

Von Doering, Félix Serratosa y el Bullvaleno 50 años después

Sofía Ferrer y Antonio M. Echavarren

*Dedicat a la memòria del professor
Félix Serratosa (1925-1995),
un dels pioners de la síntesi orgànica espanyola*

Seguramente el bullvaleno (**1**) sea la única molécula cuyo nombre proceda del mote dado por un doctorando a su supervisor. Maitland Jones tuvo la ocurrencia de llamar a von Doering, su director de Tesis, como el “Bull” y de ahí el nombre de una de las moléculas más estudiadas en la química orgánica física y la principal responsable del fenómeno denominado tradicionalmente como tautomería de valencia. El bullvaleno es una molécula de fórmula $C_{10}H_{10}$ que parece no presentar enlaces carbono-carbono permanentes sino en continuo movimiento debido a múltiples y rápidas transposiciones de Cope degeneradas (Esquema 1). Como consecuencia de estas transposiciones, todos los átomos de carbono e hidrógeno resultan equivalentes en resonancia magnética nuclear, consistiendo el espectro de protón en una única señal a altas temperaturas. El número de posibles isómeros degenerados para esta molécula fluxional, con diez posiciones distinguibles y tres ejes de simetría, asciende a la imponente cifra de $10!/3 = 1.209.600$.



Esquema 1. Fluxionalidad en el bullvaleno

La existencia de tal estructura molecular fue predicha en 1963 por William (Bill) Doering junto con su postdoctor Wolfgang Richard Roth. William von E. Doering, entonces profesor en la Universidad de Yale, era más conocido por sus estudiantes como “Bull” Doering debido a los temidos seminarios semanales del grupo de investigación. El nombre de la molécula hace honor al sobrenombre de Doering, “Bull” y fue elegido para rimar con fulvaleno, una molécula de gran interés para el grupo de investigación en esa época. La particular estructura del bullvaleno, que fuerza a sus subunidades de cicloheptadieno a adoptar una conformación de tipo bote es ideal para que las múltiples transposiciones de Cope tengan lugar tan fácilmente.^[1]

El mismo año, poco después de la predicción de la estructura y propiedades del bullvaleno, esta molécula se materializó gracias al trabajo de Gerhard Schröder, en aquel momento investigador asociado en Union Carbide (actualmente Dow Chemical) en Bruselas y, posteriormente, profesor en la Universidad de Karlsruhe. G. Schröder encontró por casualidad la formación del bullvaleno durante el estudio de las reacciones fotoquímicas en los dímeros del ciclooctatetraeno.^[2] Esta primera síntesis transcurre en tan solo dos pasos mediante una dimerización térmica del ciclooctatetraeno (**2**) a 100 °C para formar **3**, cuya irradiación con luz ultravioleta da lugar a una apertura retro-[2+2] fotoquímica para formar bullvaleno (**1**) en 6% (dos pasos) y benceno (Esquema 2). Esta primera



S. Ferrer¹



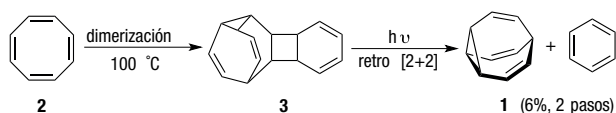
A. M. Echavarren²

¹ Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ),
Barcelona Institute of Science and Technology,
Av. Paisos Catalans 16, 43007 Tarragona.

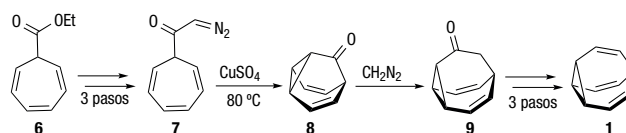
² Departament de Química Orgànica i Analítica,
Universitat Rovira i Virgili, c/ Marcel·lí Domingo s/n, 43007 Tarragona.

C-e: sferrer@iciq.es, aechavarren@iciq.es

Recibido: 28/05/2018. Aceptado: 06/09/2018.



Esquema 2. Primera síntesis del bullvaleno por Schröder en 1963



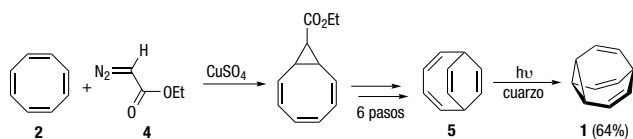
Esquema 4. Ruta sintética al bullvaleno desarrollada por von Doering en 1967

síntesis de **1** le sirvió a Schröder para extender el estudio de la química de bullvalenos, preparando otros derivados sustituidos.^[3]

Un poco más tarde, en 1966, von Doering desarrolló su primera síntesis del bullvaleno,^[4] en este caso irradiando con luz ultravioleta 9,10-dihidronaftaleno, obtenido por descomposición térmica parcial a 301 °C del conocido como hidrocarburo de Nenitzescu (triciclo[4.2.2.0_{2,5}]-deca-3,7,9-trieno). No obstante, esta síntesis no resultó ser muy práctica ya que el bullvaleno se obtenía junto a naftaleno y otros dos productos no determinados, todos ellos de difícil separación.

Poco después, el propio Maitland Jones, en ese momento profesor en la Universidad de Princeton, obtuvo el bullvaleno (**1**) mediante tratamiento del biciclo[4.2.2]-deca-2,4,7,9-tetraeno (**5**) con luz ultravioleta (Esquema 3).^[5] Aunque la transformación permitía obtener **1** de forma relativamente limpia en 64% de rendimiento, la preparación del producto de partida **5** transcurría en siete pasos con bajo rendimiento y requería tediosas purificaciones.^[6,7]

Insatisfecho con su primera síntesis del bullvaleno, von Doering diseñó otra ruta que transcurría a través de la barbaralona (**8**) y bullvalona (**9**), a su vez moléculas fluxionales (Esquema 4).^[8] Esta nueva síntesis es más larga (nueve pasos) y transcurre con bajo rendimiento global, pero requiere precursores más simples y fácilmente disponibles. Esta síntesis comienza por la reacción de Buchner entre benceno y el diazoacetato de etilo para dar lugar al ciclohepta-2,4,6-trieno-1-carboxilato de etilo (**6**), que se convierte en tres pasos en la diazometilcetona **7**. La etapa clave es la transformación de **7** en la barbaralona (**8**) por reacción con Cu(II). Finalmente, la homologación de la barbaralona (**8**) con diazometano, reactivo explosivo y tóxico, da lugar a la bullvalona (**9**), que se transforma en



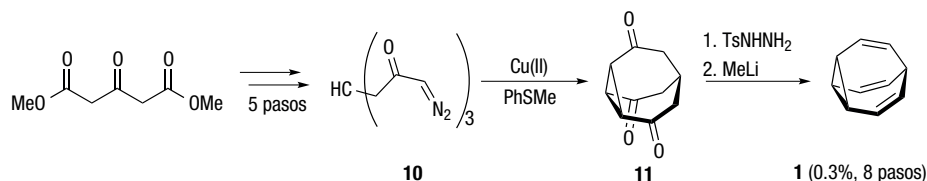
Esquema 3. Preparación del bullvaleno por Maitland Jones en 1967

bullvaleno (**1**) en tres pasos, de los cuales el último es el más difícil ya que requiere una pirolisis a 345 °C. Aunque esta síntesis clásica es muy citada, resulta curioso que el rendimiento de última etapa no se mencione en la parte experimental de la publicación original.^[8]

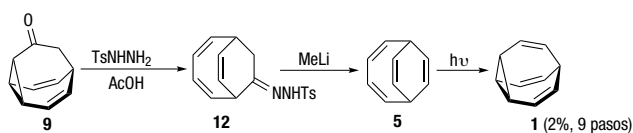
Una molécula tan interesante y difícil de preparar como el bullvaleno también llamó la atención del químico catalán Félix Serratosa, pionero de la síntesis orgánica española. Su primera síntesis del bullvaleno (**1**), publicada en 1972,^[9] tenía lugar en tres pasos a partir de metano(tri- α -diazooacetona) (**10**), preparada a su vez en cinco etapas (Esquema 5). En esta síntesis, la etapa clave es la reacción de **10** con Cu(II) para dar lugar a la denominada bullvaleno-triona (**11**). Finalmente, la tris-tosil hidrazona de **11** se transformó en **1** mediante la reacción de Shapiro, que en aquel momento era un método recientemente descrito.^[10] La síntesis **1** se completó de esta forma en un total de 8 pasos y con un rendimiento global aproximado del 0.3%.

En un segundo intento, inspirado por la última síntesis de von Doering (Esquema 4), Serratosa diseñó otra ruta más eficaz (Esquema 6).^[11] Esta nueva síntesis se basó en una optimización de la síntesis original de bullvalona (**9**), cuya tosil hidrazona **12** se obtenía tras una sorprendente transposición. La tosil hidrazona **12** se sometió de nuevo a la reacción de Shapiro para dar lugar al hidrocarburo **5**, preparado anteriormente por Jones y Scott^[5] y también por Löffler y Schröder.^[5,12] Finalmente **5** se transformó en bullvaleno (**1**) mediante irradiación con luz ultravioleta. Esta segunda síntesis del grupo de Serratosa transcurría en 9 pasos con un rendimiento aproximado del 2%.

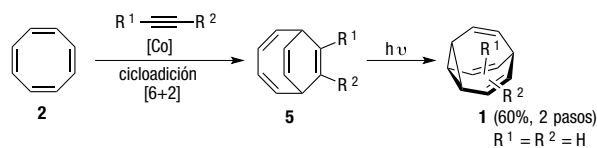
Los progresos realizados en la síntesis del bullvaleno (**1**) dieron lugar en los años setenta a la preparación de bullvalenos sustituidos y a numerosos estudios (principalmente de resonancia magnética nuclear) sobre su comportamiento fluxional.^[13] Luego, tras un período sin progresos sintéticos notables, el grupo de Bode desarrolló nuevas síntesis de bullvalenos polisustituidos con posibles aplicaciones de sensores de compuestos polihidroxilados.^[14]



Esquema 5. Primera contribución de Félix Serratosa a la síntesis del bullvaleno en 1972



Esquema 6. Segunda síntesis del bullvaleno por Serratosa en 1977

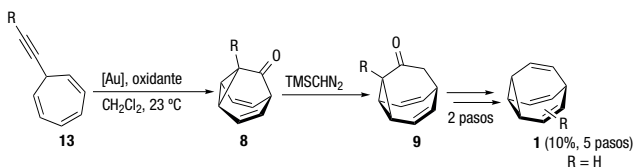


Esquema 8. Síntesis del bullvaleno más reciente (2018) y más eficiente hasta el momento

En la última década, la catálisis con oro, se ha desarrollado como una de las herramientas más útiles para la creación de complejidad molecular a partir de estructuras simples.^[15] Utilizando esta química, los autores de este artículo desarrollaron en 2016 una nueva síntesis de la barbaralona (8), la bullvalona (9), el bullvaleno (1) y varios de sus derivados (Esquema 7).^[16] El resultado más notable, que forma parte del trabajo de la Tesis Doctoral de la primera autora de este artículo, es la síntesis de la barbaralona (8) y de muchos de sus derivados en solo dos pasos mediante una ciclación oxidante catalizada por oro(I) a partir de 7-etinil-1,3,5-cicloheptatrienos (13), que transcurre con excelentes rendimientos y condiciones muy suaves. La homologación de la barbaralona (8) con trimetilsilildiazometano, como sustituto mucho más seguro del diazometano, condujo a la bullvalona (9), que se transformó en 1 y en otros bullvalenos mediante acoplamiento de Stille del correspondiente triflato de enol.^[17]

Aunque esta síntesis constituía la preparación más eficiente del bullvaleno (1) hasta ese momento, a principios de enero de 2018 se publicó una nueva síntesis de 1 y de bullvalenos disustituídos en solamente dos pasos y con rendimientos todavía más altos.^[18] Esta síntesis desarrollada por los grupos de Thomas Fallon y Lukáš F. Pašteka se basa en la cicloadición [6+2] del ciclooctatetraeno (2) con acetilenos catalizada por cobalto para dar lugar al biciclo[4.2.2]decatetraeno (5) (Esquema 8), un isómero del bullvaleno ya conocido anteriormente y que, de hecho, había sido utilizado como intermedio en las síntesis de Maitland Jones^[5] y de Félix Serratosa.^[11] Esta aportación constituye hasta el momento la síntesis más corta y eficiente del bullvaleno (1), que ahora puede prepararse en dos pasos con un rendimiento del 60%. Sin embargo, en contraste con nuestra síntesis,^[16] este nuevo método no permite obtener bullvalenos sustituidos con grupos arilo. Curiosamente, la primera y la más reciente de las síntesis del bullvaleno son conceptualmente muy parecidas. Aunque separadas más de 50 años, el rendimiento global se ha multiplicado por diez y el nuevo procedimiento es mucho más versátil.

En esta historia de la síntesis del bullvaleno, ha sido un honor para nuestro grupo de investigación del ICIQ



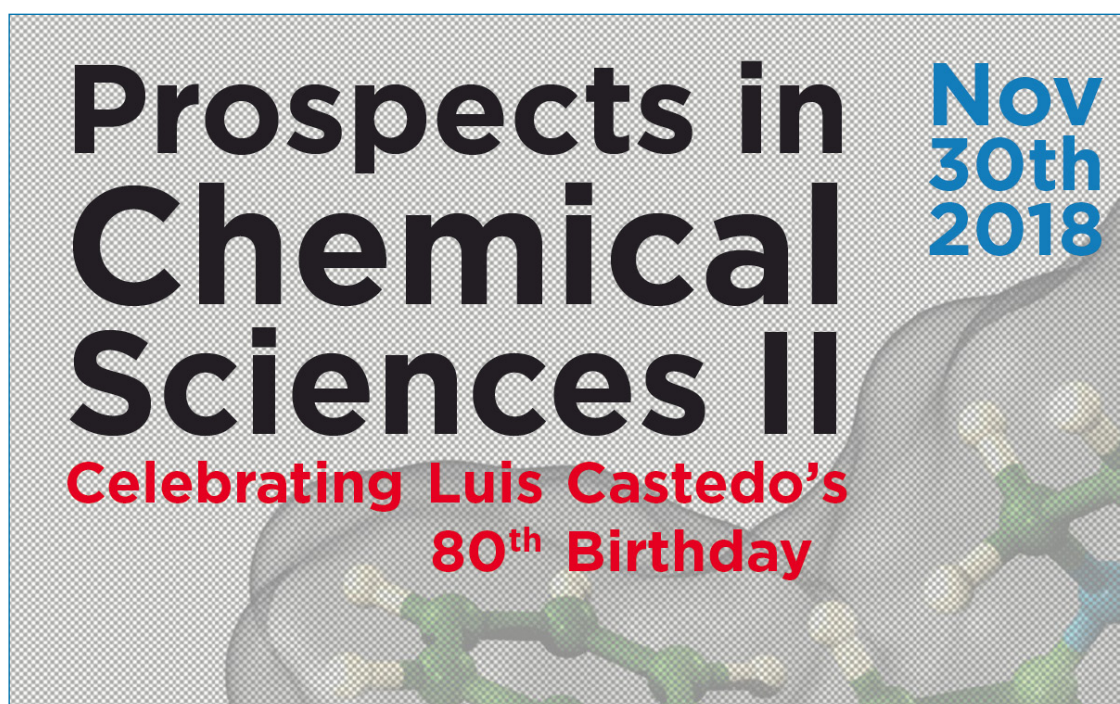
Esquema 7. Preparación de las moléculas fluxionales 8, 9 y 1 en 2016 mediante catálisis con oro

en Tarragona el poder unir nuestro nombre al de Félix Serratosa, uno de los pioneros en la síntesis de esta fascinante molécula fluxional. En un contexto más amplio, este relato, así como la historia de la síntesis de moléculas tan famosas como la estricnina o la testosterona, permite destacar el continuo progreso en metodología química. Aunque quizá para los no especialistas resulte difícil de percibir por qué este progreso transcurre “a la manera de un glaciar”,^[19] con un frente amplio que combina multitud de pequeños descubrimientos, la realidad es que este glaciar no se detiene y consigue cambiar enteramente el paisaje químico cada pocos años. Finalmente, no resulta sorprendente que, en este caso como en tantos otros, los resultados más espectaculares hayan venido de la mano de la química organometálica de los metales de transición (oro, paladio y cobalto), el área que más ha contribuido a la síntesis orgánica moderna.

REFERENCIAS Y NOTAS

- W. von E. Doering, W. R. Roth, *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 715-737.
- a) G. Schroder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 481-482; b) G. Schröder, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3140-3149; c) R. Merényi, J. F. M. Oth, G. Schröder, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3150-3161.
- a) B. Volkmann, G. Schröder, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2226-2232; b) K. Rebsamen, G. Schröder, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1419-1423; c) K. Rebsamen, G. Schröder, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1425-1427; d) K. Rebsamen, H. Röttele, G. Schröder, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1429-1433.
- W. von E. Doering, J. W. Rosenthal, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2078-2079.
- M. Jones Jr., L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 150-151.
- a) S. Akiyoshi, T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2476-2476; b) D. D. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5179-5180; c) K. F. Bangert, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 905-908; d) K. F. Bangert, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1159-1160.
- M. Jones Jr., S. D. Reich, L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3118-3126.
- W. von E. Doering, B. M. Ferrier, E. T. Fossel, J. H. Hartenstein, M. Jones, Jr, G. Klumpp, R. M. Rubin, M. Saunders, *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 3943-3963.
- J. Font, F. López, F. Serratosa, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *25*, 2589-2590.
- R. H. Shapiro, M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734-5735.
- J. Casas, F. Serratosa, *An. Quím.* **1977**, *73*, 300-302.
- a) H. P. Löffler, G. Schröder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 736-737; b) R. T. Seidner, N. Nakatsuka, S. Masamune, *Canad. J. Chem.* **1970**, *48*, 187.

- [13] J. F. M. Oth, K. Müllen, J.-M. G. Schröder, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1415-1433.
- [14] a) A. R. Lippert, J. Kaobamrung, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14738-14739; b) A. R. Lippert, V. L. Keleshian, J. W. Bode, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1529-1532; c) A. R. Lippert, A. Naganawa, V. L. Keleshian, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15790-15799; d) K. K. Larson, M. He, J. F. Teichert, A. Naganawa, J. W. Bode, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1825-1828; e) M. He, J. W. Bode, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1306-1317; f) J. F. Teichert, D. Mazunin, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11314-11321.
- [15] a) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350; b) R. Dorel, A. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072; c) R. Dorel, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7321-7332.
- [16] S. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11178 - 11182.
- [17] a) W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040; b) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.
- [18] O. Yahiaoui, L. F. Pašteka, B. Judeel, T. Fallon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2570-2574.
- [19] "So it is not surprising that organic synthesis is far from the level that many people assume. Progress is continuing, but there will not be any dramatic developments. It is more like a glacier that gradually moves forward until it has been finally covered an entire region, but it will still be centuries before synthesis has acquire the status that many people already ascribe to it today." G. Stork en *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1987**, *35*, 349-353 citado por D. Seebach "Organic Synthesis - Where now? *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320-1367.



Prospects in
Chemical
Sciences II

Nov
30th
2018

Celebrating Luis Castedo's
80th Birthday