

L'or, un metall noble capaç d'accelerar reaccions químiques

UAB El desenvolupament de processos sintètics més eficients i respectuosos amb les demandes mediambientals és un dels reptes a què s'enfronta la química actual. Es busquen procediments catalítics que siguin eficients, no només en termes de rendiment assolit, sinó que suposin un estalvi de temps i d'etapes. L'objectiu és posar a punt mètodes sintètics que es puguin dur a terme a temperatura i pressió am-

bient (*mild conditions*) i en què el màxim nombre d'àtoms dels reactius s'incorporin als productes (*atom economy*). Per assolir-ho, la millora de la catàlisi homogènia és sens dubte un element cabdal, un aspecte en el qual treballa el Grup de modelització molecular de sistemes amb metalls de transició de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), liderat pels professors Agustí Lledós i Gregori Ujaque.

L'ús de catalitzadors –substàncies que modifiquen la velocitat d'una reacció química sense aparèixer al producte final– és fonamental per al desenvolupament i rendiment de gran part de les reaccions químiques. És per això que aquest grup de la UAB se centra en l'estudi del funcionament dels catalitzadors organometàl·lics –compostos que contenen un o més àtoms de carboni enllaçats directament a un àtom metàl·lic–, aplicats sobre reaccions de processos químics sintètics (com ara reaccions de *cross-coupling* i hidrogenacions).

Per a acabar de desenvolupar aquesta nova química de síntesi, la comprensió dels mecanismes dels processos de catàlisi homogènia és un requisit ineludible, i en aquesta matèria les eines computacionals són claus. Combinar el treball experimental amb la utilització del modelatge i la simulació computacional s'està revelant com una metodologia molt útil per assolir aquest coneixement i és una de les línies principals de la recerca que duu a terme el Grup de modelització molecular de sistemes amb metalls de transició de la UAB.

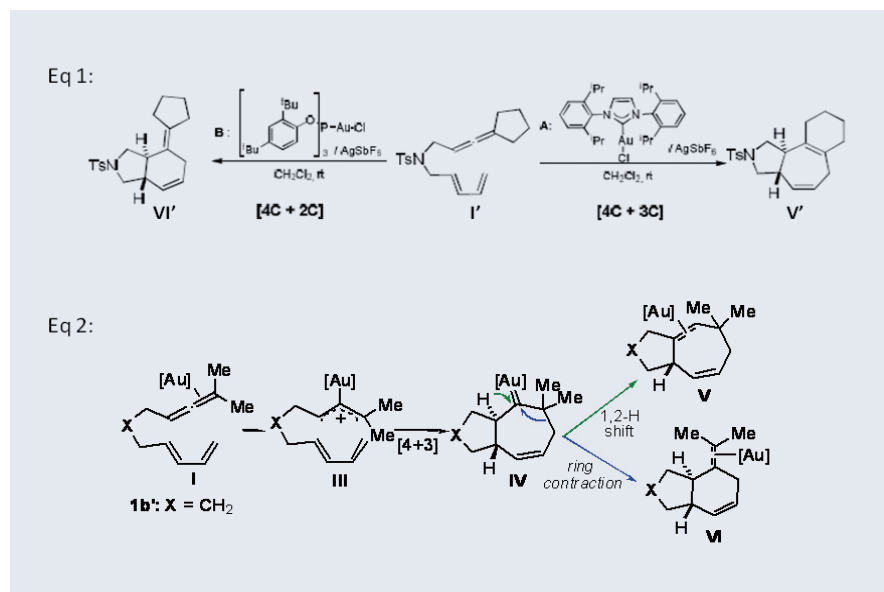
Un bon catalitzador de processos

Fins fa poc, el caràcter inert de l'or, un metall noble amb una presència destacable dins la vida quotidiana des de fa molts segles, l'havia mantingut al marge de la seva aplicació per part dels químics com a catalitzador de processos. Aquesta consideració ha canviat radicalment en els darrers anys i hi ha hagut una explosió de treballs que mostren com compostos d'or poden ser catalitzadors molt eficients. Els complexos d'or permeten portar a terme transformacions de molècules orgàniques en condicions suaus i amb elevada eficiència. Un ventall d'articles de revisió apareguts el 2008 per part de pioners en el camp com Echavarren, Hashmi, He, Hutchings i Nolan, entre d'altres, resumeixen els avenços recents.

Aplicació del catalitzador organometàl·lic

Els compostos policíclics, que contenen estructures cícliques amb sis o set àtoms de carboni, són importants objectius sintètics perquè constitueixen l'esquelet bàsic d'una àmplia varietat de productes biològicament rellevants. Les reaccions de cicloadició són un dels mètodes més eficients per obtenir aquests productes policíclics a partir de precursors no cíclics. En el marc del projecte Consolider-Engenio 2010 *Desenvolupament d'entitats organometàl·liques per a la funcionalit-*

Figura 1. A dalt. Reaccions que porten al producte de l'addició [4+2] (VI') i al de la [4+3] (V') a partir del mateix substrat (I'). A baix. Esquema del mecanisme. L'intermedi IV és clau en la bifurcació dels dos camins.



zació selectiva de molècules orgàniques, i combinant el treball experimental dut a terme pel grup de la Universidad de Santiago de Compostela, liderat pel professor Masacareñas, amb l'estudi computacional realitzat pel grup de la UAB, amb el suport del CESCO, ha estat possible posar a punt un procediment sintètic eficient per a la síntesi d'aquests compostos, i descobrir les claus del seu mecanisme. La utilització d'un complex d'or com a catalitzador ha estat fonamental. El treball ha donat lloc a dues publicacions, aparegudes recentment a *Chemistry-A-European Journal* i a *Journal of the American Chemical Society*.^(1,10)

La investigació prova l'eficiència de l'or

Un estudi experimental previ va mostrar que un compost de platí era capaç de catalitzar la cicloaddició intramolecular [4C+3C] entre alens (molècules amb dos dobles enllaços adjacents) i diens (molècules amb dos dobles enllaços separats per un de simple) per donar lloc a anells amb set àtoms de carboni.

L'estudi computacional amb una sal d'or anàloga va suggerir que aquest catalitzador és més eficient. L'estudi experimental utilitzant un lligand del tipus carbé-N-heterocíclic (NHC) va confirmar que aquest és un catalitzador particularment eficient per a aquesta reacció a temperatura ambient.

L'estudi computacional, realitzat amb càlculs DFT incloent-hi l'efecte del solvent, va permetre fer una proposta del mecanisme del procés: el catalitzador activa l'enllaç π de l'alé, generant un intermedi del tipus catió metall-alil, que experimenta en l'etapa posterior la cicloaddició amb l'1,3-diè, formant-se un intermedi del tipus cicloheptenil-metall carbé.

La subseqüent migració 1,2 d'un hidrogen en aquest intermedi porta al producte final i regenera el catalitzador. Aquesta migració 1,2 és l'etapa que determina la velocitat global de la reacció.⁽¹⁾

Continuant la investigació d'aquestes reaccions, explica Lledós, "es va trobar que una adequada tria del lligand coordinat a l'or portava a la generació de productes diferents a partir dels mateixos reactius de partida. L'altre producte que s'obté és el que resulta de la cicloaddició intramolecular [4C+2C] generant un anell amb sis carbonis. Així, com es mostra a

l'equació 1 de la Figura 1, amb el mateix substrat i variant el lligand (d'un de tipus NHC a un de tipus fosfit $P(OR)_3$), es pot passar d'obtenir el cicle de set carbonis (producte de l'addició [4C+3C] en una proporció 3:1) a obtenir el cicle de 6 carbonis (producte de l'addició [4C+2C] en una proporció 1:10)".

"Aquest sorprenent resultat, que mostra que tant el camí de la cicloaddició [4C+3C] com el de la [4C+2C] són accessibles en la reacció catalitzada per complexos d'or(I) entre alens i diens, ha estat interpretat amb l'ajut de càlculs DFT,⁽¹⁰⁾ que han proporcionat valuosa informació sobre el seu origen", afegeix.

Treball experimental i simulació computacional es combinen per trobar processos sintètics més eficients i respectuosos amb les demandes mediambientals

L'anàlisi teòrica ha mostrat que els dos camins comparteixen etapes inicials fins a arribar a la formació d'un intermedi cicloheptenil-or-carbé (estructura IV de la Figura 1). Aquest intermedi pot evolucionar de dues maneres diferents: mitjançant una migració 1,2- d'un protó (en verd), donant lloc al producte de la cicloaddició [4C+3C], o mitjançant una migració 1,2- d'un grup alquil (en blau), donant lloc al producte de la cicloaddició [4C+2C]. La diferenciació s'introdueix per

tant a l'etapa final de migració 1,2. L'intermedi IV, comú als dos camins, així com l'estat de transició que porta al producte de l'addició 4+3 es mostren a la Figura 2.

Els resultats presentats, a més de proporcionar una descripció detallada de les transformacions, serveixen com a punt de partida per al disseny de nous processos catalitzats per complexos d'or. En particular, expliquen Lledós i Ujaque, "s'està treballant en el desenvolupament d'una versió asimètrica de la reacció, que permeti dur-la a terme amb elevades enantioselectivitats. Els resultats inicials usant lligands fosforoamidits quirals (PO_2N) són molt prometedors".⁽¹⁰⁾ La modelització computacional ha de permetre esbrinar l'origen de l'enantioselectivitat i, posteriorment, proposar millores en el procés. ■

I. TRILLO, BEATRIZ; LÓPEZ, FERNANDO; MONTSERRAT, SERGI; UJAQUE, GREGORI; CASTEDO, LUIS; LLEDÓS, AGUSTÍ; MASCAREÑAS, JOSE L. "Gold-Catalyzed [4C+3C] Intramolecular Cycloaddition of Allenedienes. Synthetic Potential and Mechanistic Implications", *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 3336-3339.

II. ALONSO, ISAAC; TRILLO, BEATRIZ; LÓPEZ, FERNANDO; MONTSERRAT, SERGI; UJAQUE, GREGORI; CASTEDO, LUIS; LLEDÓS, AGUSTÍ; MASCAREÑAS, JOSE L. "Gold-Catalyzed [4C+2C] Cycloadditions of Allenedienes, Including an Enantioselective Version with New Phosphoramidite-based Catalysts. Mechanistic Aspects of the Divergence between [4C+3C] and [4C+2C] Pathways", *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 13020-13030.

Figura 2. Estructures calculades de l'intermedi IV i de l'estat de transició que porta al producte [4+3].

