

Catálisis homogénea con oro: desde los primeros pasos hasta la fiebre del oro

Javier Carreras y Antonio M. Echavarren

Resumen: El oro ha tardado en incorporarse a la síntesis orgánica, principalmente debido a la errónea percepción de su falta de reactividad en catálisis homogénea. Aquí presentamos un breve relato de los descubrimientos clave que han desencadenado una auténtica “fiebre del oro” en los últimos diez años.

Palabras clave: Oro, catálisis homogénea, cicloisomerizaciones, síntesis total.

Abstract: Gold has been a latecomer in organic synthesis, mainly because of the wrong perception of its lack of reactivity in homogeneous catalysis. Here, we present a brief account of the key discoveries that have finally led to a true gold rush in the last ten years.

Keywords: Gold, homogeneous catalysis, cycloisomerizations, total synthesis.

Aunque el oro es uno de los metales conocidos desde más antiguo, ha sido el último en ocupar un puesto relevante en el arsenal de los métodos sintéticos. Hasta hace poco, la atención de los químicos por este metal residía más en las interesantes características de sus enlaces intermetálicos, las propiedades fotofísicas de sus complejos y sus aplicaciones en catálisis heterogénea.

El trabajo desarrollado en los últimos diez años ha revelado el enorme potencial del oro en catálisis homogénea, aunque en contraste con otros metales como el paladio o el rodio, que se pueden considerar como generalistas por la enorme variedad de las transformaciones que son capaces de catalizar, el oro es un especialista ya que es capaz de activar acetilenos y alenos de forma muy selectiva. Sin embargo, en esos casos, lo hace con reactividades que no tienen rival en química organometálica.

En este artículo queremos presentar los descubrimientos clave que han llevado a una auténtica “fiebre del oro” en síntesis orgánica. Aunque la mayor parte de la actividad en esta área ha tenido lugar en los últimos diez años, es interesante descubrir cómo la percepción de la falta de reactividad de los complejos de oro frente a sustratos orgánicos ha retrasado la incorporación de este metal a la

síntesis orgánica. Así, mientras que en el caso del papel del paladio en reacciones de acoplamiento y de alqueniación, pasaron casi diez años desde los descubrimientos fundamentales realizados por Heck, Stille, Suzuki y muchos otros, hasta el reconocimiento de su auténtico valor en síntesis orgánica, en el caso del oro la comunidad de químicos orgánicos fue inmediatamente consciente del potencial sintético de este metal una vez demostrado en 2004 que los complejos de oro(I) eran los más reactivos para la activación de alquinos,

Los descubrimientos clave en catálisis homogénea del oro se realizaron hace diez años en el contexto de un conjunto de reacciones conocido como cicloisomerización de eninos.^[1-4] Estas transformaciones, suponen la reacción de sustratos que contienen un alqueno y un alquino para formar un producto cíclico en procesos totalmente intramoleculares y con conservación de los átomos del producto de partida. A comienzos de 2004 nuestro grupo,⁵ publicó el primer trabajo que demostraba que los complejos catiónicos de oro(I) eran los catalizadores más activos y selectivos para la cicloisomerización de 1,6-eninos (Esquema 1), superando con mucho a los complejos de platino(II), que hasta ese momento eran los catalizadores de elección para esta transformación. Ese primer trabajo fue acompañado casi inmediatamente por las publicaciones sobre ciclaciones de los grupos de Toste en la Universidad de California en Berkeley^[6] y de Fürstner en el Max-Planck-Institut für Kohlenforschung.^[7]

Aunque estas publicaciones de 2004 de reacciones de ciclaciones de eninos en presencia de oro(I) puedan considerarse legítimamente como el punto de partida del extraordinario desarrollo que la utilización de los catalizadores de oro(I) han tendido en síntesis orgánica, es preciso recordar que todos los trabajos sobre reacciones de cicloisomerización tienen como pionero al grupo de Barry Trost en la Universidad de Stanford. En una serie de trabajos publicados al final de la década de los ochenta empleando sales o complejos de paladio(II) como catalizadores, este grupo estableció muchos de los



A. M. Echavarren

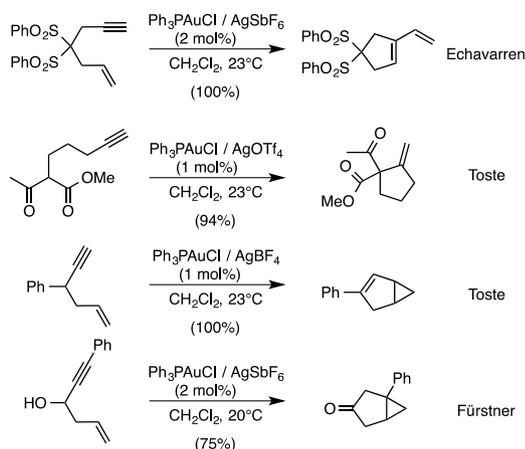


J. Carreras

Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)
Av. Països Catalans 16, 43007 Tarragona (Spain).

C-e: aechavarren@iciq.es

Recibido: 06/06/2014. Aceptado 10/06/2014.

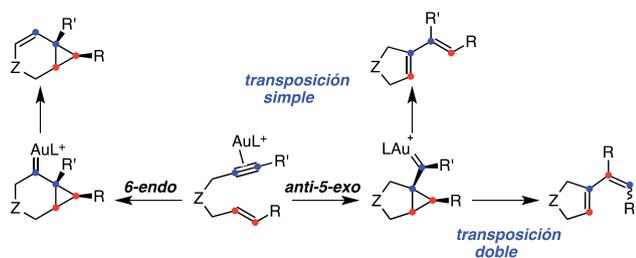


Esquema 1

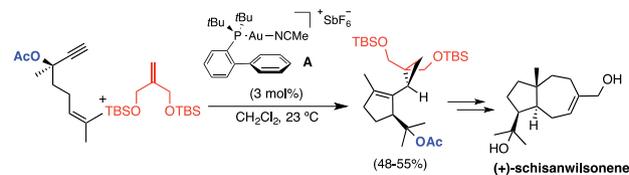
principios básicos sobre los que se fundamenta el desarrollo posterior de la química del oro(I).^[8] Estos estudios fueron seguidos por los de otros grupos, incluyendo el nuestro,^[9] que examinaron complejos electrófilos de otros metales de transición, en especial de rutenio(II)^[10] y platino(II).^[9,11-14]

Aunque experimentalmente son muy simples, las reacciones de cicloisomerización transcurren con frecuencia en varias etapas y pueden ser mecanísticamente muy complejas. Uno de los ejemplos más representativos y mejor estudiados es el de las reacciones de 1,6-eninos, que transcurren mediante procesos de endo- o exo-ciclación (Esquema 2). En el primer caso se forman productos de ciclopentanación intramolecular del alqueno por el alquino, mientras que en el segundo, el intermedio clave ciclopropil carbeno de oro(I) puede dar lugar a distintos 1,3-dienos mediante reacciones de transposición de esqueleto simple, en las que el alqueno sufre ruptura, o de transposición doble, mediante una reacción tipo metátesis intramolecular por ruptura del doble y triple enlace.

Los intermedios reactivos de estos procesos pueden atraparse de forma intra- o intermolecular por distintos hetero- o carbonucleófilos para dar lugar a estructuras complejas en una sola etapa, lo que ha dado lugar al desarrollo de muchas transformaciones sintéticamente únicas basadas en estos principios.^[1] Así, por ejemplo, en nuestro grupo hemos aplicado reacciones de ciclopentanación intermolecular de los intermedios ciclopropil carbeno de oro en la primera síntesis total del sesquiterpeno antiviral (+)-schisanwilsonene (Esquema 3).^[15]

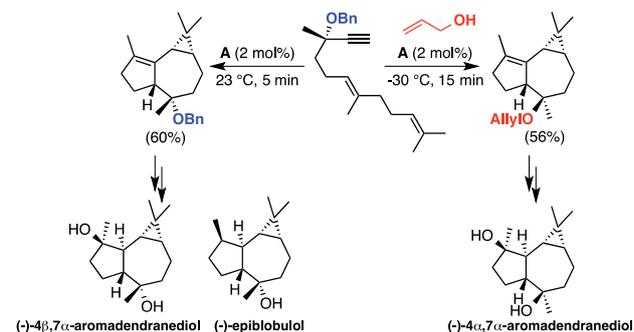


Esquema 2



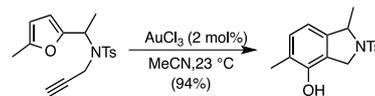
Esquema 3

Otras ciclaciones en cascada de oxo-1,6-eninos en las que el oro activa selectivamente el acetileno terminal conducen en un solo paso a intermedios clave en la síntesis total del (+)-orientalol F^[16] y la (-)-englerina A,^[17] un producto natural con actividad antitumoral. La ciclación en cascada también se han utilizado para la síntesis divergente de varios aromadendranos, en las que el oro actúa como una enzima ciclasa artificial (Esquema 4).^[18]



Esquema 4

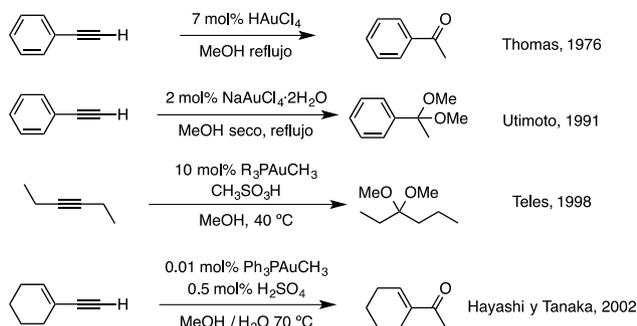
En un contexto relacionado, cabe destacar la síntesis de fenoles descubierta por el grupo de Steven Hashmi utilizando AuCl₃ como catalizador (Esquema 5). En esta reacción, la ciclación de furanos con alquinos da lugar a fenoles mediante una transformación que, inicialmente, parecía mecanísticamente nueva.^[19] Sin embargo, los estudios realizados por nuestro grupo utilizando catalizadores de platino(II) demostraron que esta síntesis de fenoles estaba relacionada con las cicloisomerizaciones de eninos.^[20]



Esquema 5

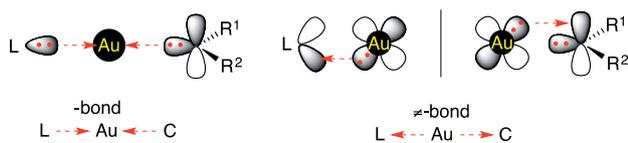
Es preciso destacar que el potencial del oro en catálisis homogénea ya se había demostrado por los grupos de Teles en la BASF 1998^[21] y Tanaka (Instituto de Tecnología de Tokio) en 2002 (Esquema 6).^[22] Estos dos grupos encontraron que complejos catiónicos de oro(I) formados *in situ* por protonación de MeAu(PPh₃) eran los más activos en reacciones de adición de alcoholes y agua a acetileno, superando con mucho a los sales de mercurio convencionalmente empleadas en síntesis orgánica para estas transformaciones. Estos trabajos estaban inspirados en el trabajo pionero de Thomas en 1976 de la hidratación de alquinos empleando AuCl₃ como catalizador.^[23] Un trabajo posterior de Utimoto en 1991 extendió este

descubrimiento a la formación de acetales empleando alcoholes en lugar de agua.^[24] El mismo grupo publicó en el mismo año el primer ejemplo de adición de aminas a alquinos utilizando NaAuCl_4 como catalizador.^[25]



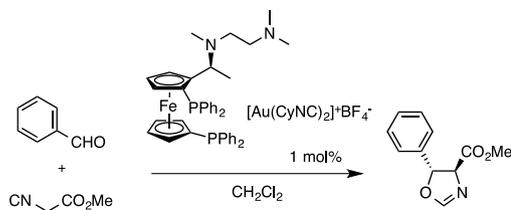
Esquema 6

Varios estudios teóricos y experimentales han intentado explicar la extraordinaria reactividad del oro(I) frente a alquinos y alenos.^[26] De forma simplificada, esta reactividad de las especies catiónicas de oro(I) se correlaciona con su alta acidez de Lewis, debida a la contracción relativista de los orbitales 6s. En consecuencia, los complejos de oro(I) son capaces de estabilizar intermedios de reacción carbocatiónicos a través de sus orbitales 5d relativísticamente expandidos. Aunque estos electrones en orbitales 5d tienen una energía demasiado baja como para participar eficazmente en la retrodonación a orbitales antienlazantes, son capaces de solapar con orbitales desocupados, de menor energía. En el caso concreto de los intermedios metal-carbeno del tipo $[\text{LAuCHR}]^+$, esta estabilización por solapamiento de los orbitales 5d es importante, especialmente en el caso de ligandos L más dadores (Esquema 7).^[27-29] Sin embargo, otros estudios en sistemas $[\text{LAuCR}^2]^+$ con grupos R^1 y R^2 fuertemente dadores de electrones ponen en duda esta contribución de los orbitales 5d del oro en la estabilización de especies catiónicas.^[30]



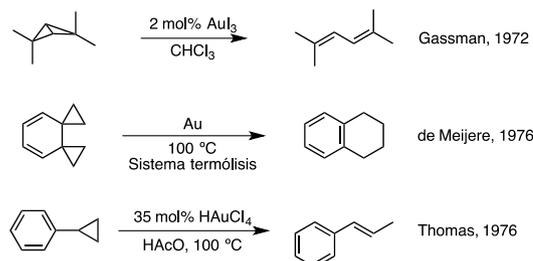
Esquema 7

Con frecuencia se cita el trabajo de Ito, Sawamura y Hayashi en 1986 como punto de partida de la química catalítica homogénea del oro (Esquema 8).^[31] En este trabajo se demostró que un complejo de oro(I) con un ligando quiral actuaba como catalizador de una condensación de tipo aldólica entre aldehídos e isocianoacetos. A pesar de la elegancia de esta reacción catalítica asimétrica, esta contribución se consideró más como una curiosidad que usaba oro(I) en lugar del cobre(I) o la plata(I), los catalizadores más habituales en este tipo de transformaciones.



Esquema 8

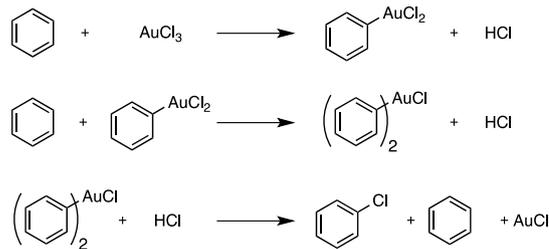
Tampoco despertó la atención la demostración de que sales electrófilas de oro(III) o incluso el propio oro metálico eran capaces de inducir la transposición de esqueleto de cicloalcanos tensos (Esquema 9).^[23-32,33] Sólo cuarenta años después, la ruptura selectiva de ciclopropanos se ha vuelto a estudiar como método sintético.^[34,35] En este contexto, merece destacar que el oro es capaz de dar lugar a la ruptura de dos enlaces carbono-carbono en condiciones catalíticas generando carbenos de oro(I) a partir de cicloheptatrienos (reacción de retro-Buchner).^[36]



Esquema 9

En los años setenta del siglo xx se realizaron los primeros estudios fundamentales de la reactividad de los complejos de oro(I) frente a la adición oxidante. Estos trabajos, desarrollados por el grupo de Kochi, demostraron que este tipo de complejos sólo reaccionaban lentamente con haluros de alquilo.^[37]

No obstante, para descubrir los auténticos orígenes de la catálisis homogénea con oro hay que remontarse al año 1931. En esa etapa tan temprana del desarrollo de la química organometálica Kharasch demostró que el oro(III) era capaz de aurar arenas (Esquema 10).^[38] Este tipo de metalaciones, reinvestigadas setenta años más tarde,^[39] constituyen la base del desarrollo reciente de reacciones de arilación catalizadas por oro.^[40]



Esquema 10

Resulta algo sorprendente el que en los orígenes de la química organometálica del oro se encuentren nombres como los de Kharasch y Kochi, que también se encuentran entre los auténticos pioneros del acoplamiento cruzado de haluros de arilo y alqueno catalizado por paladio o níquel.^[41] Desafortunadamente, el hecho de que el oro formase muchos complejos organometálicos estables y de que resultase ser relativamente inerte en comparación con el cobre(I) y la plata(I) en algunos procesos en fases gas^[42] contribuyó a crear el prejuicio de su falta de interés catalítico, retrasando así su utilización general en síntesis más de setenta años. Los descubrimientos publicados ahora hace diez años, demostrando la extraordinaria reactividad del oro(I) frente a alquinos en procesos de formación de enlace carbono-carbono, han puesto definitivamente al oro en un lugar prominente en catálisis homogénea y síntesis orgánica.

Bibliografía

- [1] C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902-912.
- [2] A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925-938.
- [3] Y.-M. Wang, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889-901.
- [4] L. Fensterbank, M. Malacria, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953-965.
- [5] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.
- [6] a) M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858-10859. b) J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526-4527.
- [7] V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654-8655.
- [8] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34-42.
- [9] M. Méndez, M. P. Muñoz, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550.
- [10] N. Chatani, K. Kataoka, S. Murai, N. Furukawa, Y. Seki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9104-9105.
- [11] N. Chatani, N. Furukawa, H. Sakurai, S. Murai, *Organometallics*, **1996**, *15*, 901-903.
- [12] S. Oi, I. Tsukamoto, S. Miyano, Y. Inoue, *Organometallics* **2001**, *20*, 3704-3709.
- [13] A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785-6786.
- [14] E. Mainetti, V. Mouriès, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2132-2135.
- [15] M. Gaydou, R. E. Miller, N. Delpont, J. Ceccon, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6396-6399.
- [16] E. Jiménez-Núñez, K. Molawi, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2009**, *47*, 7327-7329.
- [17] K. Molawi, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3517-3519.
- [18] J. Carreras, M. Livendahl, P. R. McGonigal, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4896-4899.
- [19] A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553-11554.
- [20] a) B. Martín-Matute, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4754-4757. b) B. Martín-Matute, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5757-5766.
- [21] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.
- [22] E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563-4565.
- [23] R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1983-1987.
- [24] Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729-3731.
- [25] Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975-978.
- [26] D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395-403.
- [27] D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 482-486.
- [28] A. M. Echavarren, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 431-433.
- [29] V. López-Carrillo, N. Huguet, Á. Mosquera, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10972-10978.
- [30] a) G. Seidel, R. Mynott, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510-2513. b) G. Seidel, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *19*, 4807-4811.
- [31] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405-6406.
- [32] P. G. Gassman, G. R. Meyer, F. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7741-7748.
- [33] L.-U. Meyer, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 497-500.
- [34] D. Garayalde, C. Nevado, *C. Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 767-780.
- [35] D.-H. Zhang, X.-Y. Tang, M. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 913-924.
- [36] a) C. R. Solorio-Alvarado, Y. Wang, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11952-11955. b) Y. Wang, P. R. McGonigal, B. Herlé, M. Besora, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 801-809.
- [37] a) A. Tamaki, J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *40*, C81-C84. b) A. Tamaki, J. K. Kochi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 2620-2626. c) A. Tamaki, J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *64*, 411-425.
- [38] M. S. Kharasch, H. S. Isbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3053-3059.
- [39] Y. Fuchita, Y. Utsunomiya, M. Yasutake, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2330-2334.
- [40] a) L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *Science* **2012**, *337*, 1644-1648. b) L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *136*, 254-264.
- [41] A. M. Echavarren, *Anales Quím.* **2010**, *106*, 293-295.
- [42] Por ejemplo: "Thus, while gold(1) chemistry deserves interest with respect to relativistic effects on bonding, as far as catalysis is concerned, in the gas phase atomic Au⁺ seems to be quite inefficient". D. Schröder, J. Hrusak, R. H. Hertwig, W. Koch, P. Schwerdtfeger, H. Schwarz, *Organometallics* **1995**, *14*, 312-316.