

Nuevas alternativas para realizar cicloadiciones basadas en la utilización de catalizadores de oro y platino

Fernando López, Beatriz Trillo, Isaac Alonso, Moisés Gullías, José L. Mascareñas

Resumen: En los últimos cinco años el desarrollo de nuevos procesos de cicloadición de sistemas insaturados no activados con catalizadores de Pt y Au ha experimentado una evolución muy notable. En el presente artículo se resumen algunos de los avances más recientes en este campo, poniendo un énfasis especial en el mecanismo y en las diferencias entre éstas y otras cicloadiciones previas, catalizadas por otros metales de transición.

Palabras clave: Cicloadición, catálisis, oro, platino, alquino, aleno.

Abstract: In the past five years there has been an extraordinary development of new Pt- and Au-catalyzed cycloaddition processes using non-activated unsaturated substrates. This article summarizes some of the most recent advances and breakthroughs in this field, placing special emphasis on the mechanisms and the differences between these and previous cycloaddition processes, catalyzed by other transition metals.

Keywords: Cycloaddition, catalysis, gold, platinum, alkyne, allene.

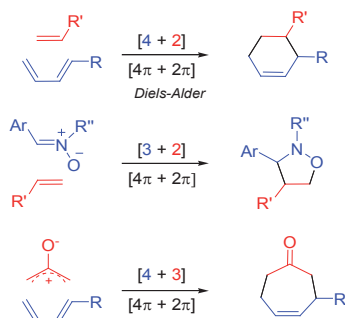
Introducción

En la síntesis orgánica del siglo XXI, aspectos como la eficiencia (pocas etapas, buenos rendimientos, elevado estereocontrol), versatilidad (posibilidad de obtener fácilmente análogos del producto), economía (reacciones catalíticas y reactivos baratos) y ecología (procesos no contaminantes) ocupan una posición prioritaria en el diseño de una ruta sintética.^[1] Una de las formas más atractivas para incorporar estos conceptos se basa en el diseño, desarrollo y utilización de transformaciones que proporcionen un incremento considerable de la complejidad molecular y estereoquímica en una etapa. Sin duda, una de las herramientas sintéticas que mejor se adapta a este perfil son las reacciones de cicloadición, pues permiten la construcción regio-, estereo- e incluso enantioselectiva de ciclos de diversos tamaños mediante la adición simple de dos o más moléculas, y normalmente con una notable economía atómica.^[2]

Las reacciones de cicloadición pueden inducirse mediante calor, luz, altas presiones, sonicación, o usando ácidos de Lewis, catalizadores orgánicos o catalizadores organometálicos. De forma simplificada, las cicloadiciones se pueden clasificar como procesos prohibidos o permitidos por las reglas de Woodward-Hoffmann,^[3] y la teoría de orbitales frontera de Fukui.^[4] Aquellas permitidas pueden, a priori, ocurrir espontáneamente o mediante calentamiento, mientras

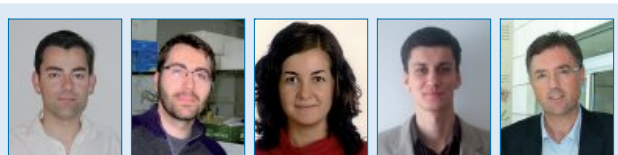
que las prohibidas necesitan de condiciones fotoquímicas, iniciadores radicalarios u otros agentes promotores.

Sin duda, la reacción de cicloadición más estudiada es la cicloadición de Diels-Alder.^[5] Globalmente, es un proceso muy sencillo en el que un dieno conjugado (componente 4π) y un dienófilo (componente 2π) reaccionan entre sí formando dos nuevos enlaces σ , que dan lugar al ciclo de seis miembros como producto de reacción. Por tanto, se trata de un proceso $[4\pi+2\pi]$ permitido que puede transcurrir térmicamente. El impacto de estas cicloadiciones en síntesis orgánica está fuera de toda duda. De hecho, constituyen uno de los métodos sintéticos más utilizados hoy en día en la síntesis de productos naturales, en cualquiera de sus versiones, utilizando componentes totalmente carbonados (p. ej. dienos y alquenos) o componentes con heteroátomos (reacciones de hetero Diels-Alder). Existen otros tipos de procesos $[4\pi+2\pi]$ isoelectrónicos con la Diels-Alder, y por tanto también permitidos, como las cicloadiciones dipolares $[3+2]$ entre 1,3-dipolos y dipolarófilos,^[6] o las cicloadiciones $[4+3]$ entre cationes alílicos y dienos.^[7] Ambos procesos también han sido ampliamente estudiados, y se han utilizado con frecuencia para la construcción de ciclos de cinco y siete miembros, respectivamente (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción $[4+2]$ de Diels-Alder y otros procesos isoelectrónicos $[3+2]$ y $[4+3]$.

A pesar de la gran versatilidad de estos tipos de cicloadiciones, es importante resaltar que en la mayoría de los casos se requiere la presencia de grupos funcionales que activen



F. López¹ I. Alonso² B. Trillo² M. Gullías² J. L. Mascareñas²

¹ Instituto de Química Orgánica General, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006, Madrid
C-e: fernando.lopez@iqog.csic.es

² Departamento de Química Orgánica, Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares. Universidad de Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela.

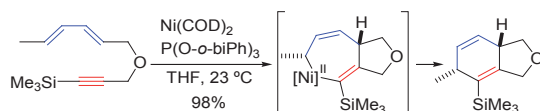
Recibido: 25/03/2010. Aceptado 07/05/2010

los componentes retirando o aportando densidad electrónica (p. ej. $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, SO_2Ph , etc). De este modo, los orbitales HOMO y LUMO de ambos componentes adquieren la energía y propiedades adecuadas para interactuar y experimentar la reacción de cicloadición con buenas selectividades y a temperaturas moderadas. Adicionalmente, y dependiendo del caso, el proceso de cicloadición puede inducirse mediante la activación de alguno de los componentes con ácidos de Lewis.

En general, la reactividad de sistemas insaturados no activados (dobles y triples enlaces sin estos grupos electron-dadores o atractores) es mucho menor, y por ello normalmente se necesitan condiciones extremas o métodos especiales para obtener buenos rendimientos de los cicloaductos. En este sentido, la catálisis con metales de transición proporciona soluciones muy interesantes, ya que el metal polariza temporalmente el enlace insaturado no activado al que se coordina, modificando significativamente su reactividad. Esta activación metálica permite, por ejemplo, realizar a temperatura ambiente cicloadiciones que de otro modo requerirían temperaturas extremas. Pero además de poder acelerar cicloadiciones permitidas por las reglas de simetría, el uso de complejos de metales de transición también ha abierto nuevas oportunidades metodológicas y ha llevado al descubrimiento de cicloadiciones inviables en condiciones clásicas.^[8] No menos importante, el uso de catalizadores metálicos también facilita el desarrollo de variantes enantioselectivas, mediante el uso de ligandos quirales.

En este punto es importante apuntar que aunque las reacciones de cicloadición catalizadas por metales implican la formación de especies organometálicas intermedias y en general no ocurren mediante reordenamientos estereoelectrónicos clásicos, desde un punto de vista “formal” también se pueden considerar cicloadiciones.

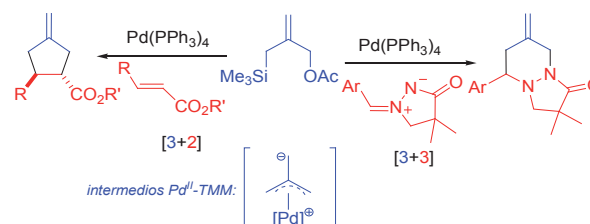
Aunque el interés por desarrollar cicloadiciones de sustratos no activados con metales de transición ya se puso de manifiesto a mediados del siglo XX, no fue hasta los años ochenta y noventa cuando se comenzó a trabajar en este campo de forma intensa. Desde entonces la actividad en el área ha continuado creciendo de manera muy significativa, sin demostrar signos de debilitamiento. Uno de los primeros ejemplos eficientes consistió en una cicloadición [4+2] entre alquinos y dienos no activados.^[9] Aunque estas reacciones pueden transcurrir sin catalizador a 150 °C, el catalizador de níquel permitió realizar la transformación a temperatura ambiente y con excelentes rendimientos y estereoselectividades (Esquema 2). Los autores propusieron que la reacción transcurre a través de especies níquelacíclicas intermedias.



Esquema 2. Cicloadición [4+2] entre alquinos y dienos no activados a temperatura ambiente, usando catalizadores de Ni.

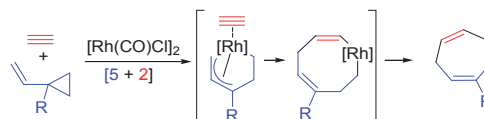
Paulatinamente, se fueron desarrollando otros tipos de reacciones incluso más interesantes, ya que se realizan entre componentes que sólo pueden reaccionar en presencia del catalizador metálico apropiado. Así, por ejemplo se descubrieron procesos [2+1], [2+2], [3+2], [4+2], [3+3] ó

[2+2+2], que permiten construir de manera eficiente ciclos de entre 3 y 6 eslabones.^[8] Los catalizadores más utilizados para inducir estas cicloadiciones se basan en complejos de Ru, Rh, Ir, Pd, Ni, Co y Cu. En el Esquema 3, vemos por ejemplo, dos cicloadiciones [3+2] y [3+3] de especies de Pd-trimetilenometano (Pd-TMM).^[10]



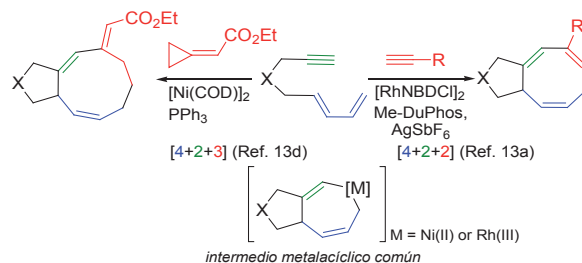
Esquema 3. Cicloadiciones [3+2] y [3+3] catalizadas por Pd, mediante intermedios de tipo Pd-trimetilenometano.

Además de estas cicloadiciones para dar ciclos de tamaño pequeño, a lo largo de estas dos últimas décadas también se han desarrollado otras que permiten acceder a ciclos de 7, 8 ó 9 miembros, mucho más difíciles de preparar mediante métodos clásicos. En este contexto, por ejemplo, cabe resaltar las cicloadiciones [5C+2C] para formar cicloheptenos, utilizando vinilciclopropanos como componentes de 5C y alquinos, alquenos o alenos como componentes de 2C. Estas cicloadiciones, que no son posibles en condiciones térmicas, pueden inducirse con catalizadores de Rh y Ru (Esquema 4), e incluso de forma enantioselectiva usando complejos quirales de Rh.^[11]



Esquema 4. Cicloadiciones [5+2] y catalizadas por complejos de Rh.

Otros catalizadores de Rh, Pd o Ni también permiten acceder a ciclos de siete miembros mediante procesos [4+3], ó acoplamiento multicomponente de tipo [3+2+2], [3+3+1] ó [4+2+1], entre otros.^[12] En cuanto a la síntesis de carbociclos de ocho miembros, podríamos destacar las cicloadiciones [4+4] catalizadas por Ni u otras de tipo [4+2+2] catalizadas por complejos de Rh o Ru (Esquema 5).^[13a-c] Muy recientemente, se ha descrito un primer ejemplo de síntesis de ciclononanos mediante cicloadiciones [4+2+3] catalizadas por Ni,^[13d] utilizando como precursores un dieno (4C), un alquino (2C) y un alquilidenociclopropano (3C) (Esquema 5).



Esquema 5. Cicloadiciones [4+2+2] y [4+2+3] catalizadas por Rh^[13a] y Ni^[13d] respectivamente.

En general, la viabilidad de estas y otras cicloadiciones catalizadas por metales como Rh, Ru, Pd, Ni o Co se basa en la gran capacidad que tienen estos metales de transición para experimentar procesos redox, como ciclometalaciones oxidantes, adiciones oxidantes o eliminaciones reductoras. Por ello, la gran mayoría de estas reacciones implican la formación de metalaciclos intermedios que proporcionan el aducto final mediante una última etapa de eliminación reductora, tal y como se ha mostrado en los Esquemas 2, 4 y 5.

Nuevas oportunidades con Au y Pt

En los últimos cinco años, la catálisis homogénea con otros metales de transición como Pt, y muy especialmente Au, ha experimentado un crecimiento verdaderamente exponencial. Los efectos relativistas, muy marcados en estos metales (que adquieren un máximo en el oro) ayudan a racionalizar la reactividad observada con los catalizadores de Au(I y III) y Pt(II).^[14] La contracción de los orbitales 6s de estos metales, así como la expansión de los orbitales 5d, consecuencia directa de estos efectos relativistas, les confieren atributos especiales y diferenciadores. En concreto, la mayor retención de los electrones de los orbitales 5d, podría estar detrás de la escasa propensión que tienen estos complejos (de Pt(II) y en particular los de Au(I)) para participar en procesos redox, como los vistos para Ru, Rh, Pd o Ni, entre otros. De la misma forma, los efectos relativistas también determinan que estos complejos sean buenos ácidos de Lewis blandos, con una elevada carbofilia (afinidad por electrófilos blandos como los sistemas π insaturados). Esta quimioselectividad es especialmente interesante ya que les confiere un potencial extraordinario para generar y estabilizar intermedios de reacción carbocatiónicos a partir de alquinos, alquenos o alenos, incluso en sustratos provistos de heteroátomos. Finalmente, la posibilidad de modular estas propiedades a través de ligandos unidos al metal (fosfinas, carbenos *N*-heterocíclicos, etc.) hace que estos catalizadores, y muy en particular los complejos de Au(I) de tipo $[L-Au]^+$, exhiban un potencial excepcional para el desarrollo de nuevos procesos sintéticos catalíticos, eficientes, versátiles y económicos.^[15]

En este contexto, un buen número de grupos de investigación ha trabajado intensamente en los últimos años en el diseño y desarrollo de nuevas reacciones de cicloadición inducidas por complejos de Au(I y III) y Pt(II), por lo que el campo ha experimentado una expansión muy notable en los últimos cinco años.^[16] En los siguientes apartados, resumiremos algunos de los avances más importantes, clasificando los procesos en función del tipo de sistema insaturado que inicialmente se compleja con el catalizador de Pt u Au, desencadenando la transformación.

Cicloadiciones iniciadas por complejación a alquinos

La mayor parte de las investigaciones sobre catálisis homogénea con Au(I y III) y muchas con Pt(II) se han centrado en explotar su capacidad para activar alquinos, promoviendo quimioselectivamente ataques nucleofílicos sobre estos sistemas insaturados, incluso en presencia de alenos o alquenos (Figura 1). Aunque a priori estas sales metálicas

se complejan de forma similar a alquinos o alquenos, se ha visto que los nucleófilos tienen una preferencia cinética por el ataque a los sistemas alquínlicos activados.

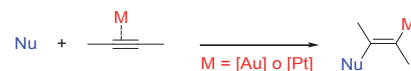
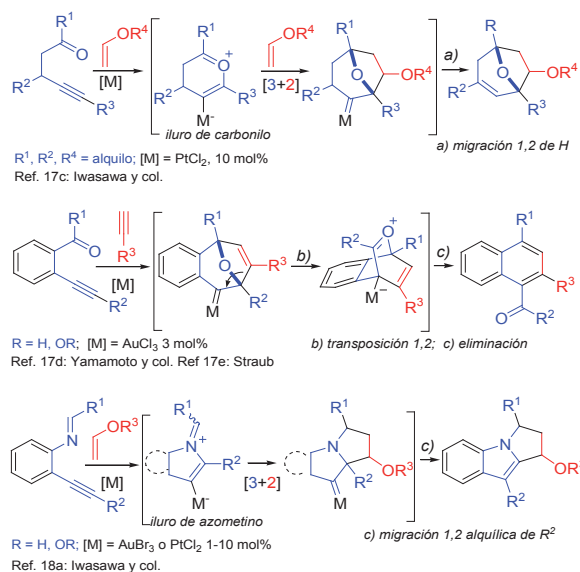


Figura 1. Activación de alquinos con sales de oro o platino. [Au] o [Pt]: Au(I), Au(III) o Pt(II).

Sobre la base de esta reactividad, diferentes grupos como los de Yamamoto, Oh, Iwasawa o Zhang demostraron que a partir de γ -alquínil carbonilos es posible generar especies dipolares como iluros de carbonilo, que participan en cicloadiciones [3+2] con otros alquinos o con olefinas presentes en el medio. En esta cicloadición se genera un carbeno de Au o Pt que puede evolucionar de distintas formas dependiendo del catalizador y sustrato empleados, lo que permite acceder a una variedad de sistemas policíclicos muy interesantes (Esquema 6).^[17]

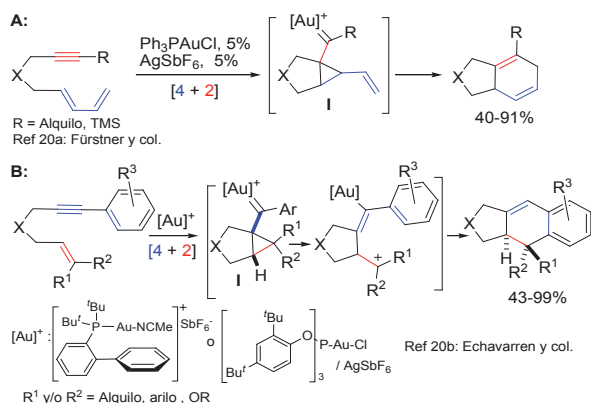
Si en vez de cetonas o aldehídos, se utilizan iminas, se generan iluros de azometino que también participan en cicloadiciones [3+2] con alquenos.^[18] Por tanto, en estos procesos se utilizan los complejos metálicos para generar especies dipolares intermedias que son las que experimentan la reacción de cicloadición.



Esquema 6. Cicloadición de iluros de carbonilo y azometino generados por activación de un alquino con complejos de Pt o Au.

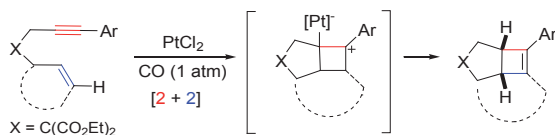
La activación de alquinos también se ha empleado para promover cicloadiciones [4+2] entre alquinos y dienos no activados. El mecanismo difiere por completo con el propuesto previamente en el Esquema 2, demostrando los diferentes comportamientos de las sales de Au con respecto a otros metales de transición (Rh, Ru, Ni, Pd,...). Desde el punto de vista mecanístico se ha propuesto que la reacción transcurre mediante una etapa inicial de activación del alquino que conlleva la generación de un ciclopropilcarbeno intermedio de tipo I.^[19] Esta especie evoluciona al producto [4+2] mediante un reordenamiento en el que se regenera el catalizador (Esquema 7, A).^[20a]

La utilización de 1-aryl 1,6-eninos también permite realizar un tipo distinto de cicloadición [4+2] catalizada por complejos de Au(I) catiónicos (Esquema 7, B).^[20b] En este caso, el intermedio de tipo **I** evoluciona mediante la apertura del ciclopropano y una posterior ciclación tipo Friedel-Crafts, que completa el ciclo catalítico.



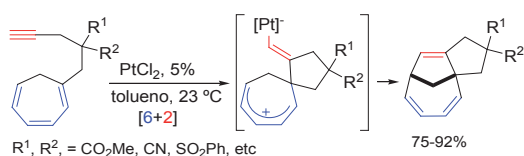
Esquema 7. Dos tipos distintos de cicloadiciones [4+2] de 1,6-eninos desarrolladas por los grupos de Fürstner y Echavarren.

Curiosamente, pequeñas modificaciones en la sustitución del alqueno o la utilización de otros catalizadores, como PtCl₂ (bajo atmósfera de CO), ocasiona que en lugar de este proceso ocurra una cicloadición alternativa de tipo [2+2] entre el alquino y el alqueno (Esquema 8).^[21] De esta forma se pone de manifiesto que pequeñas diferencias en el sustrato o en el catalizador son lo suficientemente importantes para originar dicotomías mecanísticas.



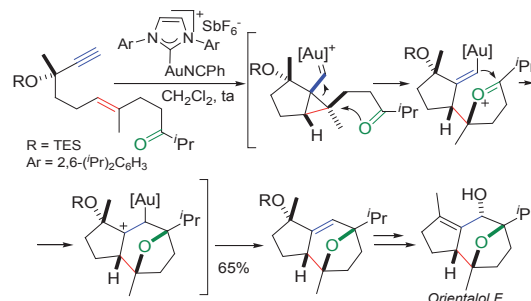
Esquema 8. Ejemplo tipo de cicloadiciones [2+2] de 1,6-eninos desarrolladas por Fürstner.^[21a]

Otros procesos desarrollados, aunque menos comunes, son las cicloadiciones [6+2] entre alquinos no activados y cicloheptatrienos. Aunque estas cicloadiciones ya se habían descrito con cantidades estequiométricas de Cr(CO)₃, el uso de PtCl₂ permite hacerlas a temperaturas más bajas y de manera catalítica. De nuevo, se demuestra la capacidad de estos metales para activar selectivamente el alquino, generando en este caso un complejo alquénico de Pt que evoluciona al biciclo final mediante una adición al catión pentadiénico (Esquema 9).^[22]



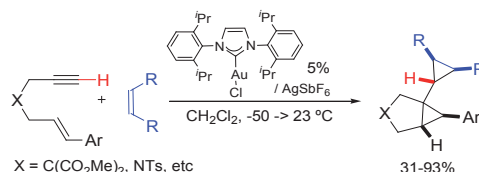
Esquema 9. Cicloadiciones [6+2] de alquinos y cicloheptatrienos.

Además de estas cicloadiciones de dos componentes, también se han descrito otras cicloadiciones formales en las que participan 3 componentes. En concreto, el grupo de Echavarren ha desarrollado cicloadiciones formales [2+2+2], resultado de una isomerización de sistemas 1,6-enínicos provistos de un carbonilo en la posición apropiada.^[23] Así, en el caso representado en el Esquema 10, el carbonilo actúa como nucleófilo atacando intramolecularmente al ciclopropilcarbeno de Au generado en primera instancia con el catalizador catiónico de Au(I). Como resultado, se genera un catión oxonio que experimenta una subsiguiente ciclación de Prins para cerrar el sistema oxatricíclico. Esta estrategia ha sido aplicada recientemente a la síntesis del Orientalol F.^[23b]



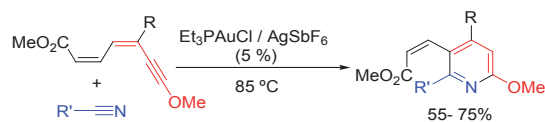
Esquema 10. Reacciones de cicloadición [2+2+2]

Si en vez de un carbonilo se utiliza como nucleófilo un alqueno, se puede atrapar el carbeno de Au(I) intermedio mediante una ciclopropanación, es decir, una cicloadición [2+1] entre el alqueno y el carbeno. Estas reacciones se han descrito tanto en sus variantes intra- como en las inter-moleculares (Esquema 11).^[24]



Esquema 11. Cicloisomerización de eninos seguida de ciclopropanación.

Finalmente, la activación de alquinos con Au(I) también se ha utilizado recientemente para inducir una reacción de hetero-deshidro-Diels-Alder. En concreto, determinados dieninos con grupos alcoxi en la posición 1, reaccionan con nitrilos en presencia de catalizadores de oro catiónicos provistos de ligandos fosfina para dar el producto [4+2] con buen rendimiento (Esquema 12).^[25]

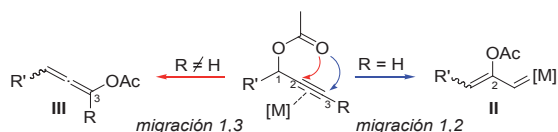


Esquema 12. Reacción de hetero-deshidro-Diels-Alder.

Cicloadiciones con ésteres propargílicos

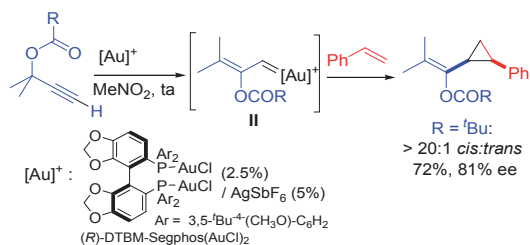
Este tipo de cicloadiciones son, en realidad, un caso particular de activación de alquinos, aunque merecen un trato aparte por su importancia y versatilidad. Los ésteres propargílicos son sistemas muy interesantes debido a su facilidad para experimen-

tar migraciones 1,2 ó 1,3 de sus grupos aciloxi en presencia de complejos de Pt(II) y Au(I o III), entre otros metales. Los datos experimentales con estos metales indican que los sistemas con alquinos terminales (Esquema 13, R=H) tienen preferencia a reaccionar a través del carbeno **II**, resultado de la migración 1,2, mientras que si el alquino está disustituido (R≠H) la reacción suele transcurrir a través del aleno **III**, resultado de la migración 1,3 del éster. En cualquier caso, estudios teóricos demuestran que estas especies están en equilibrio y los resultados pueden depender del catalizador y sustrato empleados.^[26]



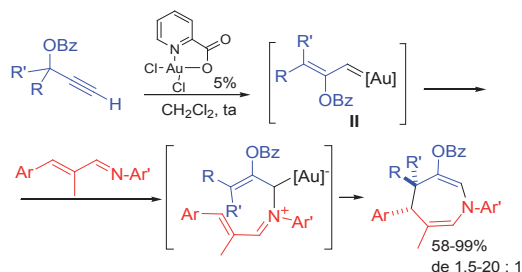
Esquema 13. Migraciones 1,2 y 1,3 de acetatos propargílicos.

El grupo de Toste explotó de manera significativa las migraciones 1,2 de estos sistemas para desarrollar cicloadiciones. Así por ejemplo, demostró que se pueden llevar a cabo ciclopropanaciones intermoleculares de alquenos con los carbenos de tipo **II**, resultado de la migración 1,2. La reacción proporciona mayoritariamente el ciclopropano *cis* y se puede realizar en algunos casos con buenos excesos enantioméricos si se utilizan catalizadores de bis-oro(I) derivados de DTBM-Segphos (Esquema 14).^[27] Este tipo de isomerizaciones y ciclopropanaciones tándem también se pueden realizar con catalizadores de Ru.^[28]



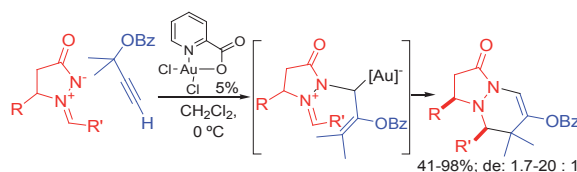
Esquema 14. Ejemplo de ciclopropanación con ésteres propargílicos.

Igualmente, Toste describió la reacción de iminas α,β -insaturadas con estos carbenos de Au de tipo **II**, para dar azepinas con excelentes rendimientos. El proceso formal [4+3], transcurre en tres etapas fundamentales: generación del carbeno de Au **II**, ataque de la imina sobre el carbeno para dar un intermedio alílico de oro, y una ciclación final para dar el ciclo de 7 miembros (Esquema 15).^[29]



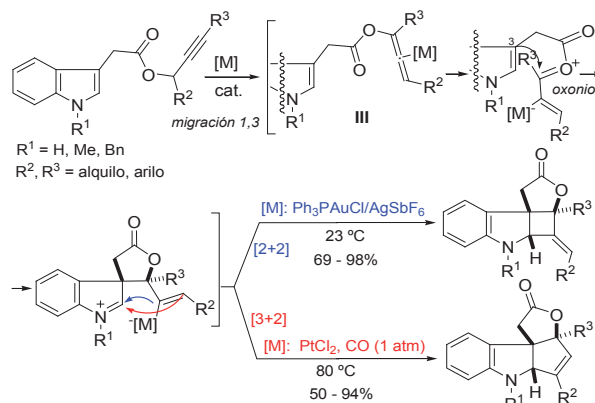
Esquema 15. Cicloadición [4+3] para la síntesis de azepinas.

Esta transformación está relacionada con otras previamente descritas basadas en la reacción entre iminas α,β insaturadas y vinil carbenoides de Rh (Doyle) o carbenos de Fischer (Barluenga), si bien los resultados estereoquímicos son diferentes. Así pues, la reactividad de los carbenos de tipo **II** es en ocasiones similar a las de otros carbenos metálicos o incluso a la de los alquenoil carbenos de Fischer. En otros casos es, lógicamente, muy distinta. Así, mientras los alquenoil carbenos de Fischer actúan como componentes 2C en algunas cicloadiciones con dipolos 1,3, los carbenos de tipo **II** pueden comportarse como componentes de 3C en este tipo de procesos, por ejemplo en las cicloadiciones [3+3] con iminas de azometino.^[30] La reacción transcurre mediante un mecanismo por etapas relacionado con el de la síntesis de azepinas, consistente en un ataque nucleofílico del iluro sobre el carbeno (**II**) y posterior cierre de anillo (Esquema 16).



Esquema 16. Cicloadición [3+3] con iminas de azometino.

Las migraciones 1,3 de ésteres propargílicos proporcionan una alternativa muy interesante para diseñar procesos de cicloadición. L. Zhang demostró en el año 2005 que los aciloxialenos de tipo **III**, derivados de estas transposiciones 1,3, se podían comportar como componentes 2C para llevar a cabo reacciones de cicloadición [2+2] con indoles, en presencia de catalizadores de Au(I) ($\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$, Esquema 17).^[31] El mecanismo de la cicloadición se basa en una activación del aciloxialeno con el complejo de Au(I) para dar un catión oxonio que es atrapado mediante una ciclación a través de la posición 3 del indol. Un último cierre de anillo mediante el atrapado intramolecular del iminio por el alquenoil oro proporciona el ciclobutano. Curiosamente, los autores encontraron que cuando esta reacción se hacía con PtCl_2/CO (1 atm), los productos obtenidos eran resultado de una cicloadición alternativa [3+2] (Esquema 17).^[32]



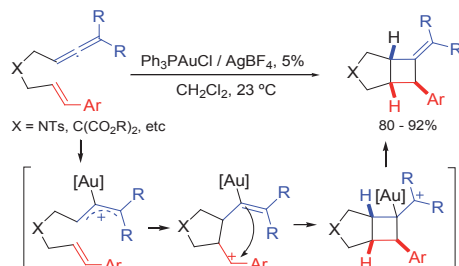
Esquema 17. Cicloadiciones [2+2] y [3+2] de aciloxialenos e indoles.

Este hecho puede explicarse suponiendo que el último cierre de anillo se produce a través de la posición *beta* al metal, generando un carbeno de Pt que evoluciona a través de

una migración 1,2 de hidrógeno. Por tanto, la selección del catalizador permite acceder divergentemente a los dos tipos de cicloaductos, [2+2] y [3+2]. Las razones de esta dicotomía aun no están claras.

Cicloadiciones iniciadas por complejación a alenos

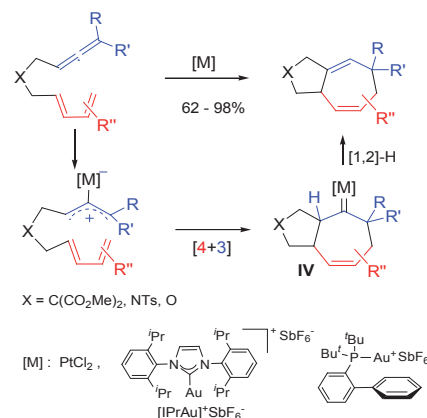
Los catalizadores de Au y Pt pueden activar quimioselectivamente alenos, desencadenando distintos tipos de procesos de cicloadición. Ya hemos visto en el anterior apartado algunos ejemplos de cicloadiciones con alenos, en concreto con acioxialenos generados *in situ* por activación de ésteres propargílicos con catalizadores de Au y Pt (Esquema 17). Es por ello razonable pensar que otros alenos puedan también participar en reacciones de cicloadición. De hecho, el grupo de Toste describió en el año 2007 reacciones de cicloadición intramolecular [2+2] entre alenos y estirenos utilizando catálisis de oro(I) (Esquema 18).^[33] El mecanismo se basa en un concepto similar al descrito previamente por Zhang: activación del aleno para dar una especie metálica catiónica que experimenta una ciclación para dar un carbocatión estabilizado, en este caso de tipo benfílico. Un posterior cierre de anillo a través del carbono adyacente al Au proporciona el ciclo de 4 miembros. Estas reacciones pueden realizarse de manera enantioselectiva con los catalizadores de Au derivados de DTBM-Segphos^[33] o con complejos de Au de fosforamiditos quirales.^[34]



Esquema 18. Cicloadiciones intramoleculares [2+2] entre alenos y alquenos (Ar = arilo).

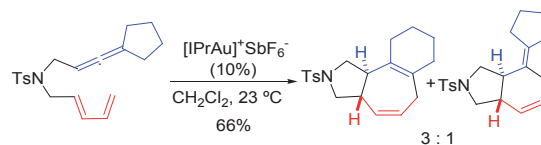
En el año 2008, nosotros demostramos la posibilidad de realizar cicloadiciones [4+3] entre dienos conjugados y alenos, cicloadiciones en las que el aleno se comporta como componente de 3 átomos de carbono (Esquema 19).^[35] El mecanismo de estas reacciones, corroborado mediante cálculos DFT y algunos estudios experimentales, se basa en una primera activación del aleno para dar un catión alílico metálico. Este intermedio experimenta la cicloadición [4C(4π)+3C(2π)] concertada con el dieno conjugado, de forma similar a las cicloadiciones clásicas de cationes oxoalilo.^[7] El carbeno resultante (**IV**) evoluciona mediante procesos de migración 1,2 de hidrógeno para dar el carbociclo de siete miembros y regenerar el catalizador. Las reacciones son completamente estereoselectivas y la estereoquímica de los productos obtenidos se puede explicar mediante un estado de transición de tipo *exo* extendido. Las cicloadiciones se pueden realizar por calentamiento con PtCl₂, aunque transcurren más eficientemente, a temperatura ambiente, con complejos de oro(I) provistos de ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclico

([IPrAu]⁺SbF₆⁻),^[36] o con fosfinas voluminosas y dadoras, tal como describieron posteriormente Toste y Gung.^[37, 38]



Esquema 19. Cicloadiciones [4+3] entre alenos y dienos.

Curiosamente, en una de estas cicloadiciones [4+3] se detectó la formación como subproducto, de un segundo cicloaducto resultado de una cicloadición [4+2], que también se formaba de manera estereoselectiva (Esquema 20).^[36]

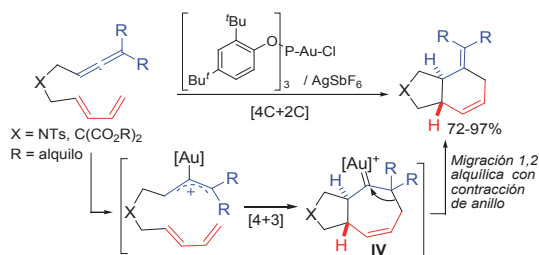


Esquema 20

Este hecho nos llevó a profundizar en el estudio teórico y experimental de estas reacciones, tratando de encontrar una explicación mecanística y un catalizador que permitiese llevar a cabo este nuevo proceso [4+2] de forma selectiva. Gratamente, encontramos que el complejo de oro (I) derivado de un fosfito voluminoso era capaz de realizarla con excelentes rendimientos y selectividades (Esquema 21).^[39] Este mismo hecho también lo observaron Toste y colaboradores.^[37]

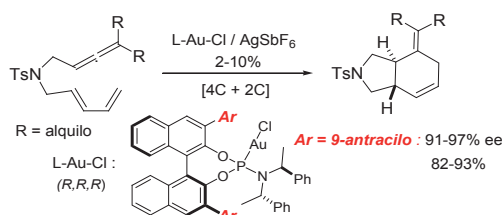
Distintos estudios teóricos y experimentales llevaron a proponer un mecanismo que explica la formación divergente de ambos cicloaductos.^[39,40] Así, los datos recabados permiten proponer que el proceso [4+2] transcurre, igual que en las cicloadiciones [4+3] vistas previamente, a través de una primera activación del aleno con el catalizador catiónico de oro (I), generando un catión alílico que experimenta la cicloadición concertada [4+3] para dar el intermedio **IV**, con fusión *trans*. Este proceso transcurre con una barrera energética muy baja. A partir de este momento, el intermedio carbénico **IV**, en vez de evolucionar a través de la migración 1,2 que conserva el carbociclo de siete miembros, lo hace a través de una migración 1,2-alquílica que conlleva una contracción del ciclohepteno dando lugar al sistema biciclo fusionado 5-6, resultado de la cicloadición formal [4+2] (Esquema 21). Los datos teóricos indican que un catalizador de oro (I) con un ligando aceptor π (p. ej. fosfito) y un aleno disustituido en la posición terminal son requerimientos básicos para que este proceso sea eficiente, mientras que ligandos dadores como fosfinas alquílicas o carbenos *N*-heterocíclicos favorecen el

proceso [4+3], hecho que concuerda perfectamente con los resultados experimentales (Esquemas 19 y 21).



Esquema 21. Cicloadiciones [4+2] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de oro con ligandos fosfito.

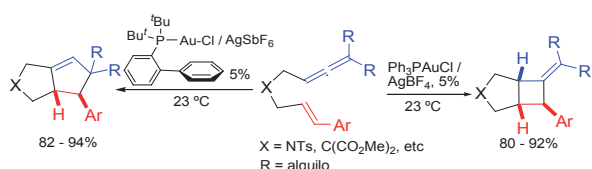
Basándose en la similitud de las propiedades electrónicas de los fosfitos y los fosforamiditos se estudiaron variantes enantioselectivas de este proceso utilizando complejos de oro derivados de estos últimos ligandos. Satisfactoriamente, encontramos que es posible obtener excelentes enantioselectividades con los complejos de oro derivados de fosforamiditos muy voluminosos, con distintos sustituyentes arilo en las posiciones 3 y 3' del esqueleto binaftólico (Esquema 22). Estos ejemplos constituyeron los primeros casos eficientes de catálisis enantioselectiva con complejos de oro(I) carbofílicos mononucleares.^[39]



Esquema 22. Cicloadiciones [4+2] enantioselectivas catalizadas por complejos de oro quirales, con ligandos fosforamidito voluminosos.

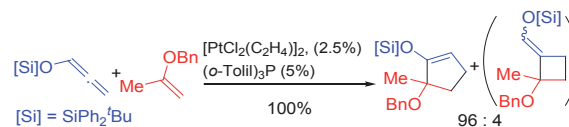
Más recientemente, los grupos de Toste y Fürstner describieron otros complejos quirales derivados de fosfitos o fosforamiditos, también capaces de inducir muy buenas enantioselectividades, tanto en estas cicloadiciones [4+2], como en las análogas [2+2] entre dienos y alenos (Esquema 18).^[34, 41]

Además de estos procesos, los alenos también pueden participar en otras cicloadiciones con olefinas, concretamente en procesos [3+2] en los que el aleno actúa como componente 3C. Ya se comentó en el apartado anterior las cicloadiciones [3+2] y [2+2] de aciloxialenos con indoles desarrolladas por Zhang. En el año 2009 Toste encontró una dicotomía similar en las cicloadiciones intramoleculares entre alenos y estirenos. En concreto, la modificación de las propiedades electrónicas de los catalizadores de Au, incorporando ligandos más dadores (fosfinas alquílicas), permitió realizar la cicloadición intramolecular [3+2] con buenos rendimientos y selectividades (Esquema 23).^[37, 42]



Esquema 23. Cicloadiciones [3+2] y [2+2] entre alenos y dienos.

Finalmente, es importante resaltar un trabajo reciente de Iwasawa en el que se describen los primeros ejemplos de cicloadiciones intermoleculares [3+2] en los que el aleno, en este caso un alenil éter, se utiliza como componente 3C. El proceso transcurre eficientemente con catalizadores de Pt(II), aunque en determinados casos se observa la formación de productos secundarios, resultado de una cicloadición [2+2] entre el aleno y el alqueno (Esquema 24).^[43]



Esquema 24. Cicloadición [3+2] intermolecular de alenos y alquenos.

Conclusiones

La gran capacidad de los complejos de Pt(II) y Au(I y III) para activar sistemas π (p. ej. alquinos, alenos), su facilidad para estabilizar carbocationes intermedios, y su baja tendencia a experimentar procesos redox, ha permitido durante los últimos años el desarrollo de nuevos tipos de reacciones de cicloadición de sistemas no activados. Desde el punto de vista mecanístico, estos procesos son complementarios a aquellos desarrollados durante las últimas décadas con otros metales de transición como Rh, Pd, Ni o Ru. Se espera que a lo largo de los próximos años se incremente el número y tipo de cicloadiciones con estos metales, incluyendo un mayor número de versiones intermoleculares y variantes enantioselectivas, muy escasas hasta la fecha.

Agradecimientos

BT agradece al MICINN por una beca FPU y MG a la Xunta de Galicia por un contrato Ángeles Alvariño

Referencias

1. T. Hudlicky, M. G. Natchus, en *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Vol 2, (Ed.: T. Hudlicky, JAI, Greenwich, CT, **1993**, pp 1–23.
2. W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon, Oxford, **1990**.
3. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 781–853.
4. S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4693–4701.
5. W. R. Roush, en *Comprehensive Organic Synthesis, Vol 5* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 513–550.
6. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol 2*, (Ed. A. Padwa), Wiley Interscience, New York, **1984**.
7. M. Harmata, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 595–605.
8. M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49–92.
9. P. A. Wender, T. E. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6432–6433.
10. a) B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5972–5974; b) R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6330–6331.
11. R. Shintani, H. Nakatsu, K. Takatsu, T. Hayashi, *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 8692–8694, y referencias citadas ahí.

12. Por ejemplo, ver: a) S. Y. Kim, S. I. Lee, S. Y. Choi, Y. K. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4914–4917; b) P. A. Evans, P. A. Inglesby, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12838–12839; c) M. Guliás, J. Durán, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026–11027.
13. a) S. R. Gilbertson, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8784–8785; b) J. A. Varela, L. Castedo, C. Saa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2841–2844; c) P. A. Wender, N. C. Ihle, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4678–4679; d) S. Saito, K. Maeda, R. Yamasaki, T. Kitamura, M. Nakagawa, K. Kato, I. Azumaya, H. Masu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1830–1833.
14. a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; b) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403.
15. a) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208–3221; b) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378; c) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.
16. H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847–7870.
17. Para ejemplos seleccionados, ver: a) C. H. Oh, J. H. Lee, S. J. Lee, J. I. Kim, C. S. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7505–7507; b) N. Asao, K. Sato, Menggenbater, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3682–3685; c) H. Kusama, K. Ishida, H. Funami, N. Iwasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4903–4905; d) N. Asao, K. Takahashi, S. Lee, T. Kasahara, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650–12651; e) B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2004**, 1726–1728.
18. a) H. Kusama, Y. Miyashita, J. Takaya, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 289–292; b) H. S. Yeom, J. E. Lee, S. Shin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7040–7043.
19. Estos y otros carbenos de Au que se presentan a lo largo de este artículo también se pueden entender como carbocationes estabilizados por el metal. En todo caso, continúa existiendo un cierto debate sobre el carácter carbénico de dichos enlaces C–Au, que también depende de la naturaleza de los ligandos unidos al metal: a) D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. M. Wang, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482–486; b) G. Seidel, R. Mynott, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510–2513.
20. a) A. Fürstner, C. C. Stimson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8845–8849; b) C. Nieto-Oberhuber, P. Pérez-Galán, E. Herrero-Gómez, T. Lauterbach, C. Rodríguez, S. López, C. Bour, A. Rosellón, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269–279 y referencias citadas ahí.
21. a) A. Fürstner, P. W. Davies, T. Gress, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244–8245; b) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, C. Nevado, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146–6148. c) Para un ejemplo reciente de cicloadición [2+2] intermolecular entre alquinos y alquenos, ver: V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292–9294.
22. A. Tenaglia, S. Gaillard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2454–2457.
23. a) E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452–5455; b) E. Jiménez-Núñez, K. Molawi, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2009**, 7327–7329.
24. a) S. López, E. Herrero-Gómez, P. Perez-Galán, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029–6032; b) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, E. Jiménez-Núñez, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1694–1702.
25. J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764–2765.
26. A. Correa, N. Marion, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan, L. Cavallo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718–721.
27. M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003.
28. K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505–8513.
29. N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244–9245.
30. N. D. Shapiro, Y. Shi, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11654–11655.
31. L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804–16805.
32. G. Zhang, V. J. Catalano, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358–11359.
33. R. Luzung, P. Mauleón, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402–12403.
34. H. Teller, S. Flugge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949–1953.
35. B. Trillo, F. López, M. Guliás, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 951–954.
36. B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336–3339.
37. a) P. Mauleón, R. M. Zeldin, A. Z. González, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348–6349.
38. B. W. Gung, D. T. Craft, L. N. Bailey, K. Kirschbaum, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 639–644.
39. I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020–13030.
40. D. Benítez, E. Tkatchouk, A. Z. González, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4798–4801.
41. A. Z. González, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200–203.
42. Para un ejemplo reciente de esta dicotomía, ver: M. Alcarazo, T. Stork, A. Anoop, W. Thiel, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542–2546.
43. a) H. Kusama, M. Ebisawa, H. Funami, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16352–16353; b) Para un proceso intramolecular relacionado, ver: X. Huang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6398–6399.


VII SIMPOSIO
 Investigadores Jóvenes
 Real Sociedad Española de Química - Sigma Aldrich


Universidad de Valencia, 10-12 de noviembre de 2010

 Más información: www.icmol.es/7sij