

Universidade Federal De São Carlos

Centro de Ciências Exatas e da Terra

Departamento de Química

Monografia em química: *“Redesenhando acoplamento cruzado por 2 elétrons: conectando metodologias tradicionais com métodos emergentes de transferência de um elétron”*

Camila Pelizzer de Oliveira

RA: 791605

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira

São Carlos - SP, fevereiro de 2025

Camila Pelizzer de Oliveira

Redesenhando acoplamento cruzado por 2 elétrons: conectando metodologias tradicionais com métodos emergentes de transferência de um elétron

Trabalho de conclusão de curso apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, para obtenção do título de Bacharel em Química

Orientador(a): Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira

São Carlos - SP, fevereiro de 2025

**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS****DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ/CCET**

Rod. Washington Luís km 235 - SP-310, s/n - Bairro Monjolinho, São Carlos/SP, CEP 13565-905

Telefone: (16) 33518206 - <http://www.ufscar.br>

DP-TCC-FA nº 10/2025/DQ/CCET

Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso**Folha Aprovação (GDP-TCC-FA)****FOLHA DE APROVAÇÃO****CAMILA PELIZZER DE OLIVEIRA****REDESENHANDO ACOPLAMENTO CRUZADO POR 2 ELÉTRONS: CONECTANDO METODOLOGIAS TRADICIONAIS COM MÉTODOS EMERGENTES DE TRANSFERÊNCIA DE UM ELÉTRON****Trabalho de Conclusão de Curso****Universidade Federal de São Carlos – Campus São Carlos**

São Carlos, 14 de fevereiro de 2025

ASSINATURAS E CIÊNCIAS

Cargo/Função	Nome Completo
Orientador	Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira
Membro da Banca 1	Prof. Dr. Marcio Weber Paixão
Membro da Banca 2	Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Samuel Schwab, Professor(a)**, em 17/02/2025, às 14:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufscar.br/autenticacao>, informando o código verificador **1749175** e o código CRC **5A312C65**.

Referência: Caso responda a este documento, indicar expressamente o Processo nº 23112.001933/2024-38

SEI nº 1749175

Modelo de Documento: Grad: Defesa TCC: Folha Aprovação, versão de 02/Agosto/2019

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecer aos meus pais. Durante os últimos cinco anos, foram o meu pilar, principalmente nos momentos mais desafiadores, como na pandemia, quando tudo era incerto. Estavam comigo em cada dia pré-prova em que a ansiedade parecia insuportável, e sei que estarão sempre. Vocês são o alicerce de tudo o que construí, e minha gratidão não cabe em palavras. Obrigada por acreditarem em mim, por apoiarem minhas escolhas e por confiarem que este era o caminho certo. O privilégio de ter estudado algo que amo se deve a vocês, e isso é algo que jamais esquecerei.

Agradeço também a todos os meus familiares, especialmente minhas tias Alessandra, Andreia Maria e Arilza. Vocês fizeram meus finais de semana mais leves e descontraídos, ajudando a aliviar a pressão que tantas vezes coloquei sobre mim mesma. Obrigada por estarem sempre disponíveis para o que eu precisasse. À minha avó Maria Benedita, que mesmo à distância, sempre esteve disposta a ouvir meus relatos sobre a faculdade e a compartilhar sabedoria. Aos meus avós José Antônio Oliveira e José Antônio Pelizzer, que me ensinaram que futebol e boa comida são coisas incríveis. Vocês fazem falta todos os dias, e os carrego comigo em cada momento. E, claro, à minha avó Maria Luiza, que não está aqui fisicamente, mas cuja presença em meu coração é eterna. Seus gestos, como colocar as mãos frias nas costas para me assustar ou preparar meu almoço, são memórias que guardo com carinho. Você foi minha primeira mentora, e sua ausência é sentida a cada passo que dou. Obrigada por tudo, vó.

Ao meu orientador, Professor Marco Antonio, minha gratidão é imensurável. Durante esses anos, sua orientação foi crucial, e sua paciência, especialmente durante o período da pandemia, tornou esse processo muito mais fácil. Ser sua aluna é uma honra, obrigada por acreditar em mim e por conduzir minha trajetória acadêmica de maneira tão inspiradora.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa – Ariel, Davi, Giovanna, Clarice, Attilio, Mateus, Leonardo, Wytan, Gabriela, Rafaela e Danilo – o ambiente acadêmico foi muito mais acolhedor com vocês. Um agradecimento especial à

Juliana e à Clarice, que me orientaram com paciência e compartilharam experiências de vida e laboratório. Vocês foram verdadeiros guias nesse caminho.

Aos amigos da graduação, que tornaram a jornada mais leve e cheia de risadas, meu muito obrigada. Um carinho especial vai para Ana Caroline, Amanda, Breno, Felipe e Vinícius, que seguraram as pontas nos momentos difíceis e tornaram os bons ainda melhores. Ana Caroline, sua amizade no fim da graduação foi um presente inesperado. Nossas idas ao cinema – mesmo quando os filmes eram um desastre –, passeios e jantares transformaram São Carlos em um lugar mais feliz. Obrigada por me ajudar a relaxar e por sempre acreditar em mim.

Por último, mas não menos importante, aos meus amigos de Itapira – Ana, Nicolas, Vitória e Ana Beatriz –, que mesmo à distância, permaneceram presentes e foram um alicerce em momentos de estresse. Obrigada por cada palavra de apoio e por todas as memórias incríveis.

Agradeço também à Universidade Federal de São Carlos e ao Departamento de Química por proporcionarem uma formação de excelência. Minha trajetória foi marcada por professores inspiradores, cujas lições levarei para a vida inteira. Obrigada a todos que fizeram parte deste percurso.

Resumo

O presente trabalho explora metodologias para a formação de ligações carbono-carbono, destacando avanços em acoplamentos cruzados tradicionais, oxidativos e redutivos, além de estratégias emergentes como eletrossíntese e fotocatalise. São analisados métodos clássicos, como as reações de Heck, Suzuki e Negishi, enfatizando o papel dos metais de transição usados como catalisadores. Também são discutidas reações que envolvem a geração de radicais por transferência de um elétron (SET) e o uso da eletrossíntese na construção dessas ligações. O foco recai especialmente sobre a fotocatalise, que emprega luz visível para ativar substratos de forma seletiva, com ênfase nos substratos utilizados, como ligações ativadas (haletos orgânicos) e não-ativadas (álcoois e ácidos carboxílicos). A ativação de álcoois é destacada como um exemplo central na funcionalização seletiva de moléculas complexas. A análise demonstra como essas abordagens expandem as possibilidades sintéticas, promovendo maior eficiência na química orgânica moderna.

Abstract

This work explores methodologies for carbon-carbon bond formation, highlighting advances in traditional, oxidative, and reductive cross-couplings, as well as emerging strategies such as electrosynthesis and photocatalysis. Classical methods, including Heck, Suzuki, and Negishi reactions, are analyzed with an emphasis on the role of transition metal catalysts. Reactions involving single-electron transfer (SET) and the use of electrosynthesis for bond construction are also discussed. Particular focus is given to photocatalysis, which employs visible light to selectively activate substrates, emphasizing the types of substrates used, such as activated bonds (organic halides) and non-activated bonds (alcohols and carboxylic acids). Alcohol activation is highlighted as a key example of selective functionalization of complex molecules. This analysis demonstrates how these approaches expand synthetic possibilities, promoting greater efficiency in modern organic chemistry.

Lista de Esquemas

Esquema 1 - Linha do tempo dos marcos referentes a formação de ligações C-C.....	16
Esquema 2 - Espécies de paládio com diferentes números de oxidação numa reação de adição oxidativa.....	17
Esquema 3 - Representação geral de ciclos catalíticos envolvendo nucleófilos organometálicos	18
Esquema 4 - Representação geral da reação de Heck	19
Esquema 5 - Mecanismos da reação de Heck	20
Esquema 6 - Representação da Reação de Negishi e Reação de Suzuki	21
Esquema 7 - Ciclo catalítico geral representando reações colaterais e intermediários fora do ciclo que podem ocorrer	23
Esquema 8 - Adição oxidativa de haletos orgânicos	24
Esquema 9 - Representação dos tipos de acoplamento	25
Esquema 10 - Ciclo catalítico geral de acoplamentos oxidativos catalisados por paládio.....	27
Esquema 11 – Reação de Li e colaboradores para a alcinilação oxidativa catalisada por Pd do indol 1a com o alcino terminal 2a e oxigênio	28
Esquema 12 - Quatro modelos de formação de ligação em acoplamento oxidativo radical.....	29
Esquema 13 – Exemplos de reação do Modelo I e II.	31
Esquema 14 – Exemplos de reação do Modelo III e IV	33
Esquema 15 - Metodologias para formação de ligações C(sp ²)-C(sp ³) catalisadas por Ni e Pd	35
Esquema 16 - Diferenças entre acoplamento cruzado convencional e entre eletrófilos.....	36
Esquema 17 - Métodos para proporcionar seletividade na formação do produto cruzado frente ao homoacoplamento	38
Esquema 18 - Mecanismo para XEC descritos dupla adição oxidativa (clássica) e cadeia radicalar.....	39
Esquema 19 – Eletrossíntese direta (a) e indireta (mediada) (b) no contexto de reações de oxidação anódica	41

Esquema 20 - Aaminação de haletos de arila catalisada por Pd (a) ou Ni (b) (não eletroquímica e eletroquímica) para a síntese de arilaminas.....	42
Esquema 21 - Mecanismo proposto para a reação de acoplamento cruzado catódico de 4-iodotolueno com benzonitrila via uma via de transferência de um único elétron (SET).....	44
Esquema 22 – Processo de excitação eletrônica	46
Esquema 23 - Diagrama de Jablonksi - processos de transferência de energia	47
Esquema 24 - Mecanismos gerais para reações fotoquímicas.....	49
Esquema 25 - Transferência de energia intermolecular	50
Esquema 26 - Representação dos processos não-radioativos de transferência de energia: a) Mecanismo de transferência de energia Coulombiana e b) Mecanismo de Dexter (sobreposição orbitalar).....	51
Esquema 27 - Propriedades redox e distribuição eletrônica.....	52
Esquema 28 - Processos de transferência de elétrons fotoinduzidas. a) Transferência de elétrons oxidativa; b) Transferência de elétrons redutiva	53
Esquema 29 - Formação de complexos EDA	54
Esquema 30 - Sistemas susceptíveis à transferência de elétrons intramolecular.....	54
Esquema 31 - Transformações fotocatalisadas via: a) Fotocatalisador; b) Fotocatalisador + co-catalisador; c) Via metal de transição	55
Esquema 32 - Ciclos fotoredox oxidativo e redutivo	56
Esquema 33 - Exemplos de complexos polipiridínicos de Ru e Ir	57
Esquema 34 - Estrutura eletrônica e propriedades redox do complexo de [Ir(ppy) ₃]. Adaptado de J. Org. Chem., 81 : 6898, 2016. ⁷¹	58
Esquema 35 - Descrição geral dos processos de ativação oxidativa e redutiva de substratos iniciados por fotocatalisadores por meio de SET	60
Esquema 36 - Exemplos de aplicação de acoplamento cruzado fotocatalítico dual Ir/Ni com brometos de alquila	62
Esquema 37 - Aminocarbonilação de iodetos de alquila catalisada por Ir utilizando uma fonte sólida de CO em um sistema de duas câmaras.....	63
Esquema 38 - Exemplo de reação de Heck envolvendo Pd-fotoredox ⁷⁷	64

Esquema 39 - Gráfico mostrando que os álcoois são os fragmentos alquila mais amplamente disponíveis e que possuem menor quantidade de acoplamentos cruzados estudados	65
Esquema 40 - Reação de adição radical do tipo Giese mediada por luz visível	67
Esquema 41 - Acoplamento cruzado fotocatalítico dual Ir/Ni usando cetonas e ésteres β -trifluoroborato de alquila como precursores radicais.....	69
Esquema 42 – Esquema generalizado das formas de funcionalização de álcoois	71
Esquema 43 - Ativação fotocatalítica de álcoois através da formação de derivados de oxalato	72
Esquema 44 - Arilamento deoxigenativo do éster de oxalato de álcoois com catalisador duplo Ir/Ni.....	73
Esquema 45 - Alquenação deoxigenativa do éster de oxalato de álcoois	74
Esquema 46 – Outras aplicações usando éster de oxalato de álcoois	75
Esquema 47 - Halogenação deoxigenativa do éster de oxalato de álcoois	76
Esquema 48 - Ativação fotocatalítica de álcoois através da formação de derivados de ésteres de xantato	77
Esquema 49 - Adição deoxigenativa de Giese do éster de xantato de álcoois	79
Esquema 50 - Alquenação deoxigenativa e defluorinativa do éster de xantato de álcoois	80
Esquema 51 - Ativação fotocatalítica de álcoois com NHC para funcionalização desoxigenativa.....	81
Esquema 52 - Alquenação desoxigenativa e arilação de álcoois mediadas obtidas com catálise cooperativa	82
Esquema 53 - Acoplamento eletrofílico cruzado desoxigenativo de álcoois mediado por NHC por catálise cooperativa.....	84
Esquema 54 - Heteroarilação desoxigenativa fotocatalítica de álcoois mediada por NHC, possibilitada pela catálise de [Cu].....	85
Esquema 55 – Acoplamento cruzado entre dois álcoois pela classificação radical SH2.	86

Esquema 56 - Outros métodos de ativação. a) Ativação fotocatalítica HAT para funcionalização desoxigenativa; b) Ativação por grupos funcionais catiônicos fotogerados; c) Clivagem fotorredutiva de ésteres e éteres redox-ativos originados de álcoois	87
Esquema 57 – Reação para geração de radicais alquílicos a partir de álcoois, usando paládio como catalisador	89
Esquema 58 - Estudos mecanísticos da reação com paládio.....	90

Lista de Siglas e Abreviações

A – acceptor

Ar – aril

AT – atom transfer

BHT – butil-hidroxitolueno

Boc – terc-butiloxicarbonil

CAG – grupos ativadores catiônicos

Cat. – catalisador

CzIPN – 1,2,3,5-Tetrakis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno

D – doador

DDQ – 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DFT – Teoria do funcional de densidade

DMABN – 4-(N,N-dimetilamino)benzonitrila

DTBP – peróxido de di-terc-butila

E – eletrófilos

EBX – etinobenziodoxol

EDA – complexo doador-acceptor de elétrons

EnT – energy transfer

EWG – electron withdrawing group

GA – grupo de ativação

GF – grupo funcional

HAT – abstração de átomo de hidrogênio

HOMO – orbital molecular ocupado de maior energia

IC – conversão interna

ISC – cruzamento intersistema

L – ligante

LUMO – orbital molecular desocupado mais baixo

Med – mediador

MT – metais de transição

NHC – N-heterocíclico carbeno

Nu – nucleófilo

OTf – triflato

OTs – tosilato

Oxid. – oxidante
PC – fotocatalisador
PET – transferência de elétron fotoinduzida
Ph – fenil
PivOH – ácido piválico
Red. – redutor
S – estado singleto
SET – single electron transfer
SOMO – orbital molecular ocupado por um só elétron
T – estado tripleto
TBHP – hidroperóxido de terc-butila
TEMPO – 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
THF – tetraidrofurano
TM-fotocatálise – catálise de metal de transição
UV – ultravioleta
X – halogênio
XEC – acoplamento cruzado redutivo
 ΔE – diferença de energia
 ν – frequência
 λ – comprimento de onda
 h – constante de Planck
 c – velocidade da luz

Sumário

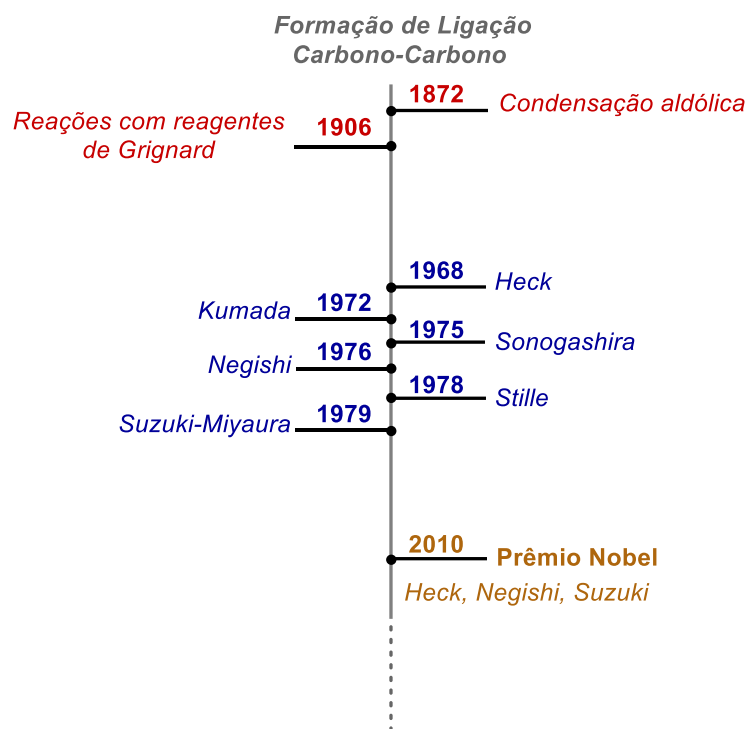
1. Introdução	15
1.1. Acoplamento Cruzado Tradicional	16
2. Acoplamento Cruzado por SET	22
2.1. Acoplamento cruzado oxidativo	26
2.2. Acoplamento cruzado redutivo - XEC	34
2.3. Eletrossíntese	39
3. Fotocatálise	45
3.1. Introdução	45
3.2. Modelos de interação	50
3.2.1. Transferência de energia	50
3.2.2. Transferência de elétrons	51
3.3. Catálise Fotoredox	54
3.4. Substratos na Fotocatálise	58
3.4.1. Ligações Ativadas	60
3.4.2. Ligações Não-Ativadas	64
3.4.2.1. Ácidos Carboxílicos	66
3.4.2.2. Substratos de Organoboro	67
3.4.2.3. Álcool	69
3.4.2.3.1. Ativação de álcoois pela formação de ácidos/ésteres oxalato	71
3.4.2.3.2. Ativação de álcoois pela formação de ésteres de xantato	76
3.4.2.3.3. Ativação de álcool usando carbenos N-heterocíclicos (NHC)	80
3.4.2.3.4. Outros métodos de ativação	86
3.4.2.3.5. Uso de paládio na ativação de álcoois	87
4. Conclusão	91
5. Referências	93

1. Introdução

A síntese orgânica destaca-se pelo notável potencial de construir moléculas cada vez mais complexas e diversificadas. O desenvolvimento de metodologias que otimizem esse processo tem grande relevância científica e tecnológica, especialmente na formação de ligações carbono-carbono. Essas ligações são fundamentais para a construção de estruturas orgânicas complexas, sendo essenciais para a obtenção de compostos com propriedades estruturais e funcionais diversificadas.¹

Essa abordagem ganha especial importância na indústria farmacêutica, onde a capacidade de produzir moléculas com alta especificidade e atividade biológica é crucial. A crescente demanda por novos medicamentos impulsiona o interesse em desenvolver métodos eficazes e seletivos para a construção de moléculas complexas.² Nesse contexto, as reações de acoplamento, especialmente as catalisadas por metais de transição, tornaram-se ferramentas indispensáveis na síntese de fármacos.

Historicamente, avanços significativos foram alcançados na formação de ligações carbono-carbono por meio de métodos como o uso de reagentes de Grignard e reações aldólicas. No entanto, até a década de 1960, a construção eficiente dessas ligações entre átomos de carbono com hibridização sp^2 ainda representava um desafio considerável.³ Esse cenário começou a mudar a partir da década de 1970, com a introdução de catalisadores à base de metais de transição, que possibilitaram a realização de acoplamentos cruzados. Esse avanço marcou um divisor de águas na química orgânica sintética, permitindo a utilização de substratos anteriormente considerados desafiadores para a formação de ligações C-C.⁴ No Esquema 1, apresenta-se uma linha do tempo que ilustra essa evolução histórica, destacando os marcos iniciais relacionados ao uso de Grignard e reações aldólicas, seguidos das descobertas das reações de Heck, Negishi, Suzuki, Stille e Sonogashira na década de 1970, culminando no reconhecimento desses avanços com o Prêmio Nobel de Química em 2010.



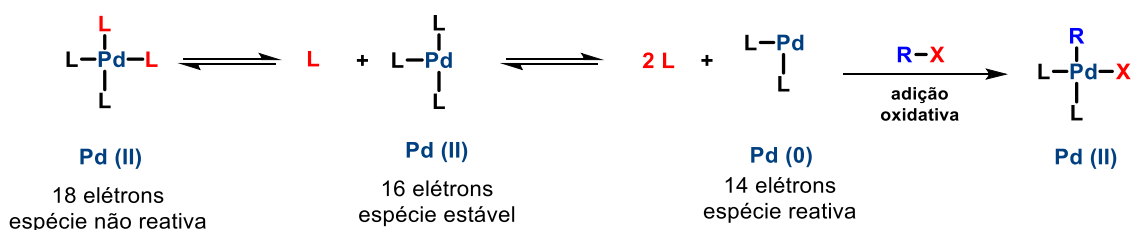
Esquema 1 - Linha do tempo dos marcos referentes a formação de ligações C-C

1.1. Acoplamento Cruzado Tradicional

O paládio, quando utilizado como catalisador, destaca-se como um dos metais mais relevantes na síntese orgânica, devido às suas propriedades notáveis, como a alta reatividade na ativação de ligações químicas e elevada seletividade em reações de formação de ligações carbono-carbono.⁵ Essas características tornam as reações catalisadas por paládio altamente eficientes, permitindo que ocorram sob condições experimentais amenas e com um elevado controle de seletividade. Devido a essas vantagens, as reações baseadas em catalisadores de paládio desempenham um papel essencial na síntese de moléculas complexas, com ampla aplicação na produção de produtos farmacêuticos, compostos naturais e outros materiais orgânicos de interesse industrial e científico. Além disso, essas reações geralmente utilizam baixas estequiometrias de metal, demonstrando que pequenas quantidades de catalisador de paládio são suficientes para alcançar alta eficiência catalítica, com avanços recentes envolvendo reações em água.⁶ Outra característica relevante é a alta tolerância desses complexos a uma ampla gama de grupos funcionais, como álcoois, aminas, cetonas e ésteres, o que os torna especialmente adequados para a síntese de moléculas complexas.

O paládio atua predominantemente em dois estados de oxidação, 0 e +2, sendo o estado Pd(0) de particular importância devido à sua alta densidade eletrônica.⁵ Esse estado é essencial em reações que envolvem substratos passíveis de oxidação, onde ocorre a formação de complexos de Pd(II) por meio de adição oxidativa. Após essa etapa, o paládio é regenerado ao estado inicial (Pd(0)) através de processos de eliminação redutiva ou beta eliminação de hidreto, completando o ciclo catalítico e possibilitando a síntese eficiente de produtos de acoplamento C-C.

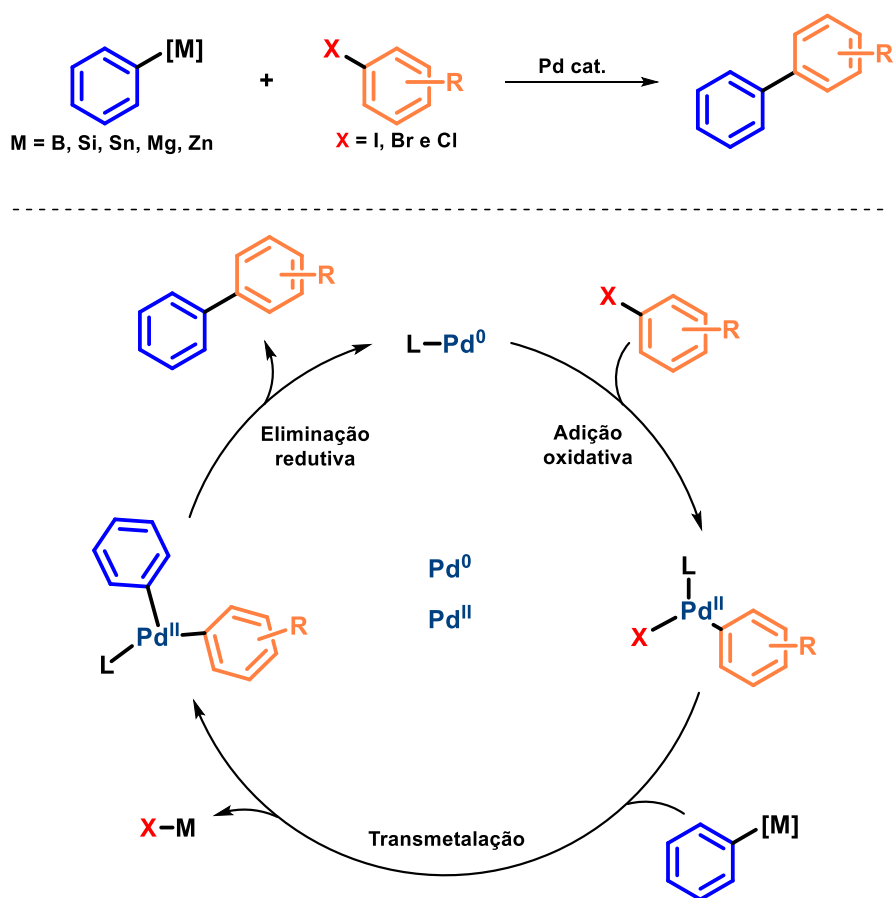
Uma característica singular do paládio como metal de transição é sua configuração eletrônica ($4d^{10}$), que resulta em uma camada *d* completamente preenchida. Isso o torna uma exceção à regra dos 18 elétrons para estabilidade. Complexos de paládio podem exibir estabilidade tanto com 18 elétrons quanto com 16 elétrons, sendo esta última configuração particularmente relevante em processos catalíticos. Complexos de Pd(0), como o mostrado no Esquema 2, possuem 14 elétrons de valência e por apresentam sítios de coordenação livres, temos centros ativos para a ligação de novos ligantes que iniciam processos catalíticos.⁷ Além disso, a reatividade do paládio e sua capacidade de formar complexos estáveis são diretamente influenciadas pela natureza dos ligantes coordenados, que podem modular propriedades como eletronegatividade e estereoquímica, definindo diferentes perfis de reatividade. O número de ligantes na esfera de coordenação do paládio também desempenha um papel crucial, permitindo que a espécie se adapte a diversas condições reacionais.



Esquema 2 - Espécies de paládio com diferentes números de oxidação numa reação de adição oxidativa

Com base nesses processos, a comunidade científica estabeleceu que os ciclos catalíticos associados a acoplamentos cruzados envolvendo organometálicos

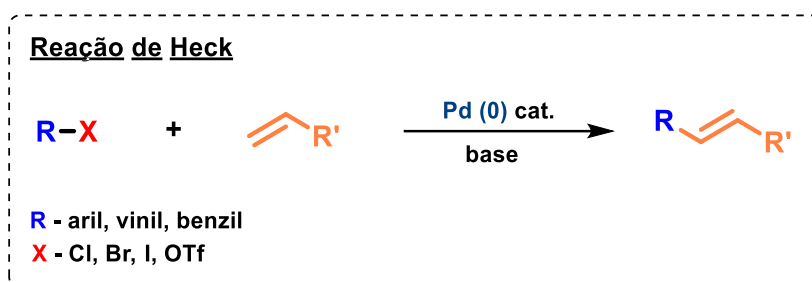
geralmente seguem três etapas fundamentais: adição oxidativa, transmetalação e eliminação redutiva, conforme representado no Esquema 3.



Esquema 3 - Representação geral de ciclos catalíticos envolvendo nucleófilos organometálicos

Entre os métodos amplamente utilizados destacam-se as reações de acoplamento cruzado, como as desenvolvidas por Suzuki, Negishi, Stille, Kumada, Sonogashira e Heck. Dentre as reações citadas, a reação de Heck diverge do mecanismo clássico citado acima, o qual faremos alguns apontamentos. No final da década de 1960, os pesquisadores Mizoroki e Heck, de maneira independente, observaram que olefinas podiam reagir com haletos de arila ou vinila, na presença de uma base e um catalisador de paládio, para formar novos compostos contendo ligações entre carbonos sp^2 (Esquema 4).^{8,9} Esse processo, catalisado por paládio, deu origem à chamada reação de Heck, que se tornou um marco significativo no desenvolvimento das reações de acoplamento cruzado. A reação ganhou destaque pela sua ampla aplicabilidade e notável versatilidade, especialmente devido à sua

capacidade de tolerar diferentes grupos funcionais, além de sua viabilidade em meio aquoso e na presença de oxigênio.

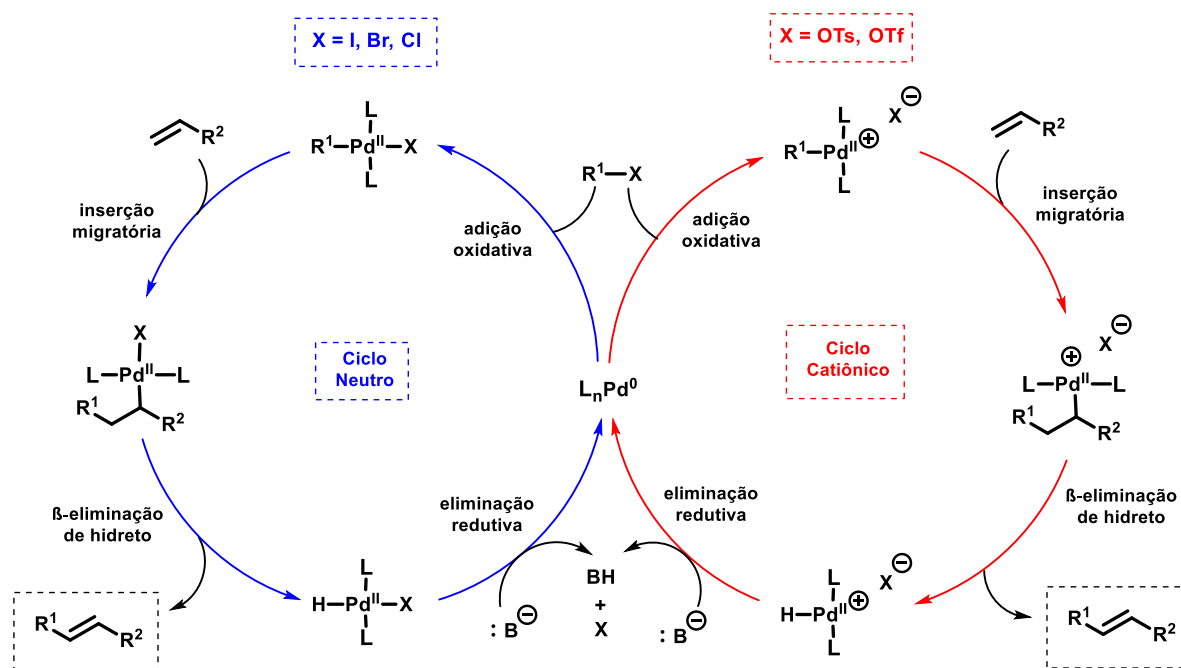


Esquema 4 - Representação geral da reação de Heck

Desde sua descoberta, a reação de Heck foi amplamente explorada com diversos substratos sendo a natureza desses grupos, bem como as condições reacionais determinam se a espécie de paládio no mecanismo segue uma via neutra ou catiônica, do qual explanaremos brevemente a seguir.

O mecanismo geral da reação de Heck apresenta similaridades com outros processos catalíticos baseados em paládio, envolvendo quatro etapas principais: adição oxidativa, inserção migratória *syn*, β -eliminação de hidreto e eliminação redutiva, como ilustrado no Esquema 5.⁷ O processo inicia com a adição oxidativa, em que o paládio se insere na ligação R-X, promovendo a oxidação do metal a Pd(II). Em seguida, ocorre a inserção migratória, na qual o grupo arila é transferido para a olefina, formando uma nova ligação C-C de maneira concertada. Após a rotação da ligação sigma para posicionar o hidrogênio na configuração *syn*, acontece a β -eliminação de hidreto, resultando na formação do produto final da reação de Heck. Por fim, a etapa de eliminação redutiva, mediada por uma base, regenera o estado de oxidação inicial do paládio, Pd(0), completando o ciclo catalítico. No caso do mecanismo neutro, aril ou vinil haletos, como cloretos, brometos e iodetos, são comumente envolvidos. Entretanto, quando substratos como triflatos, sais de diazônio ou sais de iodônio estão presentes, a reação ocorre via um mecanismo catiônico. Esse comportamento decorre da ionização mais fácil da ligação Pd-X após a adição oxidativa, formando uma espécie de paládio catiônica. Além disso, o mecanismo neutro pode ser convertido em catiônico pela adição de sais com cátions

fortemente complexantes, como prata (Ag(I)) ou tálio (Tl(II)), que promovem a abstração do haleto, favorecendo a formação da espécie carregada.



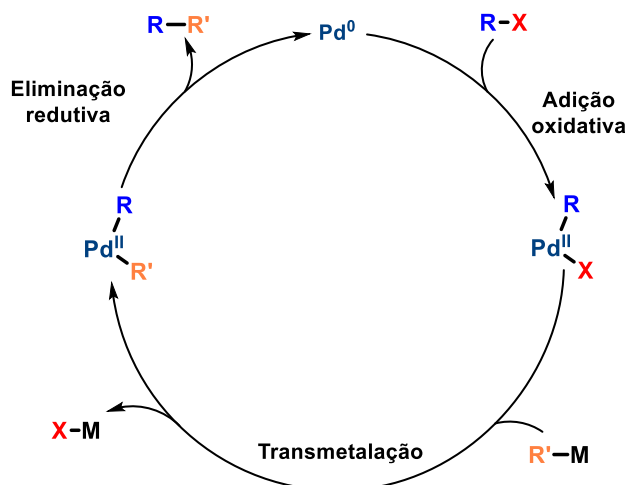
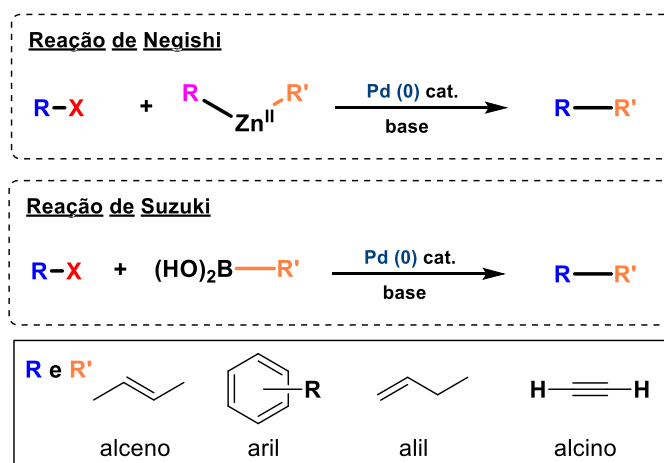
Esquema 5 - Mecanismos da reação de Heck

Além da reação de Heck, amplamente utilizada na formação de ligações carbono-carbono entre haletos de arila e alquenos, as reações de Negishi e Suzuki expandem o leque de estratégias para acoplamentos cruzados catalisados por metais de transição (Esquema 6). Do ponto de vista mecanístico, tanto as reações de Negishi quanto as de Suzuki compartilham etapas fundamentais com a reação de Heck, como a adição oxidativa, a eliminação redutiva e a regeneração do catalisador. No entanto, a etapa de inserção migratória, característica da reação de Heck, é substituída pela transmetalção envolvendo o agente organometálico correspondente.

Assim, enquanto a reação de Heck utiliza olefinas como parceiros de acoplamento, em 1977, Negishi e colaboradores fizeram o uso de reagentes organozinco, que devido a sua menor reatividade em comparação com outros reagentes organometálicos, como os de Grignard ou organolítios, conseguiam ter uma maior versatilidade e aplicabilidade, inclusive em condições mais suaves, como em presença de água. Esses reagentes permitem a formação de ligações C-C

envolvendo carbonos de hibridização sp^3 , sp^2 e sp ,¹⁰ e são particularmente valiosos por sua alta tolerância a uma variedade de grupos funcionais, facilitando a realização de reações em condições mais amenas.

Por outro lado, em 1979, Suzuki desenvolveu uma abordagem baseada em compostos organoboro, que se destacam pela alta estabilidade e baixa toxicidade.^{11,12} Embora esses compostos sejam menos reativos do que os organozinco, eles apresentam menor sensibilidade a condições adversas, o que permite que as reações de acoplamento ocorram sob condições mais brandas. Uma vantagem adicional desses compostos é a possibilidade de realizar as reações em meio aquoso, o que pode tornar o processo mais sustentável. Essa característica amplia a versatilidade da reação, permitindo sua aplicação até mesmo em transformações heterogêneas e em condições mais favoráveis do ponto de vista ambiental e prático.¹³



Esquema 6 - Representação da Reação de Negishi e Reação de Suzuki

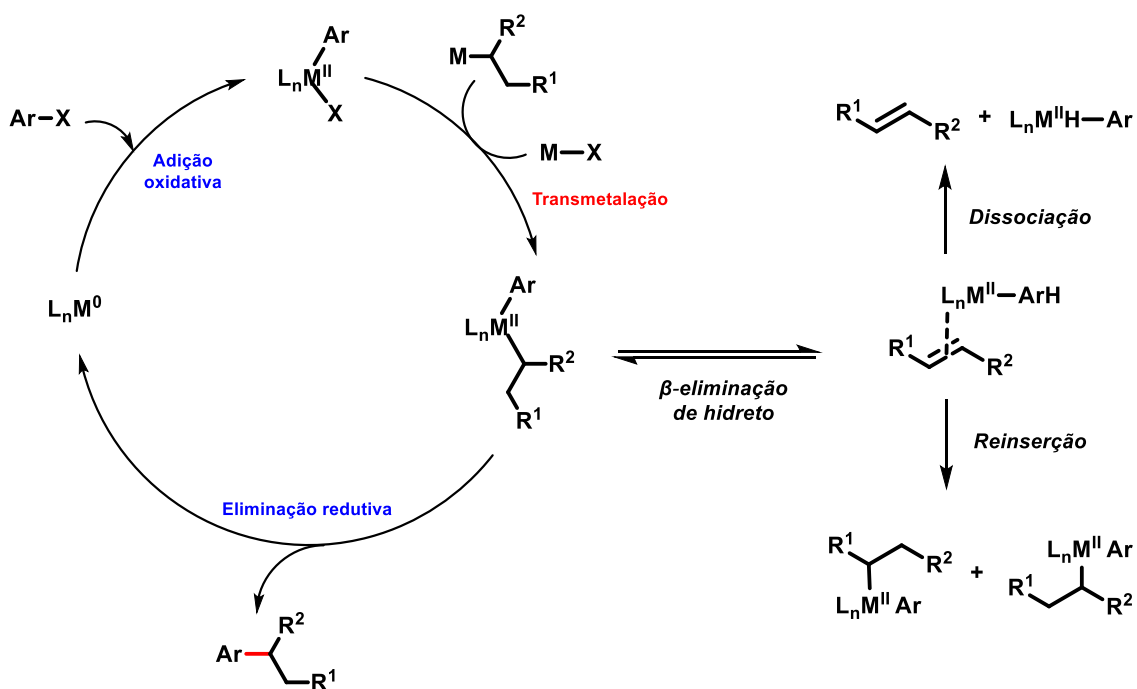
A relevância dessas descobertas foi amplamente reconhecida, culminando na concessão do Prêmio Nobel de Química em 2010 aos cientistas responsáveis pelas reações de Suzuki, Negishi e Heck.^{14,15}

2. Acoplamento Cruzado por SET

Apesar do amplo uso dos acoplamentos cruzados para a formação de ligações C–C, essas reações têm sido majoritariamente aplicadas a centros híbridos Csp^2 , onde seguem, em geral, um mecanismo baseado na transferência de dois elétrons. Essas reações se mostraram altamente eficazes em uma ampla gama de combinações entre nucleófilos organometálicos e eletrófilos orgânicos, utilizando diferentes catalisadores de metais de transição.

O acoplamento de eletrófilos ou nucleófilos contendo centros Csp^3 apresenta desafios substancialmente maiores em comparação com seus equivalentes Csp^2 , devido às diferenças em termos de reatividade e estabilidade desses substratos. Esses obstáculos tornam-se evidentes ao se analisar o ciclo catalítico típico das reações de acoplamento cruzado.

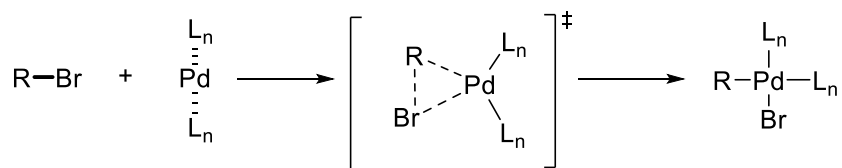
Dois fatores principais explicam as dificuldades associadas ao uso de haletos de alquila não ativados. Primeiramente, esses eletrófilos apresentam maior densidade eletrônica em relação aos haletos de arila e vinila, o que reduz sua tendência à adição oxidativa mediada por catalisadores metálicos. Essa dificuldade está associada à elevada densidade eletrônica das ligações $C(sp^3)–X$ e à ausência de orbitais π^* que possam estabilizar o estado de transição durante o processo de adição oxidativa, dificultando a interação reversa necessária para a reação. Em segundo lugar, mesmo quando a adição oxidativa ocorre, os intermediários metálicos de alquila gerados frequentemente sofrem β -eliminação, conforme mostrado no Esquema 7, interrompendo o ciclo catalítico e resultando em perda de eficiência no processo. Além disso, os haletos de alquila são particularmente vulneráveis a reações secundárias, como a eliminação de H–X catalisada por bases e trocas de haletos sob as condições reacionais, dificultando ainda mais sua aplicação em acoplamentos cruzados catalisados.



Esquema 7 - Ciclo catalítico geral representando reações colaterais e intermediários fora do ciclo que podem ocorrer

Estudos baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) evidenciam que as barreiras de energia para a adição oxidativa de haletos orgânicos, como brometos de alquila, são consideravelmente mais altas em comparação com brometos de vinila e fenila (Esquema 8a).¹⁶ Além disso, o aumento do impedimento estérico nos substratos reduz a taxa de adição oxidativa,¹⁷ exigindo condições reacionais mais rigorosas, como temperaturas elevadas e tempos de reação prolongados (Esquema 8b). Essas condições, embora necessárias, podem agravar problemas como a eliminação de β -hidreto, gerando espécies de hidreto metálico (Esquema 8c). Essas espécies, por sua vez, podem desencadear reações secundárias indesejadas, incluindo a redução dos parceiros de acoplamento, o que compromete a eficiência e seletividade do processo.

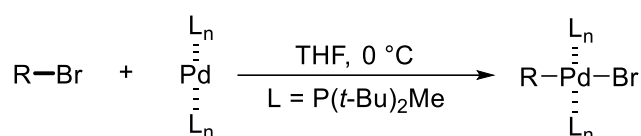
a) barreiras energéticas na adição oxidativa ao Pd⁰



		Ph-Br		Me-Br
ΔE_0 (kcal/mol)	9,2	13,4	18,4	23,6

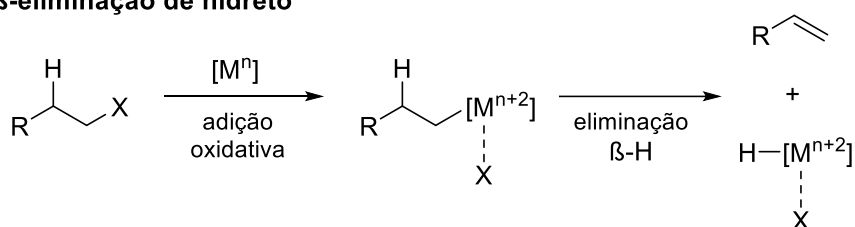
(em B3LYP/6-31G)

b) taxa de adição oxidativa entre brometos de alquila



k_{rel}	1,0	0,19	0,054	<0,0001

c) β -eliminação de hidreto



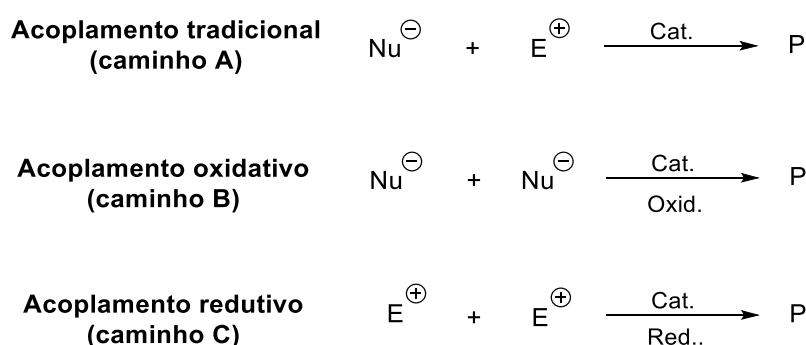
Esquema 8 - Adição oxidativa de haletos orgânicos

Diante dos desafios apresentados por substratos menos reativos, os acoplamentos cruzados mediados por SET surgem como uma estratégia promissora, especialmente para substratos que apresentam limitações nos métodos convencionais.

Os mecanismos baseados em SET se distinguem significativamente dos processos clássicos de acoplamento cruzado, que geralmente envolvem ciclos catalíticos mediados por metais de transição em estados de oxidação mais elevados. Nas reações de SET, ocorre a transferência de um único elétron de um agente

reductor para o substrato, o que gera intermediários altamente reativos, como radicais livres ou ânions. Esses intermediários podem, então, participar de etapas subsequentes que culminam na formação de novas ligações químicas. Essa abordagem é particularmente eficaz para o acoplamento de substratos tradicionalmente considerados desafiadores, como haletos de alquila primários e secundários, ou até mesmo moléculas contendo ligações C-H não ativadas.

A formação de ligações químicas por meio do acoplamento entre nucleófilos e eletrófilos é amplamente utilizada em química orgânica, como ilustrado no Esquema 9, Caminho A. Nesse contexto, o eletrófilo frequentemente atua como agente oxidante, promovendo a oxidação do catalisador metálico em uma etapa conhecida como adição oxidativa. Simultaneamente, o grupo orgânico do eletrófilo é incorporado ao produto final do acoplamento cruzado, dispensando a necessidade de agentes oxidantes ou redutores adicionais. Por outro lado, no Caminho B, ambos os reagentes são nucleófilos ricos em elétrons, sendo incapazes de formar uma ligação diretamente. Para viabilizar a reação, é necessário introduzir um oxidante apropriado para remover os elétrons excedentes, caracterizando o processo como um acoplamento oxidativo. Já no Caminho C, a reação envolve dois eletrófilos e demanda a presença de um agente reductor, configurando um acoplamento redutivo.¹⁸



Esquema 9 - Representação dos tipos de acoplamento

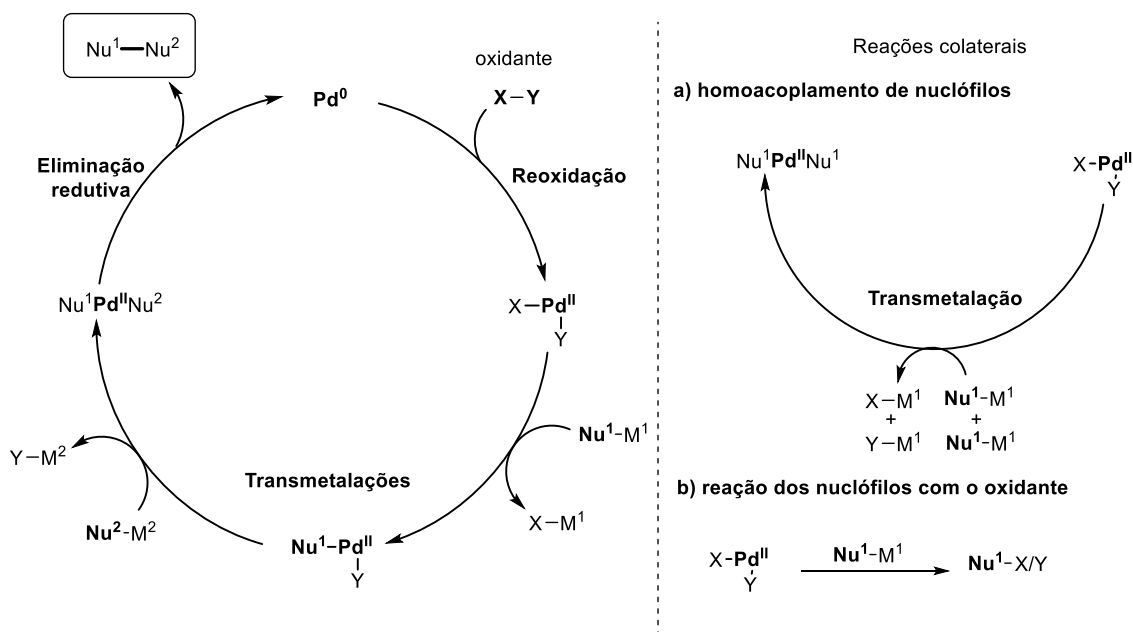
Nos próximos tópicos, serão apresentadas metodologias baseadas em transferência de um único elétron (SET) desenvolvidas para possibilitar acoplamentos cruzados com eficiência e seletividade. A análise abordará, em

particular, os processos de acoplamento oxidativo e redutivo, além de incluir a eletrossíntese, uma estratégia que utiliza corrente elétrica para mediar a transferência de elétrons entre um eletrodo e uma molécula, promovendo transformações químicas desejadas.

2.1. Acoplamento cruzado oxidativo

Embora os estudos recentes tenham se concentrado principalmente nas reações clássicas de acoplamento cruzado, a última década testemunhou um crescente interesse pelos acoplamentos cruzados oxidativos e redutivos. Como os nucleófilos estão entre os compostos mais abundantes em síntese orgânica e amplamente disponíveis na natureza, como no caso dos hidrocarbonetos, a possibilidade de realizar acoplamentos oxidativos entre dois nucleófilos apresenta-se como uma abordagem sintética altamente promissora.¹⁸

Nos últimos anos, a catálise com paládio tem sido amplamente explorada para promover a formação de ligações entre nucleófilos.¹⁸ No contexto dos acoplamentos cruzados oxidativos, o mecanismo envolve um ciclo catalítico em que a eliminação redutiva constitui a etapa fundamental para a obtenção do produto final. Nesse tipo de reação, é indispensável o uso de um oxidante adicional para remover os dois elétrons excedentes do Pd(0). Conforme ilustrado no Esquema 10, o ciclo catalítico inicia-se com uma espécie de Pd(II) contendo dois grupos de saída distintos. Essa espécie sofre transmetalacões sequenciais com dois nucleófilos diferentes, gerando o intermediário Nu¹-Pd(II)-Nu². Em seguida, ocorre a eliminação redutiva, resultando no produto de acoplamento Nu¹-Nu². A eliminação redutiva libera uma espécie de paládio em baixa valência (Pd(0)), que precisa ser reoxidada para regenerar a espécie de Pd(II) e completar o ciclo catalítico. Para isso, é necessário um oxidante (X-Y), que atua exclusivamente como um acceptor de elétrons, sem participar diretamente na composição do produto final. Assim, o produto formado contém dois fragmentos nucleofílicos provenientes dos parceiros de reação, enquanto o oxidante desempenha um papel essencial no suporte ao ciclo catalítico, mas não é incorporado ao composto desejado.

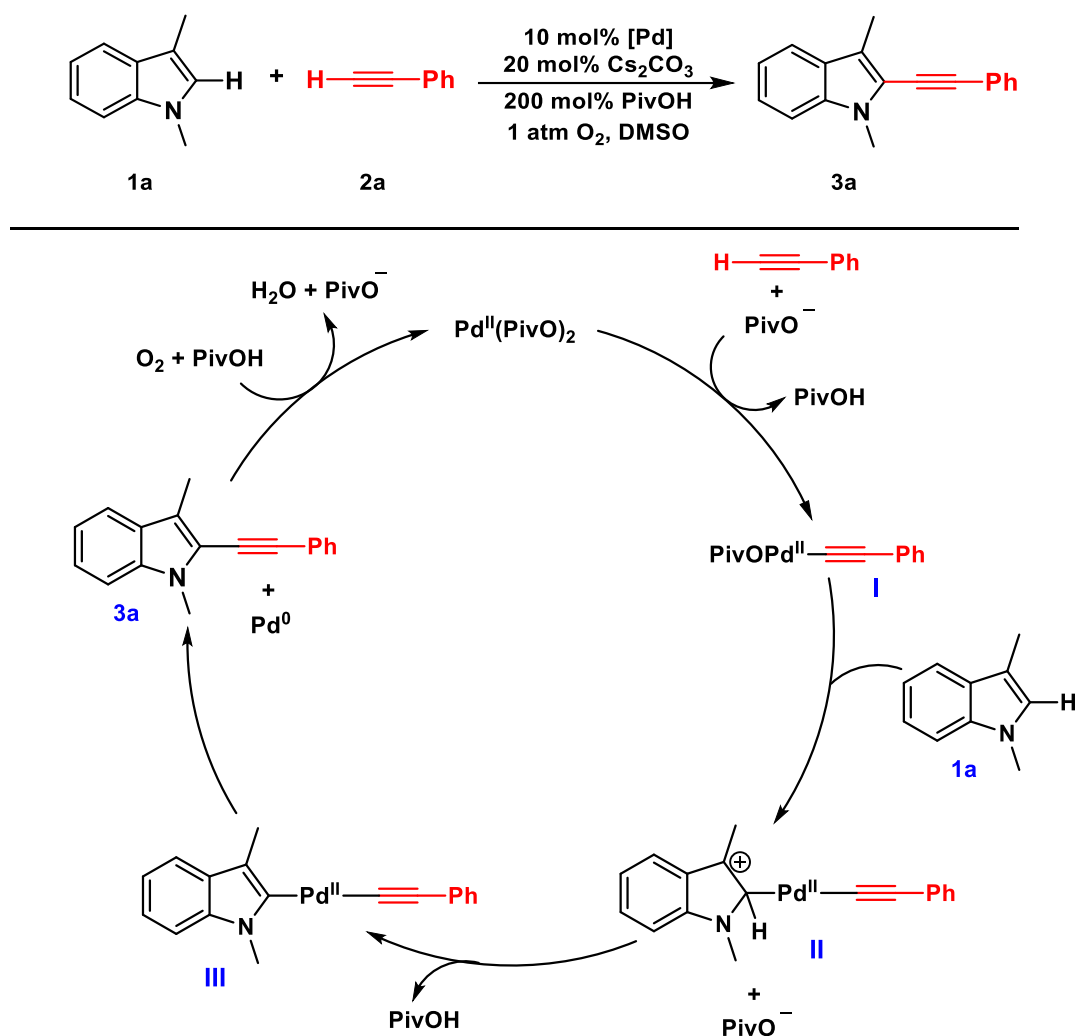


Esquema 10 - Ciclo catalítico geral de acoplamentos oxidativos catalisados por paládio

Essa abordagem, contudo, apresenta desafios significativos devido à ocorrência de diversas reações colaterais durante o acoplamento oxidativo. Entre as limitações mais comuns estão o homoacoplamento entre os dois nucleófilos e a reação direta destes com o oxidante empregado. Apesar dessas dificuldades, avanços notáveis têm sido alcançados, resultando em exemplos promissores que demonstram alta seletividade e rendimentos elevados. Esses progressos posicionam o acoplamento oxidativo como uma área emergente e promissora na química sintética.

Um exemplo ilustrativo, apresentado no Esquema 11, é o trabalho de Li e colaboradores em 2010, que descreve uma alquinilação direta de indóis catalisada por paládio.¹⁹ Este acoplamento oxidativo oferece uma abordagem distinta, conectando diretamente dois nucleófilos — neste caso, o indol e um alcino terminal. Uma característica notável dessa metodologia é que, ao contrário das alquinilações tradicionais que requerem haletos de arila e alcinos em presença de bases estequiométricas, a reação oxidativa elimina a necessidade de gerar previamente haletos de indolila ou de alquinila. Além disso, utiliza apenas uma quantidade catalítica de base e emprega oxigênio molecular como oxidante final, gerando água como subproduto. Este estudo não apenas amplia o escopo das reações catalisadas

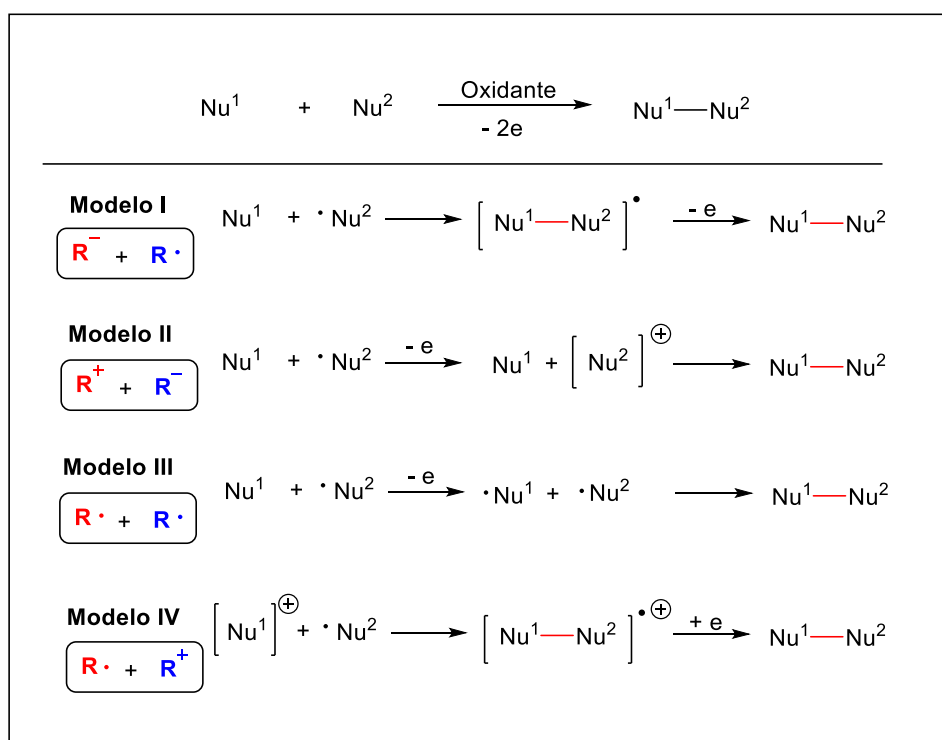
por paládio, mas também evidencia o potencial transformador dos acoplamentos oxidativos na síntese orgânica.



Esquema 11 – Reação de Li e colaboradores para a alcinilação oxidativa catalisada por Pd do indol 1a com o alcino terminal 2a e oxigênio

A formação de ligações entre dois nucleófilos em acoplamentos cruzados oxidativos, como discutido anteriormente, envolvem a transferência de dois elétrons. No caso das reações catalisadas por paládio, ilustradas no Esquema 10, esses processos geralmente não seguem um mecanismo radicalar. Em contrapartida, acoplamentos cruzados oxidativos mediados por metais de transição do primeiro período frequentemente operam via processos SET, promovendo a formação de intermediários radiculares.

Esse comportamento apresenta vantagens significativas, pois estratégias baseadas em radicais podem superar limitações dos acoplamentos oxidativos tradicionais, como o homoacoplamento e a alta reatividade dos nucleófilos frente ao oxidante. Em mecanismos via SET, a formação gradual de radicais não apenas estabiliza os intermediários, mas também reduz a probabilidade de interações diretas entre nucleófilos e oxidantes, minimizando a formação de subprodutos e diminuindo as interações de homoacoplamento entre os nucleófilos. Nesse contexto, os nucleófilos envolvidos em reações de acoplamento cruzado oxidativo radicalar podem contribuir para a formação da ligação final de três maneiras distintas: como ânion, radical ou cátion. A partir dessas combinações, podem ser propostos quatro modelos diferentes para a formação de ligações em acoplamentos cruzados oxidativos mediados por radicais, conforme representado no Esquema 12.²⁰



Esquema 12 - Quatro modelos de formação de ligação em acoplamento oxidativo radical

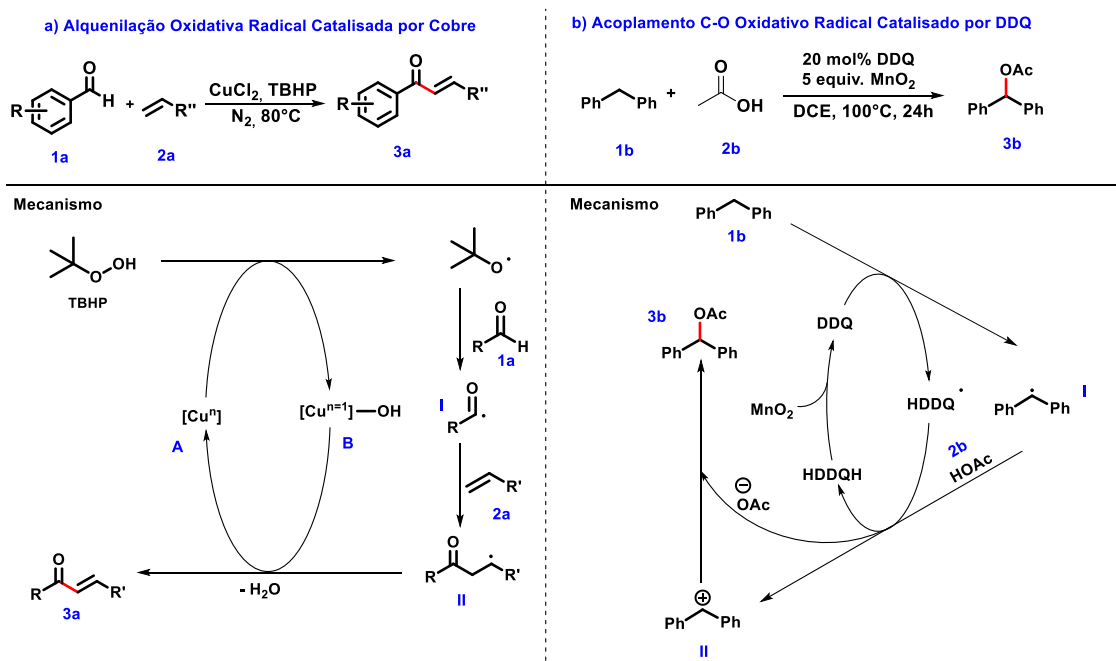
No *Modelo I*, um dos nucleófilos perde inicialmente um elétron sob condições oxidativas, gerando um radical correspondente. Esse radical, então, forma uma ligação com outro nucleófilo, resultando em um novo radical $[\text{Nu}^1\text{—Nu}^2]^\bullet$, que passa

por uma oxidação adicional para gerar o produto final de acoplamento cruzado. O *Modelo II* envolve a perda sequencial de dois elétrons por um dos nucleófilos, formando um intermediário eletrofílico. Esse intermediário reage diretamente com o segundo nucleófilo, completando a formação da ligação. No *Modelo III*, ambos os nucleófilos são oxidados, convertendo-se em seus radicais correspondentes. A combinação desses radicais resulta diretamente no produto final de acoplamento. Já no *Modelo IV*, um dos nucleófilos perde dois elétrons, gerando um intermediário eletrofílico, enquanto o outro perde um elétron, formando um radical. Nesse caso, a ligação ocorre entre o cátion e o radical, produzindo inicialmente um radical catiônico. Este, por sua vez, sofre uma redução de um elétron, culminando no produto final do acoplamento.

Esses modelos ilustram a diversidade de mecanismos possíveis na formação de ligações em reações de acoplamento cruzado oxidativo, cada um oferecendo caminhos distintos que podem ser explorados dependendo das condições reacionais e dos substratos utilizados.²⁰ Diversos exemplos demonstram as aplicações dos modelos discutidos anteriormente, com destaque para os Modelos I e II, que possuem maior número de relatos na literatura.

No modelo I, destacam-se as reações de alquenação com olefinas, que possibilitam a introdução eficiente da funcionalidade C=C em moléculas orgânicas. Em comparação com o uso de organohaletos, a aplicação direta de hidrocarbonetos como precursores radicais sob condições oxidativas apresenta vantagens significativas, especialmente em termos de economia atômica e sustentabilidade. Um exemplo relevante foi descrito por Lei e colaboradores (2013), envolvendo a síntese de compostos carbonílicos α,β -insaturados por meio de acoplamento cruzado oxidativo radicalar entre aldeídos e olefinas.²¹ Esse método, ilustrado no Esquema 13a, representa uma abordagem inovadora, catalisada por Cu, que elimina a necessidade de haletos ou reagentes organometálicos, utilizando alcenos e aldeídos como matérias-primas acessíveis e amplamente aplicáveis nas indústrias biológica e farmacêutica. No caso em questão, o aldeído atua como o nucleófilo oxidado, formando o radical acil (intermediário I). Esse radical reage então com o alceno 2a, gerando o radical benzílico (intermediário II), que, por sua vez, é oxidado

pela espécie de cobre catalítica (B). O processo finaliza com uma desprotonação, resultando no produto de acoplamento cruzado. Além disso, foi realizado um experimento de captura de radicais, a fim de confirmar que o mesmo passa por um processo SET, onde usando BHT, percebeu-se que não houve a formação do produto, e com isso indicando que essa transformação provavelmente envolve um intermediário radicalar.

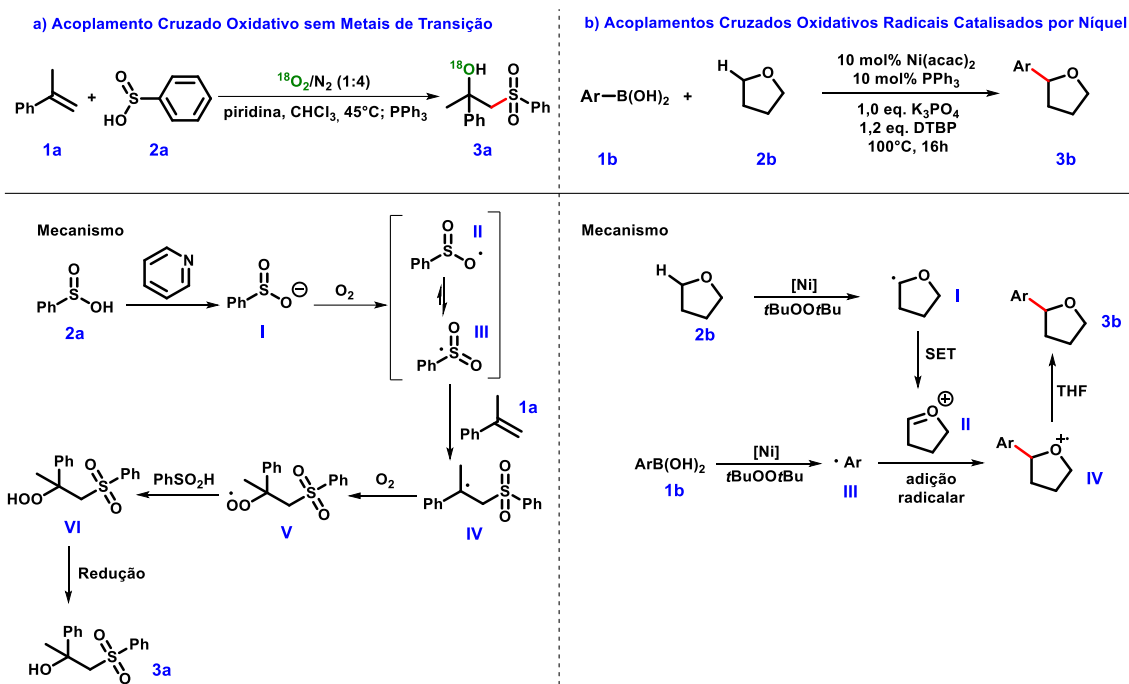


Esquema 13 – Exemplos de reação do Modelo I e II.

No modelo II, o processo reacional é caracterizado pela perda sequencial de dois elétrons por um nucleófilo, resultando na formação de um intermediário eletrofílico que reage diretamente com o segundo nucleófilo, culminando na formação do produto final. Lei e colaboradores (2012) apresentaram um exemplo notável dessa abordagem ao explorar o acoplamento oxidativo C–O entre ligações C–H sp^3 benzílicas e ácidos carboxílicos. Nesse trabalho, DDQ foi utilizado como catalisador e MnO_2 como oxidante terminal, conforme representado no Esquema 13b.²² A utilização catalítica de DDQ é particularmente interessante, dado seu reconhecimento como agente oxidante eficiente, apesar de sua toxicidade moderada e custo elevado em aplicações estequiométricas. Esse método destaca-se por dispensar o uso de substratos altamente funcionalizados, como organohaletos

ou compostos organometálicos, oferecendo maior simplicidade e economia ao processo. Do ponto de vista mecanístico, o substrato contendo ligações sp^3 benzílicas (1b) perde dois elétrons, originando um carbocátion intermediário (II), cuja estabilidade é garantida pelos grupos fenila adjacentes. Paralelamente, o ácido acético (2b) sofre abstração de próton pelo HDDQ, formando acetato, que subsequentemente reage com o carbocátion para produzir o composto final (3b). Testes adicionais, como a adição de TEMPO, indicaram que essa transformação pode envolver um intermediário radical, visto que a reação foi inibida na presença do agente sequestrador de radicais.

No modelo III, a ligação química é formada por meio da interação entre dois radicais, um processo intrinsecamente desafiador devido à alta reatividade destes intermediários reativos, sejam eles persistentes ou transitórios. Um exemplo ilustrativo desse modelo foi reportado por Lei e colaboradores em 2013, que descreveram a utilização de oxigênio molecular como reagente para promover a difuncionalização oxidativa direta de alcenos simples, resultando na formação de β -hidroxisulfonas, moléculas de grande relevância farmacêutica.²³ Esse processo, que dispensa o uso de metais de transição, é esquematizado no Esquema 14a. A abordagem destaca-se pelo uso de O_2 , um reagente de notável interesse em química sintética, tanto por suas vantagens ambientais quanto econômicas das quais destacamos anteriormente.



Esquema 14 – Exemplos de reação do Modelo III e IV

A síntese de β -hidroxissulfonas, de forma tradicional, envolve frequentemente processos multietapas, como a abertura de epóxidos com sais de sulfinato, o que leva à formação de subprodutos indesejados e diminui a eficiência geral. Nesse contexto, o desenvolvimento de métodos diretos, como o descrito no Esquema 14a, torna-se altamente atrativo, pois reduz o número de etapas reacionais, minimiza a geração de resíduos e contribui para a sustentabilidade do processo. Do ponto de vista mecanístico, o processo inicia-se com a reação entre fenilsulfínico (2a) e piridina, levando à formação do sal correspondente (intermediário I). Este intermediário é então oxidado por O_2 , gerando o radical fenilsulfinil (intermediário II), que se estabiliza por ressonância (intermediário III). A estabilização por ressonância facilita sua reatividade subsequente com o alceno, culminando na formação do produto final (3a), que contém a nova ligação química desejada e é o resultado do acoplamento oxidativo.

No modelo IV, um dos nucleófilos perde dois elétrons, gerando um intermediário eletrofílico (cátion), enquanto o outro perde apenas um elétron, formando um radical. A ligação é então estabelecida entre o cátion e o radical, originando inicialmente um intermediário radical catiônico. Um exemplo notável dessa abordagem foi descrito por Lei e colaboradores em 2013, que relataram a

arilação oxidativa catalisada por níquel na ligação *orto*-Csp³ adjacente ao átomo de oxigênio de THF ou 1,4-dioxano, conforme Esquema 14b.²⁴ O destaque dessa reação está no fato de que o THF e o 1,4-dioxano, apesar de serem matérias-primas químicas básicas amplamente utilizadas, apresentam desafios significativos quando se busca incorporá-los diretamente em moléculas orgânicas complexas. Tradicionalmente, isso exige rotas sintéticas longas e complicadas. Assim, uma funcionalização direta dessas estruturas representa uma inovação importante para a química sintética, apesar das dificuldades associadas à baixa reatividade desses compostos sob muitas condições reacionais.

Assim, nessa aplicação o processo inicia-se com a conversão do THF (2b) em uma espécie radical na presença de um catalisador de níquel e DTBP, gerando o intermediário I (Esquema 14b). Esse intermediário é subsequentemente oxidado em uma etapa inicial de transferência de elétrons única (SET), formando o cátion intermediário II. Paralelamente, o radical aril é gerado a partir do ácido borônico, resultando no intermediário III. A adição entre o radical aril e o cátion leva à formação do intermediário radical catiônico IV. Por fim, uma abstração radical adicional no tetrahydrofurano completa a reação, produzindo o composto desejado.

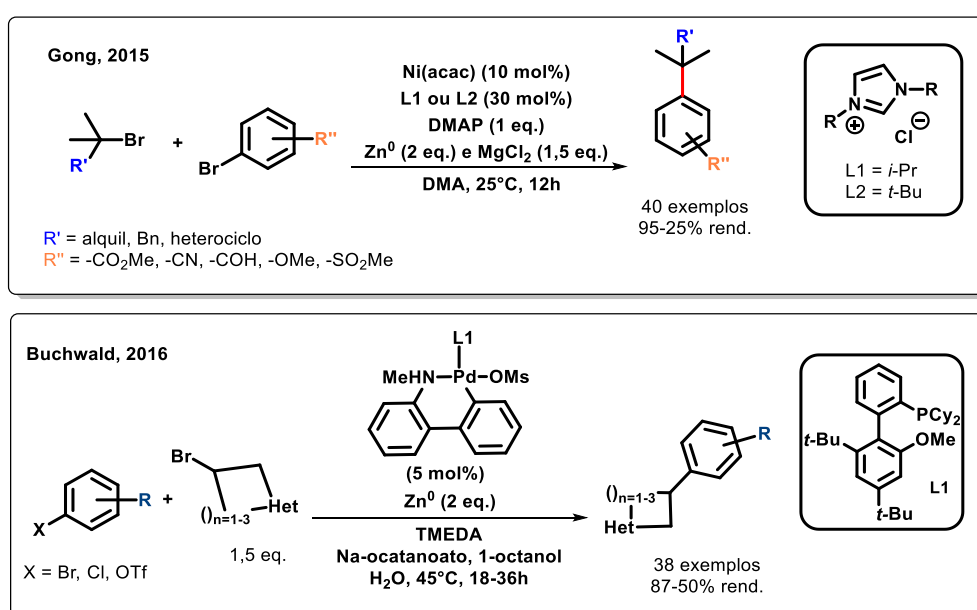
2.2. Acoplamento cruzado redutivo - XEC

Os primeiros registros históricos de acoplamento cruzado entre centros Csp² e Csp³ utilizando eletrófilos datam de mais de um século. Trabalhos realizados por Wurtz, Tollens e Fittig^{25,26} destacaram o uso de sódio metálico em condições estequiométricas e temperaturas elevadas, empregando-o como redutor e mediador na reação entre haletos de arila e haletos de alquila. Esses estudos estabeleceram as bases iniciais para o desenvolvimento dessa estratégia reacional. Contudo, são caracterizados por baixa eficiência de dimerização e condições severas de redução.

Avanços significativos foram alcançados posteriormente com as contribuições de Perichon, Wangelin e Lipshutz,²⁷⁻³⁰ que tornaram o acoplamento redutivo na formação de ligações carbono-carbono uma abordagem sinteticamente viável. Eles exploraram a diferenciação entre substratos com base na quebra

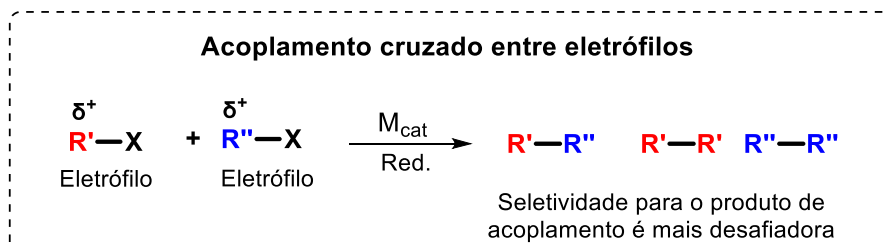
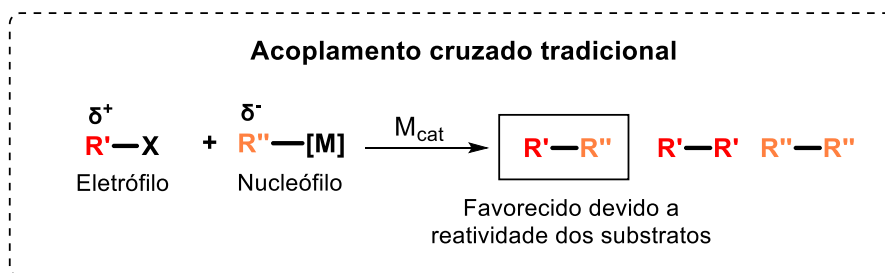
heterolítica e homolítica das ligações químicas, superando limitações dos métodos anteriores.

Mais recentemente, trabalhos marcantes de Gong e Buchwald^{31,32} demonstraram que a combinação de redutores metálicos, como zinco, manganês ou magnésio, com catalisadores baseados em níquel ou paládio, permite a formação eficiente de uma ampla gama de ligações Csp^3-Csp^2 , conforme Esquema 15. Esses estudos evidenciaram a viabilidade de utilizar haletos³³ correspondentes como precursores para a construção dessas ligações orgânicas.

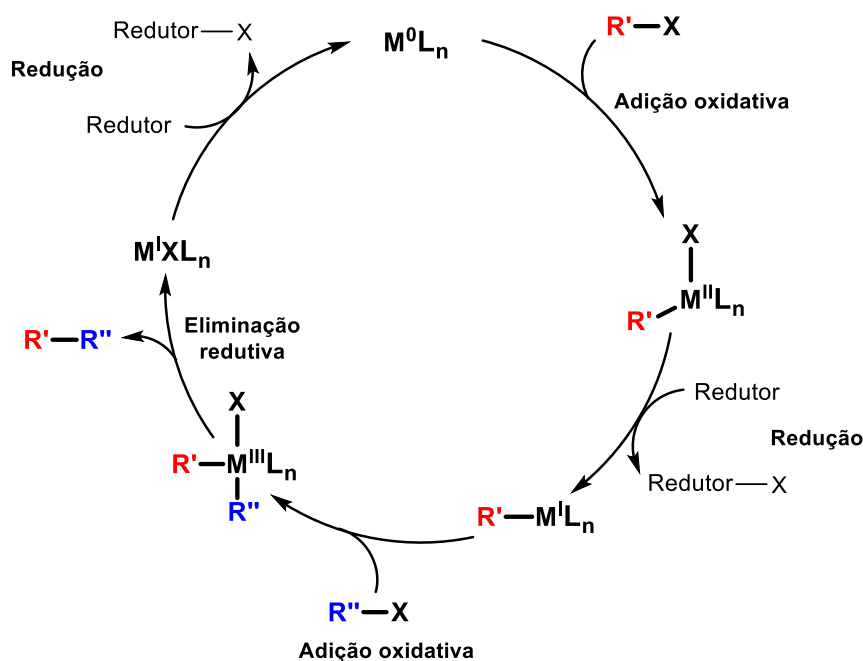


Esquema 15 - Metodologias para formação de ligações $C(sp^2)-C(sp^3)$ catalisadas por Ni e Pd

O método de acoplamento cruzado entre eletrófilos consiste em uma estratégia catalítica que promove a união de dois eletrófilos contendo diferentes carbonos, utilizando metais de transição como cobalto, níquel, ferro e paládio. Nessas reações, um agente redutor, como manganês, zinco ou magnésio, é empregado para regenerar a espécie catalítica ativa para as reações subsequentes de adição oxidativa, como mostra Esquema 16.



Mecanismo XEC



X = haleto ou pseudohaleto
M_{cat} = metal de transição
Redutor: Mn, Zn ou Mg
R₁ = R₂ = Eletrófilo

Esquema 16 - Diferenças entre acoplamento cruzado convencional e entre eletrófilos

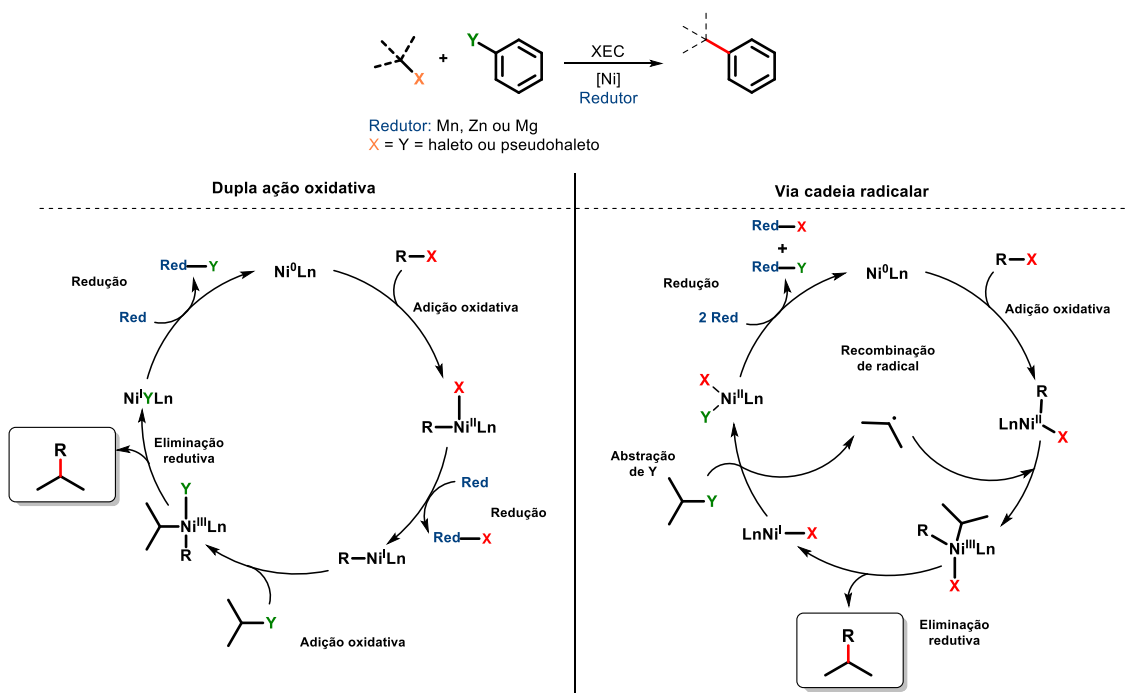
Um dos principais desafios desse método está na seletividade, já que os reagentes envolvidos são ambos eletrófilos, o que os torna quimicamente semelhantes. Como consequência, ambos possuem tendência a reagir com o catalisador metálico por meio de adição oxidativa, gerando misturas de produtos.

Em contraste, no acoplamento cruzado tradicional, a seletividade é controlada pela diferença de reatividade entre nucleófilos e eletrófilos:³⁴ enquanto o nucleófilo reage com o catalisador pela transmetalização, o eletrófilo o faz pela adição oxidativa. Uma vantagem importante do acoplamento cruzado entre eletrófilos é a sua alta compatibilidade com grupos funcionais variados, como aminas e álcoois estando protegidos ou não, carbonilas, enxofre em altas valências e grupos de saída localizados em posições β .

O principal obstáculo à quimiosseletividade no caso de eletrófilos alquílicos está em evitar reações competitivas, como homoacoplamento e β -eliminação, especialmente em substratos eletrófilos desativados ou com impedimentos estéricos, como os haletos de alquila terciários. Por outro lado, eletrófilos ativados, como aqueles contendo grupos funcionais próximos à ligação C-X (ex.: metil, reagente de Togni II, ou cloroformatos), apresentam maior facilidade de reatividade.³⁵

Para alcançar a seletividade desejada, ajustes nas propriedades estéricas e eletrônicas dos catalisadores, bem como na reatividade dos substratos, são necessários. Uma abordagem eficaz é utilizar um excesso de um dos reagentes, especialmente quando este é de baixo custo, para obter rendimentos úteis sem depender de seletividade inerente. Além disso, produtos secundários ou dímeros podem ser facilmente separados quando necessário (Esquema 17a).³⁶ Outra estratégia envolve a diferenciação eletrônica dos materiais de partida, como em reações que combinam haletos de alquila desativados com haletos de arila. Nessas situações, a reatividade dos catalisadores de níquel ou paládio, ou até mesmo uma combinação de ambos, pode favorecer a seletividade em relação às ligações Csp^2-X e Csp^3-X (Esquema 17b).³⁷

primeiro eletrófilo com uma espécie metálica de níquel no estado de oxidação zero (Ni^0), resultando na formação de um intermediário $\text{R-Ni}^{2+}\text{-X}$. Este intermediário é então reduzido a R-Ni^{1+} por um agente redutor, permitindo uma segunda adição oxidativa com um eletrófilo $\text{Csp}^3\text{-Y}$, gerando uma espécie de alta valência, $\text{R-Ni}^{3+}(\text{Y})\text{-Csp}^3$.³⁵ Por outro lado, no mecanismo de cadeia radicalar, um radical é formado pela redução ou abstração do haleto de uma espécie alquílica $\text{Csp}^3\text{-Y}$ por um complexo Ln-Ni^{1+} . Esse radical, altamente reativo, se difunde na solução e é capturado por um intermediário $\text{R-Ni}^{2+}\text{-X}$, culminando na formação da mesma espécie de alta valência $\text{R-Ni}^{3+}(\text{Y})\text{-Csp}^3$. Ambos os mecanismos destacam a versatilidade do níquel em reações de acoplamento cruzado, especialmente na construção de estruturas $\text{Csp}^3\text{-Csp}^2$ complexas.³⁵



Esquema 18 - Mecanismo para XEC descritos dupla adição oxidativa (clássica) e cadeia radicalar.

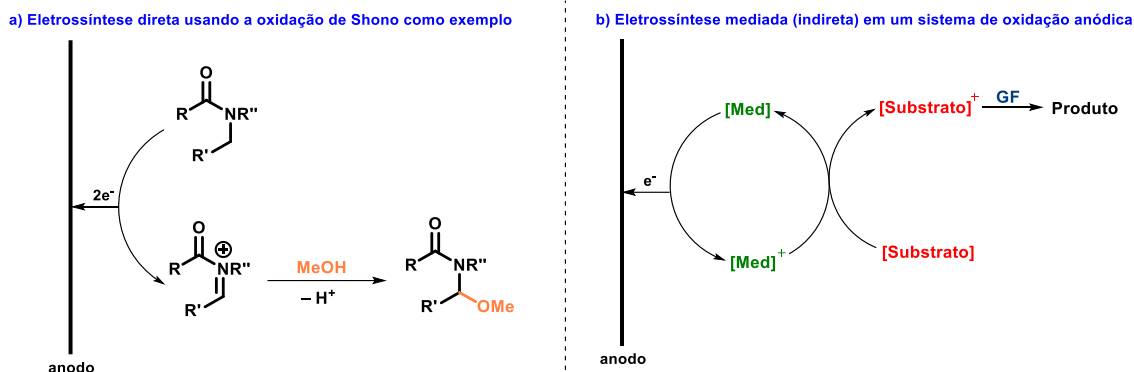
2.3. Eletrossíntese

A eletrossíntese representa uma alternativa sustentável e eficiente à síntese orgânica convencional, substituindo reagentes redox frequentemente tóxicos por corrente elétrica.³⁹ Essa abordagem permite a geração *in situ* de intermediários reativos, possibilitando que as reações ocorram sob condições mais brandas. Além

disso, quando a eletrossíntese é realizada com o auxílio de mediadores redox, surgem vantagens adicionais,⁴⁰ como a redução do potencial necessário para as transformações, o que minimiza reações colaterais indesejadas. Essa estratégia também amplia o escopo de reações possíveis e oferece maior controle sobre a seletividade. Por esses motivos, a eletrossíntese consolidou-se como uma ferramenta indispensável para a química orgânica moderna.

O processo eletrossintético baseia-se na transferência de elétrons entre um eletrodo e uma molécula, seja ela o substrato ou um mediador, seguida por reações químicas subsequentes que culminam na transformação desejada. Existem dois tipos principais de eletrossíntese: a mediada (ou indireta) e a direta. Na eletrossíntese mediada, a transformação ocorre com o auxílio de catalisadores metálicos em combinação com processos eletroquímicos. Nesse caso, utiliza-se um mediador redox, cuja reatividade é inferior à dos substratos. Este mediador, ao sofrer transferência de elétrons no eletrodo, forma um reagente eletroquimicamente gerado, que inicia e conduz a reação.⁴¹ Em contraste, a eletrossíntese direta não depende de mediadores; ela envolve a transferência direta de elétrons entre o eletrodo e o substrato, gerando um intermediário reativo que, ao reagir com outras moléculas ou grupos funcionais, forma o produto final.³⁸

O Esquema 19 apresenta as diferenças entre os dois tipos de eletrossíntese. No caso da eletrossíntese direta, exemplifica-se a oxidação anódica de uma amina (ou amida) para formar um intermediário imínio, que em seguida reage com nucleófilos, como álcoois, gerando o produto funcionalizado. Já no exemplo de eletrossíntese mediada, observa-se o papel fundamental do mediador no processo, destacando sua função na facilitação da transformação química desejada.



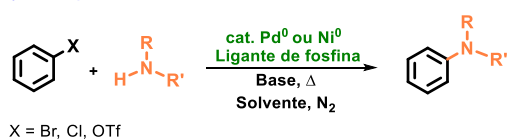
Esquema 19 – Eletrossíntese direta (a) e indireta (mediada) (b) no contexto de reações de oxidação anódica

A eletrossíntese apresenta uma vantagem significativa em relação à catálise tradicional por metais de transição, especialmente pela possibilidade de explorar caminhos mecanísticos alternativos. Essa flexibilidade permite superar desafios associados a reações competitivas indesejadas,⁴² como o homoacoplamento de haletos de alquila devido a reduções não seletivas e a β -eliminação de hidreto. Um exemplo relevante é o acoplamento cruzado entre eletrófilos dirigidos, onde tais limitações são minimizadas ou completamente evitadas.⁴³ No caso específico da eletrólise mediada, destacam-se benefícios como a eliminação de problemas relacionados à transferência heterogênea de elétrons e a possibilidade de conduzir a reação em potenciais mais baixos que o potencial redox do substrato. Isso resulta em uma maior taxa de reação, maior seletividade e redução de reações colaterais.⁴⁰

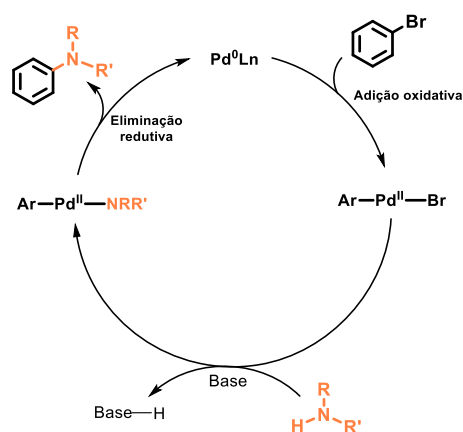
Conforme já discutimos, a catálise mediada por metais de transição (MT) já demonstrou ser altamente eficaz em diversas transformações orgânicas seletivas. Esses metais, quando empregados como eletrocatalisadores, oferecem uma vantagem estratégica na seletividade de ativação do substrato, incorporação de grupos funcionais e formação de ligações, incluindo reações assimétricas. A mediação redox, nesse contexto, refere-se à transferência homogênea de elétrons entre o mediador redox (reduzido ou oxidado) e o substrato. Por outro lado, a eletrocatalise molecular envolve diretamente o metal catalisador, que participa ativamente nas etapas de quebra e formação de ligações químicas, contribuindo para a obtenção do produto final.

O Esquema 20 compara o mecanismo da tradicional reação de aminação Buchwald-Hartwig, catalisada por Pd ou Ni,^{44,45} com uma reação recente de aminação eletrocatalisada por Ni, aplicada a haletos de arila.^{46,47} No caso da aminação Buchwald-Hartwig (Esquema 20a), o catalisador Pd(0) ou Ni(0) (obtido a partir de precursores estáveis de M(II)) realiza uma adição oxidativa ao haleto de arila, formando um intermediário aril-M(II). Em seguida, ocorre a incorporação de uma amina, promovida por base, que gera o complexo aril-M(II)-amido. A eliminação redutiva, mediada pelo catalisador ou por aquecimento, produz o produto final (uma arilamina) e regenera o catalisador.

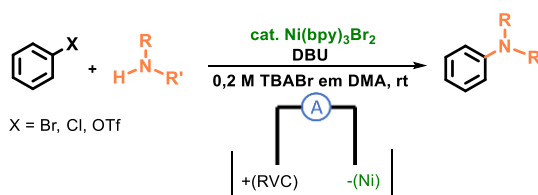
a) Aminação de haletos de arila catalisada por Pd ou Ni



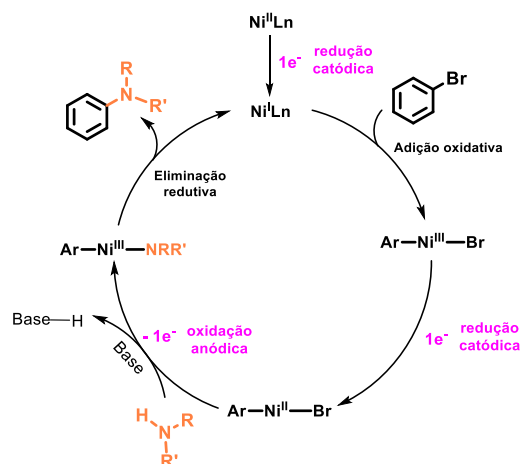
Mecanismo



b) Aminação eletroquímica de haletos de arila catalisada por Ni



Mecanismo



Esquema 20 - Aminação de haletos de arila catalisada por Pd (a) ou Ni (b) (não eletroquímica e eletroquímica) para a síntese de arilaminas

Já na aminação eletroquímica catalisada por Ni (Esquema 20b), o processo inicia-se com a redução catódica do precursor de Ni(II) para Ni(I), que realiza a adição oxidativa ao haleto de arila, formando intermediários aril-Ni(III). Uma nova redução catódica gera o intermediário aril-Ni(II), mais estável, que reage com a amina em presença de uma base. Finalmente, uma oxidação anódica transforma o intermediário aril-Ni(II)-amina em aril-Ni(III)-amina, que sofre eliminação redutiva para produzir a arilamina. Este processo apresenta vantagens significativas, como a

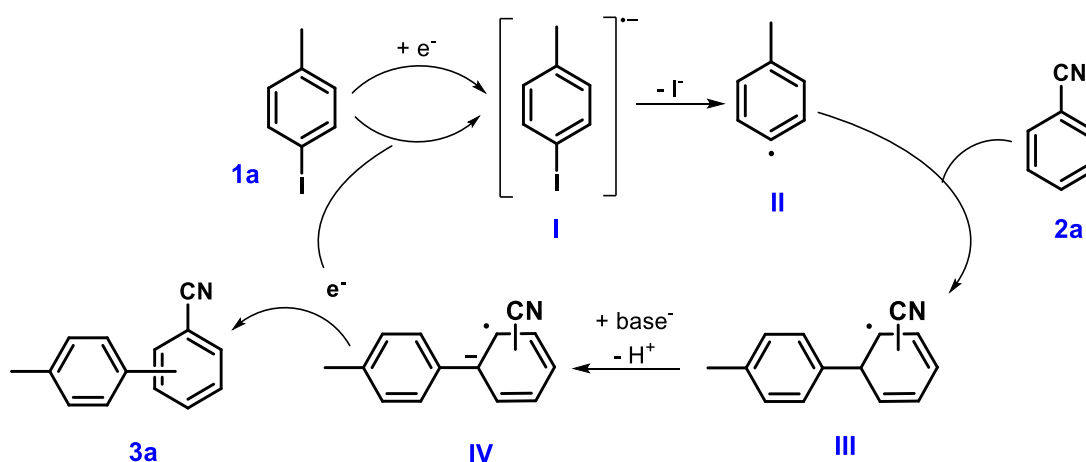
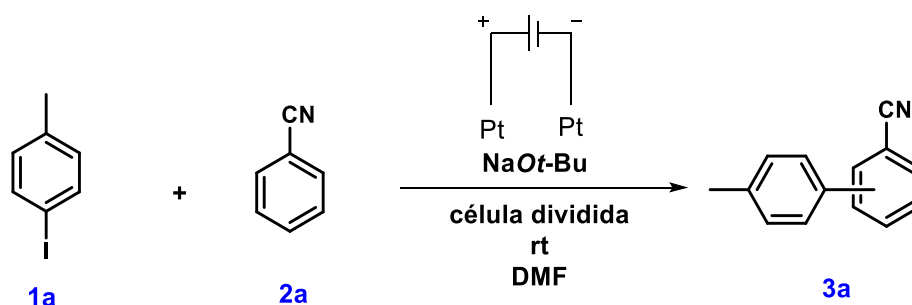
possibilidade de realizar as reações em temperatura ambiente e em condições aeróbias (presença de ar), tornando-se uma alternativa promissora para diversas reações redox desafiadoras.

Nesse contexto, a oxidação anódica e a oxidação catódica se diferenciam pelos processos envolvidos e pela função do eletrodo. Na oxidação anódica, o ânodo atua como fonte de elétrons, removendo-os de moléculas ou íons para gerar intermediários reativos, frequentemente cátions ou radicais. Esse processo é amplamente aplicado em reações como a funcionalização de compostos aromáticos ou oxidação de álcoois. Por outro lado, a oxidação catódica, mais rara, ocorre no cátodo e envolve a transferência de elétrons para espécies previamente reduzidas, permitindo a formação de intermediários reativos específicos, como ânions radicais, que facilitam etapas subsequentes de síntese. A escolha entre essas abordagens depende das propriedades eletroquímicas dos substratos e da natureza desejada do intermediário reativo.

A eletrossíntese tem se destacado como uma abordagem versátil e inovadora na química orgânica, com aplicações promissoras, entre as quais se sobressai o acoplamento cruzado aromático C–C. Atobe e colaboradores, em 2017, demonstraram uma aplicação marcante desse conceito ao investigarem reações de acoplamento cruzado catódico entre haletos de arila e arenos via SET. Nesse processo, ilustrado no Esquema 21, a etapa inicial envolve a geração de um ânion radical (intermediário I) por meio de uma transferência de elétrons no cátodo.⁴⁸

Estudos anteriores já indicavam a viabilidade da oxidação anódica de misturas de compostos aromáticos para a formação de produtos de acoplamento cruzado. No entanto, essas abordagens enfrentavam desafios significativos, como baixa seletividade, predominância de homoacoplamento entre os substratos e superoxidação dos produtos finais. Esses problemas decorrem, em grande parte, do fato de que os potenciais de oxidação dos produtos de acoplamento cruzado, como os biaril, são frequentemente inferiores aos dos substratos aromáticos iniciais, resultando em reações indesejadas. Nesse cenário, o desenvolvimento de uma estratégia eletroquímica que permita realizar o acoplamento cruzado aromático C–

C sem o emprego de catalisadores metálicos ou agentes redutores específicos representa um avanço significativo. Com esse objetivo, Atobe et al. propuseram o uso da redução catódica para ativar os haletos de arila na etapa inicial do processo, proporcionando uma abordagem mais seletiva, sustentável e eficiente. Vale ressaltar que esta abordagem se vale de aromáticos eletrofílicos que conseguem estabilizar os intermediários ânion-radical (IV) correspondente.



Esquema 21 - Mecanismo proposto para a reação de acoplamento cruzado catódico de 4-iodotolueno com benzonitrila via uma via de transferência de um único elétron (SET)

Diante da versatilidade e eficiência das metodologias apresentadas, é evidente o impacto significativo dessas abordagens na ampliação do repertório sintético em química orgânica. A exploração de processos eletroquímicos, seja por oxidação anódica ou catódica, permitiu a superação de desafios tradicionais associados a reações redox, como seletividade e condições reacionais rigorosas. Contudo, apesar do avanço dessas estratégias, a crescente necessidade por métodos ainda mais sustentáveis, seletivos e aplicáveis em larga escala abre espaço para o estudo de novas tecnologias. Nesse contexto, a fotocatalise surge como uma

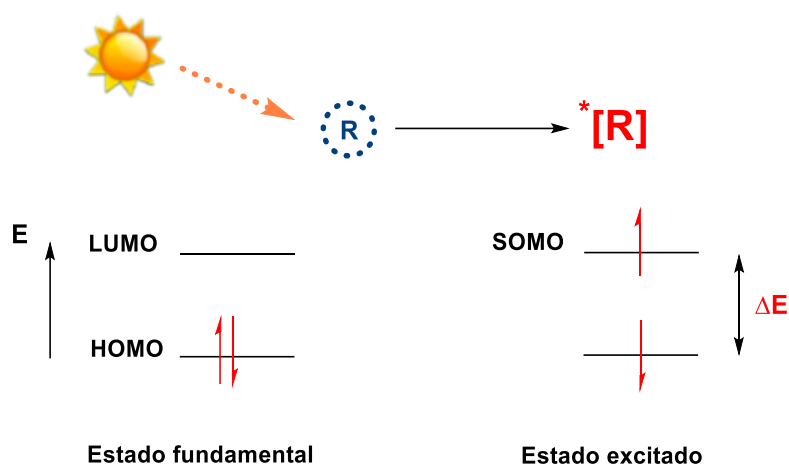
promissora fronteira, permitindo o aproveitamento de luz como fonte de energia para promover transformações químicas. A abordagem fotocatalítica busca explorar as sinergias entre diferentes metodologias modernas, destacando o potencial da luz em reações químicas inovadoras e mais sustentáveis.

3. Fotocatálise

3.1. Introdução

Há quase um século, Giacomo Ciamician, considerado o pioneiro da fotoquímica orgânica, vislumbrou a possibilidade de uma indústria química mais sustentável. Ele sugeriu que processos sintéticos tradicionais, caracterizados por altos consumos energéticos, poderiam ser substituídos por transformações fotoquímicas mais eficientes, utilizando comprimentos de onda de luz visível disponíveis na radiação solar.⁴⁹ Apesar dessa visão promissora, o uso de reações fotoquímicas em escala industrial ainda enfrenta limitações significativas, principalmente devido à baixa capacidade da maioria das moléculas orgânicas de absorver luz visível. Por isso, essas reações geralmente requerem fotorreatores especializados capazes de gerar, de forma segura, radiação ultravioleta (UV) de alta energia, essencial para os processos fotoquímicos convencionais na síntese orgânica.⁵⁰

Nos processos fotoquímicos, a base está na absorção de radiação, seja ultravioleta ou visível, por uma molécula fotossensível. Essa absorção promove um elétron do estado fundamental para um estado de maior energia, desencadeando a reação química desejada (Esquema 22).

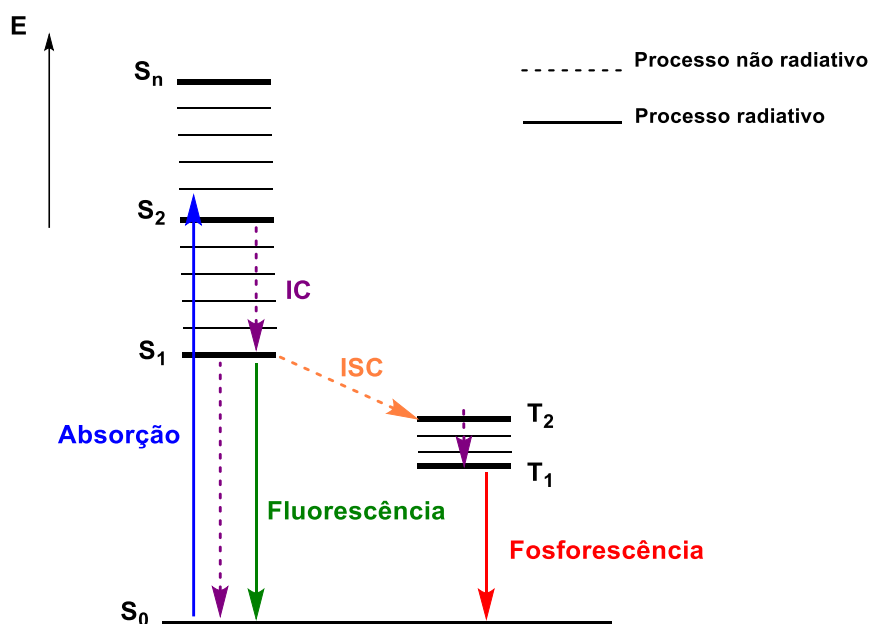


Esquema 22 – Processo de excitação eletrônica

A excitação eletrônica ocorre apenas quando a energia do fóton absorvido corresponde exatamente à diferença de energia (ΔE) entre os níveis eletrônicos quantizados envolvidos no processo. Esse cálculo baseia-se na Lei de Planck, que descreve os fótons como pacotes discretos de energia. Conforme essa lei, a energia da radiação (E) é proporcional à frequência (ν) e inversamente proporcional ao comprimento de onda (λ), com a constante de Planck (h) como fator de proporcionalidade (Eq. 1). Dessa forma, apenas valores específicos de energia podem ser absorvidos, possibilitando a formação da espécie excitada.⁵¹

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (\text{Eq. 1})$$

Quando uma espécie química atinge o estado excitado, ela tende a liberar o excesso de energia, retornando à sua configuração de estado fundamental. Essa liberação pode ocorrer por diversos mecanismos, incluindo fenômenos intramoleculares descritos no Diagrama de Jablonski (Esquema 23). Os processos de relaxação podem ser classificados como radiativos, em que há emissão de luz, ou não radiativos, em que a energia excedente é dissipada na forma de calor.^{51,52}



Esquema 23 - Diagrama de Jablonski - processos de transferência de energia

A dissipação de energia como calor ocorre por meio de processos como a Conversão Interna (IC), que envolve a relaxação entre estados de mesma multiplicidade (por exemplo, $S_1 \rightarrow S_0$ ou $T_2 \rightarrow T_1$), ou pelo Cruzamento Intersistemas (ISC), onde o estado singlete excitado é convertido em um estado tripleto ($S_1 \rightarrow T_n$).

51,53

As transições eletrônicas seguem as Regras de Seleção de Spin, que estabelecem a conservação do spin durante a absorção de energia. No contexto do Diagrama de Jablonski, a absorção de energia promove um elétron do estado singlete fundamental (S_0) para um estado singlete excitado de maior energia (S_n). Quando ocorre a relaxação radioativa do estado excitado S_1 para o estado fundamental S_0 , há emissão de um fóton, caracterizando o fenômeno conhecido como fluorescência.^{51,52}

Por outro lado, na fosforescência, a emissão de luz ocorre entre estados de multiplicidades eletrônicas diferentes, como na transição do estado tripleto excitado (T_1) para o estado singlete fundamental (S_0). Essas transições, no entanto, são consideradas "proibidas por spin", pois envolvem a inversão de spin, o que as torna termodinamicamente menos favorecidas. Como consequência, o estado T_1 apresenta um tempo de vida mais longo em comparação ao S_1 . Enquanto a fluorescência ocorre em escalas de nanossegundos a milissegundos, a fosforescência

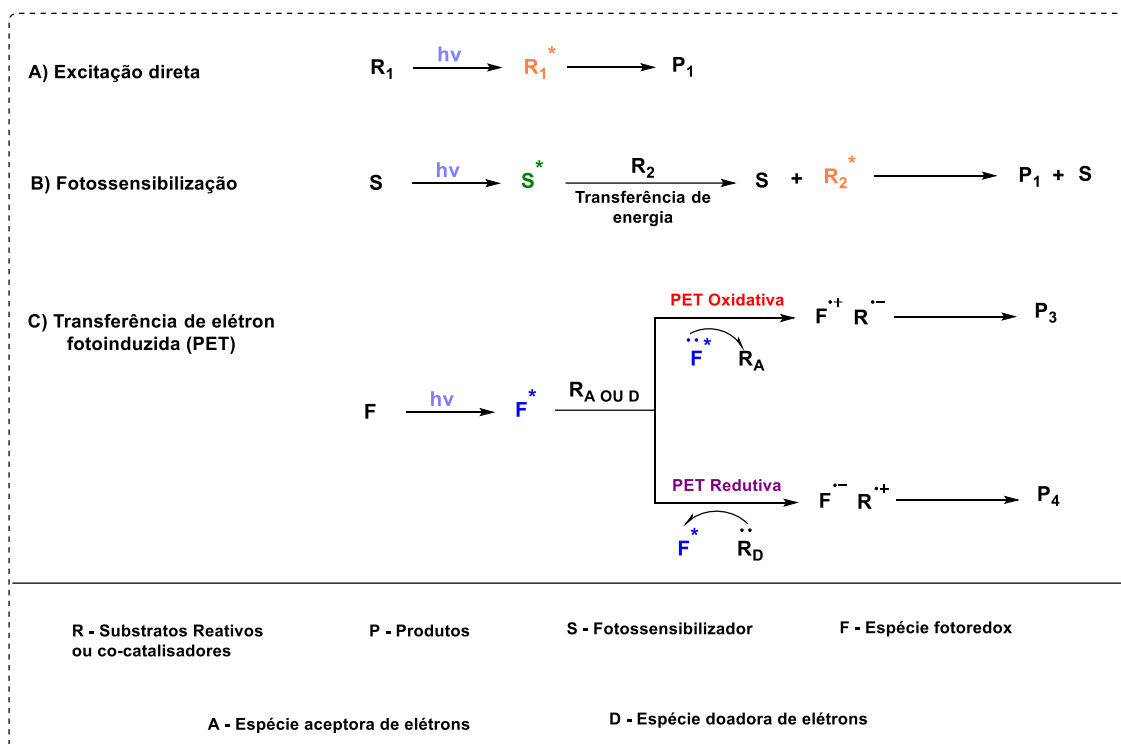
pode ter tempos de vida na ordem de segundos. Cada forma de liberação de energia está associada a diferentes taxas de velocidade e tempos de vida do estado excitado.

51,52

Se uma espécie excitada possui um tempo de vida suficientemente longo, ela pode interagir com outras moléculas no meio, resultando em desativação por processos cinéticos de segunda ordem, como transferência de energia ou de elétrons. Para que essas interações ocorram, o tempo de vida do estado excitado deve ser superior a 1 nanosegundo, superando a taxa de difusão do meio ($k = 2 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$).⁵⁴

Um aspecto relevante é que, no estado excitado, a espécie química apresenta uma configuração eletrônica distinta daquela observada no estado fundamental. Essa alteração na estrutura eletrônica modifica sua reatividade, ampliando as possibilidades de reações químicas. As reações que envolvem luz visível ou ultravioleta abrangem um amplo espectro, incluindo eliminações, clivagem de ligações, rearranjos, isomerizações, entre outros processos.

Essas reações podem ser desencadeadas por diferentes mecanismos de ativação, como a excitação direta, a transferência de energia por fotossensibilização ou os processos de transferência de elétrons fotoinduzida (PET), conforme Esquema 24. Esses mecanismos diversificam ainda mais as aplicações fotoquímicas, permitindo um controle mais específico sobre as transformações químicas desejadas.^{55,56}



Esquema 24 - Mecanismos gerais para reações fotoquímicas

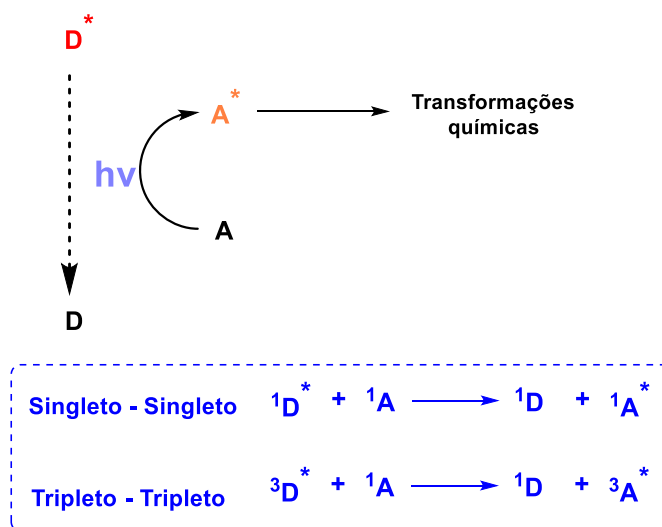
A excitação direta (Esquema 24A) ocorre quando uma molécula reagente é diretamente excitada pela luz, tornando-se ativa e participando da reação que leva à formação do produto. No entanto, conforme discutido anteriormente, essa abordagem apresenta limitações, já que muitos compostos orgânicos não conseguem absorver luz suficiente para serem fotoexcitados.

Para contornar essa limitação e permitir a participação de substratos que não são diretamente excitáveis, é possível promover interações com outras espécies químicas que foram excitadas no meio reacional. Essas interações podem ocorrer por transferência de energia, no processo conhecido como fotossensibilização (Esquema 24B), ou por transferência de elétrons, como nos processos de transferência de elétrons fotoinduzida (PET) (Esquema 24C). Esses mecanismos expandem significativamente o escopo de reações fotoquímicas disponíveis.⁵⁷

3.2. Modelos de interação

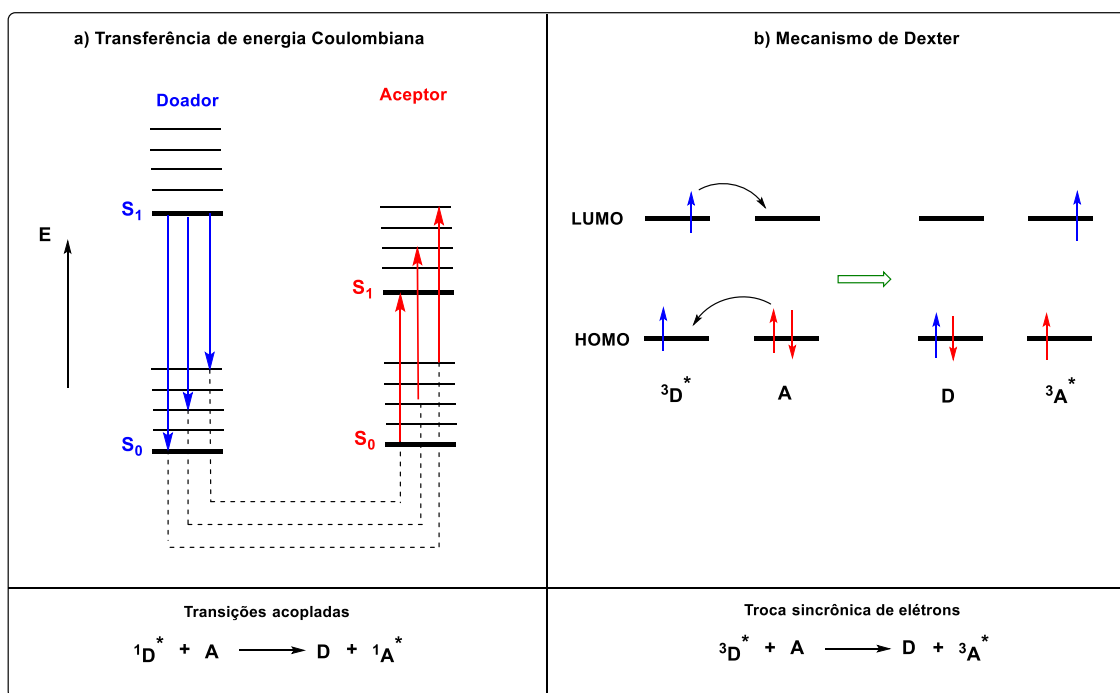
3.2.1. Transferência de energia

Conforme ilustrado no Diagrama de Jablonski, uma espécie excitada pode desempenhar o papel de fotossensibilizador. Nesse processo, a espécie excitada (Doador, D) transfere sua energia para um substrato específico (Aceptor, A) enquanto retorna ao estado fundamental. Essa transferência de energia promove o substrato para um estado eletrônico de maior energia, tornando-o ativo e capaz de participar diretamente na reação desejada (Esquema 25).^{58,59}



Esquema 25 - Transferência de energia intermolecular

A transferência de energia entre moléculas pode ocorrer por dois mecanismos principais: radiativo e não-radiativo. No mecanismo radiativo (Esquema 26a), o aceptor A absorve o fóton emitido pelo doador no estado excitado (D^*), sendo necessário que o espectro de absorção de A sobreponha o espectro de emissão de D^* . Esse processo pode ocorrer a longas distâncias no meio reacional. Já no mecanismo não-radiativo (Esquema 26b), a transferência ocorre por interações moleculares de curta distância, como interações Coulômbicas ou sobreposição de orbitais intermoleculares.^{51,52}

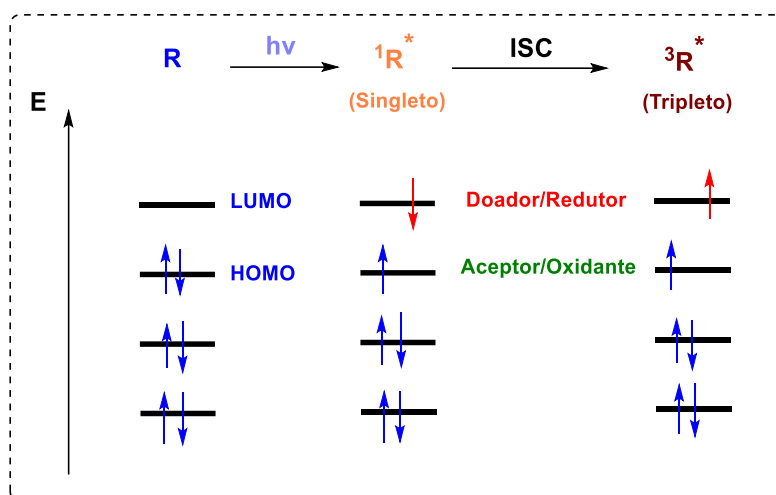


Esquema 26 - Representação dos processos não-radioativos de transferência de energia: a) Mecanismo de transferência de energia Coulombiana e b) Mecanismo de Dexter (sobreposição orbitalar)

3.2.2. Transferência de elétrons

Durante a excitação eletrônica, um elétron absorve um fóton e é promovido a um nível de maior energia, alterando a configuração eletrônica da espécie excitada em comparação ao estado fundamental. Essas mudanças afetam propriedades físicas e químicas, como o potencial de ionização, que pode diminuir devido à maior facilidade de remoção de um elétron de alta energia, e a afinidade eletrônica, que pode aumentar devido à formação de uma vacância no orbital HOMO do estado fundamental, agora disponível para receber elétrons.^{60,61}

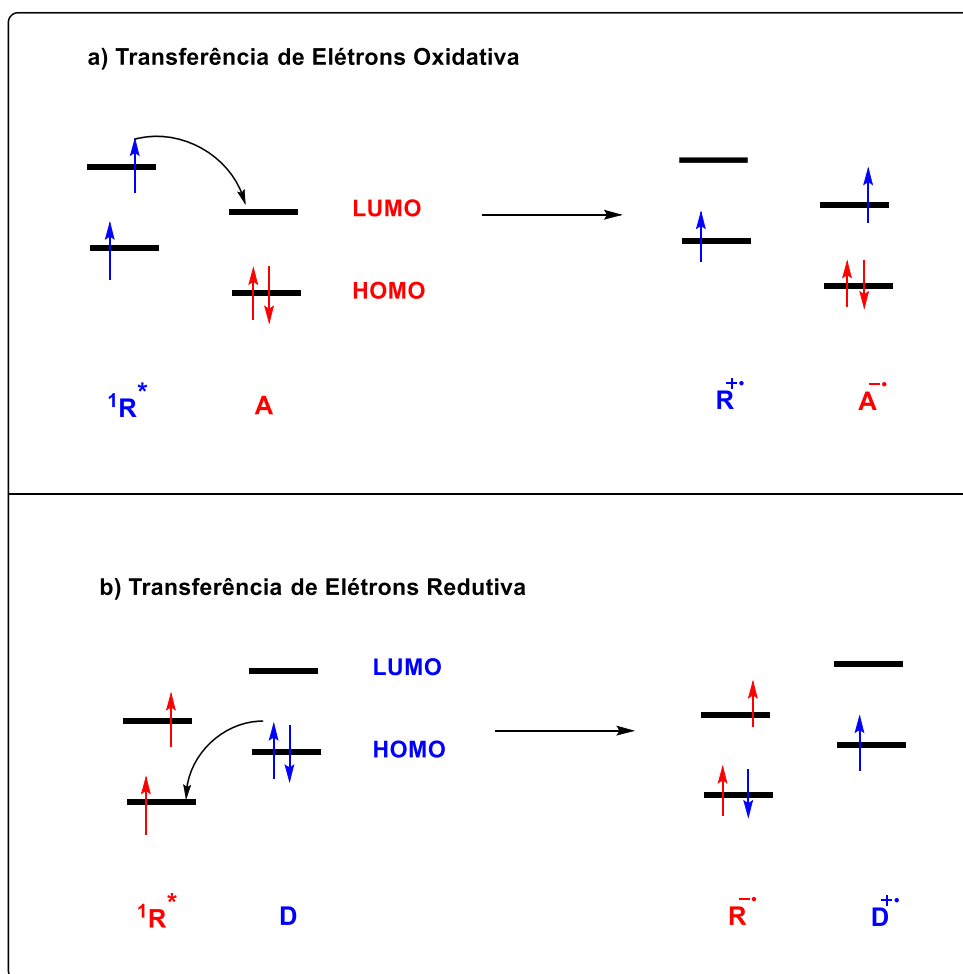
A transferência de elétrons fotoinduzida ocorre quando um elétron se move entre uma espécie no estado excitado e outra no estado fundamental. A excitação eletrônica geralmente intensifica a atividade redox da espécie excitada, tornando-a tanto um agente oxidante mais forte quanto um redutor mais eficiente, conforme Esquema 27.⁵³



Esquema 27 - Propriedades redox e distribuição eletrônica

O comportamento de uma espécie excitada em um meio reacional é determinado pelas energias relativas dos orbitais de fronteira das espécies presentes no sistema. Nos processos de transferência fotoinduzida de elétrons, é essencial que haja uma sobreposição adequada entre os orbitais de fronteira da espécie doadora e da espécie aceptora de elétrons (Esquema 28).

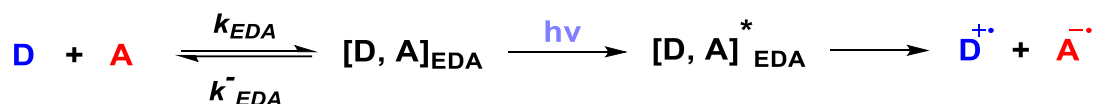
Um doador de elétrons (agente redutor) possui um orbital ocupado com energia relativamente elevada, capaz de transferir elétrons para uma espécie no estado fundamental presente no meio reacional (Esquema 28a), resultando na formação de um par íon-radical. Por outro lado, um aceitor de elétrons possui um orbital de menor energia relativa, com uma vacância que permite a recepção de elétrons de um doador no estado fundamental (Esquema 28b). Essa interação orbital é crucial para o sucesso das reações fotoinduzidas.⁵²



Esquema 28 - Processos de transferência de elétrons fotoinduzidas. a) Transferência de elétrons oxidativa; b) Transferência de elétrons redutiva

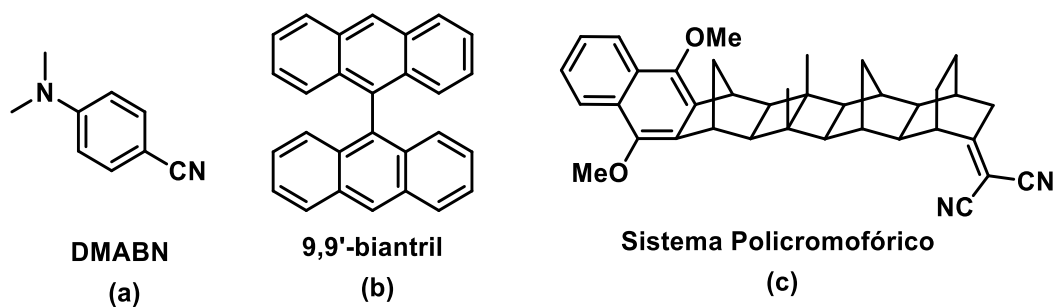
Complexos intermediários podem ser formados através das interações entre espécies doadoras (D), que possuem alta densidade eletrônica e baixo potencial de ionização, atuando como agentes redutores ou nucleófilos, e espécies deficientes em elétrons, denominadasceptoras (A), que apresentam alta afinidade eletrônica, como agentes oxidantes ou eletrófilos. Essas interações resultam na formação de sistemas capazes de absorver fótons e promover transferência de elétrons. No estado fundamental, a associação dessas espécies, representada por [A--D], pode originar um complexo de transferência de carga, também conhecido como complexo doador-aceptor de elétrons (Complexo EDA). Quando excitado, o complexo [A--D]* pode desencadear a transferência de elétrons internamente, levando à formação de um par de íons radicais, conforme ilustrado no Esquema 29.⁵²

Uma característica notável desse tipo de complexo é sua aplicação em protocolos de reações fotoquímicas livres de metais, ampliando a sustentabilidade desses processos. A formação do complexo EDA ocorre por meio de interações eletrostáticas, já que não se trata de uma ligação química forte, mas de uma associação reversível. Essa reversibilidade torna o sistema suscetível a variações em fatores como temperatura, solvente e concentração.⁶²



Esquema 29 - Formação de complexos EDA

A transferência de elétrons também pode ocorrer de maneira intramolecular, sendo um fenômeno observado em sistemas onde os grupos doador e aceptor apresentam conjugação (Esquema 30). Entre os exemplos que ilustram essa característica estão a 4-(N,N-dimetilamino)benzonitrila (DMABN) (a) e os núcleos 9,9'-biantril (b). Esse tipo de transferência também é comum em compostos bi- ou poli-cromofóricos, nos quais os cromóforos doador e aceptor estão interligados por meio de uma ponte formada por hidrocarbonetos saturados (c).^{63,64}



Esquema 30 - Sistemas susceptíveis à transferência de elétrons intramolecular

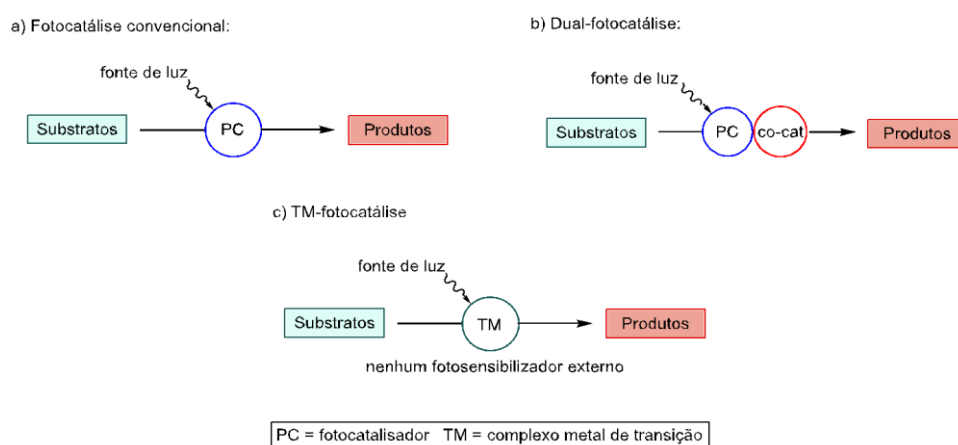
3.3. Catálise Fotoredox

A aplicação de reações fotoquímicas em síntese orgânica enfrenta desafios significativos devido à limitação da absorção de fótons por compostos orgânicos, predominantemente na região do ultravioleta (UV). A alta energia da radiação UV frequentemente provoca a decomposição de espécies reativas, especialmente em

moléculas com ligações frágeis ou estruturas complexas, resultando em produtos de baixa seletividade e restringindo seu uso prático.⁵⁰

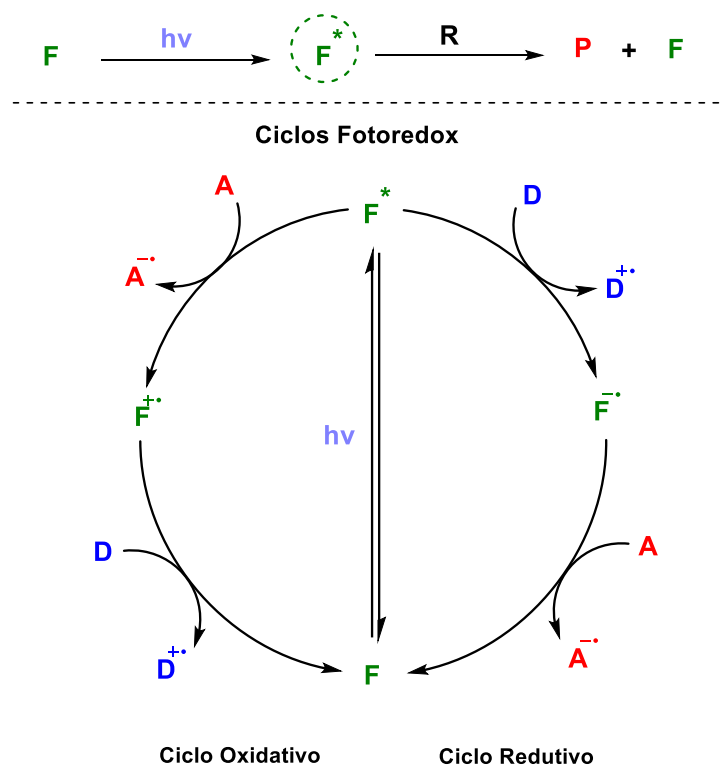
Para contornar essas dificuldades, químicos têm investigado o uso de luz visível como alternativa energética. Nos últimos anos, a fotocatalise emergiu como uma abordagem promissora, permitindo novos caminhos reacionais a partir da excitação eletrônica de complexos metálicos de transição ou cromóforos orgânicos. Essas espécies excitadas, geradas pela absorção de luz visível, viabilizam transformações químicas que seriam impossíveis sob condições térmicas convencionais.⁵⁰

Os mecanismos de reação nos quais se baseiam a fotocatalise estão divididos em três principais categorias: a) fotocatalise convencional, onde ocorre a excitação direta de um fotocatalisador capaz de promover processos de transferência de um único elétron (*Single Electron Transfer* – SET), transferência de energia (*Energy Transfer* – EnT) ou transferência de átomos (*Atom Transfer* – AT) (**Esquema 31a**); b) a dual-fotocatalise, que consiste na combinação dois ciclos catalíticos, um ciclo fotoredox (dependente da incidência de luz) e um ciclo co-catalisador (metal de transição, organocatalisador ou catalise enzimática), atuando de forma sinérgica na transformação química (**Esquema 31b**); c) a catálise de metal de transição (TM-fotocatalise), onde um complexo metálico desempenha função de absorver a luz visível e catalisar eventos sequenciais de quebra/formação de ligações químicas, normalmente envolvendo um único ciclo catalítico (**Esquema 31c**).⁶⁵



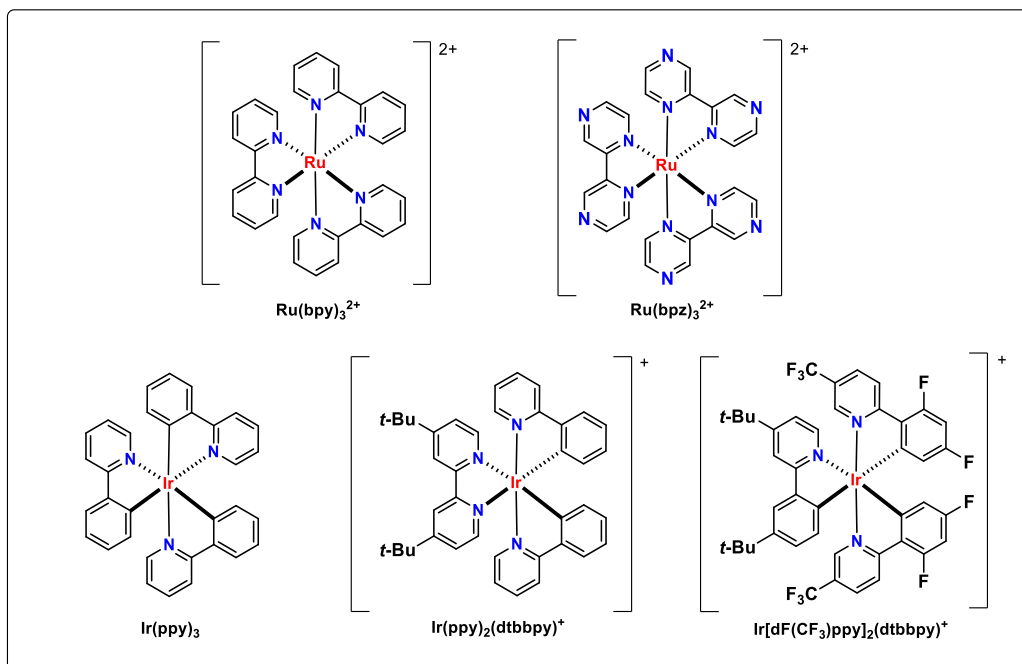
Esquema 31 - Transformações fotocatalisadas via: a) Fotocatalisador; b) Fotocatalisador + co-catalisador; c) Via metal de transição

Entre as estratégias fotocatalíticas, destaca-se a catálise fotoredox, que utiliza luz visível e catalisadores metálicos para gerar intermediários altamente reativos.⁶⁶ Essa abordagem possibilita a realização de reações seletivas em condições suaves, ampliando significativamente o alcance das transformações fotoquímicas.^{67,68} Nesse contexto, os catalisadores fotoredox (F) desempenham um papel crucial, pois, ao serem excitados pela luz, atingem um estado de alta energia que lhes permite promover reações redox por meio de transferência de elétrons fotoinduzida. Após participarem das reações, esses catalisadores retornam à sua forma original, permitindo a continuidade dos ciclos catalíticos sustentados pela absorção de luz (Esquema 32). No ciclo fotoredox, a transferência de elétrons pode seguir dois caminhos distintos. No ciclo oxidativo, a espécie excitada age como agente redutor, com tendência a doar elétrons. Já no ciclo redutivo, comporta-se como agente oxidante, apresentando uma maior propensão a aceitar elétrons.^{69,70} Esse equilíbrio entre os dois ciclos é fundamental para o sucesso das transformações químicas realizadas por essa abordagem.

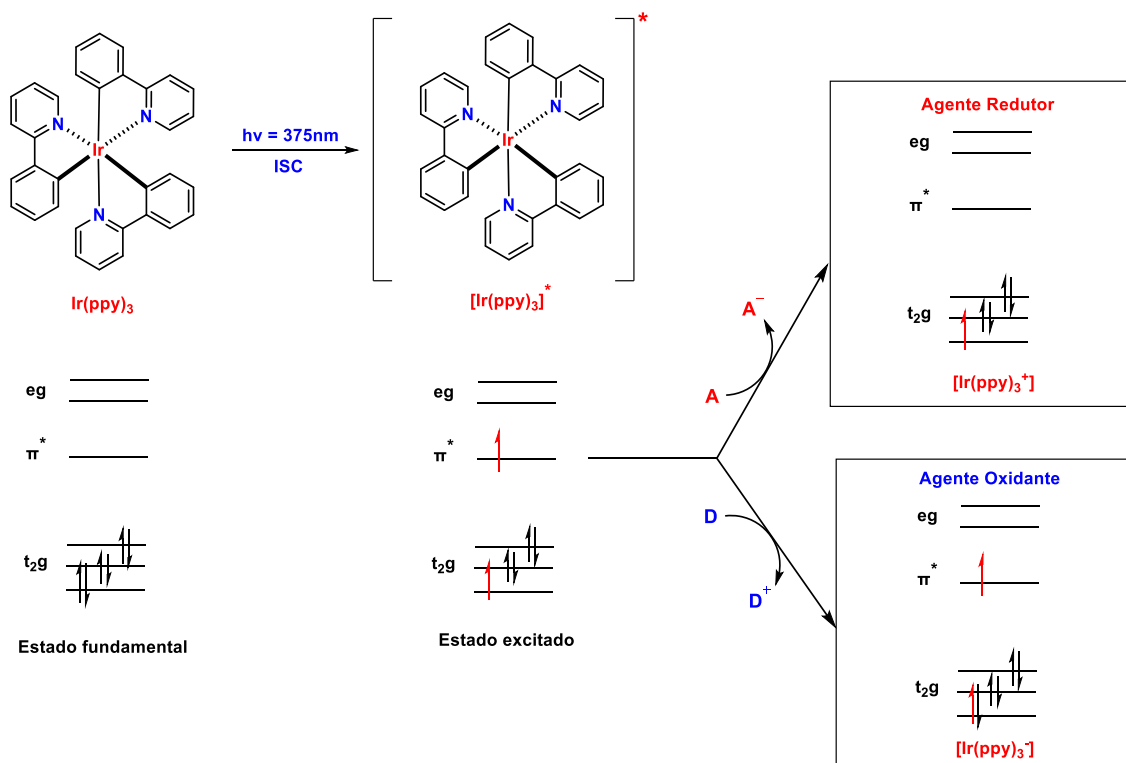


Esquema 32 - Ciclos fotoredox oxidativo e redutivo

Os complexos de Rutênio (Ru) e Irídio (Ir) (Esquema 33) destacam-se como ferramentas versáteis e altamente eficazes em fotocatalise, atraindo grande interesse da comunidade científica devido às suas excepcionais propriedades fotorredox e notável estabilidade química. Esses complexos possuem uma ampla faixa de absorção na região do visível, o que os torna aptos a serem ativados pela luz com eficiência.



Como exemplo, o complexo **Ir(ppy)₃** destaca-se por apresentar uma absorção máxima no visível ($\lambda = 375 \text{ nm}$), gerando uma espécie excitada no estado tripleto que se caracteriza por sua elevada estabilidade. O tempo de vida prolongado dessa espécie excitada ($\tau = 1,9 \text{ }\mu\text{s}$) possibilita sua participação em reações bimoleculares de transferência de elétrons. Nessa condição, o complexo pode atuar como agente redutor, reagindo com uma espécie aceptora de elétrons, ou como agente oxidante, ao interagir com um doador de elétrons, conforme ilustrado no Esquema 34.⁷¹



Esquema 34 - Estrutura eletrônica e propriedades redox do complexo de [Ir(ppy)₃]. Adaptado de J. Org. Chem., **81**: 6898, 2016.⁷¹

3.4. Substratos na Fotocatálise

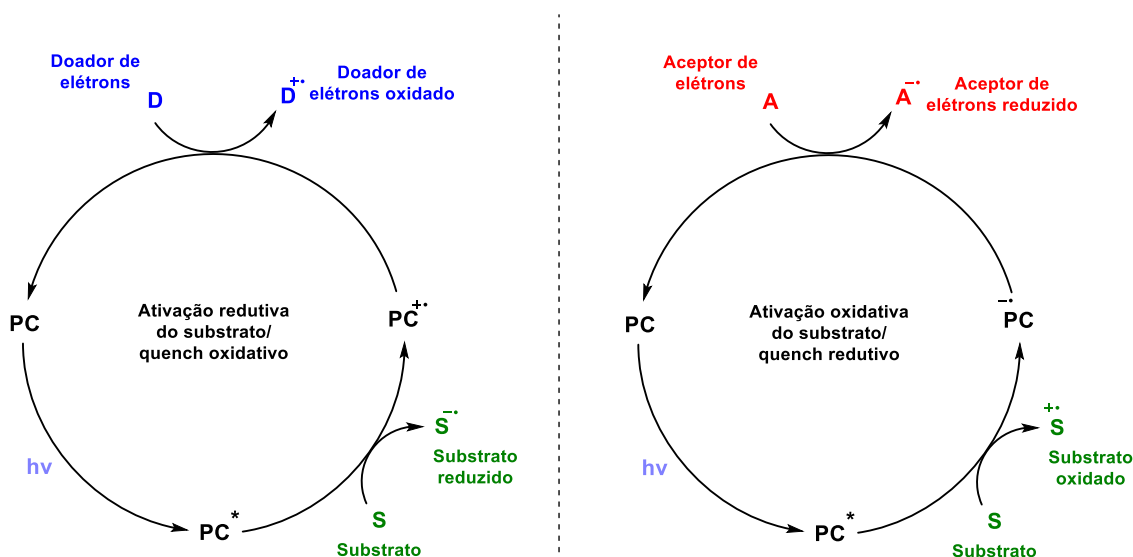
O uso de fotocatalisadores adequados viabiliza a ativação seletiva de ligações em moléculas consideradas tradicionalmente pouco reativas ou inertes. Essa tecnologia é atrativa, pois utiliza equipamentos simples e acessíveis, além de operar sob condições moderadas, maximizando o potencial sintético dos processos de transferência de um elétron (SET).⁷²

Os substratos utilizados na fotocatalise podem ser classificados em dois grupos principais: aqueles com ligações ativadas e os que possuem ligações não ativadas. As ligações ativadas, como as encontradas em haletos orgânicos, são especialmente suscetíveis à geração de radicais por meio da clivagem homolítica das ligações carbono-halogênio. Isso ocorre devido à excitação eletrônica do fotocatalisador, que resulta em espécies reativas capazes de promover essas transformações. Compostos como brometos e iodetos alifáticos são amplamente empregados nesse contexto, destacando-se pela facilidade com que sofrem ativação redox na presença de fotocatalisadores baseados em rutênio ou irídio.⁷³

Já os substratos com ligações não ativadas, como ácidos carboxílicos e alcoóis, apresentam maior complexidade devido às altas energias de dissociação de suas ligações. Nesse caso, estratégias fotocatalíticas que envolvem mecanismos de transferência de hidrogênio ou formação de intermediários reativos são frequentemente empregadas. Por exemplo, a desidrogenação oxidativa de alcoóis pode ser alcançada com a combinação de luz e catalisadores que facilitam a formação de radicais alquílicos.⁷³

Substratos contendo grupos alquila têm recebido atenção especial na fotocatalise, dado o seu potencial para formar uma ampla gama de radicais e sua aplicabilidade em sínteses complexas. A ativação desses substratos pode seguir tanto vias redutivas quanto oxidativas, dependendo das características do fotocatalisador e das condições reacionais (Esquema 35).⁷² Em geral, a interação entre o fotocatalisador no estado excitado e o substrato resulta na geração de radicais, seja pela redução do substrato e oxidação do catalisador, ou pelo processo inverso. Essa versatilidade é essencial para a funcionalização seletiva e o desenvolvimento de novos compostos químicos.

Uma vantagem adicional dessa metodologia é sua compatibilidade com uma ampla gama de grupos funcionais, superando as limitações associadas a métodos tradicionais de química radicalar. A simplicidade dos equipamentos necessários, dispensando fontes de luz UV altamente especializadas, contribui para sua acessibilidade. Ademais, a integração da química radical com outras abordagens catalíticas tem expandido significativamente as fronteiras da síntese orgânica.



Esquema 35 - Descrição geral dos processos de ativação oxidativa e redutiva de substratos iniciados por fotocatalisadores por meio de SET

3.4.1. Ligações Ativadas

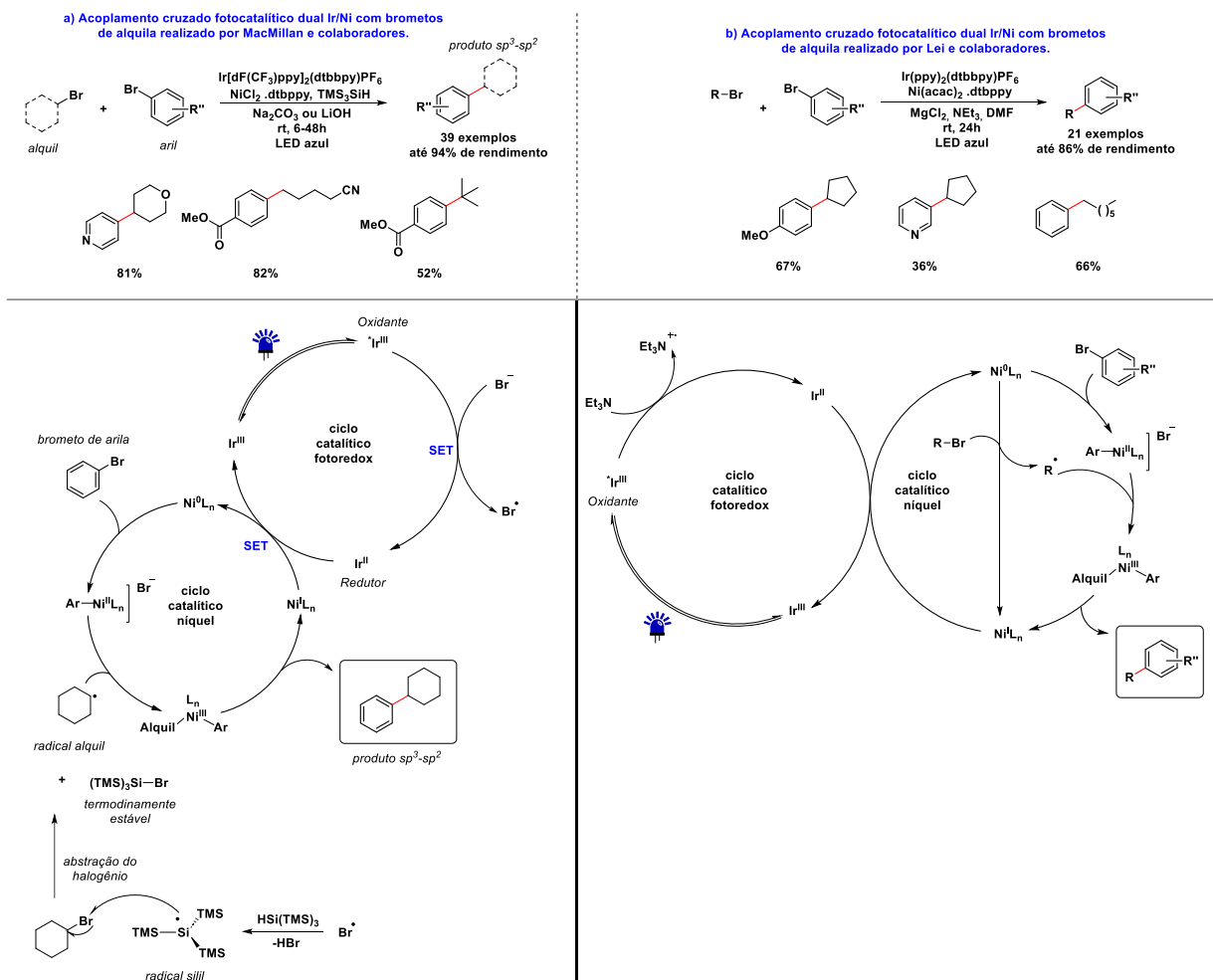
As ligações ativadas, especialmente aquelas envolvendo halogênios, desempenham um papel fundamental na geração de radicais em reações fotocatalíticas. Haletos orgânicos, como brometos, iodetos e, em menor grau, cloretos, são amplamente utilizados devido à sua capacidade de sofrer clivagem homolítica em presença de fotocatalisadores apropriados. Brometos e iodetos, em particular, destacam-se por suas menores energias de ligação carbono-halogênio, facilitando a formação de radicais sob condições amenas. Exemplos típicos incluem brometos alílicos e benzílicos, frequentemente empregados em sínteses orgânicas devido à estabilização dos radicais formados, enquanto iodetos alifáticos são preferidos em processos de ativação redox devido à sua alta reatividade. Já os cloretos, embora menos reativos, podem ser ativados em casos específicos mediante o uso de fotocatalisadores com potenciais redox ajustados, ampliando o escopo das reações possíveis. Esses exemplos ilustram como a escolha do halogênio influencia diretamente a eficiência e a seletividade das transformações fotocatalíticas.⁶⁶

Tradicionalmente, as reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais têm sido limitadas ao uso de haletos de arila, vinila, alila ou benzila, devido à suscetibilidade à eliminação β -hidreto no complexo de adição oxidativa alquil-metal. A fotocatalise oferece uma solução alternativa, permitindo a formação do

intermediário alquila essencial por meio de processos radicais, eliminando a necessidade da etapa de adição oxidativa.

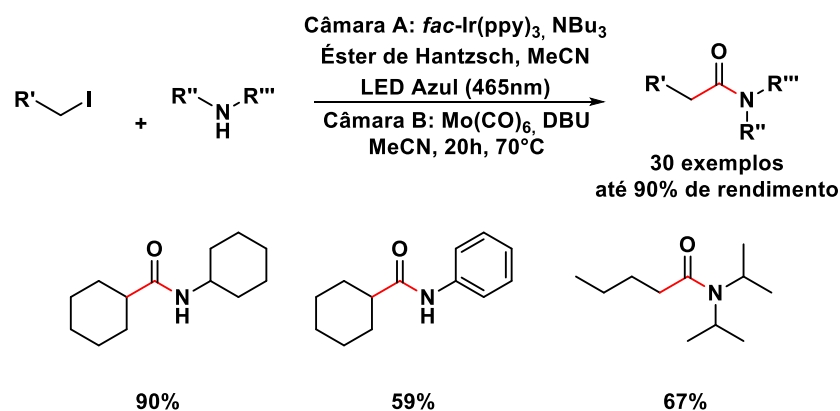
Um exemplo representativo dessa abordagem é o acoplamento cruzado entre brometos de alquila e brometos de arila sob irradiação de luz visível, utilizando dual-catálise Ir/Ni (Esquema 36).³³ Nesse processo, ocorre inicialmente a geração de um radical alquila, que se adiciona a um complexo de Ni(II). A sequência reacional culmina em uma eliminação redutiva, resultando na formação do produto de acoplamento cruzado. Em 2016, MacMillan e colaboradores demonstraram uma estratégia eficiente para a formação de radicais alquil, empregando a abstração de halogênio mediada por radicais silil. Esse método permitiu o acoplamento de brometos de alquila, sejam eles primários, secundários ou terciários, com brometos de (hetero)arila, sob condições suaves e altamente robustas (Esquema 36A).³³ Além de ampliar a aplicabilidade para a construção de ligações Csp³-Csp² de maneira geral, o protocolo destaca a notável habilidade do níquel em realizar inserções oxidativas rápidas, enquanto mantém resistência às vias de eliminação por β-hidreto, o que reforça sua relevância nessa metodologia.

Em condições reacionais ligeiramente distintas e sem a necessidade de uma fonte de radical silil, Lei e colaboradores em 2016, também demonstraram o acoplamento de brometos de alquila primários e secundários com brometos de arila (Esquema 36B).⁷⁴ Nesse caso, a formação dos intermediários radicais ocorreu por meio da ativação redutiva dos brometos de alquila reagindo com o catalisador de níquel ou por meio de um único processo de transferência de elétrons iniciado pela irradiação de luz visível, ou seja, o fotocatalisador Ir(III)* em seu estado excitado, destacando uma abordagem eficiente para a geração dos radicais necessários à reação.

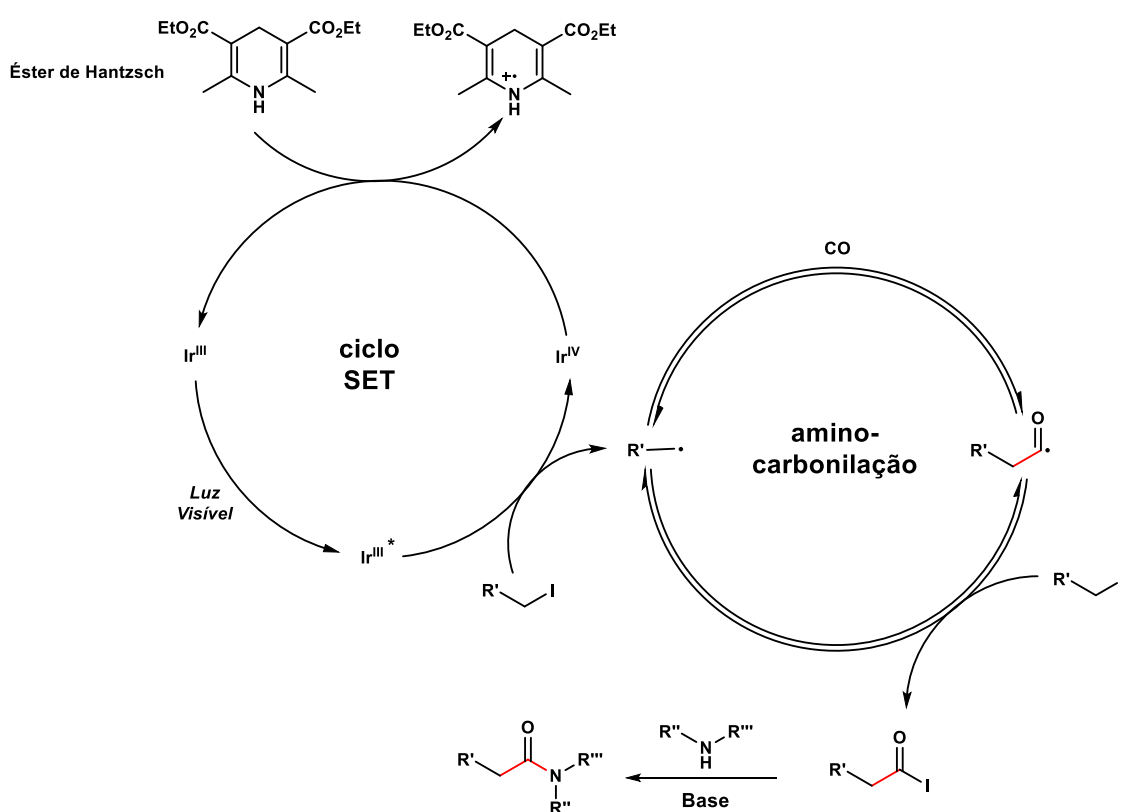


Um exemplo relevante envolvendo iodetos de alquila é a síntese multicomponente de alquilamidas por meio de um processo de carbonilação fotocatalítica, desenvolvido por Odell e colaboradores em 2016.⁷⁵ Nesse método, uma variedade significativa de amidas substituídas foi obtida utilizando iodetos de alquila primários, secundários e terciários, em combinação com aminas alifáticas ou aromáticas e monóxido de carbono (CO), gerado *in situ* a partir de uma fonte sólida de CO. A reação, catalisada por um fotocatalisador de irídio, utiliza um processo de SET, e baseia-se na ativação redutiva dos iodetos de alquila, gerando radicais alquila como intermediários chave. Esses radicais reagem com CO para formar radicais acila, que foram posteriormente capturados por nucleófilos de amina após a abstração de iodo, resultando nas amidas desejadas com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (Esquema 37). Essa metodologia destaca-se não apenas

pela eficiência sob condições brandas, mas também pela relevância das amidas como grupos funcionais amplamente presentes em compostos naturais e sintéticos, além de constituírem ligantes fundamentais em aminoácidos.



Mecanismo

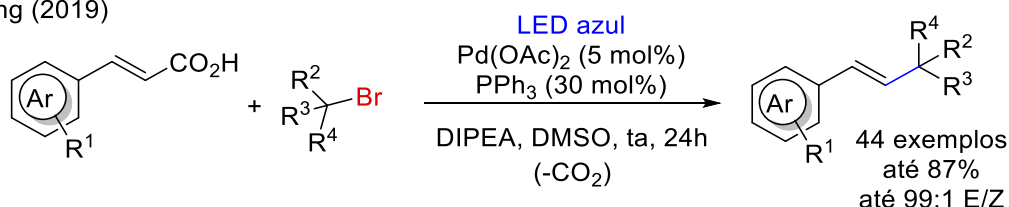


Esquema 37 - Aminocarbonilação de iodetos de alquila catalisada por Ir utilizando uma fonte sólida de CO em um sistema de duas câmaras

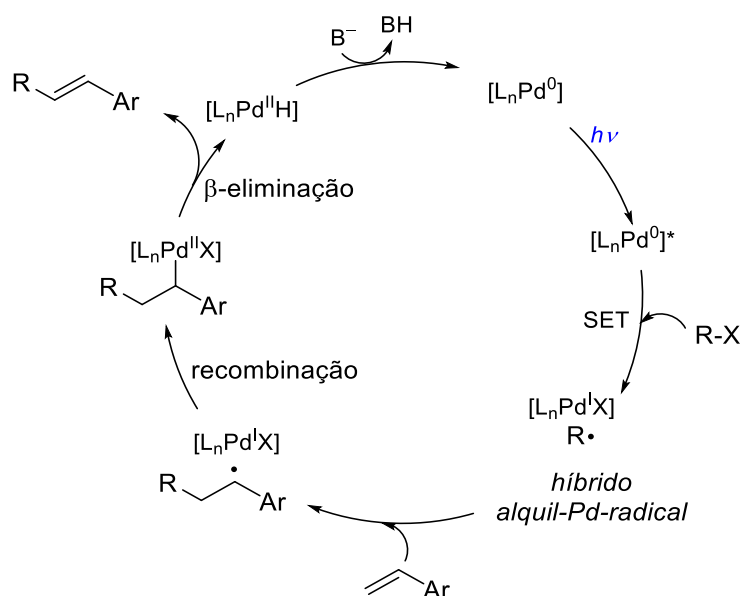
Por fim, reações envolvendo paládio continuam a focar principalmente em reações de Heck mediadas por fotocatalise, onde o radical intermediário se adiciona a olefinas (Esquema 38).⁷⁶ Essa abordagem tem se mostrado altamente eficiente

para promover reações de Heck alquilativas de forma branda e seletiva, mesmo quando os reagentes envolvidos apresentam baixa reatividade ou quando os radicais formados são relativamente instáveis.

Rueping (2019)



Mecanismo



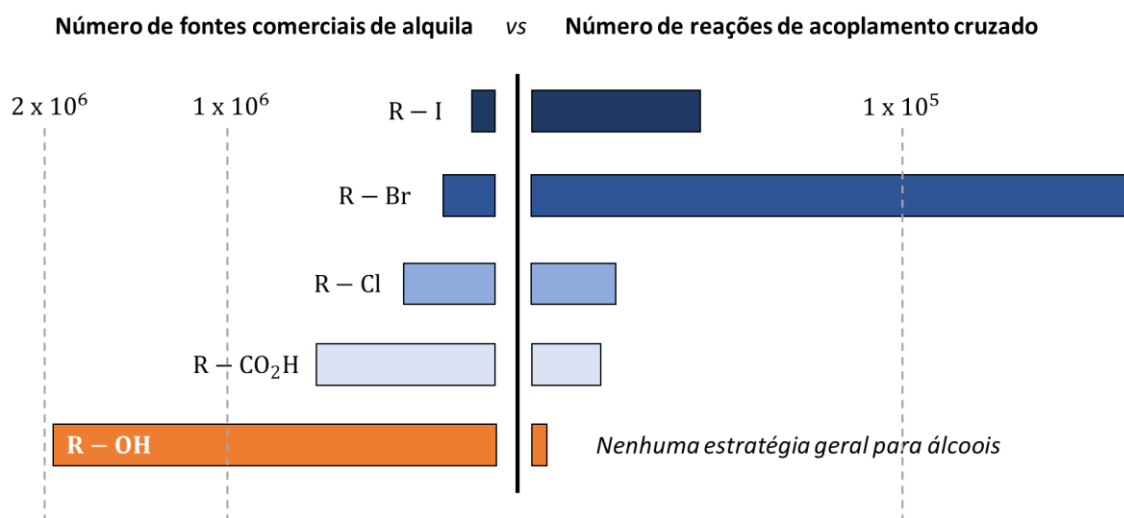
Esquema 38 - Exemplo de reação de Heck envolvendo Pd-fotoredox⁷⁷

3.4.2. Ligações Não-Ativadas

As ligações não ativadas, caracterizadas por sua alta energia de dissociação e baixa reatividade, apresentam desafios significativos na fotocatalise. Esses desafios são particularmente evidentes em álcoois ou ácidos carboxílicos, que demandam estratégias específicas para promover sua transformação sob condições amenas. Na ativação de álcoois, por exemplo, mecanismos como a desidrogenação oxidativa, utilizando luz e fotocatalisadores adequados, permitem a geração de radicais alquílicos por abstração de hidrogênio, ampliando o escopo de reações químicas possíveis e viabilizando novas aplicações sintéticas.

De maneira complementar, o avanço na ativação de substratos como ácidos carboxílicos e compostos de organoboro reforçam a relevância da fotocatalise na química moderna. A superação da inércia química dessas ligações envolve abordagens inovadoras via SET mediada por fotocatalisadores, que possibilitam reações seletivas, sustentáveis e de alta eficiência.

Apesar dos avanços recentes no desenvolvimento de reações de acoplamento envolvendo parceiros de ligação sp^3 estáveis, como ácidos carboxílicos e haletos de alquila, o álcool — uma das fontes de grupos alquila mais abundantes e versáteis — ainda permanece subexplorado (Esquema 39).⁷⁸ Esse grupo funcional, amplamente disponível em moléculas comerciais e de interesse farmacêutico, apresenta um potencial significativo para expansão de metodologias de acoplamento cruzado direto. No entanto, sua utilização enfrenta desafios substanciais, principalmente devido à dificuldade de clivagem da ligação $C(sp^3)$ -OH.⁷⁸



Esquema 39 - Gráfico mostrando que os álcoois são os fragmentos alquila mais amplamente disponíveis e que possuem menor quantidade de acoplamentos cruzados estudados

Embora existam métodos conhecidos para a desoxigenação homolítica, muitos dependem de agentes do grupo principal, como fósforo ou enxofre, que não se integram facilmente à catálise mediada por metais de transição.⁷⁹ Alternativamente, a pré-ativação do álcool antes do acoplamento cruzado é possível, mas exige etapas adicionais de modificação e purificação, o que limita sua aplicação em larga escala. Para superar essas barreiras e explorar plenamente o potencial dos

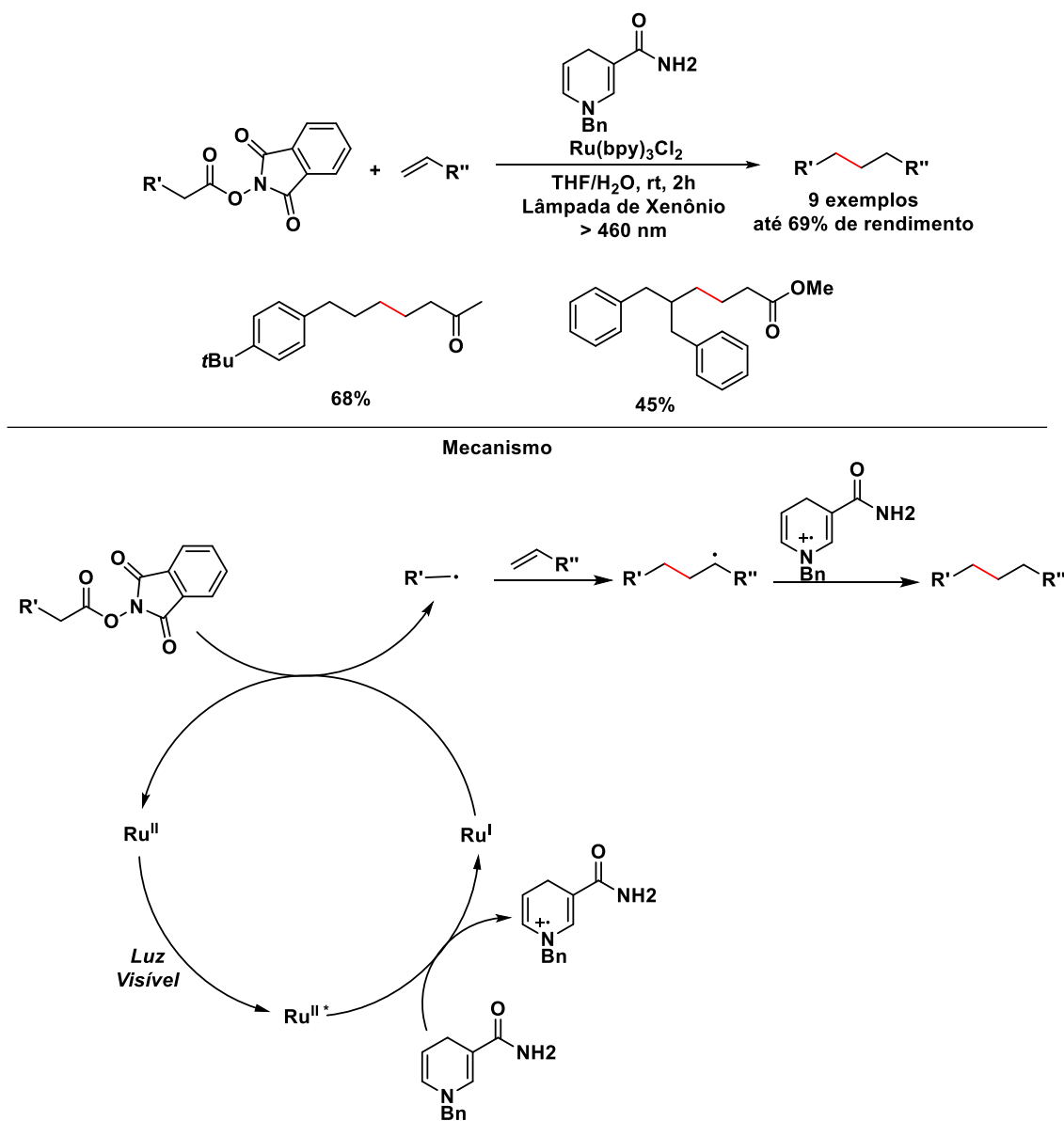
álcoois como substratos em reações de acoplamento, é necessário o desenvolvimento de estratégias inovadoras que permitam sua ativação direta de maneira eficiente e seletiva.⁷⁹ Essas abordagens poderiam viabilizar a desoxigenação direta de álcoois, ampliando significativamente o escopo de transformações químicas possíveis com esse tipo de substrato.

A exploração de álcoois como substratos em reações de acoplamento cruzado não apenas apresenta um desafio sintético significativo, mas também abre oportunidades para a criação de novas rotas de funcionalização. Nas próximas páginas, serão discutidas algumas abordagens mais recentes e promissoras para superar as limitações tradicionais associadas à ativação de álcoois. Isso incluirá estratégias fotocatalíticas e baseadas em catálise de metais de transição, desde a pré-ativação desse substrato até a desoxigenação direta e seletiva de álcoois, bem como exemplos práticos que demonstram sua aplicação em síntese orgânica moderna. Também serão discutidas a ativação de ácidos carboxílicos dado que a despeito de sua relevância e ampla incidência como fonte comercial, foi relativamente menos explorado em reações de acoplamento cruzado quando comparado com os haletos. Além disso, serão discutidos sistemas envolvendo compostos de organoboro onde dependendo do tipo de reação necessitam de estratégias específicas de ativação para viabilizar sua funcionalização. Essas metodologias exemplificam o progresso contínuo na química de acoplamento cruzado, enfatizando a versatilidade dos álcoois como precursores e destacando seu papel emergente em transformações químicas inovadoras.

3.4.2.1. Ácidos Carboxílicos

A ativação de ácidos carboxílicos por meio de descarboxilação radical é uma abordagem amplamente explorada na síntese orgânica. Em um marco inicial, Okada e colaboradores demonstraram, em 1991, a utilização de fotocatalise com N-(aciloxi)ftalimidas e complexos de rutênio sob luz visível para gerar radicais que participaram de adições do tipo Giese a alcenos eletronicamente deficientes (Esquema 40).⁸⁰ Nesse caso, o ácido carboxílico é ativado usando as N-hidroxi-ftalimidas, e tornando assim essa ligação ativada para a formação do radical posteriormente. Alternativas modernas incluem estratégias como a fluoração

descarboxilativa catalisada por íons de irídio e processos fotocatalíticos orgânicos que geram intermediários reativos por meio de ciclos catalíticos eficientes e ambientalmente mais amigáveis.⁸¹



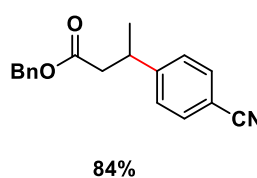
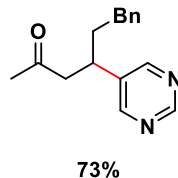
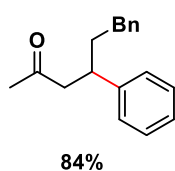
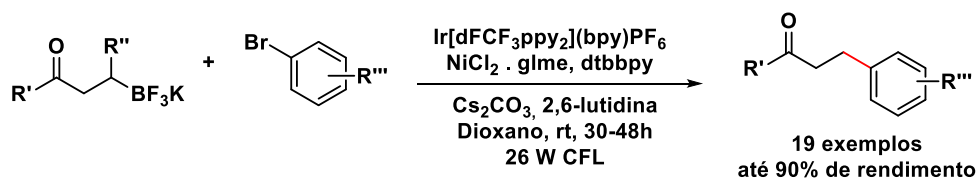
Esquema 40 - Reação de adição radical do tipo Giese mediada por luz visível

3.4.2.2. Substratos de Organoboro

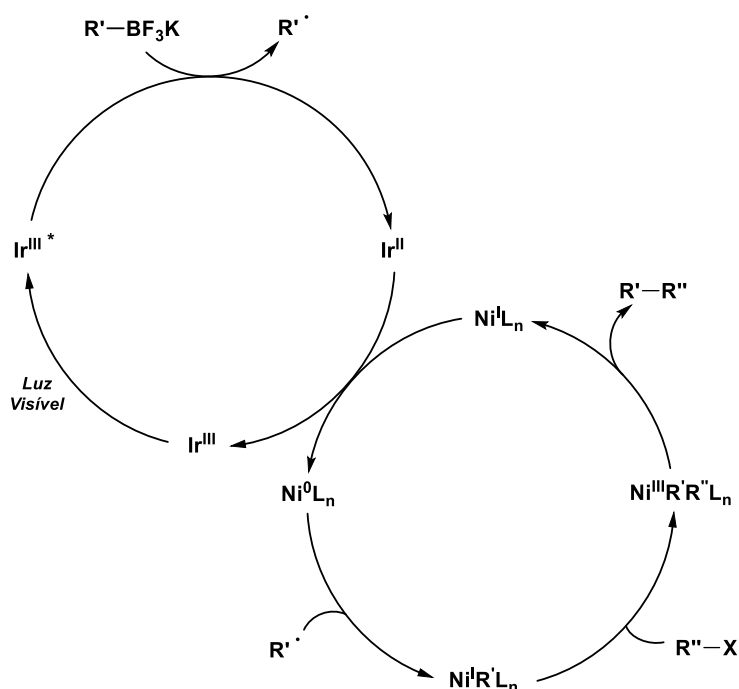
Os compostos organoboro, como os alquiltrifluoroboratos, tradicionalmente possuem aplicações limitadas em reações de acoplamento cruzado devido à sua baixa propensão para transmetalção em comparação com os análogos C(sp²).⁷² No entanto, avanços recentes, como o desenvolvimento de estratégias baseadas em catálise dupla Ir/Ni, possibilitaram a funcionalização eficiente desses compostos,

incluindo os alquiltrifluoroboratos secundários não ativados.⁸² Nesse contexto, Molander e colaboradores, em 2016, relataram a primeira aplicação de uma dual-catálise fotoredox/níquel para o acoplamento cruzado de β -trifluoroboratos de cetonas e ésteres com brometos acrílicos (Esquema 41).

Esse avanço foi viabilizado pela ativação dos reagentes organoborônicos através de uma fragmentação oxidativa, que gera radicais alquila secundários. Esses radicais, então, são capturados por espécies de níquel, promovendo a formação de ligações C–C. Um aspecto interessante dessa metodologia é que ela complementa as abordagens tradicionais, oferecendo um caminho sintético inovador para a formação desses produtos, destacando a utilidade dos trifluoroboratos como precursores químicos. A geração dos radicais alquila ocorre por ativação oxidativa mediada por transferência de elétrons simples (SET) com fotocatalisadores excitados, o que permite não apenas acoplamentos cruzados, mas também adições radicais a alcenos com rendimentos elevados. Além disso, o emprego de catalisadores orgânicos expande o escopo dessas reações, eliminando a necessidade de oxidantes externos.



Mecanismo



Esquema 41 - Acoplamento cruzado fotocatalítico dual Ir/Ni usando cetonas e ésteres β -trifluoroborato de alquila como precursores radicais

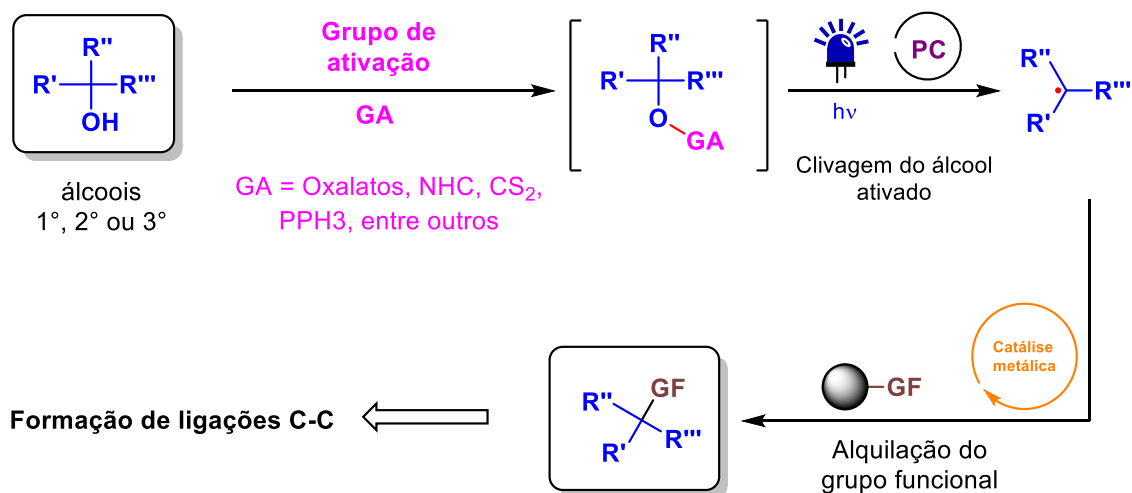
3.4.2.3. Álcool

Os álcoois, por serem substratos amplamente disponíveis e estruturalmente diversos, desempenham papel central em diversas transformações orgânicas. Métodos tradicionais para a formação de ligações C-C frequentemente utilizam haletos alquílicos ou outros precursores nucleofílicos, como na funcionalização desalogenativa de haletos, derivatização descarboxilativa de ácidos alifáticos e adaptação descarbonilativa de aldeídos.⁸³ Todos estes grupos funcionais podem ser

precursores diretos de álcoois. No entanto, a ativação direta de álcoois não ativados tem se destacado como uma alternativa inovadora.

Os álcoois são materiais estáveis, amplamente disponíveis e comercialmente acessíveis, tornando-os uma escolha versátil para uma variedade de reações químicas. Além disso, são encontrados com frequência em produtos naturais, moléculas bioativas e compostos medicinais, desempenhando um papel essencial na construção de estruturas moleculares complexas. No entanto, a ligação C–OH, com energia de ligação entre 130 e 160 kcal/mol, apresenta uma resistência química significativa, o que dificulta sua ativação.⁸³ Recentemente, progressos importantes têm permitido o uso de álcoois como agentes alquilantes, explorando a fragmentação controlada da ligação C–OH em condições fotoredox brandas.

A resistência da ligação C–OH torna sua clivagem um dos desafios mais marcantes da química sintética. Para superar essa barreira, estratégias envolvendo grupos ativadores têm sido amplamente adotadas, com o objetivo de interagir com a hidroxila do álcool e promover sua ativação. Sob condições fotoinduzidas e utilizando catalisadores adequados, a fragmentação da ligação C–OH pode ser alcançada por meio de processos como transferência de elétrons, transferência de átomos de hidrogênio ou β -cisão. Esses mecanismos resultam na geração de radicais alquila, que podem ser aproveitados em transformações químicas específicas (Esquema 42).⁸³ Nesse cenário, álcoois alifáticos não ativados se destacam como precursores estratégicos para a formação de radicais sp^3 , viabilizando acoplamentos cruzados com parceiros reativos na presença de catalisadores apropriados. A subsequente formação de ligações C–C contribui de maneira significativa para a diversificação estrutural, promovendo avanços no desenvolvimento de novas moléculas.

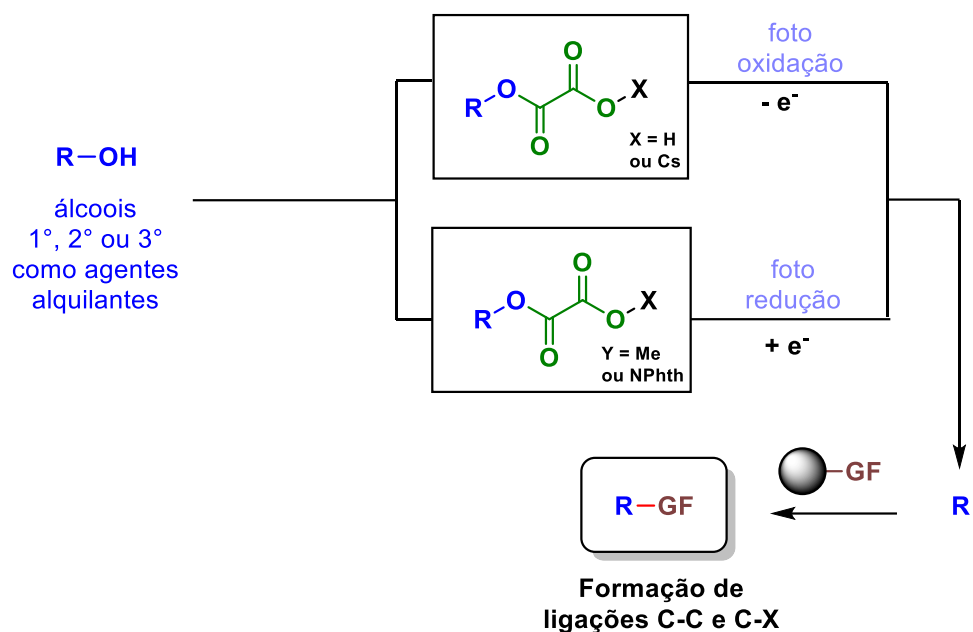


Esquema 42 – Esquema generalizado das formas de funcionalização de álcoois

A seguir, serão detalhadas as abordagens mais utilizadas para a geração de radicais alquila a partir de álcoois, destacando os principais métodos e suas aplicações. Cada estratégia será acompanhada de exemplos específicos que ilustram como essas técnicas têm sido empregadas na síntese orgânica para viabilizar transformações químicas complexas e ampliar a diversidade molecular.

3.4.2.3.1. Ativação de álcoois pela formação de ácidos/ésteres oxalato

Nos últimos anos, álcoois alifáticos têm sido valorizados como precursores eficientes de radicais alquila por meio de sua conversão em ácidos ou ésteres oxálicos, que são alternativas estáveis e econômicas aos oxalatos de tionila. Esses derivados podem ser obtidos pelo tratamento de álcoois com cloreto de oxalila ou cloretos ácidos na presença de bases adequadas. Sob condições fotoquímicas, os ácidos ou seus sais sofrem fotooxidação via transferência de elétron único (SET), gerando radicais de carbono após a eliminação de dióxido de carbono. Já os ésteres oxálicos, em condições redutivas, aceitam um elétron via SET, formando um ânion radical que se fragmenta para produzir radicais alquila com a liberação de dióxido de carbono e outros subprodutos. Esses radicais exibem alta reatividade em diversas transformações orgânicas, permitindo a construção de ligações C-C (Esquema 43).⁸³

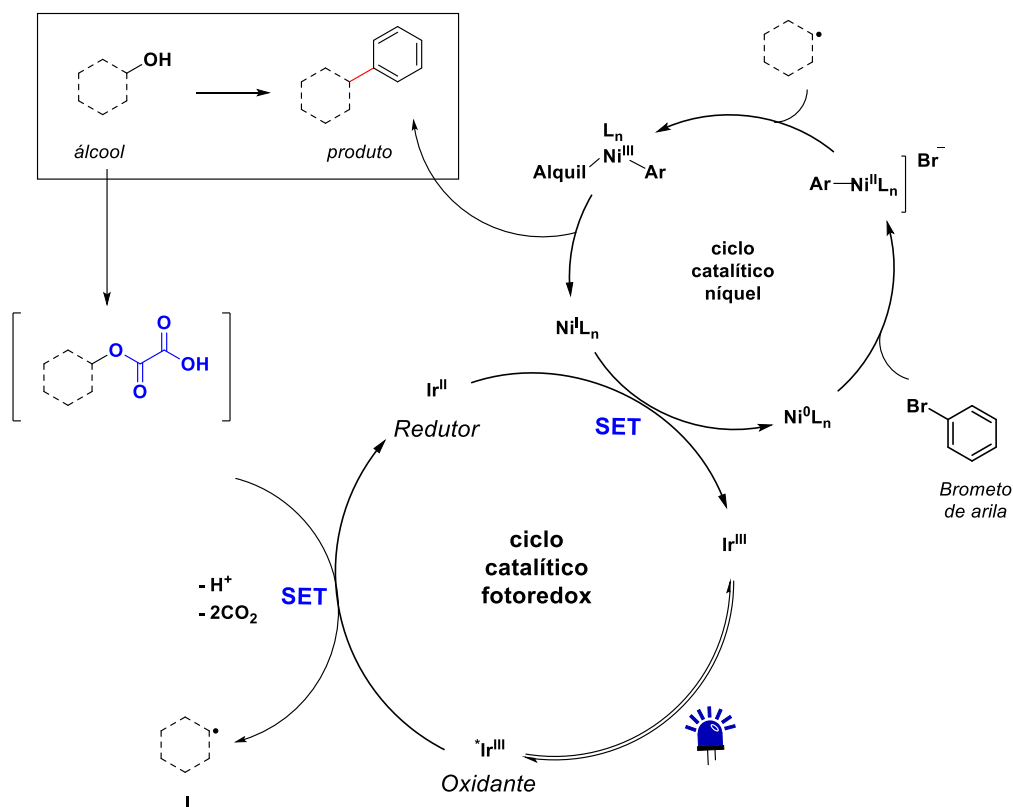
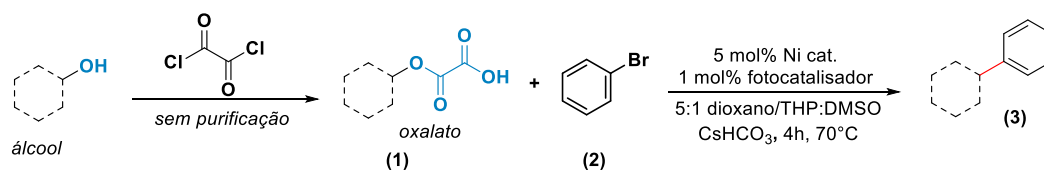
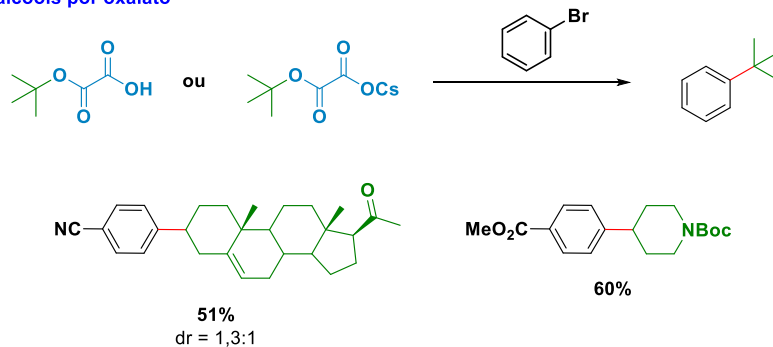


Esquema 43 - Ativação fotocatalítica de álcoois através da formação de derivados de oxalato

A classe de ácidos e ésteres oxalatos oferece diversas possibilidades para a formação de ligações C-C, com destaque para a aplicação em estratégias de catálise dupla. Um exemplo notável foi apresentado por MacMillan e colaboradores, em 2016, que relataram um avanço significativo na conversão eficiente de álcoois alifáticos em produtos de acoplamento cruzado Csp^3-Csp^2 , utilizando seus oxalatos correspondentes como intermediários reativos. Nesse estudo, os autores desenvolveram a primeira rota geral para o acoplamento de ácidos oxálicos (1) com brometos de arila (2), empregando um sistema de dual-catálise composto por um fotocatalisador de irídio e níquel (Esquema 44).⁸⁴

O mecanismo proposto inicia-se com a fotoexcitação do complexo de Ir(III), que promove uma transferência de elétrons única (SET) para o intermediário I, gerado *in situ* na presença de $CsCO_3$. Esse processo resulta na fragmentação oxidativa do intermediário, produzindo um radical de carbono primário ou secundário. O radical formado é então capturado por espécies de níquel (Ni^0/Ni^{2+}), e a sequência reacional culmina na formação do produto acoplado (3) por meio de uma eliminação redutiva. Essa abordagem se destaca pela sua eficiência e versatilidade, ampliando as possibilidades para a funcionalização de álcoois em reações de acoplamento cruzado, além de demonstrar o impacto sinérgico da dual-catálise Ir/Ni no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas.

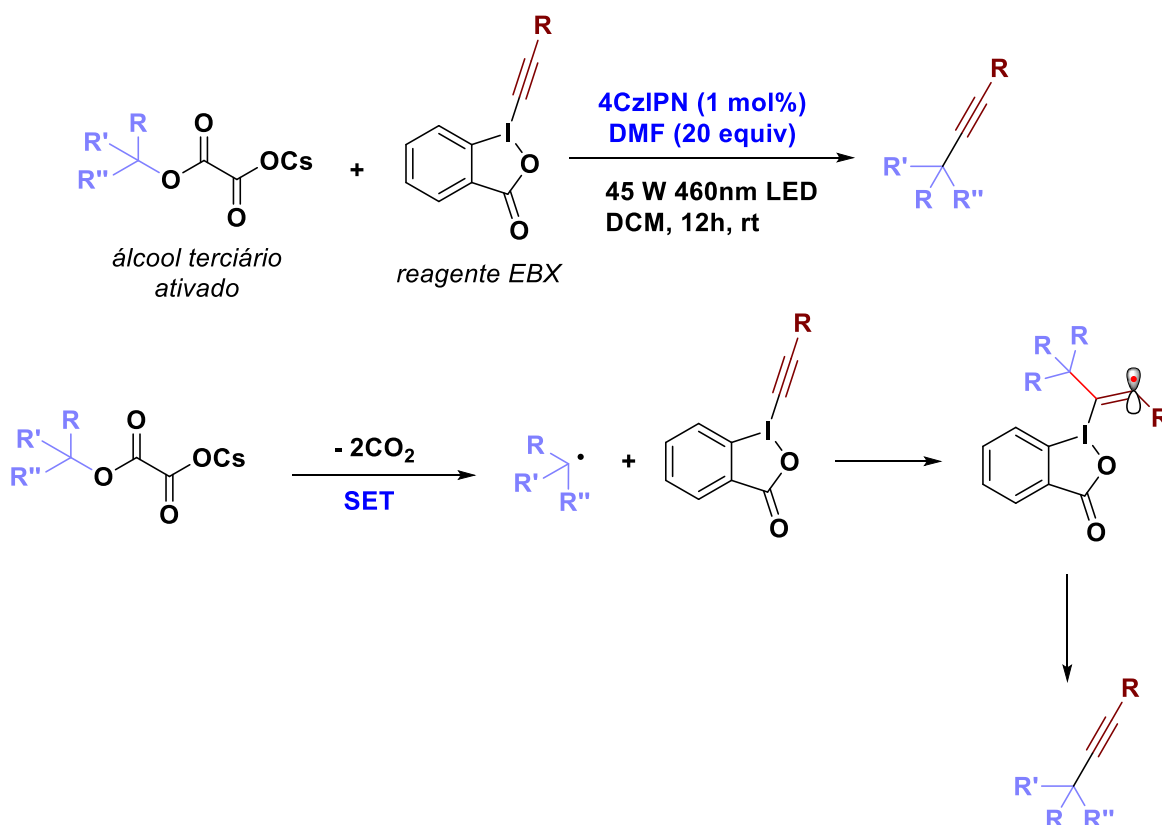
Ativação de álcoois por oxalato



Esquema 44 - Arilação de oxalato de álcoois com catalisador duplo Ir/Ni

Além desse exemplo, destacam-se outras possibilidades da aplicação da ativação de álcoois usando oxalatos. Dentre elas, o estudo de Xie e colaboradores em 2021,⁸⁵ mostra uma estratégia de desoxialquilação mediada por luz visível para álcoois terciários ativados, utilizando o reagente de alquilação EBX

(etinobenziodoxol). Nesse caso, a reação ocorre sob condições brandas, com o fotocatalisador 4CzIPN, e resulta na formação de ligações C(sp³)-C(sp) com bons rendimentos (37–84%). O trabalho apresenta uma alternativa às reações tradicionais de acoplamento de Sonogashira, destacando sua capacidade de tolerar grupos funcionais variados e criar alcinos altamente funcionalizados (Esquema 45).

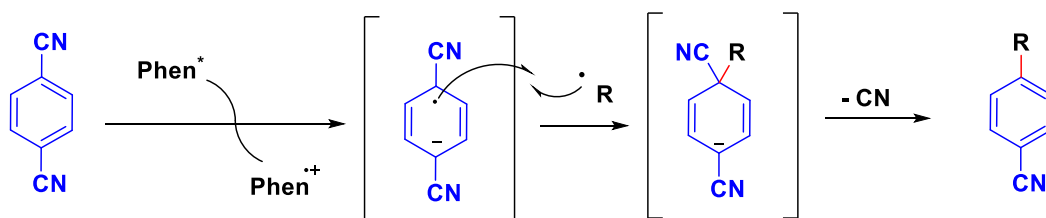
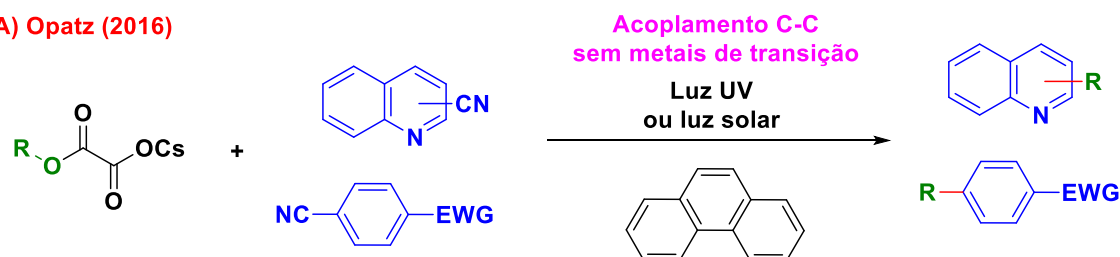


Esquema 45 - Alquilação deoxigenativa do éster de oxalato de álcoois

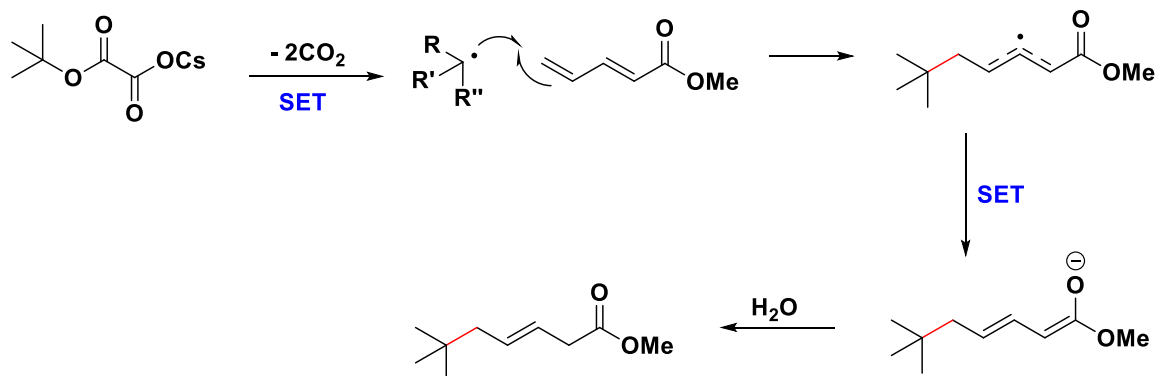
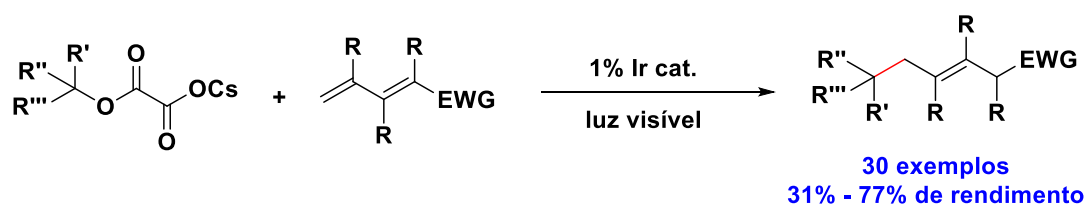
Outra aplicação relevante dos oxalatos é a adição de radicais alquila a heterociclos e olefinas deficientes em elétrons, conhecida como adição de Giese. Em 2016, Opatz e colaboradores relataram uma abordagem sintética inovadora para essas reações, utilizando nitrilas aromáticas ou heteroaromáticas como substratos e fenantreno como catalisador fotoredox. Um aspecto interessante desse método é a possibilidade de utilizar fontes de luz UV acessíveis, ou mesmo luz solar, para promover a fotoexcitação, tornando a metodologia mais econômica e sustentável (Esquema 46A).⁸⁶ Posteriormente, em 2018, Overman e colaboradores ampliaram essa abordagem, investigando a adição de radicais alquila a alcenos deficientes em

elétrons sob condições fotoquímicas semelhantes (Esquema 46B).⁸⁷ Nesse caso, a reação envolveu uma adição 1,6 de radicais de carbono terciário a dienos eletronicamente deficientes, empregando catálise por fotoredox visível. Essa estratégia mostrou-se especialmente eficiente para a construção de novos centros de carbono quaternário, superando desafios comuns, como a oligomerização e a polimerização indesejadas.

A) Opatz (2016)

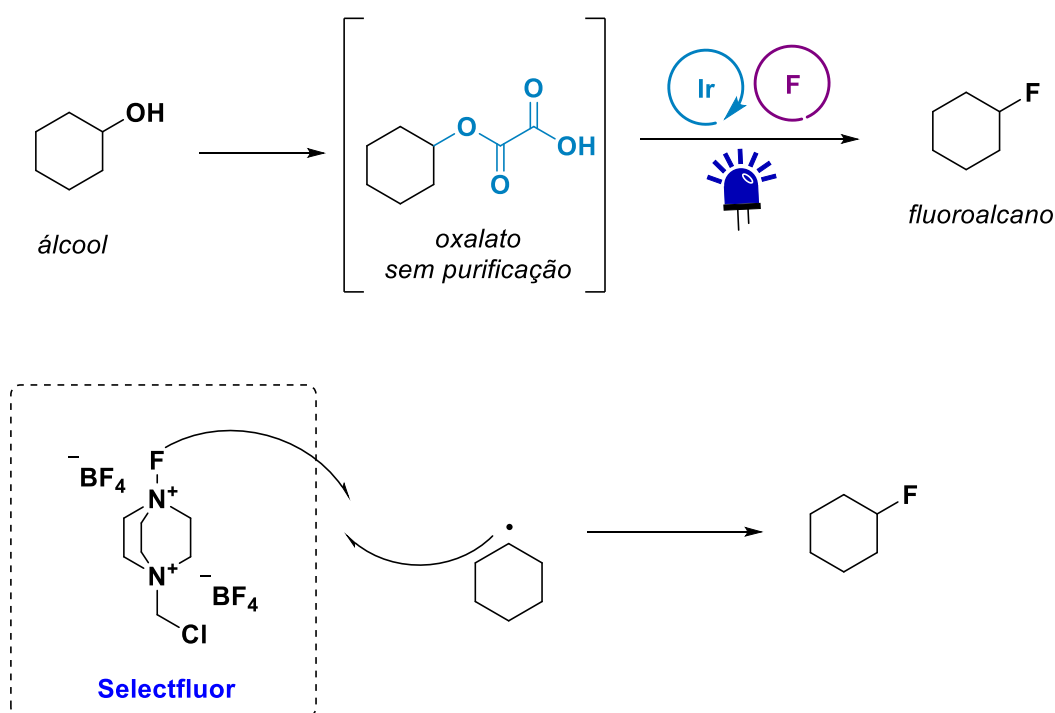


B) Overman (2018)



Esquema 46 – Outras aplicações usando éster de oxalato de álcoois

Uma aplicação distinta dos oxalatos, que não envolve a formação de ligações carbono-carbono, é a criação de ligações carbono-halogênio. Nesse contexto, destaca-se o método desenvolvido por MacMillan e colaboradores em 2019, no qual álcoois terciários são convertidos em radicais seguido de fluoração utilizando Selectfluor como fonte de flúor e irídio como fotocatalisador (Esquema 47).⁸⁸ Essa abordagem é particularmente interessante devido à sua capacidade de sintetizar fluoretos alifáticos, compostos de alto valor agregado amplamente utilizados em indústrias farmacêutica, agroquímica e de materiais.

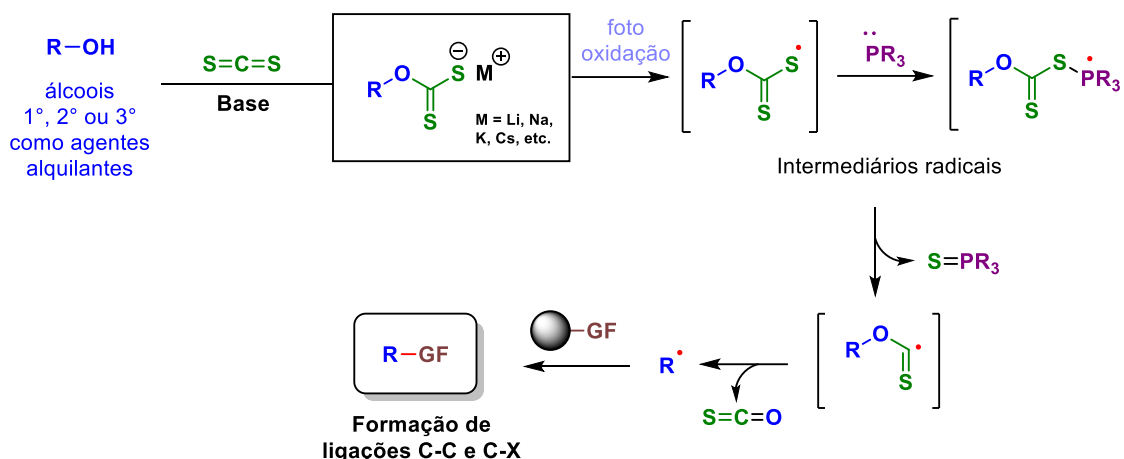


Esquema 47 - Halogenação deoxigenativa do éster de oxalato de álcoois

3.4.2.3.2. Ativação de álcoois pela formação de ésteres de xantato

Nos últimos anos, a utilização de sais de xantato para ativações radicais e funcionalizações desidroxilativas de álcoois sob condições fotoinduzidas emergiu como uma alternativa eficiente aos protocolos desoxigenativos. Esses sais, obtidos pela reação de álcoois alifáticos com dissulfeto de carbono na presença de base, possuem baixos potenciais de oxidação, facilitando sua ativação via fotocatalisadores de estado excitado para gerar radicais xantato. Em combinação com reagentes de fosfina, esses radicais sofrem β -cisões sequenciais, resultando em

radicais alquila pela extrusão de fosfina e sulfetos de carbonila. Assim como os oxalatos, os radicais derivados de ânions xantato apresentam amplo potencial sintético, sendo utilizados em formações de ligações C-C e C-heteroátomo com diversos parceiros de acoplamento (Esquema 48).⁸³



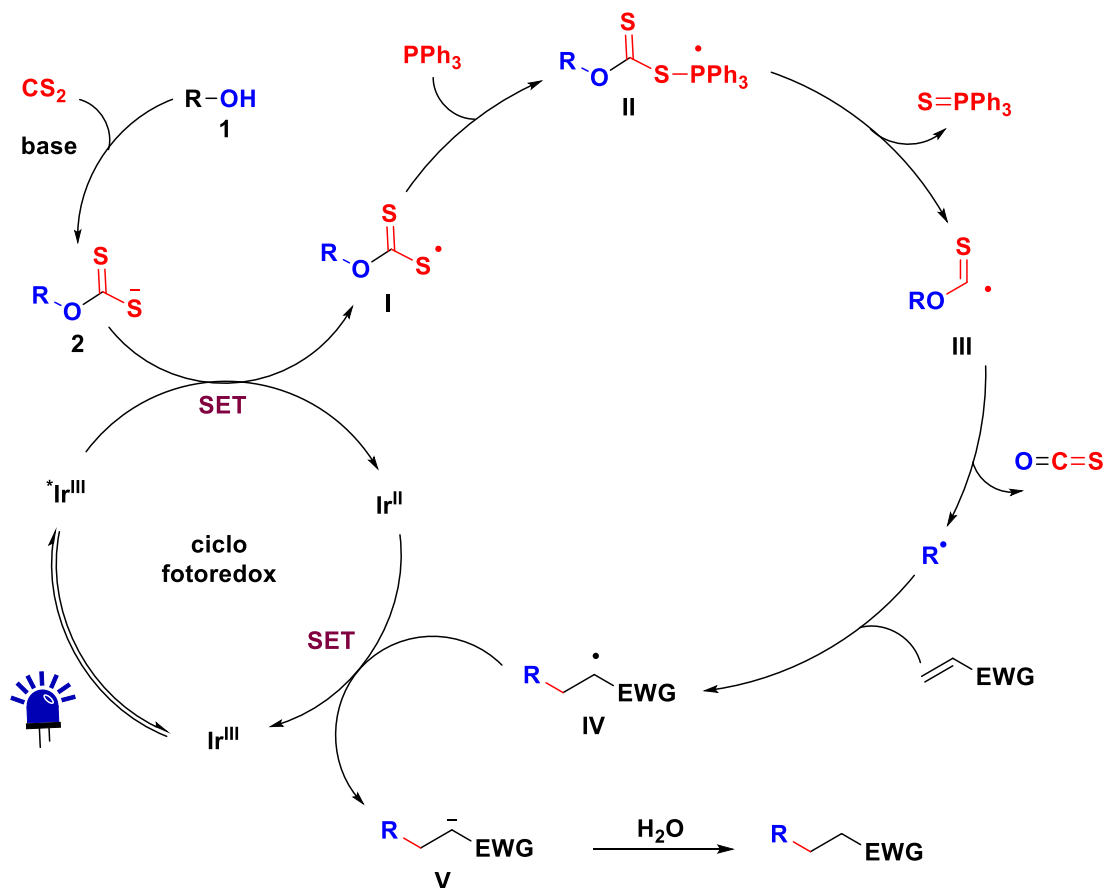
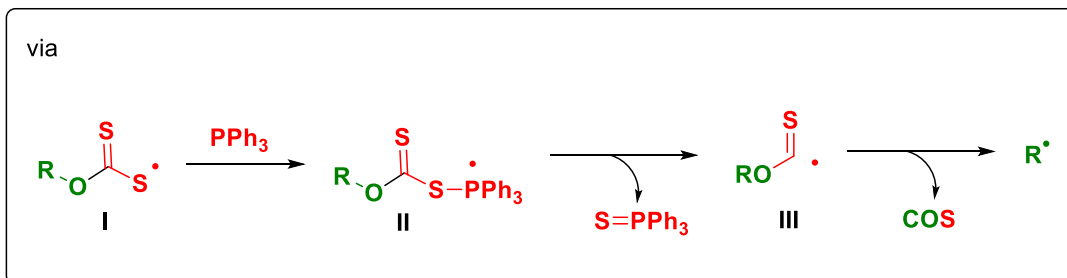
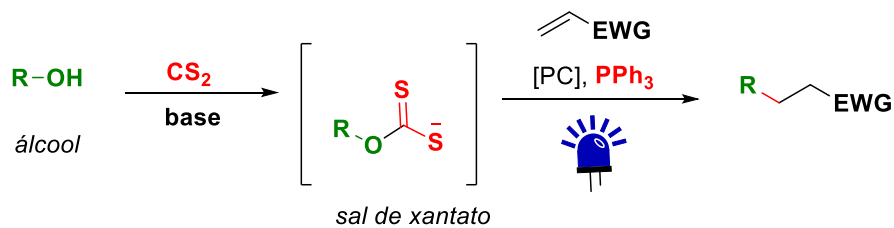
Esquema 48 - Ativação fotocatalítica de álcoois através da formação de derivados de ésteres de xantato

Os ésteres xantato têm se destacado em diversas aplicações sintéticas, especialmente em reações envolvendo olefinas e iminas deficientes em elétrons, que funcionam como aceitadores eficientes de radicais alquila gerados a partir dos ânions xantato. Em 2021, Guo e colaboradores reportaram o uso de acrilatos deficientes em elétrons como aceitadores de radicais em reações com sais de xantato, utilizando fotocatalisadores baseados em complexos de irídio ([Ir]) e trifetilfosfina (Esquema 49).⁸⁹ Esse método possibilitou a adição de Giese a partir de uma ampla gama de álcoois, incluindo primários, secundários, terciários e compostos bioativos naturais, empregando uma abordagem de deoxigenação seletiva via fragmentação radicalar sob catálise fotoredox com luz visível.

O mecanismo sugerido inicia-se com um processo de transferência de elétrons única (SET), resultando na formação do radical xantato (I). Esse radical subsequente gera o radical alquila, que ataca a dupla ligação eletronicamente deficiente do acrilato, formando um radical intermediário estabilizado (IV). O intermediário IV é então reduzido pelo fotocatalisador no estado excitado Ir(II),

regenerando o catalisador no estado fundamental Ir(III). O produto final é obtido após a protonação do intermediário V.

Essa pesquisa é uma contribuição significativa para a química sintética, oferecendo uma ferramenta prática e eficiente para a conversão de álcoois em radicais alquila. Além disso, abre novas possibilidades para o uso da fotocatalise em síntese orgânica, especialmente na modificação de moléculas complexas, ampliando o potencial de reações de adição e funcionalização radicalares em condições mais controladas.

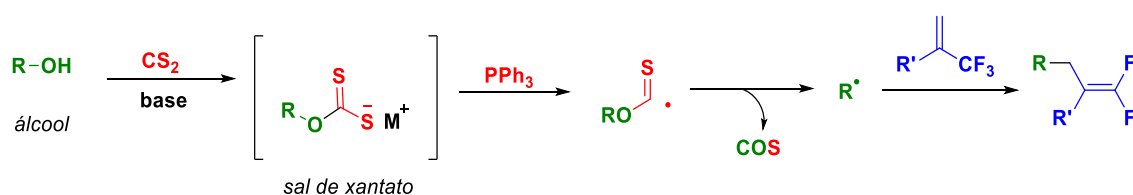


Esquema 49 - Adição deoxigenativa de Giese do éster de xantato de álcoois

Outras estratégias de funcionalização ao qual também foram explorados o uso de xantatos, são as reações de vinilação desfluorinativa por meio de

funcionalizações redutivas utilizando α -trifluorometilestirenos sob condições fotoquímicas. Esses processos foram investigados pelos grupos de Dilman (2021) e Hu (2022), que empregaram fotocatalisadores baseados em organo ou complexos de irídio ([Ir]) e derivados de fosfina, conforme Esquema 50.^{90,91} Em ambos os estudos, o radical alquila gerado se combina com o alceno, formando um radical estabilizado ligado ao grupo trifluorometil. Esse intermediário, após a fotorredução e a eliminação de flúor, resulta na formação do produto desejado.

O interessante nessas aplicações é que ambos os métodos demonstram uma abordagem prática e eficiente para a funcionalização de estirenos contendo grupos trifluorometil. Essas reações abrem novas possibilidades para a modificação de compostos contendo esse grupo altamente eletronegativo, oferecendo uma estratégia útil para a síntese de moléculas com potencial para diversas aplicações em materiais, farmacêutica e agroquímica.

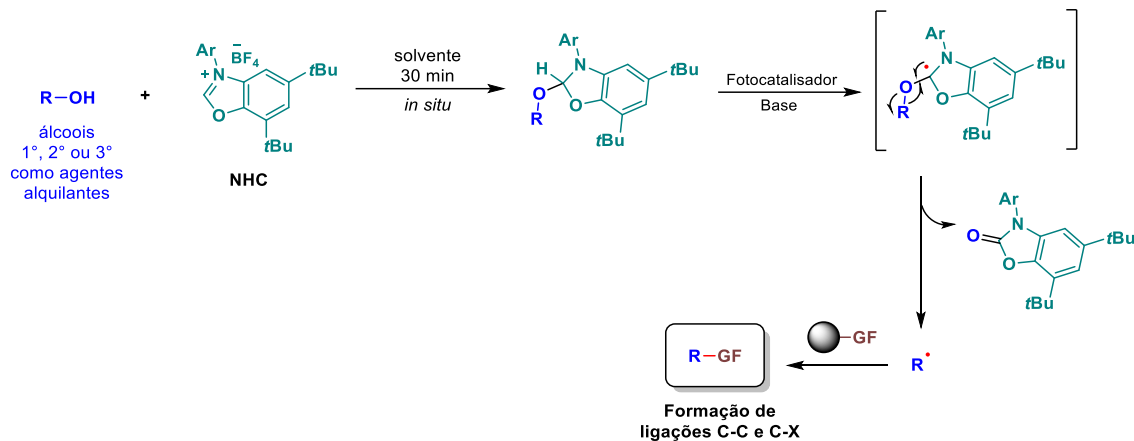


Esquema 50 - Alquenação deoxigenativa e defluorinativa do éster de xantato de álcoois

3.4.2.3.3. Ativação de álcool usando carbenos N-heterocíclicos (NHC)

Recentemente, a ativação homolítica mediada por carbenos N-heterocíclico (NHC) de ligações C(sp³)-O em álcoois tem ganhado destaque devido à sua simplicidade operacional, alto potencial sintético e ampla diversidade de reatividade. O aduto NHC-álcool é obtido por meio de uma reação de condensação simples entre álcoois e sais de benzoxazólio sob condições básicas suaves, podendo ser utilizado diretamente em transformações subsequentes sem necessidade de isolamento ou purificação cromatográfica. Na presença de um fotocatalisador em estado excitado, ocorre uma rápida desprotonação, gerando um radical centrado em carbono adjacente a três heteroátomos. Este radical sofre β -cisão, liberando um radical alquila e gerando um subproduto aromático (Esquema 51).⁸³ Essa abordagem

desoxigenativa permite a formação eficiente de radicais alquila primários, secundários ou terciários, que podem ser utilizados em reações versáteis para a formação de ligações C–C e C–X, na presença de parceiros de acoplamento adequados



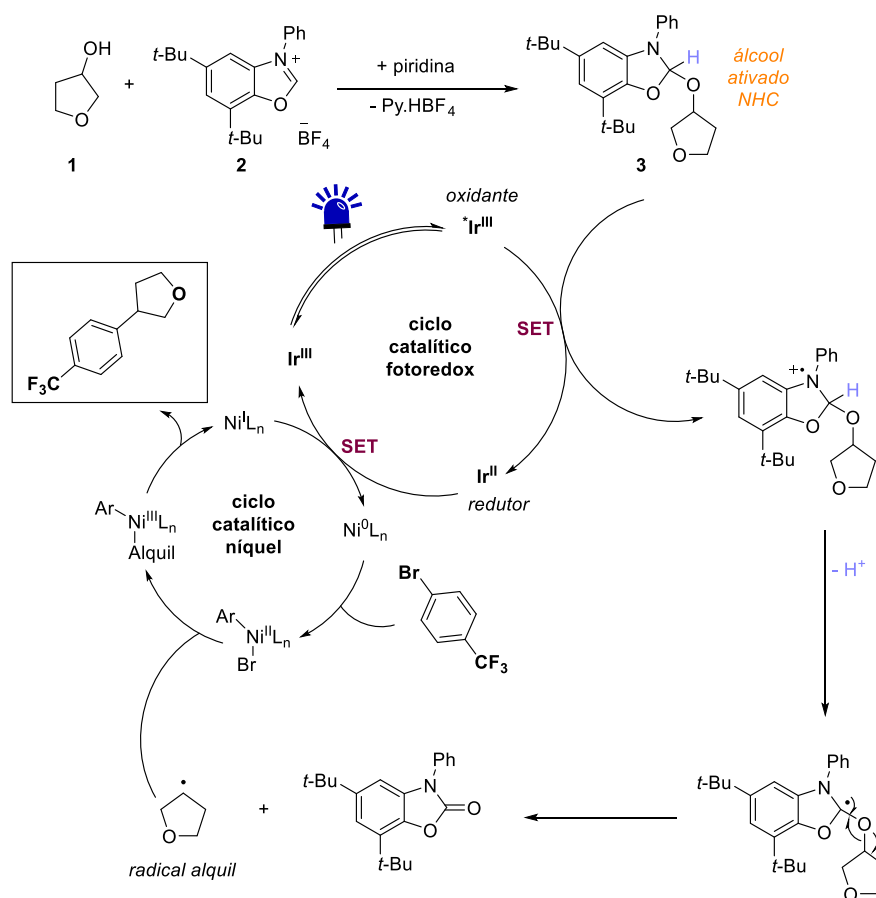
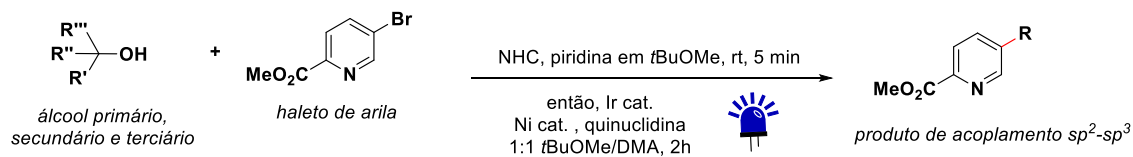
Esquema 51 - Ativação fotocatalítica de álcoois com NHC para funcionalização desoxigenativa

O grupo de pesquisa liderado por MacMillan foi pioneiro na introdução dessa estratégia inovadora, contribuindo significativamente para o avanço do campo. Os radicais alquila gerados *in situ* por fragmentação homolítica mediada por NHC sob irradiação de luz visível foram eficazmente acoplados a diversos eletrófilos, resultando em uma ampla gama de estruturas orgânicas.⁸³ Um desses exemplos é o acoplamento cruzado C(sp³)–C(sp²) entre álcoois alifáticos e brometos de arila ou heteroarila, utilizando fragmentação desoxigenativa mediada por NHC de ligações C–O e catálise cooperativa fotoredox/Ni, que foi desenvolvido pelo grupo em 2021 (Esquema 52A).⁷⁸ Essa metodologia demonstrou ampla versatilidade, alta tolerância a grupos funcionais, incluindo NH₂ e OH livres, e foi aplicada com sucesso à funcionalização em estágio avançado de moléculas bioativas e farmacêuticas. Em 2023, o protocolo foi ajustado para promover a formação de ligações C(sp³)–C(sp³) entre álcoois e brometos alifáticos, permitindo a síntese eficiente de estruturas bioativas complexas em etapas únicas (Esquema 52B).⁹²

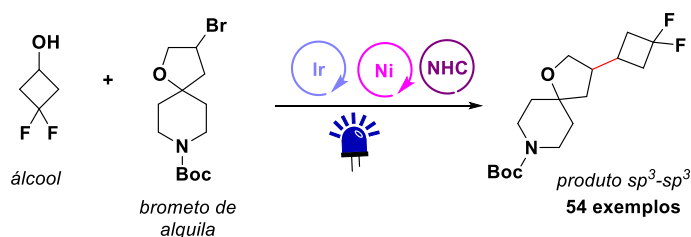
Mecanicamente, o processo envolve a geração de radicais alquila a partir do aduto NHC por fotooxidação e β-cisão, enquanto o ciclo catalítico do níquel conduz à formação de espécies Ni(III), que sofrem eliminação redutiva para formar

o produto acoplado e regenerar o catalisador. Essas estratégias reafirmam a utilidade sintética do protocolo em transformações orgânicas complexas.

A) Macmillan (2021)



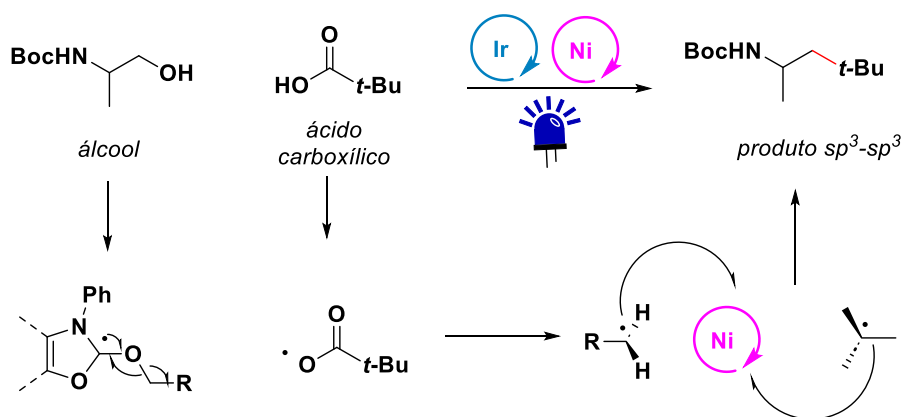
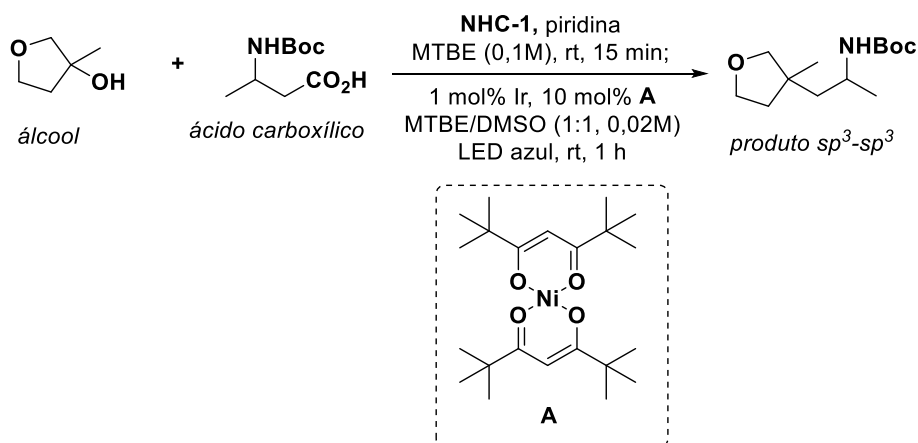
B) Macmillan (2023)



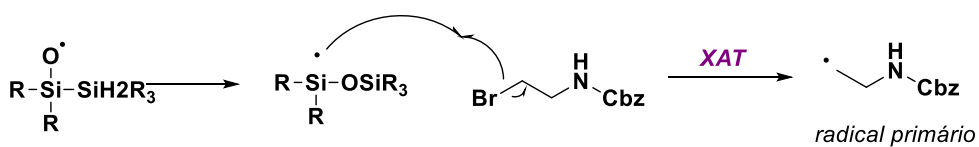
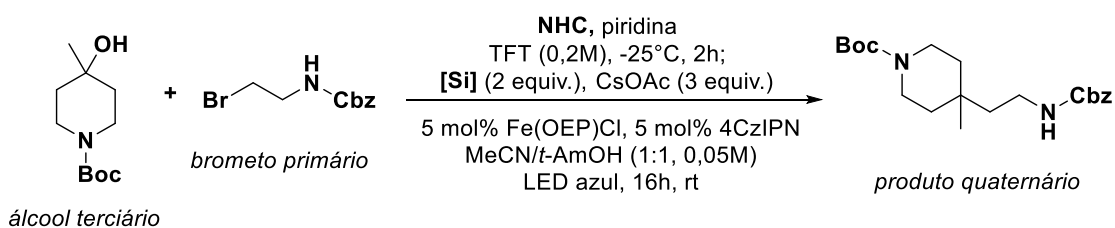
Esquema 52 - Alquilação desoxigenativa e arilação de álcoois mediadas obtidas com catálise cooperativa

O mesmo grupo continuou os seus estudos empregando esse tipo de ativação de álcoois, onde em 2022, desenvolveram um acoplamento cruzado $C(sp^3)-C(sp^3)$ entre álcoois alifáticos e ácidos carboxílicos, combinando desoxigenação mediada por NHC e descarboxilação mediada por diacetato de iodomesitileno $[MesI(OAc)_2]$ (Esquema 53A).⁹³ Essa metodologia foi aplicada com sucesso na formação de centros de carbono quaternário e na funcionalização em estágio avançado de medicamentos, produtos naturais e biomoléculas. Em 2023, o grupo desenvolveu outro acoplamento cruzado $C(sp^3)-C(sp^3)$ entre álcoois terciários e brometos alifáticos primários, integrando catálise fotoredox mediada por ferro e formação de um produto quaternário (Esquema 53B).⁹⁴ Nesse protocolo, N-siloxiftalimida foi empregada para clivar ligações C-Br, gerando radicais alquila primários que reagiram com catalisadores Fe(II). A substituição entre esses radicais e radicais terciários, originados de álcoois, resultou nos produtos desejados. Em todos os casos, o mecanismo inicia com a ativação do aduto NHC para gerar radicais alquila e um fotocatalisador reduzido, que é oxidado para ativar o precursor radical eletrofílico.

A) Acoplamento cruzado de álcoois e ácidos carboxílicos

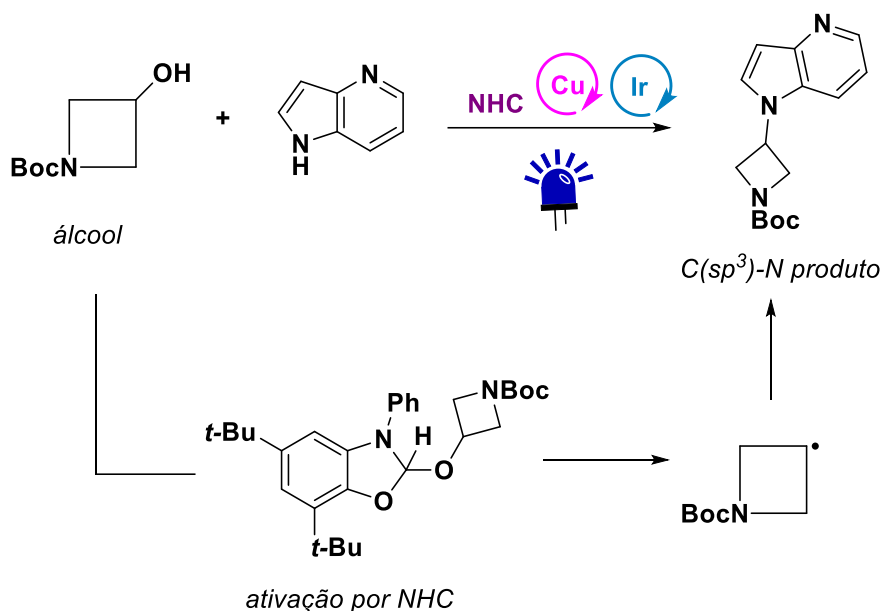


B) Formação desoxigenativa de centros quaternários



Esquema 53 - Acoplamento eletrofílico cruzado desoxigenativo de álcoois mediado por NHC por catálise cooperativa

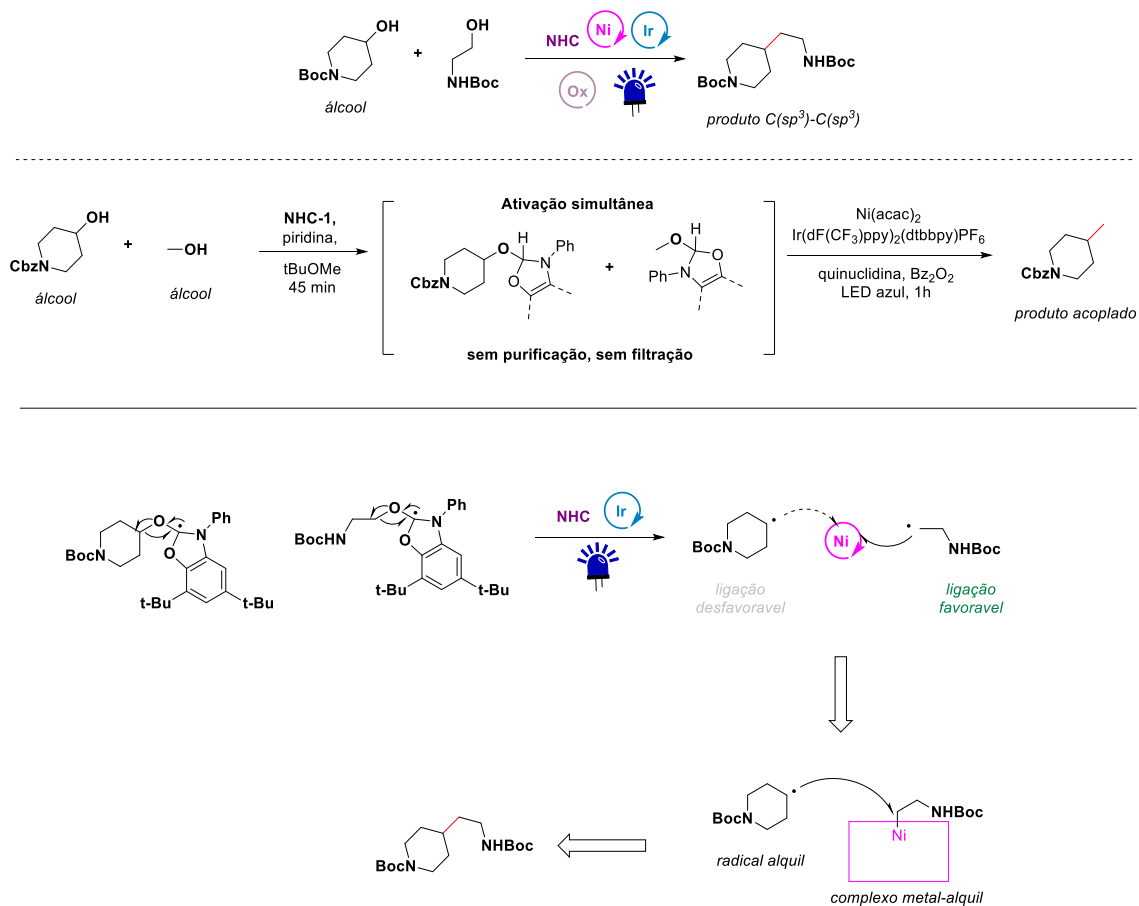
Em 2024, uma aplicação que foi desenvolvida pelo mesmo grupo, foi a construção de ligações C–N desidroxilativas mediadas por NHC entre álcoois e nucleófilos centrados em nitrogênio sob condições oxidativas fotoinduzidas. MacMillan et al. utilizaram um fotocatalisador baseado em [Ir], $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ e MesIO como oxidante externo (Esquema 54).⁹⁵ Essa abordagem foi eficaz para uma ampla gama de nucleófilos, como heterociclos, anilinas e amidas, além de apresentar alta diastereosseletividade na produção de derivados de monossacarídeos contendo múltiplos centros quirais. O mecanismo envolve a formação de um complexo $\text{Cu}(\text{III})$ -alquil de alta valência, seguido por eliminação redutiva para gerar o produto $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--N}$ correspondente.



Esquema 54 - Heteroarilação desoxigenativa fotocatalítica de álcoois mediada por NHC, possibilitada pela catálise de [Cu]

Por fim, uma última aplicação também desenvolvida pelo grupo de MacMillan em 2024 se refere ao acoplamento cruzado entre álcoois, permitindo a formação de ligações $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--C}(\text{sp}^3)$ a partir de dois fragmentos de álcool em um único frasco de reação, aberto ao ar (Esquema 55).⁹⁶ Dessa forma, utilizando ativação por radicais e um mecanismo de separação seletiva mediado por níquel, eles exploraram a capacidade dos sais de N-heterocíclicos carbênicos (NHC) para converter álcoois em radicais alquila, que então reagem seletivamente através de substituição homolítica bimolecular (SH_2). O método foi otimizado para diferentes tipos de álcoois, incluindo primários, secundários e terciários, permitindo a construção

eficiente de centros quaternários de carbono e a funcionalização tardia de moléculas complexas, como nucleosídeos e peptídeos.



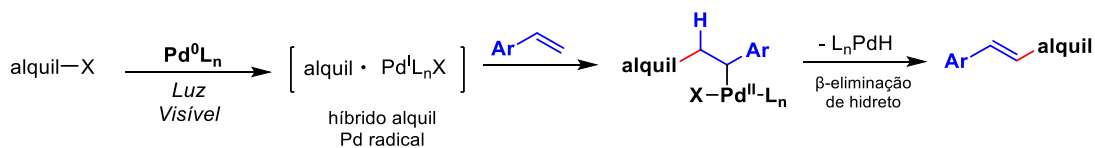
3.4.2.3.4. Outros métodos de ativação

Outros métodos de ativação de álcoois podem ser classificados em três principais abordagens. A ativação direta da ligação α -C-H de álcoois não funcionalizados ou protegidos, por meio de abstração de átomo de hidrogênio (HAT), surge como uma estratégia ecologicamente sustentável, dispensando grupos ativadores externos e reduzindo resíduos (Esquema 56C).⁸³ Em contraste, a funcionalização fotocatalítica mediada por luz visível emprega grupos ativadores catiônicos (CAG), que, após fotoirradiação, geram intermediários de cátion radical, facilitando a fragmentação da ligação C-O e a formação de radicais centrados em carbono, habilitando várias transformações subsequentes (Esquema 56B).⁸³ Adicionalmente, éteres N-(alquiloxi)ftalimidas e ésteres redoxativos derivados de álcoois acessíveis demonstram alta eficiência na geração de radicais alquila

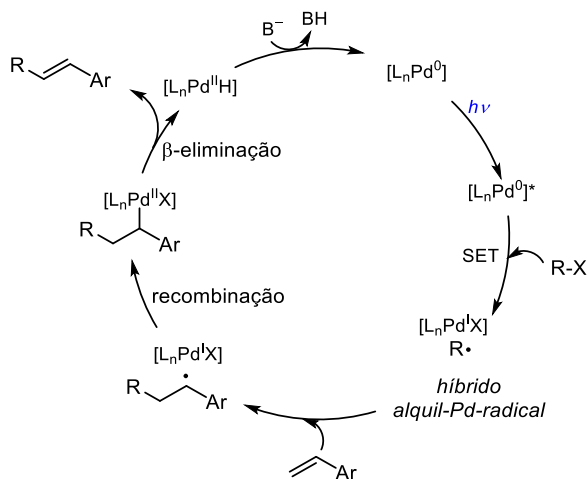
paládio é amplamente reconhecido como um metal versátil, capaz de catalisar uma grande variedade de transformações químicas. Diante disso, surge o questionamento sobre o motivo pelo qual o paládio não é comumente empregado nesse tipo específico de reação.

Atualmente, há um artigo seminal que utiliza paládio na reação de Heck, essencial na síntese orgânica para a formação de ligações C-C, realizado por Fu e colaboradores em 2024. Inspirados nas desoxigenações do tipo Barton-McCombie, os autores demonstram que tionocarbonatos *orto*-halogenados, derivados de álcoois, passam por um processo de transferência de elétron único (SET) catalisado por Pd em estado excitado, gerando um radical arila. Esse intermediário radical promove a desoxigenação por meio de ciclização e fragmentação 5-endo-trig, formando um radical alquila. Ao integrar esse processo à reação de Heck radicalar catalisada por Pd em estado excitado, onde o paládio é o responsável por promover a formação do radical, que então se fragmenta e gera o radical alquila, o trabalho desenvolve uma reação geral de Heck desoxigenativa de álcoois, superando desafios como reações concorrentes de desalogenação (Esquema 57).⁹⁷

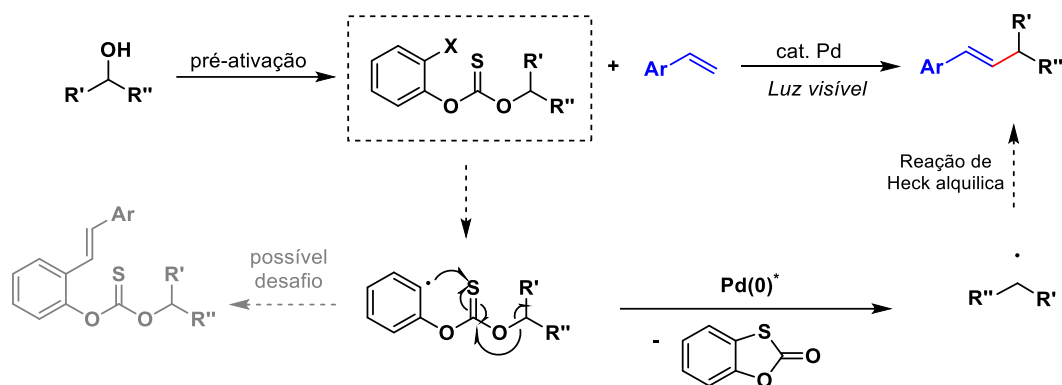
a) Reação de Heck Pd-fotocatalisada



X = Cl, Br, I



b) Álcoois como eletrófilos alquílicos para reação de Heck

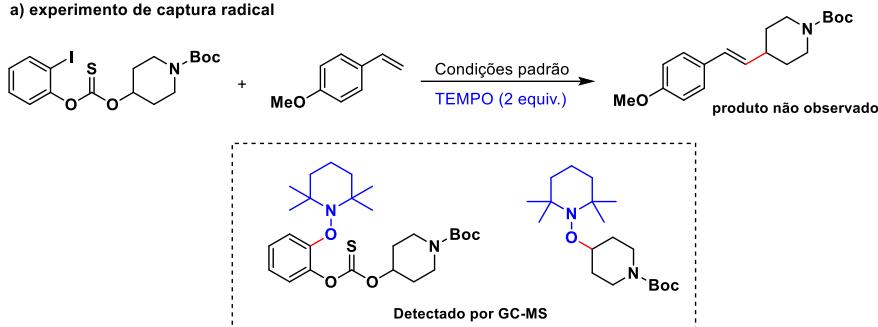


Esquema 57 – Reação para geração de radicais alquílicos a partir de álcoois, usando paládio como catalisador

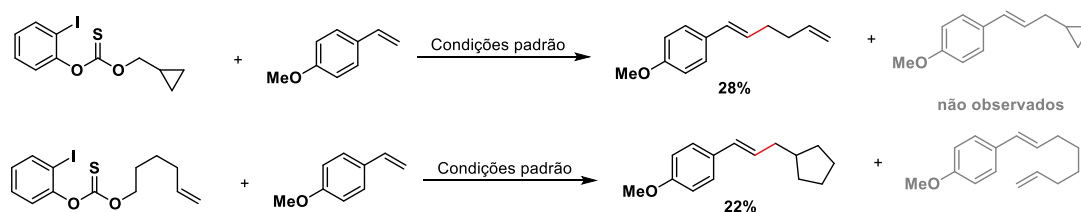
Do ponto de vista mecanístico, a natureza radicalar do processo foi confirmada por experimentos de captura de radicais livres. A reação foi completamente inibida na presença de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinóxi (TEMPO), um eliminador de radicais livres amplamente utilizado, conforme ilustrado no Esquema 58a. A análise da mistura de reação revelou a formação de adutos de TEMPO, evidenciando que o mecanismo segue uma via radicalar. Esses resultados suportam a hipótese de que a reação ocorre por um processo de ciclização/fragmentação 5-endo-trig envolvendo intermediários radicais arila.

Além disso, experimentos adicionais utilizando o conceito de relógio radical (Esquema 58b) demonstraram a formação exclusiva de produtos rearranjados por vias radicais, reforçando ainda mais a participação de intermediários radicais no mecanismo. Esses achados fornecem uma base sólida para compreender o papel central dos radicais no processo investigado e destacam a importância de estudos mecanísticos detalhados para elucidar as etapas reacionais em processos complexos.⁹⁷

a) experimento de captura radical



b) experimento de relógio radical



Esquema 58 - Estudos mecanísticos da reação com paládio

Com isso, embora avanços significativos tenham sido alcançados na utilização de álcoois para a formação de radicais alquila, o campo ainda apresenta lacunas importantes a serem exploradas. No caso do paládio, apesar de sua versatilidade comprovada em diversas reações químicas, seu potencial na geração de radicais alquila a partir de álcoois permanece relativamente inexplorado. Estudos recentes, como o uso do paládio em estado excitado para reações de Heck desoxigenativas, demonstram que este metal pode desempenhar um papel central em estratégias inovadoras e eficientes. No entanto, ainda há um longo caminho a ser percorrido para compreender completamente os mecanismos envolvidos e ampliar o escopo dessas transformações. Assim, o estudo do paládio nesse contexto continuará sendo uma área promissora e desafiadora para a pesquisa química nos próximos anos.

4. Conclusão

A presente monografia abordou de maneira abrangente o desenvolvimento e a aplicação das reações de acoplamento cruzado, destacando sua importância na química orgânica moderna e acompanhando a evolução dessas transformações desde os acoplamentos de dois elétrons até o uso de processos mediados por transferência de um elétron (SET), com ênfase na fotocatalise. Inicialmente, foram discutidas as metodologias tradicionais, como as reações de Heck, Suzuki e Negishi, que revolucionaram a construção de ligações carbono-carbono ao introduzirem a catálise por metais de transição. Essas reações se tornaram ferramentas essenciais na síntese de moléculas complexas, encontrando aplicações na indústria farmacêutica, agroquímica e na produção de materiais avançados. No entanto, por serem mais adequadas para substratos de hibridização sp^2 , novas metodologias foram desenvolvidas para ampliar o escopo dessas reações.

Além das abordagens clássicas, a monografia explorou os avanços nas estratégias de acoplamento cruzado oxidativo e redutivo, que possibilitam maior flexibilidade na ativação de substratos e no controle da seletividade reacional. Nesse sentido, a combinação entre metais de transição e processos redox tem se mostrado uma alternativa promissora para superar limitações dos métodos tradicionais, contribuindo para o desenvolvimento de rotas mais seletivas e sustentáveis.

Outro ponto central foi a discussão das metodologias emergentes, com destaque para a fotocatalise, que tem ampliado significativamente as possibilidades sintéticas. Essa abordagem, baseada no uso de luz visível e catalisadores de metais de transição ou orgânicos, permite a ativação seletiva de ligações químicas em condições mais brandas e ambientalmente amigáveis.

Em relação aos substratos utilizados nessas reações, foram abordadas tanto ligações ativadas, como haletos orgânicos, quanto ligações não ativadas, como álcoois e ácidos carboxílicos. A ativação direta desses últimos representa um dos maiores desafios sintéticos atuais, pois a clivagem seletiva da ligação $C(sp^3)-O$ exige estratégias inovadoras. Nesse contexto, estudos recentes envolvendo fotocatalise e acoplamentos redutivos têm demonstrado grande potencial para tornar a funcionalização seletiva de moléculas complexas mais acessível e eficiente.

Diante disso, fica evidente que a síntese orgânica tem avançado continuamente na busca por processos mais seletivos, sustentáveis e economicamente viáveis. O desenvolvimento de novas metodologias para a formação de ligações carbono-carbono não apenas amplia as possibilidades da química sintética, mas também reforça a importância de explorar abordagens inovadoras para superar desafios presentes e futuros na área.

5. Referências

(1) *The Asymmetric Intramolecular Heck Reaction in Natural Product Total Synthesis* | *Chemical Reviews*. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/cr020039h> (accessed 2025-01-09).

(2) *Impact of Cross-Coupling Reactions in Drug Discovery and Development*. <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/15/3493> (accessed 2025-01-09).

(3) Biscoe, M. R.; Cornella, J.; Kalyani, D.; Neufeldt, S. From Established to Emerging: Evolution of Cross-Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **2024**, *89* (22), 16065–16069. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c02573>.

(4) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Non-Conventional Methodologies for Transition-Metal Catalysed Carbon–Carbon Coupling: A Critical Overview. Part 1: The Heck Reaction. *Tetrahedron* **2005**, *61* (50), 11771–11835. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.08.054>.

(5) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.-I., Ed.; A John Wiley & Sons, Inc., publication; Wiley-Interscience: New York, 2003. <https://doi.org/10.1002/0471212466>.

(6) Jin, B.; Gallou, F.; Reilly, J.; Lipshutz, B. H. Ppm Pd-Catalyzed, Cu-Free Sonogashira Couplings in Water Using Commercially Available Catalyst Precursors. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (12), 3481–3485. <https://doi.org/10.1039/C8SC05618H>.

(7) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford university press: Oxford, 2012.

(8) Heck, R. F. Acylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (20), 5518–5526. <https://doi.org/10.1021/ja01022a034>.

(9) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1971**, *44* (2), 581. <https://doi.org/10.1246/bcsj.44.581>.

(10) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. Highly General Stereo-, Regio-, and Chemo-Selective Synthesis of Terminal and Internal Conjugated Enynes by the

Pd-Catalysed Reaction of Alkynylzinc Reagents with Alkenyl Halides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, No. 19, 683–684. <https://doi.org/10.1039/C39770000683>.

(11) Miyaura, N.; Suzuki, A. Stereoselective Synthesis of Arylated (E)-Alkenes by the Reaction of Alk-1-Enylboranes with Aryl Halides in the Presence of Palladium Catalyst. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, No. 19, 866–867. <https://doi.org/10.1039/C39790000866>.

(12) *A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides - ScienceDirect.* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403901954292> (accessed 2025-01-09).

(13) Chen, Z.; Vorobyeva, E.; Mitchell, S.; Fako, E.; Ortuño, M. A.; López, N.; Collins, S. M.; Midgley, P. A.; Richard, S.; Vilé, G.; Pérez-Ramírez, J. A Heterogeneous Single-Atom Palladium Catalyst Surpassing Homogeneous Systems for Suzuki Coupling. *Nature Nanotech* **2018**, *13* (8), 702–707. <https://doi.org/10.1038/s41565-018-0167-2>.

(14) Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. From Noble Metal to Nobel Prize: Palladium-Catalyzed Coupling Reactions as Key Methods in Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *48* (49), 9047–9050. <https://doi.org/10.1002/anie.201006374>.

(15) *The Nobel Prize in Chemistry 2010.* NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/> (accessed 2025-01-09).

(16) *Understanding the Relative Easiness of Oxidative Addition of Aryl and Alkyl Halides to Palladium(0) | Organometallics.* <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/om060236x> (accessed 2025-01-09).

(17) Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. Toward an Improved Understanding of the Unusual Reactivity of Pd⁰/Trialkylphosphane Catalysts in Cross-Couplings of Alkyl Electrophiles: Quantifying the Factors That Determine the Rate of Oxidative Addition. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42* (46), 5749–5752. <https://doi.org/10.1002/anie.200352858>.

- (18) *Bond Formations between Two Nucleophiles: Transition Metal Catalyzed Oxidative Cross-Coupling Reactions | Chemical Reviews*. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/cr100379j> (accessed 2025-01-09).
- (19) Yang, L.; Zhao, L.; Li, C.-J. Palladium-Catalyzed Direct Oxidative Heck–Cassar–Sonogashira Type Alkynylation of Indoles with Alkynes under Oxygen. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (23), 4184–4186. <https://doi.org/10.1039/C0CC00014K>.
- (20) *Recent Advances of Transition-Metal Catalyzed Radical Oxidative Cross-Couplings | Accounts of Chemical Research*. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/ar5002044> (accessed 2025-01-09).
- (21) Wang, J.; Liu, C.; Yuan, J.; Lei, A. Copper-Catalyzed Oxidative Coupling of Alkenes with Aldehydes: Direct Access to α,β -Unsaturated Ketones. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52 (8), 2256–2259. <https://doi.org/10.1002/anie.201208920>.
- (22) Yi, H.; Liu, Q.; Liu, J.; Zeng, Z.; Yang, Y.; Lei, A. DDQ-Catalyzed Oxidative C–O Coupling Of Sp³ C–H Bonds With Carboxylic Acids. *ChemSusChem* **2012**, 5 (11), 2143–2146. <https://doi.org/10.1002/cssc.201200458>.
- (23) Lu, Q.; Zhang, J.; Wei, F.; Qi, Y.; Wang, H.; Liu, Z.; Lei, A. Aerobic Oxysulfonylation of Alkenes Leading to Secondary and Tertiary β -Hydroxysulfones. *Angewandte Chemie* **2013**, 125 (28), 7297–7300. <https://doi.org/10.1002/ange.201301634>.
- (24) Liu, D.; Liu, C.; Li, H.; Lei, A. Direct Functionalization of Tetrahydrofuran and 1,4-Dioxane: Nickel-Catalyzed Oxidative C(Sp³)–H Arylation. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 16 (52), 4453–4456. <https://doi.org/10.1002/anie.201300459>.
- (25) Tollens, B.; Fittig, R. Ueber Die Synthese Der Kohlenwasserstoffe Der Benzolreihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1864**, 131 (3), 303–323. <https://doi.org/10.1002/jlac.18641310307>.
- (26) Wurtz, A. Ueber Eine Neue Klasse Organischer Radicale. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1855**, 96 (3), 364–375. <https://doi.org/10.1002/jlac.18550960310>.

(27) Czaplik, W. M.; Mayer, M.; Wangelin, A. J. von. Direct Cobalt-Catalyzed Cross-Coupling Between Aryl and Alkyl Halides. *Synlett* **2009**, 2009, 2931–2934. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218012>.

(28) *Zn-Mediated, Pd-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature Without Prior Formation of Organozinc Reagents* | *Journal of the American Chemical Society*. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/ja906803t> (accessed 2025-01-09).

(29) Amatore, M.; Gosmini, C. Direct Method for Carbon–Carbon Bond Formation: The Functional Group Tolerant Cobalt-Catalyzed Alkylation of Aryl Halides. *Chemistry A European J* **2010**, 16 (20), 5848–5852. <https://doi.org/10.1002/chem.201000178>.

(30) Durandetti, M.; Gosmini, C.; Périchon, J. Ni-Catalyzed Activation of α -Chloroesters: A Simple Method for the Synthesis of α -Arylestere and β -Hydroxyesters. *Tetrahedron* **2007**, 63 (5), 1146–1153. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.11.055>.

(31) *Ni-Catalyzed Reductive Coupling of Electron-Rich Aryl Iodides with Tertiary Alkyl Halides* | *Journal of the American Chemical Society*. https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jacs.8b09473?casa_token=aFdaxlWh9AAAAAA%3A4o4AqvJYVOAPrgt_XoCVnrVEQIOeSh0NfAgbX9yAbNfs8Rr38Wac9-z7XoKP3cWN6YsX-FPR1IrrA (accessed 2025-01-09).

(32) Bhonde, V. R.; O'Neill, B. T.; Buchwald, S. L. An Improved System for the Aqueous Lipshutz–Negishi Cross-Coupling of Alkyl Halides with Aryl Electrophiles. *Angewandte Chemie* **2016**, 128 (5), 1881–1885. <https://doi.org/10.1002/ange.201509341>.

(33) Zhang, P.; Le, C. “Chip”; MacMillan, D. W. C. Silyl Radical Activation of Alkyl Halides in Metallaphotoredox Catalysis: A Unique Pathway for Cross-Electrophile Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138 (26), 8084–8087. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b04818>.

(34) *Rapid and scalable photocatalytic C(sp²)–C(sp³) Suzuki–Miyaura cross-coupling of aryl bromides with alkyl boranes* | *Nature Communications*. <https://www.nature.com/articles/s41467-024-48212-5> (accessed 2025-01-09).

(35) Liu, J.; Ye, Y.; Sessler, J. L.; Gong, H. Cross-Electrophile Couplings of Activated and Sterically Hindered Halides and Alcohol Derivatives. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53* (9), 1833–1845. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00291>.

(36) *Replacing Conventional Carbon Nucleophiles with Electrophiles: Nickel-Catalyzed Reductive Alkylation of Aryl Bromides and Chlorides* | *Journal of the American Chemical Society*. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/ja301769r> (accessed 2025-01-09).

(37) *LiCl-Accelerated Multimetallic Cross-Coupling of Aryl Chlorides with Aryl Triflates* | *Journal of the American Chemical Society*. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jacs.9b05461> (accessed 2025-01-09).

(38) *Advances on the Merger of Electrochemistry and Transition Metal Catalysis for Organic Synthesis* | *Chemical Reviews*. https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.chemrev.1c00614?casa_token=2diuvNdKlj4AAAAA%3AutflSD9694VcPDuH6cOjowK4-2TROkrJDzjii4KEjNaGhcmOJe1sOzxTqycwyGc1u0usiIJsGqD7Ow (accessed 2025-01-09).

(39) Steckhan, E. *Electrochemistry: Bond Formation at Anode and Cathode*; Topics in current chemistry; Springer: Berlin New York Paris, 1997.

(40) Francke, R.; Little, R. D. Redox Catalysis in Organic Electrosynthesis: Basic Principles and Recent Developments. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (8), 2492–2521. <https://doi.org/10.1039/C3CS60464K>.

(41) Cheng, X.; Lei, A.; Mei, T.-S.; Xu, H.-C.; Xu, K.; Zeng, C. Recent Applications of Homogeneous Catalysis in Electrochemical Organic Synthesis. *CCS Chemistry* **2022**, *4* (4), 1120–1152. <https://doi.org/10.31635/ccschem.021.202101451>.

(42) Zhang, W.; Lu, L.; Zhang, W.; Wang, Y.; Ware, S. D.; Mondragon, J.; Rein, J.; Strotman, N.; Lehnher, D.; See, K. A.; Lin, S. Electrochemically Driven Cross-Electrophile Coupling of Alkyl Halides. *Nature* **2022**, *604* (7905), 292–297. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04540-4>.

(43) Chaussard, J.; Folest, J.-C.; Nedelec, J.-Y.; Perichon, J.; Sibille, S.; Troupel, M. Use of Sacrificial Anodes in Electrochemical Functionalization of Organic Halides. *Synthesis* **2002**, *1990*, 369–381. <https://doi.org/10.1055/s-1990-26880>.

- (44) Forero-Cortés, P. A.; Haydl, A. M. The 25th Anniversary of the Buchwald–Hartwig Amination: Development, Applications, and Outlook. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23* (8), 1478–1483. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00161>.
- (45) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (19), 12564–12649. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00512>.
- (46) Li, C.; Kawamata, Y.; Nakamura, H.; Vantourout, J. C.; Liu, Z.; Hou, Q.; Bao, D.; Starr, J. T.; Chen, J.; Yan, M.; Baran, P. S. Electrochemically Enabled, Nickel-Catalyzed Amination. *Angewandte Chemie* **2017**, *129* (42), 13268–13273. <https://doi.org/10.1002/ange.201707906>.
- (47) Kawamata, Y.; Vantourout, J. C.; Hickey, D. P.; Bai, P.; Chen, L.; Hou, Q.; Qiao, W.; Barman, K.; Edwards, M. A.; Garrido-Castro, A. F.; deGruyter, J. N.; Nakamura, H.; Knouse, K.; Qin, C.; Clay, K. J.; Bao, D.; Li, C.; Starr, J. T.; Garcia-Irizarry, C.; Sach, N.; White, H. S.; Neurock, M.; Minter, S. D.; Baran, P. S. Electrochemically Driven, Ni-Catalyzed Aryl Amination: Scope, Mechanism, and Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (15), 6392–6402. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b01886>.
- (48) Qu, Y.; Tateno, H.; Matsumura, Y.; Kashiwagi, T.; Atobe, M. Cathodic Aromatic C,C Cross-Coupling Reaction via Single Electron Transfer Pathway. *Molecules* **2017**, *22* (3), 413. <https://doi.org/10.3390/molecules22030413>.
- (49) Ciamician, G. The Photochemistry of the Future. *Science* **1912**, *36* (926), 385–394. <https://doi.org/10.1126/science.36.926.385>.
- (50) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. Visible Light Photocatalysis as a Greener Approach to Photochemical Synthesis. *Nature Chem* **2010**, *2* (7), 527–532. <https://doi.org/10.1038/nchem.687>.
- (51) Wardle, B. *Principles and Applications of Photochemistry*, 1st ed.; New York Academy of Sciences Series; John Wiley & Sons, Incorporated: Newark, 2010.
- (52) Turro, N. J.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J. C. *Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction*; University Science Books: Sausalito, Calif, 2009.
- (53) Klán, P.; Wirz, J. *Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice*; Wiley: Chichester, West Sussex, U.K, 2009.

(54) Ceroni, P. *The Exploration of Supramolecular Systems and Nanostructures by Photochemical Techniques*; Lecture Notes in Chemistry Ser; Springer Netherlands: Dordrecht, 2011.

(55) *Solar Photochemical Synthesis: From the Beginnings of Organic Photochemistry to the Solar Manufacturing of Commodity Chemicals | Chemical Reviews*.

https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.chemrev.5b00720?casa_token=yicGrD1ioHMAAAAA%3An-ZLGMSRPfEdjcZtQjhVIJLTVWy-uuxw8dcCI5rCeapV8YTNQzGE96xXogltqSsmwjJHYczG5x9A (accessed 2025-01-09).

(56) *Photoredox Catalysis Unlocks Single-Electron Elementary Steps in Transition Metal Catalyzed Cross-Coupling | ACS Central Science*. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acscentsci.6b00090> (accessed 2025-01-09).

(57) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science: Sausalito, CA, 2006.

(58) Albini, A. Photosensitization in Organic Synthesis. *Synthesis* **2002**, 1981, 249–264. <https://doi.org/10.1055/s-1981-29405>.

(59) Zhao, J.; Wu, W.; Sun, J.; Guo, S. Triplet Photosensitizers: From Molecular Design to Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (12), 5323–5351. <https://doi.org/10.1039/C3CS35531D>.

(60) Instrumentation for Fluorescence Spectroscopy. In *Principles of Fluorescence Spectroscopy*; Lakowicz, J. R., Ed.; Springer US: Boston, MA, 2006; pp 27–61. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46312-4_2.

(61) *Photosensitization by reversible electron transfer: theories, experimental evidence, and examples | Chemical Reviews*. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr00072a005> (accessed 2025-01-09).

(62) Lima, C. G. S.; de M. Lima, T.; 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>.

(63) Grabowski, Z. R.; Rotkiewicz, K.; Rettig, W. Structural Changes Accompanying Intramolecular Electron Transfer: Focus on Twisted Intramolecular

Charge-Transfer States and Structures. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (10), 3899–4032.
<https://doi.org/10.1021/cr940745l>.

(64) Shephard, M. J.; Paddon-Row, M. N. Electrostatically Driven Geometry Changes Accompanying Charge Separation in Supposedly Rigid Bichromophoric Systems. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104* (49), 11628–11635.
<https://doi.org/10.1021/jp002451b>.

(65) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (32), 10034–10072.
<https://doi.org/10.1002/anie.201709766>.

(66) Douglas, J. J.; Sevrin, M. J.; Stephenson, C. R. J. Visible Light Photocatalysis: Applications and New Disconnections in the Synthesis of Pharmaceutical Agents. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (7), 1134–1147.
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00125>.

(67) Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. Chemistry Glows Green with Photoredox Catalysis. *Nat Commun* **2020**, *11* (1), 803.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13887-8>.

(68) Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C. Metallaphotoredox: The Merger of Photoredox and Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 1485–1542.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00383>.

(69) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.

(70) Zeitler, K. Photoredox Catalysis with Visible Light. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (52), 9785–9789.
<https://doi.org/10.1002/anie.200904056>.

(71) 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>.

(72) Roslin, S.; Odell, L. R. Visible-Light Photocatalysis as an Enabling Tool for the Functionalization of Unactivated C(Sp³)-Substrates. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017* (15), 1993–2007. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201601479>.

(73) 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>.

(74) Duan, Z.; Li, W.; Lei, A. Nickel-Catalyzed Reductive Cross-Coupling of Aryl Bromides with Alkyl Bromides: Et₃N as the Terminal Reductant. *Org. Lett.* **2016**, *18* (16), 4012–4015. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01837>.

(75) Chow, S. Y.; Stevens, M. Y.; Åkerbladh, L.; Bergman, S.; Odell, L. R. Mild and Low-Pressure Fac-Ir(Ppy)₃-Mediated Radical Aminocarbonylation of Unactivated Alkyl Iodides through Visible-Light Photoredox Catalysis. *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22* (27), 9155–9161. <https://doi.org/10.1002/chem.201601694>.

(76) *Oxidative Addition to Palladium(0) Made Easy through Photoexcited-State Metal Catalysis: Experiment and Computation - Kancherla - 2019 - Angewandte Chemie - Wiley Online Library.* <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ange.201811439> (accessed 2025-01-09).

(77) Jardim, G. A. M.; Dantas, J. A.; Barboza, A. A.; Paixão, M. W.; Ferreira, M. A. B. Light-Driven Palladium-Radical Hybrid Species: Mechanistic Aspects and Recent Examples. *Synthesis* **2022**, *54*, 4629–4645. <https://doi.org/10.1055/a-1898-1816>.

(78) Dong, Z.; MacMillan, D. W. C. Metallaphotoredox-Enabled Deoxygenative Arylation of Alcohols. *Nature* **2021**, *598* (7881), 451–456. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03920-6>.

(79) *Metallaphotoredox-enabled deoxygenative arylation of alcohols | Nature.* <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03920-6> (accessed 2025-01-09).

(80) Okada, Keiji.; Okamoto, Kazushige.; Oda, Masaji. A New and Practical Method of Decarboxylation: Photosensitized Decarboxylation of N-

Acyloxyphthalimides via Electron-Transfer Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (26), 8736–8738. <https://doi.org/10.1021/ja00234a047>.

(81) Ventre, S.; Petronijevic, F. R.; MacMillan, D. W. C. Decarboxylative Fluorination of Aliphatic Carboxylic Acids via Photoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (17), 5654–5657. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b02244>.

(82) Tellis, J. C.; Amani, J.; Molander, G. A. Single-Electron Transmetalation: Photoredox/Nickel Dual Catalytic Cross-Coupling of Secondary Alkyl β -Trifluoroborato ketones and α -Esters with Aryl Bromides. *Org. Lett.* **2016**, *18* (12), 2994–2997. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01357>.

(83) Mandal, T.; Mallick, S.; Islam, M.; De Sarkar, S. Alcohols as Alkyl Synthons Enabled by Photoredox-Catalyzed Deoxygenative Activation. *ACS Catal.* **2024**, *14* (17), 13451–13496. <https://doi.org/10.1021/acscatal.4c03560>.

(84) Zhang, X.; MacMillan, D. W. C. Alcohols as Latent Coupling Fragments for Metallaphotoredox Catalysis: sp^3 – sp^2 Cross-Coupling of Oxalates with Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (42), 13862–13865. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b09533>.

(85) Li, M.; Liu, T.; Li, J.; He, H.; Dai, H.; Xie, J. Visible-Light-Mediated Deoxyalkynylation of Activated Tertiary Alcohols. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (17), 12386–12393. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01356>.

(86) Lipp, B.; Nauth, A. M.; Opatz, T. Transition-Metal-Free Decarboxylative Photoredox Coupling of Carboxylic Acids and Alcohols with Aromatic Nitriles. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (15), 6875–6882. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01215>.

(87) Abbas, S. Y.; Zhao, P.; Overman, L. E. 1,6-Addition of Tertiary Carbon Radicals Generated From Alcohols or Carboxylic Acids by Visible-Light Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2018**, *20* (3), 868–871. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b04034>.

(88) González-Esguevillas, M.; Miró, J.; Jeffrey, J. L.; MacMillan, D. W. C. Photoredox-Catalyzed Deoxyfluorination of Activated Alcohols with Selectfluor[®]. *Tetrahedron* **2019**, *75* (32), 4222–4227. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.05.043>.

- (89) *Selective deoxygenative alkylation of alcohols via photocatalytic domino radical fragmentations* | *Nature Communications*. <https://www.nature.com/articles/s41467-021-25702-4> (accessed 2025-01-09).
- (90) Xia, G.-D.; He, Y.-Y.; Zhang, J.; Liu, Z.-K.; Gao, Y.; Hu, X.-Q. Deoxygenative Gem-Difluorovinylolation of Aliphatic Alcohols. *Chem. Commun.* **2022**, 58 (47), 6733–6736. <https://doi.org/10.1039/D2CC01918C>.
- (91) Supranovich, V. I.; Dilman, A. D. Photocatalytic Alkylation of α -(Trifluoromethyl)Styrenes with Potassium Xanthogenates. *Catalysts* **2021**, 11 (12), 1555. <https://doi.org/10.3390/catal11121555>.
- (92) Lyon, W. L.; MacMillan, D. W. C. Expedient Access to Underexplored Chemical Space: Deoxygenative C(Sp³)–C(Sp³) Cross-Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145 (14), 7736–7742. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c01488>.
- (93) Sakai, H. A.; MacMillan, D. W. C. Nontraditional Fragment Couplings of Alcohols and Carboxylic Acids: C(Sp³)–C(Sp³) Cross-Coupling via Radical Sorting. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144 (14), 6185–6192. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c02062>.
- (94) Gould, C. A.; Pace, A. L.; MacMillan, David. W. C. Rapid and Modular Access to Quaternary Carbons from Tertiary Alcohols via Bimolecular Homolytic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145 (30), 16330–16336. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c05405>.
- (95) Carson, W. P. I.; Tsymbal, A. V.; Pipal, R. W.; Edwards, G. A.; Martinelli, J. R.; Cabré, A.; MacMillan, D. W. C. Free-Radical Deoxygenative Amination of Alcohols via Copper Metallaphotoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146 (23), 15681–15687. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c04477>.
- (96) Chen, R.; Intermaggio, N. E.; Xie, J.; Rossi-Ashton, J. A.; Gould, C. A.; Martin, R. T.; Alcázar, J.; MacMillan, D. W. C. Alcohol-Alcohol Cross-Coupling Enabled by SH₂ Radical Sorting. *Science* **2024**, 383 (6689), 1350–1357. <https://doi.org/10.1126/science.adl5890>.
- (97) Zhang, T.-Z.; Shen, M.-Q.; Zhang, Q.; Fu, M.-C. Alcohols as Alkyl Electrophiles for Deoxygenative Heck Reaction Enabled by Excited State Pd Catalysis. *Org. Lett.* **2024**, 26 (41), 8890–8898. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c03343>.