

Procesos de Trifluorometilación promovidos por Complejos Organometálicos. Estrategias y Alternativas

Miguel Baya García

Dpto. Química Inorgánica
Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH)
Universidad de Zaragoza - C.S.I.C.
C/ Pedro Cerbuna 12
50009 Zaragoza (SPAIN)
mbaya@unizar.es

Premio a la Investigación de la Academia 2020. Sección de Químicas

En las últimas décadas, la química del flúor ha alcanzado un lugar prominente dentro del contexto de la ciencia y la tecnología modernas. Algunos productos fluorados están presentes de modo fundamental en nuestra vida diaria, en aplicaciones como materiales, refrigerantes, medicamentos o pesticidas. El uso de derivados fluorados se extiende también a otras aplicaciones esenciales, entre ellas, el tratamiento de aguas y la producción de compuestos de alto interés económico como el hexafluoruro de azufre, el hexafluoruro de uranio y otros compuestos inorgánicos. En consecuencia, la industria relacionada con la fabricación de especies fluoradas se encuentra a día de hoy entre las más potentes del mundo.

Dentro del contexto de la química farmacéutica y agroquímica, el desarrollo de metodologías para la preparación de moléculas organofluoradas constituye un reto que, lejos de

haber sido alcanzado, está siendo abordado con creciente interés y energía. La literatura científica ofrece numerosas recopilaciones centradas en reacciones de fluoración y trifluorometilación catalizadas por especies metálicas no definidas.¹⁻⁸ Este artículo de revisión, completado en octubre de 2020, está focalizado en la descripción del estado del arte de reacciones de trifluorometilación de sustratos orgánicos promovida por complejos organometálicos bien definidos, de metales de tipo *late*. En él se ha realizado una selección personal de trabajos de investigación, sin pretensión de ser exhaustivo en la recopilación del material científico.

1 Introducción

El flúor es sin duda uno de los elementos químicos más singulares de la tabla periódica.⁹ Se trata de un elemento relativamente abundante, el decimotercero por orden de abundancia en la corteza terrestre,¹⁰ y se encuentra en la naturaleza muy mayoritariamente en forma de fluoruros, formando parte de especies minerales como la fluorita, CaF_2 , el fluoroapatito, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$, o la criolita, Na_3AlF_6 .¹¹ Por el contrario, la concentración de anión fluoruro en las aguas superficiales es bastante baja, y se conocen escasísimos compuestos organofluorados naturales (Figura 1). De hecho, se han localizado únicamente trece compuestos de este tipo, de los cuales ocho son homólogos pesados del ácido fluoroacético.¹²⁻¹⁵

Entre las propiedades más remarcables del flúor hay que mencionar su alta electronegatividad, la más elevada de toda la tabla periódica, y su muy pequeño tamaño, lo que en conjunto determina un poder inductivo muy alto. Así, forma enlaces C–F muy estables (energía de enlace: 485 kJ/mol),¹⁶ los enlaces sencillos más fuertes que el carbono es capaz de formar, y cinéticamente inertes. Se trata de un enlace de naturaleza covalente pero muy polarizado, en el cual la atracción electrostática entre los átomos de carbono, polarizado positivamente, y de flúor, polarizado negativamente, aporta una estabilización adicional.¹⁷ Asimismo, los enlaces C–F son capaces de establecer interacciones estereoelectrónicas con enlaces cercanos y con pares de electrones no compartidos de otros átomos.

Como consecuencia, la inclusión de flúor en entidades orgánicas aporta propiedades particulares a las moléculas organofluoradas resultantes,¹⁸ como por ejemplo superior es-

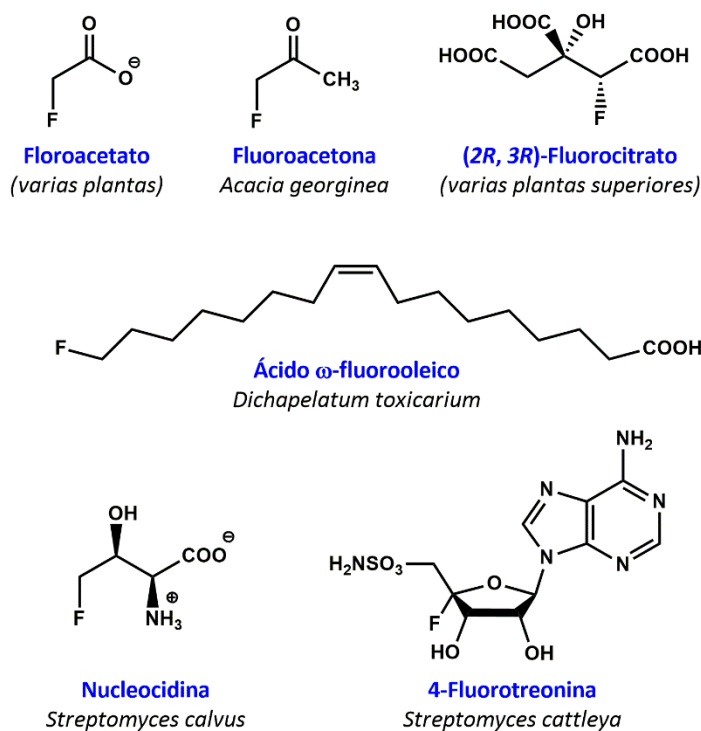


Figura 1: Selección de productos organofluorados de origen natural.

tabilidad termodinámica, mayor lipofilia y permeabilidad a las membranas celulares, alta estabilidad metabólica y, por tanto, una mejor biodisponibilidad.^{19,20} Estas propiedades han sido la razón principal de que especies orgánicas fluoradas hayan sido aplicadas con gran éxito en numerosos ámbitos, como por ejemplo en la química de materiales,^{21–23} como agentes agroquímicos,^{24,25} ya sea herbicidas, fungicidas o plaguicidas, en radioquímica^{26–28} y, como aplicación más importante, en medicina.^{29–33} En particular, se estima que en torno a un 25% de los fármacos aprobados actualmente en uso son especies fluoradas. Algunos ejemplos reseñables son la fluoxetina, comercializado como *Prozac*[®] y utilizado como antidepresivo, la mefloquina, utilizado para combatir la malaria, el celecoxib, recetado como antiinflamatorio, la leflunomida, un antirreumático, el sorafenib, que se receta en el tratamiento del cáncer de riñón, o la bicatulamida, utilizado para combatir el cáncer de próstata (Figura 2). En 2018, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó cuatro nuevos medicamentos que contienen grupos arilo trifluorometilados.³⁴ Otros ejemplos de compuestos fluorados relevantes, dentro del campo de la agroquímica, son el fluazinam, fungicida de amplio espectro que se encuentra entre los más vendidos de su segmento, o los herbicidas

fluazifop-p-butil (*Fusilade*[®]), fluometuron (*Cotoran*[®]) y acifluorfen (*Blazer*[®]).

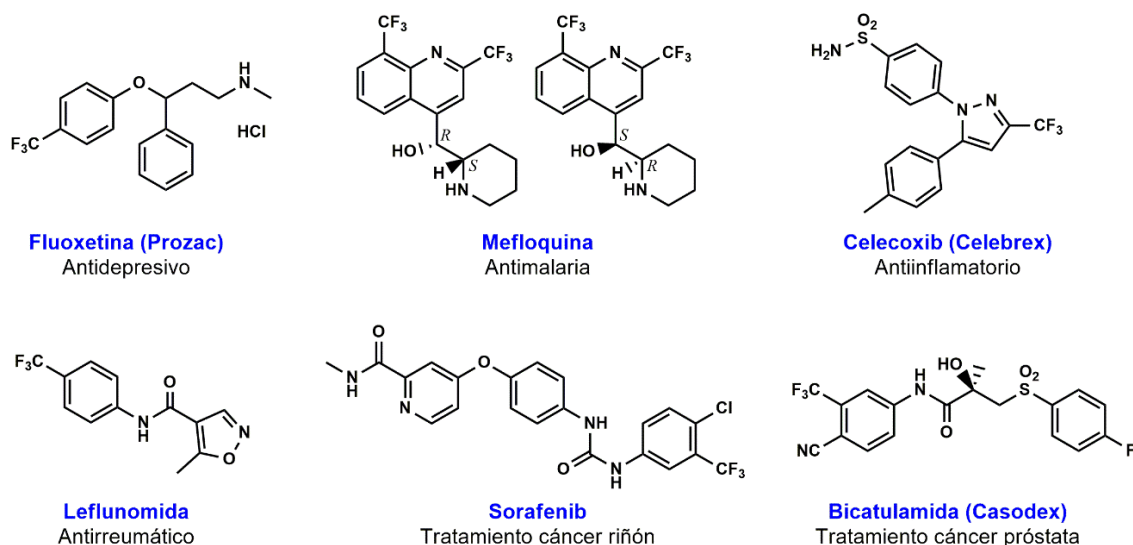


Figura 2: Ejemplos de moléculas orgánicas trifluorometiladas comercializadas actualmente como medicamentos.

Puesto que los compuestos organofluorados naturales conocidos son escasísimos, resulta evidente que todas estas especies químicas deben ser obtenidas por métodos sintéticos. Sin embargo, a día de hoy no se conocen metodologías de fluoración o trifluorometilación de compuestos orgánicos de aplicación general, y por ello la síntesis de estas especies sigue siendo un reto de primera magnitud para el químico. Así, se puede afirmar que en la actualidad el descubrimiento de nuevos fármacos y agroquímicos se basa, entre otros aspectos, en el desarrollo continuo de metodologías sintéticas que permitan abordar los desafíos relacionados con el diseño de nuevas moléculas fluoradas y trifluorometiladas.

En este contexto, hay que tener en cuenta que la inclusión de flúor en moléculas orgánicas causa importantes modificaciones en su reactividad y comportamiento, lo que dificulta la planificación y desarrollo de largos esquemas retrosintéticos que incluyan moléculas fluoradas.^{35,36} Por ello, la estrategia más habitual de síntesis de estas especies pasa por llevar a cabo la fluorofuncionalización en la última o una de las últimas etapas de la síntesis. Desde este punto de vista, el desarrollo de metodologías que permitan la introducción de flúor o grupos fluorados en una amplia diversidad de compuestos con diferentes funcionalidades se plantea como un enfoque adecuado para lograr las síntesis deseadas. Además, para entender

esta química no hay que perder de vista el alto valor añadido de las moléculas objetivo. Ello justifica que reacciones de tipo estequiométrico, reacciones que ocurran catalíticamente pero con bajos valores de TON y TOF, o reacciones que hagan uso de especies metálicas, en procesos lejos de ser óptimos bajo el punto de vista de la economía atómica, pueden ser de gran interés y exportables a la síntesis real, aun a pesar de chocar frontalmente con varios de los principios básicos de la química verde.³⁷

2 El Ligando Trifluorometilo en Química Organometálica. Síntesis de Complejos Trifluorometilados

A nivel de Química de la Coordinación, el ligando metilo y su análogo perfluorado, el trifluorometilo, se consideran ligandos de tipo X según el modelo CBC.^{38,39} La incorporación de flúor en el ligando metilo produce un incremento importante en la electronegatividad de grupo, que aumenta de 2.28 (CH₃) a 3.49 (CF₃)⁴⁰ en la escala de Pauling. Ello hace del trifluorometilo el ligando orgánico más electronegativo conocido, lo que combinado con su tamaño relativamente pequeño hace de este un ligando de carácter duro y naturaleza marcadamente electroattractora. Además, el trifluorometilo se muestra en general renuente desde un punto de vista cinético a participar en procesos de eliminación reductora, lo que disminuye las posibles vías de evolución/descomposición de los complejos organometálicos con unidades M–CF₃. Por ello, este tipo de derivados presentan típicamente estabilidades térmicas superiores a las de sus homólogos M–CH₃. Estos complejos suelen mostrar enlaces M–C cortos y muy estables,⁴¹ pero a cambio se produce una cierta desestabilización de los enlaces C–F, lo que se refleja en frecuencias de vibración de enlaces (C–F) más bajas^{42–44} y una ligera elongación de dichos enlaces en comparación con los presentes en moléculas organofluoradas. Ello se puede justificar utilizando modelos de Lewis con hiperconjugación⁴⁵ y retrodonación en el enlace M–C,⁴⁶ que además permiten explicar uno de los mecanismos más habituales de descomposición de estas especies, el cual transcurre mediante la disociación de un fluoruro y formación de un metaladifluorocarbeneo.^{47–50} En resumen, el conjunto de estas circunstancias hace del trifluorometilo un buen ligando para la estabilización de complejos metálicos, especialmente en altos estados de oxidación. Por el contrario, resulta problemático el diseño de procesos de acoplamiento C–CF₃ que impliquen etapas de

eliminación reductora a partir de este tipo de complejos.

En la Figura 3 se muestra un resumen de las vías más usuales de obtención de derivados organometálicos trifluorometilados.⁵¹ Desde el punto de vista sintético, la preparación de este tipo de complejos no es sencilla, puesto que no se dispone de los correspondientes derivados litiados o magnesianos.⁵²⁻⁵⁴ Asimismo, el anión trifluorometilo es inestable en disolución y tiende a descomponerse por pérdida de fluoruro y formación de difluorocarbeno, lo que dificulta la generación de dichos aniones en disolución y su posterior transferencia a centros metálicos. No obstante, la transferencia nucleófila es posible, y se lleva a cabo típicamente utilizando el reactivo de Ruppert-Prakash, el trimetil, trifluorometil, silano ($\text{Me}_3\text{Si}-\text{CF}_3$).⁵⁵⁻⁵⁷ Las condiciones habituales de reacción requieren de bajas temperaturas y de la presencia de un nucleófilo, frecuentemente un fluoruro, el cual activa la sustitución nucleófila sobre el centro de silicio y la generación de una especie transitoria pentacoordinada que transfiere el anión “ CF_3^- ”, altamente reactivo y de vida corta.^{58,59} Se trata por tanto de una metodología difícil y extremadamente sensible a la presencia de humedad y a variaciones de la temperatura y, por tanto, no excesivamente robusta.

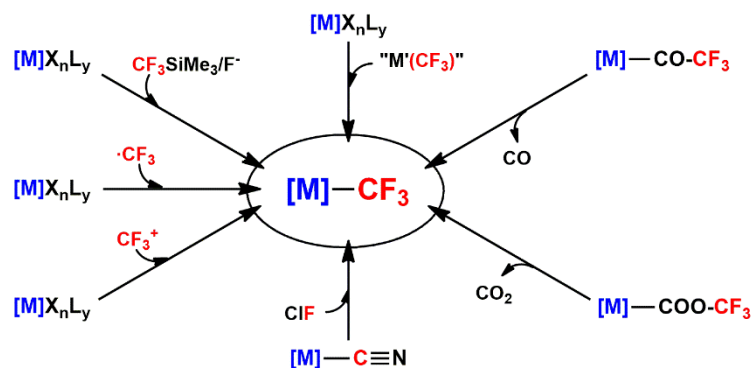


Figura 3: Vías sintéticas habituales de derivados organometálicos trifluorometilados.

Por otro lado, las estrategias de trifluorometilación electrófila han tenido auge en los últimos años, basadas en la utilización de reactivos específicos como los de Togni,^{60,61} los de Umemoto^{62,63} y otros,^{64,65} que formalmente transfieren grupos “ CF_3^+ ” (Figura 4). Parecidos reactivos y metodologías han sido desarrolladas también para la transferencia de flúor, en forma de “ F^+ ”. Estas estrategias han sido utilizadas con mucha frecuencia para procesos de síntesis orgánica, pero su exploración enfocada a la síntesis organometálica está todavía escasamente desarrollada.

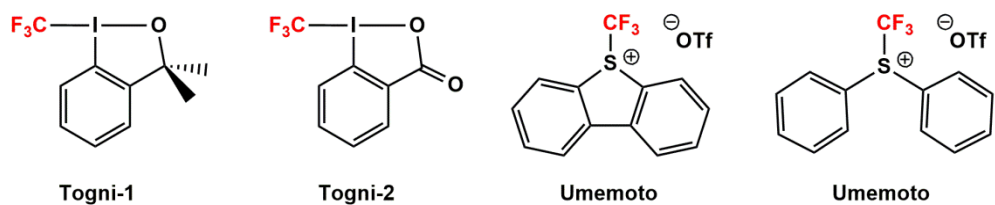


Figura 4: Reactivos de trifluorometilación electrófila diseñados por Togni y Umemoto.

Otro reactivo que puede ser utilizado para la trifluorometilación es el yodotrifluorometano. En este caso, la utilización de esta especie con derivados metálicos sí ha sido ampliamente explorada. Estas reacciones ocurren principalmente a través de mecanismos de tipo radicalario, y por ello suelen avanzar de modo mucho más efectivo en presencia de luz.⁶⁶ Una alternativa de transferencia radicalaria, aunque poco explorada para síntesis organometálica, hace uso de trifluorometilsulfonato de sodio (reactivo de Langlois) en combinación con hidropéroxido de terc-butilo.^{67,68} Frecuentemente esta combinación permite reacciones de trifluorometilación orgánica sin necesidad de metal de transición adicional.

Por otro lado, se conocen varias metodologías para la preparación de derivados organometálicos trifluorometilados basadas en procesos de transformación de otros ligandos dentro de la propia esfera de coordinación del metal. Entre estos, cabe destacar la utilización de ligandos ya trifluorometilados, como por ejemplo el trifluorometilacetato^{69,70} o el trifluoroacetilo,⁷¹⁻⁷³ que en condiciones determinadas pueden evolucionar por pérdida de dióxido de carbono o monóxido de carbono respectivamente, generando así unidades $M-CF_3$. También se ha descrito la utilización de precursores con ligandos no fluorados, los cuales deben ser transformados a continuación por reacción con un agente fluorante. Una de estas vías implica la síntesis de especies intermedias metal-cianuro y el tratamiento subsiguiente con monofluoruro o trifluoruro de cloro, reactivos cuya manipulación no es en absoluto trivial y requieren de equipamiento específico.^{74,75}

Finalmente, otra estrategia sintética conocida para la preparación de complejos trifluorometilados hace uso de especies metálicas trifluorometiladas como intermedios, por ejemplo de cadmio⁷⁶ en reacciones que implican procesos de metátesis (transmetalación). Sin embargo, esta metodología concreta ha caído en desuso debido a la alta toxicidad del cadmio, que desaconseja su uso en reacciones químicas. La utilización de especies trifluorometiladas

de plata como agentes de transferencia⁷⁷ a otros centros metálicos podría constituirse en el futuro como una alternativa válida para la preparación de derivados con enlaces M–CF₃.⁷⁸

3 Reacciones de Trifluorometilación de Sustratos Orgánicos promovidas por Complejos Organometálicos

Como se ha discutido, el ligando trifluorometilo presenta buenas características para la estabilización de complejos metálicos, particularmente de metales en altos estados de oxidación y de elementos del centro y la derecha del bloque de transición. Esto implica consecuentemente una dificultad para el desarrollo de metodologías clásicas de tipo acoplamiento cruzado, una de las herramientas más potentes conocidas hoy en día para la generación de enlaces C–C. Así, se han explorado otras estrategias sintéticas alternativas, basadas por ejemplo en reacciones de activación electrofílica promovidas por metales en altos estados de oxidación, en procesos de activación fotoquímica, o en el acceso a intermedios trifluorometilados de complejos en altos estados de oxidación. Algunas de estas vías han dado lugar a prometedores resultados dentro del campo de la preparación de derivados organofluorados.

Hasta la fecha se han descrito escasos sistemas catalíticos de acoplamiento cruzado eficaces para reacciones de formación de enlaces C–CF₃. En 2006 Grushin observó la primera reacción de eliminación reductora de un areno trifluorometilado promovida por un derivado de paladio (II) en condiciones suaves.⁷⁹ Dicha reacción ocurre sobre un complejo estabilizado por un ligando de tipo xantphos (4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) y conlleva la formación de modo limpio y cuantitativo de trifluorotolueno (Figura 5). Según los autores, el papel del ligando bidentado, que se coordina con un ángulo de quelatación especialmente abierto, es clave en el resultado de la reacción y, de hecho, ésta no ocurre en sistemas análogos con ligandos de tipo trifenilfosfina, dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano) o dppp (1,3-bis(difenilfosfino)propano).

Watson y colaboradores desarrollaron por primera vez un sistema catalítico de paladio, utilizando fosfinas de tipo Buchwald (*BrettPhos* y *RuPhos*), con el que se logró la trifluorometilación aromática para un total de más de 20 sustratos diferentes, con rendimientos entre el 70 y el 94 % (Figura 6).⁸⁰ Profundizando en el estudio de los efectos de los ligandos

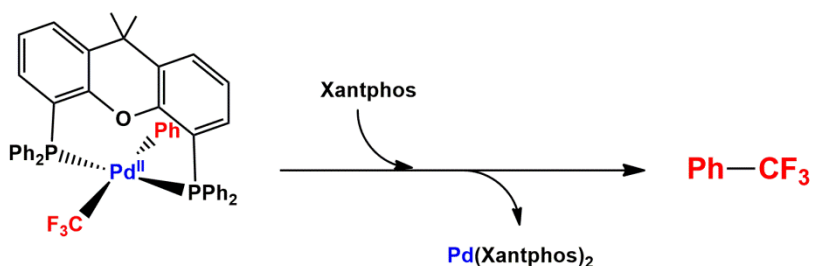


Figura 5: Eliminación reductora de trifluorotolueno en un sistema de paladio(II) (Grushin, 2006).

en estos sistemas y de su influencia en la etapa clave del proceso, la eliminación reductora que genera la formación del enlace C–CF₃, Schoenebeck y colaboradores han demostrado cómo la combinación de herramientas teóricas y trabajo experimental puede facilitar el diseño de ligandos óptimos que permitan la viabilidad de los procesos deseados (diseño computacional de reactividad).⁸¹ La verificación experimental de estos estudios muestra que la utilización de un ligando difosfina trifluorometilado favorece la eliminación reductora de trifluorotolueno partiendo del correspondiente precursor de paladio(II). En esta misma línea, Sanford y Canty han descrito la formación de trifluorotolueno en sistemas de paladio(II) análogos a los descritos por Grushin, pero con ligandos de tipo tris-terc-butilfosfina⁸² y 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno,⁸³ incluyendo además un estudio sobre la influencia de los sustituyentes de estos últimos ligandos en las velocidades de la eliminación reductora de trifluorotolueno.

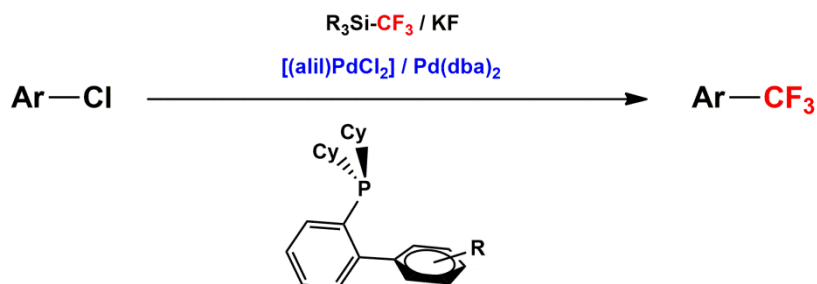


Figura 6: Sistema de trifluorometilación aromática catalítica con sistemas de paladio(II) y fosfinas de tipo Buchwald (Watson, 2010).

Los procesos de eliminación reductora para generar enlaces E–CF₃ descritos en derivados trifluorometilados de níquel(II) son también muy escasos. Vicic y colaboradores prepararon la primera serie de derivados de níquel(II) con ligandos trifluorometilo y arilo,

de fórmulas [(dippe)Ni(Ar)(CF₃)] (dippe = 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano, R = sustituyentes aromáticos variados). El calentamiento enérgico de disoluciones de estos complejos da lugar a procesos de metátesis, con liberación de las correspondientes moléculas Ar–Ar, pero no a los acoplamientos deseados.⁸⁴ En este sentido, Grushin, Maseras y colaboradores demostraron la dificultad de conseguir procesos de eliminación reductora con ligandos trifluorometilo para toda una serie de especies de níquel(II). Mientras que los resultados computacionales sugieren que con determinados ligandos bidentados estos procesos pueden ser energéticamente viables, la síntesis de las moléculas organometálicas presuntamente susceptibles de ello resultó inaccesible.⁸⁵

En contraste con lo anterior, las especies de cobre(I) han mostrado un marcado potencial como promotores de reacciones de formación de enlaces C–CF₃. Consecuentemente, se han descrito numerosas reacciones de trifluorometilación de sustratos orgánicos promovidas por especies de cobre(I) no definidas (“CuCF₃”), generadas *in-situ* en mezclas químicas diversas. Sin embargo, el uso de especies organometálicas bien definidas para estas reacciones ha sido menos fructífero.⁸⁶ Vicic describió la trifluorometilación sobre-estequiométrica de yoduros de arilo en condiciones suaves, haciendo uso de reactivos de cobre(I) estabilizados por ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico, y aplicando la metodología de Ruppert-Prakash para la transferencia de los grupos trifluorometilo.⁸⁷ Además, en este trabajo se aisló y caracterizó completamente el primer derivado de cobre(I) trifluorometilado (Figura 7). Poco después, Hartwig y colaboradores lograron la síntesis a nivel catalítico de compuestos aromáticos trifluorometilados diversos, utilizando un derivado de cobre(I) estabilizado por un ligando fenantrolina (Figura 7).⁸⁸ Este catalizador se muestra activo con una amplia serie de yoduros y bromuros de arilo, operando a 50°C, tolerando diferentes grupos funcionales e incluso heterociclos básicos, y permitiendo además reacciones de perfluoroalquilación. En la actualidad, el catalizador original está siendo comercializado como reactivo de trifluorometilación de especies aromáticas, con el nombre registrado *Trifluoromethylator*®. Por otro lado, y de modo casi paralelo, Grushin describió la síntesis del derivado [(Ph₃P)₃Cu(CF₃)] y su aplicación como promotor de reacciones de trifluorometilación de halogenuros arílicos.⁸⁹ Esta especie ha sido utilizada también como agente de trifluorometilación en diversas reacciones químicas. Recientemente, Pérez-Temprano y Maseras han estudiado el mecanismo de algunas reacciones de trifluorometilación promovidas por la especie monoaniónica homoléptica de cobre(I).⁹⁰

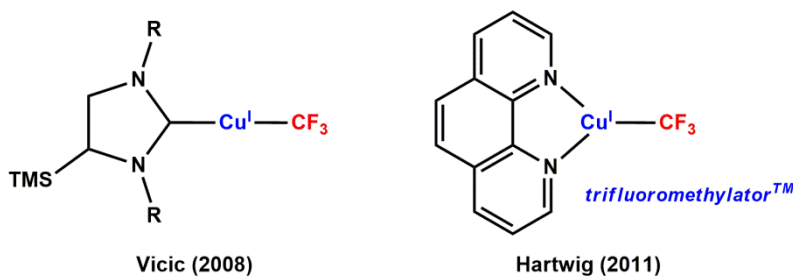


Figura 7: Primeros compuestos aislados de cobre(I) con ligandos trifluorometilo.

Por otro lado, la combinación de catálisis con metales de transición y catálisis foto-redox ha aportado un nuevo impulso a la síntesis de moléculas fluoradas de alto valor añadido. En este sentido, MacMillan y colaboradores han sido capaces de desarrollar varias series de reacciones de trifluorometilación utilizando fotocatalizadores metálicos. En un trabajo especialmente influyente, describieron la formación de enlaces carbono- CF_3 en anillos aromáticos y heteroaromáticos catalizada fotoquímicamente por una especie de rutenio.⁹¹ Para ello utilizaron el complejo polipiridina $[\text{Ru}(\text{phen})_3]\text{Cl}_2$, que tras excitación con luz visible a temperatura ambiente genera una especie capaz de promover procesos de un electrón y facilitar reacciones que, de otro modo, requerirían condiciones de activación térmica drásticas (Figura 8). Según los autores, esta estrategia permite la incorporación de grupos trifluorometilo en posiciones concretas (de modo regioselectivo), las cuales no necesitan ser prefuncionalizadas, y permiten la síntesis de una amplia gama de compuestos aromáticos y heteroaromáticos. En relación a esto, la trifluorometilación sobre posiciones específicas en moléculas orgánicas fue observada también por Baran y colaboradores, quienes acuñaron para describir este resultado el término “*funcionalización C-H innata*”.⁹²

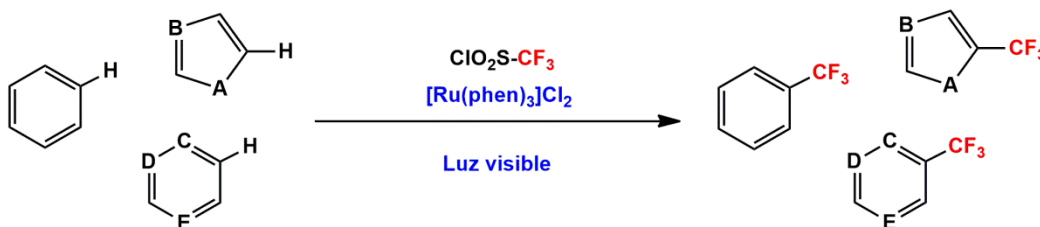


Figura 8: Reacciones de trifluorometilación de especies aromáticas y heterociclos fotocatalizada con luz visible (MacMillan, 2011).

Posteriormente, el propio MacMillan ha descrito un nuevo sistema fotocatalítico que

hace uso de un sistema de cobre y un fotocatalizador de iridio, el cual promueve la formación de enlaces arilo- CF_3 y alquilo- CF_3 a partir de muy diversos sustratos de tipo ácido carboxílico. Así, se han logrado rendimientos entre el 30 y el 82 % para un total de más de 45 ejemplos, haciendo uso de uno de los reactivos de Togni como transferente electrófilo de CF_3 (Figura 9).⁹³

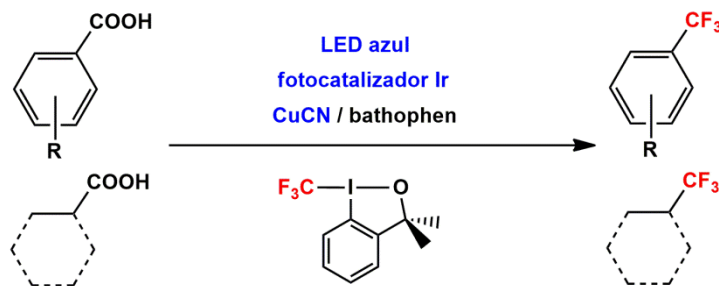


Figura 9: Sistema de trifluorometilación fotocatalítica aromática y alifática partiendo de ácidos carboxílicos (MacMillan, 2018).

Un enfoque conceptualmente diferente propone el uso de especies metálicas en altos estados de oxidación como promotores de los procesos de acoplamiento, planteamiento que parece romper algunos paradigmas tradicionales de esta química. Por ejemplo, Sanford describió la eliminación reductora de especies aromáticas trifluorometiladas en complejos de paladio(IV), mediante procesos inducidos por la oxidación de precursores trifluorometilados de paladio(II).⁹⁴ Dichos precursores son estables frente a la eliminación reductora, pero reaccionan con triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio, un reactivo oxidante y transferente de flúor, dando lugar a derivados fluorados de paladio(IV) inestables y que evolucionan para liberar los correspondientes compuestos aromáticos trifluorometilados (Figura 10). Esta reacción funciona indiferentemente con fragmentos arilo de tipo electrodonador o electroattractor.

La química redox de procesos de un electrón es bastante rica para compuestos organometálicos de níquel, mucho más que para sus congéneres de paladio, lo que abre posibilidades diferentes de reacción a través de la participación de especies paramagnéticas. Sanford y colaboradores han preparado derivados de níquel(IV) con ligandos trifluorometilo que permiten la consecución de una serie de acoplamientos $\text{C}(\text{sp}^3)$ -heteroátomo selectivos, aunque en ningún caso llegan a observar la formación de enlaces $\text{E}-\text{CF}_3$.⁹⁵ En contraste con ello, Mezailles y Nebra han descrito la síntesis de una especie de níquel(IV) con dos

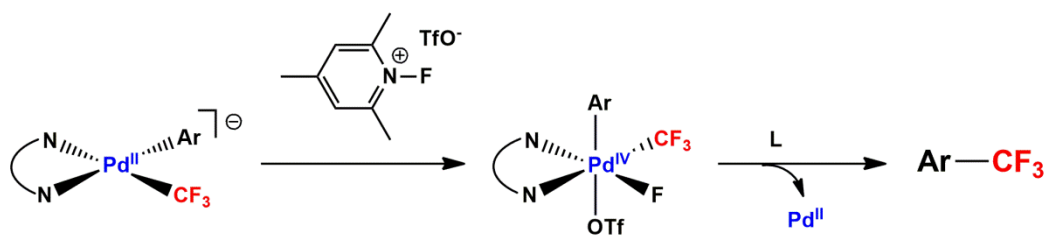


Figura 10: Trifluorometilación aromática inducida por oxidación en complejos de paladio(II) (Sanford, 2010).

ligandos trifluorometilo que, a pesar de su estabilidad al aire y la humedad, reacciona con 1,2-diclorobenceno y otras moléculas aromáticas para generar especies orgánicas trifluorometiladas con rendimientos superiores al 90%.⁹⁶ Muy recientemente, Sanford ha logrado la trifluorometilación catalítica de enlaces $C(sp^2)-H$ en sustratos aromáticos y heteroaromáticos ricos en electrones, en procesos de naturaleza radicalaria que involucran complejos de níquel(IV), níquel(III) y níquel(II) (Figura 11).⁹⁷ Además, Qing y colaboradores han descrito la síntesis de compuestos aromáticos trifluorometilados a partir de derivados fenólicos y a través de reacciones que implican la activación de enlaces $C(sp^2)-O$. Estos procesos requieren de la oxidación de intermedios trifluorometilados de níquel(II), lo que desencadena la eliminación reductora de la especie organofluorada.⁹⁸

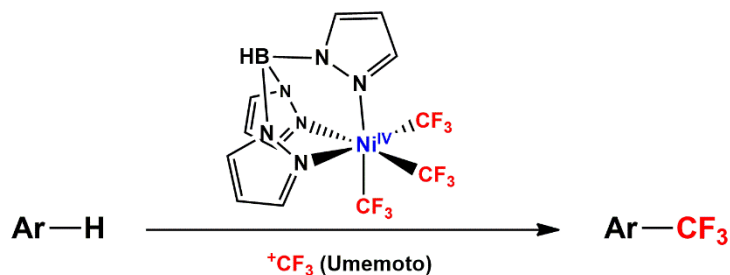


Figura 11: Trifluorometilación aromática catalizada por un complejo de níquel(IV) (Sanford, 2019).

Algunos de los procesos comentados permiten reacciones de trifluorometilación a partir de enlaces C-halógeno. En una línea parecida, se han descrito metodologías que parten de otros tipos de sustratos en los que diversos tipos de grupos funcionales se sustituyen formalmente por grupos CF_3 . Las reacciones seleccionadas a continuación incluyen combinaciones no triviales de reactivos y/o concatenación de varios pasos, resultando por tanto metodologías complejas que merecen un espacio propio. Por ejemplo, Li y colaboradores han descrito

la conversión de ácidos carboxílicos alifáticos en trifluorometil derivados haciendo uso de un sistema mixto cobre-plata y utilizando dimetil zinc como aditivo y un oxidante externo. De esta manera se ha descrito la obtención catalítica de más de 35 moléculas trifluorometiladas, con rendimientos entre el 52 y el 88 % (Figura 12).⁹⁹ El sistema es complejo, y combina la capacidad de las sales de plata de descarboxilar los ácidos carboxílicos alifáticos, generando así radicales alquilo, y la capacidad de transferencia del cobre, que actúa por tanto como reactivo proveedor de grupos CF_3 .

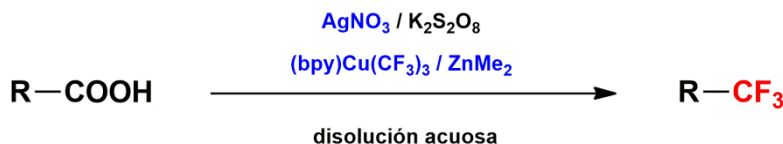


Figura 12: Sistema de trifluorometilación alifática catalítica partiendo de ácidos carboxílicos (Li, 2017).

Schoenebeck y colaboradores han descrito la conversión de fluoruros de acilo, por acción de un catalizador de paladio(0) combinado con el reactivo de Ruppert-Prakash, en especies aromáticas trifluorometiladas, para un total superior a 15 ejemplos y con rendimientos entre el 15 y el 82 % (Figura 13).¹⁰⁰ En este caso, una de las novedades fundamentales es que el centro de paladio produce una activación C–F en el reactivo, para facilitar la descarbonilación posterior del acilo. La formación de un fluoruro facilita la transferencia de CF_3 sobre el centro metálico, que termina evolucionando con la eliminación reductora que había sido observada años antes por Grushin para estos mismos sistemas.

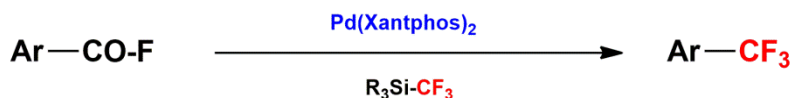


Figura 13: Sustitución formal de grupos fluoroacilo por trifluorometilo catalizada por especies de paladio(0) (Schoenebeck, 2018).

En los últimos años se han descrito sistemas de metales del grupo 11 en altos estados de oxidación capaces de promover la formación de sustratos orgánicos trifluorometilados. Por ejemplo, Zhang y colaboradores han descrito la transformación de ácidos borónicos aromáticos y heteroaromáticos, a nivel estequiométrico y en condiciones suaves, promovida por especies de cobre(III) estabilizadas por un ligando fenantrolina.¹⁰¹ Li y colaboradores han logrado la trifluorometilación en disolución acuosa de radicales alquilo, generados a partir

de mezclas de halogenuros de alquilo con un silano y un peróxido,¹⁰² por reacción con un complejo de cobre(III) descrito previamente por Grushin.¹⁰³ Estos procesos parecen involucrar intermedios de cobre(II) en su desarrollo. Liu, Goddard III y Cao han descrito procesos formalmente de eliminación reductora en alquil, tris-trifluorometil derivados de cobre(III), que ocurren con rendimientos entre 32 y 91% para un total de más de 20 ejemplos.¹⁰⁴ Esta reacción aparentemente simple es potencialmente muy útil, ya que permite, a partir de un bromuro organometálico de zinc, construir la especie trifluorometilada correspondiente, utilizando el complejo piridina, tris-trifluorometil cobre(III) como intermediario del proceso (Figura 14). La reacción conecta con las metodologías catalíticas de acoplamiento cruzado desarrolladas independientemente por Negishi y por Fukuyama, que hacen uso de reactivos organometálicos de zinc. Lan y Shen han descrito la formación de enlaces C–CF₃ a partir de especies pentacoordinadas de cobre(III), demostrando además que la molécula organofluorada se forma a través de un mecanismo concertado de eliminación reductora en el complejo organometálico.¹⁰⁵

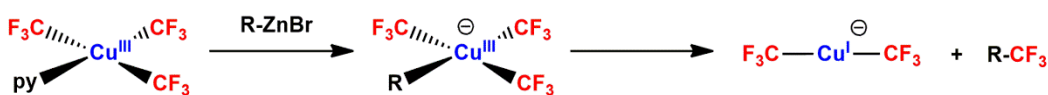


Figura 14: Metodología de trifluorometilación promovida por especies de cobre(III) (Liu, Goddard III y Cao, 2019).

En un contexto similar se ha descrito la utilización de un complejo trifluorometilado de plata para promover la formación de enlaces S–CF₃. La síntesis del primer fluoruro organometálico de plata(III) ha permitido, por reacción posterior con una variedad de tioles, la obtención de una amplia serie de trifluorometil tioéteres, en reacciones que implican la formación intermedia de especies de tipo tiolato que evolucionan mediante procesos aparentemente de eliminación reductora (Figura 15).¹⁰⁶

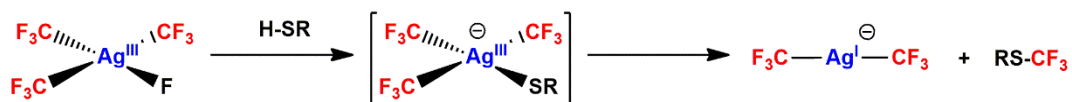


Figura 15: Formación de enlaces S–CF₃ promovida por especies de plata(III) (Menjón, 2020).

En principio, las especies organometálicas de metales de la tercera serie de transición se consideran más inertes que sus análogos de metales más ligeros. Sin embargo, se conocen

algunos casos de especies de oro(III) capaces de promover procesos de formación de enlaces C–CF₃, siempre que se encuentren los reactivos y las condiciones adecuadas. En un trabajo especialmente interesante, O’Neill y Toste han descrito la utilización de un ácido de Lewis (tris(pentafluorofenil)boro) como promotor de procesos formalmente de eliminación reductora en complejos trifluorometilo de oro(III), que permiten la formación de enlaces carbono-CF₃.¹⁰⁷ La principal aportación de estas investigaciones es la descripción de un nuevo mecanismo bautizado como “rebote de fluoruro”, en el que el ácido actúa abstrayendo un fluoruro del ligando CF₃, generando así un difluorocarbeno transitorio sobre el cual se produce la migración del grupo alquilo. El retorno del fluoruro desde el ácido hasta la especie de oro(III) termina llevando a la eliminación reductora, que posibilita la formación de la especie orgánica trifluorometilada (Figura 16).

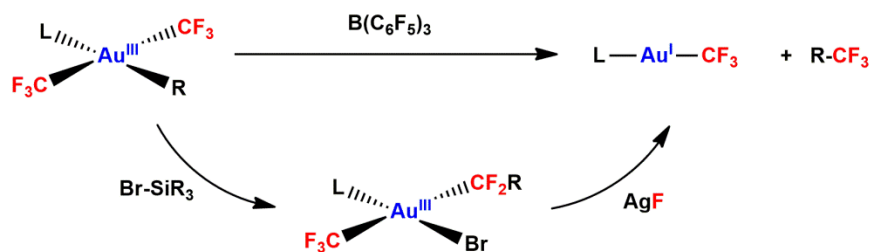


Figura 16: Mecanismo de tipo “rebote de fluoruro” que permite la generación de enlaces C–CF₃ a partir de especies de oro(III) (Toste, 2017).

Otra alternativa prometedora presentada recientemente se basa en la utilización de complejos con estructuras electrónicas inusuales, denominadas de Inversión del Campo Ligando. Snyder discutió originalmente la estructura electrónica del complejo homoléptico de cobre(III) de fórmula [Cu(CF₃)₄][–], remarcando cómo los orbitales frontera presentan también contribuciones mayoritarias de orbitales de los ligandos, mientras que los orbitales d del cobre participan mayormente en orbitales moleculares más estabilizados (Figura 17). Ello –a juicio del autor– permite concluir que dichos orbitales deben estar ocupados y, por tanto, postular para el metal una configuración de tipo d¹⁰ y un estado de oxidación I.¹⁰⁸ Esta interpretación fue muy controvertida en su momento y generó una fuerte discusión^{109, 110} que permanece vigente a día de hoy.

Años después, Hoffmann y otros seis autores han revisado y analizado este tipo de estructuras electrónicas, con un enfoque principalmente teórico.¹¹¹ Es interesante remarcar

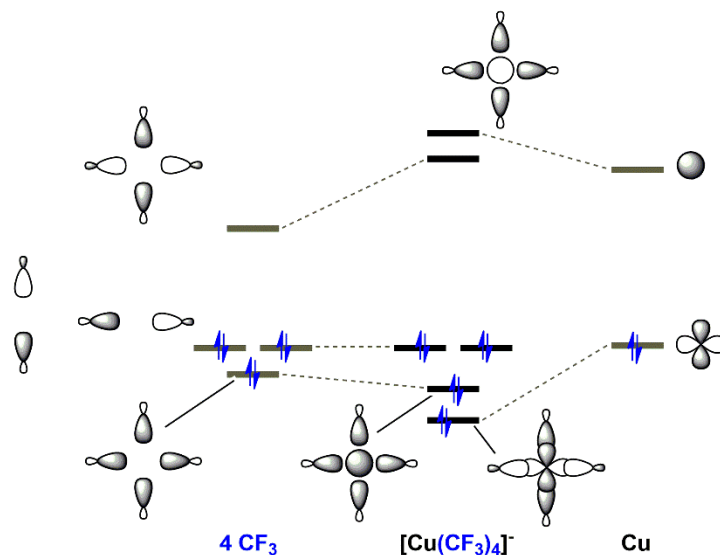


Figura 17: Diagrama de orbitales moleculares simplificado del complejo $[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{CF}_3)_4]^-$ construido originalmente por Snyder (1995).¹⁰⁸

que los autores no han alcanzado acuerdo para la asignación de estados de oxidación en los centros metálicos en este tipo de complejos. A este respecto, investigaciones recientes han aportado datos espectroscópicos (basados principalmente en experimentos de absorción de rayos X) y teóricos en favor de estados de oxidación inferiores a los formalmente asignados en complejos de este tipo, lo que ha llevado a estos autores a proponer el concepto “*estado de oxidación físico*”.^{112–116} Sin embargo, a día de hoy no se puede decir que dicha interpretación de datos y la propuesta asociada hayan obtenido una aceptación generalizada en la comunidad científica.

Dentro de todo este contexto, estudios recientes han demostrado que los complejos homolépticos trifluorometilados de plata(III) y oro(III), de fórmula $[\text{M}(\text{CF}_3)_4]^-$, presentan también estructuras electrónicas con inversión de campo ligando, en las cuales los orbitales frontera se encuentran fundamentalmente centrados en los ligandos (Figura 18).^{117,118} Puesto que el LUMO en toda esta serie de complejos tiene naturaleza antienlazante con respecto a los enlaces M–L, la irradiación de disoluciones de dichos complejos con luz de longitud de onda adecuada debería facilitar la generación de radicales CF_3 .

De acuerdo con esta argumentación, la irradiación de las disoluciones mencionadas en

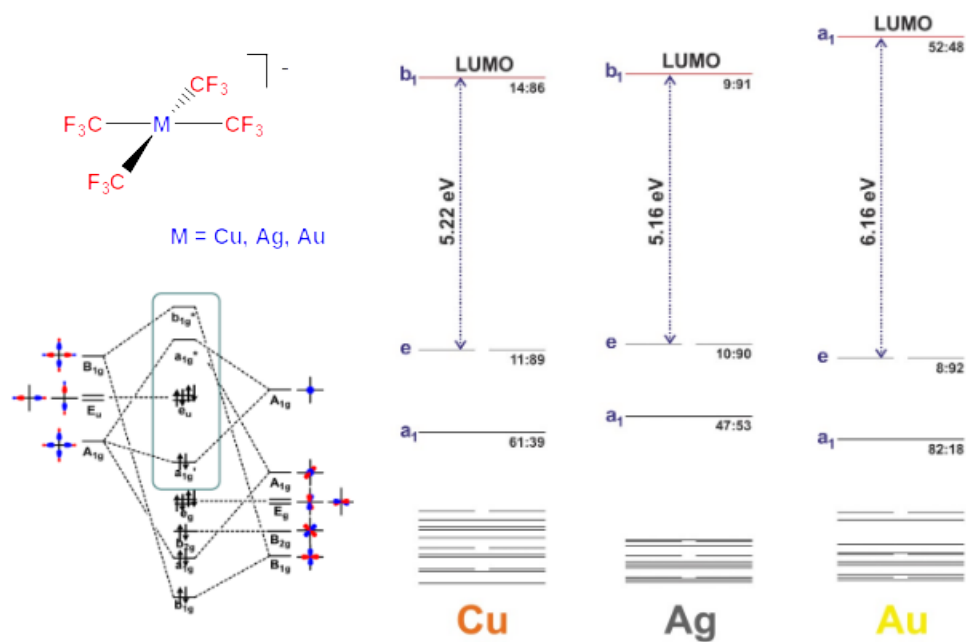


Figura 18: Estructuras electrónicas calculadas para los complejos $[M(CF_3)_4]^-$ ($M = Cu, Ag, Au$), incluyendo los porcentajes de participación de metal y ligandos.

presencia de un captador de radicales de tipo nitrona ha dado lugar a la formación del producto correspondiente de trifluorometilación. Análogamente, la irradiación de estas disoluciones en presencia de benceno o mesitileno ha permitido obtener productos de trifluorometilación a partir de dichos sustratos, tanto en posiciones aromáticas como alifáticas (Figura 19).¹¹⁸ Estos resultados suponen, por tanto, la construcción de enlaces $C(sp^2)-CF_3$ y $C(sp^3)-CF_3$ a través de procesos fotoquímicos promovidos por complejos de cobre(III), plata(III) y oro(III).

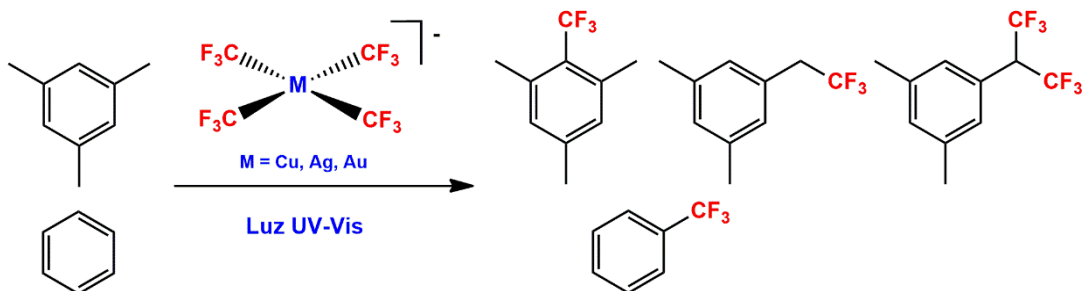


Figura 19: Reacciones fotoquímicas de transferencia de grupos trifluorometilo a sustratos orgánicos promovidas por complejos de metales del grupo 11 (Menjón, 2019).

4 Conclusiones y Perspectivas

El diseño de metodologías que promuevan la formación de enlaces C–CF₃ y elemento-CF₃ constituye un reto capital para el químico del siglo XXI. La utilización de complejos trifluorometilados bien definidos, aunque más difícil de desarrollar, permite alcanzar un mejor conocimiento de los procesos y factores que gobiernan estas reacciones. Hasta la fecha, las estrategias clásicas que implican procesos de adición oxidante y eliminación reductora sobre especies metálicas en bajos estados de oxidación han dado lugar a escasos ejemplos de catalizadores eficientes de trifluorometilación, lo que está impulsando la búsqueda de alternativas conceptualmente diferentes. Entre estas se han descrito algunas estrategias prometedoras, basadas en reacciones fotocatalizadas, procesos de transformación de grupos funcionales diversos, y reacciones que involucran complejos de metales en estados de oxidación elevados o que presentan estructuras electrónicas con inversión de campo ligando. La colección de trabajos seleccionada en esta revisión aporta numerosas e interesantes ideas, que deberán ser desarrolladas y combinadas sabiamente en el futuro con el objetivo de diseñar nuevos sistemas que permitan llevar a cabo reacciones de trifluorometilación de forma más eficiente.

5 Agradecimientos

Resulta difícil condensar todos los agradecimientos que moralmente debo en unas breves líneas. En ellas desearía reconocer a todas las personas que, de diversas maneras, me han

ayudado a lo largo de mi carrera investigadora. En primer lugar, me gustaría hacer un agradecimiento genérico a los investigadores e investigadoras con los que he trabajado y de los cuales he podido extraer enseñanzas, ya sea científicas y/o personales. Esto incluye a mis supervisores en edad temprana, los doctores Miguel A. Esteruelas, Rinaldo Poli y Agustí Lledós, y también a los numerosos compañeros y compañeras, muchos de ellos también amigos, con los que he ido coincidiendo en los distintos laboratorios.

Un momento clave de mi trayectoria se produjo con la incorporación al grupo “Química Inorgánica y de los Compuestos Organometálicos”, donde pude encontrar estabilidad y un ambiente de trabajo óptimo para mi forma de ser e investigar. En este sentido, desearía agradecer a todos los miembros del grupo su excelente acogida, y expresarles lo afortunado que me he sentido de trabajar en dicho entorno. En particular, y por haber colaborado con mayor cercanía, quiero mencionar a los doctores Babil Menjón y José María Casas, quienes me han mostrado además cómo la excelencia profesional puede estar acompañada de la excelencia personal.

El desarrollo de nuestras investigaciones sobre compuestos metálicos trifluorometilados, tema en torno al que se sitúa esta pequeña revisión, ha sido el fruto del trabajo de varios investigadores de muy alto nivel: el doctor Babil Menjón, iniciador y auténtico catalizador del proceso, la doctora Sonia Martínez-Salvador, el doctor Alberto Pérez-Bitrián y el doctorando Daniel Joven-Sancho. Hemos tenido la suerte de contar además con la valiosísima aportación de los doctores Jesús Orduna y Pablo J. Alonso.

Finalmente querría mencionar al doctor José A. Mata, con quien he tenido la suerte de colaborar durante varios años en otros proyectos diferentes, y también el trabajo desarrollado con BSH Electrodomésticos España S. A. a través del proyecto plurianual “Affinity Coatings”. Desearía agradecer además la financiación recibida a través de los proyectos CTQ2015-67461-P y PGC2018-094749-B-I00 (Gobierno de España), Grupo Consolidado E21, Grupos E17_R17 y E17_20R (Gobierno de Aragón) y, muy especialmente, el apoyo de la Universidad de Zaragoza.

6 Referencias

- [1] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter *Nature* **2011**, 473, 470. *Catalysis for fluorination and trifluoromethylation.*
- [2] O. A. Tomashenko, V. V. Grushin *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4475. *Aromatic Trifluoromethylation with Metal Complexes.*
- [3] T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8214–8264. *Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups.*
- [4] S. Barata-Vallejo, B. Lantaño, A. Postigo *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16806. *Recent Advances in Trifluoromethylation Reactions with Electrophilic Trifluoromethylating Reagents.*
- [5] A. C. Albéniz, J. A. Casares *Adv. Organomet. Chem.* **2014**, 62, 1–110. *Palladium-Mediated Organofluorine Chemistry.*
- [6] X. Yang, T. Wu, R. J. Phipps, F. D. Toste *Chem. Rev.* **2015**, 115, 826. *Advances in Catalytic Enantioselective Fluorination, Mono-, Di-, and Trifluoromethylation, and Trifluoromethylthiolation Reactions.*
- [7] C. Alonso, E. Martínez de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios *Chem. Rev.* **2015**, 115, 1847–1935. *Carbon Trifluoromethylation Reactions of Hydrocarbon Derivatives and Heteroarenes.*
- [8] Z.-Z. Han, C.-P. Zhang *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4256–4292. *Fluorination and Fluoroalkylation Reactions Mediated by Hypervalent Iodine Reagents.*
- [9] “*Fluorine, A Paradoxical Element*” (1st Edition); *Progress in Fluorine Science*, (Vol 5); A. Tressaud; Elsevier, **2018**. ISBN-13: 978-0128129906
- [10] P. Enghag *Encyclopedia of the Elements*; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**, section 50.1, pp. 1073–1077.
- [11] M. Jaccaud, R. Faron, D. Devilliers, R. Romano, S. Riedel, H. Pernice *Fluorine en Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2020**, 1–19.
- [12] . Schaffrath, S. L. Cobb, D. O’Hagan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3913–3915. *Cell-Free Biosynthesis of Fluoroacetate and 4-Fluorothreonine in Streptomyces cattleya.*

- [13] C. D. Murphy, C. Schaffrath, D. O'Hagan *Chemosphere* **2003**, 52, 455–461. *Fluorinated natural products: the biosynthesis of fluoroacetate and 4-fluorothreonine in Streptomyces cattleya.*
- [14] C. Dong, F. Huang, H. Deng, C. Schaffrath, J. B. Spencer, D. O'Hagan, J. H. Naismith *Nature*, **2004**, 427, 561–565. *Crystal structure and mechanism of a bacterial fluorinating enzyme.*
- [15] K. L. Kirk *Org. Proc. Res. & Dev.* **2008**, 12, 305–321. *Fluorination in Medicinal Chemistry: Methods, Strategies, and Recent Developments.*
- [16] J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. L. Keiter, *Inorganic Chemistry*, 4th ed., Harper-Collins College Publishers, New York, **1993**, Appendix E, pp. A21–A34.
- [17] D. O'Hagan *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319. *Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond.*
- [18] D. M. Lemal *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1–11. *Perspective on Fluorocarbon Chemistry.*
- [19] B. E. Smart *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3. *Fluorine substituent effects (on bioactivity).*
- [20] K. Muller, C. Faeh, F. Diederich *Science* **2007**, 317, 1881–1886. *Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition.*
- [21] F. Babudri, G. M. Farinola, F. Naso, R. Ragni *Chem. Commun.* **2007**, 1003–1022. *Fluorinated organic materials for electronic and optoelectronic applications: the role of the fluorine atom.*
- [22] M. G. Dhara, S. Banerjee *Prog. Polym. Sci.* **2010**, 35, 1022–1077. *Fluorinated high-performance polymers: Poly(arylene ether)s and aromatic polyimides containing trifluoromethyl groups.*
- [23] R. Berger, G. Resnati, P. Metrangolo, E. Weber, J. Hulliger *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3496–3508. *Organic fluorine compounds: a great opportunity for enhanced materials properties.*
- [24] P. Maienfisch, R. G. Hall *Chimia* **2004**, 58, 93–99. *The Importance of Fluorine in the Life Science Industry.*
- [25] P. Jeschke *Chem Bio Chem* **2004**, 5, 570–589. *The Unique Role of Fluorine in the Design of Active Ingredients for Modern Crop Protection.*

- [26] S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1501–1516. *Molecular Imaging with PET.*
- [27] P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8998–9033. *of ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N Radiolabels for Positron Emission Tomography.*
- [28] R. Littich, P. J. H. Scott *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1106–1109. *Novel Strategies for Fluorine-18 Radiochemistry.*
- [29] K. L. Kirk *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, 6, 1447–1456. *Selective Fluorination in Drug Design and Development: An Overview of Biochemical Rationales.*
- [30] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330. *Fluorine in medicinal chemistry.*
- [31] W. K. Hagmann *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359–4369. *The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry.*
- [32] S. K. Ritter *Chem. Eng. News* **2012**, 90, 10–17. *Dabbling In Fluorine.*
- [33] Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422–518. *Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II–III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas.*
- [34] A. Mullard *Nat. Rev. Drug Discovery* **2019**, 18, 85–89. *2018 FDA drug approvals.*
- [35] C. Ni, J. Hu *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5441–5454. *The unique fluorine effects in organic reactions: recent facts and insights into fluoroalkylations.*
- [36] D. L. Orsiand, R. A. Altman *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7168–7181. *Exploiting the unusual effects of fluorine in methodology.*
- [37] P. Anastas, J. Warner “*Green Chemistry: Theory and Practice*” OUP USA; **2000**. ISBN-13: 978-0198506980.
- [38] M. L. H. Green *J. Organomet. Chem.* **1995**, 500, 127–148. *A new approach to the formal classification of covalent compounds of the elements.*
- [39] G. Parkin Vol. 1, Cap. 1 en *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos (Eds), Elsevier, Oxford, **2006**.

- [40] M. A. McClinton, D. A. McClinton *Tetrahedron* **1992**, 48, 6555–6666. *Trifluoromethylations and Related Reactions in Organic Chemistry.*
- [41] B. Beagley, G. G. Young *J. Mol. Struct.* **1977**, 40, 295–297. *The molecular structure of trifluoromethyl manganese pentacarbonyl. A study by gas-phase electron diffraction.*
- [42] R. B. King, M. B. Bisnette *J. Organomet. Chem.* **1964**, 2, 15–37. *Preparation and decarbonylation of acyl derivatives of cyclopentadienyl metal carbonyls.*
- [43] F. A. Cotton, J. A. McCleverty *J. Organomet. Chem.* **1965**, 4, 490. *Evidence for multiple bonding in metal-to-fluoroalkyl bonds.*
- [44] F. A. Cotton, R. M. Wing *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 511–517. *Vibrational spectra and bonding in metal carbonyls VI. Evidence for a π -interaction between manganese pentacarbonyl and the perfluoromethyl group.*
- [45] P. v. R. Schleyer, A. J. Kos *Tetrahedron* **1983**, 39, 1141. *The importance of negative(anionic) hyperconjugation.*
- [46] T. Leysens, D. Peeters, A. G. Orpen, J. N. Harvey *Organometallics* **2007**, 26, 2637. *How Important Is Metal-Ligand Back-Bonding toward YX_3 Ligands ($Y = N, P, C, Si$)? An NBO Analysis.*
- [47] P. J. Brothers, W. R. Roper *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1293–1326. *Transition-Metal Dihalocarbene Complexes.*
- [48] R. P. Hughes *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4591–4606. *Conversion of Carbon–Fluorine Bonds α to Transition Metal Centers to Carbon–Hydrogen, Carbon–Carbon, and Carbon–Heteroatom Bonds.*
- [49] S. Martínez-Salvador, B. Menjón, J. Forniés, A. Martín, I. Usón *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4286–4289. *Trapping a Difluorocarbene-Platinum Fragment by Base Coordination.*
- [50] S. Martínez-Salvador, J. Forniés, A. Martín, B. Menjón, I. Usón *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 324–337. *Stepwise Degradation of Trifluoromethyl Platinum(II) Compounds.*
- [51] M. A. García-Monforte, S. Martínez-Salvador, B. Menjón *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 4945–4966. *The Trifluoromethyl Group in Transition Metal Chemistry.*
- [52] D. J. Burton, Z.-Y. Yang *Tetrahedron* **1992**, 48, 189–275. *Fluorinated organometallics: Perfluoroalkyl and functionalized perfluoroalkyl organometallic reagents in organic synthesis.*

- [53] D. J. Burton, Z.-Y. Yang, P. A. Morken *Tetrahedron* **1994**, 50, 2993–3063. *Fluorinated Organometallics: Vinyl, Alkynyl, Allyl, Benzyl, Propargyl and Aryl Fluorinated Organometallic Reagents in Organic Synthesis*.
- [54] D. J. Burton, L. Lu *Top. Curr. Chem.* **1997**, 193, 45–89. *Fluorinated Organometallic Compounds*.
- [55] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2195–2198. *Die ersten CF₃-substituierten organyl(chlor)silane*.
- [56] G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393–395. *Fluoride-Induced Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds with Trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF₃). A Trifluoromethide Equivalent*.
- [57] X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu *Chem. Rev.* **2015**, 115, 683–730. *Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic Trifluoromethylation and Beyond*.
- [58] G. K. S. Prakash, F. Wang, Z. Zhang, R. Haiges, M. Rahm, K. O. Christe, T. Mathew, G. A. Olah *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11575–11578. *Long-Lived Trifluoromethanide Anion: A Key Intermediate in Nucleophilic Trifluoromethylations*.
- [59] A. Lishchynskiy, F. M. Miloserdov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, E. C. Escudero-Adán, A. I. Konovalov, V. V. Grushin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15289–15293. *The Trifluoromethyl Anion*.
- [60] J. Charpentier, N. Früh, A. Togni *Chem. Rev.* **2015**, 115, 650–682. *Electrophilic Trifluoromethylation by Use of Hypervalent Iodine Reagents*.
- [61] S.-M. Wang, J.-B. Han, C.-P. Zhang, H.-L. Qin, J.-C. Xiao *Tetrahedron* **2015**, 71, 7949–7976. *An overview of reductive trifluoromethylation reactions using electrophilic “⁺CF₃” reagents*.
- [62] T. Umemoto *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1757–1777. *Electrophilic Perfluoroalkylating Agents*.
- [63] C. Zhang *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 6580–6589. *Recent advances in trifluoromethylation of organic compounds using Umemoto’s reagents*.
- [64] J.-J. Yang, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656–2660. *New Electrophilic Trifluoromethylating Agents*.

- [65] S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465–3468. *Fluorinated Johnson Reagent for Transfer-Trifluoromethylation to Carbon Nucleophiles.*
- [66] A. Studer *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8950–8958. *A “Renaissance” in Radical Trifluoromethylation.*
- [67] B. R. Langlois *Once Upon a Time Was the Langlois’ Reagent en Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*, **2017**, 125–140.
- [68] H. Guyon, H. Chachignon, D. Cahard *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2764–2799. *CF₃SO₂X (X = Na, Cl) as reagents for trifluoromethylation, trifluoromethylsulfenyl-, -sulfinyl- and -sulfonylation. Part 1: Use of CF₃SO₂Na.*
- [69] R. Eujen, G. Gomes, J. A. Morrison *Inorg. Synth.* **1986**, 24, 52–54. *Bis(Tri-fluoromethyl)Mercury.*
- [70] N. J. Rijs, R. A. J. O’Hair *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 3395–3406. *Forming trifluoromethylmetallates: competition between decarboxylation and C–F bond activation of group 11 trifluoroacetate complexes, [CF₃CO₂ML][−].*
- [71] W. R. McClellan *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1598–1600. *Perfluoroalkyl and Perfluoroacyl Metal Carbonyls.*
- [72] H. Huang, R. P. Hughes, A. L. Rheingold *Organometallics* **2010**, 29, 1948–1955. *Synthesis and Structural Characterization of New Perfluoroacyl and Perfluoroalkyl Group 6 Transition Metal Compounds.*
- [73] B. D. Panthi, S. L. Gipson, A. Franken *Organometallics* **2010**, 29, 5890–5896. *Comparison of the Thermal and Reductive Decarbonylation of a Rhodium Trifluoroacetyl Diphosphine Complex.*
- [74] E. Bernhardt, G. Henkel, H. Willner, G. Pawelke, H. Bürger *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4696–4705. *Synthesis and Properties of the Tetrakis(trifluoromethyl)borate Anion, [B(CF₃)₄][−]: Structure Determination of Cs[B(CF₃)₄] by Single-Crystal X-ray Diffraction.*
- [75] M. Finze, E. Bernhardt, H. Willner *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 9180–9196. *Trifluoromethylboranes and -Borates: New Synthetic Strategies and Applications.*

- [76] J. A. Morrison *Adv. Organomet. Chem.* **1993**, 35, 211–239. *Trifluoromethyl-Containing Transition Metal Complexes.*
- [77] R. R. Burch, J. C. Calabrese *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5359–5360. *Transfer of Perfluoroalkyl Groups between Metals: Preparation of the Anionic Perfluoroalkyl Metal Complex $Ag[CF(CF_3)_2]_2^-$.*
- [78] S. Martínez de Salinas, A. L. Mudarra, J. Benet-Buchholz, T. Parella, F. Maseras, M. H. Pérez-Temprano *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 11895–11898. *New Vistas in Transmetalation with Discrete “ $AgCF_3$ ” Species: Implications in Pd-Mediated Trifluoromethylation Reactions.*
- [79] V. V. Grushin, W. J. Marshall *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12644–12645. *Facile Ar– CF_3 bond formation at Pd. Strikingly different outcomes of reductive elimination from $[(Ph_3P)_2Pd(CF_3)Ph]$ and $[(Xantphos)Pd(CF_3)Ph]$.*
- [80] E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald *Science* **2010**, 328, 1679–1681. *The Palladium-Catalyzed Trifluoromethylation of Aryl Chlorides.*
- [81] M. C. Nielsen, K. J. Bonney, F. Schoenebeck *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5903–5906. *Computational Ligand Design for the Reductive Elimination of $ArCF_3$ from a Small Bite Angle Pd^{II} Complex: Remarkable Effect of a Perfluoroalkyl Phosphine.*
- [82] D. M. Ferguson, J. R. Bour, A. J. Canty, J. W. Kampf, M. S. Sanford *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 11662–11665. *Stoichiometric and catalytic aryl-perfluoroalkyl coupling at tri-tert-butylphosphine palladium(II) complexes.*
- [83] D. M. Ferguson, J. R. Bour, A. J. Canty, J. W. Kampf, M. S. Sanford *Organometallics* **2019**, 38, 519–526. *Aryl– CF_3 coupling from phosphiniferrocene-ligated palladium-(II) complexes.*
- [84] G. G. Dubinina, W. W. Brennessel, J. L. Miller, D. A. Vicic *Organometallics* **2008**, 27, 3933–3938. *Exploring Trifluoromethylation Reactions at Nickel: A Structural and Reactivity Study.*
- [85] J. Jover, F. M. Miloserdov, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, F. Maseras *Organometallics* **2014**, 33, 6531–6543. *On the Feasibility of Nickel-Catalyzed Trifluoromethylation of Aryl Halides.*
- [86] A. L. Mudarra, S. Martínez de Salinas, M. H. Pérez-Temprano *Synthesis* **2019**, 51, 2809–2820. *Nucleophilic Trifluoromethylation Reactions Involving Copper(I) Species: From Organometallic Insights to Scope.*

- [87] G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicić *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8600–8601. *Active Trifluoromethylating Agents from Well-Defined Copper(I)-CF₃ Complexes.*
- [88] H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3793–3798. *A Broadly Applicable Copper Reagent for Trifluoromethylations and Perfluoroalkylations of Aryl Iodides and Bromides.*
- [89] O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adán, M. Martínez Belmonte, V. V. Grushin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7655. *Simple, Stable, and Easily Accessible Well-Defined CuCF₃ Aromatic Trifluoromethylating Agents.*
- [90] S. Martínez de Salinas, A. L. Mudarra, C. Odena, M. Martínez Belmonte, J. Benet-Buchholz, F. Maseras, M. H. Pérez-Temprano *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 9390–9394. *Exploring the role of coinage metallates in trifluorometalation: a combined experimental and theoretical study.*
- [91] D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan *Nature* **2011**, 480, 224–228. *Trifluoromethylation of arenes and heteroarenes by means of photoredox catalysis.*
- [92] Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 14411–14415. *Innate C–H trifluoromethylation of heterocycles.*
- [93] J. A. Kautzky, T. Wang, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 6522–6526. *Decarboxylative Trifluoromethylation of Aliphatic Carboxylic Acids.*
- [94] N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2878–2879. *Aryl-CF₃ Bond-Forming Reductive Elimination from Palladium(IV).*
- [95] N. M. Camasso, M. S. Sanford *Science* **2015**, 347, 1218–1220. *Design, synthesis, and carbon-heteroatom coupling reactions of organometallic nickel(IV) complexes.*
- [96] F. D'Accriscio, P. Borja, N. Saffon-Merceron, M. Fustier-Boutignon, N. Mézailles, N. Nebra *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12898–12902. *C–H Bond Trifluoromethylation of Arenes Enabled by a Robust, High-Valent Nickel(IV) Complex.*
- [97] E. A. Meucci, S. N. Nguyen, N. M. Camasso, E. Chong, A. Ariafard, A. J. Canty, M. S. Sanford *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 12872–12879. *Nickel(IV)-Catalyzed C–H Trifluoromethylation of (Hetero)arenes.*

- [98] W.-Q. Hu, S. Pan, X.-H. Xu, D. A. Vicić, F.-L. Qing *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 16076–16082. *Nickel-Mediated Trifluoromethylation of Phenol Derivatives by Aryl C–O Bond Activation.*
- [99] X. Tan, Z. Liu, H. Shen, P. Zhang, Z. Zhang, C. Li *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 12430–12433. *Silver-Catalyzed Decarboxylative Trifluoromethylation of Aliphatic Carboxylic Acids.*
- [100] S. T. Keaveney, F. Schoenebeck *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 4073–4077. *Palladium-Catalyzed Decarbonylative Trifluoromethylation of Acid Fluorides.*
- [101] S.-L. Zhang, W.-F. Bie *RSC Adv.* **2016**, 6, 70902–70906. *Isolation and characterization of copper(III) trifluoromethyl complexes and reactivity studies of aerobic trifluoromethylation of arylboronic acids.*
- [102] H. Shen, Z. Liu, P. Zhang, X. Tan, Z. Zhang, C. Li *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9843–9846. *Trifluoromethylation of Alkyl Radicals in Aqueous Solution.*
- [103] A. M. Romine, N. Nebra, A. I. Konovalov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 2745–2749. *Easy Access to the Copper(III) Anion $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_4]^-$.*
- [104] M. Paeth, S. B. Tyndall, L.-Y. Chen, J.-C. Hong, W. P. Carson, X. Liu, X. Sun, J. Liu, K. Yang, E. M. Hale, D. L. Tierney, B. Liu, Z. Cao, M.-J. Cheng, W. A. Goddard III, W. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 3153–3159. *$\text{Csp}^3\text{-Csp}^3$ Bond-Forming Reductive Elimination from Well-Defined Copper(III) Complexes.*
- [105] S. Liu, H. Liu, S. Liu, Z. Lu, C. Lu, X. Leng, Y. Lan, Q. Shen *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 9785–9791. *$\text{C}(\text{sp}^3)\text{-CF}_3$ Reductive Elimination from a Five-Coordinate Neutral Copper(III) Complex.*
- [106] D. Joven-Sancho, M. Baya, A. Martín, J. Orduna, B. Menjón *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 4471–4475. *The First Organosilver(III) Fluoride, $[\text{PPh}_4][(\text{CF}_3)_3\text{AgF}]$.*
- [107] M. D. Levin, T. Q. Chen, M. E. Neubig, C. M. Hong, C. A. Theulier, I. J. Kobylanski, M. Janabi, J. P. O’Neil, F. D. Toste *Science* **2017**, 356, 1272–1276. *A catalytic fluoride-rebound mechanism for $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-CF}_3$ bond formation.*
- [108] J. P. Snyder *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 80–81. *Elusiveness of Cu^{III} Complexation; Preference for Trifluoromethyl Oxidation in the Formation of $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CF}_3)_4]^-$ Salts.*

- [109] M. Kaupp, H. G. von Schnering *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 986. *Formal Oxidation State versus Partial Charge-A Comment.*
- [110] J. P. Snyder *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 986–987. *Distinguishing Copper d^8 and d^{10} Configurations in a Highly Ionic Complex; A Nonformal Metal Oxidation State.*
- [111] R. Hoffmann, S. Alvarez, C. Mealli, A. Falceto, T. J. Cahill, III, T. Zeng, G. Manca *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8173–8192. *From Widely Accepted Concepts in Coordination Chemistry to Inverted Ligand Fields.*
- [112] R. C. Walroth, J. T. Lukens, S. N. MacMillan, K. D. Finkelstein, K. M. Lancaster *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 1922–1931. *Spectroscopic Evidence for a $3d^{10}$ Ground State Electronic Configuration and Ligand Field Inversion in $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_4]^-$.*
- [113] C. Gao, G. Macetti, J. Overgaard *Inorg. Chem.* **2019**, 58, 2133–2139. *Experimental X-ray Electron Density Study of Atomic Charges, Oxidation States, and Inverted Ligand Field in $\text{Cu}(\text{CF}_3)_4^-$.*
- [114] J. S. Steen, G. Knizia, J. E. M. N. Klein *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 13133–13139. *σ -Noninnocence Masked Phenyl Cation Transfer at Formal Ni(IV).*
- [115] I. M. DiMucci, J. T. Lukens, S. Chatterjee, K. M. Carsch, C. J. Titus, S. J. Lee, D. Nordlund, T. A. Betley, S. N. MacMillan, K. M. Lancaster *J. Amer. Chem. Soc.* **2019**, 141, 18508–18520. *The Myth of d^8 Copper(III).*
- [116] S. T. Shreiber, I. M. DiMucci, M. N. Khrizanforov, C. J. Titus, D. Nordlund, Y. Dudkina, R. E. Cramer, Y. Budnikova, K. M. Lancaster, D. A. Vicić *Inorg. Chem.* **2020**, 59, 9143–9151. *$[(\text{MeCN})\text{Ni}(\text{CF}_3)_3]$ and $[\text{Ni}(\text{CF}_3)_4]_2^-$: Foundations toward the Development of Trifluoromethylations at Unsupported Nickel.*
- [117] D. Joven-Sancho, M. Baya, A. Martín, B. Menjón *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 13098–13101. *Homoleptic Trifluoromethyl Derivatives of Ag^I and Ag^{III} .*
- [118] M. Baya, D. Joven-Sancho, P. J. Alonso, J. Orduna, B. Menjón *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 9954–9958. *M–C Bond Homolysis in Coinage-Metal $[\text{M}(\text{CF}_3)_4]^-$ Derivatives.*