

Activación de diboranos: una fuente de inspiración en síntesis

Elena Fernández

Resumen: Los beneficios que aportan los reactivos diborano en síntesis orgánica son diversos y constituyen una fuente de innovación en la generación de enlaces C-B con marcada precisión y eficiencia. La activación de los reactivos diborano se ha considerado un aspecto sutil por la posible ruptura del enlace B-B de forma homolítica o heterolítica. La naturaleza del agente diborano justifica su posible activación mediante métodos organocatalíticos o con metales de transición, que en esencia generan grupos borilo de naturaleza electrofílica o nucleofílica, capaces de reaccionar de forma directa.

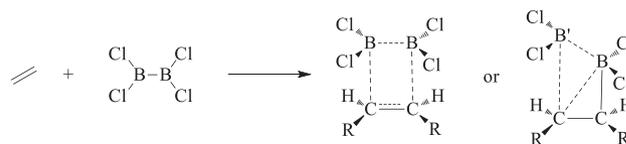
Palabras clave: diboranos, bis(pinacolato)diboro, organoboranos, selectividad, funcionalización.

Abstract: The benefits from diboron reagents in organic synthesis are several and represent a source of innovation in the C-B bond generation with high precision and efficiency. The activation of the diboron reagents has been considered of great importance due to the ability to cleavage the B-B bond in a homo- and heterolytic way. The nature of the diboron reagents justifies their activation via organocatalytic methods or with transition metal complexes, which essentially generate boryl groups with electrophilic and nucleophilic character, which might react in a direct way.

Keywords: diboranes, bis(pinacolato)diboron, organoboranes, selectivity, functionalization.

INTRODUCCIÓN

La reactividad del primer diborano conocido, B_2Cl_4 , frente a un alqueno, se postuló como una ruptura que transcurre a través de un estado de transición con cuatro centros, basado en la donación p de la olefina al orbital p vacío de los átomos de boro.^[1-3] Estudios teóricos que se formularon en torno a la ruptura de B_2H_4 con etileno o acetileno sugirieron la donación p del doble enlace al orbital p vacío de uno de los átomos de boro, con el consiguiente alargamiento del enlace B-B previo a su ruptura (Esquema 1).^[4-5] Después de 35 años se ha revisado este mismo estudio y se ha llegado a la conclusión de que a pesar de la simetría entre el agente diborano y el alqueno, se establece una disimetría por la que un átomo de boro se cuaterniza por efecto del alqueno mientras que el otro boro queda con su geometría trigonal original, mientras el enlace B-B pierde su fortaleza (Figura 1).^[6]



Esquema 1. Modos de activación de B_2Cl_4 con alquenos

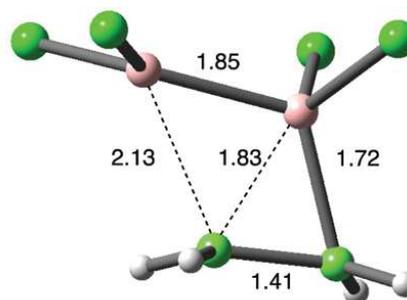


Figura 1. Interacción disimétrica entre B_2Cl_4 y etileno



E. Fernández

Universidad Rovira i Virgili
C/Marcel·lí Domingo s/n, 43007 Tarragona
C-e: Marialena.fernandez@urv.cat

Recibido: 25/07/2017. Aceptado: 13/09/2017.

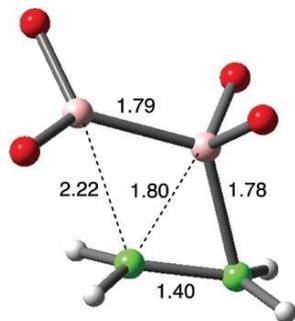
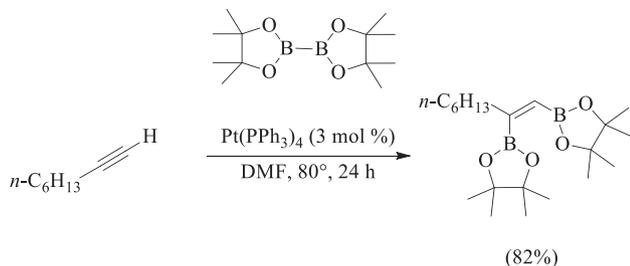


Figura 2. Interacción disimétrica entre tetra(alcoxi)diboranos y etileno

Sin embargo, la reactividad directa con alquenos no tiene lugar espontáneamente, ya que la interacción disimétrica no disminuye la fortaleza del enlace B-B como sucede en el caso de B_2Cl_4 (Figura 2).^[6]

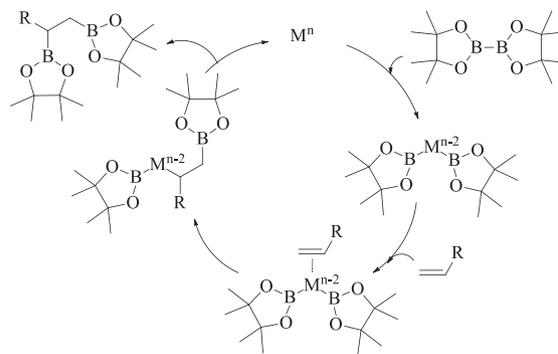
La posibilidad de activar el tetra(alcoxi)diborano vino de la mano de los metales de transición, a través de complejos organometálicos de diversa índole. El primer elemento que consiguió romper el enlace B-B en el bis(pinacolato) diboro, B_2pin_2 , fue el Pt en $[Pt(PPh_3)_4]$. De la mano de Miyaura y colaboradores, fue posible activar el enlace B-B y adicionarlo a un alquino terminal, dando lugar a la primera diboración 1,2 catalizada (Esquema 2).^[7,8]



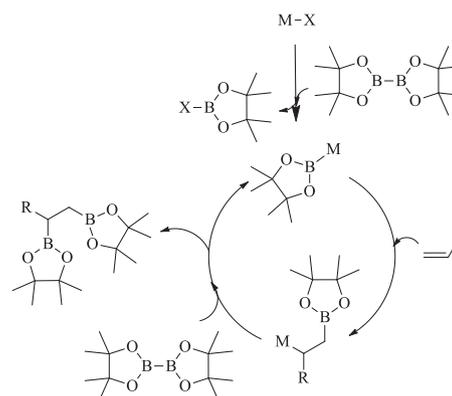
Esquema 2. Primera diboración de alquinos catalizada con Pt

La ruptura del enlace B-B se supone homolítica por la posible adición oxidante sobre los metales en estado de oxidación bajo, con la consiguiente coordinación e inserción del sustrato insaturado que culmina con una eliminación reductora para generar el compuesto diborado y regenerar la especie catalíticamente activa. Esta resulta ser una adición en *syn* y es aplicable a alquenos, alenos y dienos (Esquema 3). Normalmente la unidad borilo unida al Pt se caracteriza por tener una naturaleza electrofílica.

Un mecanismo alternativo que implica complejos de metales de transición pero que no supone un cambio de estado de oxidación del centro metálico a la hora de romper el enlace B-B podría considerar una etapa de transmetalación, siendo los complejos de Cu(I) los pioneros en este campo. La ruptura se considera heterolítica, dado que mientras un B queda coordinado al metal, el otro boro forma un compuesto estable que contiene la unidad B-OR. La interacción del Cu-B con un sustrato insaturado promueve su adición en las posiciones 1,2 y se precisa de una segunda transmetalación para liberar el compuesto



Esquema 3. Propuesta mecanística de activación homolítica de bis(pinacolato)diboro, B_2pin_2 , con complejos de metales de transición y consecuente adición 1,2 a sustratos insaturados

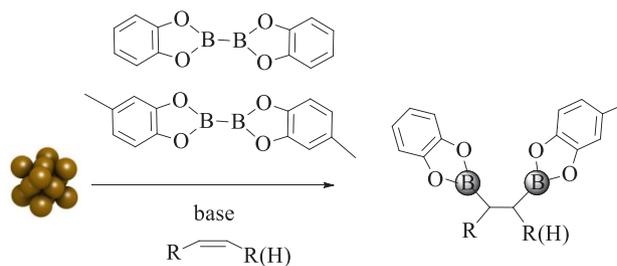


Esquema 4. Propuesta mecanística de activación heterolítica de bis(pinacolato)diboro no, B_2pin_2 , con complejos de metales de transición y consecuente adición 1,2 a sustratos insaturados

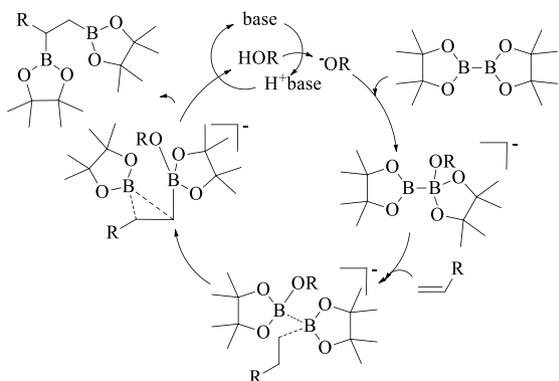
de diboración y regenerar la especie clave Cu-B (Esquema 4).^[9-12] Normalmente la unidad borilo unida al Cu se caracteriza por tener una naturaleza nucleofílica.

Un experimento de diboración cruzada con diboranos diferentes demuestra que la adición oxidante no tiene por qué estar siempre implicada en la adición a sustratos insaturados y que la ruptura heterolítica es una alternativa factible (Esquema 5).^[13,14] Esta ruptura heterolítica puede estar asociada también a complejos de Pd,^[15] Ir,^[16] Ni^[17] y Co^[18] que pueden activar diboranos con eficiencia sin implicar adiciones oxidantes.

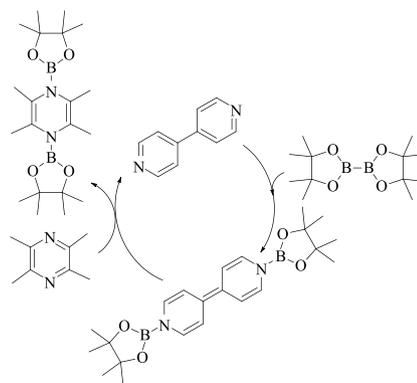
Ya en este siglo, se ha desarrollado un concepto nuevo que relega el uso de los complejos de metales de transición para activar los reactivos tetra(alcoxi)diboranos. Se



Esquema 5. Nanopartículas de Au que activan diboranos para promover la diboración mixta



Esquema 6. Propuesta mecanística de activación **heterolítica** de bis(pinacolato)diboro, B_2pin_2 , con grupos alcóxidos

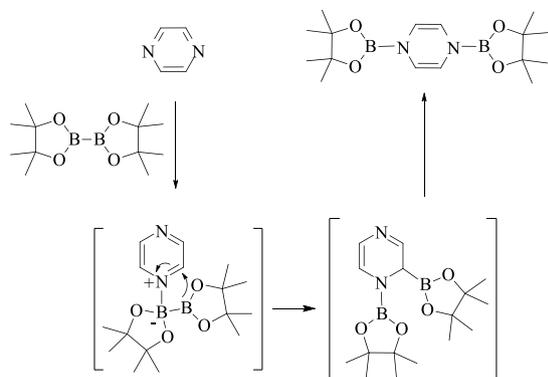


Esquema 8. Propuesta mecanística de activación **heterolítica** catalítica de bis(pinacolato)diboro, B_2pin_2 , con 4,4'-bipiridina

trata de una activación singular de un agente nucleófilo (alcóxido, amina, carbeno, etc.), que ataca directamente el orbital p vacante de un B del diborano y lo cuaterniza. A partir de este momento, el B con geometría trigonal adquiere carácter nucleófilo insólito que lo lleva a reaccionar con diversos electrófilos, incluso con sustratos insaturados activados e inactivados (Esquema 6).^[19] Esto nos recuerda a la adición directa de reactivos tetra(halo)diboranos con alquenos, pero ahora con la garantía de utilizar los reactivos más estables y fáciles de manipular como bis(pinacolato)diboro, B_2pin_2 .

Las aminas pueden realizar la misma activación del reactivo diborano, aunque se requieren reactivos con propiedades de ácido de Lewis más acentuadas como las proporcionadas por el bis(catecolato)diborano, B_2cat_2 .^[20] Sin embargo, las pirazinas pueden activar bis(pinacolato)diboro, B_2pin_2 , a la vez que intramolecularmente pueden adicionar el B(sp²) a la posición orto de la misma pirazina con la consecuente dearomatización del sistema para generar 1,4-dihidropirazinas. En este caso no parece que tenga lugar una aproximación catalítica dado que el mismo sustrato actúa como agente nucleófilo (Esquema 7).^[21]

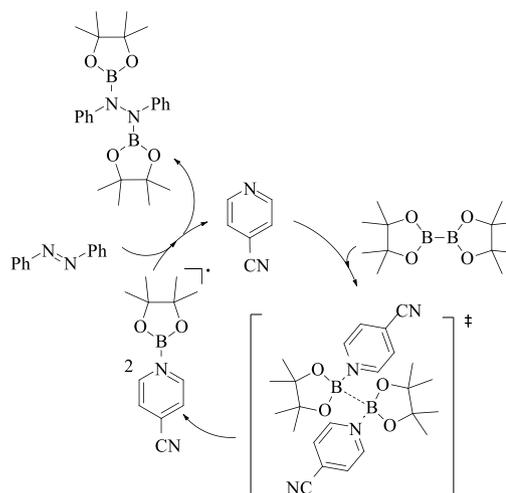
La versión de diboración catalítica implicando una adición reductora del enlace sigma B-B también se ha realizado con el reactivo 4,4'-bipiridina. En ese contexto se ha planteado un posible ciclo catalítico en el que se sugiere como etapa inicial una adición reductora de B-B, en



Esquema 7. Propuesta mecanística de activación **heterolítica** de bis(pinacolato)diboro, B_2pin_2 , con pirazinas

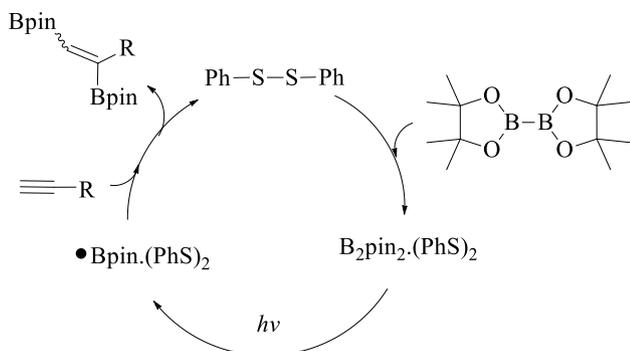
bis(pinacolato)diboro, hacia 4,4'-bipiridina para formar N,N'-diboril-4,4'-bipiridina, via ruptura heterolítica del enlace B-B, seguida de una transferencia oxidante del grupo borilo desde el intermedio hacia el reactivo de pirazina para dar lugar a N,N'-diboril-1,4-dihidropirazina con la consecuente regeneración de 4,4'-bipiridina. Se ha sugerido que una posible fuerza directora de esta reacción sea la formación del enlace estable B-N (Esquema 8).^[22]

La adición simultánea de dos moléculas de 4-cianopiridina sobre bis(pinacolato)diboro, se ha planteado como la etapa inicial de una ruptura homolítica del enlace B-B, a través de una coordinación cooperativa, para generar radicales borilo piridina. Con la presencia de bases de Lewis apropiadas, los radicales borilos formados se estabilizan por un efecto captodativo (Esquema 9).^[23]



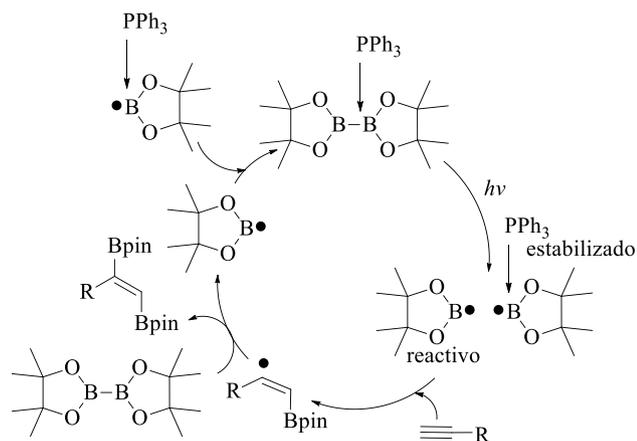
Esquema 9. Propuesta mecanística de activación **homolítica** de bis(pinacolato)diboro, B_2pin_2 , con 4-cianopiridina y diboración de azobenceno

En presencia de cantidades catalíticas de disulfuros orgánicos, el bis(pinacolato)diboro puede activarse via radicales borilo, en presencia de la luz, de acuerdo con los datos de espectroscopia de ESR (electron spin resonance). El mecanismo lleva a adicionar el diborano sobre sustratos insaturados, de forma catalítica, con la novedad de que tanto la adición *syn* como la *anti* tienen lugar de forma similar (Esquema 10).^[24]



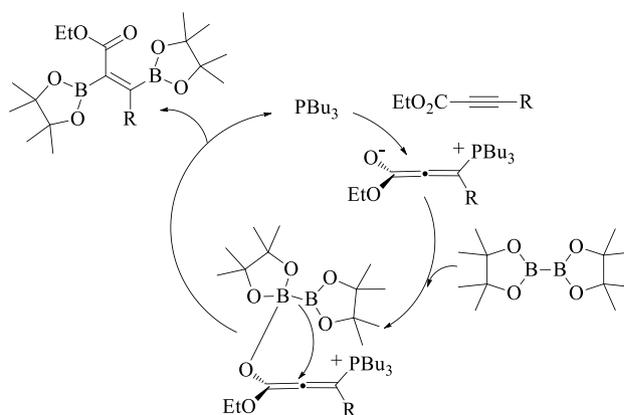
Esquema 10. Propuesta mecanística de activación radicalaria catalítica de bis(pinacolato)diboro, B_2pin_2 , con $(PhS)_2$

También se ha postulado que determinadas fosfinas podrían catalizar la activación fotocatalítica radicalaria de bis(pinacolato)diboro. Esta alternativa sugiere que la fosfina podría interactuar con un B y generar dos especies borilo radicalarias, una más reactiva y la otra parcialmente estabilizada con la fosfina. En presencia de sustratos insaturados sería esperable que el radical borilo no estabilizado reaccionase directamente para generar una especie organoborilo radicalaria que reaccionaría con otra unidad bis(pinacolato)diboro, para formar el producto de diboración 1,2, con geometría *trans* principalmente, y la regeneración de la especie B_2pin_2 -fosfina (Esquema 11).^[25]



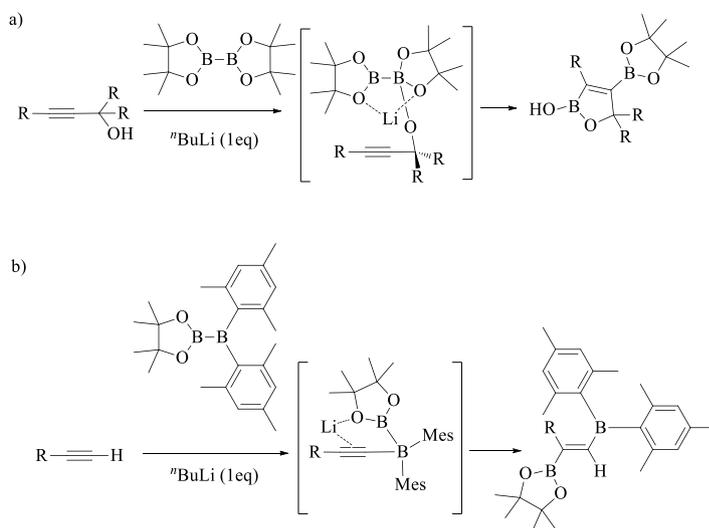
Esquema 11. Propuesta mecanística de activación radicalaria catalítica de bis(pinacolato)diboro, B_2pin_2 , con fosfinas

Sin duda la activación de los reactivos diborano puede también deberse a la acción de un catalizador sobre sustratos insaturados que lo conviertan en un agente nucleófilo capaz de interactuar con el orbital vacío del B en B_2pin_2 . De esta manera cantidades catalíticas de PBu_3 pueden interactuar con alquinoatos para generar sales de fosfonio capaces de activar el agente de diboración y dirigir la borilación intramolecular con la consecuente formación de producto 1,2-diborado con exclusiva formación del isómero *trans* (Esquema 12).^[26]

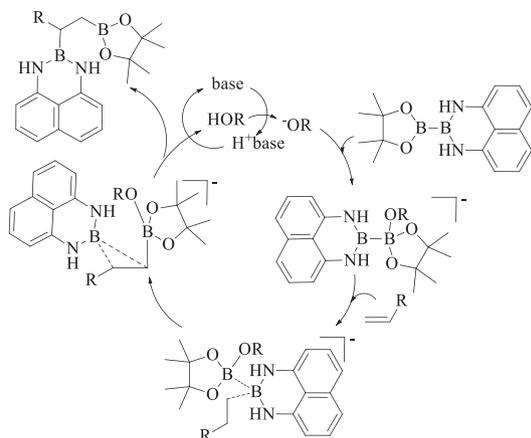


Esquema 12. Propuesta mecanística de activación de bis(pinacolato)diboro, B_2pin_2 , con fosfina

De la misma manera, el empleo de cantidades estequiométricas de nBuLi sobre alcoholes propargílicos, facilita la activación del enlace B-B en B_2pin_2 , a través de una reacción pseudo-intramolecular generando las especies oxaboroles que contiene dos borilos en posiciones *trans*-1,2 (Esquema 13a).^[27] El diborano mixto pinB-BMes también se puede activar selectivamente a través del sustrato como se pone de manifiesto cuando alquinos terminales reaccionan con nBuLi para generar un carbanión que reacciona con el BMes del diborano. En consecuencia, la unidad Bpin incrementa la nucleofilia y reacciona intramolecularmente con el sustrato para dar lugar a una adición 1,2- del B-B dando lugar mayoritariamente al compuesto *trans*, (Esquema 13b).^[28] Es interesante puntualizar que la diboración 1,2 de sustratos insaturados con diboranos mixtos, conlleva un reto adicional de regioselectividad, que en este caso, debido a la diferencia de acidez de Lewis de los grupos borilo,



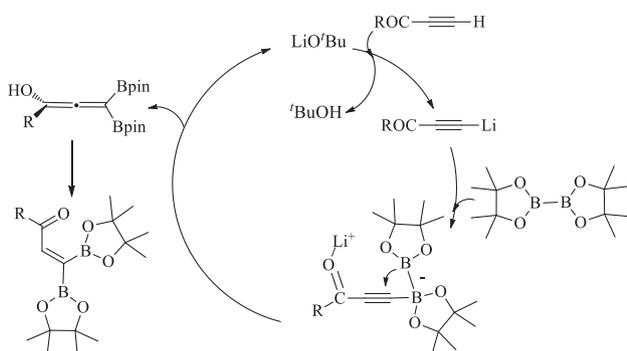
Esquema 13. Activación estequiométrica de bis(pinacolato)diboro, B_2pin_2 , y pinB-BMes₂ con el sustrato, previa adición de nBuLi



Esquema 14. Propuesta mecanística de activación catalítica de Bpin-Bdan con grupos alcóxidos

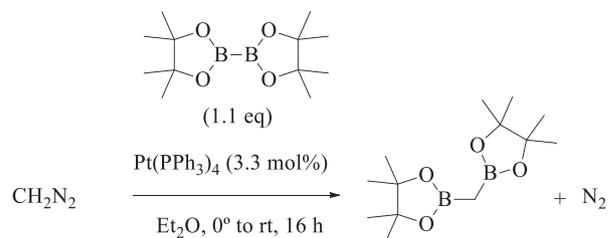
permite la formación del enlace C-BMe₂ en la posición terminal. Lo mismo sucede a la adición de Bpin-Bdan en un contexto libre de metales de transición, cuando el diborano se activa catalíticamente con un grupo alcóxido (Esquema 14).^[29]

Cuando una base de Brønsted cataliza la reacción de alquinos activados terminales (como propiolatos y propiolamidas) con bis(pinacolato)diboro, B₂pin₂, se generan alquenos 1,1-diborilados tras la activación del diborano con el carbanión generado por la acción del LiO^tBu (Esquema 15).^[30]



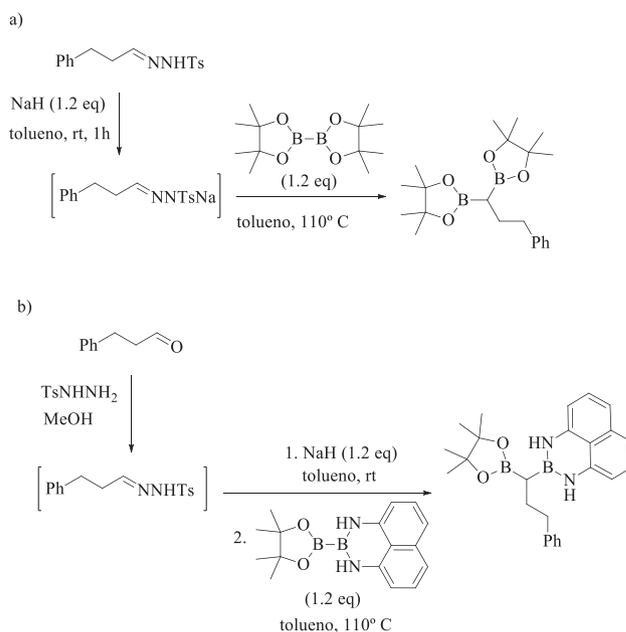
Esquema 15. Propuesta mecanística de activación catalítica de bis(pinacolato)diboro, B₂pin₂, con propiolatos y propiolamidas en presencia de cantidades catalíticas de LiO^tBu

La activación de diboranos para dar lugar a la adición 1,1 sobre sustratos insaturados puede llevarse a cabo tanto en presencia de complejos de metales de transición como via activación directa con el sustrato. Formalmente se trata de una inserción de un carbeno (diazalcanos o N-tosilhidrazonas) en el enlace B-B. Como prueba de concepto, la activación de B₂pin₂ con Pt(PPh₃)₄, a través de una adición oxidante con ruptura homolítica, permitió la posterior inserción del diazometano para generar el compuesto estable bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metano (Esquema 16).^[31-33] Al tratarse de una inserción eficiente del carbenoide, la reacción se presenta con el potencial de preparar bis-boronatos C1-puente con átomos cuaternarios.

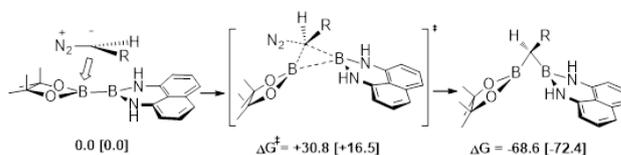


Esquema 16. Activación catalítica de bis(pinacolato)diboro, B₂pin₂, con diazometano en presencia de Pt(PPh₃)₄

En ausencia de complejos de metales de transición, la inserción de N-tosilhidrazona a bis(pinacolato)diboro, B₂pin₂, es viable y se ha inspirado en el protocolo de formación de enlaces C-C entre ácidos borónicos y tosilyhidrazonas.^[34] En este contexto, sales sódicas de tosilyhidrazona se insertan fácilmente en B₂pin₂ para dar lugar a productos 1,1-diborados. Para evitar la preparación de sales sódicas de tosilyhidrazona, éstas se pueden preparar *in situ* a partir de tosilyhidrazonas activadas con NaH (Esquema 17a).^[35] Esta reactividad se puede extrapolar al partir directamente del correspondiente aldehído o cetona que se transforma en la sal sódica de tosilyhidrazona (Esquema 17b), y que se consigue insertar en diboranos no simétricos mediante un probable mecanismo concertado-asincrónico (Esquema 18).^[36]

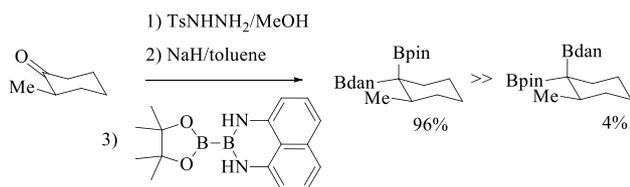


Esquema 17. Activación de B₂pin₂ y BpinBdan con sales sódicas de tosilyhidrazona mediante proceso de inserción



Esquema 18. Propuesta mecanística de activación Bpin-Bdan con sales sódicas de tosilyhidrazona mediante proceso de inserción

En las reacciones de inserción de las sales sódicas de tosilhidrazona en BpinBdan, es posible controlar la diastereoselección cuando el sustrato implicado posee sustituyentes capaces de fijar la conformación. Este es el caso de la formación del compuesto gem-diborado en ciclohexanonas con sustituyentes en orto- meta y para, propiciando una diastereoselección mayoritaria posicionando el grupo Bdan *trans* a los sustituyentes (Esquema 19).^[36]



Esquema 19. Formación de compuestos gem-diboranos con control en la diastereoselección

CONCLUSIONES

La razón de utilizar diboranos para adicionarlos sobre sustratos insaturados y acometer un proceso de funcionalización, alcanza su objetivo a partir de una gran diversidad de posibles modos de activación de los enlaces B-B. La ruptura del enlace de los diboranos simétricos y no simétricos acontece desde perspectivas homolíticas, heterolíticas, estequiométricas y catalíticas, con metales de transición y en ausencia de éstos. En definitiva, lo que permite al químico es generar especies borilo con propiedades nucleófilas o electrófilas que buscan su unión a átomos de carbono para formalizar nuevas rutas sintéticas que faciliten métodos sintéticos generales y con potencial aplicación a productos objetivo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a las personas que me han acercado al mundo de la química organoborada y me han permitido enamorarme de esta disciplina, como lo hizo el Dr. John Brown durante su supervisión de mi post-doc en la Universidad de Oxford. Y también a todos los doctorandos y post-docs que han realizado estudios organoborados en la Universidad Rovira i Virgili, bajo mi tutela. La ayuda material ha sido imprescindible para alcanzar estos sueños científicos y es al MINECO a quien le debo mi profundo agradecimiento por su confianza y su apuesta en nuestra línea de investigación, durante la última década.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] M. Zeldin, A. R. Gatti, T. Wartik, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4217.
- [2] R. W. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4216.
- [3] R. A. Geanangel, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1972**, *34*, 1083.
- [4] R. Chadha, N. K. Ray, *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 3293.
- [5] R. Chadha, N. K. Ray, *Theoret. Chim. Acta* **1982**, *60*, 573.
- [6] C. Pubill-Ulldemolins, E. Fernández, C. Bo, J. M. Brown, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9619.

- [7] T. Ishiyama, N. Matsuda, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11018.
- [8] T. Ishiyama, N. Matsuda, N. Murata, F. Ozawa, A. Suzuki, N. Miyaura, *Organometallics* **1996**, *15*, 713.
- [9] S. A. Westcott, E. Fernández, en *Singular Metal Activation of Diboron Compounds. Advances in Organometallic Chemistry*; Academic Press: Cambridge, **2015**.
- [10] D. S. Laitar, P. Mueller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17196.
- [11] D. S. Laitar, E. Y. Tsui, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11036.
- [12] V. Lillo, M. R. Fructos, J. Ramírez, A. A. C. Braga, F. Maseras, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Perez, E. Fernández, *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 2614.
- [13] J. Ramírez, M. Sanau, E. Fernández, *E. Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5194.
- [14] F.-Y. Yang, Ch.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 761.
- [15] V. Lillo, E. Mas-Marza, A. M. Segarra, J. J. Carbo, C. Bo, E. Peris, E. Fernández, *Chem. Commun.* **2007**, 3380.
- [16] R. Corberán, V. Lillo, J. A. Mata, E. Fernández, E. Peris, *Organometallics* **2007**, *26*, 4350.
- [17] B. L. Tran, D. Adhikari, H. Fan, M. Pink, D. J. Mindiola, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 358.
- [18] Adhikari, D.; Mossin, S.; Basuli, F.; Dible, B. R.; Chipara, M.; Fan, H.; Huffman, J. C.; Meyer, K.; Mindiola, D. J. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10479.
- [19] A. Bonet, C. Pubill-Ulldemolins, C. Bo, H. Gulyas, E. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7158.
- [20] A. Farre, K. Soares, R. A. Briggs, A. Balanta, D. M. Benoit, A. Bonet, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 17552.
- [21] K. Oshima, T. Ohmura, M. Sugimoto, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8571.
- [22] T. Ohmura, Y. Morimasa, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2852.
- [23] G. Wang, H. Zhang, J. Zhao, W. Li, J. Cao, Ch. Zhu, S. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5985.
- [24] A. Yoshimura, Y. Takamachi, L. B. Han, A. Ogawa, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13930.
- [25] A. Yoshimura, Y. Takamachi, K. Mihara, T. Saeki, S. Kawaguchi, L. B. Han, A. Nomoto, A. Ogawa, *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 7832.
- [26] K. Nagao, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1304.
- [27] Y. Nagashima, K. Hirano, R. Takita, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8532.
- [28] Ch. Kojima, K. H. Lee, Z. Lin, M. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6662.
- [29] N. Miralles, J. Cid, A. B. Cuenca, J. J. Carbó, E. Fernández, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1693.
- [30] A. Morinaga, K. Nagao, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15859.
- [31] H. Abu Ali, I. Goldberg, M. Srebnik, *Organometallics*, **2001**, *20*, 3962.
- [32] H. Abu Ali, I. Goldberg, D. Kaufmann, Ch. Burmeister, M. Srebnik, *Organometallics*, **2002**, *21*, 1870.
- [33] A. J. Wommack, J. S. Kingsbury, *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 3163.
- [34] J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 494.
- [35] H. Li, X. Shangguan, Z. Zhang, S. Huang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 448.
- [36] A. B. Cuenca, J. Cid, D. García-López, J. J. Carbó, E. Fernández, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 9659.