

Aminocatàlisi enantioselectiva mediada per llum visible *Visible-light mediated enantioselective aminocatalysis*

Carles Rodríguez-Esrich

Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ). Barcelona Institute of Science and Technology (BIST)

Resum: En síntesi asimètrica, el canvi de paradigma per afavorir transformacions més sostenibles i disminuir la generació de residus ha portat com a conseqüència l'aparició d'estratègies cada cop més eficients basades en processos catalítics enantioselectius. D'entre totes elles, la utilització de processos fotoredox promoguts per llum visible representa una alternativa sumament interessant donada la reactivitat particular dels intermediaris radicalaris i el fet que s'empri una font d'energia neta i renovable.

Paraules clau: Aminocatàlisi, catàlisi enantioselectiva, catàlisi fotoredox, llum visible.

Abstract: *In the field of asymmetric synthesis, the change of paradigm to favour more sustainable transformations while minimizing waste generation has led to the appearance of efficient strategies based on catalytic enantioselective processes. Among these, the deployment of visible-light mediated photoredox processes represents an interesting alternative due to the particular reactivity profile of radical intermediates, combined with the use of a clean, renewable energy source.*

Keywords: *Aminocatalysis, enantioselective catalysis, photoredox catalysis, visible light.*

Introducció

Quan encara patiem per les possibles conseqüències de l'efecte 2000, el canvi de mil·lenni va portar l'aparició de l'organocatàlisi [1], un nou concepte que ha canviat de manera significativa el panorama de la catàlisi enantioselectiva i s'ha constituït com a tercera branca juntament amb la catàlisi amb metalls de transició i la biocatàlisi. En realitat, els orígens de l'organocatàlisi enantioselectiva es remunten molt més enllà, però en l'imaginari col·lectiu els treballs de MacMillan [2] i List [3] s'identifiquen com a any zero del camp. A la pràctica, aquests articles van servir per a establir un marc conceptual, tot aportant un coneixement mecànic, que de seguida va permetre fer extensiva la idea a d'altres reaccions. Val a dir que MacMillan també va aportar un nom al concepte, fet que, tot i que pot semblar anecdòtic, ens pot fer preguntar-nos si un camp existeix com a tal abans de tenir nom. Si bé hi ha altres catalitzadors quirals sense metall que també han demostrat tenir un potencial enorme (com ara els àcids de Brønsted, els donadors d'enllaç d'hidrogen o les bases de Lewis) l'ús d'amines primàries o secundàries és probablement la cara més visible de l'organocatàlisi. Així doncs, la batejada com a aminocatàlisi [4] ha demostrat ser molt versà-

til, i als modes d'activació proposats inicialment (catàlisi via enamina o via iò imini) s'hi han sumat d'altres (dienamina, trienamina, activació SOMO, etc.) que han enriquit encara més el ventall de possibilitats. Malgrat tot, no hi ha cap metodologia lliure de limitacions i per això diversos autors han estudiat les fronteres de l'aminocatàlisi amb l'esperança de transgredir-les.

L'any 2008, MacMillan mateix va publicar un treball que, un cop més, obriria un camp de recerca nou. Aquest cop es basava en la combinació d'un cicle aminocatalític amb un segon procés mediat per llum visible [5]. Els avantatges d'emprar aquesta font d'energia són força evidents: és gratuïta i renovable (si pensem en llum solar) o si més no força barata (fluorescents, LED, etc.), no és tòxica, no dona lloc a subproductes i no és destructiva envers les molècules orgàniques, a diferència de la llum UV que sí que hi interacciona però d'una manera difícil de controlar. Precisament per això, en general caldrà emprar un catalitzador fotoredox, la missió del qual serà absorbir l'energia de la llum visible i transferir-la a les molècules orgàniques d'interès [6, 7]. De catalitzadors fotoredox n'hi ha de diversos tipus: complexos metàl·lics [8], colorants orgànics [9, 10], semiconductors [11, 12], etc. A la figura 1 es mostren els fotocatalitzadors que seran mencionats en el present treball, però val a dir que, si bé poden ser representatius, són només la punta de l'iceberg.

En el cas dels complexos de polipiridil de ruteni o iridi es dona una situació particular, ja que l'estat excitat és alhora un bon reductor i un bon oxidant, de tal manera que el seu comporta-

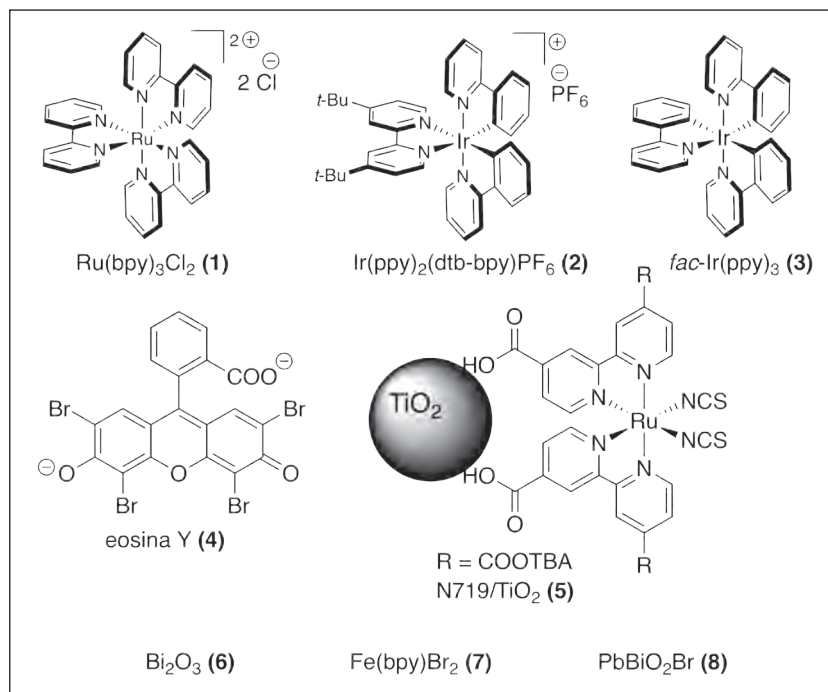
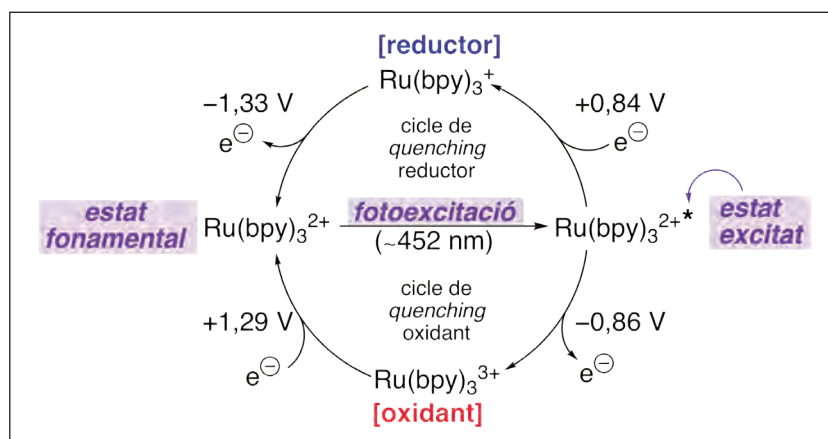


FIGURA 1. Fotocatalitzadors presentats en aquest article.

ment variarà en funció de les espècies que hi hagi al medi. Aquestes dues situacions es coneixen com a cicle de desactivació (o *quenching*) oxidant o cicle de desactivació (o *quenching*) reductor, en funció de si el complex metàl·lic perd o guanya un electró (esquema 1).

A l'esquema es mostra el comportament del complex 1 ($\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$) en ser excitat amb llum [8, 13]. L'absorció d'un fotó provoca una transferència de càrrega metall-l·ligand, i s'assoleix l'estat excitat (denotat amb un asterisc), que presenta un comportament dual: d'una banda, $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ pot

guanyar un electró (cicle de *quenching* reductor, meitat superior) per donar lloc a una espècie altament reductora; de manera alternativa, l'estat excitat pot donar un electró a una espècie qualsevol del medi de reacció, i assolir així un estat altament oxidant (cicle de *quenching* oxidant, meitat inferior). Aquest comportament confereix una versatilitat notable a aquests catalitzadors ja que permeten dur a terme processos redox en condicions neutres. Caldrà, però, controlar les condicions de reacció per tal d'assegurar-nos que el camí que pren l'estat excitat és el que ens interessa; per a això es poden afegir agents reductors (Et_3N , xantat, ascor-



ESQUEMA 1. Dualitat en el comportament dels catalitzadors fotoredox basats en ruteni o iridi.

bat, etc.) o oxidants (viològens, peroxidisulfat, etc.) al medi de reacció.

D'ençà del treball pioner de MacMillan, l'aplicació de la catàlisi fotoredox en síntesi orgànica ha experimentat un ressorgiment, donat que la intervenció d'intermediaris de tipus radicalari permet accedir a un espai de reactivitat sovint complementari al de les espècies de capa tancada. Aquesta revitalització dels processos mediat per llum visible per a la síntesi orgànica ens fa pensar en Giacomo Ciamician, qui, a cavall entre el segle XIX i el XX, escrivia frases tan visionàries com la següent, extreta del clàssic article «La fotoquímica del futur» [14]: «*! si en un futur distant el subministrament de carbó s'exhaureix per complet, la civilització no es veurà com a promesa, ja que la vida i la civilització continuaran mentre brilli el sol*». No deixa de ser trist pensar com de decebut estaria Ciamician si, més de cent anys després, veiés com de poc hem avançat en el seu somni i comprovés de primera mà la tebiesa (per no dir-ne oposició) de moltes polítiques actuals envers la utilització d'energies renovables. Per tal que arribi el canvi profetitzat, la comunitat científica té el deure d'aplanar el camí, i val a dir que darrerament els químics sintètics hi estan treballant de valent. D'entre tota la literatura generada en aquests anys, aquest article provarà de compilar aquells articles que combinen l'aminocatàlisi enantioselectiva amb processos fotoredox mediat per llum visible. Els lectors que vulguin un enfocament diferent, que inclogui altres tipus de catalitzadors quirals, poden recórrer a articles de revisió previs [15, 16].

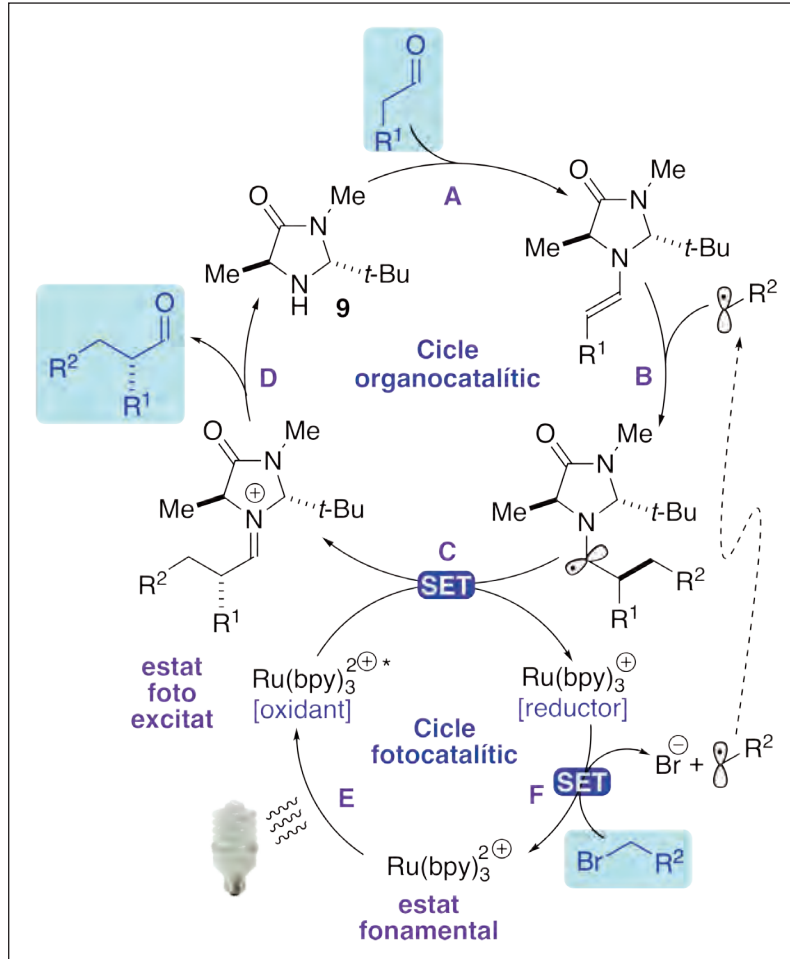
Aminocatàlisi i catalitzadors fotoredox basats en complexos metàl·lics (Ru, Ir i Fe)

Com ja s'ha avançat a la introducció, el primer exemple de combinació d'aminocatàlisi asimètrica i activació amb llum visible data de l'any 2008 [5], en què Nicewicz i MacMillan van publicar un exemple del conegut com a «Sant Greal de l'organocatàlisi» [17]: l'alquilació enantioselectiva d'enamines amb halurs d'alquil. Per a assolir el seu objectiu, els autors van haver de recórrer a l'engranatge d'un cicle aminocatalític amb un cicle fotoredox (esquema 2). Segons la proposta mecanística dels autors, la imidazolidinona **9** condensa amb l'aldehid per formar la corresponent enamina (A), que

reacciona amb un radical tot generant un nou enllaç C—C i una espècie de capa oberta (B). Per altra banda, el complex de ruteni **1**, després d'assolir el seu estat excitat per absorció de llum (E), és capaç d'oxidar aquest radical per transferència monoelèctrica o SET (de l'anglès *single electron transfer*) i retornar a la situació de capa tancada (C, on s'entrecreuen els dos cicles). La hidròlisi de l'ió imini resultant de l'oxidació monoelèctrica (D) forneix el producte desitjat, tot alliberant el catalitzador. Quant al cicle catalític, l'espècie de Ru(II) és altament reductora, de tal manera que els autors postulen la cessió d'un electró al bromur d'alquil; la fragmentació de l'anió radical resultant forneix un anió bromur i un radical alquil (F) que reacciona de nou amb l'enamina en el cicle catalític següent.

Aquesta estratègia innovadora es va aplicar a d'altres aldehids i bromurs d'alquil amb excel·lents resultats tant pel que fa a rendiment com a enantioselectivitat (esquema 3). La reactivitat dels intermediaris radicalaris els ha donat una fama merescuda de ser espècies difícils de controlar. En aquest cas, però, donat que l'única espècie que hi pot reaccionar és l'enamina (l'aldehid no hi interacciona), i que l'aminocatalitzador en bloqueja de manera eficient una cara, els autors van aconseguir «domar la bèstia». Els lectors més atents hauran detectat una aparent incongruència pel que fa a l'ordre dels esdeveniments mostrats a l'esquema 2: en efecte, l'estat excitat del fotocatalitzador reacciona amb una espècie de capa oberta, que només s'ha pogut generar després que el complex de ruteni(II) redueixi el bromur d'alquil i el radical resultant reaccionari amb l'enamina. Per tal de resoldre aquest atzucac, els autors postulen que una petita quantitat sacrificial d'enamina és l'encarregada de dur a terme la primera oxidació monoelèctrica, fet que permetria completar el primer cicle catalític.

Seguint l'estela d'aquest primer treball, el mateix laboratori va publicar el 2009 l' α -trifluorometilació enantioselectiva d'aldehids promoguda per llum [18] (esquema 4). En aquest cas, el mecanisme proposat és força similar a l'anterior, tot i que el fet d'emprar CF_3I va obligar a recórrer a una espècie que pogués donar lloc a un reductor més fort. Així doncs, els autors van identificar el complex $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})]\text{PF}_6$ (**2**) que, després d'un *quenching* reductor, donà lloc a la corresponent espècie d'iridi(II) ($-1,51\text{ V vs SCE}$) que era capaç de reduir el CF_3I ($-1,22\text{ V vs SCE}$) de manera eficient. En aquestes condicions es varen trifluorometilar diversos aldehids i la me-

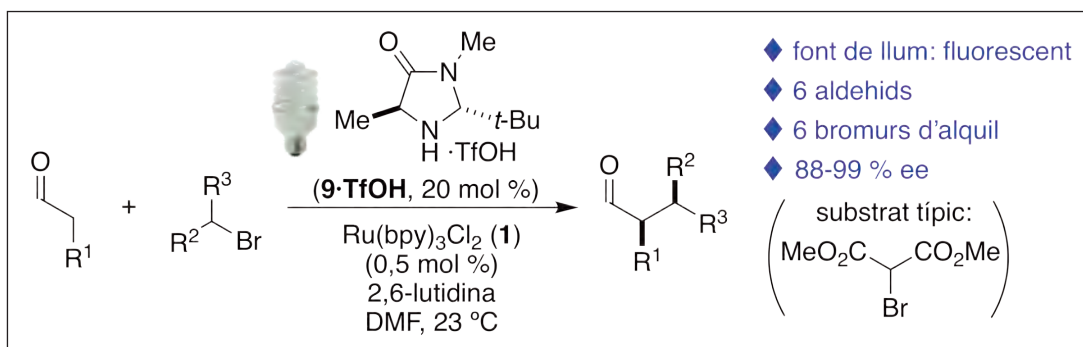


ESQUEMA 2. Proposta mecànica de MacMillan i col·laboradors per a l'alkilació enantioselectiva d'aldehids promoguda per llum.

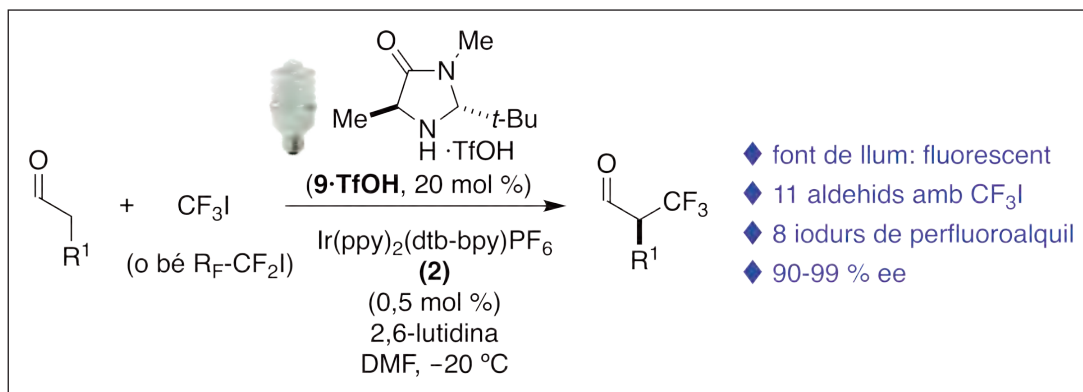
metodologia va demostrar ser eficaç per a altres iodurs de per-fluoroalquil.

Un any més tard, el 2010, el grup de MacMillan va fer extensiu el concepte a bromurs benzílics [19] (esquema 5). Donada la menor tendència d'aquests a acceptar un electró en proces-

sos de SET, la tria de fotocatalitzador beneficià el complex [fac-Ir(ppy)₃] (3), amb un potencial de reducció en l'estat excitat d' $E_{1/2} = -1,73$ vs SCE. En aquestes condicions s'aconsegüí fer reaccionar diversos aldehids; pel que fa a la tria de bromurs benzílics, tot i que diversos substrats aromàtics i heteroaromàtics foren tolerats per la metodologia, aquesta sembla-



ESQUEMA 3. Alquilació enantioselectiva d'aldehids mediada per llum.



ESQUEMA 4. Trifluorometilació enantioselectiva d'aldehids.

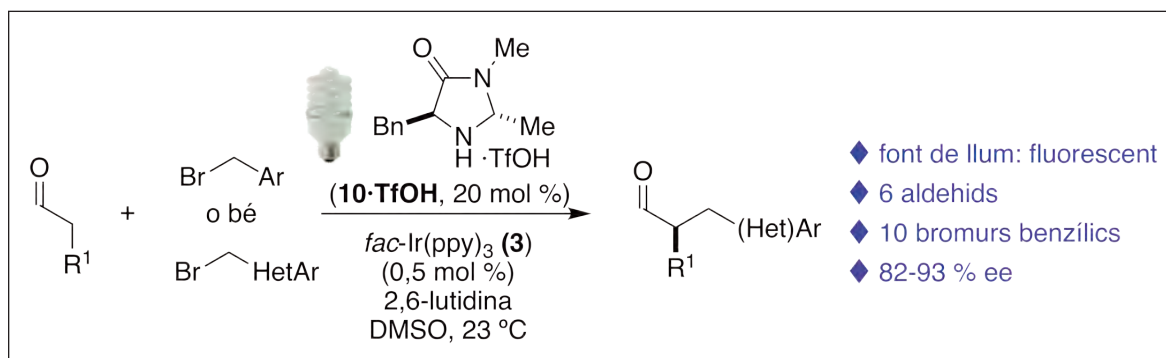
va limitada a espècies pobres en electrons, ja fos per la presència de grups electroatracients en l'anell aromàtic o per tractar-se de derivats de piridina o similars.

Tot i que a priori podria semblar que el cycle catalític és igual al descrit anteriorment per a l'alquilació d'aldehids (vegeu l'esquema 2), el cycle fotocatalític presenta una variació important. En concret, es tracta del fet que, a diferència del complex de ruteni 1 (que experimentava un *quenching* oxidant), l'estat excitat del *fac*-Ir(ppy)₃ pateix un *quenching* reductiu, i dona un electró al bromur d'alquil. Així doncs, és l'espècie d'Ir(IV) la que fa tornar el radical en α de l'amina a una situació de capa tancada i genera l'ió imini per oxidació monoelèctronica (esquema 6). Aquest és un bon exemple de la dualitat dels fotocatalitzadors derivats de ruteni o iridi, que es poden comportar com a reductors o com a oxidants forts en funció dels potencials redox de les espècies que es trobin en el medi.

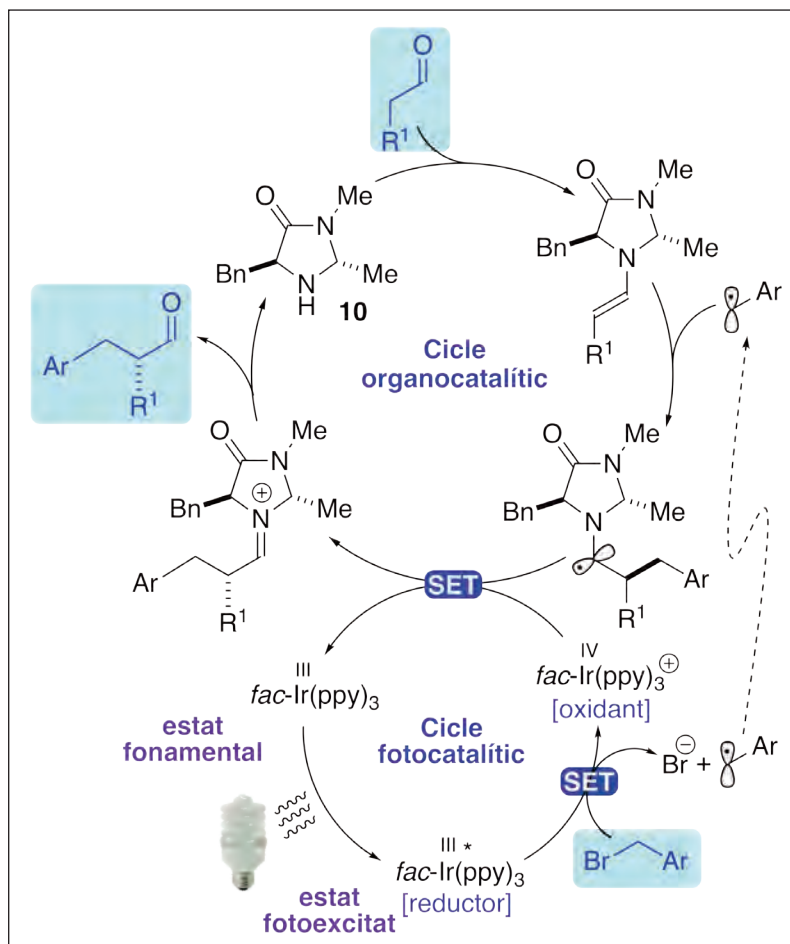
Més recentment, el 2015, el mateix grup va descriure l' α -alquilació d'aldehids amb α -bromonitrils [20] (esquema 7) en

un procés anàleg a l'esbossat a l'esquema 2. Per tal de posar en valor la metodologia desenvolupada, els autors van derivatitzar els adductes obtinguts per generar diverses unitats estructurals amb potencial interès en química mèdica, incloent-hi la generació de derivats heterocíclics. Finalment, la utilitat d'aquests β -cianoaldehids va quedar demostrada per aplicació a la síntesi enantioselectiva de la (-)-bursheherna, un producte natural de tipus lignà amb activitat biològica.

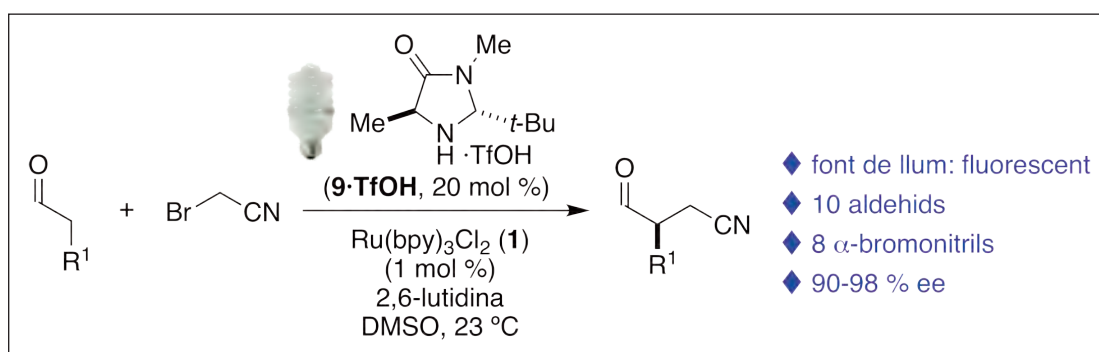
Malgrat el que hem vist fins al moment, el grup de MacMillan no és l'únic que ha treballat en aquest camp. D'altres autors es van voler pujar al carro en vista del nou camp de reactivitat que s'obria en combinar l'organocatàlisi asimètrica amb la química de radicals iniciada per llum. Per exemple, el grup de Luo a la Xina va descriure el 2014 l' α -alquilació de compostos β -cetocarbonílics promoguda per llum [21] (esquema 8). Per a això, van emprar el mateix $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ en combinació amb l'amina primària 11 desenvolupada al seu grup i que ha demostrat tenir multitud d'aplicacions en aminocatàlisi asimètrica [22]. És ben conegut el fet que, mentre els aldehids acostumen a afavorir l'ús d'aminocatàlitzadors derivats



ESQUEMA 5. Alquilació enantioselectiva d'aldehids amb bromurs benzílics.



ESQUEMA 6. Proposta mecanística de MacMillan i col·laboradors per a la benzilació enantioselectiva d'aldehids promoguda per llum.

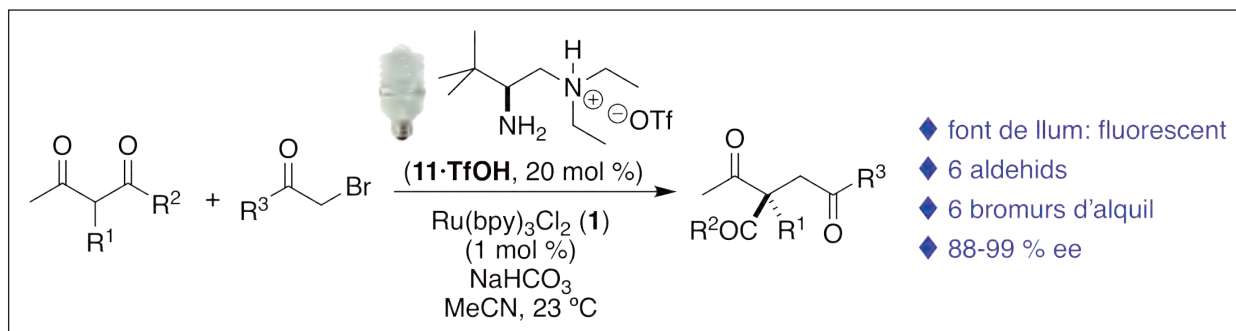


ESQUEMA 7. Alquilació enantioselectiva d'aldehids amb α-bromonitrils.

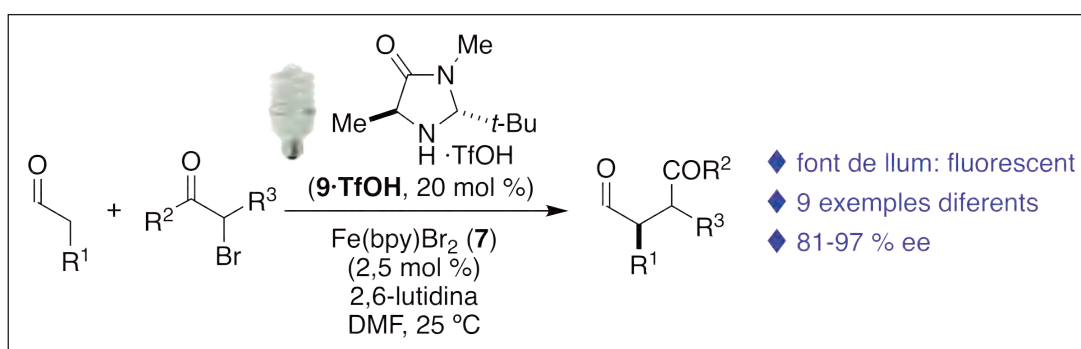
d'amines secundàries (pirrolidina, imidazolidinona), les cetones tenen tendència a preferir les amines primàries. Aquesta metodologia forní estereocentres quaternaris amb excel·lents enantioselectivitats.

El 2015, Ceroni, Cozzi i col·laboradors van publicar la mateixa α-alquilació d'aldehids amb bromurs d'alquil, emprant en

aquest cas un complex de ferro(II) (un metall molt més assequible i inòcua que el ruteni o l'iridi) com a fotocatalitzador [23] (esquema 9). Segons els autors, l'espècie de ferro(II) és l'encarregada d'iniciar la reacció per generació del radical al·quílic, mentre que la reacció posterior té lloc via propagació de cadena.



ESQUEMA 8. Alquilació de metilens activats amb bromurs d'alquil.

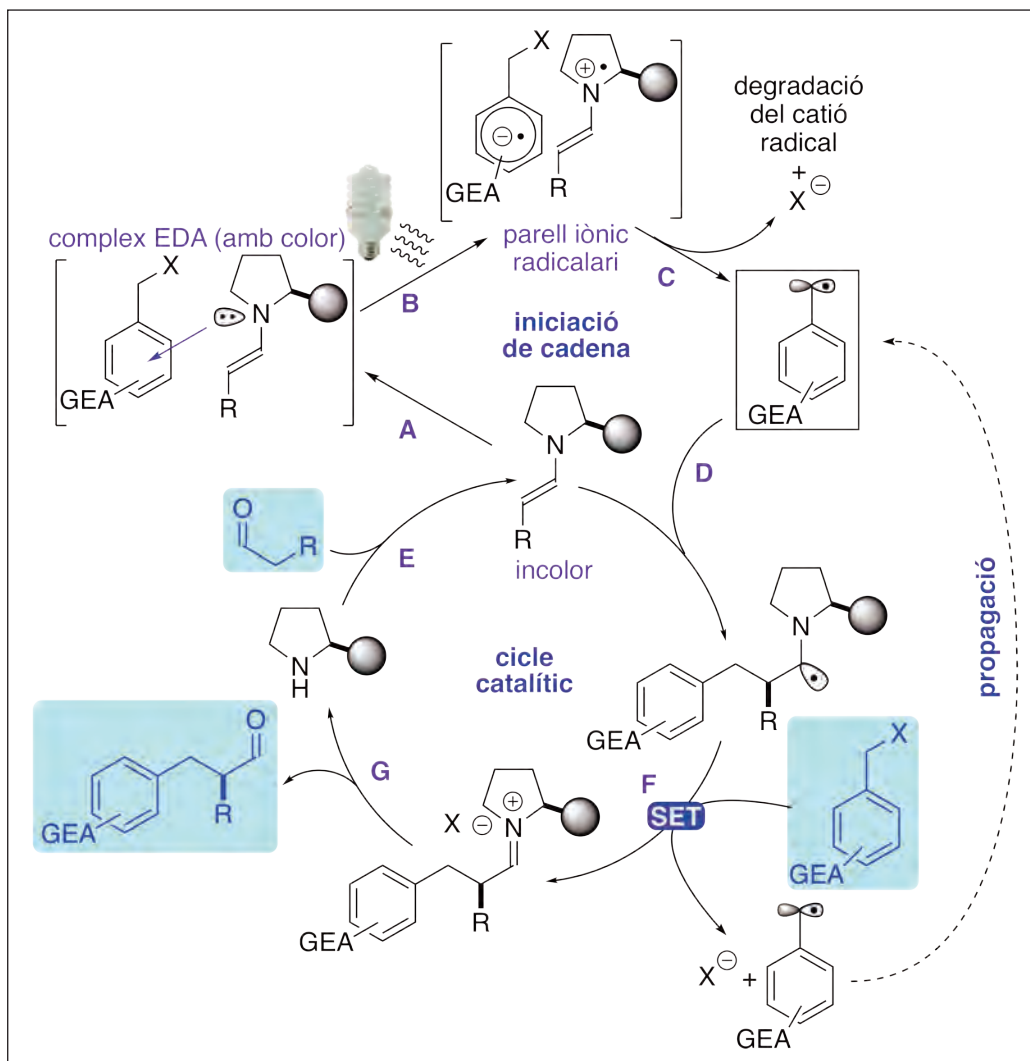


ESQUEMA 9. Alquilació enantioselectiva d'aldehids mediada per un complex de Fe(II).

Aminocatàlisi enantioselectiva mediada per llum visible en absència de fotocatalitzador

Malgrat el que s'ha comentat a la introducció sobre la necessitat d'utilitzar fotocatalitzadors com a conseqüència de la poca absorbància de la majoria de compostos orgànics en el visible, si es donen un seguit de circumstàncies favorables aquesta afirmació pot deixar de ser certa. El 2013, Melchiorre i col·laboradors van demostrar, per a sorpresa de molts, que es pot dur a terme l' α -alquilació d'aldehids aminocatalítica i enantioselectiva en absència de fotocatalitzador [24]. La clau consistia a emprar bromurs d'alquil pobres en electrons, que poden establir un complex donador-acceptor d'electrons (complex EDA, de l'anglès *electron donor-acceptor complex*) amb l'enamina, tot generant una nova banda d'absorció en el visible (la banda de transferència de càrrega). En primera instància, els autors van proposar un mecanisme en què, després d'absorbir un fotó, la transferència monoelèctrica del donador a l'acceptor acabava amb la pèrdua del bromur i una recombinació de radicals. Aquest mecanisme, però, només era possible si el rendiment quàntic de la reacció (nombre de

mòcules de producte generades per cada fotó absorbit) era igual o inferior a 1. Un parell d'anys més tard, els autors mateixos van determinar que el rendiment quàntic era molt superior a la unitat, fet que indicava clarament que es tracta d'un procés radicalari en cadena [25]. El mecanisme revisat es mostra doncs a l'esquema 10 on, com es pot veure, hi ha un procés d'iniciació (meitat superior) a banda del cicle catalític. Segons aquesta proposta, l'enamina interacciona amb el bromur benzílic per establir un complex EDA (A) que absorbeix en el visible, tot promovent la transferència monoelèctrica del donador cap a l'acceptor (B). El parell iònic radicalari format generalment reverteix als materials de partida, però en aquest cas la presència d'un grup sortint com el bromur afavoreix la fragmentació de l'anió radical per a donar bromur i el radical benzílic corresponent (C), i es completa doncs el procés d'iniciació. D'altra banda, l'enamina té afinitat per l'espècie de capa oberta que s'ha generat i hi reacciona per formar un nou enllaç C—C de manera estereoselectiva (D). L' α -amino radical generat és força inestable, de tal manera que cedeix un electró al bromur benzílic per recuperar la situació de capa tancada (F); l'ió imini resultant pateix una hidròlisi per a donar lloc al producte d' α -alquilació de l'aldehid. Més interessant mecanísticament és el destí del bromur



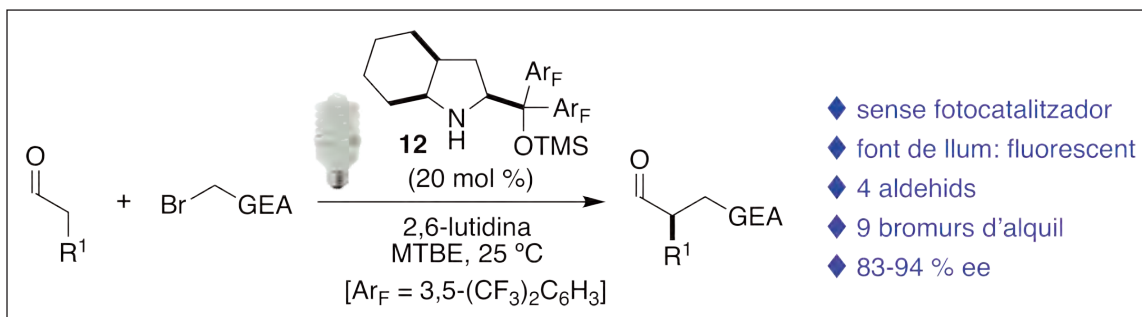
ESQUEMA 10. Mecanisme proposat per Melchiorre i col·laboradors per a l'alquilació enantioselectiva d'aldeïds en absència de fotocatalitzador (complex EDA).

benzàlic, que després de fragmentar-se dona lloc al corresponent radical i assegura doncs la propagació de la cadena radicalària.

Aquest treball de Melchiorre i col·laboradors, a banda de la importància que té la transformació en si, posa de manifest la importància de realitzar blancs de reacció a l'hora d'estudiar qualsevol transformació, i encara més en el cas de processos fotoquímics. Val a dir que, a la majoria d'articles publicats en el camp, després d'optimitzar les condicions de reacció, els autors solen fer una prova en absència de fotocatalitzador i una altra en absència de llum per confirmar que tots dos són necessaris. A la llum d'aquest treball, la necessitat d'emprar fotocatalitzadors en estudis anteriors es pot posar en dubte. Ara bé, cal tenir en compte que: a) en la majoria

d'aquests estudis s'han realitzat els blancs preceptius i b) la reacció en absència de fotocatalitzador només funciona per a substrats molt electrodeficients (aquells que són capaços de formar un complex EDA amb absorptència al visible). Nogensmenys, com que el blanc de reacció només es du a terme amb un exemple és lícit pensar que per a altres substrats el fotocatalitzador podia no ser necessari.

Així doncs, partint d'aquesta premissa, Melchiorre i col·laboradors van estudiar el procés mediat per llum. De seguida van trobar que l'ús d'aminocatalitzadors derivats de diarilprolinol (també coneguts com catalitzadors de Jørgensen-Hayashi) donava lloc a enantioselectivitats moderades. Per tal de millorar l'estereoselectivitat global de la reacció, els autors van preparar una bateria de nous catalitzadors d'entre els quals 12,



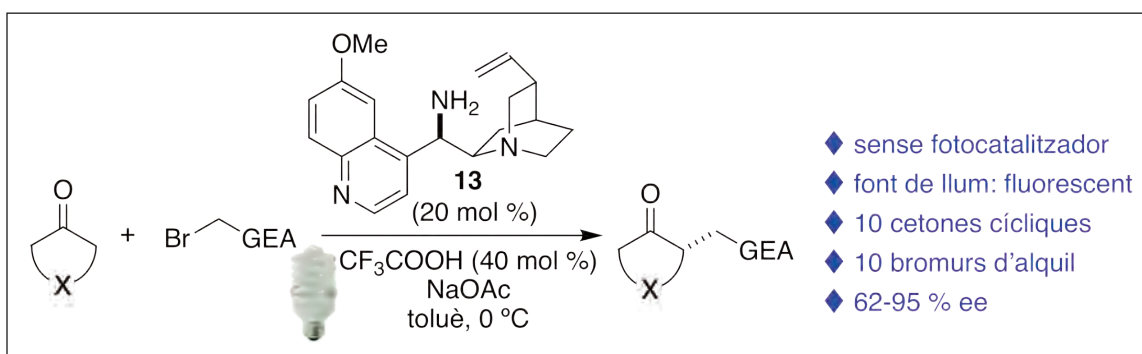
ESQUEMA 11. Alquilació enantioselectiva d'aldeïds via complex EDA.

amb una anell de ciclohexà fusionat a la pirrolidina, en va resultar el més reeixit. En aquestes condicions es van preparar derivats de bromurs benzílics pobres en electrons i α -bromo-carbonils (esquema 11), però a banda d'això, l'article destaca pels estudis destinats a elucidar (i posar a prova) el mecanisme de la reacció. A més dels estudis d'UV-Vis els autors van provar que podien aturar i iniciar la reacció en ple procés fent cicles de llum/foscor.

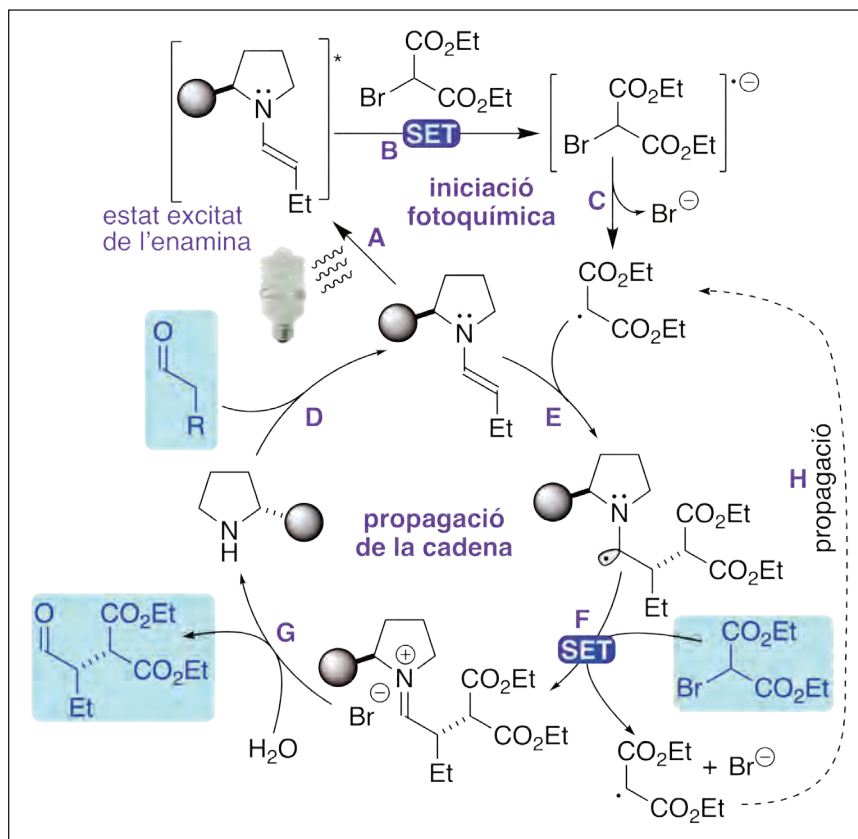
Posteriorment, els mateixos autors van expandir la reacció a cetones [26], tot i que en aquest cas, com s'ha comentat anteriorment, l'ús d'una amina primària com 13 era més adequat (esquema 12). De nou en absència de fotocatalitzador, els autors van fer reaccionar deu cetones cíclics i deu bromurs d'alquil diferents amb bones enantioselectivitats.

En el decurs dels seus estudis sobre l'activació de processos aminocatalítics amb llum, Melchiorre i col·laboradors van observar com la reacció entre un aldeïd i el bromomalonat tampoc requeria llum per a tenir lloc. Després de realitzar estudis d'absorció UV-Vis, els autors van descartar la mediació d'un complex EDA com en el cas anterior. En comptes d'això, estudis d'absorció-emissió d'una enamina generada de ma-

nera estequiomètrica, combinats amb estudis de *quenching* de tipus Stern-Volmer d'aquesta mateixa enamina en presència de quantitats creixents de bromomalonat, els van dur a postular un mecanisme en què la pròpia enamina és capaç d'absorbir llum visible (esquema 13). Això li permet assolir un estat fotoexcitat (A) altament reductor, que pot doncs transferir un electró al bromomalonat de dietil (B); la fragmentació de l'anió radical resultant forneix el radical alquil després de perdre bromur (C). En aquest punt, l'enamina pot capturar el radical alquílic, tot formant l'enllaç C–C i generant un radical α -amino, una espècie altament reductora, donada l'estabilitat del corresponent ió imini. Així doncs, la reducció monoelectrònica del bromomalonat (F) per a donar de nou el radical alquílic està afavorida, de manera que assegura la propagació de la reacció radicalària (H). En aquest cas, doncs, els autors afirmen que ens trobem davant d'una reacció radicalària en cadena, en oposició als mecanismes proposats anteriorment en què cada cicle acabava amb espècies de capa tancada (en anglès *polar-radical crossover*). Segons aquesta proposta, l'enamina té dos papers protagonistes: d'una banda, és l'encarregada d'absorbir l'energia de la llum que inicia la cadena, mentre que de l'altra també és responsable de propagar-la, reaccionant amb el radical alquílic i alliberant



ESQUEMA 12. Alquilació enantioselectiva de cetones via complex EDA.



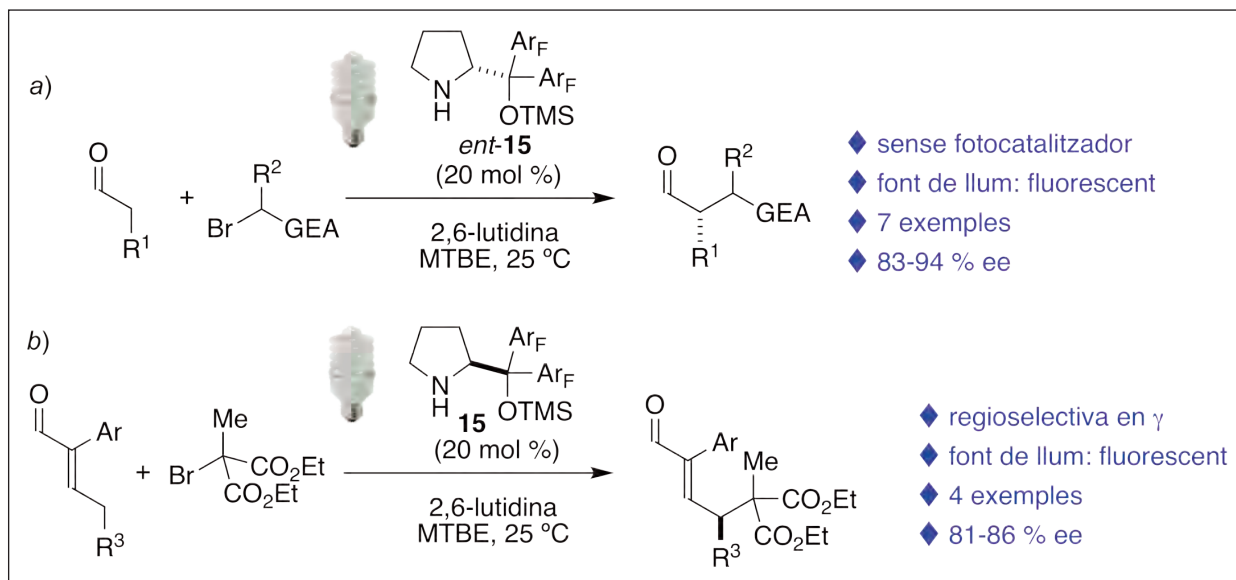
ESQUEMA 13. Mecanisme proposat per Melchiorre per a la fotoexcitació directa d'enamines.

un equivalent d'aquest mateix intermediari després de la formació estereoselectiva del nou enllaç C–C. Per motius pràctics cal esperar que la longitud de la cadena radicalària sigui força elevada, ja que per cada procés d'iniciació es destrueix una molècula d'enamina. Afortunadament, sembla que en aquest cas es complia aquest requisit. Posteriorment, un estudi encara més exhaustiu del mateix grup [25] va demostrar que el rendiment quàntic (Φ) per a aquesta reacció (nombre de molècules de producte generades per cada fotó absorbit) era molt major que 1, fet que confirma un mecanisme en cadena radicalari.

Aquesta estratègia va resultar força versàtil ja que, a banda de la reacció d'aldehids amb α -bromomalonats catalitzada per un diarilprolinol silitat (esquema 14a), també es va demostrar el seu potencial per a la γ -funcionalització d'enals (esquema 14b). Tot i que la major distància entre els centres reactius i els elements enantioinductors representa una dificultat afegida per a assolir bones estereoselectivitats [27], els corresponents adductes foren obtinguts amb uns excessos enantiomèrics (ee) més que meritoris (81–86 %).

Encoratjats pels bons resultats obtinguts amb les enamines, els autors es van plantejar si els complexos EDA es podien fer extensius a d'altres sistemes, en concret, amb enolats derivats de compostos β -cetocarbonílics. En aquest cas el problema era que l'ús d'una base aquiral, com el carbonat de cesi, donaria lloc a productes racèmics. Per a evitar això, Melchiorre i els seus col·laboradors van recórrer a un catalitzador de transferència de fase, que havia de complir dues funcions: d'una banda, millorar la solubilitat de l'enolat en la fase orgànica i, de l'altra, proporcionar un contraanió que exercís de font de quiralitat. A diferència dels estudis anteriors, en aquest treball es van emprar iodurs de perfluoroalquil per a formar el complex EDA [28] (esquema 15). Després d'una optimització que podem intuir complicada, es va optar per l'ús d'un catalitzador de transferència de fase derivat d'un alcaloide de cincona (14), en un medi de clorobenzè i dissolvent perfluorat, per a ajudar a solubilitzar l'electròfil.

Tot i que basat en una premissa diferent, el grup de MacMillan també ha realitzat un estudi sobre reaccions aminocatalítiques mediantes per llum però en absència de fotocatalitzador

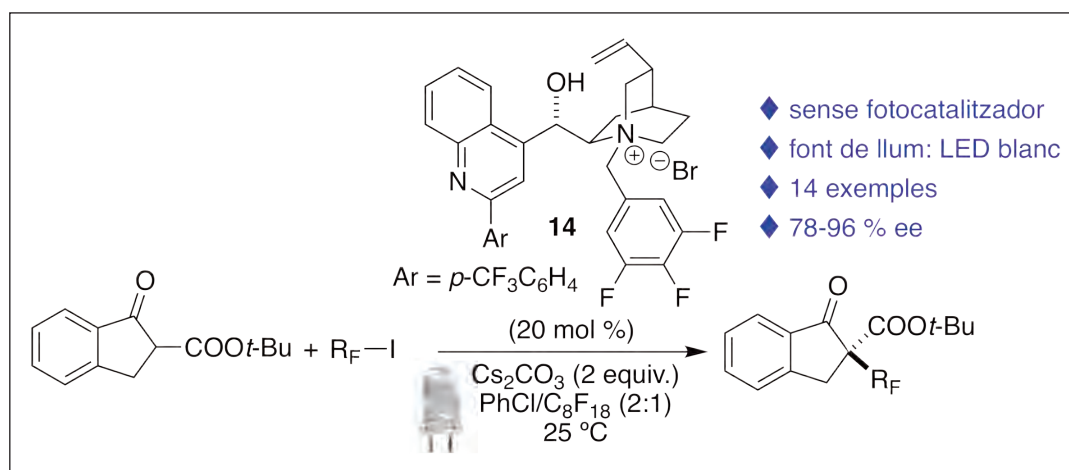


ESQUEMA 14. Fotoexcitació directa d'enamines: abast de la reacció.

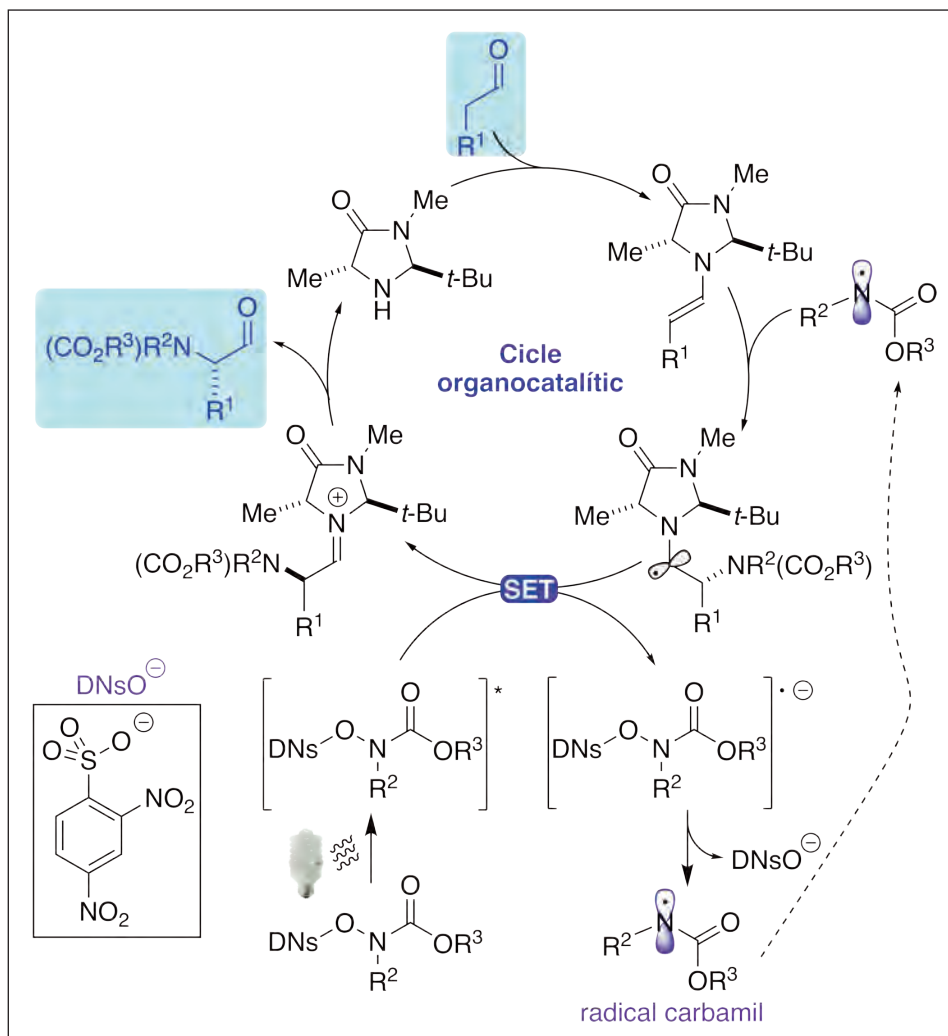
[29]. En concret, els autors van provar que es podia generar un *N*-radical per irradiació amb llum visible d'un derivat d'hidroxilamina dinitrosulfonilat (esquema 16). Després d'assolir l'estat excitat, aquest reactiu podia patir un procés de transferència monoelèctrica per a generar el corresponent anió radical, que es fragmentava i donava lloc al radical centrat en nitrogen després de perdre el grup dinitrosulfonat. Segons els autors, aquest radical reaccionava amb l'enamina seguint el cicle indicat a l'esquema 16. Com en l'exemple pioner del mateix autor, MacMillan proposa la intervenció de petites quantitats d'enamina com a reductor sacrificial per a dur a terme el primer cicle catalític. No obstant, l'estudi publicat per Melchiorre i els seus col·laboradors, [24] si fa no fa al mateix

temps, pot fer pensar si (com a mínim en algun cas) no pot intervenir un complex EDA. Això posa de relleu la complexitat mecanística d'aquestes reaccions i la dificultat d'elucidar el camí de reacció quan intervenen espècies amb electrons desparellats.

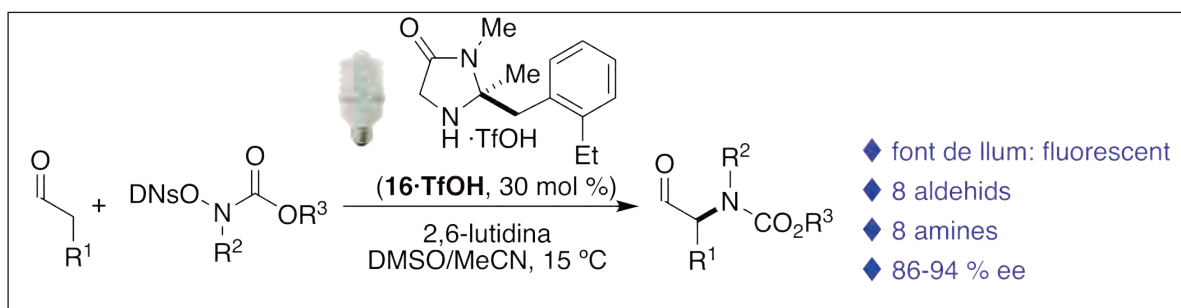
En qualsevol cas, sigui quin sigui el mecanisme, la reacció funciona força bé per a un conjunt d'aldeïds i hidroxilamines, i genera el corresponent α -aminoaldeïd amb bons rendiments i enantioselectivitats (esquema 17).



ESQUEMA 15. Perfluoroalquilació asimètrica de β -cetoèsters via complex EDA.



ESQUEMA 16. Mecanisme proposat per MacMillan per a l'aminació d'aldehids iniciada per llum visible.



ESQUEMA 17. Aminació d'aldehids iniciada per llum visible.

Aminocatàlisi enantioselectiva mediada per llum visible en presència de semiconductors inorgànics

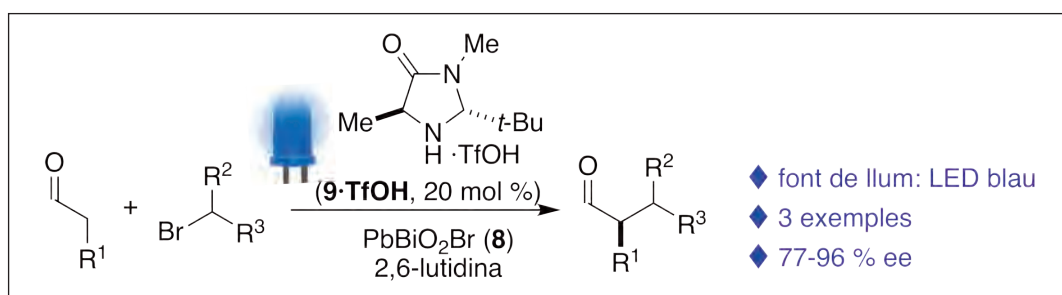
A banda dels complexos metàl·lics de tipus polipiridil basats en ruteni o iridi, també els semiconductors poden transferir un electró de la capa de conductància a la capa de valència amb l'ajuda de la llum. En conseqüència, i basant-se en el treball pioner de MacMillan [5], el grup de Zeitler i König va descriure l'ús de PbBiO_2Br nanocristallí (8) per a promoure l' α -alquilació d'aldehids en presència d'un catalitzador de tipus imidazolidinona [30] (esquema 18). Tanmateix, no es pot parlar d'un estudi sistemàtic, ja que només van estudiar tres exemples variant el tipus de bromur.

Poc després, els grups de Palomares i Pericàs van publicar un article en què s'estudiava el potencial de l'òxid de bismut com a semiconductor fotocatalític [31] (esquema 19). Els avantatges d'aquesta aproximació són clars, ja que es tracta d'una alternativa més adequada que la d'altres semiconductors que tenen una energia interbanda (o *band gap*) més elevada, com l'òxid de titani (fet que fa necessari recórrer a llum UV) o el mateix PbBiO_2Br que deixa traces de metalls pesants al producte de reacció. El Bi_2O_3 , per contra, presenta una energia in-

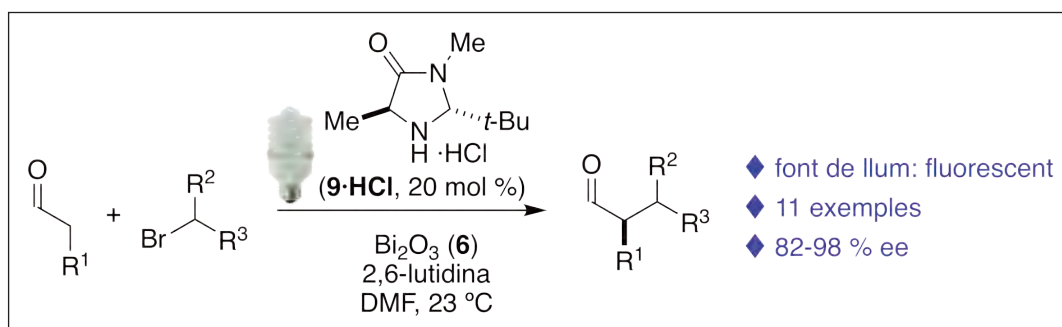
terbanda d'1,3 eV i no és tòxic ni s'acumula en els éssers vius. Val la pena destacar que per a moltes aplicacions els semiconductors han de ser nanocristallins, mentre que en aquest cas els autors van demostrar que el Bi_2O_3 era efectiu en pols, sense necessitat de cap tractament posterior. Així doncs, en presència de la imidazolidinona de MacMillan, l'òxid de bismut permeté dur a terme l' α -alquilació d'aldehids, que va generar fins a onze anàlegs derivats de bromomalonat o α -bromocetones.

Dins d'aquest camp, tot i que a mig camí amb el primer apartat, hi ha un treball de Jang i col·laboradors en què es descriu la utilització d'òxid de titani sensibilitzat amb un complex de ruteni polipiridil [32]. El més destacable d'aquest article rau en el fet que es tracta d'una reacció en cascada, iniciada per la formació de l'ió imini derivat de la condensació entre un al·dehid α,β -insaturat i el catalitzador 17, de tipus Jørgensen-Hayashi o diarilprolinol silil èter (esquema 20). En aquestes condicions, i en presència de TEMPO, la reacció va resultar altament enantio- i diastereoselectiva per a una combinació de diversos enals aromàtics amb derivats d'àcid malònic.

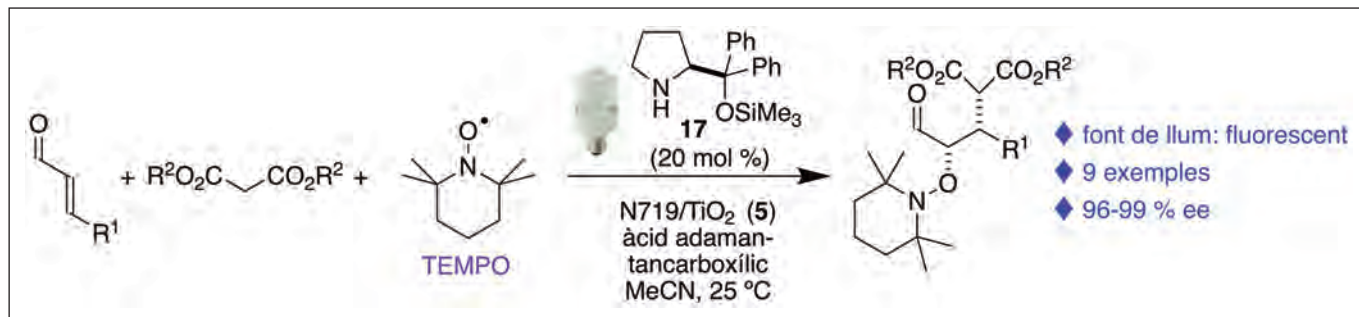
La proposta mecanística dels autors (esquema 21) presenta com a punts clau l'addició del malonat a l'intermediari de tipus ió imini (B) i la posterior oxidació monoelectrònica de l'enamina resultant (C). L'espècie radicalària generada en aquest punt



ESQUEMA 18. Alquilació d'aldehids en presència d'un semiconductor de Pb i Bi.



ESQUEMA 19. Alquilació d'aldehids emprant òxid de bismut com a catalitzador.

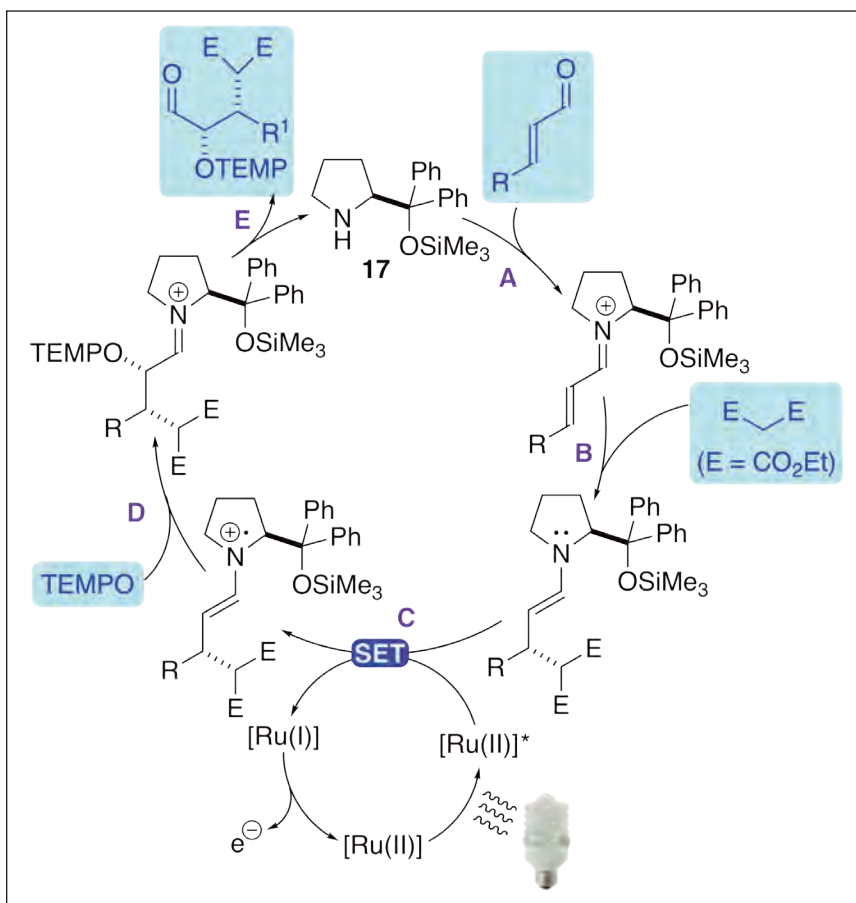


ESQUEMA 20. Funcionalització d'aldehids α,β -insaturats mitjançant reacció en cascada mediada per llum.

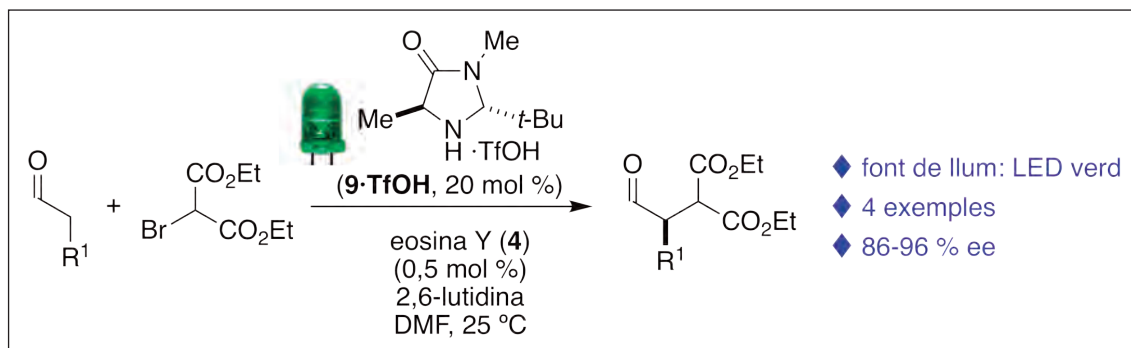
reacciona amb el radical TEMPO (D) i recupera tot recuperant la situació de capa tancada. Finalment, una hidròlisi dona lloc al producte de reacció i allibera el catalitzador perquè pugui participar en un altre cicle (E). Tot i que el mecanisme sembla raonable, no hi ha estudis que confirmin o refutin les hipòtesis plantejades, com què li succeeix a l'espècie de Ru(I), que segons els autors es torna a oxidar a l'estat fonamental del catalitzador amb ajut d'oxigen o del TEMPO mateix.

Aminocatàlisi enantioselectiva mediada per llum visible en presència de colorants orgànics

Per últim, val la pena destacar un camp que, a data d'avui, ha rebut poca atenció: la combinació d'un aminocatalitzador amb un colorant orgànic per a dur a terme un procés



ESQUEMA 21. Mecanisme proposat per a la funcionalització d'aldehids α,β -insaturats mitjançant reacció en cascada mediada per llum.



ESQUEMA 22. Alquilació d'aldehids mediada per un colorant orgànic (eosina Y).

enantioselectiu mediat per llum visible. L'únic treball publicat en aquesta línia, publicat el 2011 pel grup de Zeitler i König, implica l'ús d'eosina Y per tal d'aprofitar l'energia de la llum [33] (esquema 22). A banda d'això, el sistema aminocatalític és de tipus imidazolidinona i la reacció és l' α -alquilació d'aldehids anàloga a la descrita per MacMillan. Tot i els avantatges que deriven d'emprar fotocatalitzadors purament orgànics com l'eosina, i evitar així la generació de residus tòxics, el fet que només se'n descriguessin quatre exemples no permet afirmar rotundament com de flexible és aquesta aproximació.

Conclusions

Com s'ha vist, la llum és una font d'energia química que afavoreix la mediació de processos de transferència mono-electrònica, tant en presència d'un fotocatalitzador, com aprofitant espècies o complexos que poden absorbir radiació electromagnètica per si mateixos. Quan es combina amb una amina quiral, aquesta característica dona lloc a un tipus de reactivitat molt particular, més propera a la química de radicals que a l'aminocatàlisi tradicional. Seguint el camí obert per MacMillan i Nicewicz, d'altres autors han explorat les possibilitats que ofereix aquesta estratègia per a dur a terme processos catalítics enantioselectius que serien molt difícils de realitzar amb espècies de capa tancada. Tanmateix, no deixa de ser cert que molts dels estudis presentats en aquest treball de revisió es basen en l' α -alquilació de compostos carbonílics, centrant-se més aviat a identificar nous fotocatalitzadors que a explorar la versatilitat de la metodologia. Cal esperar, doncs, que aquesta estratègia sigui aplicada a un ventall més ampli de reaccions abans de proclamar-ne la vàlua sintètica, però a nivell conceptual no

hi ha dubte que representa un avenç formidable per les possibilitats que ofereix.

Així mateix, la complexitat del procés, que implica l'engranatge de dos cicles catalítics, fa previsible l'aparició de nous estudis mecanístics. El fet que ja s'hagin publicat articles amb una sòlida base en què es postulen camins de reacció alternatius als proposats inicialment convida a revisar allò que s'ha descrit en una altra llum [34]. En aquest sentit, la dicotomia entre mecanismes de tipus cadena radicalària i aquells que impliquen el retorn a espècies de capa tancada en cada cicle (*radical-polar crossover*) es presenta com la qüestió crucial a l'hora de dissenyar els experiments que permetin escatir el camí de reacció.

En qualsevol cas, deixant de banda qüestions relacionades amb el mecanisme, el potencial que obre l'ús de llum visible com a font d'energia química neta i renovable permet preveure un augment d'aquest tipus de processos en els propers anys, tant en catàlisi asimètrica com en síntesi orgànica en general. Potser haurem trigat més de cent anys, però la visió de pioners com Ciamician cada cop sembla més a l'abast.

Agraïments

Dono les gràcies al programa CERCA de la Generalitat de Catalunya pel finançament.

Referències

[1] MACMILLAN, D. W. C. «The advent and development of organocatalysis». *Nature*, vol. 455, núm. 7211 (2008), p. 304-308.

- [2] AHRENDT, K. A.; BORTHS, C. J.; MACMILLAN, D. W. C. «New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels–Alder reaction». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, núm. 17 (2000), p. 4243–4244.
- [3] LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS, C. F. «Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, núm. 10 (2000), p. 2395–2396.
- [4] NIELSEN, M.; WORGULL, D.; ZWEIFEL, T.; GSCHWEND, B.; BERTELSEN, S.; JØRGENSEN, K. A. «Mechanisms in aminocatalysis». *Chem. Commun.*, vol. 47, núm. 632 (2011), p. 632–649.
- [5] NICEWICZ, D. A.; MACMILLAN, D. W. C. «Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes». *Science*, vol. 322, núm. 5898 (2008), p. 77–80.
- [6] SHAW, M. H.; TWILTON, J.; MACMILLAN, D. W. C. «Photoredox catalysis in organic chemistry». *J. Org. Chem.*, vol. 81, núm. 16 (2016), p. 6898–6926.
- [7] TUCKER, J. W.; STEPHENSON, C. R. J. «Shining light on photoredox catalysis: theory and synthetic applications». *J. Org. Chem.*, vol. 77, núm. 4 (2012), p. 1617–1622.
- [8] PRIER, C. K.; RANKIC, D. A.; MACMILLAN, D. W. «Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis». *Chem. Rev.*, vol. 113, núm. 7 (2013), p. 5322–5363.
- [9] HARI, D. P.; KÖNIG, B. «Synthetic applications of eosin Y in photoredox catalysis». *Chem. Commun.*, vol. 50, núm. 51 (2014), p. 6688–6699.
- [10] NICEWICZ, D. A.; NGUYEN, T. M. «Recent applications of organic dyes as photoredox catalysts in organic synthesis». *ACS Catal.*, vol. 4, núm. 1 (2014), p. 355–360.
- [11] CHEREVATSKAYA, M.; KÖNIG, B. «Heterogeneous photocatalysts in organic synthesis». *Russ. Chem. Rev.*, vol. 83, núm. 3 (2014), p. 183.
- [12] BLOH, J. Z.; MARSCHALL, R. «Heterogeneous photoredox catalysis: reactions, materials, and reaction engineering». *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2017, núm. 15 (2017), p. 2085–2094. DOI: 10.1002/ejoc.201601591.
- [13] NARAYANAM, J. M.; STEPHENSON, C. R. «Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis». *Chem. Soc. Rev.*, vol. 40, núm. 1 (2011), p. 102–113.
- [14] CIAMICIAN, G. «The photochemistry of the future». *Science*, vol. 36, núm. 921 (1912), p. 385–394.
- [15] MEGGERS, E. «Asymmetric catalysis activated by visible light». *Chem. Commun.*, vol. 51, núm. 16 (2015), p. 3290–3301.
- [16] BRIMIOULLE, R.; LENHART, D.; MATURI, M. M.; BACH, T. «Enantioselective catalysis of photochemical reactions». *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 54, núm. 13 (2015), p. 3872–3890.
- [17] ALBA, A.-N.; VICIANO, M.; RIOS, R. «The holy grail of organocatalysis: intermolecular α -alkylation of aldehydes». *Chem-CatChem*, vol. 1, núm. 4 (2009), p. 437–439.
- [18] NAGIB, D. A.; SCOTT, M. E.; MACMILLAN, D. W. C. «Enantioselective α -trifluoromethylation of aldehydes via photoredox organocatalysis». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, núm. 31 (2009), p. 10875–10877.
- [19] SHIH, H.-W.; VANDER WAL, M. N.; GRANGE, R. L.; MACMILLAN, D. W. C. «Enantioselective α -benzylation of aldehydes via photoredox organocatalysis». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, núm. 39 (2010), p. 13600–13603.
- [20] WELIN, E. R.; WARKENTIN, A. A.; CONRAD, J. C.; MACMILLAN, D. W. C. «Enantioselective α -alkylation of aldehydes by photoredox organocatalysis: rapid access to pharmacophore fragments from β -cyanoaldehydes». *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 54, núm. 33 (2015), p. 9668–9672.
- [21] ZHU, Y.; ZHANG, L.; LUO, S. «Asymmetric α -photoalkylation of β -ketocarboxyls by primary amine catalysis: facile access to acyclic all-carbon quaternary stereocenters». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 136, núm. 42 (2014), p. 14642–14645.
- [22] ZHANG, L.; FU, N.; LUO, S. «Pushing the limits of aminocatalysis: enantioselective transformations of α -branched β -ketocarboxyls and vinyl ketones by chiral primary amines». *Acc. Chem. Res.*, vol. 48, núm. 4 (2015), p. 986–997.
- [23] GUALANDI, A.; MARCHINI, M.; MENGOZZI, L.; NATALI, M.; LUCARINI, M.; CERONI, P.; COZZI, P. G. «Organocatalytic enantioselective alkylation of aldehydes with $[\text{Fe}(\text{bpy})_3]\text{Br}_2$ catalyst and visible light». *ACS Catal.*, vol. 5, núm. 10 (2015), p. 5927–5931.
- [24] ARCEO, E.; JURBERG, I. D.; ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ, A.; MELCHIORRE, P. «Photochemical activity of a key donor-acceptor complex can drive stereoselective catalytic α -alkylation of aldehydes». *Nature Chem.*, vol. 5, núm. 9 (2013), p. 750–756.
- [25] BAHAMONDE, A.; MELCHIORRE, P. «Mechanism of the stereoselective α -alkylation of aldehydes driven by the photochemical activity of enamines». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 138, núm. 25 (2016), p. 8019–8030.
- [26] ARCEO, E.; BAHAMONDE, A.; BERGONZINI, G.; MELCHIORRE, P. «Enantioselective direct α -alkylation of cyclic ketones by means of photo-organocatalysis». *Chem. Sci.*, vol. 5, núm. 6 (2014), p. 2438–2442.
- [27] JIANG, H.; ALBRECHT, Ł.; JØRGENSEN, K. A. «Aminocatalytic remote functionalization strategies». *Chem. Sci.*, vol. 4, núm. 6 (2013), p. 2287–2300.
- [28] WOŹNIAK, Ł.; MURPHY, J. J.; MELCHIORRE, P. «Photo-organocatalytic enantioselective perfluoroalkylation of β -ketoesters». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 137, núm. 17 (2015), p. 5678–5681.

- [29] CECERE, G.; KÖNIG, C. M.; ALLEVA, J. L.; MacMILLAN, D. W. C. «Enantioselective direct α -amination of aldehydes via a photoredox mechanism: a strategy for asymmetric amine fragment coupling». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 135, núm. 31 (2013), p. 11521-11524.
- [30] CHEREVATSKAYA, M.; NEUMANN, M.; FÜLDNER, S.; HARLANDER, C.; KÜMMEL, S.; DANKESREITER, S.; PFITZNER, A.; ZEITLER, K.; KÖNIG, B. «Visible-light-promoted stereoselective alkylation by combining heterogeneous photocatalysis with organocatalysis». *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 51, núm. 17 (2012), p. 4062-4066.
- [31] RIENTE, P.; MATAS ADAMS, A.; ALBERO, J.; PALOMARES, E.; PERICÀS, M. A. «Light-driven organocatalysis using inexpensive, nontoxic Bi_2O_3 as the photocatalyst». *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, núm. 36 (2014), p. 9613-9616.
- [32] YOON, H.-S.; HO, X.-H.; JANG, J.; LEE, H.-J.; KIM, S.-J.; JANG, H.-Y. «N719 dye-sensitized organophotocatalysis: enantioselective tandem Michael addition/oxyamination of aldehydes». *Org. Lett.*, vol. 14, núm. 13 (2012), p. 3272-3275.
- [33] NEUMANN, M.; FÜLDNER, S.; KÖNIG, B.; ZEITLER, K. «Metal-free, cooperative asymmetric organophotoredox catalysis with visible light». *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 50, núm. 4 (2011), p. 951-954.
- [34] CISMESIA, M. A.; YOON, T. P. «Characterizing chain processes in visible light photoredox catalysis». *Chem. Sci.*, vol. 6, núm. 10 (2015), p. 5426-5434.



C. Rodríguez-Esrich

Carles Rodríguez-Esrich (Barcelona, 1980) va obtenir el doctorat l'any 2008 a la Universitat de Barcelona sota la supervisió dels professors Vilarrasa i Urpí. Després d'una primera estada postdoctoral al grup del professor Miquel A. Pericàs a l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) (Tarragona), el 2010 va unir-se al grup del professor Karl Anker Jørgensen a la Universitat d'Aarhus (Dinamarca). El 2012 va retornar al laboratori del professor Pericàs com a coordinador de grup, posició que ocupa actualment.