

# Funcionalització catalítica d'olefines mitjançant superàcids de Lewis *Catalytic functionalization of olefins using Lewis superacids*

Elisabet Duñach Masjoan

Universitat de Niça Sophia Antipolis. Institut de Química de Niça

**Resum:** Mitjançant la utilització de quantitats catalítiques de superàcids de Lewis, s'han desenvolupat diverses reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni, carboni-oxigen i carboni-sofre en olefines no conjugades. Es presenten també aplicacions en l'àmbit de les fragàncies.

**Paraules clau:** Olefines, àcids de Lewis, catàlisi, fragàncies, formació d'enllaços C-C.

**Abstract:** Various reactions involving the functionalization of non-activated olefins catalysed by Lewis superacids have been developed, leading to the formation of carbon-carbon, carbon-oxygen and carbon-sulphur bonds. Applications in the synthesis of fragrance compounds are presented.

**Keywords:** Olefins, Lewis acids, catalysis, fragrances, C-C bond formation.

## Introducció

La recerca de nous mètodes catalítics de síntesi orgànica respectuosos amb el medi ambient és un camp de considerable impacte per a la societat i per al sector industrial i de la recerca. Aquests darrers anys, els importants avenços obtinguts en la catàlisi mitjançant àcids de Lewis de tipus triflat metàl·lic han permès proposar nous processos catalítics, així com transformar en catalítics processos que abans eren estequiomètrics [1]. El nostre grup ha desenvolupat noves preparacions de triflats ( $M^+ -OTf$  o  $M^+ CF_3SO_3^-$ ) i triflimidurs ( $M^+ -NTf_2$  o  $M^+ (CF_3SO_2)_2N^-$ ) metàl·lics de forma anhidre [2]. Aquests derivats ofereixen una acidesa de Lewis força superior, comparada amb els àcids de Lewis clàssics [3], i poden ésser considerats superàcids de Lewis, ja que són derivats de superàcids pròtics, com són l'àcid triflic ( $HOTf$ ) o l'àcid triflimídric ( $HNTf_2$ ). Un superàcid pot ésser definit com un compost pròtic que presenta una acidesa superior a la de l'àcid sulfúric pur [4]. El gran efecte inductiu del grup trifilil ( $CF_3SO_2$ ) d'aquestes sals comporta una càrrega positiva específicament accentuada sobre el centre metàl·lic. A més de l'acidesa accentuada, els anions triflat i triflimidur són molt poc nucleòfils i la majoria dels triflats i triflimidurs metàl·lics són estables en aigua i poden ésser reciclats [5]. Aquestes noves famílies de catalitzadors han donat lloc a noves reaccions, sovint inesperades, i llur potencial encara està per explorar [3].

## Formació catalítica d'enllaços C-O amb olefines

L'addició d'alcohols a dobles enllaços no conjugats per derivats metàl·lics de manera catalítica es va descriure per primera vegada el 2004 [6] emprant complexos de Pt(II). Aquesta hidroalcoxilació intramolecular de dobles enllaços aïllats s'ha pogut realitzar de manera selectiva i catalítica amb triflats de Sn(IV) i de Al(III) (figura 1) [7].

Els estudis mecanístics i teòrics de la reacció de cicloisomerització d'alcohols insaturats indiquen una forta acidificació del grup hidroxil per coordinació amb el centre metàl·lic del triflat. S'han dut a terme aplicacions a la síntesi de l'òxid de rosa [8] i a altres derivats del tipus èter i èster cíclics, d'interès en el camp de la perfumeria (figura 2) [9]. Els tests olfactius han estat realitzats principalment per l'empresa Mane & Fils (Grasse, França) i alguns dels compostos, com ara una lactona que presenta una forta nota de nou fresca, han estat patentats [10].

## Formació catalítica d'enllaços C-S amb olefines

Els processos d'incorporació de tiols i tioàcids a dobles enllaços es fa generalment per via radicalària amb la formació de

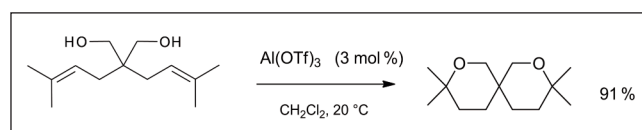


FIGURA 1. Ciclatió catalítica d'alcohols insaturats per  $Al(OTf)_3$ .

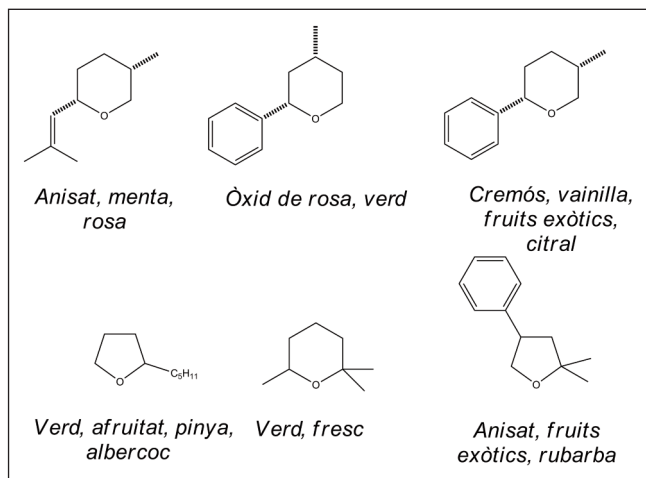


FIGURA 2. Avaluació olfactiva d'alguns èters cíclics preparats.

productes de tipus anti-Markovnikov [11]. Hem trobat que la utilització de triflat d'In(III) com a catalitzador (1-5 mol %) permet la tioalcoxilació selectiva i eficaç de dobles enllaços amb una regioselectivitat inversa, del tipus Markovnikov (figura 3) [12]. Aquesta reactivitat ha permès sintetitzar nous compostos menys accessibles i s'ha aplicat, per exemple, a la preparació de derivats del camfè, de manera que es limita el reordenament clàssic del terpenè a l'esquelet isobornil [13].

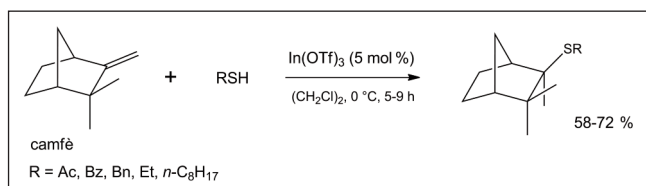


FIGURA 3. Síntesi de derivats del camfè.

S'han avaluat olfactivament diversos tiols, tioèters i tioèsters, tal com mostren els exemples de la figura 4.

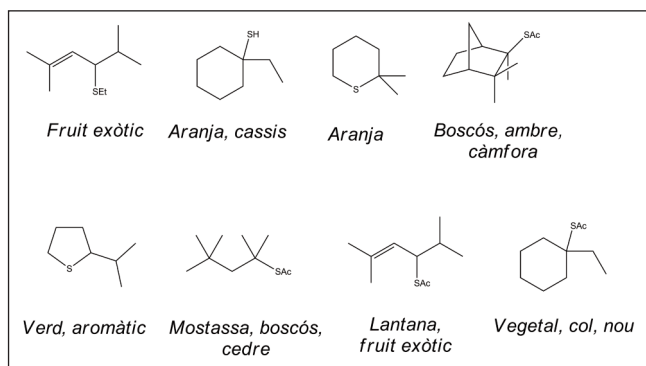


FIGURA 4. Propietats olfactives d'alguns tiols, tioèters i tioacetats.

## Formació catalítica d'enllaços C-C amb olefines i poliolefines

Diversos grups han examinat la ciclació de diens i d'enins-1,6 amb complexos de metalls de transició diversos (com ara Pd, Pt, Rh i Au) [14], però els diens corresponents són menys reactius i donen majoritàriament lloc a estructures ciclopentàniques [14e, 15]. Hem desenvolupat una nova ciclació de diens-1,6 fortament substituïts catalitzada per Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> com a superàcid de Lewis, que permet la síntesi d'estructures monocícliques o bicícliques originals del tipus *gem*-dimetilciclohexà (figura 5) [16].

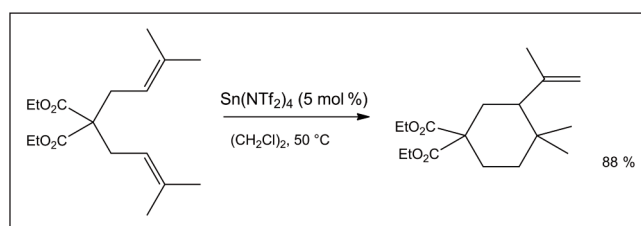


FIGURA 5. Exemple de ciclació d'un diè-1,6.

Aquests esquelets presenten analogies estructurals amb les famílies de les ionones, les damascones i les irones, totes elles molt apreciades en perfumeria (figura 6).

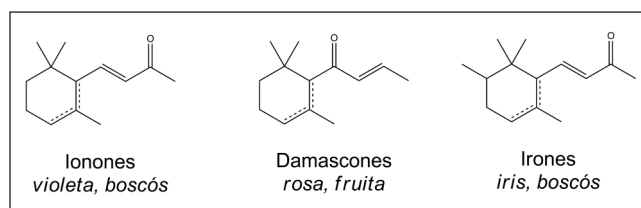


FIGURA 6. Estructura de les ionones, les damascones i les irones amb un esquelet *gem*-dimetilciclohexà.

En la figura 7 es presenten les principals notes olfactives de derivats ciclohexànics obtinguts segons l'equació de la figura 5 i després de transformacions dels grups funcionals.

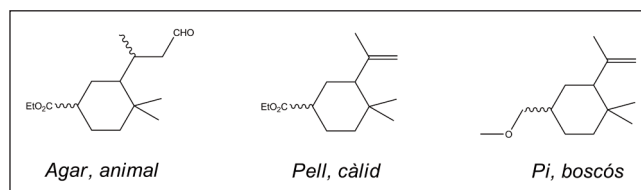


FIGURA 7. Avaluació olfactiva d'estructures de tipus *gem*-dimetilciclohexà.

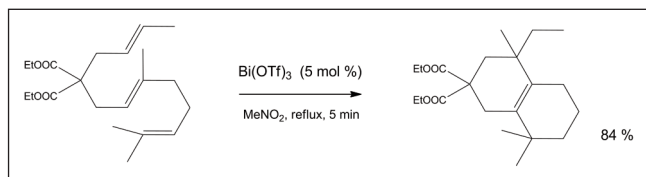


FIGURA 8. Doble ciclació d'un triè catalitzada per triflat de Bi(III).

Recentment s'ha estudiat la possibilitat de realitzar reaccions en cascada en el cas de poliolefines mostrant el primer exemple catalític de l'esmentat procés, que troba el seu paral·lelisme en la biosíntesi de terpens cíclics. En aquest cas, el triflat de Bi(III) s'ha mostrat com el catalitzador més eficaç. La figura 8 presenta la doble ciclació d'un triè amb una reordenació estructural, que utilitza només un 5 % de Bi(OTf)<sub>3</sub> [17].

Des d'un punt de vista mecanístic, les ciclacions desenvolupades s'expliquen per processos de tipus carbocatònic, iniciats per l'activació de l'olefina més substituïda en presència del superàcid de Lewis [18]. La primera olefina activada pel centre metàl·lic esdevé una entitat electròfila i la següent desenvolupa el rol de nucleòfil.

## Formació catalítica d'enllaços C–C amb derivats aromàtics

Quan el nucleòfil és un anell aromàtic, s'ha posat en evidència que les reaccions d'acoblament amb olefines també poden ésser catalítiques quan s'utilitzen determinats superàcids de Lewis. Així, es poden desenvolupar processos catalítics del tipus Friedel-Crafts amb un 5 % de triflat de Bi(III) amb dobles enllaços, en processos de monociclació i també de policiclació (figura 9) [19].

En aquestes reaccions, l'anell aromàtic no necessita ser activat, contràriament al que succeeix amb molts exemples de reaccions de Friedel-Crafts estequiomètriques. L'avaluació olfactiva d'alguns dels derivats bicíclics preparats per hidroarilació mostra, generalment, notes de tipus floral i de fruita.

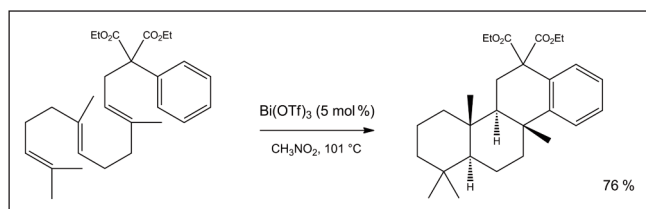


FIGURA 9. Reaccions catalítiques del tipus Friedel-Crafts.

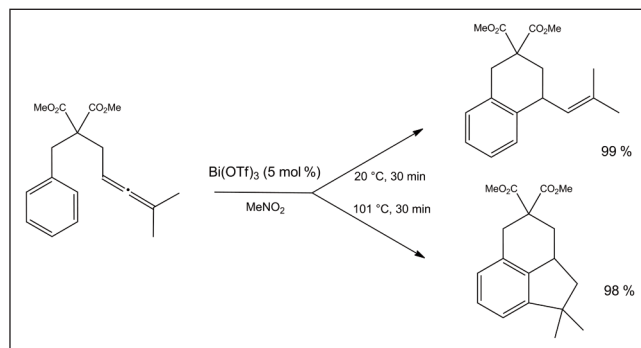


FIGURA 10. Hidroarilació d'al·lens i doble ciclació.

Recentment també s'ha estudiat la hidroarilació d'al·lens. Fins a l'actualitat només s'havia descrit en presència de catalitzadors de Au(I) i Pt(II) amb arens rics en electrons [20]. Els superàcids de Lewis i, particularment, el triflat de bismut han permès les ciclacions amb grups fenil sense substitució per grups activadors [21]. S'han obtingut derivats carbocíclics, de cromans i d'heterocicles nitrogenats, tal com mostra l'exemple de la figura 10.

En condicions suaus s'obté una sola ciclació, i s'han sintetitzat estructures tricíclics per una doble ciclació d'aril-al·lens en una sola etapa augmentant la temperatura de la reacció. En el cas de fenols i d'acetats d'al·lil, s'ha observat una al·lilació preferent en posició *orto*- del nucli aromàtic, seguida d'una hidroalcoxilació, en un procés tàndem catalitzat per triflat de In(III) (figura 11) [22]. Utilitzant només un 1 mol % de catalitzador, s'ha descrit l'extensió a nombrosos derivats i, en particular, a la síntesi de la vitamina E.

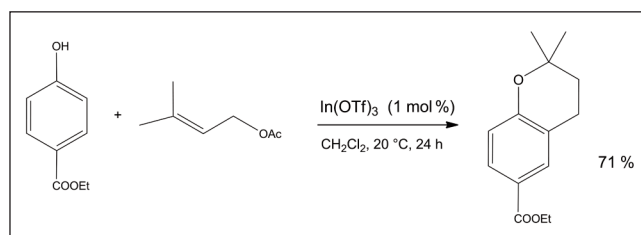


FIGURA 11. Al·lilació i ciclació de derivats del fenol.

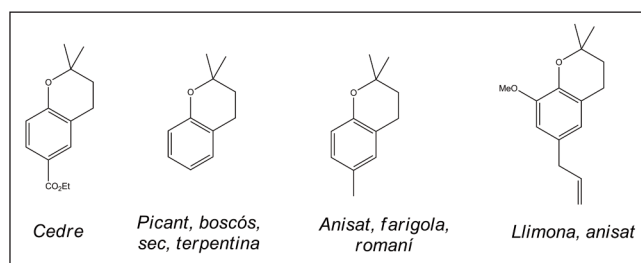


FIGURA 12. Notes olfactivas de derivats de cromans.

Aquesta metodologia dona accés a compostos de la família dels cromans, alguns dels quals presenten interessants notes olfactivas (figura 12).

## Escales d'acidesa de superàcids de Lewis

Els diversos processos examinats indiquen que per a cada reacció hi ha un balanç específic que cal tenir en compte entre la naturalesa del catalitzador i la del substrat. Perquè la reacció sigui eficaç, es necessita una interacció forta entre el centre metàl·lic i el grup funcional a activar. Seguint les nocions generals de les interaccions amb un àcid de Lewis, s'observa que un superàcid més «dur», com ara  $\text{Al}(\text{OTf})_3$ , serà més adient per a l'activació de grups  $-\text{OH}$  i que altres àcids més «tous», com ara  $\text{In}(\text{OTf})_3$ , seran més eficaços per a la formació d'enllaços C-S. Per a la formació d'enllaços C-C entre diens o per a hidroarilacions,  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  o  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  sembla que són els més eficaços. Per fer una previsió més racional de quin ha de ser el millor catalitzador per a un procés determinat, pot ser d'interès disposar d'una escala d'acidesa de superàcids de Lewis. S'han dut a terme assajos preliminars en aquesta direcció utilitzant l'espectrometria de masses amb ionització per electrospai (ESI) [23], amb la finalitat de recollir dades sobre les interaccions relatives entre els centres metàl·lics i els diversos grups funcionals. La possibilitat de formació competitiva d'adductes entre dos substrats diferents que puguin actuar sobre un mateix centre metàl·lic permet disposar d'informació sobre la selectivitat de la coordinació i també quantificar les interaccions en la perspectiva de definir escales relatives d'acidesa i de basicitat [24].

## Conclusions i perspectives de futur

La utilització de superàcids de Lewis permet dur a terme, de manera selectiva i catalítica, una varietat de reaccions d'acoblament, en particular, involucrant dobles enllaços no activats en processos de ciclació regiocontrolats. La vessant asimètrica amb aquests catalitzadors encara està per desenvolupar. Les diverses aplicacions en el camp dels compostos amb activitat olfactiva són un exemple del potencial existent per trobar noves molècules odorants i per preveure estudis d'estructura-

activitat olfactiva, tot endinsant-se en el camp de les interaccions entre els odorants i els receptors olfactivs [25].

## Agraïments

L'autora vol agrair a totes les persones col·laboradores que han participat en aquest treball i que se citen en les referències. També s'agraeix el suport econòmic del Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), de la Universitat de Niça i de l'Agence Nationale de la Recherche (França) (projecte ANR-07-CP2D-Casal-04-01).

## Referències

- [1] a) AKIYAMA, T. *Chem. Rev.*, núm. 107 (2007), p. 5744. b) KOBAYASHI, S.; SUGIURA, M.; KITAGAWA, H.; LAM, W. W. L. *Chem. Rev.*, núm. 102 (2002), p. 2227.
- [2] a) DUÑACH, E.; ANTONIOTTI, S. *Chem. Commun.*, s. núm. (2008), p. 993. b) FAVIER, I.; DUÑACH, E. *Tetrahedron Lett.*, núm. 44 (2003), p. 2031. c) LEGRIVE, N.; COUHERT, A.; DESMURS, J. R.; DUÑACH, E.; OLIVERO, S. *Eur. J. Org. Chem.*, s. núm. (2012), p. 901. d) DESMURS, J. R.; DUÑACH, E.; OLIVERO, S.; ANTONIOTTI, S. PCT International Application. WO 2012010752 A1, 2012.
- [3] a) ANTONIOTTI, S.; DALLA, V.; DUÑACH, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 49 (2010), p. 7860. b) ANTONIOTTI, S.; POULAIN-MARTINI, S.; DUÑACH, E. *Synlett.*, núm. 20 (2010), p. 2973.
- [4] a) OLAH, G. A.; SURYA PRAKASH, G. K.; SOMMER, J. *Superacids*. Nova York: Wiley: Interscience, 1985. b) GILLESPIE, R. J.; PEEL, T. E. *Adv. Phys. Org. Chem.*, núm. 9 (1971), p. 1.
- [5] KOBAYASHI, S.; HACHIYA, I. *J. Org. Chem.*, núm. 59 (1994), p. 3590.
- [6] QIAN, H.; HAN, X.; WIDENHOFER, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 126 (2004), p. 9536.
- [7] a) COULOMBEL, L.; FAVIER, I.; DUÑACH, E. *Chem. Commun.*, s. núm. (2005), p. 2286. b) COULOMBEL, L.; RAJZMANN, M.; PONS, J. M.; OLIVERO, S.; DUÑACH, E. *Chem. Eur. J.*, núm. 24 (2006), p. 6356.
- [8] COULOMBEL, L.; WEIWER, M.; DUÑACH, E. *Eur. J. Org. Chem.*, s. núm. (2009), p. 5788.
- [9] COULOMBEL, L.; GRAU, F.; WEIWER, M.; FAVIER, I.; CHAMINADE, X.; HEUMANN, A.; BAYÓN, J. C.; AGUIRRE, P.; DUÑACH, E. *Chemistry & Biodiversity*, núm. 5 (2008), p. 1070.
- [10] MANE, J.; CLINET, J. C.; DUÑACH, E.; COULOMBEL, L.; MARIN, C. Patent: FR 2 906 531 A1, 2007.
- [11] GRIESBAUM, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 9 (1970), p. 273.

- [12] WEIWER, M.; COULOMBEL, L.; DUÑACH, E. *Chem. Commun.*, s. núm. (2006), p. 332.
- [13] WEIWER, M.; CHAMINADE, X.; DUÑACH, E. *Eur. J. Org. Chem.*, s. núm. (2007), p. 2464.
- [14] a) OJIMA, I.; TZAMARIOUDAKI, M.; LI, Z.; DONOVAN, R. J. *Chem. Rev.*, núm. 96 (1996), p. 635. b) TROST, B. M. *Acc. Chem. Res.*, núm. 35 (2002), p. 695. c) AUBERT, C.; BUISINE, O.; MALACRIA, M. *Chem. Rev.*, núm. 201 (2002), p. 813. d) WIDENHOFER, R. A. *Acc. Chem. Res.*, núm. 35 (2002), p. 905. e) LLOYD-JONES, G. C. *Org. Biomol. Chem.*, núm. 1 (2003), p. 215. f) SETHOFER, S. G.; MAYER, T.; TOSTE, F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 132 (2010), p. 8276.
- [15] a) YAMAMOTO, Y. *Chem. Rev.*, núm. 112 (2012), p. 4736. b) LLOYD-JONES, G. C. *Org. Biomol. Chem.*, núm. 1 (2003), p. 215. c) LEMIERE, G.; DUÑACH, E. *Chem. Eur. J.*, núm. 19 (2013), p. 3270.
- [16] GRAU, F.; HEUMANN, A.; DUÑACH, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 45 (2006), p. 7285.
- [17] GODEAU, J.; OLIVERO, S.; ANTONIOTTI, S.; DUÑACH, E. *Org. Lett.*, núm. 13 (2011), p. 3320.
- [18] GODEAU, J.; FONTAINE-VIVE, F.; ANTONIOTTI, S.; DUÑACH, E. *Chem. Eur. J.*, núm. 18 (2012), p. 16815.
- [19] a) XIE, K.; WANG, S.; LI, P.; LI, X.; YANG, Z.; AN, X.; GUO, C.; TAN, Z. *Tetrahedron Lett.*, núm. 51 (2010), p. 4466. b) CACCIUTOLO, B.; POULAIN-MARTINI, S.; DUÑACH, E. *Eur. J. Org. Chem.*, s. núm. (2011), p. 3710.
- [20] a) MARION, N.; DíEZ-GONZÁLEZ, S.; FRÉMONT, P. de; NOBLE, A. R.; NOLAN, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 45 (2006), p. 3647. b) TARSELLI, M. A.; GAGNÉ, M. R. *J. Org. Chem.*, núm. 73 (2008), p. 2439. c) WATANABE, T.; OISHI, S.; FUJI, N.; OHNO, H. *Org. Lett.*, núm. 9 (2007), p. 4821. d) MAMANE, V.; HANNEN, P.; FÜRSTNER, A. *Chem. Eur. J.*, núm. 10 (2004), p. 4556. e) Mo, J.; LEE, P. H. *Org. Lett.*, núm. 12 (2010), p. 2570.
- [21] a) LEMIERE, G.; CACCIUTOLO, B.; BELHASSEN, E.; DUÑACH, E. *Org. Lett.*, núm. 14 (2012), p. 2750.
- [22] VECE, V.; RICCI, J.; MARTINI, S.; NAVA, P.; CARISSAN, Y.; HUMBEL, S.; DUÑACH, E. *Eur. J. Org. Chem.*, s. núm. (2010), p. 6239.
- [23] a) SANTOS, L. S. (ed.). *Reactive intermediates: MS investigations in solution*. Weinheim: VCH, 2010. b) LAURENCE, C.; GAL, J. F. *Lewis basicity and affinity scales: Data and measurement*. Chichester: Wiley, 2010.
- [24] a) GAL, J. F.; IACOBUCCI, C.; MONFARDINI, I.; MASSI, L.; DUÑACH, E.; OLIVERO, S. *J. Phys. Org. Chem.*, núm. 26 (2013), p. 87. b) MONFARDINI, I.; MASSI, L.; TREMEL, P.; HAUVILLE, A.; OLIVERO, S.; DUÑACH, E.; GAL, J. F. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, núm. 24 (2010), p. 2611. c) MONFARDINI, I.; MASSI, L.; DUÑACH, E.; OLIVERO, S.; GAL, J. F. *Chem. Commun.*, núm. 46 (2010), p. 8472. d) GAL, J. F.; IACOBUCCI, C.; MONFARDINI, I.; MASSI, L.; DUÑACH, E.; OLIVERO, S. *J. Am. Mass Spectrom.*, núm. 23 (2012), p. 2059.
- [25] GOLEBIOWSKI, J.; TOPIN, J.; CHARLIER, L.; BRIAND, L. *Flavour & Fragrance J.*, núm. 27 (2012), p. 445.



E. Duñach

Elisabet Duñach és doctora en ciències per la Universitat de Barcelona (1981). Després d'una primera estada postdoctoral a la Universitat de Califòrnia a Berkeley (EUA) i d'una segona estada a la Universitat de París XI, a Orsay (França), es va incorporar com a investigadora al Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) a Thiais (Île-de-France) (1985-1991). El 1992 es va traslladar a la Universitat de Niça, on va crear el seu propi grup de recerca. L'any 1996 va ser nomenada directora de recerca i el 2006, directora de primera classe. Des del 2012 és directora del laboratori de l'Institut de Química de Niça. Ha publicat més de dos-cents articles científics i deu patents. Els seus àmbits de recerca són les reaccions d'acoblament emprant tècniques d'electroquímica orgànica, l'estudi de nous mètodes per a la preparació d'àcids borònics i la catàlisi mitjançant superàcids de Lewis. Se li ha atorgat la Medalla Marie Curie de la Société Française de Chimie (2001), el Premi de la Divisió de Química Orgànica de la Société Française de Chimie (2008) i la menció d'excel·lència científica del CNRS (2013).