

Reacción de hidroboración de olefinas: 60 años desde su descubrimiento y 40 años desde la concesión del premio Nobel a Herbert C. Brown

Efraim Reyes

Resumen: En 2019 se cumplen 40 años desde que se otorgó el premio Nobel al Profesor de química Herbert C. Brown (1912-2004) quien centró gran parte de sus investigaciones en la química del boro (B). Concretamente dedicó sus esfuerzos al estudio de las reacciones de hidroboración de sistemas olefinicos, transformaciones que han demostrado su eficacia y utilidad desde su descubrimiento. En la siguiente comunicación se resumen los avances más importantes desde 1959 (hace 60 años) y se realiza un análisis de las perspectivas de futuro de esta reacción.

Palabras clave: Hidroboración, Alquenos, Borano, Boro, Boronato.

Abstract: 2019 marks 40 years since the Nobel Prize was awarded to chemistry Professor Herbert C. Brown (1912-2004), who focused much of his research on boron (B) chemistry. Specifically, he made many efforts in the study of hydroboration reactions of olefins, transformations that have proven their effectiveness and usefulness since its discovery. The following communication summarizes the most important advances since 1959 (60 years ago) and future perspectives of this reaction are analyzed.

Keywords: Hydroboration, Alkenes, Borane, Boron, Boronate.

INTRODUCCIÓN

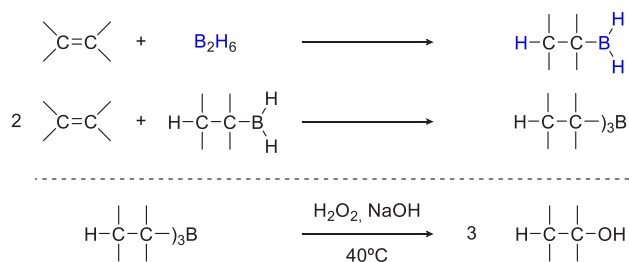
En 1959 el profesor de Química de la Universidad de Purdue (USA) Herbert C. Brown (Londres, 22 de mayo de 1912; Lafayette, Indiana, 19 de diciembre de 2004) junto con uno de sus colaboradores Dr. B. C. Subba Rao (Mysore, India, 8 de diciembre de 1923; Mysore, India, 9 de agosto de 2017) descubrieron que el diborano B_2H_6 (dímero del borano, BH_3) era capaz de adicionarse de manera eficaz a los extremos del sistema π de una olefina en lo que hoy conocemos como reacción de hidroboración.^[1] Fue también de suma importancia observar que el trialkilborano generado tras la adición podía transformarse en el correspondiente alcohol por tratamiento básico en medio oxidante (Esquema 1).



E. Reyes

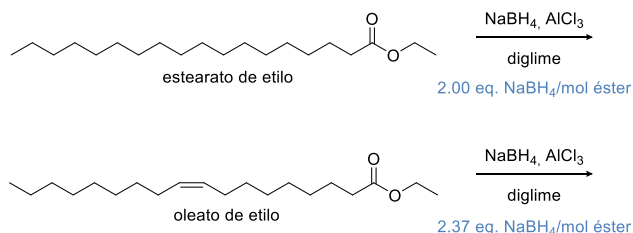
Departamento de Química Orgánica II.
Universidad del País Vasco (UPV/EHU).
Barrio Sarriena s/n, Leioa 48940, Bizkaia (España).
C-e: efraim.reyes@ehu.es

Recibido: 16/07/2019. Aceptado: 10/09/2019.



Esquema 1. Reacción de hidroboración y elaboración oxidante en medio básico para obtención de alcoholes

En los años siguientes al descubrimiento de esta reacción, se llevaron a cabo investigaciones dirigidas principalmente a la elucidación del mecanismo y a la comprensión de la selectividad observada en las reacciones de hidroboración, así como a la mejora de la regio- y diastereoselectividad de algunas hidroboraciones. Fue también de suma importancia el descubrimiento y desarrollo de reactivos quirales para la preparación de alcoholes de manera enantioenriquecida. Por éstas y otras investigaciones en torno a la “química del boro” H. C. Brown obtuvo el premio Nobel de Química en 1979.^[2] En la presente revisión se destacan los descubrimientos más importantes en torno a la reacción de hidroboración de alquenos desde su origen hasta la obtención del premio Nobel otorgado a H. C. Brown, y se resumen los avances más significativos observados desde entonces, incluyendo las reacciones catalíticas de hidroboración, así como la versatilidad sintética de los compuestos organoborados.



Esquema 2. Reacción de reducción de ésteres de ácidos grasos llevada a cabo por H. C. Brown y B. C. Subba Rao

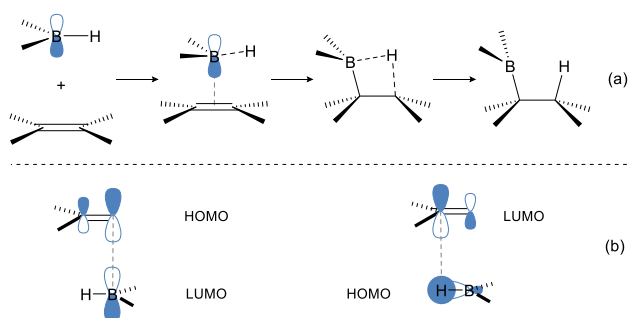
DESCUBRIMIENTO DE LA REACCIÓN

A finales de la década de 1950, durante el estudio de reducciones de diferentes compuestos orgánicos frente a reactivos tanto electrófilos como nucleófilos, H. C. Brown descubrió que dos compuestos orgánicos muy similares, el estearato de etilo y el oleato de etilo, eran capaces de adicionar 2.00 y 2.37 equivalentes respecto de agente reductor (borohidruro sódico, NaBH_4) por cada mol de éster, respectivamente (Esquema 2).^[3] El segundo de los ésteres de ácidos grasos, el oleato de etilo, es un derivado de ácido graso monoinsaturado y es dicha insaturación u olefina la que adicionaba parte del reactivo reductor.

Este hecho marcó el inicio de un área hasta entonces casi inexplorada, que abrió las puertas a la transformación de alquenos a través del empleo de reactivos suaves como son los derivados organoborados. Tan pronto se dio esta observación, se iniciaron las tareas investigadoras conducentes al descubrimiento de que el reactivo de boro más simple, el diborano (B_2H_6), era capaz de adicionarse a olefinas de manera eficaz en una reacción que cursaba cuantitativamente hasta la formación del correspondiente trialquilborano. Si bien no fue ésta la primera vez que se describía la adición de este reactivo a olefinas (o alquinos),^[4] sí era pionera dado que, realizada en presencia de disolventes etéreos, permitía que dicha hidroboração pudiera conducirse a bajas temperaturas (*c.a.* 25°C). De hecho, tal y como describía el propio Brown “la reacción de diborano con olefinas es de hecho algo lenta, siendo la adición de meras trazas de éter la que cambia la reacción lenta inicial a una reacción rápida”.

MECANISMO DE LA REACCIÓN

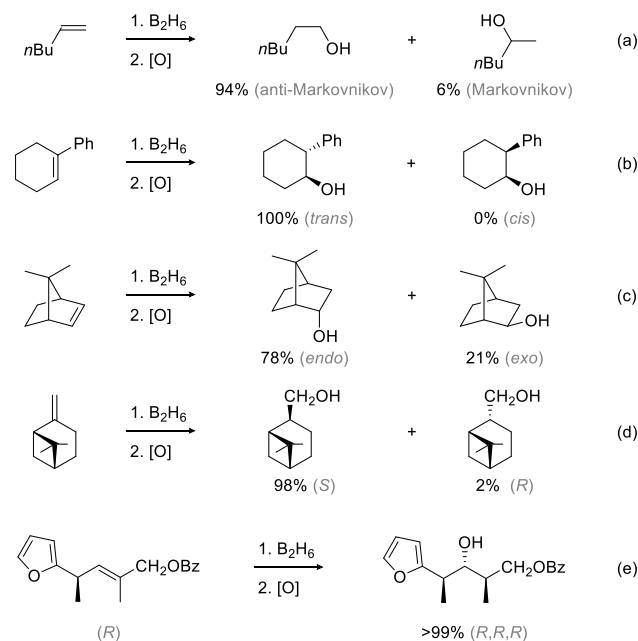
Los resultados obtenidos con los primeros ensayos realizados empleando diversos alquenos en reacciones de hidroboração permitieron ya proponer un mecanismo simplificado que justificaba la reactividad y selectividad observada al utilizar alquenos de diferente naturaleza. De manera sencilla, se sabe que el átomo de boro en el reactivo borano (BH_3) es electrofílico dada su electronegatividad Pauling y que la reacción ocurre siguiendo una adición de tipo *sin* (aproximación suprafacial) de manera más o menos concertada a través de un estado de transición de



Esquema 3. (a) Mecanismo simplificado de la reacción de hidroboração de alquenos y (b) interacciones entre los OM de los reactivos implicados

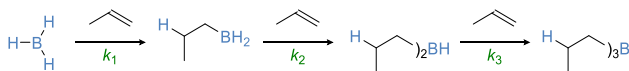
cuatro miembros, tras una primera coordinación de dicho átomo de boro con el sistema π del alqueno (Esquema 3a). Acudiendo al modelo de orbitales moleculares, en esta reacción se establecen interacciones HOMO/LUMO entre las especies implicadas (Esquema 3b). Este mecanismo simplificado justifica la reactividad observada en reacciones de hidroboração así como la selectividad obtenida cuando se emplean alquenos no simétricos.

La velocidad de reacción sigue una cinética de segundo orden (primer orden en alqueno y en diborano) y presenta efecto isotópico primario al emplear diborano deuterado (B_2D_6). Más importante es el hecho de que este mecanismo sencillo puede predecir la regio- y diastereoselectividad de la hidroboração de alquenos estando ésta gobernada principalmente por repulsiones estéricas (Esquema 4). Así, la adición del átomo de boro durante la reacción ocurre sobre el átomo de carbono menos impedido formando, en última instancia, los alcoholes anti-Markovnikov (Esquema 4a); dicha adición es *sin* selectiva formando los alcoholes *trans*

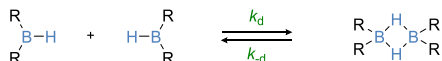


Esquema 4. Selectividad observada en diferentes hidroborações de alquenos: (a) regioselectividad anti-Markovnikov; (b) selectividad *sin*; (c) selectividad *endo*; (d) selectividad facial (inducción asimétrica) en moléculas cíclicas y (e) acíclicas

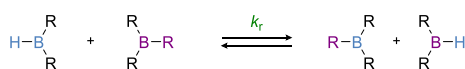
Reacciones de hidroboração



Reacciones de dimerización



Reacciones de redistribución



Esquema 5. Reacciones que toman parte en la reacción global de hidroboração de alquenos

al emplear cicloalquenos trisustituídos (Esquema 4b); la aproximación ocurre por la cara menos impedida formando el aducto *endo* (Esquema 4c) con completa diastereoselectividad al emplear moléculas quirales cíclicas (Esquema 4d) y estando la diastereoselectividad facial gobernada por la conformación más estable de los alquenos de partida al emplear moléculas acíclicas (Esquema 4e).

Sin embargo, la hidroboração de olefinas empleando diborano cursa a través de un mecanismo complejo debido al número de especies diferentes que entran en juego en la propia reacción: además de la etapa inicial de adición de borano al alqueno, este alquilborano puede actuar como reactivo de hidroboração con una segunda unidad de alqueno, y lo mismo sucede con el dialquilborano así generado (Esquema 5). Asimismo, existen reacciones de dimerización entre las diferentes especies organoboradas y de redistribución.^[5] Todas estas reacciones son determinantes no sólo de la velocidad de reacción sino también de la regio- y estereoquímica del producto final.

En lo referente a la velocidad de reacción, al emplear alquenos impedidos la cinética de la hidroboração viene determinada por k_1 (k_2 y $k_3 = 0$) lo que puede justificarse por la disminución de la acidez de Lewis del átomo de B en las especies organoboradas con respecto al diborano. Análogamente, al emplear alquenos no impedidos la cinética viene determinada indirectamente por k_1 ($k_1 \ll k_2, k_3$) hecho que puede justificarse al comprobar que las reacciones de dimerización y retrodimerización (k_d y k_d) de las especies borano y diborano son las limitantes de la velocidad de reacción. Por otra parte, la regio- y la estereoquímica de la reacción global viene determinada por el conjunto de las reacciones de hidroboração siendo la primera etapa la menos selectiva al emplear diborano como reactivo de hidroboração.

REACTIVOS DE HIDROBORACION

Hoy en día la reacción de hidroboração de alquenos se encuentra bien establecida siendo una herramienta muy útil para la transformación de olefinas con altos rendimientos y elevada selectividad. Sin embargo, esto no hubiera sido posible sin el diseño de nuevos y más eficaces reactivos de

hidroboração.^[6] Si se atiende al mecanismo general de la reacción, puede observarse que sustratos mono- y dialquilborados pueden tomar parte en una segunda y tercera adición a una olefina. De hecho, esta reacción suele ser en general más rápida y selectiva, lo que justifica el empleo de éstos como reactivos iniciales de hidroboração de alquenos.

Los primeros reactivos en ser empleados fueron aquellos que se obtenían por hidroboração de alquenos impedidos: al utilizar estos alquenos en reacciones de hidroboração, ésta se detenía en la primera o segunda etapa generando el correspondiente mono- o dialquilborano, el cual podía emplearse en una nueva reacción de hidroboração con otra unidad diferente de alqueno. Estos alquilboranos demostraron ser muy útiles dados los altos valores de regioselectividad observada al ser empleados, en especial, en aquellos casos en los cuales el diborano resultaba inefectivo. Así, por ejemplo, el empleo de éstos en reacciones de hidroboração de estirenos o de alquenos 1,2-disustituídos (sustratos que muestran baja o nula selectividad al emplear diborano como reactivo de hidroboração) mejora la regioselectividad observada hasta la obtención de valores excelentes. De manera análoga, pueden emplearse para la mejora de la diastereoselectividad *endo* de la reacción de hidroboração al emplear algunos bicicloalquenos (Tabla 1).^[7]

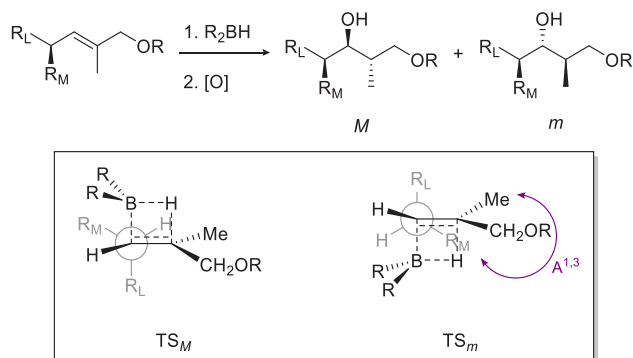
Tabla 1. Mejora de la selectividad en reacciones de hidroboração empleando mono- y dialquilboranos

	1. RR'BH		2. [O]	
	R ¹ CH=CH R ² → R ¹ CH(OH)CH ₂ R ²			
B ₂ H ₆	ThexBH ₂	Sia ₂ BH	9-BBN	
	80:20 ^[a]	95:5 ^[a]	98:2 ^[a]	98.5:1.5 ^[a]
	57:43 ^[a]	66:34 ^[a]	97:3 ^[a]	99.8:0.2 ^[a]
	78:22 ^[b]			97:3 ^[b]

^[a] Se obtiene el alcohol anti-Markovnikov como regioisómero mayoritario.

^[b] Se obtiene el producto *endo* como isómero mayoritario.

En el caso de emplear como sustratos alquenos quirales, la reacción de hidroboração resulta ser altamente diastereoselectiva al utilizar diborano como agente de hidroboração (véase, por ejemplo, Esquema 4d-e). Este hecho ha quedado demostrado en multitud de ejemplos tanto para alquenos cíclicos como acíclicos pudiéndose además predecir la diastereoselectividad de manera sencilla

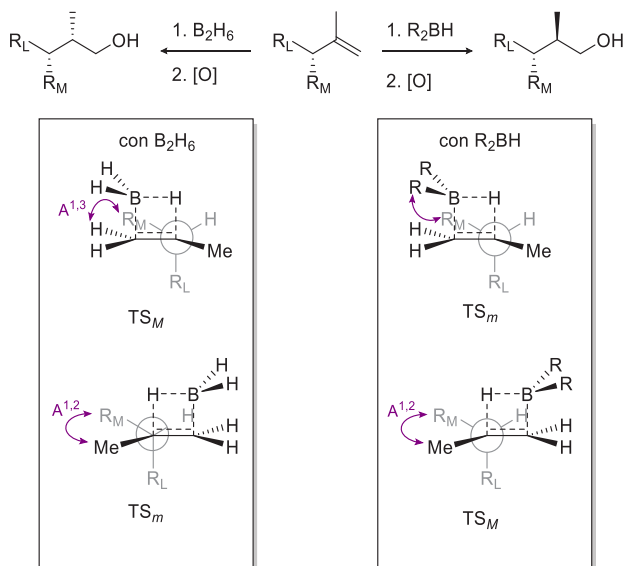


Esquema 6. Diastereoselectividad de la reacción de hidrobromación empleando alquenos trisustituidos

tras analizar las conformaciones de los sustratos de partida. En estos casos, el empleo de otros reactivos de hidrobromación diferentes al diborano puede justificarse por las condiciones de reacción a utilizar y no tanto por la mejora de la selectividad observada. De hecho, tanto la regioselectividad como la diastereoselectividad suelen alcanzar los mismos valores independientemente que reactivo se emplee. Así, por ejemplo, la hidrobromación de alquenos trisustituidos ocurre de manera satisfactoria con diborano (u otros alquilboranos) pudiéndose además explicar la selectividad observada a través de un modelo estereoquímico cuyo estado de transición minimiza las tensiones 1,3-alílicas ($A^{1,3}$) en el alqueno de partida y donde ocurre la aproximación del borano o alquilborano por la cara menos impedida (Esquema 6).^[8]

Mucho más interesante resulta ser la reacción de hidrobromación llevada a cabo sobre compuestos acíclicos quirales que contienen olefinas 1,1-disustituidas: empleando este tipo de sustratos se observa diastereodivergencia al utilizar diborano y dialquilboranos. Como ocurre en el caso de olefinas trisustituidas, la formación de uno u otro diastereoisómero viene gobernada por la minimización de las repulsiones estéricas: en este caso particular compiten las tensiones alílicas-1,2 y 1,3 en el alqueno junto con la interacción de los grupos R unidos al átomo de boro con los sustituyentes del alqueno (Esquema 7). Así, con B_2H_6 se formará preferentemente el diastereoisómero generado a través de un estado de transición donde se minimizan tensiones alílicas-1,2; sin embargo, empleando dialquilboranos se observan interacciones más desestabilizantes a través de un estado de transición similar entre los sustituyentes del alqueno (R_M) y el borano (R).^[8,9]








En la década de 1960 la hidrobromación/oxidación de alquenos centró su atención en la síntesis asimétrica, es decir, en la construcción de los alcoholes de manera enantioselectiva. Para ello, inicialmente se exploraron reactivos de hidrobromación derivados de productos naturales, en especial derivados monoterpénicos, reactivos que eran sintetizados mediante una hidrobromación hasta el correspondiente mono- o dialquilborano. Así, se exploraron reactivos de hidrobromación derivados del (α)-pineno, (+)-limoneno, (+)-longifoleno, (+)-2-careno y (+)-3-careno.^[10] De todos



Esquema 7. Reacción diastereodivergente de hidrobromación sobre alquenos 1,1-disustituidos empleando diborano o dialquilboranos

ellos, los mono- y dialquilboranos derivados del primero fueron los que mejores resultados ofrecieron en reacciones enantioselectivas de hidrobromación para multitud de alquenos.^[11] En concreto, el diisopinocampfeilborano ha demostrado su eficacia en la hidrobromación/oxidación de alquenos disustituidos de configuración *Z*, mientras que su homólogo monoisopinocampfeilborano ha resultado ser útil en la reacción análoga de alquenos de configuración *E* y de alquenos trisustituidos (Tabla 2).

Tabla 2. Reactivos de hidrobromación en síntesis asimétrica^[a]

	1. $RR'BH$ 2. [O]	R^1 R^2 R^3 OH
		
(+)-Ipc ₂ BH	(+)-IpcBH ₂	
	98% e.e. (<i>R</i>)	24% e.e. (<i>S</i>)
	13% e.e. (<i>S</i>)	73% e.e. (<i>S</i>)
	14% e.e. (<i>S</i>)	53% e.e. (<i>R</i>)
	22% e.e. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	66% e.e. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
	21% e.e. (<i>R</i>)	–

^[a] Se obtiene el alcohol de la configuración indicada en cada caso.

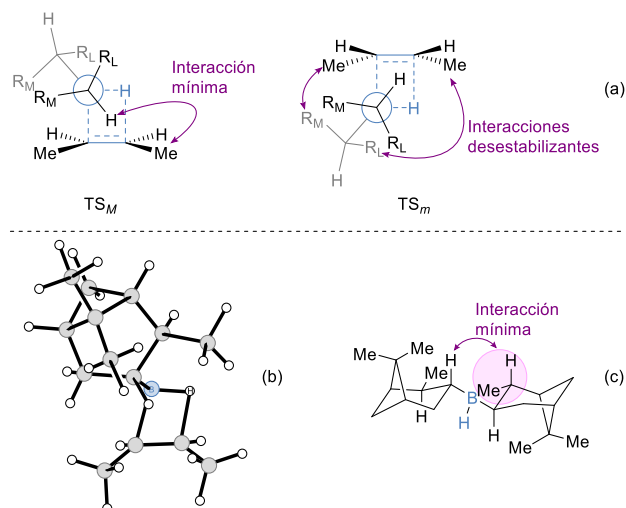


Figura 1. Modelo estereoquímico de la reacción de hidrobromación empleando (+)-lpc₂BH: (a) diagrama de los estados de transición TS_M y TS_m que conducen a ambos alcoholes enantioméricos *R* y *S*, respectivamente; (b) estado de transición de mínima energía (una unidad de (α)-pineno se ha omitido por claridad); (c) conformación preferente del reactivo de hidrobromación (+)-lpc₂BH

La estereoquímica observada puede razonarse acudiendo a un modelo estereoquímico sencillo.^[8] En el primero de los casos, la reacción con diisopinocampfeilborano, ocurre preferentemente a través de un estado de transición TS_M donde se minimizan interacciones entre el reactivo de hidrobromación y los sustituyentes del alqueno (Figura 1a-b). Además, hay que tener en cuenta que el reactivo adopta una conformación donde se dan mínimas interacciones entre los sustituyentes de las dos unidades de (α)-pineno (Figura 1c).

Un estudio idéntico llevado a cabo en la reacción de hidrobromación de (2*E*)-but-2-eno permite establecer de nuevo que en el estado de transición que conduce al enantiómero mayoritario se minimizan tensiones estéricas entre

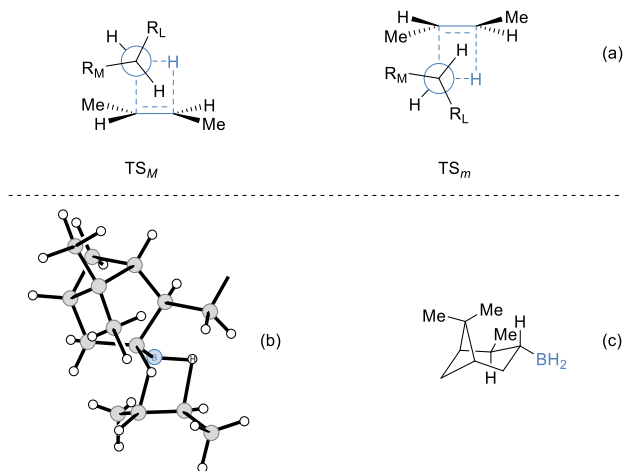
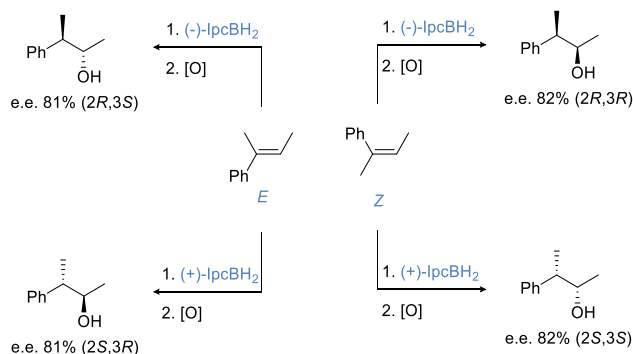


Figura 2. Modelo estereoquímico de la reacción de hidrobromación empleando (+)-lpcBH₂: (a) diagrama de los estados de transición TS_M y TS_m que conducen a ambos alcoholes enantioméricos *R* y *S*, respectivamente; (b) estado de transición de mínima energía (un H unido al átomo de B se ha omitido por claridad); (c) conformación preferente del reactivo de hidrobromación (+)-lpcBH₂



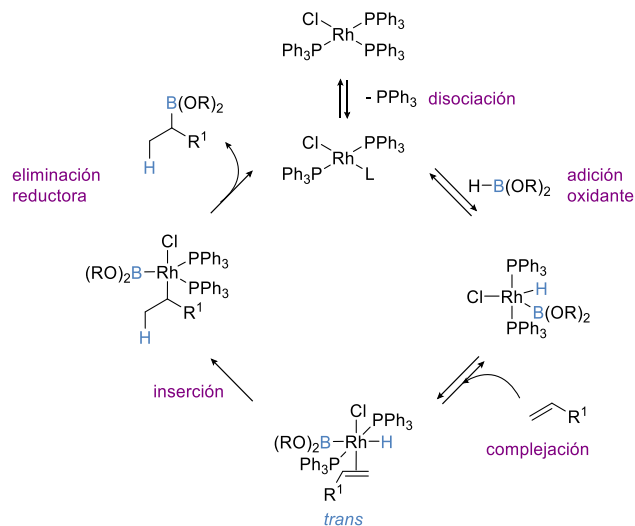
Esquema 8. Formación de los cuatro posibles isómeros del 3-fenilbutan-2-ol empleando lpcBH₂ como reactivo de hidrobromación

los sustituyentes del alqueno y los del reactivo de hidrobromación (Figura 2). En este caso, la diferencia energética de ambos estados de transición es de $\Delta\Delta G^\ddagger=1.3$ Kcal/mol la cual justifica la enantioselectividad observada en los alcoholes finales (73% e.e.).

Estos reactivos son los más empleados para llevar a cabo la síntesis asimétrica de alcoholes u otros compuestos orgánicos. De hecho, dado que ambos enantiómeros del (α)-pineno son comercialmente accesibles es posible obtener los correspondientes reactivos de hidrobromación enantiopuros de manera sencilla, se pueden sintetizar los cuatro posibles isómeros de alcoholes que contienen dos estereocentros contiguos partiendo de los alquenos trisustituídos de geometría *Z* o *E* (Esquema 8).^[9] Aunque existen otros reactivos de hidrobromación quirales, el empleo de los derivados de pineno resulta ser ventajoso debido a su fácil preparación y a su pureza enantiomérica.

HIDROBORACIÓN CATALÍTICA

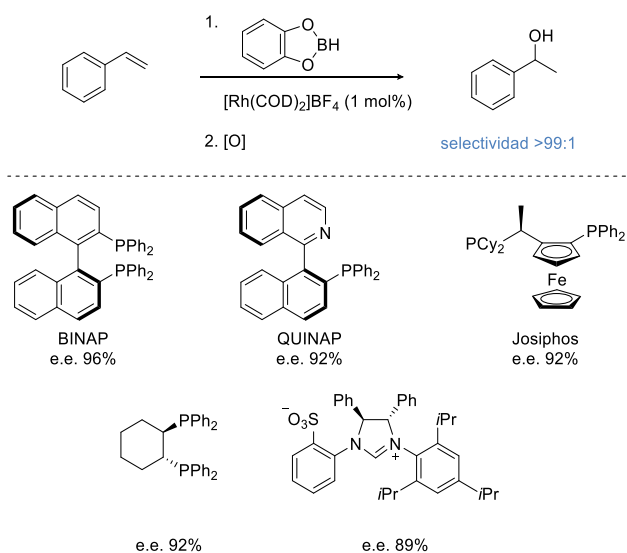
Uno de los grandes avances en la reacción de hidrobromación se consiguió al poder llevar a cabo la transformación de una olefina en el correspondiente alcohol empleando cantidades catalíticas de una especie metálica. La reacción de hidrobromación, hasta la fecha del descubrimiento de la variante catalítica, se había conseguido con éxito empleando diferentes especies de boro tales como diborano, alquilboranos, haloboranos y boronatos. Si bien se realizaron intentos previos de llevar a cabo hidrobromaciones catalíticas con dichas especies, no fue hasta que se emplearon boronatos como reactivos de hidrobromación cuando se pudo desarrollar la variante catalítica. Sorprendentemente éstos no son muy reactivos en ausencia de metales de transición, aunque bien es sabido que son más estables y fáciles de manejar, así como mucho más versátiles. Así, la primera hidrobromación catalítica se llevó a cabo usando catecolborano como reactivo de hidrobromación en presencia del catalizador de Wilkinson, RhCl(PPh₃)₃.^[13] Seguidamente se realizó la variante asimétrica empleando BINAP como ligando quiral,^[14] el cual condujo a excelentes valores de enantioselectividad durante la hidrobromación de estirenos.^[15]



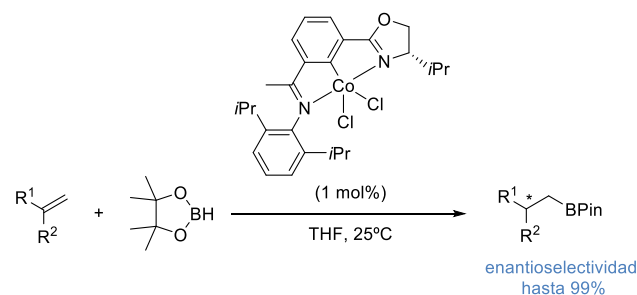
Esquema 9. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de hidrobtoración mediada por rodio

Para este tipo de sustratos concretamente se observó la formación preferente del alcohol Markovnikov, lo cual puede explicarse acudiendo al mecanismo básico propuesto para esta reacción catalítica.^[16] Ésta comienza con la disociación de una molécula de fosfano seguido de la adición oxidante del boronato. A continuación, se produce la complejación con el alqueno formándose una especie de rodio hexacoordinada en la cual se produce la inserción de la olefina. El paso final de eliminación reductora produce el correspondiente alquilboronato y regenera la especie metálica que entra en un nuevo ciclo catalítico (Esquema 9).

Como se ha comentado anteriormente, la variante asimétrica de esta reacción se realizó inicialmente empleando BINAP como ligando de tipo fosfano, sin embargo, en los últimos años se han desarrollado multitud de ligandos quirales de diferente naturaleza que han procurado muy



Esquema 10. Hidrobtoración catalítica asimétrica empleando diferentes ligandos quirales



Esquema 11. Hidrobtoración catalítica asimétrica empleando catálisis mediada por cobalto

buenos resultados en lo referente a la selectividad de la misma (Esquema 10).

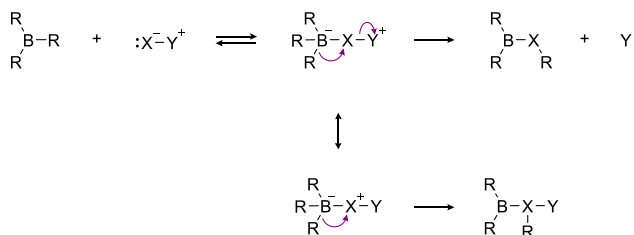
Recientemente, la reacción de hidrobtoración catalítica se ha desarrollado empleando otros metales diferentes al rodio, en especial con los denominados “metales de transición abundantes en la tierra”.^[17] Éstos se encuentran hoy en día en pleno desarrollo encontrándose un número limitado de variantes catalíticas (en especial con catálisis mediada por Co) siendo la mayor limitación la tolerancia a ciertos grupos funcionales, así como la selectividad en olefinas 1,2-disustituidas. El primer ejemplo de este tipo describe el empleo de un catalizador quiral de cobalto derivado de una iminopiridina-oxazolona (Esquema 11).^[18]

Esta metodología permite alcanzar enantioselectividades elevadas siempre que se utilicen alquenos 1,1-disustituidos con grupos R¹ y R² estéricamente bien diferenciados entre sí, en especial derivados de estireno.

APLICACIONES SINTÉTICAS

La gran versatilidad de los compuestos organoborados ha hecho que en numerosos procesos de síntesis se recurra a éstos como intermedios sintéticos. Como se ha comentado anteriormente, ya desde el descubrimiento de la reacción pudo llevarse a cabo la transformación de los alquilboranos en los correspondientes alcoholes anti-Markovnikov. Sin embargo, no son éstos los únicos derivados posibles de obtener con este tipo de compuestos; como se ha demostrado desde el descubrimiento de la reacción, a partir de los compuestos organoborados pueden obtenerse directamente alcanos, haluros de alquilo, alcoholes, aminas, cetonas, aldehídos, ácidos, etc., y pueden realizarse isomerizaciones, transmetalaciones y acoplamientos, entre otros. En general, todas estas transformaciones transcurren por formación del compuesto “ato” el cual puede evolucionar al producto deseado a través de dos rutas diferentes: (a) durante la migración de la cadena carbonada puede ocurrir la eliminación del grupo Y; (b) durante la migración de dicha cadena no ocurre eliminación del grupo Y (Esquema 12).^[19]

La primera reacción de transformación descrita para los alquilboranos consistía en la oxidación del mismo hasta el correspondiente alcohol y ácido bórico, en presencia de peróxido de hidrógeno en medio básico. Ésta resulta

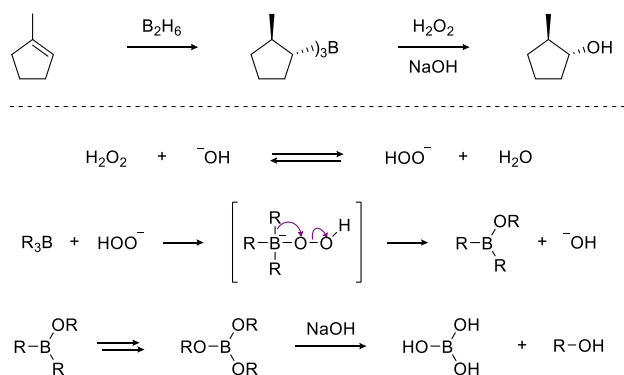


Esquema 12. Mecanismo general de transformaciones vía organoboratos tetracoordinados

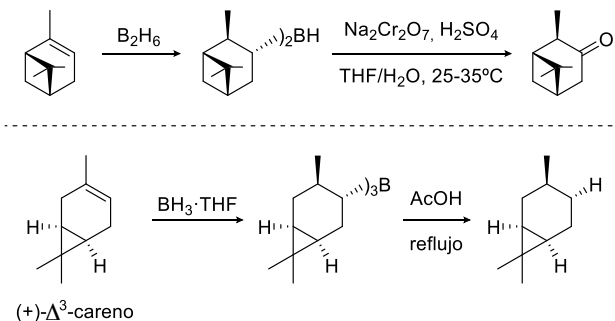
una metodología eficaz y una de las transformaciones más empleadas que cursa a través de un mecanismo de tipo iónico y con retención de la configuración tal y como se muestra en el Esquema 13.^[20]

La versatilidad de los alquilboranos no se limita a esta oxidación, sino que también puede sobreoxidarse a la correspondiente cetona o reducirse al correspondiente alcano a través de una reacción de protonólisis. Esta última ha de realizarse con ácido acético a reflujo y cursa con retención de la configuración (Esquema 14).^[21]

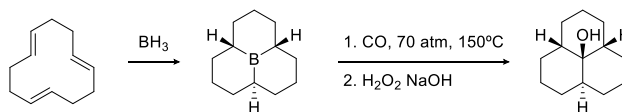
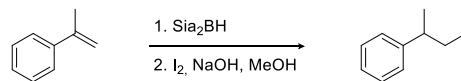
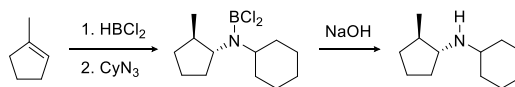
Otras transformaciones interesantes que pueden llevarse a cabo desde los compuestos organoborados incluyen reacciones de aminación, halogenólisis o carbonilación; algunos ejemplos pioneros se muestran en el Esquema 15).^[22]



Esquema 13. Reacción de hidrobromación/oxidación de olefinas. La configuración mostrada hace referencia a configuración relativa



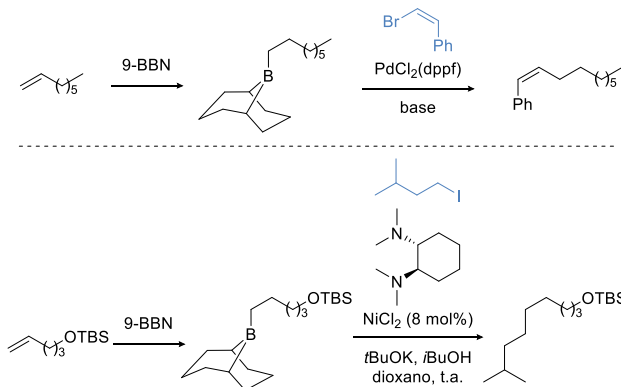
Esquema 14. Reacción de hidrobromación/oxidación e hidrobromación/protonólisis de olefinas



Esquema 15. Reacción de hidrobromación, hidroidodación e hidrocobromación de olefinas

Pero es sin duda la reacción de Suzuki la que más versatilidad sintética ha demostrado para este tipo de compuestos.^[23] Empleando compuestos organoborados (o ácidos borónicos) pueden realizarse reacciones de alquienilación y arilación en presencia de cantidades catalíticas de paladio y el correspondiente haluro de alqueno o arilo (Esquema 16).^[19] Complementariamente, la catálisis mediada por níquel permite llevar a cabo reacciones de acoplamiento con haluros de alquilo.^[24]

Estas reacciones de acoplamiento, aunque bien establecidas, siguen hoy en día en pleno desarrollo.



Esquema 16. Reacción de hidrobromación de olefinas seguida de acoplamiento empleando haluros de alqueno (catálisis de Pd) y haluros de alquilo (catálisis de Ni)

CONCLUSIONES

La reacción de hidrobromación ha demostrado ser una herramienta sintética eficaz y versátil para la preparación de multitud de productos orgánicos. La elección del reactivo de hidrobromación permite además llevar a cabo la transformación de manera regio-, diastereo- y enantioselectiva, lo que hace que esta metodología haya sido empleada con éxito en multitud de ocasiones. Este hecho, sin duda, contribuyó a la concesión del premio Nobel a H. C. Brown en 1979. Sin embargo, desde la concesión del mismo, la reacción de hidrobromación ha seguido

desarrollándose a través diversas metodologías sintéticas, en especial empleando la versión catalítica enantioselectiva. La fácil elaboración de los productos obtenidos tras la reacción de hidrobtoración, así como su utilidad en reacciones de acoplamiento, han contribuido a establecer la química de los compuestos de boro como un área prioritaria dentro de la química orgánica.

Aunque esta metodología de transformación de olefinas se encuentra bien establecida y son multitud las oportunidades que ofrece, aún hoy en día existe un amplio campo de investigación que puede resumirse si se observan las limitaciones de esta reacción: (1) la hidrobtoración no catalítica aún hoy presenta limitaciones cuando se realiza sobre alquenos acíclico tri- y tetrasustituidos, en concreto en lo referente a la estereoselectividad de la misma; (2) la variante catalítica (y catalítica asimétrica) se limita principalmente al uso de boronatos como reactivos de hidrobtoración sobre sustratos de tipo estireno; (3) el empleo metales de transición tales como Ru, Rh, Pd e Ir está bien establecido, sin embargo, metales abundantes en la tierra tales como Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn se encuentran aún en desarrollo y (4) los diferentes métodos de hidrobtoración son, en muchos casos, complementarios en lo referente a la selectividad, sin embargo, no hay estudios que permitan llevar a cabo la reacción catalítica de manera diastereodivergente empleando un mismo complejo metálico.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece la financiación recibida del Ministerio de Economía y Competitividad (FEDER-CTQ2017-83633-P), el Gobierno Vasco (IT908-16) y la UPV/EHU.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] H. C. Brown, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6423; (b) H. C. Brown, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6428.
- [2] H. C. Brown, *Nobel Lecture* **1979**.
- [3] H. C. Brown *Hydroboration*, W. A. Benjamin, Nueva York, 1962.
- [4] En 1923 A. Stock junto con E. Kuss descubrieron que la reacción entre acetileno y diborano a 100°C era explosiva; en 1948 D. T. Hurd describió la reacción de hidrobtoración de alquenos a 100°C.
- [5] D. J. Pasto, B. Lepeska, V. Balasubramanian, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6090.
- [6] C. F. Lane, *Aldrichim. Acta* **1973**, *6*, 21.
- [7] (a) G. Zweifel, H. C. Brown, *Org. React.* **1963**, *13*, 1. (b) H. C. Brown, E. F. Knights, C. G. Scouten, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7765. (c) H. C. Brown, J. A. Sikorski, S. U. Kulkarni, H. D. Lee, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4540. (d) H. C. Brown, J. H. Kawakami *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *93*, 201.
- [8] K. N. Houk, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, J. T. Metz, M. N. Paddon-Row, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2257.
- [9] W. C. Still, J. C. Barrish *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487.
- [10] H. C. Brown, J. V. N. V. Prasad, M. Zaidlewicz *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2911.
- [11] (a) H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486. (b) A. K. Mandal, P. K. Jadhav, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3543.
- [12] H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. K. Mandal, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5074.
- [13] (a) D. Mannig, H. Noth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 878. Para un precedentes de hidrobtoraciones catalíticas de alquinos véase: (b) R. Wilczynski, L. G. Sneddon, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2857.
- [14] K.; Burgess, M. J. Ohlmeyer, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5178.
- [15] T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *111*, 3426.
- [16] C. M. Crudden, D. Edwards, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695.
- [17] J. V. Obligación, P. J. Chirik, *Nat. Rev.* **2018**, *2*, 15.
- [18] L. Zhang, Z. Zuo, X. Wan, Z. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15501.
- [19] A. Suzuki, *Heterocycles* **2010**, *80*, 15.
- [20] H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *83*, 2544.
- [21] (a) H. C. Brown, C. P. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2952. (b) H. C. Brown, K. J. Murray, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 361.
- [22] (a) H. C. Brown, M. M. Midland, A. B. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2394. (b) H. C. Brown, M. W. Rathke, M. M. Rogic, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5038. (c) H. C. Brown, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5478.
- [23] S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544. (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- [24] B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602.