


# Una visión computacional de la catálisis fotorrédox: la importancia de los radicales

Nil Sanosa, Alberto Giménez-Gómez, Leonardo López, Beatriz Peñín, Víctor Pozo-Gavara, Diego Sampedro e Ignacio Funes-Ardoiz 

## INVESTIGACIÓN QUÍMICA



A. Giménez, N. Sanosa, I. Funes-Ardoiz (Segunda fila)  
D. Sampedro, L. Gómez, B. Peñín, V. Pozo (Primera fila)

Departamento de Química, Centro de Investigación en Síntesis Química (CISQ), Universidad de La Rioja C/Madre de Dios, 26004, Logroño, España

C-e: [ignacio.funes@unirioja.es](mailto:ignacio.funes@unirioja.es)

Recibido: 19/12/2022

Aceptado: 08/09/2023

ORCID: 0000-0002-5843-9660

**Resumen:** La catálisis fotorrédox es hoy en día una herramienta imprescindible para sintetizar complejos de alto valor sintético ya que nos permite activar compuestos que tradicionalmente son inertes. Más concretamente, la química fotorrédox ha emergido como un gran proveedor de especies radicalarias, intermedios cada día más importantes para satisfacer los retos sintéticos exigentes a los que se enfrenta la química orgánica. Por otra parte, sus crecientes aplicaciones y metodologías han sido complementadas por la química computacional para comprender y mejorar estos sistemas. En particular, de la teoría del funcional de la densidad (del inglés, *DFT*) ha sido usada con profusión y en el presente artículo se describen cuatro estudios mecanísticos, mostrando la importancia de estas técnicas para comprender la reactividad fotorrédox.

**Palabras clave:** Transferencia de halógeno, Transferencia de hidrógeno, Radical centrado en carbono, Catálisis Fotorrédox, Teoría del Funcional de la Densidad (del inglés, *DFT*).

**Abstract:** Nowadays, photoredox catalysis is an essential tool to synthesize high-value compounds as it enables the activation of those compounds that were traditionally inaccessible. More specifically, photoredox catalysis has emerged as a major supplier for carbon centred radicals, which are increasingly necessary to meet the most demanding synthetic challenges in organic chemistry. In addition, computational chemistry has become a crucial tool to understand and develop this chemistry. Particularly, Density Functional Theory (DFT) has been widely used for this purpose. Herein, we describe four mechanistic studies based on photoredox catalysis analyzed by means of DFT, showing the importance of these techniques that are at the forefront of photoredox chemistry.

**Keywords:** Halogen Atom Transfer, Hydrogen Atom Transfer, Carbon centred radicals, Photoredox Catalysis, Density Functional Theory (DFT).

## Introducción

A lo largo de los últimos años, la catálisis fotorrédox ha surgido como una nueva plataforma para llevar a cabo la síntesis de compuestos orgánicos empleando luz visible como única fuente de energía.<sup>[1]</sup> En este particular tipo de catálisis, se emplean catalizadores formados por distintos complejos de metales de transición<sup>[2]</sup> así como compuestos orgánicos,<sup>[3]</sup> capaces, bajo la adecuada excitación, de generar intermedios radicalarios a través de procesos de transferencia de un solo electrón (SET, del inglés “*single-electron transfer*”). Entre los beneficios más importantes que aporta el empleo de esta metodología, se incluye la excitación selectiva del fotocatalizador (FC), ya que los compuestos orgánicos utilizados como elementos básicos no absorben a las longitudes de onda correspondientes a la luz visible (390-700 nm). La absorción de luz por parte del fotocatalizador para llegar a su estado excitado (FC\*) será clave para la posterior activación de los compuestos presentes en la reacción, produciendo la reactividad deseada (Figura 1).<sup>[4]</sup> Para poder explotar los grandes beneficios que proporcionan la fotoquímica y la química radicalaria,

recientemente han surgido distintas estrategias multicatalíticas, incorporando un segundo sistema catalítico a la catálisis fotorrédox, con el fin de promover una activación multisustrato y sintetizar distintos compuestos orgánicos en condiciones de reacción suaves. Dentro de este área, la preparación de radicales centrados en el átomo de carbono empleando compuestos halogenados a través de la catálisis fotorrédox ha resultado particularmente útil para llevar a cabo complejas reacciones sintéticas.<sup>[5]</sup> Para conseguir la activación de dichos enlaces carbono-halógeno (C-X) y generar las correspondientes especies radicalarias, se pueden emplear tres tipos de rutas: (i) la homólisis del enlace C-X, (ii) la reducción a través de la transferencia de un solo electrón (SET) y, finalmente, (iii) la transferencia de un átomo de halógeno (XAT, del inglés “*halogen atom transfer*”) tal y como se muestra en la Figura 2.<sup>[6]</sup>

La activación fotorrédox de enlaces C-X ha revolucionado la síntesis mediante formación de enlaces C-C. Concretamente, Leonori, Juliá y colaboradores idearon un nuevo método empleando radicales  $\alpha$ -aminoalquilo, generados en condiciones muy suaves a través de catálisis fotorrédox. Estos radicales son capaces de actuar como agentes capturadores

de halógenos en una reacción tipo XAT dando lugar a multitud de radicales centrados en el carbono con aplicación sintética.<sup>[7]</sup>

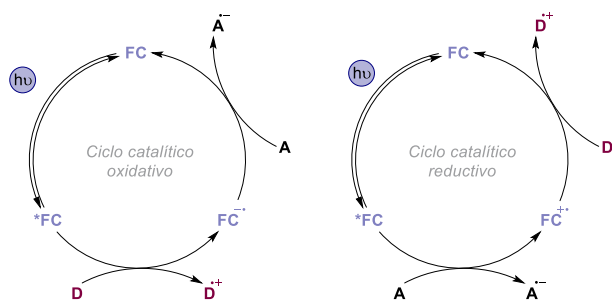


Figura 1. Representación general de ciclos catalíticos fotorrédox. FC: fotocatalizador, A y D: especies orgánicas oxidables y reductibles.

Por otro lado, la catálisis fotorrédox ha permitido también llevar a cabo la síntesis de compuestos orgánicos al ser capaz de inducir la captura de átomos de hidrógeno (HAT, del inglés "hydrogen atom transfer") generando radicales que pueden ser empleados como fuentes de carbono para subsiguientes reacciones.<sup>[8]</sup> Para poder llegar a desarrollar esta química es clave llegar a comprender los mecanismos de las etapas asociadas a las transferencias tanto de átomos de halógeno como de hidrógeno, así como la reactividad de las especies generadas a través de los distintos ciclos catalíticos ya sean geometrías de no equilibrio (estados de transición, ET) como de equilibrio (intermedios, reactivos y productos). Particularmente, los cálculos que emplean la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) han sido de gran ayuda para llegar a entender los efectos cinéticos y termodinámicos de la química radicalaria a través del estudio de sus mecanismos.

© 2023 Real Sociedad Española de Química

■ Estrategias generales para la obtención de radicales

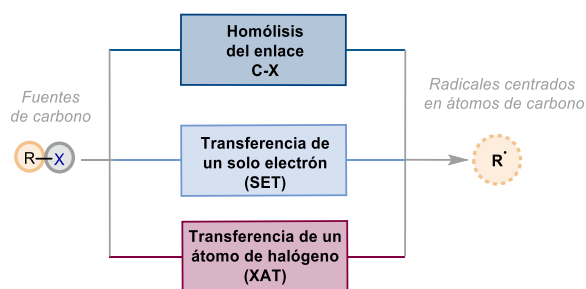


Figura 2. Estrategias generales para la formación de radicales: homólisis, SET y XAT.

A continuación, se muestran resumidamente cuatro de los últimos trabajos publicados en este tipo de química en nuestro grupo de investigación. Con ellos, se pretende dar una visión general de la influencia de la química computacional en el desarrollo de la catálisis fotorrédox.

## Estrategias para la funcionalización de enlaces C-H mediante (HAT)

La funcionalización de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H en compuestos orgánicos con cadenas de carbono saturadas ha sido un objetivo primordial para la síntesis de nuevos fármacos. Algunas de estas nuevas metodologías plantean acoplar procesos fotorrédox y HAT para la generación de radicales como fuentes de carbono accesibles para la construcción de nuevos enlaces C-C. Estos procedimientos comparten un funcionamiento común: un FC orgánico excitado es capaz de capturar un electrón de una especie intermedia (mediador o catalizador HAT), que una vez oxidada, capturará homolíticamente un átomo de hidrógeno del sustrato, produciéndose así la reacción HAT. El uso de esta especie intermedia es fundamental para que la reacción se produzca ya que no todos los fotocatalizadores orgánicos pueden oxidar directamente los sustratos mediante SET. El resultado de estas reacciones estará gobernado por un parámetro termodinámico: la entalpía de disociación de enlace (D<sub>0</sub>), y un parámetro cinético: el carácter hídrico/ácido del átomo de hidrógeno a captar y el carácter nucleófilo/electrófilo del radical generado en el mediador HAT. Termodinamicamente, la reacción será favorable cuando la D<sub>0</sub> de los productos sea mayor que la D<sub>0</sub> de los reactivos (DD<sub>0</sub> > 0): esto es, que el valor D<sub>0</sub> del enlace formado sea mayor que el valor D<sub>0</sub>-C-H inicial, consiguiendo así la formación del radical. Por otra parte, emparejar las polaridades del enlace C-H como del catalizador HAT (hídrico/electrófilo y ácido/nucleófilo) aumentarán la velocidad de reacción.

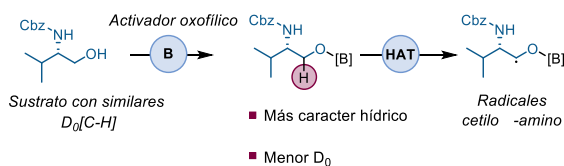
A continuación, describiremos tres estrategias que emplean HAT y destacaremos la función de los cálculos DFT para la comprensión de su reactividad.

### Funcionalización de β-amino alcoholes mediante HAT

Los procesos pioneros en funcionalización de enlaces C-H fueron reportados por MacMillan y colaboradores, donde derivatizan enlaces C-H adyacentes a grupos alcoholes.<sup>[9]</sup> En este protocolo pionero se usó fosfato de tetrabutilamonio, una sal que aumenta el carácter hídrico del enlace C-H objetivo y por consiguiente, la velocidad de reacción. Posteriormente, el grupo de Sakai profundizó en el mismo concepto, aunque ampliando los sustratos derivatizables (aminoácidos y péptidos) con la ayuda de un complejo de boro deficiente en electrones capaz de debilitar mejor el enlace α-oxo-C-H en alcoholes mono-hídricos.<sup>[10]</sup> Sin embargo, ambas propuestas no abordan un reto que pueden presentar muchos compuestos: la funcionalización selectiva de enlaces C-H en moléculas orgánicas que reúnan valores similares de D<sub>0</sub> para sus enlaces C-H homólogos.

Con el fin de entender en detalle el mecanismo de reacción para la funcionalización quimioselectiva de β-amino alcoholes mediante HAT, se llevó a cabo un estudio completo a nivel DFT.<sup>[11]</sup> Este trabajo planteó la funcionalización del enlace C-H adyacente a un grupo alcohol (α-oxo-C-H, D<sub>OH</sub>) para obtener radicales α-amino cetilo, precursores sintéticos

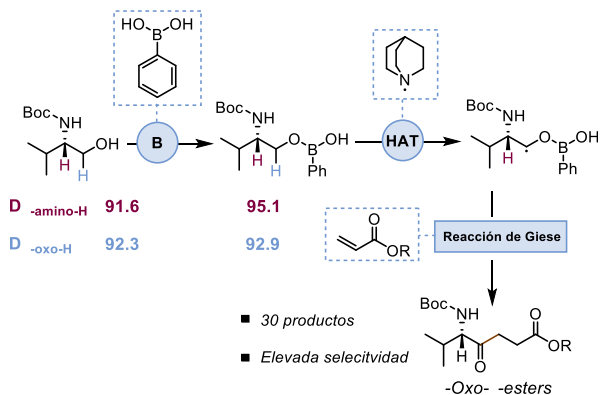
■ Concepto general sobre la abstracción quimioselectiva de  $C_{sp^3}$ -H en  $\gamma$ -amino alcoholes



**Figura 3.** Reacción general empleando HAT y el aditivo derivado de boro para generar radicales selectivamente. Cbz = grupo protector carboxibencilo.

de los  $\gamma$ -oxo- $\delta$ -amino ésteres. Sin embargo, la metodología es innovadora al emplear un sustrato inicial con varios enlaces C-H con  $D_0$  similares. Para funcionalizar selectivamente el  $\alpha$ -oxo-C-H, se introdujo ácido fenilborónico, capaz de debilitar el enlace  $\alpha$ -oxo-C-H y aumentar su carácter hidrídico. De esta manera, una vez el activador oxofílico está unido al sustrato inicial, es posible perturbar los valores  $D_0$  de los enlaces C-H iniciales (Figura 4) y así generar el radical en la posición deseada. Finalmente, el radical centrado en el átomo de carbono reacciona posteriormente con una olefina (reacción de Giese) para generar el  $\gamma$ -oxo- $\delta$ -amino éster objetivo.

■ Esquema de reacción general para la síntesis de  $\gamma$ -Oxo-  $\delta$ -amino ésteres



**Figura 4.** Esquema general la síntesis de  $\gamma$ -oxo- $\delta$ -amino ésteres. Valores de  $D_0$  calculados computacionalmente.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, el estudio reportó la síntesis de 27 productos a partir del material de partida, Boc-valinol, una sustancia orgánica con  $D_0$  y polaridad de enlaces C-H similares. En este trabajo, se pudieron analizar los  $D_0$  de las especies libres y activadas por el compuesto de boro. Con ello, se demostró el efecto del ácido fenilborónico en disminuir la  $D_0$  del enlace  $\alpha$ -oxo-C-H, lo que muestra su papel central en la selectividad observada.

### Catálisis dual de olefinas no activadas

Como ya se ha comentado, la estrategia HAT permite la construcción molecular a partir de sustratos comercialmente disponibles usando la captura de hidrógeno como operación

sintética esencial. En el caso descrito en la sección anterior, el efecto de la  $D_0$  dicta el resultado de la reacción. En este caso, el control de los parámetros cinéticos que operan dentro del HAT resultan claves al combinarse con otros ciclos catalíticos para superar retos sintéticos.

La hidroalquilación radicalaria de olefinas representa un método directo para la construcción de enlaces  $C(sp^3)$ - $C(sp^3)$ . A diferencia de las olefinas activadas con grupos aceptores de electrones, capaces de reaccionar con radicales nucleófilos y cuya reducción del radical generado puede reaccionar con el catalizador HAT protonado, en olefinas no activadas este mismo paso está desfavorecido por polaridad (Figura 5, A). Esto desencadena la oxidación del aducto radical y, consecuentemente, la formación de olefinas difuncionalizadas o substituidas. Para superar esta limitación, se propuso una estrategia de catálisis HAT dual, es decir, una combinación de un catalizador HAT hidrídico (amino-borano), y un catalizador HAT prótico (tiol) (Figura 5, B).<sup>[12]</sup> Se exploró el alcance y las limitaciones de la reacción, siendo efectiva en más de 60 reacciones con diferentes compuestos. Este protocolo de hidroalquilación mediado por HAT dual permite usar un abanico de sustratos mucho más amplio, ya que presenta mayor tolerancia a los grupos funcionales que los métodos anteriores.

Para determinar el mecanismo implicado en este proceso, se precisó en primer lugar el cálculo de las  $D_0$  de todos los agentes implicados en la reacción HAT. Sin embargo, debido a que las fuerzas de enlace de los catalizadores HAT (B-H) eran similares a las fuerzas de enlace de los reactivos ( $\approx 100$  kcal/mol), se descartó la posibilidad de que la reactividad estuviera gobernada por el valor de  $D_0$ . En cambio, al estudiar la reacción HAT, se descubrió que se generaba una especie muy estabilizada gracias a las interacciones de tipo enlace de hidrógeno entre el malonato y la QB2 (Figura 5, C). Además, su oxidación está mucho más favorecida respecto a la oxidación directa de la QB2. Esto estaba de acuerdo con los resultados experimentales, donde otros catalizadores HAT como el QB1 (Figura 5, F) no disponían de una estructura que favoreciera la formación del aducto, concluyendo que el grupo alcohol de la QB2 ayuda a la estabilización del aducto QB2-malonato. Una vez formado el aducto y tras la posterior oxidación, la reacción HAT tiene lugar gracias al emparejamiento de la polaridad dispuesta por el radical HAT (QB2, nucleófilo) y los enlaces C-H deficientes en electrones (Figura 5, D). Finalmente, tras explorar la catálisis del tiol, se observó que la propagación en cadena es un camino poco favorecido (Figura 5, E), lo que, a su vez, está de acuerdo con el valor de rendimiento cuántico experimental (0.32).

### Reacciones de deutерación enantioselectiva

De manera análoga a la reactividad a través de HAT, es posible funcionalizar compuestos con deuterio empleando el mismo concepto. De hecho, la incorporación de átomos de deuterio de forma quimio y estereo-selectiva ha sido siempre crucial para incrementar la eficacia de fármacos en la industria, ya que mejora la afinidad receptor-fármaco de los mis-

mos.<sup>[13]</sup> Sin embargo, la incorporación de deuterio de forma enantioselectiva ha sido llevada a cabo por catálisis metálica y química de dos electrones, siendo muy poco explorada su vertiente radicalaria.

En este contexto, se descubrió un nuevo método para producir la deuteración asimétrica en posiciones no-bencílicas a través de una reacción catalítica fotorredox, sin la necesidad de metales.<sup>[14]</sup> La reacción radicalaria se lleva a cabo empleando agua deuterada como fuente de deuterio (D<sub>2</sub>O), un catalizador de tipo tiol derivado de aminoácidos o azúcares y un fotocatalizador orgánico (4DPAIPN, del inglés "1,3-Dicyano-2,4,5,6-tetrakis(diphenylamino)-benzene") en combinación con los sustratos de interés, un alqueno exocíclico y un compuesto derivado de silicio, fósforo, boro o carbono (R<sub>1</sub>-H). Como producto, se produce la adición de un grupo R<sub>1</sub> en la posición exo del alqueno exocíclico y la incorporación de un átomo de deuterio de forma estereoespecífica (Figura 6). Esta nueva metodología tiene una alta tolerancia a diversos grupos funcionales obteniendo un total de 39 compuestos deuterados (Figura 6).

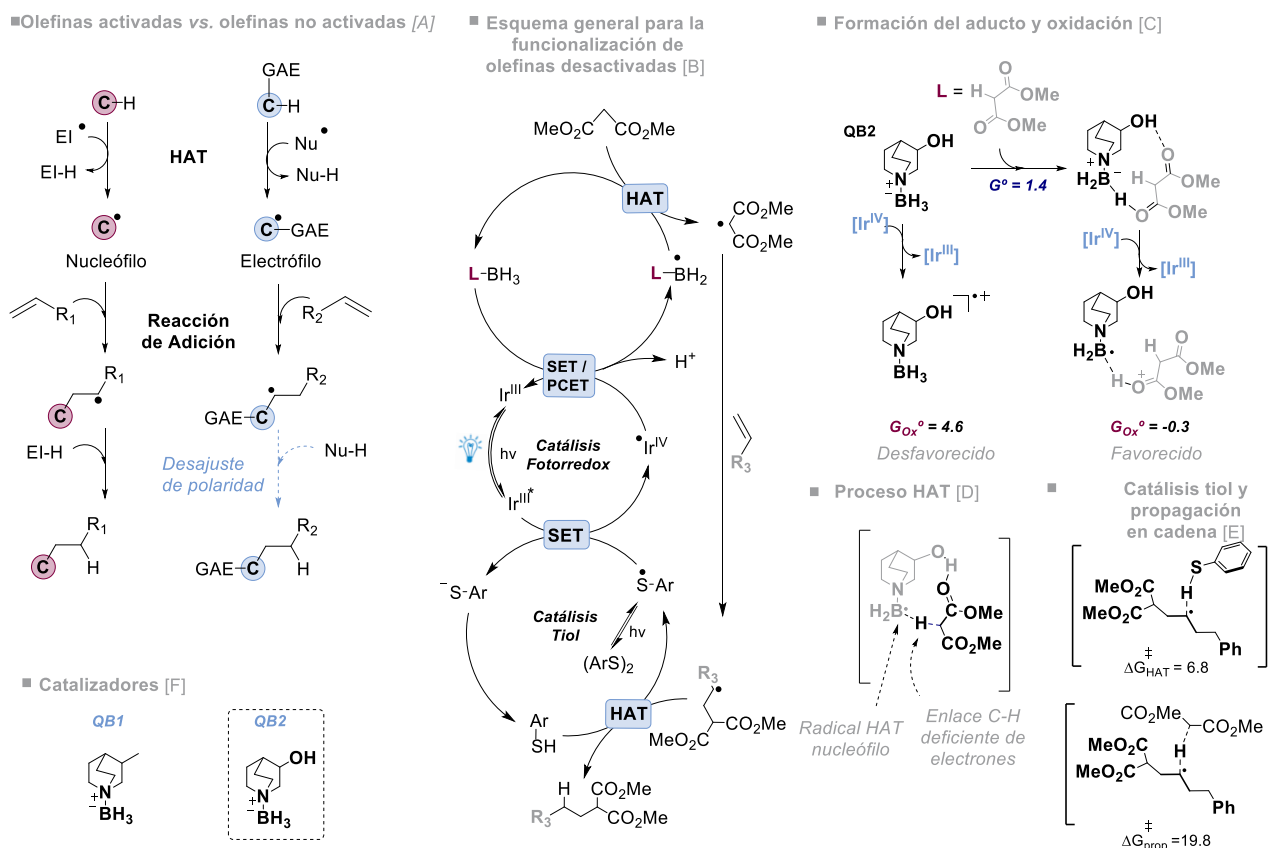
Para determinar el mecanismo de reacción, se realizaron diferentes experimentos empleando 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO), confirmando la naturaleza radicalaria del proceso. Además, se realizaron ensayos de desactivación

4DPAIPN del fotocatalizador y del catalizador de tiol mediante estudios Stern-Volmer. Todos estos experimentos permitieron plantear la propuesta de mecanismo descrita en la Figura 7, A.

En el mecanismo se ven implicados diferentes procesos radicalarios como: la transferencia de un electrón (SET), la transferencia de hidrógeno/deuterio (HAT y DAT) y la ruptura de enlaces S-D mediante oxidación concertada y pérdida de protón (PCET, del inglés "proton-coupled electron transfer").

Por otro lado, para descubrir el origen de la enantioselectividad de la reacción, se hicieron cálculos computacionales de tipo DFT. Tras la optimización del catalizador de tiol derivado del péptido,<sup>[15]</sup> se llegó a la conclusión de que el factor determinante para la enantioselectividad tenía lugar en el estado de transición de captura de deuterio del tiol por parte del radical resultante de la adición al doble enlace. La formación de un centro estereogénico u otro, depende de si el radical centrado en el carbono reacciona aproximándose por la cara *Si* o *Re*, ya que las interacciones no-covalentes entre el catalizador y el radical cambian, especialmente en la interacción C-H...π entre el residuo de la prolina y el anillo aromático de carbono radical. Se observó que la interacción era mucho más fuerte en la aproximación por la cara *Si*, resultando en una elevada selectividad (Figura 7, B).

© 2023 Real Sociedad Española de Química



**Figura 5. A:** Mecanismos para la hidroalquilación de olefinas activadas deficientes en electrones (rojo) y no activadas (azul). GAE: Grupos aceptores de electrones. B: Triple ciclo catalítico para la hidroalquilación de olefinas no activadas. C: Representación de las interacciones tipo enlace de hidrógeno causantes de la sobre estabilización del aducto QB2-malonato. D: Estado de transición HAT destacando la polaridad ajustada. E: ET de caminos competitivos, propagación en cadena (abajo) y catálisis del tiol (arriba). F: Catalizadores utilizados en el estudio.

### ■ Reacción general de deutereación asimétrica fotorrédox

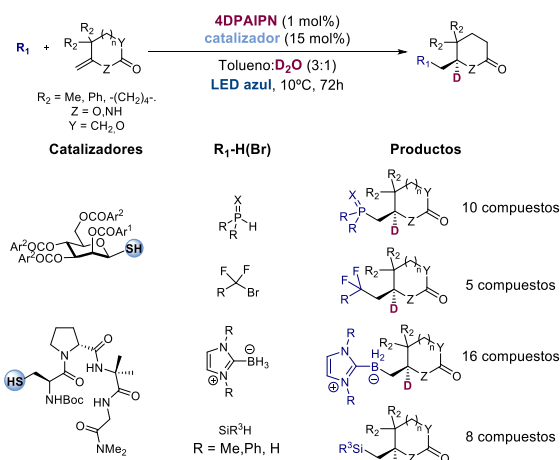
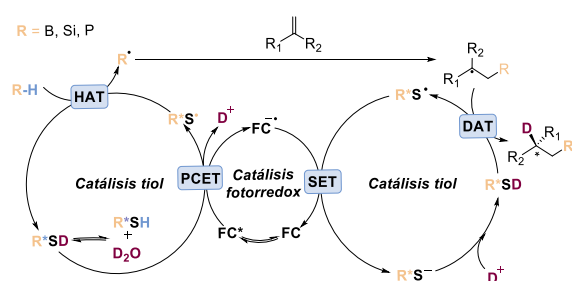


Figura 6. Metodología sintética de la reacción de deutereación fotorrédox y alcance de la reacción.

### ■ Mecanismo tricíclico [A]



### ■ Estudios computacionales [B]

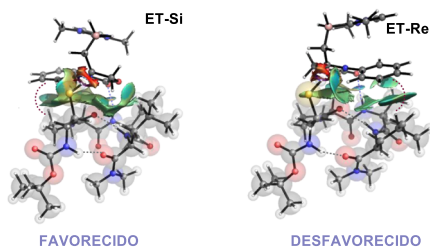


Figura 7. A. Mecanismo radicalario de deutereación a través de un ciclo catalítico triple. B.

ET por cara Si y Re. R\*: Átomo B, Si o P excitado.

De este modo, se demostró que la catálisis fotorrédox también puede resultar útil en procesos de síntesis asimétrica, pese a la alta reactividad de los radicales.

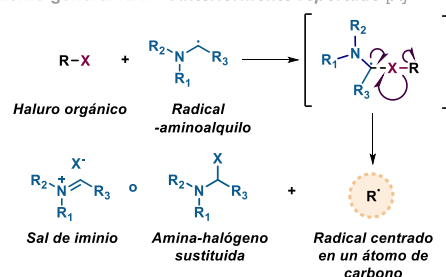
### Formación de radicales alquilo y arilo mediante XAT

Una vez revisados los mecanismos HAT en diferentes metodologías, en esta sección se describe el estudio computacional realizado acerca de la estrategia pionera para la construcción de enlaces C-C a partir de haluros orgánicos.

La generación de radicales centrados en átomos de carbono ha estado tradicionalmente ligada a la activación de

diferentes compuestos, tales como: organo-boranos, sulfuros, nitruros y ácidos orgánicos. Otras especies que también pueden ser fuente de radicales son los haluros orgánicos, de los cuales podemos encontrar menos ejemplos en la bibliografía, ya que suelen limitarse a ioduros muy activados. Los radicales centrados en átomos de carbono a partir de haluros orgánicos representan una herramienta muy potente en la química orgánica moderna, especialmente en el contexto de la fotocatalisis. La generación de dichos radicales ha estado siempre supeditada al uso de reactivos basados en estaño o silicio,<sup>[16]</sup> los cuales presentan alta toxicidad. Recientemente, la comunidad científica ha centrado su atención en la activación de enlaces carbono-halógeno (C-X) en condiciones suaves usando la fotocatalisis.<sup>[17]</sup> Leonori, Juliá y colaboradores han estudiado el uso de radicales α-aminoalquilo para generar intermediarios radicalarios a partir de haluros orgánicos, sirviéndose de la transferencia de un átomo de halógeno (XAT).<sup>[7]</sup>

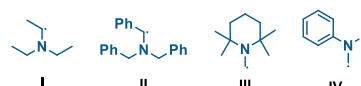
### ■ Mecanismo general XAT - Anteriormente reportado [A]



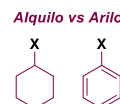
### ■ Estudio de la reactividad evaluando tres factores - Nuestro trabajo [B]

#### 1. Efectos electrónicos/estéricos:

#### 4 Radicales α-aminoalquilo diferentes



#### 2. Efecto de la hibridación del carbono



#### 3. Efecto de la fuerza del enlace:

Serie de halógenos

X = F, Cl, Br, I

### ■ Estudio completo de la reactividad [C]

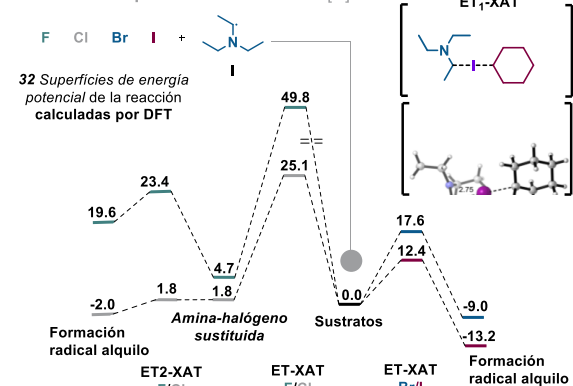


Figura 8. Esquema general del mecanismo XAT empleando diferentes radicales α-aminoalquilo con diferentes haluros de alquilo y arilo. Energías en kcal/mol.

Esta estrategia novedosa supone un gran avance ya que es una alternativa barata, inocua y eficiente para la síntesis de radicales (Figura 8, A).

Sin embargo, este mecanismo XAT estaba muy poco estudiado a nivel computacional en comparación con el mecanismo HAT. Así pues, se planteó la evaluación sistemática mediante DFT de un abanico de radicales  $\alpha$ -aminoalquilo con dos familias de sustratos halogenados: haluros de alquilo y haluros de arilo a lo largo de la serie de halógenos (F, Cl, Br y I).<sup>[18]</sup> De esta manera se logró sistematizar el mecanismo XAT a través de la formación y reactividad de los radicales  $\alpha$ -aminoalquilo incluyendo distintos factores como: los posibles efectos electrónicos y estéricos, la dependencia con la hibridación del carbono del sustrato halogenado y, finalmente, la naturaleza del halógeno (Figura 8, B).

El estudio reflejó que, para que la formación del radical alquilo o arilo sea termodinámicamente favorable, la estabilidad de éste, así como la de las especies de sales de iminio formadas resultaba crucial. De esta forma, se pudo comprobar que los perfiles energéticos del radical  $\alpha$ -aminoalquilo I (Figura 8, C) son los más favorables tanto cinética como termodinámicamente, en comparación con el resto de aminas estudiadas. Como tendencia general, la reacción es favorable para C-X cuando X = Cl, Br, I y cuando la especie de iminio es secundaria y totalmente alquilada. Además, también se demostró que los efectos electrónicos y estéricos de los radicales  $\alpha$ -aminoalquilo no son tan determinantes como la estabilidad del radical formado. Cabe añadir que el carácter del halógeno determina la barrera de activación energética del proceso ya que este proceso solo es accesible para sustratos iodados y bromados, de acuerdo con los datos experimentales.

## Conclusiones

En este artículo se han descrito cuatro estrategias recientemente reportadas en nuestro grupo de investigación basadas en química fotorrédox y en el estudio computacional del mecanismo de reacción. En primer lugar, se ha explicado como el proceso HAT permite tanto la funcionalización de enlaces C-H como la hidroalquilación de olefinas no activadas. A continuación, se ha detallado la metodología de deutерación enantioselectiva catalizada por tioles quirales, así como el mecanismo que explica los niveles de estereoselectividad en los compuestos sintetizados. Finalmente, se han descrito las ventajas que aporta la metodología XAT, describiendo su particularidad reactividad y la versatilidad de la estrategia. Estas cuatro metodologías operan mediante química fotorrédox, una estrategia versátil y potente que permite la funcionalización de sustratos que anteriormente eran difíciles de activar. Todo este progreso experimental ha sido guiado gracias a

los estudios computacionales que han permitido desentrañar los mecanismos que los gobiernan.

## Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a la Universidad de La Rioja y al centro de supercomputación "Beronia" por la financiación y los recursos computacionales. Queremos también agradecer al MCIN de España por su financiación a través de los fondos AEI /10.13039/501100011033 FEDER, UE (PID2021-126075NB-I00) y IJC2020-045125-I.

## Bibliografía

- [1] G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 803
- [2] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
- [3] A. R. Obah Kosso, N. Sellet, A. Baralle, M. Cormier, J.-P. Goddard, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 6964-6968.
- [4] J. Twilton, C. Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052.
- [5] J. T. M. Correia, V. A. Fernandes, B. T. Matsuo, J. A. C. Delgado, W.C. deSouza, M. W. Paixão, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 503-514.
- [6] F. Juliá, T. Constantin, D. Leonori, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2292-2352.
- [7] T. Constantin, M. Zanini, A. Regni, N. S. Sheikh, F. Juliá, D. Leonori, *Science* **2020**, *367*, 1021-1026.
- [8] L. Capaldo, D. Ravelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2056-2071
- [9] J. L. Jeffrey, J. A. Terrett, D. W. C. MacMillan, *Science* **2015**, *349*, 1532-1536.
- [10] K. Sakai, K. Oisaki, M. Kanai, *Adv. Synth.* **2020**, *362*, 337-343.
- [11] K. Merckens, N. Sanosa, I. Funes-Ardoiz, A. Gómez-Suárez, *ACS Catal.* **2022**, 13186-13192.
- [12] G. Lei, M. Xu, R. Chang, I. Funes-Ardoiz, J. Ye, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11251-11261.
- [13] T. Pirali, M. Serafini, S. Cargnin, A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5276-5297.
- [14] Q. Shi, M. Xu, R. Chang, D. Ramanathan, B. Peñin, I. Funes-Ardoiz, J. Ye, *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 4453.
- [15] A. J. Sterling, S. Zavitsanos, J. Ford, F. Duarte, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2021**, *11*, e1518.
- [16] Carey, F. A, Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*; 2007. Ed. Springer, NY, USA.
- [17] Alvarez, E. M.; Karl, T.; Berger, F.; Torkowski, L.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 13609-13613.
- [18] N. Sanosa, B. Peñin, D. Sampedro, I. Funes-Ardoiz, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200420.