

Sustratos macrocíclicos Ar-X y Ar-H como modelos para estabilizar especies metálicas de alto estado de oxidación relevantes en catálisis

Xavi Ribas Salamaña

Resumen: La comprensión mecanística de los procesos catalíticos es de máxima relevancia. En este artículo se exponen las diferentes estrategias utilizadas para este fin, prestando especial atención a sustratos modelo que contienen grupos haluro de arilo o areno en un entorno macrocíclico utilizados de forma exitosa en procesos catalíticos que implican catalizadores de Cu, Ag, Au, Co y Ni. Se destaca la importancia de diseñar plataformas estructurales que sirvan como modelo para desentrañar detalles mecánísticos, a nivel molecular, de procesos de formación de enlaces C–C o C–heteroátomo catalizados por metales de transición. Este conocimiento servirá como base para el diseño de catalizadores más eficientes para una transformación deseada.

Palabras clave: diseño de ligandos, catalizadores de metales de transición, altos estados de oxidación, mecanismos, especies intermedias.

Abstract: Different approaches devoted to the mechanistic understanding of catalytic processes are exposed, paying special attention to the successful use of triazamacrocyclic aryl-halide or arene-containing substrates used for Cu-, Ag-, Au-, Co- and Ni-catalysis. The importance of designing model substrate platforms to unravel mechanistic details at a molecular level of C–C or C–heteroatom bond forming processes catalysed by transition metals are highlighted. This fundamental mechanistic knowledge will serve as a foundation for the catalyst design for a desired transformation.

Keywords: Ligand Design, Transition Metal Catalysts, High Oxidation States, Mechanisms, Intermediate Species.

INTRODUCCIÓN

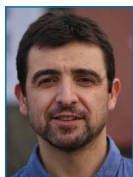
Desentrañar los detalles mecánísticos a nivel molecular de cualquier proceso catalizado por un metal de transición es uno de los desafíos más importantes en la síntesis química. En el amplio contexto de los procesos de formación de enlaces C–C o C–heteroátomo catalizados por metales de transición, se han seguido dos enfoques. El enfoque principal consiste en una investigación metodológica sobre una transformación dada, con protocolos de optimización extensivos para finalmente llegar a un método efectivo para obtener la reacción y el rendimiento deseados, a expensas del entendimiento mecánístico de la reacción en sí. El segundo enfoque, minoritario, consiste en recopilar información mecánística precisa de una reacción dada mediante el uso de sustratos modelo que puedan estabilizar especies implicadas en el ciclo catalítico, a priori metaestables, mientras se mantiene la reactividad deseada. De esta forma, se pueden caracterizar espectros-

cópicamente y ensayar su reactividad, burlando así la imposibilidad de atrapar estas especies cuando se utilizan sustratos simples. A pesar de ser una estrategia minoritaria, es obvio que reunir conocimientos detallados sobre los mecanismos moleculares del proceso catalítico es de crucial importancia para desarrollar nuevos catalizadores basados en una comprensión metódica de los pasos clave del proceso estudiado.

En este artículo abordaremos diferentes estrategias dedicadas a la comprensión mecanística de procesos catalíticos, y nos centraremos especialmente en el uso exitoso de sustratos triazamacrocíclicos que contengan unidades de areno o haluros de arilo usados en procesos catalíticos basados en Cu, Ag, Au, Co y Ni.

PROCESOS CATALIZADOS POR COBRE (Cu)

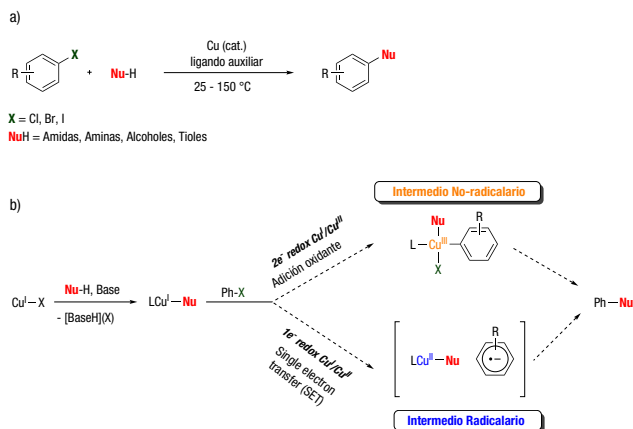
Las reacciones de formación de enlaces C–Heteroátomo y C–C catalizadas por cobre se conocen como catálisis de tipo Ullmann (Esquema 1a),^[1] y el mecanismo detrás de estas transformaciones aún está lejos de ser comprendido.^[2] De hecho, el uso de soluciones altamente concentradas, altas temperaturas y bases heterogéneas limita drásticamente cualquier control espectroscópico de las reacciones e impide el aislamiento de especies mecanísticamente relevantes. Se propone que una compleja mezcla de complejos de cobre está involucrada, y que varios mecanismos pueden estar activos en paralelo. Sin



X. Ribas

QBIS-CAT research group
Institut de Química Computacional i Catàlisi (IQCC)
y Departament de Química, Universitat de Girona
Campus Montilivi, Facultat Ciències, E17003 Girona
(Catalunya, España)
C-e: xavi.ribas@udg.edu

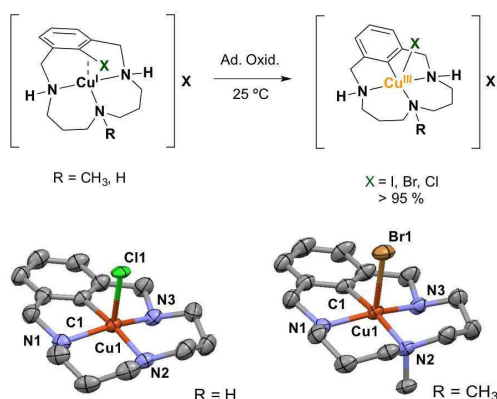
Recibido: 13/09/2018. Aceptado: 27/11/2018.



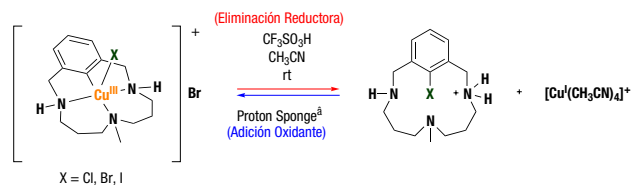
Esquema 1. a) Condiciones experimentales estándar para acoplamientos cruzados tipo Ullmann. b) Principales propuestas mecanísticas para los acoplamientos cruzados catalizados por cobre

embargo, uno de los mecanismos más aceptados implica un ciclo catalítico de dos electrones Cu(I)/Cu(III) a través de los pasos clásicos de adición oxidante/eliminación reductiva (Esquema 1b).^[2a, 3] Por otro lado, como lo demuestran Peters y Fu en sus trabajos (Esquema 1b),^[4] si se irradia con luz predominan los mecanismos de base radicalaria, los cuales están basados en una transferencia de un solo electrón (SET) seguido de una recombinación radicalaria, donde el par redox es Cu(I)/Cu(II).

Dado que el aislamiento y la caracterización espectroscópica de intermedios clave es imposible utilizando las condiciones estándar, se ha descrito el uso de sustratos macrocíclicos modelo con haluros de arilo para permitir la estabilización de especies clave y estudiar su reactividad a fondo. De hecho, se ha demostrado que las porfirinas N-confusas,^[5] las benziporfirinas^[6] y los sustratos triazamacrocíclicos^[2a,3a,7] proporcionan el entorno planocuadrado ideal para la estabilización de las especies aril-Cu(III),^[8] permitiendo incluso su caracterización cristalográfica (Esquema 2). A pesar de ser compuestos estables a temperatura ambiente, los complejos de Cu(III) mantienen una buena reactividad en la ir-



Esquema 2. Sustratos modelo triazamacrocíclicos para la estabilización de complejos aril-Cu(III) formados por la adición oxidante de Cu(I) sobre enlaces C_{sp2}-X.^[3]



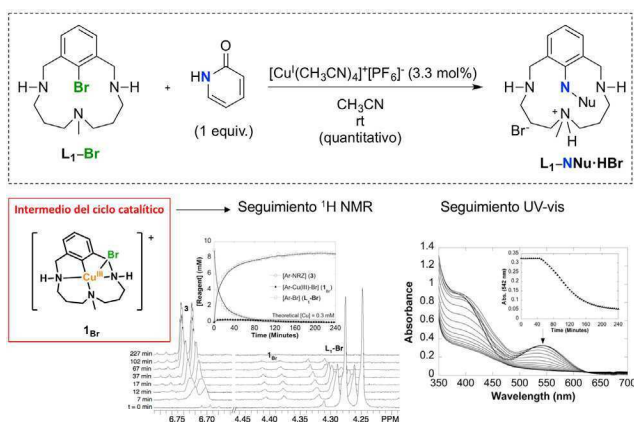
Esquema 3. Proceso redox reversible Cu(III)/Cu(I) soportado por la plataforma macrocíclica

lación de nucleófilos,^[3a, 9] emulando así los acoplamientos Ullmann estándar.

Los primeros indicios de la química redox de 2e- Cu(I)/Cu(III) se encontraron en la capacidad del sistema para soportar la eliminación reductiva y la adición oxidante de forma reversible, lo que demuestra la solidez de la plataforma (Esquema 3).^[3]

Sorprendentemente, la plataforma aril-Cu(III) muestra una reactividad muy limpia con la mayoría de los nucleófilos probados, proporcionando los productos de acoplamiento en rendimientos cuantitativos. Este comportamiento estequiométrico puede transferirse eficazmente al régimen catalítico, proporcionando también muy buenos rendimientos de los productos de acoplamiento usando iodo de Cu(I) como catalizador al 3-10 mol% (Esquema 4, arriba).^[3a] Además, se logró la detección directa de la especie de haluro de aril-Cu(III) en condiciones catalíticas, formada por adición oxidante de Cu(I) sobre el haluro de arilo (Esquema 4, parte inferior).

El éxito de la plataforma modelo para demostrar la viabilidad del ciclo catalítico Cu(I)/Cu(III) en condiciones muy suaves no puede tomarse como una prueba del mecanismo real en los acoplamientos Ullmann estándar, pero muestra de hecho que el mecanismo es completamente válido siempre que se pueda acceder al entorno de coordinación correcto el metal. Su reactividad en condiciones próximas a temperatura ambiente indica la dirección a seguir para el diseño del catalizador idóneo en los acoplamientos Ullmann estándar. Ahí reside la belleza de una plataforma de este tipo



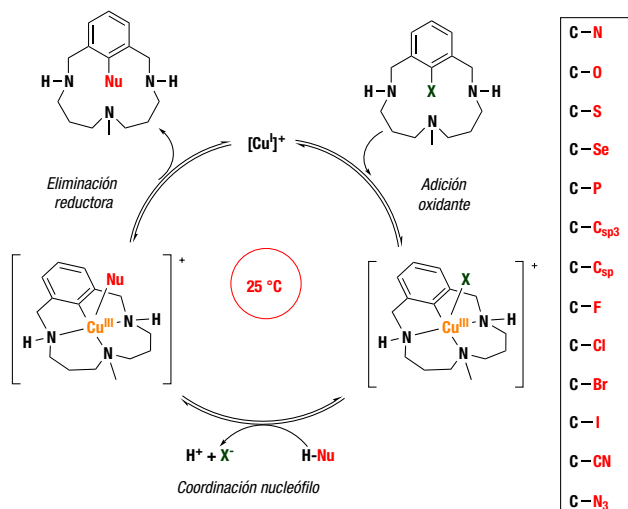
Esquema 4. N-arilación catalítica mediada por cobre de piridin-2(1H)-ona (arriba) y observación directa del intermedio aril-Cu(III)-Br por RMN de protón y espectroscopia UV-Vis (abajo)

que equilibra muy bien la estabilidad con la reactividad de las especies intermedias.

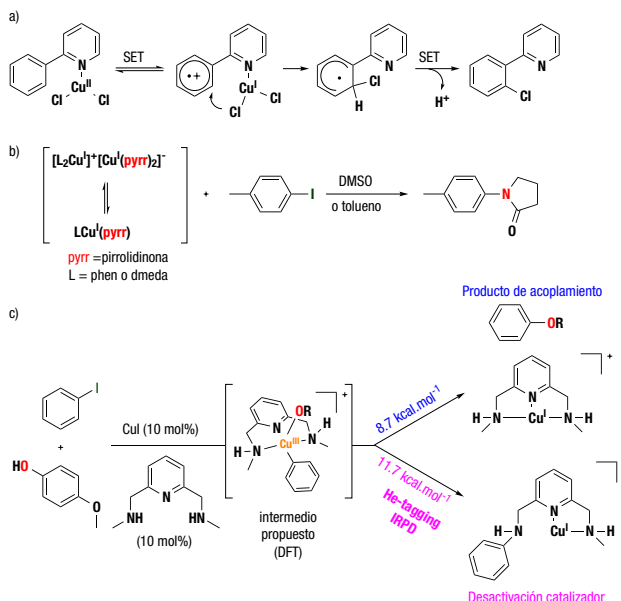
Además, los procesos catalíticos del sistema no se limitan a la N-arilación, sino que una variedad de nucleófilos (O-, S- y C-nucleófilos) se han acoplado catalíticamente al átomo de carbono arílico con éxito y siempre en condiciones muy suaves (Esquema 5).^[10]

El éxito de los sustratos modelo macrocíclicos en el esclarecimiento de las características mecanísticas clave de los procesos de funcionalización de C–X contrasta con la falta de comprensión mecanística cuando las reacciones se llevan a cabo en sustratos estándar no cíclicos. Por lo general, se obtienen evidencias indirectas y las propuestas para el mecanismo de reacción se obtienen de una combinación de escasos datos experimentales y estudios computacionales. Yu y colaboradores reportaron un trabajo de gran influencia sobre la funcionalización C–H de los sustratos de tipo 2-fenilpiridina catalizada por Cu, y propusieron un mecanismo basado en radicales, en base a pruebas indirectas mediante estudios cinéticos y experimentos de marcado isotópico (Esquema 6a).^[11] Por otro lado, Hartwig y colaboradores estudiaron el papel de las especies de Cu(I) con ligandos bidentados en los acoplamientos de tipo Ullmann. Pudieron caracterizar completamente los complejos neutros de L–Cu(I)–X y sus pares de iones en solución $[L_2Cu]^+[X_2Cu]^-$.^[12] Sin embargo, los estudios mecanísticos no aclararon la naturaleza real de las especies catalíticamente activas y el tipo de activación del haluro de arilo (SET o adición oxidante) (Esquema 6b).

Nuestro grupo también ha hecho un esfuerzo para caracterizar especies intermedias en acoplamientos de tipo Ullmann diseñando un catalizador cíclico tipo pinza,^[13] inspirado en el entorno de coordinación del sustrato modelo macrocíclico, para favorecer la estabilización de un supuesto intermedio aril–Cu(III) (Esquema 6c).^[14] Todos los datos experimentales y teóricos apuntaban en esta dirección (se excluyó totalmente una vía radicalaria), y la



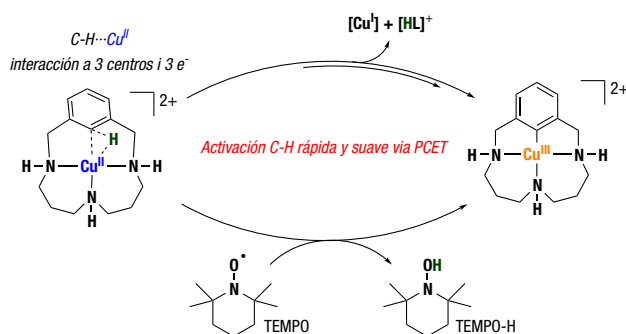
Esquema 5. Ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento cruzado mediante procesos redox Cu(I)/Cu(III). Listado (recuadro) de nuevos enlaces C-heteroátomo y C-C formados conforme al ciclo catalítico.^[10a]



Esquema 6. a) Mecanismo radicalario tipo SET propuesto para la cloración del enlace C–H de la 2-fenilpiridina;^[11] b) Evidencia de un equilibrio entre pares de iones y complejos de Cu(I) neutros utilizando ligandos bidentados en catálisis de aminación de arilos;^[12] c) Uso de un ligando diaminopiridina tipo "pinza" para la observación in situ por espectrometría de masas de los productos de reacción, incluida la vía de desactivación del catalizador (He-tagging IRPD).^[14]

desactivación intramolecular del catalizador, por autoarilación de una de las aminas secundarias, se determinó mediante espectroscopia de fotodisociación infrarroja (IRPD) con marcaje de helio.^[15]

El modelo es altamente modulable y puede modificarse químicamente para estudiar el mecanismo detallado de otras reacciones importantes, como la activación/funcionalización C–H.^[16] En este sentido, el triazamacrociclo que contiene areno se ha utilizado para estudiar en detalle el proceso de activación de C–H de mediación Cu(II) (Esquema 7),^[7b, 17] que se obtiene fácilmente a temperatura ambiente. La reactividad se estudió a baja temperatura mediante pulse-EPR (-35°C), y se caracterizó una especie intermedia de Cu(II). La interacción del



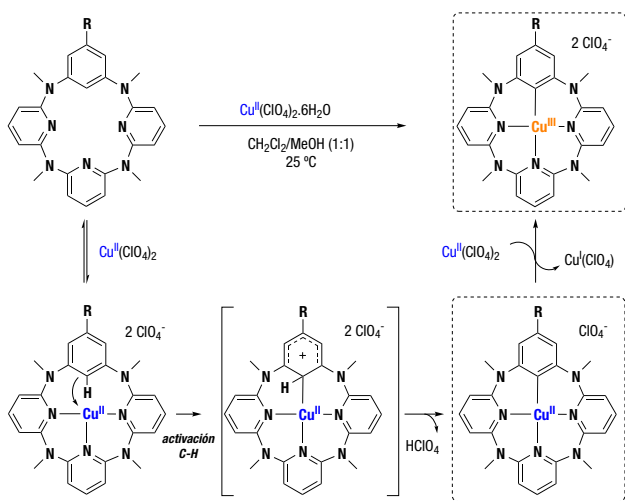
Esquema 7. Complejo de Cu(II) triazamacrocíclico que presenta una interacción de 3 centros y 3 electrones $C_{sp^3}\text{-H}\cdots\text{Cu(II)}$, determinada por pulse-EPR, y posterior activación de C–H que conduce a la desproporción para formar un complejo de Cu(I) y un aril–Cu(III) mediante PCET.^[17]

centro de Cu(II) con el C_{sp²}-H interno se describe como una interacción de 3 centros-3-electrones. Los estudios cinéticos también revelaron que la escisión del enlace C-H se produjo mediante una desproporción formal de Cu(II) para producir aril-Cu(III) y Cu(I), donde el paso determinante de la reacción se identificó como una transferencia de electrones acoplada a protones (PCET).

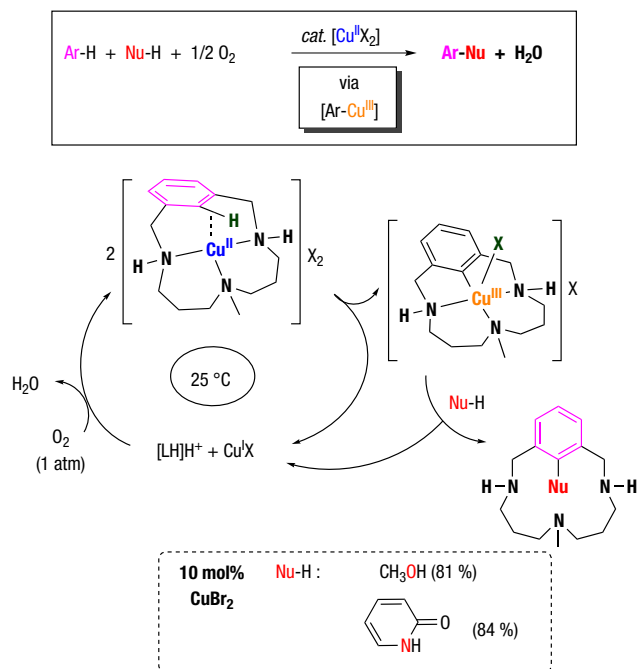
En el contexto de los modelos de areno macrocíclicos, Wang y colaboradores han reportado un sistema basado en azacalix-[1]areno[3]piridina, sustrato que también puede estabilizar las correspondientes especies plana-cuadradas de aril-Cu(III) (Esquema 8).^[18] De hecho, también se observó una reactividad similar a las reacciones con diferentes tipos de nucleófilos. Aunque son menos modulares en comparación con los triazamacrociclos, proporcionan una fuerte estabilización electrónica que permite el aislamiento del complejo plano-cuadrado aril-Cu(II), resultante del paso de activación de C-H. Las diferentes reactividades mostradas por las estructuras triazamacrocíclicas y los azacalix apuntan a la riqueza de la química redox del cobre y su alta adaptabilidad a ligeras modificaciones en el entorno de coordinación.

La funcionalización C-H es un tema candente de investigación debido a su potencial para evitar el uso de sustratos prefuncionalizados como los haluros de arilo. Se han ensayado sustratos modelo de arenos macrocíclicos en la funcionalización de C-H catalizada por Cu(II) (arilaciones de alcohol y amida) y se han detectado intermedios de aril-Cu(III) en condiciones catalíticas (Esquema 9).^[19] De hecho, el proceso experimenta una reacción de desproporción Cu(II) a aril-Cu(III) y Cu(I) pero, sin embargo, el ciclo catalítico funciona gracias a la oxidación de Cu(I) a Cu(II) con oxígeno molecular (tipo Wacker), proporcionando productos funcionalizados en rendimientos superiores al 80%.

Los compuestos modelo aril-Cu(III) se tomaron como punto de partida para investigar la posibilidad de inserción de CO₂ en el enlace Cu(III)-C (arilo). Aunque no tuvimos éxito, en contraste con la inserción de CO₂ en enlaces Pd(II)-C,^[20] descubrimos que el CO₂ gas participaba en la

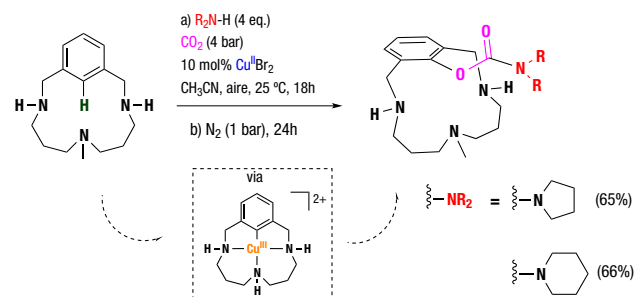


Esquema 8. Activación intramolecular C_{sp²}-H en la plataforma macrocíclica azacalix y caracterización de complejos aril-Cu(II) y aril-Cu(III).^[18a]



Esquema 9. Funcionalización del enlace C-H de un sustrato modelo triazamacrocíclico con cobre como catalizador a través de la desproporción de Cu(II) a Cu(I) y aril-Cu(III) en condiciones aeróbicas.^[19]

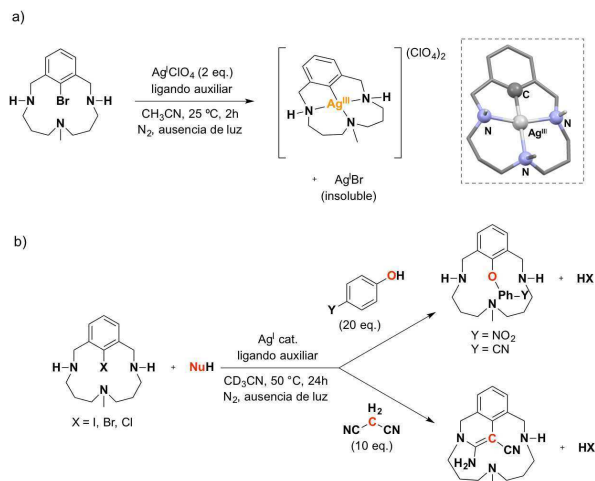
funcionalización C-H mediante la formación *in situ* de un carbamato por reacción con aminas, formando finalmente los productos de acoplamiento aril-carbamato mediante la generación de especies de aril-Cu(III) (Esquema 10).^[21]



Esquema 10. Formación carbamato de arilo catalizada por Cu(II) a través de la reacción *in situ* de aminas y CO₂.^[21]

PROCESOS CATALIZADOS POR PLATA (Ag)

La catálisis redox de plata se ha limitado durante mucho tiempo a los procesos monoeléctricos,^[22] pero el uso de plataformas de haluro de arilo triazamacrocíclicas permite el establecimiento de procesos redox de 2 electrones Ag(I)/Ag(III) vía adición oxidante y eliminación reductiva, con la caracterización completa de un complejo aril-Ag(III) (Esquema 11).^[23] De hecho, nuestro grupo ha demostrado que se trata de un intermedio clave en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Ag que utilizan los sustratos triazamacrocíclicos de haluro de arilo.



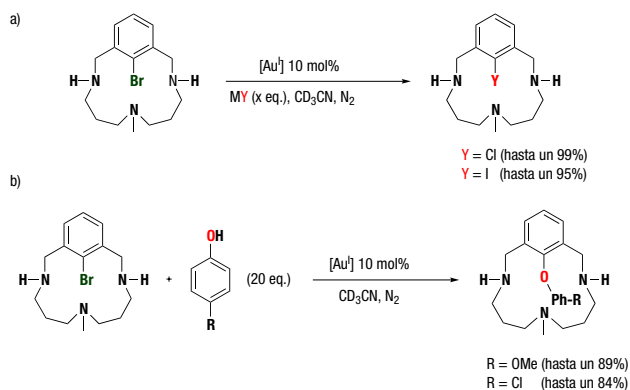
Esquema 11. a) Formación de un complejo de aril-Ag(III) dicatiónico planocuadrado mediante adición oxidante de C_{sp^2} -Br seguida de precipitación de AgBr; b) Catalisis de acoplamiento cruzado C-X (X = O, C) mediante química redox de 2 electrones Ag(I)/Ag(III).^[25]

El ejemplo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por plata es innovador, ya que el sistema modelo triazamacrocíclico es el primer ejemplo en el que se descubre esta química, en contraste con los acoplamientos de tipo Ullmann basados en Cu, conocidos desde el comienzo del siglo xx. Por lo tanto, el modelo mecanístico abre la puerta por primera vez a explorar esta química en sustratos estándar no cíclicos.

PROCESOS CATALIZADOS POR ORO (Au)

Entre los metales de acuñación, es bien conocido que el Au(I) con configuración electrónica d^{10} generalmente adopta una coordinación lineal, mientras que Au(III) (d^8) prefiere una geometría planocuadrada.^[23-24]

El enfoque a través de ligandos macrocíclicos demostró ser también valioso en el campo de la catalisis por Au. Las reacciones de acoplamiento cruzado C-O y las reacciones de intercambio de haluro catalizadas por Au, ambas libres de oxidantes externos, se ha logrado con éxito utilizando

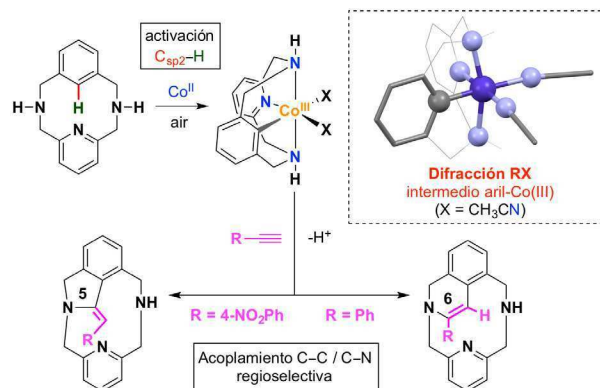


Esquema 12. A) Reacciones de intercambio de haluros catalizadas por Au(I), mediante la adición oxidante de Au(I) al enlace C_{sp^2} -X del sustrato y b) la extensión de esa química a la catalisis de formación del enlace C-O.^[25]

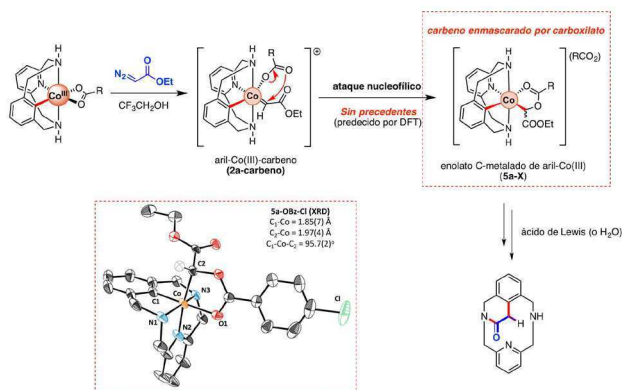
sustratos modelo triazamacrocíclicos de tipo arilbromuro (Esquema 12).^[25] Aunque no se observaron intermedios, el modelo abrió la puerta a una mejor comprensión de la capacidad de Au(I) para efectuar la adición oxidante, y los resultados con el modelo triazamacrocíclico impulsaron el estudio con un sustrato más simple, 2-(2-bromofenil)piridina, logrando incluso mejores rendimientos del producto de acoplamiento con fenoles.

PROCESOS CATALIZADOS POR COBALTO (Co)

La catalisis utilizando Co se ha convertido en un campo muy activo en los últimos 5 años, y se han desarrollado metodológicamente un abanico muy amplio de transformaciones.^[26] Entre ellas, la funcionalización de arenos C-H es claramente un línea de investigación principal en el campo.^[27] Centrándonos en la catalisis con Co en alto estado de oxidación, se propone generalmente una especie intermedia común de aril-Co(III), pero se han publicado datos muy limitados del mecanismo de las reacciones reportadas, debido a su alta inestabilidad.^[28] Nuestro grupo de investigación diseñó recientemente un modelo macrocíclico rígido que contiene un grupo areno con el objetivo de estabilizar y aislar especies aril-Co(III) y estudiar su reactividad. En este sentido, el uso de los mismos sustratos triazamacrocíclicos usados en la catalisis con Cu, pero ahora con un grupo areno, no dio ningún resultado. Nos dimos cuenta de que las restricciones geométricas planas cuadradas impuestas por los sustratos triazamacrocíclicos de 14 miembros no eran las adecuadas para acomodar la geometría octaédrica impuesta por la configuración electrónica d^6 del centro Co(III). Por lo tanto, diseñamos otro macrociclo más pequeño de 12 miembros, que contiene un grupo areno con dos aminas secundarias y una piridina, imponiendo así torsión del sustrato y una coordinación Oh para el Cobalto, con dos posiciones lábiles de coordinación en *cis* (Esquema 13).^[29] El uso de este modelo de sustrato areno nos permitió a) determinar que es el cobalto en estado de oxidación +3 el que efectúa la etapa de activación de C-H, b) obtener la caracterización espectroscópica de un



Esquema 13. Activación intramolecular del enlace C_{sp^2} -H de un sustrato macrocíclico con Co(II) en condiciones aeróbicas para formar el complejo octaédrico aril-Co(III) y posterior reactividad diferente con alquinos terminales.^[29]



Esquema 14. La reacción del complejo bien definido aril-Co(III) con EDA conduce a la formación de un carbenoide de cobalto(III) estable debido al ataque del carboxilato al carbeno de cobalto metaestable. La activación de la especie carbenoide por un ácido de Lewis conduce al producto de acoplamiento C–C (con reorganización intramolecular incluida).^[31–32]

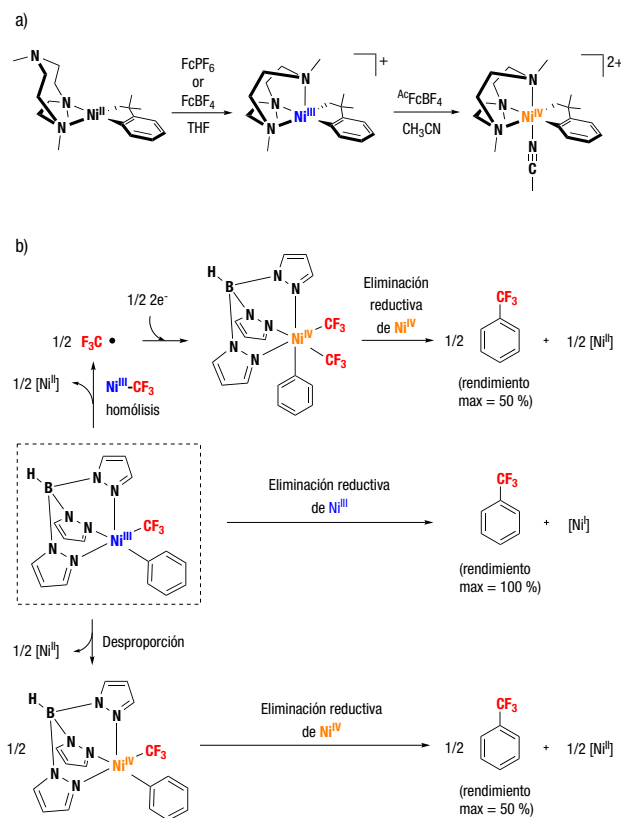
aryl-Co(III) octaédrico bien definido y c) estudiar su reactividad con fenilacetilenos. Vale la pena mencionar que un ligando análogo N_3C fue utilizado en 2015 por Mirica para estabilizar complejos organometálicos de níquel(III).^[30]

De hecho, el estudio permitió comprender el mecanismo diferente para la reactividad con fenilacetilenos terminales en comparación con fenilacetilenos internos. Este último mostró el mecanismo clásico de inserción migratoria en aril-Co(III), mientras que el primero experimenta la formación de un aril-Co(III)-acetiluro. Este es un mecanismo sin precedentes que pone en cuestión las propuestas de inserción migratoria anteriores en el caso de los acetilenos terminales.

Los mismos complejos de aril-Co(III) mostraron una reactividad muy interesante con compuestos diazo ésteres (tales como diazoacetato de etilo, EDA). En este caso, no solo se obtuvo el producto formal de inserción de carbeno, sino que la plataforma ofrece también una nueva estrategia para estabilizar carbenoides de cobalto reactivos (Esquema 14).^[31] Encontramos que el EDA, una vez ha reaccionado con el complejo aril-Co(III) por la pérdida de la molécula de N_2 , queda atrapado por el carboxilato a través de un ataque nucleofílico de tipo S_N2 al carbono del carbeno. El quelato de enolato de aril-Co(III)-alquilo resultante puede evolucionar al producto de acoplamiento C–C mediante la adición de un ácido de Lewis.^[31–32]

PROCESOS CATALIZADOS POR NÍQUEL (Ni)

Contrariamente a la química del metal análogo de la segunda serie de transición (el Pd), la química de Ni todavía está en desarrollo. La comprensión de los pasos elementales que rigen la reactividad del Ni en catálisis de acoplamiento cruzado, así como la naturaleza de los estados de oxidación implicados, a menudo está limitada por la inestabilidad/sensibilidad de las especies involucradas.^[33] Sin embargo, el Ni(IV), que se había considerado durante mucho tiempo como un estado de oxidación



Esquema 15. a) Oxidación secuencial de 1 electrón de un complejo de Ni(II) para acceder a los complejos Ni(III) y Ni(IV) gracias a la estabilización de un ligando macrocíclico hemilábil.^[34] b) Formación de un enlace $C_{sp^2}-CF_3$ de un complejo aril-Ni(III)- CF_3 mediante eliminación reductiva directa o formación de un intermedio transitorio de Ni(IV).^[36a]

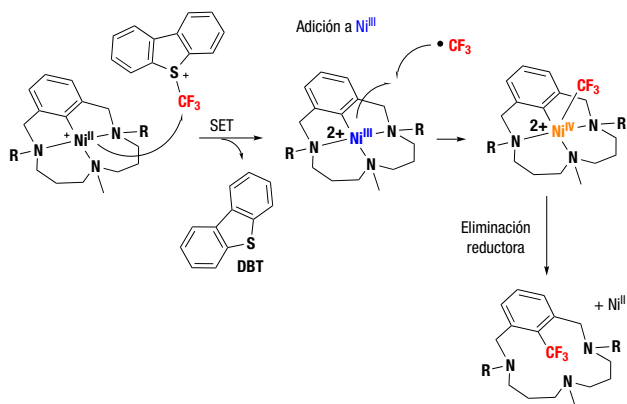
no productivo, actualmente está adquiriendo relevancia como candidato para el paso final de formación de enlaces C–X (X = C, heteroátomos) a través de la eliminación reductora a Ni(II).

Una vez más, el uso de estructuras macrocíclicas ha demostrado ser una estrategia poderosa y Mirica y colaboradores describieron con éxito en 2017 la oxidación por etapas de un complejo Ni(II) a Ni(III) y eventualmente a Ni(IV) (Esquema 15a).^[34] En este caso, la hemilabilidad del macrociclo es clave para estabilizar diferentes geometrías (planocuadrada, piramidal cuadrada y octaédrica).^[35]

Muy recientemente, Sanford y colaboradores describieron la trifluorometilación de arilos a partir del complejo aril-Ni(III)- CF_3 y propusieron varios mecanismos, siendo la más plausible la que ocurre a través de especies metaestables de Ni(IV), aunque éstas no se pudieron detectar (Esquema 15b).^[36]

Como se ha visto en las transformaciones catalizadas por Cu y Ag, el uso de sustratos modelo macrocíclicos que contienen haluro de arilo o areno ha sido extremadamente útil para resolver detalles mecanísticos de procesos de acoplamiento cruzado y activación de C–H.

De manera similar, las especies intermedias de aril-Ni(II) triazamacrocíclicas sirvieron como una plataforma ideal para estudiar mecanísticamente la reacción



Esquema 16. Uso de un ligando triazamacrocíclico para la estabilización de todos los compuestos intermedios implicados en la reacción de trifluorometilación de arilos, incluyendo los pasos de transferencia SET del complejo Ni(II) monocatiónico para formar el Ni(III) dicatiónico, que evoluciona por recombinación a un Ni(IV) bien definido, y posterior eliminación reductora conduciendo al producto de acoplamiento.^[37]

con grupos CF_3^+ (Esquema 18).^[37] El estudio combinado experimental y teórico llevó a la conclusión que el mecanismo transcurría a través de una etapa de transferencia de un solo electrón (SET) para formar un aducto aril-Ni(III)··· CF_3 y benzotiofeno (DBT), seguido de la formación de un intermedio aril-Ni(IV)- CF_3 , que experimenta eliminación reductora para formar el producto de acoplamiento C-C (aryl- CF_3). La plataforma modelo mostró la capacidad redox mono-electrónica del Ni en un entorno piramidal cuadrado poco habitual para una especie intermedia de Ni(IV) (configuración electrónica d^6). Este último evoluciona a través de la eliminación reductora para proporcionar productos de aril- CF_3 cuantitativamente.

CONCLUSIÓN

En resumen, hemos mostrado en este artículo la importancia de diseñar plataformas de sustrato modelo macrocíclicas de tipo haluro de arilo o areno para elucidar detalles mecánicos a nivel molecular de procesos de formación de enlaces C-C o C-heteroátomo catalizados por metales de transición. Estas plataformas se han utilizado con éxito para obtener conocimiento mecanístico clave en catálisis que implican distintos metales como Cu, Ag, Au, Co y Ni. Aun así, se deben dedicar esfuerzos constantes para ampliar el conocimiento del mecanismo de estos procesos catalíticos a nivel molecular, y trasladar esta comprensión al diseño de catalizadores adecuado para cada transformación.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Consejo Europeo de Investigación (Starting Grant Project ERC-2011-StG-277801), por el MICINN-Spain (CTQ2016-77989-P), EU COST Action CHAOS (CA15106) y la Generalitat de Catalunya (2017 SGR 264). X.R. agradece también el premio ICREA-Acadèmia.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) S. V. Ley y A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400-5449; b) F. Monnier, Taillefer, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971; c) D. S. Surry y S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13-31; d) G. Evano, N. Blanchard y M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131; e) Y. Jiang, L. Xu, C. Zhou y D. Ma in *Cu-catalyzed Ullmann-type C-heteroatom bond formation: the key role of dinucleating ancillary ligands*, Vol. *Catalysis Series 11* (Ed. X. Ribas), RSC Publishing, Cambridge, UK, **2013**, 1-45.
- [2] a) A. Casitas y X. Ribas, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2301-2318; b) A. Casitas y X. Ribas in *Insights into the mechanism of modern Ullmann-Goldberg coupling reactions*, Eds.: G. Evano y N. Blanchard, John Wiley & Sons, Hoboken, **2013**, 253-279; c) E. Spretto, G. P. M. v. Klink, G. v. Kotten y J. G. d. Vries, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10338-10351.
- [3] a) A. Casitas, A. E. King, T. Parella, M. Costas, S. S. Stahl y X. Ribas, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 326-330; b) A. Casitas, A. Poater, M. Solà, S. S. Stahl, M. Costas y X. Ribas, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10458-10463.
- [4] a) Q. M. Kainz, C. D. Matier, A. Bartoszewicz, S. L. Zultanski, J. C. Peters y G. C. Fu, *Science* **2016**, *351*, 681-684; b) D. T. Ziegler, J. Choi, J. M. Muñoz-Molina, A. C. Bissember, J. C. Peters y G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13107-13112; c) S. E. Creutz, K. J. Lotito, G. C. Fu y J. C. Peters, *Science* **2012**, *338*, 647-651.
- [5] a) A. Srinivasan y H. Furuta, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 10-20; b) H. Furuta, H. Maeda y A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 803-807.
- [6] M. Stepien y L. Latos-Grazynski, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 88-98.
- [7] a) R. Xifra, X. Ribas, A. Llobet, A. Poater, M. Duran, M. Sola, T. D. Stack, J. Benet-Buchholz, B. Donnadieu, J. Mahia y T. Parella, *Chemistry* **2005**, *11*, 5146-5156; b) X. Ribas, D. A. Jackson, B. Donnadieu, J. Mahía, T. Parella, R. Xifra, B. Hedman, K. O. Hodgson, A. Llobet y T. D. P. Stack, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2991-2994.
- [8] G. van Kotten, *Organometallics* **2012**, *31*, 7634-7646.
- [9] a) M. Rovira, M. Font, F. Acuna-Pares, T. Parella, J. M. Luis, J. Lloret-Fillol y X. Ribas, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10005-10010; b) M. Rovira, M. Font y X. Ribas, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 687-691; c) L. M. Huffman, A. Casitas, M. Font, M. Canta, M. Costas, X. Ribas y S. S. Stahl, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10643-10650; d) M. Font, T. Parella, M. Costas y X. Ribas, *Organometallics* **2012**, *31*, 7976-7982.
- [10] a) X. Ribas y I. Güell, *Pure Appl. Chem.* **2014**, *86*, 263-467; b) A. Casitas, M. Canta, M. Solà, M. Costas y X. Ribas, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19386-19392.
- [11] X. Chen, X.-S. Hao, C. E. Goodhue y J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6790-6791.
- [12] J. W. Tye, Z. Weng, A. M. Johns, C. D. Incarvito y J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9971-9983.
- [13] M. Rovira, M. Soler, I. Güell, M.-Z. Wang, L. Gómez y X. Ribas, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7315-7325.
- [14] M. Rovira, L. Jasikova, E. Andris, F. Acuna-Pares, M. Soler, I. Guell, M.-Z. Wang, L. Gomez, J. M. Luis, J. Roithova y X. Ribas, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8786-8789.
- [15] a) J. Roithová, A. Gray, E. Andris, J. Jašík y D. Gerlich, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 223-230; b) J. Roithova, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 547-559.

- [16] a) R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4083-4091; b) K. Godula y D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67-72; c) A. S. Goldman y K. I. Goldberg in *C-H Bond Activation by Transition Metals: An Introduction*, Eds.: K. I. Goldberg y A. S. Goldman), American Chemical Society, Washington DC, **2004**, 1-45.
- [17] X. Ribas, C. Calle, A. Poater, A. Casitas, L. Gómez, R. Xifra, T. Parella, J. Benet-Buchholz, A. Schweiger, G. Mitrikas, M. Solà, A. Llobet y T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12299-12306.
- [18] a) H. Zhang, B. Yao, L. Zhao, D.-X. Wang, B.-Q. Xu y M.-X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6326-6332; b) B. Yao, D.-X. Wang, Z.-T. Huang y M.-X. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 2899-2901.
- [19] A. E. King, L. M. Huffman, A. Casitas, M. Costas, X. Ribas y S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12068-12073.
- [20] a) A. Correa y R. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15974-15975; b) Q. Liu, L. Wu, R. Jackstell y M. Beller, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5933.
- [21] E. Bernoud, A. Company y X. Ribas, *J. Organomet. Chem.* **2017**, *845*, 44-48.
- [22] A. S. K. Hashmi in *A critical comparison: copper, silver and gold*, (Ed. M. Harmata), John Wiley & Sons, Hoboken, **2010**, 357-379.
- [23] M. Font, F. Acuña-Parés, T. Parella, J. Serra, J. M. Luis, J. Lloret-Fillol, M. Costas y X. Ribas, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4373.
- [24] a) A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864-876; b) M. A. Carvajal, J. J. Novoa y S. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1465-1477.
- [25] J. Serra, C. J. Whiteoak, F. Acuña-Pares, M. Font, J. M. Luis, J. Lloret-Fillol y X. Ribas, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13389-13397.
- [26] G. Cahiez y A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435-1462.
- [27] K. Gao y N. Yoshikai, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1208-1219.
- [28] a) J. Li y L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8551-8554; b) J. R. Hummel y J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 490-498.
- [29] O. Planas, C. J. Whiteoak, V. Martin-Diaconescu, I. Gamba, J. M. Luis, T. Parella, A. Company y X. Ribas, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14388-14397.
- [30] W. Zhou, J. W. Schultz, N. P. Rath y L. M. Mirica, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7604-7607.
- [31] O. Planas, S. Roldán-Gómez, V. Martin-Diaconescu, T. Parella, J. M. Luis, A. Company y X. Ribas, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14649-14655.
- [32] O. Planas, S. Roldán-Gómez, V. Martin-Diaconescu, J. M. Luis, A. Company y X. Ribas, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5736-5746.
- [33] a) F. Juliá-Hernández, T. Moragas, J. Cornella y R. Martin, *Nature* **2017**, *545*, 84-88; b) Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle y D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437-440; c) B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg y V. Percec, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346-1416; d) S. L. Zultanski y G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 624-627; e) X. Hu, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1867-1886.
- [34] M. B. Watson, N. P. Rath y L. M. Mirica, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 35-38.
- [35] W. Zhou, S. Zheng, J. W. Schultz, N. P. Rath y L. M. Mirica, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5777-5780.
- [36] a) J. R. Bour, N. M. Camasso, E. A. Meucci, J. W. Kampf, A. J. Canty y M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16105-16111; b) N. M. Camasso y M. S. Sanford, *Science* **2015**, *347*, 1218-1220.
- [37] M. Rovira, S. Roldán-Gómez, V. Martin-Diaconescu, C. J. Whiteoak, A. Company, J. M. Luis y X. Ribas, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11662-11668.

EUROPEAN
CHEMICAL
BIOLOGY
SYMPOSIUM

6th
ECBS/LS
EuChemS

3-5 APRIL 2019 / MADRID-SPAIN

