

Compuestos organometálicos en estado de oxidación inusualmente elevado. Utilización en la trifluorometilación oxidativa de derivados arilboro

INVESTIGACIÓN QUÍMICA

Luca Demonti y Noel Nebra 



L. Demonti

N. Nebra

Laboratoire Hétérochimie
Fondamentale et Appliquée
Université Paul Sabatier, CNRS
118 Route de Narbonne, 31062
Toulouse (France)
E-mail: noel.nebra-muniz@univ-tlse3.fr
Received: 29/11/2021
Accepted: 02/03/2022
ORCID: 0000-0002-4209-9235

Resumen: La trifluorometilación de arenos promovida por metales constituye un desafío sintético con gran repercusión en el ámbito farmacéutico y agroquímico. Descubierta en 2010, la trifluorometilación oxidativa representa una entrada original a los derivados arilo-CF₃, e involucra la decisiva participación de metales del grupo 11 en elevado estado de oxidación (Cu^{III}CF₃ y Ag^{III}CF₃). Esta revisión proporciona una visión global del campo, y recoge las principales contribuciones relacionadas con la trifluorometilación de derivados arilboro mediadas por complejos bien definidos de Cu^{III} y Ag^{III}.

Palabras clave: Trifluorometilación, Acoplamiento C-CF₃, Organometálicos en Alto Estado de Oxidación, Cu^{III}, Ag^{III}.

Abstract: Aromatic trifluoromethylation enabled by metal complexes is highly challenging yet extremely relevant for drug discovery and agrochemical design. First discovered in 2010, the oxidative trifluoromethylation represents an original approach to these valuable chemicals (aryl-CF₃) and involves the key participation of late transition metals in high oxidation state, in particular coinage metals (Cu^{III}CF₃ and Ag^{III}CF₃ species). We herein provide a general overview on this topic, and compile the main contributions regarding the oxidative trifluoromethylation of arylboron derivatives mediated by well-defined Cu^{III} and Ag^{III} complexes.

Keywords: Trifluoromethylation, C-CF₃ Coupling, High Oxidation State Organometallics, Cu^{III}, Ag^{III}.

Introducción

Debido a las particularidades del átomo de flúor (pequeño radio atómico y elevada electronegatividad), los compuestos organofluorados presentan enlaces C-F muy polarizados, lo que contribuye a la mejora de su estabilidad metabólica e impacta notablemente sus propiedades físico-químicas y biológicas.^[1, 2] Este efecto es conocido en química medicinal e industria farmacéutica desde hace décadas,^[2] y se estima que un buen porcentaje de medicamentos (25%) y productos agroquímicos (40%) contienen al menos un grupo perfluorado en su estructura, el cual suele ocupar una posición específica de un anillo aromático (**Figura 1A**).^[3] En la actualidad, el desarrollo de nuevos fármacos se ve ralentizado ante la falta de métodos eficientes para la creación selectiva de enlaces C-F y C-CF₃. Las síntesis industriales de arenos fluorados (Balz-Schiemann) y trifluorometilados (Swarts) requieren condiciones drásticas y peligrosas, a menudo tienen lugar con bajo rendimiento y limitada selectividad (Swarts), y/o presentan moderada reproducibilidad (Balz-Schiemann) (**Figura 1B**). Otras rutas sintéticas podrían imaginarse fácilmente involucrando procesos de acoplamiento cruzado catalizados por metales, siendo estas alternativas más eficientes y benignas para el medio ambiente.

Ante este panorama, cabe preguntarse: ¿cómo es posible que los acoplamientos de tipo arilo-F y/o arilo-CF₃ hayan permanecido inexplorados hasta prácticamente nuestros días? Durante décadas, y por diversas razones (labilidad del ligando fluoruro y su escasa nucleofilia en disolución, inusual fuerza del enlace M-CF₃,...), la síntesis de compuestos organofluorados por esta vía fue considerada una auténtica quimera. De hecho, en el marco de las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio, la formación de un enlace C-heteroátomo es por lo general menos favorable cuanto mayor es la electronegatividad del heteroátomo a introducir en el esqueleto aromático.^[4] Es por tanto que la instalación de un grupo trifluorometilo en un anillo aromático, o bien del propio átomo de flúor, representa un desafío importante para los químicos organometálicos actuales, tanto desde un punto de vista puramente industrial como académico.

Este escenario cambió radicalmente en 2006 a raíz del hallazgo realizado por Grushin,^[5] quien demostró la habilidad del complejo [Pd^{II}(Xantphos)(Ph)(CF₃)] para experimentar la eliminación reductora (E.R.) de trifluorometilbenzeno en condiciones suaves (**Figura 1C**). Este estudio puso de manifiesto la viabilidad de un ciclo catalítico "clásico" Pd⁰/Pd^{II} para la trifluorometilación de arenos, constituyendo por tanto el punto de partida hacia un nuevo campo de investigación. El interés

de la comunidad científica por este descubrimiento fructificó rápidamente en la aparición de los primeros acoplamientos arilo-CF₃ y arilo-F catalizados por Cu^I^[6] y Pd^I^[7] (**Figura 1D**), siendo estos pioneros trabajos^[5,7] los pilares fundamentales del creciente interés por los acoplamientos arilo-CF₃ y arilo-F. Sin embargo, y a pesar del inmenso desarrollo del campo durante la última década,^[8,9] los sistemas catalíticos descritos para la formación de enlaces C-F y C-CF₃ distan mucho de la idoneidad debido a su elevado coste y limitada eficiencia, lo que inhibe su implantación industrial en un futuro inmediato. Por consiguiente, urge encontrar nuevas rutas para la instalación selectiva de grupos perfluorados en moléculas orgánicas, e importantes esfuerzos deben destinarse a esta tarea.

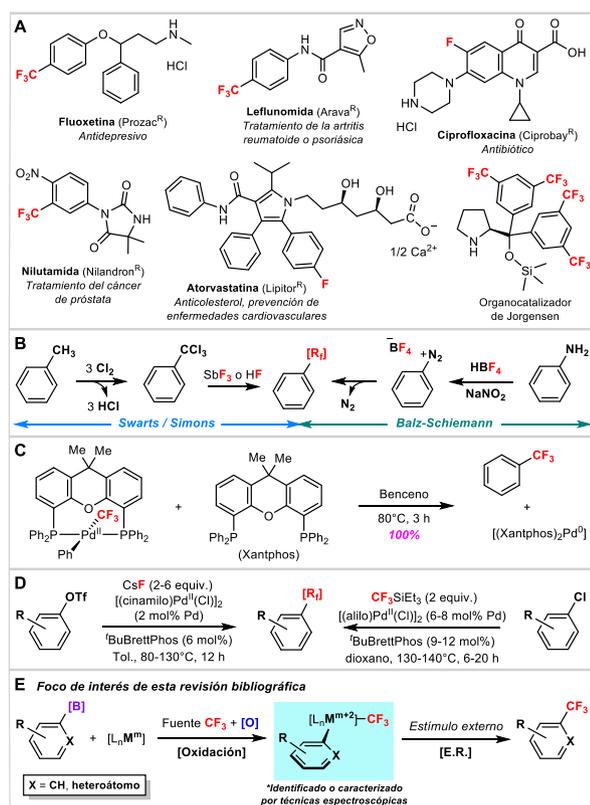


Figura 1. (A) Algunos ejemplos representativos de fármacos fluorados o trifluorometilados en el areno, junto al popularmente conocido organocatalizador de Jorgensen. (B) Métodos industriales para la obtención de arenos fluorados (reacción de Balz-Schiemann) o trifluorometilados (reacción de Swarts / Simons). (C) Prueba de concepto para la creación de enlaces arilo-CF₃ vía eliminación reductora (E.R.) a partir de un fragmento [arilo-Pd^{II}-CF₃]. (D) Primeros acoplamientos C-F y C-CF₃ catalizados por paladio. (E) Objeto de estudio en esta revisión: trifluorometilación de derivados arilboro mediante acoplamientos oxidantes promovidos por metales.

Una estrategia original y de actualidad para acceder a compuestos organofluorados se apoya en la preparación de entidades organometálicas en estados de oxidación inusualmente elevados, las cuales son más propensas a experimentar procesos de reducción, favoreciéndose así la construcción de nuevos enlaces (**Figura 1E**).^[10] Dichas entidades organometálicas en alto estado de oxidación han sido propuestas con

cierta regularidad como intermediarios claves en reacciones de acoplamiento cruzado, aunque raramente se han detectado o caracterizado. Por limitación de espacio, en esta revisión bibliográfica se detallan únicamente las contribuciones más relevantes relacionadas con la trifluorometilación oxidativa de derivados arilboro que son mediadas por metales del grupo 11 (Cu^{III} y Ag^{III}). Los mecanismos de reacción por los cuales transcurren estas transformaciones constituyen el principal foco de atención de esta revisión, así como aquellos esfuerzos que han permitido la detección, aislamiento y caracterización de intermediarios organometálicos en alto estado de oxidación.

Acoplamiento oxidativo C-CF₃

En 2010, tan sólo un año después de la aparición de los primeros acoplamientos C-CF₃ catalizados por cobre,^[6] Chu y Qing descubrieron la trifluorometilación oxidativa de ácidos arilborónicos^[11a] y alquinos terminales^[11b] promovida por el sistema [Cu^I(phen)(CF₃)] formado *in situ* (**Figura 2A**). Esta vía alternativa requiere el uso de CF₃SiMe₃ como fuente de trifluorometilación y un oxidante para convertir el complejo inicial de Cu^ICF₃, inactivo por sí mismo, en una especie organocobre en estado de oxidación superior, permitiendo así la formación del enlace arilo-CF₃. En los años siguientes, numerosas variantes han visto la luz empleando diferentes precursores de Cu^I y Cu^{II}, en combinación con diversas fuentes de trifluorometilación (nucleofílicas,^[12] oxidantes^[13] o radicalarias^[14]) y oxidantes (sales de plata(I),^[11a] aire^[12b, 12d, 14c, 14d] u oxígeno puro^[12a, 12c, 14d]) (**Figuras 2B-2I**).^[15]

A pesar de la versatilidad mostrada por estas metodologías,^[11-15] la verdadera naturaleza de las especies involucradas en dicha transformación no fue revelada hasta unos años más tarde, cuando Nebra y Grushin descubrieron el mecanismo operativo en la trifluorometilación de ácidos arilborónicos mediada por el complejo [Cu^{III}(bpy)(F)₂(H₂O)]₂(H₂O), KF y CF₃SiMe₃ en presencia de aire (ver **Esquema 1**).^[16] A pesar de su similitud con la reacción Chan-Evans-Lam (CEL), el acoplamiento oxidativo C-CF₃ tiene lugar a través de un genuino mecanismo que difiere del comúnmente aceptado para el acoplamiento tipo CEL.^[17] De acuerdo a las investigaciones desarrolladas por Stahl y colaboradores,^[18] el acoplamiento C-heteroátomo (reacción CEL) se produce por lo general a través de un proceso de desproporción de la sal inicial de Cu^{II}, lo que conduce a Cu^I inactivo junto con otras especies de tipo arilo-Cu^{III}, las cuales son responsables del acoplamiento.^[18] Así, en ausencia de un oxidante, sólo 50% del producto de acoplamiento puede ser obtenido.^[18] En el caso que nos ocupa,^[16] la formación de enlaces C-CF₃ involucra igualmente la desproporción del compuesto [Cu^{III}(bpy)(CF₃)₂] generado *in situ*. Sin embargo, ninguna de las especies formadas, ya sean de Cu^I ([Cu^I(bpy)(CF₃)] (**1**) y [Cu^I(CF₃)₂]⁻ (**2**) o de Cu^{III} ([Cu^{III}(bpy)(CF₃)₃] (**3**) y [Cu^{III}(CF₃)₄] (**4**)), interviene en la formación del enlace C-CF₃.

El acoplamiento C-CF₃ ocurre exclusivamente mediante reacción de **1** con O₂ y CF₃SiMe₃. El seguimiento de re-

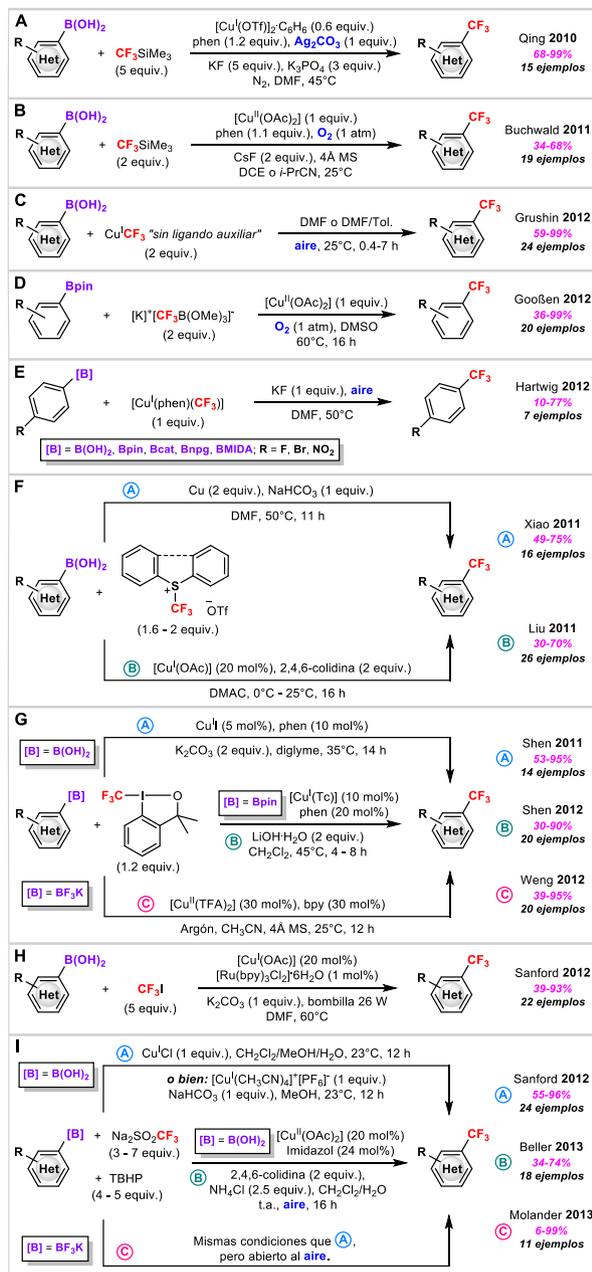
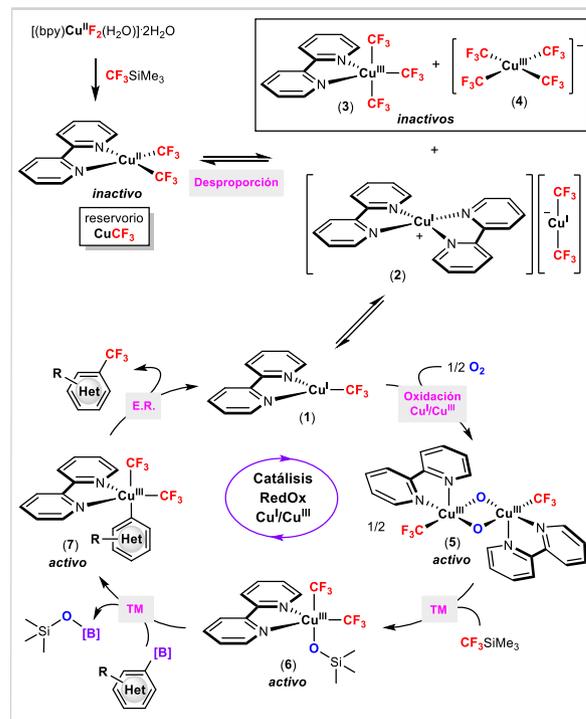


Figura 2. (A) Prueba de concepto para la trifluorometilación oxidante de ácidos arborónicos promovida por cobre (Qing). Otras estrategias para la trifluorometilación de derivados arborónicos empleando fuentes de trifluorometilación nucleofílicas (B-E), oxidantes (F, G) o radicalarias (H, I).

acción mediante espectroscopía RMN de ¹H y ¹⁹F bajo estas condiciones puso en evidencia la formación catalítica del compuesto [Cu^{III}(bpy)(CF₃)₂(OSiMe₃)] (6), el cual evoluciona lentamente (varios días) hacia [Cu^{III}(bpy)(CF₃)₃] (3) y [Cu^{III}(CF₃)₄] (4). En cambio, en presencia de PhB(OH)₂, el complejo Cu^{III}-OSiMe₃ (6) produce Ph-CF₃ en rendimiento superior al 95% por medio de una etapa de transmetalación (TM) dando lugar al intermedio [Cu^{III}(bpy)(Ph)(CF₃)₂] (7) en Esquema 1, y posterior eliminación reductora (E.R.).



Esquema 1. Mecanismo de reacción descrito por Nebra y Grushin para la trifluorometilación de ácidos arborónicos mediada por la entidad Cu^{III}-OSiMe₃ (6), la cual es generada *in situ* en cantidades catalíticas (ca. 10-15 mol%) y ha sido identificada mediante espectroscopía RMN de ¹H y ¹⁹F.

El anión homoléptico [Cu^{III}(CF₃)₄] (4) representa una entrada idónea a la química de Cu^{III}, así como un posible agente de trifluorometilación. Sin embargo, desde la publicación de la síntesis original de 4 por Naumann y colaboradores en 1993,^[19] el estudio de su reactividad permaneció latente debido a su nula accesibilidad (bajo rendimiento y requerimiento de Cd(CF₃)₂, compuesto explosivo y de alta toxicidad). La fácil oxidación de Cu^ICF₃ en presencia de CF₃SiMe₃ y aire inspiró a Grushin y colaboradores, quienes encontraron una síntesis eficiente y segura del anión homoléptico [Cu^{III}(CF₃)₄] (4) partiendo de CuCl, KF y CF₃SiMe₃ en dimetilformamida (DMF) y sistema abierto (Figura 3A).^[20] Después de 1.5 h de agitación a temperatura ambiente, y tras intercambio de catión con [NR₄]⁺X⁻, [PPh₄]⁺Br⁻ o [PPN]⁺Cl⁻ (R = ⁿBu, PhCH₂NEt₃, Me; X = Br, Cl), se aisló el anión [Cu^{III}(CF₃)₄] (4) en excelentes rendimientos. Asimismo, la preparación del complejo neutro [Cu^{III}(bpy)(CF₃)₃] (3) se llevó a cabo por calentamiento de 4 y bpy en ácido acético, permitiendo su obtención en buen rendimiento cristalino (47%, Figura 3B).^[20] Ambas especies Cu^{III}CF₃ 3 y 4 se caracterizaron por espectroscopía RMN, difracción de RX monocristalino (DRX) y microanálisis. El fácil acceso a especies Cu^{III}CF₃ (3, 4) y otros compuestos semejantes conteniendo ligandos phen^[21] o py,^[22] abrió un campo de investigación inédito. En la actualidad, existen múltiples aplicaciones empleando complejos del tipo [Cu^{III}(L)(CF₃)₃] (L = bpy (3), phen (8), py (9)) como agentes de trifluorometilación.^[23] De entre ellas, cabe destacar los trabajos de Shen y colaboradores relacionados con la eliminación reductora de

fragmentos C–CF₃ a partir de entidades Cu^{III}CF₃ bien definidas.^[24, 25] En primer término, los autores investigaron la trifluorometilación de ésteres de pinacol de ácidos arilborónicos (arilo^F-Bpin) empleando el complejo Cu^{III}CF₃ **3**, anteriormente descrito por Grushin,^[20] como agente trifluorometilante.^[24] En este caso, el acoplamiento C–CF₃ requiere el empleo de una base y calentamiento. La base (Cs₂CO₃) es necesaria para favorecer la TM entre **3** y los ésteres arilborónicos fluorados, lo que permitió el aislamiento de los complejos [NⁿBu₄]⁺[Cu^{III}(arilo^F)(CF₃)₃]⁻ (**10a-e**) en discretos rendimientos (20-50%, **Figura 3C**). La naturaleza de las entidades arilo^F-Cu^{III} **10a-e**, inéditas hasta entonces, fue confirmada por RMN, DRX y microanálisis, y la formación de enlaces C–CF₃ a partir de éstas tuvo lugar con excelentes rendimientos (82-99%) bajo calentamiento (95°C) en 1,2-dicloroetano (DCE).

El mismo grupo realizó con éxito la TM entre **3** y CH₃-Bpin, aunque en este caso, la adición previa de ⁿBuLi es imprescindible para la obtención del anión [Cu^{III}(CH₃)(CF₃)₃]⁻ (**11**).^[25, 26] Sorprendentemente, en este trabajo^[25] no se menciona la liberación de CH₃-CF₃ a partir de **11**.^[26] En su lugar, **11** sirve de precursor en la síntesis de la especie neutra [Cu^{II}(bpy)(CH₃)(CF₃)₂] (**12**), la cual se aísla en bajo rendimiento (16%) tras agitación de **11** y bpy en ácido acético a temperatura ambiente, y cuya identidad fue determinada en base a experimentos RMN, DRX de monocristal y microanálisis. Sometido a un ligero calentamiento (40°C), **12** experimenta una rápida eliminación reductora (90 min.) y produce CH₃-CF₃ junto a las especies reducidas Cu^ICF₃, frente a las 10 h de calentamiento requeridas a partir del anión **11**.^[26] Estudios cinéticos y cálculos DFT sugieren que el acoplamiento C–CF₃, tanto a partir de **10a-e** como de **12**, se produce de manera concertada e involucra una ruptura sincronizada de los enlaces Cu^{III}–CF₃ y arilo^F-Cu^{III} (o CH₃-Cu^{III}) así como la creación del enlace arilo^F-CF₃ (o CH₃-CF₃) por medio de un estado de transición cíclico de 3 eslabones (ver **Figura 3C**).

Este mismo patrón de reactividad podría esperarse empleando compuestos análogos de tipo Ag^{III}CF₃. En 1986, Naumann aisló el anión homoléptico [Ag^{III}(CF₃)₄]⁻ (**13**) por reacción entre Cd(CF₃)₂ y AgNO₃, el cual cumple doble función como fuente de Ag y oxidante.^[27] A pesar de haber sido preparado con anterioridad a sus congéneres [Cu^{III}(CF₃)₄]⁻ (**4**)^[19] y [Au^{III}(CF₃)₄]⁻,^[28] la química de complejos Ag^{III}CF₃ permanece prácticamente inexplorada debido fundamentalmente a su indomable carácter redox.^[29] Avances significativos han sido realizados por Menjón y colaboradores,^[30-32] quienes sintetizaron el anión homoléptico **13** partiendo de Ag(OAc^F), CsF, CF₃SiMe₃ y utilizando PhI(OAc^F)₂ como oxidante,^[30] así como una familia de compuestos [Ag^{III}(CF₃)₃(X)]⁻ (X = F, Cl, Br, CN, N₃)^[31] o el primer complejo Ag^{III}CF₃ con estructura de bpirámide trigonal.^[32] De entre todos ellos, el anión [Ag^{III}(CF₃)₃(F)]⁻ (**14**) es especialmente relevante para esta revisión, ya que reacciona con tioles promoviendo la formación de enlaces RS–CF₃ e involucra la formación transitoria de entidades [Ag^{III}(CF₃)₃(SR)]⁻ (**15**), las cuales han sido identificadas *in situ* por espectroscopía RMN y espectrometría de masas de alta resolución. La trifluorometilación de tioles mediada por **14**, unida al acoplamiento C–heteroátomo descrito por Ribas y catalizado por las especies arilo-Ag^{III} **16**,^[33] constituyen las

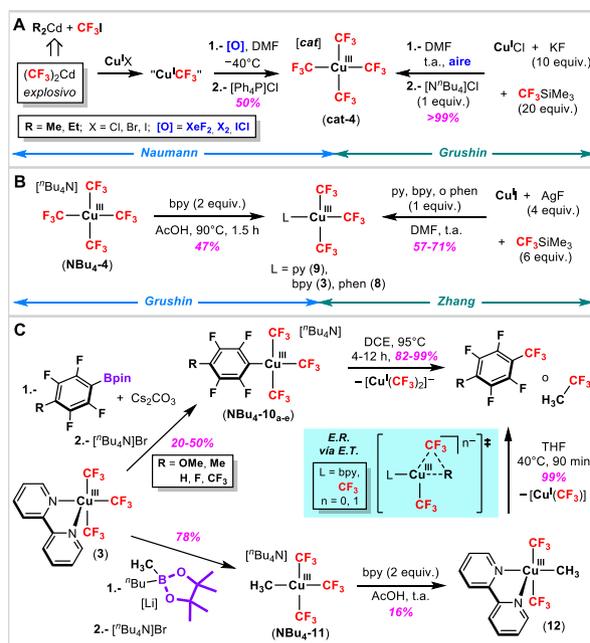


Figura 3. (A) Síntesis original del anión homoléptico [Cu^{II}(CF₃)₃]⁻ (**4**) publicada por Naumann (1993, izquierda), frente a una alternativa sintética más eficiente y segura descrita por Grushin (2015, derecha). (B) Rutas de acceso a complejos neutros de tipo [Cu^{II}(NⁿN)(CF₃)₃] vía α-eliminación de fluoruro a partir de **4** (izquierda), o bien por oxidación de CuI empleando AgF como oxidante sacrificial. (C) Utilización del complejo [Cu^{II}(bpy)(CF₃)₃] (**3**) como agente trifluorometilante de derivados arilo^F-Bpin y CH₃-Bpin (Shen). Estudio mecanístico de las etapas fundamentales de TM y E.R.

únicas reacciones de acoplamiento cruzado promovidas por entidades organo-Ag^{III} bien definidas (**15**) o completamente caracterizadas (**14**, **16**) (ver **Figura 4A**). De acuerdo a estos trabajos pioneros, todo parece indicar que la plata, un aditivo comúnmente utilizado en reacciones de acoplamiento cruzado, podría realizar dichas transformaciones por sí misma a través de ciclos redox inusuales Ag^I/Ag^{III}.

La **Figuras 4B-4D** mostradas a continuación resumen los escasos avances relacionados con la creación de enlaces C–CF₃ utilizando compuestos Ag^{III}CF₃ como fuente de trifluorometilación, una transformación descubierta de manera independiente por Shen^[34] y Nebra.^[35] Partiendo de AgF, CsF, CF₃SiMe₃ y PhI(OAc^F)₂, y tras conveniente estabilización mediante intercambio de catión, Shen y colaboradores sintetizaron [NⁿBu₄]⁺[Ag^{III}(CF₃)₄]⁻ (**NBu₄-13**). A su vez, **NBu₄-13** permite acceder al complejo neutro [Ag^{III}(phen)(CF₃)₃] (**17**) por tratamiento ácido y posterior adición del ligando. Una vez aislado y caracterizado, el complejo phen-Ag^{III} **17** fue empleado con éxito como agente trifluorometilante de los ésteres arilo^F-Bpin (**18a-e**), una tarea realizada a través de un proceso en dos etapas. Gracias a un diseño inteligente del fragmento arilo^F (*i.e.* uso de arenos orto-fluorados),^[36] se obtuvieron los derivados [Ag^{III}(arilo^F)(CF₃)₃] (**19a-e**) por tratamiento básico (Cs₂CO₃) y ligero calentamiento (60°C) de **17** y los ésteres correspondientes (**18a-e**). Tras su conveniente caracterización por técnicas RMN, DRX y microanálisis, la termólisis (85°C) en CDCl₃ de las entidades arilo^F-Ag^{III} **19a-e** condujo a los correspondientes productos de acoplamiento arilo^F-CF₃ **20a-e** y

el anión homoléptico $[Ag^I(CF_3)_2]^-$. De nuevo, estudios cinéticos y análisis DFT sugieren una etapa de E.R. concertada involucrando un estado de transición cíclico de 3 eslabones durante la creación del enlace C–CF₃ (ver **Figura 4C**).

Nuestro grupo de investigación llevó a cabo el estudio de las etapas elementales requeridas para efectuar la trifluorometilación de derivados arilboro por medio de un ciclo catalítico hipotético Ag^I/Ag^{III}, denominadas: *i*) oxidación Ag^I/CF₃/Ag^{III}/CF₃ mediada por O₂; *ii*) coordinación de un ligando auxiliar (bpy, phen); *iii*) transferencia del grupo arilo desde el boro al centro metálico (Ag^{III}); y *iv*) creación del enlace C–CF₃ vía E.R. a partir de una entidad bien definida [arilo-Ag^{III}-CF₃].^[35] Por vez primera, tiene lugar la oxidación cuantitativa de AgF en presencia de CF₃SiMe₃, lo que permitió el aislamiento de $[K]^+[Ag^{III}(CF_3)_4]^-$ (**K-13**) a escala multigramo y en excelente rendimiento (95%) empleando aire como oxidante suave (**Figura 4B**). Asimismo, **K-13** reacciona por calentamiento prolongado en AcOH y en presencia de phen o bpy dando lugar a los complejos neutros $[Ag^{III}(N^A N)(CF_3)_3]$ (N^AN = phen (**17**), bpy (**21**)), los cuales se aislaron en buen rendimiento (80-95%) y fueron adecuadamente caracterizados (**Figura 4C**). En contraste a lo observado por Shen y colaboradores,^[34] la TM eficiente de fragmentos arilo desde los ésteres arilo-Bpin al centro metálico (Ag^{III}) sólo se produce en medio acuoso, el cual inhibe la formación del complejo homoléptico **13** (inactivo en acoplamiento cruzado), junto con la cristalización del borato $[Cs]^+[arilo-Bpin(OBpin)]^-$ (**Cs-22f** en **Figura 4C**).

Por el contrario, este medio resultó fundamental en la trifluorometilación “one-pot” de una amplia gama de derivados arilborónicos utilizando el complejo phen-Ag^{III} **17** como agente trifluorometilante bajo leve calentamiento (60°C) y medio básico (Cs₂CO₃). Hasta la fecha, esta metodología representa la alternativa más general, simple y eficiente para la trifluorometilación de derivados arilboro, independientemente del metal u oxidante seleccionado. En un intento por demostrar la viabilidad de un inusual ciclo catalítico Ag^I/Ag^{III}, el complejo arilo-Ag^{III} **19f** se aisló en satisfactorio rendimiento (73%) tras agitación de **17** y **18f** durante 7 días en medio básico a 15°C. Sometido a un ligero calentamiento (60°C) en CD₃CN puro, **19f** produjo la liberación progresiva y simultánea de 4-nitro- α,α,α -trifluorotolueno **20f** y la especie reducida $[Ag^I(CF_3)_2]^-$. Cabe resaltar que los citados complejos Ag^{III}CF₃ han sido convenientemente caracterizados, incluyendo su análisis por espectroscopía ¹⁰⁹Ag NMR (δ_{ppm} = 2234.6 (**K-13**), 2416.4 (**17**), 2192.3 (**21**) y 2192.3 (**Cs-19f**) ppm) que sugiere la presencia de un centro metálico en alto estado de oxidación (Ag^{III}).^[37]

Conclusiones y perspectivas

La trifluorometilación de compuestos aromáticos promovida por metales representa un importante desafío debido a la propia naturaleza del enlace M–CF₃, cuya fortaleza inhibe la creación de enlaces arilo–CF₃ en condiciones suaves. Lo que en un principio podría anticiparse como un gran inconveniente, emerge como un parámetro clave en la estabilización de compuestos organometálicos M^{III}CF₃ (M = Cu, Ag), los cuales presentan un estado de oxidación inusualmente elevado y

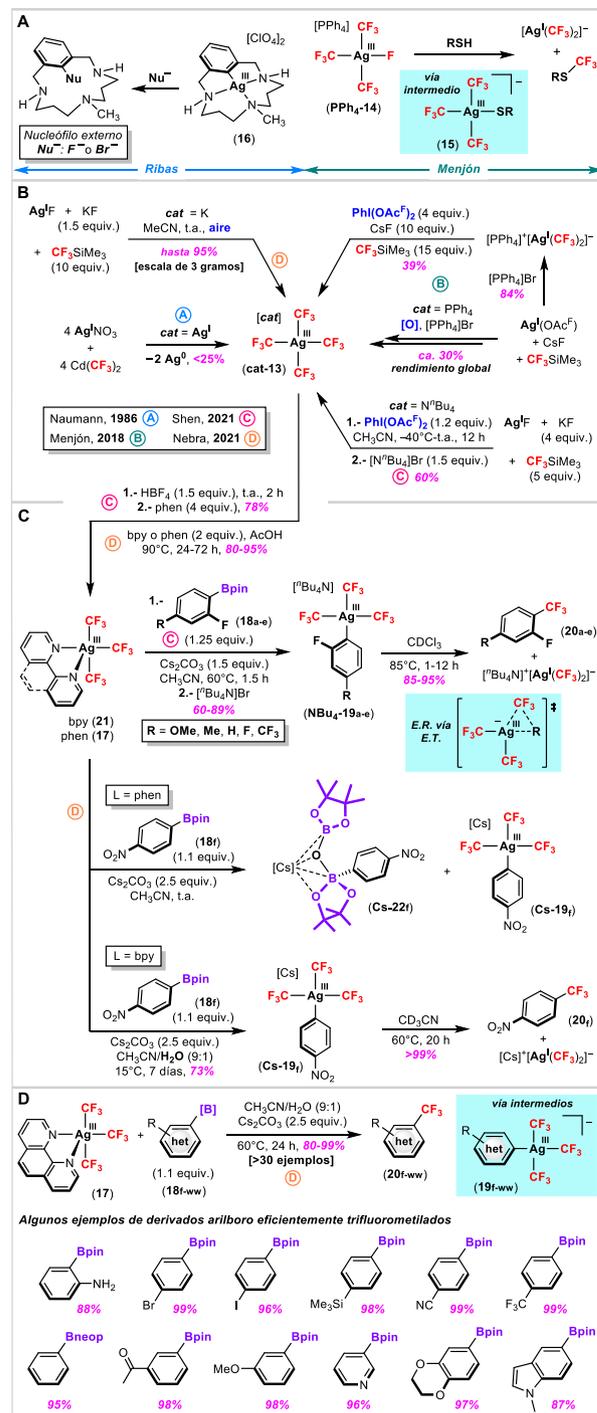


Figura 4. (A) Únicos antecedentes de especies organoplatina(III) completamente caracterizadas (incluyendo DRX) que son activas en reacciones de acoplamiento cruzado. (B) Rutas de acceso al anión homoléptico $[Ag^{III}(CF_3)_4]^-$ (**13**). (C) Síntesis de los complejos neutros phen-Ag^{III} (**17**) y bpy-Ag^{III} (**21**) a partir de **13**, y rol del complejo phen-Ag^{III} (**17**) como agente trifluorometilante de ésteres arilborónicos. Estudio de las etapas fundamentales de TM y E.R. (D) Método “one-pot” para la trifluorometilación de derivados arilboro promovida por el complejo phen-Ag^{III} **17** en medio acuoso.

abren la puerta al desarrollo de ciclos redox catalíticos M^I/M^{III}. Varios compuestos organocobre(III),^[23] al igual que otros metales en elevado estado de oxidación,^[10, 29] han sido propuestos

como intermedios de reacción en procesos de acoplamiento cruzado. A pesar de ello, su correcta identificación, aislamiento y caracterización es comúnmente inaccesible. En el caso de los metales del grupo 11, son escasos los compuestos organometálicos en estado de oxidación +3 activos en acoplamiento cruzado y debidamente caracterizados.^[10a, 10b, 29] Esta revisión recoge las principales estrategias utilizadas para identificar y/o aislar diversas entidades $\text{Cu}^{\text{III}}\text{CF}_3$ (**3**, **4**, **8**, **9**, **11**, **10a-e**, **12**) y $\text{Ag}^{\text{III}}\text{CF}_3$ (**13**, **17**, **21**, **19a-f**), algunas de las cuales (**3**, **17**, **21**) promueven la trifluorometilación de derivados arilboro en condiciones favorables. La monitorización del acoplamiento C–CF₃ mediante espectroscopía RMN ¹⁹F, asociada a la detección y aislamiento de intermedios de reacción y análisis DFT, reveló un mecanismo de reacción a través de una etapa inicial de TM dando lugar a fragmentos [arilo–M^{III}–CF₃] que permiten la liberación del derivado arilo–CF₃ vía E.R., excluyéndose de este modo otras rutas que involucran transferencias monoeléctricas (SET). En este sentido, cabe destacar la viabilidad de las etapas elementales formalmente requeridas para implementar la trifluorometilación catalítica de derivados arilboro por medio de ciclos redox Ag^I/Ag^{III}.^[35]

No obstante, las particularidades de dichas etapas impiden, por el momento, el desarrollo de su versión catalítica.

Por exóticas que parezcan, estas entidades $\text{M}^{\text{III}}\text{CF}_3$ son fácilmente accesibles en escala multigramo y buen rendimiento, convirtiéndose en candidatas idóneas para el diseño de nuevas reacciones de trifluorometilación. A pesar de su tardío descubrimiento,^[20, 21, 22] el campo de aplicación de los complejos $\text{Cu}^{\text{III}}\text{CF}_3$ **3**, **8** y **9** abarca múltiples transformaciones (ver **Figura 5A**),^[23] tales como: *i*) el acoplamiento C–CF₃ con derivados alquilo–ZnBr por medio de secuencias redox Cu^I/Cu^{III},^[38] *ii*) la trifluorometilación radicalaria de enlaces C–H,^[39] *iii*) la trifluorometilación de ácidos carboxílicos vía extrusión de CO₂ catalizada por plata y posterior acoplamiento alquilo–CF₃,^[40] o bien *iv*) la doble funcionalización de alquinos terminales mediada por el complejo [(bpy)Cu^{III}(CF₃)₃] (**3**) y luz.^[26] Esta última variante (*i.e.* combinación de entidades $\text{M}^{\text{III}}\text{CF}_3$ e irradiación monocromática), emerge como una herramienta ideal para la labilización de enlaces M^{III}–CF₃, lo que resulta en una liberación controlada de radicales •CF₃ y conduce a una trifluorometilación más selectiva. Este novedoso concepto ha sido explotado únicamente para el complejo bpy–Cu^{III}

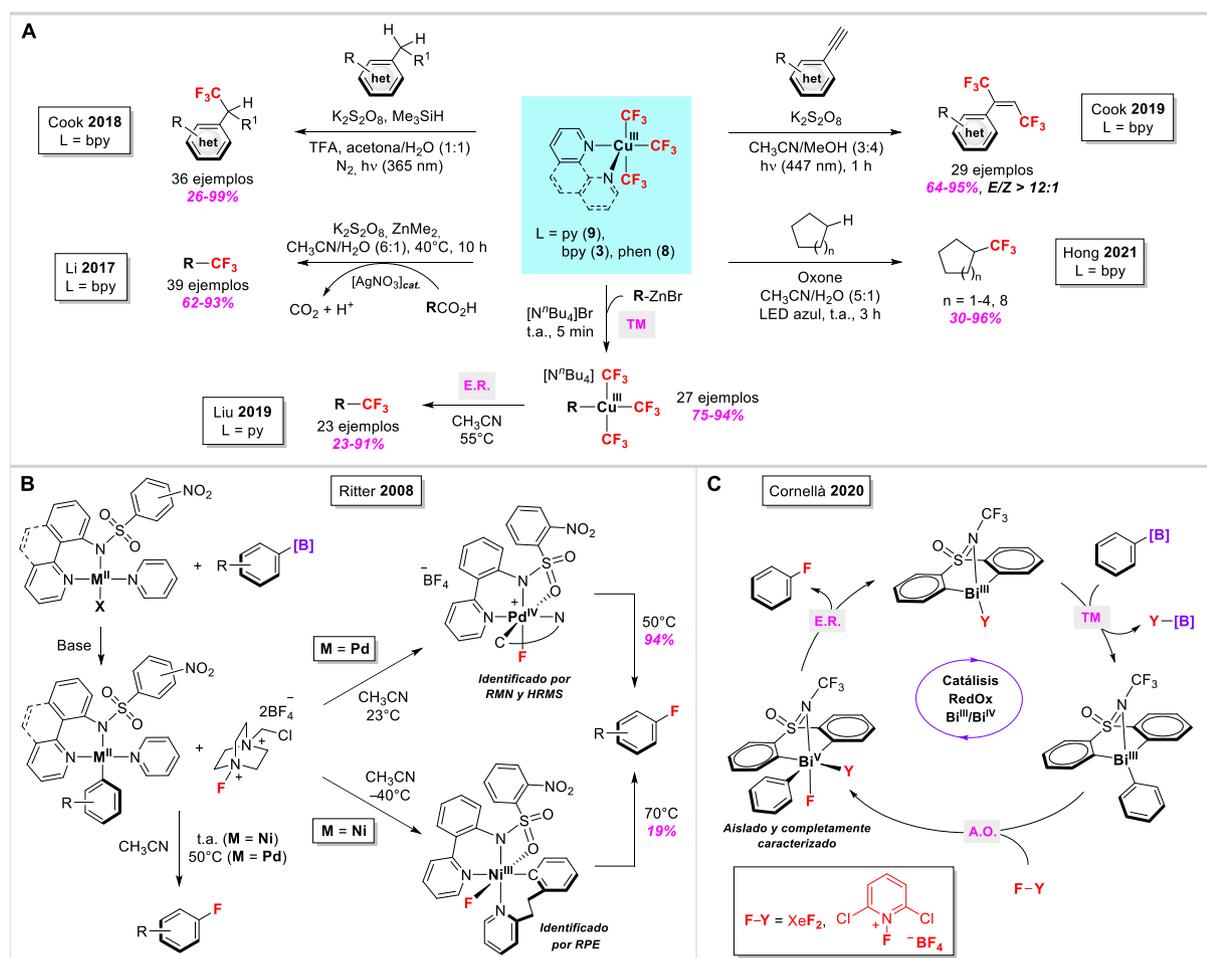


Figura 5. (A) Algunos ejemplos representativos de utilidad sintética de las entidades organocobre(III) **3**, **8** y **9** en reacciones de acoplamiento C–CF₃. (B) Fluoración de derivados arilboro mediada por entidades [arilo–Pd^{IV}–F] o [arilo–Ni^{IV}–F] (Ritter). (C) Fluoración catalítica de derivados arilboro por medio de un ciclo redox inédito Bi^{III}/Bi^{IV} junto al estudio de sus etapas elementales (Cornellà).

3,^[26, 39, 40] y futuras incursiones en el campo podrían surgir en los próximos años empleando las mencionadas entidades $M^{III}CF_3$, con mención especial a los compuestos $Ag^{III}CF_3$ **17** y **21** para los cuales aún no se han descrito ejemplos de foto-reactividad en síntesis orgánica, a pesar de su conocida sensibilidad a la luz ambiental.

Hasta la fecha, no existen ejemplos para la trifluorometilación oxidativa de derivados arilboro promovida por otros metales (diferentes de Cu^{III} y Ag^{III}) en elevado estado de oxidación. Esta ausencia de precedentes bibliográficos resulta aún más intrigante teniendo en cuenta que este mismo patrón de reactividad permite la fluoración de derivados arilboro con una gran variedad de metales,^[41] que por lo general, operan a través de escenarios redox poco habituales, tales como Pd^{II}/Pd^{IV} y Ni^{II}/Ni^{III} (**Figura 5B**),^[42, 43] o más recientemente, Bi^{III}/Bi^{IV} , (**Figura 5C**).^[44] Por tanto, resulta esperable en años venideros la aparición de nuevos métodos de trifluorometilación de ácidos arilborónicos y sucedáneos empleando ciclos redox inusuales con metales alternativos, así como el descubrimiento de nuevas aplicaciones para las especies ya conocidas $Cu^{III}CF_3$ (**3**, **8**, **9**) y $Ag^{III}CF_3$ (**17**, **21**).

Otro foco de actualidad se centra en la propia naturaleza de los enlaces $M-CF_3$, junto a la determinación del verdadero estado de oxidación del centro metálico en dichas entidades organometálicas. Grushin y Macgregor realizaron un análisis comparativo NBO de diferentes complejos MCF_3 y MCH_3 atribuyendo la mayor fortaleza del enlace $M-CF_3$ (vs. $M-CH_3$) a la eficiente σ -donación $M \leftarrow CF_3$ (contribución principal) y ligera π -retrodonación $M \rightarrow C-F(\sigma^*)$ (contribución minoritaria), lo que se traduce en una estabilización global de los orbitales d del centro metálico en torno a 0.4-0.7 eV.^[45] En este modelo, la interacción de tipo σ en el enlace $M-CF_3$ posee un mayor carácter 2s en el átomo de C, y está favorecida por la deslocalización del par de electrones solitarios del anión trifluorometilo en los orbitales σ^*_{C-F} (**Figura 6A**).^[45] En un estudio comparativo posterior de la distribución de carga atómica NPA en los aniones homolépticos $[Cu^{III}(CX_3)_4]^-$ y $[Cu^I(CX_3)_2]^-$ ($X = H, F$),^[20] este modo de interacción parece estar maximizado en el caso del complejo $[Cu^{III}(CF_3)_4]^-$ (**4**), de manera que

la carga atómica del centro metálico en **4** y en $[Cu^I(CF_3)_2]^-$ son prácticamente idénticas (+0.19 vs. +0.17), en marcado contraste a lo observado para las especies análogas hipotéticas $[Cu^{III}(CH_3)_4]^-$ y $[Cu^I(CH_3)_2]^-$ (+0.43 vs. +0.24). Mucho antes (1995), Snyder publicó unos estudios teóricos revolucionarios apuntando a la presencia de un campo ligando invertido en **4**, lo que se traduce en la presencia de un centro metálico reducido (Cu^I) y un ligando CF_3^+ .^[46] Aunque dichos estudios fueron muy controvertidos en la época,^[47] el renacido interés por los compuestos MCF_3 en estado de oxidación inusualmente elevado ha fructificado en la aparición de las primeras evidencias espectroscópicas apoyando dicha inversión de campo ligando en los aniones $[M(CF_3)_4]^-$ ($M = Cu$ (**4**), Ag (**13**); ver **Figura 6B**).^[48, 49] De ser cierto semejante escenario, los orbitales moleculares frontera en las especies oxidadas $[M(CF_3)_4]^-$ contarían con una contribución mayoritaria de los ligandos trifluorometilo (vs. centro metálico), y por consiguiente, el agujero o deficiencia de densidad electrónica debería estar distribuido en los ligandos CF_3 . Este intrigante fenómeno ha sido igualmente propuesto en otros complejos MCF_3 ,^[50, 51] y el grupo CF_3 coordinado a metales se ha definido como ligando " σ -no-inocente".^[52a] No obstante, la presencia de un campo ligando invertido en **4** es todavía fruto de acalorado debate,^[53] y recientemente se han cuestionado algunas de estas evidencias espectroscópicas.^[48a,c] En dicho estudio,^[53] los autores apuntan a la presencia de un centro metálico d^8 Cu^{III} con una marcada covalencia del enlace $Cu-CF_3$. Por consiguiente, se propone la ausencia de un campo ligando invertido a pesar de la notoria contribución de los ligandos trifluorometilo a los orbitales frontera.^[53] En términos de reactividad, en caso de existir la mencionada inversión de campo ligando (al menos en cierta extensión), estas entidades $[M(CF_3)_4]^-$ podrían comportarse como agentes de trifluorometilación electrofílicos (i.e. transferencia de grupos CF_3^+ vs. bases de Lewis)^[48a, 52a] o radicalarios.^[52b] Si bien existen múltiples casos de trifluorometilación radicalaria promovida por complejos bien definidos de tipo $Cu^{III}CF_3$,^[39] $Ni^{III}CF_3$,^[54] o $Ni^{IV}CF_3$,^[55] lo cierto es que actualmente se desconocen ejemplos de transferencia electrofílica de fragmentos

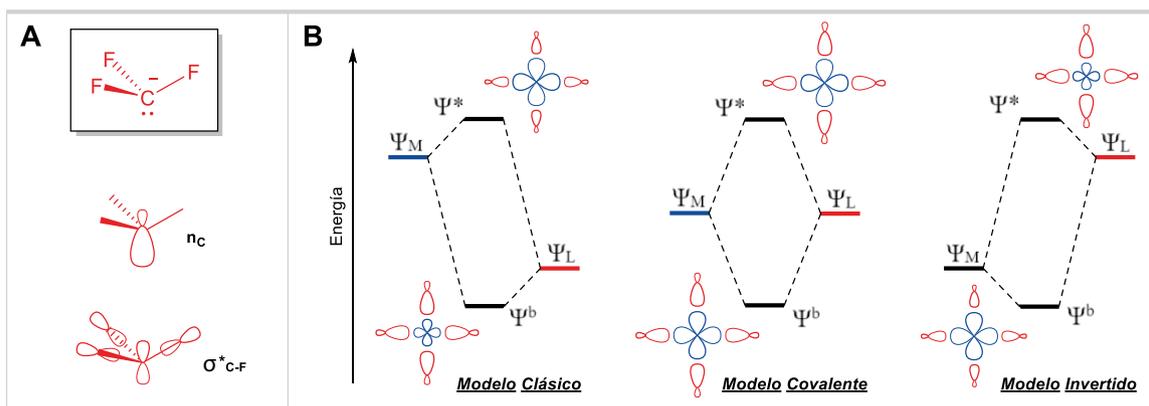


Figura 6. (A) Orbitales provenientes del fragmento trifluorometilo que están implicados en la estabilización o fuerza del enlace $M-CF_3$ de acuerdo a estudios NBO realizados por Grushin y Macgregor. Adaptado de la referencia [45]. (B) Representación simplificada de un modelo campo ligando clásico (izquierda) frente a un modelo campo ligando invertido (derecha) y un modelo covalente (centro). Adaptado de las referencias [48a,c] y [49].

CF₃⁺ empleando los aniones homolépticos [M(CF₃)₄]⁻ (**4**, **13**). Ante este panorama, el estudio de sistemas que presentan un campo ligando invertido,^[32, 48d, 48e, 49, 56] así como la búsqueda de evidencias espectroscópicas^[48, 49, 56, 57] y/o patrones de reactividad^[50b] que puedan racionalizarse mediante una inversión de campo ligando, continúan siendo fuente de motivación de importantes investigaciones.^[32, 48-53, 56, 57]

Agradecimientos

Los autores expresan su gratitud al CNRS, la Université Paul Sabatier, y l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-JCJC-20-CE07-0023; acrónimo Ni4Rf) por su apoyo constante y por la financiación de sus proyectos de investigación. L.D. agradece al Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) la atribución de una beca para la realización de su Tesis Doctoral. N.N. agradece al Grupo Especializado en Química Organometálica (GEQO) de la RSEQ la atribución del Premio GEQO-RSEQ para Jóvenes Investigadores en su edición 2021.

Bibliografía

- [1] a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330; b) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369; c) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319; d) M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633-10640; e) T. Honda, I. Ojima, en *Progress in Fluorine Science, The Curious World of Fluorinated Molecules*, (Ed: K. Seppelt), Elsevier, **2021**, pp. 241-276.
- [2] a) K. Uneyama, en *Organofluorine Chemistry*. Blackwell Publishing Ltd, U.K., **2006**; b) I. Ojima, en *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*. Wiley-Blackwell, Chichester, U.K., **2009**; c) R. E. Banks, en *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*. Ellis Harwood: West Sussex, U.K., **1979**.
- [3] a) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264; b) A. Vigalok, A. W. Kaspi, *Top. Organomet. Chem.* **2010**, *31*, 19-38; c) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.
- [4] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470-477.
- [5] V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644-12645.
- [6] Para los primeros ejemplos de trifluorometilaciones en anillos aromáticos catalizadas por cobre, ver: a) M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909-1911; b) M. Inoue, K. Araki, K. Kuwada, **2009**, JP 2009-234921.
- [7] a) Para la primera reacción de fluoración de compuestos aromáticos catalizada por paladio, ver: D. A. Watson, M. Su, G. Tevrovskiy, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661-1664; b) Para el primer ejemplo de trifluorometilación de compuestos aromáticos catalítica en paladio, ver: E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679-1681.
- [8] Revisiones recientes cubriendo el estado del arte sobre acoplamientos de tipo C-F: a) M. G. Campbell, T. Ritter, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612-633; b) C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3216-3221; c) D. E. Yerien, S. Bonesib, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8398-8427; d) A. C. Sather, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2146-2157; e) R. Szpera, D. F. J. Moseley, L. B. Smith, A. J. Sterling, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14824-14848.
- [9] Revisiones recientes en relación con acoplamientos de tipo C-CF₃: a) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475-4521; b) J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650-682; c) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683-730.
- [10] Varias revisiones sobre la utilización de metales en alto estado de oxidación en reacciones de acoplamiento cruzado han visto la luz recientemente. Para ver ejemplos representativos: a) A. J. Hickman, M. S. Sanford, *Nature* **2012**, *484*, 177-185; b) A. Casitas, X. Ribas, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2301-2318; c) N. Nebra, *Molecules* **2020**, *25*, 1141; d) N. Heberer, C.-H. Hu, L. M. Mirica, en *Comprehensive Coordination Chemistry III* (Eds: E. C. Constable, G. Parkin, L. Que Jr.), Elsevier, **2021**, pp. 348-374.
- [11] a) L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060-5063; b) L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7262-7263.
- [12] Trifluorometilación de ácidos arilborónicos empleando agentes de trifluorometilación nucleofílicos: a) T. D. Senecal, A. T. Parson, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2011**, *75*, 1174-1176; b) P. Novák, A. Lishchynskiy, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767-7770; c) B. A. Khan, A. E. Buba, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1577-1581; d) N. D. Litvinas, P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 536-539.
- [13] Trifluorometilación de ácidos arilborónicos empleando agentes de trifluorometilación oxidantes: a) C.-P. Zhang, J. Cai, C.-B. Zhou, X.-P. Zheng, Y.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9516-9518; b) J. Xu, D.-F. Luo, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4300-4302; c) T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342-2345; d) T. Liu, X. Shao, Y. Wu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 540-543; e) Y. Huang, X. Fang, X. Lin, H. Li, W. He, K.-W. Huang, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9949-9953.
- [14] Trifluorometilación de ácidos arilborónicos empleando agentes de trifluorometilación radicalarios: a) Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034-9037; b) Y. Ye, S. A. Künzi, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4979-4981; c) Y. Li, L. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2628-2630; d) M. Pisset, D. Oehlich, F. Rombouts, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12837-12843.
- [15] Los principales avances relacionados con la trifluorometilación oxidativa de diferentes nucleófilos han sido recogidos en la siguiente revisión: L. Chu, F.-L. Qing, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1513-1522.
- [16] N. Nebra, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16998-17001.
- [17] Para ver una revisión actual sobre acoplamientos de tipo CEL: M. G. J. Doyle, R. J. Lundgren, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 2724-2731.
- [18] A. E. King, T. C. Brunold, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5044-5045.
- [19] D. Naumann, T. Roy, K.-F. Tebbe, W. Crump, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1482-1483.
- [20] A. M. Romine, N. Nebra, A. I. Kononov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2745-2749.
- [21] S.-L. Zhang, W.-F. Bie, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 70902-70906.
- [22] S.-L. Zhang, C. Xiao, H.-X. Wan, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 4779-4784.
- [23] H. Liu, Q. Shen, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *439*, 213923.

- [24] Z. Lu, H. Liu, S. Liu, X. Leng, Y. Lan, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8510-8514.
- [25] S. Liu, H. Liu, S. Liu, Z. Lu, C. Lu, X. Leng, Y. Lan, Q. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9785-9791.
- [26] El complejo $[N^+Bu_4][Cu^{III}(CH_3)(CF_3)_3]$ (**NBu₄-11**), descrito previamente por Chaozong Li, ha sido obtenido por reacción de **3** con $Zn(CH_3)_2$ en acetonitrilo. Una vez aislado y debidamente caracterizado por espectroscopía RMN, DRX de monocristal, IR y análisis elemental, la liberación de CH_3-CF_3 a partir del anión $[Cu^{III}(CH_3)(CF_3)_3]$ (**11**) tiene lugar lentamente (10 h) cuando es sometido a un ligero calentamiento (40°C). Para ver el trabajo original: X. Tan, Z. Liu, H. Shen, P. Zhang, Z. Zhang, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12430-12433.
- [27] D. N. W. Dukat, D. Naumann, *Chim. Miner.* **1986**, *23*, 589-603.
- [28] a) E. Bernhardt, M. Finze, H. Willner, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 967-973; b) S. Martínez-Salvador, L. R. Falvello, A. Martín, B. Menjón, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14540-14552.
- [29] X. Ribas, L. Capdevila, P. Font, en *Comprehensive Coordination Chemistry III* (Eds: E. C. Constable, G. Parkin, L. Que Jr.), Elsevier, **2021**, pp. 474-516.
- [30] D. Joven-Sancho, M. Baya, A. Martín, B. Menjón, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13098-13101.
- [31] a) D. Joven-Sancho, M. Baya, A. Martín, J. Orduna, B. Menjón, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4471-4475; b) D. Joven-Sancho, M. Baya, L. R. Falvello, A. Martín, J. Orduna, B. Menjón, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 12796-12806.
- [32] D. Joven-Sancho, M. Baya, A. Martín, J. Orduna, B. Menjón, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 26545-26549.
- [33] M. Font, F. Acuña-Parés, T. Parella, J. Serra, J. M. Luis, J. Lloret-Fillol, M. Costas, X. Ribas, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4373.
- [34] Z. Lu, S. Liu, Y. Lan, X. Leng, Q. Shen, *Organometallics* **2021**, *40*, 1713-1718.
- [35] L. Demonti, N. Saffon-Merceron, N. Mézailles, N. Nebra, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15396-15405.
- [36] Para ver ejemplos de estudios mecanísticos empleando grupos aromáticos fluorados: a) M. H. Pérez-Temprano, J. A. Casares, Á. R. de Lera, R. Álvarez, P. Espinet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4917-4920; b) J. A. Casares, P. Espinet, B. Fuentes, G. Salas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508-3509.
- [37] R. Eujen, B. Hoge, D. J. Brauer, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1464-1475.
- [38] M. Paeth, S. B. Tyndall, L.-Y. Chen, J.-C. Hong, W. P. Carson, X. Liu, X. Sun, J. Liu, K. Yang, E. M. Hale, D. L. Tierney, B. Liu, Z. Cao, M.-J. Cheng, W. A. Goddard III, W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3153-3159.
- [39] a) S. Guo, D. I. AbuSalim, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12378-12382; b) G. Choi, G. S. Lee, B. Park, D. Kim, S. H. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5467-5474.
- [40] S. Guo, D. I. AbuSalim, S. P. Cook, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11704-11708.
- [41] G. Pattison, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5651-5660.
- [42] a) T. Furuya, H. M. Kaiser, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5993-5996; b) T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060-10061; c) T. Furuya, D. Benitez, E. Tkatchouk, A. E. Strom, P. Tang, W. A. Goddard III, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3793-3807.
- [43] a) E. Lee, J. M. Hooker, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17456-17458; b) A. J. Hoover, M. Lazari, H. Ren, M. K. Narayanam, J. M. Murphy, R. M. van Dam, J. M. Hooker, T. Ritter, *Organometallics* **2016**, *35*, 1008-1014; c) H. Lee, J. Börgel, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6966-6969.
- [44] O. Planas, F. Wang, M. Leutzsch, J. Cornella, *Science* **2020**, *367*, 313-317.
- [45] A. G. Algarra, V. V. Grushin, S. A. Macgregor, *Organometallics* **2012**, *31*, 1467-1476.
- [46] J. P. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 80-81.
- [47] a) M. Kaupp, H. G. von Schnering, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 986; b) J. P. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 986-987.
- [48] a) R. C. Walroth, J. T. Lukens, S. N. MacMillan, K. D. Finkelstein, K. M. Lancaster, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1922-1931; b) C. Gao, G. Macetti, J. Overgaard, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 2133-2139; c) I. M. DiMucci, J. T. Lukens, S. Chatterjee, K. M. Carsch, C. J. Titus, S. J. Lee, D. Nordlund, T. A. Betley, S. N. MacMillan, K. M. Lancaster, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18508-18520; d) M. Baya, D. Joven-Sancho, P. J. Alonso, J. Orduna, B. Menjón, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9954-9958; e) A. Pérez-Bitrián, M. Baya, J. M. Casas, A. Martín, B. Menjón, *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 5465-5472.
- [49] Tesis Doctoral de D. Joven-Sancho, Universidad de Zaragoza, **2021**.
- [50] a) S. T. Shreiber, I. M. DiMucci, M. N. Khrizanforov, C. J. Titus, D. Nordlund, Y. Dudkina, R. E. Cramer, Y. Budnikova, K. M. Lancaster, D. A. Vacic, *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 9143-9151; b) J. S. Steen, G. Knizia, J. E. M. N. Klein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13133-13139.
- [51] Para ver los artículos donde se describen los complejos $Ni^{IV}CF_3$ estudiados computacionalmente en la referencia 50b: a) N. M. Camasso, M. S. Sanford, *Science* **2015**, *347*, 1218-1220; b) J. R. Bour, N. M. Camasso, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8034-8037.
- [52] a) R. Hoffmann, S. Alvarez, C. Mealli, A. Falceto, T. J. Cahill, III, T. Zeng, G. Manca, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8173-8192; b) S. N. MacMillan, K. M. Lancaster, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1776-1791.
- [53] B. L. Geoghegan, Y. Liu, S. Peredkov, S. Dechert, F. Meyer, S. DeBeer, G. E. Cutsail III, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2520-2534.
- [54] S. Deolka, R. Govindarajan, E. Khaskin, R. R. Fayzullin, M. C. Roy, J. R. Khusnutdinova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 24620-24629.
- [55] a) F. D'Accrisio, P. Borja, N. Saffon-Merceron, M. Fustier-Boutignon, N. Mézailles, N. Nebra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12898-12902; b) E. A. Meucci, S. N. Nguyen, N. M. Camasso, E. Chong, A. Ariafard, A. J. Canty, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12872-12879; c) S. T. Shreiber, D. A. Vacic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 18162-18167.
- [56] G. Manca, F. Fabrizi de Biani, M. Corsini, C. Cesari, C. Femoni, M. C. Iapalucci, S. Zacchini, A. Ienco, *Inorg. Chem.* **2022**, *61*, 3484-3492.
- [57] I. M. DiMucci, C. J. Titus, D. Nordlund, J. R. Bour, E. Chong, M. D. Kosobokov, C. D. Martin, N. Nebra, D. A. Vacic, S. Yruegas, S. N. MacMillan, J. Shearer, K. M. Lancaster, **2022**, enviado para su publicación.