

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

Química Orgánica

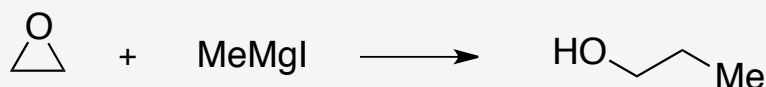
Espectroscopía y Reactividad

Tema 3. Otros modos de formación de enlaces C-C.

La definición de síntesis orgánica puede simplificarse como la de un conjunto de procesos que engloban, bien la formación de enlaces carbono-carbono (C–C), o bien la interconversión de grupos funcionales (IGF). Este tema se va a dedicar al primero de los aspectos señalados. ¿Qué conocimientos previos debemos tener sobre este tema?

CURSOS INTRODUCTORIOS DE QUÍMICA ORGÁNICA

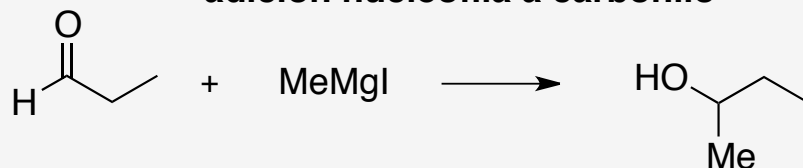
sustitución nucleófila alifática



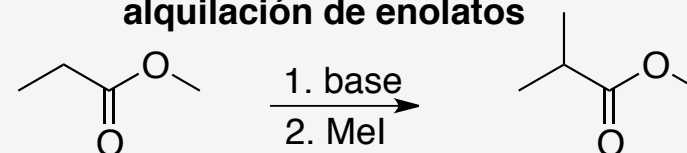
cicloadición Diels-Alder



adición nucleófila a carbonilo



alquilación de enolatos



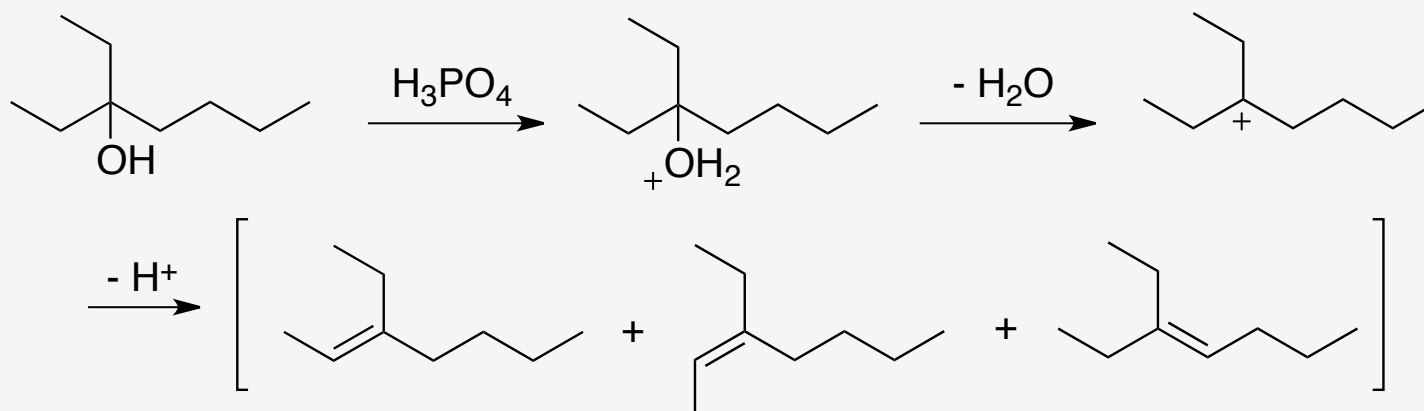
TEMA 2

- Condensación aldólica
- Condensación de Claisen
- Reacción de Michael
- Alquilación de enaminas

TEMA 3

- Reacción de Wittig y Peterson
- Reacción de Mannich
- Empleo de organometálicos
- Reacción de Reformatsky

De cursos previos debemos recordar la reacción de eliminación como vía para formar uniones C=C. Queda para el alumno repasar todo lo concerniente a condiciones de reacción (medio ácido y básico) para promover procesos de eliminación, así como los diferentes mecanismos (E2 y E1) y aspectos estereoquímicos relacionados.



Inconvenientes en los procesos de eliminación como el de la figura:

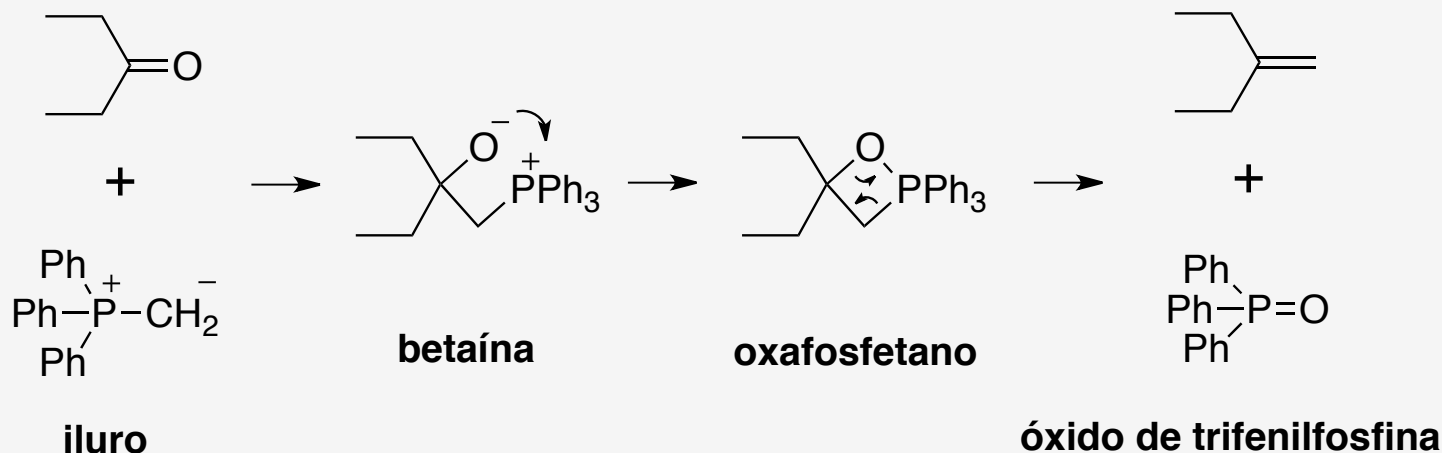
- (1) el empleo de condiciones muy ácidas o muy básicas puede favorecer procesos indeseados en sustratos polifuncionales
- (2) pérdida de control regioquímico
- (3) pérdida de control estereoquímico.

La reacción de Wittig es una solución a todo ello.

TEMA 3. FORMACIÓN ENLACES C–C

La reacción de Wittig (1954).

La **reacción de Wittig** es uno de los métodos más versátiles para preparar olefinas. Se basa en la reacción entre un iluro de fósforo y un aldehído o cetona, a lo que le sigue eliminación de un óxido de fosfina dejando el producto olefínico.



Iluro: especie con cargas formales, positiva y negativa, sobre átomos conectados

Betaína: especie con cargas formales, positiva y negativa, sobre átomos separados

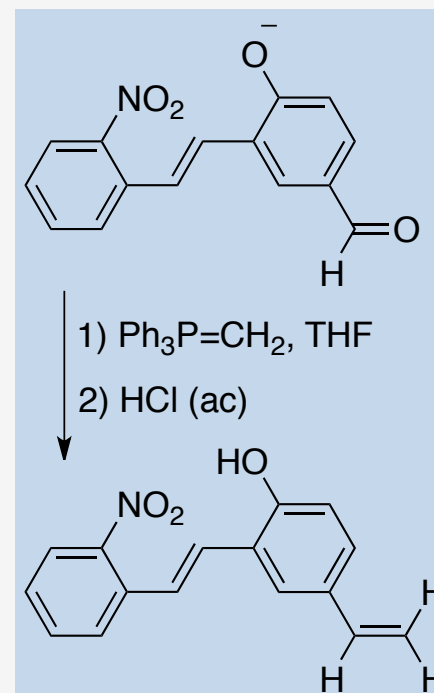
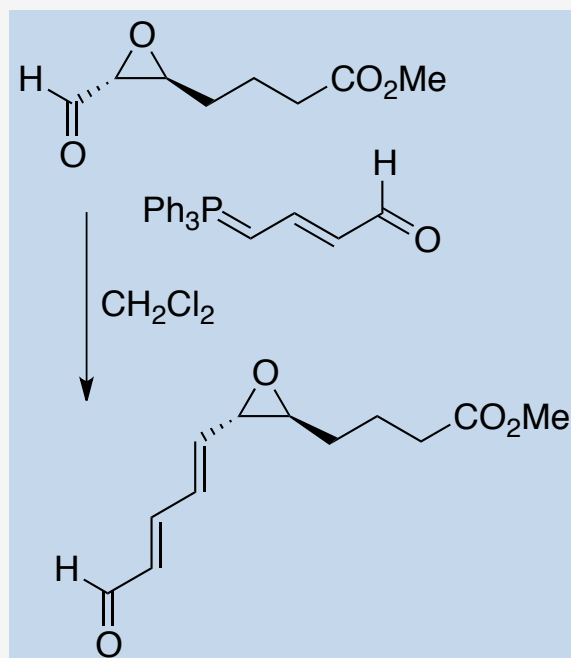
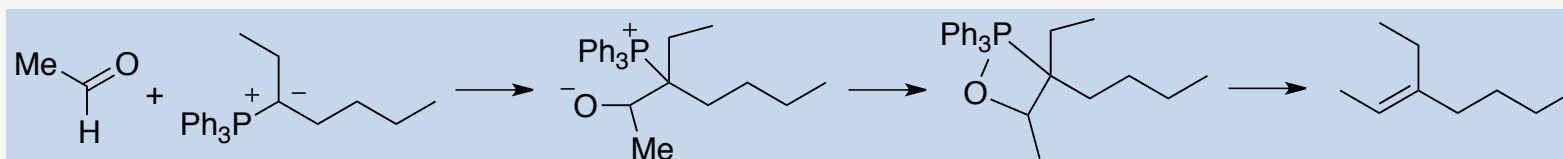
El intermedio oxafosfetano se descompone rápidamente para generar la olefina y óxido de trifenilfosfina. Esta rápida descomposición se explica por la gran fortaleza del enlace P=O (140 Kcal/mol) que dota al óxido de trifenilfosfina de gran estabilidad termodinámica, fuerza impulsora de la reacción.

TEMA 3. FORMACIÓN ENLACES C-C

La reacción de Wittig (1954).

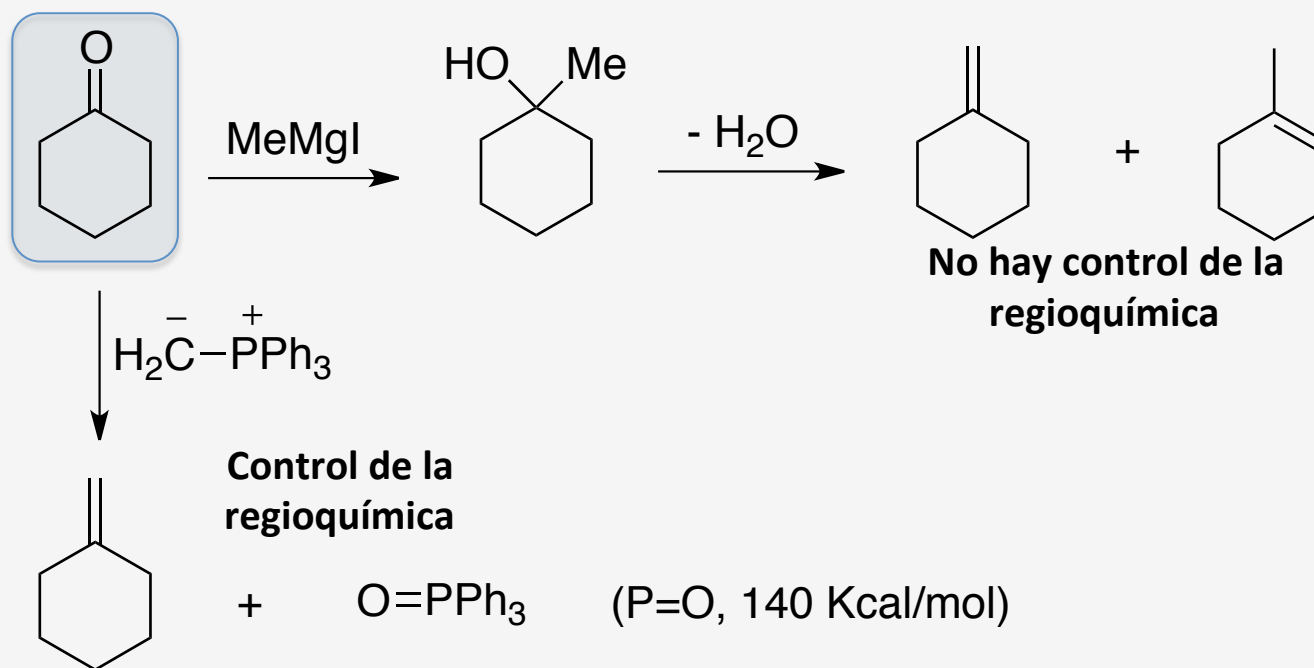
Particularidades de la reacción de Wittig que la hacen atractiva frente a las eliminaciones:

1. La reacción de Wittig une dos fragmentos que podrán acarrear, independientemente, diversa funcionalidad que se mantendrá en el producto final.
2. La regioquímica y estereoquímica del nuevo doble enlace puede controlarse.
3. No precisa de una base, por lo que el sustrato carbonílico está libre de procesos indeseados como condensaciones aldólicas.



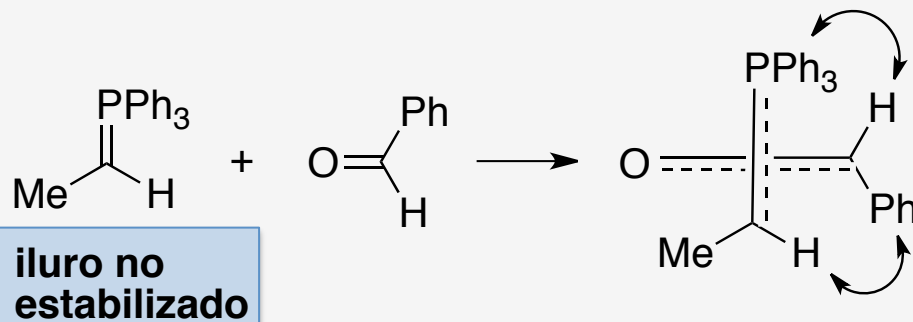
La regioquímica de la reacción

La generación del doble enlace a través de una reacción de Wittig queda invariablemente marcada por los carbonos nucleófilo (del iluro) y electrófilo (del carbonilo). Si el objetivo es obtener metilidenciclohexano, por ejemplo, resulta más adecuado realizar la reacción de Wittig directamente sobre la ciclohexanona con metilidenfosforano. La vía que emplea la adición nucleófila a carbonilo para generar un alcohol intermedio puede dar lugar a dos regioisómeros en la etapa de deshidratación.



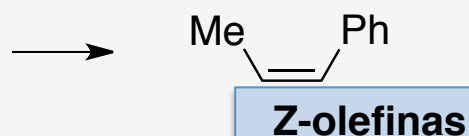
El resultado estereoquímico de la reacción

La reacción de Wittig es diastereoselectiva

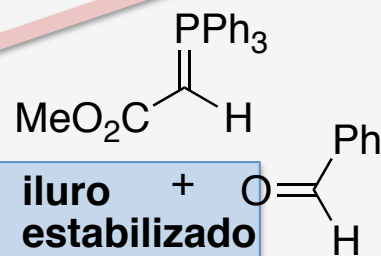


iluro no estabilizado

- iluro no estabilizado
- aproximación ortogonal
- proceso concertado e irreversible
- control cinético (estabilidad del ET)
- eliminación sin en el oxafosfetano

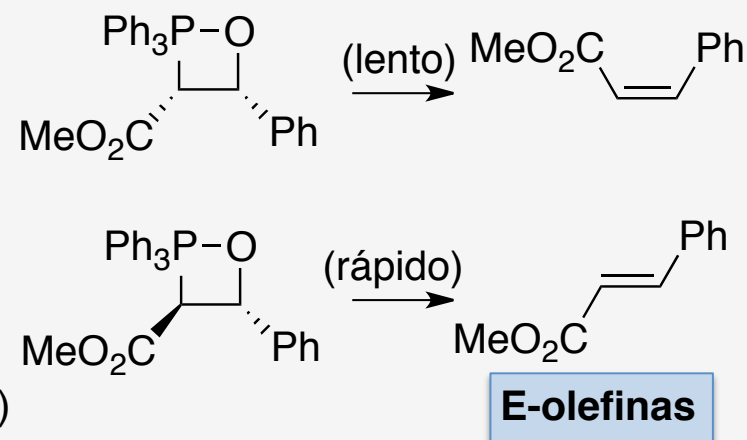


Z-olefinas



iluro estabilizado

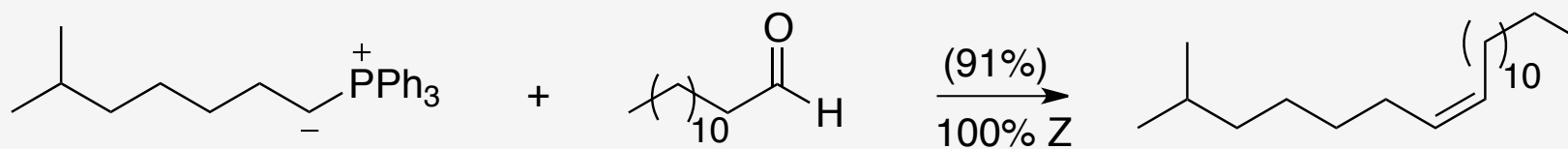
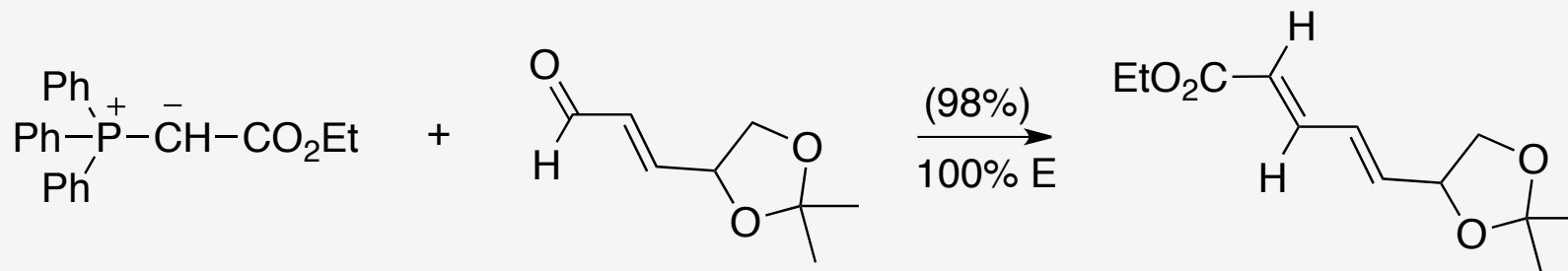
- iluro estabilizado
- proceso iónico y reversible
- control termodinámico (estabilidad del producto)
- eliminación sin en el oxafosfetano
- la equilibración es más rápida que la eliminación



E-olefinas

TEMA 3. FORMACIÓN ENLACES C-C
La reacción de Wittig (1954).

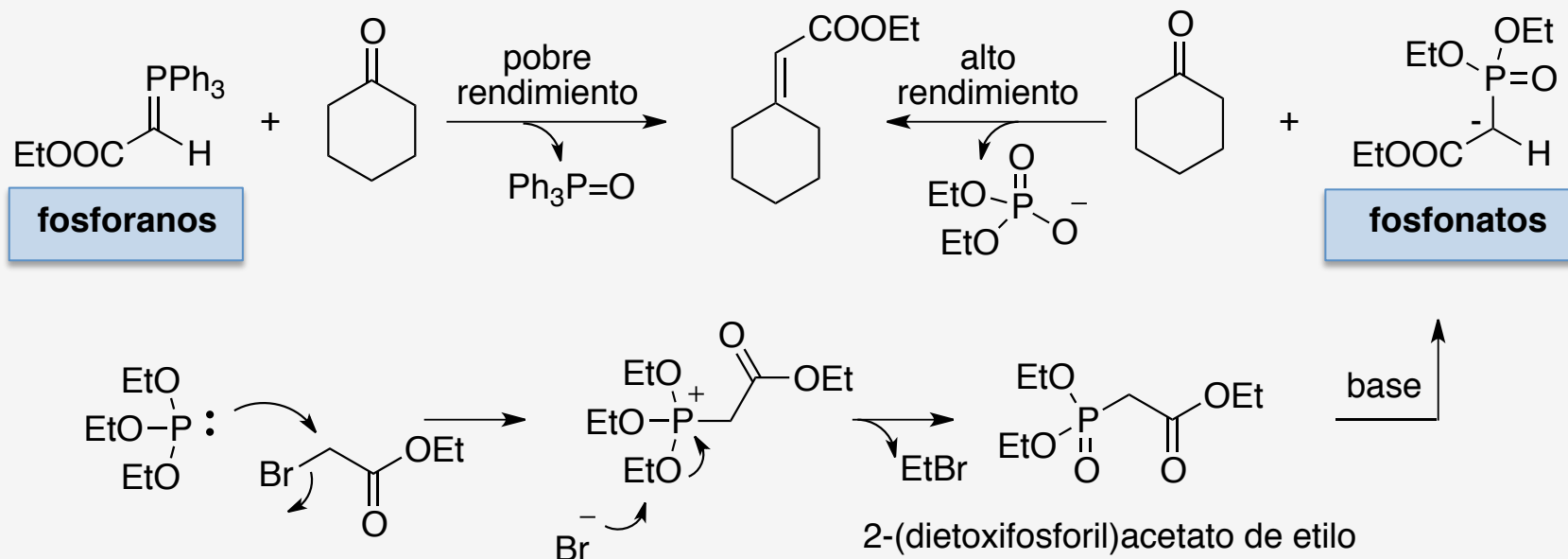
Las aplicaciones sintéticas de la reacción



TEMA 3. FORMACIÓN ENLACES C-C

La reacción de Wittig (1954).

Una consecuencia de emplear iluros estabilizados es su moderada reactividad, especialmente frente a cetonas poco electrófilas. Una buena solución para solventar este problema es emplear **fosfonatos** en lugar de fosforanos. Es la llamada reacción de **Wittig-Horner-Emmonds**.



Ventajas en el empleo de fosfonatos frente a fosforanos:

1. Se preparan más fácilmente (a partir de trietilfosfito).
2. Los mejores resultados indican que, al ser aniónicos, los fosfonatos son más nucleófilos que los fosforanos.
3. El subproducto de reacción es soluble en agua, lo que facilita el aislamiento de la olefina.

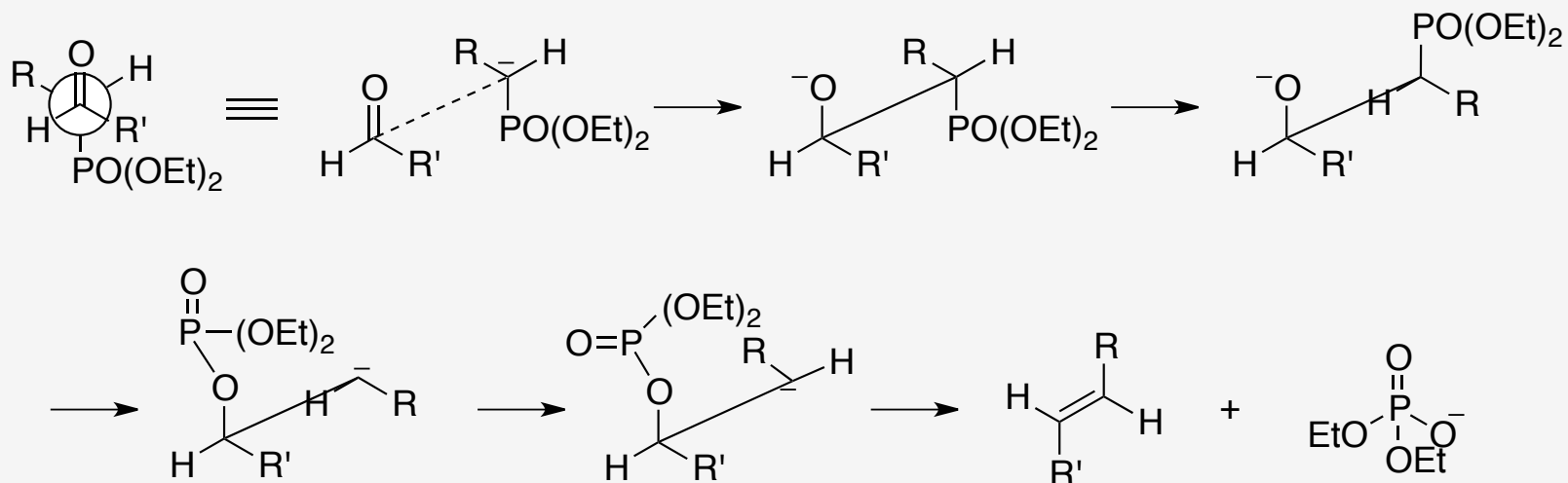
Pegajos del empleo de fosfonatos:

Los fosfonatos habrán de ser del tipo estabilizados.

Empleo de fosfonatos.

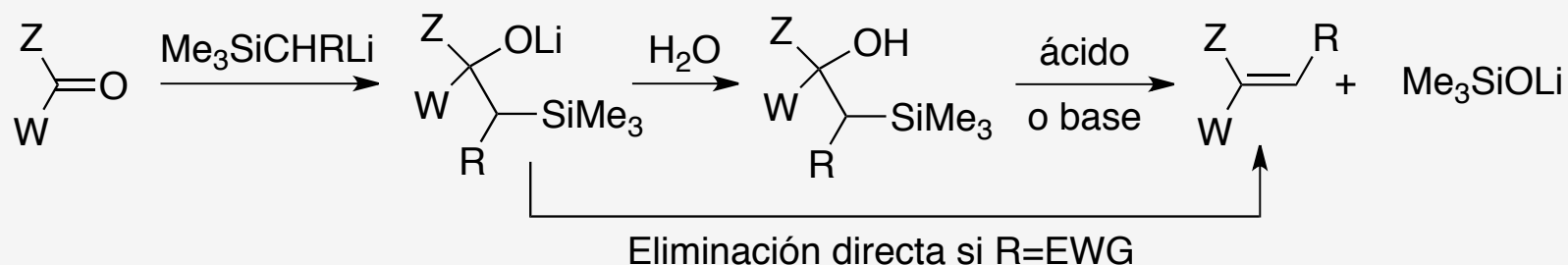
Reacción de Wittig-Horner-Emmons

Explicación del control estereoquímico



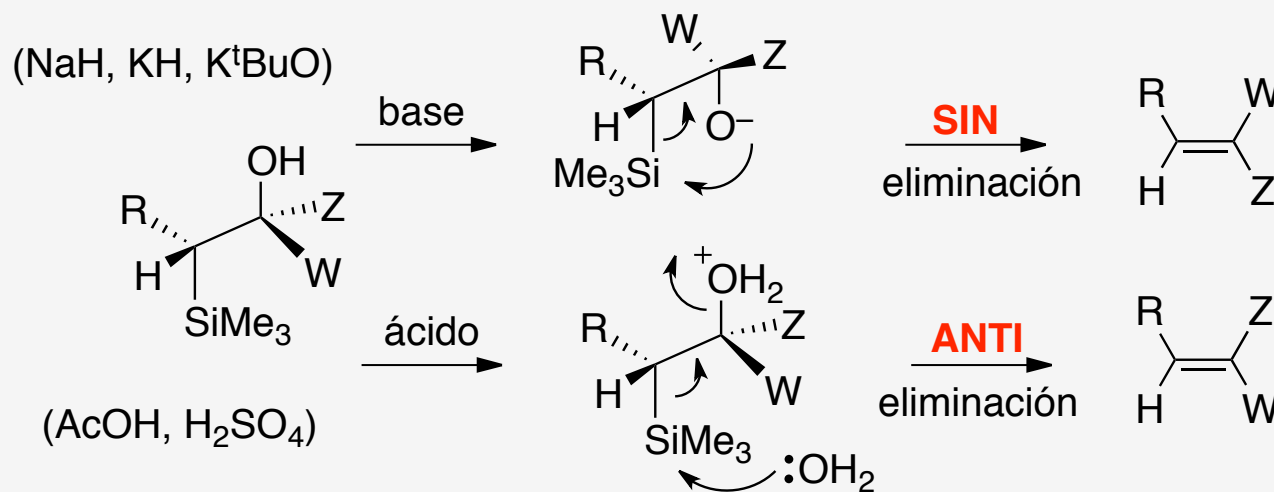
TEMA 3. FORMACIÓN ENLACES C-C

La reacción de Peterson (1968).



Esta variante de la reacción de Wittig se restringe únicamente a la metilidenación de aldehídos y cetonas (R=H, generalmente). Su tratamiento con trimetilsililmetiluro de litio genera un alcóxido que evoluciona liberando trimetilsililóxido de litio y dejando atrás la olefina correspondiente. La fortaleza de la nueva unión Si–O es el verdadero motor de la reacción. El alcóxido de litio intermedio evoluciona directamente hacia el producto final cuando R=EWG. Si no, aplicaremos condiciones básicas o ácidas:

Estereoquímica dependiente del modo de la elaboración



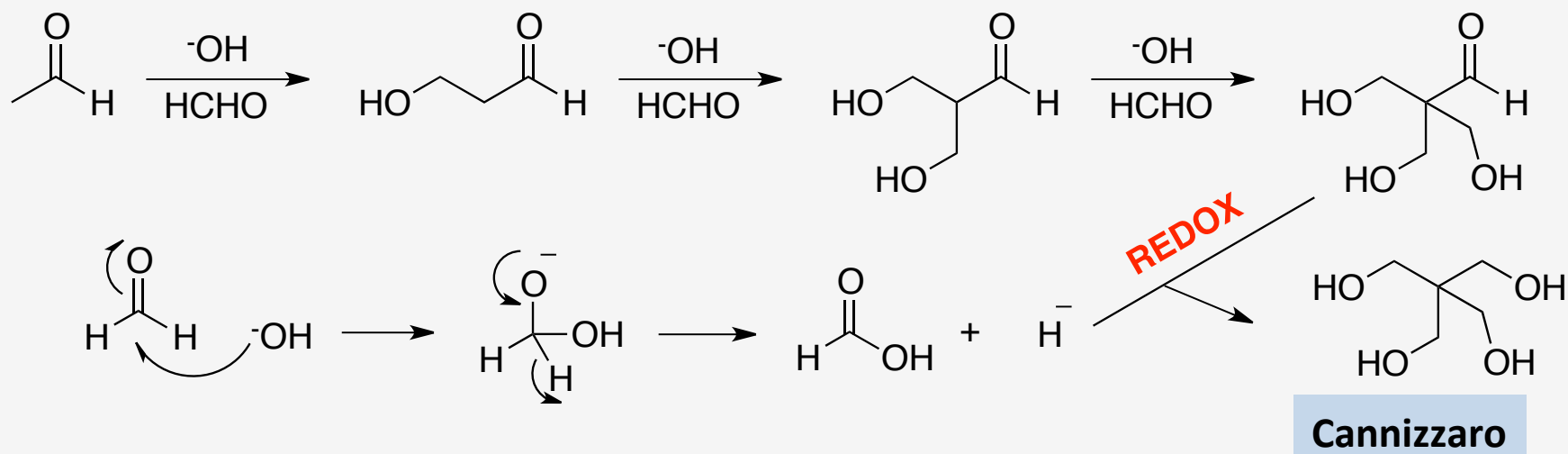
Estereoquímica dependiente del modo de la elaboración

TEMA 3. FORMACIÓN ENLACES C-C

La reacción de Mannich (1917).

Recuerda: la condensación aldólica cruzada conduce a mezclas de productos excepto cuando uno de los sustratos no tiene hidrógenos enolizables. ¿Y si esos sustratos fueran, por ejemplo, acetaldehído y formaldehído, qué pasaría? Pues que podríamos obtener el producto de autocondensación del acetaldehído, pero además...

... siguiendo el mismo patrón de reactividad, se obtendría el correspondiente beta-hidroxiacetaldehído que, además de ser muy reactivo, sigue teniendo hidrógenos ácidos cuya pérdida originaría un nuevo enolato. Repetido el proceso una vez más obtendríamos tri-(hidroximetil)acetaldehído. Pero la reacción no termina ahí. El formaldehído, una vez consumido todo el acetaldehído, puede adicionar la base (el anión hidróxido) para evolucionar a ácido fórmico. Esta oxidación sólo tiene lugar si en el medio hay alguien que se reduzca: el acetaldehído trihidroximetilado, que dará lugar al pentaeritritol. Este proceso redox se conoce como **reacción de Cannizzaro**.

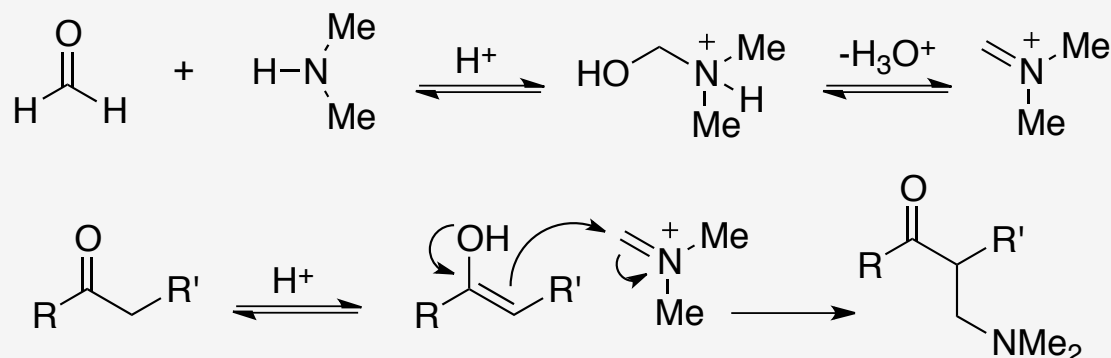


TEMA 3. FORMACIÓN ENLACES C–C

La reacción de Mannich (1917).

El proceso anterior es una prueba más de que las reacciones de condensación aldólica, y todas aquéllas en las que se empleen sustratos carbonílicos en medio básico, han de diseñarse para evitar problemas indeseados. La **reacción de Mannich** es una posible solución ya que, al no requerir de un medio básico, resulta ser una alternativa a la alquilación de aldehídos y cetonas vía formación de sus enolatos.

1. Generación de la especie electrófila (sal de iminio) a partir de un aldehído no enolizable. (compara con una reacción de formación de enaminas).
2. Reacción entre el enol del compuesto carbonílico y el electrófilo generado en la primera etapa. La pobre proporción de forma enólica presente en los ésteres hace que estos no puedan ser empleados en reacciones de Mannich.



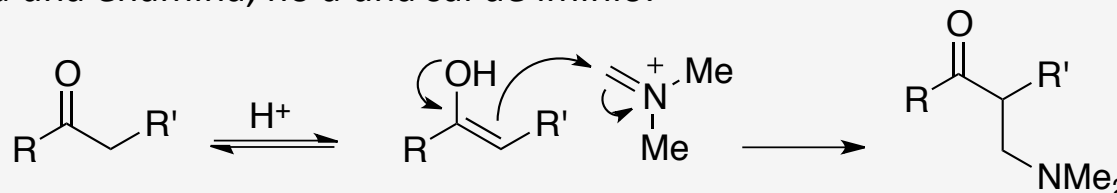
3. Formación de una α -aminoalquilcetona o aldehído.

POSIBILIDADES PARA ALQUILACIÓN EN ALFA: (i) vía enolatos; (ii) vía enaminas; (iii) vía Mannich.

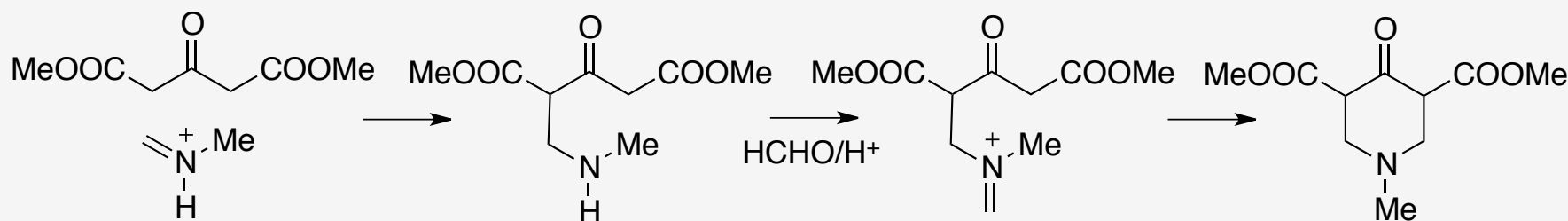
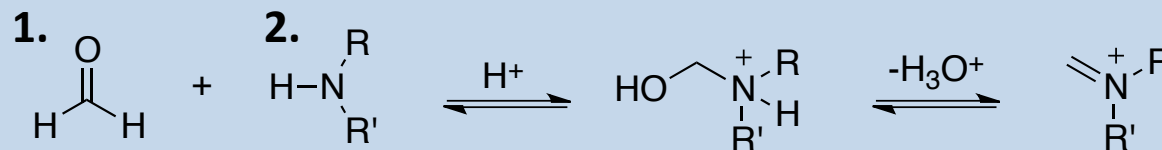
TEMA 3. FORMACIÓN ENLACES C-C

La reacción de Mannich (1917).

1. Lo más habitual es emplear formaldehído. Si partiéramos de un sustrato con protones enolizables, su reacción con la amina conduciría a una enamina, no a una sal de iminio.



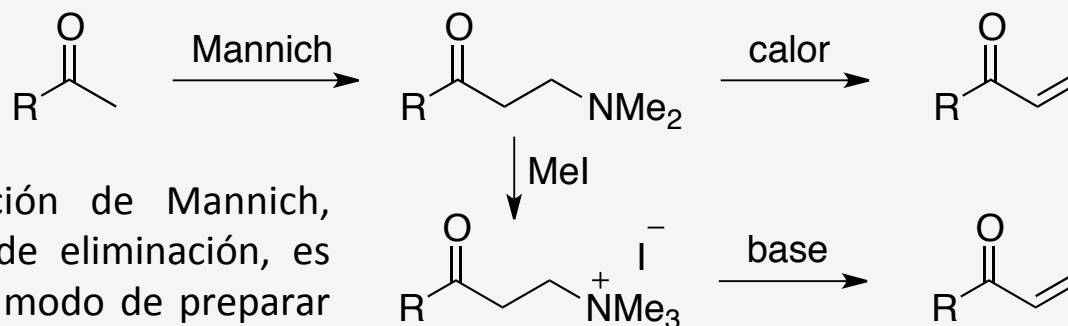
Mannich con amina secundaria. Aminoalquilación en alfa.



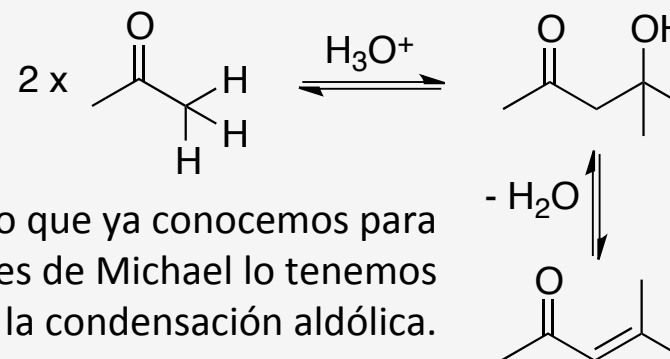
2. Las aminas que empleemos podrán ser primarias o secundarias, pero nunca aromáticas ya que conducirían a bases de Schiff muy estables por reacción con los sustratos.

Mannich con amina primaria. Doble aminoalquilación en alfa.

¿Y qué utilidad daremos a los productos de reacción?



La reacción de Mannich, seguida de eliminación, es un buen modo de preparar aceptores de Michael.

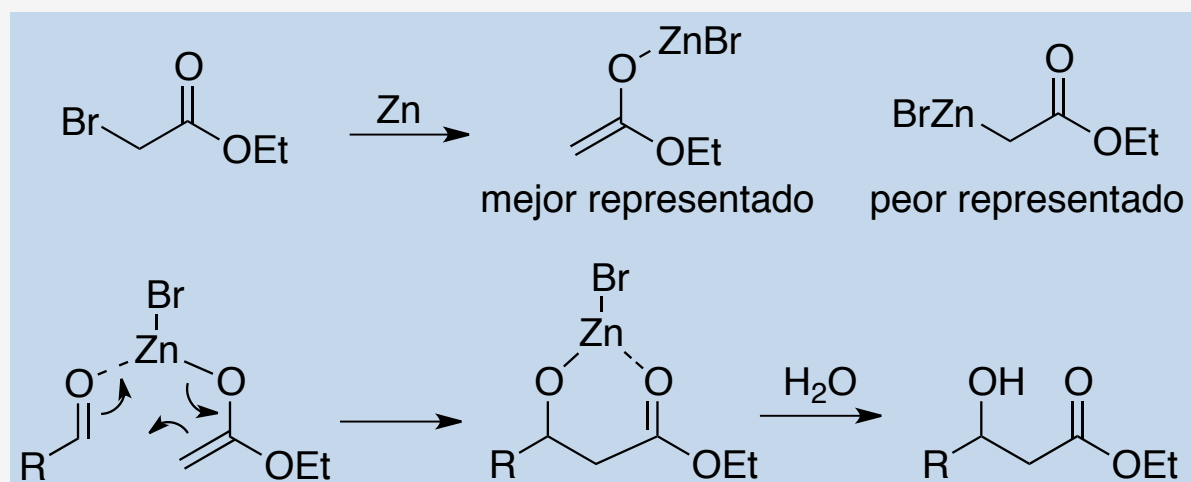


Otro método que ya conocemos para preparar aceptores de Michael lo tenemos en la condensación aldólica.

NOTA. Se recomienda repasar los aspectos regioquímicos, mecanísticos y estereoquímicos de las reacciones de eliminación E1 y E2.

TEMA 3. FORMACIÓN ENLACES C-C

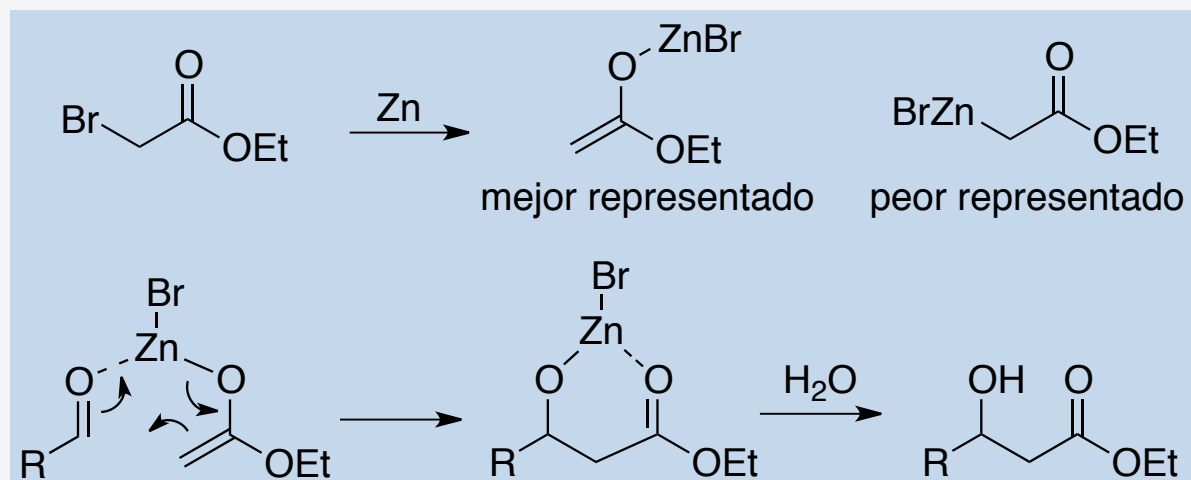
La reacción de Reformatsky (1887).



1. La **reacción de Reformatsky** se basa en la generación de un enolato de cinc a partir de un haloéster (generalmente el bromoacetato de etilo) y su posterior reacción con un aldehído o cetona para conducir a un beta-hidroxiéster.
2. Formalmente el resultado de la reacción es el mismo que si hubiéramos realizado una reacción tipo aldólica entre el enolato del éster (enolato de Li o de Na, por ejemplo) y el aldehído pero, **ATENCIÓN**, no se están utilizando bases.
3. La generación de un enolato de cinc a partir de aldehído o cetona daría lugar a la autocondensación. Ésta es una reacción particular de ésteres.
4. ¿Qué ventajas y características tiene entonces este procedimiento?

TEMA 3. FORMACIÓN ENLACES C-C

La reacción de Reformatsky (1887).



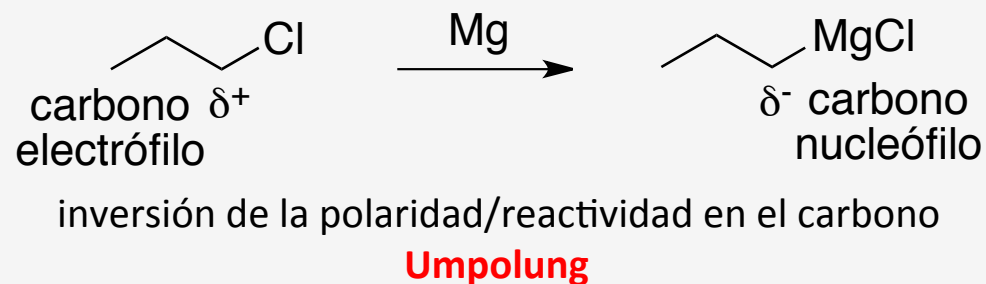
- (1) El enolato del éster es estable (no reacciona consigo mismo) y, como no se está utilizando ninguna base, puede generarse en presencia de aldehídos y cetonas con posiciones muy enolizables. Es decir, evitamos procesos indeseados de autocondensación del aldehído (o cetona) cuando se hace reaccionar un enolato de un éster con un aldehído (o cetona).
- (2) Es muy conveniente para procesos intramoleculares. Un cetoéster sometido a condensación aldólica intramolecular dará mezclas de productos ya que son varias las posiciones enolizables.
- (3) La reacción es estequiométrica con respecto al cinc. Recuerda que las condensaciones aldólicas pueden ser catalíticas, tanto en medio ácido como en básico.
- (4) Funciona bien con sustratos cetónicos muy sustituidos.

Compuesto organometálico

compuesto orgánico con enlace carbono–metal

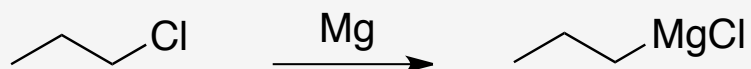
H 2.2																	
Li 1.0	Be 1.6										B 2.0	C 2.5	N 3.0	O 3.5	F 4.0		
Na 0.9	Mg 1.3										Al 1.6	Si 1.9	P 2.2	S 2.6	Cl 3.2		
K 0.8	Ca 1.0									Cu 1.9	Zn 1.7				Se 2.6	Br 3.0	

1. La naturaleza iónica o covalente del enlace dependerá de la diferencia de electronegatividad entre el carbono y el metal. C–Li, C–Mg (carácter iónico más acusado); C–Cu, C–Zn (carácter iónico menos acusado).
2. Un reactivo organometálico puede actuar como un nucleófilo y como una base.
3. En su formación a partir del haluro correspondiente hacemos que el carbono unido al halógeno (electrófilo) cambie su polaridad y se comporte, unido al metal, como nucleófilo. Se trata éste de un caso de inversión de polaridad (umpolung) de gran interés en el campo de la síntesis orgánica).



Preparación de reactivos organometálicos

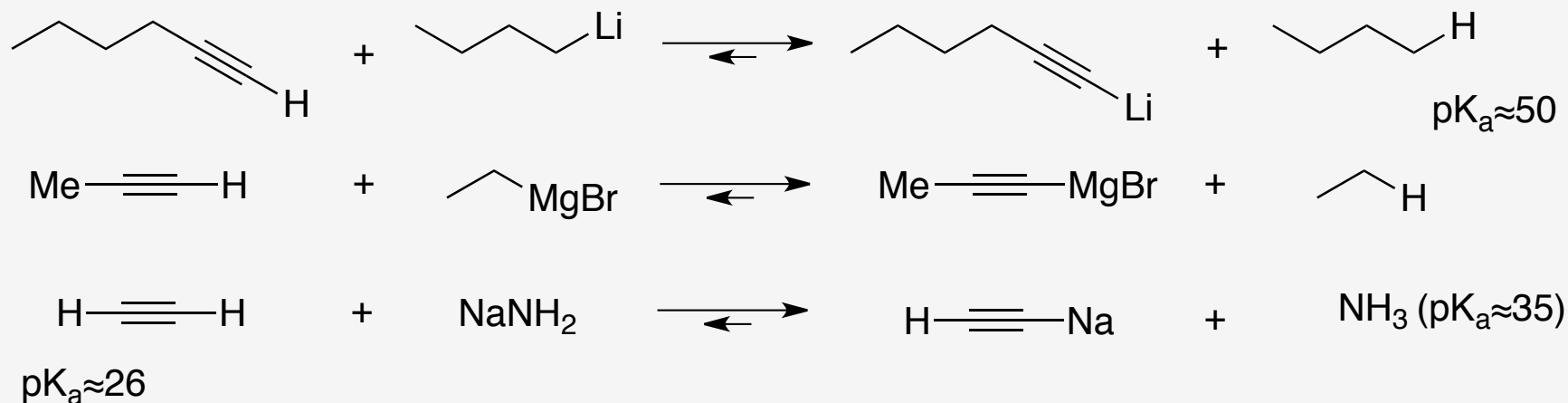
(1) A partir de haluros de alquilo o de arilo



El THF y el Et₂O son los disolventes más comunes para llevar a acabo este proceso –ocasionalmente en hexano–, pero la reacción no ocurre “en disolución” sino en la superficie del metal. Por ello, cuanto más finamente se halle dividido éste, más reactivo será. Dado que el estado de oxidación del metal aumenta (de 0 a +2, en el caso del magnesio), a este proceso lo denominaremos **adición oxidativa**.

Preparación de reactivos organometálicos

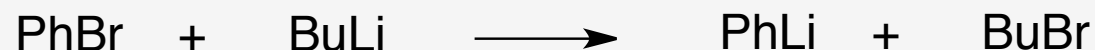
(2) Por desprotonación con bases o con otros reactivos organometálicos



Los reactivos organometálicos son muy sensibles al agua, con quien reaccionan rápida y exotérmicamente para producir el hidrocarburo correspondiente. Incluso el agua del aire los destruirá, por lo que habrán de ser manejados en condiciones anhidras. Eso significa que, además de nucleófilos, los reactivos organometálicos también actúan como bases (captan el protón del agua). Si es así, un reactivo organometálico podrá prepararse a partir de un hidrocarburo, si los valores de pK_a son los adecuados.

Preparación de reactivos organometálicos

(3) Por intercambio halógeno–metal



Determinados reactivos organometálicos, especialmente los organolíticos, pueden abstraer átomos de halógeno a partir de haluros alquílicos y arílicos en un proceso conocido como **intercambio halógeno-metal**. Se trata, pues, de otro modo de preparar reactivos organolíticos.

Preparación de reactivos organometálicos

(4) Por transmetalación con una sal

Este proceso ocurrirá en el sentido de la formación de la sal de metal más electropositivo.



Valores de EN: C (2.5), Li (1.0), Ce (1.2), Mg (1.3), Cu (1.9)

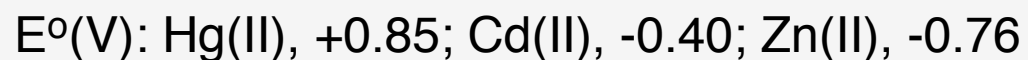
La **transmetalación** supone el intercambio del átomo metálico en un compuesto organometálico por otro átomo metálico diferente. La reacción ocurre entre un reactivo organometálicos con la sal de un metal menos electropositivo.

Si partimos de un organolítico (el litio es uno de los más electropositivos), podremos preparar reactivos organomagnésicos y organocéricos, por ejemplo. ¿Por qué hacer esto si ya tenemos un organolítico? Pues porque el nuevo organometálico que resulta (especialmente el de cerio) es mucho menos básico que el de partida y podrá participar como nucleófilo en reacciones con sustratos que porten hidrógenos relativamente ácidos, los que se hallan en alfa a un grupo carbonílico, por ejemplo.

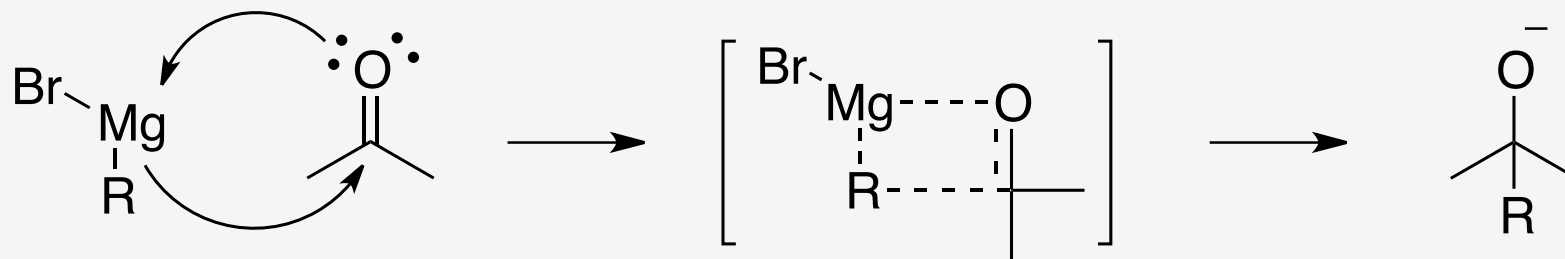
Preparación de reactivos organometálicos

(5) Por transmetalación con un segundo metal

Este proceso ocurrirá en el sentido de la formación del reactivo organometálico con menor potencial de reducción.



Actuación de reactivos organometálicos
¿Base o nucleófilo?



Catálisis ácida?

Catálisis básica?

Ambas?

Probablemente sean en las reacciones de adición a grupos carbonilo donde los reactivos organometálicos, considerados como carbaniones nucleófilos, despliegan todo un arsenal de procedimientos. No vamos a repetirlas en este apartado. Sin embargo, cuando se trata en cursos introductorios la reacción de adición nucleófila a carbonilo, se aprende que ésta tenía lugar con **catálisis** tanto básica como ácida. Bien, ¿dónde está esa catálisis cuando empleamos un reactivo organometálico? En este caso **la reacción se beneficia de ambas**. Por una parte, partimos de reactivos aniónicos, como lo que resulta de la catálisis básica; y, por otra, aun no siendo posible el empleo de ácidos minerales como catalizadores ácidos (destruirían el reactivo), la presencia del metal induce la catálisis como ácido de Lewis coordinándose con el oxígeno carbonílico.