

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

LUCAS FACURI VILLELA

Fotocatálises e Metodologias sintéticas via formação de
complexos Doador-Aceptor de elétrons (EDA)

SÃO CARLOS -SP
2021

LUCAS FACURI VILLELA

Fotocatálises e Metodologias sintéticas via formação de complexos Doador-Aceptor de elétrons (EDA)

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de Química da
Universidade Federal de São Carlos, para
obtenção do título de bacharel em Química
Tecnológica.

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

São Carlos-SP
2021

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todos meus familiares e amigos que sempre me deram total suporte durante minha graduação.

AGRADECIMENTO

Primeiramente gostaria de agradecer a minha família por todos os ensinamentos e todo suporte durante estes anos de graduação. O apoio de vocês foi fundamental para que eu superasse cada desafio dessa trajetória.

A todos os professores e funcionários da Universidade Federal de São Carlos, sobretudo aqueles que tive a honra de assistir às aulas e interagir de alguma forma. Em especial ao professor Dr. Márcio Weber Paixão, que gentilmente aceitou o convite de fazer parte da banca.

Um especial agradecimento ao meu orientador o professor Dr. Kleber Thiago de Oliveira pela orientação, por todos os ensinamentos e pelo apoio integral durante estes 3 anos que tive o privilégio de fazer parte de seu grupo de pesquisa como aluno de iniciação científica. Gostaria também de agradecer ao professor Dr. Timothy John Brocksom pelos conhecimentos compartilhados.

À segunda família que construí em São Carlos: Samuel Mattoso, Attilio Chiavegatti, Maria Laura, Bruna Siebeneichler, Thais Helena, Fabio Pires, Breno Vaz e um carinhoso agradecimento a Nathalia Salgado. Todos esses são importantes de alguma forma e tiveram uma grande contribuição na minha adaptação em São Carlos, onde compartilhamos diversos momentos de aprendizado e de diversão.

Aos meus amigos do Laboratório de Química Bio-Orgânica (LQBO), obrigado pelas trocas de conhecimento, como também pelas boas risadas. Um especial agradecimento a Aline Nunes e ao Rodrigo Costa e Silva pela contribuição ímpar que tiveram em minha formação profissional e por servirem de inspiração no meu objetivo de prosseguir na área acadêmica.

No mais agradeço a todos que torceram por mim, me apoiaram e incentivaram.

“So far, human civilization has made use almost exclusively of fossil energy. Would it not be advantageous to make better use of radiant energy?”

(Giacomo Ciamician)

RESUMO

Transformações químicas promovidas pela irradiação de luz tem despertado o interesse da comunidade sintética desde o início do século XX. No entanto, devido à falta de tecnologias apropriadas para realização de transformações fotoinduzidas fizeram com que a fotoquímica/reações fotocatalisadas permanecessem, na percepção de muitos químicos, como transformações muito especializadas e com poucas aplicações práticas e em larga escala.

Atualmente, com o desenvolvimento de novos métodos fotoquímicos e com surgimento de novas tecnologias que facilitaram o acesso a distintas fontes de irradiação, ressurgiu o interesse da comunidade sintética em investir em transformações fotoquímicas em busca de metodologias mais eficientes e que empregam condições mais brandas.

Desta maneira, nos últimos anos como alternativa aos métodos fotocatalíticos comumente empregados, reações orgânicas induzidas por luz visível via a formação de complexos doador-aceptor de elétrons (EDA) vem recebendo grande atenção devido ao seu potencial sintético para promover uma ampla variedade de transformações químicas envolvendo a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo.

Palavras-chave: Fotoquímica, Fotocatálise, luz visível, complexos EDA.

ABSTRACT

Chemical transformations promoted by the irradiation of light have aroused the interest of the synthetic community since the beginning of the 20th century. However, due to the lack of appropriate technologies to perform photoinduced transformations, photochemistry and photocatalysis remained in the perception of many chemists as a specialized technique, with few practical applications and in large scale.

Currently, with the development of new photochemical methods and the emergence of new technologies that have facilitated access to different sources of irradiation, the interest in investing in photochemical transformations has reappeared in search of more efficient methodologies that employ milder conditions.

Thus, in recent years as an alternative to the commonly used photocatalytic methods, organic reactions induced by visible light via the formation of EDA complexes have received great attention due to their synthetic potential to promote a wide variety of chemical transformations involving the formation of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds.

Keywords: Photochemistry, Photocatalysis, visible light, EDA complexes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Esquema 1 - Alteração conformacional da molécula de rodopsina promovida por luz visível. -----	12
Esquema 2 - Síntese da vitamina D mediada pela exposição a luz Ultravioleta.-----	13
Esquema 3 - Elucidação dos fotoprodutos da Santonina.-----	15
Esquema 4 - Processos envolvidos em reações fotoquímicas. -----	16
Esquema 5 - Modelo simplificado de processos de fotossensibilização. -----	17
Esquema 6 - Diagrama simplificado de Jablonski (CI – conversão interna, CIS – Cruzamento intersistemas). -----	18
Esquema 7 - Estruturas químicas de alguns catalisadores fotoredox mais comumente utilizados em reações fotoquímicas e seus respectivos valores de absorção máxima (λ_{max}). -	21
Esquema 8 - Ciclos Fotocatalíticos. -----	22
Esquema 9 - Desulfuração redutiva (Kellogg, 1978).-----	23
Esquema 10 - Reações de cicloadição [2+2] em enonas (Yoon, 2008); α alquilação assimétrica catalítica de aldeídos (MacMillan, 2008); desalogenação de haletos de alquila (Stephenson, 2009).-----	24
Esquema 11 - Mecanismo via formação de complexo EDA e via Exciplex. -----	26
Esquema 12 - Exemplos de compostos biaril presentes em fármacos e produtos naturais. -	27
Esquema 13 - Reações de acoplamento cruzado catalisadas por Paládio para formação de compostos biaril. -----	28
Esquema 14 - (A) Reações de fotoarilação em pirróis via formação de complexo EDA; (B) Mecanismo reacional proposto.-----	30
Esquema 15 - Reações de fotoarilação de distintos substratos aril e heteroaril via formação de complexos EDA.-----	31
Esquema 16 - (A) Reações de fotoarilação em derivados de anilina; (B) Mecanismo reacional proposto.-----	33
Esquema 17 - Mecanismo proposto para a reação de fotoarilação promovida por luz visível de derivados de oxindóis. -----	34
Esquema 18 - Reações de fotoarilação em derivados oxindólicos via formação de complexo EDA. -----	35
Esquema 19 - Reações de fotoarilação em piridinas e outros N-heterocíclis via formação de complexo EDA. -----	36
Esquema 20 - Mecanismo proposto para reação de fotoarilação em piridinas via formação de complexo EDA. -----	37
Esquema 21 - Reações de fotoarilação em 2H-indazóis via formação de complexo EDA. -	38
Esquema 22 - Mecanismo proposto para reação de fotoarilação em indazóis via formação de complexo EDA. -----	39
Esquema 23 - Reações de fotoarilação em diazinas via formação de complexo EDA. -----	40
Esquema 24 - Mecanismo proposto para reação de fotoarilação em diazinas via formação de complexo EDA. -----	41
Esquema 25 - Reações de arilação de furanos e outros substratos aril e heteroaril via formação de complexos EDA. -----	42
Esquema 26 - Mecanismo reacional proposto para arilação de furanos via complexo EDA.	43

Esquema 27 - (A) Reação de síntese de indóis; (B) Reação de síntese de oxindóis; (C) Mecanismo proposto para síntese de indóis via formação de complexos EDA. -----	44
Esquema 28 - (A) Reação de alquilação em indóis; (B) Mecanismo reacional proposto. ---	46
Esquema 29 - (A) Reações de ciclização via hidroiminação e iminohidroxilação de olefinas não ativadas; (B) Mecanismo reacional proposto. -----	47
Esquema 30 - (A) Reações via ciclização radicalar para síntese de benzimidazo-isoquinolin-6(5H)-onas e indolo[2,1-a]isoquinolin-6(5H)-onas; (B) Mecanismo reacional proposto. ----	48
Esquema 31 - (A) Reação de acoplamento cruzado C-S entre tióis e haletos de arila via complexo EDA; (B) Mecanismo reacional proposto.-----	49
Esquema 32 - (A) Reação de síntese de tetra-hidroquinolinas via formação de complexo EDA; (B) Mecanismo reacional proposto. -----	51
Esquema 33 - (A) Reação de hidrotrifluorometilação de β -cetoésteres insaturados via formação de complexo EDA.; (B) Mecanismo reacional proposto. -----	53
Esquema 34 - (A) Reação de síntese de derivados de dihidroquinolinas; (B)) Reação de síntese de derivados de quinolinas.-----	54
Esquema 35 - Mecanismo proposto para a síntese de dihidroquinolinas via formação de complexo EDA. -----	55
 Figura 1 - Giacomo Ciamician e Paul Silber em seu laboratório em Bologna, Itália.	14
Figura 2 - Relação entre energia luminosa e compostos orgânicos.....	19
Figura 3 - Exemplo de complexo EDA formado entre 4-nitroftalonitrila (aceptor) e N,N-4-trimetilanilina (doador) verificado pela formação da banda CT.	25

SUMÁRIO

1	OBJETIVOS	11
2	INTRODUÇÃO	12
2.1	Fotoquímica: Perspectiva Histórica.....	12
2.2	Fotoquímica: Fundamentos	16
2.3	Mecanismo: Transferência de elétrons.....	19
2.3.1	Fotocatálise.....	20
2.3.2	Complexo EDA.....	25
3	DISCUSSÃO	27
3.1	Reações de arilação	27
3.1.1	Reações de arilação: Via complexo EDA	29
3.2	Outras metodologias sintéticas: Via complexos EDA	44
3.2.1	Síntese de Indóis e Oxindóis	44
3.2.2	Reações de ciclização.....	46
3.2.3	Construção de ligações C-S via acoplamento cruzado.....	49
3.2.4	Adição de radical α - aminoalquil a maleimidas	50
3.2.5	Hidrot trifluorometilação de β -cetoésteres insaturados	52
3.2.6	Síntese de diidroquinolinas e quinolinas	53
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
	REFERÊNCIAS	57

1 OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivos apresentar uma visão histórica do surgimento da fotoquímica como uma área de interesse para a química orgânica, bem como, apresentar alguns dos principais conceitos e mecanismos envolvidos em reações promovidas pela luz. Desta maneira, o trabalho em questão busca apresentar uma breve revisão da literatura no que diz respeito a transformações promovidas pela irradiação de luz, voltando seu foco para as reações de arilação e outras metodologias sintéticas promovidas pela formação de complexos EDA.

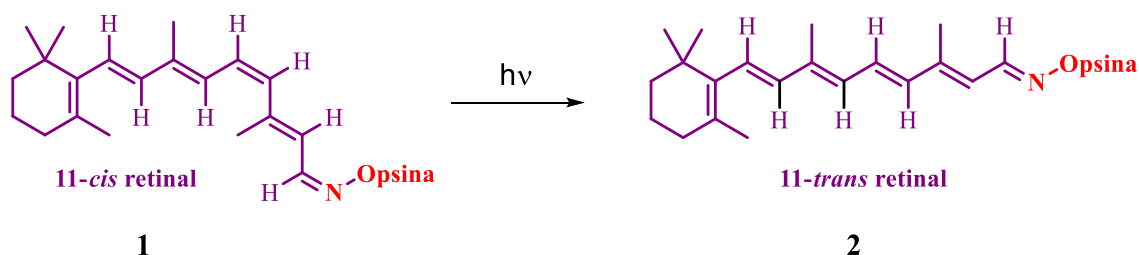
2 INTRODUÇÃO

2.1 Fotoquímica: Perspectiva Histórica

A observação de transformações químicas promovidas pela energia proveniente da luz data desde os primórdios da humanidade.¹ Dentre esta ampla variedade de processos fotoquímicos existentes pode-se dar especial destaque a um fotoprocesso essencialmente orgânico, a fotossíntese. Esta consiste no processo pelo qual organismos autotróficos fotossintetizantes, como plantas, algas e alguns procariontes captam a energia proveniente da luz solar e convertem-na em energia química. Esta energia é então empregada na síntese de compostos orgânicos, utilizando água e dióxido de carbono. Um dos produtos desse processo é o oxigênio molecular, o qual é liberado no ambiente, tornando esta uma das reações imprescindíveis para existência de vida na Terra.

Existem muitos outros processos fotoquímicos na natureza. A própria capacidade dos seres humanos de verem o mundo se inicia por meio de uma reação fotoquímica. Quando a luz incide nas células fotorreceptoras da retina, ocorre uma reação de isomerização da porção retinal da rodopsina, que se encontra inicialmente na configuração 11-*cis* retinal (**1**) passando para a configuração 11-*trans* retinal (**2**) (**Esquema 1**). Esta modificação conformacional desencadeia uma série de processos bioquímicos que geram impulsos nervosos, os quais são traduzidos pelo cérebro na forma de imagens.²

Esquema 1- Alteração conformacional da molécula de rodopsina promovida por luz visível.

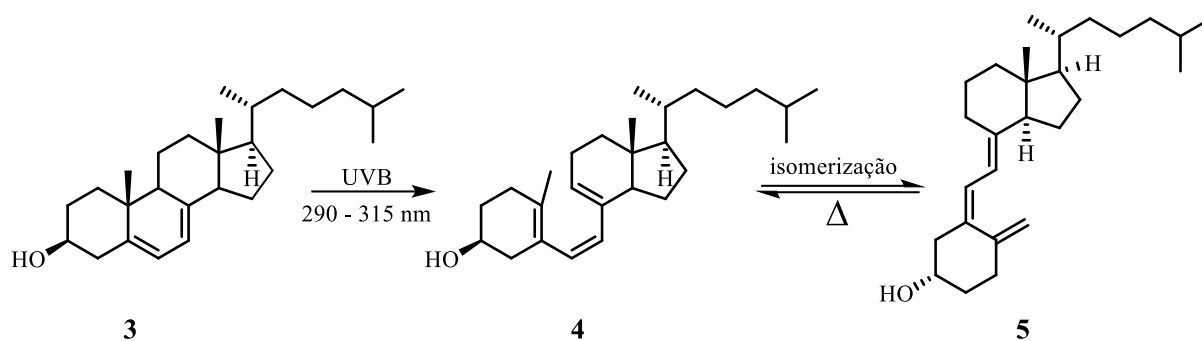


Fonte: Adaptado de Carlos et al. (2007)².

A vitamina D, molécula essencial para o desenvolvimento saudável dos ossos e dentes, assim como, para prevenção de uma série de doenças como hipertensão, doenças autoimunes, diabetes e vários tipos de câncer também tem em sua síntese uma etapa fotoquímica.³ Durante a exposição à luz solar, os fótons UV de alta energia (290-315 nm) penetram na epiderme e provocam a conversão do 7-deidrocolesterol (**3**, pró-vitamina D₃) em pré-vitamina D₃ (**4**).

Uma vez formada, a pré-vitamina D₃ sofre uma isomerização induzida termicamente à vitamina D₃ (5) como mostrado no **Esquema 2**.⁴

Esquema 2 - Síntese da vitamina D mediada pela exposição a luz Ultravioleta.



Fonte: Adaptado de Jäpelt; Jakobsen (2013)⁴.

No entanto, apesar de existirem diversos exemplos de reações promovidas pela luz presentes no cotidiano, o campo da fotoquímica não foi incluído entre as áreas mais ativas da química durante muito tempo.

Os primeiros grandes desenvolvimentos no estudo da fotoquímica ocorreram no início do século XIX por meio de experimentos realizados de maneira independente pelo químico alemão Theodor von Grotthuss (1817) e pelo químico americano John W. Draper (1841). As observações iniciais destes cientistas culminaram na formulação da primeira lei da fotoquímica (Lei de Grotthuss-Draper), a qual afirma que somente a luz absorvida por uma molécula é responsável por promover reações fotoquímicas ou processos fotofísicos.⁵

Contudo, a natureza quântica da luz e suas consequências para a fotoquímica só seriam descobertas anos depois. Em 1901, o trabalho do físico alemão Max Planck envolvendo a emissão de radiação por corpos negros introduziu a ideia de que um átomo ou uma molécula poderiam apenas absorver quantidades fixas (quanta) de energia luminosa.⁶

Sendo assim, a energia fornecida por um comprimento de onda específico da luz poderia agora ser calculada a partir da equação fundamental de Planck:

$$E = h\nu = h \frac{c}{\lambda}$$

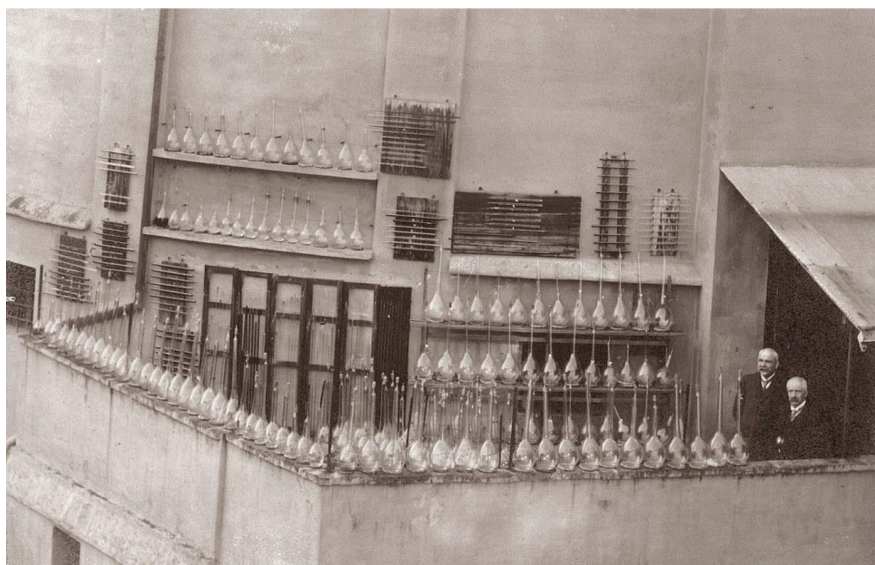
Nesta equação, E refere-se a energia de uma partícula de luz, denominada fóton, h a constante de Planck, ν consiste na frequência da radiação, c a velocidade da luz e λ o comprimento de onda da radiação.

Em 1908, o físico alemão Johannes Stark em seus estudos constatou que a absorção de radiação era uma consequência de uma transição quântica. Neste contexto, ele foi o primeiro pesquisador a introduzir os conceitos de processo primário e secundário que ocorrem em um sistema sob irradiação.⁷ As ideias de Stark foram posteriormente aprimoradas por Einstein (1912) culminando assim na segunda lei da fotoquímica (Lei de Stark-Einstein), a qual afirma que apenas uma molécula é excitada para cada quantum de radiação absorvida. Em outras palavras, garante que a absorção da luz por uma molécula é um processo envolvendo um único fóton. Portanto, para um processo fotoquímico primário, apenas uma molécula reage por cada fóton absorvido.

A elaboração destas duas leis teve grande impacto no reconhecimento e consolidação da fotoquímica como uma nova área da química. Desta forma, todas essas descobertas no início do século XX alçaram a fotoquímica de uma ciência pouco definida para uma altamente sofisticada.

No âmbito da química orgânica, embora, muitas fotorreações fossem conhecidas devido à exposição acidental ou intencional de substratos à luz do sol⁸, foi apenas no início do século XX através dos trabalhos de Giacomo Ciamician e Paul Silber (**Figura 1**) que se iniciou um estudo sistemático desse tipo de reação.

Figura 1 - Giacomo Ciamician e Paul Silber em seu laboratório em Bologna, Itália.¹



¹ Disponível em: <https://chemistry.unibo.it/en/department/presentation/history-of-the-department>
Acesso em 16 de Novembro de 2020.

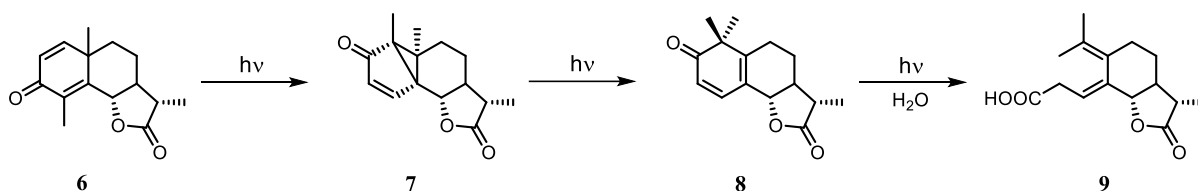
Neste contexto, Albini, Dichiarante (2009, p.248)⁹ registraram que:

Assim, a série de 33 artigos fotoquímicos publicados por Ciamician e seu associado Silber entre 1900 e 1915 sob o título ‘Chemical Action of Light’, além de representarem um grande avanço, constituíram a contribuição de maior importância de um único grupo para a descoberta de novas reações fotoquímicas naquela época e por muitos anos vindouros. (Tradução do autor)

Dentre os diversos estudos realizados por Ciamician e Silber foram exploradas uma ampla variedade de reações, incluindo, reações de cicloadição [2+2] intramolecular, isomerização geométrica de ligações C = C, C = N e N = N, fotorreduções, reações de clivagem α em compostos carbonílicos, fotooxigenação, entre muitos outros exemplos.⁹

Foi através destes avanços no campo da fotoquímica, que nas décadas de 1950 e 1960 foi possível compreender a fotoquímica envolvendo o composto orgânico Santonina (**6**), cujas primeiras observações foram feitas por Hermarin Trommsdorff em 1834.⁸ Nestes estudos foram enfim elucidados os fotoprodutos da Santonina, sendo estes a lumisanttonina (**7**), seu isômero (**8**) e o ácido fotosantônico (**9**) (**Esquema 3**).

Esquema 3 - Elucidação dos fotoprodutos da Santonina.



Fonte: Adaptado de Roth, H.D. (1989)⁸.

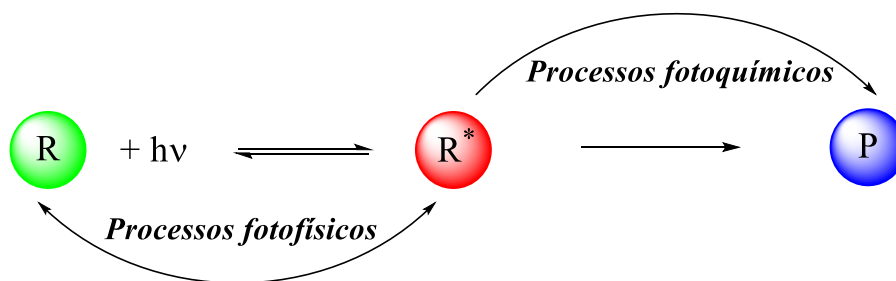
A descoberta e elucidação dos fotoprodutos da Santonina constituíram um marco no desenvolvimento da fotoquímica para a química orgânica ao solucionar um desafio na área que perdurava por cerca de 100 anos.

2.2 Fotoquímica: Fundamentos

Como mostrado anteriormente, as reações fotoquímicas se destacam como reações únicas em química orgânica, com seletividades e especificidades altas que permitem transformações químicas, muitas vezes, impossíveis pela ação de reagentes químicos comuns. Estas transformações se devem, principalmente, devido a capacidade de diferentes espécies de absorverem a energia proveniente dos fótons e alcançarem estados eletronicamente excitados. Como resultado dessa excitação, a distribuição dos elétrons nas moléculas se torna consideravelmente diferente quando comparada ao seu estado fundamental. Sendo assim, moléculas no estado excitado apresentam diferentes propriedades do estado fundamental, particularmente, no que se diz respeito a sua reatividade.

A ocorrência de uma reação fotoquímica está profundamente relacionada com a competição entre processos fotofísicos e fotoquímicos. Os processos fotofísicos consistem em transições de um estado eletrônico a outro, as quais, podem ou não ser radiativas, sendo promovidas por cada molécula ao absorver energia. Durante um processo fotofísico não ocorrem mudanças estruturais, de modo que, após a etapa de excitação o reagente (R) pode retornar para o estado fundamental emitindo luz ou por relaxação vibracional (colisão com outras moléculas). Já os processos fotoquímicos são processos iniciados no estado eletronicamente excitado que levam a formação de um produto que é quimicamente diferente do reagente inicial. Vale ressaltar que a formação do produto (P) só ocorre, quando os processos fotoquímicos ocorrem de maneira mais rápida do que os processos fotofísicos (**Esquema 4**)¹⁰.

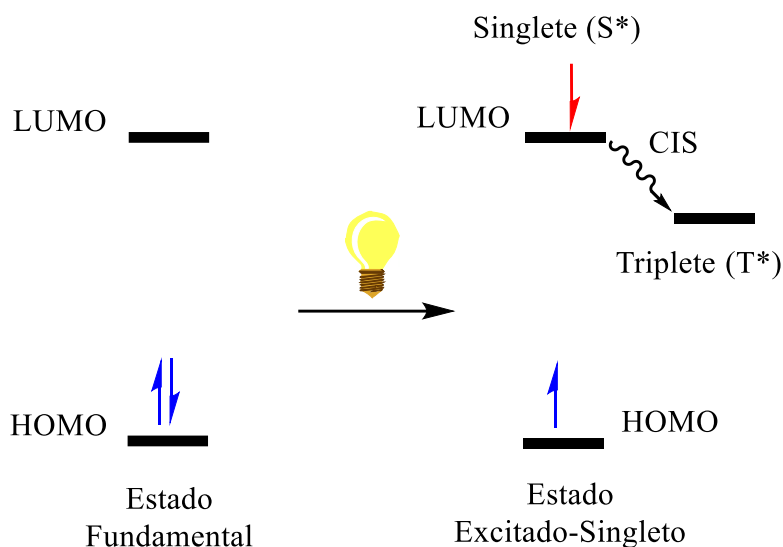
Esquema 4 - Processos envolvidos em reações fotoquímicas.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Os compostos orgânicos, de maneira geral, possuem elétrons com spins emparelhados ($\uparrow\downarrow$), de modo que, o número quântico de spin total dos elétrons é $S = 0$ e a multiplicidade do estado fundamental (S_0) é um singlete. Quando uma molécula absorve luz na região UV-Vis, um destes elétrons é promovido do orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) para o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) passando assim do estado fundamental (S_0) para um dos possíveis estados excitados (S^* - singlete) (**Esquema 5**)¹⁰.

Esquema 5 - Modelo simplificado de processos de fotossensibilização.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

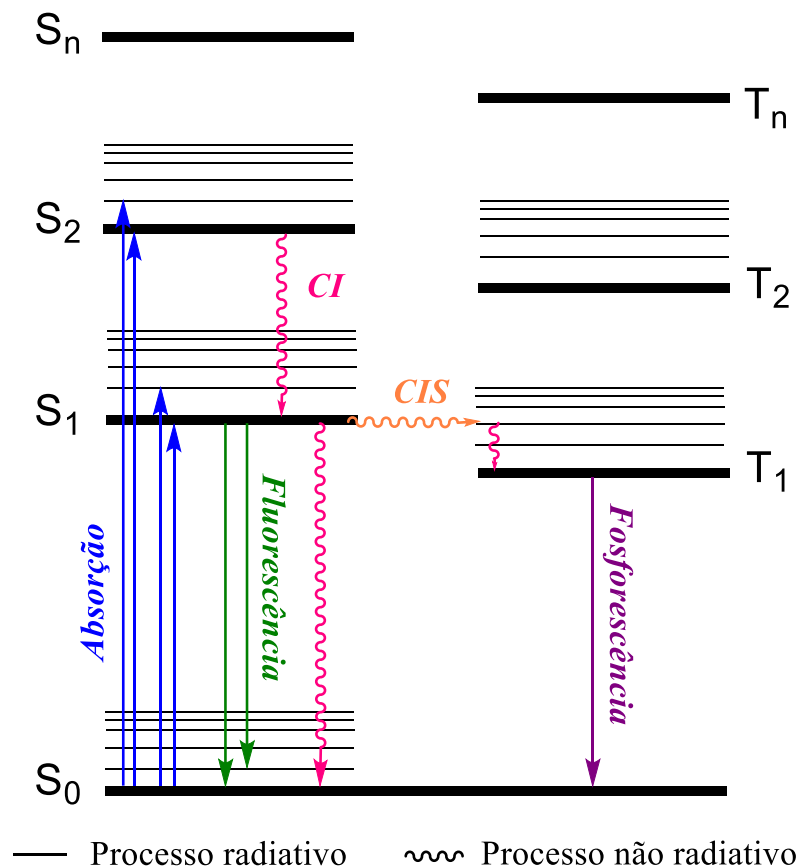
Após o processo de excitação, existem várias rotas pelas quais uma molécula pode retornar ao estado fundamental. O diagrama a seguir, denominado diagrama de Jablonski, mostra alguns desses processos (**Esquema 6**).

O estado singlete excitado pode ser despopulado por três vias de desativação, as quais envolvem processos radiativos (quando há emissão de luz) e não-radiativos (quando não se tem emissão de luz).

O decaimento do estado singlete excitado (S^*) para o estado singlete fundamental (S_0) quando radiativo é chamado de Fluorescência. Neste processo não ocorre mudança na orientação de spin do elétron excitado, permanecendo emparelhados. Consequentemente, o retorno ao estado fundamental é permitido, segundo a regra de Hund, e ocorre rapidamente, com tempo de vida na ordem de 10^{-9} s, por meio da emissão de um fóton. A segunda via de desativação é realizada através de uma conversão interna (CI) não radiativa, cujo decaimento é caracterizado por uma transição entre dois estados de mesma multiplicidade de spin, em direção

ao estado de menor energia, ocorrendo em um intervalo de tempo de aproximadamente 10^{-10} s. O terceiro mecanismo de desativação é denominado cruzamento intersistemas (CIS), o qual, consiste em uma transição isoenergética não-radiativa entre dois níveis vibracionais de mesma energia que pertencem a estados eletrônicos com diferentes multiplicidades.^{10,11}

Esquema 6 - Diagrama simplificado de Jablonski (CI – conversão interna, CIS – Cruzamento intersistemas).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

O estado tripleto excitado (T^*) apresenta dois caminhos de desativação semelhantes aos mostrados para o estado singleto excitado (S^*). O processo de decaimento radiativo neste caso é denominado de Fosforescência. Esta consiste na emissão de luz a partir de um estado excitado tripleto (T^*), no qual, o elétron excitado sofre uma inversão de spin ficando desemparelhado com o elétron que permaneceu no estado fundamental (S_0). Por se tratar de uma transição proibida por spin, as taxas de emissão de luz são mais lentas, tornando o tempo de vida deste estado excitado maior, entorno de 10^{-6} a 10^{-3} s.^{10,11}

Devido a seus diferentes tempos de vida, os estados excitados singlete (S_1 , nanossegundos – 10^{-9} s) e tripleto (T_1 , milissegundos – 10^{-3} s) são os mais propensos a sofrerem transformações químicas que resultam na formação de novas espécies.

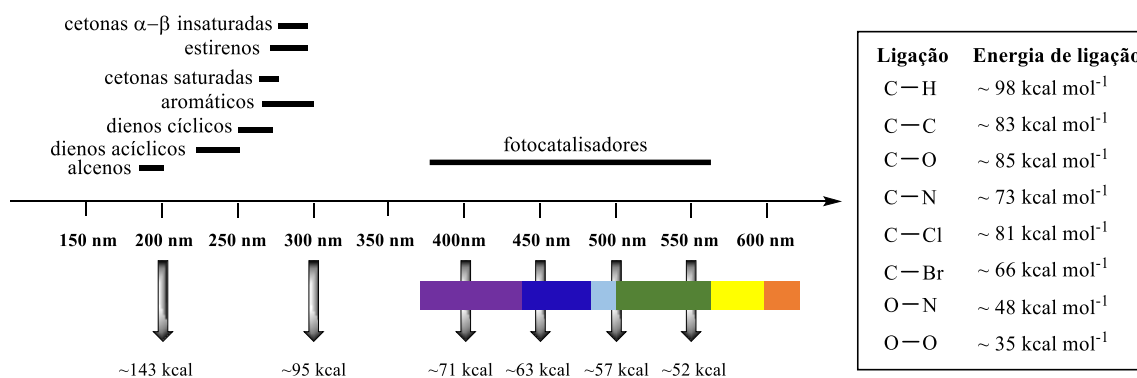
Dentre as possíveis transformações químicas que podem ocorrer com os estados excitados destaca-se as reações bimoleculares que podem prosseguir por via de mecanismos envolvendo transferência de energia e/ou transferência de elétrons.^{12,13}

2.3 Mecanismo: Transferência de elétrons

A fotoquímica no domínio da química orgânica visa estudar, principalmente, a interação da luz com a matéria que ocorre nas regiões do ultravioleta (100-400 nm) e do visível (400-750 nm) dentro da janela do espectro eletromagnético (**Figura 2**)¹⁴.

Neste contexto, nos últimos anos vem crescendo o interesse na realização de reações utilizando fontes de luz visível, já que esta quando comparada a irradiação ultravioleta, normalmente aplicada na fotoquímica, possui menor energia possibilitando que sejam obtidas reações com maior seletividade, mais previsíveis e mais fáceis de controlar.¹⁵

Figura 2 - Relação entre energia luminosa e compostos orgânicos.



Fonte: Adaptado de N. J. Turro, V. Ramamurthy, J. C. Scaiano (2010)¹⁴.

Contudo, como mostrado na figura acima, uma grande variedade de compostos orgânicos não absorve na região visível do espectro eletromagnético. Isto torna a ocorrência de reações orgânicas nessa região do espectro muito restrita, já que, estes compostos não têm acesso a fonte de energia necessária para realizar a quebra e a formação de ligações químicas.

Desta maneira, a realização de transformações químicas na região visível do espectro eletromagnético pode ser iniciada de dois modos diferentes: (a) por meio da utilização de espécies fotocatalisadoras, reações essas que deram origem ao termo fotocatalise e (b) de maneira mais imediata, pela excitação direta dos substratos ou intermediários reacionais.¹⁶

2.3.1 Fotocatálise

Fotocatálise consiste em uma área da química cujas aplicações para química orgânica sintética tem se expandido rapidamente. Ela explora a capacidade de espécies fotossensíveis de absorverem a energia proveniente da luz, a fim de catalisar processos químicos por meio da ativação dos substratos.

De uma maneira geral, os fotocatalisadores utilizados são compostos de alta conjugação, contendo muitos elétrons π , podendo ser ou não complexos metálicos (**Esquema 7**).^{13,17} Exatamente por apresentarem um número elevado de elétrons em orbitais π que suas transições eletrônicas ocorrem com energia compatível, ou seja, na região do UV-Vis e mais frequentemente no visível apenas.^{18,19}

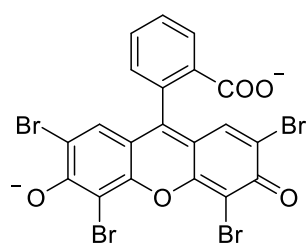
Logo, para que um processo fotoquímico seja eficiente é essencial, previamente, maximizar a sobreposição entre o perfil de emissão da fonte de luz e o espectro de absorção das espécies fotossensíveis, e minimizar a excitação de outras espécies presentes no meio reacional que poderiam levar a uma reatividade indesejada. A otimização destes parâmetros é feita analisando-se as propriedades ópticas dos fotocatalisadores disponíveis, a qual, pode ser facilmente feita por espectroscopia de absorção.¹⁶

Por meio da espectroscopia UV-Vis é possível obter o valor de absorção máxima (λ_{max}) das espécies fotossensíveis. Uma aplicação simples deste valor é determinar uma fonte de irradiação adequada para cada fotocatalisador, além, de informar sobre a quantidade de energia que um estado excitado pode contribuir no processo de transferência de energia.¹³

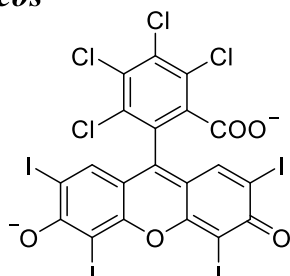
Um dos principais mecanismos de ação na fotocatalise consiste em induzir uma transferência de elétrons, processo denominado *PET – Photoinduced Electron Transfer* entre o substrato e o fotocatalisador. Desta maneira, outro fator essencial antes de iniciar uma reação fotocatalisada é avaliar as propriedades redox das espécies envolvidas.

Esquema 7 - Estruturas químicas de alguns catalisadores fotoredox mais comumente utilizados em reações fotoquímicas e seus respectivos valores de absorção máxima ($\lambda_{\max}$).

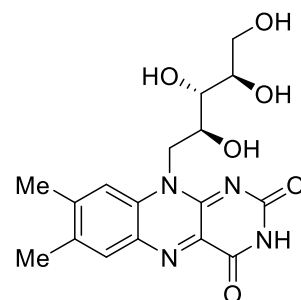
(a) fotocatalisadores orgânicos



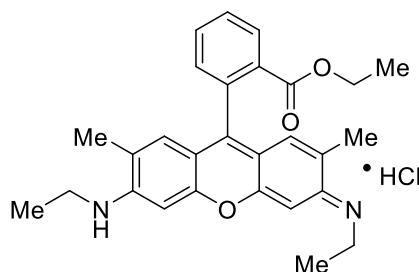
Eosina Y
 $\lambda_{\max} = 520 \text{ nm}$



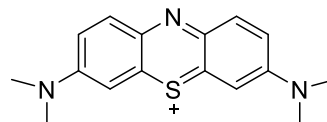
Rosa de Bengala
 $\lambda_{\max} = 549 \text{ nm}$



Riboflavina
 $\lambda_{\max} = 445 \text{ nm}$

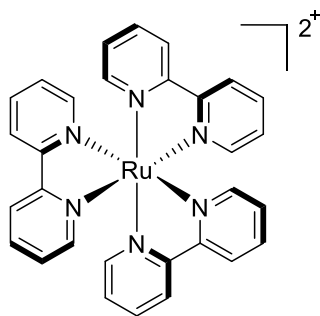


Rodamina 6G
 $\lambda_{\max} = 530 \text{ nm}$

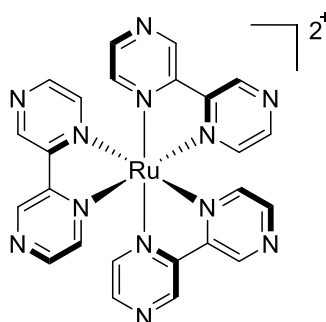


Azul de Metileno
 $\lambda_{\max} = 650 \text{ nm}$

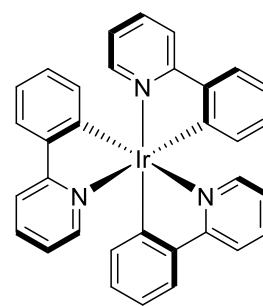
(b) fotocatalisadores metálicos



$\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$
 $\lambda_{\max} = 452 \text{ nm}$



$\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}$
 $\lambda_{\max} = 443 \text{ nm}$

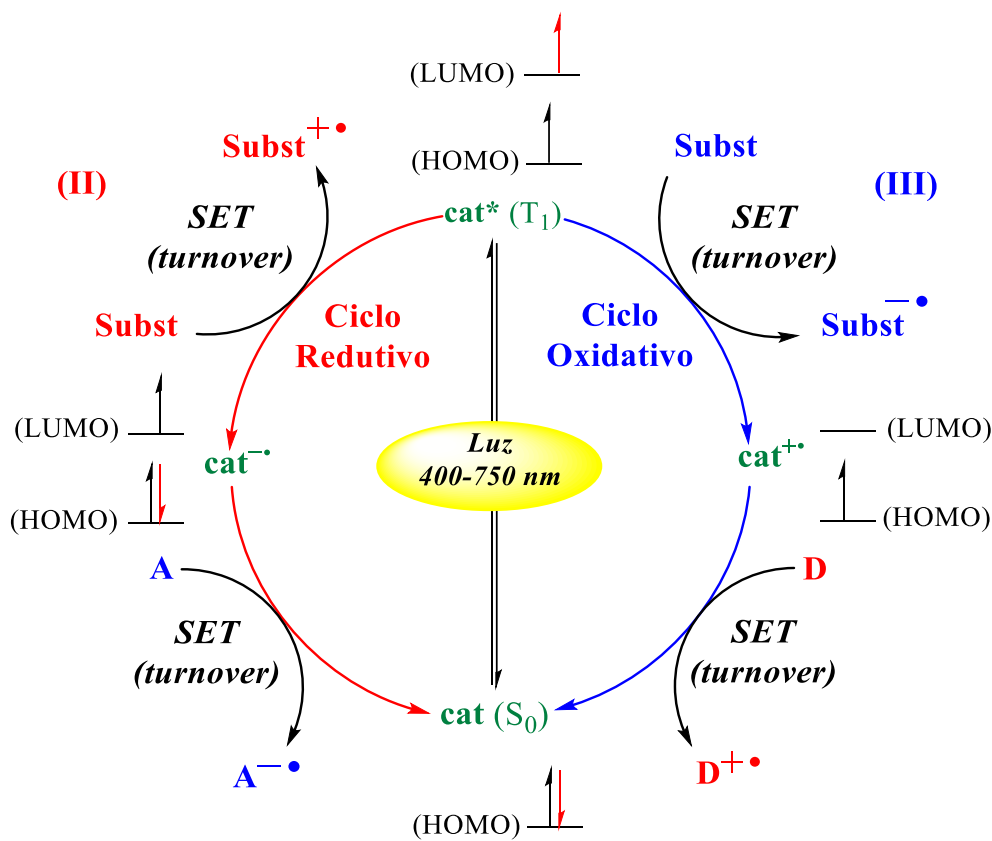


$\text{Ir}(\text{ppy})_3$
 $\lambda_{\max} = 375 \text{ nm}$

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Pelo fato de os potenciais redox constituírem um tópico essencial no campo da fotocatalise, é necessário que todas as espécies presentes no meio reacional sejam cuidadosamente selecionadas para garantir que o fotocatalisador seja regenerado dentro do ciclo catalítico (**Esquema 8**).

Esquema 8 - Ciclos Fotocatalíticos.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

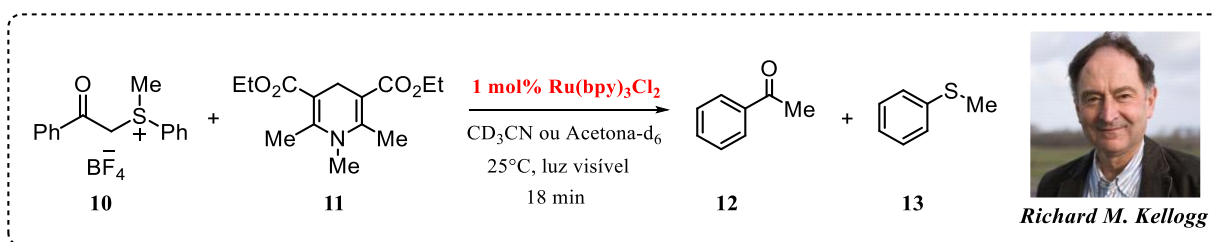
O ciclo se inicia por meio da excitação do fotocatalisador (cat), na qual, por meio da promoção de um de seus elétrons entre os orbitais HOMO e LUMO ocorre a transição do estado fundamental (S_0) para o estado singlete excitado (S_1). O estado excitado singlete devido a sua alta instabilidade, em muitos fotossensibilizadores, pode sofrer uma transição rápida deste elétron para um nível de menor energia envolvendo também uma inversão de spin (CIS – cruzamento intersistemas). Neste ponto o fotossensibilizador encontra-se excitado no seu estado tripleto (T_1). É exatamente nesta situação que se encontra com energia adequada e maiores tempos de vida para realizar diferentes processos como:

- receber um elétron de outras moléculas orgânicas (*single electron transfer* – SET) atuando como agente oxidante e promovendo a formação de cátions radicais (**processo II, Esquema 8**). Neste caso, após receber este elétron o fotossensibilizador pode ser regenerado pela ação de uma espécie oxidante;

- doar um elétron para outras moléculas orgânicas (*single electron transfer* – SET) atuando como agente redutor e promovendo a formação de ânions radicais (**processo III, Esquema 8**). De forma similar, o catalisador por ser regenerado e retornar para o ciclo catalítico pela ação de agentes redutores;

Uma das primeiras aplicações de fotocatalise no campo da química orgânica foi reportada a mais de 40 anos. Em 1978, Kellogg e colaboradores estudando reações de redução de sais de fenacil sulfônio (**10**) utilizando 1,4-dihidropiridinas (**11**), observaram que a reação em questão atingia conversão quantitativa nos produtos (**12**) e (**13**) mediante exposição da mistura reacional a luz ambiente (lâmpadas fluorescentes de néon a cerca de 2 m de distância) por 48h. Ao avaliarem a adição de quantidades catalíticas de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$ e outros fotocatalisadores, como TPP (mesotetrafenilporfirina) e Eosina Y no meio reacional, constataram que a reação poderia ser drasticamente acelerada para tempos reacionais inferiores a 3h (**Esquema 9**).²⁰

Esquema 9 - Desulfuração redutiva (Kellogg, 1978).



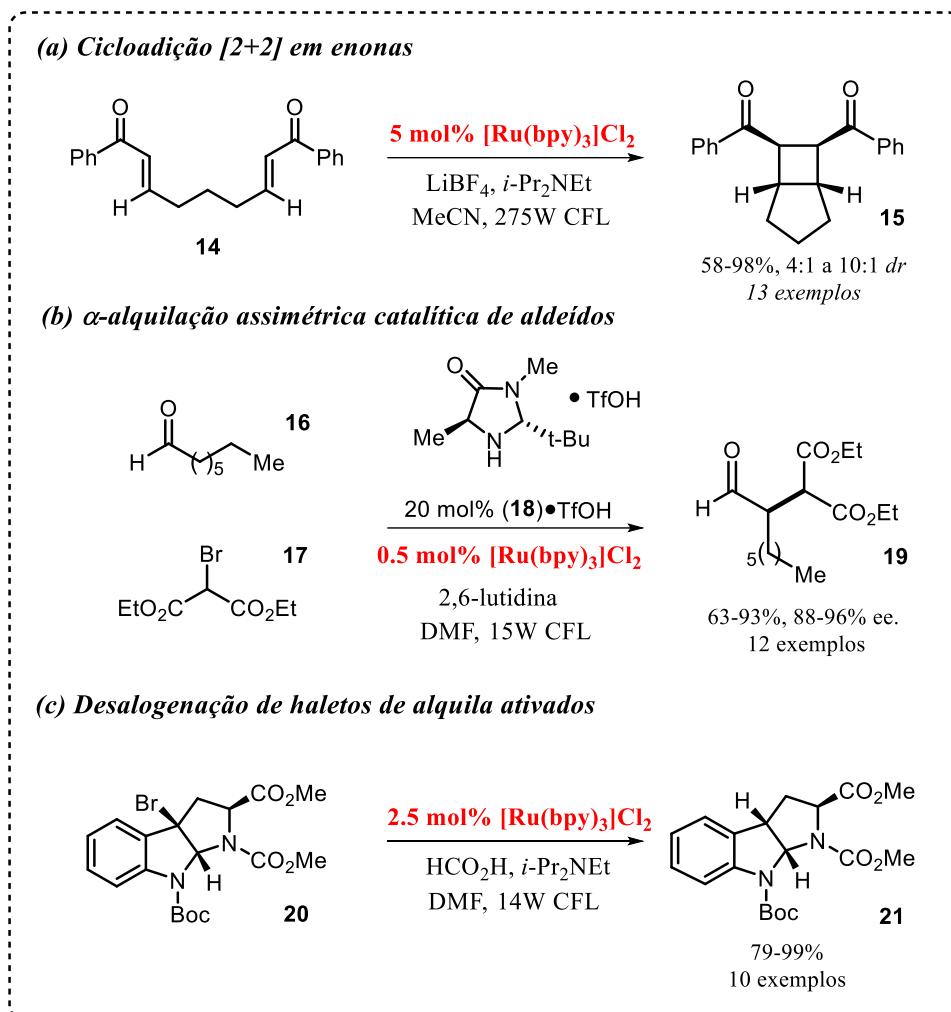
Fonte: Elaborado pelo próprio autor. Imagem extraída de academictree.org²

Os autores sugeriram, então, que os fotocatalisadores utilizados estariam envolvidos em um mecanismo de transferência de elétrons (*SET*) possibilitando assim a redução dos sais de fenacil sulfônio. Posteriormente, estudos mecanísticos mais detalhados foram reportados.²¹

Apesar das contribuições de Kellogg e de muitos outros pesquisadores^{22–28}, o potencial da fotocatalise na área de síntese orgânica permaneceu pouco explorado até o final dos anos 2000. A partir de 2008, o desenvolvimento de metodologias envolvendo a catálise fotoredox utilizando luz visível experimentou um acelerado crescimento impulsionado pelos trabalhos dos grupos de Yoon²⁹, MacMillan³⁰ e Stephenson³¹, cujos artigos demonstraram a capacidade fotocatalítica dos complexos de rutênio para conduzir reações químicas por meio de processos envolvendo transferência de elétrons (**Esquema 10**).

² Disponível em <<https://academictree.org/chemistry/publications.php?pid=51281>>. Acesso em 11 ago. 2020.

Esquema 10 - Reações de cicloadição [2+2] em enonas (Yoon, 2008); α alquilação assimétrica catalítica de aldeídos (MacMillan, 2008); desalogenação de haletos de alquila (Stephenson, 2009).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Em 2008, os grupos de pesquisas de Yoon e MacMillan reportaram reações de cicloadição [2+2] em enonas (**Esquema 10a**) e α -alquilação assimétrica catalítica de aldeídos (**Esquema 10b**), respectivamente. Em 2009, Stephenson e colaboradores descreveram uma metodologia para a desalogenação fotoredox de haletos de alquila ativados (**Esquema 10c**). Logo, a partir destas contribuições, o volume de aplicações da catálise fotoredox na área de síntese orgânica foi seguido por um acelerado crescimento na busca por metodologias inovadoras.³²

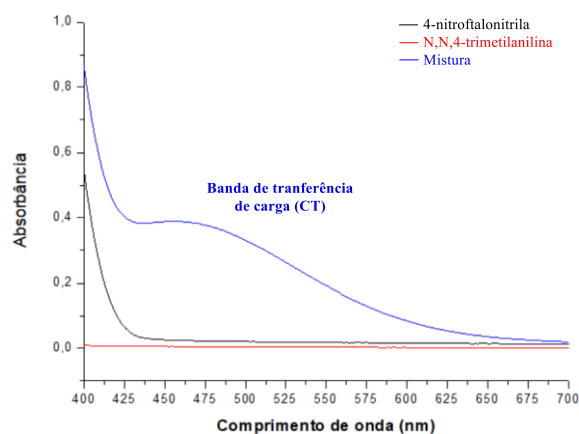
2.3.2 Complexo EDA

Como já mencionado, uma transferência de elétrons promovida pela luz entre duas moléculas não necessariamente precisa de um fotocatalisador. Existem processos de ativação alternativos que envolvem a formação de complexos de transferência de carga, como, por exemplo, os complexos EDA (*Electron donor-acceptor*).

A química dos complexos EDA teve início com os estudos pioneiros desenvolvidos por Robert Sanderson Mulliken em 1952. Ano no qual, este elaborou a teoria da transferência de carga para racionalizar o surgimento de coloração ao reunir dois compostos orgânicos incolores.^{33,34} Esta teoria explica como a associação de um molécula rica em elétrons de baixo potencial de ionização (agente redutor, nucleófilo) e uma molécula deficiente em elétrons de alta afinidade eletrônica (agente oxidante, eletrófilo) pode induzir a formação de uma agregado molecular no estado fundamental, $[D,A]_{EDA}$. De maneira geral, esta associação no estado fundamental caracteriza-se por ser fraca e reversível, sendo assim, altamente sensível a variações de temperatura, solvente e concentração.³⁵

As propriedades físicas de um complexo EDA diferem daqueles dos compostos individuais. Isso ocorre pois novos orbitais moleculares são formados em virtude do acoplamento eletrônico dos orbitais de fronteira (HOMO/LUMO) das espécies doadoras (D) eceptoras (A), respectivamente. Como consequência, esta entidade química formada é caracterizada pelo aparecimento de uma nova banda de absorção, denominada de banda de transferência de carga, a qual, não é observada no espectro de UV-vis dos componentes individuais (**Figura 3**).³⁶

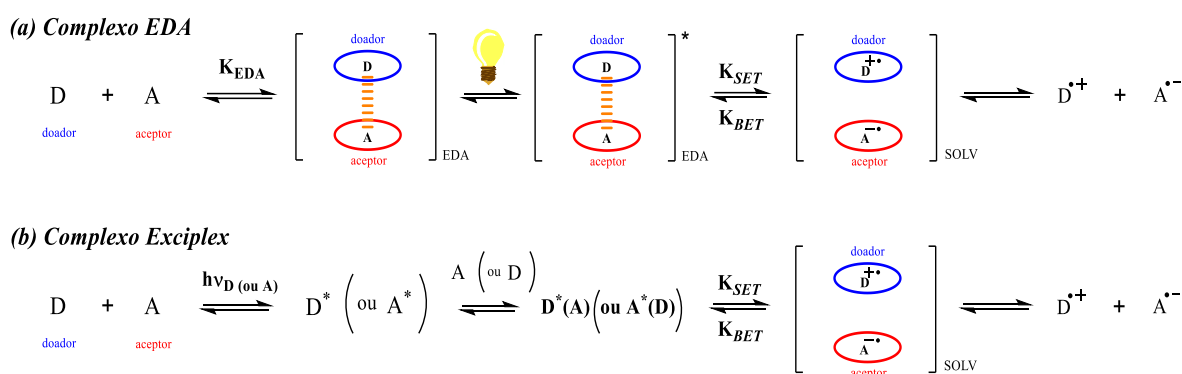
Figura 3 – Exemplo de complexo EDA formado entre 4-nitroftalonitrila (aceptor) e N,N-4-trimetilanilina (doador) verificado pela formação da banda CT.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Uma vez que o complexo é irradiado pela luz no comprimento de onda da banda de transferência de carga ocorre a excitação do complexo eletronicamente neutro $[D,A]_{EDA}$ para o estado eletronicamente excitado $[D,A]^*$. Este complexo excitado pode então sofrer um evento de transferência de elétrons (*SET*), gerando um radical íon-par confinado entre moléculas de solvente $[D^{\bullet+}, A^{\bullet-}]_{SOLV}$. Esta recém formada espécie radicalar pode seguir diferentes caminhos reacionais, escapar do solvente $[D^{\bullet+}, A^{\bullet-}]_{SOLV}$ levando a formação de radicais livres ou até mesmo sofrer um processo de *BET* – *Back Electron Transfer* (**Esquema 11a**).^{35,36}

Esquema 11 - Mecanismo via formação de complexo EDA e via Exciplex.



Fonte: Adaptado de Paixão et al. (2016).³⁵

De maneira concomitante, a irradiação da banda individual da espécie doadora (D) ou aceptora (A) leva a formação das espécies excitadas D^* (ou A^*), as quais, podem se combinar com os componentes não excitado A (ou D), assim levando a formação do complexo exciplex $[D^*(A)]$ ou $[A^*(D)]$. Esse complexo exciplex pode sofrer, então, uma transferência de elétron, convertendo-se no mesmo par íon-radical previamente descrito $[D^{\bullet+}, A^{\bullet-}]_{SOLV}$. (**Esquema 11b**).

Desde os trabalhos seminais de Mulliken, a teoria da transferência de elétrons vem sendo amplamente estudada. Importantes contribuições para o entendimento dos mecanismos envolvidos foram feitas por Taube, Marcus, Hush e outros.³⁷

Embora as propriedades físico-químicas dos complexos EDA sejam estudadas desde a década de 1950, seu uso na síntese orgânica permaneceu bastante limitado, de modo que apenas na década de 1970 começaram a aparecer as primeiras aplicações sintéticas.³⁸⁻⁴¹

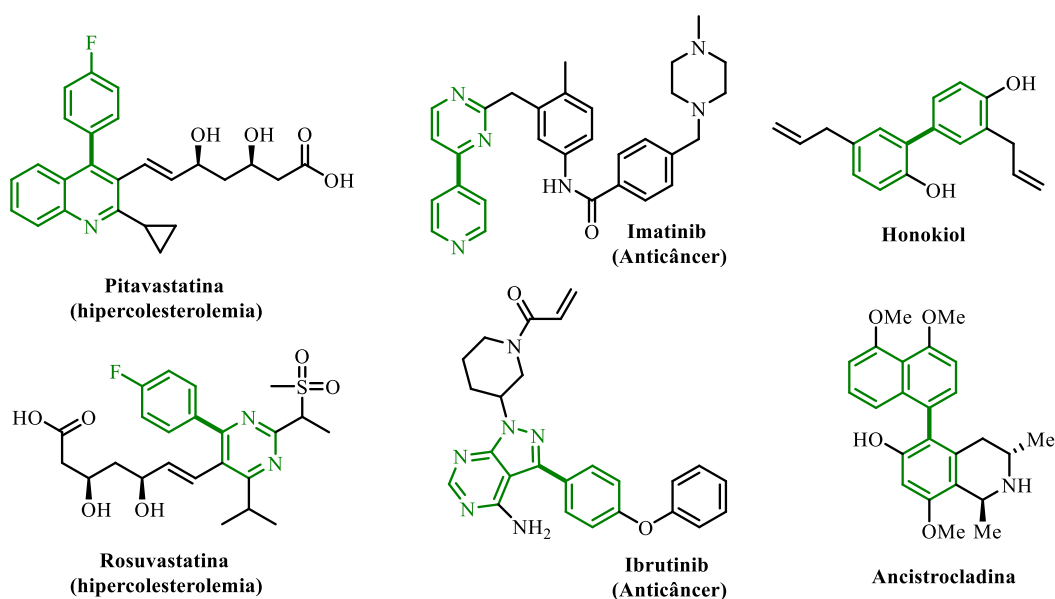
3 DISCUSSÃO

O desenvolvimento da química envolvendo os complexos EDA está intrinsicamente relacionado com o ressurgimento da catálise fotoredox a partir do ano de 2008. Desta forma, os princípios da fotocatalise foram essenciais para despertar o interesse da comunidade sintética para as reações promovidas por luz visível, principalmente, no que diz respeito ao campo das reações radiculares em química orgânica.

3.1 Reações de arilação

Compostos biaril e aril-heteroaril são importantes núcleos estruturais amplamente encontrados em produtos naturais e moléculas de interesse farmacêutico, já que estes demonstram atividades biológicas diversas (**Esquema 12**)⁴².

Esquema 12 - Exemplos de compostos biaril presentes em fármacos e produtos naturais.



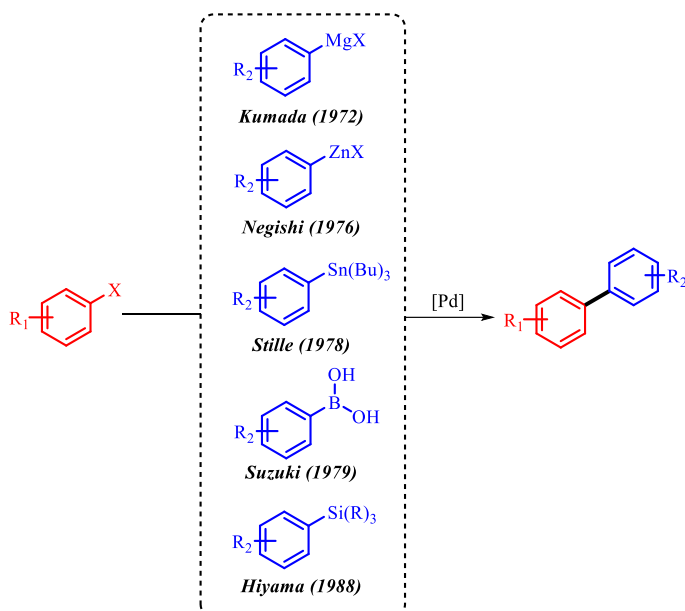
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Desta forma, a obtenção de tais núcleos sempre foi tópico de grande interesse da comunidade sintética. Fritz Ullmann, em 1901, foi um dos primeiros a reportar a síntese de compostos biaril por meio do acoplamento de dois haletos de arila. Nesta reação, dois equivalentes de um haleto de arila e um equivalente de cobre reagiram a 200°C para produzir o composto biaril desejado e o haleto de cobre correspondente⁴³. No início da década de 70, Minisci forneceu uma grande contribuição para ativação de ligações Csp²-H em compostos N-heteroaromáticos. Utilizando-se de nitrato de prata (I) em quantidades catalíticas e na presença

de persulfato como co-oxidante, as reações tipo Minisci possibilitaram por meio de reações de clivagem homolítica a geração de radicais que são geralmente adicionados de forma direta à insaturação da porção aromática dos N-heterocíclos. Dessa forma as reações tipo Minisci foram amplamente utilizadas para adição de radicais alquila, acil, aril, trifluorometil, entre outros.^{44,45}

Após estas descobertas, uma série de metodologias foram desenvolvidas para construção de ligações aril - aril por meio de rotas catalisadas por metais. Dentre estas, pode-se citar os trabalhos de Kumada^{46,47}, Negishi^{48,49}, Stille^{50,51}, Suzuki^{52,53} e Hiyama⁵⁴, os quais são alguns exemplos de reações de acoplamento cruzado de haletos e aril organometálicos via catálise por metais de transição (**Esquema 13**).

Esquema 13 - Reações de acoplamento cruzado catalisadas por Paládio para formação de compostos biaril.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

No entanto, essas estratégias envolvem a utilização de materiais de partida pré-funcionalizados, funcionam apenas na presença de catalisadores metálicos e, mais importante, utilizam co-oxidantes estequiométricos para reciclar o catalisador. Além disso, é empregada quantidades estequiométricas de base para aumentar a eletrofilicidade do parceiro de acoplamento. Formas alternativas de obtenção de compostos biaril envolvem reações de ativação C-H^{55,56}, acoplamentos oxidativos⁵⁷ e via formação de intermediário benzina⁵⁸. Recentemente, transformações via formação de intermediários radicalares vem ganhando atenção por meio do desenvolvimento de metodologias envolvendo catalisadores orgânicos⁵⁹, fotocatalisadores⁶⁰ e complexos doador-aceptor de elétrons (EDA).

3.1.1 Reações de arilação: Via complexo EDA

Embora os complexos EDA sejam considerados intermediários importantes em várias reações orgânicas, especialmente em eventos de transferência de elétron (*SET*), seu uso em síntese orgânica ainda tem aplicações limitadas, já que os processos de transferência eletrônica entre espécies doadoras e espécies aceptoras são rápidos e reversíveis. No entanto, nos últimos anos transformações únicas vem sendo obtidas pelo uso desses complexos³⁶.

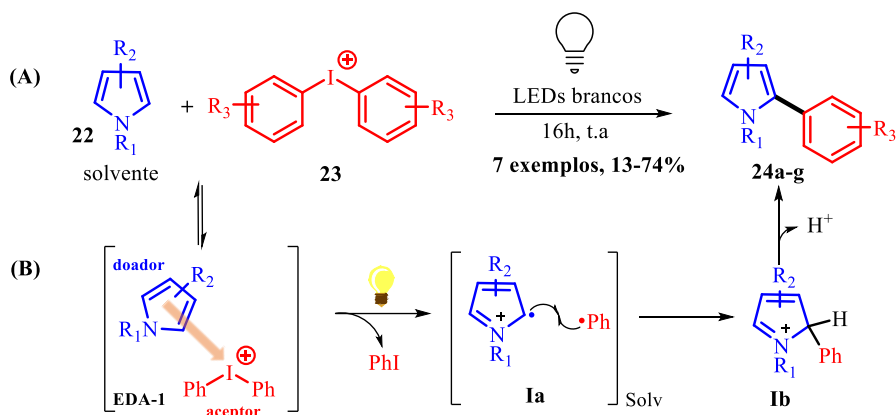
Em 2013, Chatani e colaboradores⁶¹ durante o desenvolvimento do escopo reacional de uma metodologia fotoredox para fotoarilação de arenos e heteroarenos, observaram que a arilação de pirróis (**22**) com sais de diariliodônio (**23**) utilizando LEDs brancos ($\lambda = 400\text{-}750$ nm) era possível mesmo na ausência de fotocatalisador (**Esquema 14A**). Análises feitas por espectrometria de UV-Vis da mistura reacional revelaram a formação de uma nova banda de absorção, a qual foi atribuída a formação de um complexo EDA (**EDA-1**) entre a espécie doadora (pirrol) e a espécie aceptora (sal de diariliodônio). Posterior irradiação do complexo, seguido por extrusão irreversível de iodeto de arila, levou a geração dos radicais intermediários **Ia**, os quais quando combinados levaram a formação do intermediário catiônico **Ib** que resulta em um produto C2-arilado após desprotonação (**Esquema 14B**).

Com relação ao escopo da reação, foi possível a obtenção de pirróis arilados seletivamente na posição 2 com rendimentos de até 74%. Vale notar, que os substratos substituídos com halogênios, $-\text{Cl}$ (**24a**) ou $-\text{Br}$ (**24b**) e contendo grupos retiradores de elétrons, como $-\text{CF}_3$ (**24c**) forneceram os produtos correspondentes com rendimentos bons (41–74%), contudo, a metodologia não se mostrou muito eficiente para substratos contendo grupos doadores de densidade eletrônica (**24d-e**). Este fenômeno pode ser atribuído a formação de interações mais fortes entre a espécie doadora (pirrol) com espécies aceptoras com maior deficiência eletrônica.³⁵

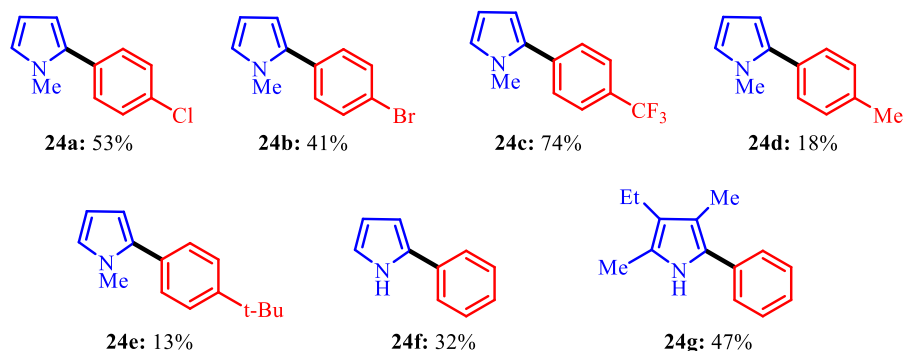
O estudo feito por Chatani e colaboradores constitui um dos primeiros a demonstrar a possibilidade de existirem vias não catalíticas semelhantes envolvidas em outras reações de arilação já conhecidas.

Esquema 14 - (A) Reações de fotoarilação em pirróis via formação de complexo EDA; (B) Mecanismo reacional proposto.

Chatani (2013)



Exemplos selecionados



Fonte: Adaptado de Paixão et al. (2016).³⁵

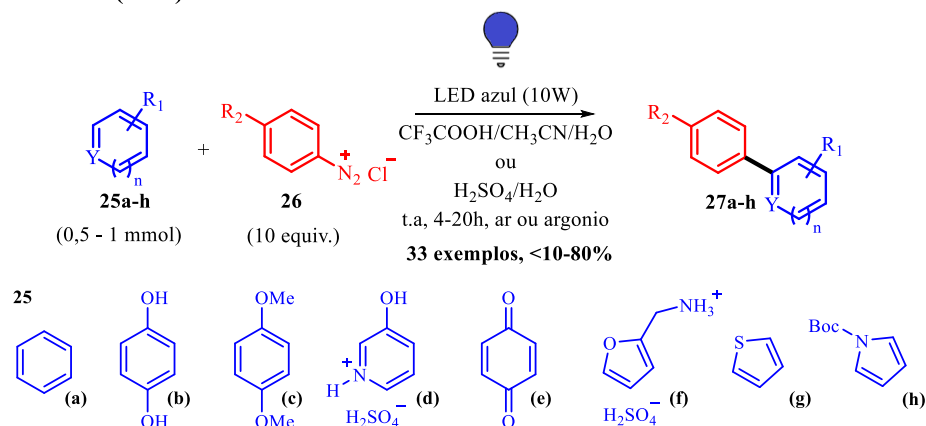
Em 2017, Heinrich e colaboradores⁶² reportaram a possibilidade de se realizar reações de fotoarilação em diversos arenos e heteroarenos (**25a-h**) com sais de arildiazônio *para*-substituídos (**26**) na ausência de um fotocatalisador e outros aditivos, e sob irradiação de luz visível ($\lambda = 450\text{-}475\text{ nm}$, 10 W, LEDs azuis) (**Esquema 15**).

Análises da diferença entre os espectros de UV-Vis dos compostos de partida isolados e combinados revelaram a formação de complexos de transferência de carga. Quando o sal de diazônio (*p*-Cl) foi combinado com substratos ricos em elétrons, como a hidroquinona (**25b**), 1,4-dimetoxibenzeno (**25c**) e furfurilamina (**25f**) foi observada uma forte banda de absorção, entretanto para o benzeno (**25a**), 3-hidroxipiridina (**25d**), 1,4-benzoquinona (**25e**) e o tiofeno (**25g**), nenhuma ou apenas bandas de absorções muito fracas foram observadas em combinação com o sal de diazônio (*p*-Cl).

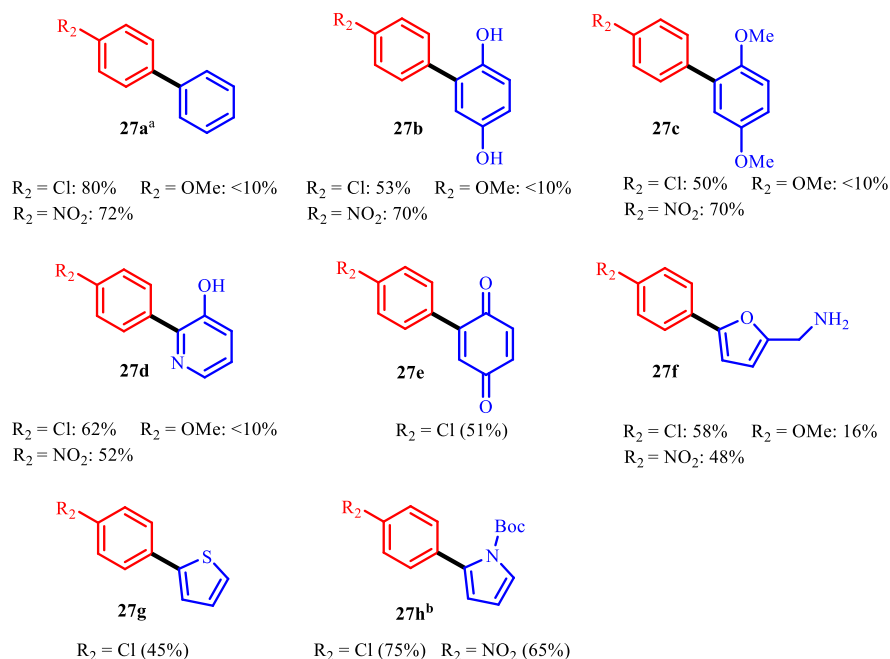
Por meio dos resultados obtidos, Heinrich e colaboradores constataram que as reações de arilação fotoinduzidas são passíveis de ocorrer independentemente da formação de um forte complexo de transferência de carga entre o sal de diazônio e o substrato aromático.

Esquema 15 - Reações de fotoarilação de distintos substratos aril e heteroaril via formação de complexos EDA.

Heinrich (2017)



Exemplos selecionados



^a Condições reacionais: 4-tetrafluoroborato de fenildiazônio, 120h.

^b Condições reacionais: Reação realizada na ausência de ácido trifluoroacético, CF_3COOH

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A metodologia desenvolvida possibilitou a obtenção de um amplo escopo reacional, no qual foi avaliado a reatividade dos diferentes substratos (**25a-h**) em combinação com sais de arildiazônio (**26**) contendo grupos retiradores ou doadores de densidade eletrônica substituídos

na posição *para* do anel aromático. Os produtos correspondentes (**27a-h**) foram obtidos com rendimentos de até 80%. Entretanto, dentre as limitações a metodologia não resultou em bons rendimentos para reações feitas com sais de diazônio contendo grupos *p*-OMe substituídos, mesmo quando substratos ricos em elétrons foram utilizados (rendimentos isolados: <10%). Infelizmente, exemplos contendo sais de arildiazônio substituídos nas posições orto e meta não foram demonstrados.

No mesmo ano König e colaboradores⁶³ reportaram um protocolo de fotoarilação promovida por luz visível (LED azul, 455nm) de derivados de anilina (**28**) com haletos de arila e heteroarila (**29**) (**Esquema 16A**). A reação prosseguiu sem a utilização de fotocatalisador e na presença de base, N,N-Diisopropiletilamina (DIPEA).

O mecanismo reacional proposto se inicia pela associação de **28** com **29** resultando na formação de um complexo doador-aceptor de elétrons **EDA-2**. Sob irradiação, ocorre um processo de transferência de elétron (*SET*), seguido pela quebra irreversível da ligação C – Br dando origem ao intermediário radicalar **Ila**. O acoplamento radicalar de **Ila** com **28**, resulta no radical intermediário **Ilb**, o qual por meio de um processo de transferência de átomo de hidrogênio (*HAT*) regenera a aromaticidade e resulta no produto arilado (**30**) (**Esquema 16B**).

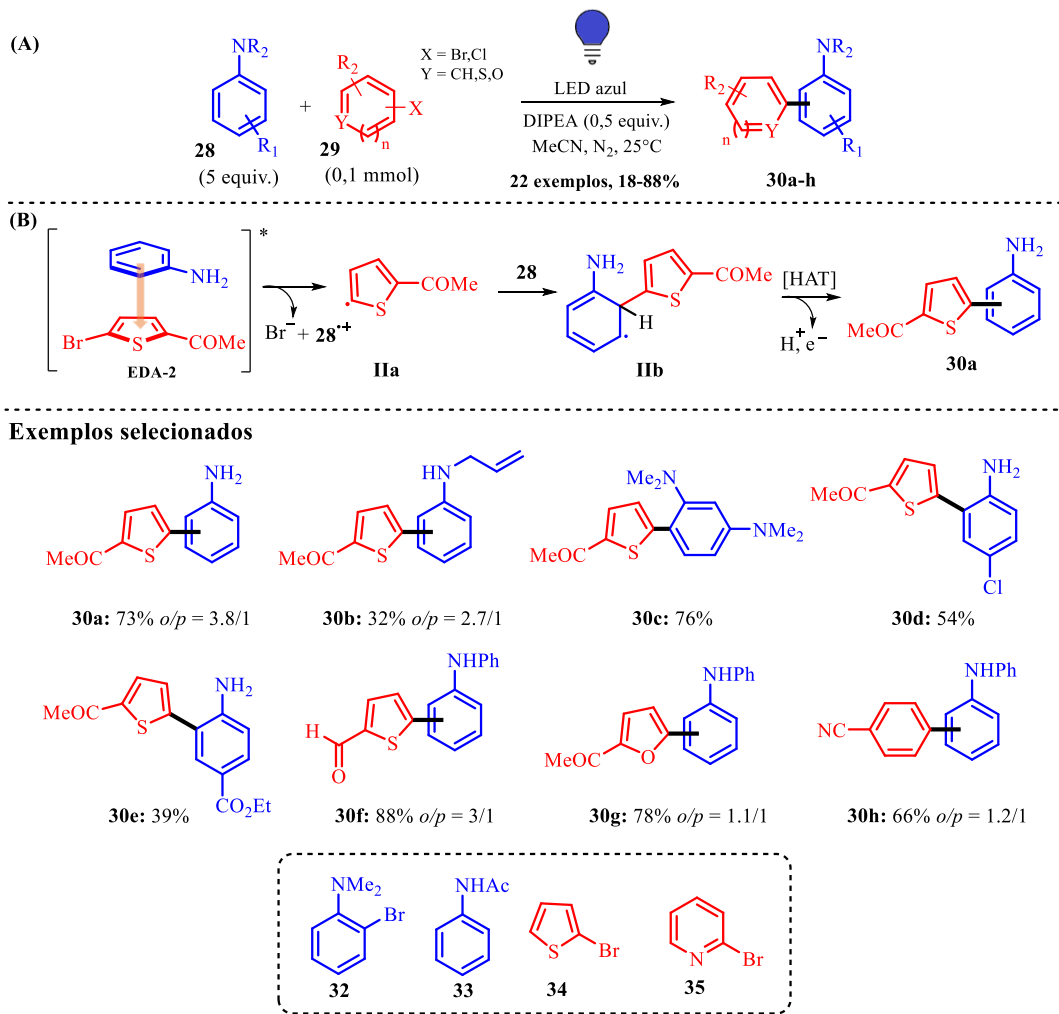
Em relação ao escopo reacional, uma ampla variedade de derivados de anilina contendo grupos retiradores ou doadores de densidade eletrônica foram avaliados. Estes quando combinados com bromotiofenos deficientes em elétrons forneceram o produto de arilação com rendimentos reacionais de moderado a bons (32% - 88%), contudo a utilização de anilinas orto-halogenadas (**32**) ou N-acetiladas (**33**) não resultou na formação de produto. Os autores também investigaram os efeitos dos substituintes em diferentes heteroarenos (**30g**) e arenos (**30h**), nos quais observou-se que a presença de substituintes retiradores de elétrons nas espéciesceptoras é essencial para que a reação ocorra. Tal fenômeno foi demonstrado pela utilização de substratos não contendo grupos retiradores de densidade eletrônica, como, o 2-bromotiofeno (**34**) e a 2-bromopiridina (**35**), os quais não reagiram com suas respectivas anilinas. Os produtos de arilação foram obtidos como uma mistura de regioisômeros ou um único isômero dependendo da anilina de partida.

Heterocíclous à base de nitrogênio, como os oxindóis constituem o núcleo base de uma ampla variedade de produtos naturais biologicamente ativos, bem como de uma série de moléculas farmacêuticas ativas, já que estes exibem uma extensa gama de aplicações que incluem efeitos antivirais, antifúngicos, antibacterianos, antiproliferativos, anticâncer, anti-inflamatório e outros.⁶⁴ Dentre esta classe de compostos, é de grande interesse para a comunidade sintética a obtenção dos 3-ariloxindóis, núcleo recorrente em produtos de interesse

farmacêutico, por meio de métodos de α -arilação direta de oxindóis.

Esquema 16 - (A) Reações de fotoarilação em derivados de anilina; (B) Mecanismo reacional proposto.

König (2017)



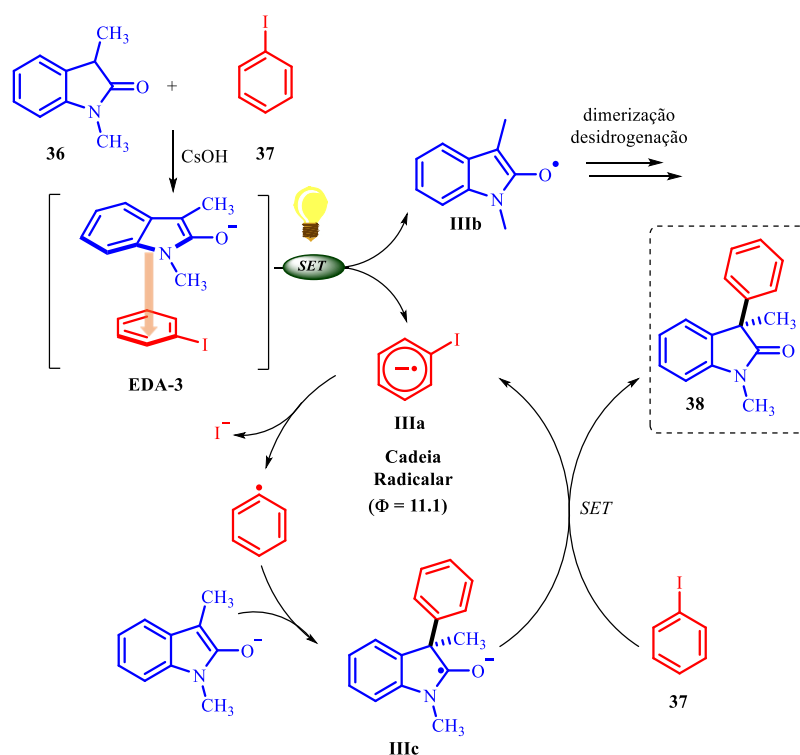
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Neste contexto, em 2019 Xia e colaboradores⁶⁵ reportaram um protocolo para a fotoarilação direta de oxindóis (**36**) mediada pela formação de um complexo EDA com haletos de arila ou heteroarila (**37**) sem a utilização de metais de transição e catalisadores fotoredox. Todas as reações foram feitas na presença de base, CsOH, utilizando lâmpadas fluorescentes compactas (CFL) como fonte de irradiação. Vale ressaltar a importância da base para o prosseguimento da reação, já que esta desempenha um papel crucial na desprotonação dos derivados de oxindóis tornando estes acessível em sua forma enólica, a qual está envolvida na formação do agregado fotoativo.

Os resultados dos experimentos mecanísticos realizados foram consistentes com uma via de propagação de cadeia radicalar (**Esquema 17**). A iniciação se dá com a formação do

complexo EDA (**EDA-3**) entre o enolato de **36** combinado com **37**. Este complexo sob irradiação de luz visível, desencadeia um processo de transferência de elétron (*SET*) para formar um ânion radical **IIIa** e o intermediário radicalar **IIIb**. Fragmentação irreversível da ligação carbono-halogênio gera um radical arila. Este radical eletrofílico disponível no meio reacional passa por um acoplamento radicalar com a forma enólica de **36** obtendo-se o intermediário radicalar **IIIc**, o qual é capaz de reduzir **37** regenerando **IIIa** e produzindo o produto de arilação **38**. Foi verificado pelos autores que o intermediário **IIIb** não pertencente a cadeia de propagação radicalar pode sofrer reações de dimerização ou de desidrogenação.

Esquema 17 - Mecanismo proposto para a reação de fotoarilação promovida por luz visível de derivados de oxindóis.



Fonte: Adaptado de Xia et al. (2019)⁶⁵.

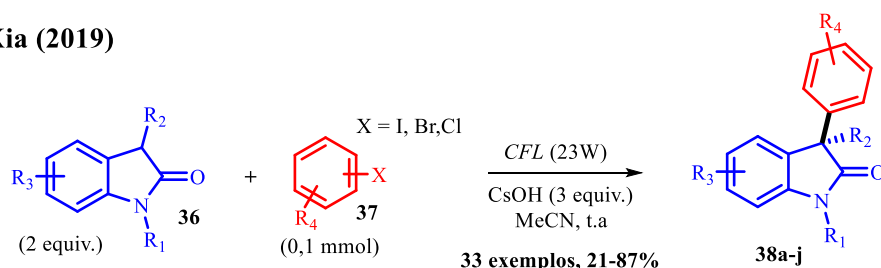
No que diz respeito, ao escopo reacional vários exemplos de aril haletos contendo diferentes padrões de substituição, em termos de propriedades eletrônicas e posições de substituição no anel aromático foram aplicados com sucesso a este protocolo, para fornecer os produtos correspondentes em rendimentos de moderados a altos (21-87%). Notavelmente, a metodologia mostrou-se eficiente para arilação dos derivados de oxindóis utilizando substratos policíclicos e heterocíclicos, fornecendo os produtos desejados com rendimentos bons (43-82%). Este mesmo protocolo também pode ser estendido para uma variedade de oxindóis

substituídos com rendimentos variando de 63-82%, assim como, foi possível a obtenção de 3-ariloxindóis contendo grupos amida, hidroxila ou carboxila livres sem a necessidade de grupos de proteção (39-48%) (**Esquema 18**).

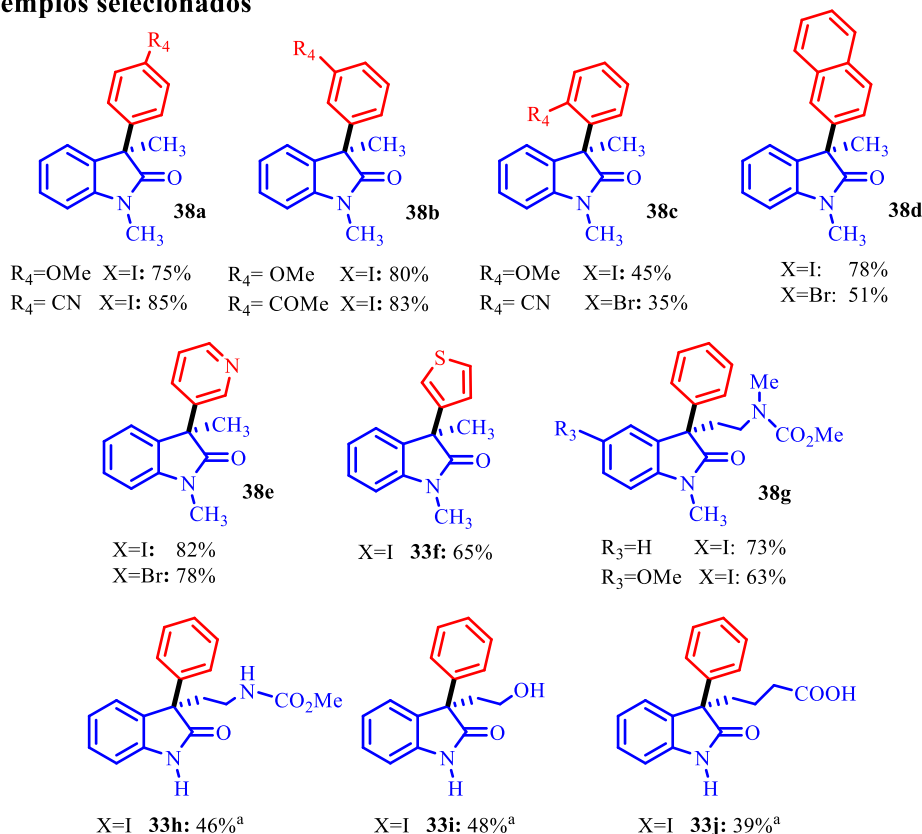
Os autores também foram capazes de determinar a estequiometria do complexo EDA (**EDA-3**) utilizando o método de variação contínua de Job, revelando assim uma razão de 1: 1 para o complexo doador/aceptor em solução. A confirmação da formação do complexo se deu por análises de espectrometria UV-Vis, na qual, foi observado um deslocamento batocrômico, corroborado pela observação de uma forte mudança de coloração ao misturar os substratos.

Esquema 18 - Reações de fotoarilação em derivados oxindólicos via formação de complexo EDA.

Xia (2019)



Exemplos selecionados



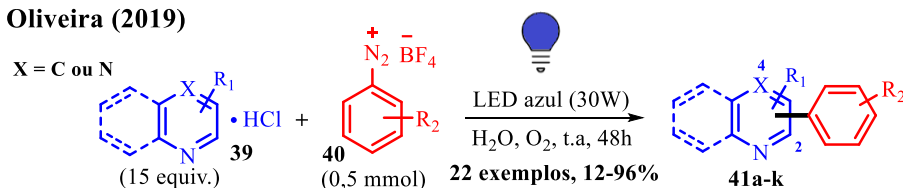
^a Condição reacional: DMSO ao invés de acetonitrila como solvente.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

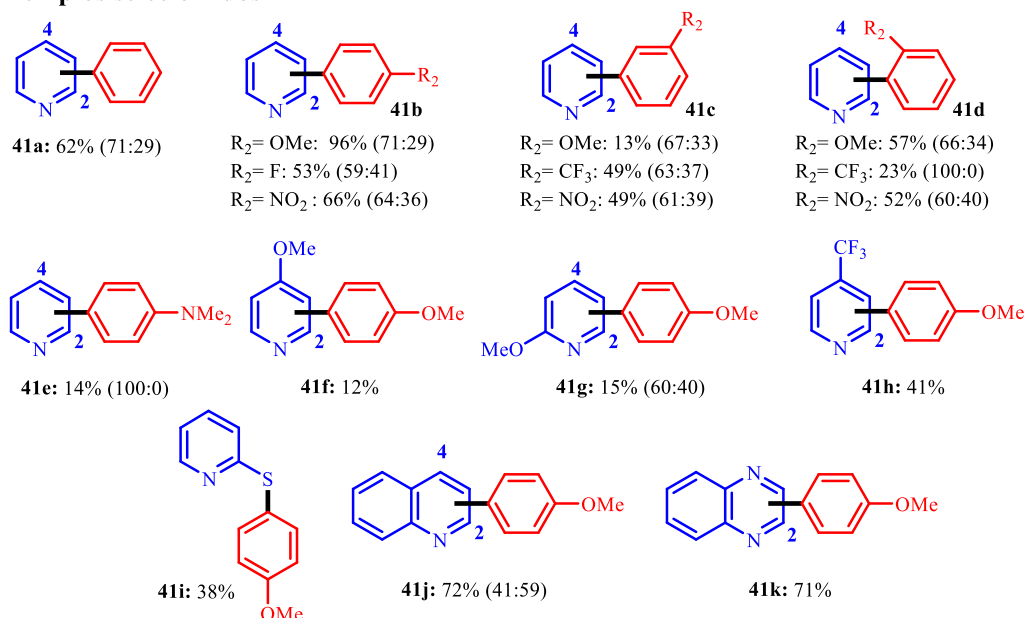
No mesmo ano, de Oliveira e colaboradores⁶⁶ reportaram um protocolo para fotoarilação direta de piridinas (**39**) e outros N-heterocíclis empregando diferentes sais de aril diazônio (**40**), por meio da irradiação com luz visível (LED azul, 30W) do complexo EDA formado entre esses dois compostos, obtendo-se os produtos de arilação em até 96% de rendimento (**Esquema 19**).

Esquema 19 - Reações de fotoarilação em piridinas e outros N-heterocíclis via formação de complexo EDA.

de Oliveira (2019)



Exemplos selecionados

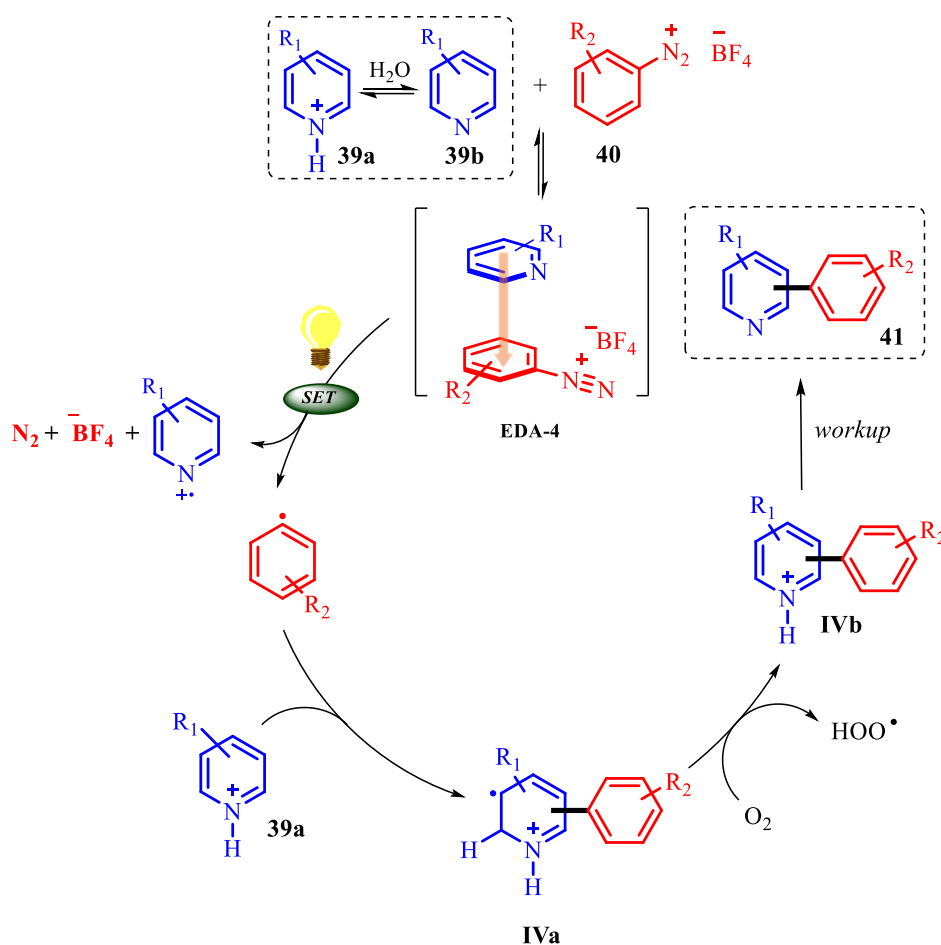


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

É importante notar que durante a etapa de otimização os autores observaram que o uso de um excesso de sais de piridínio (15 equiv.) no meio reacional tem papel crucial na metodologia desenvolvida. Com base em análises dos espectros de absorção UV-Vis e de estudos por espectroscopia RMN ^1H foi proposto um mecanismo plausível, no qual, os resultados corroboram com a existência de um equilíbrio entre a piridina em sua forma protonada (**39a**) e a forma de base livre (**39b**). Foi observado que ambas as espécies são importantes no ciclo catalítico, já que uma espécie doadora de elétrons em solução, como **39b**, é necessária para formação do complexo EDA (**EDA-4**). Já **39a** consiste em um substrato

reativo para o posterior ataque do radical arila levando a formação de um novo intermediário radicalar **IVa**, o qual é subsequentemente re-aromatizado por reação com gás oxigênio formando o intermediário **IVb**. Finalmente, um *workup* aquoso fornece os regioisômeros desejados 2-aril e 4-arilpiridina (**41**) (**Esquema 20**).

Esquema 20 - Mecanismo proposto para reação de fotoarilação em piridinas via formação de complexo EDA.



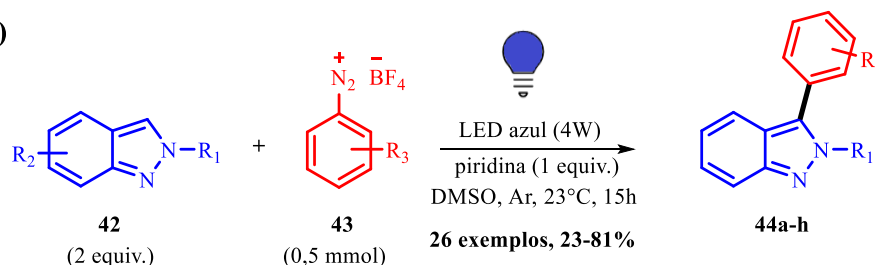
Fonte: Adaptado de Oliveira et al. (2019)⁶⁶.

Ainda em 2019, Lee e colaboradores⁶⁷ reportaram um protocolo via formação de um complexo doador-aceptor de elétrons entre 2H-indazóis (**42**) e sais de aril diazônio (**43**) na presença de piridina sob irradiação de luz visível (LED azul, 4W). Esta metodologia forneceu uma eficiente rota para fotoarilação direta de 2H-indazóis na posição C3 utilizando uma grande variedade de sais de aril diazônio contendo substituintes pobres e ricos em elétrons nas posições o-, m- ou p- do anel aromático (**44a-c**). A metodologia também pode ser empregada com eficiência para 2H-indazóis substituídos na posição N2, com grupos fenil (**44d**), heteroaril

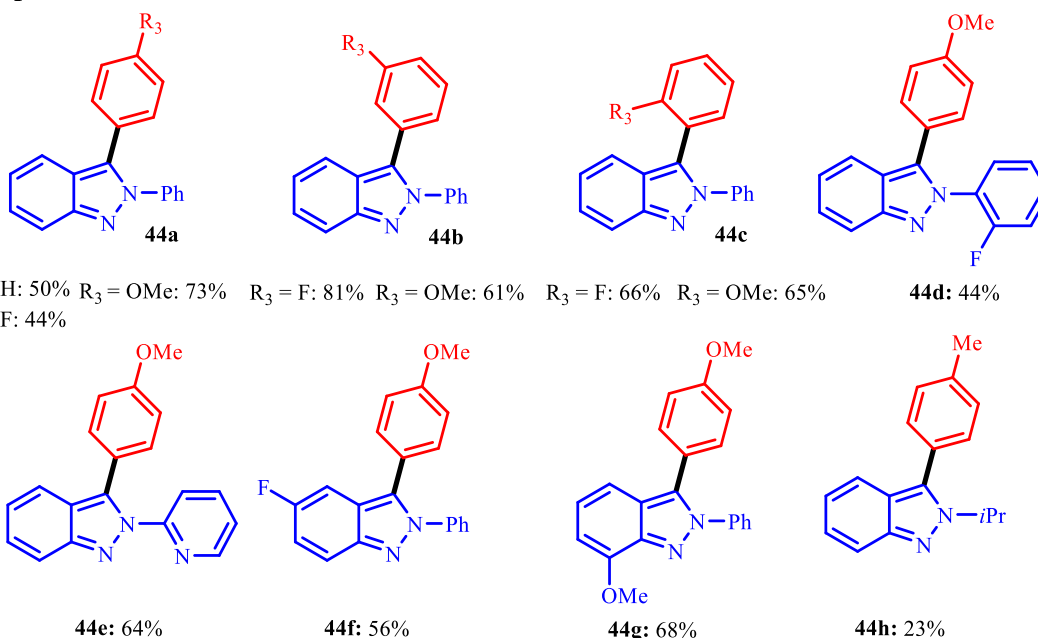
(**44e**) e alquil (**44f**), bem como, com substituintes nas posições C5 e C7 do anel indazólico (**44g-h**) (**Esquema 21**).

Esquema 21 - Reações de fotoarilação em 2H-indazóis via formação de complexo EDA.

Lee (2019)



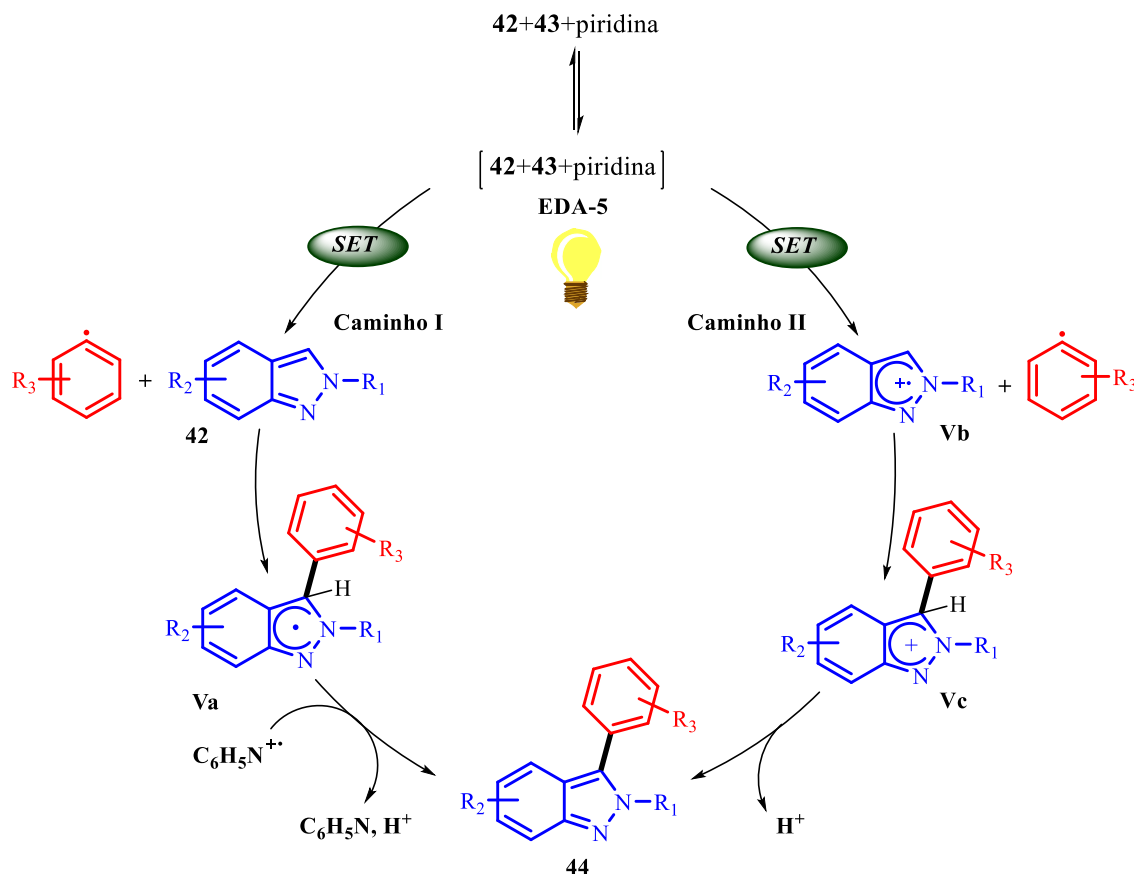
Exemplos selecionados



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Na reação de fotoarilação em questão, vale ressaltar as observações que os autores fizeram com relação a adição de piridina no meio reacional, sendo esta responsável por um incremento significativo no rendimento. Este papel crucial da piridina pode ser comprovado por meio de análises de espectrometria UV-Vis que indicaram o aparecimento de uma nova banda de transferência de carga atribuída a formação de um complexo EDA ternário entre **42**+**43**+piridina (**Esquema 22**).

Esquema 22 - Mecanismo proposto para reação de fotoarilação em indazóis via formação de complexo EDA.



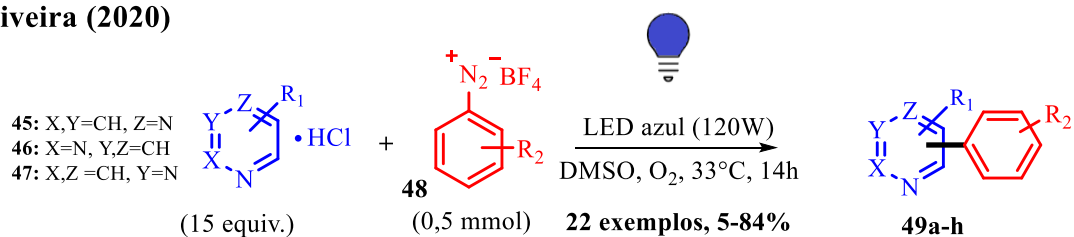
Fonte: Adaptado de Lee et al (2019)⁶⁷.

O mecanismo se inicia pela formação de um complexo EDA (**EDA-5**) entre o 2H-indazol (**42**), sal de aril diazônio (**43**) e piridina. Em seguida, a fotoexcitação do complexo provoca um processo de transferência de elétron (*SET*) gerando um radical aril. Este radical pode seguir dois caminhos reacionais distintos, reagindo com **42** para formar o intermediário radicalar **Va** (Caminho I) ou reagindo com o cátion radical intermediário **Vb** levando a formação do intermediário catiônico **Vc** (Caminho II). A obtenção dos 2H-indazóis arilados (**44**) pode se dar, então, pela oxidação de **Va** pelo cátion radical piridínio e subsequente desprotonação (caminho I) ou pela desprotonação de **Vc** (caminho II).

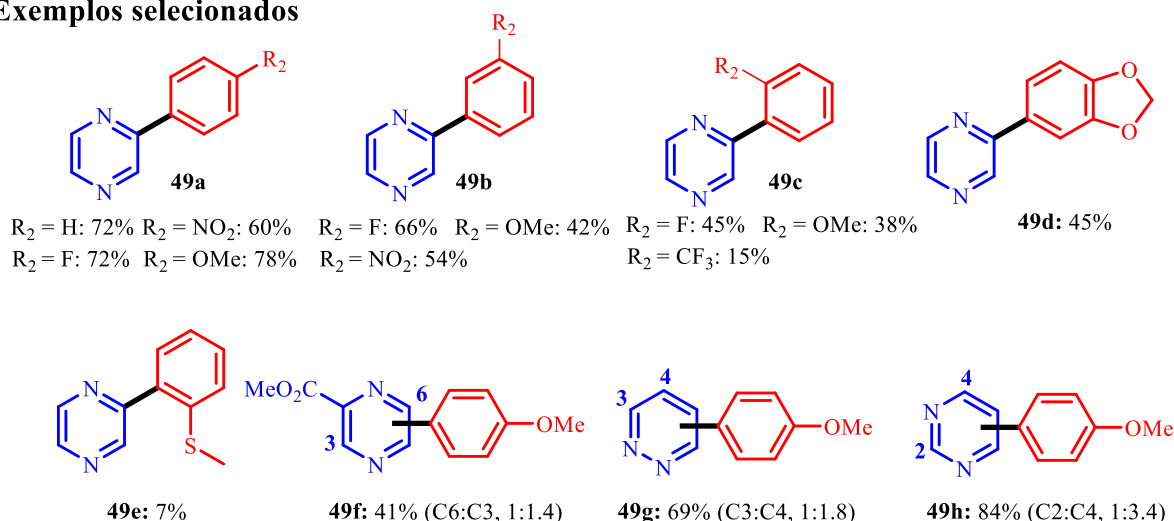
Em 2020, com base em seu trabalho anterior envolvendo arilação de piridinas, de Oliveira e colaboradores⁶⁸ reportaram uma nova metodologia para fotoarilação de diazinas via formação de complexo EDA. Sob condições reacionais ideais envolvendo irradiação com LEDs azuis, foi possível a obtenção de pirazinas (**45**), piridazinas (**46**) e pirimidinas (**47**) ariladas usando sais de arildiazônio (**48**), com rendimento de até 84% (**Esquema 23**).

Esquema 23 - Reações de fotoarilação em diazinas via formação de complexo EDA.

de Oliveira (2020)



Exemplos selecionados

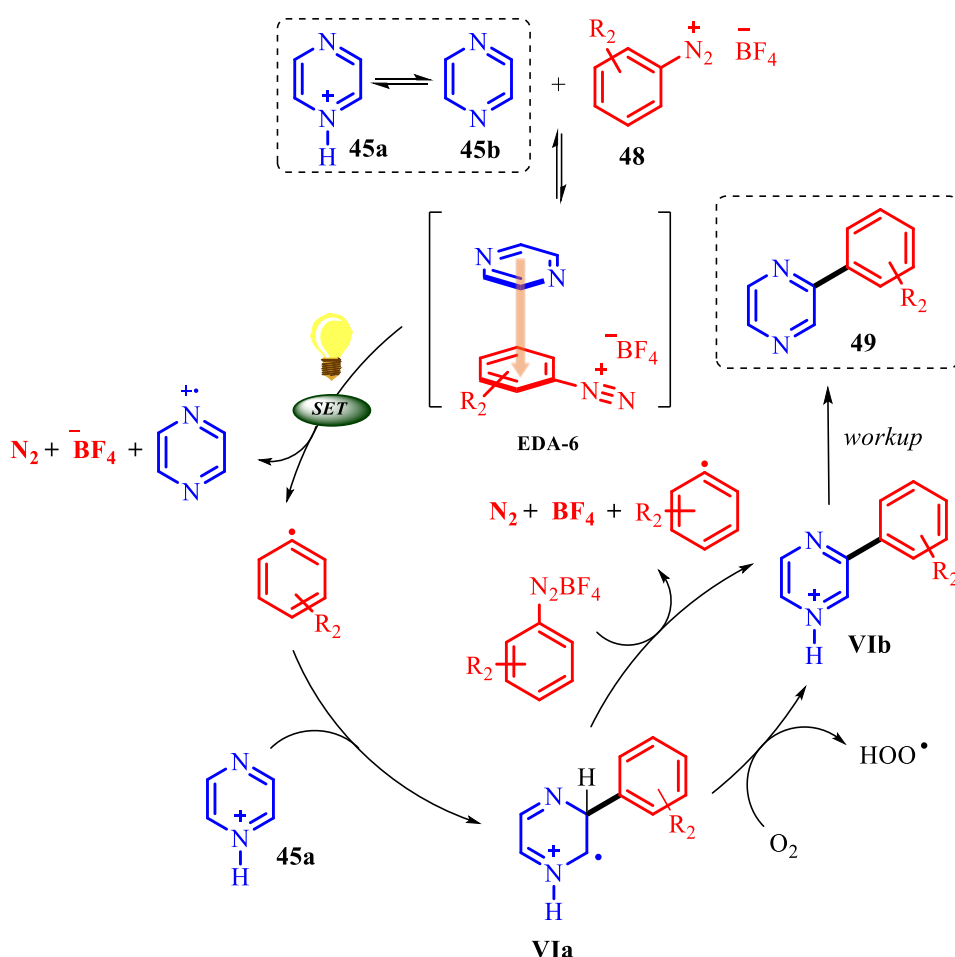


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Vale ressaltar que condição reacional otimizada empregada no protocolo para arilação de piridinas não foi adequada para a arilação de pirazinas. Tal observação foi comprovada pelos autores por meio de análises de UV-Vis que demonstraram que em água, não foi observada a formação de uma nova banda de transferência de carga entre a pirazina base livre (**45b**) ou a pirazina protonada (**45a**) com **48**. Tal fato, indica a importante dependência que o equilíbrio entre a forma protonada e desprotonada da espécie doadora possui com o solvente reacional.

Desta maneira, um mecanismo reacional semelhante foi proposto para a reação de fotoarilação de diazinas. Na etapa inicial ocorre a formação de um complexo EDA (**EDA-6**) entre a pirazina em sua forma base livre (**45b**) e o sal de arildiazônio (**48**). O complexo em seu estado excitado passa por um processo de transferência de elétron (*SET*) gerando um radical aril, o qual adiciona-se a pirazina em sua forma protonada (**45a**) levando ao intermediário cátion radical **VIa**. Este radical intermediário pode ser oxidado à pirazina arilada por oxigênio molecular ou por outra molécula de sal de arildiazônio passando pelo intermediário catiônico **VIb** (**Esquema 24**). Notavelmente, assim como na metodologia anteriormente mostrada, os autores observaram que um excesso de pirazina (15 equiv.) é essencial para o desenvolvimento da reação.

Esquema 24 - Mecanismo proposto para reação de fotoarilação em diazinas via formação de complexo EDA.



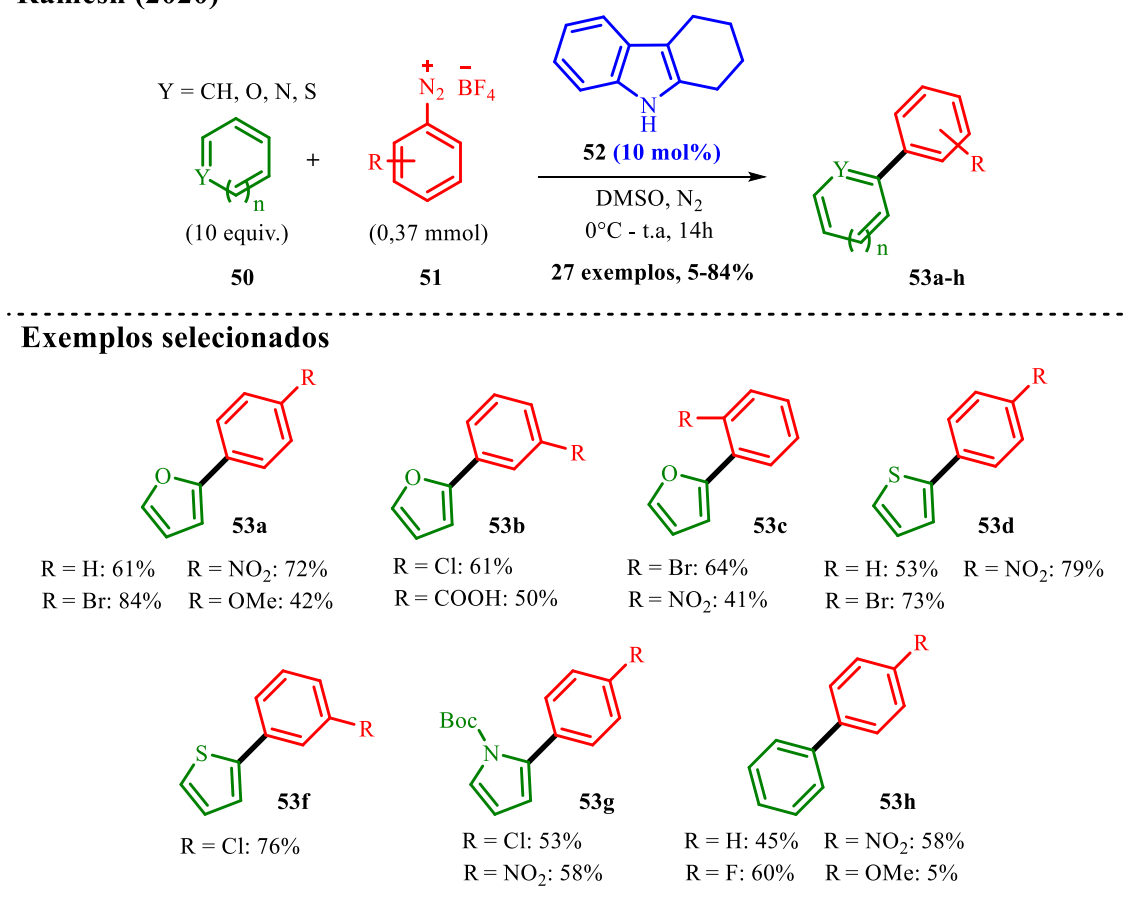
Fonte: Adaptado de Oliveira et al. (2020)⁶⁸.

No mesmo ano, Ramesh e colaboradores⁶⁹ reportaram uma metodologia para a construção de ligações aril–aril e aril–heteroaril por meio da formação de um complexo EDA.

A estratégia desenvolvida pelos autores envolveu a utilização de um catalisador rico em elétrons, o 1,2,3,4-Tetrahidrocarbazol (**52**), o qual desencadeia a formação do complexo após agregação com substratos deficientes em elétrons, como os sais de aril diazônio (**51**). Vale ressaltar que os autores observaram que complexo EDA formado em quantidades catalíticas sofreu um processo de transferência de elétron (SET) sem qualquer fotoativação. Esta transferência de elétrons levaria então a geração de radicais, que poderiam ser interceptados por substratos externos (**50**) para formar o produto de arilação desejado (**Esquema 25**).

Esquema 25 - Reações de arilação de furanos e outros substratos aril e heteroaril via formação de complexos EDA.

Ramesh (2020)



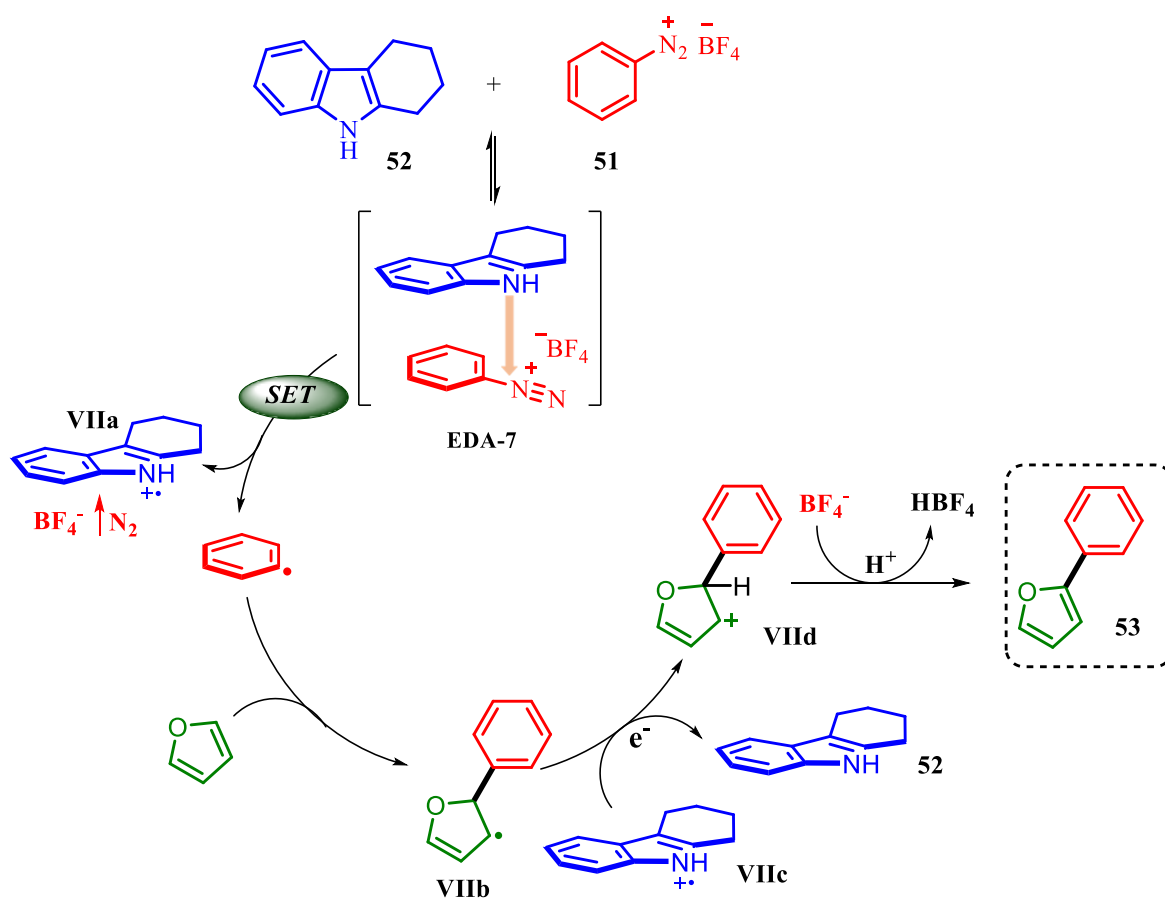
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Um amplo escopo reacional foi apresentado e permitiu o uso de uma variedade de sais de arildiazônio, incluindo aqueles contendo grupos retiradores de elétrons (-NO₂, -CN, -CF₃, -COOH), doadores de elétrons (-OMe, -Me) e halogênios (-F, -Cl, -Br) em distintas posições do anel aromático. A metodologia pode ser empregada com sucesso para arilação regioselectiva de diferentes substratos, entre eles furanos, tiofenos, pirróis e benzenos, obtendo-se

rendimentos de até 84%. Uma interessante aplicação sintética demonstrada pelos autores consistiu na utilização do protocolo desenvolvido para realização de reações de arilação visando a obtenção de intermediários na síntese de medicamentos como o Dantrolene e da Canagliflozina.

Com base em análises de espectrometria UV-Vis e experimentos controle envolvendo a utilização de trapeadores de radicais, um mecanismo de reação foi então proposto (**Esquema 26**). A reação se inicia pela formação do complexo EDA (**EDA-7**) entre **52** e **51**. O complexo sofre uma transferência de elétron (*SET*), sendo assim decomposto no cátion radical **VIIa** e um radical arila pela liberação de N_2 . O aril radical formado adiciona-se ao furano e fornece a espécie radicalar **VIIb**. Nesta etapa, o intermediário **VIIc** pode abstrair um elétron da espécie radical arilada **VIIb** retornando à sua forma catalítica original **52**. A desprotonação da espécie catiônica **VIIId** pelo ânion tetrafluoroborato fornece então o composto arilado **53**.

Esquema 26 - Mecanismo reacional proposto para arilação de furanos via complexo EDA.



Fonte: Adaptado de Ramesh et al. (2020)⁵⁹.

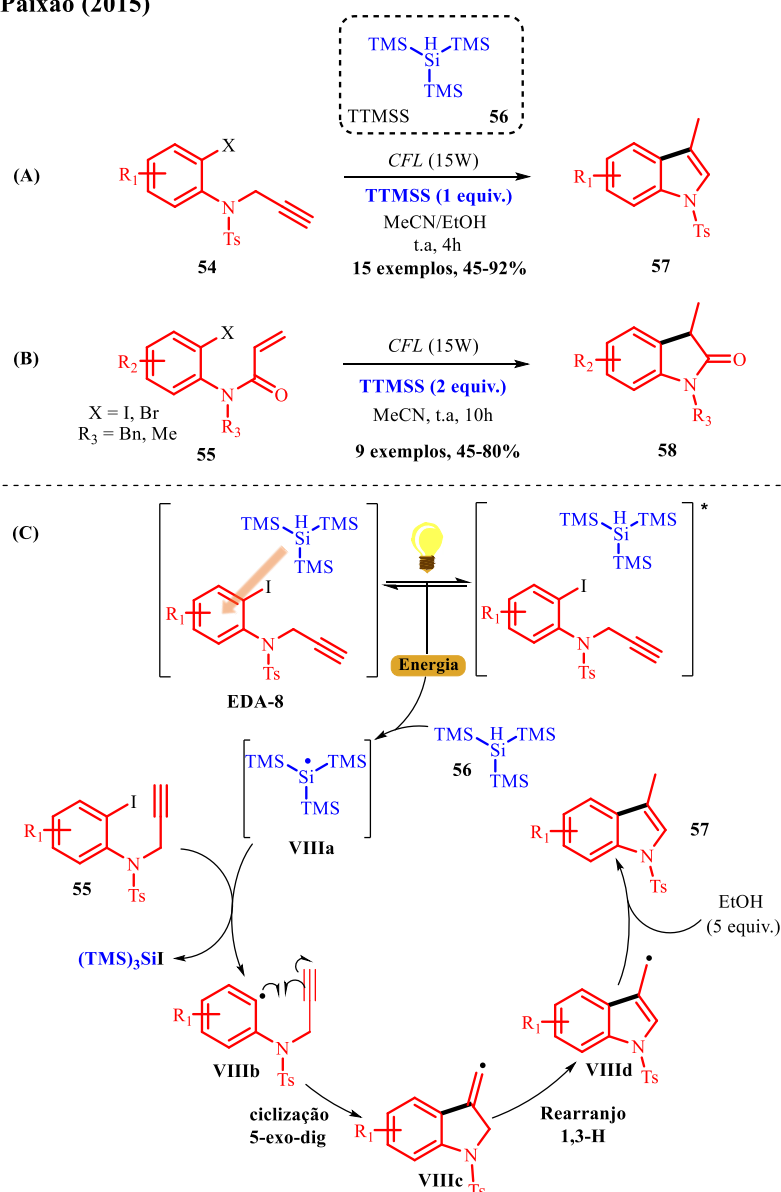
3.2 Outras metodologias sintéticas: Via complexos EDA

3.2.1 Síntese de Indóis e Oxindóis

Em 2015, Paixão e colaboradores⁷⁰ reportaram uma metodologia para a síntese de indóis (57) e oxindóis (58), por meio de reações de desalogenação radicalar seguida por ciclização intramolecular a partir das anilinas funcionalizadas (54 e 55) e tris(trimetilsilil)silano (56) (Esquema 27A e B)

Esquema 27 - (A) Reação de síntese de indóis; (B) Reação de síntese de oxindóis; (C) Mecanismo proposto para síntese de indóis via formação de complexos EDA.

Paixão (2015)



Fonte: Adaptado de Paixão et al (2015)⁷⁰.

Estudos mecanísticos envolvendo a utilização de trapeadores de radicais, como TEMPO, permitiram a identificação de intermediários radiculares no meio reacional. Baseado nestes experimentos e em estudos cinéticos adicionais, os autores propuseram um mecanismo envolvendo a formação de um complexo fotoativo (**Esquema 27C**). A excitação promovida pela luz visível do complexo EDA (**EDA-8**) formado pela associação dos substratos aril **54** ou **55** com TTMSS **56**, permite que ocorra uma transferência de energia levando a geração do radical centrado em Si **VIIIa**. Este subsequentemente promove a redução de um único elétron do substrato **55**, formando o radical aril **VIIIb**. Uma ciclização 5-exo-dig do intermediário radicalar **VIIIb** leva à formação de um radical vinil **VIIIc**. Em seguida, um rearranjo 1,3-H produz o radical alílico **VIId**, o qual por um processo de transferência de átomo de hidrogênio (*HAT*) a partir do solvente leva a formação do produto desejado.

Notavelmente, os autores verificaram que a escolha do solvente e a quantidade de TTMSS utilizada desempenham um papel crucial para a obtenção dos derivados de indol em rendimentos altos.

No mesmo ano, Melchiorre e colaboradores⁷¹ reportaram um protocolo para alquilação direta de indóis por meio da formação de complexos EDA entre os indóis (**59**) e brometos de benzila (**60**) ou brometos de fenacila (**61**), contendo grupos retiradores de elétrons (GRE) (**Esquema 28A**).

As reações foram feitas a temperatura ambiente, em metanol, sob irradiação de uma lâmpada de fluorescência compacta (*CFL*) de 23 W na presença de 2,6-lutidina.

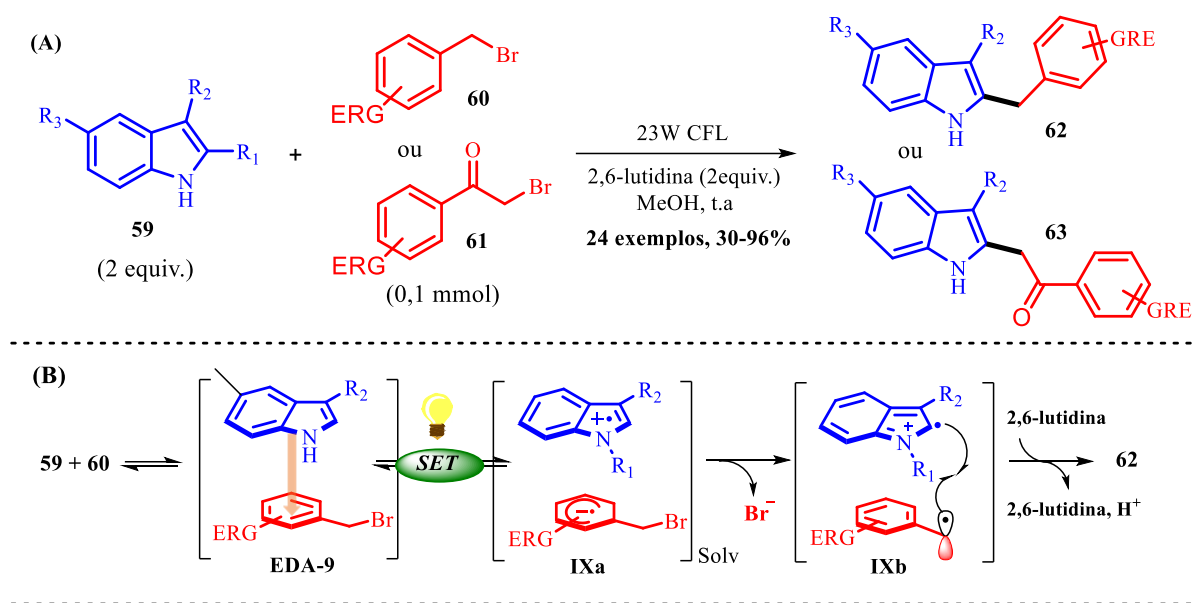
A hipótese de formação de um complexo EDA foi inicialmente verificada por análises de espectrometria UV-Vis que indicaram um deslocamento batocrômico acima de 430 nm, onde nenhum dos substratos individuais possui absorção³⁵. Os autores também foram capazes de isolar um cristal estável do complexo EDA em questão, pelo qual por meio de análises de difração de Raio-X confirmaram a formação do complexo com uma proporção doador-aceptor de 1: 1.

O mecanismo proposto sugere que primeiro ocorre a formação do complexo EDA, entre a espécie doadora, indol (**59**), e a espécie aceptora, o brometo (**60**). Na presença de irradiação por luz visível, ocorre a excitação do complexo EDA (**EDA-9**) seguida por um processo de transferência de elétron (*SET*) que origina o par de radicais **IXa**. Extrusão irreversível do ânion brometo proporciona a formação do par de radicais **IXb**, os quais se combina para formar uma nova ligação C-C. Finalmente, uma etapa de re-aromatização auxiliada pela base fornece o indol alquilado desejado (**62**) (**Esquema 28B**).

Com relação ao escopo reacional, uma série de indóis C3-substituídos sofreram alquilação na posição C2 do anel indol, bem como, a utilização de indóis C2-substituídos levaram a alquilação na posição C3 do anel indol. Os autores também reportaram reações de desaromatização do anel indólico quando 1H-indóis C2,C3-dissubstituídos são empregados.

Esquema 28 - (A) Reação de alquilação em indóis; (B) Mecanismo reacional proposto.

Melchiorre (2015)



Fonte: Adaptado de Melchiorre et al. (2015)⁷¹.

3.2.2 Reações de ciclização

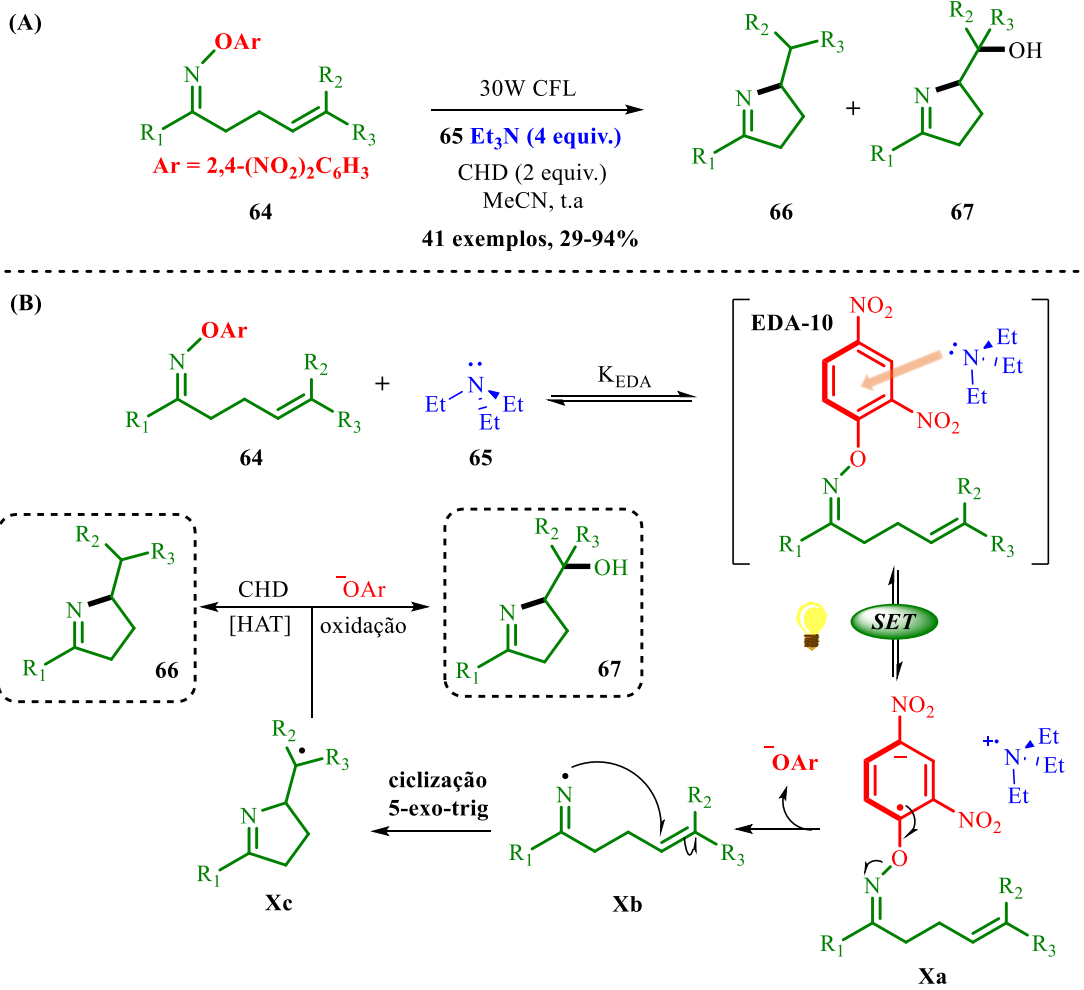
Em 2015, Leonori e colaboradores⁷² reportaram um protocolo para reações de ciclização via hidroiminação e iminohidroxilação de olefinas não ativadas. É interessante notar que os autores observaram que os produtos de ciclização poderiam ser obtidos mesmo na ausência de fotocatalisador. Desta forma, estes propuseram uma metodologia via formação de complexos EDA entre um grupo ariloxi (**64**) deficiente em elétrons, o qual atua como um agente redox externo permitindo a formação do agregado fotoativo com a trietilamina (**65**), espécie rica em elétrons (**Esquema 29A**).

Por meio de cálculos computacionais os autores conseguiram demonstrar que o complexo EDA formado envolve uma transição do par de elétrons desemparelhado do nitrogênio (n) para o orbital π^* (antiligante) da espécie aceptora, a qual consiste na unidade aromática da oxima. Além disso, confirmaram a formação do complexo por meio de análises espectroscópicas, bem como, pelo método de Job, o qual forneceu uma razão estequiométrica para doador/aceptor de 1: 1.

Após a formação do complexo EDA (**EDA-10**) ocorre um processo de transferência de elétron (*SET*) fotoinduzido que resulta na geração do par de íons radicais **Xa**. Em seguida, uma fragmentação acompanhada pela saída do anión fenóxido resulta em um radical imina **Xb**, o qual sofre uma ciclização 5-exo-trig. Desta forma, o intermediário radicalar **Xc** pode seguir dois caminhos distintos. Na presença de ciclohexadieno no meio reacional, observa-se a abstração de um átomo de hidrogênio do aditivo levando ao produto de ciclização via hidroiminação (**66**). Na ausência do aditivo, o anión fenóxido pode atuar oxidando **Xc** levando ao produto de ciclização via iminohidroxilação (**67**) (**Esquema 29B**).

Esquema 29 - (A) Reações de ciclização via hidroiminação e iminohidroxilação de olefinas não ativadas; (B) Mecanismo reacional proposto.

Leonori (2015)



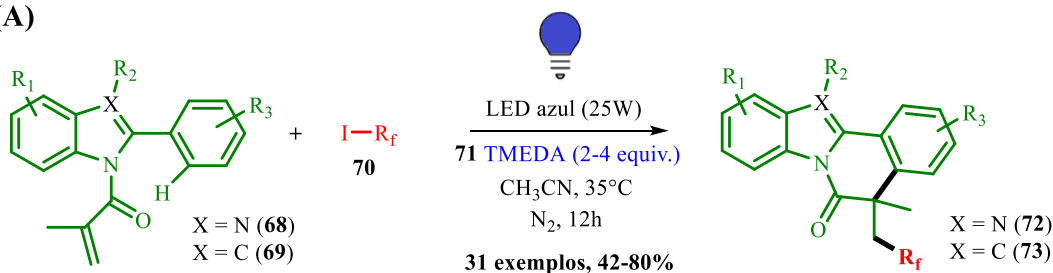
Fonte: Adaptado de Leonori et al. (2015)⁷².

Em 2019, Yu e colaboradores⁷³ reportaram um protocolo para a síntese de benzimidazo-isoquinolin-6(5*H*)-onas (**72**) e indolo[2,1-*a*]isoquinolin-6(5*H*)-onas (**73**) perfluoroaquil substituídas via reações de ciclização radicalar. A estratégia desenvolvida pelos autores envolveu a geração de radicais perfluoroaquil através da formação de um complexo EDA (**EDA-11**) entre iodetos de perfluoroaquila (**70**) e a tetrametiletenodiamina (**71**). Dessa forma, os radicais perfluoroaquil gerados podem se adicionar a dupla terminal de **68** e **69** levando à formação do intermediário radicalar **XIb**, que subsequentemente sofre uma ciclização intramolecular para fornecer o radical intermediário **XIc**. Em seguida, este radical pode ser oxidado pelo cátion radical da tetrametiletenodiamina **XIa** gerado após irradiação do complexo EDA, para formar o carbocátion **XId**, que é finalmente convertido no produto por desprotonação (**Esquema 30A e B**).

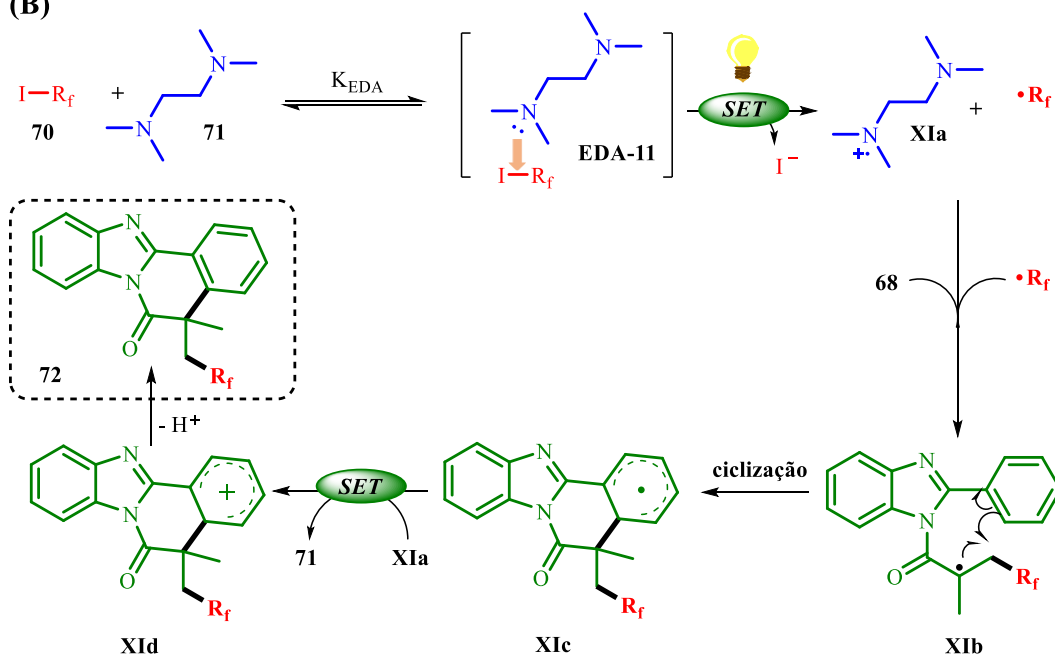
Esquema 30 – (A) Reações via ciclização radicalar para síntese de benzimidazo-isoquinolin-6(5*H*)-onas e indolo[2,1-*a*]isoquinolin-6(5*H*)-onas; (B) Mecanismo reacional proposto.

Yu (2019)

(A)



(B)



Fonte: Adaptado de Yu et al. (2019)⁷³.

3.2.3 Construção de ligações C-S via acoplamento cruzado

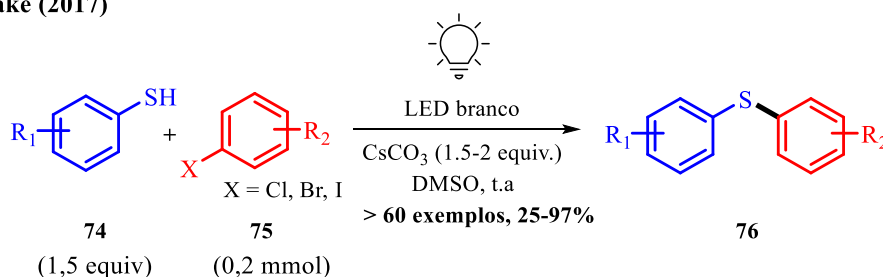
Em 2017, Miyake e colaboradores⁷⁴ reportaram um protocolo para o acoplamento cruzado C-S de tióis (**74**) e haletos de arila (**75**). É interessante notar que a metodologia desenvolvida envolve reações realizadas apenas na presença de luz visível e de base, CsCO₃, em dimetilsulfóxido (DMSO). A mesma ainda foi realizada sem a utilização de catalisadores fotoredox e metais de transição, os quais são normalmente empregados para efetuar reações de acoplamento cruzado (**Esquema 31A**).

Os autores propuseram a formação de um complexo EDA (**EDA-12**) entre haletos de arila (**75**) deficientes em elétrons com o ânion tiolato, originado pela desprotonação do ariltiol (**74**) no meio reacional. Após a formação do agregado fotoativo ocorre uma transferência de elétrons (*SET*) induzida por luz visível do ânion tiolato para o haleto de arila gerando o par de radicais **XIIa**, os quais subsequentemente se acoplam para produzir o produto de acoplamento cruzado C-S desejado (**Esquema 31B**). Cálculos teóricos corroboraram com a formação de um complexo EDA indicando uma interação do tipo $\pi - \pi$ entre o ânion tiolato rico em elétrons e o haleto de arila pobre em elétrons.

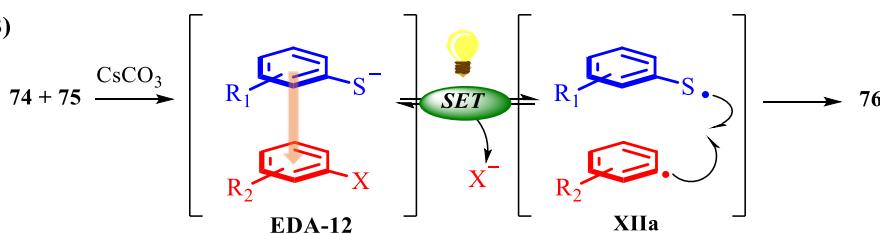
Esquema 31 - (A) Reação de acoplamento cruzado C-S entre tióis e haletos de arila via complexo EDA; (B) Mecanismo reacional proposto.

Miyake (2017)

(A)



(B)



Fonte: Adaptado de Miyake et al. (2017)⁷⁴.

A metodologia foi empregada com sucesso para formar o produto de acoplamento cruzado C-S desejado entre uma ampla variedade tiofenóis substituídos, com vários cloretos, brometos e iodetos de arila (25–97%). O protocolo também foi estendido para o acoplamento de diferentes heterocíclos (70-92%). Visando demonstrar a importância sintética da

metodologia desenvolvida os autores realizaram a funcionalização de reagentes farmacêuticos ativos (50-79%), como por exemplo a Indometacina (anti-inflamatório), o Fenofibrato (hipertrigliceridemia), Moclobemida (antidepressivo) e a Hidroclorotiazida (hipertensão arterial).

3.2.4 Adição de radical α - aminoalquil a maleimidas

Em 2018, Sundén e colaboradores⁷⁵ desenvolveram um protocolo para a síntese de tetra-hidroquinolinas (**79**) por meio da formação de um complexo EDA entre a N, N-dimetilanilina (**77**) e derivados de maleimidas (**78**), utilizando oxigênio molecular como oxidante terminal (**Esquema 32A**).

Com base em análises de espectrometria UV-Vis da mistura reacional que indicaram a formação de uma nova banda de transferência de carga na região próxima a 400 nm e de experimentos controles que provaram o papel crucial do oxigênio para essa transformação, os autores propuseram um mecanismo para reação de síntese das tetra-hidroquinolinas.

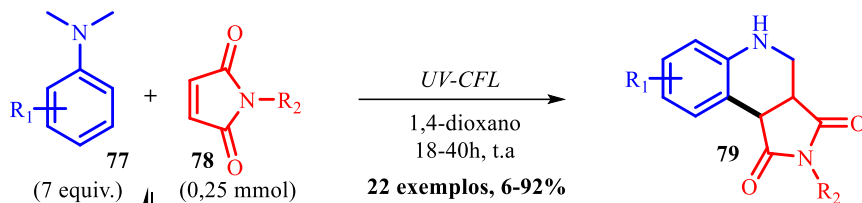
O mecanismo proposto se inicia com a formação de um complexo EDA (**EDA-13**) entre **77** (doador) e **78** (aceptor). Sob irradiação ocorre uma transferência de elétrons (*SET*) fotoinduzida da N, N-dimetilanilina para maleimida gerando o par de íons radicais **XIIIa**. Um processo de transferência de prótons leva a formação do radical α -aminoalquil **XIIIb** e do radical maleimida **XIIIc**, o qual sofre um *quenching* por parte do oxigênio presente no meio gerando o radical hidroperoxila. Em seguida, a maleimida sofre um ataque por parte do radical **XIIIb** levando ao intermediário radicalar **XIIId** que rapidamente sofre ciclização para o radical intermediário **XIIIe**. Na etapa final, o radical hidroperoxila atua abstraindo próton do intermediário **XIIIe** originando o produto desejado e peróxido de hidrogênio (**Esquema 32B**).

No que diz respeito ao escopo reacional, o protocolo desenvolvido foi aplicado com sucesso para a combinação da N, N-dimetilanilina com uma ampla variedade de maleimidas alifáticas substituídas (47-92%). Os autores também investigaram os efeitos de diferentes substituintes na N, N-dimetilanilina (6-89%). Dentre as limitações, foi observado que reações envolvendo a N-fenilmaleimida com anilinas substituídas em diferentes posições do anel aromático resultaram em uma queda no rendimento reacional ou até mesmo na não formação de produto.

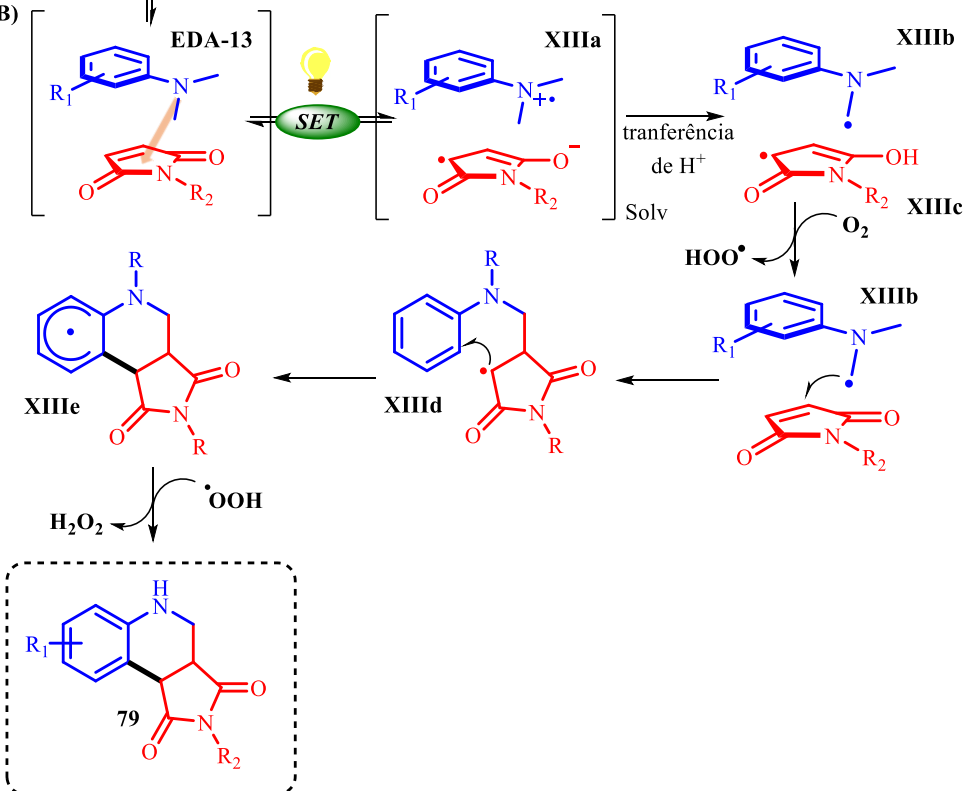
Esquema 32 - (A) Reação de síntese de tetra-hidroquinolinas via formação de complexo EDA; **(B)** Mecanismo reacional proposto.

Sundén (2018)

(A)



(B)



Fonte: Adaptado de Sundén et al. (2018)⁷⁵.

3.2.5 Hidrotrifluorometilação de β -cetoésteres insaturados

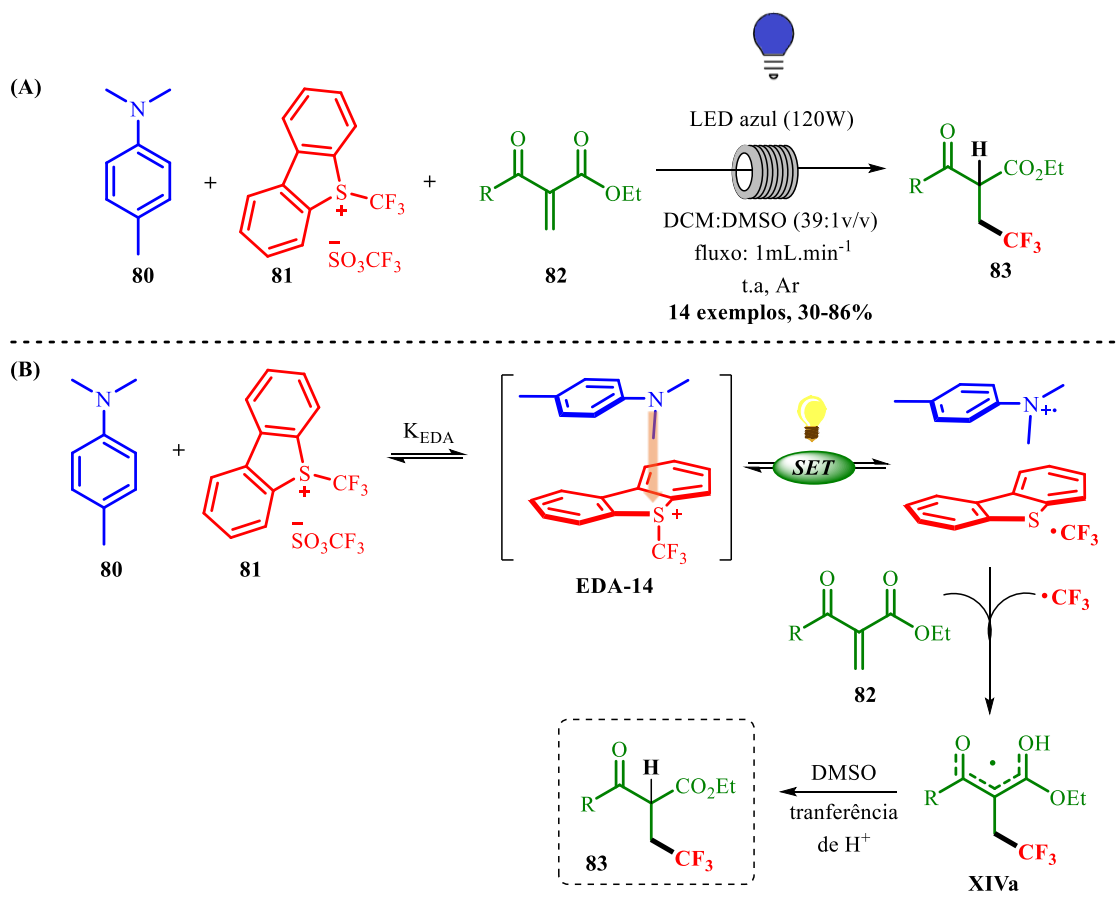
Em 2020, Amarante, Oliveira e colaboradores⁷⁶ reportaram um protocolo em condições de batelada e fluxo contínuo para a hidrotrifluorometilação de β -cetoésteres insaturados via formação de um complexo EDA. A estratégia desenvolvida pelos autores envolveu a utilização de um composto de sacrifício doador de elétrons, a 4-Metil-N,N-Dimetilanilina (**80**), a qual induz a formação de um complexo EDA por agregação com o substrato aceptor de elétrons, o reagente de Umemoto (**81**), o qual atua como fonte de radicais trifluorometil posteriormente trapeado pelo composto dicarbonílico (**82**) (**Esquema 33A**).

Por meio de análises de espectrometria UV-Vis os autores demonstraram a formação do EDA verificando o surgimento de uma nova banda de transferência de carga, cujo máximo de absorção se deu em 400 nm. A formação desta nova banda também foi verificada por meio de uma análise dos NTOs (*Natural Transition Orbitals*) do complexo formado, no qual pode-se atribuir uma transição HOMO/LUMO em 416,4 nm como sendo referente a observada no espectro experimental. Além disso, uma série de experimentos mecanísticos e cálculos de *DFT* foram utilizados para elucidação do mecanismo reacional envolvido. Sendo assim, os autores propuseram que primeiramente ocorre a formação do complexo EDA (**EDA-14**), o qual sob irradiação de luz visível passa por uma transferência de elétron (*SET*) que acaba por reduzir o reagente de Umemoto gerando um radical CF_3 . Através da análise dos estados de transição envolvidos, foi observado que a adição termodinamicamente favorável ($\Delta G = -26.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) do radical trifluorometil a posição beta do composto dicarbonílico ocorre com uma barreira de energia consideravelmente baixa de apenas $4,6 \text{ kcal mol}^{-1}$. A reação então prossegue pela abstração de um hidrogênio do solvente (DMSO) por parte do radical α -dicarbonil **XIVa** gerando o produto de hidrotrifluorometilação (**83**). Vale ressaltar que esta foi atribuída como a etapa limitante do processo e prossegue através de um segundo estado de transição com uma barreira de reação de $23,2 \text{ kcal mol}^{-1}$. (**Esquema 33B**).

É interessante notar que a metodologia desenvolvida pode atuar como via de síntese para o preparo de isoxazolonas e pirazolonas contendo o grupo trifluorometil, as quais constituem importantes núcleos heterocíclicos para construção de moléculas biologicamente ativas.

Esquema 33 - (A) Reação de hidrot trifluorometilação de β -cetoésteres insaturados via formação de complexo EDA.; (B) Mecanismo reacional proposto.

Amarante (2020)



Fonte: Adaptado de Amarante, Oliveira et al. (2020)⁷⁶.

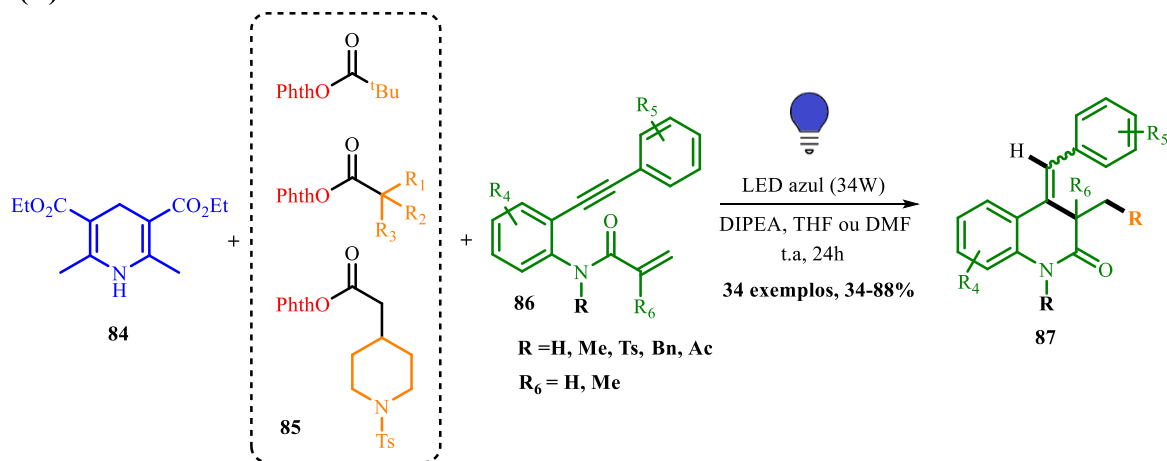
3.2.6 Síntese de dihidroquinolinas e quinolinas

Em 2020, Paixão e colaboradores⁷⁷ desenvolveram um protocolo para a obtenção de uma ampla variedade de dihidroquinolinas (**87**) funcionalizadas via formação de um complexo doador-aceptor de elétrons (**Esquema 34A**). Notavelmente os autores observaram que alguns derivados de dihidroquinolinas podem ser convertidos nas respectivas quinolinas por meio de um processo de isomerização, permitindo assim acesso a uma variedade de quinolinas (**88**) funcionalizadas (**Esquema 34B**).

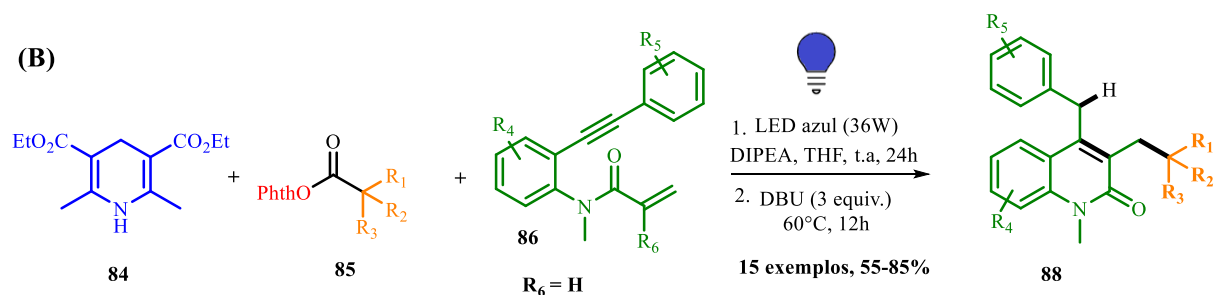
Esquema 34 - (A) Reação de síntese de derivados de dihidroquinolinas; (B)) Reação de síntese de derivados de quinolinas.

Paixão (2020)

(A)



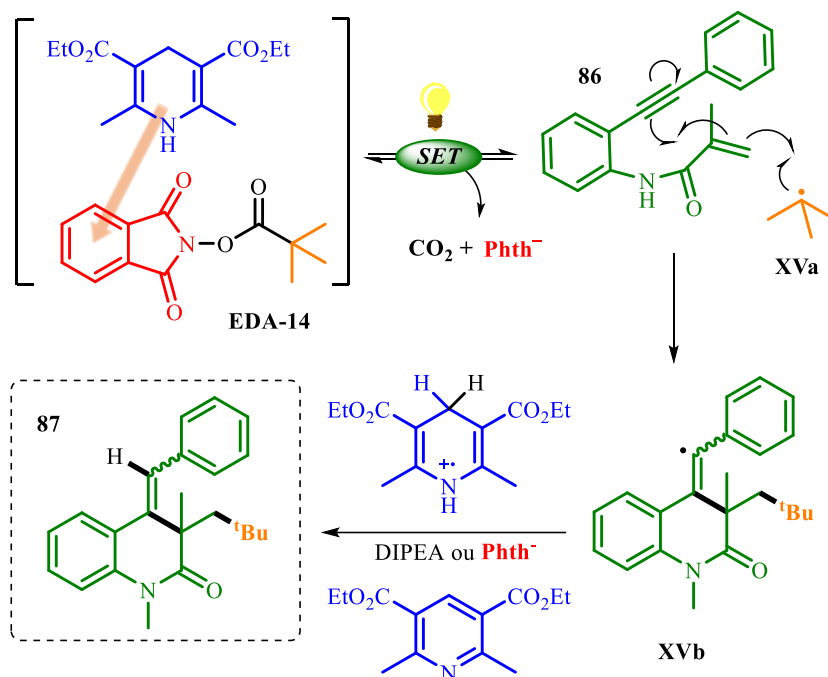
(B)



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A estratégia desenvolvida pelos autores para realização desta transformação química consistiu na geração de um agregado fotoativo entre o éster de Hantzsch (**84**) e derivados do éster NHPI (**85**). Neste complexo, sob irradiação de luz visível ocorre um evento de transferência de elétron de **84** para **85** gerando assim os radicais terciários **XVa** pela decomposição de **85**. Em seguida, os radicais **XVa** podem se acoplar a substratos externos, como os derivados de 1,7-enenos (**86**) desencadeando um processo radicalar em cascata que culmina na formação do intermediário radicalar **XVb**. Na etapa final, com o auxílio de uma base, o radical **XVb** abstrai um átomo de hidrogênio do éster de Hantzsch oxidado para fornecer as dihidroquinolinas (**Esquema 35**).

Esquema 35 - Mecanismo proposto para a síntese de dihidroquinolinas via formação de complexo EDA.



Fonte: Adaptado de Paixão et al. (2020)⁷⁷.

No que diz respeito ao escopo reacional foram obtidas uma série de dihidroquinolinas funcionalizadas com rendimentos reacionais de moderados a bons (34-88%), bem como, uma gama de quinolinas funcionalizadas com rendimentos de até 85%. Vale ressaltar que a metodologia desenvolvida também pode ser transposta para o regime de fluxo contínuo, fornecendo um dos derivados de dihidroquinolinas em 70% de rendimento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, os exemplos apresentados permitem demonstrar que a química envolvendo os complexo EDA pode ser empregada para uma ampla gama de protocolos sintéticos, abrindo um novo horizonte de possibilidades para a elaboração de metodologias mais complexas utilizando sistemas operacionalmente mais simples. Desta forma, é possível observar que a formação de complexos doador-aceptor de elétrons torna possível a geração de intermediários radicalares altamente reativos na ausência de catalisadores metálicos e outros aditivos em quantidades estequiométricas, permitindo assim um melhor controle dos processos e o desenvolvimento de uma variedade de aplicações. Logo, é razoável esperar que este método fotoquímico de promover transformações químicas em um futuro próximo desenvolverá seu potencial sintético alcançando patamares de eficiência equiparáveis com os métodos fotocatalíticos comumente utilizados.

REFERÊNCIAS

- (1) Šima, J. Photochemistry — Development and Achievements. *Acta Chim. Slovaca* **2018**, 10 (2), 84–90. <https://doi.org/10.1515/acs-2017-0015>.
- (2) Carlos, R. M. A Aplicação Da Fotoquímica Inorgânica Nas Diversas Áreas Da Ciência. *Quim. Nova* **2007**, 30 (7), 1686–1694. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422007000700036>.
- (3) Alpert, P. T.; Shaikh, U. The Effects of Vitamin d Deficiency and Insufficiency on the Endocrine and Paracrine Systems. *Biol. Res. Nurs.* **2007**, 9 (2), 117–129. <https://doi.org/10.1177/1099800407308057>.
- (4) Jäpelt, R. B.; Jakobsen, J. Vitamin D in Plants: A Review of Occurrence, Analysis, and Biosynthesis. *Front. Plant Sci.* **2013**, 4 (MAY). <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00136>.
- (5) Roth, H. D. Twentieth Century Developments in Photochemistry. Brief Historical Sketches. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73 (3), 395–403. <https://doi.org/10.1351/pac200173030395>.
- (6) Planck, M. 1901 On the Law of the Energy Distribution in the Normal Spectrum. *Ann. Phys.* **1901**, 4, 553–564.
- (7) Horikoshi, S.; Watanabe, T.; Narita, A.; Suzuki, Y.; Serpone, N. The Electromagnetic Wave Energy Effect(s) in Microwave-Assisted Organic Syntheses (MAOS). *Sci. Rep.* **2018**, 8 (1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23465-5>.
- (8) Roth, H. D. The Beginnings of Organic Photochemistry. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1989**, 28 (9), 1193–1207. <https://doi.org/10.1002/anie.198911931>.
- (9) Albini, A.; Dichiarante, V. The “belle Époque” of Photochemistry. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, 8 (2), 248–254. <https://doi.org/10.1039/b806756b>.
- (10) Klán, P.; Wirz, J. *Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice*; Wiley: Chichester, 2009.
- (11) Beranová, L.; Humpolícková, J.; Hof, M. *Principles and Applications of Fluorescence Lifetime Correlation Spectroscopy*; 2009; Vol. 7356. <https://doi.org/10.1117/12.822857>.
- (12) Neumann, M. G.; Quina, F. H. A Fotoquímica No Brasil. *Quim. Nova* **2002**, 25 (SUPPL. 1), 34–38. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422002000800007>.
- (13) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (17), 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.

- (14) Turro, N. J.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J. C. *Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules*; University Science Books: Sausalito, California, 2010.
- (15) König, B. Photocatalysis in Organic Synthesis – Past, Present, and Future. *European J. Org. Chem.* **2017**, 2017 (15), 1979–1981. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700420>.
- (16) Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. Mechanistic Studies in Photocatalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, 58 (12), 3730–3747. <https://doi.org/10.1002/anie.201809984>.
- (17) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (16), 6898–6926. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01449>.
- (18) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (7), 5322–5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.
- (19) Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A. Photocatalysis for the Formation of the C-C Bond. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (6), 2725–2756. <https://doi.org/10.1021/cr068352x>.
- (20) Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. Light Induced and Dye Accelerated Reductions of Phenacyl Onium Salts by 1,4-Dihydropyridines. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19 (14), 1255–1258. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)94515-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)94515-0).
- (21) Van Bergen, T. J.; Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. Hydride Transfer from 1,4-Dihydropyridines to Sp³-Hybridized Carbon in Sulfonium Salts and Activated Halides. Studies with NAD(P)H Models' 'T. *J. Org. Chem.* **1979**, 44 (26), 4953–4962.
- (22) Cano-yelo, H.; Deronzier, A. Photo-Oxidation of Some Carbinols by the Ru(II) Polypyridyl Complex-Aryl Diazonium Salt System. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25 (48), 5517–5520.
- (23) Ishitani, O.; Yanagida, S.; Takamuku, S.; Pac, C. Redox-Photosensitized Reactions. 13. Ru(Bpy)₃²⁺-Photosensitized Reactions of an NADH Model, 1-Benzyl-1,4-Dihydronicotinamide, with Aromatic Carbonyl Compounds and Comparison with Thermal Reactions. *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (13), 2790–2796.
- (24) Chyongjin, P.; Miyauchi, Y.; Ishitani, O.; Ihama, M.; Yasuda, M.; Sakurai, H. No Title Redox-Photosensitized Reactions. 11. Ru(Bpy)₃²⁺-Photosensitized Reactions of 1-Benzyl-1,4-Dihydronicotinamide with Aryl-Substituted Enones, Derivatives of Methyl Cinnamate, and Substituted Cinnamionitriles: Electron-Transfer Mechanism and

- Structure. *J. Org. Chem.* **1984**, 49 (1), 26–34.
- (25) Ishitani, O.; Pac, C.; Sakurai, H. Redox-Photosensitized Reactions. 10. Formation of a Novel Type of Adduct between an NADH Model and Carbonyl Compounds by Photosensitization Using Ru(Bpy)₃²⁺. *J. Org. Chem.* **1983**, 48 (17), 2941–2942.
- (26) Pac, C.; Ihama, M.; Yasuda, M.; Miyauchi, Y.; Sakurai, H. Tris(2,2'-Bipyridine)Ruthenium(2+)-Mediated Photoreduction of Olefins with 1-Benzyl-1,4-Dihydronicotinamide: A Mechanistic Probe for Electron-Transfer Reactions of NAD(P)H-Model Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103 (21), 6495–6497.
- (27) Okada, K.; Okamoto, K.; Morita, N.; Okubo, K.; Oda, M. Photosensitized Decarboxylative Michael Addition through N-(Acyloxy)Phthalimides via an Electron-Transfer Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (24), 9401–9402.
- (28) Fukuzumi, S.; Koumitsu, S.; Hironaka, K.; Tanaka, T. Energetic Comparison between Photoinduced Electron-Transfer Reactions from NADH Model Compounds to Organic and Inorganic Oxidants and Hydride-Transfer Reactions from NADH Model Compounds to p-Benzoquinone Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (2), 305–316. <https://doi.org/10.1021/ja00236a003>.
- (29) Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (39), 12886–12887. <https://doi.org/10.1021/ja805387f>.
- (30) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes. *Science* (80-.). **2008**, 322 (5898), 77–80. <https://doi.org/10.1126/science.1161976>.
- (31) Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. Electron-Transfer Photoredox Catalysis: Development of a Tin-Free Reductive Dehalogenation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (25), 8756–8757. <https://doi.org/10.1021/ja9033582>.
- (32) De Almeida, A. M.; De Almeida, M. V.; Amarante, G. W. Recentes Aplicações Em Síntese Orgânica de Catálise Foto Redox Mediada Por Luz Visível. *Quim. Nova* **2015**, 38 (8), 1080–1092. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150121>.
- (33) Mulliken, R. S. Molecular Compounds and Their Spectra. III. The Interaction of Electron Donors and Acceptors. *J. Phys. Chem.* **1952**, 56 (7), 801–822. <https://doi.org/10.1021/j150499a001>.
- (34) Mulliken, R. S. Molecular Compounds and Their Spectra. II. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74 (3), 811–824. <https://doi.org/10.1021/ja01123a067>.
- (35) Lima, C. G. S.; Lima, T. D. M.; Duarte, M.; Jurberg, I. D.; Paixão, M. W. Organic

- Synthesis Enabled by Light-Irradiation of EDA Complexes: Theoretical Background and Synthetic Applications. *ACS Catal.* **2016**, 6 (3), 1389–1407.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02386>.
- (36) Crisenza, G. E. M.; Mazzarella, D.; Melchiorre, P. Synthetic Methods Driven by the Photoactivity of Electron Donor-Acceptor Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (12), 5461–5476. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c01416>.
- (37) Rosokha, S. V.; Kochi, J. K. Fresh Look at Electron-Transfer Mechanisms via the Donor/Acceptor Bindings in the Critical Encounter Complex. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41 (5), 641–653. <https://doi.org/10.1021/ar700256a>.
- (38) Cantacuzène, D.; Wakeselman, C.; Dorme, R. Condensation of Perfluoroalkyl Iodides with Unsaturated Nitrogen Compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1977**, 1, 1365–1371.
- (39) Fukuzumi, S.; Mochida, K.; Kochi, J. K. A Unified Mechanism for Thermal and Photochemical Activation of Charge-Transfer Processes with Organometals. Steric Effects in the Insertion of Tetracyanoethylene. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101 (20), 5961–5972. <https://doi.org/10.1021/ja00514a016>.
- (40) Sankararaman, S.; Haney, W. A.; Kochi, J. K. Annihilation of Aromatic Cation Radicals by Ion-Pair and Radical-Pair Collapse: Unusual Solvent and Salt Effects in the Competition for Aromatic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (25), 7824–7838. <https://doi.org/10.1021/ja00259a035>.
- (41) Gotoh, T.; Padias, A. B.; Hall, H. K. An Electron Donor-Acceptor Complex and a Thermal Triplex as Intermediates in the Cycloaddition Reaction of N-Vinylcarbazole with Dimethyl 2,2-Dicyanoethylene-1,1-Dicarboxylate. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (4), 1308–1312. <https://doi.org/10.1021/ja00004a035>.
- (42) Yuan, S.; Chang, J.; Yu, B. *Construction of Biologically Important Biaryl Scaffolds through Direct C–H Bond Activation: Advances and Prospects*; Springer International Publishing, 2020; Vol. 378. <https://doi.org/10.1007/s41061-020-0285-9>.
- (43) Ackermann, L. *Modern Arylation Methods*, 1st editio.; Ackermann, L., Ed.; Wiley-VCH: Göttingen, 2009.
- (44) Seiple, I. B.; Su, S.; Rodriguez, R. A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sobel, A. L.; Baran, P. S. Direct C-H Arylation of Electron-Deficient Heterocycles with Arylboronic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (38), 13194–13196.
<https://doi.org/10.1021/ja1066459>.
- (45) Proctor, R. S. J.; Phipps, R. J. Recent Advances in Minisci-Type Reactions. *Angew.*

- Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (39), 13666–13699.
<https://doi.org/10.1002/anie.201900977>.
- (46) Liu, N.; Wang, Z. X. Kumada Coupling of Aryl, Heteroaryl, and Vinyl Chlorides Catalyzed by Amido Pincer Nickel Complexes. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (24), 10031–10038. <https://doi.org/10.1021/jo201821g>.
- (47) Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Kapdi, A. R.; Schulzke, C. Kumada-Corriu Cross-Couplings with 2-Pyridyl Grignard Reagents. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (11), 3300–3303. <https://doi.org/10.1002/chem.201000032>.
- (48) Luzung, M. R.; Patel, J. S.; Yin, J. A Mild Negishi Cross-Coupling of 2-Heterocyclic Organozinc Reagents and Aryl Chlorides. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (23), 8330–8332. <https://doi.org/10.1021/jo1018798>.
- (49) Roesner, S.; Buchwald, S. L. Continuous-Flow Synthesis of Biaryls by Negishi Cross-Coupling of Fluoro- and Trifluoromethyl-Substituted (Hetero)Arenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (35), 10463–10467. <https://doi.org/10.1002/anie.201605584>.
- (50) Lee, D. H.; Taher, A.; Ahn, W. S.; Jin, M. J. Room Temperature Stille Cross-Coupling Reaction of Unreactive Aryl Chlorides and Heteroaryl Chlorides. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (3), 478–480. <https://doi.org/10.1039/b917711f>.
- (51) Lee, D. H.; Qian, Y.; Park, J. H.; Lee, J. S.; Shim, S. E.; Jin, M. J. A Highly Active and General Catalyst for the Stille Coupling Reaction of Unreactive Aryl, Heteroaryl, and Vinyl Chlorides under Mild Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (9), 1729–1735. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300075>.
- (52) Ouyang, J. S.; Li, Y. F.; Huang, F. D.; Lu, D. D.; Liu, F. S. The Highly Efficient Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of (Hetero)Aryl Chlorides and (Hetero)Arylboronic Acids Catalyzed by “Bulky-yet-Flexible” Palladium–PEPPSI Complexes in Air. *ChemCatChem* **2018**, *10* (2), 371–375. <https://doi.org/10.1002/cctc.201701076>.
- (53) Ichikawa, T.; Netsu, M.; Mizuno, M.; Mizusaki, T.; Takagi, Y.; Sawama, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. Development of a Unique Heterogeneous Palladium Catalyst for the Suzuki–Miyaura Reaction Using (Hetero)Aryl Chlorides and Chemoselective Hydrogenation. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (13), 2269–2279. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700156>.
- (54) Gurung, S. K.; Thapa, S.; Vangala, A. S.; Giri, R. Copper-Catalyzed Hiyama Coupling of (Hetero)Aryltriethoxysilanes with (Hetero)Aryl Iodides. *Org. Lett.* **2013**, *15* (20), 5378–5381. <https://doi.org/10.1021/ol402701x>.
- (55) Nareddy, P.; Jordan, F.; Szostak, M. Recent Developments in Ruthenium-Catalyzed C-

- H Arylation: Array of Mechanistic Manifolds. *ACS Catal.* **2017**, 7 (9), 5721–5745.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.7b01645>.
- (56) Pototschnig, G.; Maulide, N.; Schnürch, M. Direct Functionalization of C–H Bonds by Iron, Nickel, and Cobalt Catalysis. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23 (39), 9206–9232.
<https://doi.org/10.1002/chem.201605657>.
- (57) Yang, Y.; Lan, J.; You, J. Oxidative C-H/C-H Coupling Reactions between Two (Hetero)Arenes. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (13), 8787–8863.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00567>.
- (58) Truong, T.; Daugulis, O. Base-Mediated Intermolecular Sp² C-H Bond Arylation via Benzyne Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (12), 4243–4245.
<https://doi.org/10.1021/ja200184b>.
- (59) Annes, S. B.; Ramesh, S. 1,3,5-Triphenylpyrazoline-Based Organocatalysis: Synthesis of Aryl-Heteroaryl Compounds and Exploiting By-Product from the Reaction for Alkyne-Carbonyl Metathesis (ACM) Reaction in One Pot. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8 (8), 1398–1404. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201900305>.
- (60) Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. Visible Light Mediated Photoredox Catalytic Arylation Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49 (8), 1566–1577.
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00229>.
- (61) Tobisu, M.; Furukawa, T.; Chatani, N. Visible Light-Mediated Direct Arylation of Arenes and Heteroarenes Using Diaryliodonium Salts in the Presence and Absence of a Photocatalyst. *Chem. Lett.* **2013**, 42 (10), 1203–1205.
<https://doi.org/10.1246/cl.130547>.
- (62) Fürst, M. C. D.; Gans, E.; Böck, M. J.; Heinrich, M. R. Visible-Light-Induced, Catalyst-Free Radical Arylations of Arenes and Heteroarenes with Aryldiazonium Salts. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23 (61), 15312–15315.
<https://doi.org/10.1002/chem.201703954>.
- (63) Marzo, L.; Wang, S.; König, B. Visible-Light-Mediated Radical Arylation of Anilines with Acceptor-Substituted (Hetero)Aryl Halides. *Org. Lett.* **2017**, 19 (21), 5976–5979.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03001>.
- (64) Rudrangi, S. R. S.; Bontha, V. K.; Manda, V. R.; Bethi, S. Oxindoles and Their Pharmaceutical Significance- an Overview. *Asian J. Res. Chem.* **2011**, 4 (3), 335–338.
- (65) Liang, K.; Li, N.; Zhang, Y.; Li, T.; Xia, C. Transition-Metal-Free α -Arylation of Oxindoles: Via a Visible-Light-Promoted Electron Transfer. *Chem. Sci.* **2019**, 10 (10), 3049–3053. <https://doi.org/10.1039/c8sc05170d>.

- (66) Bartolomeu, A. D. A.; Silva, R. C.; Brocksom, T. J.; Noël, T.; De Oliveira, K. T. Photoarylation of Pyridines Using Aryldiazonium Salts and Visible Light: An EDA Approach. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (16), 10459–10471. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01879>.
- (67) Aganda, K. C. C.; Kim, J.; Lee, A. Visible-Light-Mediated Direct C3-Arylation of 2: H-Indazoles Enabled by an Electron-Donor-Acceptor Complex. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (45), 9698–9702. <https://doi.org/10.1039/c9ob02074h>.
- (68) Silva, R. C.; Villela, L. F.; Brocksom, T. J.; De Oliveira, K. T. Direct C-H Photoarylation of Diazines Using Aryldiazonium Salts and Visible-Light. *RSC Adv.* **2020**, *10* (52), 31115–31122. <https://doi.org/10.1039/d0ra06876d>.
- (69) Saritha, R.; Annes, S. B.; Saravanan, S.; Ramesh, S. Carbazole Based Electron Donor Acceptor (EDA) Catalysis for the Synthesis of Biaryl and Aryl-Heteroaryl Compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (13), 2510–2515. <https://doi.org/10.1039/d0ob00282h>.
- (70) Da Silva, G. P.; Ali, A.; Da Silva, R. C.; Jiang, H.; Paixão, M. W. Tris(Trimethylsilyl)Silane and Visible-Light Irradiation: A New Metal- and Additive-Free Photochemical Process for the Synthesis of Indoles and Oxindoles. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (82), 15110–15113. <https://doi.org/10.1039/c5cc06329a>.
- (71) Kandukuri, S. R.; Bahamonde, A.; Chatterjee, I.; Jurberg, I. D.; Escudero-Adán, E. C.; Melchiorre, P. X-Ray Characterization of an Electron Donor-Acceptor Complex That Drives the Photochemical Alkylation of Indoles. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (5), 1485–1489. <https://doi.org/10.1002/anie.201409529>.
- (72) Davies, J.; Booth, S. G.; Essafi, S.; Dryfe, R. A. W.; Leonori, D. Visible-Light-Mediated Generation of Nitrogen-Centered Radicals: Metal-Free Hydroimination and Iminohydroxylation Cyclization Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (47), 14017–14021. <https://doi.org/10.1002/anie.201507641>.
- (73) Zeng, F. L.; Sun, K.; Chen, X. L.; Yuan, X. Y.; He, S. Q.; Liu, Y.; Peng, Y. Y.; Qu, L. B.; Lv, Q. Y.; Yu, B. Metal-Free Visible-Light Promoted Radical Cyclization to Access Perfluoroalkyl-Substituted Benzimidazo[2,1-a]Isoquinolin-6(5H)-Ones and Indolo[2,1-a]Isoquinolin-6(5H)-Ones. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (22), 5176–5181. <https://doi.org/10.1002/adsc.201901016>.
- (74) Liu, B.; Lim, C. H.; Miyake, G. M. Visible-Light-Promoted C-S Cross-Coupling via Intermolecular Charge Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (39), 13616–13619. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b07390>.
- (75) Hsu, C. W.; Sundén, H. α -Aminoalkyl Radical Addition to Maleimides via Electron

- Donor-Acceptor Complexes. *Org. Lett.* **2018**, 20 (7), 2051–2054.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00597>.
- (76) Batista, G. M. F.; de Castro, P. P.; Dos Santos, H. F.; de Oliveira, K. T.; Amarante, G. W. Electron-Donor–Acceptor Complex-Enabled Flow Methodology for the Hydrotrifluoromethylation of Unsaturated β -Keto Esters. *Org. Lett.* **2020**, 22 (21), 8598–8602. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03187>.
- (77) Correia, J. T. M.; Piva Da Silva, G.; Kisukuri, C. M.; André, E.; Pires, B.; Carneiro, P. S.; Paixaõ, M. W. Metal-Free Photoinduced Hydroalkylation Cascade Enabled by an Electron-Donor-Acceptor Complex. *J. Org. Chem.* **2020**, 85 (15), 9820–9834.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01130>.