

Universidad de Huelva

**Departamento de Química “Profesor José Carlos Vílchez
Martín”**



Nuevos sistemas catalíticos para la funcionalización de metano y otros alcanos gaseosos

**Memoria para optar al grado de doctor
presentada por:**

Jonathan Martínez Laguna

Fecha de lectura: 16 de octubre de 2023

Bajo la dirección de los doctores:

Pedro José Pérez Romero

Ana Caballero Bevia

Huelva, 2023





**Universidad
de Huelva**

NUEVOS SISTEMAS CATALÍTICOS PARA LA FUNCIONALIZACIÓN DE METANO Y OTROS ALCANOS GASEOSOS

Programa de Doctorado:

Ciencia y Tecnología Industrial y Ambiental

Jonathan Martínez Laguna

Tesis Doctoral 2023

NUEVOS SISTEMAS CATALÍTICOS PARA LA FUNCIONALIZACIÓN DE METANO Y OTROS ALCANOS GASEOSOS

por

Jonathan Martínez Laguna

Trabajo presentado para aspirar al

Título de Doctor en Ciencias Químicas

Huelva, Noviembre de 2023



Fdo: Jonathan Martínez Laguna

Los Directores:



Fdo: Dr. Pedro J. Pérez Romero



Fdo: Dra. Ana Caballero Bevia

Índice

Abreviaturas y Símbolos	I
Resumen	VIII
Summary	XIII
 INTRODUCCIÓN	1
I. Consideraciones Generales	3
II. Funcionalización Catalítica de Alcanos. Retos Pendientes	5
III. Funcionalización de Metano	9
III. I Propiedades del metano y dificultades para su funcionalización	9
III. II Mecanismos posibles para la funcionalización de metano	12
IV. Activación de Metano a través de Centros Metálicos	15
IV. I Activación de metano mediante reacciones de adición oxidante	18
IV. II Activación de metano mediante reacciones de activación electrofílica	20
IV. III Activación de metano mediante metátesis de enlaces sigma	23
IV. IV Activación de metano mediante sistemas de adición 1,2	24
V. Activación de Metano a través de Radicales Alquilo	29
VI. Reacciones de Inserción de Grupos Carbeno	33
VII. Funcionalización Catalítica de Metano	37
VII. I Formación de enlaces C-O	37
VII. II Formación de enlaces C-C	38
VII. III Formación de enlaces C-S	39
VII. IV Formación de enlaces C-Cl	40
VII. V Formación de enlaces C-B	40
VII. VI Formación de enlaces C-Si	41
VII. VII Formación de enlaces C-N	42

CAPÍTULO I

Acoplamiento Metano-Benceno Catalizado por Iridio

CAPÍTULO I	47
1. 1 Consideraciones Generales	49
1. 2 Objetivo	59
1. 3 Resultados y Discusión	61
1. 3. 1 Preparación de complejos de iridio con ligandos Tp^x	61
1. 3. 2 Estudio de la activación y funcionalización de benceno y metano mediante complejos de iridio	68
1. 3. 3 Estudio de la reacción de acoplamiento deshidrogenativa de etano y benceno empleando scCO_2 como medio de reacción	75
1. 3. 4 Estudios mecanísticos	77
1. 4 Conclusiones del Capítulo I	85
1. 5 Experimental Section	87
1. 5. 1 General information	87
1. 5. 2 General procedure	87
1. 5. 3 Preparation of Tp^xIr complexes	88
1. 5. 4 Optimization of the methane-benzene coupling reaction	91
1. 5. 5 Studies with methane	93
1. 5. 6 Studies with ethane	95
1. 5. 7 Mechanistic studies	95
1. 5. 8 Characterization of iridium complexes	97
1. 5. 9 Selected NMR spectra data and GC trace	109

CHAPTER II

Trifluoroethylation of Alkanes

CHAPTER II	119
2. 1 Background	121
2. 2 Goal	131
2. 3 Results and Discussion	133
2. 3. 1 Synthesis of Cu and Ag complexes bearing $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}$ ligand	133
2. 3. 2 Initial studies with cyclohexane	135
2. 3. 3 Functionalization of linear alkanes	137
2. 3. 4 Functionalization of butane and propane	141
2. 3. 5 Functionalization of ethane and methane	145
2. 3. 6 Study of the regioselectivity	149
2. 4 Achievements presented in Chapter II	153
2. 5 Experimental Section	155
2. 5. 1 General information	155
2. 5. 2 Catalytic experiments	156
2. 5. 3 NMR spectra of catalytic experiments	160
2. 5. 4 GC trace of selected experiments	167
2. 5. 5 Synthesis of trifluoromethyl alkanes	169
2. 5. 6 Experimental data and characterization of fluorinated compounds	171

CAPÍTULO III

Carboxilación Oxidativa de Alcanos Catalizada por Cobre

CAPÍTULO III	181
3. 1 Consideraciones Generales	183
3. 2 Objetivo	191
3. 3 Resultados y Discusión	193
3. 3. 1 Estudio de la influencia de la naturaleza del catalizador en las reacciones de carboxilación deshidrogenativa de etano.....	193
3. 3. 2 Estudio de la influencia de la naturaleza del ácido carboxílico en las reacciones de carboxilación deshidrogenativa de etano	197
3. 3. 3 Estudio de la influencia de la naturaleza del ligando de tipo fenantrolina en las reacciones de carboxilación deshidrogenativa de etano.....	199
3. 3. 4 Reacción de carboxilación con metano	201
3. 3. 5 Estudios con ciclohexano: carboxilación deshidrogenativa frente a carboxilación deshidrogenativa oxidante.....	203
3. 3. 6 Reacción de carboxilación del n-pentano.....	209
3. 3. 7 Reacción de carboxilación de otros alcanos gaseosos	211
3. 3. 8 Estudios mecanísticos	215
3. 4 Conclusiones del Capítulo III	223
3. 5 Experimental Section	225
3. 5. 1 General information	225
3. 5. 2 General procedures.....	226
3. 5. 3 Initial reaction optimization experiments.....	227
3. 5. 4 Catalytic experiments	231
3. 5. 5 Mechanistic studies	240
3. 5. 6 Synthesis and characterization of Cu(II) complexes	242
3. 5. 7 Selected NMR spectra for catalytic experiments	245
3. 5. 8 GC trace of representative experiments	250
3. 5. 9 Synthesis of aryl esters.....	252
3. 5. 10 Experimental data and characterization of aryl esters.....	253

CHAPTER IV
Otros Estudios

CAPÍTULO IV	267
Introducción	269
4. 1 Gold Nanoparticle-Catalysed Functionalization of C–H Bonds by Carbene Transfer Reactions.....	271
4. 2 Graphene-Supported, Well-Defined Metal-Based Catalysts for C–H Bond Functionalization and Related Reaction.....	279
Conclusiones	299
Conclusions	301
Bibliografía	303

Abreviaturas y Símbolos

°C	Grado Celsius (<i>Degree Celsius</i>)
[M]	Complejo de un metal de transición (<i>Transition metal complex</i>)
□	Vacante de coordinación (<i>Vacant coordination site</i>)
Δ	Energía térmica (<i>Thermal energy</i>)
ΔG	Variación de la energía de Gibbs (<i>Change in Gibbs energy</i>)
μ	Micro (<i>Micro</i>)
acac	Anión acetilacetonato (<i>Acetylacetonate anion</i> ; C ₅ H ₇ O ₂ ⁻)
acac ^F	Anión acetilacetona fluorado (<i>Fluorinated acetylacetonate anion</i> ; C ₅ HF ₆ O ₂ ⁻)
add	Adición (<i>Addition</i>)
APCI	Ionización química a presión atmosférica (<i>Atmospheric pressure chemical ionization</i>)
APTES	(3-Aminopropil)triethoxisilano (<i>(3-Aminopropyl)triethoxysilane</i> ; C ₉ H ₂₃ NO ₃ Si)
Ar	Grupo aromático (<i>Aromatic group</i>)
Asym	Asimétrico (<i>Asymmetric</i>)
ATR-IR	Espectroscopía infrarroja de reflectancia total atenuada (<i>Attenuated total reflectance infrared spectroscopy</i>)
A ³	Reacción de tres componentes (aldehído, alquino y amina) para dar una propargilamina (<i>Three-components reaction (aldehyde, alkyne and amine) which react to give a propargylamine</i>)
BAr ^F	Anión tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)borato (<i>Tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate anion</i> ; {3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃ } ₄ B ⁻)
BDE	Energía de disociación de enlace (<i>Bond dissociation energy</i>)
Boc	Grupo t-butiloxicarbonilo (<i>t-Butyloxycarbonyl group</i> ; CO ₂ C(CH ₃) ₃)
Bp ^{(CF₃)₂,Br}	Anión hidrobis(3,5-ditrifluorometil-4-bromo-pirazolil)borato (<i>Hydrobis(3,5-ditrifluoromethyl-4-bromine-pirazolyl)borate anion</i>)
Br	Ancho (<i>Broad</i>)
Bu	Grupo butilo lineal (<i>n-Butyl group</i> ; C ₄ H ₉)
CPTMS	3-Cloropropiltrimetoxisilano (<i>3-Chloropropyltrimethoxysilane</i> ; (CH ₃ O) ₃ Si(C ₃ H ₆ Cl))

Cp*	Anión pentametilciclopentadienilo (<i>Pentamethylcyclopentadienyl anion</i> ; $(\text{CH}_3)_5\text{C}_5^-$)
C _c	Fragmento carbénico (<i>Carbenic fragment</i>)
C1°	Carbono primario (<i>Primary carbon</i>)
C2°	Carbono secundario (<i>Secondary carbon</i>)
C3°	Carbono terciario (<i>Tertiary carbon</i>)
d	Doblete (<i>Doublet</i>)
δ	Desplazamiento químico en ppm (<i>Chemical shift in ppm</i>)
DCM	Diclorometano (<i>Dichloromethane</i> ; CH_2Cl_2)
dd	Doblete de dobletes (<i>Doublet of doublets</i>)
ddt	Doblete de doblete de tripletes (<i>Doublet of doublet of triplets</i>)
DFT	Teoría del funcional de la densidad (<i>Density functional theory</i>)
Diast	Diastereotópico (<i>Diastereotopic</i>)
DMA	Dimetilacetamida (<i>Dimethylacetamide</i> ; $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$)
DMF	Dimetilformamida (<i>Dimethylformamide</i> ; $\text{HC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$)
DMSO	Dimetilsulfóxido (<i>Dimethyl sulfoxide</i> ; $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$)
dq	Doblete de cuádrupletes (<i>Doublet of quartets</i>)
dt	Doblete de tripletes (<i>Doublet of triplets</i>)
dt	Doblete de triplete de tripletes (<i>Doublet of triplet of triplets</i>)
EDA	Diazoacetato de etilo (<i>Ethyl diazoacetate</i> ; $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$)
EDG	Grupo donador de densidad electrónica (<i>Electron donating group</i>)
EDX	Espectroscopía de rayos X de energía dispersiva (<i>Energy-dispersive X-ray spectroscopy</i>)
EI	Impacto electrónico (<i>Electronic impact</i>)
ESI	Ionización por electrospray (<i>Electrospray ionization</i>)
Et	Grupo etilo (<i>Ethyl group</i> ; CH_2CH_3)
EWG	Grupo sustractor de densidad electrónica (<i>Electron withdrawing group</i>)
equiv	Equivalente (<i>Equivalent</i>)
eV	Electronvoltio (<i>Electronvolt</i>)
FRGO	Óxido de grafeno reducido funcionalizado (<i>Functional reduced graphene oxide</i>)

FTIR	Espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier (<i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i>)
G	Grafeno (<i>Graphene</i>)
GA	Ácido de grafeno (<i>Graphene acid</i>)
GC	Cromatografía de gases (<i>Gas chromatography</i>)
GF	Grupo funcional (<i>Functional group</i>)
GO	Óxido de grafeno (<i>Graphene oxide</i>)
h	Horas (<i>Hours</i>)
hept	Heptuplete (<i>Heptet</i>)
HOMO	Orbital molecular ocupado de más energía (<i>Highest occupied molecular orbital</i>)
HPC	Poliglicerol hiperramificado (<i>hyperbranched polyglycerol</i>)
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (<i>High-resolution mass spectroscopy</i>)
HRTEM	Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (<i>High-resolution transmisión electron microscopy</i>)
$h\nu$	Radiación electromagnética (<i>Electromagnetic radiation</i>)
Hz	Hercio (<i>Hertz</i>)
ICP-MS	Espectrometría de masas por plasma acoplado inductivamente (<i>Inductively coupled plasma mass spectrometry</i>)
IPr	1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-carbeno (<i>1,3-bis(diisopropylphenyl)imidazol2-ylidene</i>)
IR	Espectroscopía infrarroja (<i>Infrared spectroscopy</i>)
J	Constante de acoplamiento (<i>Coupling constant</i>)
kcal	Kilocaloría (<i>Kilocalorie</i>)
KIE	Efecto isotópico cinético (<i>Kinetic isotopic effect</i>)
κ	Denticidad (<i>Denticity</i>)
L	Ligando neutro (<i>Neutral ligand</i>)
M	Metal o concentración molar (<i>Metal or molar concentration</i>)
m	Multiplete (<i>Multiplet</i>)
m	Meta (<i>Metha</i>)
Me	Grupo metilo (<i>Methyl group</i> ; CH ₃)

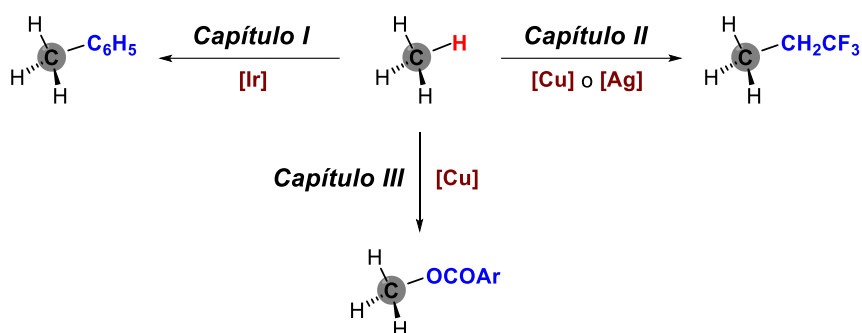
MHz	Megahercio (<i>Megahertz</i>)
min	Minuto (<i>Minute</i>)
mL	Mililitro (<i>Mililiter</i>)
mM	Concentración milimolar (<i>Millimolar concentration</i>)
MS	Espectrometría de masas (<i>Mass spectrometry</i>)
m/z	Relación masa-carga (<i>Mass-to-charge ratio</i>)
NHC	Carbeno N-Heterocíclico (<i>N-heterocyclic carbene</i>)
NMR	Resonancia magnética nuclear (<i>Nuclear magnetic resonance</i>)
NP	Nanopartícula (<i>Nanoparticle</i>)
n. d.	No detectado (<i>Not detected</i>)
o	Orto (<i>Ortho</i>)
OAc	Anión acetato (<i>Acetate anion</i> ; CH_3COO^-)
p	Para (<i>Para</i>)
Ph	Grupo fenilo (<i>Phenyl group</i> ; C_6H_5)
phen	1,10-Fenantrolina (<i>1,10-Phenanthroline</i> ; $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2$)
phen ^F	1,10-Fenantrolina con fragmentos fluorados (<i>1,10-Phenanthroline with fluorinated fragments</i> ; $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_2(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_{17})_2$)
phen ^{2X}	1,10-Fenantrolina 2,7-disustituida (<i>2,7-Disubstituted 1,10-phenanthroline</i>)
pin	Anión pinacolato (<i>Pinacolate anion</i> ; $(\text{CH}_3)_4\text{C}_2\text{O}_2^{2-}$)
pK _a	$-\log_{10}$ de la constante de disociación ácida (<i>$-\log_{10}$ of the acid dissociation constant</i>)
ppm	Partes por millón (<i>Parts per million</i>)
Pr	Grupo propilo (<i>Propyl group</i> ; C_3H_7)
q	Cuadruplete (<i>Quartet</i>)
qd	Cuadruplete de dobletes (<i>Quartet of doublets</i>)
R	Fragmento orgánico general (<i>General organic fragment</i>)
rGO	Óxido de grafeno reducido (<i>Reduced graphene oxide</i>)
RMN	Resonancia magnética nuclear (<i>Nuclear magnetic resonance</i>)
RT	Temperatura ambiente (<i>Room temperature</i>)
s	Singlete (<i>Singlet</i>)

scCO ₂	Dióxido de carbono supercrítico (<i>Supercritical carbon dioxide</i>)
SEM	Microscopio electrónico de barrido (<i>Scanning electron microscope</i>)
S _N 2	Reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (<i>Bimolecular nucleophilic substitution reaction</i>)
T	Temperatura (<i>Temperature</i>)
t	Triplete (<i>Triplet</i>)
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio (<i>Tetrabutylammonium fluoride</i> ; (C ₄ H ₉) ₄ NF)
TBHP	Hidroperóxido t-butílico (<i>t-Butyl hydroperoxide</i> ; (CH ₃) ₃ COOH)
tBu	Grupo t-butilo (<i>t-Butyl group</i> ; (CH ₃) ₃ C)
td	Triplete de dobles (<i>Triplet of doublets</i>)
TEM	Microscopía electrónica de transmisión (<i>Transmission electron microscopy</i>)
TFDE	2,2,2-trifluorodiazetano (<i>2,2,2-trifluorodiazethane</i> ; CF ₃ CHN ₂)
Tf	Anión triflato (<i>Triflate anion</i> ; OSO ₂ CF ₃)
THF	Tetrahidrofurano (<i>Tetrahydrofuran</i> ; (CH ₂) ₄ O).
TMS	Grupo trimetilsililo (<i>Trimethylsilyl group</i> ; Si(CH ₃) ₃)
TOF	Frecuencia de recambio (<i>Turnover frequency</i>)
TOF ₀	Frecuencia de recambio al inicio de la reacción (<i>Turnover frequency at the beginning of the reaction</i>)
TON	Número de recambio (<i>Turnover number</i>)
TPP	Anión tetrafenilporfirinato (<i>Tetraphenylporphyrinato anion</i> ; C ₄₄ H ₂₈ N ₄ ²⁻)
Tp	Anión hidrotrispirazolilborato (<i>Hydrotrispirazolylborate anion</i> ; HB(C ₃ H ₃ N ₂) ₃ ⁻)
Tp ^x	Anión hidrotrispirazolilborato sustituido (<i>Substituted hydrodrotrispirazolylborate anion</i>)
Tp ^{(CF₃),Me}	Anión hidrotris(3-metil-5-trifluorometil-pirazolil)borato (<i>Hydrotris(3-methyl-5-trifluoromethyl-pirazolyl)borate anion</i>)
Tp [*]	Anión hidrotris(3,5-dimetil-pirazolil)borato (<i>Hydrotris(3,5-dimethyl-pirazolyl)borate anion</i>)
Tp ^{*,Br}	Anión hidrotris(3,5-dimetil-4-bromo-pirazolil)borato (<i>Hydrotris(3,5-dimethyl-4-bromine-pirazolyl)borate anion</i>)

$\text{Tp}^{\text{Br}3}$	Anión hidrottris(3,4,5-tribromo-pirazolil)borato (<i>Hydrotris(3,4,5-tribrominepirazoly)borate anion</i>)
$\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}$	Anión hidrottris(3,5-ditri fluorometil-4-bromo-pirazolil)borato (<i>Hydrotris(3,5-ditri fluoromethyl-4-bromine-pirazoly)borate anion</i>)
$\text{Tp}^{4\text{Bo}, 3\text{CF}_3}$	Anión hidrottris(3-tri fluorometil-perfluoroindazolil)borato (<i>hydrotris(3-tri fluoromethyl-perfluoroindazoly)borate anion</i>)
$\text{Tp}^{4\text{Bo}, 3\text{CF}_2\text{CF}_3}$	Anión hidrottris(3-pentafluoroetil-perfluoroindazolil)borato (<i>hydrotris(3-pentafluoroethyl-perfluoroindazoly)borate anion</i>)
TRGO	Óxido de grafeno reducido térmicamente (<i>Thermally reduced graphene oxide</i>)
TSPc	Tetrasulfoftalocianina (<i>tetrasulfophthalocyanine</i> ; $\text{C}_{32}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}_4$)
UV-Vis	Espectroscopía ultravioleta-visible (<i>Ultraviolet-visible spectroscopy</i>)
XPS	Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (<i>X-ray photoelectron spectroscopy</i>)
XRD	Difracción de rayos X (<i>X-ray diffraction</i>)

Resumen

La presente *Tesis Doctoral* está orientada hacia el estudio de nuevos sistemas catalíticos para la funcionalización de alcanos ligeros, principalmente metano. Para lograr esto, se han desarrollado tres metodologías diferentes recogidas en cada uno de los capítulos que conforman este trabajo. Por tanto, la estructura de esta *Tesis Doctoral* se construye en torno a cuatro pilares principales: una *Introducción General* y tres *Capítulos* independientes.



Reacciones generales descritas con metano en esta Tesis Doctoral.

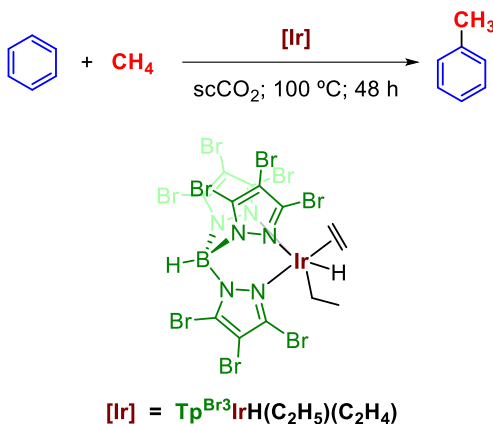
En la *Introducción General* se discuten las diferentes estrategias descritas en la bibliografía para llevar a cabo la funcionalización de alcanos, haciendo hincapié en el metano y en los diversos procedimientos desarrollados para abordar el gran desafío de transformar este compuesto en diferentes productos de valor añadido. El *Capítulo I* está dedicado al estudio de la actividad catalítica de distintos complejos de iridio en la reacción de acoplamiento deshidrogenativo de alcanos gaseosos con benceno. El *Capítulo II* se centra en el estudio de la funcionalización de alcanos ligeros mediante la incorporación de un fragmento fluorado empleando complejos de cobre y plata como catalizadores. En el *Capítulo III* se describe una nueva reacción catalizada por cobre en la cual se emplean alcanos ligeros para lograr la transformación de ácidos carboxílicos en ésteres alquílicos y alílicos.

Capítulo I

Acoplamiento Metano-Benceno Catalizado por Iridio

El *Capítulo I* de esta *Tesis Doctoral* se centra en el desarrollo de un nuevo tipo de reacción de acoplamiento de metano con benceno catalizada por iridio mediante la activación de ambos compuestos por parte del centro metálico.

A partir del conocimiento basado en complejos de iridio con ligandos Tp (Tp = hidrotrispirazolilborato), y dada la capacidad de estos para activar estequiométricamente enlaces C–H de algunos hidrocarburos, en este *Capítulo* se han estudiado diferentes catalizadores basados en dicho metal para lograr llevar a cabo el acoplamiento de metano y benceno en condiciones homogéneas. La reacción de acoplamiento deshidrogenativo del benceno con metano se ha conseguido empleando un complejo de Ir(III) con un ligando Tp perbromado ($\text{Tp}^{\text{Br}3}$) utilizando dióxido de carbono supercrítico (scCO_2) como medio de reacción, constituyendo el primer ejemplo conocido de esta transformación bajo condiciones de catálisis homogénea.



Reacción de acoplamiento metano-benceno catalizada por iridio.

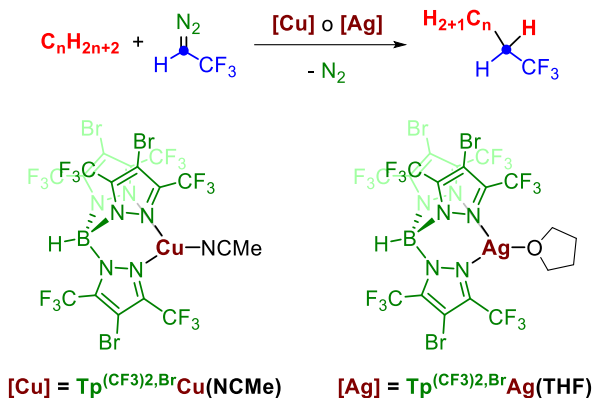
En adición a esto, diversos estudios mecanísticos, tanto experimentales como basados en cálculos DFT, han permitido proponer un ciclo catalítico completo para esta novedosa transformación. Estos estudios apuntan a que una molécula de metano sufre una doble reacción de deshidrogenación, dando lugar a un complejo intermedio que contiene la unidad $\text{Ir}=\text{CH}_2$, propuesta como especie catalíticamente activa.

Capítulo II

Trifluoroetilación de Alcanos

El *Capítulo II* de esta *Tesis Doctoral* está enfocado en el estudio de reacciones de transferencia de carbenos, empleando 2,2,2-trifluorodiazooetano (CF_3CHN_2) como precursor carbénico, para la funcionalización de alcanos ligeros utilizando como catalizadores complejos de cobre y plata.

En las últimas décadas, las reacciones de transferencia de carbenos han despertado un gran interés debido, en buena parte, al potencial de estas para la funcionalización de alcanos. En vista de la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en este tipo de reacciones, en este *Capítulo* se propone una nueva estrategia para llevar a cabo la preparación de hidrocarburos trifluorados a partir de alcanos ligeros mediante reacciones de transferencia de carbenos empleando los complejos $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Cu}(\text{NMe})$ y $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Ag}(\text{THF})$ como catalizadores.



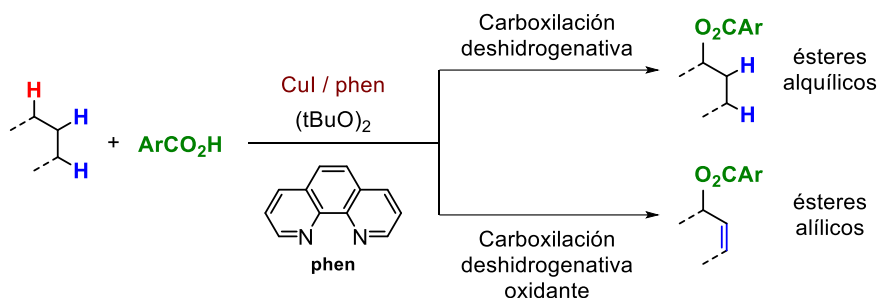
Reacción de trifluoroetilación de alcanos catalizada por cobre y plata.

Empleando esta estrategia, se ha logrado obtener el mejor resultado para la funcionalización de metano mediante inserción de fragmentos carbeno en sus enlaces C-H. Este proceso ha sido estudiado mediante cálculos DFT, revelando que la etapa de activación del enlace C-H del metano no presenta barrera energética. Además, para el caso de la reacción catalizada por plata se ha observado una selectividad aumentada, en comparación con otros diazocompuestos, hacia los enlaces C-H primarios.

Capítulo III

Carboxilación Deshidrogenativa de Alcanos Catalizada por Cobre

El *Capítulo III* de esta *Tesis Doctoral* se fundamenta en el estudio de una nueva reacción catalizada por cobre en la cual se emplean alcanos ligeros para lograr la transformación de ácidos carboxílicos (derivados del ácido benzoico) en ésteres alquílicos y alílicos a través de la generación de radicales alquilo. Aunque existen precedentes de sistemas similares para la carboxilación deshidrogenativa oxidante de alcanos para generar ésteres alílicos, la carboxilación deshidrogenativa de alcanos para transformar estos en ésteres alquílicos se encuentra aún sin reportar.



Reacción de carboxilación de alcanos catalizada por cobre.

En este trabajo se ha empleado una combinación de yoduro de cobre y fenantrolina como catalizador y peróxido ditercbutílico como oxidante para estudiar estos procesos, reportándose los primeros ejemplos de transformación de alcanos en ésteres alquílicos. En este sentido, la modificación de las propiedades del ácido carboxílico ha permitido dirigir esta transformación hacia la formación de ésteres alquílicos o alílicos.

Además, se han realizado diferentes ensayos mecanísticos, lo que nos ha permitido proponer un ciclo catalítico completo para este proceso, en el cual las especies de cobre (II) di-carboxilato juegan un papel clave.

Capítulo IV

Otros Estudios

En este *Capítulo* se han incluido dos trabajos realizados durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral. Estos estudios se han llevado a cabo de manera paralela a los trabajos comentados en los Capítulos anteriores.

Funcionalización de enlaces C–H mediante reacciones de transferencia de carbeno catalizadas por nanopartículas de oro

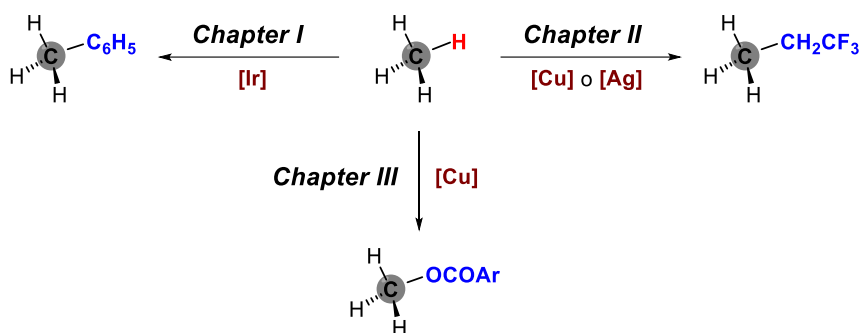
En este trabajo se han estudiado nanopartículas de oro estabilizadas por ligandos NHC y soportadas sobre óxido de grafeno reducido (rGO) como catalizador en la funcionalización de enlaces C–H de ciclohexano y benceno mediante la inserción de grupos carbeno CHCO_2Et (procedentes del EDA; $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$). Los resultados obtenidos en este trabajo constituyen el primer ejemplo en el que dichos enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{--H}$ o $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{--H}$ son funcionalizados mediante esta estrategia empleando oro nanoparticulado. El material Au-NPs@rGO muestra una actividad excepcional, proporcionando valores de TON entre 5 y 10 veces superiores a los ya registrados para catalizadores moleculares basados en oro. La reciclabilidad también es efectiva, alcanzando un valor acumulado de TON de 1400 tras seis usos consecutivos.

Catalizadores moleculares basados en metales de transición soportados en grafeno para la funcionalización de enlaces C–H y reacciones relacionadas

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el empleo de complejos de metales de transición soportados en materiales grafénicos como catalizadores en reacciones que implican la funcionalización de enlaces C–H. Además, los resultados analizados fueron comparados con sistemas homólogos basados en complejos de transición solubles. En muchos casos, las actividades catalíticas encontradas para los sistemas heterogéneos basados en soportes grafénicos fueron comparables o mejores que las reportadas para sus homólogos homogéneos, una característica que, sumada a la reciclabilidad del material soportado, muestra el potencial de estos sistemas para la funcionalización catalítica de enlaces C–H.

Summary

This *PhD Thesis* is focused on the study of new catalytic systems for the functionalization of alkanes, highlighting the role of methane. In order to achieve this goal, three different methodologies have been developed in each of the *Chapters* that make up this work. Therefore, the structure of this *PhD Thesis* is built around four main pillars: a *General Introduction* and three independent *Chapters*.



General reactions described with methane in this PhD Thesis.

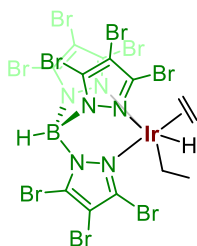
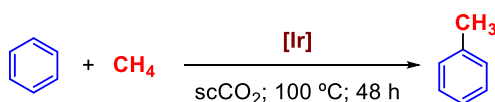
The *General Introduction* discusses the different strategies described in the literature to perform the functionalization of alkanes, with an emphasis on methane and the developed procedures to achieve the major challenge of transforming this compound into different value-added products. *Chapter I* is devoted to the study of the catalytic activity of different iridium complexes in the dehydrogenative coupling reaction of gaseous alkanes with benzene. *Chapter II* focuses on the study of the functionalisation of light alkanes through the incorporation of a fluorinated fragment using copper and silver complexes as catalysts. *Chapter III* describes a new copper-catalyzed reaction in which light alkanes are used as starting materials to perform the transformation of carboxylic acids into alkyl and allylic esters.

Chapter I

Iridium-Catalyzed Methane-Benzene Coupling

The *Chapter I* of this *PhD Thesis* focuses on the development of a new type of methane-benzene coupling reaction catalyzed by iridium through the activation of both molecules by the metal center.

Taking into consideration the knowledge of iridium complexes with Tp ligands (Tp = hydrotrispyrazolylborate) and known their capacity to stoichiometrically activate C–H bonds of hydrocarbons, in this *Chapter* different catalysts based on this metal have been studied in order to carry out the coupling of methane and benzene under homogeneous conditions. The dehydrogenative coupling reaction of benzene with methane has been achieved using a Ir(III) complex with a perbrominated Tp ligand (Tp^{Br3}) employing supercritical carbon dioxide (scCO₂) as the reaction media. These results constitute the firsts known examples of these transformations under homogeneous catalysis conditions.



Iridium-catalyzed methane-benzene coupling reaction.

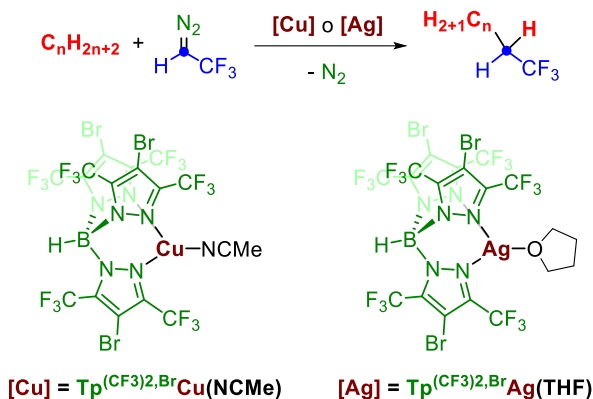
In addition, several mechanistic studies, both experimental and based on DFT calculations, have allowed proposing a complete catalytic cycle for this novel transformation. These studies suggest that a methane molecule undergoes a double dehydrogenation reaction, giving rise to an intermediate complex containing the Ir=CH₂ unit, proposed as a catalytically active specie.

Chapter II

Trifluoroethylation of Alkanes

The *Chapter II* of this *PhD Thesis* is focused on the study of carbene transfer reactions using 2,2,2-trifluorodiazethane (CF_3CHN_2) as carbene precursor for the functionalization of light alkanes employing copper- and silver-based complexes as catalyst.

In the last few decades, carbene transfer reactions have attracted a great interest due, in large part, to their potential for the functionalization of alkanes. In view of the previous experience of our research group in this kind of reactions, in this *Chapter* we propose a new strategy for the preparation of trifluorinated hydrocarbons from light alkanes based on carbene transfer reactions. In order to achieve this goal, the complexes $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ and $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Ag}(\text{THF})$ were selected as catalysts.



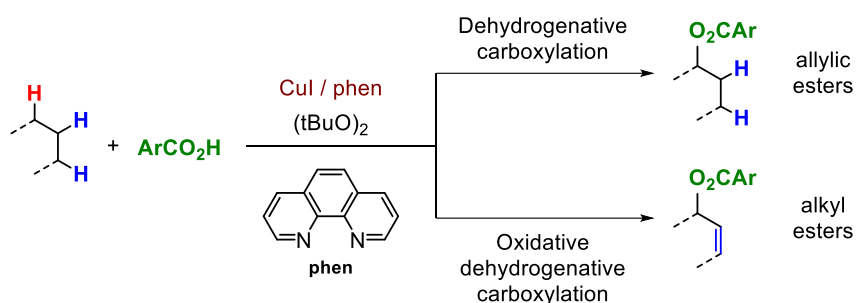
Copper- and silver-catalyzed alkane trifluoroethylation reactions.

Employing this strategy, the best result for the functionalization of methane by carbene insertion has been achieved. This process has been studied by DFT calculations for methane, revealing that the C–H bond activation step does not present an energetic barrier. Moreover, in the case of the silver-catalyzed reaction, an increased selectivity towards primary C–H bonds has been observed (compared to other diazo compounds).

Chapter III

Copper-Catalyzed Dehydrogenative Carboxylation of Alkanes

The *Chapter III* of this *PhD Thesis* is based on the study of a new copper-catalyzed reaction in which light alkanes are used to achieve the transformation of carboxylic acids (benzoic acid derivatives) into alkyl and allylic esters through the generation of alkyl radicals. Although there are precedents of similar systems for the copper-catalyzed oxidative dehydrogenative carboxylation of unactivated alkanes to allylic esters, the dehydrogenation carboxylation of alkanes to transform these compounds into alkyl esters is still unknown.



In this work, a combination of copper iodide and phenanthroline as catalyst and di-tert-butyl peroxide as oxidant has been used in order to study these processes, reporting the first examples of the transformation of alkanes into alkyl esters. In this sense, the modification of the properties of the carboxylic acid has allowed directing this transformation towards the formation of alkyl or allylic esters.

In addition, several mechanistic experiments have been carried out, which have allowed us to propose a complete catalytic cycle for this process, in which copper(II) dicarboxylates species play a key role.

Chapter IV

Other Studies

This *Chapter* includes two studies carried out during the development of this *PhD Thesis*. These studies have been carried out in parallel to the work discussed in the previous chapters.

Gold Nanoparticle-Catalysed Functionalization of C–H Bonds by Carbene Transfer Reactions

In this work gold nanoparticles stabilized by NHC ligands and supported onto reduced graphene oxide (rGO) have been proved to be an active catalyst for the functionalization of cyclohexane and benzene C–H bonds upon insertion of carbene CHCO_2Et groups (from EDA, $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$). The results obtained in this work constitute the first example in which such $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{--H}$ or $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{--H}$ bonds are functionalized with this strategy with nanoparticulated gold. The material Au-NP@rGO shows an exceptional activity, providing TON values 5-10 times higher than those already reported for molecular gold catalysts. Recyclability is also effective, reaching an accumulated TON value of 1400 after six consecutive uses.

Graphene-Supported, Well-Defined Metal-Based Catalysts for C–H Bond Functionalization and Related Reaction

In this work, a literature review has been carried out on the use of graphenic materials as support for transition metal-based catalysts in reactions involving the functionalization of C–H bonds. In addition, the analysed results for graphenic materials-based catalysts were compared with counterpart systems based on soluble transition metal complexes. In many cases, the catalytic activities found for the heterogeneous systems based on graphene supports were comparable or better than those reported for their homogeneous counterparts, a feature that, added to the recyclability of the supported material, shows the potential of these systems for the catalytic functionalisation of C–H bonds.

INTRODUCCIÓN

I. Consideraciones Generales

Las moléculas orgánicas, basadas principalmente en cadenas de carbono, son la base de la mayoría de los materiales no metálicos que empleamos en nuestra vida cotidiana. Los plásticos, por ejemplo, basados en estas estructuras, han sustituido a los metales y la cerámica en muchas aplicaciones.^[1] Estos materiales orgánicos se fabrican mediante distintos procesos químicos que emplean como material de partida los hidrocarburos derivados de la industria petroquímica.^[2] Sin embargo, sólo la mitad de los hidrocarburos extraídos en la industria (principalmente hidrocarburos insaturados) son suficientemente reactivos para ser empleados en procesos sintéticos tradicionales, mientras que la mayoría de los hidrocarburos saturados (alcanos) se emplean como combustibles y aceites lubricantes.^[3]

A nivel mundial, la producción de hidrocarburos se basa principalmente en la explotación de los depósitos naturales de petróleo y gas natural. De este último, compuesto principalmente por metano (70-90%) y etano (1-8%), y en menor proporción por propano y butano, se extrae la mayor parte del metano y del etano empleados en el mundo. Por otra parte, de las diferentes fracciones obtenidas del refinado del crudo de petróleo se obtienen desde los hidrocarburos más ligeros (propano, propeno, butano, etc.) hasta hidrocarburos con una longitud de cadena que supera los 35 átomos de carbono.^[4]

Una de las alternativas a la química sintética tradicional (Figura 1a),^[5] basada en transformaciones regidas por grupos funcionales, es el empleo de los alcanos como material de partida en las reacciones químicas (Figura 1b) y su transformación directa en moléculas con un cierto valor añadido,^[6] campo que ha gozado de enorme interés durante el último medio siglo. Esta metodología podría permitir la eliminación de

[1] Rumetshofer, T.; Fischer, J. *Polymers* **2023**, 15, 1623–1645.

[2] Geyer, R.; Jambeck, J. R.; Law, K. L. *Sci. Adv.* **2017**, 3, 1–5.

[3] Dong, A. J. *Phys. Chem. Biophys.* **2021**, 11, 1.

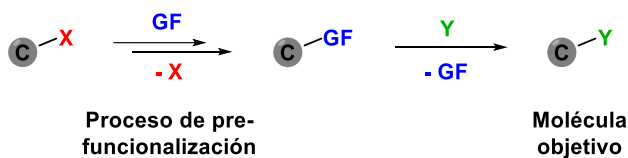
[4] Freitas, K. P. M.; Souza, P. S. A., *A Review on Hydrocarbon Production: From Natural to Artificial Elevation*, Our Knowledge Publishing, **2021**.

[5] a) Wade, L. G., *Organic Chemistry, Sixth Edition*, Prentice Hall, **2005**; b) Clayden, J., *Organic Chemistry, Second Edition*, Oxford University Press, **2012**; c) Brown, D. G.; Boström, J. J. *Med. Chem.* **2016**, 59, 4443–4458.

[6] a) Akhmedov, V. M. *Catalysis in Industry* **2014**, 6, 253–259; b) Tang, X.; Jia, X.; Huang, Z. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 288–299.

pasos sintéticos en algunas preparaciones, reduciendo así la generación de subproductos de baja o nula utilidad, dando lugar a rutas sintéticas más eficientes.

a) Química sintética tradicional



b) Química sintética basada en funcionalizaciones C–H

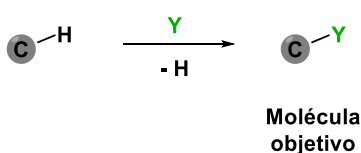


Figura 1. a) Proceso general de la química sintética tradicional y b) de la química sintética basada en funcionalizaciones C–H de alcanos.

La gran cantidad de alcanos producidos en la industria petroquímica les otorga a estos materiales un enorme potencial como material de partida económico y versátil.^[7] Por lo tanto, el desarrollo de procesos de funcionalización directa de estas moléculas resulta de enorme interés pues conduciría a una valorización de los hidrocarburos generados en la industria petroquímica.

[7] a) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, 417, 507–514; b) Pombeiro, A. J. L.; Guedes, M. F. C., *Alkane Functionalization*, Wiley & Sons Ltd, **2019**.

II. Funcionalización Catalítica de Alcanos. Retos Pendientes

Actualmente son muy pocos los procesos conocidos que permiten la funcionalización de alcanos de manera selectiva y eficiente, lo que ha ocasionado que la mayor parte de estos compuestos no se destinen a fines sintéticos.^[8] Además, las drásticas condiciones empleadas habitualmente en estas reacciones ocasionan que no sean de interés desde un punto de vista operacional.^[9] El poco uso que reciben los alcanos como material de partida en la síntesis química, y en especial el metano, se debe a la naturaleza inerte de estos,^[10] y más concretamente a la enorme estabilidad de sus enlaces carbono-hidrógeno. Estos compuestos únicamente contienen enlaces $C_{sp^3}-H$ y enlaces $C_{sp^3}-C_{sp^3}$, ambos muy energéticos. Además, la ausencia de grupos funcionales, junto a la similar electronegatividad de los átomos de C e H, ocasiona una distribución de la densidad electrónica homogénea a los enlaces C-H, lo que hace que sean muy poco polares, al igual que sus moléculas.^[11]

El desarrollo de una metodología que permita la transformación de alcanos en otros productos de valor añadido conlleva implicaciones prácticas de gran alcance, desde la mejora de estrategias que sean más eficientes para la síntesis en química fina hasta la sustitución de las actuales materias primas por alcanos menos costosos y más fáciles de obtener.^[7] En este sentido, el área de la catálisis ha jugado un papel importante.^[12] Actualmente existen algunos procesos en la industria química que emplean alcanos como material de partida, aunque estas transformaciones generalmente requieren del empleo de catalizadores heterogéneos que operan a temperaturas elevadas (500-1000 °C), por lo que estos procesos tienen un alto coste energético asociado.^[13] Entre ellos, cabe destacar la producción del gas de síntesis

[8] Goldman, A. S.; Goldberg, K. I. *Activation and Functionalization of C-H Bonds*, American Chemical Society, **2004**.

[9] Arpe, H. J. *Industrial Organic Chemistry*, 5th ed., Wiley-VCH, **2010**.

[10] Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 987–1007.

[11] Bergman, R. G. *Nature* **2007**, 446, 391–394.

[12] Pérez, P. J., *Alkane C-H Activation by Single-Site Metal Catalysis*, Springer, **2012**.

[13] a) Speight, J.G., *Handbook of Industrial Hydrocarbon Processes*, J.G. Speight, **2011**; b) Bruijnincx, P.C.A.; Weckhuysen, B.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11980–11987; c) Li, X.; Pei, C.; Gong, J. *Chem.* **2021**, 7, 1755–1801.

(Figura 2),^[14] una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno obtenida al calentar metano en presencia de vapor de agua y un catalizador heterogéneo de níquel. Del gas de síntesis no solo se obtiene una buena parte de la producción del hidrógeno en el planeta,^[15] sino que también se emplea como punto de partida en la síntesis del metanol,^[16] amoníaco^[17] y algunos alcanos líquidos.^[18] Otros ejemplos, como la producción industrial de etileno,^[19] en la cual se emplea etano, o la síntesis del propeno a partir de propano,^[20] tienen menor peso a escala industrial. En la mayoría de estos casos se emplean condiciones drásticas, ácidos fuertes o especies radicalarias muy reactivas, lo que ha comprometido la selectividad de estas reacciones. Por consiguiente, los esfuerzos actuales de la comunidad científica se dirigen hacia el desarrollo de sistemas que operen en condiciones más suaves para la conversión de estos hidrocarburos en materiales más valiosos de manera selectiva y eficiente.

-
- [14] a) Caballero, J. J. B.; Zaini, I. N.; Yang, W. *Applications in Energy and Combustion Science* **2022**, 10, 1–20; b) Alipour, Z.; Borugadda, V. B.; Wang, H.; Dalai, A. K. *Chemical Engineering Journal* **2023**, 452, 1–18.
- [15] Peña, M. A.; Gómez, J. P.; Fierro, J. L. G. *Applied Catalysis A: General* **1996**, 144, 7–57.
- [16] a) Galadima, A.; Muraza, O. *J. of Natural Gas Science and Engineering* **2015**, 25, 303–316; b) Liu, G.; Hagelin-Weaver, H.; Welt, B. *Waste* **2023**, 1, 228–248.
- [17] a) Valera-Medina, A.; Amer-Hatem, F.; Azad, A. K.; Dedoussi, I. C.; Joannon, M.; Fernandes, R. X.; Glarborg, P.; Hashemi, H.; He, X.; Mashruk, S.; McGowan, J.; Mounaim-Rouselle, C.; Ortiz-Prado, A.; Ortiz-Valera, A.; Rossetti, I.; Shu, B.; Yehia, M.; Xiao, H.; Costa, M. *Energy Fuels* **2021**, 35, 9, 6964–7029; b) Amhamed, A. I.; Qarnain, S. S.; Hewlett, S.; Sodiq, A.; Abdellatif, Y.; Isaifan, R. J.; Alrebei, O. F. *Fuels* **2022**, 3, 408–435.
- [18] Cheng, K.; Kang, J.; King, D. L.; Subramanian, V.; Zhou, C.; Zhang, Q.; Wang, Y. *Advances in Catalysis* **2017**, 6, 125–208.
- [19] a) Kniel, L.; Winter, O.; Stork, K. *Ethylene, keystone to the petrochemical industry*, M. Dekker, **1980**; b) Amghizar, I.; Vandewalle, L. A.; VanGeem, K. M.; Marin, G. B. *Engineering* **2017**, 3, 171–178.
- [20] a) Ashford, R. D. *Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals*, Wavelength Publications, **2001**; b) Hu, Z.; Yang, D.; Wang, Z.; Yuan, Z. *Chinese Journal of Catalysis* **2019**, 40, 1233–1254.

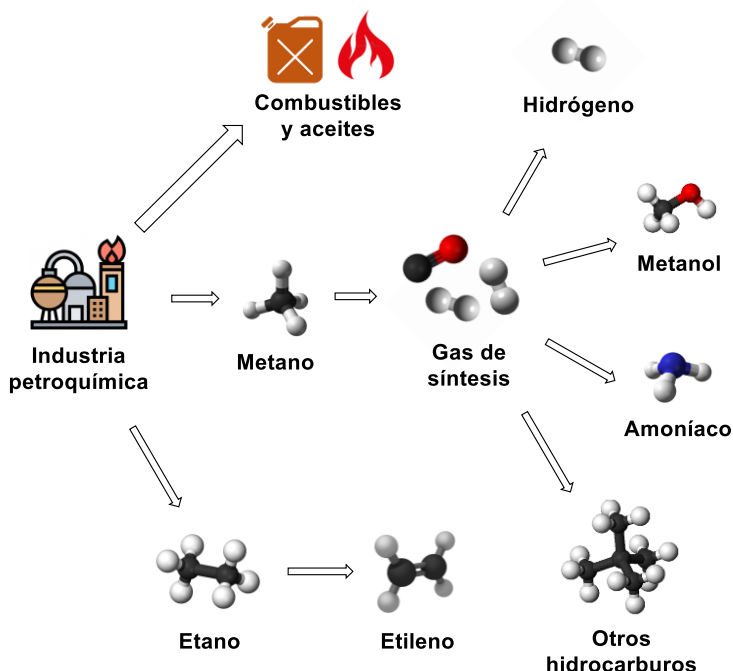


Figura 2. Principales usos de los productos obtenidos en la industria petroquímica.

En esta *Tesis Doctoral* se pretende avanzar en el estudio de procesos que permitan transformar alcanos, con especial énfasis en el metano, en otros productos bajo condiciones de catálisis homogénea que modifiquen el enlace C–H del hidrocarburo. Durante el último medio siglo se ha producido un aumento significativo en el número de trabajos enfocados a la funcionalización selectiva de alcanos empleando catalizadores metálicos solubles en el medio de reacción, poniendo en evidencia el enorme potencial de este campo.^[6] Desde los primeros esfuerzos en comprender las reacciones estequiométricas con los enlaces C–H, hasta la adaptación de las reacciones de activación a sistemas catalíticos, estos trabajos han evolucionado hacia el desarrollo de sistemas que operen en condiciones cada vez más suaves y con una mayor selectividad en comparación a la catálisis heterogénea.

Cuando se aborda el desarrollo de sistemas eficientes para la conversión de alcanos, existen tres escollos a superar para lograr un proceso de utilidad sintética.^[8] El primero de ellos es el desarrollo de sistemas con una actividad adecuada, ya que solo resultaran de utilidad las reacciones que tengan lugar a una velocidad suficiente. El segundo es la selectividad, ya sea para dirigir la reacción hacia el alcano de partida (menos reactivo que cualquiera de los posibles productos formados) o para discernir

entre los distintos tipos de enlace C–H presentes en el alcano. Y, por último, el tercer escollo se basa en la termodinámica de la reacción. El hecho de romper enlaces C–H de alta energía lleva en algunos casos a balances energéticos desfavorables, lo que repercute en mayor o menor medida en la eficiencia del proceso global.

A continuación, se presentan los resultados más relevantes obtenidos hasta la fecha relativos a la funcionalización del metano, debido a su potencial como material de partida para la síntesis de moléculas de interés, así como su enorme abundancia en las reservas naturales del planeta.^[10]

III. Funcionalización de Metano

Uno de los grandes retos pendientes en el campo de la química es el desarrollo de una nueva generación de procesos menos costosos y más limpios que permitan la sustitución del petróleo como fuente de combustibles y productos químicos. El principal candidato para ello es el metano, del que existen vastas reservas en el gas natural o en el gas de pizarra.^[21] El gas natural, cuyo principal componente es el metano, tiene una relación energía/masa mayor que la de cualquier derivado del petróleo.^[10] Desafortunadamente, el transporte directo del metano gaseoso es más peligroso y caro que el del petróleo líquido, por lo que su utilización a gran escala es menos práctica, salvo que se traslade vía gasoducto.

El metano puede convertirse en un producto líquido, como el metanol, para su posterior transporte. El metanol es uno de los productos fundamentales de la industria química, y se prepara a partir de gas de síntesis, que requiere mucha energía, llevándose a cabo a altas temperaturas y en múltiples etapas.^[14] El desarrollo de un proceso para la transformación directa del metano a temperaturas no muy altas supondría un cambio fundamental en la química moderna.^[22]

En este apartado centraremos nuestra atención en los procesos mediante los cuales se produce la funcionalización directa del metano bajo condiciones de catálisis homogénea. Idealmente estos procesos presentan la ventaja de operar a menor temperatura y con una mayor selectividad y actividad que los que tienen lugar en fase heterogénea.^[23]

III. I Propiedades del metano y dificultades para su funcionalización

Las dificultades asociadas al empleo de metano como material de partida en los procesos químicos se pueden explicar sobre la base de sus propiedades físicas y químicas (Figura 3).^[24] En estos valores queda evidenciada la naturaleza inerte del metano, conferida por la similar polaridad de los átomos que forman esta molécula. Esto ocasiona que todos sus enlaces C–H sean de enorme energía, lo que queda

[21] a) Kong, A.; Ding, Y.; Zhang, H.; Wang, P.; Shan, Y. *Gl. J. Physical Chem.* **2011**, *1*, 1–13;
b) Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2–24.

[22] Nkinahamira, F.; Yang, R.; Zhu, R.; Zhang, J.; Ren, Z.; Sun, S.; Xiong, H.; Zeng, Z. *Adv. Sci.* **2023**, *10*, 1–53.

[23] Farnetti, E.; Monte, R.; Kaspar, J. *Inorganic and bio-inorganic chemistry - Homogeneous and Heterogeneous Catalysis*, EOLSS, **2006**.

[24] Gunsalus, N. J.; Koppaka, A.; Park, S. H.; Bischof, S. M.; Hashiguchi, B. G.; Periana, R. A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8521–8573.

reflejado en el alto valor de la energía de disociación de este enlace, y no tiene orbitales vacíos de baja energía ni orbitales llenos de alta energía que puedan participar en una reacción química. Además, la dificultad de este compuesto para sufrir transformaciones mediante la pérdida de un electrón (medida por el potencial de ionización), con nucleófilos (medida por la afinidad electrónica), con electrófilos (medida por la energía del HOMO), con protones (medida por la afinidad protónica) o a través de una desprotonación (medida por el pK_a) indican la gran dificultad para llevar a cabo la funcionalización del metano.

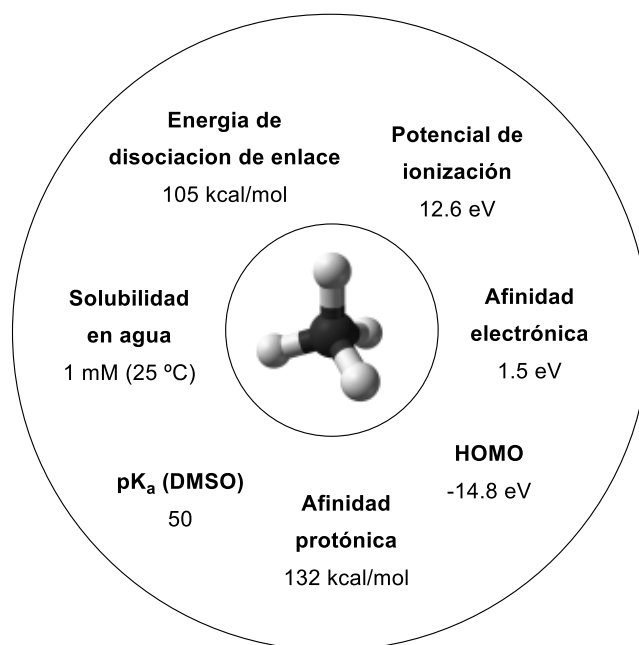


Figura 3. Propiedades químicas del metano.

Cualquier proceso que involucre la conversión de metano es desafiante debido a la falta de reactividad de este, siendo, de entre todos los alcanos, el menos reactivo, con una energía de disociación del enlace C-H de 105 kcal/mol (esta energía varía en el rango de 95 a 101 kcal/mol para otros alcanos).^[24] Esto conduce a la necesidad de desarrollar sistemas catalíticos muy específicos capaces de llevar a cabo la transformación de este compuesto de una manera eficiente. Además de los desafíos asociados a la naturaleza inerte del metano, surgen otros aspectos a resolver a la hora de llevar a cabo una funcionalización eficiente del metano, como la quimioselectividad de la reacción o la búsqueda de un disolvente apropiado (Figura

4).^[25] Desde el punto de vista termodinámico, el hecho de romper un enlace de gran estabilidad puede conllevar en algunos sistemas a balances energéticos desfavorables, pudiéndose producir condiciones de equilibrios químicos en los que la reacción está muy desplazada hacia los reactivos de partida, limitando la formación de los productos deseados. En lo referente a la quimioselectividad, la enorme estabilidad de la molécula de metano provoca que la gran mayoría de los posibles productos derivados de la funcionalización de este compuesto presenten una mayor reactividad, lo que puede ocasionar la formación de subproductos de sobrefuncionalización derivados de la reacción del producto. Además, la naturaleza gaseosa y la baja polaridad de este alcano dificulta la búsqueda de un medio de reacción apropiado para el desarrollo de sistemas catalíticos eficientes. En este sentido se deben afrontar dos retos: la búsqueda de un medio que sea inerte frente a la reacción que estamos llevando a cabo y, además, donde el metano presente una buena solubilidad. Desde un punto de vista cinético, la baja solubilidad del metano, frente a la posible concentración que puede alcanzar el producto que estemos formando, que puede llegar a ser superior a la del propio alcano, podría de nuevo favorecer la formación de los productos de sobrefuncionalización.^[26]

[25] Pulcinella, A.; Mazzarella, D.; Noël, T. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 9956–9967.

[26] Schwarz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10009–10115.

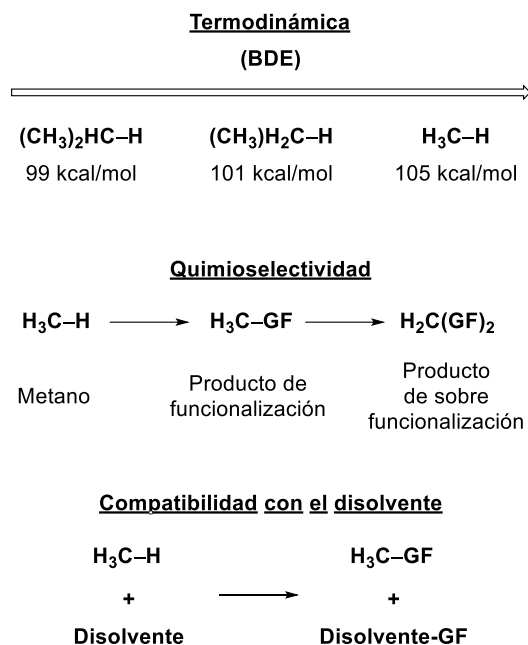


Figura 4. Representación general de las dificultades asociadas al empleo de metano como material de partida.

III. II Mecanismos posibles para la funcionalización de metano

A la hora de desarrollar un sistema para lograr la funcionalización de alcanos bajo condiciones de catálisis homogénea podemos diferenciar tres rutas generales: a) reacciones a través de centros metálicos, b) reacciones a través de radicales alquilo y b) reacciones de inserción de carbenos o nitrenos. Dentro de estas tres rutas podemos encasillar, de manera general, a cualquier reacción descrita para la funcionalización de alcanos. Si nos centramos en el caso particular del metano, como era de esperar, el número de sistemas descritos para la funcionalización de este compuesto disminuye, pero siguen enmarcándose en esta clasificación.

- a) Reacciones a través de centros metálicos (Esquema 1a):^[27] el metano reacciona con un centro metálico en una primera etapa de activación dando lugar a un intermedio del tipo metal-metilo. Esta especie metálica intermedia reacciona en una segunda etapa con otro compuesto (que puede ser de naturaleza muy variada) para dar lugar al producto de funcionalización correspondiente a la

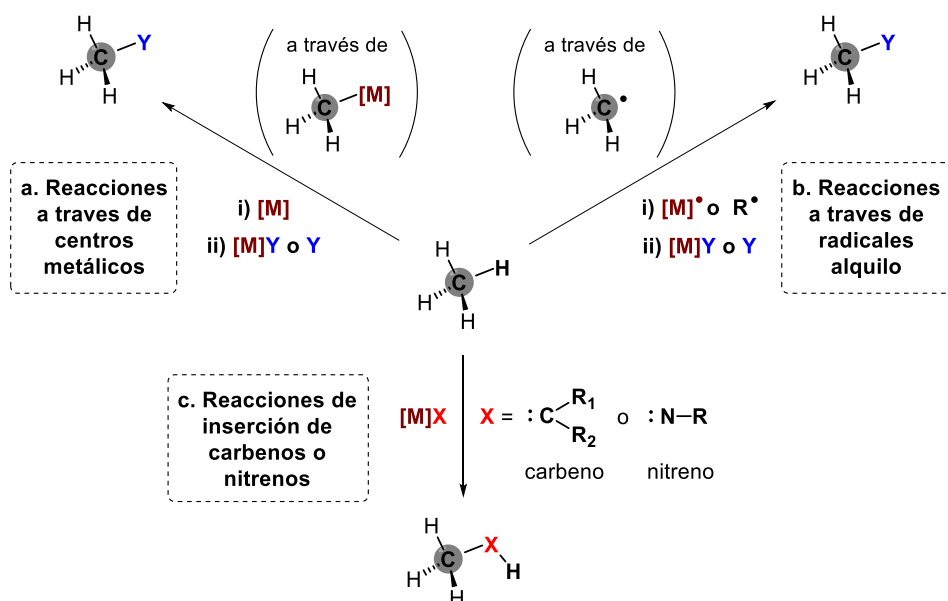
[27] a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879–2932; b) Gunsalus, N. J.; Konnick, M. M.; Hashiguchi, B. G.; Periana, R. A. *Isr. J. Chem.* **2014**, 54, 1467–1480.

sustitución de uno de los átomos de hidrógenos iniciales en el metano por un fragmento no metálico.

- b) Reacciones a través de radicales alquilo (Esquema 1b):^[28] el metano reacciona con una especie abstractora de átomos de hidrógenos (que puede ser tanto un complejo metálico como un oxidante orgánico) en una primera etapa de activación para generar un radical metilo reactivo. Este radical reacciona en una segunda etapa con otra especie (que puede ser un compuesto orgánico o un complejo metálico) para dar lugar al correspondiente producto objetivo.
- c) Reacciones de inserción de carbenos o nitrenos (Esquema 1c):^[29] en este tipo de reacción el proceso de funcionalización del metano se da de manera directa en una única etapa basada en la reacción del alcano con un ligando de un complejo metálico muy reactivo (sin producirse la formación de un enlace M-C), generando la inserción de este ligando en uno de los enlaces C-H del metano para dar lugar al producto funcionalizado. Dentro de estos procesos, las reacciones de transferencia de carbenos se encuentran mucho más desarrolladas para la funcionalización de alcanos, desconociéndose a día de hoy reacciones de transferencia de nitrenos para la funcionalización del metano.

[28] a) Fokin, A. A.; Schreiner, P. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1551–1594; b) Sinev, M. Y. *J. Catal.* **2003**, *216*, 468–476.

[29] a) Ye, L. W.; Zhu, X. Q.; Sahani, R. L.; Xu, Y.; Qian, P. C.; Liu, R. S. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 9039–9112; b) He, Y.; Huang, Z.; Wu, K.; Ma, J.; Zhou, Y.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 2759–2852.



Esquema 1. Mecanismos generales para la funcionalización C-H del metano.

IV. Activación de Metano a través de Centros Metálicos

Dentro de las estrategias mencionadas a través de las cuales se puede llevar a cabo la funcionalización del metano destaca la ruta iniciada con la activación del alcano mediante un centro metálico. Las reacciones de activación C–H de un alcano mediante centros metálicos son aquellas en las que se produce la formación de un nuevo enlace metal-carbono mediante la reacción de un complejo metálico con un alcano en un mecanismo sin radicales libres.^[27,30]

Los procesos de funcionalización a través de la activación mediante un centro metálico han sido ampliamente estudiados desde los primeros ejemplos de activación del metano a mediados del siglo pasado.^[27a] Esto se debe, principalmente, a la gran estabilidad del enlace M–C formado como resultado de este proceso, lo que sirve en muchos sistemas de fuerza motriz para lograr esta transformación de una manera eficiente.^[31] En este sentido, se ha logrado la formación de especies M–CH₃ empleando metano con una gran variedad de sistemas basados en complejos de distintos metales de transición (Esquema 2).^[21a]



[M] = complejo de un metal de transición

Esquema 2. Proceso general de activación del metano mediante centros metálicos.

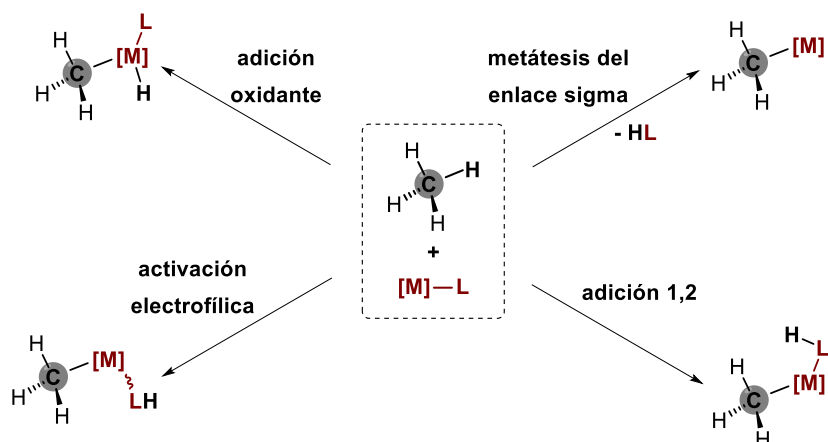
Las reacciones de activación del enlace C–H del metano mediante centros metálicos se pueden clasificar en cuatro categorías principales (Esquema 3):^[32] (1) adición oxidante, (2) activación electrofílica, (3) metátesis del enlace sigma y (4) adición 1,2. Todos estos procesos conducen a un mismo punto: la activación del alcano mediante la sustitución de un enlace C–H inerte por un enlace M–C más reactivo. Para llevar a cabo la posterior funcionalización se requiere en todos los casos de una etapa adicional, que puede ser de naturaleza muy variada, en la que se sustituya el nuevo enlace M–C por un enlace C–X (X ≠ alquilo o hidrógeno). De

[30] Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452.

[31] Housecroft, C.; Sharpe, A. P., *Inorganic Chemistry*, 3rd Ed., Prentice Hall, **2007**.

[32] Altus, K. M.; Love, J. A. *Commun. Chem.* **2021**, *173*, 1–11.

esta manera, en el proceso global se ha producido la conversión de un enlace C–H por un enlace C–X.^{[8],[27a]}



Esquema 3. Mecanismos generales para la activación del enlace C–H del metano mediante centros metálicos.

A pesar de los distintos mecanismos mediante los cuales se puede producir la activación de un alcano mediante un complejo metálico, todos ellos suelen tener un punto inicial común: la interacción intermolecular de un enlace C–H con el centro metálico dando lugar a un complejo sigma (Figura 5).^[33] En la gran mayoría de los casos, estas interacciones son cruciales para la activación del enlace C–H, estabilizando los intermedios metálicos de alta energía al mismo tiempo que se produce la polarización del enlace C–H facilitando la ruptura de este. Esta interacción se produce a través de la donación de densidad electrónica por parte del orbital sigma del enlace C–H a un orbital d vacío del metal de transición.^[33a]

[33] a) Brookhart, M.; Green, M. L. H. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 395–408; b) Kubas, G. J., *Metal Dihydrogen and σ -Bond Complexes: Structure, Theory, and Reactivity*, Springer, **2001**; c) Young, R. D. *Chem. A Eur. J.* **2014**, 20, 12704–12718; d) Weller, A. S.; Chadwick, F. M.; McKay, A. I. *Advances in Organometallic Chemistry* **2016**, 66, 223–276.

Los complejos sigma, aunque suelen ser complejos generalmente no aislables debido a la débil naturaleza de las interacciones sigma,^[34] han sido detectados por diferentes técnicas, llegando incluso a aislar algún complejo de este tipo con el metano (Figura 5).^[35]

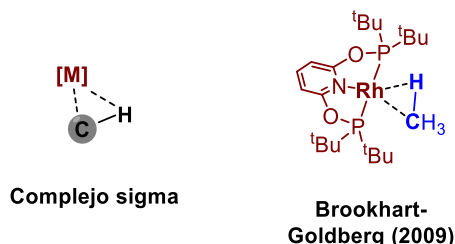
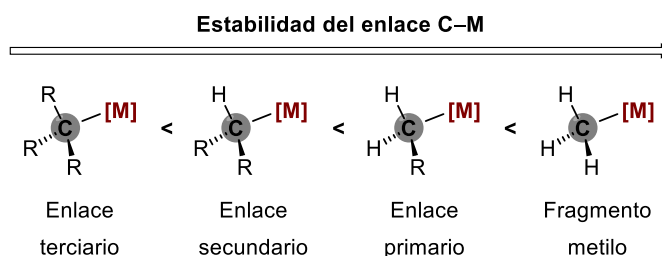


Figura 5. Complejo sigma (izquierda) y primer ejemplo de un complejo sigma con metano (derecha).

Una característica que hace a las reacciones de activación de enlaces C–H mediante centros metálicos diferenciadora de otros mecanismos es su selectividad. La activación de enlaces C–H mediante centros metálicos se producen principalmente en el enlace C–H menos impedidos, es decir, en enlaces C–H primarios, debido a la mayor estabilidad del enlace C–M formado (Esquema 4), mostrando así la tendencia de reactividad C–H $C1^{\circ} > C2^{\circ} > C3^{\circ}$.^[10,27a] Esta propiedad hace a esta estrategia especialmente útil para la activación del metano, lo que se ve reflejado en el gran número de publicaciones sobre este objetivo.^[27b]



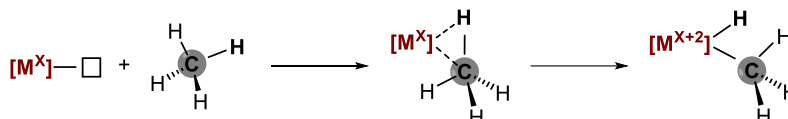
Esquema 4. Selectividad mostrada por las reacciones de activación de enlaces C–H mediante centros metálicos.

[34] a) Calladine, J. A.; Duckett, S. B.; George, M. W.; Matthews, S. L.; Perutz, R. B.; Torres, O.; Vuong, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2303–2310; b) Pitts, A. L.; Wriglesworth, A.; Sun, X. Z.; Calladine, J. A.; Zaric, S. D.; George, M. W.; Hall, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8614–8625.

[35] a) Bernskoetter, W. H.; Schauer, C. K.; Goldberg, K. I.; Brookhart, M. *Science* **2009**, 326, 553–556; b) Lawes, D. J.; Darwish, T. A.; Clark, T.; Harper, J. B.; Ball, G. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4486–4490.

IV. I Activación de metano mediante reacciones de adición oxidante

La reacción de adición oxidante de los enlaces C–H del metano conduce a la formación del complejo metil-hidruro correspondiente en un estado de oxidación dos unidades superior al del complejo metálico de partida (Esquema 5). Aunque de forma general este proceso puede producirse a través de diferentes mecanismos, como un proceso S_N2 , iónico o radicalario, cuando se habla de la adición de un enlace C–H de un alcano suelen ser mecanismos de tipo concertado.^[36]



Esquema 5. Mecanismo concertado general para la adición oxidante del metano a un centro metálico.

El mecanismo concertado para la adición oxidante del enlace C–H del metano se inicia a través de la interacción del alcano con un centro metálico coordinadamente insaturado, formándose un complejo sigma de tres centros, en el cual el metano se coordina al metal mediante una interacción sigma del enlace C–H. La donación de un par de electrones por parte del metal al orbital sigma antienlazante del enlace C–H provoca la ruptura de éste formándose el complejo oxidado como producto.^[36]

Aunque existen un gran número de reacciones de adición oxidante que involucran al metano y otros alcanos, muchas de estas se producen de manera estequiométrica, consumiéndose tanto el alcano como el metal en el transcurso de la reacción.^[7a,26] Estos procesos no son viables de cara a una producción sintética a gran escala.

[36] a) Chu, T.; Nikonov, G. I. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 3608–3680; b) Behera, N.; Sethi, S. J. *Coordination Chemistry* **2020**, *74*, 2817–2834.

Entre las reacciones conocidas de funcionalización catalíticas de alcanos mediante reacciones de adición oxidante de enlaces C–H cabe destacar las reacciones de oxidación,^{[24],[37]} borilación,^[38] carbonilación^[39] y deshidrogenación.^[40]

Para el caso particular de la funcionalización de metano mediante reacciones de adición oxidante, citaremos como ejemplo representativo los sistemas descritos paralelamente por Sanford^[41] y por Mindiola y Baik^[42] en el 2016 (Esquema 6).

El grupo de Sanford describió un sistema para la borilación del metano bajo condiciones de catálisis homogénea (Esquema 6). En este trabajo, empleando complejos de iridio, rodio y rutenio como catalizador se consiguió la conversión del metano en CH₃(Bpin) (pin = pinacolato = (CH₃)₄C₂O₂²⁻) empleando B₂pin₂ como agente borilante, aunque también se observaron productos de sobre-borilación del metano. Los mejores resultados se obtuvieron empleando el complejo [Cp*RuCl]₂(μ-Cl₂) como catalizador. Así, se logró alcanzar una selectividad de 31:1 del compuesto monoborado frente al diborado con un rendimiento del 50% (respecto al B₂pin₂).^[41]

Paralelamente, Mindiola y Baik expandieron esta metodología empleando un complejo de iridio con un ligando difosfina como catalizador (Esquema 6). En el ciclo catalítico propuesto, el catalizador activo sufre una reacción de adición oxidante del metano, seguida de eliminación reductora para producir el producto objetivo CH₃Bpin.^[42] Con este sistema se logró alcanzar un rendimiento del 52% para la formación del CH₃(Bpin), lo que corresponde a un TON de 104, suponiendo una mejora sustancial en estos valores respecto al sistema de Sanford (TON = 17).

[37] Dummer, N. F.; Willock, D. J.; He, Q.; Howard, M. J.; Lewis, R. J.; Qi, G.; Taylor, S. H.; Xu, J.; Bethell, D.; Kiely, C. J.; Hutchings, G. J. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 6359–6411.

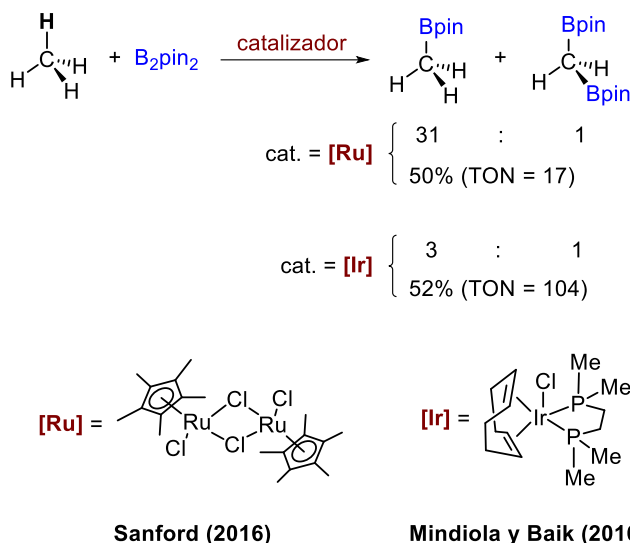
[38] a) Mkhali, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931; b) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864–873.

[39] a) Nishiguchi, T.; Nakata, K.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 1141–1142; b) Nakata, K.; Miyata, T.; Jintoku, T.; Kitani, A.; Taniguchi, Y.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3755–3759; c) Nakata, K.; Yamaoka, Y.; Miyata, T.; Taniguchi, Y.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 329–334.

[40] a) Sattler, J. H. B.; Ruiz-Martinez, J.; Santillan-Jimenez, E.; Weckhuysen, B. M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10613–10653; b) Melnikov, D. P.; Novikov, A. A.; Glotov, A. P.; Reshetina, M. V.; Smirnova, E. M.; Wang, H. Q.; Vinokurov, V. A. *Petroleum Chemistry* **2022**, *62*, 1027–1046.

[41] Cook, A. K.; Schimler, S. D.; Matzger, A. J.; Sanford, M. S. *Science* **2016**, *351*, 1421–1424.

[42] Smith, K. T.; Berritt, S.; González-Moreiras, M.; Ahn, S.; Smith, M. R.; Baik, M. H.; Mindiola, D. J. *Science* **2016**, *351*, 1424–1427.



Esquema 6. Sistemas desarrollados por Sandord y por Mindiola y Baik para la borilación de metano mediante mediante una reacción de adición oxidante.

Sin embargo, con el sistema de Mindiola y Baik se registraron peores valores en términos de selectividad, obteniéndose el compuesto diborado en cantidades apreciables, con una relación del producto borado frente al producto diborado de 3 a 1.

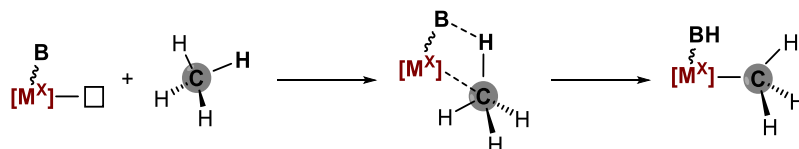
IV. II Activación de metano mediante reacciones de activación electrofílica

Podemos definir las reacciones de activación electrofílica de enlaces C–H como un proceso en el cual se produce la formación de un nuevo enlace C–M a partir de un enlace C–H actuando uno de los ligandos del metal como aceptor del protón del alcano. A diferencia de las reacciones de adición oxidante, en estos procesos no se produce la formación de un enlace M–H ni se observa un cambio en el estado de oxidación del metal durante la etapa de activación del enlace C–H.^[32,43]

Para el caso del metano, las reacciones de activación electrofílicas se inician con una interacción sigma del enlace C–H con un complejo metálico coordinativamente insaturado, produciéndose un estado de transición multicentro B–M–C–H (Esquema 7) (siendo B un heteroátomo con pares de electrones solitarios que actuaría como

[43] Ess, D. H.; Goddard, W. A.; Periana, R. A. *Organometallics* **2010**, 29, 6459–6472.

base, enlazado al metal).^[44] Este tipo de reacción se da comúnmente para metales electropositivos de transición tardía o posterior (Pd^{2+} , Pt^{2+} y/o Pt^{4+} , Hg^{2+} , Tl^{3+}), en un medio fuertemente polar como el agua o un ácido fuerte anhidro. La formación del complejo sigma con estos metales polariza el enlace C–H, aumentando así la acidez del protón, lo permite que una base débil, clásicamente un ligando carboxilato enlazado al metal, pueda desprotonar al alcano dando lugar a un nuevo enlace metal–carbono.^[45]



Esquema 7. Mecanismo general para la activación electrofílica del metano mediante un centro metálico.

Los intermedios resultantes de esta reacción suelen ser especies altamente reactivas, por lo que evolucionan, normalmente mediante una reacción de eliminación reductora con otro fragmento enlazado al metal, dando lugar al correspondiente producto de funcionalización del alcano.^[46]

El primer ejemplo de funcionalización catalítica del metano mediante un mecanismo de activación electrofílica fue descrito por Shilov en 1972 (Esquema 8).^[27a,47] En este trabajo, se empleó una mezcla de Pt(II) (como catalizador) y Pt(IV) (como oxidante) en un medio ácido fuerte acuoso para lograr la oxidación del metano obteniendo metanol como principal producto. Esta combinación de sales de Pt(II) y Pt(IV) en medio ácido acuoso se conoce desde entonces como sistema de Shilov.^[48]

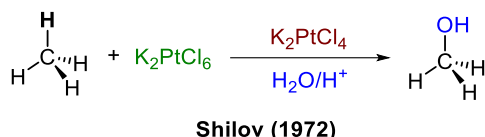
[44] Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 422–428.

[45] Stahl, S. S.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2180–2192.

[46] a) Crumpton-Bregel, D. M.; Goldberg, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9442–9456; b) Whitehurst, W. G.; Kim, J.; Koenig, S. G.; Chirik, P. J. *ACS Catal.* **2023**, 13, 8700–8707.

[47] Gol'dshleger, N. F.; Es'kova, V. V.; Shilov, A. E.; Shteinman, A. A. *Zh. Fiz. Khim.* **1972**, 46, 1353–1354.

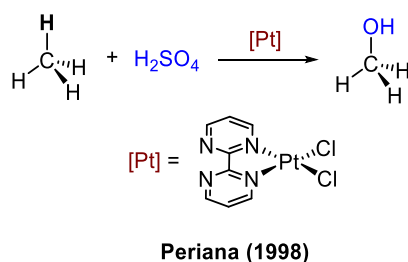
[48] Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 793, 47–53.



Esquema 8. Sistema de Shilov para la funcionalización del metano empleando un mecanismo de activación electrofílica.

El principal inconveniente de este sistema es el empleo de sales de Pt(IV) como oxidante estequiométrico. La búsqueda de oxidantes alternativos a estas sales de platino, de alto coste, condujo al desarrollo de nuevos sistemas basados en Cu(II)/O₂, Fe(III)/O₂ y polioxometalatos/O₂ como oxidantes eficaces para llevar a cabo este tipo de transformaciones.^[49] Sin embargo, todos estos sistemas sufrían de una baja selectividad y eficiencia.

Estos esfuerzos en la búsqueda de nuevos oxidantes desembocaron, casi un cuarto de siglo años después, en un avance significativo de este sistema. Periana logró sustituir las sales de platino, empleadas estequiométricamente como oxidante en el sistema de Shilov, por ácido sulfúrico, lográndose la oxidación del metano a metanol con rendimientos de hasta el 70% (respecto al metano) empleando un complejo de Pt(II) como catalizador (Esquema 9).^[50] Esta reacción transcurre a través de la formación de un metil-éster del ácido sulfúrico, que se hidroliza en el propio medio de reacción con una molécula de agua generada en el propio proceso.



Esquema 9. Sistema desarrollado por Periana para la funcionalización del metano.

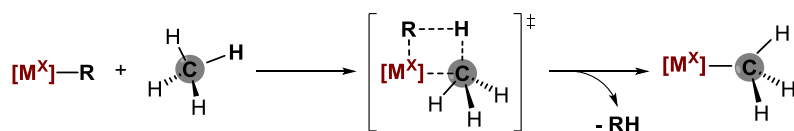
[49] a) Weinberg, D. R.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Organometallics* **2007**, 26, 167–172; b) Bar-Nahum, I.; Khenkin, A. M.; Neumann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10236–10237; c) Kreutz, J. E.; Shukhaev, A.; Du, W.; Druskin, S.; Daugulis, O.; Ismagilov, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3128–3132.

[50] Periana, R. A.; Taube, D. J.; Gamble, S.; Taube, H.; Satoh, T.; Fujii, H. *Science* **1998**, 280, 560–564.

Tras este trabajo inicial, se han publicado un número apreciable de sistemas que emplean una metodología similar para lograr la oxidación de alcanos en distintas condiciones. Una característica común es la necesidad de un medio ácido fuerte que actúe como oxidante. La mayoría de este tipo de sistemas se han aplicado a la reacción de oxidación del metano. Cuando se emplean con alcanos de mayor tamaño, como por ejemplo con el etano, se puede observar la formación de varios productos, como los derivados de la ruptura del enlace C–C entre otros, que reducen la eficiencia de este tipo de sistemas catalíticos.^[51]

IV. III Activación de metano mediante metátesis de enlaces sigma

En una reacción de metátesis (intercambio de partes) del enlace sigma se produce la interacción del enlace C–H de un alcano con el centro metálico, normalmente un alquil-M , a través de un estado de transición de cuatro centros para dar el correspondiente nuevo enlace M–C, sin ningún cambio en el estado de oxidación del ion metálico.^[52] En el caso particular del metano, el grupo unido al metal suele ser un grupo alquilo, que reacciona con el enlace sigma C–H del alcano generándose un nuevo enlace M–CH₃ (Esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo general para la activación del metano mediante un proceso de metátesis del enlace sigma.

En las reacciones de metátesis del enlace sigma, cuando la reacción de metátesis se produce entre grupos alquilo, por ejemplo, de $\text{R}_1\text{-H}$ con M-R_2 (siendo $\text{R}_1 = \text{R}_2 =$ grupo alquilo), la transformación siempre resulta en la formación de un nuevo enlace M–C. Esto es debido a la mayor fortaleza de este enlace respecto al enlace M–H.^[53] Este proceso se suele dar con mayor facilidad en complejos alquilo o hidruro de metales de transición "tempranos" con configuraciones electrónicas d^0 , ya que estos no disponen de electrones d disponibles para sufrir reacciones de adición oxidante. Estos metales suelen ser del grupo 3 de la tabla periódica, pero también se conocen

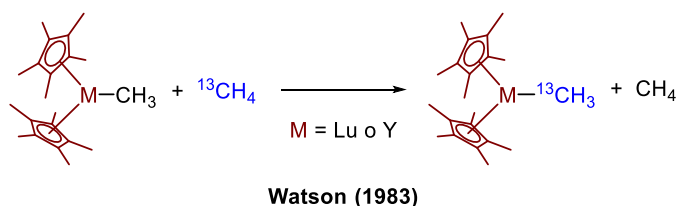
[51] Shul'pin, G. B. *Catalysts* **2016**, 6, 1–40.

[52] a) Waterman, R. *Organometallics* **2013**, 32, 7249–7263; b) Perutz, R. N.; Sabo-Etienne, S.; Weller, A. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, 1–22.

[53] Lin, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 2280–2291.

algunos ejemplos con metales de los grupos 4 y 5 e incluso con metales de transición “tardía”.^[52,53]

El primer ejemplo representativo de este tipo de activación lo publicó Watson en 1983, que describía la actividad de ciertos complejos de lutecio e itrio en el intercambio de grupos alquilo de una manera rápida y eficiente.^[54] Aunque se empleó el intercambio del grupo metilo con metano marcado como ejemplo más representativo (Esquema 11), en el mismo trabajo también se describió el intercambio con otro tipo de enlaces C–H. Estos trabajos despertaron gran interés en el mundo de la química organometálica, poniendo los primeros pilares sobre distintas investigaciones posteriores centradas en el empleo de metales de transición temprana y metales del bloque f en la activación de enlaces C–H.^[52,53]



Esquema 11. Sistema desarrollado por Watson para la activación del metano empleando complejos de Lu e Y mediante una reacción de metátesis sigma.

Durante los años posteriores aparecieron trabajos dedicados a la activación de enlaces C–H mediante metátesis de enlace sigma. En todos ellos se empleaban condiciones estequiométricas para llevar a cabo la activación de los enlaces C–H. Aunque estos sistemas no resultaron de utilidad en el campo de la síntesis química, sirvieron como punto de partida para la comprensión del mecanismo de estas reacciones.^[52,53]

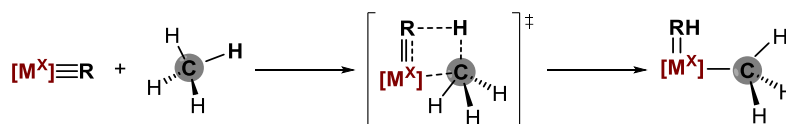
IV. IV Activación de metano mediante sistemas de adición 1,2

Las reacciones de adición 1,2 a través de un enlace múltiple se asocian generalmente con metales de transición “temprana” como Zr o Ti. En este mecanismo, el átomo de hidrógeno proveniente del fragmento C–H se añade a un enlace múltiple metal-carbono, reduciendo así la multiplicidad del enlace y formando un nuevo enlace M–C en el proceso.^[55]

[54] Watson, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6491–6493.

[55] a) Cundari, T. R. *Comments Inorg. Chem.* **2017**, 37, 219–237; b) Wolczanski, P. T. *Organometallics* **2018**, 37, 505–516.

La etapa inicial de este proceso consiste en la formación de un complejo sigma mediante la interacción del par de electrones del enlace C–H con un orbital d del centro metálico.^[32] Tras esto, se produce la donación de densidad electrónica desde el orbital d_{π} del enlace metal–ligando al orbital sigma antienlazante del enlace C–H,^[32] dando lugar a un estado de transición de cuatro centros similar al observado en las reacciones de metátesis del enlace sigma (Esquema 12). En este punto la activación del enlace C–H tiene lugar debido a la enorme estabilidad del enlace M–C formado. Durante el transcurso de este proceso no se observa un cambio en el estado de oxidación del centro metálico.^[55]



Esquema 12. Mecanismo general para la activación del metano mediante un proceso de adición 1,2.

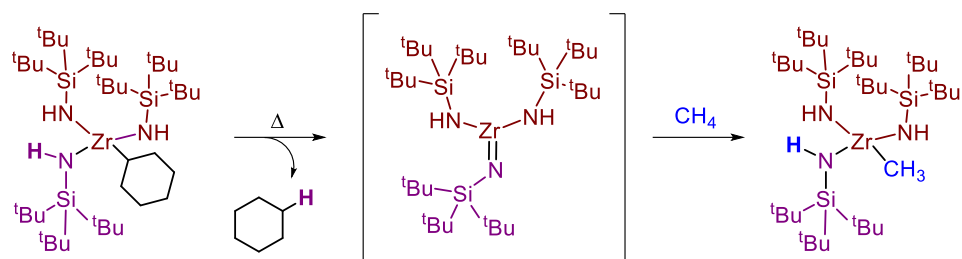
El primer ejemplo descrito para la activación de metano mediante una reacción de adición 1,2 a un centro metálico fue reportado por Wolczanski en 1988.^[56] El calentamiento de un complejo tris(amido)alquil-circonio genera un complejo imido insaturado intermedio que reacciona con metano para dar lugar al producto de adición 1,2 (Esquema 13). En los años posteriores, siguiendo una estrategia similar basada en enlaces insaturados M=N, se reportó la activación de metano empleando complejos de V,^[57] Ti^[58] y W.^[59]

[56] Cummins, C. C.; Baxter, S. M.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8731–8733.

[57] With, J.; Horton, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 903–905.

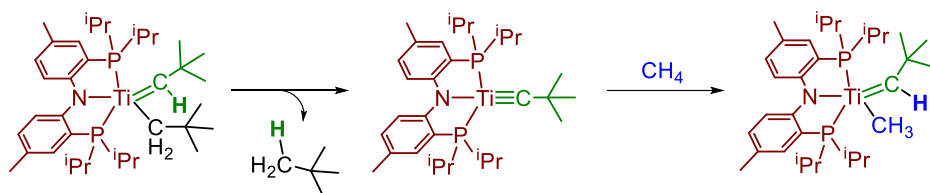
[58] Bennet, J. L.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10696–10719.

[59] Tsang, J. Y. K.; Buschhaus, M. S. A.; Graham, P. M.; Semiao, C. J.; Semproni, S. P.; Kim, S. J.; Legzdins, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3652–3663.

**Wolczanski (1988)**

Esquema 13. Primer sistema desarrollado por Wolczanski para la activación de metano mediante una reacción de adición 1,2.

Siguiendo una estrategia de adición 1,2, pero en este caso basada en la adición del alcano a un enlace múltiple metal-carbono, Mindiola y Baik reportaron en el 2011 la reacción de activación del metano empleando un complejo de titanio (Esquema 14). En este trabajo se llevó a cabo la adición del enlace C-H a un enlace triple $\text{Ti}\equiv\text{C}$, concretamente al enlace del metal con un ligando alquilidino, lográndose la activación del metano en condiciones de reacción suaves.^[60]

**Mindiola y Baik (2011)**

Esquema 14. Sistema desarrollado por Mindiola y Baik para la activación de metano mediante una reacción de adición 1,2.

Aunque actualmente la comprensión de cómo interactúan los enlaces C-H con los metales y los requisitos estéricos y electrónicos para promover la activación de estos enlaces se encuentran bien establecidos, el número de procesos catalíticos para la funcionalización de alcanos sigue siendo escaso. Esto explica los esfuerzos que, a día de hoy, se siguen dedicando por parte de numerosos grupos al desarrollo

[60] Flores, J. A.; Cavaliere, V. N.; Buck, D.; Pintér, B.; Chen, G.; Crestani, M. G.; Baik, M. H.; Mindiola, D. J. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1457–1462.

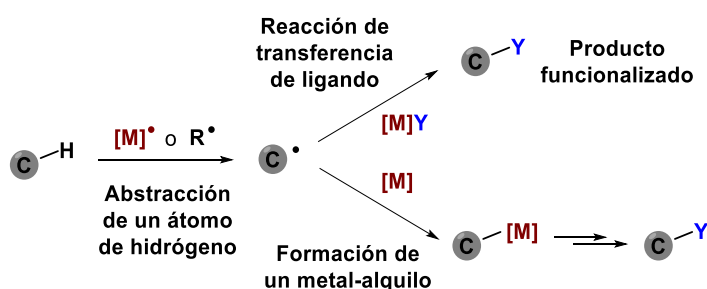
de diferentes estrategias para lograr una funcionalización más eficiente de estos sustratos.^[61]

[61] a) Hoyt, H. M.; Michael, F. E.; Bergman, R. G. C–H *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1018–1019; b) Kurogi, T.; Won, J.; Park, B.; Trofymchuk, O. S.; Carroll, P. J.; Baik, M. H.; Mindiola, D. J. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3376–3385.

V. Activación de Metano a través de Radicales Alquilo

Un radical es una especie química que posee al menos un electrón desapareado. La presencia de electrones desapareados provoca que estas especies sean muy inestables y, consecuentemente, altamente reactivas. Las reacciones radicalarias son de gran importancia en la química sintética moderna ya que los radicales poseen una capacidad única para iniciar transformaciones moleculares complejas que a menudo resultan inaccesibles mediante otras vías, lo que permite el diseño de nuevas rutas para la preparación de distintos compuestos y materiales.^[62]

Las reacciones de funcionalización de enlaces C–H de alcanos a través de radicales alquilo transcurren generalmente en dos etapas (Esquema 15).^[63] En primer lugar, debe ocurrir una etapa de abstracción de un átomo de hidrógeno del alcano para producir el correspondiente radical alquilo. Esta abstracción puede ser causada tanto por un centro metálico radical, normalmente en un alto estado de oxidación, como por un oxidante orgánico (normalmente compuestos de yodo hipervalentes o peróxidos de alquilo). En una segunda etapa, el radical alquilo puede reaccionar con un centro metálico recibiendo un ligando de este para formar un nuevo enlace C–X (reacción de transferencia de ligando) o bien puede unirse al centro metálico formando especies metal-alquilo, que reaccionaran en pasos posteriores dando lugar al correspondiente producto de funcionalización.

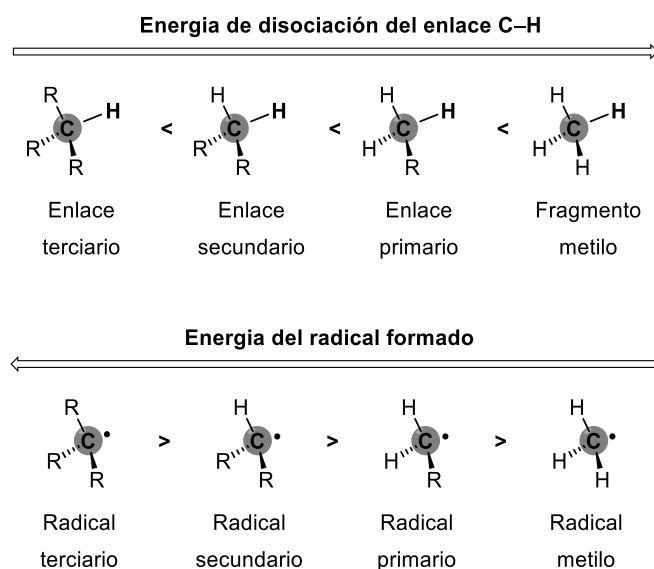


Esquema 15. Mecanismo general para las reacciones de funcionalización de alcanos mediante radicales alquilo.

[62] a) Zard, S. M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1257–1269; b) Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12692–12714.

[63] a) Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9016–9085; b) Dénès, F. *Chimia* **2020**, 74, 23–32.

En lo referente a la regioselectividad observada en estas reacciones, ésta se rige por la estabilidad del radical alquilo formado, esto es, la tendencia opuesta a la observada para la energía de disociación del enlace C–H (Esquema 16).^[64] Los radicales alquilo con estructuras diferentes muestran estabilidades distintas, siendo los radicales terciarios los más estables, y los radicales primarios (y especialmente el radical metilo) los menos estables. Así, estas reacciones muestran una selectividad hacia la formación de radicales a partir de enlaces C–H terciarios, siendo estos más reactivos que los enlaces secundarios, y estos que los primarios. Esta tendencia explica el bajo número de ejemplos de sistemas descritos basados en la generación de radicales alquilo para la funcionalización del metano. Aunque la distribución estadística de los radicales alquilo formados está controlada por la estabilidad de estos, cuando la reacción transcurre mediante una transferencia de ligando por parte de un metal, el empleo de complejos metálicos con un gran impedimento estérico puede dirigir la selectividad de estas reacciones hacia la formación de los productos derivados de la reacción con radicales alquilo secundarios o primarios menos estables.^[65]



Esquema 16. Estabilidad observada para distintos tipos de radicales alquílicos.

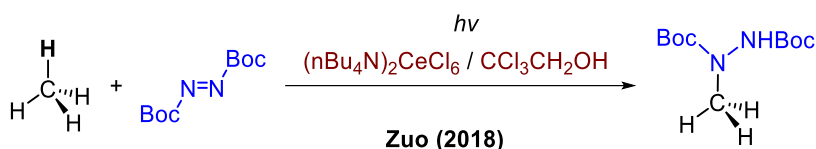
Desde finales de los años 70 se han publicado un buen número de estrategias enfocadas en la funcionalización catalítica de alcanos mediante la generación de

[64] Walling, C.; Jacknow, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6108–6112.

[65] a) Cook, B. R.; Reinert, T. J.; Suslick, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7281–7286; b) Tran, B. L.; Li, B.; Driess, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2555–2563.

radicales alquilo. La mayoría de estos trabajos se limitan principalmente al empleo de cicloalcanos sencillos como sustratos, ya que estos eliminan los problemas de regioselectividad asociados a estas reacciones. A pesar de los esfuerzos dedicados, la funcionalización catalítica de alcanos lineales mediante radicales alquilo conduce inevitablemente a la formación de mezclas de regioisómeros, por lo que los productos de la funcionalización directa de alcanos en las posiciones terminales se forman en muy baja proporción. De esta manera, se ha logrado la funcionalización de distintos alcanos, tanto cíclicos como lineales, obteniéndose distintos productos derivados de la oxidación, carbonilación, fluoración o azidación entre otros.^[63]

Respecto a la funcionalización del metano a través de radicales metilo, son aún más escasos los ejemplos debido a la dificultad para generar estos radicales. Por ejemplo, en 2018 Zuo (Esquema 17) describió un protocolo fotocatalítico para la formación de enlaces C–N capaz de convertir metano en las correspondiente hidracina N-metilada protegida.^[66] Para esto se utilizó un fotocatalizador de cerio y un alcohol como co-catalizador bajo irradiación de luz.

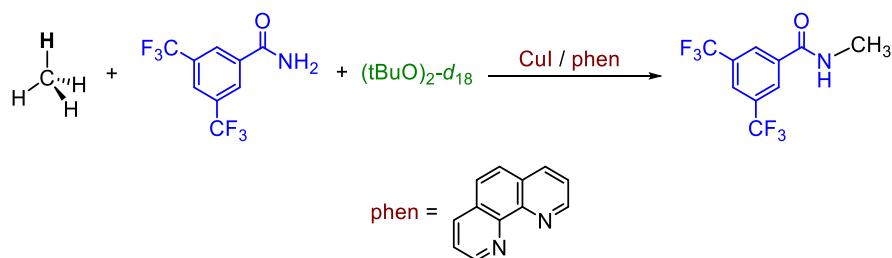


Esquema 17. Sistema reportado por Zuo para la funcionalización de metano mediante la generación de radicales metilo.

Recientemente, en colaboración con el grupo de Hartwig, nuestro grupo ha descrito un sistema para la alquilación de amidas catalizado por cobre empleando alcanos gaseosos como agentes alquilantes (Esquema 18).^[67] Para el caso del etano, utilizando peróxido ditercbutílico como oxidante (y abstractor de hidrógeno) y un complejo de cobre como catalizador se logró su conversión en las N-etilamidas correspondientes en rendimientos de hasta el 94%. Sin embargo, para el caso del metano el mejor rendimiento obtenido fue del 3% (respecto a la amina), probablemente debido a la baja solubilidad del alcano en el medio de reacción.

[66] Hu, A.; Guo, J. J.; Pan, H.; Zuo, Z. *Science* **2018**, 361, 668–672.

[67] Fuentes, M. A.; Gava, R.; Saper, N. I.; Romero, E. A.; Caballero, A.; Hartwig, J. F.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 18467–1847.



Pérez y Hartwig (2021)

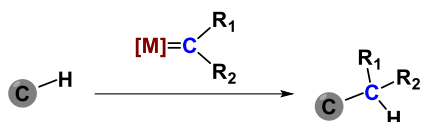
Esquema 18. Sistema descrito por Pérez y Hartwig para la amidación de metano y otros alcanos a través de radicales alquilo.

A pesar de los esfuerzos realizados por la comunidad científica para el desarrollo de este tipo de reacciones, aún quedan algunos aspectos por mejorar asociados a la naturaleza altamente reactiva y poco selectiva de los radicales alquilo. Además, la generación de radicales alquilo suele requerir del empleo de especies oxidantes en cantidades estequiométricas o incluso en exceso, lo que conduce inevitablemente a la generación de cantidades apreciables de subproductos derivados de estas. A pesar de estos inconvenientes, la capacidad de los radicales alquilo para participar en transformaciones químicas únicas y muy variadas hace que estas reacciones sean de enorme interés para la síntesis de un gran número de compuestos, así como para la investigación de nuevos procedimientos sintéticos.^[62]

VI. Reacciones de Inserción de Grupos Carbeno

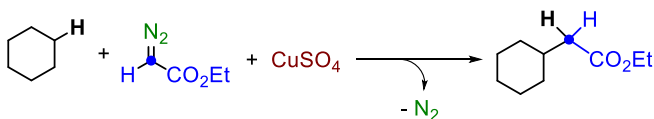
Desde mediados de los años 50 las reacciones de transferencia de carbenos han despertado un enorme interés en la comunidad científica, especialmente dado su potencial para llevar a cabo de manera directa y catalítica la formación de nuevos enlaces C–C empleando condiciones de reacción suaves y siendo compatible con un gran número de grupos funcionales.^{[28],[31]}

Una reacción de funcionalización de alcano mediante inserción de carbeno es una reacción en la que formalmente un fragmento carbénico (C_c), generalmente formado por reacción con un diazocompuesto, se inserta en el enlace C–H de un alcano dando lugar a un nuevo compuesto $C-C_c-H$ (Esquema 19).



Esquema 19. Mecanismo general para la funcionalización de un enlace C–H mediante una reacción de transferencia de carbeno.

En 1974, Scott y DeCicco describieron la primera reacción de transferencia de carbeno a un alcano, concretamente a los enlaces C–H del ciclohexano, empleando un complejo metálico de cobre ($CuSO_4$) y diazoacetato de etilo (EDA) como fuente del grupo carbeno (Esquema 20).^[68] Aunque no fuera una reacción catalítica, ya que empleaba cantidades estequiométricas de la sal de cobre, los rendimientos obtenidos con el ciclohexano abrieron la puerta a un gran número de trabajos posteriores enfocados en la funcionalización catalítica de alcanos mediante reacciones de transferencia de carbeno.



Scott y DeCicco (1974)

Esquema 20. Primer ejemplo de funcionalización de un alcano mediante una reacción de transferencia de carbeno.

[68] Scott, L. T.; DeCicco, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 322–323.

A pesar de la importancia de esta transformación, en las siguientes décadas fueron escasos los ejemplos de transformación de alcanos mediante reacciones de inserción de carbenos, estando principalmente relegadas al uso de rodio.^[69]

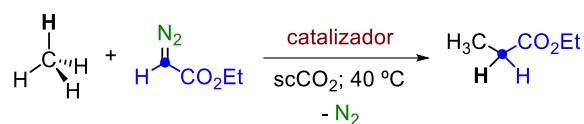
Nuestro grupo ha trabajado en el desarrollo de distintos sistemas catalíticos para la transferencia de carbenos a diferentes sustratos, destacando la inserción en los enlaces C–H de alcanos, incluyendo el metano.^[70] En 2011 se desarrolló una metodología para la funcionalización de metano mediante reacciones de transferencia de carbenos usando EDA (diazacetato de etilo) como fuente del fragmento carbénico, complejos de plata como catalizador y dióxido de carbono supercrítico (scCO₂) como disolvente (Esquema 21).^[71] Tan solo 4 años después, nuestro grupo describió el empleo de un sistema análogo basado en cobre con ligandos Tp (Tp = hidrotspirazolilborato) fluorados como catalizadores para esta misma transformación, obteniéndose un rendimiento del 4% para la funcionalización del metano (Esquema 21).^[72] Además, los rendimientos obtenidos al emplear plata como catalizador se mejoraron con estos nuevos ligandos, reportándose valores de rendimiento del 33% para el producto derivado de la inserción del fragmento carbeno en el enlace C–H del metano.^[72]

[69] Para una descripción del desarrollo temporal, véase: Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2006**, 47, 5559–5566.

[70] Caballero, A.; Pérez, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 793, 108–113.

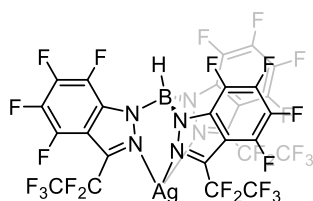
[71] Caballero, A.; Despagne-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. C.; Ojo, W.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, 332, 835–838.

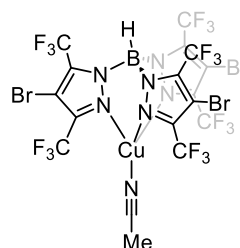
[72] Gava, R.; Olmos, A.; Noverges, B.; Varea, T.; Álvarez, E.; Belderrain, T. R.; Caballero, A.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3726–3730.



$$\text{F}_{27}\text{-Tp}^{4\text{Bo},3\text{CF}_2\text{CF}_3}\text{Ag} = 20\%$$

$$\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe}) = 4\%$$



$$\text{F}_{27}\text{-Tp}^{4\text{Bo},3\text{CF}_2\text{CF}_3}\text{Ag}$$


$$\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe})$$

Esquema 21. Sistemas desarrollados por nuestro grupo para la funcionalización de metano mediante reacciones de transferencia de carbeno.

VII. Funcionalización Catalítica de Metano

Con el objetivo de tener una visión general del tipo de transformaciones con las que se ha logrado la funcionalización del metano, en este apartado nos centraremos en mencionar los distintos sistemas desarrollados para la funcionalización del metano bajo condiciones de catálisis homogénea (Figura 6). En este sentido, se clasifican estas reacciones de acuerdo con el nuevo tipo de enlace formado, dejando a un lado la gran variedad de mecanismos descritos para llegar al producto deseado.

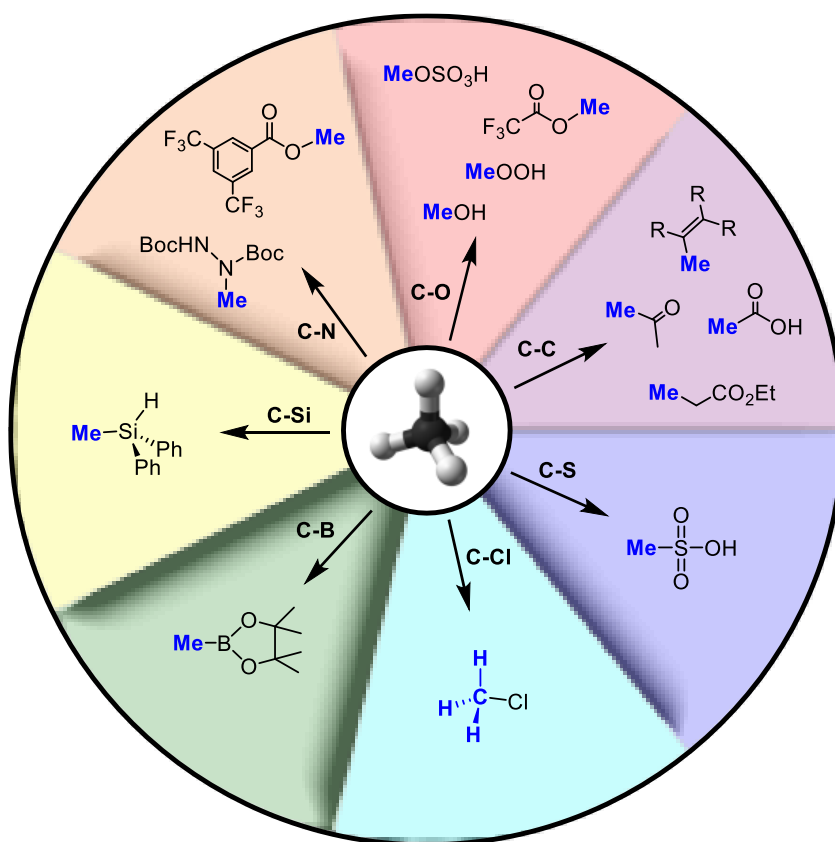


Figura 6. Diferentes sistemas desarrollados para la funcionalización del metano bajo condiciones de catálisis homogénea.

VII. I Formación de enlaces C-O

Debido a la enorme importancia del metanol, muchos trabajos en este campo se han enfocado en la obtención de este producto a partir del metano.^[37] Uno de los avances más significativos en esta transformación fue descrito por el grupo de Periana en 1993, lográndose la formación metanol empleando ácido sulfúrico como

agente oxidante y sales de mercurio como catalizador.^[73] Este sistema fue mejorado por distintos grupos durante los años posteriores, desarrollando nuevos oxidantes y catalizadores que dieron lugar a sistemas que operan en condiciones de reacción más suaves.^[24,37]

Además del metanol, se han preparado otros compuestos derivados del metano como pueden ser el bisulfato de metilo,^[50] el hidropéroxido de metilo^[74] o el trifluoroacetato de metilo^[75] (Figura 7), aunque estos sistemas han sido menos estudiados que las reacciones enfocadas a la preparación de metanol.

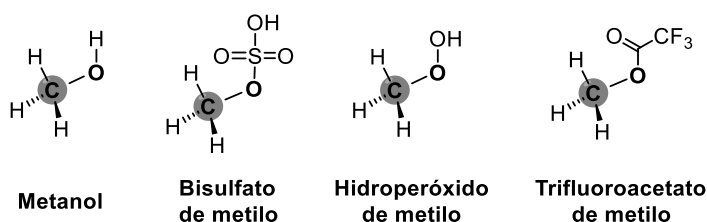


Figura 7. Principales productos obtenidos mediante la formación de un enlace C-O en el metano.

VII. II Formación de enlaces C-C

Las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono son herramientas esenciales para la comunidad sintética, ya que estos enlaces constituyen el armazón de toda molécula orgánica. Uno de los productos de mayor importancia en la industria química es el ácido acético debido a su versatilidad y propiedades químicas.^[76] Numerosos grupos han trabajado en el desarrollo de sistemas catalíticos para la conversión directa del metano en este producto. En este sentido, los mayores éxitos se han logrado empleando estrategias basadas en la carbonilación y posterior oxidación del metano, aunque todos estos sistemas sufren de una baja actividad.^[77]

[73] Periana, R. A.; Taube, D. J.; Evitt, E. R.; Löffler, D. G.; Wentreck, P. R.; Voss, G.; Masuda, T. *Science* **1993**, 259, 340–343.

[74] a) Nizova, G. V.; Süß-Fink, G.; Shul'pin, G. B. *Chem. Commun.* **1997**, 4, 397–398; b) Nizova, G. V.; Shul'pin, G. B.; Süß-Fink, G.; Stanislas, S.; Nizova, G. V. *Chem. Commun.* **1998**, 17, 1885–1886.

[75] a) Kao, L. C.; Hutson, A. C.; Sen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 700–701; b) An, Z.; Pan, X.; Liu, X.; Han, X.; Bao, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16028–16029.

[76] Budiman, A. W.; Nam, J. S.; Park, J. H.; Mukti, R. I.; Chang, T. S.; Bae, J. W.; Choi, M. J. *Catal. Surv. Asia* **2016**, 20, 173–193.

[77] a) Zerella, M.; Bell, A. T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 259, 296–300; b) Zimmermann, T.; Soorholtz, M.; Bilke, M.; Schüth, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12395–12400.

Además del ácido acético, se han logrado desarrollar sistemas para la conversión catalítica del metano en acetona,^[78] en olefinas metiladas^[79] y en el propionato de etilo derivado de la inserción de un fragmento carbeno (Figura 8).^[71,72]

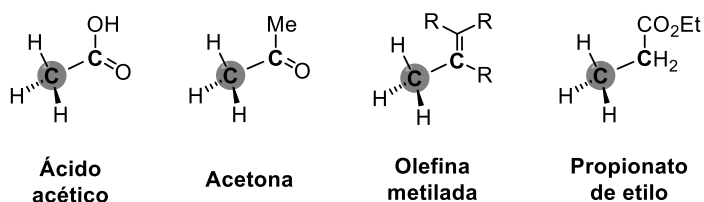


Figura 8. Principales productos obtenidos mediante la formación de un enlace C–C en el metano.

VII. III Formación de enlaces C–S

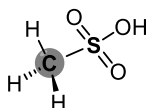
Debido a su implicación en numerosos procesos, como el plegamiento de proteínas o la transferencia de electrones, las moléculas que contienen azufre ocupan un rol privilegiado en la bioquímica, la industria agraria y la farmacéutica.^[80] Esto ha ocasionado el interés en las reacciones para la formación de enlaces C–S a partir del metano. En este sentido, la oxidación selectiva del metano a ácido metanosulfónico (Figura 9) ha sido el sistema que más interés ha despertado en la comunidad científica. Esta transformación se ha llevado a cabo de manera selectiva empleando dióxido o trióxido de azufre, oxígeno (que actúa como oxidante) y sistemas basados en mezclas de compuestos de Pd y Cu o sales de Hg como catalizador.^[81]

[78] Peng, J.; Deng, Y. *Applied Catalysis A: General* **2000**, *201*, 155–157.

[79] Laudadio, G.; Deng, Y.; Wal, K.; Ravelli, D.; Nuño, M.; Fagnoni, M.; Guthrie, D.; Sun, Y.; Noël, T. *Science* **2020**, *369*, 92–96.

[80] a) Boyd, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15486–15502; b) Ferro, C. T. B.; Santos, B. F.; Silva, C. D. G.; Brand, G.; Silva, B. A. L.; Domingues, N. L. C. *Curr. Org. Synth.* **2020**, *17*, 192–210; c) Shi, Q.; Wu, J. *Energy Fuels* **2021**, *35*, 14445–14461.

[81] a) Mukhopadhyay, S.; Bell, A. T. *Chem. Commun.* **2003**, *13*, 1590–1591; b) Mukhopadhyay, S.; Bell, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1019–1021; c) Mukhopadhyay, S.; Bell, A. T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *211*, 59–65.

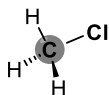


**Ácido
metanosulfónico**

Figura 9. Principal producto obtenido mediante la formación de un enlace C–S en el metano.

VII. IV Formación de enlaces C–Cl

Los haluros de metilo son compuestos que gozan de gran importancia en la industria química, siendo empleados como precursores en diversas reacciones y procesos industriales.^[82] Una de las estrategias para la producción de haluros de metilo consiste en la halogenación del metano.^[83] En este sentido, las reacciones de cloración y bromación del metano han sido las más estudiadas, siendo la reacción de cloración del metano el único ejemplo de la formación de un haluro de metilo a partir de este alcano bajo condiciones de catálisis homogénea.^[84] Para llevar a cabo la preparación del cloruro de metilo (Figura 10) se empleó cloro molecular como agente halogenante y sales de platino como catalizador.



**Cloruro de
metilo**

Figura 10. Único producto obtenido mediante la formación de un enlace C–halógeno en el metano bajo condiciones de catálisis homogénea.

VII. V Formación de enlaces C–B

Las reacciones de borilación de alcanos catalizadas por metales son reacciones de enorme interés debido a la gran versatilidad del organoborano obtenido como producto.^[85] Para el caso del metano, se ha logrado la borilación con B₂pin₂ para

[82] a) Gribble, G.W. *Chem. Org. Naturst.* **1996**, 68, 1–423; b) Gribble, G. W. *Environ. Chem.* **2015**, 12, 396–405.

[83] Bajec, D.; Grom, M.; Jurkovic, D. L.; Kostyniuk, A.; Huš, M.; Grilc, M.; Likozar, B.; Pohar, A. *Processes* **2020**, 8, 443–474.

[84] Horváth, I. T.; Cook, R. A.; Millar, J. M.; Kiss, G. *Organometallics* **1993**, 12, 8–10.

[85] Kaur, P.; Khatik, G. L.; Nayak, S. K. *Current Organic Synthesis* **2017**, 14, 665–682.

obtener el metil-borano correspondiente (Figura 11) bajo condiciones de catálisis homogénea empleándose catalizadores de iridio,^[41,42] rodio^[41] y rutenio.^[41] Aunque el sistema basado en iridio descrito por Mindiola y Baik destaca en términos de actividad,^[42] este sufre de unos valores pobres en la selectividad debido a la formación del compuesto diborado. En este sentido, los mejores valores para la selectividad hacia el producto monoborado fueron reportados por Sanford empleando un complejo de rutenio como catalizador.^[41]

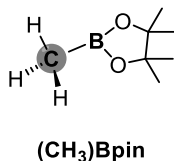


Figura 11. Único producto obtenido mediante la formación de un enlace C–B en el metano bajo condiciones de catálisis homogénea.

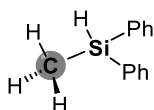
VII. VI Formación de enlaces C–Si

La síntesis de compuestos de organosilicio es un campo de enorme interés debido a su importancia tanto en la química medicinal como en la síntesis de materiales.^[86] Además, estos compuestos pueden actuar como nucleófilos (centrados en el carbono) en reacciones de acoplamiento cruzado.^[87] Sin embargo, solo existe un ejemplo para la funcionalización del metano bajo condiciones de catálisis homogénea mediante la formación de un enlace C–Si. Este proceso se trata de la sililación deshidrogenativa de metano con difenilsilano para generar difenilmethylsilano (Figura 12) catalizada por un complejo de escandio.^[88]

[86] a) Boguszewska-Czubara, A.; Pasternak, K. *J. Elem.* **2011**, *1*, 489–497; b) Pakula, D.; Marciniec, B.; Przekop, R. E. *Applied Chem.* **2023**, *3*, 89–109.

[87] a) Denmark, S. E.; Liu, J. H. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2978–2986; b) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893–4901.

[88] Sadow, A. D.; Tilley, T. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 803–805.



**Difenil
metilsilano**

Figura 12. Único producto obtenido mediante la formación de un enlace C–Si en el metano bajo condiciones de catálisis homogénea.

VII. VII Formación de enlaces C–N

Debido a la enorme importancia de los enlaces C–N en compuestos biológicamente activos o fármacos,^[89] el desarrollo de una estrategia eficiente para la aminación del metano podría resultar de enorme interés para la comunidad científica. En este sentido, existen muy pocos ejemplos de reacciones catalíticas para la formación de enlaces C–N a partir del metano. En este apartado se citan dos productos obtenidos como resultado de este proceso, ambos procedentes de reacciones ya mencionadas a lo largo de esta *Tesis Doctoral*. El primer ejemplo se trata de la conversión del metano en la correspondiente hidracina N-metilada protegida (Figura 13. Izquierda).^[66] Para esto se utilizó un fotocatalizador de cerio y un alcohol como co-catalizador bajo irradiación de luz. El segundo ejemplo es el desarrollado por nuestro grupo en colaboración con el grupo de Hartwig, mediante el cual se llevó a cabo la metilación de amidas catalizado por cobre empleando metano como agente alquilante para dar la correspondiente amida metilada (Figura 13. Derecha).^[67]

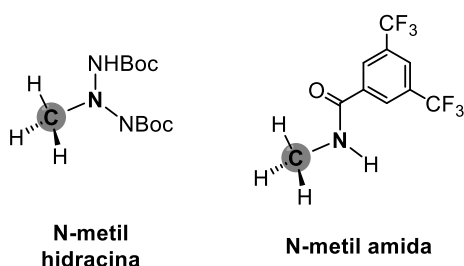


Figura 13. Principales productos obtenidos mediante la formación de un enlace C–N en el metano bajo condiciones de catálisis homogénea.

[89] Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. *Molecules* **2020**, 25, 1909–1951.

A pesar del enorme potencial e interés de todas las estrategias mencionadas y de los esfuerzos dedicados por numerosos grupos de investigación durante las últimas cinco décadas, las reacciones de funcionalización de alcanos, y en concreto de metano, aun sufren de una serie de desventajas, tales como las drásticas condiciones de reacción, las limitaciones termodinámicas de algunos sistemas o los bajos rendimientos y selectividad, lo que limita el uso generalizado de estos procedimientos. Hoy en día, todavía se requiere de esfuerzos considerables para hacer económicamente viable cualquiera de estas metodologías. A pesar de esto, los avances logrados por la comunidad científica hacen pensar que en los próximos años se pueda conseguir el desarrollo de nuevos sistemas que permitan una conversión de alcanos y en concreto, del metano, de manera económica y energéticamente más eficiente, en moléculas orgánicas más complejas.

CAPÍTULO I

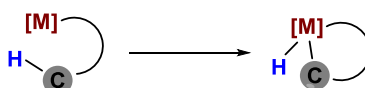
ACOPLAMIENTO METANO- BENCENO CATALIZADO POR IRIDIO

1. 1 Consideraciones Generales

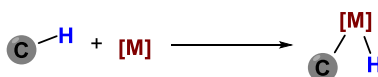
A partir de los escasos antecedentes que existen para la funcionalización catalítica de metano, como se ha mostrado en la Introducción de esta *Tesis Doctoral*, este primer *Capítulo* se centra en el desarrollo de un nuevo tipo de acoplamiento de metano con benceno. Esta reacción no tiene precedentes, hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en medio homogéneo, si bien ha sido descrita empleando catalizadores heterogéneos a altas temperaturas.^[1]

Las reacciones de activación de enlaces C–H de hidrocarburos mediante centros metálicos, y la posterior transformación de las especies resultantes en compuestos funcionalizados, desempeñan un papel fundamental dentro de la química organometálica, siendo de gran utilidad tanto en la síntesis de una gran variedad de compuestos como en el estudio y la comprensión de un gran número de procesos catalíticos.^[2] Los primeros ejemplos de activación de enlaces C–H mediante centros metálicos correspondían a procesos intramoleculares (Esquema 1a), para posteriormente transitar hacia sistemas intermoleculares, con un mayor grado de dificultad (Esquema 1b).

a) Reacción de activación C–H intramolecular



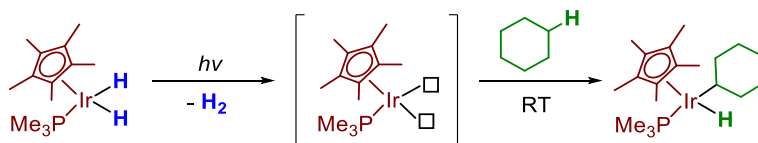
b) Reacción de activación C–H intermolecular



Esquema 1. a) Reacción de activación C–H intramolecular y b) intermolecular.

- [1] a) He, S. J. X.; Long, M. A.; Wilson, M. A.; Gorbaty, M. L.; Maa, P. S. *Energy & Fuels* **1995**, 9, 616–619; b) Adebajo, M.; Long, M. A.; Howe, R. F. *Res. Chem. Intermed.* **2000**, 26, 185–191; c) Lukyanov, D. B.; Vazhnova, T. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2009**, 305, 95–99; d) Nakamura, K.; Okuda, A.; Ohta, K.; Matsubara, H.; Okumura, K.; Yamamoto, K.; Itagaki, R.; Suganuma, S.; Tsuji, E.; Katada, N. *ChemCatChem* **2018**, 10, 4113–4119; e) Hu, P. D.; Nakamura, K.; Matsubara, H.; Iyoki, K.; Yanaba, Y.; Okumura, K.; Okubo, T.; Katada, N.; Wakihara, T. *Applied Catalysis A, General* **2020**, 601, 1–8.
- [2] Tang, X.; Jia, X.; Huang, Z. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 288–299.

Uno de los sistemas más prolíficos en lo que activación de enlaces C-H de alcanos se refiere es el desarrollado por Bergman en la década de los 80 del pasado siglo.^[3] Este sistema proporciona un ejemplo claro de la reacción de adición oxidante intermolecular de dicho enlace al centro metálico, usando un complejo de iridio-dihidruro (Esquema 2). Los complejos del tipo M-dihidruro eran conocidos por su capacidad para sufrir una reacción de eliminación reductora de hidrógeno, formando complejos intermedios con las vacantes de coordinación necesarias para la potencial reacción con los enlaces C-H. Así, mediante la irradiación de una disolución del compuesto de iridio en ciclohexano se obtuvo el alquil-hidruro de iridio resultante de la activación del enlace C-H del alcano cíclico.

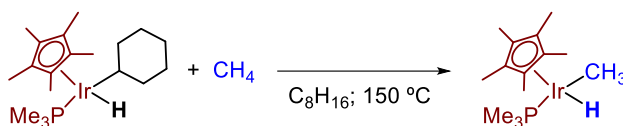


Esquema 2. Primer sistema descrito por Bergman para la activación C-H de un alcano.

En este trabajo se realizaron diferentes estudios sobre el mecanismo mediante el cual se producen estas transformaciones, estableciéndose que la activación del enlace C-H tiene lugar a través de un intermedio coordinativamente insaturado mediante una adición oxidante con un estado de transición de tres centros ($\text{Ir}\cdots\text{H}\cdots\text{C}$). Además, el estudio de estas reacciones permitió establecer la selectividad de estos procesos, mostrando una preferencia por los enlaces C-H en átomos de carbono menos impedidos estéricamente (carbonos primarios > carbonos secundarios > carbonos terciarios), a pesar de ser los que presentan una mayor energía de disociación.

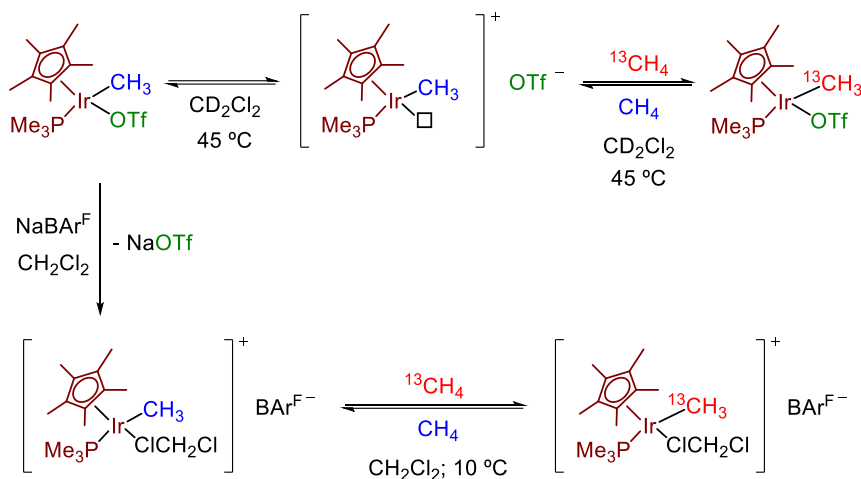
A partir de los resultados anteriores se evaluó la activación de metano por dicho sistema, puesto que un complejo hidruro-metilo de iridio debería ser más estable que un hidruro-alquilo. Cuando el grupo de Bergman calentó el complejo de hidruro-ciclohexilo $(\text{Cp}^*)(\text{PMe}_3)\text{IrH}(\text{C}_6\text{H}_{11})$ en atmósfera de metano (20 bar), se observó el producto derivado de la activación del metano (Esquema 3).^[3]

[3] a) Bergman, R. G. *Science* **1984**, 223, 902–908; b) Wax, M. J.; Stryker, J. M.; Buchanan, J. M.; Kovac, C. A.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1121–1122.



Esquema 4. Primer sistema descrito por Bergman para la activación C–H del metano.

Tras este ejemplo, otros grupos describieron diversos sistemas para llevar a cabo la activación del metano.^[4] Algunos años después, el mismo grupo de Bergman extendió esta reactividad al complejo de Ir(III) $\text{Cp}^*(\text{PMe}_3)\text{Ir}(\text{CH}_3)(\text{OTf})$,^[5] que logró la activación del metano en condiciones más suaves que las empleadas en el trabajo anterior (Esquema 4). Para esta reacción se propuso como intermedio reactivo a la especie $\text{Cp}^*(\text{PMe}_3)\text{Ir}(\text{CH}_3)^+$, formada por la ionización térmica del material de partida mediante la pérdida de un ligando triflato, que queda como contraión fuera de la esfera de coordinación del centro metálico. En este trabajo se observaron efectos estéricos para las reacciones de activación C–H, de forma que tanto ciclohexano y neopentano resultaron inactivos con este complejo de iridio.



Esquema 3. Sistemas de Bergman para la activación del metano en condiciones suaves.

[4] a) Hoyano, J. K.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3723–3725; b) Jones, W. D.; Feher, F. J. *Organometallics* **1983**, *2*, 562–563; c) Hoyano, J. K.; McMaster, A. D.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7190–7191; d) Watson, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6491–6493; e) Cummins, C. C.; Baxter, S. M.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8731–8733; f) Sherry, A. E.; Wayland, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1259–1261; g) With, J.; Horton, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 903–905.

[5] Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G. *Science* **1995**, *270*, 1970–1973.

Posteriormente el mismo grupo descubrió que al hacer reaccionar el complejo de triflato con NaBAR^{F} se formaba el complejo catiónico $[(\text{Cp}^*)(\text{PMe}_3)\text{Ir}(\text{CH}_3)(\text{ClCH}_2\text{Cl})][\text{BAR}^{\text{F}}]$, que mostró una actividad mayor para esta química, produciéndose la activación del enlace C–H del metano incluso a 10 °C (Esquema 4).^[5] Las condiciones suaves en las que se producen estas reacciones, así como el carácter electrónico del complejo de iridio, apuntan a que la activación se produce a través de un mecanismo de metátesis del enlace sigma, lo cual es un ejemplo atípico en metales de transición tardíos como el iridio.

Algunos años después de los primeros trabajos de Bergman ya comentados, se describió el uso de complejos de iridio con ligandos de tipo Tp^{x} (hidrotrispirazolilborato), isoelectrónico con los ligandos ciclopentadienilo, para la activación de enlaces C–H de tipo olefínicos.^[6] El anión Tp (Figura 1) fue descrito por primera vez por Trofimenko en 1966^[7] como ligando en complejos de coordinación de metales de transición. Desde entonces, esta familia de ligandos ha ganado popularidad como ligandos auxiliares en la química organometálica,^[8] tanto desde una perspectiva estructural como por su influencia en procesos catalíticos.

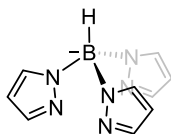


Figura 1. Anión hidrotrispirazolilborato (Tp).

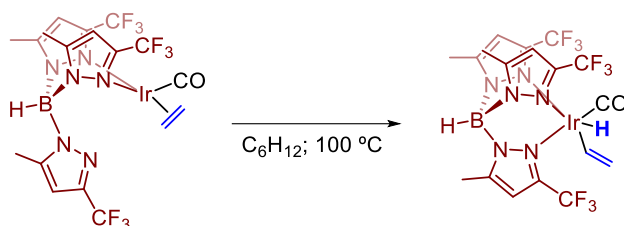
En 1989, Graham describió la conversión del complejo $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_3\text{Me}}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{CO})$ en el correspondiente vinil-hidruro $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_3\text{Me}}\text{IrH}(\text{C}_2\text{H}_3)(\text{CO})$ (Esquema 5),^[6] mediante calentamiento en ciclohexano. Generalmente los precedentes de este tipo de reacciones indicaban que la activación de los enlaces olefínicos requería del uso de fotólisis para dar el complejo de hidruro-vinilo, que por calentamiento volvía al complejo de olefina. En el caso del sistema de $\text{Tp}^{\text{x}}\text{Ir}$, el proceso ocurre mediante un cambio en el modo de coordinación del ligando Tp, que pasa de κ^2 a κ^3 . De esta forma, la coordinación adicional del pirazol inicialmente no coordinado y la adopción

[6] Ghosh, C. K.; Hoyano, J. K.; Krentz, R.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5480–5481.

[7] Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1842–1844.

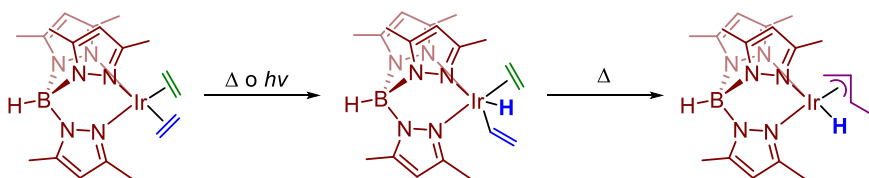
[8] a) Trofimenko, S., *Scorpionates: Polypyrazolylborate Ligands and Their Coordination Chemistry*, Imperial College Press, **1999**; b) Pettinari, C., *Scorpionates II: Chelating Borate Ligands*, Imperial College Press, **2008**.

de una geometría octaédrica proporcionan la fuerza termodinámica necesaria para que se produzca esta transformación, y el complejo de hidruro-vinilo sea más estable.



Esquema 5. Primer ejemplo de activación de un enlace C-H vinílico en un complejo de Tp^*Ir descrito por Graham.

En 1992, el grupo de Carmona logró una reacción similar,^[9] con el ligando Tp^* , derivado del 3,5-dimetilpirazol. El calentamiento o la fotólisis del complejo de bisetileno de iridio condujo al derivado de hidruro-vinilo que, al calentar prolongadamente, sufría una reacción de acoplamiento carbono-carbono, dando lugar a un complejo de hidruro-crotilo (Esquema 6).

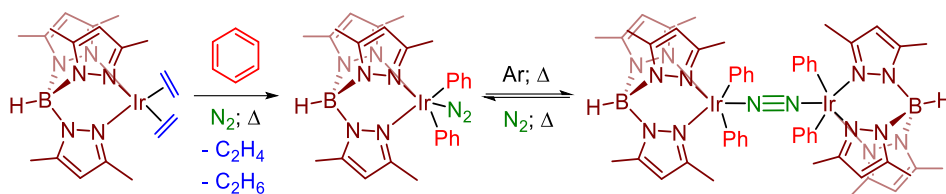


Esquema 6. Sistema descrito por Carmona para la activación de enlaces C-H vinílicos en complejos de Tp^*Ir .

El sistema anterior también puede activar los enlaces del benceno y éteres cíclicos.^[10] Cuando el complejo de bis-etileno se calentó en benceno, bajo atmósfera de nitrógeno, se pudieron aislar dos compuestos procedentes de la activación de dos anillos de benceno, con un ligando dinitrógeno adicional (Esquema 7), que correspondían a dos especies de naturaleza mono- y dinuclear. Estos compuestos están en equilibrio, que puede desplazarse dependiendo de la atmósfera empleada (nitrógeno o argón).

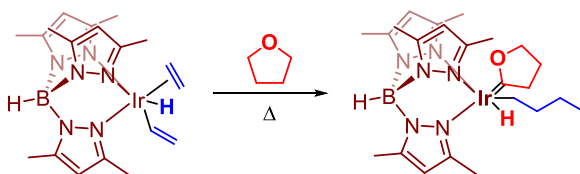
[9] Pérez, P. J.; Poveda, M. L.; Carmona, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1, 8–9.

[10] Gutiérrez-Puebla, E.; Monge, Á.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J.; Poveda, M. L.; Carmona, E. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2225–2236.



Esquema 8. Formación de los complejos Tp^*Ir -dinitrógeno mono- y dinuclear.

Otra reactividad notable de este sistema es su capacidad para activar los enlaces C–H de éteres cíclicos.^[10] Así, el calentamiento del complejo $Tp^*IrH(CH=CH_2)(C_2H_4)$ en THF condujo a la formación de $Tp^*IrH(CH_2(CH_2)_2CH_3)(=C(CH_2)_3O)$ (Esquema 8). Esta transformación supone: (a) la activación de los enlaces C–H del THF en la posición alfa al O, generando un carbeno y (b) el acoplamiento e hidrogenación formales de los ligandos vinilo y etileno. Conviene señalar que se trata de un complejo estable, aislable, caracterizado estructuralmente, a pesar de que coexistan en su esfera de coordinación tres ligandos que tienen a reaccionar entre sí: hidruro, alquilo y carbeno.

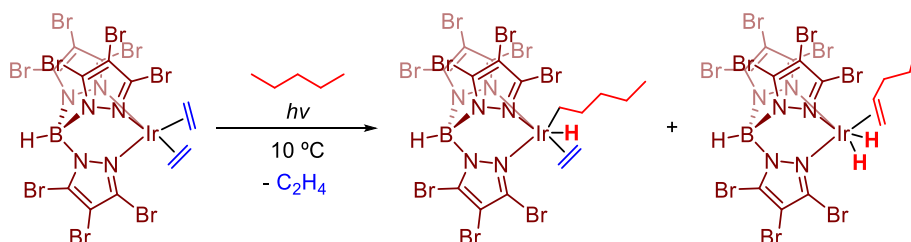


Esquema 7. Reacción de activación de enlaces C–H en éteres cíclicos en complejos Tp^*Ir .

Los trabajos del grupo de Carmona no consiguieron activar los enlaces de alcanos no activados. Para lograrlo, nuestro grupo de investigación modificó este sistema incorporando un ligando Tp^x con tres átomos de bromo unidos a cada anillo de pirazol (Tp^{Br3}).^[11] Estos átomos actúan como grupos atractores de densidad electrónica, lo que infiere una cierta deficiencia electrónica en el centro metálico y por tanto aumenta su electrofilia, haciéndolo más reactivo frente a los enlaces C–H de alcanos, nucleófilos más bien débiles. Con este ligando perbromado se preparó el complejo $Tp^{Br3}Ir(C_2H_4)_2$, que cuando se irradió a 10 °C en pentano condujo a la formación de dos nuevas especies derivadas de la activación de una molécula del alcano (Esquema 9). La primera de ellas corresponde al alquil-hidruro de iridio derivado de la activación del enlace C–H terminal del pentano. El segundo complejo corresponde

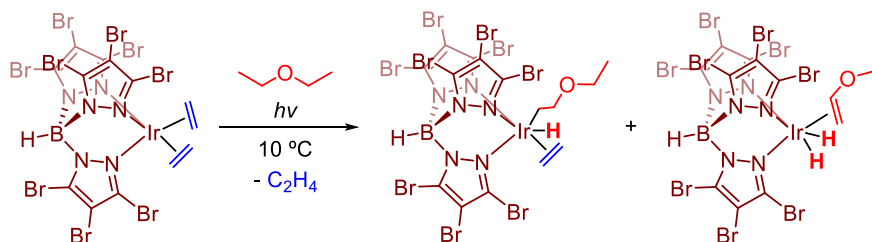
[11] Rodríguez, P.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Nicasio, M. C.; Pérez, P.J. *Organometallics* **2004**, 23, 2162–2167.

al dihidruro-olefina de iridio, formado mediante una reacción de β -eliminación en la cadena alquílica del compuesto anterior. El mecanismo propuesto para este sistema consta de una primera etapa en la cual se produce la pérdida de uno de los ligandos etileno por efecto de la irradiación, generando una vacante de coordinación que abre paso a la posterior adición oxidante del enlace C–H terminal del pentano para dar el alquil-hidruro mencionado, que puede convertirse secuencialmente en el dihidruro-olefina de iridio.



Esquema 9. Reacción del complejo $Tp^{Br3}Ir(C_2H_4)_2$ con pentano.

Esta reacción con el pentano constituye el primer ejemplo de activación del enlace C–H de un alcano mediante un complejo del tipo Tp^xIrL . Otra de las propiedades diferenciadoras de este sistema con respecto al descrito por Carmona es su reactividad frente a éteres.^[10] En este caso, al hacer reaccionar al compuesto de partida bajo condiciones fotoquímicas con éter dietílico se observó una reactividad similar a la descrita para el caso del pentano. Así, se obtiene el producto derivado de la activación C–H de la posición terminal (en β al átomo de oxígeno) y el complejo dihidruro-olefina procedente de la β -eliminación del compuesto anterior (Esquema 10).



Esquema 10. Reacción del complejo $Tp^{Br3}Ir(C_2H_4)_2$ con dietil éter.

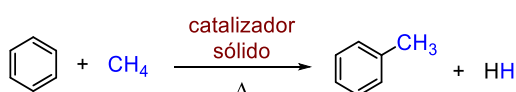
De los trabajos citados que hacen uso de complejos de iridio con ligandos trispirazolilborato, pueden extraerse algunas generalidades. En primer lugar, resulta necesario disponer de un ligando lábil que genere la vacante de coordinación necesaria para que se produzca la interacción con el alcano. En segundo lugar, el

estado de oxidación del iridio tiene una cierta influencia, pues los mejores resultados se obtienen a partir de derivados de Ir(III), ya sea aislados o generados *in situ*. Ello debe ser consecuencia de una mayor electrofilia. En este mismo sentido, el de aumentar la electrofilia del centro metálico, el uso de ligandos Tp menos donadores como el Tp^{Br3} han proporcionado buenos resultados en la activación de alcanos como el pentano.

Uno de los posibles usos del metano, que puede resultar de enorme potencial en la industria química, es el empleo de este alcano como agente alquilante en reacciones de metilación. Entre los sustratos que experimentan C-metilación se encuentran algunos compuestos aromáticos como el benceno o el tolueno, entre otros. Ninguna de estas reacciones de metilación a partir del metano se produce en ausencia de catalizador, encontrándose únicamente ejemplos que emplean catalizadores sólidos, basados principalmente en zeolitas o derivados de esta.^[12] En este sentido, la reacción que ha despertado mayor interés en la comunidad científica ha sido la metilación del benceno, encontrándose varios ejemplos de esta en la bibliografía.^[1]

Desde el punto de vista global, la metilación del benceno con metano se puede producir de manera deshidrogenativa^[13] (Esquema 11a) o, en presencia de un oxidante, como por ejemplo el oxígeno, se puede producir una reacción de deshidrogenación oxidativa (Esquema 11b).^[14]

a) Acoplamiento deshidrogenativo



b) Acoplamiento deshidrogenativo oxidativo



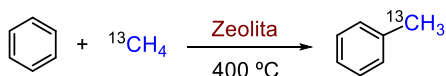
Esquema 11. Proceso de acoplamiento deshidrogenativo (a) y acoplamiento deshidrogenativo oxidativo para la formación de tolueno a partir de benceno y metano.

[12] Moulay, S. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2020**, 17, 805–813.

[13] a) Li, C. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 335–344; b) Tian, T.; Li, Z.; Li, C. J. *Green Chem.* **2021**, 23, 6789–6862.

[14] Funes-Ardoiz, I.; Maseras, F. *ACS Catal.* **2018**, 8, 1161–1172.

El primer ejemplo descrito en la bibliografía de la reacción de metilación del benceno con metano data del año 1995, cuando Long describió el empleo de zeolitas para el acoplamiento deshidrogenativo de estos hidrocarburos para formar tolueno (Esquema 12).^[1a]



Esquema 12. Sistema desarrollado por Long para la metilación de benceno.

Sin embargo, en las condiciones de reacción descritas por Long, se observó la descomposición del benceno para formar, entre otros productos, tolueno, lo que conducía a complicadas mezclas de reacción. Además, en trabajos posteriores, se evidenció la necesidad del oxígeno para producir esta transformación, estableciéndose al metanol como intermediario clave en el proceso de metilación.^[1b]

El primer ejemplo de metilación del benceno en ausencia de un oxidante fue reportado en 2009 por el grupo de Vazhnova,^[1c] en este caso empleando como catalizador una zeolita modificada con platino. Tras esto, se desarrollaron otros catalizadores basados en zeolitas modificadas con cobalto para llevar a cabo esta transformación.^[1d] Sin embargo, todos los sistemas aquí descritos requieren de elevadas temperaturas para operar, lo que conduce en muchos casos a la obtención de complejas mezclas de reacción,^[1] y no se ofrece información mecanística detallada sobre el proceso catalítico.

La falta de ejemplos para llevar a cabo la metilación de benceno empleando catalizadores que trabajen en fase homogénea nos llevó a la búsqueda de sistemas basados en iridio para este fin. Si bien los sistemas basados en núcleos LIr (L = Cp^x, Tp^x) han demostrado ser eficientes para activar metano o enlaces de alcanos, todavía no se ha descrito un sistema catalítico para la funcionalización neta de metano basado en estos complejos, lo que ha originado la definición de los objetivos de este capítulo de la presente *Tesis Doctoral*.

1. 2 Objetivo

A partir del conocimiento basado en complejos de iridio con ligandos Cp y Tp, y dada la capacidad de estos para activar enlaces C–H de metano o benceno de manera estequiométrica, este capítulo plantea como objetivo el desarrollo de un catalizador de dicho metal capaz de activar metano y benceno e inducir el acoplamiento de ambos en condiciones homogéneas, una transformación desconocida con catalizadores solubles de sitio único.

1. 3 Resultados y Discusión

1. 3. 1 Preparación de complejos de iridio con ligandos Tp^X

Como primer paso hacia la consecución del objetivo de este *Capítulo*, se ha llevado a cabo la síntesis de una serie de complejos de iridio susceptibles de promover el acoplamiento entre metano y benceno. Además de los complejos ya descritos con los ligandos Tp^* y Tp^{Br3} , se ha abordado la síntesis de otros con los ligandos $Tp^{*,Br}$ y $Tp^{(CF_3)_2,Br}$ (Figura 2) para disponer de un conjunto de compuestos con diferentes propiedades electrónicas, pero con un efecto estérico similar en lo que al ligando hidrotrospirazolilborato se refiere.

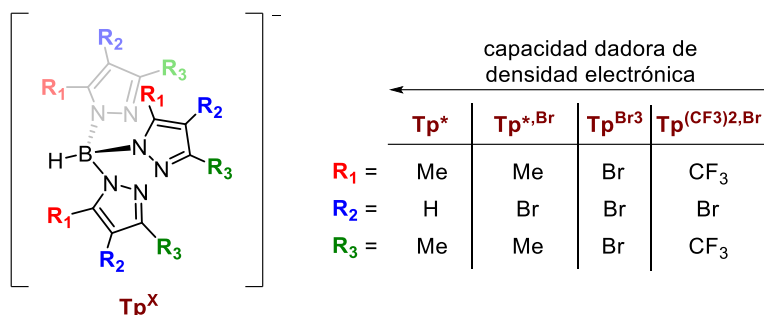


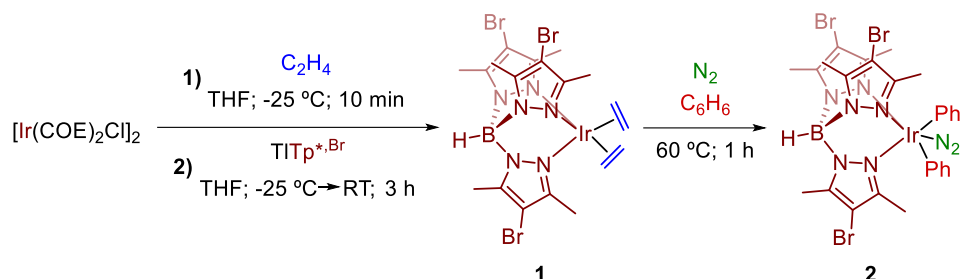
Figura 2. Ligandos Tp empleados en este *Capítulo*.

1. 3. 1. 1 Preparación de complejos de Ir(III) con el ligando $Tp^{*,Br}$

El estudio del trabajo descrito en este *Capítulo* comenzó con la preparación del complejo de bis(etileno) de iridio con el ligando $Tp^{*,Br}$. Para ello, sobre una suspensión de $[Ir(C_6H_{14})_2Cl]_2$ en THF a $-25\text{ }^\circ\text{C}$ se burbujea etileno durante 10 minutos (Esquema 13), tras lo cual se aprecia la formación de una disolución incolora del complejo $[Ir(C_2H_4)_2Cl]_2$. A continuación se añade $Tp^{*,Br}$ y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, tras eliminar el disolvente se puede aislar el nuevo complejo $Tp^{*,Br}Ir(C_2H_4)_2$ (**1**) mediante cristalización.

Los estudios de RMN del complejo **1** revelaron la existencia de procesos fluxionales. Así, los espectros de RMN de 1H y ^{13}C presentan una única resonancia para los dos ligandos etileno. Igualmente, los tres anillos de pirazol del ligando $Tp^{*,Br}$ son equivalentes, dando lugar a un único juego grupo de resonancias. Estas propiedades son similares a las reportadas para el complejo homólogo con el ligando Tp^* .^[10]

El calentamiento del complejo **1** en una disolución de benceno a 60 °C durante 3 horas conduce a la formación del complejo **2** (Esquema 13), que pudo ser aislada y caracterizada.



Esquema 13. Síntesis de los complejos **1** y **2**.

La Figura 3 muestra el espectro de RMN de ^1H del complejo **2**, donde se observan cinco resonancias en la zona aromática asociadas a cada uno de núcleos de H de los anillos fenilo, como consecuencia de la ausencia de rotación de los grupos fenilo. Las señales asociadas a los tres anillos de pirazol del ligando Tp aparecen con una relación de 2:1, evidenciando la menor simetría de este complejo respecto a su precursor de iridio bis-etileno. Finalmente, la presencia de una molécula de nitrógeno en este complejo pudo ser confirmada mediante estudios de IR, observándose una banda en el espectro centrada a 2197 cm^{-1} característica de la frecuencia de vibración del grupo $\text{N}\equiv\text{N}$ de un ligando dinitrógeno coordinado.^[10,15]

[15] Singh, D.; Buratto, W. R.; Torres, J. F.; Murray, L. J. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 5517–5581.

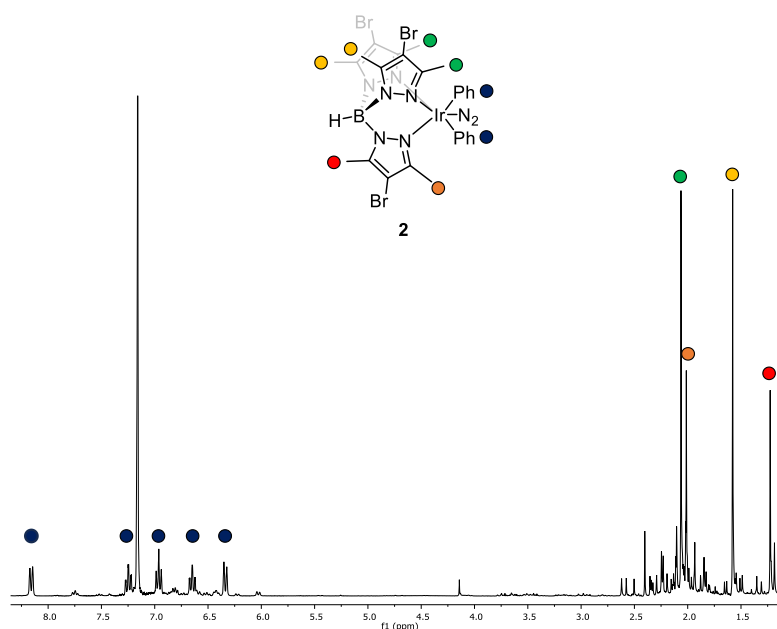


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) del complejo $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ir}(\text{Ph})_2(\text{N}_2)$ (**2**).

1. 3. 1. 2 Preparación de complejos de Ir(III) con el ligando $\text{Tp}^{\text{Br}3}$

Ya se ha mencionado la síntesis del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (**1**) por nuestro grupo de investigación. Ahora se ha abordado la activación de benceno por dicho complejo, en aras de la obtención de un complejo con ligandos fenilo similar al **2**, de composición $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ir}(\text{Ph})_2(\text{N}_2)$. Sin embargo, al calentar las disoluciones de benceno de $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ no se observó mediante RMN de ^1H (Figura 4) la presencia de resonancias que revelasen la presencia de ligandos fenilo en la esfera de coordinación del iridio.

En lugar de esta especie, se obtuvo una mezcla de compuestos, de la que pudo identificarse los derivados de la activación olefínica y del acoplamiento vinilo-olefina, entre otros no identificados. Otros intentos encaminados a preparar el complejo de difenilo, modificando la temperatura, bajo condiciones fotoquímicas o bajo irradiación de microondas, resultaron infructuosos.

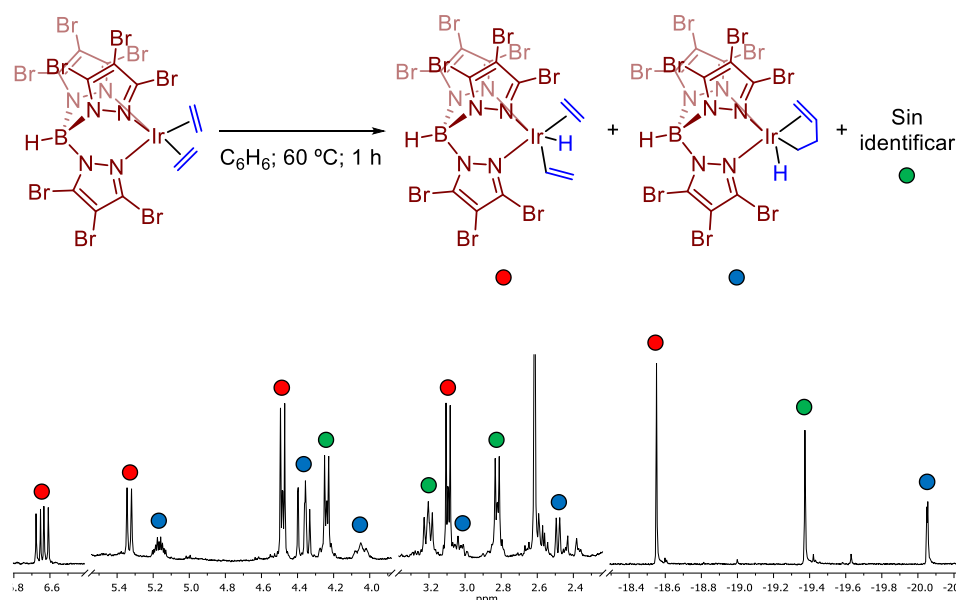
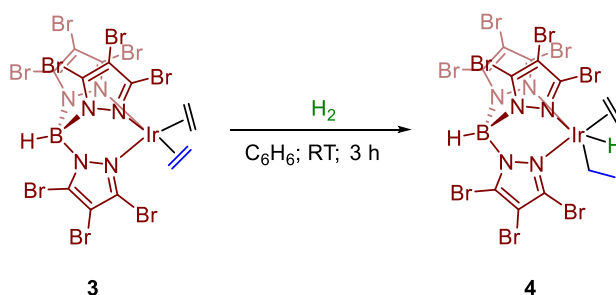


Figura 4. Reacción térmica del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (**3**) en benceno: especies identificadas en el espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) del crudo de reacción.

Una vez descartada la preparación del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{Ph})_2(\text{N}_2)$, se decidió sintetizar otro complejo de Ir(III) para su posterior uso en catálisis. Dado que una de las características de los sistemas $\text{Tp}^x\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ es su capacidad para reaccionar con hidrógeno en condiciones de reacción suaves,^[16] se llevó a cabo esta reacción con el complejo **3** (Esquema 14).



Esquema 14. Reacción de hidrogenación del complejo **3**.

Este experimento condujo a la obtención del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{IrH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{C}_2\text{H}_4)$ (**4**) (Esquema 14), que pudo ser aislado y caracterizado mediante técnicas espectroscópicas. Su espectro de RMN de ^1H (Figura 5) muestra dos resonancias

[16] Gutiérrez-Puebla, E.; Monge, A.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J.; Poveda, M. L.; Rey, L.; Ruíz, C.; Carmona, E. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4538–4546.

para los protones del ligando etileno, como consecuencia de la inexistencia de eje de simetría en la molécula. Ello explica que estos protones generen dos resonancias que se corresponden con un sistema de spin AA'BB'. Otra evidencia de la falta de simetría es la observación de dos resonancias para los dos protones del grupo metileno del ligando etilo, que son diastereotópicos.

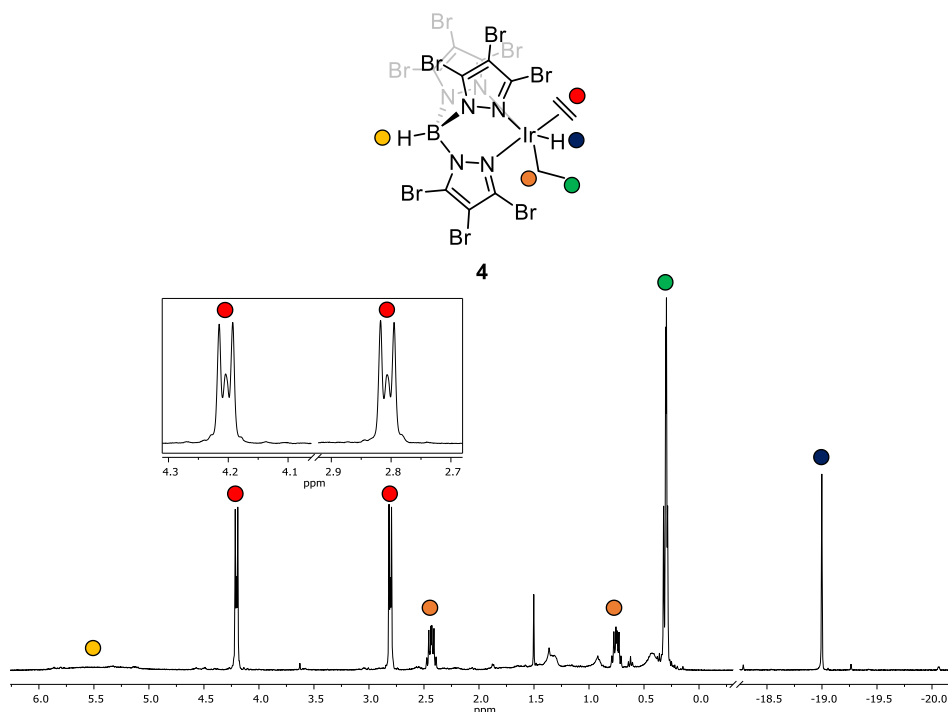
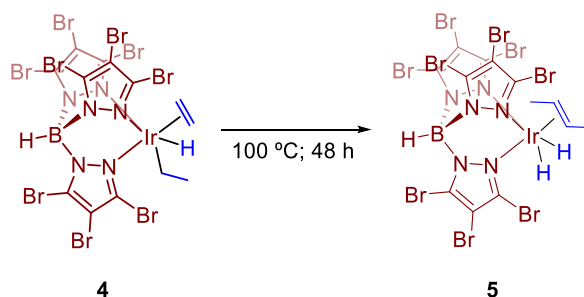


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) del complejo **4**.

Del espectro de RMN de ^{13}C puede destacarse la presencia de nueve resonancias para los nueve átomos de carbono cuaternarios unidos a los átomos de bromo, que avala de manera indiscutible la ausencia de simetría del complejo. En el espectro de masas de alta resolución se observa el patrón isotópico esperado para este compuesto, con el ion correspondiente a $[\text{M}^+ + \text{CH}_3\text{OH}]^+$ de una relación m/z de 1205.3584, prácticamente idéntico al calculado de 1205.3580.

Al calentar el compuesto anterior en un disolvente inerte, o en estado sólido bajo una atmósfera de nitrógeno, se produce su conversión en un complejo con dos ligandos hidruro y un ligando 2-buteno (Esquema 15) de fórmula $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{IrH}_2(\text{C}_4\text{H}_8)$ (**5**).



Esquema 15. Reacción de reordenamiento del compuesto **4** para dar **5**.

El espectro de RMN de ^1H de **5** (Figura 6) muestra una resonancia distinta para cada uno de los átomos de H sobre los carbonos olefínicos, apareciendo cada uno como doblete de cuartetos, con un valor para las constantes de acoplamiento H-H de 12.1 y 6.1 Hz. Lo mismo ocurre con los dos grupos metilo de la olefina, que dan lugar a dos resonancias muy distintas (0.8 y 2.4 ppm), lo que evidencia un entorno químico bien diferenciado. Todos los datos apuntan hacia una geometría trans del 2-buteno. De esta forma, la molécula de **5** no tendría ningún elemento de simetría y ello explicaría la observación de resonancias distintas los metilos e hidrógenos de la olefina. Finalmente, cabe mencionar la observación de dos resonancias para los dos ligandos hidruro, de nuevo no equivalentes, con una multiplicidad de doblete debido al acoplamiento entre ambos de 6.5 Hz.

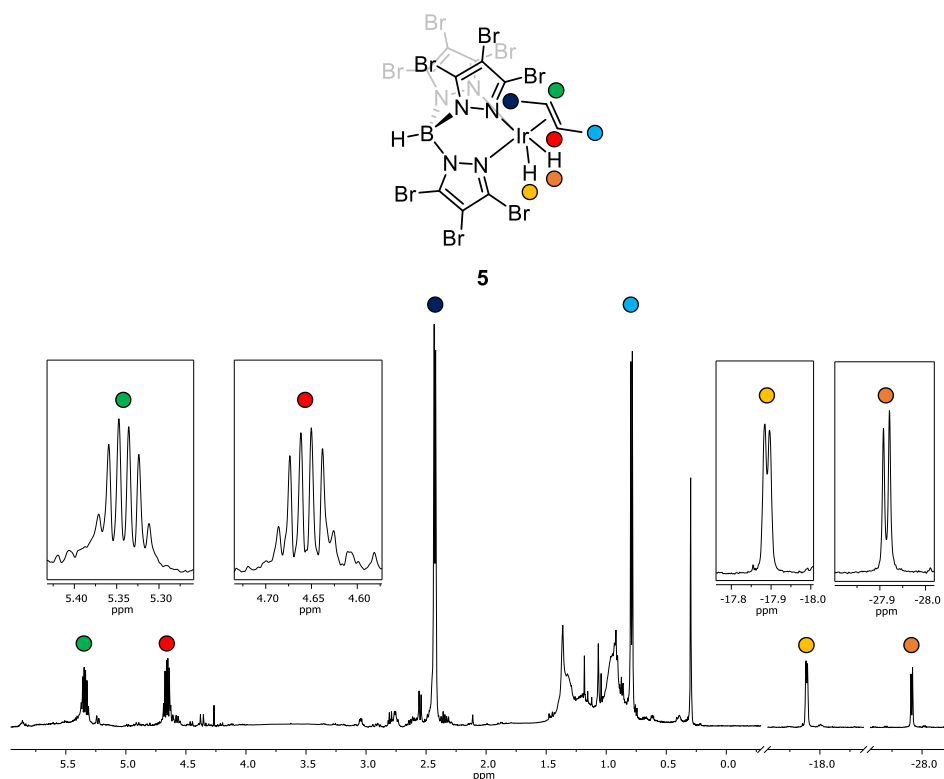


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) del complejo **5**.

Para continuar la serie de complejos de iridio con ligandos Tp^x , y disminuir la densidad electrónica respecto a los anteriores, se decidió emplear el ligando $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2\text{Br}}$, que tiene una menor capacidad donadora debido a la presencia de grupos atractores de electrones como sustituyentes del pirazol. Quizás por ello, todos los intentos de preparación del compuesto $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2\text{Br}}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$, siguiendo la metodología expuesta en el Esquema 11, han resultado infructuosos. Al final de la reacción no se observó la formación de especies que contuvieran al ligando enlazado al centro metálico. El empleo de $[\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ como material de partida, o de derivados con monóxido de carbono que redujeran la densidad electrónica en el metal, tampoco produjeron los compuestos deseados, por lo que se descartó el empleo de este ligando en el presente *Capítulo*.

1. 3. 2 Estudio de la activación y funcionalización de benceno y metano mediante complejos de iridio

Para alcanzar el objetivo propuesto en este *Capítulo*, el acoplamiento catalítico de metano y benceno para dar tolueno, se seleccionó un conjunto de complejos de iridio (Figura 7) que presenten capacidades para activar los enlaces bien del metano (u otros alcanos), bien del benceno o de ambos. En su mayoría proceden de los estudios de Bergman o Carmona mencionados en la Introducción de este *Capítulo*. A ellos se unen complejos de iridio con los ligandos $\text{Tp}^{\text{Me}_2, \text{Br}}$ y Tp^{Br_3} , similares a los de Carmona, así como el complejo $[\text{Ir}(\text{acac})_3]_2^{[17]}$ que ha demostrado ser un catalizador eficaz en la reacción de acoplamiento del etileno con benceno.^[18]

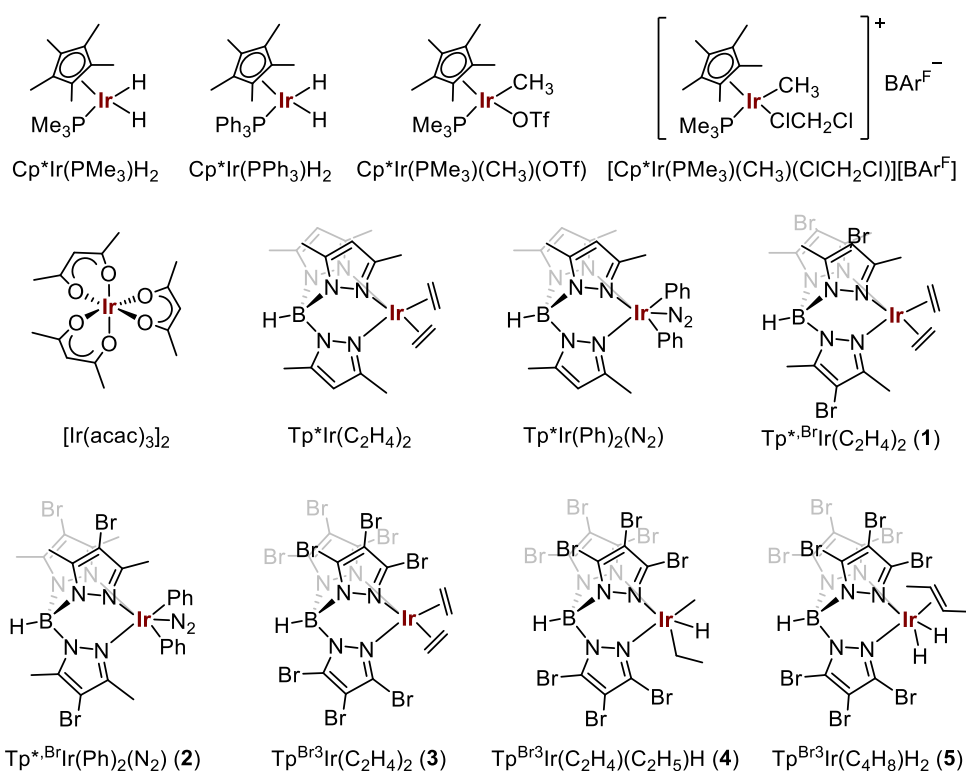


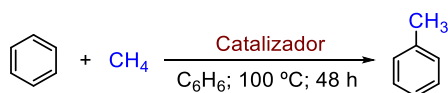
Figura 7. Complejos de Ir empleados en la reacción de benceno con metano.

[17] Bennett, M. A.; Mitchell, T. R. B. *Inorganic Chemistry* **1976**, *15*, 2936–2938.

[18] Matsumoto, T.; Taube, D. J.; Periana, R. A.; Taube, H.; Yoshida, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7414–7415.

Los resultados obtenidos en los experimentos con estos complejos se muestran en la Tabla 1. De manera general, el catalizador se disolvió en 10 mL de benceno en un reactor de alta presión, que se presurizó hasta 160 bares de metano a temperatura ambiente. El sistema se calentó a 100 °C, alcanzando una presión interior de 200 bar. Tras 48 horas, el sistema se despresurizó, haciéndose pasar los gases por una trampa fría que contiene benceno a 10 °C. El análisis del crudo de reacción se efectuó mediante cromatografía de gases, espectrometría de masas y RMN de ^1H .

Los resultados obtenidos en los experimentos con metano y benceno fueron concluyentes: solo los sistemas de composición $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{IrX}_2\text{L}$, **4** y **5**, resultaron activos en esta transformación, observándose la formación de tolueno en cantidades correspondientes a TONs de 1.4 y 1.3 respectivamente (equivalentes a 15.0 y 13.9 μmol de tolueno). A pesar de los bajos valores obtenidos, estos resultados pueden considerarse prometedores, ya que constituyen el primer ejemplo de la reacción de acoplamiento deshidrogenativo del metano con benceno para dar tolueno bajo condiciones de catálisis homogénea.

Tabla 1. Reactividad de complejos de Ir en la reacción de acoplamiento deshidrogenativo de benceno con metano.

Entrada	Catalizador	TON ^a
1	Cp [*] Ir(PMe ₃)H ₂	n. d.
2	Cp [*] Ir(PPh ₃)H ₂	n. d.
3	Cp [*] Ir(PMe ₃)(CH ₃)(OTf)	n. d.
4	[Cp [*] Ir(PMe ₃)(CH ₃)(ClCH ₂ Cl)][BAR ^F]	n. d.
5	[Ir(acac) ₃] ₂	n. d.
6	Tp [*] Ir(C ₂ H ₄) ₂	n. d.
7	Tp [*] Ir(Ph) ₂ (N ₂)	n. d.
8	Tp ^{*,Br} Ir(C ₂ H ₄) ₂ (1)	n. d.
9	Tp ^{*,Br} Ir(Ph) ₂ (N ₂) (2)	n. d.
10	Tp ^{Br3} Ir(C ₂ H ₄) ₂ (3)	n. d.
11	Tp ^{Br3} Ir(C ₂ H ₄)(C ₂ H ₅)H (4)	1.4
12	Tp ^{Br3} Ir(C ₄ H ₈)H ₂ (5)	1.3

Condiciones de reacción: 10 mL de benceno seco; 160 bares de metano; 10.7 μ mol de catalizador a RT, 200 bares de presión total a 100 °C. ^aTON referido al catalizador; calculado mediante GC. n. d. = no detectado mediante GC.

En el espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción catalizada por **4** (Figura 8a), obtenido tras despresurizar nuestro reactor a través de una trampa con benceno, puede asignarse el singlete a 2.1 ppm al grupo metilo del tolueno. Además, en el cromatograma obtenido mediante GC (Figura 8b) se observa la señal correspondiente al tolueno con un tiempo de retención de 4.7 minutos, identificado

por comparación con una muestra pura del mismo. Conviene señalar que el análisis del benceno de partida no mostró traza alguna de tolueno como impureza.

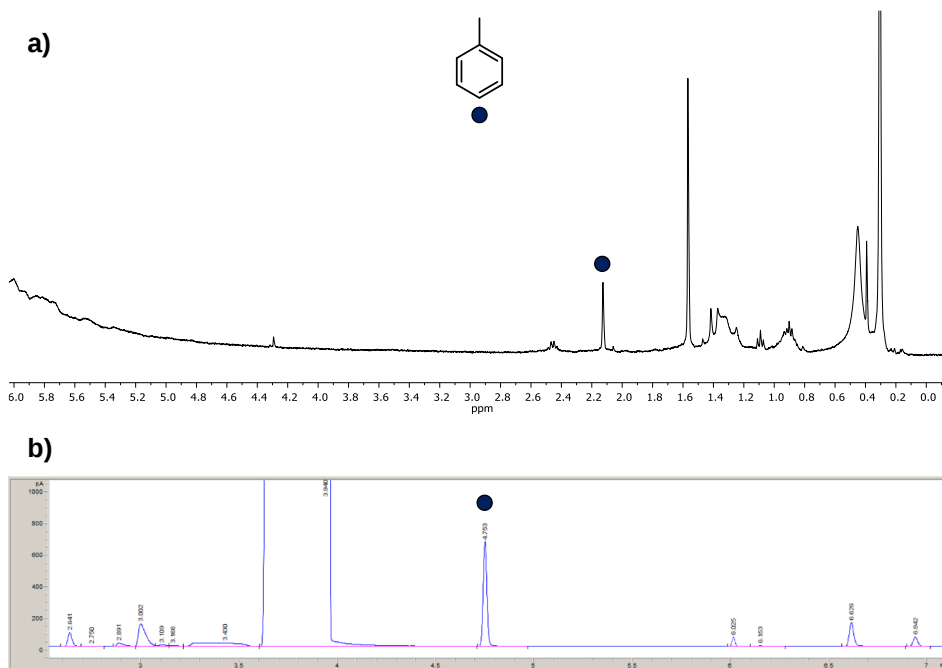


Figura 8. a) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) y b) cromatograma de gases del crudo de la reacción de acoplamiento benceno-metano catalizada por **4**.

La formación de tolueno fue también confirmada mediante espectrometría de masas, observándose la señal correspondiente al ion del tolueno (M^+) con una relación m/z de 92.1 (Figura 9).

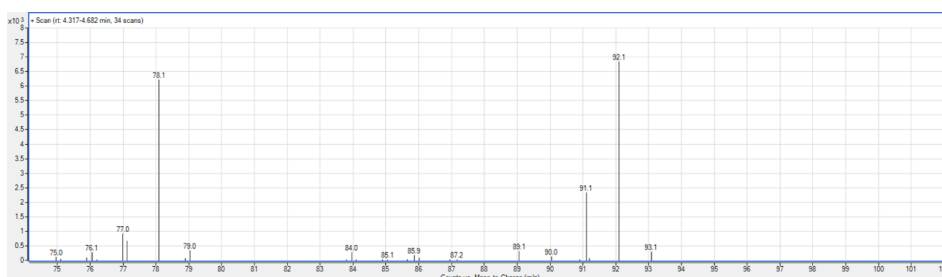


Figura 9. Espectro de masas (GC-MS) del crudo de la reacción de acoplamiento benceno-metano catalizada por **4**.

La formación de posibles subproductos como bifenilo o el difenilmetano (resultante de la reacción de una molécula de tolueno con benceno) se descartó al no observarse su presencia en el crudo final. No obstante, hay que señalar que en dicho crudo se observaron algunas señales que no se han podido identificar.

Una de las posibles causas de los discretos resultados obtenidos es la baja concentración del metano en el benceno empleado como disolvente. En el sistema descrito en estos experimentos existen: una fase gaseosa compuesta por metano a una presión de 200 bares a 100 °C y una fase líquida compuesta por benceno, y que disuelve al complejo de iridio y a una pequeña cantidad de metano disuelto. En las condiciones de trabajo, se estima que la concentración de metano en la fase líquida oscila en torno a los 200-250 mM.^[19] Esta baja concentración, sumada a la baja concentración del complejo de iridio empleado como catalizador, podría dificultar la reacción deseada, por lo que la búsqueda de nuevos medios de reacción que mejoren estas condiciones, sobre todo para aumentar la concentración del alcano, podría proporcionar una mejora significativa de los resultados obtenidos.

1. 3. 2. 1 Estudio de la reacción de acoplamiento deshidrogenativo de metano y benceno empleando scCO₂ como medio de reacción

En trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación se ha desarrollado el empleo de dióxido de carbono supercrítico (scCO₂) como medio de reacción para reacciones de funcionalización catalítica de metano y otros alcanos gaseosos.^[20] De esta forma se consigue que la única fase existente en el reactor tenga disuelto todo el metano inicialmente presurizado. En las mismas condiciones (160 bar a temperatura ambiente), la concentración de metano en scCO₂ alcanza el valor de 4 M (Figura 10).

[19] Darwish, N. A.; Gasem, K. A. M.; Robinson, R. L. *J. Chem. Eng. Data* **1994**, 39, 781–784.

[20] a) Caballero, A.; Despagnet-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. K.; Ojo, W. S.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, 332, 835–838; b) Olmos, A.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ACS Catalysis* **2016**, 6, 4265–4280.

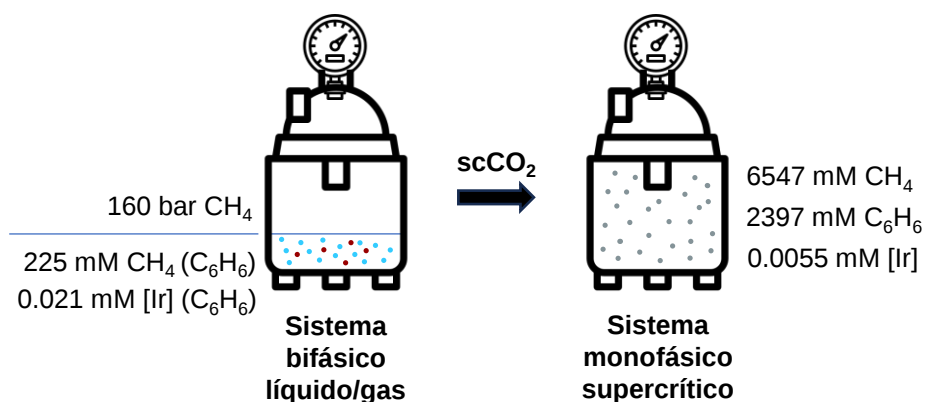


Figura 10. Efecto del medio de reacción en las concentraciones obtenidas para la reacción de acoplamiento de benceno con metano.

El scCO₂ empleado como medio de reacción se genera en una planta diseñada para ello (Figura 11a) que actúa como reservorio, mediante la compresión de CO₂ líquido comercial. Desde ahí se trasvasa, a una presión de 250 bar y 40 °C (que asegura la condición supercrítica), al reactor que contiene el benceno (10 mL), el catalizador (10.7 μmol) y el metano (160 bar) (Figura 11b). El catalizador se dispone dentro de un tubo de polipropileno sellado por ambos extremos con unas placas permeables. Este tubo se colocó sujeto al agitador del reactor, de manera que quedase fuera del contacto con el benceno líquido. Tras presurizar con metano y dióxido de carbono, el fluido supercrítico disuelve el catalizador hasta saturación. Finalmente, el experimento se lleva a cabo calentando el reactor a 100 °C de temperatura interior durante 48 horas (Figura 11c).

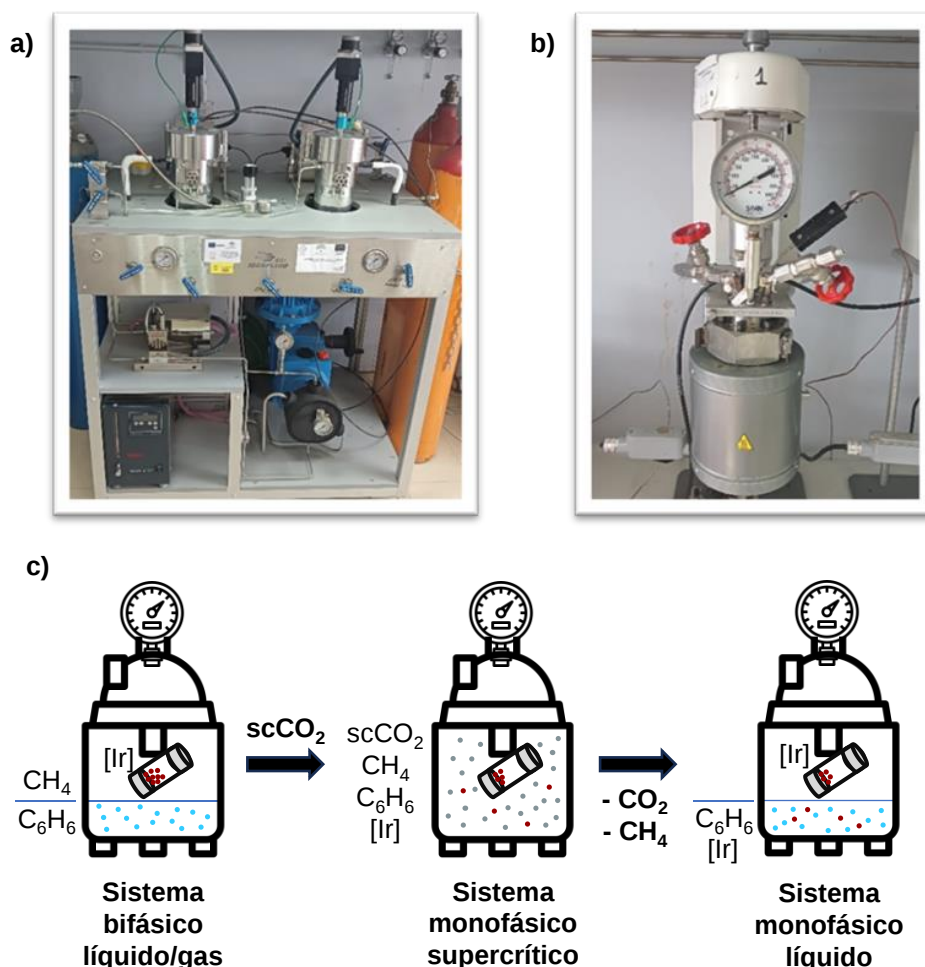


Figura 11. a) Planta para la generación de $scCO_2$; b) Reactor de alta presión con un contenedor de teflón; c) Sistema desarrollado para calcular la cantidad de Ir disuelto al llevar a cabo la reacción de acoplamiento de benceno con metano en $scCO_2$.

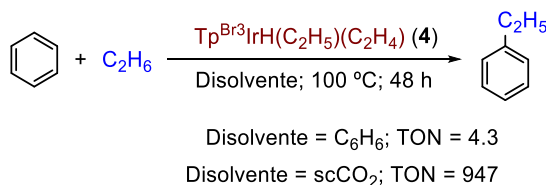
Siguiendo un protocolo similar al comentado en el apartado anterior, se detectó la formación de tolueno en una cantidad de $91 \mu\text{mol}$ (GC, RMN), lo que supone un valor del TON de 8.5. Estos resultados proporcionan una mejora sustancial con respecto a los observados al llevar a cabo la reacción mediante el sistema bifásico anterior, con valores 6 veces superiores a éstos.

La experiencia previa en el uso de $scCO_2$ señala la necesidad de la presencia de flúor en los catalizadores para facilitar la solubilidad en este medio de reacción. Dada la inexistencia de dicho elemento en las moléculas del catalizador **4**, surgió la duda sobre la cantidad real del mismo que estaba disponible en el fluido. De hecho, en el contenedor de polipropileno se observaba algo del iridio, no disuelto, al acabar el

experimento. Para conocer la cantidad de iridio real que se encuentra disuelto en nuestro sistema se realizó un nuevo experimento catalítico y los extractos se analizaron mediante ICP-MS para conocer el contenido de iridio. Estos análisis fueron realizados por el Prof. Daniel Sánchez Rodas, del Laboratorio de Contaminación Atmosférica de la Universidad de Huelva, e indicaron que, de los 10.7 μmol de catalizador introducidos en el reactor, tan solo 0.25 μmol pasaron al medio de reacción. Con este valor se pudo calcular el TON verdadero para este sistema, que alcanza los 350 para la formación de tolueno en el sistema monofásico supercrítico cuando empleamos el complejo **4** como catalizador. En comparación con los resultados observados empleando el sistema bifásico, estos valores de TON resultan 250 veces superior.

1. 3. 3 Estudio de la reacción de acoplamiento deshidrogenativa de etano y benceno empleando scCO_2 como medio de reacción

Una vez demostrada la capacidad del complejo **4** para llevar a cabo reacciones de acoplamiento deshidrogenativo $\text{C}_{\text{sp}3}\text{--}\text{C}_{\text{sp}2}$, se decidió estudiar la reacción análoga de etano y benceno. Siguiendo la misma metodología, se realizaron dos experimentos empleando una o dos fases, esto es, usando scCO_2 o benceno como disolventes. En ambos casos se usó una presión de 30 bares de etano y 10.7 μmol de catalizador, calentando a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 48 horas (Esquema 16). En el caso del sistema monofásico, la presión total alcanzada con scCO_2 fue de 330 bar.



Esquema 16. Reacción de acoplamiento de benceno con etano catalizada por **4**.

Los resultados obtenidos señalan a la formación como producto principal de este sistema el resultante del acoplamiento deshidrogenativo del etano y el benceno, esto es, etilbenceno. El análisis del crudo de reacción no permitió identificar otros subproductos resultantes de esta reacción. Al emplear benceno como disolvente (sistema bifásico líquido/gas) se observó la formación de 46 μmol de etilbenceno, que corresponde a un TON de 4.3. Este resultado supone un incremento de 3 veces el valor obtenido al llevar a cabo la misma reacción con metano, lo que es esperable

debido a la mayor reactividad de los enlaces C–H del etano.^[21] Al llevar a cabo la reacción empleando dióxido de carbono como disolvente se cuantificaron 246 μmol de etilbenceno. Este valor se correspondería con un TON de 23 referido a la cantidad total de iridio puesto inicialmente en el reactor. Cuando empleamos como referencia la cantidad de iridio disuelto determinada en el experimento metano-benceno, el número de vueltas del catalizador asciende a 947.

La Figura 12a muestra el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción para el experimento monofásico, donde es claramente observable la presencia de etilbenceno, con su grupo etilo dando lugar a señales centradas a 2.49 ppm (cuadruplete) y 1.14 ppm (triplete), además de otras señales sin identificar. El crudo de reacción fue también analizado mediante cromatografía de gases, que proporciona la señal correspondiente al etilbenceno por comparación con una mezcla comercial (Figura 12b).

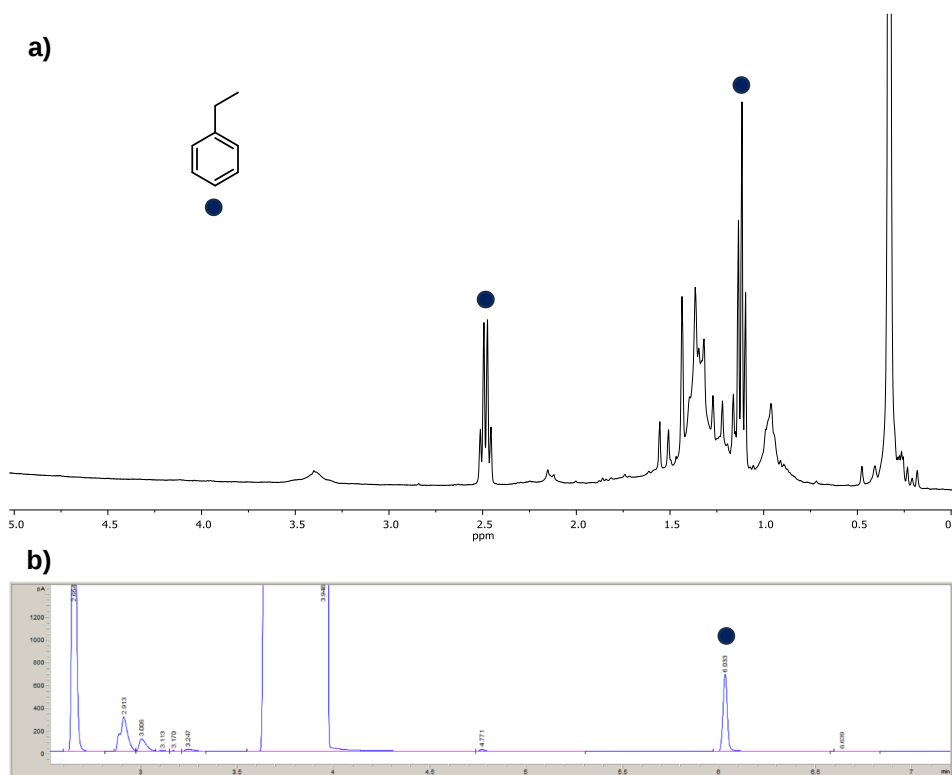


Figura 12. a) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) y b) Cromatograma de gases del crudo de la reacción de acoplamiento benceno-etano catalizada por **4**.

[21] Olmos, A.; Gava, R.; Noverges, B.; Bellezza, D.; Jacob, K.; Besora, M.; Sameera, W. M. C.; Etienne, M.; Maseras, F.; Asensio, G.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13848–13852.

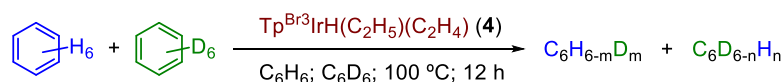
1. 3. 4 Estudios mecanísticos

Dada la inexistencia de precedentes para la transformación descrita en el apartado anterior, se plantearon diversos experimentos encaminados a proporcionar información sobre el mecanismo que rige la misma, y que se describen a continuación.

1. 3. 4. 1 Intercambio H-D en benceno

En primer lugar, se indagó sobre la activación de los enlaces C-H del benceno. Recuérdesse que los intentos para aislar complejos derivados de dicha activación resultaron inútiles en el caso de complejos de iridio con el ligando Tp^{Br^3} . En primer lugar, se llevó a cabo la reacción del complejo de iridio **4** con benceno a 100 °C en un tubo de RMN de tipo J-Young con el objetivo de detectar especies Ir-difenilo. Esta reacción se siguió mediante RMN de ^1H , sin embargo, debido a la señal residual del disolvente, no se pudo observar la formación de grupos fenilo unidos al iridio.

En un segundo experimento se procedió al calentamiento en presencia del complejo **4** de una mezcla equimolar de benceno y benceno per-deuterado. Con el objetivo de observar algún grado de intercambio H/D entre ellos (Esquema 17).



Esquema 17. Reacción de **4** con una mezcla equimolar de benceno y benceno per-deuterado.

Mediante RMN de ^{13}C se siguió la evolución de este experimento, como se muestra en la Figura 13. Los dos sustratos iniciales siguen observándose tras 12 horas de calentamiento, si bien aparecen otras señales derivadas del intercambio H/D inducido por el complejo de iridio. Sin entrar a una identificación exhaustiva de las especies formadas (aunque algunas especies, como el $\text{C}_6\text{H}_5\text{D}$ se señalan en la Figura 13), este experimento demuestra la capacidad del catalizador **4** para activar enlaces C-H y C-D del benceno, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de proponer un mecanismo para la formación de tolueno anteriormente expuesta.

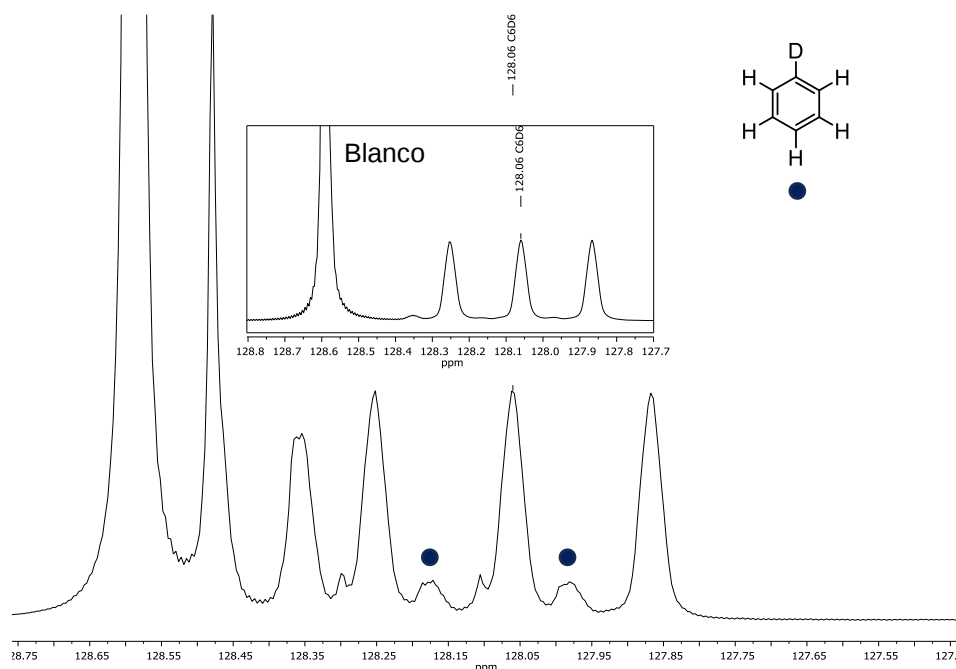


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, C_6D_6 , C_6H_6) del crudo de reacción de **4** en una mezcla equimolar de benceno y benceno per-deuterado.

1. 3. 4. 2 Trazabilidad de átomos de hidrógeno en la formación de tolueno

El acoplamiento deshidrogenativo supone la pérdida neta de dos hidrógenos de los existentes en metano y benceno. Para obtener información sobre este punto se hizo la reacción de metano con benceno deuterado, analizando el producto final, que fue identificado como $\text{CH}_2\text{DC}_6\text{D}_5$. Por tanto, la pérdida de los dos hidrógenos tiene lugar en la molécula del metano, lo que deberá tenerse en consideración en la propuesta mecanística. La formulación de este compuesto se sustenta sobre estudios de espectrometría de masas, y RMN de ^1H y ^{13}C . En el espectro de RMN de ^1H (Figura 14) se observa un triplete de intensidades relativas 1:1:1 centrado a 2.09 ppm. Este tipo de señal, junto a la constante de acoplamiento de 2 Hz, es característica del acoplamiento de átomos de hidrógeno con un átomo de deuterio geminal. El análisis del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14) coincide con dicho análisis, ya que se

observa un triplete a 20.8 ppm con intensidades relativas 1:1:1 y con una constante de acoplamiento de 19.4 Hz, típica de un acoplamiento C–D.

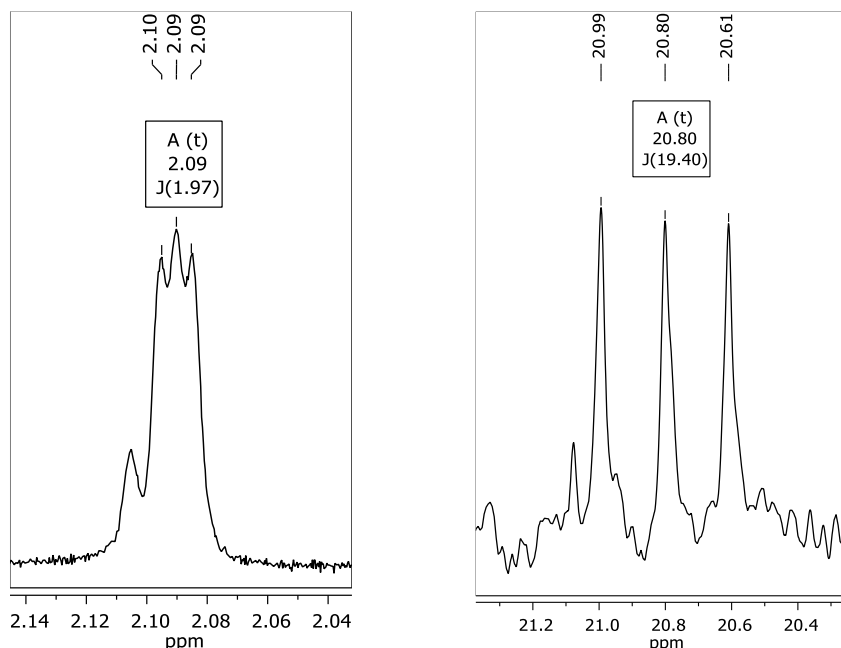


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (izquierda; 400 MHz, C_6D_6) y ^{13}C (derecha; 100 MHz, C_6D_6) del crudo obtenido en la reacción de benceno per-deuterado con metano catalizada por **4**.

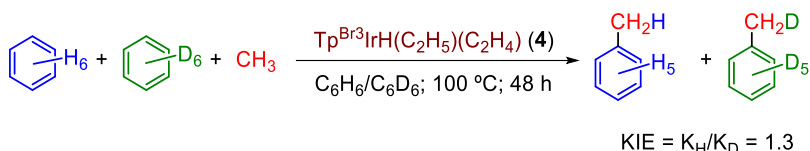
1. 3. 4. 3 Determinación del efecto isotópico cinético

El efecto isotópico cinético (KIE, de sus siglas en inglés) es la variación en la velocidad de una reacción cuando uno de los átomos de uno de los reactivos es sustituido por uno de sus isótopos.^[22] De manera general, una reacción se hace más lenta al emplear un isótopo atómico más pesado. Este cambio en la velocidad de reacción es un efecto mecánico-cuántico que se debe principalmente a que los isótopos más pesados presentan frecuencias de vibración más bajas que sus homólogos más ligeros.

En el caso de la formación de tolueno a partir de metano y benceno, el experimento que proporcionará un valor del KIE empleará una mezcla equimolar de benceno y benceno per-deuterado, quedando el resto de las condiciones idénticas a las ya descritas (Esquema 18). Tras el análisis

[22] Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4857–4963.

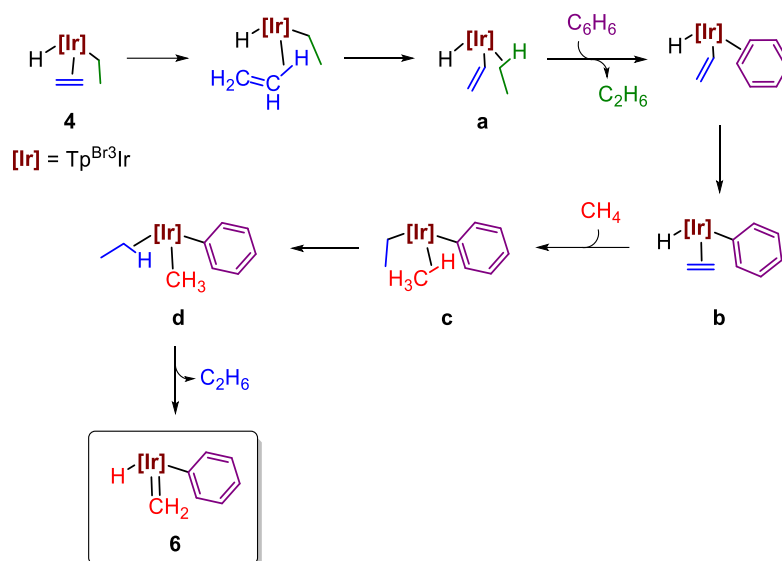
mediante RMN de ^1H y espectrometría de masas del crudo de reacción (véase parte experimental) obtenido se puede determinar un valor para el KIE de 1.3, característico de un KIE secundario. Ello significa que el proceso de activación y rotura del enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{--H}$ del benceno no corresponde al paso determinante de la velocidad del proceso catalítico conducente a metano.



Esquema 18. Reacción llevada a cabo para la determinación del KIE en el sistema de acoplamiento benceno-metano catalizada por **4**.

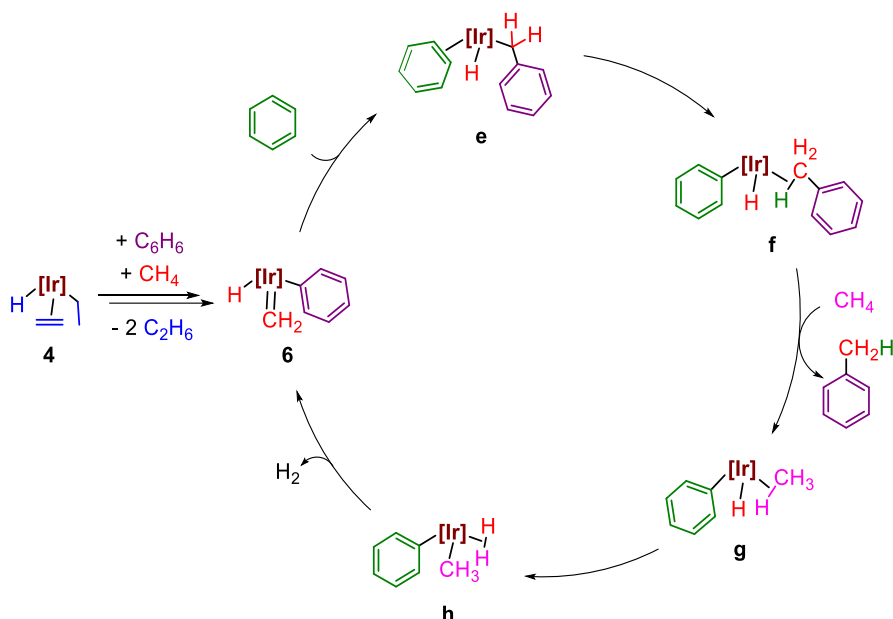
1. 3. 4. 4 Estudios teóricos

Dada la inexistencia de precedentes para esta transformación, se han realizado cálculos teóricos sobre el mecanismo de esta reacción, estudios que ha llevado a cabo el grupo de la Dra. Ainara Nove en la Universidad de Oslo. El Esquema 19 muestra la secuencia de pasos en las que el precursor catalítico $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{IrH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{C}_2\text{H}_4)$ (**4**) evoluciona hasta la formación de una especie de Ir(III) que contiene un ligando metileno formado a partir del metano. Todos los procesos de intercambio de fragmentos hidrocarburo en el centro metálico de iridio se producen mediante reacciones de metátesis de enlace sigma, ya comentadas en la introducción de esta *Tesis Doctoral*. El proceso de formación de la especie activa en nuestra transformación comienza con la sustitución del fragmento etilo en **4** por un grupo fenilo a través de la especie intermedia hidruro-vinilo **a**, que conduce a la especie de hidruro-fenilo-etileno **b**. Tras esto, la molécula de etileno coordinada al centro metálico se inserta en el enlace Ir–H generando una vacante de coordinación que es ocupada por una molécula de metano que se coordina formando el complejo de tipo sigma **c**. Desde aquí el sistema evoluciona a otra especie con un ligando metilo (**d**), en el paso del proceso de la pérdida del primer H del metano. La salida de etano, seguida de un paso de alfa-eliminación de H del grupo metilo, conduce a la formación de $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{IrH}(\text{C}_6\text{H}_5)(=\text{CH}_2)$ (**6**), que es la especie activa que da lugar al ciclo catalítico.



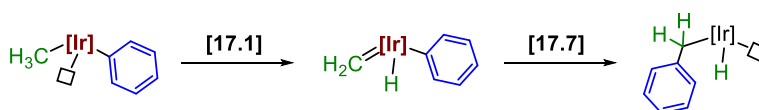
Esquema 19. Mecanismo propuesto mediante cálculos DFT para la formación de la especie activa **6** a partir del complejo **4**.

El Esquema 20 contiene el ciclo catalítico propuesto sobre la base de los estudios de DFT. En la primera etapa se produce la inserción del carbeno en el enlace Ir–C₆H₅ dando lugar a una nueva especie H–Ir–CH₂C₆H₅ con una vacante de coordinación, que es ocupada por una molécula de benceno que se coordina en forma dihapto (**e**). A continuación, se produce la transferencia de un H desde el benceno al grupo CH₂C₆H₅, generando tolueno que permanece coordinado (**f**) hasta que una molécula de metano la desplaza fuera de la esfera de coordinación del iridio formando el complejo sigma **g** y tolueno. La activación del enlace C–H del metano conduce a la formación de un ligando metilo y otro de hidrógeno molecular en la especie **h**. La pérdida de este, junto a un nuevo proceso de alfa-eliminación de H del grupo metilo regenera la especie catalíticamente activa, el complejo **6**.



Esquema 20. Ciclo catalítico propuesto para la formación de tolueno a partir de benceno y metano catalizada por Ir(III).

Los datos experimentales están de acuerdo con la propuesta mecanística. Así, por ejemplo, son dos las etapas con mayor barrera energética (Esquema 21). La primera de ellas se refiere al proceso de alfa-eliminación del grupo metilo para generar el fragmento carbénico metileno y un hidruro, con una energía de activación de 17.1 kcal/mol. La segunda se refiere al proceso de la inserción migratoria del grupo metileno en el enlace Ir–C₆H₅, con una energía de activación de 17.7 kcal/mol. Estos valores de energía son asequibles en las condiciones de reacción. Además, en ninguno de ellos está implicado el enlace C–H_{fenilo}, en buen acuerdo con el valor relativamente bajo del KIE obtenido experimentalmente.

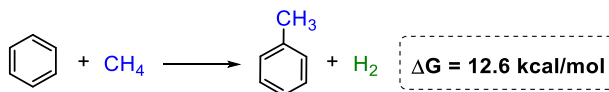


Esquema 21. Etapas propuestas como paso determinante de la velocidad global.

La propuesta del Ir=CH₂ como intermedio de reacción, y la incorporación de un H desde el benceno para completar la molécula de tolueno están en sintonía con la observación de la formación de C₆D₅CH₂D cuando se emplea benceno deuterado, lo que supone un refuerzo a la propuesta mecanística.

1. 3. 4. 5 Termodinámica de la reacción

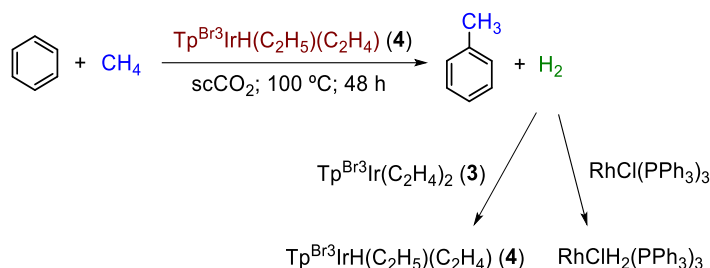
Un aspecto fundamental de toda reacción que no hemos mencionado es la termodinámica del proceso global. Para esta parte del estudio nos centraremos en el análisis de la reacción del metano con benceno. La reacción de acoplamiento deshidrogenativo de estas especies conduce a la formación de tolueno e hidrógeno molecular, por lo que el valor para la energía de Gibbs para esta transformación sería $\Delta G = 12.6 \text{ kcal/mol}$ (Esquema 22).



Esquema 22. Valor para la energía de Gibbs de la reacción de benceno con metano para dar tolueno e hidrógeno molecular.

Según estos datos termodinámicos, la reacción de formación del tolueno no se debería dar. Una de las formas de desplazar esta reacción hacia la formación del tolueno sería consumir (o eliminar de alguna manera del medio de reacción) el hidrógeno generado como subproducto. Cuando trabajamos con el sistema bifásico, es decir, con una fase líquida y otra gaseosa, el hidrógeno gas generado en la fase líquida podría migrar hasta la fase gaseosa, lo que podría solucionar el problema de la termodinámica de este proceso. Sin embargo, al trabajar con el sistema supercrítico homogéneo debemos suponer que todos los reactivos y productos se encuentran en la misma fase, por lo que debemos buscar una explicación alternativa para este caso en concreto.

Uno de los estudios propuestos se basó en capturar parte del hidrógeno generado en esta transformación en el propio medio de reacción, lo que desplazaría la reacción hacia la formación de nuestro producto. Para esto, la reacción se llevó a cabo añadiendo al sistema ya descrito una cantidad de ciertos complejos metálicos muy reactivos frente al hidrógeno. De esta manera, se estudió la transformación empleando $10.7 \mu\text{mol}$ del complejo **4** como catalizador, 10 mL de benceno, $10.7 \mu\text{mol}$ de la especie capturadora de hidrógeno y 160 bares de metano, tras lo cual se presurizó el reactor hasta 250 bares con CO_2 y se calentó a 100°C durante 48 horas (Esquema 23). En estas condiciones se probaron dos complejos como candidatos para reaccionar con el hidrógeno formado: el ya conocido $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (**3**), que reacciona con hidrógeno para dar nuestro catalizador, y el catalizador de Wilkinson, que sufre fácilmente una reacción de adición oxidante con esta molécula.



Esquema 23. Sistema propuesto para la captación de hidrógeno en la reacción de benceno con metano.

Lamentablemente, al llevar a cabo esta reacción no se observó ninguna mejora respecto al sistema sin la especie captadora de hidrógeno. Esto se puede deber a la baja concentración de hidrógeno en el medio, que dificulta la reacción con la especie captadora de hidrógeno, a la propia baja solubilidad de estas especies metálicas en el medio de reacción o a la desactivación de los complejos de Ir y Rh mediante reacciones secundarias no deseadas.

En adición a estos ensayos, distintos crudos de reacción procedentes de distintas reacciones de formación de tolueno se analizaron en búsqueda de posibles productos derivados de la hidrogenación del benceno (como el 1,3-ciclohexadieno, el ciclohexeno o el ciclohexano). Sin embargo, en ningún caso pudieron identificarse ninguno de estos compuestos mediante estudios de RMN ni cromatografía de gases.

Aunque con esta serie de experimentos no hemos podido aportar evidencias sobre reacciones secundarias que pudieran solventar el problema de la desfavorable termodinámica para nuestra transformación, es de notar que este proceso se encuentra dentro de un equilibrio químico muy desplazado hacia la formación de los productos de partida, pero esto no imposibilita la observación (y obtención) en pequeñas cantidades de los productos. En este sentido, el grupo de Smith ha demostrado que, a pesar de los valores para el ΔG de esta reacción, la cantidad de tolueno en el equilibrio puede alcanzar concentraciones apreciables, llegando a observarse una concentración del tolueno del 20% a 700 °C.^[23] En nuestro caso, aunque trabajemos a una temperatura de 100 °C, mucho menor que la del trabajo citado, parece lógico pensar que la cantidad de tolueno observada sería razonable dentro de esta premisa.

[23] Long, M. A.; He, S. J. X.; Attalla, M. I.; Wilson, M. A.; Smith, D. R. *Studies in Surface Science and Catalysis* **1994**, 81, 509–514.

1.4 Conclusiones del Capítulo I

Se han preparado y caracterizado complejos de Ir(I) e Ir(III) con distintos ligandos Tp (Tp = hidrotspirazolilborato).

Se ha desarrollado un procedimiento para llevar a cabo la reacción de acoplamiento deshidrogenativo del benceno con metano catalizada por un complejo de Ir(III) empleando dióxido de carbono supercrítico como medio de reacción, constituyendo el primer ejemplo conocido de esta transformación bajo condiciones de catálisis homogénea.

Se ha llevado a cabo el estudio mecanístico de esta reacción, que ha sido apoyado mediante cálculos DFT, permitiendo proponer un ciclo catalítico completo para este novedoso proceso, en el que el metano sufre una doble deshidrogenación, siendo una especie que contiene la unidad Ir=CH₂ la catalíticamente activa.

1.5 Experimental Section

1. 5. 1 General information

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out with standard Schlenck techniques under nitrogen atmosphere or in a glovebox (MBRAUN UNILAB) under an atmosphere of purified nitrogen. All reactants were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. Solvents were purchased from Scharlau and dried using standard protocols: benzene and THF were refluxed over sodium/benzophenone and separated by distillation under nitrogen. Gaseous alkanes were obtained from Air Liquide and used as received. The complexes $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{PMe}_3)\text{H}_2$,^[3] $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{PPh}_3)\text{H}_2$,^[3] $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{PMe}_3)(\text{CH}_3)(\text{OTf})$,^[5] $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{PMe}_3)(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{Cl}_2)][\text{Barf}]$,^[5] $[\text{Ir}(\text{acac})_3]_2$,^[17] $\text{Tp}^*\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$,^[9] $\text{Tp}^*\text{Ir}(\text{Ph})_2\text{N}_2$,^[10] and $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (**3**)^[11] were prepared according with the literature methods. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded at room temperature from solutions in CDCl_3 or C_6D_6 (unless otherwise noted) on Bruker spectrometer operating at 400 MHz (^1H NMR) and were referenced to residual solvent peak (chloroform: 7.26; benzene: 7.16 ppm for ^1H NMR). Gas chromatography studies were performed using an Agilent Technologies 7820A GC System. GC-MS spectrometry was performed employing an Agilent Technologies 7890B GC System coupled to an Agilent technologies 5977A MSD (EI ionization; Single Quadrupole). For gaseous alkanes, the experiments were performed in a PARR Micro Bench Top reactor with a teflon container connected to a commercial Iberfluid supercritical plant for the experiments using scCO_2 . ICP-MS analysis have been carried out by Prof. Daniel Sánchez Rodas, from the Laboratory of Atmospheric Contamination of the University of Huelva.

1. 5. 2 General procedure

The experiments were performed in a PARR Micro Bench Top reactor with a Teflon container. For a typical experiment, in a glove box a Teflon container was charged with 10.7 μmol of the corresponding iridium complex and 10 mL of the selected liquid substrate. The reactor was sealed, taken out of the dry box, and pressurized with the desired alkane (propane 8 bar; ethane 35 bar; methane 160 bar) under stirring at RT. The temperature was set at 100 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred for 48 h. Once room temperature was reached, the reactor was cooled in a water/ice bath and the system was depressurized throw a trap containing 10 mL of benzene at 5 $^\circ\text{C}$. Benzene was

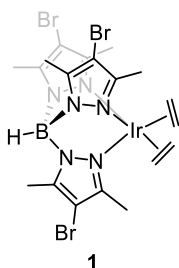
then added to a final volume of 25 mL. The solutions were collected and analysed by ^1H NMR spectroscopy and GC (or GC-MS). Although the products are volatiles, it was observed by NMR spectroscopy. Yields were determined by GC (external calibration) and identified by its comparison with literature precedents. Volatiles were removed under vacuum and the resulting residue was analysed by ^1H NMR.

For experiments employing scCO_2 as reaction media, the reactor was connected to a Iberfluid supercritical plant, and the reactor was first pressurized with the alkane and then scCO_2 was incorporated from the supercritical plant to a final pressure of 250 bar at 40 °C.

No evidence for the formation of methanol, ethanol, formic acid, formaldehyde, acetic acid, styrene, naphthalene, biphenyl or diphenylmethane were detected during the course of these experiments.

1. 5. 3 Preparation of $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Ir}$ complexes

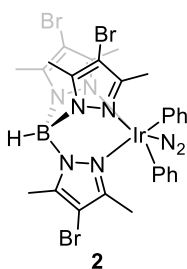
1. 5. 3. 1 Synthesis of $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (**1**)



In a schlenk flask, complex $[\text{Ir}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2\text{Cl}]_2$ (0.5 g, 0.57 mmol) was suspended in 30 mL of THF at -25 °C. Ethylene was bubbled through the orange mixture for 10 min to give a light yellow solution to which $\text{Tp}^{*,\text{Br}}$ (0.83 g, 1.13 mmol) was added. The reaction mixture became reddish and gradually darkened during the following 3 h of stirring at room temperature. Volatiles were stripped off under vacuum, and the residue extracted with 25 mL

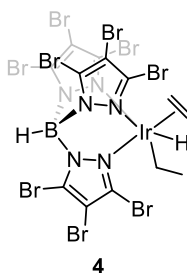
of dichloromethane and filtered through a celite plug. The volatiles were removed under reduced pressure. After addition of petroleum ether (10 mL), the green supernatant is separated from the precipitate and the solid is dried under vacuum. The resulting product is obtained as a dark yellow solid (602 mg, 77%).

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 2.46 (s, 9H, 3 Me), 2.34 (s, 9H, 3 Me), 2.17 (s, 8H, 2 C_2H_4). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 150.7 ($\text{C}_{\text{pyr}}\text{-Me}$), 143.4 ($\text{C}_{\text{pyr}}\text{-Me}$), 97.2 ($\text{C}_{\text{pyr}}\text{-Br}$), 27.2 (2 C_2H_4), 14.1 (Me), 12.2 (Me). **Elemental Analysis** Found (Calculated) for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BBr}_3\text{N}_6\text{Ir}$: C, 29.10 (29.18); H, 3.52 (3.48); N, 10.55 (10.74).

1. 5. 3. 2 Synthesis of $\text{Tp}^{\text{Br}}\text{Ir}(\text{Ph})_2\text{N}_2$ (**2**)

A solution of $\text{Tp}^{\text{Br}}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (**0.1 g, 0.13 mmol**) in C_6H_6 (10 mL) was heated into a vial equipped with a J Young tap containing a magnetic bar, under N_2 , at $60\text{ }^\circ\text{C}$ for 3 h. The yellowish suspension was pumped off to dryness and the residue was treated with petroleum ether (15 mL) and filtered. The volatiles were removed under reduced pressure. The remaining solid was dissolved in C_6H_6 , re-heated at $60\text{ }^\circ\text{C}$ for 3 h and the suspension was treated as above. The resulting product was obtained as a brown solid (55 mg, 47%).

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 8.16 (d, $J_{\text{HH}} = 7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (td, $J_{\text{HH}} = 7.7$; 1.6 Hz, 2H), 6.96 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 6.65 (td, $J_{\text{HH}} = 7.7$; 1.6 Hz, 2H), 6.34 (d, $J_{\text{HH}} = 7.8\text{ Hz}$, 2H) (*o*-, *m*-, *p*-, *m'*-, *o'*-H of the phenyl rings), 2.06 (s, 6H, 2 Me), 2.01 (s, 3H, Me), 1.58 (s, 6H, 2 Me), 1.23 (s, 3H, Me). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, C_6D_6): δ 151.8, 150.1, 143.4, 142.7 (1:2:1:2; C_q (pyr)), 138.8, 135.3, 127.3, 123.6 (CH of the phenyl rings), 97.7, 97.2 (C_q of the phenyl rings), 15.8 (Me), 12.1 (Me), 11.9 (Me), 11.5 (Me). **ATR-IR**: $\tilde{\nu} = 2197\text{ cm}^{-1}$ ($\text{N}\equiv\text{N}$, stretching). **HRMS-ESI** m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BBr}_3\text{IrN}_6(\text{CH}_3\text{OH})$ [$\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6+\text{MeOH}+\text{H}^+$] $^+$ 834.9560, found 834.9572 (as a center of an isotopic pattern).

1. 5. 3. 3. Synthesis of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{IrH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{C}_2\text{H}_4)$ (**4**)

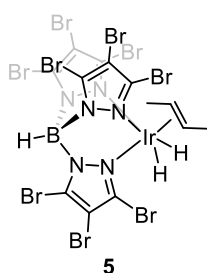
a) From $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (**3**): To a 100 mL J-Young ampoule containing 20 mL of dry benzene was added 250 mg of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (**3**) (0.21 mmol) obtaining a yellow-orange solution. The solution was subjected to three freeze-pump-thaw cycles and then pressurized with 1 bar of hydrogen. After 2 h of stirring at room temperature, the hydrogen atmosphere was replaced by N_2 , and the solvent was evaporated obtaining a pale-yellow solid. Column chromatography (silica gel as support; n-pentane as solvent) allowed the isolation of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**) as a white solid (199 mg; 0.17 mmol; 81%).

b) From $[\text{Ir}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2\text{Cl}]_2$: To a 100 mL Schlenk flask were added 20 mL of THF and 125 mg of $[\text{Ir}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$ (0.28 mmol Ir) obtaining an orange suspension that was cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Ethylene was bubbled through the suspension for 15 min obtaining a colourless solution, and 313 mg of TiTp^{Br} (0.28 mmol) were added. The reaction mixture was slowly heated (for approximately one hour) up to $0\text{ }^\circ\text{C}$, and kept under

stirring at that temperature for another 3 hours. The resulting yellow suspension was filtered through celite obtaining a yellow-orange solution that was subjected to three freeze-pump-thaw cycles and then pressurized with 1 bar of hydrogen. After 3 h of stirring at room temperature, the hydrogen atmosphere was replaced by N₂, and the solvent was exhaustively evaporated obtaining a yellow solid. Column chromatography (silica gel as support; n-pentane as solvent) allowed the isolation of Tp^{Br3}Ir(C₂H₄)(C₂H₅)H (**4**) as a white solid (164 mg; 0.14 mmol; 67%).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 5.95 – 4.92 (br s, 1H, BH), 4.20 (m, 2H, C₂H₄), 2.81 (m, 2H, C₂H₄), 2.43 (dq, *J*_{HH} = 11.9, 7.6 Hz, 1H, CH₂), 0.75 (dq, *J*_{HH} = 11.1, 7.4 Hz, 1H, CH₂), 0.30 (t, *J*_{HH} = 7.3 Hz, 3H, CH₃), -19.00 (s, 1H, IrH) ppm. **¹¹B NMR** (128 MHz, C₆D₆) δ -2.78 – 6.69 (br s) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, C₆D₆) δ 135.25, 133.88, 131.96, 124.34, 123.64, 123.56, 104.57, 103.62, 103.03 ((9C_q (pyr)), 46.77 (C₂H₄), 16.83 (CH₃), -15.19 (CH₂) ppm. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.00 – 5.12 (br s, 1H, BH), 4.31 (m, 2H, C₂H₄), 2.92 (m, 2H, C₂H₄), 2.25 (dq, *J*_{HH} = 11.3, 7.5 Hz, 1H, CH₂), 0.67 (dq, *J*_{HH} = 11.1, 7.4 Hz, 1H, CH₂), 0.15 (t, *J*_{HH} = 7.4 Hz, 3H, CH₃), -19.12 (s, 1H, IrH) ppm. **¹¹B NMR** (128 MHz, CDCl₃) δ -2.58 – 6.39 (br s) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 13C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 135.07 (d, *J* = 1.6 Hz), 133.73, 131.95, 124.16, 123.63, 123.39, 104.27, 103.25, 102.55, 46.91, 16.57, -15.49 ppm. **HRMS-ESI** *m/z* calculated for C₁₃H₁₁BB₉IrN₆(CH₃OH) [M⁺+MeOH]⁺ 1205.3580, found 1205.3584 (as a center of an isotopic pattern).

1. 5. 3. 3. Synthesis of Tp^{Br3}Ir(C₄H₈)H₂ (**5**)



A 50 mL Schlenk flask charged with 50 mg of Tp^{Br3}Ir(C₂H₄)(C₂H₅)H (**4**) (0.04 mmol) was heated under N₂ for 48 h obtaining a pale yellow solid. The solid was purified by flash chromatography (silica gel as support; n-pentane as solvent) followed by crystallization in n-Pentane at -20 °C obtaining Tp^{Br3}Ir(C₄H₈)H₂ as an off-white solid (13 mg; 0.01 mmol; 28%).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) 5.92 – 5.05 (br s, 1H), 5.34 (dq, *J* = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 4.66 (dq, *J* = 12.6, 6.6 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 0.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), -17.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), -27.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H) ppm. **¹¹B NMR** (128 MHz, C₆D₆) δ -1.28 – 5.19 (br s) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, C₆D₆) δ 136.14, 135.26, 134.04, 124.70, 124.34, 123.02, 103.49, 103.06, 102.46, 65.50, 57.96, 28.19, 17.65 ppm. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.88 – 5.00 (br s, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 2.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), -18.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), -28.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H)

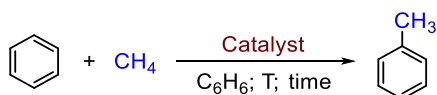
ppm. **^{11}B NMR** (128 MHz, CDCl_3) δ -1.66 – 6.59 (br s) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 135.82, 135.05, 133.80, 128.15, 127.96, 127.77, 103.04, 102.63, 101.71, 65.76, 58.28, 27.81, 18.10 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BBr}_9\text{IrN}_6\text{Na}$ $[\text{M}-\text{H}_2+\text{Na}^+]^+$ 1194.3070, found 1194.3039 (as a center of an isotopic pattern).

1. 5. 4. Optimization of the methane-benzene coupling reaction

1. 5. 4. 1 Reaction conditions optimization

The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**), benzene and methane (160 bar) as substrate for the indicated time at the desired temperature.

Table 2. Results obtained in the optimization of the reaction conditions.



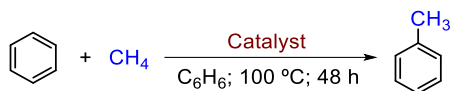
Entry	Catalyst (μmol)	mL C_6H_6	T ($^{\circ}\text{C}$)	Time (h)	TON ^a
1	5	10	100	48	0.9
2	10	10	100	48	1.4
3	20	10	100	48	1.5
4	10	5	100	48	1.1
5	10	20	100	48	1.3
6	10	10	130	48	1.0
7	10	10	70	48	0.3
8	10	10	100	24	0.9
9	10	10	100	72	1.4

^aTON were calculated by GC and referred to initial catalyst.

1. 5. 4. 2 Catalyst scope

The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 10.7 μmol of the corresponding iridium complex, 10 mL of benzene and methane (160 bar).

Table 3. Results obtained in the catalyst scope with methane.



Entry	Catalyst	TON ^a
1	Cp*Ir(PMe ₃)H ₂	n. d.
2	Cp*Ir(PPh ₃)H ₂	n. d.
3	Cp*Ir(PMe ₃)(CH ₃)(OTf)	n. d.
4	[Cp*Ir(PMe ₃)(CH ₃)(ClCH ₂ Cl)][BAR ^F]	n. d.
5	[Ir(acac) ₃] ₂	n. d.
6	Tp*Ir(C ₂ H ₄) ₂	n. d.
7	Tp*Ir(Ph) ₂ (N ₂)	n. d.
8	Tp ^{*,Br} Ir(C ₂ H ₄) ₂ (1)	n. d.
9	Tp ^{*,Br} Ir(Ph) ₂ (N ₂) (2)	n. d.
10	Tp ^{Br3} Ir(C ₂ H ₄) ₂ (3)	n. d.
11	Tp ^{Br3} Ir(C ₂ H ₄)(C ₂ H ₅)H (4)	1.4
12	Tp ^{Br3} Ir(C ₄ H ₈)H ₂ (5)	1.3

^aTON were calculated by GC and referred to initial catalyst.

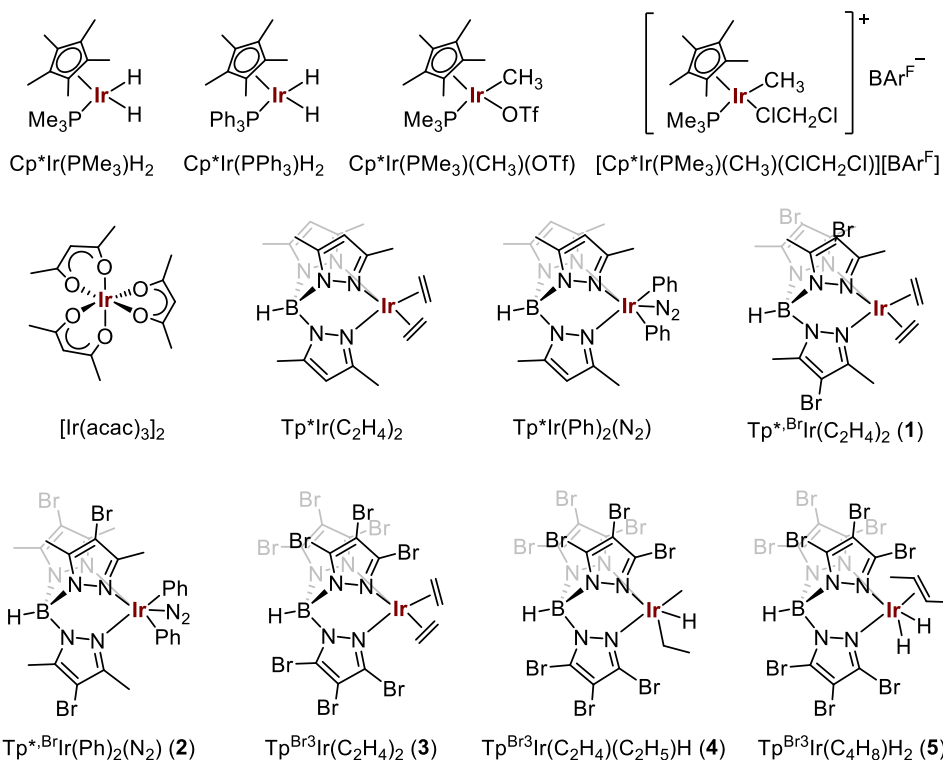
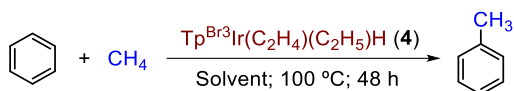


Figure 15. Iridium complexes employed in the catalysis scope with methane.

1. 5. 5 Studies with methane

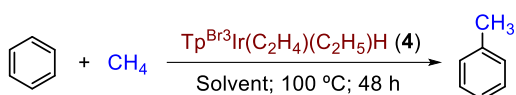
The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 12.5 mg of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**) (10.7 μmol), 10 mL of benzene and methane (160 bar) as substrate (for experiments employing scCO_2 as reaction media, scCO_2 was incorporated from the supercritical plant to a final pressure of 250 bar at 40 °C).

Table 4. Results obtained in the reactions of benzene with methane under optimized reaction conditions.

Entry	Solvent	TON ^a
1	Benzene	1.4
2	Benzene/scCO ₂	8.5

^aTON were calculated by GC and referred to initial catalyst.

1. 5. 5. 1 Determination of dissolved iridium in the benzene/methane/scCO₂ mixture



TON (GC) = 8.5

TON (GC/ICP-MS) = 350

Scheme 24. Results obtained in the reactions of benzene with methane catalyzed by $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**) in scCO₂ as reaction media.

Inside a dry box, 12.5 mg of $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (10.7 μmol) were placed into a polypropylene tube, and both sides were closed with a permeable cap. It was fixed to the mixer axis of a 100 mL high-pressure reactor. Then, 10 mL of benzene were added into a teflon cap. The reactor was sealed, taken out of the dry box, and pressurized with 160 bar of methane under stirring at RT. The temperature was set at 40 °C, and the reactor was pressurized with 90 bar of carbon dioxide (to a total pressure of 250 bar at 40°C). The temperature was set at 100 °C (final pressure of 400 bar), and the mixture was stirred for 48 h. Once the reaction was completed, the reactor was cooled in a water/ice bath and the system was depressurized throw a trap containing 10 mL of benzene at 5 °C. Benzene was then added to a final volume of 25 mL. The solutions were collected and analysed by ¹H NMR spectroscopy, GC and ICP-MS.

A TON value of 8.5 (0.091 mmol) for the formation of toluene (referred to initial Iridium catalyst) was calculated by GC (external calibration). For a typical experiment, a total amount of solved iridium of 0.05 mg (duplicate experiments) was determined

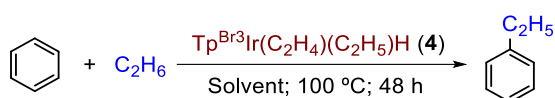
by ICP-MS (0.00026 mmol Ir metal). Considering the value of TON calculated by GC, a real TON value of 350 for the formation of toluene was re-calculated.

After reaction, the brown solid residue remained in the polypropylene tube was analysed by ^1H NMR and was found to be, as major product, the iridium complex $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ir}(\text{C}_4\text{H}_8)\text{H}_2$ (**5**). This complex is formed through the solid-state thermal reaction of the specie $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**).

1. 5. 6 Studies with ethane

The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 12.5 mg of $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (10.7 μmol), 10 mL of benzene and ethane (35 bar) as substrate (for experiments employing scCO_2 as reaction media, scCO_2 was incorporated from the supercritical plant to a final pressure of 250 bar at 40 $^\circ\text{C}$).

Table 5. Results obtained in the reactions of benzene with ethane under optimized reaction conditions.

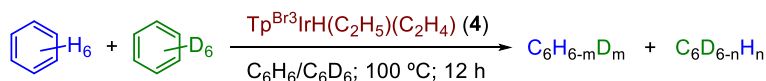


Entry	Solvent	TON ^a
1	Benzene	4.3
2	Benzene/ scCO_2	23.0

^aTON were calculated by GC and referred to initial catalyst.

1. 5. 7 Mechanistic studies

1. 5. 7. 1 Evidence for H-D exchange

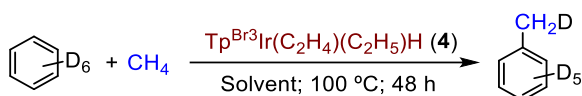


Scheme 25. Reaction of **4** with an equimolar mixture of benzene and per-deuterated benzene.

Inside a dry box, a J-Young NMR tube was charged with 5.8 mg of $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (5 μmol), 0.3 mL of benzene and 0.3 mL of perdeuterated

benzene. The NMR tube was removed from the dry box and heated at 100 °C for 12 hours. Once the reaction has been completed, the resulting mixture was analysed by ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR. Evidence for $\text{C}_6\text{H}_5\text{D}$ formation were detected by ^{13}C NMR.

1. 5. 7. 2 H atoms traceability in the toluene formation reaction

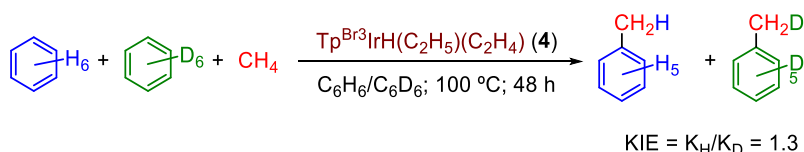


Scheme 26. Results obtained in the reactions of per-deuterated benzene with methane catalyzed by $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (4).

The experiment was carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 12.5 mg of $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (10.7 μmol), 10 mL of perdeuterated benzene and methane (160 bar).

Once the reaction has been completed, the resulting mixture was analysed by GC, GC-MS (EI-Quadrupole) and ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR. A TON value (referred to initial catalyst) of 1.2 was calculated by GC (external calibration). Evidence for $\text{C}_6\text{D}_5\text{CH}_2\text{D}$ formation were detected by GC-MS (EI- Quadrupole) and ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR.

1. 5. 7. 3 Kinetic isotope effect (KIE) determination experiment



Scheme 27. KIE determination experiment for the benzene-methane coupling system catalyzed by 4.

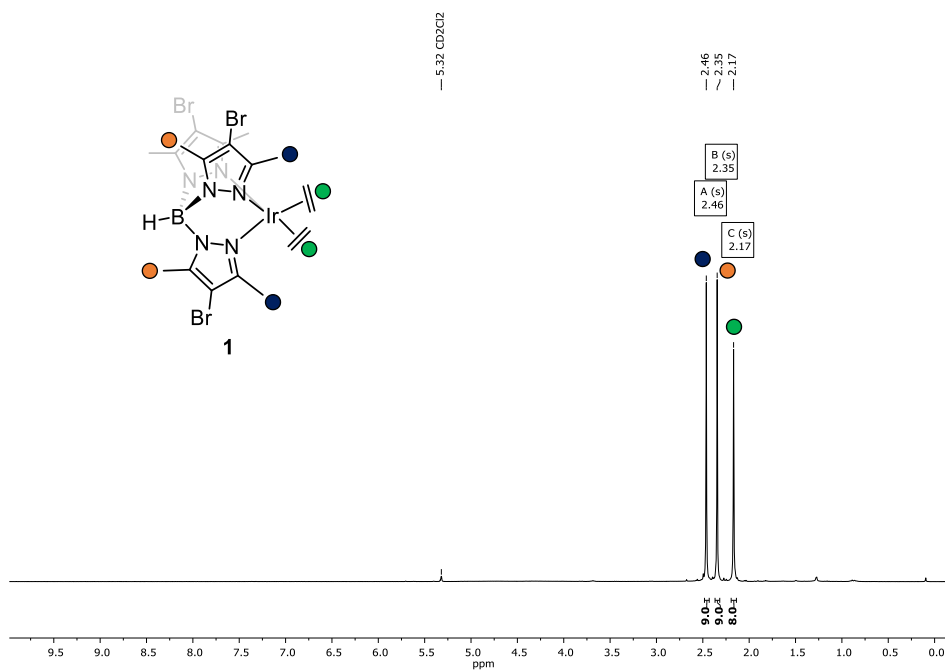
The experiment was carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 11.7 mg of $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (10 μmol), 5 mL of benzene, 5 mL of perdeuterated benzene and methane (160 bar).

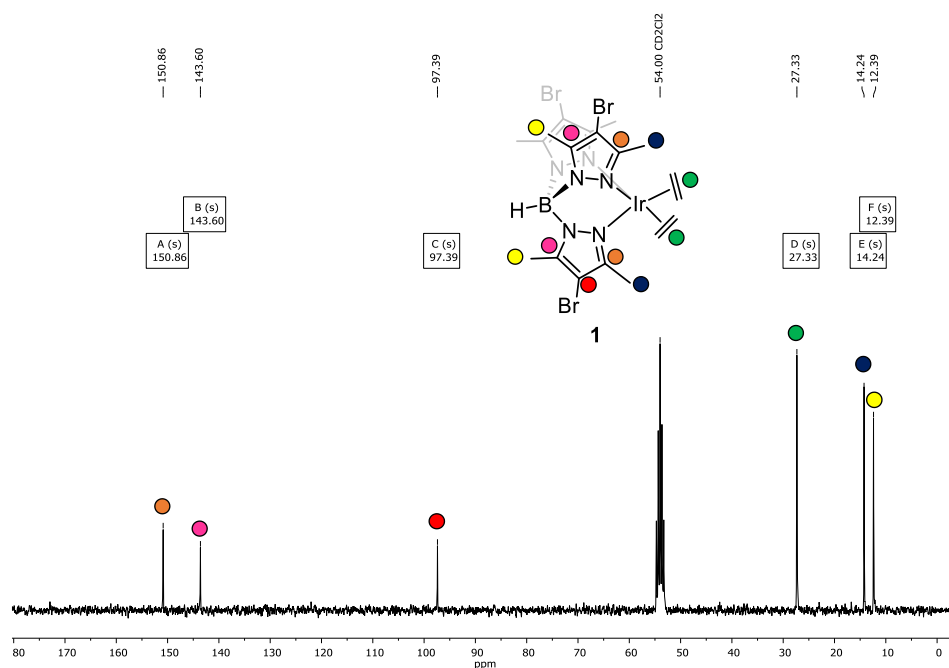
Once the reaction has been completed, the resulting mixture was analysed by GC, GC-MS (EI-Quadrupole) and ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR. A TON value (referred to initial catalyst) of 1.2 (sum of both products) was calculated by GC (external calibration). A primary kinetic isotope effect of 1.3 was determined by ^1H NMR.

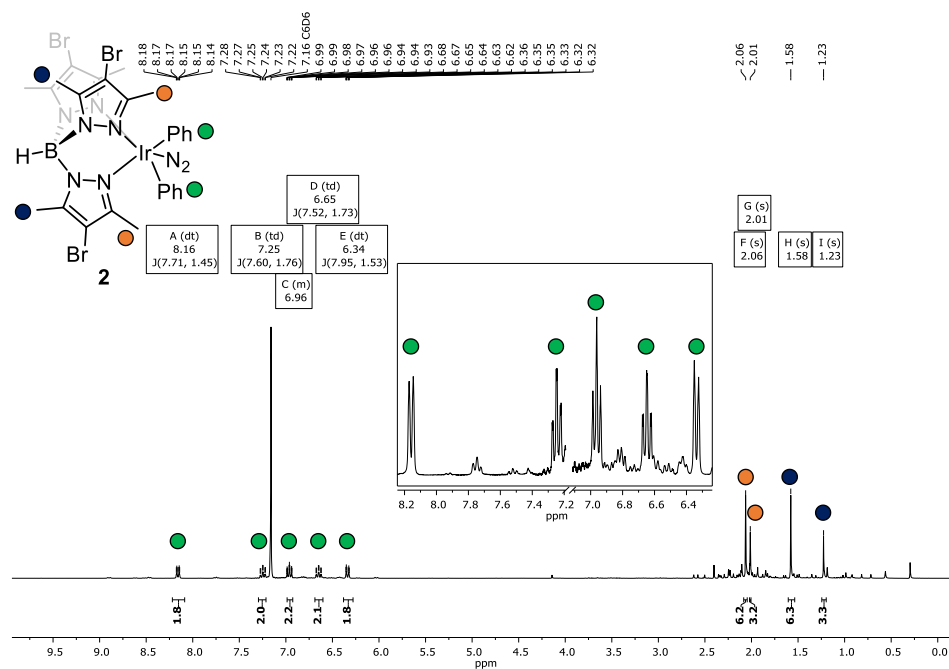
1. 5. 8 Characterization of Iridium complexes

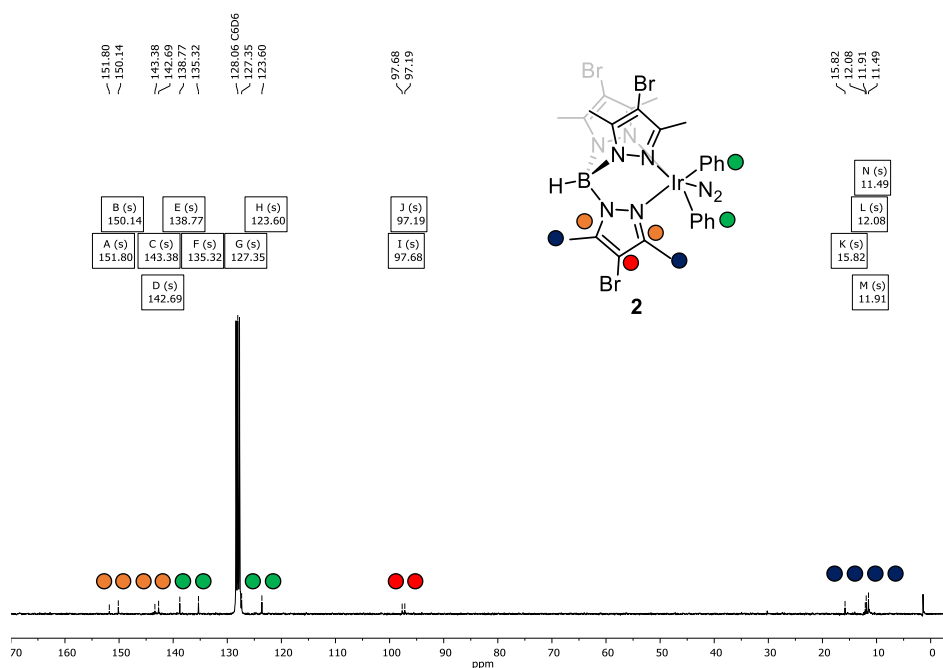
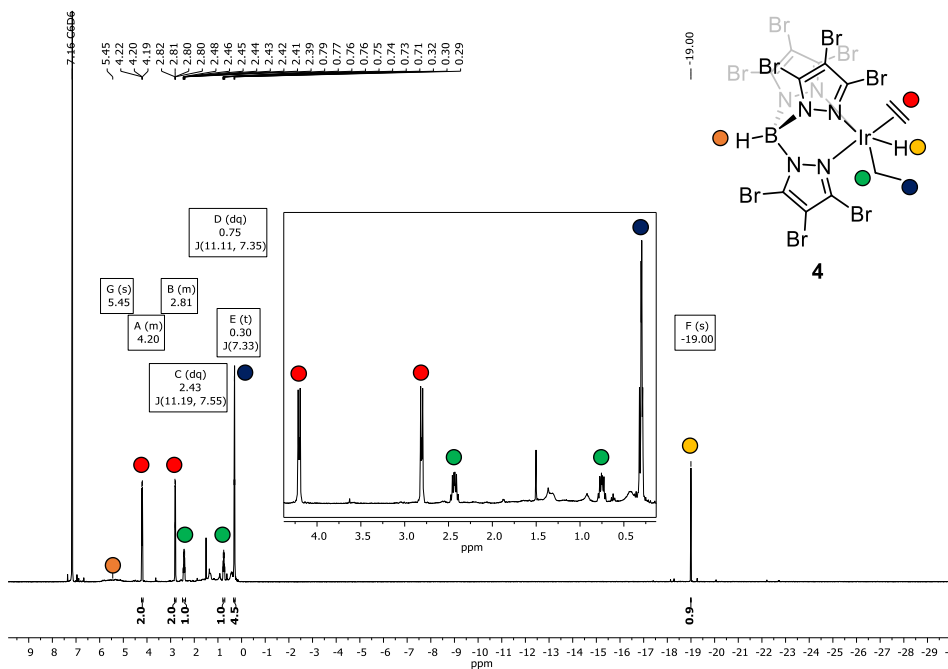
1. 5. 8. 1 NMR spectra data for $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (**1**)

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) spectrum of $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (**1**)

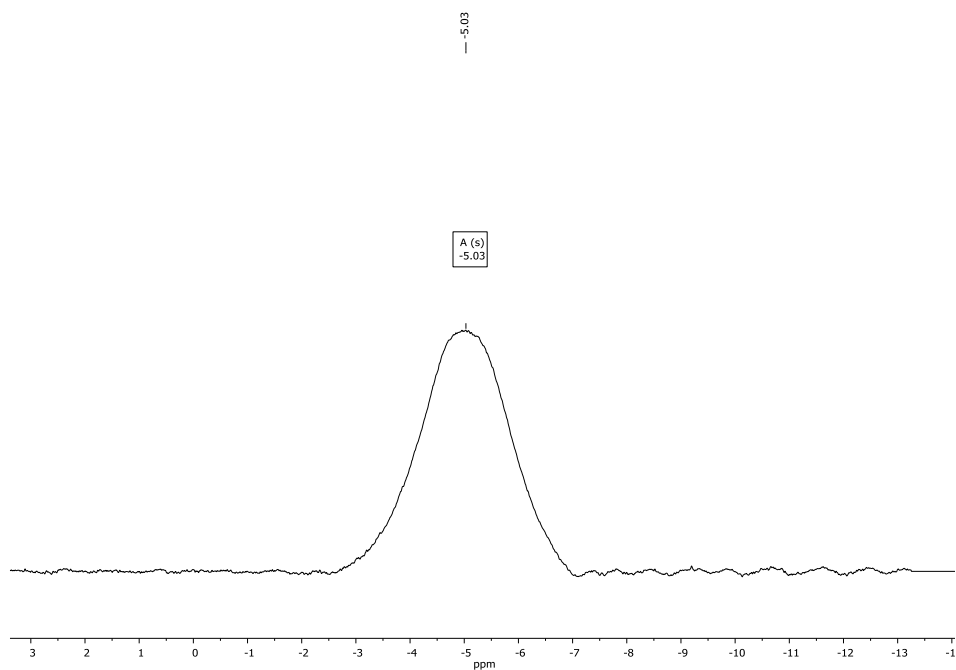


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) spectrum of $\text{Tp}^*\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (**1**)

 1. 5. 8. 2 NMR spectra data for $\text{Tp}^*\text{Ir}(\text{Ph})_2\text{N}_2$ (**2**)

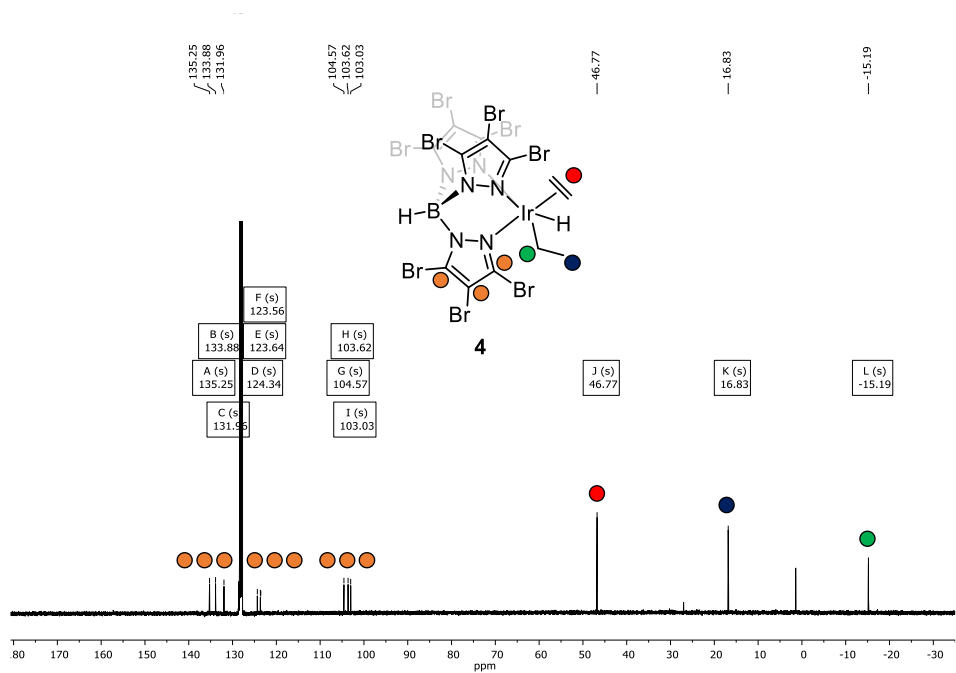
 ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) spectrum of $\text{Tp}^*\text{Ir}(\text{Ph})_2\text{N}_2$ (**2**)


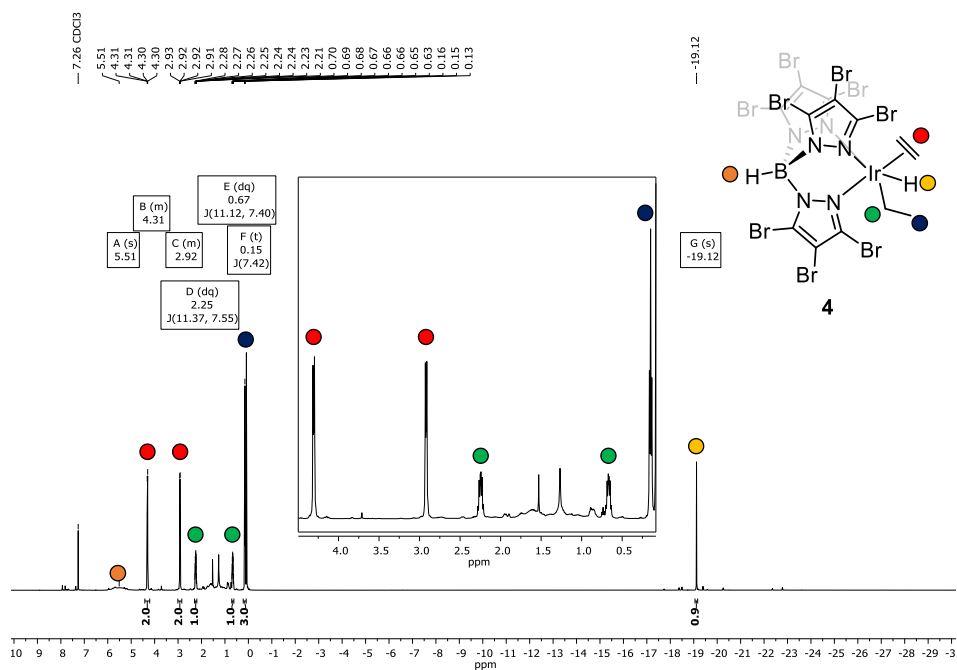
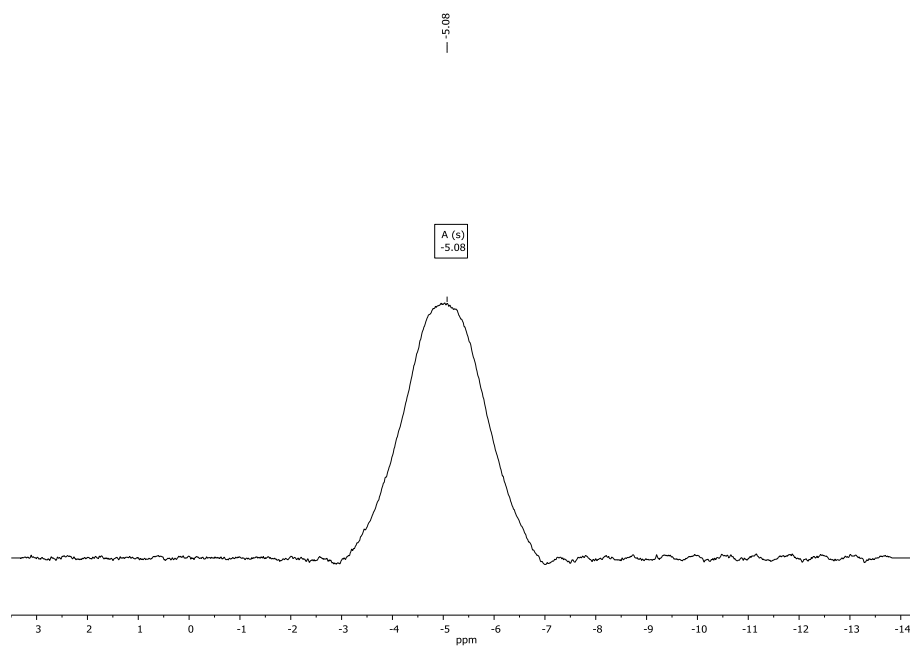
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, C_6D_6) spectrum of $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ir}(\text{Ph})_2\text{N}_2$ (2**)****1. 5. 8. 3 NMR spectra data for $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**)** **^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**)**

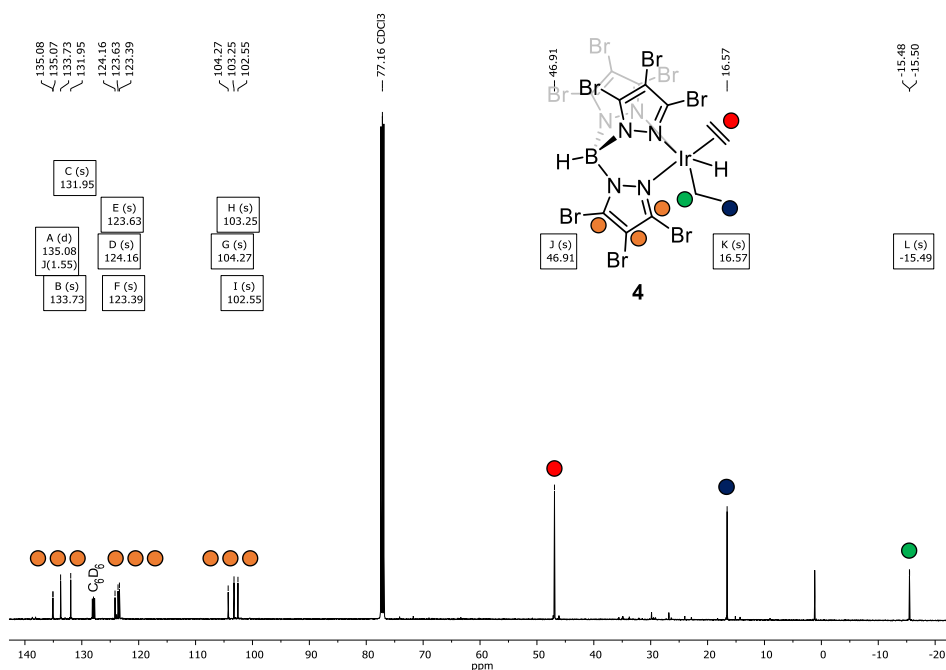
^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**)

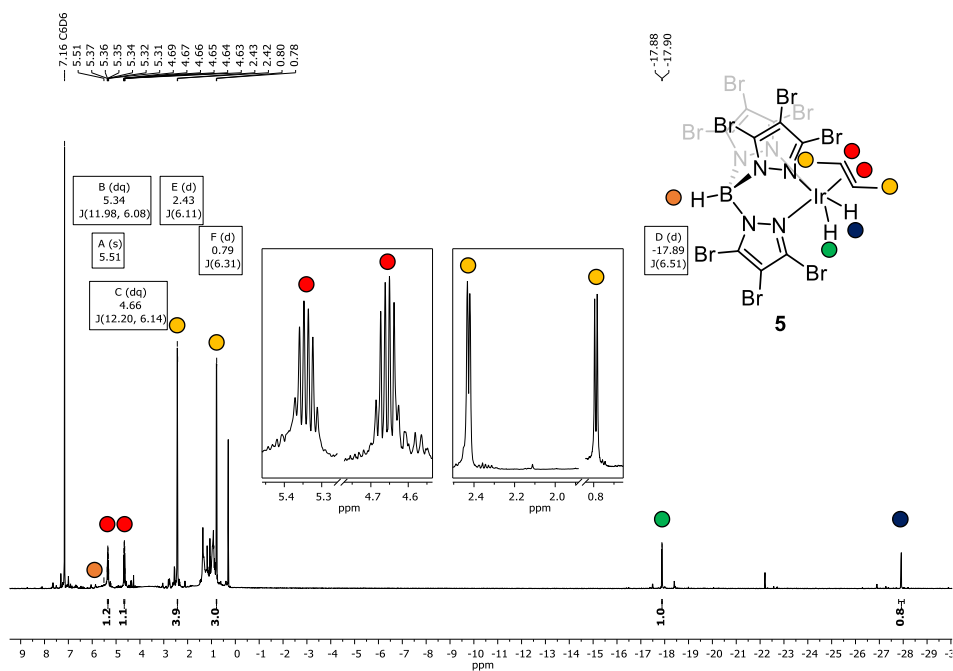


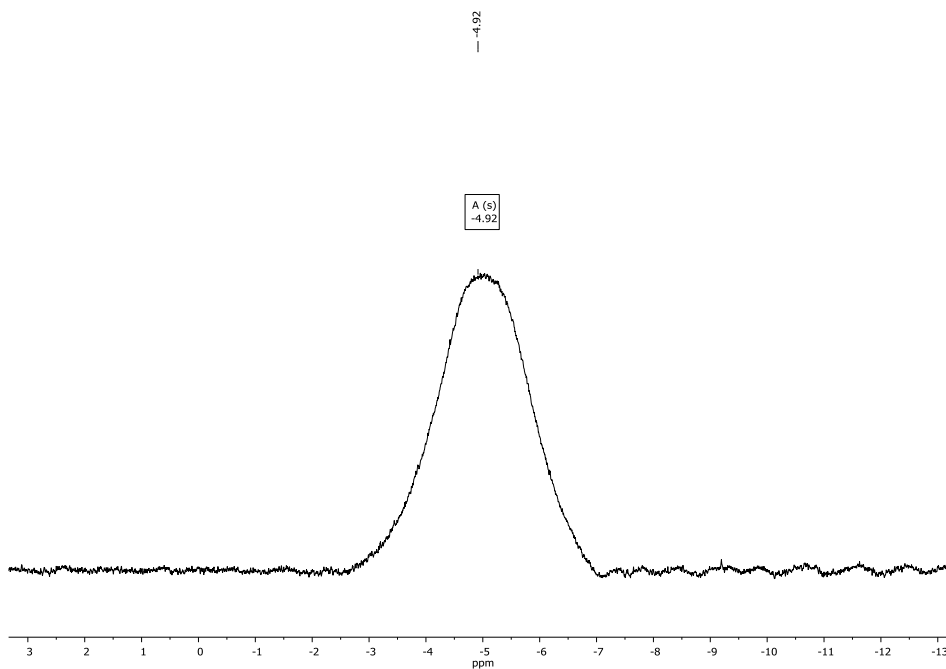
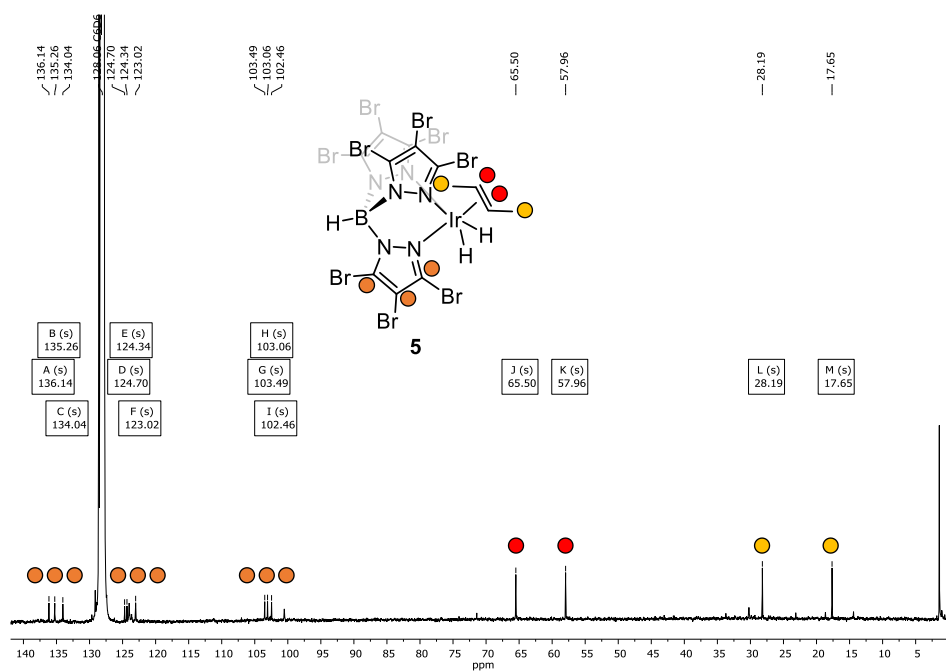
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, C_6D_6) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**)

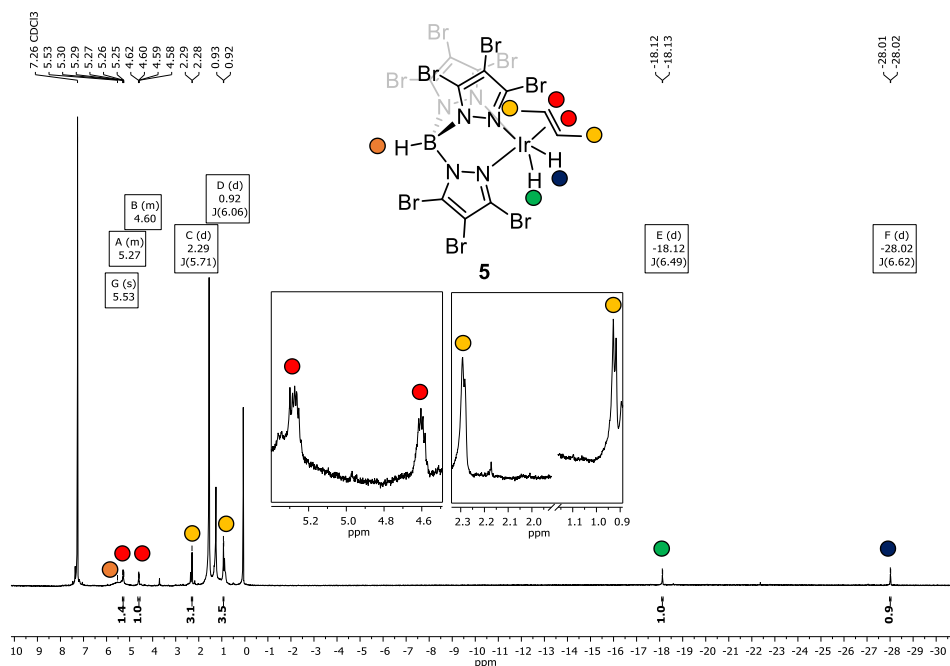
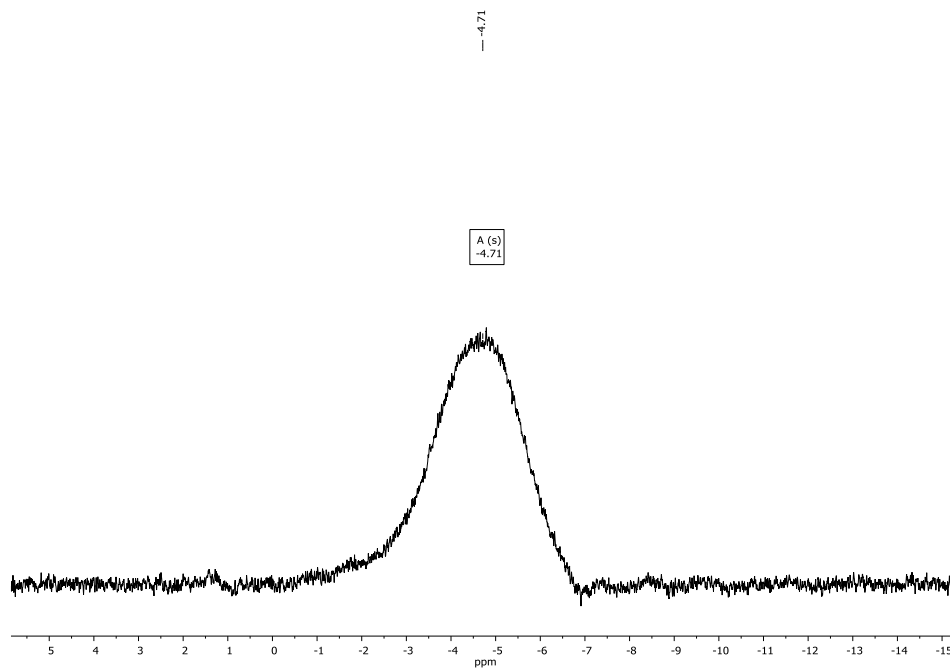


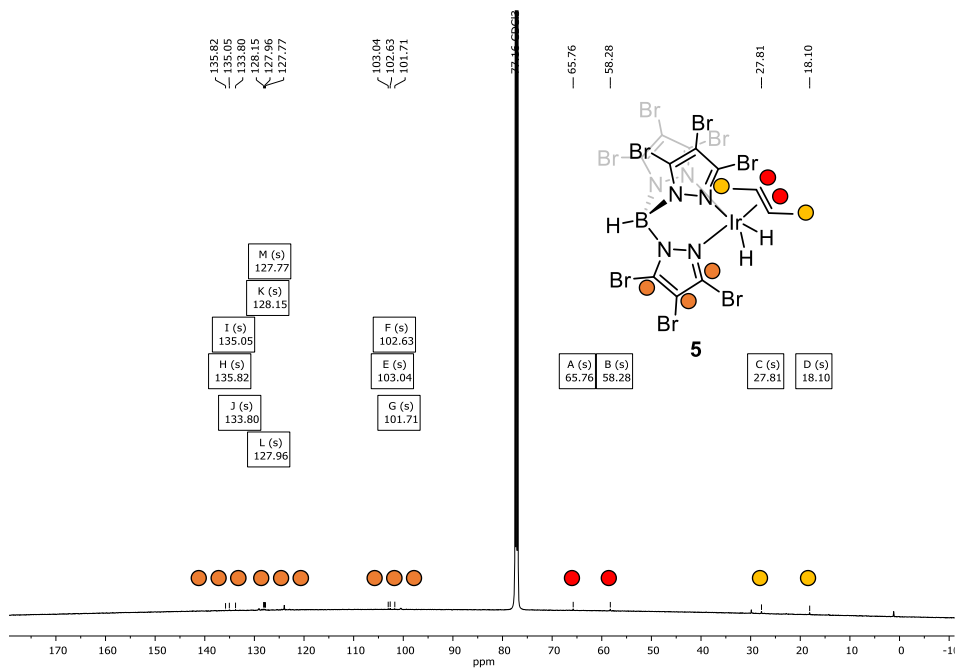
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (4**)** **^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**)**

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**)

 1. 5. 8. 4 NMR spectra data for $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_4\text{H}_8)\text{H}_2$ (**5**)

 ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_4\text{H}_8)\text{H}_2$ (**5**)


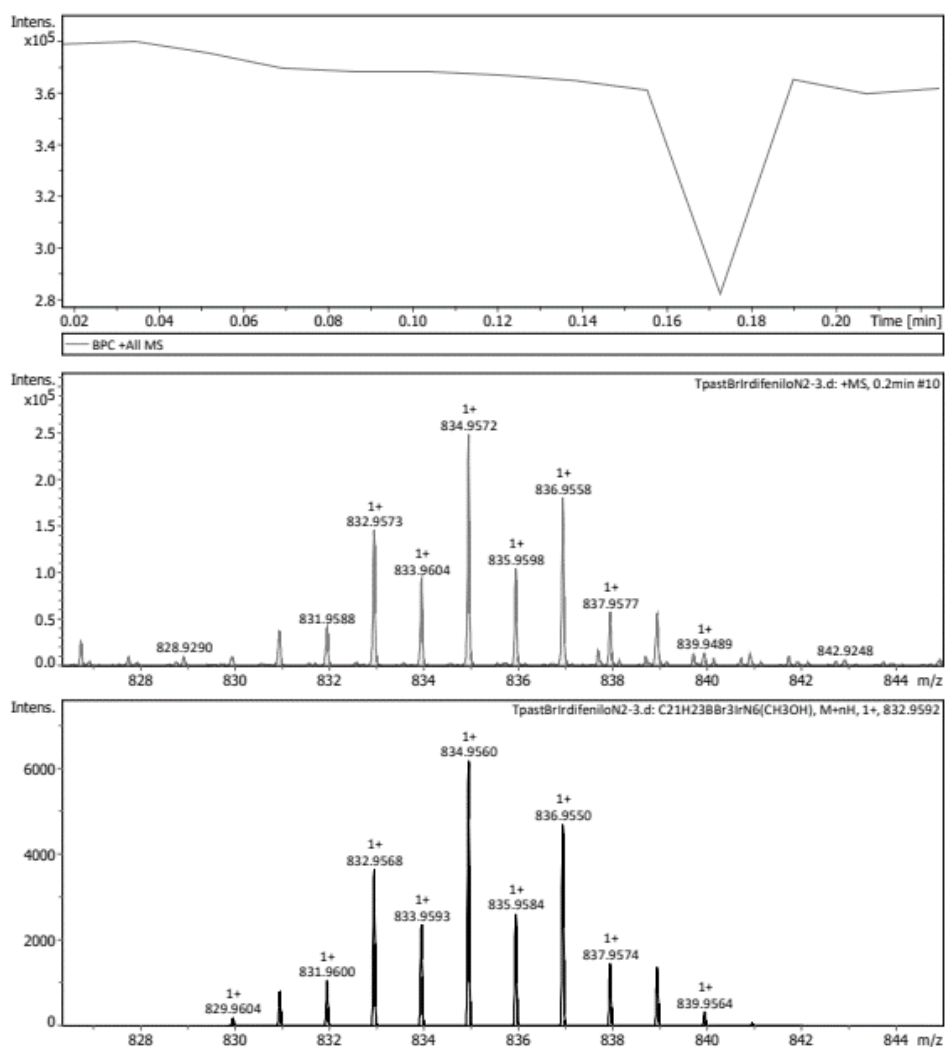
^{11}B NMR (160 MHz, C_6D_6) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_4\text{H}_8)\text{H}_2$ (5**)** **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, C_6D_6) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_4\text{H}_8)\text{H}_2$ (**5**)**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_4\text{H}_8)_2$ (**5**)

 ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_4\text{H}_8)_2$ (**5**)


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) spectrum of $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_4\text{H}_8)\text{H}_2$ (**5**)

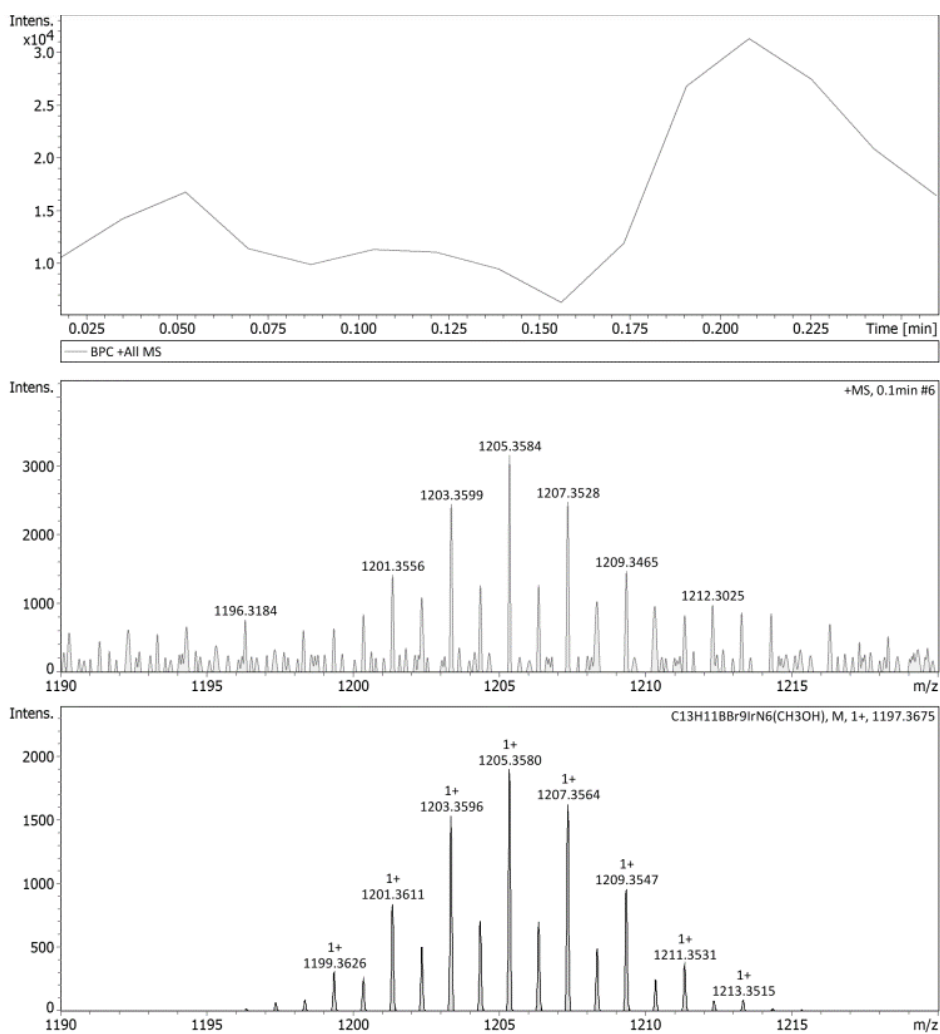
1. 5. 8. 5 HRMS-ESI data for $\text{Tp}^*\text{BrIr}(\text{Ph})_2\text{N}_2$ (**4**)

Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BBr}_3\text{IrN}_6(\text{CH}_3\text{OH})$ $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6+\text{MeOH}+\text{H}^+]^+$ 834.9560, found 834.9572 (as a center of an isotopic pattern).



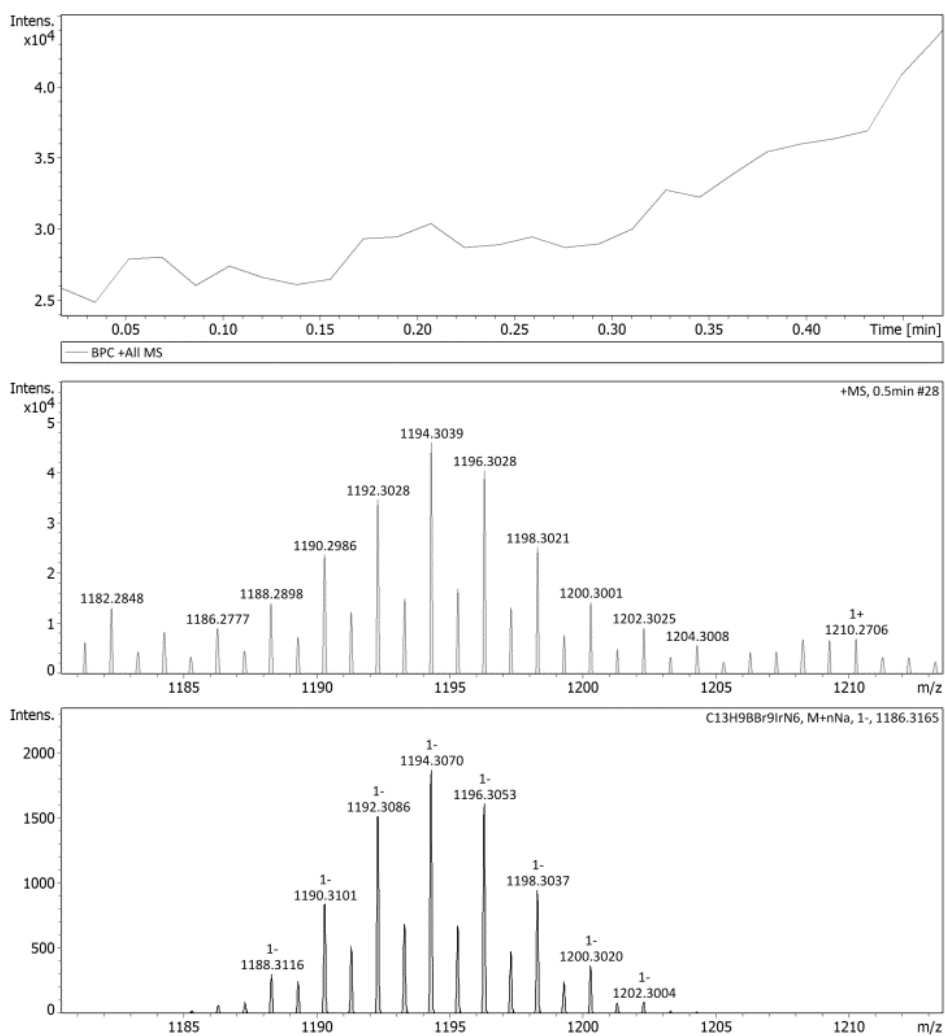
1. 5. 8. 6 HRMS-ESI data for $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**)

Calculated (m/z) for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BBr}_9\text{IrN}_6(\text{CH}_3\text{OH})$ $[\text{M}^+ + \text{MeOH}]^+$ 1205.3580, found 1205.3584 (as a center of an isotopic pattern).



1. 5. 8. 7 HRMS-ESI data for $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir}(\text{C}_4\text{H}_8)_2$ (**5**)

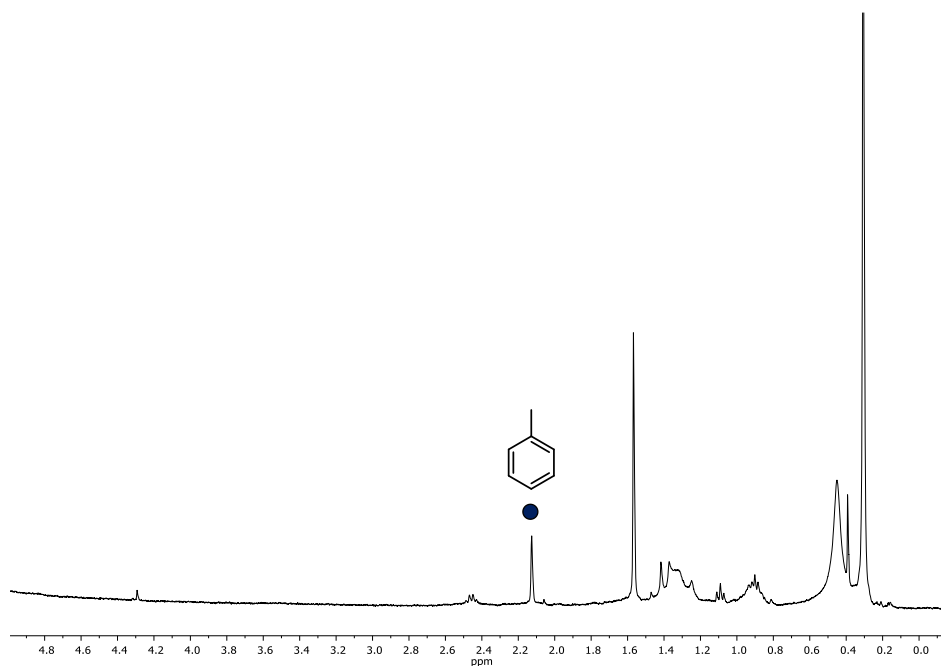
Calculated (m/z) for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BBr}_9\text{IrN}_6\text{Na}$ $[\text{M}-\text{H}_2+\text{Na}]^+$ 1194.3070, found 1194.3039 (as a center of an isotopic pattern).



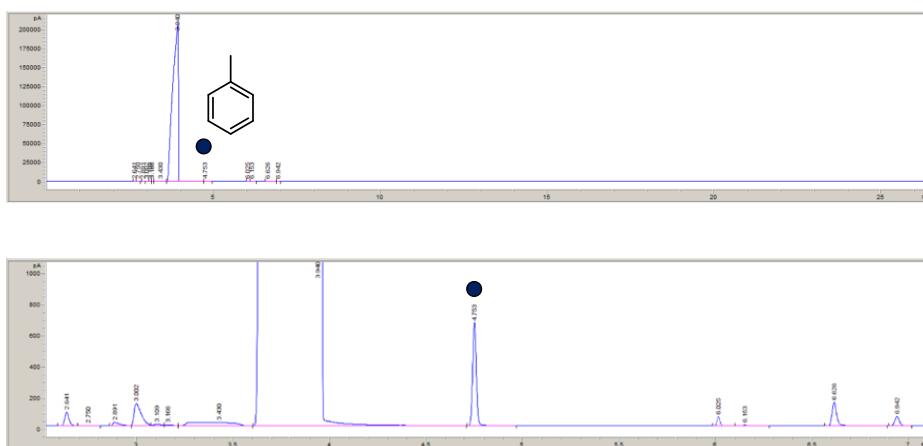
1. 5. 9 Selected NMR spectra data and GC trace

1. 5. 9. 1 Reaction of C₆H₆ with methane employing Tp^{Br3}Ir(C₂H₄)(C₂H₅)H (**4**) as catalyst

¹H NMR (400 MHz, C₆H₆, C₆D₆ capillary)

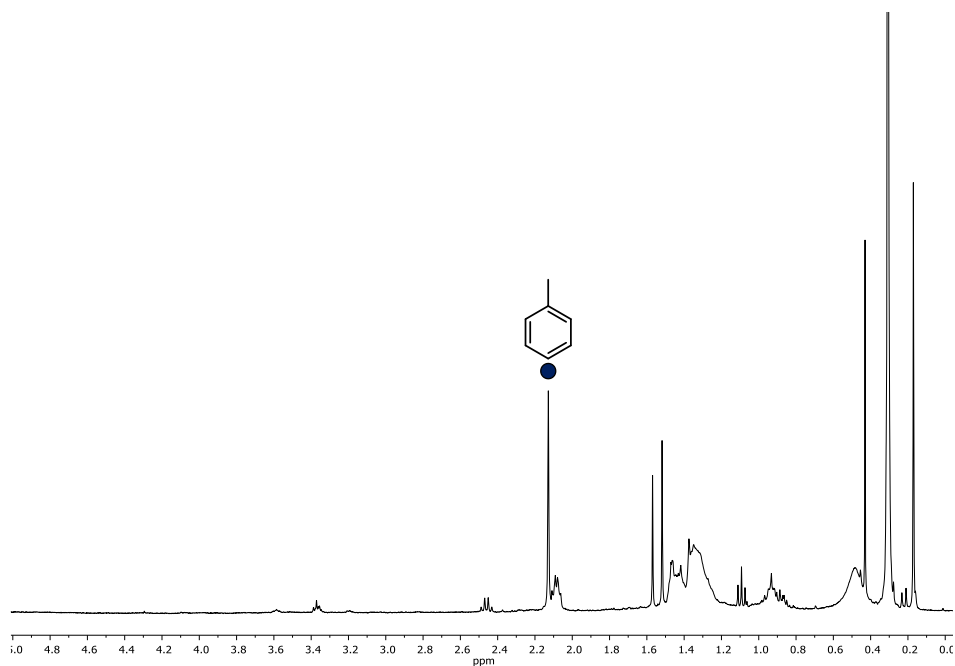


GC trace

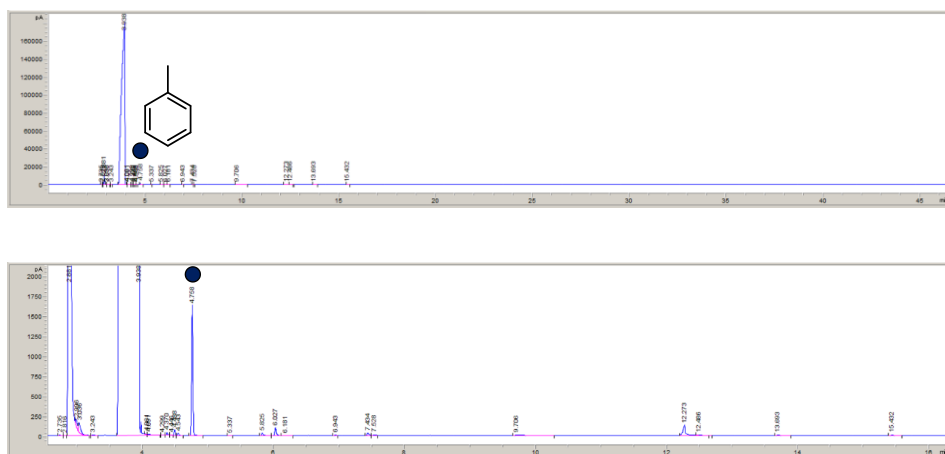


1. 5. 9. 2 Reaction of C_6H_6 with methane employing $Tp^{Br^3}Ir(C_2H_4)(C_2H_5)H$ (**4**) as catalyst in $scCO_2$

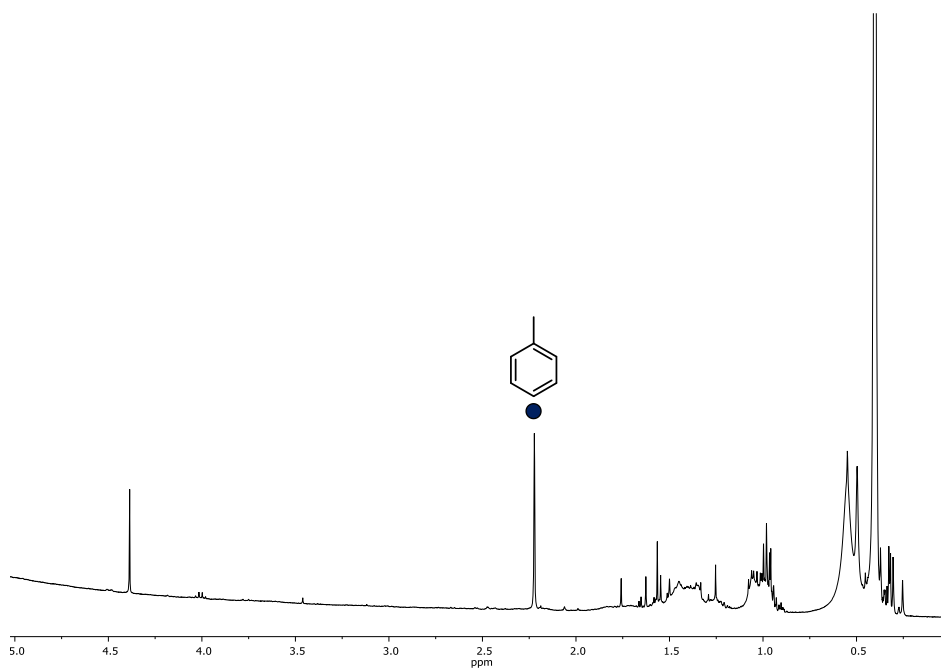
1H NMR (400 MHz, C_6H_6 , C_6D_6 capillary)



GC trace

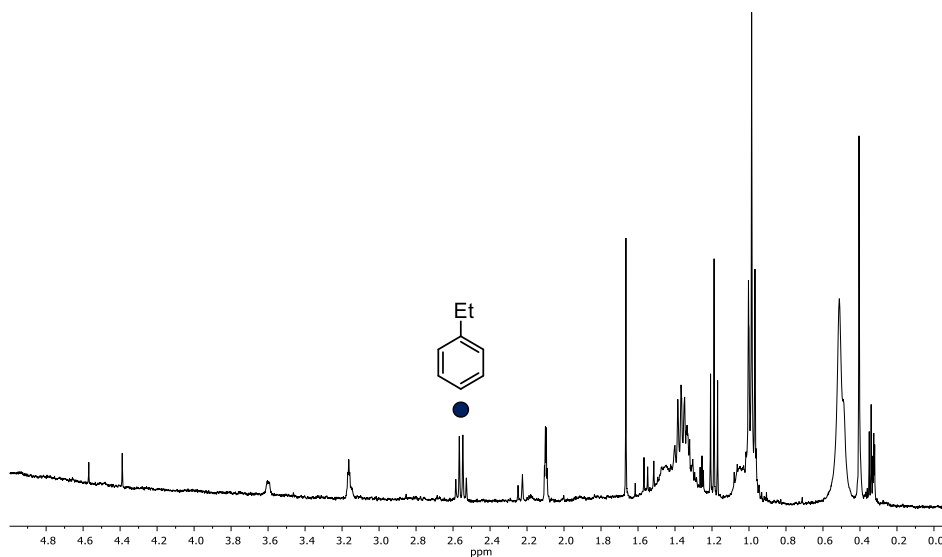


1. 5. 9. 3 Reaction of C_6H_6 with methane employing $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ir}(\text{C}_4\text{H}_8)\text{H}_2$ (**5**) as catalyst
 ^1H NMR (400 MHz, C_6H_6 , C_6D_6 capillary)



1. 5. 9. 4 Reaction of C_6H_6 with ethane employing $Tp^{Br^3}Ir(C_2H_4)(C_2H_5)H$ (**4**) as catalyst

1H NMR (400 MHz, C_6H_6 , C_6D_6 capillary)

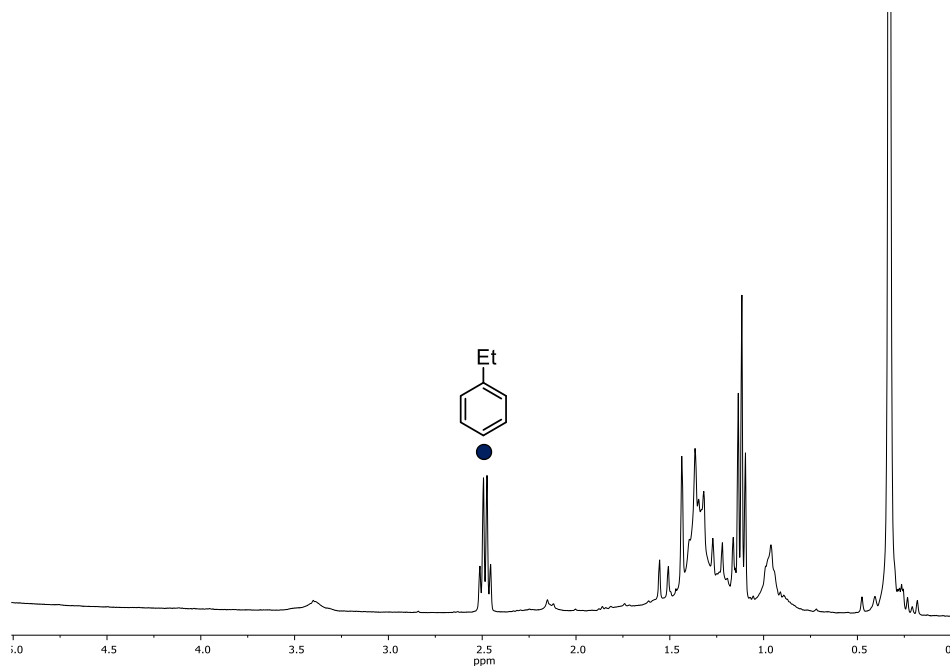


GC trace



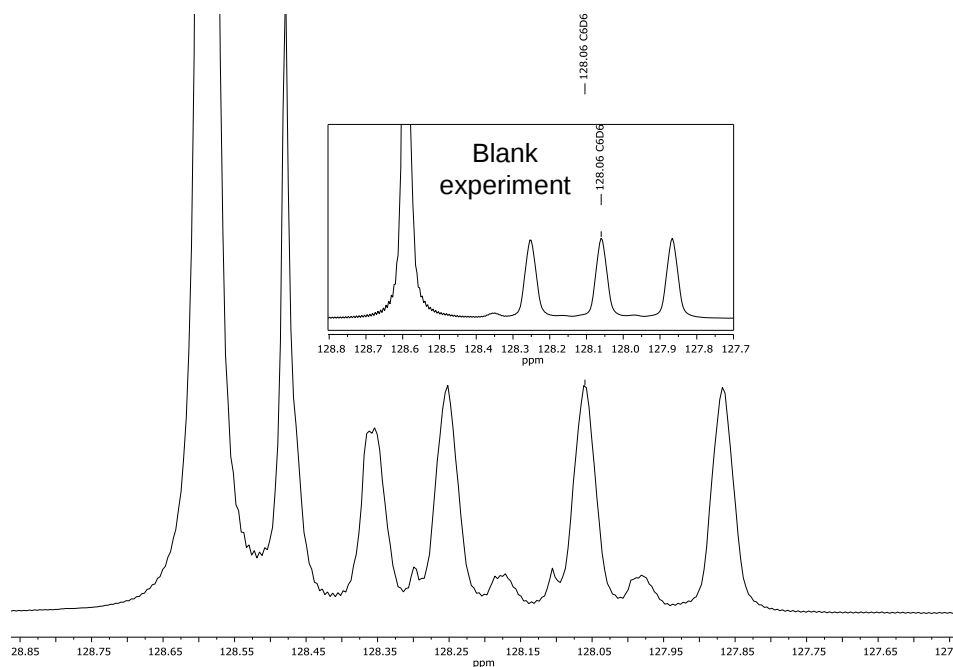
1. 5. 9. 5 Reaction of C_6H_6 with ethane employing $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{H}$ (**4**) as catalyst in scCO_2

^1H NMR (400 MHz, C_6H_6 , C_6D_6 capillary)



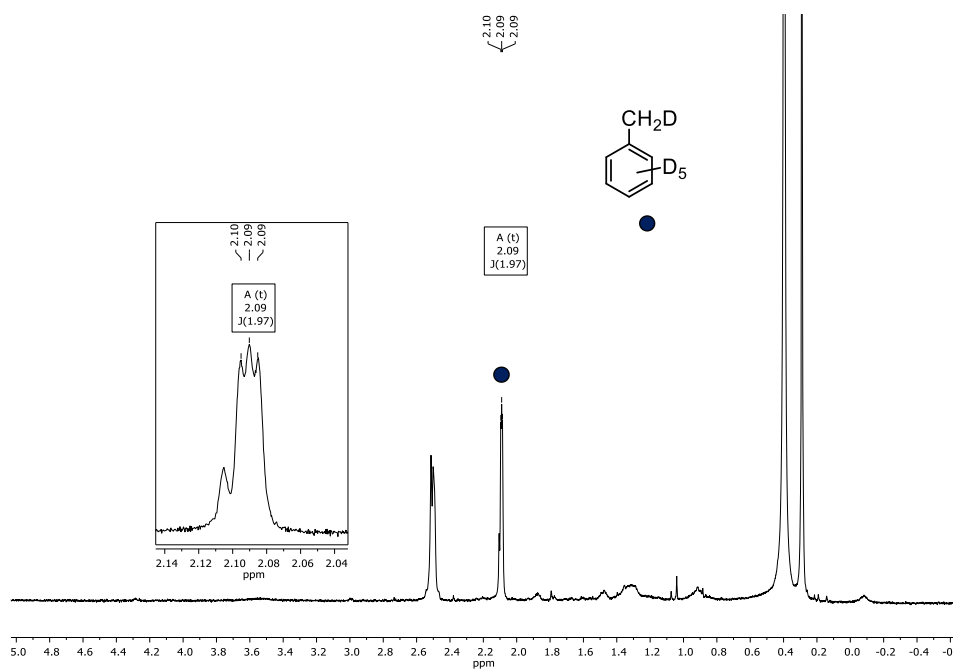
1. 5. 9. 6 NMR spectra of the H-D exchange study

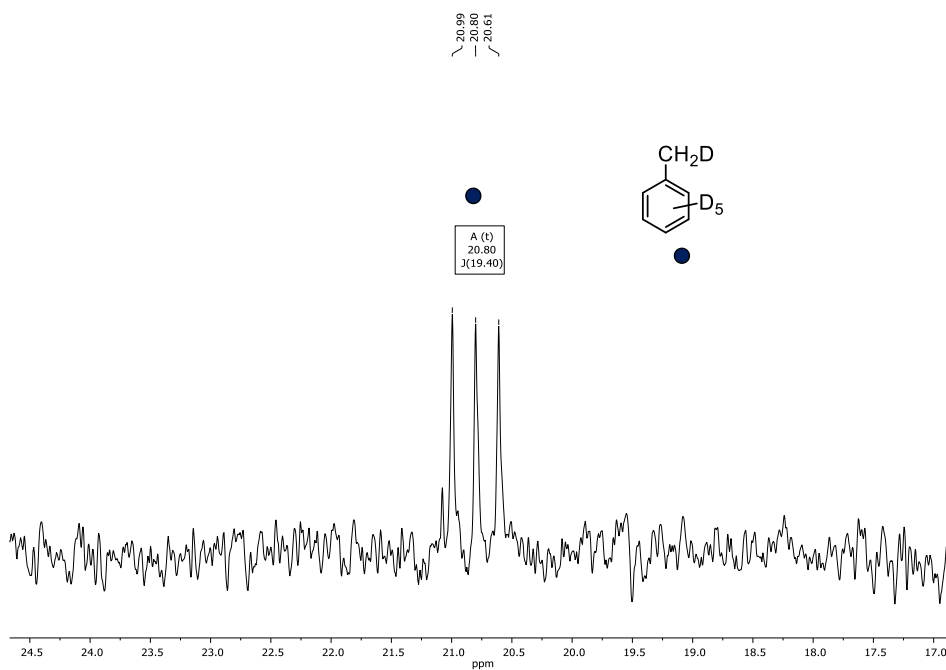
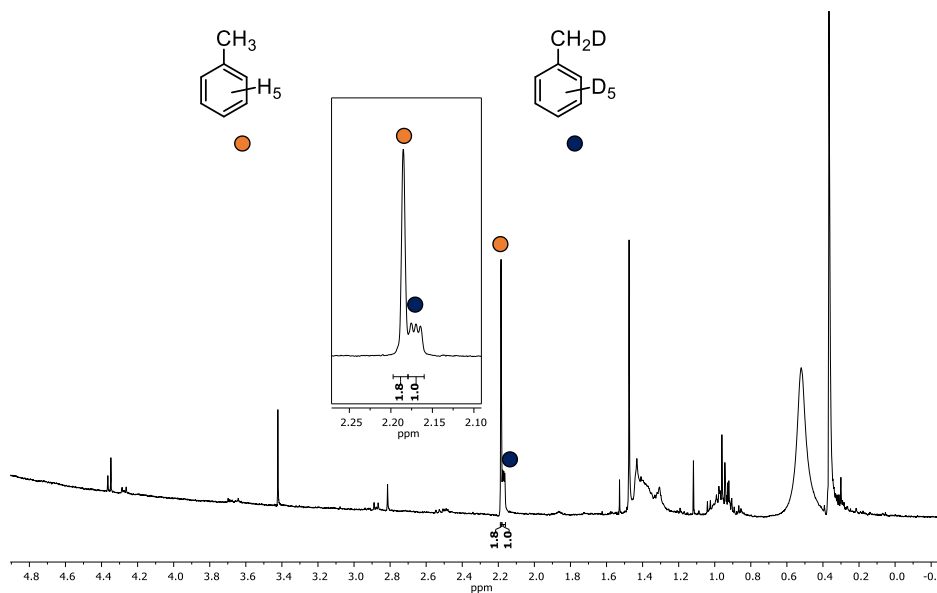
^{13}C NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{H}_6 + \text{C}_6\text{D}_6$)



1. 5. 9. 7 NMR spectra of the H atoms traceability experiments

^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_6\text{H}_6 + \text{C}_6\text{D}_6$)



^{13}C NMR (100 MHz, $\text{C}_6\text{H}_6 + \text{C}_6\text{D}_6$)**1. 5. 9. 7 NMR spectra of the Kinetic isotope effect (KIE) determination experiment** **^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_6\text{H}_6 + \text{C}_6\text{D}_6$)**

CHAPTER II

TRIFLUOROETHYLATION OF ALKANES

2. 1 Background

Over the last decades, catalytic carbene transfer reactions have attracted great interest to the scientific community. This is mainly due to the potential of this methodology to construct new C–C bonds efficiently, under mild reaction conditions and being highly compatible with several functional groups.^[1]

The catalytic functionalization of low reactive C–H bonds of alkanes by carbene transfer reactions, discovered in the early 80s,^[2] has significantly emerged from the beginning of this century, leading to catalytic systems capable of regioselective transformations or even of modification of the most inert alkanes.^[3] The metal-mediated insertion of carbene groups (C_c) into C–H bonds of alkanes occurs via a concerted mechanism (Figure 1).^[4] The reaction starts with the formation of a metal-carbene specie, being this transformation the rate-determining step of the whole process.^[4] Then, the metal-carbene specie reacts with the C–H bond (through a three-center transition state (C, H, C_c)) leading to product formation and regeneration of the metal complex, which can react with the carbene precursor completing the catalytic cycle.

-
- [1] a) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507–514; b) Davies, H. M.; Beckwith, R. E. *J. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2904; c) Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391–393; d) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379–3394. e) Cheng, S.; Li, Q.; Cheng, X.; Lin, Y.; Gong, L. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 2825–2837.
- [2] Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *J. C. S. Chem. Comm.* **1981**, *14*, 688–689.
- [3] Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Frutos, M. R.; Olmos, A.; Urbano, J.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 20295–20307.
- [4] a) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2006**, *47*, 5559–5566; b) Braga, A. C.; Maseras, F.; Urbano, J.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 5292–5300.

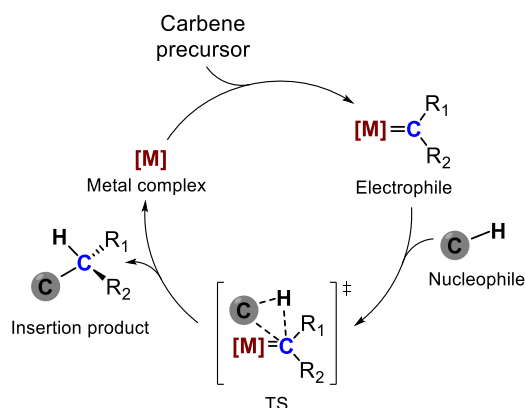


Figure 1. General catalytic cycle for C–H bond functionalization by carbene transfer reactions.

In this process, the C–H bond act as a poor nucleophile while the carbenic carbon takes the role of electrophile.^[5] For systems with low steric pressure, the reactivity of a C–H bond will depend on its bond dissociation energy (BDE), following the order of reactivity tertiary > secondary > primary. However, the steric properties must also be considered because a high hindrance around the metal could direct the regioselectivity towards the product derived from the insertion in the primary carbons of an alkane.^[6,7]

In the presence of a metal complex and the appropriate precursor, metal-carbene species are usually formed *in situ*, although due to the high reactivity, rarely can be isolated and characterized.^[8] In the field of C–H bond functionalization reactions, the most employed carbene precursors can be categorized in three groups: diazo

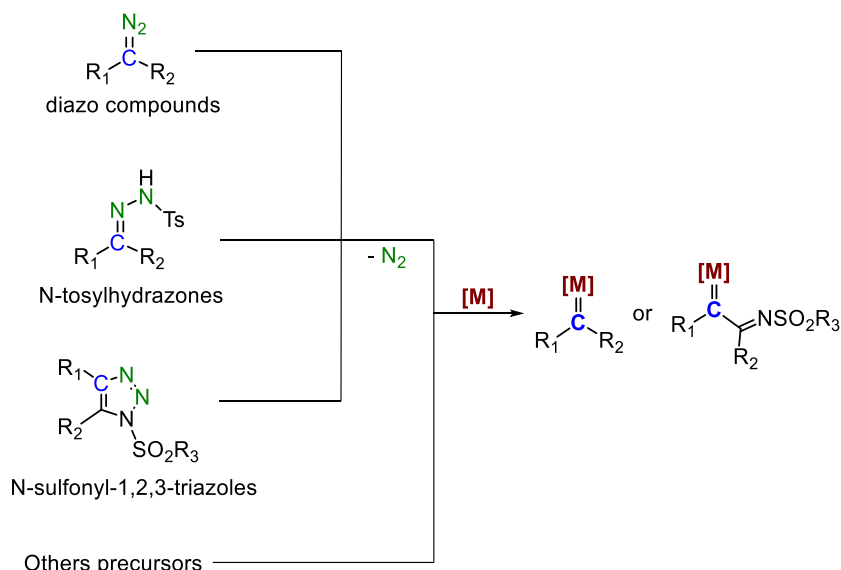
[5] Cheng, Q. Q.; Doyle, M. P. *Adv. Organomet. Chem.* **2016**, *66*, 1–31.

[6] Olmos, A.; Gava, R.; Noverges, B.; Bellezza, D.; Jacob, K.; Besora, M.; Sameera, W. M. C.; Etienne, M.; Maseras, F.; Asensio, G.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13848–13852.

[7] Hung-Yat, T.; So-Ming, G. T.; Jie-Sheng, H.; Lai-Fung, S.; Qing-Hai, D.; Che, C. M. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9893–9897.

[8] a) Li, Y.; Huang, J.; Zhou, Z.; Che, C.; You, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13185–13193. b) Mindiola, D. J.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9976–9977. c) Werle, C.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15452–15456. d) Hussong, M. W.; Hoffmeister, W. T.; Rominger, F.; Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10331–10335. e) Álvarez, M.; Besora, M.; Molina, F.; Maseras, F.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4837–4843.

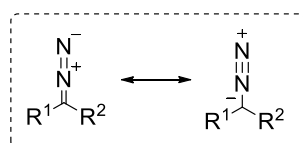
compounds,^[9] N-tosylhydrazones^[10] and N-sulfonyl-1,2,3-triazoles,^[11] although there are other species^[12] capable of interacting with metal complexes to give metal-carbene species (Scheme 1).



Scheme 1. Most employed carbene precursors for carbene transfer reactions.

- [9] a) Doyle, M. P.; McKervey, M.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley, New York, **1998**; b) Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981–10080.
- [10] a) Barluenga, J.; Valdés, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7486–7703; b) Xia, Y.; Wang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2306–2362; c) Vaishya, V.; Singhal, R.; Kriplani, T.; Pilania, M. *Synthesis* **2022**, *54*, 3941–3961.
- [11] a) Davies, H. M. L.; Alford, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5151–5162; b) Akter, M.; Rupa, K.; Anbarasan, P. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 13108–13205.
- [12] a) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350; c) Jia, M.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9134–9166.

This work is focused on diazo compounds due to their great versatility and applications, both industrial and academically^[13] (Figure 2). Different strategies for the preparation of diazo compounds are known. These substituents allow the modulation of the reactivity of the diazo compounds,^[14] modifying the steric and electronic properties of the metal-carbenes formed from them. Depending on the electronic properties of the carbon atom bonded to the diazo group, we can classify them into five categories: acceptor, acceptor/acceptor, acceptor/donor, donor and donor/donor (Figure 2).^[15]



More stable resonance structures for a diazo compound

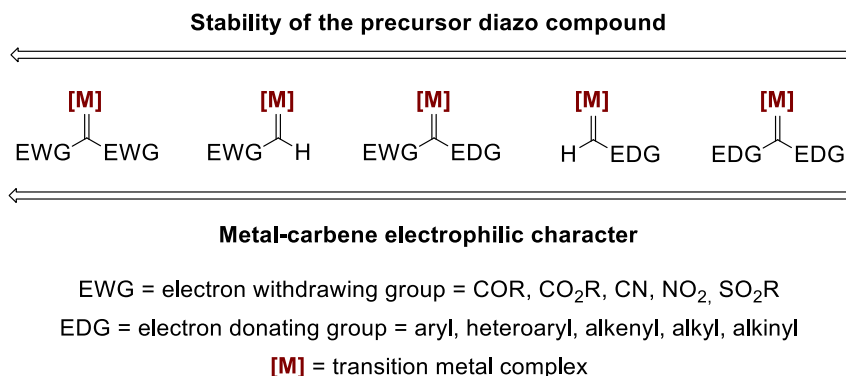


Figure 2. General resonance structures for a diazo compound (Top); Electronic properties of different types of metal-carbene species from diazo compounds (Bottom).

In addition to the electronic properties contributed by the substituents of the diazo compound, the properties of the metal complex greatly affect the stability and

[13] a) Zhu, D.; Chen, L. F.; Fan, H. L.; Yao, Q. L.; Zhu, S. F. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 908–950; b) Qiu, D. *Recent Developments of Diazo Compounds in Organic Synthesis*, World Scientific, Singapore, **2021**.

[14] a) Javed, M. I.; Brewer, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1789–1792; b) Denton, J. R.; Sukumaran, D.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2625–2628; c) Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8186–8195; d) Tanbouza, N.; Petti, A.; Leech, M. C.; Caron, L.; Walsh, J. M.; Lam, K.; Ollevier, T. *Org. Lett.* **2022**, 24, 4665–4663.

[15] He, Y.; Huang, Z.; Wu, K.; Ma, J.; Zhou Y. G.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, 51, 2759–2852.

reactivity of the metal-carbene specie.^[16] In order to carry out the functionalization of C–H of alkanes by carbene transfer reactions, our group has developed several catalytic systems based on electrophilic coinage metal complexes, highlighting copper and silver-based complexes bearing modified hydrotrispyrazolylborate ligands (Tp^x).^[16,17]

Regarding the use of copper, early examples used electrophilic Tp^xCuL catalysts for the functionalization of both cyclic and linear alkanes, resulting in yields ranging from moderate to high.^[18] The functionalization of pentane with EDA employing the complex Tp^{(CF₃)₂,Br}Cu(NCMe) (**1**) as catalyst led to the formation of the products derived from the insertion of carbene into the C–H bonds of the alkane in high yield with a regioselectivity of 77% towards secondary C–H bonds (Scheme 2).^[19] A different selectivity was observed in the case of silver^[20] and gold^[21] catalysts. With these metals, higher yields for the products derived from the insertion into the primary C–H bonds were observed. For silver, using the complex Tp^{(CF₃)₂,Br}Ag(THF) (**2**),^[19] the selectivity towards the linear product increased from 6% to 38% (referred to the homologous copper complex). In the case of gold, using a (NHC)AuCl type complex (and NaBAR^F as halide scavenger),^[21] a selectivity of 26% was found toward the linear product. This increase in selectivity towards the terminal carbon in the case of silver and gold is attributed to the greater electrophilicity of these metals with respect to copper, giving rise to more electrophilic metal-carbene species that can react more easily with the primary C–H bonds.

[16] a) Caballero, A.; Pérez, P. J. *Journal of Organometallic Chemistry* **2015**, 793, 108–113; b) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 11, 879–885.

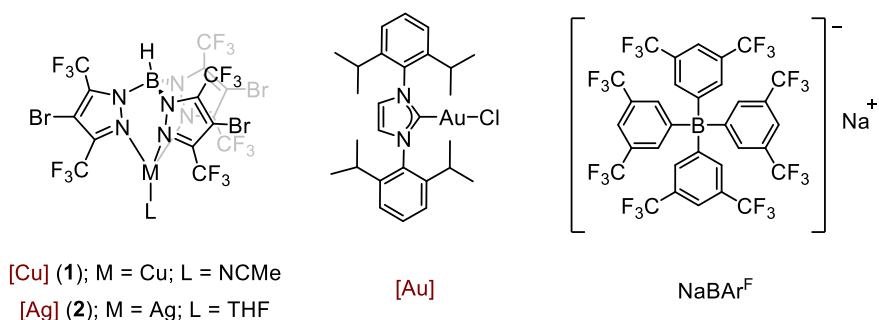
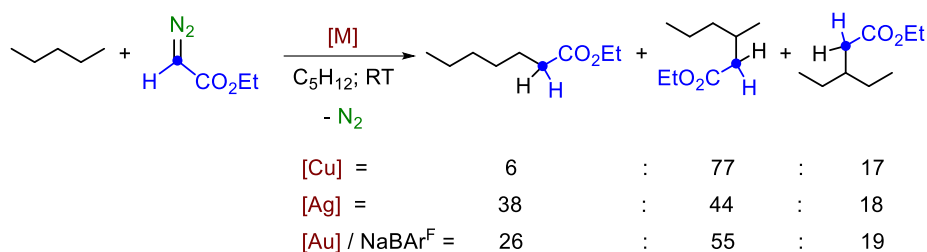
[17] Muñoz-Molina, J. M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Coordination Chemistry Reviews* **2019**, 390, 171–189.

[18] Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1446–1447.

[19] Gava, R.; Olmos, A.; Noverges, B.; Varea, T.; Funes-Ardoiz, I.; Belderrain, T. R.; Caballero, A.; Maseras, F.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ChemCatChem* **2015**, 7, 3254–3260.

[20] Gómez-Emeterio, P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; *Organometallics* **2008**, 27, 4126–4130.

[21] Fructos, M. R.; Frémont, P.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, 25, 2237–2241.

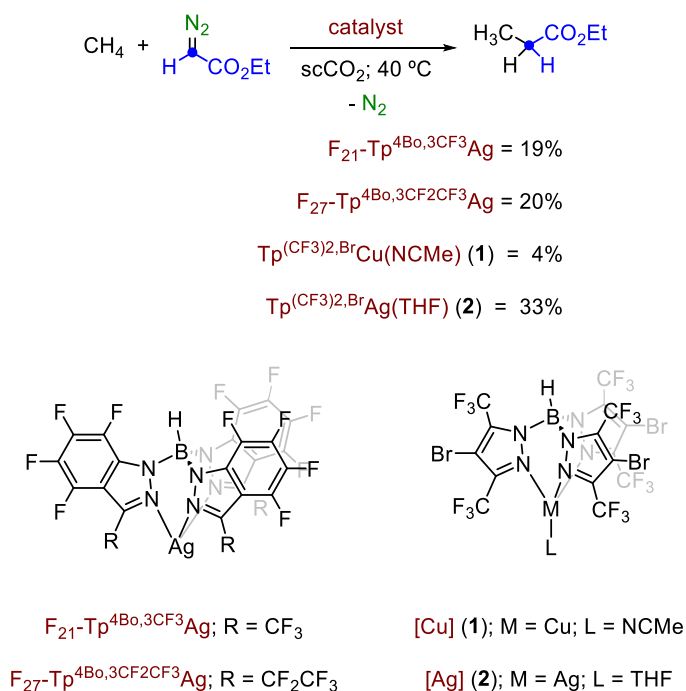


Scheme 2. Results obtained in the functionalization of pentane with EDA employing Cu, Ag and Au based catalysts.

Despite the improvement observed with silver and gold complexes, in terms of selectivity towards terminal C–H bonds, the selective transfer of carbene unit to primary C–H bonds is still a challenge.

In the particular case of the functionalization of methane, our group reported in 2011 a methodology employing silver complexes bearing perfluorinated indazolylborate ligands as catalysts for the reaction of methane with EDA to yield ethyl propionate. The use of supercritical carbon dioxide (scCO₂) as the solvent is key for success, achieving yields of ca. 20% (referred to the initial diazo compound) (Scheme 3).^[22]

[22] Caballero, A.; Despagne-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. C.; Ojo, W.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, 332, 835–838.



Scheme 3. Examples of methane functionalization by carbene transfer reactions employing diazo compounds as carbene source developed in our group.

Four years later, our group expanded this methodology using the complexes $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2,\text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) and $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2,\text{Br}}\text{Ag}(\text{THF})$ (**2**) as catalysts (Scheme 3).^[23] The copper complex **1** catalyzes the insertion of the CHCO_2Et group (from EDA) into the C–H bonds of methane in 4% yield whereas the silver analog gave a 33% yield, being this result the best outcome for methane functionalization employing a carbene transfer-based methodology to date.

[23] Gava, R.; Olmos, A.; Noverges, B.; Varea, T.; Álvarez, E.; Belderrain, T. R.; Caballero, A.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3726–3730.

Despite the significant efforts devoted to the development of carbene transfer reactions,^[24] there are very few examples in which this methodology is used for the synthesis of fluorinated compounds from alkanes. Fluorinated organic compounds constitute a diverse group of chemicals of enormous interest due to its numerous uses, such as medicine or electrochemical devices, among others.^[25] Specially, the incorporation of a CF₃ unit to an organic molecule usually induces drastic changes in physical and chemical properties, therefore being considered a powerful tool toward that end.

A variety of strategies have been developed usually involving the transfer of a CF₃ group by different mechanistic approaches to a wide variety of substrates.^[26] However, the direct conversion of the challenging alkanes C_nH_{2n+2} (lacking any polar or activating group) into products containing that CF₃ moiety yet constitutes a challenge, only scarce stoichiometric examples being known.^[27]

In this context, fluorinated carbenes, specially trifluoromethyl carbene (:CHCF₃), have proven to be a powerful synthetic tool for the incorporation of fluorinated fragments into a broad variety of substrates.^[28] 2,2,2-trifluorodiazethane (CF₃CHN₂, TFDE), first reported in 1943 by Gilman and Jones,^[29] has been employed as fluorinating agent upon transferring the :CHCF₃ unit to an array of substrates. However, its use with alkanes as substrates toward the insertion of fluorinated carbenes into C–H bonds is reduced to just one, non-catalytic example.^[30]

[24] a) Pérez, P. J. *Alkane C–H Activation by Single-Site Metal Catalysis*, Springer, Dordrecht, **2012**; b) Pombeiro, A. J. L.; Guedes da Silva, M. F. C. *Alkane functionalization*, John Wiley & Sons, New York, **2019**.

[25] a) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**; b) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Pozo, C., Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506; c) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.

[26] a) Prieto, A.; Baudoin, O.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 869–881; b) Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683–730; c) Charpentier, J.; Fröhlich, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650–682; d) Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12923–12927.

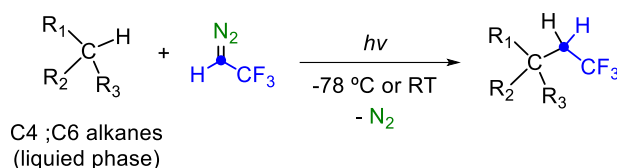
[27] Choi, G.; Lee, G. S.; Park, B.; Kim, D.; Hong, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5467–5474.

[28] Mykhailiuk, P. K. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 12718–12755.

[29] Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1458–460.

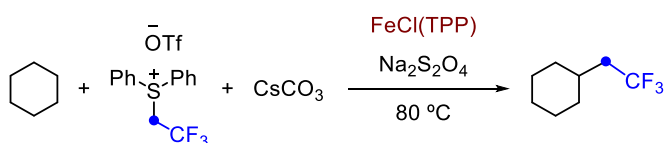
[30] Atherton, J. H.; Fields, R. *J. Chem. Soc (C)* **1968**, 2276–2278.

In 1968, Fields et al. described the low-temperature functionalization of butane, isobutane and cyclohexane in liquid phase by the insertion of free trifluoromethyl carbene, generated photolytically from TFDE (Scheme 4).^[30]



Scheme 4. Insertion reaction of trifluoromethyl carbene, generated photolytically from 2,2,2-trifluorodiazethane, into C–H bonds in liquid phase.

Regarding the use of metal catalysts for the incorporation of the $CHCF_3$ fragment, Xiao and Gu reported in 2017 the Fe-catalyzed insertion of fluoromethyl carbenes generated from sulfonium salts into the C–H bonds of cyclohexane.^[31] However, complex reaction mixtures and hard reaction conditions are required to afford the fluorinated alkanes in low yields (20% referred to sulfonium salt) (Scheme 5).



Scheme 5. Iron-catalyzed insertion of trifluoromethyl carbene generated from sulfonium salt into C–H bond of cyclohexane.

As shown in this Introduction, the catalytic incorporation of $CHCF_3$ fragments into alkanes is still underdeveloped. Specially, a methodology based on metal-catalyzed carbene transfer reactions using diazo compounds as carbene precursor is still unknown. Thus, the development of this methodology would be of great interest for the preparation of trifluoro methylated alkanes and will be the objective of this chapter.

[31] Duan, Y.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C.; Gu, Y.-C. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1917–1920.

2. 2 Goal

This chapter aims at developing a catalytic system for the functionalization of gaseous alkanes by carbene transfer reactions employing 2,2,2-trifluorodiazethane (CF_3CHN_2 , TFDE) as carbene source to afford trifluoromethyl derivatives.

2. 3 Results and Discussion

In this chapter, we focus on the development of copper- and silver-based catalysts for the functionalization of light alkanes incorporating trifluoromethyl carbene units employing 2,2,2-trifluorodiazooethane, given the lack of examples of alkane functionalization with this diazo reagent.

2. 3. 1 Synthesis of Cu and Ag complexes bearing $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}$ ligand

In order to carry out the functionalization of C–H bonds of alkanes by carbene transfer reactions, our group has worked on the development of several catalytic systems based on electrophilic coinage metal complexes bearing Tp^x (Tp = hydrotrispyrazolylborate) ligands.^[16,17] To achieve the incorporation of trifluoromethyl carbene units to gaseous alkanes we chose two catalysts containing either copper or silver and a polyhalogenated hydrotrispyrazolylborate ligand containing fluorine and bromine ($\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}$): $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) and $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Ag}(\text{THF})$ (**2**) (Figure 3).^[23]

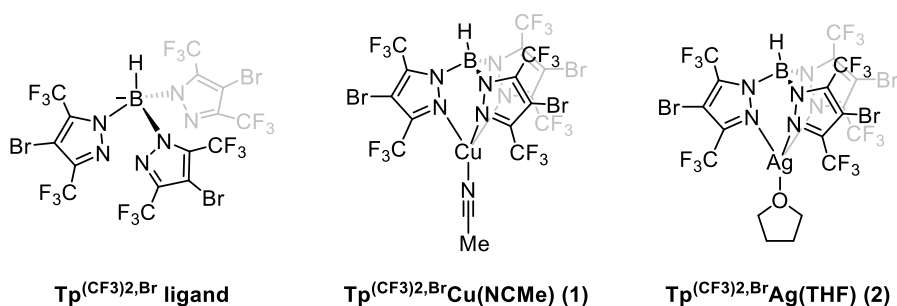
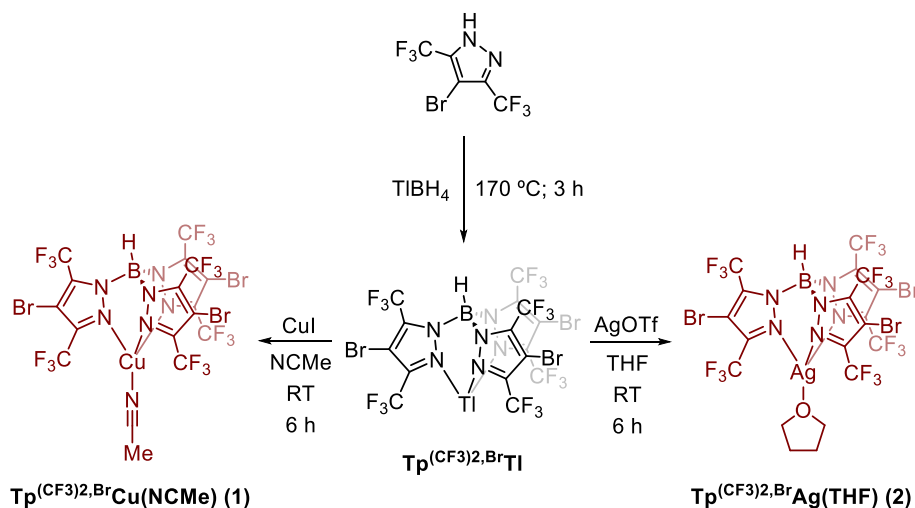


Figure 3. $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}$ ligand, $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) and $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Ag}(\text{THF})$ (**2**).

The selection of this ligand is based on two main premises: on one side, the presence of electron withdrawing groups, as CF_3 and Br , in the pyrazolyl rings increases the electrophilicity of the metal centre to which it is attached, and that of the metal-carbene intermediate. On the other side, the need of supercritical CO_2 as reaction media for the functionalization of gaseous alkanes causes the need to use fluorinated complexes, in view of the well-known capabilities of fluorine-containing molecules to dissolve in such medium.^[32]

[32] a) Laintz, K. E.; Wai, C. M. J. *Supercrit. Fluids* **1991**, 4, 194–198; b) Dias, H. V. R.; Lovely, C. J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3223–3238.

This ligand and the copper and silver complexes have been prepared following literature methods.^[23] Once the $\text{TiTp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}$ was synthesized, the complexes **1** and **2** were prepared by transmetalation reactions with CuI (acetonitrile as solvent) or AgOTf (THF as solvent) at room temperature (Scheme 6). Following this procedure, the complexes **1** and **2** were isolated in 69 and 77% yields, respectively.^[23]



Scheme 6. Synthesis of complexes $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) and $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Ag}(\text{THF})$ (**2**).

For the sake of completeness, Figure 4 shows the ^{19}F NMR spectrum of complexes **1** (top) and **2** (bottom). As expected, only two resonances appear for the two types of CF_3 groups (those near to the boron and close to the metal) in both complexes. This set of resonances reflects the equivalence of the three pyrazolyl rings. The coupling constant (J_{FB}) observed for the deshielded signals serves to assign these resonances to the CF_3 group near to the boron atom.

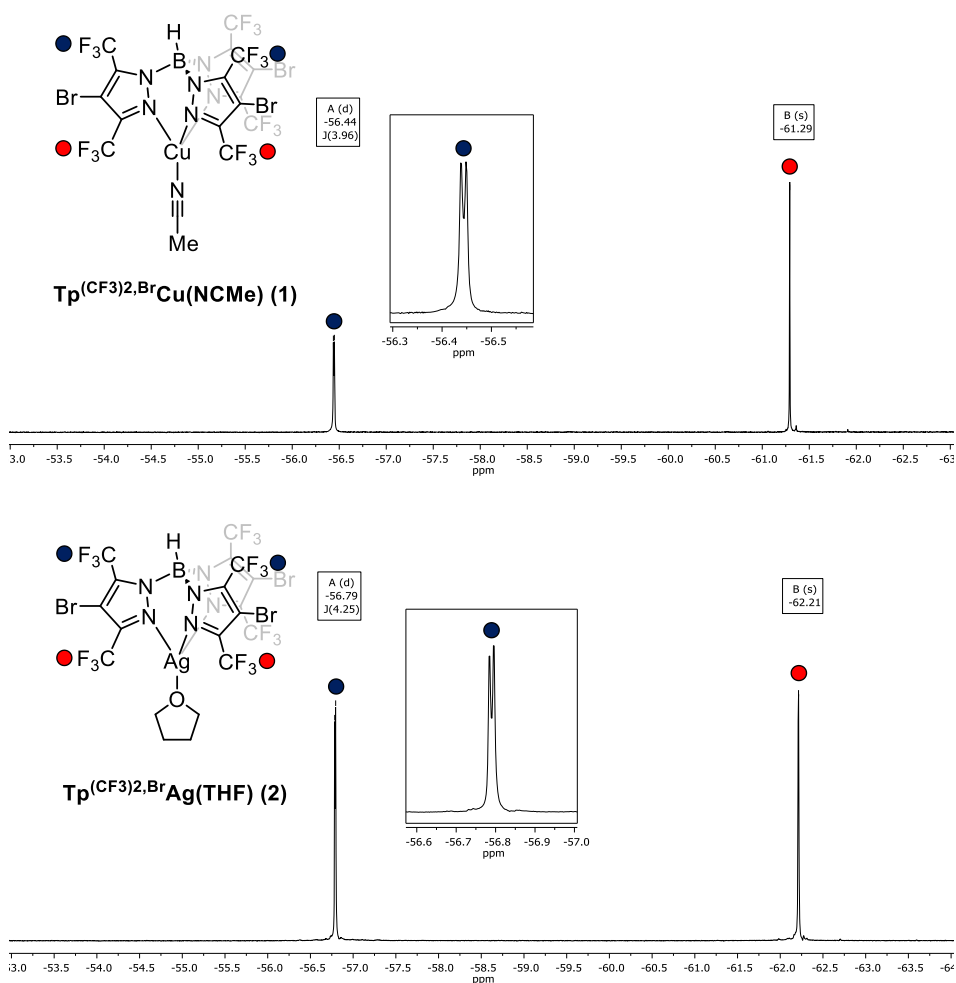
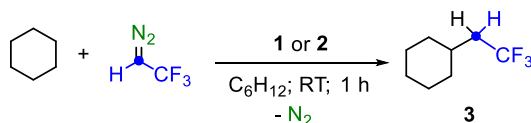


Figure 4. ^{19}F NMR spectra (376 MHz, CDCl_3) of complexes **1** (top) and **2** (bottom).

2. 3. 2 Initial studies with cyclohexane

First, we decided to test the activity of our system toward carbene insertion with the benchmark reaction of cyclohexane C–H bond functionalization. This reaction represents a measurement of the reactivity of the proposed metal-carbene intermediate species formed *in situ* in the reaction media. Thus, the reactions with cyclohexane lead to the formation of the trifluoromethyl alkane **3** in yields ranging from moderate to high (Table 1), when **1** or **2** are employed as catalysts. A 71% yield toward the product **3** was observed employing the copper-based catalyst with the addition of the carbene source in one pot (Table 1, entry 1).

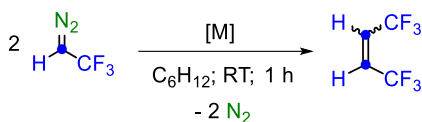
Table 1. Catalytic Functionalization of cyclohexane with TFMDE employing **1** and **2** as catalyst under optimized reaction conditions.^[a]

Entry	Catalyst	Yield (%) ^[c]
1	1	71
2 ^[b]	1	81
3	2	98
4	none	n. d.

[a] Reaction conditions: cyclohexane = substrate = solvent (5 mL), 2,2,2-trifluorodiazoethane (1.0 mmol), catalyst (0.01 mmol, 1.0 mol% referred to the diazo compound), an inert N₂ atmosphere, room temperature and 1 h. [b] Slow addition of the diazo compound. [c] Yields were determined by ¹⁹F NMR employing fluorobenzene as the internal standard.

An improved yield of 81% was obtained employing a common strategy based on the use of slow addition devices for the incorporation of the diazo compound to the reaction media (Table 1, entry 2). This strategy allows maintaining a low concentration of the diazo compound in the reaction mixture, avoiding the presence of non-desired products such as carbene dimerization (Scheme 7).^[33] For the silver catalyst, the addition of the carbene precursor in one portion at the beginning of the reaction leads to the formation of **3** in an almost quantitative yield of 98% (Table 1, entry 3). This fact is consistent with the superior electrophilic character of silver in catalyst **2** compared to copper in catalyst **1**.^[19] In absence of catalyst, no product was observed (Table 1, entry 4), assessing the crucial role of the Tp^xM cores in this transformation.

[33] a) Braga, A. A. C.; Caballero, A.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Maseras, F. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1646–1652; b) Rivilla, I.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, L.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 4132–4138.



Scheme 7. Metal-catalyzed dimerization reaction of TFDE.

The ^{19}F NMR spectrum of the reaction crude (without removing volatile components) is shown in Figure 5. In order to assign the signals observed in the NMR spectra of the reaction crudes, the product **3**, and all the remaining unreported trifluoromethylated products obtained in this work, have been prepared by Dr. Julia Altarejos (from the group of Prof. Javier Carreras) from the University of Alcalá.

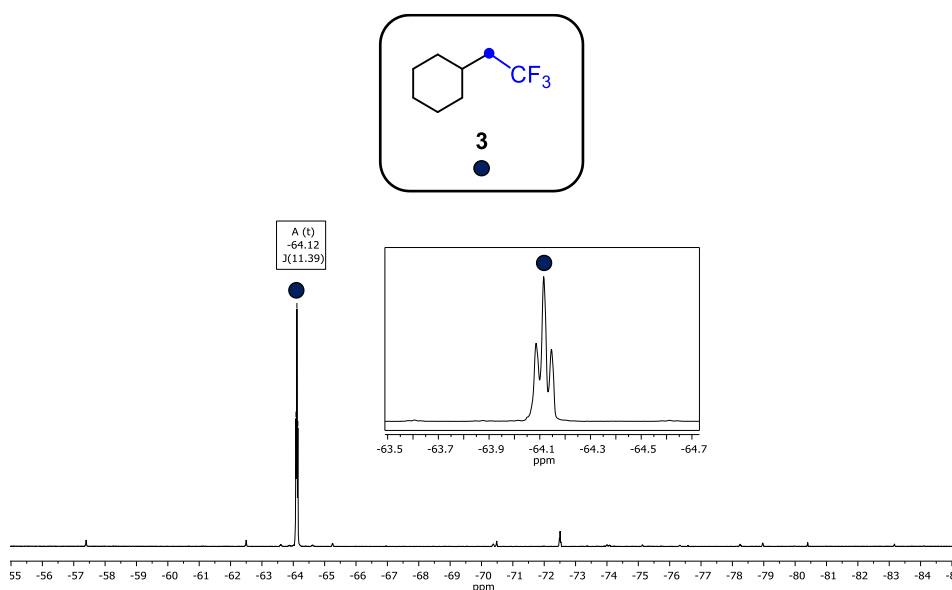


Figure 5. ^{19}F NMR (376 MHz, C_6D_6) spectrum of the reaction between cyclohexane and TFDE catalyzed by **2**.

As expected, the ^{19}F NMR resonance assigned to the CF_3 group of the product **3** appears as a triplet due to the F-H coupling with the adjacent methylene group. In this case, no other significant signals were observed in the ^{19}F NMR spectrum.

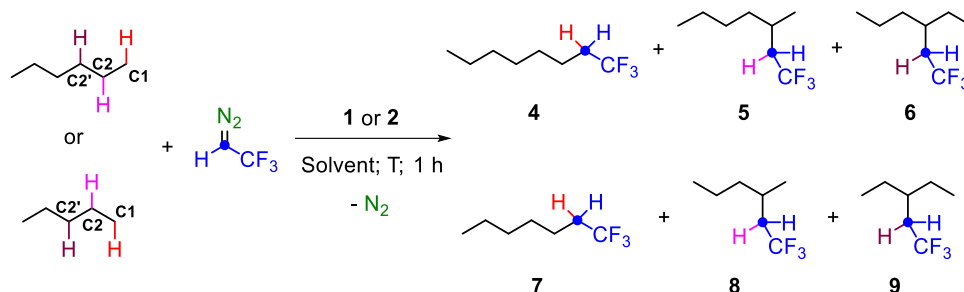
2. 3. 3 Functionalization of linear liquid alkanes

Once demonstrated the capabilities of complexes **1** and **2** for the transfer of the carbene moiety from TFDE to cyclohexane, we focused on linear liquid alkanes.

In the experiments with n-hexane and n-pentane, as representative non-activated linear alkanes, the presence of three different C-H bonds leads to the formation of a mixture of three products in both cases. One product is derived from the insertion

reaction into the terminal primary C–H bond. Similarly, the secondary C–H bonds in the positions C2 and C2' lead to the formation of two branched products derived from the reaction of the metallocarbene specie with these C–H bonds. As can be seen in the Table 2, mixtures of these three products were obtained for all cases and yields into the functionalization products within the 64-88% interval were observed. The reaction with both alkanes employing **1** as catalyst at room temperature led to the formation of the trifluoroalkanes in moderate yields using slow addition devices (Table 2, entries 1 and 3). Experiments were also carried out at -30 °C (Table 2, entries 2 and 4) to estimate the effect of the temperature, obtaining yields lower when moving from -30 °C to 25 °C. This behaviour is attributed to the high reactivity of this diazo compound, increasing the formation of by-products at higher temperatures. Regarding the use of the silver-based catalyst **2**, the experiments were run adding the diazo compound in one portion, with a similar trend to that shown for cyclohexane: the silver catalyst providing higher yields than the copper counterpart. When the reaction temperature is changed, the observed behaviour is like that of copper (Table 2, entries 6 and 8). Experiments in which the diazo decomposition was triggered by irradiation (employing both 254 and 365 nm; Table 2, entries 9 and 10), in the absence of catalyst, very low conversions and a complete different regioselectivity were observed, assessing the intermediacy of metal-carbene species when employing **1** or **2**, at variance with the carbene-free transformations taking place under irradiation.

Table 2. Catalytic functionalization of *n*-hexane (top) and *n*-pentane (bottom) with TFDE employing **1** and **2** as catalyst under optimized reaction conditions.^[a]



Entry	Catalyst	Substrate	T (°C)	Yield (%) ^[e]	C1/C2/C2'
1 ^[b]	1	Hexane	25	64	8/77/15
2 ^{[b],[c]}	1	Hexane	-30	72	6/81/13
3 ^[b]	1	Pentane	25	68	9/83/8
4 ^{[b],[c]}	1	Pentane	-30	71	6/86/8
5	2	Hexane	25	76	62/28/10
6 ^[c]	2	Hexane	-30	89	63/27/10
7	2	Pentane	25	80	66/30/4
8 ^[c]	2	Pentane	-30	88	67/27/6
9	<i>hν</i> 254 nm	Hexane	25	<1	43/31/26
10	<i>hν</i> 365 nm	Hexane	25	8	45/30/25
11 ^[d]	1	Pentane	40	45	8/80/12

[a] Reaction conditions: substrate = solvent (5 mL), 2,2,2-trifluorodiazomethane (1.0 mmol), catalyst (0.01 mmol, 1.0 mol% referred to the diazo compound), an inert N_2 atmosphere, room temperature and 1 h. [b] Slow addition of the diazo compound. [c] Reaction time = 3 hours. [d] Reaction conditions: trifluoromethyl diazomethane (1.0 mmol) and catalyst (0.01 mmol, 1.0 mol% referred to the diazo compound), 5 mL of pentane, 90 bar $scCO_2$ as solvent, 40 °C and 14 h. [e] Yields were determined by ^{19}F NMR employing fluorobenzene as the internal standard.

The regioselectivity, intended as the ratio of products derived from the functionalization of the C–H bonds at C1, C2 and C2' positions, shows interesting trends. Catalyst **1** mainly provides the products derived from secondary C–H bonds whereas catalyst **2** preferentially originates the product derived from the primary C–H bond functionalization. This is probably the result of the higher electrophilicity of the silver-carbene intermediate, which reduces the energy barrier for the step where the regioselectivity is decided, i. e., the interaction of the metal-carbene with the C–H bond. Interestingly, the distribution of products is barely affected by the temperature (Table 2, entries 1-4 and 5-8), with the differences between pentane and hexane being mainly derived from the statistic factor of the number of each different C–H bonds.

An interesting behaviour described by our group is the increase in electrophilicity of the copper-carbene intermediate (this effect was not observed with the silver counterpart) when the reaction is performed in supercritical carbon dioxide as reaction media in the functionalization reactions of alkanes with EDA as carbene source.^[19] This was attributed to the effect of the carbon dioxide molecules that withdraw electron density from the fluorine atoms of the ligand, which enhances the electrophilic nature of the metal center. Thus, the selectivity of the copper-catalyzed reaction toward the primary sites significantly increased relative to that obtained in neat alkane. This effect was investigated in our system carrying out the functionalization of pentane employing TFDE, **1** as catalyst and scCO₂ as reaction media (Table 2, entry 11). We found that functionalization of the non-activated primary C–H bonds of pentane by copper-catalyzed carbene insertion in scCO₂ remains identical to that observed employing the neat alkane as reaction media, contrary to that was observed in the reactions with EDA. This is attributed to the higher electrophilicity of the metallocarbene formed employing TFDE as carbene source. This specie has already reached an optimal electronic situation, so it does not show the same effect with carbon dioxide.

As an example of the results obtained in these transformations, the ¹⁹F NMR spectra of the reaction between hexane and TFDE at -30 °C catalyzed by **1** (Table 2, entry 2) and **2** (Table 2, entry 6) is shown in the Figure 6. In both cases a mixture of the three possible products, derived from the insertion of the carbene fragment in the three available kinds of C–H bonds of the alkane, is obtained. The copper-based catalyst **1** mainly provides the product **5** derived from the functionalization of secondary C–H bonds in C2, as well as a greater number of signals associated with by-products, some of them not identified (Figure 6a). On the other hand, the **2**-catalyzed reaction mainly results in the formation of the linear product **4**, derived from

primary C–H bond functionalization (Figure 6b). The assignment of these signals has been done by comparison with authentic samples prepared by independent methods.

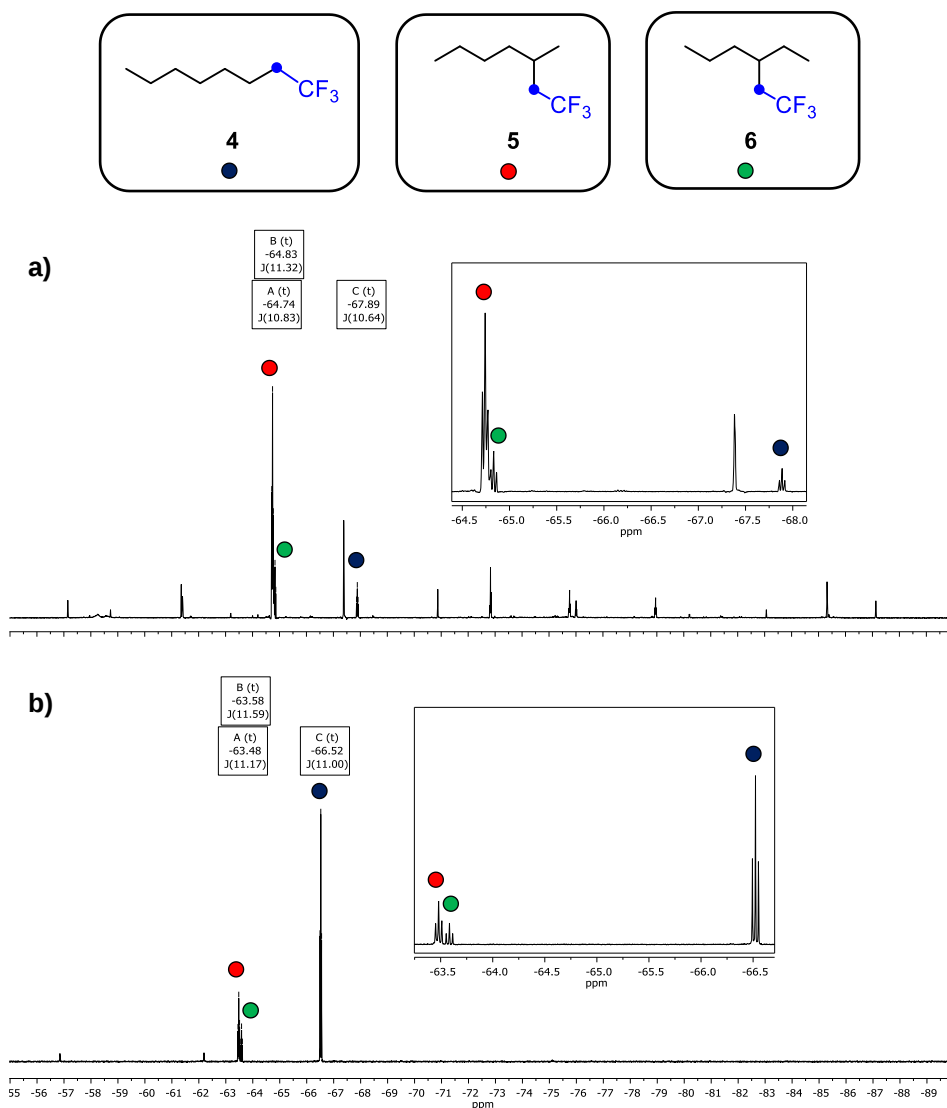


Figure 6. ^{19}F NMR (376 MHz, C_6D_6) spectrum of the reaction between hexane and TFDE at -30°C catalyzed by **1** (a) and **2** (b).

2. 3. 4 Functionalization of butane and propane

Once proven the effectiveness of the Cu- or Ag-based catalysts for carbene transfer to the C–H bonds of inactivated liquid alkanes, we decided to examine our system toward the insertion of the carbene $:\text{CHCF}_3$ group into the C–H bonds of butane and propane.

In the experiments with gaseous alkanes, we employ scCO_2 as reaction media in a high-pressure reactor (Figure 7a). The catalyst is placed in a cylindrical polypropylene vessel with both ends covered with a permeable membrane (Figure 7b). In another polypropylene conical vessel, TFDE is placed, and both containers are attached to the stir bar of the reactor. The reactor is closed and pressurized with the gaseous alkane and subsequently with carbon dioxide at a temperature of 40 °C. This methodology led to a homogeneous supercritical phase in which an optimal alkane concentration is ensured, with no other potentially reactive C–H bonds competing for the reactive metal-carbene intermediates.

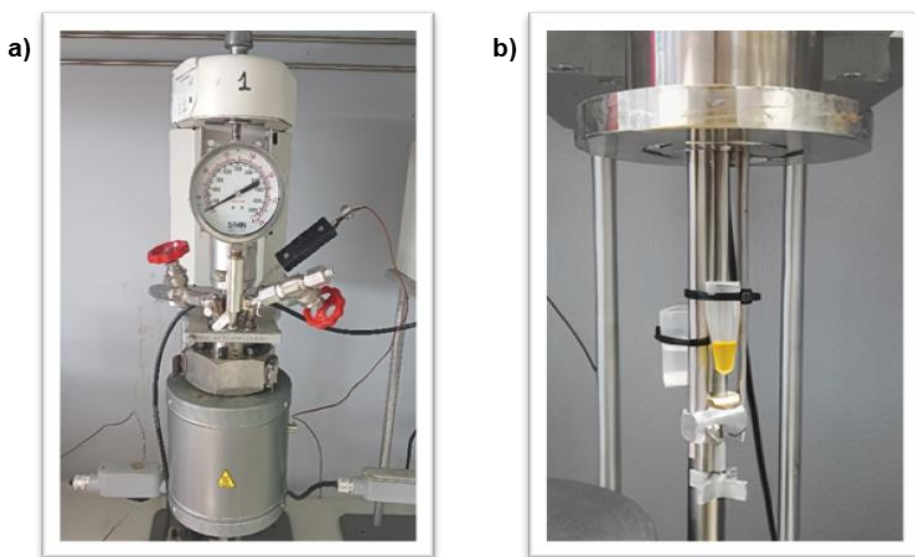
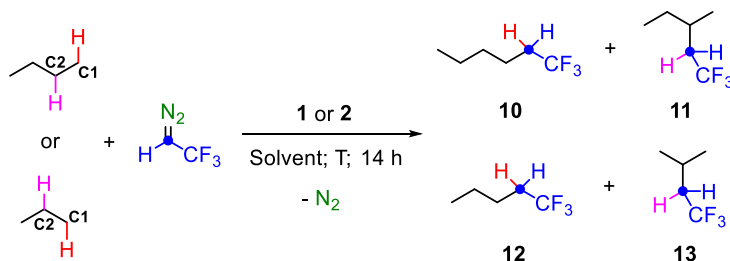


Figure 7. High-pressure reactor employed for gaseous alkanes (a) and initial setup of reactants in the reactor (b).

The reaction with *n*-butane employing the copper-based catalyst **1** results in a 46% yield of trifluoroalkanes derivatives (Table 3, entry 1). Similarly, the reaction employing **1** and propane as substrate results in a 32% yield (Table 3, entry 3). The observed decrease in term of yields, compared to reactions with larger alkanes, could be attributed to the volatile nature of the trifluoroalkanes obtained as products. Despite the precautions taken during workup (see Experimental Section), partial loss of volatile compounds may occur. The same trend previously noted for liquid alkanes was observed with silver catalyst: the reaction with both *n*-butane and propane employing **2** as catalyst lead to the formation of the fluoroalkanes in higher yields than in the case with copper. Thus, the products derived from *n*-butane were obtained in 65% yield (Table 3, entry 4), 52% for propane as the reactant (Table 3, entry 6). For

the case of n-butane, the reaction can also be carried out employing the neat alkane as solvent upon condensation at -30 °C (Table 3, entry 5), giving the products in 82% yield as a consequence of the higher concentration of the alkane.

Table 3. Catalytic functionalization of n-butane (top) and propane (bottom) with TFDE employing **1** and **2** as catalysts under optimized reaction conditions.^[a]



Entry	Catalyst	Substrate	Solvent	Yield (%) ^[d]	C1/C2
1 ^[b]	1	Butane	scCO ₂	46	5/95
2 ^[c]	1	Butane	liquid butane	50	5/95
3 ^[b]	1	Propane	scCO ₂	32	6/94
4 ^[b]	2	Butane	scCO ₂	65	69/31
5 ^[c]	2	Butane	liquid butane	82	69/31
6 ^[b]	2	Propane	scCO ₂	52	71/29

[a] Reaction conditions: 2,2,2-trifluorodiazooethane (1.0 mmol) and catalyst (0.01 mmol, 1.0 mol% referred to the diazo compound). [b] n-butane (1 bar) or propane (7 bar), 80 bar scCO₂ as solvent, 40 °C and 14 h. [c] Substrate = solvent (5 mL), -30 °C and 3 h. [d] Yields were determined by ¹⁹F NMR employing fluorobenzene as the internal standard.

For the C3-C4 alkanes, the regioselectivity, intended as the distribution of products derived from the functionalization of the primary and secondary sites, was quite different depending on the metal employed. As observed for liquid linear alkanes, a preference for the secondary site is displayed for the copper-based catalyst, while for catalyst **2**, the increased electrophilicity at the metal center (and subsequently at the carbene ligand) caused an enhancement in the functionalization at the primary sites. Thus, catalyst **1** provides the functionalization of the secondary sites in a preferential manner (ca 95% of **11** or **13**, Table 3, entries 1 and 3). On the contrary, the primary

sites were favoured by the silver catalyst, with 71% of **10** and 69% of **12** for propane or butane as substrates, respectively (Table 3, entries 4 and 6). It is of note that the regioselectivity does not depend on the reaction medium: in the butane system, the mixture of **10**:**12** does not change when moving from scCO₂ to liquid butane for both catalysts, assessing the lack of influence in the interaction of the metal (copper or silver)-carbene intermediate with the alkane.

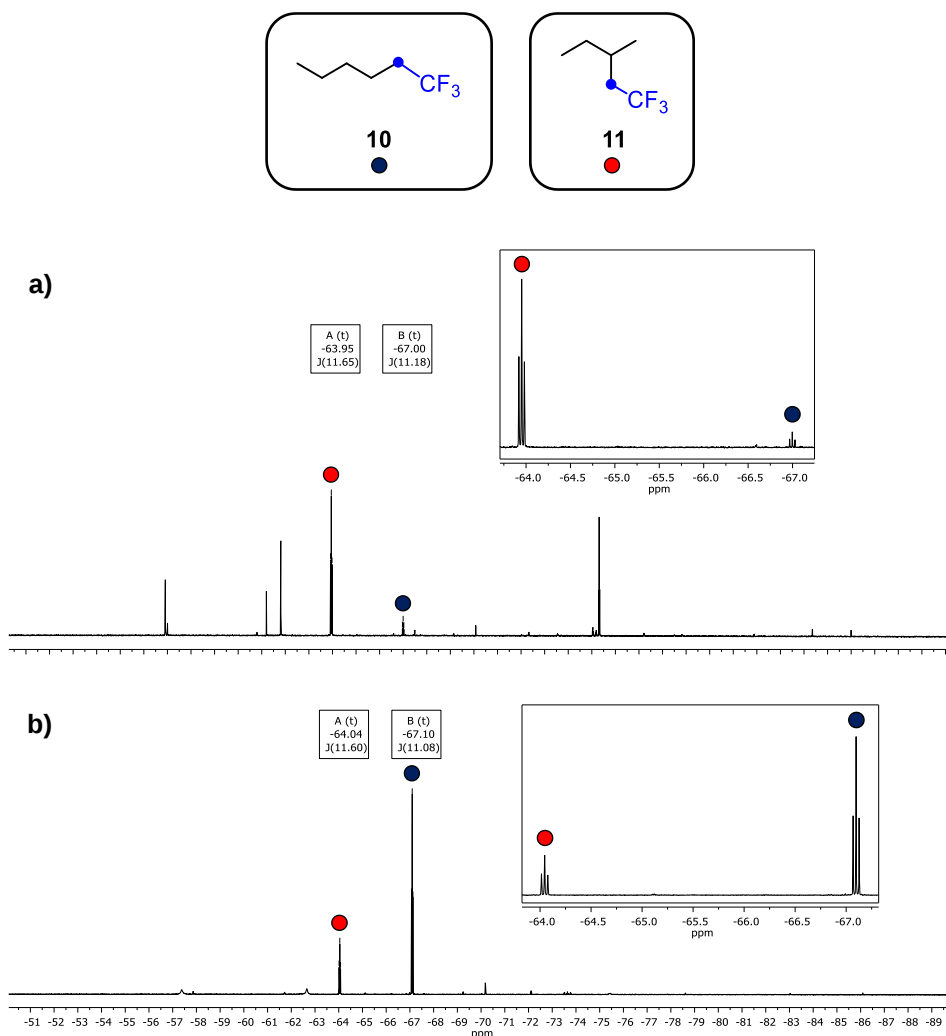


Figure 8. ¹⁹F NMR (376 MHz, C₆D₆) spectrum of the reaction between butane and TFDE in scCO₂ at 40 °C catalyzed by **1** (a) and **2** (b).

Representative NMR spectra of the reaction of butane with TFDE catalyzed by **1** or **2** in scCO₂ at 40 °C are shown in Figure 8. In both cases the products derived from the insertion of the carbene fragment in the C1–H (–67.1 ppm) or C2–H (–64.0 ppm) bonds are obtained. As expected, the resonance of these trifluoroalkanes is observed

as a triplet due to the coupling with the adjacent methylene group. The assignment of these signals has been done by comparison with authentic samples independently prepared.

2. 3. 5 Functionalization of ethane and methane

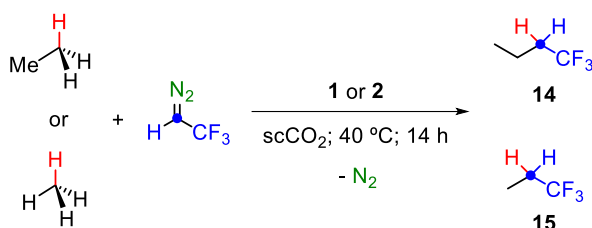
Finally, we tested the catalytic activity of **1** and **2** toward the reaction of ethane and methane with a methodology similar to that described for butane and propane. Thus, employing **1** as catalyst, a 18% yield toward the product **14**,^[34] derived from the carbene insertion into the C–H of ethane, was observed (Table 4, entry 1). The use of the more challenging methane led to the corresponding 1,1,1-trifluoropropane (**15**)^[35] in 6% yield (Table 4, entry 2). In the reactions with the silver-based catalyst **2**, yields of 58% and 42% were obtained for the products **14** and **15** derived from the C–H functionalization of methane (Table 4, entry 3) and methane (Table 4, entry 4), respectively.

These reactions suffer from an additional experimental disadvantage due to the high volatility of the products formed. Thus, the fluoroalkane 1,1,1-trifluorobutane (**14**), derived from the insertion of the carbene unit into the C–H bond of ethane, has a boiling point of 17 °C. Similarly, a boiling point of -12 °C is reported for the product **15** derived from methane functionalization, 1,1,1-trifluoropropane. This drawback results in a loss of products during the work-up of these reactions.

[34] Henne, A. L.; Hinkamp, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1197–1199.

[35] Boutevin, B.; Guida-Pietrasanta, F.; Ratsimihety, A.; Caporiccio, G. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 70, 53–7.

Table 4. Catalytic functionalization of ethane (top) and methane (bottom) with TFDE employing **1** and **2** as catalysts under optimized reaction conditions.^[a]



Entry	Catalyst	Substrate	Yield (%) ^[b]
1	1	Ethane	18
2	1	Methane	6
3	2	Ethane	58
4	2	Methane	42

[a] Reaction conditions: 2,2,2-trifluoroethane diazoethane (1.0 mmol), catalyst (0.01 mmol, 1.0 mol% referred to the diazo compound), ethane (35 bar) or methane (165 bar), 80 bar scCO_2 as solvent, 40 °C and 14 h. [b] Yields were determined by GC (external calibration).

To evaluate the reaction yields, GC was employed using an equipment directly connected to the reactor vessel. Once the reaction is completed, a valve from the reactor was opened allowing the reaction crude to flow into the GC, through a special reduction valve that allows the decrease of the pressure required for automatic injection in the GC. This methodology ensures no loss of products in the quantification process.

As example, Figure 9 shows the GC trace of the reaction between methane and TFDE in scCO_2 at 40 °C catalyzed by **2**. The product **15** was detected at a retention time of 4.1 minutes. External standard calibration allows us to quantify product **15** with a yield of 42%.

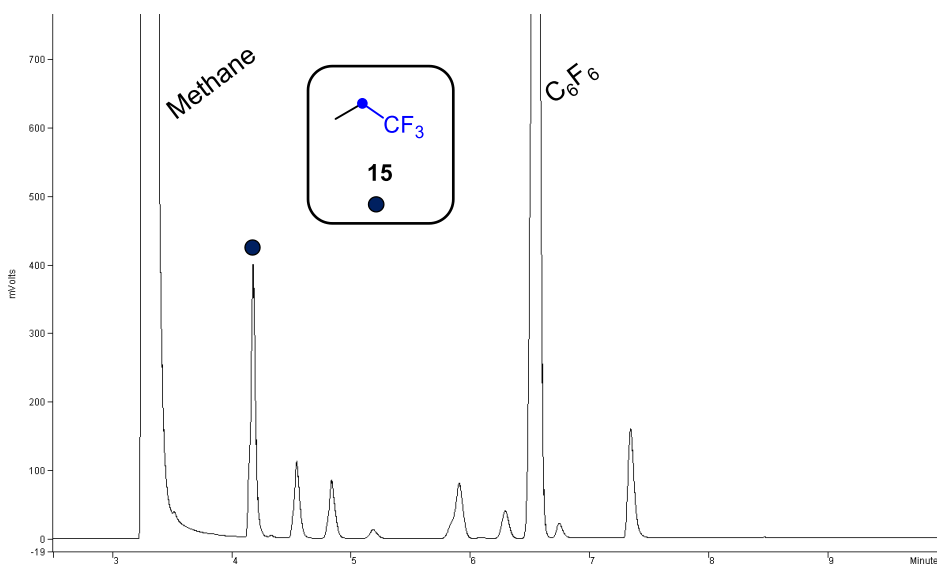


Figure 9. GC trace of the reaction between methane and TFMDE in $sc\text{CO}_2$ at 40 °C catalyzed by **2**.

To identify the product by NMR, the reaction mixture was passed through a cold trap (-78 °C) with DCM as solvent, and it was evaluated by NMR. Although most of the product was lost due to the low boiling point, the ^{19}F NMR spectrum (Figure 10) showed a resonance as a triplet at -69.1 ppm, which corresponds, by comparison with a commercial sample, with compound **15**.

These results constitute the first example of the catalytic C–H bond functionalization of methane and other light alkanes by metal-catalyzed carbene transfer reactions employing 2,2,2-trifluorodiazethane as carbene source. In addition, these results are the best (in terms of yield) reported for methane functionalization by carbene transfer reactions employing both copper- and silver-based catalysts.

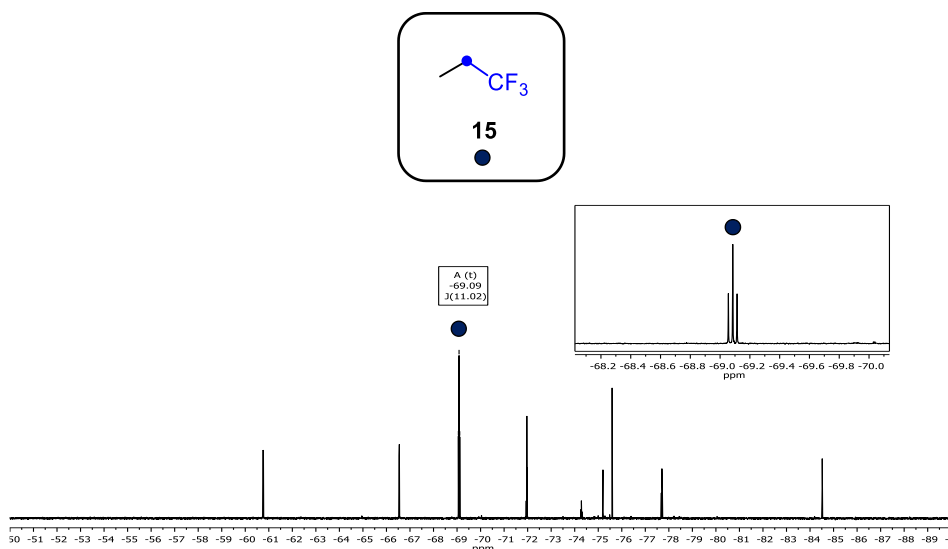


Figure 10. ^{19}F NMR (376 MHz, C_6D_6) spectrum of the reaction between methane and TFDE in scCO_2 at 40 °C catalyzed by **2**.

2. 3. 5. 1 Activation barrier for methane functionalization

Usually, the active species that are responsible for methane activation is generated from a catalyst precursor, with the corresponding barrier (Figure 11). Then, such species interacts with methane in the first step of the methane functionalization pathway.

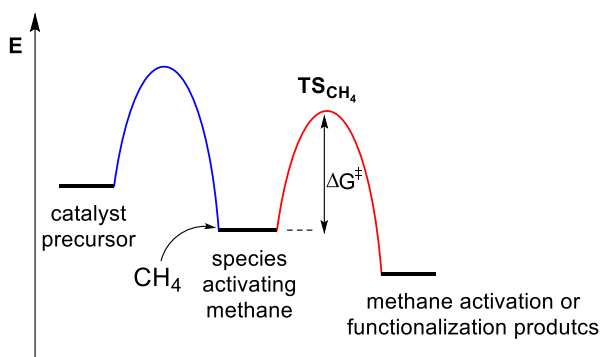


Figure 11. General reaction profile for methane activation.

For the functionalization of methane by carbene insertion, an activation barrier of 8.1 kcal mol⁻¹ was reported for the step involving the interaction of the metal-carbene and methane,^[6] being this example the lowest activation barrier of the known catalytic processes involving methane functionalization.

To evaluate the barriers for the system reported in this *Chapter*, a DFT study has been carried out by the group of Feliu Maseras, at the Institute of Chemical Research of Catalonia. The reaction starts with the formation of a supramolecular adduct between the $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2}\text{BrAg}=\text{C}(\text{H})\text{CF}_3$ and an incoming CH_4 molecule located above the separated reactants followed by $\text{CH}_3\text{--H}$ bond breaking and concerted $\text{H}_3\text{C--CH}(\text{H})\text{CF}_3$ bond formation. Figure 12 displays the data of the most favoured transition states for $\text{CH}_3\text{--H}$ activation by $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2}\text{BrAg}=\text{C}(\text{H})\text{R}$ ($\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$ or CF_3). Interestingly, no barrier for this step has been found when employing the fluorinated carbene, therefore methane activation does not imply any significant energetic requirement. We are not aware of any catalytic or stoichiometric system in which the step involving methane C–H bond activation is barrierless.

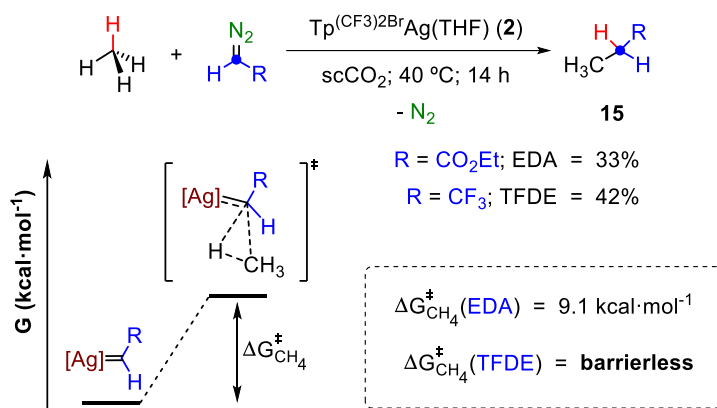


Figure 12. Calculated activation barriers for methane ($[\text{Ag}] = \text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2}\text{BrAg}$).

2. 3. 6 Study of the regioselectivity

The results shown in Tables 2 and 3 with TFDE as the carbene source can be compared with those previously obtained^[19] with the frequently employed ethyl diazoacetate (EDA) in terms of regioselectivity when at least two sites are available to interact with the silver-carbene intermediate.

Figure 13 displays the variation of the amount of the product derived from the insertion of the carbene moiety into the primary C–H bond for the propane-hexane series using catalyst **2** and EDA or TFDE as the diazo reagents. In both cases, a slight decrease in the percentage of primary C–H bond functionalization product is observed when increasing the chain size, that is originated by the successive increase of the number of secondary C–H bonds (from two in propane to eight in hexane). Also, in all cases the amount of the primary site functionalization with TFDE exceeds in ca. 25% that obtained with EDA.

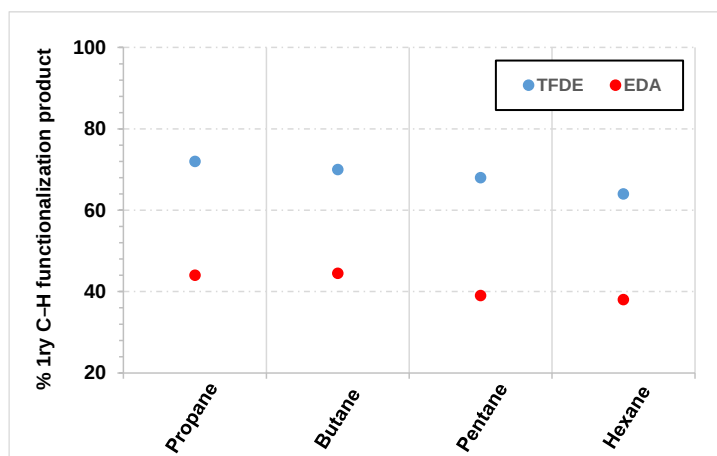


Figure 13. Influence of the carbene nature in the regioselectivity for the C3-C6 alkane functionalization with **2** as catalyst: variation of the percentage of primary C–H bond functionalization product.

Due to the different number of secondary bonds in each alkane that can be functionalized, i.e., the variation in the number of methylene groups ($-\text{CH}_2-$) in the chain, is necessary to make a statistic correction in order to perform a direct comparison between the different alkanes.^[6] For example, in the propane molecule we have two terminal methyl groups (accounting for six primary hydrogen atoms) and one internal methylene group (two secondary atoms of hydrogen). For propane, catalyst **2** provides the functionalization of the primary sites in a preferential manner, with 71% of the product derived from primary C–H bonds (**12**) and 29% for the product derived from the secondary sites functionalization (**13**). The regioselectivity calculated upon correcting the number of C–H bonds of each type provides a 1ry:2ry value of 1.23. Figure 14 displays the corrected regioselectivities for the propane-hexane series. With EDA, in no case the primary sites is more favored ($2\text{ry}/1\text{ry} > 1$). However, with TFDE the primary sites are more prone to be functionalized ($2\text{ry}/1\text{ry} < 1$) with the exception of propane.

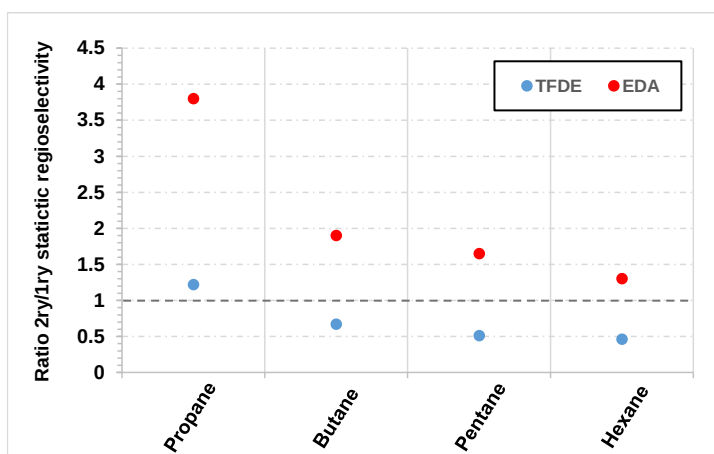


Figure 14. Influence of the carbene nature in the regioselectivity for the C3-C6 alkane functionalization with **2** as catalyst: 2ry/1ry ratio corrected with the number of C-H bonds of each type.

The observed regioselectivity is the result of the higher electrophilicity of the metalo-carbene intermediate formed by the reaction of **2** with TFDE as the carbene precursor, that results in an easier functionalization of the terminal positions, compared to the species formed by using EDA as the carbene source.

2. 4 Achievements presented in Chapter II

The complexes $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) and $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Ag}(\text{THF})$ (**2**) promote the catalytic functionalization of C1-C6 alkanes by carbene transfer reactions to C-H bonds employing 2,2,2-trifluorodiazethane (CF_3CHN_2 , TFDE) as carbene source.

The best results obtained to date for methane functionalization by carbene insertion was reported (42% diazo, based).

- DFT studies revealed the step involving the activation of the carbon-hydrogen bond of methane is barrierless.

- With this diazo compound, the reactions are directed towards primary sites in a preferential manner.

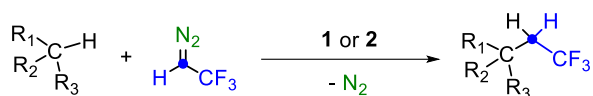
2. 5 Experimental Section

2. 5. 1 General information

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out with standard Schlenck techniques under nitrogen atmosphere or in a glovebox (MBRAUN UNILAB) under an atmosphere of purified nitrogen. All reactants were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. Solvents were purchased from Scharlau and dried using standard protocols: cyclohexane, n-hexane and n-pentane were refluxed over sodium/benzophenone and separated by distillation under nitrogen. Gaseous alkanes were obtained from Air Liquide and used as received. 2,2,2-trifluorodiazooethane (CF_3CHN_2 , TFDE) was prepared according with the literature method and kept in a stock solution of hexafluorobenzene.^[36] The concentration of the stock solution of the diazo compound in hexafluorobenzene was determined by ^{19}F NMR spectroscopy employing α,α,α -trifluorotoluene as internal standard and was found to be ≈ 1 M. The complexes $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) and $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Ag}(\text{THF})$ (**2**) were prepared following the reported procedure.^[23] Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded at room temperature from solutions in CDCl_3 (unless otherwise noted) on Bruker spectrometer operating at 400 MHz (^1H NMR) and were referenced to residual solvent peak (chloroform: 7.26 ppm for ^1H NMR). For gaseous alkanes, the experiments were performed in a PARR Micro Bench Top reactor with a teflon container connected to a commercial Iberfluid supercritical plant for the experiments using scCO_2 .

[36] Wang, S.; Yang, L. J.; Zeng, J. L.; Zheng, Y.; Ma, J. A. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1468–1474.

2. 5. 2 Catalytic experiments



Scheme 8. Catalytic Functionalization of C1-C6 alkanes with TFDE.

2. 5. 2. 1 Reactions performed with neat alkanes as reaction media

In a Schlenk flask, complex **1** or **2** (0.01 mmol; 1%) was dissolved in the neat alkane (cyclohexane, n-hexane, n-pentane, or n-butane; 5 mL) at the desired temperature. With the copper catalyst, a solution of TFDE (1.0 mmol) in hexafluorobenzene (1 mL) was then added over 1 hour with the aid of a syringe pump. For the silver catalyst, 2,2,2-trifluorodiazethane (1.0 mmol) in hexafluorobenzene (1 mL) was added in one portion, and the mixture was stirred for 1 hour. For the case of n-butane, 5 mL of DCM were added at the finish of the reaction. Once the reaction was completed, the mixture was allowed to reach room temperature and yields were determined by ^{19}F NMR analysis employing fluorobenzene as internal standard. Trifluoroalkanes were identified by NMR through comparison with reported data or by its direct comparison with authentic samples prepared by organic synthesis.^[27,37]

For experiments under irradiation conditions with n-hexane as substrate, the experiments were identical to those above, but lacking the catalyst and using a UV lamp (254 or 365 nm) attached to the Schlenk flask.

[37] Wu, L. L.; Yang, C. L.; Lo, F. C.; Chiang, C.H.; Chang, C. W.; Ng, K. Y.; Chou, H. H.; Hung, H. Y.; Chan, S. I.; Yu, S. S. F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4774–4787.

Table 5. Results obtained in reactions performed with neat alkanes as reaction media.

Entry	Catalyst	Substrate	Diazo addition	T (°C)	Yield (%) ^[a]	C1/C2/C2'
1	1	Cyclohexane	One pot	25	71	-
2	1	Cyclohexane	Slow add.	25	81	-
3	1	n-Hexane	Slow add.	25	64	8/77/15
4	1	n-Hexane	Slow add.	-30	72	6/81/13
5	1	n-Pentane	Slow add.	25	68	9/83/8
6	1	n-Pentane	Slow add.	-30	71	6/86/8
7	1	n-Pentane	Slow add.	40	45	8/80/12
8 ^[a]	1	n-Butane	Slow add.	-30	50	5/95
9	2	Cyclohexane	One pot	25	98	-
10	2	n-Hexane	One pot	25	76	62/28/10
11	2	n-Hexane	One pot	-30	89	63/27/10
12	2	n-Pentane	One pot	25	80	66/30/4
13	2	n-Pentane	One pot	-30	88	67/27/6
14 ^[a]	2	n-Butane	One pot	-30	82	69/31
15	254 nm	n-Hexane	One pot	25	<1	43/31/26
16	365 nm	n-Hexane	One pot	25	8	45/30/25
17	none	Cyclohexane	One pot	25	n. d.	-

^[a]The reactions carried out employing n-butane as solvent were performed in a high-pressure J-Young ampoule; n. d. = not detected.

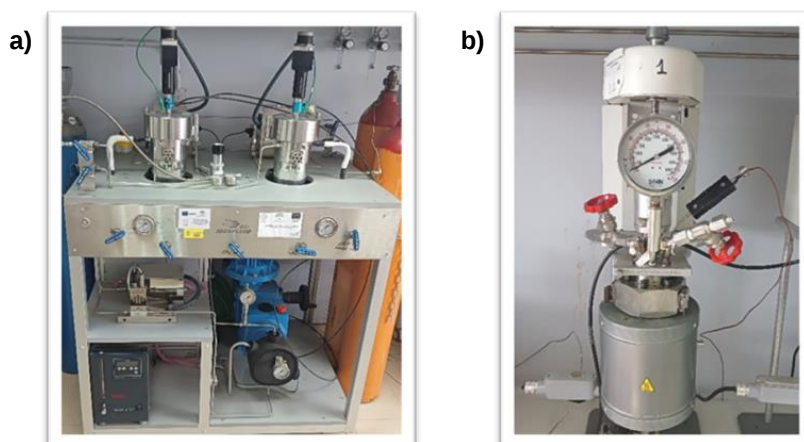
2. 5. 2. 2 Reactions performed with scCO₂ as reaction media

Figure 15. (a) Iberfluid supercritical plant for the experiments using scCO₂ and (b) PARR Micro Bench Top reactor with a teflon container.

The complex **1** or **2** (0.01 mmol; 1%) was placed into a polypropylene tube, and both sides were closed with a permeable cap. It was fixed to the mixer axis of a 100 mL high-pressure reactor. A solution of TFDE (1.0 mmol) in hexafluorobenzene (1 mL) was added into a teflon cap. The reactor was closed and pressurized first with the alkane and then with 90 atm of carbon dioxide at 40 °C. After 14 h of stirring at 40 °C, the reactor was cooled in a water/ice bath and the system was depressurized through 2 trap containing 10 mL of DCM at -78 °C. The solutions were collected and analysed by NMR spectroscopy. Although the products are volatiles, it was observed by NMR spectroscopy. Yields were determined by ¹⁹F NMR analysis employing fluorobenzene as internal standard. For ethane and methane, yields were determined by GC (external calibration).

Trifluoroalkanes were identified by NMR through comparison with reported data or by its direct comparison with authentic samples prepared by organic synthesis.^[38]

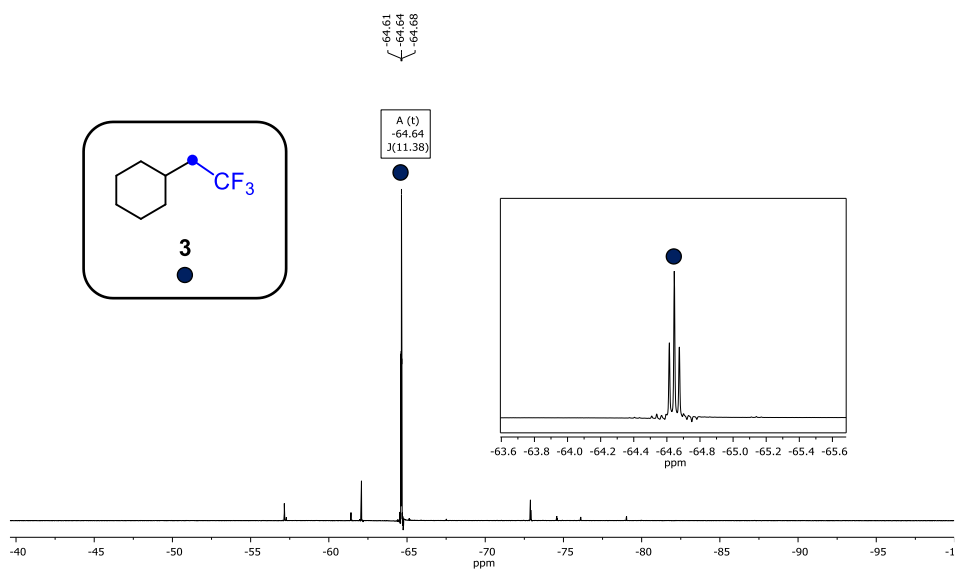
[38] Elleman, D. D.; Brown, L. C.; Williams, D. J. *Mol. Spec.* **1961**, 1, 322–340.

Table 6. Results obtained in reactions performed with $scCO_2$ as reaction media.

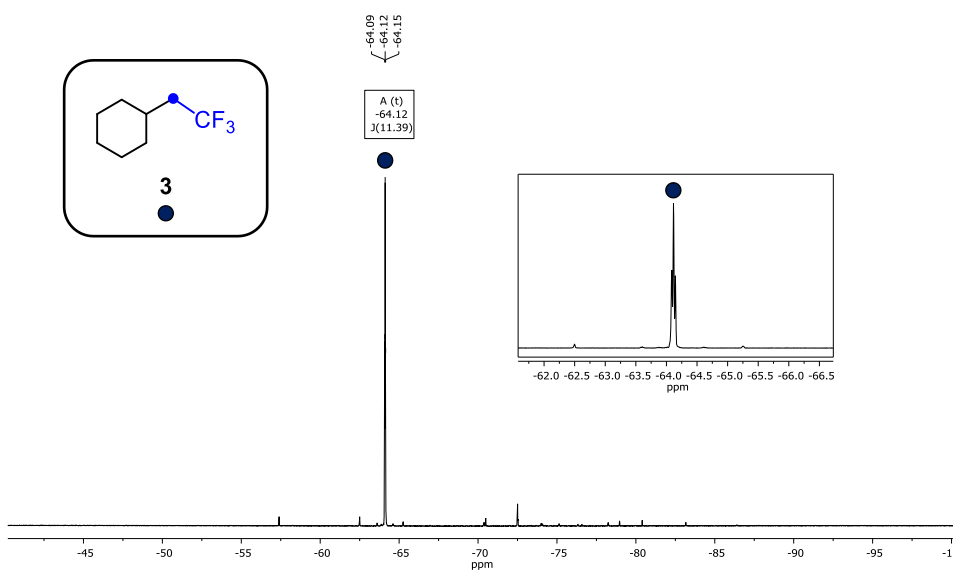
Entry	Catalyst	Substrate	Yield (%) ^[e]	C1/C2
1	1	n-Butane	46	5/95
2	1	Propane	32	6/94
3	1	Ethane	18	-
4	1	Methane	6	-
5	2	n-Butane	65	69/31
6	2	Propane	52	71/29
7	2	Ethane	58	-
8	2	Methane	42	-

2. 5. 3 NMR spectra of catalytic experiments

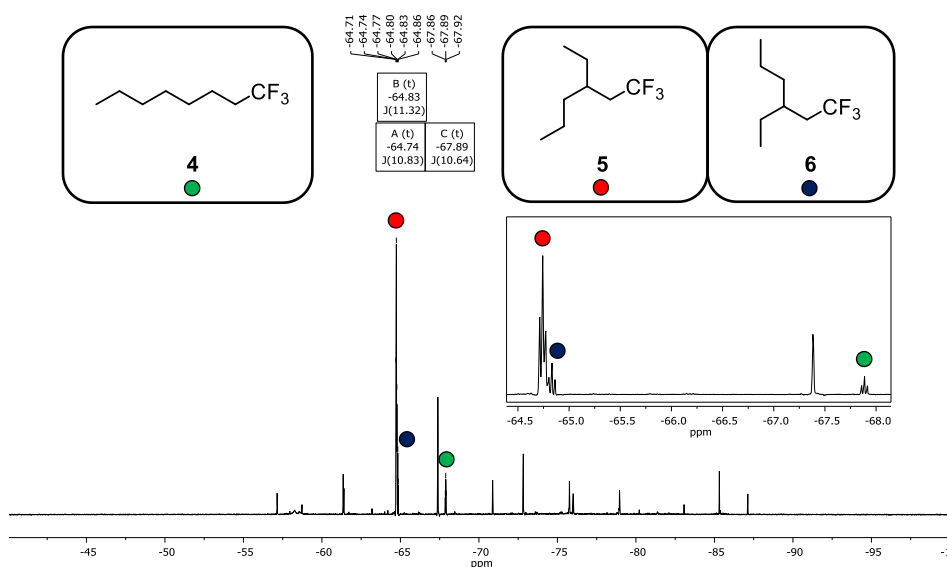
2. 5. 3. 1 ^{19}F NMR (376 MHz, C_6H_{12} , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of cyclohexane with TFDE employing **1** as catalyst



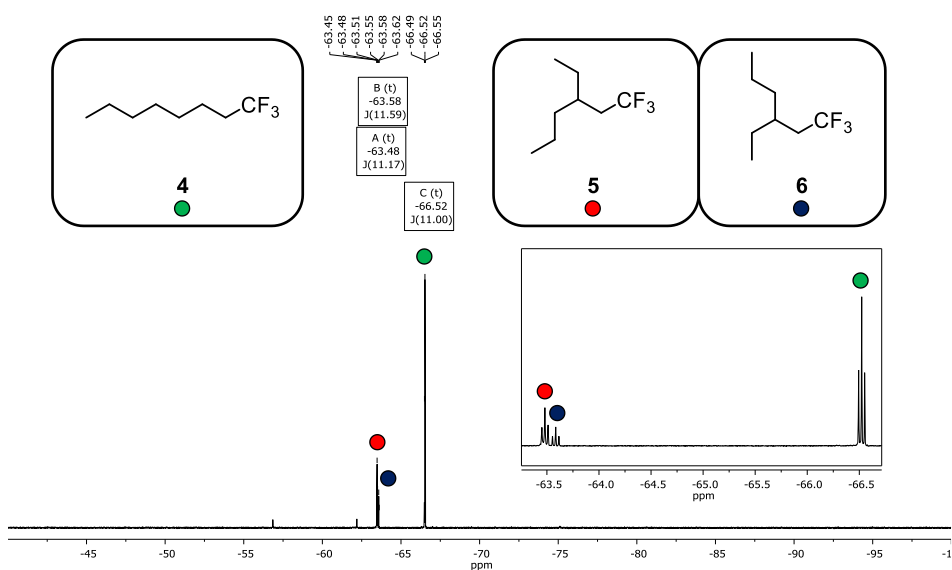
2. 5. 3. 2 ^{19}F NMR (376 MHz, C_6H_{12} , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of cyclohexane with TFDE employing **2** as catalyst



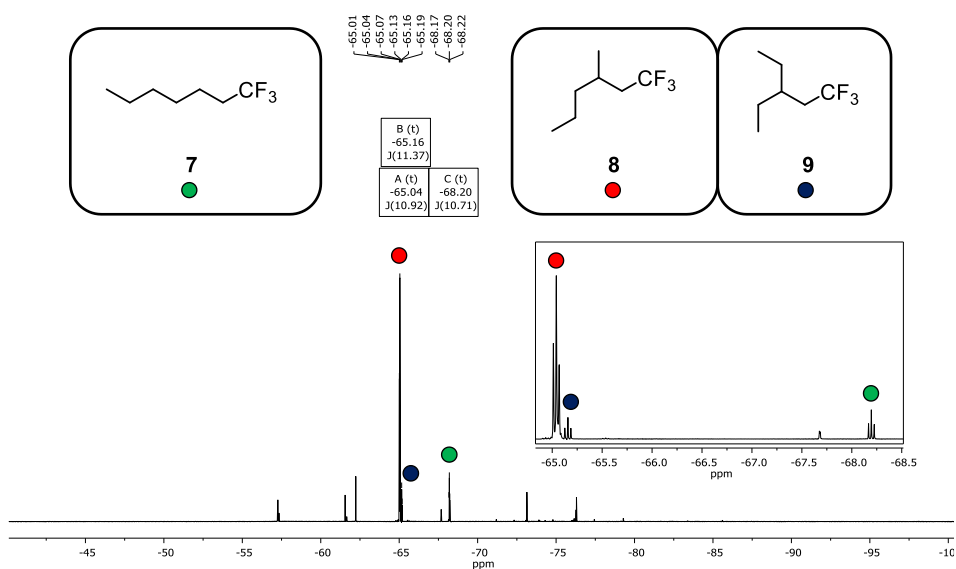
2. 5. 3. 3 ^{19}F NMR (376 MHz, C_6H_{14} , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of hexane with TFDE employing **1** as catalyst



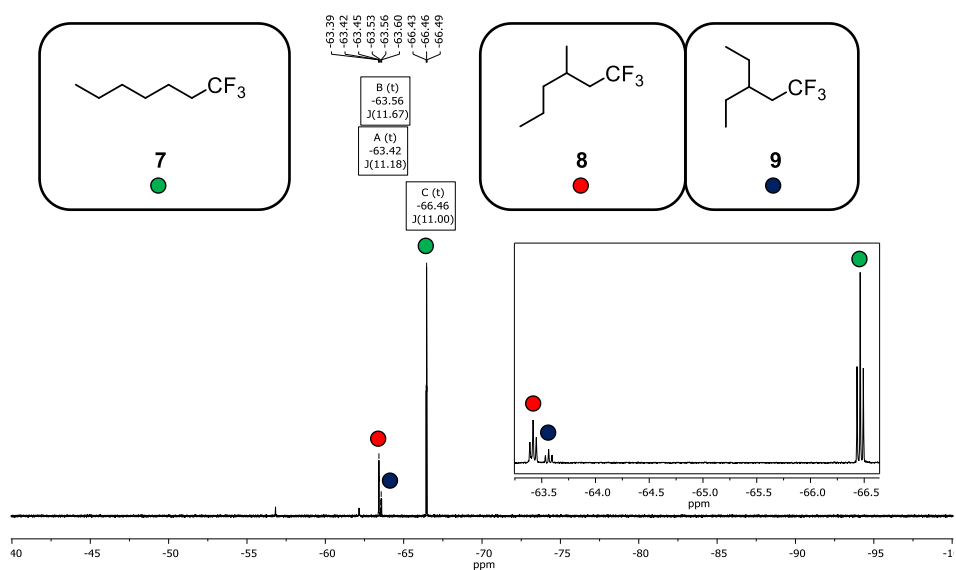
2. 5. 3. 4 ^{19}F NMR (376 MHz, C_6H_{14} , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of hexane with TFDE employing **2** as catalyst



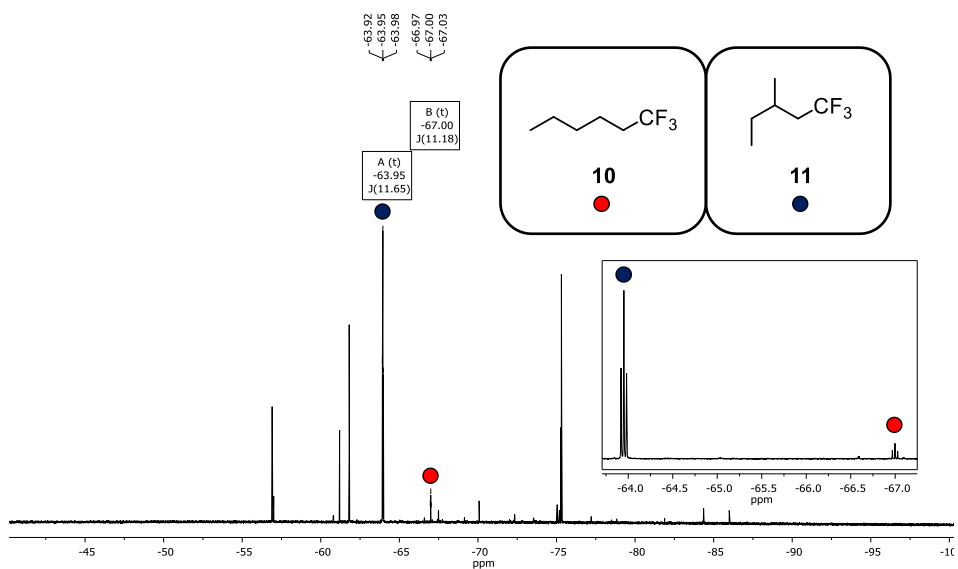
2. 5. 3. 5 ^{19}F NMR (376 MHz, C_5H_{12} , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of pentane with TFDE employing **1** as catalyst



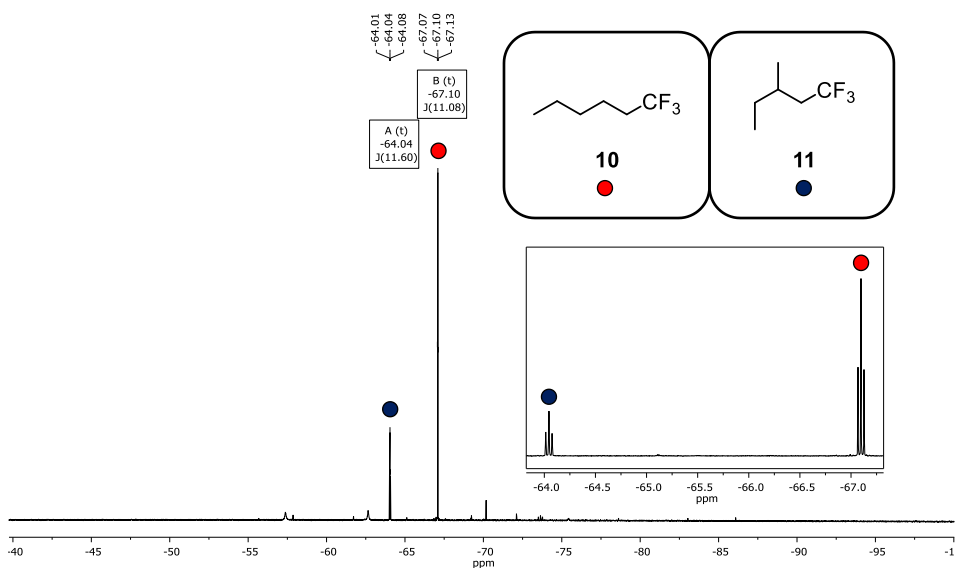
2. 5. 3. 6 ^{19}F NMR (376 MHz, C_5H_{12} , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of pentane with TFDE employing **2** as catalyst



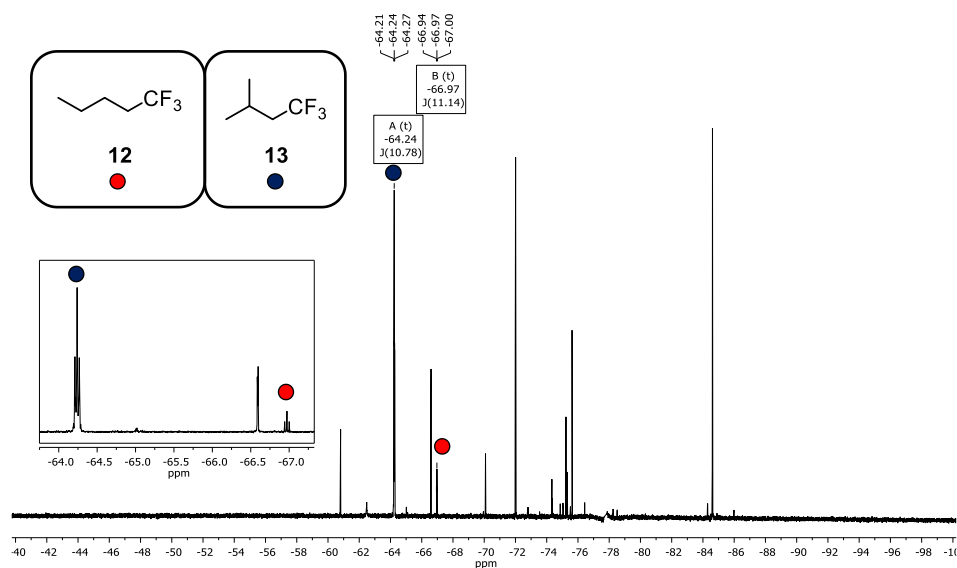
2. 5. 3. 7 ^{19}F NMR (376 MHz, CH_2Cl_2 , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of butane with TFDE employing **1** as catalyst



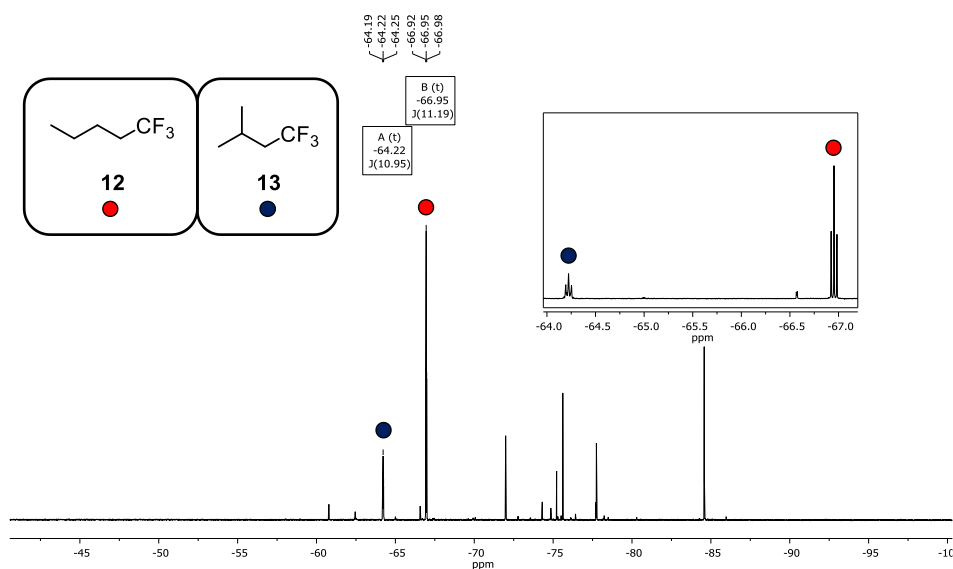
2. 5. 3. 8 ^{19}F NMR (376 MHz, CH_2Cl_2 , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of butane with TFDE employing **2** as catalyst



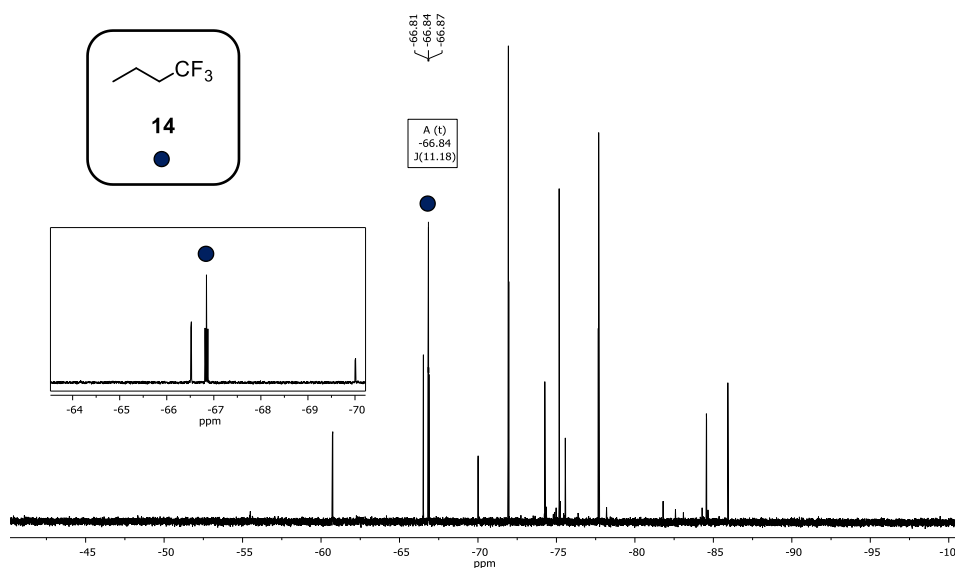
2. 5. 3. 9 ^{19}F NMR (376 MHz, CH_2Cl_2 , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of propane with TFDE employing **1** as catalyst



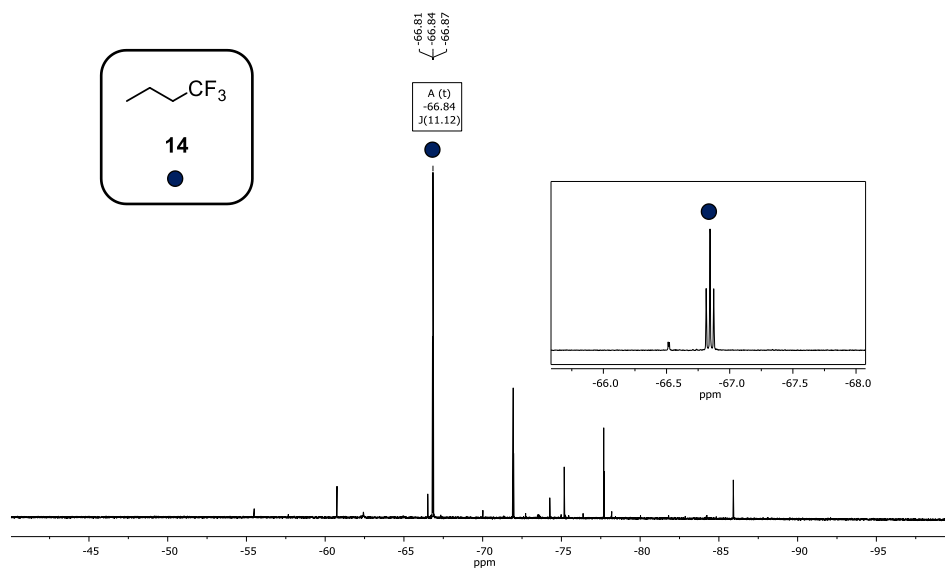
2. 5. 3. 10 ^{19}F NMR (376 MHz, CH_2Cl_2 , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of propane with TFDE employing **2** as catalyst



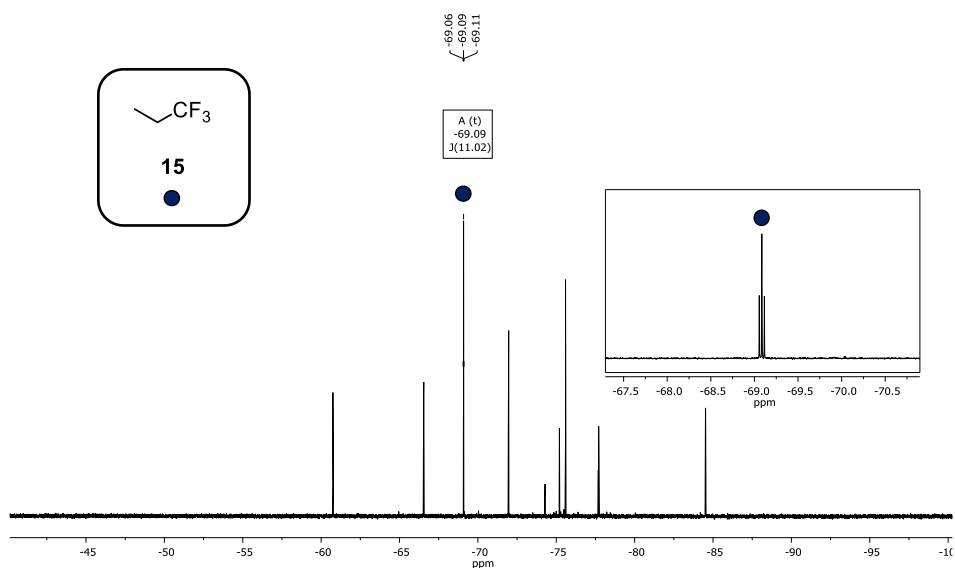
2. 5. 3. 11 ^{19}F NMR (376 MHz, CH_2Cl_2 , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of ethane with TFDE employing **1** as catalyst



2. 5. 3. 12 ^{19}F NMR (376 MHz, CH_2Cl_2 , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of ethane with TFDE employing **2** as catalyst

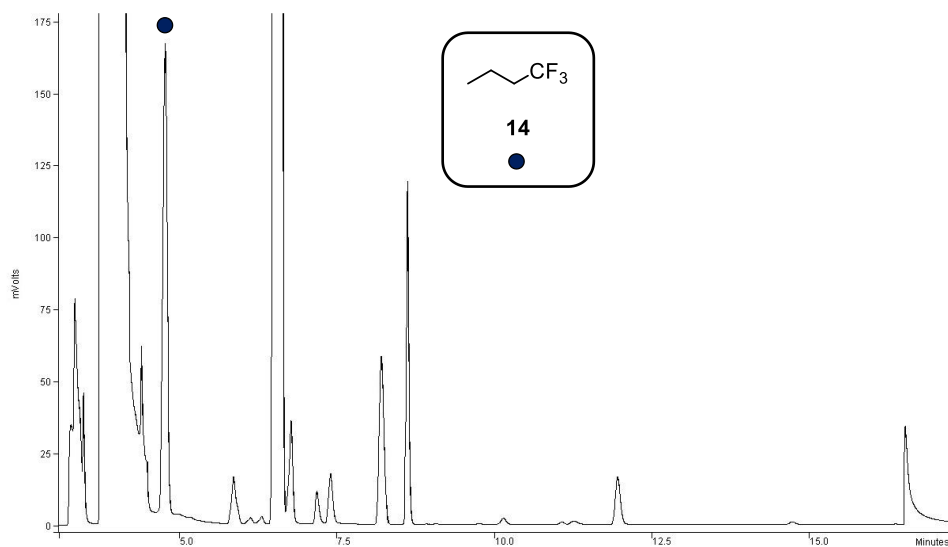


2. 5. 3. ^{13}C ^{19}F NMR (376 MHz, CH_2Cl_2 , internal C_6D_6 filled capillary) spectrum of the catalytic functionalization of methane with TFDE employing **2** as catalyst

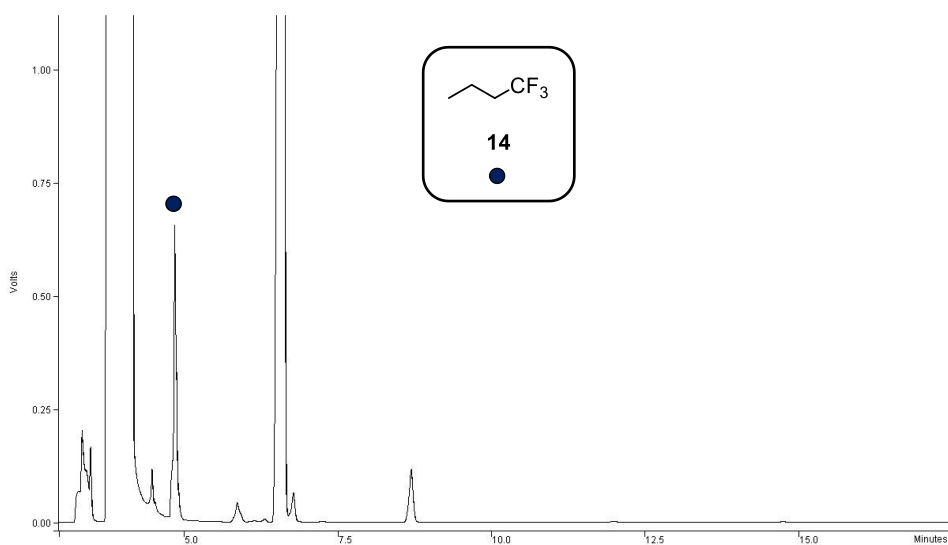


2. 5. 4 GC trace of selected experiments

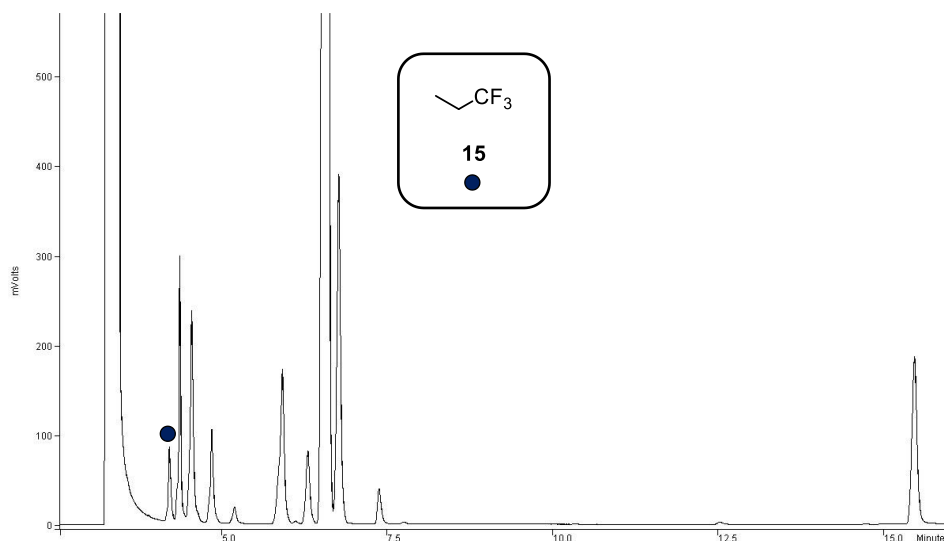
2. 5. 4. 1 GC trace of the catalytic functionalization of ethane with TFDE employing **1** as catalyst



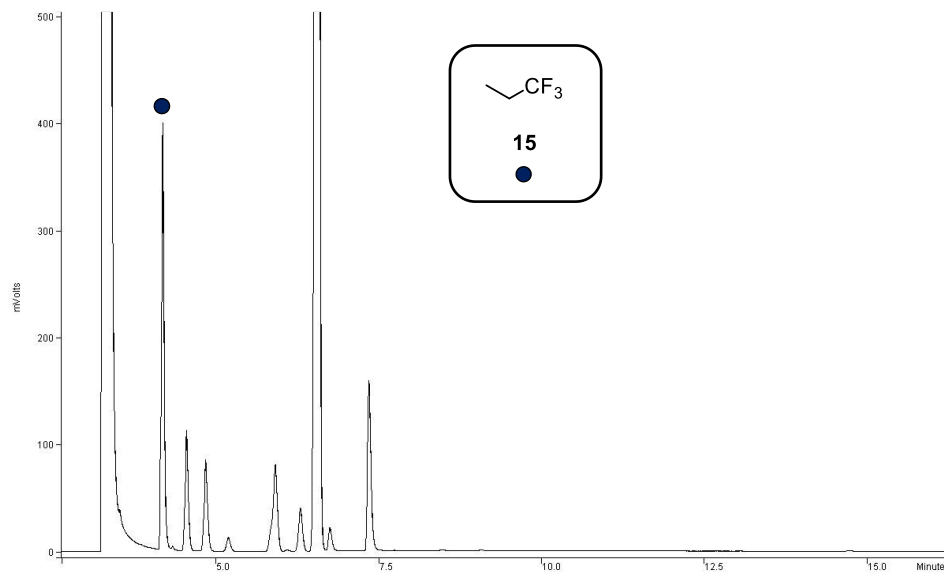
2. 5. 4. 2 GC trace of the catalytic functionalization of ethane with TFDE employing **2** as catalyst



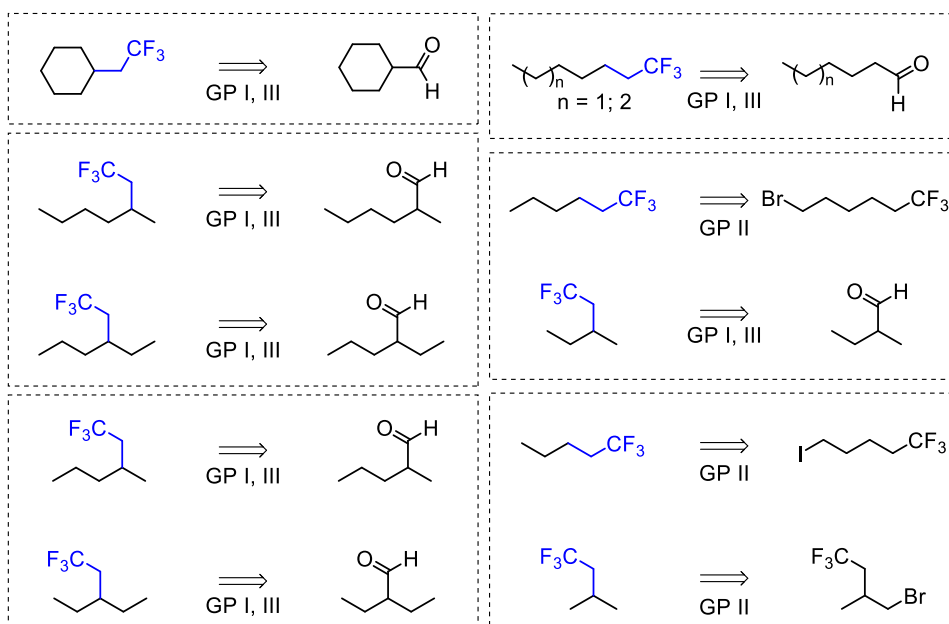
2. 5. 4. 3 GC trace of the catalytic functionalization of methane with TFDE employing **1** as catalyst



2. 5. 4. 4 GC trace of the catalytic functionalization of methane with TFDE employing **2** as catalyst

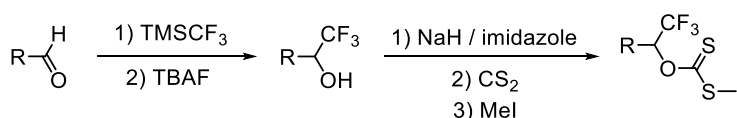


2. 5. 5 Synthesis of trifluoromethyl alkanes



Scheme 8. General procedures employed for the preparation of the trifluoromethyl alkanes.

2. 5. 3. 1 General procedure I (GP I)



Scheme 9. Synthetic route for general procedure I.

The synthesis of both alcohols^[39] and xanthates^[40] are based on reported procedures.

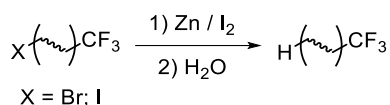
The corresponding aldehyde (10 mmol) and TMSCF_3 (1.2 equiv.) were stirred at 0 °C in dry DMF (0.4 M). To the reaction mixture TBAF solution (1 M in THF, 0.01 equiv.) was added and stirred at the same temperature for 10 min. Then, the ice-water bath was removed, and the reaction was stirred at RT for 6 h. After cooling at 0 °C, TBAF (2.5 equiv.) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 1.5 h. The reaction was extracted with diethyl ether (4 times) and washed with brine. The organic layers

[39] Lindlau, B.; Wang, Z.; Compain, G.; Paumelle, V.; Fontenelle, C. Q.; Wells, N.; Weymouth-Wilson, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 674–678.

[40] Park, H. S.; Lee, H. Y.; Kim, Y. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3187–3190.

were dried with Na₂SO₄, filtered and carefully concentrated (220 mbar). The alcohol was used without further purification. The alcohol was added at 0 °C to a solution of NaH (2.5 equiv.) and imidazole (0.05 equiv.) in THF for 30 min. Then, CS₂ (2.5 equiv.) was added dropwise to the mixture and stirred for 30 min. Later, MeI (2.5 equiv.) was added and stirred for another 30 min. When the reaction is completed, acetic acid in water (3 equiv.) was added dropwise and the reaction was extracted with DCM (3 times). The organic layers were washed with brine, dried, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by column chromatography (hexane) to obtain the corresponding xanthate.

2. 5. 3. 2 General procedure II (GP II)

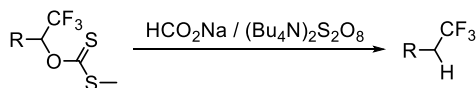


Scheme 10. Synthetic route for general procedure II.

The procedure has been slightly modified from a reported method.⁴¹

In a schlenk at 70 °C shaving zinc (2 equiv.) was activated with a small portion of I₂ under inert atmosphere. Then, dry DMA was added and stirred until the red color disappear. The corresponding halogenated compound was added dropwise and the reaction continue stirring for 8 h at 70 °C. Next, H₂O (3 equiv.) was added at the same temperature and stirred overnight. Once the reaction is completed, the trifluoromethyl alkane was purified by distillation.

2. 5. 3. 3 General procedure III (GP III)



Scheme 11. Synthetic route for general procedure III.

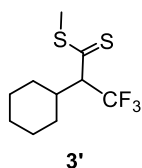
A mixture of the xanthate (0.8 mmol), sodium formate (6 equiv.) and (Bu₄N)₂S₂O₈ (3 equiv.) in dry DMF (0.2 M) was stirred at 65 °C for 30 min. Upon completion of the reaction, the whole was poured into water and the mixture was extracted with C₆D₁₂ (2 x 0.4 mL) and washed with water (8 x 0.5 mL). The organic layer was dried with

[41] Xia, A.; Xie, X.; Hu, X.; Xu, W.; Liu Y. J. *Org. Chem.* **2019**, *84*, 13841–13857.

Na₂SO₄ and filtered through a short pad of silica, affording a solution of the alkane in C₆D₁₂.

2. 5. 6 Experimental data and characterization of fluorinated compounds

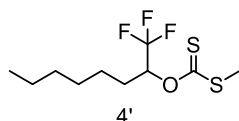
S-Methyl O-(1-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroethyl) carbonodithioate (**3'**)



Alcohol was prepared following the general procedure I from cyclohexanecarbaldehyde (1.2 mL, 10.0 mmol) and TMSCF₃ (1.8 mL, 12.0 mmol). Xanthate was prepared from the corresponding alcohol (1.7 g, 9.3 mmol), NaH (933 mg, 23.3 mmol), imidazole (31.8 mg, 0.5 mmol), CS₂ (1.4 mL, 23.3 mmol) and MeI (1.45 mL, 23.3 mmol). Pale yellow liquid (1.56 g, 57% (2 steps)).

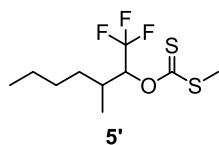
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.20 – 6.06 (dq, J_{HF} = 7.3, J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, OCH), 2.61 (s, 3H, SMe), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 4H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.39 – 1.03 (m, 5H) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 216.3, 123.7 (q, J_{CF} = 282.8 Hz), 80.4 (q, J_{CF} = 30.6 Hz), 38.1, 29.0, 27.6, 25.9, 19.6 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -72.3 (d, J_{FH} = 7.3 Hz, CF₃) ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for C₁₀H₁₅F₃OS₂ [M+H]⁺ 273.0589, found 273.0588.

S-Methyl O-(1,1,1-trifluorooctan-2-yl) carbonodithioate (**4'**)



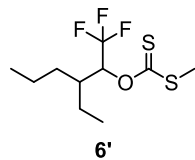
Alcohol was prepared following the general procedure I from heptanal (1.4 mL, 10.0 mmol) and TMSCF₃ (1.8 mL, 12.0 mmol). Xanthate was prepared from the corresponding alcohol (1.2 g, 7.1 mmol), NaH (713 mg, 17.8 mmol), imidazole (20.3 mg, 0.3 mmol), CS₂ (1.0 mL, 17.8 mmol) and MeI (1.0 mL, 17.8 mmol). Pale yellow liquid (920 mg, 35% (2 steps)).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.28 – 6.17 (m, 1H, OCH), 2.61 (s, 3H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.49 – 1.32 (m, 4H), 1.32 – 1.23 (m, 4H), 0.88 (t, J_{HH} = 6.9 Hz, 3H) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 216.0, 123.7 (q, J_{CF} = 281.4 Hz), 77.2 (q, J_{CF} = 32.0 Hz), 31.6, 29.0, 28.2 (q, J_{CF} = 1.4 Hz), 24.4, 22.6, 19.5, 14.1 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -76.1 (d, J_{FH} = 6.5 Hz) ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for C₁₀H₁₈F₃OS₂ [M+H]⁺ 275.0745, found 275.0791.

S-Methyl O-(1,1,1-trifluoro-3-methylheptan-2-yl) carbonodithioate (**5'**)

2-methylhexanal was prepared following the described procedure from Stewart *et al.*^[42] Alcohol was prepared following the general procedure I from 2-methylhexanal (1.7 mL, 10.0 mmol) and TMSCF_3 (1.8 mL, 12.0 mmol). Xanthate was prepared from the corresponding alcohol (1.3 g, 7.1 mmol), NaH (713 mg, 17.8 mmol), imidazole (20.3 mg, 0.3 mmol), CS_2 (1.0 mL, 17.8 mmol) and MeI (1.0 mL, 17.8 mmol). Pale yellow liquid (1.10 g, 40% (2 steps)).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (qd, $J_{\text{HF}} = 7.4$, $J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, 1H, diast. A, OCH), 6.11 (m, 1H, diast. B, OCH), 2.61 (s, 6H, diast. A+B), 2.21 – 2.09 (m, 2H, diast. A+B), 1.40 – 1.22 (m, 12H, diast. A+B), 1.07 (d, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 6H, diast. A+B), 0.92 – 0.88 (m, 6H, diast. A+B) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 216.2 (diast. A), 216.1 (diast. B), 123.9 (q, $J_{\text{CF}} = 283.0$ Hz), 80.5 (q, $J_{\text{CF}} = 30.4$ Hz, diast. B), 79.2 (q, $J_{\text{CF}} = 30.6$ Hz, diast. A), 33.6, 33.5, 32.8, 31.3, 29.3, 29.0, 22.8, 22.7, 19.5, 15.3 (q, $J = 1.9$ Hz), 14.6 (q, $J_{\text{CF}} = 1.9$ Hz), 14.1 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -71.7 (d, $J_{\text{FH}} = 7.3$ Hz, diast. A), -72.6 (d, $J_{\text{FH}} = 7.5$ Hz, diast. B) ppm. **HRMS-APCI** m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.0746, found 275.0751.

S-Methyl O-(1,1,1-trifluoro-3-ethylhexan-2-yl) carbonodithioate (**6'**)

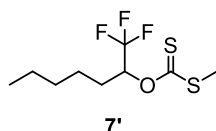
2-ethylpentanal was prepared following the described procedure I from Wang *et al.* (*Org. Lett.* **2018**, 20, 2403–2406).^[1] Alcohol was prepared following the general procedure from 2-ethylpentanal (1.1 g, 10.0 mmol) and TMSCF_3 (1.8 mL, 12.0 mmol). Xanthate was prepared from the corresponding alcohol (1.5 g, 8.1 mmol), NaH (625 mg, 15.6 mmol), imidazole (20.3 mg, 0.3 mmol), CS_2 (0.9 mL, 15.6 mmol) and MeI (0.9 mL, 15.6 mmol). Pale yellow liquid (1.4 g, 51% (2 steps)).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.23 – 6.14 (m, 2H, diast. A+B, OCH), 2.61 (s, 6H, diast. A+B), 1.98 – 1.85 (m, 2H, diast. A+B), 1.73 – 1.23 (m, 12H, diast. A+B), 0.97 (dt, $J_{\text{HH}} = 7.5$, 3.7 Hz, 6H, diast. A+B), 0.94 – 0.89 (m, 6H, diast. A+B) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 216.1, 124.0 (q, $J_{\text{CF}} = 282.9$ Hz), 78.5 (q, $J_{\text{CF}} = 30.5$ Hz, diast. B), 78.4 (q, $J_{\text{CF}} = 30.5$ Hz, diast. A), 39.8, 39.6, 31.4, 30.9, 22.7, 21.8, 20.4, 20.2, 19.5, 14.3, 14.2, 11.5 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -72.3 (d, $J_{\text{FH}} = 6.6$ Hz, diast. A), -72.4

[42] Jones, K. D.; Rixson, J. E.; Skelton, B. W.; Gericke, K. M.; Stewart, S. G. *Asian J. Org. Chem.* 2015, 4, 936–942.

(d, $J_{FH} = 7.3$ Hz, diast. B) ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $C_{16}H_{20}BF_3O_2$ $[M+H]^+$ 313.1581, found 313.1576.

S-Methyl O-(1,1,1-trifluoroheptan-2-yl) carbonodithioate (7')



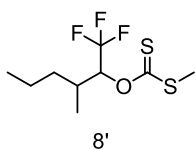
Alcohol was prepared following the general procedure I from hexanal (1.2 mL, 10.0 mmol) and $TMSCF_3$ (1.8 mL, 12.0 mmol).

Xanthate was prepared from the corresponding alcohol (0.9 g, 5.3 mmol), NaH (533 mg, 13.3 mmol), imidazole (13.5 mg, 0.2 mmol), CS_2 (0.8 mL, 13.3 mmol) and MeI (0.8 mL, 13.3 mmol). Pale yellow liquid (400 mg, 15% (2 steps)).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.29 – 6.17 (m, 1H, OCH), 2.61 (s, 3H, SMe), 1.92 – 1.87 (m, 2H), 1.46 – 1.39 (m, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 4H), 0.89 (t, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 216.0, 123.7 (q, $J_{CF} = 281.4$ Hz), 77.2 (q, $J_{CF} = 32.0$ Hz), 31.5, 28.2 (q, $J = 1.5$ Hz), 24.1, 22.4, 19.6, 14.0. **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ -76.2 (d, $J_{FH} = 6.5$) ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $C_8H_{15}F_3OS$ $[M-CS]^+$ 216.0790, found 216.0870.

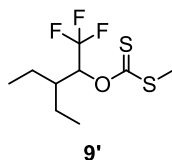
S-Methyl O-(1,1,1-trifluoro-3-methylhexan-2-yl) carbonodithioate (8')



Alcohol was prepared following the general procedure I from 2-methylpentanal (1.2 mL, 10.0 mmol) and $TMSCF_3$ (1.8 mL, 12.0 mmol). Xanthate was prepared from the corresponding alcohol

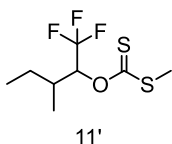
(1.4 g, 8.2 mmol), NaH (821 mg, 20.5 mmol), imidazole (25.4 mg, 0.4 mmol), CS_2 (1.2 mL, 20.5 mmol) and MeI (1.2 mL, 20.5 mmol). Pale yellow liquid (1.2 g, 46% (2 steps)).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.23 (qd, $J_{HF} = 7.4$, $J_{HH} = 3.7$ Hz, 1H, diast. A, OCH), 6.12 (m, 1H, diast. B, OCH), 2.61 (s, 6H, diast. A+B, OCH), 2.24 – 2.08 (m, 2H, diast. A+B), 1.58 – 1.20 (m, 8H, diast. A+B), 1.07 (d, $J_{HH} = 6.9$ Hz, 6H, diast. A+B), 0.91 (t, $J_{HH} = 6.9$ Hz, 3H, diast. B), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, diast. A) ppm. **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 216.2 (diast. A), 216.1 (diast. B), 123.8 (q, $J_{CF} = 282.8$ Hz), 80.4 (q, $J_{CF} = 30.4$ Hz, diast. B), 79.2 (q, $J = 30.6$ Hz, diast. A), 35.3, 33.7, 33.4, 33.2, 20.2, 20.0, 19.5, 15.2, 14.4, 14.1, 14.0 ppm. **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -71.7 (d, $J_{FH} = 7.2$ Hz, diast. A), -72.6 (d, $J_{FH} = 7.0$ Hz, diast. B) ppm. **HRMS-APCI** m/z calcd for $C_9H_{15}F_3OS_2$ $[M+H]^+$ 261.0589, found 261.0589.

S-Methyl O-(1,1,1-trifluoro-3-ethylpentan-2-yl) carbonodithioate (**9'**)

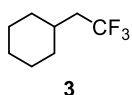
Alcohol was prepared following the general procedure I from 2-ethylbutanal (1.2 mL, 10.0 mmol) and TMSCF_3 (1.8 mL, 12.0 mmol). Xanthate was prepared from the corresponding alcohol (1.4 g, 8.2 mmol), NaH (821 mg, 20.5 mmol), imidazole (25.4 mg, 0.4 mmol), CS_2 (1.2 mL, 20.5 mmol) and MeI (1.2 mL, 20.5 mmol). Pale yellow liquid (1.71 g, 65% (2 steps)).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.29 (qd, $J_{\text{HF}} = 7.4$, $J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, 1H, OCH), 2.61 (s, 3H), 1.98 – 1.79 (m, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 1H), 1.50 (dt, $J_{\text{HH}} = 13.8$, 6.9 Hz, 2H), 1.39 (dq, $J_{\text{HH}} = 14.9$, 7.4 Hz, 1H), 0.96 (td, $J_{\text{HH}} = 7.5$, 3.7 Hz, 6H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 216.1, 124.0 (q, $J_{\text{CF}} = 282.8$ Hz), 78.3 (q, $J_{\text{CF}} = 30.6$ Hz), 41.4, 21.9, 21.4, 19.5, 11.5, 11.4 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -72.4 (d, $J_{\text{FH}} = 7.7$ Hz, CF_3) ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BF}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.1581, found 313.1576.

S-Methyl O-(1,1,1-trifluoro-3-methylpentan-2-yl) carbonodithioate (**11'**)

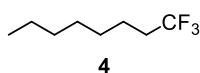
Alcohol was prepared following the general procedure I from 2-methylbutanal (1.1 mL, 10.0 mmol) and TMSCF_3 (1.8 mL, 12.0 mmol). Xanthate was prepared from the corresponding alcohol (1.0 g, 6.4 mmol), NaH (641 mg, 16.0 mmol), imidazole (19.1 mg, 0.3 mmol), CS_2 (0.9 mL, 16.0 mmol) and MeI (0.9 mL, 16.0 mmol). Pale yellow liquid (0.9 g, 34% (2 steps)).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.32 – 6.21 (m, 1H, diast. A, OCH), 6.19 – 6.09 (m, 1H, diast. B, OCH), 2.61 (s, 6H, diast. A+B), 2.14 – 2.02 (m, 2H, diast. A+B), 1.68 – 1.61 (m, 1H, diast. A), 1.57 – 1.49 (m, 1H, diast. A), 1.35 – 1.26 (m, 2H, diast. B), 1.11 – 1.05 (m, 6H, diast. A+B), 1.00 – 0.91 (m, 6H, diast. A+B) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 216.3 (diast. A), 216.1 (diast. B), 123.9 (q, $J_{\text{CF}} = 282.6$ Hz), 80.3 (q, $J_{\text{CF}} = 30.5$ Hz, diast. B), 79.0 (q, $J_{\text{CF}} = 30.7$ Hz, diast. A), 35.2, 35.1, 26.1, 24.5, 19.5, 14.7 (q, $J = 1.8$ Hz), 14.1 (q, $J = 1.6$ Hz), 11.7, 11.2 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -71.8 (d, $J_{\text{FH}} = 7.4$ Hz, diast. A), -72.7 (d, $J_{\text{FH}} = 5.8$ Hz, diast. B) ppm. **HRMS-APCI** m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{F}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.0433, found 247.0434.

1,1,1-trifluoroethylcyclohexane (**3**)

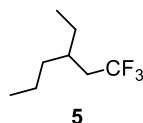
Following the general procedure III, and using S-Methyl O-(1-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroethyl) carbonodithioate **3'** (218 mg, 0.8 mmol), sodium formate (326 mg) and (Bu₄N)₂S₂O₈ (1.62 g) and DMF (5 mL).

¹H NMR (500 MHz, C₆D₁₂) δ 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.81 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 4H), 1.29 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 1.05 – 0.93 (m, 2H) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (126 MHz, C₆D₁₂) δ 127.6 (q, *J*_{CF} = 277.0 Hz), 41.9 (q, *J*_{CF} = 27.2 Hz), 34.1, 33.0 (q, *J*_{CF} = 2.5 Hz) ppm. **¹⁹F NMR** (470 MHz, C₆D₁₂) δ -64.5 (t, *J*_{FF} = 11.3 Hz) ppm.

1,1,1-trifluoro-octane (**4**)

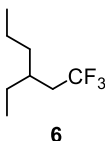
Following the general procedure III, and using S-Methyl O-(1,1,1-trifluorooctan-2-yl) carbonodithioate **4'** (219 mg, 0.8 mmol), sodium formate (326 mg) and (Bu₄N)₂S₂O₈ (1.62 g) and DMF (5 mL).

¹H NMR (500 MHz, C₆D₁₂) δ 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 8H), 0.92 (t, *J*_{HH} = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (126 MHz, C₆D₁₂) δ 126.7 (q, *J*_{CF} = 276.0 Hz), 33.8 (q, *J*_{CF} = 28.8 Hz), 31.5, 28.8, 28.7, 22.5, 21.8 (q, *J*_{CF} = 2.8 Hz), 13.4 ppm. **¹⁹F NMR** (282 MHz, C₆D₁₂) δ -67.8 (t, *J*_{FF} = 10.5 Hz) ppm.

1,1,1-trifluoro-3-methylheptane (**5**)

Following the general procedure III, and using S-Methyl O-(1,1,1-trifluoro-3-methylheptan-2-yl) carbonodithioate **5'** (219 mg, 0.8 mmol), sodium formate (326 mg) and (Bu₄N)₂S₂O₈ (1.62 g) and DMF (5 mL).

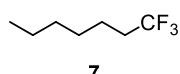
¹H NMR (500 MHz, C₆D₁₂) δ 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.36 – 1.19 (m, 6H), 1.00 (d, *J*_{HH} = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (t, *J*_{HH} = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (126 MHz, C₆D₁₂) δ 127.8 (q, *J*_{CF} = 277.0 Hz), 41.2 (q, *J*_{CF} = 27.3 Hz), 37.6, 29.7, 28.6 (q, *J*_{CF} = 2.3 Hz), 23.6, 20.1, 14.3 ppm. **¹⁹F NMR** (282 MHz, C₆D₁₂) δ -64.7 (t, *J*_{FF} = 10.8 Hz) ppm.

1,1,1-trifluoro-3-ethylhexane (**6**)

Following the general procedure III, and using S-Methyl O-(1,1,1-trifluoro-3-ethylhexan-2-yl) carbonodithioate **6'** (219 mg, 0.8 mmol), sodium formate (326 mg) and (Bu₄N)₂S₂O₈ (1.62 g) and DMF (5 mL).

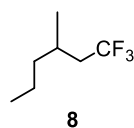
^1H NMR (500 MHz, C_6D_{12}) δ 1.94 (qd, $J_{\text{HF}} = 11.3$, $J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 1H), 1.94 (qd, $J_{\text{HF}} = 11.3$, $J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 1H), 1.68 (hept, $J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 1H), 1.41 (dt, $J_{\text{HH}} = 14.2$, 7.2 Hz, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 4H), 0.91 (t, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (126 MHz, C_6D_{12}) δ 128.0 (q, $J_{\text{CF}} = 276.8$ Hz), 38.0 (q, $J_{\text{CF}} = 27.2$ Hz), 36.2, 34.3 (q, $J_{\text{CF}} = 2.0$ Hz), 26.7, 20.2, 14.4, 10.5 ppm. **^{19}F NMR** (282 MHz, C_6D_{12}) δ -64.8 (t, $J_{\text{FH}} = 11.3$ Hz) ppm.

1,1,1-trifluoro-heptane (7)

 Following the general procedure III, and using S-Methyl O-(1,1,1-trifluoroheptan-2-yl) carbonodithioate **7'** (208 mg, 0.8 mmol), sodium formate (326 mg) and $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1.62 g) and DMF (5 mL).

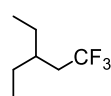
^1H NMR (500 MHz, C_6D_{12}) δ 2.03 – 1.89 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 6H), 0.91 (t, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (126 MHz, C_6D_{12}) δ 127.7 (q, $J_{\text{CF}} = 276.0$ Hz), 34.7 (q, $J_{\text{CF}} = 28.7$ Hz), 32.3, 29.3, 23.2, 22.7 (q, $J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 14.3 ppm. **^{19}F NMR** (282 MHz, C_6D_{12}) δ -67.8 (t, $J_{\text{FH}} = 10.7$ Hz) ppm.

1,1,1-trifluoro-3-methylhexane (8)

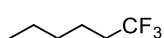
 Following the general procedure III, and using S-Methyl O-(1,1,1-trifluoro-3-methylhexan-2-yl) carbonodithioate **8'** (208 mg, 0.8 mmol), sodium formate (326 mg) and $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1.62 g) and DMF (5 mL).

^1H NMR (500 MHz, C_6D_{12}) δ 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.37 – 1.27 (m, 3H), 1.26 – 1.18 (m, 1H), 0.99 (d, $J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (126 MHz, C_6D_{12}) δ 127.8 (q, $J_{\text{CF}} = 277.0$ Hz), 41.2 (q, $J_{\text{CF}} = 27.4$ Hz), 40.1, 28.3 (q, $J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz), 20.6, 20.1, 14.3 ppm. **^{19}F NMR** (282 MHz, C_6D_{12}) δ -64.9 (t, $J_{\text{FH}} = 10.8$ Hz) ppm.

1,1,1-trifluoroethylpentane (9)

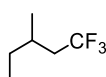
 Following the general procedure III, and using S-Methyl O-(1,1,1-trifluoro-3-ethylpentan-2-yl) carbonodithioate **9'** (208 mg, 0.8 mmol), sodium formate (326 mg) and $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1.62 g) and DMF (5 mL).

^1H NMR (500 MHz, C_6D_{12}) δ 1.97 (qd, $J_{\text{HF}} = 11.3$, $J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 2H), 1.64 (hept, $J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 1H), 1.47 – 1.38 (m, 4H), 0.90 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 6H) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (126 MHz, C_6D_{12}) δ 127.0 (q, $J_{\text{CF}} = 276.6$ Hz), 36.7 (q, $J_{\text{CF}} = 27.4$ Hz), 35.0 (q, $J_{\text{CF}} = 2.0$ Hz), 29.6, 9.6 ppm. **^{19}F NMR** (470 MHz, C_6D_{12}) δ -64.8 (t, $J_{\text{FH}} = 11.3$ Hz) ppm.

1,1,1-trifluorohexane (**10**)**10**

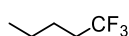
Following the general procedure II, 6-bromo-1,1,1-trifluorohexane (0.67 mL, 4.6 mmol) was mixed with zinc (597 mg, 9.1 mmol) in DMA (5 mL). Then, water (0.25 mL, 13.7 mmol) was added to the reaction mixture. The product was purified by distillation at 89 °C/760 mmHg. Colorless oil (288 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.14 – 1.97 (m, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 2H), 1.37 – 1.33 (m, 4H), 0.91 (t, J_{HH} = 7.3 Hz, 3H) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 127.5 (q, J_{CF} = 276.2 Hz), 33.9 (q, J_{CF} = 28.3 Hz), 31.0, 22.4, 21.7 (q, J_{CF} = 2.9 Hz), 13.9 ppm. **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -64.5 (t, J_{FH} = 10.9 Hz) ppm.

1,1,1-trifluoro-3-methylpentane (**11**)**11**

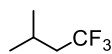
Following the general procedure III, and using S-Methyl O-(1,1,1-trifluoro-3-methylpentan-2-yl) carbonodithioate **15'** (197 mg, 0.8 mmol), sodium formate (326 mg) and (Bu₄N)₂S₂O₈ (1.62 g) and DMF (5 mL).

¹H NMR (500 MHz, C₆D₁₂) δ 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.49 – 1.41 (m, 1H), 1.35 – 1.23 (m, 1H), 1.02 (dq, J_{HH} = 6.6, 0.9 Hz, 3H), 0.92 (t, J_{HH} = 7.4 Hz, 3H) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (126 MHz, C₆D₁₂) δ 126.8 (q, J_{CF} = 277.0 Hz), 39.9 (q, J_{CF} = 27.3 Hz), 29.4, 29.1, 18.7, 10.2 ppm. **¹⁹F NMR** (282 MHz, C₆D₁₂) δ -64.8 (t, J_{FH} = 10.8 Hz) ppm.

1,1,1-trifluoropentane (**12**)**12**

Following the general procedure II, 5-iodo-1,1,1-trifluoropentane (0.58 mL, 4.0 mmol) was mixed with zinc (519 mg, 8.0 mmol) in DMA (4 mL). Then, water (0.21 mL, 12.0 mmol) was added to the reaction mixture. The product was purified by distillation at 47 °C/ 760 mmHg. Colorless oil (63 mg, 13 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.17 – 1.98 (m, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.40 (hept, J_{HH} = 7.4 Hz, 2H), 0.94 (t, J_{HH} = 7.3 Hz, 3H) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 127.5 (q, J_{CF} = 276.2 Hz), 33.6 (q, J_{CF} = 28.2 Hz), 24.0 (q, J_{CF} = 2.9 Hz), 22.0, 13.8 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -66.5 (t, J_{FH} = 11.1 Hz) ppm.

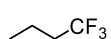
1,1,1-trifluoro-3-methylbutane (**13**)**13**

Following the general procedure II, 4-bromo-1,1,1-trifluoro-3-methylbutane (0.68 mL, 4.9 mmol) was mixed with zinc (638 mg, 9.8

mmol) in DMA (5 mL). Then, water (0.26 mL, 14.6 mmol) was added to the reaction mixture. Traces of the product was obtained by distillation at 35 °C/760 mmHg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.05 – 1.91 (m, 3H), 1.01 (d, J_{HH} = 5.8 Hz, 6H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 127.3 (q, J_{CF} = 277.3 Hz), 42.0 (q, J_{CF} = 26.9 Hz), 23.2 (q, J_{CF} = 2.5 Hz), 22.8 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -63.7 (t, J_{FH} = 11.1 Hz) ppm.

1,1,1-trifluorobutane (**14**)

 An authentic sample was obtained from Apollo Scientific. Colorless gas.

14

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.13 – 2.00 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 0.99 (td, J_{HH} = 7.5, 0.8 Hz, 3H) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 128.3 (q, J_{CF} = 276.0 Hz), 36.3 (q, J_{CF} = 28.1 Hz), 16.3 (q, J_{CF} = 3.2 Hz), 13.7 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CD₂Cl₂) δ -67.2 (t, J_{FH} = 11.1 Hz) ppm.

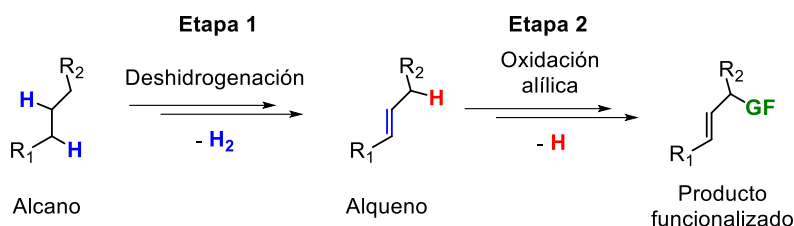
CAPÍTULO III

CARBOXILACIÓN OXIDATIVA DE ALCANOS CATALIZADA POR COBRE

3. 1 Consideraciones Generales

Las reacciones radicalarias desempeñan un papel fundamental en numerosos procesos químicos y biológicos. Los radicales son especies altamente reactivas, lo que les confiere una gran capacidad para iniciar y propagar reacciones químicas. Esta reactividad es esencial en la síntesis de muchos compuestos orgánicos, incluyendo plásticos, polímeros, y fármacos.^[1]

En lo referente a la funcionalización de alcanos, las reacciones radicalarias han sido ampliamente estudiadas en diversas transformaciones, destacando las reacciones de oxidación para producir alcoholes y cetonas.^[2] Una estrategia de enorme interés para la funcionalización de alcanos mediante radicales alquilo es aquella que combina una etapa inicial de deshidrogenación del alcano^[3] con una etapa posterior de oxidación alílica^[4] de la correspondiente olefina (Esquema 1). Aunque ambos procesos, tanto la deshidrogenación de alcanos como la oxidación alílica, están ampliamente estudiados, la combinación de estos procesos en un único sistema catalítico no es muy común.



Esquema 1. Proceso general de funcionalización de un alcano a través de una etapa de deshidrogenación seguida de una oxidación alílica.

Uno de los primeros sistemas para la funcionalización de alcanos que emplea una estrategia basada en deshidrogenación fue descrito por Patel en 2014.^[5] Este grupo desarrolló la deshidrogenación-esterificación radicalaria de cicloalcanos catalizada por cobre empleando compuestos aromáticos metilados e hidropéroxido t-butilico para dar lugar a los correspondientes ésteres cicloalílicos (Esquema 2a). Al mismo

[1] a) Zard, S. M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1257–1269; b) Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12692–12714.

[2] a) Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9016–9085; b) Dénès, F. *Chimia* **2020**, 74, 23–32.

[3] Kung, H. H. *Adv. Catal.* **1994**, 40, 1–38.

[4] Nakamura, A.; Nakada, M. *Synthesis* **2013**, 45, 1421–1451.

[5] Rout, S. K.; Guin, S.; Ali, W.; Gogoi, A.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3086–3089.

tiempo, aunque de manera independiente, el grupo de Pan publicó un sistema basado en un catalizador de cobre para obtener ésteres cicloalílicos a partir de cicloalcanos y aldehídos mediante un proceso de deshidrogenación-esterificación (Esquema 2b).^[6]

a) Patel (2014)



b) Pan (2014)



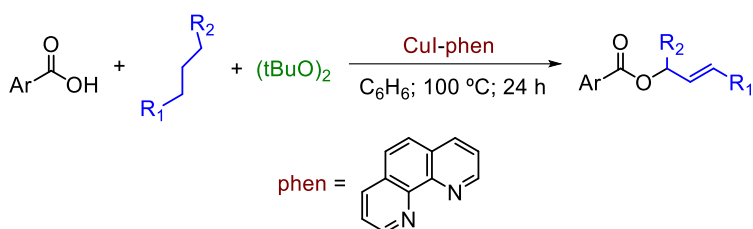
Esquema 2. Sistemas descrito por Patel (a) y Pan (b) para la deshidrogenación-esterificación de cicloalcanos.

A pesar del potencial de estas transformaciones para la funcionalización de alcanos, el rendimiento descrito para los ésteres alílicos es generalmente bajo, sufren una baja tolerancia a distintos grupos funcionales y su mecanismo no está bien establecido, lo que dificulta la extensión de esta metodología a otras aplicaciones.

Tan solo unos meses después de estos trabajos, el grupo de Hartwig describió una metodología que combina la deshidrogenación y oxidación del enlace C-H de un alcano para formar un éster alílico con una amplia tolerancia a distintos grupos funcionales.^[7] Este trabajo presentó la carboxilación oxidativa deshidrogenativa catalizada por cobre de varios alcanos no activados con diversos ácidos benzoicos sustituidos para producir los correspondientes ésteres alílicos en altos rendimientos (Esquema 3).

[6] Pan, Y.; Han, J.; Fang, H.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2530–2533.

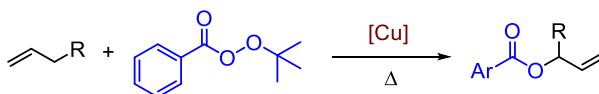
[7] Tran, B. L.; Driess, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17292–17301.



Hartwig (2014)

Esquema 4. Sistema descrito por Hartwig para la carboxilación deshidrogenativa oxidativa de alcanos.

El proceso anterior tiene lugar en dos etapas claramente diferenciadas. En la primera de ellas se produce un proceso de deshidrogenación del alcano a través de un radical alquilo para dar lugar al correspondiente alqueno. La segunda etapa consiste en la oxidación de un enlace C–H alílico para dar lugar al producto final. En este sentido, la segunda etapa es similar a la reacción clásica descrita por Kharasch y Sosnovsky, en la cual se produce la esterificación de olefinas empleando perbenzoato de t-butilo y un catalizador de cobre (Esquema 4).^[8]



Kharasch y Sosnovsky (1958)

Esquema 3. Sistema descrito por Kharasch y Sosnovsky para la carboxilación de alquenos.

El grupo de Hartwig también propuso un mecanismo detallado para esta transformación (Figura 1). La reacción comienza con la descomposición del peróxido di-t-butilico por el complejo de cobre para generar un radical tert-butóxido y el t-butóxido de cobre, que reacciona inmediatamente con el ácido carboxílico para formar el carboxilato de cobre (II) y t-butanol.^[7]

[8] Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756.

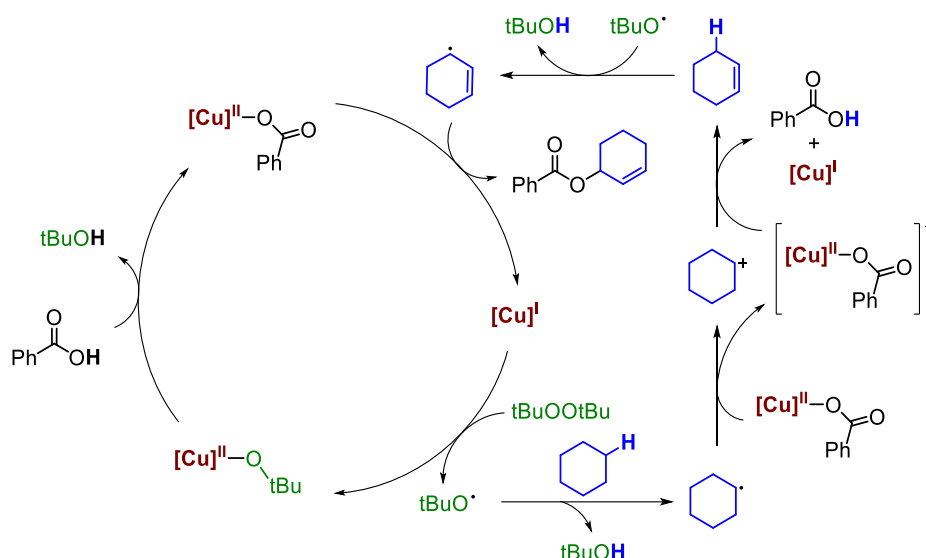
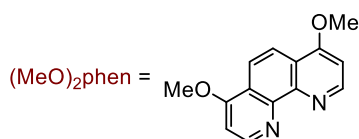
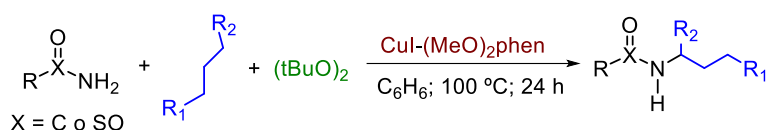


Figura 1. Mecanismo propuesto para la esterificación de alcanos mediante un proceso de deshidrogenación más oxidación alílica.

Por otra parte, el radical t-butóxido abstrae un átomo de hidrógeno del ciclohexano dando lugar al correspondiente radical alquilo, que es oxidado por una molécula del carboxilato de cobre formando el correspondiente carbocatión, y este a su vez sufre una desprotonación por el carboxilato de cobre aniónico dando lugar al alqueno. El ciclohexeno sufre una segunda abstracción de un átomo de hidrógeno por parte de una molécula de radical t-butoxilo produciéndose la formación del radical alílico, que reacciona con el carboxilato de cobre liberando la molécula producto, regenerando la especie activa de cobre (I) y cerrando el ciclo catalítico.^[7]

Empleando este mismo sistema, el grupo de Hartwig también logró llevar a cabo la amidación de alcanos líquidos cíclicos y lineales con amidas, sulfonamidas e imidas para dar lugar a los correspondientes productos N-alquilados (Esquema 5).^[9] Estas reacciones conducen a la funcionalización preferente de enlaces C-H secundarios sobre enlaces C-H terciarios e incluso se producen en enlaces C-H primarios. Esta regioselectividad, distinta a la marcada por la estabilidad de los radicales alquilo formado ($C3 > C2 > C1$), se debe al impedimento estérico presente en el complejo de Cu-amidato que reacciona con el radical alquilo para dar lugar a la formación del producto, favoreciendo la reacción con radicales secundarios menos impedidos estéricamente.

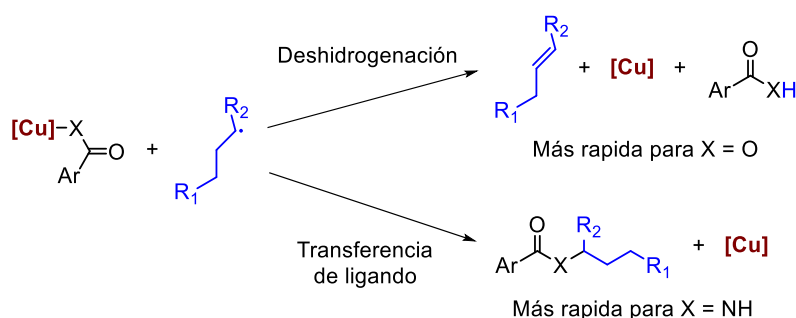
[9] Tran, B. L.; Li, B.; Driess, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2555–2563.



Hartwig (2014)

Esquema 5. Sistema descrito por Hartwig para la amidación de alcanos.

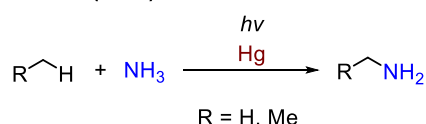
A diferencia de lo observado para el caso de las reacciones de oxidación deshidrogenativa de alcanos, en el caso de emplear amidas (o derivados de estas) únicamente se obtiene el producto alquílico (en lugar del alílico). Esto se debe a que el radical alquilo puede dar lugar a una reacción de transferencia de electrones (que conduce al alqueno) o a una reacción de transferencia de ligando con el complejo de cobre (Figura 2). Para el caso del complejo carboxilato de cobre, la reacción de transferencia electrónica es más rápida, por lo que únicamente se observa como producto la formación del éster alílico,^[7] al contrario de lo que se pasa con el amidato de cobre, en donde existe una preferencia por la reacción de transferencia de ligando, dando lugar a la amida alquílica.^[9] La distinta reactividad observada se debe a la diferencia en el potencial redox de los complejos carboxilato y amidato. El carboxilato de cobre es menos rico en electrones que el amidato, por lo que puede oxidarse con mayor facilidad al radical alquilo para dar lugar al correspondiente catión.^[7]

**Figura 2.** Posibles vías para la reacción del radical alquilo con un carboxilato (X = O) o amidato (X = NH) de cobre.

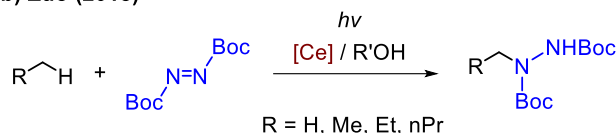
Este sistema tiene un gran potencial para llevar a cabo la formación de enlaces C–N empleando alcanos como material de partida. Sin embargo, el trabajo descrito por Hartwig se limita a alcanos líquidos, sin extenderse a la funcionalización de

alcanos gaseosos, que son menos reactivos desafiantes.^[9] Existen algunos ejemplos que emplean condiciones radicalarias para la formación de enlaces C–N a partir de alcanos gaseosos, como el sistema publicado por el grupo de Crabtree en 1993,^[10] que emplea mercurio bajo condiciones fotoquímicas para llevar a cabo la aminación de metano y etano (Esquema 6a). Zuo^[11] publicó la formación de hidracinas mediante la adición de radicales alquilo, formados fotoquímicamente a partir de haluros de cerio y un alcohol, a los enlaces N–N de compuestos azo (Esquema 6b). Sin embargo, los rendimientos descritos en estos casos son moderados y la aplicabilidad de estos procesos es muy limitada debido a la baja tolerancia a grupos funcionales que muestran estas reacciones o a las limitaciones impuestas por las condiciones de reacción.

a) Crabtree (1993)



b) Zuo (2018)



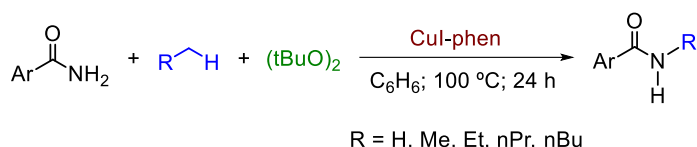
Esquema 6. Sistemas descritos por Crabtree (a) y Zuo (b) para la formación de enlaces C–N a partir de alcanos ligeros.

Sobre esta base, y a la vista de los pocos ejemplos existentes para la formación de enlaces C–N a partir de alcanos gaseosos, nuestro grupo, en colaboración con el grupo de Hartwig, expandió la metodología empleada para la amidación de alcanos líquidos^[9] a alcanos gaseosos.^[12] El acoplamiento deshidrogenativo de amidas con alcanos ligeros se llevó a cabo con buenos rendimientos empleando un complejo de Cu-fenantrolina como catalizador y peróxido di-*t*-butílico como oxidante (Esquema 7).

[10] Michos, D.; Sassano, C. A.; Krajnik, P.; Crabtree, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1491–1492.

[11] Hu, A.; Guo, J. J.; Pan, H.; Zuo, Z. *Science* **2018**, 361, 668–672.

[12] Fuentes, M. A.; Gava, R.; Saper, N. I.; Romero, E. A.; Caballero, A.; Hartwig, J. F.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 18467–18471.



Pérez y Hartwig (2021)

Esquema 7. Sistema descrito por Pérez y Hartwig para la amidación de alcanos ligeros.

Esta estrategia permitió la determinación de la reactividad relativa de los enlaces C-H en estos alcanos gaseosos. A diferencia de la regioselectividad reportada por Hartwig para alcanos líquidos,^[9] en este trabajo se encontró una correlación directa entre la regioselectividad encontrada y la estabilidad del radical alquilo formado en el proceso, predominando los productos derivados de la funcionalización de posiciones terciarias, seguidos de las secundarias, y por último las primarias. Esto se debe al menos impedimento estérico que presentan los radicales alquilo provenientes de alcanos gaseosos ligeros.

La observación de una reactividad distinta para las reacciones de amidación de alcanos gaseosos (en comparación con los alcanos líquidos) llevó a pensar si esta tendencia se mantendría en el sistema basado en la carboxilación deshidrogenativa de alcanos. En este sentido, la metodología descrita por Hartwig^[7] no había sido estudiada con alcanos gaseosos, por lo que el desarrollo de un sistema eficaz para lograr la funcionalización de estos hidrocarburos empleando esta estrategia se propuso como eje fundamental de este capítulo.

3. 2 Objetivo

El objetivo principal de este *Capítulo* esta basado en el desarrollo de un sistema catalítico para la funcionalización de alcanos gaseosos conducente a la formación de ésteres carboxílicos mediante procesos de carboxilación deshidrogenativa catalizada.

3. 3 Resultados y Discusión

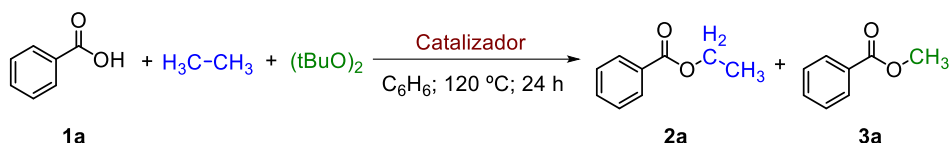
Sobre la base de los resultados previamente descritos para las reacciones de carboxilación^[7] y amidación^[9,12] de alcanos, son tres los componentes del sistema catalítico que han demostrado ser cruciales y que podemos estudiar para ver su influencia y así optimizar la reacción: la naturaleza del catalizador, el ácido carboxílico y el ligando unido al centro metálico.

3. 3. 1. Estudio de la influencia de la naturaleza del catalizador en las reacciones de carboxilación deshidrogenativa de etano

Con el objetivo de expandir el sistema de carboxilación desarrollado previamente^[7] a alcanos gaseosos, se comenzó la búsqueda de un catalizador efectivo para la reacción de acoplamiento deshidrogenativo del etano con ácido benzoico (**1a**). Nótese que el único producto posible de esta reacción es el benzoato de etilo (**2a**), ya que el etano no presenta la cadena de 3 átomos de carbono necesaria para generar productos alílicos. Por tanto, esta transformación correspondería al primer ejemplo de una reacción de acoplamiento deshidrogenativo para formar un éster alquílico a partir de un ácido carboxílico y un alcano.

Como punto de partida, se seleccionó una serie de sales de cobre así como diversos complejos metálicos (o precursores de estos) de Cu(I), que se recogen en la Tabla 1. Por claridad, la estructura de algunos de los ligandos empleados en la Tabla 1 se muestran en la Figura 3.

Tabla 1. Estudio de la capacidad catalítica de sales y complejos de Cu para la carboxilación deshidrogenativa de etano con ácido benzoico.



Entrada	Catalizador	Rendimiento (%) ^a	
		1a	2a
1	CuCl	n. d.	2
2	CuI	n. d.	n. d.
3	CuCl ₂	n. d.	3
4	Cu(acac) ₂	1	11
5	Cu(acac ^F) ₂	<1	<1
6	Cu(H ₃ CCO ₂) ₂	1	7
7	Cu(HCO ₂) ₂	n. d.	4
8	Tp ^{*,Br} Cu(NCMe)	n. d.	n. d.
9	Tp ^{(CF₃)₂,Br} Cu(NCMe)	n. d.	n. d.
10	IPrCuCl	<1	56
11	CuI/2,2'-bipiridina	3	44
12	CuI-phen	16	54
13 ^b	CuI-phen	18	51
14	-	n. d.	n. d.

Condiciones de reacción: 10 mL de benceno seco; 0.5 mmol de ácido benzoico; 3.0 mmol de peróxido di-*t*-butílico (6 eq.); 35 bares de etano; 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente, 60 bares de presión total a 120 °C. ^aRendimiento referido al ácido carboxílico; calculado mediante GC. ^b10 mol% de catalizador. n. d. = no detectado mediante GC. Balance de masas completado con **1a** sin reaccionar.

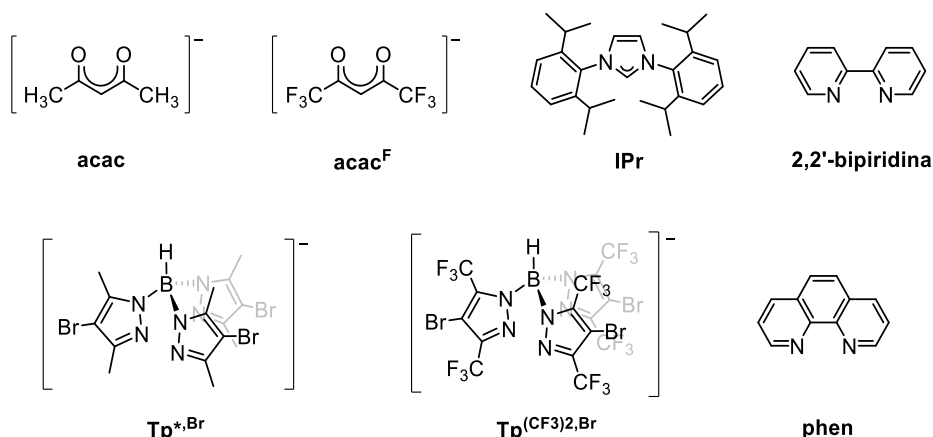


Figura 3. Estructura de los ligandos empleados en la Tabla 1.

Los resultados obtenidos señalan que todas las sales de cobre resultaron inactivas para esta transformación, obteniéndose rendimientos por debajo del 1% para el benzoato de etilo (Tabla 1, entradas 1-7). Otras especies de cobre basadas en ligandos Tp^x (Tp = hidrotrospirazoliborato; Tabla 1, entradas 8 y 9) o con ligandos tipo NHC (Tabla 1, entrada 10) tampoco generaron rendimientos apreciables. Sin embargo, los rendimientos mejoraron al emplear complejos de cobre (I) y ligandos neutros N-bidentados (Tabla 1, entradas 11-13), consiguiéndose el mejor rendimiento de **2a** al emplear como catalizador una mezcla equimolar de CuI y 1,10-fenantrolina, phen (Tabla 1, entrada 12). Esta mezcla genera en disolución el complejo [(phen)CuI]₂,^[13] que es el precursor catalítico. Al duplicar la cantidad de catalizador (Tabla 1, entrada 13), no se observa una mejora sustancial en la actividad catalítica. Esto podría deberse a la formación de especies que contienen Cu(II)-OtBu mediante la reacción de las especies de Cu(I) con radicales t-butoxido, que resultan inactivas en esta transformación.^[14] En ausencia de catalizador (Tabla 1, entrada 14), no se observó la formación del producto de funcionalización del etano.

La Figura 4 muestra el espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción correspondiente al experimento de la entrada 12 de la Tabla 1. En este espectro se observan las resonancias asociadas al fragmento etilo de **2a** como un cuartete y un triplete a 4.40 y 1.41 ppm, respectivamente. Además, se observa un singlete a 3.93 ppm correspondiente al grupo metilo del benzoato de metilo (**3a**). Ácido benzoico sin

[13] Yu, J. H.; Lü, Z. L.; Xu, J. Q.; Bie, H. Y.; Lu, J.; Zhang, X. *New J. Chem.* **2004**, 28, 940–945.

[14] Gephardt, R. T.; McMullin, C. L.; Sapiezynski, N. G.; Jang, E. S.; Aguila, M. J. B.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17350–17353.

reaccionar y otros compuestos minoritarios sin identificar completan el balance de masas de la reacción.

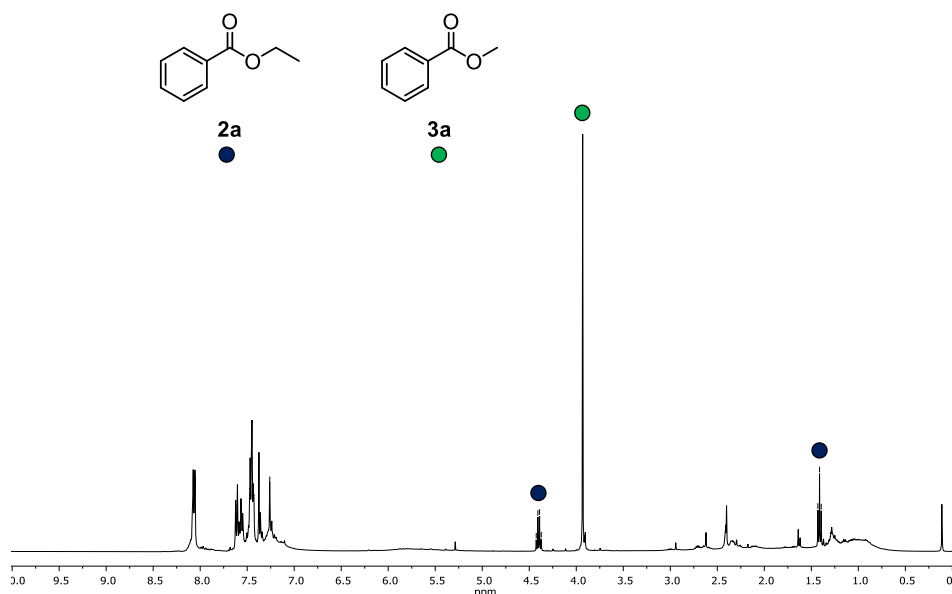


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del crudo de reacción correspondiente a la entrada 12 de la Tabla 1.

La formación del benzoato de metilo (**3a**) se debe a la reacción secundaria de radicales metilo, formados mediante la descomposición del peróxido di-*t*-butílico, con un carboxilato de cobre intermedio (Figura 5).^[7] Un radical *t*-butoxilo sufre una reacción endotérmica de β -escisión para generar acetona y un radical metilo,^[15] que reacciona con el carboxilato de cobre intermedio formando el éster metílico.

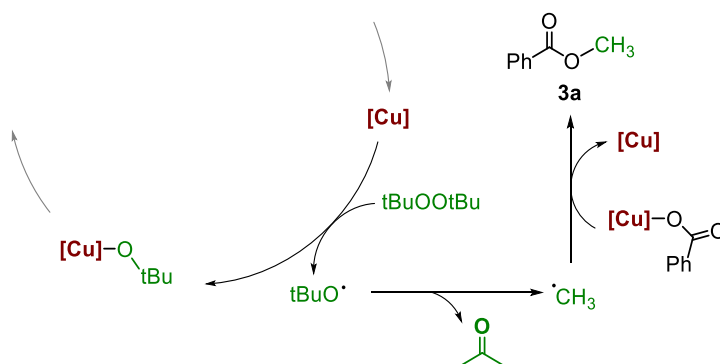


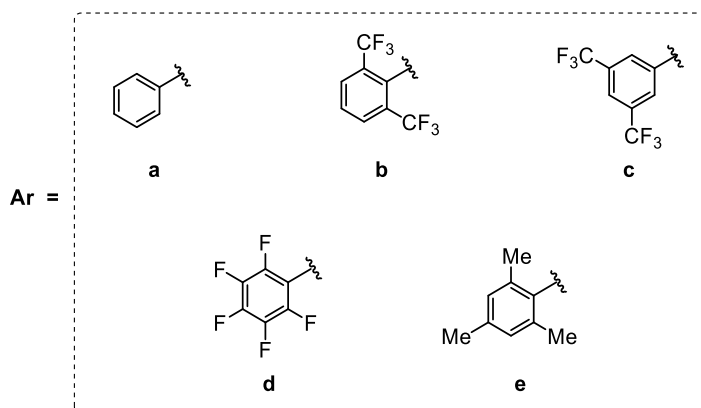
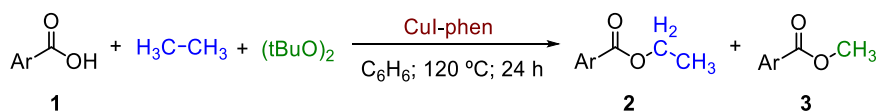
Figura 5. Mecanismo propuesto para la formación del benzoato de metilo (**3a**).

[15] Walling, C.; Wagner, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3368–3375.

3. 3. 2 Estudio de la influencia de la naturaleza del ácido carboxílico en las reacciones de carboxilación deshidrogenativa de etano

Una vez demostrada la capacidad de nuestro sistema para llevar a cabo el acoplamiento deshidrogenativo del ácido benzoico (**1a**) con etano para dar benzoato de etilo (**2a**), nos centramos en el estudio de otros ácidos carboxílicos, derivados del ácido benzoico, con distintos sustituyentes para discernir el efecto estérico y electrónico de los mismos en la reacción catalítica. En este sentido, además del ácido benzoico (**1a**), se seleccionaron cuatro derivados del mismo (**1b-e**), conduciendo a los resultados que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados obtenidos en la reacción de carboxilación deshidrogenativa de etano con distintos ácidos carboxílicos.



Entrada	Ácido carboxílico	Rendimiento (%) ^a	
		2	3
1	1a	16	54
2	1b	29	52
3	1c	44	40
4	1d	18	21
5	1e	1	2

Condiciones de reacción: 10 mL de benceno seco; 0.5 mmol del ácido carboxílico; 3.0 mmol de peróxido dtercbutílico (6 eq.); 35 bares de etano; 5 mol% de CuI y 1,10-fenantrolina a temperatura ambiente, 60 bares de presión total a 120 °C. ^aRendimiento referido al ácido carboxílico; calculado mediante RMN de ¹H empleando trimetoxibenceno como patrón interno.

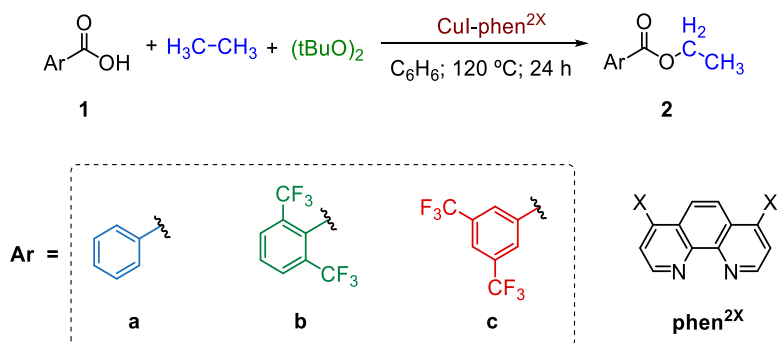
Si bien en todos los casos se observó la formación de los ésteres de etilo (**2a-e**) derivados de cada uno de los ácidos carboxílicos empleados (**1a-e**), resulta evidente la influencia del grupo sustituyente. Así, la presencia de grupos atractores de densidad electrónica en el anillo aromático, que inducen una mayor acidez, está ligada a un mayor rendimiento del producto derivado del etano (Tabla 2, entradas 2-

4), en comparación al obtenido con el ácido benzoico (Tabla 2, entrada 1). Por el contrario, en el caso del ácido con un grupo mesitilo (**1e**), con una acidez menor que la del benzoico, el rendimiento decrece (Tabla 2, entrada 5). Los mejores resultados se obtuvieron con el ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (**1c**), para el cual se registró un rendimiento de 44% para la formación del correspondiente éster etílico (**2c**) (Tabla 2, entrada 3). Este comportamiento es similar al descrito previamente para la reacción de amidación de alcanos gaseosos, donde se obtuvieron los mejores rendimientos con etano al emplear la benzamida con grupos trifluorometilo en las posiciones 3,5.^[12]

3. 3. 3 Estudio de la influencia de la naturaleza del ligando de tipo fenantrolina en las reacciones de carboxilación deshidrogenativa de etano

Con el objetivo de determinar la influencia de las propiedades electrónicas del ligando sobre la reacción de carboxilación del etano, se evaluó el efecto de diferentes ligandos fenantrolina con grupos funcionales dadores y atractores de densidad electrónica en las posiciones 4 y 7.^[16] Los resultados obtenidos en estos experimentos se muestran en la Figura 6.

[16] Maqsood, S. R.; Islam, N.; Bashir, S.; Khan, B.; Pandith, A. H. *J. Coord. Chem.* **2013**, 66, 2308–2315.



Rendimiento 2a-c (%)				
Ácido	X = Cl	X = H	X = Me	X = OMe
1a	8	16	19	20
2b	26	29	38	42
3c	34	44	48	50

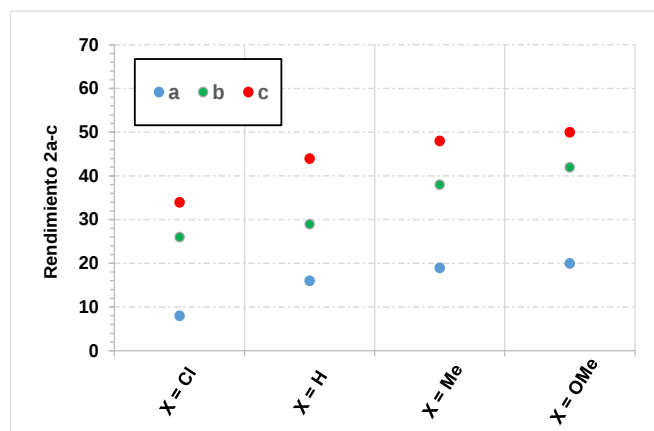


Figura 6. Resultados obtenidos en la reacción de carboxilación de etano con diferentes ligandos fenantrolina 1,7-disustituidos.

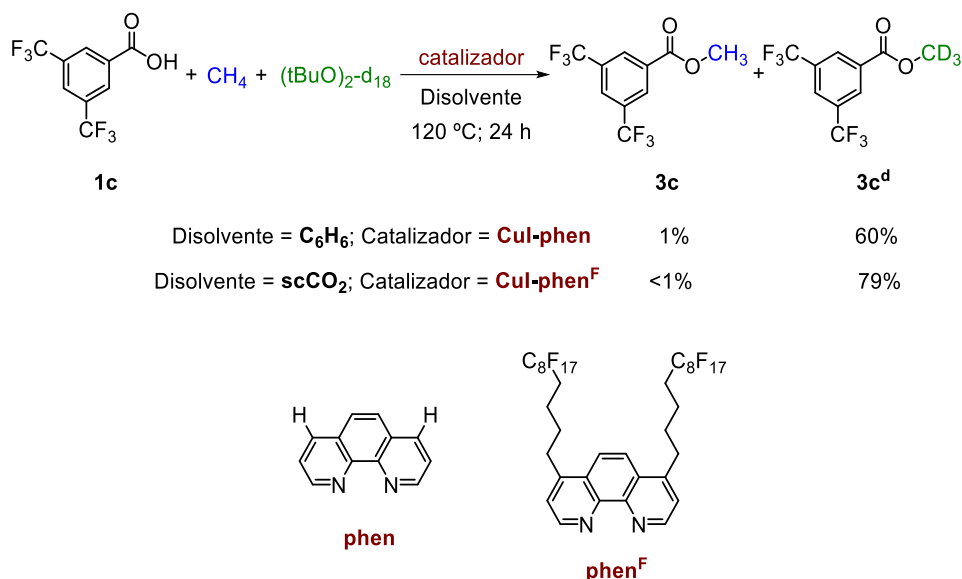
Para los tres ácidos carboxílicos estudiados (**1a-c**) se observa una tendencia similar: el rendimiento para la formación del éster etílico (**2a-c**) aumenta al emplear ligandos con mayor capacidad dadora de densidad electrónica. No obstante, la influencia del ligando no es tan determinante en nuestra reacción como lo es el ácido carboxílico empleado. En este sentido, se ha observado una mejora del 6% respecto al mejor resultado previamente logrado, es decir, la formación de **2c** en un rendimiento del 44%. Al emplear la fenantrolina con grupos metóxido en las

posiciones 4 y 7, el valor para el rendimiento aumenta al 50%. Sin embargo, debido a la mayor disponibilidad y facilidad de manejo de la fenantrolina sin sustituir, decidimos continuar los estudios de este capítulo con el ligando base phen.

3. 3. 4 Reacción de carboxilación con metano

Una vez desarrollada la reacción de carboxilación deshidrogenativa del etano, surgió el reto de extenderla al metano, el más inerte de los alcanos, en las condiciones de reacción que mejores resultados habían ofrecido con etano. En el caso de las reacciones con metano, el producto obtenido a partir de éste es el correspondiente éster metílico, que es idéntico al producto derivado de la descomposición del peróxido di-t-butilico. Para poder discernir sobre el origen del éster, se preparó el peróxido di-t-butilico per-deuterado,^[12] de manera que el carboxilato de metilo derivado de la descomposición de este compuesto presentaría un grupo metilo deuterado ($-CD_3$), que no interferiría en la cuantificación del producto procedente del metano.

Los resultados obtenidos en la reacción de carboxilación de metano se recogen en el Esquema 8. Al emplear benceno como disolvente y la mezcla CuI/phen como catalizador se observó la formación del derivado metilado **3c** en un rendimiento de 1%. La observación del éster metílico protonado **3c** indica la capacidad del sistema para escindir el enlace C-H del metano y transferir al radical metilo el grupo carboxilato. Sin embargo, la mayor parte del ácido carboxílico se acopla con el radical metilo $-CD_3$ generado a partir de $(tBuO)_2-d_9$. Este bajo rendimiento puede venir originado por dos factores principales: la enorme estabilidad de los enlaces C-H del metano y la baja solubilidad de este gas en el medio de reacción, lo que dificulta aún más la generación de radicales metilo.



Esquema 8. Resultados obtenidos en las reacciones de carboxilación de metano.

Con el objetivo de mejorar estos rendimientos se llevó a cabo la reacción empleando dióxido de carbono supercrítico como medio de reacción, lo que asegura la formación de una única fase homogénea con una mayor concentración de metano en el medio.^[17] En este caso, se empleó una fenantrolina fluorada (phen^{F}) como ligando, ya que la fenantrolina sin fluorar (phen) presenta una escasa solubilidad en este medio. Sin embargo, con esta estrategia no se consiguieron mejorar los resultados obtenidos, por lo que el factor limitante en este sistema parece ser la dificultad para generar radicales metilo debido a la gran energía del enlace C-H en el metano.

[17] a) Caballero, A.; Despagnet-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. K.; Ojo, W. S.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, 332, 835–838; b) Olmos, A.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ACS Catalysis* **2016**, 6, 4265–4280.

3. 3. 5 Estudios con ciclohexano: carboxilación deshidrogenativa frente a carboxilación deshidrogenativa oxidante

Una vez concluidos los estudios con etano y metano, y comprobada la capacidad de nuestro sistema para llevar a cabo la carboxilación deshidrogenativa de los mismos, se estudió la selectividad de nuestro sistema con ciclohexano. En esta reacción se puede producir la formación de ésteres alquílicos o ésteres alílicos, correspondientes a una reacción de carboxilación deshidrogenativa o una reacción de carboxilación deshidrogenativa oxidante (Figura 7).

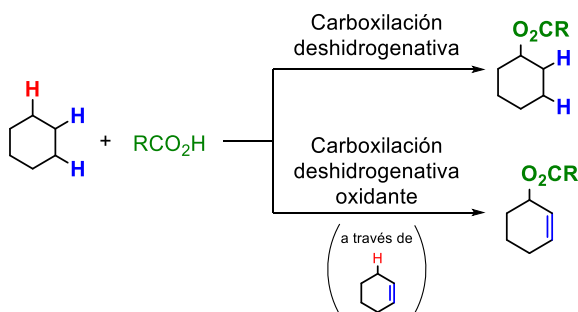
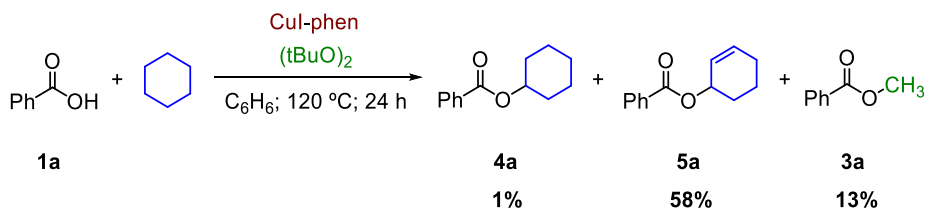


Figura 7. Productos derivados de la carboxilación deshidrogenativa simple u oxidante del ciclohexano.

Para estudiar la selectividad de nuestro sistema, decidimos llevar a cabo la reacción con ciclohexano empleando una mezcla del mismo y benceno como disolvente, peróxido di-*t*-butílico como oxidante y una mezcla de CuI y fenantrolina como catalizador a 120 °C durante 24 horas. Los resultados obtenidos en la reacción con ácido benzoico se muestran en el Esquema 9.



Esquema 9. Resultados obtenidos en la reacción de carboxilación de ciclohexano con ácido benzoico (**1a**).

La reacción del ciclohexano con ácido benzoico conduce a la formación del éster alílico **5a** como producto mayoritario con un rendimiento del 58%. Además, se observa la formación del benzoato de ciclohexilo (**4a**) con un rendimiento del 1%. Estos resultados son muy similares a los descritos por Hartwig,^[7] que no observó en

ningún caso la formación de ésteres alquílicos. La observación de **4a** supone un factor diferencial frente a los sistemas previamente descritos.^{[5],[6],[7]}

En el espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción anterior (Figura 8) se aprecian las señales de los productos **5a** y **4a**. Las señales asociadas a los protones olefínicos y al protón en alfa al átomo de O del éster alílico **5a** aparecen como multipletes a un desplazamiento químico de 6.00, 5.84 y 5.51 ppm, respectivamente. El éster alquílico **4a** muestra una resonancia característica a 5.03 ppm, con una multiplicidad de triplete de tripletes ($J = 8.6$ y 3.8 Hz) debido al acoplamiento con los átomos de H axiales y ecuatoriales de ambos grupos CH_2 vecinales. El balance de masas se completa con benzoato de metilo (**3a**) y ácido benzoico sin reaccionar.

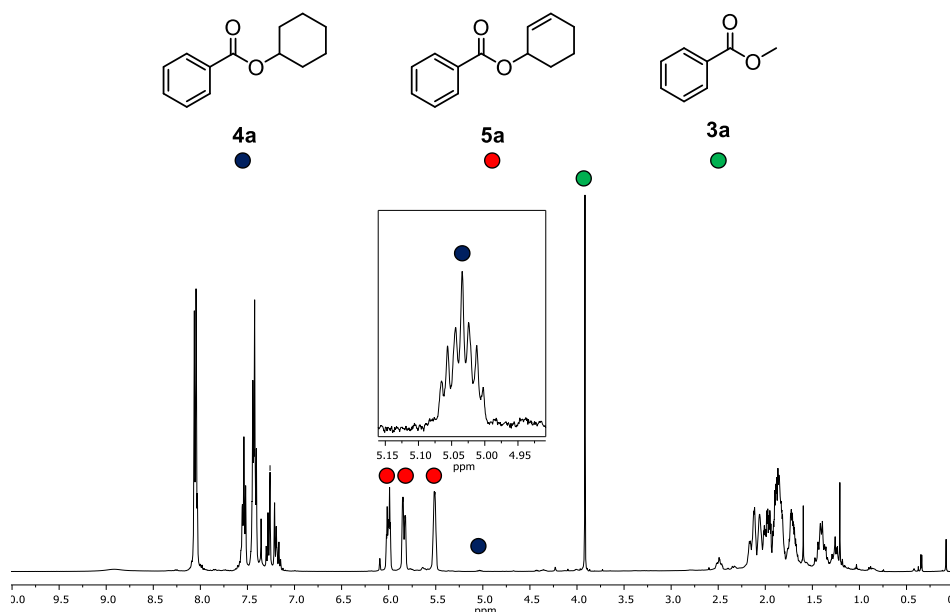
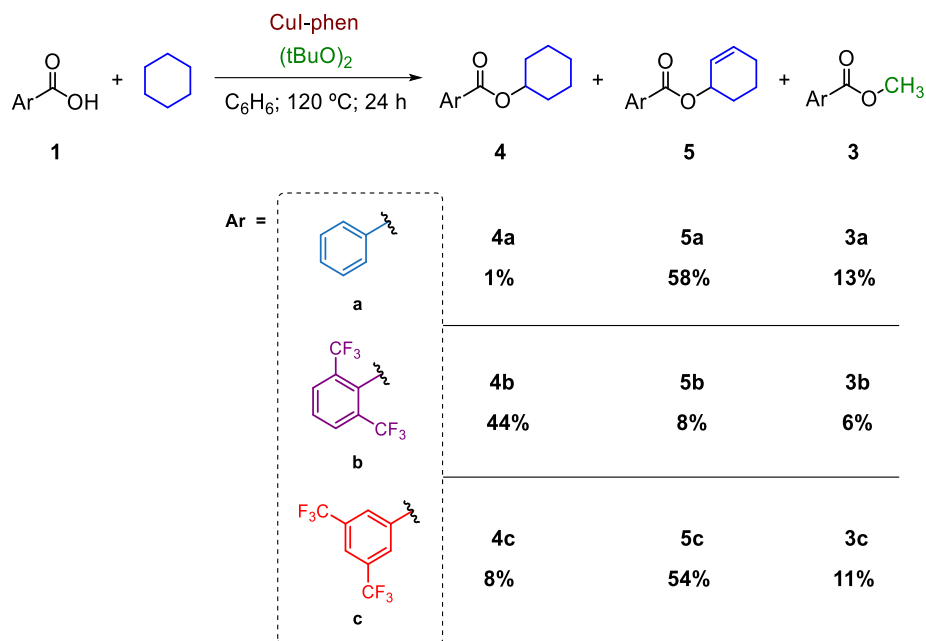


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del crudo de reacción obtenido en la carboxilación de ciclohexano con ácido benzoico.

3. 3. 5. 1 Influencia del ácido carboxílico en la reacción de carboxilación de ciclohexano

Una vez observada la reactividad del ciclohexano y ácido benzoico en las condiciones anteriores, se estudió la influencia del ácido carboxílico empleado en esta transformación, empleándose los ácidos que mejores resultados han reportado con etano (**1a-c**), con los resultados que se muestran en el Esquema 10. Al emplear el ácido 3,5-sustituido (**1c**), la cantidad de éster alílico aumenta a un 8%, un

rendimiento que sube hasta el 44% en el éster alílico **4b** al emplear el ácido 2,6-bis(trifluorometil)benzoico (**1b**).



Esquema 10. Resultados obtenidos en la reacción de carboxilación de ciclohexano con diferentes ácidos carboxílicos.

Los datos experimentales evidencian una correlación entre el carácter ácido de los reactivos ArCOOH y los rendimientos en los productos de la reacción. Así, el rendimiento para la formación de los ésteres alquílicos **4** aumenta al hacerlo dicho carácter ácido, que sigue el orden **1a** < **1c** < **1b**.^[18]

En la Figura 9 aparecen los espectros de RMN de ^1H de cada uno de los crudos de reacción correspondientes a estos experimentos. En ellos se observa claramente la tendencia discutida para producir una mayor proporción del éster alílico (**4**) frente al éster alílico (**5**).

[18] a) Stewart, R.; Granger, M. R. *Can. J. Chem.* **1961**, 39, 2508–2515; b) Böhm, S.; Fiedler, P.; Exner, O. *New J. Chem.* **2004**, 28, 67–74.

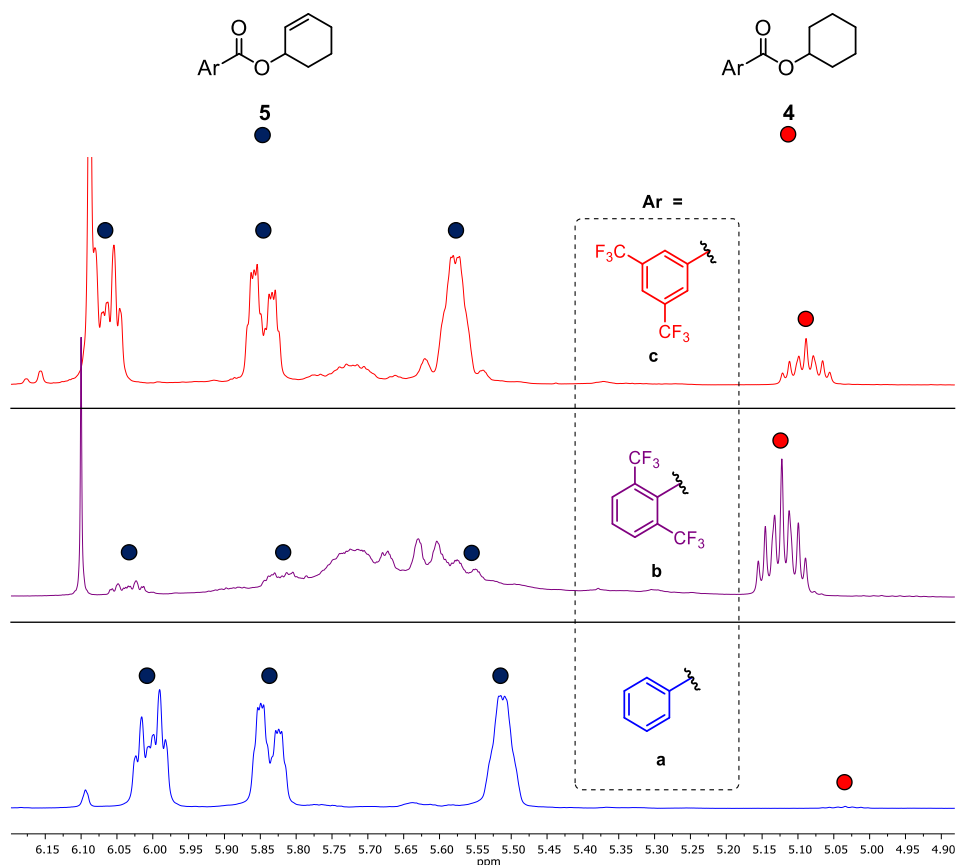
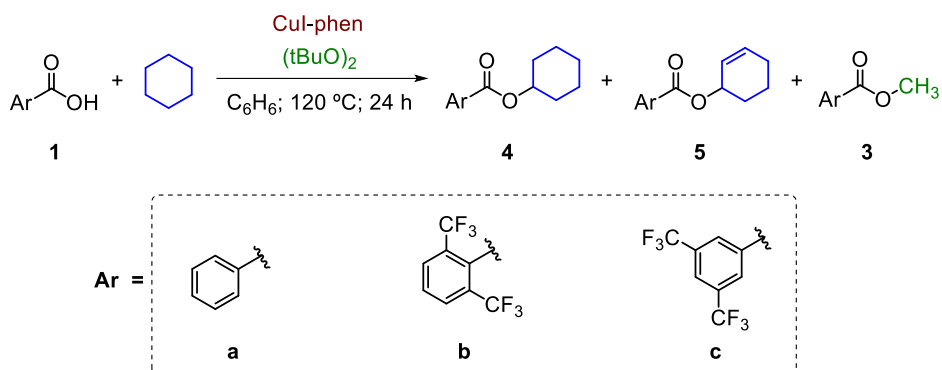


Figura 9. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de los crudos de las reacciones de los ácidos **1a-c** con ciclohexano.

3. 3. 5. 2 Influencia del ligando fenantrolina en la reacción de carboxilación de ciclohexano

Tras comprobar la marcada influencia del ácido carboxílico en la reacción de carboxilación del ciclohexano, a continuación se evaluó la influencia del ligando fenantrolina, empleando las ya descritas en un apartado anterior de este capítulo, con cada uno de los ácidos. Los resultados obtenidos en estas reacciones se recogen en la Tabla 3. Todos los ligandos fenantrolina conducen a una mezcla de los dos posibles productos derivados de la carboxilación del ciclohexano (**4** y **5**) junto al éster metilado (**3**) formado a través de la descomposición del oxidante. La influencia del ácido en la selectividad sigue siendo el factor predominante en las reacciones con los cuatro ligandos estudiados, obteniéndose una mayor proporción del éster alquílico (**4**) con el ácido **1b**, seguido del **1c** y por último **1a**.

Tabla 3. Resultados obtenidos en la reacción de carboxilación de ciclohexano con distintos ligandos fenantrolina y los ácidos carboxílicos **1a-c**.



Entrada	Ácido carboxílico	X en phen ^{2X}	Rendimiento (%) ^a		
			4	5	3
1	1a	Cl	1	68	1
2		H	1	58	13
3		Me	3	68	16
4		OMe	2	69	14
5	1b	Cl	29	39	4
6		H	44	8	6
7		Me	55	18	2
8		OMe	58	17	11
9	1c	Cl	7	65	14
10		H	8	54	11
11		Me	10	66	17
12		OMe	11	68	20

Condiciones de reacción: 5 mL de benceno seco; 5 mL de ciclohexano; 0.5 mmol del ácido carboxílico; 3.0 mmol de peróxido di-t-butilico (6 eq.); 5.0 mol% de CuI y phen^{2X}.

^aRendimiento referido al ácido carboxílico; calculado mediante RMN de ¹H empleando trimetoxibenceno como patrón interno.

En cuanto al rendimiento en la formación de los ésteres alquilados **4a-c** (Figura 10a), para los ácidos **1a** y **1c** no se observa una influencia significativa del ligando fenantrolina empleado en el rendimiento obtenido. Sin embargo, al estudiar el caso del ácido **1b** se puede determinar una relación directa entre la capacidad donadora del ligando y el rendimiento de **4b**, obteniendo el mejor valor de 58% al emplear la fenantrolina con grupos metóxido (OMe) en las posiciones 4 y 7 del ligando.

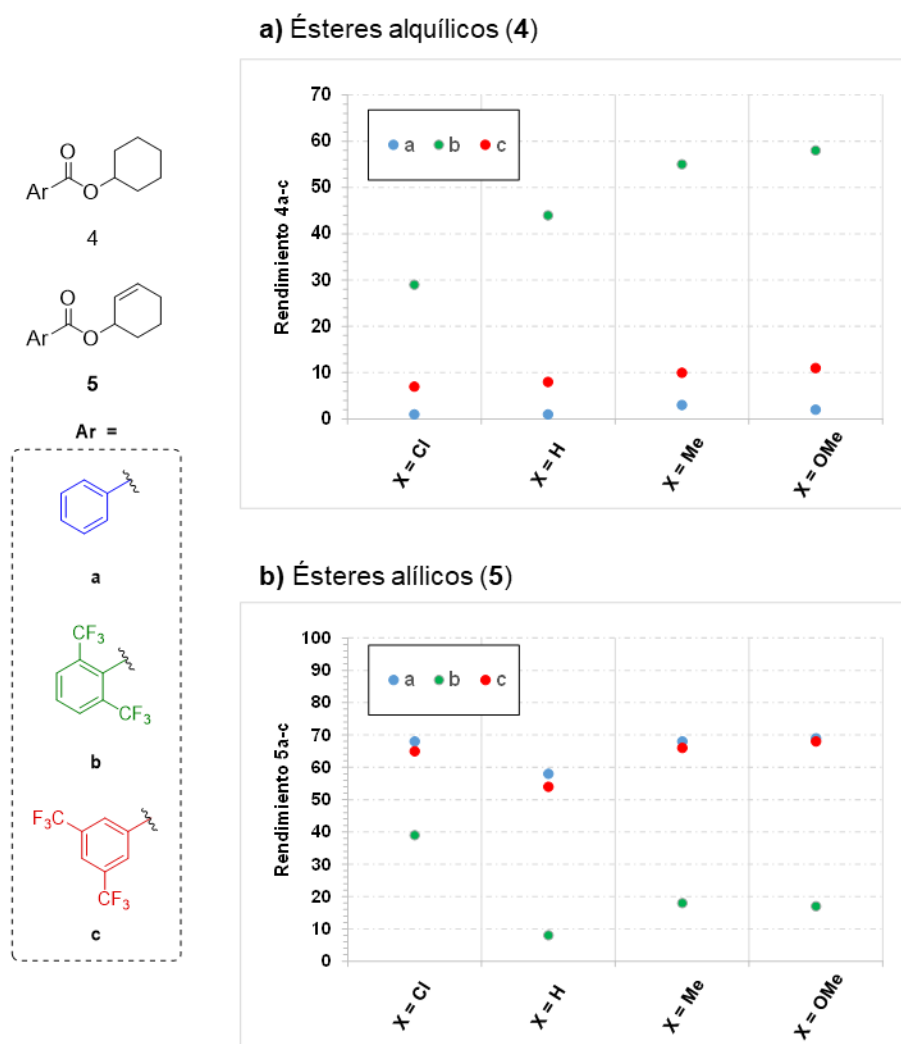
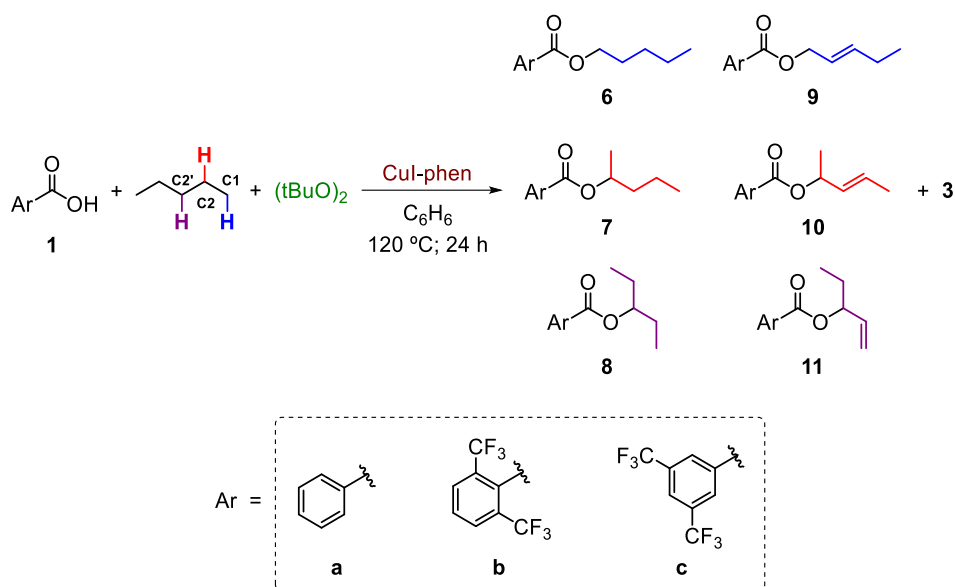


Figura 10. Rendimientos obtenidos en la reacción de carboxilación del ciclohexano para la formación de: a) ésteres alquílicos (**4**) y b) ésteres alílicos (**5**) con los ácidos **1a-c** empleando diferentes ligandos fenantrolina 4,7-disustituidos.

En lo referente a la formación de los ésteres alílicos **5a-c** (Figura 10b), únicamente se observa una influencia significativa en la reacción del ácido **1b** con el ligando 4,7-Cl₂ sustituido, obteniéndose en este caso un mayor rendimiento para el producto **5b**.

3. 3. 6 Reacción de carboxilación del n-pentano

Una vez evaluado el ciclohexano como sustrato, el estudio se continuó con un alcano que presentase dos tipos de enlaces C-H diferenciados, como es el caso del n-pentano, para evaluar la regioselectividad del proceso. Empleando los tres ácidos ya habituales, los resultados fueron similares a los presentados con ciclohexano (Esquema 11). Se detectaron los productos provenientes de la carboxilación directa del enlace C-H así como los correspondientes a la carboxilación alílica. El uso de los ácidos **1a** y **1c** favorece la formación de los productos derivados de reacciones de carboxilación deshidrogenativa oxidante (**9-11a** y **9-11c**), mientras que el empleo del ácido **1b** conduce predominantemente a la formación de los ésteres alquílicos **6-8b**.



Ácido	Rendimiento (%)						
	6	7	8	9	10	11	3
1a	5	6	4	3	32	17	10
1b	17	31	9	4	8	5	5
1c	4	9	4	2	19	8	21

Esquema 11. Resultados obtenidos en la reacción de carboxilación de *n*-pentano con los ácidos carboxílicos **1a-c**.

En cuanto a la regioselectividad de estas reacciones, para los tres ácidos estudiados se observa la misma tendencia: los productos derivados de la funcionalización de carbonos secundarios (**7**, **8**, **10** y **11**) predominan sobre los derivados de la funcionalización del carbono terminal (**6** y **9**). Esto está en concordancia con la energía de disociación de los enlaces C–H del pentano^[19] y la estabilidad de los radicales alquilo formados,^[20] que favorece la formación de radicales secundarios frente a primarios. Las diferencias observadas entre los productos derivados del C2 (**7** y **10**) y del C2' (**8** y **11**) debería explicarse en función del efecto estérico, ya que los radicales alquílicos que originan los productos **7** y **10**

[19] Olmos, A.; Gava, R.; Noverges, B.; Bellezza, D.; Jacob, K.; Besora, M.; Sameera, W. M. C.; Etienne, M.; Maseras, F.; Asensio, G.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13848–13852.

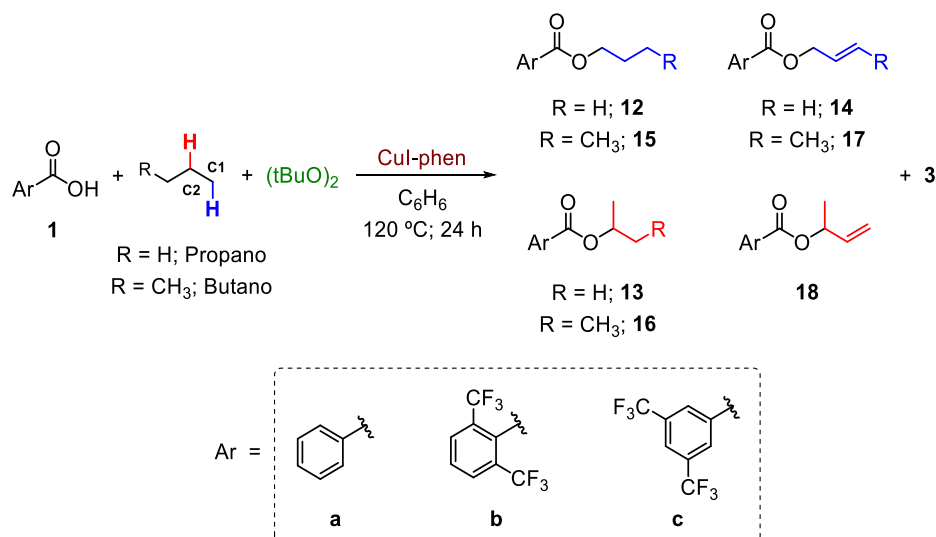
[20] Tsang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2872–2880.

se encuentran ligeramente menos impedidos. Además, desde un punto de vista estadístico, la presencia de cuatro enlaces C-H en la posición C2, frente a los dos enlaces en la posición C2', también favorece la formación de los productos **7** y **10** frente a **8** y **11**.

3. 3. 7 Reacciones de carboxilación de otros alcanos gaseosos

Para completar este estudio se abordó el empleo de los alcanos gaseosos restantes, propano, butano e isobutano, empleando las condiciones optimizadas para las reacciones con etano con los ácidos **1a-c**, empleando presiones de 8, 1 y 2.5 bar, respectivamente.

Los resultados obtenidos para las reacciones de carboxilación de propano y butano con los ácidos **1a-c** se recogen en la Tabla 4. Para el caso del propano y del butano la tendencia general observada para la formación de los posibles productos es similar a la ya comentada con el pentano. En cuanto a la selectividad, únicamente se observa el éster alílico derivado del propano al emplear el ácido **1a**. Con este alcano, la tendencia de los ácidos **1b** y **1c** para producir ésteres alquílicos es mayor que con el resto de los alcanos estudiados, mostrando estos una selectividad completa hacia la formación de los ésteres **12** y **13**. Con butano la selectividad sigue una tendencia similar, aunque menos marcada, formándose preferentemente ésteres alílicos al emplear el ácido **1a** y ésteres alquílicos con los ácidos **1b** y **1c**.

Tabla 4. Reacción de carboxilación deshidrogenativa de propano y butano con los ácidos carboxílicos **1a-c**.


Entrada	Ácido carbox.	Rendimiento (%) ^a							
		12	13	14	15	16	17	18	3
1	1a	3	5	4	-	-	-	-	4
2	1b	14	28	n. d.	-	-	-	-	42
3	1c	18	39	n. d.	-	-	-	-	36
4	1a	-	-	-	4	7	4	16	8
5	1b	-	-	-	18	40	4	5	22
6	1c	-	-	-	15	30	4	16	24

Condiciones de reacción: 10 mL de benceno seco; 0.5 mmol del ácido carboxílico; 3.0 mmol de peróxido di-*t*-butílico (6 eq.); propano (8 bar) o butano (1 bar); 5 mol% de CuI y 1,10-fenantrolina. ^aRendimiento referido al ácido carboxílico; calculado mediante RMN de ¹H empleando trimetoxibenceno como patrón interno.

En cuanto a la regioselectividad en las reacciones con propano y butano, esta se rige por la energía de disociación de los enlaces C-H del alcano, obteniéndose mayoritariamente los productos derivados de la funcionalización de enlaces C-H secundarios de menor energía. Así, en las reacciones de carboxilación del propano

se obtiene mayoritariamente el éster **13** derivado de la funcionalización del carbono secundario C2 para los tres ácidos empleados. Para el caso del butano, al trabajar con el ácido **1a** se obtiene preferentemente el éster alílico derivado del C2 (**18a**), mientras que al emplear los ácidos **1b** y **1c** conducen mayoritariamente a la formación de los ésteres alquílicos **16b** y **16c** respectivamente.

A modo de ejemplo representativo, la Figura 11 el espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de carboxilación del butano con el ácido **1b** (Tabla 4, entrada 5). Las señales correspondientes a los núcleos de H del grupo unido al oxígeno del éster para **15b** y **16b** aparecen como un triplete ($J = 6.7$ Hz) y un sextuplete ($J = 6.3$ Hz) a 4.37 y 5.15 ppm respectivamente. En cuanto a los ésteres alílicos **17b** y **18b**, las señales asociadas a los átomos de H citados aparecen como un doblete ($J = 6.7$ Hz) y un multiplete a un desplazamiento químico de 4.79 y 5.67 ppm respectivamente. El éster de metilo (**3b**) y ácido 2,6-bis(trifluorometil)benzoico (**1b**) sin reaccionar completan el balance de masas.

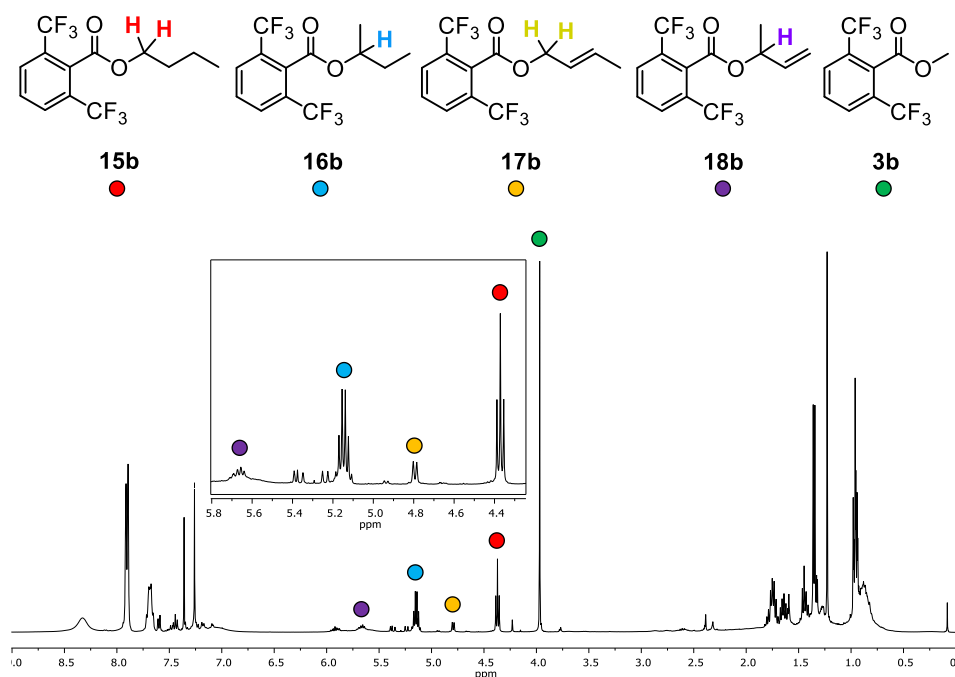
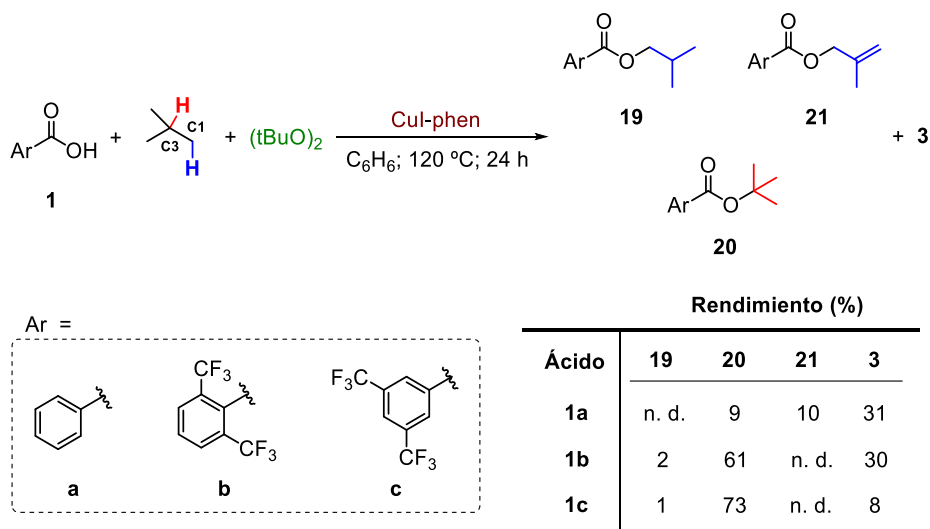


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del crudo de reacción obtenido en la carboxilación de butano con ácido 2,6-bis(trifluorometil)benzoico (**1b**).

El Esquema 12 muestra los resultados obtenidos con isobutano. Al emplear el ácido **1a** se obtienen cantidades similares del éster alílico **21** y del éster alquílico **20**. A pesar de la ya mencionada tendencia de este ácido para dar lugar a ésteres alílicos,

en el caso del isobutano el éster **21** proviene de la funcionalización de un enlace C–H alílico terminal, lo que hace que este proceso esté menos favorecido termodinámicamente que en el resto de sistemas estudiados.



Esquema 12. Resultados obtenidos en la reacción de carboxilación de isobutano con los ácidos carboxílicos **1a-c**.

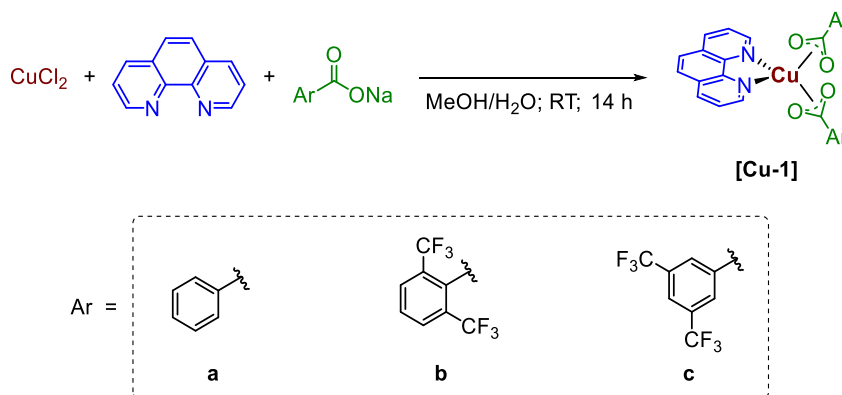
La tendencia observada para el caso de las reacciones con los ácidos **1b** y **1c** es similar. En estos casos se observa mayoritariamente el éster t-butílico **20**, formado a través de la reacción de carboxilación deshidrogenativa. Además, al emplear estos ácidos no se detectó la formación del éster alílico **21**.

3. 3. 8 Estudios mecanísticos

Para obtener información sobre el mecanismo que gobierna estas transformaciones se han realizado diversos estudios que incluyen: (a) síntesis independiente de potenciales intermedios; (b) evaluación de la reactividad de dichos intermedios; y (c) uso de ciclohexeno como sustrato. Se ha empleado ciclohexeno como sustrato en estos experimentos para facilitar el análisis de las mezclas finales de reacción.

3. 3. 8. 1 Síntesis y estudio voltamperométrico de complejos (phen)Cu(O₂CAr)₂

En estudios anteriores de amidación de alcanos gaseosos con catalizadores similares a los empleados en este capítulo se propuso la intermediación de complejos del tipo (phen)Cu(O₂CAr)₂. En esta sección se describe la síntesis de estos complejos (Esquema 13),^[21] que se ha realizado mediante el siguiente protocolo. Sobre una disolución de CuCl₂ en agua destilada se añade una disolución de 1,10-fenantrolina en metanol. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos, tras lo cual se adiciona una disolución del carboxilato de sodio correspondiente en metanol, obteniéndose una suspensión azul que se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el complejo se aísla mediante filtración.



Esquema 13. Procedimiento para la preparación de los complejos (phen)Cu(O₂CAr)₂.

Siguiendo este procedimiento se han preparado los complejos de Cu(II)-phen derivados del ácido benzoico (**Cu-1a**), el ácido 2,6-bis(trifluorometil)benzoico (**Cu-1b**) y el ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (**Cu-1c**). La estructura de estos complejos

[21] Batool, S. S.; Ahmad, S.; Khan, I. U.; Ejaz; Harrison, W. T. A. *J. Struct. Chem.* **2015**, 56, 387–391.

se determinó mediante técnicas de difracción de rayos X. El complejo **[Cu-1a]** se encuentra descrito en la bibliografía, presentado una estructura plano-cuadrada distorsionada con los aniones benzoato coordinados como ligandos monodentados ($\kappa^1\text{-O}$).^[21] La Figura 12 muestra la estructura de rayos X de los complejos **[Cu-1b]** y **[Cu-1c]-H₂O**. Para el complejo **[Cu-1b]** se puede observar que ambos ligandos carboxilato se encuentran coordinados al cobre en forma como $\kappa^2\text{-O}$, dando lugar a una estructura octaédrica distorsionada alrededor del átomo de cobre. En el caso del compuesto **[Cu-1c]-H₂O** ambos ligandos carboxilato se encuentran unidos al centro metálico como $\kappa^1\text{-O}$, cristalizando este sistema con una molécula de agua como quinto ligando, lo que da lugar a una geometría piramidal de base cuadrada para este complejo.

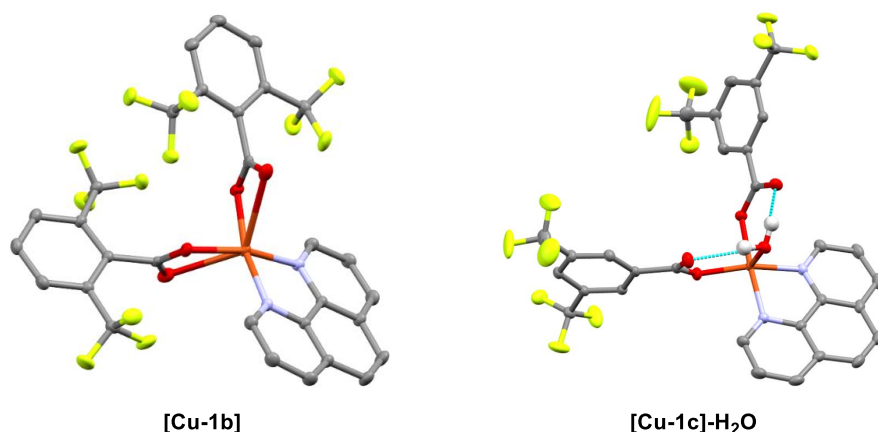


Figura 12. Estructuras de rayos X (átomos de H omitidos por claridad) de los complejos **[Cu-1b]** y **[Cu-1c]-H₂O**.

Estos tres complejos de cobre fueron estudiados mediante voltamperometría cíclica para cuantificar sus potenciales redox. La facilidad de estos para ganar un electrón dando lugar al complejo correspondiente de cobre (I) está relacionada con la transferencia del ligando carboxilato al radical alquílico. Los resultados de estos estudios se muestran en la Figura 13. Como se puede observar en el voltamperograma, la reducción de estos complejos es más favorable en el orden **[Cu-1c] > [Cu-1b] > [Cu-1a]**, lo que está en concordancia con el rendimiento obtenido para la reacción de carboxilación de etano con los ácidos **1a-c** (rendimiento para el éster etílico **2c > 2b > 2a**).

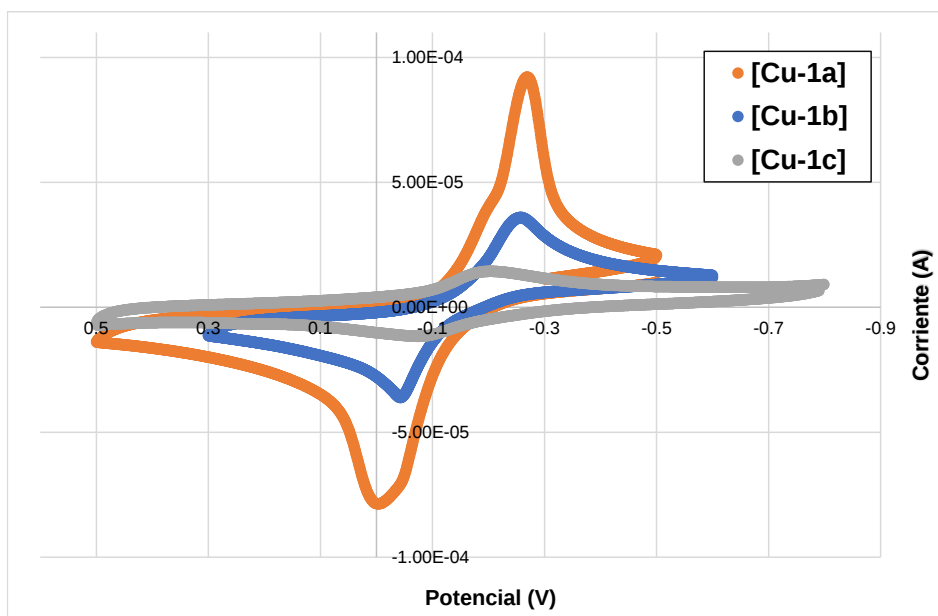
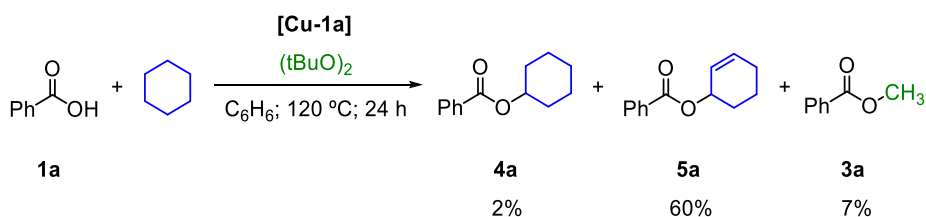


Figura 13. Voltamperograma para los complejos [Cu-1a], [Cu-1b] y [Cu-1c].

3. 3. 8. 2 Experimentos catalíticos con (phen)Cu(O₂CPh)₂

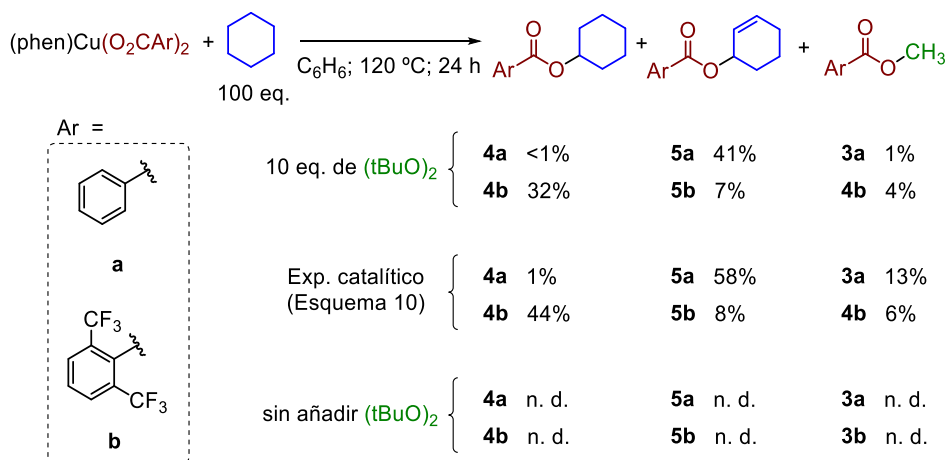
Para evaluar el rol de posibles especies intermedias de los complejos anteriores se han realizado experimentos catalíticos de la reacción de carboxilación del ciclohexano con ácido benzoico empleando el complejo (phen)Cu(O₂CPh)₂ ([Cu-1a]) como catalizador y peróxido di-*t*-butílico como oxidante a 120 °C durante 24 horas (Esquema 14).



Esquema 14. Reacción de carboxilación de ciclohexano con el ácido **1a** empleando [Cu-1a] como catalizador.

Los resultados obtenidos son muy parecidos a los ya comentados cuando se usó una mezcla de CuI y fenantrolina como catalizador. Estos resultados apoyan la propuesta de que este complejo podría ser un intermedio en el ciclo catalítico.

Como experimentos adicionales se llevó a cabo la reacción de los complejos **[Cu-1a]** y **[Cu-1b]** con ciclohexano y peróxido di-t-butílico de forma estequiométrica (Esquema 15). La selectividad observada en estos experimentos es similar a la obtenida en los experimentos catalíticos para los dos ácidos carboxílicos estudiados. Estos resultados permiten proponer la implicación de los **[Cu-1]** en el sistema catalítico conducente a la formación de **4** y **5**.

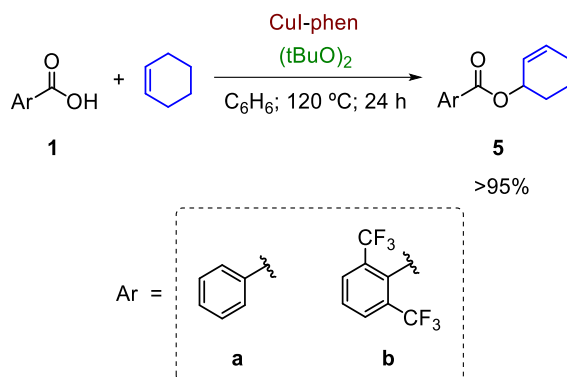


Esquema 15. Resultados obtenidos en la reacción estequiométrica de **[Cu-1a]** y **[Cu-1b]** con ciclohexano.

La reacción análoga llevada a cabo en ausencia del oxidante no genera productos, evidenciando la inexistencia de reacción directa entre el complejo de cobre y el ciclohexano.

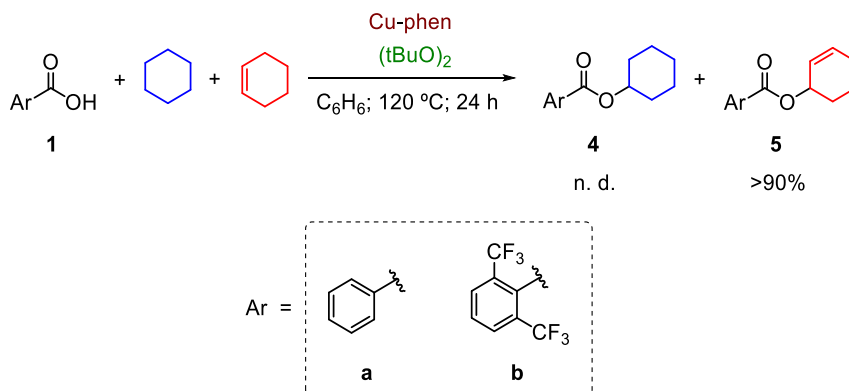
3. 3. 8. 1 Experimentos con ciclohexeno

Para determinar el origen de la selectividad hacia la formación de ésteres alquílicos o alílicos se decidió llevar a cabo una serie de experimentos con ciclohexeno y los ácidos **1a** y **1b**. En este sentido, se emplearon las condiciones optimizadas descritas previamente para el ciclohexano, pero sustituyendo éste por el ciclohexeno. Como se observa en el Esquema 16, la transformación de ambos ácidos en el correspondiente éster alílico es cuantitativa.



Esquema 16. Resultados obtenidos en la reacción de carboxilación de ciclohexeno con los ácidos carboxílicos **1a** y **1b**.

En un experimento adicional se emplearon cantidades equimolares de ciclohexano y ciclohexeno con los ácidos **1a** y **1b**. Los resultados obtenidos en estos experimentos se recogen en el Esquema 17, en donde se observa únicamente la formación del éster alílico **5**, sin detectarse la formación del éster alquílico **4** en ningún caso.



Esquema 17. Resultados obtenidos en la reacción de carboxilación de una mezcla equimolar de ciclohexano y ciclohexeno con los ácidos carboxílicos **1a** y **1b**.

3. 3. 8. 3 Propuesta de ciclo catalítico

A partir de los datos catalíticos, de las pruebas mecanísticas y de las propuestas existentes en la bibliografía para los trabajos previos de carboxilación^[7] y amidación^{[9],[12]} de alcanos, la Figura 14 recoge una propuesta mecanística para las transformaciones que se han presentado en este capítulo. Por claridad, la ruta de descomposición del peróxido di-*t*-butílico para generar el éster metilado **3**, ya comentada en el apartado 3. 3. 1 (Figura 5), ha sido omitida de la figura.

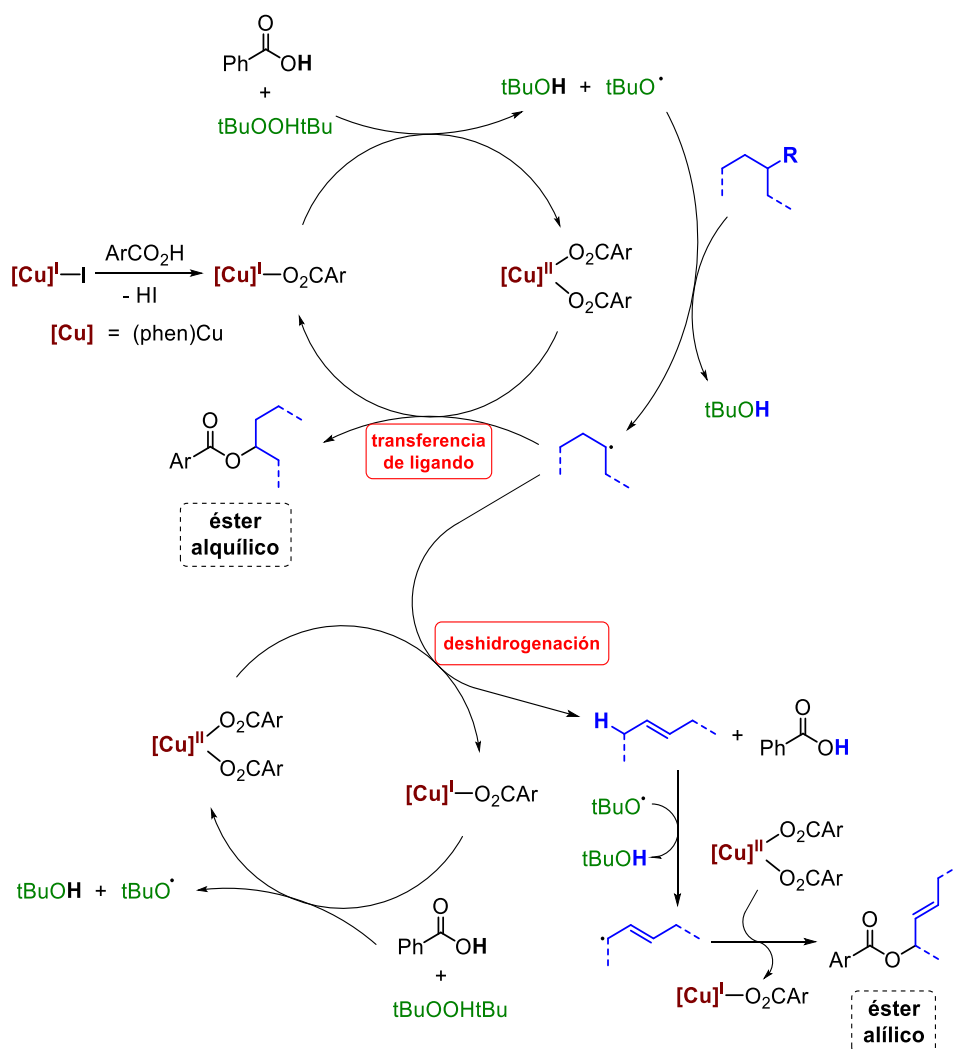


Figura 14. Mecanismo propuesto para la reacción de esterificación de alcanos con ácidos carboxílicos catalizada por cobre.

En una primera etapa, se produce la reacción del complejo $(\text{phen})\text{CuI}$ (precatalizador; formado *in situ*) para dar el complejo carboxilato de Cu(I) , que reacciona con una molécula del peróxido y el ácido carboxílico generando la especie di-carboxilato de Cu(II) , un radical t-butoxido y t-butanol. El radical t-butoxido abstrae un átomo de H del alcano generando un radical alquilo. Este radical puede reaccionar con el complejo di-carboxilato de Cu(II) generando el éster alquílico, o puede sufrir una reacción de deshidrogenación para formar el alqueno correspondiente. Este alqueno sufriría una nueva reacción de abstracción de H por parte de otro radical terc-butoxido para dar un radical alílico, que sufre una reacción de transferencia de ligando con el di-carboxilato de Cu(II) generando el éster alílico.

El punto clave para la selectividad de la reacción es la reacción del radical alquilo con el complejo de Cu(II). En este momento la reacción puede conducir bien a la carboxilación directa de dicho radical, bien a la generación de una olefina que vuelve a entrar en el ciclo catalítico para sufrir la carboxilación en la posición alílica. Esta propuesta esta de acuerdo con la observación como único producto del derivado alílico cuando se usa una mezcla de ciclohexano y ciclohexeno, ya que la abstracción de hidrógeno de la posición alílica de este último es menos costosa que la del enlace C-H del ciclohexano (energías de disociación de 85 y 95.5 kcal mol⁻¹, respectivamente).^[22]

[22] Luo, Y. R. *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC, **2007**.

3. 4 Conclusiones del Capítulo III

Mediante un sistema catalítico de cobre se ha logrado la carboxilación deshidrogenativa de enlaces C–H alcanos líquidos y gaseosos, incluyendo metano y etano, empleando ácidos carboxílicos y tBuOOtBu como oxidante.

A partir del propano, dicha carboxilación deshidrogenativa compite con otra carboxilación deshidrogenativa oxidante que conduce a compuestos con una insaturación y el grupo carboxilato en la posición alílica.

La selectividad del sistema catalítico varía en función del ácido carboxílico y del ligando fenantrolina empleado en cada caso.

Se ha propuesto un ciclo cataítico que explica todos los datos experimentales obtenidos en este *Capítulo*.

3. 5 Experimental Section

3. 5. 1 General information

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out with standard Schlenck techniques under nitrogen atmosphere or in a glovebox (MBRAUN UNILAB) under an atmosphere of purified nitrogen. All reactants were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. Solvents were purchased from Scharlau and dried using standard protocols: benzene, cyclohexane, n-hexane and n-pentane were refluxed over sodium/benzophenone and separated by distillation under nitrogen. Gaseous alkanes were obtained from Air Liquide and used as received. Phen^F,^[12] tBuOOtBu-*d*₁₈^[12] and sodium 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate^[23] were prepared according with the literature methods. The complexes Bp^{(CF₃)₂BrCu(NCMe)},^[24] Tp^{*,BrCu(NCMe)},^[25] IPrCuCl,^[26] and (phen)CuBz₂^[16] were prepared following the reported procedures. IR spectroscopy was performed using a Bruker Alpha instrument in the solid state. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded at room temperature from solutions in CDCl₃ (unless otherwise noted) on Bruker spectrometer operating at 400 MHz (¹H NMR) and were referenced to residual solvent peak (chloroform: 7.26 ppm for ¹H NMR). Gas chromatography studies were performed using a Varian 450. For gaseous alkanes, the experiments were performed in a PARR Micro Bench Top reactor with a teflon container connected to a commercial Iberfluid supercritical plant for the experiments using scCO₂. Cyclic voltammetry studies have been carried out by Prof. Hartwig's group at the University of Berkeley. For X-rays studies, data were collected in a nitrogen gas stream at 100(2) K using phi and omega scans. Data collection was 100.0% complete to 25.000° in θ. The data were integrated using the Bruker SAINT software program and scaled using the SADABS software program. Solution by iterative methods (SHELXT) produced a complete heavy-atom phasing model consistent with the proposed structure. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically by full-matrix leastsquares (SHELXL-

[23] Farney, E. P.; Chapman, S. J.; Swords, W. B.; Torelli, M. D.; Hamers, R. J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6385–6391.

[24] For general procedures for the synthesis of Bp^{*}Cu complexes see: Díaz-Requejo, M. M.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Organometallics* **1998**, *17*, 3051–3057.

[25] Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Alvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7428–7435.

[26] Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417–2420.

2014). All hydrogen atoms were placed using a riding model. Their positions were constrained relative to their parent atom using the appropriate HFIX command in SHELXL-2014.

3. 5. 2 General procedures

3. 5. 2. 1 General procedure for gaseous substrates

The experiments were performed in a PARR Micro Bench Top reactor with a Teflon container. For a typical experiment, a Teflon container was charged with 0.025 mmol of CuI (5%), 0.025 mmol of phen (5%), 10 mL of benzene, 0.5 mmol of the correspondent carboxylic acid and 0.6 mL of di-tert-butyl peroxide (3.0 mmol; 6 eq.). The reactor was sealed and pressurized with the desired alkane (isobutane 2.5 bar; butane 1 bar; propane 8 bar; ethane 35 bar; methane 160 bar) under stirring at RT. The temperature was set at 120 °C, and the mixture was stirred for 24 h. Once room temperature was reached, the pressure was released, and DCM was added to a final volume of 25 mL. The solution was analysed by GC. Volatiles were removed under vacuum and the resulting residue was analysed by ^1H NMR. Yields were determined by GC (external calibration) and ^1H NMR analysis employing 1,2,3-trimethoxybenzene as internal standard and identified by its comparison with literature precedents.

For experiments employing scCO_2 as reaction media the reactor was connected to a Iberfluid supercritical plant. In these cases, no benzene was added, and the reactor was first pressurized with the alkane and then scCO_2 was incorporated from the supercritical plant to a final pressure of 250 bar.

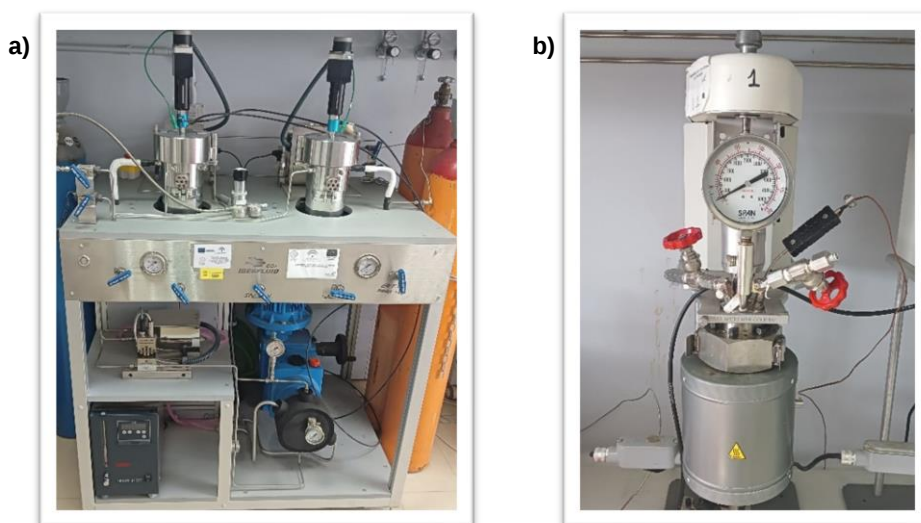


Figure 15. Iberfluid supercritical plant for the experiments using $scCO_2$ (a) and PARR Micro Bench Top reactor with a teflon container (b).

3. 5. 2. 2 General procedure for liquid substrates

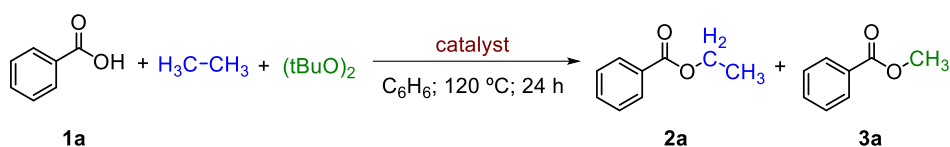
For a typical experiment, a 50 mL J-Young ampoule was charged with 0.025 mmol of CuI (5%), 0.025 mmol of phen (5%), 5 mL of benzene and 5 mL of the desired liquid alkane. The mixture was stirred at RT for 10 minutes and then 0.5 mmol of the correspondent carboxylic acid and 0.6 mL of di-tert-butyl peroxide (3.0 mmol; 6 equiv.) were added under stirring. The ampoule was sealed, and the resulting mixture was heated under stirring for 24 hours at 120 °C. Then, the mixture was filtered off and an aliquot from filtrate was analysed by GC. Then, volatiles were removed under vacuum and the resulting residue was analysed by 1H NMR. Yields were determined by GC (external calibration) and 1H NMR analysis employing 1,2,3-trimethoxybenzene as internal standard and identified by its comparison with literature precedents.

3. 5. 3 Initial reaction optimization experiments

3. 5. 3. 1 Catalyst optimization

The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 0.025 mmol of the correspondent catalyst (5%) and ethane (35 bar) as substrate.

Table 5. Results obtained in the catalyst optimization reactions.



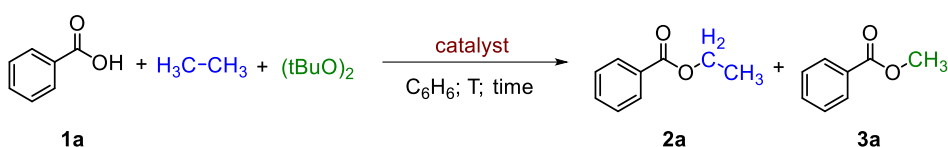
Entry	Catalyst	Yield (%) ^a	
		2a	3a
1	CuCl	n. d.	2
2	CuI	n. d.	n. d.
3	CuCl ₂	n. d.	3
4	Cu(acac) ₂	1	11
5	Cu(acac ^F) ₂	<1	<1
6	Cu(H ₃ CCO ₂) ₂	1	7
7	Cu(HCO ₂) ₂	n. d.	4
8	Tp ^{*,Br} Cu(NCMe)	n. d.	n. d.
9	Tp ^{(CF₃)₂,Br} Cu(NCMe)	n. d.	n. d.
10	IPrCuCl	<1	56
11	CuI/2,2'-bipiridina	3	44
12	CuI/phen	16	54
13 ^b	CuI/phen	18	51
14	-	n. d.	n. d.

^aYields are referred to initial benzoic acid.

3. 5. 3. 2 Reaction conditions optimization

The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing different charges of CuI/phen as catalyst, modifying the amount of di-tert-butyl peroxide and both temperature and reaction time and employing ethane (35 bar) as substrate.

Table 6. Results obtained in the optimization of the reaction conditions.



Entry	Catalyst (mol%)	$(\text{tBuO})_2$	T (°C)	Time (h)	Yield (%) ^a	
					2a	3a
1	5	6.0 eq.	120	24	16	54
2	5	-	120	24	n. d.	n. d.
3	5	3.0 eq.	120	24	5	18
4	5	3.0 eq.	100	24	2	7
5	5	3.0 eq.	150	24	8	68
6	10	6.0 eq.	120	24	18	51
7	1	6.0 eq.	120	24	2	5
8	5	9.0 eq.	120	24	9	60
9	5	6.0 eq.	120	48	17	52
10	5	6.0 eq.	120	12	10	36
11 ^b	5	6.0 eq.	120	24	7	81

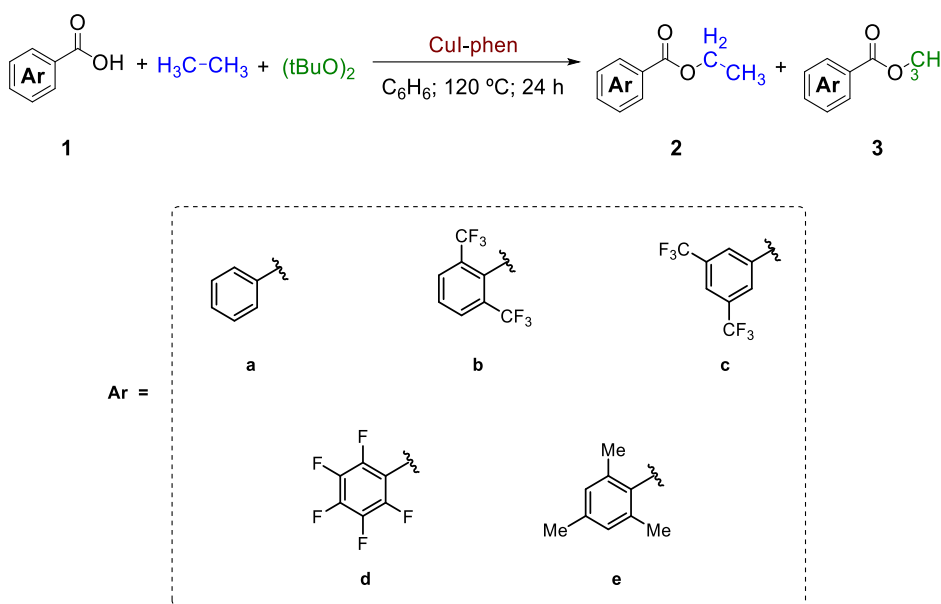
^aYields are referred to initial benzoic acid. ^bAcetonitrile was employed as solvent.

3. 5. 4 Catalytic experiments

3. 5. 4. 1 Studies with ethane: Influence of acid in reactivity

The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 0.5 mmol of the correspondent carboxylic acid and ethane (35 bar) as substrate.

Table 8. Results obtained in the reactions with ethane modifying the carboxylic acid.

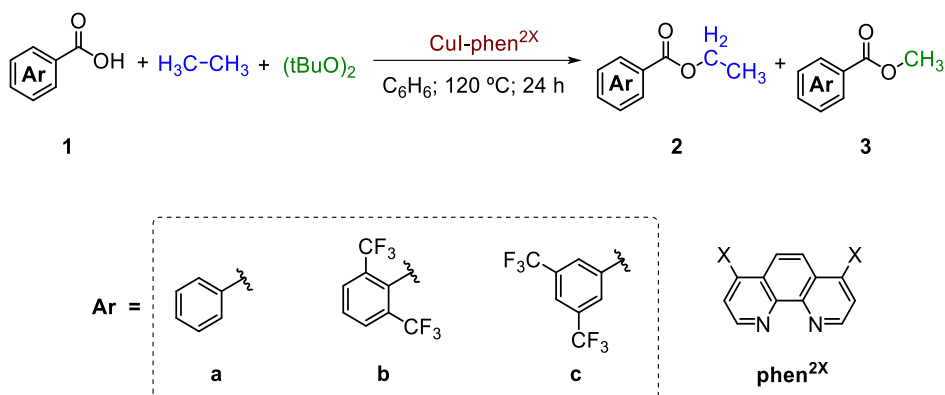


Entrada	Carboxylic acid	Yield (%) ^a	
		2	3
1	1a	16	54
2	1b	29	52
3	1c	44	40
4	1d	18	21
5	1e	1	2

^aYields are referred to initial benzoic acid.

3. 5. 4. 2 Studies with ethane: Influence of phen in reactivity

The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 0.025 mmol of CuI, 0.025 mmol of the selected phenanthroline derivative, 0.5 mmol of the correspondent carboxylic acid and ethane (35 bar) as substrate.

Table 9. Results obtained in the reactions with ethane modifying the phenanthroline-based ligand.

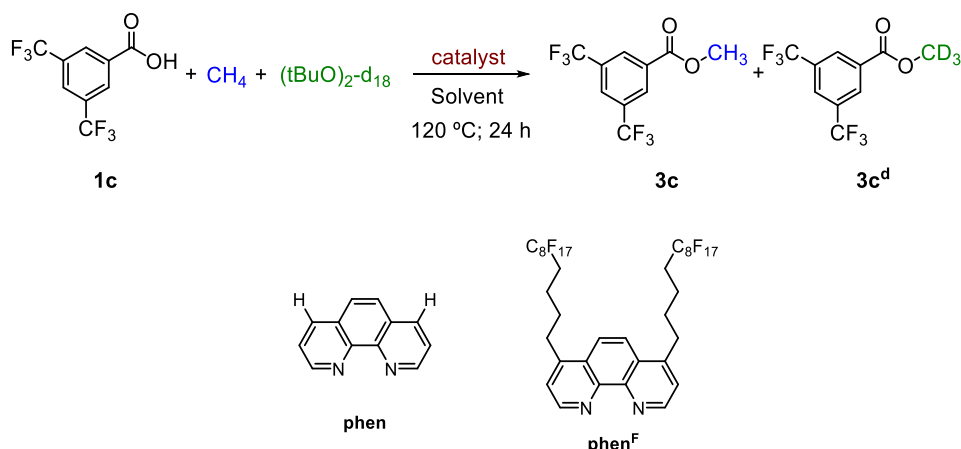
Entry	Carboxylic Acid	Xphen	Rendimiento (%) ^a	
			2	3
1	a	4,7-Cl ₂ Phen	8	8
2		Phen	16	16
3		4,7-Me ₂ Phen	19	19
4		4,7-MeO ₂ Phen	20	20
5	b	4,7-Cl ₂ Phen	26	26
6		Phen	29	29
7		4,7-Me ₂ Phen	38	38
8		4,7-MeO ₂ Phen	42	42
11	c	4,7-Cl ₂ Phen	34	34
12		Phen	44	44
13		4,7-Me ₂ Phen	48	48
14		4,7-MeO ₂ Phen	50	50

^aYields are referred to initial benzoic acid.

3. 5. 4. 3 Studies with methane

The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 0.025 mmol of CuI, 0.025 mmol of the selected phenanthroline derivative, 130 mg of 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (0.5 mmol), 0.6 mL of perdeuterated di-tert-butyl peroxide (3.0 mmol; 6 eq.), benzene or scCO₂ as reaction media and methane (160 bar) as substrate.

Table 10. Results obtained in the reactions with methane.



Entrada	Catalyst	Solvent	Yield (%) ^a	
			3c	3c ^d
1	CuI/phen	C ₆ H ₆	1	60
2	CuI/phen ^F	scCO ₂	<1	79

^aYields are referred to initial benzoic acid.

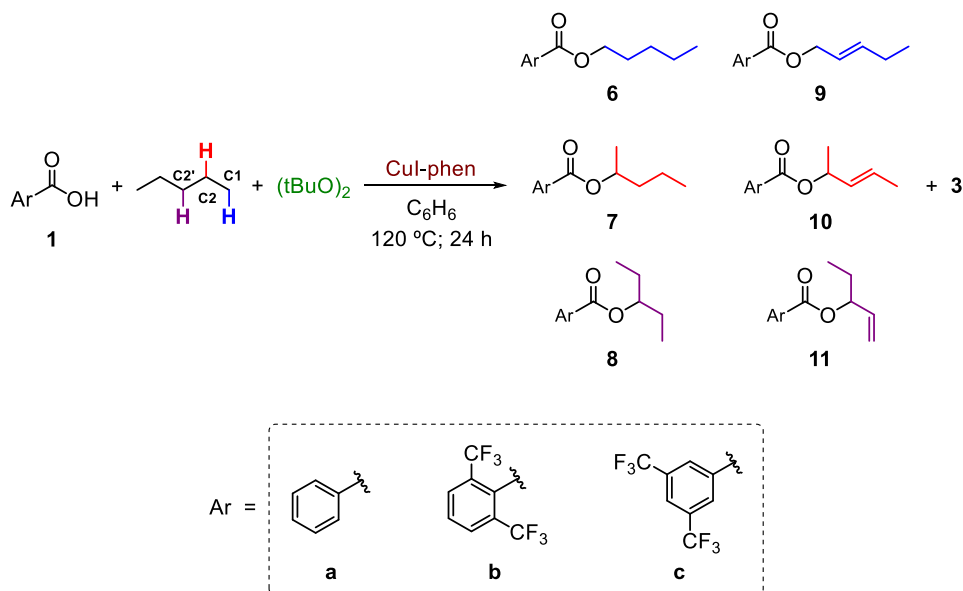
3. 5. 4. 4 Studies with cyclohexane: Influence of acid and phen in the selectivity

The experiments were carried out following the general procedure for liquid alkanes employing 5 mL of cyclohexane, 0.025 mmol of CuI, 0.025 mmol of the selected phenanthroline derivative and 0.5 mmol of the correspondent carboxylic acid.

3. 5. 4. 5 Studies with pentane

The experiments were carried out following the general procedure for liquid alkanes employing 5 mL of n-pentane, 0.025 mmol of CuI, 0.025 mmol of the selected phenanthroline derivative and 0.5 mmol of the correspondent carboxylic acid.

Table 12. Results obtained in the reactions with pentane.



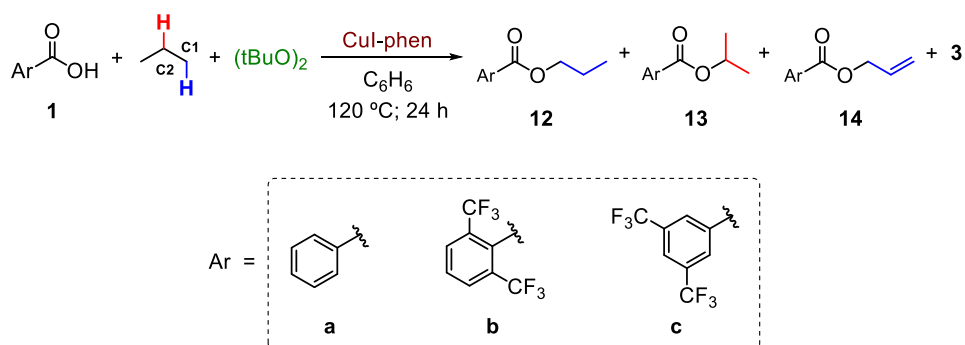
Entry	Acid	Yield (%) ^a						
		6	7	8	9	10	11	3
1	a	5	6	4	3	32	17	10
2	b	17	31	9	4	8	5	5
3	c	4	9	4	2	19	8	21

^aYields are referred to initial benzoic acid.

3. 5. 4. 6 Studies with propane

The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 0.5 mmol of the correspondent carboxylic acid and propane (8 bar) as substrate.

Table 13. Results obtained in the reactions with propane.



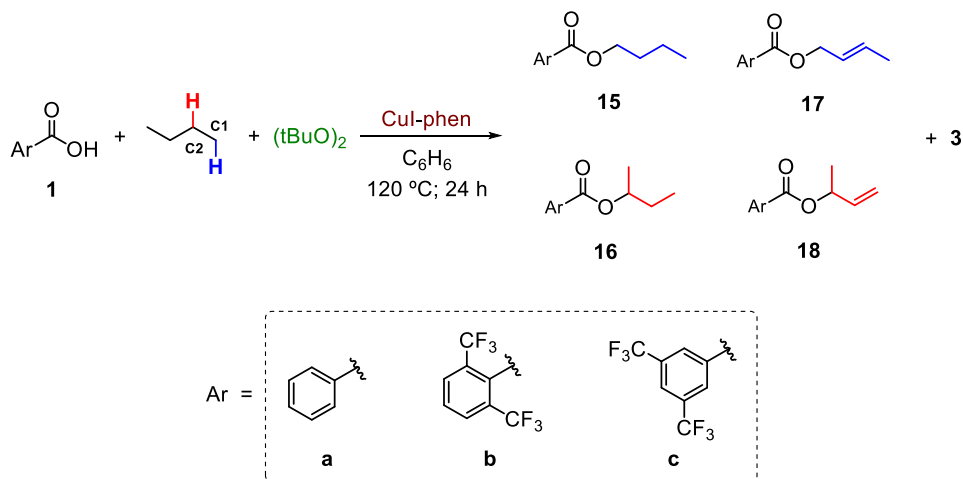
Entry	Acid	Yield (%) ^a			
		12	13	14	3
1	a	3	5	4	4
2	b	14	28	n. d.	42
3	c	18	39	n. d.	36

^aYields are referred to initial benzoic acid.

3. 5. 4. 7 Studies with butane

The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 0.5 mmol of the correspondent carboxylic acid and n-butane (1 bar) as substrate.

Table 14. Results obtained in the reactions with butane.



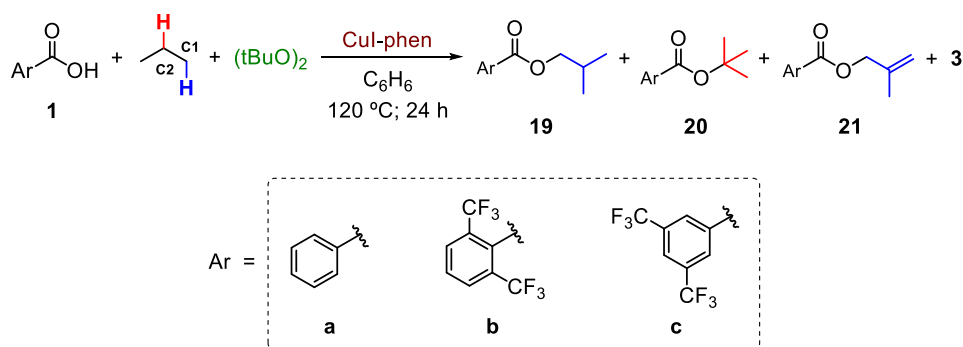
Entry	Acid	Yield (%) ^a				
		15	16	17	18	3
1	a	4	7	4	16	8
2	b	18	40	4	5	22
3	c	15	30	4	16	24

^aYields are referred to initial benzoic acid.

3. 5. 4. 8 Studies with isobutane

The experiments were carried out following the general procedure for gaseous alkanes employing 0.5 mmol of the correspondent carboxylic acid and iso-butane (2.5 bar) as substrate.

Table 15. Results obtained in the reactions with isobutane.

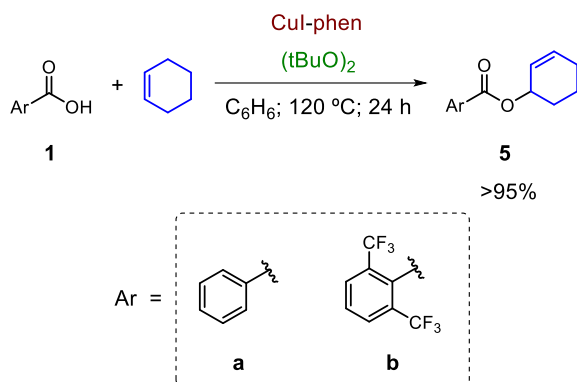


Entry	Acid	Yield (%) ^a			
		19	20	21	3
1	a	n. d.	9	10	31
2	b	2	61	n. d.	30
3	c	1	73	n. d.	8

^aYields are referred to initial benzoic acid.

3. 5. 5 Mechanistic studies

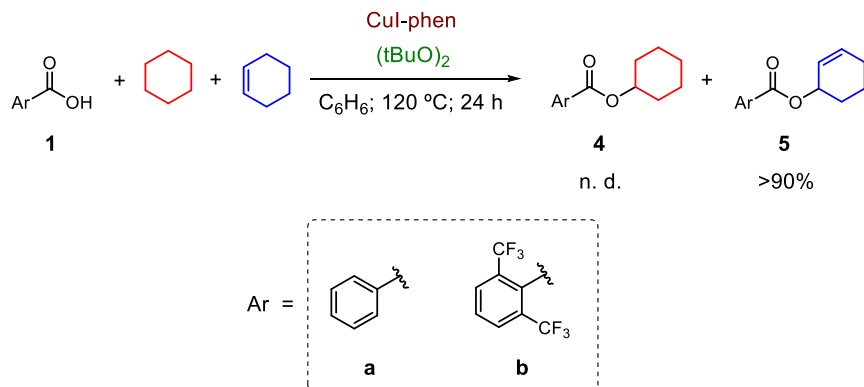
3. 5. 5. 1 Reactions with cyclohexene



Scheme 18. Carboxylation reaction of cyclohexene.

The experiments were carried out following the general procedure for liquid alkanes employing 5 mL of cyclohexene instead of alkane and 0.5 mmol of the correspondent carboxylic acid.

3. 5. 5. 2 Competition experiment between cyclohexane and cyclohexene

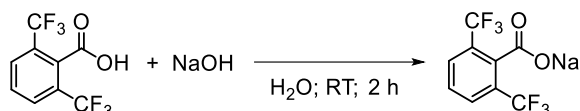


Scheme 19. Competition experiment between cyclohexane and cyclohexene.

The experiments were carried out following the general procedure for liquid alkanes employing 2.5 mL of cyclohexane, 2.5 mL of cyclohexene, 5 mL of benzene and 0.5 mmol of the correspondent carboxylic acid.

3. 5. 6 Synthesis and characterization of Cu(II) complexes

3. 5. 6. 1 Synthesis and characterization of sodium 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate

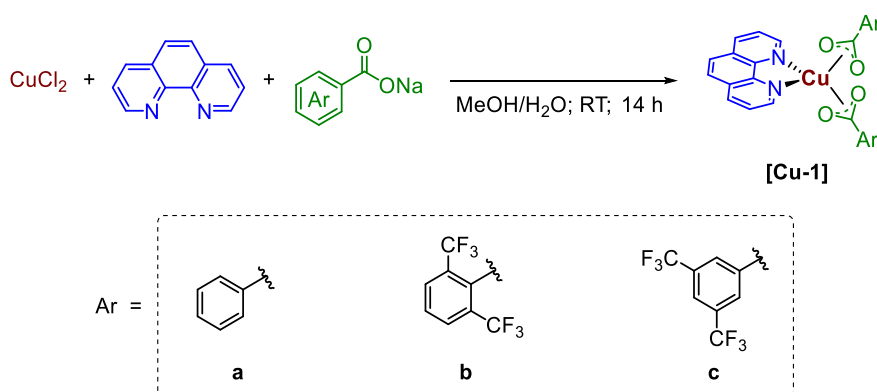


Scheme 22. Synthesis of sodium 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate.

To a 100 mL round-bottom flask containing a suspension of 500 mg of 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (1.88 mmol) in 5 mL of water was added 1.88 mL of a solution of NaOH 1 M in water. The resulting mixture was stirred at rt for 2 hours obtaining a colorless solution that was taken to dryness obtaining 515 mg of the product as a white solid (1.84 mmol; 98%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.98 (d, J_{HH} = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (t, J_{HH} = 8.0 Hz, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, D₂O) δ 172.96, 136.82 – 136.48 (m), 130.06 (q, J_{CF} = 5.0 Hz), 128.23, 126.03 (q, J_{CF} = 31.7 Hz), 123.47 (q, J_{CF} = 273.5 Hz) ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, D₂O) δ -59.77 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for C₉H₃F₆O₂Na₂ [M+Na]⁺ 302.9827, found 302.9847.

3. 5. 6. 2 Synthesis and characterization of phenCu-carboxylates ([Cu-1])



Scheme 23. Synthesis of [(phen)Cu(O₂CAr)₂] ([Cu-1]) complexes.

The Cu(II) complexes were prepared following a slightly modified procedure from that reported by Harrison et. Al.^[16]

To a 50 mL Schlenk tube under N₂ containing a solution of 69 mg of CuCl₂ (0.4 mmol) in 6 mL of distilled water was added a solution of 73 mg of phen (0.4 mmol) in 6 mL of MeOH obtaining a blue solution that was stirred at rt for 30 minutes. After this time, the formation of a green-blue suspension was observed. On this mixture was added a solution of 0.8 mmol of the corresponding sodium arylate in 6 mL of MeOH and the resulting blue suspension was stirred at RT overnight. Once the reaction has been completed, the solid was collected in a Büchner/Kitasato and was washed with cold water (2 x 5mL) and cold MeOH (2 x 5 mL) obtaining the product as a blue solid that was dried under vacuum.

(phen)Cu(2,6(CF₃)₂Bz)₂

The Cu(II) complex was prepared following the general procedure from sodium 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (225 mg, 0.8 mmol). Dark blue solid (189 mg, 62%). X-Ray suitable crystals can be growth cooling a saturated solution in MeOH/H₂O (1:1).

IR (selected; cm⁻¹): $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1609, 1587$; $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1517, 1426$; $\nu(\text{CO}_2, \text{asym.}) = 1622$; $\nu(\text{CO}_2, \text{sym.}) = 1346$. **HRMS-ESI** m/z calcd for C₂₁H₁₁CuF₆N₂O₂ [M-(2,6(CF₃)₂Bz)]⁺ 500.0015, found 500.0009.

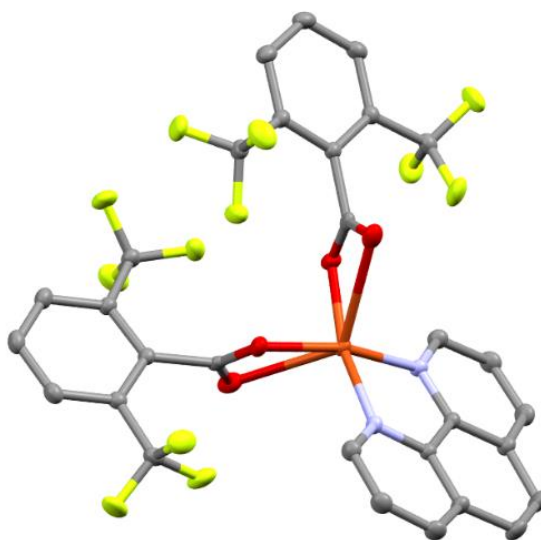


Figure 16. X-Ray structure of (phen)Cu(2,6(CF₃)₂Bz)₂. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

(phen)Cu(3,5(CF₃)₂Bz)₂(H₂O)

The Cu(II) complex was prepared following the general procedure from sodium 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (225 mg, 0.8 mmol). Blue solid (155 mg, 51%). X-Ray suitable crystals can be growth cooling a saturated solution in MeOH/H₂O (1:1).

IR (selected; cm⁻¹): $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1606, 1581$; $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1520, 1453$; $\nu(\text{CO}_2, \text{asym.}) = 1634$; $\nu(\text{CO}_2, \text{sym.}) = 1330$. **HRMS-ESI** m/z calcd for C₂₁H₁₁CuF₆N₂O₂ [M-(2,6(CF₃)₂Bz)]⁺ 500.0015, found 500.0005.

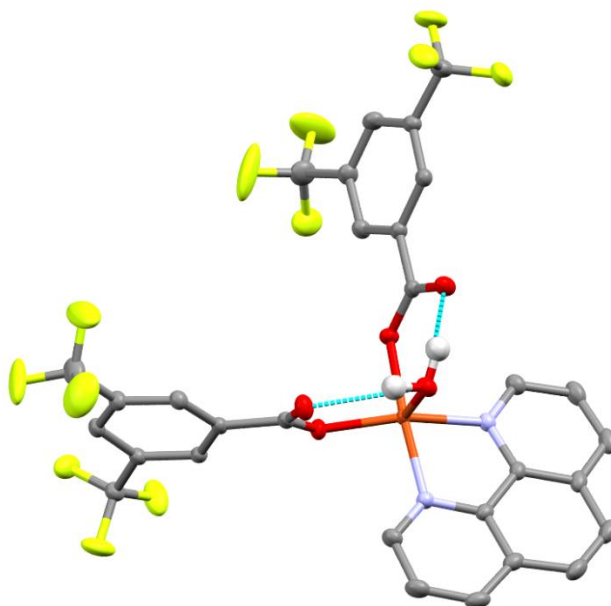
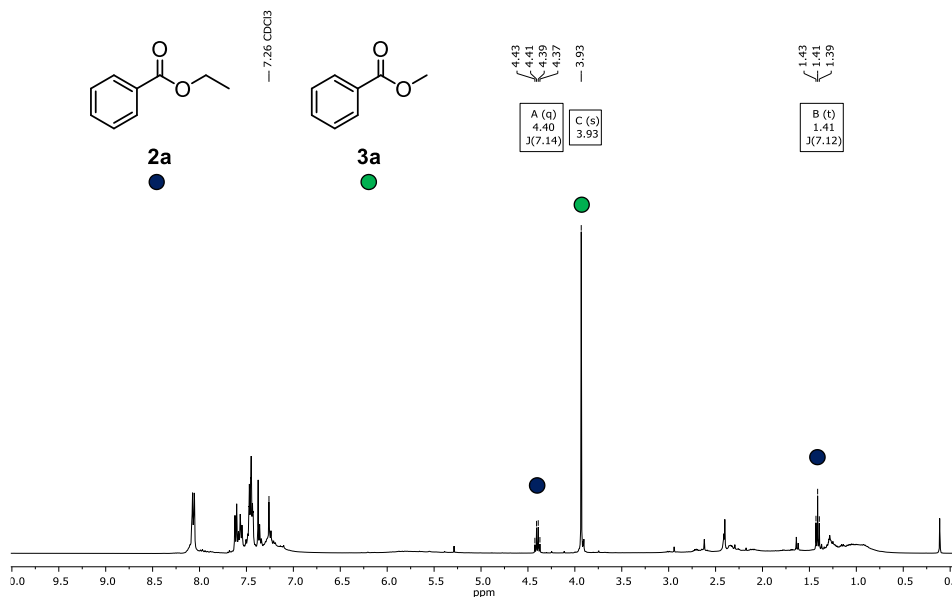


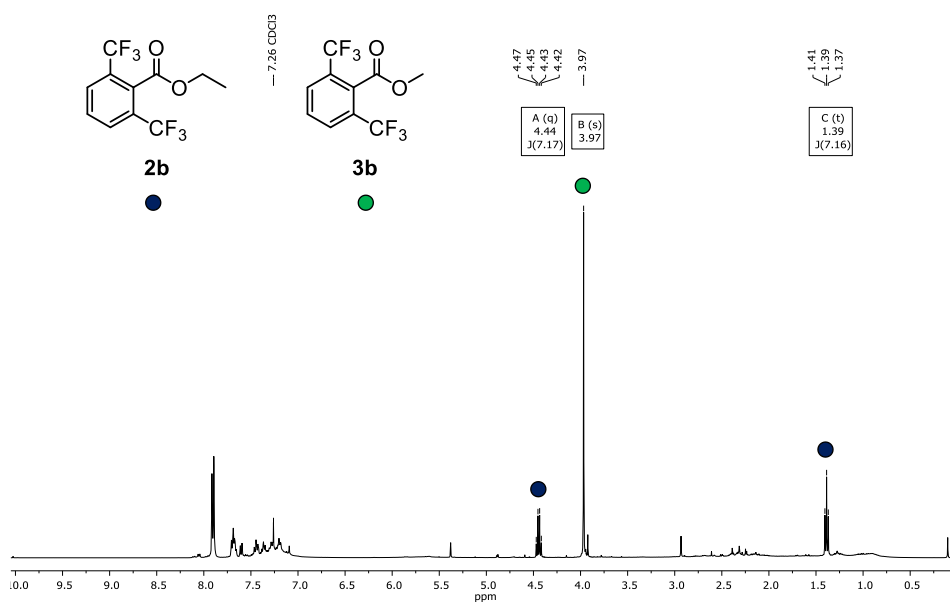
Figure 17. X-Ray structure of (phen)Cu(3,5(CF₃)₂Bz)₂(H₂O). Hydrogen atoms are omitted for clarity.

3. 5. 7 Selected NMR spectra for catalytic experiments

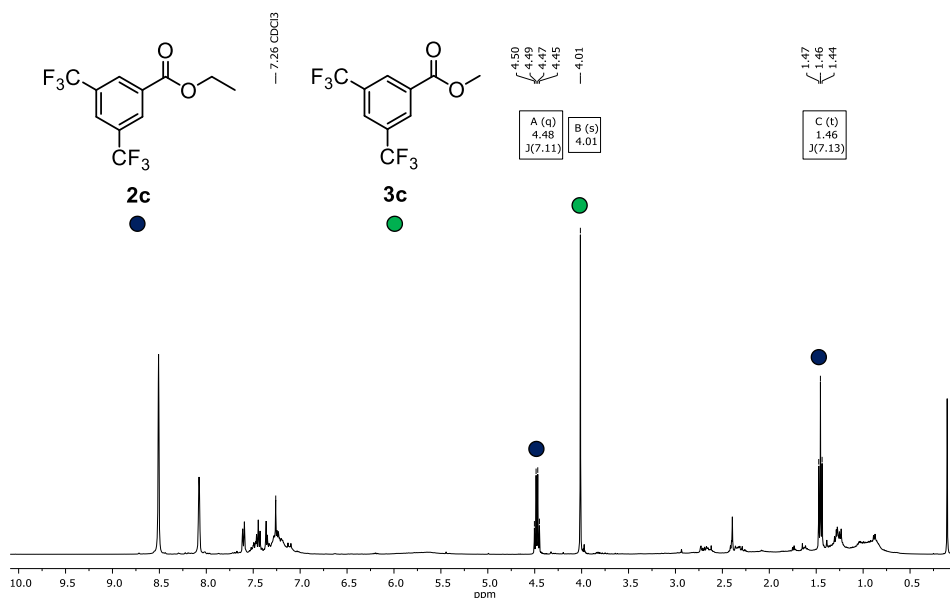
3. 5. 10. 1 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of the catalytic functionalization of ethane with benzoic acid (**1a**) employing CuI/phen as catalyst



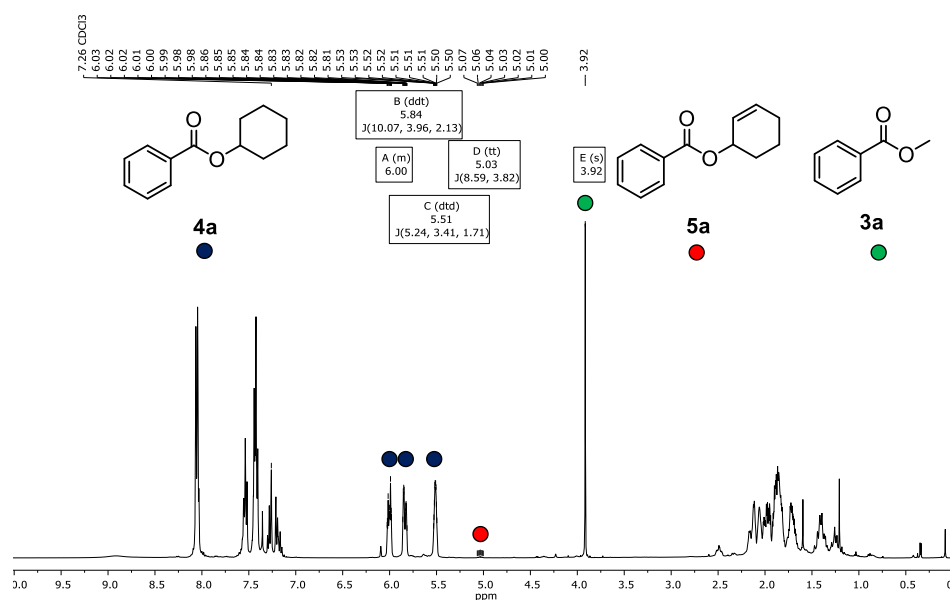
3. 5. 10. 2 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of the catalytic functionalization of ethane with 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (**1b**) employing CuI/phen as catalyst



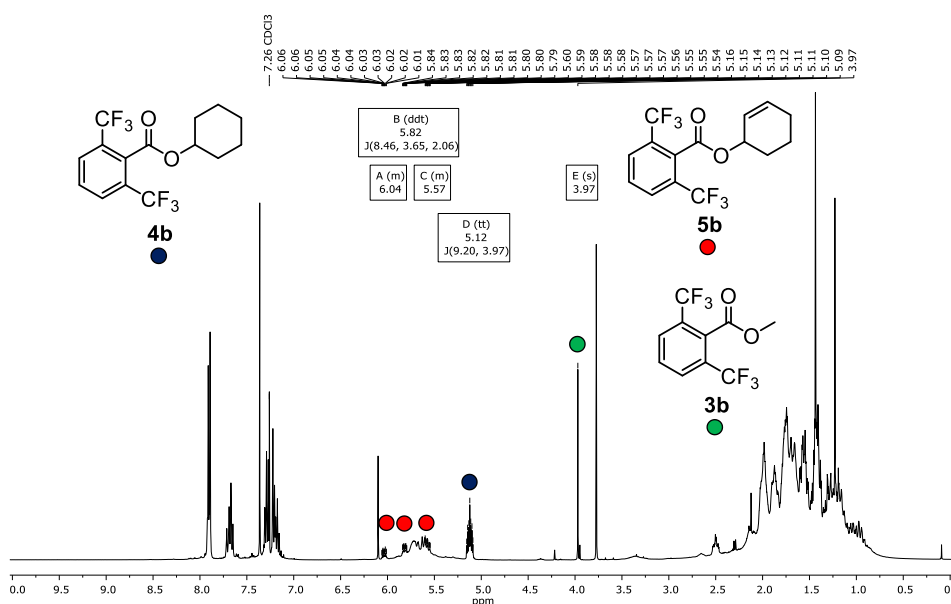
3. 5. 10. 3 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of the catalytic functionalization of ethane with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (**1c**) employing CuI/phen as catalyst



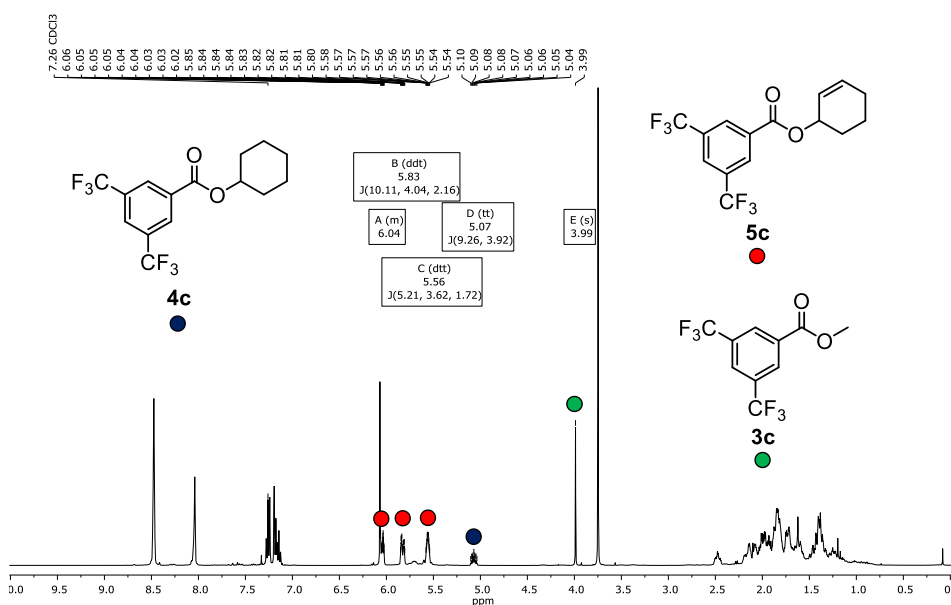
3. 5. 10. 4 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of the catalytic functionalization of cyclohexane with benzoic acid (**1a**) employing CuI/phen as catalyst



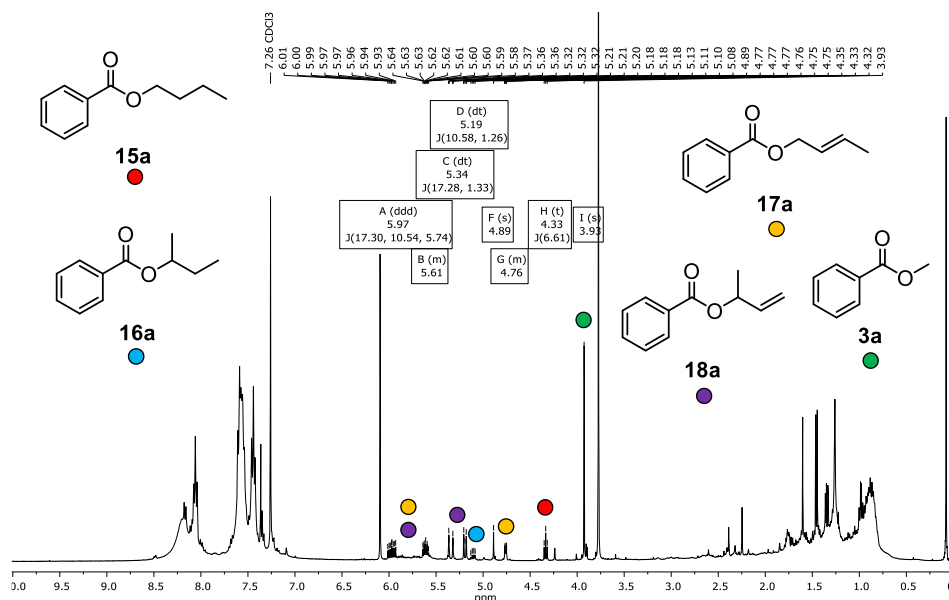
3. 5. 10. 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of the catalytic functionalization of cyclohexane with 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (**1b**) employing CuI/phen as catalyst



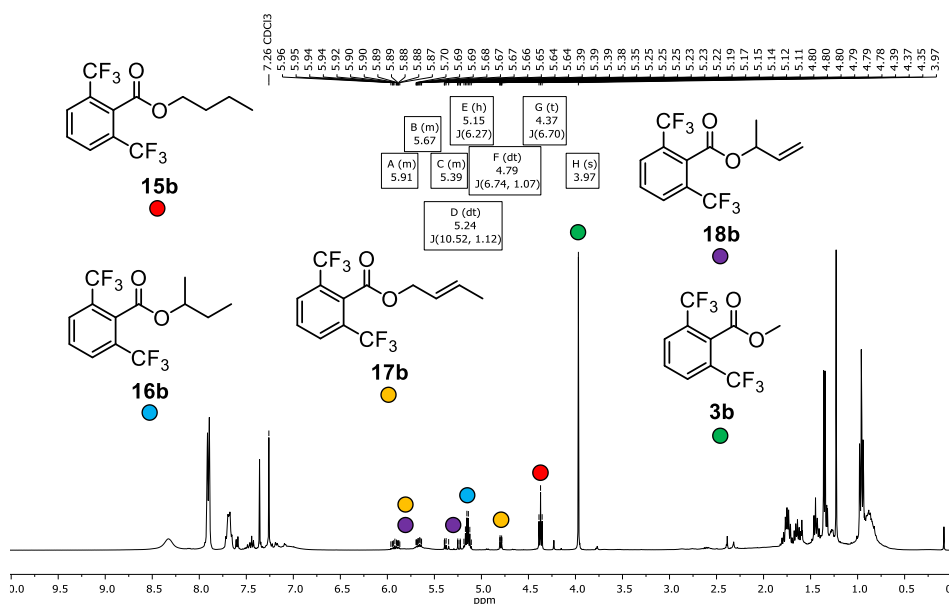
3. 5. 10. 6 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of the catalytic functionalization of cyclohexane with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (**1c**) employing CuI/phen as catalyst



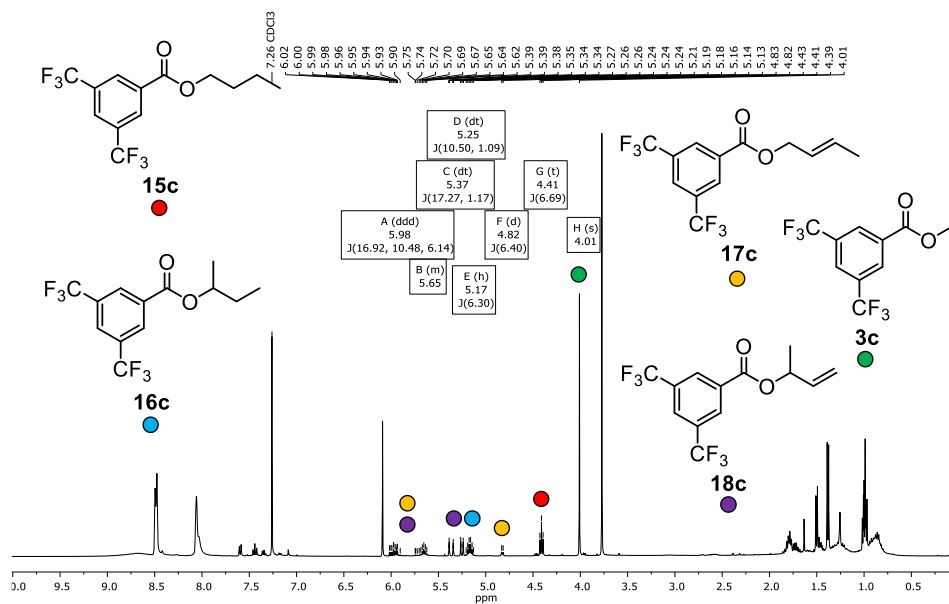
3. 5. 10. 7 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of the catalytic functionalization of butane with benzoic acid (**1a**) employing CuI/phen as catalyst



3. 5. 10. 8 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of the catalytic functionalization of butane with 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (**1b**) employing CuI/phen as catalyst

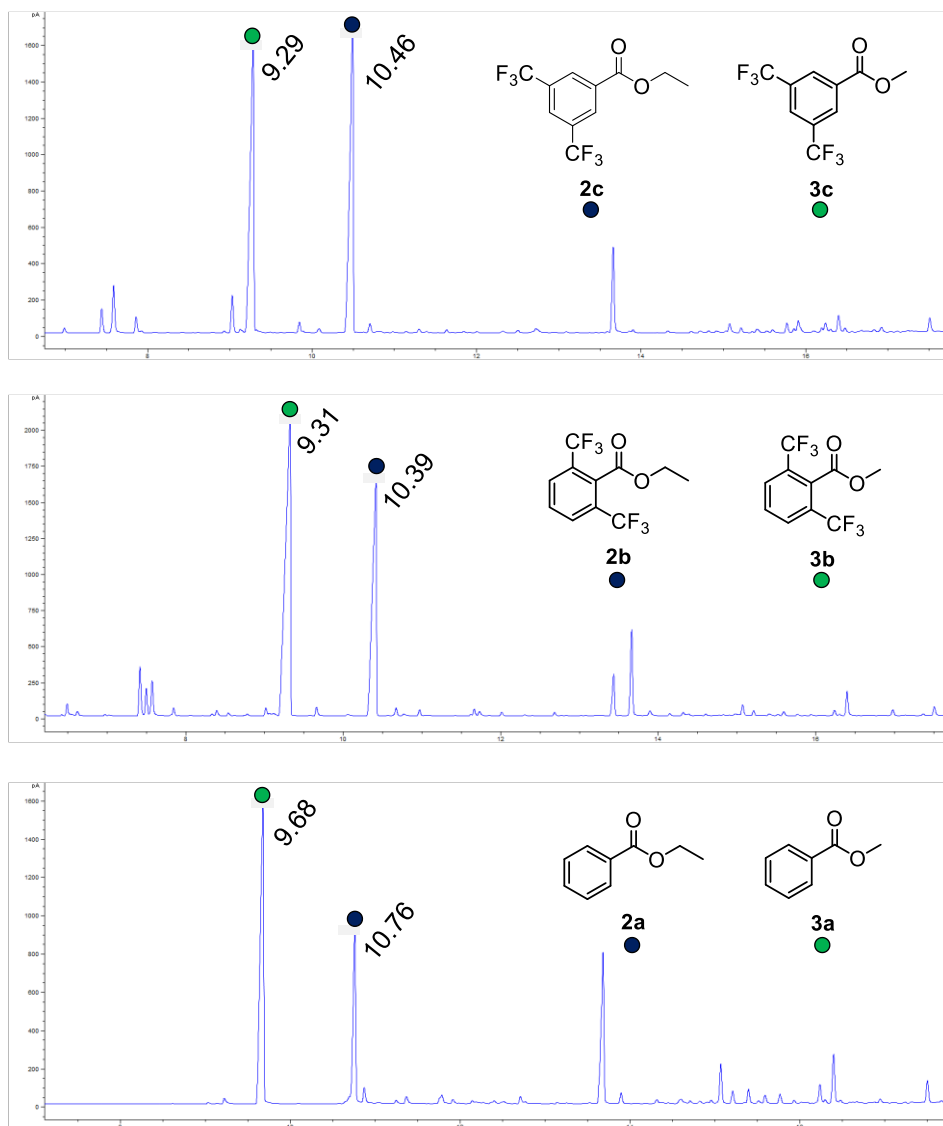


3. 5. 10. 9 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of the catalytic functionalization of butane with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (**1c**) employing CuI/phen as catalyst

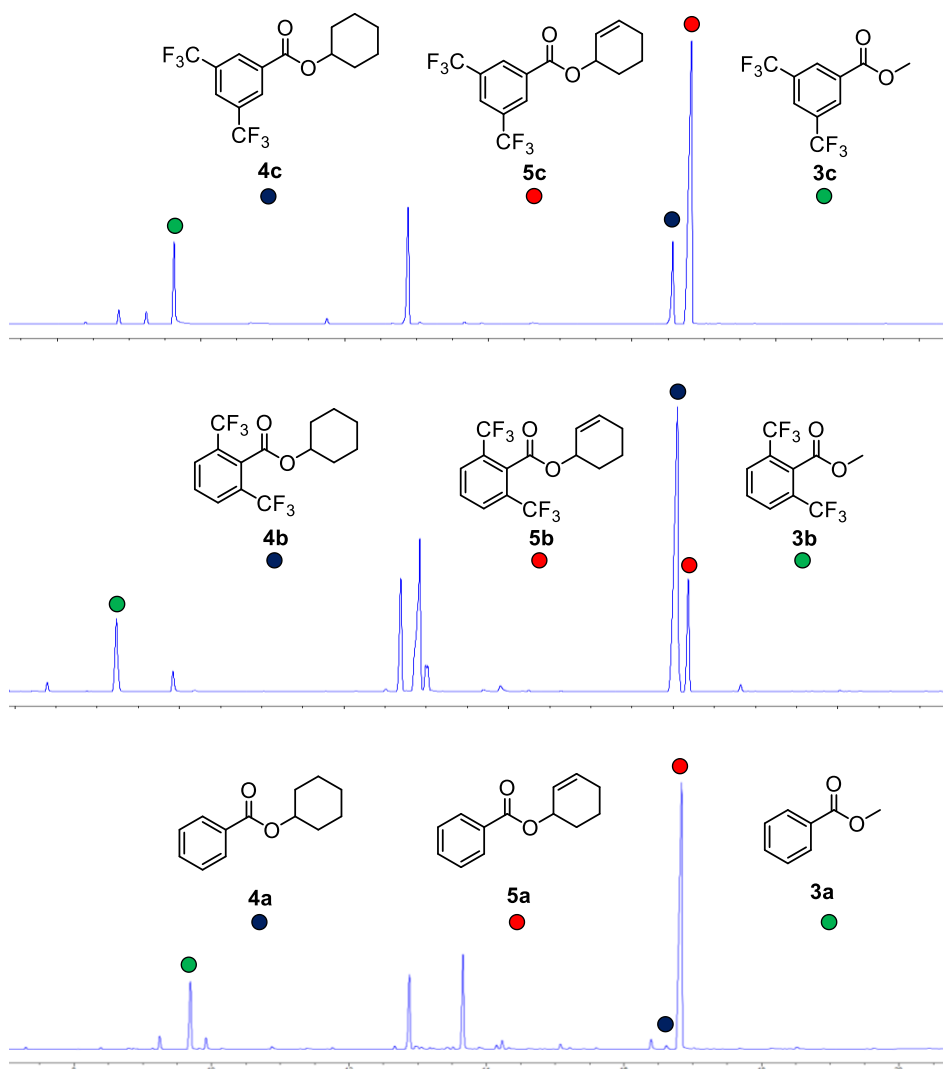


3. 5. 8 GC traces of representative experiments

Comparative of the GC traces of the reaction of 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (**1c**; top), 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (**1b**; mid) and benzoic acid (**1a**; bottom) with ethane:

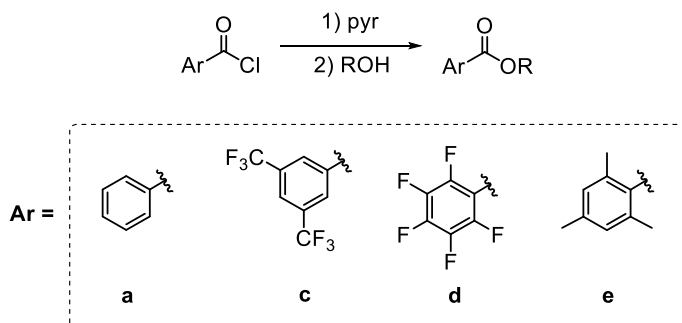


Comparative of the GC traces of the reaction of 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (**1c**; top), 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (**1b**; mid) and benzoic acid (**1a**; bottom) with cyclohexane:



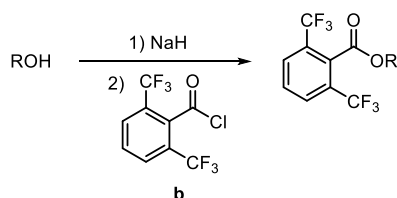
3. 5. 9 Synthesis of aryl esters

3. 5. 7. 1 General procedure I

**Scheme 24.** General procedure I for the synthesis of esters.

To a 50 mL Schlenk under N_2 were added 10 mL of DCM, the corresponding aryl chloride (1.0 mmol) and 82 μL of pyridine (1.0 mmol). The resulting mixture was placed in a ice-water bath and the selected alcohol (1.0 mmol) was added dropwise. Then, the ice-water bath was removed, and the reaction was stirred at RT for 6 h. When the reaction was completed, volatiles were removed under high-vacuum resulting in a yellow oil. The crude residue was purified by flash distillation followed by column chromatography in silice (ethyl acetate 9:1 hexane) to obtain the corresponding aryl ester.

3. 5. 7. 2 General procedure II

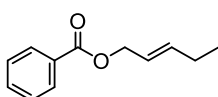
**Scheme 25.** General procedure II for the synthesis of esters.

To a 50 mL J-Young ampoule under N_2 were added 10 mL of DCM and the corresponding alcohol (5.0 mmol). Then, 48 mg of sodium hydride (2.0 mmol) were added in various portions and the resulting mixture was stirred at RT for 10 minutes (hydrogen release being observed). Once the bubbling was stop, 187 μL of 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (1.0 mmol) was added and the reaction was stirred at RT for 15 minutes. The ampoule was sealed, and the resulting mixture was heated under stirring for 6 hours at 80 $^{\circ}\text{C}$. When the reaction was completed, volatiles

were removed under high-vacuum resulting in a yellow oil. The crude residue was purified by flash distillation followed by column chromatography in silice (ethyl acetate 9:1 hexane) to obtain the corresponding aryl ester.

3. 5. 10 Experimental data and characterization of aryl esters

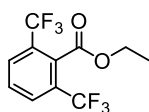
(*E*)-pent-2-en-1-yl benzoate (9a)



Ester was prepared following the general procedure I from benzyl chloride (117 μ L, 1.0 mmol) and (*E*)-pent-2-en-1-ol (107 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (161 mg, 85%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J_{\text{HH}} = 8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 5.91 (dt, $J_{\text{HH}} = 15.1, 6.2, 1.3$, 1H), 5.68 (dt, $J_{\text{HH}} = 15.5, 6.4, 1.6$, 1H), 4.77 (dq, $J_{\text{HH}} = 6.4, 1.1, 2\text{H}$), 2.11 (m, 2H), 1.03 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5, 3\text{H}$) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 138.1, 133.0, 130.6, 129.7, 128.4, 123, 65.9, 25.4, 13.3 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 213.0886, found 213.0925.

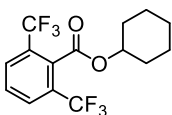
Ethyl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (2b)



Ester was prepared following the general procedure II from ethanol (300 μ L, 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (145 mg, 50%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 165.12, 131.22 – 131.07 (m), 130.14, 129.95 (qq, $J_{\text{CF}} = 4.7, 1.0$ Hz), 129.13 (q, $J_{\text{CF}} = 32.6$ Hz), 123.00 (q, $J_{\text{CF}} = 274.3$ Hz), 63.01, 13.83 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -59.71 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 309.0320, found 309.0306.

Cyclohexyl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (4b)

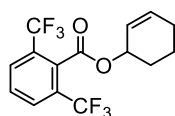


Ester was prepared following the general procedure II from cyclohexanol (525 μ L, 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (161 mg, 47%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H), 5.11 (ddt, $J_{\text{HH}} = 13.2, 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H), 1.48 – 1.33 (m, 2H), 1.34 – 1.17 (m, 2H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.58, 131.69 – 131.50 (m), 130.16 – 129.73 (m), 129.03 (q, $J_{\text{CF}} = 32.6$ Hz),

123.07 (q, $J_{CF} = 274.4$ Hz), 75.97, 31.19, 25.38, 23.77 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -59.42 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 363.0796, found 363.0820.

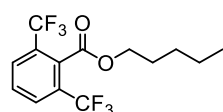
Cyclohex-2-en-1-yl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (5b)



Ester was prepared following the general procedure II from cyclohex-2-en-1-ol (517 μL , 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (158 mg, 46%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J_{HH} = 8.0$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H), 6.12 – 5.96 (m, 1H), 5.88 – 5.74 (m, 1H), 5.64 – 5.54 (m, 1H), 2.26 – 1.86 (m, 4H), 1.84 – 1.63 (m, 2H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.77, 133.87, 131.58 – 131.23 (m), 130.16 – 129.82 (m), 129.04 (q, $J_{CF} = 32.6$ Hz), 124.51, 123.07 (q, $J_{CF} = 274.4$ Hz), 71.25, 27.78, 24.91, 18.63 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -59.42 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361.0633, found 361.0629.

Pentyl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (6b)

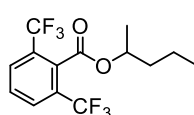


Ester was prepared following the general procedure II from pentan-1-ol (550 μL , 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL , 1.0 mmol).

Colorless oil (162 mg, 49%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J_{HH} = 8.0$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J_{HH} = 6.7$ Hz, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.44 – 1.28 (m, 4H), 0.91 (t, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 165.27, 131.32 – 131.02 (m), 130.12, 129.96 (q, $J_{CF} = 4.5$ Hz), 129.10 (q, $J_{CF} = 32.6$ Hz), 123.00 (q, $J_{CF} = 274.3$ Hz), 67.24, 27.93, 22.34, 14.02 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -59.74 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.0790, found 351.0783.

Pentan-2-yl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (7b)

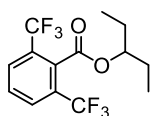


Ester was prepared following the general procedure II from pentan-2-ol (555 μL , 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (153 mg, 47%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J_{HH} = 7.9$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H), 5.20 (h, $J_{HH} = 6.3$ Hz, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 2H), 1.35 (d, $J_{HH} = 6.3$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J_{HH} = 7.3$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz,

CDCl_3) δ 164.73, 131.74 – 131.53 (m), 130.09 – 129.82 (m), 129.00 (q, $J_{\text{CF}} = 32.5$ Hz), 123.05 (q, $J_{\text{CF}} = 274.3$ Hz), 74.67, 37.66, 19.04, 18.34, 13.99 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -59.34 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.0790, found 351.0763.

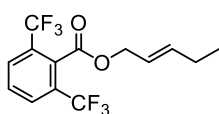
Pentan-3-yl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (8b)



Ester was prepared following the general procedure II from pentan-3-ol (550 μL , 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (155 mg, 47%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 1H), 5.01 (p, $J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H), 1.73 (dhept, $J_{\text{HH}} = 14.2, 7.0$ Hz, 4H), 0.94 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 6H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.92, 131.80 – 131.45 (m), 130.15 – 129.84 (m), 128.99 (q, $J_{\text{HH}} = 32.5$ Hz), 123.05 (q, $J_{\text{HH}} = 274.2$ Hz), 80.74, 24.82, 9.06 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -59.23 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.0790, found 351.0748.

(E)-pent-2-en-1-yl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (9b)

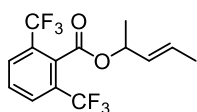


Ester was prepared following the general procedure II from (E)-pent-2-en-1-ol (535 μL , 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL , 1.0 mmol).

Colorless oil (139 mg, 42%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H), 5.94 (dtt, $J_{\text{HH}} = 14.9, 6.3, 1.1$ Hz, 1H), 5.64 (dtt, $J_{\text{HH}} = 15.3, 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 4.80 (dq, $J_{\text{HH}} = 6.8, 1.0$ Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.02 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.94, 140.04, 131.09 – 130.95 (m), 130.16, 129.95 (q, $J_{\text{CF}} = 4.2$ Hz), 129.16 (q, $J_{\text{CF}} = 32.6$ Hz), 127.34 – 118.44 (m), 67.82, 25.42, 13.12 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -59.65 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.0633, found 349.0595.

(E)-pent-3-en-2-yl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (10b)

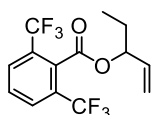


Ester was prepared following the general procedure II from (E)-pent-3-en-2-ol (535 μL , 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL , 1.0 mmol). Colorless

oil (145 mg, 45%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H), 5.92 – 5.79 (m, 1H), 5.67 – 5.50 (m, 2H), 1.72 (dd, $J_{\text{HH}} = 6.5, 1.7$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.32, 131.57 – 131.44 (m), 130.08, 130.05 – 129.77 (m), 129.61, 129.05 (q, $J_{\text{CF}} = 32.6$ Hz), 123.04 (q, $J_{\text{CF}} = 274.3$ Hz), 74.69, 19.70, 17.81 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -59.42 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.0633, found 349.0626.

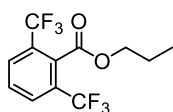
Pent-1-en-3-yl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (11b)



Ester was prepared following the general procedure II from pent-1-en-3-ol (530 μL , 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (139 mg, 43%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H), 5.81 (ddd, $J_{\text{HH}} = 17.7, 10.4, 7.6$ Hz, 1H), 5.50 – 5.21 (m, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.73 (dq, $J_{\text{HH}} = 14.1, 7.3$ Hz, 1H), 0.95 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.35, 134.84, 131.46 – 131.17 (m), 130.37 – 129.67 (m), 129.07 (q, $J_{\text{CF}} = 32.7$ Hz), 123.01 (q, $J_{\text{CF}} = 274.5$ Hz), 119.16, 80.05, 26.74, 9.13 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -59.27 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.0633, found 349.0613.

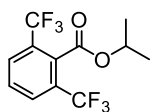
Propyl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (12b)



Ester was prepared following the general procedure II from propan-1-ol (375 μL , 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (137 mg, 46%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 4.32 (t, $J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 2H), 1.77 (h, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 165.28, 131.26 – 131.01 (m), 130.14, 130.07 – 129.83 (m), 129.10 (q, $J_{\text{CF}} = 32.5$ Hz), 123.01 (q, $J_{\text{CF}} = 274.3$ Hz), 68.75, 21.67, 10.34 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -59.78 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.0477, found 323.0443.

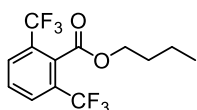
Isopropyl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (13b)



Ester was prepared following the general procedure II from propan-2-ol (385 μL , 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (140 mg, 47%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J_{HH} = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (t, J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 5.33 (hept, J_{HH} = 6.3 Hz, 1H), 1.36 (d, J_{HH} = 6.3 Hz, 6H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 164.56, 131.66 – 131.51 (m), 130.09 – 129.79 (m), 129.03 (q, J_{CF} = 32.6 Hz), 123.07 (q, J_{CF} = 274.3 Hz), 71.15, 21.39 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -59.51 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for C₁₂H₁₀F₆O₂Na [M+Na]⁺ 323.0477, found 323.0457.

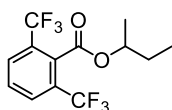
Butyl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (15b)



Ester was prepared following the general procedure II from butan-1-ol (465 μL, 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL, 1.0 mmol). Colorless oil (142 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J_{HH} = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (t, J_{HH} = 6.7 Hz, 2H), 1.72 (dt, J_{HH} = 14.6, 6.8 Hz, 2H), 1.43 (dq, J_{HH} = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J_{HH} = 7.4 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 165.27, 131.31 – 131.08 (m), 130.13, 129.95 (q, J_{CF} = 4.7 Hz), 129.09 (q, J_{CF} = 32.6 Hz), 123.01 (q, J_{CF} = 274.3 Hz), 66.94, 30.26, 19.05, 13.65 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -59.80 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for C₁₃H₁₂F₆O₂Na [M+Na]⁺ 337.0633, found 337.0654.

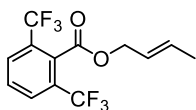
sec-butyl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (16b)



Ester was prepared following the general procedure II from butan-2-ol (465 μL, 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL, 1.0 mmol). Colorless oil (144 mg, 46%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J_{HH} = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (h, J_{HH} = 6.3 Hz, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.35 (d, J_{HH} = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (t, J_{HH} = 7.5 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 164.74, 131.79 – 131.49 (m), 130.26 – 129.76 (m), 129.01 (q, J_{CF} = 32.5 Hz), 123.06 (q, J_{CF} = 274.4 Hz), 76.03, 28.41, 18.52, 9.41 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -59.34 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for C₁₃H₁₂F₆O₂Na [M+Na]⁺ 337.0633, found 337.0659.

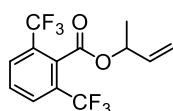
(E)-but-2-en-1-yl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (17b)



Ester was prepared following the general procedure II from (E)-but-2-en-1-ol (445 μL, 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL, 1.0 mmol). Colorless oil (149 mg, 48%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J_{HH} = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 5.97 – 5.85 (m, 1H), 5.73 – 5.60 (m, 1H), 4.79 (d, J_{HH} = 6.8 Hz, 2H), 1.75 (d, J_{HH} = 6.5 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 164.94, 133.32, 131.11 – 130.85 (m), 130.18, 129.95 (q, J_{CF} = 4.7 Hz), 129.14 (q, J_{CF} = 32.7 Hz), 123.89, 122.99 (q, J_{CF} = 274.4 Hz), 67.71, 17.90 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -59.71 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for C₁₃H₁₀F₆O₂Na [M+Na]⁺ 335.0477, found 335.0469.

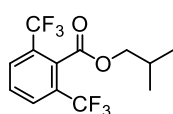
But-3-en-2-yl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (18b)



Ester was prepared following the general procedure II from but-3-en-2-ol (450 μL, 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL, 1.0 mmol). Colorless oil (140 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J_{HH} = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 5.92 (ddd, J_{HH} = 17.1, 10.5, 6.4 Hz, 1H), 5.65 (p, J_{HH} = 6.5 Hz, 1H), 5.37 (d, J_{HH} = 17.3 Hz, 1H), 5.24 (d, J_{HH} = 10.5 Hz, 1H), 1.45 (d, J_{HH} = 6.5 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 164.30, 136.49, 131.31 – 131.18 (m), 130.10, 129.96 (q, J_{CF} = 4.4 Hz), 129.07 (q, J_{CF} = 32.6 Hz), 123.03 (q, J_{CF} = 274.4 Hz), 117.51, 74.45, 19.31 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -59.40 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for C₁₃H₁₀F₆O₂Na [M+Na]⁺ 335.0477, found 335.0467.

Isobutyl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (19b)

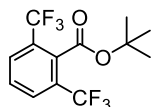


Ester was prepared following the general procedure II from 2-methylpropan-1-ol (465 μL, 5.0 mmol) and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL, 1.0 mmol). Colorless oil

(141 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J_{HH} = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (t, J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J_{HH} = 6.6 Hz, 2H), 2.04 (dh, J_{HH} = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.98 (d, J_{HH} = 6.8 Hz, 6H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 165.35, 131.20 – 131.04 (m), 130.13, 129.97 (q, J_{CF} = 4.3 Hz), 129.07 (q, J_{CF} = 32.6 Hz), 123.00 (q, J_{CF} = 274.3 Hz), 73.35, 27.50, 19.06 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -59.79 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for C₁₃H₁₂F₆O₂Na [M+Na]⁺ 337.0633, found 337.0632.

tert-butyl 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoate (20b)

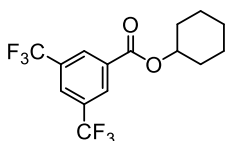


Ester was prepared following the general procedure II from 2-methylpropan-2-ol (475 μL, 5.0 mmol) and 2,6-

bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (187 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (154 mg, 49%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H), 1.58 (s, 9H). ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.79, 132.69 – 132.21 (m), 129.89 (q, $J_{\text{CF}} = 4.8$ Hz), 129.61, 128.81 (q, $J_{\text{CF}} = 32.5$ Hz), 123.18 (q, $J_{\text{CF}} = 274.3$ Hz), 84.81, 27.66 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -59.23 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.0633, found 337.0630.

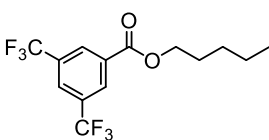
Cyclohexyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (4c)



Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μL , 1.0 mmol) and cyclohexanol (105 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (302 mg, 89%).

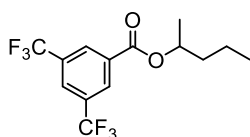
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.08 (ddt, $J_{\text{HH}} = 13.2, 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 3H), 1.52 – 1.40 (m, 2H), 1.40 – 1.31 (m, 1H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.45, 133.31, 132.23 (q, $J_{\text{CF}} = 34.0$ Hz), 129.82 (q, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 126.24 (p, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 123.09 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 75.05, 31.73, 25.45, 23.93 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -62.99 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 363.0790, found 363.0765.

Pentyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (6c)



Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μL , 1.0 mmol) and pentan-1-ol (110 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (308 mg, 94%).

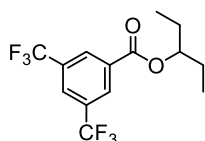
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 4.39 (t, $J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 2H), 1.81 (p, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 2H), 1.47 – 1.36 (m, 4H), 0.94 (t, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.12, 132.85, 132.32 (q, $J_{\text{CF}} = 34.0$ Hz), 129.84 (q, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 126.36 (hept, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 123.07 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 66.53, 28.45, 28.21, 22.46, 14.02 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -63.11 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.0790, found 351.0771.

Pentan-2-yl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (7c)

Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μL , 1.0 mmol) and pentan-2-ol (110 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (280 mg, 85%).

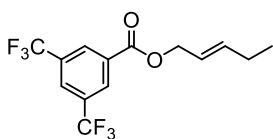
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.31 – 5.19 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.49 – 1.33 (m, 5H), 0.96 (t, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 163.68, 133.20, 132.25 (q, $J_{\text{CF}} = 33.9$ Hz), 130.04 – 129.57 (m), 126.26 (hept, $J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz), 123.09 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 73.43, 38.16, 20.12, 18.86, 14.01 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -62.99 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.0790, found 351.0757.

Pentan-3-yl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (8c)

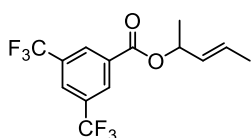
Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μL , 1.0 mmol) and pentan-3-ol (110 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (298 mg, 91%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.08 (p, $J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 1H), 1.75 (qd, $J_{\text{HH}} = 7.5, 6.1$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 6H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.91, 133.15, 132.30 (q, $J_{\text{CF}} = 34.1$ Hz), 130.08 – 129.56 (m), 126.29 (hept, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 123.09 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 79.35, 26.66, 9.80 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -63.02 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.0790, found 351.0760.

(E)-pent-2-en-1-yl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (9c)

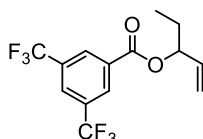
Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μL , 1.0 mmol) and (E)-pent-2-en-1-ol (107 μL , 1.0 mmol). Colorless oil (264 mg, 81%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.96 (dt, $J_{\text{HH}} = 15.0, 6.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.69 (dt, $J_{\text{HH}} = 15.1, 6.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.84 (dq, $J_{\text{HH}} = 6.7, 1.0$ Hz, 2H), 2.13 (p, $J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.92, 139.67, 132.78, 132.30 (q, $J_{\text{CF}} = 34.0$ Hz), 129.93 (q, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 126.39 (hept, $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 123.06 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 122.19, 67.16, 25.46, 13.12 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -63.07 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.0633, found 349.0634.

(E)-pent-3-en-2-yl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (10c)

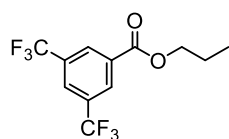
Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μ L, 1.0 mmol) and (*E*)-pent-3-en-2-ol (107 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (281 mg, 86%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 5.92 – 5.79 (m, 1H), 5.66 – 5.56 (m, 2H), 1.73 (dd, $J_{\text{HH}} = 6.6, 1.2$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.19, 133.04, 132.06 (q, $J_{\text{CF}} = 33.9$ Hz), 130.01, 129.82 – 129.55 (m), 126.08 (p, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 122.92 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 73.55, 20.28, 17.64 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -63.06 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.0633, found 349.0605.

Pent-1-en-3-yl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (11c)

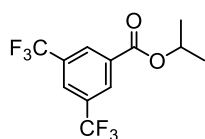
Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μ L, 1.0 mmol) and pent-1-en-3-ol (106 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (283 mg, 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 5.90 (ddd, $J_{\text{HH}} = 17.3, 10.5, 6.7$ Hz, 1H), 5.47 (qt, $J_{\text{HH}} = 6.8, 1.1$ Hz, 1H), 5.36 (dt, $J_{\text{HH}} = 17.3, 1.2$ Hz, 1H), 5.28 (dt, $J_{\text{HH}} = 10.5, 1.1$ Hz, 1H), 1.95 – 1.72 (m, 2H), 1.00 (t, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.38, 135.63, 132.95, 132.34 (q, $J_{\text{CF}} = 34.1$ Hz), 130.08 – 129.61 (m), 126.41 (hept, $J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz), 123.05 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 118.17, 78.46, 27.38, 9.61 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -63.01 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.0633, found 349.0627.

Propyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (12c)

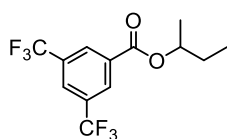
Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μ L, 1.0 mmol) and propan-1-ol (76 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (248 mg, 83%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 4.36 (t, $J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 2H), 1.84 (h, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.12, 132.96 – 131.68 (m), 129.98 – 129.74 (m), 126.36 (h, $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 123.06 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 67.90, 22.15, 10.53 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -63.04 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.0477, found 323.0498.

Isopropyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (13c)

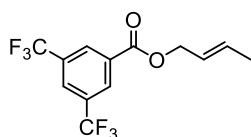
Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μ L, 1.0 mmol) and propan-2-ol (78 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (270 mg, 90%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.32 (hept, $J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 6H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.56, 133.18, 132.22 (q, $J_{\text{CF}} = 34.0$ Hz), 129.93 – 129.72 (m), 126.26 (p, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 123.08 (q, $J_{\text{CF}} = 272.9$ Hz), 70.29, 21.99 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -62.94 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.0477, found 323.0502.

sec-butyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (16c)

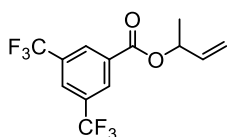
Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μ L, 1.0 mmol) and butan-2-ol (93 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (277 mg, 88%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.16 (h, $J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 2H), 1.38 (d, $J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.69, 133.20, 132.25 (q, $J_{\text{CF}} = 34.1$ Hz), 129.91 – 129.66 (m), 126.27 (hept, $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 123.08 (q, $J_{\text{CF}} = 272.9$ Hz), 74.81, 28.97, 19.62, 9.89 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -62.97 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.0633, found 337.0607.

(E)-but-2-en-1-yl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (17c)

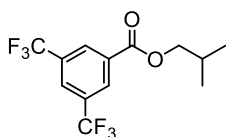
Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μ L, 1.0 mmol) and (*E*)-but-2-en-1-ol (89 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (302 mg, 89%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.93 (dq, $J_{\text{HH}} = 14.1, 6.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.72 (dtd, $J_{\text{HH}} = 15.4, 6.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.84 – 4.80 (m, 2H), 1.77 (d, $J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.76, 132.90, 132.59, 132.14 (q, $J_{\text{CF}} = 34.0$ Hz), 130.11 – 129.41 (m), 126.24 (hept, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 124.32, 122.89 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 66.86, 17.79 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -63.03 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.0477, found 335.0475.

But-3-en-2-yl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (18c)

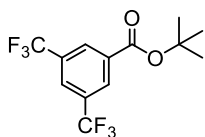
Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μ L, 1.0 mmol) and but-3-en-2-ol (89 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (280 mg, 90%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.98 (ddd, $J_{\text{HH}} = 17.3, 10.5, 6.2$ Hz, 1H), 5.65 (pt, $J_{\text{HH}} = 6.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.36 (dt, $J_{\text{HH}} = 17.3, 1.2$ Hz, 1H), 5.24 (dt, $J_{\text{HH}} = 10.5, 1.1$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.28, 137.04, 132.99, 132.33 (q, $J_{\text{CF}} = 34.1$ Hz), 130.01 – 129.75 (m), 126.39 (hept, $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 123.08 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 117.10, 73.45, 20.03 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -63.14 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.0477, found 335.0469.

Isobutyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (19c)

Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μ L, 1.0 mmol) and 2-methylpropan-1-ol (93 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (274 mg, 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 4.19 (d, $J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 2H), 2.12 (dh, $J_{\text{HH}} = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.04 (d, $J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 6H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.08, 132.84, 132.35 (q, $J_{\text{CF}} = 34.0$ Hz), 129.99 – 129.63 (m), 126.40 (hept, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 123.06 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 72.30, 28.00, 19.24 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -63.09 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.0633, found 337.0651.

***tert*-butyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (20c)**

Ester was prepared following the general procedure I from 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl chloride (182 μ L, 1.0 mmol) and 2-methylpropan-2-ol (97 μ L, 1.0 mmol). Colorless oil (237 mg, 75%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 1.63 (s, 9H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.14, 134.35, 132.15 (q, $J_{\text{CF}} = 33.9$ Hz), 129.95 – 129.62 (m), 125.96 (hept, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 123.18 (q, $J_{\text{CF}} = 272.7$ Hz), 83.29, 28.16 ppm. **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -63.17 ppm. **HRMS-ESI** m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.0633, found 337.0631.

CAPÍTULO IV

OTROS ESTUDIOS

En el presente *Capítulo* se han incluido dos trabajos realizados durante el desarrollo de esta *Tesis Doctoral*. Estos estudios se han llevado a cabo de manera paralela a los trabajos comentados en los *Capítulos* anteriores.

En el primer trabajo se presentan los resultados obtenidos en la funcionalización de enlaces C–H de hidrocarburos mediante reacciones de transferencia de carbeno empleando nanopartículas de oro soportadas en grafeno como catalizador. Este trabajo fue realizado en colaboración con el grupo del Prof. José Mata, de la Universidad Jaume I.

Los resultados obtenidos en este trabajo han sido publicados en la revista *Dalton Transactions*.

Autores: Martínez-Laguna, J.; Mollar-Cuni, A.; Ventura-Espinosa, D.; Martín, S.; Caballero, A.; Mata, J. A.; Pérez, P. J.

Citación: *Dalton Trans.* **2022**, *51*, 5250–5256.

DOI: <https://doi.org/10.1039/D1DT04351J>

El segundo artículo corresponde a una revisión bibliográfica sobre catalizadores basados en complejos metálicos soportados en grafeno para la funcionalización de enlaces C–H y otras reacciones relacionadas.

Este artículo se publicó en la revista *Advanced Synthesis & Catalysis*.

Autores: Martínez-Laguna, J.; Caballero, A.; Pérez, P. J.

Citación: *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1740–1755.

DOI: <https://doi.org/10.1002/adsc.202001325>

CAPÍTULO IV : OTROS ESTUDIOS

Los artículos incluidos en el apartado “Capítulo IV: otros estudios” han sido retirados de la presente tesis por razones relacionadas con las restricciones derivadas de los derechos de autor. En lugar de los artículos, se proporciona la siguiente información: referencia bibliográfica, enlace a la revista y resumen.

- Martínez-Laguna, J., Mollar-Cuni, A., Ventura-Espinosa, D., Martín, S., Caballero, A., Mata, J. A., & Pérez, P. J. (2022). Gold nanoparticle-catalysed functionalization of carbon–hydrogen bonds by carbene transfer reactions. *Dalton Transactions*, 51(13), 5250–5256. <https://doi.org/10.1039/d1dt04351j>

RESUMEN:

Gold nanoparticles stabilized by NHC ligands and supported onto reduced graphene oxide (rGO) catalyse the functionalization of cyclohexane and benzene C–H bonds upon insertion of carbene CHCO_2Et (from $\text{N}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$) groups. This is the first example in which such Csp³-H or Csp²-H bonds are functionalized with this strategy with nanoparticulated gold. This Au-NP@rGO material shows an exceptional activity, providing TON values 5–10 times higher than those already reported for molecular gold catalysts. Recyclability is also effective, reaching an accumulated TON value of 1400 after six consecutive uses.

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1039/d1dt04351j>

- Martínez-Laguna, J., Caballero, A., & Pérez, P. J. (2021). Graphene-Supported, Well-Defined Metal-Based Catalysts for C–H Bond Functionalization and Related Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 363(7), 1740–1755. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001325>

RESUMEN:

The use of graphenic materials as support for transition metal-based catalysts in reactions involving the functionalization of carbon-hydrogen bonds is reviewed. In many cases, the catalytic activities reported are comparable or better than the homogeneous counterparts, a feature which adds to a substantial degree of recyclability of the materials.

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1002/adsc.202001325>

4. 1 Gold Nanoparticle-Catalysed Functionalization of C–H Bonds by Carbene Transfer Reactions

PAPER

[View Article Online](#)
[View Journal](#) | [View Issue](#)



Cite this: *Dalton Trans.*, 2022, **51**, 5250

Received 27th December 2021.
Accepted 23rd February 2022
DOI: 10.1039/d1dt04351j

Gold nanoparticle-catalysed functionalization of carbon–hydrogen bonds by carbene transfer reactions†

Jonathan Martínez-Laguna,^a Andrés Mollar-Cuni,^b
David Ventura-Espinosa,^b Santiago Martín,^{c,d} Ana Caballero,^e
Jose A. Mata^b and Pedro J. Pérez^a

En este trabajo se han estudiado nanopartículas de oro estabilizadas por ligandos NHC y soportadas sobre óxido de grafeno reducido (rGO) como catalizador en la funcionalización de enlaces C–H de ciclohexano y benceno mediante la inserción de grupos carbeno CHCO_2Et (procedentes del EDA; $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$). Los resultados obtenidos en este trabajo constituyen el primer ejemplo en el que dichos enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{--H}$ o $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{--H}$ son funcionalizados mediante esta estrategia empleando oro nanoparticulado. El material Au-NPs@rGO muestra una actividad excepcional, proporcionando valores de TON entre 5 y 10 veces superiores a los ya registrados para catalizadores moleculares basados en oro. La reciclabilidad también es efectiva, alcanzando un valor acumulado de TON de 1400 tras seis usos consecutivos.

In this work gold nanoparticles stabilized by NHC ligands and supported onto reduced graphene oxide (rGO) have been proved to be an active catalyst for the functionalization of cyclohexane and benzene C–H bonds upon insertion of carbene CHCO_2Et groups (from EDA, $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$). The results obtained in this work constitute the first example in which such $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{--H}$ or $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{--H}$ bonds are functionalized with this strategy with nanoparticulated gold. The material Au-NP@rGO shows an exceptional activity, providing TON values 5–10 times higher than those already reported for molecular gold catalysts. Recyclability is also effective, reaching an accumulated TON value of 1400 after six consecutive uses.

4. 2 Graphene-Supported, Well-Defined Metal-Based Catalysts for C–H Bond Functionalization and Related Reaction



Review | Full Access

Graphene-Supported, Well-Defined Metal-Based Catalysts for C–H Bond Functionalization and Related Reactions

Jonathan Martínez-Laguna, Ana Caballero , Pedro J. Pérez

First published: 02 February 2021 | <https://doi.org/10.1002/adsc.202001325> | Citations: 2

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el empleo de complejos de metales de transición soportados en materiales grafénicos como catalizadores en reacciones que implican la funcionalización de enlaces C–H. Además, los resultados analizados fueron comparados con sistemas homólogos basados en complejos de transición solubles. En muchos casos, las actividades catalíticas encontradas para los sistemas heterogéneos basados en soportes grafénicos fueron comparables o mejores que las reportadas para sus homólogos homogéneos, una característica que, sumada a la reciclabilidad del material soportado, muestra el potencial de estos sistemas para la funcionalización catalítica de enlaces C–H.

In this work, a literature review has been carried out on the use of graphenic materials as support for transition metal-based catalysts in reactions involving the functionalization of C–H bonds. In addition, the analysed results for graphenic materials-based catalysts were compared with counterpart systems based on soluble transition metal complexes. In many cases, the catalytic activities found for the heterogeneous systems based on graphene supports were comparable or better than those reported for their homogeneous counterparts, a feature that, added to the recyclability of the supported material, shows the potential of these systems for the catalytic functionalisation of C–H bonds.

Conclusiones

- Se han preparado y caracterizado complejos de Ir(I) e Ir(III) con distintos ligandos Tp (Tp = hidrotrospirazoliborato). Los complejos $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ir(III)}$ se han empleado como catalizadores para llevar a cabo la reacción de acoplamiento deshidrogenativo del benceno con metano empleando dióxido de carbono supercrítico como medio de reacción, constituyendo el primer ejemplo conocido de esta transformación bajo condiciones de catálisis homogénea. Se ha llevado a cabo el estudio mecanístico de esta reacción, que ha sido apoyado mediante cálculos DFT, permitiendo proponer un ciclo catalítico completo para este novedoso proceso, en el que el metano sufre una doble deshidrogenación, siendo una especie que contiene la unidad $\text{Ir}=\text{CH}_2$ la catalíticamente activa.
- Los complejos $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2\text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2\text{Br}}\text{Ag}(\text{THF})$ han sido empleados como catalizadores en la funcionalización de alcanos ligeros (C1-C6) mediante reacciones de transferencia de carbenos a enlaces C-H empleando 2,2,2-trifluorodiazooetano (CF_3CHN_2 , TFDE) como precursor carbénico. Con esta estrategia, se han obtenido los mejores resultados registrados hasta la fecha para la funcionalización de metano mediante una reacción de inserción de carbeno (42% respecto al diazocompuesto). Los estudios DFT para este sistema revelaron que el paso que implica la activación del enlace C-H del metano no presenta barreras energéticas. Además, con el diazocompuesto TFDE y el catalizador de plata, las reacciones de inserción se dirigen hacia los sitios primarios de manera preferente.
- Empleando un sistema catalítico basado en cobre con un ligando fenantrolina se ha logrado la carboxilación deshidrogenativa de alcanos líquidos y gaseosos, incluyendo metano y etano, empleando ácidos carboxílicos y peróxido di-*t*-butílico como oxidante. A partir del propano, la reacción de carboxilación deshidrogenativa compite con la reacción de carboxilación deshidrogenativa oxidante, que conduce a compuestos con una insaturación y el grupo carboxilato en la posición alílica. La selectividad del sistema catalítico varía en función del ácido carboxílico y del ligando fenantrolina empleado en cada caso. Se han realizado estudios mecanísticos que han permitido proponer un ciclo catalítico que explica todos los datos experimentales obtenidos.

Conclusions

- Ir(I) and Ir(III) complexes bearing different Tp ligands (Tp = hydrotrispyrazolylborate) have been prepared and characterized. $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ir(III)}$ complexes have been used as catalysts for the dehydrogenation coupling reaction of benzene with methane employing supercritical carbon dioxide as reaction medium, constituting the first known example of this transformation under homogeneous catalysis conditions. The mechanistic study of this reaction has been carried out and supported by DFT calculations, allowing to propose a complete catalytic cycle for this novel process, in which methane undergoes a double dehydrogenation, establishing a molecule containing the $\text{Ir}=\text{CH}_2$ fragment as the catalytically active specie.
- The complexes $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ and $\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2, \text{Br}}\text{Ag}(\text{THF})$ promote the catalytic functionalization of light alkanes (C1-C6) by carbene transfer reactions to C-H bonds employing 2,2,2-trifluorodiazooethane (CF_3CHN_2 , TFDE) as carbene source. The best results obtained to date for methane functionalization by carbene insertion was reported (42% referred to diazo). DFT studies revealed the step involving the activation of the C-H bond of methane is barrierless. With TFDE as diazo compound and the silver-based catalyst, the reactions are directed towards primary sites in a preferential manner.
- A copper-phenanthroline-based catalytic system has proven to be active in the dehydrogenative carboxylation reaction of liquid and gaseous alkanes, including methane and ethane. This reaction has been achieved using carboxylic acids and di-*t*-butyl peroxide as oxidant. From propane, the dehydrogenation carboxylation reaction competes with the oxidative dehydrogenation carboxylation reaction, leading to compounds with an unsaturation and the carboxylate group in the allylic position. The selectivity of the catalytic system varies depending on the carboxylic acid and the phenanthroline ligand used in each case. Mechanistic studies have been carried out which have allowed us to propose a catalytic cycle that explains all the experimental data obtained.

Bibliografía

INTRODUCCIÓN

- [1] Rumetshofer, T.; Fischer, J. *Polymers* **2023**, *15*, 1623–1645.
- [2] Geyer, R.; Jambeck, J. R.; Law, K. L. *Sci. Adv.* **2017**, *3*, 1–5.
- [3] Dong, A. J. *Phys. Chem. Biophys.* **2021**, *11*, 1.
- [4] Freitas, K. P. M.; Souza, P. S. A., *A Review on Hydrocarbon Production: From Natural to Artificial Elevation*, Our Knowledge Publishing, **2021**.
- [5] a) Wade, L. G., *Organic Chemistry, Sixth Edition*, Prentice Hall, **2005**; b) Clayden, J., *Organic Chemistry, Second Edition*, Oxford University Press, **2012**; c) Brown, D. G.; Boström, J. J. *Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.
- [6] a) Akhmedov, V. M. *Catalysis in Industry* **2014**, *6*, 253–259; b) Tang, X.; Jia, X.; Huang, Z. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 288–299.
- [7] a) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507–514; b) Pombeiro, A. J. L.; Guedes, M. F. C., *Alkane Functionalization*, Wiley & Sons Ltd, **2019**.
- [8] Goldman, A. S.; Goldberg, K. I. *Activation and Functionalization of C–H Bonds*, American Chemical Society, **2004**.
- [9] Arpe, H. J. *Industrial Organic Chemistry, 5th ed.*, Wiley-VCH, **2010**.
- [10] Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 987–1007.
- [11] Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391–394.
- [12] Pérez, P. J., *Alkane C–H Activation by Single-Site Metal Catalysis*, Springer, **2012**.
- [13] a) Speight, J.G., *Handbook of Industrial Hydrocarbon Processes*, J.G. Speight, **2011**; b) Buijninx, P.C.A.; Weckhuysen, B.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11980–11987; c) Li, X.; Pei, C.; Gong, J. *Chem.* **2021**, *7*, 1755–1801.
- [14] a) Caballero, J. J. B.; Zaini, I. N.; Yang, W. *Applications in Energy and Combustion Science* **2022**, *10*, 1–20; b) Alipour, Z.; Borugadda, V. B.; Wang, H.; Dalai, A. K. *Chemical Engineering Journal* **2023**, *452*, 1–18.
- [15] Peña, M. A.; Gómez, J. P.; Fierro, J. L. G. *Applied Catalysis A: General* **1996**, *144*, 7–57.
- [16] a) Galadima, A.; Muraza, O. *J. of Natural Gas Science and Engineering* **2015**, *25*, 303–316; b) Liu, G.; Hagelin-Weaver, H.; Welt, B. *Waste* **2023**, *1*, 228–248.
- [17] a) Valera-Medina, A.; Amer-Hatem, F.; Azad, A. K.; Dedoussi, I. C.; Joannon, M.; Fernandes, R. X.; Glarborg, P.; Hashemi, H.; He, X.; Mashruk, S.; McGowan, J.;

- Mounaim-Rouselle, C.; Ortiz-Prado, A.; Ortiz-Valera, A.; Rossetti, I.; Shu, B.; Yehia, M.; Xiao, H.; Costa, M. *Energy Fuels* **2021**, *35*, 9, 6964–7029; b) Amhamed, A. I.; Qarnain, S. S.; Hewlett, S.; Sodiq, A.; Abdellatif, Y.; Isaifan, R. J.; Alrebei, O. F. *Fuels* **2022**, *3*, 408–435.
- [18] Cheng, K.; Kang, J.; King, D. L.; Subramanian, V.; Zhou, C.; Zhang, Q.; Wang, Y. *Advances in Catalysis* **2017**, *6*, 125–208.
- [19] a) Kniel, L.; Winter, O.; Stork, K. *Ethylene, keystone to the petrochemical industry*, M. Dekker, **1980**; b) Amghizar, I.; Vandewalle, L. A.; VanGeem, K. M.; Marin, G. B. *Engineering* **2017**, *3*, 171–178.
- [20] a) Ashford, R. D. *Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals*, Wavelength Publications, **2001**; b) Hu, Z.; Yang, D.; Wang, Z.; Yuan, Z. *Chinese Journal of Catalysis* **2019**, *40*, 1233–1254.
- [21] a) Kong, A.; Ding, Y.; Zhang, H.; Wang, P.; Shan, Y. *Gl. J. Physical Chem.* **2011**, *1*, 1–13; b) Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2–24.
- [22] Nkinahamira, F.; Yang, R.; Zhu, R.; Zhang, J.; Ren, Z.; Sun, S.; Xiong, H.; Zeng, Z. *Adv. Sci.* **2023**, *10*, 1–53.
- [23] Farnetti, E.; Monte, R.; Kaspar, J. *Inorganic and bio-inorganic chemistry - Homogeneous and Heterogeneous Catalysis*, EOLSS, **2006**.
- [24] Gunsalus, N. J.; Koppaka, A.; Park, S. H.; Bischof, S. M.; Hashiguchi, B. G.; Periana, R. A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8521–8573.
- [25] Pulcinella, A.; Mazzarella, D.; Noël, T. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 9956–9967.
- [26] Schwarz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10009–10115.
- [27] a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932; b) Gunsalus, N. J.; Konnick, M. M.; Hashiguchi, B. G.; Periana, R. A. *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 1467–1480.
- [28] a) Fokin, A. A.; Schreiner, P. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1551–1594; b) Sinev, M. Y. *J. Catal.* **2003**, *216*, 468–476.
- [29] a) Ye, L. W.; Zhu, X. Q.; Sahani, R. L.; Xu, Y.; Qian, P. C.; Liu, R. S. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 9039–9112; b) He, Y.; Huang, Z.; Wu, K.; Ma, J.; Zhou, Y.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 2759–2852.
- [30] Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452.
- [31] Housecroft, C.; Sharpe, A. P., *Inorganic Chemistry, 3rd Ed.*, Prentice Hall, **2007**.
- [32] Altus, K. M.; Love, J. A. *Commun. Chem.* **2021**, *173*, 1–11.
- [33] a) Brookhart, M.; Green, M. L. H. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 395–408; b) Kubas, G. J., *Metal Dihydrogen and σ -Bond Complexes: Structure, Theory, and*

- Reactivity*, Springer, **2001**; c) Young, R. D. *Chem. A Eur. J.* **2014**, *20*, 12704–12718; d) Weller, A. S.; Chadwick, F. M.; McKay, A. I. *Advances in Organometallic Chemistry* **2016**, *66*, 223–276.
- [34] a) Calladine, J. A.; Duckett, S. B.; George, M. W.; Matthews, S. L.; Perutz, R. B.; Torres, O.; Vuong, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2303–2310; b) Pitts, A. L.; Wriglesworth, A.; Sun, X. Z.; Calladine, J. A.; Zaric, S. D.; George, M. W.; Hall, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8614–8625.
- [35] a) Bernskoetter, W. H.; Schauer, C. K.; Goldberg, K. I.; Brookhart, M. *Science* **2009**, *326*, 553–556; b) Lawes, D. J.; Darwish, T. A.; Clark, T.; Harper, J. B.; Ball, G. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4486–4490.
- [36] a) Chu, T.; Nikonov, G. I. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 3608–3680; b) Behera, N.; Sethi, S. *J. Coordination Chemistry* **2020**, *74*, 2817–2834.
- [37] Dummer, N. F.; Willock, D. J.; He, Q.; Howard, M. J.; Lewis, R. J.; Qi, G.; Taylor, S. H.; Xu, J.; Bethell, D.; Kiely, C. J.; Hutchings, G. J. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 6359–6411.
- [38] a) Mkhalid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931; b) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864–873.
- [39] a) Nishiguchi, T.; Nakata, K.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 1141–1142; b) Nakata, K.; Miyata, T.; Jintoku, T.; Kitani, A.; Taniguchi, Y.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3755–3759; c) Nakata, K.; Yamaoka, Y.; Miyata, T.; Taniguchi, Y.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 329–334.
- [40] a) Sattler, J. H. B.; Ruiz-Martinez, J.; Santillan-Jimenez, E.; Weckhuysen, B. M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10613–10653; b) Melnikov, D. P.; Novikov, A. A.; Glotov, A. P.; Reshetina, M. V.; Smirnova, E. M.; Wang, H. Q.; Vinokurov, V. A. *Petroleum Chemistry* **2022**, *62*, 1027–1046.
- [41] Cook, A. K.; Schimler, S. D.; Matzger, A. J.; Sanford, M. S. *Science* **2016**, *351*, 1421–1424.
- [42] Smith, K. T.; Berritt, S.; González-Moreiras, M.; Ahn, S.; Smith, M. R.; Baik, M. H.; Mindiola, D. J. *Science* **2016**, *351*, 1424–1427.
- [43] Ess, D. H.; Goddard, W. A.; Periana, R. A. *Organometallics* **2010**, *29*, 6459–6472.
- [44] Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 422–428.
- [45] Stahl, S. S.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2180–2192.

- [46] a) Crumpton-Bregel, D. M.; Goldberg, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9442–9456; b) Whitehurst, W. G.; Kim, J.; Koenig, S. G.; Chirik, P. J. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 8700–8707.
- [47] Gol'dshleger, N. F.; Es'kova, V. V.; Shilov, A. E.; Shteinman, A. A. *Zh. Fiz. Khim.* **1972**, *46*, 1353–1354.
- [48] Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *793*, 47–53.
- [49] a) Weinberg, D. R.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Organometallics* **2007**, *26*, 167–172; b) Bar-Nahum, I.; Khenkin, A. M.; Neumann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10236–10237; c) Kreutz, J. E.; Shukhaev, A.; Du, W.; Druskin, S.; Daugulis, O.; Ismagilov, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3128–3132.
- [50] Periana, R. A.; Taube, D. J.; Gamble, S.; Taube, H.; Satoh, T.; Fujii, H. *Science* **1998**, *280*, 560–564.
- [51] Shul'pin, G. B. *Catalysts* **2016**, *6*, 1–40.
- [52] a) Waterman, R. *Organometallics* **2013**, *32*, 7249–7263; b) Perutz, R. N.; Sabo-Étienne, S.; Weller, A. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, 1–22.
- [53] Lin, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2280–2291.
- [54] Watson, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6491–6493.
- [55] a) Cundari, T. R. *Comments Inorg. Chem.* **2017**, *37*, 219–237; b) Wolczanski, P. T. *Organometallics* **2018**, *37*, 505–516.
- [56] Cummins, C. C.; Baxter, S. M.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8731–8733.
- [57] With, J.; Horton, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 903–905.
- [58] Bennet, J. L.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10696–10719.
- [59] Tsang, J. Y. K.; Buschhaus, M. S. A.; Graham, P. M.; Semiao, C. J.; Semproni, S. P.; Kim, S. J.; Legzdins, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3652–3663.
- [60] Flores, J. A.; Cavaliere, V. N.; Buck, D.; Pintér, B.; Chen, G.; Crestani, M. G.; Baik, M. H.; Mindiola, D. J. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1457–1462.
- [61] a) Hoyt, H. M.; Michael, F. E.; Bergman, R. G. C–H *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1018–1019; b) Kurogi, T.; Won, J.; Park, B.; Trofymchuk, O. S.; Carroll, P. J.; Baik, M. H.; Mindiola, D. J. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3376–3385.
- [62] a) Zard, S. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1257–1269; b) Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12692–12714.
- [63] a) Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016–9085; b) Dénès, F. *Chimia* **2020**, *74*, 23–32.
- [64] Walling, C.; Jacknow, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6108–6112.

- [65] a) Cook, B. R.; Reinert, T. J.; Suslick, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7281–7286; b) Tran, B. L.; Li, B.; Driess, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2555–2563.
- [66] Hu, A.; Guo, J. J.; Pan, H.; Zuo, Z. *Science* **2018**, *361*, 668–672.
- [67] Fuentes, M. A.; Gava, R.; Saper, N. I.; Romero, E. A.; Caballero, A.; Hartwig, J. F.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 18467–1847.
- [68] Scott, L. T.; DeCicco, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 322–323.
- [69] Para una descripción del desarrollo temporal, véase: Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2006**, *47*, 5559–5566.
- [70] Caballero, A.; Pérez, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *793*, 108–113.
- [71] Caballero, A.; Despagne-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. C.; Ojo, W.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, *332*, 835–838.
- [72] Gava, R.; Olmos, A.; Noverges, B.; Varea, T.; Álvarez, E.; Belderrain, T. R.; Caballero, A.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3726–3730.
- [73] Periana, R. A.; Taube, D. J.; Evitt, E. R.; Loffler, D. G.; Wentrcek, P. R.; Voss, G.; Masuda, T. *Science* **1993**, *259*, 340–343.
- [74] a) Nizova, G. V.; Süß-Fink, G.; Shul'pin, G. B. *Chem. Commun.* **1997**, *4*, 397–398; b) Nizova, G. V.; Shul'pin, G. B.; Süß-Fink, G.; Stanislas, S.; Nizova, G. V. *Chem. Commun.* **1998**, *17*, 1885–1886.
- [75] a) Kao, L. C.; Hutson, A. C.; Sen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 700–701; b) An, Z.; Pan, X.; Liu, X.; Han, X.; Bao, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16028–16029.
- [76] Budiman, A. W.; Nam, J. S.; Park, J. H.; Mukti, R. I.; Chang, T. S.; Bae, J. W.; Choi, M. J. *Catal. Surv. Asia* **2016**, *20*, 173–193.
- [77] a) Zerella, M.; Bell, A. T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *259*, 296–300; b) Zimmermann, T.; Soorholtz, M.; Bilke, M.; Schüth, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12395–12400.
- [78] Peng, J.; Deng, Y. *Applied Catalysis A: General* **2000**, *201*, 155–157.
- [79] Laudadio, G.; Deng, Y.; Wal, K.; Ravelli, D.; Nuño, M.; Fagnoni, M.; Guthrie, D.; Sun, Y.; Noël, T. *Science* **2020**, *369*, 92–96.
- [80] a) Boyd, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15486–15502; b) Ferro, C. T. B.; Santos, B. F.; Silva, C. D. G.; Brand, G.; Silva, B. A. L.; Domingues, N. L. C. *Curr. Org. Synth.* **2020**, *17*, 192–210; c) Shi, Q.; Wu, J. *Energy Fuels* **2021**, *35*, 14445–14461.

- [81] a) Mukhopadhyay, S.; Bell, A. T. *Chem. Commun.* **2003**, 13, 1590–1591; b) Mukhopadhyay, S.; Bell, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1019–1021; c) Mukhopadhyay, S.; Bell, A. T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 211, 59–65.
- [82] a) Gribble, G. W. *Chem. Org. Naturst.* **1996**, 68, 1–423; b) Gribble, G. W. *Environ. Chem.* **2015**, 12, 396–405.
- [83] Bajec, D.; Grom, M.; Jurkovic, D. L.; Kostyniuk, A.; Huš, M.; Grilc, M.; Likozar, B.; Pohar, A. *Processes* **2020**, 8, 443–474.
- [84] Horváth, I. T.; Cook, R. A.; Millar, J. M.; Kiss, G. *Organometallics* **1993**, 12, 8–10.
- [85] Kaur, P.; Khatik, G. L.; Nayak, S. K. *Current Organic Synthesis* **2017**, 14, 665–682.
- [86] a) Boguszevska-Czubara, A.; Pasternak, K. *J. Elem.* **2011**, 1, 489–497; b) Pakula, D.; Marciniec, B.; Przekop, R. E. *Applied Chem.* **2023**, 3, 89–109.
- [87] a) Denmark, S. E.; Liu, J. H. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2978–2986; b) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4893–4901.
- [88] Sadow, A. D.; Tilley, T. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 803–805.
- [89] Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. *Molecules* **2020**, 25, 1909–1951.

CAPÍTULO I

ACOPLAMIENTO METANO-BENCENO CATALIZADO POR IRIDIO

- [1] a) He, S. J. X.; Long, M. A.; Wilson, M. A.; Gorbaty, M. L.; Maa, P. S. *Energy & Fuels* **1995**, 9, 616–619; b) Adebajo, M.; Long, M. A.; Howe, R. F. *Res. Chem. Intermed.* **2000**, 26, 185–191; c) Lukyanov, D. B.; Vazhnova, T. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2009**, 305, 95–99; d) Nakamura, K.; Okuda, A.; Ohta, K.; Matsubara, H.; Okumura, K.; Yamamoto, K.; Itagaki, R.; Suganuma, S.; Tsuji, E.; Katada, N. *ChemCatChem* **2018**, 10, 4113–4119; e) Hu, P. D.; Nakamura, K.; Matsubara, H.; Iyoki, K.; Yanaba, Y.; Okumura, K.; Okubo, T.; Katada, N.; Wakihara, T. *Applied Catalysis A, General* **2020**, 601, 1–8.
- [2] Tang, X.; Jia, X.; Huang, Z. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 288–299.
- [3] a) Bergman, R. G. *Science* **1984**, 223, 902–908; b) Wax, M. J.; Stryker, J. M.; Buchanan, J. M.; Kovac, C. A.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1121–1122.
- [4] a) Hoyano, J. K.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3723–3725; b) Jones, W. D.; Feher, F. J. *Organometallics* **1983**, 2, 562–563; c) Hoyano, J.

- K.; McMaster, A. D.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7190–7191; c) Watson, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6491–6493; d) Cummins, C. C.; Baxter, S. M.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8731–8733; e) Sherry, A. E.; Wayland, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1259–1261; f) With, J.; Horton, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 903–905.
- [5] Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G. *Science* **1995**, *270*, 1970–1973.
- [6] Ghosh, C. K.; Hoyano, J. K.; Krentz, R.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5480–5481.
- [7] Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1842–1844.
- [8] a) Trofimenko, S., *Scorpionates: Polypyrazolylborate Ligands and Their Coordination Chemistry*, Imperial College Press, **1999**; b) Pettinari, C., *Scorpionates II: Chelating Borate Ligands*, Imperial College Press, **2008**.
- [9] Pérez, P. J.; Poveda, M. L.; Carmona, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, *1*, 8–9.
- [10] Gutiérrez-Puebla, E.; Monge, Á.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J.; Poveda, M. L.; Carmona, E. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2225–2236.
- [11] Rodríguez, P.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 2162–2167.
- [12] Moulay, S. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2020**, *17*, 805–813.
- [13] a) Li, C. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335–344; b) Tian, T.; Li, Z.; Li, C. J. *Green Chem.* **2021**, *23*, 6789–6862.
- [14] Funes-Ardoiz, I.; Maseras, F. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1161–1172.
- [15] Singh, D.; Buratto, W. R.; Torres, J. F.; Murray, L. J. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 5517–5581.
- [16] Gutiérrez-Puebla, E.; Monge, A.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J.; Poveda, M. L.; Rey, L.; Ruíz, C.; Carmona, E. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4538–4546.
- [17] Bennett, M. A.; Mitchell, T. R. B. *Inorganic Chemistry* **1976**, *15*, 2936–2938.
- [18] Matsumoto, T.; Taube, D. J.; Periana, R. A.; Taube, H.; Yoshida, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7414–7415.
- [19] Darwish, N. A.; Gasem, K. A. M.; Robinson, R. L. *J. Chem. Eng. Data* **1994**, *39*, 781–784.
- [20] a) Caballero, A.; Despagne-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. K.; Ojo, W. S.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, *332*, 835–838; b) Olmos, A.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 4265–4280.

- [21] Olmos, A.; Gava, R.; Noverges, B.; Bellezza, D.; Jacob, K.; Besora, M.; Sameera, W. M. C.; Etienne, M.; Maseras, F.; Asensio, G.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13848–13852.
- [22] Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4857–4963.
- [23] Long, M. A.; He, S. J. X.; Attalla, M. I.; Wilson, M. A.; Smith, D. R. *Studies in Surface Science and Catalysis* **1994**, *81*, 509–514.

CHAPTER II

TRIFLUOROETHYLATION OF ALKANES

- [1] a) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507–514; b) Davies, H. M.; Beckwith, R. E. *J. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2904; c) Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391–393; d) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379–3394. e) Cheng, S.; Li, Q.; Cheng, X.; Lin, Y.; Gong, L. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 2825–2837.
- [2] Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *J. C. S. Chem. Comm.* **1981**, *14*, 688–689.
- [3] Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Fructos, M. R.; Olmos, A.; Urbano, J.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 20295–20307.
- [4] a) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2006**, *47*, 5559–5566; b) Braga, A. C.; Maseras, F.; Urbano, J.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 5292–5300.
- [5] Cheng, Q. Q.; Doyle, M. P. *Adv. Organomet. Chem.* **2016**, *66*, 1–31.
- [6] Olmos, A.; Gava, R.; Noverges, B.; Bellezza, D.; Jacob, K.; Besora, M.; Sameera, W. M. C.; Etienne, M.; Maseras, F.; Asensio, G.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13848–13852.
- [7] Hung-Yat, T.; So-Ming, G. T.; Jie-Sheng, H.; Lai-Fung, S.; Qing-Hai, D.; Che, C. M. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9893–9897.
- [8] a) Li, Y.; Huang, J.; Zhou, Z.; Che, C.; You, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13185–13193. b) Mindiola, D. J.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9976–9977. c) Werle, C.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15452–15456. d) Hussong, M. W.; Hoffmeister, W. T.; Rominger, F.; Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10331–10335. e) Álvarez, M.; Besora, M.; Molina, F.; Maseras, F.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4837–4843.

- [9] a) Doyle, M. P.; McKervey, M.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley, New York, **1998**; b) Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981–10080.
- [10] a) Barluenga, J.; Valdés, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7486–7703; b) Xia, Y.; Wang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2306–2362; c) Vaishya, V.; Singhal, R.; Kriplani, T.; Pilania, M. *Synthesis* **2022**, *54*, 3941–3961.
- [11] a) Davies, H. M. L.; Alford, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5151–5162; b) Akter, M.; Rupa, K.; Anbarasan, P. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 13108–13205.
- [12] a) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350; c) Jia, M.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9134–9166.
- [13] a) Zhu, D.; Chen, L. F.; Fan, H. L.; Yao, Q. L.; Zhu, S. F. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 908–950; b) Qiu, D. *Recent Developments of Diazo Compounds in Organic Synthesis*, World Scientific, Singapore, **2021**.
- [14] a) Javed, M. I.; Brewer, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1789–1792; b) Denton, J. R.; Sukumaran, D.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2625–2628; c) Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186–8195; d) Tanbouza, N.; Petti, A.; Leech, M. C.; Caron, L.; Walsh, J. M.; Lam, K.; Ollevier, T. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4665–4663.
- [15] He, Y.; Huang, Z.; Wu, K.; Ma, J.; Zhou Y. G.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 2759–2852.
- [16] a) Caballero, A.; Pérez, P. J. *Journal of Organometallic Chemistry* **2015**, *793*, 108–113; b) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, *11*, 879–885.
- [17] Muñoz-Molina, J. M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Coordination Chemistry Reviews* **2019**, *390*, 171–189.
- [18] Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446–1447.
- [19] Gava, R.; Olmos, A.; Noverges, B.; Varea, T.; Funes-Ardoiz, I.; Belderrain, T. R.; Caballero, A.; Maseras, F.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 3254–3260.
- [20] Gómez-Emeterio, P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; *Organometallics* **2008**, *27*, 4126–4130.
- [21] Fructos, M. R.; Frémont, P.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 2237–2241.

- [22] Caballero, A.; Despagne-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. C.; Ojo, W.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, *332*, 835–838.
- [23] Gava, R.; Olmos, A.; Noverges, B.; Varea, T.; Álvarez, E.; Belderrain, T. R.; Caballero, A.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3726–3730.
- [24] a) Pérez, P. J. *Alkane C–H Activation by Single-Site Metal Catalysis*, Springer, Dordrecht, **2012**; b) Pombeiro, A. J. L.; Guedes da Silva, M. F. C. *Alkane functionalization*, John Wiley & Sons, New York, **2019**.
- [25] a) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**; b) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506; c) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.
- [26] a) Prieto, A.; Baudoin, O.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 869–881; b) Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683–730; c) Charpentier, J.; Frügh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650–682; d) Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12923–12927.
- [27] Choi, G.; Lee, G. S.; Park, B.; Kim, D.; Hong, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5467–5474.
- [28] Mykhailiuk, P. K. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 12718–12755.
- [29] Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1458–460.
- [30] Atherton, J. H.; Fields, R. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 2276–2278.
- [31] Duan, Y.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C.; Gu, Y.-C. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1917–1920.
- [32] a) Laintz, K. E.; Wai, C. M. *J. Supercrit. Fluids* **1991**, *4*, 194–198; b) Dias, H. V. R.; Lovely, C. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3223–3238.
- [33] a) Braga, A. A. C.; Caballero, A.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Maseras, F. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1646–1652; b) Rivilla, I.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, L.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 4132–4138.
- [34] Henne, A. L.; Hinkamp, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1197–1199.
- [35] Boutevin, B.; Guida-Pietrasanta, F.; Ratsimihety, A.; Caporiccio, G. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *70*, 53–7.
- [36] Wang, S.; Yang, L. J.; Zeng, J. L.; Zheng, Y.; Ma, J. A. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1468–1474.

- [37] Wu, L. L.; Yang, C. L.; Lo, F. C.; Chiang, C.H.; Chang, C. W.; Ng, K. Y.; Chou, H. H.; Hung, H. Y.; Chan, S. I.; Yu, S. S. F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4774–4787.
- [38] Elleman, D. D.; Brown, L. C.; Williams, D. J. *Mol. Spec.* **1961**, *1*, 322–340.
- [39] Linclau, B.; Wang, Z.; Compain, G.; Paumelle, V.; Fontenelle, C. Q.; Wells, N.; Weymouth-Wilson, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 674–678.
- [40] Park, H. S.; Lee, H. Y.; Kim, Y. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3187–3190.
- [41] Xia, A.; Xie, X.; Hu, X.; Xu, W.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13841–13857.
- [42] Jones, K. D.; Rixson, J. E.; Skelton, B. W.; Gericke, K. M.; Stewart, S. G. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 936–942.

CAPÍTULO III

CARBOXILACIÓN OXIDATIVA DE ALCANOS CATALIZADA POR COBRE

- [1] a) Zard, S. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1257–1269; b) Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12692–12714.
- [2] a) Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016–9085; b) Dénès, F. *Chimia* **2020**, *74*, 23–32.
- [3] Kung, H. H. *Adv. Catal.* **1994**, *40*, 1–38.
- [4] Nakamura, A.; Nakada, M. *Synthesis* **2013**, *45*, 1421–1451.
- [5] Rout, S. K.; Guin, S.; Ali, W.; Gogoi, A.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3086–3089.
- [6] Pan, Y.; Han, J.; Fang, H.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2530–2533.
- [7] Tran, B. L.; Driess, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17292–17301.
- [8] Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756.
- [9] Tran, B. L.; Li, B.; Driess, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2555–2563.
- [10] Michos, D.; Sassano, C. A.; Krajnik, P.; Crabtree, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1491–1492.
- [11] Hu, A.; Guo, J. J.; Pan, H.; Zuo, Z. *Science* **2018**, *361*, 668–672.
- [12] Fuentes, M. A.; Gava, R.; Saper, N. I.; Romero, E. A.; Caballero, A.; Hartwig, J. F.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 18467–18471.
- [13] Yu, J. H.; Lü, Z. L.; Xu, J. Q.; Bie, H. Y.; Lu, J.; Zhang, X. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 940–945.
- [14] Gephardt, R. T.; McMullin, C. L.; Sapiezynski, N. G.; Jang, E. S.; Aguila, M. J. B.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17350–17353.

- [15] Walling, C.; Wagner, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3368–3375.
- [16] Maqsood, S. R.; Islam, N.; Bashir, S.; Khan, B.; Pandith, A. H. *J. Coord. Chem.* **2013**, *66*, 2308–2315.
- [17] a) Caballero, A.; Despagnet-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. K.; Ojo, W. S.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, *332*, 835–838; b) Olmos, A.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 4265–4280.
- [18] a) Stewart, R.; Granger, M. R. *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 2508–2515; b) Böhm, S.; Fiedler, P.; Exner, O. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 67–74.
- [19] Olmos, A.; Gava, R.; Noverges, B.; Bellezza, D.; Jacob, K.; Besora, M.; Sameera, W. M. C.; Etienne, M.; Maseras, F.; Asensio, G.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13848–13852.
- [20] Tsang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2872–2880.
- [21] Batool, S. S.; Ahmad, S.; Khan, I. U.; Ejaz; Harrison, W. T. A. *J. Struct. Chem.* **2015**, *56*, 387–391.
- [22] Luo, Y. R. *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC, **2007**.
- [23] Farney, E. P.; Chapman, S. J.; Swords, W. B.; Torelli, M. D.; Hamers, R. J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6385–6391.
- [24] For general procedures for the synthesis of Bp^xCu complexes see: Díaz-Requejo, M. M.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Organometallics* **1998**, *17*, 3051–3057.
- [25] Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Alvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7428–7435.
- [26] Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417–2420.

