

REACCIÓN DE GLASER-HAY MEDIADA POR COMPLEJOS CATIÓNICOS DE Au(I)

Claudia Barrón López¹, Eduardo Peña Cabrera², Miguel Ángel Vázquez Guevara y Juan Manuel Juárez Ruiz, César Rogelio Solorio Alvarado*²

RESUMEN

Los 1,3-diinos son sustratos sumamente importantes pues se utilizan como materiales de partida en un sinnúmero de reacciones. Su relevancia se hace presente en al menos cuatro metodologías para su síntesis. Entre ellas podemos mencionar el acoplamiento de Glaser el acoplamiento de Hay, el acoplamiento de Eglinton o la reacción de Cadiot-Chodkiewicz.

De manera preliminar nuestro grupo de investigación ha encontrado que la formación de este enlace carbono-carbono es mediada por reactivos de Au(I), lo cual establece una transformación sin precedente en la síntesis orgánica. Mecánicamente la formación de este enlace Csp-Csp involucra un cambio en el estado de oxidación de Au(I) a Au(III), oxidación que para este metal está descrita utilizando agentes oxidantes fuertes como aditivos. Sin embargo en el presente trabajo describimos esta transformación utilizando sólo el oxígeno atmosférico como posible agente oxidante.

Palabras Clave

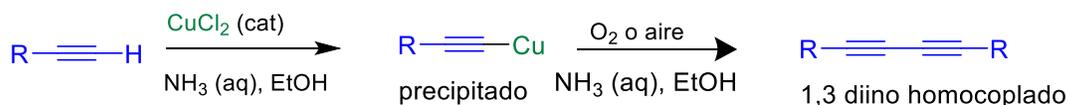
Dimerización, alquino, diino, acoplamiento.

¹ Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas. Noria Alta S/N, C.P 36050; Guanajuato, Gto., México, Teléfono 01(473) 732 00 06

² Autor Responsable. Dr. César Rogelio Solorio Alvarado, Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química Noria Alta S/N, C.P 36050; Guanajuato, Gto., México, Teléfono 01(473) 732 00 06 ext 1418: csolorio@ugto.mx

INTRODUCCIÓN

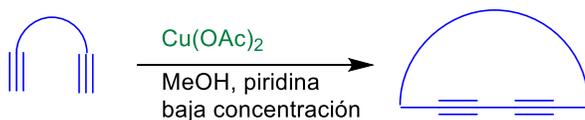
La preparación de dienos y polienos conjugados y simétricos (lineales o cíclicos) por el homoacoplamiento oxidativo de alquinos terminales en presencia de sales de cobre se conoce como el acoplamiento Glaser (Glaser, C., 1869) (**Esq 1**).²



Esquema 1. Reacción de Glaser

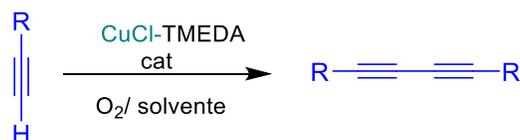
Existen numerosas versiones del procedimiento original desarrollado por Glaser, y éstas se diferencian principalmente por el tipo y la cantidad de oxidantes utilizados:

- 1) Además de oxígeno y aire, CuCl_2 y $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ son los más utilizados como agentes oxidantes
- 2) El procedimiento de Glaser fue heterogéneo y lento, pero G. Eglinton y A. R. Galbraith mostraron que el uso de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en solución de piridina metanólica, hizo el proceso más rápido y homogéneo (Eglinton, G. McCrae, W. 1963).³ Este método se aplicó con éxito a la síntesis de dienos macrocíclicos (**Esq 2**).



Esquema 2. Procedimiento de Engleton

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



Esquema 3. Reacción de Hay

Las características generales del acoplamiento Glaser son:

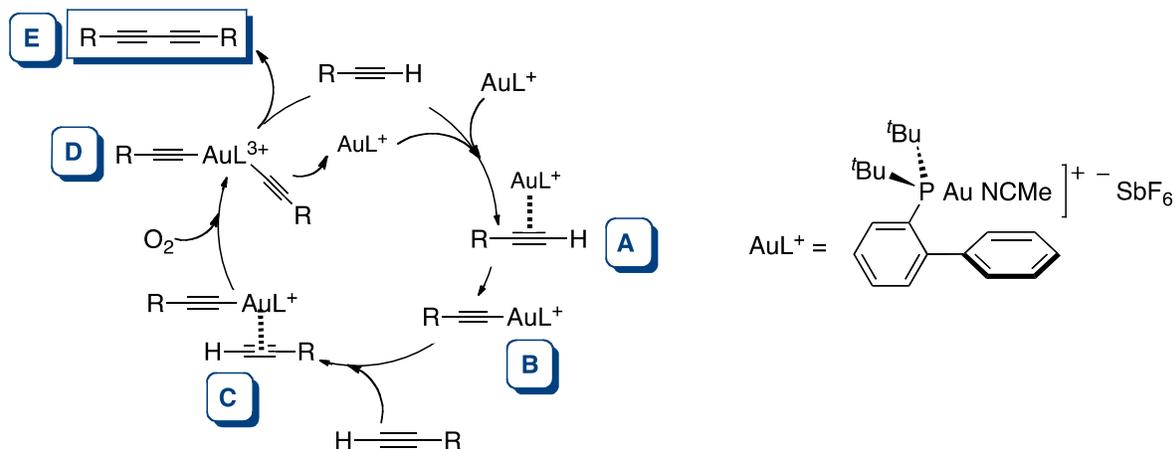
- 1) Funciona bien para alquinos terminales ácidos, pero el rendimiento tiende a disminuir cuando el alquino es menos ácido (por ejemplo, alquilo o con silicio sustituido en alquinos terminales).
- 2) Se aumenta a menudo la velocidad de reacción cuando una pequeña cantidad de DBU, que muy probablemente sirve como una base fuerte para desprotonar el alquino, se añade a la mezcla de reacción.
- 3) Las condiciones de reacción toleran una amplia gama de grupos funcionales ya que la oxidación se restringe sobre todo al triple enlace.
- 4) Si los reactivos o el producto es sensible al oxígeno, las reacciones secundarias pueden minimizarse ya sea corriendo la reacción durante períodos más cortos de tiempo o la aplicación de una atmósfera inerte y el uso de grandes cantidades de sal de Cu(II).
- 5) El rendimiento del acoplamiento de alquinos heterocíclicos depende en gran medida del disolvente utilizado, y DME se encontró que era el mejor.
- 6) Para las reacciones de oligomerización, *o*-diclorobenceno es el mejor disolvente.
- 7) Además de utilizar disolventes comunes, modificaciones recientes emplean CO₂ y líquidos iónicos para los acoplamientos.

Catálisis con Au(I)

La principal característica de complejos de oro catiónico (I) en la catálisis es la alta afinidad hacia alquinos, alenos y alquenos. Tras la formación de complejos, esta fuerte interacción permite la adición de nucleófilos débiles tales como agua y metanol, por la activación del triple enlace (Reichert, J.S 1923).⁴

Las reacciones catalizadas por oro son transformaciones organometálicas realizadas originalmente por una sencilla de sal de Au(III) como NaAuCl₄. Sin embargo, la inestabilidad de esta sal a la reducción, conduce a bajos rendimientos, por lo que es un catalizador inapropiado. Otras sales de Au(III) como AuCl₃ y AuBr₃ son catalíticamente activas a pesar de que son higroscópicas, sensibles a la luz y se descomponen a temperaturas superiores a 160 °C, produciendo halógeno molecular y oro metálico (Wiber, E.; Wiber, N.; Holleman, A. F 2001).⁵

En el presente trabajo describimos la primera reacción de Glaser-Hay mediada por complejos catiónicos de Au(I). Nuestros resultados preliminares indican que el homoacoplamiento tiene lugar vía una eliminación reductora. Para ello proponemos que en el proceso el A(I) se oxida a Au(III) con el oxígeno molecular de acuerdo al esquema 4.



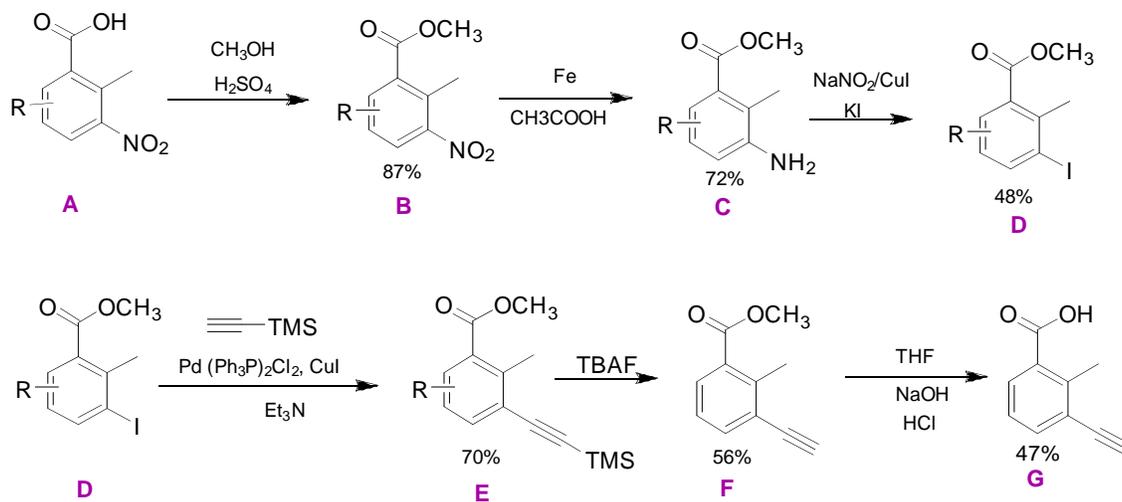
Esquema 4. Propuesta mecanística en la reacción de Glaser-Hay con Au(I).

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

Métodos y materiales

Síntesis de Materiales de Partida

Para seguir la ruta sintética ilustrada en la idea general, es necesario sintetizar los ácidos carboxílicos apropiados. Para ello se siguió el siguiente esquema de síntesis:

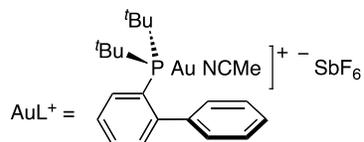


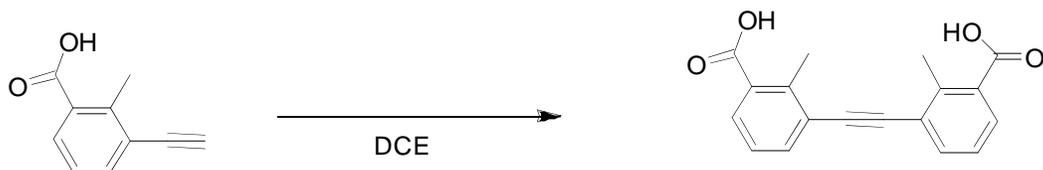
Esquema 5. Síntesis de Material de Partida

El esquema 5 ilustra la síntesis del material de partida **G**. La síntesis inicia con los sustratos **A** muchos de los cuales son comerciales y de bajo costo. Ocurre una esterificación para obtener **B**, posteriormente mediante una reducción se genera **C**. La transformación de **C** en **D** procede a través de una reacción de Sandmeyer para obtener el correspondiente yoduro de arilo. Una subsecuente alquilación de Sonogashira generará **E** que es desililado utilizando fluoruro de tetrabutilamonio TBAF para obtener **F**. Finalmente mediante una hidrólisis básica generamos el material de partida **G**.

Productos Glaser-Hay mediados por Au(I).

A continuación se ilustra la reacción principal de homoacoplamiento mediado por el complejo catiónico de Au(I) aquí ilustrado (**Esq 6**).



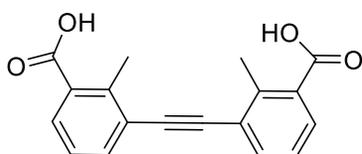


Esquema 6. Síntesis de Dímeros

En el esquema 5 se muestran las reacciones a realizar con diferentes alquinos, utilizando como catalizador (Acetonitrilo) (2-bifenil)(di-*tert*-butilfosfina) oro (I) hexafluoroantimoniato (AuL^+), así como dicloroetano como disolvente.

RESULTADOS

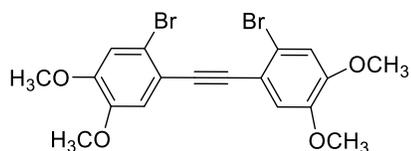
Se logró sintetizar dos ejemplos de dímeros que se muestran a continuación, siendo caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear.



Dímero 1

ácido-3,3'-(etino-1,2-diil)bis(2- metilbenzoico)

50%



Dímero 2

1,2-bis(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etino
65%

CONCLUSIONES

Logramos sintetizar 2 productos de homoacoplamiento a través de una reacción de Glaser-Hay sin precedente mediada por complejos catiónicos de Au(I). Estos compuestos son: ácido 3,3-(etino-1,2-diil)bis (2-metilbenzoico) y 1,2-bis(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etino. El paso principal de esta transformación involucra necesariamente una oxidación de Au (I) a Au(III), finalmente el producto de dimerización se obtiene tras la eliminación reductora del complejo de Au(III) regenerando un catalizador de Au(I). Estas reacciones no están descritas con este tipo de catalizadores, como se menciona en los antecedentes, solo habían sido formados mediante catalizadores de Cu.

Esto representa una reacción innovadora para la organometálica, especialmente hablando de la química del Oro.

Este trabajo continuará llevándose a cabo haciendo pruebas con diferentes alquinos así como diferentes catalizadores de Au(I) para explorar más a fondo la química del Oro así como optimizar estas reacciones.

REFERENCIAS

- Eglinton, G., McCrae, W. (1963) "Method and Results" en *Advances in Organic Chemistry*, (eds. Raphael, R. A., Taylor, C., Wynberg, H.), 4, 225.
- Glaser, C. "Contribution to the chemistry of phenylacetylenes", **1869**, 2, 422-424.
- Hay, A. S.; *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320-3321.
- Reichert, J. S.; Bailey, J. H.; Niewland, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, 45, 1553-1557.
- Wiber, E.; Wiber, N.; Holleman, A. F (2001) *Inorganic Chemistry* 101 ed, Academic Press, [pp1286-1287].