Products*, vol 2, pag. 541, Wiley, 1973; b) E.J. Corey y S. Nozoe, *J. Amer. Chem. Soc.*, **86**, 1652, 1964; *ibid*, **87**, 5733, 1965.
4. a) W.L.F. Amarego, *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds*, parte 1, pag. 239, Wiley, 1977; b) T. Takata, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **35**, 1438, 1962; c) H. Zondler y W. Pfeleiderer, *Annalen*, **759**, 84, 1972.

5. A.C. Jain y R. K. Gupta, *Tetrahedron*, **31**, 1695, 1975.
6. *Terpenoid and Steroids, Specialists Periodical Reports, Chem. Soc.*, vol 6 pág. 76, 1976.



## CAPÍTULO 3

### LA SÍNTESIS

#### 3.1. Introducción

Hasta ahora hemos considerado, por razones de facilidad principalmente, la desconexión en una parte de la molécula en la cual identificamos un solo grupo funcional o un conjunto de grupos que puede ser tratado como uno solo. Esto equivale a un solo paso sintético, pero, en general, el número de pasos requeridos para lograr un compuesto deseado es mayor en la medida que se parte de un sustrato más primario y la molécula a sintetizar es más grande y /o compleja.

En una síntesis multipasos (lineal o convergente) hay varios productos intermedios que pueden conducir al compuesto deseado (árbol de síntesis) y cada uno puede generarse a través de varios otros intermediarios. Entonces, ¿cuál es el camino apropiado para lograr una síntesis eficiente?

Teniendo en mente el principio de Corey, hay varios aspectos a considerar que constituyen en conjunto la estrategia de síntesis y que se pueden resumir como:

1. El orden de los eventos.
2. La selectividad y la especificidad de las reacciones, quimio, regio y estereoselectividad y especificidad, así como el uso de grupos protectores y reacciones que involucran radicales libres.
3. La introducción y remoción de grupos funcionales.

4. La construcción del esqueleto carbonado: ciclos (carbocíclicos, heterocíclicos, sistemas policíclicos) y ramificaciones.
5. El empleo de reactivos disponibles.
6. La optimización de las condiciones de reacción.

Los últimos dos aspectos se examinarán en el próximo capítulo.

### 3.2. Orden de los eventos

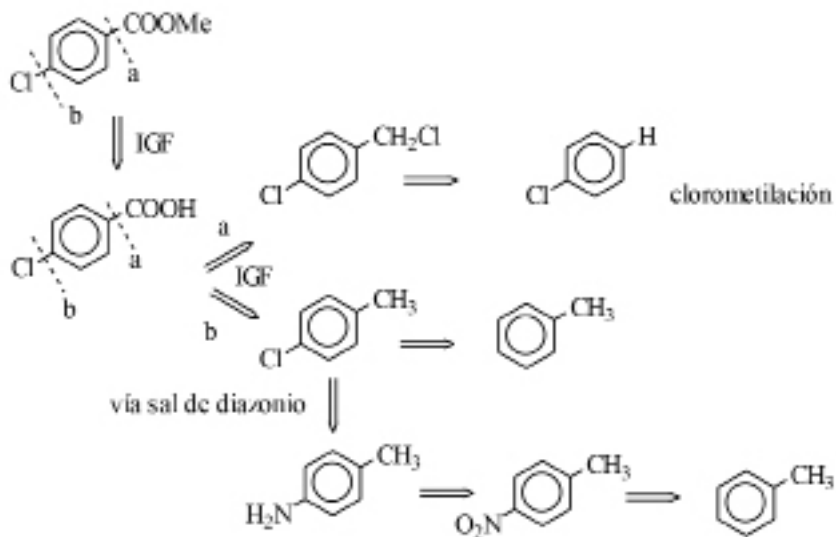
El árbol de síntesis permite determinar el orden de los eventos de una secuencia lo que significa que la retrosíntesis debe planificarse de acuerdo a tal orden. Ahora bien, no es necesario desarrollar todo el árbol para seleccionar la ruta de la cual depende el orden en el cual aparecen los intermediarios. Para establecer la secuencia es necesario examinar la relación entre los grupos funcionales y determinar cuáles son los que se transforman y cuáles no y qué papel juega cada uno. Si un sustituyente es “difícil” de añadir es preferible usar material de partida que lo contenga, es válido emplear grupos para bloquear posiciones y, por último, debe descartarse aquellas rutas o reacciones que conduzcan a muchos isómeros o a reacciones colaterales.

La selección del orden de los eventos es mejor ilustrada con sistemas aromáticos. Por ejemplo, se desea sintetizar el *p*-clorofenol a partir de benceno. La selección obvia parece obtener el fenol a través de la secuencia que involucra la nitración del benceno, la reducción del nitrobenzono, la diazotación de la anilina resultante y la hidrólisis de la sal de diazonio respectiva y sobre el fenol sustituir la posición *para* por cloración ( $\text{Cl}_2/\text{AlCl}_3$ ).

En esta secuencia hemos considerado las propiedades electrónicas (activador o desactivador) y la regioselectividad que imponen los sustituyentes directamente unidos al sistema aromático, así como la interconversión de grupos funcionales. Estos son conceptos generalmente aplicables para determinar el orden de los eventos.

Una manera práctica es utilizar la retrosíntesis. Por ejemplo, se desea sintetizar el *p*-clorobenzoato de metilo. La retrosíntesis sugiere dos desconexiones: **a** y **b**, pero ninguna de las dos es apropiada cuando se traduce a la síntesis, ya que la vía **a** implica un sustrato de baja reactividad (el clorobenceno) y en la **b** el sustrato (benzoato de metilo) daría como producto principal la orientación equivocada sobre el anillo aromático.

Al hacer uso de la IGF transformamos el éster en ácido el cual a su vez, puede tener dos vías de desconexión según se indica en la figura.



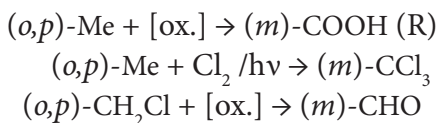
De la figura anterior se desprende que el camino **b** para la desconexión y, por tanto para la síntesis, es el más apropiado, dado que en él se manejan grupos activadores.

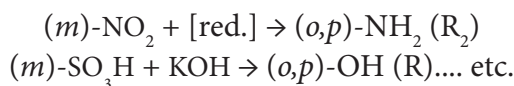
Hay algunas sugerencias generales para seleccionar el orden de los eventos que son directamente adaptables a la síntesis de compuestos aromáticos:

1. Añadir de último los grupos más atractores de electrones, si consideramos una sustitución electrofílica.
2. En el caso de las siguientes situaciones:
  - 2a) En la molécula a sintetizar hay dos grupos desactivadores en posición *para*, considerando la sustitución electrofílica como vía de entrada del sustituyente, independientemente del orden no pueden incorporarse en esa posición si además son *meta*-orientadores (NO<sub>2</sub>, CN, etc.). En el caso de los halógenos (desactivadores pero *orto-para* orientadores) el sustrato que tiene un halógeno estará desactivado, lo que dificulta la entrada del segundo grupo.
  - 2b) Se tienen dos grupos *orto-para* directores ubicados en posición *meta*, como la interconversión de grupos que implicaría introducir primero un atractor de electrones *meta*-dirigente; éste tiene la desventaja de desactivar el anillo, por lo cual no es conveniente esta operación.
  - 2c) Se tienen dos grupos *orto-para* directores ubicados en posición *orto*. La posición *para* es generalmente preferida por (i) el impedimento estérico sobre la posición *orto* y (ii) tales grupos se unen al anillo con un heteroátomo más electronegativo que el carbono, por lo cual el efecto inductivo atractor de electrones se siente en el carbono vecino (*orto*). En general los grupos activadores tienden a formar ambos isómeros *orto* y *para*, que deben ser separados.

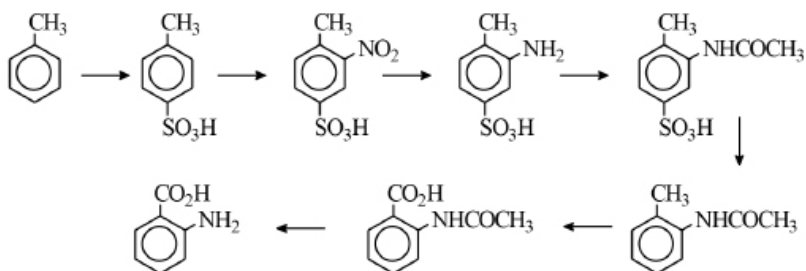
En estas situaciones, como solución, se puede:

- a) Usar la interconversión de grupos para transformar un aceptor en un dador o viceversa:



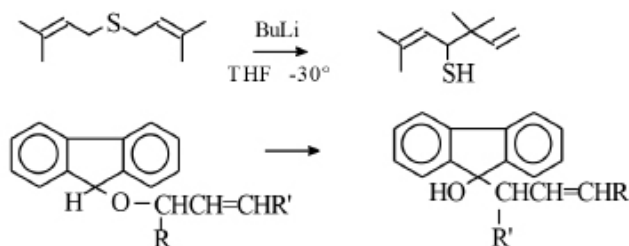


- b) Usar grupos “temporales” para bloquear ciertas posiciones en el anillo. De éstos hay dos grupos clásicos: las sales de diazonio (que se eliminan por tratamiento con ácido hipofosforoso ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ) o  $\text{EtOH}/\text{H}^+$  y el grupo  $\text{SO}_3\text{H}$ , recordando que las sulfonaciones son reversibles. Un ejemplo de ello es la síntesis del ácido antranílico a partir de tolueno.

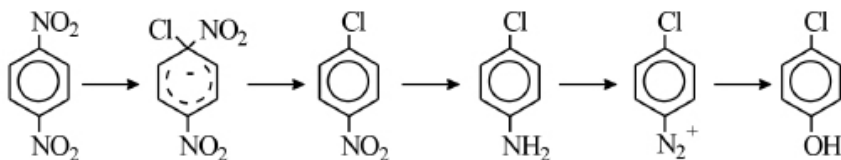


- c) Considerar los rearrreglos como vía sintética. Por ejemplo, los bifenilos se obtienen fácilmente por transposición bencidínica. Los fenoles y sus derivados sustituidos con un grupo alilo en posición *orto* se preparan eficientemente a través de reordenamientos de Claisen.

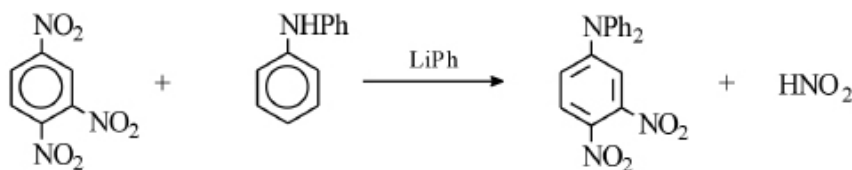
Igualmente, los éteres y tioéteres alílicos pueden emplearse para producir alcoholes y tioles alílicos, respectivamente, en reordenamientos catalizados por bases.



- d) Algunos sustituyentes, por ejemplo halógenos, (Cl, Br) pueden ser incorporados al anillo por una sustitución electrofílica o nucleofílica aromática, dependiendo de la presencia, en el sustrato, de grupos dadores ( $\text{NR}_2$ , Me, OH, OMe, etc.) o atractores ( $\text{NO}_2$ , CN) de electrones, respectivamente.



- e) Considerar reacciones nucleofílicas aromáticas para introducir grupos dadores de electrones. Los halógenos, CN, OH, SR, SH pueden introducirse a través de sales de diazonio.  $\text{NR}_2$  y SR se insertan por intercambio de sustituyentes.



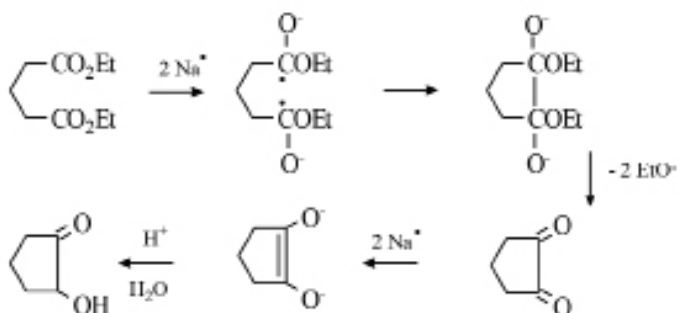
- f) Evitar reacciones cuyas condiciones afecten otros grupos presentes, por ejemplo, obtener *m*-nitrobenzaldehído por nitración directa del bezalaldehído con ácido nítrico, un oxidante: el benzaldehído se oxida fácilmente a ácido benzoico. Cuidados similares valen para sistemas alifáticos algunos de las cuales serán examinados a través de los ejemplos que se citarán en su oportunidad.

### 3.3. Selectividad

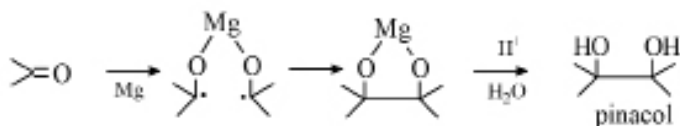
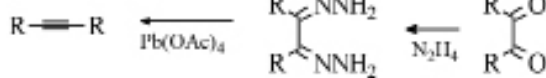
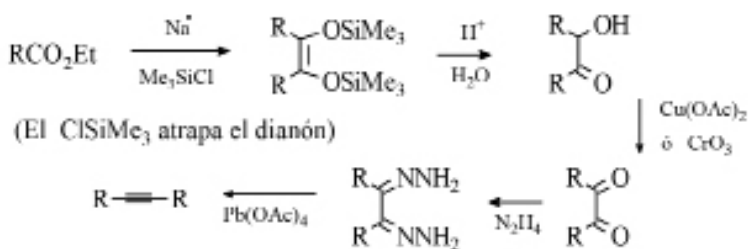
La mayoría de las moléculas son polifuncionales con configuraciones particulares en los centros quirales. Debemos entonces

inspeccionar la reactividad de los grupos presentes en función de sus características electrónicas y espaciales, y de los efectos estéricos y polares a los cuales están sometidos. El ejemplo indiscutible de selectividad lo constituyen las reacciones enzimáticas, pero el número de métodos quimioenzimáticos desarrollados en el laboratorio es muy limitado, como lo es su aplicabilidad para diversos sustratos.

Las reacciones iónicas y las pericíclicas son más controlables por tanto más selectivas que aquellas que proceden vía radicales libres. Sin embargo, algunas de estas últimas pueden ser de utilidad para funcionalizar posiciones alílicas y bencílicas, como es el caso de las bromaciones con N-bromosuccinimida, así como algunas reacciones de oxidación con compuestos metálicos.



una aciloina



Podemos reconocer tres clases de selectividad: *quimioselectividad* que se asocia a la reactividad intrínseca del grupo; *regioselectividad*, que se vincula al sitio de la molécula en donde ocurre el cambio químico; y *estereoselectividad* que se relaciona con la estereoquímica del (o los) centro(s) quiral(es) presente(s) o generado(s) durante el cambio.

### 3.3.1. Quimioselectividad

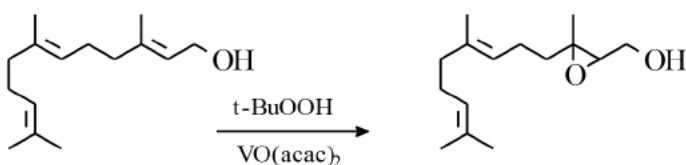
Si estamos en presencia de dos grupos que pueden reaccionar con un reactivo dado, pero uno solo debe sufrir la reacción, podemos considerar cuatro casos:

- a) Los dos grupos funcionales son diferentes.
- b) Es el mismo grupo funcional en dos carbonos diferentes pero química y estéricamente equivalentes.
- c) Una misma reacción puede ocurrir más de una vez sobre el mismo grupo.
- d) El mismo grupo funcional en dos carbonos química y estéricamente no equivalentes.

En el primer caso, se trata de dos grupos con diferente reactividad y siempre es posible, ajustando las condiciones, hacer que reaccione sólo el más reactivo. Por ejemplo, la acetilación de una molécula que tiene un fenol y una amina primaria ocurre sólo sobre la amina: el grupo  $\text{NH}_2$  es más nucleofílico que el OH fenólico (el  $\text{NH}_3$  es más nucleofílico que el  $\text{H}_2\text{O}$ , pero menos que el OH). Un éster y una cetona son reducidos al alcohol con  $\text{LiAlH}_4$ , pero sólo se reduce la cetona si el agente reductor es  $\text{NaBH}_4$ . Como éstos hay muchos otros ejemplos en los cuales se evidencia que las condiciones experimentales, que incluyen no sólo los reactivos sino el medio, la temperatura, etc., son responsables de la selectividad.

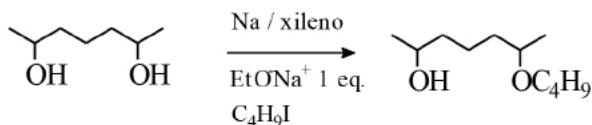


Diferencias más sutiles se encuentran en los dobles enlaces de los polienos. Por ejemplo, se desea epoxidar solamente el doble enlace alílico del farnesol. De nuevo, las condiciones de reacción lo hacen posible: el hidroperóxido de *ter*-butilo (*t*-BuOOH) en presencia de un catalizador metálico como vanadilacetilacetato,  $\text{VO}(\text{acac})_2$  sólo ataca dobles enlaces alílicos u homoalílicos, mientras que un perácido epoxida indiscriminadamente los dobles enlaces<sup>1</sup>.

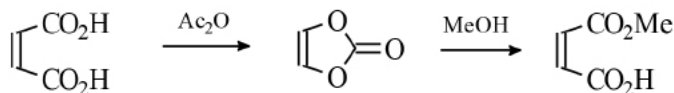


El doble enlace en las cetonas  $\alpha,\beta$ -conjugadas no es una entidad independiente. Éste forma parte de un sistema conjugado y es epoxidado en condiciones básicas ( $\text{NaOH-H}_2\text{O}_2$ ).

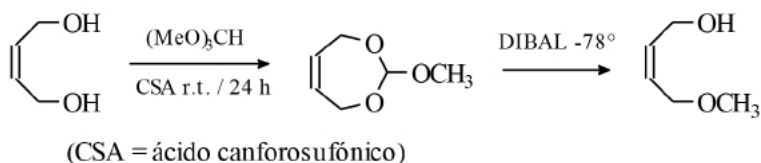
El segundo caso se refiere, por ejemplo, a un diol simétrico del cual se desea preparar el monoéter. Una manera de hacerlo es usando cantidades estequiométricas del reactivo para la reacción deseada y aunque con esto no se evita la formación del producto di-sustituido es posible mantener bajo el rendimiento del último.



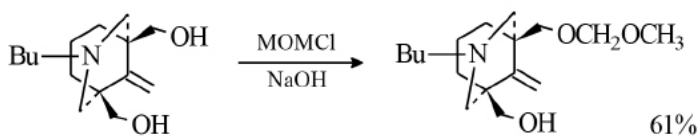
Un método más apropiado es hacer reaccionar el sustrato con sus dos grupos iguales con un equivalente de un reactivo que sólo sea capaz de reaccionar una vez. Por ejemplo, se desea obtener el monoéter metílico del ácido maleico. Se transforma el ácido al anhídrido maleico y se hace reaccionar con metanol con lo cual se obtiene el producto deseado.



Aplicando un criterio similar al anterior, la monometilación de dioles puede lograrse a partir de *orto*-ésteres que se preparan por tratamiento del diol con trimetilortoformato. El *orto*-éster es descompuesto con hidruro de di-isobutilaluminio (DIBAL)<sup>2</sup>.

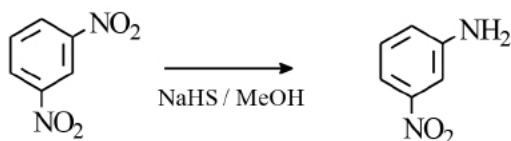


En ciertos sistemas como la amina bicíclica indicada, se logra la monometilación del diol, si se emplea éter metílico del  $\alpha$ -clorometanol ( $\text{MeOCH}_2\text{Cl} = \text{MOMCl}$ ) e hidruro de sodio como base<sup>3</sup>.



En el tercer caso pueden considerarse aquellas reacciones en las cuales es posible introducir más de un mismo sustituyente sobre el mismo átomo, por ejemplo, la polimetilación de las aminas primarias, o sobre átomos equivalentes por ejemplo, la polialquilación en las reacciones de Friedel-Craft.

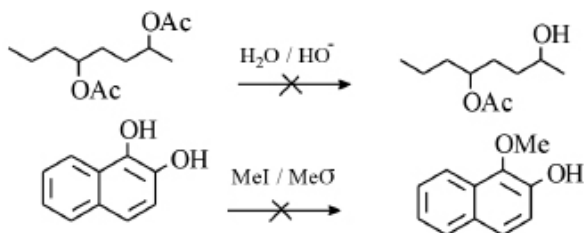
Para evitar la competencia entre el sustrato y el producto monosustituido se requiere que éste sea menos reactivo que el sustrato. Es el caso por ejemplo de la reducción de un solo grupo nitro del *m*-dinitrobenceno al usar como agente reductor NaHS en MeOH.



Evidentemente, a medida que las condiciones son más suaves es posible mayor quimioselectividad. En analogía, la acilación de hidrocarburos aromáticos se detiene en el producto monoacilado, ya que el primer grupo acilo introducido desactiva el anillo hacia una segunda acilación.

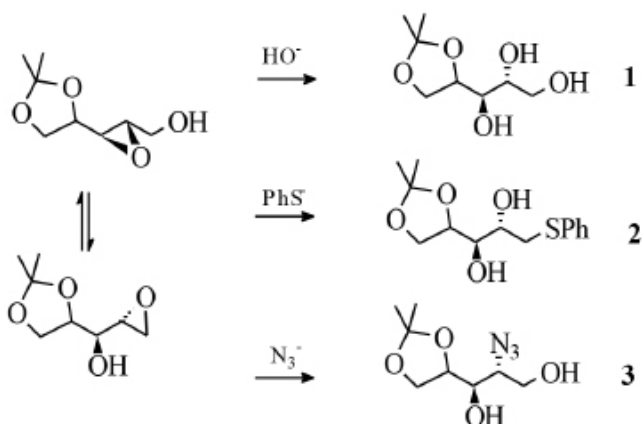
También se incluyen aquellas reacciones donde el mismo reactivo provoca cambios sucesivos en una función determinada. Por ejemplo, la oxidación de alcoholes primarios a aldehídos y éstos a ácidos cuando se usa un oxidante fuerte como el trióxido de cromo en ácido sulfúrico (reactivo de Jones). Sin embargo, es posible detener la reacción hasta el aldehído si el oxidante es el reactivo de Sarret (trióxido de cromo-piridina) en diclorometano a temperatura ambiente.

Más difícil es dirigir la reacción hacia un determinado grupo cuando en la molécula hay dos o más funciones iguales pero no química y estéricamente equivalentes. Tal es el caso de la hidrólisis de diacetatos secundarios o la monometilación en un OH específico de catecoles sustituidos, como los indicados abajo. En esta última posibilidad entra en el grupo de regioselectividad. Por esta razón deben evitarse los intentos de hacer reaccionar sólo un grupo cuando del mismo hay dos (o más) casi, pero no idénticos.



Deducir el comportamiento quimioselectivo de una reacción puede complicarse si durante ésta ocurren reordenamientos. Por ejemplo, en los  $\beta$ -epoxialcoholes el centro más nucleofílico es sin duda el C-OH, pero, por otra parte, también la función epóxido puede estar sujeta al ataque de un nucleófilo. Así, a partir del epoxialcohol indicado abajo se obtiene el triol **1** al tratarlo con NaOH.

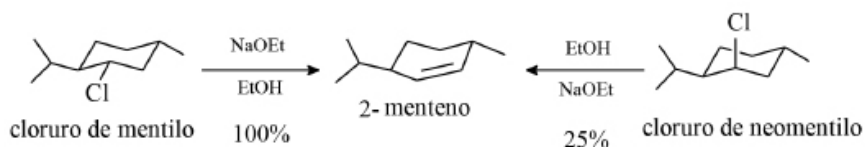
Sin otra información esto implica la apertura del epóxido, pero si el nucleófilo es  $\text{NaSC}_6\text{H}_5$  se obtiene **2** y si es  $\text{NaN}_3$ , el producto es **3**. En principio, podría definirse la quimioselectividad de los nucleófilos tiofenolato y azida (en su ataque al alcohol y al epóxido, respectivamente). Sin embargo en **2** no está el epóxido. Recurriendo a la estereoquímica de los centros quirales podemos inferir que para que se forme **2** es necesario un reordenamiento del sustrato, el cual también puede explicar (aunque no necesariamente) la formación de **1**.



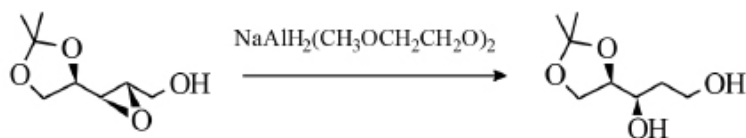
### 3.3.2. Regioselectividad

Es difícil hacer un corte neto entre quimioselectividad y regioselectividad pues la primera en cierto modo, es consecuencia de la segunda y viceversa. Se habla de regioselectividad si en una molécula habiendo más de un sitio que pueda sufrir la misma reacción, ésta

ocurre en uno solo o al menos, en un número menor al total de los sitios. Así, puede ser necesario dirigir el reactivo a la posición deseada, si en la molécula no hay hechos estructurales que permitan que el reactivo escoja el sitio de acción; por ejemplo lograr una olefina determinada en las reacciones de eliminación de sustratos donde es posible la formación de diversos dobles enlaces. Tal es el caso de la obtención casi exclusiva del 2-menteno cuando se hace reaccionar el cloruro de mentilo en EtONa / EtOH. Ello es el resultado de la necesidad de disponer de un hidrógeno antiperiplanar al átomo de cloro para la eliminación de HCl. Esta es una condición de regioselectividad impuesta por el sustrato mismo y por las condiciones de la reacción. El cloruro de neomentilo en las mismas condiciones produce el 25 % de 2-menteno y el 75 % de 3-menteno.



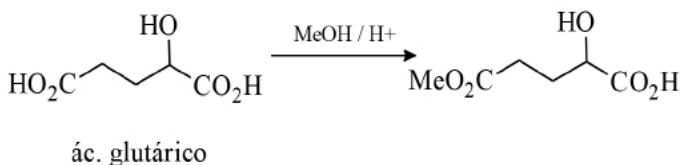
Un caso interesante es la reducción de epoxialcoholes, como el indicado en la ecuación. Si ésta se lleva a cabo con Red-Al<sup>®</sup>, [NaAlH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>], el cual ataca de manera selectiva, el C-2, independientemente de la estereoquímica del epóxido, se produce el diol con rendimientos del orden del 80 %, siendo la relación de 1,3-diol a 1,2-diol > 100:1<sup>4</sup>.



La influencia de las condiciones de reacción es más evidente en la competitividad entre O-alkilación y C-alkilación de cetonas o en la C-alkilación vs. la N-alkilación de amidas, lactamas e imidas.

Por ejemplo, la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona da igual proporción de producto C- y O-alquilado, pero en la 2-metil-1,3-ciclopentanodiona se sustituye principalmente en el oxígeno, bajo las mismas condiciones. Como regla general puede inferirse que la O-alquilación se favorece en aquellas situaciones (que comprenden naturaleza del sustrato y condiciones de reacción) donde el tautómero enólico es estable.

El aprovechamiento de pequeñas diferencias electrónicas en dos (o más) sustituyentes iguales en el sustrato constituye un elemento de regioselectividad. Por ejemplo en la esterificación (MeOH / H<sup>+</sup>) del ácido glutárico el ataque del alcohol se dirige preferentemente al carbono 5.

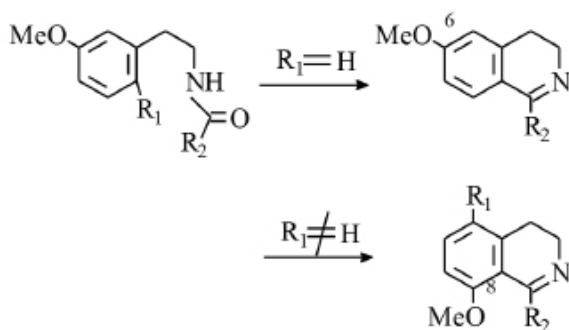


Otra circunstancia es aquella donde hay más de una posición atacable con igual (o casi igual probabilidad). En estos casos se emplean grupos bloqueantes. Por ejemplo, un método general para la obtención de isoquinolinas consiste en cerrar el anillo heterocíclico a partir de derivados de N-alquil-2-feniletilaminas (reacción de Bischler-Napieralski) en presencia de un ácido de Lewis (POCl<sub>3</sub>).

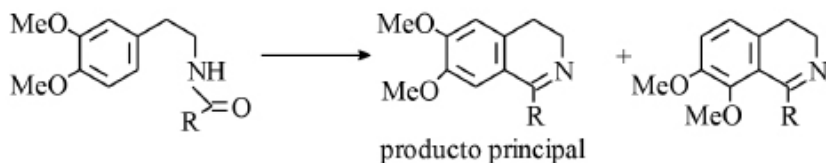
Si el anillo aromático tiene un grupo OMe en posición *meta* podría esperarse la formación de 6-metoxi u 8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolinas, lo que implica la ciclación en una posición *para* y *orto*, respectivamente, al grupo activador. De ellos el ataque preferencial ocurre en la posición *para*, con la producción del derivado 6-metoxi-

lado. La regioselectividad en este caso viene inducida por el impedimento estérico para la formación del 8-metoxi derivado.

Para preparar el derivado 8-metoxilado es necesario bloquear la posición *para* al grupo OMe<sup>5</sup>.

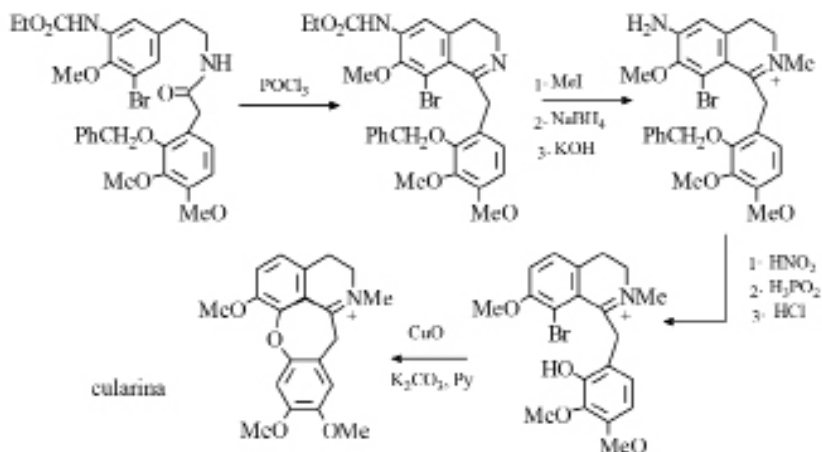


El impedimento estérico también es responsable de la regioselectividad cuando en el anillo hay dos grupos *orto* igualmente dadores de electrones que hacen posible el ataque en dos diferentes posiciones:



Aquí también se hace necesario bloquear una posición con grupos que puedan ser eliminados una vez lograda la transformación o que activen una posición especial. Son particularmente útiles aquellos sustituyentes que puedan ser utilizados en pasos futuros de la secuencia sintética.

Un ejemplo de esa estrategia lo constituye la síntesis del alcaloide cularina.



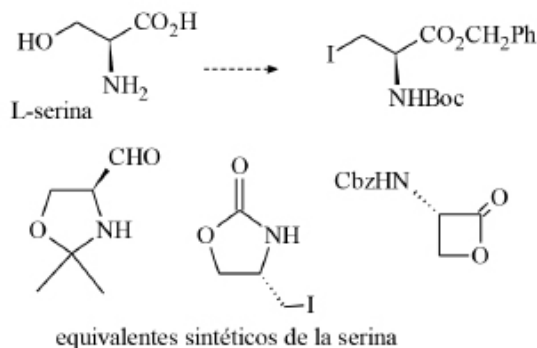
La cularina tiene un solo grupo metoxi en C-7 que por ser *meta* al sitio de reacción favorece poco la ciclación. Ulmann resolvió el problema introduciendo en C-6 del sustrato un grupo amino bajo la forma de etilcarbamato, a fin de activar la posición *para* al último. Una vez producido el ciclo este grupo es reducido y eliminado. El átomo de bromo además de bloquear la ciclación en la posición *orto* al OMe, en este caso es utilizado como grupo saliente durante la formación del anillo central <sup>6</sup>.

Los derivados generalmente empleados para utilizar a los grupos amino como activadores son (i) carbamatos: *t*-butoxicarbonil ( $t\text{-BuO.CO.} = \text{Boc}$ ) y benciloxycarbonil ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O.CO.} = \text{Cbz}$ ) y (ii) sulfonamidas con el grupo tosilo o con el 2,2,5,7,8-pentametilcromano-6-sulfonilo = Pms.

La activación de OH alcohólicos generalmente se cumple por su conversión a buenos grupos salientes: haluros y ésteres sulfonatos, a  $\beta$ -lactonas y oxazolidinas. Las dos últimas son importantes si en el sustrato hay grupos NH o COOH (éste último es convertido a alcohol



o aldehído), como en el caso de derivados de los aminoácidos serina y treonina<sup>7</sup>. En la figura a continuación se ilustran algunos derivados de la serina frecuentemente empleados como bloques estructurales que la contienen:



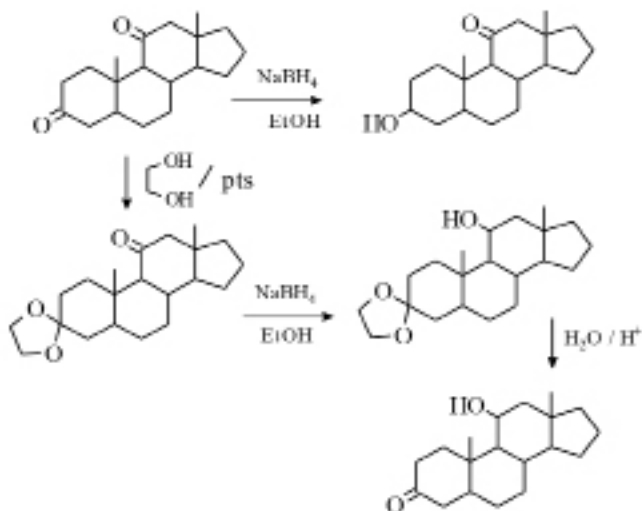
Ordenando los ejemplos de arriba, se puede inferir que la regioselectividad viene controlada por:

- Grupos protectores que bloquean o disminuyen la reactividad.
- Grupos activadores que la incrementan.
- Factores que fijan una determinada disposición de la molécula de sustrato.

a) *Grupos protectores*

Un ejemplo del primer caso de selectividad es el que sigue: Se desea reducir el grupo carbonilo en C-11 de una 3,11-dicetona esteroidal. Por ser más reactivo el carbonilo en C-3 la reducción ocurriría preferentemente en ese carbono, lo cual daría la hidroxicetona no deseada. Aprovechando la diferencia de reactividad de los grupos carbonilo en esas posiciones puede “protegerse” preferentemente el carbonilo en C-3, mediante por ejemplo, la formación de un cetal cíclico, ya que esta reacción, como la reducción, es sensible a factores estéricos<sup>8</sup>. Ello deja el grupo carbonilo en la posición 11 como única función disponible al

ataque del agente reductor y una vez completada la reducción, el carbonilo en C-3 es regenerado por hidrólisis ácida.

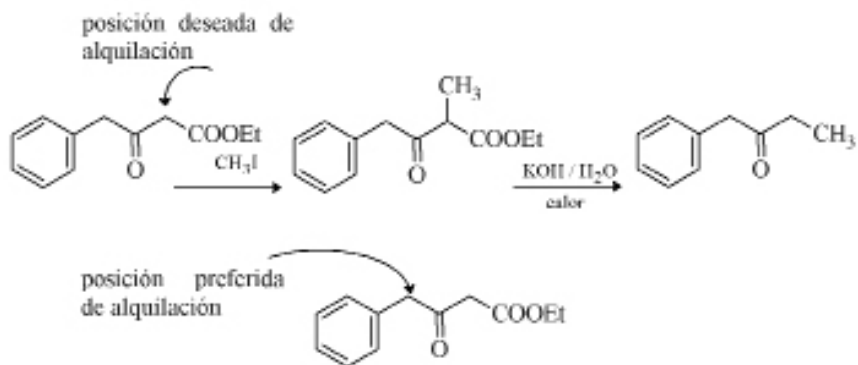


En este tipo de protección es necesario conocer el comportamiento químico del grupo protector introducido, el cual debe ser estable bajo las condiciones subsecuentes de reacción, en este caso la reducción. Debido a que el cetal es hidrolizado en medio ácido, en la reducción del CO restante no se puede emplear condiciones ácidas. En su lugar, los hidruros metálicos ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ , etc.) cumplen bien su función reductora sin afectar el cetal. (Ver Capítulo 5).

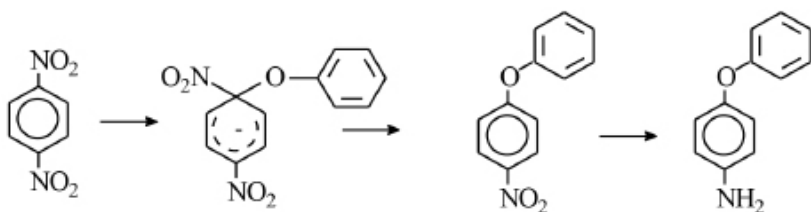
#### b) Grupos activadores

Como se indicó, actúan aumentando la reactividad por encima de otros grupos similares en la molécula. Por ejemplo, se desea alquilar el carbono metílico de una bencilmetilcetona (fenilacetona), aunque la alquilación sobre el carbono metileno es predominante en esa molécula. Para activar el carbono metílico es necesario introducir en él un grupo atractor de electrones ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CN}$ , etc.), lo que facilitará la enolización hacia ese

carbono. Pero, en pocas ocasiones la “activación” es introducida específicamente antes de la reacción deseada, lo frecuente es partir de sustratos que contengan los grupos activadores. En el caso de arriba será necesario partir, por ejemplo, del 2-oxo-4-fenilbutirato de etilo. El grupo etilcarbetoxi será eliminado una vez concluida la transformación.

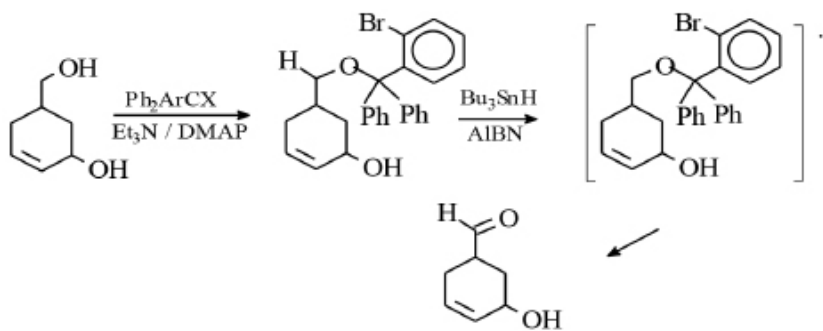


Es posible usar grupos activadores convenientemente modificados para las reacciones subsiguientes. Por ejemplo para obtener el éter *p*-aminodifenílico es apropiado empezar por el *p*-dinitrobenceno, cumplir una sustitución nucleofílica aromática (favorecida por la presencia del grupo NO<sub>2</sub>) con fenóxido de sodio y luego reducir el grupo nitro restante.



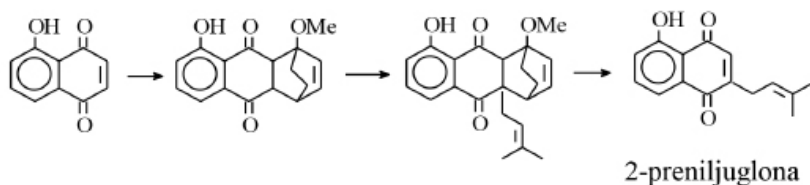
La introducción de grupos activadores implica una modulación de la actividad de un sitio específico y como consecuencia, cambia la regioselectividad de la reacción. Por ejemplo la oxidación selectiva de un OH primario en presencia de uno

alílico secundario puede lograrse activando el primario por tritilación selectiva (por razones estéricas el OH secundario no reacciona con el reactivo tritilante).



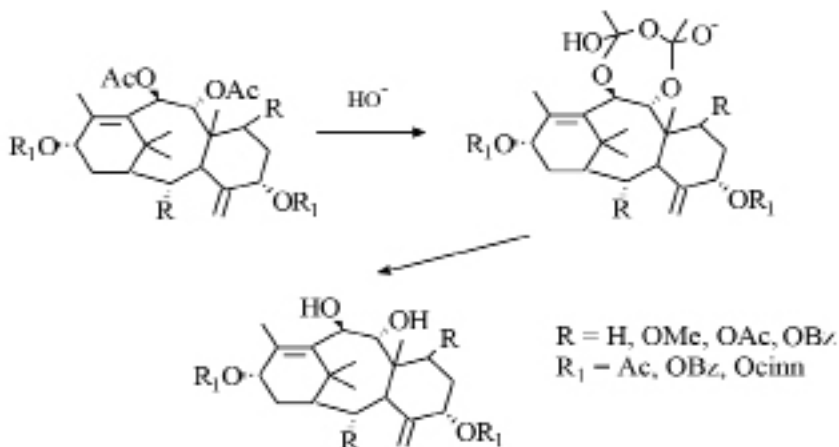
Si en el reactivo (Ph<sub>2</sub>ArCCl) un grupo fenilo tiene un átomo de bromo orto, es posible generar un radical libre en el éter lo que inicia el rompimiento oxidativo intramolecular, generando el aldehído.

Los grupos activadores que no se utilizarán en reacciones subsiguientes deben ser despegados una vez concluida la reacción. Tal es el caso de la función éster para acoplar las alquilaciones en posiciones alfa de las cetonas, o en el uso de aductos Diels-Alder. Por ejemplo, la C-alkilación de 1,4-naftoquinonas no se logra bajo condiciones normales, sin embargo la enolización de la cetona necesaria para la alquilación es posible en el aducto Diels-Alder con un derivado de 1,3-ciclohexadieno. Una vez lograda la reacción el aducto se descompone por calor. Esta táctica se usó en la síntesis de 2-preniljuglona<sup>9</sup>.



c) *Factores que fijan una determinada geometría*

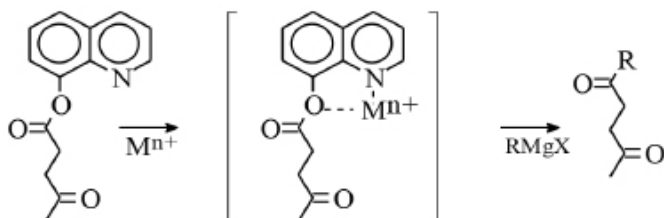
Los efectos estéricos en moléculas flexibles, la rigidez conformacional de algunos sistemas cíclicos (especialmente policíclicos) y la formación de ciclos “transitorios”, que pueden ocurrir en el estado de transición o en un intermediario, son factores que alteran la selectividad actuando como activadores (o desactivadores) de alguna reacción particular. Un ejemplo de ciclos transitorios son aquellos generados en la solvólisis de diésteres espacialmente cercanos y son los responsables de la hidrólisis simultánea de tales grupos (disminuye la selectividad).



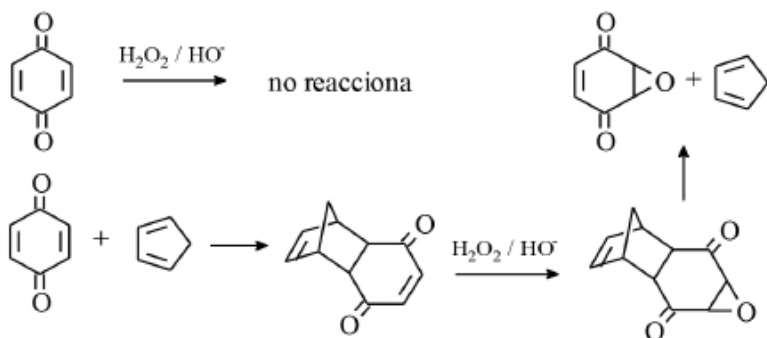
Así, por ejemplo, no es posible hidrolizar sólo uno de los acetatos en el compuesto indicado arriba gracias a la formación de un intermediario del tipo orto-éster, más reactivo que el sustrato<sup>10</sup>.

Es sabido que las cetonas son más reactivas que los ésteres hacia la reacción de Grignard. Sin embargo, la adición de tales reactivos a 8-levulinoquinolina, produce principalmente el ataque en el CO de éster con la producción de la 1,4-dicetona. Ello es resultado de la formación de un ciclo transitorio, el quelato entre el O alquílico y el nitrógeno, lo cual fija el reactivo

sobre el grupo éster, y con ello la reactividad del éster sobrepasa a la de la cetona. Esto también ocurre en presencia de otros ácidos Lewis.



Los ciclos pueden resultar de una reacción completa (no se trata de un estado de transición o intermediario como en el caso anterior) y pueden ser descompuestos una vez lograda la transformación deseada. Esto se ilustra con aductos Diels-Alder como en el ejemplo que sigue de la epoxidación de la benzoquinona, la cual no reacciona con  $H_2O_2 / HO^-$ , pero su aducto con ciclopentadieno es fácilmente epoxidado. El aducto se descompone y se obtiene el monoepóxido deseado.



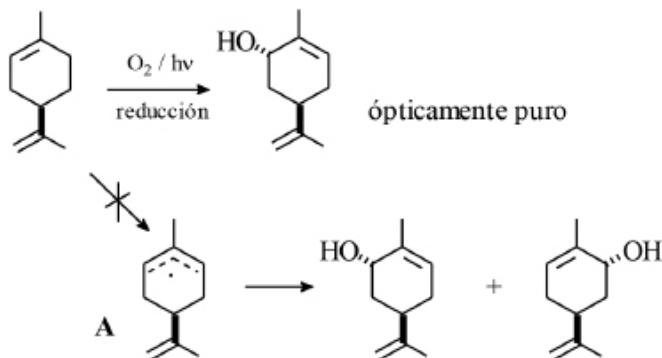
### 3.3.3. Estereoselectividad

Si en una reacción se obtiene más de un estereoisómero que otro (s), la reacción es estereoselectiva. Por ejemplo, la adición de  $Cl_2$  a una olefina ocurre con la formación preferente del estereoisómero que involucra el ataque *anti* a los carbonos olefínicos. La reducción

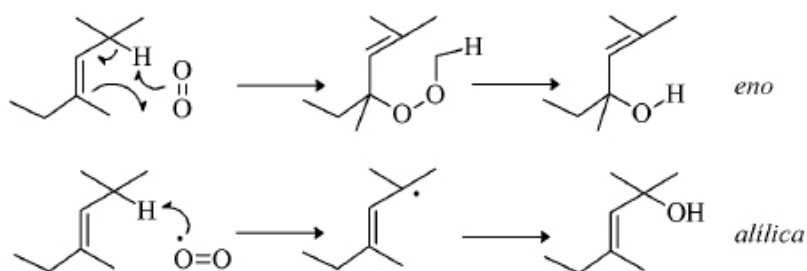
de una cetona obedece a la regla de Cram (ver Capítulo 1) con lo cual la estereoquímica del carbono vecino al carbonilo, dirige el ataque del reductor y consecuentemente, la formación preferente de uno de los estereoisómeros. Hay que recordar que la regla de inducción asimétrica no es válida si en la cercanía del centro de reacción hay grupos polares que anclen al sustrato en una conformación determinada.

Un isómero óptico predomina si en el sustrato existen factores estéricos o polares que dirijan la reacción hacia uno de los lados preferentemente. La situación es aún más selectiva si el reactivo atacante es a su vez, asimétrico. Esto da origen a las síntesis asimétricas. En éstas un fragmento aquiral del sustrato se convierte mediante un reactivo, en una unidad quiral, de tal manera que los estereoisómeros se producen en diferente proporción. Dependiendo de la presencia o no de otros centros quirales la reacción puede ser *enantioselectiva* o *diastereoselectiva*<sup>11</sup>.

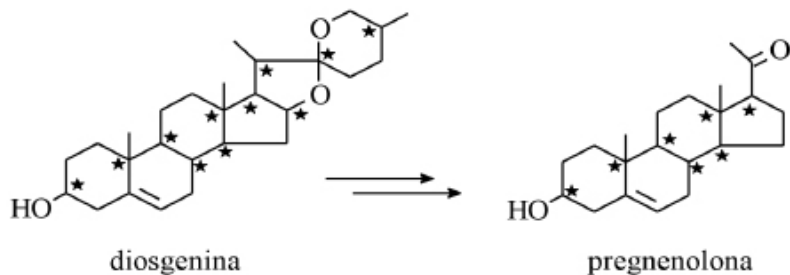
En estas reacciones es por tanto, necesario que al menos uno de los reactantes (sustrato o reactivo) sea ópticamente activo. Por ejemplo, la oxidación ( $O_2 / h\nu$ ) del (+)- limoneno, seguida de la reducción del hidroperóxido resultante, produce el alcohol ópticamente puro. La reacción se clasifica entonces como enantioselectiva (sólo se forma un enantiómero) y además es regioselectiva, ya que el oxígeno sólo ataca la posición 2. Por tanto la presencia de un intermediario deslocalizado como A no es factible, porque éste daría origen a un par enantiomérico, según se ilustra. El proceso debe ser concertado.



Esta reacción es diferente a la auto-oxidación de olefinas o a la oxidación vía radical libre con un iniciador como benzofenona, (reacción “eno”). En estos casos se producen varios compuestos que incluyen la remoción de hidrógenos alílicos (como en la reacción de Fenton).



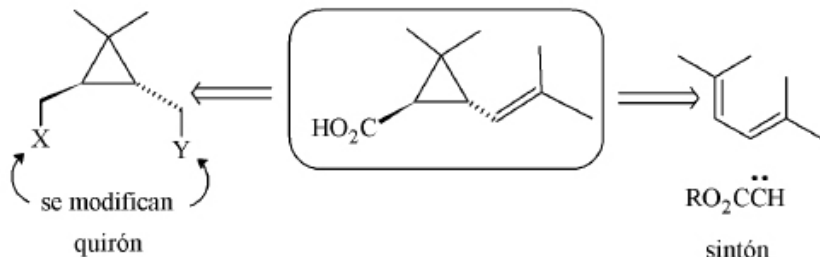
La mayoría de las reacciones enantio y diastereoselectivas requieren de reactivos enantioméricamente puros. Esto es imprescindible si el sustrato es aquiral o si el sustrato es quiral, pero el reactivo no lo es. Si la molécula a sintetizar tiene varios centros quirales debe escogerse un precursor que contenga tantos de esos centros como sea posible. Estas unidades son sintones quirales (a veces llamados *quirones*). En esto se basan las síntesis parciales de compuestos ópticamente activos. Por ejemplo, la diosgenina, un metabolito abundante en especies de *Dioscoreas*, es un sustrato ideal para la fabricación de hormonas esteroidales como la pregnenolona en la cual se retienen siete de los once centros quirales del material inicial.





Los quirones pueden ser obtenidos de varias maneras, pero en general se logran a través de síntesis asimétrica o a partir de moléculas quirales pre-existentes (por ejemplo, diosgenina) llamadas “plantillas”. En este punto vale la pena recalcar que en moléculas quirales es posible utilizar dos criterios para producir fragmentos mediante la desconexión:

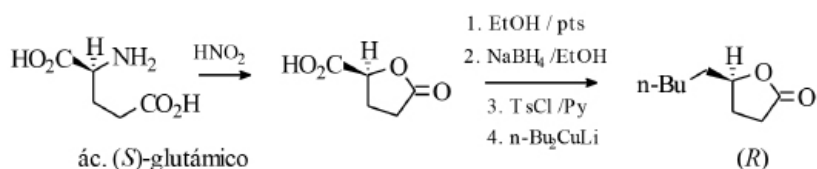
- Generación de quirones que implica la desconexión de enlaces estratégicos en la molécula blanco con mínima perturbación de centros quirales, por lo cual es ideal tener un máximo de funcionalidades: la estereoquímica y el esqueleto en el quirón, están presentes en la molécula blanco.
- Generación de sintones cuya formación obedece a la regeneración lógica (y fácil) del enlace desconectado. En estos casos el control estereoquímico se alcanzará mediante una reconexión asimétrica<sup>12</sup>.



El uso de materiales ópticamente activos elimina la necesidad de resolución del racemato. Por supuesto que el uso de tales materiales está supeditada a su disponibilidad y en algunas situaciones, es el asunto dominante: es el caso de la síntesis de péptidos para los cuales se parte de aminoácidos con la configuración necesaria.

Hay una considerable cantidad de sustancias naturales que son ópticamente activas y una estrategia de síntesis es utilizarlas como materiales de partida para ser incorporadas como tales (el caso de los aminoácidos en la síntesis de péptidos) o como materiales que se

transforman sin alterar la estereoquímica del (de los) centro (s) quiral (es). Un ejemplo es la síntesis de  $\gamma$ -lactonas ópticamente activas. Para ello se dispone del ácido (S)-glutámico y la secuencia implica la lactonización del alcohol producido por tratamiento con ácido nitroso. Las reacciones se ilustran a continuación y como puede apreciarse, en ninguna parte de la secuencia hay alteración del centro quiral.



Si los centros quirales son adyacentes o espacialmente cercanos, es posible hacer uso del control por inducción asimétrica, pero si los centros asimétricos están alejados debe tratarse como una síntesis total asimétrica.

### 3.3.4. Resolución de racematos

La estereoselectividad de una reacción a veces no es suficiente, ya que si se requiere de uno solo de los enantiómeros, se debe comenzar con un sustrato ópticamente activo. Si se parte de una mezcla racémica, debemos resolver el racemato que se obtiene. Normalmente, es preferible resolver las mezclas racémicas en las primeras etapas de la síntesis y seguir con el enantiómero deseado, pero, por otra parte, la resolución del racemato al final de la síntesis es mejor cuando el reactivo usado para la resolución es muy costoso.

Recordemos que hay dos modificaciones racémicas importantes: *la mezcla racémica* donde están presentes cantidades equimolares de cada enantiómero y, por tanto, se trata de una compensación externa de la actividad óptica y *el racemato* o compuesto *racémico*, en el cual cristalizan juntos ambos enantiómeros: es una compensación

en el cristal. En solución el último deja de tener validez. Generalmente se nombran indiferentemente ambas modificaciones.

La resolución de mezclas racémicas consiste en la obtención de dos diastereoisómeros separables mediante la reacción de un reactivo quirál con el racemato a separar. Una vez separados los diastereoisómeros (la cristalización fraccionada es el más frecuente), se regeneran los enantiómeros y el agente de resolución, el cual es reusado. En ocasiones, la diferencia de velocidad de formación de los diastereoisómeros como consecuencia de su diferente energía de activación, permite la separación parcial de uno de los enantiómeros que no ha reaccionado o ha evolucionado menos hacia el diastereoisómero correspondiente, al detener la reacción antes que se complete. Este método se conoce como *resolución cinética*.

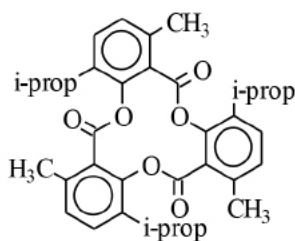
La formación de sales estereoisoméricas se menciona como el mejor método de resolución para ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y aminas. Hay varios productos naturales con estereoquímica definida que se usan como reactivos de resolución, entre ellos los alcaloides estricnina, morfina, efedrina, cinchonina, quinina, etc. y algunos reactivos sintéticos como  $\alpha$ -feniletilamina, ácido tartátrico, ácido málico, ácido canforosulfónico, ácido canfórico, etc.

La resolución de racematos es el método clásico para obtener productos enantioméricamente puros. En estos procesos, sin embargo, se pierde al menos la mitad del material por lo cual se ha dedicado mucho esfuerzo en el desarrollo de procesos de síntesis directa de enantiómeros individuales. Entre ellos está el uso de catalizadores quirales que afectan la inducción asimétrica durante las operaciones sintéticas sobre sustratos *proquirales*.

Para los compuestos que poseen grupos funcionales poco reactivos se requiere de métodos especiales de resolución como es la formación de complejos *clatratos* o *compuestos de inclusión*. La ca-

racterística de estos complejos es que sólo uno de los enantiómeros puede introducirse en la “caja” del reactivo acomplejante disimétrico. Un ejemplo de éstos es el tri-O-timotide, el cual existe en conformaciones enantioméricas parecidas a propelas de tres aspas con orientación opuesta.

Tales formas isomerizan fácilmente en solución, pero cuando se inocula una solución de tri-O-timotide a una mezcla racémica, el cristal que se obtiene contiene solamente un enantiómero del soluto y el tri-O-timotide <sup>61</sup>.



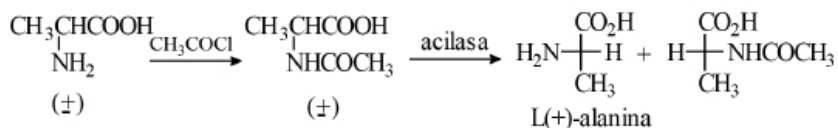
tri-O-timotide

Análogo al caso anterior, hay métodos basados en la adsorción selectiva de un enantiómero sobre un adsorbente ópticamente activo.

El alto grado de especificidad de las enzimas permite hacer uso de métodos enzimáticos para la síntesis, particularmente las relacionadas a metabolitos primarios. Desde hace tiempo se conoce esta técnica. En 1908, Rosenthaler encontró que la condensación de benzaldehído con HCN en presencia de la enzima emulsina produce (+)-mandelonitrilo casi ópticamente puro.

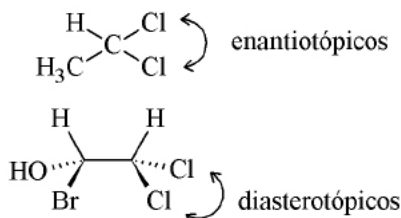
El método enzimático es particularmente útil para la resolución de  $\alpha$ -aminoácidos racémicos: Cuando se trata con acilasa de riñón porcino una solución acuosa de un aminoácido racémico ace-

tilado se hidroliza preferentemente la amida del aminoácido L, mientras que el D-aminoácido permanece en la solución como la amida correspondiente.



*Algunos términos que recordar:*

*Enantiotópico:* átomo o grupo de átomos presentes en una molécula que siendo aparentemente equivalentes cuando se reemplaza uno (u otro) por un sustituyente diferente se producen enantiómeros.



*Diastereotópico:* el reemplazo de un átomo o grupo de átomos aparentemente equivalentes producen diastereoisómeros.

Como extensión, el ataque de un reactivo sobre una *cara enantiotópica* en un sistema proquiral origina el producto enantiomérico de aquel proveniente del ataque del mismo reactivo por la cara contraria, mientras que el ataque sobre *caras diastereotópicas* origina diastereoisómeros.

*Quirotópico* se refiere a un punto o segmento quiral y *aquirotópico* a uno aquiral. En una molécula quiral todos los átomos son quirotópicos inclusive los unidos a dos o tres ligandos idénticos (ej. C en el CH<sub>3</sub>).

Un átomo o centro *estereogénico* es aquel donde el intercambio de un átomo o grupo de átomos sobre él origina un estereoisómero.

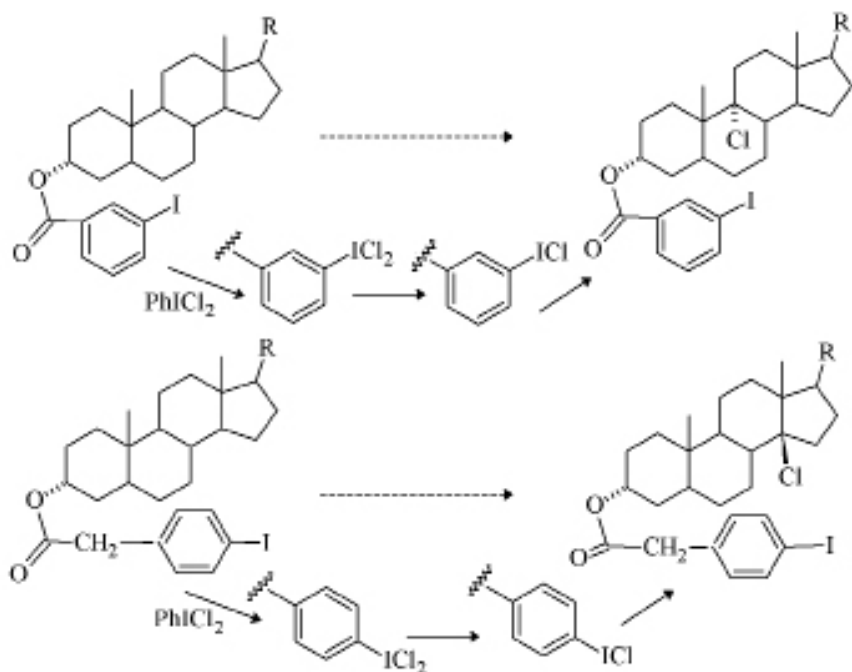
Un objeto es *quiral* cuando no es superponible con su imagen especular. La quiralidad es una propiedad que involucra la molécula como una unidad.

### 3.3.5. Reacciones biomiméticas

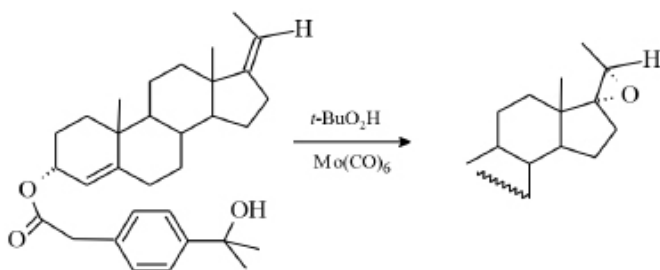
En las reacciones químicas la selectividad se logra bloqueando ciertas vías de aproximación de los reactivos. En las reacciones bioquímicas son las enzimas que, a través de diferentes tipos de enlace, orientan los reactantes. Así, es frecuente la oxidación selectiva de segmentos menos activados que otros, en la misma molécula. Las reacciones bioquímicas son usualmente más rápidas (a veces del orden de  $10^{10}$ ) que las reacciones químicas análogas, aun en condiciones muy suaves de acidez, temperatura, etc. La mayoría de las reacciones catalizadas por enzimas son quimio, regio y estereoselectivas, a niveles mayores de los alcanzados por reacciones químicas, por ello los químicos sintéticos tienden a imitar las reacciones enzimáticas, es decir, controlan *biomiméticamente* la selectividad.

Una manera es dominar la geometría del estado de transición usando reactivos rígidos que atacan preferentemente una región particular del sustrato. Un ejemplo clásico lo constituyen las oxidaciones a posiciones remotas, no activadas, de núcleos esteroidales. Si en el núcleo esteroideal hay un sustituyente tal que module por cercanía espacial (no a través de enlaces) una determinada posición, ésta será atacada. Como ejemplo se tiene la cloración de C-9 utilizando como agente halogenante un sustituyente que contiene el grupo  $\text{ICl}_2$ . De la rigidez, orientación y longitud de este sustituyente es posible “seleccionar” el sitio y la estereoquímica del ataque. Así con un éster *m*-yodobenzoato, orientado alfa en C-3 se logra el ataque del cloro en C-9 por la misma cara de la molécula, en una reacción vía radical

libre en la cual se forma la especie halogenante sobre el sustrato mismo que se ubica cercano al C-9. Cuando se aumenta la cadena, por ejemplo usando el éster fenilacético sustituido en posición *para*, la halogenación ocurre en C-14.



En estas reacciones el éster actúa como plantilla para activar una determinada posición. Por ejemplo, en la epoxidación (con hidroperóxido de *ter*-butilo y Mo(CO)<sub>6</sub>) del doble enlace exocíclico C17-C20 de un esqueleto de pregnano, si en C-3 orientado alfa, hay un éster del ácido fenilacético que contenga un grupo CMe<sub>2</sub>OH en posición *para* ocurre la formación del epóxido orientado alfa, pero la epoxidación no tiene lugar si el mismo grupo en el ácido fenilacético ocupa la posición *meta*<sup>13</sup>. Aparentemente el oxígeno alcoholico sirve de plantilla para fijar el agente epoxidante a la distancia y orientación adecuada.



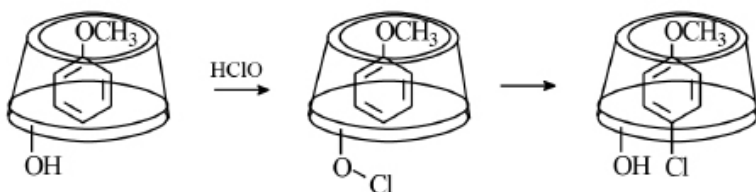
Así, fijando los parámetros: distancia y ángulo de enlace, es posible definir el sitio de ataque. Sin embargo, con sustratos flexibles esta direccionalidad del ataque es difícilmente lograda, a menos que se introduzca una determinada interacción entre sustrato y reactivo tal que se defina una orientación particular que conduzca a la reacción.

Las ciclodextrinas son moléculas compuestas por unidades de glucosa que forman un cono truncado hueco. De éstas hay tres tipos clásicos:  $\alpha$ -,  $\beta$ -, y  $\gamma$ -ciclodextrinas, que se diferencian en el número de unidades de glucosa que contienen y pueden unirse con moléculas orgánicas de determinados tamaños en su cavidad central. Esta situación imita el enlace hidrofóbico sustrato-enzima.

La cloración del anisol con HOCl en agua, produce *o*- y *p*-cloroanisol en relación 60:40, respectivamente, pero en presencia de 0.01M de  $\alpha$ -ciclodextrina la relación pasó a 4:96 y con  $\beta$ -ciclodextrina fue de 20:80. La cloración puede ocurrir tanto en el sustrato libre como en el acomplejado, pero la proporción de sustrato acomplejado con la ciclodextrina es la causa del rendimiento en cada isómero, así en la  $\alpha$ - se encontró un 28 % de anisol no acomplejado, mientras que en la  $\beta$ -ciclodextrina alcanzó el 41 %. Esto indica que es posible usar ciclodextrinas para inmovilizar el sustrato siempre que éste quepa dentro de la cavidad, lo cual deja, para el caso del anisol, únicamente la posición *para* al descubierto para ser clorada. Además la reacción



es acelerada por la cercanía de los grupos OH periféricos en la ciclo-dextrina que favorece la transferencia del átomo de cloro<sup>13</sup>.

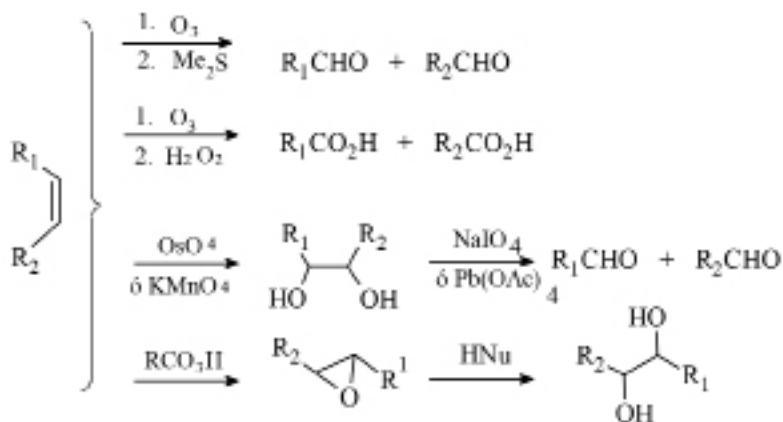


### 3.4. Los grupos funcionales

A lo largo de la obra se han manejado grupos funcionales y su interconversión, a través de muchos ejemplos. Hacer aquí una revisión de cómo se forman y cómo reaccionan, aún de los más frecuentes, no es el objetivo de esta obra, además hay varios textos de referencia excelentes que la resumen<sup>14</sup>.

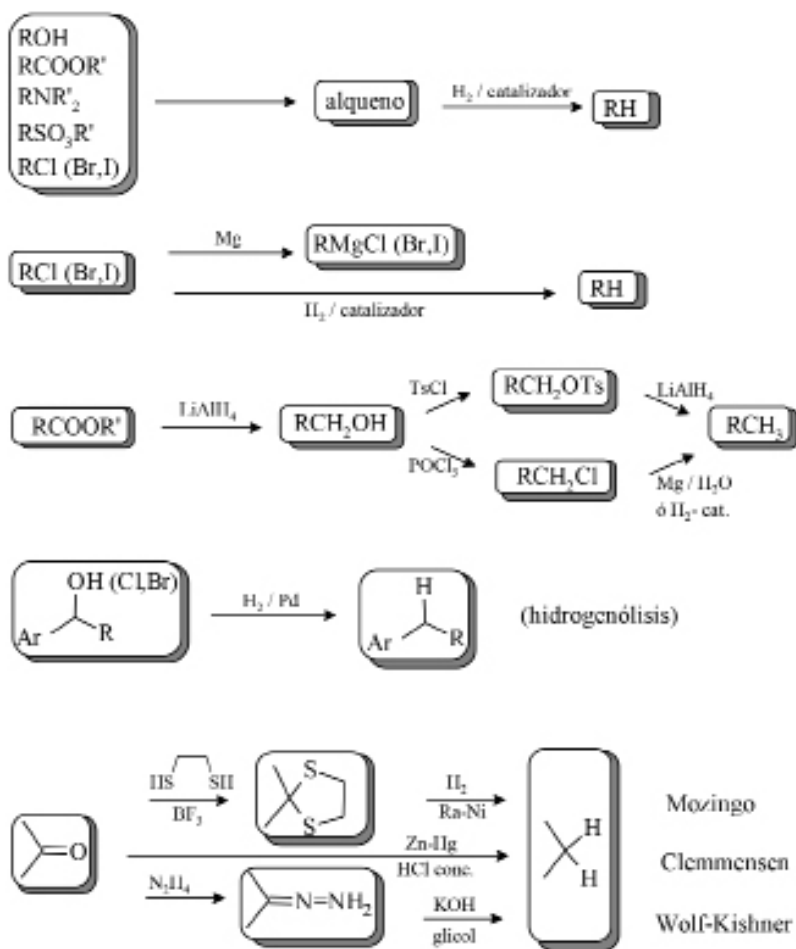
No es posible aislar los grupos funcionales del esqueleto carbonado pues éste se forma a expensas de las reacciones de los grupos funcionales y como hemos considerado hasta ahora, su participación es tanto como grupos salientes o atacantes, para formar enlaces, o como grupos activadores o desactivadores de las reacciones involucradas. Por otra parte, pueden servir para introducir la funcionalidad deseada en la molécula a sintetizar. Con el empleo de los grupos debe manejarse el principio de equivalencia de la funcionalidad (Capítulo 1), que permite hacer cambios de grupos sobre un mismo carbono o sobre dos carbonos vecinos. Es así como al introducir más de un heteroátomo sobre el mismo carbono, estamos refiriéndonos a derivados grupos carbonilo o de ácidos carboxílicos y si se trata de dos carbonos vecinos con heteroátomos, la equivalencia es con olefinas o acetilenos. A distancias mayores debemos considerar las condensaciones, por ejemplo la aldólica que genera compuestos 1,3-disustituídos, el rompimiento oxidativo de dobles enlaces y las cicloadiciones.

Los dobles y triples enlaces son también grupos funcionales aunque formen parte del esqueleto. Así las olefinas son fuente de compuestos 1,n-difuncionales ( $n \geq 2$ ): son el sustrato para a) las epoxidaciones, b) las oxidaciones con por ejemplo,  $\text{KMnO}_4$ , y  $\text{OsO}_4$  y c) las ozonólisis. Si las olefinas forman parte de un ciclo de  $n$  miembros y la oxidación se lleva hasta el rompimiento del ciclo, los grupos funcionales estarán separados por  $n-2$  carbonos.



Un problema relacionado con la adición de los grupos funcionales es su eliminación, es decir, ir de un carbono funcionalizado:  $\text{RX}$  a uno sin grupo funcional:  $\text{RH}$ . Se trata pues de una reducción. Entre éstos hay métodos directos que sólo afectan al carbono unido a  $\text{X}$  y otros métodos indirectos en los que participan carbonos u otros átomos espacialmente vecinos. Los más frecuentes se indican a continuación.

Como es evidente, hacer una revisión de los métodos experimentales y de sus fundamentos para la interconversión de grupos funcionales está fuera del alcance de este libro y como se indicó antes, el lector deberá referirse a las obras especializadas para las transformaciones particulares. Las más usuales se encuentran en la referencia 14.



### 3.5. El esqueleto carbonado. La formación de ciclos

Como puede preverse, para la formación de un esqueleto abierto o cíclico, incluyendo las ramificaciones, existen varias alternativas de uno o varios pasos sintéticos que comprenden la unión de dos fragmentos pertenecientes a dos moléculas independientes, o dos partes de la misma molécula, además de la posibilidad de usar reordenamientos.

La formación de ciclos, carbociclos o heterociclos, es uno de los temas predominantes en la síntesis de moléculas orgánicas. Algunas reacciones son particulares para anillos pequeños: 3 y 4 miembros, mientras que otras son aplicables a una variedad mayor.

Las ciclaciones se logran por a) reacciones intramoleculares o b) reacciones intermoleculares, y en ambos casos las reacciones pueden o no ser iónicas, ocurrir por pasos o ser concertadas.

Las reacciones *intramoleculares* son entrópicamente favorecidas debido a que ambos sitios de reacción son parte de la misma molécula, esto es particularmente importante en la formación de anillos de tres miembros donde los centros reaccionantes están cercanos. En general, en las intramoleculares las reacciones colaterales son menos frecuentes con el consecuente incremento en el producto deseado.

Al aumentar la separación de los centros reaccionantes en sustratos de cadenas abiertas las ciclaciones son cinéticamente menos favorecidas debido a la rotación de la cadena que dificulta el acercamiento de los sitios que reaccionan. En el caso de precursores cíclicos, los sitios de reacción lejanos sobre la cadena carbonada sólo podrán reaccionar si están espacialmente cercanos.

La tensión de los anillos de tres miembros los hace inestables, y si bien pueden ser generados más o menos fácilmente bajo control cinético, también se descomponen fácilmente. Los anillos de cuatro miembros requieren de condiciones especiales, pues además de dificultar el acercamiento de los sitios de reacción, gracias a la mayor población de conformaciones *transoides* (que alejan los centros reaccionantes), la tensión de anillo los rinde inestables.

A pesar de la mayor distancia de las partes reaccionantes, la formación de anillos de 5, 7 y en especial de 6 miembros, es termodinámicamente favorecida, ya que se aseguran anillos con poca o ninguna tensión y los sustituyentes pueden ocupar posiciones alternadas con los ángulos de enlace similares a los de cadena abierta.

Si la cadena que va a ciclar forma parte de un anillo, es decir los centros de reacción pertenecen a dos sustituyentes de un sistema cíclico, las consideraciones anteriores deberán tomar en cuenta la estereoquímica. La ciclación ocurrirá sólo si tales sustituyentes están orientados apropiadamente y así, el anillo existente puede facilitar la ciclación al haber menos grados de libertad en la molécula, si se la compara con una análoga de cadena abierta; entonces, será más “fácil” lograr un segundo ciclo fusionado a uno existente que generar por la misma vía, un anillo a partir de una cadena abierta.

Las reacciones *intermoleculares* implican la adición de dos centros a otros dos centros, por ejemplo en las cicloadiciones [2+2] y [2+4] para la formación de anillos de cuatro y seis miembros, respectivamente, o la inserción de una especie con un solo centro a dos centros de otra, por ejemplo en la epoxidación de olefinas. Para los anillos superiores las reacciones iónicas de condensación interna, incluyendo sustituciones y eliminaciones son las más frecuentemente empleadas.

### 3.5.1. Ciclos de tres miembros

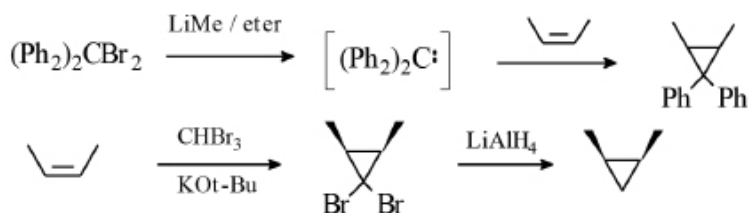
La inserción de un átomo es la práctica sintética más directa, pero no siempre produce rendimientos aceptables. Se resumen los métodos más frecuentes agrupados de acuerdo al tipo de átomos que interviene en el ciclo.

### 3.5.1.1 Carbociclos

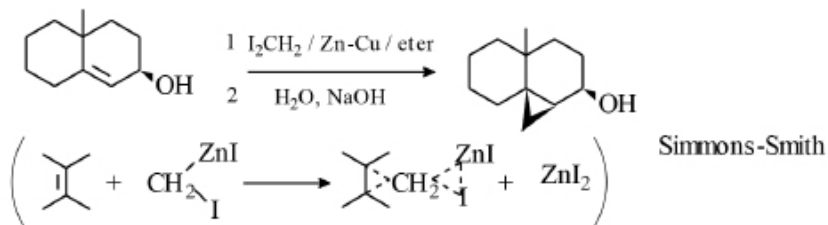
Los compuestos *carbocíclicos* se preparan por:

a) *Adición de un carbeno a una olefina*. Estas reacciones son *cis*-estereoespecíficas y comprenden varios casos:

a-1) *Adición de un dihalocarbena*, en cuyo caso se forma un dihalociclopropilo del cual se puede eliminar los halógenos por hidrogenólisis ( $\text{LiAlH}_4$ -eter). Esta reacción no da buenos rendimientos si el doble enlace pertenece a un sistema aromático: los dihalocarbenos no son lo suficientemente reactivos para atacar el anillo de benceno, pero son más eficientes hacia el 1- y 2-metoxinaftaleno, 9-metoxifenantreno y antraceno.

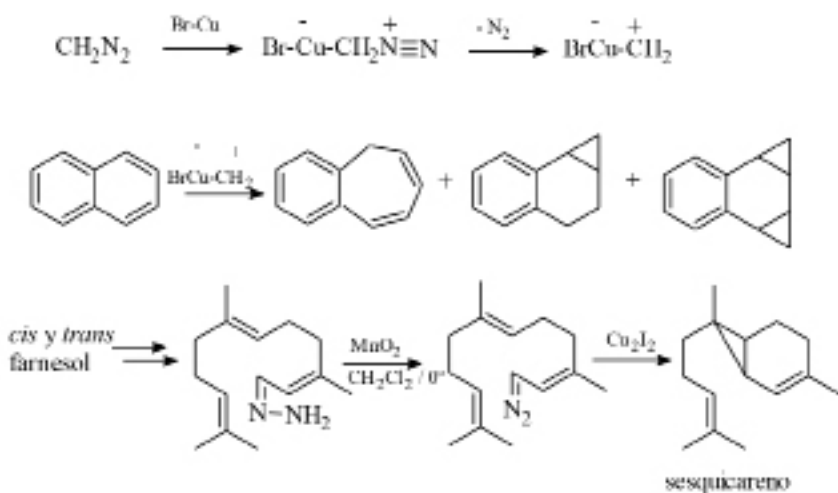


a-2) *Reacción de Simmons-Smith*. En la reacción no se forman especies  $\text{CH}_2$ : libres, sino que el reactivo es algún tipo de complejo con Zn.



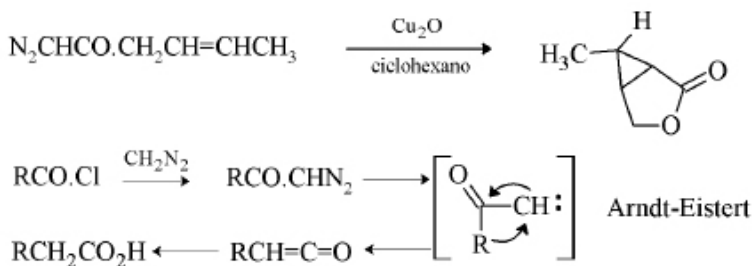
a-3) Adición de *diazometano* catalizada por  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$  u otras sales de cobre. La reacción procede a través de un carbenoide

generado entre el diazometano y el bromuro cuproso, en el cual también se asume un tipo de complejo con el cobre. Generalmente, la formación del ciclopropilo está acompañada por el producto de homologación que se origina por reordenamiento del esqueleto. Una reacción relacionada es la inserción de diazoalcanos catalizadas por  $\text{Cu}_2\text{I}_2$ . Esta reacción se empleó en la síntesis del sesquicareno a partir de *cis* y *trans*-farnesol<sup>15</sup>.



- a-4) *Reordenamiento de  $\alpha$ -diazocetonas o  $\alpha$ -diazooésteres*, catalizados por sales de cobre. Las diazocetonas se obtienen por reacción del cloruro de ácido con diazometano y son útiles para obtener compuestos “caja” o compuestos cíclicos, si se parte de estructuras lineales.

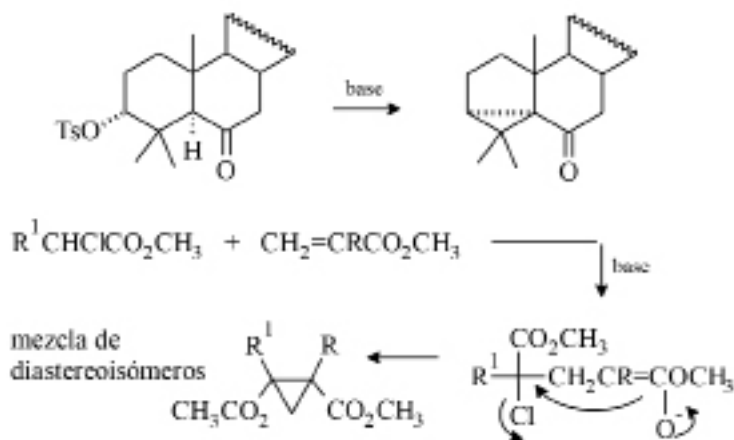
En ausencia de sales de cobre las  $\alpha$ -diazocetonas sucumben al reordenamiento de Wolff, promovido por otro metal, luz o calor. Este es el paso clave de la reacción de reacción de Arndt-Eistert mediante la cual se obtiene homólogos superiores de ácidos carboxílicos.



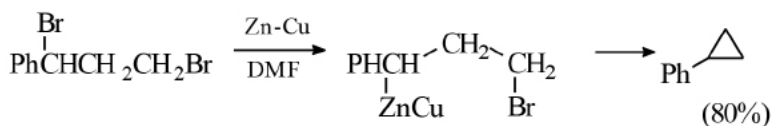
b) *Eliminación interna*

b-1) *A partir de  $\gamma$ -haloacetonas,  $\gamma$ -haloésteres o  $\gamma$ -cetoésteres.*

Esta vía es la clásica para la obtención de la 3,5- ciclopropil-6-cetona a partir de 3- $\beta$ -tosilato de 4,4-dimetil-5 $\alpha$ -colestano-6-ona por tratamiento con una base. En analogía, la condensación de Michael de dos ésteres uno  $\alpha$ -halogenado y otro conjugado, producen una mezcla de isómeros de ciclopropano diésteres.

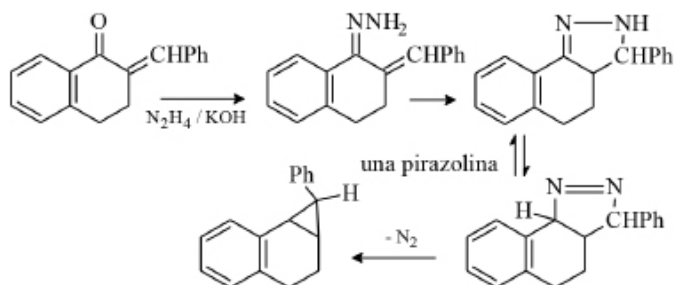


b-2) *A partir de  $\gamma$ -dihaluros, mediante Zn activado con Cu en DMF*



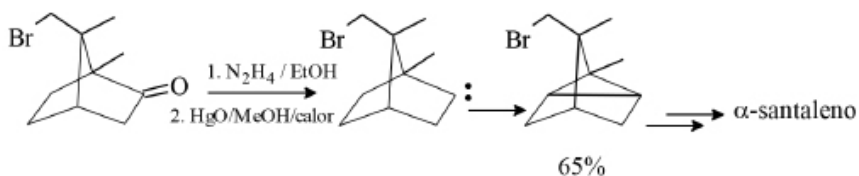


- b-3) Por descomposición catalizada por bases de pirazolinas provenientes de la ciclación de hidrazonas de cetonas conjugadas



- c) *Inserción de carbenos a un enlace  $\sigma$  C-C*

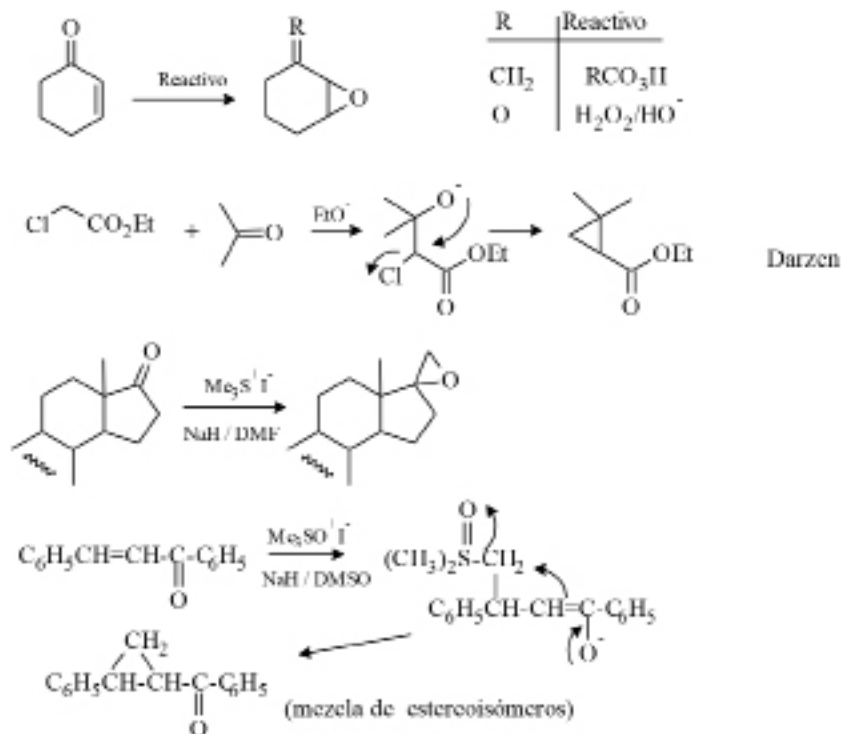
Aunque este no es un método sintético general, ya que la producción de mezclas complejas es frecuente entre las cuales las olefinas son productos dominantes, en algunos casos puede ser aprovechado si la geometría del sustrato lo permite. Esta táctica ha sido utilizada por Corey para la síntesis del  $\alpha$ -santaleno, por descomposición de la hidrazona del 8-bromoalcanfor cuando se calienta con HgO en metanol<sup>16</sup>.



### 3.5.1.2. Heterociclos

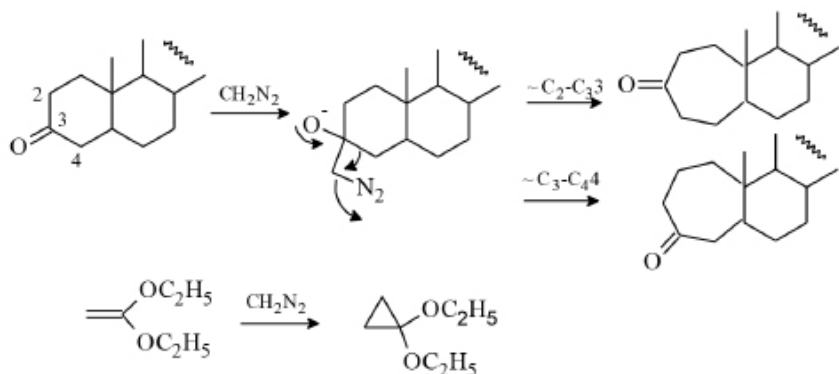
Los epóxidos son los representantes más frecuentes y se preparan con un perácido a partir de una olefina (ataque electrofílico). Si el sustrato es una enona o un éster conjugado la epoxidación se cumple con peróxido de hidrógeno en medio alcalino (ataque nucleofílico).

Los epóxidos también pueden obtenerse por eliminación interna catalizada por bases, a partir de un  $\alpha$ -haloéster (condensación de Darzen) o por inserción de un carbeno a una cetona. Los reactivos necesarios para la última son iluros de azufre provenientes del yoduro de trimetilosulfonio ( $\text{Me}_3\text{SO}^+\text{I}^-$ ) o trimetilsulfonio ( $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ ). Nótese que estos iluros reaccionan con compuestos carbonílicos de manera diferente a como lo hacen los iluros de fósforo en la reacción de Wittig. Por otra parte, si el sustrato es una enona el ataque del iluro conduce a un ciclopropilo.



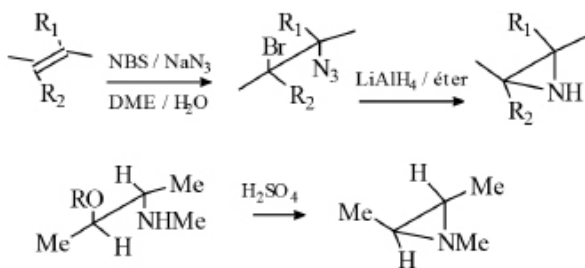
Menos frecuente es la utilización de diazometano para insertar un carbeno en un enlace  $\text{C}=\text{O}$  y formar el epóxido, ya que en este caso la reacción procede hasta la formación de un producto re-

ordenado. La adición de diazometano catalizada por  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$  al dietilcetal de la cetena produce el dietilcetal de la ciclopropanona.



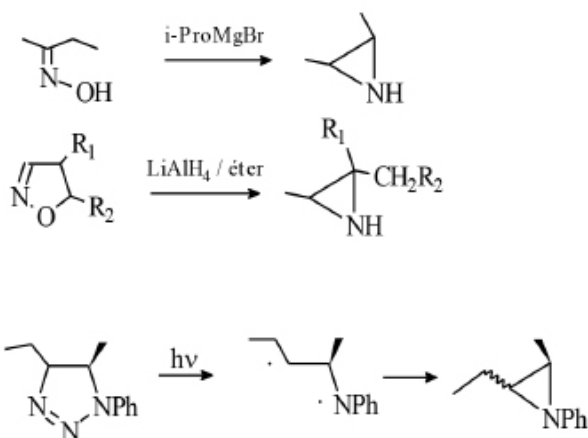
La mayoría de la síntesis de las aziridinas se diseñó con el propósito de obtener algún diastereoisómero en particular. Entre los métodos más frecuentes se encuentran:

- 1) *La sustitución interna* de una  $\beta$ -haloazidas o  $\beta$ -hidroxiamina, que se obtiene por ataque con  $\text{NBS} / \text{NaN}_3$  a una olefina.



- 2) *La adición a un doble enlace* de un nitreno generado por termólisis o fotólisis de *N*-aminonaftilamidas, benzoilazidas o bencenosulfonilazidas. Un nitreno es el análogo nitrogenado de un carbeno; el nitrógeno tiene cinco electrones de valencia y por ello es considerado como electrófilo.

- 3) *El reordenamiento de oximas y compuestos relacionados en presencia de un reactivo de Grignard. La estereoquímica de la reacción depende tanto de la geometría de la oxima como de la concentración y sustituyentes del RMgX. En analogía al anterior se obtienen aziridinas por reordenamiento reductivo ( $\text{LiAlH}_4$ ) de 2-oxazolininas y por descomposición fotoquímica de  $\Delta^2$ -1,2,3-triazolininas.*

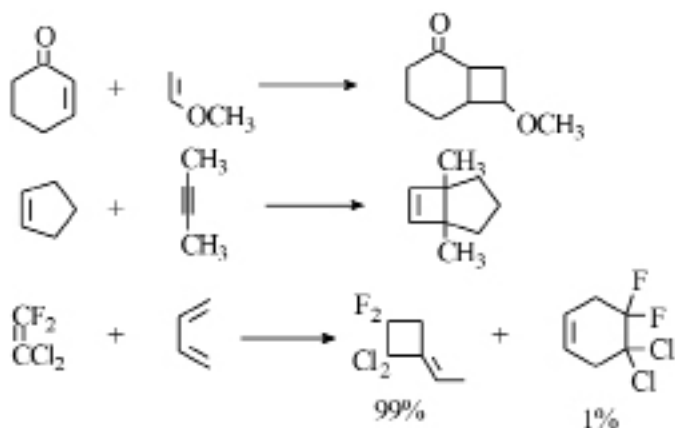


### 3.5.2. Ciclos de cuatro miembros

Las cicloadiciones son particularmente útiles para obtener anillos de cuatro miembros y seis miembros (ver Capítulo 2). Los ciclobutanos se preparan por cicloadición de dos olefinas, mientras que la síntesis de ciclobutenos requiere de un acetileno.

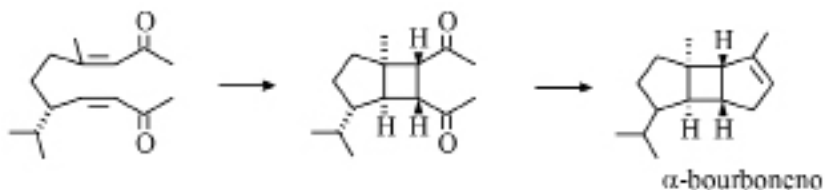
Son reacciones promovidas por la luz. Para facilitar la reacción es preferible contar con grupos dadores de electrones como fue demostrado en la cicloadición del éter metilvinílico con la 2-ciclohexenona (el doble enlace puede formar parte de una cetona conjugada y el producto principal involucra el doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  y no el del  $\text{C}=\text{O}$ ).

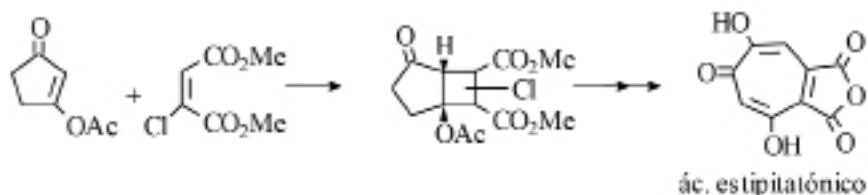
En esta reacción hay un alto grado de regioespecificidad por cuanto el carbono  $\alpha$  de la enona se une al carbono más nucleofílico de la olefina y aunque se asume que la fusión de los anillos es *trans* proveniente de la cerrada conrotatoria del anillo, en general se obtiene una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.



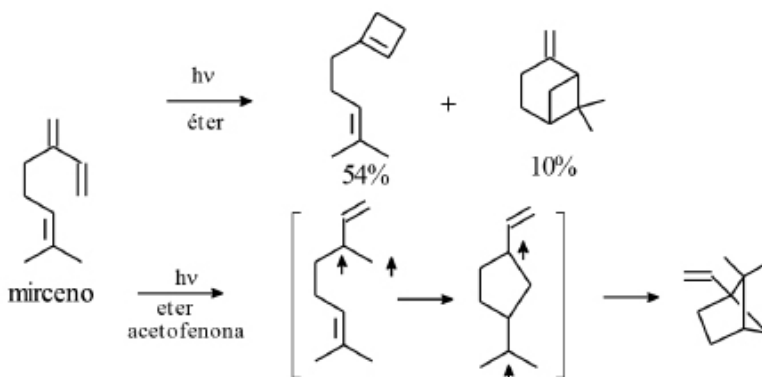
En las cicloadiciones de una olefina con un dieno, la presencia de halógenos u otros grupos atrectores de electrones en la olefina favorecen la cicloadición [2 + 2]. En estos casos es probable que la formación del anillo de cuatro miembros ocurra también a través de radicales libre por lo cual no es estereoselectiva y siempre está acompañada del producto de adición [2 + 4] (ver figura anterior).

Hay varios ejemplos en los cuales se usa la cicloadición para la síntesis de productos naturales que contienen un ciclo de cuatro miembros como parte de la estructura (por ejemplo el  $\alpha$ -bourboneo), o bien el ciclo pertenece a un producto intermedio que sufre reordenamiento, como sucede en la síntesis del ácido estipitatónico<sup>17</sup>.

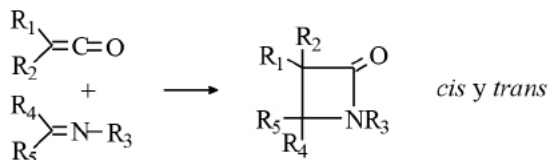




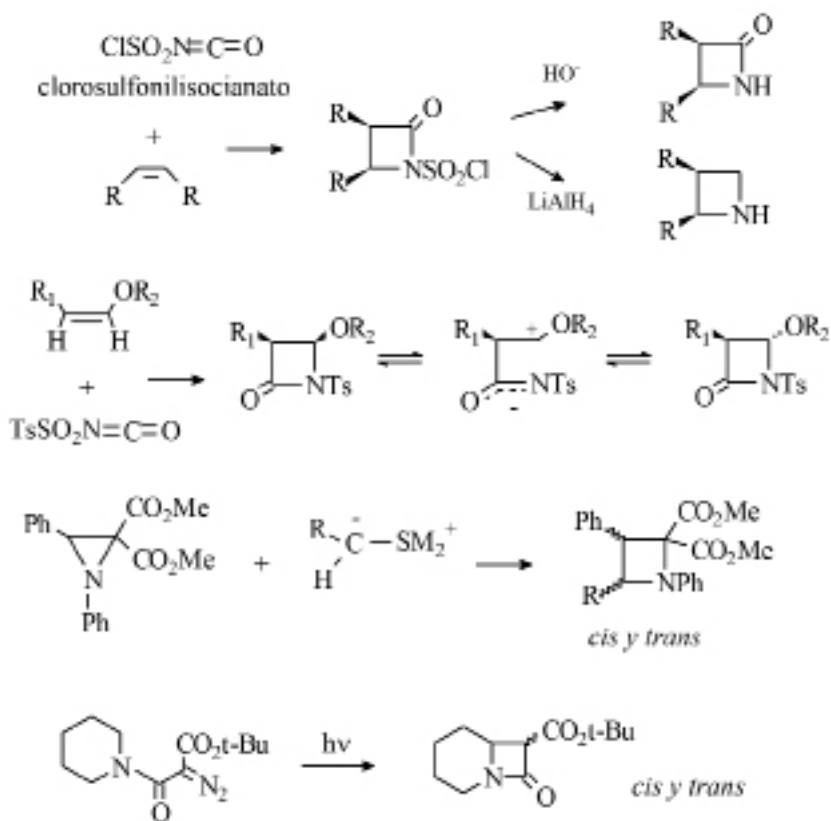
La formación fotoquímica de ciclobutanos a partir de dienos depende de la presencia de sensitizadores (acetofenona), por ejemplo, el mirceno se comporta de manera diferente dependiendo de la presencia o no de sensitizadores carbonílicos<sup>18</sup>.



La cetena es a menudo utilizada para obtener ciclobutanos por esta vía. Es más, la adición [2 + 2] de una cetena y una base de Schiff es un buen método para formar los heterociclos azetidina-2-cetonas (lactamas de cuatro miembros) típicas de las penicilinas. Las reacciones son altamente regioespecíficas de modo que C=N y C=C=O están alineados en el mismo sentido y predomina el estereoisómero menos apiñado.



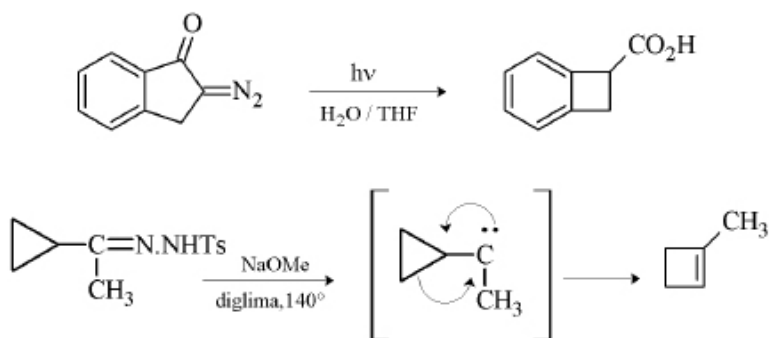
La adición simultánea del clorosulfonilisocianato a una olefina se manifiesta con la obtención casi exclusiva del isómero que retiene la configuración *cis* de los carbonos olefínicos y como en el caso indicado en la figura que sigue es regioespecífica.



La hidrólisis del aducto produce la lactama que por reducción (LiAlH<sub>4</sub>) origina la azetidina. La adición pierde estereoespecificidad si la olefina pertenece a un enol éter (segunda ecuación de arriba), ya que después de la adición *cis* inicial ocurre un equilibrio a través del cual se origina el producto *trans*. Estas reacciones están acompañadas por compuestos que conllevan la apertura irreversible del anillo de cuatro miembros.

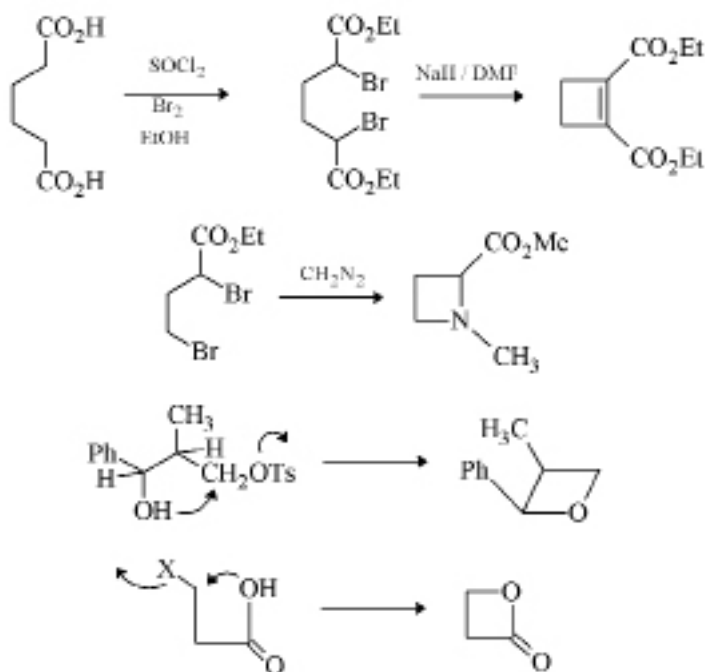
Estos sistemas también se forman por inserción de un iluro de azufre a 2,2-bis(carbometoxi)-1,2-difenilaziridina y la relación *cis-trans* es del orden de 4:1. Las inserciones promovidas por la luz ocurren en alfa diazo ésteres. Por esta ruta es posible obtener azetidinas fusionadas con anillos de seis miembros.

Además de la adición [2 + 2] de olefinas para obtener carbociclos de cuatro miembros los rearrreglos de aziridinas, de  $\alpha$ -diazoacetonas y de tosilihidrazonas producen anillos de cuatro miembros y son métodos de síntesis más generales. En estas reacciones se asume la formación de un carbeno y proceden fácilmente si se trata de un ciclopropilcarbeno.



Las reacciones iónicas también pueden conducir a anillos carbocíclicos y heterocíclicos de cuatro miembros: las reacciones de eliminación internas de halógenos a partir de 1,4-dihaluros producen ciclobutenos si en posición geminal a los halógenos hay grupos atractores de electrones. Así el ácido adípico se transforma vía iónica en 1,2-dicarbocxiciclobuteno según la secuencia indicada abajo. Por otra parte, las sustituciones internas conducen a heterociclos, siempre que la geometría lo permita. Un ejemplo lo constituye la formación del oxetano a partir de  $\gamma$ -hidroxiésteres. Análogamente, esta reacción es empleada para obtener lactonas de cuatro miembros. Una amina cíclica de cuatro miembros puede prepararse por doble sustitución de un 1,3-dihaluro<sup>19</sup>.



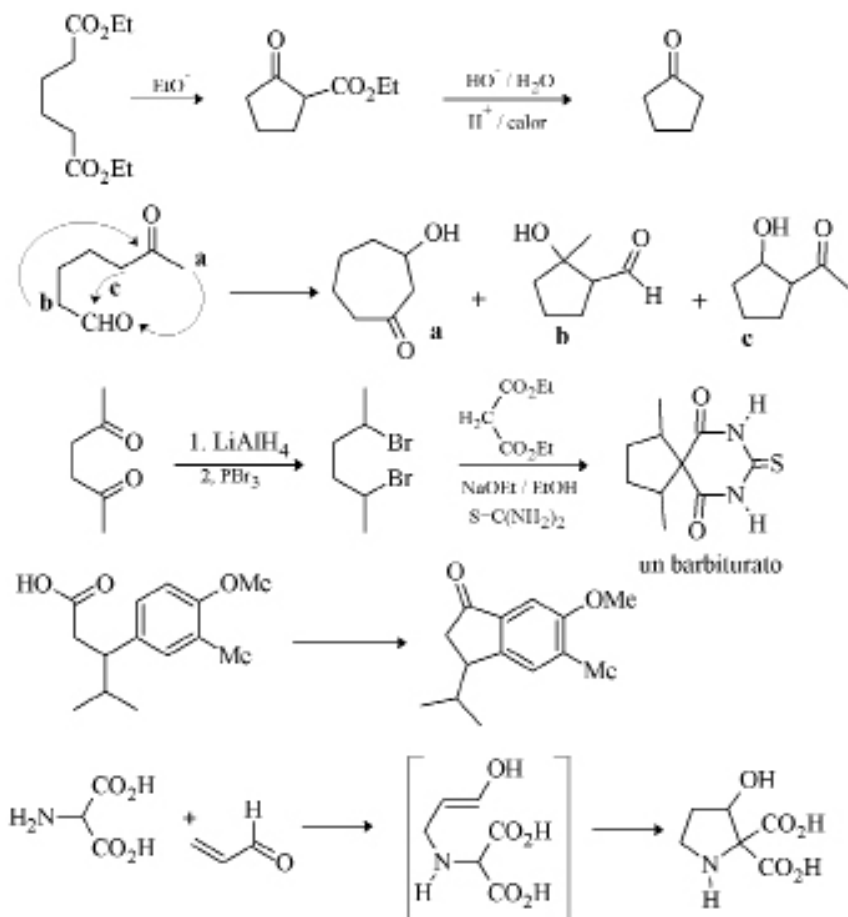


### 3.5.3. Ciclos de cinco miembros

Las reacciones iónicas: condensaciones, eliminaciones, adiciones internas y reordenamientos son métodos generales para obtener ciclos de cinco miembros. La reacción clásica es la condensación catalizada por  $\text{NaOEt}$  del adipato de dietilo que produce la ciclopentanona, después de hidrólisis y descarboxilación del producto de condensación Dieckmann. Las condensaciones aldólicas internas también se usan, pero en estos casos la formación de anillos homólogos superiores reduce el rendimiento. Otras condensaciones que implican la adición de un carbono negativo son aquellas que utilizan haluros como sustratos y de nuevo, puede tratarse de una reacción intramolecular o intermolecular, como en el caso de la formación 1,3-dimetilciclopentano a partir del 2,5-dibromohexano en la obtención de un barbiturato.

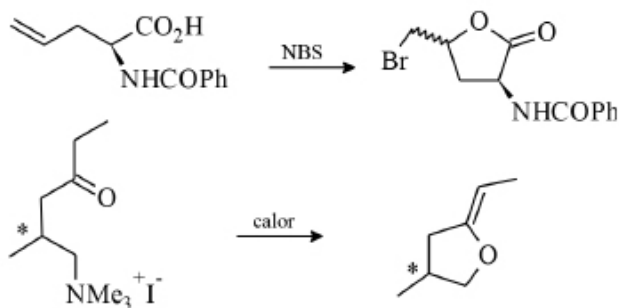
Las reacciones internas de Friedel-Craft son útiles para obtener cetonas cíclicas fusionadas con anillos bencénicos.

Si bien las condensaciones se destinan a la formación de enlaces C-C, también pueden ser usadas para obtener heterociclos. Así, el aducto Michael proveniente de la condensación de la acroleína con ácido  $\alpha$ -aminomalónico sucumbe a la ciclación para originar pirrolidinas. En estos casos se trata de conexiones C-C en las cuales el heteroátomo forma parte de una cadena.



A diferencia del último ejemplo, la tendencia general al programar la síntesis de compuestos heterocíclicos, es generar el enlace C-X (ya que por ese enlace se empieza a desconectar en la retrosíntesis). Así, estas reacciones en su mayoría involucran el ataque nucleofílico del heteroátomo sobre un carbono deficiente de electrones en la misma cadena, como por ejemplo en la formación de lactonas o lactamas de cinco miembros (esterificación interna de un  $\gamma$ -hidroxiácido o  $\gamma$ -aminoácido, respectivamente) y en la formación de acetales cíclicos o enaminas cíclicas derivados de compuestos relacionados a  $\gamma$ -hidroxi- o  $\gamma$ -aminobutiraldehído, respectivamente. Una vez obtenido el ciclo oxigenado o nitrogenado, su transformación a otros derivados de tetrahidrofurano o pirrolidina, se cumple con reacciones convencionales de reducción, introducción de cadenas laterales, reordenamientos, etc.

La ciclación interna de derivados de 4-hidroxicetonas es reversible (se trata de una cetalización), pero si el OH es sustituido por una sal de amonio en enol correspondiente ataca el carbono nitrogenado con eliminación irreversible de la trimetilamina. La estereoquímica de los centros asimétricos  $\alpha$  y  $\beta$  al carbonilo se preserva.

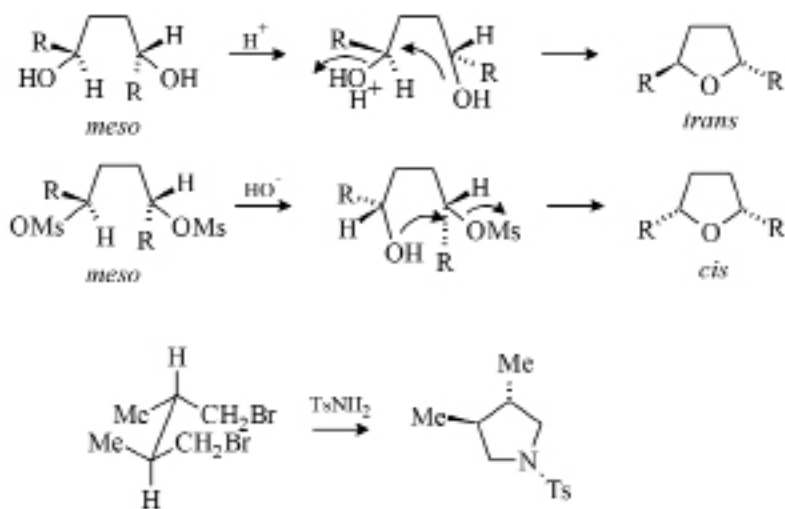


La ciclación intramolecular de butano-1,4-dioles en medio ácido ocurre estereoselectivamente con inversión de configuración del carbono atacado bajo condiciones  $\text{S}_{\text{N}}2$  interna. Así, el *meso*- y el *d,l*-1,4-dioles dan *trans*- y *cis*- (respectivamente) tetrahidrofuranos

2,5-disustituidos con inversión de Walden en uno de los centros. En medio alcalino los dimesilatos correspondientes dan los *cis* y *trans* tetrahidrofuranos-2,5-di-sustituidos en los cuales la inversión de Walden tiene lugar en ambos centros.

Los 2,5-dialquiltetrahidrofuranos se obtienen a partir de alcoholes secundarios con un oxidante como  $\text{PbOAc}_4$ , óxidos y sales de mercurio y óxido y sales de plata, en presencia de cloro, bromo o yodo. La ciclación se inicia con la formación de una  $\delta$ -halohidrina de la cual el HX es eliminado por ataque del alcóxido. Los isómeros *cis* y *trans*, se obtienen en casi igual proporción.

En analogía, la ciclación intramolecular del dibromuro con *p*-toluensulfonamida corresponde a una reacción de sustitución interna.

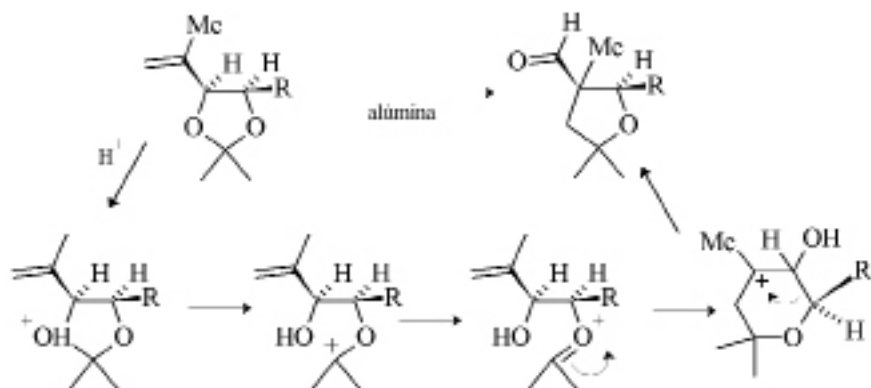


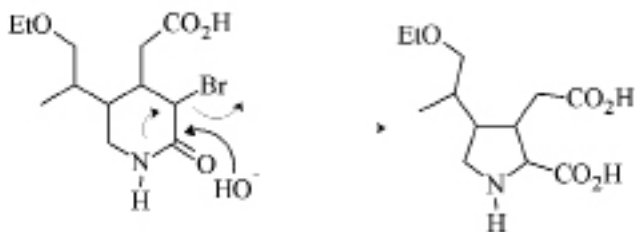
Los análogos de azufre (tiolanos) son sintetizados a partir de compuestos de cadena abierta mediante condensación de un éster del ácido tioglicólico y 4-*t*-butoxibut-2-enoato de metilo que produce 2-*t*-butoximetil-3-carbometoxitolan-4-ona. Esta reacción ha sido utilizada en la síntesis de tiaprostaglandinas<sup>20</sup>.

El método más usado para obtener tiolanos es la reducción catalítica de tiofenos (Pd/C). La reducción también se emplea para la obtención de pirrolidina y tetrahidrofuranos. En los derivados de succinimida los sustituyentes tienen efecto sobre la regio- y la estereoselectividad de la reducción. Por ejemplo, el tratamiento con  $\text{NaBH}_4$  de la 3-bencil-1-metilsuccinimida produce el alcohol proveniente del carbonilo menos impedido, mientras que la hidrogenación catalítica del 2,5-dimetilpirrol y 1,2,5-trimetilpirrol produce exclusivamente la 2,5-dimetilpirrolidina *cis*.

Una manera de obtener dihidro y tetrahidrofuranos sustituidos es reducir las lactonas o compuestos que ya contienen el anillo furano. Este último método permite la utilización de sustratos fácilmente asequibles; sin embargo, la sobre-reducción puede romper el anillo, por lo cual es necesario ajustar las condiciones. Para saturar el anillo es posible usar hidrogenación catalítica (Pd/ $\text{H}_2$  o Ra-Ni); pero si sólo se desea reducir uno de los dobles enlaces, es aconsejable utilizar la reducción de Birch y si hay ésteres que deben ser reducidos a alcoholes, se recomienda el uso de  $\text{LiAlH}_4$  que no afecta los dobles enlaces.

Los rearrreglos esqueletales también son usados para la obtención de compuestos heterocíclicos. Por ejemplo las  $\alpha$ -bromolactamas de seis miembros contraen el anillo por hidrólisis y sustitución interna y los 5-(2-alil)-1,3-dioxolanos se transforman a 3-metil-3-formil tetrahidrofuranos con alúmina ácida.



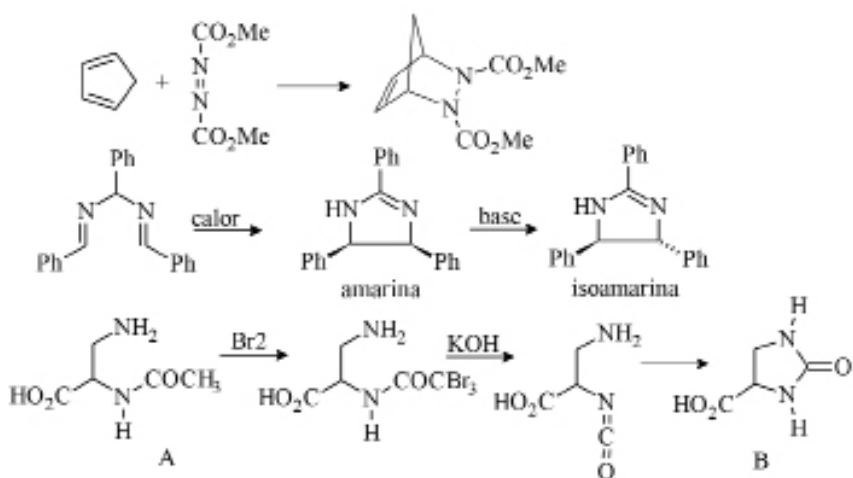


Hay varios ejemplos de reacciones electrocíclicas que incluyen reordenamientos, para la obtención de anillos de cinco miembros carbocíclicos y heterocíclicos, pero en su mayoría corresponden a reacciones particulares. Por ejemplo las pirazolidinas se preparan por ciclación de un éster del ácido azodicarboxilato y ciclopentadieno. La reacción procede estereoespecíficamente *cis*.

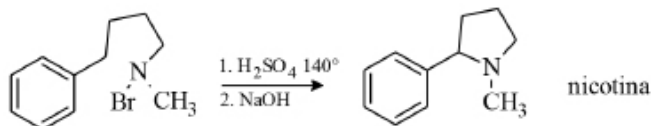
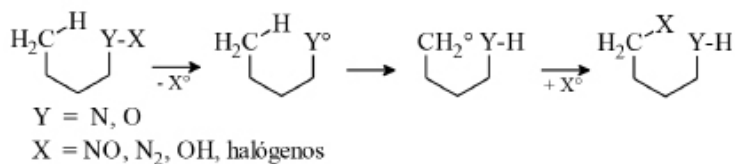
En los heterociclos de cinco miembros con más de un heteroátomo incorporado en el mismo anillo debe considerarse si éstos están separados por un carbono en cuyo caso son compuestos cetálicos (1,3-dioxolanos, 1,3-ditianos) y su preparación es obviamente a través de compuestos carbonílicos y 1,2-etilenglicol o 1,2-etanoditiol (o sus derivados).

La formación del ciclo correspondiente a imidazoles e imidazolinas, requiere de reacciones electrocíclicas de derivados de 1,3,5-trifenil-2,4-diaza-1,4-pentadieno (preparado a partir de benzaldehído y amoníaco líquido). Éste cicla por un proceso disrotatorio que produce el isómero *cis* 2,4,5-trifenil-2-imidazolina (amarina). El producto puede ser convertido en un 90 % en isoamarina (el isómero *trans*) por equilibración con *t*-BuOK en *t*-BuOH.

La preparación de 2-imidazolinonas (B) a partir de N-acetil-3-aminoalanina (A) se cumple con bromo en KOH. La reacción procede por ciclación de un isocianato intermediario.

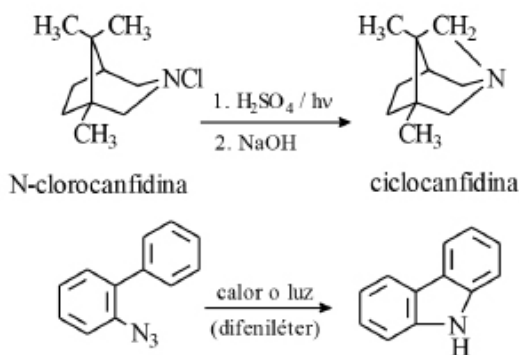


Las reacciones vía radical libre no son en general empleadas en síntesis, sin embargo, hay un grupo de ellas que se basa en la formación de radicales en átomos de carbono no activados, que resultan de la transferencia de un H de ese carbono a un radical en la misma molécula. Para ello es indispensable que el hidrógeno a transferirse y el radical sean espacialmente cercanos, y con ello ocurren principalmente transferencias 1,5. Estas reacciones pueden ser representadas como la indicada abajo en las cuales Y es oxígeno o nitrógeno y X es NO, Cl, Br, I, H, N<sub>2</sub>.



La transferencia 1,5 a través de un estado de transición de seis miembros, puede ser inducida por luz o calor, mientras que las ciclaciones iónicas son promovidas por bases. De estas reacciones hay dos tipos principales: la reacción de Hofmann-Loeffler-Freytag y la reacción de Barton.

La primera es utilizada para obtener pirrolidinas ( $Y=N$ ): la nicotina fue obtenida por Loeffler aplicando este método y la segunda para obtener tetrahidrofuranos ( $Y=O$ ). En ella se calienta la amina halogenada en ácido sulfúrico o trifluoroacético (o se irradia con luz UV) y el primer producto es una  $\delta$ -haloamina, la cual no es necesario aislar y por alcalinización de la mezcla de reacción, se convierte directamente en pirrolidina<sup>21a</sup>. Eventualmente, las N-haloamidas también pueden ser empleadas en esta reacción y las pirrolidinas se forman por reducción del grupo amido. La importancia de la cercanía de los extremos de la reacción se manifiesta en el rendimiento (70 %) de ciclocanfina a partir de N-clorocanfina. En analogía, la ciclación de nitrenos ocurre cuando la azida ( $Y=N$ ,  $X=N_2$ ) se descompone por acción del calor.

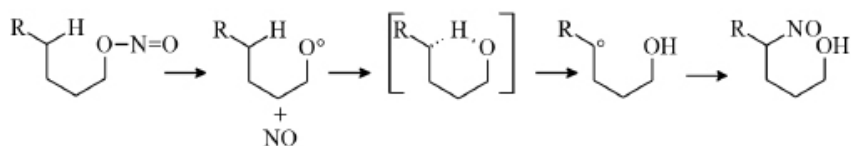


La reacción de Barton se representa en la fotólisis de nitritos ( $Y=O$  y  $X=NO$ ), la cual produce radicales alcoxi y óxido nítrico con suficiente energía para romper el enlace C-H a cinco átomos de dis-

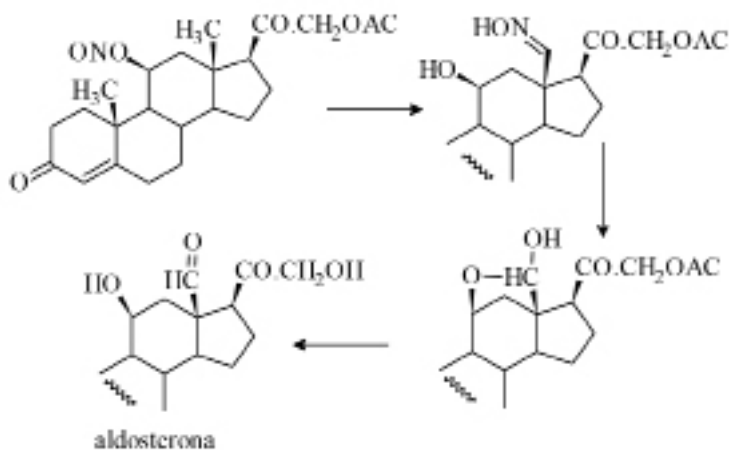


tancia, seguido de la saturación del radical con el óxido nítrico, formándose un  $\delta$ -nitrosoalcohol. Hay evidencias que la reacción ocurre por pasos; de hecho, se originan productos poliméricos incluyendo oximas, resultado del equilibrio tautomérico  $\text{CH-NO} \rightleftharpoons \text{CN-OH}$ .

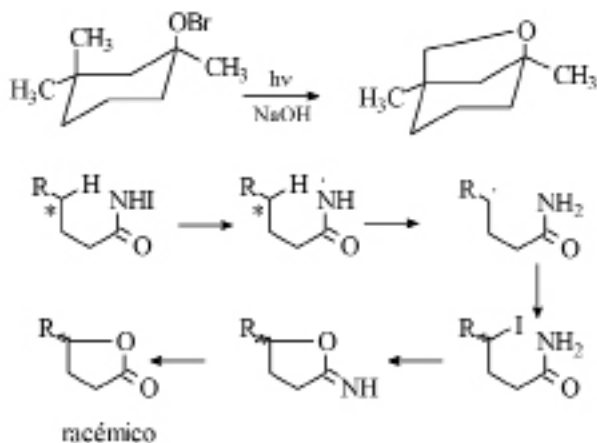
La reacción se lleva a cabo bajo nitrógeno, en un solvente no hidroxílico, irradiando con una lámpara de Hg acondicionada con un filtro para limitar la radiación a valores superiores de 300 nm, ya que los nitritos orgánicos absorben entre 320 y 380 y es a esta baja energía que se disocia el nitrito.



Esta reacción representa un método eficiente para funcionalizar carbonos no activados y es particularmente importante para introducir un grupo en los carbonos metílicos 18 y 19 de un esqueleto esteroidal. La reacción de Barton se ha usado en la síntesis de la aldosterona por fotólisis del 11 $\beta$ -nitrito, en tolueno<sup>21b</sup>.



Los hipohaluros también sufren esta reacción bajo la acción de la luz UV. Por ejemplo un hipobromito de alquilo puede generar un ciclo, si se trata con una base (eliminación interna). Estas reacciones son catalizadas por sales de plata. Por su parte, al irradiar las amidas en presencia de  $I_2$  y  $Pb(OAc)_4$  producen lactonas preferentemente de 5 miembros. Nótese que si el carbono no activado es quiral en estas reacciones no preserva su estereoquímica.

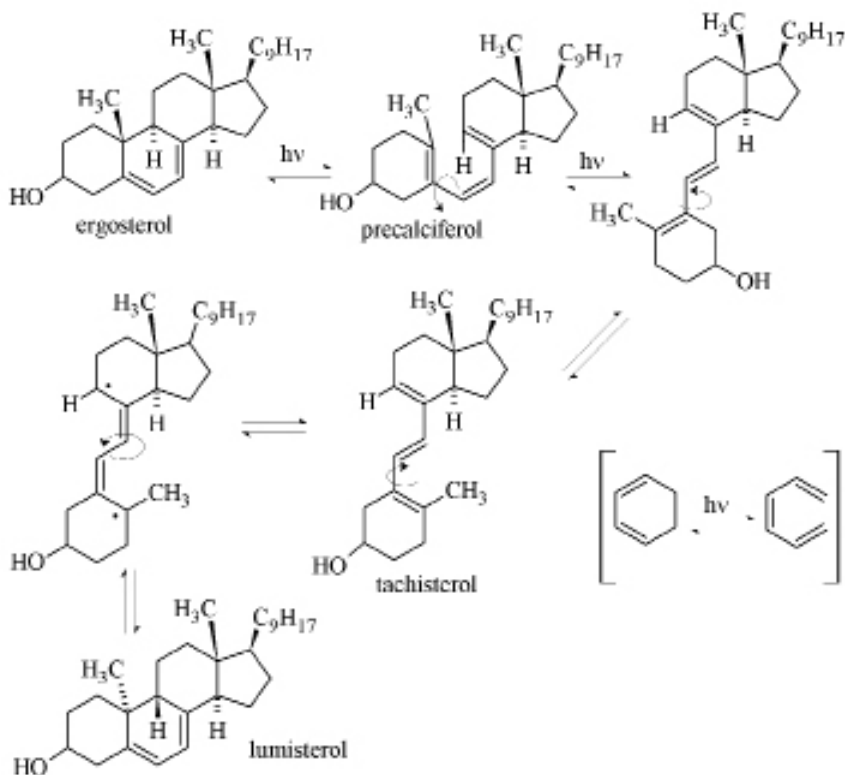


### 3.4.5. Ciclos de seis miembros y superiores

Los ciclos de seis miembros son los más frecuentes en las estructuras orgánicas. La preparación de sistemas carbocíclicos vía iónica tiene lugar por reacciones internas de condensación, adición, eliminación, como las consideradas para los anillos de cinco miembros en el párrafo anterior.

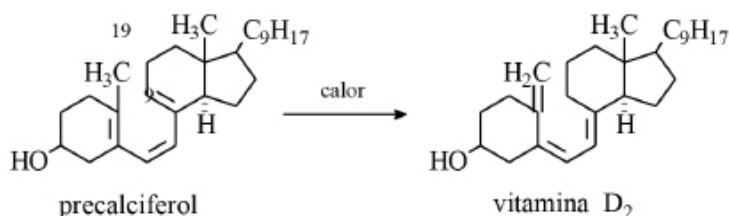
Las reacciones pericíclicas son particularmente útiles para la formación de anillos de seis miembros. En éstas se incluyen las reacciones electrocíclicas en sistemas de seis electrones  $\pi$  y las clásicas de Diels-Alder (cicloadiciones  $[4 + 2]$ ), cuyas características ya han sido discutidas. Su análisis y utilidad sintética se puede encontrar en innumerables textos incluyendo la formación de macrociclos y poli-

ciclos por reacciones trans-anulares<sup>22</sup>. De las segundas hay muchos ejemplos para la construcción del esqueleto de productos naturales como: quinonas, alcaloides, esteroides, terpenoides, etc. Las reacciones electrocíclicas son menos aprovechadas para fines sintéticos; sin embargo son la base de los equilibrios que ocurren en la serie ergosterol-vitamina D<sup>23</sup>.

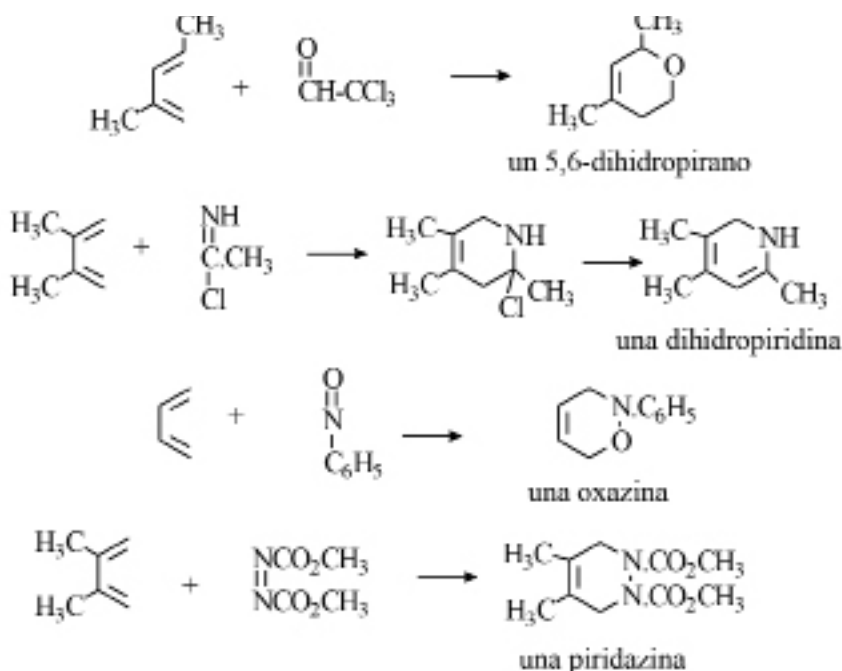


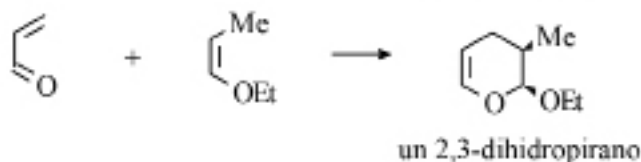
El ergosterol absorbe radiación a 280 nm y produce un grupo de sustancias que son fotoquímicamente interconvertibles a través de reacciones electrocíclicas tal como se ilustra.

La importancia biológica del precalciferol es su transformación a calciferol (vitamina D<sub>2</sub>); es un proceso térmico en el cual hay transferencia de un hidrógeno entre C-19 y C-9 y no fotoquímico como en los equilibrios anteriores.



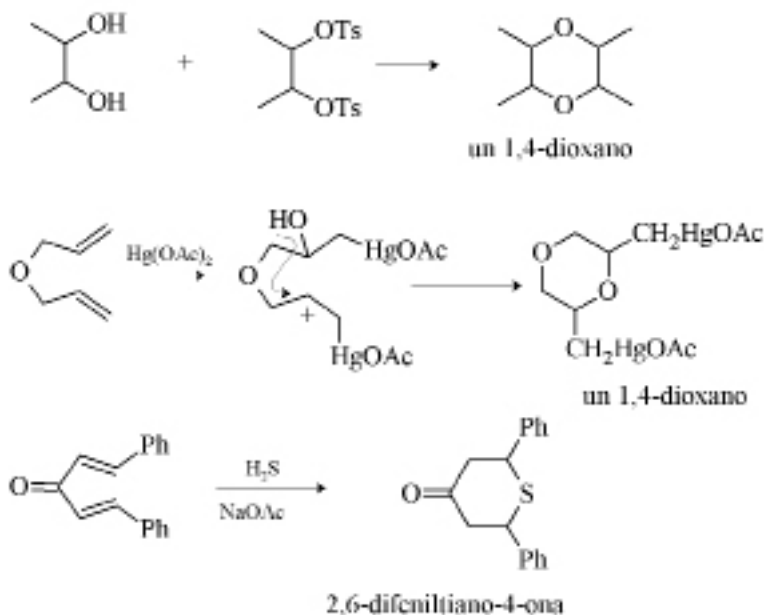
En estas cicloadiciones un heteroátomo puede formar parte del dieno o del dienófilo en cuyo caso se obtiene compuestos heterocíclicos. Ejemplos de estas reacciones son la formación de 5,6-dihidropiranos a partir de butadienos y un compuesto carbonílico como dienófilo. Los nitritos también actúan como dienófilos y dan derivados de piridina, las iminas generan tetrahidropiridinas, los nistroso-compuestos producen oxazinas y los azo-compuestos dan piridazinas. En todos estos casos la reacción se ve favorecida si sobre el dienófilo hay grupos electronegativos. Evidentemente, la selección de dienos y dienófilos permite ubicar el doble enlace en el aducto. Así, si una enona (por ejemplo acroleína) es usada como dieno el producto final será un 2,3-dihidropirano.





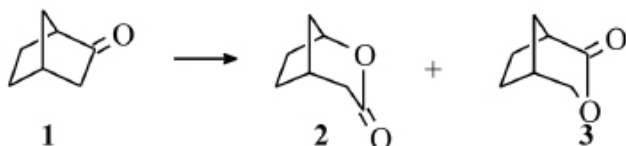
Hay muchos métodos para preparar los sistemas heterocíclicos por vía iónica. Así, la reacción de la dibencilidenacetona con  $H_2S$ , catalizada por acetato de sodio, produce el 2,6-difeniltiano-4-ona. Por otra parte los 1,3-dioxanos se reconocen como cetales o acetales cíclicos de propano-1,3-diol y es a partir de estos reactivos que se sintetizan. Los 1,4-dioxanos se preparan por oxidación y ciclación, con acetato de mercurio, del éter dialílico o por doble desplazamiento de un 1,2-tosilato con un 1,2-diol como reactivo atacante.

Los *rearreglos* son otra vía para obtener heterociclos. Tal vez los más representativos son la formación de lactonas y de lactamas a partir de cetonas cíclicas vía oxidación de Baeyer-Villiger y el rearreglo de Beckmann y transformaciones relacionadas, respectivamente.

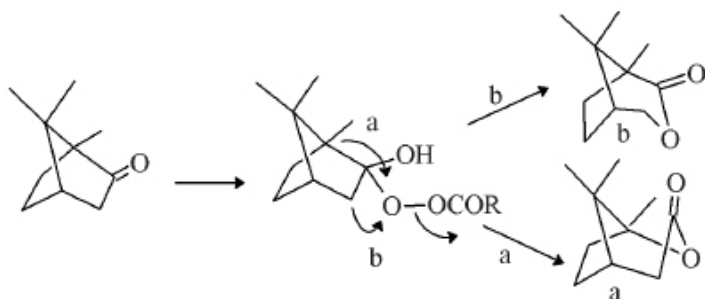


La *reacción Baeyer-Villiger* es un reordenamiento molecular oxidativo en el cual una cetona se convierte en un éster. Originalmente se usó un perácido como agente oxidante, pero hoy día también se emplean sales de cerio (IV) o de plomo (IV)<sup>24</sup>, así como ácido polifosfórico (PPA), peróxido de hidrógeno, etc. Si el sustrato es una cetona cíclica el producto será una lactona. Esta reacción es apropiada para obtener heterociclos oxigenados de 6 y 7 miembros con relativa facilidad y es de gran utilidad en la síntesis estereoselectiva de alcaloides, esteroides, terpenoides, etc.

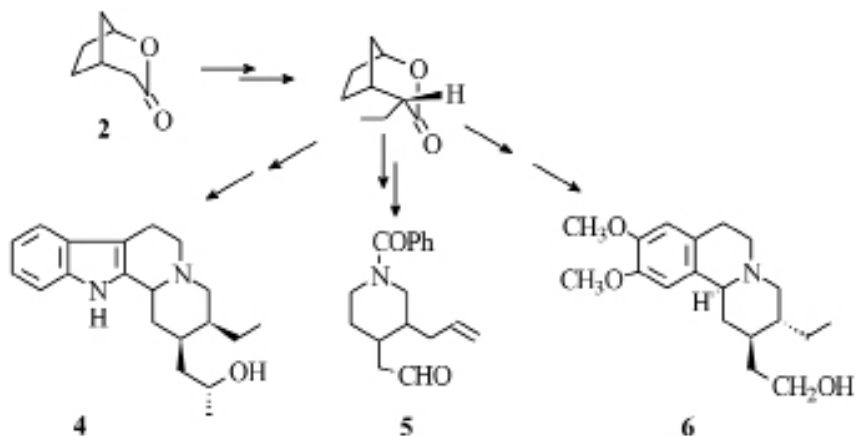
Por ejemplo, si la 2-norbornanona, **1**, se trata con ácido peracético /  $\text{H}_2\text{SO}_4$ <sup>25</sup> o con PPA/buffer de acetato de sodio<sup>26</sup> se produce solamente la lactona **2** en un 88-100%, pero cuando se usa como agente oxidante  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 15 % / NaOH se obtiene una mezcla de las lactonas **2** y **3**, en una relación 54:46, respectivamente<sup>27</sup>.



Para explicar la migración preferida del carbono cabeza de puente de cetonas bicíclicas como norbornanona o alcanfor se asume que en la descomposición del intermediario tetraédrico formado por la adición del perácido a la cara *endo* del biciclo, participa el carbono con la mayor densidad electrónica, más sustituido (camino a), pero ello implica un estado de transición de conformación bote, mientras que la migración del carbono metileno (camino b) involucra la conformación silla, más favorable<sup>28</sup>. Si el agente oxidante es PPA/ácido acético/ $\text{H}_2\text{SO}_4$ , en el caso del alcanfor se obtiene un 30% del producto de la migración del grupo metileno<sup>29</sup>, lo que parece indicar que la protonación del grupo saliente disminuye la energía de activación del rearreglo y así los factores conformacionales son menos importantes.



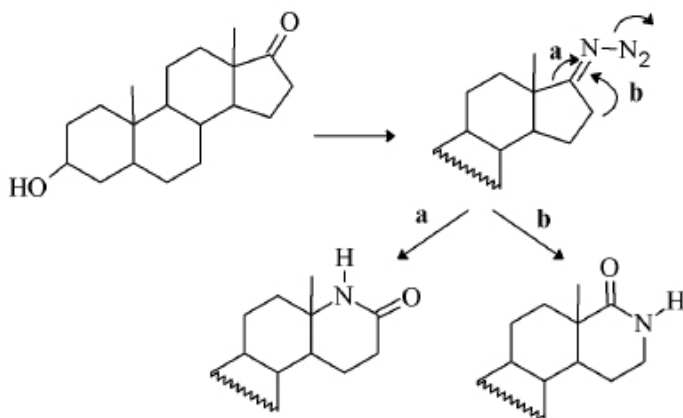
La migración preferencial del carbono de cabeza puente en el rearreglo que produce la lactona **2** indicada arriba, es de especial interés en numerosas síntesis estereoselectivas. Como ejemplos tenemos las de corynathoidol, **4**<sup>30</sup>, del aldehído **5**,<sup>31</sup> un intermediario en la síntesis de alcaloides del tipo cinchona y de un precursor del alcaloide emetina, **6**<sup>32</sup>.



Análogos al rearreglo de Beayer-Villiger, existen dos reordenamientos que conducen a la formación de lactamas: el de *Schmidt* y el de *Beckmann*. Ambos son transposiciones moleculares en los que un carbono migra hacia un átomo de nitrógeno deficiente en electrones y como resultado se obtiene una amida o una lactama. Los

reordenamientos que pueden proceder por vía iónica o fotoquímica y empiezan con la formación de una base de Schiff a partir de una cetona que, de ser cíclica, producirá la lactama. Si la cetona es asimétrica el carbono  $\alpha$  más rico en electrones migra con preferencia.

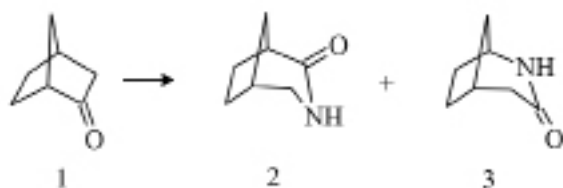
En el *reordenamiento de Schmidt* la cetona reacciona con azida de sodio y en presencia de un ácido produce la lactama o la amida correspondiente. Si bien se ha citado la formación exclusiva de un solo producto para el reordenamiento de la 2-metilciclopentanonona<sup>33</sup>, lo frecuente es obtener mezclas isoméricas provenientes de la migración de ambos enlaces al C=N del intermediario imino, como se muestra con la cetona esteroidal a continuación<sup>34</sup>.



En el reordenamiento iónico de Beckmann la cetona se transforma en oxima la cual sufre la transposición por catálisis ácida:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado,  $\text{PCl}_5$  en éter, una mezcla de  $\text{HCl}/\text{HOAc}/\text{Ac}_2\text{O}$ , PPA,  $\text{BF}_3$ , etc., originando las lactamas o amidas. Los rendimientos varían dependiendo del catalizador empleado<sup>35</sup> y el producto mayoritario es generalmente, aquel que proviene de la migración del enlace más sustituido. El empleo de catalizadores como  $\text{TsCl}$  o  $\text{SO}_2\text{Cl}$  en medio básico ( $\text{KOH}$ , piridina) facilita la reacción de descomposición de la oxima, porque coloca un buen grupo saliente sobre el nitrógeno<sup>36</sup>.

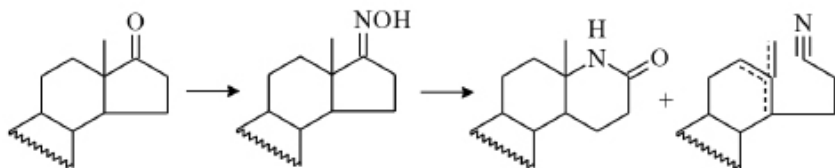


En la transposición catalizada por ácidos la configuración de la oxima es tal que el grupo migrante guarda una relación *anti* con el sustituyente sobre el nitrógeno, esta disposición es la de menor requerimientos estéricos. A continuación se dan los rendimientos y las lactamas **2** y **3** provenientes de la norbornanona (**1**) cuando se somete al reordenamiento de Beckmann en diferentes condiciones.



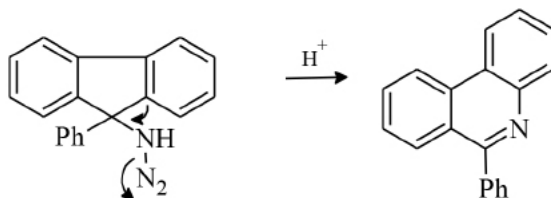
<i>Catalizadores</i>	<i>Productos</i>	<i>Relación</i>	<i>Rendimiento</i>
ácido sulfúrico	<b>2</b> y <b>3</b>	45 - 55	15%
trifloruro de boro	<b>3</b>		91%
UV	<b>2</b> y <b>3</b>		28%

Acompañando la formación de lactamas se obtiene, en algunos casos, ciano- compuestos con la rotura del enlace C-N. Estos *seco*-nitrilos no están presentes en reacciones fotoquímicas. La conversión fotoquímica puede ser entendida en términos de un rearrreglo controlado estereoelectrónicamente de oxaziridinas intermediarias<sup>37</sup>.



Tanto las lactonas como las lactamas pueden ser convertidas en los éteres cíclicos o aminas cíclicas, respectivamente, por reducción del grupo carbonilo.

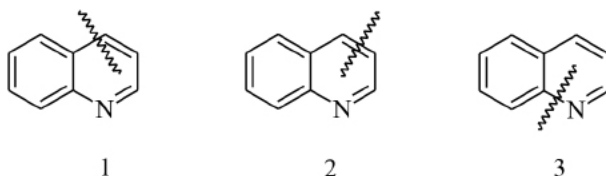
Existen otras transposiciones donde el término de la migración es una amina N-sustituida (N-hidroxiamina o un grupo azido), en tales reacciones también catalizadas por ácidos, se obtienen directamente las iminas correspondientes. Esta reacción es aplicable a la síntesis de fenantridinas que ocurre por expansión del anillo central de la fluorenazida<sup>38</sup>.



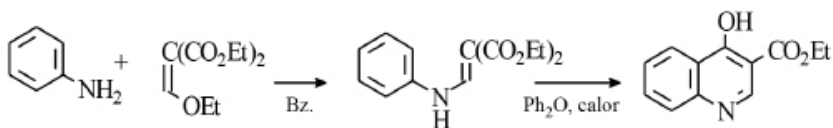
Merecen mención especial los heterociclos de seis miembros condensados con sistemas aromáticos (O y N), por estar representados en una gran variedad de estructuras naturales agrupadas dentro de los xantanos, crómanos, flavonoides, alcaloides, etc. y de otras moléculas sintéticas con amplios espectros de actividad biológica. De ahí los tremendos esfuerzos destinados a sus síntesis. Aquí brevemente recordaremos los métodos clásicos de obtención de estos núcleos de mayor aplicación en la industria farmacéutica: las quinolinas e isoquinolinas.

#### a) Quinolinas

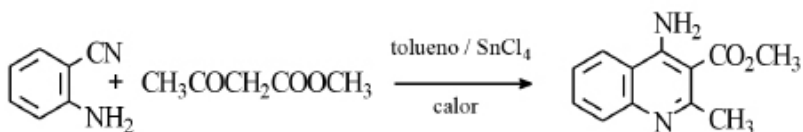
La química de las quinolinas y sus derivados ha sido revisada ampliamente<sup>39</sup>. En términos genéricos, escojamos 3 rutas para la síntesis de las quinolinas aunque en su mayoría se parte de un derivado de anilina. De estas vías dependen el camino sintético de cómo se lleva a cabo la ciclación del anillo piridínico. Utilizando el método de desconexión, podemos esquematizar estas rutas de síntesis de la siguiente manera:



En el **caso 1** la desconexión se hace entre el carbono 4 y el carbono 10, lo que significa que la formación de este enlace se llevará a cabo mediante una sustitución electrófila aromática. Así, la anilina o un derivado de ella se hace reaccionar con etoximetilenmalonato de dietilo en benceno, para obtener el acrilato correspondiente, el cual cicla en difeniléter para producir la 4-hidroxi-3-carbetoxiquinolina correspondiente, con un rendimiento del 60 %-80 %, como se indica a continuación<sup>40</sup>.

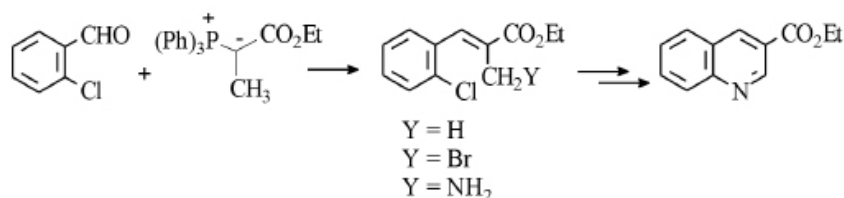


En el **caso 2** tenemos un rompimiento entre C-3 y C-4, por lo que el material de partida debe ser un derivado de anilina o-sustituido, con un grupo que tenga un carbono electrofílico. En este caso se hace reaccionar un derivado de anilina con acetoacetato de metilo en tolueno y en presencia de un catalizador. Esta reacción permite obtener en un solo paso, quinolinas sustituidas en el anillo piridínico con rendimientos, alrededor del 70 %<sup>41</sup>.



En el último caso, se parte de un halobenceno sustituido en *orto* por un grupo capaz de generar los carbonos del anillo heterocíclico, por ejemplo un CHO. El grupo amino es aportado por la cadena alifática (vía sustitución de un halógeno) de modo que la ciclación ocurre por ataque nucleofílico sobre el sustrato aromático para formar el anillo piridínico. El último paso se verá favorecido por grupos atrectores de electrones en el anillo bencénico. La reacción

de Wittig (o-clorobenzaldehído con 1-etoxicarboniltiltrifenilfosforo), sirvió para generar la cadena alifática<sup>42</sup>.

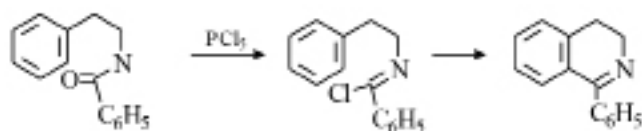


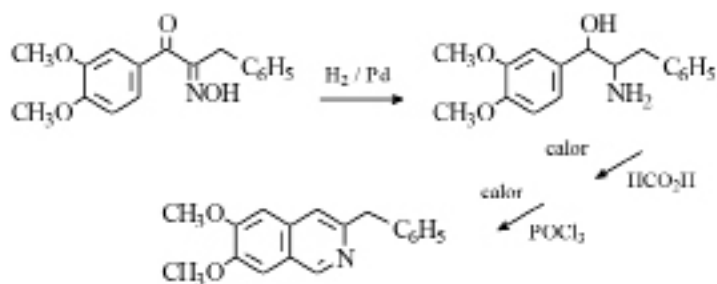
### b) Isoquinolinas

Se han realizado tremendos esfuerzos para la síntesis de alcaloides isoquinolínicos, pero se han ensayado pocas rutas nuevas. Estas reacciones se resumen en dos tipos principales:

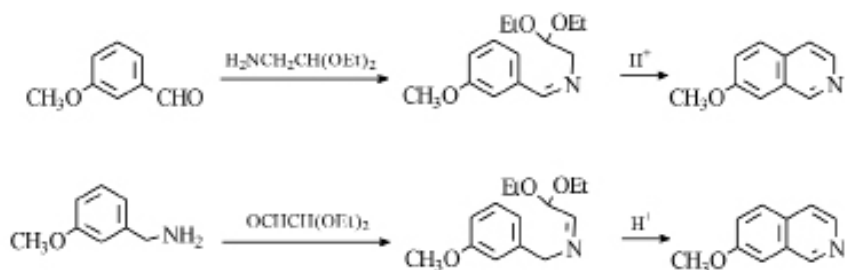
- a) La ciclación ocurre entre el C-1 y el anillo bencénico (reacción de Bischler Napieralski, sección 3.3.2) con la cual se obtiene un di- o tetrahydroheteroanillo. El sistema totalmente aromático se genera por deshidrogenación o deshidratación (dependiendo del precursor) que ocurre generalmente al final de la ciclación.
- b) La ciclación electrofílica por el C-4 de un sistema aromático activado.

La reacción de Bischler-Napieralski<sup>43</sup> es una de las mejores rutas para obtener dihidroisoquinolinas. El sustrato es una amida, proveniente de una feniletilamina sustituida que cicla bajo condiciones ácidas:  $PCl_5$  ó  $POCl_3$  en xileno o con  $P_2O_5$  en ácido metanosulfónico. Hay varias modificaciones como la que emplea la mono-oxima indicada abajo en la segunda ecuación, como precursor de la *p*-hidroxiamina, la cual es *N*-formilada y ciclada con  $POCl_3$  a elevadas temperaturas<sup>44</sup>.

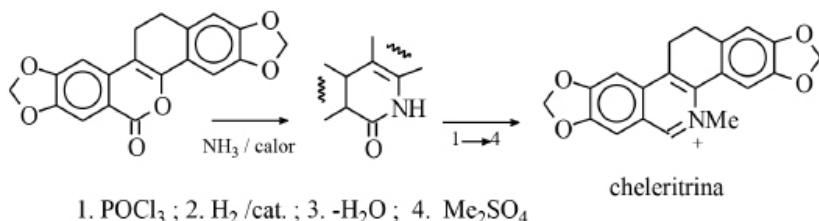




La segunda opción, como en el caso de las quinolinas, involucra una ciclación electrofílica utilizando como material de partida un aldehído o una bencilamina. La especie intermedia es una base de Schiff<sup>45</sup>.

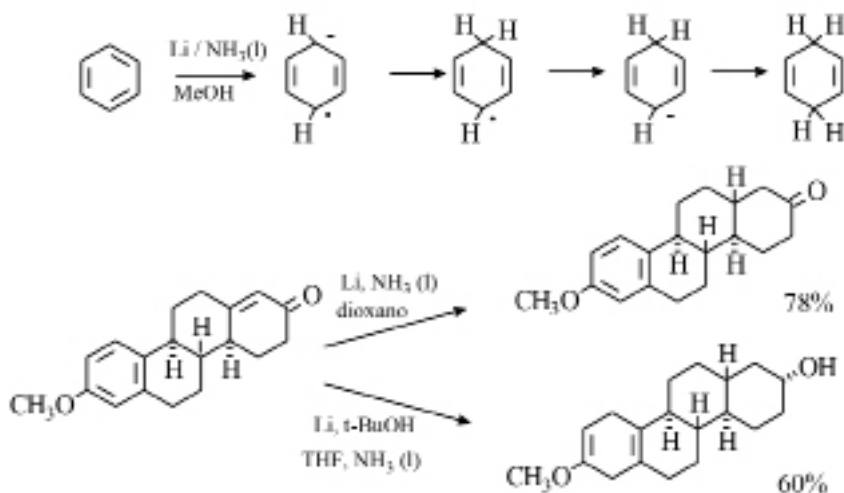


Las ciclaciones que involucran la formación de los enlaces C1-N, C3-N y C3-C4 son menos frecuentes, han sido empleadas en la síntesis de alcaloides bencilisoquinolínicos (morfina, derivados de protoberberinas) y de isoquinolinas más sencillas<sup>46</sup>. La interconversión de heteroátomos se emplea en esta síntesis. Las lactonas son convertidas a lactamas por tratamiento con  $\text{NH}_3$ , o metilamina. Este método ha sido aplicado a la síntesis del alcaloide cheleritrina<sup>46</sup>.



### 3.5.4.1. Reducción de anillos aromáticos

Aprovechar el sistema anular de compuestos bencenoides es una táctica frecuente, especialmente en procesos industriales. Para la conversión de un anillo bencénico a uno ciclohexánico se requiere de altas presiones de hidrógeno y un catalizador activo, mientras que la reducción parcial para obtener ciclohexadienos no conjugados necesita de metales disueltos, usualmente Na o Li, en amoníaco líquido. Ésta se conoce como reducción de Birch. En la reacción hay transferencia de dos electrones con la formación de un dianión, el cual es saturado con un solvente prótico, generalmente un alcohol. Esta reducción es llevada a cabo más fácilmente si en el anillo hay grupos atractores de electrones que estabilicen la especie negativa. Así, el ácido benzoico se reduce al ácido 2,5-ciclohexadienocarboxílico.



Hay otros reactivos para la reducción parcial de sistemas aromáticos, especialmente en el caso de anillos condensados como el naftaleno o antraceno. El sodio metálico en etanol bajo reflujo reduce el anillo interno del antraceno con altos rendimientos y con litio en presencia de cloruro férrico, THF y NH<sub>3</sub>(l) se satura el enlace doble 9,10 del fenantreno.

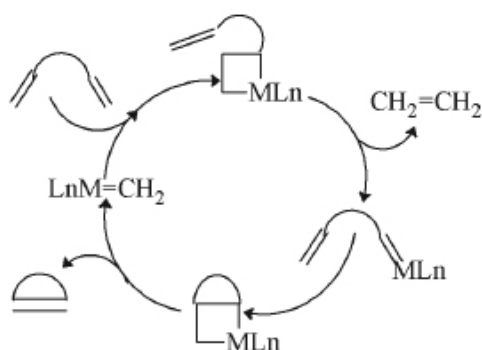
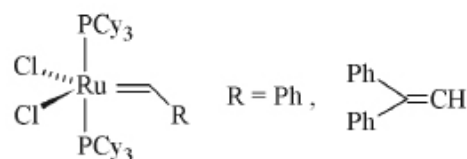
Ya que la reducción ocurre muy lentamente en ausencia de solventes dadores de protones, es posible utilizar este método para la reducción selectiva del doble enlace de las enonas en presencia de anillos bencénicos. De esta manera, en el derivado esteroideal de la figura sólo se satura el doble enlace de la enona si se emplea Li en  $\text{NH}_3(l)$  y dioxano, con casi el 80 % de rendimiento, pero si el solvente es *t*-butanol y THF, en el producto principal también ocurre la saturación de un doble enlace bencénico. La mezcla de productos de reducción está siempre presente, por lo que la reacción requiere de un control cuidadoso de las condiciones<sup>47</sup>. La reducción es también utilizada para la obtención de compuestos heterocíclicos especialmente para los derivados de perhidropiridina.

### 3.5.5. Formación de ciclos por metátesis

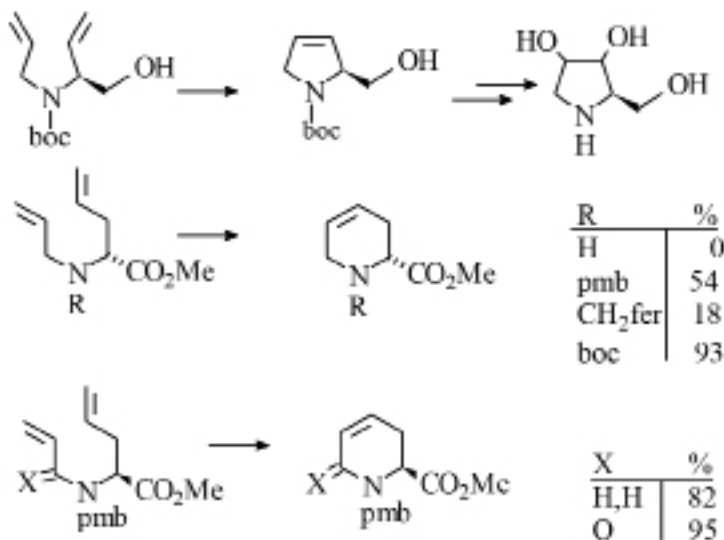
La metátesis de olefinas es un proceso por el cual se intercambian grupos alquilidenos y con este proceso puede haber formación o rotura de anillos si el proceso es intramolecular, o intercambio de olefinas si es intermolecular<sup>48</sup>.

Las reacciones de metátesis fueron en sus inicios inducidas por catalizadores heterogéneos (por ejemplo  $\text{MoO}_2$  soportado sobre alúmina), pero los compuestos organometálicos principalmente de Mo y Ru, son más eficientes.

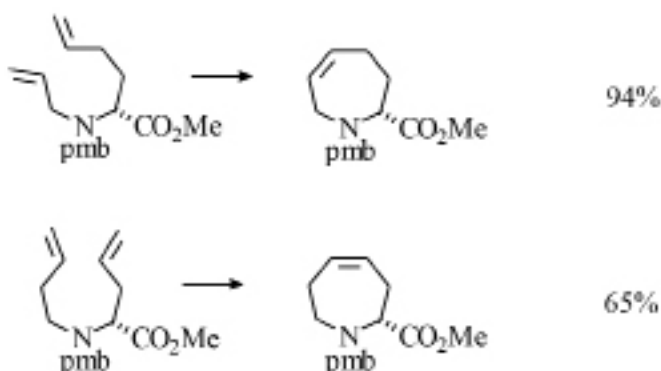
Entre los catalizadores más utilizados se encuentran los de fórmula general  $\text{CR}_2=\text{Ru}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$  como los indicados en la figura. En el mecanismo general de la reacción parece intervenir la formación de un ciclo de cuatro miembros que contiene el metal y los ligandos. Se asume que la formación del ciclo sigue un camino como el mostrado.



El método es apropiado para la formación de anillos carbocíclicos o heterocíclicos de 5 a 7 miembros y compuestos bicíclicos. Para la construcción de anillos de 8 a 10 miembros hay pocos ejemplos y con rendimientos reducidos; sin embargo, ha habido cierto éxito con los macrociclos.





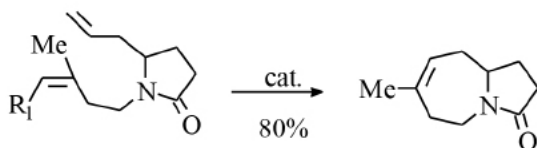


boc: *t*-BuCO; fer: ferrocenil; pmb: 4-metoxibencil.

Los catalizadores que se han desarrollado son particularmente útiles para la ciclación de sustratos nitrogenados: pirrolidina, piperidina, lactamas y moléculas derivadas de éstos: alcaloides, aza-azúcares, péptidomiméticos, etc. En muchos ejemplos se ha encontrado que el rendimiento depende, aparte del catalizador y de las condiciones, de la naturaleza del grupo protector sobre el nitrógeno. Escogiendo las cadenas unidas al heteroátomo es posible ubicar el doble enlace en el ciclo y la reacción se verá favorecida si hay un grupo carbonilo alfa al átomo de nitrógeno.

Hay algunos ejemplos de reacciones estereoselectivas, si en la molécula hay un centro estereogénico que controle la ciclación. Sin embargo, los niveles de diastereoselección son modestos para anillos de seis miembros, pero son mayores del 70 % en la formación de anillos de cinco miembros.

La velocidad de la reacción es controlada por factores estéricos y decrece a lo largo de la serie  $\text{CH}_2 = > \text{RCH}_2\text{CH} = > \text{R}_2\text{CHCH} = > \text{R}$ . Esta reacción ha dado buenos resultados si al menos una rama es una olefina terminal, (ver figura). Si una de ellas es un alqueno disustituído, la reacción se inicia por el ataque del catalizador sobre la rama menos sustituida.



La técnica permite su aplicación a síntesis en estado sólido usando como soporte resinas de tri-poliestireno y en algunos casos, se consiguen mejores rendimientos que para la misma reacción llevada a cabo en solución.

El TentaGel-S es otra resina utilizada como soporte en estas reacciones y como en el anterior, el sustrato puede pegarse al polímero por N, O o C, pero, en todo caso, las ciclaciones en estado sólido son más lentas que las mismas reacciones llevadas a cabo en solución<sup>49</sup>.

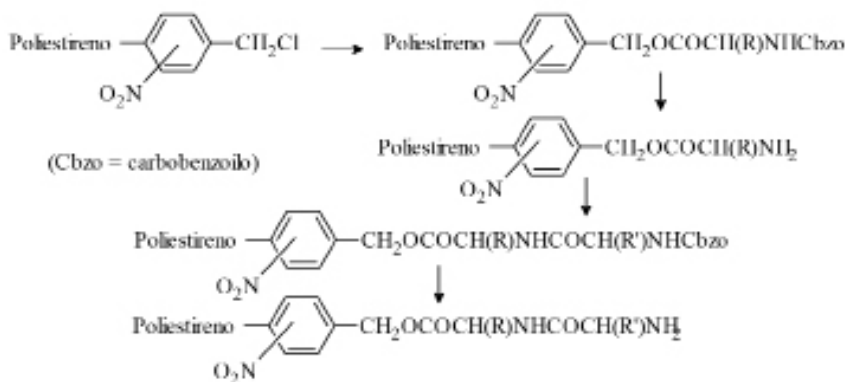


<i>R</i>	<i>Condiciones</i>	<i>Rendimiento</i>
H	40°C / 32 h	52%
tripoliestireno	30°C / 120h	91%

### 3.6. Síntesis en fase sólida

Con el desarrollo de nuevos reactivos y técnicas, la síntesis de la gran mayoría de péptidos pequeños ha sido llevada a cabo con relativa facilidad. Sin embargo, cuando se trata de la síntesis de péptidos de cadena larga se presentan problemas de solubilidad y la purificación se complica debido a la gran cantidad de residuos de aminoácidos. A fin de solventar esta situación Merrifield<sup>50</sup> propuso un nuevo método que consiste en unir covalentemente un primer aminoácido a un polímero sólido, luego se adiciona el resto de los

aminoácidos, uno a la vez, hasta que la secuencia deseada quede ensamblada y, finalmente, se despega del soporte sólido.

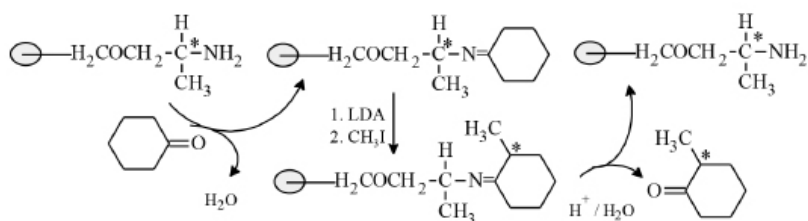


Con esta técnica el péptido puede ser filtrado y lavado; de esta manera el producto es purificado disolviendo las impurezas. Los mejores resultados se obtienen en la medida que aumenta el tamaño del péptido con lo cual disminuye su solubilidad en el éter que se utiliza para arrastrar las impurezas. El uso de este tipo de síntesis presenta una serie de ventajas<sup>51</sup>:

1. Facilidad purificación, generalmente se reduce a una simple filtración.
2. Facilidad para recuperar, regenerar y rehusar el polímero.
3. Facilidad de manipulación.

La síntesis en fase sólida también se aplica a moléculas pequeñas, especialmente en aquellos casos donde no es posible un control de la estereoquímica si la reacción se lleva a cabo por las vías convencionales. Por ejemplo, la *S*-2-metilciclohexanona se obtiene con un 95 % de rendimiento utilizando una matriz polimérica de clorometilpoliestireno unida a *S*-2-amino-1-propanol (grupo enlazante). La unión se logró haciendo reaccionar la resina con la sal de potasio del *S*-2-ftalamido-1-propanol en presencia del éter [18]-corona-6, seguido de hidrólisis del derivado resino-ftalamido resultante.

La alquilación en el carbono alfa de cetonas no impedidas no es, en general, estereoespecífica cuando ocurre en solución. Además, si la posición alfa retiene un átomo de hidrógeno y las condiciones de reacción permiten la epimerización, el epímero más estable será el predominante, independientemente de la dirección del ataque<sup>52</sup>.



La estructura del polímero puede modificar considerablemente la reactividad del grupo o grupos funcionales en el sustrato, es por ello que la combinación sustrato-polímero debe seleccionarse en cada caso. En general se trata de “pegar” un grupo reactivo a la resina soporte el cual sirve para enlazar el sustrato. Poniendo en contacto la resina con el sustrato hacia el o los reactivos que producirán la transformación, se obtiene el producto unido a la resina. El producto es liberado posteriormente (o eventualmente durante la reacción). Debe considerarse que sólo se trata de inmovilizar uno de los reactantes, por lo tanto, en principio, cualquier reacción en solución puede ser traducida a una síntesis en estado sólido, ello no quiere decir que el rendimiento sea mejor.

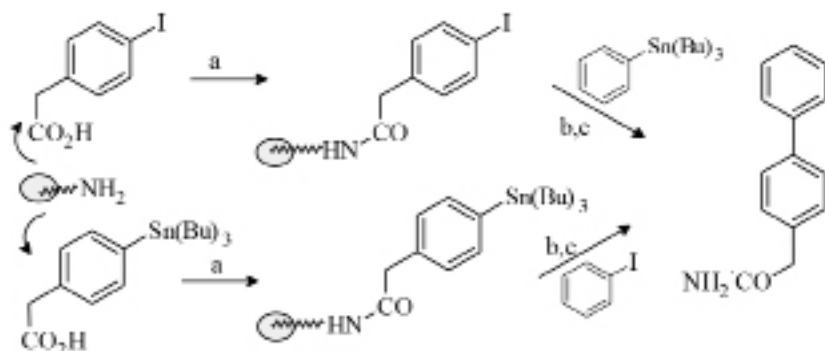
La selección adecuada del polímero que se utilizará como soporte sólido es fundamental. Ella está relacionada a la solubilidad, lo que permite dividir los soportes en dos clases: la primera está formada en su mayoría por polímeros lineales y se pueden disolver en solventes apropiados y la segunda clase está compuesta por geles y resinas insolubles. En la mayoría de los trabajos se han empleado dos tipos de soportes: I) poliestireno cruzado con 1-2 % de divinilbenceno (*cross-linked*, usado exitosamente como soporte en la síntesis de

peptidos) y II) un copolímero lineal de poliestireno-polietilén glicol, los cuales toman diferentes nombres comerciales.

La resina de poliestireno tiene como ventaja su bajo costo, es mecánicamente estable, puede ser almacenada, no coalesce cuando es suspendida en un solvente y los contaminantes de bajo peso molecular pueden ser eliminados por simple filtración o lavado. Pero, la falta de solvatación apropiada en solventes práticos es una de sus principales limitaciones, lo que trae como consecuencia una disminución en la velocidad de reacción y poca accesibilidad a los sitios de reacción. Por el contrario, en el polietilenglicol los sitios de reacción están más disponibles, lo que se refleja en una mayor velocidad de reacción. La principal ventaja asociada a los polímeros lineales solubles incluye el hecho de que todas las reacciones se pueden llevar a cabo en solución –en medio homogéneo– con pocos problemas de difusión y con igual acceso a todos los grupos funcionales del polímero. Esto representa una ventaja cuando las moléculas del sustrato son de gran tamaño y no pueden penetrar en los poros de un polímero sólido. Dentro de sus principales limitaciones se encuentra el alto costo, su inestabilidad mecánica y su pérdida parcial durante las operaciones de lavado y recuperación. Otro inconveniente es la posibilidad de reacciones colaterales y la formación de geles que dificulta el proceso de síntesis y purificación.

Una de las principales limitaciones para la síntesis orgánica en fase sólida de moléculas pequeñas es que depende en gran medida, de cuán factible es adaptar las reacciones en solución a la fase sólida; sin embargo, en la actualidad se dispone de una gran cantidad de referencias sobre distintos tipos de reacciones que tradicionalmente se llevan a cabo en solución. Hay una buena revisión dedicada a la formación del enlace carbono-carbono<sup>53</sup>, en la cual se consideran diferentes tipos de reacciones. Algunas de ellas se citan brevemente a continuación.

- a) *Reacciones catalizadas por metales*. El acoplamiento de Stille para la síntesis de bifenilos que se basa en la conexión de dos sistemas aromáticos (o uno aromático y otro vinílico), uno de los cuales soporta un átomo de yodo que se desplaza y el otro un grupo trialquilestaño. La eficiencia de la reacción depende de la selección del reactivo unido a la resina y del catalizador, el cual es generalmente un complejo de paladio. El tris(dibencilideno)acetona)dipaladio ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ) con tris-2-furilfosfina (TFP) parece la mejor opción cuando el arilstannato se acopla a la resina y el compuesto yodoaromático se suministra en la solución. El diarilo se “despega” de la resina con ácido trifluoroacético en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La unión a la resina que tiene grupos amino libres se hace por amidación del compuesto que se va anclar sobre el soporte sólido, que tiene como sustituyente un grupo  $\text{COOH}$  y se cataliza con di-isopropilcarbodiimida (DIC) en diclorometano.



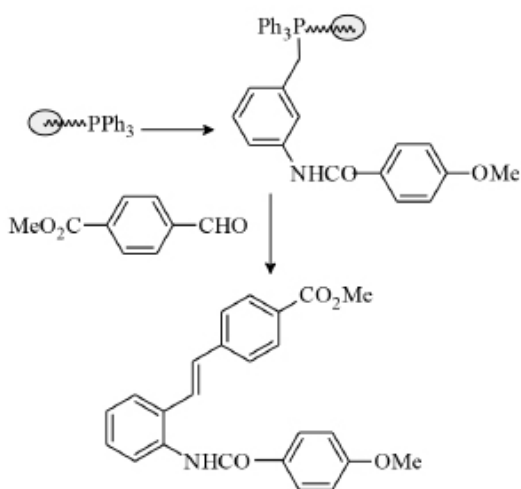
a. DIC /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b.  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  / THF; c. THF /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Esta reacción modificada por Heck es empleada para obtener heterociclos.

- b) *Las condensaciones*, aldólicas, de Knoevenagel, así como las que conducen a heterociclos: Bischler Napieralski, Pictet-Spengler,

Ugi, etc., se han llevado a cabo con cierto éxito en fase sólida y así mismo, hay ejemplos de reacciones electrocíclicas: Diels-Alder y cicloadiciones.

- c) *Las reacciones de Wittig* en fase sólida tienen la ventaja de que el óxido de trifenilfosfina, usualmente un producto colateral, permanece unido a la resina<sup>54</sup>. Por ejemplo, Hughes<sup>55</sup> empleó la sal de fosfonio soportada sobre un polimero para llevar a cabo una reacción de Wittig en fase sólida. La sal de fosfonio se preparó tratando la resina unida a la trifenilfosfina (comercial) con bromuro de 2-nitrobenzilo (DMF, 70 °C, 48 h)<sup>56</sup>. El nitro compuesto se redujo a la amina, de la cual se obtuvo la *p*-metoxibenzamida. Todo este segmento unido a la resina se hizo reaccionar con *p*-carboximetilbenzaldehído. Con esta reacción se forma el estilbeno respectivo al mismo tiempo que el óxido de fosfina queda adherido a la resina por lo cual la purificación se limita a un simple lavado.



### 3.7 “Bibliotecas” y química combinatoria

Química combinatoria es la síntesis simultánea de un gran número de moléculas (cientos, miles...) que varían sistemáticamente en su estructura química y el conjunto es conocido como “biblioteca”. Las bibliotecas están destinadas al descubrimiento de una determinada propiedad a través del tamizaje de los compuestos sintetizados. Ello permite identificar los compuestos más promisorios y entender cuáles son los hechos estructurales que gobiernan la propiedad estudiada.

La química combinatoria fue concebida unos 15 años atrás e inicialmente enfocó la generación de las bibliotecas de péptidos y oligonucleótidos para lo cual se utilizó la síntesis en fase sólida sobre soportes de resina. Después que los productos habían sido evaluados eran liberados del soporte y su estructura determinada por espectrometría de masas. Los primeros intentos se destinaron al descubrimiento de nuevas drogas, por lo cual un número considerable de compañías farmacéuticas lo adoptaron, ya que la relación costo/beneficio es muy baja; pero, como dato curioso, hasta 1997 ninguna droga descubierta mediante el método combinatorio había sido aprobada para el consumo, aunque hay unas cuantas en la etapa de estudios clínicos.

En las síntesis combinatorias como se indicara arriba el número de compuestos puede ser verdaderamente elevado, pero sólo se requiere de pequeñas cantidades de cada uno: nanogramos o menos, ya que el único propósito es el de evaluarlos para una determinada propiedad. Por ejemplo, con los recientes avances en biología molecular y las técnicas ultraveloces de tamizaje la demanda de compuestos es muy alta y aumenta la presión para producir mayores números de pequeñas moléculas para los bioensayos, con la esperanza de acelerar el proceso de descubrimiento de nuevas drogas. El paso inicial es la identificación de una serie de compuestos, conocido como

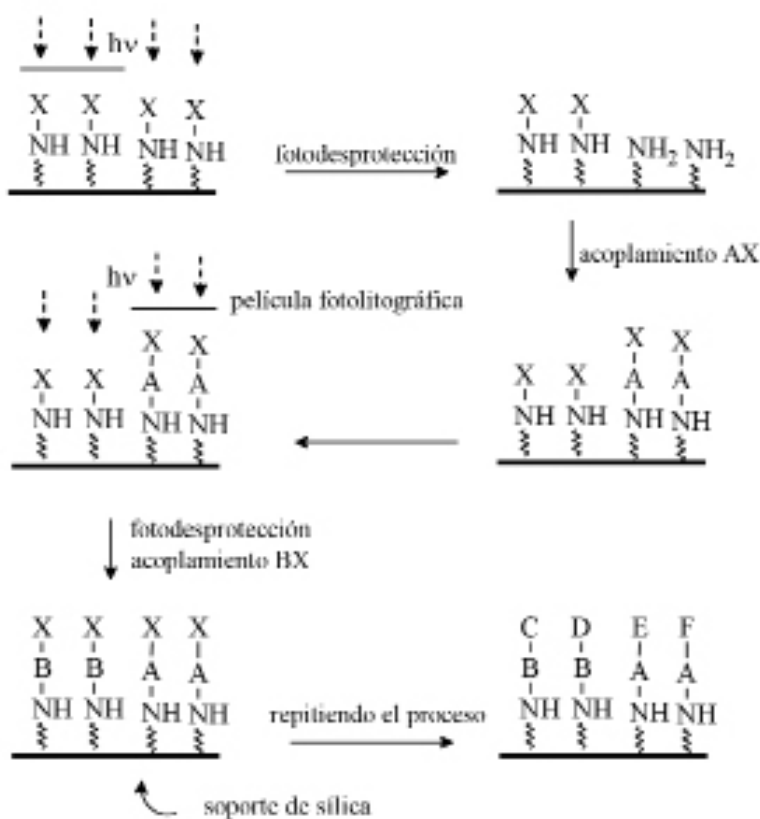


“líderes” capaces de interaccionar con el receptor o con la enzima de interés<sup>57</sup>. Se requiere de muchos análogos de estos compuestos líderes para definir la naturaleza y posición de los átomos (o grupos de átomos) claves y esto ha impulsado el desarrollo de una gran cantidad de bibliotecas combinadas<sup>58</sup>.

Hay dos diferentes métodos para generar las bibliotecas. Uno consiste en la *síntesis paralela*, con varias estrategias experimentales:

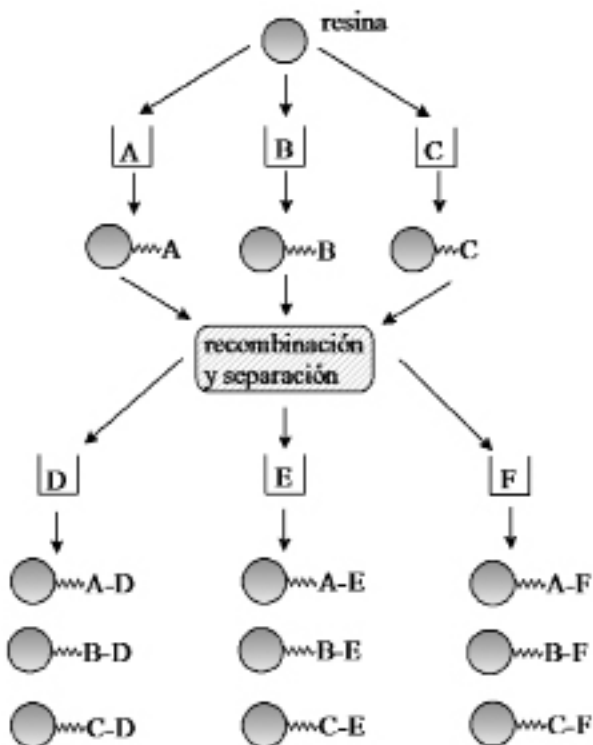
- a. *Síntesis espacialmente separadas* donde las combinaciones estructurales son preparadas separadamente utilizando un arreglo de “pines” recubiertos con un soporte sólido, por ejemplo un polímero de N,N-dimetilacrilamida, al cual se une el sustrato. El arreglo se sumerge en pozos de placas o viales de reacción, también arreglados en filas y columnas. Cada pozo contiene un reactivo que difiere estructuralmente poco del siguiente y con el cual se prepara un derivado que también difiere poco del siguiente. Todo el sistema está automatizado en el aparato de síntesis que se programa para suministrar un reactivo específico en cada vial. La posición fija de cada pin permite la identificación estructural del producto de reacción en ese pin particular. Este tipo de síntesis paralela puede ser usado tanto en fase sólida como en solución.
- b. *Síntesis mediadas por luz* que se basa en un método fotolitográfico. Tiene como ventaja que puede ser utilizado para preparar simultáneamente un número mucho mayor de compuestos separados espacialmente (más de 100 000). En este método una placa de borosilicato sirve de soporte sólido. Los grupos aminoalquilo (grupos enlazantes) u otros reactivos apropiados que están unidos a la superficie del sólido son bloqueados con grupos protectores fotolábiles (X). Éstos son escindidos en regiones seleccionadas utilizando protectores fotolitográficos cuando se hace incidir  $h\nu$  sobre el resto de los grupos.

Los grupos liberados se hacen reaccionar con reactivos que conducirán a los primeros derivados de la serie, y repitiendo el proceso de protección/desprotección y acoplamiento se construye la biblioteca.



Un segundo método en la generación de bibliotecas se basa en la separación y recombinación a cada etapa de síntesis, se conoce como *split-pool* y fue introducido por Furka en 1988. Este tipo no puede ser aplicado a reacciones en solución. Requiere de un soporte sólido que contiene el sustrato el cual es separado en porciones iguales (tantas porciones como fragmentos distintos se deseen adicionar al sustrato) que son colocadas en distintos contenedores.

En el primer paso sintético cada porción es sometida a una reacción particular y en ellas se usa un exceso de reactivos a fin de asegurar que el sustrato reaccione completamente en cada caso. Una vez concluidas las reacciones todas las resinas se vuelven a unir para las operaciones comunes (lavado, desprotección, manipulación de grupos funcionales que no han reaccionado en la primera síntesis, etc.). Después, la resina es otra vez separada en porciones iguales (tantas como segundos fragmentos se deseen adicionar). Así un segundo elemento de diversidad se introduce en cada primer producto de reacción. La repetición del proceso es extremadamente eficaz para lograr bibliotecas con un número elevadísimo de compuestos.

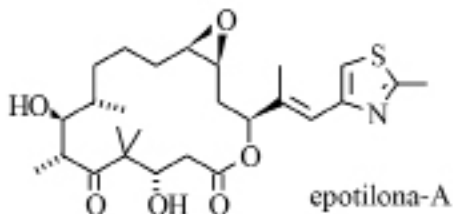


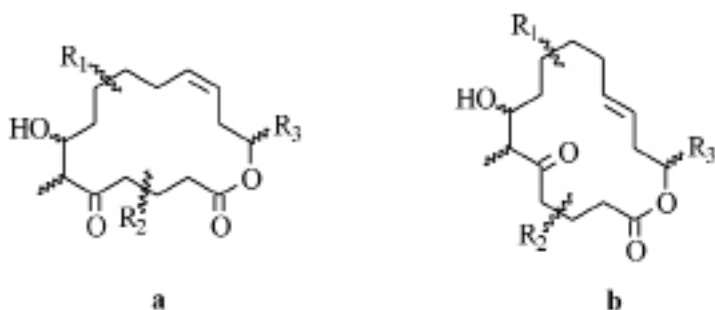
Por ejemplo, si 15 diferentes grupos reactivos se usan en seis ciclos para sintetizar una biblioteca de hexámeros, se obtiene en principio un número total de  $15^6 = 11\,390\,625$  compuestos. Esta estrategia sin embargo, que se basa en la distribución estadística, presenta incertidumbre en cuanto a lograr todas las posibles estructuras (las posibilidades aumentan si se usa un volumen suficientemente grande de resinas) y en cuanto a la posibilidad de identificar la estructura completa de cada miembro, ya que solamente el fragmento perteneciente al último reactivo añadido se conoce con certeza. En la figura se ilustra el principio de esta técnica<sup>59</sup>.

El principio de química combinatoria se ha extendido desde el campo de la química medicinal hacia nuevos horizontes como lo es el desarrollo de catalizadores, polímeros, nuevos materiales cerámicos, etc., sin embargo la mayor intención continua siendo el descubrimiento de nuevas drogas.

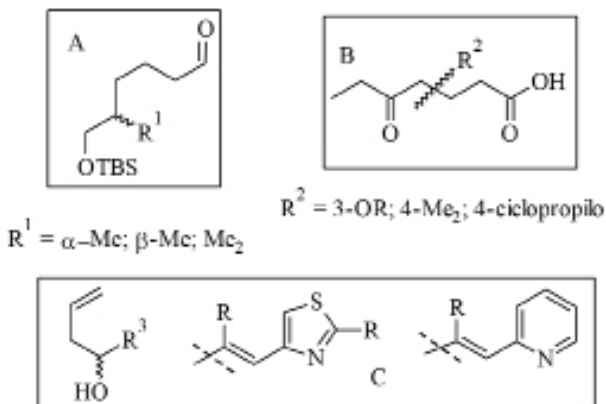
Un ejemplo del uso de química combinatoria lo constituye la síntesis de epotilona A llevada a cabo por Nicolaou<sup>60</sup>. El interés en este compuesto se fundamenta en su elevada toxicidad frente a células tumorales a través de un mecanismo similar al del taxol (inducción de la formación de tubulina y estabilización de los microtúbulos).

Nicolaou reconoció que la estructura de la epotilona A era susceptible a modificaciones cambiando la configuración de algunos centros asimétricos, así como la geometría del doble enlace, el tamaño del anillo macrociclo y la naturaleza de los sustituyentes, lo que conducía a dos sistemas **a** y **b**, a partir de los cuales la epotilona A podía sintetizarse.



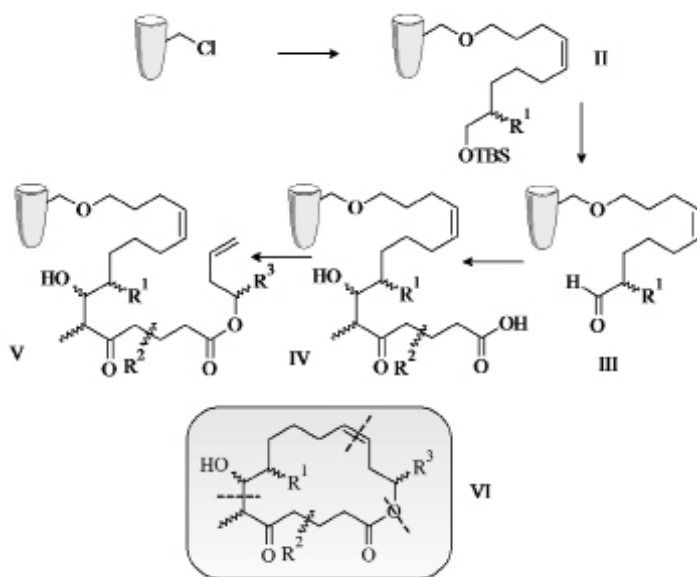


La estrategia para la construcción de la biblioteca de epitolona se basó en síntesis previas en estado sólido. Reconoció los fragmentos A, B y C (próxima figura), como bloques para la construcción de la molécula los cuales presentaban pequeñas modificaciones.



Utilizando reactores “inteligentes” que contenían resinas, Merrifield extendió la cadena de un cloruro de alquilo unido a la resina y a continuación formó la sal de fosfonio, lo que constituye los microreactores-I. Estos fueron fraccionados y cada lote se hizo reaccionar con un fragmento A para generar los microreactores-II. Estos se mezclaron para lavado, desprotección del alcohol ( $OTBS \rightarrow OH$ ) y oxidación hasta obtener microreactores-III, en los cuales el grupo aldehído es la función que va a reaccionar. Los microreactores fueron de nuevo separados en lotes para extender la cadena y formar

con los fragmentos B, los ácidos carboxílicos unidos a la resina, microreactores-IV, como mezcla diastereoisomérica. Estos fueron mezclados para las operaciones comunes y fraccionados de nuevo para reaccionar con los fragmentos C, lo que generó los microreactores-V, que fueron individualmente separados y sometidos a metátesis del sistema olefínico, para cerrar el anillo macrociclo con la separación concomitante de la resina (compuestos-VI). Los compuestos fueron separados por HPLC o cromatografía y la pureza establecida tentativamente por RMN-H. En la figura los microreactores se identifican en números romanos, para cada serie se modifica  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ .



Así como éste hay varios ejemplos de síntesis combinatoria, la cual adquiere diariamente más importancia, pero hay que recordar que el objetivo de tales síntesis es la evaluación de la relación estructura-actividad y la mejor combinación será usada para ejecutar la síntesis convencional del “mejor” compuesto en la biblioteca.

## REFERENCIAS

1. K.R. Sharpell y T.R. Verhoeven, *Aldrichim. Acta*, **12**, 63, 1979; b) E. Lee, Y.H. Paik y K.S. Park, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2671, 1982.
2. M. Takasu, Y. Naruse y H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1947, 1988.
3. M. Ihara, M. Suzuki, K. Fukumoto, T. Kametani y C. Kabuto, *J. Amer. Chem. Soc.*, **110**, 1963, 1988.
4. A. Öztunç, S. Imre, H. Wagner, M. Norte, J. Fernández y R. González, *Tetrahedron*, **47**, 2773, 1991.
5. J.J. Ritter y F.X. Murphy, *J. Amer. Chem. Soc.*, **74**, 763, 1952; b) T. Kametani, T. Kikuchi, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, **17**, 790, 1969.
6. S. Ishiwata, T. Fujii, N. Miyagi, Y. Satoh y K. Itamura, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, **18**, 1850, 1970.
7. Y. Kulkarni, *Aldrichimica. Acta*, **32**, (1), 18, 1999.
8. a) J. Freid y J.A. Edward *Organic Reactions in Steroid Chemistry* (2 volúmenes) Van Wostrand-Reinhold, 1972; b) N.D. Kirk y M.P. Hartshorn, *Steroid Reaction Mechanisms*, Elsevier, 1968.
9. T. Matsumoto, A. Ichihara, M. Yanagiya, T. Yuzawa, A. Sannai, H. Oikawa, S. Sakamura y C.H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 2324, 1985.
10. D. Della Casa, D.Phil. Thesis, Oxford University, 1970.
11. Y. Izumi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **10**, 871, 1971.
12. S. Hanessian, *Aldrichimica. Acta*, **22**, (1), 3, 1989.
13. a) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 170, 1980; b) A.J. Kirby, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33** (5), 551, 1994; c) R. Breslow, P.J. Duggan y J.P. Light, *J. Amer. Chem. Soc.*, **114**, 3982, 1992.
14. Ver "Referencias Generales" al final del Capítulo 4.
15. a) E.J Corey y K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, 3257 1969; b) *ibid*, 1837, 1969; c) *ibid*, 2245, 1970.

16. a) E.J. Corey, S.W. Chow y R.A. Scherrer, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5773, 1957; b) G.L. Hodgson, D.F. MacSweeney y T. Money, *J.C.S. Chem. Comm.*, 766, 1971; c) *ibid*, *Tetrahedron Lett.*, 3683, 1972.
17. P.G. Sammes, *Quart Rev.*, **24**(1), 37, 1970.
18. "Terpenoids and Steroids, Specialists Periodical Reports" *Chem. Soc.*, vol 3, pag. 56, 1973.
19. a) W.L.F. Amarego, *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds* vol 1, pag. 47, vol 2, pag. 36, Wiley-Interscience, 1977; b) S. Warren, *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, pag. 243 y 272, John Wiley and Sons, 1977.
20. I.T. Harrison y R.J.K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, 1165, 1975.
21. a) M.E. Wolft, *Chem. Rev.*, **63**, 55, 1963; b) D.H.R. Barton y M.J. Beaton, *J. Amer Chem. Soc.*, **82**, 2641, 1960; c) *ibid*, **83**, 4076, 1962.
22. P. Deslongchamp, *Aldrichimica. Acta*, **24**(2), 43, 1991.
23. M. Fieser y L. Fieser, *Steroids*, pag. 122, Reinhold, 1959.
24. G.R. Krow, *Tetrahedron*, **16**, 2697, 1981.
25. J. Meinwald, E. Fravenglass, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5235, 1960.
26. A. Rassat, G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. France*, 1135, 1959.
27. P. Deslongchamps, *Tetrahedron*, **31**, 2463, 1975.
28. B. Murray, R. Pederson y A. Ott, *J. Am. Chem Soc.*, **78**, 981, 1956.
29. R. Sauers y P. Ahearn, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2759, 1961.
30. S. Takano, K. Matsuda y K. Osgasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 887, 1980.
31. S. Takano, M. Takahashi y K.; Osgasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 556, 1979.
32. S. Takano, S. Hatakeyama y K.; Osgasawara, *Tetrahedron Lett.*, 2519, 1978.
33. J.C. Kirk, *J. Amer. Chem. Soc.*, **73**, 3087, 1951.
34. a) H. Singu, S. Padmanabhan, K.A. Bose y I.; Kugajevsk, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 993, 1972. b) A.C. Ortiz, TGE, Escuela de Química, Fac. Ciencias, UCV, 1980; c) M. Salinas, TGE, Escuela de Química, Fac. Ciencias, UCV, 1981.



35. G.R. Krow, *Tetrahedron*, **7**, 1283, 1981.
36. "Terpenoids and Steroids, Specialist Periodical Reports", *Chem. Soc.*, vol 1, pag. 340, 1971.
37. a) A. Lattes, E. Oliveros y M. Riviere, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**(14), 3929, 1982; b) M. Avendaño, TEG. Escuela de Química, Fac. Ciencias, UCV, 1984.
38. D. Marcano y L. Cortes, *Química Orgánica*, pag. 865, 3<sup>era</sup>. Edición, EBUC-UCV, 2010.
39. R.H. Manske, *Chem Rev.* **30**, 113 1942.
40. D. De, F. Krogstad, L. Byers y D. Krogstad, *J. Med. Chem.*, **41**, 49189, 1998.
41. A. Varonese, R. Callegari y A. Sauda, *Tetrahedron Lett.*, **31**(24), 3485, 1990
42. a) Y. Silva, TEG. Escuela de Química, Fac. Ciencias, UCV, 1987.  
b) A. Verdasco, *ibid*.
43. P.E. Eaton, G.R. Calson y J.T. Lee, *J. Org. Chem.*, **38**, 4071, 1973.
44. L. Simon; G. Talpas; *Pharmazie*, **29**, 314, 1974.
45. J.M. Bobbitt; *Adv. Heterocycle Chem.*, **15**, 99, 1973.
46. J. ApSimón, (Ed) *The Total Synthesis of Natural Products*, vol 3, pag. 59, Wiley-Interscience, 1977.
47. J. Freid y J.A. Edward (Eds), *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, vol 1, pag. 48, Van Nostrand-Reinhold, 1972.
48. R.J. Haines y G.J., Leigh, *Chem. Soc., Rev.*, **4**(1), 155, 1975.
49. A.J. Phillips y A.D. Abell, *Aldrichimica. Acta*, **32**(3), 75, 1999.
50. R.B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2149, 1963.
51. J.M.J. Frechet, *Tetrahedron*, **37**, 663, 1981.
52. H. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2<sup>o</sup> edición, pag. 492, Benjamín-Menlo Park, 1972.
53. B.A. Lorsbach y M.J. Kurth, *Chem. Rev.*, **99**, 1549, 1999.
54. M. Bernard y W.T. Ford, *J. Org. Chem.*, **48**, 326, 1983.
55. I. Hughes, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7595, 1996.
56. M. Bernard y W.T. Ford, *J. Org. Chem.*, **48**, 12246, 1983
57. L.A. Thompson y J.A. Ellman, *Chem. Rev.*, **96**, 555, 1996.

58. a) M.A. Gallop, R.W. Barrett, W.J. Dower, S.P.A. Fodor y E.M. Gordon, *J. Med. Chem.*, **37**, 1233, 1994; b) D.J. Ecker, T.A. Vickers, R. Hanecak, V. Driver y K. Anderson, *Nucleic Acids Res.*, **21**, 1853, 1993.
59. F. Sebestyen, G. Dibo, A. Kovacs y A. Furka; *Bio. Med. Chem. Lett.*, **3**, 413, 1993.
60. a) K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen y N. Winssinger, *J. Chem. Ed.*, **75**(10), 1226, 1998; b) K.C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N.P. King, M.R.V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier\_Pinard y E. Hamel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, 2097, 1997
61. M. Farina, y C. Morandi, *Tetrahedron*, **30**,1819, 1974.

## CAPÍTULO 4

### ASPECTOS PRÁCTICOS

#### 4.1. Introducción

Es obvio que los métodos de síntesis varían para las diferentes ocasiones, dependiendo de la elección, no sólo de la naturaleza de la molécula a sintetizar, sino de la disponibilidad de materiales, facilidad de operaciones: prácticas de síntesis y purificaciones, rendimiento, etc., e incluso es válida la experticia del operador en un dado procedimiento experimental. Existen muchos textos y artículos en relación con la síntesis de clases particulares de compuestos, pero sin menoscabo de las obras recientes, los indicados en “referencias generales” al final de este capítulo merecen especial atención por su simplicidad, referencias y detalles experimentales.

Hay hechos comunes que conciernen al trabajo práctico. A continuación se hará un resumen de las consideraciones más frecuentes cuando se desea hacer una transformación dada.

#### 4.2. Escogencia del método

Este aspecto se ilustra con el ejemplo a continuación, teniendo en cuenta que se trata de un caso particular, pero es posible utilizar un razonamiento análogo acorde al producto esperado.

Se desea obtener un diol *cis* y disponemos de una olefina. Sabemos que por oxidación de un doble enlace se pueden obtener

dioles y entre los métodos más frecuentes para oxidar dobles enlaces se tiene:

1. Formación e hidrólisis de epóxidos
2. Oxidación con permanganato de potasio en medio alcalino
3. Adición de  $I_2$  y acetato de plata (2 equivalentes)
4. Oxidación con  $OsO_4$  en piridina seguido de descomposición del éster osmato ( $KOH$ ,  $SH_2$ ,  $CrO_3$ ,...)
5. Oxidación con ácido crómico  $H_2CrO_4$  en ácido acético y descomposición del éster cromato.

Si queremos el diol *cis* el primer método se descarta (la hidrólisis de epóxidos origina dioles *trans*). El tetróxido de osmio (método 4) es caro y tóxico y la descomposición del osmato puede conducir a varios productos colaterales. La oxidación con  $I_2$  en presencia de acetato de plata requiere del uso de dos equivalentes de la sal de plata y de un paso adicional de hidrólisis del diacetato. El ácido crómico da varios productos colaterales, ya que puede oxidar posiciones alílicas y además, puede procurar el rompimiento del enlace olefínico, todo ello complica la etapa de purificación. Al parecer, lo más conveniente es la oxidación con permanganato de potasio, la cual, sin embargo, debe ser también cuidadosamente controlada para evitar el rompimiento del enlace C-C. En todas estas consideraciones no se ha tomado en cuenta la presencia de otros grupos lábiles en la molécula. Así la selección dependerá no sólo del material de partida y del producto final, sino también del costo, seguridad y facilidad de manipulación. Este último aspecto es particularmente importante cuando se escala el proceso.

### 4.3. Condiciones de reacción

Una vez seleccionada la reacción a emplear hay que considerar las cantidades (proporción) de sustrato y reactivos, catalizadores, presencia de solvente, dilución de los reactantes, temperatura,

presión, condiciones anhidras, gases de arrastre, etc. Algunas de estas condiciones experimentales (las más generales) serán examinadas aquí.

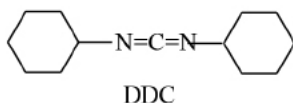
### 4.3.1. Solvente

Aunque éste debe ser inerte en el medio de la reacción, raramente actúa sólo como diluyente. Su presencia puede estabilizar o desestabilizar el estado de transición y, en este caso, es claro el papel que juega en las reacciones  $S_N1$ . El solvente también puede actuar sobre uno de los reactivos; por ejemplo, la capacidad de un ácido como agente protonante de un sustrato disminuirá, si se establece un equilibrio ácido-base entre el solvente y el ácido, lo que disminuye su concentración efectiva para protonar al sustrato. Por ejemplo, la eficiencia de la acción catalítica del ácido *p*-toluensulfónico será menor si se emplea MeOH en lugar de benceno o cloroformo como solvente.

La función del solvente es solubilizar, pero un reactivo puede ser casi insoluble en el solvente empleado y la reacción proceder igualmente, debido a un equilibrio dinámico entre la parte solubilizada y la masa insoluble del reactivo. En tales condiciones las reacciones se favorecen por agitación. Esta situación es frecuente cuando se usan reactivos inorgánicos, por ejemplo en las oxidaciones de dioles con  $KMnO_4$ , o con  $MnO_2$  en pentano o  $NaIO_4$  en dioxano "húmedo". Con estos reactivos, sin embargo, se tiene la ventaja que al final de la reacción el precipitado inorgánico puede ser eliminado por filtración.

La miscibilidad con el agua es otro factor a tomar en cuenta, cuando es necesario que reactivos orgánicos e inorgánicos (o hidrosolubles y liposolubles) se pongan en contacto. En estos casos cuando la transformación está concluida, se diluye la mezcla de reacción con agua, el compuesto orgánico precipita o se separa como un aceite y se aísla por filtración o decantación quedando en el agua el compuesto inorgánico (siempre que sea soluble en agua).

Es aconsejable utilizar solventes donde el producto de reacción sea insoluble, pero no los reactivos. Por ejemplo, en la formación de hidrazonas sustituidas, el compuesto carbonílico soluble en etanol reacciona con la hidrazina correspondiente también soluble, pero la base de Schiff que se forma es insoluble. Así, el solvente se usa como medio homogéneo para que ocurra la reacción y como medio precipitante del producto o en ocasiones, del material de desecho. Por ejemplo, en la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas catalizada por DCC (diciclohexilcarbodiimida), se produce urea como reacción secundaria. La urea es eliminable si el solvente es cloroformo en el cual ella precipita.

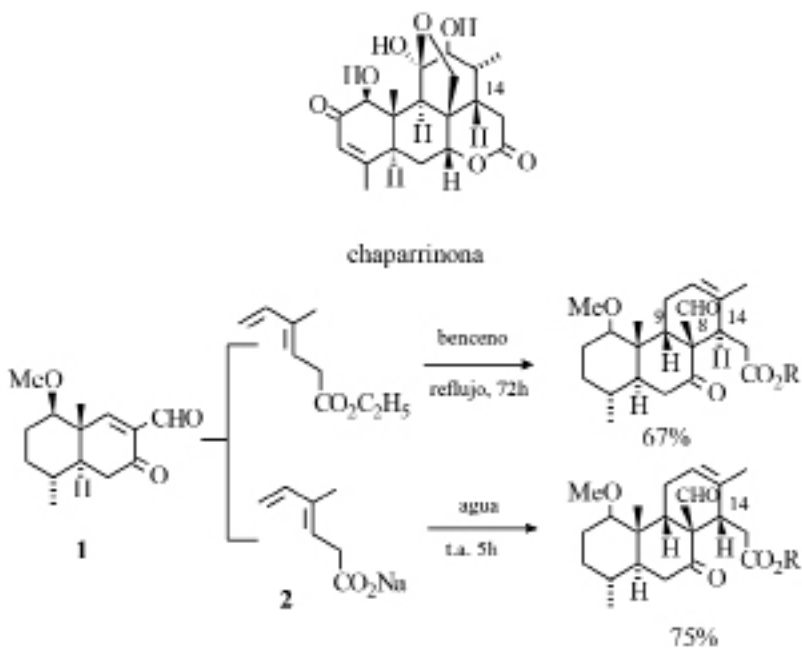


En cuanto a la volatilidad de los solventes se prefiere utilizar aquellos de bajo punto de ebullición, ya que pueden ser eliminados por destilación sin alterar la naturaleza del producto de reacción, particularmente cuando esos son inestables. Los solventes de alto punto de ebullición a veces son necesarios para mantener la temperatura del medio y promover la reacción, pero son, en general, difíciles de separar por destilación. Si éstos son solubles en agua (DMSO, DMF, diglima...), pueden ser eliminados por lavados con agua. También es posible precipitar el producto orgánico de reacción con el medio acuoso provisto por dilución.

La miscibilidad del solvente con agua es un factor detrimental cuando se emplean reactivos ácidos o básicos que obliga a “lavar” la solución orgánica del producto de reacción con soluciones acuosas básicas o ácidas, respectivamente, seguido de agua, a fin de evitar el contacto prolongado con el producto que puede ocasionar descomposición del mismo.

El uso del agua como solvente en química orgánica es poco común a pesar de que muchos procesos bioquímicos ocurren en soluciones acuosas a temperatura ambiente. En el caso de las síntesis químicas se ha insistido en la necesidad de solventes que permitan homogeneizar el medio de reacción para favorecer así el contacto entre los reaccionantes.

Se indicó que raramente el papel del solvente se limita al de “solubilizar”. Un ejemplo clásico lo constituye la aceleración que sufren algunas cicloadiciones en presencia de agua, lo que fue definido por Breslow como “*aceleración hidrofóbica*”. Vale la pena mencionar aquí dos ejemplos: la síntesis de la chaparrinona (un quassinoido) y el rearrreglo de éteres alilvinílicos. En el primer caso se requería de un precursor tricíclico, el cual fue sintetizado mediante una reacción de Diels-Alder<sup>1</sup>.



Asumiendo la adición totalmente concertada, existen en principio cuatro posibles aductos que se pueden obtener a partir de 1 y 2, dos provenientes del ataque por la cara beta del dienófilo y dos por la cara alfa, todos con estados de transición *endo*. Sin embargo, el metilo angular en el dienófilo impide el ataque del dieno por la cara beta, por lo que se pronostican sólo dos posibles aductos: uno de ellos con el sistema anular de la chaparrinona en el cual se fija la estereoquímica de los carbonos 8 y 14.

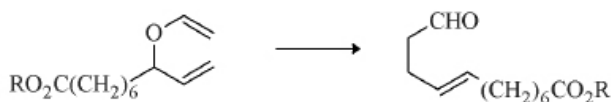
Al llevar a cabo la reacción en la forma convencional, el dieno y el dienófilo se disolvieron en benceno y el producto principal (67 %) presentaba la configuración contraria en el C-14. Sin embargo, si la reacción se conduce en agua utilizando como dieno la sal sódica del ácido 4-metil-(*E*)-3,5-hexanodienoico, se obtiene el producto con la configuración deseada en C-14<sup>2</sup>.

Paralelamente, se observó que la reacción se aceleró considerablemente y los mejores resultados se obtuvieron cuando I) se utilizó un exceso (5 veces) de dieno en agua, II) el uso de cosolventes: dioxano, metanol, etc., para ayudar la solubilización del dienófilo disminuía la velocidad de la reacción. La explicación a estas observaciones es que la agregación del dieno carboxilato juega un papel importante en la solubilización del dienófilo y la aceleración junto con el cambio en la configuración del C-14 es el resultado de efectos hidrofóbicos: la asociación de especies no polares en agua, lo que disminuye la entropía del sistema. *Cuando varios estados de transición son posibles, el más compacto estará favorecido*. Examinando los modelos se observa que el estado de transición que ocupa el menor volumen es aquel que conduce a la formación del producto deseado.

En analogía al caso anterior, la acción del agua como acelerante de la velocidad también se observa en otras reacciones pericíclicas, ya que en ellas es imperativo un estado de transición compacto para que ocurran. El efecto se ha notado en varios ejemplos del



reordenamiento de Claisen. El éter alilvinílico de la figura que sigue se rearregla rápidamente en agua a 60°. La misma reacción ocurre si el sustrato es el éster correspondiente, a pesar que el medio de la reacción es heterogéneo y, en analogía al caso de la Diels-Alder indicada antes, el éster sólo reacciona lentamente en benceno.



R	Condiciones	Rendimiento
Na	0,01M piridina-agua, 60°C, 3h	85%
Me	benceno, 60°C, 108h	64%

Más recientemente se han empleado para algunas síntesis una nueva clase de solventes representados por “sales líquidas”, conocidos como *líquidos iónicos* que son sales de aniones orgánicos o inorgánicos y cationes orgánicos. Aunque el primer representante data de 1914, el interés en los líquidos iónicos sucesivos, conocidos como RTILS (*Room Temperature Ionic Liquid Salts*) fue dirigido a su posible uso como solventes para catalizadores de metales de transición.

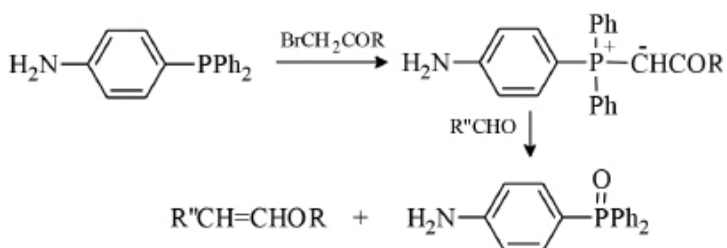
Se obtienen generalmente mezclando compuestos sólidos (no necesariamente sales), y otros que pueden o no ser iónicos (los azúcares han sido ampliamente usados para este fin) y se trata de mezclas eutécticas con punto de fusión mucho menor que sus componentes individuales. Por ejemplo, una mezcla de ácido fenilpropiónico y cloruro de colina (relación molar 2:1), ambos sólidos de alto punto de fusión, funde a 48 °C<sup>10</sup>, la glucosa y 4-metilimidazol (relación molar 2:8) es líquido a 50 °C<sup>9</sup>. En muchos casos presentan cationes sustituidos asimétricamente, por ejemplo en derivados de amonio, piridinio, pirrolidinio, imidazolinio, etc., con la posibilidad de su uso en síntesis asimétricas.

Son prácticamente no volátiles, no son inflamables, con alta conductividad y estabilidad térmica. Debido a su muy baja presión de vapor son ampliamente usados en la síntesis de polímeros. Los líquidos iónicos forman sistemas bifásicos con muchas mezclas de compuestos orgánicos, lo que induce la posibilidad de reacciones multifases de utilidad asociada con la facilidad de manipulación y recuperación de catalizadores homogéneos.

### 4.3.2. Estequiometría de los reactivos

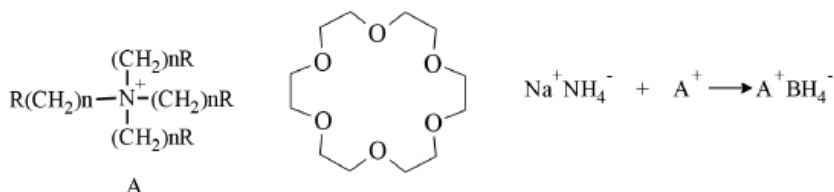
Es obvio que la proporción de sustratos y reactivos depende de la naturaleza de la reacción. Por ejemplo, la reducción de un equivalente de cetonas con un tetrahidruro metálico (por ejemplo hidruro de boro y sodio) se cumple con un cuarto de equivalente del reductor. Sin embargo, se acostumbra utilizar un ligero exceso para favorecer el desplazamiento hacia los productos, pero el exceso debe ser controlado si en la molécula hay otros grupos reducibles en esas condiciones (ver quimioselectividad) o si resulta complicado el proceso de eliminación de materiales que no reaccionan. Por ejemplo un exceso de una amina puede ser eliminado por lavados ácidos, pero éstos no pueden emplearse si el producto de reacción es sensible a los ácidos.

Es a veces aconsejable utilizar un equivalente sintético del reactivo que pueda ser fácilmente eliminado como tal o como producto transformado: el óxido de trifenilfosfina, producto de una reacción de Wittig, es difícil de separar, pero si uno de los anillos de la trifenilfosfina tiene un grupo amino, éste actuando como un “man-go”, ayuda a solubilizar el óxido de trifenilfosfina en medio ácido.



### 4.3.3. Relación solvente-reactivo

A veces es necesario utilizar un reactivo iónico insoluble en un medio poco polar en el cual el sustrato debe ser solubilizado. En estos casos es frecuente servirse de cosolventes, o de ciertos reactivos como sales de tetraalquilamonio (A) que actúan como emulsificantes por lo que se conocen como *catalizadores de transferencia*. Otro ejemplo lo constituye el empleo de éteres corona y de poliaminas macrocíclicas, ambos, que por su capacidad de ocluir el catión, dejan el “libre” el anión aumentando su eficiencia de ataque. Es el caso de [18]-corona-6 capaz de alojar el catión potasio. Sin embargo, las reacciones clásicas de transferencia de fases es sólo un tipo de las llamadas *síntesis interfaciales* que ocurren en la interfase gas-sólido, gas-líquido, sólido-líquido, reacciones en fases coloidales y reacciones en multicapas<sup>3</sup>.



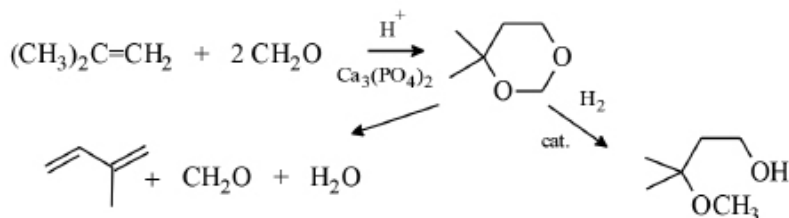
### 4.3.4. Temperatura y presión

Por razones de consumo energético los procesos a temperatura ambiente se prefieren sobre aquellos a bajas o altas temperaturas; sin embargo, los últimos son los más frecuentes. Para mantener altas temperaturas se emplean solventes de alto punto de ebullición y para el caso de bajas temperaturas se emplean mezclas refrigerantes. A escala industrial operar a temperaturas inferiores a la ambiental implica problemas severos relativos al escalamiento del método.

En general, las síntesis de “laboratorio” se llevan a cabo a presión atmosférica, tal vez la excepción más frecuente corresponde a las

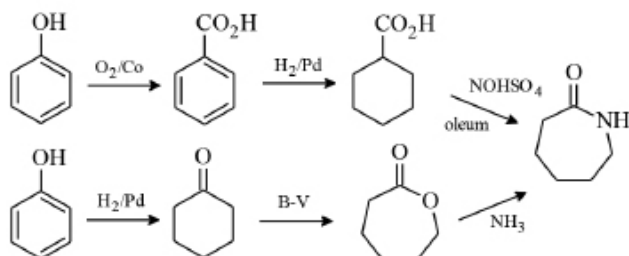
hidrogenaciones y oxidaciones (con oxígeno atmosférico) catalíticas, o las purificaciones en las que a menudo se requiere de destilaciones a presión reducida.

En la industria, las reacciones a altas presiones son frecuentes para la obtención de moléculas pequeñas que constituyen la materia prima para muchos materiales. Por ejemplo, la reacción de Prins entre formaldehído e isobuteno en fase acuosa, genera 6,6-dimetil-1,3-dioxano y se lleva a cabo en presencia de un ácido mineral, a 70-90 °C y 20 bar. Este compuesto es el material para obtener isopreno y 3-metil-3-metoxibutanol utilizado como disolvente.



Otras reacciones como la oxidación del tolueno a ácido benzoico (Proceso Dow) utiliza un catalizador de cobalto y altas presiones y temperaturas (160-170 °C, 8-10 bar). Con esta transformación se inicia la manufactura de la  $\epsilon$ -caprolactama. El ácido benzoico es transformado al ácido ciclohexilcarboxílico por hidrogenación catalizada por paladio sobre carbon, a 170° y 10-17 bar, del cual con sulfato de nitrosilo y óleum, se obtiene  $\epsilon$ -caprolactama (proceso Snia-Viscosa).

El fenol es producto de partida para la síntesis de la ciclohexanona (hidrogenación con catalizadores de níquel o de paladio que requieren de menor presión, 1-bar), la cual se transforma a  $\epsilon$ -caprolactama por un proceso que involucra la formación de la  $\epsilon$ -caprolactona (oxidación Baeyer-Villiger, a 50° y presión atmosférica) y su tratamiento posterior con amoníaco a 300-400 °C y 170 bar (proceso UCC) produce  $\epsilon$ -caprolactama<sup>4</sup>.



### 4.3.5. Aislamiento y purificación

El método más sencillo es la filtración en todas sus modalidades y es el preferido en la industria. En el laboratorio son frecuentes las extracciones y los lavados con ácidos o bases para asistir la eliminación de co-productos básicos o ácidos, respectivamente.

Cuando se necesita de la extracción, lo que constituye un proceso de partición, hay que decidir cuantas extracciones son necesarias. Si se requiere más de una extracción y el producto es soluble en varios solventes orgánicos, para recuperarlo del medio de la reacción diluido con agua, es aconsejable saturar con una sal inerte la solución acuosa (*salting out*) y preferir un solvente más denso que el agua. De esta manera, el producto puede ser separado del crudo total en la mezcla acuosa sin la transferencia a otros contenedores, simplemente evacuando el solvente de extracción con el producto de reacción a través del vástago del embudo de separación. Si, por el contrario, deseamos lavar con agua la mezcla de reacción, preferiremos usar un solvente para disolver el crudo total de la reacción que sea menos denso que el agua, de esta manera los lavados se evacúan por el vástago del embudo del separación. Estos criterios también se aplican en las técnicas de extracción continua.

Normalmente los aislamientos se acompañan de la purificación mediante varias técnicas cromatográficas además de recristalización, destilación, sublimación, uso de adsorbentes selectivos y acondicionados como carbón, zeolitas, celita, etc.

Un problema usual en el trabajo de purificación para eliminar productos inorgánicos solubles en agua surge cuando también el producto orgánico es muy soluble en agua. La situación se empeora si además el último es poco soluble en solventes orgánicos; éste es el caso de los polioles. En tales escenarios se usa frecuentemente resinas de intercambio a las cuales se “pega” el reactivo inorgánico y la reacción puede cumplirse en un medio no acuoso. Las resinas también se usan para facilitar el aislamiento de compuestos normalmente solubles en agua, como reactivos sólidos y como grupos protectores (Capítulo 5). En general, los reactivos en exceso con cierto tipo de funcionalización pueden ser secuestrados incubando el producto crudo de una reacción con una resina que posea grupos reactivos complementarios, lo que convierte la purificación en una simple filtración. Algunas extracciones también se han aprovechado de los líquidos iónicos, en especial para la purificación de productos naturales<sup>11</sup>.

Las síntesis en fases sólidas están adquiriendo cada vez más importancia. Se originaron como técnicas para el ensamblaje de cadenas peptídicas, pero actualmente tienen un propósito más amplio<sup>5</sup>.

#### 4.4. Uso de materiales disponibles

Al hablar de síntesis no podemos esperar que la molécula deseada sea preparada a partir de  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Siempre buscaremos materiales de partida que faciliten el proceso, aun cuando se trate de síntesis totales. Es por ello que se prefiere utilizar moléculas sencillas que incluyan la mayor quiralidad posible representada en el producto final. Existen varias empresas químicas que las ofrecen a través de sus catálogos. De los actualmente referidos con una amplia variedad de productos son Aldrich Chemicals, Sigma, Merck, BDH, Fluka, además de varias empresas dedicadas a productos especiales, tanto para la academia como para la industria.

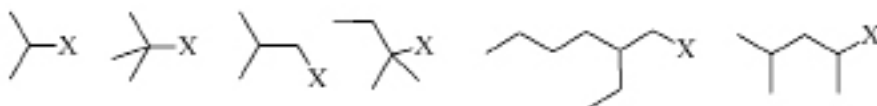
Si recordamos que por el método de desconexión es posible generar sintones no naturales los cuales resultan a veces difíciles de identificar con equivalentes sintéticos comunes o de fácil manipuleo, el empleo de materiales disponibles como los equivalentes sintéticos evita pasos y complicaciones sintéticas innecesarias. Entre estos sintones se encuentra los generados por esqueletos funcionalizados 1,2, 1,4 o 1,6 siendo los dos primeros más comúnmente usados.

Hay varias vías para lograr esqueletos 1,2 o 1,4 difuncionalizados (empleando olefinas para los primeros o la formación de di-adyuctos de acetilenos para los segundos). En el cuadro se encuentran los reactivos comerciales más frecuentes y aquellos correspondientes a sintones no naturales.

c) Alcoholes cíclicos C-4 a C-8

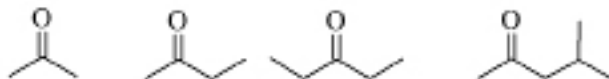
d) Cetonas

e) Olefinas

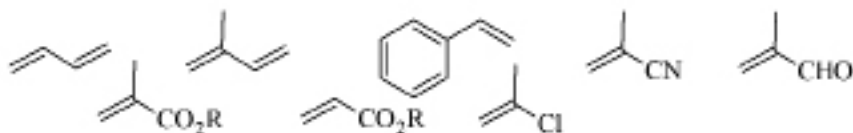


f) Compuestos 1,2-difuncionales

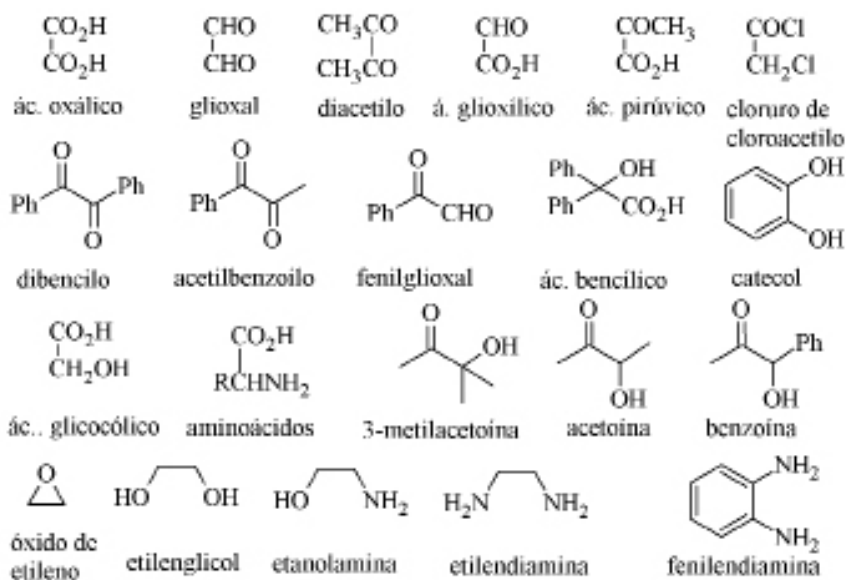
g) Compuestos 1,4-difuncionales



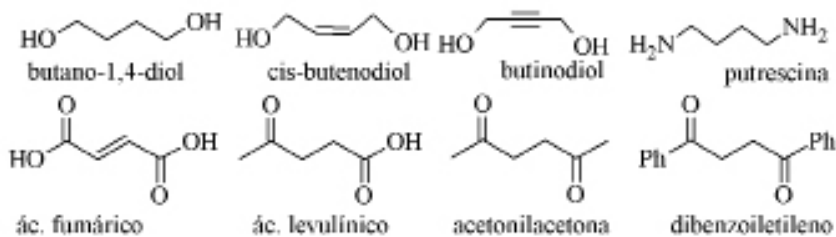
Los alquenos pueden ser convertidos en compuestos 1,2-di-



sustituidos por halogenación, hidroxilación o epoxidación y a partir



de los epóxidos se obtienen dioles,  $\alpha$ -halohidrinas,  $\alpha$ -aminohidrinas,



$\alpha$ -hidroxiésteres, etc., con la configuración *anti*.

Dado que la reacción de Wittig es el método más general para obtener alquenos, porque ofrece control total sobre la posición del doble enlace y control parcial sobre su estereoquímica, es también una manera para obtener heteroátomos en carbonos vecinos. Por supuesto, es necesario tener en cuenta la estereoquímica del doble enlace generado por la reacción de Wittig para inferir la correspondiente en el compuesto 1,2-sustituido, la que puede ser seleccionada



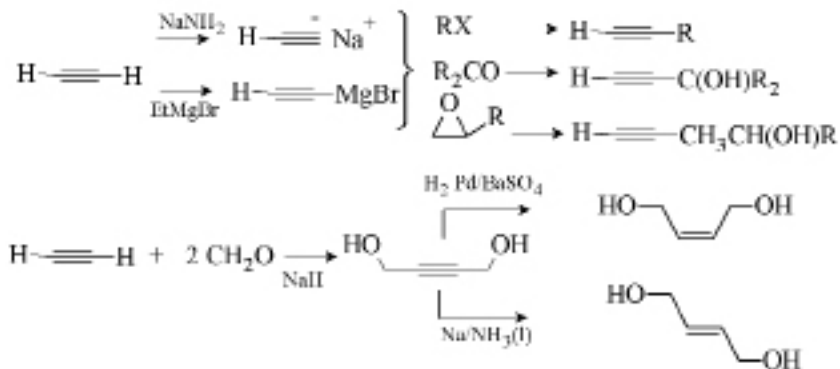
a partir de la selectividad de la reacción subsiguiente.

La formación de dobles enlaces también puede lograrse a través de las reacciones de eliminación de alcoholes y sus derivados y esta vía es particularmente útil para preparar olefinas ramificadas o en esqueletos cíclicos. Las eliminaciones en sales de amonio, tienden a generar olefinas terminales o poco ramificadas.

El acetileno es el material por excelencia para preparar compuestos funcionalizados 1,4 simétricos, lo que implica la formación de un doble aducto. Sin embargo, ésta no es la situación más frecuente: la introducción de un solo grupo acetileno es factible si se controla la estequiometría.

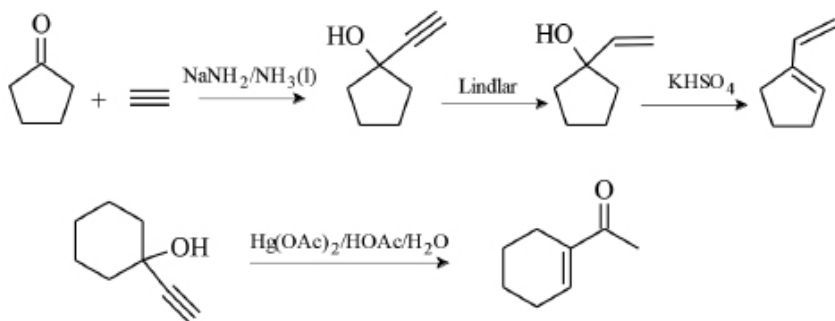
Gracias a la acidez del protón acetilénico es posible generar una especie nucleofílica, bien sea con una base fuerte ( $\text{NaNH}_2$ ,  $\text{LiBu}$ , etc.) o con la formación de un reactivo de Grignard. Dependiendo del sustrato se obtendrán acetilenos que pueden ser reducidos a los alquenos *cis* o *trans*, seleccionando el reductor: a)  $\text{H}_2$  con  $\text{Pd/BaSO}_4$  (catalizador de Lindlar), origina la olefina *cis*, mientras que b)  $\text{Na}$  en  $\text{NH}_3(l)$ , produce la olefina *trans*.

Los dienos y las cetonas se obtienen a partir de acetilenos: los primeros por deshidratación a partir de  $\beta$ -hidroxiolefinas y los



compuestos carbonílicos se preparan por hidratación del acetileno. Estos procesos van generalmente acompañados de reordenamientos.

Los anillos aromáticos se encuentran en compuestos comer-



ciales y éstos además de servir para incorporarlos intactos, son también materia prima para la síntesis de compuestos alifáticos cíclicos, especialmente de seis miembros. Los más frecuentes son benceno, tolueno, xilenos (*o*, *m*, *p*), mesitileno, naftaleno y antraceno, bifenilo; derivados de éstos: el ácido salicílico, ácido antranílico, cresoles (*o*, *m*, *p*), hidroquinona, resorcinol, catecol, anhídrido ftálico y ftalimida, anilina y derivados, etc.

## 4.5. El método Simplex

Desde la aproximación al azar de sus comienzos, la síntesis de una molécula orgánica cuenta hoy día con información que permite seleccionar las rutas más apropiadas y, más aún, es posible mediante cálculos teóricos escoger las mejores condiciones experimentales.

Como se indicara antes, para el desarrollo de una síntesis debe considerarse, además de obtener el compuesto deseado, producirlo un alto rendimiento y, en consecuencia, conocer el efecto que tienen cada una de las variables experimentales: reactivos y condiciones, involucradas en el proceso.

Generalmente, el químico sintético dedica más tiempo al descubrimiento de nuevas rutas de síntesis, mientras que la comprensión del porqué del rendimiento y de cómo lograr su incremento es frecuentemente menos estudiada. Sin embargo, la optimización de los parámetros que afectan un sistema químico ocupa gran parte del tiempo del trabajo de laboratorio y, en la mayoría de los casos, hay más de un factor que altera un cambio dado por lo que se debe buscar una combinación apropiada para obtener una mejor respuesta.

La mayoría de las técnicas exploratorias requieren, usualmente, de numerosos experimentos cuando se toman en cuenta diversas variables. Una estrategia común<sup>6</sup> para mejorar un proceso es el método de *un factor a la vez* o *un parámetro a la vez*, en el cual cada factor es optimizado, mientras el resto se mantiene constante; por ejemplo, llevar a cabo la reacción a diferentes temperaturas, preservando el resto de las condiciones iguales (solventes, relación estequiométrica, etc.).

Aunque este método es popular, se ha demostrado que es imposible encontrar un óptimo en muchos sistemas químicos. En contraste a este procedimiento, han sido desarrollados *métodos multivariantes*, en los que varios parámetros son modificados al mismo tiempo. Con estos métodos cada experiencia proporciona información sobre cada una de las variables involucradas en el proceso.

De las diferentes estrategias para de optimización sistemática, el *método Simplex*, cuyos detalles matemáticos de los algoritmos han sido discutidos ampliamente por Morgan y Deming<sup>6,7</sup>, resulta muy atractivo gracias a su simplicidad matemática. Con él se genera información que permite diseñar una serie de experimentos para optimizar el proceso bajo estudio en función de su dependencia de los parámetros que lo afectan y del efecto de la interacción entre esos parámetros.

El método se inicia escogiendo, por experiencia previa, las variables que mayormente influyen el proceso y se aplica un diseño factorial al número de variables seleccionadas. Uno de los más utilizados considera  $k$  variables, cada una con dos niveles. Estos niveles pueden ser cuantitativos como sería el caso de dos valores de temperatura, presión o tiempo, y/o cualitativos como sería el caso de los niveles “superior” o “inferior” de una variable no ponderable o quizás, la ausencia o presencia de ésta.

El diseño requiere de la recopilación de  $2 \times 2 \times \dots \times 2 = 2^k$  observaciones, lo que se conoce como diseño factorial  $2^k$ . El diseño  $2^k$  es particularmente útil en las primeras etapas del trabajo experimental, cuando existen muchos parámetros por investigar que podrían afectar el rendimiento y conlleva el menor número de experimentos con los cuales pueden estudiarse las  $k$  variables.

Debido a que sólo hay dos niveles para cada parámetro debe suponerse que la respuesta experimental es aproximadamente lineal en el intervalo de los dos niveles elegidos. A partir de las respuestas a cada variable, se inicia el método multivariable.

Supongamos una reacción para la cual hay los parámetros de mayor peso, éstos serán seleccionados dejando constante el resto; es decir,  $k = 2$ , por lo que son necesarias cuatro experiencias iniciales, para las cuales se eligen dos valores para cada variable y las combinaciones posibles son:

variable 1	+	+	-	-
variable 2	+	-	+	-

Los símbolos + y - representan los valores, máximos y mínimos respectivamente, que van a ser utilizados en los experimentos.

Tomemos un ejemplo práctico: la síntesis de N-fenilcianoacetamidas a partir de anilina y ácido cianoacético, en presencia de trifenilfosfina/ $\text{CCl}_4$ , y acetonitrilo como solvente. En este caso se conoce, por experiencias previas, que la temperatura y la relación molar anilina/trifenilfosfina son las variables de más peso (el resto de las condiciones se mantuvieron constantes).

Se fijó como temperatura máxima el punto de ebullición del solvente (82° C) y como mínima -5° C. La relación molar se fijó como máxima 4:1 y como mínima 1:1. Para cada combinación (corrida) se llevaron a cabo dos réplicas cuyos rendimientos experimentales se muestran en la Tabla 4-1.

**Tabla 4-1.** Rendimientos experimentales con las combinaciones de dos variables temperatura y relación molar.

<i>Corrida</i>	<i>T °C</i>	<i>Relación molar</i>	<i>X<sub>1</sub> (%)</i>	<i>X<sub>2</sub> (%)</i>	<i>X (%)</i>
1	-5 (-)	1:1 (-)	41	43	42
2	82 (+)	1:1 (-)	35	34	34
3	-5 (-)	4:1 (+)	23	24	23
4	82 (+)	4:1 (+)	27	29	28

$$X_1 \text{ y } X_2 = \text{rendimientos en cada réplica. } X = (X_1 + X_2) / 2.$$

A partir de los datos de la Tabla 4-1 se calculan las medidas de los efectos individuales de la temperatura y relación molar y el efecto de la interacción de las dos variables.

#### *Medida del efecto individual*

Es el efecto principal sobre el rendimiento (X) de cada variable que es igual a la diferencia entre los dos promedios, que mantienen fijo el otro parámetro.

a) Efecto de la temperatura ( $^{\circ}$  C).

$$X2 - X1 = 34 - 42 = -8$$

$$X3 - X4 = 28 - 23 = 5$$

$$\text{Efecto de T} (^{\circ}\text{C}) = (X2 - X1 + X4 - X3) / 2 = (-8 + 5) / 2 = -1,5$$

b) Efecto de la relación molar.

$$X3 - X1 = 23 - 42 = -19$$

$$X4 - X2 = 28 - 34 = -6$$

$$\text{Efecto de la relación molar} = (-19 - 6) / 2 = -12,5$$

### *Medida del efecto de la interacción*

El efecto de la interacción de las variables se define como el promedio de la diferencia de los promedios entre el efecto de una variable en el nivel superior de la otra y su efecto en el nivel inferior. En este caso se escoge, arbitrariamente, la temperatura como variable y los promedios se calculan para el nivel superior (4:1) e inferior (1:1) de la relación molar. Los mismos resultados se obtienen si se invierten las variables a considerar, y denominaremos T x R la medida de la interacción de la temperatura y la relación molar.

$$X4 - X3 = 28 - 23 = 5$$

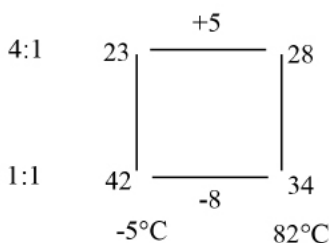
$$X2 - X1 = 34 - 42 = -8$$

$$\text{Efecto T x R} = (5 - (-8)) / 2 = 6,50$$

### **4.5.1. Interpretación**

El efecto principal de una variable debe ser interpretado individualmente sólo si no existe ninguna evidencia de que dicha variable interactúe con otras. Cuando eso ocurre la dependencia se manifiesta como valores positivos de T x R y en la medida que ese valor es mayor, más importante será la interacción. En este caso tales variables deben ser consideradas conjuntamente.

De los resultados anteriores podemos concluir que el factor importante en la optimización de la reacción es la interacción entre la temperatura y la relación molar de anilina y trifenilfosfina. En el Esquema 1 se nota que el efecto conjunto de las variables favorece la reacción cuando la relación molar se encuentra en su nivel bajo a baja temperatura y que el aumento de la temperatura en este nivel disminuye el rendimiento de la reacción en 8 unidades.



**Esquema 1.** Efecto conjunto de las variables

#### 4.5.2. Cálculo del error estándar

Si se supone que hay  $n$  réplicas para cada una de las ( $g$ ) corridas en el diseño, y si  $X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{in}$  son las observaciones para la  $i$ -ésima corrida, entonces tenemos que la varianza  $S^2$  es:

$$S^2 = (V_1 S_1^2 + V_2 S_2^2 + \dots + V_g S_g^2) / (V_1 + V_2 + \dots + V_g)$$

con  $V = V_1 + V_2 + \dots + V_g$  grados de libertad.

Como sólo se realizaron dos réplicas ( $n = 2$ ) de cada una de las corridas, la fórmula para la corrida  $i$  se reduce a:

$$S_i^2 = d_i^2 / 2 \quad \text{con } V_i = 1$$

donde  $d_i$  es la diferencia entre los rendimientos por duplicado ( $X1 - X2$ ) para cada una de las corridas. Así, la ecuación anterior se generaliza como:

$$S^2 = (d_i^2 / 2g)$$

Como se realizaron dos réplicas ( $n = 2$ ) para cada experimento y cuatro corridas en total ( $g = 4$ ), entonces  $S^2 = 10/2 \times 4 = 1,25$ .

En la Tabla 4-2 se resume los datos para el cálculo del error estándar.

**Tabla 4-2.** Cálculo del error estándar para los rendimientos obtenidos.

Corrida	Respuesta promedio (X)	T °C	Relación molar	Resultados individuales Xi	Diferencia del duplicado	d <sup>2</sup>	Si <sup>2</sup>
1	42	-	-	41 y 43	2	4	4
2	34	+	-	35 y 34	1	1	1/2
3	23	-	+	23 y 24	1	1	1/2
4	28	+	+	27 y 29	2	4	2

La varianza (v) de cada efecto viene dada por:  $v = \sigma^2 / (n^{2k-2})$

El error estándar estimado es la raíz cuadrada de la varianza. Así, sustituyendo  $k = 2$ ,  $n = 2$  y  $\sigma^2$  por  $S^2 = 1,25$ , el error estándar es 0,79.

Los factores principales serán:

T(°C)	-1,50 ± 0,79
Relación molar	-12,50 ± 0,79
Interacción T x R	6,50 ± 0,79



### 4.5.3. Construcción del Simplex

El Simplex es una figura geométrica que se construye a partir de los datos experimentales (condiciones y rendimiento) de una dada reacción. Si entre las condiciones de las cuales depende el proceso, variamos  $n$  parámetros, se genera un poliedro de  $n+1$  vértices: con dos variables, un triángulo; con tres, un tetraedro, etc.

La figura es utilizada para explorar la respuesta del sistema (por ejemplo el rendimiento) a los efectos de cada variable particular, así como a la interacción de las variables seleccionadas. La ubicación de los vértices de la figura representan la combinación de parámetros con la cual se completan experimentos sintéticos y permiten decidir hacia qué dirección de la superficie debemos “movernos” para buscar la respuesta óptima.

Para la construcción de la figura se grafican los parámetros escogidos. En el presente caso son la temperatura vs. la relación molar y el punto de intersección que experimentalmente produce el mejor rendimiento, de acuerdo con la Tabla 4-1, es el primer punto para la construcción del Simplex. Como se observa en el Esquema 1 el mejor rendimiento se obtiene a bajas temperaturas y con una relación molar 1:1. Dejando fija la relación molar (arbitrariamente seleccionada) hacemos un experimento bajando aún más la temperatura, por ejemplo a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Las coordenadas del primer vértice serán entonces  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y 1:1. Las coordenadas de los otros dos vértices son calculadas utilizando la metodología siguiente:

1. Se fijan, también de manera arbitraria, un  $\Delta T$  (variación de temperatura) como  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y un  $\Delta R$  (variación de la relación molar), como 0,25 (equivalente 1:4).
2. Utilizando la Tabla 4-3, en la que se especifica las fracciones que deben añadirse a cada uno de los valores del vértice inicial, se calculan los valores de las otras dos coordenadas<sup>8</sup>, así:

- a) Temperatura: el valor del primer vértice ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) más el valor del intercepto del vértice 2 y de la columna A multiplicado por  $\Delta T$ , esto es:  $-10 + (1,00 \times 10) = 0^{\circ}\text{C}$ .
- b) Relación molar: el valor del primer vértice (1) más el valor del intercepto del vértice 2 y la columna B multiplicado por  $\Delta R$ , esto es:  $1 + (0,00 \times 0,25) = 1$ .

Para el vértice 3 mantenemos la temperatura del primer vértice ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) y le sumamos el valor del intercepto de la columna A multiplicado por  $\Delta T$  y equivalentemente, se calcula para la relación molar:

$$T = -10 + (0,50 \times 10) = -5$$

$$\text{Relación molar} = 1 + (0,87 \times 0,25) = 1,21$$

**Tabla 4-3.** Factores para la localización inicial de los vértices.

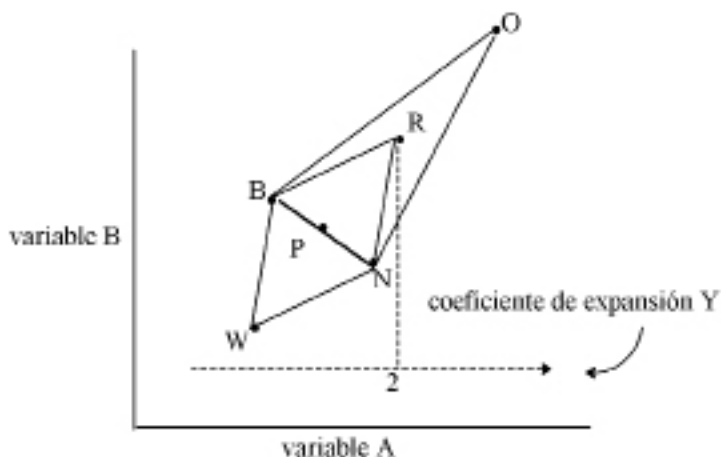
Vértice	Factores									
	Nº	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.50	0.87	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.50	0.29	0.82	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.50	0.29	0.20	0.19	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Con las nuevas condiciones extraídas de los cálculos anteriores se repiten las experiencias y se tienen nuevos valores para los rendimientos. Estos aparecen en la Tabla 4-4.

**Tabla 4-4.** Rendimientos con las condiciones de los vértices calculados.

Vértice	T °C	Relación molar	Rendimiento (%)
1	-10	1:1	19
2	0	1:1	28
3	-5	1,21:1	11

Para la construcción de la próxima figura el peor valor de la respuesta experimental ( $W$ ), en este caso 11, es eliminado y un nuevo vértice es localizado por la reflexión ( $R$ ) en dirección opuesta al resultado indeseable. Si la respuesta experimental con las condiciones de las coordenadas  $R$  es peor (menor rendimiento) que la correspondiente a  $W$  causaría una reflexión hacia la posición previa y en este caso, la reflexión se hace sobre la segunda lectura más baja ( $N$ ). Las coordenadas de  $B$  corresponden a las condiciones que producen el mejor rendimiento. En la figura se ilustra cómo las coordenadas de las variables escogidas, dos en este caso, pueden generar una figura como la mostrada.



La técnica básica del Simplex está limitada en su aplicabilidad a algunos sistemas químicos. Su principal desventaja está en su incapacidad de adaptarse rápidamente, en pocos experimentos a la forma de la superficie de respuesta y en su incompetencia para acelerar la respuesta cuando se indica que ésta es favorable.

A fin de solventar este problema se desarrolló, en primer lugar, el procedimiento conocido como *Simplex de paso variable* pero, aun con éste persisten algunas desventajas por lo cual se desarrolló el *Simplex super modificado*, indicado a continuación<sup>6</sup>.

#### 4.5.4. Simplex super modificado

Este método de optimización representa un avance sobre el Simplex modificado, ya que es capaz de cambiar su tamaño y orientación para adaptarse a una superficie de respuesta a través de un polinomio de segundo orden y/o una estimación gaussiana de la posición de un vértice óptimo obtenido previamente.

Una vez que se han establecido las condiciones iniciales, se determinan las coordenadas del centroide P. Para un caso sencillo, las condiciones del centroide están representadas por un vector obtenido por el promedio de las respuestas, una vez que el peor vértice (que corresponde al peor rendimiento) ha sido descartado para cada variable.

$$P = (B + N) / 2$$

De acuerdo con la Tabla 4-4 las coordenadas del centroide serán relación molar 1:1 y temperatura  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y en estas condiciones el rendimiento experimental fue 41 %.

Las coordenadas de cualquiera de los vértices pueden ser calculadas usando la siguiente ecuación general:

$$\text{Vértice} = Y \times P + (1 - Y) \times W$$

Para el caso particular del vértice de reflexión  $Y=2$ , Y se conoce como *factor de expansión* (ver más adelante). Así para el vértice de reflexión R las coordenadas serán:

$$2 \times P + (1 - 2) \times W$$

El cálculo se repite para las variables relación molar y temperatura, haciendo las sustituciones pertinentes. Con ello se obtiene

valores para R de -5 y 0,79 para la temperatura y la relación molar, respectivamente. El rendimiento experimental asociado al vértice de reflexión fue del 36 %. Este valor es necesario para calcular el factor de expansión, Y, que permite predecir la extensión con la cual debe moverse las coordenadas en dirección contraria al peor valor W. El mejor factor de expansión  $Y_{opt}$  viene determinado por:

$$Y_{opt} = [(w - p) / (w - 2p + r)] + 0,5$$

donde w, p, y r representan los rendimientos experimentales en las coordenadas respectivas: W, P, y R. En el presente caso el  $Y_{opt}$  será 1,4.

Con el  $Y_{opt}$ , se puede determinar las coordenadas de un nuevo vértice O, hacia el cual tiende la optimización de la reacción, usando la siguiente ecuación:

$$O = Y_{opt} \times P + (1 - Y_{opt}) \times W$$

(Nótese que Y puede representar un valor el cual no hace máxima la respuesta. Para evitar esto se debe cumplir la siguiente condición:  $w - 2p + r < 0$ ).

Así, las coordenadas del vértice O toman los valores de -0,5 para la temperatura y 0,916 para la relación molar. El experimento es llevado a cabo bajo las condiciones del nuevo vértice O y el rendimiento respectivo es 35 %. La respuesta es comparada con la del vértice de reflexión R, si aquella es mayor que en R, el vértice O es retenido en un nuevo Simplex, que ahora tendrá los vértices B, N y O.

El método puede resumirse como:

1. Establecer el Simplex
2. Determinar las respuestas de los vértices: B, N, W
3. Determinar P

4. Determinar R
5. Evaluar  $Y_{opt}$ .
6. Determinar O  
(En este punto, si el rendimiento en O es mayor que en R el nuevo Simplex será BNO, de lo contrario ( $o < r$ ) el nuevo Simplex será BNR).
7. Se repiten las operaciones con los nuevos vértices hasta alcanzar el óptimo.
8. Si un vértice es retenido en varias experiencias, las respuestas experimentales giran alrededor del vértice que es retenido formando un círculo. En este punto el Simplex se detiene y define la región alrededor del máximo rendimiento. Ello quiere decir que las coordenadas de ese vértice representan las condiciones óptimas y que el rendimiento no podrá incrementarse si sólo se consideran las variables iniciales.

En el ejemplo en curso, los valores de  $o$  y  $r$  son muy parecidos 35 y 36, respectivamente, por lo que se llevaron a cabo simultáneamente nuevos experimentos con las coordenadas los vértices OBN y RBN.

Con las coordenadas RBN los rendimientos respectivos se indican en la Tabla 4-5.

**Tabla 4-5.** Rendimientos del Simplex RBN.

Vértice	$T^{\circ}C$	Relación molar	Rendimiento (%)
N	-10	1:1	19
B	0	1:1	28
R	-5	0,79:1	39

Con los valores de la Tabla 4-5 se tienen las siguientes coordenadas y rendimientos para el nuevo Simplex que incluyen un nuevo centroide P1, un nuevo vértice de reflexión R1 y un nuevo vértice

O1 en los cuales se obtienen rendimientos expresados a continuación:

P1 = (-2,5 °C; relación molar 0,895). Rendimiento = 18 %

R1 = (5 °C; relación molar 0,790). Rendimiento = 28 %

O1 = (-8 °C; relación molar 0,969). Rendimiento = 40 %

Seleccionemos ahora las coordenadas OBN, con ellas tenemos los rendimientos indicados en la Tabla 4-6.

**Tabla 4-6.** Rendimientos del Simplex OBN.

<i>Vértice</i>	<i>T °C</i>	<i>Relación molar</i>	<i>Rendimiento (%)</i>
N	-10	1:1	19
B	0	1:1	28
O	-5	0,916:1	35

y con ellos se obtienen los siguientes resultados:

P2 = (-3 °C; relación molar 0,958). Rendimiento = 54 %.

R2 = (5 °C; relación molar 0,916). Rendimiento = 67 %.

O2 = (5 °C; relación molar 0,916). Rendimiento = 67 %.

De estos resultados se deduce que el Simplex que funciona es el OBN y sobre éste se trabaja para optimizar las condiciones. Se desarrolla el nuevo Simplex escogiendo las mejores condiciones: O2, B y O (R y P no se colocan en el Simplex) (Tabla 4-7).

**Tabla 4-7.** Rendimientos del Simplex O2BO.

<i>Vértice</i>	<i>T °C</i>	<i>Relación molar</i>	<i>Rendimiento (%)</i>
B	0	1:1	28
O	-5	0,916:1	35
O2	5	0,916:1	67

Con los valores de Tabla 4-7 se obtiene los nuevos valores de P, R y O

P3 = (0 °C; relación molar 0,916). Rendimiento = 27 %

R3 = (0 °C; relación molar 0,832). Rendimiento = 23 %  $Y_{opt} = 0,2$

O3 = (0 °C; relación molar 0,983). Rendimiento = 41 %

Repetiendo el proceso se escoge O3 como nuevo vértice y se tienen los resultados experimentales de la Tabla 4-8.

**Tabla 4-8.** Rendimientos del Simplex O3BO.

Vértice	T °C	Relación molar	Rendimiento (%)
B	5	0,916:1	67
O	-5	0,916:1	35
O3	0	0,983:1	41

Se calculan los nuevos vértices P, R y O, siendo los rendimientos en ellos según se indica

P4 = (2,5 °C; relación molar 0,949). Rendimiento = 64 %

R4 = (10 °C; relación molar 0,983). Rendimiento = 22 %,  $Y_{opt} = 0,9$

O4 = (2 °C; relación molar 0,946). Rendimiento = 60 %

Repetimos el proceso y ahora los vértices serán O3BO4 (Tabla 4-9).

**Tabla 4-9.** Rendimientos del Simplex O3BO4.

Vértice	T °C	Relación molar	Rendimiento (%)
B	5	0,916:1	67
O3	0	0,983:1	41
O4	2	0,946:1	60



Calculando nuevos valores de P, R y O y encontrando los rendimientos se tiene:

P5 = (3 °C; relación molar 0,946). Rendimiento = 62 %

R5 = (4 °C; relación molar 0,953). Rendimiento = 65 %  $Y_{opt} = 3,5$

O5 = (6 °C; relación molar 0,958). Rendimiento = 67 %

La selección corresponde ahora a las condiciones O4BO5, Tabla 4-10.

**Tabla 4-10.** Rendimientos del Simplex O4BO5.

<i>Vértice</i>	<i>T (°C)</i>	<i>Relación molar</i>	<i>Rendimiento (%)</i>
B	5	0,916:1	67
O4	2	0,946:1	60
O5	6	0,958:1	67

Calculando nuevos valores de P, R y O y encontrando los rendimientos se tiene,

P6 = (6 °C; relación molar 0,934). Rendimiento = 69 %

R6 = (10 °C; relación molar 0,922). Rendimiento = 60 %  $Y_{opt} = 1$

O6 = (6 °C; relación molar 0,934). Rendimiento = 69 %

Los nuevos vértices serán O5BO6 (Tabla 4-11).

**Tabla 4-11.** Rendimientos del simplex O5BO6.

<i>Vértice</i>	<i>T (°C)</i>	<i>Relación molar</i>	<i>Rendimiento (%)</i>
B	5	0,916:1	67
O5	6	0,958:1	67
O6	6	0,934:1	69

Uno de los criterios usados para detener el Simplex es que se cumpla la condición de que el mejor punto no cambia en un número determinado de iteraciones. De los tres últimos Simplex se observa que los valores de los rendimientos se mueven alrededor del 67 % (las variaciones están dentro del error experimental) y que en todos se retiene el vértice B. Debido a estos resultados se detiene el Simplex en este punto. Sin embargo, se podría crear un nuevo Simplex, incluyendo otras variables como el tiempo de reacción, solvente, la concentración total, etc., para comprobar si las condiciones escogidas al principio son las más adecuadas a fin de obtener un mejor rendimiento.

Muchas otras consideraciones podrían hacerse en relación con la experimentación en sí; sin embargo, sólo se trataría de resumir y generalizar sobre situaciones particulares. Aparte de lo poco práctico que resultaría no hay que olvidar que la experiencia del propio operador dará las pautas a seguir en cada caso.

## REFERENCIAS

### Generales:

- D. Lednicer y L.A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley, N.Y., 1977.
- H. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2ª edición, Benjamín-Menlo Park, 1972.
- W. Carruthers, *Some Modern Methods in Organic Synthesis* Cambridge University Press, 1971.
- J. ApSimon (Ed), *The Total Synthesis of Natural Products*, 3 vol, Wiley-Interscience, 1973-1977.
- S. Warren, *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*; d) *Workbook for Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, Wiley, 1982.

- Tse-Lok Ho, *Tactics of Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 1994,
- J.T. Harrison y S. Harrison, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley, 1973.
- W.L.F. Amarego, *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds in General Heterocyclic Chemistry*, (2 vol), Series, Wiley-Interscience, 1977.
- M. Fieser y L. Fieser. *Reagents for Organic Synthesis* (11 volúmenes), 1967-1996, Wiley-Interscience.
- A. Vogel, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longmans 3<sup>era</sup> ed. 1964.
- “Specialist Periodical Reports, General and Synthetic Methods”, *Chemical Society London*, vol 1-10 (1978-1988).
- S. Patai (Ed), *The Chemistry of Functional Groups*, Wiley-Interscience, vol 1-34, 1964-1990.
- J. Mathieu y J. Weill-Raynal, *Formating of C-C Bonds*, (3 volúmenes), George Tien Publishers, 1973.
- *Collective Volumes of Organic Synthesis*, H. Gilman (Ed), desde 1921.

### Específicas

1. P.A. Grieco, *Aldrichimica. Acta*, **24**(3), 59, 1991.
2. P.A. Grieco, P. Garner y Z. He, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1897, 1983.
3. a) C. Carrether; *Interfacial Synthesis*, Marcel Dekker, 1982;  
b) R.A Jones, *Aldrichimica, Acta* **9**(3), 35, 1976.
4. K. Weisserml y H.J. Arpe, *Química Orgánica Industrial*, pags. 111, 243 y 334. Editorial Reverté, 1981.
5. a) A. Akelah y D.C. Sherrington, *Chem. Rev.*, **81**, 557, 1981;  
P. Lazlo, *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*, Academic Press, 1987.
6. a) E. Morgan, K. Burton y G. Nicles, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **8**, 97, 1990.

7. S. Deming, W. Dean y K. Helad, *Science*, **189**, 805, 1975.
8. D. Long, *Analítica Chimica Acta*, **46**, 193, 1969.
9. A.P. Abbott, D. Boothby, C. Capper, D. Davies, y R. Rasheed, *J. Amer. Chem. Soc.*, **126**, 9142, 2004.
10. F. Ilgen, D. Ott, D. Kralish, C. Reil, A. Palmberger y B. König, *Green Chemistry*, **11**, 1948, 2009.
11. Y. Dai, J. van Spronsen, G-J Witkamp, R. Verpoorte y Y.H. Choi, *J. Nat. Prod.*, **76**, 2162, 2013.

## CAPÍTULO 5

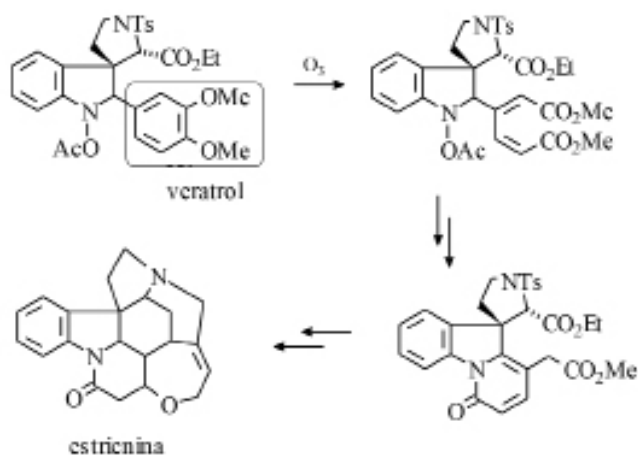
### GRUPOS PROTECTORES

#### 5.1. Introducción

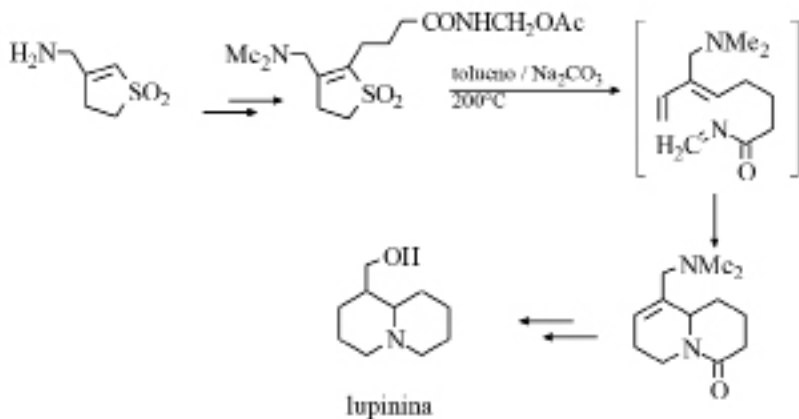
Raramente durante una síntesis, los grupos funcionales de un precursor que no intervienen en la construcción del esqueleto permanecen inalterados durante todo el proceso, ya que la presencia de un grupo funcional no es siempre compatible con reacciones que ocurren en otro lado de la molécula. Es por ello que la “protección” de tales grupos es inevitable. Pero, tal protección aumenta el número de pasos y baja la eficiencia de la síntesis.

Es posible en algunos casos hacer reacciones selectivas sobre un determinado centro (ver Capítulo 3), o emplear grupos *potenciales* o *latentes* (ver Capítulo 1); sin embargo, no es siempre factible.

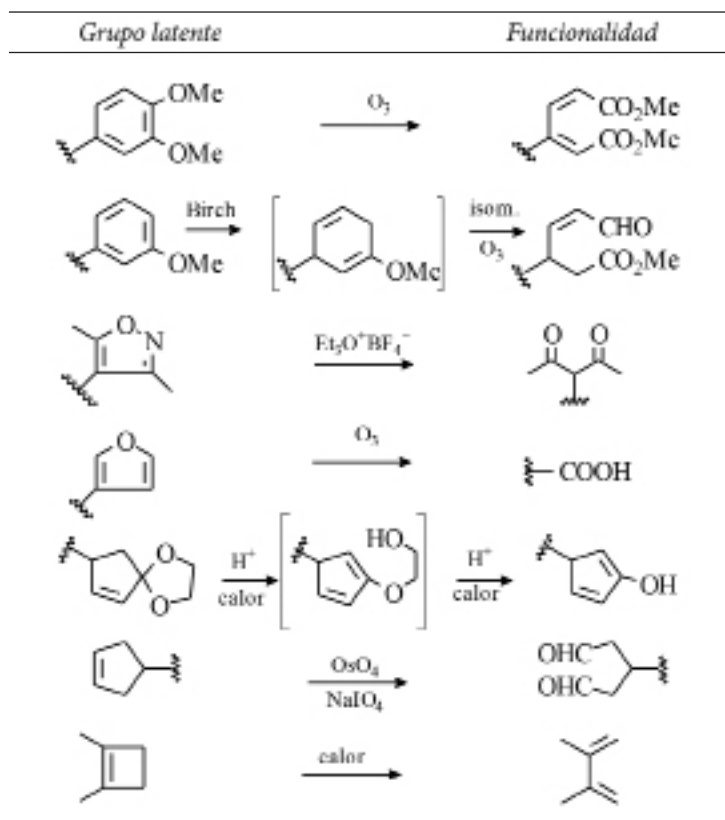
Hay varios ejemplos exitosos con el uso de grupos latentes y un ejemplo de ellos es la unidad de veratrol, que incorporada a una molécula sirve para producir, por ozonólisis, el fragmento que tiene una cadena de ácido 3,4-hexadienodicarboxílico. Esta táctica ha sido utilizada por Woodward para generar el anillo lactámico en la síntesis de estricnina, en 1963<sup>1</sup>.



Otro ejemplo son las sulfonas vinílicas que a través de reacciones quelotrópicas permiten obtener dienos conjugados muy sensibles a manipulaciones en otros lados de las moléculas. Un ejemplo del uso de este grupo latente se expresa en la síntesis de lupinina, para la cual la sulfona provee mediante pérdida del  $SO_2$ , el sistema conjugado que por ciclación [4 + 2] origina el sistema bicíclico<sup>1b</sup>.



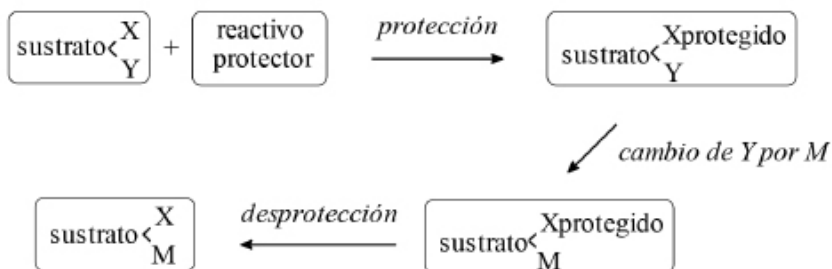
Es así como un grupo latente es utilizado como generador de un fragmento (o funcionalidad) necesario para conversiones sucesivas. Hay muchos otros ejemplos de grupos latentes y en la Tabla 5-1 se indican algunos de ellos.

**Tabla 5-1.** Grupos latentes y sus funcionalidades correspondientes.

En general, cualquier grupo funcional que pueda ser convertido por una reacción sencilla a la funcionalidad deseada es en un grupo latente, por ejemplo un acetato es un “OH latente”; por supuesto que tal conversión no debe afectar otras partes de la molécula. Por ello, un grupo latente puede ser interpretado como un *grupo protector*<sup>2</sup>. Sin embargo, un grupo protector es introducido sobre una función ya existente la cual es posteriormente regenerada, mientras que un grupo latente es introducido para generar la función.

Se entiende por grupo protector un grupo funcional que bajo ciertas condiciones bloquea temporalmente un sitio de una

molécula multifuncional hacia una o varias reacciones. Ello permite hacer cambios en sitios de la molécula donde existen grupos no protegidos sensibles a la reacción deseada, y una vez concluidos estos cambios, la función original puede ser restablecida eliminando el grupo protector sin alterar la naturaleza química de los grupos que han sufrido cambio.



Como *reactivo protector* se interpreta al reactivo empleado para generar un determinado *grupo protector* a partir de un grupo funcional, el cual estará *protegido* después de la reacción con el grupo protector. La *desprotección* se refiere a la descomposición del grupo protegido para regenerar la función original.

Aunque el número de grupos protectores que se han desarrollado y se siguen desarrollando, es muy grande, hay un principio básico para su selección: *la utilización del grupo protector obedece a la selectividad con que el reactivo protector puede atacar la función que se desea proteger (protección), ello incluye quimio, regio y estereoselectividad*. La misma selectividad debe prevalecer para la restauración de la función original (desprotección) una vez lograda la transformación del (de los) grupo(s) no protegido(s).

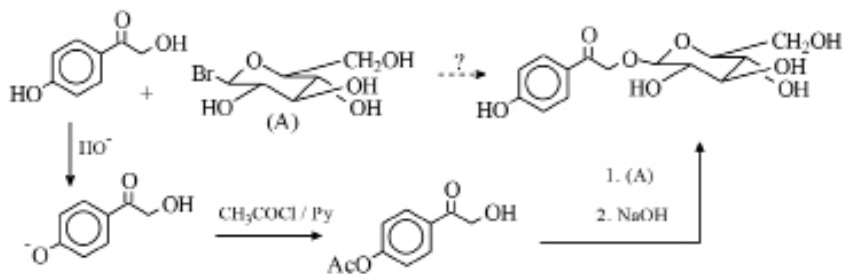
En la selección del grupo protector debe considerarse:

- Todos los detalles de la reacción de protección y desprotección.
- La estabilidad de otros grupos funcionales frente a las condiciones y reactivos de protección y desprotección.

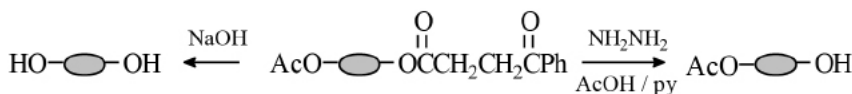


- La compatibilidad del grupo protegido con las reacciones subsiguientes.
- Si varios grupos deben ser protegidos para una misma etapa de la secuencia sintética, es aconsejable usar el mismo grupo protector. Por ejemplo, el grupo bencilo protege a un alcohol (se forma un éter) y a un ácido carboxílico (se forma un éster). Para descomponer las dos funciones protegidas, debe usarse diferentes métodos de desprotección: el éter bencilico se descompone por hidrogenólisis donde el éster es estable y el éster se hidroliza en condiciones alcalinas en las cuales el éter es estable. Esta situación es de utilidad cuando se requiere la desprotección en diferentes etapas de la síntesis. Otra alternativa para proteger varias funciones y regenerarlas a distinto tiempos es usar diferentes clases de grupos protectores.

La selectividad viene impuesta por las condiciones de reacción. Por ejemplo, en la síntesis de *p*-hidroxifenalcil-1-glucósido a partir del carbinol correspondiente, se requiere el ataque nucleofílico del OH alcohólico sobre la 1-bromoglucosa. La reacción seleccionada es la síntesis de Williamson. Bajo las condiciones experimentales el OH fenólico sucumbiría preferentemente a la reacción de formación del glucósido diferente al deseado, por lo cual hay que bloquearlo sin afectar el OH alcohólico. Aprovechando la diferencia de nucleofilicidad se prepara un éster del fenol bajo condiciones básicas (tratamiento con KOH seguido de cloruro de acetilo). En presencia de sales de plata ( $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ) el OH alcohólico libre reaccionará con la 1-bromoglucosa y el producto será posteriormente hidrolizado con solución de NaOH. En medio alcalino el cetal es estable.



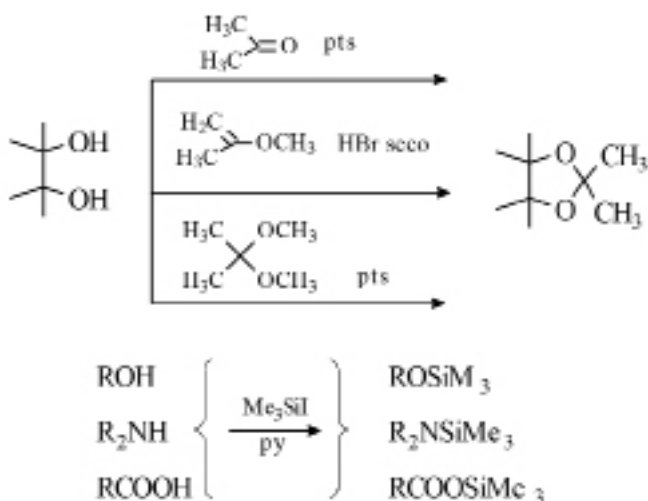
Otro ejemplo de selectividad que depende de las condiciones de reacción es el siguiente. Sea el caso de una molécula con dos grupos éster diferentes: un acetato y un 3-benzoilpropionato, en la cual se desea mantener el grupo acetato. El benzoilpropionato puede ser hidrolizado con hidracina y ácido acético-piridina, sin alterar el acetato. El empleo de NaOH-H<sub>2</sub>O conduce a la hidrólisis de ambas funciones<sup>3</sup>.



Para que un reactivo protector sea eficaz debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Debe reaccionar selectivamente y con buen rendimiento, dando un grupo protegido estable hacia la reacción subsiguiente.
- El grupo protector debe ser eliminado selectivamente con buen rendimiento y con reactivos preferentemente no tóxicos.
- El compuesto protegido debe ser fácilmente separable de otros productos colaterales, fácilmente purificable y preferentemente, cristalino.
- El grupo protector no debe inducir la formación de nuevos centros quirales en el compuesto protegido.
- El grupo protector debe tener un mínimo de funcionalidad adicional a la necesaria para la reacción de protección. Tal funcionalidad adicional será empleada en la etapa de desprotección.

Para un mismo grupo funcional puede haber varios reactivos protectores que conducen al mismo grupo protegido e, igualmente, un mismo reactivo protector puede ser utilizado con diferentes grupos funcionales. Por supuesto, la desprotección sólo dependerá de la naturaleza del grupo protegido, pues no importa el camino químico por el cual este último se logró. La naturaleza del grupo protegido es independiente del reactivo protector.

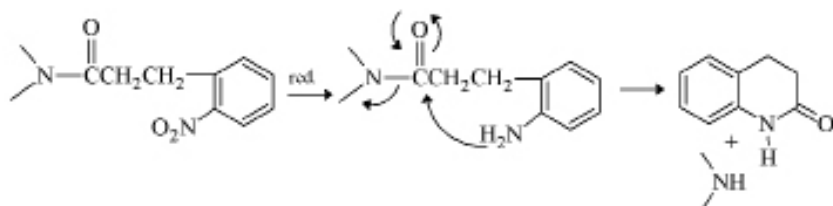
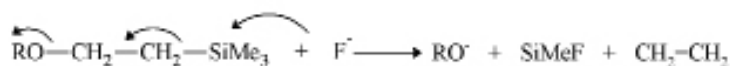


Un método frecuente para la formación de compuestos protegidos consiste en emplear reactivos protectores soportados sobre polímeros. Esta técnica tiene la ventaja que el trabajo experimental se resume prácticamente en una filtración y ha encontrado especial aplicación en la síntesis de péptidos. Tales reactivos son usados para proteger grupos terminales  $\text{COOH}$ , los cuales se unen al reactivo soportado formando ésteres o amidas. También se usan reactivos soportados sobre una matriz polimérica en la protección de otras funciones, por ejemplo, los alcoholes primarios que se protegen como éteres de tritilo (trifenilmetilo) y los 1,2 y 1,3 dioles, como fenilboronatos  $[\text{PhB}(\text{OR})_2]$ .

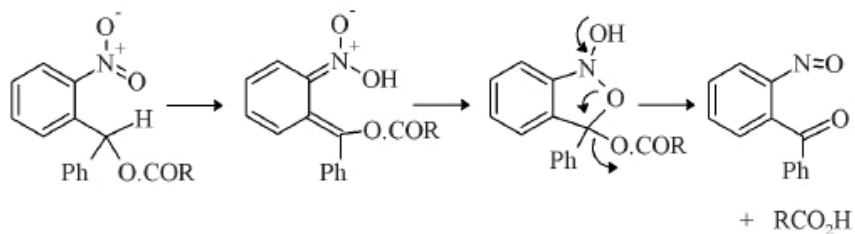
Como se indicó antes, los métodos de *desprotección* –eliminación del grupo protector– deben ser lo suficientemente suaves para no alterar otros sitios en la molécula. Además de la rotura directa del enlace formado durante la protección, los métodos de desprotección pueden ser agrupados en tres grandes clases. Estas son:

- a) *Eliminación asistida*, que implica el ataque sobre una posición  $\beta$  o más remota al grupo protegido por parte del reactivo desprotector. Ello induce a una reacción de eliminación donde el

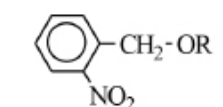
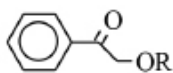
grupo saliente es la función original. La mayoría de estas desprotecciones son promovidas por aniones o cationes, otras por radicales y aun puede darse el caso de eliminaciones reductivas internas.



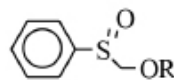
- b) *Eliminaciones electrolíticas*, que implican la oxidación o reducción en un medio electroquímico. Para ello se necesita un sistema apropiado de electrolitos, dos electrodos, un potenciostato y una fuente de corriente directa. Este método evita el uso de oxidantes o reductores químicos (Pd-C; Pt, CrO<sub>3</sub>, etc.) que son en general, menos selectivos. La mayoría de las reacciones se pueden llevar a cabo a 1.5-2V y los sistemas que poseen dos o más grupos electroquímicamente lábiles<sup>4</sup> se pueden desproteger selectivamente, si el potencial medio V1/2 está en el orden de 0.25-1 V. Un ejemplo es la óxido-reducción interna de ésteres de o-nitrobenzilo que requiere de -1.2V.



- c) *Eliminaciones fotolíticas*, que implica la irradiación de grupos susceptibles a la luz, principalmente aromáticos, como son los derivados *o*-nitrobenzílicos, fenacílicos y fenilsulfenílicos, de alcoholes, ácidos carboxílicos y aminas<sup>5</sup>.

éter *o*-nitrobenzílico

éter fenacílico



éter fenilsulfenílico

Habiendo revisado los conceptos generales que rigen el uso de grupos protectores, a continuación se considerarán los métodos de protección y desprotección de los grupos funcionales más frecuentes.

## 5.2. Protección de alcoholes

La protección de grupos hidroxilo ha sido uno de los primeros retos con que se enfrentó el químico debido a la amplia distribución de esta función en compuestos de interés biológico. Hay dos grandes clases de grupos protegidos: éteres y ésteres.

### 5.2.1. Éteres

Hay varios tipos de éteres: a) éteres alquílicos, que son estables en condiciones básicas y débilmente ácidas, b) éteres benzílicos, que se descomponen fácilmente por hidrogenólisis, c) éteres trifenilmetílico, especiales para alcoholes primarios, d) éteres  $\alpha$ -sustituidos con heteroátomos o derivados cetálicos, que se destruyen en medio ácido, e) éteres  $\beta$ -sustituidos, que se descomponen por eliminación asistida, f) éteres silílicos, cuya descomposición ocurre por el ataque de ion fluoruro.

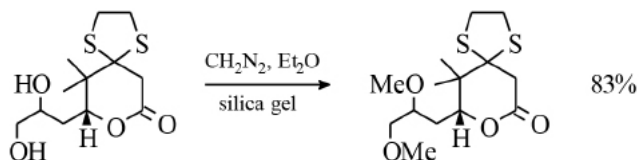
#### a) *Éteres alquílicos* (ROR)

Generalmente se trata de éteres metílicos (ROMe), pero hay ejemplos de éteres superiores. Las condiciones experimentales

para su formación se indican a continuación y las más usuales están marcadas con un asterisco (\*). Su preparación está sujeta tanto a catálisis ácida como básica.

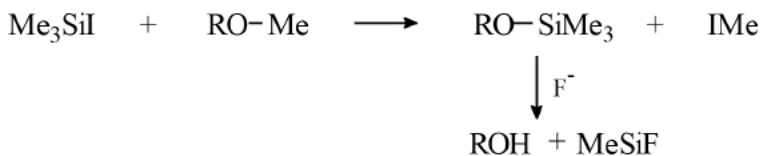
1.  $^*\text{Me}_2\text{SO}_4/\text{NaOH}$ , en un solvente orgánico; o  $\text{NaH}$  en THF.
2.  $^*\text{CH}_2\text{N}_2$  sílica gel a  $10^\circ$ ; o catalizado con  $\text{HBF}_4$  y  $\text{Et}_3\text{N}$ , en diclorometano.
3.  $^*\text{MeI}/\text{KOH}$  sólido en DMSO; o  $t\text{-BuOK}$  en THF; o  $\text{Ag}_2\text{O}$ ; o  $\text{NaH}$  en THF.
4.  $(\text{MeO})_2\text{POH}/\text{pts}$  (cat), calor.
5.  $\text{MeO}^+ \text{BF}_4^-$ .
6.  $\text{MeO}^+ \text{SO}_2\text{CF}_3^-$  en diclorometano y piridina.

Un ejemplo clásico se indica:



Para la descomposición de los éteres metílicos hay varios métodos generales:

1. A través de la reacción de desplazamiento con  $\text{Me}_3\text{SiI}$  en cloroformo, que transforma un enlace  $\text{C-O-C}$  en  $\text{Si-O-C}$ , que a su vez se descompone. Hay diferentes maneras para desproteger los éteres trimetilsilílicos formados durante el desplazamiento (ver más adelante).

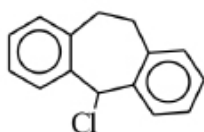


Como el yoduro de trimetilsililo se descompone fácilmente, generalmente se prepara *in situ*<sup>6</sup>.

2. A través de un ácido Lewis ( $\text{BF}_3$ ,  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ) en un solvente orgánico<sup>7</sup>. El método no es aconsejable si en la molécula hay un grupo cetal, ya que éste se descompone en medio ácido.
3.  $\text{MeSiMe}_3$  o  $\text{PhSiMe}_3$ ,  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ . Estos reactivos son apropiados para descomponer selectivamente éteres no impedidos, en la presencia de otros congestionados<sup>8</sup>.

b) Éteres bencílicos ( $\text{PhCH}_2\text{OR} = \text{BnOR}$ )

Su formación va a través del cloruro de bencilo y catálisis básica ( $\text{KOH}$ ;  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{SO}_4^-/\text{NaH}$ ;  $\text{Ag}_2\text{O}$ ) en DMF, benceno, THF. Para facilitar la reacción de protección como la descomposición se prefiere usar el cloruro (o bromuro) de bencilo sustituido con grupos como *p*-MeO, *o*-NO<sub>2</sub>, *p*-Cl, *p*-CN, o bien presentar el halógeno unido a un sistema complejo como el suberilo (para éste es necesaria la catálisis de trietilamina). El cloruro de benci-

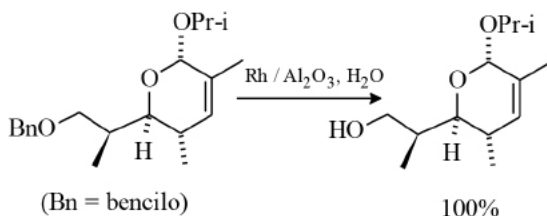


cloruro de suberilo

lo puede estar soportado sobre una matriz de polímero y en este caso el manejo experimental se simplifica considerablemente.

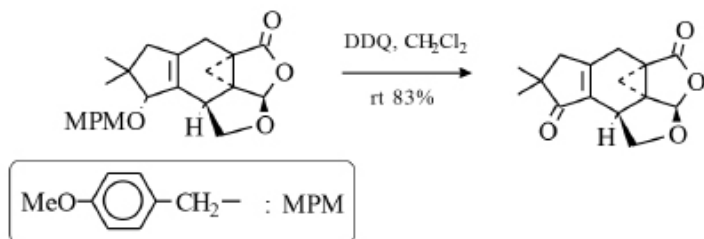
La descomposición de estos éteres se hace por:

1. Reducción química: hidrogenaciones usando Pd/C (el platino no es recomendable porque puede catalizar la hidrogenación del anillo aromático); Rh/alúmina; Raney-Niquel,  $\text{Na}/\text{NH}_3(l)$ ;  $\text{LiAlH}_4$  (éste puede afectar otros grupos!),  $\text{Ca}/\text{NH}_3$  en éter<sup>9</sup>.



2. Reducción electroquímica:  $-3,1V$ , en presencia de  $Bu_4N^+F^-$  en DMF.
3. Oxidaciones químicas: ozono/MeONa;  $CrO_3/AcOH$ ;  $RuO_2/NaIO_4$  en  $CCl_4$  o  $CH_3CN$ .
4. Oxidación electroquímica: 1.4 a 1.7 V en  $Ar_3N$  y  $CH_3CN$ .
5. Descomposición catalizada por ácidos Lewis:  $BBr_3$ ;  $AlCl_3$ ;  $BF_3$ -éter;  $SnCl_4$ , en solventes orgánicos.
6.  $PhSSiMe_3$ ,  $ZnI_2$ ,  $Bu_4N^+I^-$ .
7. Otros reactivos de Grignard o HCl en dioxano son menos generales.

Los éteres bencílicos sustituidos se preparan del mismo modo pero en su descomposición puede emplearse la oxidación con DDQ (diclorodicianoquinona). Este método no afecta a los éteres bencílicos no sustituidos y en ocasiones se ha encontrado la oxidación concurrente del OH regenerado<sup>10</sup>.



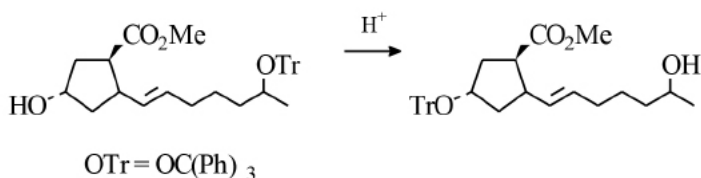
c) Éteres trifenilmetílicos ( $Ph_3C-OR = TrOR$ )

Se forman preferentemente sobre alcoholes primarios (considérese el tamaño del grupo protector) y se preparan fácilmente a partir de  $Ph_3CCl$  y una amina aromática: piridina, colidina,



etc. El fluoroborato de trifenilpiridinio da los mejores resultados. También el  $\text{Ph}_3\text{C}\text{Cl}$  puede estar anclado sobre un soporte polimérico. Una característica de estas reacciones es que el grupo tritilo ( $\text{Ph}_3\text{C}$ ) puede migrar de un centro secundario a otro OH secundario bajo condiciones ácidas. Su descomposición se cumple en las mismas condiciones anteriores y además con ácidos acuosos, resinas de intercambio y ácidos anhidros en éter ( $\text{HCl}$  gas-éter).

d) Éteres  $\alpha$ -sustituídos ( $\text{ROCH}_2\text{X}$ )



Su formación involucra un ataque nucleofílico del ROH sobre una especie  $\text{Y-CH}_2\text{-X}$ , ( $\text{Y}=\text{X}$  o  $\text{Y}\neq\text{X}$ ),  $\text{Y}$  = halógeno y  $\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{Si}$ . Son reacciones catalizadas por bases y menos frecuentemente por ácidos. En todo caso se requiere de condiciones anhidras. La reacción de protección es equivalente a síntesis de Williamson. La Tabla 5-2 indica las condiciones de protección y desprotección.

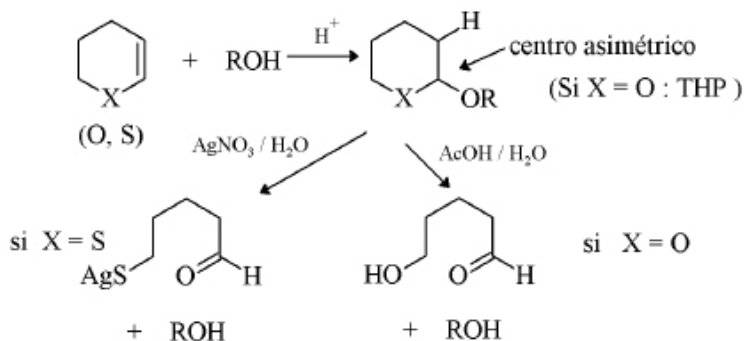
Los derivados indicados con (\*) son conocidos como MOM (metoximetiléteres) y son los más frecuentes. Los éteres metiltiométicos (\*\*) son estables en condiciones ácidas y los éteres 2-metoxietilméticos (\*\*\*) requieren condiciones más drásticas para descomponerse.

La estructura general de los grupos protegidos es equivalente a un cetal. Tal tipo de compuestos es frecuentemente sintetizado a partir de enol éteres (el reactivo protector es un enol éter) y para formarse necesitan de la acción catalítica de ácidos fuertes (pts)<sup>11</sup>.

**Tabla 5-2.** Protección de alcoholes a través de éteres  $\alpha$ -sustituídos.

Reactivo /condiciones	Grupo protegido	Desprotección
(*) $\text{ClCH}_2\text{OCH}_3/\text{NaH}$ , THF / <i>i</i> - $\text{Pr}_3\text{NEt}$	$\text{ROCH}_2\text{OCH}_3$	HCl, AcOH
(*) $\text{CH}_2(\text{OCH}_3)_2$ pts, $\text{P}_2\text{O}_5$	$\text{ROCH}_2\text{OCH}_3$	HCl, AcOH
(*) $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2/\text{CSA}$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{ROCH}(\text{OCH}_3)_2$	DIBAL
(**) $\text{ClCH}_2\text{SCH}_3/\text{NaH}$ , THF (o DME)	$\text{ROCH}_2\text{SCH}_3$	$\text{HgCl}_2/\text{MeCN} / \text{H}_2\text{O}$ $\text{AgNO}_3/\text{THF}-\text{H}_2\text{O}$
$\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}/\text{Et}_3\text{N}$	$\text{ROCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	$\text{NaNH}_2/\text{EtOH}$ $\text{H}_2 / \text{Pd}$
(***) $\text{ClCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3/$ THF, DME, $\text{NEt}_3$	$\text{ROCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$\text{ZnBr}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ $\text{BF}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$
$\text{ClCH}_2\text{O}-i\text{-Bu}/\text{Et}_3\text{N}$	$\text{ROCH}_2\text{O}-i\text{-Bu}$	$\text{CF}_3\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$
$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O}/\text{CH}/\text{Et}_3\text{N}$	$\text{ROCH}(\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2$	$\text{Zn}-\text{Cu}$ , $\text{Zn}-\text{Ag}$ , MeOH
$\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$	$\text{ROCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-/\text{HMPPA}$

Los reactivos protectores más utilizados son dihidropiranos y dihidrofuranos o sus análogos azufrados. En estos casos se genera un centro asimétrico nuevo en la molécula. Para los derivados tetrahidropiraniolos (THP) tal situación se puede evitar usando como enol el 4-metoxi-dihidropirano o su análogo azufrado. Los derivados azufrados son acetales o cetales mixtos de O y S y requieren nitrato de plata acuoso (precipitación del tiol de plata) para descomponerlos. El reactivo protector se recupera como un derivado de cadena abierta con el grupo OH (o AgS) en posición  $\gamma$  al aldehído. Todos necesitan de condiciones anhidras para formarse y de ácido-acuoso para descomponerse. Los enol éteres de cadena abierta también pueden usarse como reactivos protectores.



Como en otros casos, a medida que el reactivo protector es más grande los requerimientos estéricos son mayores y la reacción se convierte en selectiva para alcoholes primarios. En la Tabla 5-3 se lista las condiciones de formación y descomposición de los cetales como grupos protectores.

e) Éteres  $\beta$ -sustituidos (**ROCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X**)

Son conocidos como MEM, su formación requiere de condiciones alcalinas como en el caso de los MOM, la descomposición se hace con Zn-Cu o Zn-Ag en metanol a reflujo, según se indica en la Tabla 5-4.

Nótese que los éteres alílicos como los representados en la última fila de la Tabla 5-4, son estables bajo condiciones débilmente ácidas y para descomponerlos es necesario isomerizarlos al éter vinílico por tratamiento con bases fuertes (*t*-BuOK). También puede emplearse Rh(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>Cl combinado con *t*-BuOK.

f) Éteres silílicos (**ROTMS**)

Hay un gran número de agentes sililantes para introducir el grupo trimetilsililo (TMS) en alcoholes, pero estos agentes reaccionan con varios grupos funcionales que tienen hidrógenos ácidos: fenoles, ácidos, aminas, y mercaptanos, de acuerdo con la siguiente orden de reactividad:



Los éteres trimetilsilílicos son usados para aumentar la volatilidad de los compuestos que deben ser sometidos a cromatografía de gases y a espectrometría de masas.

Los grupos metilo en el reactivo sililante pueden sustituirse por una gran variedad de grupos alquilo, de ellos los más abundantes son butildimetilsililo y alilo. El átomo de silicio debe tener un grupo saliente eficiente: cloruro, dialquilamino, metilcarbetoxi (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et),

Tabla 5-3. Protección de alcoholes a través de cetales.



















Reactivos/condiciones	Grupo protegido	Desprotección
 / THF seco, pts Py, pts Amberlita HI5, hexano	 centro quiral	AcOH, H <sub>2</sub> O
 / THF seco, pts Py, pts Amberlita HI5, hexano	 centro aquiral	HCl, H <sub>2</sub> O
 / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> I		AgNO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O
 / pts		HCl, H <sub>2</sub> O
 / Py, Bz		Zn, EtOH
 / SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TFH		HCl, H <sub>2</sub> O
 / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H		AgNO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O HgCl <sub>2</sub> , MeCN, I
 / SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TFH		HCl, H <sub>2</sub> O
CH <sub>2</sub> =CH(OEt) / HCl gas		H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>
CH <sub>2</sub> =C(OMe)Me / HCl gas		H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>

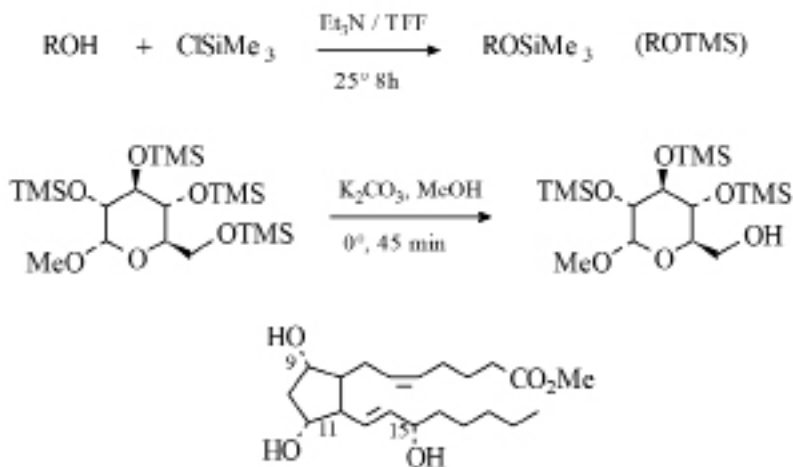
Tabla 5-4. Protección de alcoholes a través de éteres β-sustituidos.

Reactivos / condiciones	Grupo protegido	Desprotección
BrCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> /NaH, THF	ROCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	ZnBr <sub>2</sub> TiCl <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SePh, AgNO <sub>3</sub> /MeCN	ROCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SePh	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ó IO <sub>4</sub> /AcOH
ClCH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub> /( <i>i</i> -Pro) <sub>2</sub> NEt, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ROCH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	Zn/AcOH
BrCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> /NaOH, NaH	ROCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	isomerización (ver arriba)

etc. Los éteres de trimetilsililo de alcoholes poco impedidos (primarios) se obtienen fácilmente, pero también son los más frágiles hacia la hidrólisis. La facilidad de hidrólisis disminuye para alcoholes secundarios. El orden de reactividad de diferentes grupos funcionales hacia la hidrólisis del grupo protegido es:



La protección consiste en hacer reaccionar el alcohol con una base (amina,  $Bu_4N^+F^-$ , etc.) y el cloruro (amino, metilcarbetoxi, etc.) de trialquilililo. Esta técnica se ha usado con gran frecuencia en la protección de los grupos hidroxilo de azúcares y de prostaglandinas. En las últimas el orden de reactividad de los OH hacia el trimetilsilildietilamina ( $Me_3SiNEt_2$ ) es C-11 > C-15 >> C-9 (no reacciona). Este reactivo ataca selectivamente los grupos hidroxilo ecuatoriales<sup>12</sup>.

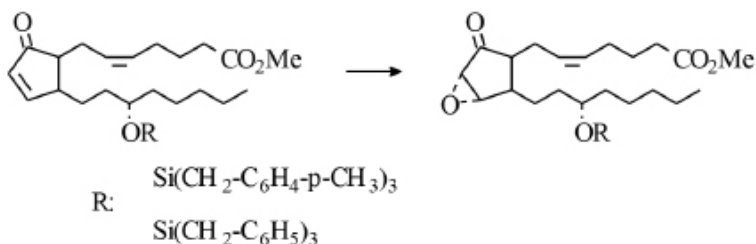


El cloruro de *t*-butildimetilsililo es uno de los reactivos más populares, es muy estable bajo una gran variedad de condiciones y como grupo protector es unas 10 000 veces más estable que el resto de los derivados de trimetilsililo. Los éteres de *t*-butildifenilsililo son unas 100 veces más estables que aquellos de *t*-butildimetilsililo y los

de trifenilsililo son tan estables como los de trimetilsililo en condiciones básicas, pero mucho más sensibles que éstos a la hidrólisis ácida.

La descomposición de los éteres de trialquil (o alquilaril, o triaril sililo) se lleva a cabo en condiciones apróticas con bases fuertes que contengan ion fluoruro ( $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ ), o piridina-HF en THF, MeCN, etc. y a veces con ácido acético acuoso.

El empleo de agentes sililantes así como de otros grupos protectores, no solamente se restringe a salvaguardar un grupo OH sino además, éstos pueden funcionar como control de estereoselectividad gracias al impedimento estérico que los grupos abultados pueden ofrecer en el centro de reacción. Por ejemplo, la epoxidación del doble enlace conjugado en la prostaglandina PGA2 origina el epóxido alfa en 88 % si el OH está protegido como éter de tri-*p*-xililsililo, la reacción es menos selectiva si el éter es el de tribencilsililo.

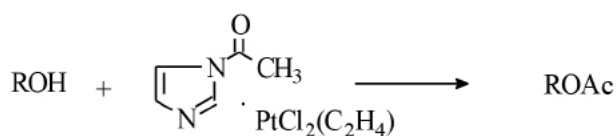


### 5.2.2. Ésteres

Los ésteres se preparan en general, por reacción del alcohol con a) ácido, b) cloruro de ácido o anhídrido y c) a partir de otro éster. Se descomponen por hidrólisis alcalina o por reducción con hidruros metálicos ( $\text{LiAlH}_4$ ). En algunos casos también se usa la *trans*-amidación o *trans*-esterificación para descomponerlos.

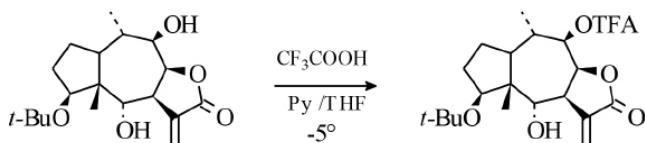
Los *acetatos* y sus derivados son los más populares, pero hay muchos otros ésteres usados como grupos protectores. Para su prepa-

ración, los cloruros de ácidos o anhídridos se usan en combinación con una amina terciaria (piridina) o secundaria (indol) que promueve la formación de una especie más reactiva que el cloruro de ácido o el anhídrido mismo y que tiene la ventaja de permitir el trabajo bajo condiciones de neutralidad. Los acilimidazoles no son muy reactivos como agentes acilantes y se utilizan con  $\text{PtCl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)$ , el cual sirve de plantilla para catalizar la reacción. La cetena  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$  en *t*-BuOK acetila OH impedidos, por ejemplo los  $17\alpha$ -OH esteroides.

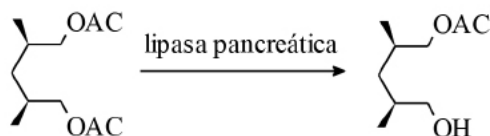


Otros ésteres derivados de acetato son aquellos que sustituyen uno o más hidrógenos del metilo por halógenos (Cl, F). Ya que éstos hidrolizan más rápidamente que el acetato, es posible usarlos en desprotecciones selectivas frente a acetatos u otros ésteres (menos reactivos) o lactonas, presente en el sustrato.

Los ácidos trifluoroacético (TFA), trifenilmetiloxacético y fenoxacético son particularmente sensibles a factores estéricos por lo que pueden usarse para esterificar selectivamente OH no impedidos.



El ácido fenilacético soportado sobre un polímero de poliestireno se usa para esterificar selectivamente un solo OH de un diol simétrico<sup>13</sup>.



Los métodos de desprotección consisten en hidrólisis alcalina ( $\text{KOH}$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , tiourea) y aún se emplean métodos enzimáticos: lipasa pancreática porcina, para la hidrólisis selectiva de ésteres simétricos<sup>14</sup>.

Algunos ésteres superiores: propionatos, levulinatos ( $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$ ), pivalatos ( $\text{Me}_3\text{CCOOR}$ ), actúan como grupos protegidos. Los últimos son particularmente útiles para derivar OH primarios frente a OH secundarios o impedidos. La esterificación se lleva a cabo con el anhídrido o el cloruro correspondiente y aminas terciarias: piridina, lutidina, o también con el ácido mismo en presencia de DCC (diciclohexilcarbodiimida). Los benzoatos que son comúnmente usados como protectores, hidrolizan mucho más lentamente que los acetatos.

Los *carbonatos* (**ROCO.OR**) se preparan para resguardar grupos OH primarios y secundarios de azúcares y la esterificación se completa bajo condiciones muy suaves de transesterificación con cloroformato de metilo ( $\text{MeOCOCl}$ )/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro/10 °C. Asimismo, su hidrólisis se lleva a cabo en condiciones suaves (1 %  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en MeOH); durante ella se recupera el alcohol, MeOH y la porción de ácido carboxílico se desprende como  $\text{CO}_2$ , todo implica una reacción limpia. Se usan también como reactivos protectores otros alquilo-cloroformatos ( $\text{R}'\text{OCOCl}$ ). La parte alquílica del cloroformato ( $\text{R}'$ ) puede generar alcoholes sólidos o de alto punto de ebullición que entorpecen la purificación.

Así, la condición indispensable para el empleo de esta técnica es que el grupo alquilo  $\text{R}'$  genere un alcohol volátil (por ejemplo,



EtOH) para poder ser eliminado por destilación, una vez que el carbonato sea hidrolizado. Los carbonatos de alcoholes superiores dan compuestos cristalinos, sin embargo, su descomposición es un poco más compleja (se cumple vía electrólisis o hidrogenólisis).

Los carbonatos sustituidos en el carbono beta se disocian por eliminación asistida. Por ejemplo, los ésteres trimetilsililetilcarbonatos (que se preparan con el cloruro respectivo  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCl}$ ) en piridina; se destruyen con 0,2 M  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$  en piridina con rendimientos hasta el 97 %.

Otros ésteres protectores menos frecuentemente utilizados son:

*Nitratos* ( $\text{RONO}_2$ ) que son estables bajo las condiciones en las que hidrolizan otros ésteres y acetales, pero su formación (reacción con  $\text{HNO}_3$ ) implica condiciones un poco drásticas. La disociación se efectúa por reducción ( $\text{Zn}/\text{AcOH}$ ,  $\text{LiAlH}_4$ , Ni-Ra) o por irradiación.

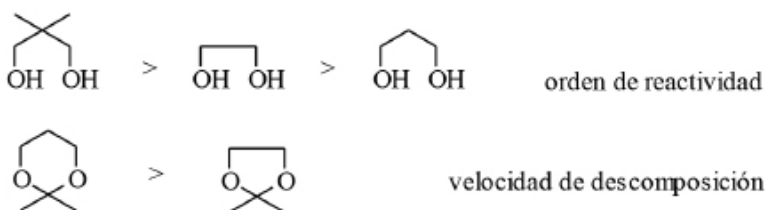
*Carbamatos* ( $\text{ROCO.NHR}$ ) que se preparan por reacción del alcohol con un isocianato (generalmente fenilisocianato) en piridina. Se utilizan cuando las reacciones subsiguientes involucran el empleo de condiciones ácidas o básicas que afectan otros ésteres. Los carbamatos se disocian bajo condiciones vigorosas ( $\text{KOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ) o reductoras ( $\text{LiAlH}_4$ ) o por tratamiento con triclorosilano ( $\text{Cl}_3\text{SiH}$ ) en  $\text{Et}_3\text{N}$  seguido de agua. Los carbamatos tienen mejor tendencia a cristalizar que los éteres y ésteres por lo que es más fácil purificarlos.

### 5.3. Protección de 1,2 y 1,3-dioles y trioles

Estos grupos funcionales son frecuentes en carbohidratos y nucleósidos y su protección se efectúa con la formación de:

### 5.3.1. Cetales

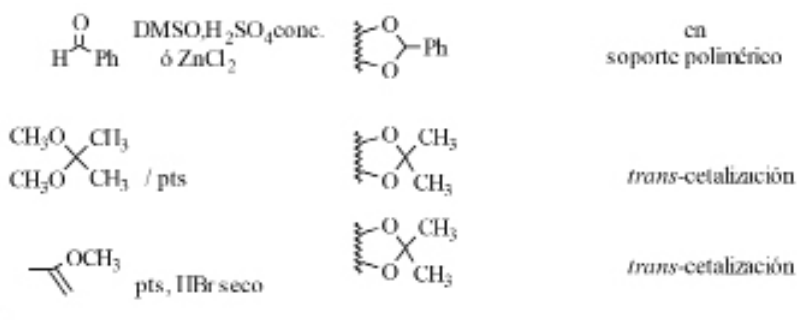
Los polioles se protegen principalmente a través de la formación de cetales y acetales cíclicos, por reacción con un compuesto carbonílico o un equivalente sintético, en presencia de un catalizador ácido. El orden de reactividad de dioles frente a ciclohexanona está indicado en la figura, lo que sugiere que la rigidez en el diol es un factor importante en la formación del cetal y su velocidad de descomposición así lo confirma.



La reacción de formación es más rápida en sistemas rígidos: dioles cíclicos 1,2-*cis* o 1,2-*trans*-diecuatorial. Los dioles 1,3-diaxiales son menos reactivos. Los cetales de 1,2-dioles provenientes de la reacción con acetona se conocen como *acetónidos*. (Tabla 5-5).

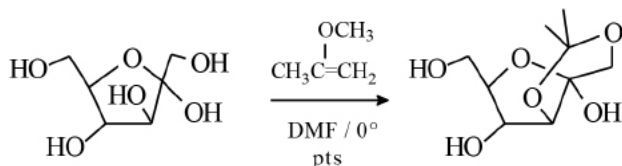
Tabla 5-5. Protección de dioles.

Reactivos / condiciones	Grupo protegido	Desprotección
CH <sub>2</sub> O/HCl conc. o gas fomalina o <i>p</i> -formaldehído		HCl diluido
CH <sub>3</sub> CHO / H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc. paraldehído		"
 R R' / pts		"
		"
CCl <sub>3</sub> CHO / H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc.		Zn, HCl Ra-Ni



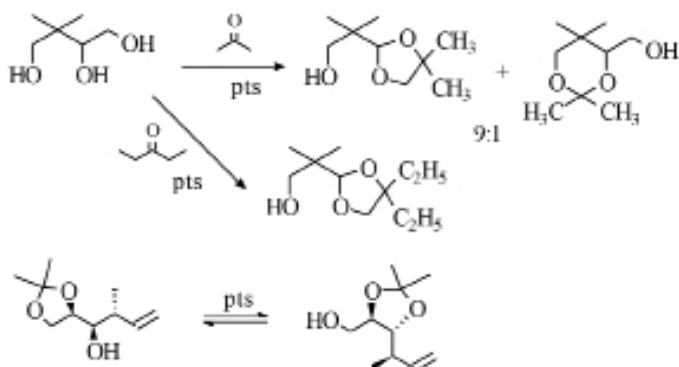
Los cetales son estables bajo condiciones alcalinas, a la reducción con hidruros metálicos o hidrogenación catalítica y algunos son estables también frente a agentes oxidantes (CrO<sub>3</sub>-Py; KMnO<sub>4</sub>-NaOH).

En la tabla anterior también se ilustra el uso de enol-éteres y de cetales como grupos latentes de un carbonilo. Por ejemplo, el 2-metoxipropeno (CH<sub>3</sub>C(OMe)=CH<sub>2</sub>) reacciona con azúcares y produce el 1,3 cetal, si la reacción se cataliza con pts a 0° en DMF. Este es un producto de control cinético.



En los polioles consecutivos más sencillos que los azúcares, puede ocurrir la formación de varios cetales si el agente cetalizante es pequeño (por ejemplo acetona o acetaldehído). La reacción es más selectiva hacia la formación del cetal que involucra un alcohol primario a medida que el tamaño del agente aumenta. Este control regioquímico está determinado por la reacción inicial al OH menos impedido.

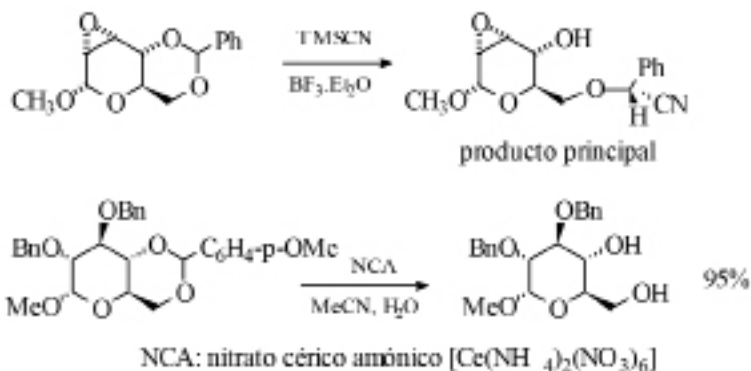
Paralelamente, en medio ácido puede encontrarse isomerizaciones en el cetal si cercano a él hay un OH libre en la orientación apropiada<sup>15</sup>.



Los 1,3-trioles forman ciclos de seis miembros y los 1,2-dioles de cinco miembros y en el caso del 1,2,3-trioles el acetal 1,2 es el producto principal.

El benzaldehído que origina bencilidenacetales tiene como ventaja que es posible eliminar el grupo protector por hidrogenólisis. Ahora bien, ya que los bencilidenacetales de 1,2-dioles son más sensibles a la hidrogenólisis que los de 1,3-dioles, los primeros pueden descomponerse sin afectar los segundos.

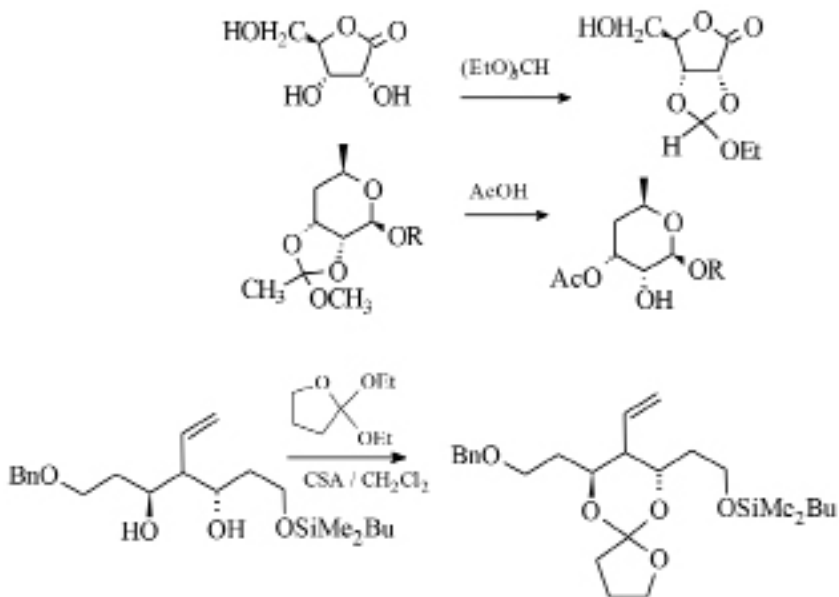
En los bencilidenacetales uno de los enlaces C-O puede romperse preferentemente lo que depende probablemente, de factores estéricos. Los *p*-metoxibencilidenoacetales logran descomponerse con nitrato cérico amónico en acetonitrilo y agua con altos rendimientos sin alterar otros grupos acetales.



### 5.3.2. Ésteres y ortoésteres cíclicos

Otra manera de proteger dioles es a través de *ortoésteres*. Los ortoésteres se hidrolizan en condiciones muy suaves (buffer fosfato 4,5-7,5) que normalmente no afectan a los acetónidos. Se preparan por reacción del diol con trimetil o trietilortoformato u ortoacetato y en todo caso se forman ortoésteres cíclicos. Los ortoésteres como reactivos de protección pueden contener ciclos, tal es el caso del reactivo indicado en la tercera ecuación y tal como en otros sistemas cíclicos, se requiere de la orientación apropiada de los OH en el diol<sup>16</sup>.

Durante la descomposición del grupo protegido es posible obtener el hidroxiéster, si se controlan las condiciones de hidrólisis.



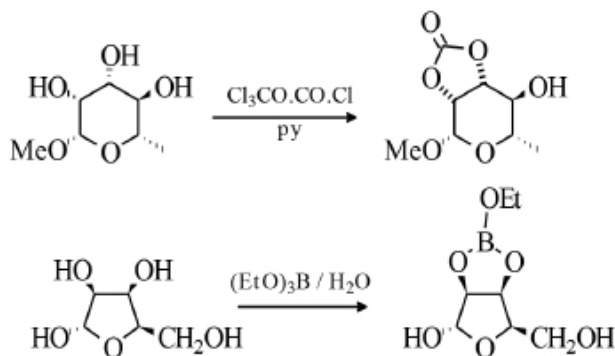
Los *carbonatos* cíclicos se preparan con cloruro de carbonilo ( $Cl_2CO =$  fosgeno), con  $Cl_3CO.CO.Cl$  en piridina o, menos fácilmente, con  $N,N'$ -carbonildiimidazol en benceno. Son muy estables en condiciones ácidas y más estables que los ésteres en condiciones básicas.

Se destruyen con hidróxido de bario o piridina bajo reflujo. El tetrametilortocarbonato produce ortocarbonatos cíclicos y el equivalente N,N-dimetil-O,O-dimetilacetamida u otros ortoésteres producen estructuras cíclicas que se descomponen en condiciones ácidas más suaves que las requeridas para los carbonatos cíclicos. En la Tabla 5-6 se resume estos grupos.

**Tabla 5-6.** Protección de dioles a través de la formación de ortoésteres.

<i>Reactivos/condiciones</i>	<i>Grupo protegido</i>	<i>Desprotección</i>
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OMe} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{MeO} \quad \text{OMe} \end{array}$ trimetil ortoformato		HCl diluido
$\begin{array}{c} \text{MeO} \quad \text{OMe} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{MeO} \quad \text{OMe} \end{array}$ tetrametil ortocarbonato		HCl diluido
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{NMe}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{MeO} \quad \text{OMe} \end{array}$ dimetilcetalde la N,N dimetilacetamida		HCl diluido
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{Cl} - \text{C} - \text{Cl} \\ \text{fosgeno} \end{array}$		Ba(OH) <sub>2</sub> / calor piridina / calor
$\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ \text{Si}(\text{isopropil})_2 \\   \\ \text{O} - \text{Si}(\text{isopropil})_2 \\   \\ \text{O} \end{array} / \text{DMF, H}^+$ di-isopropil disiloxano		NEt <sub>3</sub> , HF HCl, dioxano Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> F <sup>-</sup> , THF
(EtO) <sub>3</sub> B / py triethylborato		HBr / AcOH

Los *boronatos* cíclicos (reacción del diol con trietilborato  $(\text{EtBO})_3$ , en presencia de piridina y eliminación del agua), son difíciles de hidrolizar especialmente si los requerimientos estéricos son grandes. Su descomposición ocurre por oxidación con peróxido de hidrógeno o por intercambio haciéndolos reaccionar con 1,3-propanodiol en acetona.



## 5.4. Protección de fenoles

Este grupo funcional está presente en un gran número de moléculas con interés biológico. Como reacciona más rápidamente que los alcoholes –y en condiciones más suaves– frente a electrófilos, agentes acilantes, agentes alquilantes y oxidantes incluyendo el oxígeno del aire sin necesidad de catalizadores o irradiación, su protección se requiere muy frecuentemente. Hay que tener en cuenta que los fenoles pueden ser atacados tanto en el oxígeno como en el carbono *orto* al OH, como corresponde a los metilenos activos alfa a grupos carbonilo.

Los métodos de protección son básicamente iguales a los de los alcoholes, pero como proceden en condiciones más suaves resultan más selectivos.

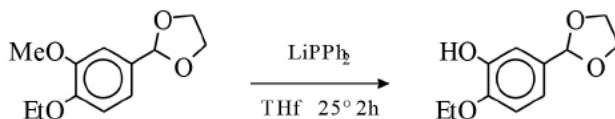
### 5.4.1. Éteres

#### a) Metílicos: (Ar-O-Me)<sup>17</sup>

El método más frecuente consiste en tratar el fenol con MeI bajo reflujo. La reacción requiere a veces de la catálisis de especies básicas: KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (el carbonato de litio es más soluble que el de potasio en solventes orgánicos). También se emplea el sulfato de dimetilo (MeO)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> en diclorometano y el diazometano (CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) en éter.

Su descomposición puede efectuarse en condiciones muy suaves, en presencia de bases (vía S<sub>N</sub>2, recordar la estabilidad del ion fenóxido) a diferencia de los éteres de alcoholes que requieren para su descomposición condiciones fuertemente ácidas (HI, reflujo). Esta característica permite hidrolizar éteres metílicos fenólicos en presencia de cetales con bases como Na<sub>2</sub>S en N-metilpirrolidona o litiodifenilfosfito (LiPh<sub>2</sub>P) en THF. Este último reactivo es selectivo para éteres metílicos frente a éteres etílicos.

Los ácidos Lewis (BBr<sub>3</sub> o AlCl<sub>3</sub>) en diclorometano a temperatura ambiente, descomponen tanto éteres arilmetílicos como alquilmetílicos y dioximetilenos (ver adelante), los cuales son estables a los ácidos Lewis, si la temperatura se mantiene baja (-80°).





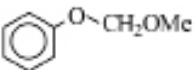
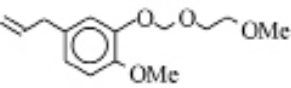

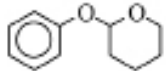
b) Éteres trimetilsilílicos ( $\text{Ar-O-SiMe}_3$ )

Son estables a los reactivos de Grignard y Wittig, pero se destruyen fácilmente con ion fluoruro,  $\text{KF}$ ,  $\text{n-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ ,  $\text{HF}$ . Su formación y descomposición está afectada por impedimento estérico. Un TMS-fenólico puede descomponerse en presencia de un TMS-alquílico sin que éste se afecte, si se usa resina de intercambio (Dowex 1X8 en fase -OH). Entre los reactivos sililantes se encuentran:  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ,  $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ ,  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ .

## c) Cetales

Son equivalentes a los MOM y se obtienen con los mismos reactivos y catálisis básica. Por tratarse de cetales su descomposición procede en medio ácido. (Tabla 5.7).


**Tabla 5-7.** Cetales en la protección de fenoles.

<i>Reactivos/condiciones</i>	<i>Grupo protegido</i>	<i>Desprotección</i>
$\text{ClCH}_2\text{OMe} / \text{NaOH}$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$		HCl dil
$\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe} /$ $\text{NaOH}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$		$\text{CF}_3\text{COOH}$ (No afecta al OMe)
 / HCl		ác. oxálico

## d) Éteres superiores

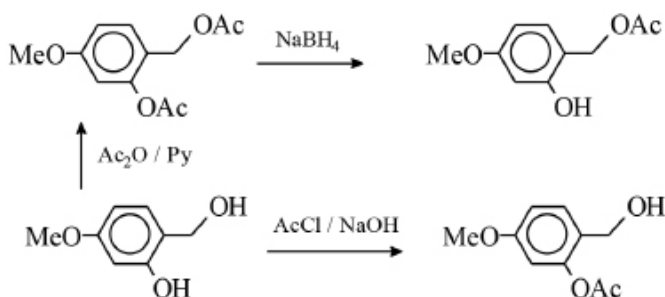
Aunque menos frecuentes que los anteriores se emplean cuando se requiere de selectividad frente a otros grupos más abultados. En la Tabla 5-8 se resumen los éteres superiores más comunes.

**Tabla 5-8.** Éteres superiores en la protección de fenoles.

<i>Reactivos/condiciones</i>	<i>Grupo protegido</i>	<i>Desprotección</i>
fenilílicos BrCH <sub>2</sub> COPh	ArOCH <sub>2</sub> COPh	Zn, AcOH
benzilílicos BrCH <sub>2</sub> Ph	ArOCH <sub>2</sub> Ph	H <sub>2</sub> / Pd-C
alilílicos BrCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	ArOCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> / Pd-C, pts, H <sub>2</sub> O SeO <sub>2</sub> , AcOH Ph <sub>3</sub> P / Pd Ac <sub>2</sub> O, HCOOH
isopropilílicos BrCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> /K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ArOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	BCl <sub>3</sub> o TiCl <sub>4</sub> o SiCl <sub>4</sub>
ter-butilílicos BrC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> /py	ArOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> o CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H
o-nitrobenzilílicos BrCH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -o-NO <sub>2</sub>	ArOCH <sub>2</sub> - 	fotólisis (los éteres benzilílicos son estables a la fotólisis)

### 5.4.2. Ésteres

Los ésteres de fenoles se preparan en presencia de bases y pueden ser también atacados selectivamente en presencia de ésteres alcohólicos, si se emplea NaBH<sub>4</sub>.



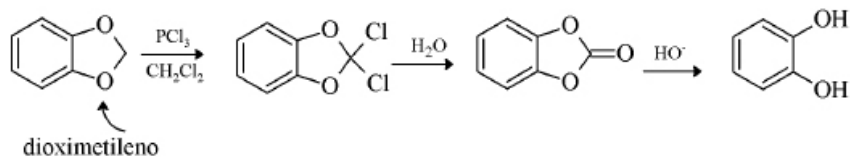
Los ésteres superiores como pivaloato, benzoato, se preparan de manera análoga y también se usan reactivos soportados sobre una matriz de polímero (polímero- $C_6H_4CO.Cl$ ).

Los sulfonatos son estables a la reducción con  $LiAlH_4$ , pero se hidrolizan por calentamiento con  $NaOH$ . Se preparan con el cloruro de sulfonilo apropiado y  $NaOH$  (reacción de Schotten-Baumann).

## 5.5. Protección de catecoles

Representan un caso de glicoles y se protegen empleando los mismos métodos. Tal vez el grupo protector más frecuente es el dioximetileno, un cetal que está presente en un gran número de productos naturales y se prepara por reacción con dibromometano en  $NaOH$ -agua-Adogen, bajo reflujo. Adogen es un catalizador de transferencia de fase de fórmula general  $R_3N^+CH_3Cl^-$ , siendo R una cadena alquílica recta de 8 a 10 átomos de carbono.

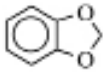
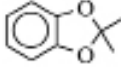
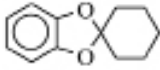
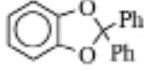
Otros reactivos, equivalentes sintéticos para la protección de glicoles se encuentran en la Tabla 5-9. Los grupos dioximetileno se descomponen con  $PCl_5$  en diclorometano (reflujo) seguido de agua, o con un ácido Lewis ( $AlCl_3/EtSH$ ). El resto de los cetales cíclicos alquílicos se disocian en medio ácido diluido y los cetales fenílicos necesitan de hidrogenólisis ( $Pd/H_2$  en THF). Las condiciones están en la Tabla 5-9. Aunque no son indicados en la tabla, los catecoles también reaccionan con 2-hidroxibencenotioles con lo cual forman un cetal mixto de S y O.



Al igual que en fenoles, los éteres metílicos, etílicos, bencílicos y silílicos sirven de grupos protectores para los catecoles y las condiciones para la desprotección se indican a continuación:

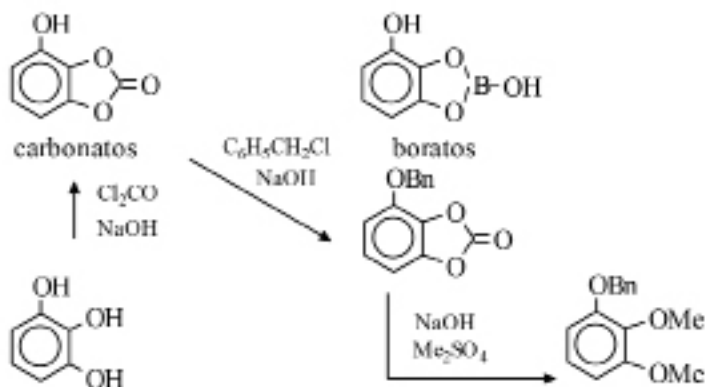
1. Yoduro de trimetilsilano en cloroformo a 25-50 °C.
2. Etilsulfuro de sodio en DMF bajo reflujo. Se usa en presencia de ácidos Lewis. Estas condiciones descomponen tanto éteres fenólicos como alcohólicos.
3. Cianuro de sodio en DMSO a 120-130 °C. Se emplea si en la molécula hay otros grupos, por ejemplo, carbonilos, amidas, ésteres, que puedan ser atacados en las condiciones anteriores.
4. LiI en colidina bajo reflujo. Los éteres superiores no reaccionan.
5. Medios ácidos (atacan todos los éteres).

**Tabla 5-9.** Protección de catecoles.

<i>Reactivos/condiciones</i>	<i>Grupo protegido</i>	<i>Desprotección</i>
$\text{Br}_2\text{CH}_2 / \begin{array}{l} \text{NaOH, H}_2\text{O} \\ \text{Andogen} \\ \text{DMF, KF} \end{array}$		$\text{PCl}_5, \text{H}_2\text{O}, \text{HO}^-$
$\text{>C=O} / \begin{array}{l} \text{pts} \\ \text{CuSO}_4 \end{array}$		$\text{HCl dil} \\ \text{AcOH, H}_2\text{O}$
$\text{Cyclohexane-C=O} / \begin{array}{l} \text{Al}_2\text{O}_3 \\ \text{pts, CH}_2\text{Cl}_2 \end{array}$		.
$\text{Ph}_2\text{CCl}_2 / \text{Py}$		$\text{H}_2 / \text{Pd-C, THF}$

Los boratos y carbonatos también son de utilidad en la protección de catecoles. Los boratos se preparan por reacción con bórax y los carbonatos cíclicos con fosgeno ( $\text{Cl}_2\text{CO}$ ), ambas reacciones son catalizadas por bases. Estos grupos son útiles para salvaguardar dos grupos OH en posición *orto* en polihidroxibencenos. Ambos se des-

componen fácilmente por reflujo en agua ácida. Pueden convertirse en los derivados dimetoxilados, si se reflujan con NaOH y  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ .

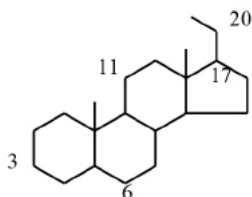


## 5.6. Protección del grupo carbonilo

El grupo carbonilo es susceptible al ataque de varios reactivos tanto bajo condiciones severas (ácidas o alcalinas) como suaves. Sin embargo, dada la diferencia de reactividad es posible protegerlos selectivamente en presencia de otros grupos funcionales y de otros grupos carbonilos menos reactivos. El orden de reactividad para este grupo funcional va desde aldehídos (más reactivos) hasta cetonas aromáticas (menos reactivas), de acuerdo con la siguiente secuencia general, sin tomar en cuenta otros detalles estructurales que pueden alterar tal orden.

Aldehídos alifáticos > aldehídos aromáticos > cetonas acíclicas > cetonas cíclicas (ciclohexanona > ciclopentanona) > enonas conjugadas > cetonas  $\alpha,\alpha$ -disustituidas >> cetonas aromáticas.

El factor estérico juega un papel importante en las reacciones que involucran el grupo carbonilo y, por ello, la protección selectiva es factible. Por ejemplo, en los sistemas esteroidales la reactividad del  $\text{C}=\text{O}$  en las posiciones indicadas es  $3 > 17 > 6 > 12 > 20 > 11 > 7$ .



Los aldehídos y cetonas forman varios derivados estables, tales como cianohidrininas, bases de Schiff (hidrazonas, oximas, iminas, semicarbazonas y sus análogos azufrados). Sin embargo, las bases de Schiff se utilizan poco como grupos protectores debido a la dificultad para regenerar el carbonilo.

El grupo protector de más utilidad son los cetales y acetales cíclicos y acíclicos y sus análogos azufrados. El método general de preparación consiste en hacer reaccionar el aldehído o la cetona en medio ácido, con alcoholes o tioles, respectivamente. Son estables en condiciones básicas acuosas y no acuosas, los oxigenados son estables a reductores y oxidantes bajo condiciones neutras y básicas, mientras que los de azufre se descomponen fácilmente con una gran variedad de oxidantes, inclusive en condiciones de neutralidad. La reacción de formación como la de descomposición está influenciada por factores estéricos.

### 5.6.1. Cetales y acetales oxigenados

La estructura general es  $R_2C(OR')_2$  donde ambos R y R' pueden ser ciclos o cadenas independientes. Los cetales (y acetales) cíclicos se forman por reacción del grupo CO con un diol, y los acíclicos por reacción con dos moléculas de alcohol. Tanto la facilidad de formación como la de descomposición van en el mismo sentido: por ejemplo, los acetales se forman y se descomponen más fácilmente que los cetales. Entre los primeros los más frecuentes son:

a) *Dimetilcetales*

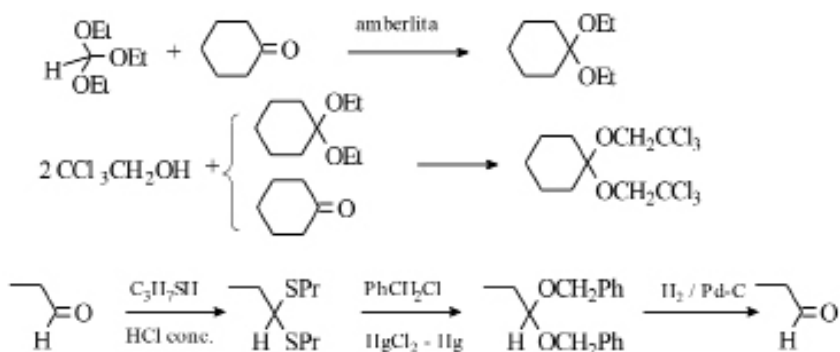
Los métodos generales de preparación se indican:

1. MeOH-HCl gas u otro ácido seco.
2. MeO<sub>3</sub>CH anhidro, pts en metanol o CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H en nitrometano (*trans*-cetalización).
3. MeO<sub>2</sub>CHNMe<sub>2</sub>, pts en metanol.
4. Los anteriores ayudados mediante resinas de intercambio.

Para descomponerlos las condiciones son los suficientemente suaves (50 % ácido trifluoroacético a 0°) que no alteran cetales cíclicos o tiocetales.

b) *Dietilcetales y superiores*

La reacción entre el etanol y las cetonas o aldehídos es muy lenta y se prefiere la reacción de *trans*-cetalización usando como agente el trietilortoformato (EtO)<sub>3</sub>CH y amberlita que actúa como catalizador en medio no acuoso. Como en el caso de los dimetilcetales, se descomponen en medio acuoso ácido y son utilizados en reacciones de *trans*-cetalización para preparar otros cetales más estables. Por ejemplo, el 2,2,2-tricloroetilcetal (o acetal) se obtiene más fácilmente a partir del metil o etilcetal (o acetal) por *trans*-cetalización, que directamente por reacción de la cetona (o aldehído) con el β-tricloroetanol. Estos clorocetales se descomponen con Zn en EtOH neutro en medio no acuoso por un proceso de eliminación asistida. También se descomponen en HCl-agua.



Análogamente, los dibencilcetales que se destruyen en condiciones de neutralidad por hidrogenólisis sobre Pd-C, se preparan por *trans*-cetalización a partir de un tiocetal.

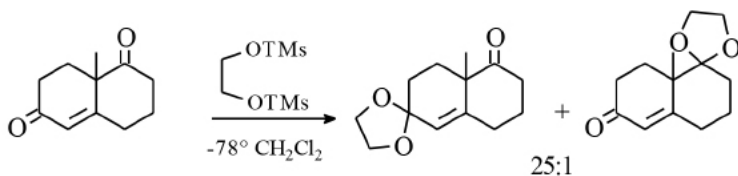
Como otros grupos bencílicos con un grupo nitro en el carbono *orto* los cetales, preparados a partir de  $2\text{-NO}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ , se descomponen por fotólisis.

### 5.6.2. Cetales oxigenados cíclicos<sup>18</sup>

Para su formación el orden de reactividad del diol y la velocidad de descomposición aparece en la sección 5.3.1, así como los métodos de formación y descomposición. Hay básicamente dos cetales diferentes: 1,3-dioxanos, si el reactivo protector es un 1,3-diol, o 1,3-dioxolanos, si el reactivo es un glicol vecinal.

Los cetales cíclicos son sensibles a los efectos estéricos. Por ejemplo, en un sistema de decal-4-en-3,8-diona la relación de productos protegidos con etilenglicol cuando se cataliza con ácido a bajas temperaturas, es de aproximadamente 25:1 a favor de la posición 3.

Las condiciones ácidas pueden provocar la epimerización en un carbono quiral  $\alpha$  al carbonilo, así como la isomerización del doble enlace en el caso de enonas conjugadas, bien sea durante la formación o la descomposición del cetal.

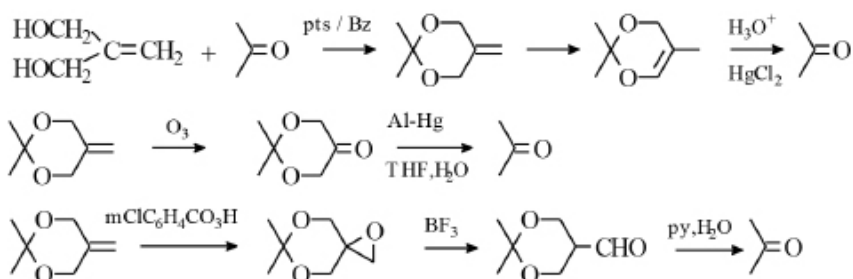


En la desprotección también reaccionan primeros los cetales no impedidos. Por ejemplo, en un 3,20-dicetoesteroide, cuyos grupos CO han sido protegidos con etilenglicol, se descompone primero el cetal en C-3, si se controlan las condiciones (sílica gel-agua).

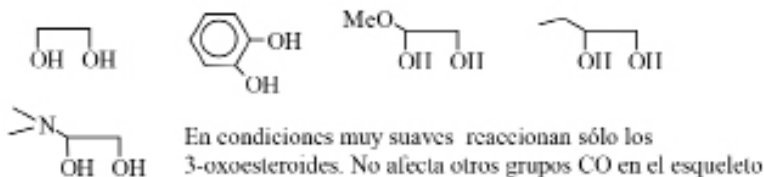


Un sustituyente en el carbono  $\beta$  del anillo cetálico puede ayudar a su disociación. De éstos tenemos los 5-metileno-1,3-dioxanos preparados a partir de 2-metilenopropanodiol en medio ácido anhidro. Para descomponerlos es necesario convertir el doble enlace en un grupo más reactivo a través de:

1. Isomerización del doble enlace para producir el éter vinílico, el cual se descompone con  $\text{HgCl}_2$  y agua.
2. Oxidación el doble enlace exocíclico ( $\text{O}_3$ ) y descomposición del intermediario cetónico resultante con amalgama de aluminio.
3. Epoxidación del doble enlace, reordenamiento en condiciones ácidas y destrucción del aldol.



Para la preparación de los 1,3-dioxolanos se han desarrollado una gran variedad de métodos. Se preparan con un 1,2 diol o su derivado y un catalizador ácido (pts, ácido oxálico, ácido adípico,  $\text{BF}_3$ -éter, etc.) en el seno de la reacción o soportado sobre una resina polimérica. Algunos ejemplos de estos reactivos son:



reactivos de trans-catalización

Todos se hidrolizan en medio ácido: HCl-H<sub>2</sub>O, THF, o mediante clivaje con PH<sub>3</sub>C<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, el cual ataca los 1,3-dioxolanos, pero no ataca a los análogos azufrados).

### 5.6.3. Otros grupos

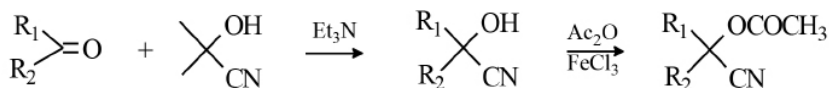
#### a) Ditiocetales y cetales mixtos

En comparación con los análogos oxigenados, son en general, más estables y además no provocan la isomerización de las olefinas de cetonas conjugadas a la posición β,γ. También son más sensibles a factores estéricos lo que permite proteger un aldehído en presencia de una cetona. Se prefieren los cetales cíclicos. Generalmente se forman por reacción de un tiol (RSH o ArSH), alquiltioborato (R-B(SR)<sub>3</sub>), etanoditiol (HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH) en presencia de pts o BF<sub>3</sub>, o de su derivado sililado (Me<sub>3</sub>SiSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SSiMe<sub>3</sub>) en presencia de ZnI<sub>2</sub>. Se descomponen con AgClO<sub>4</sub> o HgCl<sub>2</sub>-CdCO<sub>3</sub> y los derivados sililados con I<sub>2</sub> en DMSO, vía fotolítica o electroquímica.

Los cetales mixtos, generalmente cíclicos, comparten las características de los cetales oxigenados y azufrados. Los 1,3-oxotiolanos se sintetizan a partir de HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH catalizando la reacción ZnCl<sub>2</sub>/NaOAc en dioxano y se descomponen con Ni-Ra o HgCl<sub>2</sub> en AcOH.

#### b) Cianohidrinas sustituidas

Nótese que los reactivos son también cianohidrinas, de lo que se deduce que el equilibrio entre cianohidrina y carbonilo puede desfavorecer esta reacción. Son estables a oxidantes y se descomponen por reducción (LiOt-Bu)<sub>3</sub>AlH.



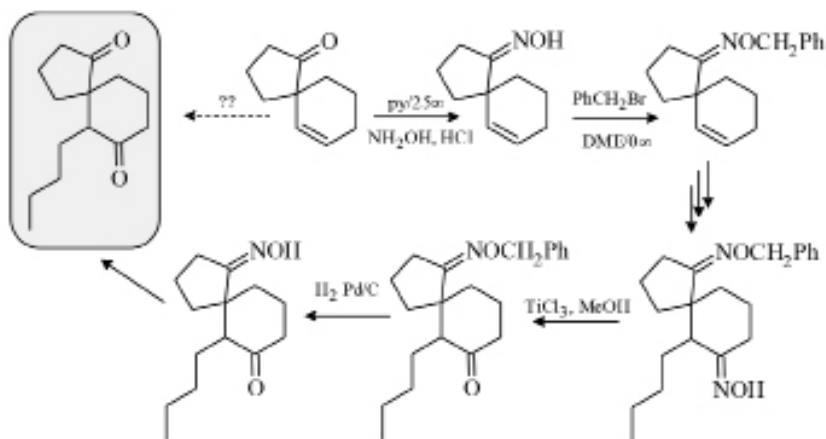
c) *Hidrazonas sustituidas*

Son sensibles a oxidantes y estables a los reductores ( $\text{NaBH}_4$ ), pero se descomponen con un ácido Lewis ( $\text{TiCl}_4$ ) en dimetoxietano. Son particularmente útiles para proteger cetonas con un doble enlace no conjugado ( $\beta,\gamma$ ), las cuales por cetalización isomerizan a las enonas conjugadas, debido al medio ácido de reacción.

d) *Oximas sustituidas*

Aunque las oximas mismas a veces son usadas como grupo protector, es preferible emplear oximas sustituidas que se generan a partir de la oxima no sustituida haciéndola reaccionar con un haluro apropiado. El grupo sustituyente impone el método de desprotección.

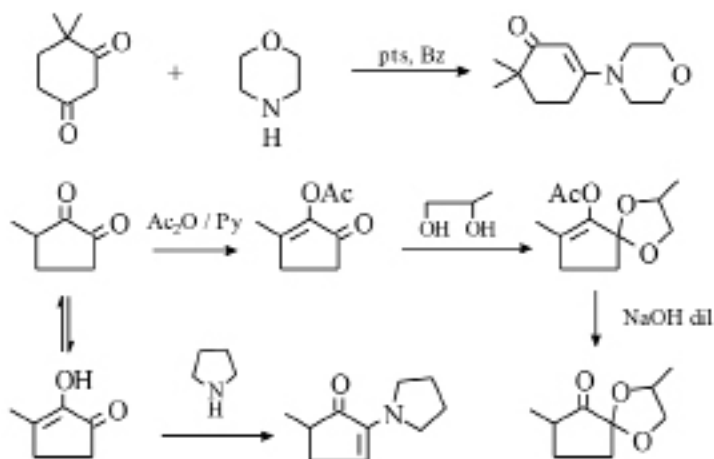
En el caso de benciloximas la hidrogenólisis regenera la oxima que se descompone en medio ácido. Las oximas sustituidas son estables a oxidantes<sup>27</sup> y se usan en la secuencia indicada abajo.



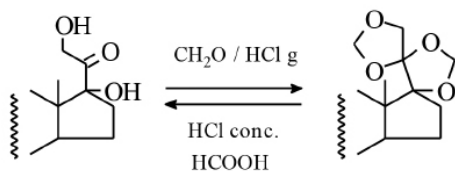
Otros derivados frecuentemente utilizados para aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados preferentemente son las oxazolidinas, imidazolidinas y tiazolidinas. Por supuesto que las condiciones de formación y descomposición varían de acuerdo con el grupo protector.

## 5.7. Monoprotección de compuestos dicarbonílicos y aciloínas

Un solo grupo carbonilo en un dialdehído se protege con un diol soportado sobre una matriz polimérica. En otros casos el reactivo protector es análogo a los ya considerados, pero preferentemente se protegen a través de la formación de enaminas cíclicas (el reactivo protector es pirrolidina o morfolina). El grupo carbonilo que ataca el reactivo es aquel que queda libre en la estructura enólica más estable que pueda alcanzar el sustrato, o lo que es lo mismo, el que forma la estructura enólica menos estable en el sustrato.



Los grupos  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-\text{CH}(\text{OH})-$  típicos de la cadena lateral de esqueletos de pregnanos, conforman un sistema aciloínico. Se salvaguardan a través de la formación de un espirodicetal por reacción con formaldehído. Estas condiciones no atacan otros grupos carbonilo en el esqueleto.



## 5.8. Protección de ácidos carboxílicos

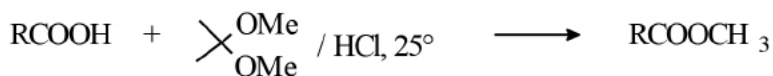
La síntesis de polipéptidos requiere frecuentemente la protección de la función ácido carboxílico, y se basa principalmente en la formación de ésteres, algunos preparados por intercambio sobre resinas poliméricas que soportan el agente esterificante<sup>19</sup>.

### 5.8.1. Ésteres

La preparación de ésteres se engloba dentro de dos categorías de reacciones: *i*) desplazamiento nucleofílico del carboxilato sobre un haluro o sulfonato de alquilo (reacción alquílica) y *ii*) activación del carboxilato con un buen grupo saliente (reacción acílica). El primero no es apropiado si el haluro (o el sulfonato) es estéricamente impedido.

#### a) *Metílicos no sustituidos*


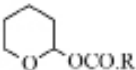

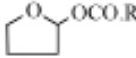
Se descomponen por hidrólisis alcalina y se preparan por dos métodos generales: I) con diazometano generado externamente (ya que los productos colaterales en la preparación del diazometano complican la purificación) a partir de Diazald (N,N-nitrosometilurea), y II) a partir del dimetilcetal de la acetona. Este método tiene la ventaja que el producto colateral es acetona fácilmente eliminable.



#### b) *Metílicos sustituidos*

En éstos el ácido debe ser convertido al carboxilato, el cual actúa como agente nucleofílico. En la Tabla 5-10 se dan los métodos más frecuentes.

**Tabla 5-10.** Protección e ácidos carboxílicos a través de ésteres metílicos sustituidos.

<i>Reactivo/condiciones</i>	<i>Grupo protector</i>	<i>Desprotección</i>
 / pts, anhidro (cond. catiónicas)		AcOH / H <sub>2</sub> O / THF
 / Et <sub>3</sub> N/ THF (cond. aniónicas)		"
ClCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	RCO.OCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	KOH
ClCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> Ph	RCO.OCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> Ph	H <sub>2</sub> / Pd
ClCH <sub>2</sub> CO.Ph	RCO.OCH <sub>2</sub> CO.Ph	Se destruyen más fácilmente que otros ésteres Zn / AcOH o H <sub>2</sub> / Pd

c) *Etílicos*

Tienen la ventaja de poder usarse en eliminaciones asistidas y el coproducto es un gas: etileno. Para generarlos debe usarse etanol sustituido en el carbono beta por grupos como: -OCH<sub>2</sub>CH<sub>n</sub>X, siendo n=2, X=Cl; n= 1, X=Cl<sub>2</sub>; n=0, X=Cl<sub>3</sub>, n=2, X=SiMe<sub>3</sub>, SMe, SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, SC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Se cataliza la esterificación con DDC o piridina. Para descomponerlos si X es un halógeno se emplean Zn-AcOH, NaSeH o Na<sub>2</sub>S. Si X es SiMe<sub>3</sub> se hace reaccionar con n-Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup> y si es un bencilo se usa hidrogenólisis. Si se trata de un derivado de azufre (SMe, SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, SC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-NO<sub>2</sub>) se emplea la oxidación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y sales de molibdeno (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>) en acetona a temperatura ambiente.

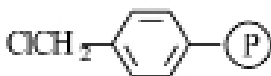
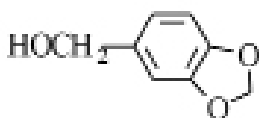
d) *Otros ésteres*

Los ésteres abultados por ejemplo los de *t*-butilo, se usan para resguardar el COOH de las penicilinas. Son estables bajo condiciones alcalinas o ácidas suaves y se preparan por dos vías: I) con KO*t*-Bu, para ello el grupo COOH se transforma primero

en cloruro del ácido y II) con isobutileno catalizando con un ácido fuerte, si se trata del grupo carboxilo libre. Normalmente se descomponen por rompimiento alquílico unimolecular  $AAI_1$  (ácido fórmico glacial o ácido trifluoroacético).

Los ésteres *alílicos* se logran por *trans*-esterificación a partir del éster metílico obtenido con diazometano, y las condiciones de hidrólisis son también unimoleculares neutras o ligeramente alcalinas.

Los ésteres *bencílicos* se preparan de varias maneras incluyendo la esterificación directa. Algunos reactivos se indican a continuación. Se destruyen por irradiación, hidrogenólisis, o por hidrólisis directa. En la preparación de los ésteres silílicos se emplea el carboxilato como nucleófilo que ataca un derivado de trialquilclorosilano. Para disociarlos se requieren de condiciones ácidas.



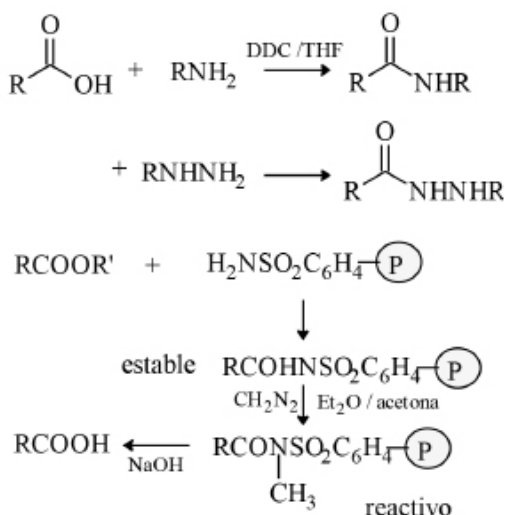
Los *tioésteres* (RCO.SR') se preparan catalizando la reacción con sales cuaternarias de amonio ( $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ , tosilato de N-metil-2-fluoropiridinio, etc.) en condiciones casi neutras, ya que los tioles (HSR') son más reactivos que los alcoholes correspondientes. La hidrólisis ácida los destruye.

### 5.8.2. Amidas e hidracidas

Son estables en condiciones medianamente alcalinas y pueden descomponerse con ácido nitroso o con agentes oxidantes:  $\text{PbOAc}_4$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CrO}_3$ . Estas condiciones no alteran a ésteres o éteres.

En vista de que en la hidrólisis alcalina afecta a otros grupos (ésteres) presentes, para descomponer las amidas el método más frecuente es tratarlas con ácido sulfúrico en metanol bajo reflujo por tiempo prolongado.

Las amidas e hidrazidas se preparan por reacción directa del ácido con aminas o hidrazinas y las sulfonamidas se obtienen a partir de un éster del ácido que reacciona con la sulfonamida soportada sobre una matriz polimérica. Se desprotegen transformándolas en sus N-metil derivados, los cuales se hidrolizan en medio alcalino.



## 5.9. Protección de aminas

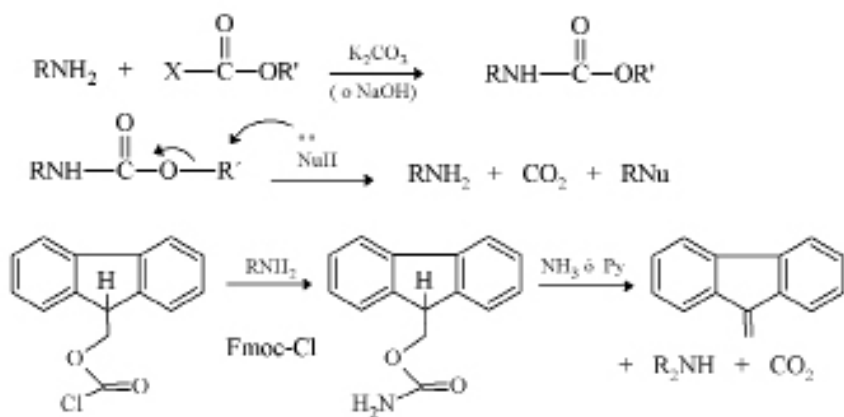
La gran reactividad del grupo amino permite y requiere de protección en la mayoría de los casos. Tal vez el ejemplo clásico es la protección del  $\text{NH}_2$  en la síntesis de la *p*-nitroanilina. Los métodos desarrollados han sido principalmente destinados a la síntesis de polipéptidos y los más frecuentes son la formación de carbamatos y de amidas.



### 5.9.1. Carbamatos

Se utilizan cuando es necesario prevenir la racemización del C- $\alpha$  de los aminoácidos. Las condiciones generales para la síntesis son: solventes no polares y catálisis básica ( $K_2CO_3$  o NaOH). El reactivo es un semi-éster derivado del ácido carbónico: X-CO.OR, donde X es Cl,  $N_3$  (explosivo), OR,  $OC_6H_4NO_2$ , o OCO.OR. Su descomposición se efectúa con una base o un nucleófilo fuerte: LiSPr/  $0^\circ$ ; ISiMe<sub>3</sub>; KOH acuoso-etilén glicol, MeOH-agua; HBr gas/AcOH. Si el carbamato está sustituido en el carbono- $\beta$  su destrucción se convierte en una eliminación asistida por bases como KOH, piridina, morfolina,  $NH_3$ .

Un reactivo protector particularmente útil para aminas no impedidas es un derivado del fluoreno: el cloruro de 9-fluorenilmetilmetoxicarbonilo (Fmoc-Cl) que origina un carbamato impedido. Este reactivo es utilizado por excelencia en la síntesis de péptidos y la formación del carbamato en dioxano-agua es catalizada por  $NaHCO_3$ . La descomposición también ocurre en condiciones muy suaves: a temperatura ambiente y catalizada por bases débiles: amoníaco o aminas, a veces unidas a un soporte polimérico, lo que libera la amina y el dibenzofulveno<sup>20</sup>.



Otros reactivos protectores del grupo amino que requieren de eliminación asistida se indican en la Tabla 5-11.

**Tabla 5-11.** Protección del grupo amino a través de carbamatos.

<i>Reactivos/condiciones</i>	<i>Grupo protector</i>	<i>Desprotección</i>
Cl-CO-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Cl	R <sub>2</sub> N-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Cl	Zn/AcOH o Zn/agua
Cl-CO-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> N-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>	<i>n</i> Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> F <sup>-</sup> /KF
Cl-CO-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe	R <sub>2</sub> N-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe	1°alquilación □-SMe <sub>2</sub> <sup>+</sup> 2°eliminación (KOH)
		↓
		R <sub>2</sub> NH + CO <sub>2</sub> + HC≡CH ← R <sub>2</sub> NCO.OCH=CH <sub>2</sub>

### 5.9.2. Amidas

Se forman a partir del cloruro de ácido o del anhídrido, son estables en medio ácido y básico. Se requiere de ácidos y bases fuertes para su descomposición, sin embargo, también son disponibles métodos menos agresivos. Estos se indican para las amidas particulares a continuación<sup>21</sup>.

#### a) Formamidas

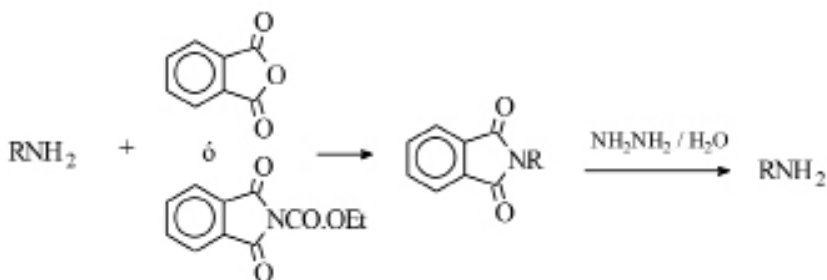
1. Reducción, con hidracina (regenera la amina más CO<sub>2</sub>) o mediante hidrogenólisis (H<sub>2</sub>/Pd-C).
2. Oxidación con peróxido de hidrógeno si es un derivado de formamida.
3. Trans-esterificación con alcohol bencílico que regenera la amina y el formiato de bencilo<sup>22</sup>.

#### b) Tricloroacetamidas

Se descomponen por hidrogenólisis (NaBH<sub>4</sub>; H<sub>2</sub>/Pd-C), eliminación asistida (Et<sub>3</sub>N-MeOH) o por vías fotoquímicas (NBS).

c) *Benzamidas*

Las amidas aromáticas como las benzamidas se preparan por tratamiento con derivados de cloruro de benzoilo ( $\text{PhCOCl}$ ), cianuro de benzoilo ( $\text{PhCOCN}$ ), solos o soportados sobre una matriz polimérica. Las *p*-fenilbenzamidas son generalmente compuestos cristalinos, mientras que las *N*-acetil o *N*-benzoilamidas correspondientes son aceites. Las amidas impedidas son estables hacia las condiciones normales de hidrólisis y para su descomposición se requiere de amalgama de sodio<sup>23</sup>. Las imidas cíclicas son útiles para proteger aminas primarias (muy reactivas) y para formarlas se requiere de anhídrido ftálico o un equivalente (carboxietilftalimida). Se descomponen con hidracina y sus derivados (fenilhidracinas).



## 5.9.3. Casos especiales

A veces es necesario recurrir a “trucos” para proteger el grupo  $\text{NH}_2$  entre ellos se encuentran:

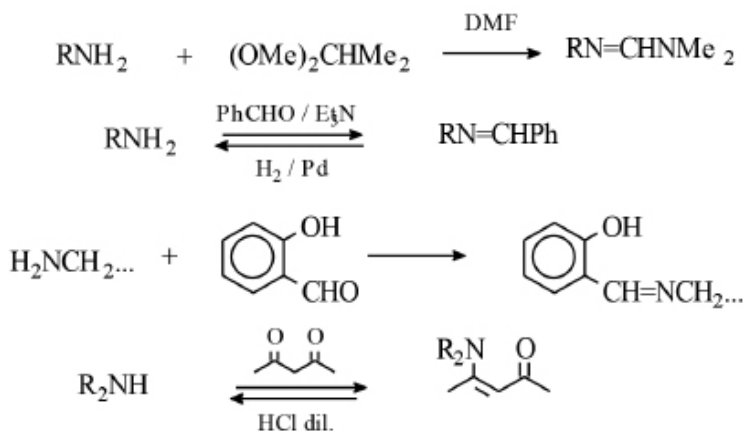
a) *Alquilación*

La alquilación o arilación es alternativa para proteger aminas terciarias, ya que éstas no pueden formar amidas y se transforman a la sal cuaternaria de metilamonio. De ella puede regenerarse la amina terciaria por tratamiento con  $\text{PhSNa}$ , bajo reflujo. Para aminas primarias la formación de derivados benzilaminas puede resultar de mucha utilidad, ya que su descomposición

procede bajo condiciones suaves de hidrogenólisis o  $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$ . En general, los derivados de alquilo o arilo se sintetizan por reacción con un cloruro de alquilo o arilo, pero su descomposición debe ser asistida por otro grupo presente en la molécula; por ejemplo, un grupo alilo sobre el nitrógeno de la amina, el cual debe isomerizarse [usando  $(\text{PhP})_3\text{RhCl}$ ] y el grupo enamina formado se hidroliza fácilmente.

b) *Derivados de iminas y enaminas*

Los primeros son específicos para aminas primarias y se preparan por reacción con un aldehído aromático. Las iminas generadas a partir de aldehídos alifáticos, generalmente polimerizan, por ello en lugar del aldehído se usa el dimetilcetal de la N,N-dimetilformamida. Su descomposición ocurre por hidrólisis ácida ( $\text{HCl conc.}$ )/reflujo). Las benciliminas se destruyen por hidrogenólisis. Las saliciliminas, que se emplean como grupos protectores del grupo amino de la lisina, son particularmente estables a la hidrogenólisis. Su estabilidad se atribuye a la formación de puentes de hidrógeno.

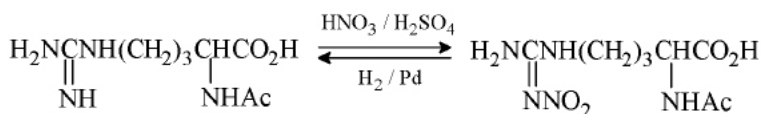


Las enaminas están particularmente destinadas a grupos amino secundarios y se obtienen por reacción con un compuesto  $\beta$ -dicarbonílico. Se descomponen por hidrólisis ácida.

c) *Derivados de N-heteroátomos*

Hay varias categorías dependiendo de la naturaleza del heteroátomo unido al nitrógeno:

1. N-B: (N-boranos:  $R_3N^+BH_3$ ) especiales para proteger aminas terciarias. Se preparan por acción del diborano sobre la amina y se descomponen por reflujo en EtOH.
2. N-N:
  - a) N-nitroaminas (N- $NO_2$ ), especialmente para proteger el grupo guanidinio de la arginina. Se preparan con  $HNO_3/H_2SO_4$  en frío y se descomponen por reducción ( $H_2/Pd$ -C en AcOH/MeOH).



- b) N-nitrosaminas (N- $NO$ ), especial para aminas secundarias que reaccionan con ácido nitroso. Se descomponen por Ni-Ra/ $H_2$  u otros reductores. Son de poca utilidad por su carácter de compuestos carcinogénicos e inductores de isomerizaciones.
3. N-O (N-óxidos:  $R_3NO$ ) usados. Las aminas terciarias se preparan con ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA) y se descomponen con trifenilfosfina.
4. N-S:
  - a) Sulfonamidas ( $R_2NSO_2R'$ ). Se obtienen a partir de cloruro de sulfonilo y piridina. En general, son demasiado estables para usarse como grupos protectores, pero son atacadas por reducción catalítica o sodamida en amoníaco.
  - b) Sulfenamidas ( $R_2NSR'$ ) Se sintetizan con cloruro de sulfenilo ( $RSOCl$ ) y se destruyen por hidrólisis ácida.

## 5.10. Protección de amidas

Las amidas son relativamente estables hacia la hidrólisis, pero debido al grupo NH de amidas no sustituidas o monosustituidas en el nitrógeno, se puede inducir su descomposición, si las condiciones de las reacciones subsiguientes son alcalinas. Por esta razón, deben transformarse en una amida que tenga el nitrógeno completamente sustituido (por ejemplo, alquilo o sililo) para preservar el grupo. La diacetilación sobre el nitrógeno las inestabiliza aun más.



## 5.11. Protección de ésteres

Se salvaguardan a través de compuestos cíclicos derivados de tioglicol que son estables en AcOH, KOH y  $\text{LiAlH}_4$ . Esta protección se destruye con  $\text{HgO}/\text{BF}_3$  en THF-MeOH o con agua en medio ácido para producir el ácido carboxílico.

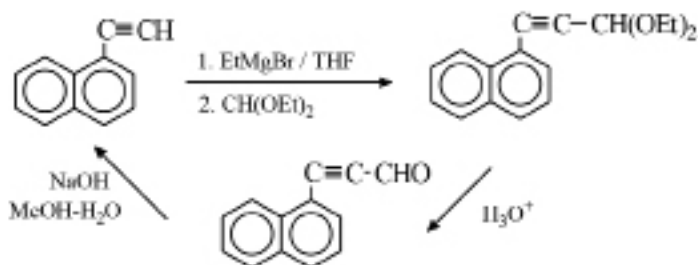
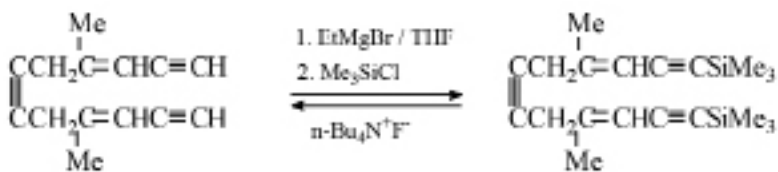
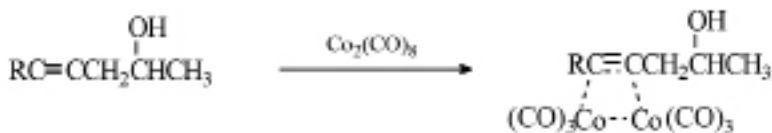


## 5.12. Protección de grupos acetileno

El triple enlace se bloquea a través de compuestos de coordinación con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ . Estos derivados no son atacados por agentes reductores como diborano, diimida y condiciones ácidas, que afectan a los triples enlaces, pero se descomponen con  $\text{Fe}(\text{NO})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en  $\text{EtOH}^{24}$ .

Si hay un hidrógeno sobre el carbono sp, éste se sustituye por trialquilsililo y el compuesto trialquilsililado es estable frente a reactivos ácidos y reactivos de Wittig, pero se escinde con  $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ .

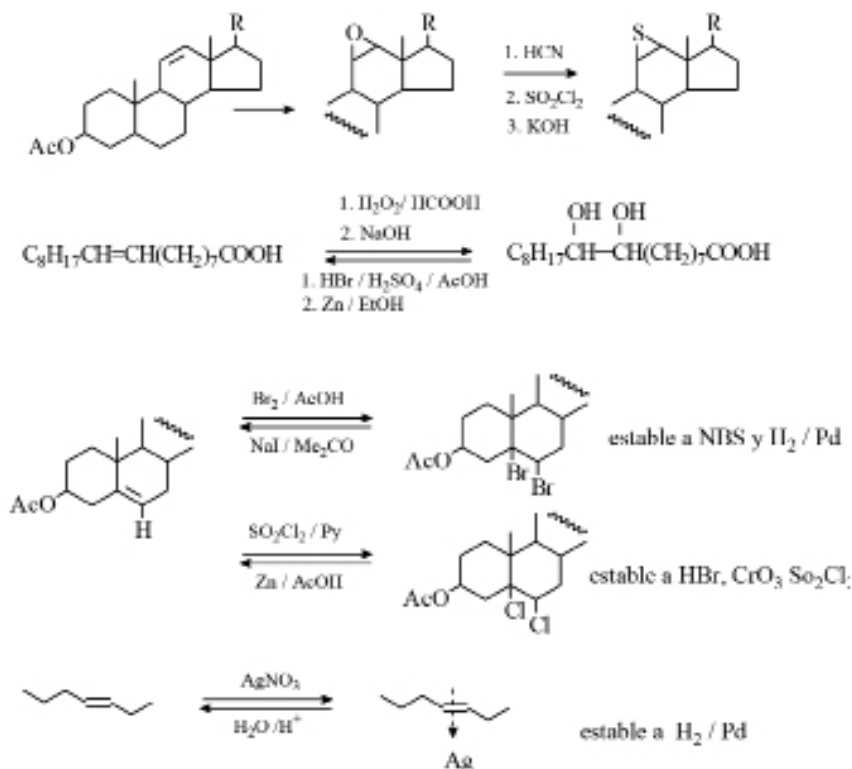
Otra manera de proteger el triple enlace es a través de la formación de un aducto con el dietilacetal del formaldehído, en cuyo caso la reacción se inicia con un reactivo de Grignard<sup>25</sup>.



### 5.13. Protección de olefinas

La protección de dobles enlaces aislados se lleva a cabo mediante la adición de un reactivo simétrico (que luego será eliminado), entre ellos la formación de epóxidos. Los agentes epoxidantes son ácidos *m*-cloroperbenzoico, perftálico, peracético, etc. La olefina se regenera por reducción a través de trifenilfosfina o trifenilboro o por conversión a episulfuros que son estables frente HBr, amalgama de sodio y trióxido de cromo en piridina, pero se descomponen con Zn-AcOH, dando la olefina original.

La formación de glicoles, de compuestos  $\alpha,\beta$ -dihalogenados y el acoplamiento con sales de plata son otras formas de protección y se indican a continuación.



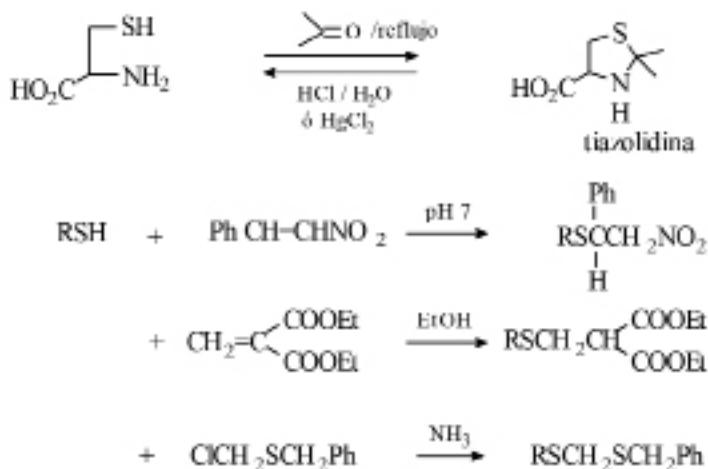


## 5.14. Protección de derivados de azufre

### 5.14.1. Protección de tioles

La protección de tioles tiene importancia en la síntesis de péptidos, especialmente en aquellos que contienen cisteína ( $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ) y, al igual que los alcoholes, se convierten a tioéteres (RSR), tioésteres (RSCO.R) o disulfuros asimétricos (RSSR'), o aun con la formación de derivados de tiocetales:  $\text{RSCH}_2\text{OR}$ ,  $\text{RSCH}_2\text{SR}$ . También pueden ser preservados a través de la formación de tiazolidinas, si en el sustrato hay un grupo amino<sup>26</sup>.

Los tioéteres se forman durante el ataque nucleofílico del ion tiolato ( $\text{RS}^-$ ) sobre un haluro de alquilo en especial de bencilo:  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ ;  $p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$ ;  $p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$ ;  $p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$ . En estas reacciones los rendimientos mejoran a medida que aumentan los grupos atradores de electrones en el anillo bencénico (lo que representa condiciones suaves para una sustitución nucleofílica). También se forman a través de adiciones a sistema olefínicos que tengan sustituyentes para asistir a la descomposición a través de eliminación asistida. En la Tabla 5-12 se indican condiciones de protección de tioles.



**Tabla 5.12.** Formación y descomposición de tioéteres.

<i>Reactivos/condiciones</i>	<i>Grupo protector</i>	<i>Desprotección</i>
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Cl / NaOH	RSCH <sub>2</sub> Ar	HF/anisol*
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Cl	RSCH <sub>2</sub> Ar	2,8V / DMF / R <sub>4</sub> N <sup>+</sup> X <sup>-</sup>
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Cl	RSCH <sub>2</sub> Ar	Hg(OAc) <sub>2</sub> / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
Ph <sub>2</sub> CHOH / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	RSCHPh <sub>2</sub>	(idem)
Ph <sub>3</sub> COH / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	RSCHPh <sub>2</sub>	(idem)
Suberil-OH / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	RSCHPh <sub>2</sub>	(idem)

(\*) El anisol que actúa como atrapador de radicales libres.

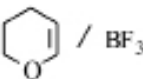
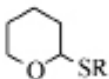
Los rendimientos mejoran a medida que aumentan los grupos fenilo sobre el agente protector.

Los tioéteres son destruidos por hidrólisis ácida o más frecuentemente por metales (K, Na) en amoníaco líquido o con el uso de sales de metales pesados (Ag<sup>+</sup>, Hg<sup>+2</sup>). En la descomposición de los tioéteres no sustituidos se emplean métodos electroquímicos, mientras que en los si β-sustituidos aquella se logra mediante eliminación asistida con los mismos reactivos que en otros casos. Los tioles también pueden formar tioéteres con alcoholes y, en este caso, la catálisis deberá ser ácida o neutra y, por supuesto, las condiciones de desprotección son las mismas que las anteriores.

### 5.14.2. Tioetales

Dentro de este grupo se incluye la protección interna de la cisteína (ver sección anterior), sobre la cual se han hecho numerosos trabajos. En la Tabla 5-13 se resumen algunos ejemplos.

**Tabla 5-13.** Protección de tioles a través de tioacetales.

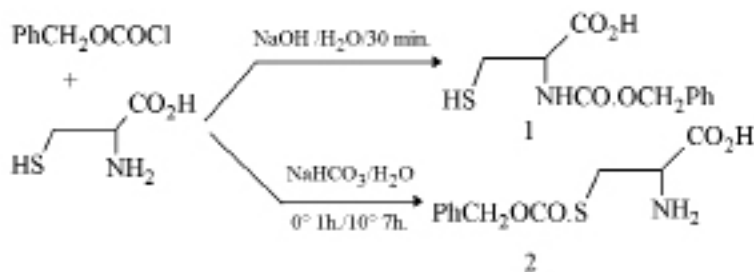
<i>Reactivos/condiciones</i>	<i>Grupo protector</i>	<i>Desprotección</i>
$\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{CHMe}_2$  / $\text{BF}_3$	$\text{RSH}_2\text{OCH}_2\text{CHMe}_2$ 	$\text{HBr} / \text{AcOH}$  $\text{AgNO}_3$
$\text{ClCH}_2\text{SCH}_2\text{Ph} / \text{NH}_3$	$\text{RSCH}_2\text{SCH}_2\text{Ph} / \text{NH}_3$	$\text{HgOAc}$

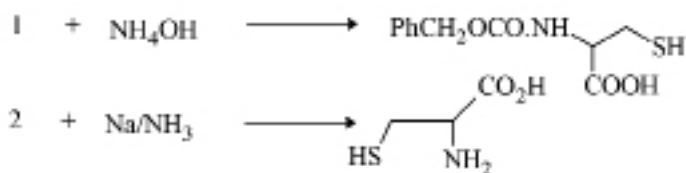
### 5.14.3. Tioésteres

Estos derivados de ácidos carboxílicos  $\text{RSCO.R}'$ , se obtienen mediante esterificaciones alquílicas, aprovechando la nucleofiliidad del  $\text{RSH}$  y se lleva a cabo en condiciones básicas. Los más frecuentes son:

#### a) *Tiocarbonatos* ( $\text{RSCO.OCH}_2\text{R}$ )

Para prepararlos se usa el cloroformato correspondiente ( $\text{ClCO.OCH}_2\text{R}$ ) en  $\text{NaOH}$ . ( $\text{R}$  es frecuentemente  $\text{CCl}_3$ ). Nótese que la cisteína tiene dos grupos que pueden reaccionar bajo estas condiciones en medio básico fuerte, pero empleando una base débil puede dirigirse la reacción hacia la formación del tioéster.



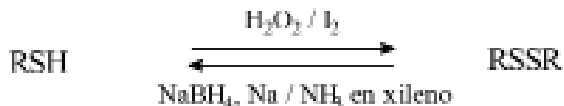


b) *Tiocarbamatos* ( $\text{RSCO.NHEt}$ )

Se preparan con isocianato de etilo a pH ácido (1-6) y se destruyen con NaOH.

### 5.14.4. Disulfuros

Un tiol puede ser oxidado con oxígeno, con peróxido de hidrógeno o con yodo, al disulfuro simétrico, el cual se descompone con agentes reductores  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Na/NH}_3$ , etc. Los rendimientos son en general bajos.



Muchas otras reacciones de protección y desprotección están disponibles en la literatura y debe considerarse cada caso particular a la hora de hacer la selección del uso de un determinado grupo protector.

### REFERENCIAS

1. P.B. Woodward, M.P. Cava, D.W. Ollis, A. Hunger, H.U. Daemiker y K. Schanker, *Tetrahedron*, **19**, 247, 1963.
2. T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2ª ed., John Wiley and Sons, 1991.
3. T.C. Owen y C. Wilbrahan, *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 3365, 1969.
4. V.G. Mairanovsky, *Angew. Chem, Intl. Ed. Engl.*, **15**, 218 1976.

5. a) V.N.R. Pillai, *Synthesis*, **1**, 1980; b) P.G. Sammes; *Quart. Rev. Chem. Soc.*, **24**(1), 37, 1970; c) V. Zehavi, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **46**, 179, 1988.
6. a) H.A. Schmidt, *Aldrichimica. Acta*, **14**, 31, 1981; b) M.E. Jung y M.A. Lyster, *J. Org. Chem.*, **42**, 3761, 1977.
7. H. Niwa; T. Hida; K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4239, 1981.
8. S. Hannesian; Y. Guidon, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2305, 1980.
9. Y. Oikawa, T. Tamaka y O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3647, 1986.
10. B.M. Trost; J.Y.L. Chung; *J. Amer. Chem. Soc.*, **107**, 4586, 1985.
11. K.F. Bernady, M.B. Floyd, J.F. Poletto y M.J. Weiss, *J. Org. Chem.*, **44**, 1483, 1979.
12. a) E.J. Corey, y B.B. Zinder, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 2549, 1972; b) H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frik, A. Gotz, H.H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K.Krägeloh, T. Oesterle, W. Steppan, W. West y G. Simchen, *Synthesis*, **1**, 1982.
13. J.Y. Wong y C.C. Leznoff, *Canad. J. Chem.*, **51**, 2452, 1973.
14. K. Tsuji; Y. Terao; K. Achiwa; *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6189, 1989.
15. a) J.W. Coe y W.R. Roush, *J. Org. Chem.*, **54**, 915, 1989; b) D.M. Clode, *Chem. Rev.*, **79**, 491, 1979.
16. S. Hanessian y Y. Roy, *Canad. J. Chem.*, **63**, 163, 1985.
17. A.R. MacKenzie, C.J. Moody y W. Ress, *Tetrahedron*, **42**, 3259, 1986.
18. A.J. Showler y P.A. Darley, *Chem. Rev.*, 427, 1967.
19. a) E. Haslam, *Tetrahedron*, **36**, 2409, 1980; b) E. Haslam, *Chem and Ind.* (London), 610, 1979; c) P. Hodge, *Chem. Ind.* (London), 624, 1979.
20. a) L.A. Carpino; *Acc. Chem. Res.*, **20**, 401, 1987; b) L.A. Carpino, D. Sadat-Aalae y M. Beyermann, *J. Org. Chem.*, **55**, 1673, 1990.
21. J.W. Barton "Protection of N-H Bonds y NR<sub>3</sub>," en *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W. McOmie (Ed.) Plenum Press, 45-56, 1973.
22. J.O. Thomas; *Tetrahedron Lett.*, 335, 1967.

23. R.M. Scribner, *Tetrahedron Lett.*, 3853, 1976.
24. K.M. Nicholos y R. Pettit, *Tetrahedron Lett.*, 3475 1971.
25. H. Brinkmann y C. Richardt, *Tetrahedron Lett.*, 5221,1972,).
26. F.E. King; J.W. Clark-Lewis; G.R. Smith; R. Wade, *J. Chem. Soc.*, 2264, 1959.

## CAPÍTULO 6

# LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA

### 6.1. Introducción

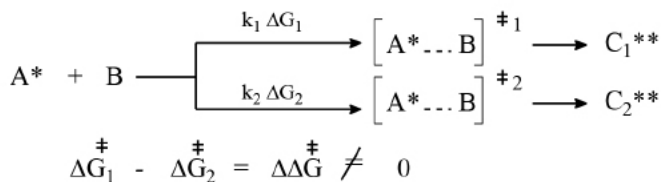
Los sistemas biológicos reaccionan de manera diferente frente a los dos enantiómeros de un mismo compuesto y ello ha motivado el interés en la preparación de compuestos enantioméricamente puros, es decir compuestos *homoquirales*. La demanda surge principalmente de la industria farmacéutica y, en menor escala, la de componentes electrónicos y la de polímeros. Hay tres vías para lograr compuestos no racémicos: la resolución de racematos, la interconversión de grupos funcionales en sustratos precursores análogos y la síntesis asimétrica. En comparación con los esfuerzos tremendos dedicados a introducir o transponer grupos funcionales, a la síntesis estereoselectiva y a la construcción de moléculas complejas, la síntesis asimétrica todavía está en vías de desarrollo.

Hasta mediado de los años 70 las síntesis asimétricas con excesos enantioméricos mayores del 90 % eran muy escasas. Es reciente el incremento considerable de procesos simétricos citados en la literatura junto con el desarrollo de los métodos cromatográficos analíticos y preparativos para la separación de enantiómeros y de las técnicas de RMN, para evaluar la pureza enantiomérica de un producto.

La razón más importante de la demora en el desarrollo de las síntesis asimétricas es la falta de conocimiento para el control de la geometría del estado de transición.

Supongamos que una molécula quiral reacciona con un reactivo aquiral. Ello conduce a un proceso competitivo en el cual se forman dos estados de transición diastereoisoméricos, cada uno de los cuales conducirá a dos compuestos nuevos quirales, cuya proporción dependerá de la velocidad con que se genera cada estado de transición. Así, si las constantes de velocidad son similares, el producto resultante será una mezcla racémica o tendrá sólo un ligero exceso enantiomérico. El mismo criterio se aplica si el sustrato es aquiral y el reactivo quiral o cuando ambos son quirales.

Todo proceso competitivo depende de la diferencia de energía libre,  $\Delta\Delta G^\ddagger$ , de los dos estados de transición y esta diferencia es la responsable de la relación enantiomérica de los productos. Para que una síntesis asimétrica sea efectiva se requiere un  $\Delta\Delta G^\ddagger$  de unas 2-3 kcal/mol y ello se correlaciona con un exceso enantiomérico de orden del 80 %.



Por supuesto que, otros factores como alto rendimiento de los compuestos  $\text{C}_1^{**}$  y  $\text{C}_2^{**}$ , accesibilidad y facilidad de reciclaje del reactivo quiral, también son importantes, para establecer la efectividad de la síntesis.

El *exceso enantiomérico* (*ee*) se calcula como la diferencia entre los porcentajes de cada enantiómero. Así un producto que contiene el 75 % de un enantiómero y el 25 % del otro tendrá un exceso enantiomérico del 50 %, o lo que es lo mismo:

$$\% ee = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 \quad (R \text{ y } S \text{ representan los dos enantiómeros})$$



Generalmente, lo que se mide es la *pureza óptica* del producto, la cual se calcula a partir de la rotación específica de la mezcla resultante, y la rotación conocida de uno de los enantiómeros puro:

$$\% \text{ pureza óptica del enantiómero } S = \frac{[\alpha] \text{ de la mezcla}}{[\alpha] \text{ del enantiómero } [S] \text{ puro}} \times 100$$

Aunque este método se puede emplear como indicativo, no es confiable para determinar la proporción exacta de los enantiómeros. En su lugar es apropiada la técnica de RMN usando reactivos de desplazamiento quirales (por ej.: reactivos no racémicos de europio)<sup>1</sup>.

En resumen, una *síntesis asimétrica* es una transformación de una unidad aquiral del sustrato a una quiral del producto en un proceso en el cual los posibles estereoisómeros se obtienen en cantidades diferentes. Una *síntesis doblemente asimétrica* se define como aquella donde ambos reactivos son quirales. La *síntesis asimétrica absoluta* se refiere al uso de influencias físicas externas para producir un exceso enantiomérico en una reacción química proquiral, que de no existir tales factores externos, sólo se lograrían productos racémicos. Se han propuesto varios factores externos como inductores de la *síntesis asimétrica*: radiación circulante polarizada, campos eléctricos y magnéticos, rotación, gravedad en el recipiente de reacción y otros; sin embargo, todos están muy lejos de ser probados.

El objetivo de las *síntesis asimétricas* no es sólo preparar compuestos ópticamente activos, sino alcanzar una alta diastereoselectividad, por lo cual la diastereoselección en una *síntesis doblemente asimétrica* debe ser al menos un orden de magnitud superior a la que se obtiene cuando uno solo de los reactantes es quiral. (Ver más adelante, Regla de la Multiplicidad).

Existen básicamente dos modalidades para sintetizar productos ópticamente activos:

1. Utilización de reactivos quirales (sustrato quiral o reactivo quiral o ambos).
2. Utilización de auxiliares quirales.

El primero es el método más general y es difícilmente separable del segundo en el caso de que el auxiliar quiral se una covalentemente a uno de los reactantes convirtiéndolo en reactivo quiral; es decir, el auxiliar quiral dirige la formación del un nuevo centro quiral hacia una configuración determinada. Durante la reacción de elaboración del nuevo centro quiral, el auxiliar quiral puede estar unido temporalmente o permanentemente lo que origina en el primer caso, la intervención del auxiliar como catalizador (agente quiral externo) y en el segundo una reacción estequiométrica.

Sería imposible recorrer todo el espectro de materiales quirales disponibles, no sólo las moléculas (o iones), cuya quiralidad es transferida intacta a la molécula final; es decir aquellos que corresponden a materiales de partida de una secuencia sintética, sino también a las sustancias usadas en el control estereoquímico de una reacción. En estas últimas se encuentran reactivos quirales, auxiliares quirales, catalizadores, adsorbentes, solventes, soporte para polímeros, agentes de resolución racémica y reactivos quirales para ensayos espectroscópicos.

Hasta hace poco la fuente principal de materiales quirales eran sustancias naturales, pero hoy día se han desarrollado un gran número de ellos y son, en general, productos comerciales. Por ejemplo, la compañía Aldrich ofrece una amplia variedad de sustancias ópticamente activas para varias aplicaciones.

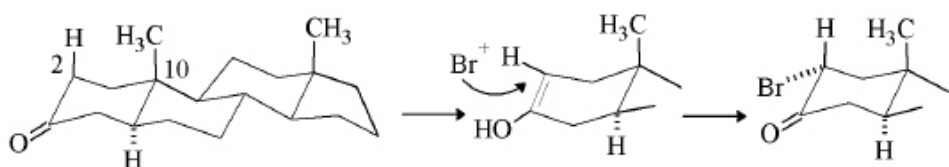
Los compuestos ópticamente activos pueden ser agrupados en dos grandes categorías: productos naturales y productos sintéticos. Entre los primeros se encuentran moléculas con nitrógeno: alcaloides (estricnina, colchicina, efedrina, quinina, etc.), aminoácidos (cisteína, ácido glutámico, valina, serina, etc.) y compuestos no nitrogenados: azúcares, incluyendo aminoazúcares (galactosa, manosa, glucosa, glucosamina), polioles (manitol, inositoles), terpenos (alcanfor, borneol, canfeno, pinenos, carvona, mentol, citronelol), hidroxiácidos (tartárico, mandélico). Entre los segundos se ubican aminas primarias y secundarias, alcoholes, compuestos corona, ligandos quirales, compuestos heterocíclicos, organometálicos, etc.

En todo caso, una reacción “asimétrica” (un paso en una secuencia de síntesis asimétrica) se basa en la formación de un centro o grupo (carbonos u otro átomo) quiral a partir de uno proquiral, resultado de una *inducción asimétrica*, lo cual implica bien sea la sustitución de un átomo enantiotópico (o diasterotópico), por ejemplo, la sustitución de un átomo de cloro por bromo u otro grupo en el 1,1-dicloroetano; o bien la transformación de un carbono  $sp^2$  a uno  $sp^3$  (o lo equivalente para otros átomos diferentes al carbono), mediante la formación de un nuevo enlace por ataque del reactivo preferentemente sobre una cara enantiotópica (o diasterotópica) del sustrato, como por ejemplo en la reducción de cetonas u olefinas proquirales. Ello significa que debe haber una *selectividad diasterofacial*.

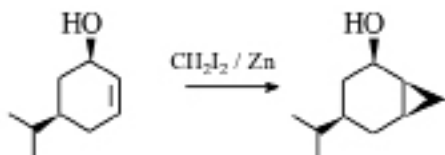
## 6.2. Inducción asimétrica

A menudo las moléculas con varios centros quirales se construyen a partir de moléculas aquirales a las cuales se añade consecutivamente unidades que generan los centros quirales, cuya estereoquímica está inducida por aquella de los centros quirales precedentes y ello se conoce como *síntesis estereoespecífica por inducción*.

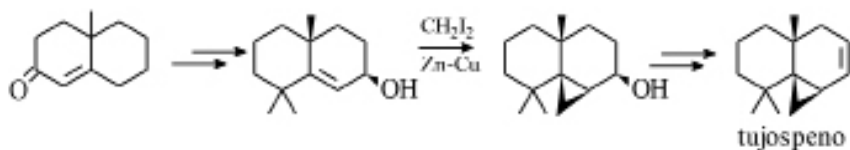
La inducción asimétrica puede ser el resultado de factores estéricos, de factores polares o de ambos. La regla de Felkin ilustra la inducción por efectos estéricos. Tales factores no necesariamente operan sólo en carbonos vecinos. Por ejemplo, la bromación del carbono 2 en 3-oxoesteroides ocurre selectivamente con la orientación alfa, lo cual es resultado del acercamiento ecuatorial del bromo al enol, menos impedido, mientras que la aproximación axial encuentra el obstáculo del metilo angular en C-10.



La reacción de Simmons-Smith (formación de un ciclopropano por adición de un carbeno a una olefina) está sujeta a control electrónico. Un grupo OH cercano al doble enlace “fijará” el reactivo ( $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn}$ ) por el mismo lado y como consecuencia, el ciclopropano tendrá la orientación del OH.

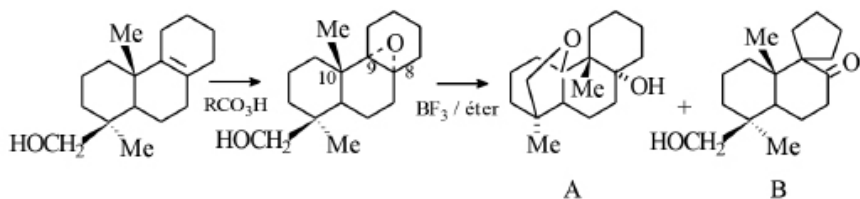


Esta táctica fue empleada en la síntesis del tujospeno en la cual, aunque el rendimiento del producto es sólo de un 25 %, el otro diastereoisómero no se obtuvo.



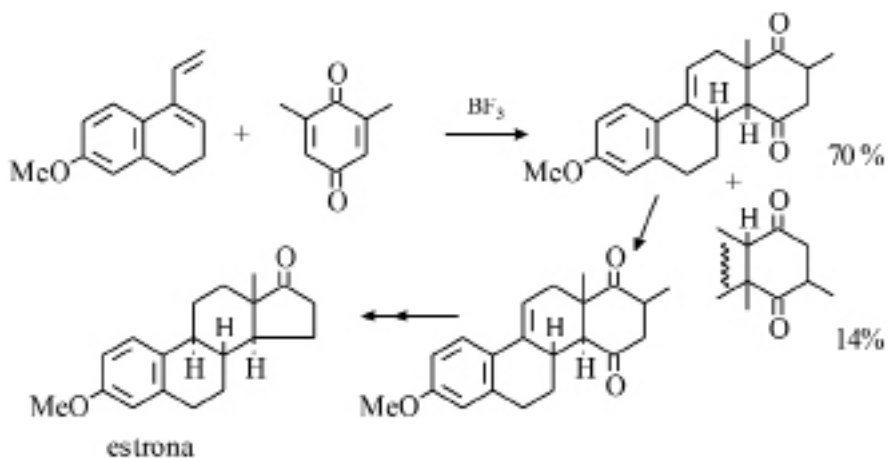
Este tipo de control en la reacción de Simmons-Smith funciona bien si el OH está en un anillo de hasta 7 miembros (90 % para el caso de 2-cicloheptenol). Para anillos superiores la relación se invierte (99,5 % del estereoisómero de ataque *anti* en el caso de ciclooctenol), lo cual es atribuido a la mayor flexibilidad del anillo y de ahí que la quelación es menos importante y el acceso del reactivo será por la cara menos impedida.

Otro tipo de inducción asimétrica viene controlada por un *ciclo transitorio* como ocurre en algunos reordenamientos moleculares. Recordar que, en general, el grupo que migra lo hace por la misma cara de la molécula en la cual él está orientado y ello fija la estereoquímica del término de la migración. La formación de ciclos transitorios (como intermediarios o como productos intermedios de una síntesis) es utilizada para fijar la estereoquímica en dos centros de la molécula. Así, en la apertura de un anillo epoxídico generará, por reducción o por ataque de un nucleófilo, un grupo OH que preserva la estereoquímica del epóxido en uno de los carbonos. Si las condiciones experimentales son tales que permiten la apertura concertada del epóxido, al mismo tiempo se fija la quiralidad del carbono vecino al carbinol, el cual tendrá estereoquímica opuesta (adición *trans*). Por ejemplo, en la formación del compuesto A, a partir de la olefina se usa como ciclo temporal un epóxido entre C-8 y C-9, el cual determina la estereoquímica de los carbonos 8, 9 y 10 en el éter de cinco miembros. En la formación del producto secundario: la espirocetona B, la reacción pierde selectividad.

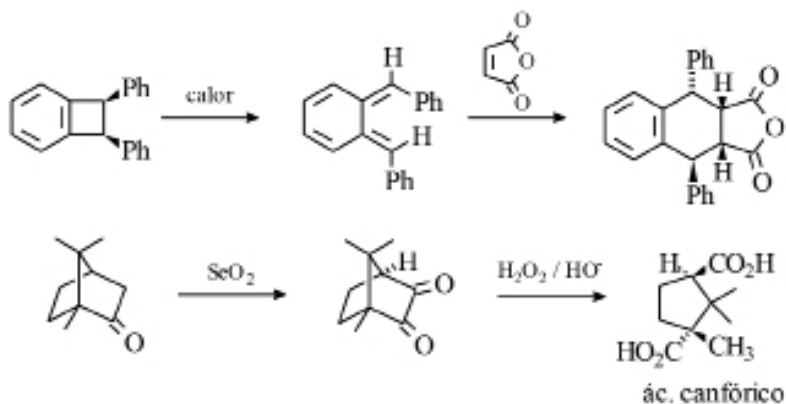


Para fijar la estereoquímica de dos carbonos consecutivos es posible entonces, acceder a ciclos transitorios que se producen por el ataque simultáneo del reactivo sobre ambos carbonos. Por ejemplo, es conocida la formación de dioles *cis* a partir de olefinas que procede a través de un estado de transición cíclico, cuando se hace reaccionar el alqueno con  $\text{KMnO}_4$  o  $\text{OsO}_4$ .

Otros ejemplos son las reacciones de Diels-Alder, entre ellas se encuentra la clásica preparación de estrógenos que emplea la 1,6-dimetilbenzoquinona como dienófilo. La reacción (una *cis* adición) produce la D-homo dicetona, necesaria para la transformación a la estrona, con rendimiento del 70 % si se cataliza la reacción con  $\text{BF}_3$ . La epimerización del C-14 inducida por el grupo carbonilo en C-15, producirá la fusión C/D *trans* característica de estos compuestos<sup>2</sup>.



Los precursores bicíclicos son particularmente útiles para lograr ciertos estereoisómeros en compuestos monocíclicos o de cadena abierta. Por ejemplo, el ácido canfórico con la estereoquímica indicada se obtiene por oxidación del alcanfor y las tetralinas sustituidas que se obtienen estereoespecíficamente a partir de benzociclobutanos<sup>3</sup>, según se ilustra.



También los ciclos transitorios se emplean como elemento de control de la estereoquímica de la reacción en otros centros no pertenecientes al ciclo. Este es el caso de algunos auxiliares quirales y de catálisis asimétrica (ver más adelante).

No hay que olvidar que las condiciones de reacción pueden inducir a procesos estereoespecíficos, tal como una sustitución bimolecular en un centro quiral. Así, la solvólisis de ésteres ópticamente activos en medio alcalino (condiciones S<sub>N</sub>2) origina compuestos con inversión de la configuración en el carbono bajo ataque, mientras que la solvólisis en medio ácido (condiciones S<sub>N</sub>1) produce la racemización del mismo.

Asimismo, es frecuente contar con control conformacional en sustratos cíclicos de seis miembros. Ello implica que la población del conformero más estable dirige el ataque del reactivo siempre que las condiciones impliquen control cinético de la reacción, como en el caso de la bromación de cetonas esteroideas mencionadas arriba.

### 6.3. Selectividad diasterofacial

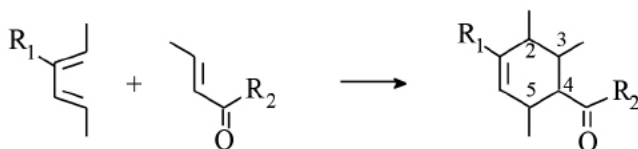
En una reacción donde un carbono sp<sup>2</sup> se transforma en sp<sup>3</sup>, el reactivo puede atacar por cualquiera de las dos caras del plano que





### 6.3.1. Reacciones de Diels-Alder

Si ambos reactantes, dieno y dienófilo son asimétricos, como en el caso que se ilustra, puede hipotéticamente generarse  $2^4 = 16$  diastereoisómeros con diferentes combinaciones de la quiralidad en los carbonos 2, 3, 4 y 5 (sin considerar la quiralidad de  $R_1$  o  $R_2$ , que no se altera en la reacción).



Los factores que gobiernan el curso estereoquímico son:

1. La adición es *cis*, lo que impone la estereoquímica *cis* de los sustituyentes en C-2 y C-5, la orientación de los sustituyentes en el dienófilo fija la geometría de C-3 y C-4 (en este caso los sustituyentes son *trans*).
2. La adición es *endo*, lo que implica que los sustituyentes en C-2 y C-5 son *exo*.
3. La selectividad diasterofacial del dieno y del dienófilo quirales, la cual está relacionada a la orientación relativa que adoptan en el estado de transición, y significa quimio y regioselectividad.

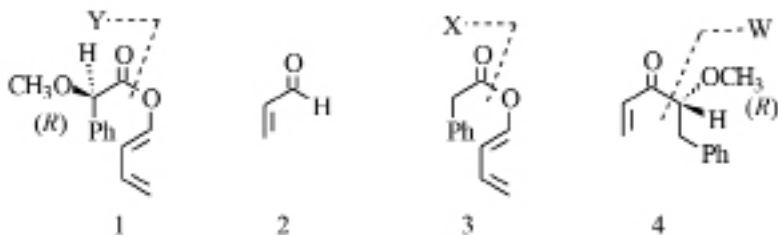
Los dos primeros factores son taxativos, si la adición es completamente concertada.

Si en una reacción un reactivo es quiral y el otro aquiral, la SD viene impuesta por el reactivo quiral en el sentido de lograr la menor interacción en el estado de transición. Si ambos reactivos son quirales, ambos influyen el modo de aproximación de las especies reaccionantes. Si el efecto va en la misma dirección; es decir, en el estado de transición la aproximación de los reactantes es tal que los

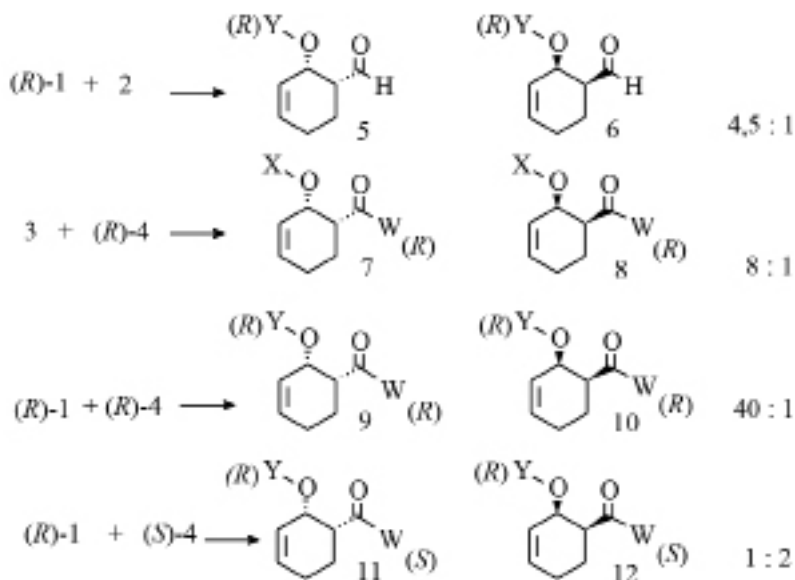
centros quirales se ubican de manera de favorecer la formación de un diastereoisómero particular más de lo esperado, cuando se compara con la SD de la reacción independiente de cada reactivo quiral con una contraparte aquiral, se dice que los reactantes forman un *par acoplado*<sup>4</sup>. Si por el contrario, la selectividad diasterofacial de cada reactivo quiral con una contraparte aquiral es mayor que la encontrada para la reacción con ambos reactivos quirales (los centros quirales se ubican de tal manera que sus efectos se contraponen) se dice que el *par está desacoplado*.

La reacción del dieno **1** con la acroleína **2** (figura siguiente) produce dos diastereoisómeros cuya proporción depende de la estereoquímica de **1**. Por ejemplo, aquel con configuración *R* origina **5** y **6** en relación 1:4,5; respectivamente. Por su parte un dieno aquiral como **3** ( $\alpha$ -fenilacetato de 1,3-butadienol) y un dienófilo quiral **4** origina una relación 8:1 de los diastereoisómeros **7** y **8**, respectivamente.

Ahora, si combinados ambos reactivos quirales *R*-**1** y *R*-**4**, la relación de productos **9** y **10** es 40:1, respectivamente, mejor que lo esperado si sumamos las SD independientes de **1** y **4**, mientras que la combinación *R*-**1** y *S*-**4** produce **11** y **12**, en relación 4,5:8 (aprox. 1:2), menor de la esperada de la suma de sus SD independientes y además va en sentido contrario. El primero es un par acoplado y el segundo uno desacoplado.



Esto tiene cierto carácter predictivo, pero no se trata de un número fijo, ya que depende de la elección del modelo aquiral. Se calcula que en pares acoplados, la SD es del orden del valor resultante



de multiplicar las SD de cada reactivo quiral, mientras que el valor en un par desacoplado es próximo al que se obtiene al dividir las SD. Para las reacciones anteriores tenemos:  $4,5 \times 8 = 36$  (aprox. 40:1) y  $4,5/8 = 0,6$  (aprox 1:2). Esto se conoce como *Regla de la Multiplicidad: El grado de inducción asimétrica medida como selectividad diasterofacial es aproximadamente igual al producto de las SD de cada reactante frente a una molécula aquiral para un par acoplado y es igual a la división de las SD para un par desacoplado.*

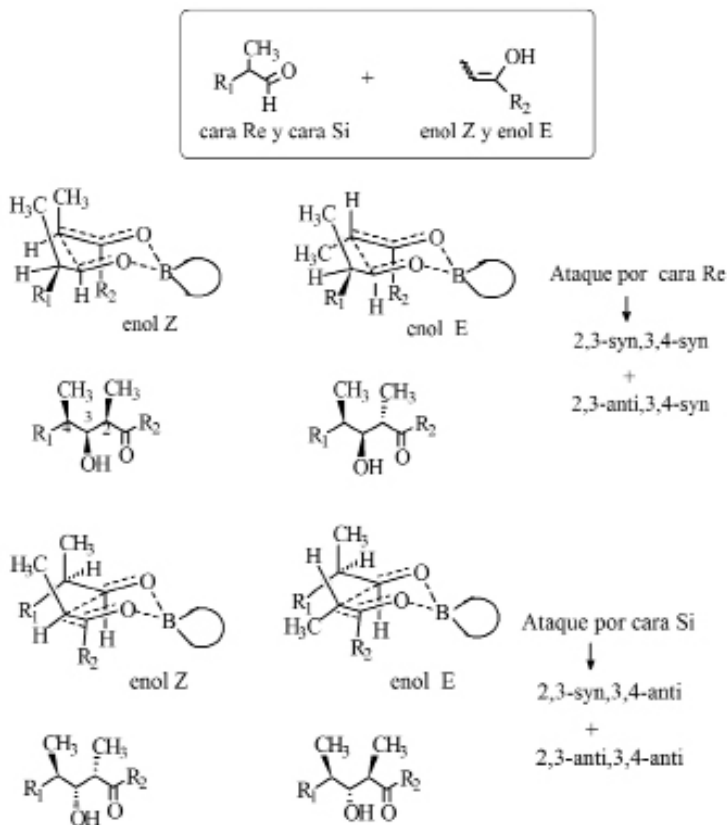
La relación es válida si reaccionan pares de reactantes homocirales, pero no lo es si son racematos.

Esta situación permite desarrollar estrategias para el control estérico. Supongamos que queremos sintetizar un compuesto con un determinada quiralidad. Partimos de un sustrato quiral con el grupo que va a transformarse A, lo hacemos reaccionar con un reactivo quiral B (auxiliar quiral), que se selecciona de modo que tenga un alto valor de SD, luego de la transformación deseada, se elimina el

auxiliar quiral. Durante el proceso la integridad de los centros quirales no debe alterarse y para lograr una alta SD es necesario utilizar pares acoplados de A y B.

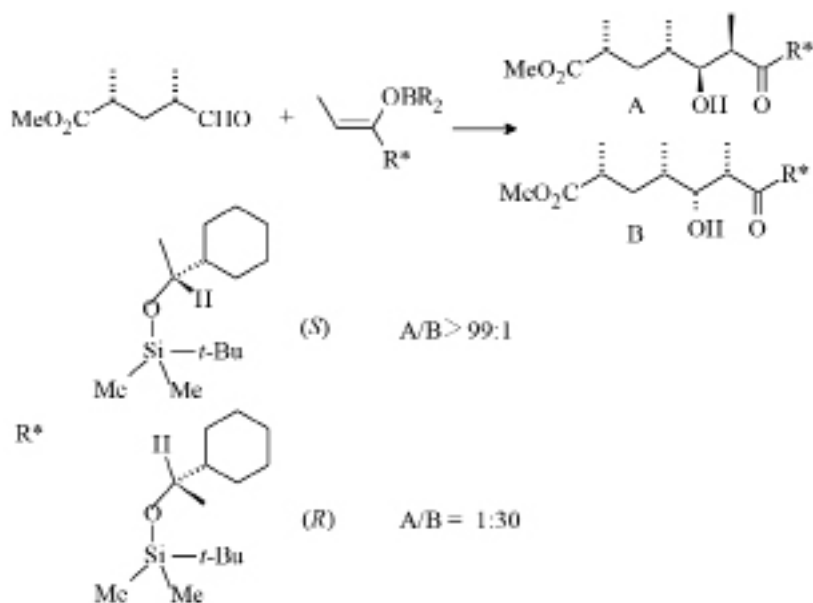
### 6.3.2. Condensaciones aldólicas

En las condensaciones aldólicas se crean dos nuevos centros quirales, por lo cual es posible formar 4 diastereoisómeros, dos por el ataque a la cara *Re* y dos por ataque en la cara *Si*. Los elementos de control son: *i*) la geometría del enolato, *ii*) La dirección de la aproximación del enolato.

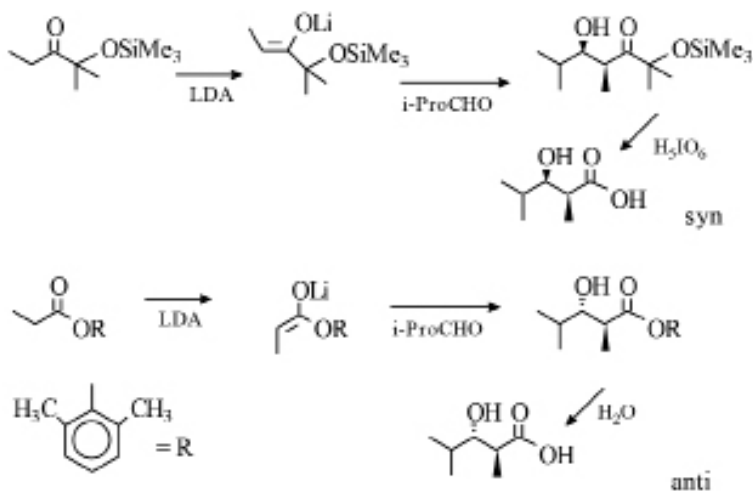


La geometría del enolato domina la estereoquímica de los carbonos 2 y 3 en el producto y la dirección de aproximación determina la configuración de C-3 y, por tanto, prevé la estereoquímica relativa de los carbonos 3 y 4.

Para fijar el enol se recurre a la formación de enol-éteres, generalmente de trimetilsililo, o a complejos con ácidos Lewis, como los de boro. En este caso el metal a su vez, sirve de “ancla” para el estado de transición. Con el desarrollo de enolatos quirales se logra  $SD \approx 100:1$ . Si examinamos la reacción de un aldehído quiral con un enolato quiral como los indicados en la siguiente figura, encontramos que la relación de los productos depende de la quiralidad del sustituyente  $R^*$ , la cual no cambia durante la reacción. El rendimiento relativo de A y B si se usa el  $R^*$  de configuración *S* es mayor que 99:1, mientras que si la configuración de  $R^*$  es *R*, la relación se invierte (1:30). Ello representa un ejemplo de pares acoplados y pares desacoplados, respectivamente<sup>4</sup>.



Nótese que los enolatos *Z* dan aldoles *syn* y los *E* producen los aldoles *anti*, siempre que el grupo unido al carbono que lleva el oxígeno enólico sea abultado. Esta reacción se ha empleado para sintetizar *syn* y *anti* β-hidroxiácidos como los de la figura a continuación y se encuentra que, en general, las cetonas originan enoles *Z*, mientras que los ésteres dan enoles *E*, preferentemente. En las figuras que siguen se ilustran las condensaciones de los enoles con *i*-propilaldehído.

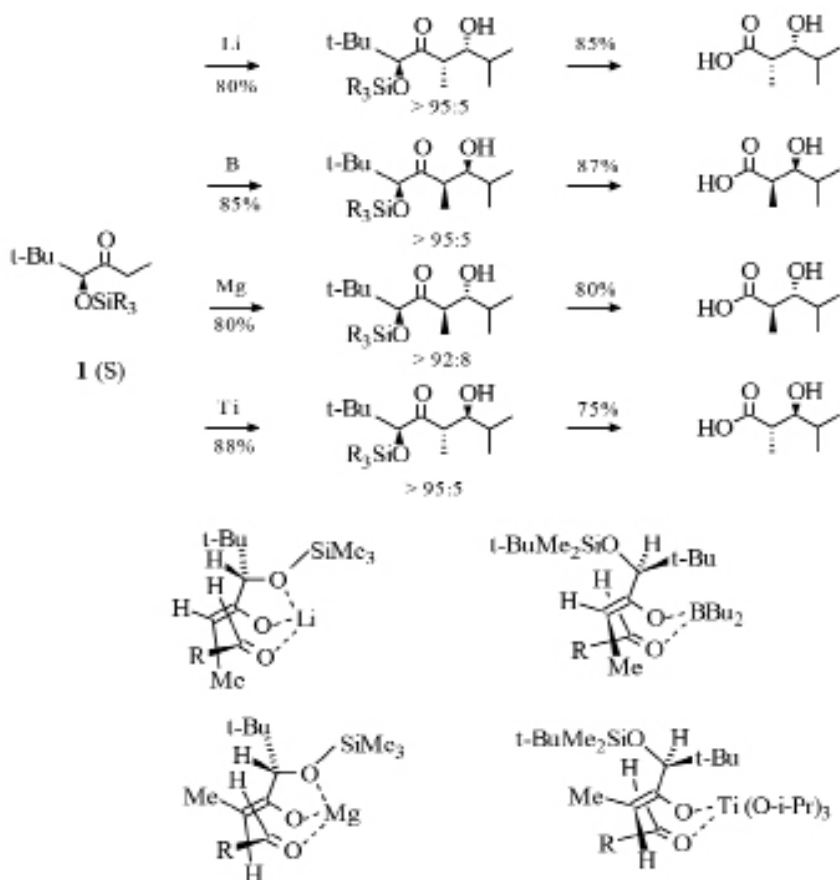


En las aldolizaciones promovidas por ácidos Lewis, la proporción de productos con quiralidades específicas viene determinada por la naturaleza del metal acomplejante. Así, en la reacción de formación del ácido 3-hidroxi-2,4-dimetilpentanoico, es posible alcanzar los cuatro disteroisómeros a partir de la cetona 1 con configuración *S*.

Cuando la reacción es catalizada por litio (LDA) o por boro (BBu<sub>2</sub>OTf) se induce el enol *Z*, lo que origina productos *syn*. Sin embargo, los productos principales (ambos *syn*), que están en relación aproximada 95:1, son enantiómeros entre sí. Esto obedece a que en los estados de transición correspondientes hay coordinación del Li con tres átomos de oxígeno, mientras que el boro no forma tal quela-

to y en su lugar prevalece la orientación opuesta de los sustituyentes en el enol y en el éster borano.

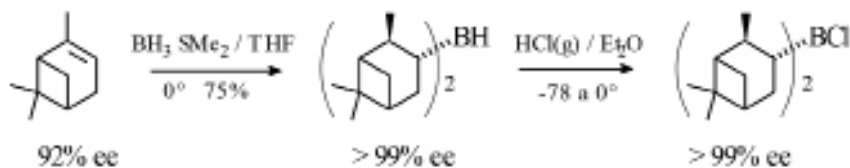
De manera similar, el titanio  $[(i\text{-PrO})_3\text{TiCl}]$  se comporta como el boro y el magnesio (bromuro de 2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidin-magnesio) lo hace como el litio, pero a diferencias de los anteriores, Ti y Mg inducen la formación preferente del enol *E*, por lo que los productos *anti* son enantioméricos entre sí<sup>5</sup>.



## 6.4. Reacciones controladas por reactivos quirales

Los primeros intentos de síntesis asimétricas se basaron en la utilización de reactivos quirales. De éstas hay una infinidad de ejemplos con mayor o menor éxito, en los cuales se emplean sustrato y/o reactivos quirales. Tomemos una reacción sencilla: la reducción de cetonas proquirales, la cual ha recibido gran atención, ya que los alcoholes secundarios ópticamente activos son componentes de muchos compuestos que ocurren en la naturaleza, compuestos biológicamente activos y además están presentes en materiales como cristales líquidos y polímeros. Representan intermediarios claves en muchas síntesis.

La reducción de acetofenona con  $\text{LiAlH}_4$  produce 1-feniletanol racémico, pero si el agente reductor es un reactivo quiral por ejemplo, di-isopinocanfeilborano el alcohol resultante presentará un *ee* que dependerá de la quiralidad del grupo isopinocanfeilo unido al boro. La estereoselección se hace mayor si se usa el reactivo de Brown (cloruro de di-isopinocanfeilcloroborano = DIP-Cl). Este reactivo se prepara de acuerdo a la secuencia ilustrada y se usa estequiométricamente, lo cual puede interpretarse como si se tratara de un auxiliar quiral ( $\alpha$ -pineno) permanente. (Ver próxima sección).

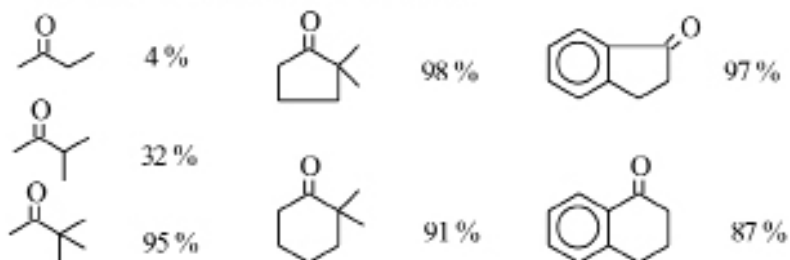


Este reactivo se usa a bajas temperaturas ( $-25^\circ$ ), es eficiente en solventes apróticos polares y no polares (THF, pentano). El exceso enantiomérico en alcohol *S* es superior al 90 %, cuando se usa el (-)-DIP-Cl con las cetonas indicadas a continuación, mientras que el alcohol *R* se produce si se usa el (+)-DIP-Cl. Como es de esperarse, el *ee* disminuye al aumentar la temperatura (por ejemplo para acetofe-

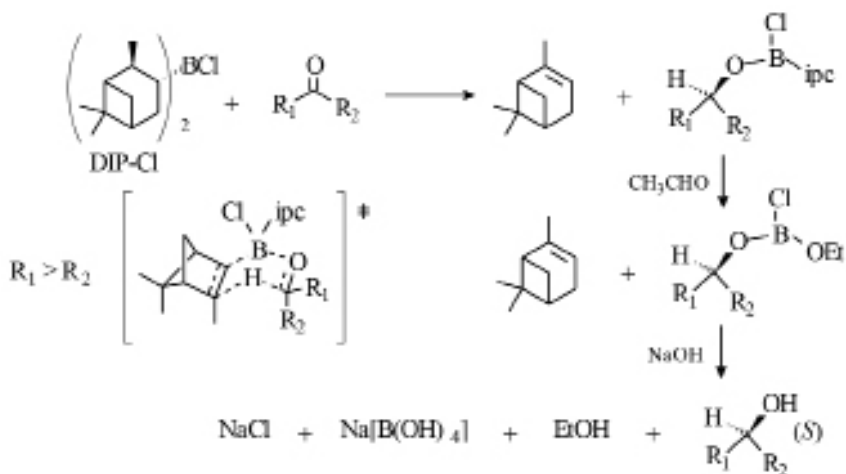


nona el *ee* es 97,4 % a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pero baja al 95 % a  $0^{\circ}\text{C}$ ). Con cetonas impedidas y cetonas cíclicas aumenta la SD:

Exceso enantiomérico en el alcohol S.

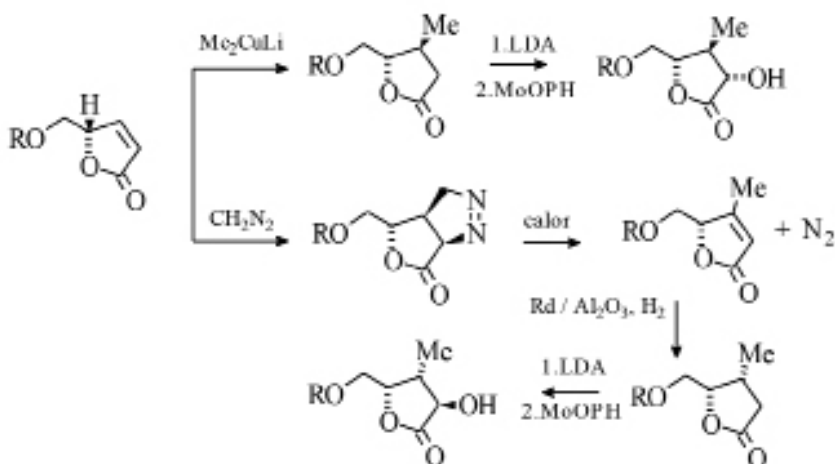


La reacción procede a través de un estado de transición de seis miembros donde el grupo pequeño de la cetona está en posición *syn* facial con el metilo del resto del  $\alpha$ -pineno. Este estado de transición explica la formación del isómero S del alcohol correspondiente si se emplea (-)-DIP-Cl.



En la reacción se regenera (-)- $\alpha$ -pineno y el alcohol se obtiene por hidrólisis del éster cloroboronato, ver figura. El  $\alpha$ -pineno puede ser recuperado y reusado. El DIP-Cl también se emplea para promover enolizaciones, apertura enantioselectiva de epóxidos *meso* y otras reacciones<sup>6</sup>.

Se ha mencionado que en los sistemas cíclicos el control de la estereoquímica en una determinada reacción es más directo. Un ejemplo de ello es la generación de unidades quirales y alternadas de sustitución C-1OH—C-2Me. El sustrato ideal para tales reacciones es un butenólido. En estas estructuras la *manipulación química* (selección de reactivos y condiciones) origina los compuestos con la estereoquímica deseada, según se ilustra<sup>7</sup>.

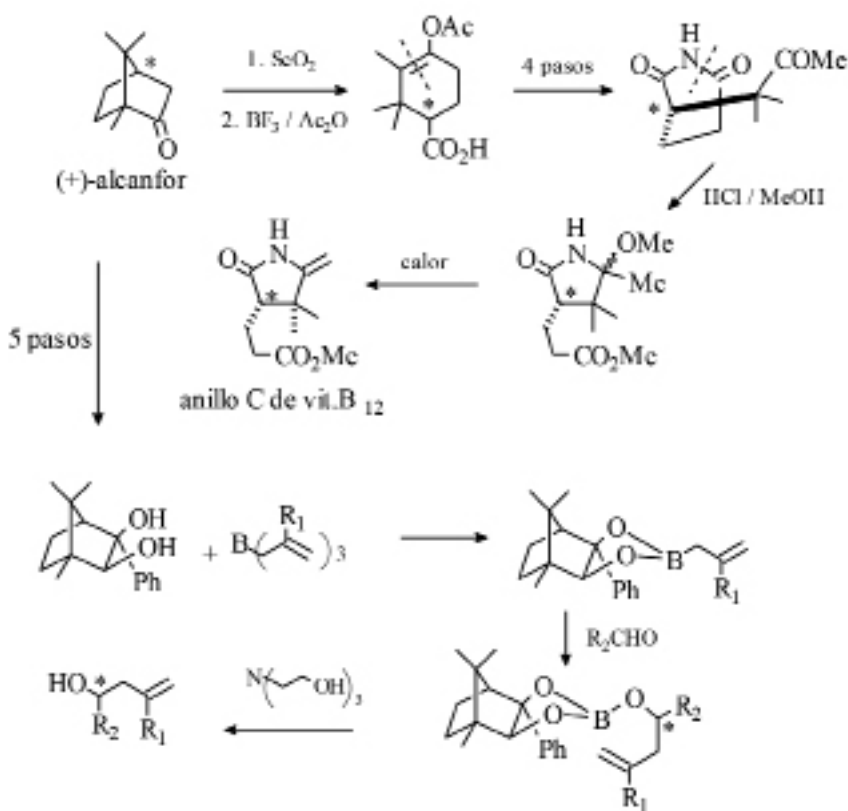


## 6.5. Reacciones controladas por un auxiliar quiral

Un mismo compuesto quiral puede actuar como sustrato o como reactivo quiral. Por ejemplo, el (+)-alcanfor es utilizado como sustrato quiral en la síntesis del ácido canfórico (ver Sección 6.2) y en la del anillo C de la vitamina B-12 y como reactivo auxiliar quiral (a través de la formación de un complejo de boro) en la alquilación de aldehídos<sup>8</sup>.

Un auxiliar quiral es un reactivo quiral que al unirse a un reactante origina un fragmento quiral, cuya función es dirigir la estereoquímica del estado de transición del cambio deseado y, por ende,

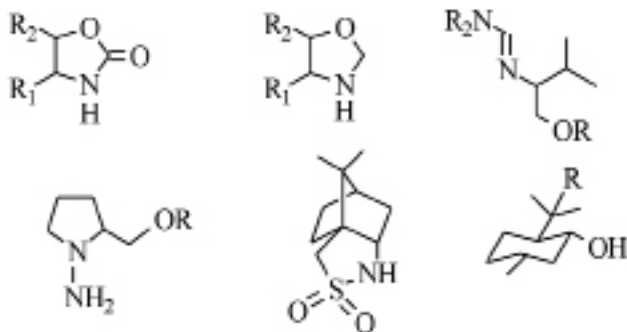
la de los productos, sin que se altere la quiralidad propia del fragmento. Luego, el auxiliar puede ser eliminado sin alterar los centros estereogénicos formados, y así se recupera el auxiliar quiral para ser usado de nuevo.



En cierta forma los auxiliares quirales tienen semejanza a los grupos protectores: se unen a una molécula de sustrato (o de reactivo), deben ser estables bajo las condiciones de reacción y deben poder eliminarse fácilmente una vez concluida la síntesis; pero a diferencia de los grupos protectores, los cuales juegan un papel pasivo en la reacción, los auxiliares quirales deben provocar un medio quiral, modificando la estructura molecular del sustrato al bloquear una parte (o una cara) del mismo hacia la reacción que conducirá

a la creación del nuevo centro quiral. Para ser eficientes los auxiliares deben incorporarse con alto rendimiento, deben ser accesibles en alta pureza óptica y a bajo costo. Los auxiliares quirales más comunes son derivados de aminoácidos o de terpenos. La disponibilidad de estas sustancias naturales en ambas formas enantioméricas los hace materiales iniciales ideales. Si el sustrato y el auxiliar quiral son asimétricos crearán una doble inducción, pero ésta puede no ser aprovechable, si se trata de pares no acoplados; es decir, el auxiliar no debe impedir una transformación en el sitio deseado, sino que debe promoverla (pares acoplados).

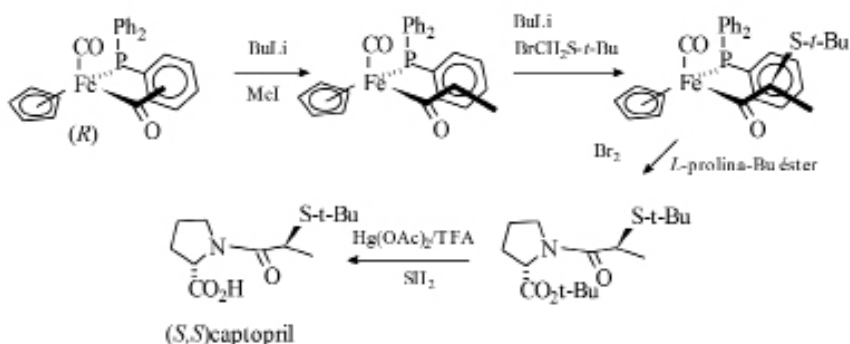
Las estructuras más usadas son oxazolidinas, oxazolidinonas, hidrazinas, alcoholes secundarios, sulfonamidas (indicadas en la figura), que se enlazan covalentemente con el sustrato. Además hay una serie de compuestos organometálicos, que día a día cobran más importancia, actuando como auxiliares quirales.



Por ejemplo, el auxiliar de hierro  $(C_5H_5)FeCO(PPh_3)$  que controla la estereoquímica de reacciones asociadas con el grupo carbonilo, forma un complejo de acetilo  $[(C_5H_5)FeCO(PPh_3)COMe]$ , el cual tiene estructura octaédrica y puede existir como enantiómero *S* o *R*. La conformación más estable es aquella donde los oxígenos del acetilo y del CO unido al átomo de hierro se disponen *anti* y un fenilo de la trifenilfosfina paralelo al plano del ligando acetilo. Este comple-

jo interviene en reacciones de alquilación alfa al grupo carbonilo y la configuración del compuesto resultante depende de la quiralidad *R* o *S* del complejo.

De esta manera, es posible seleccionar la orientación del grupo *t*-butil-*S* en la síntesis del antihipertensivo (*S,S*)-captopril utilizando el complejo de hierro *R* o de su epímero *R,S*-epi-captopril, si el complejo tiene configuración  $S^9$ .



Como extensión, este reactivo puede usarse en condensaciones aldólicas, adiciones de Michael, ciclopropanaciones, síntesis de  $\beta$ -aminoácidos y  $\beta$ -lactamas, etc. Es así como un mismo auxiliar quiral puede participar en reacciones de varios tipos. Recordemos además, que un auxiliar quiral puede intervenir en dos clases de reacciones: las estequiométricas, en las cuales el fragmento quiral se encuentra covalentemente enlazado a uno de los reactantes o a ambos: es un auxiliar *permanente*, y en reacciones catalíticas donde el auxiliar quiral es temporalmente enlazado al catalizador.

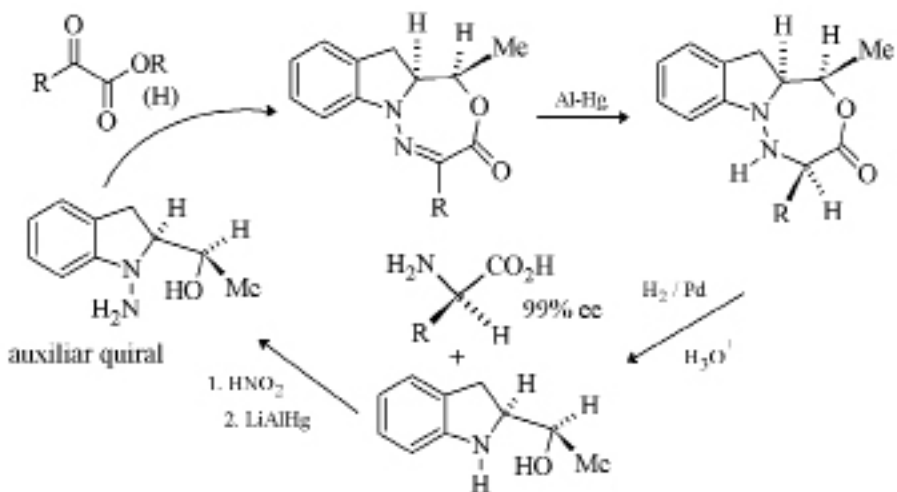
### 6.5.1. Auxiliares quirales estequiométricos

A veces es difícil decidir si un determinado proceso quiral está controlado por reactantes quirales o por auxiliares quirales permanentes unidos al sustrato o al reactivo. En general, se considera

que si el fragmento quiral es parte de la estructura final o se utiliza como grupo funcional que sufre las modificaciones para originar el producto final, se trata del primer caso, pero si el fragmento quiral es eliminado con recuperación del reactivo auxiliar quiral, se trata de auxiliares estequiométricos. Como en el ejemplo del párrafo anterior, hay varios casos de inducción asimétrica por auxiliares quirales estequiométricos (a veces llamados *permanentes*) y a continuación se ilustrarán ejemplos de tipos de reacciones controladas por estos auxiliares.

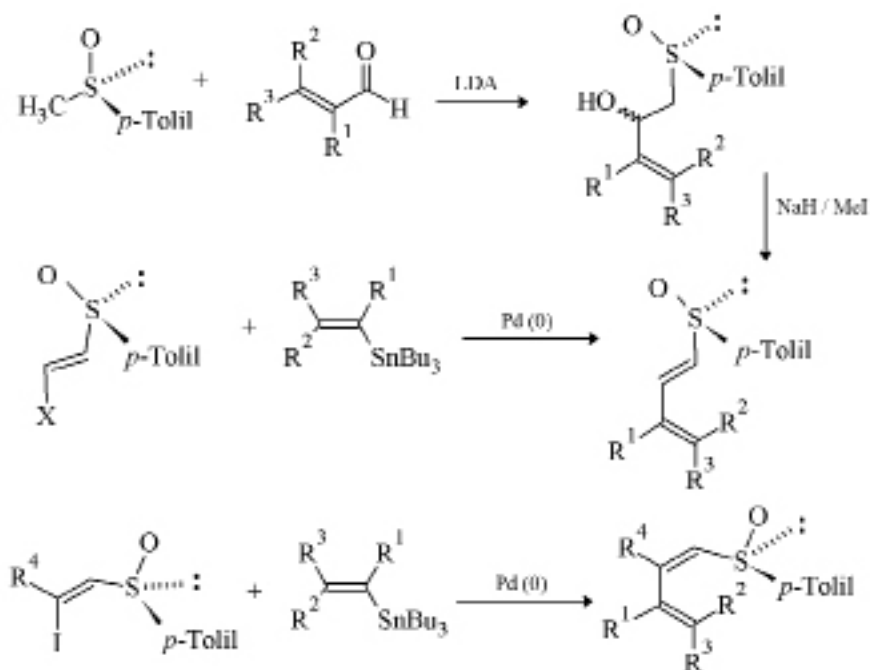
### 6.5.1.1. Aminación reductiva de $\alpha$ -cetoácidos o $\alpha$ -cetoésteres

Esta reacción permite obtener  $\alpha$ -aminoácidos a partir de cetoácidos empleando como auxiliar quiral una hidrazina derivada del indol. Esta formará una hidrazona cíclica en la cual la estereoquímica de la reducción ( $H_2/Al(Hg)$ ) del doble enlace  $C=N$  está controlada por los centros quirales del auxiliar. La hidrogenólisis en medio ácido rompe el enlace  $N-N$  e hidroliza el éster sin alterar la configuración del centro asimétrico generado durante la reducción.



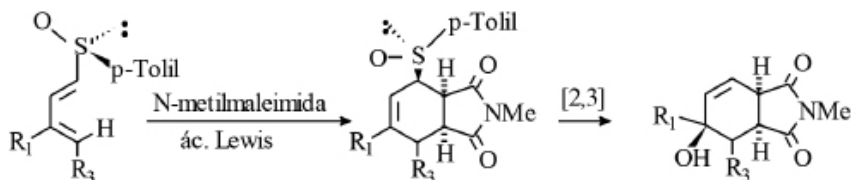
### 6.5.1.2. Cicloadiciones

El grupo sulfinilo también se ha empleado como sustituyente auxiliar quiral en dienos para promover la selectividad diastereo-facial en cicloadiciones [2 + 4], en las cuales la estereoquímica del dieno depende del modo de preparación como se indica en la figura, mediante tres diferentes métodos:



1. Formación de C1=C2 en una condensación tipo Michael de un carbanión sulfinílico con un compuesto carbonílico insaturado.
2. Formación de C1=C2 mediante una reacción tipo Wittig. En estos casos sólo se logra una modesta estereoselectividad de E/Z.
3. Formación del enlace C2-C3 por acoplamiento mediado por Pd metálico. En estas reacciones se encuentra generalmente una alta estereoselectividad E/Z<sup>10</sup>.

Estos sulfóxidos son muy eficientes con dienófilos pobres como la *N*-metilmaleimida con la cual se produce solamente el cicloadducto endo con alta selectividad diasterofacial (>95 %), lo que se explica porque el auxiliar sulfóxido se dispone en una conformación *S-trans* al enlace C2=C1-S=O, durante la aproximación con el dienófilo, ya que tiene la mínima repulsión estérica y electrostática entre los oxígenos (C=O y S=O). El alcohol alílico se obtiene por reordenamiento sigmatrópico [2,3]. En este caso el auxiliar quiral sirve además como centro de reacción para una transformación posterior. (Nótese que con dienófilos ricos en electrones como las enaminas tanto la reactividad como la SD disminuye considerablemente).

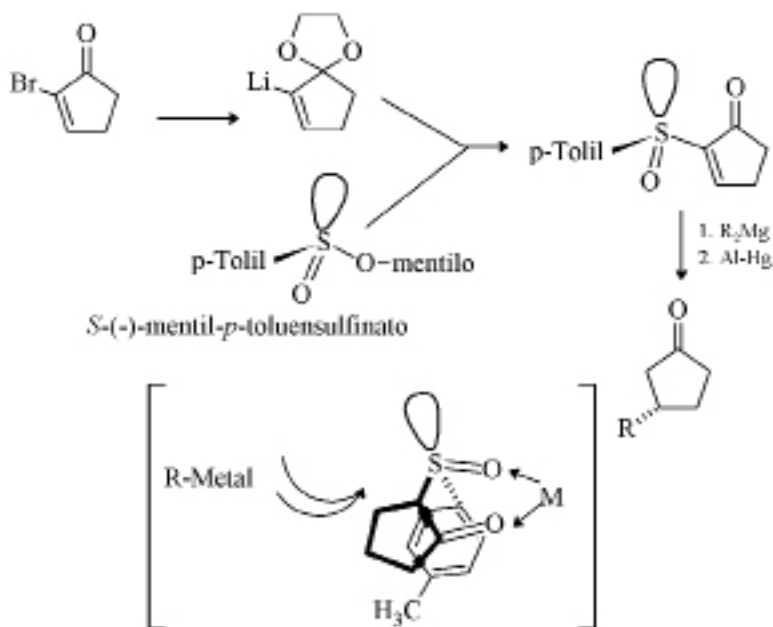


### 6.5.1.3. Adición de Michael<sup>11</sup>

Es posible controlar la selectividad diasterofacial del ataque por una de las caras del doble enlace C=C de una enona, si en el carbono alfa se tiene un grupo *p*-toluensulfóxido. El grupo *p*-tolilo apantalla una de las caras diasterotópicas de la enona dirigiendo la estereoquímica del ataque al C-β.

Para formar las 2-arilsulfoxi-enonas se requiere de un átomo de litio en la 2-litio enonas protegidas con un cetál cíclico. El litio se desplaza con (*S*)-(–)-mentil-*p*-toluensulfinato (el reactivo auxiliar quiral). Esta reacción procede con la inversión de la configuración del átomo de azufre y se libera (–)-mentol, el cual es el promotor original de la quiralidad en las adiciones conjugadas asimétricas. El exceso enantiomérico de la sulfoxi-enona (después de la des-cetalización) alcanza al 95 % para la ciclopentenona.



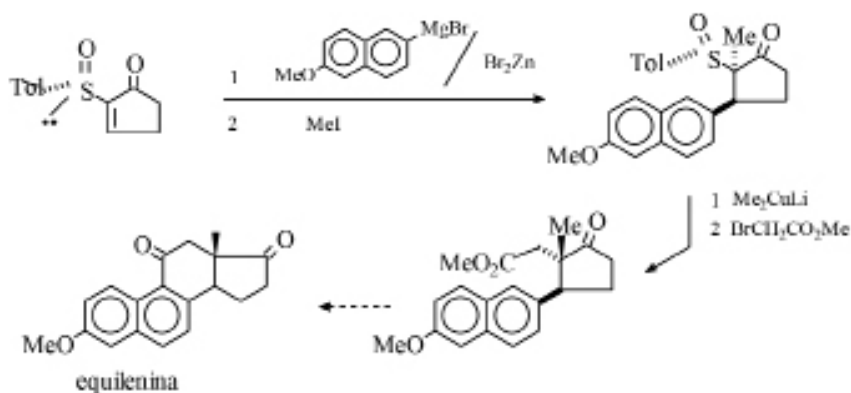


La reacción se hace más estereoselectiva en presencia de un metal quelante (M en la fórmula anterior). Por ejemplo, en la síntesis de alquil, aril o vinil-ciclopentanonas (usando un reactivo de Grignard), un grupo arilsulfóxido en C-2 de la ciclopentenona promueve un alto control estérico, si se expone a  $ZnBr_2$ , gracias a la quelación del metal (Ni, Co, Pd, Mg, el Zn es más eficiente).

En el estado fundamental el enlace S=O está orientado *anti* al grupo C=O, lo cual disminuye las interacciones electrostáticas. Sin embargo, este arreglo *anti* se pierde por formación del quelato del metal con los oxígenos carbonílico y sulfóxido. Ello promueve el ataque al C- $\beta$ , proquiral, por la cara menos impedida. Esto es particularmente observable en sistemas cíclicos (ciclopentanonas, ciclohexenonas, pironas...). A medida que el grupo arilo es mayor y el solvente es menos coordinante, la formación del quelato es más importante para la SD del ataque.

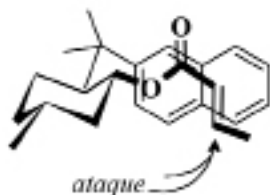
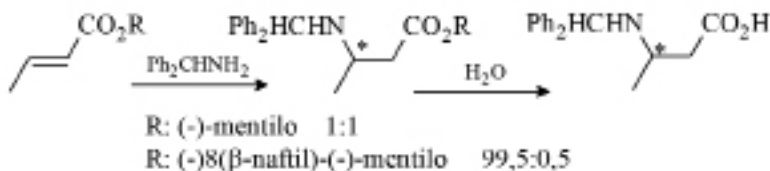
El grupo sulfóxido puede ser eliminado con amalgama de Al con lo cual este grupo debe ser interpretado como un auxiliar estereogénico, que a su vez puede ser utilizado en el control regioquímico de la formación del enolato para la introducción de un grupo alquilo en C- $\alpha$ .

Por ejemplo, en la síntesis de la equilenina el grupo sulfóxido dirige la enolización hacia el carbono que lo soporta lo que permite introducir el metilo angular.



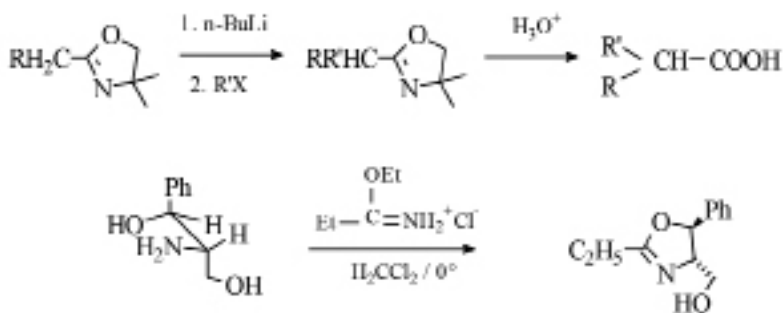
Una situación análoga a la reacción de Michael es la adición de aminas a ésteres insaturados quirales, en la cual la SD depende del grupo unido al oxígeno alquílico (auxiliar quiral), que, además, debe ser suficientemente grande.

Por ejemplo en la adición de difenilmetilamina a ésteres crotónicos se encuentra que con derivados de (-)-mentilo no hay selectividad diasterofacial, pero con el éster (-)-8-( $\beta$ -naftil)mentilo la selectividad es superior a 95:1 y ello es el resultado de la disposición del sustrato tal que el grupo  $\beta$ -naftilo interacciona con el sistema "enona" apantallando una cara de la misma hacia el ataque de la amina. Esta reacción ha sido utilizada en la síntesis de  $\beta$ -aminoácidos quirales.



### 6.5.1.4. Síntesis de ácidos carboxílicos ramificados

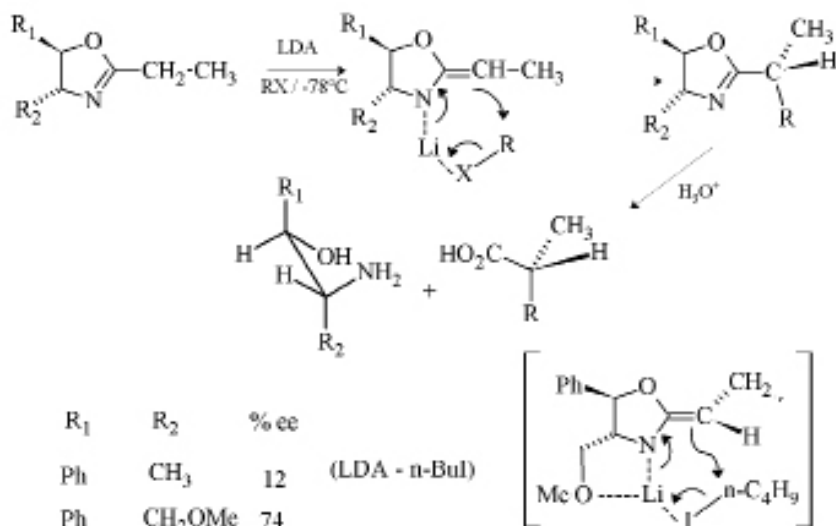
Los ácidos carboxílicos ramificados en el carbono alfa se logran a través de la alquilación de 2-alkiloxazolinas (fragmento quiral) de las cuales una vez alquiladas, el grupo oxazolina se hidroliza para producir el ácido ramificado. La ruta más simple para obtener una oxazolina quiral es partir de un aminodiol quiral.



La oxazolina quiral transfiere la quiralidad a la posición  $\alpha$  exocíclica que forma el nuevo enlace C-C<sup>12</sup>. La alquilación de la oxazolina se lleva a cabo en medio aprótico (Et<sub>2</sub>O, THF, DME) y bajas temperatura ( -90 °C). El agente alquilante es un haluro de alquilo y la reacción es catalizada por una base generalmente de litio: *n*-BuLi, *t*-BuLi, LiTMP, siendo más eficiente la di-isopropilamida de litio (LDA). La base promueve la enolización del sistema imino y el metal

se coordina a los átomos de nitrógeno y oxígeno por el lado menos impedido del anillo oxazolínico.

Si en el carbono adyacente al nitrógeno hay un grupo polar el átomo de litio, se coordina con éste, con el nitrógeno y con el haluro del agente alquilante por lo que la transferencia del grupo alquilo ocurre sobre a misma cara en que se ubica el quelato. Entonces, la estereoquímica del nuevo centro quiral viene determinada por la estereoquímica del sustituyente polar en la oxazolina.

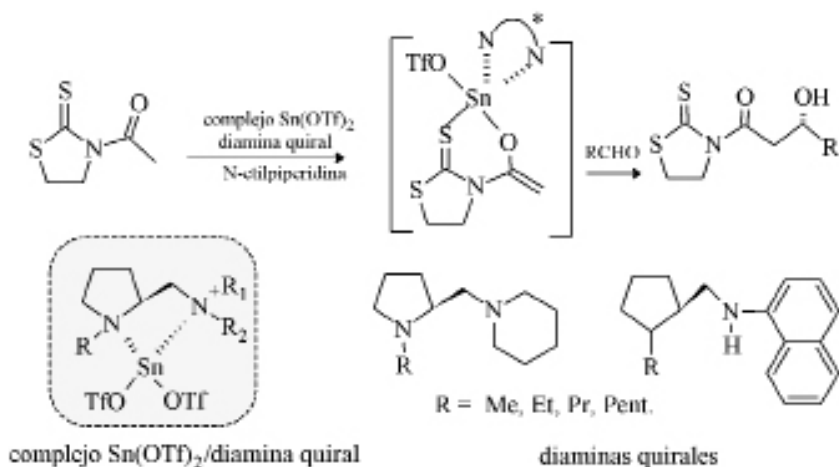


Por esa razón, la pureza enantiomérica del ácido se incrementa, si R<sub>2</sub> en la oxazolina es un grupo capaz ayudar la quelación del metal como el grupo OMe. Así, cuando el agente alquilante es *n*C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-I y R<sub>2</sub> es CH<sub>3</sub>, el *ee* es del 12%, pero aumenta a 74 %, si R<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En esta reacción la pureza enantiomérica no se afecta con la temperatura de metalación, pero sí depende de la temperatura de alquilación. En ausencia de efectos quelantes, el ataque por el mismo lado disminuye y este comportamiento es aún más notorio si el agente alquilante es abultado.

### 6.5.1.5. Condensaciones aldólicas

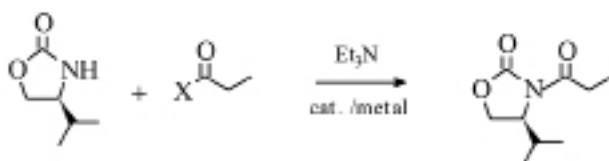
Como se indicó en la sección 6.3, las condensaciones aldólicas asimétricas se han llevado a cabo principalmente usando enolatos quirales y compuestos carbonílicos proquirales con los cuales se ha encontrado buenos valores de SD. Sin embargo, los métodos empleados requieren de pasos sintéticos adicionales para (i) introducir el auxiliar quiral y (ii) eliminarlo una vez completada la aldolización.

El uso de agentes acomplejantes como los formados por  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  y una amina quiral producen un ambiente asimétrico, el cual al reaccionar con un aldehído origina el aldol asimétrico en un solo paso. Por supuesto que en estas reacciones el acomplejante (auxiliar quiral) debe ser utilizado en cantidades estequiométricas<sup>17</sup>.

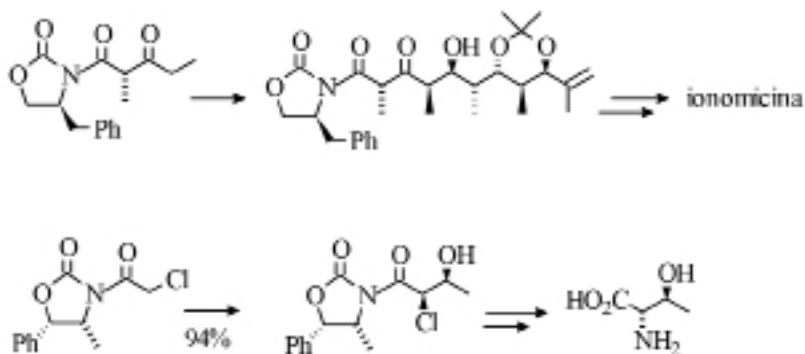


A diario surgen nuevos usos y nuevos auxiliares; sin embargo, entre los más versátiles se encuentran las 2-oxazolidinonas y sus N-acil derivados<sup>13</sup>. Su preparación está ampliamente citada en la literatura y, además, se cuenta con una variedad importante de productos comerciales disponibles con alta pureza enantiomérica. Entre las diferentes reacciones en las cuales este auxiliar es utilizado, están

las condensaciones aldólicas en las que se emplea amidas: N-acil oxazolidinonas, que se sintetizan haciendo reaccionar las 2-oxazolidinonas con cloruros de ácidos o anhídridos en presencia de una amina terciaria y un catalizador.

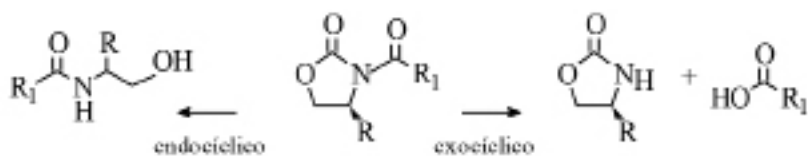


Como en otras condensaciones aldólicas asimétricas la diastereoselección depende del enolato (ver arriba). Los más eficientes son los enol-éteres de boro que al proveer un estado de transición ordenado, conducen a una alta SD. Esta reacción se ha empleado en la construcción de sintones con la apropiada sustitución y estereoquímica destinados a la síntesis de macrólidos como la ionomicina.



Las oxazolidinonas también son material de partida en la síntesis de  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -aminoácidos, como la treonina indicada en la figura anterior, en reacciones de C-alkilación,  $\alpha$ -aminación, adiciones Michael y hasta en reacciones remotas y reacciones pericíclicas.

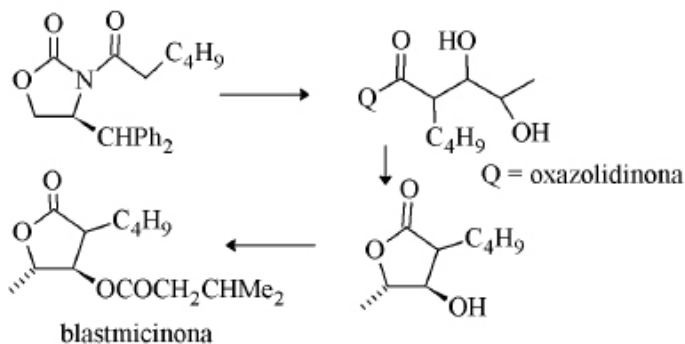
Después de que ocurre la reacción estereoespecífica el grupo oxazolidinona debe ser eliminado, lo cual puede suceder por rompimiento exocíclico (que preserva el grupo 2-oxazolidinona) o endocíclico (que lo destruye) y ello depende de los reactivos de descomposición (ver Tabla 6-1).



**Tabla 6-1.** Compuestos provenientes de la descomposición de la oxazolidinona.

<i>Reactivos de descomposición</i>	<i>Producto</i>
KOH, LiOH / H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	ácidos carboxílicos
LiBH <sub>4</sub> , LiAlH <sub>4</sub>	alcoholes
LiOR, NaOR	ésteres
LiSR	tioésteres
N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> / <i>n</i> -amilONO / NH <sub>4</sub> Cl / cat.	amidas

Las butirolactonas quirales son fragmentos frecuentes en metabolitos secundarios. Su síntesis también está ligada a la participación de la 2-oxazolidinonas, como en el caso de la blastmicinona, un potente antibiótico.



### 6.5.2. Auxiliares quirales no estequiométricos

Se mencionó que en la reducción de cetonas proquirales el empleo de DIP-Cl produce los alcoholes secundarios con alto *ee*. Otros reactivos también lo hacen y entre ellos oxazaborolidinas desarrolladas por Corey y el complejo binap-Ru (II) preparado por

Noyori. Sin embargo, a diferencia del DIP-Cl, participan como auxiliares quirales catalíticos no estequiométricos. De estos catalizadores quirales hay varios ejemplos, la mayoría son utilizados en hidrogenaciones de olefinas y cetonas. Los ácidos Lewis quirales también entran en este grupo.

### 6.5.2.1. Catalizadores quirales

#### a) *Hidrogenación catalítica*

Las fosfinas asimétricas son ligandos claves para la preparación de catalizadores homogéneos de particular importancia en hidrogenaciones enantioselectivas, las cuales representan síntesis asimétricas controladas por catalizadores.

Los catalizadores homogéneos fueron desarrollados en los años 60 a raíz del descubrimiento de Wilkinson de que la clorotris-trifenilfosfina-rhodio tenía propiedades catalíticas importantes en la hidrogenación de olefinas no impedidas. Le siguieron modificaciones a estos reactivos donde el grupo trifenilfosfina fue sustituido gradualmente por fosfinas quirales monodentadas de dos tipos: en unas la estereoquímica era impuesta por un grupo quiral que sustituía un grupo fenilo ( $\text{PPh}_2\text{R}^*$ ) y en otras, la quiralidad era consecuencia de tres sustituyentes diferentes sobre el átomo de fósforo ( $\text{PMePhC}_3\text{H}_7$ ). En los años 70 se desarrollaron fosfinas quirales bidentadas derivadas del ácido tartárico y con ellas se logró la síntesis comercial, con 96 % de ee, del L-Dopa, aminoácido empleado en el tratamiento del mal de Parkinson.

Como primera aproximación, la inducción asimétrica en las reacciones de hidrogenación aumenta con la disminución de la distancia entre el grupo quiral y el centro asimétrico que se está formando por lo que parece como mejor opción el empleo de catalizadores con el centro quiral en el metal. Sin embargo, con estos catalizadores se



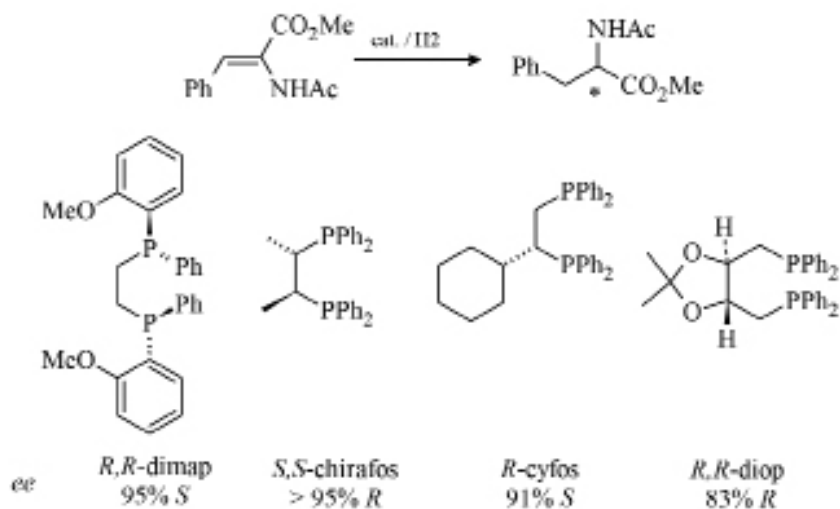
establece un equilibrio diastereoisomérico rápido en el intermediario que contiene el resto de la olefina sustrato como ligando, por lo cual han sido poco usados como inductores de la diastereoselectividad<sup>14</sup>.

La mayoría de los ligando se desarrollaron utilizando como moléculas sondas, a ésteres del ácido 2-N-acetilaminocinámico. El catalizador puede prepararse *in situ* añadiendo dos equivalentes del ligando quiral por cada mol de rhodio al complejo  $\text{Rh}[(\text{olefina})_2\text{Cl}_2]$  o puede pre-formarse el complejo  $\text{Rh}[\text{bis-ligando olefina}]^+\text{BF}_4^-$ .

La hidrogenación procede como sigue: la olefina proquiral y el catalizador quiral forman un par de complejos diastereoisoméricos que alcanzan un rápido equilibrio. En la siguiente etapa se adiciona hidrógeno al complejo (se forma un dihidruro) y este proceso es más rápido para el diastereoisómero minoritario con lo cual este último es el responsable de la estereoquímica del producto principal de hidrogenación. El dihidruro se rearregla y un hidrógeno se transfiere al carbono beta y el metal pasa a la posición alfa; luego, la salida del producto reducido regenera el catalizador.

En consecuencia, el control estereoquímico puede ocurrir en dos pasos de la hidrogenación: en la adición de  $\text{H}_2$  al complejo  $\text{Rh}[\text{bis-ligando olefina}]^+$  para formar  $\text{Rh}[\text{bis-ligando olefina H}_2]$  y/o durante la transferencia de hidrógeno para formar  $\text{Rh}[\text{bis-ligando olefina solvente H}]$ .

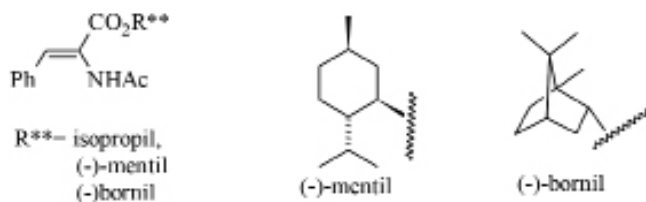
Se han desarrollados varios catalizadores bidentados quirales y algunos ligandos frecuentes están a continuación. Su efectividad como catalizadores asimétricos en la hidrogenación del ácido 2-N-acetamidocinámico se indica como exceso enantiomérico para el ácido 2-acetamido-3-fenil propiónico que resulta utilizando los diferentes catalizadores.



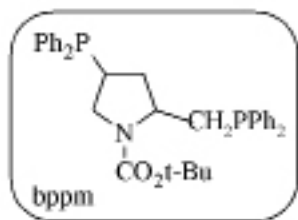
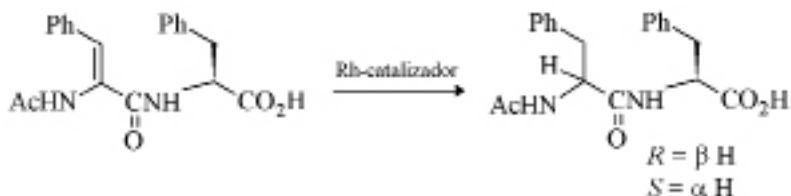
Si en la olefina proquiral hay sustituyentes quirales, por ejemplo en los ésteres de (-)-bornilo, de (-)-mentilo, o aun de grupos abultados no quirales como el isopropilo, del ácido 3-N-acetamidocinámico, se logra un *ee* que depende de la combinación catalizador quiral-sustrato (ver Tabla 6-2).

**Tabla 6-2.** Estereoquímica de la reducción de ésteres insaturados quirales.

<i>R</i> **	Catalizador	Relación <i>R</i> : <i>S</i>
i-Pro	[Rh( <i>R,R</i> )diop] <sup>+</sup>	7,3 : 1
(-)-Mentilo	[Rh( <i>R,R</i> )diop] <sup>+</sup>	3,2 : 1
(-)-Mentilo	[Rh( <i>S,S</i> )diop] <sup>+</sup>	1 : 7,6
(-)-Bornilo	[Rh( <i>R,R</i> )diop] <sup>+</sup>	4,6 : 1
(-)-Bornilo	[Rh( <i>S,S</i> )diop] <sup>+</sup>	1 : 3,0

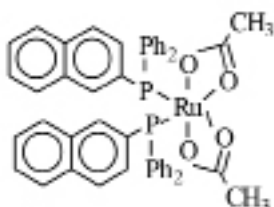
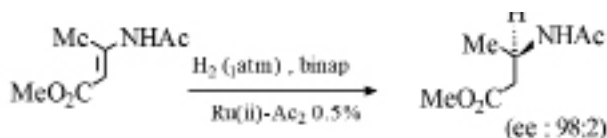


Aun con ligandos simétricos ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$ ) se logra cierta selectividad, si en la olefina hay un centro quiral. Por ejemplo en la reducción del dipéptido indicado a continuación, la proporción de diastereoisómeros *SS:RS* varía según se indica en la figura<sup>15</sup>.



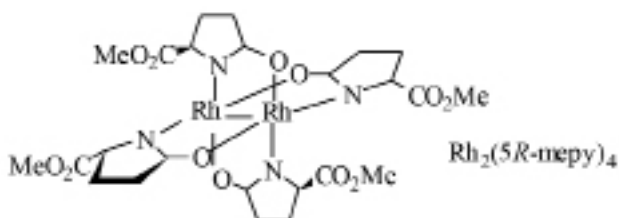
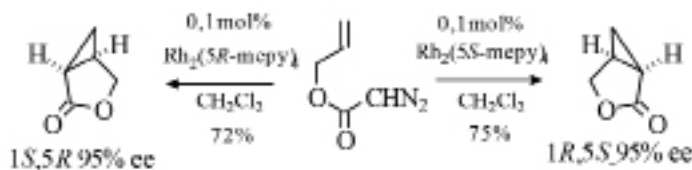
Ligando	<i>SS/RR</i>
$\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$	1,9 : 1
(-)- <i>S,S</i> -bppm	1 : 25
(-)- <i>R,R</i> -bppm	161 : 1

La hidrogenación enantioselectiva de ésteres (*E*)- $\beta$ -(acilamino) acrílicos con binap-Ru(II) produce  $\beta$ -aminoácidos con un alto *ee* (98:2). Sin embargo, es interesante que los isómeros *Z* que forman un puente de hidrógeno intramolecular entre la amida y el grupo éster son más reactivos frente al análogo binap-Rh (I), pero la estereoselectividad es menor y en sentido opuesto al complejo de rutenio. En analogía, el catalizador de Noyori (binapRuBr<sub>2</sub>) reduce cetonas proquirales con hasta el 97 % de *ee*.



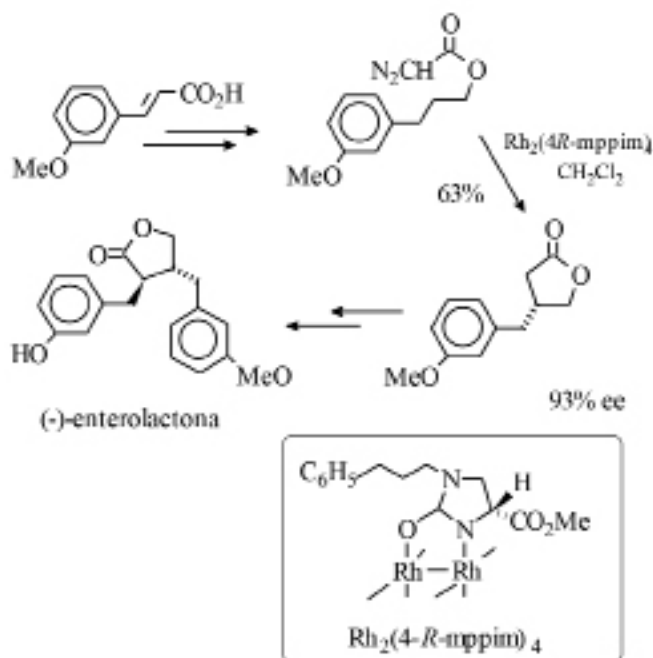
binap-Ru (II) Ac<sub>2</sub>

Los catalizadores organometálicos también se emplean en otras reacciones enantioselectivas como ciclopropanación, ciclopropenación, inserción y generación de iluros y de carbenos. Por ejemplo, la ciclopropanación intramolecular enantioselectiva de diazoacetato alílico es particularmente efectiva, si el catalizador es  $\text{Rh}_2(5S\text{-mepy})$  y  $\text{Rh}_2(5R\text{-mepy})$  con los cuales se obtiene selectivamente las ciclopropil-lactonas enantioméricas.



La estereoquímica del doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  sustituido en el carbono 3 influye en la orientación de sustituyente sobre el anillo de ciclopropilo. Con olefinas E el sustituyente sobre C-3 se ubica del mismo lado de los H, si se usa  $\text{Rh}_2(5S\text{-mepy})_4$ .

La estereoquímica de la reacción de inserción intramolecular de diazocarbonilos está también controlada por estos catalizadores. Un ejemplo lo constituye la síntesis de la (+) o (-)-enterolactona y otros lignanos. En estas reacciones se logra tanto regio como estereoselectividad<sup>16</sup>.

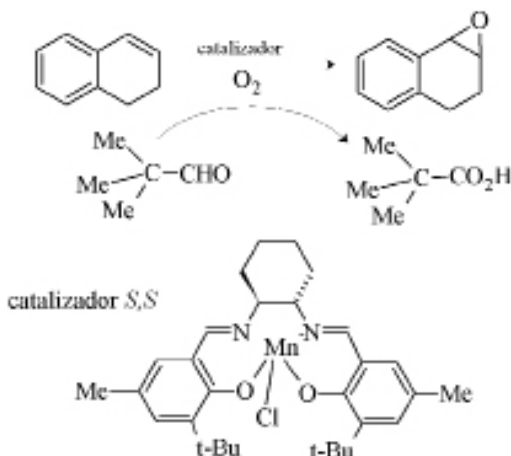


### b) Epoxidación enantioselectiva

La epoxidación de olefinas no funcionalizadas generalmente conduce a mezclas diastereoisoméricas. Sin embargo, si la reacción se cataliza con complejos quirales de manganeso se logran *ee* considerables.

Dependiendo de las condiciones de oxidación aeróbica, ( $\text{O}_2$  y pivaloilaldehído) o química ( $\text{NaClO}$ ) el catalizador dirige la epoxidación hacia los dos enantiómeros del epóxido. Por ejemplo, el dihidronaftaleno produce el *1R,2S* epóxido bajo condiciones aeróbicas y su enantiómero se obtiene con epoxidantes químicos, siendo en ambos casos el complejo *S,S* de manganeso, lo que sugiere la intervención de dos estructuras diferentes para el complejo epoxidante.

La presencia de cantidades catalíticas de N-metilimidazol invierte la configuración absoluta del epóxido independientemente del reactivo de epoxidación. Una posible explicación es que el complejo oxidante formado inicialmente se invierte en presencia de N-metilimidazol, con lo cual la transferencia del oxígeno es por la cara diastereotópica correspondiente.



Oxidante	Epóxido principal
O <sub>2</sub> / Me <sub>3</sub> CCTIO	(+)-1R,2S
NaOCl	(-)-1S,2R

### 6.5.2.2. Ácidos Lewis quirales

Las aldolizaciones consideradas hasta ahora contemplan el uso de auxiliares quirales estequiométricos. Mukaiyama desarrolló ácidos Lewis quirales para controlar la estereoquímica de las condensaciones aldólicas, por el interés que tienen estas reacciones fundamentales en la síntesis de macrólidos, antibióticos, carbohidratos y otras sustancias naturales.

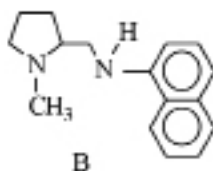
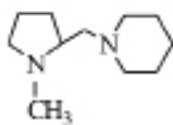
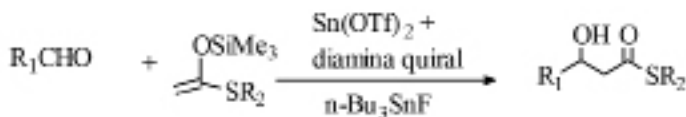
Como otros ácidos Lewis, los quirales actúan como catalizadores no estequiométricos que se coordinan al aldehído gene-

rando un ambiente asimétrico y el enolato ataca por el lado menos impedido. Para que su acción sea catalítica debe ocurrir un intercambio entre éste y el metal que fija el enolato, lo que regenera el catalizador quiral.

La reacción mejora si se fija el enol con  $\text{ClMe}_3\text{Si}$ , pero el enoléter sililado es atacado muy fácilmente por el aldehído, disminuyendo la enantioselectividad de la reacción.

A diferencia del Al o Ti que se coordinan fuertemente con el oxígeno, lo cual dificulta el intercambio del metal con el ácido Lewis, se emplean sales de Sn(IV) en la preparación del catalizador. Para ello se utilizan los complejos  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ /diamina quiral como las indicadas antes junto con las sales de Sn(IV).

El Sn(II) en  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  tiene orbitales *d* vacantes que forman los complejos con las aminas. Después de la coordinación con el auxiliar quiral a la diamina, uno de esos orbitales *d* permanece vacante en el Sn(II) y así puede enlazarse al estaño(IV), sin perder el ambiente asimétrico creado por el ligando quiral. El uso de una segunda moléculas de ácido Lewis con afinidad por el silicio produce el aldol con 78 % de rendimiento y 82 % de *ee*. Otras sales con aniones como  $\text{Cl}^-$  (por ejemplo, *n*- $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ ) originan productos racémicos. A medida que los sustituyentes sobre el aldehído y sobre el enol son más abultados aumenta el *ee*, pero disminuye el rendimiento neto de la reacción (ver Tabla 6-3).

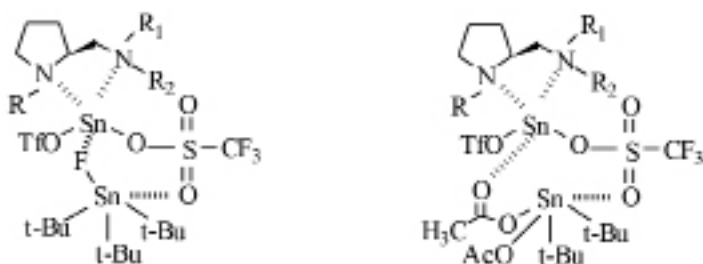


**Tabla 6-3.** Aldolización en presencia de aminas quirales.

$R_1$	$R_2$	Diamina quiral	Rendimiento %	ee %
Ph	Et	A	78	82
Ph	Et	B	52	92
Ph	<i>t</i> -Bu	A	73	88
<i>t</i> -Bu	Et	A	90	<98

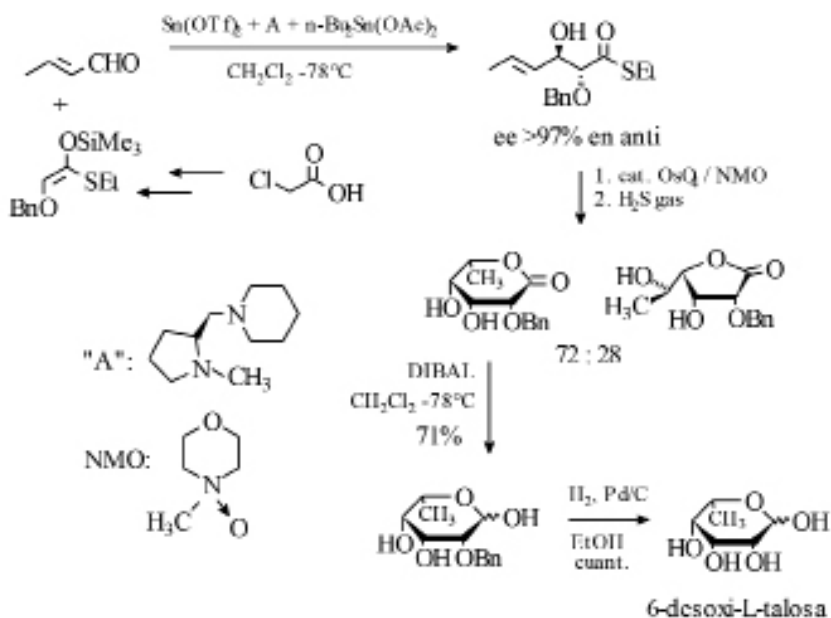
En estas reacciones se asume la formación de complejos activos que consisten de  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  y la diamina quiral. El  $\text{Bu}_3\text{SnF}$  (o  $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OAc})_2$ ) actúa en la misma dirección. Para estos complejos que deben ser capaces de activar tanto el aldehído como el éter silílico, se propone la estructura indicada. Es decir, el fragmento perteneciente a la diamina quiral activa el aldehído, mientras que el átomo de flúor (o el grupo acetoxi) interactúan con el átomo de silicio del enol-éter sililado.

Estos catalizadores han sido utilizados para sintetizar, por la ruta de aldolización asimétrica, monosacáridos a partir de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y un enol-éter silílico de  $\alpha$ -alcoxitioésteres. Los últimos se preparan a partir del ácido monocloroacético.

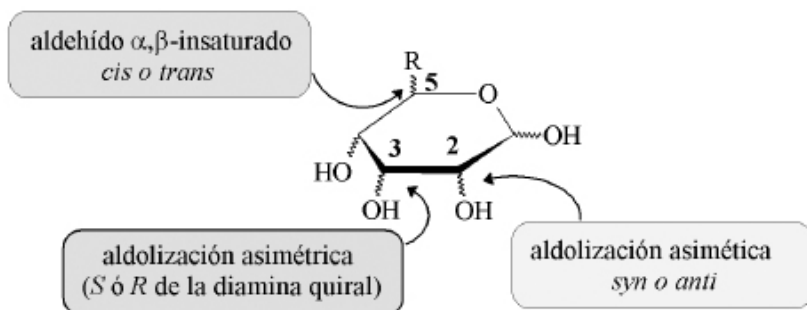


La ruta sintética desarrollada por Mukaiyama<sup>17</sup> para el ejemplo específico de la síntesis de la 6-desoxi-L-talosa se indica a continuación.





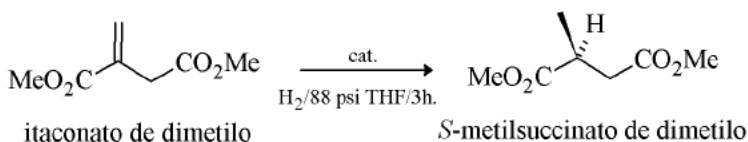
La aldolización asimétrica va a generar los centros quirales en las posiciones 2 y 3 del monosacárido siendo la quiralidad de estos carbonos dependiente de: (i) la geometría alrededor del doble enlace en el enol-éter que define el C-2 y (ii) la configuración de la amina quiral, *R* o *S*, en el ligando del catalizador que define el C-3. La quiralidad del C-5 depende del isómero *E* o *Z* del aldehído insaturado. La oxidación seguida de la lactonización del aldol se lleva a cabo con  $\text{OsO}_4$  y cantidades estequiométricas de óxido de *N*-metilmorfolina. Con estas condiciones se establece la orientación anti de los OH en C-3 y C-4.



### 6.5.2.3. Enveneamiento quiral

Hasta ahora hemos considerado el uso de catalizadores ópticamente puros, pero éstos son costosos en comparación con sus mezclas racémicas y un método para lograr los primeros es “envenenar” la mezcla racémica con un reactivo quiral económico, tal que reaccione con sólo uno de los enantiómeros del catalizador, lo cual enriquecerá la mezcla remanente con el otro enantiómero.

El efecto neto es ampliar la quiralidad del catalizador y, como consecuencia, la reacción se hace enantioselectiva. Un ejemplo es la hidrogenación del itaconato de dimetilo con [Rh-II(chirafos)]. Si se emplea el catalizador racémico, se obtiene metilsuccinato de dimetilo racémico. Pero si el catalizador se hace reaccionar *S*-metofos: (*S*) Ph<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CH(NMe<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SMe), que se prepara a partir de metionina, se obtiene un *ee* superior al 40 % en *S*-metilsuccinato de dimetilo. Con ello se asume que el catalizador quiral es el *R,R*-[Rh-II(-chirafos)] y que *S*-metofos se enlaza al enantiómero *S,S* reduciendo así su concentración en el equilibrio. Como alternativa, puede resolverse la mezcla racémica de fosfina y obtener fosfinas quirales con un complejo de iridio<sup>18</sup>.

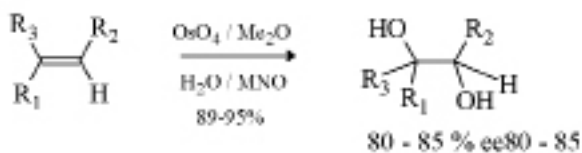
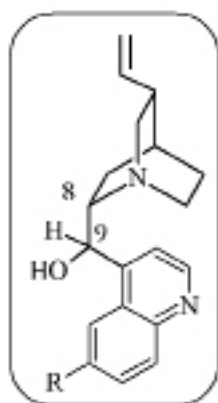
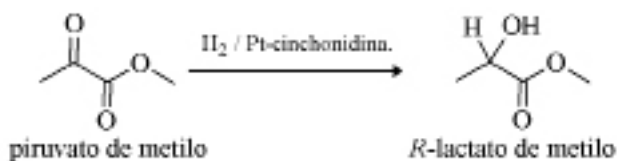


catalizador	ee
(±) [Rh-II (chirafos)]	< 2%
(±) [Rh-II (chirafos)] / <i>S</i> -metofos	49%
( <i>R,R</i> ) [Rh-II (chirafos)]	> 98%

### 6.5.3. Agentes externos quirales

Desde hace tiempo se conoce que es posible lograr cierta enantioselectividad en la hidrogenación de olefinas sobre catalizadores metálicos (Pd, Pt,) si se pre-tratan con moléculas grandes quirales, como algunos alcaloides. Estas moléculas voluminosas se absorben sobre el catalizador metálico, creándose cavidades proquirales que permite el ingreso del sustrato sólo de una cierta manera, lo que conduce a la formación de un enantiómero particular. Un ejemplo es la hidrogenación enantioselectiva del piruvato de metilo a *R*-(+)-lactato de metilo en presencia de cinchonidina.

La inducción de la asimetría mediante reactivos externos también se ha aplicado a otras reacciones como, por ejemplo, la hidroxilación de olefinas con OsO<sub>4</sub>, aquí también la selección del agente externo permite obtener preferentemente, un enantiómero particular.



dihidroquinidina *R,R*  
 dihidroquinina *S,S*

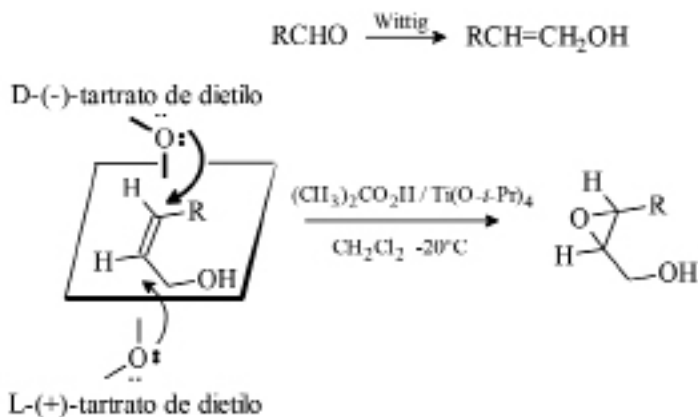
<i>Compuesto</i>	<i>R</i>	<i>C-8</i>	<i>C-9</i>
quinina	OMe	<i>S</i>	<i>R</i>
quinidina	OMe	<i>R</i>	<i>S</i>
cinchonina	H	<i>R</i>	<i>S</i>
cinchonidina	H	<i>S</i>	<i>R</i>

La síntesis polihidroxicompuestos como los carbohidratos es un reto estereoquímico considerable. Los  $\beta$ -epoxialcoholes son materiales de partida ideales para estos compuestos. Tales sustratos son preparados generalmente por epoxidación de alcoholes alílicos (proveniente de una reacción de Wittig sobre el aldehído correspondiente), pero en tales reacciones se obtienen mezclas de epóxidos diastereoisoméricos, ya que en sustratos de cadena abierta la SD es generalmente insignificante, por lo que deben utilizarse agentes quirales poderosos para lograr alguna selectividad. En su lugar, si el sustrato forma parte de un sistema cíclico, el cual actúa como una plantilla, es posible definir la relación *cis* o *trans* de los sustituyentes. Esta relación debe mantenerse después de la escisión del ciclo, lo que representa pasos adicionales en la secuencia sintética.

Ahora bien, aun en alcoholes alílicos de cadena abierta, es posible epoxidar el doble enlace con alta selectividad diasterofacial utilizando el reactivo de Katsuki-Sharpless, que consiste en tetraiso-propóxido de titanio (IV), hidroperóxido de *t*-butilo y (+) o (-)- tartrato de dietilo<sup>19</sup>.

Aunque el curso mecanístico no está elucidado en su totalidad, se presume que el D(-)-tartrato de dietilo apantalla al complejo agente epoxidante-sustrato, por una cara diasterotópica, y el L(+)-tartrato lo hace por la cara contraria, con la generación concurrente del epóxido diastereoisomérico particular en cada caso. Se ha encontrado que la SD es a veces mayor de 100:1. La introducción de un epóxido permite crear dos carbonos quirales consecutivos.

Esta reacción es un ejemplo donde el reactivo auxiliar quiral externo (tartrato de dietilo) no constituye en una especie quiral auxiliar covalentemente enlazada a uno de los reactantes, sino que el ambiente quiral proviene del complejo en el que intervienen los reactivos epoxidantes, el tartrato de dietilo y el sustrato.



## 6.6. Cristales quirales

Los procesos que ocurren en estado sólido están influenciados por la red cristalina de la molécula del reactante y se conocen como reacciones *controladas topológicamente*. Estas reacciones se incluyen dentro de las *síntesis asimétricas absolutas*. Los compuestos ópticamente activos pueden ser generados de la solución del material de partida quiral en la secuencia de recrystalización y subsecuente reacción en estado sólido (en ausencia de influencias externas disimétricas). La reacción en cristales quirales suple de detalles sutiles del mecanismo, el cual ha sido estudiado para algunas reacciones térmicas o fotoquímicas.

La síntesis asimétrica haciendo uso de cristales quirales tiene dos aspectos: (i) la generación del cristal quiral y (ii) la reacción en estado sólido que origina los productos quirales.

La cristalización puede considerarse como una forma elemental de reacción, ya que la molécula que existe en un número infinito de conformaciones en estado líquido o en solución puede ser transformada en un número finito de conformaciones únicas (generalmente una o dos, en el cristal), aunque en estado sólido las redes

cristalinas se pueden presentar en unos 230 grupos espaciales que comprenden arreglos quirales y aquirales. El arreglo del cristal se determina experimentalmente por difracción de rayos X.

El diagrama ORTEP ilustra sobre la conformación del sustrato en estado cristalino y permite predecir si ocurre o no una reacción. Para que reaccionen los cristales quirales deben poseer ciertas características intra e intermoleculares, lo cual no tiene una solución general y se convierte en un problema heurístico.

Las moléculas orgánicas se agrupan en cristales con un número limitado de grupos espaciales y de ellos ocho son quirales. Por ejemplo, los ácidos carboxílicos y las amidas que generan dímeros a través de puentes de hidrógeno forman generalmente cristales aquirales, pero si el ácido o la amida forma un puente de hidrógeno adicional (por ejemplo, si tienen grupos OH, NH, SO) pueden ocurrir otras interacciones intermoleculares con la formación de una cadena en espiral resultando cristales quirales.

Hay cierta relación entre los elementos de simetría de la molécula con la quiralidad del cristal. Por ejemplo, una molécula con un eje propio  $c_2$  tiende a producir cristales quirales y esta tendencia es mayor si la molécula tiene un eje  $c_3$ . La formación de clatratos cristalinos quirales con úrea o tri-O-timótide es una manera de obtener materiales quirales a partir de una molécula aquiral.

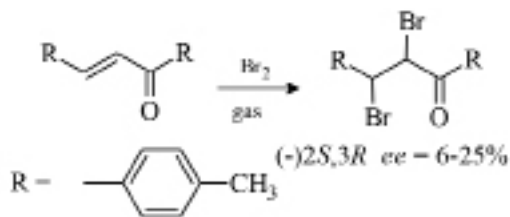
Los cristales quirales pueden existir en ambas formas enantioméricas y así se presentan en un lote de cristales proveniente de la misma recristalización. Sin embargo, es frecuente encontrar que un enantiómero predomina en el cristal, si se permite la cristalización espontánea. Es más, en ocasiones se incrementa el exceso enantiomérico del cristal si se agita durante el proceso de cristalización. Es por ello que una reacción en estado sólido puede dar diferentes excesos enantioméricos para diferentes lotes de cristales del sustrato.

Si se trata de una situación donde existen ambos enantiómeros en solución o en el material fundido y si la velocidad de inversión de la configuración es mayor que la de cristalización, se producen cantidades desiguales de cristales enantioméricos y, en el extremo, es posible convertir una muestra racémica en un sólo tipo de enantiómero en el cristal: una especie homoquiral. Este proceso ha sido usado en la preparación de aminoácidos enantioméricamente puros.

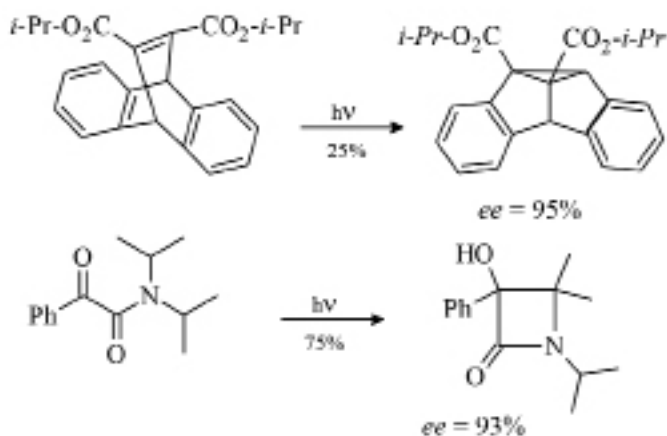
En solución la inducción asimétrica es definida por la quiralidad molecular y puede depender tanto de la quiralidad inicial de la molécula como del medio quiral. En el cristal ambos efectos no necesariamente van en la misma dirección.

### 6.6.1. Reacciones en cristales quirales

Una de las primeras reacciones de este tipo fue la bromación en estado sólido-gas de la 4,4-dimetilchalcona con  $\text{Br}_2$ . La cetona tiene una estructura cristalina quiral porque en estado sólido adopta una conformación torcida con una considerable desviación de la conformación planar aquiral. En estas condiciones se obtiene la (-)-2*S*,3*R*-dibromochalcona con un exceso enantiomérico relativamente bajo (6-25 %). Este comportamiento no es constante, ya que la pureza óptica que mide el exceso enantiomérico se evalúa como rotación específica y este valor puede ser pequeño, producido por el grado de desorden en el cristal o por la destrucción de la red cristalina debido a las condiciones de reacción.



Los reordenamientos fotoinducidos son ejemplos prácticos. El 11,12-di-isopropil-9,10-dihidro-9,10-etenoantraceno-11,12-dicarboxilato cristaliza en ciclohexano en forma quiral con grupo espacial  $P2_12_1$  y por irradiación de un solo cristal usando un láser de nitrógeno, ocurre el rearrreglo di- $\pi$ -metano fotoinducido en el cual se obtiene el fotoproducto en un 25 % de rendimiento con un exceso enantiomérico del 95 %.

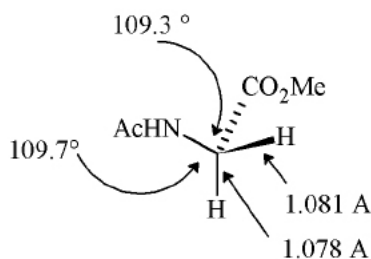


La irradiación en solución origina el producto racémico. Otro ejemplo es la conversión de la oxo-amida aquiral indicada en la figura anterior a la lactama quiral. Si el sustrato se recrystaliza en benceno se obtiene la lactama con un ee 93 %. En todo caso se requiere de una orientación apropiada de las moléculas en el cristal de modo que haya una buena superposición de orbitales  $\pi^{20}$ .

Como extensión a los argumentos anteriores puede considerarse que las moléculas aquirales pueden comportarse en estado sólido como quirales, ya que la asimetría local del centro proquiral está determinada por las fuerzas estabilizantes intramoleculares. Por ejemplo, puentes de hidrógeno u otras interacciones estéricas o electrónicas que conducen a una distribución asimétrica de los electrones con la variación de la longitud y ángulos de enlace. Así, en el



éster metílico de la N-acetilglicina hay dos longitudes de enlace C-C diferentes: 1,078 y 1,081 (en lugar de 1,083 Å, valor calculado para la conformación aquiral), así como hay dos diferentes valores para el ángulo N-C-H (109.3° y 109.7°). Este fenómeno implica la generación de dos estructuras no superponibles y, por lo tanto: quiralidad<sup>21</sup>.



El glicerol es otro ejemplo. Aunque es usualmente presentado como una molécula simétrica, puede potencialmente reaccionar asimétricamente frente a un sistema enzimático, si el sitio activo de la enzima que interviene en la transformación es asimétrico y, por ello, el glicerol es considerado como un sistema proquiral; es decir sin poseer centros quirales puede reaccionar asimétricamente frente a reactivos quirales: Se ha calculado que la conformación “quiral” del glicerol es unas 10 kcal/mol más estable que la conformación aquiral y a ello se debe que el glicerol sea asimétricamente metabolizado<sup>22</sup>. Así aunque los grupos CH<sub>2</sub>OH del glicerol son químicamente indistinguibles en solución debido a la rápida interconversión de las conformaciones enantioméricas, frente a un sistema enzimático quiral el glicerol reacciona asimétricamente.

Como nota final hay que enfatizar que las síntesis asimétricas en estado sólido son principalmente producto del azar, por lo cual no pueden ser tomadas hasta el momento, como métodos generales para la preparación de sustancias quirales.

## REFERENCIAS

1. A.I. Meyers, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 375, 1978.
2. R.A. Dickinson, R. Kubela, J.A. McAlpine, Z. Stoianac y Z. Valenta, *Canad J. Chem.*, **50**, 2377, 1972.
3. T. Kametani, H. Iide y K. Sakurai, *J. Chem. Soc. (C)*, 1224, 1971.
4. a) S. Masamune, W. Choy, J.S. Petersen y L.R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **24**, 1, 1985; b) K. Nakayama, *J. Chem. Ed.*, **67**(1), 20, 1990.
5. C.H. Heatcock, *Aldrichimica Acta*, **23**(4), 99, 1990.
6. R. K. Dhar, *Aldrichimica Acta*, **27**(2), 43, 1994.
7. S. Hanessian, *Aldrichimica Acta*, **22**(1), 3, 1989.
8. W.A. Szabo y H.T. Lee, *Aldrichimica Acta*, **13**(1), **13**, 1980.
9. S.G. Davies, *Aldrichimica Acta*, **23**(2), 31, 1990.
10. J. Barluenga, A. Suarez-Sobrino y L.A. López, *Aldrichim. Acta*, **32**(1), 4, 1999.
11. G.H. Posner, *Acc. Chem. Res.*, **20**, 72, 1987.
12. A.I. Meyer, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 375, 1978.
13. a) D.J. Ager, I. Prakash y D.R. Shaad, *Aldrichimica Acta*, **30**(1), 1, 1997; b) M.P. Sibi, *Aldrichimica Acta*, **32**(3), 93, 1999.
14. H. Brunner, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 250, 1979.
15. S. Masamune, W. Choy, J.S. Peterson y L.R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **24**, 1, 1985.
16. M.P. Doyle, *Aldrichimica Acta*, **29**(1), 3, 1996.
17. T. Mukaiyama, *Aldrichimica Acta*, **29**(3), 59, 1996.
18. a) J.M. Brown y P.J. Maddox, *Chirality*, **3**, 345, 1991; b) J.W. Faller y J. Parr, *J. Amer. Chem. Soc.*, **115**, 804, 1993.
19. T. Katsuki y K.B. Sharpless, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 5974, 1980.
20. a) B. S. Green, M. Lahav y D. Rabinovich, *Acc. Chem. Res.*, **12**(6), 191, 1979; b) L. Caswell, M.A. García-G, J.R. Scheffer y J. Trotter, *J. Chem. Ed.*, **70**, 785, 1993.
21. L. Schafer, C. Van Alsenoy y L. Van Der Enden, *J. Chem. Ed.*, **61**(11) 945, 1984.
22. Lehninger, *Principles of Biochemistry*, Worth, NY, 1982.

## ABREVIATURAS EMPLEADAS EN EL TEXTO

Es frecuente encontrar abreviaturas para grupos o reactivos en el texto y en algunos casos se incluye la estructura o el nombre IUPAC a continuación de la abreviatura. Aquí se dan los utilizados en el texto sin incluir los más comunes.

acac: acetilacetato

Bn: benzil

Boc: *t*-butoxicarbonil

Bz: benceno o fenil

Cbz: benxiloxycarbonil

Cy: ciclopentadienil

CSA: ácido canforosulfónico

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

dba : dibencilidenacetona

DBM: 1,5-diazabicyclo[4.3.0.]non-5-eno

DCC: dicitclohexilcarbodiimida

DDQ: diclorodicianoquinona

DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio

DIC: *di*-isopropilcarbodiimida

DIP-Cl: cloruro de di-isopinocanfeilcloroborano

DMAP: 4-N,N-dimetilaminopiridina

DME: 1,2-dimetoxietano

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfoxido

EDA: diazoacetato de etilo

fer: ferrocenil

Fmoc-Cl: 9-fluorenilmetilmetoxicarbonil

HMDS: 1,1,1,3,3,3-hexametildilazano

HMPA: hexametilfosforamida

ipc: isopinocanfeil

LDA: *di*-isopropilamida de litio

MEM: metoxietoximetil

MMO (MNO): N-metilmorfolina-N-óxido

MOM: metoximetil  
MoOPH: complejo oxidiperoxomolibdeno/piridina-HMPA  
MOMC (MOMCl): metoxiclorometil  
MPM: *p*-metoxifenilmetil (*p*-metoxibencil)  
Ms: metanosulfonil (mesil)  
NBS: N-bromosuccinimida  
NCA: nitrato cérico amónico  
OAc: acetoxi (acetato)  
OBn: benciloxi  
OMs: metanosulfonato (mesilato)  
OTs: *p*-toluensulfonato (tosilato)  
PPA: ácido polifosfórico  
Pmb (MPM): 4-metoxibencil (*p*-metoxifenilmetil)  
Pms (Pmc): 2,2,5,7,8-pentametilcromano-6-sulfonilo  
pts: ácido *p*-toluensulfónico  
Py: piridina  
Red-Al® : hidruro de aluminio bis (2-metoxietoxi) y sodio  
TBS: *t*-butildimetilsilil  
Tf: trifluormetanosulfonil  
tfa : trifluoroacetil  
TFA: ácido trifluoracético  
TFP: tris-2-furilfosfina  
THF: tetrahidrofurano  
TMS: trimetilsilil  
TMSCN: trimetilsililnitrilo  
Tol: *p*-toluil  
Tr: trifenilmetil (tritol)  
Ts: *p*-toluensulfonil  
VO(acac)<sub>2</sub>: vanadilacetilacetionato [VO(C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]

INDICE ALFABÉTICO

A

acac: acetilacetato 327  
 aceites vegetales 12  
 aceleración hidrofóbica 187  
 acetales oxigenados 13, 250  
 acetatos 113, 234, 235, 236  
 - y derivados 235, 237 258  
 ácido abiético 16  
 -  $\alpha$ -aminomalónico 142  
 - azelaico 13  
 - canfórico 119, 282, 294  
 - canforosulfónico, 119  
 - cítrico 13  
 - m-cloroperbenzoico 76  
 - esteárico 13  
 - fenilacético 235  
 - (S)-glutámico 118  
 - glutárico 106  
 - grasos 12  
 -  $\alpha$ -halocarboxílicos 25  
 - 10-hidroxi-decenoico 13  
 - láctico 13  
 - Lewis quirales 14  
 - maleico 101  
 - málico 119  
 - metanosulfónico 160  
 - oleico 13  
 - pelargónico 13  
 - ricinoleico 13  
 - sulfanílico 36, 43  
 - tartático 119  
 - tioglicólico 144  
 - trifluoroacético (TFA) 235,  
 328

- tuberculoesteárico 37  
 - úsnico 37  
 acilimidazol 235  
 aciloína 77, 83  
 - protección de 256  
 acroleína 142, 152, 286  
 adamantano 9, 10  
 adición de Michael 14, 68, 297,  
 306  
 - de un carbeno 130  
 - fotoquímicas 68  
 aductos Diels-Alder 112, 114  
 agente quirale externo 14, 278  
 - acilantes, agentes 234  
 alcaloides 34, 46, 119, 151, 154,  
 155, 158 160, 161, 165, 279, 319  
 alcanfor 154, 279, 282, 294  
 aldol 63, 86, 253, 305, 315, 317  
 aldosterona 149  
 5-(2-alil)-1,3-dioxolano 145  
 2-alquinoxazolina 303  
 amarina 146  
 amidas 13, 259, 262  
 aminación reductiva 14, 298  
 aminoácidos 81, 120, 166, 261,  
 279, 298  
 $\alpha$ - aminoácidos 40, 117  
 $\beta$ - aminoácidos 207, 302, 311  
 $\gamma$ - aminoácidos 143  
 $\alpha$ - aminoalcoholes 81  
 análisis retrosintético 55, 58, 61  
 anhídrido maleico 101  
 anillos "puente" 68  
 anisol, cloración de 124  
 antarafacial, 69  
 anuleno 38  
 aporfinas 34  
 aproximación estérica 26, 28

aquirotrópico, centro 121  
árbol de síntesis 43, 54, 67, 93,  
94  
asistencia anquimérica 25  
asociación directa 42, 43, 44  
aspectos prácticos 12, 183  
átomo enantiotópico 279  
átomos communes 53, 66, 67  
atropina, 3  
auxiliares quirales 14, 19, 278,  
283, 292, 294, 302, 305, 315, 320  
-- no estequiométricos 14, 307  
-- permanentes 297  
- sulfóxido 300  
azetidina 138, 139  
azetidina-2-cetonas 138  
azidas 60  
aziridinas 135, 136, 140  
azodicarboxilato 146

## B

Baeyer-Villiger 153, 154, 192  
base de Schiff 138, 156, 186  
BBu<sub>2</sub>OTf 290  
Beckmann 153, 155, 156  
benzamidias 263  
bibliotecas 172, 173, 174, 175  
[2,2,2]biciclooctano 31  
binap-Ru (II) 307, 311  
β- bisabolenos 20, 38  
Bischler Napieralski 160, 170  
blastmicinona 307  
bloques estructurales 109  
borneol 279  
boronatos cíclicos 243  
α- bourboreno 137

Breslow 179, 187  
Brieger 5, 15  
1-bromoglucosa 221  
α-bromolactamas 145  
butirolactonas quirales 307  
t-butoxicarbonil (Boc) 108,  
327 Bz: bencil o fenil 237

## C

calciferol 151  
C-alquilación 105, 112, 306  
canfeno 279  
canferenona 18, 19  
ε- caprolacama 192  
(S,S)-captopril 297  
(R,S)-epi-captopril 297  
carbamatos 13, 237, 261  
2-carbetoxiciclohexanona 85  
carbociclos 12, 130  
carbonatos 236, 237, 241, 242,  
248  
α- cariofilenol 54, 73  
carvona 279  
catálisis asimétrica 283  
catalizador de Lindlar 197  
- de transferencia 191  
- quirales 14  
CBz: benciloxicarbonil 327  
celulosa 13  
centro estereogénico 122, 165  
cetales 13, 238, 245, 250, 252  
- en la protección de fenoles  
245  
- oxigenados cíclicos 18 252  
cetena 135, 138, 235  
α-cetoácidos 298

- $\alpha$ -cetoésteres 298  
 $\gamma$ -cetoésteres 63  
 3-cetoesteroides 28  
 cetonas  $\alpha,\beta$ -conjugadas 88  
 chaparrinona 187, 188  
 cianohidrinias sustituidas 254  
 $\alpha$ -cianohidrina, 77, 81  
 13-cianoxilopina 47  
 ciclaciones 128, 148, 161, 166  
 cicloadiciones 14, 67, 69, 71, 73, 125, 129, 136, 137, 150, 152, 171, 187, 299  
 - de una olefina 137  
 ciclocanfídina 148  
 ciclodextrinas 124  
 ciclopropanaciones 297  
 ciclos de cinco miembros 12, 141  
 -- cuatro miembros 12, 136  
 -- seis miembros y superiores 12, 150  
 -- tres miembros 12, 129  
 - transitorios 113, 281  
 cinchona 155  
 cinchonina 119  
 cisteína 279  
 citronelol 279  
 Claisen 65, 70, 97, 189  
 clatratos 119, 322  
 $\alpha$ -clorhidrinias 81  
 $\alpha$ -clorometanol metil éter (MOMCl) 81  
 clorosulfonilisocianato 139  
 cloruro de mentilo 105  
 - de neomentilo 105  
 - de t-butildimetilsililo 233  
 compuestos dicarbonílicos, protección 265  
 - 1,3-difuncionales 12, 85  
 - 1,4-difuncionales y superiores 12, 88  
 - de inclusión 119  
 - homoquirales 275  
 condensaciones 51, 64, 65, 68, 81, 85, 125, 141, 170, 288, 290, 297, 305, 314  
 condensación aldólica 14, 79, 94, 141, 170, 284, 288, 290, 297, 305, 314  
 - benzoínica 77, 84  
 - de Darzen 134  
 - de Michael 68, 79  
 condiciones de reacción 12, 184  
 conformaciones transoides 128  
 conrotatorio 69, 71, 137  
 control termodinámico 26  
 copacanfor 19  
 copolímero lineal de poliestireno 169  
 Corey 1, 4, 15, 32, 38, 91, 93, 133, 179, 180, 237, 307  
 [18]-corona-6 167, 191  
 cortexolonas (compuesto S) 17  
 corticoesteroides 17  
 corynatheidol 155  
 cristales quirales 14, 321  
 cromanos 158  
 CSA: ácido canforosulfónico 327  
 cularina 108  
 Curcuma zeodoaria 70  
 Cy: ciclopentadienil 327

D

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]  
octano 327

dapsona 36

dba : dibencilidenacetona 327

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]un-  
dec-7-eno 327

DCC: dicyclohexilcarbodiimida  
186, 236,

DDQ: diclorodicianoquinona  
228, 327

desalquilación nucleofílica 64

desarrollo de productos, control  
26

desconexión 11, 44, 45, 55, 64

- carbono-carbono 11, 64

- carbono-heteroátomo 11, 55, 63

- en compuestos difuncionales 81

- ilógica 74

desprotección 36, 174, 175, 177,  
220, 225, 229, 236, 248, 252, 255,  
270, 272

dextrinas 13

2,5-dialquilterahidrofurano 144

$\gamma$ -diaminas 86

diasterotópico 121, 279, 320

$\alpha$ -diazocetonas 131, 140

diazometano 62, 130, 134, 244,  
257, 259

DIBAL: hidruro de diisobutilalu-  
minio 327

2S,3R-dibromochalcona 323

DIC: di-isopropilcarbodiimida  
170, 327

Dieckmann 65, 141

Diels-Alder 14, 22, 46, 47, 68,  
69, 71, 90, 112, 114, 150, 171,  
189, 282, 284, 285

dietilcetales y superiores 251

difenilmetano 6, 7, 8

difenilmetanol 6

difenilmetilamina 8, 302

2,6-difeniltiano-4-ona 153

2,3-dihidropirano 152

dimetilcetales 251

2,6-dimetil-4-piperidona 87

11,12-di-isopropil-9,10-di-  
hidro-9,10-etanoantrace-  
no-11,12-dicarboxilato 324

Dioscoreas 116

diosgenina 116, 117

DIP-Cl: cloruro de di-isopino-  
canfeilcloroborano 292, 293,  
307, 308, 327

disrotatoria 69

disulfuros 14, 272

ditiocetales y cetales mixtos  
254

DMAP: 4-N,N-dimetilamino-  
piridina 327

DME: 1,2-dimetoxietano 303,  
327

DMF: dimetilformamida 327

DMSO: dimetilsulfoxido 327

E

ecdisonas 41

EDA: diazoacetato de etilo 327

efecto pantalla 26

efedrina 119, 279

eliminación asistida 223



- fotolítica 225
  - interna 132, 134, 150
  - emetina 155
  - enantioselectivo, proceso 115, 293, 311, 318,
  - enantioselectividad 5, 29, 315, 319
  - enantiotópico 121
  - envenenamiento quirál 14
  - epicanferenona 18
  - epi- $\beta$ -santaleno 4, 5, 15, 18
  - epotilona A 176
  - equivalencia de funcionalidad 38, 47
  - equivalente sintético 46
  - ergosterol 151
  - error estándar 203, 204
  - escualeno 36
  - estequiometría de los reactivos 12, 190
  - estereoespecífica, reacción 16, 23, 168, 279, 306
  - estereoquímica 11, 39, 310
  - estereoselectiva, reacción 24, 25, 40, 114, 137, 154, 275, 301,
  - estereoselectividad 12, 19, 26, 29, 93, 100, 114, 118, 145, 220, 234, 299, 311
  - ésteres 13, 234, 241, 246, 257
    - alílicos 259
    - bencílicos 259
    - metílicos 257
    - superiores 236, 247
  - estrategias generales 11, 31
  - estricnina 119, 217, 279
  - estrona 282
  - éteres 13, 225, 227, 228, 229, 231, 245
    - alquílicos 225-
    - p-aminodifenílico 111
    - bencílicos 225, 227
    - etílicos 258
    - fenacílicos 225
    - fenilsulfenílicos 225
    - metílicos 244
    - o-nitrobencílicos 225
    - silílicos, 225
    - superiores 246
    - $\alpha$ -sustituidos 225, 229
    - $\beta$ -sustituidos 225
    - trifenilmetílicos 228
  - exceso enantiomérico 276, 277, 292, 300, 309, 322, 323, 324
- F
- farnesol 101
  - Felkin-Anh 27
  - fenilboronatos 223
  - 1-fenilcloroetano 25
  - $\alpha$ -feniletilamina 119
  - fer: ferrocenil 327
  - filocladeno 16
  - flavonoides 158
  - Fmoc-Cl: 9-fluorenilmetilme-  
toxicarbonil
  - formación de ciclos 127
    - y descomposición de tioéteres 270
  - formamida 262
  - fosgeno 241
  - Friedel Craft 64, 102, 142
  - furanogermacrenos 70

## G

galactosa 279  
geranilpírofosfato 36  
glicerol 325  
grasas 12  
Grignard, reacción 7, 47, 64, 76, 80, 84, 113, 136, 197, 228, 245, 301  
grupos activadores 109, 110  
- bloqueantes 106  
- funcionales, interconversión 56  
-- latentes (potenciales) 33, 81, 217  
--- y sus funcionalidades 219  
- protectores 13, 33, 81, 93, 109, 173, 194, 217, 220, 225, 228, 231, 233, 240, 247, 250, 250, 255, 264, 272, 295  
- temporales 84, 97  
- sulfínilo 299

## H

haloalcanos 7  
 $\gamma$ -haloalcoholes 86  
 $\gamma$ -haloaminas 86  
 $\delta$ -halohidrina 144  
Heck 170  
heterociclos 12, 133  
- de cinco miembros 146  
hidracidas 259  
hdrazonas sustituidas 255  
hidrocortisol 17  
 $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -aminoácidos 306  
p-hidroxifenil-1-glucósido 221  
-hidroxiaminas 86, 87  
HMDS: 1,1,1,3,3,3-hexametildisi-

lazano 327  
HMPA: hexametilfosforamida 327  
homodecalina 68  
homologación del carbono 77  
hormonas esteroideas 116  
humuleno 73

## I

IGF 46, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 68, 77, 84, 86, 87, 89, 95  
imidazoles 146  
imidazolinas 146  
2-imidazolinonas 146  
iminas 59, 60, 152, 158, 250, 264  
impedimento estérico 96, 107, 234, 245  
inducción asimétrica 14, 19, 26, 115, 118, 119, 279, 287, 298, 308, 323  
inositol 279  
inserción de diazoalcanos 131  
inversión de la reactividad 75, 78, 79  
- de Walden 25, 144  
ionomicina 306  
ipc: isopinocanfeil 292, 327  
isoamarina 146  
isopreno 14, 192  
isoquinolinas 34, 160

## K

kaureno 16  
Knoevenagel 170

- Kolbe 37
- L
- $\beta$ - lactamas 297
- LDA: di-isopropilamida de litio 290, 303, 327
- levulinatos 236
- 8-levulinoquinolina 113
- lignina 13
- limoneno 115
- Linstead 37, 49
- líquidos iónicos 189, 190, 194
- LiTMP: tetrametilpiperidida de litio 303
- Loeffler 148
- Longifoleno 66, 68
- lupinina 218
- M
- macrociclos 22, 54, 150, 164
- Madelung 42
- Mandelonitrilo 120
- manitol 279
- manipulación química 294
- manosa 279
- materia prima 12, 16
- matriz polimérica 167, 223, 256, 260, 263
- medida del efecto de la interacción 202
- del efecto individual 201
- MEM: metoxietoximetil 327
- 3-menteno 105
- mentol 279, 300
- Merrifield 166, 177
- mesilatos 56
- metátesis 12, 163, 178
- 3-metil-3-metoxibutanol 192
- (S)(-)-mentil-p-toluensulfinato 300
- método de desconexión 11, 15, 18, 51, 158, 195
- de la reactividad 74
- logístico 43
- Simplex 13, 198, 199
- multivariantes 199
- quimioenzimáticos 99, 120
- 2-metoxinaftaleno 130
- mezcla racémica 118, 120, 276, 318
- Michael 14, 65, 66, 68, 79, 132, 142, 297, 299, 302, 306
- microreactores 177
- mirceno 138
- MMO(MNO): N-metilmorfolina-N-óxido 328
- modelo dipolar 28
- cíclico 28
- molécula blanco 32, 41, 44, 51, 54, 63, 117
- MOM: metoximetil 229, 231, 245, 328
- MOMC (MOMCl): metoxiclorometil 328
- MoOPH: complejo oxodipe-roxomolibdeno/piridina-HM-PA 328
- MPM: p-metoxifenilmetil (p-metoxibencil) 328
- morfina 119, 161
- Ms: metanosulfonil (mesil) 328

N

N-acetil-3-aminoalanina 146  
N-acetilglicina 325  
naftiridina 82  
N-alquilación 105  
Narazov 22  
NBS: N-bromosuccinimida 99, 328  
NCA: nitrato cérico amónico 328  
N-clorocanfídina 148  
N-fenilcianoacetamidas 201  
Nicolaou 176, 182  
nitroso compuestos 152  
nitratos (ésteres) 237  
nitreno 135, 148  
nitrocelulosa 13  
N-metilisopeletierina 91  
N-metilmaleimida 300  
norbornanona 4, 28, 29, 154, 157, 284  
Noyori 308, 311

O

OAc: acetoxi (acetato) 238  
O-alquilación 105, 106  
objeto quirál 122  
OBn: benciloxi 328  
2,7-octanodiona 36  
2-octanona 13  
óleoum 192  
OMs: metanosulfonato (mesilato) 328  
orden de los eventos 12, 94  
ortoésteres 81

- cíclicos 241  
OTs: p-toluensulfonato (tosilato) 328  
oxazinas 15  
oxazolininas 136  
oxazolidinonas 296, 305, 306, 307  
oxetano 140  
oxidaciones 122, 126, 185, 192  
- Baeyer-Villiger 192  
- en posiciones remotas 122  
oximas 60, 136, 149, 250, 255  
2-oxo-4-fenilbutirato de etilo 111  
3-oxoesteroides 17, 280

P

par acoplado 286, 287  
- desacoplado 286  
Pd2dba3 170  
penicilinas 138, 258  
perhidroazuleno 68  
Pictet-Spengler 170  
 $\alpha$ -pineno 279, 292, 293  
 $\beta$ -pineno 13, 41  
pirazolidinas 146  
pirazolininas 133  
piridazinas 152  
pirrolidinas 142, 148  
plan de síntesis 11, 34  
plateau type synthesis 12  
Pmb (MPM): 4-metoxibencil (p-metoxifenilmetil) 238  
Pms (Pmc): 2,2,5,7,8-pentametilcromano-6-sulfonilo 108, 328

- point type synthesis 12
- polaridad invertida 75, 80, 82, 87, 88
- normal 74, 81, 82
- poliestireno cruzado 168
- PPA: ácido polifosfórico 154, 156, 328
- precalciferol 151
- pregnanos 256
- pregnenolona 116
- Prelog 9
- 2-preniljuglona 9, 112
- principio de Corey 38, 93
- proceso Dow 192
- Goodyear 14
  - reiterativo 22, 37, 38
  - Snia-Viscosa 192
- PGA2 234
- prostaglandinas 11, 233
- protección de ácidos carboxílicos 13, 257
- a través de ésteres metílicos 258
  - alcoholes 13, 225, 230, 232
  - a través de cetales 232
  - a través de éteres -sustituidos 230
  - a través de éteres  $\beta$ -sustituidos 232
  - amidas 13, 266
  - aminas 13, 260
  - catecoles 13, 247, 248
  - dioles 238, 242
  - a través de ortoésteres 242
  - ésteres 13, 266
  - fenoles 13, 243
  - grupos acetileno 13, 267
  - grupo carbonilo 13, 249
  - de olefinas 13, 268
  - tioles 14, 269, 271
  - a través de tiocetales 271
- protoberberinas 161
- pts: ácido p-toluensulfónico 328
- pureza óptica 277, 296, 323
- Py: piridina 328
- Q**
- quassinoide 187
- Química combinatoria 172
- quimioselectividad 100, 103, 104, 190
- quinina 3, 119, 279 279
- quinolinas 158
- quirones 116, 117
- quirotópico 121
- R**
- racemato 117, 118, 119
- Rauwolfia serpentina 3
- rayón 13
- reacción de Arndt-Eistert 131
- Barton 148, 149
  - Bischler-Napieralski 106
  - Fenton 116
  - Grignard 7, 113
  - Hofmann-Loeffler-Freytag 148
  - Prins 14, 192
  - Simmons-Smith 130, 280, 281

- Wittig 38, 65, 134, 159, 171, 190, 196, 320
- asimétrica 270
- “eno” 116
- fotoquímica 69
- regioespecífica 29
- regioselectiva 11, 29, 30, 115
- retro-aldólica 63, 65, 66, 86
- térmica 69
- reacciones biomiméticas 12, 122
- catalizadas por metales 170
- controladas por reactivos quirales 292
- -por un auxiliar quiral 14, 294
- -topológicamente 321
- electrocíclicas 69, 146, 150, 171
- en cristales quirales 14, 323
- intermoleculares 128, 129
- intramoleculares 128
- pericíclicas 12, 51, 64, 66, 68, 69, 150, 188, 284, 306
- quelotrópicas 218
- reactivo de Brown 292
- de Grignard 64, 76, 80, 84, 136, 197
- de Jones 103
- de Katsuki-Sharpless 320
- de Sarret 103
- protector 220, 222, 229, 230, 231, 252, 256, 261
- de desplazamiento quiral 277
- rearrreglo de Beckmann 153
- di- $\pi$ -metano 324
- pinacólico 72
- rearrreglos 51, 54, 57, 64, 72, 78, 97, 140, 145, 153
- reconexiones 54
- Red-Al®: hidruro de aluminio bis(2-metoxietoxi) y sodio 105, 328
- reducción 7
- de anillos aromáticos 12, 162
- de Birch 145, 162
- regioselectividad 12, 19, 94, 100, 103, 109, 111, 285
- regla de Cram 26, 115
- Felkin 27, 280
- inducción asimétrica 26, 115
- la multiplicidad 277, 287
- relación solvente-reactivo 12, 191
- reordenamientos 70, 73, 78
- de Claisen 70, 97, 189
- de Cope 70, 78
- de oximas 136
- de Wolff 131
- de  $\alpha$ -diazocetonas 131
- sigmantrópicos 70
- resinas 166, 168, 175, 176, 177, 194, 229, 251, 257
- de tri-poliestireno 166
- resolución cinética 119
- de racematos 12, 118
- retro anelaciones de Robinson 90
- condensaciones 11, 64
- Diels-Alder 46, 47, 68, 90
- espectrometría de masas 11, 46
- retrosíntesis 18, 43, 44, 46, 51, 54, 58, 63, 66, 68, 80, 84, 94, 95, 143
- Rhizopus arrhizus 17
- Robinson 3, 4, 9, 48, 79, 90

- Rojo Erionilo E 42  
 rotación específica 277, 323  
 RTILS 189  
 Ruzicka 21
- S
- sales líquidas 189  
 salting out 193  
 $\alpha$ - santaleno 19, 133  
 $\beta$ - santaleno 4, 5, 15, 18, 19  
 Schleyer 9, 48  
 Schmidt 155, 156, 273  
 sebacato de sodio 13  
 selectividad 12, 14, 16, 24, 25, 93, 98, 100, 109, 113, 122, 197, 220, 221, 245, 279, 281, 283, 285, 286, 287, 299, 300, 302, 311, 320  
 selectividad diasterofacial 19, 279, 284, 285, 286, 287, 299, 300, 302, 320  
 serina 109, 279  
 simetría potencial 37  
   - real 36  
 Simmons-Smith 40, 130, 280, 281  
 Simplex contrucción de 205  
   - de paso variable 207  
   - super modificado 13, 207, 208  
 síntesis asimétrica 14, 19, 29, 117, 275, 276, 277, 279, 321  
   - asimétricas absolutas 321  
   - biológicas 11, 17  
   - convergentes 19  
   - de ácidos carboxílicos ramifi-  
     cados 14, 303  
   -- compuestos aromáticos 95  
   -- Fischer 42  
   -- Kolbe 37  
   -- Robinson 79  
   -- Williamson 221, 229  
   -- Wurtz 31, 36  
   - doblemente asimétrica 277  
   - en fase sólida 12, 166  
   - espacialmente separadas 173  
   - estereoespecífica por inducción 279  
   - formal 18, 19  
   - interfaciales 191  
   - irracionales 9, 10  
   - lineales 11, 19  
   - mediadas por luz 173  
   - paralela 173  
   - racional 8  
   - split-pool synthesis 174  
   - totales y parciales 11, 15  
 sintón 11, 32, 44, 45, 46, 51, 52, 53, 54, 55, 60, 63, 67, 68, 74, 79, 80, 81, 82, 85, 87, 91, 116, 117, 195, 306  
   - absurdo 74  
   - ilógico 75  
   - regular 74  
   - normal 83  
 Snam Progetti 14  
 solvente 12, 185  
 Streptomyces froidiaie 17  
 sulfato de nitrosilo 192  
 suprafacial 69, 71  
 sustitución 7, 8, 14, 60, 80, 96, 98, 111, 135, 140, 144, 59, 269, 279, 283, 294, 306

- sustratos proquirales 119
- T
- target molecule 32
- TBS: t-butildimetilsilil 328
- temperatura y presión 13, 191
- TentaGel-S 166
- tetrahidroisoquinolina 34
- $\beta$ -terpineol 21
- TFA: ácido trifluoracético 235, 328
- tfa : trifluoroacetil 328
- TFP: tris-2-furilfosfina 170, 328
- Tf: trifluormetanosulfonil 328
- THF: tetrahidrofurano 143, 145, 148, 162, 163, 226, 227, 234, 244, 247, 254, 266, 292, 303, 328
- tiacetazona 20
- tiocarbamatos 272
- tiocarbonatos 271
- tiocetales 270
- tioésteres 14, 62, 259, 269, 307, 271
- tioéteres, 269, 270
- tiofenos 145
- tiolanos 144, 145
- TMSCN: trimetilsililnitrilo 328
- TMS: trimetilsilil 232, 328
- Tol: p-toluil 328
- p-toluensulfonatos (tosilatos) 56
- p-toluensulfóxido 300
- tosilhidrazonas 140
- trans-esterificación 234, 259
- transposición bencídínica 97
- $\Delta$ 2-1,2,3-tiazolinas 136
- tricloroacetamidas 262
- trimetilortoformato 102
- trimetilsulfonio 134
- tri-O-timótide 120, 322
- tropidina 4
- tropinona 3, 8, 15
- Tr: trifenilmetil (tritol) 328
- Ts: p-toluensulfonil 328
- tujospeno 280
- twistano 31, 44, 52
- twistanona 31, 35, 38, 52
- U
- Ugi 171
- Ulmann 108
- urea 322
- V
- valina 279
- vitamina B-12 294
- vitamina D2 151
- VO(acac)<sub>2</sub>: vanadilacetilacetato 101, 328
- W
- Wagner Meerwein, rearreglo 73
- Whitlock 10, 48
- Willstätter 3, 4, 8, 15
- Wittig 38, 65, 76, 134, 160, 171, 190, 196, 245, 267, 299, 320
- Wolf-Kishner 52



Woodward, R.B. 1, 217, 272

Wurtz 36

## X

xantanos 158

xilopina 47

## Y

yoduro de trimetiloxosulfonio

134

*Deanna Della Casa de Marcano, Profesora Titular Jubilada de la UCV, Doctor of Philosophy Universidad de Oxford-Inglaterra, Miembro de Número de la Academia de Ciencias Físicas Matemáticas y Naturales. Docencia universitaria en Química Orgánica e investigación en síntesis orgánica, fitoquímica y productos. Fundadora del grupo de productos naturales de la Escuela de Química. Recipiente de cuatro premios al Libro Universitario APUC-UCV. Distinguida con las Ordenes al mérito Andrés Bello, José María Vargas y Francisco de Venanzi. Miembro de varios comités académico en C y T, asesor del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV, Vicepresidente de la Sociedad Venezolana de Química hasta el 2009. Asesor industrial y de bufetes legales, autor de 70 publicaciones científicas en revistas nacionales e internacionales, folletos técnicos y otros. Autor de siete libros. Editor-Autor de 8 Monografías de Química, Editor de la Memoria de 5 Congresos Venezolanos de Química, de 13 Informes de Gestión e igual numerosos Anuarios de Investigación del CDCH-UCV.*

*Gustavo Cabrera, Profesor titular de la UCV. Licenciado en Química y Dr en Ciencias mención Química, ambos de la UCV. Miembro del personal docente y de investigación de la Escuela de Química desde 1990. Sus áreas de investigación se refieren a la síntesis de compuestos heteroaromáticos, modificaciones estructurales de androstanos, productos naturales y mas recientemente, el modelado molecular de compuestos con posible actividad biológica. Su interés en la síntesis orgánica y en la docencia de esta área impulsaron la co-autoría de la presente obra.*

