

Influencia de los ligandos auxiliares en la reacción de activación de enlaces CH promovida por Pd

Influence of ancillary ligands in the Pd-
promoted CH bond activation reaction

TRABAJO FIN DE GRADO

Autor: David Bermejo Calavia

Directores: Esteban Urriolabeitia Arrondo y Francisco
Javier Sayago García

Julio 2020

Grado de Química



Departamento de
Química Orgánica
Universidad Zaragoza



Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza

Índice

Resumen	ii
1.- Introducción	1
2.- Objetivos	7
3.- Discusión de los estudios realizados	8
3.1.- El acetato de Pd (II) como paradigma de la importancia de los ligandos	8
3.2.- Activación de la reactividad a través de los ligandos auxiliares	13
3.3.- Concepto “Transient Ligand Group”	21
4.- Conclusión	25
5.- Bibliografía	26

Resumen

Este trabajo pretende mostrar la influencia de los ligandos auxiliares que rodean el centro metálico en la reacción de activación del enlace C-H promovida por Pd. Se toma como punto de partida la importancia de los hidrocarburos en la vida cotidiana, y mostramos cómo la transformación de estas materias primas en productos y mercancías químicas maneja la activación del enlace C-H promovida por el metal como principal herramienta sintética. Sin embargo, este tema no es el único que se ocupa de la funcionalización del enlace C-H, ya que la síntesis orgánica catalizada por el metal también hace un amplio uso de ella.

En este trabajo, nos centramos específicamente en el papel de los ligandos auxiliares alrededor del centro de Pd en las diferentes síntesis orgánicas catalizadas por Pd que toman lugar a través de la activación del enlace C-H. Para ello, mencionamos los métodos más comunes de activación, como puede ser la sustitución electrofílica o el mecanismo de metalación-desprotonación concertada (CMD). También se busca explicar la importancia del acetato de paladio, tanto la identificación de la estructura en la que se presenta en las reacciones, como el papel que juega como abstractor de hidrógeno.

El punto principal del estudio analiza la activación de la reactividad a través de los ligandos auxiliares. En un primer momento definimos la estructura de los ligandos tipo MPAA y la forma con la que se coordina al paladio, describiendo además los conceptos de “Ligand Enabled” y “Ligand Acelerated”. Las principales diferencias encontradas en la forma de coordinación de estos ligandos al centro metálico serán así mismo estudiadas. Además, se expone la coordinación fuerte del ligando al metal a través de los ciclos catalíticos de Pd(II)/Pd(IV) y de Pd(II)/Pd(0). La coordinación débil se ejemplifica mediante reacciones que pueden ser dirigidas por amidas, carboxilatos o por aminas mono-protegidas. Este punto se finaliza tratando las reacciones de activación no dirigidas y las de meta-funcionalización, una reacción particular que consigue dirigir la activación de la posición meta a través de su plantilla en forma de U.

Para finalizar se examinan diferentes trabajos en los que se trata el concepto de “Transient Ligand Group” y su mecanismo en el cual los grupos directores que puedan salir y entrar en la reacción fácilmente.

Summary

This work aims to show the influence of the ancillary ligands surrounding the metal center in the Pd-promoted C-H bond activation reaction. The importance of hydrocarbons in daily life is used as starting point, and we show how the transformation of these raw materials in fine chemicals and commodities handles the metal-promoted C-H bond activation as main synthetic tool. However, this topic is not the only one dealing with the C-H bond functionalization, as the metal-catalysed organic synthesis also makes extensive use of it. In this work, we focus specifically in the role of the ancillary ligands around the Pd center in different Pd-catalysed organic syntheses taking place through C-H bond activation.

To achieve this task, we mention the most common activation methods, such as electrophilic substitution or concerted metallation-deprotonation (CMD) mechanisms. It likewise seeks to explain the importance of palladium acetate, both the identification of the structure in which it occurs in reactions, and the role it plays as a hydrogen abstractor.

The main point of the study analyzes the activation of reactivity through the auxiliary ligands. At first, we defined the structure of MPAA-type ligands and the way in which palladium is coordinated, further describing the concepts of « Ligand Enabled » and « Ligand Acelerated ». The main differences found in the coordination of these ligands to the metal center will also be studied. In addition, the strong coordination of the ligand to the metal is exposed through the catalytic cycles involving Pd (II)/Pd (IV) and Pd(II)/Pd(0) oxidation states. Weak coordination is

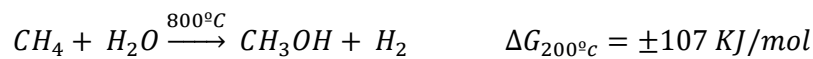
exemplified by reactions that can be directed by amides, carboxylates, or mono-protected amines. This point is finished by treating the non-directed activation reactions, and the meta-functionalization, a particular reaction that manages to direct the activation of the meta position through its U-shaped template. To conclude, different works are examined in which the concept of “Transient Ligand Group” and its mechanism are discussed in which the directing groups that can easily leave and enter the reaction.

1. Introducción

La gestión, manipulación y transformación de los hidrocarburos tiene una gran importancia en la sociedad actual. Esto se debe a que los alcanos son los principales constituyentes del gas natural y del petróleo, los cuales se utilizan principalmente en aplicaciones de combustión con el fin de aprovechar su alto contenido energético.^[1]

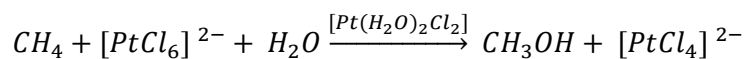
Debido a la gran abundancia de hidrocarburos naturales, éstos pueden ser aprovechados tanto como fuente de energía como materia prima de otros productos más elaborados. Un ejemplo importante del uso de hidrocarburos como fuente de materia es la conversión eficaz del metano (CH₄) en metanol (CH₃OH) u otros derivados C1.^[2] Sin embargo, a la hora de llevar a la práctica este tipo de reacciones nos encontramos ante un serio inconveniente, pues para que se produzca la reacción se debe activar y romper por lo menos un enlace C-H, el cual tiene un gran valor energético, lo que implica que se ha de transformar en condiciones controladas. Por todo ello, la utilización del metano como materia prima de compuestos C1 mediante reacciones de funcionalización del enlace C-H sigue considerándose un reto actualmente.^[3]

Adentrándonos un poco más en la reacción de conversión del metano en metanol, en la cual se produce la activación y la ruptura de un enlace C-H para la posterior formación de un enlace C-O, tal y como se muestra en la Ecuación 1, se han descrito varios métodos para llevar a cabo este proceso, de los cuales vamos a mencionar los más relevantes.



Ecuación 1. Transformación general de metano en metanol y su termodinámica asociada

A finales de los años 60, Shilov y sus colaboradores observaron en sus estudios que el metano, junto con agua y la adición de complejos de Pt (IV) como oxidante estequiométrico conducía a la transformación de metano en metanol o en su defecto, cloruro de metilo.^[4] Debido a la baja estabilidad del platino en agua, el rendimiento de esta reacción no fue muy alto, pero empezó a marcar el camino en el ámbito de la activación CH. Este método se denominó Sistema de Shilov, y el proceso específico desarrollado se presenta en la Ecuación 2 y la Figura 1.



Ecuación 2. Ecuación de Shilov de funcionalización de metano a metanol

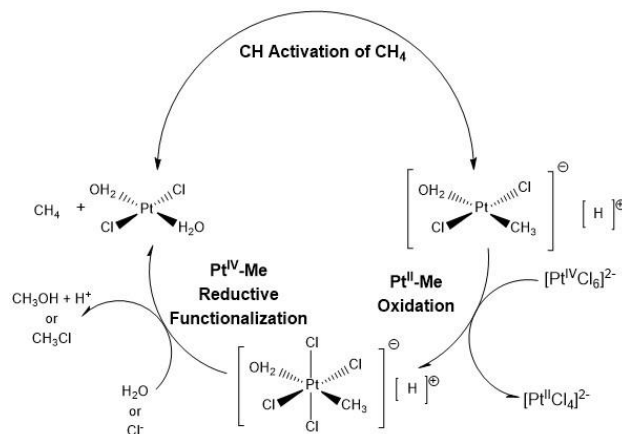
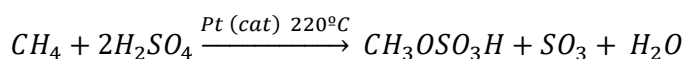


Figura 1^[5]: Sistema de Shilov de funcionalización de metano a metanol

Es necesario destacar también los estudios realizados por Periana en este ámbito, ya que, recientemente, se ha descrito por parte de este grupo la funcionalización del metano catalizada por el complejo de platino (II) $PtCl_2(2,2'$ -bipiridina) en H_2SO_4 .^[6] El proceso es de enorme importancia pues logra una conversión a metanol con un 70% de rendimiento en un solo paso. Es realmente destacable el hecho de que la reacción funcione en ácido sulfúrico como disolvente, y la estabilidad mostrada por el catalizador en este medio.

Para tener un mayor conocimiento de la reacción se produjo el intercambio H/D en el metano. Esta observación, junto con la revisión de los estudios previos de Shilov generó la conclusión de que para el mecanismo descrito, la activación C-H con Pt(II) como catalizador daba mejores resultados que las reacciones catalizadas por Pt(IV)



Ecuación 3. Sistema de Periana con catalizador de Pt en presencia de H_2SO_4

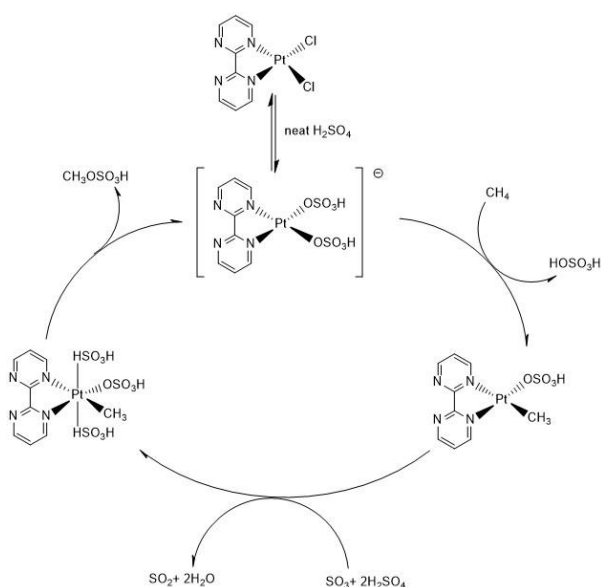


Figura 2 ^[5]: Sistema de Periana en presencia $PtCl_2(bpm)$ en H_2SO_4

Los procesos de funcionalización de metano a metanol y a otras fuentes de carbono C1 que se acaban de comentar someramente permiten entrever la importancia del proceso de activación C-H. No obstante, no es estala única área de la química en el que las funcionalizaciones C-H son de extremo interés. En las últimas décadas se ha logrado un gran avance en el campo de la síntesis orgánica a través de la catálisis organometálica ^[7]. Nos vamos a centrar concretamente en el papel que realiza el paladio, el cual es considerado el metal más versátil y el más utilizado en las reacciones de funcionalización orgánica mediante activación C-H ^[8].

Una reacción de funcionalización por activación C-H se puede definir como el proceso por el cual se logra transformar un enlace C-H en cualquier otro tipo de enlace, ya sea C-C, C-O, C-N, C-X, etc. El tipo de enlace formado tiene gran importancia ya que, dependiendo del enlace creado podemos estar generando nuevos esqueletos orgánicos (C-C) o generando nuevos grupos funcionales (C-Heteroátomo) ^[9]. Evidentemente, la formación de nuevos enlaces C-C y/o C-heteroátomo se considera el proceso de mayor relevancia en la química orgánica para la creación de nuevos compuestos y estructuras. Los acoplamientos cruzados son uno de los procesos más útiles para lograr este tipo de reacciones, ya que son totalmente selectivas en la posición en las que se encuentran los grupos funcionales. Algunos de los acoplamientos más

conocidos son los acoplamientos cruzados de Suzuki, Sonogashira, Stille, Kumada, Hiyama o Negishi, entre otros ^[10]. De manera muy general se puede representar la formación de un enlace C-C por acoplamiento cruzado mediante el proceso (a) de la Figura 3.

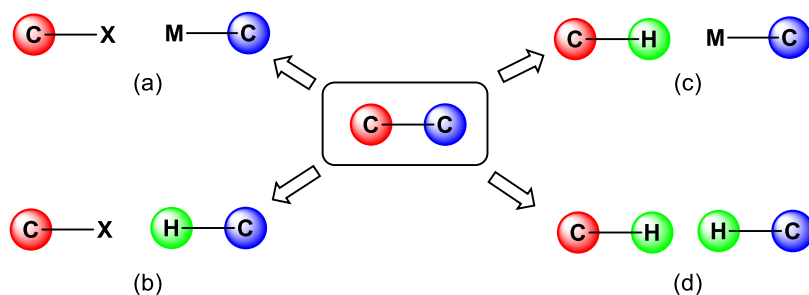


Figura 3: Diversas aproximaciones a la formación de enlaces C-C. a) Reacción de Suzuki; b) Reacción de Heck; c) Activación C-H; d) Reacción de Fujiwara – Moritani

La reacción de Suzuki es uno de los paradigmas de acoplamiento cruzado de tipo (a) ^[11]. En esta reacción un halogenuro vinílico o arílico (carbono electrofílico) reacciona con un derivado arilborónico (carbono nucleofílico) produciéndose el acoplamiento cruzado. A pesar de su extremo interés, este acoplamiento cruzado presenta desventajas, se necesitan productos de partida prefuncionalizados, lo que da lugar a síntesis largas, de varias etapas, a veces con bajos rendimientos y/o utilizando condiciones de reacción severas. Todo ello encarece el proceso y es altamente contaminante, pues se generan cantidades estequiométricas de residuos.

A cambio, la reacción es totalmente selectiva. Este es el peaje a pagar en los acoplamientos cruzados para obtener todo su potencial sintético. Otros ejemplos de estrategias de síntesis orgánica para la obtención de enlaces C-C son las reacciones de tipo (b). Estas se denominan reacciones de Heck ^[12] y se basan en el acoplamiento C-C catalizado por paladio entre haluros de arilo y alquenos. Otro ejemplo son las reacciones de tipo (d) de la Figura 1, las cuales se llaman reacciones de Fujiwara-Moritani ^[13], su mecanismo se basa en el acoplamiento entre un enlace C-H aromático y un enlace C-H olefínico, catalizada por paladio. La reacción de Fujiwara-Moritani tradicionalmente se ha encontrado limitada por la presencia de un grupo director o la necesidad de utilizar el areno en grandes cantidades. Todas estas reacciones persiguen, de una forma más sostenible, mantener las ventajas de las síntesis por acoplamiento cruzado y eliminar sus inconvenientes. Es decir, mantener la total selectividad del proceso sin la necesidad de prefuncionalizar. Si se elimina la prefuncionalización de los sustratos reducimos la cantidad de residuos, las etapas sintéticas previas, el número de pasos de la reacción, etc. Este es el principal objetivo de los procesos de funcionalización C-H, y la razón de que el interés que han recibido haya aumentado de forma exponencial en los últimos 15 años.

Pero también la activación C-H tiene sus propios problemas. El primero es la inercia del enlace C-H, ya que implica la ruptura de enlaces con altas energías de disociación (en torno a 100 kcal.mol⁻¹), tal y como se ha visto al comienzo de esta Introducción. Este problema se solucionó con el uso de metales de transición, los cuales van a ser capaces de activar y finalmente romper el enlace C-H formando un enlace M-C, muy reactivo ^[14]. La enorme variedad de metales de transición lleva a que haya igualmente muy diferentes formas de producir la activación C-H. Dependiendo de la naturaleza de los complejos de metales de transición la activación C-H se puede producir por diferentes mecanismos:

- o Adición oxidante con metales de transición de los grupos 8, 9, 10 y 11 ricos en electrones.
- o Metátesis de enlaces sigma con metales de los grupos 3 y 4
- o Sustitución electrofílica (S_EAr) con metales de los grupos 8, 9, 10 y 11.
- o Metalación-desprotonación concertada, mediante carboxilatos y bases de Lewis
- o Inserción de carbenos mediante un mecanismo de esfera externa.

- **Adición oxidante**

Las reacciones de adición oxidante son típicas de los complejos ricos en electrones como pueden ser Re, Fe, Ru, Os y Pt entre otros. En este tipo de reacciones, nos encontramos especies reactivas $[L_nM^X]$ que son coordinadamente insaturadas y casi siempre inestables, por lo que se han de generar in situ por descomposición térmica de un precursor adecuado. Un ejemplo de esto es $(\eta^5-C_5Me_5)(PMe_3)Ir^{III}H_2$ que pierde H_2 bajo foto-irradiación para dar la especie reactiva $[L_nM^X] \rightarrow (\eta^5-C_5Me_5)(PMe_3)Ir^I$ [1] y se muestra a continuación en la Figura 4.

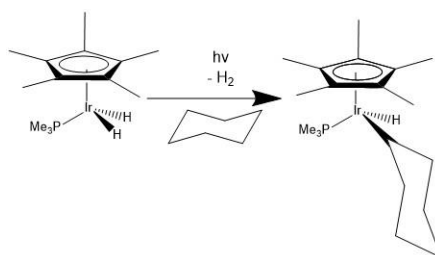


Figura 4: Adición oxidativa sobre la especie $(\eta^5-C_5Me_5)-(PMe_3)Ir^{III}H_2$

- **Metátesis de enlace sigma**

Este tipo de reacciones se llevan a cabo mediante complejos de metales de transición de los grupos 3, 4 y 5, principalmente los que tienen una configuración electrónica d^0 . Es mucho más abundante la presencia de metales del grupo 3 (Sc, lantánidos y actínidos), pero también se conocen algunos ejemplos que involucran metales de los grupos 4 y 5. Lo más común es que los sustituyentes sean grupos alquilo, como se muestra en la Figura 5 en cuyo caso la reacción consiste principalmente en el intercambio de fragmentos de alquilo, en lugar de la activación del alcano neto. [15]

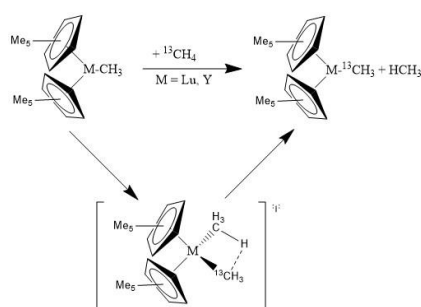


Figura 5: Reacción a través del mecanismo metátesis de enlace sigma

- **Sustitución electrofílica**

En este tipo de reacciones se producen directamente alcanos funcionalizados, aparecen también especies organometálicas como intermedios de reacción, tal y como se esquematiza en la Figura 6. Estas reacciones se llevan a cabo mediante metales de transición del grupo 10 (Pd^{2+} , Pt^{2+} , Pt^{4+} , etc), los cuales se encuentran en un medio fuertemente polar o en un ácido fuerte ^[16]. El intermedio organometálico $[\text{L}_n\text{M}^{\text{X}+2}(\text{R})(\text{X})]$ que interviene en la reacción, él cual se muestra en la Figura 6, se forma mediante la sustitución de un metal por un protón, de ahí proviene el término de activación electrofílica.

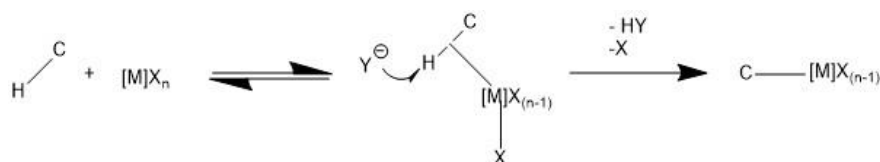


Figura 6^[17]: Mecanismo de reacción a través de una sustitución electrofílica

- **Metalación-desprotonación concertada (CMD)**

El mecanismo de la reacción CMD viene determinada por la presencia del carboxilato y una base de Lewis. La Figura 7 resume los intermedios más relevantes de este mecanismo, que explica una buena parte de los resultados obtenidos en catálisis recientemente.^[18] Se forma un enlace metal-carbono a medida que el enlace C-H se rompe. El tipo de base presente en el mecanismo es de gran importancia, ya que, el simple uso de bases monodentadas como las aminas no permite la activación C-H. La capacidad quelante de los carboxilatos hace que probablemente sea la razón por la que hay un predominio de tales bases en los esquemas prácticos para la activación y funcionalización C-H.

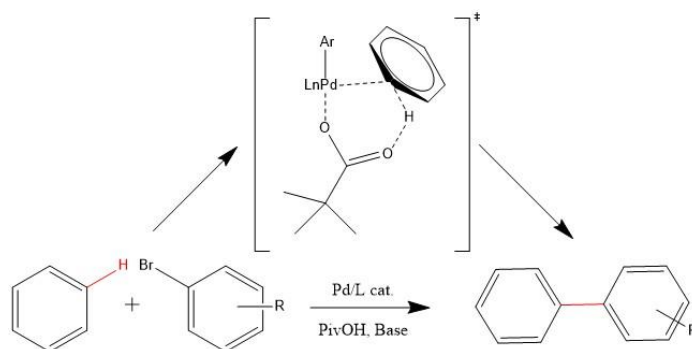


Figura 7^[19]: Mecanismo de reacción a través de una metalación-desprotonación concertada

- **Inserción de carbenos**

Hay una gran diferencia entre las vías anteriores de funcionalización CH y la inserción por carbenos, proceso que se representa en la Figura 8. Esta diferencia se atribuye a que, mientras que las cuatro reacciones anteriores se desarrollan por mecanismo de esfera interna, en el caso de la inserción C-H de carbenos se sigue un mecanismo de esfera externa, donde el metal no interactúa directamente con el enlace C-H. Se generan intermedios en la reacción, a los que se accede mediante la descomposición asistida por el metal de diazocompuestos. A diferencia de los ciclos catalíticos anteriores, el ciclo catalítico de funcionalización C-H inducido por el

carbenoide metálico es extremadamente favorable. Los sustratos más comunes en este tipo de reacciones son enlaces C-H de metilenos, las posiciones α de heteroátomos, así como las posiciones alílicas y bencílicas, todos ellos son sitios activados que reaccionan con una alta regioselectividad.^[1]

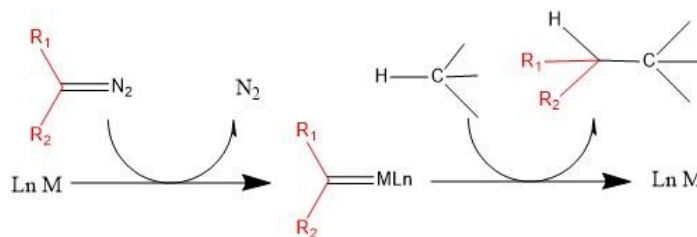


Figura 8 ^[20]: Ejemplo de mecanismo de inserción por carbenos.

Además de la inercia del enlace C-H para su activación, resuelta como se acaba de discutir, el segundo problema, más complejo, es el de la selectividad de la reacción. La ubicuidad del enlace C-H forma parte del problema si varios enlaces C-H pueden ser susceptibles de ser activados al mismo tiempo, ya que, por ejemplo, las posiciones terminales son las menos reactivas, y las posiciones adyacentes a grupos funcionales como alcoholes o aldehídos son más reactivas que los alcanos. La solución al problema de la selectividad se encuentra en los grupos directores (DG), que se denominan así ya que dirigen al metal a una posición específica, disminuyendo el número de posiciones disponibles, tal y como se muestra en la Figura 9. Algunos ejemplos de DG que se utilizan con frecuencia en la activación C-H son, algunos derivados de cetonas como las iminas, oximas e hidrazonas.^{[21],[22]}

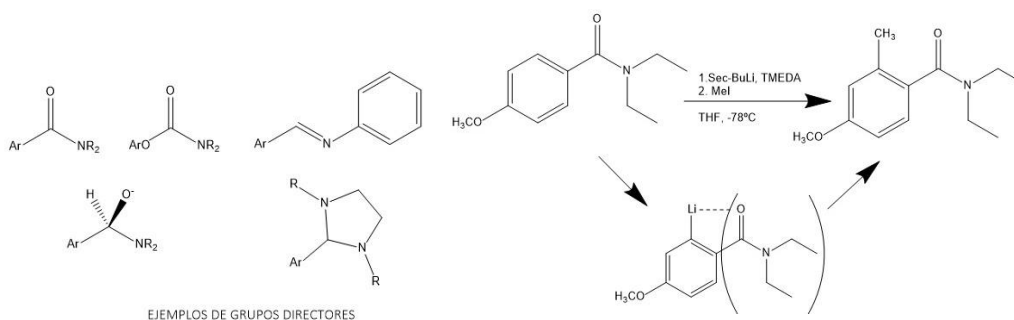


Figura 9 ^[23]: Ejemplos de grupos directores y modo de acción de un grupo director enfocando la selectividad hacia la posición orto de un anillo aromático.

El papel de los ligandos auxiliares en este tipo de química no se limita al de grupos directores, aunque a veces puede quedar reducido a él. En la mayor parte de los casos, estos ligandos auxiliares ayudan a la reactividad, crean huecos quirales, modulan la densidad electrónica, cambian la selectividad o estabilizan estados de transición, entre otros papeles. De manera que su control y el conocimiento de su papel concreto ayudan a conseguir una reactividad mucho más eficiente. En este trabajo de fin de grado nos hemos centrado en unos pocos aspectos de los ligandos auxiliares en la química de paladio y los acoplamiento C-C mediados por activación C-H. Son pocos pues la extensión del tema es enorme y este TFG limitado. Igualmente nos hemos centrado en los hechos más relevantes de los últimos años, por hacerlo más abaricable y destacar los hallazgos más relevantes. Con este planteamiento y limitaciones, se definen los siguientes objetivos.

2. Objetivos

- 1.- Conocer la influencia que tienen los ligandos auxiliares en las reacciones de activación del enlace C-H catalizadas por paladio.
- 2.- Generar una visión global y completa del papel y la influencia de la fuente de acetato de paladio en la activación C-H.
- 3.- Comprobar el papel de los aminoácidos en las reacciones de activación C-H a través de la revisión de los estudios realizados por J.Q Yu
- 4.- Conocer el mecanismo y la influencia de los grupos directores en este tipo de reacciones.
- 5.- Destacar y comparar los estudios realizados más importantes sobre las reacciones de funcionalización C-H hasta la actualidad.

3. Discusión de los estudios realizados

3.1. El acetato de Pd (II) como paradigma de la importancia de los ligandos

El acetato de paladio (II) suele aparecer de forma resumida como $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$, pero en su forma cristalina es un complejo trinuclear $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$ ^[24]. Nos encontramos ante el catalizador por excelencia en innumerables procesos de síntesis orgánica a través de la activación C-H. En este capítulo del trabajo, se pretende mostrar la importancia que tiene la fuente de paladio en las reacciones de activación del enlace C-H, comenzando por la propia síntesis de esta sal, que afecta a su composición y, por tanto, a su reactividad, y continuando por los estudios que se han llevado en cabo en disolución: estabilidad, nuclearidad, etc.

El acetato de paladio es un producto que se encuentra disponible comercialmente en una gran cantidad de empresas, como por ejemplo, Sigma Aldrich en la cual tiene un precio de 75 €/gramo, o en Fisher Scientific, donde podemos adquirir el catalizador con un precio de 120 € el gramo. Su uso generalizado asume la estequiometría $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ como representativa. No obstante, la forma en la que se lleva a cabo su síntesis es crítica para la obtención de la correcta estequiometría final. Obviamente, trabajar con este compuesto sin conocer su composición real podría generar resultados equívocos debidos a la presencia de impurezas estructuralmente similares. Investigaciones realizadas por Skapski y Smart ^[25] y posteriormente revisadas por Colacot ^[26] consiguieron verificar que la estructura del acetato de paladio sólido es trimérica, tal y como hemos comentado.

Durante el proceso de síntesis, que consiste básicamente en el tratamiento de esponja de paladio metal con un oxidante (en general ácido nítrico) utilizando ácido acético a su temperatura de reflujo como disolvente, ^[27] pueden generarse diferentes productos laterales de reacción. La figura 10 resume las diferentes posibilidades encontradas. Hay dos impurezas que se encuentran de una manera más frecuente en el catalizador comercial. Una de ellas es la generada por sustitución de uno de los ligandos acetato por un grupo nitro (**2** en la Figura 10) y la otra es la forma polimérica (**3** en la Figura 10). La presencia de **2** en el catalizador comercial

es debida, en su mayor parte, a que no se ha forzado adecuadamente la expulsión de oxidantes NO_x tras la reacción.

Las formas restantes se pueden formar debido a que el acetato de paladio (II) **1** reacciona muy fácilmente con trazas de agua (para formar **4**) y alcoholes (para dar **5**). Bedford y su equipo demostraron la lenta conversión de **1** en **4** cuando se deja expuesto al aire durante días, remarcando así la importancia de las condiciones de almacenamiento debido a la gran sensibilidad del al agua del catalizador en estado sólido. [28]

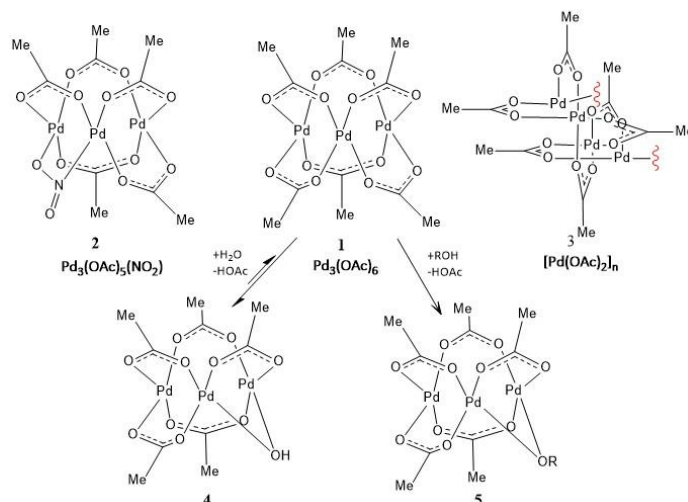
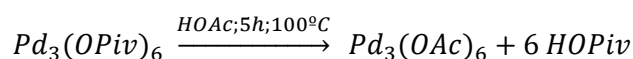


Figura 10: Estructura de [Pd(OAc)₂]₃ **1**, impurezas que se forman habitualmente en su síntesis (**2**, **3**) y reactividad más usual (**4**, **5**). [26]

Por tanto, si el proceso de síntesis es crítico, hay que prestarle especial atención. A este respecto hay que comentar que un producto de alto interés como es el acetato de paladio (II) ha ido sufriendo a lo largo de los años mejoras en su síntesis intentando disminuir la cantidad de impurezas. El método original de Wilkinson [29], implica un reflujo de polvo o esponja de paladio con una mezcla de ácido acético glacial y una pequeña porción de ácido nítrico hasta que la generación de humos marrones (NO_x) cesa, como ya se ha mencionado brevemente en párrafos anteriores. Al analizar en detalle los resultados de esta síntesis se descubrió que se formaban cantidades importantes de impurezas nitro **2** y poliméricas **3**, dependiendo de las condiciones de reacción. Cotton [24] ha mejorado posteriormente la síntesis publicada por Wilkinson, mediante burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla de reacción para intentar forzar de otra manera la expulsión de los gases NO_x generados, e intentando minimizar la formación de **2** y **3**. En este trabajo se reportó la síntesis del acetato de paladio **1** con un rendimiento del 94%.

Finalmente, se ha conseguido producir un acetato de paladio muy puro (> 99.8%) [30] evitando la formación de las impurezas nitro y polimérica mediante la conversión de pivalato de paladio (II) al compuesto **1** por tratamiento con ácido acético, tal y como se muestra en la siguiente ecuación 5. Además del grado pureza de pureza alcanzado, este método tiene las ventajas de que evita el uso de agua, imposibilitando así la hidrólisis que generaría el compuesto **4**, y elimina el uso de ácidos fuertes que catalizan la formación del compuesto **3**. A cambio, precisa de la síntesis del pivalato precursor, estructuralmente análogo al acetato, pero con ligandos más lábiles.



Ecuación 4. Reacción de producción de acetato de paladio con una pureza superior a 99.8%

Para poder diferenciar el acetato de paladio puro de las impurezas anteriormente comentadas, los equipos de Colacot y Carole decidieron someter al material de partida a una combinación de diferentes métodos de caracterización físicos como puede ser la solubilidad y el punto de fusión. Las diferencias son notables como se puede observar en la Tabla 1.

El compuesto que contiene un ligando nitro **2** es el compuesto más soluble de los tres, mientras que el polímero **3** es totalmente insoluble.

Tabla 1. Datos de punto de fusión y solubilidad para 1-3					
Compuesto	Rango de descomposición °C	Solubilidad			
		Tolueno	Acetona	THF	DMF
1	203-205	13.2	19.2	20.0	41.7
2	222-228	13.9	25.0	71.4	100
3	222-224	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble

Con el objetivo de comprobar la influencia de la estructura y/o la solubilidad de estos tres compuestos en la actividad catalítica (que es finalmente nuestro objetivo, la relación ligandos frente a la actividad catalítica) se ha estudiado la aminación Buchwald-Hartwig^[31] como proceso test, empleándose como catalizadores los compuestos **1-3**. El proceso se representa en la Figura 11. Este estudio mostró que, en este caso, los tres complejos fueron igualmente eficaces en la catálisis de formación del producto, lo que sugiere que no parece haber grandes diferencias de reactividad entre el nitro-derivado **2** y el acetato **1**. Este estudio también sugiere que, bajo ciertas condiciones de reacción, la amina promueve la despolimerización del compuesto **3** generando especies de más baja nuclearidad, más solubles y activas catalíticamente hablando.

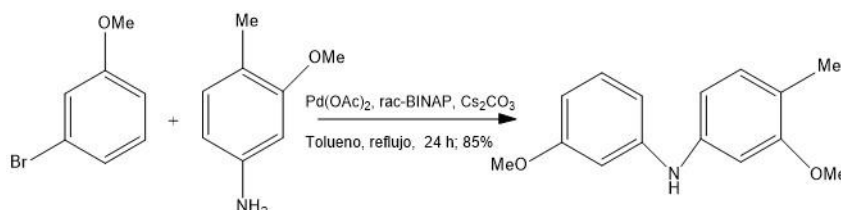


Figura 11: Estudio de la actividad catalítica de 1-3 en la aminación Buchwald-Hartwig del 1-bromo-3-metoxibenceno con 3-metoxi-4-metilnilina como fuente de nitrógeno.^[31]

Durante la discusión anterior sobre la presencia de distintos tipos de impurezas en la síntesis de [Pd(OAc)₂]₃ sólo se ha hecho referencia a productos de mono-sustitución Pd₃(OAc)₅(X) (X = anión). Resulta de interés saber por qué no aparecen otro tipo de productos más sustituidos, por ejemplo, Pd₃(OAc)₄(X)₂, pues según el grado de sustitución se podrían plantear una gran variedad de estequiometrías y estructuras. Se ha demostrado que cuando un ligando acetato en **1** es sustituido por otro ligando aniónico X el complejo resultante Pd₃(OAc)₅(X) es cinéticamente más inerte que el precursor Pd₃(OAc)₆, y ya no se produce una segunda sustitución. Esto permite razonar porque no se observan mezclas más complejas de impurezas más sustituidas al acabar la reacción.^[24]

Estudios realizados por Hii^[32] y sus colaboradores mostraron la influencia del disolvente en la tendencia del catalizador en la forma **1** a disociarse en monómeros. Un aumento del momento dipolar del disolvente y/o de su capacidad coordinante aumenta el grado de disociación del catalizador. En la Tabla 2, que aparece más adelante, se puede observar el grado de conversión en la especie monomérica en función del disolvente utilizado.

Se observó que, incluso en disolventes poco polares y con baja capacidad coordinante como el tolueno, se encontraba un 21% de catalizador en estado monomérico, mientras que en la N-metilpirrolidina (NMP), muy polar y coordinante, este porcentaje aumentó hasta el 100%.

Tabla 2. Porcentaje de disociación en monómeros en disolución		
Disolvente	Momento Dipolar	% monómeros
Benceno	0.00	0
Tolueno	0.36	21
DMF	3.86	42
NMP	4.09	100

Una vez analizados los posibles problemas de la síntesis de acetato de paladio (II) trímero, de la sustitución de ligandos que puede ocurrir, de cómo afecta esto a la nuclearidad en disolución y, finalmente, a la actividad catalítica, se analiza aquí el rol del acetato de paladio en la reacción de activación C-H, donde tiene un papel clave como abstractos de hidrógeno.

El mecanismo de activación C-H promovido por paladio y asistido (o no) por ligandos carboxilato ha sido estudiado por diferentes autores.^{[33], [34], [35], [36]} Los dos mecanismos que han generado una mayor atención desde el punto de vista de la naturaleza de las etapas elementales son la sustitución electrofílica en anillo aromático (S_EAr), de la cual aparece su mecanismo con un ejemplo clásico en la Figura 12, y el mecanismo de metalación-desprotonación concertada (CMD por sus siglas en inglés, concerted metallation deprotonation), del cual se muestra un ejemplo en la Figura 13 través de la reacción de la obtención de la fenantridinona.^[37]

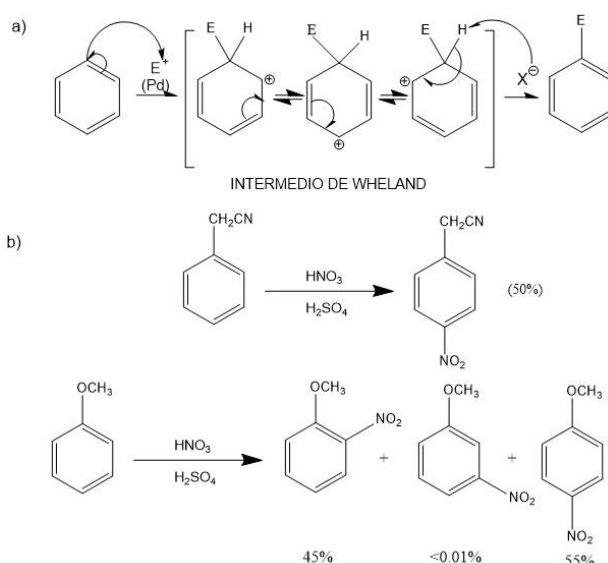


Figura 12: a) Mecanismo general de la S_EAr e intermedio de Wheland. b) Ejemplo S_EAr orientación orto y para.

Hasta el año 2000 aproximadamente se asumía de forma general que las reacciones de activación C-H promovidas por paladio tenían lugar a través de S_EAr , pues se cumplían toda una serie de reglas experimentales muy similares a las que estaban establecidas en la química orgánica clásica para esta reacción. Por ejemplo, transcurrían mucho más rápidamente en sustratos ricos en densidad electrónica que en los pobres, lo que llevaba a poder orientar la reacción a determinados anillos. También, orientaban en las posiciones orto y para de un mismo

anillo (Figura 12 b). Otro factor adicional era que el mecanismo S_EAr involucra intermedios cargados y, por tanto, está mucho más favorecido en disolventes polares que estabilicen cargas, lo que ocurría experimentalmente. Los esquemas de reactividad hasta ese momento encajaban perfectamente con este tipo de mecanismo y existen revisiones ^[16] muy en detalle de este.

El desarrollo exhaustivo de las reacciones de activación C-H catalizadas por $Pd(OAc)_2$ abre la puerta a nuevos procesos que no encajan con el mecanismo clásico de S_EAr y llevan a plantearse nuevas posibilidades. Por ejemplo, las reacciones de sustratos muy pobres en densidad electrónica (arilos con varios grupos electroattractores como NO_2 o CF_3 , o heterociclos como piridina) transcurren con la misma extensión (rendimiento) y similar orientación que las que implican anillos ricos en densidad electrónica. O, por ejemplo, las reacciones transcurrían igualmente en disolventes polares y no polares, lo que implicaba que no había intermedios cargados, en contraposición a la S_EAr . Tras la realización de diferentes estudios, se planteó un mecanismo de abstracción de protones asistido por acetatos (en general, carboxilatos) y mediado por el metal a través de un intermedio agóstico llamado mecanismo CMD, debido a que el proceso de metalación-desprotonación presenta un alto nivel de sincronización en la formación del enlace metal-carbono y O-H (Figura 13). Este esquema contrasta en gran medida con la formación de un complejo σ , o "Intermedio de Wheland" (mostrado en Figura 12a) típico de un proceso S_EAr .

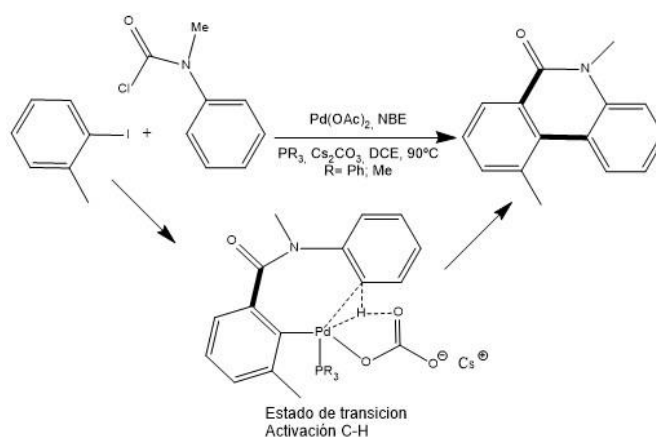


Figura 13: Reacción de formación de la fenantridinona a través de un mecanismo CDM mostrando su intermedio agóstico.^[37]

Analizando mediante DFT la distorsión de los diferentes intermedios de heteroareños se comprueba que éstos únicamente se someten a pequeñas distorsiones, por lo que la idea de que estos intermedios se traten de intermedios de Wheland queda refutada, ya que este intermedio generaría una fuerte interacción entre el paladio y el heteroareño correspondiente.

Existen una serie de características comunes a los mecanismos CMD, que se han llegado a establecer mediante una combinación de datos experimentales y cálculos DFT.

- El ligando aniónico (acetato) está directamente involucrado en la ruptura de los enlaces C-H, asistiendo la salida del protón.
- El ligando aniónico (acetato) debe unirse al catalizador sin obstaculizar el ciclo catalítico mediante la ocupación competitiva de los lugares de coordinación vacantes. Para ello juega a su favor su carácter polivalente monodentado-quelato-puente
- El areno que interactúa con el catalizador de forma agóstica compite por la unión al intermedio de paladio con el exceso de anión de la reacción.

Podemos concluir este apartado remarcando la importancia de la identificación de la estructura en la que se presenta el catalizador, ya sea como acetato puro o con alguna de sus impurezas, y si es así, como eliminarlas o mejorar su actividad. También se debe mencionar la importancia de la polaridad del disolvente y su influencia en el grado de disociación del catalizador. Por último, hemos repasado el avance de los estudios que involucraban al acetato de paladio como abstractor de hidrógeno, explicando inicialmente el mecanismo de sustitución aromática electrofílica, aportando las razones por las que se desestimó este mecanismo y demostrando por qué la abstracción del hidrógeno se lleva a cabo mediante el mecanismo de de metalación-desprotonación concertada.

3.2. Activación de la reactividad a través de los ligandos auxiliares

En este apartado y los siguientes se pretenden mostrar algunos de los conceptos utilizados en la síntesis orgánica actual, catalizada por paladio, en los que intervienen los ligandos auxiliares como moduladores de la reactividad. Es decir, no ponemos el foco del interés en el acetato que va a llevar a cabo la activación C-H, ni en la manera que van a tener de coordinarse los sustratos en las etapas previas a su reacción, sino en el entorno creado en el paladio por toda una serie de ligandos auxiliares. El diseño molecular y el estudio de las interacciones intramoleculares son, en este punto, de alta importancia como se verá a continuación. Uno de los autores que más ha estudiado el tema y que más ha contribuido a crear conocimiento en el área es el Prof. Dr. Jin-Quan Yu y su grupo de investigación, utilizando los aminoácidos como ligandos auxiliares. Más específicamente han desarrollado la funcionalización C-H en la posición meta, y términos como “Ligand Enabled Reaction” y “Ligand Accelerated Reaction” (actualmente de amplio uso) han sido acuñados en este grupo y son utilizados por toda la comunidad científica.

Iniciamos este apartado definiendo y explicando brevemente los conceptos de “Ligand Enabled” y “Ligand Accelerated” a los cuales haremos referencia más adelante a lo largo de este capítulo.

- **Concepto "Ligand Enabled"** [38]

Este concepto se basa en que la utilización de un ligando en particular a lo largo de una reacción consigue disminuir en gran medida la energía del estado de transición y posibilita en un mayor grado que la reacción se pueda llevar a cabo.

A lo largo del desarrollo de las reacciones de funcionalización de los enlaces C-H, se ha logrado combinar grupos directores, unidos a los sustratos, y ligandos auxiliares. En el transcurso de estas transformaciones, se dedujo que la selectividad de la reacciones está gobernada por el grupo director, mientras que la importancia del ligando radica en el aumento de la reactividad del enlace inerte C-H de la manera descrita en el anterior párrafo.

- **Concepto "Ligand Accelerated"** [39]

El concepto de catálisis acelerada por un ligando es un término que se puede aplicar a una gran diversidad de reacciones catalíticas homogéneas en las que es un ligando específico el que consigue aumentar sustancialmente la velocidad de la transformación.

Este concepto de “ligand-accelerated” cobra aun mayor importancia en el ámbito de la catálisis asimétrica, la cual se centra en el estudio de procedimientos de síntesis para la preparación selectiva de moléculas quirales promovidas por catalizadores. Yu y colaboradores demostraron que los ligandos quirales enantioméricamente puros de tipo aminoácido mono-*N*-protegido

(monoprotected amino acids, MPAA por sus siglas en inglés) promueven la activación de enlaces C-H catalizada por Pd (II) generando así una gran variedad de rutas sintéticas. Diversos estudios computacionales y experimentales demuestran que los ligandos de tipo MPAA aceleran la activación C-H si la reacción se encuentra catalizada por Pd (II).

Para conocer en profundidad la química desarrollada debemos conocer la estructura e importancia que tienen los aminoácidos mono-*N*-protegidos (MPAA) ^[40]. La estructura básica de este grupo de compuestos se muestra en la Figura 14, en su parte izquierda. Los ligandos MPAA funcionan como ligandos bifuncionales únicos para la activación C-H en los que ambos, tanto el carboxilato como la amida están coordinados en forma quelato al Pd. El grupo *N*-acílico juega un papel activo en la etapa de la ruptura del enlace C-H, acelerando así en gran medida la activación. Dependiendo del entorno, la interacción del aminoácido con el sustrato se puede llevar a cabo mediante una coordinación fuerte o débil.



Figura 14: Estructura MPAA y su coordinación al paladio ^[40]

Las reacciones de activación C-H catalizadas por paladio a través de una coordinación fuerte de los ligandos auxiliares se producen con sustratos que contienen uno o más grupos funcionales preexistentes que coordinan de forma quelato el catalizador y lo posicionan adecuadamente para la ruptura selectiva de un enlace C-H próximo. El objetivo de este tipo de reacciones es que, mediante la fuerte coordinación, se consigue superar la falta de reactividad de los enlaces C-H al aumentar la eficacia de la concentración del sustrato, de modo que no sea necesario utilizarlo en exceso respecto a su estequiometría. Estas reacciones en general contienen ligandos con grupos funcionales que pueden se enlazan como quelatos al catalizador, y son moléculas con átomos dadores de nitrógeno, azufre o fósforo (por ejemplo, piridina, sulfuros o fosfinas). Se escogen este tipo de moléculas debido a que se les consideran compuestos fuertemente σ -dadores y/o π -aceptores, capaces de formar metalaciclos de gran estabilidad. ^[41]

Es fácil de ver que la gran estabilidad del quelato puede convertirse en un problema asociado al uso de ligandos fuertemente enlazantes: al utilizar ligandos quelatos, se generan intermedios ciclometalados termodinámicamente estables y, por lo tanto, especies menos reactivas en la posterior etapa de funcionalización, lo que produce una limitación en la cantidad de reactivos con los que podrá reaccionar y en la consiguiente eficacia de la reacción catalítica. El balance entre rigidez molecular/reactividad es delicado y una alta rigidez nos lleva a una excesiva estabilidad, lo que disminuye la reactividad. Se han publicado diferentes aproximaciones para solventar el problema de la falta de reactividad.

Probablemente la que más éxito ha tenido lo consigue mediante la presencia en la reacción de sustratos altamente electrofílicos y con capacidad oxidante, con el objetivo de producir la

oxidación del centro metálico y generar así un centro de Pd (IV) ^[42] de alta energía y muy electrofílico, cuya reactividad es totalmente distinta a la del Pd(II) del que proviene. En el centro de Pd(IV) son especialmente favorables las rápidas reacciones de eliminación reductora que devuelven el paladio a su estado de oxidación inicial Pd(II) y producen acoplamientos que, en otro estado de oxidación, serían termodinámicamente imposibles. Un esquema de este mecanismo aparece en la Figura 15.

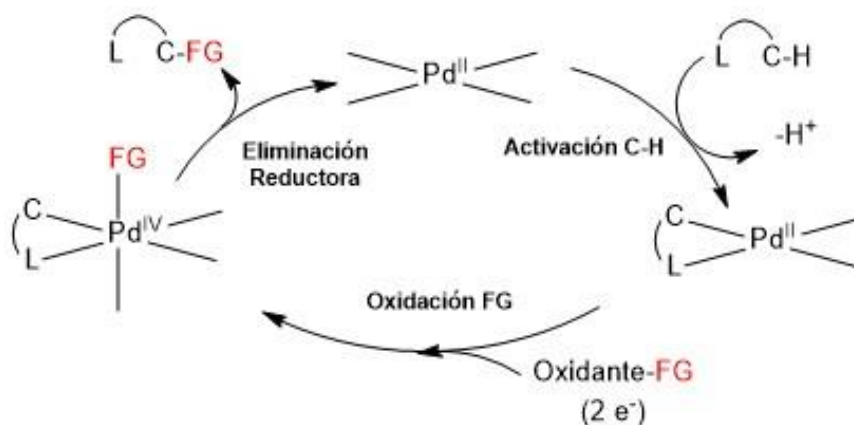


Figura 15: Esquema del mecanismo de la activación C(sp³)-H mediante catálisis Pd(II)/Pd(IV) ^[43]

Un ejemplo de estas reacciones con Pd (IV) es la yodación enantioselectiva de enlaces C(sp²)-H de las diarilmetilaminas, habilitada por el MPAA (Bz-leu-OH), la cual se muestra en la Figura 16. Esta reacción fue desarrollada por el grupo de Yu, Wang, Moore y colaboradores. ^[44] La reacción se produce al aire, a temperatura ambiente y se utiliza el yodo molecular como reactivo y oxidante. Tanto la presencia del MPAA (Bz-leu-OH), como la combinación de Na₂CO₃ y CsOAc son fundamentales para lograr una alta enantioselectividad y un alto rendimiento de los productos, en concreto, un 75% de rendimiento. La reacción del supuesto paladacilo con yodo conduce a un intermedio de paladio en alto estado de oxidación, Pd (IV), que luego sufre una eliminación reductora por formación del enlace C - I para liberar el producto.

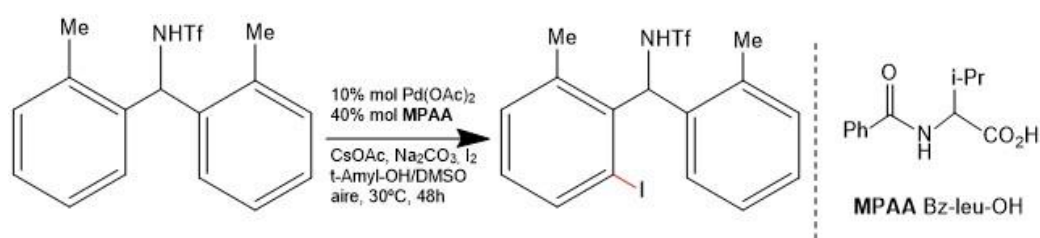


Figura 16: Yodación de diarilmetilamina habilitada por Bz-leu-OH ^[40]

Otro ejemplo que utiliza esta metodología y que fue uno de los ejemplos pioneros del área es la arilación descrita por Daugulis ^[45], que se muestra en la Figura 17. Se trata de una reacción de arilación de enlaces C(sp²)-H utilizando yodobenceno como reactivo y TFA (ácido trifluoroacético) como disolvente. Este protocolo representa la reacción de arilación más eficiente descubierta hasta la fecha realizada mediante el ciclo catalítico Pd(II)/Pd(IV), ya que se obtienen los correspondientes derivados con un 92% de rendimiento.

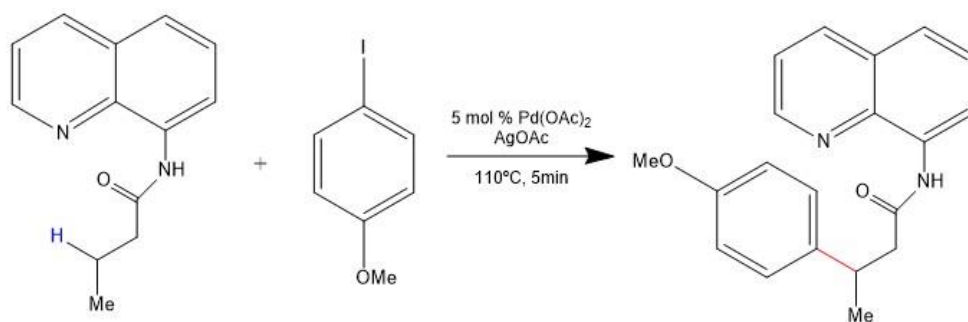


Figura 17: Reacción de arilación entre la *N*-(quinolin-8-il) butiramida y *p*-yodometoxibenceno ^[46]

Se ha buscado de igual forma el establecimiento de un ciclo catalítico Pd(II)/Pd(0) que aproveche la reactividad de los ligandos auxiliares fuertemente coordinados, y se ha encontrado que la forma más efectiva es aquella que utiliza la etapa de activación C-H como el paso inicial del ciclo catalítico. Este ciclo transcurre de una forma totalmente diferente al anterior. Una vez obtenido el intermedio ciclopaladado, se produce una transmetalación y la eliminación reductora subsiguiente origina el producto buscado y Pd (0), que necesita volver a oxidarse mediante un oxidante externo para concluir el ciclo, tal y como se muestra en la Figura 18. ^[47]

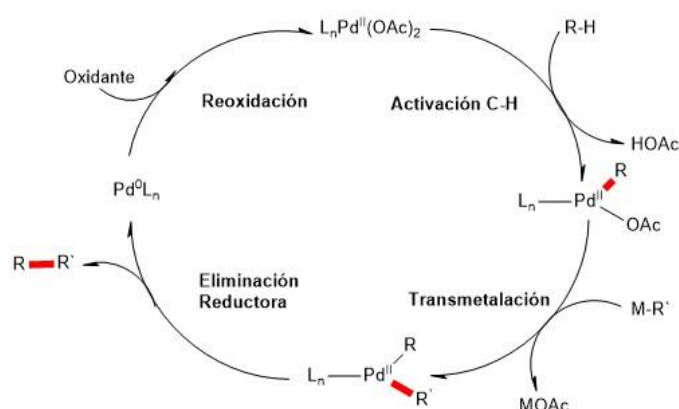


Figura 18: Ciclo catalítico Pd (II)/Pd (0) propuesto para la reacción de activación C-H

Un ejemplo claro lo tenemos en la reacción de alquilación de la 2-isopropilpiridina con organoboranos para dar la 2-heptan-2-ilpiridina, proceso catalizado por Pd (II) con ligandos auxiliares del tipo MPAA y que se muestra en la Figura 19. ^[47]

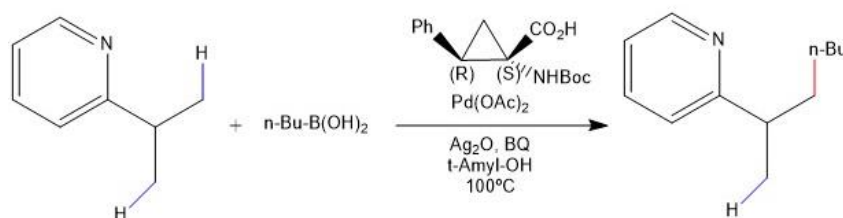


Figura 19: Reacción de alquilación de la 2-isopropilpiridina con un organoborano a través del ciclo catalítico Pd(II)/Pd(0)

El mecanismo Pd(II)/Pd(0) presenta ciertas desventajas frente al ciclo Pd(IV)/Pd(II). Tener que utilizar oxidantes externos genera que varios tipos de ligandos auxiliares, como las fosfinas, que

son sensibles al aire y se utilizan en la etapa de la eliminación reductora, sean incompatibles con el sistema catalítico. Otro problema es el homoacoplamiento de reactivos que podría llevarse a cabo bajo estas condiciones oxidantes.^[47]

En los anteriores párrafos se han descrito algunos ejemplos de procesos de funcionalización C-H utilizando grupos directores quelatos fuertemente coordinados, y las estrategias de cambios de estado de oxidación del metal para lograr los acoplamientos buscados. En el caso de utilizar ligandos auxiliares con una débil coordinación la situación respecto a su uso en funcionalización C-H es notablemente diferente. Las reacciones de activación C-H dirigidas por ligandos auxiliares débilmente coordinados asumen que los intermedios son termodinámicamente más inestables, y por tanto son también más reactivos, por lo que aumenta el número de ligandos compatibles, ampliando sustancialmente el abanico de reacciones disponibles.

Un ejemplo de estas reacciones es la obtención de compuestos de *N*-arilamida mediante la arilación de una amida con yodobenceno, catalizada por Pd(OAc)₂, utilizando ciclohexilo JohnPhos en presencia de CsF y tamices moleculares de 3 Å como aditivos, y en tolueno como disolvente. Tras un barrido exhaustivo de sustratos, se concluyó que usando amidas altamente sustituidas con grupos electroattractores como grupos directores se lograba la máxima eficiencia para esta reacción, tal y como se muestra en la Figura 20.^[47]

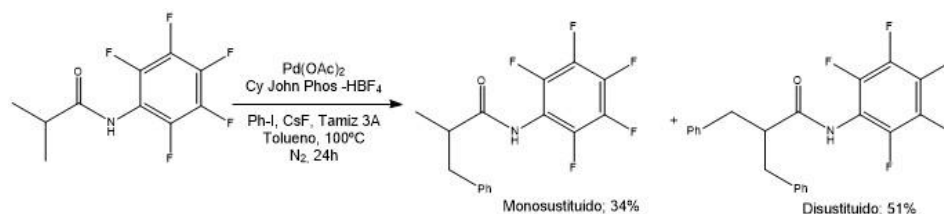


Figura 20: Reacción de obtención de compuestos de *N*-arilamida

Se encontró que la amida sustituida por pentafluorofenilo (Figura 20), el cual retira densidad electrónica, dio el producto con mayor rendimiento, en concreto del 88% (34% mono-arilación y 54% di-arilación). El estudio mecanístico de la reacción muestra que la alta eficacia está basada en la presencia de un enlace ácido N-H, que puede ser desprotonado fácilmente para formar el amidato correspondiente, el cual, junto con las fosfinas presentes en la reacción, genera un efecto que permite optimizar fácilmente la reactividad de la reacción a través de las propiedades estéricas y electrónicas del centro metálico.

Otro ejemplo de este tipo de reacciones con una coordinación débil del ligando son aquellas que están dirigidas por carboxilato ^[1]. El primer ejemplo de una reacción de activación de enlaces C(sp³)-H catalizada por Pd y dirigida por carboxilato fue descrita por Yu y colaboradores en 2007. Se trata de la reacción del ácido piválico con un arilborano, como se muestra en la Figura 21.

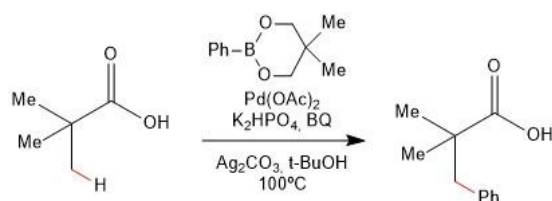


Figura 21 ^[48]: Reacción entre el ácido piválico y un arilborano catalizada por paladio y dirigida por carboxilato

Esta reacción presentaba grandes problemas, siendo su bajo rendimiento (38%) el más importante ya que sugiere que el carboxilato es un mal grupo director para promover la activación de enlaces C(sp³)-H catalizada por Pd (II). Además la reacción descrita en la Figura 21 no era efectiva con ácidos alifáticos que contienen átomos de hidrógeno en la posición α . Esto puede ser debido a la pérdida del efecto Thorpe-Ingold ^[49], el cual se define como el favorecimiento de las reacciones de cierre de anillo e intramoleculares por sustituyentes voluminosos. La pérdida de este efecto favorable podría contribuir a la falta de reactividad en la activación de α -sustratos terciarios. Las limitaciones de los grupos directores carboxilato en la activación de C(sp³)-H son intrínsecas a su baja capacidad coordinante y llevaron a reconsiderar estrategias alternativas. Para mejorar estas transformaciones que poseen un alto potencial sintético, se concluyó que se debían desarrollar nuevos auxiliares de coordinación débil e identificar los ligandos capaces de mejorar la reactividad de las reacciones de activación C-H dirigidas por carboxilato.

Además de la amida, otro ejemplo de ligandos auxiliares con coordinación débil son las aminas monodentadas, que pueden llegar a acelerar la reacción bajo ciertas condiciones. Se encontró que un ligando tipo MPAA, en concreto la *N*-acetil-isoleucina permitió el acoplamiento C-N intramolecular de los enlaces γ -C-H en aminas protegidas, catalizado por Pd (II), tal y como se muestra en la Figura 22.^[50] El estudio de este tipo de reacciones permitió deducir que las interacciones espaciales intramoleculares entre los ligandos MPAA y las aminas quirales en el centro metálico son la base de la enantioselectividad de la reacción, y que la formación de paladaciclos de cinco miembros tiene un papel crítico en la misma.

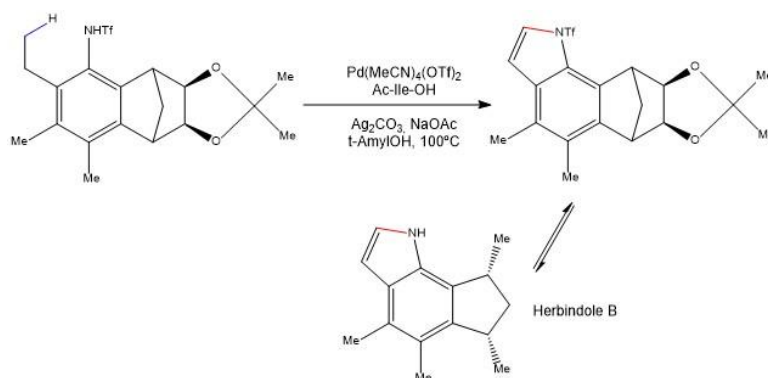


Figura 22^[50]: Arilación C-H de aminas protegidas con Tf catalizada por Pd(II) con ligandos MPAA

Además de las reacciones en las que un ligando de tipo MPAA actúa como grupo director y dirige la reactividad hacia una posición C-H específica, se han descrito reacciones de activación C-H no dirigida, en la cual pueden aparecer aminoácidos como ligandos unidos al sustrato.^[51]

La principal diferencia de este tipo de reacciones con las de activación dirigida viene definida por los sustratos, los cuales no presentan grupo director pero muestran una reactividad muy marcada denominada innata, que está originada por propiedades intrínsecas del sustrato: posiciones muy ricas en densidad electrónica, heterociclos ricos en densidad de carga, o posiciones muy poco accesibles debido a efectos estéricos que desvían la reactividad del sustrato a otra posición más accesible. La ausencia de grupo director permitiría, en principio, no estar ceñido sólo a la activación de las posiciones más cercanas al metal, y esto es de alto interés desde el punto de vista de la síntesis, pues puede llegar a activar sitios muy distantes. El

problema, nuevamente, puede llegar a ser la selectividad de la activación: en ausencia de grupo director todas las posiciones pueden llegar a ser más o menos igualmente funcionalizables, por lo que, si se funcionalizan todas, la reacción no es útil. Por ello es necesario encontrar el compromiso entre activación remota y selectividad. Cabe destacar que el desarrollo de estas reacciones no ha sido muy amplio y no se han conseguido encontrar un elevado número de catalizadores de paladio que se puedan considerar reactivos y efectivos.

Un ligando que ha demostrado muy buenas propiedades en este tipo de reacciones es el ligando tipo 2-piridona. Diferentes estudios cinéticos realizados^[52] demuestran que el ligando piridona tiene una doble función, sirve como un ligando aniónico tipo X con el paladio y también actúa como base en el mecanismo de metalación-desprotonación concertada (CMD) rompiendo el enlace C-H. Se observa que, al ir sustituyendo ligandos acetato por ligandos piridona, la energía libre de Gibbs y la energía de activación correspondiente al estado de transición disminuyen. El intermedio más estable de una arilación general, que aparece en la Figura 23, es aquel en que aparecen dos piridonas coordinadas al paladio, una sirve como ligando tipo X y la otra se coordina de forma κ^2 al paladio y sirve, como se ha mencionado anteriormente como una base interna capaz de provocar la ruptura del enlace C-H a través de un mecanismo CMD.

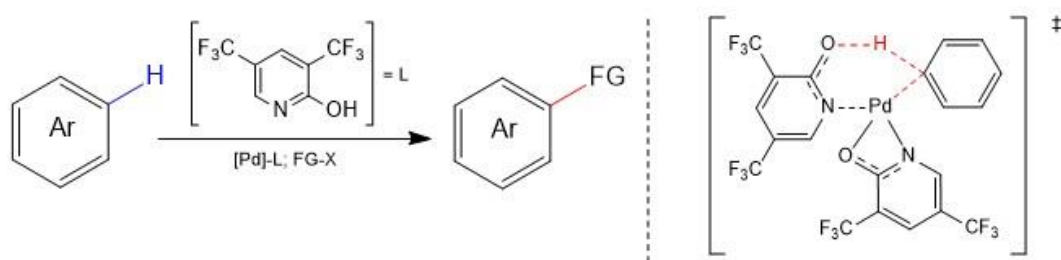


Figura 23: Intermedio de reacción más estable de la reacción de alquilación mediada por ligandos tipo piridona

La reacción de alquienilación de anisoles, catalizada por Pd(OAc)₂ y asistida por un ligando piridona se presenta en la Figura 24. El ligando 2-piridona se desprotona y coordina al Pd, de manera que acelera la funcionalización C-H no dirigida de un areno como reactivo en presencia de AgOAc utilizando cloroformo como disolvente. En estas condiciones, este tipo de reacciones son compatibles con una amplia gama de sustratos aromáticos. También se consiguió desarrollar una serie de diferentes protocolos para lograr una carboxilación del enlace C-H eficiente.

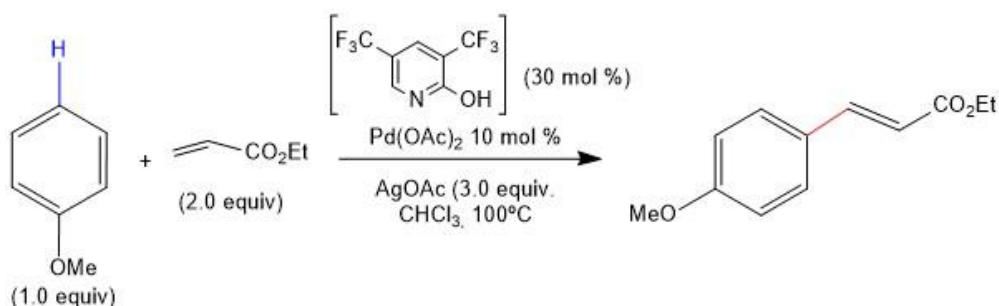


Figura 24: Alquienilación no dirigida de metoxibenceno catalizada por Pd

El estudio de estas reacciones mostró la selectividad está gobernada por la combinación de dos efectos, uno electrónico y otro estérico. La coordinación de dos piridonas genera un aumento

del impedimento estérico lo que provocaba un aumento de la selectividad de la reacción, mientras que los efectos electrónicos promovieron una mayor alquenilación en la posición para en comparación con las posiciones orto y meta.

Tratamos ahora el concepto de meta-funcionalización, un caso particular en el que se consigue la funcionalización en la posición meta de un anillo aromático^[53]. Mientras la funcionalización en orto de sistemas aromáticos con un grupo director está muy estudiada, la funcionalización en otras posiciones (meta, para) no lo están en absoluto. El principal desafío que surge es la dificultad que entraña la funcionalización de una posición remota al metal de transición, y lograrlo de forma selectiva. A lo largo de la pasada década, el grupo de Yu^[54] (entre otros) diseñó una estrategia basada en un ligando nitrilo en forma de U, que permitía la funcionalización meta C-H (Figura 25).

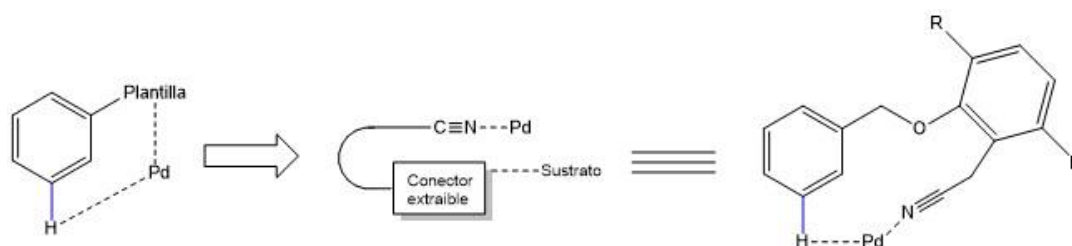


Figura 25: Estrategia de meta-funcionalización de plantilla en U^[57]

Un ejemplo de reacción que se lleva a cabo a través de esta estrategia es la olefinación de una variedad de arenos sustituidos. En la Figura 26 se muestra la meta-olefinación de derivados de clorobenceno con etil (E)-2-butenato.

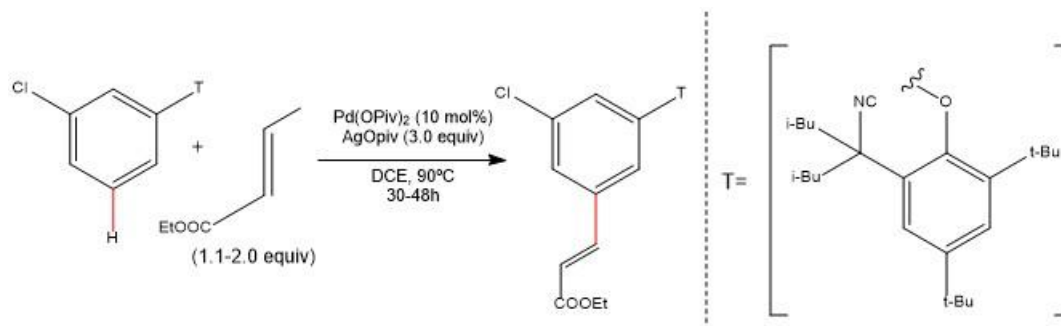


Figura 26: ^[57] Meta-funcionalización de un compuesto tipo clorobenceno con etil (E)-2-butenato

A través del uso de esta plantilla diseñada por Yu y colaboradores, se encontró una excelente selectividad hacia la meta-funcionalización de arenos, independientemente de las propiedades electrónicas de los sustituyentes que haya en el areno de partida y de su posición en el anillo, bien en meta, bien en orto.

Los ejemplos presentados han servido para ilustrar los conceptos de “ligand-enabled reaction” y “ligand-accelerated reaction”, se ha explicado la estructura y la forma de coordinación al paladio de los ligandos MPAA. Se ha desarrollado el papel de los ligandos auxiliares en reacciones en los que aparecen fuertemente coordinados a través de los ciclos catalíticos de Pd (II)/Pd(IV) y Pd(II)/Pd(0) y aquellas reacciones en las que se coordinan de una forma débil mediante las reacciones dirigidas por amidas, por carboxilato y por aminas mono-protegidas.

Por último, se han desarrollado las reacciones de activación no dirigidas, y particularmente, la meta-funcionalización a través de su plantilla en forma de U.

3.3.- Concepto “Transient Ligand” o Ligando Transitorio

A lo largo de este apartado se va a desarrollar el concepto de “Transient ligand group”. Este concepto engloba la reacción, durante el ciclo catalítico, del sustrato que contiene el enlace C-H a funcionalizar con un ligando (normalmente en cantidades subestequiométricas), de forma que se genera una especie transitoria intermedia. Es precisamente esta especie transitoria la que finalmente se coordina al metal, sufre el proceso de activación y funcionalización C-H durante la catálisis y, una vez acabado el ciclo, elimina la especie transformada regenerando el ligando que puede volver a reaccionar con más sustrato.^[55] La Figura 27 ilustra este concepto.

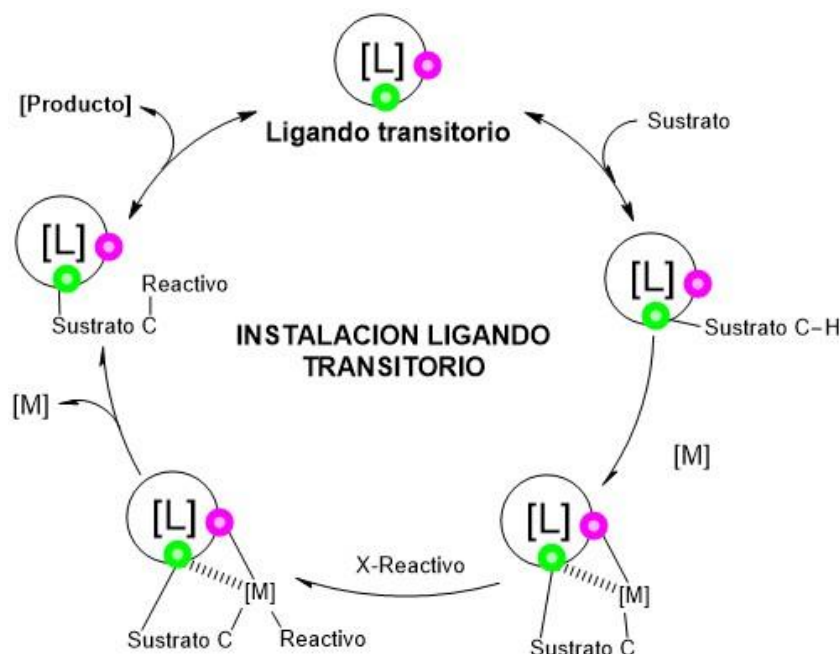


Figura 27: ciclo catalítico genérico conteniendo la formación de un ligando transitorio

La ventaja clara y obvia de este concepto es que evita la prefuncionalización de los sustratos, y plantea que se formen y rompan durante el ciclo catalítico. Así se acorta y abarata la ruta sintética de formación de un producto dado. Un típico ejemplo de instalación de un grupo transitorio es la funcionalización de aldehídos aromáticos: el aldehído posee una baja capacidad coordinante y es poco proclive a sufrir activación C-H; si se añade a la reacción una amina, se forma transitoriamente una imina por condensación, de manera que la capacidad coordinante de la imina es mucho mayor. Se produce así la coordinación al metal y la subsiguiente funcionalización, tras la cual se hidroliza la imina y se recupera el aldehído modificado.

Un ejemplo reciente que ilustra esta descripción es el publicado por Bull y colaboradores.^[56] La reacción es la diarilación de ciclohexancarbaldehídos con ioduros de arilo. El proceso se lleva a cabo en presencia de piridona como ligando y de amina, esta última promueve la formación de un grupo director imina transitorio, tal como se resume en la Figura 28. En los últimos años, la utilización de iminas como grupos directores transitorios para la funcionalización C(sp³)-H de aldehídos y cetonas ha ido ganando peso debido a que la introducción y desinstalación del grupo

director se produce en una sola etapa, siendo el paso clave de la funcionalización la vinculación reversible de la imina.

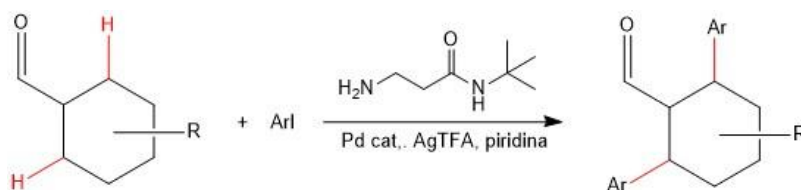


Figura 28: Reacción de diarilación de ciclohexanocarbaldeídos promovido por un grupo director transitorio de tipo imina y piridona como ligando

Esta alternativa transitoria permite eliminar pasos adicionales y que los grupos directores se instalen de forma catalítica. Estudios anteriores realizados por los grupos de Yu ^[57] y Ge ^[58] describieron la utilización de glicina y β -alanina como grupos directores transitorios para las reacciones de arilación de enlaces C(sp³)-H de *o*-tolilaldeídos y la β -monoarilación de ciclohexil- y ciclopentilcarboxaldeídos, respectivamente. Sin embargo, hay pocos estudios reportados en los que se aborda el desafío de la β -metileno-funcionalización de aldeídos. En este estudio, se expone que la reacción procede a través de un ciclo catalítico de paladio utilizando como grupo director una amina, y una amida como grupo funcional en la posición β . Se comprobó la influencia del grupo director en el rendimiento de la reacción, para ello se llevó a cabo la reacción con diferentes grupos directores transitorios de los que vamos a destacar la β -alanina **1**, la tert-butilamida **2** y la diisopropilamida (DIPA) **3**. La reacción, que aparece en la Figura 29 junto con los tres grupos directores mencionados, se llevó a cabo utilizando una mezcla de disolventes HFIP/AcOH en proporción 5:1.

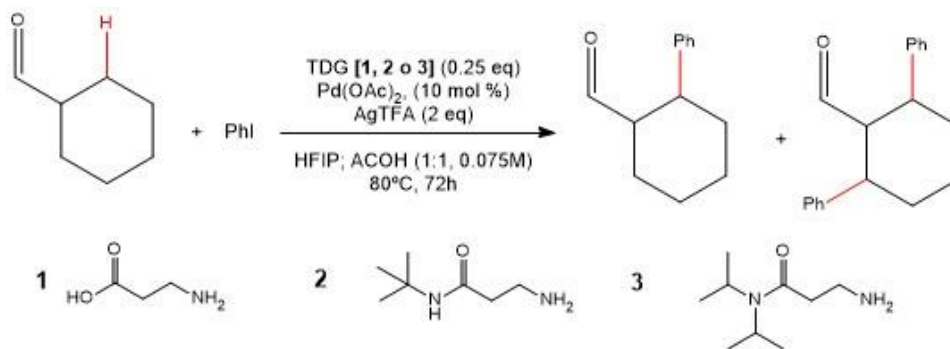


Figura 29: Reacción de β -metileno-funcionalización de aldeídos y diferentes grupos directores transitorios

Al observar los resultados, se puede destacar que, utilizando β -alanina **1** como grupo director, el rendimiento de la reacción no superó el 40%, siendo predominante la monoarilación sobre la diarilación del compuesto. Al utilizar como grupo director la tert-butilamida **2**, el rendimiento fue algo mayor, superando el rendimiento global el 50% en las primeras horas de reacción. El análisis del crudo mostró que el compuesto monoarilado se encontraba en mayor proporción que el diarilado, siendo este último el producto predominante al acabar la reacción. Cuando se utilizó el derivado con DIPA **3** como grupo de dirección, se obtuvieron resultados análogos a los documentados con **2**, con la diferencia de que el rendimiento final de la reacción fue algo menor.

Una vez expuestos estos resultados, se examinó la influencia de aditivos para facilitar el mecanismo CMD. Como se ha mencionado anteriormente, Yu ^[59] describió que en la arilación C(sp³)-H de las aminas, las piridonas pueden ser ligandos muy efectivos ya que son capaces de aumentar el rendimiento y la tasa de formación del producto diarilado. De acuerdo con todo lo anterior, podemos concluir que se ha conseguido llevar a cabo con éxito la diarilación de los carboxaldehídos mediante la formación de un grupo director transitorio y se ha resaltado el papel de la presencia de la piridona, permitiendo incrementar notablemente el rendimiento y selectividad de la reacción para la obtención del producto diarilado.

Otro ejemplo de "ligand transient catalysis" es el estudio realizado por Li y colaboradores ^[60] sobre la arilación directa del enlace C-H en la posición C-3 (β) de heterociclos de 5 miembros (tiofeno, benzotiofeno, pirrol, indol), a través de un ligando transitorio basado en un grupo carbonilo en la posición C-2 (α), sin la construcción y destrucción del grupo director. El método del grupo director transitorio se ha revelado como la estrategia más rápida y efectiva de acceder a una gran diversidad de heteroarilos β -sustituidos. En este estudio se pone en valor la modificación selectiva de un enlace C-H en estos heterociclos, debido a su gran importancia desde el punto de vista científico y práctico,^[61] y se examina la influencia del ligando transitorio en la reacción de arilación en C-3 cuando el heterociclo posee un carbonilo unido a C-2, tal y como aparece en la Figura 30.

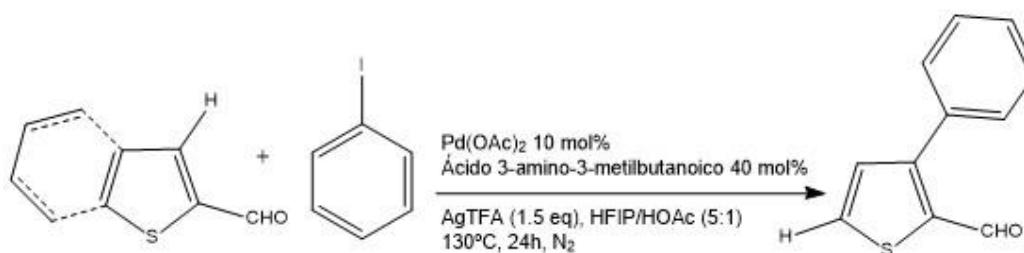


Figura 30: Reacción de arilación del tiofeno-2-carbaldehído con yodobenceno

Las condiciones de reacción fueron las siguientes:^[60] 10 mol% de Pd(OAc)₂, 40 mol% de ligando, ácido 3-amino-3-metilbutanoico y 1.5 equivalentes de AgTFA, utilizando como disolvente AcOH/HFIP en proporción (1/5, v/v) a 130 °C bajo N₂, lo que genera el producto arilado deseado 3-fenil-tiofeno-2-carbaldehído en 24 h con un 85% de rendimiento aislado. Hay que resaltar que la reacción no se pudo llevar a cabo sin el aminoácido que actúa como grupo director transitorio, ya que, en esta reacción, el oxígeno del carbonilo no puede actuar por sí solo.

Se conocen varios procesos de arilación de enlaces C-H catalizada por paladio en compuestos de pirrol y tiofeno con haloarenos, en los que la arilación se produce en la posición α de los átomos de nitrógeno y azufre, respectivamente, debido a la reactividad química innata del anillo tiofeno o pirrol.^[62] En cambio, hay muy pocos datos documentados sobre la arilación selectiva en la posición β al átomo de azufre/nitrógeno correspondiente, a pesar de la gran importancia que tienen los compuestos heterocíclicos de cinco miembros β -sustituidos por sus propiedades farmacéuticas y biomédicas.

En el último ejemplo que se pretende presentar en este trabajo, realizado por Ge y su equipo ^[63], se combina el efecto de la facilidad y rapidez de la etapa de instalación/retirada del ligando transitorio con la influencia de un ligando externo aplicados a la γ -arilación C-H de aldehídos. En

esta contribución se ha conseguido desarrollar el primer ejemplo ^[63] de una funcionalización γ -C(sp³)-H de aldehídos alifáticos y heteroarílicos, de manera que se pueden obtener una amplia gama de aldehídos γ -arilados de una forma sencilla. Para completar el estudio se procedió al etiquetado con deuterio y la medida del correspondiente efecto isotópico cinético, lo que demostró que la etapa de activación de los enlaces γ -C(sp³)-H es la etapa limitante de la velocidad durante la reacción.

El papel del ligando externo se basa en coordinar y estabilizar al centro metálico, además de disminuir la energía del estado de transición, acelerando la etapa de la ruptura del enlace C-H. Distintos grupos que han desarrollado este concepto han conseguido obtener resultados adecuados como son los logrados por Yu^[64] y sus colaboradores en la γ -arilación de C(sp³)-H de alcoholes alifáticos y aminas.

Con un enfoque alternativo, se propuso la reacción de arilación del 2-etil-2-propilhexanal con yodobenceno catalizada con paladio, la cual aparece en la Figura 31, como forma de desarrollar la idea de la funcionalización directa γ -C(sp³)-H de los aldehídos alifáticos mediante el uso de un grupo director transitorio en combinación con un ligando externo.

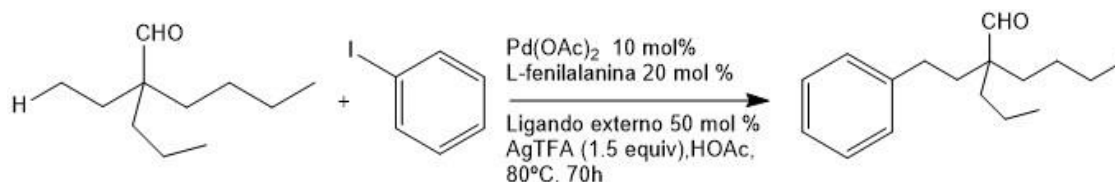


Figura 31: Reacción de arilación del 2-etil-2-propilhexanal con yodobenceno catalizada con paladio

Las condiciones de reacción estándar ^[64] fueron (10 mol % de Pd(OAc)₂, 20 mol % L-fenilalanina, que actúa como grupo director transitorio, 50 mol % 3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-ol (ligando externo), y 1,5 equivalentes de AgTFA en AcOH a 80 °C, (bajo el N₂ atmosférico), generando el producto arilado deseado 2-feniletil-2-propilhexanal en un rendimiento del 67%.

Para la obtención de productos monoarilados, se tuvieron que modificar las condiciones de reacción, en las cuales se consiguió obtener el producto deseado con una alta tasa de selectividad. Además, los alquilaldehídos sustituidos se consideraron altamente eficaces debido a que mostraron una excelente selectividad para la posición γ , mientras que para las posiciones β y δ , la reacción no se llevaba a cabo. Se encontraron dos factores que podían justificar este comportamiento:

- El estado de transición de paladio de seis miembros es más favorable que el estado de transición de cinco miembros debido al mayor efecto estérico y una mayor rigidez de este último anillo.
- La formación de un intermedio de paladio bicíclico de dos anillos de cinco miembros cada uno es un estado favorable y reversible, pero el siguiente paso de oxidación con yodobenceno, requiere de una mayor energía de activación si lo comparamos con un 5,6 paladaciclo.

Por lo tanto, se ha demostrado las ventajas que genera trabajar con un grupo director transitorio en vez de con un grupo director estático y como se puede llegar a optimizar los rendimientos de las reacciones deseadas a través de la utilización de un ligando externo.

4. Conclusiones

4.1.- Las reacciones de activación de enlaces C-H promovidas y/o catalizadas por metales de transición, por ejemplo, paladio, son una extraordinaria herramienta sintética, cuya efectividad está controlada en buena medida por los ligandos auxiliares en torno al metal central.

4.2.- El acetato de paladio es el catalizador por excelencia en las funcionalizaciones C-H mediadas por Pd. Su estructura es un trímero que intercambia fácilmente uno de los acetatos, pero es inerte frente a la segunda sustitución, y el esqueleto trinuclear se puede romper fácilmente en disolventes coordinantes generando monómeros muy reactivos. La presencia de impurezas en el acetato de paladio no altera su actividad catalítica.

4.3.- Los acetatos que rodean a cada paladio son excelentes ligandos para promover la activación C-H mediante una metalación-desprotonación concertada en la que el paladio promueve la ruptura del enlace C-H y el acetato asiste la salida del protón.

4.4.- Los ligandos de tipo MPAA son de gran importancia en las reacciones de activación catalizadas por paladio, centro al cual se coordinan a través del carboxilato y de la amida, siendo el grupo N-acilo de esta el encargado de producir la ruptura del enlace C-H permitiendo acelerar la velocidad de la reacción.

4.5.- El ligando de tipo 2-piridona es un excelente ligando auxiliar en las reacciones de activación C-H no dirigidas. Como se ha visto, este ligando tiene un cometido doble, se coordina al metal como ligando aniónico y actúa como base en el mecanismo CMD. Además, si se produce la sustitución de un acetato por un ligando piridona, disminuye la energía de activación del estado de transición correspondiente.

4.6.- Las reacciones de activación C-H dirigidas por un ligando transitorio se han consolidado como una excelente estrategia a la hora de sintetizar nuevos productos debido a que en su proceso se evita la prefuncionalización de los sustratos que participan en el ciclo catalítico.

5. Bibliografía

- [1] Labinger, J. A.; y Bercaw, J E. Understanding and exploiting C–H bond activation. *Nature*. **2002**, *417*, 507-514; DOI 10.1038/417507a.
- [2] Periana, R.A; Gunsalus, N.J; Koppaka, A; Park, S.H; Bischof, S.M; Hashiguchi, B. Homogeneous Functionalization of Methane. *Chemical Reviews*. **2017**, *117*, 8521-8573; DOI 10.1021/acs.chemrev.6b00739
- [3] Ackermann, L. Carboxylate-Assisted Transition-Metal-Catalyzed C–H Bond Functionalizations: Mechanism and Scope. *Chemical Reviews*. **2011**, *111*, 1315-1345; DOI 10.1021/cr100412j
- [4] Shilov, A. E. *Activation of Saturated Hydrocarbons by Transition Metal Complexes*. D. Reidel Publishing Co: Dordrecht, The Netherlands, 1984. ISBN 978-90-277-1628-6
- [5] Periana, R.A; Gunsalus, N.J; Koppaka, A; Park, S.H; Bischof, S.M; Hashiguchi, B. Homogeneous Functionalization of Methane. *Chemical Reviews*. **2017**, *117*, 8521-8573; DOI 10.1021/acs.chemrev.6b00739
- [6] Periana, R.A; Ahlquist, M; Goddard, W; Hashiguchi, B; Konnick, M; Bischof, S; Mironov, O. Using Reduced Catalysts for Oxidation Reactions: Mechanistic Studies of the "Periana-Catalytica" System for CH₄ Oxidation. *Journal of the American Chemical Society*, **2013**, *135*, 14644–14658; DOI 10.1021/ja404895z
- [7] Gensch, T; Hopkinson, M.N; Glorius, F; Wencel, J. Mild metal-catalyzed C–H activation: examples and concepts. *Chemical Society Reviews*. **2016**, *45*, 2900-2936; DOI 10.1021/acs.organomet.8b00720
- [8] Lyons, T. W;Sanford, M. S. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H Functionalization Reactions. *Chemical Reviews*. **2010**, *110*, 1147-1169; DOI 10.1021/cr900184e
- [9] Noisier, A.F.M; Brimble, M. C–H Functionalization in the Synthesis of Amino Acids and Peptides. *Chemical Reviews*. **2014**, *114*, 8775-8806; DOI 10.1021/cr500200x
- [10] Campeau, L.C; Hazari, N. Cross-Coupling and Related Reactions: Connecting Past Success to the Development of New Reactions for the Future. *Organometallics*. **2019**, *38*, 3-35; DOI 10.1021/acs.organomet.8b00720
- [11] Martin, R; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Accounts of Chemical Research*. **2008**, *41*, 1461-1473; DOI 10.1021/ar800036s
- [12] Cheprakov A. V; Beletskaya I. P. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chemical Reviews*. **2000**, *100*, 3009-3066; DOI 10.1021/cr00100a004
- [13] Chen, H; Wedi, P; Meyer, T; Tavakoli, G; van Gemmeren, M. Dual Ligand-Enabled Nondirected C–H Olefination of Arenes. *Angewandte Chemie International Edition*. **2018**, *57*, 2497-2501; DOI 10.1002/anie.201712235
- [14] Rodriguez-Lugo, R; Landaeta, V. Insights on the CH Bond activation by Transition Metal Complexes from Groups 8–10 Bearing (P-N) Chelates. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2016**, *426*, 316-325; DOI 10.1016/j.molcata.2016.08.011

- [15] Bercaw, J. E; Schaefer, W; Santarsiero, B; Nolan, M.C; Burguer, B.J; Bulls, A.R; Baxter, S.M, Thompson, M.E. Sigma-Bond metathesis for carbon-hydrogen bonds of hydrocarbons and Sc-R (R = H, alkyl, aryl) bonds of permethylscandocene derivatives. Evidence for noninvolvement of the π system in electrophilic activation of aromatic and vinylic C-H bonds. *Journal of the American Chemical Society*. **1987**, *109*,203-219; DOI 10.1021/ja00235a031
- [16] Ryabov, A. D. Mechanisms of intramolecular activation of carbon-hydrogen bonds in transition-metal complexes. *Chemical Reviews*.**1990**, *90*, 403-424; DOI 10.1021/cr00100a004
- [17] Davies, H; Manning, J. Catalytic C–H functionalization by metal carbenoid and nitrenoid insertion. *Nature*. **2008**, *451*, 417–424; DOI 10.1038/nature06485
- [18] Fagnou, K; Lapointe, D; Gorelsky, S.I. Analysis of the Concerted Metalation-Deprotonation Mechanism in Palladium-Catalyzed Direct Arylation Across a Broad Range of Aromatic Substrates. *Journal of the American Chemical Society*. **2008**, *130*, 10848-10849; DOI 10.1021/ja00235a031
- [19] Caballero, A; Pérez, P. J. Methane as raw material in synthetic chemistry: the final frontier. *Chemical Society Reviews*, **2013**, *42*, 8809-8820; DOI 10.1039/C3CS60120J
- [20] Poli, G; Oble, J; y Roudesly, F. Metal-catalyzed C-H activation/functionalitaton: The fundamentals. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2017**, *426*, 275-296; DOI 10.1016/j.molcata.2016.06.020
- [21] Schnürch, M; Maes, B.U.W; Besset, T; Wencel, J; Zia, M; Wiesinger, T; Schaaf, P; Pototsching, G; Dao-Huy, T; Blicke, R; Schönbauer, D; Sambagio, C . A comprehensive overview of directing groups applied in metal-catalysed C–H functionalisation chemistry. *Chemical Society Reviews*. **2018**, *47*, 6603-6743; DOI 10.1021/ja00235a031
- [22] Chatani, N; Rouquet, G. Catalytic Functionalization of C(sp²)-H and C(sp³)-H Bonds by Using Bidentate Directing Groups. *Angewandte Chemie International Edition*. **2013**, *52*,11726-11743; DOI 10.1002/anie.201301451
- [23] Mills, R.J; Taylor, N. J ; Snieckus, V. Directed ortho metalation of N,N-diethylbenzamides. Silicon protection of ortho sites and the o-methyl group. *Journal of Organic Chemistry*. **1989**, *54*, 4372–4385; DOI 10.1021/jo00279a028
- [24] Murillo, C. A; Ibragimov, S; Cotton, F.A; Berry, J.F; Bakhumov, V.I. Non-trivial behavior of palladium(ii) acetate. *Dalton Transactions*. **2005**, *11*, 1989-1992; DOI 10.1039/B502122G
- [25] Skapski, A.C ; Smart, M.L. The crystal structure of trimeric palladium (II) acetate. *Journal Chemical Society*. **1970**, *11*, 658-659. DOI 10.1039/C2970000658B
- [26] Colacot, T.J; Carole, W.A. Understanding Palladium Acetate from a User Perspective. *Chemistry – A European Journal*. **2016**, *22*,7686-7695; DOI 10.1002/chem.201601450
- [27] Fieser, L.F; Fieser, M. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. 2^o Edición. John Wiley & Sons Inc: Inglaterra, **2009**. ISBN: 978-0-470-01754-8
- [28] Bedford, R.B; Bowen, J.G; Davidson, R; Haddow, M.F; Seymour, A; Sparkes, H.A; Webster, R. Facile Hydrolysis and Alcoholysis of Palladium Acetate. *Angewandte Chemie International Edition*. **2015**, *54*, 6591-6594; DOI10.1002/anie.201500620

- [29] Stephenson, T.A; Morehouse, S.M; Powel, A.R; Heffer, J.P; Wilkinson, G. Carboxylates of palladium, platinum, and rhodium, and their adducts. *Journal Chemical Society*. **1965**, 3632-3640; DOI 10.1039/JR9650003632
- [30] Colacot, T.J ; Carole, W.A. Unravelling the mystery of palladium acetate: Investigations of high purity palladium acetate and its two common impurities. *Chemistry Today*. **2017**, *35*, 64-65
- [31] Heravi, M; Kheilkordi, Z; Zadsirjan, V; Malmir, M. Buchwald-Hartwig reaction: An overview. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2018**, *861*, 17-104; DOI 10.1016/j.jorganchem.2018.02.023
- [32] Hii, K.K; Livingston, A; Guilera, G; Nguyen, B.N; Adrio, L.A. Speciation of Pd (OAc)₂ in ligandless Suzuki–Miyaura reactions. *Catalysis Science & Technology*. **2012**, *2*, 316-323; DOI 10.1039/C1CY00241D
- [33] Maseras, F; Echavarren A.M; Garcia-Cuadrado,D; Braga, A. Proton abstraction mechanism for the palladium-catalyzed intramolecular arylation. *Journal American Chemical Society*. **2006**, *128*, 1066-1067; DOI 10.1039/C1CY00241D
- [34] Ryabov, A.D; Sakodinskaya, I; Yatsimirsky, A. Kinetics and mechanism of ortho-palladation of ring-substituted NN-dimethylbenzylamines. *Journal Chemical Society, Dalton Trans*. **1985**, *12*; DOI 10.1039/DT9850002629
- [35] Fagnou, K; Lafance, M. Palladium-Catalyzed Benzene Arylation: Incorporation of Catalytic Pivalic Acid as a Proton Shuttle and a Key Element in Catalyst Design. *Journal of the American Chemical Society*. **2006**, *128*, 16496-16497; DOI 10.1021/ja067144j
- [36] Davies, D.L; Macgregor, S. A; Donald, S.M.A. Computational Study of the Mechanism of Cyclometalation by Palladium Acetate. *Journal of the American Chemical Society*. **2005**, *127*, 13754-13755; DOI 10.1021/ja052047w
- [37] Li, X; Pan, J; Song, S; Jiao, N. Pd-Catalyzed Dehydrogenative Annulation Approach for the Efficient Synthesis of Phenanthridinones. *Chemical Science*. **2016**, *7*, 5384–5389. DOI 10.1039/C6SC01148A
- [38] Liu, X; Ming, W; Luo, X; Friedrich, A; Maier, J; Radius, U; Santos, W.L;Marder, T.B. Regio- and Stereoselective Synthesis of 1,1-Diborylalkenes via Brønsted Base-Catalyzed Mixed Diboration of Alkynyl Esters and Amides with BpinBdan. *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, *13*, 1941-1946; DOI 10.1002/ejoc.202000128
- [39] Salazar C. A; Gair J. J.; Flesch K. N.; Guzei I. A.; Lewis J. C.; Stahl S. S. Catalytic Behavior of Mono-N-Protected Amino-Acid Ligands in Ligand-Accelerated C–H Activation by Palladium (II) *Angewandte Chemie International Edition*. **2020**, *59*, 10873; DOI 1002/anie.202002484
- [40] Shao, Q; Wu, W; Zhuang, Z; Qian, S; Yu, J-Q. From Pd(OAc)₂ to Chiral Catalysts: The Discovery and Development of Bifunctional Mono-N-Protected Amino Acid Ligands for Diverse C–H Functionalization Reactions. *Accounts of Chemical Research*. **2020**, *53*, 833–851; DOI 10.1021/acs.accounts.9b00621
- [41] Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. Activation of C–H Bonds by Metal Complexes. *Chemical Reviews*. **1997**, *97*, 2879–2932; DOI 10.1021/cr9411886
- [42] Canty, A. J. Development of Organopalladium (IV) Chemistry: Fundamental Aspects and Systems for Studies of Mechanism in Organometallic Chemistry and Catalysis. *Accounts of Chemical Research*. **1992**, *25*, 83–90; DOI 10.1021/ar00014a005

- [43] Lyons, T.W; Sanford, M.S. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H Functionalization Reactions. *Chemical Reviews*. **2010**, *110*, 1147–1169; DOI 10.1021/cr900184e
- [44] Chu, L.; Wang, X.-C.; Moore, C. E.; Rheingold, A. L.; Yu, J.-Q. Pd-Catalyzed Enantioselective C–H Iodination: Asymmetric Synthesis of Chiral Diarylmethylamines. *Journal of the American Chemical Society*. **2013**, *135*, 16344– 16347; DOI 10.1055/s-0033-1340453
- [45] Zaitsev, V.G; Shabashov, D; Daugulis O. Highly Regioselective Arylation of sp³ C–H Bonds Catalyzed by Palladium Acetate. *Journal of the American Chemical Society*. **2005**; *127*, 13154; DOI 10.1021/ja054549f
- [46] Chen, X; Engle, K.M; Wang, D-H; Yu, J-Q. Pd (II)-Catalyzed C–H Activation/C–C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angewandte Chemie International Edition England*. **2009**, *48*, 5094-5115, DOI 10.1002/anie.200806273
- [47] Shi, B.-F.; Mangel, N.; Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. PdII-Catalyzed Enantioselective Activation of C(sp²) –H and C(sp³) –H Bonds Using Monoprotected Amino Acids as Chiral Ligands. *Angewandte Chemie International Edition*. **2008**, *47*, 4882–4886; DOI 10.1002/anie.200801030
- [48] Giri, R.; Mangel, N.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J-Q. Palladium-Catalyzed Methylation and Arylation of sp² and sp³ C–H Bonds in Simple Carboxylic Acids. *Journal of the American Chemical Society*. **2007**, *129*, 3510–3511.
- [49] Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. CXIX. The Formation and Stability of Spiro-Compounds. Part I. Spiro- Compounds from Cyclohexane. *Journal of the Chemical Society*. **1915**, *107*, 1080–1106; DOI 10.1039/CT9150701080
- [50] Chan, K. S. L.; Fu, H.-Y.; Yu, J.-Q. Palladium (II)-Catalyzed Highly Enantioselective C–H Arylation of Cyclopropylmethylamines. *Journal of the Chemical Society*. **2015**, *137*, 2042–2046
- [51] Wang, P., Verma, P., Xia, G. et al. Ligand-accelerated non-directed C–H functionalization of arenes. *Nature*. **2017**, *551*, 489–493; DOI 10.1038/nature24632
- [52] Giri, R.; Mangel, N.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J-Q. Palladium-Catalyzed Methylation and Arylation of sp² and sp³ C–H Bonds in Simple Carboxylic Acids. *Journal of the American Chemical Society*. **2007**, *129*, 3510–3511.
- [53] Wang, P; Farmer, M; Yu, J-Q. Ligand-Promoted meta-C-H Functionalization of Benzylamines. *Angewandte Chemie*. **2017**, *56*; DOI 10.1002/anie.201701803
- [54] Leow, D; Li, G; Mei, T-S; Yu, J-Q. Activation of Remote meta-C-H Bonds Assisted by an End-On Template. *Nature*. **2012**, *486*, 518; DOI 10.1038/nature11158
- [55] Niu, B; Yang, K; Lawrence, B; Ge, H. Transient Ligand-Enabled Transition Metal-Catalyzed C-H Functionalization. *ChemSusChem*. **2019**, *12*, 2955-2969; DOI 10.1002/cssc.201900151
- [56] John-Campbell, S.S; White, A.J.P; Bull, J.A. Methylene C(sp³)–H β,β'-Diarylation of Cyclohexanecarbaldehydes Promoted by a Transient Directing Group and Pyridone Ligand. *Organic Letters*. **2020**, *22*, 1807-1812; DOI 10.1021/acs.orglett.0c00124
- [57] Zhang, F.-L.; Hong, K.; Li, T.-J.; Park, H.; Yu, J.-Q. Functionalization of C(sp³)-H Bonds Using a Transient Directing Group. *Science*. **2016**, *351*, 252–256

- [58] Yang, K.; Li, Q.; Liu, Y.; Li, G.; Ge, H. Catalytic C-H Arylation of Aliphatic Aldehydes Enabled by a Transient Ligand. *Journal of the American Chemical Society*. **2016**, *138*, 12775–12778; DOI 10.1021/jacs.6b08478
- [59] Chen, Y.-Q.; Wang, Z.; Wu, Y.; Wisniewski, S. R.; Qiao, J. X.; Ewing, W. R.; Eastgate, M. D.; Yu, J.-Q. Overcoming the Limitations of γ - and δ -CH Arylation of Amines through Ligand Development. *Journal of the American Chemical Society*. **2018**, *140*, 17884–17894.
- [60] Ge, H; Li, B; Seth, K; Niu, B; Pan, L; Yang, H. Catalytic C–H Arylation of Aliphatic Aldehydes Enabled by a Transient Ligand. *Journal of the American Chemical Society*. **2016**, *138*, 12775–12778; DOI 10.1002/anie.201713357
- [61] Taylor, R.G.D; Bezzu, C.G; Carta, M; Msayib, K.J; Walker, J; Short, R; Kariuki, B.M; McKeown, N.B. The Synthesis of Organic Molecules of Intrinsic Microporosity Designed to Frustrate Efficient Molecular Packing. *Chemistry: A European Journal*. **2016**, *22*, 2466; DOI doi.org/10.1002/chem.201504212
- [62] Liégault, B; Lapointe, D; Caron, L; Vlassova, A; Fagnou, K. Establishment of Broadly Applicable Reaction Conditions for the Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Heteroatom-Containing Aromatic Compounds. *Journal of Organic Chemistry*. **2009**, *74*, 1826-1834; DOI 10.1021/jo8026565
- [63] Xia, G; Zhuang Z; Liu L.Y; Schreiber, S.L; Melillo, B; Yu, J-Q. Ligand-Enabled β -Methylene C(sp³)-H Arylation of Masked Aliphatic Alcohols. *Angewandte Chemie International Edition England*. **2020**, *140*, 17884; DOI 10.1002/anie.202000632
- [64] Ge, H; Li, B; Lawrence, B; Li, G. Ligand-Controlled Direct γ -C-H Arylation of Aldehydes. *Angewandte Chemie International Edition*. **2019**, *59*, 3078; DOI 10.1002/anie.201913126