

Breve introducción a la fotocatalisis homogénea: modos de activación y aplicaciones sintéticas

Leyre Marzo y Rebeca Martínez-Haya

Resumen: La fotocatalisis es el área que se encarga del desarrollo de nuevos procesos sintéticos empleando la luz como fuente de energía. La mayoría de las moléculas no son capaces de absorber en la región del espectro de la luz visible. Por ello, el empleo de *fotocatalizadores* que actúen como antena y transmitan dicha energía mediante transferencia electrónica o transferencia de energía a otras moléculas abre la puerta al desarrollo de nuevas transformaciones químicas aprovechando la región del espectro solar que alcanza a la Tierra con mayor intensidad, optimizando así los recursos energéticos. Los diversos métodos de activación que ofrece la fotocatalisis dan acceso a una gran variedad de transformaciones químicas.

Palabras clave: Fotocatalisis homogénea, fotocatalizador, luz visible, radicales, síntesis orgánica.

Abstract: Photocatalysis is the area responsible for the development of new synthetic processes using light as a source of energy. Most molecules are not able to absorb in the visible light spectrum region. Therefore, the use of photocatalysts acting as an antenna and transmitting this energy through electron transfer or energy transfer to other molecules, opens the door to the development of new chemical transformations in the region of the solar spectrum that reaches the Earth with greater intensity, thus optimizing the energy resources. Several activation methods offered by photocatalysis give access to a wide variety of chemical transformations.

Keywords: Homogeneous Photocatalysis, Photocatalyst, Visible Light, Radicals, Organic Synthesis.

INTRODUCCIÓN

El gran impacto medioambiental que supone el empleo de recursos fósiles como principal fuente de energía, hace indispensable el desarrollo y mejora de los sistemas y procesos que permitan obtener dicha energía a partir de fuentes renovables, como puede ser el viento, las mareas o el sol. La energía solar que alcanza la superficie terrestre por hora es equivalente a la demanda energética mundial actual de un año entero. Aunque a día de hoy ya se comercializan sistemas bastante eficientes que permiten transformar la energía solar en energía eléctrica, los métodos para

llevar a cabo transformaciones químicas usando luz visible como fuente de energía están mucho menos desarrollados.

La fotoquímica es la rama de la química que se ocupa del estudio de los efectos físicos y químicos de la luz sobre las moléculas, permitiendo usar dicha luz como fuente de energía para llevar a cabo reacciones químicas. Sin embargo, la mayor parte de las reacciones descritas hasta la fecha se centran en la excitación directa de las moléculas que deben reaccionar, y teniendo en cuenta que la mayoría no absorben en la región del espectro correspondiente a la luz visible, dicha excitación requiere la irradiación a longitudes de onda más cortas, comprendidas entre $\lambda = 200 - 400$ nm (luz ultravioleta). Dado que la capa de ozono bloquea el paso de la mayor parte de la radiación solar ultravioleta C y B ($\lambda = 200 - 320$ nm), el empleo de la luz solar como fuente de energía para llevar a cabo este tipo de transformaciones no resulta muy eficiente. La radiación del espectro solar que sí llega con mayor intensidad a la corteza terrestre corresponde a las regiones del azul, del verde y del rojo, correspondientes a la zona del espectro del visible ($\lambda = 400 - 650$ nm).^[2g] Puesto que la mayoría de las moléculas no son capaces de absorber en dicha región del espectro, para poder llevar a cabo reacciones químicas a estas longitudes de onda, se necesita un intermediario (un *fotocatalizador* o un *fotosensibilizador*) capaz de absorber la luz visible y transmitir esa energía al sustrato, ya sea mediante transferencia de energía o mediante transferencia electrónica. Esto provocará una variación en el estado electrónico fundamental del sustrato, que desencadenará la correspondiente reacción química, tras la cual, el catalizador se regenerará cerrando el ciclo



L. Marzo¹



R. Martínez-Haya²

¹ Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (Alemania)
Departamento de Química Orgánica, Módulo 1, Facultad de ciencias,
Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid (España)
C-e: leyre.marzo@uam.es, marzo.leyre@ur.de

² Instituto de Tecnología Química, Universitat Politècnica de València-Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Avenida de los Naranjos s/n, 46022 Valencia, Spain

Recibido: 08/05/2018. Aceptado: 04/09/2018.

catalítico, siendo este el principio fundamental de la fotocatalisis. En 1962 Giacomo Ciamician ya especuló que el empleo de procesos altamente energéticos mediante el uso de transformaciones fotoquímicas limpias y eficientes tendrían un drástico impacto ecológico y beneficioso en la sociedad.^[1] Aunque la energía de la luz visible es considerablemente menor que la de la luz ultravioleta, es suficiente para superar barreras de activación, romper enlaces relativamente débiles, y generar intermedios más reactivos que se puedan emplear en síntesis. La energía de la luz verde a $\lambda = 530$ nm corresponde a 222 kJ/mol, mientras que la luz azul a $\lambda = 400$ nm corresponde a 300 kJ/mol. Además, el área de la fotocatalisis ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años gracias a la aparición de LEDs de un rango de longitud de onda específico de gran intensidad, que junto con el empleo de microreactores o tecnologías de microflujo permiten el desarrollo de procesos más eficientes. Es importante destacar la importancia del área en el desarrollo de nuevas transformaciones, ya que los modos de activación a los que dan acceso los procesos fotocatalíticos han permitido promover transformaciones que eran impensables empleando la química tradicional. En esta revisión el lector va a encontrar una compilación de los modos de activación más comunes dentro de la fotocatalisis,^[2] con objeto de dar una idea general de en qué consiste la fotocatalisis, cómo funciona y cuál puede ser el alcance sintético dentro de esta área. Para ello se dará una primera explicación de los posibles mecanismos de reacción, y a continuación, se ilustrarán distintos ejemplos que siguen dichos mecanismos, con el objeto de mejorar la comprensión del lector dentro del área. Sin embargo, en ningún momento se pretende hacer una revisión exhaustiva de los métodos fotocatalíticos descritos hasta el momento.

MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS FOTOCATALIZADORES

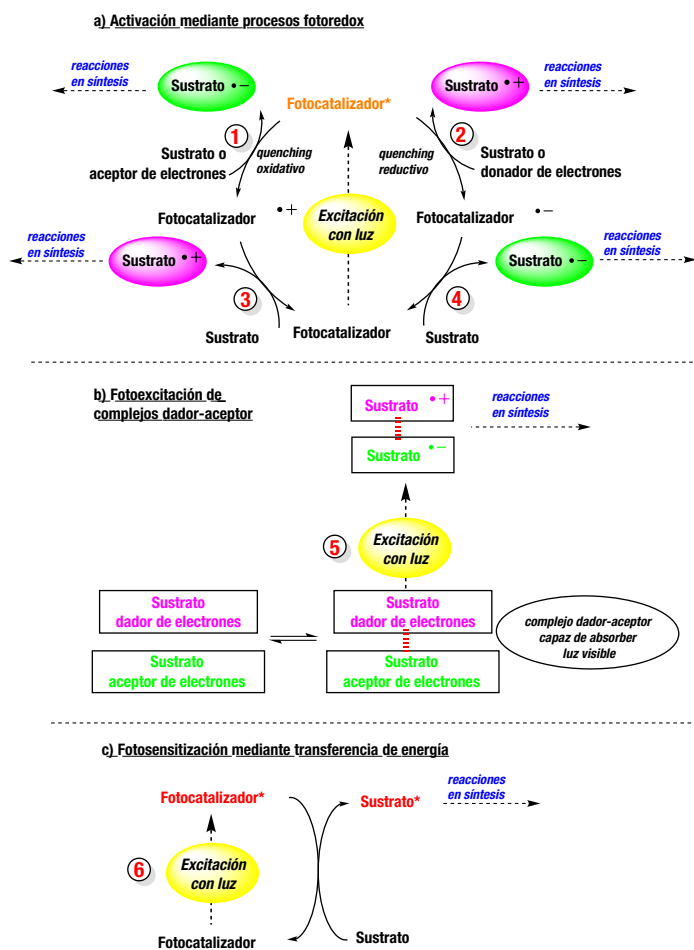
Uno de los principales modos de activación de la fotocatalisis es la transferencia de electrones a o desde un fotocatalizador en su estado excitado, dando lugar a aniones o cationes radicales (o radicales neutros cuando los materiales de partida son cationes o aniones), que en ciertos casos van seguidos de la extrusión de un grupo saliente para dar lugar a un radical que inicia la posterior reacción radicalica. Este tipo de procesos se describen como *catálisis fotoredox*. Estos radicales pueden ser generados también mediante el uso de iniciadores en procesos térmicos, por lo que, desde un punto de vista teórico, el fotocatalizador puede ser considerado formalmente como un iniciador de radicales.^[3] Este tipo de procesos se inician siempre con la absorción de un fotón por el fotocatalizador al ser irradiado con luz visible, promocionando un electrón del HOMO al LUMO y alcanzando así su estado excitado, proporcionándole un potencial redox mayor que en su estado fundamental. Desde el estado excitado existen cuatro mecanismos posibles de transferencia electrónica (Esquema 1a): en dos de ellos, denominados redox-neutros, el sustrato objetivo reacciona directamente

con el fotocatalizador en su estado excitado; **1**) mecanismo oxidativo del fotocatalizador (el fotocatalizador transfiere el electrón al sustrato generando el correspondiente anión radical), **2**) mecanismo reductivo del fotocatalizador (el fotocatalizador toma el electrón del sustrato generando el correspondiente catión radical). En estos casos la reacción debe ser exergónica ($\Delta G \leq 0$), es decir, el potencial redox del fotocatalizador que ahora incluye la energía absorbida por el estado excitado debe ser suficiente para oxidar/reducir al sustrato. En los dos mecanismos restantes el fotocatalizador en su estado excitado reacciona con un compuesto que será o bien un aceptor de electrones (ej: oxígeno o peroxodisulfato) generándose la correspondiente especie oxidada del fotocatalizador (catión radical), o con un donador de electrones (ej: aminas o ácido ascórbico) generándose la correspondiente especie reducida del fotocatalizador (anión radical). Finalmente, el fotocatalizador en su estado oxidado o reducido reaccionará oxidando (**3**) o reduciendo (**4**) al sustrato objetivo y generando un catión o anión radical respectivamente (Esquema 1a). Esta última transferencia electrónica tiene lugar en el estado fundamental de ambos compuestos y está seguida de una etapa irreversible. Por tanto, en este caso, las reacciones de transferencia electrónica endergónicas son factibles ($\Delta G > 0$ hasta 500 mV). Cabe destacar que la reacción entre en fotocatalizador desde su estado excitado y el sustrato (bien sea la molécula objetivo o un compuesto de sacrificio) es la etapa fotoquímica del ciclo, en la que se aprovecha la energía absorbida por el fotocatalizador para oxidar o reducir. El siguiente paso, es decir la reacción mediada por los radicales, se basa en un proceso puramente térmico.

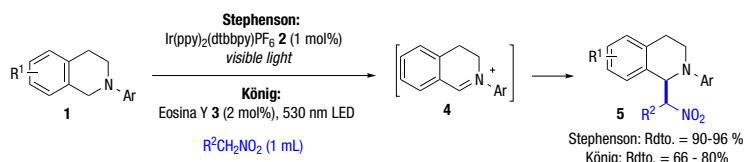
Es importante señalar que no sólo las cuestiones termodinámicas van a influir en el proceso fotoquímico. Dado el corto tiempo de vida del estado excitado de los fotocatalizadores, habrá que tener en cuenta también aspectos cinéticos. Esto es, dicho tiempo de vida va a actuar como temporizador para llevar a cabo la transferencia electrónica, es decir, si la reacción no tiene lugar en el corto espacio de tiempo en el que el fotocatalizador está en su estado excitado, la reacción no tendrá lugar a pesar de estar termodinámicamente favorecida.^[4]

Un incipiente tipo de activación que, aunque se encuentra dentro del área de la fotocatalisis, no requiere de la presencia de un fotocatalizador es la formación de complejos dador-aceptor. Compuestos que absorben en el UV, son capaces de formar complejos dador-aceptor en disolución, que presentan absorciones a mayores longitudes de onda (dentro de la región del visible) dando lugar a una separación de cargas que evoluciona dando lugar a distintas reacciones (mecanismo **5**, Esquema 1b)

El último modo de activación recogido en este artículo es la transferencia de energía. En estos procesos el fotocatalizador transfiere la energía absorbida al sustrato llevándolo a su estado excitado. Finalmente, desde el estado excitado, el sustrato evolucionará para dar lugar a la reacción correspondiente (mecanismo **6**, Esquema 1c). Aunque el concepto de transferencia de energía desde una molécula en su estado excitado a otra en estado fundamental ha



Esquema 1. Modos de activación en fotocatalisis homogénea



Esquema 2. Reacción fotocatalítica de aza-Henry mediada por luz visible

de hidrógeno en posición α , ver **4**, Esquema 2) que reaccionará con nucleófilos, o hacia la formación de un compuesto radicalario por pérdida de un proton (ver **17**, Esquema 4) que reaccionará con compuestos electrófilos.

El primer ejemplo de la formación de ión iminio fue descrito por Stephenson en 2010, que empleando el catalizador de iridio **2** y distintos nitroalcanos como disolventes de la reacción, obtuvo isoquinolinas α -funcionalizadas con un alto rendimiento (Esquema 2).^[6] Posteriormente el grupo de König demostró que era posible llevar a cabo la reacción empleando fotocatalizadores orgánicos (eosina **3**, Esquema 2), y expandió el alcance de la reacción a dialquilfosfonatos y malonatos.^[7]

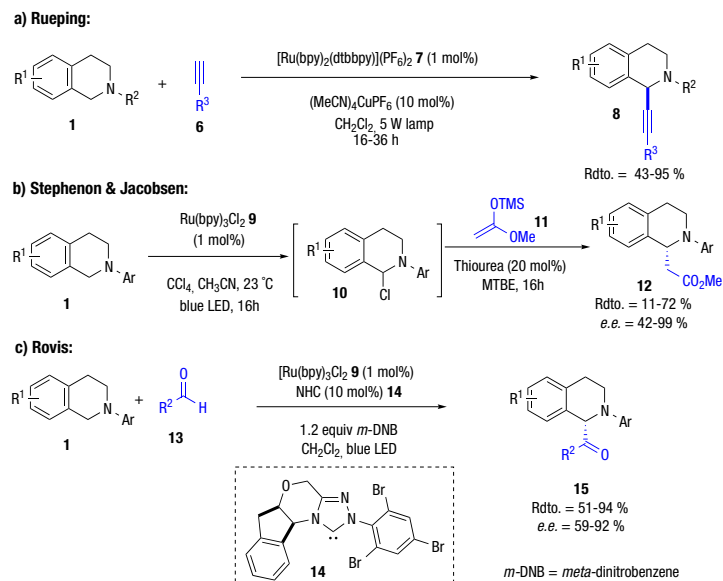
Asimismo, el empleo de dobles sistemas catalíticos (mediante la combinación de fotocatalisis y otro tipo de catalisis térmica) ha hecho posible la introducción de distintos nucleófilos, siendo incluso posible en muchos casos el control de la estereoselectividad del proceso. Rueping *et al.*, desarrollaron la α -alquilación de isoquinolinas a partir de triples enlaces terminales **6**, combinando catalisis metálica (capaz de activar el alquino) y fotocatalisis (que genera el ión iminio), obteniéndose una variedad de compuestos alquilados **8** con buen rendimiento (Esquema 3a).^[8] Otro tipo de funcionalización es la desarrollada por Stephenson y Jacobsen en la que sintetizan β -amino ésteres **12** de forma enantioselectiva en un proceso “one-pot” (Esquema 3b).^[9] Una primera etapa oxidativa empleando CCl_4 como oxidante estequiométrico da lugar al intermedio clorado **10**. A partir de dicho intermedio, se obtienen los β -amino ésteres por sustitución nucleófila enantioselectiva empleando la catalisis de “anion binding” con tioureas. Tanto la naturaleza del contraión como la fuente de haluro empleadas tienen gran influencia en la coordinación con la tiourea y por tanto en la enantioselectividad el proceso. Adicionalmente, el empleo de organocatalisis de carbenos *N*-heterocíclicos ha permitido llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de α -amino cetonas **15** (Esquema 3c).^[10] La reacción transcurre a través de una primera etapa de oxidación fotocatalítica dando lugar al intermedio ión iminio, que es posteriormente atacado por el intermedio de Breslow generado *in situ* a partir del aldehído **13** y el catalizador carbénico **14**, obteniéndose los productos finales con buen rendimiento y una elevada enantioselectividad (Esquema 3c). Si bien estos ejemplos ilustran procesos de catalisis cooperativa, recientemente se están diseñando sistemas bifuncionales en los cuales un fragmento de la molécula actúa como fotocatalizador, mientras que el segundo fragmento puede ser un organocatalizador.^[11]

sidó ampliamente estudiado en fotoquímica, son pocos los ejemplos existentes en fotocatalisis en comparación con las reacciones que transcurren a través de una transferencia electrónica. Para que una transferencia de energía pueda tener lugar es necesario que la energía del estado excitado del sensibilizador sea superior a la del estado excitado del sustrato a sensibilizar.^[5]

ACTIVACIÓN MEDIANTE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA

a) Procesos oxidativos

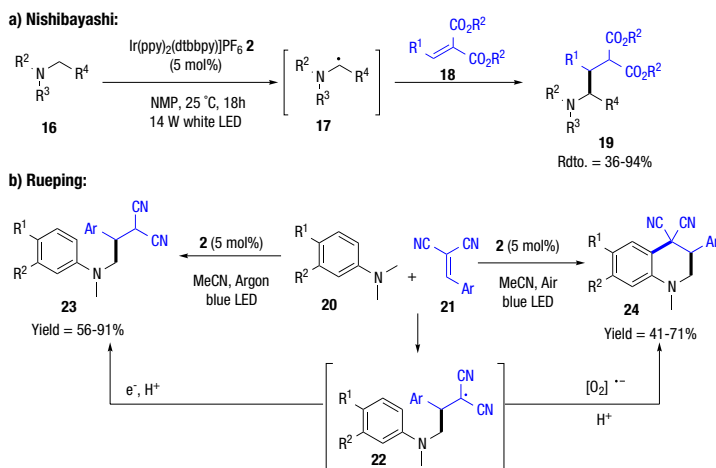
El empleo de aminas terciarias con un bajo potencial de oxidación como materiales de partida ha dado lugar al desarrollo de un gran número de métodos catalíticos fotoredox para la formación de enlaces C-C en α a un grupo amino. Su oxidación directa por un fotocatalizador en estado excitado genera un radical catiónico centrado en el nitrógeno (mecanismo **2**, Esquema 1), que evoluciona hacia la formación de un intermedio ión iminio (por abstracción



Esquema 3. α -Funcionalización de tetrahidroisoquinolinas con dobles sistemas catalíticos mediados por luz visible

El segundo tipo de intermedios generados a partir de cationes radicalícos centrados en el nitrógeno son los radicales en posición α a un grupo amino (**17**, Esquema 4). Si bien los iones iminio **4** son electrófilos, estos radicales tienen un carácter nucleófilo, y han sido atrapados con una variedad de electrófilos, generando un nuevo abanico de estructuras. Un ejemplo interesante de este tipo de reactividad es el trabajo desarrollado por Nishibayashi en 2012, en el cual son capaces de atrapar dichos intermedios radicalícos con aceptores Michael para la obtención de 1,5-amino ésteres **19** (Esquema 4a).^[12] El empleo de catalizadores de iridio y la elección del disolvente son críticos para la formación del radical intermedio **17**.

Rueping *et al.*, han desarrollado una variante muy peculiar de este tipo de reacciones, que le permite obtener los compuestos ciclados o abiertos en función de la presencia o ausencia de oxígeno respectivamente en la reacción (Esquema 4b).^[13] Las dos reacciones divergen en la reactividad del

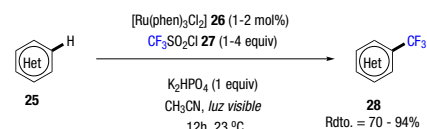


Esquema 4. Adición fotocatalítica de α -amino radicalés a aceptores de Michael

intermedio **22**. En ausencia de oxígeno, el intermedio **22** se reduce por reacción con el complejo de Ir(II) intermedio (generado tras la etapa oxidante inicial), dando lugar a un intermedio aniónico que inmediatamente se protona, generando **23** (Esquema 4b-izquierda). Sin embargo, en presencia de oxígeno, el complejo de Ir(II) se oxida a Ir(III), generando anión superóxido que oxidará al intermedio **22**, dando lugar a un carbocatión intermedio que cicla para producir los compuestos **24** (Esquema 4b-derecha).

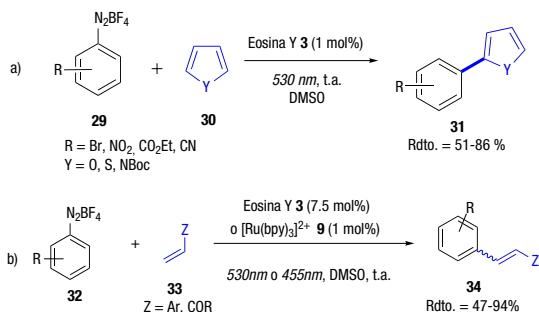
b) Procesos reductivos

En 2012, MacMillan desarrolló un método muy elegante para la trifluorometilación de compuestos aromáticos empleando como fuente de trifluorometano el cloruro de sulfonilo **27** y el complejo de Ru(II) **26** como catalizador (Esquema 5).^[14] La primera etapa de la reacción consiste en la reducción de **27** por parte del catalizador excitado, generando el correspondiente radical aniónico (véase mecanismo 1, Esquema 1), que evoluciona liberando Cl⁻ y SO₂ y generando un radical trifluorometilo. Finalmente, este radical será atrapado por el compuesto aromático (rico en electrones) presente en el medio, dando lugar a los compuestos trifluorometilados con buenos o muy buenos rendimientos (Esquema 5). El desarrollo de dicha metodología resulta de gran importancia en el área farmacológica, ya que da acceso a compuestos con cierta estabilidad frente a la oxidación metabólica *in vivo*.^[15]



Esquema 5. Trifluorometilación fotocatalítica de compuestos aromáticos y heteroaromáticos

Otra transformación ampliamente estudiada en fotocatalisis ha sido la formación de enlaces Csp²-Csp². Tradicionalmente estas transformaciones se llevan a cabo empleando catalizadores de paladio, níquel y cobre.^[16] Sin embargo, la fotocatalisis ha desarrollado diversas metodologías alternativas empleando la luz visible como fuente de energía, y moléculas orgánicas como catalizadores de reacción. Un ejemplo de ello es la arilación de compuestos heteroaromáticos desarrollada por König *et al.*^[17] El bajo potencial de reducción de la sales de diazonio **29** las convierte en los precursores ideales para la obtención de radicales arilo como intermedios clave en reacciones de arilación. Así, empleando 1 mol % de eosina Y **3** como fotocatalizador e irradiando con luz verde (530 nm), ha sido posible llevar a cabo la arilación de distintos heteroarilos ricos en electrones con buenos rendimientos (Esquema 6a). De manera similar, desarrollaron la versión fotocatalítica de la reacción de Meerwein para la arilación de alquenos, alquinos y enonas (Esquema 6b).^[18] La reducción de la sal de diazonio por el fotocatalizador (véase mecanismo 2, Esquema 1) da lugar al radical arilo tras pérdida de nitrógeno. Dicho intermedio es consecutivamente atrapado por

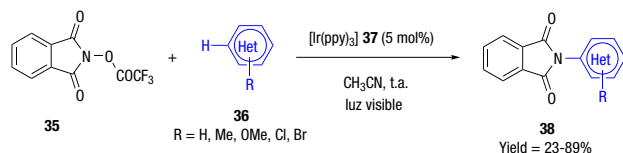


Esquema 6. a) Arilación C-H fotocatalítica de heteroareños a partir de sales de diazonio; b) Arilación de Meerwein mediada por luz visible

el alqueno presente en el medio, dando lugar a un nuevo intermedio radicalico. La oxidación de dicho intermedio regenera el fotocatalizador y da lugar a una especie carbocatiónica que evoluciona a los productos finales por pérdida de un protón. Estas reacciones también se llevaron a cabo exponiéndolas a la luz solar, con lo que se obtuvieron rendimientos muy similares a los obtenidos en el laboratorio, lo que demuestra la eficiencia y aplicabilidad del método.

Además de la formación de enlaces C-C, el desarrollo de nuevos métodos para la formación de enlaces C-heteroátomo ha sido otro de los objetivos clave de la fotocatalisis. Más concretamente, la síntesis de aminas aromáticas y heteroaromáticas ha acaparado gran atención, debido al gran número de fármacos, agroquímicos y materiales orgánicos que presentan este motivo en su estructura.

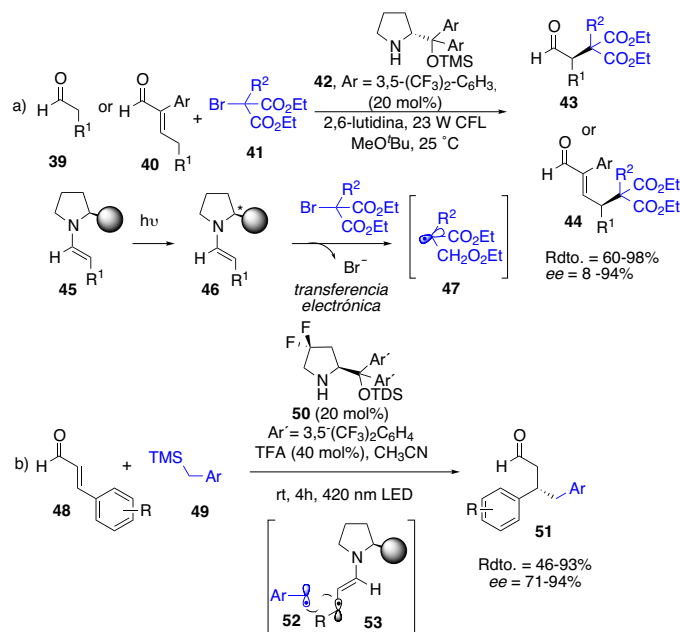
En los años 80, Skell demostró que el enlace N-Br de la *N*-bromoftalimida sufre una ruptura homolítica al ser irradiada con luz ultravioleta, generando un radical centrado en el nitrógeno, y un bromo radicalico.^[19] Con estos precedentes, Sandford *et al.*, han desarrollado un método de aminación de arenos y heteroareños mediada por luz visible (Esquema 7).^[20] Es conocido que la reducción de *N*-aciloxifalimidias alquil sustituidas dan lugar a un radical alquilo, CO₂ y ftalimida aniónica.^[21] Sin embargo, incrementando el carácter electrón atractor del sustituyente de la *N*-aciloxifalimida, es posible revertir esta reactividad, a favor de la formación de un radical centrado en el nitrógeno. Así, partiendo de las *N*-trifluorometilaciloxifalimidias **35**, diversos arenos **36** y empleando un 5 mol% de Ir(ppy)₃ **37** como fotocatalizador de la reacción, los autores fueron capaces de obtener distintas ftalimidias *N*-ariladas con buenos rendimientos (**38**, Esquema 7). Además de este ejemplo pionero del grupo de Sandford, posteriormente se han desarrollado otros métodos de síntesis de aminas aromáticas empleando distintas fuentes



Esquema 7. Aminación fotocatalítica de compuestos aromáticos y heteroaromáticos mediada por luz visible a partir de *N*-aciloxifalimidias

de nitrógeno radicalico como derivados de hidroxilaminas^[22] o sales de aminopiridinio.^[23]

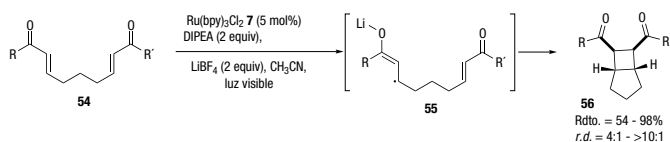
Melchiorre *et al.*, han demostrado que la presencia de un catalizador externo no siempre es necesaria para llevar a cabo reacciones fotoredox para la formación de nuevos enlaces C-C mediadas por luz visible. En 2015 demostraron que las enaminas **45** formadas por condensación de un aldehído **39/40** y una amina **42** secundaria pueden actuar como foto-iniciadores (absorción por encima de 400 nm)^[24] en reacciones de α -alquilación de aldehídos (Esquema 8a).^[25] Inicialmente, la enamina en su estado excitado ($E_{\text{ox}}(46^+/46) = +2.50 \text{ V vs Ag/AgCl, NaCl sat.}$) es capaz de reducir al bromomalonato **41**, generando un radical alquilo **47** que reacciona con la enamina **45** en su estado fundamental de forma estereoselectiva. El intermedio α -amino radicalico generado presenta un elevado carácter reductor, capaz de reducir una segunda molécula de bromo malonato, propagándose así la cadena radicalica. El empleo de un mecanismo radicalico permite resolver la limitación presente en las metodologías de α -alquilación de enolatos y enaminas con haluros de alquilo mediante reacciones de sustitución nucleófila polares.^[26] El método también permite la funcionalización de enales **40** en la posición γ , aunque con enantioselectividades más pobres (Esquema 8a). De manera similar, el mismo grupo ha demostrado que es posible llevar a cabo la β -alquilación enantioselectiva de enales **48** con alquilsilanos **49** (Esquema 8b).^[27] El intermedio ión iminio generado por condensación del enal y el catalizador presenta absorción en el visible, y en el estado excitado es capaz de oxidar alquilo silanos ($E_{\text{ox}}(\text{im}^+/\text{im}) = +1.74 \text{ V vs Ag/AgCl, en CH}_3\text{CN}$), generando un radical alquilo **52** que reaccionará con el radical β -enaminilo **53** dando lugar a los productos deseados (Esquema 8b)



Esquema 8. a) α - y γ -alquilación enantioselectiva de aldehídos con aminas quirales y luz visible; b) β -alquilación enantioselectiva de enales mediada por luz visible

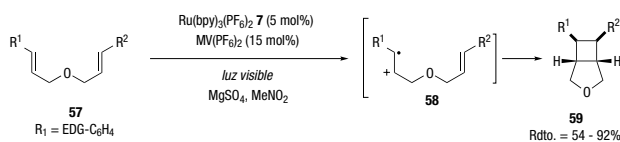
c) Reacciones que requieren donadores o aceptores de electrones estequiométricos

Además de las reacciones intermoleculares, los procesos fotoredox han sido ampliamente estudiados en reacciones intramoleculares. Un ejemplo de ello es la cicloadición [2+2] de aril enonas reportado por Yoon en 2008 (Esquema 9).^[28] En primer lugar se produce una transferencia electrónica de la DIPEA (diisopropilamina) al Ru(bpy)₃Cl₂*, dando lugar al complejo de Ru (I), que a continuación reduce a la cetona (mecanismo 4, Esquema 1), previamente activada por coordinación con LiCl (que actúa como ácido de Lewis). Así se genera el intermedio 55 que evoluciona hacia la formación del compuesto 56 (Esquema 9). La reacción transcurre con buenos rendimientos y diastereoselectividades con enonas aromáticas portadoras de grupos dadores o aceptores, pero no tiene lugar con sustituyentes alquílicos debido a que presentan un potencial de reducción más elevado. El método también es aplicable a la cicloadición [2+2] entre enonas y otros aceptores tipo Michael como ésteres o amidas α,β-insaturados.



Esquema 9. Cicloadición [2+2] de aril enonas mediada por luz visible

Sin embargo, este método está limitado a alquenos lo suficientemente electrón deficientes como para que el fotocatalizador sea capaz de llevar a cabo la reducción. De forma muy elegante, Yoon *et al.*,^[29] han conseguido solventar esta limitación desarrollando un sistema oxidativo, que da acceso a las reacciones de cicloadición [2+2] de olefinas ricas en electrones (Esquema 10). En presencia de metilviológeno (MV²⁺) el Ru(bpy)₃Cl₂* se oxida a [Ru(bpy)₃]³⁺ (mecanismo 3, Esquema 1). Este complejo intermedio tiene un mayor poder oxidante, y por tanto es capaz de arrancar un electrón del doble enlace rico en electrones, generando el correspondiente catión radical 58, que reacciona con el segundo doble enlace para dar lugar a los ciclobutanos 59 (Esquema 10).

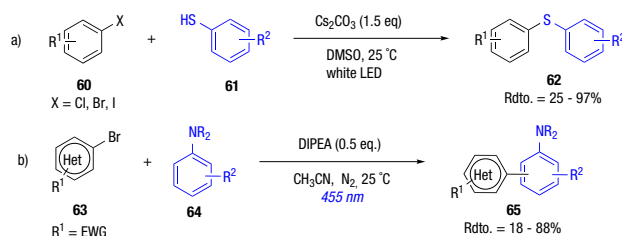


Esquema 10. Cicloadición [2+2] de estirenos mediada por luz visible

Estos dos trabajos de Yoon en conjunto reflejan muy bien la versatilidad y el amplio abanico de posibilidades que pueden ofrecer los procesos fotoredox, en función de la elección del fotocatalizador, y del mecanismo de activación.

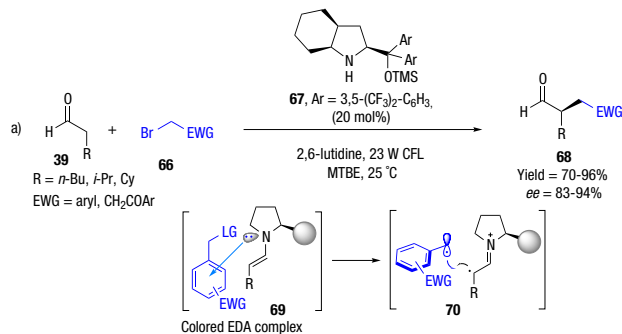
d) Formación de complejos dador-aceptor

Otro tipo de activación que no requiere el empleo de fotocatalizadores externos es la formación de complejos dador-aceptor capaces de absorber luz visible (mecanismo 5, Esquema 1). Un ejemplo de este tipo de reactividad es la síntesis de diaril tioéteres descrita por Miyake *et al.* (Esquema 11a).^[30] Tiofenoles derivados 61, y haluros de arilo 60, en disolución en presencia de una base forman un complejo dador-aceptor coloreado, que al ser irradiado da lugar a una transferencia electrónica del tiofenol al haluro de arilo. La consecutiva pérdida de haluro genera un radical arilo que reacciona con el radical catión del tiofenol para dar lugar a los productos deseados 62 (Esquema 11a). La reacción se puede llevar a cabo con yoduros, con bromuros o cloruros de arilo, dando lugar a los productos deseados con mejor o peor rendimiento en función de la naturaleza electrónica de los sustituyentes presentes en el haluro de arilo, que favorecerán más o menos la formación de dicho complejo dador-aceptor. En el mismo año, König *et al.*, demostraron que la formación de dichos complejos no es exclusiva de tiofenoles, sino que también tiene lugar con anilinas 64, pudiéndose llevar a cabo la (hetero)arilación de anilinas empleando luz azul (LED de 455 nm) como fuente de energía (Esquema 11b).^[31]



Esquema 11. Formación de complejos dador-aceptor para la síntesis de diaril tioéteres (a) y la arilación de anilinas (b)

Adicionalmente, Melchiorre *et al.*, han demostrado que este tipo de activación mediante la formación de complejos dador-aceptor también puede aplicarse a procesos estereoselectivos (Esquema 12). Observaron que, en disolución, enaminas ricas en electrones forman con bromuros bencilícos complejos dador-aceptor coloreados 69. Dichos complejos, al ser irradiados con luz visible, dan lugar a la



Esquema 12. α-Alquilación de aldehídos por formación de complejos dador-aceptor

formación de intermedios radicálicos muy próximos y en un espacio quiral geoméricamente restringido (**70** Esquema 12), favoreciendo la formación del enlace C-C de forma enantioselectiva, pudiéndose llevar a cabo la α -alquilación con compuestos distintos de los bromomalonatos descritos previamente (Esquema 8).^[32]

ACTIVACIÓN MEDIANTE TRANSFERENCIA DE ENERGÍA

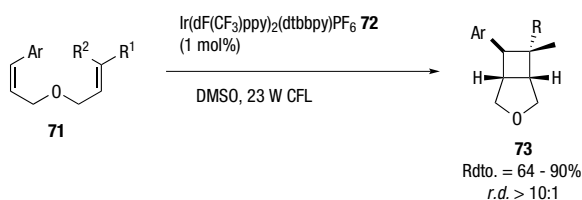
Aunque las reacciones fotoredox o de transferencia electrónica presentan un gran alcance sintético, están limitadas a compuestos con unas propiedades electroquímicas determinadas. En este sentido, Yoon *et al.*, se plantearon si sería posible desarrollar transformaciones similares a las descritas mediante transferencia electrónica, pero empleando un mecanismo de transferencia de energía (mecanismo **6**, Esquema 1), y de esta forma ampliar el alcance de dichas reacciones. En 2012 desarrollaron una reacción de cicloadición intramolecular [2+2] entre estirenos y dobles enlaces alquil-sustituídos empleando el catalizador de iridio **72** como fotosensibilizador de la reacción (Esquema 13).^[33] La reacción da buenos resultados independientemente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes presentes en el estireno, pero no tiene lugar con dos dobles enlaces alquil-sustituídos, debido a su elevada energía de triplete:

$$E_{T(\text{derivados de estireno})} = 60 \text{ Kcal/mol};$$

$$E_{T(\text{olefinas alquilicas})} = 76\text{-}84 \text{ Kcal/mol};$$

$$E_{T(\text{Ir})} = 61 \text{ Kcal/mol}.$$

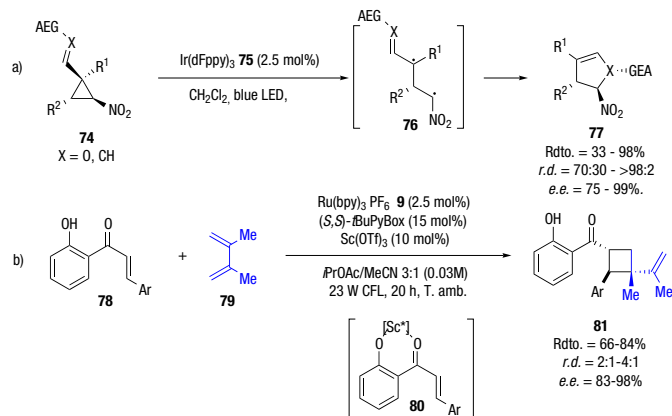
Tras este primer trabajo, Cibulka fue capaz de llevar a cabo la misma reacción empleando en este caso una aloxazina modificada como fotocatalizador, de la reacción,^[34] Reiser *et al.*, diseñaron una foto-cicloadición regioselectiva de cinamatos y análogos,^[35] mientras que Kwon ha descrito una [2+2] intramolecular cruzada que da acceso a biciclo-[3.3.1]-heptanonas puente.^[36]



Esquema 13. Cicloadiciones [2+2] de estirenos y dobles enlaces activadas por transferencia de energía

Aunque estas transformaciones dan acceso a compuestos muy interesantes con varios centros quirales en la molécula, sería deseable poder llevarlas a cabo de forma estereoselectiva. Existen distintos modos de controlar la estereoselectividad en reacciones fotocatalíticas. Por un lado, partiendo de compuestos quirales, es posible obtener productos con una elevada riqueza enantiomérica mediante métodos que conserven y transmitan la quiralidad de los materiales de partida. Un ejemplo de ello, es el trabajo desarrollado por Alemán *et al.*, que partiendo de ciclopropanos quirales **74**, llevan a cabo una expansión de anillo

intramolecular para la obtención de dihidrofuranos y ciclopentenos **77** con dos o tres centros quirales (Esquema 14a).^[37] Estudios por cálculos computacionales permiten determinar la transferencia de energía desde el catalizador de iridio excitado a los ciclopropanos **74** como el mecanismo de reacción más factible. Otro modo de llevar a cabo procesos estereoselectivos mediados por luz visible es mediante la combinación de ácidos de Lewis quirales y fotocatalisis. Empleando este modo de activación, Yoon ha desarrollado una reacción de cicloadición [2+2] enantioselectiva entre 2'-hidroxichalconas y 2,3-dimetil-1,3-butadieno (Esquema 14b).^[38] El proceso está basado en una transferencia de energía del catalizador Ru(bpy)₃²⁺ excitado a la 2'-hidroxichalcona. Mientras que la transferencia de energía a **78** está prohibida ($E_{T78} > E_{T[Ru]}$), la coordinación con un ácido de Lewis **80** produce una disminución de la energía de triplete de **78** suficiente para que la transferencia de energía pueda tener lugar ($E_{T[Ru]} > E_{T80}$). Así se controla que únicamente las moléculas coordinadas al ácido de Lewis **80** den lugar a la reactividad deseada, y mediante el uso de ligandos quirales, se obtiene un proceso altamente estereoselectivo (Esquema 14b). Adicionalmente, existe otro modo de llevar a cabo procesos estereoselectivos, que consiste en el empleo de fotocatalizadores quirales. Meggers ha desarrollado una batería de fotocatalizadores quirales capaces de llevar a cabo tanto procesos fotoredox, como procesos de transferencia energética aplicando a su vez un entorno quiral muy restringido.^[39]



Esquema 14. Reacciones estereoselectivas mediante activación por transferencia de energía

CONCLUSIONES

El empleo de luz como fuente de energía en transformaciones químicas ha abierto la puerta al desarrollo de métodos sintéticos más "verdes" y tolerantes con el medio ambiente. No solo por el uso de luz visible como fuente de energía sino también por permitir el uso, cada vez más frecuente, de fotocatalizadores orgánicos libres de metales. Aunque a día de hoy, la fotocatalisis es un área relativamente joven, la variedad de métodos de activación que presenta da una

visión del amplio potencial sintético que ofrece. Es esta versatilidad una de las mejores ventajas que ofrece, ya que partiendo de una buena comprensión de los sistemas se puede encontrar el fotocatalizador adecuado para llevar a cabo la transformación química objetivo. Por tanto, cabe esperar que los estudios en este campo se incrementen considerablemente en los próximos años consolidándolo como una importante rama dentro del área de la fotoquímica con proyecciones hacia la búsqueda de posibles adaptaciones de interés a mayor escala.

AGRADECIMIENTOS

L. M. agradece a la fundación Alexander von Humboldt por la beca post-doctoral y a la Comunidad de Madrid por un contrato de la modalidad 2 de Atracción al Talento. R. M.-H. agradece al DAAD una beca predoctoral de estancia corta y a la Asociación Apadrina la Ciencia y a Ford España/Ford Motor Company Fund la concesión de un contrato pre-doctoral.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] G. Ciamician, *Science*, **1912**, *36*, 385.
- [2] a) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322; b) N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10075; c) C. Casadevall, A. Call, Z. Codolà, F. Acuña-Parés, J. Lloret-Fillol, *An. Quím.* **2016**, *112*, 133; d) M. A. Miranda, M. L. Marin, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, **2017**, *6*, 139; e) L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *ACIE*, **2018**, *57*, 10034; f) C. R. J. Stephenson, T. P. Yoon, D. W. C. MacMillan, *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*, Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH & CO, Weinheim, **2018**; g) M. González-Béjar, *An. Quím.*, **2018**, *114*, 31.
- [3] A. Studer, D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 58.
- [4] S. P. Pitre, C. D. McTiernan, J. C. Scaiano, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1320.
- [5] (a) N. J. Turro, *J. Chem. Educ.* **1966**, *43*, 13; (b) W. L. Dilling, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 845; (c) N. J. Turro, En *Modern Molecular Photochemistry*, Eds. Benjamin/Cummings, California, **1978**, chap. 9, 296; (d) A. Albini, *Synthesis* **1981**, 249.
- [6] A. G. Condie, J. C. Gonzalez-Gomez, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464.
- [7] D. P. Hari, B. König, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3852.
- [8] M. Rueping, R. M. Koenigs, K. Poschorny, D. C. Fabry, D. Leonori, C. Vila, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5170.
- [9] G. Bergonzini, C. S. Schindler, C.-J. Wallentin, E. N. Jacobsen, C. R. J. Stephenson, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 112.
- [10] D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8094.
- [11] T. Rigotti, A. Casado-Sánchez, S. Cabrera, R. Pérez-Ruiz, M. Liras, V. A. de la Peña O'Shea, J. Alemán, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5928.
- [12] Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338.
- [13] S. Zhu, A. Das, L. Bui, H. Zhou, D. P. Curran, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1823.
- [14] D.A. Nagib, D.W.C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224.
- [15] S. Purser, P.R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- [16] Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787.
- [17] D. P. Hari, P. Schroll, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958.
- [18] P. Schroll, D. P. Hari, B. König, *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 130.
- [19] a) J. C. Day, N. Govindaraj, D. S. McBain, P. S. Skell, J. M. Tanko, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4959; b) U. Lüning, P. S. Skell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4289.
- [20] L. J. Allen, P. J. Cabrera, M. Lee, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5607.
- [21] a) K. Okada, K. Okamoto, N. Morita, K. Okubo, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9401; b) K. Okada, K. Okubo, N. Morita, M. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7377.
- [22] Q. Qin, S. Yu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3504.
- [23] T. W. Greulich, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 254.
- [24] A. Bahamonde, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8019.
- [25] M. Silvi, E. Arceo, I. D. Jurberg, C. Cassani, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6120.
- [26] A. G. Capacci, J. T. Malinowski, N. J. McAlpine, J. Kuhne, D. W. C. MacMillan, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1073.
- [27] M. Silvi, C. Verrier, Y. P. Reyl, L. Buzzetti, P. Melchiorre, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 868.
- [28] M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12886.
- [29] M. A. Ischay, Z. Lu, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8572.
- [30] B. Liu, C.-H. Lim, G. M. Miyake, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13616.
- [31] L. Marzo, S. Wang, B. König, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 5976.
- [32] E. Arceo, I. D. Jurberg, A. Alvarez-Fernandez, P. Melchiorre, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 750.
- [33] Lu, Z.; Yoon, T. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10329.
- [34] V. Mojr, E. Svobodoá, K. Straková, T. Neveselý, J. Chudoba, H. Dvořáková, R. Cibulka, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12036.
- [35] S. K. Pagire, A. Hossain, L. Traub, S. Kerres, O. Reiser, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 12072.
- [36] J. Zhao, J. L. Brosmer, Q. Tang, Z. Yang, K. N. Houk, P. L. Diaconescu, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9807.
- [37] J. Luis-Barrera, V. Laina-Martín, T. Rigotti, F. Peccati, X. Solans-Monfort, M. Sodupe, R. Mas-Ballesté, M. Liras, J. Alemán, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7826.
- [38] T. R. Blum, Z. D. Miller, D. M. Bates, I. A. Guzei, T. P. Yoon, *Science*, **2016**, *354*, 1391.
- [39] L. Zhang, E. Meggers, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 320.