

3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.1. Introducción

3.2. Reacciones de Cicloadición

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

- 3.2.1.1. Mecanismo: orbitales frontera: HOMO y LUMO
- 3.2.1.2. Dieno: características
- 3.2.1.3. Dienófilo: características
- 3.2.1.4. Regioselectividad de la reacción
- 3.2.1.5. Estereoselectividad de la reacción
- 3.2.1.6. Diels-Alder intramolecular

3.2.2. Cicloadición 1,3-Dipolar

- 3.2.2.1. 1,3-dipolos más importantes
- 3.2.2.2. Mecanismo
- 3.2.2.3. Regio- y estereoselectividad

3.2.3. Cicloadición [2 + 2]

- 3.2.3.1. Fotoquímica. Regio- y estereoselectividad
- 3.2.3.2. Térmica. Regio- y estereoselectividad

3.3. Transposiciones sigmatrópicas

3.3.1. Transposición de Cope. Mecanismo

- 3.3.1.1. Transposición de oxi-Cope

3.3.2. Transposición de Claisen. Mecanismo

- 3.3.2.1. Transposición de Claisen aromática. Aplicaciones

3.4. Ejercicios

3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.1. Introducción

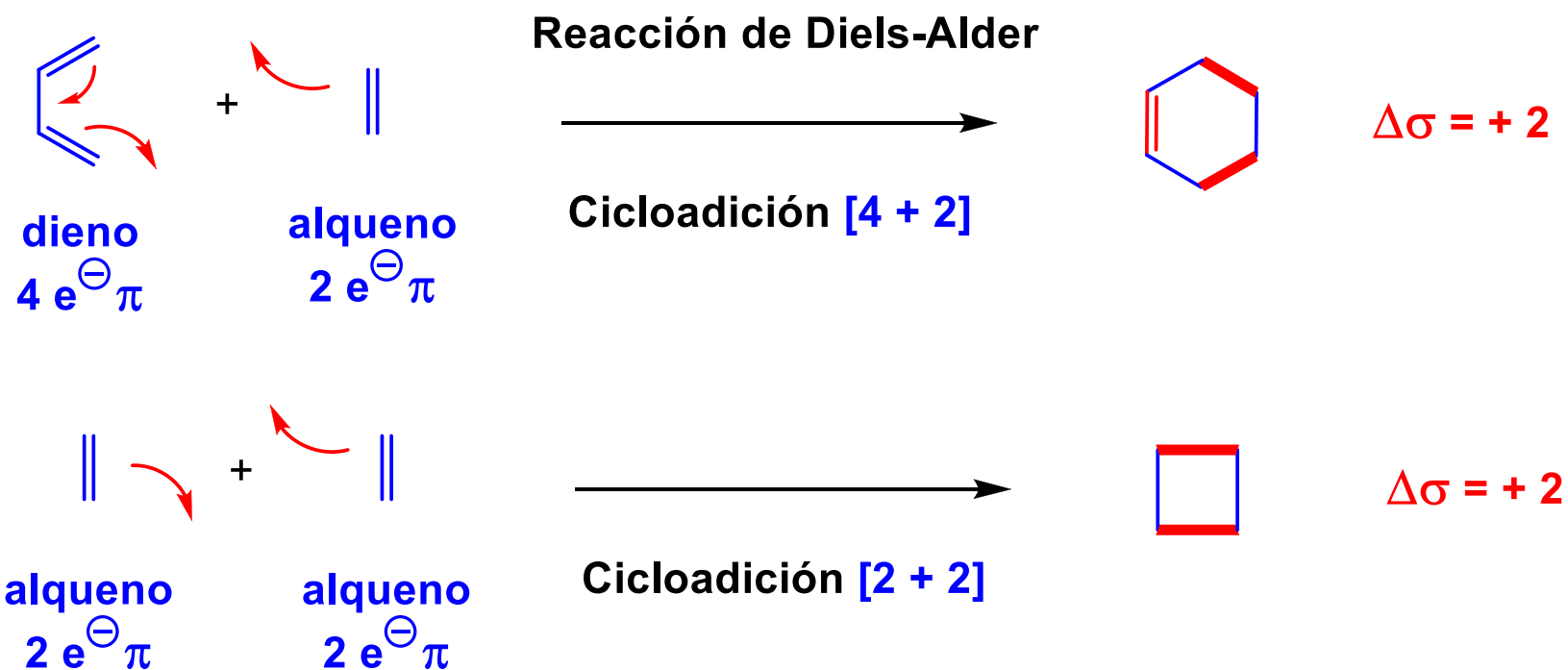
Las **reacciones pericíclicas** son aquellas que transcurren a través de un estado de transición cíclico, siguiendo un mecanismo concertado (en un solo paso), en las que **se forma o se rompe uno o más enlaces σ** .

Existen tres tipos de reacciones pericíclicas atendiendo al número de enlaces σ que se forman y/o se rompen: **cicloadiciones, reacciones electrocíclicas y transposiciones sigmatrópicas**.

a) CICLOADICIONES

Son reacciones en las que dos sistemas con electrones π reaccionan entre sí para dar un sistema cíclico. Durante el proceso se **forman dos nuevos enlaces σ** .

Las reacciones de cicloadición se clasifican en función del número de electrones π involucrados en el proceso por parte de cada uno de los sistemas. Así, una cicloadición $[m + n]$ es aquella en que uno de los sistemas reactivos pone en juego "m" electrones π mientras que el otro aporta "n" electrones π .

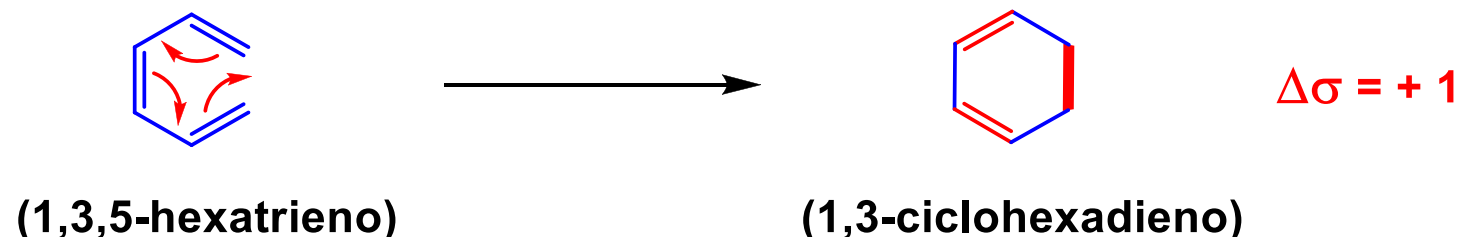


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.1. Introducción

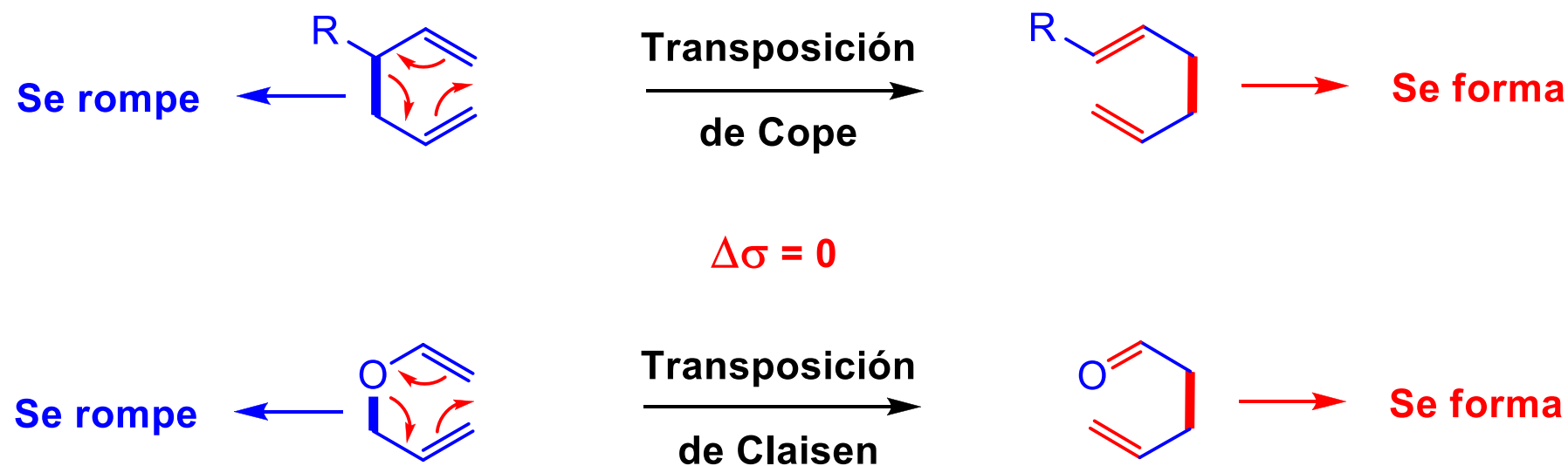
b) REACCIONES ELECTROCÍCLICAS

Son reacciones en las que un sistema poliénico, con un determinado número de electrones π , se cicla por **formación de un nuevo enlace σ** y reordenamiento de los electrones π .



c) TRANSPOSICIONES SIGMATRÓPICAS

Son reacciones en las que un átomo o grupo de átomos, pertenecientes a un sistema con un determinado número de electrones π , se trasladan de una parte a otra de la molécula por **formación y ruptura de un enlace σ** y reordenamiento de los electrones π .



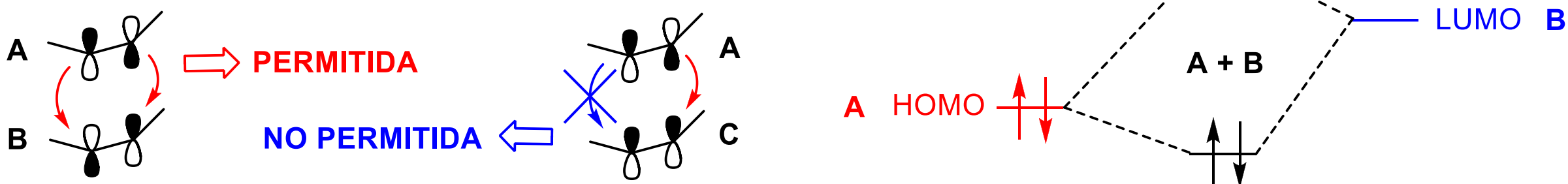
3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.1. Introducción

El mecanismo de las reacciones pericíclicas es concertado, es decir, transcurre en un solo paso y no presenta separación de carga por lo que los productos finales tienen una polaridad parecida a la de los reactivos y por tanto una baja dependencia del disolvente empleado, así como de la presencia de electrófilos o nucleófilos en el medio de reacción.

La energía de activación necesaria para que se den estos procesos puede ser suministrada en forma de calor (**condiciones térmicas**) o en forma de luz (**condiciones fotoquímicas**).

El hecho de que las **reacciones pericíclicas sean factibles** o no bajo unas determinadas condiciones de reacción (**térmicas o fotoquímicas**), así como la geometría y estereoquímica de los productos finales viene determinado por las **reglas de Woodward-Hoffmann** o **reglas de la simetría orbital** que vienen a decir que para que se pueda dar una determinada reacción es indispensable que los orbitales moleculares que participan en la formación del nuevo enlace tengan la **misma simetría**, es decir, que los lóbulos que interaccionan tengan **la misma fase (el mismo signo)** y distribución espacial.



Estas reglas están directamente relacionadas con la **teoría de los orbitales frontera**, desarrollado por Fukui, que dice que para predecir el **desarrollo de las reacciones pericíclicas** sólo hay que considerar dos orbitales moleculares los llamados **orbitales frontera**: el **HOMO** (Highest Occupied Molecular Orbital), orbital molecular ocupado de mayor energía de una de las moléculas reactivas y el **LUMO** (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), orbital molecular desocupado de menor energía de la otra.

Para que la reacción tenga lugar el HOMO de una molécula debe solapar con el LUMO de la otra para que de dicho solapamiento (que será tanto más eficaz cuanto más próximos sean en energía) resulte un orbital más bajo y otro más alto y que el par de electrones involucrado, al ocupar el primero, se establezca respecto a la situación inicial. Para que el HOMO y el LUMO puedan interaccionar han de poseer la misma simetría. Si no ocurre esto la reacción estará prohibida por la simetría.

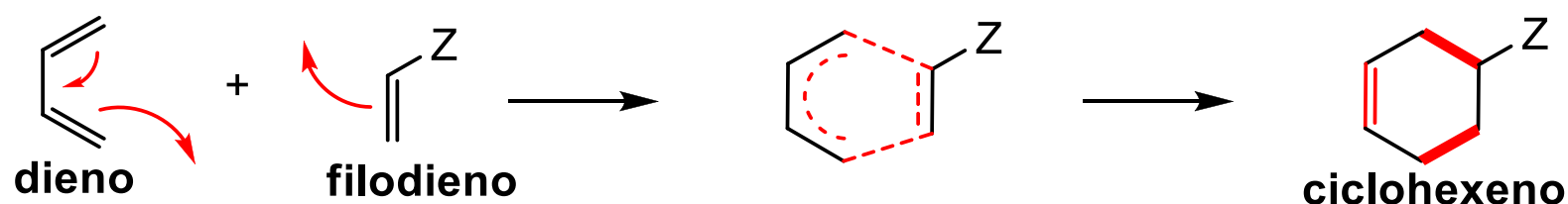
3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2. Reacciones de Cicloadición

Son reacciones pericíclicas en las que dos moléculas con electrones π reaccionan entre sí para dar lugar a la formación de un nuevo sistema cíclico. Las principales son la reacción de Diels-Alder, las cicloadiciones 1,3-dipolares y las cicloadiciones [2 + 2].

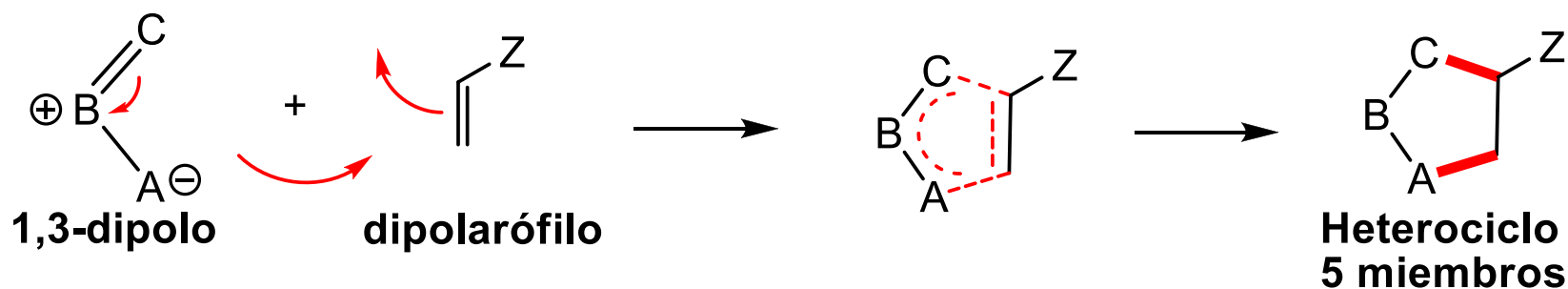
a) Cicloadición de Diels-Alder

Es una cicloadición [4 + 2] en la que están involucrados una especie con 4 carbonos y 4 electrones π (**dieno**) y otra con 2 electrones π (**filodieno**). El resultado de la reacción es un ciclo de 6 miembros (**ciclohexeno**)



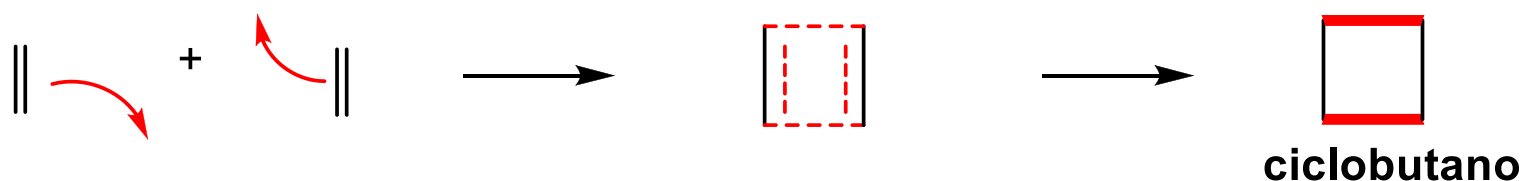
b) Cicloadición 1,3-dipolar

Es una cicloadición en la que están involucrados una especie con 3 átomos y 4 electrones π (**1,3-dipolo**) y otra con 2 electrones π (**dipolarófilo**). El resultado de la reacción es un heterociclo de 5 miembros.



c) Cicloadición [2 + 2]

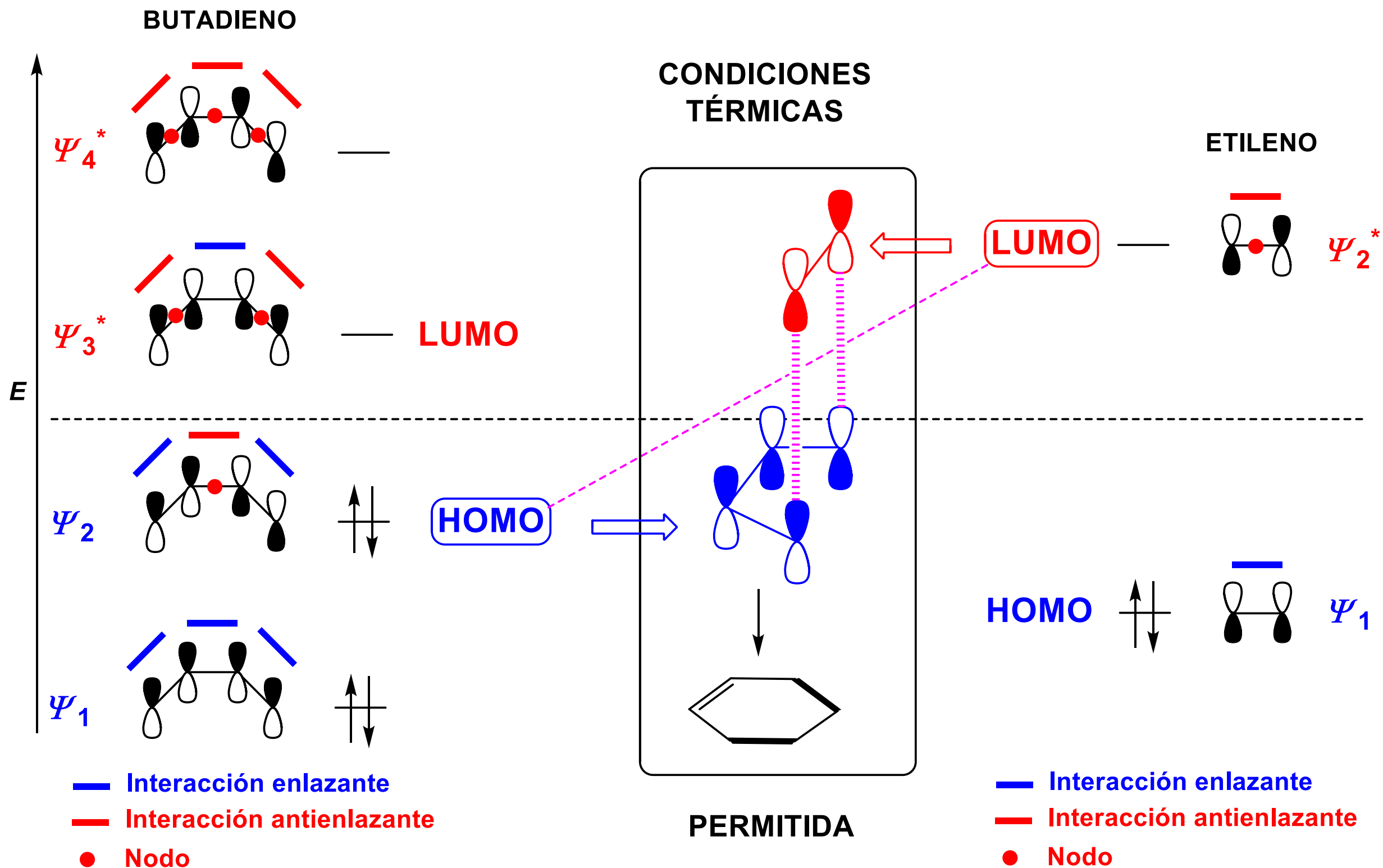
Es una cicloadición en la que están involucrados dos especies con 2 electrones π cada una. El resultado de la reacción es un ciclo de 4 miembros.



3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

3.2.1.1. Mecanismo: orbitales frontera: HOMO y LUMO



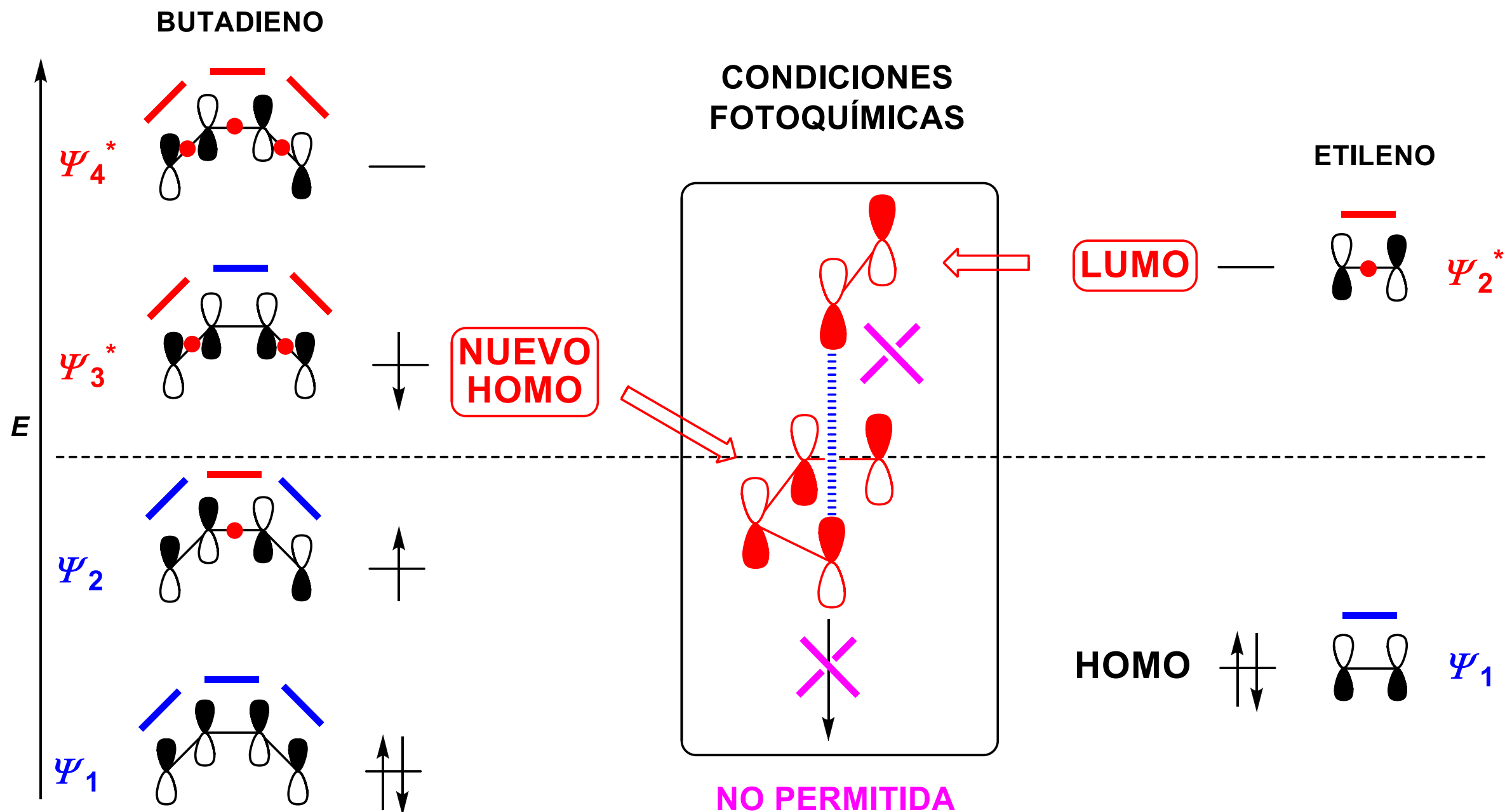
3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder



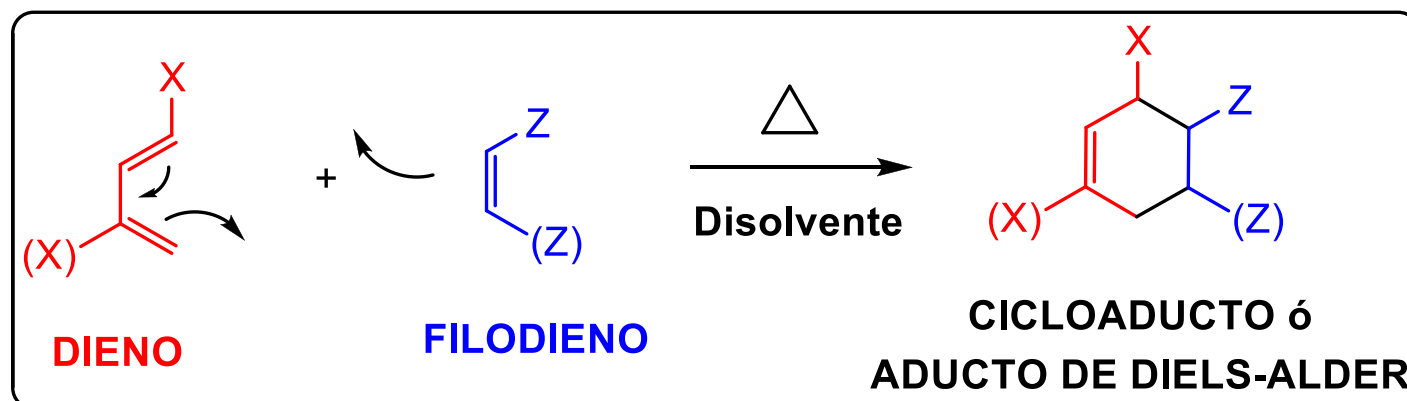
3.2.1.1. Mecanismo: orbitales frontera: HOMO y LUMO

Como acabamos de ver, la cicloadición [4 + 2] en condiciones térmicas está permitida por interacción entre el HOMO del dieno y el LUMO del filodieno. Sin embargo, en condiciones fotoquímicas, la reacción de Diels-Alder **NO** está permitida debido a la imposibilidad de solapamiento entre el **NUEVO HOMO** del dieno, tras promoción de un electrón desde el orbital Ψ_2 hasta el Ψ_3^* , y el LUMO del filodieno.



3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

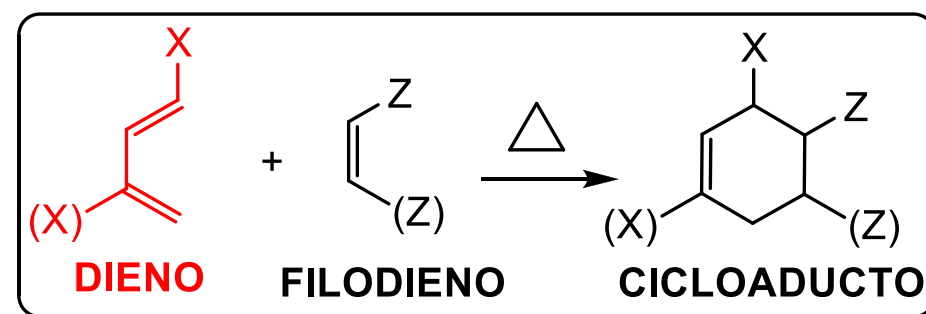


- La reacción de Diels-Alder se produce entre un **dieno conjugado** y un alqueno (**filodieno ó dienófilo**)
- El resultado de la reacción es un **cicloaducto** que posee estructura de **ciclohexeno**.
- La cicloadición [4 + 2] sólo se produce en **condiciones térmicas** y NO fotoquímicas.
- Como el **mecanismo de la reacción es concertado**, no tiene mucha importancia la polaridad del disolvente. Su elección dependerá de la solubilidad de los reactivos y de la temperatura que necesitemos alcanzar.
- La reacción se ve acelerada por la presencia de **ácidos de Lewis** ya que aumentan la reactividad del filodieno.
- Si el dieno ó el filodieno son poco reactivos, la reacción puede acelerarse en condiciones de **alta presión**.
- La **reactividad del dieno** se aumenta con la presencia de **sustituyentes dadores de electrones (X)**.
- La **reactividad del filodieno** se aumenta con la presencia de **sustituyentes atrectores de electrones (Z)**.
- Dependiendo de la sustitución de dieno y filodieno habrá que considerar cuestiones de **regioquímica** y/o **estereoquímica**.

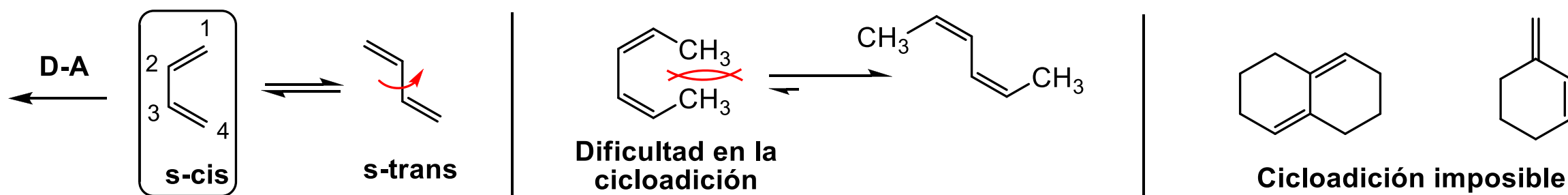
3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

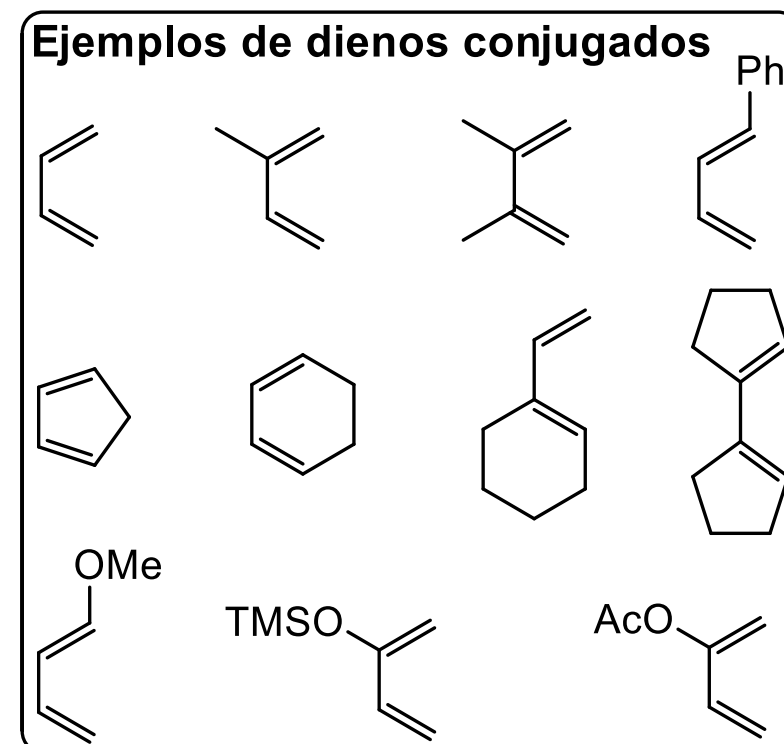
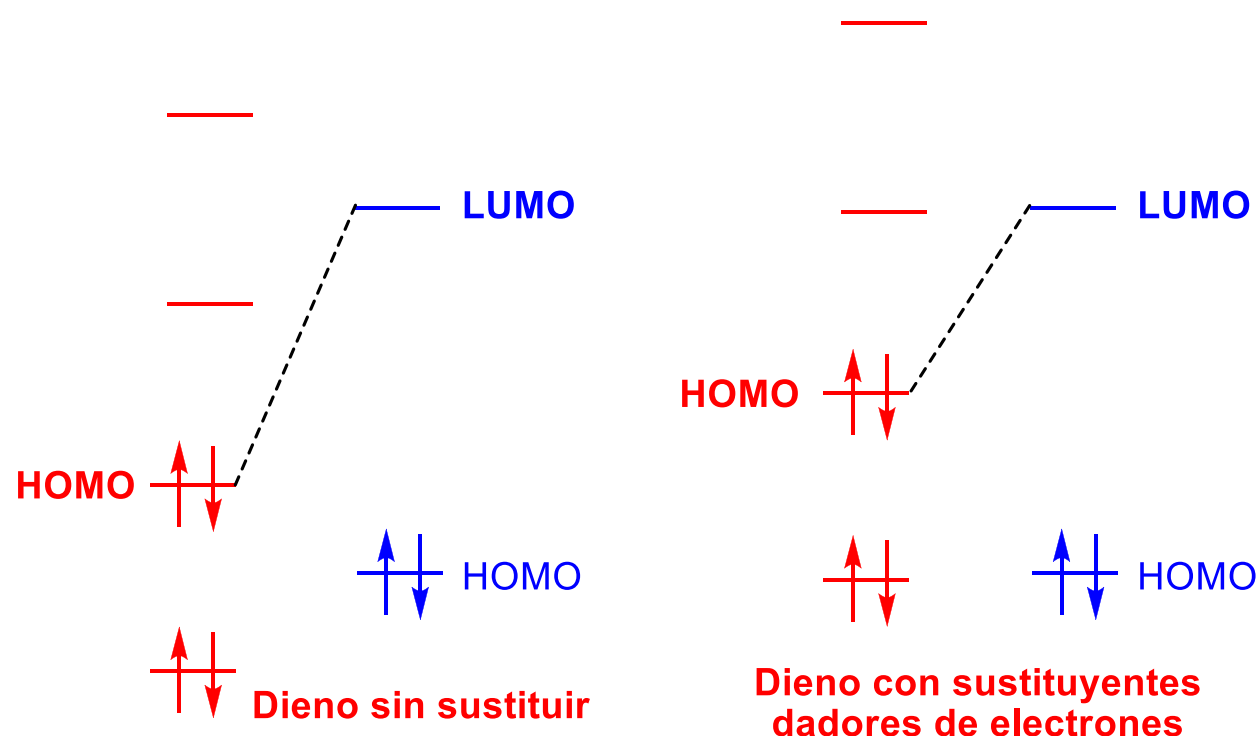
3.2.1.2. Características del dieno



El dieno debe ser un **sistema conjugado plano** que pueda adoptar una **conformación s-cis o cisoide**. Aunque la conformación más estable para estos sistemas es la s-trans o transoide, existe un equilibrio entre ambas debido a la rotación del enlace C2-C3 del dieno. Si esta rotación se ve dificultada o si el dieno s-trans es rígido, la cicloadición se dará con dificultad o incluso puede estar impedida totalmente.



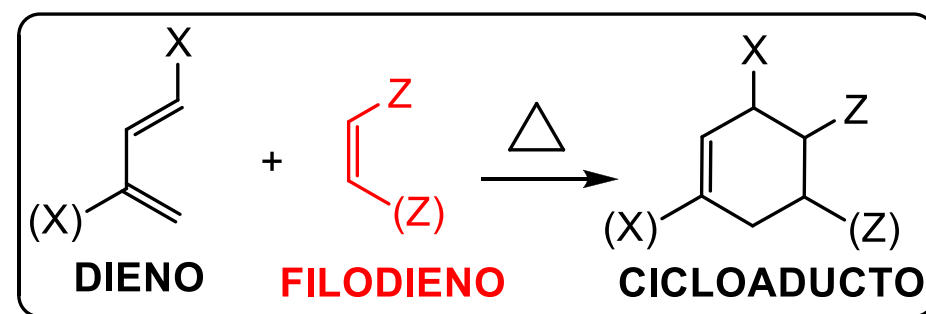
La reacción de Diels-Alder se favorece cuando el dieno posee **sustituyentes dadores de electrones** debido a que aumenta la energía del orbital HOMO del dieno haciendo más pequeña la diferencia de energía con el LUMO del filodieno y por lo tanto favoreciendo el solapamiento de ambos orbitales.



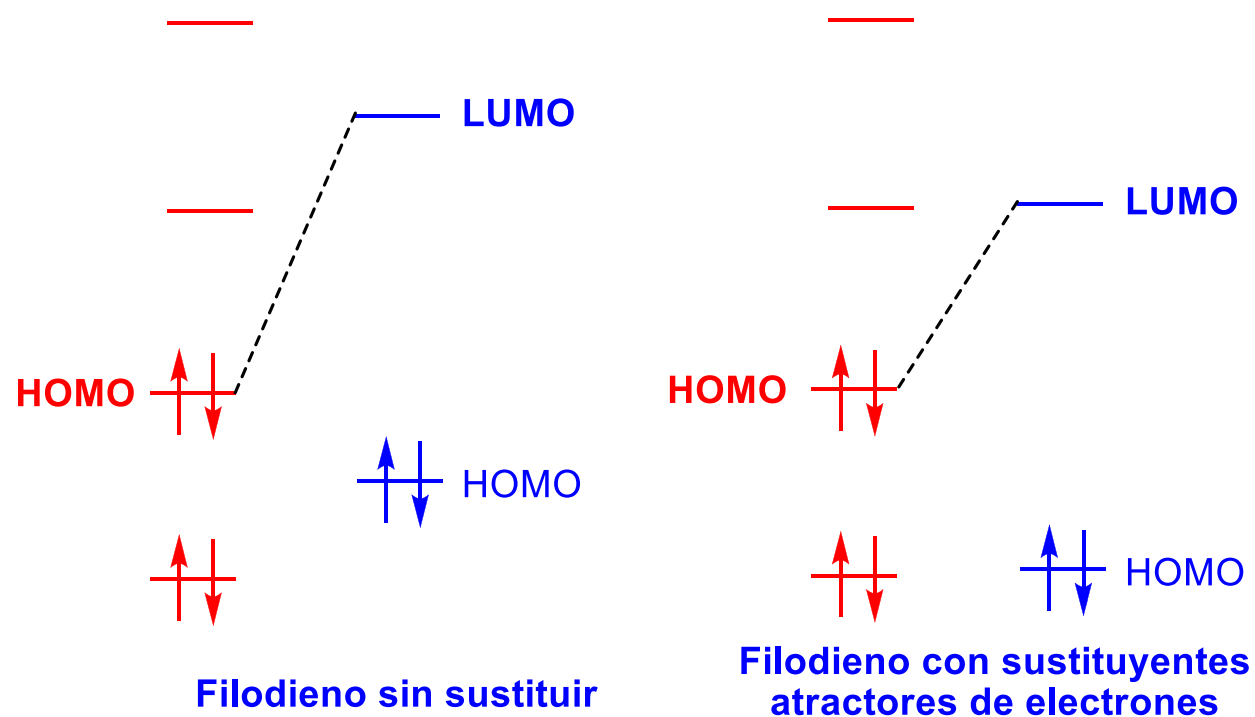
3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

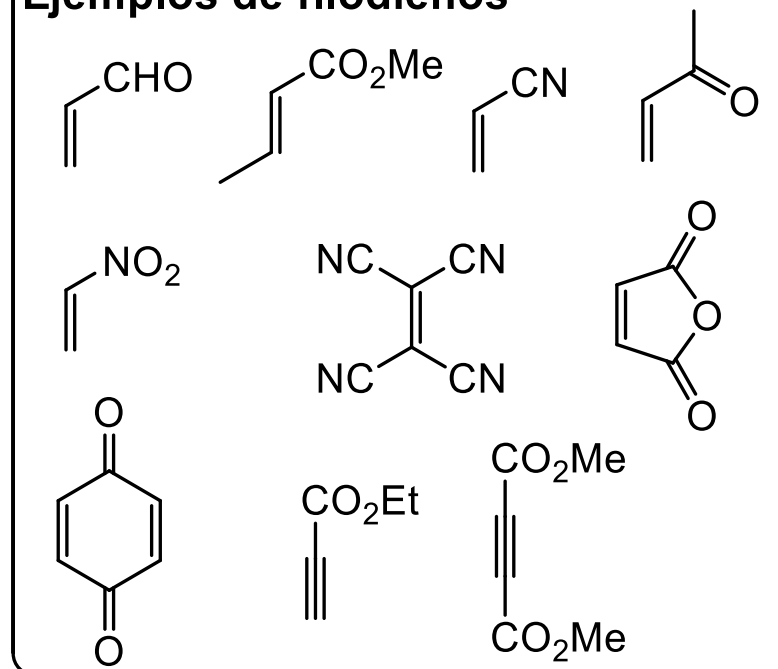
3.2.1.3. Características del filodieno



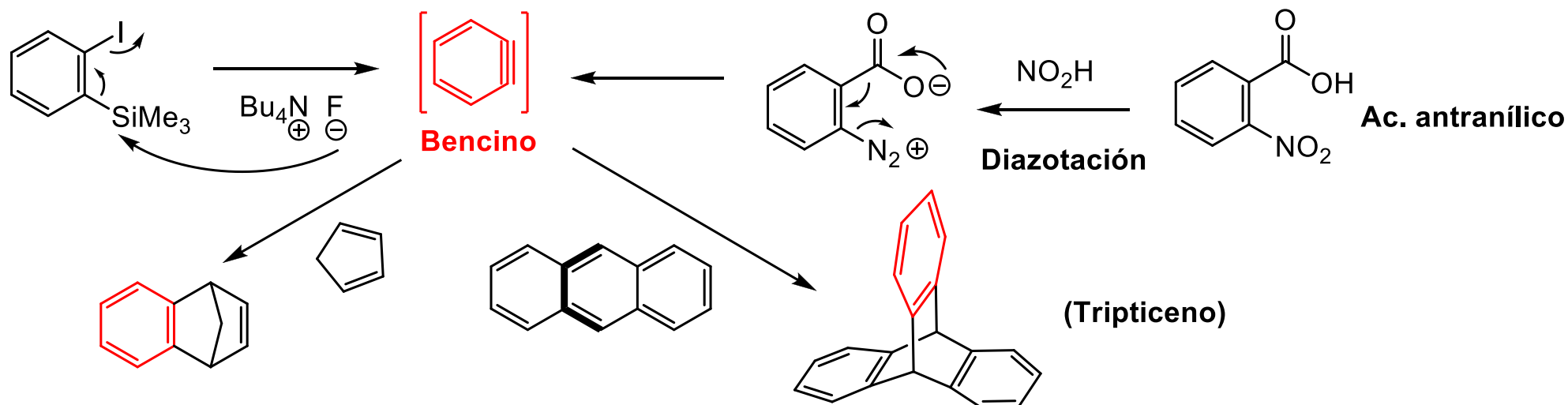
La reacción de Diels-Alder se favorece cuando el filodieno posee **sustituyentes atractores de electrones** debido a que disminuye la energía del orbital LUMO del filodieno haciendo más pequeña la diferencia de energía con el HOMO del dieno y por lo tanto favoreciendo el solapamiento de ambos orbitales.



Ejemplos de filodienos

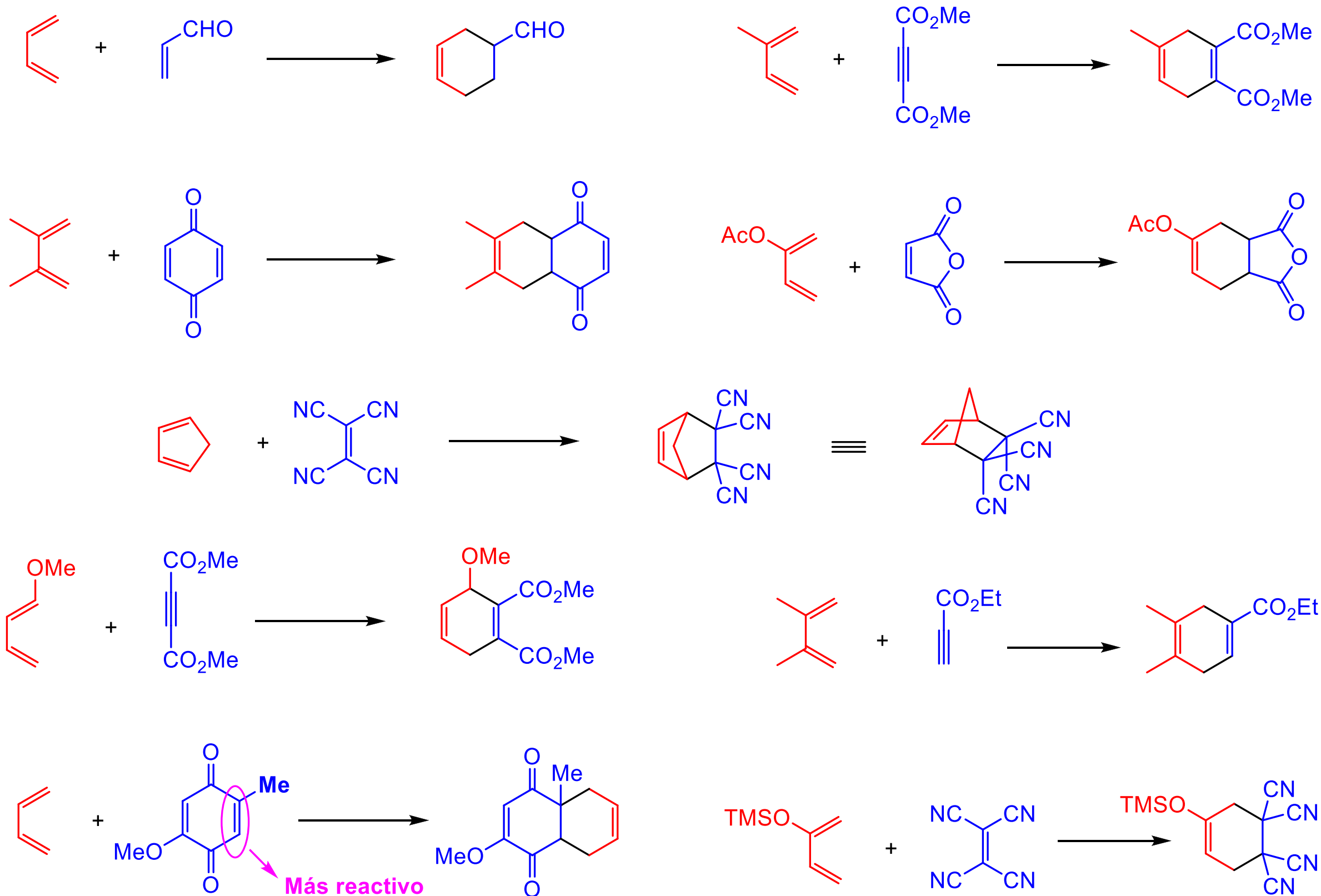


Un ejemplo de buenos filodienos son los **bencinos**, intermedios no aislables, muy reactivos frente a dienos.



3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder (Ejemplos)

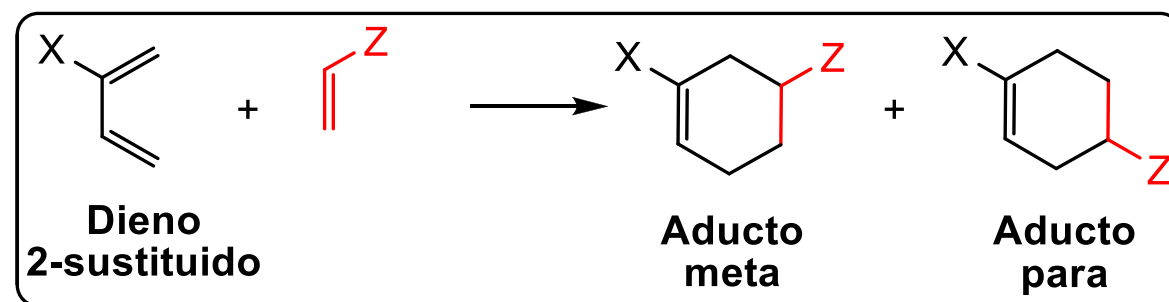
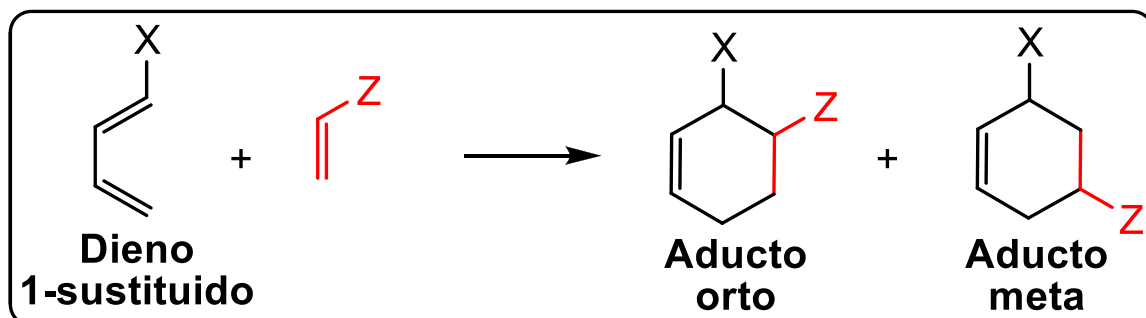


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

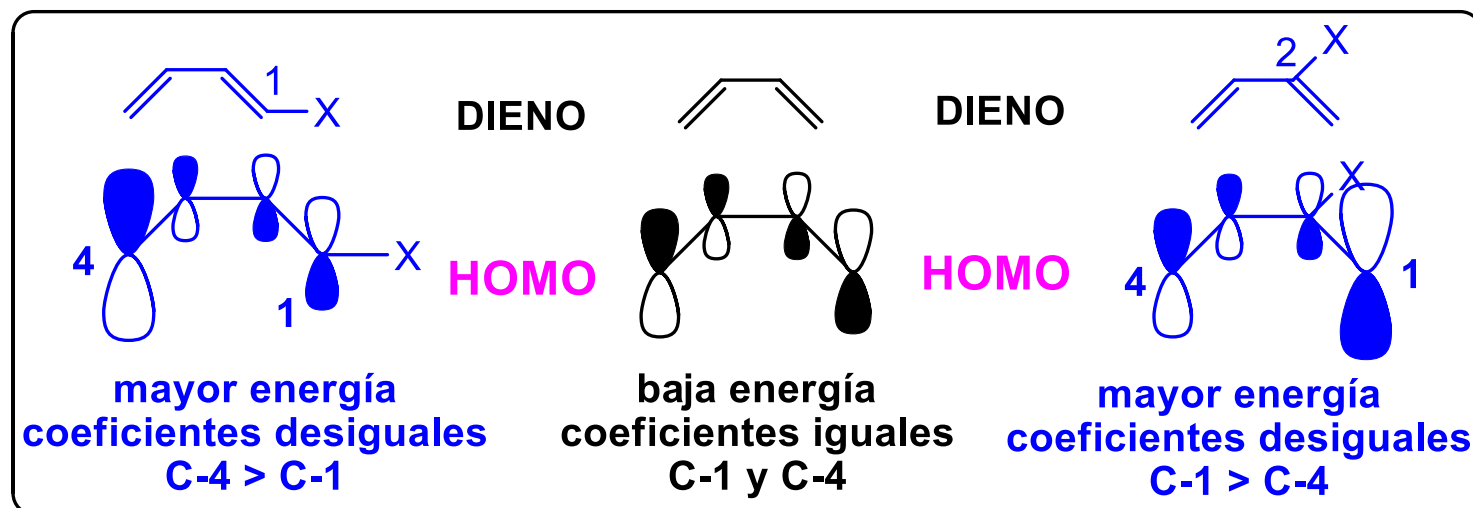
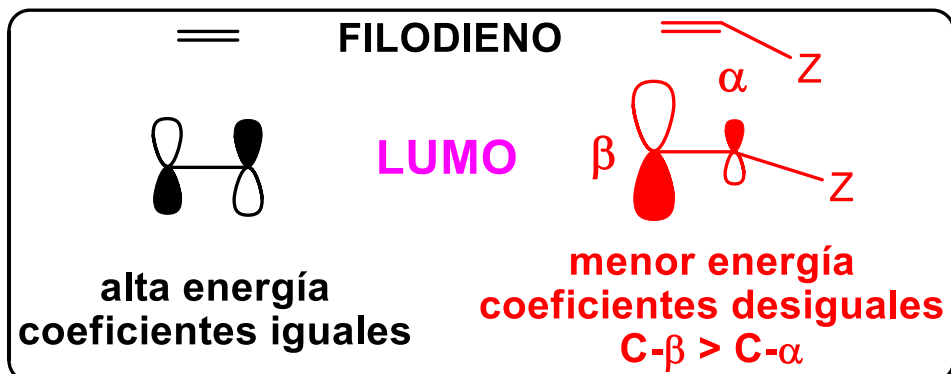
3.2.1.4. Regioselectividad de la reacción

La reacción de Diels-Alder de un **dieno NO simétrico** con un **filodieno NO simétrico** se puede producir con dos orientaciones diferentes dando lugar a dos posibles **regioisómeros** (isómeros estructurales)



Sin embargo, la reacción de Diels-Alder es altamente regioselectiva y suele obtenerse uno sólo de los dos posibles regioisómeros, debido al control orbital (interacción HOMO-LUMO).

En términos de orbitales frontera, la sustitución del **filodieno con grupos atractores de electrones (Z)** disminuye la energía del **LUMO**, favoreciendo la reactividad, y al mismo tiempo modifica los coeficientes de cada orbital atómico, de manera que el del **carbono β será mayor que el del carbono α** .



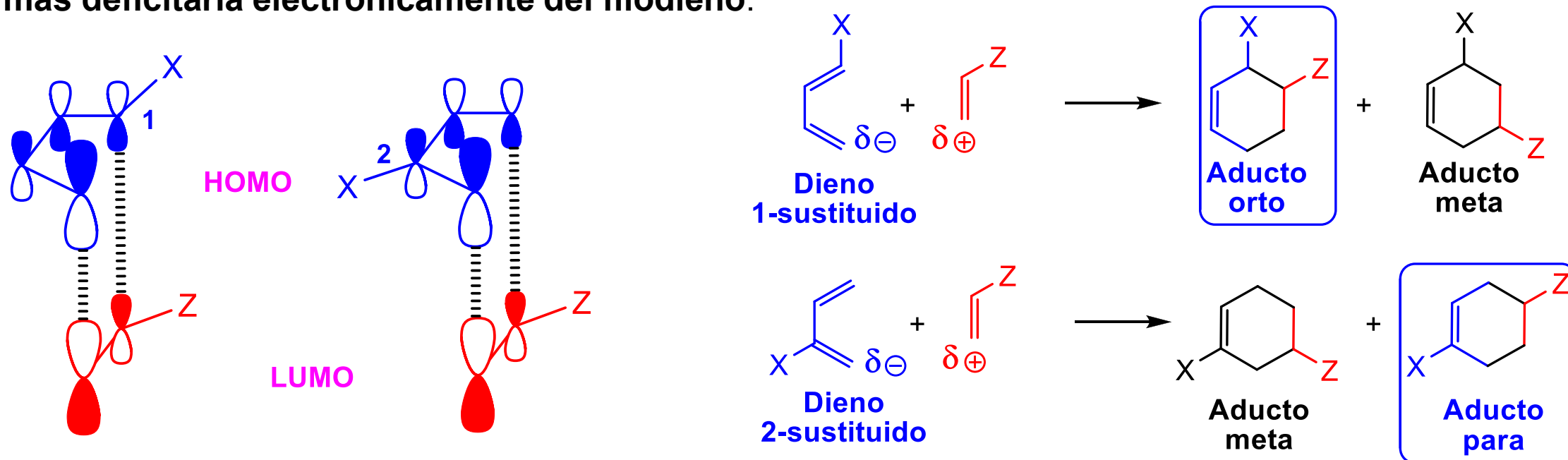
En el caso del **dieno**, sustituyentes con **grupos dadores de electrones (X)** no sólo aumentan la energía del **HOMO**, favoreciendo la reactividad, sino que al mismo tiempo modifican los coeficientes de cada orbital atómico. En el caso de **sustituyentes en posición 1**, se aumenta el coeficiente del **C-4**, mientras que **sustituyentes en posición 2** aumentan el coeficiente del **C-1**.

3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

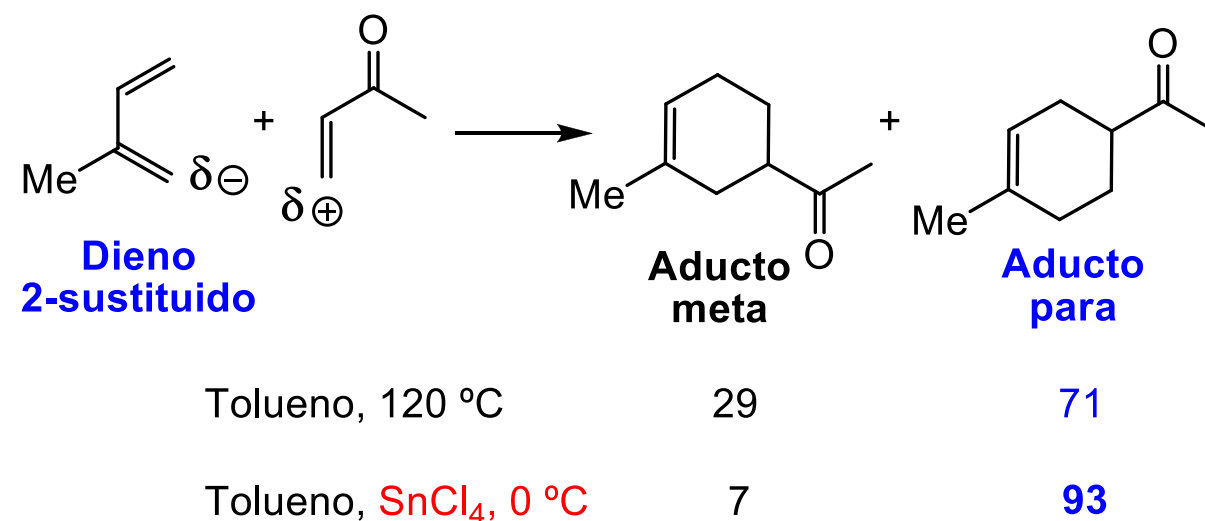
3.2.1.4. Regioselectividad de la reacción

Teniendo en cuenta lo anterior, cuando se produzca la reacción de Diels-Alder, el **solapamiento orbitalico** tenderá a ser mayor entre **aquellos orbitales con coeficientes más parecidos**, por lo que la **regioquímica** de la reacción vendrá dada por la atracción mutua entre la zona de **mayor densidad de carga del dieno** y la **zona más deficitaria electrónicamente del filodieno**.



Así, la reacción de Diels-Alder de **dienos con sustituyentes dadores de electrones en posición 1** dará lugar a cicloaductos con **regioquímica orto**, mientras que aquellas con **dienos que los posean en posición 2** rendirán aductos con **regioquímica para**.

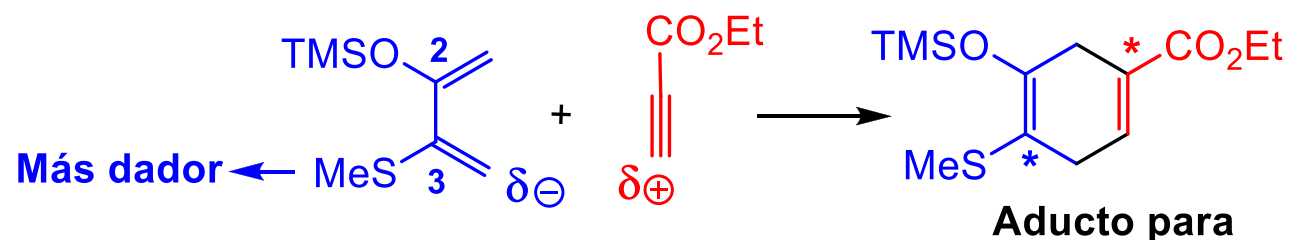
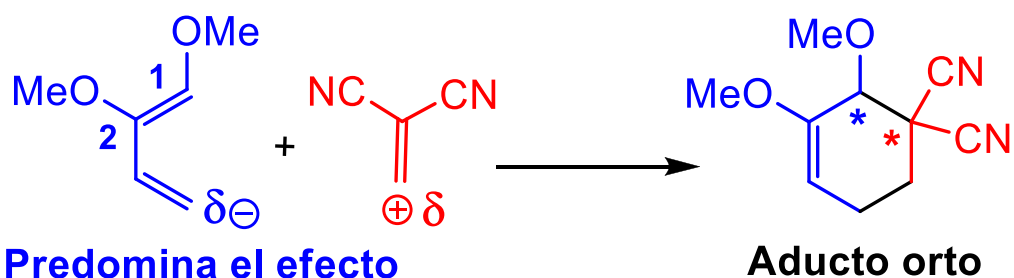
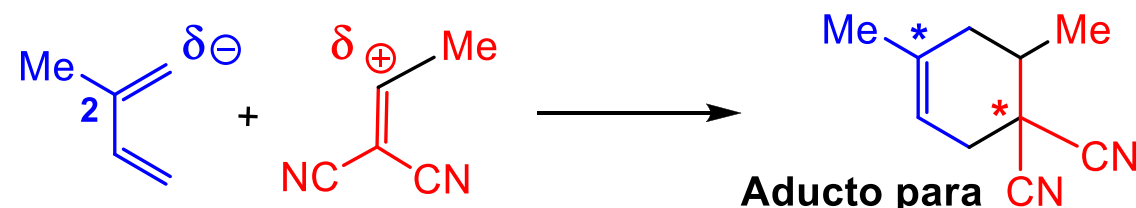
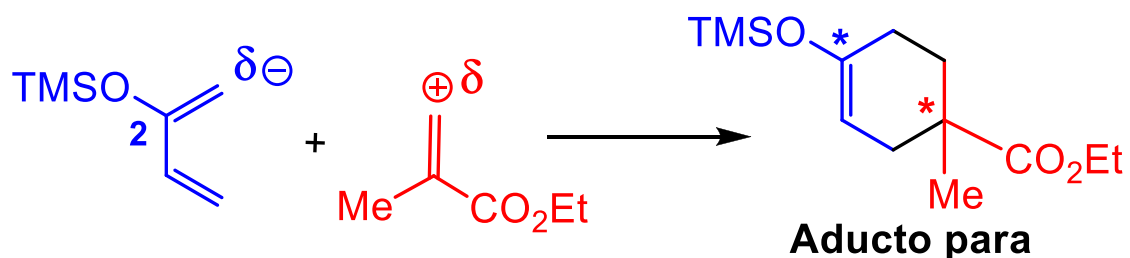
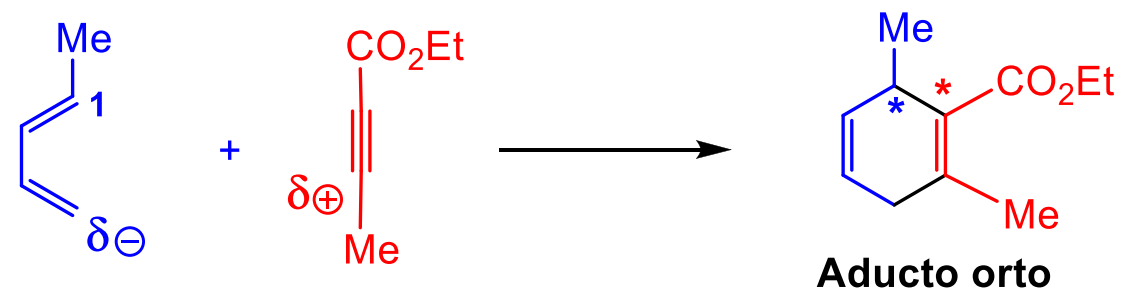
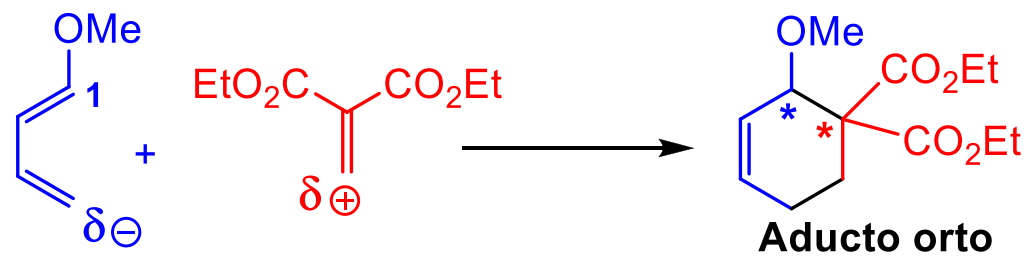
La presencia de **ácidos de Lewis** tiene un efecto beneficioso tanto para la **reactividad** como para la **regioquímica** de las reacciones de **Diels-Alder** debido a que se asocia con los grupos atradores del filodieno **disminuyendo la energía del LUMO** y **aumentando el coeficiente del carbono en posición β** .



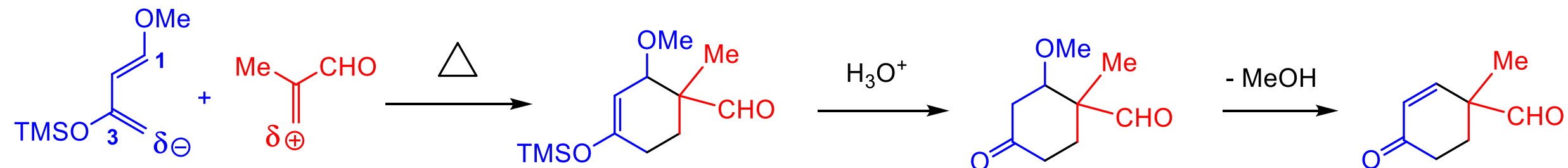
3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

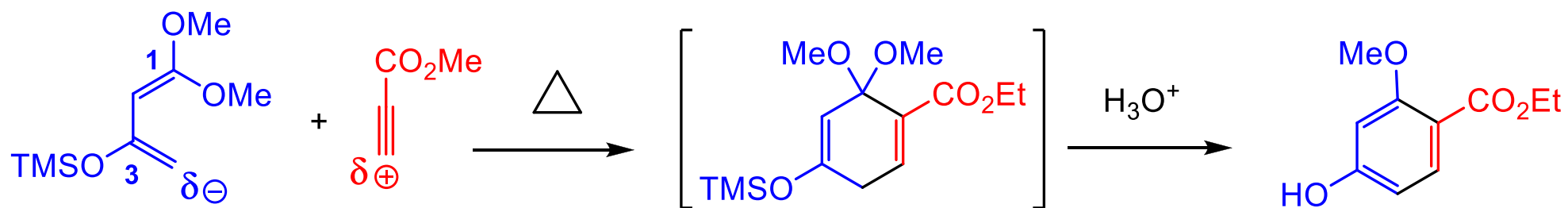
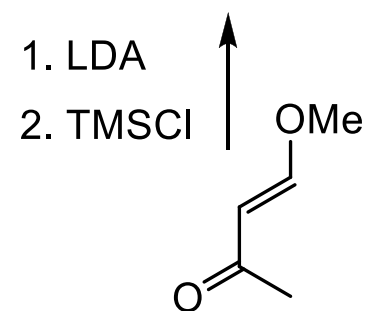
3.2.1.4. Regioselectividad de la reacción (Ejemplos)



Predomina el efecto del sustituyente en C-1



(Dieno de Danishefsky)



3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

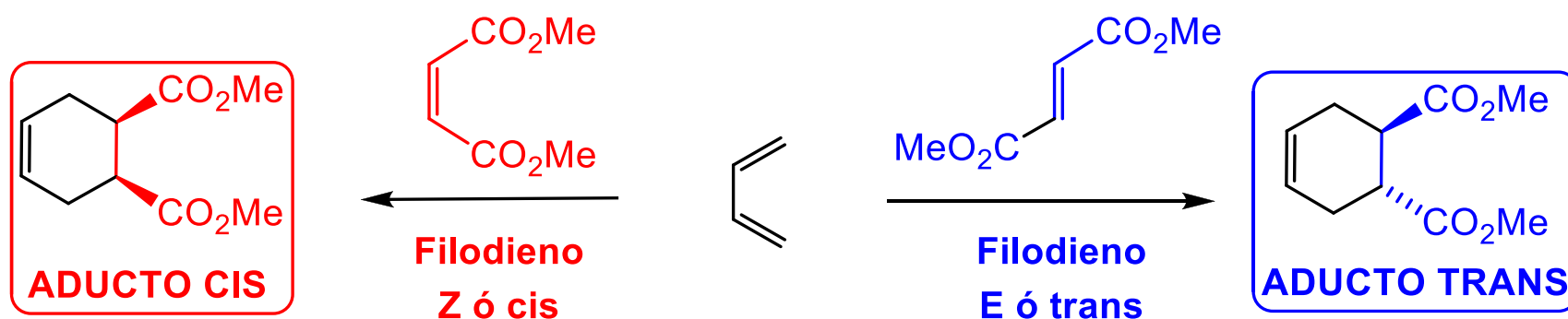
3.2.1.5. Estereoselectividad de la reacción

La reacción de Diels-Alder es de gran utilidad sintética ya que, además de dar lugar a una gran variedad de ciclos de 6 miembros, presenta una **elevada estereoselectividad**.

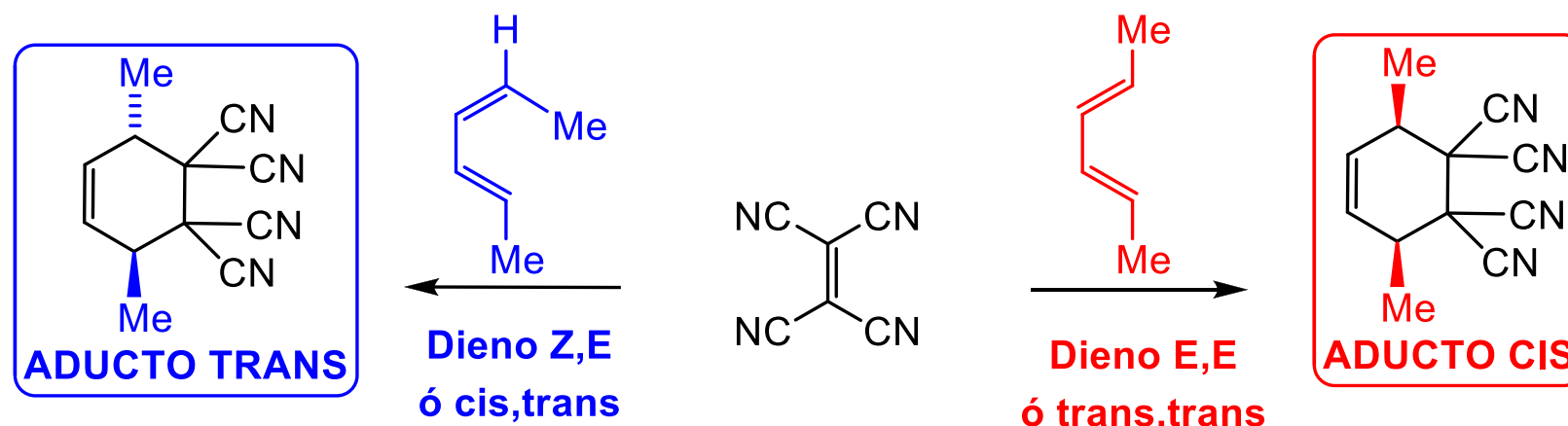
La estereoquímica de un determinado aducto de Diels-Alder va a venir definida por dos reglas empíricas que son la **regla de adición cis** y la **regla endo**.

La **regla de adición cis** establece que durante el proceso de cicloadición, tanto la estereoquímica del doble enlace del filodieno como la del dieno se mantiene en el aducto final.

Así, **filodienos con estereoquímica E** o trans van a dar lugar a **aductos con estereoquímica trans**, mientras que **filodienos con estereoquímica Z** o cis van a dar lugar a **aductos con estereoquímica cis**.



Por otra parte, **dienos con estereoquímica E,E** o trans,trans van a dar lugar a **aductos con estereoquímica cis**, mientras que **dienos con estereoquímica Z,E** o cis,trans van a dar lugar a **aductos con estereoquímica trans**.

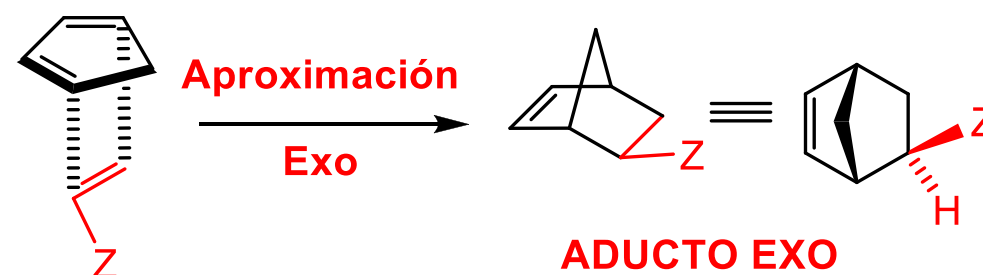
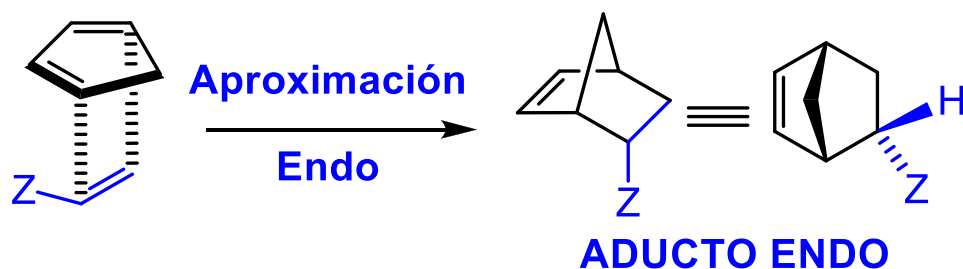


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

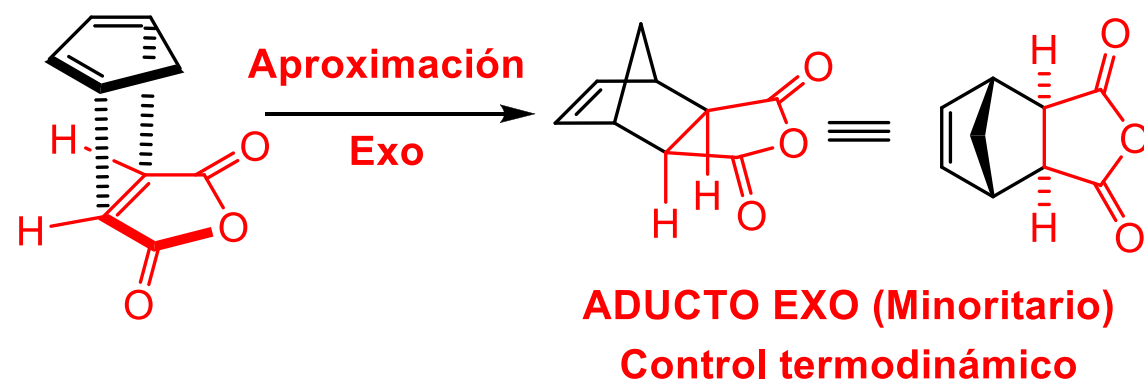
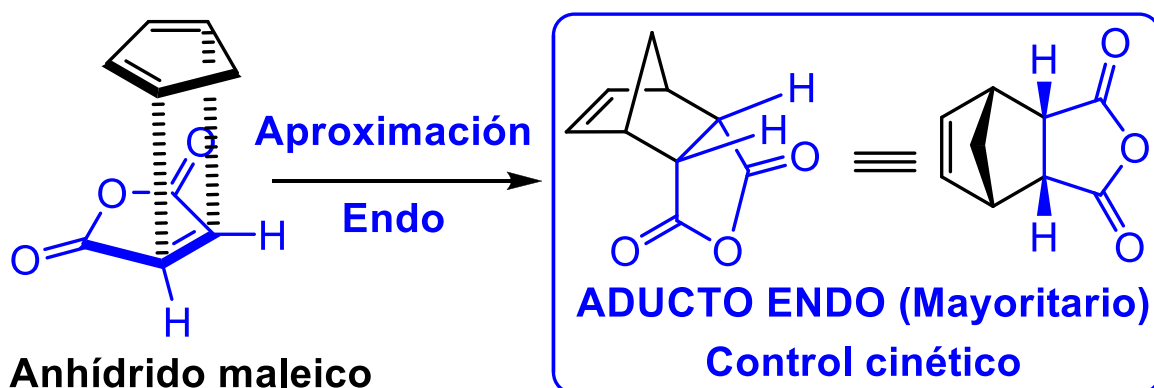
3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

3.2.1.5. Estereoselectividad de la reacción

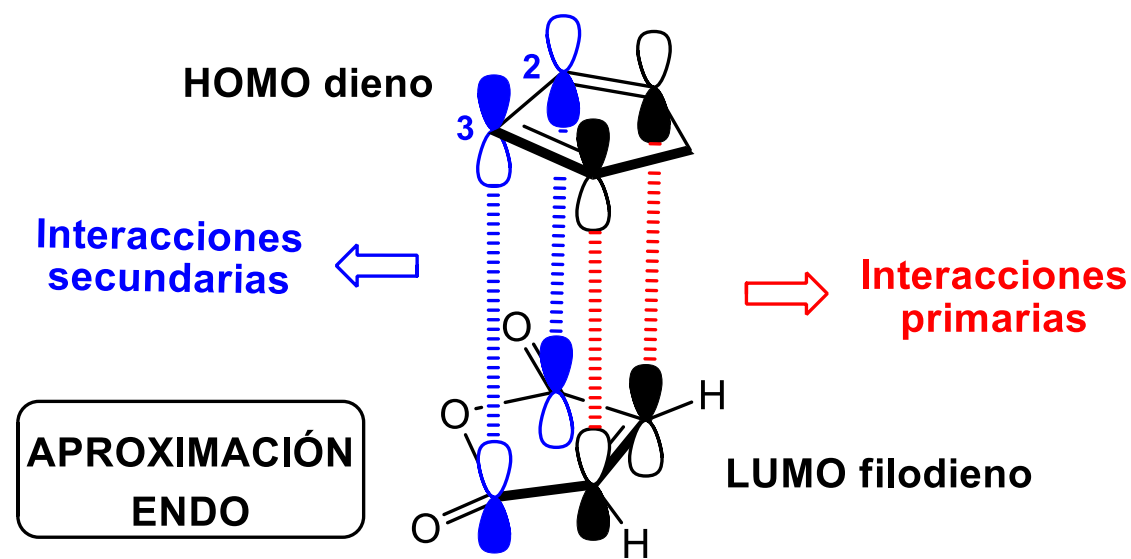
La **regla endo** establece que la reacción de Diels-Alder también es estereoespecífica respecto a la orientación relativa en la que se aproximan el dieno y el filodieno. Estas dos posibles **aproximaciones** se denominan **endo** y **exo** y cada una de ellas va a dar lugar a un **diastereoisómero distinto**.



Según la **regla endo**, el dieno y el filodieno se aproximan en planos paralelos y el **estado de transición más estable** es aquel en el que hay la “**máxima acumulación de dobles enlaces**” incluyendo los enlaces π de los sustituyentes atractores de electrones del filodieno (**aproximación endo**).



Aunque la **aproximación endo** es la de **mayor congestión estérica** es la preferida en base a **interacciones orbitales secundarias**. Así, los orbitales atómicos en **C-2 y C-3** en el **HOMO del dieno** interactúan con los orbitales de los **grupos activantes** en el **LUMO del filodieno**.

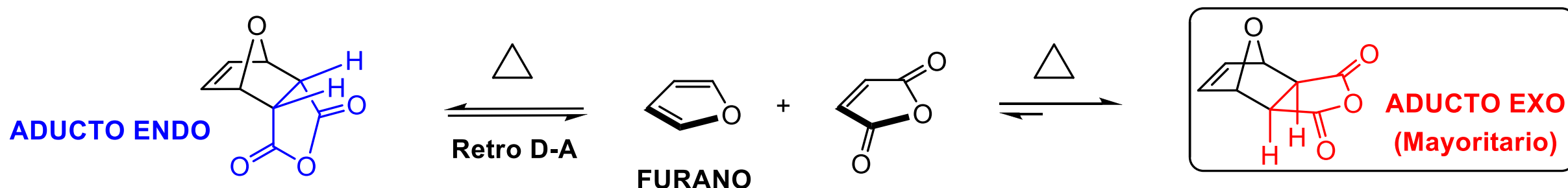


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

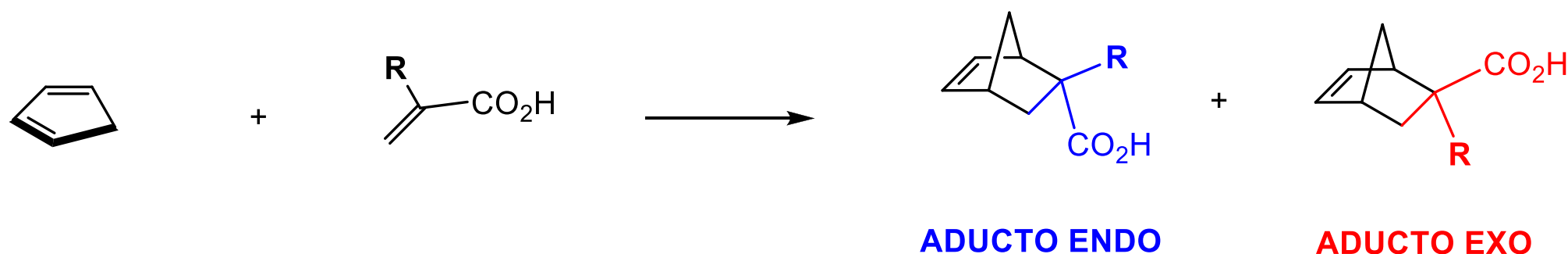
3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

3.2.1.5. Estereoselectividad de la reacción

La reacción de Diels-Alder es **endo-selectiva en condiciones de control cinético** (baja temperatura), mientras que en **condiciones termodinámicas de equilibrio** (temperaturas altas y tiempos de reacción prolongados), se puede obtener el **aducto exo (más estable) como mayoritario**.



Normalmente, la “**regla endo**” se aplica a la cicloadición de dienos y **filodienos cíclicos (quinonas, anhídrido maleico)**. Cuando el filodieno es acíclico, la “regla endo” no siempre se obedece y la composición de la mezcla de aductos obtenidos depende del dieno y filodieno utilizados, así como de las condiciones de reacción.

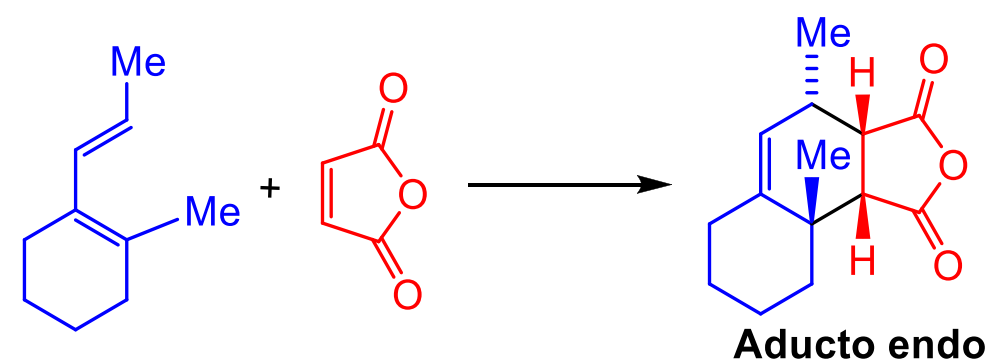
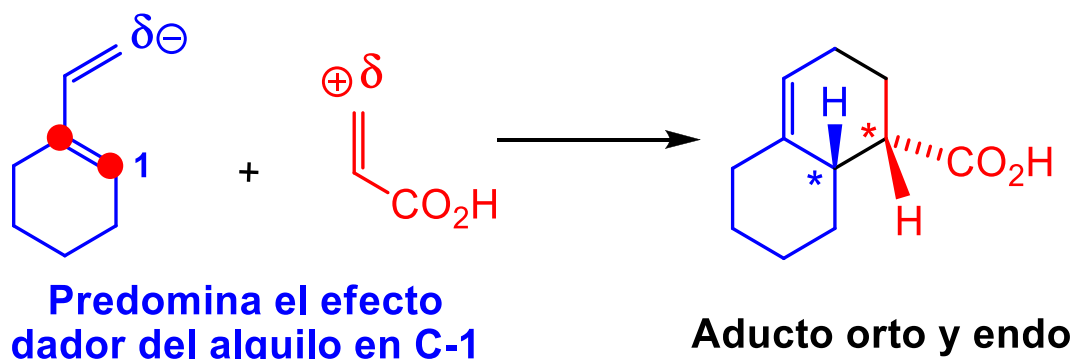
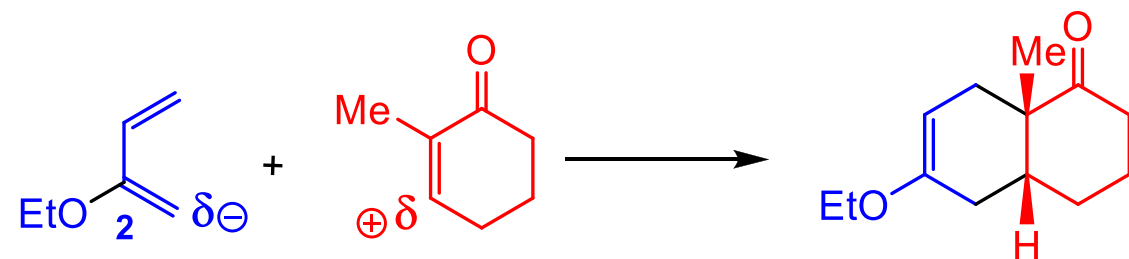
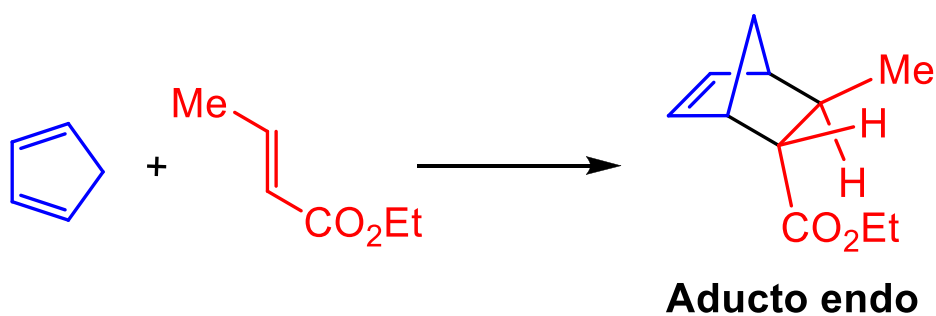
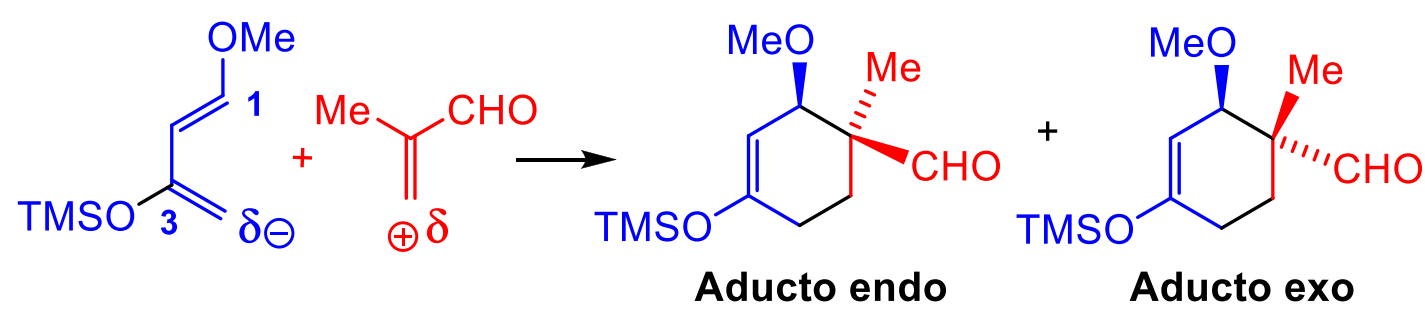
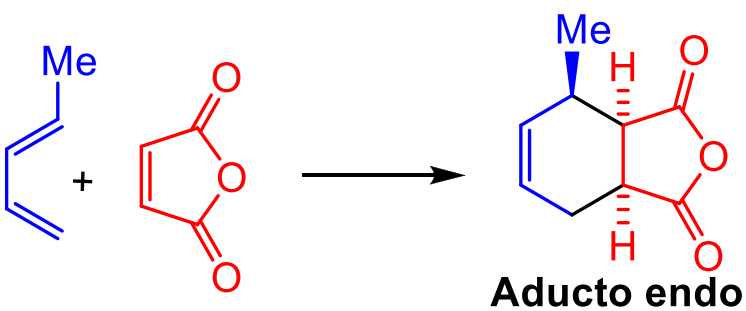
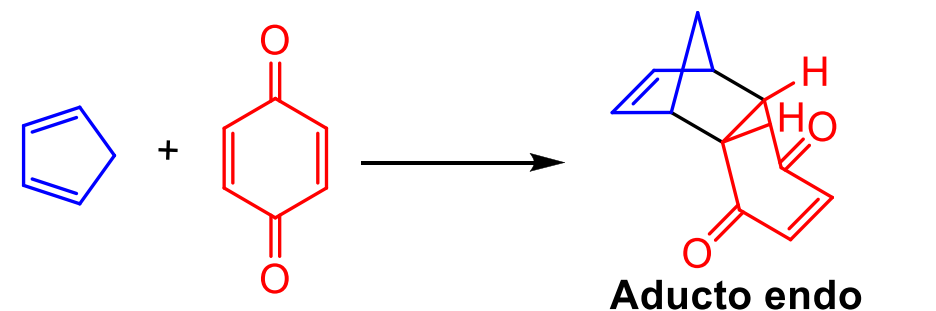
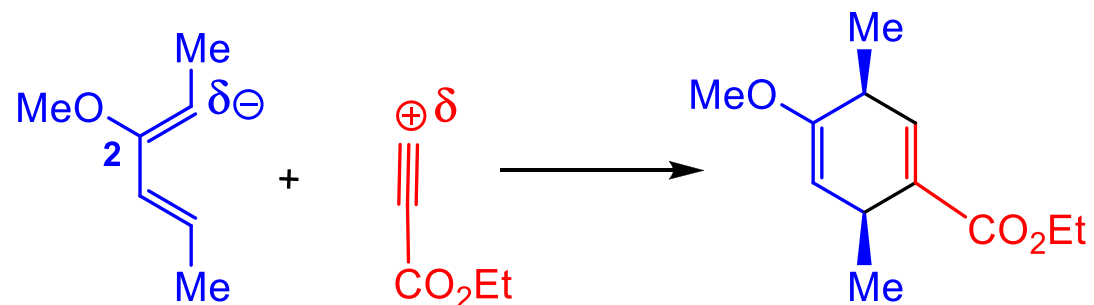
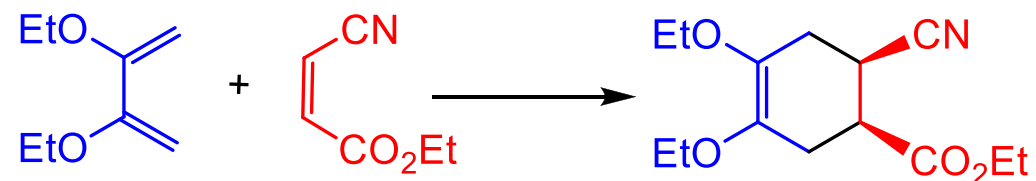
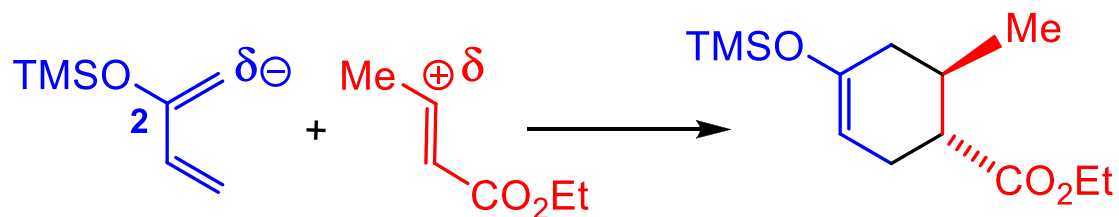


R		
H	75	25
Me	35	65
Et	0	100

3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

3.2.1.5. Estereoselectividad de la reacción (Ejemplos)



3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder

3.2.1.6. Diels-Alder intramolecular

Cuando el dieno y el filodieno se encuentran dentro de la misma molécula puede tener lugar la reacción de **Diels-Alder intramolecular** dando lugar a la **formación de dos ciclos**. Esta versión intramolecular se da más fácilmente que la intermolecular debido al factor entrópico favorable y **es posible incluso en ausencia de sustituyentes atractores de electrones en el filodieno**



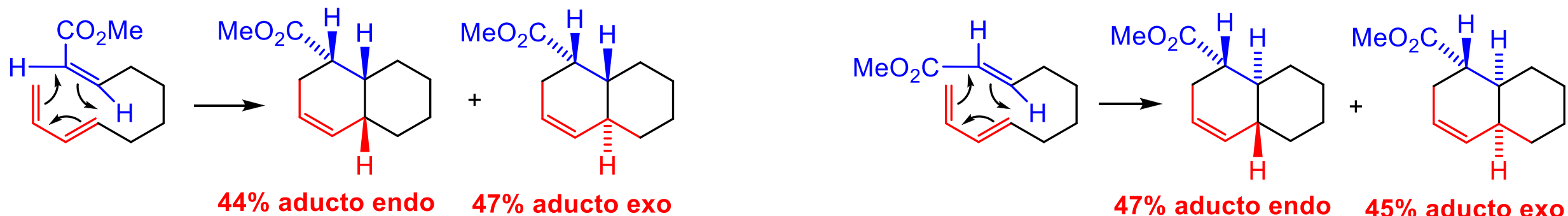
La **regioselectividad de la reacción de Diels-Alder intramolecular** NO es siempre la esperada ya que a veces es imposible conseguir la orientación adecuada por parte de los reactivos.



En cuanto a la **estereoselectividad de la reacción de Diels-Alder intramolecular** se cumple la **regla de adición cis** manteniéndose la estereoquímica del filodieno y del dieno pero **NO siempre se cumple la regla endo** porque ya no son tan importantes las interacciones orbitálicas dominando muchas veces los factores estéricos.

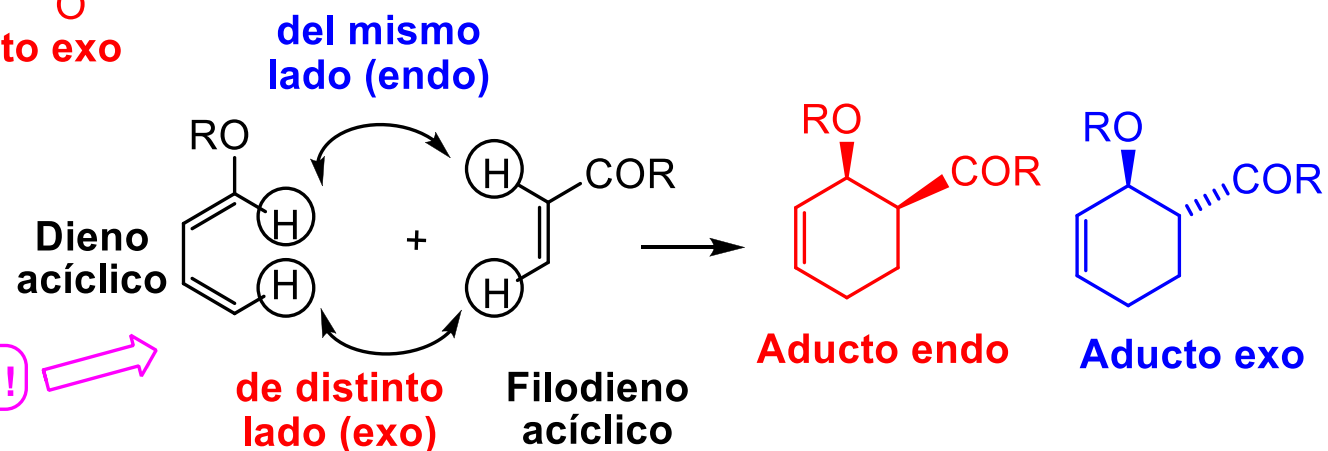
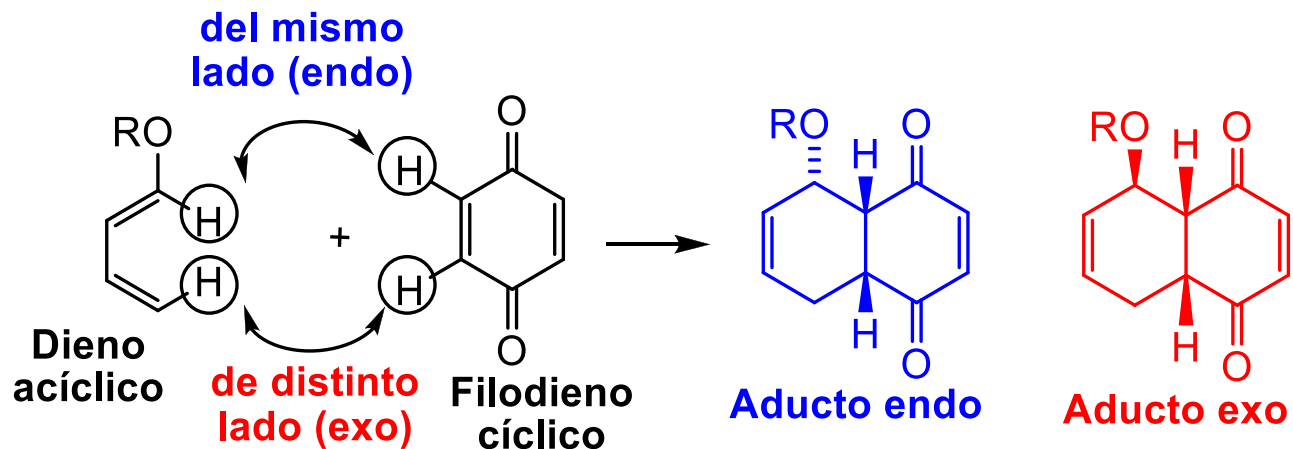
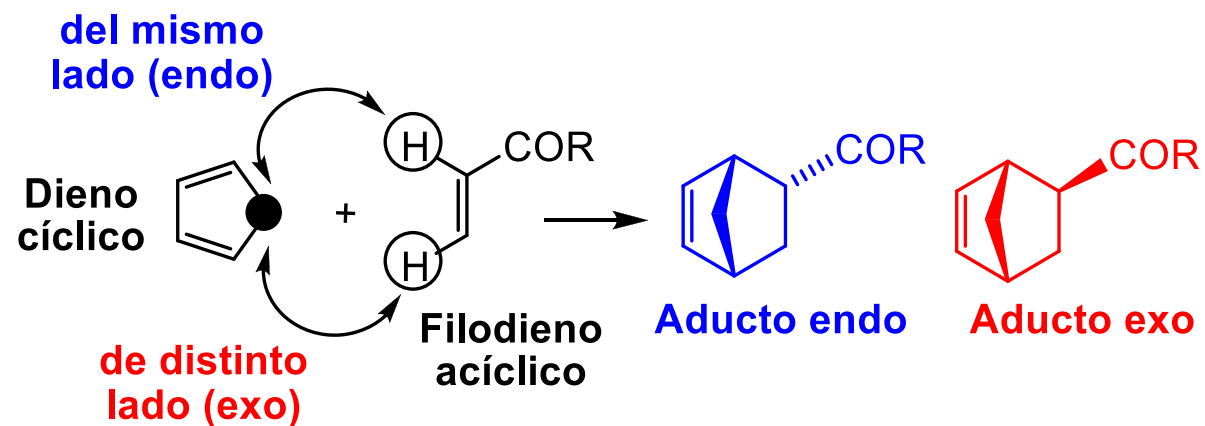
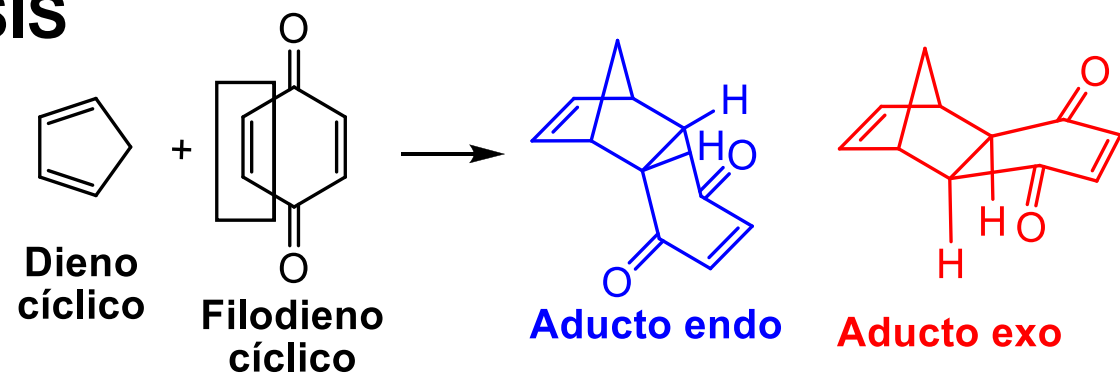
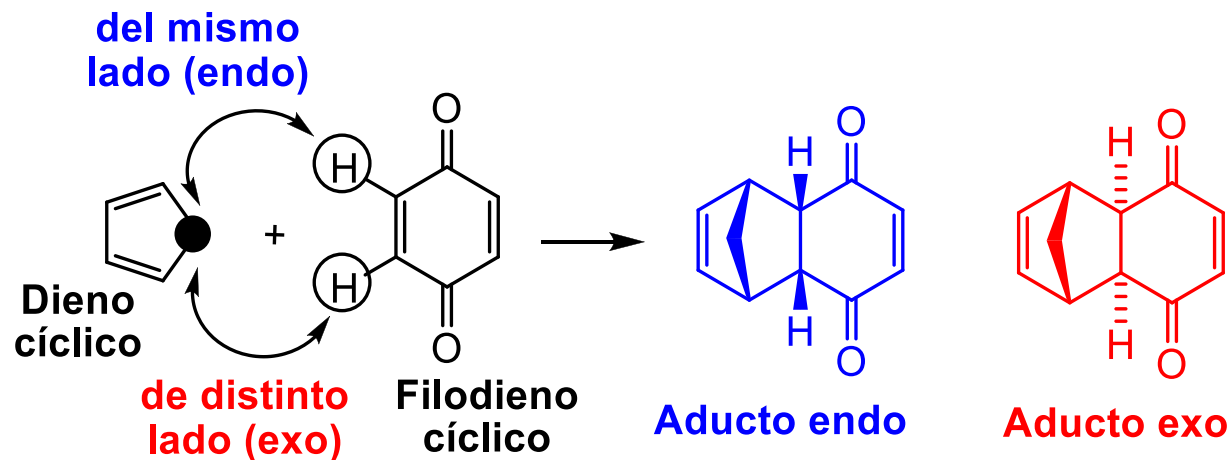
Se mantiene la estereoquímica cis del filodieno

Se mantiene la estereoquímica trans del filodieno



3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

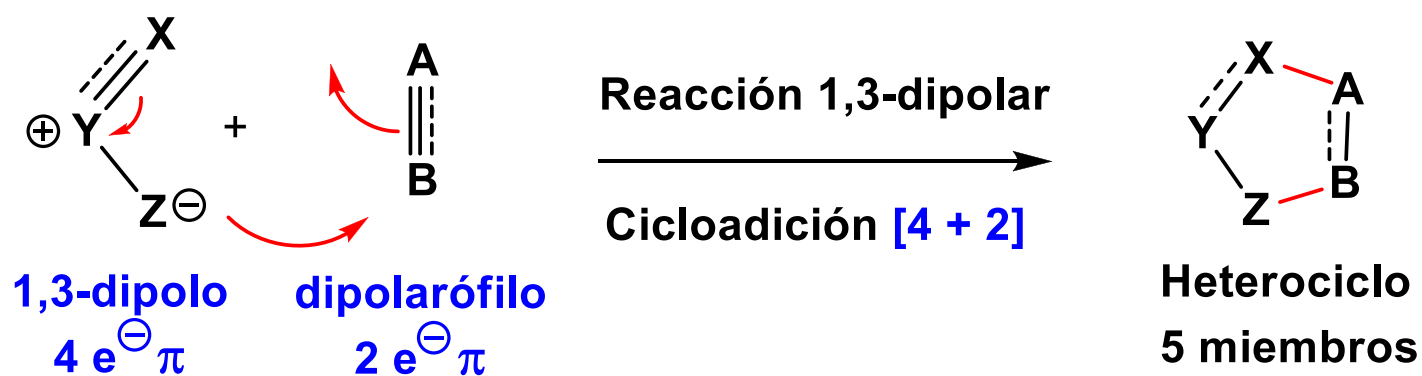
3.2.1. Cicloadición de Diels-Alder



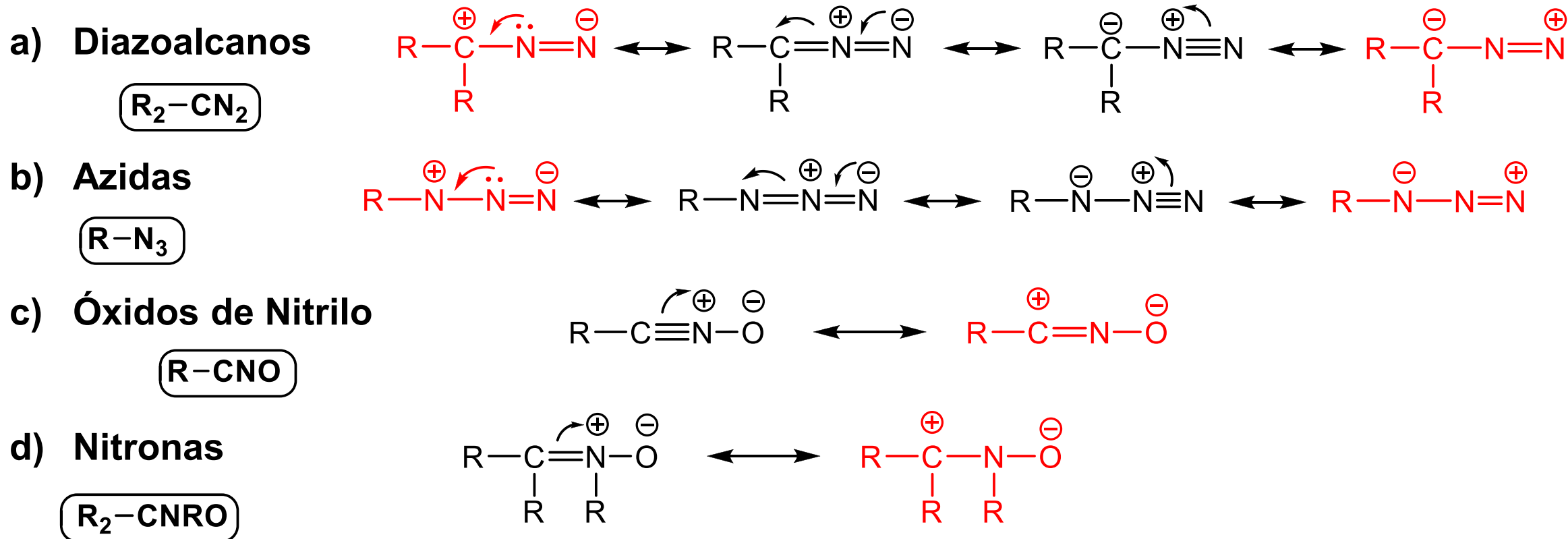
3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar

Es una cicloadición [4 + 2] en la que están involucrados una especie con 3 átomos (al menos uno de ellos es un heteroátomo) y 4 electrones π (**1,3-dipolo**), isoelectrónica con el anión alilo, y otra (olefina o alquino) con 2 átomos y 2 electrones π (**dipolarófilo**). El resultado de la reacción es un heterociclo de 5 miembros.



3.2.2.1. 1,3-dipolos más importantes



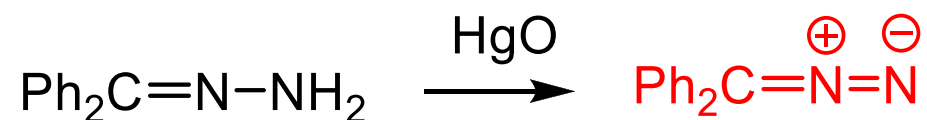
3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar

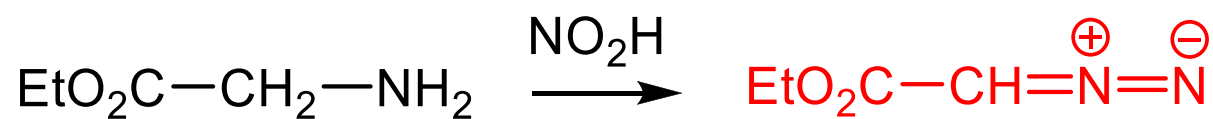
3.2.2.1. 1,3-dipolos más importantes (Síntesis)

a) Diazoalcanos (relativamente estables)

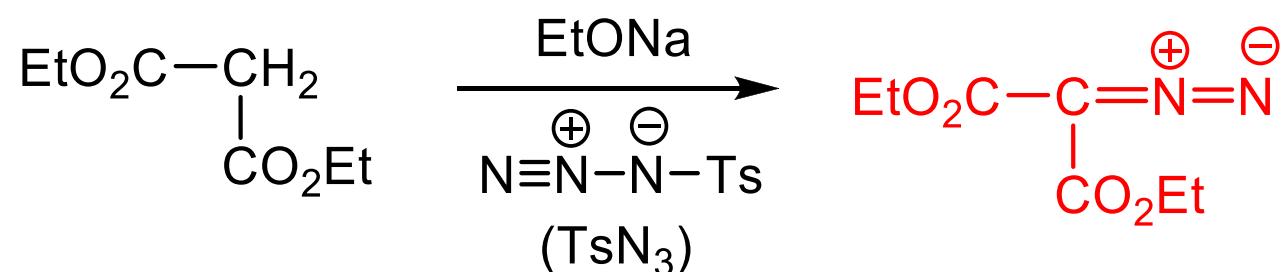
1) Oxidación de hidrazonas



2) Diazotación de α -amino ésteres

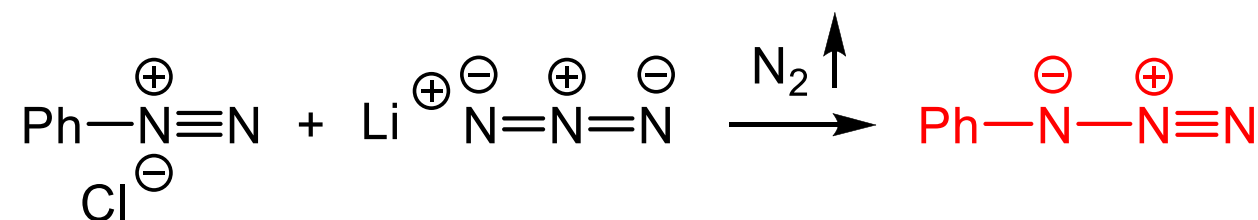


3) Compuestos con H ácidos y tosil azida

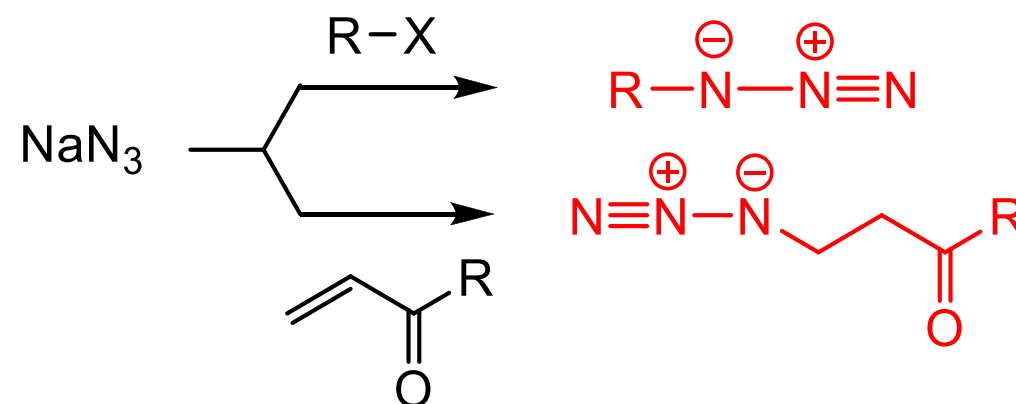


b) Azidas (relativamente estables)

1) **Aromáticas:** A partir de sales de diazonio



2) **Alifáticas:** Por sustitución nucleófila o adición conjugada

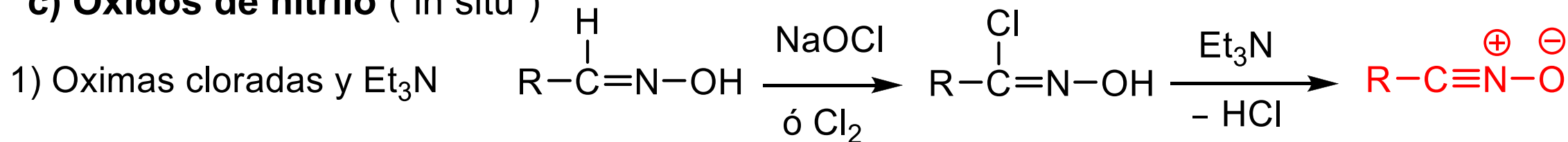


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

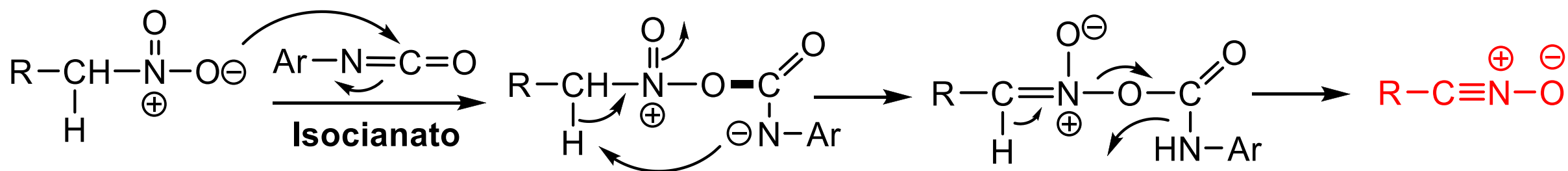
3.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar

3.2.2.1. 1,3-dipolos más importantes (Síntesis)

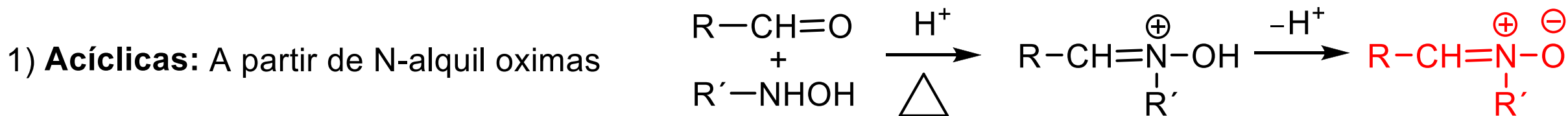
c) Óxidos de nitrilo ("in situ")



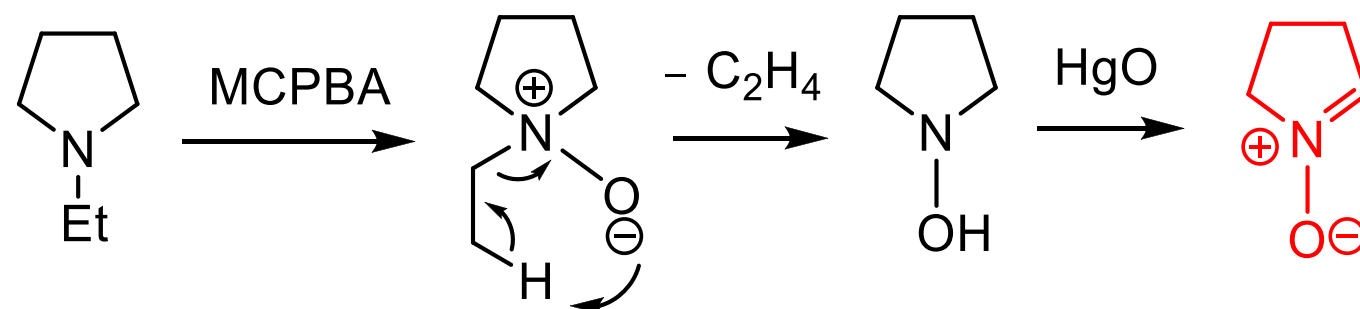
2) Deshidratación de nitroalcanos



d) Nitronas ("in situ")



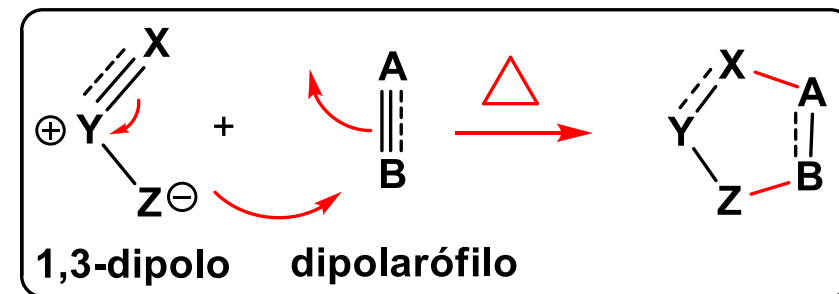
2) **Cíclicas:** A partir de N-óxidos de amina



3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar

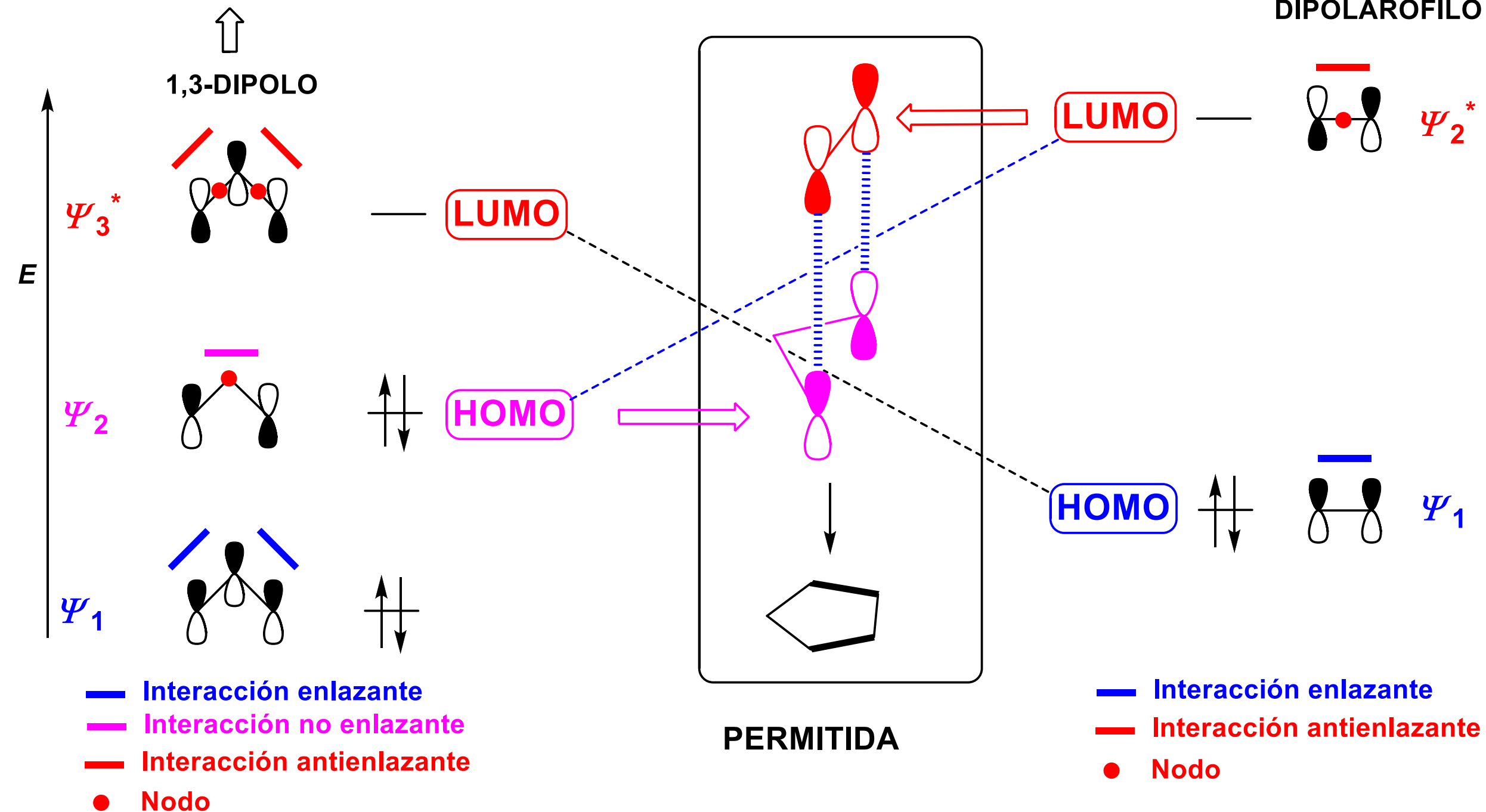
3.2.2.2. Mecanismo: orbitales frontera: HOMO y LUMO



Isoelectrónico con el anión alilo

CONDICIONES
TÉRMICAS

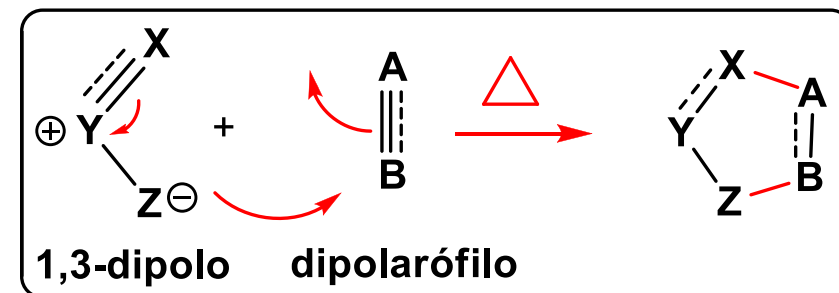
DIPOLARÓFILO



3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar

3.2.2.2. Mecanismo: orbitales frontera: HOMO y LUMO



Como acabamos de ver, la **cicloadición 1,3-dipolar está permitida en condiciones térmicas** y por lo tanto estará **prohibida en condiciones fotoquímicas**. Dependiendo de las energías relativas de los orbitales en el 1,3-dipolo y el dipolarófilo, la interacción más fuerte puede darse por interacción entre el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo o viceversa.

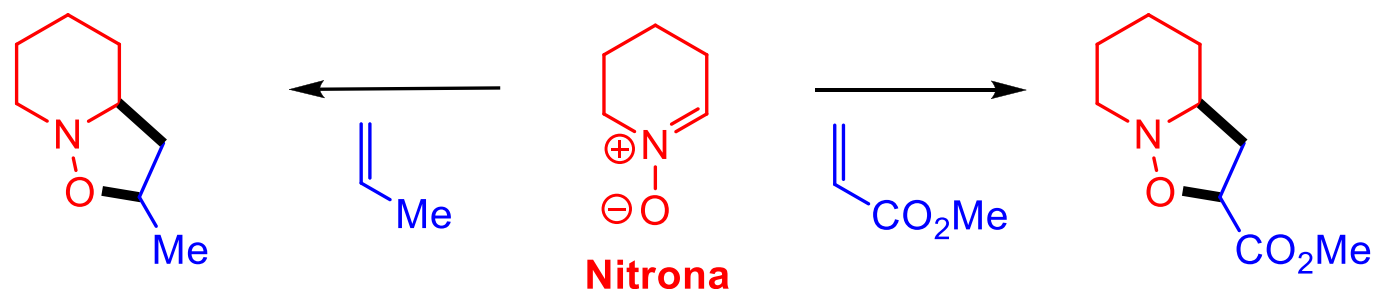
La diferencia con la reacción de Diels-Alder es que los dienos son nucleófilos y prefieren usar su HOMO en la cicloadición con filodienos con sustituyentes atractores. En el caso de 1,3-dipolos se pueden comportar como nucleófilos o electrófilos y podrán usar su HOMO o su LUMO dependiendo del tipo de dipolarófilo con el que lo enfrentemos. En general, se cumple lo siguiente:



3.2.2.3. Regioselectividad de la reacción

En general, la regioselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar es buena pero va a ser más **difícil de predecir** que en el caso de la reacción de Diels-Alder ya que puede verse afectada por factores estéricos o electrónicos. Cada 1,3-dipolo mostrará una regioselectividad dependiendo al dipolarófilo con el que lo enfrentemos.

En general, en las cicloadiciones 1,3-dipolares de los **óxidos de nitrilo y nitronas**, el oxígeno del 1,3-dipolo va a atacar al centro olefínico más sustituido.

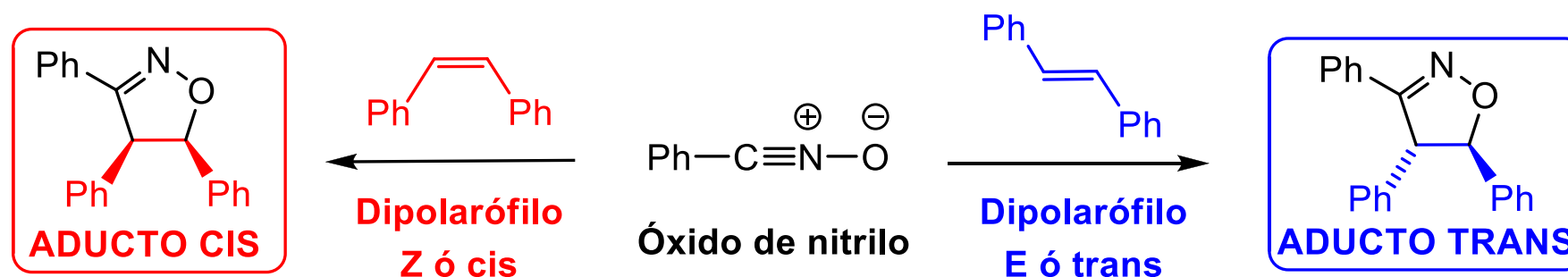


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

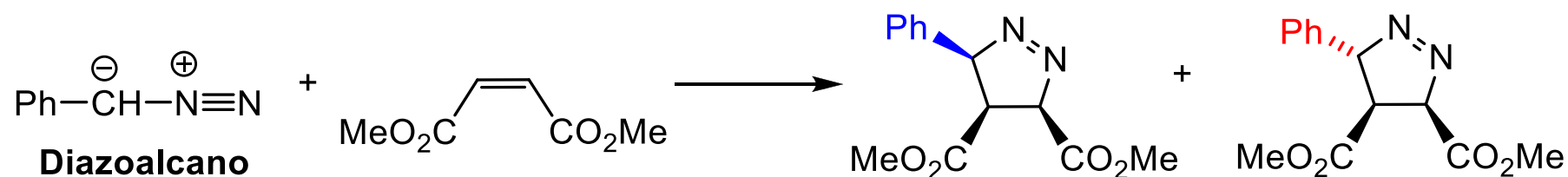
3.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar

3.2.2.3. Estereoselectividad de la reacción

Las cicloadiciones 1,3-dipolares son procesos concertados por lo que cumplen la **regla de adición cis** que establece que la estereoquímica del doble enlace del dipolarófilo se mantiene inalterada en el producto final. Así, **dipolarófilos con estereoquímica E** van a dar lugar a **aductos con estereoquímica trans**, mientras que **dipolarófilos con estereoquímica Z** van a dar lugar a **aductos con estereoquímica cis**.



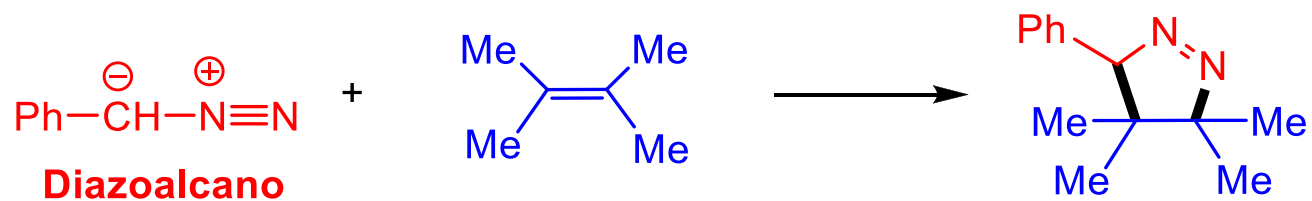
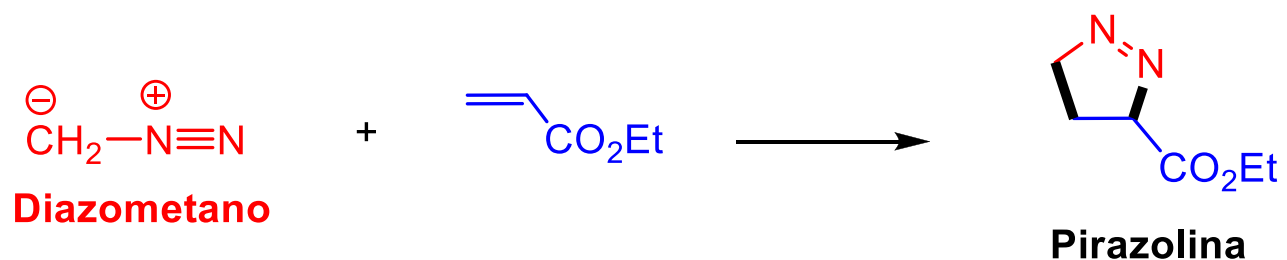
En el caso de las cicloadiciones 1,3-dipolares **NO se aplica la regla endo** ya que las interacciones orbitálicas que justificaban la predominancia de la aproximación endo en la reacción de Diels-Alder no tienen lugar en este caso. Dependiendo de la estructura del 1,3-dipolo y del dipolarófilo se podrán dar dos orientaciones distintas de ambos reactivos (similares a las endo y exo de la Diels-Alder) que darán lugar a diastereoisómeros. Generalmente, intervienen factores estéricos para determinar si una u otra aproximación es más favorable.



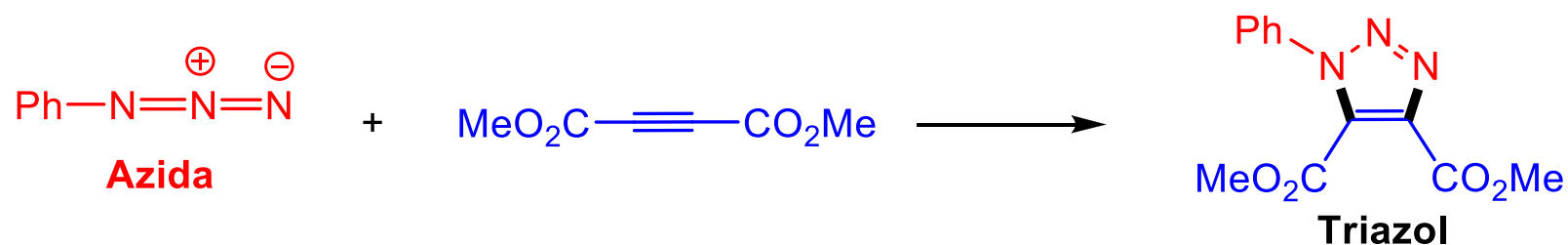
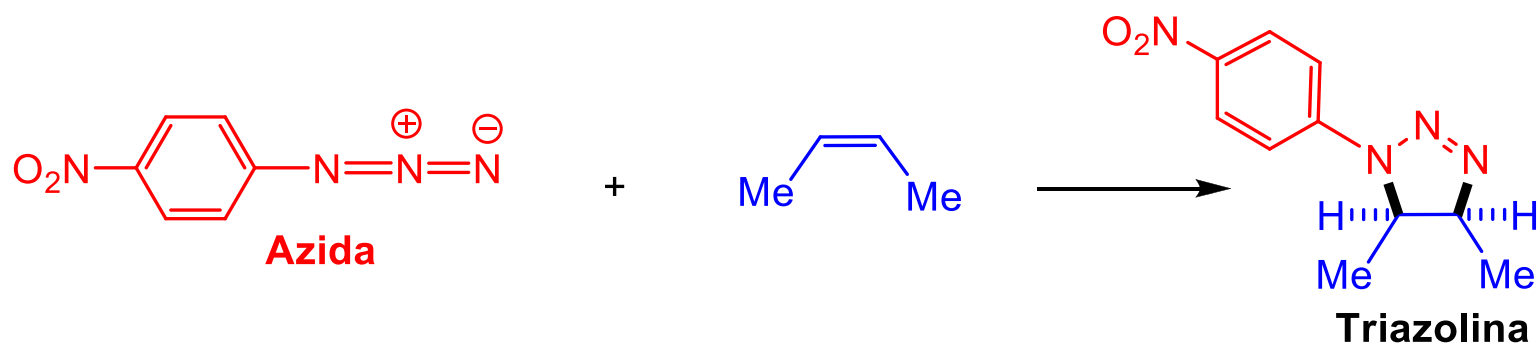
3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar (Ejemplos)

a) **Diazoalcanos:** Reaccionan con alquenos ricos y pobres en electrones dando lugar a pirazolinas en las que el N se une al carbono más sustituido de la olefina.



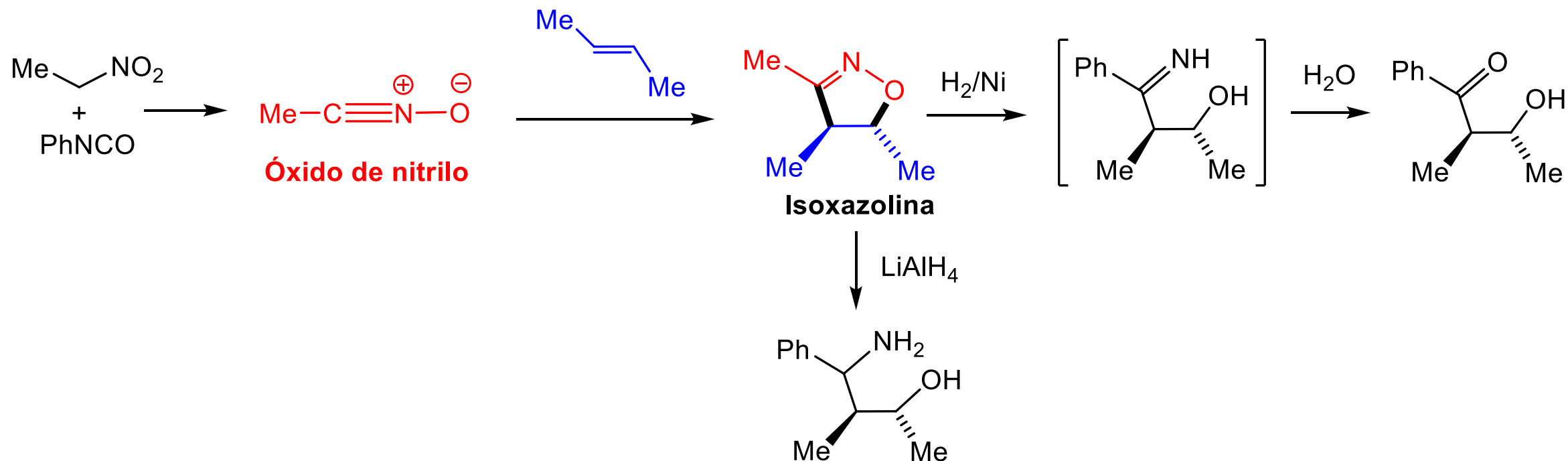
b) **Azidas:** Reaccionan con alquenos dando lugar a triazolinas o con alquinos dando lugar a triazoles.



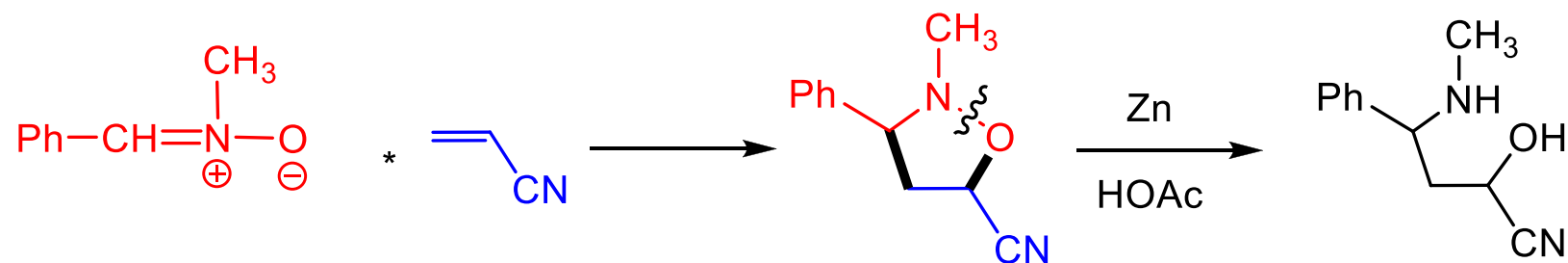
3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar (Ejemplos)

c) Óxidos de nitrilo: Reaccionan mejor con alquenos ricos en electrones dando lugar a isoxazolininas o con alquinos dando lugar a isoxazoles, en los que el O del dipolo se une al carbono más sustituido del dipolarófilo.

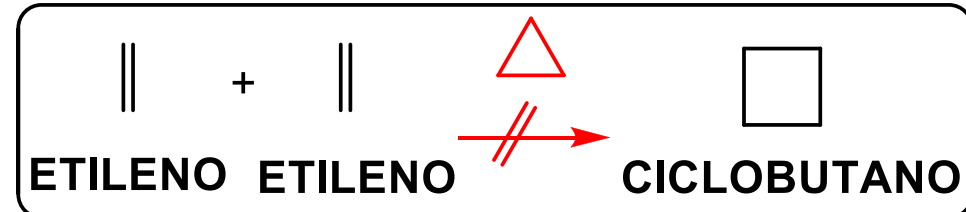


d) Nitronas: Reaccionan mejor con alquenos pobres en electrones dando lugar a heterociclos en los que el O se une al carbono más sustituido de la olefina.



3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

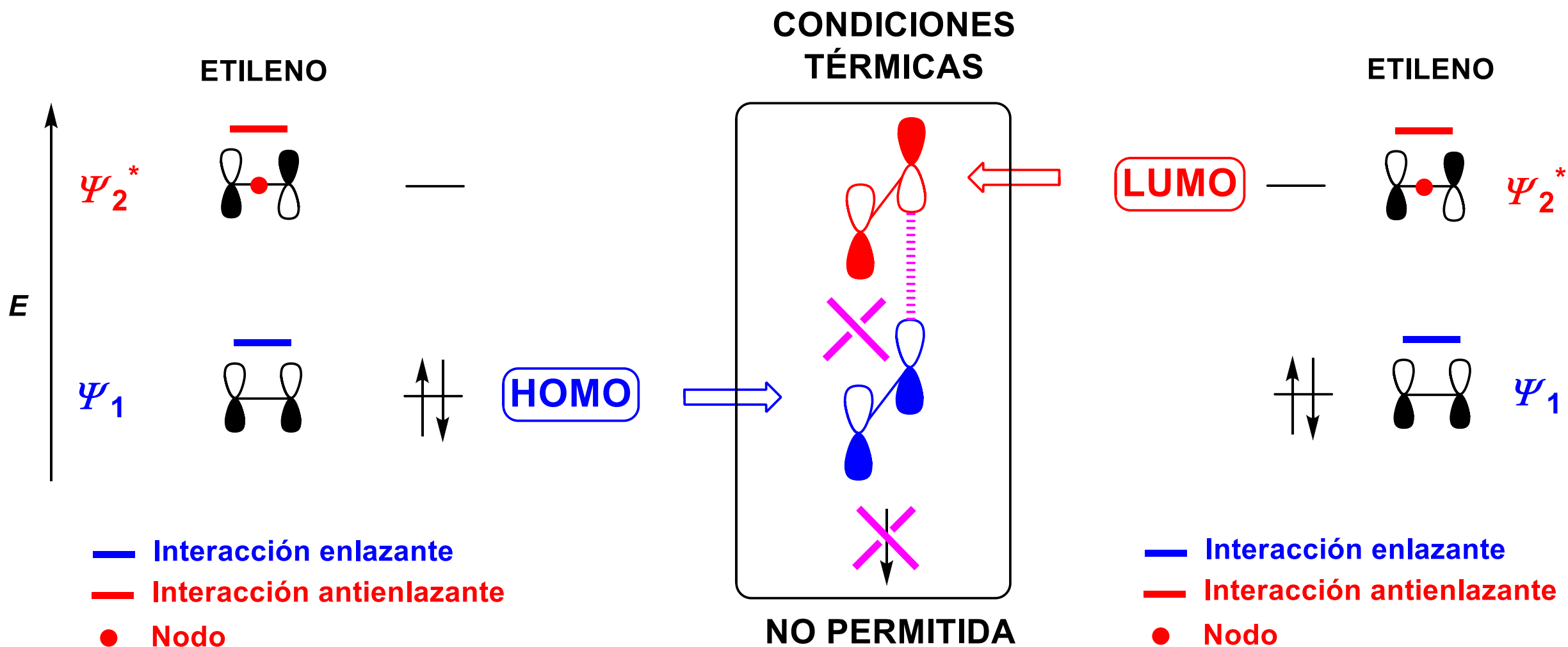
3.2.3. Cicloadición [2 + 2]



Es una cicloadición en la que están involucrados dos especies (olefinas) con 2 electrones π cada una. El resultado de la reacción es un ciclo de 4 miembros (ciclobutano).

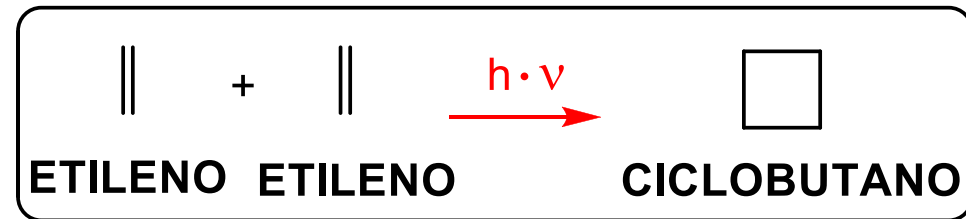


Las cicloadiciones [2 + 2] **NO están permitidas en condiciones térmicas** por las reglas de simetría orbital debido a la imposibilidad de solapamiento entre el **HOMO** de una de las olefinas y el **LUMO** de la otra.

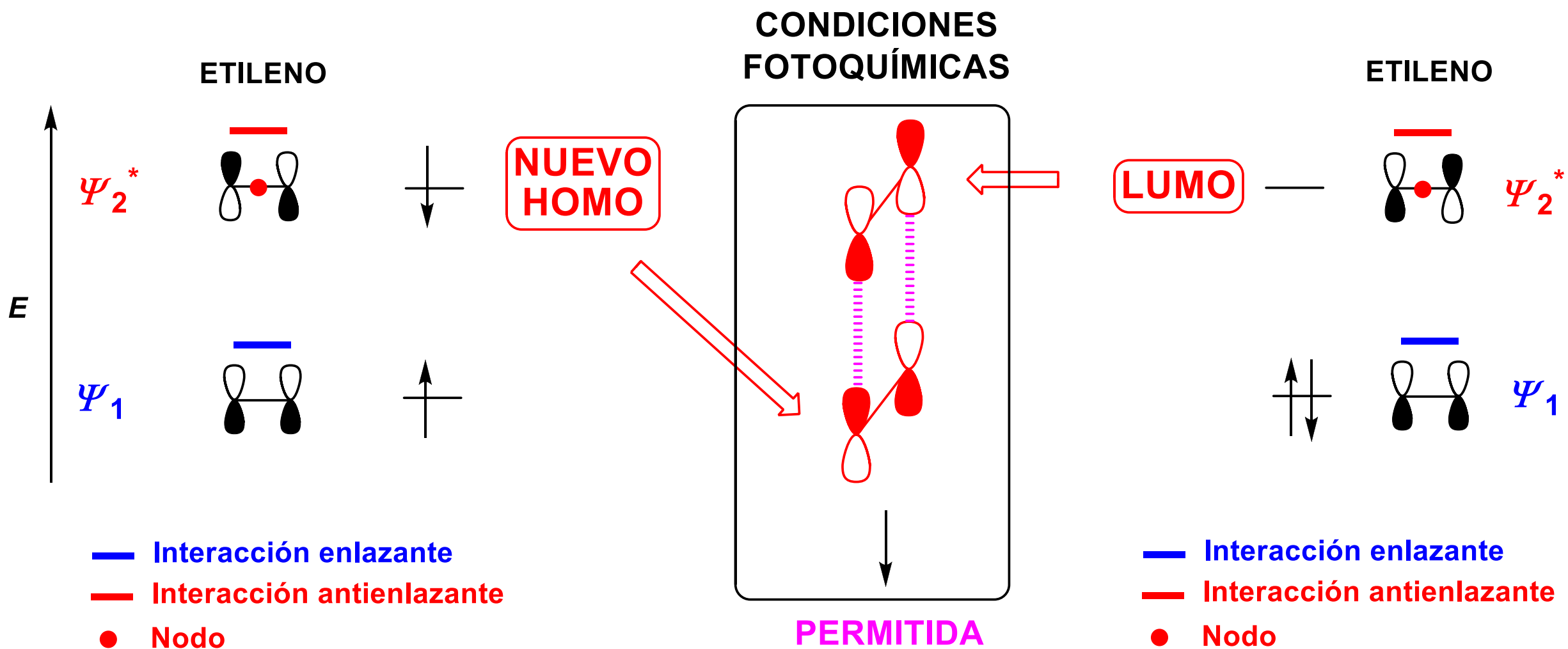


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.3.1. Cicloadición [2 + 2] fotoquímica



Sin embargo, en **condiciones fotoquímicas**, la cicloadición [2 + 2] **SI** estará permitida por las reglas de simetría orbital debido al solapamiento efectivo entre el **NUEVO HOMO** de una de las olefinas, tras promoción de un electrón desde el orbital Ψ_1 hasta el Ψ_2^* , y el **LUMO** de la otra

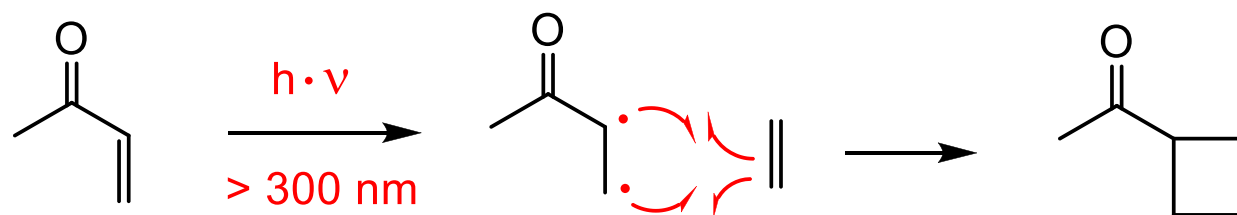


Todo esto implica que los **alquenos van a poder dimerizarse en condiciones fotoquímicas**, pero va a ser más interesante desde el punto de vista sintético la cicloadición [2 + 2] entre dos alquenos diferentes. Pero, ¿cuál de los dos alquenos se va a excitar en condiciones fotoquímicas?

3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.3.1. Cicloadición [2 + 2] fotoquímica

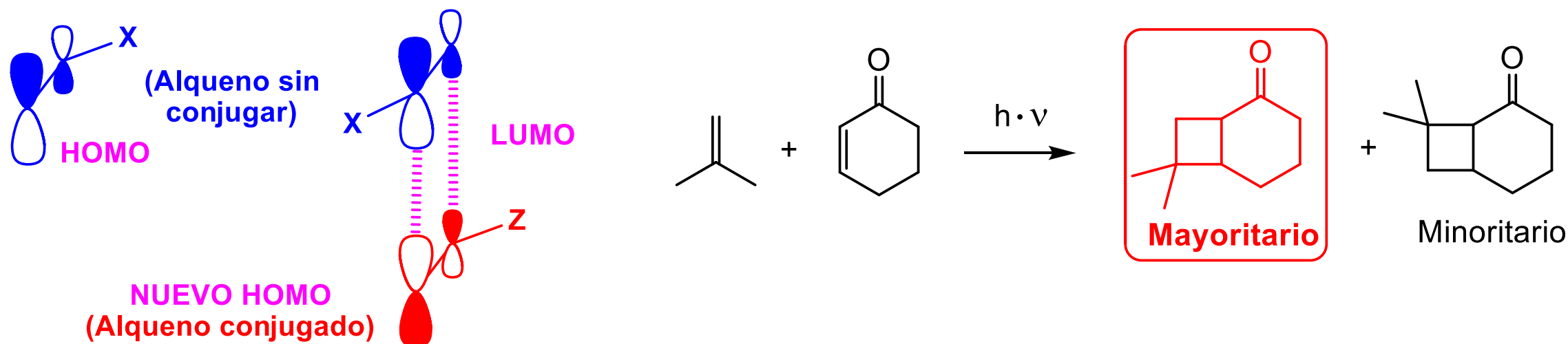
Si llevamos a cabo la **cicloadición [2 + 2]** entre un alqueno conjugado y otro que no lo esté, sólo el primero absorberá la luz ultravioleta y se excitará, mientras que el otro permanecerá en el estado fundamental. El alqueno excitado puede entonces representarse como un diradical ya que cada uno de los electrones del doble enlace se encuentra en un orbital diferente,



Regioselectividad de la reacción

La regioselectividad de la **cicloadición [2 + 2]** está directamente relacionada con la eficacia del solapamiento entre los orbitales frontera así como con los coeficientes de dichos orbitales.

En el caso del **alqueno conjugado los grupos atractores de electrones (Z)** aumentan los coeficientes del orbital atómico del **carbono β**. En el caso del **alqueno sin conjugar**, los sustituyentes con **grupos dadores de electrones (X)** aumentan el coeficiente del C-2 en el **HOMO** pero **aumentan el coeficiente del C-1 en el LUMO** que es el que va a reaccionar por lo que la regioselectividad será la opuesta a la esperada en la Diels-Alder.

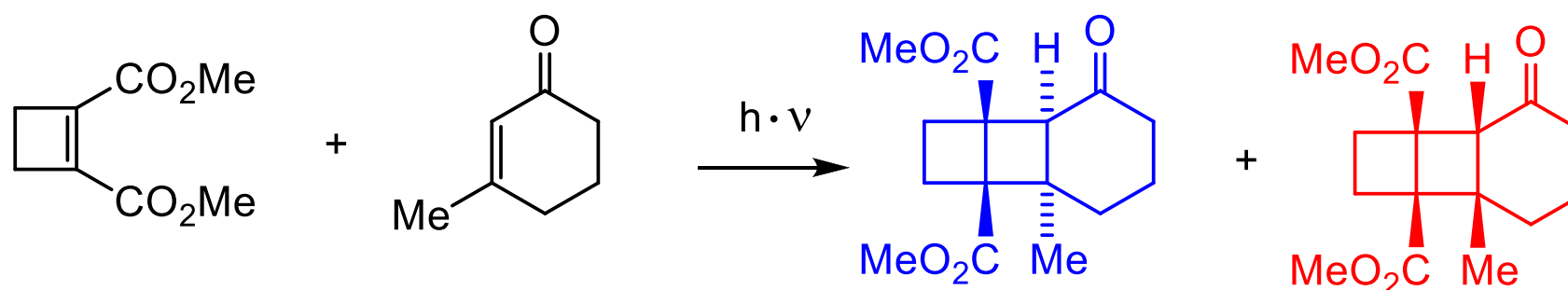


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.3.1. Cicloadición [2 + 2] fotoquímica

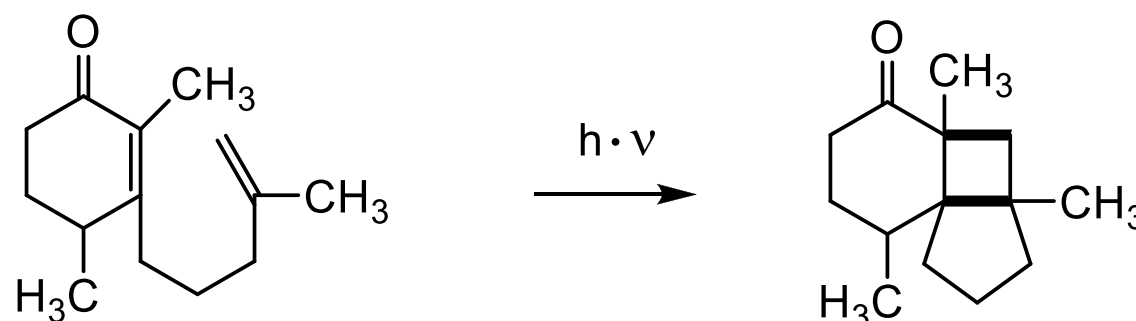
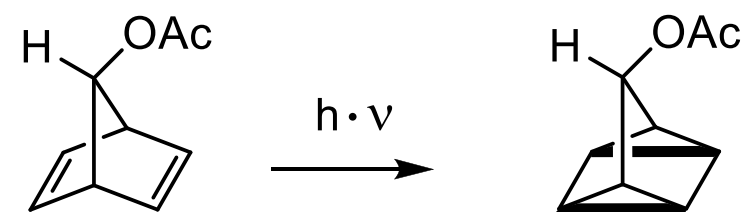
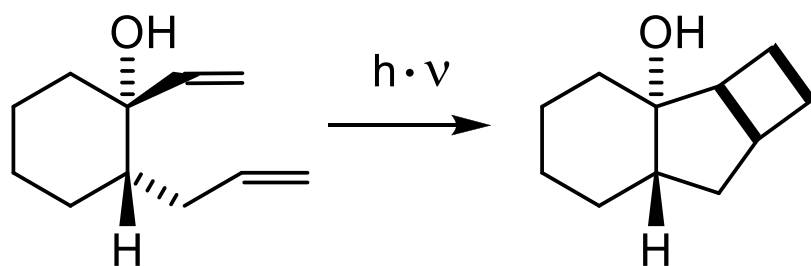
Estereoselectividad de la reacción

Las cicloadiciones [2 + 2] son procesos concertados por lo que **cumplen la regla de adición cis** que establece que la estereoquímica de los dos alquenos que reaccionan se va a mantener en el producto final. Sin embargo **NO se va a cumplir la regla endo** y normalmente el estado de transición más favorable será aquél que presente menos interacciones estéricas.



Cicloadición [2 + 2] intramolecular

Las cicloadiciones [2 + 2] también pueden darse intramolecularmente tanto con alquenos sin conjugados como conjugados.

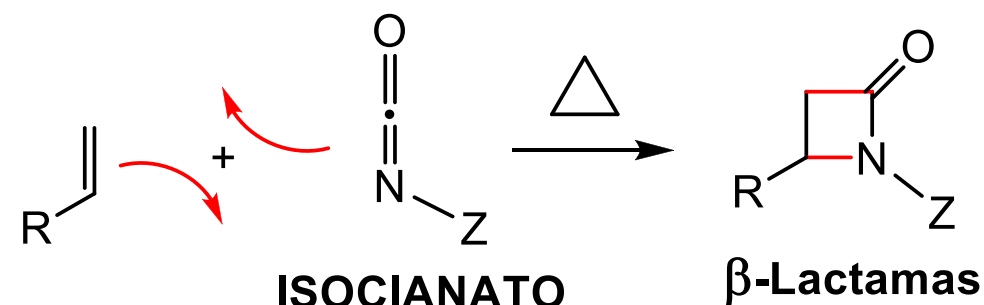
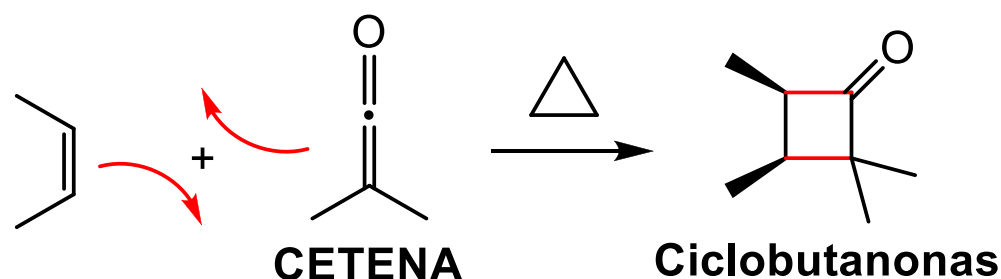


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.3.2. Cicloadición [2 + 2] térmica

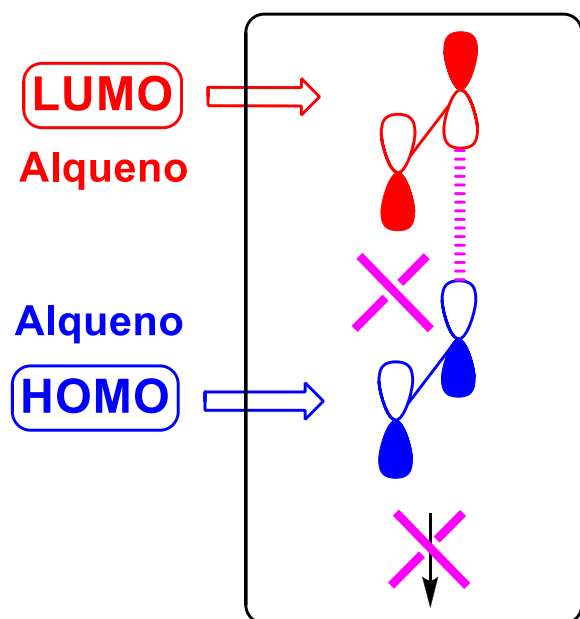
Aunque ya hemos visto que las cicloadiciones [2 + 2] en condiciones térmicas están prohibidas por la simetría orbital van a existir unas cuantas excepciones en las que **SÍ** se van a poder dar.

Estas cicloadiciones [2 + 2] térmicas se van a dar entre un alqueno normal y otro **alqueno peculiar** que debe cumplir la condición de poseer **un carbono común a un doble enlace y a un grupo carbonilo**. Esta condición la cumplen moléculas como las **cetenas** y los **isocianatos**.



Las cetenas reaccionan en condiciones térmicas con alquenos para dar ciclobutanonas mientras que los isocianatos dan lugar a las β-lactamas.

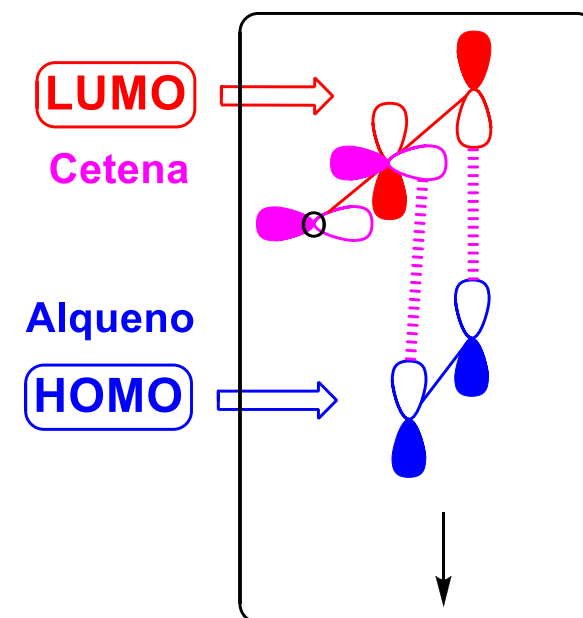
**CONDICIONES
TÉRMICAS**



NO PERMITIDA

Aunque la **cicloadición [2 + 2]** en condiciones **térmicas** entre dos alquenos está prohibida por la simetría orbital debido a que **NO** hay un **solapamiento efectivo** entre el **LUMO** de un **alqueno** y el **HOMO** del otro, cuando uno de los componentes es una **cetena**, el **HOMO** del **alqueno** puede ahora **solapar de manera efectiva** con el **orbital p extra del grupo carbonilo de la cetena**, por lo que la **cicloadición [2 + 2]** en estos **casos** estará permitida en condiciones térmicas por las reglas de simetría orbital.

**CONDICIONES
TÉRMICAS**

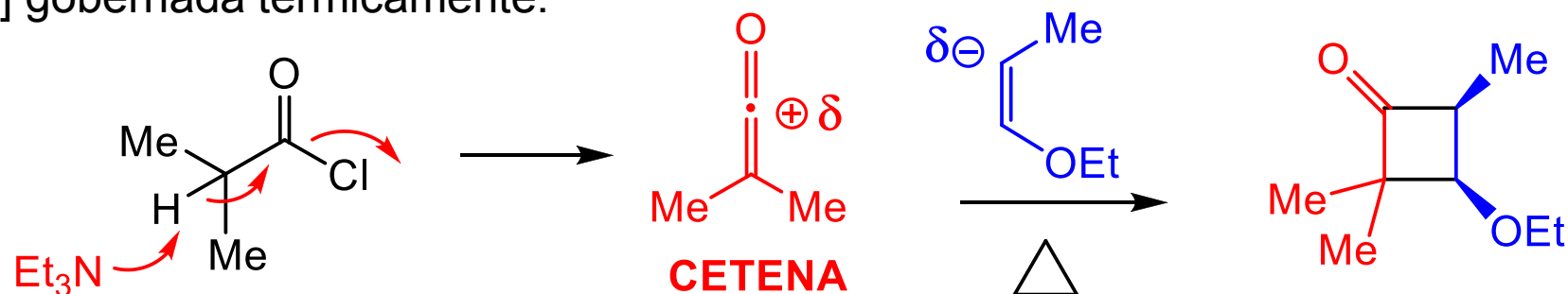


PERMITIDA

3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

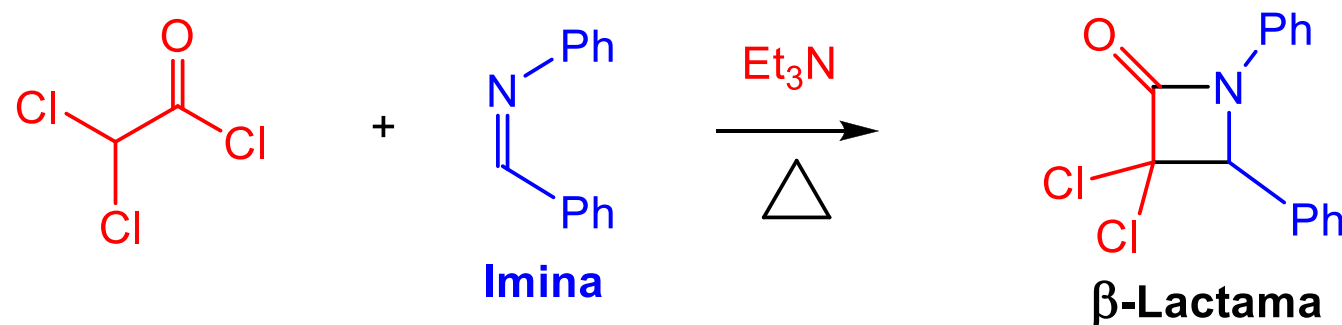
3.2.3.2. Cicloadición [2 + 2] térmica

Las **cetenas** se preparan, generalmente **in situ**, por **tratamiento básico (Et₃N)** de los correspondientes **cloruros de ácido** y **reaccionan con alquenos de manera regio y estereoespecífica** como corresponde a una cicloadición [2 + 2] gobernada térmicamente.



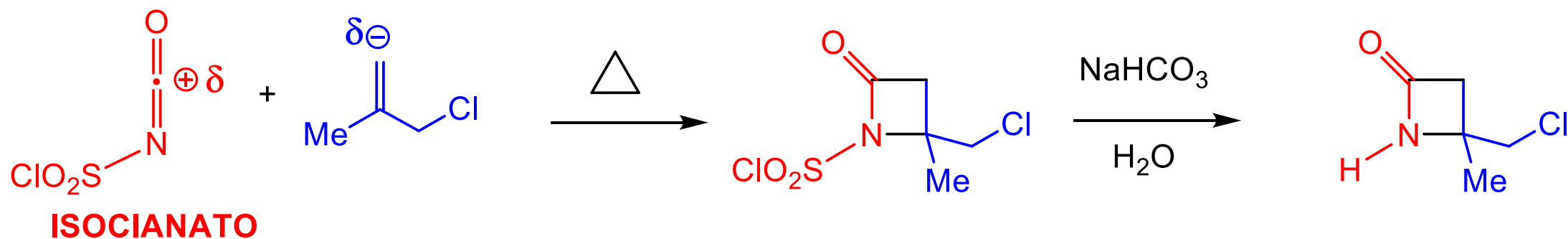
Las **cetenas** reaccionan con iminas en condiciones térmicas para dar β-lactamas en las que el N de la imina se une al carbonilo de la cetena.

método de síntesis de medicamentos



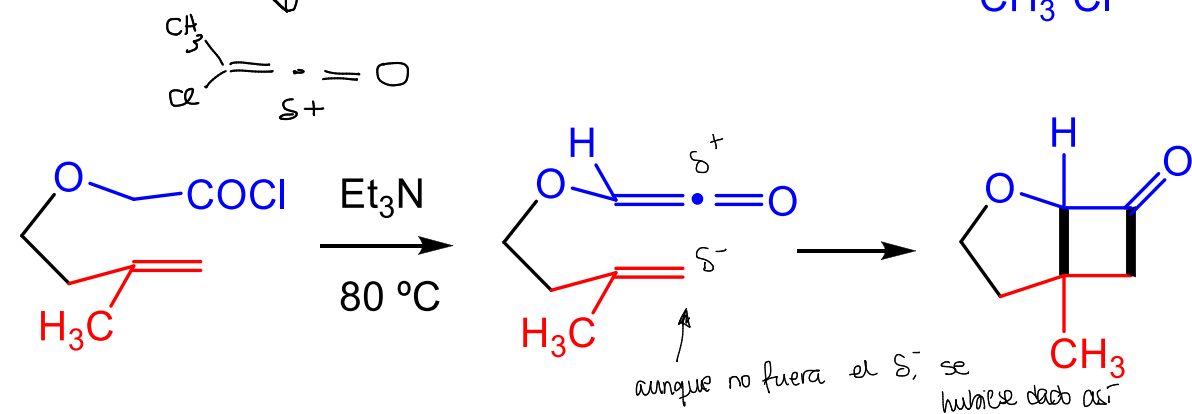
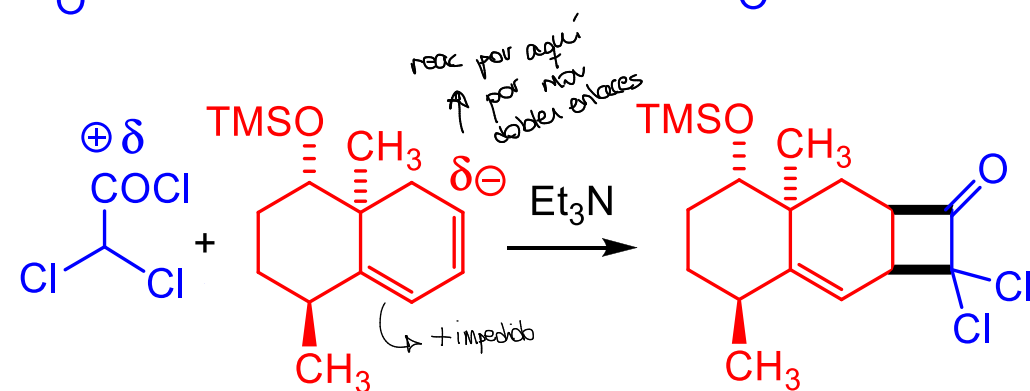
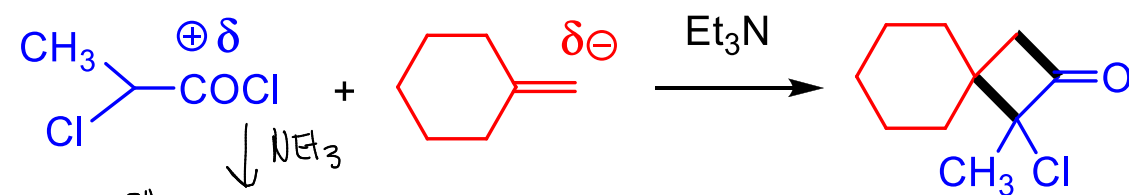
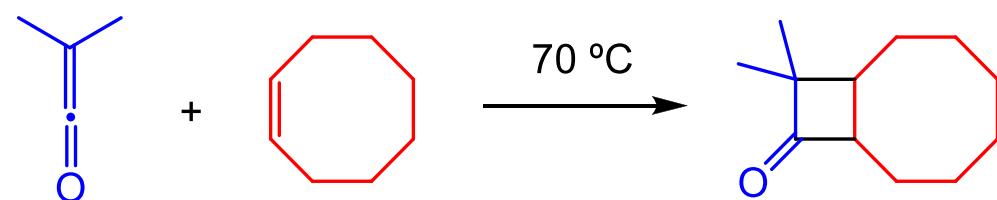
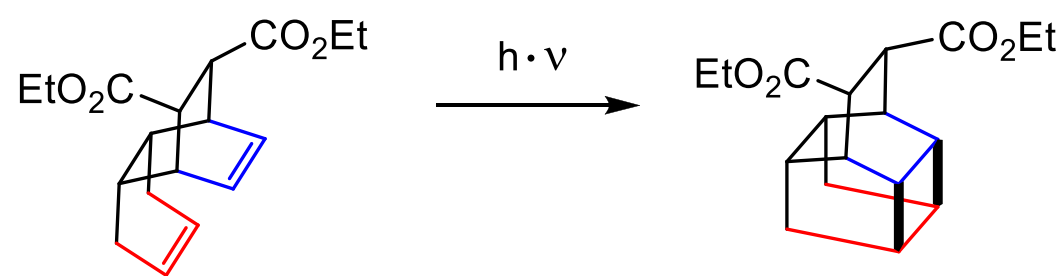
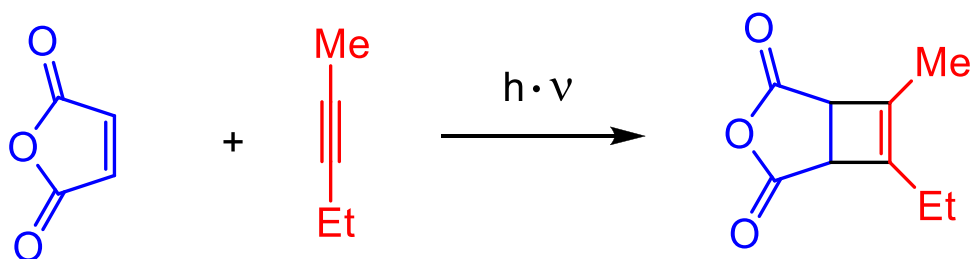
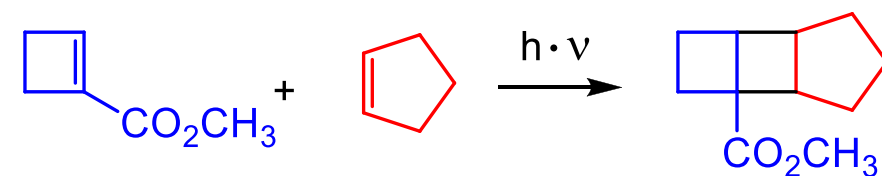
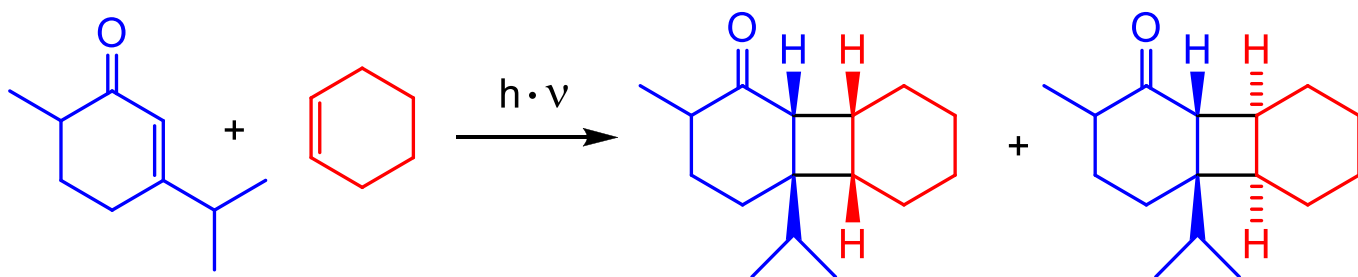
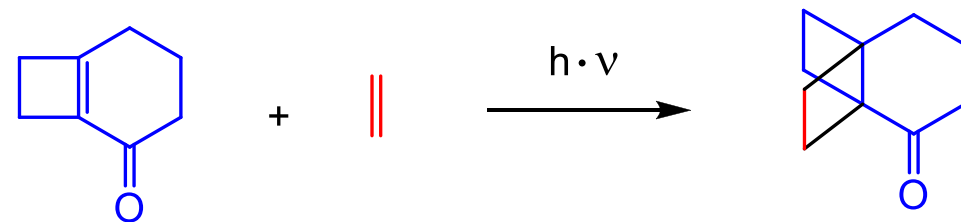
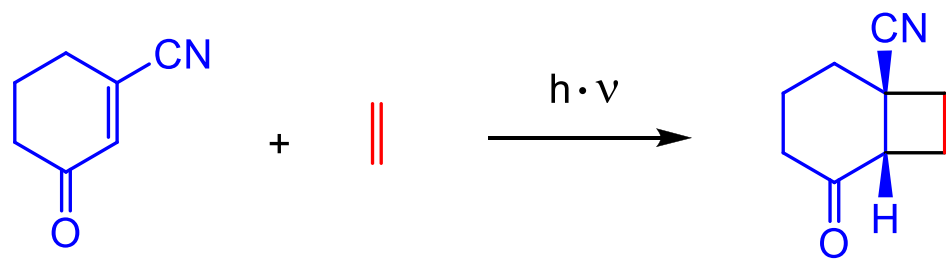
no se nos va a dar la cetena

Los **isocianatos** reaccionan con alquenos en condiciones térmicas para dar β-lactamas en las que el N del isocianato se une al carbono más sustituido del alqueno.



3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.2.3. Cicloadición [2 + 2] (Ejemplos)



3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.3. Transposiciones Sigmatrópicas

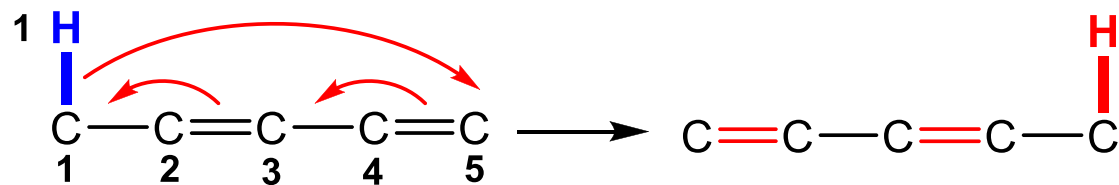
Son reacciones pericíclicas en las que un **átomo o grupo de átomos (G)** enlazados mediante un enlace σ a un sistema alquénico con un determinado número de electrones π , migra a lo largo del sistema π para formar un nuevo enlace σ en otra posición de la molécula con un reordenamiento simultáneo de los dobles enlaces.



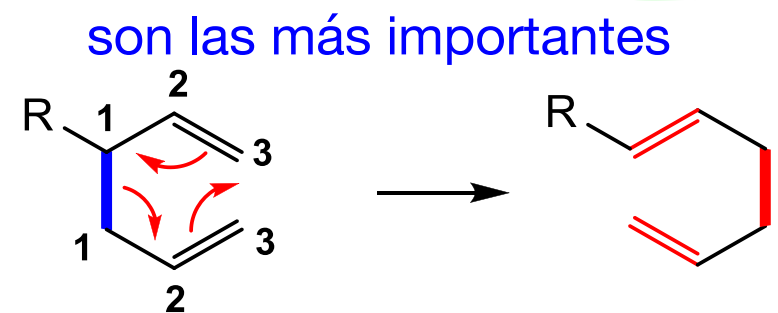
G = Átomo o grupo de átomos

El mecanismo de reacción pasa por un estado de transición en el que un enlace σ empieza a romperse y otro empieza a formarse, simultáneamente a la reordenación de los electrones π de los dobles enlaces involucrados.

La **nomenclatura** para designar este tipo de transposiciones viene dada por dos números separados por una coma dentro de un corchete **[m,n]** donde m y n son el número de átomos a cada lado del enlace σ que se rompe o se forma.



Transposición sigmatrópica [1,5]



Transposición sigmatrópica [3,3]

De todas las **transposiciones sigmatrópicas**, las **[3,3]** son las más útiles en síntesis orgánica. Son procesos concertados permitidos por la simetría orbital que transcurren a través de **estados de transición cíclicos de 6 miembros y 6 electrones (aromático)** que adoptan **conformaciones de tipo silla** situando los sustituyentes preferentemente en **disposición ecuatorial**, lo que implica **altos niveles de estereoselectividad**.

Las **transposiciones sigmatrópicas [3,3]** más importantes son la **transposición de Cope**, la **transposición de oxi-Cope**, la **transposición de Claisen** y la **transposición de Claisen aromática**.

3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.3. Transposiciones Sigmatrópicas

3.3.1. Transposición de Cope

La transposición de Cope es una reacción sigmatrópica [3,3] que permite convertir un 1,5-dieno en otro 1,5-dieno, isómero del anterior. La reacción es reversible desplazándose el equilibrio hacia el dieno más estable.

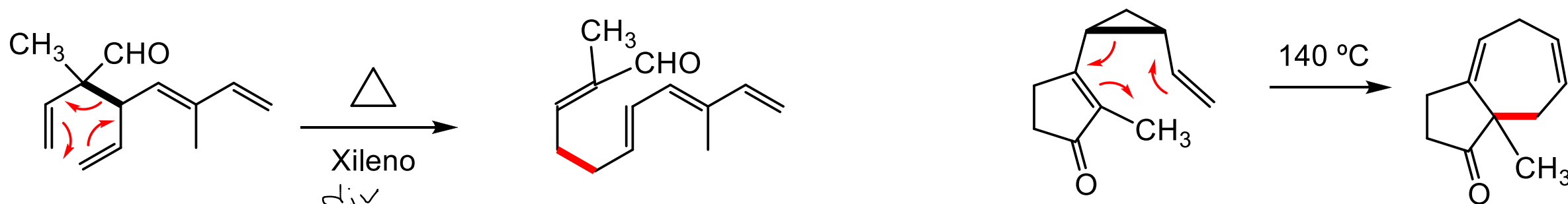


La transposición de Cope es una reacción estereoespecífica y estereoselectiva en cuanto que la configuración **Z ó E** de cualquiera de los dobles enlaces **se mantiene en el estado de transición** y determina la relación estereoquímica en el nuevo enlace sencillo que se forma en la reacción. Esta estereoselectividad viene impuesta por el **estado de transición tipo silla** en el que los sustituyentes más voluminosos en C-3 y/o C-4 adoptan disposiciones ecuatoriales.

Una desventaja de la transposición de Cope es que necesita temperaturas muy altas para tener lugar.



Cuando el producto que se forma es especialmente estable o el producto inicial libera mucha tensión la transposición de Cope puede transcurrir a temperaturas más bajas

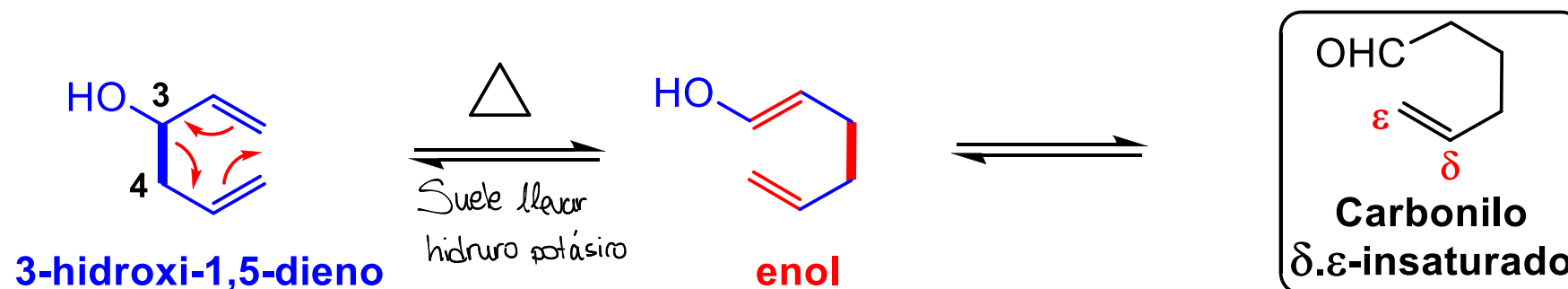


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

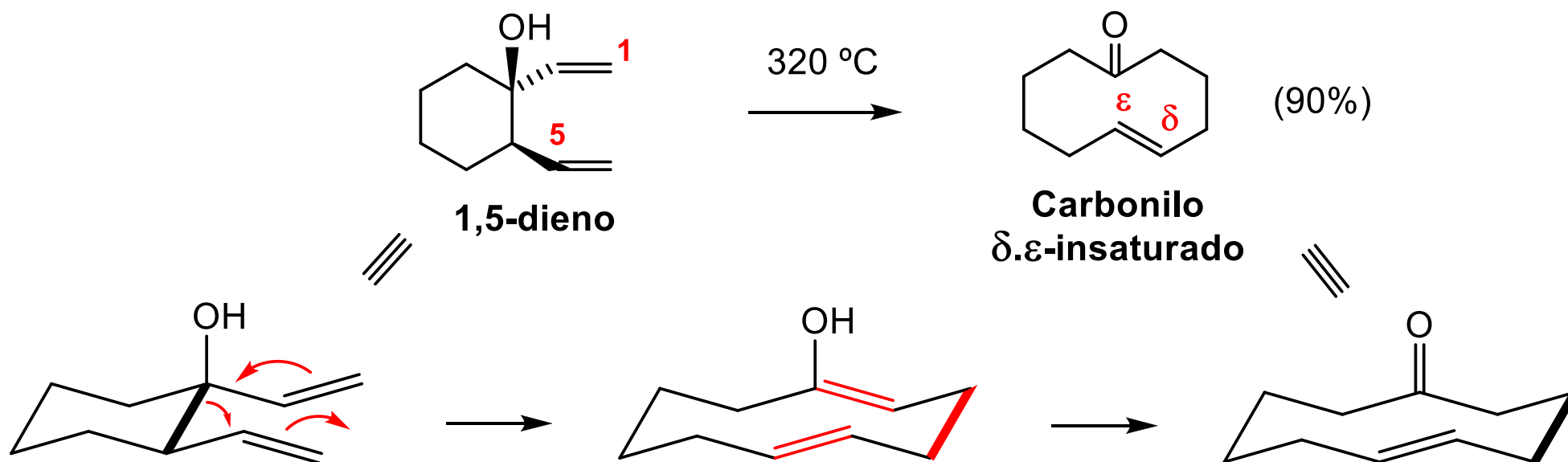
3.3. Transposiciones Sigmatrópicas

3.3.1.1. Transposición de Oxi-Cope *Suele caer*

Cuando el sistema de 1,5-dieno está sustituido por un **grupo hidroxilo en C-3 y/o C-4**, la reacción sigmatrópica [3,3] se conoce como **transposición de oxi-Cope**. La reacción **da lugar a un enol** que se encuentra en equilibrio tautomérico con el **correspondiente grupo carbonilo δ,ϵ -insaturado**, cuya formación es la fuerza directora que hace que la reacción transcurra en esa dirección.



Al igual que la transposición de Cope, la de oxi-Cope necesita **temperaturas muy altas** para producirse y también prefiere **estados de transición tipo silla** con los sustituyentes más voluminosos en C-3 y/o C-4 ocupando las posiciones ecuatoriales.



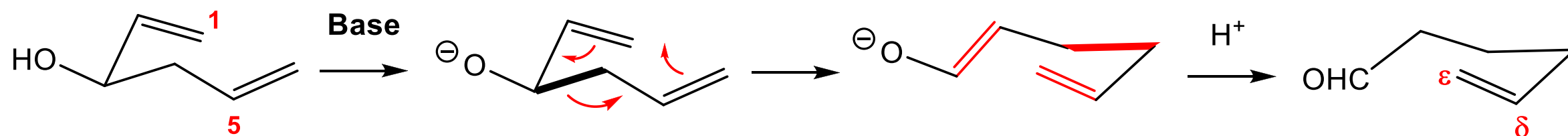
3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.3. Transposiciones Sigmatrópicas

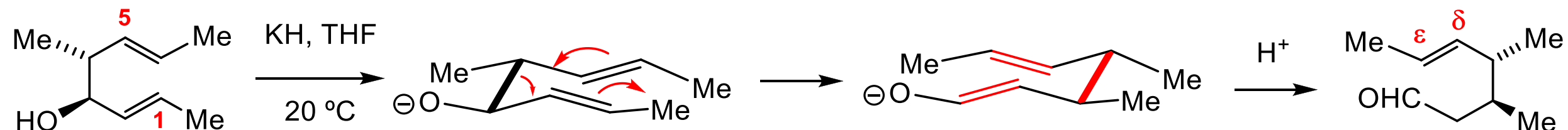
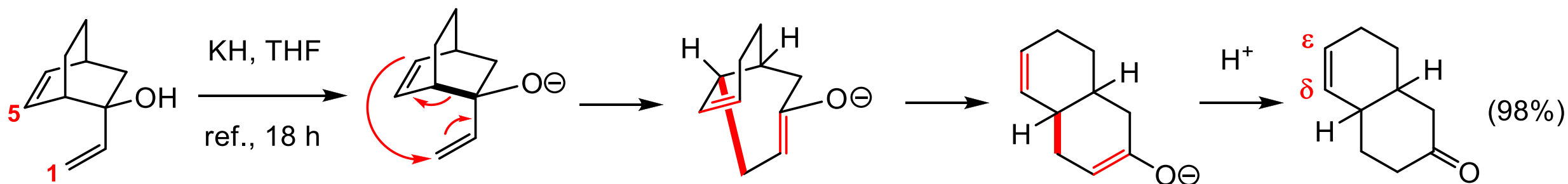
3.3.1.1. Transposición de Oxi-Cope (aniónica)

* Si vemos
KOH = oxi-cope aniónica
→ SUELE CAER

La **transposición de oxi-Cope** se facilita mucho si se lleva a cabo **en presencia de una base** que genere el correspondiente alcóxido. Estas reacciones reciben el nombre de **transposiciones de oxi-Cope aniónicas** y dan lugar a los correspondientes enolatos que, tras protonación, conducen a los **carbonilos δ,ϵ -insaturados**.



La velocidad de la reacción en estas condiciones se incrementa en un factor de 10^{10} - 10^{17} posibilitando que la reacción tenga lugar a temperatura ambiente o a reflujo de disolventes de bajo punto de ebullición como THF. La utilización de cationes poco coordinantes ($K^+ > Na^+ > Li^+$) también favorece la reacción

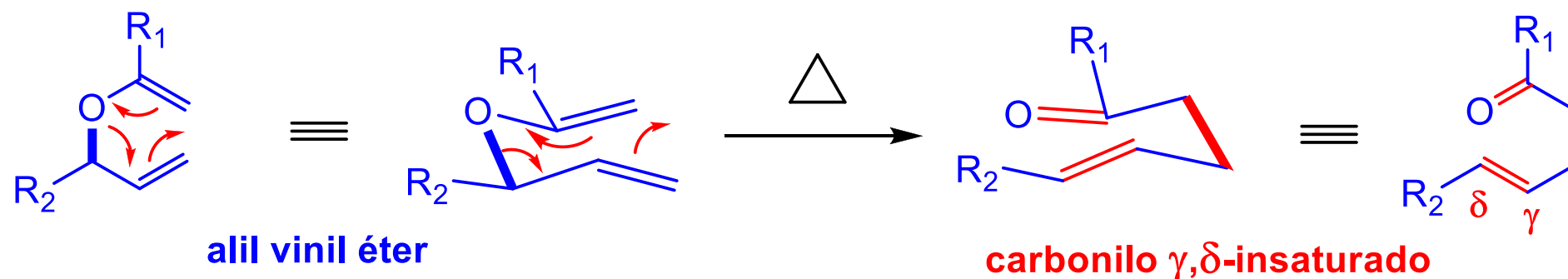


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

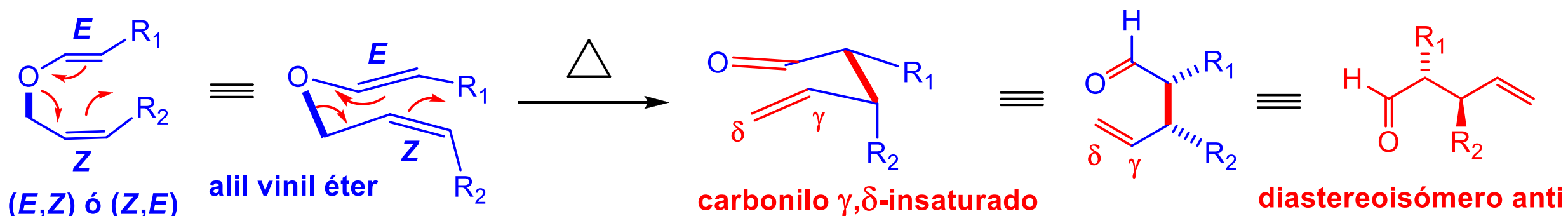
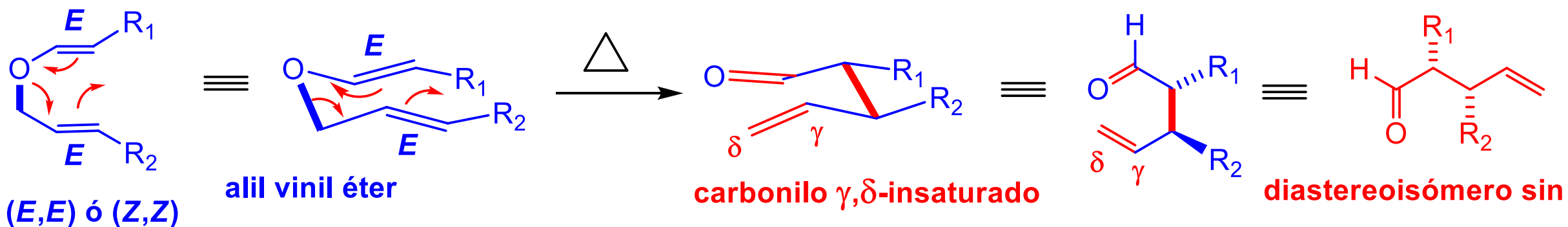
3.3. Transposiciones Sigmatrópicas

3.3.2. Transposición de Claisen

La transposición de Claisen es una **reacción sigmatrópica [3,3]** que permite convertir un **alil vinil éter** en un **carbonilo γ,δ -insaturado**. Mecanísticamente es análoga a la transposición de Cope, pero está desplazada siempre hacia la formación del compuesto carbonílico. Es muy interesante desde el punto de vista sintético ya que permite formar enlaces C-C a expensas de un enlace C-O de forma altamente estereoselectiva.

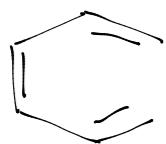


La transposición de Claisen conduce a la **configuración E en el nuevo doble enlace** que se forma y a una disposición estereoquímica controlada de los sustituyentes del enlace sencillo. Al igual que la transposición de Cope, prefiere **estados de transición tipo silla** con los sustituyentes ocupando las **posiciones ecuatoriales**.

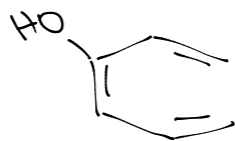


Diferencias entre la cope/oxi -cope/ claisen

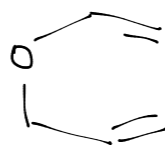
Cope



Oxi - cope



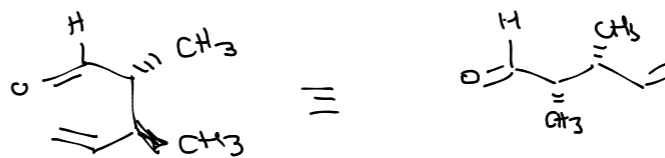
Claisen



Ojo con la estereoquímica!!

los \bar{E}, \bar{E} \rightarrow dan sin
 \bar{E}, Z \rightarrow dan anti

Ejemplo:

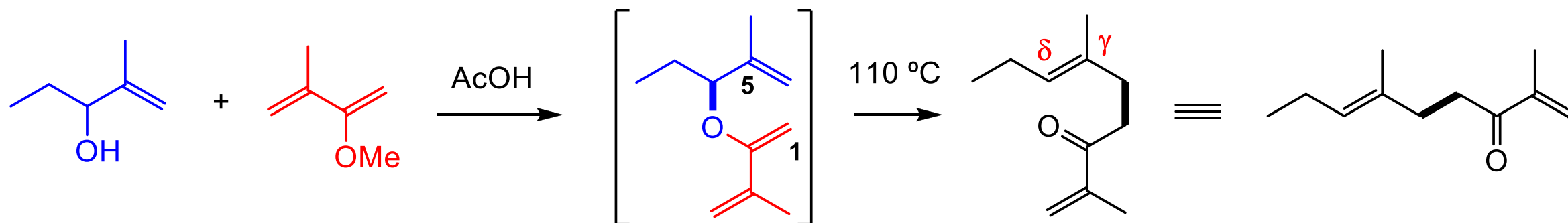
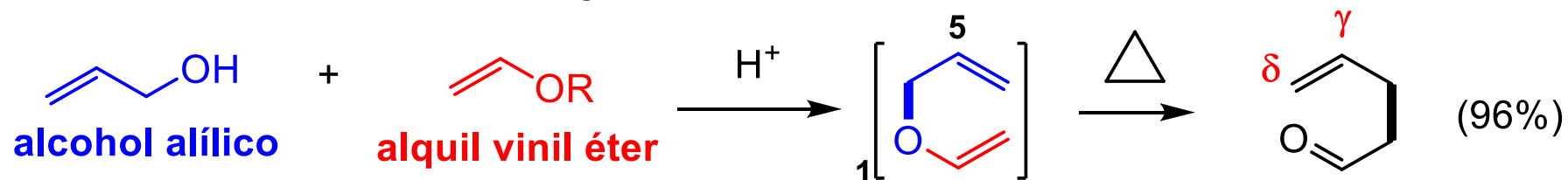


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.3. Transposiciones Sigmatrópicas

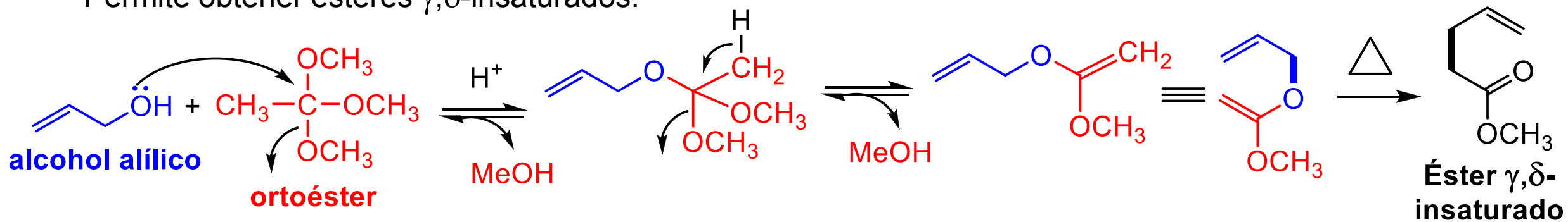
3.3.2. Transposición de Claisen (Síntesis de alil vinil éteres)

a) Transesterificación de alcoholes alílicos y alquil vinil éteres

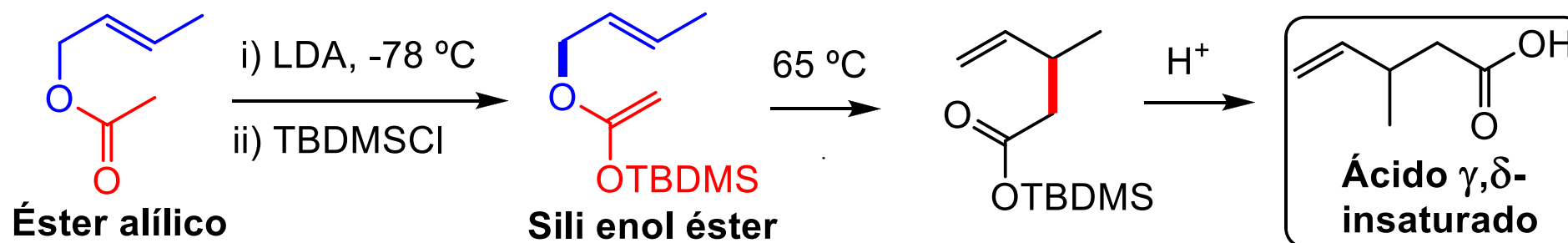


b) Transposición de Johnson-Claisen: Calefacción de alcoholes alílicos con un ortoéster en medio ácido.

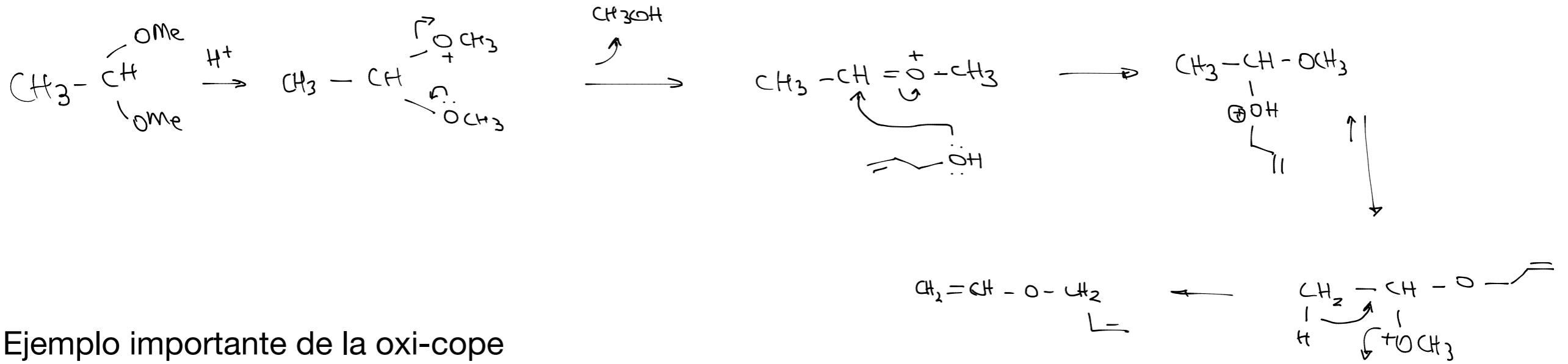
Permite obtener ésteres γ,δ -insaturados.



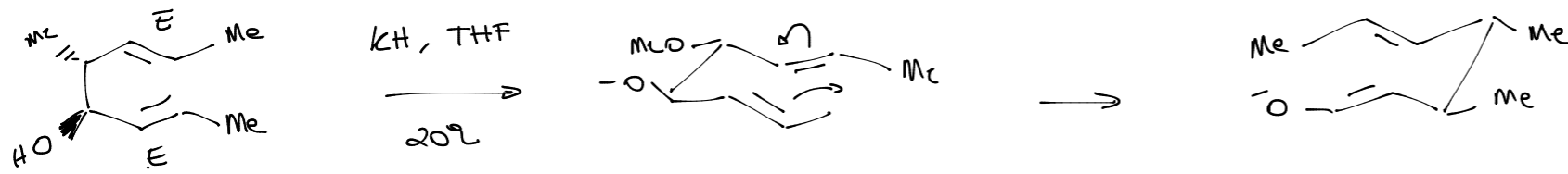
c) Transposición de Ireland-Claisen: A partir de los correspondientes sili enol ésteres alílicos. Permite obtener ácidos carboxílicos γ,δ -insaturados.



mecanismo Jhonson-Claisen



Ejemplo importante de la oxi-cope

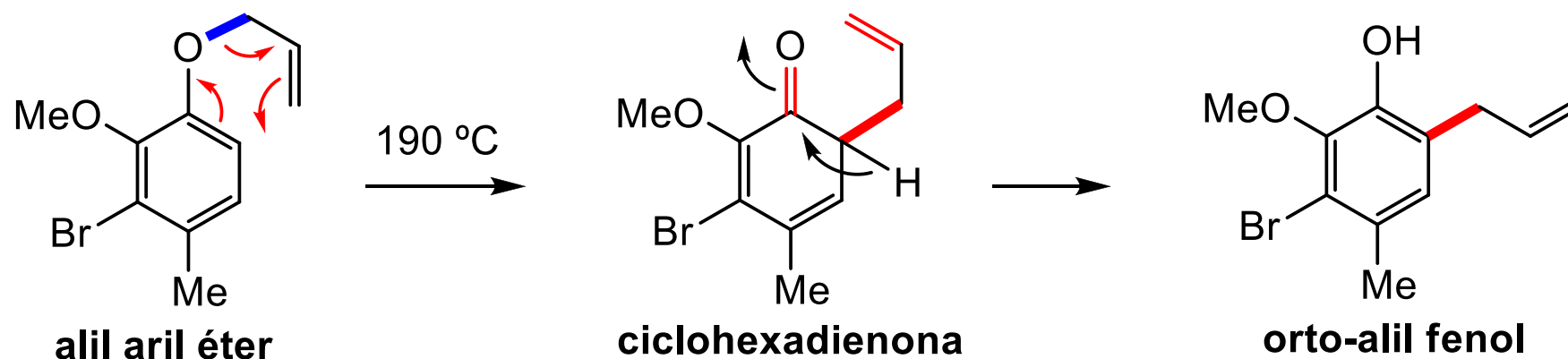


3. REACCIONES PERICÍCLICAS EN SÍNTESIS

3.3. Transposiciones Sigmatrópicas

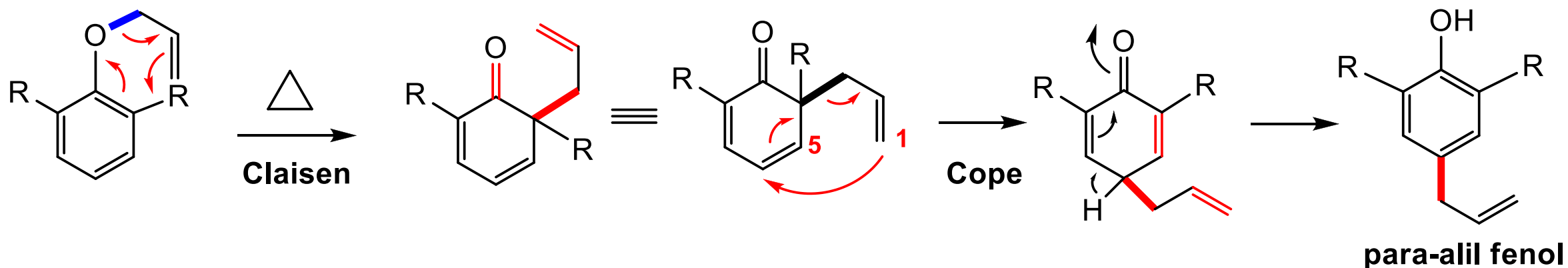
3.3.2. Transposición de Claisen aromática

La transposición de Claisen también puede darse con **alil aril éteres**, es decir con **éteres alílicos de fenoles o naftoles**. El resultado de la reacción es la transposición del resto alilo a la posición orto del anillo aromático.

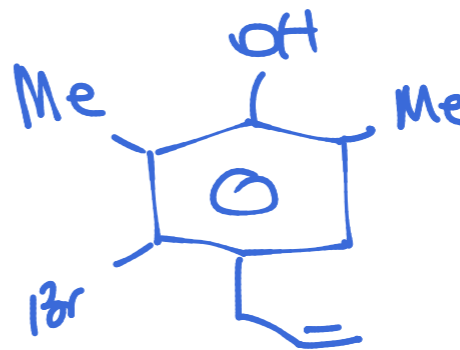
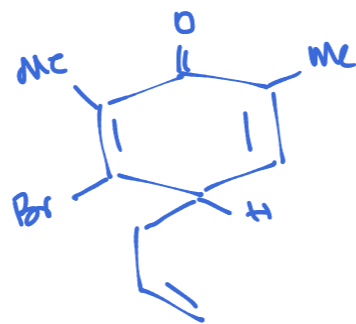
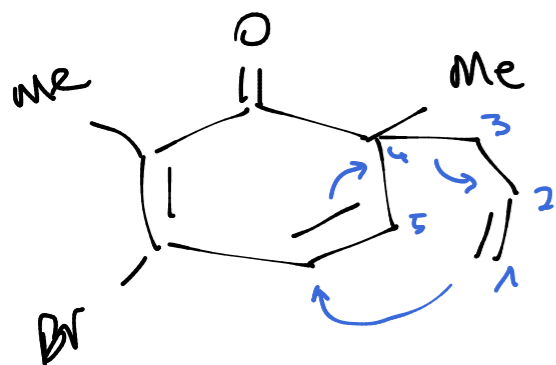


El primer producto de la **transposición de Claisen aromática** es una **ciclohexadienona** que rápidamente se enoliza hacia el producto más estable que es el **orto-alil fenol**.

Si las dos posiciones orto del éter alílico inicial están ocupadas, tras la transposición de Claisen inicial se da una segunda transposición de Cope generándose finalmente el correspondiente producto p-alil sustituido.



Ejemplo



posición orto ocupada → va a para

Puede darse una cope / Si la posición para han esta ocupada, se para