

La química de los arinos. Una perspectiva personal

Enrique Guitián

Resumen: La presente revisión trata de reflejar la evolución de la química de los arinos a lo largo de los últimos 40 años haciendo especial hincapié en los resultados del grupo de investigación del que el autor forma parte.

Palabras clave: Arinos, bencinos, bisarinos, bisbencinos.

Abstract: The present review tries to reflect the evolution of the chemistry of the arynes throughout the last 40 years with special emphasis on the results of the author's research group.

Keywords: Arynes, benzyne, bisarynes, bisbenzyne.

INTRODUCCIÓN

El bencino **1** es el elemento más representativo de los arinos, compuestos que contienen un triple enlace formal en un anillo aromático.^[1] En este grupo se incluyen tanto derivados bencénicos sustituidos **2** y/o policíclicos **3**, como sus análogos heterocíclicos, o hetarinos **4** y **5**. Aunque no posean un triple enlace formal, suelen incluirse en este grupo el *meta*- y *para*-bencino, **6** y **7**, respectivamente (Figura 1).

Aunque generalmente asociamos a los bencinos con la síntesis de laboratorio, su presencia es constante en un buen número de procesos químicos de gran importancia. Estas especies se generan en procesos industriales, como la preparación de cresoles a partir de clorotoluenos, en la combustión de los hidrocarburos aromáticos contenidos en gasolinas y gasoil, y, probablemente, en algunas reacciones de compuestos aromáticos catalizadas por metales de transición. En todos estos casos intervienen arinos como intermedios de reacción de vida corta que inmediatamente se transforman en productos.



E. Guitián

Centro Singular de Investigación en Química Biológica
y Materiales Moleculares (CIQUS)
C-e: enrique.guitian@usc.es

Recibido: 04/12/2019. Aceptado: 28/01/2020.

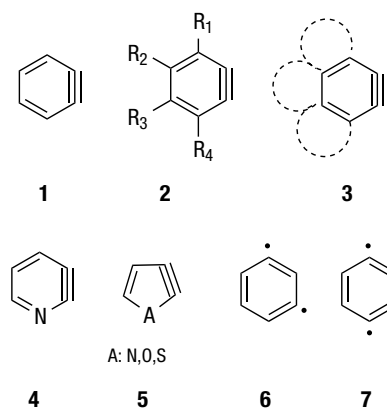


Figura 1. Estructuras representativas de arinos

LA QUÍMICA DE LOS ARINOS EN EL PERÍODO 1902-1953

La aparición del primer arino, el dideshidrofurano **8** en la bibliografía química (Stoermer y Kahlert, 1902),^[2] es prácticamente simultánea a la de los intermedios orgánicos más comunes, los carbocationes, los carbaniones y los radicales. Sin embargo, mientras cationes, aniones y radicales fueron inmediatamente aceptados por la comunidad científica como intermedios de reacción, los arinos permanecieron ignorados durante 50 años. Así, en el año 1927 Bachmann y Clarke,^[3] probablemente desconociendo el trabajo publicado por Stoermer y Kahlert, formulan un diradical fenileno **9** como posible intermedio en la formación del bifenilo a partir del bromobenceno y sodio.^[4] En 1942 Wittig considera dos posibles estructuras para los intermedios formados en las reacciones de *o*-deshidrohalogenación de halobencenos: la estructura de bencino **1**, y la estructura dipolar **10**, decantándose por esta última (Figura 2).^[5]

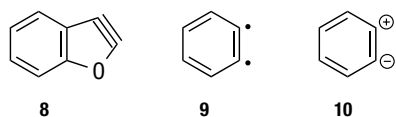
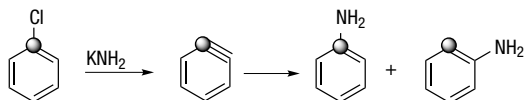


Figura 2. Estructuras de arinos formuladas antes de 1953

Son finalmente Roberts y colaboradores quienes en 1953 establecen la estructura **1** para el bencino, tras su célebre experimento de marcaje isotópico (Esquema 1).^[6]



Esquema 1. Experimento de Roberts. El círculo representa la posición marcada con ¹⁴C

La estructura **1** ha sido generalmente aceptada como representación del bencino, aunque la contribución de las formas resonantes alénica **1'** y diradical **1''** (Figura 3) ha sido objeto de debate.^[7]

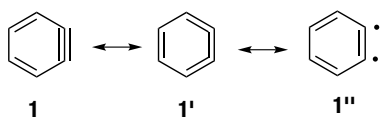


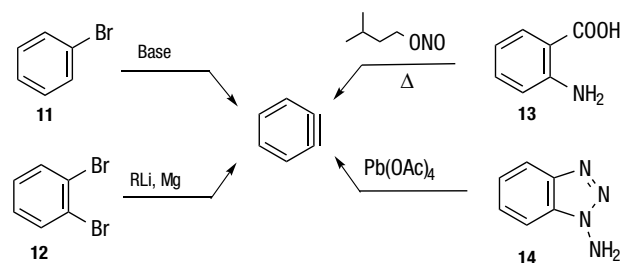
Figura 3. Formas resonantes del *o*-bencino

En este contexto hay que recordar que el bencino y sus derivados son especies de vida corta, que deben ser generados *in situ*, por lo que su caracterización estructural es relativamente compleja. La obtención de sus espectros de microondas,^[8] IR,^[9] UV^[10] y RMN^[7a,11] ha requerido el uso de condiciones especiales, como matrices criogénicas, e instrumentaciones sofisticadas.^[12]

LA QUÍMICA DE LOS ARINOS EN EL PERÍODO 1953-1997

A pesar de estas dificultades, diferentes grupos de investigación se embarcaron en el desarrollo de métodos de generación de los arinos y en el estudio de su reactividad. El arsenal de métodos de generación de arinos es muy amplio, pero no todos han sido utilizados extensamente con fines sintéticos.^[11] El Esquema 2 resume los más utilizados con estos fines hasta la década de los 90.

Los métodos indicados permiten la generación *in situ* de arinos de forma efectiva, pero presentan algunas limitaciones. Los procedimientos basados en las reacciones de eliminación a partir de haluros de arilo **11**^[13] o **12**^[14] implican el uso y/o la generación de bases y nucleófilos que pueden dar lugar a reacciones secundarias. La generación a partir del ácido antranílico (**13**) puede hacerse por diazotación y descomposición de la sal de diazonio formada en el medio de reacción,^[15] o aislando la sal de diazonio,^[16] que añadida sobre el medio de reacción genera el bencino,



Esquema 2. Métodos clásicos de generación de arinos

y CO₂ y N₂ como productos secundarios. Este método presenta como principal inconveniente el carácter explosivo de las sales de diazonio aisladas. La oxidación del aminobenzotriazol **14** requiere la presencia en el medio de reacción de un oxidante, que puede ser incompatible con el sustrato o con los productos de la reacción.^[17]

No es el objeto de este trabajo profundizar sobre estos estudios, pero no puedo resistirme a la tentación de citar un artículo singular. En 1971 Bunnett y Kearley publicaron en el *Journal of Organic Chemistry* un interesante trabajo,^[18] que, sin menospreciar su interés científico, llama la atención por su inusual formato (Figura 4). Igualmente reseñable me parece la elegante advertencia del editor, que reproduzco literalmente:

NOTE FROM EDITOR.-Although we are open to new styles and formats for scientific publication, we must admit to surprise upon receiving this paper. However, we find the paper to be novel in its chemistry, and readable in its verse. Because of the somewhat increased space requirements and possible difficulty to some of our nonpoetically inclined readers, manuscripts in this format face an uncertain future in this office....

Los nuevos desafíos que planteaba la química del bencino y sus derivados atrajeron a algunos de los químicos

184 *J. Org. Chem.*, Vol. 36, No. 1, 1971

BUNNETT AND KEARLEY

Comparative Mobility of Halogens in Reactions of Dihalobenzenes with Potassium Amide in Ammonia

J. F. BUNNETT^{1a} AND FRANCIS J. KEARLEY, JR.^{1b}

Metallic Chemical Laboratories, Brown University, Providence, Rhode Island 02918

Received June 28, 1970

Dihalobenzenes in which the two halogens are unlike release two different halide ions, generally in unequal amounts, on reaction with KNH₂. From *m*-dihalobenzenes, the relative yields of halide ion are in the order I > Br > Cl, but *o*- and *p*-dihalobenzenes give more complex patterns because either of two steps in the aryl-forming reaction may be rate limiting. Under reaction conditions, haloanilines furnish little halide ion. When potassium amide is the base, the heavier halogen is in all cases released preferentially.

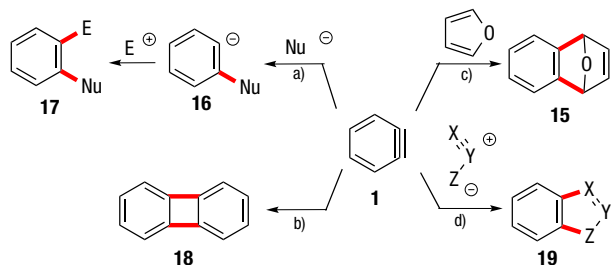
Reactions of potassium amide with halobenzenes in ammonia *via* benzyne intermediates occur.^{1,4} Bergstrom and associates² did report, based on two-component competition runs, Bromobenzene the fastest to react, By iodobenzene closely followed. The chloro compound lagging far behind, And fluorobenzene to be quite inert At reflux (-33°). Reactions with *para*-dihalobenzenes, In which the halogens were not the same, The same order of mobility revealed, But differences in reactivity Were somewhat less in magnitude. The irregular mobility rank Explanation finds in the mechanism Whereby arynes are formed.^{3,4} There are two steps: Abstraction of the ortho proton And then expulsion of the halogen From the anion intermediate. In Scheme I the mechanism is set forth.

Is faster in the opposite order. According to the evidence, for both Iodine and bromine step 1 limits rate.³ But on the other hand, the setting free Of halogen determines total rate For chlorine and fluorine atoms on the ring. We have repeated the experiments With dihalobenzenes of Bergstrom's group. They are extended to the isomers Meta and ortho, and to the action Of potassium amide reagent. Throughout, halide ions have been determined By potentiometric titration. In which end points for diverse halide ions Are discrete, and easy to recognize, Nitrogenous products were not assayed.

Results

Data for reactions of all nine mixed Dihalobenzenes (excluding fluorine) With four equivalents of amide base Are set forth in Table I. Reactions

Figura 4. Reprinted with permission from *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 184. Copyright (1971) American Chemical Society



Esquema 3. a) Adición nucleofílica; b) cicloadición [2+2]; c) cicloadición [4+2] de Diels-Alder; d) cicloadición [4+2] 1,3-dipolar. Se marcan en rojo los nuevos enlaces formados

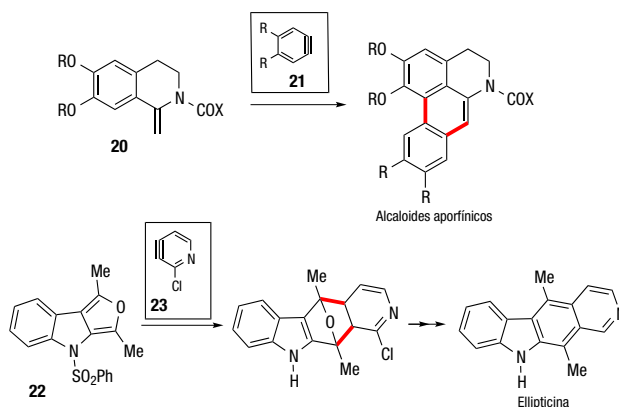
más destacados de la época como Henry Gilman, uno de los padres de la química organometálica, Rolf Huisgen, pionero en el desarrollo de las reacciones 1,3-dipolares y la “click chemistry”, y fundamentalmente George Wittig, premio Nobel en Química en 1979. Entre las numerosas contribuciones del grupo de Wittig al desarrollo de la química de los arinos quiero destacar aquí la descripción del primer ejemplo de participación de un arino en una reacción de Diels-Alder, la reacción del bencino (**1**) con el furano para dar el epoxinaftaleno **15** (Esquema 3).^[13] Fruto de la formación adquirida en este grupo de investigación, Reinhard W. Hoffmann publicaría en 1969 la monografía de referencia en este campo.^[11a]

Disponiendo de métodos eficaces de generación de los arinos, numerosos investigadores abordaron el estudio de su reactividad. El Esquema 3 resume las reacciones más características de estas especies.^[11]

Las reacciones iniciadas por ataque de un nucleófilo dan lugar a un arilcarbanión **16** que puede ser protonado o atrapado por otro electrófilo para dar arenos *o*-disustituidos **17**. Las reacciones de cicloadición [2+2], prohibidas por las reglas de Woodward-Hoffmann, se postulan generalmente como reacciones por etapas, a través de intermediarios radicalarios. Ejemplo paradigmático de este tipo de reacciones es la formación del bifenileno (**18**).^[19] Las reacciones de los arinos con 1,3-dipolos permiten la construcción en una etapa de diversos sistemas benzoheterocíclicos **19**.^[20] Las reacciones de Diels-Alder de arinos han sido ampliamente utilizadas para la síntesis de compuestos heterocíclicos,^[1,20] productos naturales,^[1,21] hidrocarburos policíclicos aromáticos^[1,22] y materiales moleculares.^[1,23]

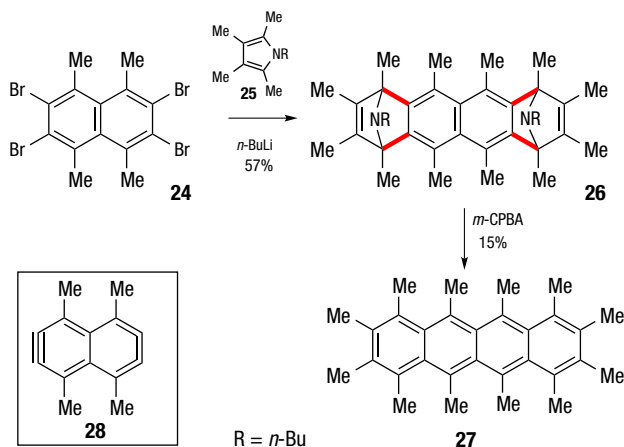
En el Esquema 4 se muestran dos ejemplos de aplicación de las reacciones [4+2] de arinos, generados utilizando métodos descritos en el Esquema 2 a la síntesis de productos naturales. En el primero de ellos se muestra de forma genérica la síntesis de alcaloides aporfínicos por reacción de una metilenoquinolina **20** y un arino **21**.^[24] En el segundo se muestra la reacción del derivado indólico **22** con el hetarino **23**, etapa clave en la síntesis del alcaloide antitumoral ellipticina.^[25]

En 1979 Sy y Hart^[26] publicaron un interesante trabajo en el que se extendía la metodología basada en reacciones de cicloadición a los llamados bisarinos, especies que formalmente contienen dos triples enlaces sobre el mismo sistema aromático.^[27] Estos autores demostraron que



Esquema 4. Síntesis de alcaloides mediante reacciones de cicloadición [4+2]

la reacción del tetrabromuro **24** con BuLi en presencia del pirrol **25** conduce en un único paso al bisaducto **26** (Esquema 5). Este proceso puede representarse formalmente como la reacción del bisarino **28** con dos moléculas del pirrol **25**. Sin embargo, esta estructura debe considerarse como un sintón, una representación formal, pues dada la elevada reactividad de los arinos, es probable que los dos triples enlaces no lleguen a coexistir en una misma molécula, y que una vez formado el primero, reaccione inmediatamente con el pirrol **25**, antes de la generación del segundo. Finalmente **26** se transforma en el tetraceno **27** por tratamiento con ácido *m*-cloroperbenzoico y eliminación térmica del N-óxido formado.



Esquema 5. Síntesis del tetraceno **27**

LA QUÍMICA DE LOS ARINOS A PARTIR DE 1998

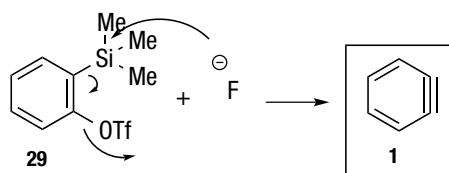
La química de los arinos no permaneció ajena a la explosión de la química organometálica ocurrida en las últimas décadas del siglo xx. Así, por analogía con los alquinos, se describió la síntesis y estudio estructural de distintos complejos organometálicos de arinos, en los que estas especies reactivas se encuentran estabilizadas por efecto de

la coordinación con el metal. Ejemplos representativos son los trabajos de Buchwald sobre complejos de bencino con metales del grupo IV (Zr, Ti)^[28a,d] o los estudios de Bennett sobre la química de complejos del Ni o Pt.^[28b,c] Ambas familias de complejos experimentan reacciones de inserción de especies insaturadas (alquinos, alquenos, nitrilos), reacciones que, obviamente, son estequiométricas en el metal.^[28] Por otra parte, desde los trabajos de Reppe en 1948 era conocido que los alquinos experimentan reacciones de ciclotrimerización catalizadas por metales de transición para formar arenos. Sin embargo, la ciclotrimerización análoga de los arinos era desconocida y permaneció inaccesible durante 50 años. Dos aspectos cruciales para el desarrollo de un proceso catalítico compatible con la naturaleza inestable del bencino fueron, por una parte, la identificación de un método de generación de arinos compatible con la catálisis organometálica que permitiera mantener una baja concentración efectiva de bencino en el medio de reacción durante el proceso y, por otra parte, la selección del catalizador metálico adecuado.

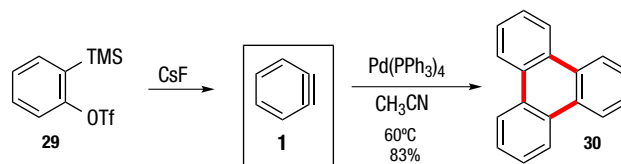
La necesidad de un método de generación de arinos compatible con la catálisis organometálica fue satisfecha en 1983 por Kobayashi *et al.* quienes publicaron un nuevo procedimiento que consiste en el tratamiento del *o*-(trimetilsilil)triflato de fenilo (**29**) con iones fluoruro para promover la β -eliminación de TMS y OTf (Esquema 6).^[29] Se trata de un método suave, que no requiere el uso de ácidos, bases u oxidantes fuertes y por tanto es compatible con una gran variedad de sustratos y catalizadores. Resulta sorprendente que, a pesar de sus ventajas, este método permaneciese en el olvido durante más de una década, siendo utilizado entre 1983 y 1998 en tan solo tres publicaciones.

El diseño e implementación de un procedimiento que permitiese incluir al bencino en un ciclo catalítico pudo ser realizado en nuestro grupo de investigación tras un cuidadoso estudio dirigido por Dolores Pérez, demostrando que los arinos pueden participar en reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición, y en particular en reacciones [2+2+2] catalizadas por complejos de paladio (0).^[30]

Así, cuando la reacción se lleva a cabo generando el arino (**1**) por tratamiento del triflato **29** con CsF en acetonitrilo a 60 °C, utilizando Pd(PPh₃)₄ como catalizador se obtiene el trifenileno (**30**) con un 83% de rendimiento (Esquema 7). La baja solubilidad del CsF en acetonitrilo permite mantener una baja concentración de fluoruro en la disolución y en consecuencia una velocidad de generación del arino lenta. Aunque la reacción puede llevarse a



Esquema 6. Método de generación de arinos de Kobayashi y colaboradores



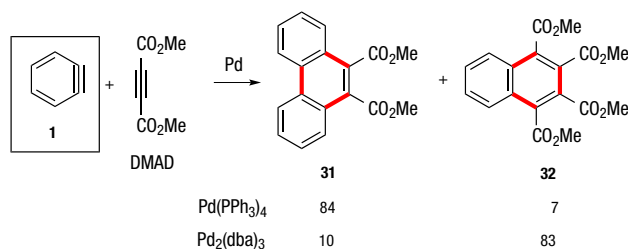
Esquema 7. Ciclotrimerización de bencino catalizada por complejos de paladio

cabo con otros catalizadores, el Pd(PPh₃)₄ es particularmente efectivo y robusto. Es importante destacar que se trata del primer ejemplo de la participación de arinos en reacciones catalizadas por metales de transición y que la metodología ha sido aplicada con resultados satisfactorios a un amplio rango de arinos sustituidos y policíclicos.^[31]

Con estos resultados se consiguió demostrar que los arinos pueden experimentar reacciones [2+2+2] catalizadas por metales de transición similares a las descritas para los alquinos. Este hecho planteaba una cuestión de gran interés: si arinos y alquinos pueden experimentar el mismo tipo de cicloadición, ¿es posible promover una cicloadición cruzada de ambas especies?, y en caso afirmativo, puesto que son posibles dos homotrimeros y dos cotrimeros ¿se podrá controlar la quimioselectividad de la reacción?

El concienzudo estudio realizado permitió no solo llevar a cabo la reacción de cociclación con buenos rendimientos, sino también controlar su quimioselectividad.^[32] Así cuando la reacción se llevó a cabo generando el bencino (**1**) a partir del triflato **29** en presencia de dimetilacetilendicarboxilato (DMAD) y Pd(PPh₃)₄ en las condiciones indicadas en el Esquema 8, se obtuvo como producto mayoritario el fenantreno **31**, resultante de la cociclación de dos unidades de bencino y una de DMAD. Por el contrario, cuando se varió la proporción de reactivos y se utilizó Pd₂(dba)₃ como catalizador, se obtuvo el compuesto **32**, resultante de la cociclación de una unidad de bencino y dos de DMAD con un 83% de rendimiento.

Esta elevada quimioselectividad controlable mediante el cambio de ligando no tenía precedentes y resultó generalizable a un amplio número de arinos. Es necesario indicar que la utilidad de la reacción se limita a alquinos pobres en electrones, aunque se ha desarrollado una variante que permite extenderla a alquinos ricos en electrones.^[33] Posteriormente se demostró que alquenos^[34] y alenos^[35] experimentan el mismo tipo de reacciones.



Esquema 8. Cociclación de arinos y alquinos catalizada por complejos de paladio

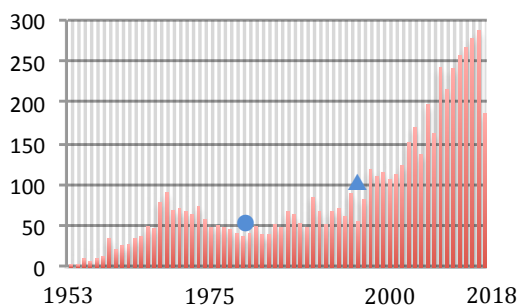


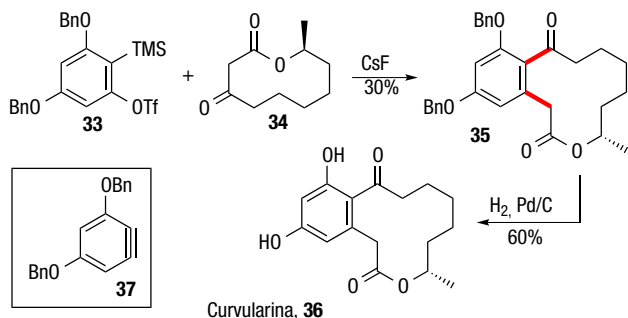
Figura 5. Publicaciones sobre arinos entre 1953 y 2018 (Datos obtenidos de *SciFinder*). ● Publicación del método de Kobayashi (1983); ▲ publicación por nuestro grupo de las reacciones [2+2+2] de arinos catalizadas por complejos de paladio (1998, 1999)

A partir de 1999 la versatilidad del método de generación de arinos a partir de *o*-(trimetilsilil)ariltriflatos^[36] y el desarrollo de las reacciones de arinos catalizadas por metales de transición han provocado un renacimiento de la química de estas especies, como se puede observar en la Figura 5.

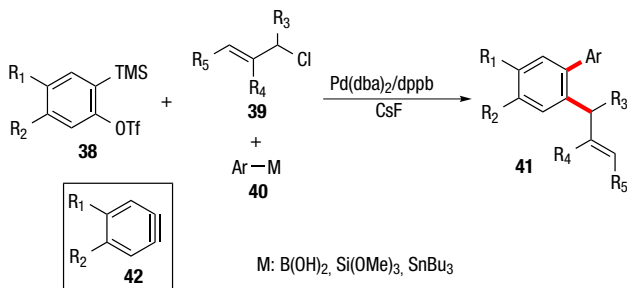
Una gran variedad de nuevas reacciones de inserción,^[37] reacciones multicomponente,^[38] y otras reacciones catalizadas por compuestos organometálicos,^[39] como las carbopaladaciones, fueron desarrolladas durante los últimos 20 años.

El Esquema 9 muestra la síntesis de la macrolactona **35** precursora de la lactona natural Curvularina (**36**), mediante la inserción del arino **37** en un enlace C-C.^[40] Han sido descritas inserciones en enlaces A-B, donde A y B pueden ser C, N, O, S, Si, P, Sn, I, etc., y en enlaces C=C, C=O, C=N, etc.^[37]

El número de reacciones de inserción y de reacciones multicomponente descritas es extraordinariamente amplio. Por limitaciones de espacio, se ha seleccionado un ejemplo que combina ambos tipos de procesos. El Esquema 10 muestra una reacción multicomponente de un arino **42**, un cloruro alílico **39** y un arilderivado de Si, B o Sn **40**, que da lugar a un biarilo sustituido **41**.^[41]



Esquema 9. Inserción C-C del arino **37**



Esquema 10. Reacción multicomponente

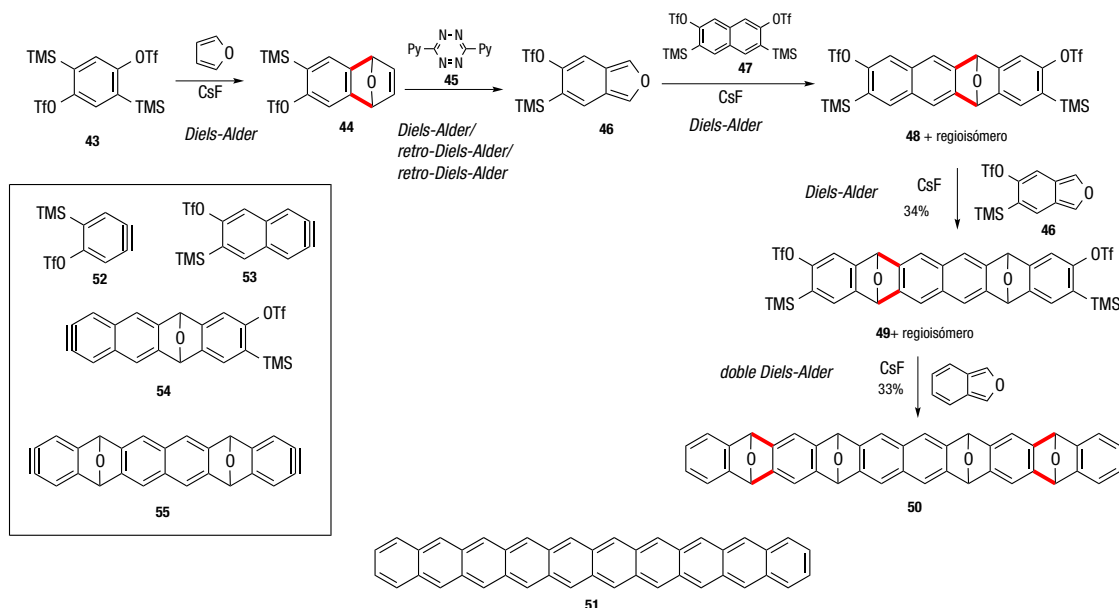
APLICACIONES RECIENTES DE LAS CICLOADICIONES [2+2], [4+2] Y [2+2+2] DE ARINOS

A continuación se resumen algunas aplicaciones recientes de las reacciones de cicloadición de arinos en el campo de los materiales moleculares, desarrolladas por nuestro grupo de investigación.

Las reacciones de cicloadición de arinos han sido utilizadas profusamente para la síntesis de acenos.^[42] Nuestro grupo ha descrito recientemente la síntesis de un epoxiaceno **50**, precursor del decaceno (**51**), empleando una serie compleja de reacciones de Diels-Alder y retro-Diels-Alder, resumida en el Esquema 11. Obsérvese que los compuestos **43**, **47** y **48**, se transforman selectivamente en los monoarinos **52**, **53** y **54** controlando la estequiometría del CsF, mientras que **49** se transforma en una sola operación en **50**, formalmente a través del bisarino **55**. En colaboración con la profesora Francesca Moresco (TU Dresden), el compuesto **50** se depositó sobre Au(111) en condiciones de ultra-alto vacío y se sometió a reducción por calentamiento y/o mediante aplicación de un voltaje en la cámara de un microscopio STM. La formación del decaceno **51** se confirmó mediante su caracterización por STM de alta resolución y STS.^[43] Hay que recordar que los acenos superiores presentan una elevada inestabilidad, lo que dificulta su preparación y caracterización. En el momento de su publicación el decaceno era el mayor aceno sintetizado.^[44]

Este es un magnífico ejemplo del potencial de las estrategias que combinan síntesis en disolución y síntesis sobre superficie, un ámbito de trabajo en que nuestro grupo mantiene destacadas colaboraciones con expertos líderes en microscopía AFM/STM de ultra-alta resolución, iniciadas por el profesor Diego Peña, y que se relacionan con los avances que se describen en el epígrafe final de este artículo.

La funcionalización de fullerenos presenta un gran interés como método de modulación de sus propiedades electrónicas. Las reacciones de cicloadición de arinos reportadas previamente se limitaban a arinos monocíclicos

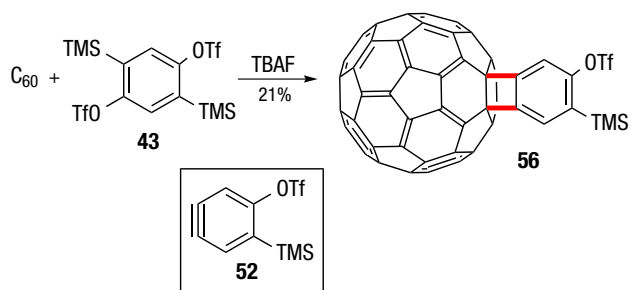


Esquema 11. Síntesis de **50**, precursor del decaceno (**51**) (en colaboración con el grupo de Francesca Moresco, TU Dresden)

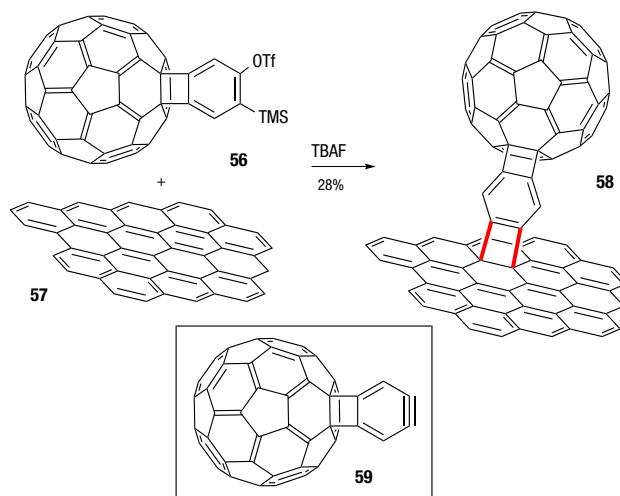
sencillos y postulaban la formación de aductos [2+2].^[45] Nuestro grupo, en colaboración con el equipo del profesor Nazario Martín, extendió esta metodología a diversos arinos policíclicos y llevó a cabo un estudio de sus propiedades.^[46] El Esquema 12 muestra la reacción del monoarino **52**, generado selectivamente a partir del triflato **43**, y C_{60} para dar lugar a un aducto **56**, funcionalizado con un anillo aromático, sobre el que es posible generar un segundo arino **59**.

La reacción del arino **59** con grafeno **57** ha sido utilizada para la formación de nanoestructuras híbridas C_{60} -grafeno **58** (Esquema 13).^[46,47]

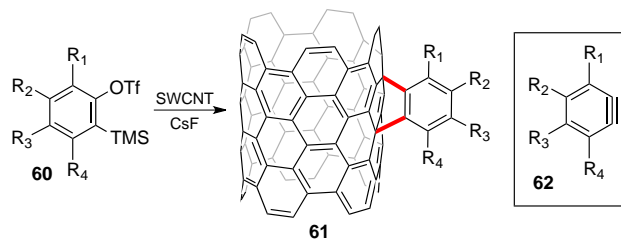
La funcionalización de nanotubos de carbono con arinos había sido planteada por científicos de la NASA como un posible método de acceso a engranajes moleculares,^[48] pero no se había podido realizar experimentalmente. En un trabajo realizado en colaboración con el grupo del profesor Fernando Langa demostramos que la adición de arinos sustituidos y policíclicos **62**, generados a partir de los triflatos **60**, da lugar a poliaductos representados de forma simplificada como **61** (Esquema 14).^[49] La adición puede dar lugar a aductos [4+2] o [2+2] difícilmente diferenciables experimentalmente.^[50]



Esquema 12. Funcionalización de C_{60} (en colaboración con el grupo de Nazario Martín, UCM)

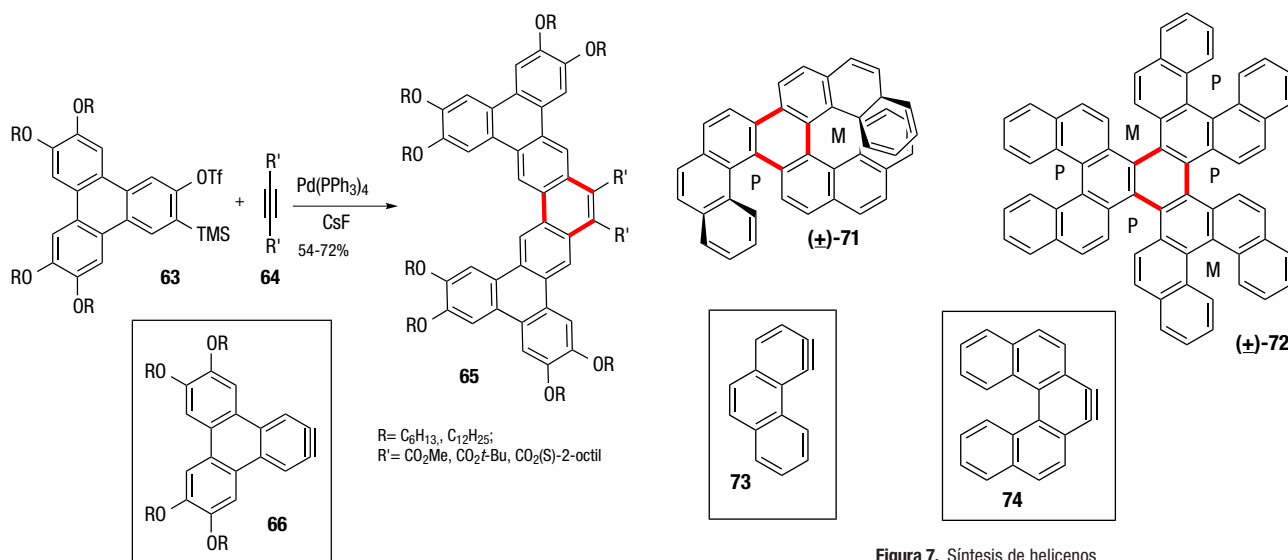


Esquema 13. Funcionalización de grafeno (en colaboración con el grupo de Nazario Martín, UCM)



Esquema 14. Funcionalización de nanotubos de carbono (en colaboración con el grupo de Fernando Langa, UCLM)

Las reacciones de cicloadición [2+2+2], tanto las ciclotrimerizaciones como las cociclaciones de arinos y alquinos permiten acceder fácilmente a una gran variedad de compuestos aromáticos funcionales.^[51]



Esquema 15. Síntesis de tetrabenzopentafenos con propiedades mesógenas

La cociclación de los arinos **66**, generados a partir de los triflatos **63**, con los acetilendicarboxilatos **64** catalizada por $Pd(PPh_3)_4$ conduce a los pentafenos **65** con rendimientos que oscilan entre el 54 y el 72% (Esquema 15).^[52] El estudio de los productos obtenidos, realizado por el grupo del profesor Serrano, demostró la formación de mesofases columnares.^[52b]

Las reacciones de cicloadición [2+2+2] de arinos son especialmente adecuadas para la síntesis de compuestos policíclicos de simetría trigonal. La Figura 6 muestra los

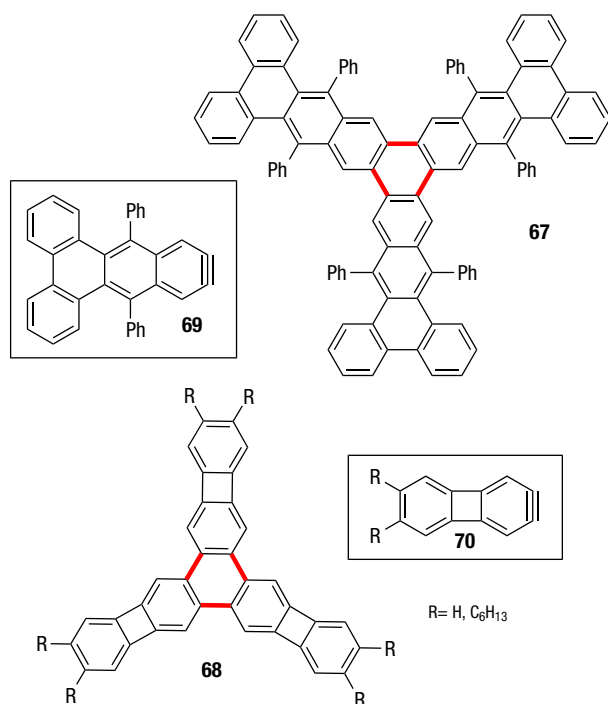


Figura 6. Síntesis de estructuras trigonales

compuestos **67**^[53] y **68**,^[54] obtenidos por ciclotrimerización catalizada por $Pd(PPh_3)_4$ de los arinos **69** y **70**, respectivamente.

La reacción [2+2+2] de arinos puede dar lugar a especies congestionadas estéricamente, que adoptan estructuras helicoidales. Así, la trimerización del fenantrino asimétrico **73** catalizada por $Pd_2(dba)_3$ conduce al trímero (\pm) -**71**, que contiene unidades de [5] y [7]heliceno de helicidades opuestas (PM) (Figura, 7).^[55] Recientemente Kamikawa y colaboradores por trimerización del arino **74**, que posee una estructura de [5]heliceno, han obtenido el trímero **72** que contiene 6 unidades de [5]heliceno.^[56] Sorprendentemente, aunque podrían formarse 10 parejas de enantiómeros, la reacción conduce únicamente a la pareja de enantiómeros $(+)$ -**72** con un 54% de rendimiento. Los estudios realizados muestran que se trata del producto de control cinético.

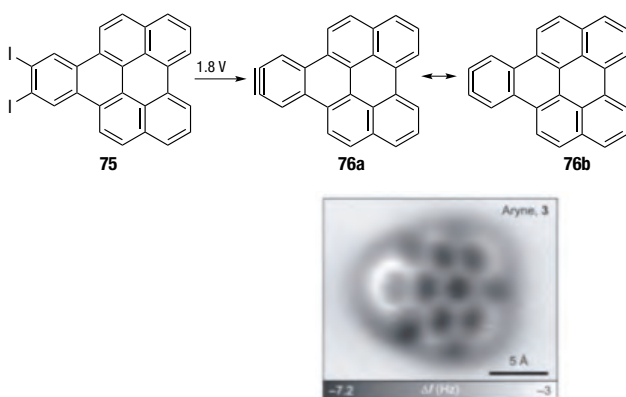
QUÍMICA DE ARINOS SOBRE SUPERFICIES

Finalmente quiero referirme a los trabajos realizados en un campo prácticamente en sus inicios, la química de arinos sobre superficies, y por tanto en la intersección entre la química y la física. Estos trabajos tienen como antecedente los estudios realizados con objeto de comprender los fenómenos implicados en las reacciones de formación de compuestos organometálicos y en la catálisis heterogénea. Para ello, se analizaron mediante distintas técnicas los procesos de fisiorción y quimisorción de compuestos orgánicos sobre superficies metálicas. En el caso de los compuestos aromáticos se han propuesto procesos de activación C-H, y en algunos casos la formación de especies deshidrogenadas, es decir, arinos, ancladas a la superficie. La difusión de las microscopías de efecto túnel (STM) y de fuerza atómica (AFM) representaron un salto cualitativo importante, pues permitieron obtener imágenes de las especies generadas

sobre superficies metálicas, aunque inicialmente con baja resolución. Posteriormente, la introducción de una modificación de estas técnicas basada en el uso de puntas funcionalizadas con una molécula de CO permitió la obtención de imágenes con resolución atómica.^[57]

Teniendo en cuenta estos avances nuestro grupo planteó la posibilidad de generar un arino en el interior de un microscopio atómico (AFM/STM) y obtener por primera vez la imagen de esta especie altamente reactiva. La colaboración con el grupo de Leo Gross y Gerhard Meyer (IBM Research, Zurich), pioneros en las técnicas descritas, permitió el desarrollo de este proyecto. Para ello fue necesario seleccionar un método adecuado de generación del arino, pues el método de Kobayashi no podía ser implementado en el interior del microscopio. Puesto que era conocido que los enlaces carbono-halógeno podían romperse en un microscopio AFM/STM mediante un pulso eléctrico, planteamos la generación del arino a partir de un diyoduro. Éste debería ser un compuesto policíclico cuya movilidad sobre la superficie fuese reducida, pero cuyo tamaño permitiese su introducción en el microscopio por sublimación. Considerando estas condiciones se seleccionó el compuesto **75** como precursor del arino y se llevó a cabo su síntesis.^[58] Una vez aislado y caracterizado el diyoduro **75** se envió a IBM, donde se llevó a cabo el estudio previsto. Introducido en la cámara del microscopio a alto vacío y 5K, se sometió a un pulso de voltaje para generar el arino **76**, y mediante AFM, utilizando una punta funcionalizada con CO, se obtuvo la imagen incluida en el Esquema 16.^[58] Es interesante destacar que el análisis detallado de los órdenes de enlace sugiere una contribución dominante de la forma resonante cumulénica **76b**. Un estudio similar permitió visualizar por primera vez un meta-arino.^[59]

En resumen, la evolución de la química de los arinos a lo largo de los últimos 40 años ha venido marcada por dos hechos fundamentales, la publicación por Kobayashi y colaboradores de un nuevo método de generación de estas especies, y el desarrollo de las reacciones de arinos catalizadas por metales de transición. En cuanto a sus aplicaciones sintéticas, éstas han evolucionado desde el campo de los productos naturales hacia el área de los materiales funcionales.



Esquema 16. Generación del arino **76** e imagen AFM. Imagen adaptada de *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 623-628

PERSPECTIVA FUTURA

La química de los arinos goza de una excelente salud, con un número anual de publicaciones creciente. Esta tendencia previsiblemente continuará en el futuro inmediato con una importante actividad en líneas como: el diseño, generación y estudio de nuevos arinos; el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas, principalmente nuevas cicloadiciones, reacciones catalizadas por metales de transición y reacciones multicomponente; la síntesis de compuestos policíclicos de utilidad como patrones en estudios medioambientales o como semiconductores en dispositivos electrónicos; y el estudio de la química de arinos sobre superficies.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] (a) R.W. Hoffmann, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, 1967; (b) T. L. Gilchrist, *Arynes*, en *The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*. Eds. S. Patai, Z. Rappoport. John Wiley & Sons, 1983, pp. 383-419; (c) M. Winkler, H. H. Wenk, W. Sander, *Arynes*, en *Reactive Intermediate Chemistry*. Eds. R. A. Moss, M. S. Platz, J. M. Jones. John Wiley & Sons, 2003, pp. 741-794; (d) H. Pellisier, M. Santelli, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 701-730; e) R. Sanz, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2008**, *40*, 215-291.
- [2] R. Stoermer, B. Kahlert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1902**, *35*, 1633-1640.
- [3] W. E. Bachmann, H. T. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, *49*, 2089-2098.
- [4] Una estructura similar fue propuesta por A. Lüttringhaus, G. Wagner-v. Sääf, E. Sucker, G. Borth, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1939**, *542*, 241-258.
- [5] G. Wittig, *Naturwissenschaften* **1942**, *30*, 696-703.
- [6] J. D. Roberts, H. E. Simmons, L. A. Carlsmith, C. W. Vaughan *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3290-3291.
- [7] (a) R. Warmuth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1347-1350; (b) H. Jiao, P. von R. Schleyer, B. R. Beno, K. N. Houk, R. Warmuth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2761-2764; (c) E. Kleinpeter, A. Koch, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 4663-4668.
- [8] S. G. Kukolich, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 2645-2651.
- [9] O. L. Chapman, K. Mattes, C. L. McIntosh, J. Pacansky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6134-6135.
- [10] R. S. Berry, G. N. Spokes, M. Stiles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3570-3577.
- [11] A. M. Orendt, J. C. Facelli, J. G. Radziszewski, W. J. Horton, D. M. Grant, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 846-852.
- [12] Sobre la caracterización espectroscópica de arinos ver: *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 979-1107 (*Research Front: Benzyne Chemistry*, Ed. C. Wentrup).
- [13] G. Wittig, L. Pohmer, *Chem. Ber.*, **1956**, *89*, 1334-1351.
- [14] (a) G. Wittig, E. Knauss, *Chem. Ber.*, **1958**, *91*, 895-907; (b) H. Gilman, R. D. Gorsich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2625-2629.
- [15] F. M. Logullo, A. H. Seitz, F. Lester, *Org. Synth.*, **1968**, *48*, 12-16.
- [16] L. Friedman, F. M. Logullo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1549.
- [17] C. D. Campbell, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 752-756.
- [18] J. F. Bunnett, F. J. Kearley, Jr. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 184-186.
- [19] F. M. Logullo, A. H. Seitz, F. Lester, *Org. Synth.*, **1973**, *48*, 12-16.

- [201] (a) Md. A. Alam, K. Shimada, A. Jahan, D. Nasrin, M. Kudrat-E-Zahan, M. Shahabuddin, *Am. J. Heterocycl. Chem.*, **2017**, *3*, 47-54; (b) A. V. Dubrovskiy, N. A. Markina, R. C. Laroc, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 191-218; (c) I. S. Kovalev, D. S. Kopychuk, G. V. Zyryanov, P. A. Slepukhin, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2012**, *48*, 536-547; (d) D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, *Heterocycles*, **2007**, *74*, 89-100.
- [211] (a) E. M. Carreira, C. M. Gampe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3766-3778; (b) P. M. Tadross, P. M., B. M. Stoltz, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 3550-3577; (c) Z. Zamirai, *Chem. Biol. Interface*, **2017**, *7*, 217-223; (d) H. Takikawa, A. Nishii, T. Sakaib, K. Suzuki, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 8030-8056.
- [221] (a) D. Wu, H. Ge, S. H. Liu, J. Yin, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 22727-22738; (b) D. Pérez, D. Peña, E. Guitián, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 5981-6013.
- [231] Ver J. Li, Q. Zhaang, *Synlett*, **2013**, *24*, 686-696 y referencias.
- [241] N. Atanes, L. Castedo, E. Guitián, C. Saá, J. M. Saá, R. Suau, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2984-2988.
- [251] M. Díaz, A. Cobas, E. Guitián, L. Castedo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 4543-4549.
- [261] A. Sy, H. Hart, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 7-9.
- [271] (a) T. Sato, H. Niino, *Aust. J. Chem.*, **2010**, *63*, 1048-1060; (b) J. Shi, Y. Li, Y. Li, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 1707-1719.
- [281] (a) S. L. Buchwald, R. B. Nielsen, *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 1047-1058; (b) M. A. Bennett, *Pure Appl. Chem.*, **1989**, *61*, 1695-1700; (c) M. A. Bennett, H. P. Schwemlein, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 1296-1320; (d) S. L. Buchwald, R. D. Broene, en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, vol 12. Eds. E. E. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson. Vol. Ed. L. H. Hegedus. Pergamon, Oxford, 1995, 771-784; (e) W. M. Jones, J. Klosin, *Transition-Metal Complexes of Arynes, Strained Cyclic Alkynes, and Strained Cyclic Cumulenes*, en *Adv. Organometal. Chem.*, vol 42. Eds. F. G. A. Stone, R. West. Academic Press, San Diego, 1998, 147-221.
- [291] Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1983**, 1211-1214.
- [301] D. Peña, S. Escudero, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2659-2661.
- [311] E. Guitián, D. Pérez, D. Peña, *Palladium-Catalyzed Cycloaddition Reactions of Arynes*, en *Palladium in Organic Synthesis*, Ed. J. Tsuji. Springer Verlag, Weinheim, 2005, 109-146.
- [321] D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5827-5828.
- [331] K. V. Radhakrishnan, E. Yoshikawa, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7533-7535.
- [341] (a) T. T. Jayanth, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8445-8450; (b) I. Quintana, A. Boersma, D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3347-3349.
- [351] J.-C. Hsieh, D. K. Rayabarapu, C.-H. Cheng, *Chem. Commun.*, **2004**, 532-533.
- [361] D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, *Synthesis*, **2002**, 1454-1458.
- [371] (a) M. Asamdi, K. H. Chikhaliya, *Asian J. Org. Chem.*, **2017**, *6*, 1331-1348; (b) H. Miyabe, *Current Org. Chem.*, **2015**, *19*, 1222-1241; (c) H. Yoshida, K. Takaki, *Synlett*, **2012**, *23*, 1725-1732; (d) D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3579-3581.
- [381] S. S. Bhojgude, A. T. Biju, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 1520-1522.
- [391] M. Feng, X. Jiang, *Synthesis*, **2017**, *49*, 4414-4433.
- [401] P. M. Tadross, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1612-1614.
- [411] T. T. Jayanth, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2921-2924.
- [421] J. Li, Q. Zhang, *Synlett*, **2013**, *24*, 686-696.
- [431] J. Krüger, F. García, F. Eisenhut, D. Skidin, J. M. Alonso, E. Guitián, D. Pérez, G. Cuniberti, F. Moresco, D. Peña, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 11945-11948.
- [441] a) Posteriormente, se ha descrito la generación del undecaceno, R. Zuzak, R. Dorel, M. Kolmer, M. Szymonski, S. Godlewski, A. M. Echavarren, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 10500-10505; b) Encontrándose este artículo en fase de revisión, se ha completado la generación del dodecaceno, F. Eisenhut, T. Kühne, F. García, S. Fernández, E. Guitián, D. Pérez, G. Trinquier, G. Cuniberti, C. Joachem, D. Peña, F. Moresco, *ACS Nano*, DOI: 10.1021/acsnano.9b08456.
- [451] A. Hirsch, M. Brettreich, *Fullerenes: Chemistry and Reactions*. Wiley-VCH, Weinheim. 2005.
- [461] D. García, L. Rodríguez-Pérez, M. A. Herranz, D. Peña, E. Guitián, S. Bailey, Q. Al-Galiby, M. Noori, C. J. Lambert, D. Pérez, N. Martín, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 6677-6680.
- [471] Ver también M. V. Sulleiro, S. Quiroga, D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, A. Criado, M. Prato, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 2086-2089.
- [481] A. Globus, C. W. Bauschlicher, J. Han, R. L. Jaffe, C. Levit, D. Srivastava, *Nanotechnology*, **1998**, *9* 192-199.
- [491] (a) A. Criado, M. J. Gómez-Escalonilla, J. L. G. Fierro, A. Urbina, D. Peña, E. Guitián, F. Langa, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7028-7030; (b) A. Criado, M. J. Gómez-Escalonilla, S. García-Rodríguez, J. L. G. Fierro, A. Cobas, D. Peña, E. Guitián, F. Langa, *Carbon*, **2013**, *63*, 140-148.
- [501] J. P. Martínez, F. Langa, F. M. Bickelhaupt, S. Osuna, M. Solà, *J. Phys. Chem. C*, **2016**, *120*, 1716-1726.
- [511] I. Pozo, E. Guitián, D. Pérez, D. Peña, *Acc. Chem. Res.*, **2019**, *52*, 2472-2481.
- [521] (a) C. Romero, D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, R. Termine, A. Golemme, A. Omenat, J. Barberá, J. L. Serrano, *J. Mater. Chem.*, **2009**, *19*, 4725-4731; (b) C., Romero, D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 5677-5684.
- [531] J. M. Alonso, A. E. Díaz-Álvarez, A. Criado, D. Pérez, D. Peña, E. Guitián, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 173-177.
- [541] B. Iglesias, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3557-3560.
- [551] D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1863-1866.
- [561] (a) T. Hosokawa, Y. Takahashi, T. Matsushima, S. Watanabe, S. Kikkawa, I. Azumaya, A. Tsurusaki, K. Kamikawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 18512-18521; (b) ver también R. Zuzak, J. Castro-Esteban, P. Brandimarte, M. Engelund, A. Cobas, P. Piątkowski, M. Kolmer, D. Pérez, E. Guitián, M. Szymonski, D. Sánchez-Portal, S. Godlewski, D. Peña, D. *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 10256-10259.
- [571] N. Pavliček, L. Gross, *Nat. Rev. Chem.*, **2017**, *1*, 16014.
- [581] N. Pavliček, B. Schuler, S. Collazos, N. Moll, D. Pérez, E. Guitián, G. Meyer, D. Peña, L. Gross, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 623-628.
- [591] N. Pavliček, Z. Majzik, S. Collazos, G. Meyer, D. Pérez, E. Guitián, D. Peña, L. Gross, *ACS Nano*, **2017**, *11*, 10768-10773.