

Formación de enlaces alquilo-nitrógeno catalizada por paladio

Claudio Martínez y Kilian Muñiz

Resumen: En este artículo se discuten en detalle los aspectos que nos llevaron a considerar un intermedio de paladio en alto estado de oxidación como el elemento clave en la formación de enlaces C-N. Se demuestra que la formación de enlaces alquilo-nitrógeno a partir de intermedios de paladio(IV) presenta una barrera de activación baja y transcurre a través de un estado de transición lineal de sustitución nucleófila. Este acontecimiento permite realizar la formación del enlace carbono-nitrógeno catalizado por paladio de forma extremadamente eficaz. Se discuten ejemplos en su aplicación en aminaciones de enlaces C-H alifáticos. También se demuestra el importante papel de la formación de enlaces alquilo-nitrógeno para la segunda etapa de las reacciones de diaminación de alquenos, las cuales se empezaron a desarrollar hace una década en nuestro laboratorio.

Palabras clave: Paladio, Oxidación, Aminación, Diaminación.

Abstract: We here discuss the details that led us to consider high oxidation state palladium catalysis as a key feature in C-N bond forming reactions. We demonstrate that reductive alkyl-nitrogen bond formation from palladium(IV) proceeds within an exceedingly low activation barrier and through a linear transition state of nucleophilic displacement. This accomplishment renders direct palladium-catalysed carbon-nitrogen bond formation reactions very effective processes. Examples on its application in aliphatic C-H amination are discussed. We also demonstrate the role of the alkyl-nitrogen bond formation as the second step in the realisation of vicinal diamination reactions of alkenes, which was initiated a decade ago in our laboratory.

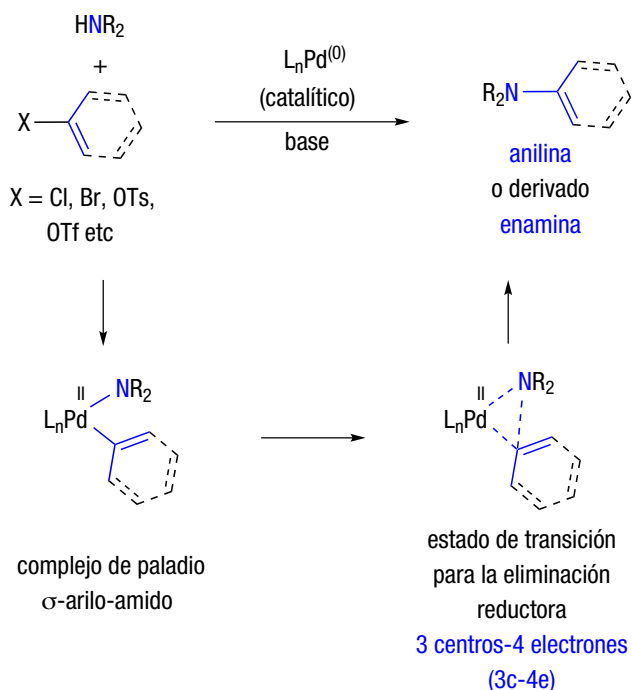
Keywords: Palladium, Oxidation, Amination, Diamination.

INTRODUCCIÓN

La catálisis de paladio permite la formación de una gran variedad de enlaces carbono-heteroátomo y carbono-carbono, y representa uno de los mayores éxitos de la química organometálica moderna.^[1]

En este campo de investigación resaltan las fantásticas contribuciones de Buchwald-Hartwig^[2] y Barluenga^[3] en la formación de enlaces Csp²-nitrógeno (Esquema 1). Estas reacciones proporcionan acceso a derivados de anilinas para el caso de acoplamientos arílicos.^[2] Se han desarrollado diferentes protocolos en los cuales se modifica el ligando del catalizador de paladio, la base y las condiciones de reacción. El mecanismo de la reacción transcurre a través de la formación de un intermedio monomérico

de paladio σ -arilo-amido que está involucrado en una eliminación reductora de tipo 3 centros-4 electrones, la cual genera un paladio en bajo estado de oxidación formándose el enlace final C-N.



C. Martínez¹



K. Muñiz^{1,2}

¹Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ)
Av. Paisos Catalans 16, 43007 Tarragona

²ICREA. Passeig Lluís Companys, 23,
08010 Barcelona
C-e: kmuniz@icqi.es

Recibido: 06/06/2016. Aceptado: 18/07/2016.

Esquema 1. Modos de eliminación reductora en la formación de enlaces Csp²-N

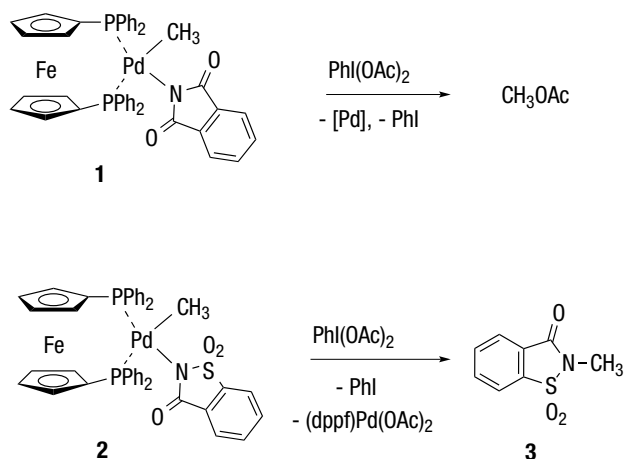
A pesar de que cálculos teóricos predecían la posibilidad de llevar a cabo este proceso,^[4] nunca se ha podido demostrar experimentalmente la formación de enlaces alquilo-nitrógeno mediada por Pd(II). Estos resultados despertaron nuestra curiosidad para desarrollar un proceso análogo que permitiera la formación de enlaces alquilo-nitrógeno.

Nuestro principal interés se ha centrado en desarrollar nuevas metodologías catalíticas utilizando complejos de paladio que permitan llevar a cabo la diaminación de alquenos de forma directa.^[5] Para ello, teniendo en cuenta que la formación de enlaces alquilo-nitrógeno es un reto con los protocolos tradicionales de la química de paladio(0/II), se buscó una solución alternativa.^[6] Los trabajos en el área de los años 1970 de Bäckvall utilizando condiciones estequiométricas predecían la posibilidad de una solución catalítica para esta transformación. Estos trabajos pioneros demuestran que es posible realizar la reacción de diaminación de alquenos catalizada por paladio(II) utilizando un exceso de *tert*-butilamina como fuente de nitrógeno y en presencia de un oxidante fuerte.^[7] No obstante, la propuesta clave de la formación de un intermedio de paladio(IV) para la obtención del enlace C-N estaba claramente avanzada en el tiempo.

ACOPLAMIENTOS DE ALQUILO-NITRÓGENO MEDIADOS POR PALADIO

Complejos modelo de paladio. Estudios mecanísticos y catálisis

La posible función de los intermedios de paladio en alto estado de oxidación en la formación de enlaces carbono-nitrógeno ha sido estudiada utilizando complejos de paladio(II) aislados. Para ello se han sintetizado una serie de complejos monoméricos de paladio que incorporan un sustituyente metilo como grupo σ -alquilo y diferentes amidas tales como ftalimida (**1**) y sacarina (**2**).^[8,9] Los primeros experimentos con los complejos **1** y **2** que presentan un ligando difenilfosfinoferroceno (dppf) demostraron que térmicamente ninguno de ellos da lugar a la deseada formación del enlace C-N. A pesar de ser estructuralmente muy semejantes, en presencia del oxidante de yodo hipervalente $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ muestran un comportamiento significativamente distinto. El compuesto **1** da lugar a una eliminación reductora para obtener acetato de metilo sin detectarse la formación del producto *N*-metil ftalimida deseado, mientras que **2** permite obtener *N*-metil-sacarina (**3**) por reacción con $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Este resultado se explica a través del diferente comportamiento como grupo saliente de los aniones de nitrógeno que están involucrados. Así, para el caso de la ftalimida, la cual presenta un valor de pK_a de 9, la oxidación de **1** procede a través de un intermedio de paladio(IV) octaédrico **4** donde la disociación de un acetato está favorecida sobre la de la ftalimida. Como consecuencia, el ataque al enlace σ -alquilo-paladio en **5** lo realiza el acetato, dando lugar al producto de oxigenación. En contraste, la sacarina, una fuente de nitrógeno más ácida y con mayor carácter de



Esquema 2. Complejos modelo de paladio para la formación de enlaces C-N

grupo saliente que el acetato, genera el intermedio catiónico de paladio **6**, obteniéndose la formación del enlace C-N deseado. Estos complejos modelo **1** y **2** dieron el primer indicio de la influencia que ejercen los diferentes aniones en la eliminación reductora a partir de complejos de paladio(IV). La conclusión es que el carácter del grupo saliente es uno de los requisitos más importantes para garantizar con éxito la formación del enlace C-N, lo que coincide con las observaciones que se obtienen de reacciones catalíticas de paladio(II/IV).^[10]

Nadres y Daugulis demostraron la posibilidad de usar especies de yodo hipervalente para formar enlaces alquilo-nitrógeno vía activación consecutiva de enlaces N-H/C-H catalizada por paladio (Esquema 3).^[11] El protocolo se basa en el uso de una picolinamida como agente quelante y fuente de nitrógeno. La coordinación del paladio a través del grupo quelante del compuesto **7** proporciona el intermedio **9**, el cual da lugar a la formación del pala-

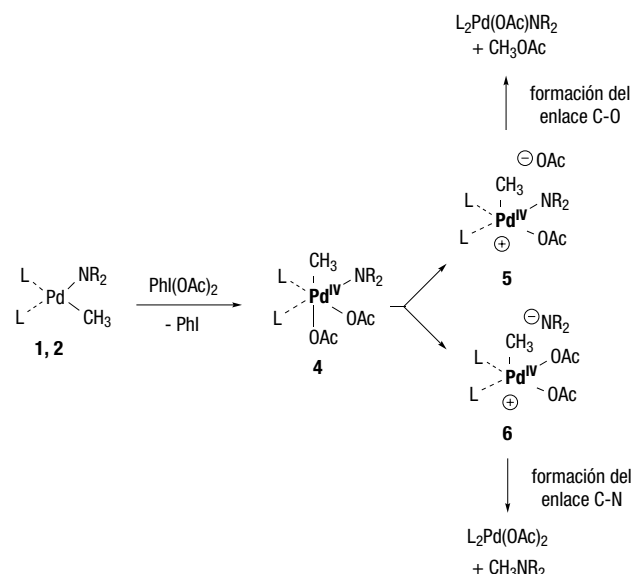
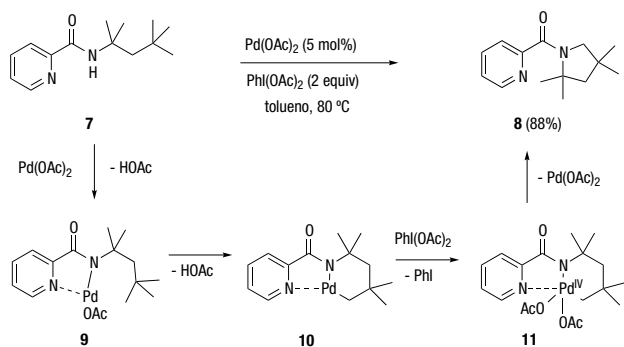


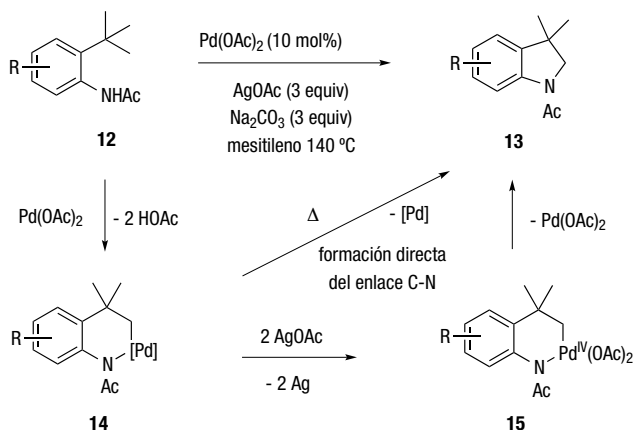
Figura 1. Estudios mecanísticos de la eliminación reductora de complejos de Pd(IV)



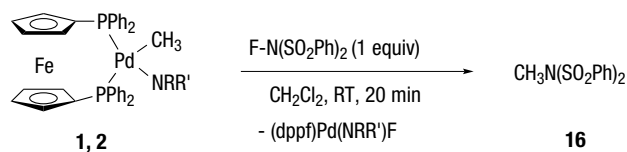
Esquema 3. Aminación C-H intramolecular catalizada por paladio(II/IV)

daciclo de 6 miembros **10**.^[12] La oxidación del complejo de σ -alquilo-paladio(II) **10** con iodosobenceno diacetato genera el intermedio de paladio(IV) **11**, el cual proporciona el producto de acoplamiento C-N **8** y regenera el catalizador activo de paladio, aunque no se estudió el curso mecanístico para la formación del enlace C-N. Aparte del sustrato **7**, se han publicado diferentes reacciones de formación de enlaces alquilo-nitrógeno en la posición metilénica con rendimientos que oscilan entre 36-68%.

Glorius desarrolló una metodología semejante para realizar la aminación C-H sobre posiciones neopentílicas catalizada por paladio (Esquema 4).^[13] Esta reacción comienza con una coordinación del paladio al grupo acetamida **12** seguido de una paladación intramolecular mediante una activación C-H para obtener el intermedio **14**. Un posible mecanismo consiste en una posterior oxidación del intermedio de paladio **14** mediante la sal de plata para llegar al intermedio **15**, sobre el que se produce la formación reductora del enlace C-N para obtener el producto **13**. Un camino alternativo consistiría en la formación del enlace C-N de forma térmica a partir de **14**, resultado de un ciclo catalítico de Pd(0/II), en el cual la sal de plata ejerce como re-oxidante del catalizador de paladio(0). Aunque dicho escenario no se puede excluir en base de los datos experimentales, es menos probable la formación directa de enlaces C-N debido a la baja reactividad de las especies de paladio(II). Los autores presentan un total de 16 ejemplos con diferentes patrones de



Esquema 4. Aminación C-H intramolecular catalizada por paladio

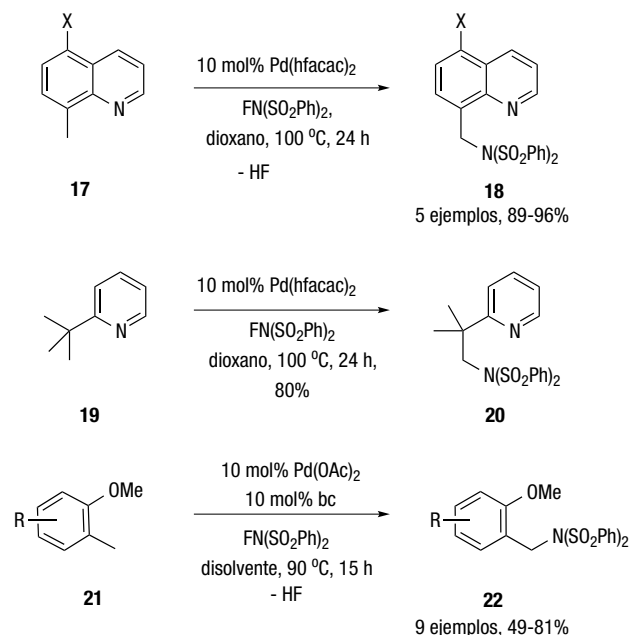


Esquema 5. Complejos modelo para la formación reductora de enlaces C-N con NFSI

sustitución en la posición 4 del areno (60-83% de rendimiento) y 5 ejemplos de sustitución en las posiciones 5 y 6 (48-81% de rendimiento).

Siguiendo de la importancia del carácter de grupo saliente de la especie de nitrógeno, que se considera como la clave mecanística, Muñoz e Iglesias realizaron otros experimentos de control con los complejos preformados **1** y **2** donde se utilizó *N*-fluoro bis(fenilsulfonil)imida (NFSI) como oxidante, dando lugar a la formación del enlace C-N como único producto y obteniéndose así *N*-metil bis(fenilsulfonil) imida (**16**) (Esquema 5).^[18] Otros complejos con diferentes grupos nitrogenados proporcionaron los mismos resultados, lo cual confirma que la formación del enlace C-N es general, independientemente del grupo amido presente en el complejo inicial. Además, se trata de un proceso rápido como se puede deducir de los experimentos de control cinéticos entre los complejos **1** y **1-d₃**, los cuales reaccionan con la misma velocidad y, por tanto, sin observarse un efecto isotópico cinético.

Estos resultados fueron instructivos para el desarrollo de una aminación catalítica sobre enlaces C-H alifáticos usando NFSI como oxidante y fuente de nitrógeno. Este compuesto había sido explorado anteriormente en la reacción de diaminación, por lo que se seleccionó como reactivo para una novedosa aminación de grupos metilo catalizada por hexafluoroacetilacetato de paladio (Esquema 6).^[14]



Esquema 6. Aminación C-H intermolecular catalizada por paladio

Inicialmente, la reacción se desarrolló para 8-metilquinolinas **17**, las cuales experimentaron la bien establecida ciclopaladación sobre el enlace C-H.^[15] En presencia de NFSI, se observó una aminación limpia de la posición bencílica y los productos **18** se formaron con excelentes rendimientos. Una reacción similar se llevó a cabo con la 2-*tert*-butilpiridina obteniéndose como resultado la monoaminación selectiva del carbono neopentílico terminal para obtener el compuesto **20**. Finalmente, una familia de derivados de 2-metilanol **21** se pudieron aminorar en estas condiciones, en las cuales el grupo metoxi actúa como grupo coordinante débil.^[16] La reacción transcurre con completa selectividad ya que la reducida capacidad de coordinación de los anisoles con el paladio hace que la ciclopaladación sea menos eficaz que en el caso de las quinolinas.

El mecanismo de la reacción se investigó en colaboración con el grupo de Álvarez y de Lera en Vigo.^[14] El ciclo catalítico contiene una paladación directa del enlace C-H para obtener el intermedio **23**, el cual es oxidado por NFSI al intermedio monomérico de paladio **24**. Mediante

cálculos teóricos, este compuesto fue caracterizado como un complejo catiónico pentacoordinado plano cuadrado piramidal^[17] con la bisulfonamida como contraión. Tras su aproximación al centro de paladio, este nitrógeno no funciona como posible ligando del mismo, lo cual hace poco probable la presencia de un intermedio neutro de Pd(IV). Sin embargo, un ataque directo sobre el grupo metilénico permite la formación del enlace C-N. La eliminación reductora procede con una barrera energética de 2 Kcal/mol y a través del esperado estado de transición **25** con un ángulo Pd-C-N casi lineal de 176°. Este camino se asemeja a una sustitución nucleófila, transformación bien establecida en la química orgánica general. En el presente caso, el paladio(IV) actúa como grupo saliente debido a su alto estado de oxidación, dando lugar a la especie más estable de paladio(II) **26** después de la reducción, lo cual representa la fuerza directora principal de este proceso.

Este resultado clarifica el poderoso concepto de la catálisis de paladio en alto estado de oxidación como la mejor aproximación para la formación de enlaces alquilo-nitrógeno. Todas las observaciones en la formación de enlaces alquilo-nitrógeno tanto en condiciones estequiométricas como catalíticas (esquemas 2, 5 y figura 1, 2) fueron ilustrativas para el desarrollo de una diaminación de alquenos intermolecular que se discutirá posteriormente.

La NFSI se puede emplear para obtener la aminación selectiva en un segundo grupo de reacciones con complejos de paladio preformados. En estos casos se observa una preferencia hacia la formación de los enlaces C-N en detrimento de la de C-F, investigados en más detalle por Liu^[18] y Sanford.^[19] Estos trabajos confirmaron los resultados mecánicos de nuestros trabajos mencionados anteriormente.

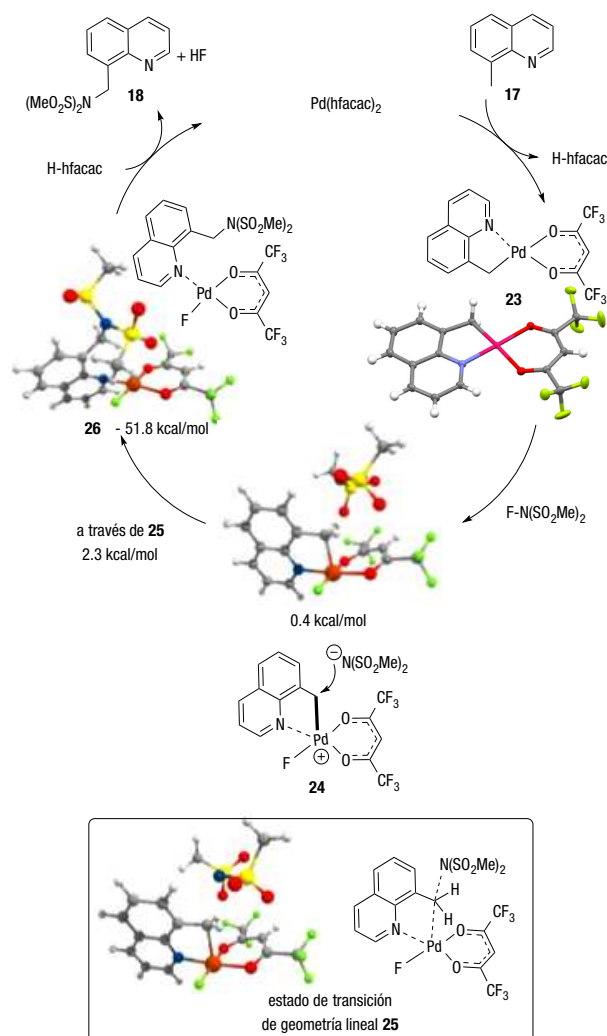
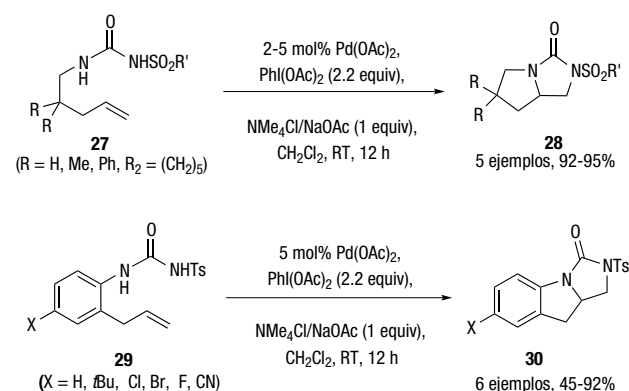


Figura 2. Aminación C-H intermolecular catalizada por paladio: mecanismo

REACCIÓN DE DIAMINACIÓN INTRAMOLECULAR DE ALQUENOS A TRAVÉS DE CATÁLISIS DE PALADIO(IV)

Basándonos tanto en los mecanismos de formación de enlaces C-N como en el mencionado precedente de la diaminación de alquenos de Bäckvall,^[7] nosotros desarrollamos la primera variante intramolecular catalizada por paladio (Esquema 7).



Esquema 7. Reacción general, experimentos de control y ciclo catalítico para la primera diaminación de alquenos intramolecular empleando Pd(IV) y ureas

Las ureas *N*-sulfoniladas **27** y **29** han resultado ser los mejores sustratos para la diaminación intramolecular, en la que se emplea una cantidad catalítica de sales de paladio(II) como acetato de paladio, junto con bases de tipo acetato^[10,20] y especies de yodo hipervalente como oxidantes terminales, como por ejemplo el $\text{PhI}(\text{OAc})_2$.^[21] Como se refleja en el esquema 7, se obtienen los productos de diaminación **28** y **30** en buenos resultados con sustratos tanto alifáticos como aromáticos.

La reacción procede a través de un ciclo catalítico de paladio(II/IV)^[22] con completa estereoespecificidad respecto a la geometría del alqueno, como se demuestra con los marcajes de deuterio en los sustratos (*E*) y (*Z*)-**27a-d**₁ (Figura 3). El ciclo catalítico se demuestra con experimentos adicionales de tritación en RMN y con estudios de correlación de Hammett.^[10] La diaminación catalítica se origina a través de la precoordina- ción de la especie de paladio(II) con la urea desprotonada (intermedio **31**). Debido a razones geométricas, la posterior aminopaladación^[23] intramolecular tiene que transcurrir a través de una estereoquímica *sin* para dar lugar al paladaciclo intermedio **32**. Esta etapa del ciclo catalítico se puede monitorizar por RMN y respecto a la velocidad global constituye

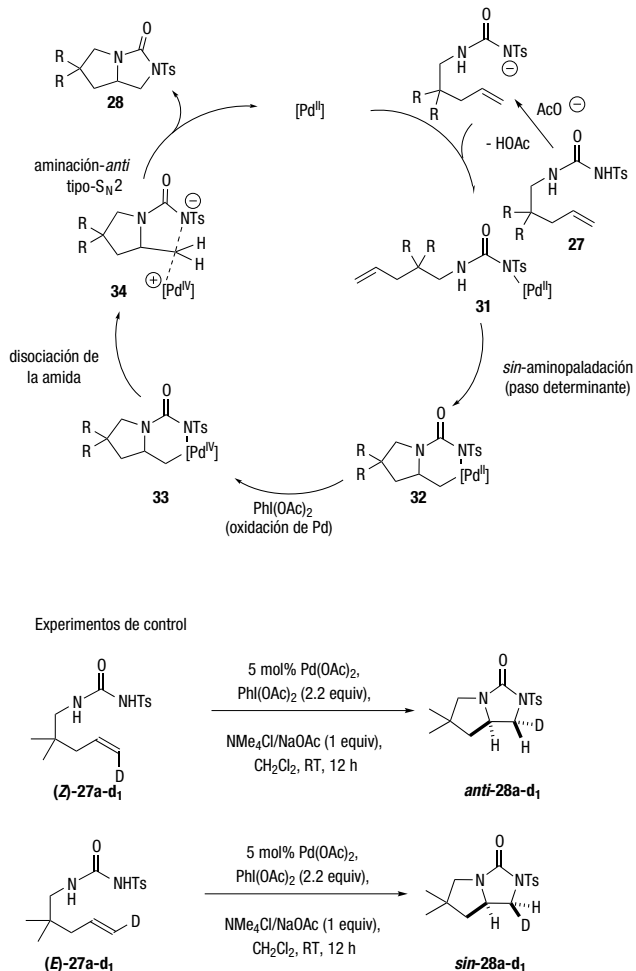
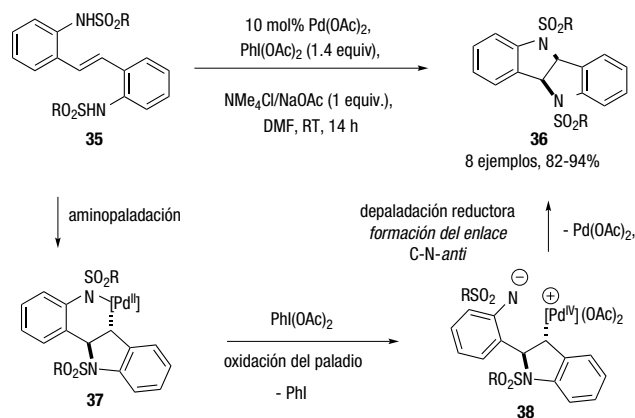


Figura 3. Ciclo catalítico para la reacción de diaminación intramolecular

la etapa limitante del proceso. En concordancia con estos resultados, el estudio de la correlación de Hammett de los derivados de anilina **29** demostró una influencia electrónica en la aminación inicial. La formación del segundo enlace C-N está mediado por el paladio(IV), el cual se obtiene de la oxidación del intermedio **32** a **33**. En concordancia con el resultado de la diastereoselectividad en los estudios de marcaje con deuterio, la etapa final de la formación del enlace C-N tiene que transcurrir con inversión de la configuración de acuerdo con la estereoquímica de los productos de las ureas cíclicas **28a-d**₁. Un estado de transición tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ (**34**) recuerda al propuesto en la reacción de Shilov^[24,25] para la oxidación intermolecular de metano catalizada por platino(IV). La necesidad de un anión de nitrógeno nucleófilo y su capacidad para disociarse previamente del centro de paladio, refuerzan el diseño de las ureas *N*-tosiladas.

Una investigación teórica posterior de este proceso llevó a proponer una alternativa a través de una *anti*-aminopaladación/*sin*-C-N para la formación del enlace C-N. Los resultados sugieren una eliminación reductora poco probable a través de un intermedio de 3 centros-4 electrones con una barrera energética de solamente 17.2 kcal/mol,^[26] lo cual no encaja con los resultados experimentales.

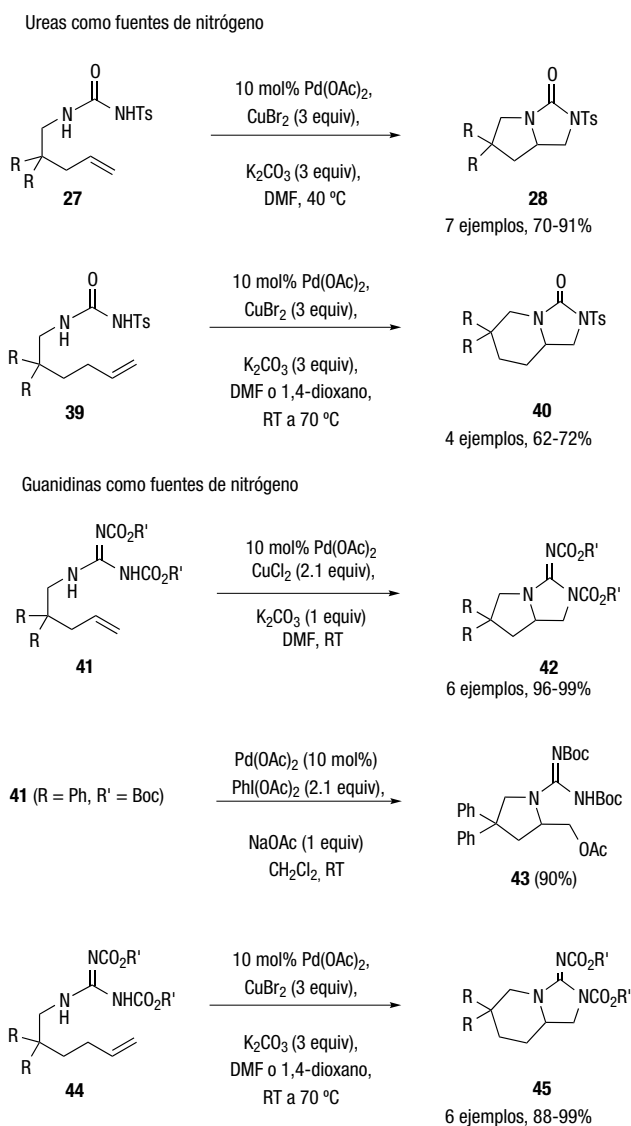
Un camino estereoquímico idéntico para la formación del segundo enlace C-N puede estar involucrado en la diaminación de estilbenos **35** catalizada por paladio(II/IV) (Esquema 8).^[27] En este caso, las restricciones geométricas favorecen la selectividad *endo* en la *anti*-aminopaladación del intermedio **37**. La oxidación del paladio, seguida de la disociación de la sulfonamida, proporciona el intermedio catiónico de paladio(IV) **38** necesario para la formación del enlace C-N y para la obtención de **36**.



Esquema 8. Diaminación intramolecular de estilbenos mediada por paladio(II/IV)

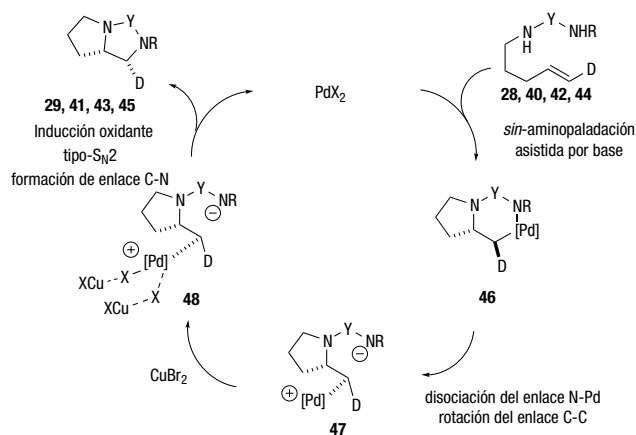
APLICACIÓN DE COBRE COMO OXIDANTE TERMINAL

En el contexto de las oxidaciones tipo Wacker, Henry ha definido el concepto de la oxidación terminal del paladio para generar enlaces del tipo C-X.^[28] De hecho, la combinación de paladio y cobre sigue siendo todavía la más exitosa en este proceso.^[29]



Esquema 9. Diaminación intramolecular catalizada por Pd(II)/Cu(II)

Para el caso concreto de la diaminación de alquenos se han desarrollado diferentes transformaciones (Esquema 9), en las cuáles la combinación de paladio y cobre ha sido estudiada como la alternativa al sistema Pd(II)/yodo(III) discutida en el apartado anterior. Primero, las ureas estándar **27** que previamente se habían utilizado en la catálisis de Pd(II/IV), se pueden utilizar de forma exitosa empleando cantidades catalíticas de acetato de paladio y 3 equivalentes de bromuro de cobre.^[30] La formación de anillos de 6 miembros para obtener **40**, se acelera de forma decisiva en estas condiciones en comparación con las anteriores.^[6] Por último, en el caso de las guanidinas, la combinación de acetato de paladio y cloruro de cobre permite llevar a cabo la cicloguanidinación con completa selectividad y en condiciones de reacción muy suaves para la formación de ciclos de 5 o 6 miembros (productos **42**),^[31] mientras que la alternativa de Pd(OAc)₂/PhI(OAc)₂ da lugar a

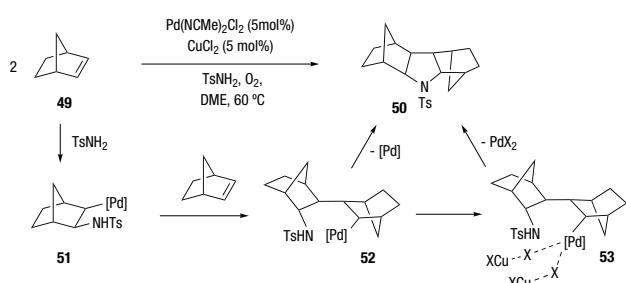


Esquema 10. Ciclo catalítico para la diaminación de alquenos

la aminoacetoxilación como único producto **43**. Esto verifica una vez más la influencia de la naturaleza electrónica de la fuente de nitrógeno sobre el proceso de alquilación.

Estos buenos resultados en la catálisis de paladio sugieren un efecto del cobre en la formación del último enlace C-N. De hecho, la explicación mecanística del efecto del cobre se ha basado en el concepto de la *transient oxidation*. El ciclo catalítico para la diaminación utilizando paladio(II)/cobre(II) se muestra en el Esquema 10. La reacción empieza con una *sin*-aminopaladación inducida por la base para obtener **46** seguido de la disociación del enlace Pd-N **47**, antes o durante la etapa de oxidación. Obviamente y debido al bajo potencial de oxidación de las sales de cobre(II) no se espera la presencia de intermedios de paladio(IV). En lugar de eso, se asume una oxidación basada en una interacción aniónica coordinante. A través de una transferencia de electrones del paladio al cobre, el enlace σ -alquilo-paladio se hace más electrófilo y sufre un ataque de tipo S_N2 por parte del nitrógeno vecino. Esta oxidación tipo *transient oxidation* de **48** permite la regeneración directa del catalizador de paladio y la formación del producto deseado. La especie de cobre reducida es propensa a sufrir una re-oxidación aeróbica.^[28,32] Sin embargo, las condiciones básicas requeridas en todo el proceso resultan ser perjudiciales.^[33]

Las reacciones para formar enlaces carbono Csp³-N se pueden realizar bajo condiciones especiales. Stahl descubrió una reacción de aminación aeróbica catalizada por paladio y cobre (Esquema 11),^[34] que acopla dos moléculas de norborneno **49** y tosilamina para obtener el producto **50**. La reacción comienza con una aminopalladación del norborneno para obtener el intermedio **51** seguida de una inserción de una segunda molécula de alqueno en el enlace σ -alquilo del paladio. El intermedio σ -alquilo-paladio **52** sufre una eliminación reductora del enlace C-N para formar el producto **50**. El mecanismo exacto de este acoplamiento no ha sido elucidado hasta hoy en día. Basado en la discusión del mecanismo de la *transient oxidation*, es de suponer que este tipo de oxidaciones pueden estar presentes en la formación del enlace C-N mediante el intermedio **53** del Esquema 11.^[35]



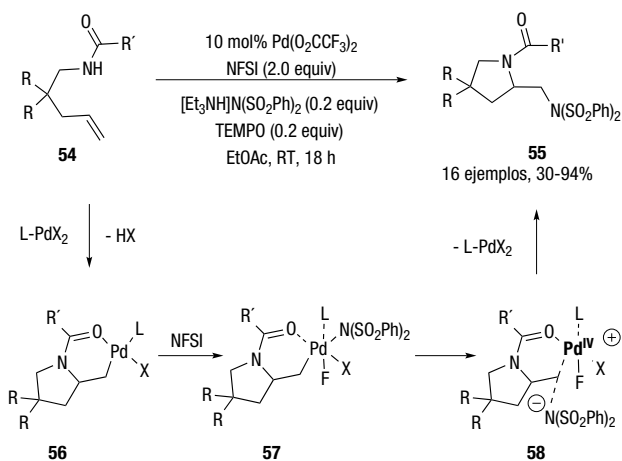
Esquema 11. Reacción de aminación de norborneno catalizada por paladio en condiciones aeróbicas

REACCIONES DE DIAMINACIÓN INTERMOLECULAR PARA LA FORMACIÓN DE ENLACES C_{sp3}-N

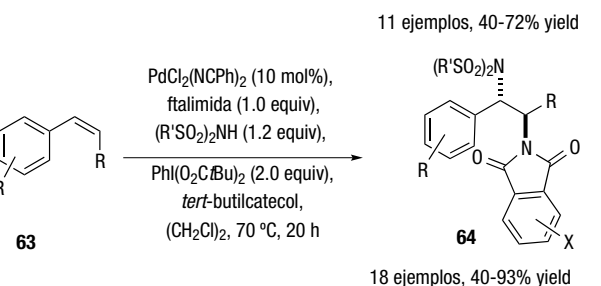
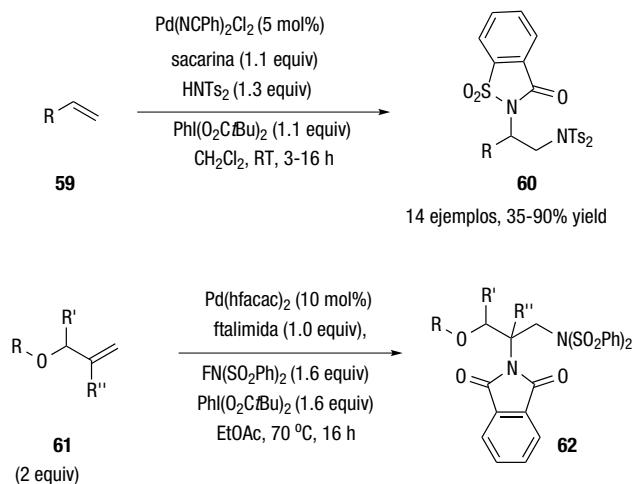
Un avance particularmente importante lo realizó Michael para las reacciones de diaminación utilizando NFSI, las cuales transcurren a través de una secuencia intra/intermolecular (Esquema 12).^[36] Este reactivo versátil^[37] permitió el desarrollo de una reacción de diaminación catalizada por paladio, donde la primera etapa de aminopaladación procede de forma intramolecular a partir de **54**. El intermedio de la aminopaladación **56** es oxidado por NFSI para generar la especie hexacoordinada de paladio(IV) **57**.^[38] La disociación de uno de los aniones de bisulfonilamida de la esfera de coordinación del paladio permite obtener el intermedio catiónico clave **58**. En vista de la investigación mecanística de la Figura 2 se asume que **58** se forma directamente a través de la oxidación de **56**. El posterior ataque nucleófilo de la bisulfonilamida permite la formación del segundo enlace C-N de los productos **55** de forma similar al camino intramolecular descrito en el Esquema 3.

DIAMINACIÓN INTERMOLECULAR DE ALQUENOS

Nuestro grupo de investigación en el año 2010 desarrolló una reacción de diaminación de alquenos de forma completamente intermolecular (Esquema 13), siendo los primeros



Esquema 12. Diaminación intermolecular usando NFSI



Esquema 13. Reacción de diaminación intermolecular de alquenos terminales catalizada por paladio(II/IV)

protocolos para alquenos terminales. En los estudios iniciales, los alquenos tipo **59** fueron convertidos de forma limpia en las correspondientes diaminas **60**.^[39]

Esta reacción necesita sacarina como fuente de nitrógeno para la aminopaladación. La oxidación a Pd(IV) procede mediante la especie de yodo hipervalente seguida por la posterior formación del segundo enlace C-N con Ts₂NH. La segunda variante utiliza los alil-éteres **61**, hexafluoroacetilacetato de paladio(II) como catalizador y ftalimida como fuente de nitrógeno en la aminopaladación.^[40,41] La combinación de NFSI con una especie de yodo hipervalente da lugar a la oxidación hacia el paladio(IV) y posterior formación del segundo enlace C-N para obtener los productos de aminación **62** (Esquema 13). Basándonos en estos precedentes, se desarrolló una diaminación de alquenos internos **63**^[42] usando dicloruro de paladio como catalizador y ftalimida como fuente de nitrógeno en la aminopaladación.^[35,43] Como en el caso anterior, la combinación de una especie de yodo hipervalente [dipivaloxiyodobenceno] con bisulfonilamidas^[44] permiten la formación del segundo enlace C-N que ocurre en la posición bencílica con completa estereoselectividad y quimioselectividad dando lugar a los compuestos **64** como un solo diastereómero. El mecanismo de estas reacciones está todavía siendo investigado, pero el concepto de las aminaciones catalíticas usando paladio en alto estado de oxidación ha sido demostrado tanto con alquenos terminales como internos.

CONCLUSIONES

Para finalizar, los intermedios de paladio en alto estado de oxidación han emergido como herramientas poderosas para la formación de enlaces alquilo-nitrógeno. Estos protocolos emplean preferentemente oxidantes fuertes, aunque también pueden proceder con metales en bajo estado de oxidación a través de interacciones bimetalicas. Un estado de transición lineal análogo al de una reacción de sustitución nucleófila es preferible y complementario a la eliminación reductora clásica de 3 centros-4 electrones, que domina la formación de enlaces C^{sp}²-N (Figura 4). El escenario mecanístico común es la ausencia de dependencia del ligando y unas condiciones de reacción suaves.

En contraste con estas vías ya establecidas usando paladio en alto estado de oxidación, la posibilidad de formación de enlaces C-N dentro del marco de los ciclos catalíticos clásicos de paladio(0/II) permanece todavía inexplorada, por lo que constituye un reto importante para la investigación futura en el área.

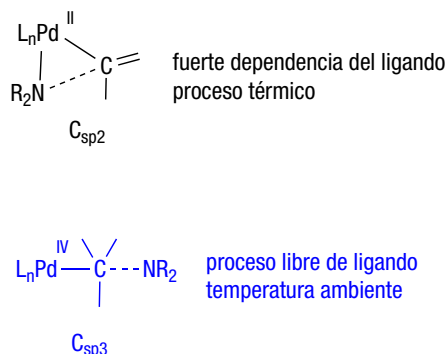


Figura 4. Mecanismo de la aminación C-H intermolecular catalizada por paladio(II/IV)

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los miembros del grupo Muñiz por sus contribuciones intelectuales y experimentales. Sus nombres de forma individual aparecen en las referencias. Estos trabajos han sido financiados por las siguientes agencias: Deutsche Forschungsgemeinschaft, the Fonds der Chemischen Industrie, la ANR y el Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ 2014-56474R).

BIBLIOGRAFÍA

- a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More* (Eds.: S. Bräse, A. de Meijere, M. Oestreich), Vol.1-3, Wiley-VCH, Weinheim **2014**; b) G. A. Molander (Ed.), *Cross Coupling and Heck-Type Reactions 1-3*, Science of Synthesis, Thieme Stuttgart **2013**; c) *The Mizoroki-Heck Reaction* (Ed.: M. Oestreich), Wiley, New York **2009**; d) *Palladium in Organic Synthesis* (Ed.: J. Tsuji), *Topics in Organometallic Chemistry*, Springer, Berlin Stuttgart **2005**; e) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, Wiley, New York **2004**; f) K. C. Nicolaou, P. G. Bulgar, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
- [2] a) L. Jiang, S. L. Buchwald, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**; Vol. 2, p 699; b) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131; c) J. F. Hartwig, *Synlett* **2006**, *9*, 1283; d) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534; e) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27.
- [3] J. Barluenga, C. Valdés, *Chem. Commun.* **2005**, 4891.
- [4] S. A. Macgregor, G. W. Neave, C. Smith, *Faraday Discuss.* **2003**, *124*, 111.
- [5] a) K. Muñiz, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1371; b) K. Muñiz, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 166; c) K. Muñiz, C. H. Hövelmann, J. Streuff, E. Campos-Gómez, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1089; d) K. Muñiz, M. Nieger, H. Mansikkamäki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5958.
- [6] C. Martínez, K. Muñiz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2168.
- [7] a) J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 163; b) J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2225; c) J.-E. Bäckvall, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 335; d) B. Åkermark, J. E. Bäckvall, L. S. Hegedus, K. Zetterberg, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *72*, 127.
- [8] Á. Iglesias, K. Muñiz, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 2007.
- [9] Á. Iglesias, PhD Thesis, University of Strasbourg, **2009**.
- [10] K. Muñiz, C. H. Hövelmann, J. Streuff, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763.
- [11] E. T. Nadres, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7.
- [12] a) H. Li, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 191; b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; c) O. Baudoin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902; d) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- [13] J. J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6892.
- [14] Á. Iglesias, R. Álvarez, Á. R. de Lera, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2225.
- [15] a) J. Dupont, M. Pfeffer (Eds.), *Palladacycles*, Wiley-VCH, Weinheim **2008**; b) A. J. Canty, J. L. Hoare, J. Patel, M. Pfeffer, B. W. Skelton, A. H. White, *Organometallics* **1999**, *18*, 2660; c) J. Zhang, E. Khaskin, N. P. Anderson, P. Y. Zavalij, A. N. Vedernikov, *Chem. Commun.* **2008**, 3625; d) Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1543; e) A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300; f) D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330; g) X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634.
- [16] K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788.
- [17] a) A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83; b) P. K. Byers, A. J. Canty, M. Crespo, R. J. Puddephatt, J. D. Scott, *Organometallics* **1988**, *7*, 1363.
- [18] H. Peng, Z. Yuan, H.-Y. Wang, Y.-L. Guo, G. Liu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3172.
- [19] M. H. Pérez-Temprano, J. M. Racowski, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4097.
- [20] J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586.
- [21] V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry Preparation, Structure and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, Wiley, Chichester **2013**.

- [22] a) A. J. Canty, *Dalton. Trans.* **2009**, 47, 10409; b) A. J. Hickman, M. S. Sanford, *Nature* **2012**, 484, 177; c) K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9412.
- [23] a) K. H. Jensen, M. S. Sigman, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4083; b) A. Minatti, K. Muñoz, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1142; c) R. I. McDonald, G. Liu, S. S. Stahl, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2981.
- [24] S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2181.
- [25] A. V. Pawlikowski, A. D. Getty, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10382.
- [26] H. Yu, Y. Fu, Q. Guo, Z. Lin, *Organometallics* **2009**, 28, 4507.
- [27] K. Muñoz, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14542.
- [28] P. M. Henry, *Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons*, Reidel, Dordrecht 1980.
- [29] a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176; b) H. Stangl, R. Jira, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3589; c) J. A. Keith, P. M. Henry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9038.
- [30] K. Muñoz, C. H. Hövelmann, E. Campos-Gómez, J. Barluenga, J. M. González, Jan Streuff, M. Nieger, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 776.
- [31] C. H. Hövelmann, J. Streuff, L. BreLOT, K. Muñoz, *Chem. Commun.* **2008**, 2334.
- [32] K. Muñoz, A. Iglesias, Y. Fang, *Chem. Commun.* **2009**, 5591.
- [33] S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3400; c) M. S. Sigman, M. J. Schultz, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2551; d) B. M. Stoltz, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 362.
- [34] a) J. L. Brice, J. E. Harang, V. I. Timokhin, N. R. Anastasi, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2868; b) V. Kotov, C. C. Scarborough, S. S. Stahl, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1910.
- [35] Ejemplos adicionales de nuestro laboratorio: a) K. Muñoz, J. Streuff, P. Chávez, C. H. Hövelmann, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1248; b) P. Chavez, J. Kirsch, J. Streuff, K. Muñoz, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1922.
- [36] P. A. Sibbald, F. E. Michael, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1147.
- [37] Para otras aplicaciones de NFSI en catálisis de paladio, véase: a) Y. Li, Q. Zhang, *Synthesis* **2015**, 47, 159; b) S. Qiu, T. Xu, J. Zhou, Y. Guo, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2856; c) K. L. Hull, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7134.
- [38] P. A. Sibbald, C. F. Rosewall, R. D. Swartz, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15945.
- [39] Á. Iglesias, E. G. Pérez, K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8109.
- [40] K. Muñoz, J. Kirsch, P. Chávez, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 689.
- [41] Ejemplos similares de aminooxigenaciones: a) G. Liu, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7179; b) C. Martínez, Y. Wu, A. B. Weinstein, S. S. Stahl, G. Liu, K. Muñoz, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6309.
- [42] C. Martínez, K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7031.
- [43] C. Martínez, K. Muñoz, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 7367.
- [44] a) C. Róben, J. A. Souto, Y. González, A. Lishchynskyi, K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9478; b) J. A. Souto, C. Martínez, I. Velilla, K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1324.

Submit to your society's journals
www.chempubsoc.eu