



ACTIVACIÓN CATALÍTICA DEL ENLACE C_{SP^3} -H BENCÍLICO POR COMPLEJOS CATIONICOS DE Au(I). LA INESPERADA REACCIÓN DE GLASSER-HAY

CATALYTIC ACTIVATION OF THE BENZYLIC C_{SP^3} -H BOND BY CATIONIC Au(I) COMPLEX. THE UNEXPECTED GLASSER-HAY REACTION

Claudia Barrón López,^a Eduardo Peña Cabrera,^a Miguel A. Vázquez Guevara,^a Juan M. Juárez Ruiz^a y César R. Solorio Alvarado^{*a}

e-mail: csolorio@ugto.mx

^a *Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato. División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química. Norial Alta S/N, 36050 Guanajuato, Guanajuato.*

RESUMEN

Los 1,3-diinos son sustratos sumamente importantes pues se utilizan como materiales de partida en un sinnúmero de reacciones. Su relevancia se hace presente en al menos cuatro metodologías para su síntesis. Entre las que mencionamos los acoplamientos de Glaser, acoplamiento de Hay, el acoplamiento de Eglinton o la reacción de Cadiot-Chodkiewicz. De manera preliminar nuestro grupo de investigación ha encontrado que la formación de este enlace carbono-carbono es catalizada por reactivos de Au(I), lo cual establece una transformación sin precedente en la síntesis orgánica. Mecanísticamente la oxidación de Au(I) a Au(III) está involucrada. El presente trabajo describe este proceso utilizando sólo el oxígeno atmosférico.

PALABRAS CLAVE: Acoplamiento de Glasser-Hay, Activación C-H por A(I).

ABSTRACT

1,3-diynes are very important building blocks since they are used as starting materials in a lot of organic transformations. Its relevance is present in at least four synthetic methodologies. Among we can mention the Glasser, Hay, Eglinton and Cadiot-Chodkiewicz coupling reactions. Our group has preliminarily found that the formation of such bond is catalyzed by Au(I), which establishes an unprecedented transformation in organic synthesis. Mechanistically the oxidation from Au(I) to A(III) is involved. The present work describes this process using only the atmospheric oxygen.

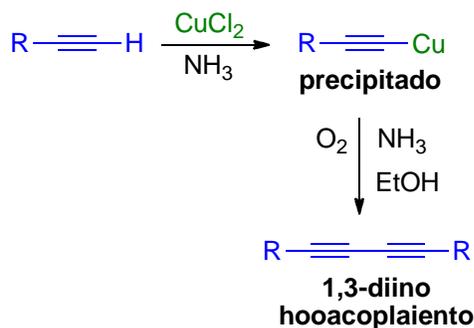
KEY WORDS: Glasser-Hay coupling, C-H activation by A(I).



INTRODUCCIÓN

Reacción de Glaser

La preparación de dienos y polienos conjugados simétricos (lineales o cíclicos) por el homoacoplamiento oxidativo de alquinos terminales en presencia de sales de cobre, se conoce como el acoplamiento Glaser. Esta reacción fue descrita por primera vez por el profesor Carl Andreas Glaser en 1869 (Esquema 1).¹



Esquema 1. Reacción de Glaser.

Existen numerosas versiones del procedimiento original desarrollado por Glaser, y éstas se diferencian principalmente por el tipo y la cantidad de oxidantes utilizados. Además del oxígeno, aire, CuCl_2 y $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ son los más utilizados como agentes oxidantes. Las características generales del acoplamiento Glaser son:

- 1) Funciona bien para alquinos terminales ácidos, pero el rendimiento tiende a disminuir cuando el alquino es menos ácido (por ejemplo, alquilo o con silicio sustituido en alquinos terminales).
- 2) Se aumenta a menudo la velocidad de reacción cuando una pequeña cantidad de DBU, que muy probablemente sirve como una base fuerte para desprotonar el alquino, se añade a la mezcla de reacción.
- 3) Las condiciones de reacción toleran una amplia gama de grupos funcionales ya que la oxidación se restringe sobre todo al triple enlace.

4) Si los reactivos o el producto es sensible al oxígeno, las reacciones secundarias pueden minimizarse ya sea llevando a cabo la reacción durante períodos más cortos de tiempo o la aplicación de una atmósfera inerte y el uso de grandes cantidades de sal de $\text{Cu}(\text{II})$.

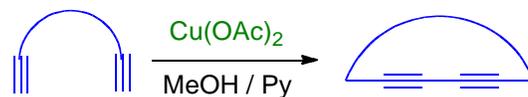
5) El rendimiento del acoplamiento de alquinos heterocíclicos depende en gran medida del disolvente utilizado. Se encontró que el DME era el mejor.

6) Para las reacciones de oligomerización, *o*-diclorobenceno es el mejor disolvente.

7) Además de utilizar disolventes comunes, modificaciones recientes emplean CO_2 y líquidos iónicos para los acoplamientos.

Acoplamiento de Eglinton

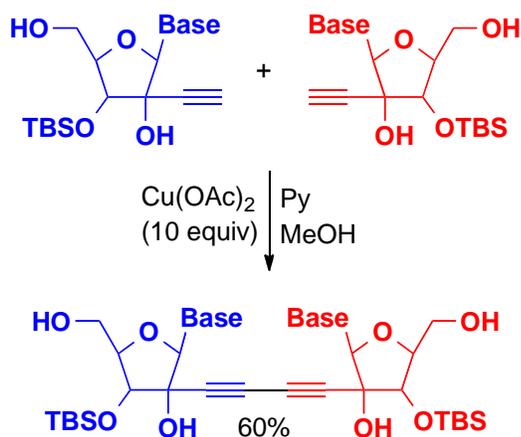
El procedimiento de Glaser se lleva a cabo en un sistema heterogéneo y suele ser lento. Sin embargo en 1963 G. Eglinton y A. R. Galbraith efectuaron una modificación al procedimiento de Glaser. Mostraron que el uso de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en solución de piridina metanólica, hacía el proceso más rápido y homogéneo.² Este método se aplicó con éxito a la síntesis de dienos macrocíclicos (Ecuación 1).



Ecuación 1. Homoacoplamiento de Eglinton.

Aplicación

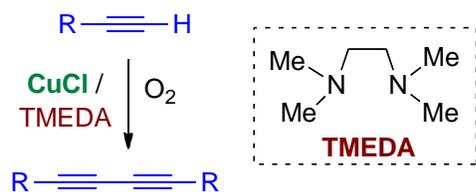
Fueron preparados dímeros de nucleósidos unidos por el grupo butadiino por el procedimiento de Eglinton a través de la dimerización de 3' -C- etinil nucleósidos (Esquema 2).



Esquema 2. Aplicación del homoacoplamiento de Eglinton.

Reacción de Hay

En 1962 Allan S. Hay utilizó aminas terciarias tales como piridina o el ligando bidentado TMEDA como agentes complejantes para solubilizar la sal de CuI. Encontró que se pueden acoplar acetilenos en cuestión de minutos. A temperatura ambiente con oxígeno o aire y una cantidad catalítica de una sal de Cu(I) acomplejada con una amina en un disolvente orgánico la reacción procede con excelentes rendimientos. La piridina puede servir como ligando y disolvente. Los carboxilatos de Cu(II) son las únicas sales que son catalizadores para la reacción pero su actividad catalítica es inferior a las sales de Cu(I).³⁻⁵

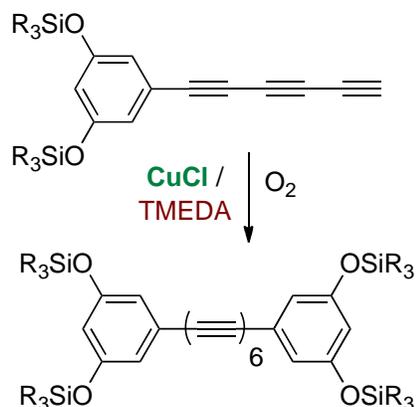


Esquema 3. Reacción de Hay

Aplicación

Esta reacción provee ciertas ventajas sintéticas. La más importante por mencionar es que el proceso se lleva a cabo en fase homogénea gracias al acomplejamiento del

Cu(I) por la TMEDA. Un ejemplo representativo de este homoacoplamiento se ilustra a continuación

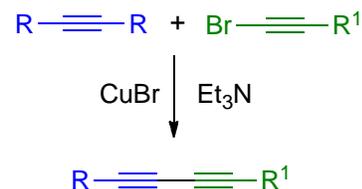


Esquema 4. Síntesis de bisarilhexinos via reacción de Hay.

Acoplamiento de Cadiot-Chodkiewicz

El acoplamiento Cadiot-Chodkiewicz es una reacción entre un alquino terminal y un haloalquino catalizada por una sal de cobre (I). El bromuro de cobre (I) es el catalizador más común en esta reacción y una amina como base.⁶

El mecanismo de reacción implica la coordinación del cobre al triple enlace, la remoción del protón acetilénico seguido por la formación del acetiluro cobre (I). Un ciclo de adición oxidativa y eliminación reductora en el centro de cobre después crea un nuevo enlace carbono-carbono (Esquema 5).

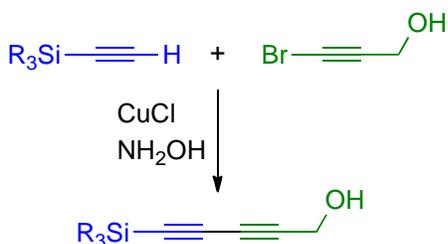


Esquema 5. Acoplamiento de Cadiot-Chodkiewicz



Aplicación

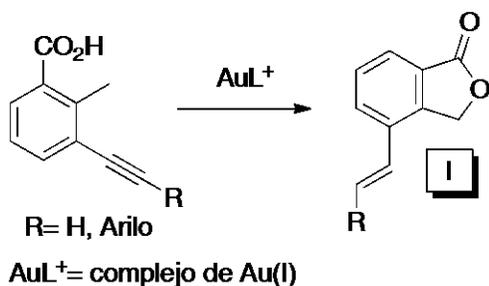
Se sometieron diferentes acetilenos a esta reacción de dimerización con diversos bromoalquinos. En estas condiciones se han preparado con buenos rendimientos varios diinos asimétricos con excelente utilidad sintética (Esquema 6).



Esquema 6. Acoplamiento de Cadiot-Chodkiewicz.

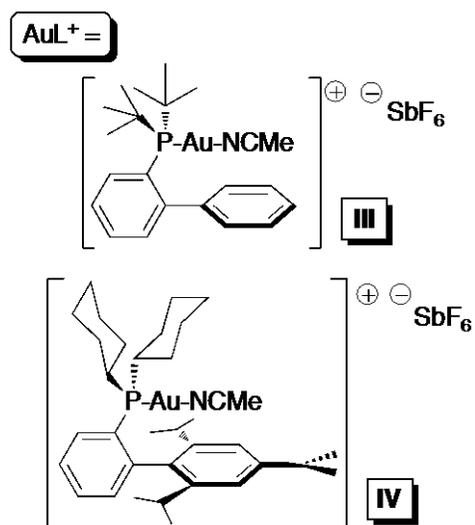
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Recientemente nuestro grupo de investigación inició el desarrollo de una metodología para sintetizar lactonas viniladas vía activación del enlace C_{sp^3} -H bencílico. Para ello, se ha utilizado la catálisis con complejos catiónicos de Au(I). Tal proyecto se encuentra en desarrollo (Esquema 7).



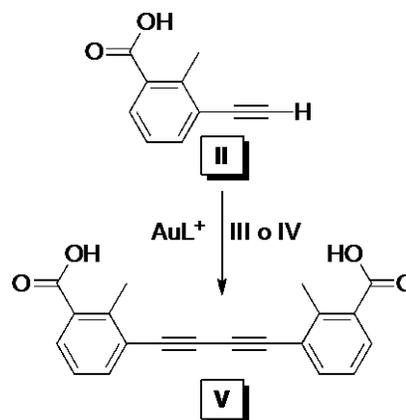
Esquema 7. Síntesis de lactonas viniladas vía activación C-H por Au(I).

A continuación se ilustran los complejos catiónicos de Au(I) (III y IV) que son utilizados en esta investigación (Esquema 8).



Esquema 8. Complejos catiónicos de Au(I) usados en el presente trabajo

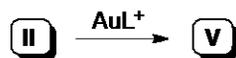
Durante el proceso de investigación se sintetizaron el ácido benzoico II que fue tratado con los complejos catiónicos III y IV en reacciones por separado. Se encontró la sorpresa de que la síntesis de lactonas del tipo I no tuvo lugar, sin embargo el compuesto que de manera inesperada fue encontrado es el dímero V del material de partida. Esto es el resultado de un homoacoplamiento oxidativo de alquinos terminales (C_{sp} - C_{sp}) no antes descrito utilizando complejos catiónicos de Au(I) como especie catalítica. La reacción general se describe a continuación (Esquema 9)



Esquema 9. Dimerización de alquinos terminales catalizada por Au(I).



El resultado antes mostrado es un proceso que involucra un cambio en el estado de oxidación, pasando de Au(I) a Au(III) con la concomitante regeneración del catalizador. Los procesos de oxidación de Au(I) a Au(III) son energéticamente costosos por lo que de manera general suelen utilizarse oxidantes fuertes como reactivos hipervalentes de I(III)⁷ (PIDA, PIFA, PhICl₂). En este estudio, ninguno de estos reactivos fue utilizado, únicamente el oxígeno molecular atmosférico como oxidante externo. Adicionalmente y tal como está descrito, se pensó que el compuesto obtenido podría estarse formando mediante un acoplamiento cruzado catalizado por *cantidades traza* de paladio adheridas a los agitadores magnéticos.⁸ Para descartar esta posibilidad se efectuó la reacción en ausencia de agitador magnético, utilizando matraces nuevos y espátulas perfectamente limpias. Los resultados fueron totalmente reproducibles y la obtención de **V** tuvo lugar, descartando con ello la posibilidad de un acoplamiento cruzado. Una vez con la certeza de que se había obtenido el producto de homoacoplamiento exclusivamente bajo la catálisis por oro, se decidió efectuar una optimización. Con ello se encontraron las condiciones que condujeran al consumo total del material de partida (Tabla 1).



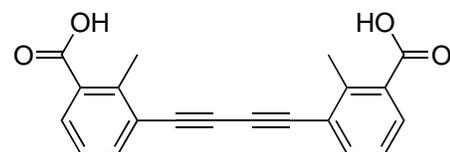
Ejem	AuL ⁺	(mol %)	T (°C)	t (h)	DIS	%V
1	IV	5	25	12	DCM	R.I.
2	III	5	25	12	DCE	R.I.
3	IV	5	50	24	DCE	R.I.
4	IV	10	50	24	DCE	R.I.
5	IV	10	70	24	DCE	R.I.
6	IV	20	70	48	DCE	R.I.
7	IV	20	90	48	DCE	R.I.
8	IV	90	70	48	DCE	73%

R.I.= Reacción incompleta

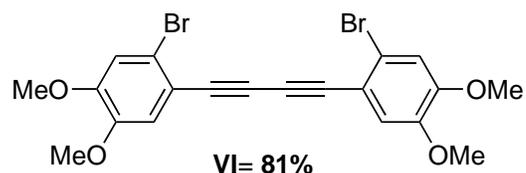
Tabla 1. Optimización del homoa-coplamiento oxidativo de alquinos (C_{sp}-C_{sp}) catalizado por Au(I).

Se encontró que el mejor catalizador para este proceso es el complejo catiónico de Au(I) **IV**, por lo que se decidió utilizarlo para sintetizar un ejemplo adicional (**VI**) de esta reacción.

A continuación se ilustran los ejemplos de homoacoplamiento catalizados por **IV** (Figura 1).



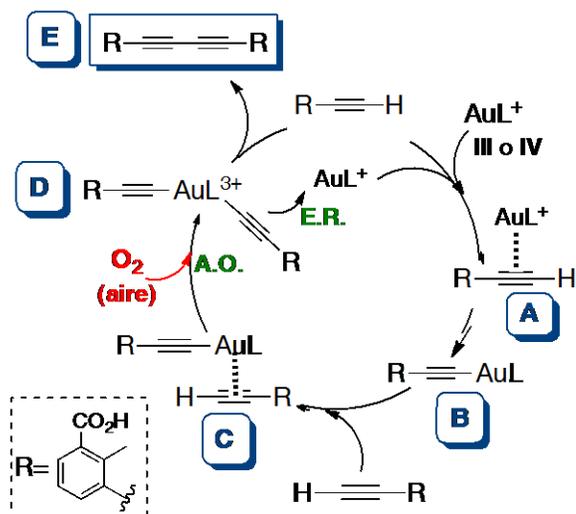
V = 73%
IV (90 mol %), 70 °C, 48 h



VI = 81%
IV (60 mol %), 70 °C, 48 h

Figura 1. Ejemplos de homoa-coplamiento C_{sp}-C_{sp} mediado por complejos catiónicos de Au(I).

Para este novedoso proceso se tiene la siguiente propuesta mecanística (Esquema 10).



Esquema 10. Propuesta mecanística para la reacción de Glaser-Hay catalizada por complejos catiónicos de Au(I).



El proceso inicia por la coordinación de AuL^+ con el alquino para generar el complejo **A**. Una desprotonación espontánea genera el intermediario **B**. La pérdida del H^+ da lugar a la formación de **C** tras una segunda coordinación del complejo **A** con otra unidad del alquino. El ciclo continua con una oxidación de AuL^+ pasando de Au(I) a Au(III) *con el oxígeno molecular del aire*, generando **D**. Finalmente la eliminación reductora del intermedio **D** da lugar al producto del homoacoplamiento **E** regenerado el complejo de Au(I).

CONCLUSIÓN

En el grupo de investigación se ha desarrollado un nuevo método para la formación de enlace $C_{sp}-C_{sp}$ vía dimerización catalítica por complejos de Au(I). Se presentan hasta el momento los avances que de esta vertiente del proyecto se generaron. Investigaciones mas profundas sobre el rol del oxígeno molecular del aire y la plausible oxidación de Au(I)→Au(III) en el proceso catalítico están actualmente en proceso.

REACTIVOS UTILIZADOS

Ácido 3-etinil-2-metilbenzoico, 1-bromo-2-etinil-4,5-dimethoxibenceno, diclorometano, dicloroetano, Hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)-[(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfino]oro(I), Hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)-[(2-dicilohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenil]oro(I).

MATERIALES UTILIZADOS

Matraz de 10 mL, agitadores magnéticos, parrillas de agitación y calentamiento.

ACRÓNIMOS DEL ARTÍCULO

DCM	Diclorometano
DIS	Disolvente
°C	Grados Celsius
h	Horas
%	Porcentaje de rendimiento para
MeOH	Metanol
Py	Piridina
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
AuL⁺	Complejo catiónico de oro(I)
AuL³⁺	Complejo catiónico de oro(III)
AuL	Complejo de oro neutro



Bibliografía

1. **Glaser, C.** "Contribution to the chemistry of phenylacetylenes" (1869). 2:422
2. **Eglinton, G., McCrae, W.** (1963) "Method and Results" en *Advances in Organic Chemistry*. Eds. Raphael, R. A., Taylor, C., Wynberg, H. 4:225.
3. **Hay, A. S.** (1962). Oxidative coupling of acetylenes II. *J. Org. Chem.* 27:3321.
4. **Reichert, J. S., Bailey, J. H., Niewland, J.** (1923). The catalytic synthesis of the acetals and their halogenation. *J. Am. Chem. Soc.* 45:1553.
5. **Wiber, E., Wiber, N., Holleman, A. F.** (2001) *Inorganic Chemistry* 101 ed, Academic Press, 1286-1287.
6. **Cadiot, P., Chodkiewicz, W.** Couplings of Acetylenes. Ed. Viehe, H. G. Dekker, New York, 1969. 597-647.
7. **Wolf, W. J., Winston, M. S., Toste, F. D.** (2013). *Nature Chem.* Exceptionally fast carbon-carbon bond reductive elimination from gold (III). 6:159.
8. **Lauterbach, T., Livendahl, M., Rosellón, A., Espinet, P., Echavarren, A. M.** (2010). Unlikelihood of Pd-Free Gold(I)-Catalyzed Sonogashira Coupling Reactions. *Org. Lett.* 12:13:2006.