

1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.1. Consideraciones generales

1.1.1. Compuestos organomagnésicos y organolíticos como nucleófilos

1.1.2. Métodos Generales de Síntesis

a) A partir de haluros orgánicos

b) A partir de compuestos con hidrógenos ácidos

c) A partir de otros organometálicos

1.2. Compuestos organomagnésicos

1.2.1. Síntesis de magnesianos

1.2.2. Mecanismo de formación de magnesianos

1.2.3. Reactividad de Magnesianos

1.2.3.1 Nucleofilia versus basicidad

1.2.3.2 Reactividad con electrófilos

1.3. Compuestos organolíticos

1.3.1. Síntesis de organolíticos

1.3.2. Reactividad de organolíticos

1.3.2.1 Reacciones con agentes alquilantes

1.3.2.2 Reacciones con compuestos carbonílicos y derivados

1.4. Estereoselectividad de la adición a grupos carbonilo

1.4.1. Modelo de Cram

1.4.2. Modelo de Felkin y Felkin-Ahn

1.4.3. Modelo de Cram del quelato

1.5. Compuestos organometálicos de zinc

1.5.1. Consideraciones generales

1.5.2. Métodos generales de síntesis

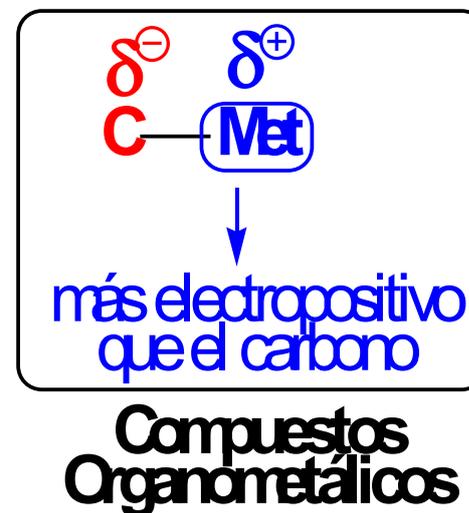
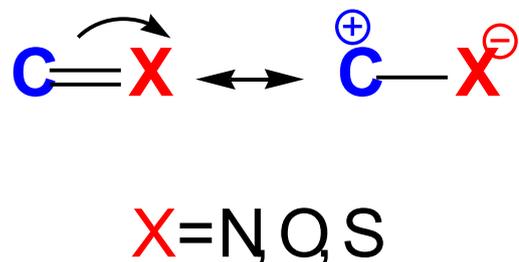
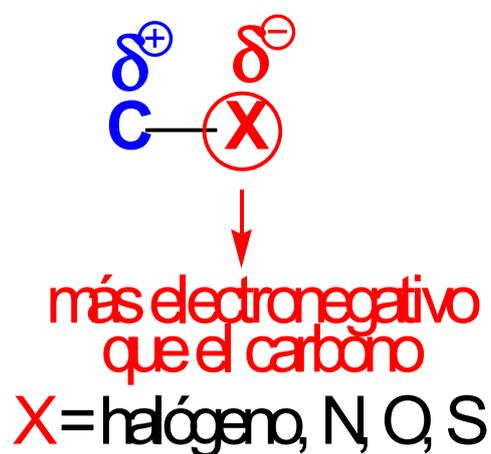
1.5.3. Reactividad

1.5.4. Compuestos bimetálicos. Organozincatos (Li, Mg, Cu)

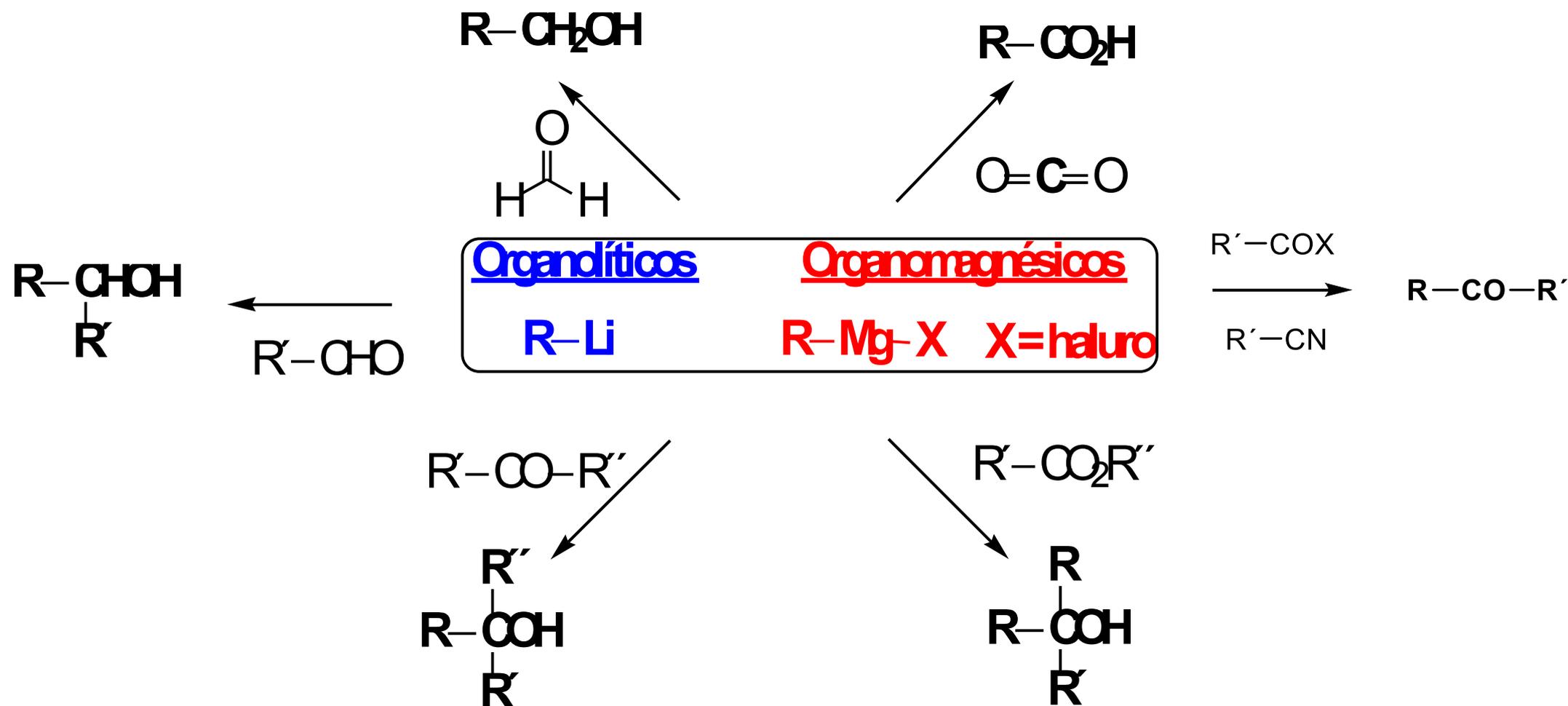
1.6. Ejercicios

1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.1. Consideraciones Generales



1.1.1. Compuestos organomagnésicos y organolíticos como nucleófilos

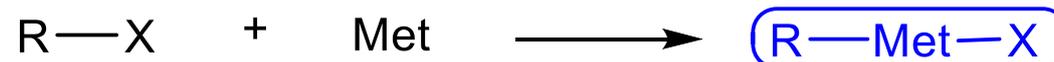


1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.1.2. Métodos Generales de Síntesis

A) A partir de haluros orgánicos

1. Metalación oxidativa



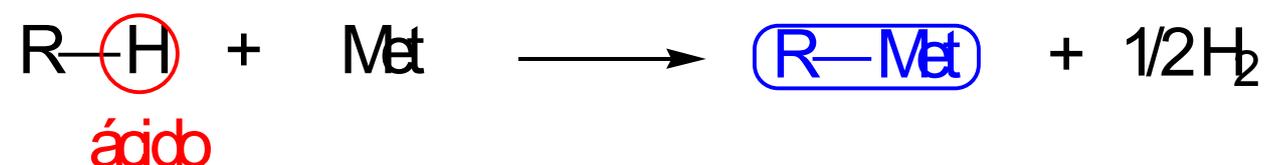
2. Intercambio metal-halógeno



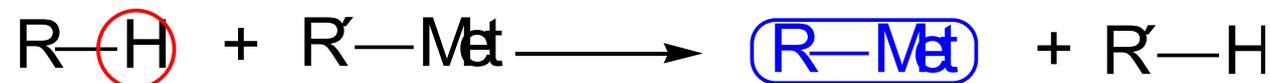
R más E.N.
RH más ácido

B) A partir de compuestos con hidrógenos ácidos

1. Metalación oxidativa



2. Intercambio metal-hidrógeno



C) A partir de otros organometálicos

1. Transmetalación



Met más E.P.
R más E.N.
RH más ácido

2. Transmetalación redox

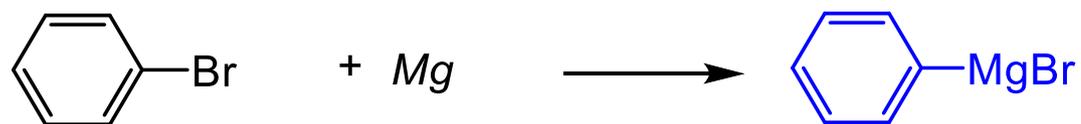


1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

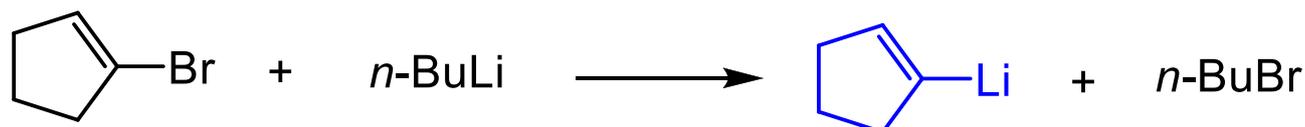
1.1.2. Métodos Generales de Síntesis

A) A partir de haluros orgánicos

1. Metalación oxidativa



2. Intercambio metal-halógeno

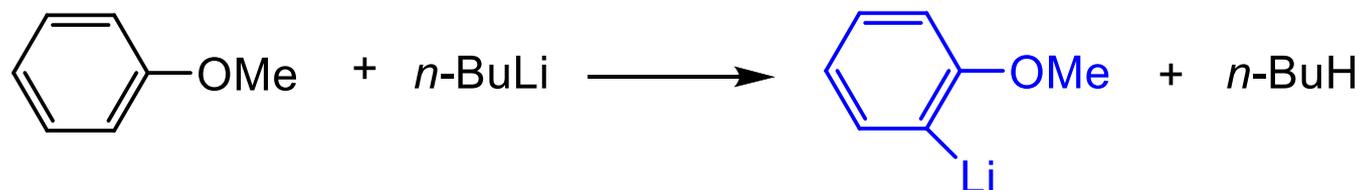


B) A partir de compuestos con hidrógenos ácidos

1. Metalación oxidativa

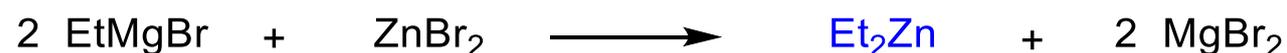


2. Intercambio metal-hidrógeno



C) A partir de otros organometálicos

1. Transmetalación



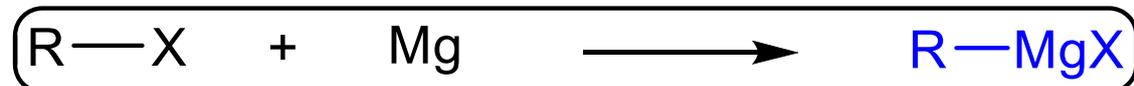
2. Transmetalación redox



1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.2. Compuestos organomagnésicos

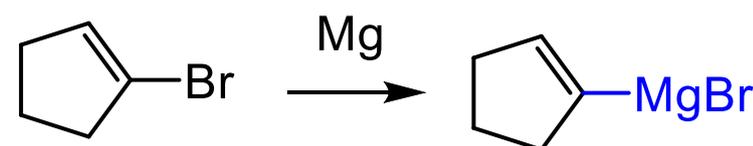
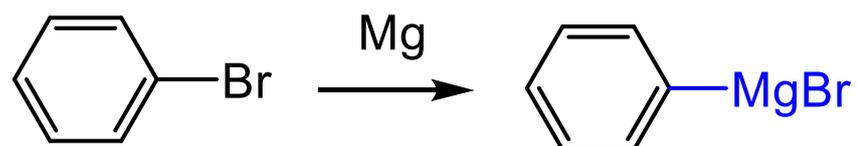
1.2.1. Síntesis de magnesianos



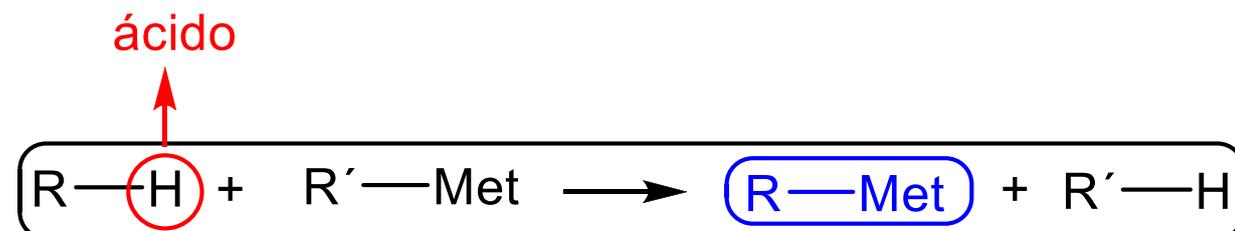
a) Metalación oxidativa de haluros orgánicos con Magnesio

X = I > Br > Cl > F

R = alquilo > vinilo ó aril



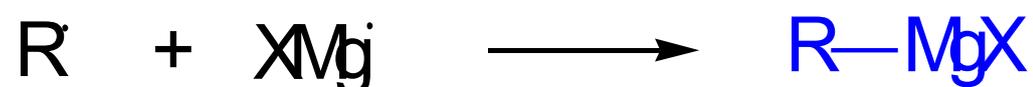
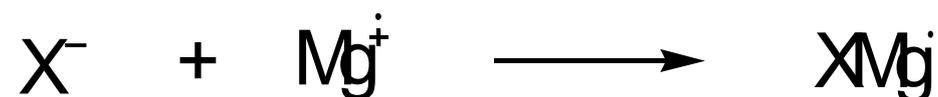
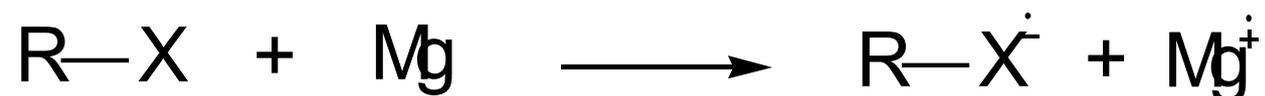
b) Intercambio metal-hidrógeno



R = alquinilo; R' = alquilo

1.2.2. Mecanismo de formación de magnesianos

La formación del reactivo de Grignard tiene lugar sobre la superficie del metal donde el átomo de Magnesio se inserta en el enlace carbono-halógeno. La reacción comienza con la transferencia de un electrón del metal al haluro y posterior descomposición del ion-radical, seguido de una rápida combinación con el ion magnesio.



1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.2.3 Reactividad de Magnesianosos

1.2.3.1 Nucleofilia versus basicidad

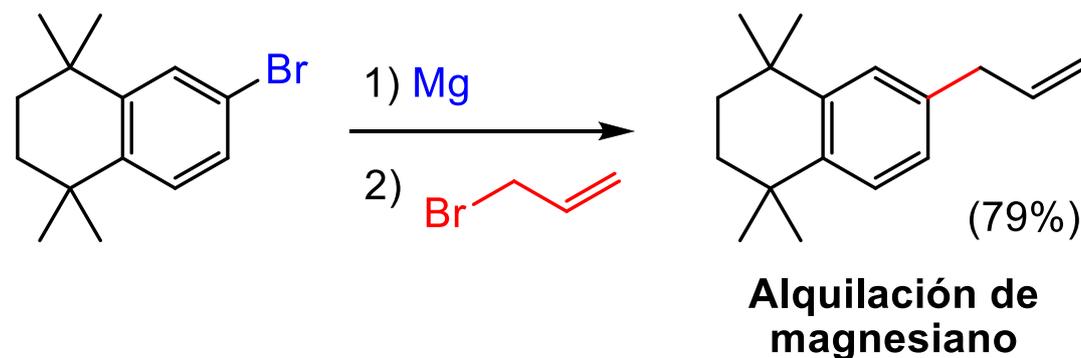
Uno de los problemas que se plantean en la reactividad de los magnesianosos es que además de ser nucleófilos también son bases muy fuertes. El que prevalezca un proceso o el otro dependerá principalmente del reactivo con el que lo enfrentemos: si es muy electrófilo se dará fácilmente la reacción nucleófila; si es poco electrófilo, se podrá dar la reacción ácido-base.



1.2.3.2 Reactividad con electrófilos

a) Haluros de alquilo

Sólo son útiles desde el punto de vista sintético las reacciones con haluros de alquilo muy reactivos: **yoduros, bromuros o triflatos de metilo, alilo o bencilo**, ya que con otros menos reactivos pueden dar lugar a reacciones secundarias.

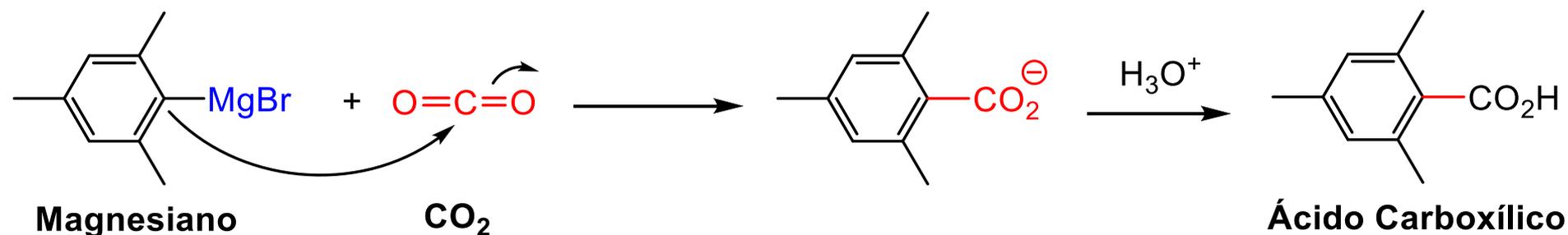


1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.2.3.2 Reactividad de magnesianos con electrófilos

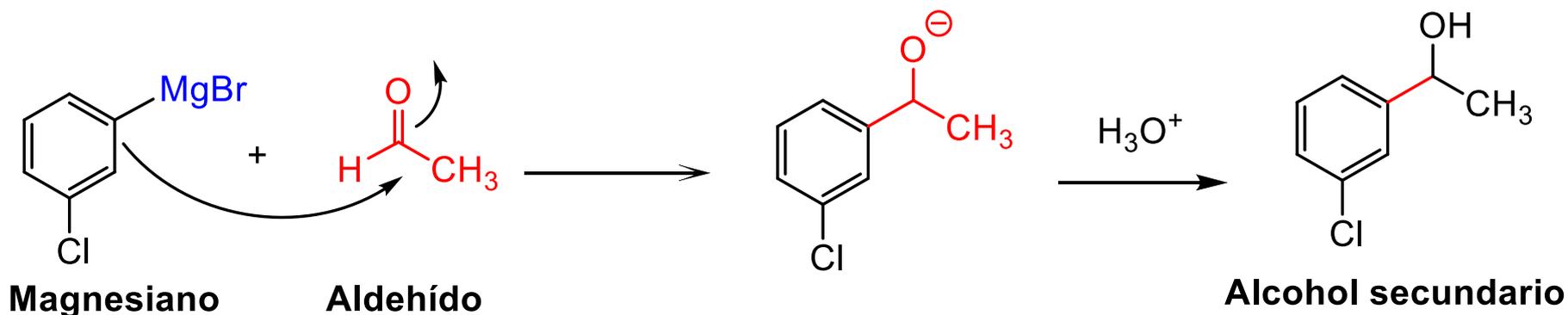
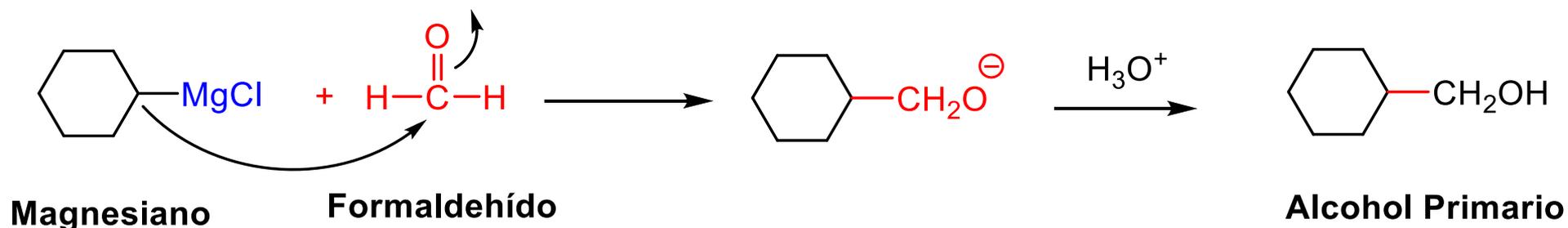
b) Anhídrido Carbónico

La reacción entre un magnesiano y CO_2 permite obtener **ácidos carboxílicos**.



c) Aldehídos

La reacción entre un magnesiano y formaldehído permite obtener **alcoholes primarios** y con otros aldehídos **alcoholes secundarios**.

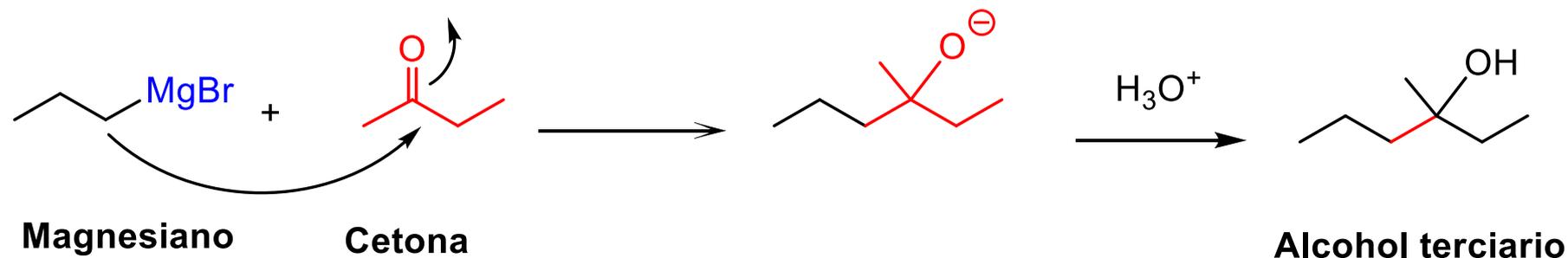


1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

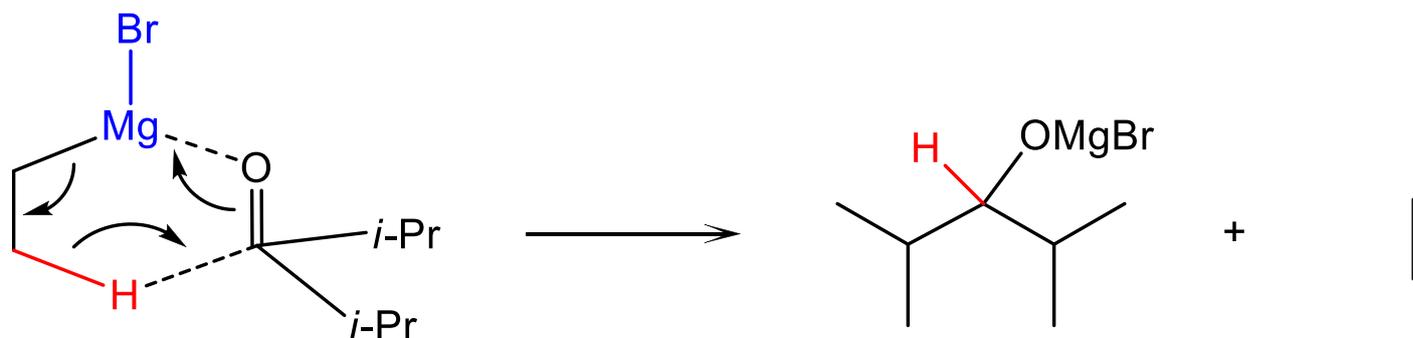
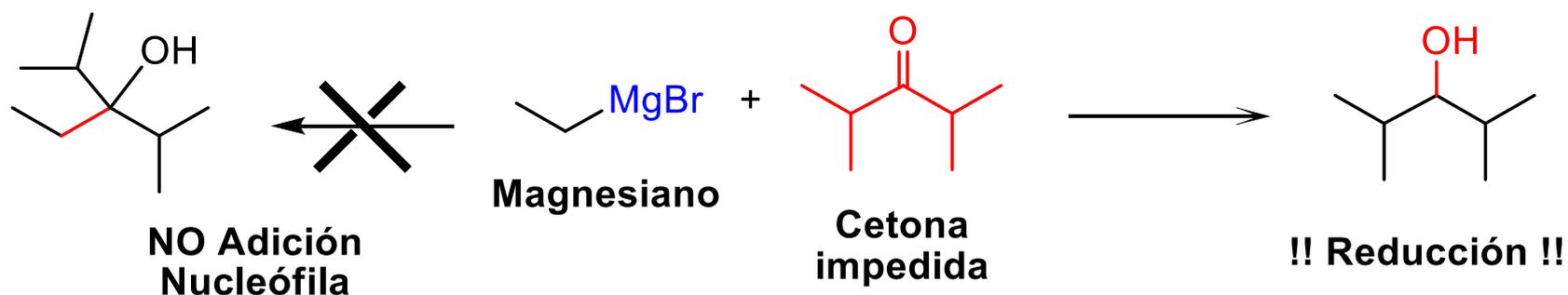
1.2.3.2 Reactividad de magnesianos con electrófilos

d) Cetonas

La reacción entre un magnesiano y una cetona permite obtener **alcoholes terciarios**.



Los magnesianos son sensibles a los efectos estéricos y con **cetonas impedidas** la adición nucleófila puede entrar en competencia con la **reducción de la cetona** y con la **enolización** por abstracción del protón ácido.

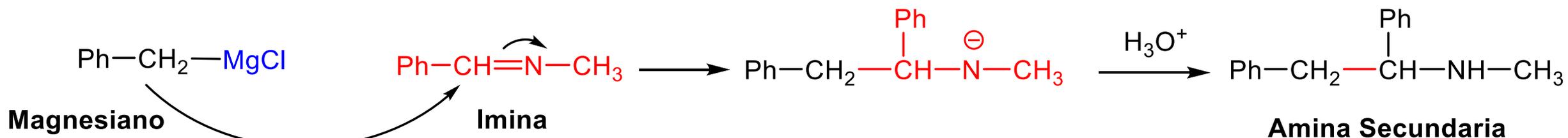


1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.2.3.2 Reactividad de magnesianos con electrófilos

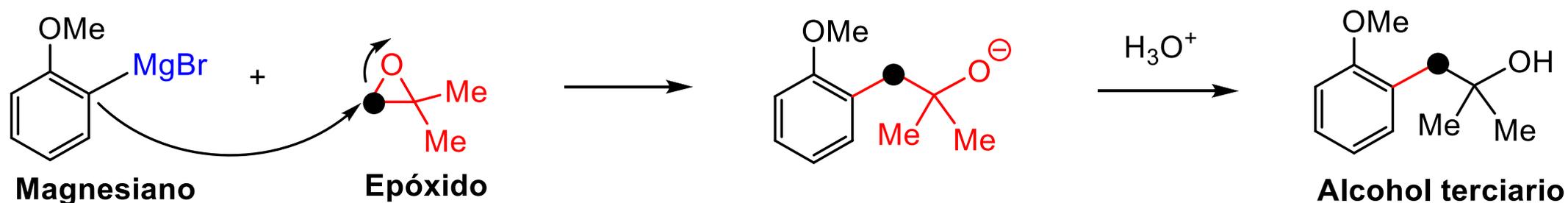
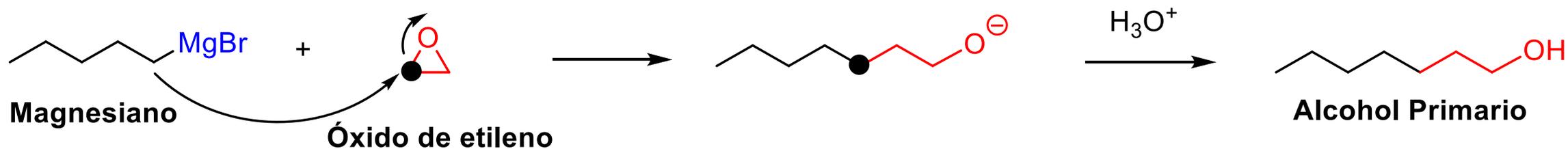
e) Iminas

La reacción entre un magnesiano y una imina permite obtener **aminas secundarias**.



f) Epóxidos

La reacción entre un magnesiano y un epóxido permite obtener **alcoholes**.

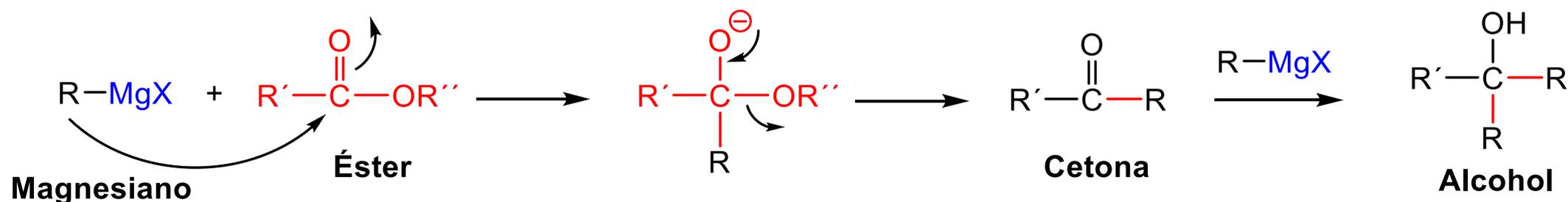


1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

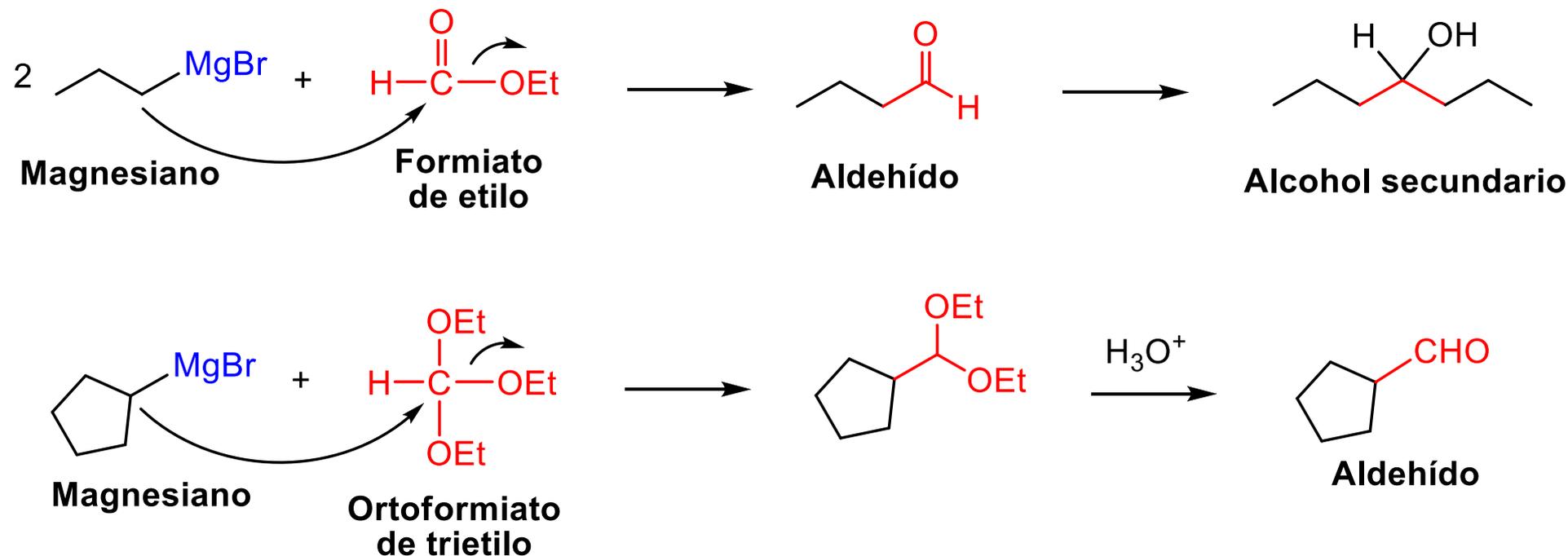
1.2.3.2 Reactividad de magnesianos con electrófilos

g) Ésteres

La reacción entre un magnesiano y un éster no da lugar a la cetona sino que avanza hasta el alcohol terciario.



La reacción entre un magnesiano y un formiato permite obtener **alcoholes secundarios** y con ortoformiatos **aldehídos**.

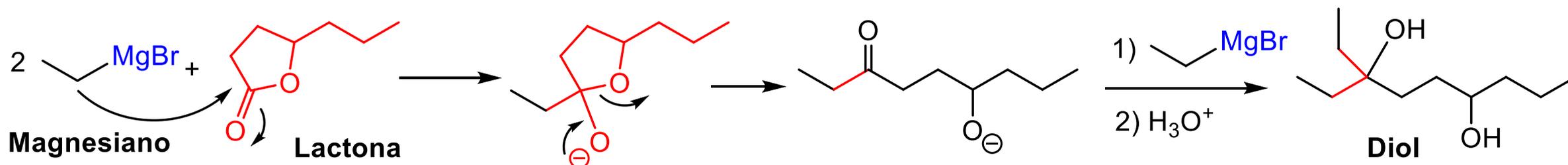


1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.2.3.2 Reactividad de magnesianos con electrófilos

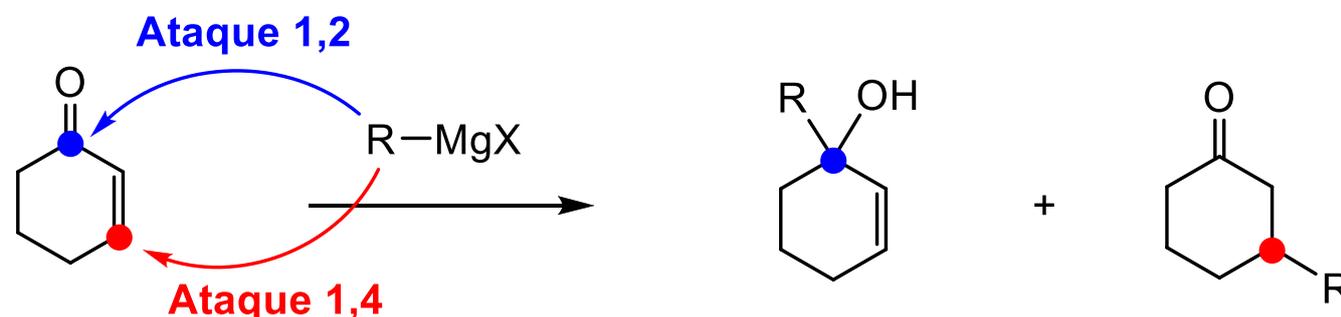
h) Lactonas

La reacción entre un magnesiano y una lactona permite obtener **dioles**.



i) Cetonas α,β -insaturadas

La reacción entre un magnesiano y una cetona α,β -insaturada suele dar mezclas de productos de adición 1,2 y 1,4, es decir, alcoholes alílicos y cetonas alquiladas en posición β . El ataque 1,4 se favorece a medida que aumenta el impedimento estérico del magnesiano.



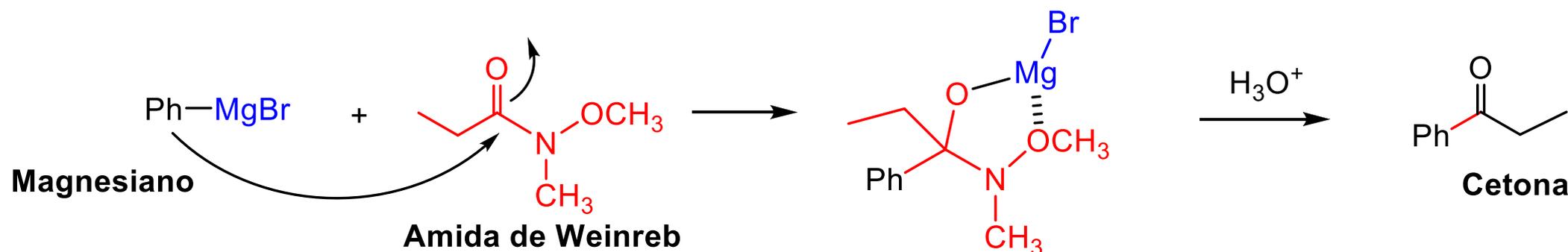
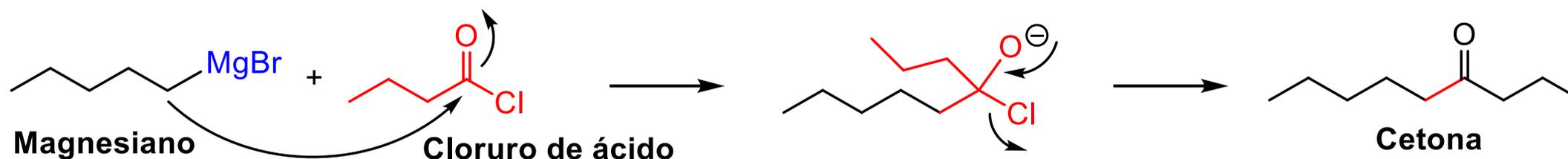
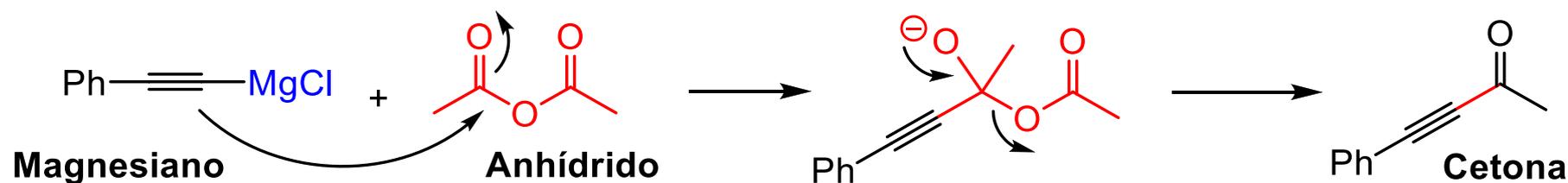
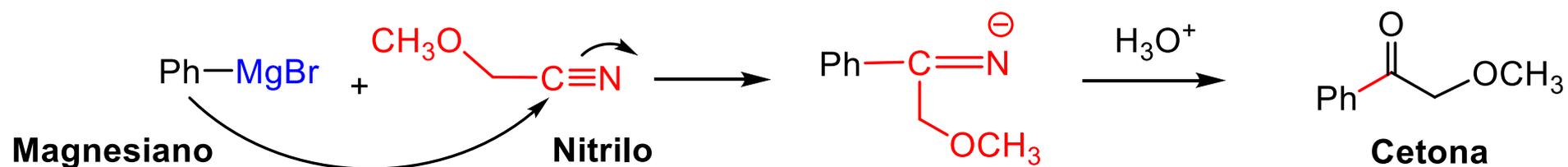
R	<u>1,2</u>	<u>1,4</u>
Me	60	15
Et	52	24
<i>i</i> -Pr	30	44
<i>t</i> -Bu	0	70

1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.2.3.2 Reactividad de magnesianos con electrófilos

j) Nitrilos, anhídridos de ácido, cloruros de ácido, amidas de Weinreb

La reacción entre un magnesiano y un nitrilo, anhídrido de ácido, cloruro de ácido o amida de Weinreb permite obtener **cetonas**.

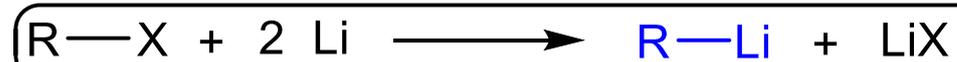
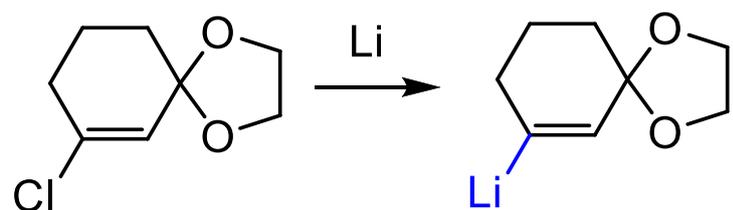


1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

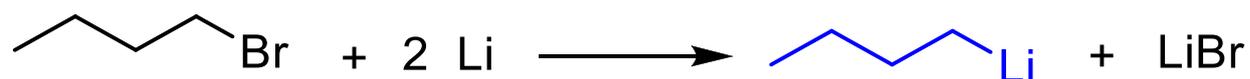
1.3. Compuestos organolíticos

1.3.1. Síntesis de Organolíticos

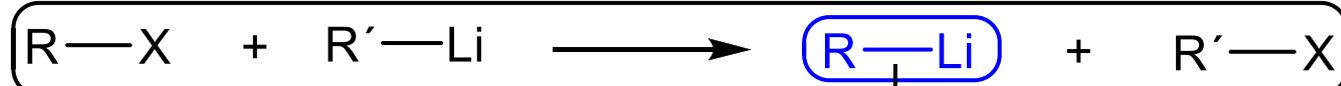
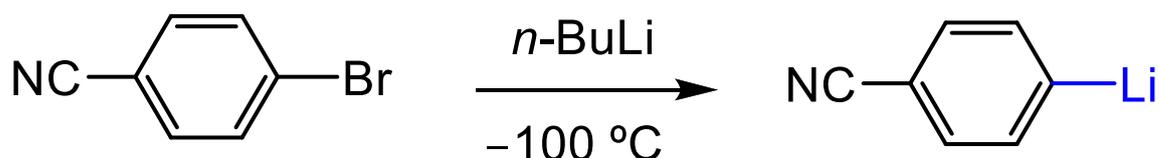
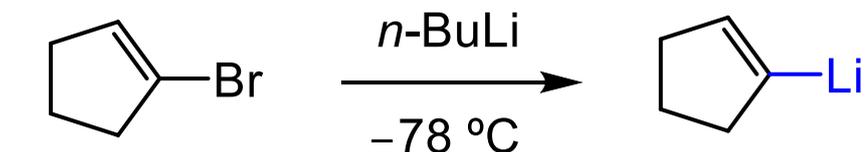
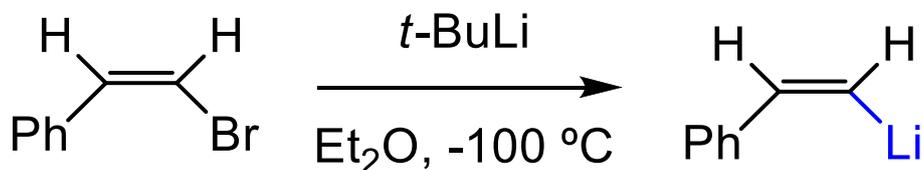
a) A partir de Li metálico



R = alquilo, alquenilo y arilo

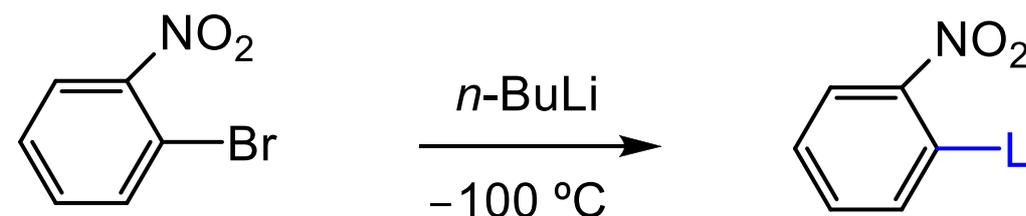
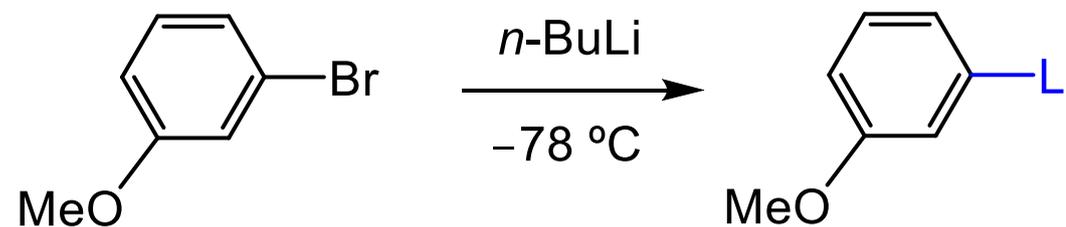


b) Intercambio metal-halógeno



R = alquenilo y arilo
R' = alquilo

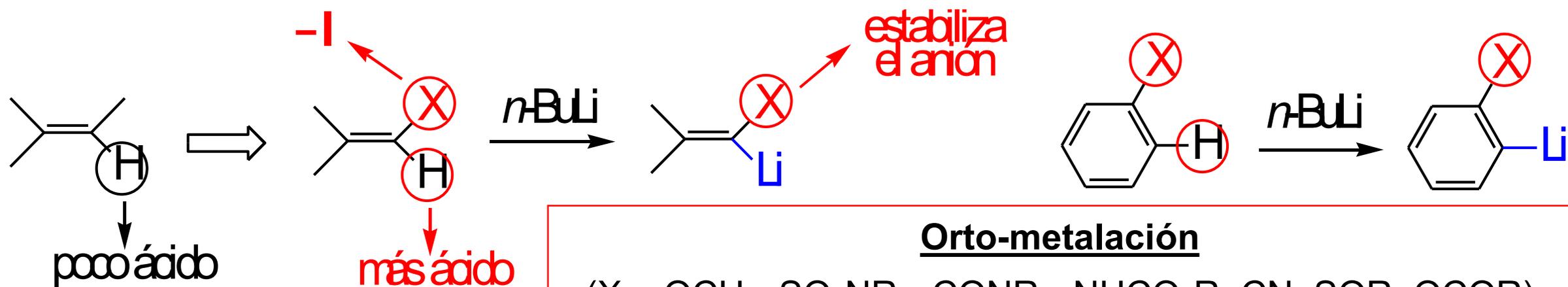
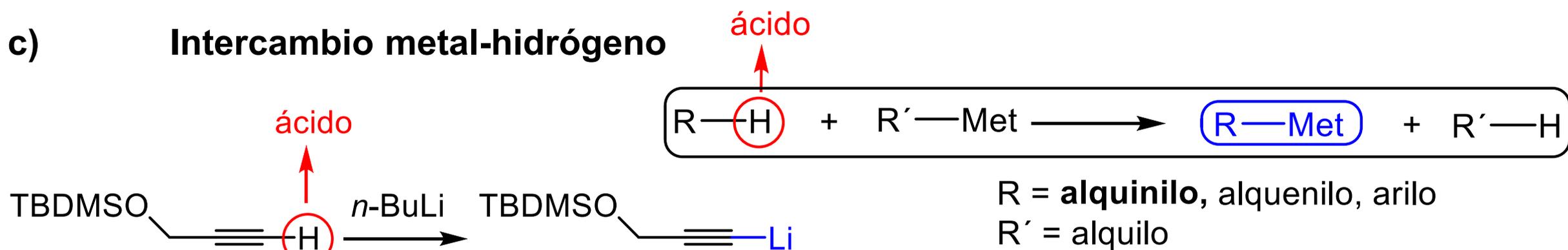
R más E.N.
RH más ácido



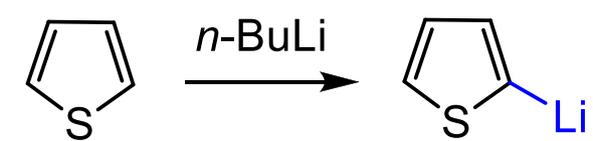
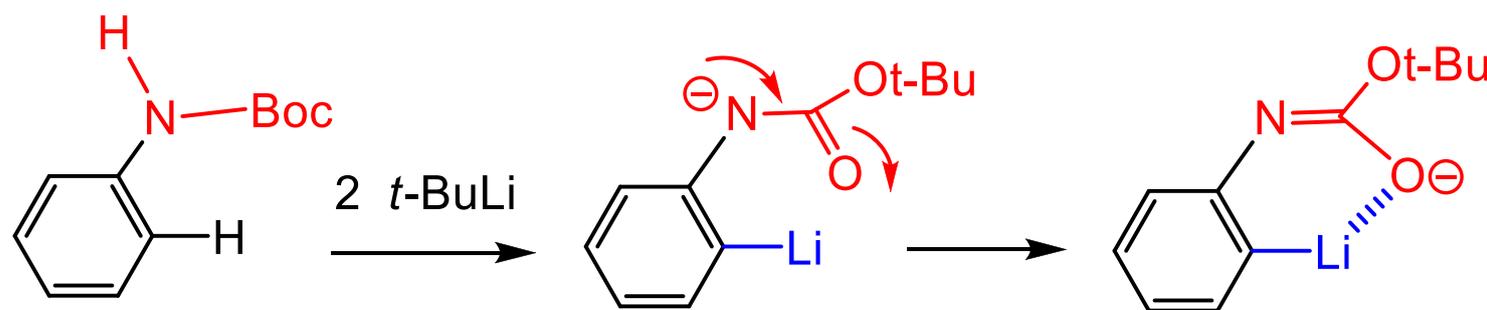
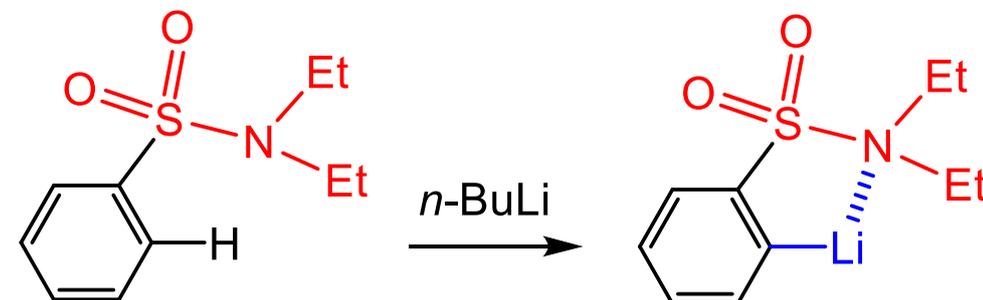
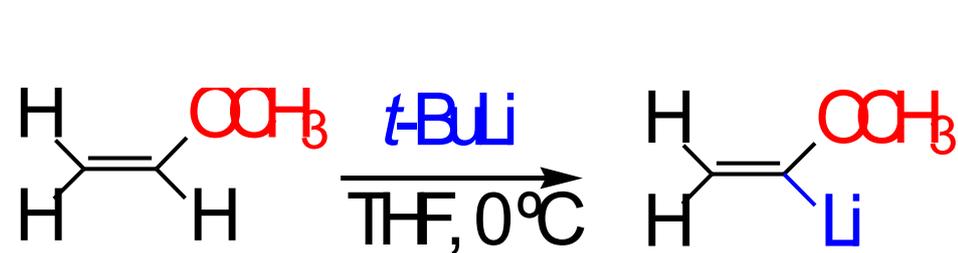
1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.3.1. Síntesis de organolíticos

c) Intercambio metal-hidrógeno



Orto-metalación
(X = OCH₃, SO₂NR₂, CONR₂, NHCO₂R, CN, SOR, OCOR)



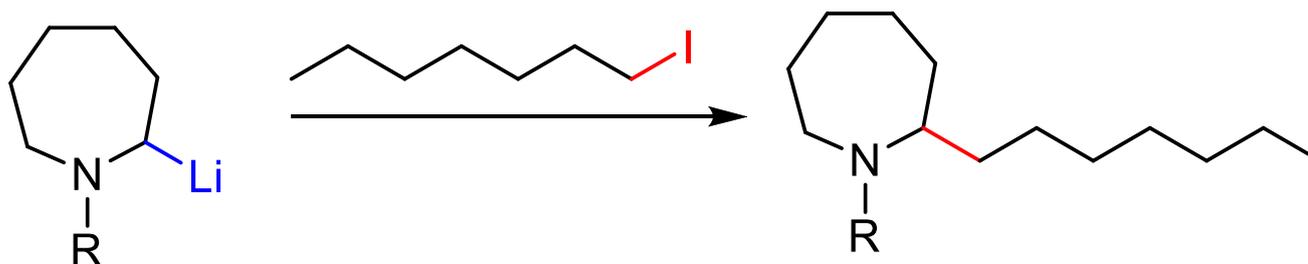
1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.3.2 Reactividad de Organolíticos

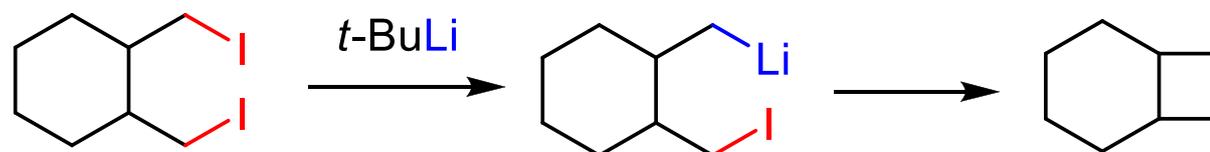
1.3.2.1 Reacciones con agentes alquilantes

a) Haluros de alquilo

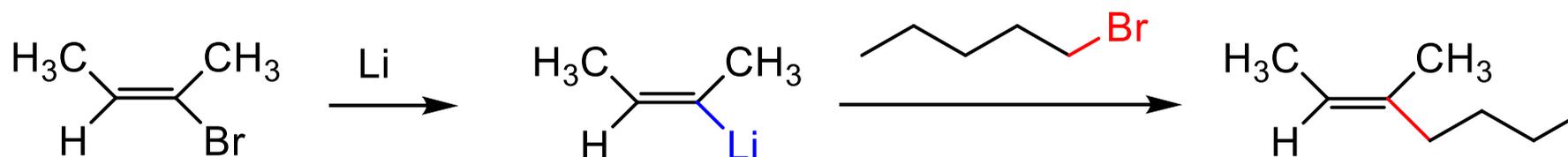
Los alquililitios sólo reaccionan bien con yoduros de alquilo



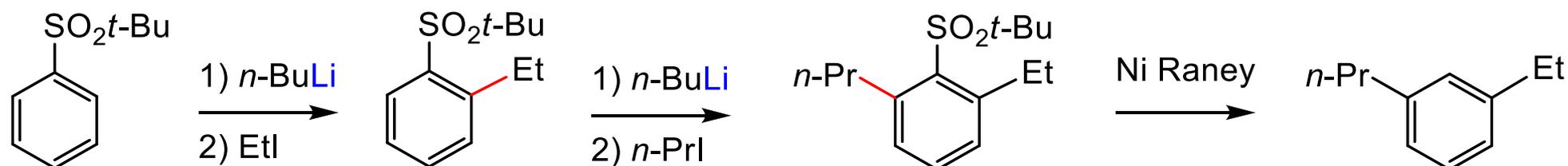
Las reacciones de 1,3, 1,4 y 1,5-diyoduros con *t*-BuLi conducen de forma eficiente a la formación de ciclos.



Los alquenilitios pueden ser alquilados con buenos rendimientos con yoduros y bromuros de alquilo



Igualmente los arillitios también dar lugar a reacciones de alquilación.



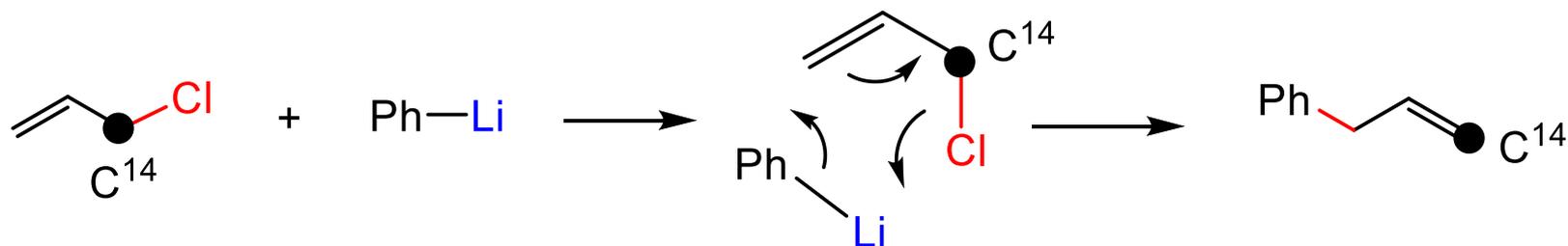
1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.3.2 Reactividad de Organolíticos

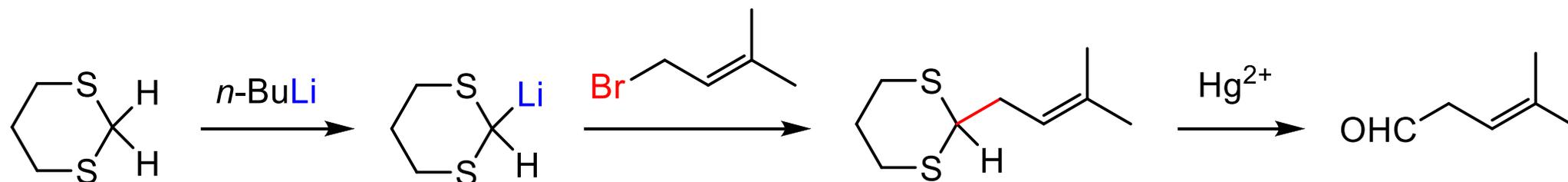
1.3.2.1 Reacciones con agentes alquilantes

a) Haluros de alquilo

La alquilación de haluros alílicos transcurre satisfactoriamente, a través de un mecanismo cíclico.

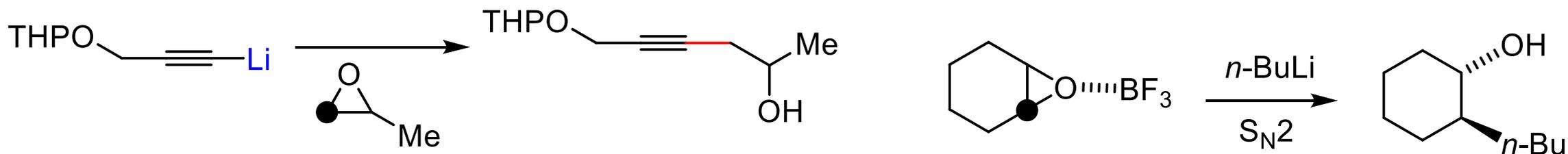


Los derivados litiados de 1,3-ditianos también dan reacciones de alquilación.



b) Epóxidos

Los organolíticos reaccionan con los epóxidos atacando siempre al carbono menos impedido. Las reacciones con epóxidos menos reactivos pueden catalizarse con ácidos de Lewis

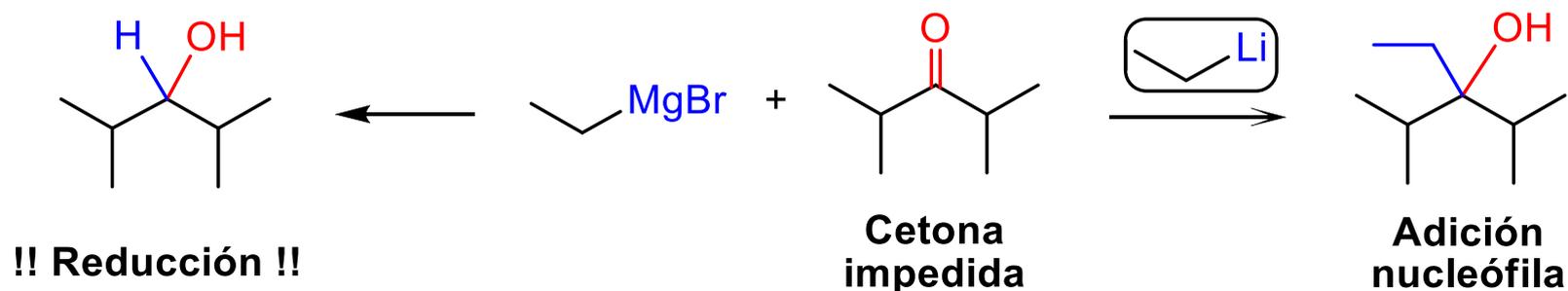


1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.3.2 Reactividad de Organolíticos

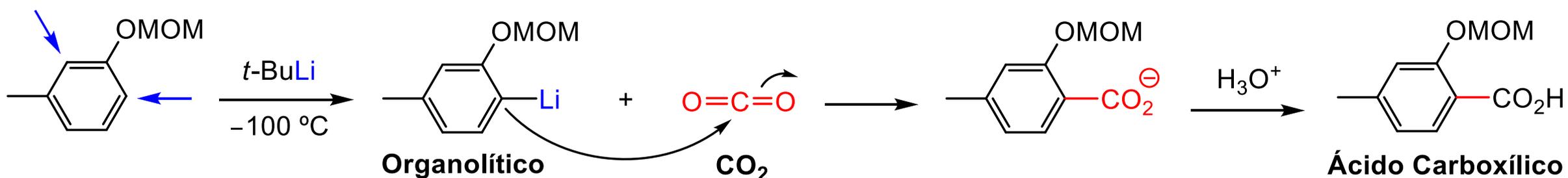
1.3.2.2 Reacciones con compuestos carbonílicos y derivados

La reactividad de los organolíticos frente a compuestos carbonílicos y derivados es similar a la comentada para organomagnésicos. Sin embargo, al ser mucho más reactivos permiten llevar a cabo adiciones nucleófilas sobre compuestos carbonílicos impedidos.



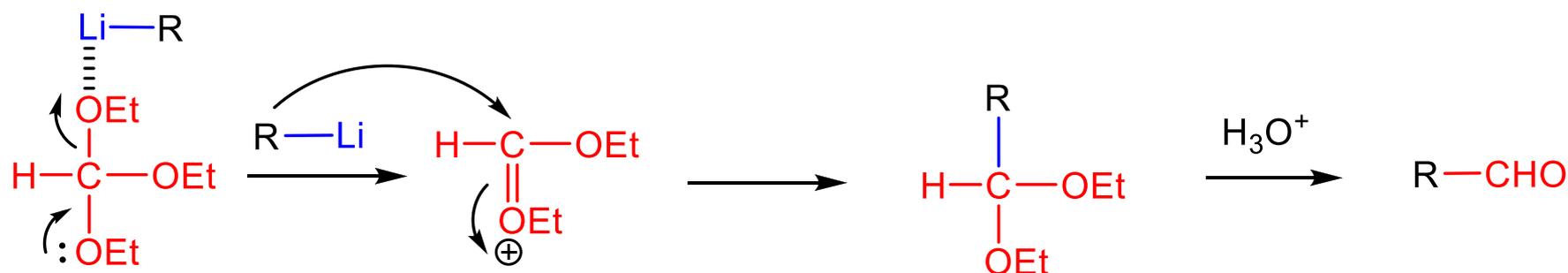
a) Reacción con Anhídrido Carbónico

La reacción entre un organolítico y CO_2 permite obtener **ácidos carboxílicos** de manera más eficiente que con magnesianos.



b) Reacción con Ortoformatos

La reacción entre un organolítico y un ortoformiato permite obtener **aldehídos**.



1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.3.2 Reactividad de Organolíticos

1.3.2.2 Reacciones con compuestos carbonílicos y derivados

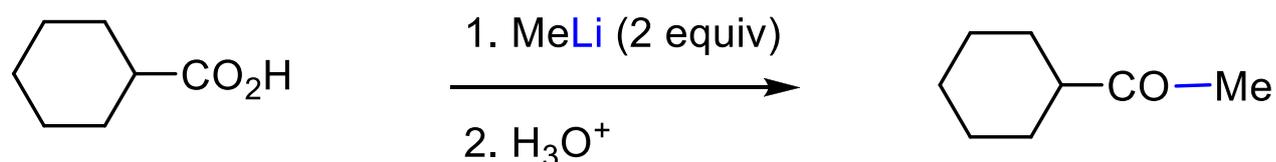
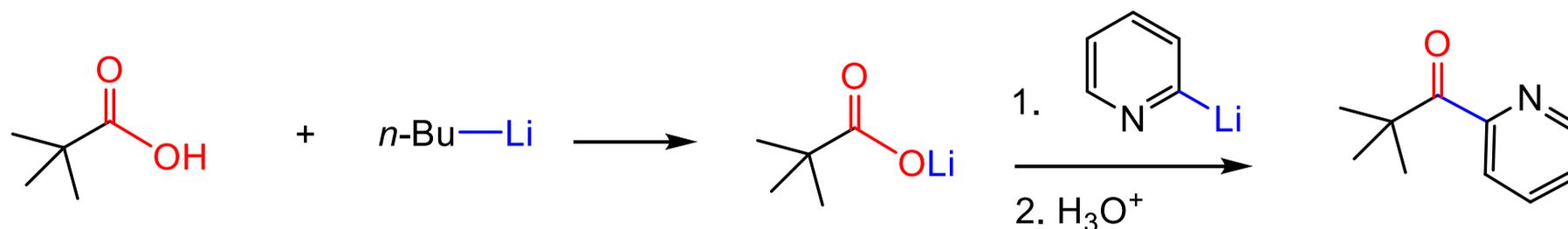
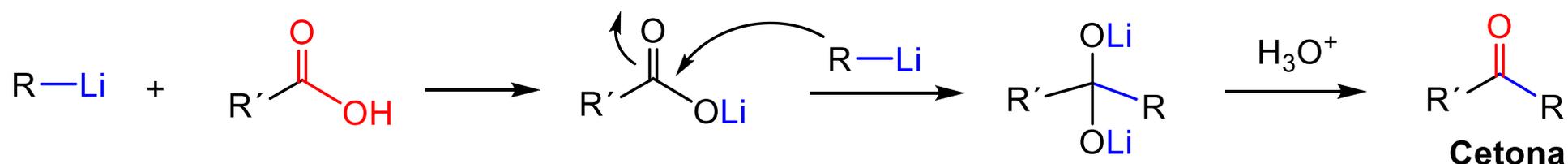
c) Cetonas α,β -insaturadas

La reacción entre un organolítico y una cetona α,β -insaturada suele dar lugar al producto de adición 1,2 y apenas se obtiene compuesto de adición 1,4.



d) Ácidos Carboxílicos

La reacción entre un organolítico y un ácido carboxílico permite obtener **cetonas**.



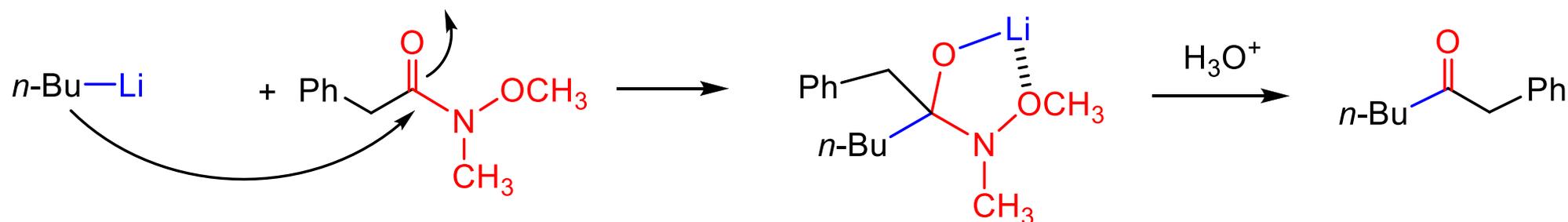
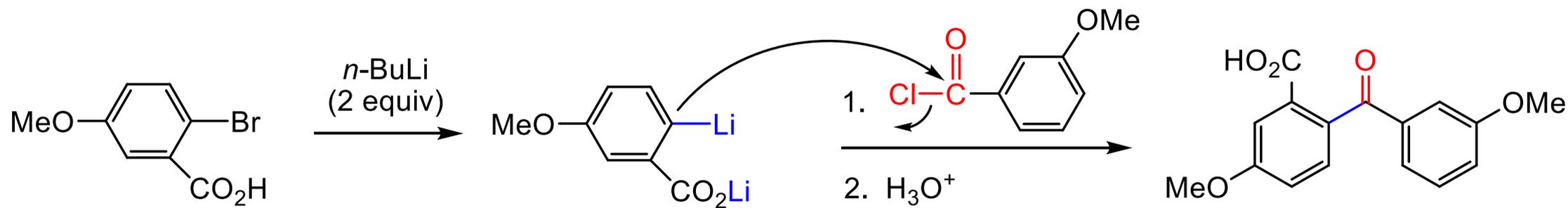
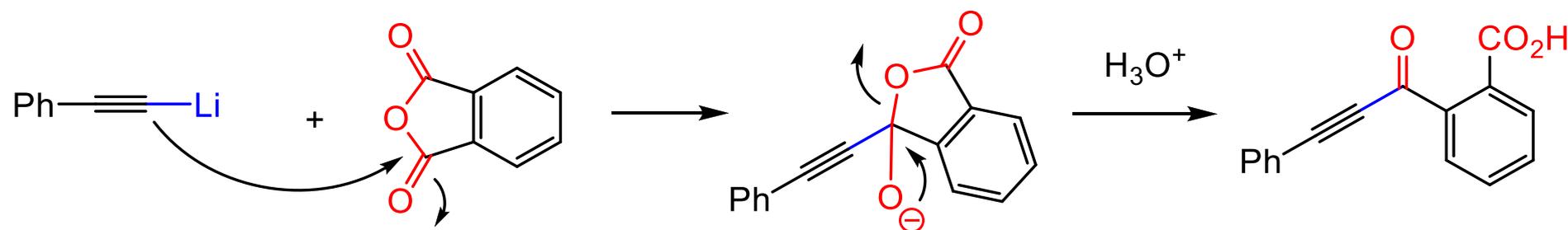
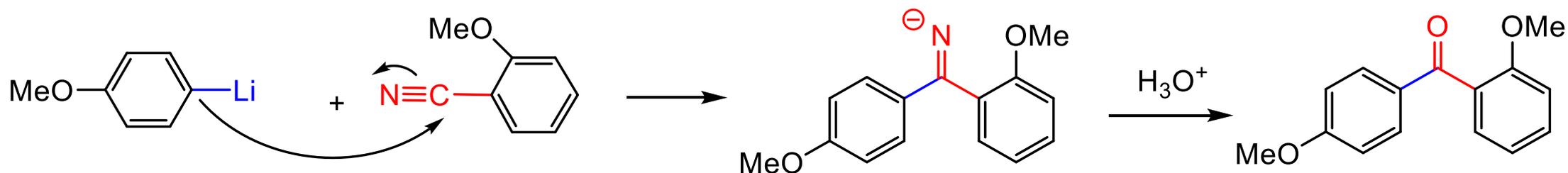
1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.3.2 Reactividad de Organolíticos

1.3.2.2 Reacciones con compuestos carbonílicos y derivados

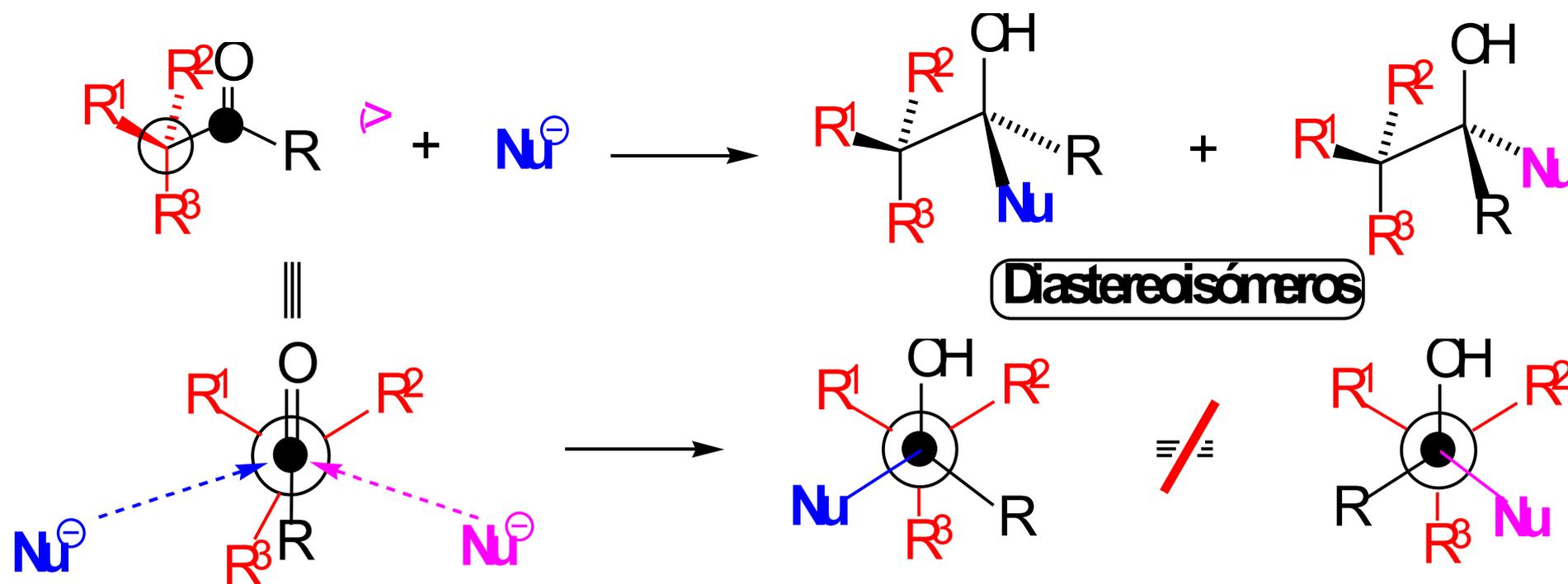
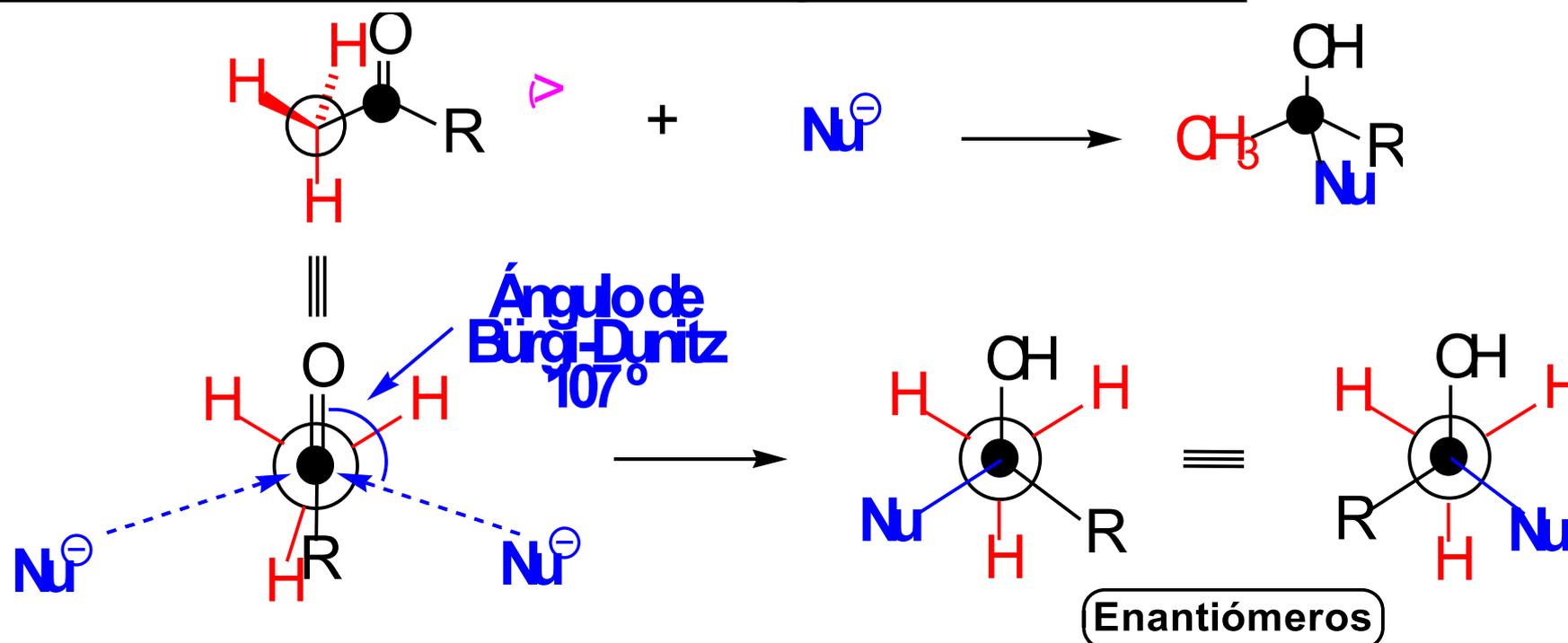
e) Nitrilos, anhídridos de ácido, cloruros de ácido, amidas de Weinreb

La reacción entre un organolítico y un nitrilo, anhídrido de ácido, cloruro de ácido o amida de Weinreb permite obtener **cetonas**.



1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.4. Estereoselectividad de la adición a grupos carbonilo



La estereoselectividad de la adición de nucleófilos sobre carbonilos con un centro estereogénico en posición α puede predecirse de acuerdo con una serie de modelos conformacionales en el estado de transición.

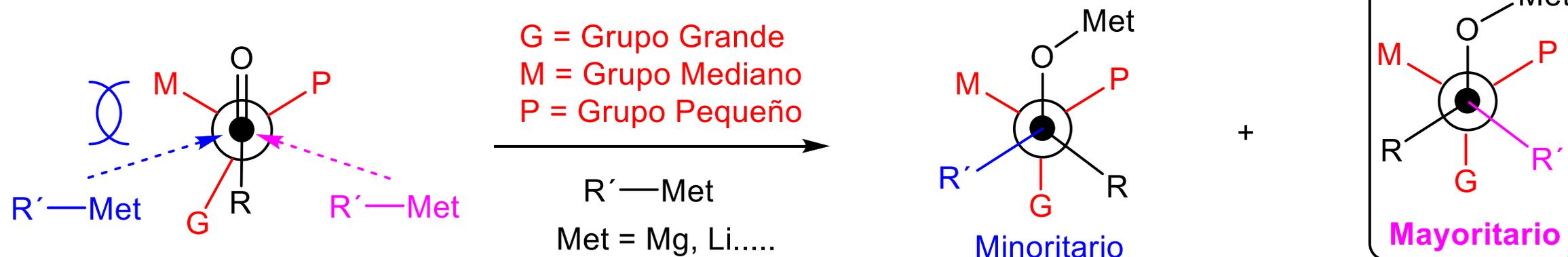
1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.4. Estereoselectividad de la adición a grupos carbonilo

1.4.1. Modelo de Cram

Este modelo fue propuesto por **D. J. Cram** en 1952 basándose en los resultados observados en diferentes reacciones de adición de compuestos organometálicos e hidruros sobre compuestos carbonílicos proquirales y puede enunciarse de la siguiente forma:

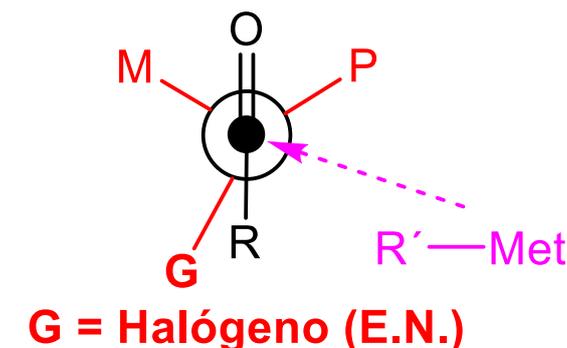
“El diastereoisómero predominante en este tipo de reacciones no catalizadas resulta de la aproximación del nucleófilo entrante por la **cara del doble enlace carbono-oxígeno menos impedida**, cuando la conformación rotacional a través del enlace carbono-carbono es tal que **dicho doble enlace C=O se encuentra flanqueado por los dos grupos menos voluminosos** unidos al centro quiral adyacente



El modelo de **Cram** es especialmente útil para compuestos carbonílicos en los que el centro quiral en posición α está sustituido por grupos alquilo, sin embargo presenta limitaciones al clasificar los grupos sólo atendiendo a efectos estéricos sin tener en cuenta ninguna clase de interacción dipolar con el nucleófilo.

Ante esto, y para explicar el caso de los compuestos α -halo carbonílicos, se propuso el **modelo dipolar** por parte de **Cornforth**, en el cual se asume que el grupo o átomo electronegativo (halógeno) ocupa la posición G, antiperiplanar al grupo carbonilo en la conformación reactiva.

Modelo dipolar (Cornforth)



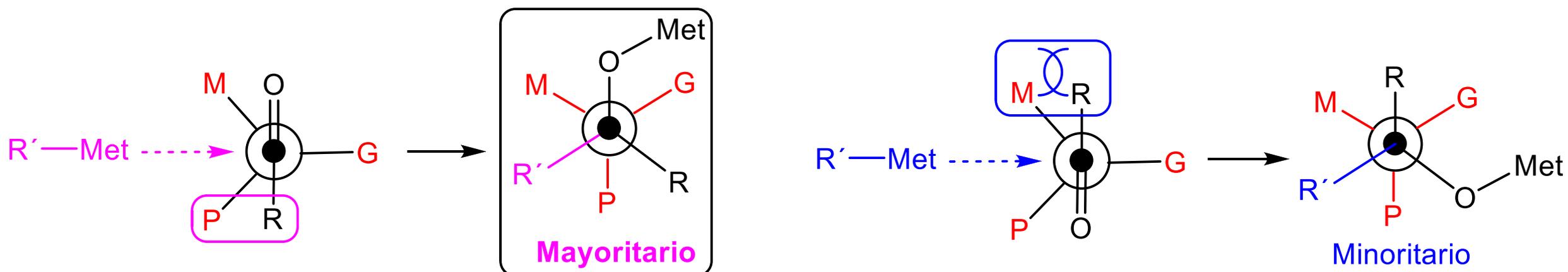
1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.4. Estereoselectividad de la adición a grupos carbonilo

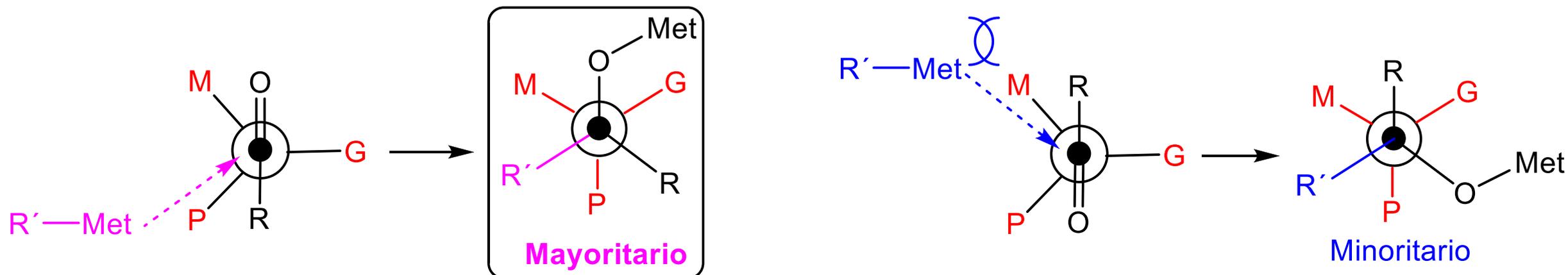
1.4.2. Modelo de Felkin y Felkin-Ahn

Como el modelo de **Cram** conduce a **conformaciones eclipsadas** durante el curso de la adición nucleófila, **Felkin** propuso un nuevo modelo que **no implica conformaciones eclipsadas** y también explica los resultados.

En el **modelo de Felkin** se consideran dos geometrías alternas y se postula que la adición del nucleófilo tiene lugar de forma antiperiplanar al sustituyente grande (G) que se considera el de mayor efecto repulsivo, ya sea de origen estérico o dipolar. La formación mayoritaria de un diastereoisómero se explica en base a las interacciones entre el grupo R unido al carbonilo y los grupos pequeño (P) y mediano (M).



La **modificación de Ahn** supone que el ataque del nucleófilo se produce siguiendo la trayectoria de Bürgi-Dunitz, manteniendo un ángulo de 109° con respecto al doble enlace $C=O$. Este **modelo de Felkin-Ahn** explica la formación preferencial de un diastereoisómero en base a las interacciones entre el nucleófilo entrante y los grupos pequeño (P) y mediano (M).



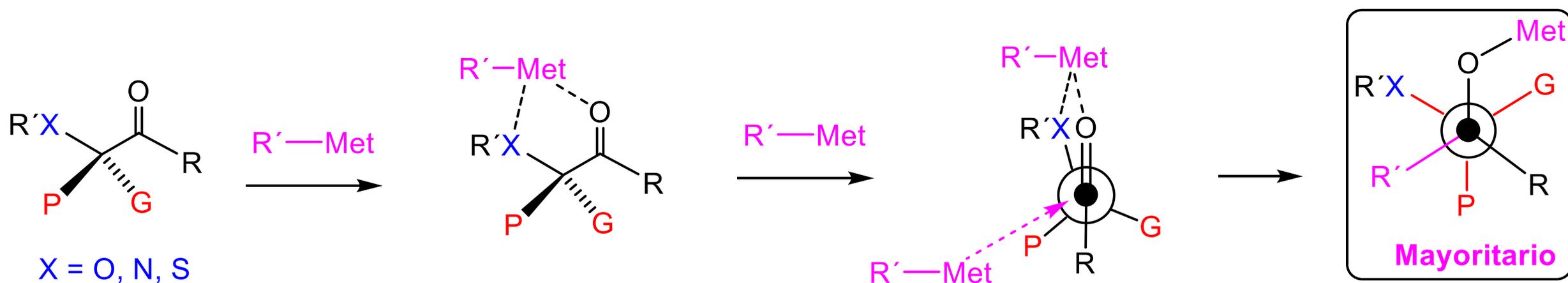
1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.4. Estereoselectividad de la adición a grupos carbonilo

1.4.3. Modelo de Cram del quelato

Todo lo visto hasta ahora son modificaciones sobre el modelo acíclico propuesto por **Cram**. Sin embargo, en su publicación original, **Cram** propuso otro modelo, válido hasta el momento, para explicar la marcada estereoselectividad observada en reacciones de adición a compuestos α -alcoxi, α -hidroxi y α -aminocarbonílicos quirales que se conoce como el **modelo de Cram del quelato**.

En este modelo se propone que antes de la entrada del nucleófilo se forma un quelato entre el metal del reactivo, el oxígeno carbonílico y el correspondiente **heteroátomo X (O, N, S)** en posición α , produciéndose el ataque por la cara menos impedida, es decir, por donde se encuentra el grupo pequeño (P).



La inducción obtenida aplicando el **modelo de Cram del quelato** es la **opuesta** a la que da lugar el modelo de **Felkin-Ahn**, debido a que en el primero el **grupo X (O, N, S)** se sitúa como **grupo mediano (M)** en una **disposición sinperiplanar** con respecto al grupo carbonilo posibilitando la formación del quelato cíclico, mientras que en el segundo este tipo de **grupos polares**, considerados como de mayor efecto repulsivo, se sitúan como **grupo G en disposición antiperiplanar** al grupo carbonilo.

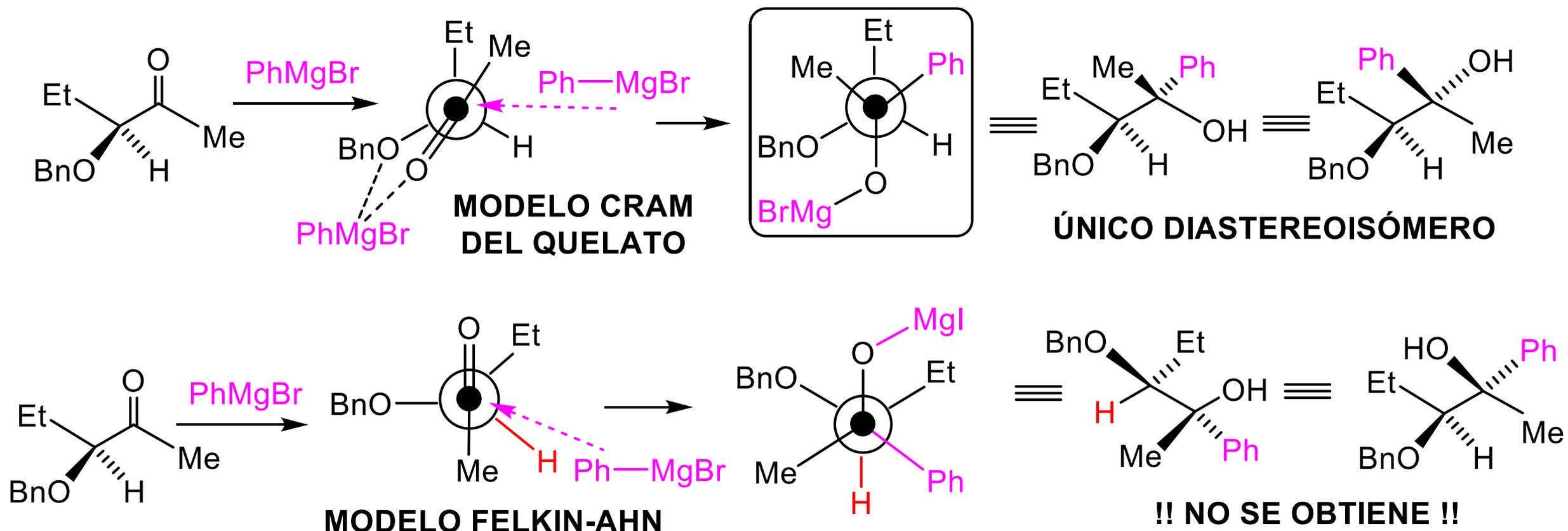
1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

1.4. Estereoselectividad de la adición a grupos carbonilo

¿ Qué modelo se debe elegir para explicar la estereoselectividad en este tipo de reacciones ?.

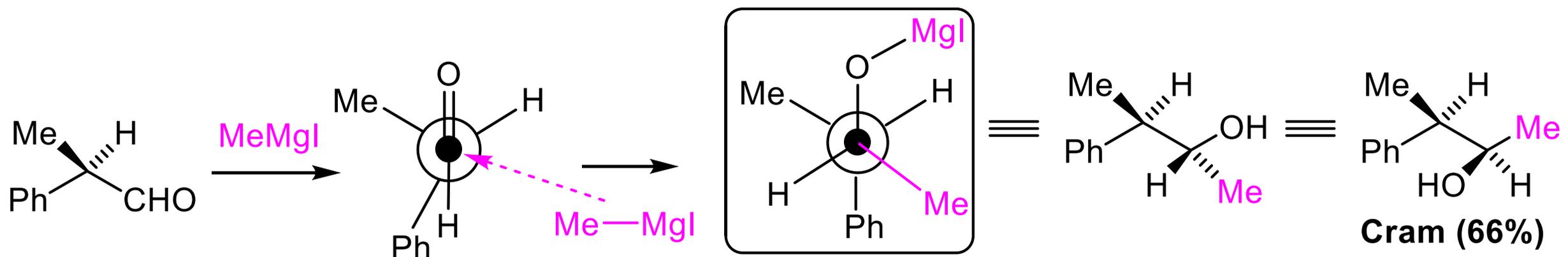
1.- Tanto el **modelo de Cram** como el **modelo de Felkin-Ahn** sirven para predecir las estereoselectividades observadas en las reacciones de adición sobre compuestos carbonílicos con **sustituyentes alquílicos o halógenos** en posición α .

2.- Las estereoselectividades observadas en reacciones sobre carbonilos que contengan en posición α **sustituyentes con heteroátomos (O, N, S)** que permitan una buena quelación con el reactivo metálico sólo pueden predecirse utilizando el **modelo de Cram del quelato** (NO sirve el modelo de Felkin-Ahn).

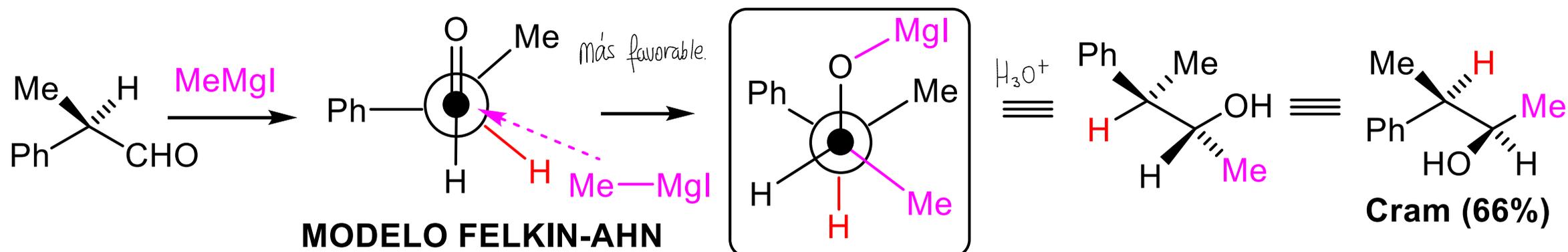
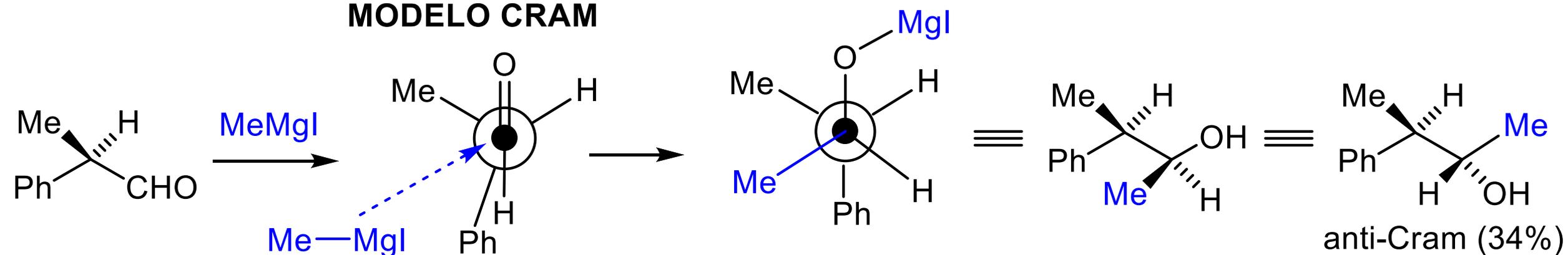


1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS NUCLEÓFILOS

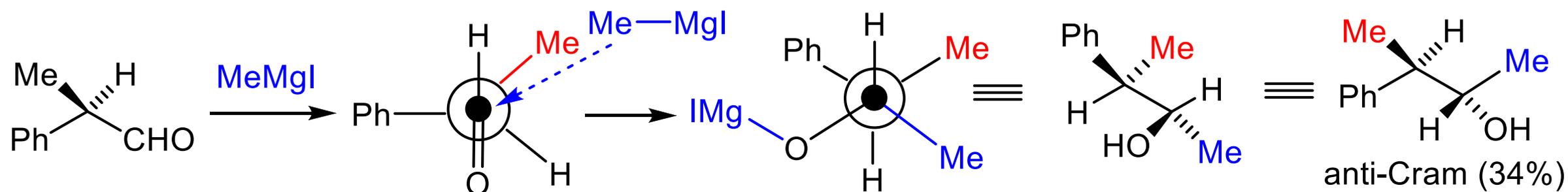
1.4. Estereoselectividad de la adición a grupos carbonilo



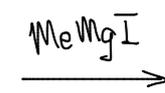
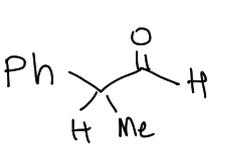
MODELO CRAM



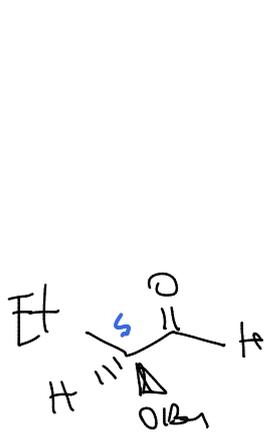
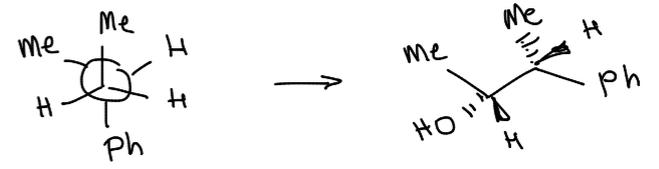
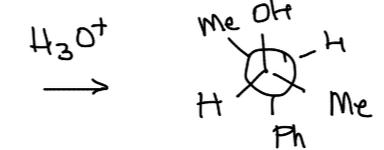
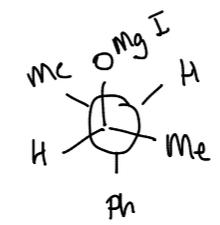
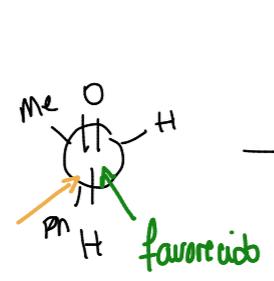
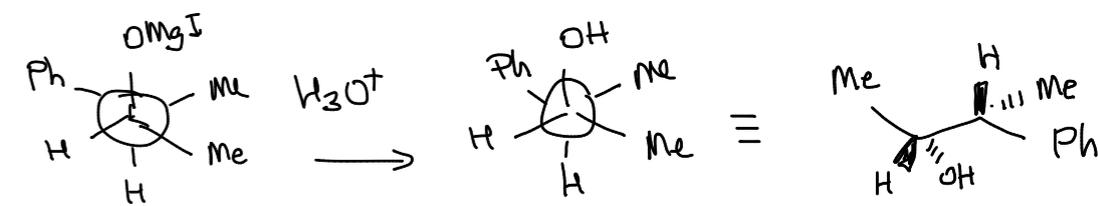
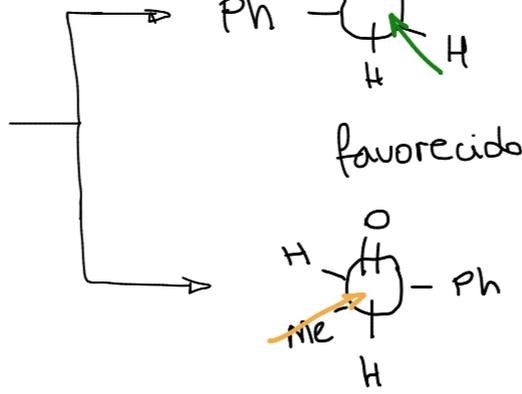
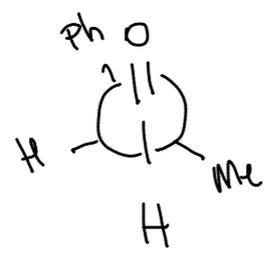
MODELO FELKIN-AHN



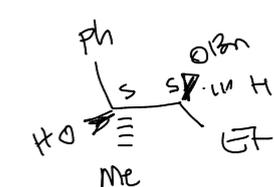
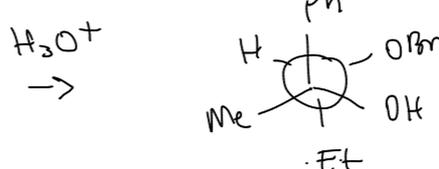
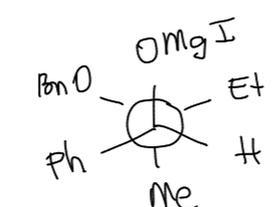
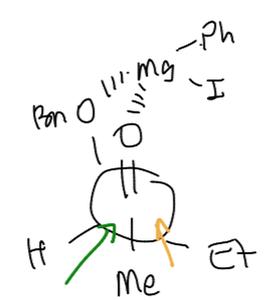
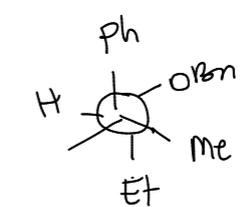
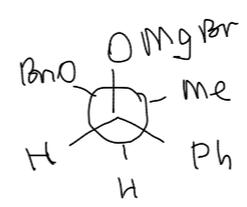
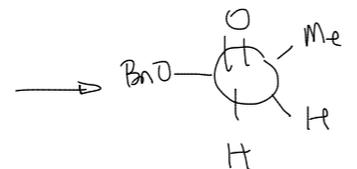
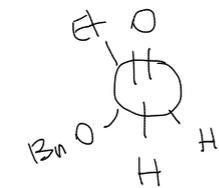
Modo correcto
 ↳ FA

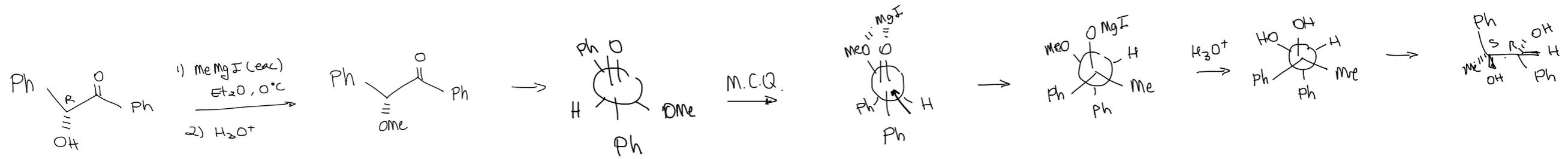
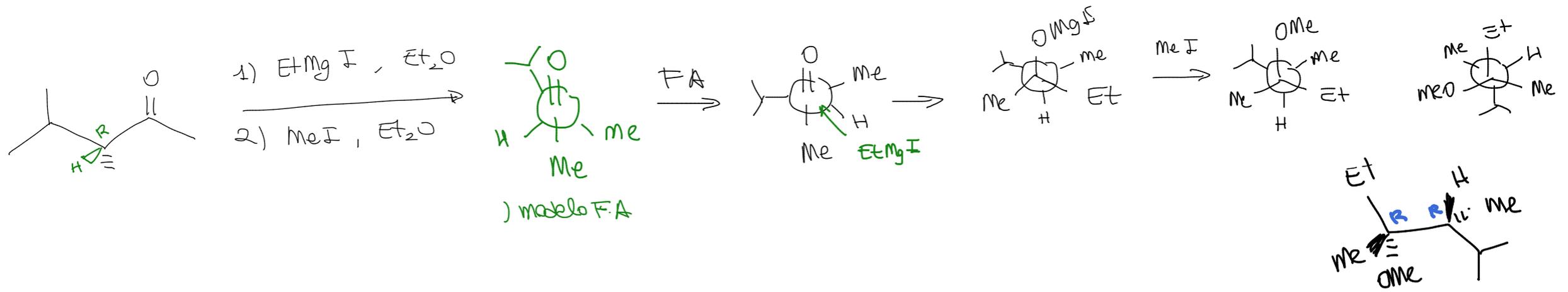


F-A
 CRAM



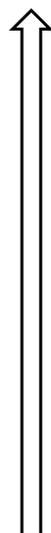
FA
 CRAM - QUELATO





1.5.1 Organometálicos de zinc. Consideraciones generales

Reactividad



Enlace	Participación iónica
C-K	51 %
C-Na	47 %
C-Li	43 %
C-Mg	35 %
C-Zn	18 %
C-Cd	15 %

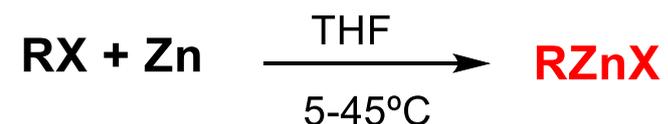
} ácidos de Lewis
y /o
agentes quelantes

C-Li C-Mg	<p>Mayor reactividad que C-Zn debido al mayor carácter iónico del enlace C-Metal</p>
C-Zn	<p>Mayor selectividad y versatilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nucleófilos bandos - Excelente compatibilidad con una gran variedad de grupos funcionales (GF) - Versatilidad en Síntesis Orgánica
Zincatos C-Zn-Li C-Zn-Mg C-Zn-Cu	<p>Compuestos bimetálicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reactividad típica de C-Li y C-Mg - Selectividad típica de C-Zn

1.5.2 Organometálicos de zinc. Métodos generales de síntesis

I. $RZnX$

- Inserción de Zn en haluros de alquilo



X = I, Br

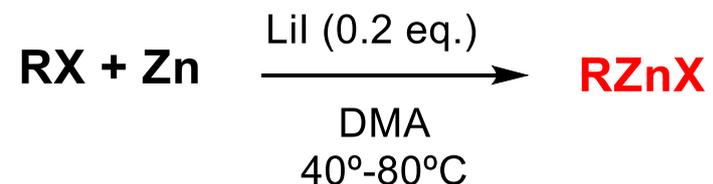
R = alquilo 1° y 2°, arilo, bencilo y alilo

Un GF en α y β , respecto al halógeno, facilita la inserción del Zn

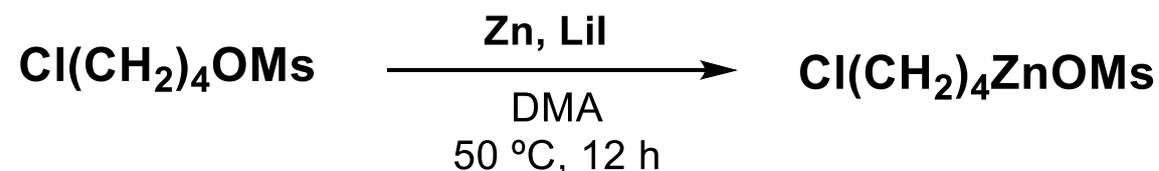


FG = RCO_2R , $RCONH$, RNH , NH_2 , RSO , RSO_2 , X, CN, etc

El uso de disolventes polares como DMA (dimetilacetamida), en presencia de cantidades catalíticas de LiI y/o LiBr, permite utilizar un mayor trango de sustratos



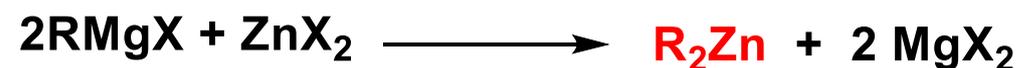
X = Cl, Br, OMs, OTs, $OP(O)(OR)_2$



1.5.2 Organometálicos de zinc. Métodos generales de síntesis

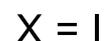
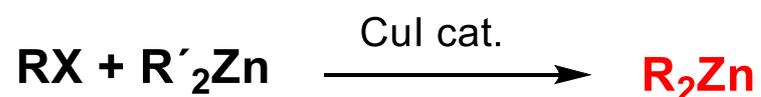
II. R_2Zn

a) A partir de magnesianos

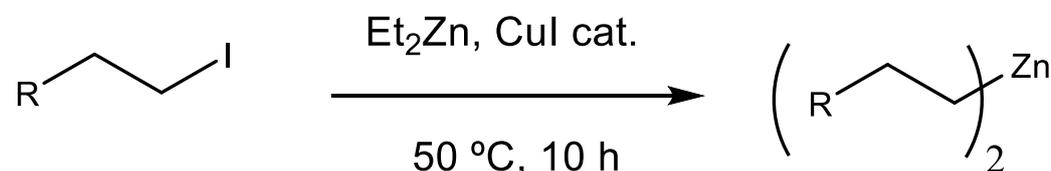


Se suelen separar las sales de magnesio por destilación del dialquilzinc

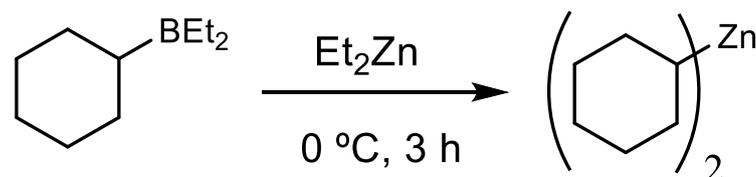
b) A partir de haluros de alquilo



Reactivos comerciales: Me_2Zn y Et_2Zn



c) A partir de organoboranos por transmetalación



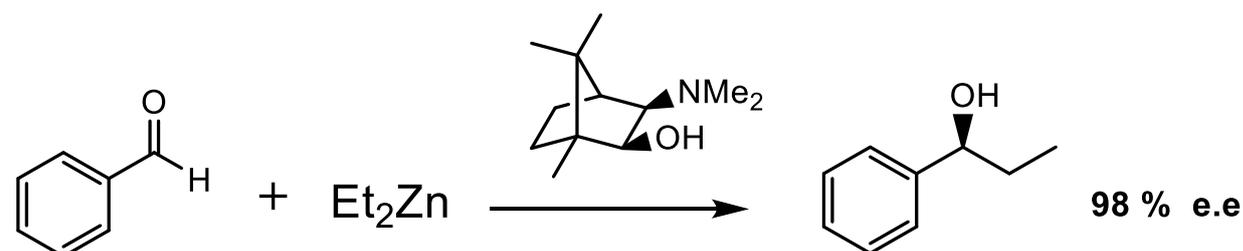
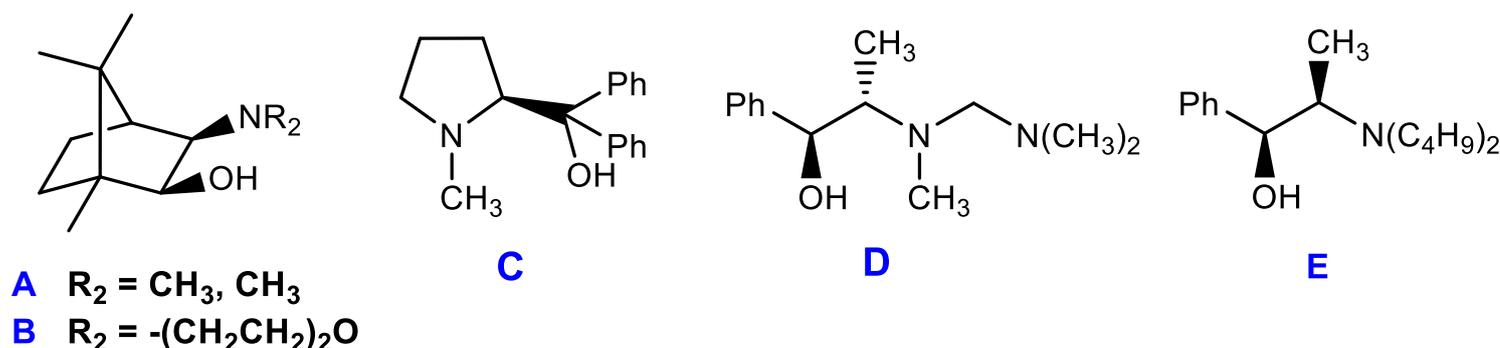
1.5.3 Organometálicos de zinc. Reactividad

A. Grupo carbonilo

Reaccionan **lentamente** con aldehidos y cetonas. La utilización de **ácidos de Lewis** y **agentes quelantes aceleran** la reacción.

La utilización de agentes quelantes ha permitido desarrollar la versión **enantioselectiva** de la reacción mediante la utilización de ligandos quirales.

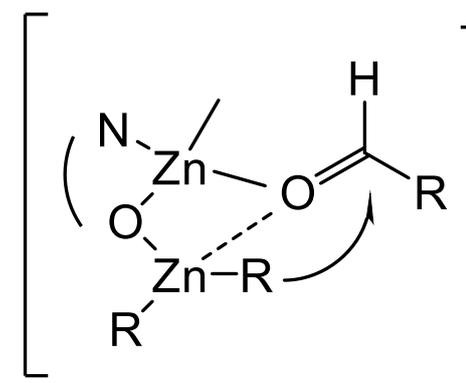
Los principales ligandos quirales utilizados son:



Los ligandos quirales presentan un átomo de **Nitrógeno** y otro de **Oxígeno**

En el **estado de transición** se involucran dos átomos de **Zn**:

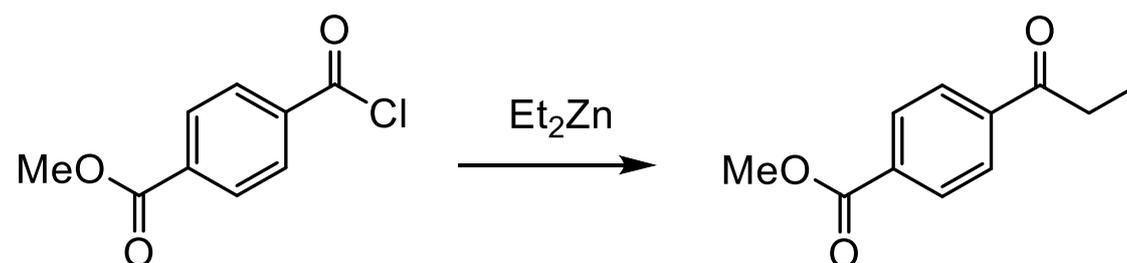
- uno hace as veces de ácido de Lewis, por coordinación con el oxígeno del grupo carbonilo y
- el otro actúa como fuente de nucleófilo



1.5.3 Organometálicos de zinc. Reactividad

B. Derivados de ácidos carboxílico

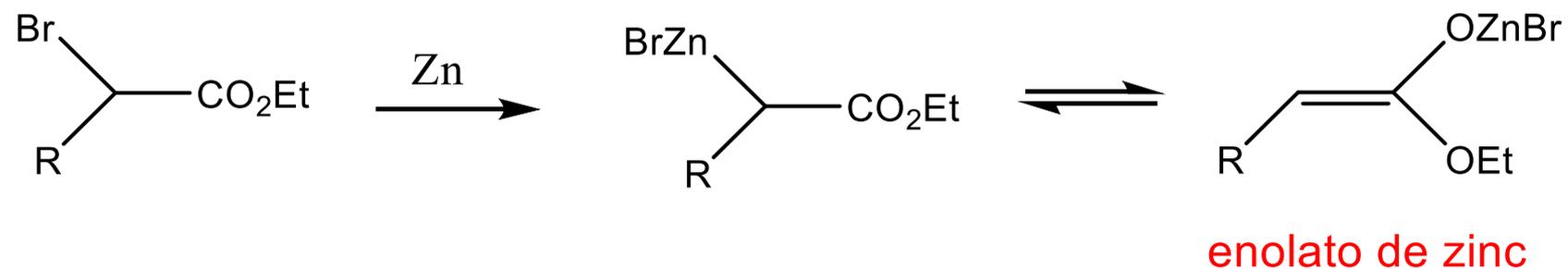
No reaccionan con ésteres, pero sí con cloruros de ácido para dar cetonas



C. Reacción de REFORMATZKY

Preparación de β -hidroxiésteres a partir de **enolatos de zinc**

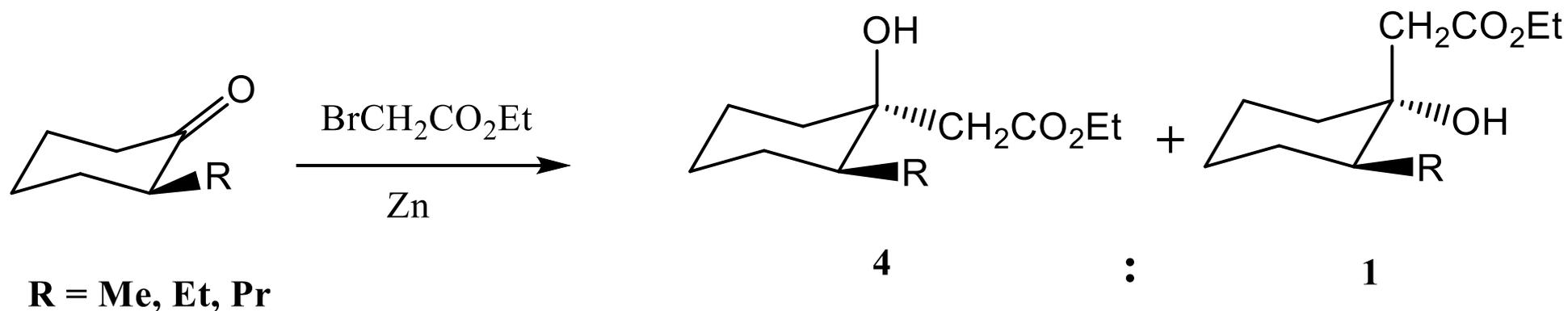
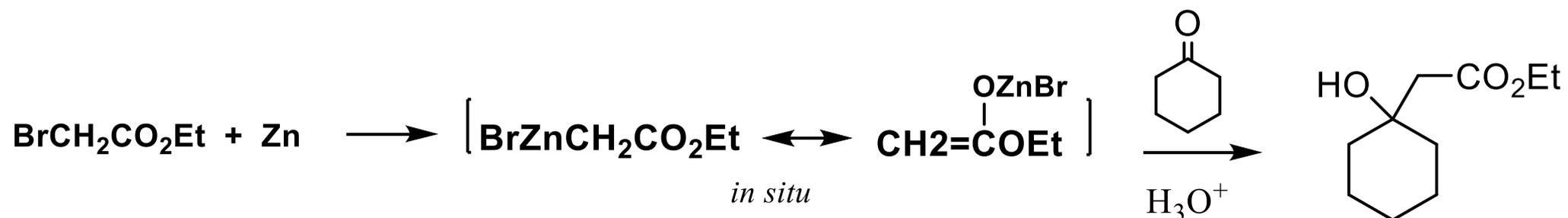
Formación de **enolatos de zinc** por inserción de Zn en un α -haloéster:
propuesta de **Hell-Volhard-Zelinsky**



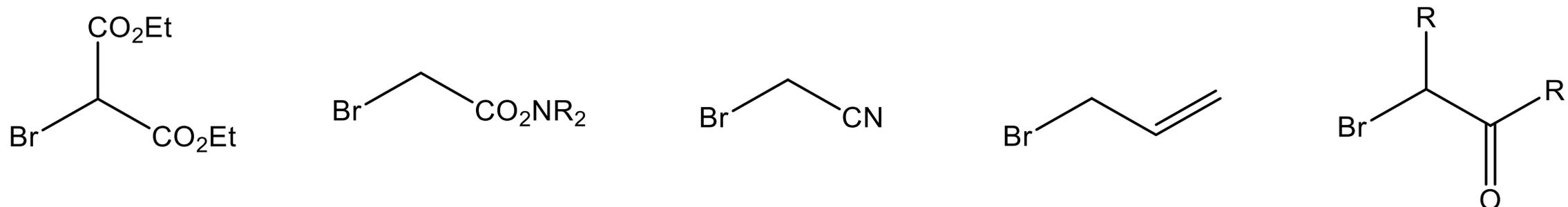
1.5.3 Organometálicos de zinc. Reactividad

Reacción de REFORMATZKY

Los **enolatos de zinc** reaccionan con compuestos **carbonílicos**, pero no con ésteres



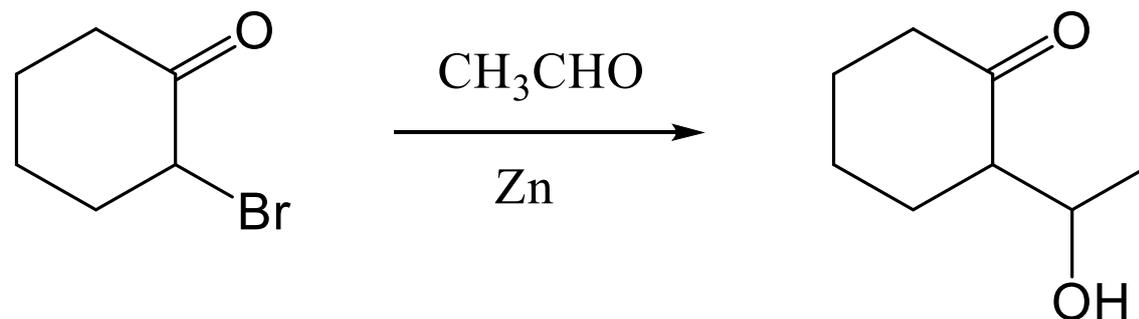
También pueden utilizarse otros sustratos halogenados:



1.5.3 Organometálicos de zinc. Reactividad

Reacción de REFORMATZKY

Los enolatos de zinc procedentes de α -halocetonas, pueden utilizarse en la **condensación aldólica mixta**.



C. Reacción de BLAISE

Los enolatos de zinc procedentes de α -haloésteres pueden reaccionar con **nitrilos** para dar **β -cetoésteres**.



1.5.4 Organometálicos de zinc. Compuestos bimetálicos

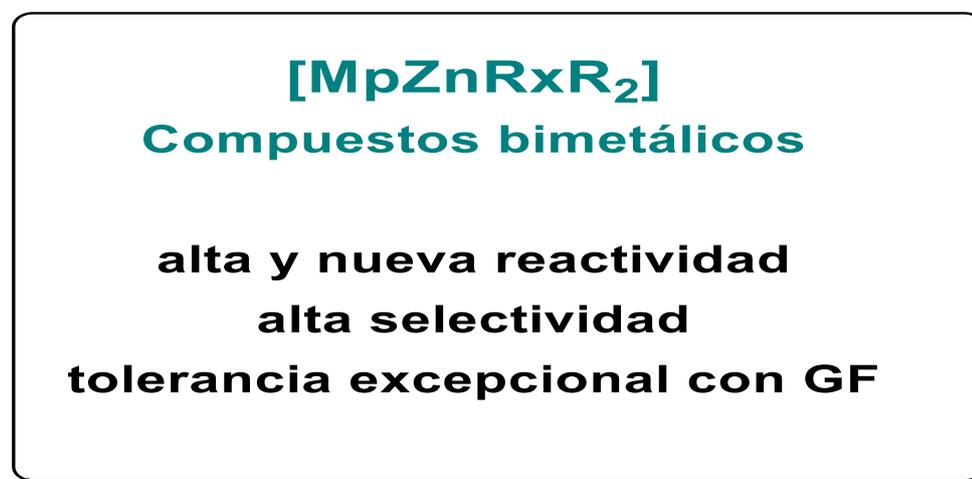


+



Química Convencional

complejación



Nueva Química Sinérgica