

Fotointerruptores moleculares basados en dobles enlaces para el control de la actividad catalítica

Ruth Dorel

Resumen: La incorporación de fotointerruptores moleculares en la estructura de un catalizador ofrece inmensas oportunidades para el control no invasivo de su actividad catalítica así como de su selectividad. En este contexto, la fotoisomerización *E-Z* de dobles enlaces se ha convertido en una de las herramientas más populares, principalmente debido a su naturaleza reversible y a los grandes cambios geométricos que trae consigo. Este artículo resume los avances más importantes descritos en los últimos años en lo que respecta a la incorporación de dobles enlaces fotoisomerizables en la estructura de diversos catalizadores.

Palabras clave: fotointerruptores, catálisis, luz, dobles enlaces, isomerización.

Abstract: The incorporation of photoswitches into the structure of molecular catalysts offers great potential for non-invasive control of both their activity and selectivity. Within this context, the *E-Z* photoisomerization of double bonds is one of the most popular tools to control the catalytic activity, essentially due to its reversible nature and the large concomitant geometrical changes. This article summarizes the key developments in photoswitchable catalysis accomplished over the past years through the use of photoswitchable double bonds.

Keywords: photoswitches, catalysis, light, double bonds, isomerization.

INTRODUCCIÓN

El campo de la catálisis molecular ha experimentado en el último siglo un crecimiento espectacular, hasta el punto de que resulta prácticamente imposible imaginar cómo se llevarían a cabo en su ausencia la mayor parte de los procesos químicos industriales que hoy en día conocemos.^[1] Una de las principales fuentes de inspiración para el diseño de nuevos catalizadores sintéticos ha sido para muchos la naturaleza y, en concreto, las reacciones catalizadas por enzimas.^[2] Han sido varias generaciones de científicos las que han contribuido al diseño y mejora de miles de catalizadores, los cuales han permitido el desarrollo de transformaciones químicas antes inimaginables que transcurren de forma eficiente y con excelentes niveles de selectividad.^[3] Sin embargo, mientras que la actividad catalítica de las enzimas presentes en organis-

mos vivos se regula eficazmente mediante efectos alostéricos y bucles de retroalimentación,^[4] los catalizadores diseñados por el hombre son, por lo general, extremadamente sensibles a sutiles modificaciones estructurales o variaciones de las condiciones de reacción. Por consiguiente, a menudo no resulta evidente regular de manera sencilla su actividad catalítica, ni siquiera transferir el mismo catalizador a un contexto químico distinto.

La alteración de la actividad o selectividad de un catalizador requiere con frecuencia un rediseño estructural. Sin embargo, modificar estructuralmente un catalizador resulta en una gran parte de los casos tedioso, desde el punto de vista sintético, y costoso, desde el punto de vista económico. Por ello, la idea de modular su actividad catalítica meramente como respuesta a un estímulo externo y sin necesidad de ningún esfuerzo sintético adicional es, sin duda, un concepto atractivo y con gran potencial. Una manera de abordar este problema sería explotar elementos de flexibilidad conformacional del catalizador de manera análoga a cómo se regula la actividad catalítica de las enzimas. En definitiva, diseñar catalizadores que, mediante la acción de un estímulo externo, alteren significativamente su geometría de forma reversible para dar especies con distinta actividad catalítica. Éste es un concepto muy bien establecido en biomoléculas, pero la forma de trasladarlo a catalizadores moleculares artificiales (en contraposición a los existentes en la naturaleza) es una tarea compleja y requiere del uso de las denominadas *máquinas moleculares artificiales*.^[5]



R. Dorel

University of Groningen
Stratingh Institute for Chemistry
Nijenborgh 4, 9747AG Groningen (The Netherlands)
C-e: r.dorel@rug.nl

Recibido: 02/07/2020. Aceptado: 21/10/2020.

El campo de las máquinas moleculares artificiales fue reconocido con el premio Nobel en Química en 2016, otorgado conjuntamente a Sir Fraser J. Stoddart, Jean-Pierre Sauvage, y Ben L. Feringa.^[6] El progreso en dicho campo ha traído consigo una variedad de ingeniosos diseños orientados a obtener moléculas funcionales que respondan a estímulos externos, entre ellas catalizadores cuya actividad pueda ser modulada a voluntad.^[7] La incorporación de una unidad sensible a estímulos externos en la estructura de un catalizador funcional dará lugar, bajo la acción del estímulo adecuado, a cambios en la selectividad, la velocidad de reacción o, incluso, el tipo de reacción que se cataliza, pudiendo este estímulo tratarse de cambios en pH,^[8] potencial redox,^[9] o iluminación con luz,^[10] entre otros.

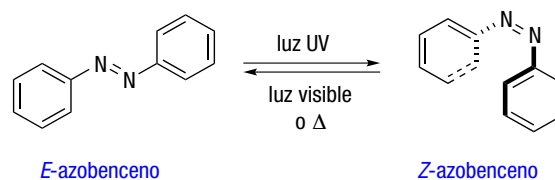
No es sorprendente que el caso particular de la estimulación mediante irradiación con luz suscite un interés especial cuando se trata de controlar la actividad catalítica, dado que esta forma de estimulación es no invasiva e, idealmente, puede tener una alta resolución espacio-temporal. Para tener un catalizador cuya actividad pueda ser modulada por acción de la luz será pues necesaria la incorporación de un fotointerruptor molecular en la estructura de una molécula que sea capaz de actuar como catalizador para cierta transformación química. Además, deberá cumplirse que la especie fotogenerada: 1) tenga distinta actividad catalítica que la especie original, 2) revierta térmica o fotoquímicamente a la especie original, y 3) se forme idealmente de manera cuantitativa.

Aunque son varios los fotointerruptores que se han utilizado con éxito para modular la actividad de distintos catalizadores,^[7] en este artículo se presenta únicamente un resumen de algunos de los avances más relevantes que se han desarrollado a lo largo de los últimos años mediante el uso de dobles enlaces como entidades fotocromáticas,^[11] incluyendo azobencenos (N=N), hidrazonas (C=N), y estilbenos (C=C).

N=N: CATALIZADORES BASADOS EN AZOBENCENO

Los azobencenos son estructuras del tipo Ar=N=N-Ar', donde los grupos Ar y Ar' son anillos derivados de benceno. Una propiedad particular de este tipo de compuestos es la isomerización del doble enlace N=N, la cual se produce de forma reversible al irradiar con luz de la longitud de onda apropiada. El isómero *E*, que es la forma termodinámicamente más estable, dará lugar al isómero *Z* por acción de la luz, el cual puede revertir al isómero *E* térmicamente o mediante irradiación con luz de una longitud de onda distinta (Esquema 1). Esta fotoisomerización va acompañada de un cambio muy notable en geometría, el cual puede ser explotado para controlar la actividad de especies que son activas como catalizadores.

Un ejemplo pionero en el campo data de 1981, año en el que se describió cómo mediante irradiación con luz ultravioleta es posible controlar la velocidad de hidrólisis de ésteres catalizada por la β -ciclodextrina **1** que

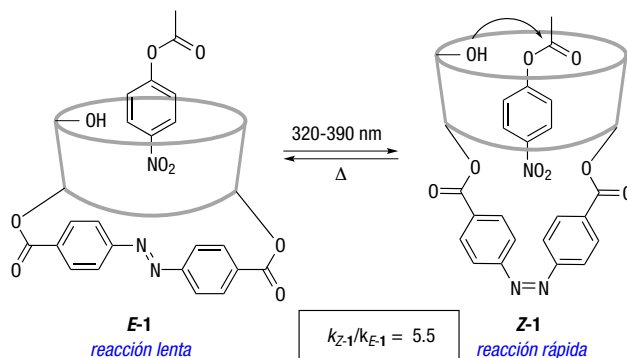


Esquema 1. Fotoisomerización de azobencenos

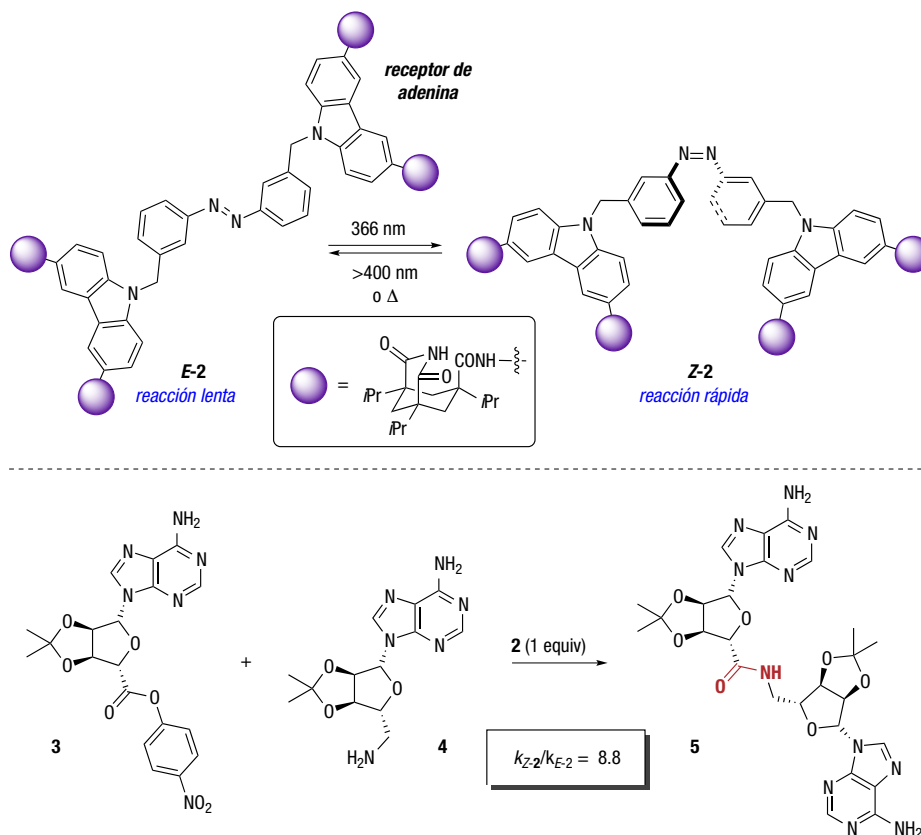
contiene una unidad de azobenceno en su estructura (Esquema 2).^[12] El cambio de geometría del grupo azobenceno en **1** tras ser irradiado lleva consigo una modificación de la profundidad del bolsillo hidrofóbico de la β -ciclodextrina al que se une el sustrato para poder ser hidrolizado. Así, dicho sustrato sólo podrá entrar en la cavidad y por tanto ser hidrolizado cuando el grupo azobenceno se encuentre en configuración *Z*. La evidencia experimental de este fenómeno es un incremento de la velocidad de hidrólisis de hasta 5 veces cuando *E*-**1** se irradia con luz de 365 nm, lo que equivale a tener un 38% de la β -ciclodextrina **1** en su forma *Z*.

En 1995, Würthner y Rebek describieron un original receptor fotoactivable **2**, el cual permite controlar la velocidad de reacción entre los compuestos **3** y **4** mediante la acción de la luz (Esquema 3).^[13] Este sistema está basado estructuralmente en dos receptores de adenina conectados mediante una unidad de azobenceno. Los sustratos **3** y **4** pueden ser pues reconocidos por **2**, dado que ambos contienen una unidad de dicha base nitrogenada en su estructura, pero sólo cuando **2** se encuentre en su forma *Z* estarán **3** y **4** lo suficientemente cerca como para reaccionar formando el enlace amida que da lugar a **5**. Así, el uso de una mezcla 1:1 de *E*-**2** y *Z*-**2**, obtenida tras irradiar *E*-**2** con luz UV, se traduce en un aumento de la velocidad de reacción de casi nueve veces. Desafortunadamente, **5** permanece unido a **2** impidiendo así su regeneración, lo que convierte a **2** en un agente activante fotoactivable más que un catalizador.

El receptor fotoactivable descrito por Würthner y Rebek sirvió posteriormente como fuente de inspiración para el desarrollo de verdaderos catalizadores fo-

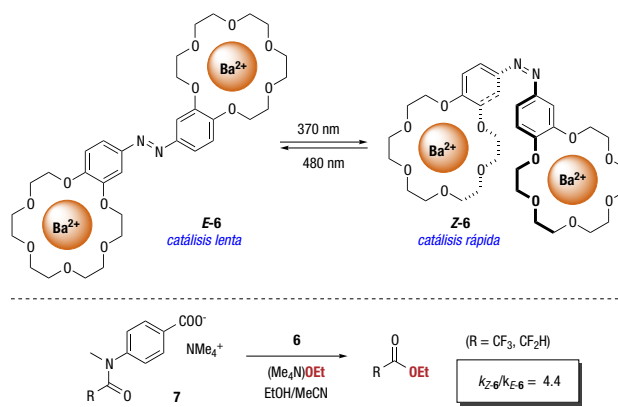


Esquema 2. Fotocontrol de la velocidad de hidrólisis de un éster catalizada por la β -ciclodextrina **1**



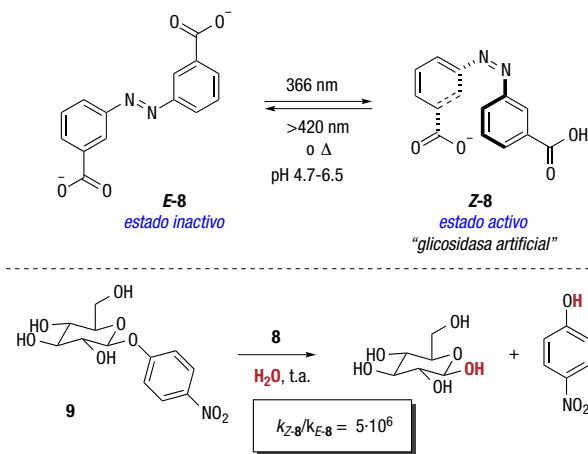
Esquema 3. Fotocontrol de la velocidad de formación de 5 mediada por el receptor 2

toactivables bifuncionales, el primero de los cuales fue descrito en 2003 por Cacciapaglia y colaboradores.^[14] Los autores de este trabajo se inspiraron en el hecho de que los complejos dinucleares de bario con éteres corona catalizan la etanolisis básica de acetanilidas terciarias.^[15] En general, dicho proceso de etanolisis transcurre mediante la activación del grupo carboxilato del sustrato por uno de los centros de bario y la activación del etóxido que actuará como nucleófilo por parte del segundo centro de bario. Es necesario, además, que ambos centros de bario se encuentren lo suficientemente cerca para que el proceso transcurra de forma eficiente, y en esto precisamente se basa el diseño del catalizador fotoactivable **6** (Esquema 4). Este catalizador está constituido por dos éteres corona, cada uno de ellos coordinado a un catión bario y unidos entre sí mediante un grupo azobenceno. La fotoisomerización de dicho grupo azobenceno de su forma *E* a la *Z* lleva consigo que los dos centros de bario queden más próximos en el espacio, y esto da lugar a un proceso de etanolisis de las acetanilidas **7** más eficiente. Cabe destacar que, aunque en este caso sí que se llega a regenerar el catalizador **6**, llegándose a obtener conversión completa para la reacción modelo en presencia de sólo un 20 mol% de dicho catalizador, todavía existe una notable inhibición derivada de la coordinación competitiva del producto.



Esquema 4. Catalizador fotoactivable **6** para la etanolisis de **7**

Más recientemente se ha descrito un sistema que imita en cierto modo la función de una glicosidasa y cuya actividad puede ser regulada por acción de la luz.^[16] El diseño de la glicosidasa artificial **8** se basa en dos ácidos benzoicos unidos por un grupo azobenceno (Esquema 5). En la forma *E-8*, la desprotonación de ambos ácidos carboxílicos tiene lugar al mismo pH, mientras que en la forma *Z-8*, la cual resulta de la irradiación de *E-8*, el proceso de desprotonación tiene lugar por etapas. En

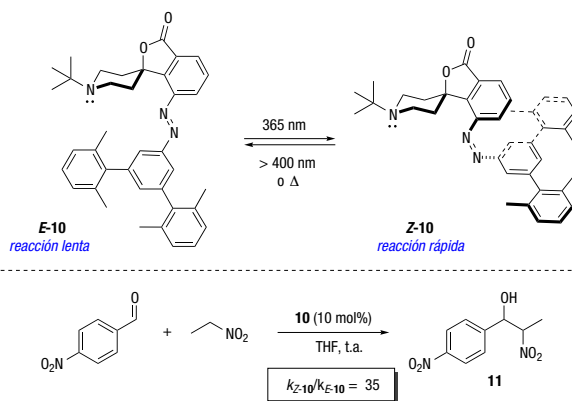


Esquema 5. Glicosidasa artificial fotoactivable 8

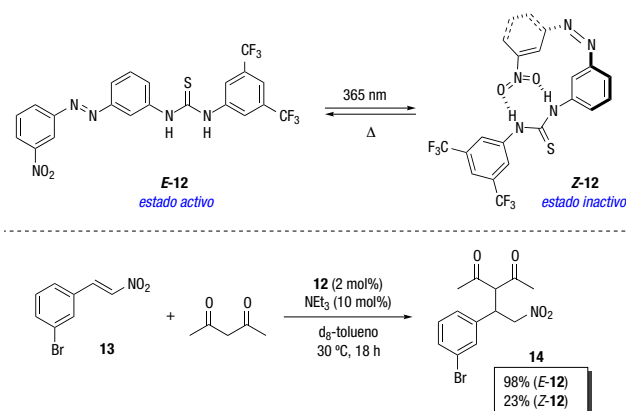
otras palabras, los dos ácidos carboxílicos tienen diferente valor de pKa. Por tanto Z-8 existe como un monoión a valores de pH entre 4.7 y 6.5, y es esta especie la que imita la acción de las glicosidasas. Como resultado, la velocidad de hidrólisis de **9** puede acelerarse hasta seis órdenes de magnitud tras irradiar con luz UV a pH 5.8.

Hecht describió en 2008 cómo la unión de un grupo voluminoso a una base de Brønsted mediante una unidad de azobenceno permite modular la basicidad de una piperidina *N*-alquilada y conformacionalmente restringida (**10**) mediante la acción de la luz (Esquema 6).^[17] El átomo de nitrógeno básico en **10** queda apantallado o expuesto según cuál sea la configuración del grupo azobenceno, lo cual se puede utilizar para controlar la velocidad de reacción de una reacción de Henry entre *p*-nitrobenzaldehído y nitroetano. Más concretamente, la isomerización con luz UV de la forma E-10 a la forma Z-10 se traduce en una diferencia en velocidad de reacción de más de 35 veces.

Otra estrategia para controlar la actividad de un determinado catalizador consiste en la desactivación del mismo mediante interacciones intramoleculares, las cuales podrán ocurrir únicamente cuando los dos grupos que dan lugar a la interacción en cuestión se en-



Esquema 6. Base fotoactivable **10** y su uso como catalizador en una reacción de Henry



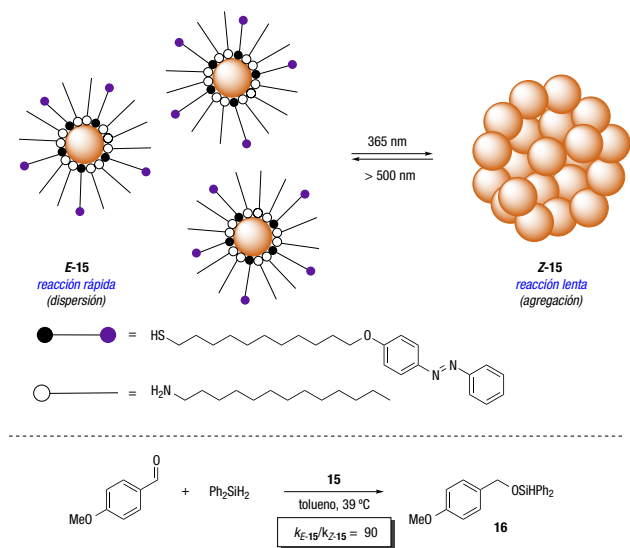
Esquema 7. Desactivación del organocatalizador **12** controlada por la acción de la luz

cuentren suficientemente cerca en el espacio. En base a esta idea, Pericàs desarrolló en 2014 el catalizador **12**, en el cual un grupo tiourea (dador de hidrógeno) y un grupo nitro (aceptor de hidrógeno) están unidos mediante un grupo azobenceno (Esquema 7).^[18] El grupo tiourea en la forma E-12 está alejado del grupo nitro y, por tanto, disponible para catalizar la adición de acetilacetona al derivado de nitroestireno **13**. Por el contrario, el grupo nitro se localiza lo suficientemente cerca del grupo tiourea en Z-12 como para formar con él enlaces de hidrógeno intramoleculares, lo cual impide que dicho grupo tiourea pueda actuar como centro catalítico para reacciones de nitro-Michael, siendo la consecuencia inmediata una notable reducción de la actividad catalítica de **12** tras irradiar con luz UV. Además, los autores de este trabajo demostraron que la inhibición deriva de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los dos grupos y no de un mero bloqueo estérico como en el caso de **10**, ya que cuando sustituyeron el grupo nitro por un grupo metilo, la actividad catalítica de las formas E y Z resultó ser comparable.

La regulación de los niveles de agregación y dispersión de especies catalíticamente activas puede utilizarse también para controlar su actividad, como en el caso de la hidrosililación de *p*-anisaldehído con difenilsilano catalizada por las nanopartículas de oro **15** (Esquema 8).^[19] Estas nanopartículas contienen en su superficie una monocapa mixta de dodecilamina y alcanotioles con una unidad de azobenceno terminal. Las nanopartículas permanecen dispersas en el medio en su forma E-15 pero se agregan tras irradiar con luz UV (Z-15), lo cual se traduce en un dramático descenso de la velocidad de hidrosililación para dar **16**.

C=N: CATALIZADORES BASADOS EN HIDRAZONAS

No son muchas las aplicaciones del grupo hidrazona para el control de la actividad catalítica descritas hasta la fecha, pese a que el uso de dicho grupo funcional como fointerruptor molecular ha ganado en los últimos años una notable popularidad.^[20]

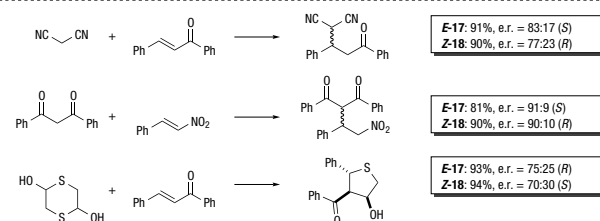
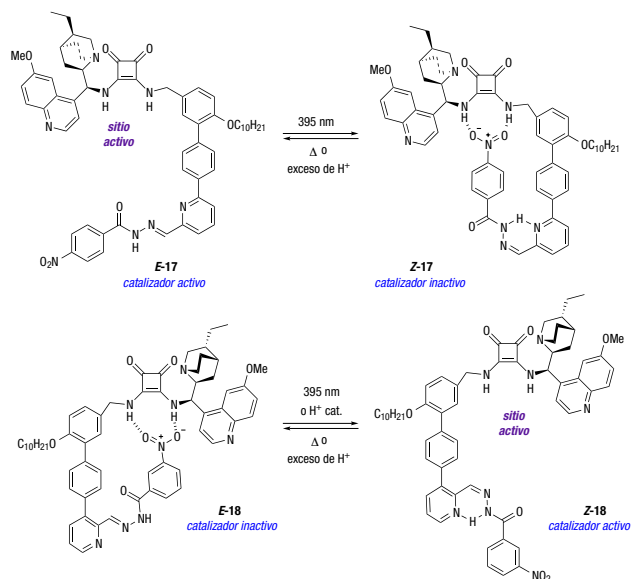


Esquema 8. Agregación de las nanopartículas de oro **15** controlada por acción de la luz

Leigh describió en 2017 un par de organocatalizadores quirales fotoisomerizables **17** y **18** basados en una escuaramida derivada de un alcaloide de tipo cinchona, la cual cataliza adiciones de Michael de forma enantioselectiva (Esquema 9).^[21] Dicho centro activo puede inactivarse de forma reversible mediante la formación de enlaces de hidrógeno con un grupo nitro unido a él mediante un grupo hidrazona de forma similar al catalizador **12** descrito en la sección anterior. En el caso particular de **17**, la irradiación de la forma *E* con luz UV trae consigo la inhibición de su actividad catalítica debido a la proximidad entre los dos grupos, nitro y escuaramida, en la forma *Z* resultante, mientras que en **18** el mismo estímulo aleja estos dos grupos en el espacio convirtiendo por tanto la forma *E-18* inactiva en activa. Las formas *E-17* y *Z-18* dan lugar a la formación de enantiómeros opuestos en diversas adiciones conjugadas con buenos niveles de conversión y estereoselectividad, ejemplos de las cuales son la adición de malonitrilo, tioles enmascarados, o compuestos 1,3-dicarbonílicos a derivados de chalcona y β -nitroestireno. Resulta desafortunado, sin embargo, que estos dos catalizadores complementarios no puedan operar de forma simultánea en el mismo matraz de reacción para poder acceder a uno u otro enantiómero del producto deseado a voluntad. Los resultados obtenidos parecen indicar que la forma activa de uno de ellos interacciona con la inactiva del otro, lo cual tiene como consecuencia su inactivación.

C=C: CATALIZADORES BASADOS EN ESTILBENOS

El estilbeno y sus derivados son una familia de fotointerruptores moleculares ampliamente estudiada.^[22] Tras ser irradiados con luz de la longitud de onda adecuada, estos compuestos sufren isomerizaciones *E-Z* de forma similar a los azobencenos o las hidrazonas. Sin embar-

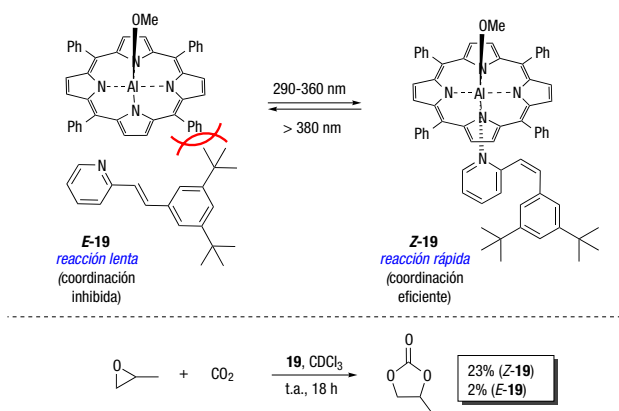


Esquema 9. Un par complementario de organocatalizadores **17** y **18** basados en un fotointerruptor de hidrazona

go, hay una diferencia importante con respecto a éstos, y es que los *Z*-estilbenos pueden, además de revertir a su forma *E* termodinámicamente más estable, sufrir un proceso de electrociclación oxidativa irreversible para dar lugar a derivados de fenantreno. Por tanto, esto será un factor clave a tener en cuenta a la hora de diseñar sistemas funcionales que contengan unidades de estilbeno como fotointerruptores moleculares.

En lo que respecta al uso de estilbenos para controlar la actividad catalítica, Inoue describió en 1999 un ejemplo pionero donde conseguía controlar la fijación de CO_2 por acción de la luz utilizando **19** como catalizador (Esquema 10).^[23] La actividad de este catalizador depende de la coordinación de un grupo piridina al centro de aluminio, la cual acelera notablemente la velocidad de reacción. Si este heterociclo es parte de un 2-estilbazol voluminoso, dicha coordinación sólo podrá ocurrir cuando éste se encuentre en su forma *Z*, la cual es accesible mediante irradiación con luz UV de la forma *E*.

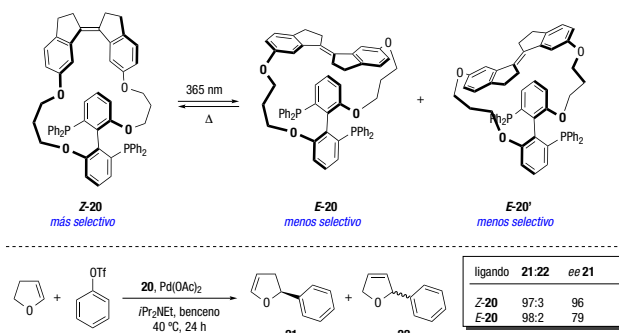
La incorporación de dobles enlaces C=C en la estructura de un catalizador no sólo permite controlar la actividad de dicho catalizador mediante acción de la luz, sino también la estereoselectividad de una determinada transformación química. A modo de ejemplo, el ligando bifosfina quiral **20** que contiene un derivado de estilbeno en su estructura se empleó para alterar la



Esquema 10. Coordinación fotoactivable de estilbazol a una porfirina para formar el catalizador 19

estereoselectividad de varias reacciones catalizadas por paladio (Esquema 11).^[24] La irradiación de **Z-20** con luz UV da lugar a dos diastereoisómeros de **E-20**, los cuales pueden ser separados mediante cromatografía en columna y usados de forma independiente como ligandos en reacciones asimétricas catalizadas por paladio. En todos los casos estudiados, los valores de enantioselectividad obtenidos al utilizar **Z-20** como ligando fueron más altos que los derivados del uso de las formas *E* de dicho ligando, lo cual podría estar asociado con un ángulo de mordida P–Pd–P más favorable en el caso de **Z-20**. Independientemente de la configuración del doble enlace del fragmento de estilbeno, las tres formas de **20** dieron lugar a la formación preferente del mismo enantiómero del producto.

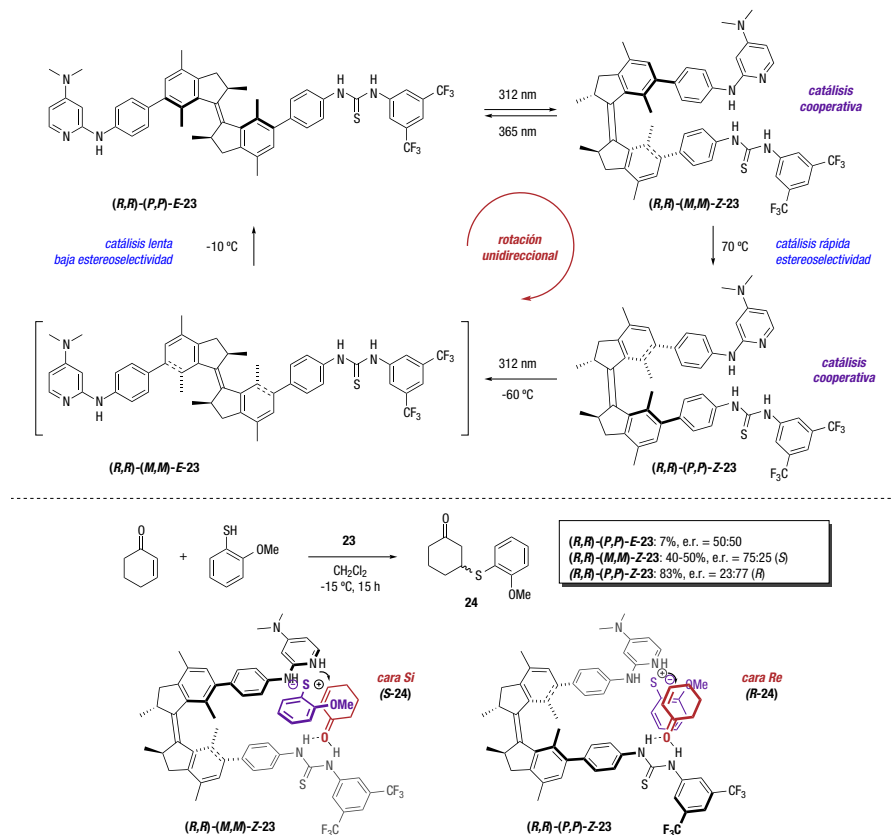
Además de controlar los niveles de estereoselectividad hacia el mismo enantiómero en una determinada reacción, el uso de fotointerruptores moleculares también ofrece oportunidades para controlar qué estereoisómero se forma de manera preferente. Feringa describió en 2011^[25] el primer ejemplo de catálisis estereodivergente controlada por la luz incorporando uno de los así llamados *motores molecular unidireccionales de primera generación*^[26] en la estructura de un catalizador. Este diseño permitió controlar tanto la actividad catalítica como la estereoselectividad de una reacción de adición



Esquema 11. Ligando biaril bifosfina **20** y su uso en reacciones asimétricas catalizadas por paladio

ción conjugada mediante el uso del estímulo externo adecuado. El catalizador **23** está constituido por un grupo tiourea y una unidad de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), ambos unidos a un núcleo de motor molecular, los cuales pueden actuar de forma cooperativa para catalizar la adición de tioles a enonas (Esquema 12). A diferencia de la mayoría de fotointerruptores moleculares, que son biestables, los motores moleculares como el que se incluye en la estructura de **23** pueden existir como cuatro isómeros distintos en función del estímulo externo aplicado y en cada uno de ellos la orientación relativa de los grupos tiourea y DMAP será distinta. La irradiación del isómero (*P,P*)-**E-23** con luz UV (312 nm) induce la isomerización *E-Z* del doble enlace C=C del fragmento derivado de estilbeno, o en otras palabras del motor molecular, para dar cuantitativamente el isómero metaestable (*M,M*)-**Z-23**. Este isómero metaestable se convierte en la forma termodinámicamente más estable (*P,P*)-**Z-23** cuando la temperatura se eleva a 70 °C. Por último, una nueva irradiación con luz UV genera el isómero (*M,M*)-**E-23**, el cual rápidamente se convierte en (*P,P*)-**E-23**, el punto inicial del ciclo, a temperaturas superiores a -10 °C. Por consiguiente, en la práctica existen tres isómeros de **23** que son lo suficientemente estables como para ser utilizados como catalizadores: (*P,P*)-*E*, (*M,M*)-*Z* y (*P,P*)-*Z*. En el isómero (*P,P*)-**E-23** los grupos tiourea y DMAP están lo suficientemente alejados como para no poder establecer una acción cooperativa y, como resultado, el producto de adición **24** se obtiene en bajo rendimiento y en forma racémica cuando este isómero se utiliza como catalizador en la reacción entre 2-metoxibencenotiol a ciclohex-1-en-3-ona (7% tras 15 horas de reacción). Por el contrario, en ambos isómeros *Z* los dos grupos se sitúan cerca en el espacio y esto permite que exista catálisis cooperativa, lo que se traduce en una velocidad de formación de **24** mucho mayor. Además, cada una de las formas *Z* cataliza preferentemente la formación de uno de los enantiómeros del producto de adición debido a que presentan una configuración opuesta de su estructura helicoidal. Así, como puede verse en el Esquema 13, la coordinación de los sustratos enona y tiol a la forma (*R,R*)-(*M,M*)-**Z-23** favorece la adición por la cara *Si* de la enona proquiral, lo cual resulta en la formación de **S-24** como especie mayoritaria, mientras que la coordinación de los mismos sustratos al isómero (*R,R*)-(*P,P*)-**Z-23** trae consigo la adición por la cara *Re* y por tanto la formación preferente de **R-24**. Utilizando una estrategia similar, el mismo grupo describió unos años más tarde cómo este tipo de organocatalizadores bifuncionales que responden a la luz se puede emplear también para controlar la estereoselectividad en reacciones de Henry.^[27]

Los motores moleculares de primera generación resultaron ser también una plataforma útil para el diseño de ligandos para catálisis metálica que respondan a estímulos externos. En concreto se diseñó el ligando **25**, que evoca los ligandos de Trost,^[28] donde dos grupos difenilfosfina están unidos al esqueleto del motor mo-

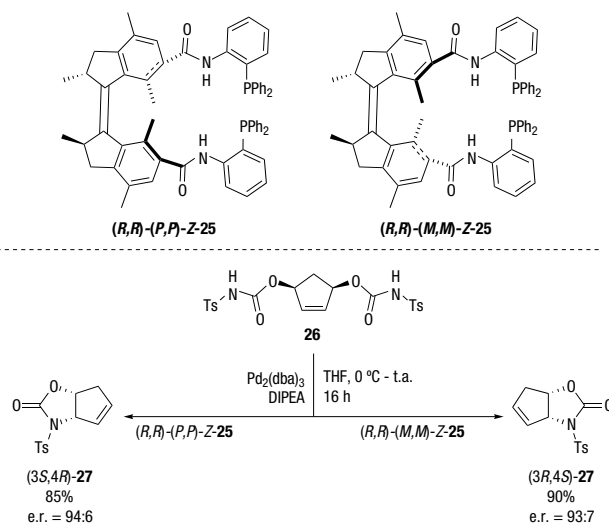


Esquema 12. Control de la estereoselectividad en una reacción de tía-Michael utilizando el motor molecular **23** como catalizador

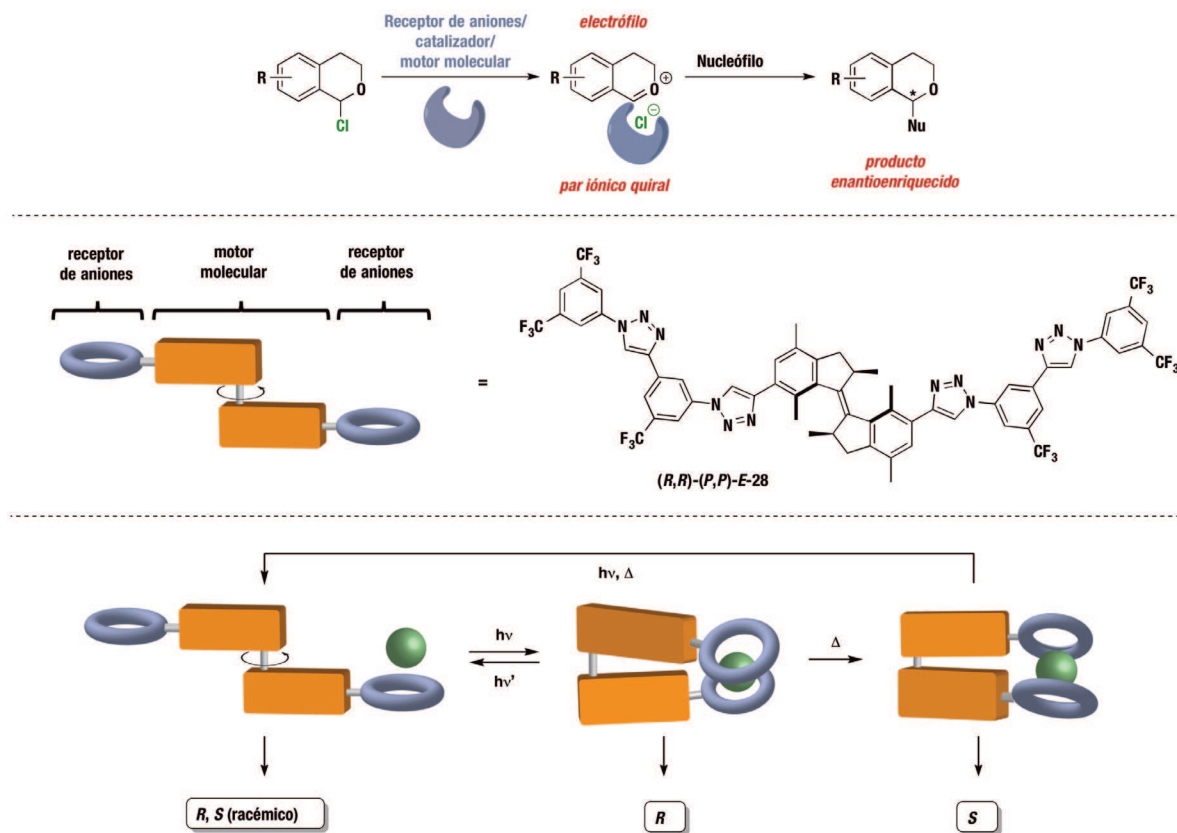
lecular mediante enlaces amida (Esquema 13).^[29] Este ligando, el cual exhibe un ciclo de rotación similar al anteriormente mostrado para **23**, dio buenos resultados en la reacción de desimetrización intramolecular de **26** catalizada por paladio, lo que permitió obtener (3*S*,4*R*)-**27** en presencia de (*P,P*)-**Z-25**, y el enantiómero opuesto, (3*R*,4*S*)-**27**, al utilizar el isómero (*M,M*)-**Z-25** como ligando. No se describió actividad en presencia de las formas *E*.

Más recientemente, el esqueleto de los motores moleculares de primera generación ha servido de plataforma para desarrollar el primer ejemplo de catálisis de enlace de aniones estereodivergente,^[30] utilizando la adición de nucleófilos a derivados de 1-cloroisocromano como reacción modelo.^[31] En estas reacciones, un catalizador capaz de formar enlaces con aniones facilita la ionización de los derivados de 1-cloroisocromano y esto genera un par iónico donde el catión oxonio es ahora susceptible de ser atacado por nucleófilos. En el caso de que el catalizador utilizado sea quiral, este ataque puede transcurrir de forma enantioselectiva (Esquema 14). Así pues, se diseñó un catalizador **28** basado en la estructura de un motor molecular, con un ciclo de rotación similar a los anteriores, al que se enlazaron dos cadenas de oligotriazoles. De manera esquemática, los aniones unidos a las formas *Z* quedan inmersos en estructuras helicoidales quirales de configuración opuesta, mientras que los aniones unidos

a la forma *E* no tienen ningún entorno quiral a su alrededor. El uso de estos sistemas como catalizadores dio lugar a racematos cuando la forma *E* fue la utilizada como catalizador, y a uno u otro enantiómero de forma mayoritaria según la forma *Z* empleada.



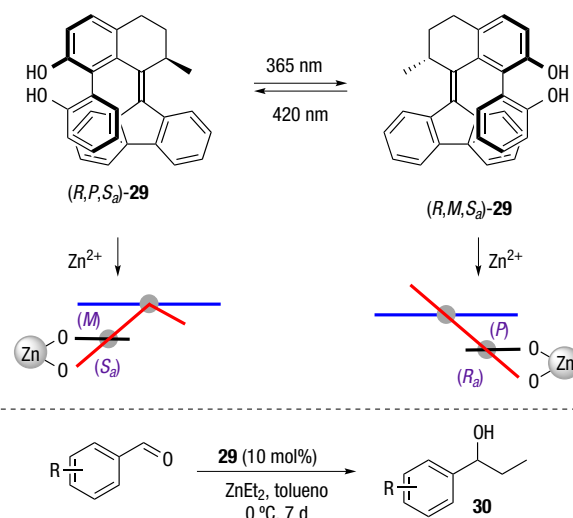
Esquema 13. Desimetrización de **26** catalizada por paladio utilizando el ligando **25** basado en un motor molecular



Esquema 14. Catalisis de enlace de aniones estereodivergente utilizando el motor molecular **28** como catalizador

Los motores moleculares llamados de *segunda generación*,^[32] donde el eje de rotación conecta dos fragmentos no idénticos, también han sido utilizados con el objetivo de modular la actividad catalítica, y el fotointerruptor molecular **29** es un ejemplo de ello (Esquema 15).^[33] Su diseño permite una transferencia de quiralidad tal que la configuración del fragmento biarilo está acoplada al cambio de helicidad del motor molecular. Así, (*R,P,Sa*)-**29** y (*R,M,Ra*)-**29** pueden interconvertirse mediante la irradiación con luz de 395 nm y 420 nm, respectivamente, y esto puede usarse para controlar la estereoselectividad de la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos obteniéndose preferentemente *R*-**30** en presencia de (*R,P,Sa*)-**29** (hasta 68% ee) y *S*-**30** cuando es (*R,M,Ra*)-**29** el isómero utilizado como catalizador (hasta 55% ee). Más recientemente, y en base al mismo concepto, **29** se ha utilizado para obtener ligandos fosforamidito quirales cuya configuración puede alterarse en función del estímulo externo.^[34]

de posibilidades para controlar la actividad y/o la selectividad de dichos catalizadores de forma no invasiva en respuesta a estímulos externos, más concretamente luz. La mayor parte de los ejemplos descritos hasta la fecha se centran en un control “ON/OFF” de la activi-



Esquema 15. Catalizador **29** basado en un motor molecular de segunda generación y su uso para el control de la estereoselectividad en la adición de ZnEt_2 a aldehídos aromáticos

CONCLUSIONES

La incorporación de fotointerruptores moleculares tales como azobencenos, hidrazonas o estilbenos en la estructura de moléculas capaces de actuar como catalizadores de reacciones químicas ofrece un gran abanico

dad catalítica derivado del notable cambio geométrico que tiene lugar cuando el catalizador es irradiado con luz. Más recientemente, el uso de los llamados motores moleculares ha permitido el desarrollo de catalizadores adecuados para llevar a cabo catálisis estereodivergente, lo cual es particularmente atractivo desde el punto de vista de, por ejemplo, la industria farmacéutica. Este concepto permitiría en su forma generalizada obtener el estereoisómero de interés en una determinada reacción química a voluntad utilizando un único isómero del catalizador como punto de partida y aplicando el estímulo externo, luz y/o calor, adecuado. Sin embargo, aunque este concepto se ha demostrado ya para diferentes transformaciones, todavía está lejos de ser general. Además, pese a que la luz ofrece la posibilidad de ejercer un control espaciotemporal muy preciso, todavía no se ha conseguido controlar por completo la actividad de estos catalizadores *in situ*, y la pre-irradiación del catalizador es a menudo necesaria para obtener buenos resultados.

A día de hoy existen todavía una serie de limitaciones que deberán resolverse antes de poder lograr pasar de la prueba de concepto a convertir este campo de investigación en una verdadera herramienta en síntesis orgánica. Sin embargo, los avances aquí descritos junto con el creciente desarrollo de nuevos fotointerruptores moleculares constituyen una base sólida para futuras investigaciones que, idealmente, darán lugar a nuevos catalizadores cuya actividad pueda ser alterada por acción de la luz y que sean más robustos y versátiles que los explorados hasta la fecha. Se espera que la constante evolución del campo de las máquinas moleculares junto con el desarrollo de diferentes metodologías sintéticas culminen en un futuro no muy lejano en el desarrollo de “catalizadores inteligentes” que, en respuesta a estímulos externos, puedan alterar *in situ* su actividad e incluso llevar a cabo secuencias de reacciones más o menos complejas.

AGRADECIMIENTOS

La autora desea expresar su agradecimiento a la Real Sociedad Española de Química por el Premio Joven Investigador – Modalidad Investigador Postdoctoral 2020.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) J. Hagen, *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd edn, 2006; b) H. U. Blaser and E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [2] a) E. Kuah, S. Toh, J. Yee, Q. Ma, Z. Gao, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8404; b) J. Meeuwissen, J. N. H. Reek, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 615; c) M. D. Nothling, Z. Xiao, A. Bhaskaran, M. T. Blyth, C. W. Bennett, M. L. Coote, L. A. Connal, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 168; d) M. T. Reetz, *Adv. Catal.* **2006**, *49*, 1.
- [3] a) *Catalysis: From Principles to Applications*, ed. M. Beller, A. Renken and R. A. van Santen, Wiley-VCH, Weinheim, 2012; b) J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, New York, 2010.
- [4] T. W. Traut, *Allosteric Regulatory Enzymes*, Springer, New York, 2008.
- [5] a) *Molecular Devices and Machines: Concepts and Perspectives for the Nanoworld*, ed. V. Balzani, A. Credi and M. Venturi, Wiley-VCH, Weinheim, 2008; b) W. R. Browne, B. L. Feringa, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, *1*, 25; c) *Molecular Switches*, ed. W. R. Browne and B. L. Feringa, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd edn, 2011; d) *The Nature of the Mechanical Bond: Form Molecules to Machines*, ed. C. J. Bruns and J. F. Stoddart, Wiley-VCH, 2016; e) S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh, C. T. McTernan, A. L. Nussbaumer, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10081; f) A. S. Lubbe, T. van Leeuwen, S. J. Wezenberg, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4837; g) T. van Leeuwen, A. S. Lubbe, P. Štacko, S. J. Wezenberg, B. L. Feringa, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0096.
- [6] Premio Nobel en Química 2016 – Información Avanzada. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 6 de Octubre de 2016. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2016/advanced.html.
- [7] Para revisiones bibliográficas, ver: a) V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5341; b) M. Vlatković, B. S. L. Collins, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17080; c) J. Choudhury, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 487; d) J. Choudhury, S. Semwal, *Synlett* **2018**, 141; e) G. Romanazzi, L. Degennaro, P. Mastroilli, R. Luisi, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4100; f) L. van Dijk, M. J. Tilby, R. Szpera, O. A. Smith, H. A. P. Bunce, S. P. Fletcher, *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 0117.
- [8] Para una selección de ejemplos, ver: a) S. L. Balof, S. J. P'Pool, N. J. Berger, E. J. Valente, A. M. Shiller, H.-J. Schanz, *Dalton Trans.* **2008**, 5791; b) V. Blanco, A. Carlone, K. D. Hänni, D. A. Leigh, B. Lewandowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5166; c) S. Semwal, J. Choudhury, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5556.
- [9] Para una selección de ejemplos, ver: a) I. M. Lorkovic, R. R. Duff, M. S. Wrighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3617; b) C. S. Slone, C. A. Mirkin, G. P. A. Yap, I. A. Guzei, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10743; c) K. Arumugam, C. D. Varnado, S. Sproules, V. M. Lynch, C. W. Bielawski, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10866; d) J. Wei, P. L. Diaconescu, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 415.
- [10] a) R. S. Stoll, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5054; b) B. M. Neilson, C. W. Bielawski, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1874; c) R. Göstl, A. Senf, S. Hecht, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1982.
- [11] R. Dorel, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 6477.
- [12] A. Ueno, K. Takahashi, T. Osa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 94.
- [13] F. Würthner, J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 446.
- [14] R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2224.
- [15] R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, E. Kelderman, L. Mandolini, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 348.
- [16] M. Samanta, V. S. R. Krishna, S. Bandyopadhyay, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10577.
- [17] a) M. V. Peters, R. S. Stoll, A. Kühn, S. Hecht, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5968; b) R. S. Stoll, M. V. Peters, A. Kühn, S.

- Heiles, R. Goddard, M. Bühl, C. M. Thiele, S. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 357.
- [18] L. Osorio-Planes, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1704.
- [19] Y. Wei, S. Han, J. Kim, S. Soh, B. A. Grzybowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11018.
- [20] a) J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5910; b) L. Greb, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13114; c) L. Greb, A. Eichhöfer, J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14345; d) I. Aprahamian, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6674.
- [21] G. de Bo, D. A. Leigh, C. R. McTernan, S. Wang, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7077.
- [22] a) H. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1952**, *25*, 145; b) D. H. Waldeck, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 415.
- [23] H. Sugimoto, T. Kimura, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2325.
- [24] Z. S. Kean, S. Akbulatov, Y. Tian, R. A. Widenhofer, R. Boulant, S. L. Craig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14508.
- [25] J. Wang, B. L. Feringa, *Science* **2011**, *331*, 1429.
- [26] N. Koumura, R. W. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 174.
- [27] a) M. Vlatkovic, L. Bernardi, E. Otten, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7773; b) M. Vlatkovic, J. Volaric, B. S. L. Collins, L. Bernardi, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8285.
- [28] B. M. Trost, D. L. van Vranken, C. A. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.
- [29] D. Zhao, T. M. Neubauer, B. L. Feringa, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6652.
- [30] R. Dorel, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 785.
- [31] S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198.
- [32] N. Koumura, E. M. Geertsema, M. B. van Gelder, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5037.
- [33] S. F. Pizzolato, P. Štacko, J. C. M. Kistemaker, T. van Leeuwen, E. Otten, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17278.
- [34] S. F. Pizzolato, P. Štacko, J. C. M. Kistemaker, T. van Leeuwen, B. L. Feringa, *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 488.

ON LINE!

19-22 DE ENERO

GE3C

XXIX SIMPOSIO DEL GRUPO ESPECIALIZADO
DE CRISTALOGRAFÍA Y CRECIMIENTO CRISTALINO

2021

