

Hidrocarburos como reactivos en reacciones de acoplamiento cruzado C–C catalizadas por paladio: Ventajas y retos con una mirada mecanística

Ana C. Albéniz 

INVESTIGACIÓN QUÍMICA



A. C. Albéniz

Instituto CINQUIMA/ Química
Inorgánica
Universidad de Valladolid Campus
Miguel Delibes
P.º Belén n.º 7, 47011 Valladolid
E-mail: albeniz@uva.es
ORCID: 0000-0002-4134-1333

Recibido: 21/12/2023
Aceptado: 12/02/2024
DOI: [10.62534/rseq.aq.1962](https://doi.org/10.62534/rseq.aq.1962)

Resumen: La funcionalización directa de hidrocarburos catalizada por complejos de paladio permite la formación de nuevos enlaces C–C desde las materias primas disponibles, sin necesidad de preparar los reactivos necesarios en reacciones de acoplamiento cruzado convencionales, y por ello es una alternativa sostenible. Estas reacciones requieren la activación de enlaces C–H, un proceso difícil y sujeto a problemas de selectividad. Este artículo recoge una perspectiva general de las reacciones de funcionalización C–H catalizadas por paladio, así como las líneas de trabajo principales en el área para conseguir sistemas catalíticos más activos y reacciones más selectivas.

Palabras clave: Catálisis homogénea, activación C–H, funcionalización C–H, paladio, cooperación metal-ligando

Abstract: The direct functionalization of hydrocarbons catalyzed by palladium complexes allows the formation of new C–C bonds from the available raw materials, avoiding the need to prepare the reactants needed in conventional C–C cross coupling reactions. Thus, this is a more sustainable alternative. These reactions require the activation of C–H bonds which is a difficult process, and it is affected by serious selectivity issues. This article is intended to give an overview of the types of C–H functionalization reactions catalyzed by palladium complexes, as well as the main approaches in the area to achieve more active catalytic systems and more selective reactions.

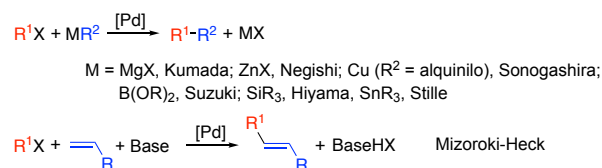
Keywords: Homogeneous catalysis, C–H activation, C–H functionalization, palladium, metal-ligand cooperation

Introducción

La construcción de moléculas complejas se lleva a cabo a través del ensamblado de fragmentos más pequeños mediante la creación de nuevos enlaces C–C o C–X (X = heteroátomo). Para ello, las reacciones catalizadas por metales de transición son fundamentales y entre ellas destacan las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio cuyo uso está muy extendido en síntesis tanto en el laboratorio como en la industria.¹ Su enorme importancia fue reconocida en 2010 con la concesión del Premio Nobel a tres de los investigadores que las desarrollaron: E.-I. Negishi, R. F. Heck y A. Suzuki.²

El Esquema 1 muestra simplificada los tipos fundamentales de reacciones de este tipo. De forma general los procesos consisten en la reacción de un fragmento orgánico de naturaleza electrofílica (un haluro o un sulfonato orgánico generalmente) y otro de tipo nucleofílico. Este último puede ser un derivado organometálico de un elemento representativo (B, Si, Sn, Mg, Zn, etc.) y la identidad del mismo da lugar a las distintas reacciones conocidas, etiquetadas con el nombre de su descubridor o de quien la desarrolló (Esquema 1). Cuando el reactivo nucleofílico es una olefina, la reacción produce un alqueno sustituido y se denomina reacción de Mizoroki-Heck. En el caso de que se genere un reactivo nucleofílico con un heteroátomo desde reactivos

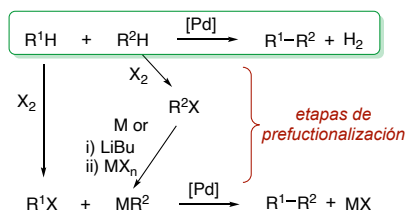
como aminas, alcoholes, etc. la reacción lleva a la formación de enlaces C–X, de gran importancia, aunque no se considerarán en este artículo. La asignación del carácter nucleofílico o electrofílico a los reactivos es una simplificación útil pero en ningún caso supone una implicación sobre cuál es el mecanismo de la reacción. Ambos reactivos entran en la esfera de coordinación del paladio, usado como catalizador, donde sus características electrónicas cambian y en dicha esfera se produce la formación del nuevo enlace C–C.



Esquema 1. Reacciones convencionales de acoplamiento C–C.

En todos estos procesos los reactivos empleados necesitan ser preparados previamente a partir de las materias primas que constituyen la fuente principal de los reactivos orgánicos: los hidrocarburos. Para ello son necesarios al menos un paso de transformación para sintetizar los haluros orgánicos y dos o tres etapas para los reactivos organometálicos. Indudablemente es mucho más ventajoso y sostenible evitar estos pro-

cesos previos de prefuncionalización de los hidrocarburos, usándolos directamente como reactivos (Esquema 2), y en las últimas décadas se han producido numerosos avances en este sentido.³⁻⁷ Dado el enorme uso de las reacciones de acoplamiento C–C catalizadas por paladio este es un camino evidente para conseguir una síntesis química más respetuosa, ahorrando recursos y energía en un menor número etapas sintéticas y evitando la generación de residuos.



Esquema 2. Pasos de prefucionalización necesarios para preparar los reactivos en acoplamientos convencionales que pueden evitarse usando los hidrocarburos directamente.

El uso de hidrocarburos como reactivos requiere la ruptura de al menos un enlace C–H y esto es más difícil que la ruptura de enlaces C–X y C–M en los acoplamientos convencionales. Las razones son termodinámicas, pues los enlaces C–H son más fuertes,⁸ y también cinéticas pues la polaridad de los enlaces C–H es menor y esto es cinéticamente desfavorable. Es necesario desarrollar sistemas catalíticos capaces de proporcionar caminos accesibles para producir la ruptura C–H con formación de un enlace $M(cat)-C$ (activación C–H) que posteriormente pueda transformarse en un nuevo derivado C–R, produciendo así la transformación de un enlace C–H en otro C–R, lo que genéricamente se denomina funcionalización C–H. Así pues, uno de los retos a que se enfrenta este campo de aproximación a una síntesis más sostenible es el desarrollo de catalizadores más activos de los hasta ahora disponibles, que puedan llevar a cabo las reacciones de funcionalización C–H en condiciones no muy extremas y con tiempos de reacción razonables. El segundo problema y no menos importante es la selectividad. Seleccionar un enlace C–H concreto en cualquier molécula orgánica es una tarea complicada, pues en ella el número de estas entidades es alto y sus características electrónicas son a menudo parecidas.

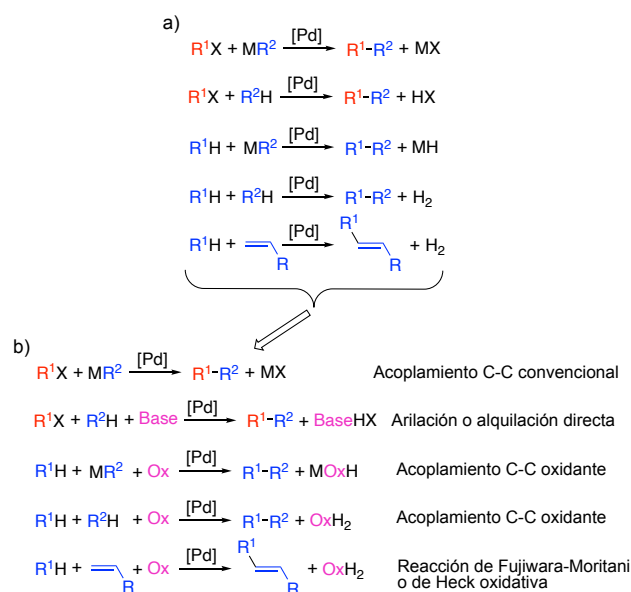
Este artículo pretende dar una visión general de las reacciones de acoplamiento C–C de hidrocarburos catalizadas por paladio, con especial énfasis en la funcionalización de arenos, a través de ejemplos que ilustren cómo pueden enfrentarse los retos anteriores incluidos algunos de los resultados de nuestro grupo en el uso de ligandos diseñados para asistir la ruptura de enlaces C–H.

Tipos generales de reacciones de acoplamiento con hidrocarburos

La sustitución de uno o los dos reactivos convencionales en las reacciones de acoplamiento C–C por hidrocarburos lleva a diferentes reacciones de funcionalización de dichos

hidrocarburos, que se muestran ajustadas de la forma más simple posible en el Esquema 3a. Como puede observarse, así escritas, las reacciones tienen una alta economía atómica y unos parámetros muy favorables en el contexto de la química verde. Desafortunadamente, estos procesos necesitan estar acoplados a otras reacciones químicas que hagan el proceso global termodinámicamente más favorable y, a menudo, alguno de los aditivos empleados favorece también la cinética de la reacción.

El Esquema 3b muestra estas reacciones tal y como se llevan a cabo en la práctica. La sustitución del derivado organometálico por un hidrocarburo lleva a las denominadas reacciones de arilación (alquilación) directa cuando R^1X es un haluro de arilo (o alquilo).^{9,10} La reacción sustituye formalmente el reactivo nucleofílico, el derivado organometálico, por un hidrocarburo donde la polaridad del enlace C–H hace del carbono un centro débilmente nucleofílico. La reacción se combina con la neutralización del ácido HX generado mediante adición de una base. Cuando el electrófilo orgánico o ambos reactivos convencionales se sustituyen por hidrocarburos el acoplamiento ocurre formalmente entre dos nucleófilos y la reacción puede desprender derivados reducidos (H_2 por ejemplo) pero habitualmente necesita la adición de un oxidante que haga la reacción global más favorable. Este tipo de reacciones se denominan genéricamente acoplamientos oxidantes.^{11,12} Los aditivos empleados (bases, oxidantes) necesariamente perjudican la economía atómica de la reacción y han de ser elegidos si es posible de forma que minimicen ese efecto: Bases de alcalinos, oxígeno o peróxido de hidrógeno como oxidantes por ejemplo, en vez de bases no inocuas o sales metálicas de Cu, Ag y quinonas como oxidantes.



Ox = Oxidante (sales de Cu o Ag, peróxidos orgánicos quinonas, O_2)

Esquema 3. Reacciones de acoplamiento C–C de hidrocarburos: a) ajuste sin aditivos; b) ajuste con los reactivos adicionales necesarios para favorecer los procesos.

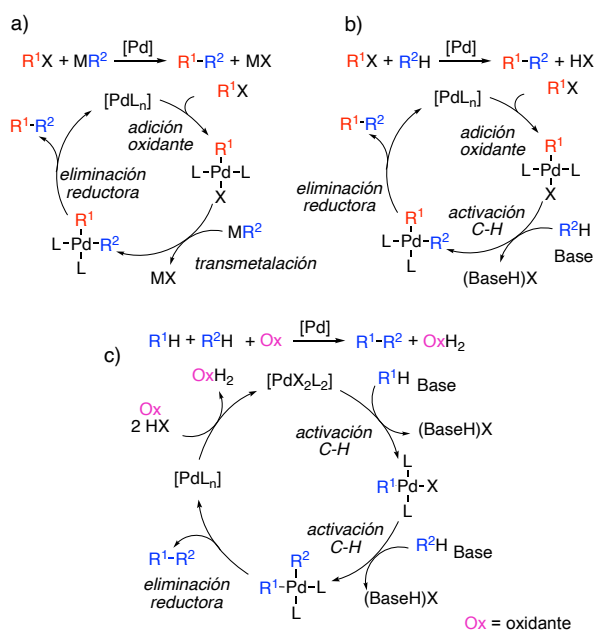
Desde el punto de vista mecanístico las reacciones del Esquema 3b tienen etapas comunes con las reacciones de acoplamiento C–C convencionales, pero a diferencia de estas, incluyen una o dos etapas de activación C–H donde se rompe dicho enlace para producir un enlace Pd–C. El Esquema 4 muestra los mecanismos simplificados, más comúnmente aceptados para estas reacciones, en comparación con los acoplamientos convencionales. En todos ellos el metal alterna los estados de oxidación Pd(0)/Pd(II). La reacción de arilación directa transcurre por un camino análogo a los acoplamientos convencionales, con una etapa inicial de adición oxidante y una final de eliminación reductora, si bien la transmetalación de un grupo R² desde el derivado organometálico de un metal representativo a paladio se sustituye por una activación C–H (Esquema 4a y 4b). Esta diferencia no es menor pues la ruptura C–H, con las dificultades mencionadas anteriormente, suele ser la etapa que limita la velocidad de la reacción. En algunos casos se ha propuesto que estas reacciones transcurren a través de un ciclo catalítico donde se forman especies de Pd en estados de oxidación II/IV. Los casos inequívocos y bien apoyados de este tipo de mecanismo usan electrófilos muy fuertes y muy oxidantes como sales de yodonio (IAr₂X o IArX₂) en vez de haluros de arilo,¹³ o bien corresponden a la funcionalización de enlaces C(sp³)–H que forman complejos de Pd(II) intermedios de reacción muy ricos en densidad electrónica y más fácilmente oxidables.¹⁴

Las reacciones de acoplamiento oxidante transcurren a través de un ciclo catalítico donde se producen dos reacciones de activación C–H sucesivas sobre un complejo de Pd(II). El intermedio con los dos fragmentos orgánicos coordinados sufre una eliminación reductora generando el producto final y un complejo de Pd(0) que necesita reoxidarse a Pd(II) para

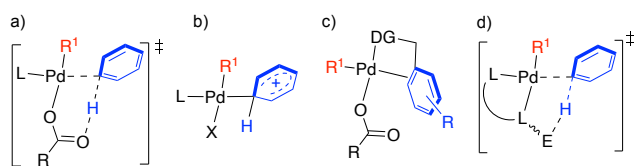
entrar en un nuevo ciclo y lo hace gracias a la presencia de un oxidante en la mezcla de reacción (Esquema 4c).

Como he mencionado anteriormente, la etapa de activación C–H suele ser la más lenta del ciclo y la que controla la actividad del catalizador. El mecanismo más habitual por el que se produce dicha ruptura en complejos de Pd(II) es el denominado metalación-deprotonación concertada (“concerted metalation deprotonation”, CMD), también llamado activación metal-ligando ambifílica (“ambiphilic metal ligand activation”, AMLA). En este mecanismo el areno se coordina al metal y mediante la asistencia de una base añadida (generalmente un carboxilato o un carbonato) el enlace C–H se deprotona formalmente y se forma un nuevo enlace Pd–C (Esquema 5a).¹⁵⁻¹⁷ En algunas ocasiones se produce la ruptura de forma no concertada mediante un mecanismo de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) donde el Pd(II) ataca al areno formando un intermedio de Wheeland (etapa lenta, Esquema 5b) que posteriormente sufre deprotonación.¹⁸ Entre ambos extremos se han encontrado situaciones intermedias donde el estado de transición de la ruptura C–H está más cerca de un proceso S_EAr o de una ruptura totalmente concertada (CMD). Para aludir a estas situaciones se ha acuñado el acrónimo e-CMD (*electrophilic concerted metalation deprotonation*).^{15,19}

Una mayor actividad de los catalizadores ha de seguirse con sistemas donde la barrera energética de la ruptura C–H sea más baja, y hay básicamente dos formas de alcanzar más fácilmente el estado de transición de tipo CMD para la activación C–H representado en el Esquema 5a. Una de ellas permite superar la dificultad de coordinación al metal de un ligando tan débil como es un areno. Consiste en usar arenos que contengan un sustituyente dador con la estructura adecuada para que, una vez unido al metal, se produzca el acercamiento del anillo aromático y su coordinación (Esquema 5c). Esta estrategia se denomina activación C–H asistida por formación de un quelato (*chelate assisted C–H activation*) y aunque lleva a una más fácil activación C–H y a menudo a una mejor selectividad (ver más adelante) tiene la desventaja de que hay que funcionalizar el areno previamente, y eliminar el grupo coordinante a posteriori, introduciendo etapas de síntesis adicionales. La activación C–H de alcanos (activación C(sp³)–H) requiere la presencia de estos grupos coordinantes en su estructura pues un alcano en sí mismo es aún peor ligando que un areno y es difícil que interaccione con el metal y se produzca la activación C–H si no hay un anclaje previo. Por ello, generalmente esta activación está asistida por formación de un quelato.²⁰ La segunda forma de favorecer la activación C–H consiste en



Esquema 4. Ciclos catalíticos simplificados de las reacciones: a) acoplamiento C–C convencional; b) arilación (alquilación) directa; c) acoplamiento oxidante de hidrocarburos.



Esquema 5. Activación C–H con complejos de paladio: a) estado de transición en una metalación deprotonación concertada (CMD). b) Intermedio en un mecanismo de tipo S_EAr. c) Activación C–H asistida por formación de un quelato. d) Cooperación metal ligando en la activación C–H.

evitar la necesidad de coordinar al metal una base externa (carboxilato o carbonato) mediante el uso de ligandos que contengan un grupo que pueda realizar esta función asistiendo en la ruptura C–H mediante la denominada cooperación metal-ligando (Esquema 5d).

Catalizadores más activos: cooperación metal-ligando

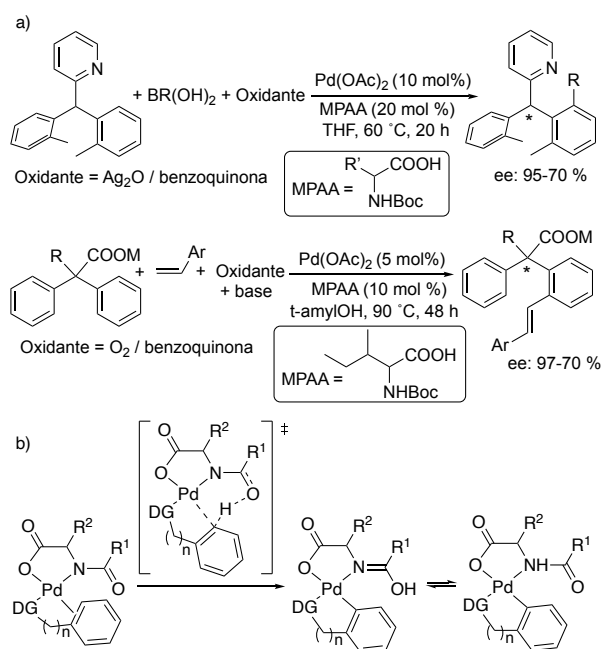
El término cooperación metal-ligando en un proceso catalítico se refiere a aquellas situaciones donde el ligando, además de modificar por coordinación las características electrónicas y estéricas del metal como es habitual, interviene en alguna de las etapas del ciclo favoreciendo la ruptura o formación de enlaces y sufriendo en el proceso una transformación química que suele ser reversible.²¹ Esta transformación puede ser, por ejemplo, una protonación-deprotonación o una transferencia electrónica. Tanto el metal como el ligando intervienen simultáneamente en el proceso de ruptura o formación de enlaces y se modifican, cambiando, como consecuencia, el modo de coordinación del ligando al metal. La cooperación metal-ligando ha sido usada con éxito en diferentes procesos, incluida la activación de hidrógeno usando metales como Ru e Ir empleando ligandos tridentados de tipo pincer deprotonables.²²

En el contexto de la funcionalización C–H con complejos de paladio dos familias de ligandos han alcanzado una gran importancia: los aminoácidos *N*-monoprotectados (MPAA) y las piridonas.

Aminoácidos *N*-Monoprotectados (MPAA)

En 2008, el grupo de J. Q. Yu publicó la aplicación de aminoácidos monoprotectados con un grupo acilo como ligandos que permitían llevar a cabo reacciones de funcionalización enantioselectiva de arenos.^{23,24} En aquel primer ejemplo, la reacción en cuestión era una alquilación oxidativa de arenos con un ácido borónico. El mismo grupo observó el efecto acelerador de estos ligandos,²⁵ y aprovechó la accesibilidad de los mismos para desarrollar otras reacciones de funcionalización de arenos enantioselectivas (Esquema 6a).²⁶ La importancia de esta familia de ligandos es actualmente enorme y su aplicación muy extendida.²⁷

Los aminoácidos son ligandos polidentados con numerosos modos de coordinación posibles, lo que puede hacer que el número y tipo de complejos de paladio que pueden formarse y coexistir en condiciones catalíticas sea alto. Aunque el estudio de estos sistemas no es fácil, el modelo de consenso que explica la actividad de estos ligandos indica que el MPAA se coordina a paladio en su forma dianiónica quelato. En este intermedio es el oxígeno del grupo acilo el que, actuando como base en un estado de transición de tipo CMD, asiste la ruptura del enlace C–H y rebaja la energía de activación de esta etapa acelerando la reacción (Esquema 6b). Asimismo, este modelo explica la enantioselección observada en algunos procesos.^{27c} El modelo ha sido apoyado por numerosos estudios compu-

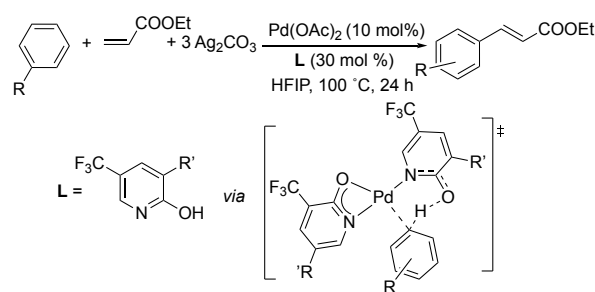


Esquema 6. Primeras reacciones de funcionalización C–H con MPAA como ligandos (a) y modelo que muestra la cooperación para la activación C–H de estos ligandos (b) (DG = grupo director que se coordina al metal).

tacionales y sólo recientemente mediante estudios experimentales en complejos de paladio modelo bien definidos.²⁸ Como puede observarse, la presencia del oxígeno del grupo acilo como receptor del protón tras la ruptura de enlace C–H hace innecesaria la coordinación de una base externa (carboxilato o carbonato, ver Esquema 5a) lo que entrópicamente facilita alcanzar el estado de transición y rebaja su barrera energética.

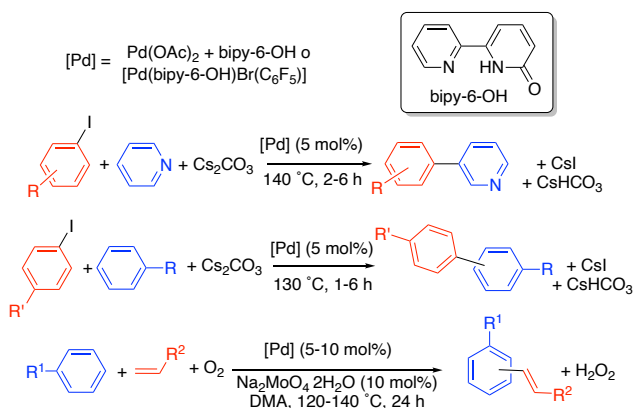
Piridonas

Las 2-piridonas son derivados que coordinados al metal pueden actuar también como ligandos cooperativos en activación C–H. J. Q. Yu y col. emplearon este tipo de ligandos en la reacción de Heck oxidativa de arenos y propusieron la intervención del oxígeno de la piridona actuando como base en la ruptura del enlace C–H, apoyándose en estudios computacionales (Esquema 7).²⁹



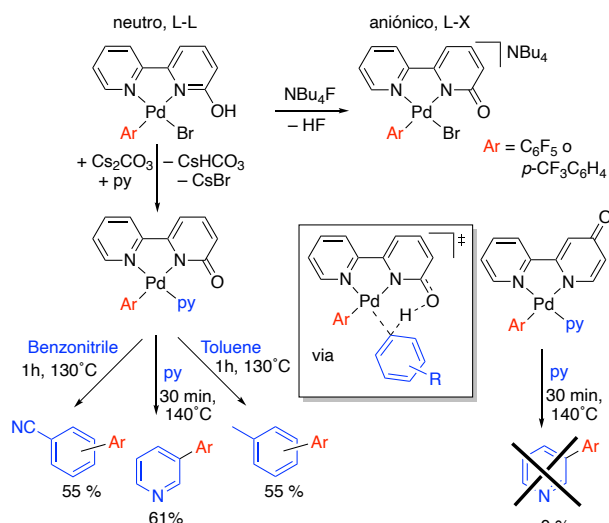
Esquema 7. Piridonas monodentadas como ligandos cooperativos y propuesta de mecanismo de actuación.

Nuestro grupo introdujo ligandos quelato de tipo bipyridona para acelerar notablemente reacciones de arilación directa de piridina,³⁰ para permitir la arilación de arenos simples,³¹ y también de reacciones de Heck oxidativas con oxígeno como oxidante que no ocurren en ausencia de ligando cooperativo (Esquema 8).³² Otros ligandos quelato derivados de la piridona se han empleado en los últimos años.^{33,34}



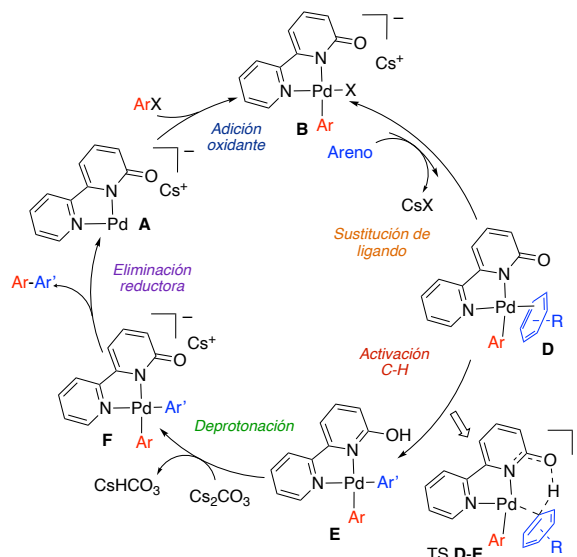
Esquema 8. Reacciones de arilación directa y Heck oxidativa mediadas por el ligando cooperativo bipy-6-OH.

El Esquema 9 muestra los dos modos de coordinación de estos ligandos, neutro y monoaniónico, en complejos modelo sintetizados independientemente. La descomposición térmica de los complejos aislados en presencia de arenos lleva a los productos de acoplamiento de dichos arenos y permite demostrar experimentalmente la capacidad de los ligandos deprotonados para asistir la ruptura del enlace C-H (Esquema 9). Estos experimentos muestran claramente que no sólo es necesaria la presencia del oxígeno de la piridona sino que la activación C-H solo se produce si el oxígeno está en una posición próxima al metal, lo que indudablemente apoya el mecanismo de cooperación propuesto.



Esquema 9. Complejos con el ligando bipy-6-OH y prueba experimental de la cooperación del ligando en activación C-H de arenos.

El mecanismo de arilación directa con el sistema catalítico Pd/bipy-6-OH se ha estudiado con detalle y corresponde a la representación mostrada en el Esquema 10.^{30,31}

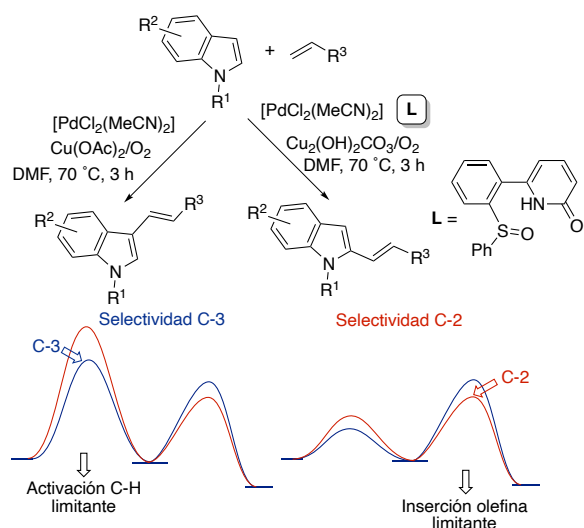


Esquema 10. Mecanismo de las reacciones de arilación directa catalizada por complejos de paladio con el ligando bipy-6-OH.

La velocidad de la reacción es independiente de la concentración de ArX, lo que indica que la adición oxidante es rápida. La ruptura del enlace C-H (activación C-H) es la etapa limitante del proceso como muestran los altos valores del efecto isotópico cinético encontrados en experimentos separados (KIE = 3-4). En el caso de los arenos menos coordinantes como es el tolueno es crucial la elección de bases con cationes que produzcan haluros insolubles en el medio de reacción (por ejemplo CsX). Esto permite desplazar el equilibrio de coordinación del areno al metal e incrementar la concentración del intermedio D (Esquema 10) que ha de sufrir la activación C-H y por consiguiente aumentar la velocidad de la reacción.

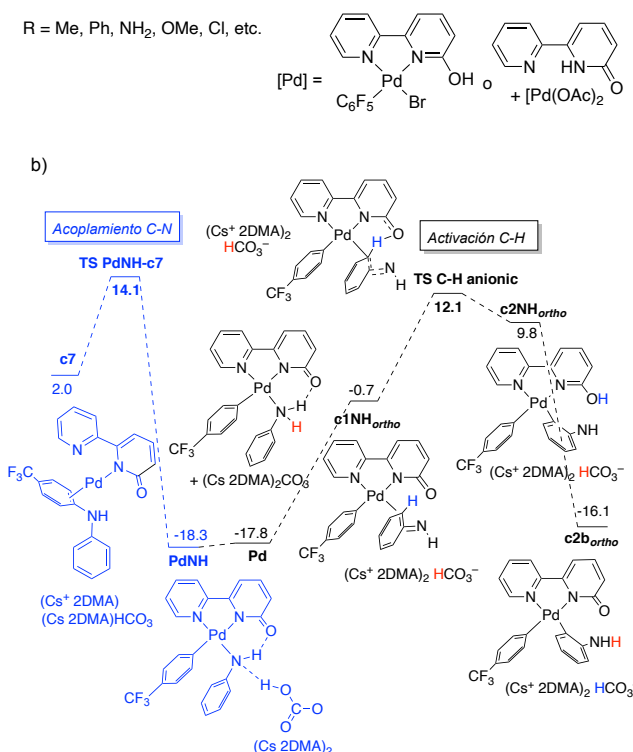
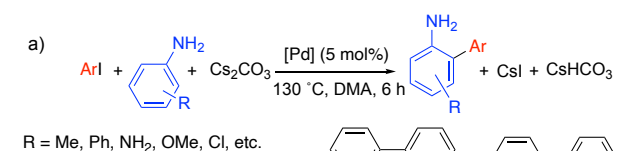
La notable rebaja de la barrera energética para la activación C-H que produce la intervención de las piridonas como ligandos cooperativos abre la puerta a que otras etapas del ciclo catalítico controlen la velocidad de la reacción o a que se pueda introducir una selectividad distinta. Uno de estos casos es la reacción de Heck oxidativa con un ligando cooperativo de tipo sulfóxido-piridona. En este ejemplo, en presencia del ligando piridona, la activación C-H es rápida y reversible, mientras que la coordinación-inserción de la olefina es la etapa más lenta del proceso y, por ello la que controla no sólo la velocidad de la reacción sino la regioselectividad observada. Ésta es diferente a la que se observa en ausencia de ligando (Esquema 11).³³

Nuestro grupo ha estudiado las reacciones de arilación directa regioselectiva, en posición *orto*, de anilinas sin proteger (Esquema 12a). El proceso es llamativo porque la reacción es quimioselectiva y se produce sin competencia de la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig, la más



Esquema 11. Cambio en la etapa que controla la velocidad de reacción al introducir un ligando cooperativo en la activación C–H y consecuencias en la regioselectividad.

habitual en reacciones catalizadas por paladio que combinan dichos reactivos.³⁵ Habitualmente la funcionalización



Esquema 12. Anilación directa quimio- y regioselectiva de anilinas catalizada por el sistema Pd/bipy-6-OH: a) reacción general; b) comparación entre las barreras calculadas para la activación C–H (en negro) y para la eliminación reductora C–N (en azul). Se muestran las energías en kcal mol⁻¹.

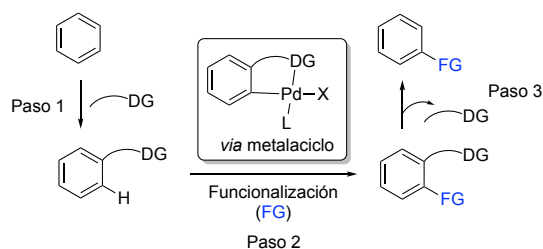
del anillo de la anilina requiere la protección previa del nitrógeno para evitar el acoplamiento C–N pero cuando se emplea el sistema catalítico Pd/bipy-6-OH no es necesaria esta protección. Los estudios mecanísticos realizados con una combinación de métodos experimentales y computacionales, muestran que la anilina se deprotona en las condiciones de reacción y la activación C–H se produce en un intermedio aniónico de tipo amiduro asistida por el ligando. La presencia del ligando cooperativo rebaja la barrera para la ruptura C–H hasta unos valores inferiores a la de la eliminación reductora C–N con este ligando, haciendo el proceso quimioselectivo (Esquema 12b). El uso de bipy-6-OH como ligando cooperativo permite disponer por tanto de una forma de funcionalización de anilinas ortogonal al acoplamiento C–N.

Estrategias para mejorar la selectividad

La funcionalización selectiva de uno de los enlaces C–H de una molécula orgánica es una tarea complicada por el alto número de enlaces de este tipo con características similares presentes en cualquier reactivo. Conseguir selectividad sin comprometer el grado de sostenibilidad alcanzado con la funcionalización directa del hidrocarburo requiere además un delicado equilibrio. Algunos arenos, en particular algunos heterociclos, han mostrado una alta regioselectividad intrínseca, como es el caso de la piridina (*meta*),^{30,36} y del óxido de piridina (*orto*),³⁷ así como arenos fluorados (*orto*).³⁸ Sin embargo, para controlar la posición de funcionalización es necesario a menudo no sólo el elegir las condiciones de reacción y el sistema catalítico sino modificar el hidrocarburo con la introducción de grupos adicionales que determinen la posición reactiva. A estos grupos se les denomina grupos directores (DG).³⁹

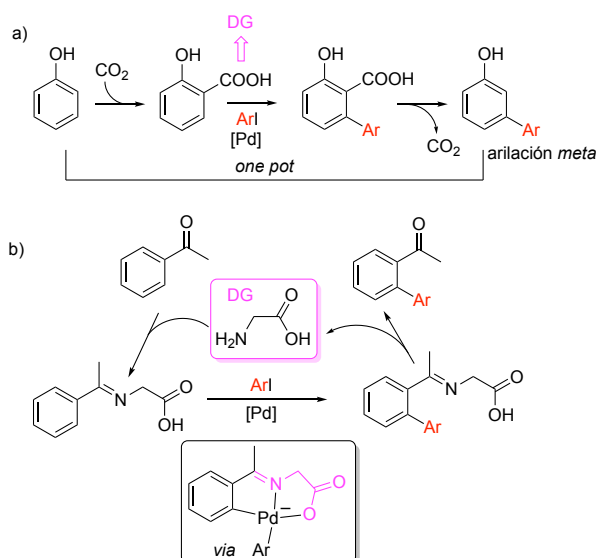
La introducción de grupos directores en el areno o alcano a funcionalizar es la forma más habitual de dirigir la regioselectividad de las reacciones. Los grupos introducidos (DG) suelen tener átomos dadores que se coordinan durante la reacción y acercan al metal una posición concreta de la molécula. Como ya se ha comentado más arriba, este procedimiento favorece la interacción del metal con el areno y hace el proceso de activación C–H más favorable (*chelate assisted C–H activation*) además de seleccionar la posición que va a reaccionar (Esquema 13). Ésta suele ser aquella que permite la formación de un quelato más favorable y, en el caso de arenos, la posición de funcionalización es generalmente la *orto*. Se han empleado multitud de grupos directores para este propósito,⁴⁰ y todos tienen la desventaja de necesitar la previa funcionalización del hidrocarburo y la eliminación del grupo tras la reacción, lo que introduce un mínimo de dos etapas de síntesis adicionales.

Para aliviar este problema sin renunciar a esta estrategia de funcionalización regioselectiva se han introducido los denominados grupos directores transitorios (*transient directing groups*, TDG). El procedimiento consiste en generar el grupo director in situ en el seno de la reacción de funcionalización y destruirlo con facilidad una vez llevada a cabo su función,



Esquema 13. Uso de grupos directores (DG) para la funcionalización C-H selectiva (chelate-assisted C-H functionalization).

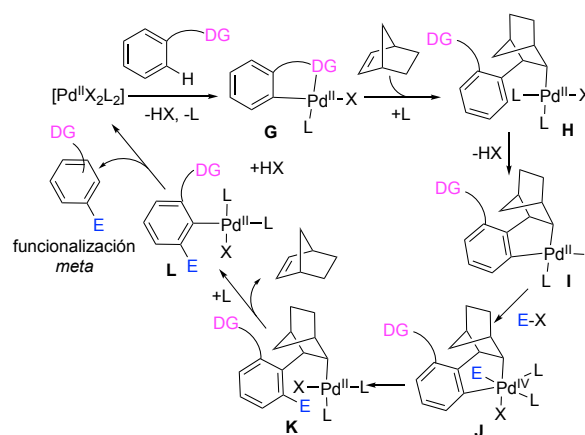
a ser posible en el mismo paso. El esquema 14 muestra dos ejemplos de este tipo de grupos. El primero consiste en la formación transitoria de un ácido carboxílico por reacción con CO_2 , que permite la funcionalización selectiva de fenoles en posición *meta* al OH (*orto* al carboxilato generado). El compuesto funcionalizado se descarboxila en el seno de la reacción y todo el proceso se puede llevar a cabo sin aislar los productos intermedios (Esquema 14a).⁴¹ El segundo ejemplo muestra como la adición de una cantidad catalítica de un aminoácido en la reacción de funcionalización C-H de cetonas permite generar in situ una imina como grupo director para la funcionalización en *orto*. La imina se hidroliza tras la reacción regenerando el aminoácido y la cetona sustituida (Esquema 14b).



Esquema 14. Ejemplos de uso de grupos directores transitorios generados y destruidos in situ para la funcionalización C-H selectiva: a) arilación de fenoles en *meta*; b) arilación de metil cetonas en *orto*.

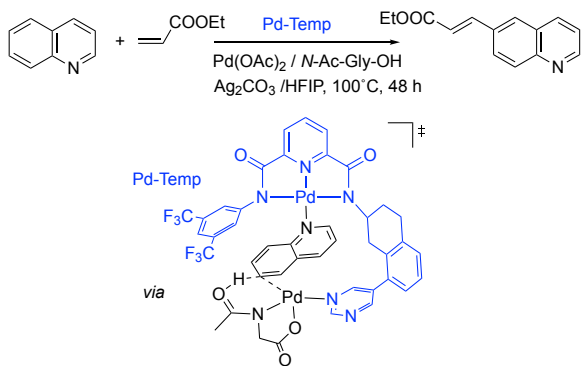
Usando los grupos directores más habituales, la funcionalización de arenos tiene lugar generalmente en *orto* a la posición del DG, pues ésta corresponde a la formación del metalaciclo más estable (Esquemas 13 y 14). Sin embargo, es posible la funcionalización de la posición *meta* al DG usando derivados de norborneno como aditivo mediante un mecanismo de inserción-desinserción de norborneno que des-

plaza el paladio a la posición *meta* y permite la funcionalización de esa posición. Este modo de actuación del norborneno fue descubierto por M. Catellani en los años 1980,⁴² y en las últimas décadas se ha empleado profusamente en el campo de la funcionalización C-H.⁴³ El esquema general del camino de reacción se representa en el Esquema 15. Una vez producida la activación C-H en *orto* con intervención del grupo director (DG) y formación del paladaciclo correspondiente (G, Esquema 15) se produce la inserción de norborneno en el enlace Pd-C (H, Esquema 15) y una nueva activación C-H con formación de un nuevo metalaciclo (I, Esquema 15). Esto lleva al paladio a una posición *meta* respecto al DG, que en este punto sufre la funcionalización, generalmente mediante adición oxidante de un derivado EX (J) y eliminación reductora C-E hasta formar el intermedio K (Esquema 15). El producto final se genera por β -C eliminación y extrusión de norborneno formando un nuevo arilo de paladio (L, Esquema 15) que en la propuesta más habitual se destruye por protonólisis. El uso de derivados de norborneno quirales como (+)-2-(carbomethoxy)-norbornene ((+)-NB-COOMe) ha permitido la funcionalización en posición *meta* de biarilos de forma enantioselectiva.⁴⁴



Esquema 15. Uso de norborneno como aditivo para conseguir la funcionalización de arenos en posición *meta*.

La funcionalización en posiciones alejadas del grupo director (*meta* y *para* en arenos, posiciones remotas en policiclos aromáticos o γ en activación $\text{Csp}^3\text{-H}$) puede conseguirse también con grupos plantilla especialmente diseñados para acercar un determinado C-H al metal.⁴⁵ La síntesis de estas plantillas no es trivial e indudablemente introducen varios pasos de síntesis que afectan a la sostenibilidad global del proceso a cambio de una regioselectividad diferenciada. Un ejemplo se muestra en el Esquema 16 donde la plantilla es un complejo de paladio y los autores proponen que la activación C-H se produce con la intervención de dos centros metálicos: uno de ellos orienta el sustrato (Pd-temp) mientras el otro es responsable de la activación C-H con el concurso de un aminoácido monoprottegido como ligando cooperativo.⁴⁶ El resultado es una exquisita selectividad en la posición C6 de la quinolina en una reacción de Heck oxidativa.



Esquema 16. Uso de un complejo de paladio (Pd-Temp) como plantilla para la funcionalización selectiva C-6 de la quinolina.

Conclusiones

La funcionalización C–H de hidrocarburos y en particular de arenos catalizada por complejos de paladio ha alcanzado un grado de desarrollo muy importante que hace que este tipo de reacciones sean competitivas y una alternativa viable a las reacciones convencionales de acoplamiento cruzado C–C. Por ello su implantación como herramienta de síntesis tanto en el laboratorio como en la industria avanza a buen paso. La ventaja de hacer reaccionar directamente los hidrocarburos sin tener que preparar ni usar derivados organometálicos como reactivos es una característica atractiva que mejora la sostenibilidad de la síntesis global.

Existen aún diversos retos que afrontar en este campo. El primero es conseguir catalizadores más activos capaces de producir la ruptura de enlaces C–H en condiciones más suaves de las hasta ahora empleadas (temperaturas más bajas y tiempos de reacción más cortos). Para ello la cooperación metal-ligando se ha desvelado como una estrategia exitosa y entre los ligandos cooperativos destacan los aminoácidos *N*-monoprotectados (MPAA) y los ligandos con un fragmento de tipo 2-piridona.

La transformación selectiva de uno de los múltiples enlaces C–H presentes en una molécula es una dificultad intrínseca de la funcionalización C–H. Junto al diseño del catalizador mediante la elección de los ligandos cooperativos y auxiliares adecuados así como las condiciones de reacción, el uso de sustituyentes en el reactivo que favorezcan la reactividad de un enlace C–H concreto en la molécula ha sido ampliamente utilizado. La introducción en el hidrocarburo de sustituyentes que se coordinen al metal y actúen como grupos directores facilita la activación de aquellos enlaces C–H que produzcan un metalacido estable (generalmente una posición próxima para dar un ciclo de 5 o 6 miembros). El uso de grupos directores supone pasos de síntesis adicionales en el reactivo (introducción) y en el producto (eliminación) que perjudica la economía atómica del proceso. Sin embargo ya se ha conseguido en algunos casos llevar a cabo estos procesos *in situ* en el transcurso de la reacción de funcionalización (*transient directing groups*). Actualmente es posible la funcionalización C–H selectivamente en posiciones alejadas del grupo director

mediante el uso de norborneno como aditivo o compuestos plantilla que orientan el reactivo de forma adecuada para conseguir la activación de un C–H remoto.

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a los investigadores que han participado en el desarrollo de la química que hemos hecho estos años en funcionalización de arenos: Vanesa Salamanca, Francisco Villalba, Cintya Pinilla, Sara-Fernández Moyano, en el grupo Catálisis y Polímeros de la UVa y a Agustí Lledós de la UAB. Asimismo, mi agradecimiento a las instituciones que han financiado nuestra investigación: MLCINN/AEI (PID2019-111406GB-I00 y PID2022-142100NB-I00) y la Junta de Castilla y León-FEDER (VA224P20).

Abreviaturas

AMLA: Activación metal-ligando ambifílica (ambiphilic metal ligand activation).
 bipy-6-OH: [2,2'-bipiridin]-6(1*H*)-ona.
 CMD: Metalación deprotonación concertada (concerted metalation deprotonation).
 e-CMD: Metalación deprotonación concertada electrofílica ("electrophilic concerted metalation deprotonation").
 DG: Grupo director (directing group).
 MPAA: Aminoácido *N*-monoprotectado (*N*-monoprotected aminoacid).
 S_EAr: Sustitución aromática electrofílica.
 TDG: Grupo director transitorio (transient directing group).

Bibliografía

- 1) a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*. A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich Eds. Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
 b) L.-C. Campeau, N. Hazari, N. *Organometallics* **2019**, *38*, 3-35.
- 2) X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047-9050.
- 3) Ver número temático sobre funcionalización C–H: *Chem. Rev.* **2017**, *117*, número 13.
- 4) a) T. Gensch, M. J. James, T. Dalton, F. Glorius. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2296-2306. b) T. Dalton, T. Faber, F. Glorius, *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 245–261.
- 5) S. Kaltenberg, M. van Gemmeren, *Acc. Chem. Res.* **2023**, *56*, 2459–2472.
- 6) S. Kancherla, K. B. Jorgensen, M. A. Fernández-Ibáñez, *Synthesis* **2019**, *51*, 643–663.
- 7) M. J. Caplin, D. J. Foley, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4646-4660.
- 8) Comparar, por ejemplo, las energías de disociación (kcal mol⁻¹) de: C(Ph)-Br (80), XMg-C(Ph) (69) y C(Ph)-H (112). Y. R. Luo "Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies" CRC Press, Boca Ratón, 2007.
- 9) Arilación directa: a) L. C. Campeau, K. Fagnou. *Chem. Commun.* **2006**, 1253–1264. b) R. Vicente, A. R. Kapdi, L. Ackermann. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792-9826.

- [10] Funcionalización con haluros de alquilo: S. B. Ankade, A. B. Shabade, V. Soni, B. Punji, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 3268–3292.
- [11] Acoplamiento de dos RH: Y. Yang, J. Lan and J. You, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787.
- [12] Heck oxidativa: a) W. Zhu, T. B. Gunnoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6746. b) W. Ali, G. Prakash, D. Maiti, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 2735.
- [13] a) J. J. Topczewski, M. S. Sanford, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 70–76. b) A. K. Cook, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3109–3118.
- [14] a) D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965–3972. b) S. Poveda, I. Alonso, M. A. Fernández-Ibáñez, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3873–3882. c) W. G. Whitehurst, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14169–14177.
- [15] A. D. Ryabov, I. K. Sakodinskaya, A. K. Yatsimirsky, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 2629–2638.
- [16] a) B. Biswas, M. Sugimoto, S. Sakaki, *Organometallics*, **2000**, *19*, 3895–3908. b) D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754–13755. c) D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066–1067. d) M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754–8756.
- [17] L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.
- [18] B. Martín Matute, C. Mateo, D. J. Cárdenas, A. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2341–2348.
- [19] L. Wang, B. P. Carrow, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6821–6836.
- [20] a) J. He, M. Wasa, K. S. L. Chan, Q. Shao, J. -Q. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754–8786. b) B. Cendón, M. Font, J. L. Mascareñas, M. Gulías, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 3425–3430. c) M. Martínez-Mingo, A. García-Viada, D. Sowa Prendes, I. Alonso, N. Rodríguez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202209865. d) C. -H. Yuan, X. -X. Wang, L. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202300854. e) D. A. Strassfeld, C. Y. Chen, H. S. Park, D. Q. Phan, J. -Q. Yu, *Nature*, **2023**, *622*, 80–86.
- [21] a) J. R. Khusnutdinova, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12236 – 12273. b) T. Higashi, S. Kusumoto, K. Nozaki, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10393–10402.
- [22] a) C. Gunanathan, D. Milstein, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 588–602. b) P. Hu, E. Fogler, Y. Diskin-Posner, M. A. Iron, D. Milstein, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6859.
- [23] B. F. Shi, N. Mangel, Y. H. Zhang, J. Q. Yu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882–4886.
- [24] Precedente y prueba de concepto sobre la utilidad de MPAAAs para inducir enantioselectividad: V. I. Sokolov, L. L. Troitskaya, O. A. Reutov, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *182*, 537–546.
- [25] K. M. Engle, D. H. Wang, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14137–14151.
- [26] B. F. Shi, Y. H. Zhang, J. K. Lam, D. H. Wangand, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 460–461.
- [27] a) K. M. Engle, *Pure Appl. Chem.* **2016**, *88*, 119–138. b) D. Wang, A. B. Weinstein, P. B. White, S. S. Stahl, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2636–2679. c) Q. Shao, K. Wu, Z. Zhuang, S. Qian, J. Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 833–851. d) S. K. Sinha, S. Guin, S. Maiti, J. P. Biswas, S. Porey, D. Maiti, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 5682–5841.
- [28] S. Fernández-Moyano, V. Salamanca, A. C. Albéniz, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 6688–6694.
- [29] P. Wang, P. Verma, G. Xia, J. Shi, J. X. Qiao, S. Tao, P. T. W. Cheng, M. A. Poss, M. E. Farmer, K. -S. Yeung, J. -Q. Yu, *Nature* **2017**, *551*, 489–493.
- [30] V. Salamanca, A. Toledo A. C. Albéniz, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17851–17856.
- [31] V. Salamanca, A. C. Albéniz, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1941–1951.
- [32] F. Villalba, A. C. Albéniz, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4795–4804.
- [33] Y. J. Wang, C. H. Yuan, D. Z. Chu, L. Jiao, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 11042–11054.
- [34] Z. Wang, L. Hu, N. Chekshin, Z. Zhuang, S. Qian, J. X. Qiao, J. -Q. Yu, *Science* **2021**, *374*, 1281–1285.
- [35] C. Pinilla, V. Salamanca, A. Lledós, A. C. Albéniz, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 14527–14532.
- [36] a) M. Ye, G. -L. Gao, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6964–6967. b) M. Ye, G. -L. Gao, A. J. F. Edmunds, P. A. Worthington, J. A. Morris, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19090–19093.
- [37] L. C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020–18021.
- [38] O. Eisenstein, J. Milani, R. N. Perutz, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8710–8753.
- [39] a) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936–946. S. b) Rej, A. Das, N. Chatani, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *431*, 213683.
- [40] a) A. Tomberg, M. E. Muratore, M. J. Johansson, I. Terstiege, C. Sköld, P. O. Norrby, *iScience*, **2019**, *20*, 373–391 b) S. Rej, Y. Ano, N. Chatani, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788–1887.
- [41] J. Luo, S. Preciado, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4109–4112.
- [42] N. Della Ca', M. Fontana, E. Motti, M. Catellani, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1389–1400.
- [43] a) J. Wang, G. Dong, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7478–7528.
- [44] a) H. Shi, A. N. Herron, Y. Shao, Q. Shao, J. -Q. Yu, *Nature*, **2018**, *558*, 581–585. b) J. -J. Li, J. -H. Zhao, H. -C. Shen, K. Wu, X. Kuang, P. Wang, J. -Q. Yu, *Chem.* **2023**, *9*, 1452–1463.
- [45] G. Meng, N. Y. S. Lam, E. L. Lucas, T. G. Saint-Denis, P. Verma, N. Chekshin, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10571–10591.
- [46] Z. Fan, X. Chen, K. Tanaka, H. S. Park, N. Y. S. Lam, J. J. Wong, K. N. Houk, J. -Q. Yu, *Nature*, **2022**, *610*, 87–93.