

Especies metal-imido de alta valencia con metales tardíos de la primera serie de transición

Teresa Corona y Anna Company

Resumen: La conversión de enlaces C-H en enlaces C-N es de gran interés debido a la presencia de fragmentos nitrogenados en diversas estructuras orgánicas. Una forma sostenible de llevar a cabo dicha transformación es mediante la reacción de un precursor metálico con una fuente de nitrógeno, dando lugar a especies de alta valencia metal-nitrógeno. En este artículo se describen los ejemplos más relevantes de estas especies basadas en metales tardíos de la primera serie de transición, como Fe, Co o Ni, y se pone especial énfasis en los sistemas de Cu que han sido ampliamente utilizados.

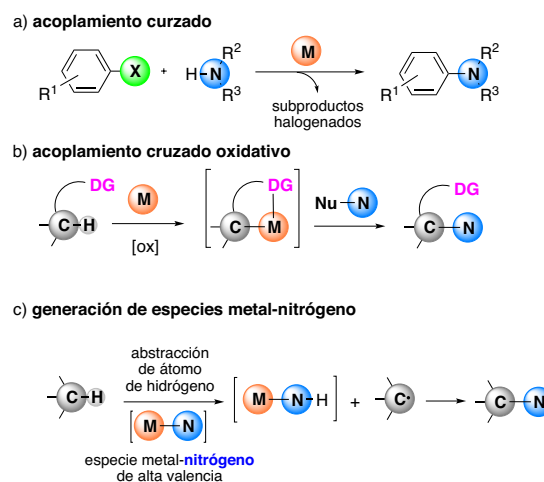
Palabras clave: nitrógeno, metales de alta valencia, metales de transición tardíos, aminación C-H, metal-imido.

Abstract: The conversion of C-H bonds into C-N bonds is a process of great interest due to the presence of nitrogenated fragments in several relevant organic architectures. A sustainable way of performing this transformation consist in reaction of a metal catalyst with a nitrene source, giving rise to the formation of high-valent metal-nitrogen compounds. In this paper, the most relevant examples of these species based on late first row transition metals such as Fe, Co or Ni are described. Special emphasis is paid on Cu complexes, which have been widely applied in these transformations.

Keywords: nitrene, high-valent metal, late transition metals, C-H amination, imidometal.

INTRODUCCIÓN

La introducción de fragmentos nitrogenados en estructuras orgánicas es un proceso de gran interés en síntesis orgánica debido a la presencia de enlaces C-N en productos naturales, en intermedios sintéticos o en agentes farmacéuticos.¹ De manera análoga a la oxidación del enlace C-H, tradicionalmente la funcionalización selectiva de enlaces C-H con grupos que contienen nitrógeno requiere de varios pasos y la transformación directa de un enlace C-H a C-N es un proceso complicado.^[1] No obstante, recientemente se han desarrollado nuevas metodologías basadas en reacciones de acoplamiento cruzado que han permitido llevar a cabo dicha transformación con buenos rendimientos y altas selectividades (Esquema 1).^[2] Estos procesos habitualmente requieren un material de partida prefuncionalizado



Esquema 1. Representación esquemática de los tres posibles caminos de reacción (acoplamiento cruzado, acoplamiento cruzado oxidativo y generación de especies metal-nitrógeno de alta valencia) para formar enlaces C-N



T. Corona



A. Company

Grup de Química Bioinspirada, Supramolecular i Catalísi (QBIS-CAT), Institut de Química Computacional i Catalísi (IQCC) Departament de Química, Universitat de Girona c/ Maria Aurèlia Capmany 69, 17003, Girona C-e: anna.company@udg.edu

Recibido: 24/08/2017. Aceptado: 19/09/2017.

(haluros o pseudohaluros de alquilo o arilo) que es activado por un catalizador metálico. El nuevo enlace C-N se forma por una reacción posterior con la fuente de nitrógeno, y es acompañado por la producción de cantidades estequiométricas de subproductos halogenados (Esquema 1a). En este contexto, la aminación directa de enlaces C-H se ha convertido en un método alternativo a las reacciones de acoplamiento cruzado, ya que permite llevar a cabo la formación del enlace C-N con alta economía atómica y evitando la prefucionalización del sustrato. La aminación de enlaces C-H se puede llevar a cabo mediante la activación

organometálica de enlaces C-H para formar especies metal-carbono que posteriormente reaccionan con fuentes de nitrógeno dando lugar a enlaces C-N (Esquema 1b) o bien a través de la formación de especies metal-nitrógeno de alta valencia que se insertan en el enlace C-H (Esquema 1c).^[3] Sin embargo, la primera opción suele estar limitada a sustratos que contienen grupos directores (DG) para formar intermedios metalocíclicos a través de la activación C-H y emplea oxidantes para facilitar la reacción, generando cantidades estequiométricas de subproductos. En este artículo nos centraremos en la segunda opción, en la cual especies de alta valencia metal-nitrógeno son las responsables de la activación C-H y del proceso de aminación.

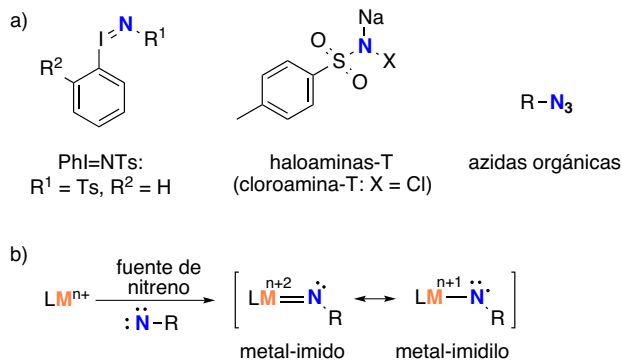
Entre los diferentes catalizadores descritos que permiten la aminación C-H mediante especies metal-nitrógeno, aquellos basados en metales de la segunda serie de transición como el Rh, Ru y Pd son los más exitosos.^[4] No obstante, su elevado coste ha llevado a diversos grupos de investigación a trabajar en el desarrollo de catalizadores basados en metales más abundantes. Debido a su relevancia biológica, en los últimos años se han desarrollado complejos basados en hierro o manganeso^[5] para catalizar dichas transformaciones. Sin embargo, otros metales de la primera serie de transición como cobalto, níquel y especialmente cobre han dado lugar a resultados muy interesantes.

Con el objetivo de desarrollar catalizadores más activos y selectivos para la conversión de enlaces C-H en enlaces C-N es fundamental entender los mecanismos que gobiernan estas transformaciones. En esta línea, es especialmente interesante conocer la estructura y las propiedades electrónicas de las especies metal-nitrógeno de alta valencia que se postulan como responsables de la activación de enlaces C-H, mediante la abstracción del átomo de hidrógeno (Esquema 1c). Así pues, en los siguientes apartados se van a describir los ejemplos más relevantes de especies metal-nitrógeno de alta valencia basadas en metales tardíos como Fe, Co, Ni y Cu que se han descrito hasta la fecha, poniendo especial énfasis en los sistemas de cobre.

FUENTES DE NITRÓGENO

La fuente de nitrógeno es un aspecto muy importante a tener en cuenta en las reacciones de aminación directa de enlaces C-H mediante especies metal-nitrógeno de alta valencia. Estas fuentes de nitrógeno son capaces de proporcionar al metal un grupo nitreno (Esquema 2a). Generalmente se utilizan reactivos del tipo $\text{PhI}=\text{NTs}$ y derivados (con grupos distintos al tosilato) que generan de manera estequiométrica yoduro de arilo. Además, estos compuestos son poco solubles y tienen limitaciones importantes a la hora de cambiar la funcionalidad preexistente (R^1), lo cual limita su interés desde el punto de vista sintético. El uso de haloaminas-T (por ejemplo cloroamina-T) conduce a la obtención como subproductos de cloruro o bromuro sódico pero todavía presentan limitaciones importantes para su modificación.

Finalmente, las azidas orgánicas (RN_3) son consideradas como una fuente verde y eficiente de grupos nitreno ya que generan únicamente N_2 como subproducto.^[6] La reacción de estas fuentes de nitreno con metales puede dar lugar a la



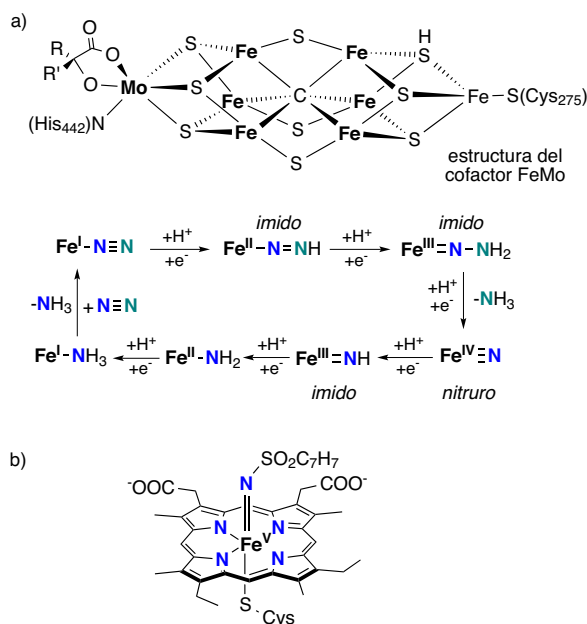
Esquema 2. a) Posibles fuentes de nitreno. b) Reacción de una fuente de nitreno con un complejo metálico para dar lugar a especies metal-imido o metal-imidilo de alta valencia

formación de especies metal-imido (también conocidas como metal-nitreno) o metal-imidilo, las cuales se postulan como responsables de la reacción de aminación C-H (Esquema 2b).

ESPECIES METAL-IMIDO NATURALES

Y SISTEMAS BIOINSPIRADOS: PREDOMINANCIA DEL FE

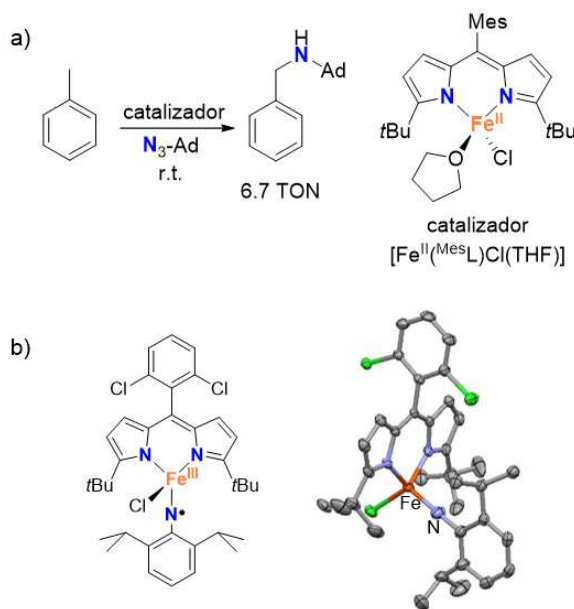
El hierro es de lejos el metal de la primera serie de transición más estudiado para formar complejos imido ($\text{Fe}=\text{NR}$) y nitruro ($\text{Fe}=\text{N}$), con estados de oxidación +4, +5 y +6.^[7] Este interés se debe en parte a la importancia biológica de estas estructuras. A pesar de que estos compuestos no han podido ser detectados directamente en la naturaleza, se postula que especies de hierro(IV)-nitruro y compuestos relacionados de tipo hierro-imido están involucrados en el ciclo catalítico de las nitrogenasas. Así pues, a pesar de la complejidad de su estructura (Esquema 3a) la reduc-



Esquema 3. Especies de alta valencia hierro-nitrógeno postuladas en sistemas biológicos. a) Estructura del cofactor FeMo de la enzima nitrogenasa y los intermedios propuestos en los procesos de activación de la molécula de N_2 . b) Estructura del intermedio porfirínico hierro(IV)-imido involucrado en la reacción de transferencia del grupo nitreno catalizado por el citocromo-P450

ción del nitrógeno en el cofactor de hierro-molibdeno (FeMo) de la nitrogenasa se propone que ocurre en un único centro de hierro.^[8] La molécula de N₂ se enlaza al centro de hierro y se rompe heterolíticamente de manera secuencial, lo cual resulta en la generación de especies de tipo hierro-imido (Fe^{III}=N-NH₂ o Fe^{III}=NH) y un compuesto hierro(IV)-nitruro (Fe^{IV}≡N). Aparte de los intermedios postulados en la nitrogenasa, se cree que existen especies de tipo hierro(IV)-imido en sistemas porfirínicos que actúan como intermedios de reacción en el citocromo-P450-LM-3,4 catalizando la reacción de transferencia del átomo de nitrógeno. (Esquema 3b).^[9]

Para demostrar la viabilidad de la participación de especies hierro-imido en reacciones biológicas de reducción de N₂ y en reacciones de aminación, muchos químicos bioinorgánicos se han interesado en el desarrollo de compuestos modelo y el estudio de su reactividad. Como resultado de estos estudios, se han descrito diversos ejemplos de aminación catalítica de enlaces C-H, incluyendo sustratos como el ciclohexano o el tolueno^[10] (Esquema 4a) y la aziridinación de olefinas como el estireno.^[11] El interés por el estudio de este tipo de sistemas ha crecido significativamente durante los últimos 15 años, y, de hecho, durante este tiempo se han sintetizado varias especies hierro-imido.^[12] Entre ellas, destaca un estudio reciente de Betley y colaboradores, en el cual se describe la síntesis de un complejo de hierro-imidilo mediante la reacción de un dímero de hierro(II) y una azida orgánica a -40 °C (Esquema 4b).^[13] El complejo fue caracterizado mediante espectroscopía Mössbauer y difracción de rayos X mostrando una distancia Fe-N de 1.768 Å (Esquema 4b). Además, este compuesto resultó ser activo en reacciones de aminación de enlaces C-H, incluso en condiciones catalíticas.

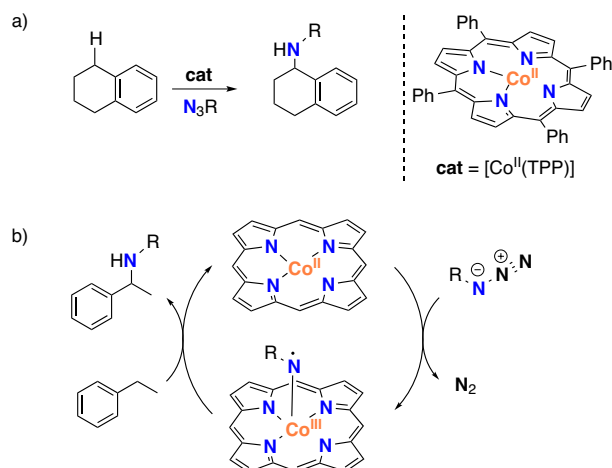


Esquema 4. a) Aminación catalítica del tolueno catalizada por un complejo de hierro(II).^[10] b) Estructura de rayos X de un compuesto hierro-imido caracterizado por Betley (los elipsoides están dibujados con un 50% de probabilidad y los átomos de hidrógeno están omitidos por razones de claridad).^[13]

ESPECIES COBALTO-IMIDO Y NÍQUEL-IMIDO

A pesar de la predominancia del hierro, otros metales como por ejemplo cobalto y níquel también han sido utilizados con éxito para la preparación de compuestos metal-imido relevantes en la transferencia de nitrenos.

Por un lado, algunos complejos porfirínicos de cobalto(II) han sido utilizados ampliamente como catalizadores en reacciones de aminación de enlaces C-H (alquílicos, alílicos o bencílicos, Esquema 5a) y en la aziridinación de olefinas.^[14,15] Recientes estudios espectroscópicos y teóricos de Zhang, de Bruin y colaboradores han revelado la implicación de un complejo de cobalto(III)-imidilo [Co^{III}(porphyrin)(•NR)] como especie clave responsable de la aminación bencílica del enlace C-H del etilbenzeno o del tolueno, usando azidas orgánicas como fuente de nitreno y porfirinas de cobalto(II) como catalizadores (Esquema 5b).^[15]



Esquema 5. a) Ejemplo de aminación bencílica catalizada por un complejo porfirínico de cobalto(II).^[14] b) Ciclo catalítico propuesto en la aminación de enlaces C-H con azidas catalizada por complejos porfirínicos de cobalto(II)

El uso de ligandos no porfirínicos también ha permitido la síntesis de complejos cobalto-imido. Su síntesis normalmente implica la reacción con un precursor de cobalto(I) y una fuente de nitreno. Empleando esta estrategia se han podido aislar y estabilizar diferentes especies cobalto(III)-imido en geometrías tetracoordinadas, tricoordinadas o bicoordinadas.^[16] En la Figura 1 se muestran algunos ejemplos de estas estructuras. Sin embargo, en la mayoría de los casos, estas especies han demostrado

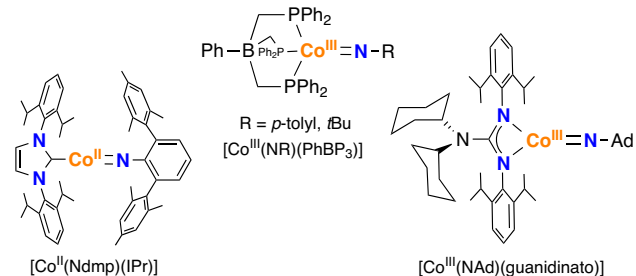
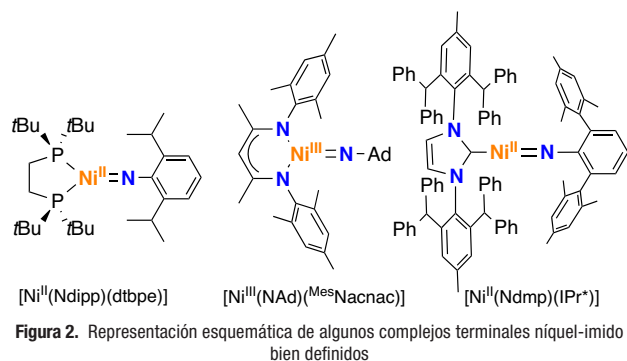


Figura 1. Representación esquemática de algunos complejos terminales cobalto-imido bien definidos

comportarse como oxidantes débiles que, en el mejor de los casos, pueden activar enlaces C-H bencílicos débiles. Es importante destacar que el compuesto bicoordinado cobalto(II)-imido $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Ndmp})(\text{IPr})]$ (Figura 1) es capaz de reaccionar con CO y etileno para formar isocianuro e imina, respectivamente.^[17]

En el caso del níquel, sólo han sido caracterizados complejos níquel-imido estables en geometrías bi- y tricoordinadas. Por lo tanto, al desplazarnos a la derecha de la tabla periódica, los enlaces múltiples metal-ligando sólo pueden ser estabilizados en geometrías con baja coordinación, lo que presumiblemente provoca más disponibilidad de orbitales metálicos d para aceptar densidad π -electrónica.^[18]

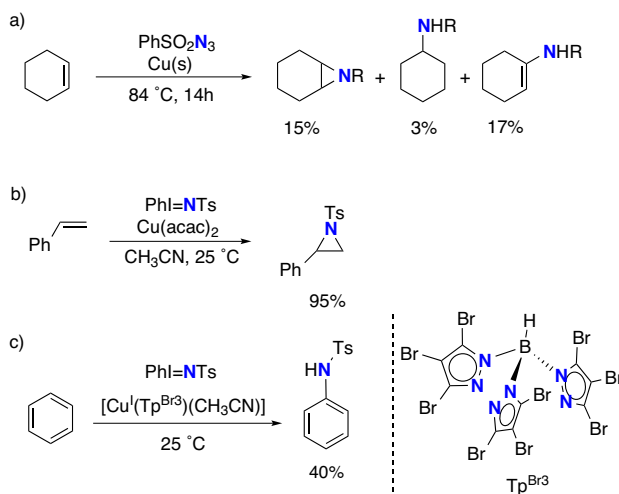
Hillhouse y colaboradores fueron los primeros en describir la síntesis de complejos níquel(II)-imido y níquel(III)-imido usando difosfinas impedidas estéricamente y carbenos N -heterocíclicos, como por ejemplo $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{Ndipp})(\text{dtbpe})]$ y $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{Ndmp})(\text{IPr}^*)]$ (Figura 2).^[19-21] Estos compuestos se pudieron obtener a través de distintas rutas sintéticas: a) mediante la desprotonación de un precursor níquel(II)-amido,^[19] b) a través de la reacción de un precursor de Ni^{0} con una fuente de nitreno (como por ejemplo, una azida orgánica),^[20] c) mediante la abstracción de un átomo de hidrógeno de un compuesto inicial níquel-amino por parte de un radical fenoxilo^[21] o d) mediante la oxidación por 1 electrón de un compuesto de níquel(II)-imido, dando lugar a una especie de níquel(III)-imido.^[22] Warren y colaboradores reportaron la formación de un níquel(III)-imido, $[\text{Ni}^{\text{III}}(\text{NAd})(^{\text{Mes}}\text{Nacnac})]$, a partir de la reacción del correspondiente precursor de níquel(I) con una azida orgánica (Figura 2). En general, estos compuestos se comportan como oxidantes débiles, capaces de transferir grupos nitrenos a sustratos como CO, CNR, PMe_3 , Cp_2Co , olefinas (por ejemplo el etileno), enlaces C-H bencílicos o 1,4-ciclohexadieno.^[23]



ESPECIES COBRE-IMIDO

En las últimas décadas, se han descrito numerosos ejemplos de reacciones de aziridinización y aminación de enlaces C-H catalizadas por cobre. No obstante, en la mayoría de los casos la aminación tiene lugar con enlaces C-H activados, mientras que existen muy pocos ejemplos de aminación con enlaces C-H no activados.^[24]

Los primeros ejemplos de aminación de enlaces C-H implicaron la funcionalización de enlaces sp^3 promovida por cobre y fueron descritos hace más de 50 años.^[25] Estos trabajos pioneros despertaron el interés para el desarrollo de sistemas catalíticos más eficientes y para entender el mecanismo de estas transformaciones. Kwart y Khan en 1967 describieron la reacción entre bencenosulfonilazida y ciclohexeno en presencia de exceso de cobre metálico para obtener la correspondiente aziridina y los productos de aminación C-H (Esquema 6a). No fue hasta el 1991 cuando el grupo de Evans desarrolló un procedimiento eficiente y general para la aziridinación de olefinas.^[26] De hecho, encontraron que sales simples de cobre(I) y cobre(II) (por ejemplo CuClO_4 , $\text{Cu}(\text{acac})_2$ y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$) daban altos rendimientos de aziridinas a partir de una amplia gama de alquenos usando $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de nitreno (Esquema 6b). Años después, se desarrolló la versión asimétrica de esta misma reacción empleando ligandos bis(oxazolina) o ligandos diimina quirales con cobre.^[27,28] Taylor y colaboradores también describieron el uso de catalizadores simples de cobre para la aziridinación eficiente de alquenos y la aminación de hidrocarburos activados con cloroamina-T como fuente de nitrógeno.^[29] El grupo de Pedro J. Pérez ha utilizado extensivamente catalizadores de cobre(I) con ligandos tris-pirazolilborato, como por ejemplo $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{Tp}^{\text{Br}_3})(\text{CH}_3\text{CN})]$, en combinación con $\text{PhI}=\text{NTs}$ para llevar a cabo la aminación catalítica de enlaces C-H en sustratos tales como el benceno y el ciclohexano con altos rendimientos y a temperatura ambiente (Esquema 6c).^[30] El mismo grupo ha desarrollado sistemas similares mediante la sustitución del anillo de pirazol para la aminación de enlaces C-H bencílicos y éteres cíclicos usando $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de nitreno dando lugar a las correspondientes aminas con rendimientos entre moderados y altos.^[31] Finalmente, Nicholas y colaboradores estudiaron la aminación selectiva de enlaces C-H bencílicos y alílicos usando catalizadores de cobre en combinación con cloroamina-T.^[32]



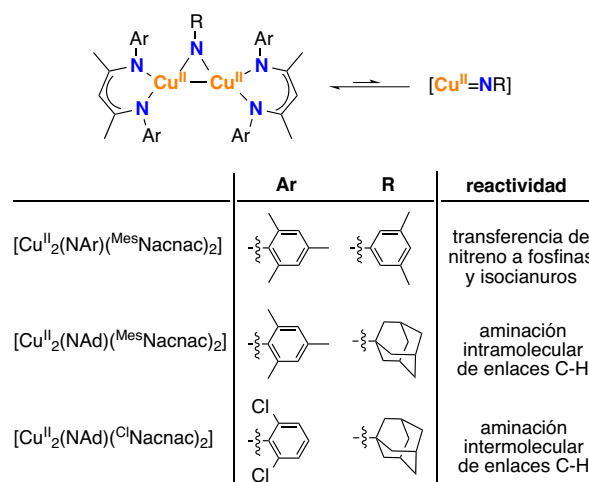
Esquema 6. Representación esquemática de la aminación catalítica de enlaces C-H y reacciones de aziridinación usando (a) cobre metálico (b) sales de cobre y (c) $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{Tp}^{\text{Br}_3})(\text{CH}_3\text{CN})]$

El éxito en reacciones de aziridinación y aminación de enlaces C-H catalizadas por cobre ha generado un gran interés para entender la naturaleza de las especies responsables de dichas transformaciones. De hecho, la estructura electrónica de estos intermedios ha sido discutida intensamente en la literatura y hay una motivación enorme para sintetizar y estudiar especies de cobre-imido, que pueden ser intermedios claves en estas reacciones. No obstante, a diferencia de lo que sucede con otros metales, la detección de especies cobre-imido ha permanecido esquiva. A continuación se explican los avances que se han hecho en esta dirección, incluyendo un reciente trabajo de nuestro grupo de investigación en el cual se detecta por primera vez una especie mononuclear cobre-imido relevante en reacciones de aminación y aziridinación.

La primera evidencia indirecta de la participación de especies cobre-imido en reacciones de aminación y aziridinación fue descrita por Jacobsen.^[33] Se observó que la reacción del estireno con fuentes de nitreno catalizada por diaminas quirales en combinación con CuPF_6 daba lugar a la correspondiente aziridina con un exceso enantiomérico del 41%. Se obtenía exactamente el mismo valor independientemente de cual fuera la fuente de nitreno utilizada ($\text{PhI}=\text{NTs}$ o bien TsN_3). Esto sugirió que en ambos casos la especie responsable de la transferencia de nitrógeno era la misma y se propuso la intervención de una especie de cobre-imido con fórmula general $[\text{Cu}=\text{NTs}]$, la cual no pudo ser detectada.^[33]

Más tarde, Vedernikov y Caulton describieron la adición de $\text{PhI}=\text{NTs}$ a su catalizador de cobre(I) para proporcionar una sustancia púrpura formulada como un cobre(II)-imido.^[34] Esta especie diamagnética se caracterizó por RMN así como por espectrometría de masas pero desafortunadamente no proporcionó la transferencia de nitrógeno a alquenos o alcanos.

Warren y colaboradores describieron la estructura cristalina de diversos compuestos de tipo dicobre(II)-imido preparados mediante la reacción de un precursor de cobre(I) con la azida orgánica correspondiente (Esquema 7).^[35] Las estructuras cristalinas revelaron distancias cortas $\text{Cu}-\text{N}_{\text{nitreno}}$ de aproximadamente 1.79 – 1.82 Å. El compuesto $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{NAr})(^{\text{Mes}}\text{Nacnac})_2]$ podía llevar a cabo la transferencia de nitreno a fosfinas (por ejemplo PMe_3) e isocianuros (por ejemplo CNtBu). Diversos estudios en disolución indicaron que este dímero está en equilibrio con el correspondiente monómero cobre-imido, el cual es responsable de la reactividad observada. Con el objetivo de favorecer la formación de estas especies monoméricas en disolución, se sintetizaron dos nuevos compuestos, $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{NAd})(^{\text{Mes}}\text{Nacnac})_2]$ y $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{NAd})(^{\text{Cl}}\text{Nacnac})_2]$, que contienen un nitreno con un sustituyente mucho más voluminoso como NAd. Mientras que $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{NAd})(^{\text{Mes}}\text{Nacnac})_2]$ resultó ser muy inestable y descomponía a través de la inserción intramolecular del grupo nitreno sobre un enlace C-H del ligando, $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{NAd})(^{\text{Cl}}\text{Nacnac})_2]$ podía llevar a cabo la transferencia intermolecular de nitreno a enlaces C-H, en sustratos como indano, tolueno o ciclohexano, incluso en condiciones catalíticas.^[36]



Esquema 7. Representación esquemática de los compuestos dicobre(II)-imido $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{NAr})(^{\text{Mes}}\text{Nacnac})_2]$, $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{NAd})(^{\text{Mes}}\text{Nacnac})_2]$ y $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{NAd})(^{\text{Cl}}\text{Nacnac})_2]$ como precursores de especies terminales cobre(II)-imido capaces de dar lugar a reacciones de transferencia de nitreno

Recientemente, el grupo de Ray ha descrito aductos de ácido de Lewis de especies terminales de cobre-imidilo usando triaminas lineales como ligandos (Figura 3).^[37] Estas especies, con fórmula general $\{[\text{Cu}(\text{NR})(\text{MeAN})]^+-\text{Sc}(\text{OTf})_3\}$ ($\text{R} = \text{Ts}, \text{Mes}$), se pudieron detectar a -90°C mediante la reacción de un complejo de cobre(I) con $\text{PhI}=\text{NTs}$ o mesitilazida en presencia de Sc^{3+} . A pesar de que estas especies no han sido caracterizadas cristalográficamente, han sido caracterizadas espectroscópicamente mediante absorción de rayos X, EPR o estudios de resonancia Raman a baja temperatura y las estructuras han sido modeladas mediante cálculos teóricos. Los análisis de la estructura electrónica describieron estos compuestos como centros de cobre(II) coordinados a radicales imidilo en lugar de especies cobre(III)-imido. Los estudios de reactividad realizados a baja temperatura (-90°C) revelaron que estas especies eran capaces de llevar a cabo la abstracción de átomos de hidrógeno de sustratos como 1,4-ciclohexadieno y la aminación de enlaces C-H de tolueno y ciclohexano. Las propiedades espectroscópicas y la reactividad de estas especies de cobre(II)-imidilo no se vieron alteradas al modificar la naturaleza del ácido de Lewis utilizado (Sc^{3+} , Y^{3+} , Eu^{3+} , Ce^{3+} , Zn^{2+} o Ca^{2+}).^[38]

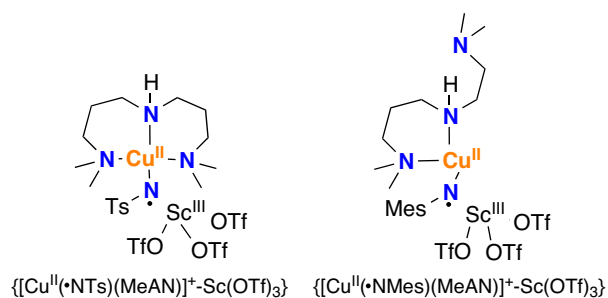


Figura 3. Representación esquemática de dos aductos cobre(II)-imidilo con Sc^{3+}

Más recientemente, Bertrand y colaboradores aislaron especies de cobre(I)-bisimido y dicobre(II)-imido por reacción de un ligando fosfinonitreno voluminoso con 0,5 y 2 equivalentes de triflato de cobre(I), respectivamente (Figura 4).^[39] Sin embargo, las correspondientes especies terminales cobre-imido no pudieron ser aisladas en estas reacciones, aunque su formación fue sugerida en base a estudios de ^{31}P -RMN.

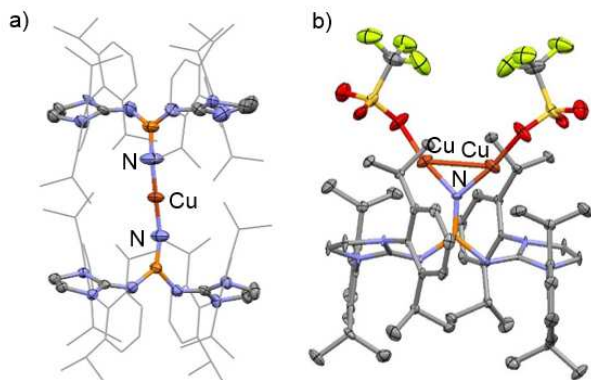
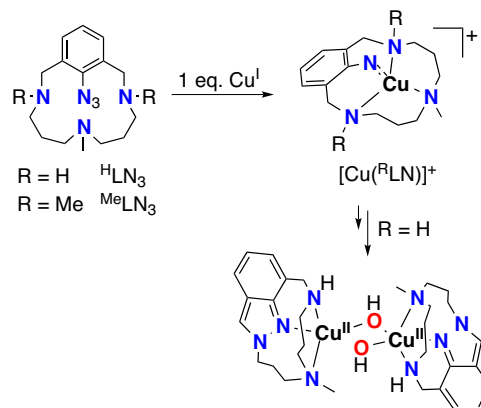


Figura 4. Estructuras de difracción de rayos X de especies cobre(II)-bisimido(II) y dicobre(II)-imido usando ligandos fosfinonitreno voluminosos (los elipsoides han sido dibujados con un 50% de probabilidad y los átomos de hidrógeno se han eliminado por razones de claridad)

No fue hasta 2016 cuando nuestro grupo de investigación describió la síntesis y caracterización del primer compuesto terminal cobre-imidilo, capaz de transferir el grupo nitreno a sustratos orgánicos.^[40] La estrategia utilizada para conseguir la síntesis de este compuesto implicó el uso de un ligando macrocíclico muy particular, derivatizado con un grupo azida. Este tipo de macrociclo ha sido ampliamente utilizado en el grupo del Dr. Ribas para la síntesis de compuestos de cobre(III)-arilo.^[41] Con estos antecedentes el macrociclo parecía ser un buen candidato para la estabilización de especies de alta valencia de tipo cobre-imido. El macrociclo sustituido con un grupo azida ($^{\text{H}}\text{LN}_3$, Esquema 8) se sintetizó mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre a partir de la reacción del bromo-derivado con NaN_3 .

La reacción de $^{\text{H}}\text{LN}_3$ con una sal de cobre(I) a temperatura ambiente dio lugar a la formación de un dímero de cobre(II) con dos grupos hidróxido puente, la estructura del cual se pudo determinar mediante difracción de rayos X (Esquema 8). Curiosamente, la estructura inicial del ligando $^{\text{H}}\text{LN}_3$ no se conserva en el dímero y la pérdida de una molécula de N_2 derivada del grupo azida es acompañada por la abstracción de un átomo de hidrógeno de una de las aminas secundarias formando un nuevo enlace N-N que da lugar a un anillo indazol. Cuando la reacción de $^{\text{H}}\text{LN}_3$ con una sal de cobre(I) se lleva a cabo a temperaturas más bajas ($-50\text{ }^\circ\text{C}$ en acetona) se puede detectar mediante espectrometría de masas la formación de la especie de cobre(III)-imido, $[\text{Cu}^{\text{H}}\text{LN}]^+$, la cual, descompone mediante la abstracción de un átomo de hidrógeno de una de las aminas del ligando, dando lugar al dímero observado.



Esquema 8. Representación esquemática de los compuestos cobre-imido $[\text{Cu}^{\text{R}}\text{LN}]^+$ y del dímero de cobre(II) bis(hidróxido) generado a partir de la descomposición de $[\text{Cu}^{\text{H}}\text{LN}]^+$

Con el objetivo de bloquear la descomposición de la especie cobre(III)-imido, se introdujeron grupos metilos en el ligando azida inicial ($^{\text{Me}}\text{LN}_3$, Esquema 8). De esta forma, se pretendía bloquear la principal vía de descomposición y aumentar la estabilidad del intermedio. En este caso, la reacción con una sal de cobre(I) dio lugar a la detección por espectroscopía UV-vis de una especie de color azul ($\lambda_{\text{max}} = 360, 710$ y 980 nm) con un tiempo de vida media de 45 h a temperatura ambiente. Una combinación de espectrometría de masas, espectroscopía de absorción de rayos X y cálculos DFT confirmaron la formación del compuesto $[\text{Cu}^{\text{Me}}\text{LN}]^+$ (Figura 5a). En este caso, el análisis de la estructura electrónica reveló que este compuesto no es un cobre(III)-imido sino que se define mejor como cobre(II)-imidilo. Esta formulación se hace evidente cuando se analiza la densidad de espín de la estructura teórica, en la cual tanto el centro tetra-coordinado de cobre como el átomo de N_{arilo} presentan densidad de espín (Figura 5b).

El compuesto $[\text{Cu}^{\text{Me}}\text{LN}]^+$ resultó ser reactivo con varios sustratos orgánicos. Así pues, se observó que podía llevar a cabo la transferencia de nitreno a trifenilfosfina, para dar lugar a la formación de un enlace N=P. Un análisis de Hammett con trifenilfosfinas *para*-sustituidas demostró que las reacciones eran más rápidas cuando se incrementaba la riqueza electrónica del sustrato, lo cual indica que $[\text{Cu}^{\text{Me}}\text{LN}]^+$ es una especie electrofílica. Ade-

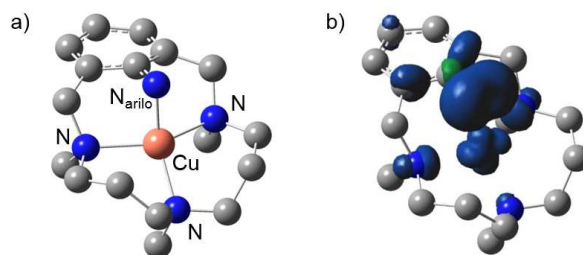


Figura 5. a) Estructura teórica de $[\text{Cu}^{\text{Me}}\text{LN}]^+$. b) Densidad de espín de los átomos más relevantes de $[\text{Cu}^{\text{Me}}\text{LN}]^+$ (isovalor = 0.005)

más, este compuesto también es capaz de reaccionar con hidrocarburos con enlaces C-H débiles, como xanteno o 1,4-ciclohexadieno. Esta reacción tiene lugar mediante una abstracción del átomo de hidrógeno como paso determinante de la reacción, tal y como indica el efecto cinético isotópico de 5.4 determinado experimentalmente.

CONCLUSIONES

La aminación directa de enlaces C-H mediante especies metal-nitrógeno de alta valencia es una vía sintética muy interesante para la construcción de enlaces C-N. En esta línea, los metales tardíos de la primera serie de transición como Fe, Co y Ni han permitido la generación de especies metal-imido que en algunos casos pueden llevar a cabo la aminación de enlaces C-H y la aziridinización de olefinas incluso en condiciones catalíticas. Por otro lado, en las últimas décadas se han descrito varios catalizadores de cobre altamente eficientes en estas mismas transformaciones. No obstante, y a diferencia de lo que ocurre con Fe, Co o Ni, la detección de especies de cobre-imido, que se postulan como responsables de la actividad catalítica, ha resultado mucho más complicada. Nuestro grupo de investigación describió por primera vez la síntesis y caracterización de una especie mononuclear cobre-imido que es relevante en reacciones de aminación.^[40] Sin duda, la detección de este tipo de especies aporta nueva información mecanística y este conocimiento debe permitir desarrollar catalizadores más eficientes para la generación de enlaces C-N a partir de enlaces C-H.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto MINECO CTQ2016-75218P y por la Comisión Europea mediante el proyecto 2011-CIG-303522.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] R. Hili, A. K. Yudin, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284.
- [2] a) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054. b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534. c) D. S. Surry, S. L. Buchwald, D. Biaryl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338. d) J. Bariwal, E. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283.
- [3] a) F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Chem. Commun.* **2009**, 5061. b) G. Dequierez, V. Pons, P. Dauban, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384.
- [4] K. Shin, H. Kim, S. Chang, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1040.
- [5] a) S. M. Paradine, J. R. Giffin, J. Zhao, A. L. Petronico, S. M. Miller, M. C. White, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 987. b) D. E. Lansky, J. R. Kosack, A. Sarjeant, D. P. Goldberg, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 8477. c) A. A. Danopoulos, J. C. Green, M. B. Hursthouse, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *591*, 36.
- [6] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- [7] J. Hohenberger, K. Ray, K. Meyer, *Nature Comm.* **2012**, *3*:720.
- [8] O. Einsle, F. A. Tezcan, S. L. A. Andrade, B. Schmid, M. Yoshida, J. B. Howard, D. C. Rees, *Science* **2002**, *297*, 1696.
- [9] E. W. Svastits, J. H. Dawson, R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6427.
- [10] Z. Long, D. Liang, *Chin. Sci. Bull.* **2012**, *57*, 2352.
- [11] a) E. R. King, E. T. Hennessy, T. A. Betley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917. b) J. A. Halfen, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 657.
- [12] a) R. E. Cowley, N. J. DeYonker, N. A. Eckert, T. R. Cundari, S. DeBeer, E. Bill, X. Ottenwaelder, C. Flaschenriem, P. L. Holland, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 6172. b) M.-E. Moret, J. C. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2063. c) S. D. Brown, T. A. Betley, J. C. Peter, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 322. d) T. A. Betley, J. C. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10782. e) C. M. Thomas, N. P. Mankad, J. C. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4956. f) J. J. Scepaniak, J. A. Young, R. P. Bontchev, J. M. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3158. g) I. Nieto, F. Ding, R. P. Bontchev, H. Wang, J. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2716. h) S. C. Bart, E. Lobkovsky, E. Bill, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5302. i) C. Ni, J. C. Fettinger, G. J. Long, M. Brynda, P. P. Power, *Chem. Commun.* **2008**, 6045.
- [13] D. A. Iovan T. A. Betley, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1983.
- [14] H. Lu, V. Subbarayan, J. Tao, X. P. Zhang, *Organometallics*, **2010**, *29*, 389.
- [15] M. Goswami, V. Lyaskovskyy, S. R. Domingos, W. J. Buma, S. Woutersen, O. Troeppner, I. Ivanović-Burmazović, H. Lu, X. Cui, X. P. Zhang, E. J. Reijerse, S. DeBeer, M. M. van Schooneveld, F. F. Pfaff, K. Ray, B. de Bruin, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5468.
- [16] a) D. M. Jenkins, T. A. Betley, J. C. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11238. b) S. Thyagarajan, D. T. Shay, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, K. H. Theopold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4440. c) D. T. Shay, G. P. A. Yap, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, K. H. Theopold, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1508. d) R. E. Cowley, R. P. Bontchev, J. Sorrell, O. Sarracino, Y. F. H. Wang, J. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2424. e) X. Hu, K. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16322. f) J. Du, L. Wang, M. Xie, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12640. g) X. Dai, P. Kapoor, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4798. h) C. Jones, C. Schulten, R. P. Rose, A. Stasch, S. Aldridge, W. D. Woodul, K. S. Murray, B. Moubaraki, M. Brynda, G. La Macchia, L. Gagliardi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7406. i) E. R. King, G. T. Sazama, T. A. Betley, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17858.
- [17] J. Du, L. Wang, M. Xie, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12640.
- [18] K. Ray, F. Heims, F. F. Pfaff, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 3784.
- [19] D. J. Mindiola, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4623.
- [20] R. Waterman, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12628.
- [21] V. M. Lluç, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15148.
- [22] V. M. Lluç, A. J. M. Miller, J. S. Anderson, M. J. Monreal, M. P. Mehn, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13055.
- [23] a) R. Waterman, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13350. b) D. J. Mindiola, G. L. Hillhouse, *Chem. Commun.* **2002**, 1840. c) S. Wiese, J. L. McAfee, D. R. Pahls, C. L. McMullin, T. R. Cundari, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10114. d) C. A. Laskowski, A. J. M. Miller, G. L. Hillhouse, T. R. Cundari

- ri, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 771. e) E. Kogut, H. L. Wiencko, L. Zhang, D. E. Cordeau, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11248.
- [24] R. T. Gephart, T. H. Warren, *Organometallics* **2012**, *31*, 7728.
- [25] H. Kwart, A. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951.
- [26] D. A. Evans, M. M. Faul and M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744.
- [27] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742.
- [28] Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326.
- [29] D. P. Albone, P. S. Aujla, P. C. Taylor, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569.
- [30] M. M. Díaz-Requejo, T. R. Belderraín, M. C. Nicasio, S. Trofimenko, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12078.
- [31] M. R. Fructos, S. Trofimenko, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784.
- [32] R. Bhuyan, K. M. Nicholas, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3957.
- [33] Z. Li, R. W. Quan, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889.
- [34] a) A. N. Vedernikov, K. G. Caulton, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2591. b) A. N. Vedernikov, K. G. Caulton, *Chem. Commun.* **2004**, 162.
- [35] a) Y. M. Badiçi, A. Krishnaswamy, M. M. Melzer, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15056. b) X. Dai, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10085.
- [36] Y. M. Badiçi, A. Dinescu, X. Dai, R. M. Palomino, F. W. Heinemann, T. R. Cundari, T. H. Warren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9961.
- [37] a) S. Kundu, E. Miceli, E. Farquhar, F. F. Pfaff, U. Kuhlmann, P. Hildebrandt, B. Braun, C. Greco, K. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14710. b) S.-L. Abram, I. Monte-Pérez, F. F. Pfaff, E. R. Farquhar, K. Ray, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9852.
- [38] I. Monte-Pérez, S. Kundu, K. Ray, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2015**, *641*, 78.
- [39] F. Dielmann, D. M. Andrada, G. Frenking, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3800.
- [40] T. Corona, L. Ribas, M. Rovira, E. Farquhar, X. Ribas, K. Ray, A. Company, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14005.
- [41] a) A. Casitas, M. Canta, M. Solà, M. Costas, X. Ribas, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19386. b) A. Casitas, A. E. King, T. Parella, M. Costas, S. S. Stahl, X. Ribas, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 326.



XIV SIMPOSIO DE INVESTIGADORES JÓVENES
DE LA REAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUÍMICA
REAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUÍMICA – SIGMA ALDRICH (MERCK)
BADAJOZ, NOVIEMBRE 2017