

L'Edat del Bor: Reacció de β -boració catalítica Boron Age: Catalytic β -boration

Amadeu Bonet,* Manuel Soriano, Cristina Pubill-Ulldemolins, Cristina Solé, Jessica Cid, Henrik Gulyas i Elena Fernandez

Àrea de Química Inorgànica. Departament de Química Física i Inorgànica. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona

Resum. En els darrers anys, els compostos organoborats han estat valorats en un ampli ventall de aplicacions. Així mateix els compostos organoborans són uns dels intermedis sintètics més versàtils que existeixen per a la síntesi de compostos orgànics d'alt valor afegit. En l'article següent es resumeixen, a partir de l'estat actual de l'estudi de la reacció de β -boració, els avenços en la reacció que ha desenvolupat el nostre grup en els darrers mesos.

Abstract. In the last years, organoboranes become important compounds in a wide range of applications. In addition, organoborane compounds are one of the most useful synthetic intermediates for the synthesis of high values organic compounds. In this article, we summarize, from the state of the art of the reaction, the advances in the last months from our research group.

Introducció

Durant els últims anys, els compostos organoborans s'han desenvolupat com a producte d'interès en diverses àrees. Sectors com la indústria, la medicina o la farmàcia han aconseguit desenvolupar noves tècniques per produir compostos organoborans que donen resposta als problemes reals de la societat.

Noves teràpies per combatre el càncer,¹ combustibles per a aeronaus,² noves tècniques per a l'eliminació de residus,³ nous materials polimèrics resistents a la flama⁴ i nous compostos biològicament actius⁵ són tan sols alguns exemples de com ha evolucionat la química del bor en la química aplicada.

Aquesta nova perspectiva, però, no ha restat la importància que els compostos organoborans han tingut sempre en la recerca bàsica: el seu ús com un dels intermedis sintètics més versàtils que existeixen en la síntesi de compostos orgànics d'alt valor afegit.⁶

La seva versatilitat escau en la diversitat dels reactius borans que es poden utilitzar (àcids borònics, agents hidroborans o diborans), en la tolerància de la formació de l'organoborà en múltiples grups funcionals i en la seva facilitat per transformar aquest enllaç carboni-bor en un nou enllaç carboni-oxigen, carboni-nitrogen o carboni-carboni mitjançant protocols ja establerts (Figura 1).

D'aquesta manera, els intermedis organoborans són una alternativa senzilla i econòmica per obtenir múltiples compostos. Fàcilment es poden utilitzar per a la formació de compostos orgànics complexos amb activitat biològica.

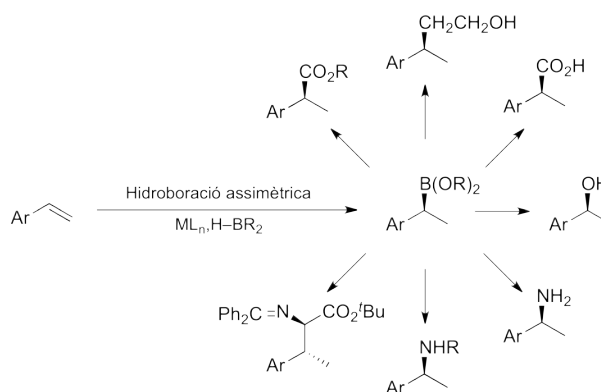


Figura 1. Representació de la versatilitat en la transformació dels compostos organoborats en altres grups funcionals

gica.⁷ També són útils a la síntesi d'aquells compostos amb quiralitat axial, com ara els productes quimioluminescents que són utilitzats per fer pantalles de plasma.⁸ I, a més, donen una alternativa sintètica de compostos quirals,⁹ ja que la metodologia establerta permet mantenir en el nou enllaç la configuració de l'enllaç carboni-bor anterior amb bona estereoselectivitat i enantioselectivitat.

En el marc de l'estudi de la reacció catalítica de diboració,¹⁰ s'ha explorat l'addició de diborans en substrats α , β -insaturats. Aquests tipus de compostos no es diboren, sinó que es borilen, i aquesta addició, encara que no és bona des d'un punt de vista d'economia atòmica, sí que és l'única forma eficient de sintetitzar compostos carbonilborans en posició 1,4.

Hosomi i Miyaura van ser els primers a establir el protocol de la reacció,¹¹ però no va ser fins a Yun¹² que es va demostrar el seu potencial real i que s'aconseguien altes conversions en poc temps i en condicions suaus (mitjançant l'addició de metanol com a additiu).

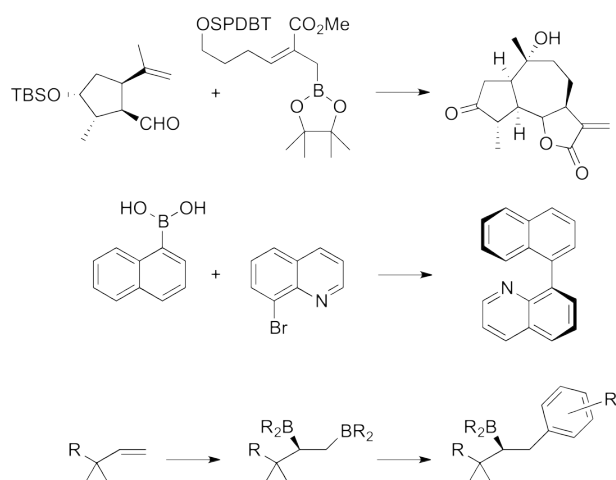


Figura 2. Diverses vies de formació de compostos d'alt valor afegit a partir d'intermedis borats

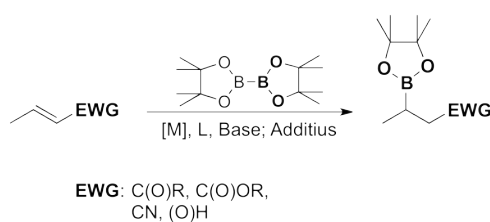
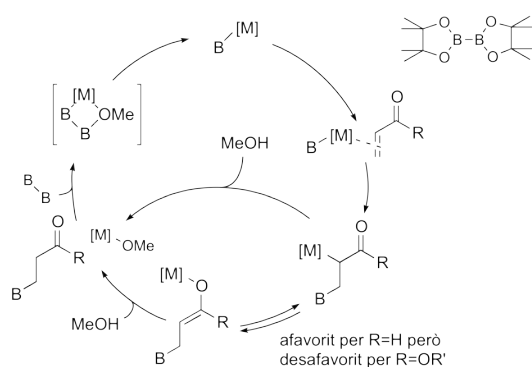


Figura 3. Reacció de β -boració



Esquema 1. Cicle catalític de la reacció de β -boració.

En el transcurs d'aquests últims anys, aquesta reacció ha abordat nous reptes,¹³ tant la versió quiral com l'aquiral, i s'ha estès a tot tipus de substrats α , β -insaturats: èsters i cetones (acíclics i cíclics), amides, nitrils i aldehyds; a més, s'ha realitzat amb diversos metalls, com ara el coure, el níquel, el pal·ladi, el platí i el rodi.

En el present article, resumirem de forma breu i entenedora el treball del nostre grup durant els darrers mesos en la reacció catalítica de β -boració.

Catalitzadors versàtils. Reacció tàndem one pot de β -boració i Suzuki-Miyaura

Amb la col·laboració de la professora M. Á. Úbeda, de la Universitat de València, s'han utilitzat de forma efectiva en la reacció de β -boració els complexos de pal·ladi indicats a la Figura 4.

Els quatre complexos, sobretot, es diferencien pel fet

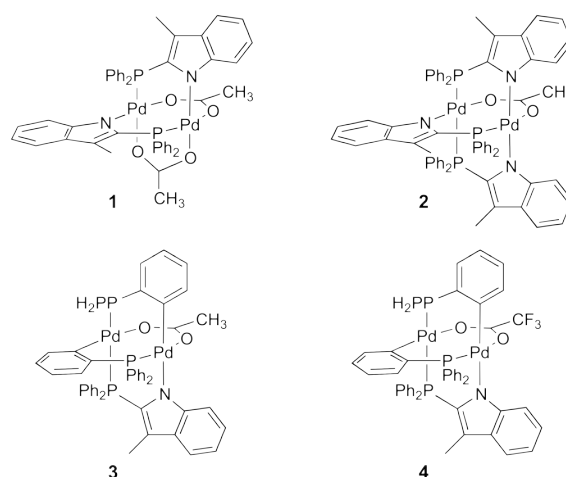


Figura 4. Complexos de pal·ladi utilitzats en la reacció.

de tenir característiques electròniques molt diverses. Així, podem observar, des del complex 1 fins al 4, un ordre creixent en el caràcter donador al metall, el qual ens permet estudiar la influència de les propietats electròniques en la catàlisi.

Un cop es van trobar les condicions idònies [0,003 mmol de complex de pal·ladi; 0,18 mmol de carbonat de cesi; 0,125 mmol de substrat; 1,5 equivalents de bis(pinacolat)dibor; 1,5 mmol de metanol, i 0,18 mmol d'aigua en 2 mL de tetrahidrofur a temperatura ambient durant sis hores], la reacció de β -boració es va portar a terme en tot tipus de substrats carbonílics α , β -insaturats: èsters, cetones, aldehyds i amides terminals, internes, amb substituents en α , en β o en ambdues posicions, amb un o més d'un substituent alquílic o arílic.

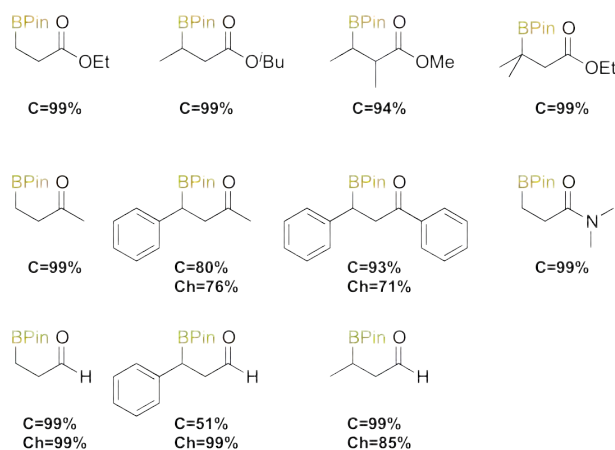


Figura 5. Resultats de la β -boració amb el complex 1; C=conversió, Ch=quimioselectivitat

Les conversions, en la majoria dels casos, són completes o molt elevades, i la quimioselectivitat en substrats conflictius com l'aldehyd (pot donar reacció competitiva donant l'addició 1,2 en lloc de l'addició 1,4) és molt bona. Cal destacar que, en aquest cas, el millor complex és l'1, que correspon al complex amb el centre metàl·lic menys bàsic.

Un cop establert que els complexos de pal·ladi eren capaços de portar a terme la reacció de β -boració, es va intentar realitzar la reacció tàndem (β -boració, acoblament creuat) en el medi de reacció anterior, tot afegint els reactius necessaris per poder dur a terme la reacció d'acoblament creuat.

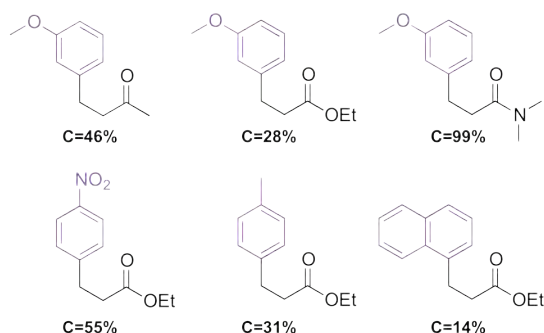


Figura 6. Resultats de la reacció tàndem amb el complex 3 (boració, acoblament creuat)

Els resultats van ser satisfactoris, ja que tots els substrats amb bor terminal van aconseguir formar el nou enllaç carboni-carboni en la reacció tàndem. Cal destacar que, en aquest segon pas de la reacció, el millor complex és el 4, el que presenta un centre metàl·lic més bàsic.

És interessant destacar el fet que els complexos funcionen de forma inversament proporcional en les dues reaccions. Això és conseqüència del fet que en la reacció de β -boració no té lloc una addició oxidant en el cicle catalític, sinó que l'etapa clau és una transmetal·lació; per tant, no és necessària una gran riquesa electrònica al voltant del metall. En contrapartida, en la reacció de Suzuki-Miyaura, l'addició oxidant és, moltes vegades, l'etapa limitant de la reacció; per tant, serà molt més ràpida o fàcil amb el complex que tingui més riquesa electrònica.

Aquest, doncs, és un exemple més de la versatilitat de la reacció per donar amb facilitat productes orgànics complexos i, ahora, una demostració de la polivalència d'aquests complexos de pal·ladi.

Catalitzadors econòmics i altament modulables. Coure amb fosforoamidits

La indústria sempre busca reaccions econòmiques i estables, sobretot que no siguin molt sensibles a l'aire o a l'aigua, i el sistema catalític (metall i lligands) moltes vegades és el punt crític per aproximar la indústria a la recerca.

Un dels motius que ha fet créixer, en els darrers anys i de forma espectacular, l'ús dels metalls econòmics en la recerca és el gran interès que hi ha dipositat la indústria. Exemples molt clars són l'ús del coure o el níquel en múltiples reaccions, des de la diboració fins a la reacció de formació d'enllaços C-C.¹⁴

L'altre punt important per a la indústria és l'ús de lligands de forma que la seva síntesi sigui senzilla amb rendiments elevats i que tingui una alta modulabilitat, de manera que permeti fer canvis en l'esquelet del lligand d'una forma senzilla.

Tenint en compte la idea d'aproximar la nostra recerca a la indústria, amb la col·laboració de l'empresa holandesa DSM, vam fer un estudi catalític de la reacció de β -boració amb lligands fosforoamidits (uns lligands

extremament modulables, que no són molt sensibles a l'aigua o a l'aire i que, a més, són ràpids de sintetitzar).

D'aquesta forma, hem estudiat les possibilitats d'inducció asimètrica de diferents fosforoamidits amb diferents esquelets. Fins al moment, no s'havien reportat en la literatura excessos enantiomèrics amb fosforoamidits en la reacció de β -boració.

Els lligands que van ser provats es mostren a la Figura 7. L'estudi dels lligands es va fer seguint la metodologia high-throughput screening,¹⁵ que és una forma ràpida i eficaç de tenir un gran nombre d'informació útil en molt poc de temps, tot obtenint una idea clara de quins esquelets de lligands són millors per a la reacció. Tot això va ser possible mitjançant el multireactor amb capacitat per fer noranta-sis reaccions simultànies, que permeten fer l'estudi amb tres substrats model: el crotonat d'isobutil, el cinnamaldehyd i el cinnamonitril. Els resultats més destacats es mostren a la taula 1.

Substrat	Lligand	Conversió (%)	ee (%)
Crotonat d'isobutil	28	74	50
	29	95	51
Cinnamaldehyd	28	50	37
	29	59	39
Cinnamonitril	19	44	54

Taula 1. Resultats β -boració catalítica amb Cu/fosforoamidits.

Es mostra una selectivitat diversa, sobretot quant a excés enantiomèric. Els resultats, tot i ser rellevants, no són tan positius com esperàvem. Els bons resultats obtinguts amb l'èster i, sobretot, amb l'aldehyd i els lligands que tenen esquelets del taddol obren una porta a seguir modulant aquests lligands per obtenir uns millors resultats i per superar els que hi ha a la literatura amb altres lligands més complexos.

Nous metalls econòmics i respectuosos amb el medi ambient per la β -boració: ferro

En els últims anys, l'interès envers la química verda ha promogut de forma espectacular un renaixement de l'ús de metalls respectuosos amb el medi ambient. En aquest context, els sistemes catalítics de ferro sorgeixen com una gran alternativa, ja que, en els darrers anys, han demostrat un gran poder catalític en un gran ventall de reaccions diverses.¹⁶

En el nostre grup es va desenvolupar un nou sistema catalític de ferro que ens permetés β -borar de forma selectiva. Es van provar diferents precursors amb diferents estats d'oxidació, tot comprovant que diversos precursors de ferro (ii) podien ser precursors òptims per realitzar la reacció. Entre les millors opcions, es va fixar el ferro (ii) acetilacetonat per la seva estabilitat i viabilitat.

Un cop vam tenir fixades les condicions de treball bàsiques per a un substrat model (crotonat d'etil), es va augmentar el camp d'aplicació, tot estenent-lo a múltiples substrats i es van obtenir conversions altes en diversos

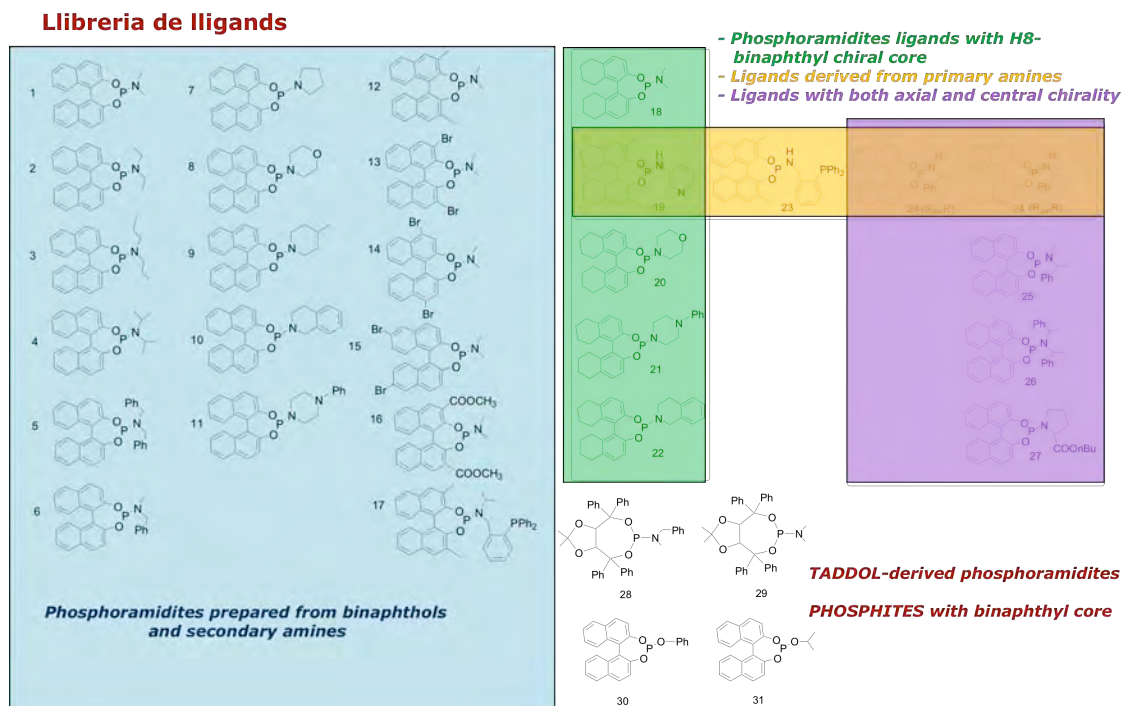
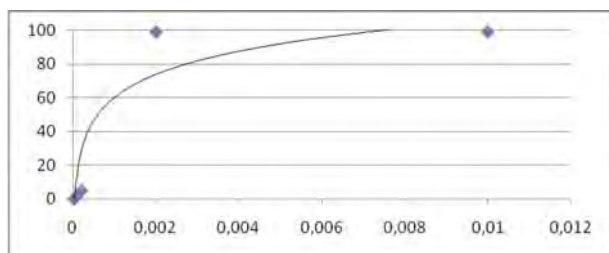


Figura 7. Llibreria de lligands fosforoamidits utilitzats.

tipus de compostos α , β -insaturats, com ara èsters, cetones, nitrils i imines.

Tot i això, el que causa més controvèrsia en aquest treball és que algun dels precursors de ferro conté un percentatge important d'impuresa en forma de coure metàl·lic. La pregunta, doncs, esdevé necessària: és realment el ferro o el coure allò que fa la catàlisi?¹⁷ Realitzant dilucions d'un catalitzador de coure en quantitats comparables a les impureses de coure, es va determinar que la presència de coure en el ferro té una activitat totalment negligible (Figura 8).

Figura 8. Estudi de la reacció de β -boració d'etil crotonat amb coure (conversió/mmols de Cu).

Així, vam realitzar una aproximació a la versió asimètrica provant diferents lligands comercials. Els resultats van ser molt interessants, ja que els lligands comercials bidentats o els lligands amb esquelets de ferrocè van donar enantioselectivitats baixes, mentre que els lligands monodentats de tipus fosforoamidit van donar els millors resultats.

A més, vam veure que el fet de modificar les condicions de la reacció també afectava de forma significativa l'enantioselectivitat, de manera que podíem arribar a augmentar de forma considerable els excessos enantiomèrics. Avui dia, els millors resultats són superiors al 62 %.

Conclusions

El nostre grup ha aconseguit, en els últims anys, posar-se a primera línia en la reacció de β -boració: s'ha realitzat la primera reacció tàndem en la qual una de les reaccions implicades és la β -boració;¹⁸ s'ha aconseguit col·laborar amb la indústria amb l'ús de lligands modulables i complexos molt barats i poc sensibles per a la β -boració; i s'han desenvolupat innovadores metodologies en la reacció que han permès realitzar aquesta reacció amb metalls increïblement barats i no contaminants, com ara el ferro.¹⁹

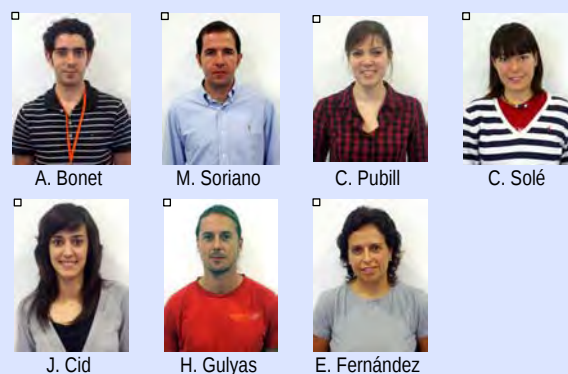
Agraïments

Un agraïment a tot el Grup de Catàlisi Homogènia i Heterogènia de la Universitat Rovira i Virgili, especialment, a tots els doctorands; a la Generalitat, per la beca FI, i a la Societat Catalana de Química, per donar-nos l'oportunitat d'explicar el nostre treball i de fer-lo extensible a tots els químics de la societat catalana.

Referències i altres fonts

1. Plešek, J. *Chem. Rev.* 1992, 92, 269.
2. Shapiro, I.; Good, C. D.; Williams R. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 3837.
3. United States Patent 5082603.
4. Martín, C.; Ronda, J. C.; Cádiz, V. *J. Polym. Sci., part A: Polym. Chem.* 2006, 44, 1701.
5. Rezanka, T.; Sigler, K. *Phytochemistry* 2008, 69, 585.
6. Crudden, C. M.; Edwards, D. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 68, 4695.
7. Elford, T. G.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 1488.
8. Balanta Castillo, A.; Godard, C.; Gladiali, S.; Claver, C. Treball no publicat.
9. a) Lee, J.; Yun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 145; b) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 13210.
10. a) Penno, D.; Lillo, V.; Koshevoy, I. O.; Sanaffi, M.; Übeda, M. Á.; Lahuerta, P.; Fernández, E. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 10648; b) Ramírez, J.; Sanau, M.; Fernández, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 5149.
11. a) Ito, H.; Yamanaka, H.; Tateiwa, J.-I.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6821; b) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* 2000,

- 29, 982.
12. Mun, S.; Lee, J.-E.; Yun, J. *Org. Lett.* 2006, 8, 4887.
 13. Schiffner, J. A.; Mütter, K.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 2.
 14. González-Bobes, F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 5361.
 15. Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* 2004, 6, 1733.
 16. Czaplik, W. M.; Mayer, M.; Cvengros, J.; von Wangelin, A. J. *Chem. Sus. Chem.* 2009, 2, 396.
 17. Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 5586.
 18. Bonet, A.; Gulyás, H.; Koshevoy, I. O.; Estevan, F.; Sanaú, M.; Úbeda, M. Á.; Fernández, E. *Chemistry Eur. J.* 2010, 16, 6382.
 19. Bonet, A.; Solé, C.; Gulyás, H.; Fernández, E. Treball no publicat.



A. Bonet va obtenir la llicenciatura en química per la Universitat Rovira i Virgili l'any 2007 i el màster en catàlisi l'any següent. L'any 2008 va realitzar un treball centrat en la hidroboració a la Universitat de Queens (Canadà), sota la supervisió de la doctora Cathy Crudden. Al principi del 2009 va obtenir la beca FI de la Generalitat de Catalunya. La seva recerca se centra en la β -boració asimètrica de compostos α , β -insaturats i en l'aproximació de l'organocatàlisi en les diverses reaccions de boració.

M. Soriano es va llicenciar en química per la Universitat de València l'any 1999. L'any següent va estar treballant a la Universitat Paul Sabatier-Toulouse III (França), en un projecte Erasmus. L'any 2001 va obtenir el Diplôme d'Études Supérieures Universitaires Pierre-Fabre a Vigoulet (França) i, des de llavors, ha ocupat posicions de director tècnic a Radhe Shyam, SA (Barcelona) (2001-2003) i a Maystar, SL (Tarragona) (des del 2003). La seva investigació està centrada en diversos processos catalítics relacionats amb la indústria.

C. Pubill-Ulldemolins va obtenir la llicenciatura en Química per la URV l'any 2008. Durant l'any 2007 va realitzar un Erasmus a Friedrich-Alexandre-University. L'any després va aconseguir la beca ICIQ que li permet fer un doctorat multidisciplinar en que explora la part d'estudis teòrics dels sistemes catalítics involucrats en la diboració, sota la supervisió del Dr. Charles Bo, i simultàniament realitza la part experimental a la URV sota la supervisió de la Dr. Elena Fernández. L'estiu del 2008 va realitzar una estada a la Universitat de Durham sota la supervisió del Prof. T. Marder, en un projecte de reaccions de ciclació. La seva recerca es centra en la diboració catalítica d'alquens amb diversos metalls i estudis mecanístics.

C. Solé va obtenir la llicenciatura en Química per la Universitat Rovira i Virgili l'any 2008 i per Bioquímica l'any 2009. Ella va realitzar l'any 2008 una estada tipus Sèneca a Palma de Mallorca i l'any 2009 un Erasmus a la Universitat de Reading on el seu treball es va centrar en medicaments basats en germani contra el càncer. Actualment està acabant el Màster Oficial en Catàlisi en el qual a realitzat una estada a la Universitat de Durham sota la supervisió del Dr. Andy Witting. La seva recerca es centra en la β -boració de compostos insaturats per la síntesis de molècules amb activitat biològica.

J. Cid va obtenir la llicenciatura per la Universitat Rovira i Virgili l'any 2009. Durant el passat any va realitzar una estada tipus Erasmus en la Technische Universiteit Eindhoven. A l'octubre del 2009 va obtenir la beca URV que li permet realitzar un doctorat multidisciplinar on sota la supervisió del Dr. Jordi Carbó i la Dr. Elena Fernández treballarà sobre els aspectes teòrics i experimentals en les reaccions de hidroboració i diboració.

H. Gulyas va néixer a Hongria el 1971. Va obtenir el doctorat a la Universitat de Veszprém sota la supervisió del Prof. J. Bakos. Del 2005-2007 va treballar com a postdoc en un projecte de BASF sota la supervisió del Prof. P. Van Leeuwen al Institut Català de Investigació Química (ICIQ). Al 2007 va obtenir la beca Torres Quevedo que li va permetre continuar treballant en el ICIQ. A partir del 2009, passa a ser professor associat de la URV i treballa en el grup de la Dr. Elena Fernández. La seva recerca es basa en noves rutes sintètiques per obtenir compostos organoborats

E. Fernández va néixer al 1968. Va rebre la llicenciatura de Química per la Universitat de Barcelona al 1991. Seguidament va obtenir el doctorat sota la supervisió del Prof. S. Castillón i la Dr. A. Ruiz per la URV en el 1995. Els dos anys següents, va estar realitzant un postdoc a la Universitat de Oxford sota la supervisió de Prof. J.M. Brown. Elena va tornar a Tarragona on va col·laborar amb la Prof. C. Claver i aconseguir se personal permanent al 2000. El seu grup es centra en l'estudi de les aplicacions de metalls de transició a la síntesi orgànica, fent especial interès a les addicions selectives de bor i les subseqüents reaccions tàndem catalítiques,