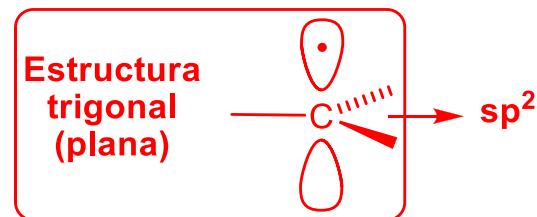
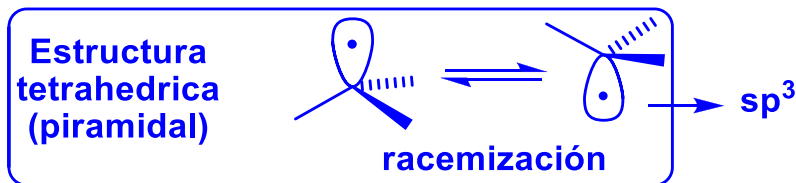


4. CARBENOS Y RADICALES

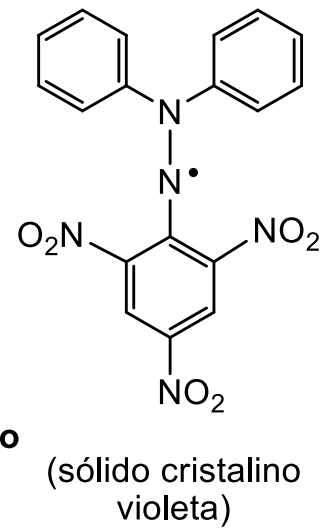
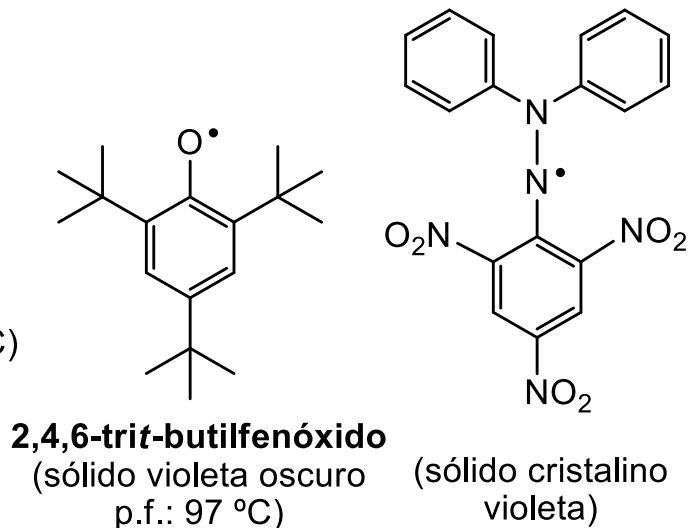
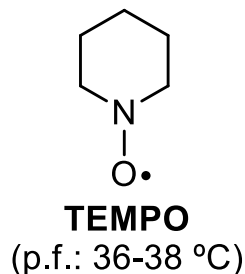
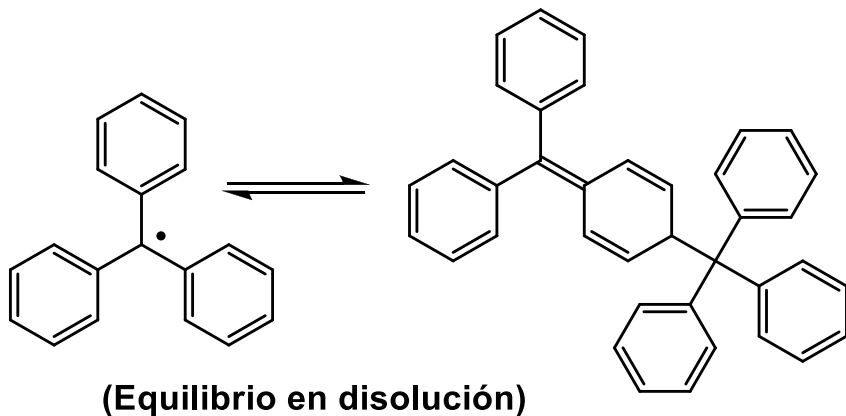
4.4. Radicales libres

Los **radicales libres** son especies neutras con siete electrones de valencia. Contienen un carbono trivalente y un electrón situado en un orbital no enlazante. Debido a su carácter deficitario en electrones son especies altamente reactivas.



Pueden presentar dos tipos de estructura según su configuración electrónica: **tetrahédrica (piramidal)** cuando el electrón no enlazante se localiza en un orbital híbrido sp^3 , o **trigonal (plana)** si el electrón desapareado se queda en un orbital p, teniendo el carbono hibridación sp^2 . Esta última estructura es la favorecida cuando hay posibilidad de estabilización del radical por resonancia.

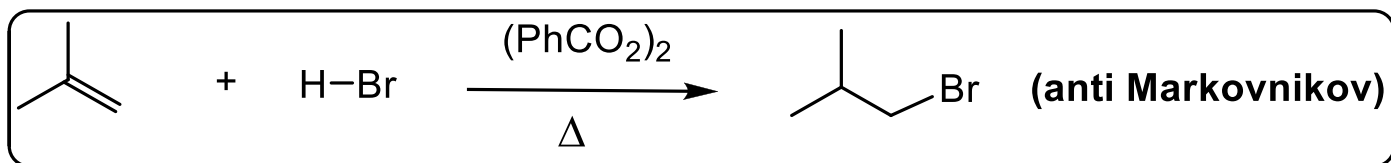
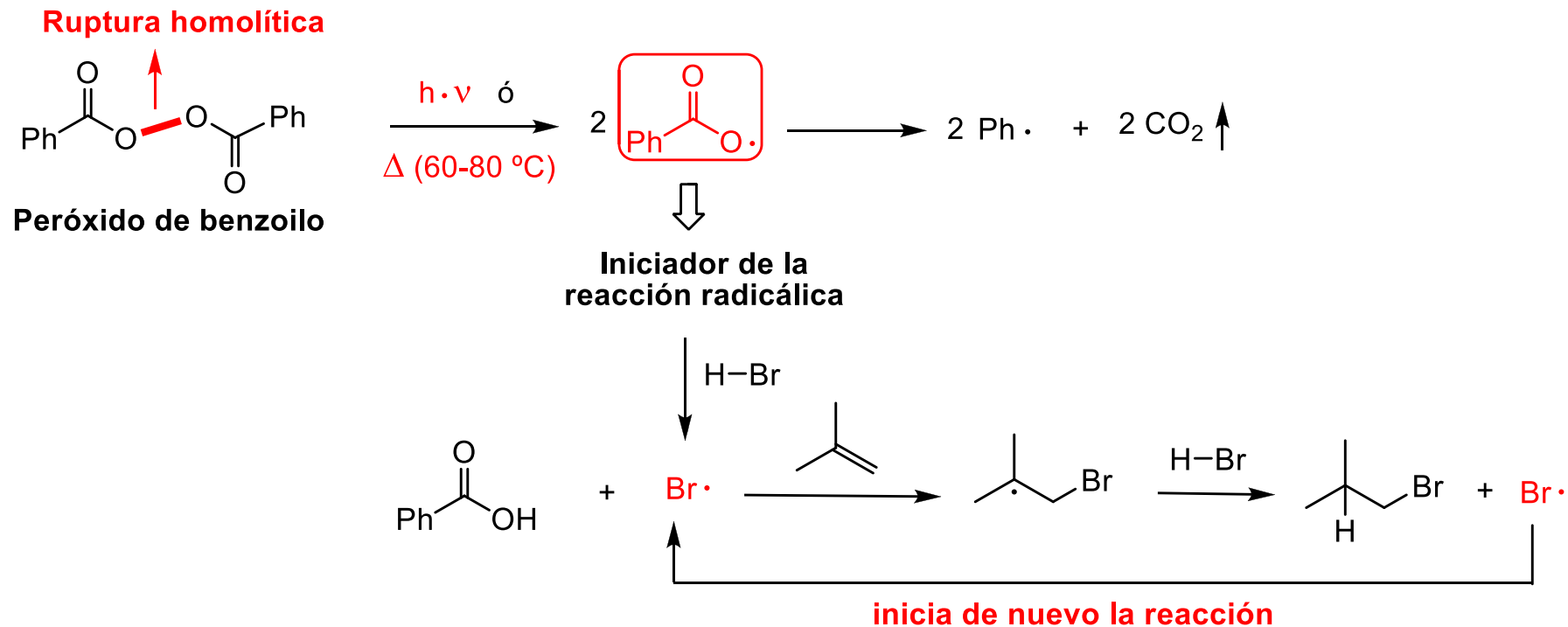
Los **radicales libres** son, en su mayoría, especies muy reactivas ya que los electrones desapareados tienen gran tendencia a volver a aparearse por lo que tienen vidas medias muy cortas. Sin embargo, existen radicales que pueden estabilizarse por razones estéricas o por razones electrónicas.



4. CARBENOS Y RADICALES

4.5. Generación de radicales libres

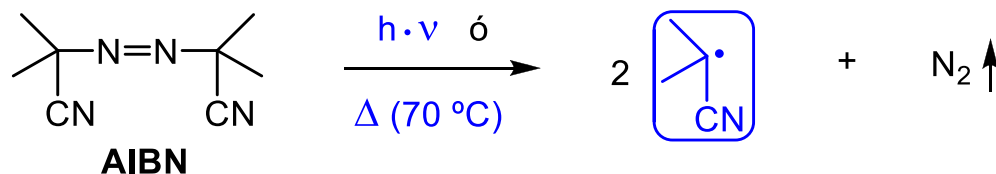
Los **radicales libres** se pueden generar por **ruptura homolítica de enlaces σ débiles** mediante calor (vía térmica), luz (vía fotoquímica) ó por transferencia electrónica (proceso redox). Generalmente, se van a usar como **iniciadores de las reacciones radicáticas** compuestos que den lugar a radicales relativamente estables como es el caso de **peróxidos** o **azocompuestos**.



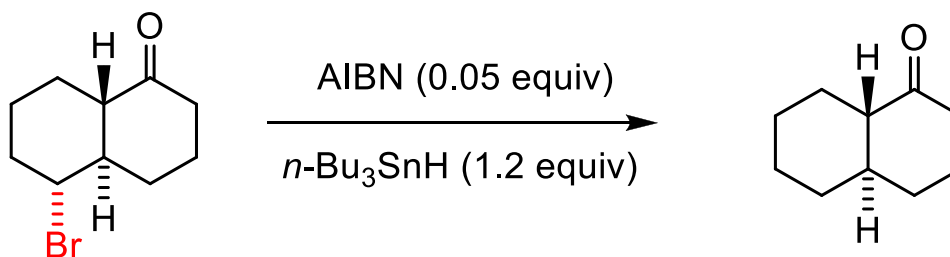
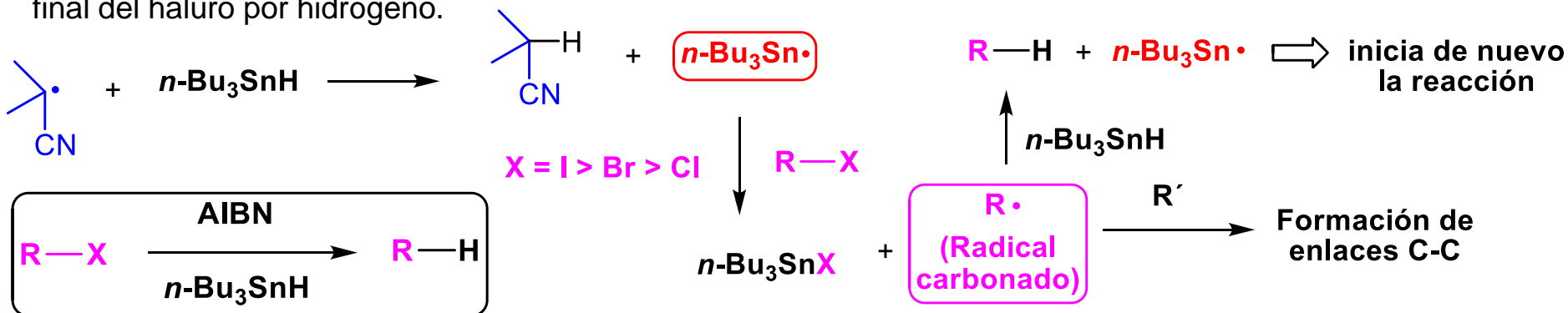
4. CARBENOS Y RADICALES

4.5. Generación de radicales libres

El segundo tipo de **iniciadores de reacciones radicáticas** van a ser los **azocompuestos**. En concreto, el más usado desde el punto de vista sintético para generar radicales carbonados es el **azobisisobutironitrilo (AIBN)** que tras irradiación o calefacción conduce, tras eliminación de una molécula de nitrógeno, al correspondiente **radical de isobutironitrilo** que se encuentra estabilizado por el grupo nitrilo.



Sin embargo, este **radical isobutironitrilo** es poco reactivo y es necesario añadirle ***n*-Bu₃SnH** para dar lugar al correspondiente **radical de tributilestaño** que ya es suficientemente reactivo como para reaccionar con **haluros orgánicos (X = I > Br > Cl)** dando lugar a los **radicales carbonados** que nos van a servir para llevar a cabo las reacciones de **formación de enlaces C-C** tras reacción con los sustratos adecuados (R'). Si no existe este sustrato el radical carbonado captura un hidrógeno del ***n*-Bu₃SnH**, dando lugar a la sustitución final del haluro por hidrógeno.



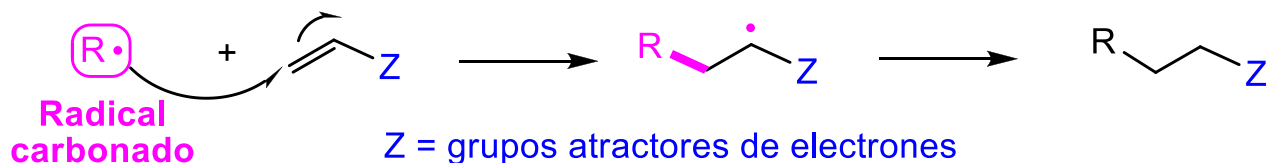
4. CARBENOS Y RADICALES

4.6. Reacciones de radicales libres

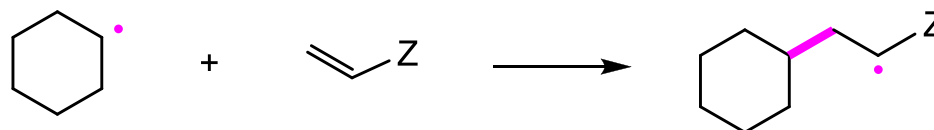
Aunque existe una gran variedad de **reacciones radicáticas**, las que nos van a interesar desde el punto de vista sintético van a ser aquellas que nos permitan **crear enlaces C-C**. El método más general de formación de enlaces C-C vía radicática es la **adición de radicales carbonados a dobles enlaces**.

4.6.1. Reacciones de adición radicática a dobles enlaces

Los **radicales carbonados** se adicionan a **dobles enlaces** para dar lugar al correspondiente enlace C-C a través de un proceso muy favorecido termodinámicamente.



La reacción se favorece con **sustituyentes atrectores de electrones en el alqueno** y la **regioquímica de la adición** viene determinada por factores estéricos y electrónicos y, en general, en alquenos monosustituídos se produce **sobre el carbono menos sustituido del doble enlace** (ataque menos impedido y formación del radical más sustituido, más estable).

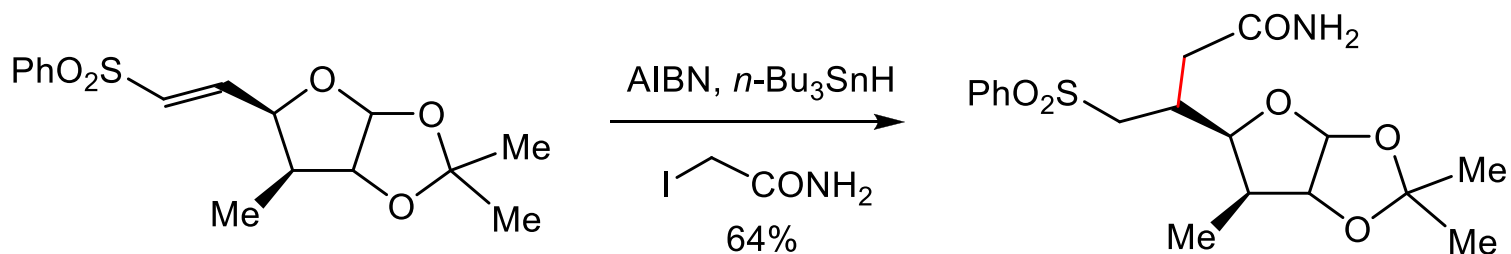
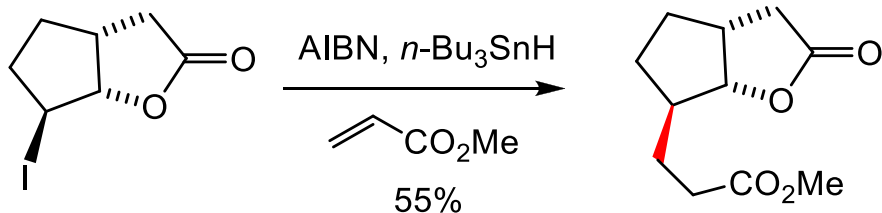
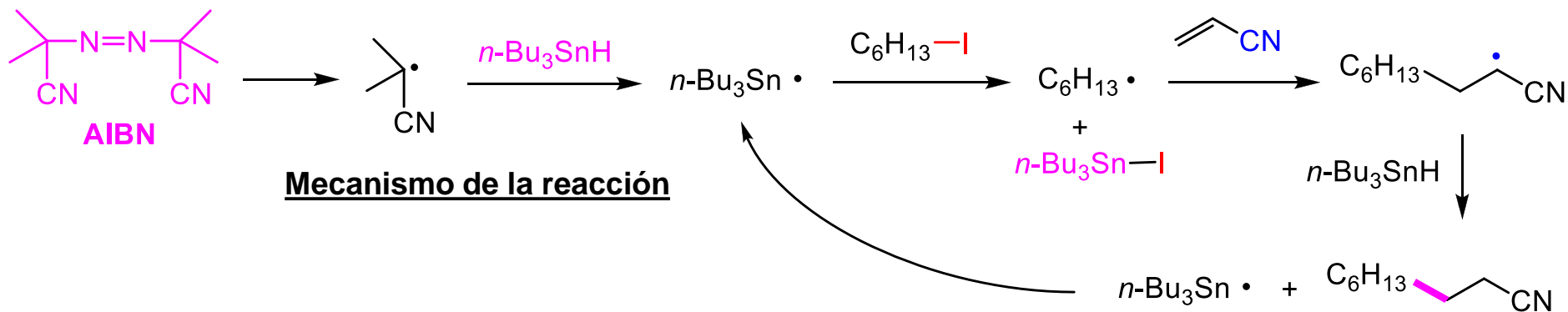
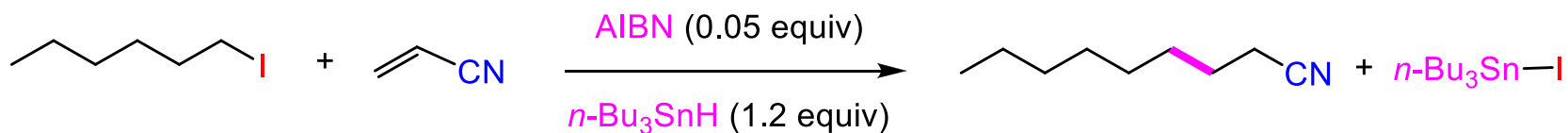


Z	Velocidad rel.
H	1
Ph	65
CO ₂ CH ₃	450
CHO	2300

4. CARBENOS Y RADICALES

4.6.1. Reacciones de adición radicalica a dobles enlaces

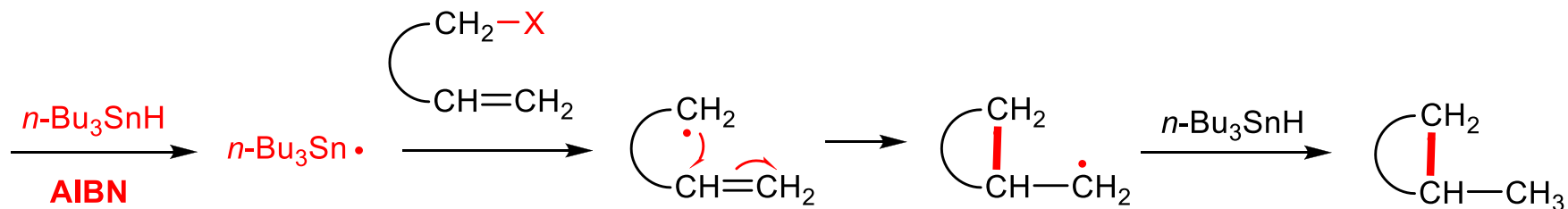
Los **radicales carbonados** usados en las reacciones de **adición a dobles enlaces** se pueden generar, a partir de los correspondientes **haluros orgánicos**, con cualquiera de los métodos generales conocidos, pero desde el punto de vista sintético el método más conveniente es en presencia de **AIBN** y ***n*-Bu₃SnH**.



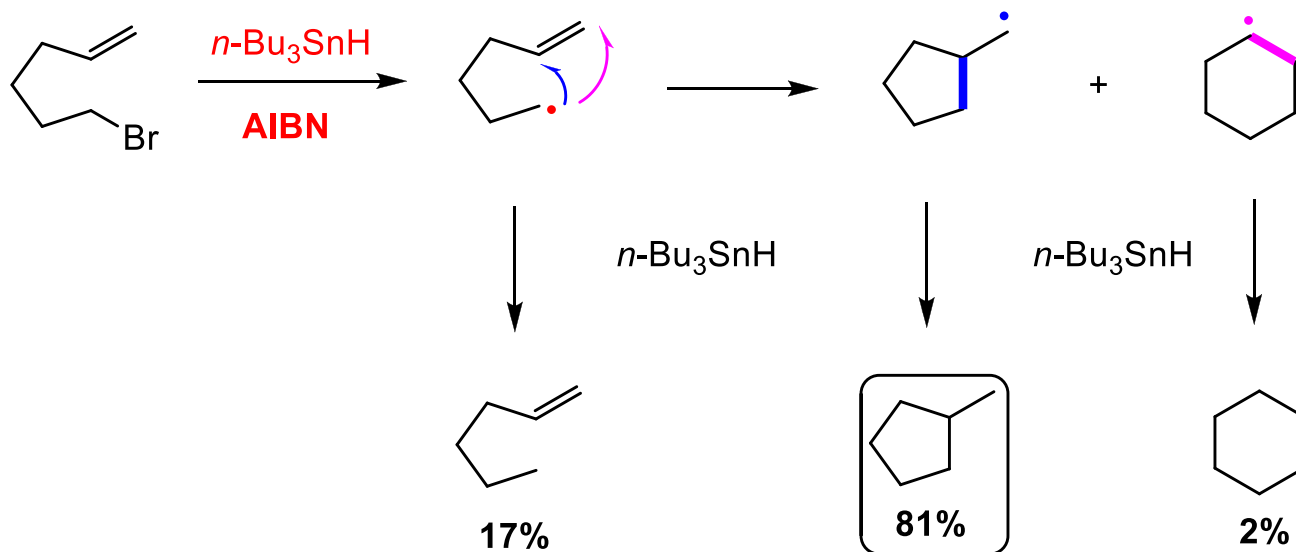
4. CARBENOS Y RADICALES

4.6.2. Adición radicalica intramolecular. Ciclación

Cuando en la molécula en la que se genera un radical existe un doble enlace, se dará la **adición radicalica intramolecular** sobre el alqueno dando lugar a la **formación de un ciclo**. Estas reacciones intramoleculares están más favorecidas que las intermoleculares debido a factores entrópicos.

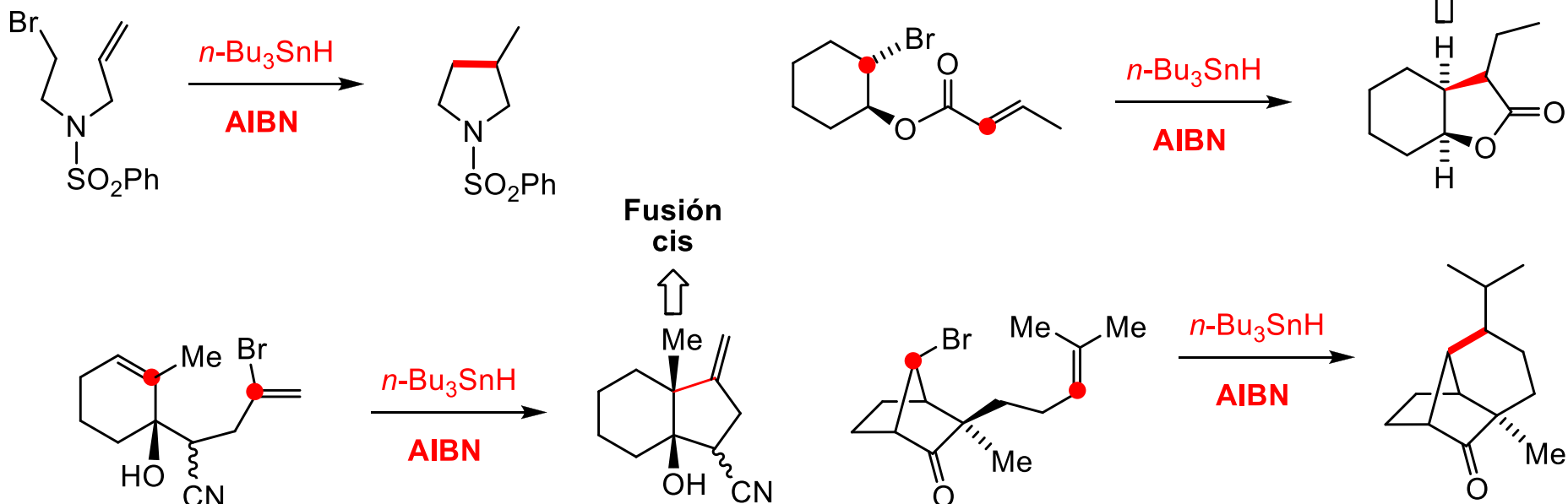


El orden de preferencia en la formación de ciclos en las reacciones de **adición radicalica intramolecular** es **ciclos de 5 > 6 > 7**, debido a cuestiones estereoelectrónicas más que a estabilidad de los radicales formados. Los ciclos tensionados de 3 y 4 eslabones NO se forman y los mayores de 7 se pueden formar pero tampoco están favorecidos.

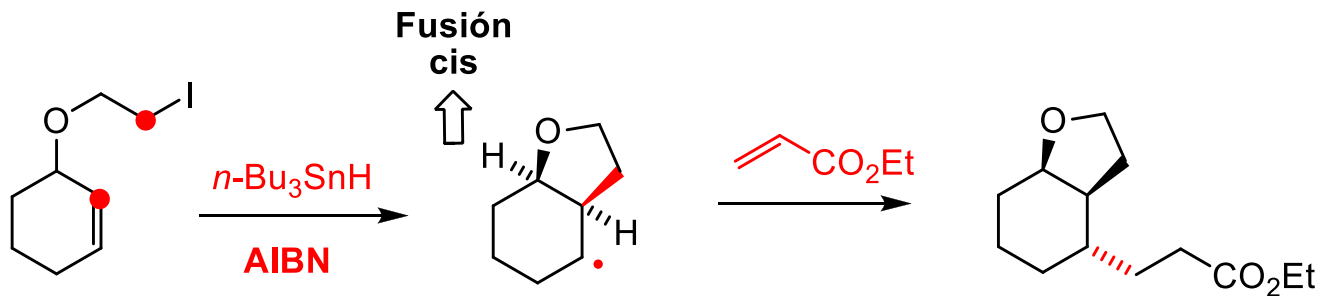


4. CARBENOS Y RADICALES

4.6.2. Adición radicalica intramolecular. Ciclación



También es posible atrapar el radical formado tras la adición radicalica intramolecular, en vez de reducirlo por abstracción de H con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, añadiendo al medio otra olefina, generando en una única etapa de reacción dos enlaces C-C.



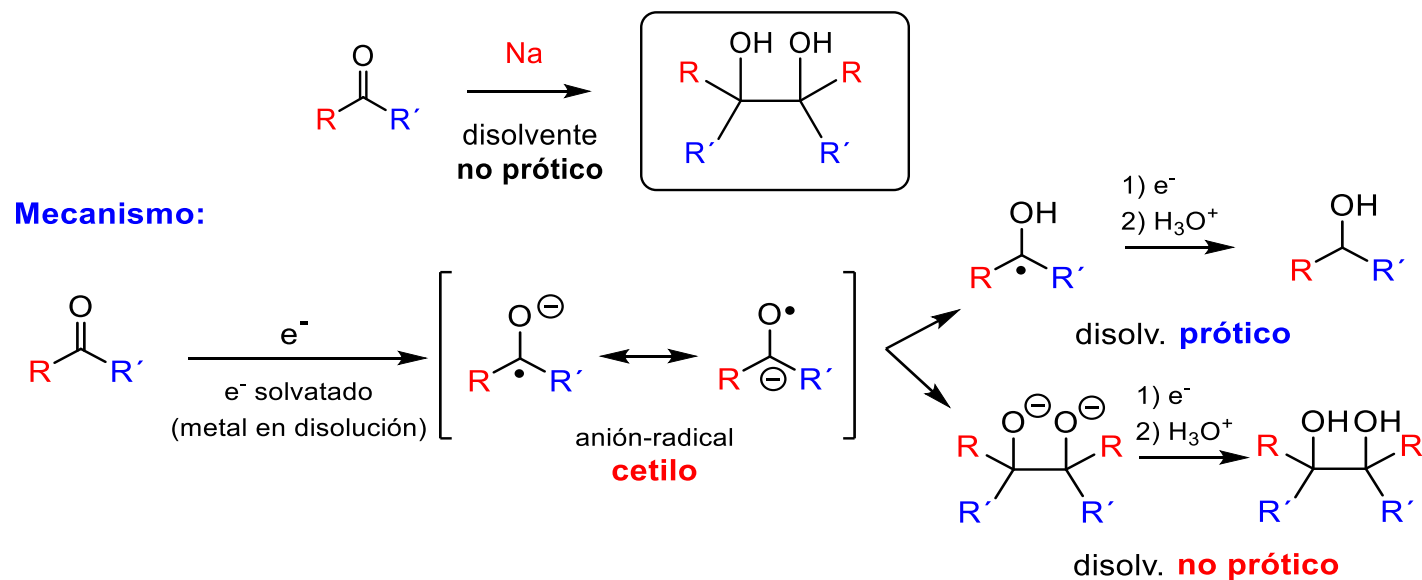
4. CARBENOS Y RADICALES

4.6.3. Condensaciones pinacólica y aciloínica

Las condensaciones **pinacólica** y **aciloínica** analizan las reacciones de dos radicales para generar una molécula **no radicalica**.

4.6.3.1. Condensación pinacólica

Se trata de la reacción bimolecular de **aldehídos** o **cetonas**, en presencia de un metal activo como **Na**, **Zn**, **Mg** o **Al**, para dar lugar a 1,2-dioles (pinacoles). Se trata de una **dimerización reductora**.



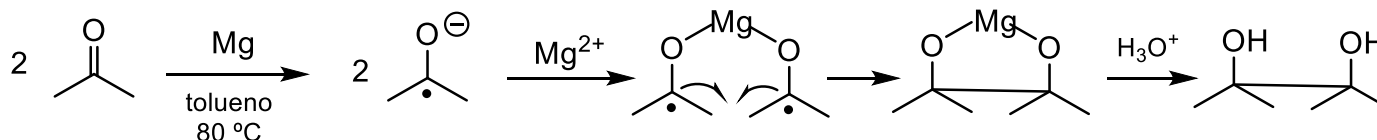
En medio **prótico**, el anión-radical cetilo se protona y acepta un segundo e^- del metal (normalmente, **Na**) dando un anión alcóxido que, en medio ácido, genera un alcohol (**Reducción de Bouveault-Blanc**). *Este proceso se suele utilizar para el secado del THF con Na/benzofenona, generando el radical cetilo de la benzofenona de color azul intenso que actúa como indicador, ya que al tratarse de un radical impedido no produce la dimerización pinacólica.*

En medio **no prótico** (tolueno, xileno, éter), al no haber una fuente protónica, la concentración del radical cetilo aumenta y se produce la dimerización. La utilización de metales como **Mg** o **Al**, fuertemente coordinantes, favorecen el acoplamiento de dos radicales cetilos.

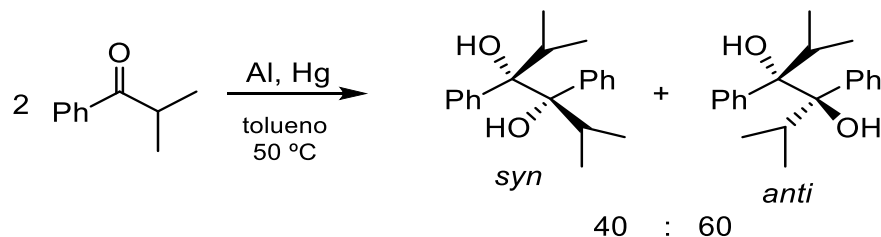
4. CARBENOS Y RADICALES

4.6.3.1. Condensación pinacólica. Ejemplos

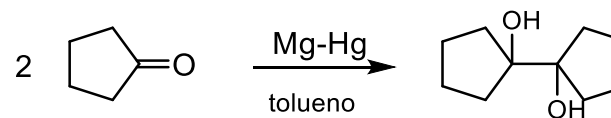
Para evitar mezclas, se utilizan **cetonas o aldehídos idénticos**.



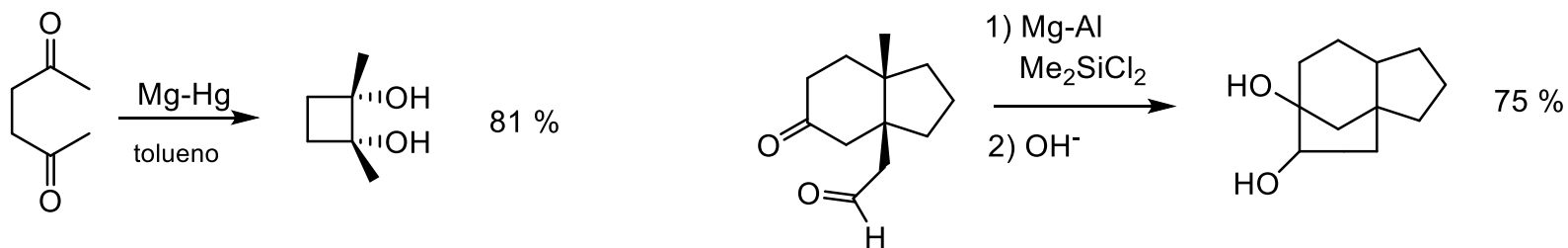
La reacción conduce a **mezclas de diastereoisómeros**.



También reaccionan cetonas cíclicas.



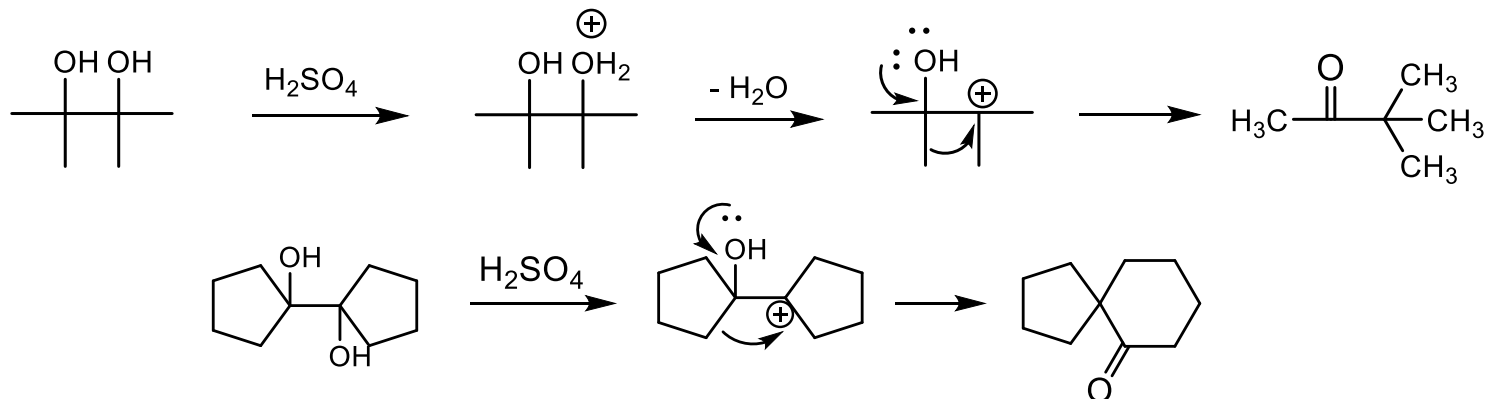
La **versión intramolecular** presenta un gran valor sintético, ya que permite preparar ciclos de tamaño diverso, desde pequeños a macrociclos. La adición de halosilanos suele mejorar el rendimiento de la reacción.



4. CARBENOS Y RADICALES

4.6.3.2. Transposición pinacólica

Los 1,2-dioles (pinacoles) obtenidos por condensación pinacólica, pueden dar lugar a la denominada **Transposición pinacólica** en medio **ácido**.



4.6.3.3. Reacción de McMurry

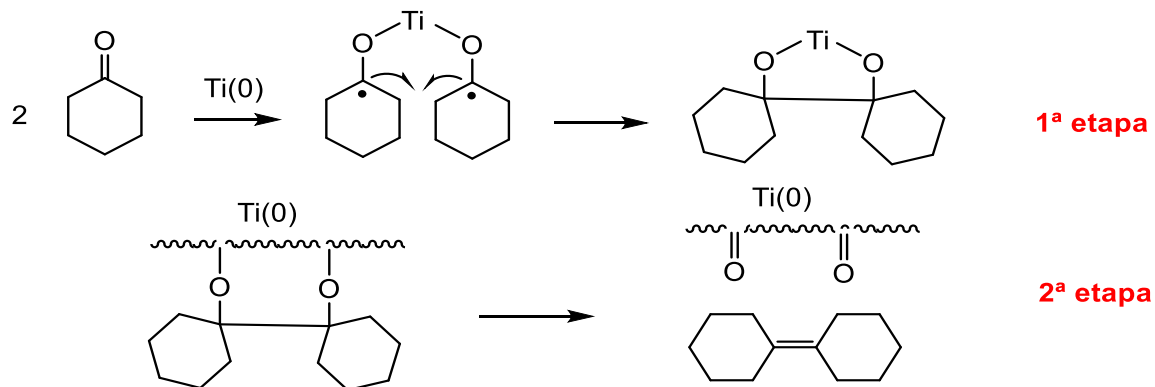
La **reacción de McMurry** es una variante de la condensación pinacólica que permite la obtención de alquenos.

Se trata de una dimerización reductora de aldehídos o cetonas con Ti(0), preparado “*in situ*” por reducción de TiCl₃ con Zn/Cu o LiAlH₄ o los metales Na, K y Li.

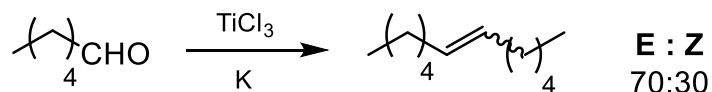
La reacción se da sobre la superficie del Ti(0) generado y la fuerza directora es la formación de fuertes enlaces Ti=O. Se cree que es un proceso en dos etapas: a) condensación pinacólica y b) desoxigenación del diol por Ti(0), mediante la unión del diol a la superficie del metal. De hecho, si la reacción se realiza a baja T^a, se puede aislar el diol.

4. CARBENOS Y RADICALES

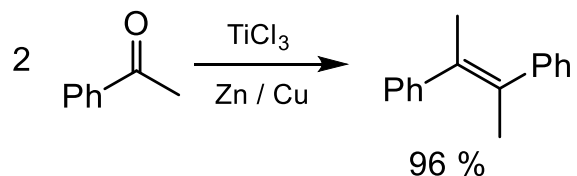
4.6.3.3. Reacción de McMurry



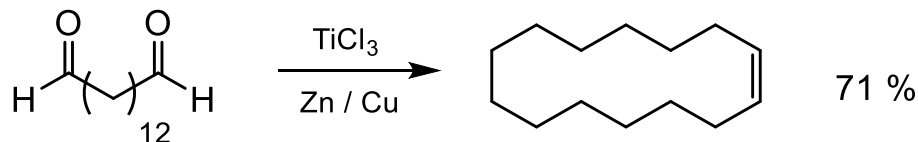
La reacción de McMurry puede conducir a mezclas de **E y Z**.



La reacción es útil para preparar **alquenos tetrasustituídos**, que no hay muchos métodos para prepararlos, pero deben ser dos cetonas idénticas, para evitar mezclas.



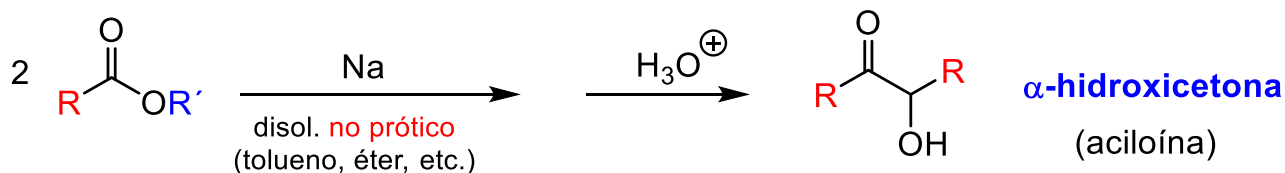
La versión **intramolecular** permite preparar alquenos cíclicos de tamaño medio o grande, que no son fáciles por otras métodos.



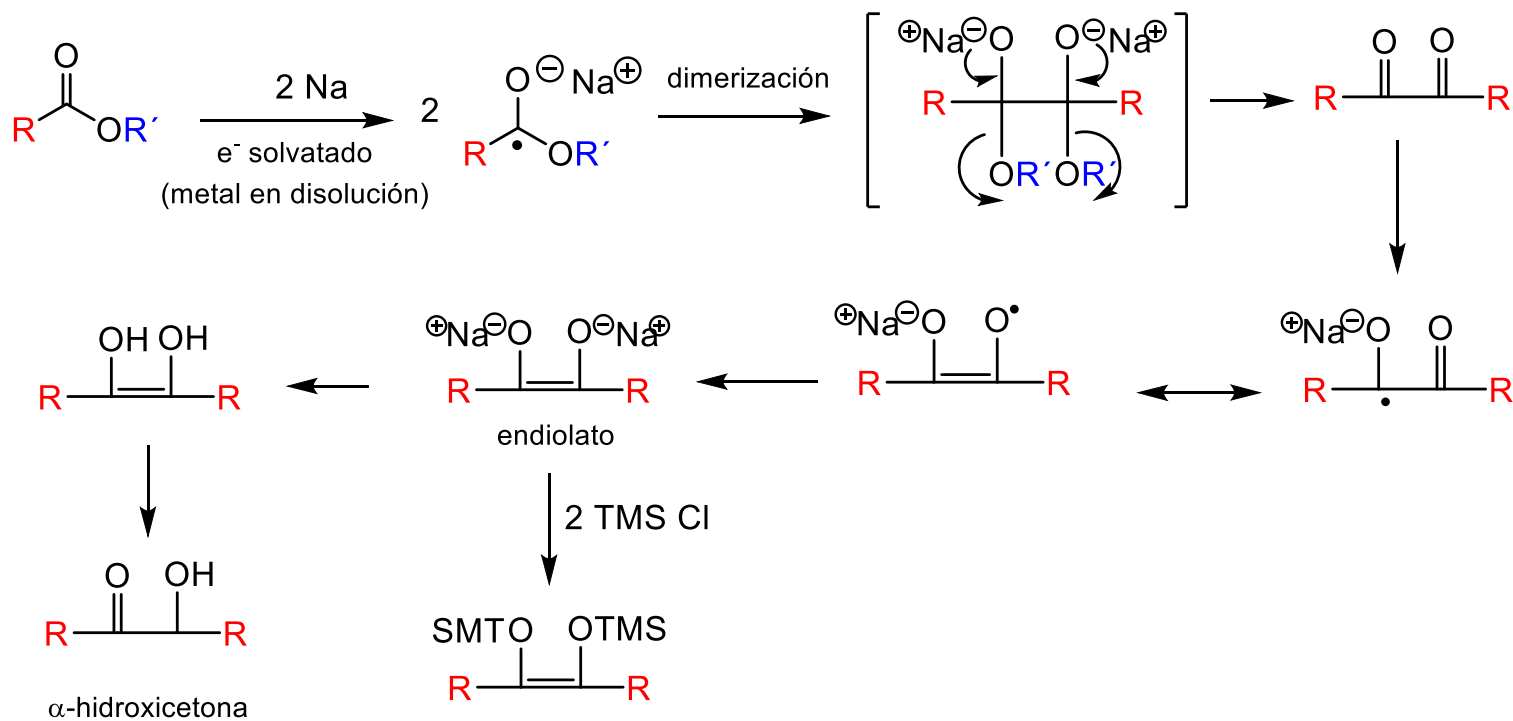
4. CARBENOS Y RADICALES

4.6.3.4. Condensación aciloínica

Si el acoplamiento reductor se da entre dos moléculas de **éster**, se obtienen **α -hidroxicetonas** (**aciloína**) y la reacción se denomina **condensación aciloínica**.



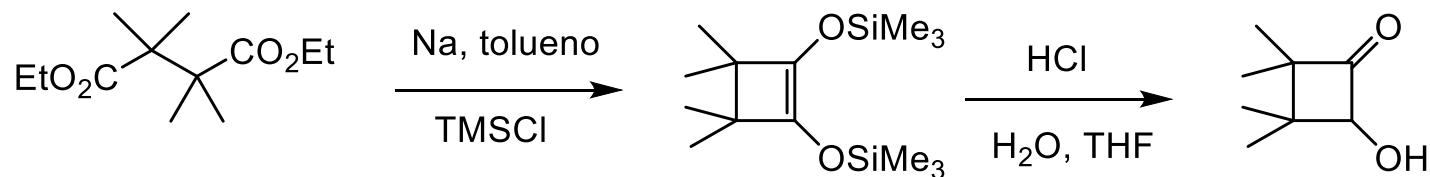
Mecanismo:



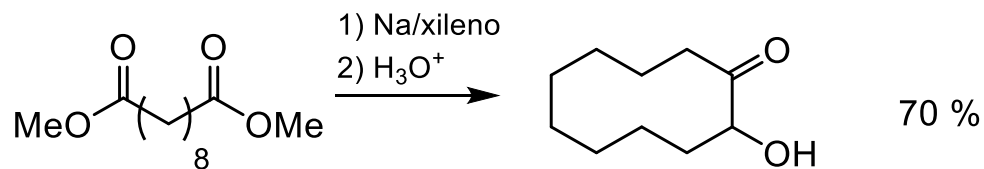
4. CARBENOS Y RADICALES

4.6.3.4. Condensación aciloínica

Se puede añadir TMSCl al endiolato para evitar reacciones secundarias (ej. Claisen con el éster de partida) del endiolato en el medio de reacción. Una vez aislado el derivado sililado, se genera la α -hidroxicetona en medio ácido



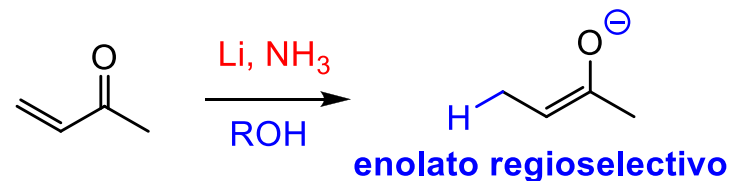
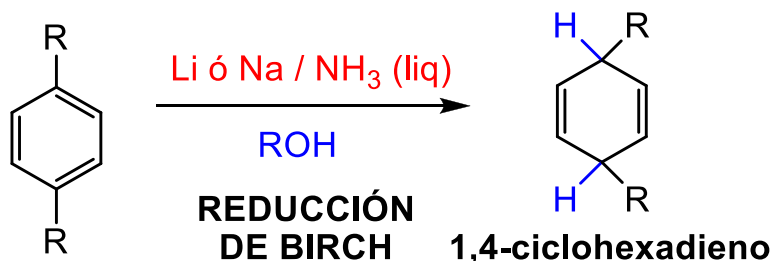
La versión **intramolecular** también permite preparar aciloínas cíclicas de cualquier tamaño.



4. CARBENOS Y RADICALES

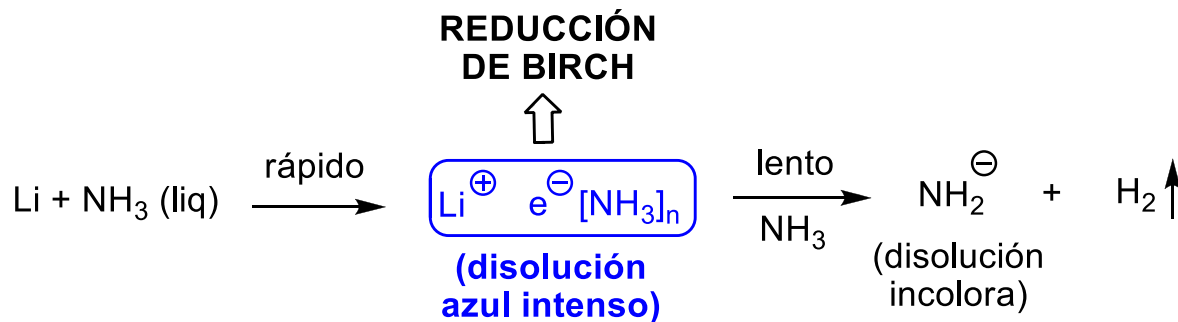
4.6.4. Reducción de Birch

La **reducción de Birch** es una reacción que sigue un **mecanismo de tipo radicalico** en la que un **anillo aromático se reduce parcialmente a 1,4-ciclohexadieno** utilizando **litio o sodio metal** en disolución de **amoníaco líquido** en presencia de un alcohol (**etanol, *t*-BuOH**) como fuente de protones.



Esta reacción es similar a la vista anteriormente de **reducción 1,4 de carbonilos α,β -insaturados** para dar enolatos regioselectivos.

Cuando metales del grupo I como Li ó Na se disuelven en NH_3 líquido se ionizan dando lugar a los cationes Li^+ ó Na^+ , liberando los correspondientes electrones que quedan solvatados con las moléculas de amoníaco, dando a la disolución una característica coloración azul intensa, y que son los responsables de la reducción de Birch.

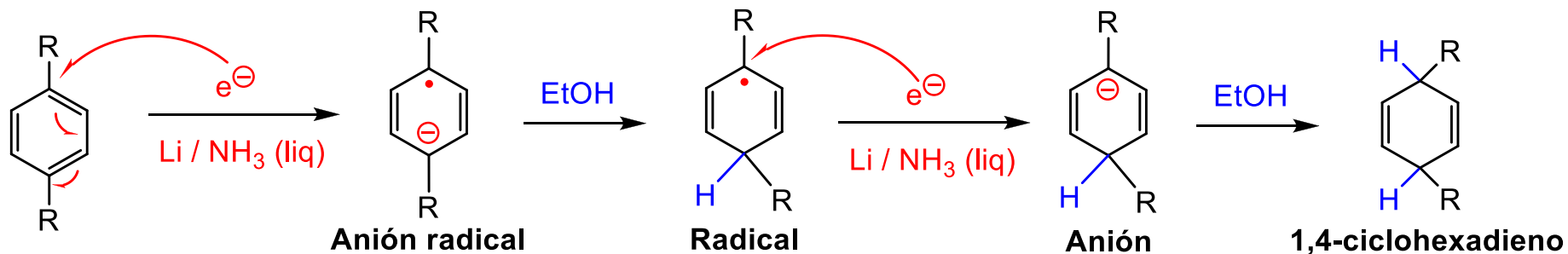


Con el tiempo, los electrones van reduciendo el amoníaco a amiduro y la disolución pasa de ese azul intenso a ser incolora.

4. CARBENOS Y RADICALES

4.6.4. Reducción de Birch (mecanismo)

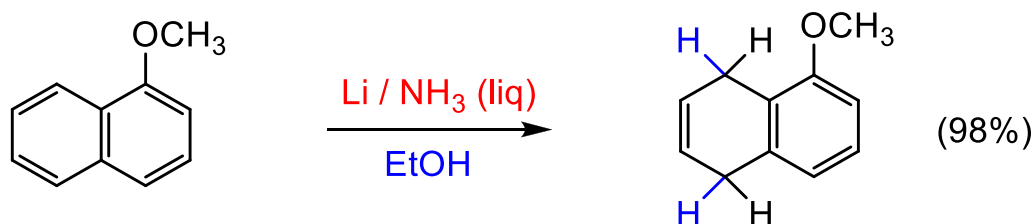
La **reducción de Birch** comienza con la **cesión de un electrón** por parte del sistema Li-NH₃ (liq) al anillo aromático formándose el correspondiente **anión radical**. Este anión radical no es lo suficientemente básico como para protonarse con el disolvente (NH₃) y por eso es necesaria la presencia de un **donador de protones** externo como el **EtOH** que protona el anión radical dando lugar al correspondiente **radical**.



El **radical** formado después de la protonación por parte del etanol es capaz de **aceptar otro electrón** por parte del sistema Li-NH₃ (liq) dando lugar al correspondiente **anión de litio** que finalmente, tras nueva **protonación** por parte del etanol conduce al **1,4-ciclohexadieno** final. La reacción se detiene en este punto ya que los dobles enlaces aislados del producto final no son susceptibles de reducción por este medio.

La **reducción de Birch** sólo se puede llevar a cabo con determinados **grupos funcionales** como **alquilos**, **éteres**, **aminas terciarias**, **amidas** y **ácidos benzoicos**, ya que cualquier grupo susceptible de reducción, ataque nucleófilo o sensible a medios básicos no será compatible con las condiciones de reacción.

Sustituyentes **atractores de electrones** facilitan la reacción mientras que **sustituyentes dadores** la dificultan.



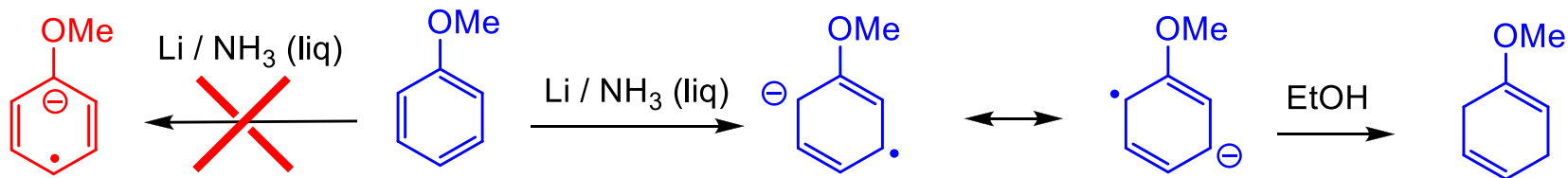
4. CARBENOS Y RADICALES

4.6.4. Reducción de Birch (Regioquímica)

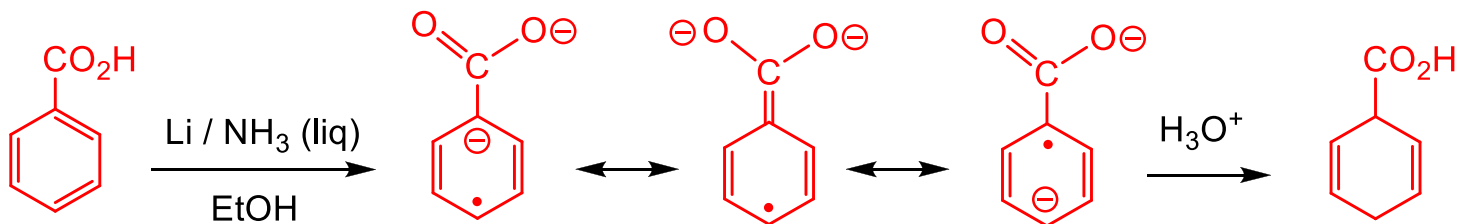
La **regioquímica de la reacción de Birch**, es decir qué posiciones se van a reducir en anillos aromáticos sustituidos va a depender de la **naturaleza electrónica del sustituyente**. Así, en anillos aromáticos con **sustituyentes dadores de electrones** se reducen las **posiciones orto y meta** dando lugar a los **2,5-dihidroderivados** correspondientes, mientras que cuando el sustituyente es **atractor de electrones** se reducen preferentemente las **posiciones ipso y para** originando los correspondientes **1,4-dihidroderivados**.



Esta **regioquímica** se va a determinar en la etapa de formación del anión radical y va a depender de la posible estabilización o no de ese anión radical. Así, en el caso de **sustituyentes dadores de electrones** no se produce la reducción de las posiciones ipso y para porque darían lugar a un **anión radical con la carga negativa desestabilizada** por el sustituyente dador de electrones, por lo que se reducen la **orto y la meta**.



Cuando el anillo aromático posee **sustituyentes atractores de electrones** la reducción de las posiciones **ipso y para** se encuentra favorecida ya que originan un **anión radical con la carga negativa estabilizada** por el sustituyente atractor de electrones.



4. CARBENOS Y RADICALES

4.6.4. Reducción de Birch (Ejemplos)

