

4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

4.1. Introducción

4.2. Reacción de alquenilación de Wittig

4.2.1. Mecanismo de la reacción

4.2.2. Estereoselectividad de la reacción.

4.3. Reacciones análogas de Wittig.

4.3.1. Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons.

4.3.2. Reacción de Wittig-Horner.

4.4. Otras reacciones de alquenilación.

4.4.1. Reacción de Peterson.

4.4.2. Reacción de Julia.

4.5. Reacciones de eliminación sin pirolítica

4.5.1. Ésteres

4.5.2. Xantatos

4.5.3. *N*-óxidos

4.5.4. Sulfóxidos y selenóxidos

4.6. Ejercicios

4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

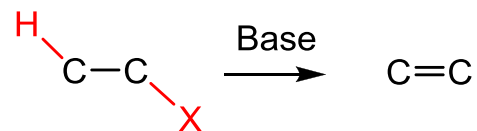
4.1. Introducción

- ✓ La formación de enlaces C=C es importante en síntesis orgánica. El doble enlace aporta múltiples posibilidades de funcionalización.
- Dos formas de generar un enlace C=C:
 - a partir de un único precursor (reducción parcial de un triple enlace ó reacción de eliminación)
 - por unión de dos precursores diferentes (reacciones de alquenilación)

1) Reducción parcial de un alquino

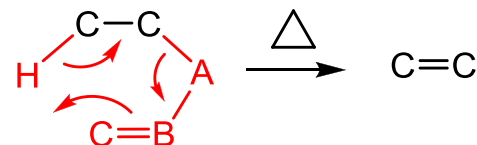


2) Reacciones de β -eliminación



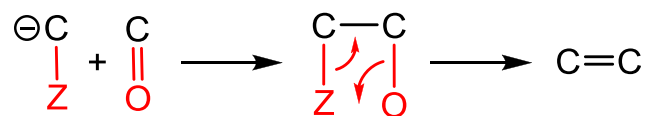
X = Grupo saliente

3) Eliminaciones sin pirolíticas



(Estado de transición cíclico)

4) Reacciones de alquenilación



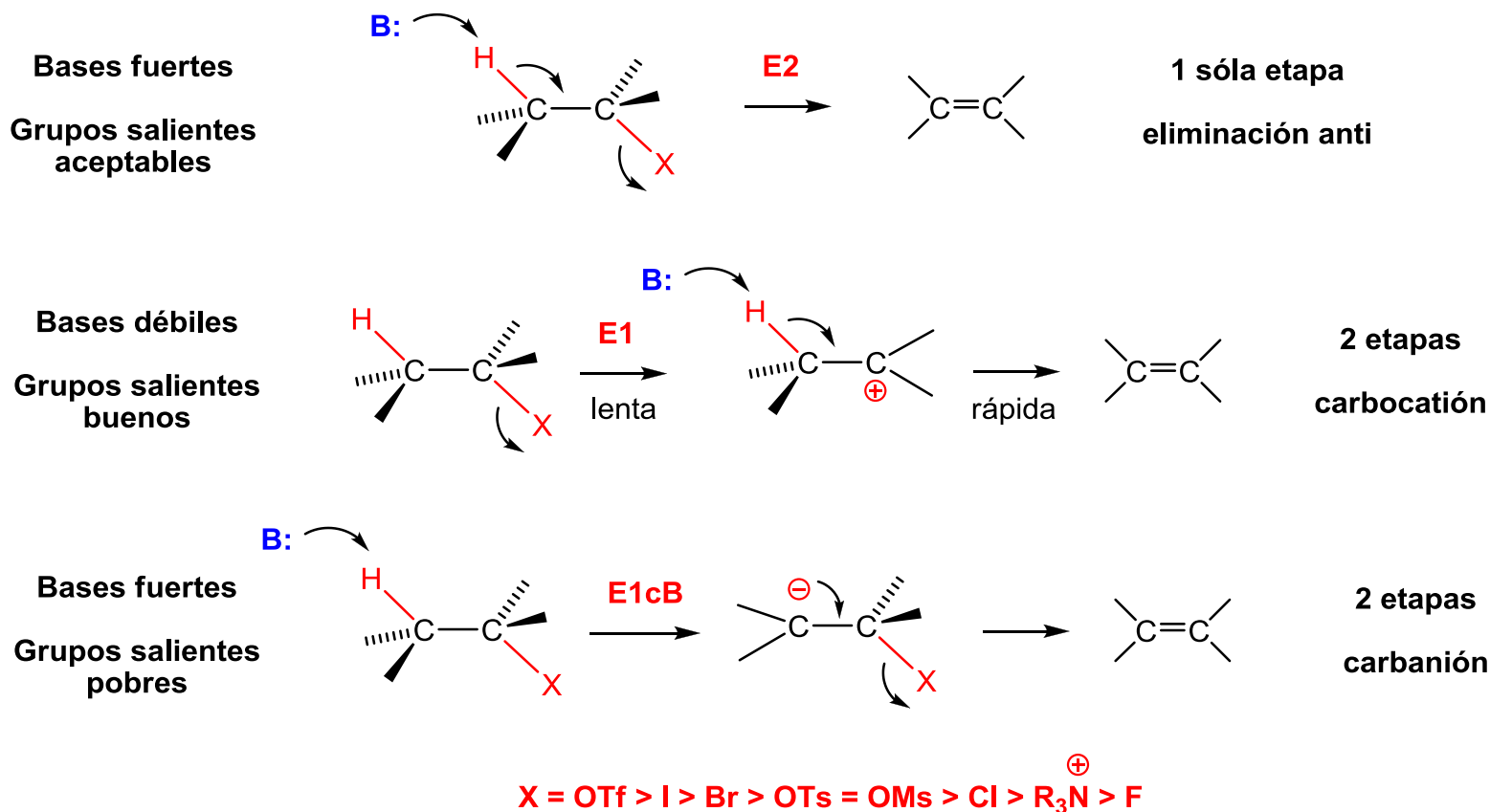
Z = P (Wittig), Si (Peterson), SO₂ (Julia)

4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

4.1. Introducción

Reacciones de β -eliminación

Existen tres tipos principales de reacciones de β -eliminación atendiendo a su mecanismo: **E2**, **E1** y **E1cB**.

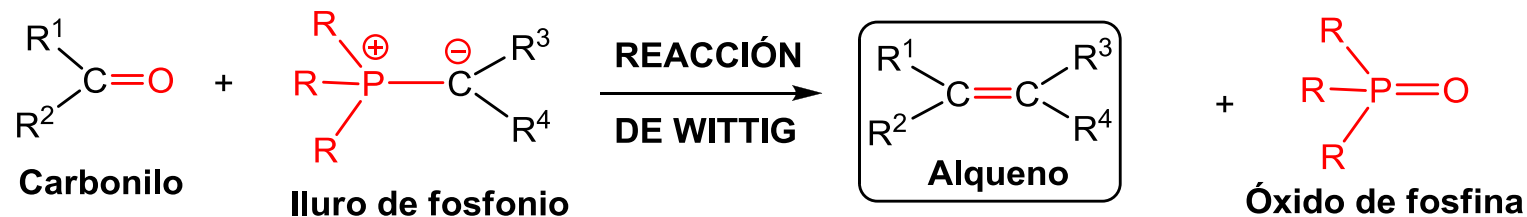


- Se incluyen: **deshidratación de alcoholes** (catálisis ácida); **eliminación de haluros y sulfonatos de alquilo** en presencia de bases y la **eliminación de Hofmann** de sales de amonio cuaternarias.
- La **selectividad** dependerá del mecanismo predominante, que vendrá determinado por el grupo saliente, el sustrato (efectos estéricos y electrónicos), la base y el disolvente.

4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

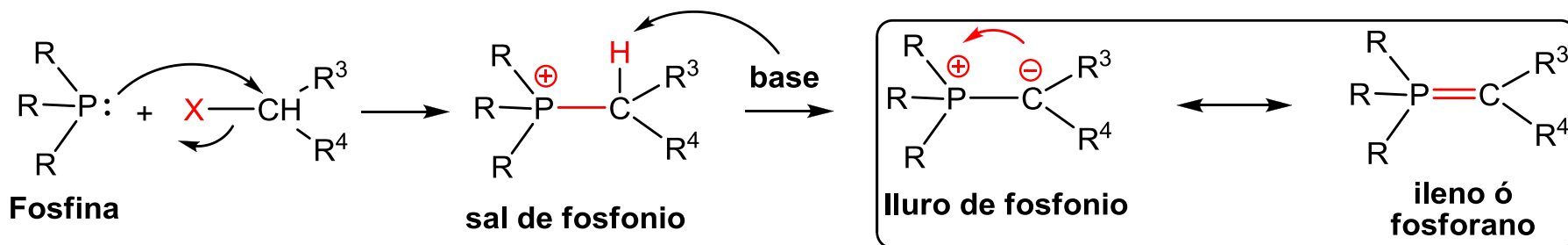
4.2. Reacción de alquenilación de Wittig

- ✓ Tiene lugar entre un **carbanión estabilizado por fósforo (iluro de fosfonio)** y un aldehído o cetona.
- El doble enlace se forma específicamente en la posición que ocupaba el grupo carbonilo.



□ Los **iluros de fosfonio** (en resonancia con **ileno** o **fosforano**) se forman con **la sal de fosfonio** (obtenida mediante SN2 entre una fosfina y un haluro orgánico) **y una base**

- *Tipos de iluros:* **NO estabilizados** (sustituyentes dadores de electrones)
Estabilizados (sustituyentes atractores de electrones).



$R^3 = R^4 = H$, alquilo, OR

Bases fuertes: BuLi, LDA, LiHMDS, NaNH₂

Iluros NO estabilizados

$R^3 = R^4 = COR, CHO, CO_2R, CN$

Bases más débiles: NaH, NaOH, EtONa, K₂CO₃

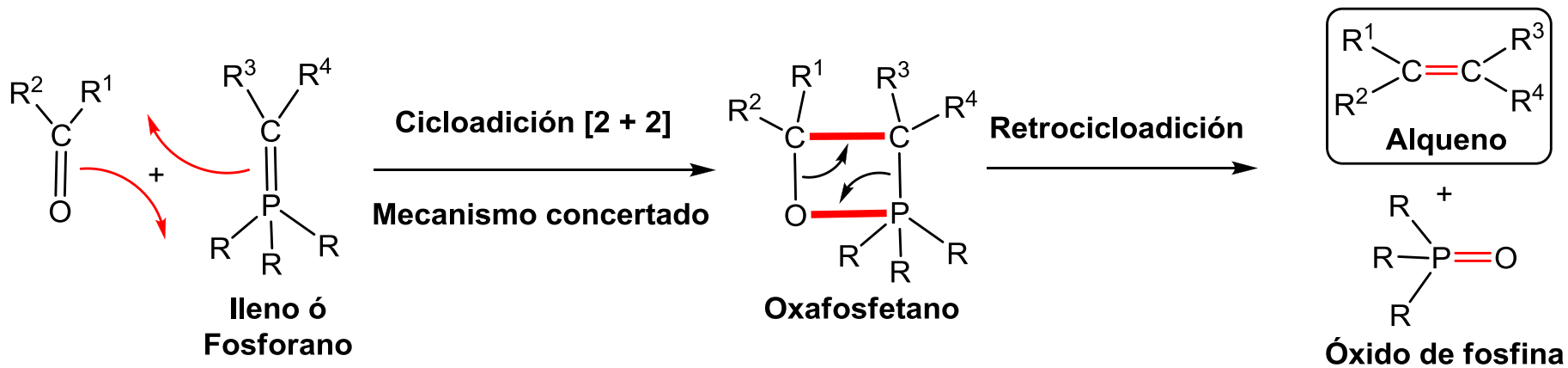
Iluros estabilizados

4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

4.2. Reacción de alquenilación de Wittig

4.2.1 Mecanismo de la reacción

- ✓ **MECANISMO CONCERTADO**.- Cicloadición [2 + 2] para dar un intermedio cíclico, el **oxafosfetano**, que por **retrocicloadición**, a través de una **eliminación *sin*** conduce al alqueno y al óxido de fosfina.



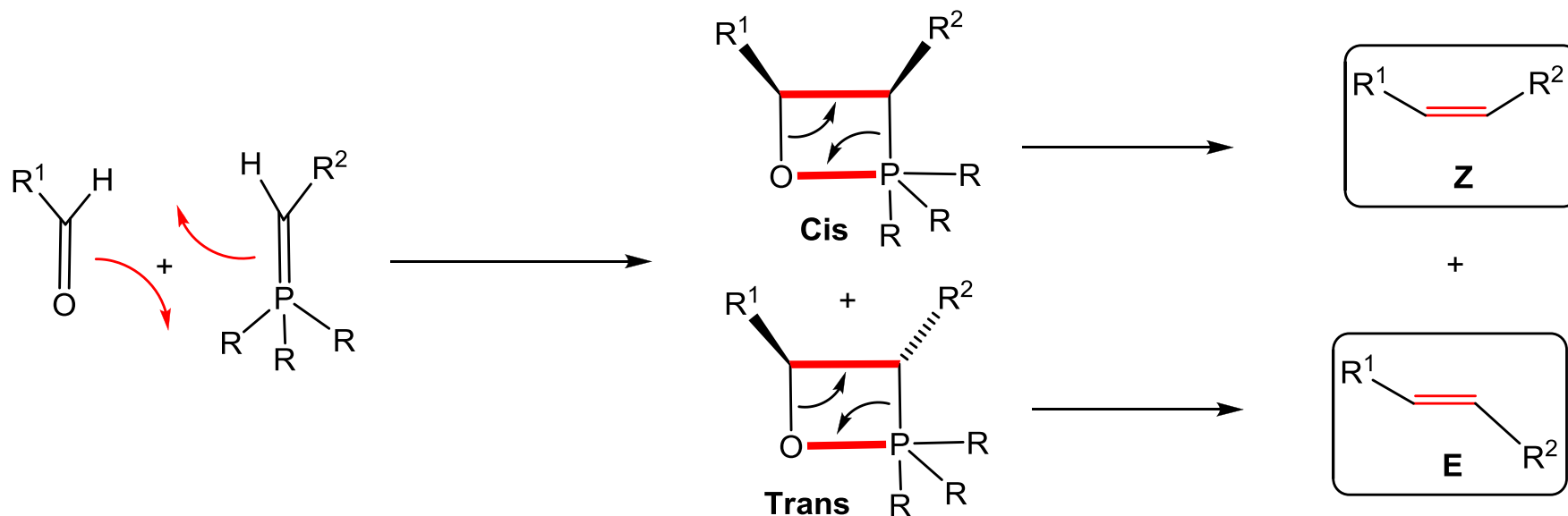
4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

4.2. Reacción de alquenilación de Wittig

4.2.2 Estereoselectividad de la reacción

✓ La estereoquímica **Z** ó **E** del alqueno depende principalmente de la estereoquímica **cis** ó **trans** del oxafosfetano formado en la primera etapa de la reacción.

- El oxafosfetano **cis** conducirá al **alqueno Z**
- El oxafosfetano **trans** dará lugar al **alqueno E**.

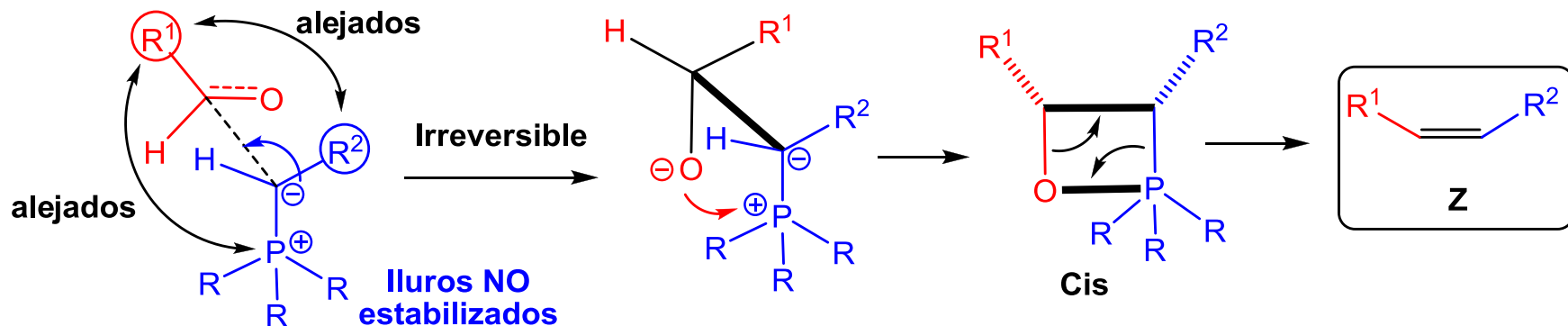


➤ Experimentalmente los **iluros NO estabilizados conducen preferentemente a alquenos Z** mientras que los **iluros estabilizados dan lugar a la olefina de estereoquímica E**.

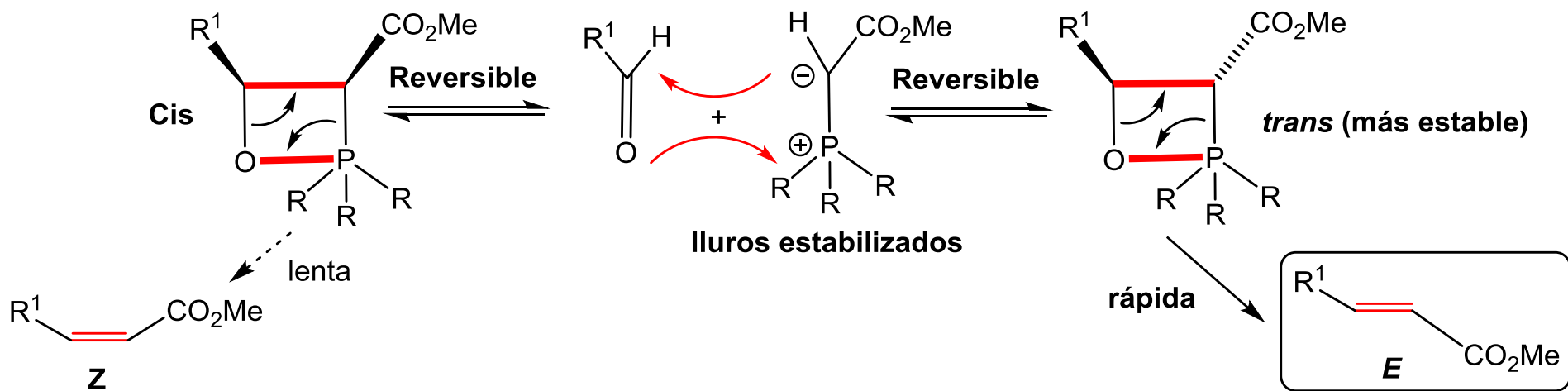
- La estereoselectividad se define en la primera etapa de la reacción de Wittig, es decir, en la formación del oxafosfetano

4.2.2 Estereoselectividad de la reacción de Wittig

- Para **iluros NO estabilizados** la formación del oxafosfetano es irreversible y se forma el oxafosfetano cinético (*cis*). La eliminación *sin* del óxido de fosfina conduce preferentemente al **alqueno Z**

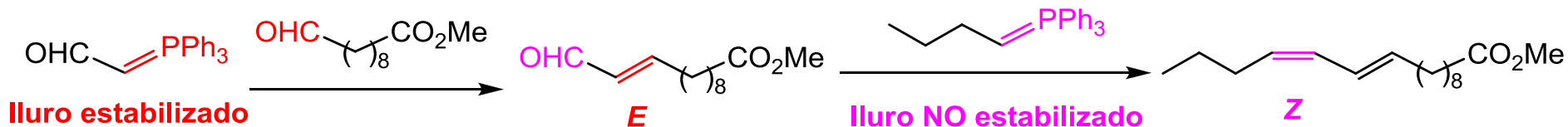
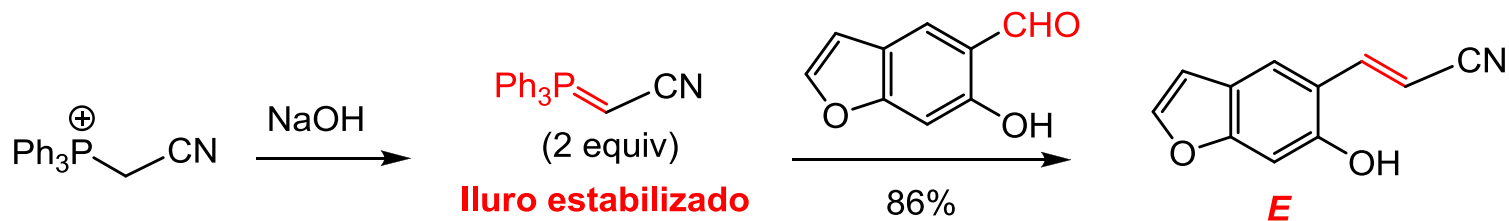
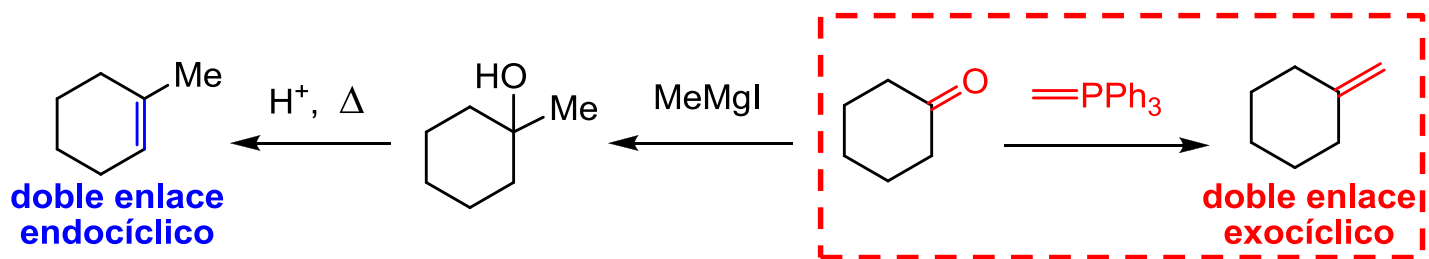
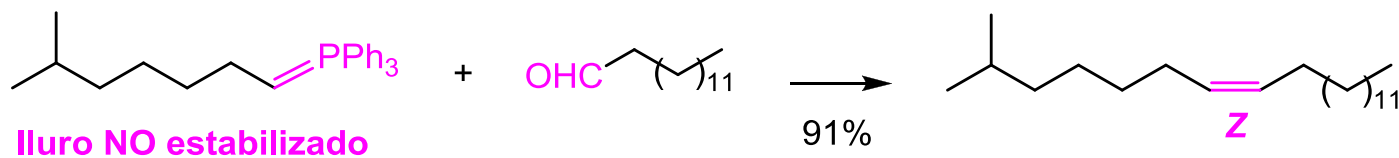
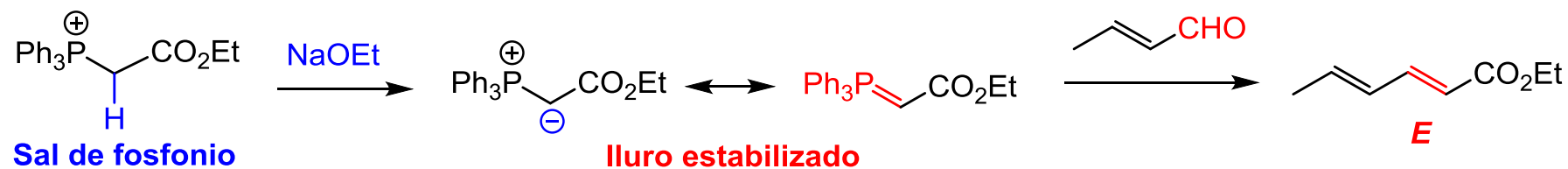


- Para **iluros estabilizados**, debido a la mayor estabilidad del iluro, la formación del oxafosfetano es reversible y se obtiene el oxafosfetano termodinámico (*trans*). La eliminación *sin* del óxido de fosfina conduce al **alqueno E**.



4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

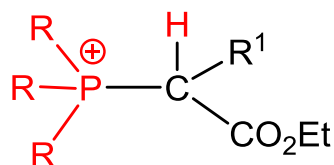
4.2. Reacción de alquenilación de Wittig (Ejemplos)



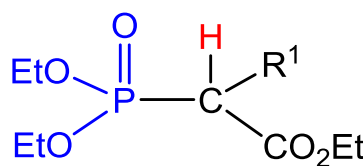
4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

4.3. Reacciones de alquenilación análogas a la Wittig

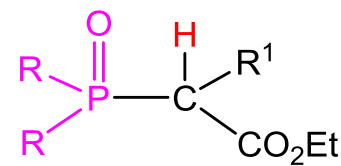
Los **iluros estabilizados** son **poco reactivos** y sólo reaccionan bien con aldehídos y cetonas poco impedidas. Este inconveniente se evita utilizando **fosfonatos** (reacción de **Horner-Wadsworth-Emmons**) u **óxidos de fosfina** (reacción de **Wittig-Horner**)



Sal de fosfonio
(Wittig)



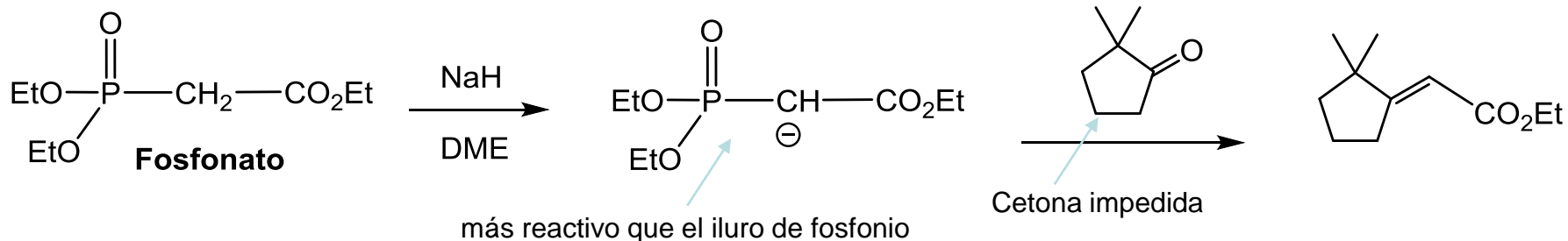
Fosfonatos
(Horner-Wadsworth-Emmons)



Óxidos de fosfina
(Wittig-Horner)

4.3.1 Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons

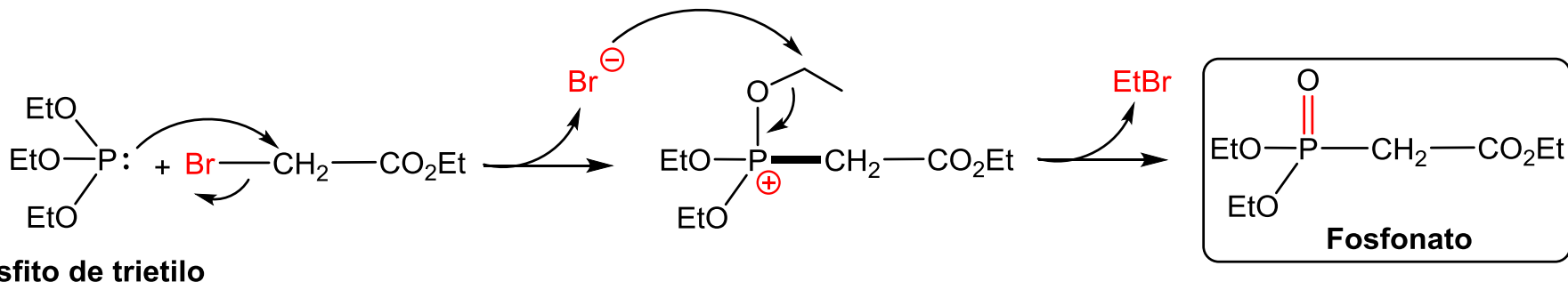
- ✓ Reacción de aldehídos ó cetonas con carbaniones estabilizados de **ésteres de ácidos fosfónicos**.
- Los **carbaniones de fosfonatos** pueden generarse con bases como **NaH** ó **NaOEt**. y su reacción con aldehídos ó cetonas da lugar a los **alquenos de configuración E**.



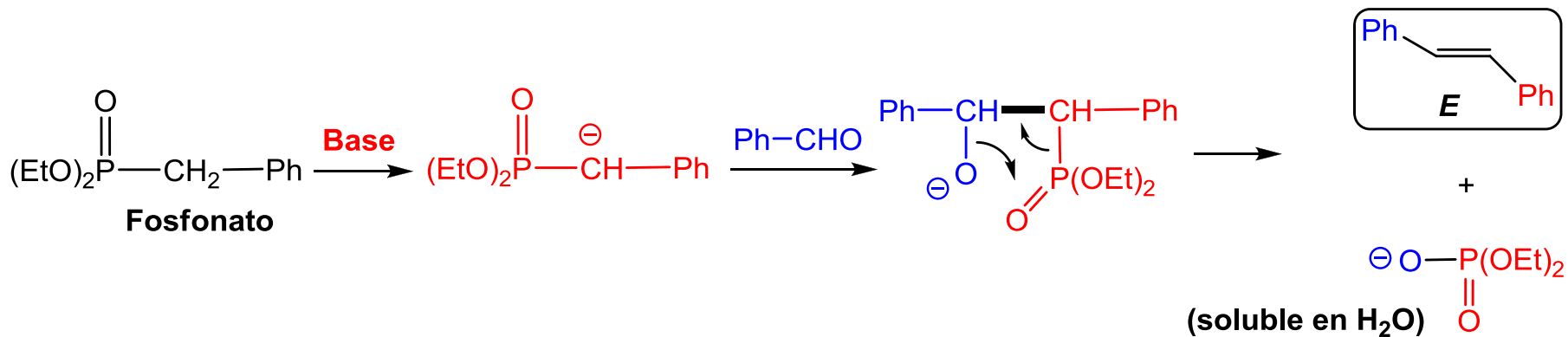
4.3. Reacciones análogas a la alqueniación de Wittig

4.3.1 Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons

- Los fosfonatos se pueden obtener mediante la reacción de Arbuzov:



- ✓ Una **ventaja** respecto de la reacción de Wittig es que la **especie de fósforo que se forma como subproducto es soluble en agua** y se separa fácilmente de la mezcla de reacción (en la Wittig es difícil separar los óxidos de fosfina)

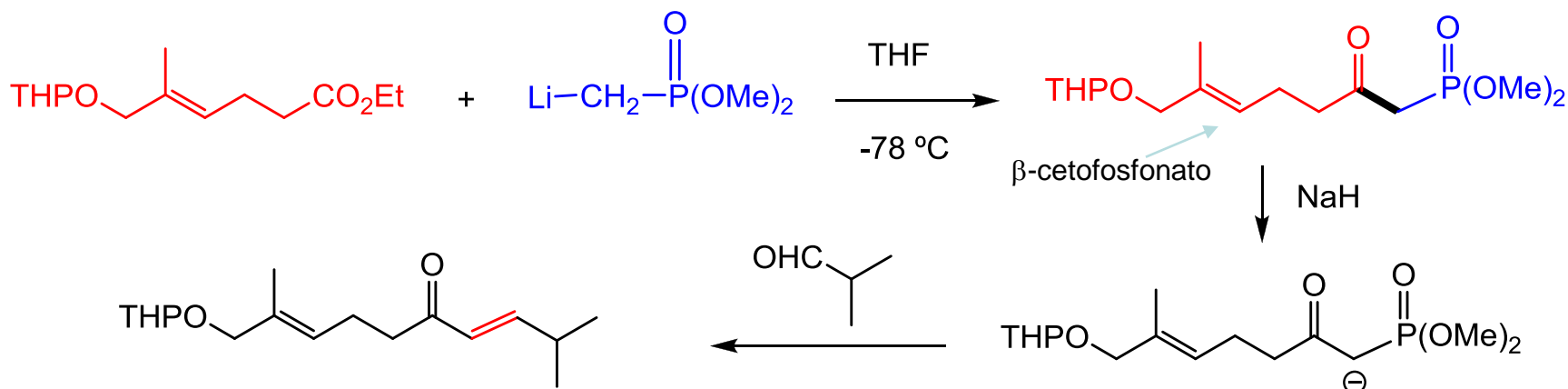


4.3. Reacciones análogas a la alquienilación de Wittig

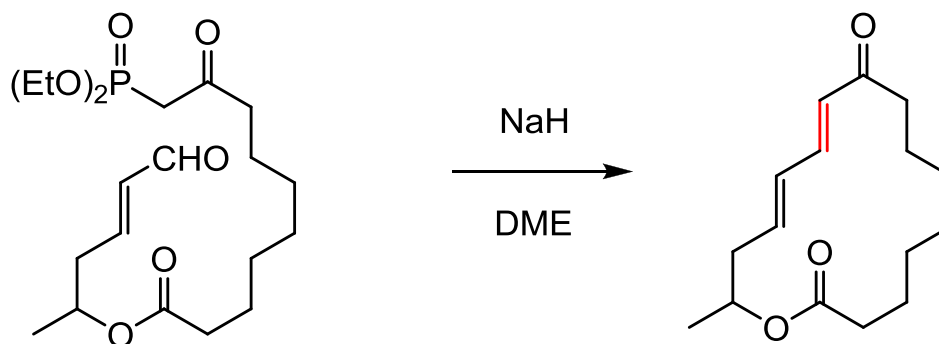
4.3.1 Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons

- ✓ La **Horner-Wadsworth-Emmons** da mejores resultados que la Wittig para la **síntesis de cetonas α,β -insaturadas**.

- Los β -cetofosfonatos pueden también prepararse por acilación con ésteres del **derivado de litio del metanofosfonato de dialquilo**.



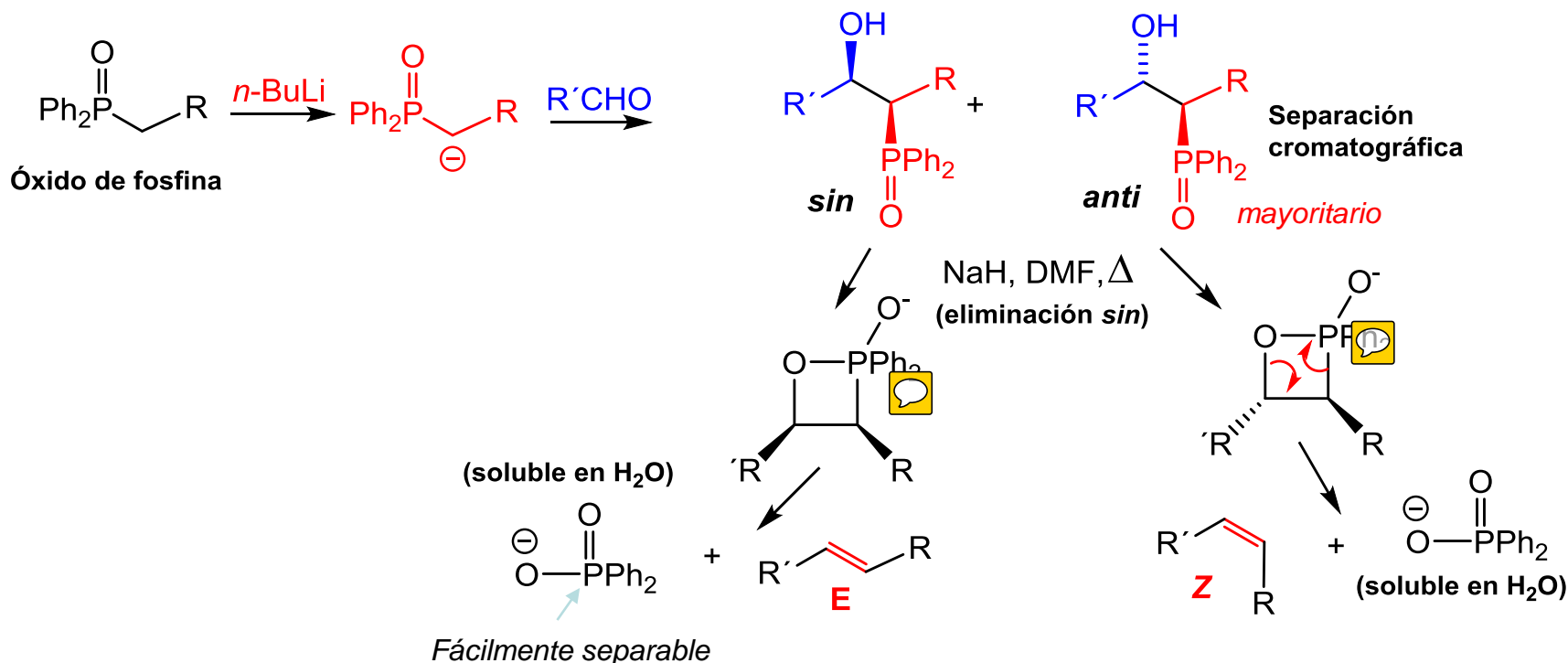
La **versión intramolecular** permite construir **ciclos de tamaño mediano y grande (macrociclos)**.



4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

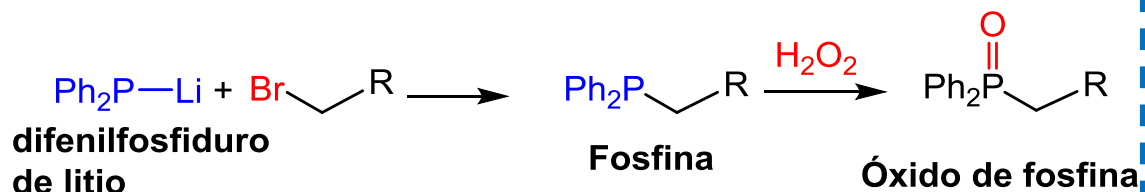
4.3.2 Reacción de Wittig-Horner

✓ En la **Wittig-Horner** reaccionan aldehídos ó cetonas con carbaniones de **óxidos de fosfina**.



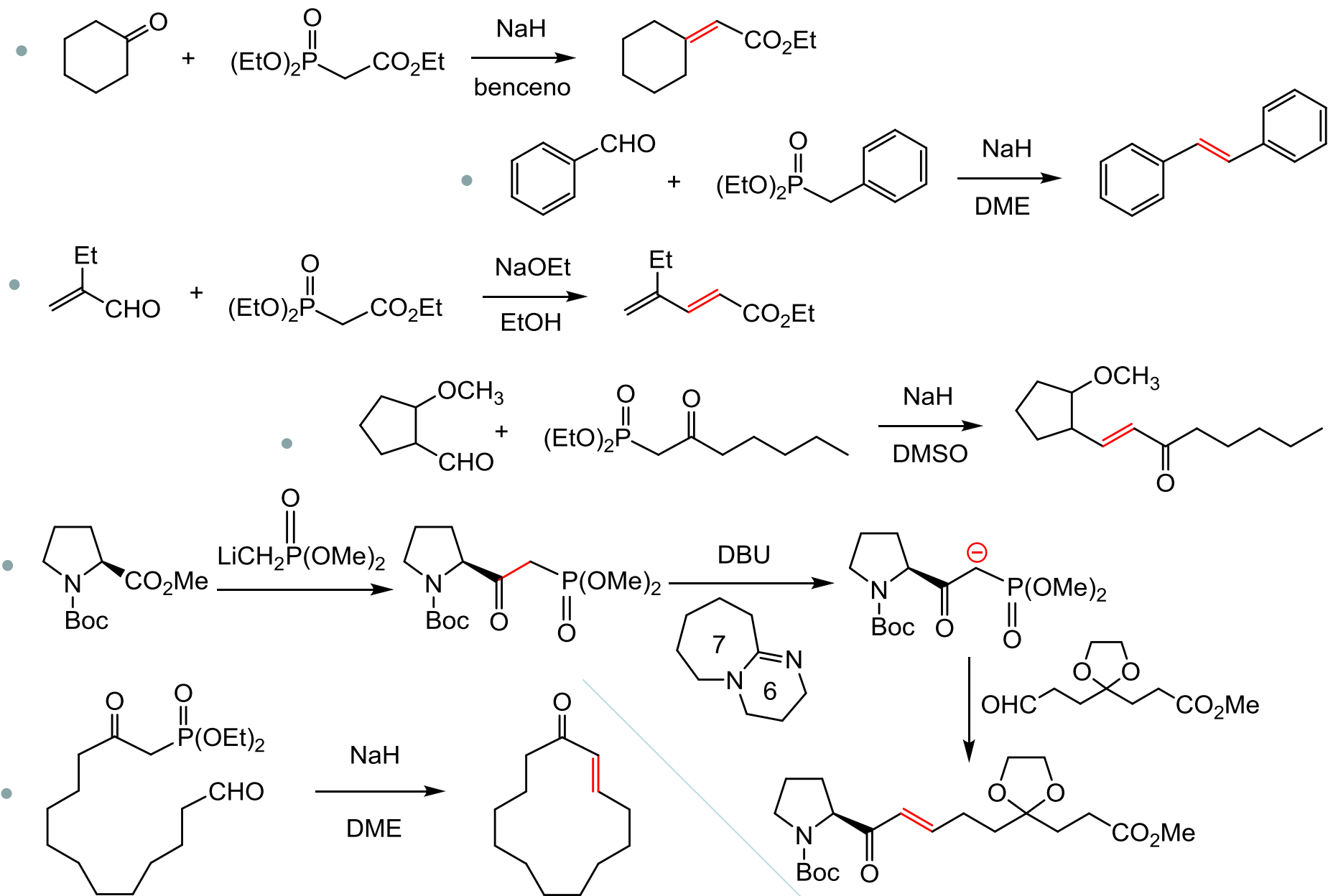
- Principal ventaja.- Los dos β -hidroxi derivados diastereoisómeros (*syn* y *anti*) son **separables** y cada uno da un alqueno diferente (**eliminación *syn***) por calefacción en presencia de bases (NaH ó KOH).

➤ Los óxidos de fosfina se obtienen a partir de **haluros o sulfonatos de alquilo**



4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

4.3. Reacciones de alqueniación análogas a la Wittig (Ejemplos)

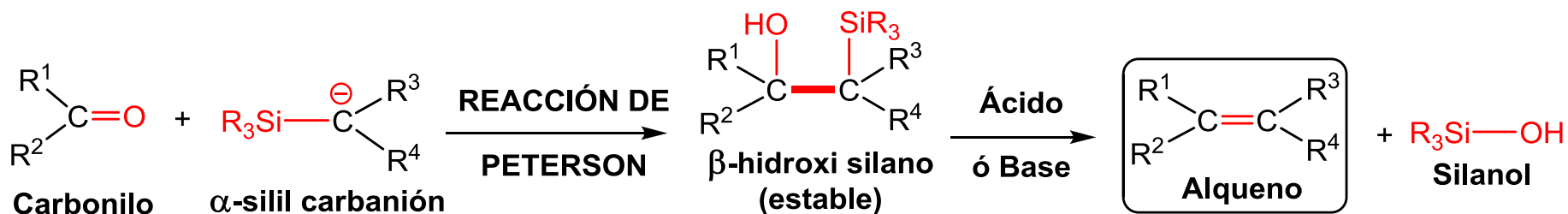


4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

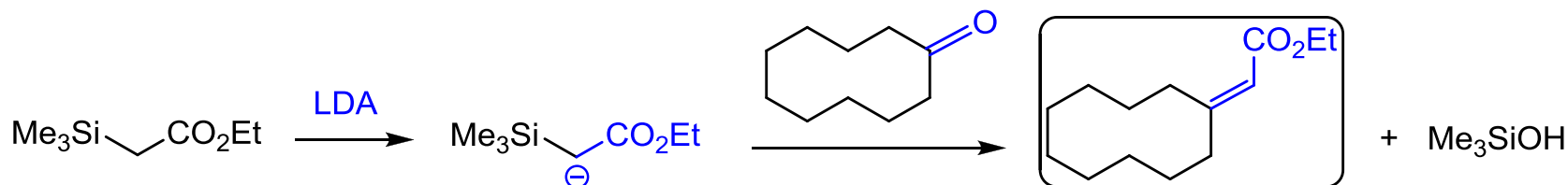
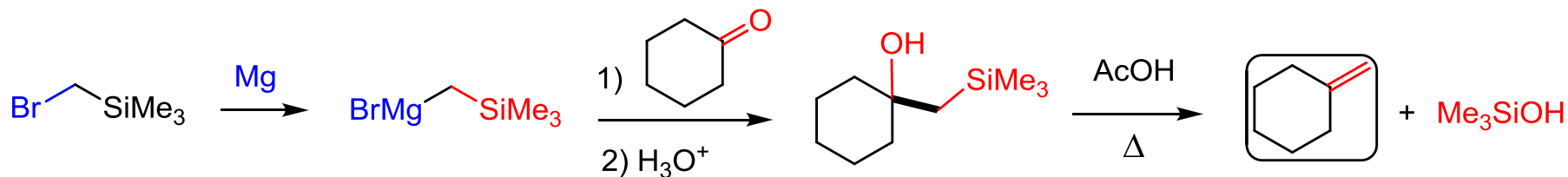
4.4. Otras reacciones de alquenilación

4.4.1. Reacción de Peterson

- ✓ Tiene lugar entre un **α -silil carbanión** y un aldehído o cetona para formar un β -hidroxisilano, (aislable), que por tratamiento ácido ó básico da eliminación de **trialquilsilanol** (R_3SiOH) para formar el **alqueno**.



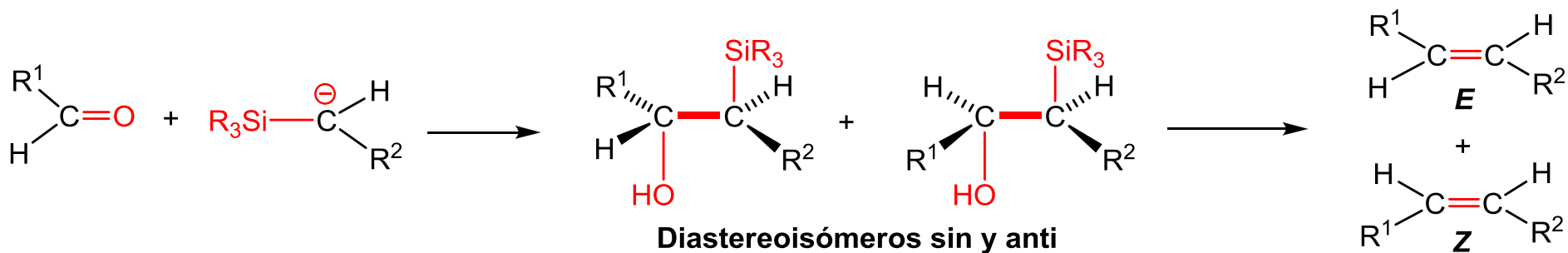
- Los **α -silil carbaniones** pueden formarse a partir de α -haloalquilsilanos por metalación (Mg ó Li) o, si poseen grupos atractores, por desprotonación con bases fuertes (*n*-BuLi ó LDA).



4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

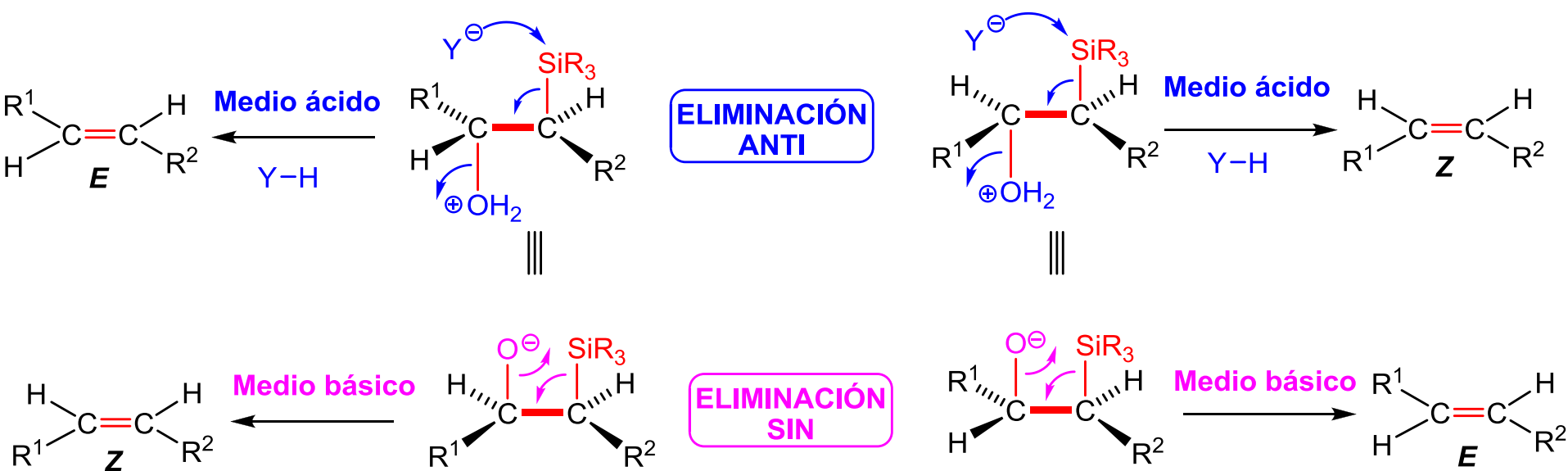
4.4.1. Reacción de Peterson

- ✓ Es mucho **menos selectiva que la Wittig** y normalmente conduce a **mezclas Z-E de olefinas** debido a que se forman **mezclas *sin* y *anti* de β-hidroxi silanos diastereoisómeros** en la adición inicial al C=O.



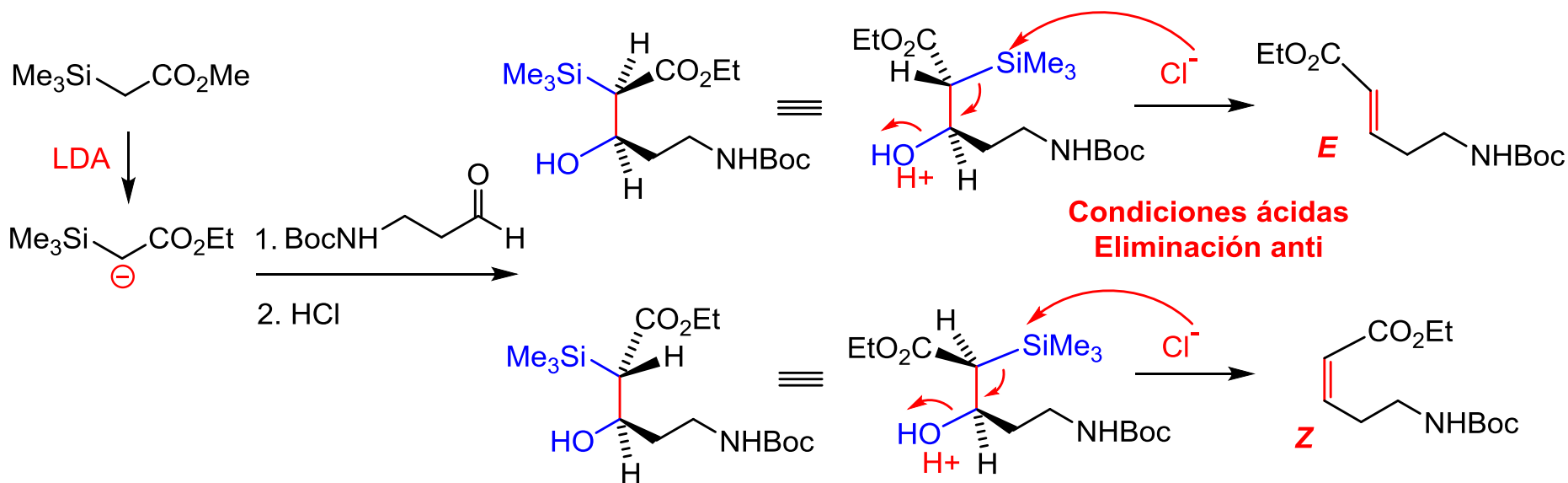
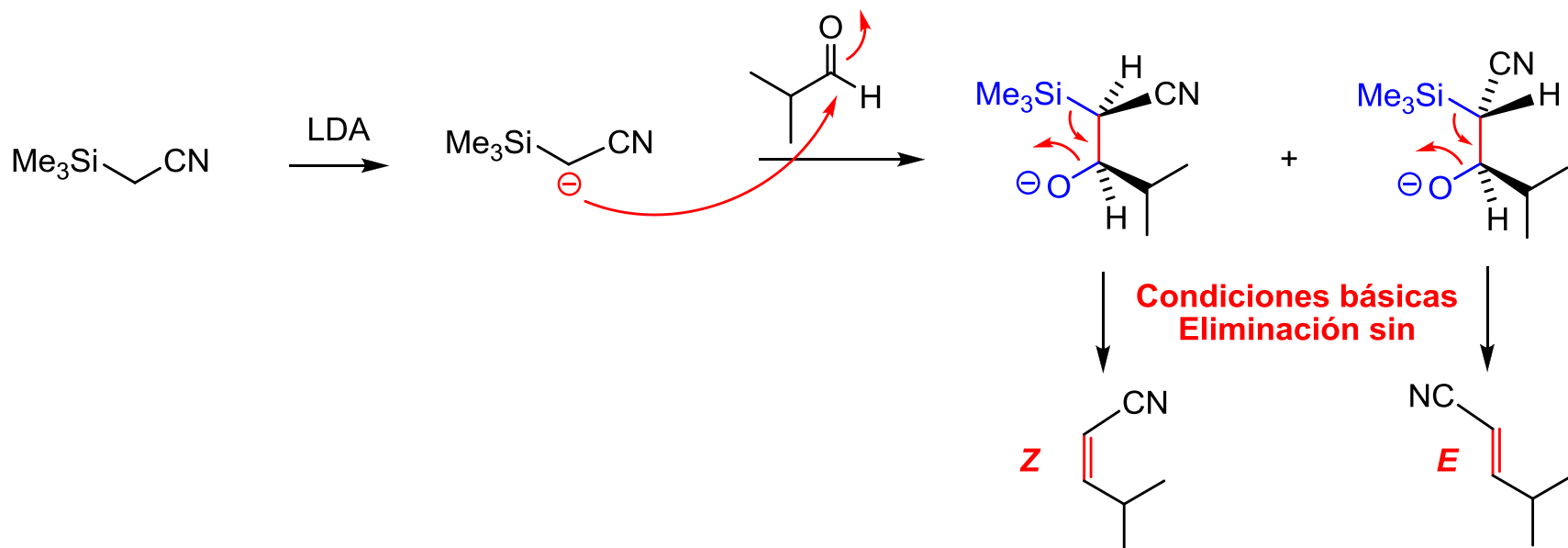
- ✓ En general, la etapa de adición NO es muy selectiva, pero si lo es la de eliminación:

- En **CONDICIONES ÁCIDAS** **ELIMINACIÓN ANTI**
- En **CONDICIONES BÁSICAS** **ELIMINACIÓN SIN**



4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

4.4.1. Reacción de Peterson (Ejemplos)

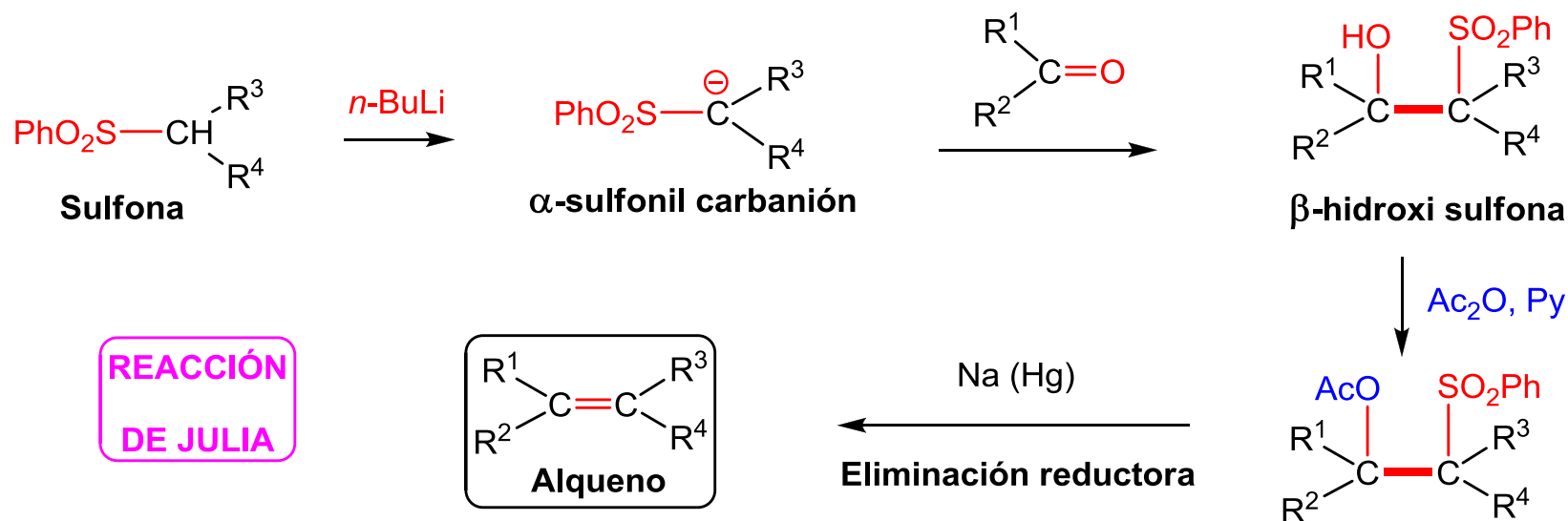


4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

4.4. Otras reacciones de alquenilación

4.4.2. Reacción de Julia

- ✓ Tiene lugar entre un **α -sulfonil carbanión** (generado por tratamiento básico de la sulfona) y un aldehído o cetona para formar la correspondiente **β -hidroxisulfona**, que tras acetilación o tosilación y **eliminación reductora** con **amalgama de sodio** conduce al **alqueno**.

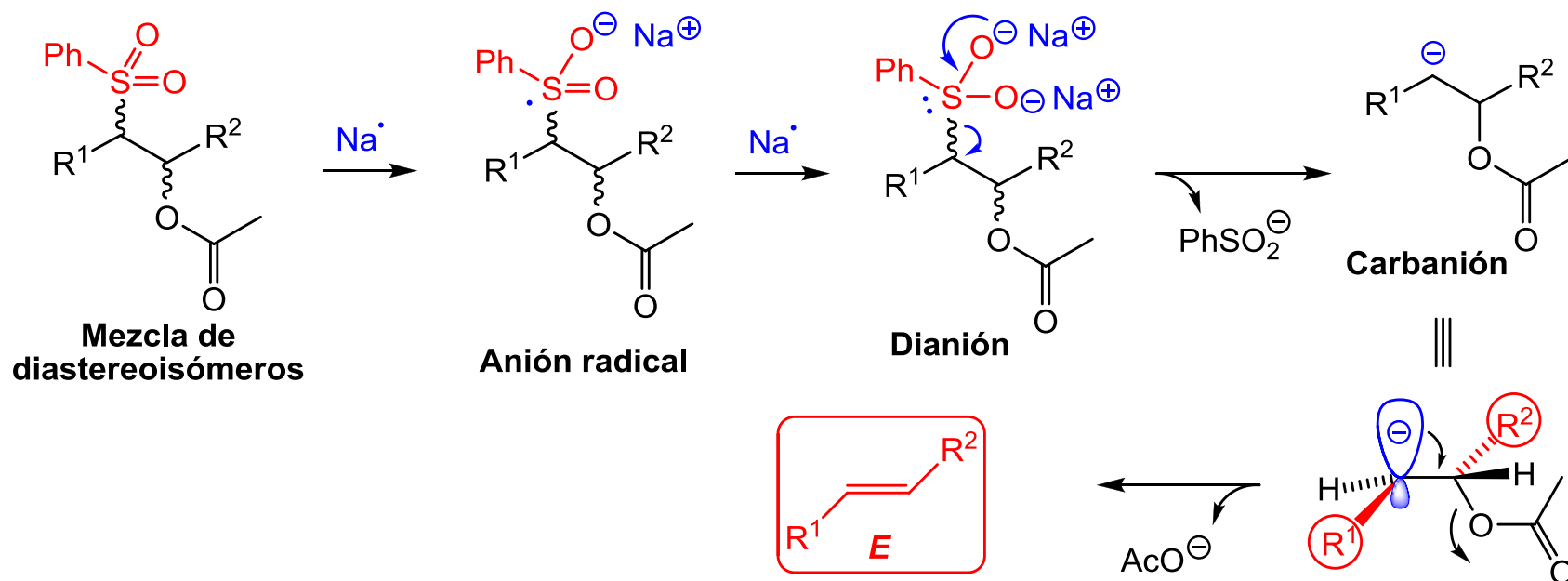


- Es completamente **regioselectiva**.- El doble enlace se forma exclusivamente entre el carbono que soporta la sulfona y el que lleva el **grupo saliente (OAc, OBz, OTs, OMs)**.
- Las **β -hidroxisulfonas** intermedias se obtienen como mezclas de diastereoisómeros, pero la eliminación es estereoselectiva conduciendo mayoritariamente a la **olefina E** a través de un **mecanismo radicalico**.

4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

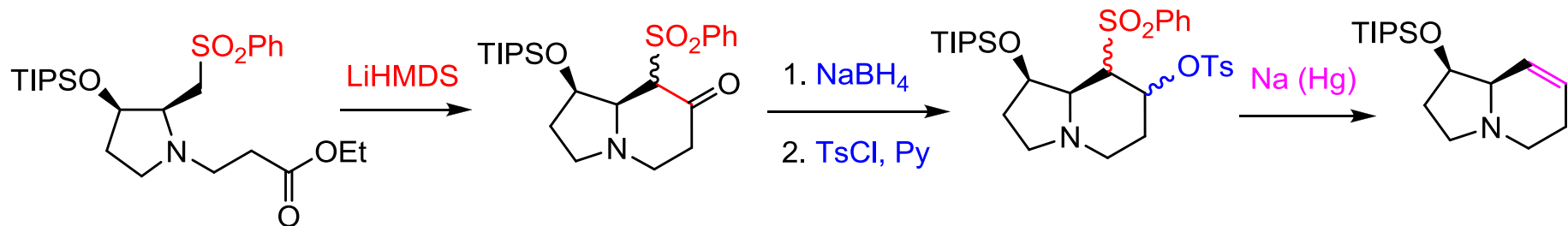
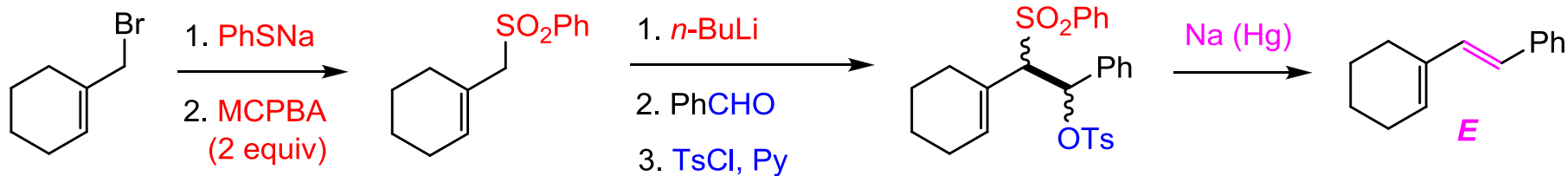
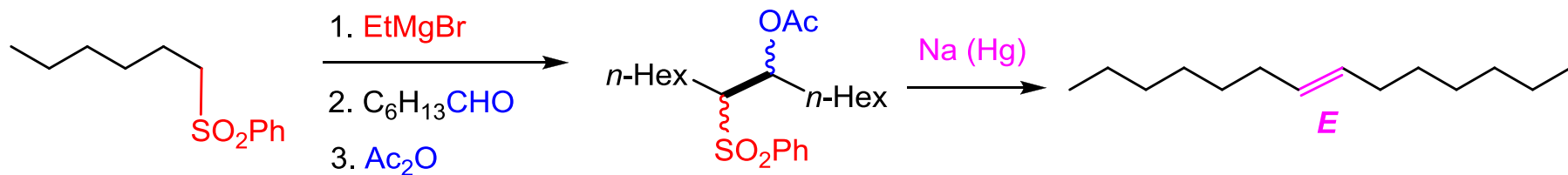
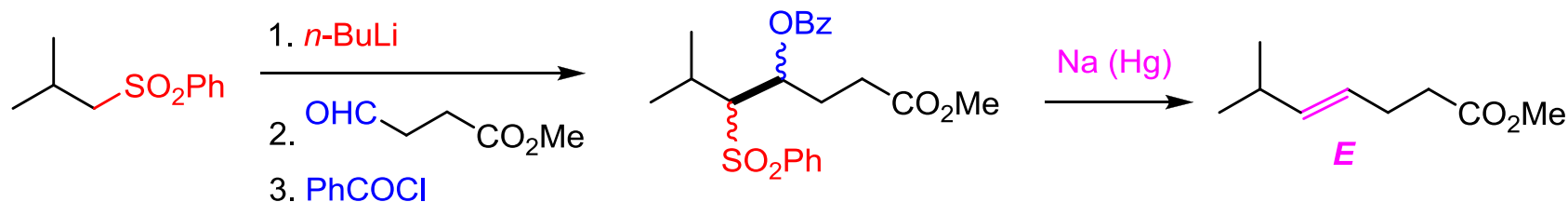
4.4.2. Reacción de Julia. Mecanismo

- La eliminación se inicia con una primera transferencia electrónica desde el sodio a la sulfona formándose un **anión radical**. Tras una segunda transferencia electrónica, se obtiene el **dianión**, que fragmenta formando un **carbanión** y liberando sulfinato.
- Este **carbanión** tiene la vida media suficiente para adoptar una **conformación de baja energía**, con los dos grupos más voluminosos en *anti*, independientemente de la configuración de los diastereoisómeros iniciales.
- Finalmente se expulsa el grupo saliente dando lugar estereoselectivamente a la **olefina E** como producto mayoritario.



4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

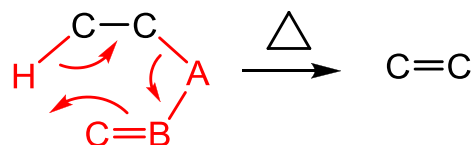
4.4.2. Reacción de Julia (Ejemplos)



4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

4.5. Reacciones de eliminación *sin* pirolítica

- ✓ Son **β -eliminaciones unimoleculares** que transcurren a través de **estados de transición cíclicos** y se activan térmicamente (**pirolíticas**).
- Tienen lugar a través de un **mecanismo concertado** en el que el H en posición β y el grupo que se elimina quedan del mismo lado para formar el doble enlace (**eliminación *sin***).

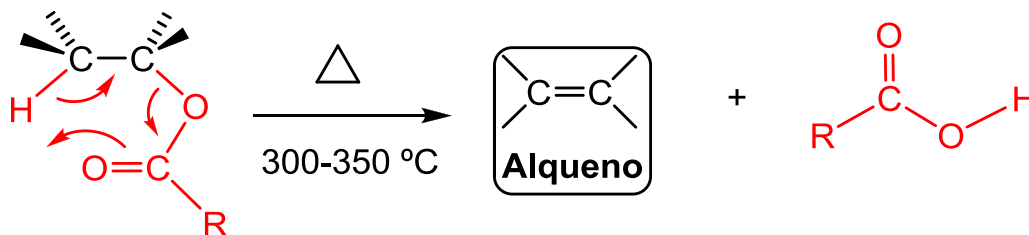


- El **grupo que se elimina** debe actuar, por una parte **como base intramolecular**, para captar el hidrógeno que va a ser eliminado, y por otra como **grupo saliente**.
- La eliminación *sin* pirolítica se da en: **ésteres de ácidos carboxílicos, xantatos, N-óxidos de amina y sulfóxidos y selenóxidos**.

Temperatura de pirólisis: ésteres > xantatos > N-óxidos > sulfóxidos > selenóxidos

4.5.1 Pirólisis de ésteres de ácidos carboxílicos

- ✓ La pirólisis de ésteres de ácidos carboxílicos (principalmente acetatos) con H en posición β conducen al alqueno y al ácido carboxílico correspondiente (ácido acético) a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros. Necesita temperaturas muy elevadas (300-500 °C).

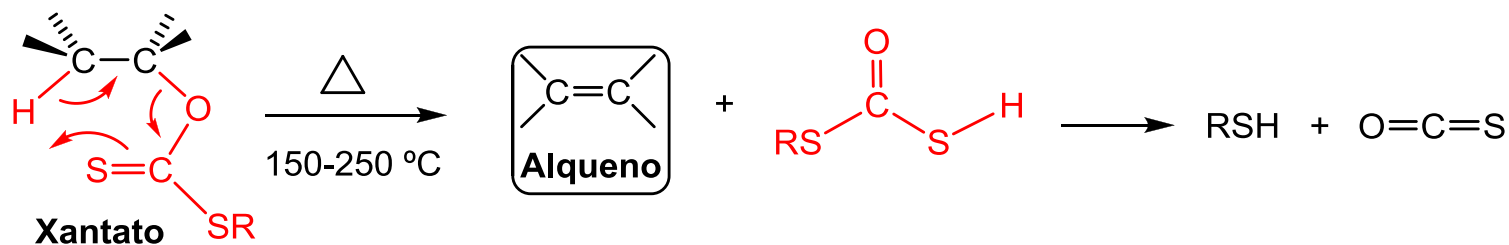


4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

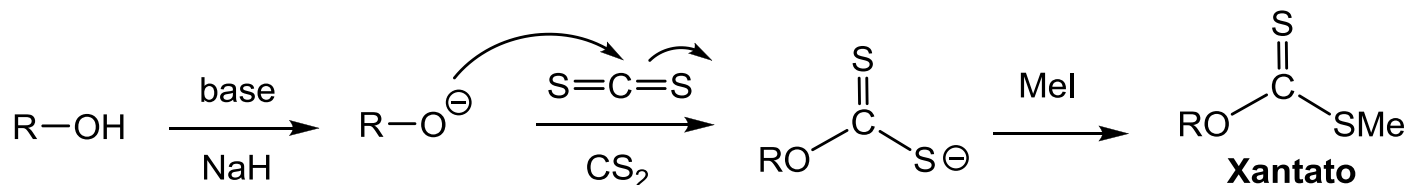
4.5. Reacciones de eliminación *sin* pirolítica

4.5.2 Pirólisis de xantatos

- ✓ La pirólisis de xantatos con H en posición β se produce a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros, a temperaturas 150-250 °C.



- Los xantatos de metilo se forman por reacción de un alcóxido con sulfuro de carbono y posterior alquilación con yoduro de metilo de la sal formada.

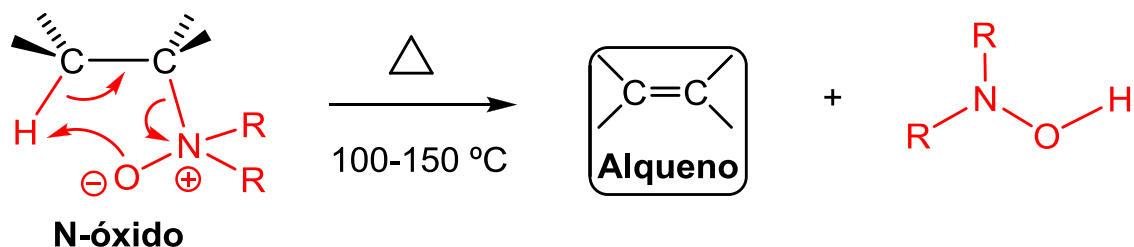


4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

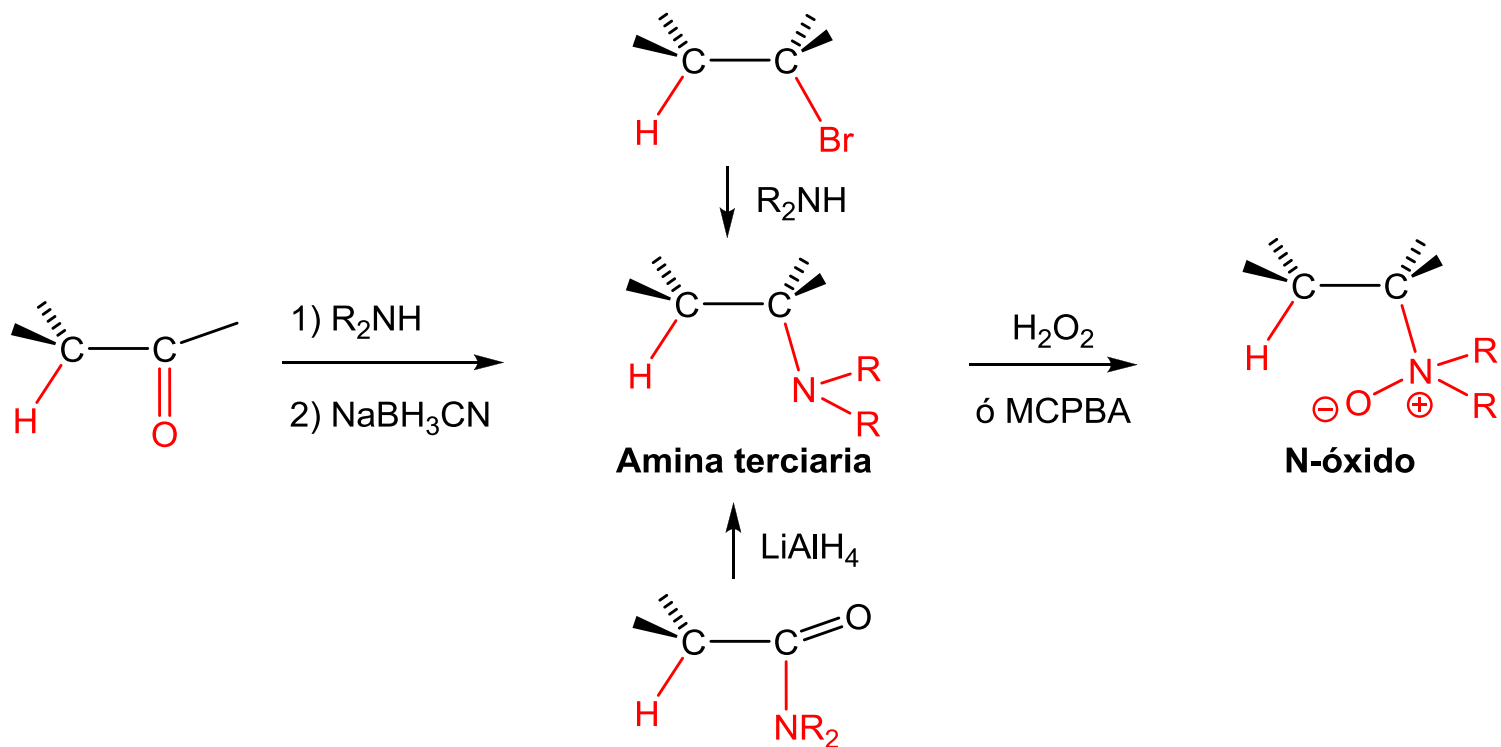
4.5. Reacciones de eliminación *sin* pirolítica

4.5.3 Pirólisis de N-óxidos

- ✓ La pirólisis de N-óxidos con hidrógenos en posición β se da a través de un estado de transición cíclico de 5 miembros, a temperaturas de 100-150 °C. Se conoce como **eliminación de Cope**.



- Los N-óxidos se forman por oxidación de las correspondientes aminas terciarias con H_2O_2 ó MCPBA.

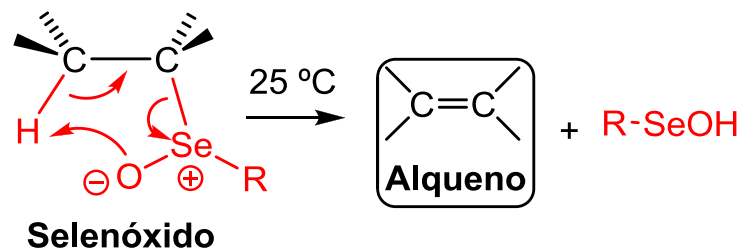
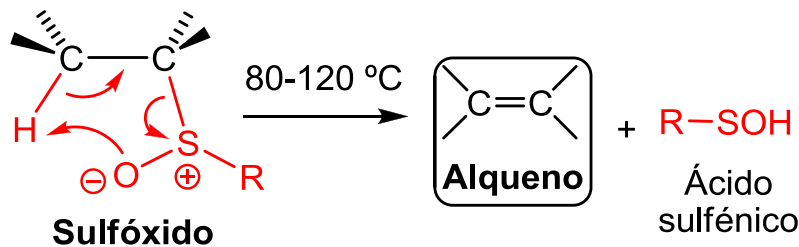


4. FORMACIÓN DE ENLACES C=C

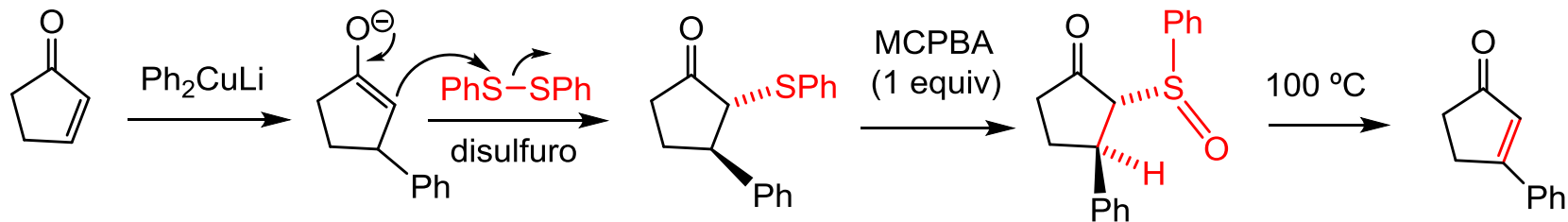
4.5. Reacciones de eliminación *sin* pirolítica

4.5.4 Pirólisis de sulfóxidos y selenóxidos

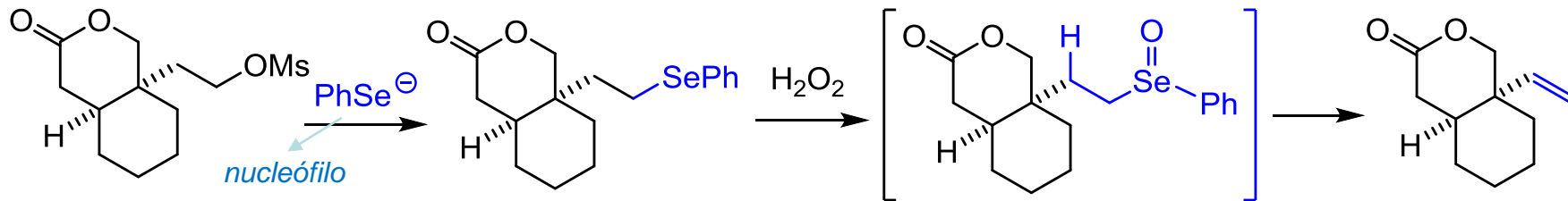
- ✓ La pirólisis de sulfóxidos y selenóxidos con H en posición β conducen al alqueno, a través de un estado de transición cíclico de 5 miembros, a 80-120 °C (sulfóxidos) ó 25 °C (selenóxidos)



- Los sulfóxidos y selenóxidos se sintetizan por **oxidación (MCPBA, NaIO₄, H₂O₂)** de los correspondientes sulfuros o seleniuros, que a su vez pueden introducirse via S_N2, o como electrófilos a través de enolatos.
- Pueden introducirse en la molécula como **electrófilos** ó como **nucleófilos**.



➤ Reacción análoga con PhSe-SePh ó PhSeBr (*electrófilos*)



➤ Por adición de RCHLi-SPh ó RCHLi-SePh (*nucleófilos*) a aldehídos, oxidación a sulfóxido o selenóxido y calor, se pueden obtener alcoholes alílicos.