

Prof. Dr. Imanol Tellitu
University of the Basque Country
(UPV/EHU)

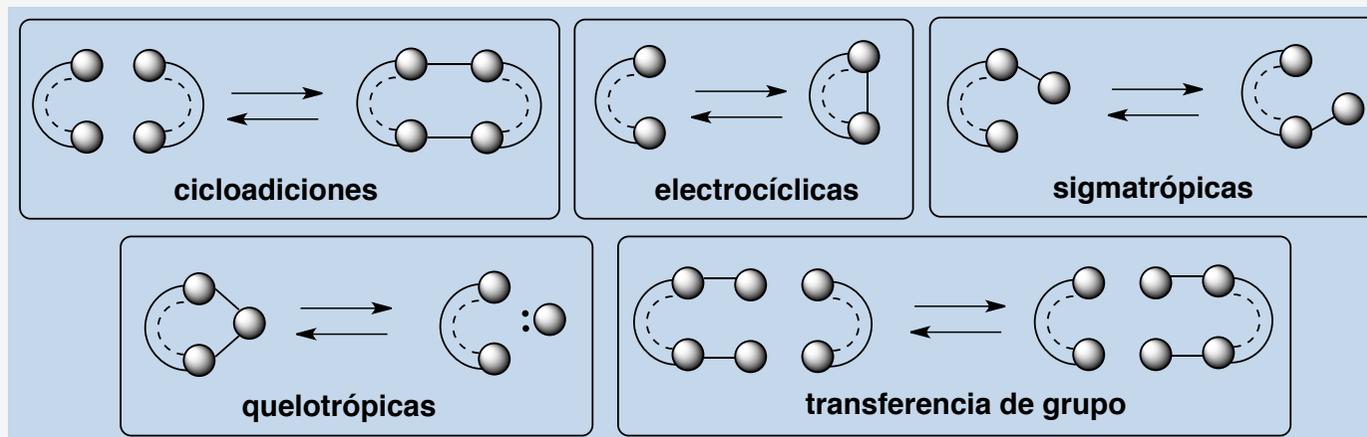
Química Orgánica

Espectroscopía y Reactividad

Tema 5. Cicloadiciones.

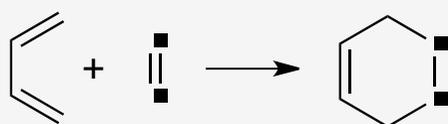
REACCIONES PERICÍCLICAS

- Desarrolladas a lo largo del siglo XX.
- Aparentaban no transcurrir por mecanismos catiónicos, aniónicos o radicalarios ya que no mostraban gran influencia por el disolvente o el pH de la reacción, para los primeros, y porque no se conseguía aislar ningún intermedio radicalario.
- Todas ellas daban lugar a un altísimo estereocontrol en los productos que resultaban quirales.
- Los resultados solían variar si se realizaba la reacción en condiciones térmicas o fotoquímicas. En aquel momento los químicos se hallaban frente a un nuevo grupo de reacciones a las que había de dotar de gran experimentación y propuestas teóricas.
- En la figura de abajo se esquematizan diferentes tipos de reacciones pericíclicas. Todas ellas tienen en común que son procesos concertados que pasan a través de estados de transición cíclicos.
- La doble flecha de la figura no hay que entenderla como un equilibrio. Significa que la misma reacción tiene un camino directo y reverso, es decir, modificando las condiciones de reacción el sustrato puede convertirse en producto y viceversa.



Tipos de reacciones pericíclicas

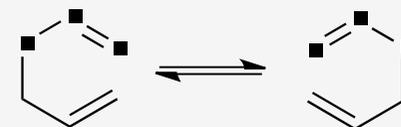
En la figura de abajo se muestran ejemplos concretos de los cinco tipos de reacciones esquematizadas anteriormente. Los símbolos negros se incluyen para identificar los átomos en el sustrato y el producto final. Este tema va a incluir únicamente las reacciones de cicloadición y se aconseja reservar el estudio de las demás para cursos más avanzados.



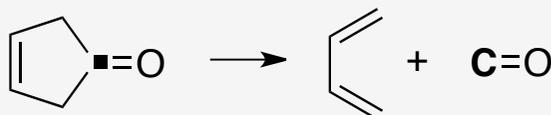
cicloadiciones



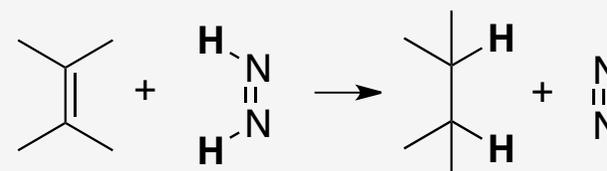
electrocíclicas



sigmatrópicas



quelotrópicas



transferencia de grupo

- (1) **Cicloadiciones:** dos o más moléculas se unen para formar un ciclo.
- (2) **Electrocíclica:** ocurre un cierre o apertura de anillo de modo que los electrones π se convierten en σ y viceversa.
- (3) **Transposición sigmatrópica:** un grupo, con su enlace sigma, migra a otra posición a través de un sistema conjugado.
- (4) **Transposición quelotrópica:** todo un grupo participa como si fuera un único átomo para abrir o cerrar un ciclo.
- (5) **Transferencias de grupo:** un átomo o grupo de átomos se transfiere de una molécula a otra.

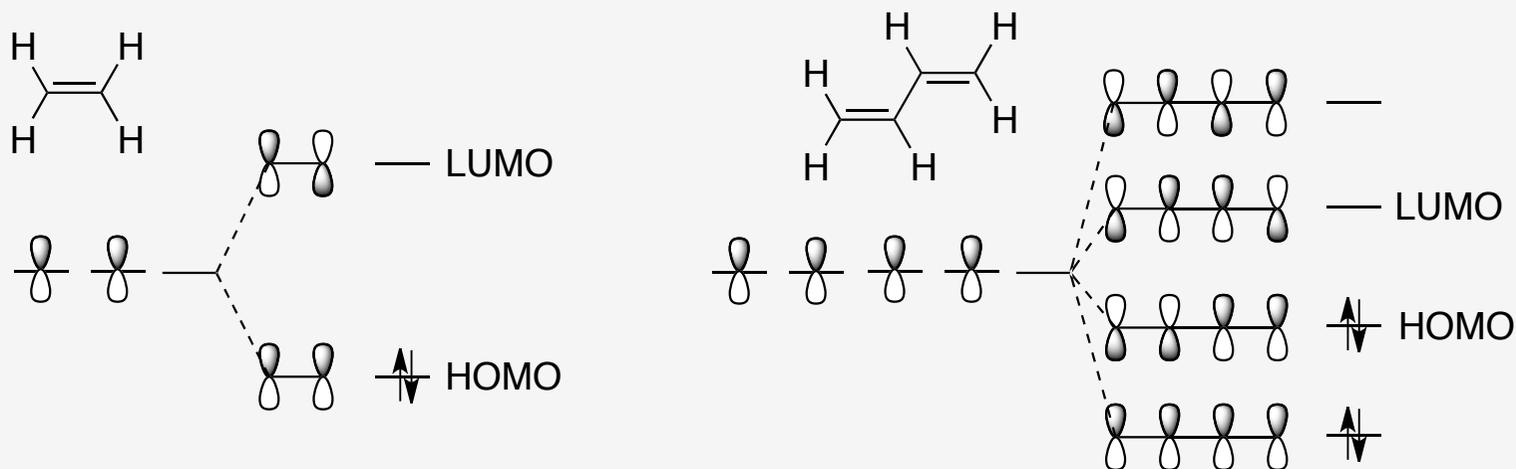
SIMETRÍA ORBITAL

Las reacciones pericíclicas pueden ser tratadas de un modo cualitativo desde tres puntos de vista:

1. Conservación de la simetría orbital (diagramas de correlación de **Woodward y Hoffmann**).
2. Método de los orbitales frontera (teoría de perturbaciones de orbitales moleculares de **Fukui**).
3. Método de la aromaticidad de los estados de transición (**Evans, Dewar, Zimmermann**).

Se recomienda al alumno revisar textos especializados para comprender y aprender a elaborar diagramas de orbitales moleculares, al menos para los sistemas insaturados más sencillos.

Según las reglas de Woodward y Hoffmann, una reacción pericíclica sólo será posible si la simetría de **todos** los orbitales moleculares que reaccionan es la misma que la simetría de los orbitales moleculares del producto. Fukui simplifica este método y lo ciñe a los orbitales frontera.



SIMETRÍA ORBITAL

Llamaremos **cicloadiciones no polares** a las que ocurren entre compuestos en los que los sistemas insaturados estén compuestos por átomos de carbono exclusivamente. Implica la formación concertada de dos o más enlaces σ entre los extremos de dos o más sistemas π conjugados. La reacción inversa sería la cicloeliminación o retrociclación.

Vamos a ver tres ejemplos:

La reacción entre dos moléculas de eteno.

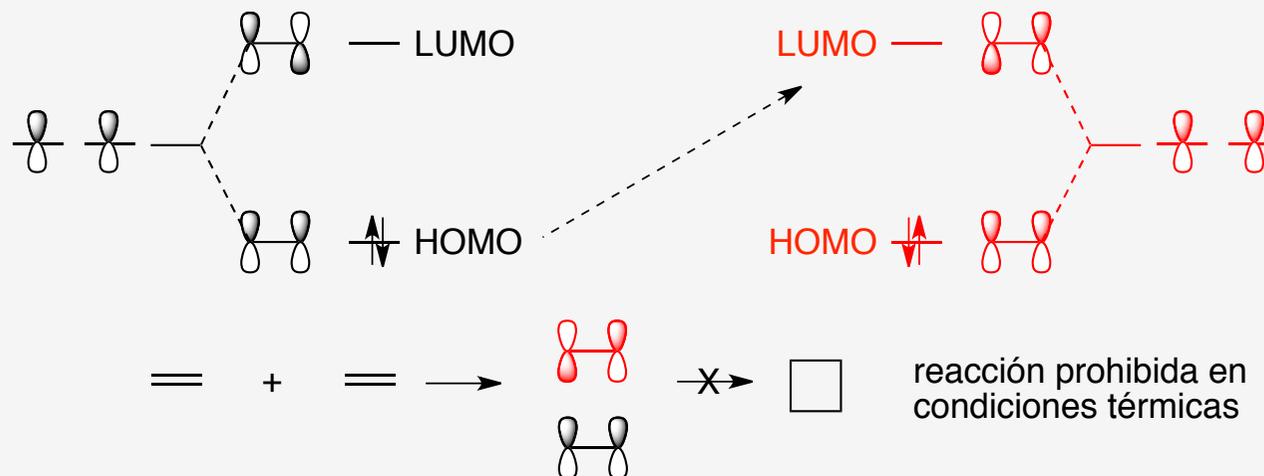
La reacción entre eteno y butadieno.

La reacción entre dos moléculas de butadieno.

Nota: La naturaleza introductoria de este curso hace que la explicación del control estereoquímico en las reacciones pericíclicas no se incluya en él. El alumno ha de referirse a cursos avanzados para desarrollar en profundidad este tema.

Eteno + Eteno (condiciones térmicas)

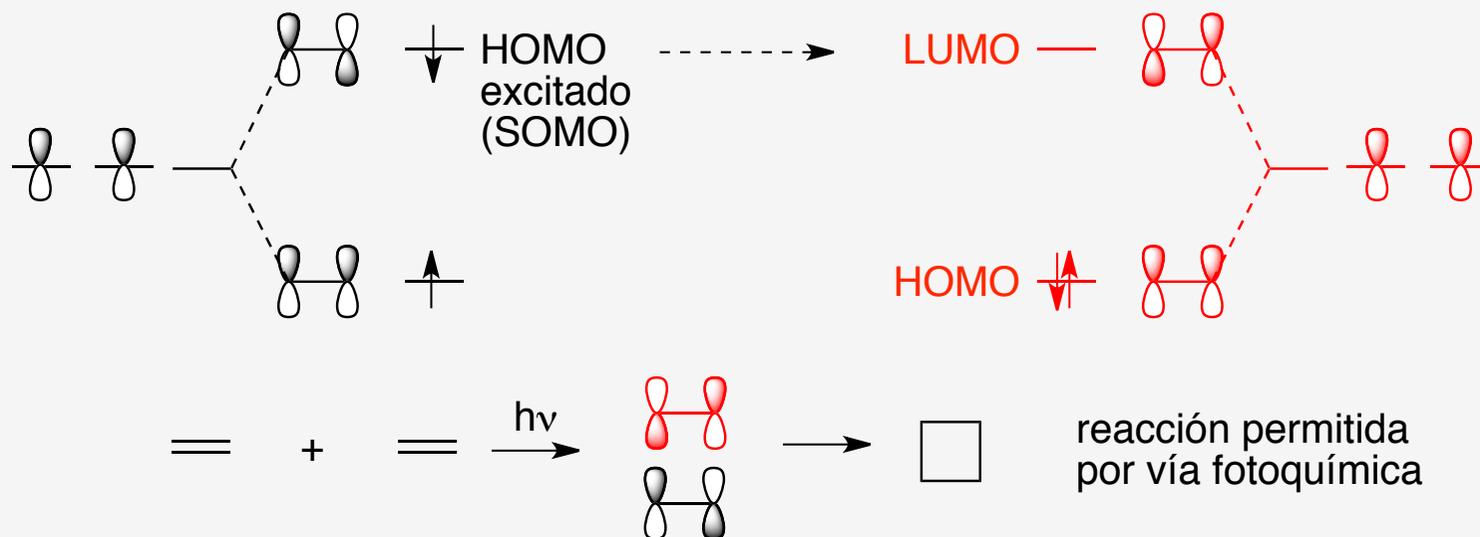
Para enlazar estas especies mediante una cicloadición debemos transferir electrones π del HOMO de una molécula al LUMO de la otra para formar enlaces σ . Para decidir si ese tránsito es posible debemos observar si la simetría de ambos orbitales es equivalente. Además, el tránsito estará tanto más facilitado cuanto más próximos en energía estén ambos orbitales



La reacción de cicloadición [2+2] de eteno en condiciones térmicas conduce a una combinación entre el HOMO de una molécula y el LUMO de la otra con diferente simetría. Los lóbulos que se enfrentan tienen simetría diferente. En estas condiciones, la reacción no tendrá (y no tiene) lugar.

Eteno + Eteno (condiciones fotoquímicas)

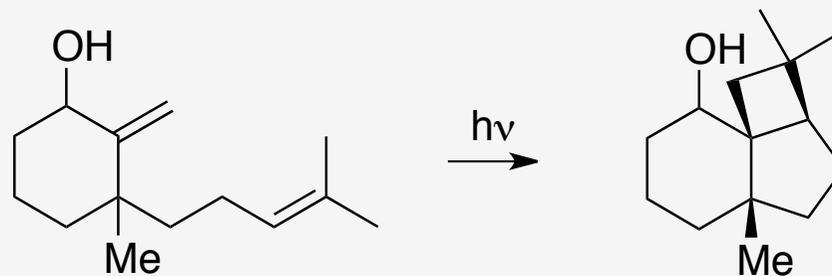
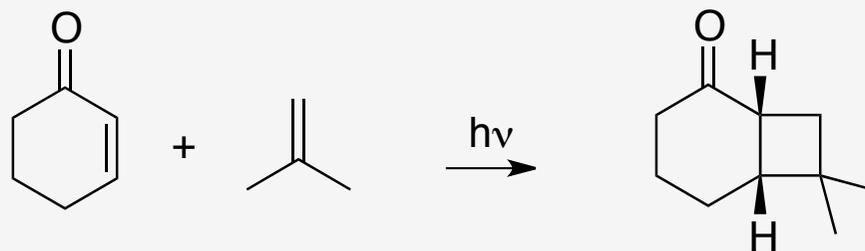
¿Y qué podemos hacer para que la reacción funcione? Pues alterar la distribución electrónica en el estado fundamental de los reactivos. ¿Cómo? Irradiando con luz ultravioleta y excitando el sistema. Al hacerlo, uno de los electrones del HOMO fundamental pasa al nivel superior. En esta nueva situación, los orbitales que se combinan (SOMO y LUMO) tienen la misma simetría y la reacción se posibilita.



HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital
SOMO: (Highest) SemiOccupied Molecular Orbital

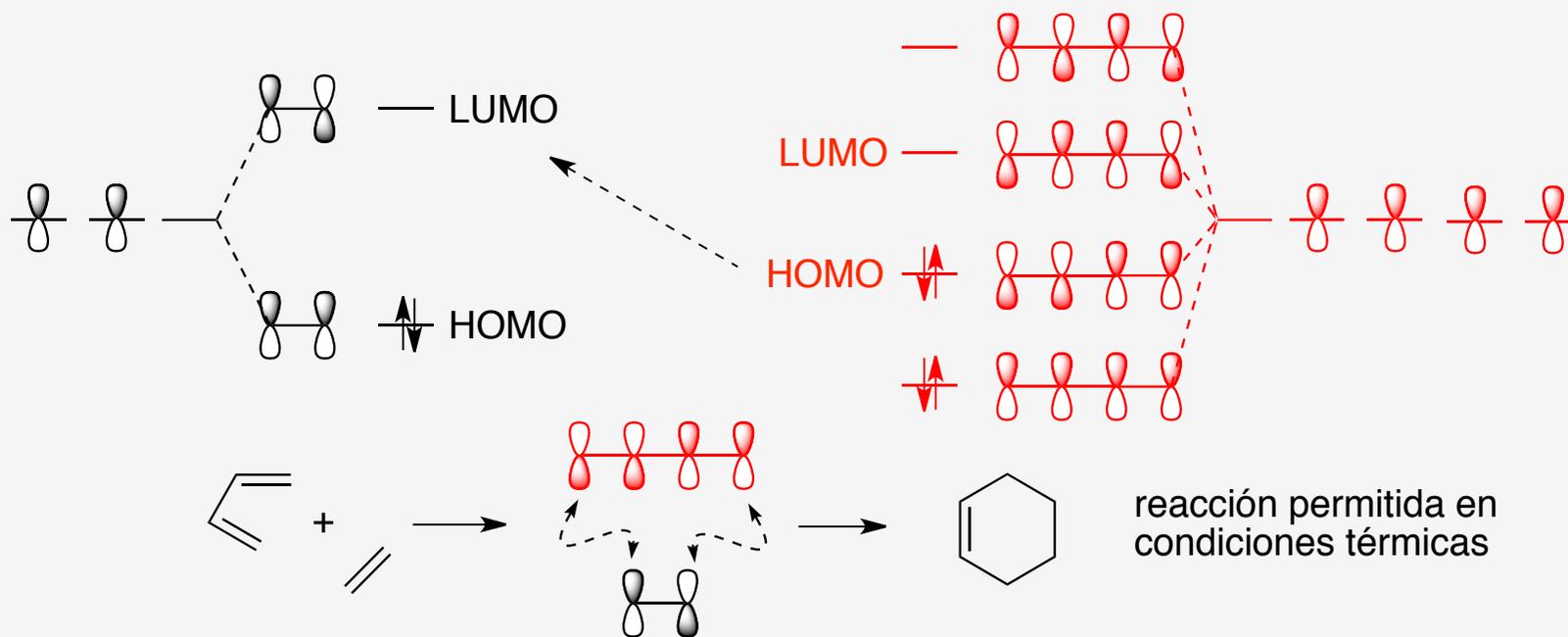
Eteno + Eteno (condiciones fotoquímicas)

De hecho, la cicloadición fotoquímica 2+2 es la mejor vía para preparar moléculas con esqueletos de ciclobutano. Nótese el control estereoquímico.



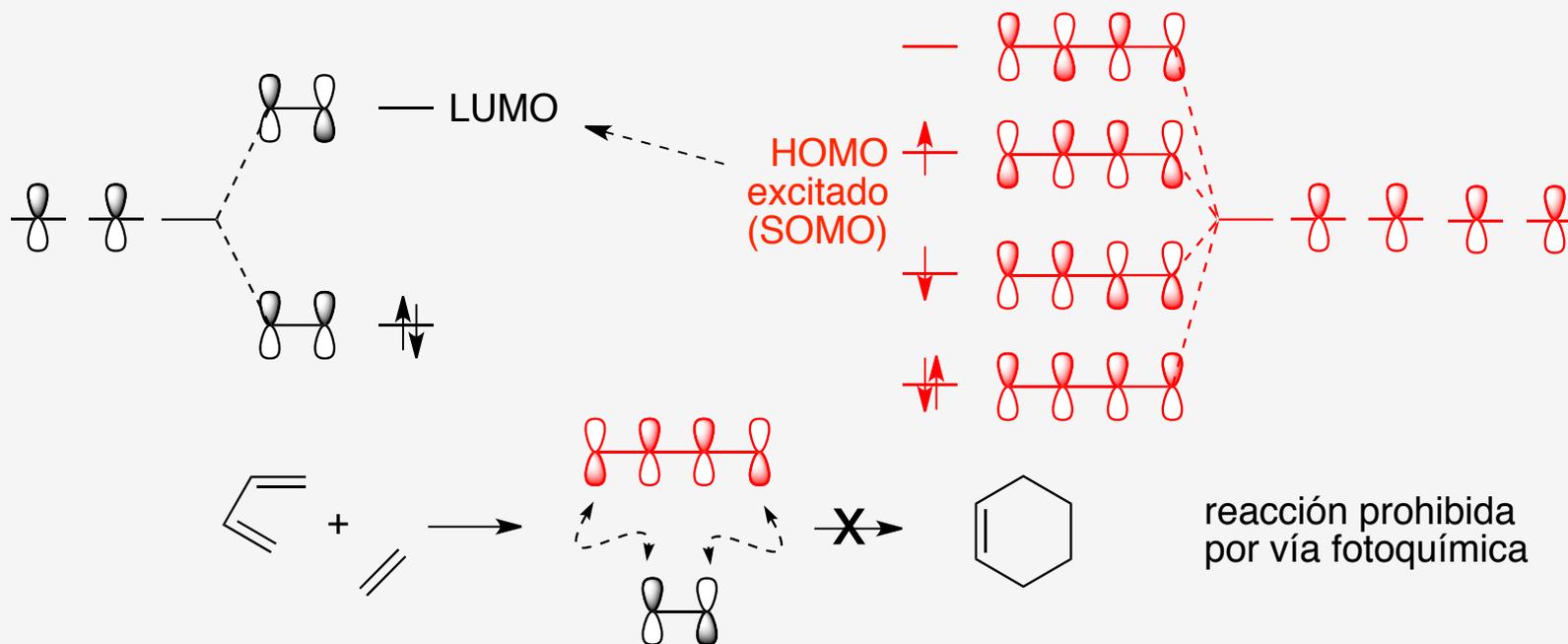
Eteno + Butadieno (condiciones térmicas)

La reacción de cicloadición de eteno y butadieno [4+2] se conoce como reacción de **Diels-Alder**. Dado que ésta opera más eficazmente con dienófilos deficientes y dienos ricos en electrones, debemos considerar que el dieno actúa con su HOMO y el dienófilo a través de su LUMO. De ese modo, ambos orbitales se aproximan en energía. Al hacerlo vemos que los lóbulos que se enfrentan tienen igual simetría. En estas condiciones la reacción tendrá (y tiene) lugar fácilmente. El estado de transición se conforma con 6 electrones π , es decir, es un sistema aromático ($4n+2$) según Hückel.



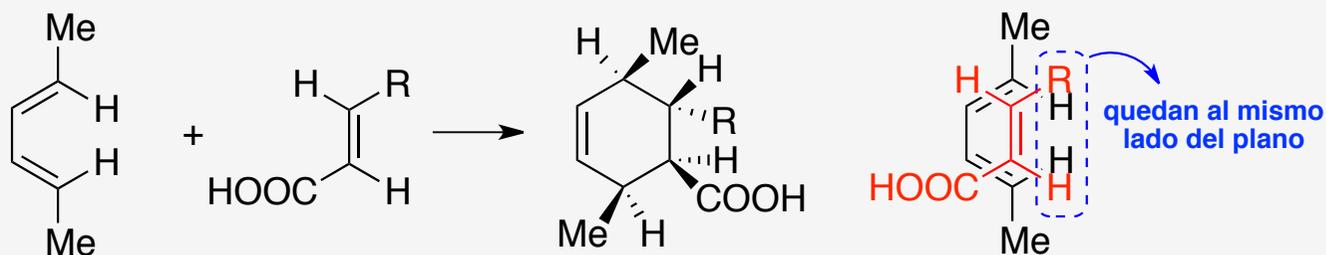
Eteno + Butadieno (condiciones fotoquímicas)

¿Y podría funcionar la reacción por vía fotoquímica? Pues no. El diagrama de abajo nos muestra que los orbitales que se tendrían que relacionar tienen diferente simetría.

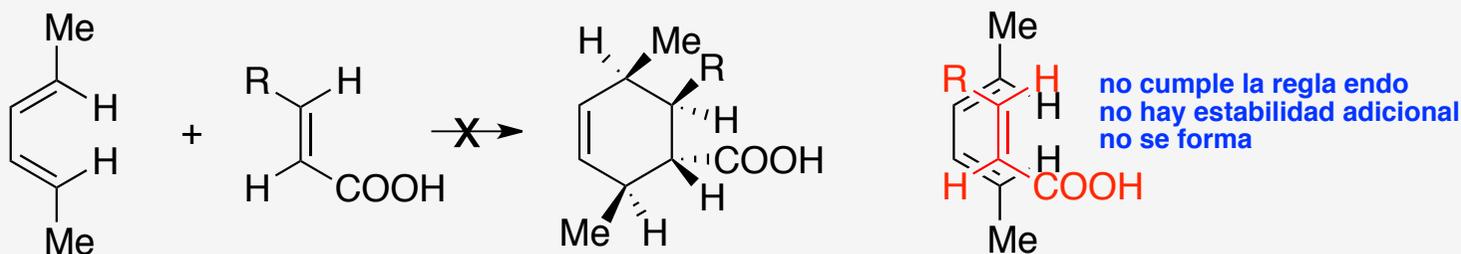


Reacción de Diels-Alder (regla endo, diastereoselectividad)

Abajo se muestran dos posibles escenarios para la reacción entre 2,4-hexadieno y un ácido acrílico. En ambos, los orbitales que interaccionan tienen la simetría correcta, pero uno de los dos productos, el segundo, no se obtiene. La razón de ello es que, en el primer caso, el orbital π del carbonilo puede establecer una interacción adicional con el orbital π del C3 del hexadieno. Esa interacción estabiliza el estado de transición correspondiente y lo favorece. Dada la orientación que han de adoptar ambos sustratos para que esa interacción tenga lugar decimos que en el primer caso se cumple la **regla endo**.

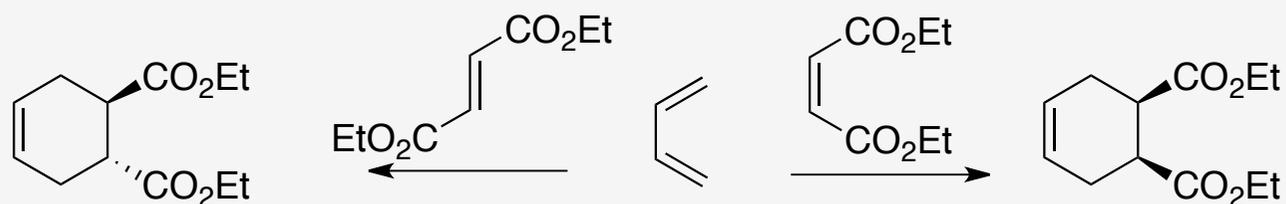


diastereoisómeros
proceso diastereoselectivo



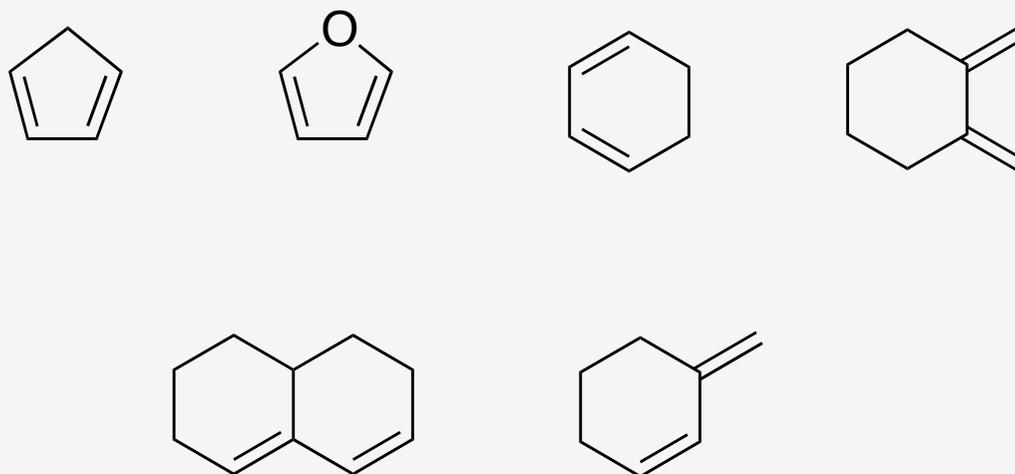
Reacción de Diels-Alder (diastereoespecificidad)

Pero aún hay más. No sólo es esta reacción diastereoselectiva, sino también diastereoespecífica. Veamos el ejemplo siguiente. La reacción entre butadieno y fumarato de dietilo conduce exclusivamente al diastereoisómero representado a la izquierda, mientras que la misma reacción llevada a cabo con maleato de dietilo da lugar al diastereoisómero opuesto.



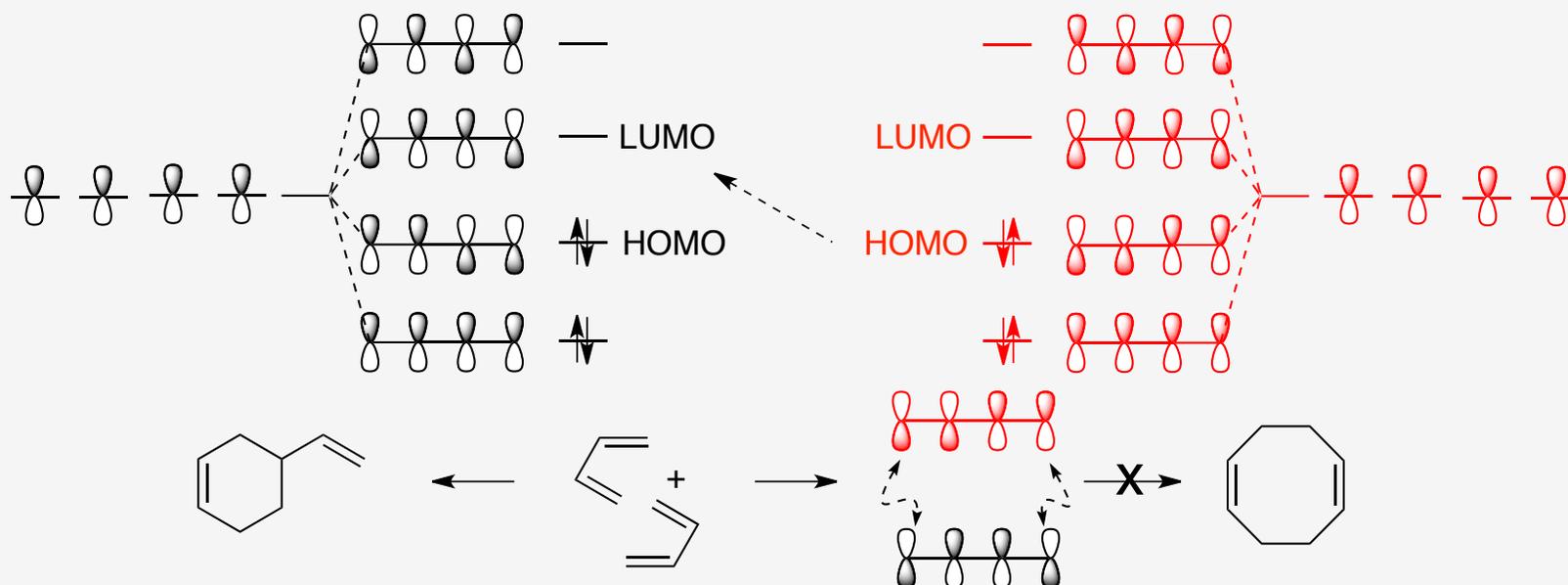
Reacción de Diels-Alder (rango de aplicación)

Los únicos dienos cíclicos que son capaces de transcurrir a través de esta reacción son aquéllos que pueden adoptar una configuración S-cis. Es el caso de los ejemplos de la parte superior de la figura. Los ejemplos de la parte inferior corresponden a moléculas que tienen impedida la aproximación necesaria entre los carbonos C1 y C4 del sistema diénico y, por lo tanto, serán inertes frente a la reacción de Diels-Alder.



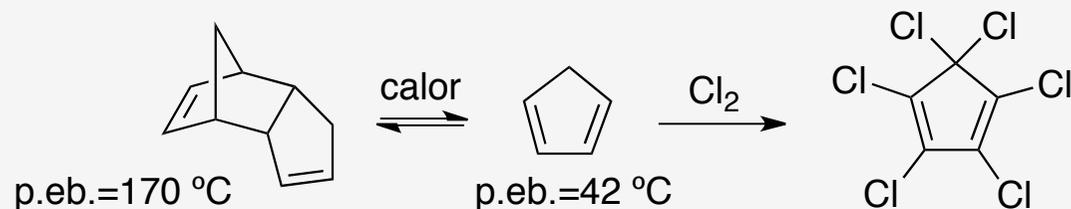
Butadieno + Butadieno (condiciones térmicas)

Dado que los dienos tienen, en términos relativos, HOMOs de alta energía y LUMOs de baja energía, deberían ser capaces de reaccionar consigo mismo dimerizando. Y lo hacen, pero no todos. El butadieno no puede dimerizar para conducir a ciclooctadieno porque la simetría de los orbitales involucrados no se lo permite, aunque sí bajo condiciones de irradiación ultravioleta. En su lugar, la reacción tiene lugar entre el dieno y una porción del butadieno de una segunda molécula para dar lugar al 4-vinil-ciclohexeno.



Butadieno + Butadieno (condiciones térmicas)

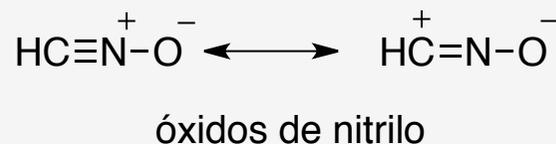
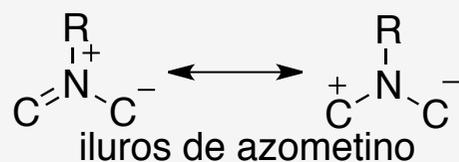
Otro ejemplo común lo tenemos en el ciclopentadieno. Este compuesto no se presenta como monómero sino que, incluso comercialmente, se distribuye como dímero. Es necesario someterlo a un calentamiento muy fuerte para obtener, tras un proceso retro-Diels-Alder el monómero, el cual habrá de ser utilizado inmediatamente.



TEMA 5. CICLOADICIONES

Cicloadiciones 1,3-diolares.

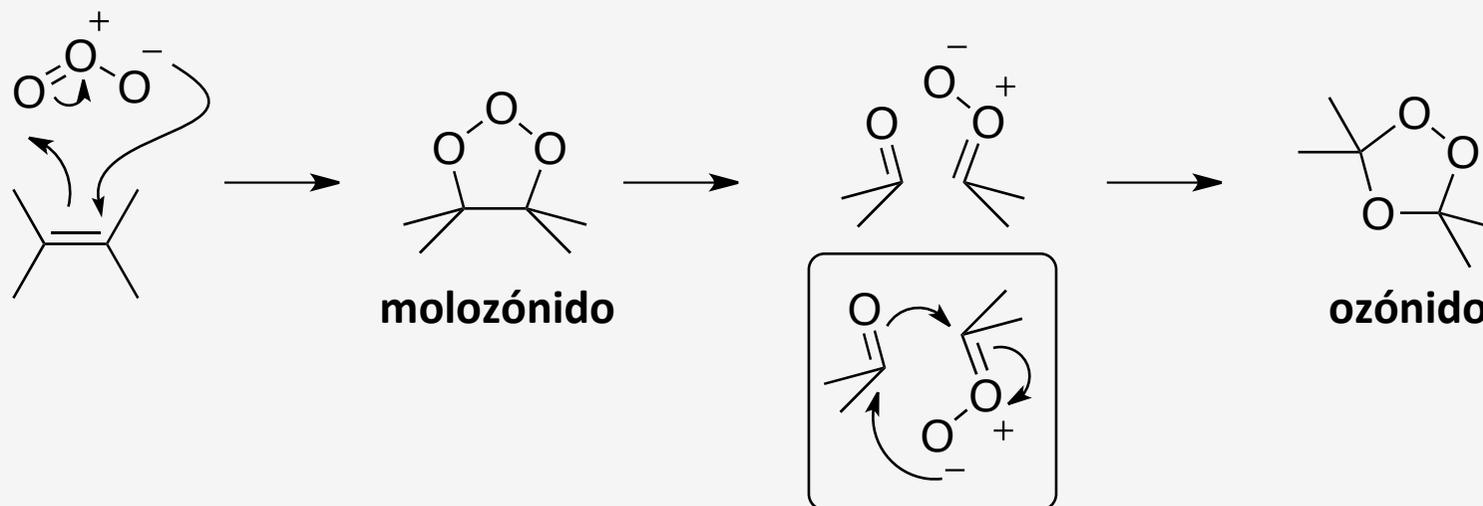
Las cicloadiciones 1,3-dipolares conforman un conjunto de procesos muy útil para formar heterociclos de 5 miembros. Un dipolo es una molécula en la que la distribución de carga no es simétrica. Para que un dipolo pueda participar en una cicloadición deberá disponer de cargas formales. Los números 1,3 hacen alusión a la separación, medida en número de átomos (en alguna de sus formas resonantes), entre ambas cargas y son los puntos de las nuevas conexiones que se establecen. La figura de abajo muestra unos cuantos ejemplos de 1,3-dipolos.



Los términos **dieno** y **dienófilo** que hemos venido empleando pasan a ser ahora **dipolo** y **dipolarófilo**.

Empleo de ozono, cicloadición 1,3-dipolar [3+2]

La reacción de ozonólisis implica tres etapas de reacción: (1) una cicloadición 1,3-dipolar [3+2] conducente al moloazónido, (2) una cicloeliminación (cicloadición 1,3-dipolar reversa) también 1,3-dipolar con ruptura de enlaces σ , y (3) una nueva cicloadición 1,3-dipolar entre un carbonilo y un óxido de carbonilo. El proceso final conduce a un ozónido.



Además de la ozonólisis, la dihidroxilación de olefinas con OsO_4 es una reacción que conocemos de cursos introductorios de química orgánica y que podemos catalogar semejante a una cicloadiciones dipolar.

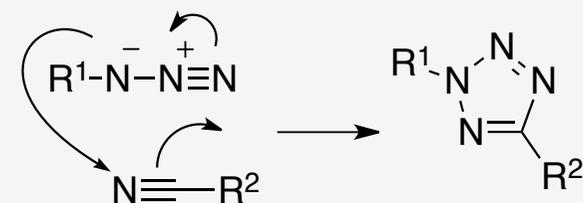
Empleo de diazoalcanos, cicloadición 1,3-dipolar [3+2]

La reacción de cicloadición entre un alquino y un diazoalcano conduce a un anillo de pirazol, mientras que la de una azida y un nitrilo conduce a un tetrazol.



diazoalcano
+
alquino

pirazol

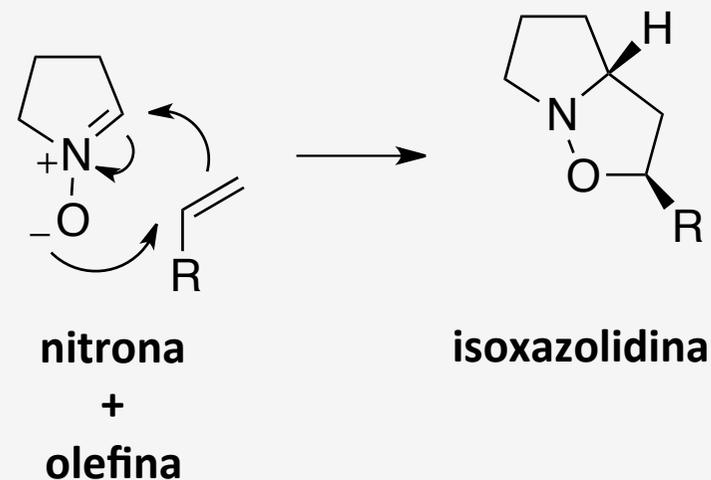
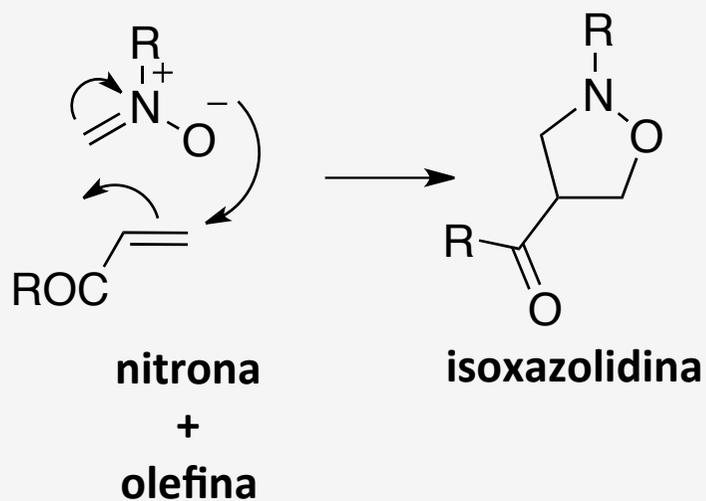


azida
+
nitrilo

tetrazol

Empleo de nitronas, cicloadición 1,3-dipolar [3+2]

La reacción entre una nitrona y una olefina conduce a una isoxazolidina. Nótese que la regioselectividad viene marcada por el carácter nucleófilo del átomo de oxígeno terminal de la nitrona. Ésta atacará al dipolarófilo en su posición desactivada (recordad la reacción de adición conjugada). Por el contrario, en su relación con simples olefinas la regioselectividad es opuesta.



Empleo de óxidos de nitrilo, cicloadición 1,3-dipolar [3+2]

La reacción entre un óxido de nitrilo y un alqueno conduce a la formación de una isoxazolina y si lo enfrentamos a un alquino, tendremos la construcción del isoxazol.

