

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFÍA
“ALBERTO CAZORLA TALLERI”



**α -ARILACIÓN DE AMIDAS SECUNDARIAS Y TERCIARIAS
USANDO CATÁLISIS DUAL NI-FOTOREDOX**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
BACHILLER EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN QUÍMICA**

AUTOR:

GONZALO JAVIER VILLEGAS RODRÍGUEZ

ASESOR:

GUILLERMO A. SANTILLÁN ZEA, Ph.D.

LIMA - PERÚ

2020

Agradecimientos

Durante enero-febrero de 2020 trabajé con el Dr. Saikat Das en el laboratorio del Prof. Dr. Burkhard König de la Universität Regensburg. El proyecto del cual fui parte estaba centrado en funcionalización C–H con catálisis dual Ni-fotoredox. Diversos de los artículos que leí durante esta experiencia son los mismos que cito en el presente documento. Deseo agradecer al Dr. König por darme la oportunidad de trabajar en catálisis fotoredox y llevar a cabo reacciones que están cambiando cómo hacemos química orgánica.

Índice

1. Introducción	1
2. Revisión bibliográfica	2
2.1. Problema de investigación	4
2.2. Estrategia de abordaje	5
Bibliografía	8

Resumen

En el presente proyecto de investigación se ha realizado una revisión bibliográfica relacionada a la arilación de enlaces $C(sp^3)-H$ usando la catálisis dual níquel/fotoredox. Los métodos que parten de enlaces $C-H$ son de interés por su mayor economía atómica y ya se han logrado usando catálisis fotoredox. Se expone que la α -arilación de amidas secundarias y terciarias es una metodología faltante. Finalmente, se propone desarrollar una metodología que usa un nuevo fotocatalizador heterogéneo.

Palabras clave: Fotocatálisis, Arilación, Síntesis orgánica, Níquel

Abstract

A bibliography review has been performed in this research project. It is focused on the arylation of $C(sp^3)-H$ bonds with nickel/photoredox dual catalysis. Methods that start from $C-H$ bonds are of interest due to their higher atom economy, and they have already been achieved with photoredox catalysis. There is a lack of methodologies for the α -arylation of secondary and tertiary amides. In the end, we propose the development a methodology using a new heterogeneous photocatalyst.

Key words: Photocatalysis, Arylation, Organic synthesis, Nickel

1. Introducción

Los acoplamientos $C(sp^2)-C(sp^3)$ usando metales de transición como catalizadores requieren sustratos prefuncionalizados, algunos de los cuales son organometálicos [1] no compatibles con la modificación de moléculas complejas (Figura 1). En contraste, las funcionalizaciones $C(sp^3)-H$ tienen mayor economía atómica (no requieren una prederivación). Esta metodología se puede llevar a cabo con metales de transición, grupos directores y cantidades superestequiométricas de oxidantes; lamentablemente, este campo no presentó grandes avances recientemente (Figura 2) [2, 3]. En los últimos años la combinación de la catálisis de metales de transición con la catálisis fotoredox ha brindado alternativas a diversas metodologías que requieren condiciones extremas, cantidades estequiométricas de oxidantes/reductores o no ocurren [4].

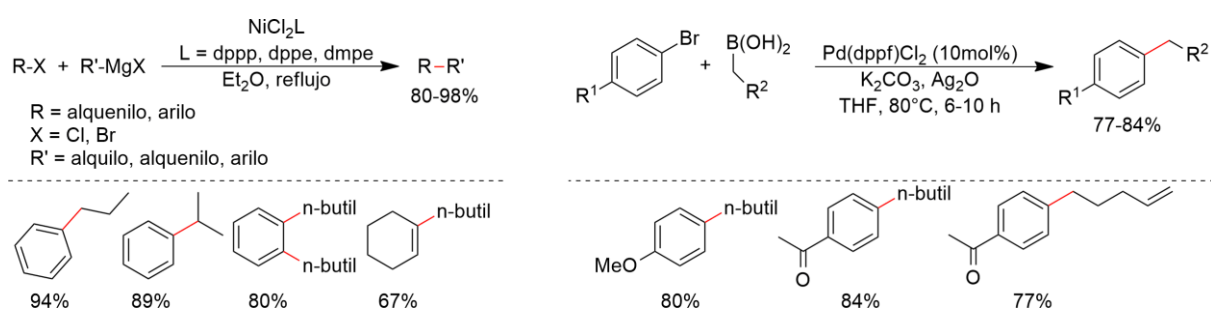


Figura 1: Los acoplamiento Kumada (izquierda) y Suzuki-Miyaura (derecha) son usados para realizar conexiones $C(sp^2)-C(sp^3)$. dppp: 1,3-Bis(difenilfosfina)propano. dppe: 1,2-Bis(difenilfosfina)etano. dmpe: 1,2-Bis(dimetilfosfina)etano. dppf: 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno Tomado de referencia [1].

La catálisis fotoredox consiste en llevar a cabo reacciones con un fotocatalizador que absorbe luz en el rango UV-vis, no hay reacción en ausencia de luz y/o de fotocatalizador. El fotocatalizador puede ser un complejo metálico (usualmente de Ir o Rh, Figura 3) o un compuesto orgánico que, al ser irradiado, se excita a un estado triplete. La excitación electrónica de los fotocatalizadores metálicos consiste en una Transferencia de carga metal-ligando (MLCT), y un Cruce entre sistemas (ISC), el último implica la transición a un estado de distinta multiplicidad. Un ISC conlleva a un estado triplete que puede decaer por emisión al estado basal o puede participar en la Transferencia de un Electrón (SET). El catalizador de la Figura 3 presenta un máximo de absorción a 375 nm, tiene una energía triplete de $56 \frac{kcal}{mol}$ y una larga vida del estado excitado ($\tau_0=1.9 \mu s$) [4]. En la Transferencia de un Electrón (SET), el fotocatalizador dona o adquiere un electrón de un sustrato generando una especie radicalaria

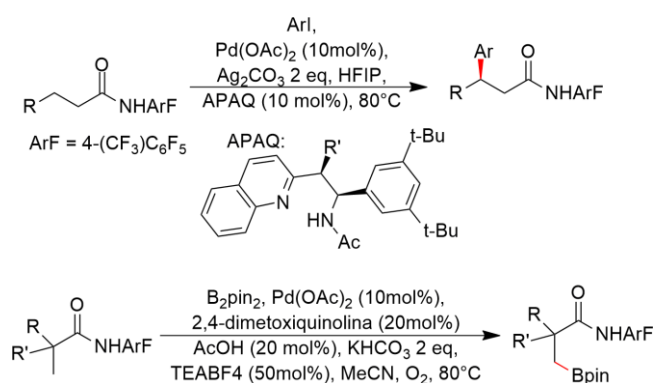


Figura 2: De arriba a abajo: Arilación [5] y borilación [6] de enlaces $C(sp^3)-H$ usando amidas como grupos directores. Tomado de referencia [3].

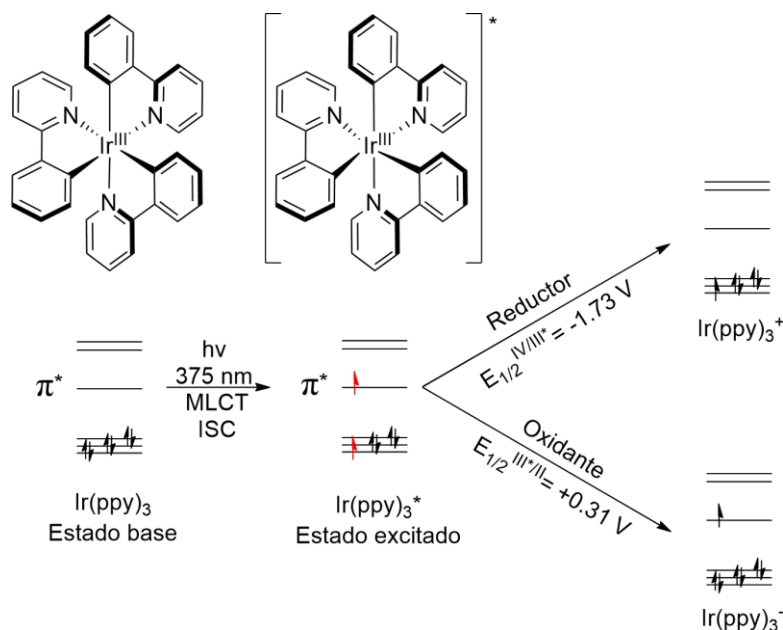


Figura 3: Configuraciones electrónicas de catalizador fotoredox de Ir(III). Se muestra la configuración electrónica del estado base (Ground state), estado excitado (Excited state) y de las especies reducidas/oxidadas por transferencia de un solo electrón (SET). Tomado de referencia [4]. ISC: Cruce entre sistemas. MLCT: Transferencia de carga metal-a-ligando.

de sustrato. Esta especie reactiva puede conllevar a un producto cuya formación es endergónica en ausencia de luz. En ausencia de conversiones internas y de emisión del fotocatalizador excitado, los fotones de la región azul del espectro UV-vis (440 nm) podrían proporcionar hasta 270 kJ mol^{-1} ($64.5\text{ kcal mol}^{-1}$ o 2.8 eV) para superar una barrera energética. Los intermediarios de las reacciones fotocatalizadas (radicales iónicos, que no son usuales en síntesis orgánica clásica) permiten nuevas conectividades entre moléculas. En la década del 2010 se han desarrollado alternativas fotocatalíticas a reacciones de gran uso en síntesis orgánica, estas se llevan a cabo con lámparas LED como fuente de luz y a temperaturas inferiores a 40°C . Los rendimientos son similares a los de vías clásicas y las condiciones son menos duras, ideal para síntesis productos naturales [7, 8].

2. Revisión bibliográfica

En 2014, Molander y colaboradores demostraron que radicales $R-C(sp^3)\cdot$ generados en un ciclo fotocatalítico pueden ser capturados por Ni para eventualmente participar en una eliminación reductiva, dando un producto arilado [9]. Estos radicales pueden ser generados a partir de enlaces $C(sp^3)-H$ usando agentes que transfieren (o abstraen) un átomo de hidrógeno (agentes HAT). El radical catiónico de la quinuclidina (o derivado) permite arilar posiciones $\alpha-C(sp^3)-H$ de aminas N-protegidas (Figura 5) [10] y de alcoholes en presencia de Zn(II) [11]. Los radicales $Cl\cdot$ o $Br\cdot$ participan en la arilación de éteres [12, 13], acetales [14], posiciones vinílicas [15] y alcanos no activados (por ejemplo, el ciclohexano) [12, 16]. Las benzofenonas también

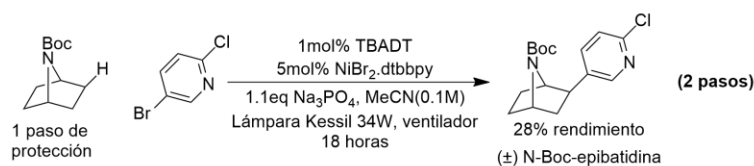
permiten funcionalizar éteres [17]. Casi todas las metodologías mencionadas reportan arilación de posiciones benzílicas. Los alcanos no activados pueden ser arilados con el ion decatungstato [18] que actúa como abstractor de H y fotocatalizador cuando es excitado con luz de 390 nm [19]. La catálisis con decatungstato permitió realizar la síntesis total más corta de la (\pm)-N-Boc-epibatidina (2 pasos) y de 5 derivados. La vía fotoredox usa 7-azabicyclo[2.2.1]heptano protegido como material de partida, lo que permite acortar la ruta significativamente en comparación a reportes previos (Figura 4) que incluyen 2 vías racémicas [20, 21] y 3 enantioselectivas [22–24]. Aunque se han desarrollado otras funcionalizaciones fotocatalíticas a condiciones moderadas de enlaces C(sp³)-H no activados [25–33], los autores no reportan arilaciones. Particularmente, se ha logrado la α -arilación de anilinas por catálisis fotoredox dual con Ni en ausencia de un agente abstractor de H [34]. Es notable que se pueda acceder a diversos de los intermediarios radicalarios mencionados sin necesidad de temperaturas o presiones extremas, a excepción de la funcionalización de alcanos volátiles que requiere presiones de 1-50 atm [28, 30].

Generalmente estas reacciones requieren, en adición a los dos sustratos a acoplar, una sal de Ni(II) en cantidades catalíticas junto con un ligando (o el complejo previamente formado), el fotocatalizador, una base orgánica/inorgánica y un agente abstractor de H. Al inicio de la reacción, el complejo de Ni(II) es reducido por el fotocatalizador a Ni(0). Ni(0) sufre una adición oxidativa por el haluro de arilo, de alqueno [15, 35] o de alquilo [35, 36]. El complejo organometálico formado de Ni(II) captura un radical del ciclo fotocatalítico para dar Ni(III). Una subsiguiente eliminación reductiva forma el producto C(sp²)-C(sp³) y Ni(I). El último es reducido por el fotocatalizador a Ni(0) para cerrar el ciclo (Figura 5). También hay posibilidad que el Ni(0) capture el radical y la adición oxidativa ocurra en Ni(I) [37]; estudios teóricos sugieren que el radical y el haluro de arilo deben estar cerca al centro metálico para que ocurra la reacción [38]. Por lo general, la forma excitada del fotocatalizador oxida un compuesto que se convierte en un abstractor de hidrógeno, este reacciona con el material de partida generando el radical R-C(sp³) \cdot . En la Figura 5 observamos que el complejo de Ir(III) excitado oxida a la 3-acetoxiquinuclidina, el radical catiónico generado abstrae un hidrógeno de la N-Boc-pirrolidina para generar el radical R-C(sp³) \cdot . Este último es capturado por una especie de Ni.

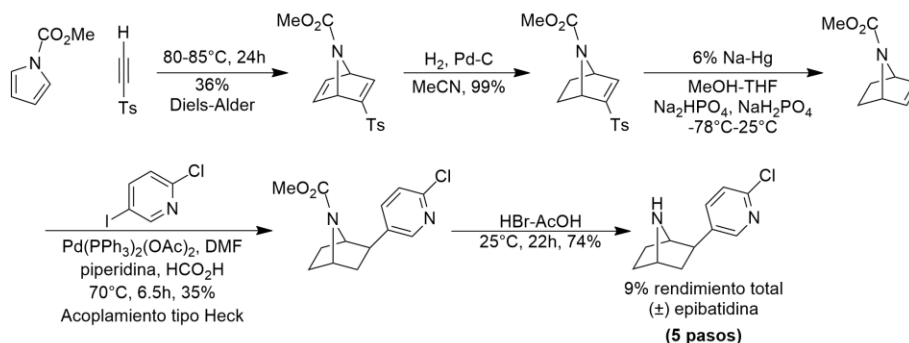
Para las funcionalizaciones con Cl \cdot se tiene una mayor certeza que el radical es capturado por Ni(II). Doyle y colaboradores realizaron experimentos con el complejo [(ligando)(Arilo)Ni^{II}-Cl] que confirmaron la necesidad de oxidación e irradiación del complejo para que se forme el producto (Figura 6) [12, 14]. Estudios cinéticos posteriores concuerdan con una abstracción de hidrógeno por parte de Cl \cdot [16].

En la generación de Br \cdot (Figura 7), los experimentos sugieren que el fotocatalizador no se oxida/reduce, solo participa en una transferencia de energía con Ni(II) [13, 15]. Solo el fotocatalizador con la energía triplete adecuada conlleva a la formación de producto [13] y el potencial de reducción del fotocatalizador no es favorable para oxidar Ni(II) [15].

(a) McMillan 2018



(b) Regan 1993



(c) Takemoto 2006

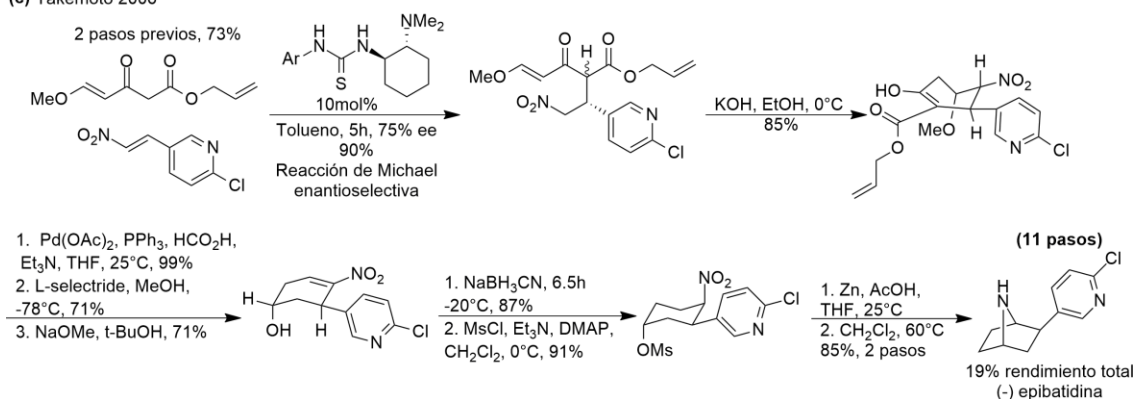


Figura 4: Rutas de síntesis de la epibatidina. (a) Vía fotoredox usando decatungstato de tetrabutilamonio (TBADT) [18] es la ruta más corta reportada. (b) A partir de pirrol protegido, con un acoplamiento tipo Heck clave [20]. (c) Síntesis enantioselectiva con una reacción de Michael clave [22]. TBADT: decatungstato de tetrabutilamonio. dtbbpy: 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl. THF: tetrahidrofurano. DMF: dimetil formamida. Boc: tert-Butiloxicarbonilo. t-Bu: tert-butil. Ms: metansulfonilo. DMAP: 4-dimetilaminopiridina.

2.1. Problema de investigación

Aunque se han reportado funcionalizaciones de amidas/lactamas en estudios previos [10, 13, 17, 36]. Aún no se ha desarrollado una metodología centrada en la α -arilación de amidas secundarias y terciarias. Esta metodología sería útil para modificar péptidos y diversos productos naturales en pasos finales de síntesis, ya que las técnicas fotocatalíticas no requieren condiciones extremas [7, 8].

Una desventaja de la fotocatalisis es que los fotocatalizadores homogéneos usados no son recuperables y son caros, en especial los de Ir y Rh, haciendo difícil su aplicación industrial. En 2019 se reportó un fotocatalizador heterogéneo, el nitruro de carbono gráfico mesoporoso (mpg-CN), este permite llevar a cabo una gran gama de reacciones fotoredox (incluyendo fotocatalisis dual con Ni). Este semiconductor es fácil de recuperar, es reusable hasta 6 veces [39] y

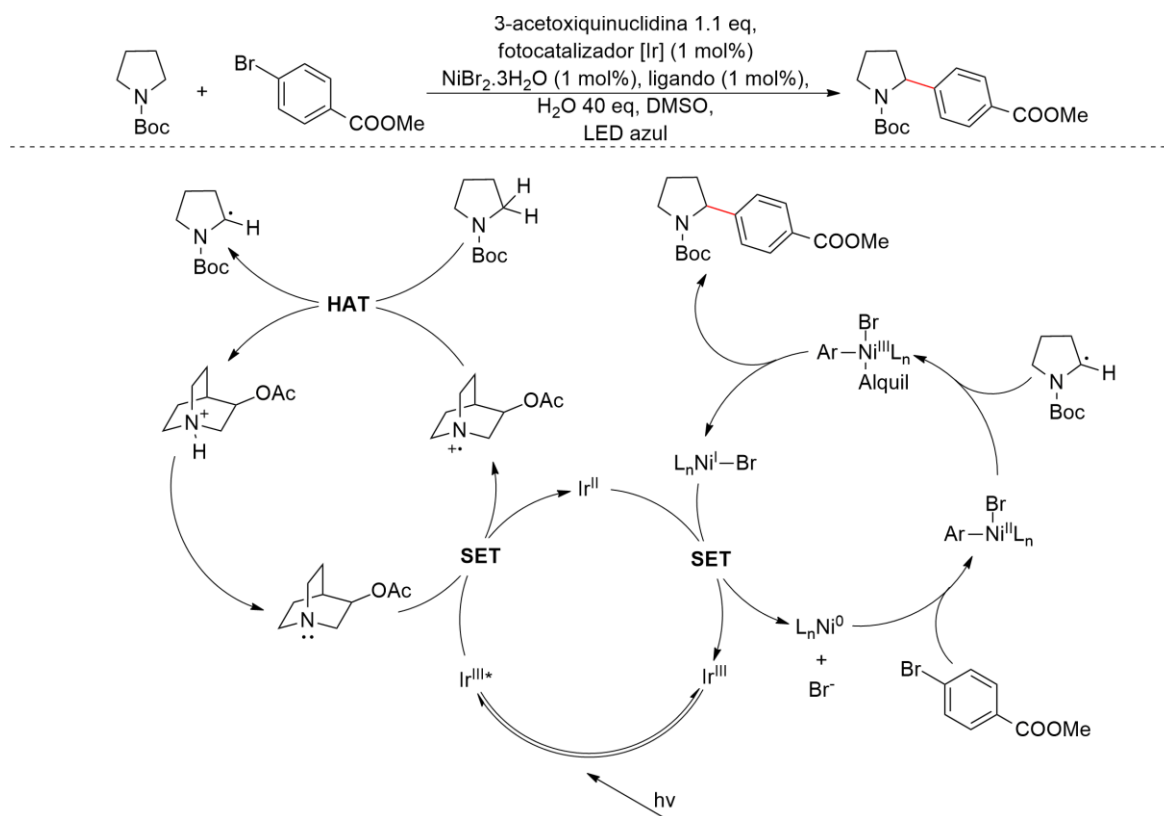


Figura 5: Ciclo tricatalítico para la α -funcionalización de aminas N-Boc protegidas. Los catalizadores son el complejo de Ir, la 3-acetoxiquinuclidina y el complejo de Ni. DMSO: dimetilsulfóxido. Tomado de referencia [10].

es más barato que los típicos catalizadores homogéneos.

Recientemente se ha desarrollado una metodología para funcionalizar benzamidas [40] que no usa mpg-CN. No se tiene certeza de cuál es el agente abstractor de H debido a la falta de experimentos mecanísticos. El estudio tiene semejanza con reportes previos [25, 26], lo que sugiere que la misma amida secundaria usada es el agente abstractor de H. Pensamos que una metodología que no requiera reacción entre las mismas moléculas será aplicable a amidas terciarias y será más conveniente para modificar moléculas complejas.

En este trabajo proponemos desarrollar una α -arilación de amidas secundarias y terciarias usando la catálisis dual Ni/mpg-CN. Este proyecto significaría la entrada del catalizador heterogéneo mpg-CN a la funcionalización $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ y el desarrollo de una funcionalización con posible aplicación a etapas tardías de síntesis.

2.2. Estrategia de abordaje

Un punto de partida para nuestro método puede ser el sistema tricatalítico de que usa 3-acetoxiquinuclidina como abstractor de H [10, 36], la metodología de aminas protegidas de la referencia [41] no es aplicable a amidas. De manera similar a anteriores estudios, optimizaremos ligando, solvente, base, derivados de quinuclidina, sal de Ni(II), temperatura e intensidad de luz

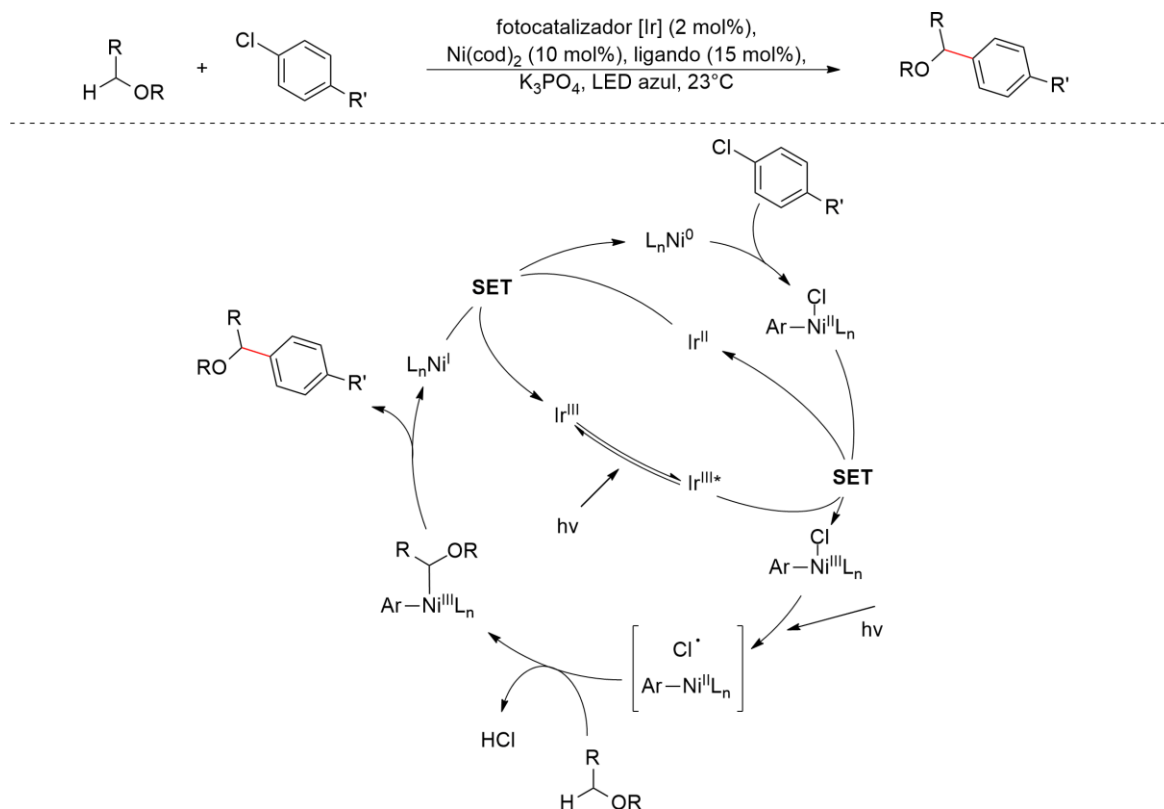


Figura 6: α -arilación de éteres con generación catalítica de radicales $\text{Cl}\cdot$. $\text{Cl}\cdot$ se produce *in situ* luego de la absorción de luz por complejo de Ni(III). Tomado de referencia [12].

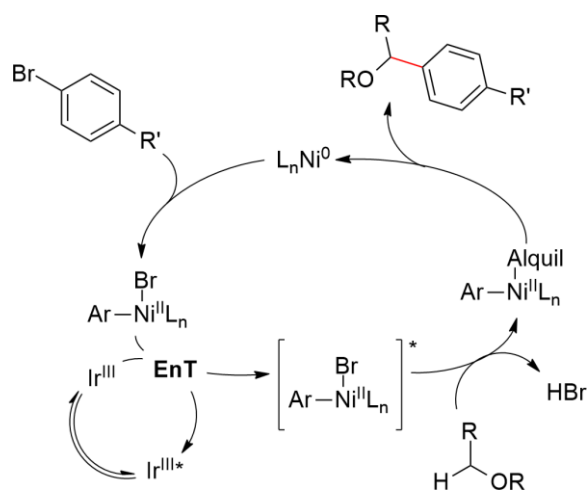


Figura 7: α -arilación de éteres con generación catalítica de radicales $\text{Br}\cdot$. Se propone que el estado triplete del fotocatalizador transfiere energía al complejo de Ni(II). EnT: Transferencia de Energía Tomado de referencia [13].

LED azul (415 nm) para el acoplamiento de N-acetoxipirrolidina y 4-bromobenzoato de metilo (Figura 8). También trataremos de desarrollar opciones enantioselectivas con ligandos quirales [40]. Estas optimizaciones incluirán las reacciones control que comprueben que cada uno de los compuestos usados es necesario para obtener el producto. Luego, pondremos a prueba el

alcance de la reacción con grupos atractores y donadores en el haluro de arilo. Usaremos amidas aromáticas y alifáticas, N-alquiladas y N,N-dialquiladas. Finalmente, trataremos de funcionalizar péptidos y productos naturales como el Ombitasvir. Todos estos experimentos van a requerir caracterización espectroscópica por ^1H -RMN, ^{13}C -RMN e IR. Además, será necesario usar el espectrómetro de masas. A excepción de las dos primeras caracterizaciones; todas las demás se puede llevar a cabo en la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

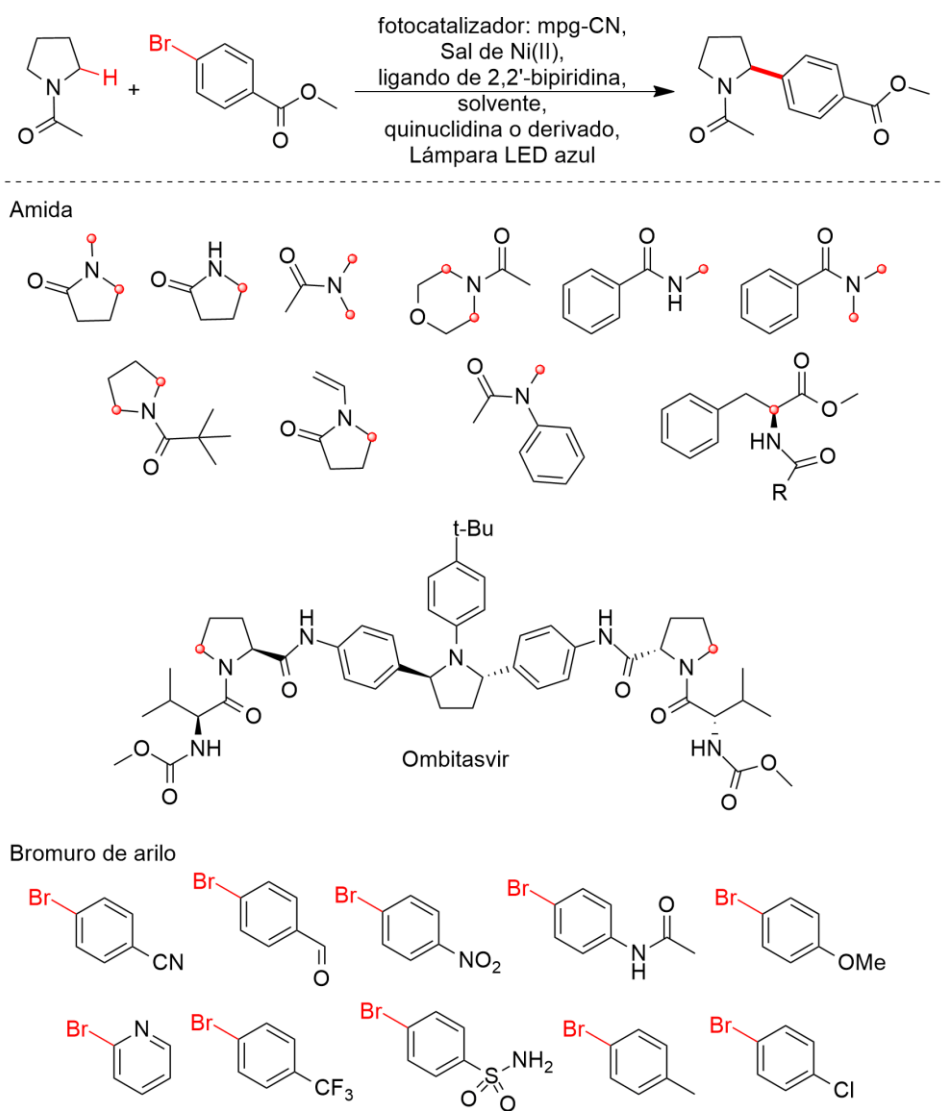


Figura 8: Metodología propuesta. Arriba: se observa la reacción que proponemos optimizar. Abajo: propuesta de alcance de la reacción, se ha resaltado en rojo las posiciones donde se formarán nuevos enlaces.

En cuanto a las investigaciones mecanísticas, proponemos usar el reactivo TEMPO para atrapar los radicales $\text{N-C}(\text{sp}^3)\cdot$ formados [13]. Y será necesario realizar experimentos de disminución de intensidad de fluorescencia del fotocatalizador (gráfico Stern-Volmer) para averiguar qué reactivo es oxidado/reducido por el estado excitado del fotocatalizador [42], el cual requiere un espectrofotómetro UV-visible adecuado para fluorescencia, no disponible en la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Bibliografía

- [1] Jana R, Pathak TP, Sigman MS. Advances in Transition Metal (Pd,Ni,Fe)-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Using Alkyl-organometallics as Reaction Partners. *Chem Rev* (Washington, DC, U S). 2011;111(3):1417–1492.
- [2] Lyons TW, Sanford MS. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H Functionalization Reactions. *Chem Rev* (Washington, DC, U S). 2010;110(2):1147–169.
- [3] Sambigiato C, Schönbauer D, Blicke R, Dao-Huy T, Pototschnig G, Schaaf P, et al. A comprehensive overview of directing groups applied in metal-catalysed C–H functionalisation chemistry. *Chem Soc Rev*. 2018;47(17):6603–6743.
- [4] Twilton J, Le C, Zhang P, Shaw MH, Evans RW, MacMillan DWC. The merger of transition metal and photocatalysis. *Nat Rev Chem*. 2017;1(7):0052.
- [5] Chen G, Gong W, Zhuang Z, Andrá MS, Chen YQ, Hong X, et al. Ligand-accelerated enantioselective methylene C(sp³)–H bond activation. *Science*. 2016;353(6303):1023–1027.
- [6] He J, Jiang H, Takise R, Zhu RY, Chen G, Dai HX, et al. Ligand-Promoted Borylation of C(sp³)–H Bonds with Palladium(II) Catalysts. *Angew Chem Int Ed*. 2016;55(2):785–789.
- [7] Romero NA, Nicewicz DA. Organic Photoredox Catalysis. *Chem Rev* (Washington, DC, U S). 2016;116(17):10075–10166.
- [8] Marzo L, Pagire SK, Reiser O, König B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew Chem Int Ed*. 2018;57(32):10034–10072.
- [9] Tellis JC, Primer DN, Molander GA. Single-electron transmetalation in organoboron cross-coupling by photoredox/nickel dual catalysis. *Science*. 2014;345(6195):433–436.
- [10] Shaw MH, Shurtleff VW, Terrett JA, Cuthbertson JD, MacMillan DWC. Native functionality in triple catalytic cross-coupling: sp³ C–H bonds as latent nucleophiles. 2016;352:1304–1308.
- [11] Twilton J, Christensen M, DiRocco DA, Ruck RT, Davies IW, MacMillan DWC. Selective Hydrogen Atom Abstraction through Induced Bond Polarization: Direct α -Arylation of Alcohols through Photoredox, HAT, and Nickel Catalysis. *Angew Chem Int Ed*. 2018;57(19):5369–5373.
- [12] Shields BJ, Doyle AG. Direct C(sp³)–H Cross Coupling Enabled by Catalytic Generation of Chlorine Radicals. *J Am Chem Soc*. 2016;138(39):12719–12722.
- [13] Heitz DR, Tellis JC, Molander GA. Photochemical Nickel-Catalyzed C–H Arylation: Synthetic Scope and Mechanistic Investigations. *J Am Chem Soc*. 2016;138:12715–12718.

- [14] Nielsen MK, Shields BJ, Liu J, Williams MJ, Zacuto MJ, Doyle AG. Mild , Redox-Neutral Formylation of Aryl Chlorides through the Photocatalytic Generation of Chlorine Radicals. *Angew Chem Int Ed.* 2017;56(25):7191–7194.
- [15] Huang L, Rueping M. Direct Cross-Coupling of Allylic C(sp³)-H Bonds with Aryl- and Vinylbromides by Combined Nickel and Visible-Light Catalysis. *Angew Chem Int Ed.* 2018;57(32):10333–10337.
- [16] Ackerman LKG, Martinez Alvarado JI, Doyle AG. Direct C–C Bond Formation from Alkanes Using Ni-Photoredox Catalysis. *J Am Chem Soc.* 2018;140(43):14059–14063.
- [17] Shen Y, Gu Y, Martin R. sp³C–H Arylation and Alkylation Enabled by the Synergy of Triplet Excited Ketones and Nickel Catalysts. *J Am Chem Soc.* 2018;140(38):12200–12209.
- [18] Perry IB, Brewer TF, Sarver PJ, Schultz DM, DiRocco DA, MacMillan DWC. Direct arylation of strong aliphatic C–H bonds. *Nature.* 2018;560(7716):70–75.
- [19] Tanielian C. Decatungstate photocatalysis. *Coord Chem Rev.* 1998;178-180:1165–1181.
- [20] Clayton SC, Regan AC. A total synthesis of (±)-epibatidine. *Tetrahedron Lett.* 1993;34(46):7493–7496.
- [21] Fletcher SR, Baker R, Chambers MS, Herbert RH, Hobbs SC, Thomas SR, et al. Total Synthesis and Determination of the Absolute Configuration of Epibatidine. *J Org Chem.* 1994;59(7):1771–1778.
- [22] Hoashi Y, Yabuta T, Yuan P, Miyabe H, Takemoto Y. Enantioselective tandem Michael reaction to nitroalkene catalyzed by bifunctional thiourea: total synthesis of (-)-epibatidine. *Tetrahedron Lett.* 2006;62(2):365–374.
- [23] Boyd DR, Sharma ND, Kaik M, McIntyre PBA, Stevenson PJ, Allen CCR. Chemoenzymatic formal synthesis of (-)- and (+)-epibatidine. *Org Biomol Chem.* 2012;10(14):2774–2779. Available from: <https://doi.org/10.1039/c2ob06904k>.
- [24] Chiou WH, Chiang YM. Synthesis of (-)-epibatidine. *RSC Adv.* 2014;4:11444–11446. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C4RA00770K>.
- [25] Chu J, Rovis T. Amide-directed photoredox-catalysed C–C bond formation at unactivated sp³ C–H bonds. *Nature.* 2016;539:272–275.
- [26] Choi GJ, Zhu Q, Miller DC, Gu CJ, Knowles RR. Catalytic alkylation of remote C–H bonds enabled by proton-coupled electron transfer. *Nature.* 2016;539(7628):268–271.

- [27] Mukherjee S, Maji B, Tlahuext-Aca A, Glorius F. Visible-Light-Promoted Activation of Unactivated C(sp³)-H Bonds and Their Selective Trifluoromethylthiolation. *J Am Chem Soc.* 2016;138(50):16200–16203.
- [28] Hu A, Guo JJ, Pan H, Zuo Z. Selective functionalization of methane, ethane, and higher alkanes by cerium photocatalysis. *Science.* 2018;361(6403):668–672.
- [29] Margrey KA, Czaplyski WL, Nicewicz DA, Alexanian EJ. A General Strategy for Aliphatic C-H Functionalization Enabled by Organic Photoredox Catalysis. *J Am Chem Soc.* 2018;140(12):4213–4217.
- [30] Laudadio G, Deng Y, van der Wal K, Ravelli D, Nuño M, Fagnoni M, et al. C(sp³)-H functionalizations of light hydrocarbons using decatungstate photocatalysis in flow. *Science.* 2020;369(6499):92–96.
- [31] Quinn RK, Könst ZA, Michalak SE, Schmidt Y, Szklarski AR, Flores AR, et al. Site-Selective Aliphatic C-H Chlorination Using N-Chloroamides Enables a Synthesis of Chlorolissoclimide. *J Am Chem Soc.* 2016;138(2):696–702.
- [32] Czaplyski WL, Na CG, Alexanian EJ. C-H Xanthylation: A Synthetic Platform for Alkane Functionalization. *J Am Chem Soc.* 2016;138(42):13854–13857.
- [33] Morton CM, Zhu Q, Ripberger H, Troian-Gautier L, Toa ZSD, Knowles RR, et al. C-H Alkylation via Multisite-Proton-Coupled Electron Transfer of an Aliphatic C-H Bond. *J Am Chem Soc.* 2019;141(33):13253–13260.
- [34] Ahneman DT, Doyle AG. C-H functionalization of amines with aryl halides by nickel-photoredox catalysis. *Chem Sci.* 2016;7(12):7002–7006.
- [35] Zhang X, MacMillan DWC. Direct Aldehyde C-H Arylation and Alkylation via the Combination of Nickel, Hydrogen Atom Transfer, and Photoredox Catalysis. *J Am Chem Soc.* 2017;139(33):11353–11356.
- [36] Le C, Liang Y, Evans RW, Li X, MacMillan DWC. Selective sp³C-H alkylation via polarity-match-based cross-coupling. *Nature.* 2017;547(7661):79–83.
- [37] Gutierrez O, Tellis JC, Primer DN, Molander GA, Kozlowski MC. Nickel-catalyzed cross-coupling of photoredox-generated radicals: Uncovering a general manifold for stereoconvergence in nickel-catalyzed cross-couplings. *J Am Chem Soc.* 2015;137:4896–4899.
- [38] Yuan M, Song Z, Badir SO, Molander GA, Gutierrez O. On the Nature of C(sp³)-C(sp²) Bond Formation in Nickel-Catalyzed Tertiary Radical Cross-Couplings: A Case Study of Ni/Photoredox Catalytic Cross-Coupling of Alkyl Radicals and Aryl Halides. *J Am Chem Soc.* 2020;142(15):7225–7234.

- [39] Ghosh I, Khamrai J, Savateev A, Shlapakov N, Antonietti M, König B. Organic semiconductor photocatalyst can bifunctionalize arenes and heteroarenes. *Science*. 2019;365:360–366.
- [40] Rand AW, Yin H, Xu L, Giacoboni J, Martin-Montero R, Romano C, et al. Dual Catalytic Platform for Enabling sp^3 α C–H Arylation and Alkylation of Benzamides. *ACS Catalysis*. 2020;10(8):4671–4676.
- [41] Ashley MA, Yamauchi C, Chu JCK, Otsuka S, Yorimitsu H, Rovis T. Photoredox-Catalyzed Site-Selective α -C(sp^3)–H Alkylation of Primary Amine Derivatives. *Angew Chem Int Ed*. 2019;58(12):4002–4006.
- [42] Lakowicz JR. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3 ed. New York: Springer Science+Business Media; 2006.

Abreviaturas

- Boc** tert-Butiloxycarbonilo. 4
- DMAP** 4-dimetilaminopiridina. 4
- DMF** dimetil formamida. 4
- dmpe** 1,2-Bis(dimetilfosfino)etano. 1
- DMSO** dimetilsulfóxido. 5
- dppe** 1,2-Bis(difenilfosfino)etano. 1
- dppf** 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno. 1
- dppp** 1,3-Bis(difenilfosfino)propano. 1
- dtbbpy** 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl. 4
- EnT** Transferencia de Energía. 6
- HAT** Transferencia de Átomo de Hidrógeno. 2
- ISC** Cruce entre sistemas. 1, 2
- LED** Diodo emisor de luz. 2
- MLCT** Transferencia de carga metal-a-ligando. 1, 2
- mpg-CN** Nitruro de carbono gráfico mesoporoso. 4, 5
- Ms** metansulfonilo. 4
- SET** Transferencia de un Electrón. 1, 2
- t-Bu** tert-butil. 4
- TBADT** decatungstato de tetrabutilamonio. 4
- TEMPO** (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil. 7
- THF** tetrahidrofurano. 4