

Catálisis bimetálica cooperativa: una nueva alternativa para la formación de enlaces C-C utilizando hidrocarburos insaturados como pro-nucleófilos

Martín Fañanás-Mastral

Resumen: Tradicionalmente, las reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por metales de transición han sido desarrolladas usando reactivos organometálicos preformados. Estos procedimientos están limitados por la disponibilidad y reactividad de dichos reactivos y dan lugar a la formación de cantidades estequiométricas de sales inorgánicas. Uno de los mayores retos de la Química moderna es el desarrollo de reacciones de formación de enlaces C-C sostenibles y de alta eficiencia atómica. En este contexto, la catálisis bimetálica cooperativa permite el uso de materiales orgánicos como equivalentes organometálicos en este tipo de procesos, resultando en transformaciones más eficientes y operacionalmente más sencillas.

Palabras clave: Formación enlaces C-C, catálisis cooperativa, cobre, paladio, hidrocarburos insaturados.

Abstract: Traditionally, transition metal catalyzed C-C bond forming reactions have been developed using pre-made organometallic reagents. These procedures are inherently limited to the availability and reactivity profiles of the reagent itself and entail the formation of a stoichiometric amount of inorganic salt as a reaction by-product. One of the major challenges in modern synthetic chemistry is the development of sustainable and atom-efficient C-C bond forming reactions. In this context, catalytic transformations using simple and abundant organic materials as latent organometallic equivalents under cooperative bimetallic catalysis provide more efficient and operationally simpler processes than when stoichiometric quantities of sensitive intermediates are required.

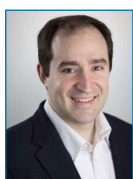
Keywords: C-C bond formation, cooperative catalysis, copper, palladium, unsaturated hydrocarbons.

INTRODUCCIÓN

La reacción de formación de enlaces carbono-carbono juega un papel esencial en la síntesis de productos naturales, fármacos, agroquímicos y materiales orgánicos. Una herramienta muy versátil para llevar a cabo dicha reacción es el acoplamiento cruzado catalizado por un metal de transición.^[1] Tradicionalmente, las reacciones de acoplamiento cruzado se han llevado a cabo a través de catálisis de paladio o níquel utilizando un electrófilo orgánico y un reactivo organometálico preformado como nucleófilo. Compuestos organometálicos, tales como estannanos,^[2] organoboranos,^[3] organocíncicos,^[4] organosilanos,^[5] organomagnesianos (o reactivos de Grignard)^[6] y organolíticos,^[7] han sido utilizados en este tipo de reacciones y hoy en día representan métodos eficientes para la formación de enlaces C-C. Sin embargo, estas metodologías requieren la síntesis y purificación previa del reactivo organometálico, que en muchos casos, además, resulta ser inestable.

Asimismo, este tipo de compuestos organometálicos suele presentar una alta basicidad y reactividad lo que dificulta la compatibilidad de los mismos con la presencia de grupos funcionales tanto en el electrófilo orgánico como el propio reactivo organometálico. Además la formación estequiométrica de sales inorgánicas, potencialmente tóxicas en algunos casos, es inevitable en estas transformaciones.

Uno de los retos de la química sintética moderna es el desarrollo de reacciones de formación de enlaces C-C más sostenibles y de mayor eficiencia atómica. En este contexto, una alternativa al uso estequiométrico de reactivos organometálicos en reacciones de acoplamiento cruzado es la formación *in situ* de especies organometálicas catalíticas a partir de un catalizador y un pro-nucleófilo orgánico. Esta aproximación evita la preparación y purificación del compuesto organometálico, y además, el pro-nucleófilo orgánico suele ser una materia prima más estable y más abundante, lo cual conduce a procesos que pueden dar lugar a transformaciones más limpias, seguras, económicas y operacionalmente más simples. Otra ventaja de la formación catalítica del componente nucleófilo es la baja concentración de especie reactiva en el medio de reacción, lo que minimiza la posibilidad de que tengan lugar reacciones de competencia no deseadas. La inserción de hidrocarburos insaturados en complejos hidruro de cobre^[8] o complejos boril-cobre^[9] representa una estrategia importante para la formación de compuestos organocobre que poseen carácter nucleófilo. Si bien estos intermedios organometálicos de cobre son capaces

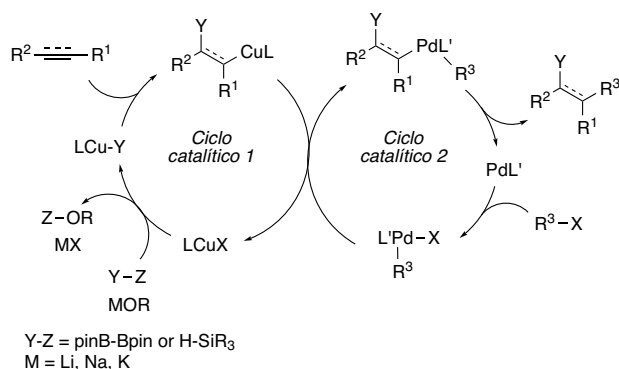


M. Fañanás-
Mastral

Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela
c/Jenaro de la Fuente s/n, 15782 Santiago de Compostela
C-e: martin.fananas@usc.es

Recibido: 12/09/2017. Aceptado: 21/11/2017.

de reaccionar directamente con algunos electrófilos carbonados en reacciones de formación de enlaces C-C,^[10] su moderada reactividad hace que en algunos casos sea necesario emplear condiciones drásticas, electrófilos muy reactivos o, simplemente, las transformaciones no tienen lugar. En este sentido, la utilización de un segundo catalizador capaz de activar el electrófilo orgánico, así como de llevar a cabo la reacción de formación del enlace C-C, bajo condiciones de catálisis cooperativa se ha convertido en una opción muy eficiente para llevar a cabo este tipo de transformaciones. En el mecanismo estándar que siguen este tipo de transformaciones, en el ciclo catalítico 1, un complejo de cobre(I), generalmente un haluro de cobre, reacciona con un alcóxido metálico para dar lugar a un alcóxido de cobre que por reacción, bien con un hidrosilano (Y-Z = H-SiR₃) o un diborano (Y-Z = pinB-Bpin), genera la especie activa hidruro de cobre o borilcobre. La inserción del hidrocarburo insaturado en este complejo da lugar al intermedio nucleófilo organocobre que participa en la etapa de formación del enlace C-C. En el ciclo catalítico 2, el electrófilo orgánico se adiciona oxidativamente al complejo de Pd(0) dando lugar a un intermedio aril-Pd(II) el cual experimenta reacción de transmetalación con el intermedio organocobre, etapa clave en la que se unen ambos ciclos catalíticos. Esta etapa de transmetalación genera por una parte un complejo LCuX que por reacción con una nueva molécula de alcóxido metálico regenera el complejo activo hidruro de cobre o borilcobre. Por otro lado, se genera un intermedio de Pd(II) que, a través de una eliminación reductora, da lugar al producto mediante formación del enlace C-C y a la regeneración del complejo de Pd(0) (Esquema 1).



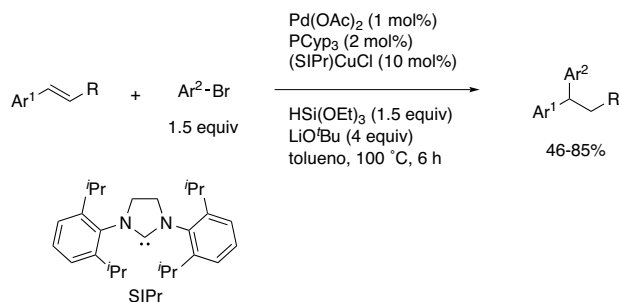
Esquema 1. Mecanismo representativo de formación de acoplamiento cruzado a través de catálisis bimetálica

Si bien este tipo de catálisis cooperativa permite la realización de acoplamientos C-C mediante la utilización de reactivos organometálicos catalíticos, hay ciertos requisitos que se tienen que dar para que estos procesos sean eficientes: 1) Las reacciones de competencia de reducción o borilación del electrófilo orgánico (que pueden ser catalizadas tanto por el complejo de cobre como el de paladio o níquel) han de ser suprimidas. Para ello es imprescindible la formación eficaz del complejo LCu-H

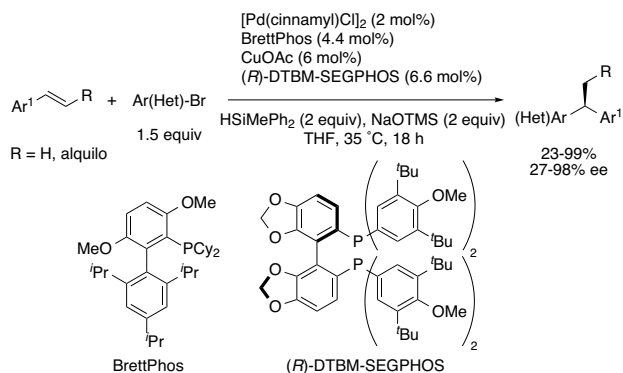
o LCu-Bpin y su reacción quimioselectiva con el hidrocarburo insaturado. 2) Los ligandos empleados no solo tienen que potenciar la reactividad de cada metal sino que también han de formar complejos estables que no experimenten reacciones de transferencia de ligando que podrían dar lugar a especies no activas o causar una alteración de su reactividad. 3) Ambos ciclos catalíticos han de tener cinéticas compatibles para evitar la formación de productos no deseados. En este contexto, en los últimos años se han desarrollado y optimizado diferentes procesos que han dado lugar a un auge del campo de la catálisis cooperativa orientada al empleo de hidrocarburos insaturados como nucleófilos en reacciones de acoplamiento C-C. Dichas metodologías se detallan a continuación.

ACOPLAMIENTOS REDUCTIVOS

Los complejos hidruro de cobre pueden ser fácilmente sintetizados a partir de un alcóxido (o carboxilato) de cobre y un hidrosilano a través de una reacción de σ -metátesis.^[11] Como se ha comentado anteriormente, dichos complejos hidruro de cobre experimentan una reacción de hidrocupración con hidrocarburos insaturados para dar lugar a compuestos organocobre de carácter nucleófilo.^[8] En el año 2016, el grupo de Semba, Sakai y Nakao exploró este tipo de reactividad para desarrollar un acoplamiento cruzado reductivo entre derivados de estireno, bromuros aromáticos e hidrosilanos mediante catálisis cooperativa de cobre y paladio (Esquema 2).^[12] La reacción da lugar a 1,1-diarilalcanos con buenos rendimientos y de forma regioselectiva utilizando Pd(OAc)₂/triciclopentilfosfina y (SIPr)CuCl como catalizadores. Esta transformación también permite el uso de olefinas di-sustituidas aunque el uso de derivados de *trans*-estilbeno da lugar a rendimientos modestos, mientras que la reacción con *cis*-estilbeno, indeno o α -metilestireno no funciona. Es importante destacar que la reacción no tiene lugar cuando ésta se lleva a cabo en ausencia de alguno de los catalizadores, destacando así el importante papel de la catálisis cooperativa. El patrón de sustitución que presentan los productos se debe a la etapa de hidrocupración del doble enlace que tiene lugar de forma totalmente regioselectiva. Estudios mecanísticos sugieren que la transmetalación entre el intermedio organocobre y el intermedio aril-paladio(II) transcurre con inversión de la configuración.



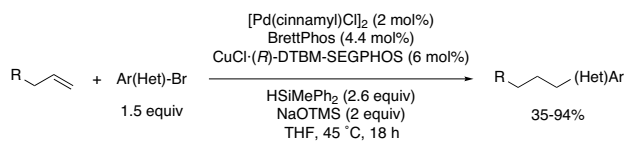
Esquema 2. Acoplamiento reductivo entre aril alquenos, bromuro aromáticos e hidrosilanos a través de catálisis cooperativa Cu/Pd



Esquema 3. Hidroarilación enantioselectiva de estirenos a través de catálisis cooperativa Cu/Pd

En el mismo año, Buchwald empleó un complejo quirral cobre/bisfosfina para llevar a cabo la reacción de hidroarilación de estirenos catalizada por cobre y paladio de forma enantioselectiva, en donde la etapa estereodiscriminante es la adición del complejo hidruro de cobre sobre la olefina. La reacción tolera el empleo de olefinas mono- y disustituidas, aunque en el caso de las últimas el resto R sólo puede ser alquílico (Esquema 3).^[13]

Recientemente, el mismo grupo ha desarrollado un acoplamiento C(sp²)-C(sp³) que permite obtener arilalcanos a partir de olefinas terminales monosustituidas, bromuros (o cloruros) aromáticos e hidrosilanos con buenos rendimientos.^[14] En este caso, en la formación del intermedio alquilcobre, la hidrocupración de la olefina terminal tiene lugar con selectividad *anti*-Markovnikov lo que conduce a la obtención de productos lineales (Esquema 4).



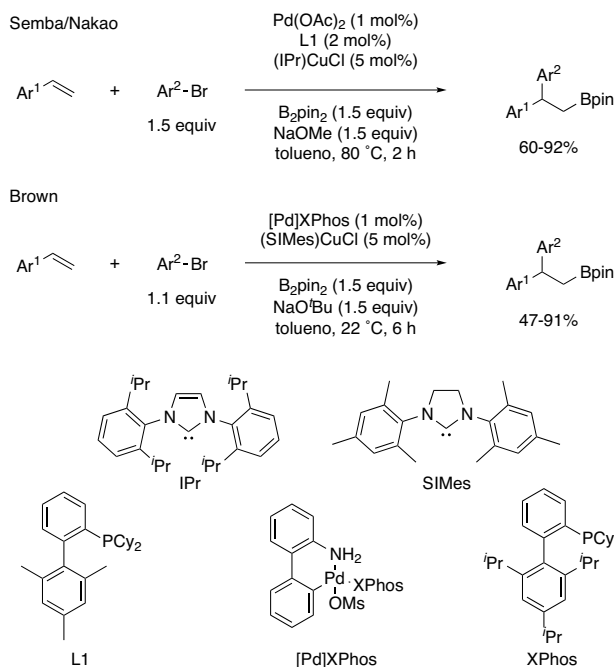
Esquema 4. Síntesis de arilalcanos lineales mediante hidroarilación de olefinas terminales catalizada por Cu/Pd

ACOPLAMIENTOS BORILATIVOS

De forma análoga a la síntesis de hidruros de cobre, los complejos borilcobre se pueden sintetizar mediante una reacción de σ -metátesis entre un alcóxido de cobre y un diborano (generalmente, bis(pinacolato) diboro).^[15] La adición de un complejo borilcobre sobre un hidrocarburo insaturado genera un intermedio organocobre que presenta en su estructura un éster borónico, lo cual permite una posterior, y muy versátil, funcionalización del producto procedente del acoplamiento C-C.

Carboboración de alquenos mediante catálisis cooperativa

En el año 2014, los grupos de Semba y Nakao^[16] y Brown^[17] describieron, de forma independiente, el empleo de intermedios alquilcobre catalíticos en reacciones

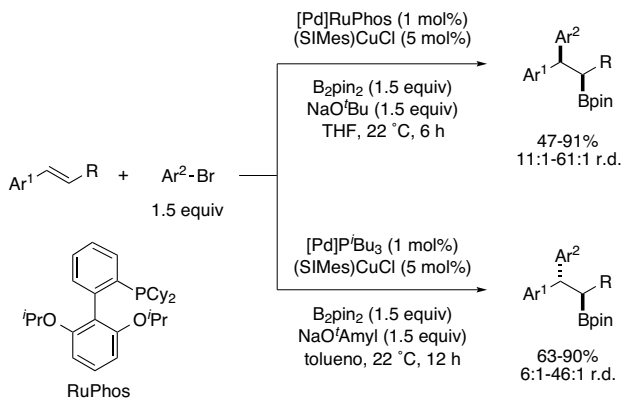


Esquema 5. Arilboración de derivados de estireno catalizada por cobre y paladio

de acoplamiento de derivados de estireno con bromuros aromáticos y bis(pinacolato)diboro mediante el uso sinérgico de complejos de cobre y paladio (Esquema 5). La reacción de arilboración da lugar a 2-boril-1,1-diariletanos en buenos rendimientos y con excelentes niveles de quimio- y regioselectividad.

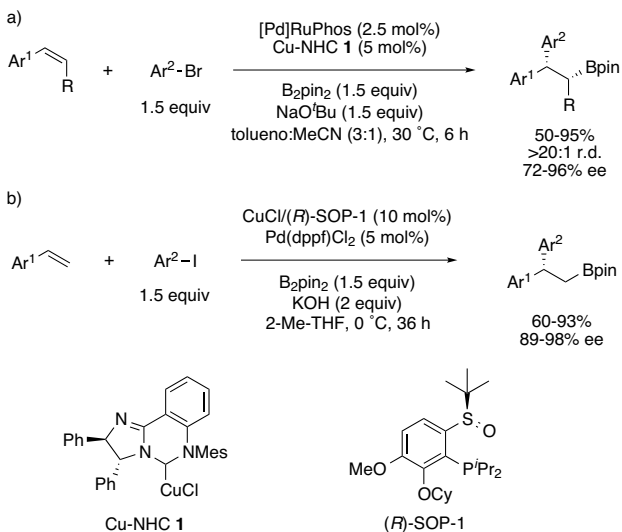
También fueron utilizados como sustratos de partida derivados cíclicos de estireno (como el 1,2-dihidronaftaleno) bajo las condiciones descritas por Brown.^[17] En estos casos, se observó que la reacción genera mayoritariamente el diastereoisómero *trans*. Dado que la borocupración de alquenos suele tener lugar de forma *syn*, se cree que esta selectividad es debida a una transmetalación Cu-Pd con inversión de la estereoquímica y una posterior eliminación reductora estereoretentiva. En un trabajo posterior, el grupo de Brown describió una modificación de esta metodología para acceder selectivamente tanto al diastereoisómero *syn*, como el *trans* del producto de arilboración de derivados de estireno acíclicos.^[18] La diastereoselectividad del proceso puede ser controlada mediante cambios en el disolvente y en el ligando del complejo de paladio. Mientras que el uso de Xphos como ligando en THF da lugar al producto de carboboración *syn* (probablemente procedente de una etapa de transmetalación estereoretentiva), el empleo de trisobutilfosfina y NaO^tAmyl, como alcóxido metálico, en tolueno, da lugar al diastereoisómero *anti* a través de una etapa de transmetalación con inversión de la estereoquímica (Esquema 6).

La arilboración de estirenos también puede ser llevada a cabo de forma enantioselectiva mediante el empleo de un complejo quirral de cobre en combinación con uno aquiral de paladio. En este sentido, el grupo de Brown ha desarrollado una metodología basada en el uso del complejo Cu-NHC **1** que permite obtener los productos de



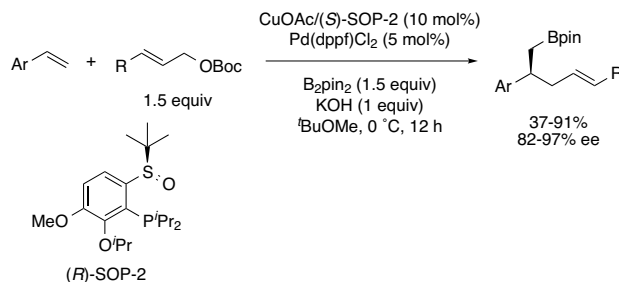
Esquema 6. Arilboración diastereoselectiva de derivados de estireno catalizada por cobre y paladio

carbaboración en buenos rendimientos y con muy buena enantioselectividad (Esquema 7a).^[19] La reacción funciona bien tanto con sustratos cíclicos como acíclicos, aunque en este último caso es necesario utilizar el isómero *cis* para obtener valores de enantioselectividad altos. De forma análoga a la descrita en su trabajo anterior, la diastereoselectividad del proceso puede invertirse mediante el cambio del co-catalizador de paladio y del disolvente. Paralelamente, Liao y colaboradores han desarrollado una reacción de arilboración enantioselectiva entre derivados de estireno, yoduros aromáticos y bis(pinacolato)diboro, catalizada por cobre y paladio basada en el empleo de un ligando quirral fosfina-sulfóxido (Esquema 7b).^[20] Este sistema también conduce a los correspondientes 1,1-diaril-2-boriletanos con buenos rendimientos y alta enantioselectividad cuando se utilizan estirenos terminales como sustratos de partida. Sin embargo, esta metodología no permite el uso de estirenos β -sustituidos. Adicionalmente, los autores desarrollaron un método *one-pot* para la obtención de 1,1,2-triarilalcanos mediante una reacción secuencial arilboración/acoplamiento Suzuki.



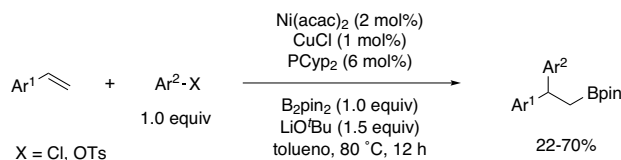
Esquema 7. Arilboración enantioselectiva de derivados de estireno catalizada por cobre y paladio

El grupo de Liao también ha utilizado el ligando quirral fosfina-sulfóxido SOP en el desarrollo de una reacción asimétrica de alilboración de estirenos (Esquema 8).^[21] En este caso, el intermedio organocobre quirral, formado a través de la borocupración enantioselectiva del estireno, experimenta una reacción de transmetalación con un complejo π -alil-paladio(II), que se genera mediante una adición oxidante de un carbonato alílico en un catalizador de Pd(0). Este método permite la obtención de los correspondientes productos de carbaboración en buenos rendimientos y con alta enantioselectividad.



Esquema 8. Alilboración enantioselectiva de estirenos catalizada por cobre y paladio

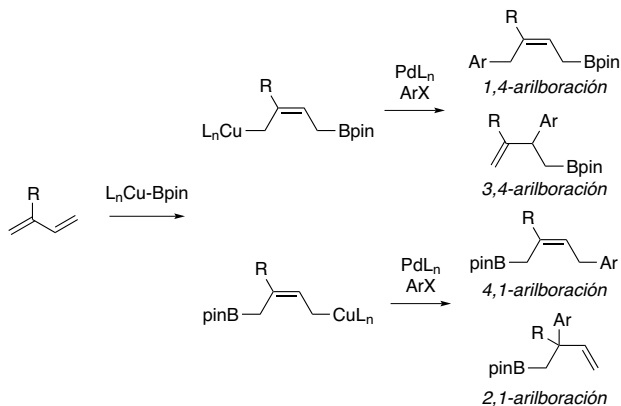
Como se ha descrito anteriormente, la reacción de arilboración de derivados de estireno ha sido principalmente llevada a cabo mediante metodologías basadas en la acción cooperativa de complejos de cobre y paladio. Estos procedimientos, son eficientes cuando el electrófilo orgánico es un bromuro o yoduro aromático. Sin embargo, estas metodologías no permiten el uso de cloruros aromáticos o derivados de fenol, cuyo empleo suele ser preferible a bromuros o yoduros aromáticos, ya que se trata de compuestos más baratos y abundantes. Para solventar esta limitación, Semba y Nakao desarrollaron una metodología basada en catálisis cooperativa de cobre y níquel. Mediante el uso de cantidades catalíticas de Ni(acac)₂, CuCl y triciclopentilfosfina, que actúa como ligando para ambos metales, la reacción de arilboración de estirenos se puede llevar a cabo de forma eficiente con cloruros y tosilatos aromáticos (Esquema 9).^[22] Si bien esta metodología permite el uso de este tipo de electrófilos, los rendimientos son generalmente más bajos que los obtenidos en la reacción de arilboración con bromuros y/o yoduros aromáticos catalizada por cobre y paladio. Además, la catálisis cooperativa cobre/níquel tiene como desventaja que los estirenos β -sustituidos presentan una baja reactividad en estas condiciones de reacción.



Esquema 9. Arilboración de estirenos catalizada por cobre y níquel

Carbocboración de 1,3-dienos mediante catálisis cooperativa

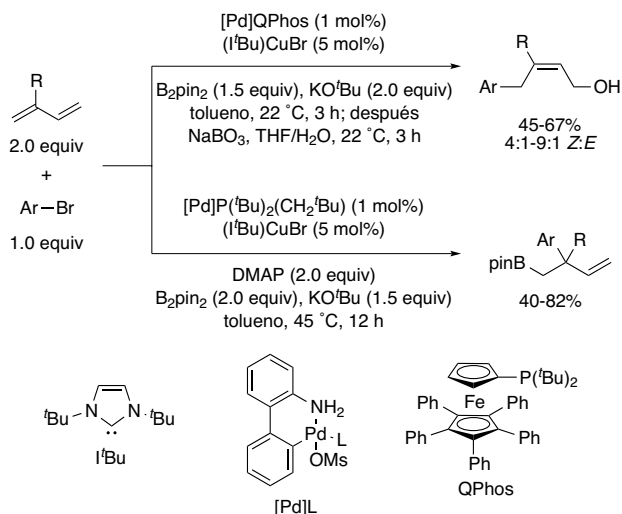
La utilización de 1,3-dienos, especialmente si están sustituidos, como pro-nucleófilo en este tipo de acoplamientos borilativos supone un reto adicional ya que en la etapa de borocupración existe la posibilidad de formación de diferentes regioisómeros alil-cobre, que a su vez pueden reaccionar tanto a través de la posición α como de la posición γ , siendo posible la formación de varios productos de acoplamiento (Esquema 10).



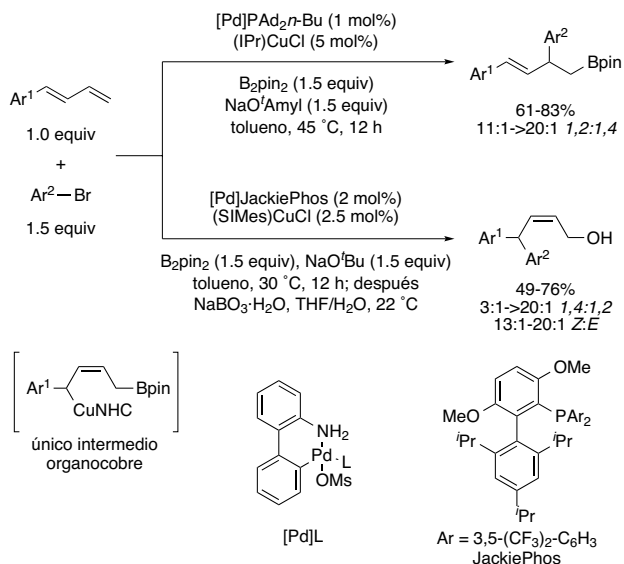
Esquema 10. Posibles intermedios en la reacción de borocupración de 1,3-dienos

Recientemente, el grupo de Brown ha desarrollado un método para la arilboración regioselectiva de derivados de isopreno.^[23] Mientras que el empleo de condiciones de reacción similares a las utilizadas previamente en la arilboración de estirenos^[17-19] dio lugar a mezclas de productos, la regioselectividad en la etapa de borocupración puede ser controlada mediante el uso de un complejo de cobre más voluminoso como el (tBu)CuBr. De igual manera, el uso del complejo [Pd]QPhos permite llevar a cabo un proceso de arilación eficiente que da lugar a productos de 1,4-arilboración favoreciendo el isómero Z. Dichos productos fueron oxidados a los correspondientes alcoholes alílicos, con buenos rendimientos (Esquema 11). Mediante el uso como aditivo de dimetilaminopiridina (DMAP) y de una fosfina más voluminosa en el complejo de paladio, es posible cambiar totalmente la regioselectividad del proceso. Bajo estas condiciones, la reacción da lugar a los productos de 2,1-arilboración que presentan un centro estereogénico cuaternario en su estructura (Esquema 11).

En un trabajo posterior, el mismo grupo ha descrito la reacción de arilboración de 1-aril-1,3-dienos.^[24] En este caso se observó que en las condiciones óptimas de reacción se forma un único intermedio alil-cobre y que la formación de los distintos productos es debida a la selectividad en la etapa de transmetalación. De esta manera, el uso de un complejo de paladio con una fosfina electrónicamente rica y voluminosa favorece la transmetalación en la posición C3 del dieno, dando lugar a los productos de 1,2-arilboración. Por contra, el uso de un complejo de paladio más electrofílico y menos voluminoso permi-



Esquema 11. Arilboración regioselectiva de derivados de isopreno catalizada por cobre y paladio



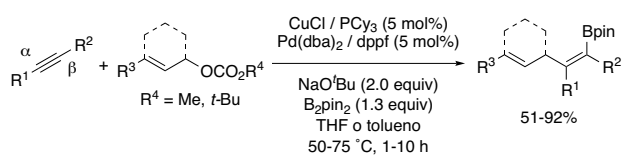
Esquema 12. Arilboración regioselectiva de derivados de isopreno catalizada por cobre y paladio

te la transmetalación en el enlace Cu-Cl, generando de esta manera los productos de 1,4-arilboración (obtenidos como alcoholes alílicos después de una etapa de oxidación) (Esquema 12).

Carbocboración de alquinos mediante catálisis cooperativa

Los ejemplos mostrados en las secciones anteriores muestran reacciones de acoplamiento C-C en las que el correspondiente hidrocarburo insaturado es utilizado como pro-nucleófilo C(sp³). En nuestro grupo de investigación, uno de nuestros principales intereses es el desarrollo de metodologías catalíticas que permitan el empleo de alquinos como pro-nucleófilos C(sp²) en reacciones de acoplamiento

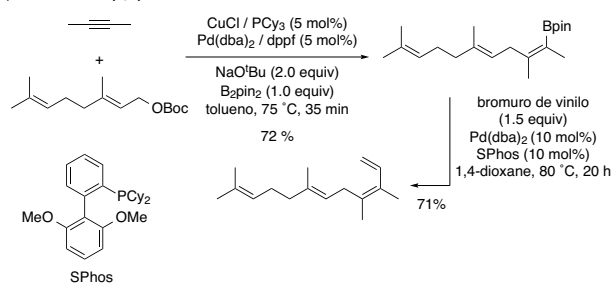
to C-C. En este contexto, decidimos explorar la reactividad de complejos β -boril-alquencilcobre, generados de forma catalítica a través de una borocupración de alquinos, en reacciones de sustitución alílica catalizadas por paladio.^[25] Tras un minucioso estudio de la reacción, se observó que mediante el empleo de CuCl/triciclohexilfosfina y Pd(dba)₂/dppf, en condiciones de catálisis cooperativa, es posible obtener 1,4-dienos borilados en buenos rendimientos y con total regio- y estereoselectividad a partir de alquinos, carbonatos alílicos y bis(pinacolato)diboro (Esquema 13). La estructura de los 1,4-dienos se explica a partir de una etapa de borocupración con estereoselectividad *syn* y borilación regioselectiva en la posición β , y de una sustitución alílica formal S_N2, controlada por el complejo de paladio.



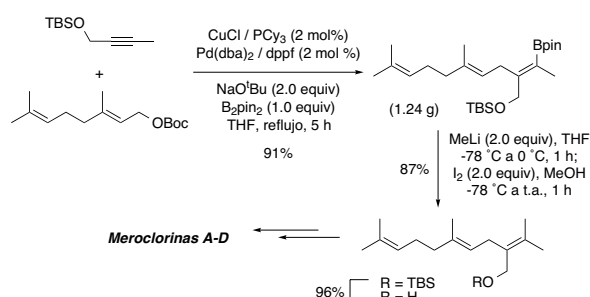
Esquema 13. Alilboración regio- y estereoselectiva de alquinos catalizada por cobre y paladio

La estructura de 1,4-dieno está presente en un amplio número de compuestos con actividad biológica. En este sentido, la presencia de un éster borónico, fácilmente funcionalizable, con estereoselectividad definida en la estructura de los productos obtenidos hace de este procedimiento una herramienta sintética versátil para la elaboración de moléculas más complejas que posean este núcleo estructural. En este contexto, aplicamos nuestra metodología a la síntesis de dos productos naturales (Esquema 14). Por una parte se pudo sintetizar de forma eficiente el (*Z,E*)- α -homofarneseno, feromona de la hormiga de fuego, en dos pasos de reacción a través de la boroalilación del 2-butino con el carbonato alílico derivado del geraniol y bis(pinacolato)diboro, con posterior acoplamiento estereoretentivo tipo Suzuki con bromuro de vinilo (Esquema 14a). Por otro lado, la metodología de boroalilación catalítica de alquinos se aplicó a la síntesis del alcohol isosesquilavandulílico, un precursor terpenoico de las Meroclorinas A-D, metabolitos secundarios extraídos de esponjas marinas y que presentan potente actividad antibiótica. En este caso, la boroalilación del 2-butino protegido dio lugar al correspondiente 1,4-dieno borilado en muy buen rendimiento. La posterior metilación del enlace C-B mediante tratamiento con MeLi y yodo, y desprotección final dio lugar al alcohol isosesquilavandulílico con muy buen rendimiento global (Esquema 14b). Cabe destacar que la amplia reactividad del grupo éster borónico dota a esta metodología de una amplia versatilidad, no solo a la hora de sintetizar productos naturales, sino también como alternativa para preparar análogos artificiales mediante, por ejemplo, trifluorometilación o marcaje isotópico por reacción de fluoración del enlace C-B.

a) Síntesis de α -(*Z,E*)-homofarneseno



b) Síntesis del alcohol isosesquilavandulílico



Esquema 14. Síntesis de productos naturales mediante la reacción de alilboración de alquinos catalizada por cobre y paladio

CONCLUSIONES

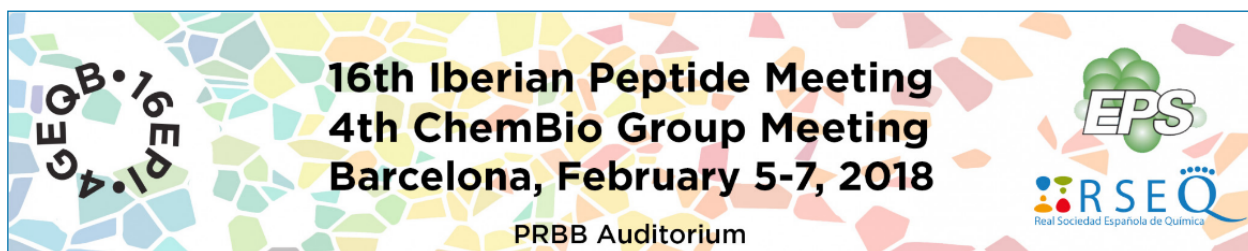
Los compuestos organocobre, generados de forma catalítica mediante reacciones de hidro- y borocupración de hidrocarburos insaturados, han demostrado ser intermediarios eficaces en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por complejos de metales de transición, principalmente paladio y níquel. El uso, en este tipo de reacciones, de compuestos orgánicos insaturados como precursores del componente nucleófilo hace de esta metodología una alternativa limpia y operacionalmente más sencilla que los métodos tradicionales que emplean reactivos organometálicos. La clave para llevar a cabo estos procesos es la catálisis bimetalica cooperativa. El avance en este campo permitirá el desarrollo de metodologías más sostenibles y de mayor eficiencia atómica, así como el descubrimiento de nuevos modos de reactividad.

AGRADECIMIENTOS

El autor desea expresar su agradecimiento a los miembros del grupo de investigación de Catálisis Organometálica del CiQUS, Universidad de Santiago de Compostela, así como el apoyo recibido por parte del MINÉCO (RYC-2012-11749; CTQ2015-62724-ERC), de la Fundación BBVA (IN[15]_CBB_QUI_3065) y de la Xunta de Galicia (ED431F 2016/006; GRC2014/032; acreditación Centro singular de investigación de Galicia 2016-2019, ED431G/09).

BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738-6764; b) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085.
- [2] a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524; b) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.
- [3] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; b) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737.
- [4] a) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188; b) V. B. Phapale, D. J. Cárdenas, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598-1607.
- [5] a) S. E. Denmark, C. S. Regens, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486-1499; b) T. Hiyama, Y. Nakao, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893-4901.
- [6] a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376; b) C. E. I. Knappe, A. J. von Wangelin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4948-4962.
- [7] a) S. Murahashi, M. Yamamura, K. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408-2417; b) M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 667-672.
- [8] a) J. F. Daeuble, C. McGettigan, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2397-2400; b) N. P. Mankad, D. S. Laitar, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2004**, *23*, 3369-3371.
- [9] a) D. S. Laitar, E. Y. Tsui, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2006**, *25*, 2405-2408; b) K. Semba, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 2183-2197.
- [10] Para algunos ejemplos de acoplamientos reductivos, véase: a) T. Fujihara, Xu, T.; Semba, K.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 523-527; b) Y.-M. Wang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5024-5027; c) M. Mailig, A. Hazra, M. K. Armstrong, G. Lalic, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6969-6977. Para algunos ejemplos de acoplamientos borilativos, véase: d) R. Alfaro, A. Parra, J. Alemán, J. L. García Ruano, M. Tortosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15165-15168; e) H. Yoshida, I. Kageyuki, K. Takaki, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 952-955; f) Y. Zhou, W. You, K. B. Smith, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3475-3479; g) W. Su, T.-J. Gong, X. Lu, M.-Y. Xu, C.-G. Yu, Z.-Y. Xu, H.-Z. Yu, B. Xiao, Y. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12957-12961.
- [11] C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916-2927.
- [12] K. Semba, K. Ariyama, H. Zheng, R. Kameyama, S. Sakaki, Y. Nakao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6275-6279.
- [13] S. D. Friis, M. T. Pirnot, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8372-8375.
- [14] S. D. Friis, M. T. Pirnot, L. N. Dupuis, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7242-7246.
- [15] D. S. Laitar, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17196-17197.
- [16] K. Semba, Y. Nakao, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7567-7570.
- [17] K. B. Smith, K. M. Logan, W. You, M. K. Brown, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12032-12036.
- [18] K. M. Logan, K. B. Smith, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5228-5231.
- [19] K. M. Logan, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 851-855.
- [20] B. Chen, P. Cao, X. Yin, Y. Liao, L. Jiang, J. Ye, M. Wang, J. Liao, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2425-2429.
- [21] T. Jia, P. Cao, B. Wang, Y. Lou, X. Yin, M. Wang, J. Liao, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13760-13763.
- [22] K. Semba, Y. Ohtagaki, Y. Nakao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3956-3959.
- [23] K. B. Smith, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7721-7724.
- [24] S. R. Sardini, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9823-9826.
- [25] J. Mateos, E. Rivera-Chao, M. Fañanás-Mastral, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5340-5344.



16th Iberian Peptide Meeting
4th ChemBio Group Meeting
Barcelona, February 5-7, 2018
PRBB Auditorium

EPS
RSEQ
Real Sociedad Española de Química