



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Reacciones de inserción de CO₂ catalizadas por complejos de cobre

Autor: Gonzalo Martín Calderón

Tutor: Juan Ángel Casares González

Índice:

1. Introducción.....	3
2. Carboxilación de enlaces C-Cu formados a partir de organoboranos como agentes transmetalantes.....	5
3. Carboxilación de enlaces C-Cu formados por inserción.....	19
4. Carboxilación de enlaces C-Cu formados por activación C-H.....	36
4.1 Activación de protones ácidos.....	36
4.1.1 Carboxilación de alquinos.....	36
4.1.2 Carboxilación de heterociclos conteniendo protones ácidos.....	42
4.2 Activación de enlaces C-H poco polares.....	45
5. Carboxilación de enlaces C-Cu formados por activación de haluros de arilo.....	50
6. Activación de CO ₂ mediante pares frustrados de Lewis.....	52
7. Inserción de CO ₂ en el enlace Cu-C.....	54
8. Conclusiones.....	62
9. Bibliografía.....	63
10. Abreviaturas usadas.....	67
11. Apéndice: derechos de autor de las figuras.....	68

1. Introducción

Desde hace décadas, la cantidad de CO₂ emitida a la atmósfera ha ido aumentando constantemente hasta ser uno de los principales responsables del efecto invernadero. Este aumento en la concentración de CO₂ se debe en gran medida a la combustión de combustibles fósiles, ya que hasta ahora la gran mayoría de los recursos energéticos se basan en el petróleo crudo, el gas natural y el carbón. En vista de estos problemas medioambientales, el uso de CO₂ como fuente de carbono en síntesis orgánica ha recibido una atención muy considerable por parte de la comunidad científica en los últimos años. El CO₂ es una materia prima que presenta importantes ventajas, como son su abundancia, su disponibilidad, no toxicidad y capacidad de reciclaje. Sin embargo, el CO₂ presenta también la desventaja de ser termodinámicamente estable. Por ello, en las últimas décadas se han realizado importantes esfuerzos para desarrollar metodologías catalíticas que permitieran activar y usar el CO₂ en condiciones de reacción suaves. Además, se ha buscado que estas metodologías tuvieran un amplio alcance de sustrato.

La formación de un enlace C-C termodinámicamente y cinéticamente estable es la forma más buscada de fijación del CO₂. Típicamente se han utilizado nucleófilos de carbono fuertes, como los reactivos organolíticos y de Grignard, para reaccionar directamente con el CO₂ y formar enlaces C-C. Sin embargo, estos reactivos tienen la desventaja de no ser compatibles con muchos grupos funcionales sensibles, y además son costosos de hacer, por lo que se ha buscado la forma de crear enlaces C-C utilizando CO₂ como fuente de carbono a partir de sustratos menos reactivos. Con este objetivo se han desarrollado catalizadores de metales de transición que reducen la energía de activación del CO₂, y por lo tanto, aumentan considerablemente la velocidad de formación del enlace C-C. Estos complejos de metales de transición pueden reaccionar con reactivos organometálicos menos nucleófilos, como los compuestos organoborónicos, así como con enlaces insaturados y enlaces C-H activados para formar enlaces carbono-metal de manera eficiente. El CO₂ se puede insertar en estos enlaces carbono-metal, dando lugar a la formación de un nuevo enlace C-C, de manera que esto posibilita llevar a cabo reacciones de carboxilación en una gran variedad de sustratos.

Los primeros trabajos publicados en los que se utilizaron complejos de metales de transición para reaccionar con el CO₂ se remontan a la década de 1970, en la cual se publicaron diversos trabajos en los que el CO₂ se inserta en enlaces metal-carbono, como Ru-C, Rh-C o Ti-C¹. De esta manera, fue en 1974 cuando Saegusa y colaboradores informaron sobre una de las primeras carboxilaciones con cobre.² Desde entonces, a lo largo de estos años han sido muchos los complejos de metales de transición desarrollados, donde se ha utilizado una gran variedad de metales como Cu, Ag, Au, Ni, Ru, Rh, Ir y Pd.³ Algunos complejos de Ni, Pd o Rh se han utilizado para llevar a cabo reacciones de carboxilación de compuestos organometálicos, de alquinos y alquenos y de enlaces C-H. Sin embargo, la catálisis de cobre, que es un metal abundante y barato, ha recibido una atención especial debido a su eficacia, a su alta capacidad de activación del sustrato, a ser económica y a ser respetuosa con el medio ambiente. Estos complejos de cobre pueden reaccionar con múltiples sustratos para formar enlaces Cu-C, los cuales se caracterizan por ser de polaridad intermedia y permitir la inserción

de CO₂ a presión atmosférica. Otra característica importante que presentan estos reactivos de organocobre es que son tolerantes con una amplia gama de grupos funcionales. Además, los complejos de cobre también pueden catalizar varias reacciones de activación de enlaces C—H y N-H. Todo esto hace que los catalizadores de cobre sean una buena opción para la transformación del CO₂ frente a otros metales de transición.

Los enlaces Cu-C se pueden formar a través de diferentes reacciones, como son la activación de enlaces C-H o la activación de haluros de arilo, hidrocupración, borocupración y sililcupración de sustratos insaturados, o transmetalación de algunos sustratos específicos. Todas estas reacciones han permitido desarrollar numerosos protocolos de transformación del CO₂, permitiendo así acceder a una gran variedad de valiosos productos químicos.

Este trabajo está organizado en función de cómo se forman estos enlaces Cu-C. Primero, se empieza con los enlaces Cu-C formados mediante reacciones de transmetalación Cu/B entre los catalizadores de cobre y los compuestos organoborónicos utilizados. Después, se sigue con los enlaces formados mediante reacciones de inserción de sustratos insaturados en enlaces Cu-H, Cu-B y Cu-Si. En este apartado, se tratan por un lado las reacciones de hidrocarboxilación y por otro lado las reacciones de heterocarboxilación. En el siguiente apartado, se tratan los enlaces Cu-C formados mediante la activación de enlaces C-H, separándose por un lado los enlaces C-H ácidos, como los de los alquinos terminales y los de los heterociclos aromáticos, y por otro lado los enlaces C-H poco polares. Después, se sigue con los enlaces Cu-C formados mediante la activación de haluros de arilo.

Se dedica también un apartado especial a la activación del CO₂ mediante pares frustrados de Lewis. Por último, se analiza cómo se produce la inserción del CO₂ en diversos enlaces Cu-C, y como los ligandos afectan a esta etapa de inserción.

2. Carboxilación de enlaces C-Cu formados a partir de organoboranos como agentes transmetalantes

Los ácidos carboxílicos son compuestos que tienen una gran importancia, estando presentes en muchos campos de la química, como puede ser la química médica o la síntesis orgánica. Aunque tradicionalmente ha existido una gran variedad de métodos que han permitido acceder a los mismos, la carboxilación directa de nucleófilos de carbono utilizando CO₂ como electrófilo supone el método más sencillo. En los últimos años, diversos grupos de trabajo han intentado desarrollar nuevas metodologías catalíticas que permitieran llevar a cabo reacciones de carboxilación de nucleófilos de carbono menos fuertes con CO₂. Con este objetivo, se empezaron a investigar reacciones de carboxilación de compuestos organoborónicos con CO₂, que son nucleófilos menos fuertes que otros reactivos, como los organolíticos o los reactivos de Grignard, y que además presentan una mayor tolerancia de grupo funcional. Para poder llevar a cabo estas reacciones de carboxilación, es necesario utilizar un complejo metálico que actúe como catalizador y permita que el CO₂ se inserte en el enlace metal-carbono formado, ya que los organoboranos por sí solos no insertan el CO₂.

En las metodologías aquí descritas, se produce la formación de especies de organocobre a través de reacciones de transmetalación B/Cu, de manera que estas especies de organocobre pueden posteriormente reaccionar con el CO₂ para proporcionar ácidos carboxílicos u otros compuestos de interés.

El primer trabajo en el que se llevó a cabo una carboxilación catalizada por cobre de compuestos organoborónicos con CO₂ fue publicado en 2008 por Iwasawa y colaboradores.⁴ Este grupo desarrolló una metodología que permite llevar a cabo, en condiciones de reacción suaves, la carboxilación catalítica de ésteres aril- y alquencilborónicos con CO₂ para obtener derivados de ácidos carboxílicos funcionalizados. Utilizando como catalizador la sal de cobre CuI, junto con el ligando bisoxazolina (Fig. 1), se consiguió llevar a cabo la carboxilación de una serie de ésteres arilborónicos (Fig 2.), obteniéndose los correspondientes ácidos carboxílicos en buenos rendimientos (70%-99%). Este sistema catalítico mostró la ventaja de ser tolerante con una serie de grupos funcionales presentes en los ésteres arilborónicos, como los grupos metoxi, acetil, metoxicarbonil, y ciano. Se comprobó además que los complejos de Cu(I) permitían llevar a cabo estas reacciones de carboxilación de una manera mucho más eficiente y con una mayor compatibilidad de grupos funcionales que los complejos de Rh(I) informados por este mismo grupo en trabajos anteriores.⁵

Utilizando como catalizador la sal de cobre CuI, sin el ligando bisoxazolina, y en condiciones de reacción similares, se llevó a cabo también la carboxilación de una serie de ésteres alquencilborónicos (Fig. 3), obteniéndose los correspondientes ácidos carboxílicos en buenos rendimientos (60-76%). Dado que los ésteres alquencilborónicos pueden prepararse fácilmente a partir de la hidroboração de alquinos, o a partir de la boración catalizada por paladio de los correspondientes haluros de alqueno, esta metodología de carboxilación permite acceder fácilmente a diversos ácidos carboxílicos α,β -insaturados.

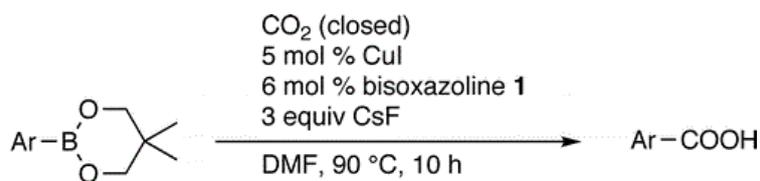


Figura nº 1 tomada de la Ref 4 con permiso: Carboxilación de ésteres arilborónicos

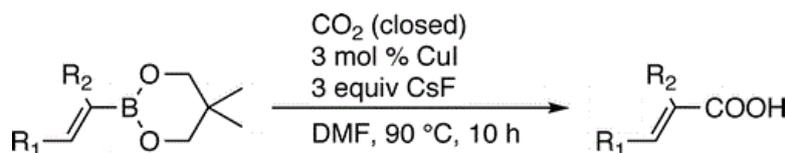


Figura nº 2 tomada de la Ref 4 con permiso: Carboxilación de ésteres alquenilborónicos

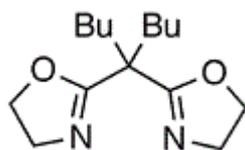


Figura nº 3 tomada de la Ref 4 con permiso: bisoxazolina

Casi al mismo tiempo, Hou y colaboradores publicaron un trabajo en el cual desarrollaron una metodología que permite llevar a cabo la carboxilación de una amplia gama de ésteres aril- y alquenilborónicos con CO₂, utilizando como catalizador un complejo carbeno N-heterocíclico de cobre.⁶ Estos complejos, que demostraron ser eficientes catalizadores en otras reacciones orgánicas, tienen la ventaja de que muestran una gran tolerancia de grupo funcional, y además permiten aislar especies catalíticas activas que son caracterizables estructuralmente, lo que ayuda a comprender distintos aspectos del mecanismo de reacción. Después de realizar varios experimentos, este grupo encontró que el complejo [(IPr)CuCl] (Fig. 4) mostró la mayor actividad catalítica para esta reacción de carboxilación.

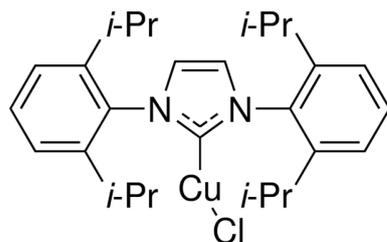


Figura nº 4 tomada de la Ref 6 con permiso: [(IPr)CuCl]

Con este sistema catalítico se llevó a cabo la carboxilación de una variedad de ésteres aril- y alquencilborónicos (Fig. 5), obteniéndose en todos los casos de manera selectiva los correspondientes derivados de ácidos carboxílicos funcionalizados en altos rendimientos (73%-99%). Además, en esta metodología no fue necesaria la presencia de CsF, el cual es muy caro.

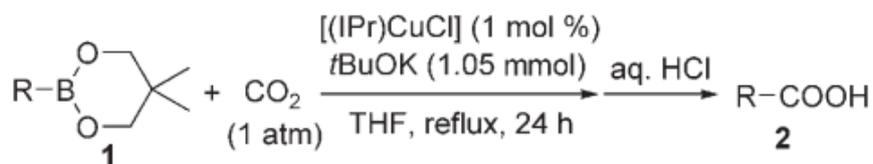


Figura n° 5 tomada de la Ref 6 con permiso: Carboxilación de ésteres aril- y alquencilborónicos

Para obtener información sobre los aspectos mecanísticos del proceso catalítico, este grupo examinó una serie de reacciones estequiométricas, a partir de las cuales se pudieron asilar y caracterizar mediante análisis por rayos-X algunos intermedios, como un complejo de arilcobre obtenido a partir de la reacción de $[(IPr)Cu(OtBu)]$ con 1 equivalente de un éster arilborónico, o un complejo carboxilato de cobre obtenido a partir de la exposición del complejo arilcobre al CO_2 en THF. De esta manera, a partir de los resultados obtenidos en estas reacciones estequiométricas, este grupo pudo proponer un ciclo catalítico para esta reacción de carboxilación, donde la transmetalación se produce desde el alcóxido de cobre $[(IPr)Cu(OtBu)]$ (Fig. 6).

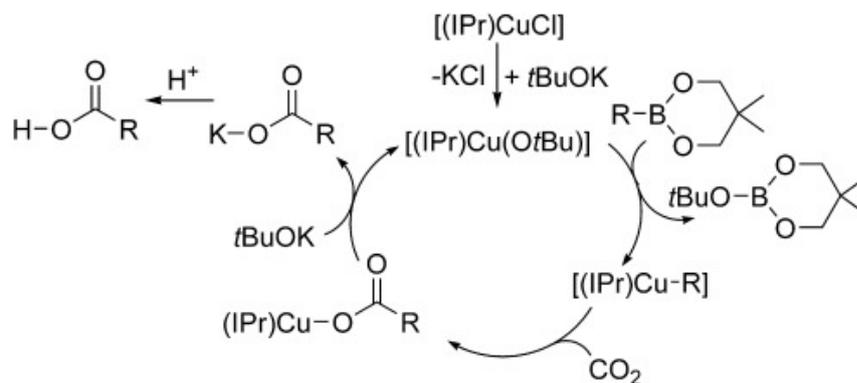


Figura n° 6 tomada de la Ref 6 con permiso: Ciclo catalítico propuesto

Esta metodología desarrollada por Hou y colaboradores presenta algunas diferencias frente a la metodología desarrollada anteriormente por Iwasawa y colaboradores, en la cual se utiliza como catalizador la sal de cobre CuI .⁴ El uso de un complejo carbeno N-heterocíclico de cobre como catalizador permite que la tolerancia de grupo funcional sea mayor, lo que hace que esta metodología tenga un alcance mayor de sustrato.

Además, la carga de catalizador NHC-Cu empleada (1 mol%) fue menor que la empleada por Iwasawa y colaboradores (3 mol% de CuI para ésteres alquénilborónicos y 5 mol% CuI, 6 mol% bisoxazolina para ésteres arilborónico).

Dos años más tarde, en 2010, Lin y Dang llevaron a cabo un estudio computacional mediante cálculos DFT sobre el mecanismo de reacción propuesto anteriormente por Hou y colaboradores para la carboxilación de ésteres arilborónicos con CO₂.⁷ Para realizar este trabajo, estos autores utilizaron como reacción modelo la carboxilación de PhBneop (éster fenilborónico) con CO₂ catalizada por el complejo de cobre(I) [(NHC)Cu{OMe}]. Calculando el perfil de energía de esta reacción, y basándose en el mecanismo de reacción propuesto anteriormente por Hou y colaboradores (Fig. 6), este grupo llegó a un ciclo catalítico más detallado. (Fig. 7).

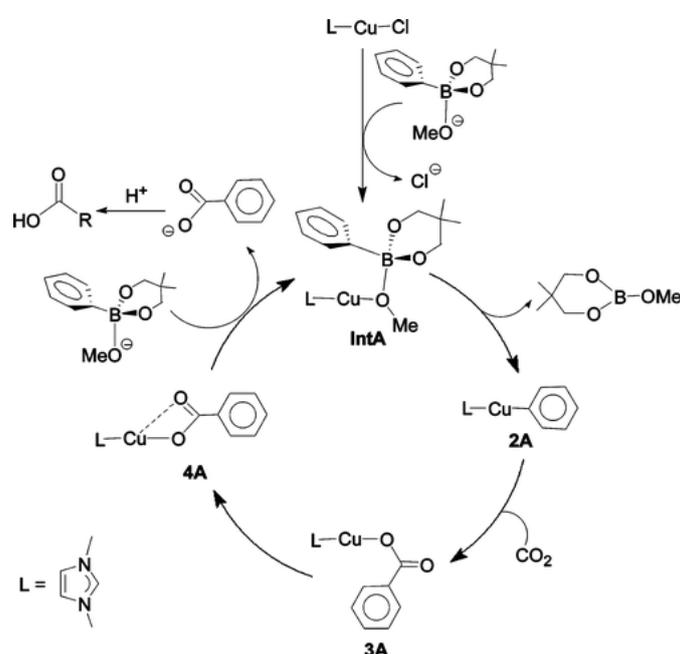


Figura n° 7 tomada de la Ref 7 con permiso: Mecanismo de reacción propuesto.

Se muestran a continuación las geometrías optimizadas de los dos estados de transición más importantes, que son los correspondientes al paso de transmetalación B/Cu (Fig. 8) y al paso de inserción de CO₂ en el enlace Cu-C (Fig. 9), siendo este último el paso determinante de la velocidad en esta reacción catalítica.

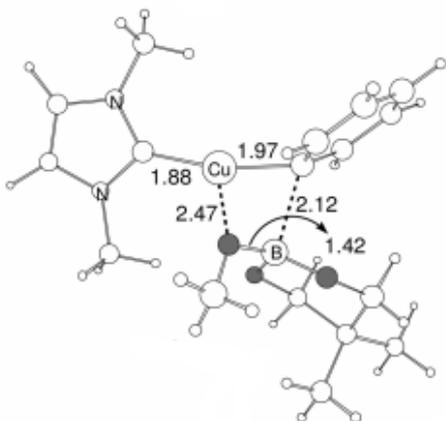


Figura nº 8 tomada de la Ref 7 con permiso:
Estado de transición transmetalación B/Cu.

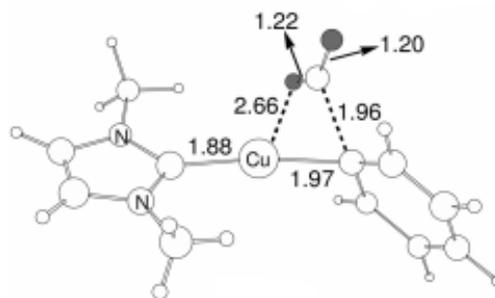


Figura nº 9 tomada de la Ref 7 con permiso:
Estado de transición inserción CO₂.

En el paso de transmetalación del grupo arilo del éster organoborónico al centro de cobre(I), se produce simultáneamente la formación de un enlace Cu-C y la ruptura de dos enlaces C-B y Cu-O. Por su parte, en el paso de inserción del CO₂, se produce simultáneamente la ruptura de un enlace Cu-C y la formación de dos enlaces Cu-O y C-C.

Los resultados computacionales de esta reacción por tanto son coincidentes con el mecanismo de reacción inicial propuesto por Hou y colaboradores (Fig. 6).⁶

Además de estudiar la reacción de carboxilación de los ésteres arilborónicos, en este trabajo también se comprobó si los ésteres alquínil- y alquylborónicos podían reaccionar con el CO₂, por lo que se examinaron las inserciones de CO₂ en los enlaces Cu-C (vinil, etil, etinil). Se comprobó que la barrera de energía para la inserción del CO₂ en el enlace Cu-C_{vinil} (20,2 Kcal/mol) era muy próxima a la obtenida anteriormente en el estudio de la reacción de carboxilación del sustrato PhBneop para la inserción de CO₂ en el enlace Cu-C_{fenil} (19,6 Kcal/mol). Se comprobó también que la inserción de CO₂ en el enlace Cu-C_{etil} (24,1 Kcal/mol) era termodinámicamente más favorable, pero cinéticamente menos favorable, que esta inserción de CO₂ en el enlace Cu-C_{fenil}. Por otra parte, el cálculo de la inserción de CO₂ en el enlace Cu-C_{etinil} mostró que esta barrera era la más alta de todas (30,0 Kcal/mol).

Para entender mejor las diferencias que existen en la inserción de CO₂ en los distintos enlaces Cu-C, se examinaron los orbitales moleculares HOMO de los cuatro complejos (NHC)Cu(fenil) **2A**, (NHC)Cu(vinil) **2B**, (NHC)Cu(etil) **2C** y (NHC)Cu(etinil) **2D** (Fig. 10). Estos cálculos mostraron que el orbital HOMO más alto en energía es el correspondiente al complejo **2C**, mientras que el orbital HOMO más bajo en energía es el correspondiente al complejo **2D**, lo cual es consistente con que el enlace Cu-C(sp³) es el más débil, mientras que el enlace Cu-C(sp) es el más fuerte. Por otra parte, los cálculos realizados respecto a la inserción del CO₂ en el enlace Cu-C_{aril} mostraron que el sistema π del ligando arilo contribuye a estabilizar el estado de transición a través de la interacción con el centro metálico de cobre, de manera que aunque el complejo (NHC)Cu(etil) **2C** tiene el orbital molecular frontera más alto en energía, haciendo que el enlace σ Cu-C_{etil} sea el más nucleófilo, este carece de un

orbital molecular π enlazante que pueda interactuar con el centro de cobre, lo que provoca que su barrera de energía para la inserción del CO_2 sea alta. Los cálculos realizados mostraron también que el orbital molecular frontera (HOMO) del complejo (NHC)Cu(etinil) **2D** era el más bajo en energía, y además, el ligando etinil tiene los orbitales π enlazantes más bajos en energía, de manera que todo esto hace que la barrera de inserción del CO_2 en el enlace Cu-C_{etinil} sea la más alta de todas. Se obtuvo por tanto que la facilidad de inserción del CO_2 sigue el siguiente orden: Cu-C (sp^2) > Cu-C (sp^3) > Cu-C (sp). Estos resultados mostraron la posibilidad de emplear ésteres alquilborónicos para reaccionar con el CO_2 en condiciones de reacción algo más duras, mientras que la carboxilación de ésteres alquilborónicos parece ser menos probable que tenga lugar. Como se verá más adelante, la obtención de ácidos propínicos y sus derivados es mucho más conveniente realizarla mediante la activación del enlace C(sp)-H y la posterior carboxilación.

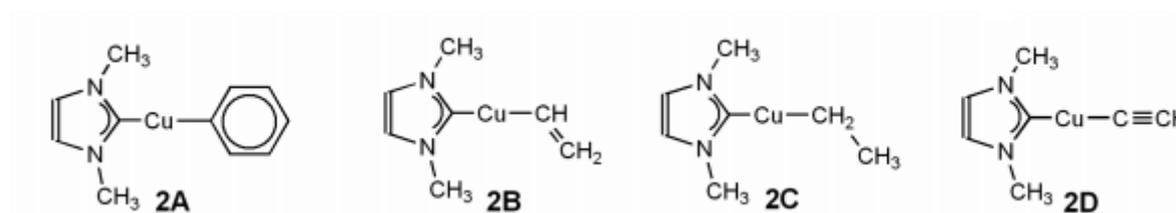


Figura nº 10 tomada de la Ref 7 con permiso: Complejos **2A**, **2B**, **2C** Y **2D**.

En 2011, Ohmiya y colaboradores publicaron un trabajo en el cual llevaron a cabo la carboxilación de alquilboranos con CO_2 para producir ácidos alcanóicos, utilizando como sistema catalítico CuOAc/1,10-fenantrolina.⁸ Los alquilboranos son compuestos a los que se puede acceder fácilmente a través de la hidroborcación de alquenos, lo cual supone una ventaja desde el punto de vista sintético. Por tanto, la transformación general supone una carboxilación reductora de alquenos terminales con CO_2 (Fig. 11).

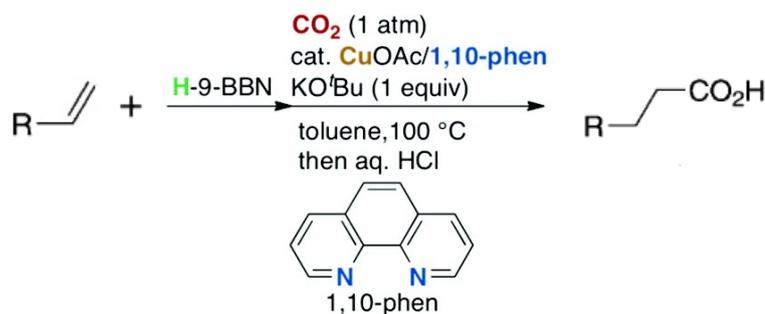


Figura nº 11 tomada de la Ref 8 con permiso: carboxilación reductora de alquenos terminales

Respecto al mecanismo de reacción, este grupo propuso dos vías de reacción para esta carboxilación de alquilboranos (Fig. 12), en las que la transmetalación se produce desde el carboxilato de cobre (vía “a”), o, desde el alcóxido de cobre (vía “b”).

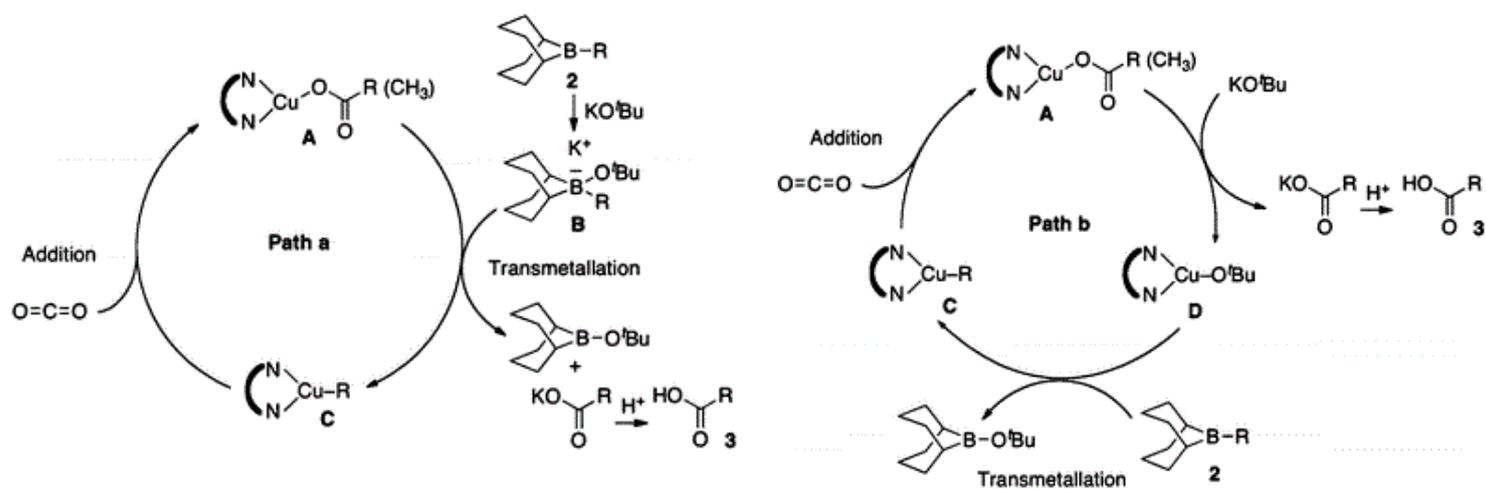


Figura nº 12 tomada de la Ref 8 con permiso: Vías de reacción propuestas.

En ese mismo año, en 2011, fue publicado otro trabajo en el que se estudia la carboxilación catalítica de alquilboranos con CO_2 , esta vez por Ohishi y colaboradores.⁹ En este trabajo, en el que se lleva a cabo la síntesis de ácidos carboxílicos a partir de alquenos terminales, se muestra como los carbenos N-heterocíclicos de cobre(I) pueden servir como buenos catalizadores para la carboxilación de alquilboranos con CO_2 . Al igual que en el anterior trabajo publicado por Ohmiya y colaboradores, esta reacción transcurre mediante la hidroborcación de alquenos terminales con 9-BBN-H y la posterior carboxilación de los alquilboranos resultantes con CO_2 .

Utilizando como catalizador el complejo carbeno N-heterocíclico de cobre $[(\text{IPr})\text{CuCl}]$, y en presencia de MeOLi, se llevó a cabo la carboxilación de varios alquilboranos usando CO_2 (Fig. 13).

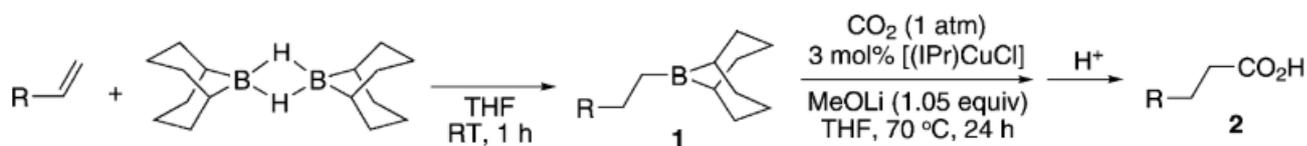


Figura nº 13 tomada de la Ref 9 con permiso: Carboxilación de alquenos terminales

En la mayoría de los casos se obtuvieron, de forma selectiva, los correspondientes productos de carboxilación en altos rendimientos (81-99%). Algunos sustratos con mayores impedimentos estéricos dieron los productos deseados en rendimientos algo más bajos.

Para investigar el mecanismo de reacción, este grupo examinó una serie de reacciones estequiométricas (Fig. 14), a partir de las cuales se pudieron aislar y caracterizar mediante análisis por rayos-X algunos intermedios, como el aducto **3**, formado a partir de la reacción

entre $[\text{IPrCu}(\text{OMe})]$ y el alquilborano **1a**, y el carboxilato **4**, que se forma cuando el intermedio **3** es expuesto a una atmósfera de CO_2 .

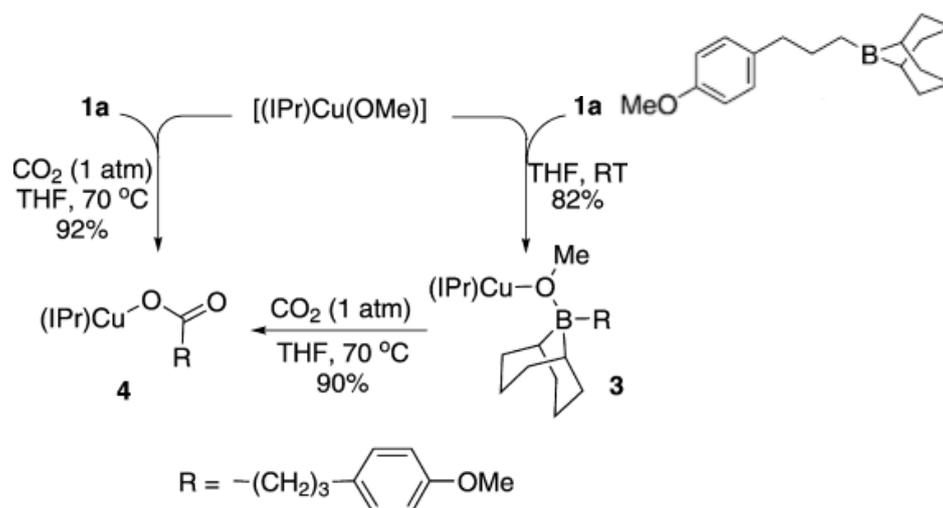


Figura n° 14 tomada de la Ref 9 con permiso: Reacciones estequiométricas

Con los resultados obtenidos en estas reacciones estequiométricas, este grupo pudo proponer un ciclo catalítico para esta reacción, el cual fue análogo al etiquetado como “vía b” en la figura n° 12

Tanto en este trabajo desarrollado por Ohishi y colaboradores, como en el comentado anteriormente desarrollado por Ohmiya y colaboradores, se lleva a cabo la carboxilación catalizada por cobre de alquilboranos con CO_2 . Sin embargo, existen algunas diferencias entre ambas metodologías. La primera de ellas es el catalizador utilizado. En el trabajo desarrollado por Ohmiya y colaboradores, el sistema catalítico utilizado es un complejo formado por CuOAc y el ligando 1,10-fenantrolina, siendo este un ligando bidentado, mientras que en el trabajo desarrollado por Ohishi y colaboradores, el catalizador utilizado es el complejo $[(\text{IPr})\text{CuCl}]$, el cual lleva un ligando carbeno N-heterocíclico. Este complejo $[(\text{IPr})\text{CuCl}]$ demostró una mayor eficacia para esta reacción de carboxilación, ya que permitió obtener los productos deseados con unos mejores rendimientos. Además, la carga de catalizador necesaria fue menor que la utilizada con el sistema catalítico $\text{CuOAc}/1,10\text{-fenantrolina}$.

En 2017 Skrydstrup, Nielsen y colaboradores extendieron el uso del método de hidroboración/carboxilación de alquenos terminales usando fluoruro de cesio como aditivo. Esto ha permitido el uso de alquenos disustituídos y alquinos terminales como sustratos, permitiendo acceder a diferentes ácidos carboxílicos secundarios y derivados del ácido malónico.¹⁰

En esta metodología, diferentes ciclohexenos, estirenos y estilbenos dieron lugar a los productos carboxilados deseados con unos rendimientos que fueron de moderados a excelentes (57%-94%) (Fig. 15). Por otra parte, diversos alquinos terminales dieron lugar a

los correspondientes derivados del ácido malónico a través de una doble carboxilación (Fig. 16), con rendimientos de los productos de moderados a buenos (44%-76%).

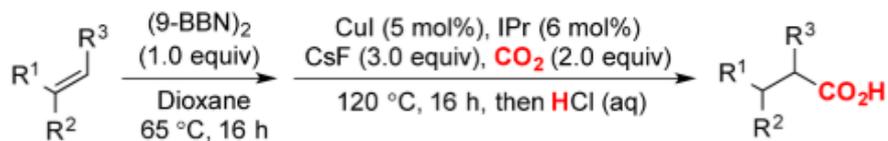


Figura nº 15 tomada de la Ref 10 con permiso: Hidroboración/carboxilación de ciclohexenos, estirenos y estilbenos

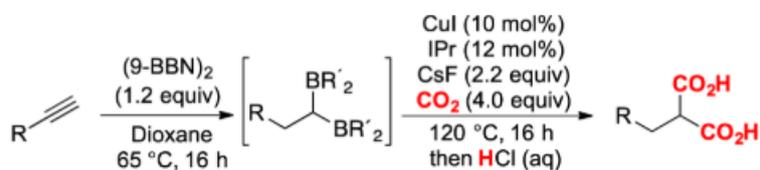


Figura nº 16 tomada de la Ref 10 con permiso: Hidroboración/carboxilación de alquinos terminales

En cuanto al mecanismo de reacción, este grupo propuso el siguiente ciclo catalítico para esta reacción de hidroboración-carboxilación (Fig. 17).

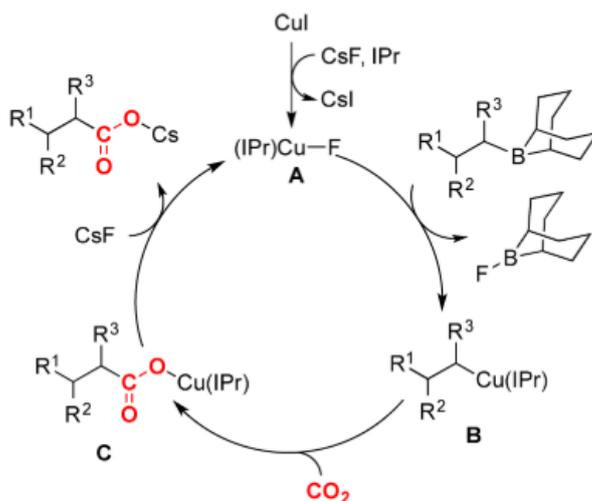


Figura nº 17 tomada de la Ref 10 con permiso: Mecanismo de reacción propuesto

Este ciclo catalítico es semejante a la “vía b” propuesta por Ohmiya y colaboradores (Fig. 12), solo que en este caso la transmetalación se produce a partir de un fluoruro de cobre, y no a partir de un alcóxido de cobre.

Tres años más tarde, en 2020, Obst y colaboradores publicaron un trabajo en el cual llevaron a cabo un estudio computacional sobre los detalles mecanísticos de esta reacción de carboxilación, catalizada por carbenos N-heterocíclicos de cobre, de organoboranos formados in situ desarrollada anteriormente por Skrydstrup, Nielsen y colaboradores.¹¹ Para ello, se utilizaron los métodos computacionales de DFT y (DLPNO-CCSD(T)).

Para investigar el mecanismo de reacción, este grupo utilizó como sustratos modelo los organoboranos sub1 y sub2, derivados del ciclohexeno R1 y del trans- β -metilestireno R2, respectivamente (Fig. 18).

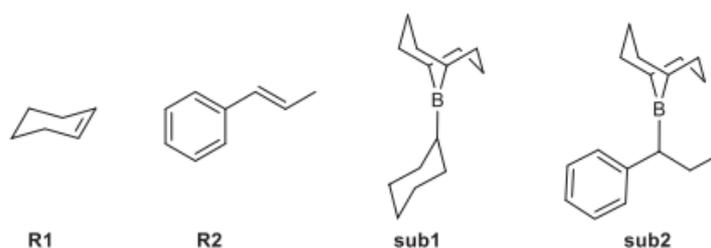


Figura n° 18 tomada de la Ref 11 con permiso: Sustratos modelo empleados en este trabajo

La investigación de esta reacción de carboxilación de organoboranos catalizada por cobre se inicia partiendo del mecanismo propuesto por Skrydstrup, Nielsen y colaboradores.¹⁰ Basándose en la propuesta original (Fig. 17), y en los resultados computacionales obtenidos, este grupo propuso un ciclo catalítico para esta reacción (Fig. 19).

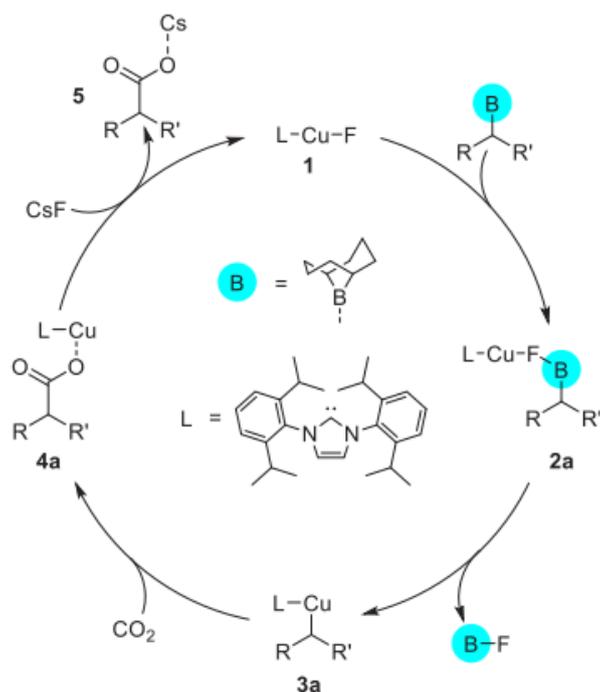
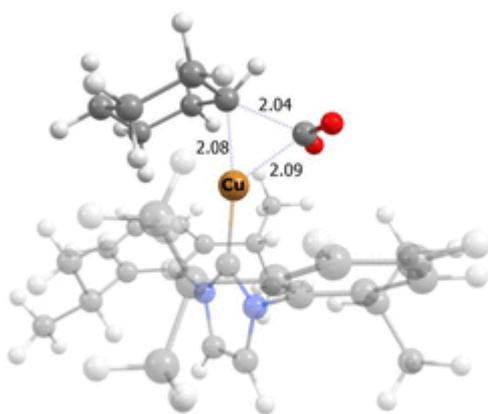


Figura nº 19 tomada de la Ref 11 con permiso: Mecanismo de reacción propuesto

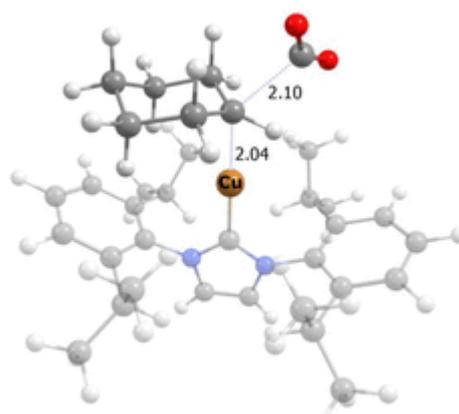
Uno de los objetivos de este trabajo era establecer si la molécula de CO₂ experimenta la activación desde el centro de cobre durante la formación del enlace C-C (implicando un mecanismo de esfera interna), o, si transcurre a través de un mecanismo de esfera externa con una molécula de CO₂ libre. Por ello, se analizó la etapa que va de la especie **3a** a la especie **4a**, la cual transcurre por un mecanismo u otro dependiendo de la presencia de interacciones Cu-CO₂ en el estado de transición. Los cálculos computacionales realizados indicaron que para el organoborano sub1, el mecanismo de esfera interna (31.9 Kcal/mol) (Fig. 20) es más favorable que el de esfera externa (39.6 Kcal/mol) (Fig. 21).

Para el organoborano sub2, los cálculos computacionales indicaron que este paso puede transcurrir tanto por un mecanismo de esfera externa como por uno de esfera interna, ya que los dos estados de transición correspondientes a ambos mecanismos se diferencian solamente en 0.3 Kcal/mol (Fig. 22 y Fig. 23).



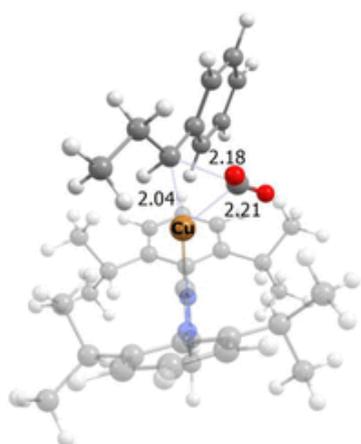
TS3a-4a(inner): 31.9 kcal/mol

Figura nº 20 tomada de la Ref 11 con permiso: estado de transición para la inserción de CO₂ en el organoborano sub1 mediante un mecanismo esfera interna



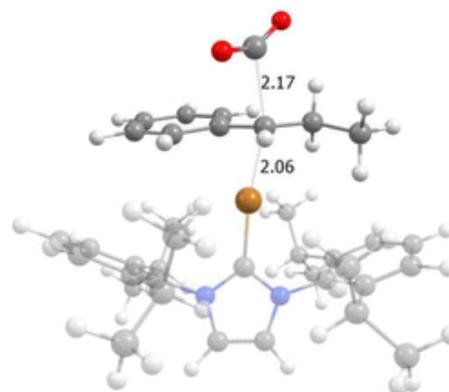
TS3a-4a(outer): 39.6 kcal/mol

Figura nº 21 tomada de la Ref 11 con permiso: estado de transición para la inserción de CO₂ en el organoborano sub1 mediante un mecanismo esfera externa



TS3a-4a(inner): 27.2 kcal/mol

Figura nº 22 tomada de la Ref 11 con permiso: estado de transición para la inserción de CO₂ en el organoborano sub2 mediante un mecanismo esfera interna



TS3a-4a(outer): 26.9 kcal/mol

Figura nº 23 tomada de la Ref 11 con permiso: estado de transición para la inserción de CO₂ en el organoborano sub2 mediante un mecanismo esfera externa

Analizando estos estados de transición, se pudo concluir que en los sustratos no bencílicos, la inserción del CO₂ transcurre preferentemente mediante un mecanismo de esfera interna, mientras que en las especies bencílicas, la inserción del CO₂ puede proceder simultáneamente mediante un mecanismo de esfera interna y externa.

Otro objetivo de este trabajo fue establecer el papel del CsF en el mecanismo de reacción. Para ello, se investigó una posible vía de carboxilación, en ausencia de cobre, en la que interviene una especie de organocesio. A partir de los cálculos computacionales realizados, se pudo concluir que los organoboranos no bencílicos, como el sub1, requieren de cobre para que la inserción de CO₂ sea satisfactoria, mientras que para el organoborano bencílico sub2, la vía de carboxilación catalizada por cobre y la vía de carboxilación mediada por CsF (en ausencia de cobre) son prácticamente igual de accesibles, ya que la diferencia en la energía de activación global de ambos mecanismos es de solo 0.8 Kcal/mol.

Los compuestos de organoboro no solamente han permitido acceder a diferentes derivados de ácidos carboxílicos, sino que también se han utilizado para acceder a otra serie de compuestos como son los carbamatos orgánicos.

Aunque se han desarrollado una amplia variedad de métodos basados en el CO₂ para acceder a diferentes clases de carbamatos, la síntesis directa de carbamatos de O-arilo a partir de CO₂ ha sido menos estudiada. En 2015, Jiang y colaboradores desarrollaron una metodología para acceder a carbamatos de O-arilo a través del acoplamiento de aminas, CO₂ y sales de diarilodonio. Sin embargo, esta metodología generaba una cantidad importante de subproductos. Por ello, en 2017, este mismo grupo desarrolló una metodología que permitía acceder directamente a carbamatos de O-arilo con una mínima generación de residuos, a partir del acoplamiento oxidativo catalizado por cobre de aminas, CO₂ y ácidos arilborónicos.¹²

Utilizando como precatalizador Cu₂O, este grupo fue capaz de llevar a cabo, en condiciones de reacción suaves, el acoplamiento oxidativo de una serie de ácidos arilborónicos con dietilamina y CO₂ (Fig. 24), obteniéndose los correspondientes carbamatos de O-arilo en rendimientos variables. Esta reacción es también aplicable a ácidos borónicos heteroarílicos.



Figura n° 24: Acoplamiento oxidativo de ácidos arilborónicos con dietilamina y CO₂

Con las mismas condiciones de reacción, se llevó también a cabo la reacción de acoplamiento de una serie de aminas secundarias acíclicas con ácido fenilborónico y CO₂ (Fig 25). Esta metodología también se pudo aplicar a una serie de aminas cíclicas, obteniéndose los correspondientes productos de acoplamiento en rendimientos que fueron de moderados a buenos (51-76%). Así mismo, experimentalmente se observó que las aminas primarias no daban los productos de acoplamiento.

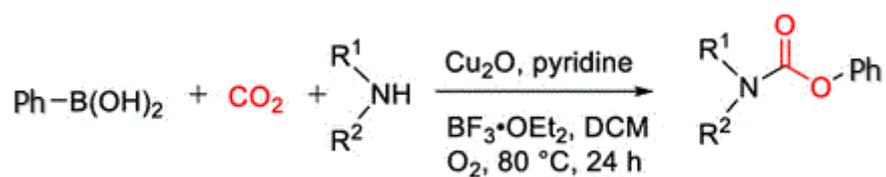


Figura nº 25: Acoplamiento oxidativo de aminas secundarias acíclicas con ácido fenilborónico y CO₂

Respecto al mecanismo de reacción, basándose en los resultados obtenidos experimentalmente, este grupo propuso un ciclo catalítico para esta reacción de acoplamiento (Fig. 26).

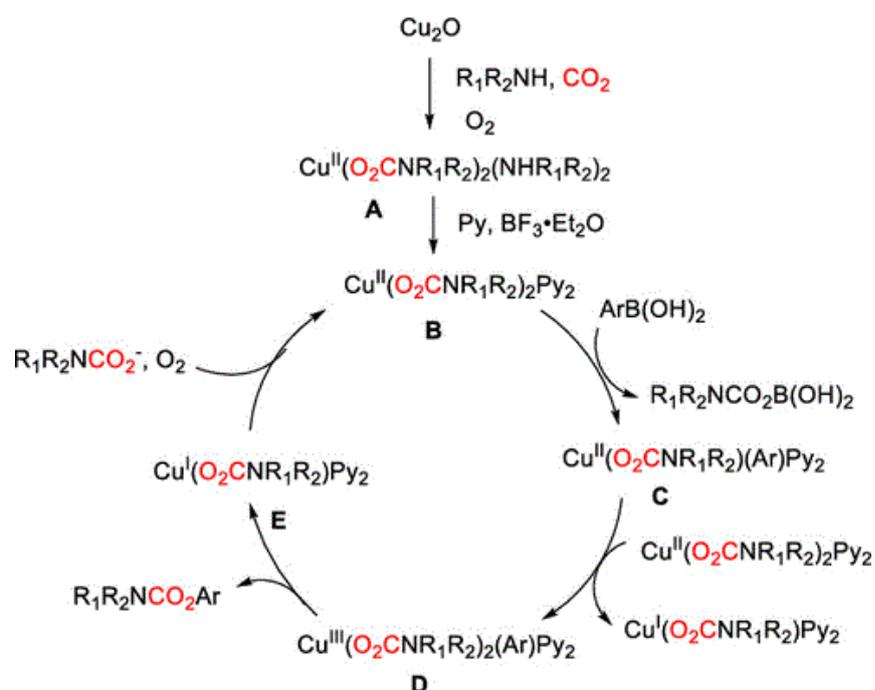


Figura nº 26: Mecanismo de reacción propuesto

Este ciclo catalítico es diferente de los propuestos para otras reacciones de carboxilación, ya que en este ciclo la reacción de transmetalación transcurre a través de un intermedio de cobre(II). También se propone una reacción de desproporciónación a Cu(I) y Cu(III) para poder hacer, desde Cu(III), la eliminación reductora, de manera que para la reoxidación del cobre se usa oxígeno atmosférico.

3. Carboxilación de enlaces C-Cu formados por inserción

La formación de enlaces Cu-C a través de reacciones de inserción de sustratos insaturados ha sido ampliamente explorada durante estos años. Se ha demostrado que estos enlaces Cu-C se pueden formar a partir de la inserción de sustratos insaturados en enlaces Cu-H, Cu-B y Cu-Si, mediante reacciones de hidrocupración, borocupración y sililcupración respectivamente. Esto ha permitido llevar a cabo reacciones de hidrocarboxilación y heterocarboxilación de sustratos insaturados.

Hidrocarboxilación de alquinos

La primera hidrocarboxilación catalizada por cobre de sustratos insaturados fue desarrollada en 2011 por Fujihara y colaboradores, los cuales llevaron a cabo una hidrocarboxilación de alquinos internos usando CO₂ y hidrosilanos como agentes reductores (Fig. 27), para proporcionar ácidos carboxílicos α,β -insaturados de manera estereoselectiva.¹³

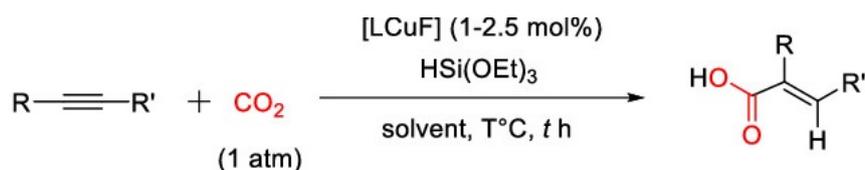


Figura nº 27: Hidrocarboxilación de alquinos internos

Utilizando el complejo [IMesCuF] como catalizador, se pudo llevar a cabo de manera estereoselectiva la hidrocarboxilación de una gran variedad de alquinos simétricos aromáticos y alifáticos, obteniéndose los correspondientes ácidos carboxílicos α,β -insaturados con estereoquímica E con buenos rendimientos. Por otra parte, utilizando como catalizador el complejo [Cl₂IPrCuF], se pudo llevar a cabo también la hidrocarboxilación de diversos alquinos aromáticos no simétricos, obteniéndose los productos deseados con buenos rendimientos y con una alta regioselectividad, obteniéndose en algunos casos un único regioisómero.

Respecto al mecanismo de reacción, este fue investigado mediante una serie de reacciones estequiométricas, a partir de las cuales se pudo aislar y caracterizar mediante ¹H y ¹³C dos intermedios de reacción, el complejo alquenil cobre **B'** (Fig. 28) y el complejo carboxilato de cobre **C'** (Fig. 29).

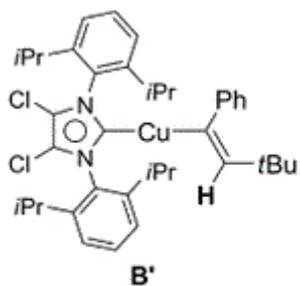


Figura n° 28 tomada de la Ref 13 con permiso:
complejo alquenil cobre **B'**

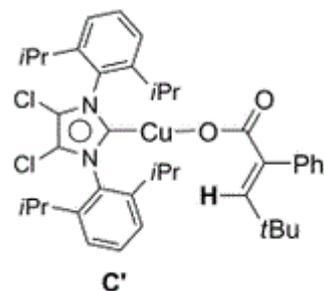


Figura n° 29 tomada de la Ref 13 con permiso:
complejo carboxilato de cobre **C'**

A partir de los resultados obtenidos en estas reacciones estequiométricas, este grupo pudo proponer un ciclo catalítico para esta reacción (Fig. 30).

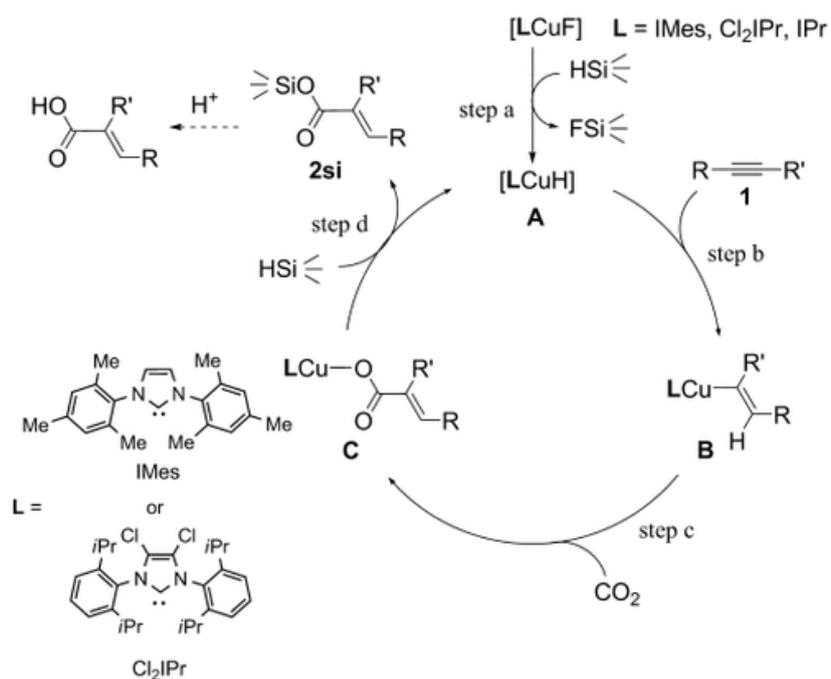


Figura n° 30 tomada de la Ref 13 con permiso: Mecanismo de reacción propuesto

Hidrocarboxilación de mono-olefinas

En 2017 Gui y colaboradores publicaron un trabajo en el cual desarrollaron una metodología para llevar a cabo la hidroximetilación reductiva catalizada por cobre de estirenos y 1,3-dienos con CO₂.¹⁴ Mediante el sistema catalítico empleado se pudieron obtener, con altos rendimientos, diversos alcoholes quirales homobencílicos a partir de estirenos con una alta regio-, enantio-, y Z/E selectividad (Fig. 32).

El complejo de cobre utilizado fue Cu(OAc)₂, siendo el ligando quiral (R)-DTBM-SEGPHOS (Fig. 31) el que proporcionó mejor control enantioselectivo.

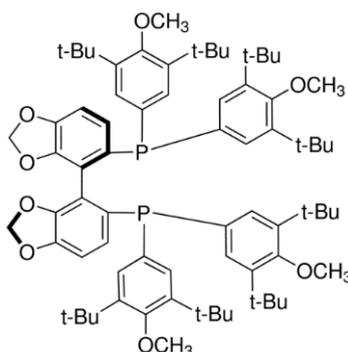


Figura n° 31 tomada de la Ref 14 con permiso: (R)-DTBM-SEGPHOS

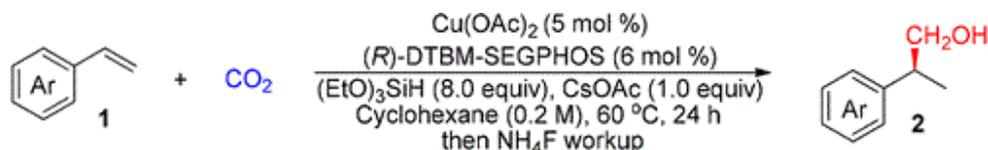


Figura n° 32 tomada de la Ref 14 con permiso: Hidroximetilación de estireno

Para una serie de estirenos sustituidos en el arilo con grupos funcionales tanto dadores como extractores de densidad electrónica, y heteroareños como el furano o el tiofeno, o un anillo aromático fusionado, se obtuvieron los productos deseados con buenos rendimientos (hasta el 96%) y excelentes enantioselectividades (hasta el 99:1 ee).

Para investigar el mecanismo de reacción, se hizo reaccionar catalíticamente (EtO)₃SiH con CO₂, obteniéndose el formiato de sililo **5**, el cual posteriormente se comprobó que no dio el producto **2o** al reaccionar con el derivado de estireno **1o**, lo cual sugirió que el formiato de sililo puede no ser el intermediario activo. A continuación, se llevó a cabo una reacción estequiométrica entre **1m**, una mezcla precatalítica de Cu(OAc)₂ y **L3**, y (EtO)₃SiH, la cual generó el complejo **6** en un rendimiento del 50%. Esta especie de organocobre se sometió posteriormente a una reacción con CO₂, generándose el correspondiente carboxilato **7** (Fig. 33).

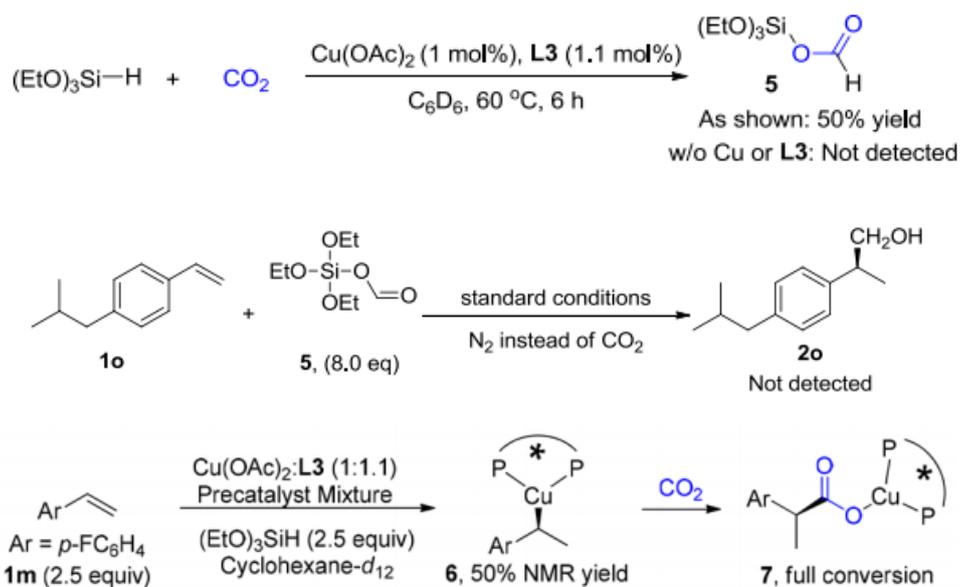


Figura nº 33 tomada de la Ref 14 con permiso: Estudios mecanísticos realizados.

A partir de los resultados obtenidos en estos experimentos, este grupo propuso el siguiente ciclo catalítico (Fig. 34):

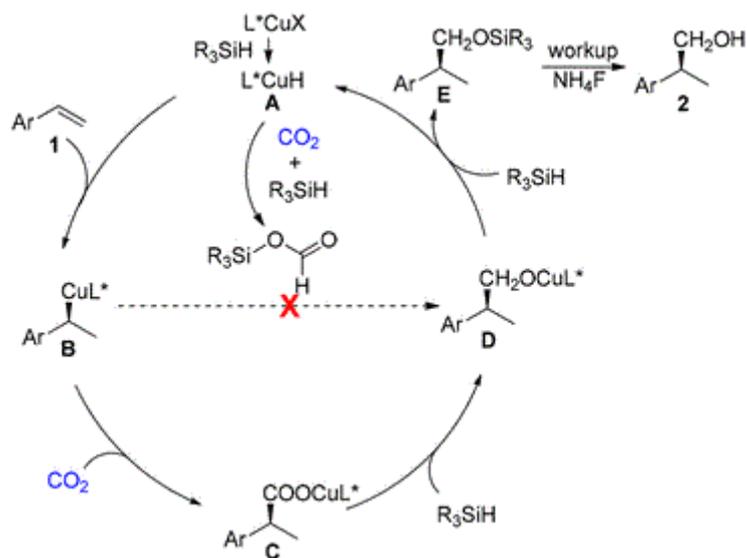


Figura nº 34 tomada de la Ref 14 con permiso: Mecanismo de reacción propuesto

Hidrocarboxilación de alenos

En el trabajo desarrollado por Gui y colaboradores, se pueden obtener con buenos rendimientos y altas enantioselectividades centros de carbono terciarios quirales.¹⁴ Sin embargo, la formación enantioselectiva de centros de carbono cuaternarios quirales mediante el uso de CO₂ ha sido muy poco explorada, y sigue siendo un reto a día de hoy. En este sentido, Ding y colaboradores describieron en 2019 la primera hidroximetilación reductora asimétrica catalizada por cobre de alenos 1,1-disustituidos con CO₂ en presencia de un hidrosilano como reductor, obteniéndose con altos rendimientos y elevadas enantioselectividades un conjunto de alcoholes homoalílicos con un centro de carbono cuaternario quiral.¹⁵

Este grupo empleó como sistema catalítico CuOAc junto con un ligando difosfina quiral basado en ferroceno (**L9**) (Fig. 35). Se utilizó además el hidrosilano HSi(OMe)₂Me como agente reductor y 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) como aditivo.

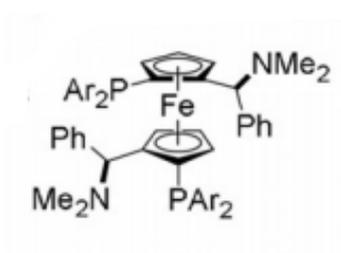


Figura nº 35 tomada de la Ref 15 con permiso
L9: Ar = 3,5-di-Me-C₆H₃ (*R,R*)-xylyl-Mandyphos

Con este sistema catalítico, y una vez optimizadas las condiciones de reacción, se llevó a cabo la hidroximetilación de una serie de alenos 1,1-disustituidos (Fig. 36).

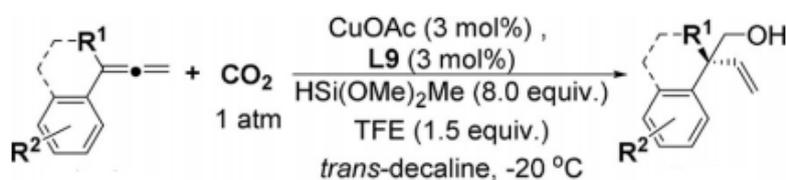


Figura nº 36 tomada de la Ref 15 con permiso: Hidroximetilación de alenos 1,1-disustituidos

Los aril-1-alenos 1,1-disustituidos dieron los correspondientes alcoholes homoalílicos con rendimientos de moderados a buenos (69-92%) y altas enantioselectividades (por encima de 90:10 ee). En esta reacción fue necesario un utilizar gran exceso de silano, lo cual podría deberse a la formación competitiva pero improductiva de sililformiato.

Respecto al mecanismo de reacción, este grupo propuso el siguiente ciclo catalítico para esta reacción de hidroximetilación (Fig. 37):

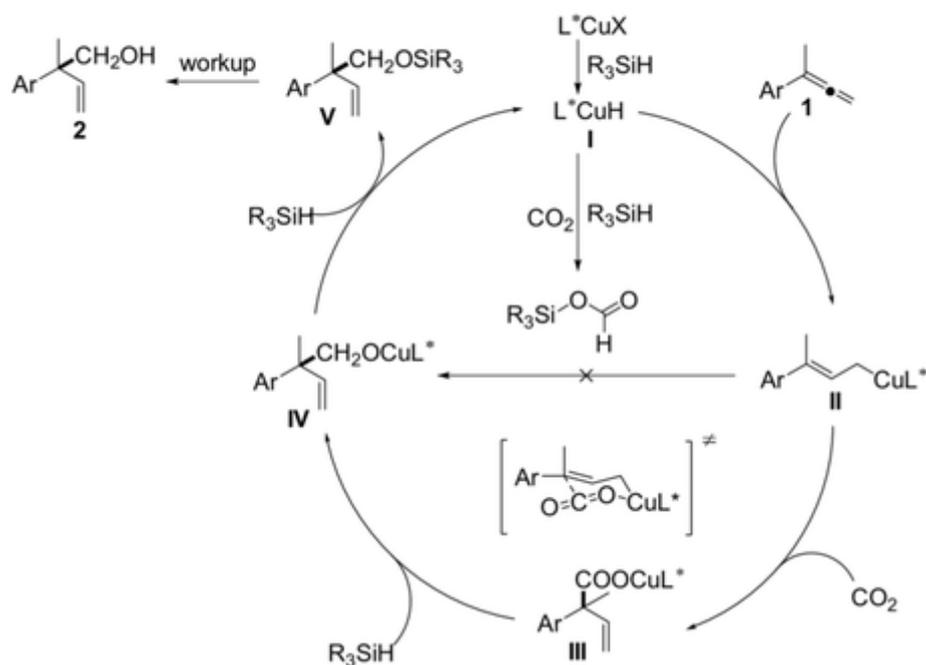


Figura nº 37 tomada de la Ref 15 con permiso: Mecanismo de reacción propuesto

Hidrocarboxilación de dienos

Otro campo de aplicación del CO_2 estudiado es la funcionalización catalítica asimétrica de 1,3-dienos. Se trata de un proceso muy importante, donde la mayoría de los ejemplos actuales, como el desarrollado por Gui y colaboradores (Fig. 38), se limitan principalmente a la construcción de centros de carbono terciarios quirales.¹⁴

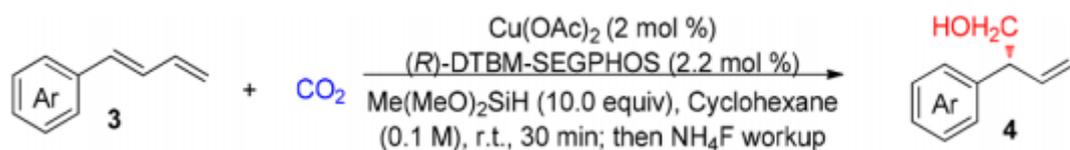


Figura nº 38 tomada de la Ref 14 con permiso: Hidroximetilación de 1,3-dienos

Con este sistema catalítico se consiguió llevar a cabo la hidroximetilación de una serie de (E)-1-fenil-1,3-butadienos, obteniéndose los productos de adición 1,4 deseados con altos rendimientos (del 63% al 91%) y excelentes regio-, enantio- y Z-selectividades.

La generación asimétrica de productos que contienen estereocentros de carbono cuaternarios a partir de 1,3-dienos sustituidos representa un proceso sintético más difícil, pero al mismo tiempo muy deseable, del que hay muy pocos ejemplos. En 2019, Chen y colaboradores desarrollaron la primera generación altamente selectiva, catalizada por cobre, de estereocentros de carbono cuaternarios en compuestos acíclicos mediante la funcionalización de 1,3-dienos con CO₂, donde una variedad de 1,3-dienos 1,1-disustituídos se someten a una hidroximetilación reductiva altamente regio-, quimio-, enantio-, y Z/E-selectiva.¹⁶ Este método presenta una buena tolerancia a diversos grupos funcionales.

El sistema catalítico empleado por este grupo consiste en el precatalizador Cu(OAc)₂, el ligando fosfina quiral (S,S)-Ph-BPE (Fig. 39), Me(MeO)₂SiH como dador de hidruros y ciclohexano como disolvente. Con este sistema catalítico, se llevó a cabo la hidroximetilación de una serie de 1,3-dienos 1-aryl-1-metil-sustituídos (Fig. 40) y 1,3-dienos 1,1-dialquil-sustituídos (Fig. 41).

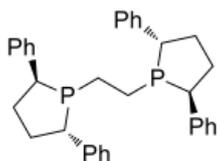


Figura nº 39 tomada de la Ref 16 con permiso: (S,S)-Ph-BPE

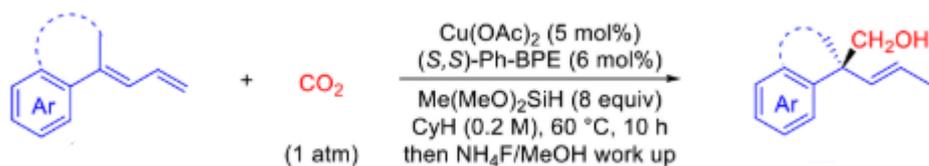


Figura nº 40 tomada de la Ref 16 con permiso: Hidroximetilación de 1,3-dienos 1-aryl-1-metil-sustituídos

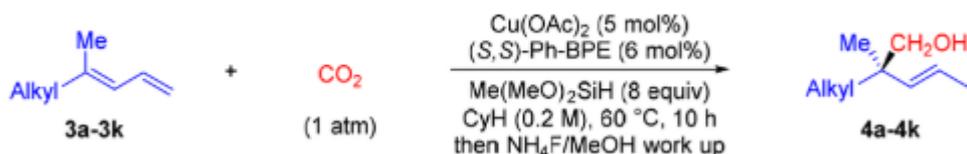


Figura nº 41 tomada de la Ref 16 con permiso: Hidroximetilación de 1,3-dienos 1,1-dialquil-sustituídos

Las reacciones dieron lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos en rendimientos de moderados a excelentes (desde el 51% hasta el 97%) y enantioselectividades de moderadas a excelentes (hasta > 99,5% de ee). Esta reacción mostró ser tolerante con una gran variedad de grupos funcionales, como los enlaces carbono-halógeno (F, Cl, Br) ó los grupos éter, tioéter, éster, amina, metoxi o trifluorometilo entre otros. Además, la transformación no fue sensible a la obstaculización estérica.

En base a los resultados obtenidos experimentalmente, este grupo propuso un ciclo catalítico, en el que se utiliza el 1,3-dieno 1-*l*-aril-sustituido **1c** como sustrato modelo (Fig. 42).

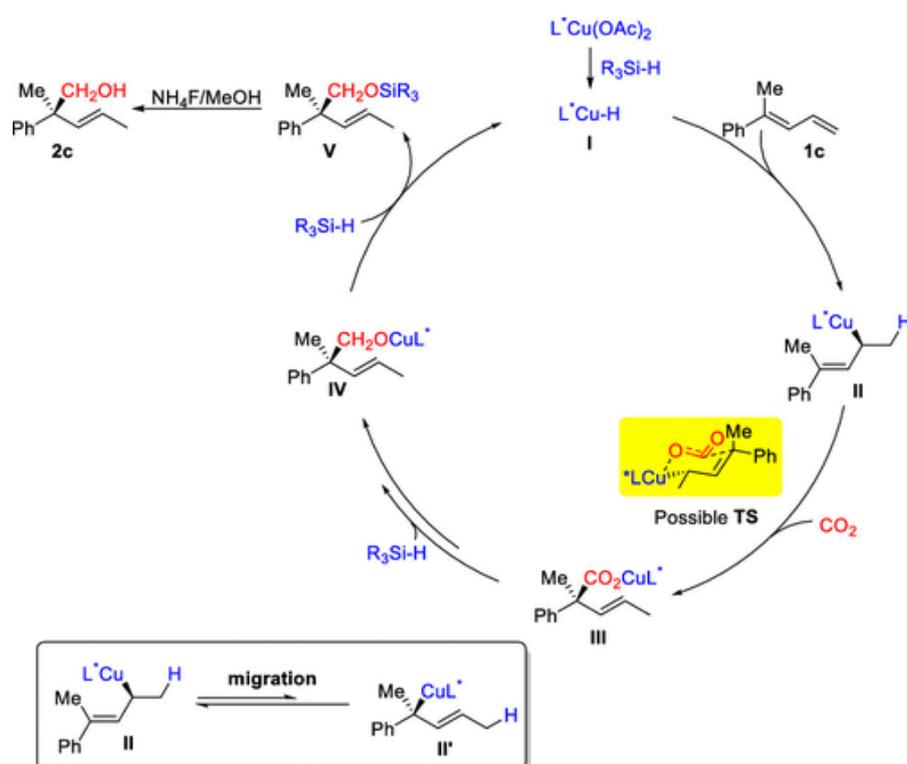


Figura nº 42 tomada de la Ref 16 con permiso: Mecanismo de reacción propuesto

Para comprender aún mejor el mecanismo de reacción y obtener una explicación de la alta regio-, estereo-, *Z/E*-, y quimioselectividad observada, este grupo llevó a cabo una serie de estudios mecanísticos mediante cálculos DFT, a partir de los cuales pudieron proponer el siguiente ciclo catalítico (Fig. 43), más completo y más detallado que el mostrado anteriormente.

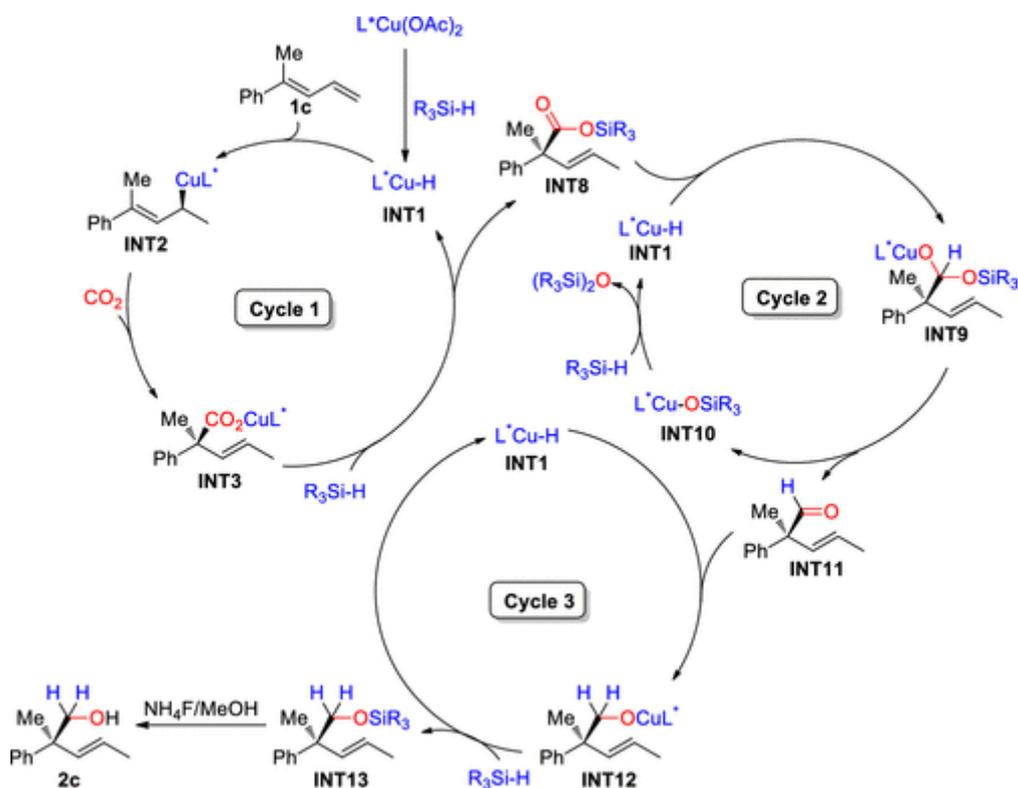


Figura nº 43 tomada de la Ref 16 con permiso: Mecanismos de reacción propuestos a partir de cálculos computacionales

Reacciones de heterocarboxilación

Una reacción que ha adquirido importancia durante los últimos años ha sido la heterocarboxilación catalítica, en la que el heteroátomo y el CO_2 se incorporan simultánea y catalíticamente a sustratos insaturados. Esta reacción es sumamente útil, ya que proporciona importantes rutas sintéticas para obtener compuestos como derivados de ácidos carboxílicos o alcoholes altamente funcionalizados. Dos de estas reacciones que han sido exploradas en estos últimos años son la silacarboxilación y la boracarboxilación, las cuales han permitido nuevas formas de multifuncionalización de sustratos insaturados utilizando CO_2 como fuente de carbono. Aunque se trata de un campo prometedor, todavía deben realizarse más investigaciones acerca de la enantioselectividad, la regioselectividad y el alcance de sustrato de estas reacciones de heterocarboxilación.

En 2012 Zhang y colaboradores desarrollaron la primera boracarboxilación catalizada por carbenos N-heterocíclicos de cobre(I) de alquinos internos con $B_2(pin)_2$ y CO_2 .¹⁷ En esta reacción, un grupo borilo y un grupo carboxilato se añaden de forma regio- y estereoselectiva al triple enlace $C\equiv C$ mediante una secuencia de borilcupración/carboxilación, para dar lugar a derivados de β -borolactonas α,β -insaturadas. La boracarboxilación de alquinos con un

compuesto de boro y CO₂ tiene un gran interés e importancia, teniendo en cuenta la amplia utilidad de los enlaces carbono-boro en diversas transformaciones químicas. Utilizando como catalizador el complejo [(SIMes)CuCl] (Fig. 44), se llevó a cabo la boracarboxilación de una serie de alquinos internos (Fig. 45).

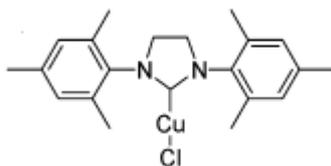


Figura nº 44: [(SIMes)CuCl]



Figura nº 45 tomada de la Ref 17 con permiso: Boracarboxilación de alquinos internos

Con este sistema, para una serie de alquinos diarílicos, se obtuvieron las β-borolactonas α,β-insaturadas correspondientes en unos buenos rendimientos (64-94%). Esta reacción se llevó a cabo también para una serie de alquinos aromáticos no simétricos, observándose que la carboxilación tuvo lugar exclusivamente en el átomo de carbono al que va unido el grupo fenilo, mientras que la borilación se produjo en el átomo de carbono al que va unido el grupo alquilo. Se obtuvieron así los productos correspondientes con unos buenos rendimientos (71-83%).

A partir de estos resultados obtenidos experimentalmente, este grupo propuso un posible ciclo catalítico para esta reacción de boracarboxilación (Fig. 46).

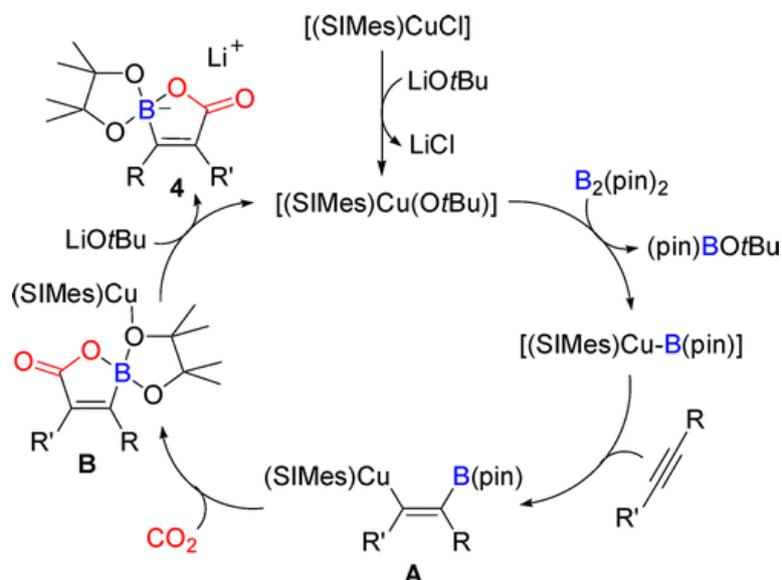


Figura nº 46 tomada de la Ref 17 con permiso: Mecanismo de reacción propuesto

En 2016 Popp y colaboradores publicaron un trabajo en el cual desarrollaron una boracarbonylación catalizada por cobre(I) de vinilarenos con CO_2 y $\text{B}_2(\text{pin})_2$, que permitió acceder a derivados de ácidos carboxílicos α -arílicos funcionalizados, los cuales tienen un potencial valor medicinal.¹⁸ Esta reacción es regioselectiva, de manera que permite obtener un solo isómero constitucional. En todos los casos, el único regioisómero obtenido es el α -carboxilo- β -borilo.

Utilizando como catalizador el complejo $[\text{ICyCuCl}]$ (Fig. 47), se llevó a cabo la boracarbonylación de una serie de arenos vinílicos (Fig. 48).

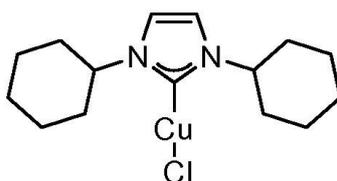


Figura nº 47: $[\text{ICyCuCl}]$

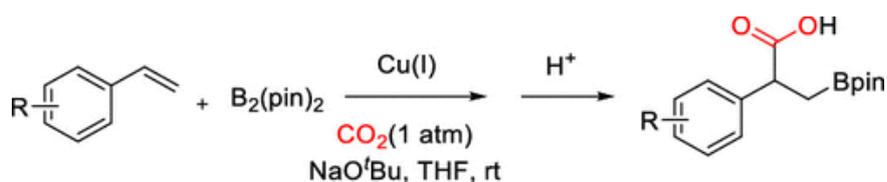


Figura nº 48 tomada de la Ref 18 con permiso: Boracarbonylación de vinilarenos

En general, los sustratos menos ricos en densidad electrónica requerían temperaturas más altas o proporcionaban el producto en rendimientos más bajos que los sustratos más ricos en densidad electrónica. Se comprobó que los estirenos que llevan sustituyentes que son moderados o fuertes extractores de densidad electrónica, como por ejemplo, cloro, bromo, ciano y trifluorometilo, no dan productos en la reacción de boracarboxilación, incluso a temperaturas elevadas. Así mismo, se comprobó experimentalmente que el volumen estérico en el anillo de areno no influía en la regioselectividad de la reacción. Los rendimientos obtenidos fueron desde el 0% al 88%. Posteriormente se comprobó la versatilidad sintética de los productos obtenidos en esta reacción de boracarboxilación mediante la derivatización del enlace carbono-boro. A partir de estos productos se pudo acceder a una nueva clase de compuestos, como son las olefinas fluorocarboxiladas y las difluoroborolactonas, que tienen todos ellas un gran potencial para la síntesis farmacéutica y para aplicaciones de química medicinal.

Respecto al mecanismo de reacción, estos autores propusieron un ciclo catalítico semejante al propuesto anteriormente para la boracarboxilación de alquinos (Fig. 46), con la diferencia de que en este caso es un alqueno el que se inserta en el enlace Cu-B.

Tres años más tarde, en 2019, Lin y colaboradores publicaron un trabajo en el cual llevaron a cabo un estudio computacional mediante cálculos DFT sobre el mecanismo de esta reacción de boracarboxilación desarrollada anteriormente por Popp y colaboradores.¹⁹ Además del mecanismo de reacción, en este trabajo se estudió también como se produce esta reacción de boracarboxilación de tres componentes en presencia de las posibles reacciones competitivas de dos componentes. En el siguiente ciclo catalítico, propuesto por este grupo, se muestran las posibles reacciones competitivas de dos componentes (Fig. 49). Igual que en el caso anterior, el ciclo catalítico propuesto transcurre íntegramente con intermedios de Cu(I).

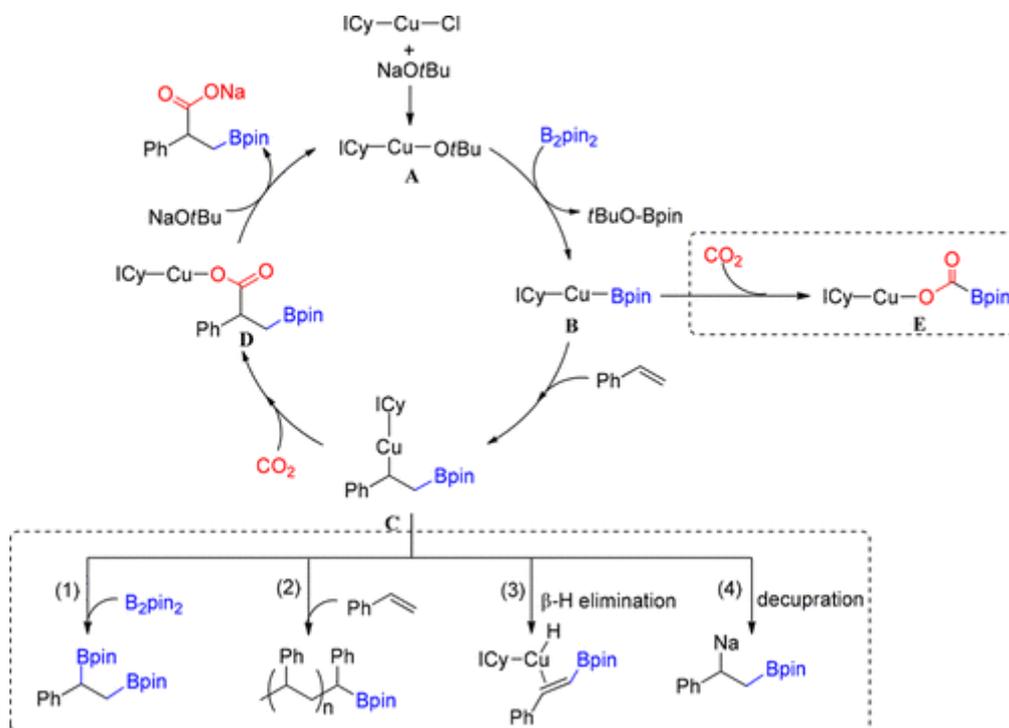


Figura nº 49 tomada de la Ref 19 con permiso: Posibles reacciones competitivas de dos componentes

Una posible reacción competitiva de dos componentes sería la inserción de CO_2 en el enlace Cu-B del intermedio **B**, que competiría con la inserción de la olefina en el enlace Cu-B, que sería la vía principal de reacción. A partir del complejo **C** aparecen otras posibles reacciones competitivas que implican dos componentes, que son: (1) metátesis con B_2pin_2 para dar el producto de diboración, (2) inserción adicional de olefina que conduce a producto(s) polimérico(s), (3) β -H eliminación y (4) decupración.

A través de los perfiles de energía calculados se estudió la inserción de la olefina y del CO_2 en el enlace Cu-B del complejo **B** (Fig. 50). Para un alqueno asimétrico, la inserción puede ser 1,2- o 2,1-, de manera que según como se produzca esta inserción, la regioselectividad del producto será una u otra. Los cálculos teóricos mostraron que la barrera energética para la inserción 2,1- (14.8 Kcal/mol) es más baja que para la inserción 1,2- (25.5 Kcal/mol), de manera que la inserción 2,1 es más favorable, lo cual explica la regioselectividad del complejo **C**. Por otra parte, comparando los perfiles de energía correspondientes a la inserción 2,1- de la olefina y la inserción del CO_2 en el enlace Cu-B del complejo **B**, se comprobó que la inserción 2,1- de la olefina (14.8 Kcal/mol) era más favorable que la inserción del CO_2 (18.4 Kcal/mol), lo cual demuestra que la vía principal en el ciclo catalítico en el complejo **B** es la inserción de la olefina, y no la inserción del CO_2 .

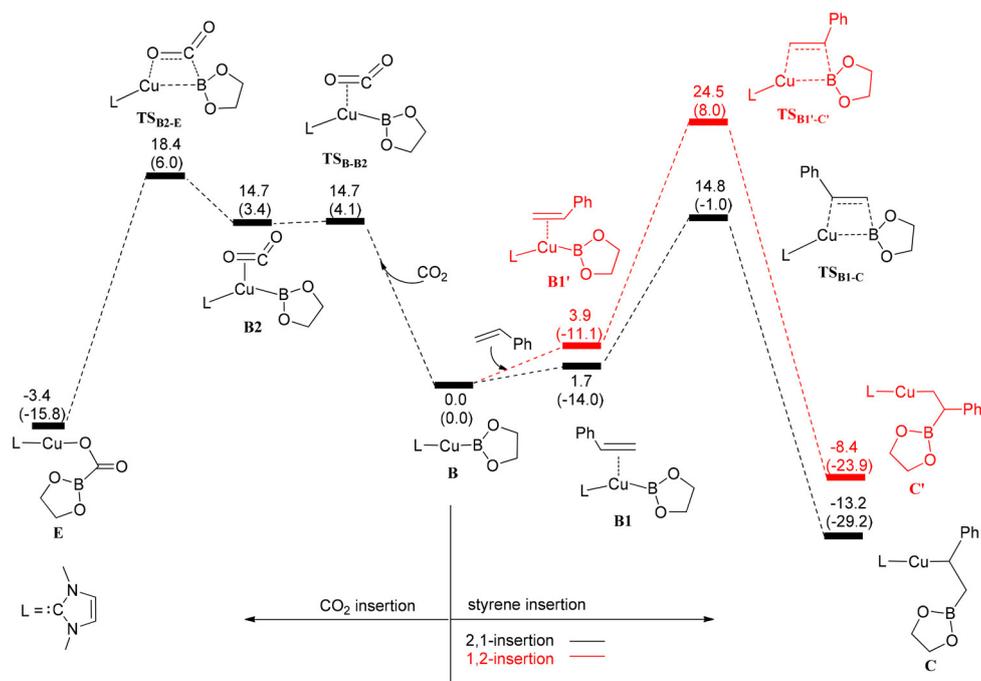


Figura nº 50 tomada de la Ref 19 con permiso: Perfil de energía calculado para la inserción de la olefina y el CO₂ en el enlace Cu-B de la especie **B**. Las energías relativas, y las energías electrónicas (entre paréntesis), están dadas en Kcal/mol

Se llevaron a cabo también estudios computacionales que mostraron que las posibles reacciones competitivas a partir del complejo **C** eran todas ellas menos favorables que la inserción del CO₂ en el enlace Cu-C.

Dos conclusiones importantes que se extrajeron de este trabajo teórico son; (1) los borilos de cobre dan lugar preferentemente a la inserción de alquenos frente a la inserción de CO₂, mientras que los alquilos de cobre se comportan de forma opuesta, siendo la boracarboxilación la principal vía de reacción. (2) El exceso de NaO^tBu suprime en gran medida la reacción competitiva de diboración de alquenos.

En el año 2012, Tsuji y colaboradores desarrollaron la primera silacarboxilación catalizada por cobre de alquinos internos empleando CO₂ y sililboranos, a partir de la cual obtuvieron como productos silalactonas de forma regioselectiva y en altos rendimientos.²⁰ Este grupo empleó como catalizador el complejo [CuCl(PCy₃)₂], como fuente de silicio Me₂PhSi-B(pin), y CO₂ a presión atmosférica, de manera que con este sistema catalítico se llevó a cabo la reacción de silacarboxilación de diferentes alquinos internos (Fig. 51):

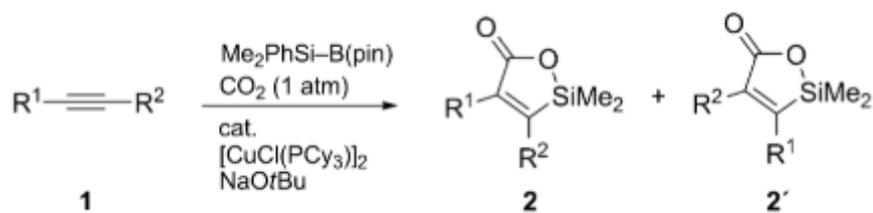


Figura nº 51 tomada de la Ref 20 con permiso: Silacarboxilación de alquinos internos

Las reacciones de diferentes 1-aryl-1-propinos, con sustituyentes ricos y pobres en densidad electrónica en el anillo aromático, dieron las silalactonas deseadas **2** en buenos rendimientos. Los análisis de GC y GC-MS de los productos obtenidos indicaron que estas reacciones procedían de manera regioselectiva, pudiéndose aislar los principales regioisómeros (**2**) con buenos rendimientos.

Para investigar el mecanismo de reacción, se llevaron a cabo varios experimentos de control en los que se concluyó que la silacarboxilación debe proceder en un solo paso, y no mediante la silaboración del alquino seguida de la carboxilación. Teniendo en cuenta estas observaciones, se propuso un posible ciclo catalítico para esta reacción de silacarboxilación (Fig. 52).

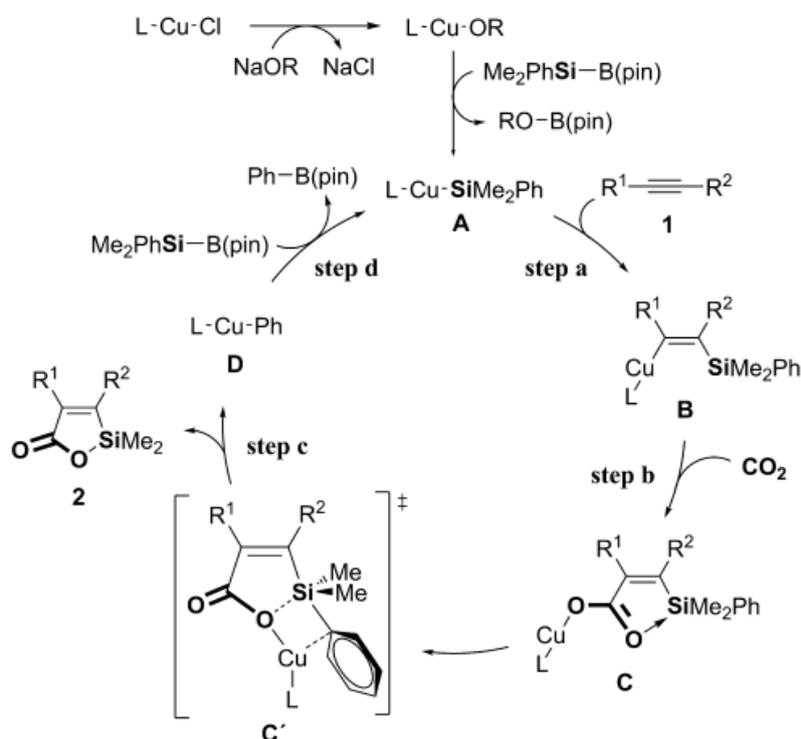


Figura nº 52 tomada de la Ref 20 con permiso: Ciclo catalítico propuesto

Aunque en los últimos años se ha estudiado ampliamente la carboxilación catalítica de haluros orgánicos con CO₂, la carboxilación de enlaces C-F ha sido mucho menos estudiada que la carboxilación de otros enlaces C-X. De esta manera, la primera carboxilación catalizada por cobre de enlaces C-F fue publicada en 2019 por Yan y colaboradores.²¹ Este grupo desarrolló una metodología que permite llevar a cabo la ipso-monocarboxilación de una variedad de gem-difluoroalquenos, gem-difluorodienos y α-trifluoro-metil-alquenos, obteniéndose en condiciones de reacción suaves y en buenos rendimientos una variedad de ácidos α-fluoroacrílicos y α,α-difluorocarboxilatos.

Este grupo empleó como sistema catalítico CuTc/Xantphos, siendo necesaria la presencia de una base fuerte como LiO^tBu. Con las condiciones de reacción optimizadas, se llevó a cabo la carboxilación de una serie de gem-difluoroalquenos (Fig. 53) y gem-difluorodienos (Fig. 54).

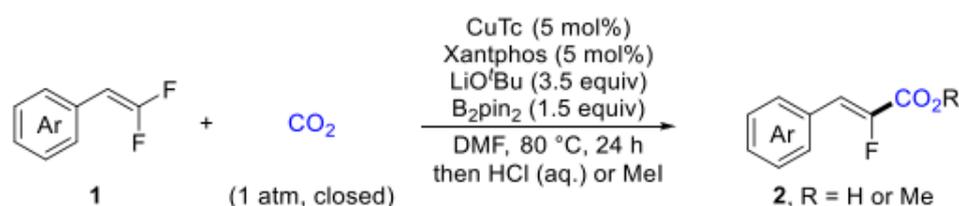


Figura n° 53 tomada de la Ref 21 con permiso: ipso-monocarboxilación de gem-difluorodienos

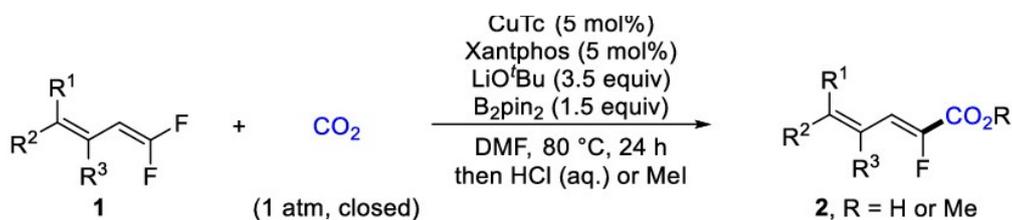


Figura n° 54 tomada de la Ref 21 con permiso: ipso-monocarboxilación de gem-difluoroalquenos

Este método se puede aplicar también a la ipso-carboxilación selectiva de uno de los enlaces C(sp³)-F en α-trifluorometil alquenos con CO₂ (Fig. 55).

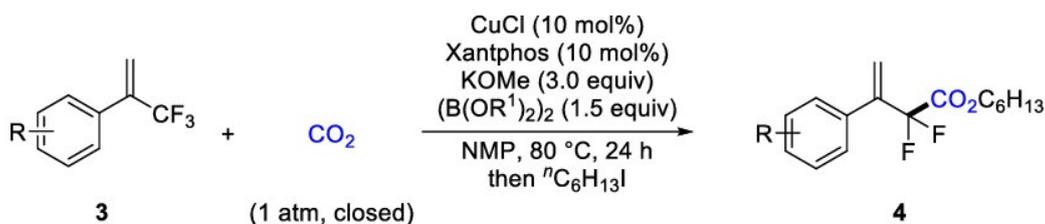


Figura n° 55 tomada de la Ref 21 con permiso: ipso-monocarboxilación de α -trifluorometil alquenos

Para investigar el mecanismo de reacción, este grupo llevó a cabo una serie de experimentos de control a partir de una serie de ésteres vinilboronatos obtenidos mediante la borilación estereoselectiva de gem-difluoroalquenos, encontrándose que el efecto extractor de densidad electrónica de los α -sustituyentes puede activar el éster vinilboronato, y por tanto, la reacción en estos casos puede transcurrir por una vía no catalizada (Fig. 56).

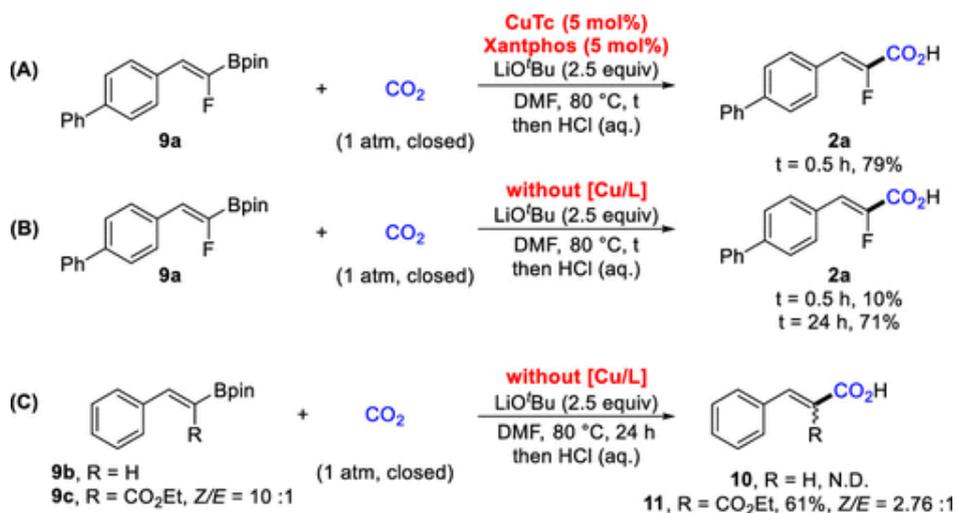


Figura n° 56 tomada de la Ref 21 con permiso: Experimentos de control realizados

4. Carboxilación de enlaces C-Cu formados por activación C-H

Debido a su eficacia, los catalizadores de cobre se han utilizado ampliamente en diversas reacciones de activación de enlaces C-H, lo cual ha permitido llevar a cabo múltiples reacciones de carboxilación a partir de los enlaces C-Cu formados. En este trabajo, los enlaces C-H se dividen en dos clases; enlaces C-H ácidos y enlaces C-H poco polares.

4.1 Activación de protones ácidos

4.1.1 Carboxilación de alquinos

Los catalizadores de cobre se han utilizado ampliamente en la activación de alquinos terminales, donde el protón terminal puede ser abstraído por una base, formándose un intermedio de acetiluro de cobre que contiene un enlace Cu-C, en el cual posteriormente puede insertarse el CO₂. De esta manera, a partir de estas reacciones de carboxilación, se han podido obtener una gran variedad de ácidos propiólicos. Tradicionalmente los ácidos propiólicos han sido sintetizados a partir de los alquinos correspondientes mediante métodos que implican el uso de formaldehído o monóxido de carbono, pero el coste relativamente alto del formaldehído y la toxicidad y la difícil manipulación del monóxido de carbono hacen que estos métodos tengan sus inconvenientes. Otra manera de sintetizar ácidos propiólicos es mediante la carboxilación de alquinos metálicos preformados a través del acoplamiento con CO₂ en presencia de catalizadores de metales de transición. Esta estrategia sintética es atractiva porque utiliza CO₂ como fuente de carbono, sin embargo requiere la síntesis de reactivos organometálicos caros y sensibles. Por tanto, una estrategia óptima para llevar a cabo la carboxilación catalítica de alquinos terminales con CO₂ en un solo paso, tanto desde el punto de vista económico como ecológico, es a través de la funcionalización directa del enlace C-H.

En 2010 Zhang y Yu publicaron un trabajo en el cual llevaron a cabo una transformación, catalizada por cobre, de CO₂ en ácidos carboxílicos a través de la activación de enlaces C-H y la carboxilación de alquinos terminales.²² Este grupo, que utilizó complejos de cobre como catalizador, usó diferentes tipos de ligandos según cual fuera el sustrato. Para alquinos alquil-sustituidos y alquinos aromáticos con o sin grupos dadores de densidad electrónica, el ligando utilizado junto con el complejo CuCl fue TMEDA. Con este sistema catalítico se obtuvieron los correspondientes ácidos carboxílicos con rendimientos del 80-91% en condiciones estándar (Fig. 57).

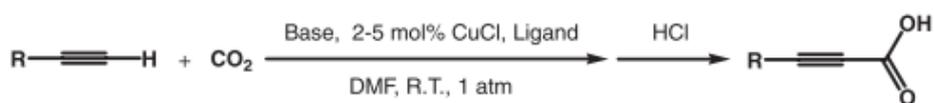


Figura nº 57 tomada de la Ref 22 con permiso: Carboxilación de alquinos alquilsustituídos y alquinos aromáticos con o sin grupos dadores de densidad electrónica

Para alquinos aromáticos con grupos extractores de densidad electrónica, que están más desactivados, fueron probados varios ligandos. Estos ligandos fueron probados utilizando como reacción modelo la reacción de carboxilación del 4-nitro-1-etinilbenceno (Fig. 58), obteniéndose unos rendimientos de los productos que oscilaron entre el 3% y el 47%. El mejor resultado se obtuvo con el ligando más dador de densidad electrónica, la 1,10-fenantrolina.

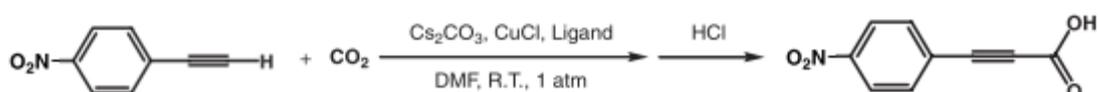


Figura nº 58 tomada de la Ref 22 con permiso: Carboxilación de alquinos aromáticos con grupos extractores de densidad electrónica

Este grupo sintetizó también un complejo de cobre que utiliza como ligando un carbeno poli-N-heterocíclico, el cual actúa como catalizador en fase heterogénea, de manera que como nuestro trabajo está centrado en complejos de cobre que actúan como catalizadores en fase homogénea, no nos vamos a detener en este complejo. En cuanto al mecanismo de reacción, este grupo propuso el siguiente ciclo catalítico, que transcurre íntegramente mediante intermedios de Cu(I) (Fig. 59):

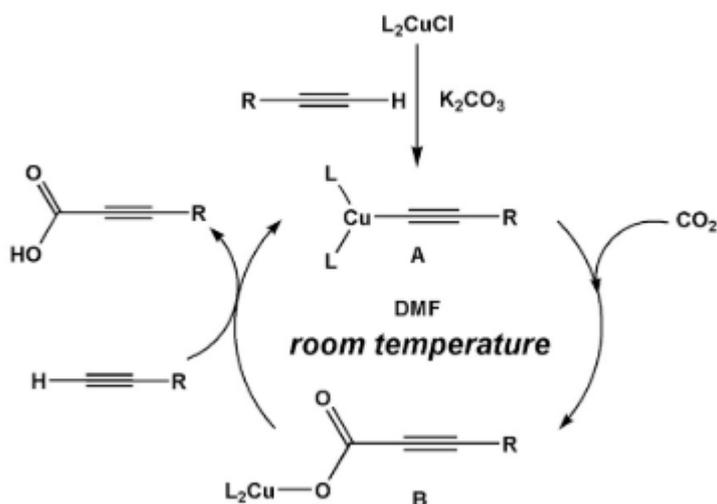


Figura nº 59 tomada de la Ref 22 con permiso: Ciclo catalítico propuesto

El acetiluro de cobre **A** se forma a partir de la reacción del alquino terminal con el precatalizador L_2CuCl en presencia de una base. La siguiente reacción que tiene lugar es la inserción de CO_2 en el enlace $Cu-C$, dando lugar al propanoato de cobre **B**. Este intermedio posteriormente experimenta una reacción de metátesis con el alquino terminal en condiciones básicas para dar el ácido propiólico correspondiente, volviéndose a regenerar el intermedio **A**. Se observó que al elevarse la temperatura, el intermediario **B** podía descomponerse por el calor para regenerar **A** mediante un proceso de descarboxilación, lo que podría dar lugar posteriormente al producto de homoacoplamiento **c** (Fig. 60). Por ello, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

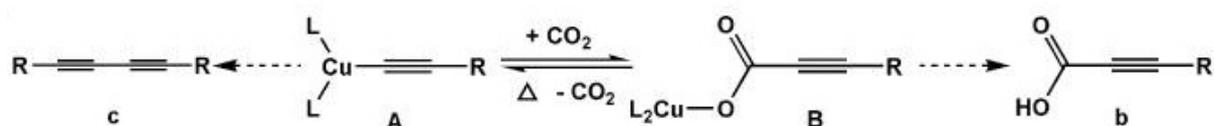


Figura nº 60 tomada de la Ref 22 con permiso: Vía de descomposición del intermedio **B**

Casi al mismo tiempo, Gooßen y colaboradores publicaron un trabajo en el cual desarrollaron un catalizador de cobre capaz de promover muy eficazmente la inserción de CO_2 en el enlace $C-H$ de alquinos terminales en condiciones de reacción suaves.²³ Esto permitió sintetizar ácidos propiólicos en excelentes rendimientos a partir de alquinos y CO_2 en presencia de Cs_2CO_3 como base.

Teniendo en cuenta estudios previos sobre reacciones de acoplamiento descarboxilativo, en las cuales se utilizaron de manera satisfactoria complejos de fenantrolina/cobre,²⁴ para la reacción inversa, la inserción de CO_2 en enlaces $C-H$, fueron probados diversos complejos de 4,7-difenil-1,10-fenantrolina/cobre(I). Después de varios experimentos, en los que se fueron variando los complejos de cobre, se llegó a que el catalizador más eficaz para la carboxilación de alquinos aril-sustituidos era el complejo **X**, mientras que para alquinos alquil-sustituidos el catalizador más eficaz resultó ser el complejo **I** (Figura. 61).

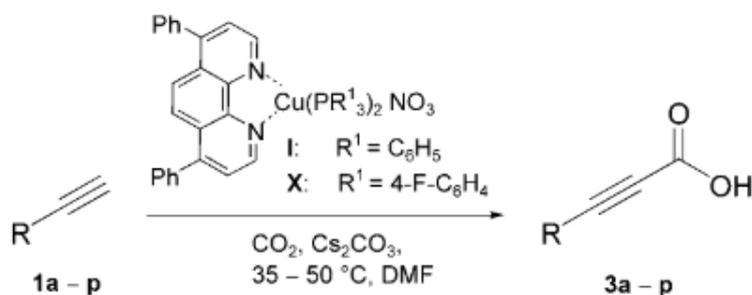


Figura nº 61 tomada de la Ref 23 con permiso: Carboxilación de alquinos terminales

Si se realiza una comparativa entre estos dos trabajos, se ve que existen algunas diferencias entre ellos. Primero, en el trabajo realizado por Zhang y Yu, los catalizadores de cobre utilizados fueron complejos L_2CuCl , donde los ligandos L fueron TMEDA o 1,10-fenantrolina dependiendo de si el alquino era aril-sustituido o alquil-sustituido, mientras que en el trabajo realizado por Gooßen y colaboradores, los catalizadores de cobre(I) utilizados fueron complejos $L_2Cu(PR^1_3)_nNO_3$, donde el ligando L es 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, siendo el ligando fosfina el que varía dependiendo de si el alquino es aril- o alquil-sustituido. Por otra parte, en el trabajo realizado por Gooßen y colaboradores, al igual que en el trabajo realizado por Zhang y Yu, se obtuvo un buen rendimiento de los productos deseados para alquinos alquil-sustituidos; sin embargo, se obtuvo un mejor rendimiento de los productos para alquinos aril-sustituidos. En cuanto a las condiciones de reacción, en ambos trabajos la carga de catalizador utilizada fue la misma (2 mol%), sin embargo, en este trabajo realizado por Gooßen y colaboradores se requirió una mayor presión de CO_2 .

Las reacciones de acoplamiento carboxilativo, utilizando CO_2 , para producir directamente el éster del ácido carboxílico han sido comparativamente menos estudiadas. En 1994 Inoue, Shuichi y Fukue desarrollaron la primera carboxilación de alquinos terminales catalizada por cobre, en la cual llevaron a cabo la síntesis de alquinoatos de alquilo, catalizada por sales de cobre(I), a partir de alquinos, CO_2 y bromoalcanos en presencia de K_2CO_3 .²⁵ Esta metodología desarrollada fue probada con distintos sustratos, obteniéndose diferentes resultados. Etilbenzeno, p-etinitolueno, y 1-octino dieron los productos deseados de acoplamiento con unos buenos rendimientos del 89%, 79% y 78% respectivamente. Otros sustratos como 2-propin-1-ol y 3-butin-1-ol, mediante protección por formación de éter tetrahidropiranyl, dieron lugar a los productos esperados con un rendimiento del 50-55%. Por otra parte, la reacción con alquinos funcionalizados como prop-2-inoato de etilo demostró ser demasiado complicada o lenta. Se comprobó así que los grupos funcionales que contienen oxígeno dificultan esta reacción de acoplamiento. Experimentalmente se observó que para obtener un buen rendimiento del producto, era importante la elección de la base y del disolvente. Se comprobó que esta reacción funcionaba en disolventes polares apróticos como DMF o DMAc, así como con K_2CO_3 como base. El uso de una base más fuerte como DBU daba lugar a una reacción de alquilación entre la base y el bromoalcano. Respecto al catalizador, la sal CuI demostró ser el catalizador más eficaz.

El mecanismo de reacción propuesto por este grupo (Fig. 62) para esta reacción de acoplamiento implica tres pasos, que son: (i) la formación de acetiluro de cobre, (ii) la inserción de CO_2 en el enlace cobre-carbono y (iii) la formación del éster con el bromoalcano, con la regeneración de la sal de cobre(I).



Figura nº 62: Mecanismo de reacción propuesto: Acoplamiento carboxilativo de alquinos, CO_2 y bromoalcanos

Como se mencionó anteriormente, se comprobó que la clave de esta reacción es el uso de un disolvente polar aprótico como el DMAc o el DMF, de manera que el efecto crucial del disolvente se atribuyó al tercer paso de la reacción. Aunque los rendimientos obtenidos fueron desde buenos en algunos casos hasta moderados o bajos en otros, esta metodología supuso en su momento una novedosa utilización del CO₂, permitiendo acceder de una manera directa a alquinoatos de alquilo.

Algunos años más tarde, este mismo grupo junto con algunos colaboradores más, extendió el uso de esta reacción de acoplamiento, en las mismas condiciones, a diinos para la síntesis de polímeros. En este trabajo llevaron a cabo la síntesis de poli(alquinoatos de alquilo) catalizada por sales de cobre(I) a partir de diinos, CO₂ y dihaluros de alquilo en presencia de K₂CO₃ (Fig. 63).²⁶

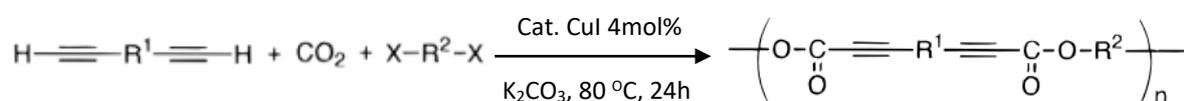


Figura nº 63 tomada de la Ref 26 con permiso: Acoplamiento carboxilativo de diinos, CO₂ y dihaluros de alquilo

Esta reacción se llevó a cabo con distintos tipos de diinos y de dihaluros de alquilo, obteniéndose en unos casos unos rendimientos elevados y en otros casos unos rendimientos bajos (desde el 9% hasta el 82%). Los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se utilizó 1,4-dibromobutano como dihaluro de alquilo y diinos aromáticos.

Respecto al mecanismo de reacción, el ciclo catalítico propuesto (Fig. 64) para esta reacción de polimerización es el siguiente:

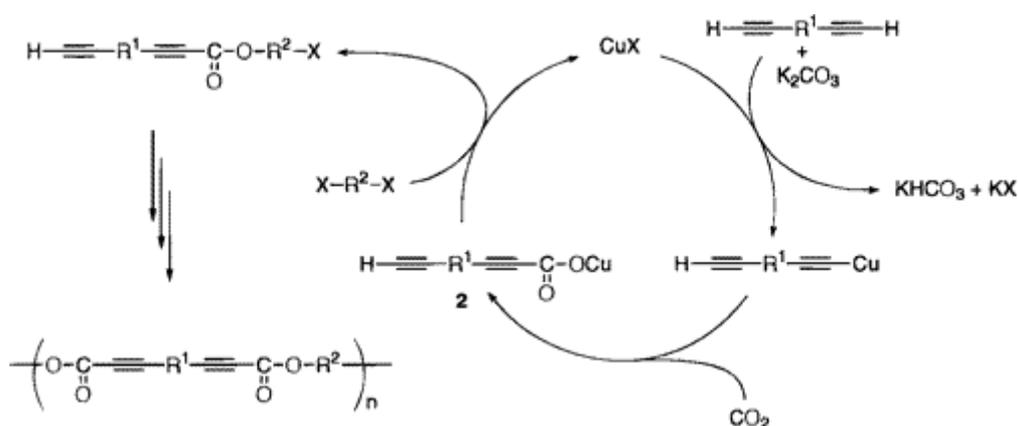


Figura nº 64 tomada de la Ref 26 con permiso: Ciclo catalítico propuesto

Años más tarde, en 2010, Zhang y colaboradores desarrollaron una metodología selectiva para generar alil 2-alkinoatos a partir del acoplamiento carboxilativo, catalizado por carbenos N-heterocíclicos de cobre(I), de alquinos terminales, cloruros alílicos y CO₂.²⁷

Utilizando como catalizador el complejo de cobre(I) [(IPr)CuCl] (Fig. 65), se investigó el alcance de esta reacción de acoplamiento carboxilativo (Fig. 66).

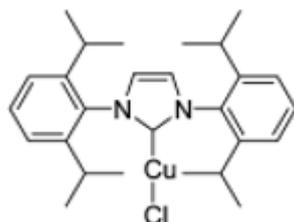


Figura nº 65 tomada de la Ref 27 con permiso: (IPr)CuCl

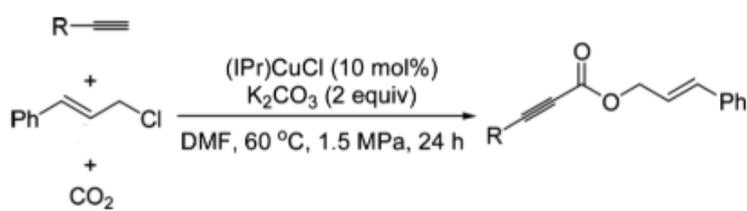


Figura nº 66 tomada de la Ref 27 con permiso: Acoplamiento carboxilativo de alquinos terminales, cloruros alílicos y CO₂

Respecto al mecanismo de reacción, el ciclo catalítico propuesto por estos autores es análogo al propuesto anteriormente por Inoue y colaboradores.²⁶

En comparación con los trabajos desarrollados anteriormente por Inoue y colaboradores,^{25,26} en este trabajo se obtuvieron unos mejores rendimientos de los productos de acoplamiento, un alcance mucho mayor de sustrato y una mayor tolerancia a diferentes grupos funcionales presentes en los alquinos.

4.1.2 Carboxilación de heterociclos conteniendo protones ácidos

Además de alquinos terminales, otros enlaces C-H ácidos, como los enlaces C-H de heterociclos aromáticos, también pueden ser carboxilados en presencia de una base apropiada y un catalizador de cobre, siendo esta una importante estrategia de carboxilación para los compuestos aromáticos. La acidez del enlace C-H es un factor clave para determinar la eficiencia de la carboxilación, de manera que generalmente el aumento de la acidez del enlace C-H provoca un aumento del rendimiento del producto carboxilado.

En 2010, Hou y colaboradores publicaron un trabajo en el cual llevaron a cabo la carboxilación, catalizada por un complejo carbeno N-heterocíclico de cobre, de enlaces C-H de heterociclos aromáticos con CO₂, obteniéndose los correspondientes ésteres carboxílicos después del tratamiento con un yoduro de alquilo.²⁸ Los ácidos carboxílicos heterocíclicos y sus derivados son importantes motivos estructurales que se encuentran a menudo en moléculas de importancia médica y en productos de química fina de utilidad sintética.

Utilizando como catalizador el complejo NHC-Cu [Cu(IPr)Cl] y como agente alquilante n-C₆H₁₃I, se llevó a cabo la carboxilación de una serie de compuestos heterocíclicos (Fig. 67).

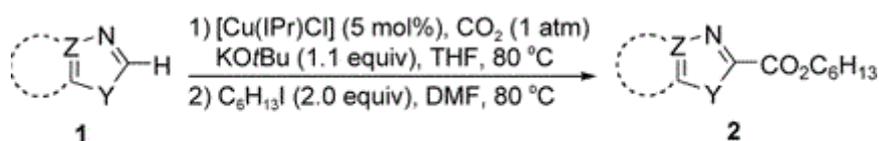


Figura n° 67 tomada de la Ref 28 con permiso: Carboxilación de heterociclos aromáticos

Los ésteres funcionalizados correspondientes se obtuvieron con rendimientos que fueron desde el 14% hasta el 89%. El menor rendimiento obtenido en algunos productos era debido probablemente a la menor acidez del enlace C-H. Este sistema mostró la ventaja de ser tolerante con una serie de grupos funcionales presentes en los heterociclos, como los grupos cloruro, bromuro y nitro.

A partir de los resultados experimentales obtenidos en una serie de reacciones estequiométricas, este grupo propuso el siguiente ciclo catalítico para esta reacción de carboxilación de enlaces C-H (Fig. 68):

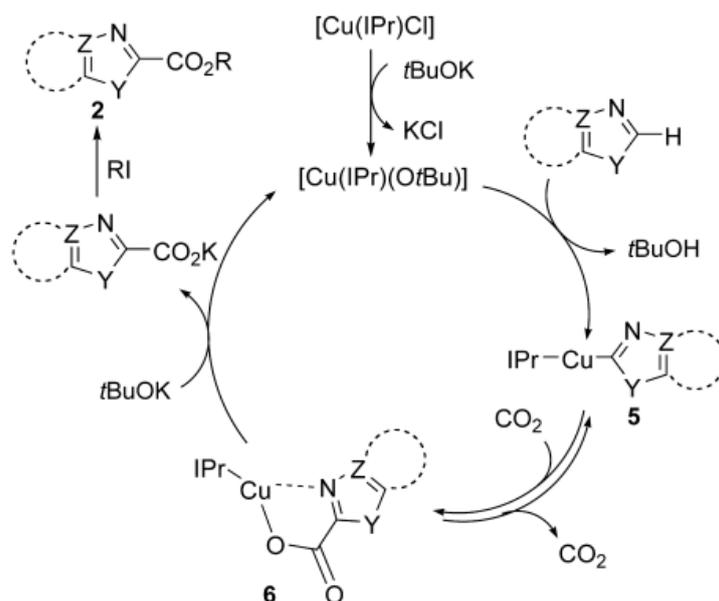


Figura nº 68 tomada de la Ref 28 con permiso: Ciclo catalítico propuesto

Casi al mismo tiempo, Nolan y Boogaerts publicaron otro trabajo en el cual llevaron a cabo la carboxilación de enlaces C-H de heterociclos aromáticos con CO₂ en condiciones de reacción suaves, utilizando como catalizador un complejo carbeno N-heterocíclico de oro.²⁹ Este grupo se basó en la teoría ácido/base de Brønsted/Lowry para predecir la funcionalización del enlace C-H. En base a este trabajo, Nolan, Boogaerts y algunos colaboradores más desarrollaron poco después un trabajo en el que se utiliza para esta reacción de carboxilación un complejo de cobre análogo al utilizado anteriormente de oro.³⁰ El catalizador de cobre utilizado, [Cu(IPr)(OH)], demostró ser un catalizador eficaz y regioselectivo para llevar a cabo, en condiciones de reacción suaves, la carboxilación de enlaces C-H y N-H de heterociclos aromáticos que poseen un valor de pK_a menor de 27,7.

Con este sistema catalítico se llevó a cabo la N-carboxilación de una serie de N-heterociclos (Fig. 69), obteniéndose los correspondientes ésteres metílicos en unos buenos rendimientos (85-93%), así como la carboxilación de enlaces C-H de una serie de sustratos aromáticos (Fig. 70), obteniéndose los correspondientes derivados de ácidos carboxílicos en unos buenos rendimientos (77-93%). Este método demostró además ser válido para llevar a cabo la carboxilación de una serie de arenos polifluorados

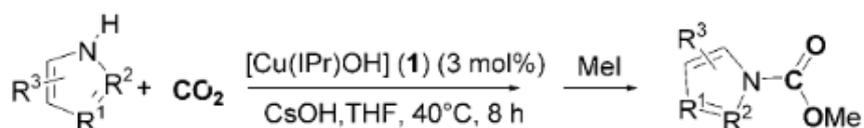


Figura nº 69 tomada de la Ref 30 con permiso: N-carboxilación de heterociclos aromáticos

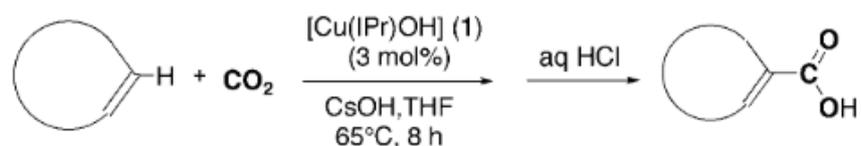


Figura nº 70 tomada de la Ref 30 con permiso: carboxilación de enlaces C-H de una serie de sustratos aromáticos

Respecto al mecanismo de reacción, este es muy similar al propuesto anteriormente por Hou y colaboradores (Fig. 68).

Posteriormente, en 2012, Fukuzawa y colaboradores encontraron que los complejos de cobre *tzNHZ*-Cu (*tzNHZ* es la abreviatura de 1,2,3-triazol-5-ylidenos) eran catalizadores más eficaces para la carboxilación directa de enlaces C-H de compuestos heterocíclicos que el complejo [(IPr)CuCl] utilizado anteriormente por Hou y colaboradores.³¹ De esta manera, este grupo sintetizó varios complejos *tzNHZ*-Cu, siendo el complejo [(TPr)CuCl] (Fig. 71) el que mostró una mayor actividad catalítica:

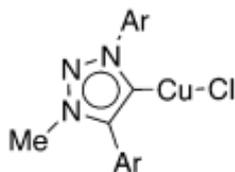


Figura nº 71 tomada de la Ref 31 con permiso: (TPr)CuCl: Ar = 2,6-diisopropilfenil

Con este catalizador desarrollado, este grupo llevó a cabo la carboxilación de varios benzoxazoles sustituidos (Fig. 72) y benzotiazoles sustituidos (Fig. 73), obteniéndose los correspondientes ácidos carboxílicos, los cuales posteriormente se sometieron a una reacción de alquilación con MeI para obtener los correspondientes ésteres metílicos como productos finales

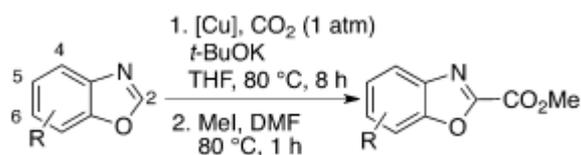


Figura nº 72 tomada de la Ref 31 con permiso: Carboxilación de benzoxazoles sustituidos

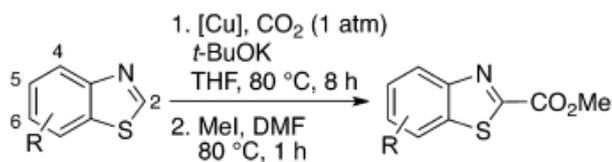


Figura n° 73 tomada de la Ref 31 con permiso: Carboxilación de benzotiazoles sustituidos

Respecto al mecanismo de reacción, se asumió que este era similar al propuesto anteriormente por Hou y colaboradores (Fig. 68).

4.2 Activación de enlaces C-H poco polares

Además de la activación de protones ácidos, en algunas ocasiones los catalizadores de cobre también han permitido funcionalizar enlaces C-H poco polares. En 2017 Ribas y colaboradores publicaron un trabajo en el cual desarrollaron una metodología para sintetizar carbamatos de O-arilo utilizando CO₂ y especies de carbamato como nucleófilos, a través de la funcionalización catalizada por Cu(II) del enlace C-H en un sistema macrocíclico tipo pinza.³² Este método fue el primero que combinó la utilización de CO₂ y la funcionalización de enlaces C-H para la obtención de carbamatos de O-arilo. Para llevar a cabo estas reacciones, este grupo seleccionó un sustrato de areno macrocíclico (**L1-H**) que previamente había sido utilizado como modelo para obtener más información sobre los mecanismos de reacciones de acoplamiento catalizadas por cobre utilizando diferentes tipos de nucleófilos. De entre los diferentes modos de activación del CO₂, este grupo eligió el uso de aminas, dando lugar a la formación de sales de amonio del ácido carbámico. Para probar la viabilidad de la reacción de acoplamiento entre las sales de amonio del ácido carbámico, formadas entre las aminas y el CO₂, y el sustrato de areno macrocíclico seleccionado **L1-H**, primero se llevaron a cabo una serie de reacciones estequiométricas a partir de un complejo aril-Cu(III) bien definido y varias sales de amonio del ácido carbámico, obteniéndose los productos deseados en unos buenos rendimientos.

Habiéndose probado de esta manera la viabilidad de la reacción, este grupo llevó a cabo la reacción de acoplamiento del sustrato macrocíclico seleccionado **L1-H** y varias sales de amonio del ácido carbámico utilizando una fuente catalítica de Cu(II) (Fig. 74).

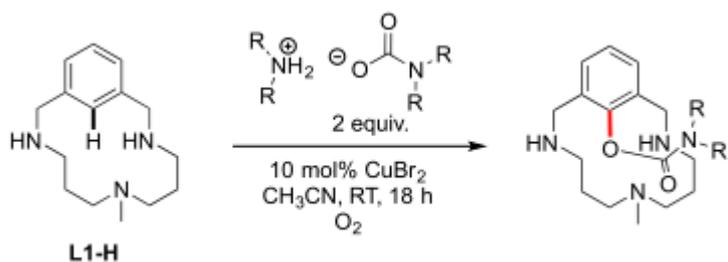


Figura nº 74 tomada de la Ref 32 con permiso: Acoplamiento en dos pasos del sustrato macrocíclico **L1-H** y varias sales de amonio del ácido carbámico

Viendo que esta reacción de acoplamiento en dos pasos tenía lugar de manera exitosa, este grupo desarrolló un procedimiento en un solo paso que implicaba la formación in situ de la sal de amonio del ácido carbámico. De esta manera, la amina y el sustrato macrocíclico **L1-H** se sometieron directamente a una alta presión de CO₂ en presencia de una cantidad catalítica de cobre(II) (Fig. 75), obteniéndose los productos de carbamato con buen rendimiento.

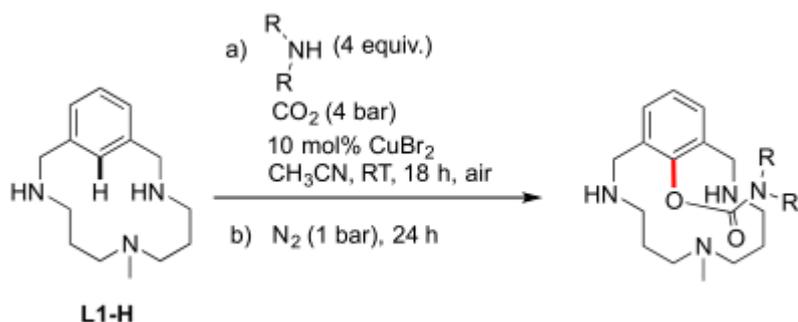


Figura nº 75 tomada de la Ref 32 con permiso: Acoplamiento en un paso del sustrato macrocíclico **L1-H** y varias sales de amonio del ácido carbámico

Respecto al mecanismo de reacción, basándose en trabajos desarrollados previamente por este mismo grupo,^{33,34} y en la reactividad mostrada por las sales de amonio de ácido carbámico, se propuso para esta reacción de acoplamiento el siguiente ciclo catalítico (Fig. 76):

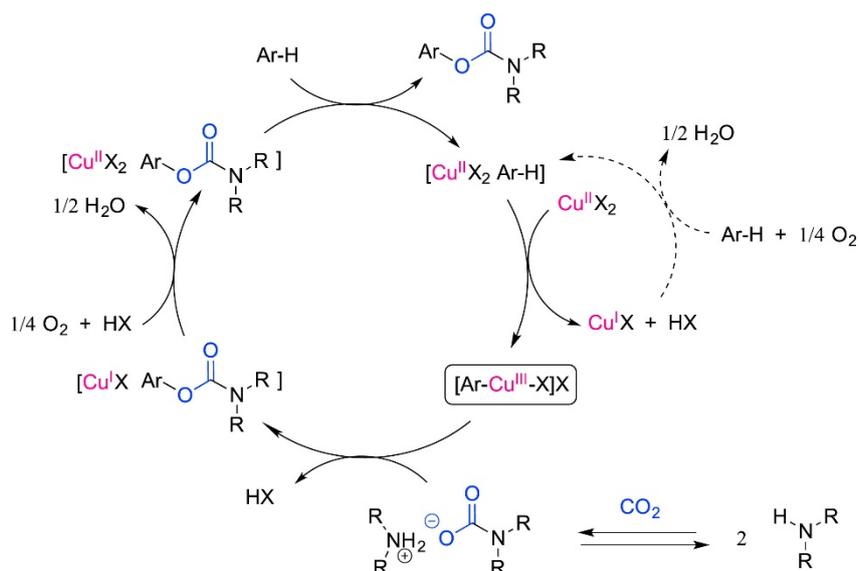


Figura nº 76 tomada de la Ref 32 con permiso: Ciclo catalítico propuesto

En primer lugar se produce la coordinación del sustrato de areno macrocíclico con la fuente de Cu(II), seguida de una activación dismutativa del enlace C-H en condiciones aeróbicas para formar el complejo aril-Cu(III) y una sal de Cu(I). Posteriormente, la sal de amonio del ácido carbámico formada in situ a partir del CO_2 y la amina se coordina con el complejo de Cu(III) para dar lugar al producto de acoplamiento después del paso de eliminación reductora. Finalmente, se libera una sal de Cu(I) y se regenera el catalizador de Cu(II) en condiciones aeróbicas. Una diferencia de esta metodología respecto a la mayoría de las comentadas anteriormente, es que utiliza como catalizador un complejo de Cu(II) en lugar de uno de Cu(I).

Dos años más tarde, en 2019, Luo y colaboradores publicaron un trabajo en el cual llevaron a cabo el acoplamiento oxidativo catalizado por cobre y asistido con 8-aminoquinolina de aril carboxamidas, CO_2 y aminas mediante activación directa de enlace C-H para dar carbamatos de O-arilo en condiciones ambientales.³⁵ Este trabajo supuso un avance importante en las reacciones de funcionalización de enlaces C-H de (hetero)-arenos, hasta la fecha poco exploradas.

Este grupo utilizó como catalizador la sal de cobre CuI y como oxidante MnO_2 , de manera que una vez establecidas las condiciones de reacción óptimas, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento de una serie de benzamidas con dietilamina y CO_2 (Fig. 77).

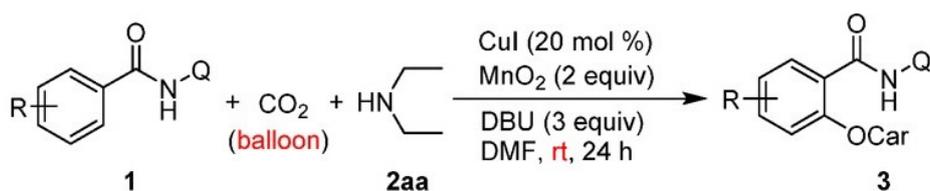


Figura n° 77 tomada de la Ref 35 con permiso: Acoplamiento oxidativo de aril carboxamidas, CO₂ y aminas

Las carboxamidas con grupos extractores de densidad electrónica proporcionaron los productos deseados en mayores rendimientos que las carboxamidas con grupos dadores de densidad electrónica. Experimentalmente se comprobó también que los grupos que retiran densidad electrónica en las posiciones para- y meta- del anillo facilitan la reacción, mientras que las benzamidas orto-sustituidas proporcionaron los productos deseados solo con rendimientos moderados.

Con estas mismas condiciones de reacción, se probó este sistema catalítico con una serie de heteroaril- y alquenil-carboxamidas (Fig. 78).

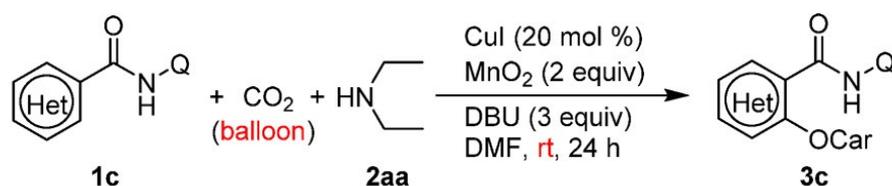


Figura n° 78 tomada de la Ref 35 con permiso: Acoplamiento oxidativo de heteroaril- y alquenil-carboxamidas, CO₂ y aminas

Basándose en estudios cinéticos e IR, así como en experimentos de intercambio de hidrógeno y deuterio, este grupo propuso un ciclo catalítico para esta reacción de acoplamiento (Fig. 79).

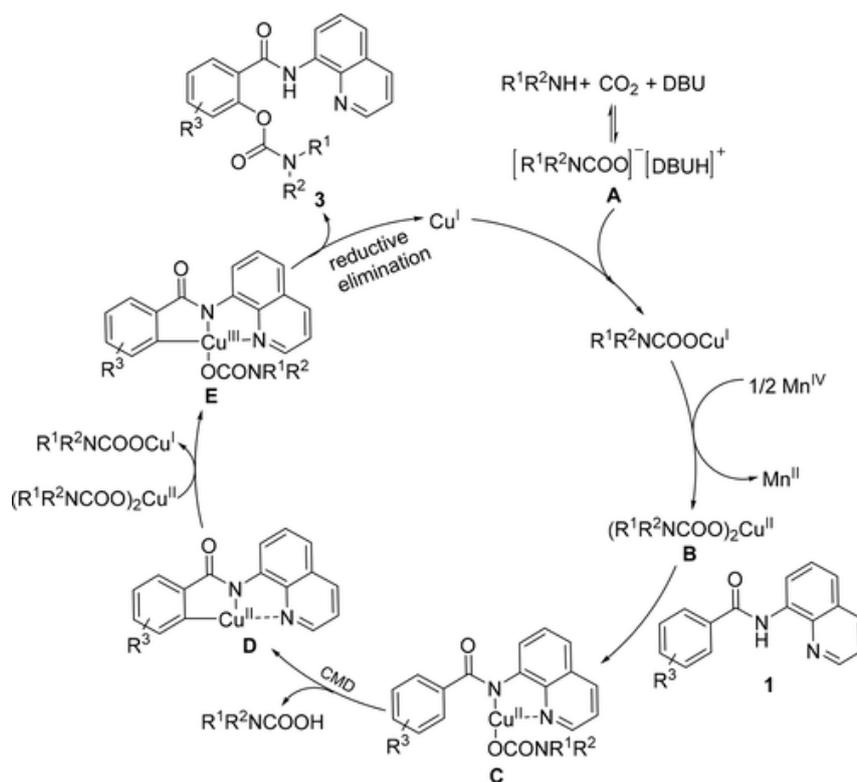


Figura n° 79 tomada de la Ref 35 con permiso: Ciclo catalítico propuesto

Primero se produce la reacción del CO_2 y la amina, promovida por la base DBU, para dar el carbamato **A**. El posterior intercambio del ion cobre y la reducción de Mn^{IV} genera el complejo carbamato de Cu^{II} **B**. A continuación, el ligando N,N-bidentado ayuda a la coordinación de la aril carboxamida **1** con el complejo **B** para generar el intermedio **C**. La ruptura del enlace C-H en posición orto en **C** mediante un proceso concertado de metalación-desprotonación (CMD) genera el intermedio metalaciclo de cinco miembros **D**, seguido de un proceso de desproporción u oxidación para generar la especie de Cu^{III} **E**. Finalmente, una eliminación reductora en **E** genera el carbamato de O-arilo **3**, regenerándose el catalizador de Cu^{I} .

Esta metodología desarrollada por Luo y colaboradores presenta algunas diferencias respecto a las desarrolladas anteriormente por Jiang y colaboradores y Ribas y colaboradores.^{12,32} Aunque en todas ellas se obtienen de manera eficiente los carbamatos de O-arilo deseados, en el trabajo desarrollado por Jiang y colaboradores fue necesaria una presión de 4.0 MPa (39,48 atm) de CO_2 y O_2 , mientras que en el trabajo desarrollado por Ribas y colaboradores fue necesaria una presión de 4 bar de CO_2 ; por otra parte, en esta metodología desarrollada por Luo y colaboradores se pudo trabajar a presión atmosférica de CO_2 , lo cual supone una ventaja desde el punto de vista de la economía del átomo respecto a las otras metodologías. Otra diferencia entre estas metodologías es el catalizador de cobre utilizado, de manera que Jiang y colaboradores utilizaron como precatalizador la especie Cu_2O , mientras que Ribas y colaboradores y Luo y colaboradores utilizaron como catalizadores las sales de cobre CuBr_2 y CuI respectivamente.

5. Carboxilación de enlaces C-Cu formados por activación de haluros de arilo

La primera metodología que utilizó compuestos de arilcobre para transformar el CO₂ fue desarrollada en 2004 por Ebert y colaboradores, los cuales pudieron generar, en condiciones de reacción suaves, reactivos de arilcobre funcionalizados a partir de cobre activado y los correspondientes yoduros de arilo (Fig. 80).³⁶ Estos compuestos de organocobre generados se someten posteriormente a una carboxilación con CO₂ para formar los correspondientes benzoatos de cobre. Estas sales posteriormente pueden acidificarse para producir ácidos arílicos funcionalizados o pueden tratarse con los haluros de alquilo apropiados para generar los correspondientes ésteres arílicos.

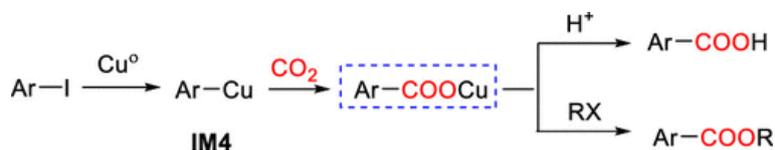


Figura nº 80 tomada de la Ref 36 con permiso: Carboxilación de haluros de arilo

Con este sistema se obtuvieron una serie de ácidos arílicos funcionalizados con unos rendimientos que fueron desde bajos en algunos casos hasta excelentes en otros (15-99%). Se pudo obtener también, a partir de los correspondientes carboxilatos de cobre, una serie de ésteres arílicos con rendimientos que fueron de moderados a buenos (59%-99%). Una ventaja de esta metodología es que permite trabajar en condiciones de reacción suaves, y además es tolerante con una amplia variedad de grupos funcionales presentes en los reactivos de arilcobre. Sin embargo, esta metodología presenta la desventaja de que no es catalítica, ya que no se realiza ningún ciclo catalítico, siendo esta una reacción estequiométrica.

Años después, en 2013, Daugulis y colaboradores desarrollaron una metodología catalítica para la carboxilación de yoduros de arilo con CO₂ utilizando un sistema catalítico CuI/ligando (TMEDA o DMEDA), donde la especie activa Cu(0) es generada in situ mediante la reducción de Cu(I) por Et₂Zn (Fig. 81).³⁷

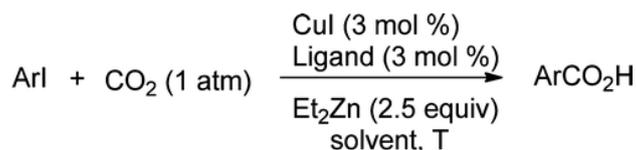


Figura nº 81 tomada de la Ref 37 con permiso: Carboxilación de haluros de arilo

La carboxilación de los yoduros de arilo ricos en densidad electrónica se llevó a cabo en DMSO como disolvente, mientras que la carboxilación de los yoduros de arilo pobres en densidad electrónica requirió DMA como disolvente, además de condiciones de reacción algo más duras.

Los yoduros de arilo ricos en densidad electrónica dieron los correspondientes ácidos carboxílicos en rendimientos que fueron de moderados a buenos (60-88%), mientras que los yoduros de arilo pobres en densidad electrónica proporcionaron los productos correspondientes en rendimientos más bajos (40-62%). Una ventaja que mostró esta metodología es la alta tolerancia a diversos grupos funcionales presentes en los yoduros de arilo.

En cuanto al mecanismo de reacción, este grupo propuso el siguiente ciclo catalítico (Fig. 82).

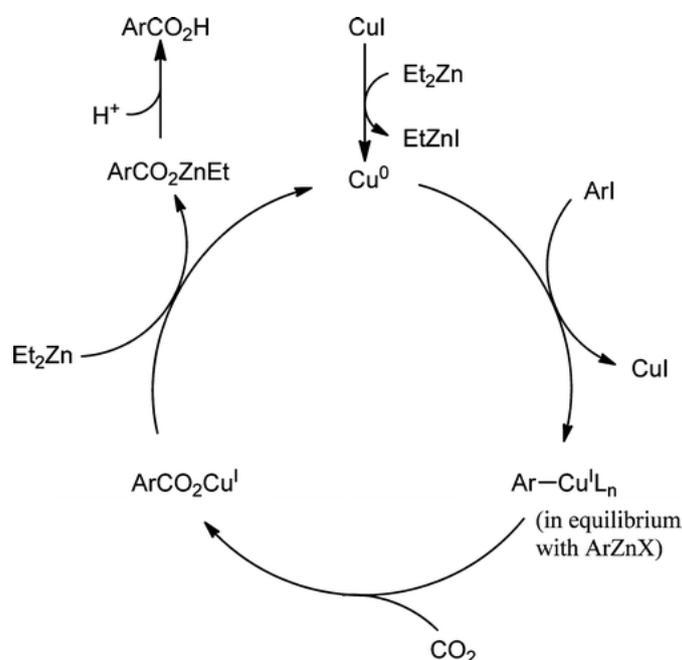


Figura nº 82 tomada de la Ref 37 con permiso: Ciclo catalítico propuesto

Primero se produce la reducción de Cu(I) a Cu(0) por parte de Et₂Zn. El Cu(0) generado reacciona oxidativamente con el yoduro de arilo para dar el intermedio ArCu(I), el cual experimenta una reacción de inserción con el CO₂ para dar un intermedio carboxilato de cobre. Este intermedio finalmente reacciona con Et₂Zn para regenerar el Cu(0) y formar un carboxilato de zinc ArCO₂ZnEt. La hidrólisis ácida de este carboxilato de zinc proporciona finalmente el ácido carboxílico deseado.

Con esta metodología se comprobó que para que la reacción sea catalítica en su conjunto, es necesaria la presencia de un reductor que permita regenerar la especie activa Cu(0), como es en este caso Et₂Zn.

6. Activación de CO₂ mediante pares frustrados de Lewis

En las últimas décadas, en el auge del desarrollo de métodos que utilizan CO₂ como fuente de carbono, se han estudiado ampliamente reacciones que implican la inserción de CO₂ en enlaces metal-carbono, siendo esta la forma de fijación de CO₂ más utilizada. Por otro lado, en los últimos años se ha informado también que los pares frustrados de Lewis (FLP) pueden formar fácilmente aductos con CO₂. Los FLP son sistemas compuestos por un ácido y una base de Lewis que por geometría no pueden formar un enlace, pero sí pueden activar enlaces, como en este caso el del CO₂. Esta novedosa manera de fijación del CO₂ tiene un gran interés, aunque también presenta la desventaja de estar limitada a reacciones estequiométricas de CO₂ y a pares frustrados de Lewis preformados. Por ello, en vista de la utilidad sintética que pueden tener estas reacciones, en los últimos años ha adquirido importancia la exploración de reacciones catalíticas que implican la activación del CO₂ mediante un par frustrado de Lewis. Zhang y colaboradores han publicado en 2020 un trabajo en el que investigan si una especie de cobre α -borilalquilamido, que habían sintetizado anteriormente en otro trabajo, y que contiene un grupo amido que actúa como una base de Lewis, y un borano que actúa como un ácido de Lewis, reaccionaría con el CO₂ de forma similar a un FLP.³⁸

En este trabajo desarrollado por Zhang y colaboradores se lleva a cabo la difuncionalización selectiva de iminas con B₂(pin)₂ y CO₂, utilizando como catalizador el complejo [(SIMes)CuCl] (Fig. 83). Esta transformación ha supuesto la primera difuncionalización catalítica de iminas para sintetizar aminas funcionalizadas, mediante la introducción de dos grupos funcionales distintos a través de dobles enlaces C=N. En esta transformación se produce simultáneamente y de manera muy selectiva una C-borilación y una N-carboxilación, lo que da lugar a la fijación de un grupo borilo y un grupo carboxilato sobre la imina. A partir de esta metodología se pudo acceder a una serie de sales cíclicas de borocarbamato de litio, las cuales pueden convertirse fácilmente en valiosos derivados de boronatos α -amino N-carboxilados.

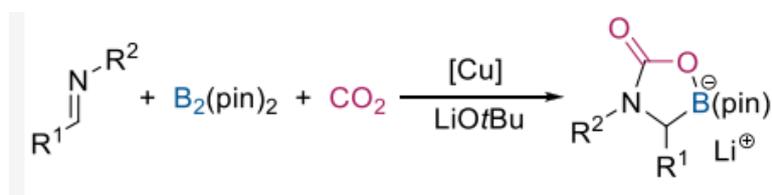


Figura nº 83 tomada de la Ref 38 con permiso: Difuncionalización de iminas

Esta reacción se estudió mediante cálculos DFT. A partir de estos estudios computacionales, y de los resultados obtenidos experimentalmente, se propuso un ciclo catalítico para esta reacción de difuncionalización (Fig. 84).

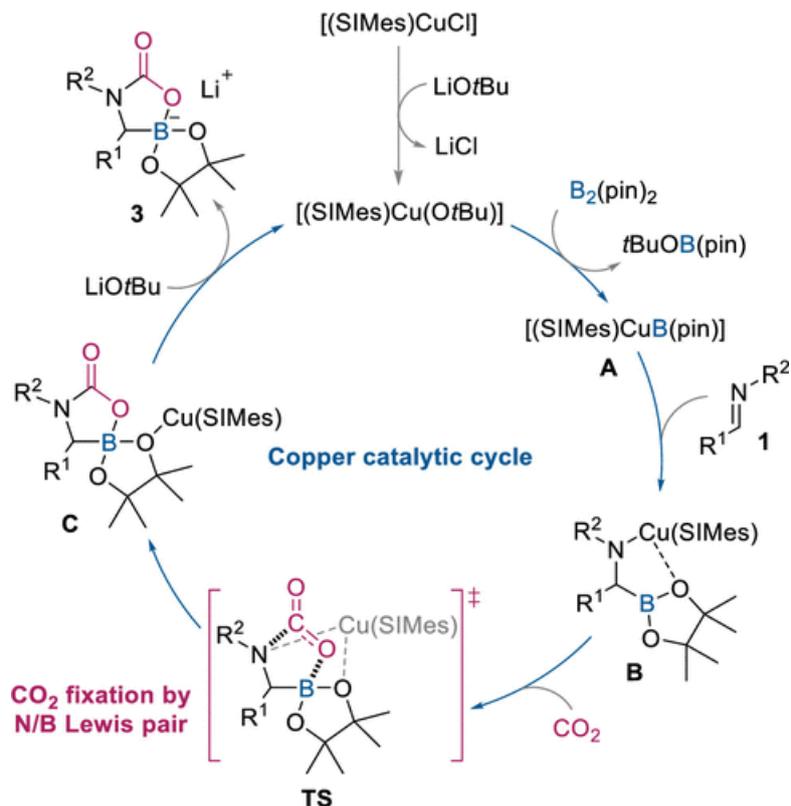


Figura nº 84 tomada de la Ref 38 con permiso: Ciclo catalítico propuesto

Primero se produce la reacción entre B₂(pin)₂ y el complejo [(SIMes)Cu(OtBu)], que se formó anteriormente a partir de la reacción de metátesis entre [(SIMes)CuCl] y LiOtBu, para generar el complejo de cobre-borilo A. La posterior inserción de la imina 1 en el enlace Cu-B de A generaría el complejo de amida de cobre B. Como se observó en el siguiente estado de transición, la activación del CO₂ fue posible gracias a su fácil unión a la unidad de α -borilalquilamido B, la cual representa un par de Lewis (FLP). Computacionalmente se comprobó que la inserción del CO₂ en el enlace Cu-N era menos favorable. La unión del CO₂ a un átomo de nitrógeno y a un átomo de boro, junto con la migración de la unidad de Cu(SIMes) a un átomo de oxígeno de pinacolato, condujo a la generación del derivado cíclico de boracarbamato C. Finalmente la transmetalación entre el complejo de cobre C y el LiOtBu regeneraría la especie activa [(SIMes)Cu(OtBu)] y liberaría el producto final 3.

Los estudios computacionales realizados mostraron efectivamente que el CO₂ es activado a través de la especie de cobre α -borilalquilamido B, donde el par de electrones del nitrógeno y el orbital vacío del boro, forman un par frustrado de Lewis. En estos estudios se vio que no había interacción directa entre el CO₂ y el centro de cobre en el proceso de fijación del CO₂, lo cual es distinto de la inserción de CO₂ en los enlaces metal-carbono de las reacciones catalizadas por metales de transición. Por tanto, esta metodología ha supuesto algo novedoso, ya que se ha llevado a cabo la activación del CO₂ de una manera distinta a la estudiada tradicionalmente, pudiéndose así construir de manera eficiente una serie de moléculas complejas.

7. Inserción de CO₂ en el enlace Cu-C

Durante estos años, en base a trabajos realizados experimentalmente, diversos grupos de trabajos han llevado a cabo trabajos teóricos mediante cálculos computacionales que han permitido analizar, a través de los estados de transición, cómo se produce la inserción del CO₂ en diversos enlaces Cu-C. Mediante estos trabajos se ha podido comprobar también de qué manera factores como los ligandos de los catalizadores de cobre, o la hibridación del carbono único al cobre, afectan a la barrera de inserción del CO₂ de ciertas reacciones, permitiendo así explicar resultados obtenidos experimentalmente.

Uno de estos trabajos computacionales fue publicado en 2010 por Lin y colaboradores, los cuales llevaron a cabo un estudio teórico sobre la reacción de carboxilación de ésteres arilborónicos con CO₂ reportada anteriormente por Hou y colaboradores.⁷ Para investigar cómo se produce la inserción de CO₂ en el enlace Cu-C_{fenil}, este grupo examinó los orbitales HOMO y HOMO-1 del estado de transición correspondiente al paso de inserción del CO₂, a partir de los cuales observaron que este proceso de inserción surge del ataque nucleofílico del enlace σ Cu-C_{fenil} al carbono electro-deficiente del CO₂.

Por otra parte, para examinar el efecto que pueden tener los sustituyentes en esta reacción de inserción, este grupo comparó la barrera de energía obtenida para la inserción del CO₂ en el enlace Cu-C_{fenil} (19.6 Kcal/mol) con las barreras obtenidas para la inserción del CO₂ en los enlaces Cu-C(C₆H₄-4-NO₂) (Fig. 85) y Cu-C(C₆H₄-4-NMe₂) (Fig. 86). Los resultados obtenidos mostraron que respecto a la inserción en el enlace Cu-C_{fenil}, el sustituyente del anillo -NO₂, que retira densidad electrónica, aumenta significativamente la barrera de inserción (25.5 Kcal/mol), mientras que el sustituyente que dona densidad electrónica (-NMe₂), reduce esta barrera de inserción (16.7 Kcal/mol). De esta manera se comprobó que en esta reacción de carboxilación de ésteres arilborónicos, los sustituyentes del anillo de fenilo si tienen influencia en la barrera de inserción del CO₂ en el enlace Cu-C.

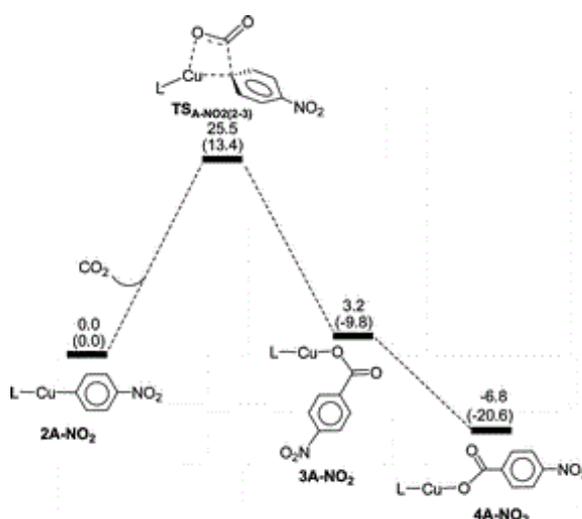


Figura n° 85 tomada de la Ref 7 con permiso: Barrera inserción de CO₂ en el enlace Cu-C(C₆H₄-4-NO₂). Las energías relativas, y las energías electrónicas (entre paréntesis), están dadas en Kcal/mol

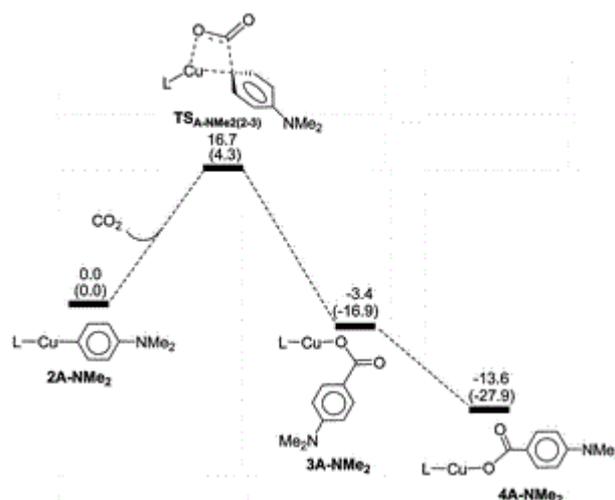


Figura n° 86 tomada de la Ref 7 con permiso: Barrera inserción de CO₂ en el enlace Cu-C(C₆H₄-4-NMe₂). Las energías relativas, y las energías electrónicas (entre paréntesis), están dadas en Kcal/mol

En 2011, Yates y colaboradores publicaron un estudio computacional sobre el ciclo catalítico propuesto por Hou y colaboradores (Fig. 68) para la carboxilación de enlaces C-H de heterociclos aromáticos.³⁹ En este estudio se comparó la barrera de energía para la inserción del CO₂ en el enlace Cu-benzoxazolil (Fig. 87), así como la barrera de energía para varios enlaces Cu-heterociclo, con la del enlace Cu-fenilo (19.7 Kcal/mol), calculada anteriormente por este mismo grupo, de manera que para todos los heterociclos, la barrera de energía para la inserción del CO₂ en el enlace Cu-C resultó ser más alta que la del enlace Cu-fenilo. Esta mayor barrera de energía es debida a la mayor fortaleza del enlace Cu-heterociclo frente a la del enlace Cu-fenilo, tal y como se comprobó mediante el cálculo de la energía de disociación de estos enlaces. Esta mayor fortaleza es debida a que los heterociclos, que contienen átomos electronegativos en su anillo, son capaces de polarizar el enlace σ Cu-C hacia ellos, incrementando así su carácter iónico, y por lo tanto, incrementando su fuerza de enlace.

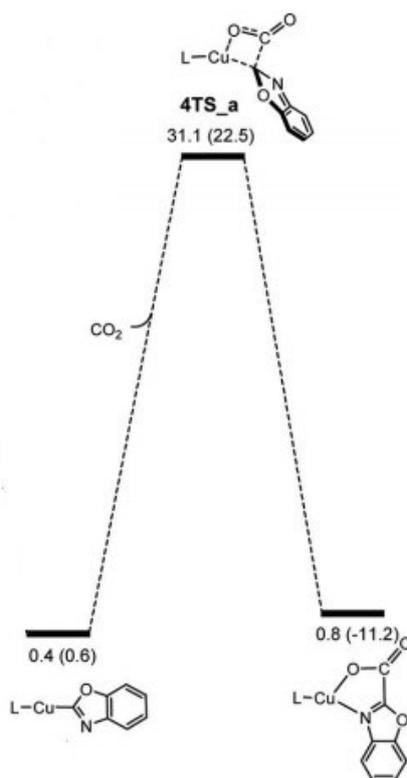


Figura n° 87 tomada de la Ref 39 con permiso: Barrera inserción de CO₂ en el enlace Cu-benzoxazolil. Las energías relativas, y las energías electrónicas (entre paréntesis), están dadas en Kcal/mol

En 2016, Popp y colaboradores publicaron un trabajo en el cual informaron sobre la boracarboxilación catalizada por cobre(I) de vinilarenos con CO₂ y B₂(pin)₂.¹⁸ Para encontrar el catalizador de cobre más eficaz, este grupo probó experimentalmente tres tipos de ligandos; fosfinas monodentadas, carbenos N-heterocíclicos (NHC) y fosfinas bidentadas, siendo los ligandos PCy₃, IMes y ICy los que mostraron una mayor actividad catalítica. Otros ligandos monofosfina y NHC proporcionaron peores rendimientos de los productos deseados. Por su parte, los catalizadores basados en fosfinas bidentadas dieron lugar a bajos rendimientos de los productos. Para conocer mejor el efecto de los ligandos en esta reacción, en 2017 Lu y colaboradores llevaron a cabo un estudio computacional mediante cálculos DFT para investigar como las propiedades electrónicas y estéricas de los ligandos afectan a esta reacción de boracarboxilación.⁴⁰

Utilizando como reacción modelo la boracarboxilación de estireno, este grupo comprobó, a través del perfil de energía de la reacción (Fig. 88), que la inserción de CO₂ en el enlace Cu-C es el paso determinante de la velocidad en el ciclo catalítico. Teniendo en cuenta esto, se calcularon las barreras de energía para el paso de inserción de CO₂ utilizando diferentes tipos de ligandos.

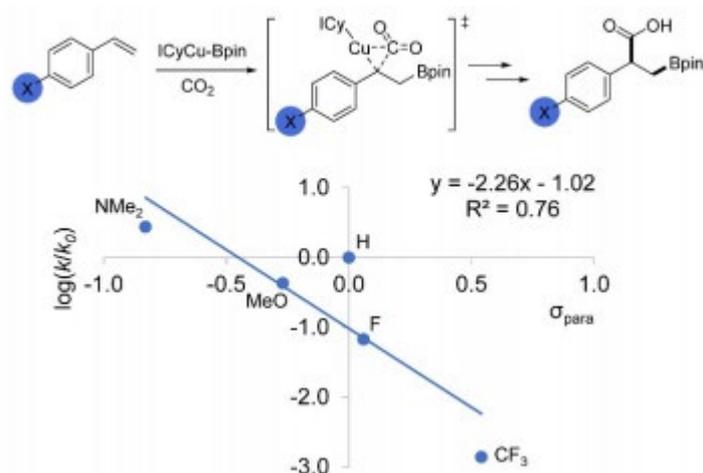


Figura n° 89 tomada de la Ref 40 con permiso: Estudio de Hammet con estirenos para-sustituídos.

Teniendo en cuenta la influencia que tiene la nucleofilia del carbono α del intermedio **6** en la inserción del CO_2 , se calcularon las cargas NBO de este carbono α en el intermedio **6** para diferentes tipos de ligandos. Como era de esperar, debido a su mayor capacidad de donación de electrones, los ligandos NHC y fosfinas bidentadas proporcionan las mayores cargas negativas en el carbono α . Sin embargo, se observó que la tendencia de las barreras de inserción del CO_2 no era consistente con el cambio en la nucleofilia de este carbono α (Fig. 90), por lo que la hipótesis de este grupo es que no solo las propiedades electrónicas de los ligandos influyen en la inserción del CO_2 , sino que también lo hacen las propiedades estéricas de los mismos.

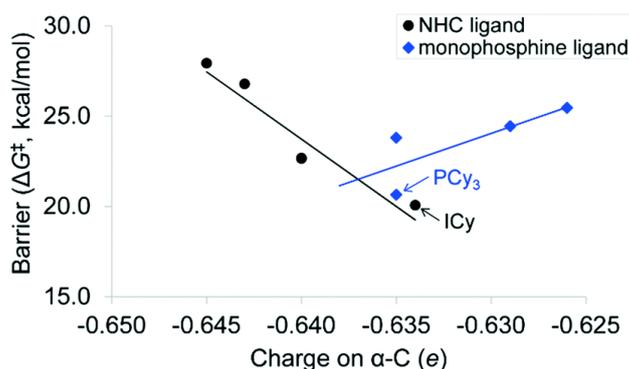


Figura n° 90 tomada de la Ref 40 con permiso: Relación entre la barrera de inserción de CO_2 y la carga en el carbono α del intermedio **6**.

Para verificar esta hipótesis, este grupo utilizó el parámetro eléctrico de Tolman (TEP, ν_{CO}) y el porcentaje de volumen ocupado ($\% V_{\text{bur}}$) para estudiar, respectivamente, como las propiedades electrónicas y estéricas de los ligandos afectan a la inserción del CO_2 .

Para las fosfinas monodentadas, se obtuvo una buena correlación entre las energías de las barreras de inserción del CO_2 y el parámetro TEP (ν_{CO}) (Fig. 91), lo cual indicó que para estos ligandos, la inserción del CO_2 depende de las propiedades electrónicas de los mismos.

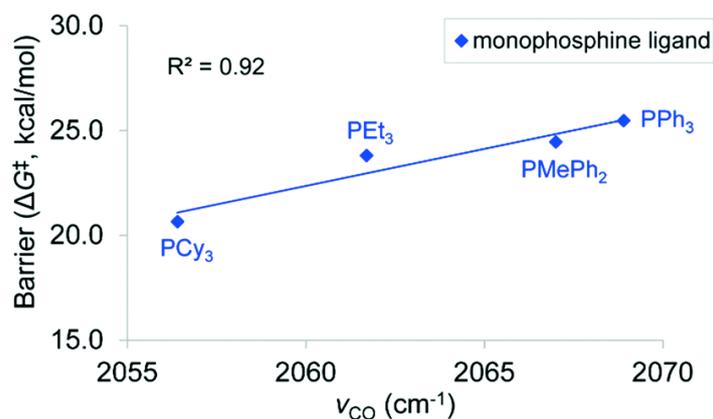


Figura n° 91 tomada de la Ref 40 con permiso: Correlación entre la barrera de inserción de CO_2 y ν_{CO} de fosfinas monodentadas.

Por el contrario, para los ligandos NHC, se obtuvo una baja correlación entre las energías de las barreras de inserción del CO_2 y el parámetro TEP (ν_{CO}) (Fig. 92), lo que indicó que para estos ligandos, la inserción del CO_2 no depende de las propiedades electrónicas de los mismos.

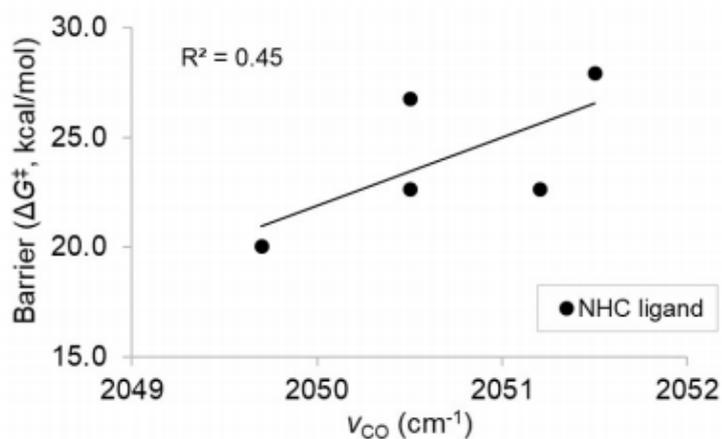


Figura n° 92 tomada de la Ref 40 con permiso: Correlación entre la barrera de inserción de CO_2 y ν_{CO} de ligandos NHC.

Posteriormente, a través del parámetro $\% V_{bur}$, se intentó estudiar el efecto que tienen las propiedades estéricas de los ligandos en la inserción del CO_2 . Para los ligandos NHC, se obtuvo una baja correlación entre las energías de las barreras de inserción del CO_2 y el parámetro $\% V_{bur}$ (Fig. 93). Sin embargo, la tendencia general que se muestra en la Fig. x sugiere que la inserción del CO_2 es suprimida por el aumento de volumen de los ligandos NHC.

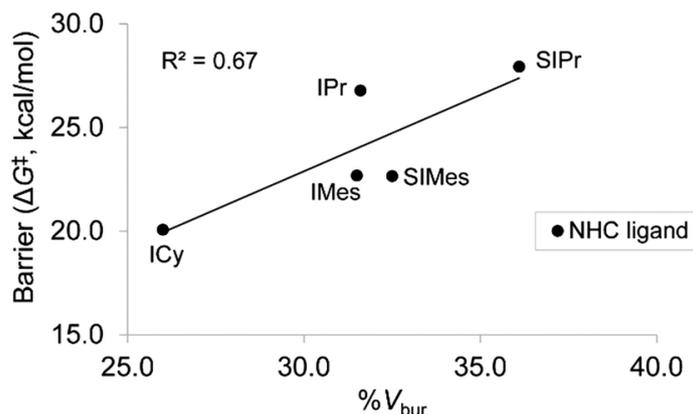


Figura n° 93 tomada de la Ref 40 con permiso: Correlación entre la barrera de inserción de CO_2 y $\% V_{bur}$ de ligandos NHC.

Aunque este parámetro de volumen permitió encontrar una tendencia general del efecto estérico de estos ligandos NHC en la barrera de inserción del CO_2 , se trata de un parámetro simplificado, por lo que se pueden pasar por alto ciertas interacciones entre el catalizador y el sustrato. Por ello, se obtuvieron las geometrías optimizadas de los estados de transición correspondientes al paso de inserción del CO_2 para todos los ligandos NHC evaluados. En estos estados de transición obtenidos, las cortas distancias de enlace $\text{O}\cdots\text{H}$ evidenciaron que existen interacciones de repulsión entre el CO_2 y los ligandos NHC. Por ello, lo que se hizo fue comparar estas distancias de enlace $\text{O}\cdots\text{H}$ entre el CO_2 y el ligando con las energías de las barreras de inserción del CO_2 , observándose una muy buena correlación entre ambas (Fig. 94). Estos resultados indicaron que el efecto que tienen los ligandos NHC en la inserción del CO_2 es debido principalmente a las repulsiones estéricas existentes entre el CO_2 y los sustituyentes unidos a los nitrógenos de estos ligandos NHC.

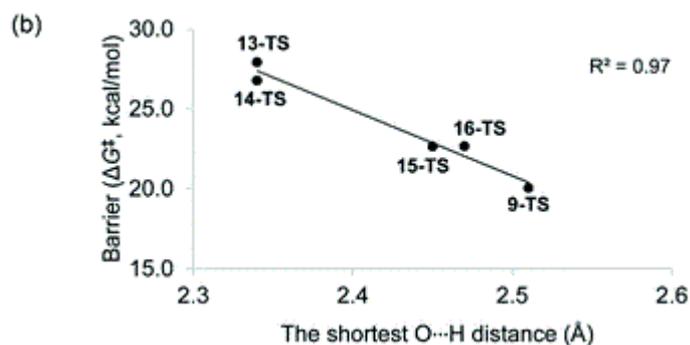


Figura n° 94 tomada de la Ref 40 con permiso: Correlación entre la barrera de inserción de CO_2 y las distancias de enlace $\text{O}\cdots\text{H}$ entre CO_2 y ligando.

En comparación con las fosfinas monodentadas y los NHC, las fosfinas bidentadas (BINAP, Me-BPE y Xantphos) dieron lugar a unas barreras de inserción de CO_2 extremadamente altas, a pesar de que estos ligandos proporcionaban las mayores cargas negativas en el carbono α del intermedio **6**. Estas altas barreras de inserción se atribuyeron a la congestión estérica alrededor de los cuatro centros de cobre coordinados en los estados de transición correspondientes a la inserción del CO_2 . Para entender mejor como estos ligandos daban barreras de inserción tan altas, se usó el modelo de distorsión/interacción, cuyos resultados sugirieron que la inserción de CO_2 con fosfinas bidentadas como ligandos depende más de los impedimentos estéricos que de las propiedades electrónicas de las mismas.

8. Conclusiones

En este trabajo se ha demostrado que la catálisis de cobre es tremendamente eficaz para llevar a cabo múltiples reacciones de carboxilación, a partir de una gran variedad de sustratos, utilizando CO₂ como fuente de carbono. Las ventajas que ofrecen los enlaces Cu-C, como poder insertar el CO₂ en condiciones de reacción ambientales, han hecho posible que durante las últimas dos décadas se hayan desarrollado una gran variedad de metodologías catalíticas que han permitido acceder, en condiciones de reacción suaves, a una gran variedad de compuestos químicos de alto valor, siendo especialmente importantes los derivados de ácidos carboxílicos.

Además de su eficacia y de su amplio alcance de sustrato, la catálisis de cobre presenta también la ventaja de que muchos catalizadores de cobre son fácilmente accesibles, ya que se trata de un metal que es abundante y además tiene un bajo coste. Todas estas características han hecho que durante estos años, la comunidad científica, en su lucha por intentar disminuir la concentración de CO₂ en la atmósfera, le haya prestado especial atención en comparación con otros metales de transición, muchos de los cuales no han permitido trabajar en condiciones de reacción suaves, o han tenido un limitado alcance de sustrato. Respecto a los catalizadores utilizados, los carbenos N-heterocíclicos de cobre han demostrado ser excelentes catalizadores para llevar a cabo reacciones catalíticas que implican la inserción de CO₂ en moléculas orgánicas

En definitiva, a lo largo de estos años se ha demostrado que la conversión de CO₂ utilizando enlaces Cu-C presenta múltiples ventajas, tanto desde el punto de vista medioambiental como desde el punto de vista económico, haciendo que este campo tenga un gran interés para el desarrollo de futuras metodologías catalíticas.

9. Bibliografia

- (1) Vol'pin, M. E. The Reactions of Organometallic Compounds of Transition Metals with Molecular Nitrogen and Carbon Dioxide. *Pure Appl. Chem.* **1972**, *30* (3–4), 607–626. <https://doi.org/10.1351/pac197230030607>.
- (2) Tsuda, T.; Ueda, K.; Saegusa, T. Carbon Dioxide Insertion into Organocopper and Organosilver Compounds. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, *5* (10), 380–381. <https://doi.org/10.1039/C39740000380>.
- (3) Yu, D.; Teong, S. P.; Zhang, Y. Transition Metal Complex Catalyzed Carboxylation Reactions with CO₂. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293–294*, 279–291. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.09.002>.
- (4) Takaya, J.; Tadami, S.; Ukai, K.; Iwasawa, N. Copper(I)-Catalyzed Carboxylation of Aryl- and Alkenylboronic Esters. *Org. Lett.* **2008**, *10* (13), 2697–2700. <https://doi.org/10.1021/ol800829q>.
- (5) Ukai, K.; Aoki, M.; Takaya, J.; Iwasawa, N. Rhodium(I)-Catalyzed Carboxylation of Aryl- and Alkenylboronic Esters with CO₂. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (27), 8706–8707. <https://doi.org/10.1021/ja061232m>.
- (6) Ohishi, T.; Nishiura, M.; Hou, Z. Carboxylation of Organoboronic Esters Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene Copper(I) Complexes. *Angew. Chemie* **2008**, *120* (31), 5876–5879. <https://doi.org/10.1002/ange.200801857>.
- (7) Dang, L.; Lin, Z.; Marder, T. B. DFT Studies on the Carboxylation of Arylboronate Esters with CO₂ Catalyzed by Copper (I) Complexes. *Organometallics*. **2010**, No. 9, 917–927. <https://doi.org/10.1021/om901047e>.
- (8) Ohmiya, H.; Tanabe, M.; Sawamura, M. Copper-Catalyzed Carboxylation of Alkylboranes with Carbon Dioxide : Formal Reductive Carboxylation of Terminal Alkenes. *Org. Lett.* **2011**, No. 6, 8858–8859. <https://doi.org/10.1021/ol103128x>.
- (9) Ohishi, T.; Zhang, L.; Nishiura, M.; Hou, Z. Carboxylation of Alkylboranes by N-Heterocyclic Carbene Copper Catalysts: Synthesis of Carboxylic Acids from Terminal Alkenes and Carbon Dioxide. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (35), 8114–8117. <https://doi.org/10.1002/anie.201101769>.
- (10) Juhl, M.; Laursen, S. L. R.; Huang, Y.; Nielsen, D. U.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. Copper-Catalyzed Carboxylation of Hydroborated Disubstituted Alkenes and Terminal Alkynes with Cesium Fluoride. *ACS Catal.* **2017**, *7* (2), 1392–1396. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b03571>.
- (11) Obst, M. F.; Gevorgyan, A.; Bayer, A.; Hopmann, K. H. Mechanistic Insights into Copper-Catalyzed Carboxylations. *Organometallics* **2020**. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.9b00710>.
- (12) Xiong, W.; Qi, C.; Guo, T.; Zhang, M.; Chen, K.; Jiang, H. A Copper-Catalyzed Oxidative Coupling Reaction of Arylboronic Acids, Amines and Carbon Dioxide Using Molecular Oxygen as the Oxidant. *Green Chem.* **2017**, *19* (7), 1642–1645.

<https://doi.org/10.1039/c6gc03465a>.

- (13) Fujihara, T.; Xu, T.; Semba, K.; Terao, J.; Tsuji, Y. Copper-Catalyzed Hydrocarboxylation of Alkynes Using Carbon Dioxide and Hydrosilanes. *Angew. Chemie* **2011**, *123* (2), 543–547. <https://doi.org/10.1002/ange.201006292>.
- (14) Gui, Y.-Y. Y.; Hu, N.; Chen, X.-W. W.; Liao, L.-L. L.; Ju, T.; Ye, J.-H. H.; Zhang, Z.; Li, J.; Yu, D.-G. G. Highly Regio- and Enantioselective Copper-Catalyzed Reductive Hydroxymethylation of Styrenes and 1,3-Dienes with CO₂. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (47), 17011–17014. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b10149>.
- (15) Tani, Y.; Kuga, K.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. Copper-Catalyzed C-C Bond-Forming Transformation of CO₂ to Alcohol Oxidation Level: Selective Synthesis of Homoallylic Alcohols from Allenes, CO₂, and Hydrosilanes. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (65), 13020–13023. <https://doi.org/10.1039/c5cc03932k>.
- (16) Chen, X.-W. W.; Zhu, L.; Gui, Y.-Y. Y.; Jing, K.; Jiang, Y.-X. X.; Bo, Z.-Y. Y.; Lan, Y.; Li, J.; Yu, D.-G. G. Highly Selective and Catalytic Generation of Acyclic Quaternary Carbon Stereocenters via Functionalization of 1,3-Dienes with CO₂. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (47), 18825–18835. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b09721>.
- (17) Zhang, L.; Cheng, J. Catalytic Boracarboxylation of Alkynes with Diborane and Carbon Dioxide by an N - Heterocyclic Carbene Copper Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 1–4. <https://doi.org/10.1021/ja3063474>.
- (18) Butcher, T. W.; McClain, E. J.; Hamilton, T. G.; Perrone, T. M.; Kroner, K. M.; Donohoe, G. C.; Akhmedov, N. G.; Petersen, L.; Popp, B. V.; Bennett, C. E.; Virginia, W.; States, U. Regioselective Copper-Catalyzed Boracarboxylation of Vinyl Arenes. *Org. Lett.* **2016**, 6428–6431. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03326>.
- (19) Lin, S.; Lin, Z. DFT Studies on the Mechanism of Copper-Catalyzed Boracarboxylation of Alkene with CO₂ and Diboron. *Organometallics* **2019**, *38* (2), 240–247. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00680>.
- (20) Fujihara, T.; Tani, Y.; Semba, K.; Terao, J.; Tsuji, Y. Copper-Catalyzed Silacarboxylation of Internal Alkynes by Employing Carbon Dioxide and Silylboranes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (46), 11487–11490. <https://doi.org/10.1002/anie.201207148>.
- (21) Yan, S.-S.; Wu, D.-S.; Ye, J.-H.; Gong, L.; Zeng, X.; Ran, C.-K.; Gui, Y.-Y.; Li, J.; Yu, D.-G. Copper-Catalyzed Carboxylation of C–F Bonds with CO₂. *ACS Catal.* **2019**, *9* (8), 6987–6992. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b02351>.
- (22) Yu, D.; Zhang, Y. Copper- and Copper-N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed CboxH Activating Carboxylation of Terminal Alkynes with CO₂ at Ambient Conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107* (47), 20184–20189. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010962107>.
- (23) Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Manjolinho, F.; Lange, P. P. Synthesis of Propiolic Acids via Copper-Catalyzed Insertion of Carbon Dioxide into the C–H Bond of Terminal Alkynes. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 2913–2917. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000564>.

- (24) Goossen, L. J.; Manjolinho, F.; Khan, B. A. Protodecarboxylation of Aromatic Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.* **2009**, No. 5, 3187–3190. <https://doi.org/10.1021/jo802628z>.
- (25) Direct Synthesis of Alkyl-2-Alkynoates from Alk-1-Ynes, CO₂, and Bromoalkanes Catalysed by Copper(I) or Silver(I) Salt. *J. CHEM. SOC., CHEM. COMMUN.*, **1994**, 1994.
- (26) Oi, S.; Fukue, Y.; Nemoto, K.; Inoue, Y. Synthesis of Poly(Alkyl Alkynoates) from Diynes, CO₂, and Alkyl Dihalides by a Copper(I) Salt Catalyst. *Macromolecules* **1996**, 29 (7), 2694–2695. <https://doi.org/10.1021/ma9514784>.
- (27) Zhang, W. Z.; Li, W. J.; Zhang, X.; Zhou, H.; Lu, X. B. Cu(I)-Catalyzed Carboxylative Coupling of Terminal Alkynes, Allylic Chlorides, and CO₂. *Org. Lett.* **2010**, 12 (21), 4748–4751. <https://doi.org/10.1021/ol102172v>.
- (28) Zhang, L.; Cheng, J.; Ohishi, T.; Hou, Z. Copper-Catalyzed Direct Carboxylation of C–H Bonds with Carbon Dioxide. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 2 (5 mL), 8670–8673. <https://doi.org/10.1002/anie.201003995>.
- (29) Boogaerts, I. I. F.; Nolan, S. P. Carboxylation of C–H Bonds Using N-Heterocyclic Carbene Gold (I) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, No. 1, 8858–8859. <https://doi.org/10.1021/ja103429q>.
- (30) Boogaerts, I. I. F.; Fortman, G. C.; Furst, M. R. L.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. Carboxylation of N-H/C-H Bonds Using n-Heterocyclic Carbene Copper(I) Complexes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, 49 (46), 8674–8677. <https://doi.org/10.1002/anie.201004153>.
- (31) Inomata, H.; Ogata, K.; Fukuzawa, S. I.; Hou, Z. Direct C-H Carboxylation with Carbon Dioxide Using 1,2,3-Triazol-5-Ylidene Copper(I) Complexes. *Org. Lett.* **2012**, 14 (15), 3986–3989. <https://doi.org/10.1021/ol301760n>.
- (32) Bernoud, E.; Company, A.; Ribas, X. Direct Use of CO₂ for O-Arylcarbamate Synthesis via Mild Cu(II)-Catalyzed Aerobic C-H Functionalization in Pincer-like Macrocyclic Systems. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 845, 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.02.004>.
- (33) King, A. E.; Huffman, L. M.; Casitas, A.; Costas, M.; Ribas, X.; Stahl, S. S. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Functionalization of an Arene C-H Bond: Evidence for an Aryl-Copper(III) Intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (34), 12068–12073. <https://doi.org/10.1021/ja1045378>.
- (34) Casitas, A.; King, A. E.; Parella, T.; Costas, M.; Stahl, S. S.; Ribas, X. Direct Observation of CuI/CuIII Redox Steps Relevant to Ullmann-Type Coupling Reactions. *Chem. Sci.* **2010**, 1 (3), 326–330. <https://doi.org/10.1039/c0sc00245c>.
- (35) Luo, X.; Song, X.; Xiong, W.; Li, J.; Li, M.; Zhu, Z.; Wei, S.; Chan, A. S. C.; Zou, Y. Copper-Catalyzed C–H Carbamoyloxylation of Aryl Carboxamides with CO₂ and Amines at Ambient Conditions. *Org. Lett.* **2019**, 21 (7), 2013–2018. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00122>.
- (36) W. Ebert, G.; L. Juda, W.; H. Kosakowski, R.; Ma, B.; Dong, L.; E. Cummings, K.; V. B. Phelps, M.; E. Mostafa, A.; Luo, J. Carboxylation and Esterification of

- Functionalized Arylcopper Reagents. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (11), 4314–4317. <https://doi.org/10.1021/jo047731s>.
- (37) Tran-Vu, H.; Daugulis, O. Copper-Catalyzed Carboxylation of Aryl Iodides with Carbon Dioxide. *ACS Catal.* **2013**, *3* (10), 2417–2420. <https://doi.org/10.1021/cs400443p>.
- (38) Li, Z.; Zhang, L.; Nishiura, M.; Luo, G.; Luo, Y.; Hou, Z. CO₂ Activation by Lewis Pairs Generated Under Copper Catalysis Enables Difunctionalization of Imines. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (4), 1966–1974. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b11423>.
- (39) Ariaifard, A.; Zarkoob, F.; Batebi, H.; Stranger, R.; Yates, B. F. DFT Studies on the Carboxylation of the C-H Bond of Heteroarenes by Copper(I) Complexes. *Organometallics* **2011**, *30* (22), 6218–6224. <https://doi.org/10.1021/om200744a>.
- (40) Lv, X.; Wu, Y. B.; Lu, G. Computational Exploration of Ligand Effects in Copper-Catalyzed Boracarboxylation of Styrene with CO₂. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7* (21), 5049–5054. <https://doi.org/10.1039/c7cy01637a>.

10. Abreviaturas usadas

- DMF: N,N-dimetilformamida
- IPr: 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
- IMes: 1,3-bis(mesitol)imidazol-2-ilideno
- ICy: 1,3-bis(ciclohexil)imidazol-2-ilideno
- PCy₃: Triciclohexil-fosfina
- SIMes: 1,3-bis(mesitol)imidazolin-2-ilideno
- DFT: teoría del funcional de la densidad
- neop: neopentanoglicolato
- (R)-DTBM-SEGPHOS: (R)-(-)-5,5'-Bis[di(3,5-di-terc-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxolo
- NHC: carbeno N-heterocíclico
- 9-BBN: 9-borabicyclo[3.3.1]nonano
- DCM: diclorometano
- ee: exceso enantiomérico
- (*S,S*)-Ph-BPE: 1,2-bis(2,5-difenilfosfolano)etano
- TMEDA: *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina
- L*: ligando quiral
- B₂(pin)₂: bis(pinacolato)diboro
- Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
- tzNHZ: 1,2,3-triazol-5-ylidenos
- DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- FLP: Par de Lewis frustrado
- CyH: ciclohexano
- DMEDA: *N,N'*-dimetiletildiamina
- DMAc: N,N-dimetilacetamida

11. Apéndice: derechos de autor de las figuras

Las figuras nº: 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 71, 72, 73, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 y 87 se han reproducido contando con la autorización de la American Chemical Society de acuerdo con las limitaciones de las revistas citadas en las correspondientes referencias.

Las figuras nº: 4, 5, 6, 13, 14, 28, 29, 30, 35, 36, 37, 51, 52, 61, 69 y 70 se han reproducido contando con la autorización de “John Wiley and Sons” de acuerdo con las limitaciones de las revistas citadas en las correspondientes referencias.

Las figuras nº 57, 58, 59 y 60 se han reproducido contando con la autorización de PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) de acuerdo con las limitaciones de las revistas citadas en las correspondientes referencias.

Las figuras nº 74, 75 y 76 se han reproducido contando con la autorización de Elsevier de acuerdo con las limitaciones de las revistas citadas en las correspondientes referencias.

Las figuras 88, 89, 90, 91, 92, 93 y 94 76 se han reproducido contando con la autorización de la Royal Society of Chemistry de acuerdo con las limitaciones de las revistas citadas en las correspondientes referencias