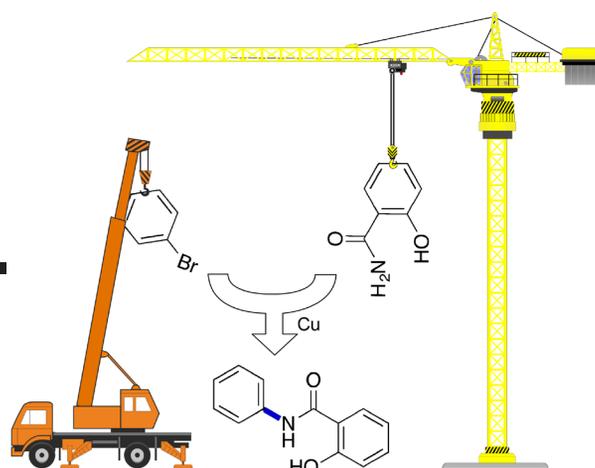


ARTÍCULO DESTACADO

Formación de Enlaces Carbono-Nitrógeno Catalizada por Metales de Transición



Luis Martin Mori Quiroz*

Resumen

Las reacciones de formación de enlaces carbono-nitrógeno (C–N) son transformaciones fundamentales en la naturaleza y también procesos básicos para la preparación de moléculas y materiales relevantes a las actividades humanas. El desarrollo de reacciones nuevas y eficientes para la formación de enlaces C–N es, por lo tanto, de gran interés en los ámbitos académico e industrial. El progreso logrado en los últimos 20 años se ha enfocado, principalmente, en procesos de formación de enlaces C_{sp^2} -N; sin embargo, hay una creciente gama de reacciones catalizadas por metales de transición que permite la introducción de nitrógeno en estructuras alquílicas (formación de enlaces C_{sp^3} -N). Este artículo describe una selección de métodos catalíticos modernos para la formación de enlaces C–N.

Palabras clave: Metales de transición, aminación, catálisis

Abstract

Carbon-nitrogen (C–N) bond forming reactions are fundamental transformations in nature and also basic processes for the preparation of molecules and materials relevant to human activities. The development of new and efficient reactions for the formation of C–N bonds are therefore of great interest in academic and industrial settings. Progress in the last 20 years has focused mainly in C_{sp^2} -N bond forming processes, however there is growing range of transition metal catalyzed reactions for the introduction of nitrogen in alkyl frameworks (C_{sp^3} -N bond formation). This article describes a selection of modern catalytic methods for the formation of C–N bonds.

Keywords: Transition metals, amination, catalysis

Los enlaces carbono-nitrógeno (C–N) representan uno de los enlaces covalentes fundamentales presentes en la naturaleza. Por ejemplo, cada uno de los 20 aminoácidos que la mayoría de seres vivos produce contiene un enlace

* Luis Mori es doctor en Química, en la especialidad en Química Orgánica. Ha trabajado como investigador postdoctoral en la Universidad de Delaware (EE.UU.) y, recientemente, se ha incorporado al grupo del Dr. Michael D. Clift de la Universidad de Kansas. Es autor de numerosos artículos en revistas científicas de reconocido prestigio internacional. (email de contacto: luismori@ku.edu)

simple C–N. Estos componentes esenciales reaccionan entre sí formando nuevos enlaces C–N –llamados también enlaces peptídicos– los cuales dan origen a una miríada de proteínas con funciones específicas y muchas veces vitales para cada ser vivo. De manera similar, las unidades que dan origen a los ácidos nucleicos como el ADN y el ARN –los nucleótidos– también contienen enlaces C–N (Figura 1). En la actualidad muchas de las actividades humanas dependen de un creciente número de sustancias cuya preparación involucra la formación de enlaces C–N: materiales como polímeros (nylon), surfactantes y desinfectantes (sales cuaternarias de amonio), así como sustancias usadas como aditivos para alimentos y cosméticos (Amarillo 6), o que poseen actividad biológica como

pesticidas, drogas y medicinas (Figura 1). Este último grupo merece particular atención, ya que el desarrollo e invención de los productos que finalmente llegan al mercado involucra la preparación de un enorme número de moléculas modelo que también contienen enlaces C–N.

¿Cómo se construyen los enlaces carbono-nitrógeno?

La naturaleza en general toma ventaja de la reactividad intrínseca de intermediarios nitrogenados, tales como aminas, para formar enlaces C–N con otros grupos funcionales, típicamente derivados de grupos carbonilo. Las aminas, ricas en densidad electrónica, actúan como nucleófilos reaccionando con sustancias deficientes de electrones, llamados electrófilos. Entre los grupos funcionales que actúan como electrófilos se encuentran las cetonas, aldehídos e iminas, los cuales presentan una marcada deficiencia electrónica en el átomo de carbono adyacente al de oxígeno como consecuencia de la mayor electronegatividad de este último. Así, estos

grupos funcionales reaccionan fácilmente con diversas aminas. Volviendo al ejemplo de los aminoácidos, la formación del enlace C–N entre ácido pirúvico (electrófilo) y ácido glutámico (nucleófilo) es catalizada por enzimas llamadas transaminasas (Esquema 1, ec. 1).

Históricamente, la síntesis de urea (uno de los fertilizantes más importantes hoy en día) por Friedrich Wöhler en 1828 es considerada como el inicio de la química orgánica, dado que representa la primera vez que una molécula producida por seres vivos fue sintetizada en el laboratorio (ec. 2).¹ Este evento marca también la primera vez en que un enlace carbono-nitrógeno fue generado a partir de dos sustancias diferentes. Desde entonces, y principalmente en la segunda mitad del siglo XX, los químicos orgánicos han descubierto y desarrollado nuevas reacciones que permiten la formación de enlaces C–N a partir de muchos tipos de moléculas, incluyendo reacciones de condensación entre aminoácidos tales como las que ocurren en las células de los seres vivos. De hecho, el nivel de sofisticación para la formación de enlaces peptídicos es tan desarrollado que muchos laboratorios cuentan con equipos automatizados capaces de sintetizar péptidos

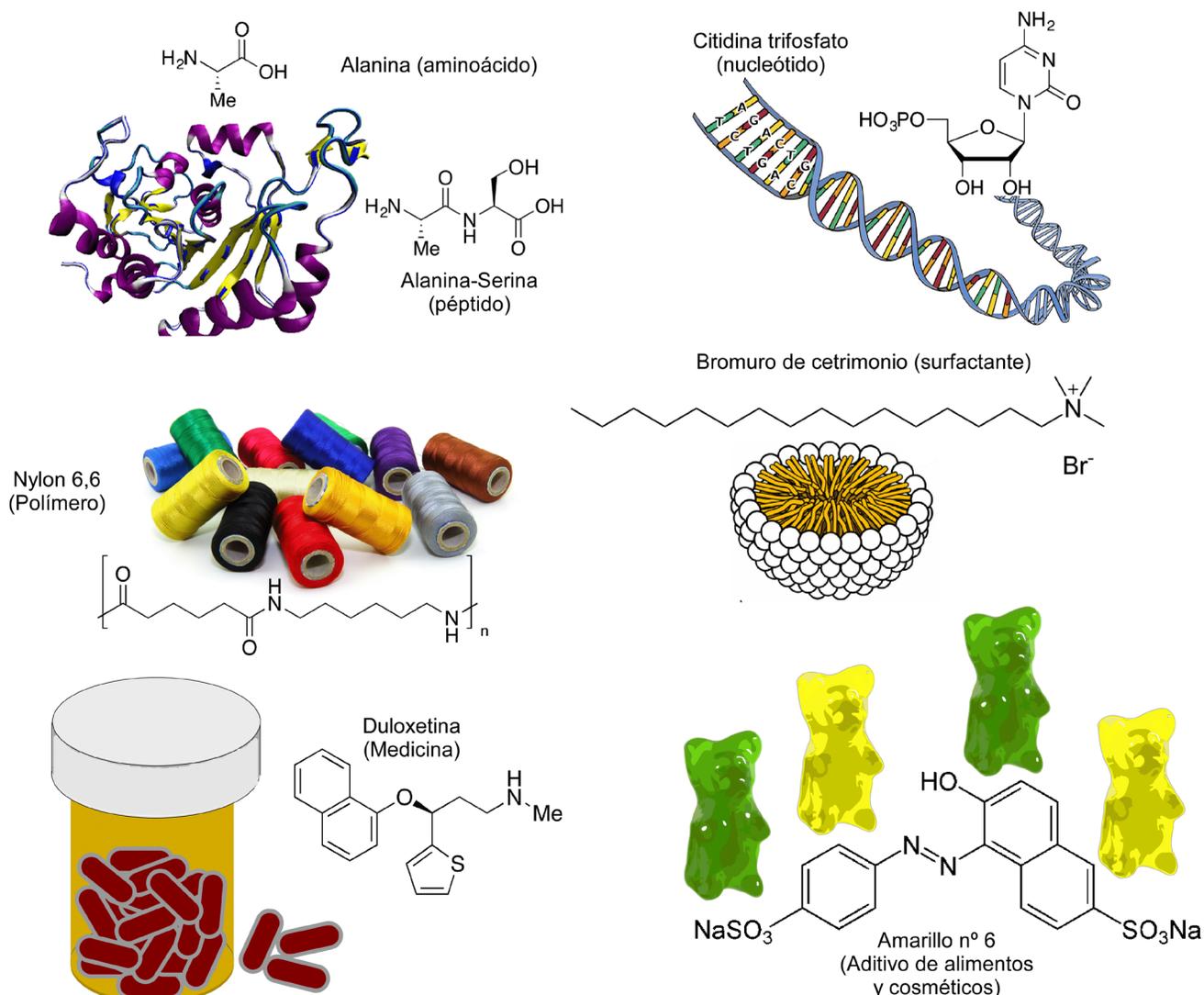


Figura 1. Compuestos nitrogenados relevantes a la actividad humana y a otros organismos vivos.

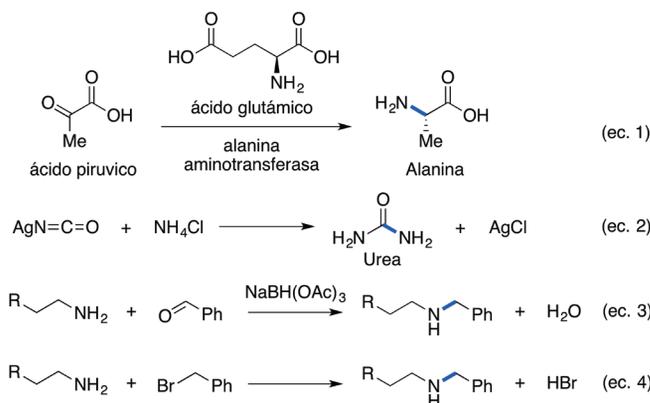
compuestos de varias decenas de aminoácidos.

Así como en la naturaleza, la mayoría de reacciones desarrolladas por químicos orgánicos en el laboratorio también se basa en la reactividad de las moléculas para formar enlaces carbono–nitrógeno. Los enlaces simples C–N, en particular, son típicamente formados entre aminas o derivados y moléculas que poseen átomos deficientes de electrones.² Las reacciones más representativas son la aminación reductiva de carbonilos (ec. 3)³ y la *N*-alquilación de aminas con reactivos alquilo (ec. 4) que poseen un buen grupo saliente. A pesar de la gran utilidad de estas reacciones, su implementación está limitada por varios factores tales como la accesibilidad a las sustancias reactantes, la compatibilidad de otros grupos funcionales presentes en los reactantes con las condiciones de reacción y la complejidad de estas.

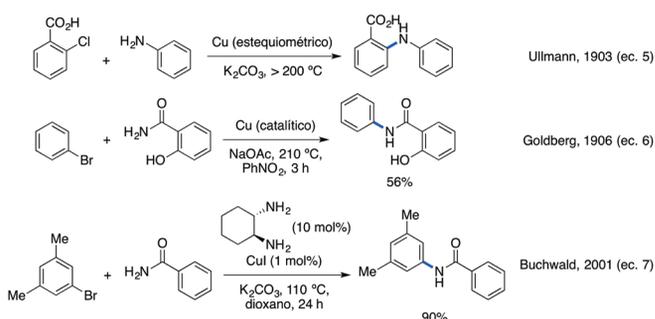
Reacciones catalíticas con metales de transición: nuevas herramientas para construir enlaces C–N

El crecimiento de la química organometálica en el siglo XX ha permitido desarrollar en gran medida el inmenso potencial de los metales de transición para mediar o catalizar reacciones entre sustancias que, en ausencia de estos metales, reaccionan muy lentamente o son completamente inertes. La capacidad de los metales de transición para llevar a cabo estas reacciones se basa fundamentalmente en la diversa reactividad que presentan los complejos metálicos como consecuencia de la presencia de electrones de valencia en orbitales *d* y la existencia de varios estados de oxidación de estos metales. Además, su reactividad puede ser modulada muy delicadamente por medio de la modificación estructural o electrónica de ligandos coordinados al centro metálico. De esta manera, reacciones químicas que por décadas fueron consideradas impensables o imposibles, hoy en día se llevan a cabo de manera rutinaria en laboratorios académicos e industriales.

El primer reporte de reacciones de formación de enlaces C–N mediadas por un metal de transición fue publicado por Fritz Ullmann en 1903 e involucraba el acoplamiento de anilinas (nucleófilos) con haluros de arilo (electrófilos) utilizando cantidades estequiométricas de cobre (Esquema 2, ec. 5).⁴ Sin embargo fue Irma Goldberg quien, en 1906, demostró que esta reacción podía proceder con cantidades catalíticas de cobre.⁵ Además, esta científica también descubrió que otros compuestos nitrogenados como las amidas primarias (ec. 6) también participaban de esta reacción de formación C–N. Estos ejemplos son de gran significancia ya que permitieron el acceso a nuevos tipos de moléculas no accesibles en esa época y también al uso de un metal como catalizador en reacciones orgánicas. El interés de la comunidad científica en esas reacciones ha permitido entender las implicancias mecánicas, la intermediación de compuestos orgánicos de cobre, así como también expandir el rango de sustratos y desarrollar condiciones de reacción más moderadas. Por ejemplo, Buchwald y colaboradores reportaron que el uso de cantidades catalíticas de ligandos bidentados permite que la reacción de Goldberg se lleve a cabo a menores temperaturas y con una



Esquema 1. Reacciones típicas de formación C_{sp^3} -N en la naturaleza (ec. 1) y en el laboratorio (ec. 2-4).



Esquema 2. Reacciones de formación de enlaces C–N catalizadas por sales de cobre.

amplia gama de sustratos, incluyendo heterociclos aromáticos (ec. 7).⁶

Métodos modernos para formar enlaces C_{sp^2} -N

En las últimas dos décadas ha habido un avance importante en el desarrollo de reacciones de formación de enlaces C–N catalizadas por metales de transición, particularmente con complejos de cobre y paladio. En 1998 Chan y Lam reportaron un nuevo método para la arilación de una gran variedad de compuestos nitrogenados con ácidos borónicos de

1. Wöhler, F. *Ann. Phys.* **1828**, *88*, 253–256.
2. March, J. y Smith, M. B. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure*, 6th Ed. Wiley Interscience: Hoboken, **2007**, p. 555–573.
3. Baxter, E. y W.; Reitz, A. B. *Org. React.* **2004**, *59*, 1–714. (📄)
4. Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382–2384.
5. Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691–1692.
6. Buchwald y col.: *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727–7729. (📄)

arilo.^{7,8} Aunque las publicaciones iniciales requerían de cantidades estequiométricas de cobre, poco después se descubrió que las reacciones de Chan-Lam proceden con cantidades catalíticas de cobre en presencia de un oxidante como el oxígeno, un componente abundante en la atmósfera (Esquema 3, ec. 8).⁹ Es importante remarcar que las condiciones de reacción son sumamente moderadas (el uso de bases débiles, aire como oxidante, y temperatura de reacción ambiente o ligeramente elevada) y por lo tanto compatibles con una gran variedad de grupos funcionales. También en la década de los 90, los grupos de Buchwald y Hartwig desarrollaron independientemente la reacción de acoplamiento de aminas y haluros de arilo utilizando cantidades catalíticas de complejos de paladio (ec. 9 y 10). La reacción de Buchwald-Hartwig, como es conocida actualmente, es particularmente poderosa debido a su generalidad ya que es aplicable a un extenso rango de derivados de aminas con diferente tipo de sustitución (aminas secundarias, primarias, e incluso amoníaco), diferente nucleofilicidad y *pKa* (basicidad, por ejemplo aminas vs. amidas), así como también al uso de sulfonatos de arilo (triflatos, tosilatos, nonaflatos, mesilatos, etc.) en vez de haluros de arilo.^{10,11} La gran capacidad de adaptación de esta reacción a diferentes reactantes radica no solamente en la elección de solvente, base y temperatura apropiados, sino particularmente en los ligandos que coordinados al paladio generan especies catalíticamente muy activas. El grupo de Hartwig se enfocó en desarrollar la familia de ligandos bidentados basados en ferroceno bis-phosphino¹¹ (ec. 9, familia de ligandos Josiphos), mientras que el grupo de Buchwald desarrolló la familia de fosfinas dialquilo-bis-arilo (ec. 10).¹⁰

¿Cómo se lleva a cabo la catálisis?

Las reacciones catalizadas se pueden considerar como un ciclo de reacciones (ciclo catalítico) que, idealmente, se repite múltiples veces hasta que los reactantes se han consumido y se ha forma el producto deseado. En general, estos ciclos catalíticos se componen de una secuencia de reacciones cada una de las cuales genera especies intermediarias. En algunos casos estas especies pueden ser aisladas u observadas espectroscópicamente. El ciclo catalítico puede ser interrumpido debido reacciones indeseadas de las especies intermediarias.

Un caso en particular: La reacción Buchwald-Hartwig

El esquema 4 muestra un ciclo catalítico general de la reacción Buchwald-Hartwig.¹⁰ Inicialmente el complejo de paladio coordinado a uno o más ligandos (L_nPd) reacciona con

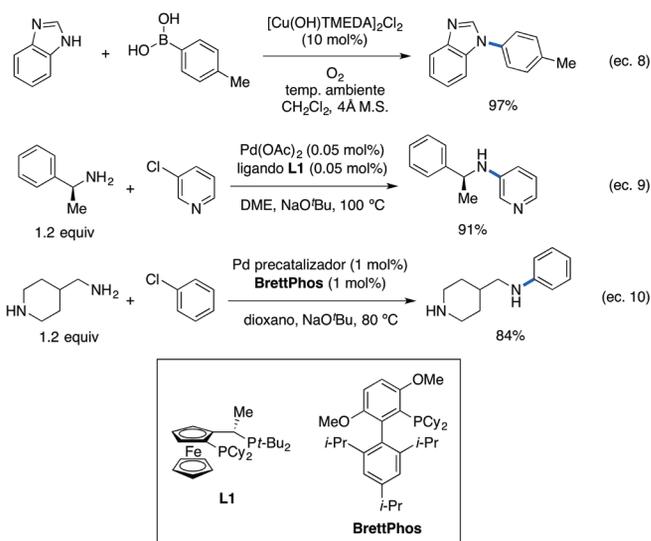
7. Chan, D. M. T. y col.: *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 2933–2936. (📄)

8. Lam, P. Y. S. y col.: *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 2941–2944. (📄)

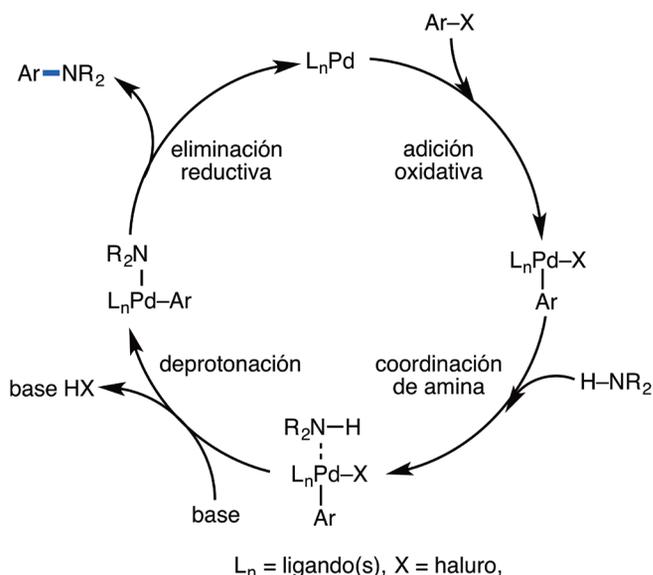
9. Collman, J. P. y Zhong, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1233–1236. (📄)

10. Buchwald, S. y Surry, D. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27–50. (📄)

11. Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534–1544. (📄)



Esquema 3. Reacciones de formación de enlaces $C_{sp^2}-N$ catalizadas por Cu o Pd reportadas por Chan y Lam (ec. 8), Hartwig (ec. 9) y Buchwald (ec. 10).



Esquema 4. Ciclo catalítico general de la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig.

el haluro de arilo ($Ar-X$) para formar el complejo aril-paladio ($L_nPd-Ar(X)$). Esta reacción fundamental de muchos metales de transición es llamada **adición oxidativa** y en este caso da origen a un enlace $C-Pd$ en el cual el átomo de carbono pertenece al sustituyente arilo y, por lo tanto, tiene hibridación sp^2 . En el siguiente paso la amina se coordina con el centro metálico de manera reversible, y esta especie es desprotonada por

(continúa en la página 18)

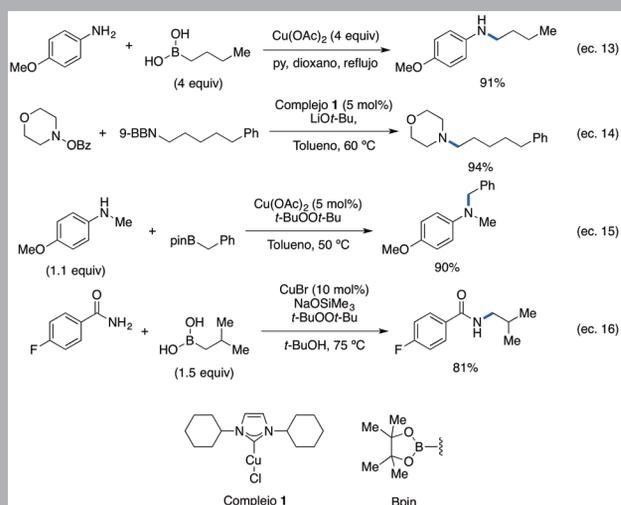
Nuevos Horizontes: Avances Recientes en la Formación de Enlaces $C_{sp^3}-N$ Catalizada por Metales de Transición

La reacción de Chan-Lam mencionada en el texto principal estuvo limitada al acoplamiento de compuestos nitrogenados con compuestos borilados aromáticos o vinílicos (ambos con hibridación sp^2 en carbono). En 2010 el grupo de Jacobo Cruces demostró que los ácidos borónicos de alquilo pueden ser utilizados para alquilar anilinas utilizando cantidades superestequiométricas de acetato de cobre (Esquema 6, ec. 13).¹³ Lalic y colaboradores desarrollaron un método catalítico en cobre para acceder a aminas terciarias empleando boranos alquilo y derivados de hidroxilamina (ec. 14).¹⁴ Un punto crítico en este reporte es el uso de un ligando NHC para formar un catalizador eficiente. Los grupos de Kuninobu¹⁵ y Watson¹⁶ desarrollaron, independientemente, condiciones de reacción catalíticas en cobre para la alquilación de anilinas (ec. 15) y amidas (ec. 16), respectivamente, empleando boronatos y ácidos borónicos de alquilo.

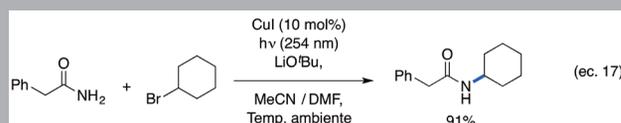
Fu, Peters y colaboradores desarrollaron el acoplamiento foto-inducido de haluros de alquilo con amidas primarias catalizado por sales de cobre (Esquema 7, ec. 17).¹⁷ Como se ha mencionado anteriormente, los haluros de alquilo son reacios a experimentar adición oxidativa a metales de transición. Sin embargo, en esta transformación los haluros de alquilo son reducidos en el ciclo catalítico generando radicales alquilo que experimentan la formación de enlaces $C_{sp^3}-N$. Uno de las etapas cruciales del ciclo catalítico es la foto excitación de los intermediarios amidatos de cobre, los cuales se convierten en especies reductoras y que, al reaccionar con los haluros de alquilo, generan radicales alquilo.

La funcionalización de estructuras alquílicas (es decir, compuestas por átomos de carbonos con hibridación sp^3) en general depende de la disponibilidad de compuestos alquilo pre-funcionalizados en el átomo de carbono donde se va a construir el nuevo enlace $C_{sp^3}-N$ (es decir contienen un enlace $C_{sp^3}-X$, X = haluro, metal, metaloide etc.). Este requerimiento conlleva la necesidad de preparar el compuesto pre-funcionalizado en un número indeterminado de etapas dependiendo de su complejidad. Las consecuencias económicas así como también la generación de desechos no son deseables, particularmente en el ámbito industrial. Por estas razones, es ideal contar con reacciones de formación de enlaces $C_{sp^3}-N$ que no dependan del uso de compuestos pre-funcionalizados. En otras palabras, las herramientas sintéticas capaces de convertir directamente los enlaces $C_{sp^3}-H$ en enlaces $C_{sp^3}-N$ son muy poderosas, ya que permiten introducir grupos funcionales en posiciones que son poco reactivas.

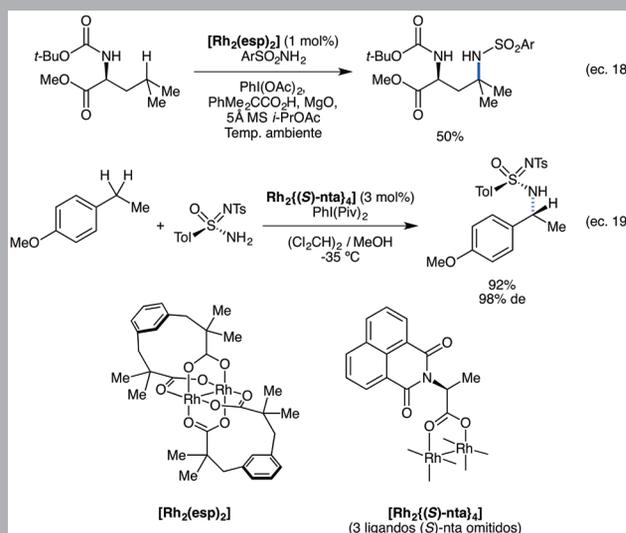
Uno de los primeros métodos para transformar directamente enlaces $C_{sp^3}-H$ en enlaces $C_{sp^3}-N$ es el uso de complejos metal-nitreno, los cuales pueden ser generados *in situ* a partir de iminoidanos fácilmente derivados de fuentes de nitrógeno (sulfonamidas, sulfamatos, carbamatos, etc). Los nitrenos son especies muy reactivas análogas a carbenos, en las cuales el átomo de nitrógeno es deficiente de electrones. Estas especies se insertan fácilmente en enlaces $C_{sp^3}-H$ y forman nuevos enlaces $C_{sp^3}-N$. Varios metales de transición



Esquema 6. Reportes recientes de formación de enlaces $C_{sp^3}-N$ empleando reactivos alquilo de boro catalizada por complejos de cobre.



Esquema 7. *N*-alquilación de amidas primarias fotoinducida catalizada por complejos de cobre.



Esquema 8. Aminación de enlaces $C_{sp^3}-H$ empleando diversas fuentes de nitrógeno y catalizada por complejos de Rh unidos a ligandos carboxilo.

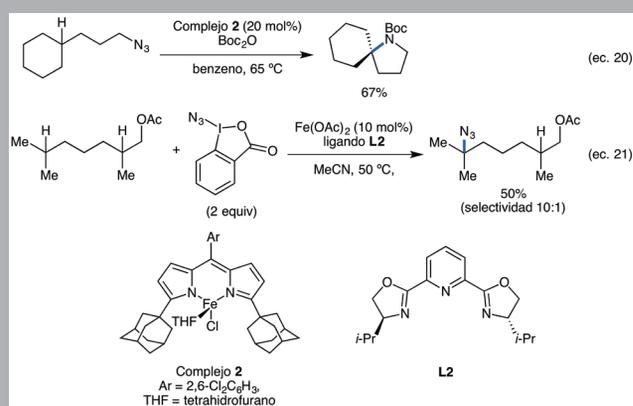
son capaces de generar especies metal-nitreno (Rh, Ru, Mn, Cu, Pd and Ag) y los complejos de Rh son quizá los más estudiados. La identificación de ligandos apropiados ha permitido desarrollar catalizadores muy activos, capaces de discriminar

el tipo de enlace $C_{sp^3}-H$ a modificar (carbono 1°, 2° o 3°), su ubicación y estereoquímica relativa o absoluta. La mayoría de métodos se ha enfocado en gran medida en aminación intramolecular de enlaces $C_{sp^3}-H$. Du Bois y colaboradores han desarrollado un catalizador para la aminación selectiva de enlaces $C_{sp^3}-H$ terciarios ($[Rh_2(esp)_2]$).¹⁸ Esta transformación procede de manera estereoespecífica, es decir, la aminación de enlaces $C_{sp^3}-H$ quirales procede con retención de configuración (Esquema 8, ec. 18). Dauban y Dodd desarrollaron un catalizador quiral en el cual los ligandos (*S*)-nta son derivados del aminoácido alanina (ec. 19).¹⁹ En conjunto con una sulfonimidamida quiral, el catalizador convierte selectivamente enlaces $C_{sp^3}-H$ benzílicos y alílicos con buen rendimiento y exceso diastereomérico (de).

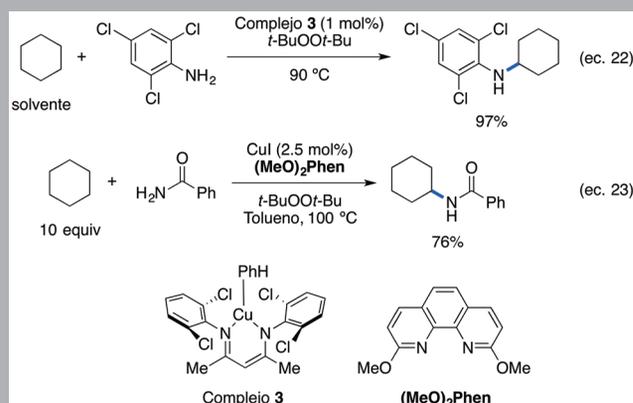
Recientemente se han desarrollado reacciones de aminación de enlaces $C_{sp^3}-H$ con complejos de Fe. El grupo de Betley desarrolló un complejo de Fe con un ligando dipirinato el cual es capaz de catalizar la aminación intramolecular de azidas de alquilo para formar heterociclos de 5 o 6 miembros (Esquema 9, ec. 20).²⁰ Algunos estudios mecanísticos sugieren dos posibles rutas: la generación de un radical alquilo efímero que experimenta ciclización, o la inserción directa en el enlace del $C_{sp^3}-H$. Hartwig y colaboradores reportaron la azidación de enlaces $C_{sp^3}-H$ catalizada por un complejo de Fe formado *in situ* a partir de $Fe(OAc)_2$ y el ligando **L2**, empleando un compuesto azido de iodo hipervalente como fuente de nitrógeno (ec. 21).²¹ Las condiciones de reacción son tolerantes de varios grupos funcionales y permite la introducción de enlaces $C_{sp^3}-N$ con buena selectividad en la mayoría de casos. Importantly, este método puede ser aplicado en las últimas etapas de funcionalización de moléculas complejas.

Warren y colaboradores reportaron la *N*-alquilación de anilinas con hidrocarburos en exceso empleando un complejo de Cu como catalizador (Esquema 10, ec. 22).²² Algunos estudios mecanísticos han demostrado que el complejo **3**, que posee un ligando bidentado diketiminato, es capaz de abstraer un átomo de hidrógeno del hidrocarburo y generar un radical alquilo que puede ser capturado para formar el enlace $C_{sp^3}-N$. Este método emplea el peróxido *t*-BuOO*t*-Bu como oxidante estequiométrico. El grupo de Hartwig también ha reportado la *N*-alquilación de diferentes grupos funcionales de nitrógeno (amidas, imidas, sulfonamidas, carbamatos) con hidrocarburos en exceso, también empleando *t*-BuOO*t*-Bu como oxidante y el complejo **4** como catalizador (ec. 23).²³ Como en el método de Warren, en este caso también se generan radicales alquilo, pero la especie que lleva a cabo la abstracción de hidrógeno es el radical *tert*-butóxido el cual es formado por descomposición del peróxido *t*-BuOO*t*-Bu.

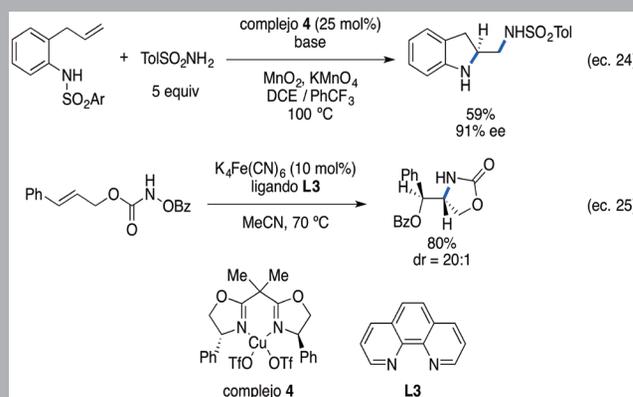
La hidroaminación de olefinas abarca un extenso número de reacciones en las que el enlace N-H de una amina o derivado experimenta adición a un enlace doble formando un enlace $C_{sp^3}-N$ y un enlace $C_{sp^3}-H$. Varios metales de transición y lantánidos son capaces de catalizar este tipo de reacciones de manera intra- o intermolecular. En los últimos años se han reportado diversos métodos análogos a hidroaminación que permiten para la aminación de olefinas con formación consecutiva de un nuevo enlace $C_{sp^3}-X$ ($X = N, O, B, etc.$). Por



Esquema 9. Métodos recientes para la aminación (ec. 20) y azidación (ec. 21) de enlaces $C_{sp^3}-H$ con complejos de Fe que contienen quelatos de nitrógeno.

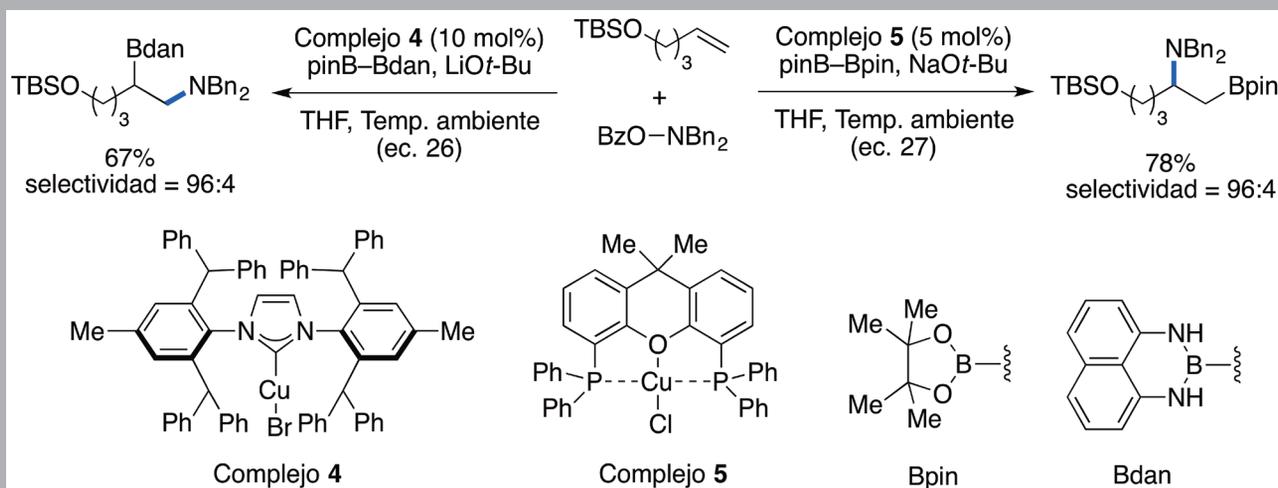


Esquema 10. Formación de enlaces $C_{sp^3}-N$ en hidrocarburos catalizada por complejos de Cu.



Esquema 11. Diaminación y aminooxigenación intramolecular de olefinas catalizada por complejos de Cu (ec. 24) y Fe (ec. 25).

ejemplo, Chemler y colaboradores desarrollaron la diaminación intramolecular asimétrica de olefinas con catalizadores de cobre (Esquema 11, ec. 24).²⁴ Aunque las condiciones de reacción requieren de una cantidad significativa de catalizador



Esquema 12. Amino-borilación intermolecular y regio-divergente de olefinas catalizada por complejos de Cu que contienen ligandos NHC (ec. 26) o bis-fosfino (ec. 27).

(25 mol%) y un exceso de oxidante (MnO_2), el método permite construir dos enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-N}$ en un solo paso de manera enantioselectiva. Las metodologías para la amino oxigenación de olefinas catalizada por metales de transición como Cu, Pd, Rh y Au han sido publicadas en la última década y, recientemente, el grupo de Xu demostró que los catalizadores de Fe pueden mediar la difuncionalización intramolecular de olefinas (ec. 25).²⁵ En esta transformación los derivados de hidroxilamina experimentan la ruptura del enlace O-N y la adición intramolecular al enlace doble para formar el nuevo enlace $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-N}$, seguidas por la formación del enlace $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-O}$. Los autores sugieren que un intermediario Fe-nitrenoide es el responsable de la formación del enlace $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-N}$. Este método permite la formación de dos nuevos centros quirales con alta diastereoselectividad.

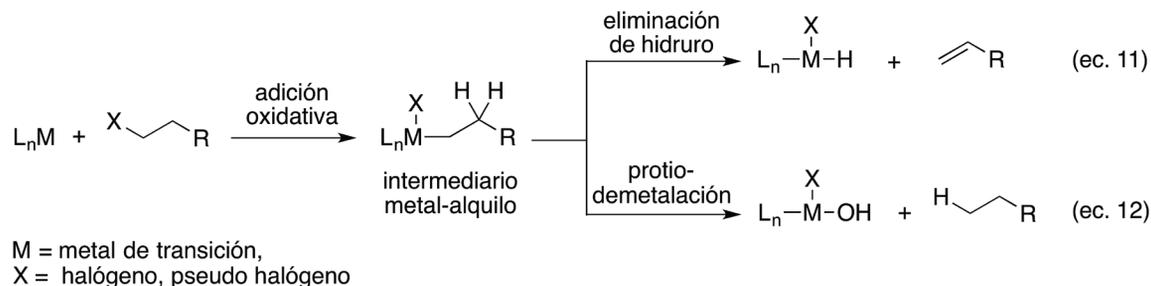
La amino funcionalización intramolecular de olefinas, como los ejemplos aquí descritos, permite controlar la regioselectividad de la reacción, es decir, las posiciones donde los nuevos enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-N}$ y $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-X}$ serán formados. En cambio, la aminofuncionalización intermolecular de olefinas es más difícil de controlar, a menos que haya grupos funcionales directores y/o preferencias estereo electrónicas de la olefina. Por estas razones, los métodos que permiten controlar la regio selectividad en reacciones intermoleculares son muy atractivos. En este sentido, Hirano y Miura recientemente reportaron la amino-borilación regiodivergente de olefinas terminales catalizada por complejos de cobre (Esquema 12, ec. 26 y 27).²⁶ El uso de ligando NHC presente en el complejo 4, o del ligando Xantphos presente en el complejo 5 permite direccionar de manera muy selectiva la posición en donde los nuevos enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-N}$ y $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-B}$ serán formados. Ambas reacciones proveen acceso a productos amino-borilados que pueden ser transformados en moléculas más complejas dada la diversidad de reacciones que los compuestos borilados pueden experimentar (formación de enlaces C-C, C-N, C-O, etc).

Múltiples metales de transición permiten la construcción de enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-N}$ en sustratos alquilo con reactivos que

contienen nitrógeno. La habilidad de los metales para catalizar estas reacciones depende crucialmente de la modificación de las propiedades electrónicas que los ligandos pueden impartir al centro metálico, así como también de la adición de requerimientos estéricos que evitan las reacciones indeseadas (por ejemplo, la eliminación β de hidruro) o que proveen la quiralidad adecuada al catalizador para llevar a cabo reacciones estereoselectivas (enantio- o diastereoselectivas). El estudio y desarrollo de ligandos constituye una de las claves para expandir y crear nuevas reacciones catalíticas para formar enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-N}$. También es importante recalcar que la identificación de reactivos capaces de interaccionar con complejos de metales de transición (por ejemplo, boranos de alquilo o fuentes de nitrógeno como iminoiodanos o derivados de hidroxilamina) también ha permitido el desarrollo de nuevas reacciones de formación de enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-N}$. Finalmente, la mayoría de las nuevas transformaciones presentadas en este artículo requieren de un mayor entendimiento mecanístico que permita expandir su rango de operación y su generalidad.

Bibliografía citada:

- Cruces, J. y col.: *Synlett*, **2010**, 2101–2105.
- Lalic, G. y col.: *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6571–6574.
- Sueki, S. y Kuninobu, Y.: *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1544–1547.
- Watson, D. A. y col.: *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2314–2317.
- Peters, J. C.; Fu, G. C. y col.: *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2162–2167.
- Du Bois y col.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11343–11346.
- Dodd, R. H.; Dauban, P. y col.: *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343–350.
- Betley, T. A. y col.: *Science*, **2013**, *340*, 591–595.
- Hartwig, J. F. y col.: *Nature*, **2015**, *517*, 600–604.
- Warren, T. H. y col.: *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6594–6598.
- Hartwig, J. F. y col.: *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2555–2563.
- Chemler, S. R. y col.: *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1786–1793.
- Xu, H. y col.: *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3343–3346.
- Hirano, K.; Miura, M. y col.: *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6460–6463.



Esquema 5. Reacciones indeseadas de complejos metal-alquilo.

la base en el paso siguiente para formar el complejo amido de aril-paladio (L_nPd-NR_2). Este intermediario experimenta otra reacción fundamental llamada eliminación reductiva en la cual se forma el enlace $C_{sp^2}-N$, se libera el producto deseado ($Ar-NR_2$) y se regenera el catalizador L_nPd . Las etapas descritas son comunes en catálisis con metales de transición y la mayoría de estas forman parte de los ciclos catalíticos de las reacciones de Golberg y Chan-Lam descritas previamente.

¿Cuáles son los retos a superar para desarrollar reacciones de formación de enlaces $C_{sp^3}-N$ catalizada por metales de transición?

Si bien es posible crear infinitos tipos de moléculas con estas reacciones, ellas no son directamente aplicables para la formación de enlaces $C_{sp^3}-N$. El desarrollo de reacciones catalizadas por metales de transición para la formación de enlaces $C_{sp^3}-N$ ha permanecido significativamente relegado a comparación del crecimiento de métodos para formar enlaces $C_{sp^2}-N$.¹² Sin embargo, en la última década ha habido un significativo desarrollo de reacciones de formación de enlaces $C_{sp^3}-N$ catalizada por metales de transición. El lector interesado en conocer con detalle los avances de los últimos años en esta área puede leer el cuadro gris mostrado en las páginas previas que acompaña a este artículo.

Uno de los motivos que ha limitado el desarrollo de este tipo de reacciones es la inestabilidad de los complejos metal-alquilo.¹² Estas especies organometálicas contienen un enlace $C_{sp^3}-metal$ y son clave en varios ciclos catalíticos para formar enlaces $C_{sp^3}-N$. En general, los complejos metal-alquilo tienden a experimentar reacciones indeseadas como la eliminación β de hidruro (Esquema 5, ec. 11) o protio-demetalación (ec. 12), y forman productos que ya no pueden retornar al ciclo catalítico y/o que interfieren o inhiben la catálisis. Además, la generación de especies metal-alquilo presenta un reto importante ya que depende en gran medida de la disponibilidad de reactivos alquilo que puedan reaccionar apropiadamente con metales de transición. Algunos de los reactivos más abundantes o de fácil acceso, tales como los haluros de alquilo y/o compuestos análogos ($C_{sp^3}-Cl$, $C_{sp^3}-Br$, $C_{sp^3}-OTs$, etc.), presentan pobre reactividad hacia reacciones de *adición oxidativa* a complejos metálicos análogas a la descrita en el

esquema 4. Sin embargo, existen otros tipos de reacciones, mecanísticamente diferentes, que permiten acceder intermedios metal-alquilo tales como la inserción de olefinas en enlaces metal-X, la generación de radicales alquilo y su captura por complejos metálicos.

Repaso final

Las reacciones de formación de enlaces $C-N$ catalizadas por metales de transición son herramientas indispensables en la química sintética moderna. Estas reacciones no solo complementan a los métodos tradicionales para formar enlaces $C-N$, sino que permiten el acoplamiento de sustratos diversos que muchas veces son inertes en ausencia de un catalizador. Los sistemas catalíticos basados en cobre y paladio son los más desarrollados y de mayor rango de aplicación. La optimización de estas metodologías ha dependido en gran medida del desarrollo y diseño de ligandos capaces de crear especies catalíticas muy activas, así como también de estudios detallados que permiten dilucidar el mecanismo involucrado en el ciclo catalítico.

Recibido: 2 de julio de 2015

Aceptado en forma final: 18 de noviembre de 2015

Bibliografía esencial:

- Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations, a Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Ed. Wiley-VCH: New York, 1999, p. 753–879.
- Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books: Sausalito, 2010.
- Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. Catalytic C–H amination: the stereoselective issue. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926–1936.
- Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. Metal-catalyzed nitrogen-atom transfer methods for the oxidation of aliphatic C–H bonds. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911–922.
- Beller, M. y Müller, T. E. Metal-Initiated Amination of Alkenes and Alkynes. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675–704.
- Müller, T. E.; Hultzsck, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. Hydroamination: Direct addition of amines to alkenes and alkynes. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892.

12. Sigman, M. S. y col.: *Chem. Rev.* **2013**, *111*, 1417–1492. (📄)