

## RECENTES APLICAÇÕES EM SÍNTESE ORGÂNICA DE CATÁLISE FOTO REDOX MEDIADA POR LUZ VISÍVEL

Angelina M. de Almeida, Mauro V. de Almeida e Giovanni W. Amarante\*

Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, 36036-900 Juiz de Fora – MG, Brasil

Recebido em 22/04/2015; aceito em 02/06/2015; publicado na web em 13/07/2015

RECENT APPLICATIONS IN ORGANIC SYNTHESIS OF VISIBLE LIGHT PHOTOREDOX CATALYSIS. In the past few years, photoredox catalysis has become a powerful tool in the field of organic synthesis. Using this efficient method, it is possible to excite organic compounds from visible light and attain alternative mechanistic pathways for the formation of chemical bonds, a result which is not obtainable by classical methods. The rapid growth of work in the area of photoredox catalysis is due to its low cost, broad chemical utility protocols, and, especially, its relevancy from the green and sustainable chemistry viewpoints. Thus, this study proposes a brief theoretical discussion of and highlights recent advances in visible-light-induced photoredox catalysis through the analysis of catalytic cycles and intermediates.

Keywords: photoredox catalysis; visible light; transition metals; organocatalysis; organic synthesis.

## INTRODUÇÃO

A fotoquímica é a ciência que investiga a interação entre a radiação na região do visível e ultravioleta sobre íons e moléculas. Os fenômenos fotoquímicos são de extrema importância para a vida através do processo de fotossíntese e na área industrial podem ser aplicados na catálise, degradação de poluentes, etc.<sup>1</sup>

Há mais de cem anos, a luz solar já era reconhecida como fonte energética limpa, de baixo custo, abundante e renovável para química orgânica.<sup>2</sup> Entretanto, o principal fator limitante para o uso desta fonte de energia em síntese foi a inabilidade de absorção de luz visível pela maioria dos compostos orgânicos.<sup>3</sup>

Uma alternativa elegante encontrada para solucionar essa questão foi o desenvolvimento de fotocatalisadores hábeis a absorver radiação na região do visível e formar estados excitados altamente reativos. Sob esses aspectos, a catálise foto redox mediada por luz visível surge como alternativa no campo da catálise para ativação de moléculas orgânicas através da transferência de elétrons efetuada pelos fotocatalisadores.<sup>4</sup>

A maior parte dos fotocatalisadores empregados em síntese orgânica são metálicos. Dentre eles, merece destaque o emprego de complexos polipirridínicos de rutênio e irídio em catálise foto redox, como por exemplo, o complexo de tris(2,2'-bipiridina) rutênio(II), ou Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (Figura 1).

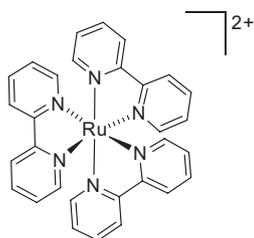
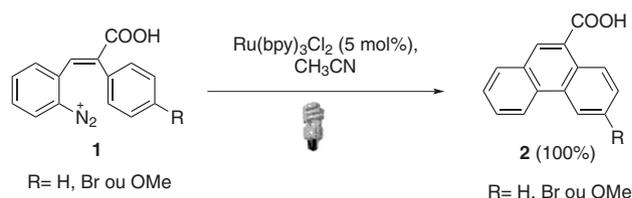


Figura 1. Estrutura geométrica do íon complexo [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>

O emprego destes complexos metálicos na área de inorgânica e de materiais é amplamente estudado e encontram-se aplicados à formação de H<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> a partir da água,<sup>5</sup> redução de CO<sub>2</sub> em CH<sub>4</sub>,<sup>6</sup> células solares sensíveis a corantes<sup>7</sup> e reações de polimerização.<sup>8</sup> Em

contrapartida, o uso dos complexos em síntese orgânica era observado apenas pontualmente até pouco tempo atrás.

Um dos primeiros trabalhos nesta área foi em 1984. Cano-Yelo e Deronzier desenvolveram a síntese do ácido fenatreno-9-carboxílico (**2**) através do uso da reação de Pschorr catalisada por Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> e mediada por luz visível (Esquema 1).<sup>9</sup>



Esquema 1. Catálise foto redox aplicada à Reação de Pschorr

Em 2008, os grupos de pesquisas de Yoon e MacMillan descreveram o uso de [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> como catalisador foto redox em reações de cicloadição [2+2]<sup>10</sup> e  $\alpha$ -alquilação de aldeídos,<sup>11</sup> respectivamente. Em 2009, Stephenson e colaboradores divulgaram a desalogenação foto redox de haletos de alquila.<sup>12</sup> A partir dessas contribuições, a busca de aplicações de catálise foto redox tornou-se sinônimo de possibilidade de obtenção de metodologias inovadoras na área de síntese orgânica. Como ilustra a Figura 2, o aumento no interesse da comunidade acadêmica pode ser comprovado pelo número de publicações desde 2008 e um contínuo crescimento nessa área de pesquisa.

PROPRIEDADES FOTOQUÍMICAS DE [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>

Os complexos metálicos devem apresentar algumas características fundamentais para que possam ser empregados como catalisadores foto redox. Em primeiro lugar, é necessário que o complexo tenha absorção máxima na região do visível (aproximadamente 450 nm) para que possa ser excitado através de luz visível. A formação de um estado excitado estável, com tempo de vida moderado ( $\tau = 1100$  ns) é fundamental para que possa haver interações químicas a partir do mesmo. O estado excitado deve apresentar um eficiente caráter redutor e oxidante, uma vez que deve atuar como mediador em reações de transferência de elétrons com moléculas orgânicas.<sup>13</sup>

O estado excitado formado a partir da excitação dos complexos de metais de transição coordenados a ligantes insaturados (equação

\*e-mail: giovanni.amarante@ufjf.edu.br

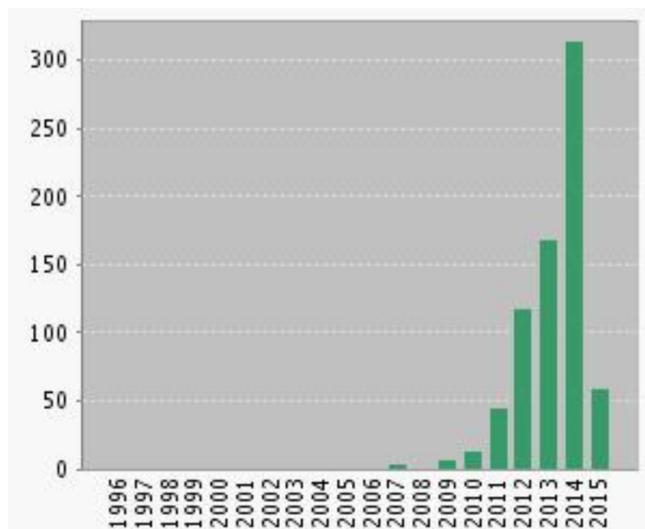
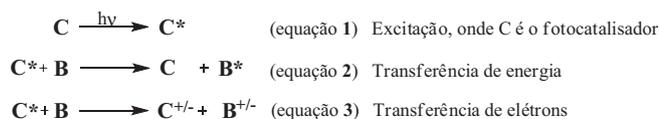
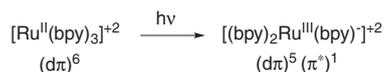


Figura 2. Número de publicações sobre "catálise foto redox" nos últimos 20 anos (Web of Science 13/03/15)

1) apresenta características intrínsecas devido à reorganização eletrônica na molécula. A estabilidade moderada induzida no estado excitado é responsável por interações bimoleculares, que podem interagir na transferência de energia (equação 2) ou elétrons (equação 3) com moléculas não excitadas. Existem outras formas de interação bimoleculares e diferentes modos de desativação do estado excitado, como por exemplo, emissão de luz, mas que não será detalhado no escopo deste trabalho.<sup>14</sup>



A explicação formal para este processo encontra-se em termos eletrônicos de orbitais ocupados e não ocupados no complexo metálico. Os complexos metálicos de  $Ru^{+2}$  apresentam sistema  $d^6$  e ligantes polipiridínicos com orbitais aceptores  $\pi^*$ . No processo de excitação, a absorção de um fóton na região do visível ocasiona a transferência de um elétron do orbital  $d\pi$  do metal para o orbital  $\pi^*$  do ligante polipiridínico (Esquema 2).<sup>15</sup>

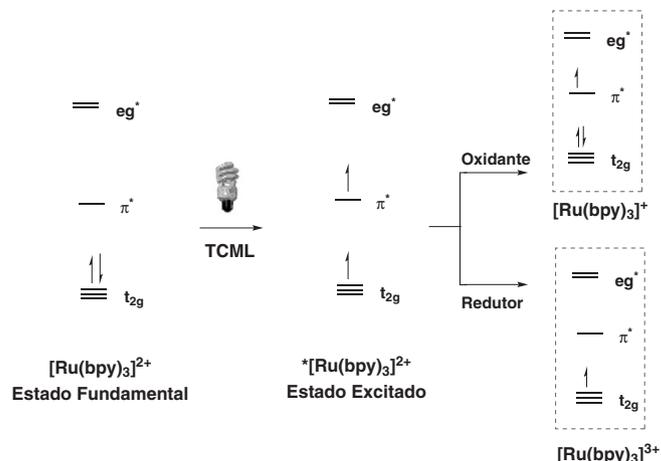


Esquema 2. Processo de absorção de luz para formação do estado excitado

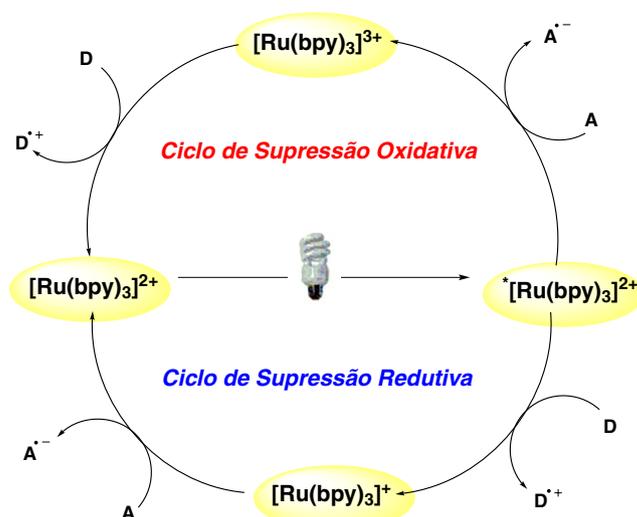
O processo de formação do estado excitado do complexo de Ru é denominado como processo de Transferência de Carga Metal-Ligante (TCML) e é responsável pela oxidação do metal e redução do ligante. O estado excitado tripleto de mais baixa energia,  $^*[Ru(bpy)_3]^{+2}$ , pode atuar com oxidante ou redutor, ativando moléculas orgânicas externas (Esquema 3).<sup>16</sup>

As reações químicas de transferência de elétrons entre o estado excitado e moléculas doadoras (D) ouceptoras (A) podem ser feitas por intermediação de dois ciclos distintos: ciclo de supressão redutiva ou ciclo de supressão oxidativa (Esquema 4).

No mecanismo de supressão oxidativa há transferência de um elétron proveniente do orbital  $\pi^*$  para uma molécula aceptora (A) de elétrons. Em seguida, a molécula doadora de elétrons (D) transfere um elétron para o orbital  $d\pi$  do metal para finalizar o ciclo e regenerar o catalisador. No ciclo de supressão redutiva,  $^*[Ru(bpy)_3]^{+2}$  atua como



Esquema 3. Representação simplificada do orbital molecular do complexo  $[Ru(bpy)_3]^{+2}$

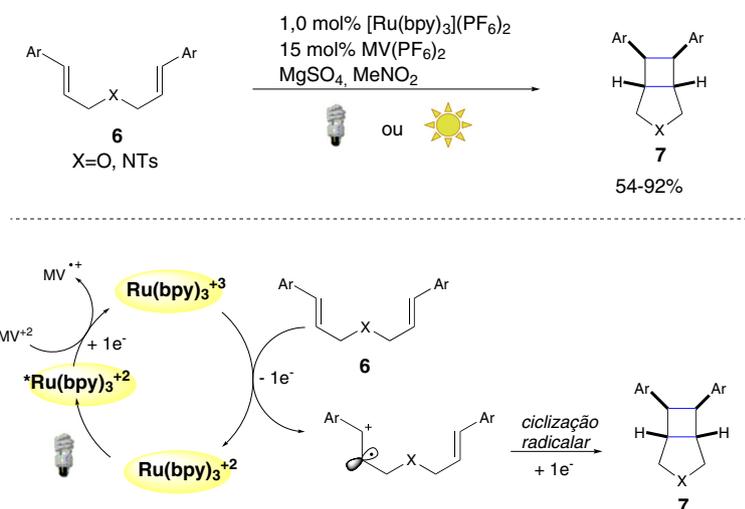


Esquema 4. Ciclo foto redox para o complexo  $[Ru(bpy)_3]^{+2}$

agente oxidante recebendo elétrons da espécie D com a formação do intermediário de  $Ru^I$ , que, por sua vez, exercerá função de agente redutor doando elétrons para o substrato acceptor A. De maneira geral, os termos "supressão oxidativa" e "supressão redutiva" são usados para indicar o caminho reacional onde o fotocatalisador em seu estado excitado é oxidado e reduzido, respectivamente.<sup>4</sup>

Para melhor compreensão do processo foto redox é necessário levar em consideração o potencial de todas as espécies químicas envolvidas no ciclo catalítico. O potencial de redução para a espécie metálica no estado excitado ( $E_{1/2}^{*III/I} = +0,77V$  vs SCE) comprova que o fotocatalisador excitado é melhor oxidante que o estado fundamental ( $E_{1/2}^{III/I} = -1,33V$  vs SCE).<sup>17</sup> Os diferentes centros metálicos e estrutura dos ligantes também podem fornecer fotocatalisadores com diferentes potenciais redox resultando em uma ampla possibilidade de condições catalíticas.<sup>18</sup> A presença de grupos substituintes doadores de elétrons em ligantes heteroaromáticos dão origem a espécies mais redutoras, enquanto a presença de substituintes retiradores de elétrons permitem a formação de catalisadores mais oxidantes.<sup>19</sup>

O uso de reagentes de caráter doador (aminas terciárias) ou aceptor (Metil viologênio:  $MV^{+2}$ , poli-halometano, dicianobenzeno, sal de arildiazônio, etc) é uma estratégia clássica para promover reações foto redox, entretanto o emprego quantitativo dessas substâncias como fonte e reserva de elétrons não é bem vista do ponto de vista da química verde.



Esquema 5. Metodologia desenvolvida por Yoon e colaboradores para foto cicloadição [2+2]

Existem várias possibilidades didáticas para classificar as reações foto redox e destacar as possíveis aplicações e usos como uma nova ferramenta para a síntese orgânica.<sup>19,20</sup> As seções seguintes irão abordar a catálise foto redox mediada por luz visível de acordo com o ciclo de supressão: supressão oxidativa; supressão reductiva; e reações redox neutras.

Durante a discussão dos exemplos será evidenciado o uso da catálise foto redox em recentes aplicações em síntese orgânica através da descrição mecanística do ciclo catalítico, identificação de importantes intermediários radicalares formados e ainda identificar a diversidade de produtos que podem ser obtidos através desta metodologia.

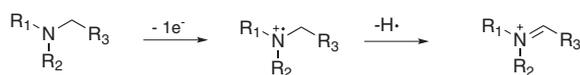
## REAÇÕES FOTO REDOX POR SUPRESSÃO OXIDATIVA

Os primeiros exemplos abordados para demonstrar as aplicações da catálise foto redox na síntese orgânica serão as reações que apresentam ciclo catalítico por supressão oxidativa. Em geral, essa classe de reações apresenta em comum a necessidade de quantidade estequiométrica de uma espécie aceptora de elétrons.

Em 2010, Yoon e colaboradores desenvolveram uma metodologia de foto cicloadição [2+2] para a síntese de anéis ciclobutano (Esquema 5).<sup>21</sup> Apenas 1.0 mol% do fotocatalisador foi empregado e produtos bicíclicos com estereoquímica relativa *cis* puderam ser acessados em rendimentos que variaram de 54%-92%.

O produto ciclizado pode ser obtido empregando-se bis-alcenos ricos em elétrons (**6**), na presença de luz visível, fotocatalisador  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$  e metil viologênio ( $\text{MV}^{+2}$ ) como aceptor de elétrons.

A oxidação de aminas é um item a ser destacado dentro da catálise foto redox oxidativa. Isto se deve ao caráter doador de elétrons desta classe, o que possibilita a oxidação das mesmas por doação de um elétron e formação do intermediário reativo cátion radicalar. Como indicado no Esquema 6, os intermediários formados (íon imínio) são potentes eletrófilos e úteis para a formação de novas ligações em posição  $\alpha$  das aminas.



Esquema 6. Formação dos intermediários reativos na oxidação de aminas

A reação de  $\alpha$ -cianação demonstrada por Koenigs e colaboradores fornece acesso a aminonitrilas através de ativação da ligação C-H.<sup>22,23</sup> Para esta transformação, cianeto de potássio foi utilizado como provedor de cianeto e ácido acético atua como co-catalisador, liberando

ácido cianídrico em solução. Nestas condições e com apenas 1,0 mol% de fotocatalisador de irídio forneceu o produto de  $\alpha$ -cianação com 94% de rendimento.

O fotocatalisador de irídio  $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{bpy})\text{PF}_6$ , em seu estado excitado, é capaz de oxidar *N*-feniltetrahydroisoquinolina (**8**) ao cátion radicalar. Oxigênio molecular participa do ciclo catalítico e apresenta como função a reoxidação do fotocatalisador e formação do ânion superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ). O ânion superóxido, por sua vez, atua interagindo com o hidrogênio do cátion radicalar para a formação do íon imínio (**9**).

Ao mesmo tempo, os autores sugerem também um caminho mecanístico iônico para a formação do íon imínio. Nesse aspecto, o cátion radicalar poderia ser desprotonado na posição  $\alpha$  e o radical  $\alpha$ -amina (**10**) poderia ser estabilizado pela sobreposição do orbital não-ligante preenchido do nitrogênio (Esquema 8).<sup>23</sup>

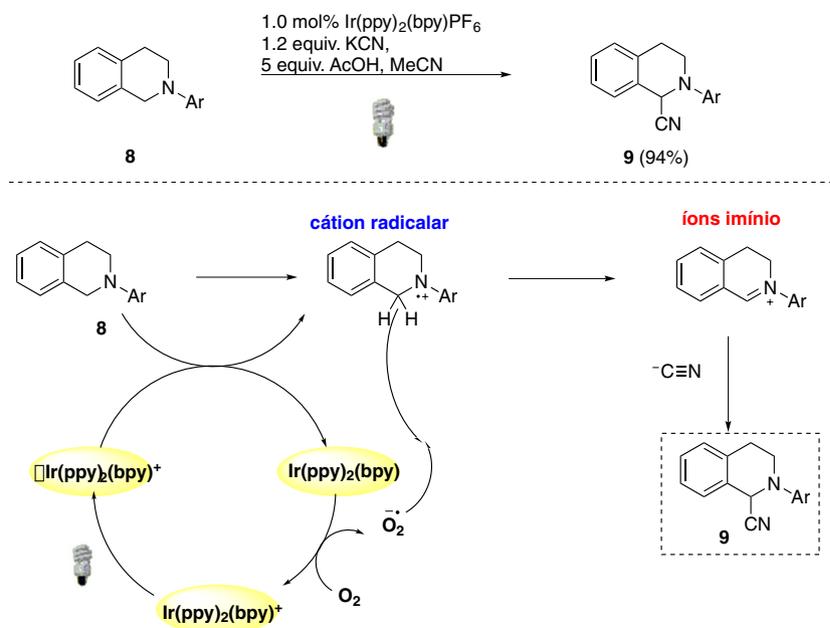
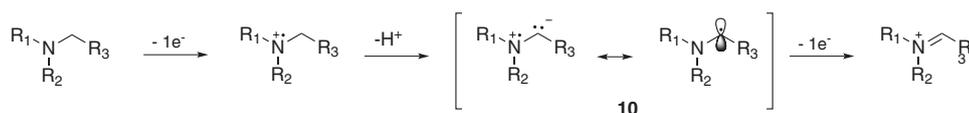
Ainda sob o contexto de  $\alpha$ -funcionalização de aminas através da ativação de ligações  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ , Vila e colaboradores descreveram o primeiro exemplo de uso simultâneo de oxidação aeróbica mediada por luz visível e catálise metálica.<sup>24</sup> Como pode ser observado no Esquema 9, essa metodologia proporcionou a formação de uma nova ligação C-C através da adição do alcino **11**. O produto **12** foi obtido com 88% de rendimento.

O mecanismo proposto sugere a formação do íon imínio através da abstração de hidrogênio do cátion radicalar pelo superóxido formado na etapa de regeneração do catalisador. O íon imínio, formado no ciclo A, irá participar do segundo ciclo através de reação de adição 1,2 pelo acetileno de cobre formado no ciclo B.

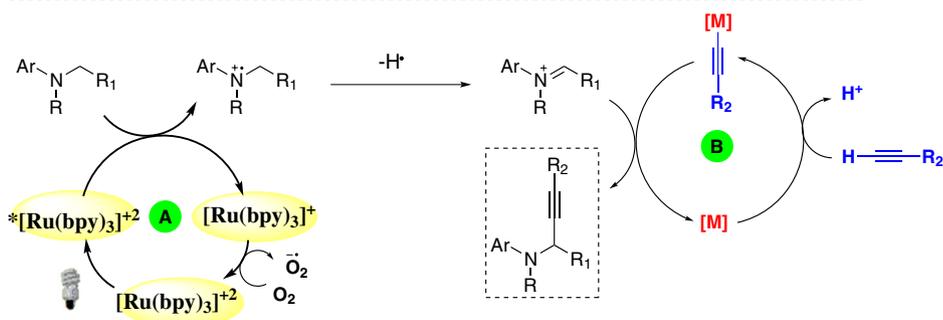
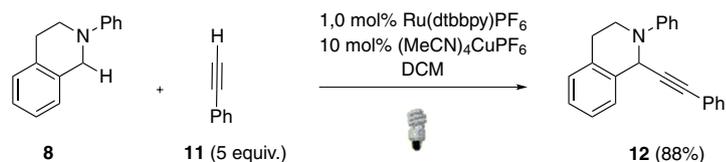
A eficiência da catálise dupla empregada neste exemplo se deve, principalmente, à compatibilidade entre as diferentes catálises empregadas. Nesse tipo de metodologia, onde há vários reagentes com funções particulares, todos os componentes devem ser cuidadosamente analisados. Fatores como a fonte de luz, tipo de fotocatalisador e catalisador metálico usado no segundo ciclo é crucial para o sucesso reacional.<sup>25</sup>

Muitos outros exemplos poderiam ainda ser empregados para enfatizar a ampla aplicação das reações foto redox por supressão oxidativa.<sup>26-28</sup> Dentre eles, pode-se destacar a importância de obtenção de produtos tipo Mannich e a  $\alpha$ -arilação de compostos  $\alpha$ -aminocarbonílicos.<sup>29,30</sup> O produto tipo Mannich **14**, onde o íon imínio formado pela catálise foto redox é interceptado pelo silil enol éter **13**, foi isolado com 96% de rendimento (Esquema 10).<sup>31</sup>

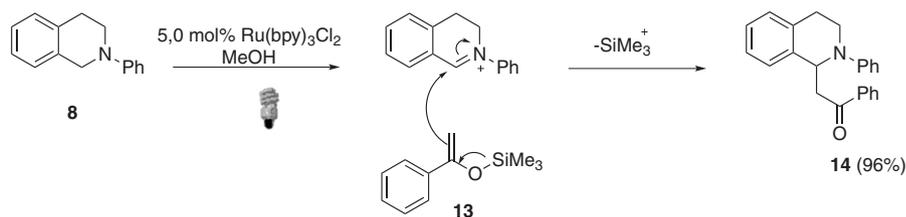
A reação de  $\alpha$ -arilação de compostos  $\alpha$ -aminocarbonílicos é conhecida pela formação de subprodutos e baixos rendimentos devido à alta reatividade dos materiais de partida, constituindo um

Esquema 7. Metodologia de  $\alpha$ -cianação através de ativação da ligação C-H

Esquema 8. Caminho mecanístico iônico para a formação do íon imínio



Esquema 9. Catálise dupla: oxidação aeróbica fotocatalítica e catálise metálica

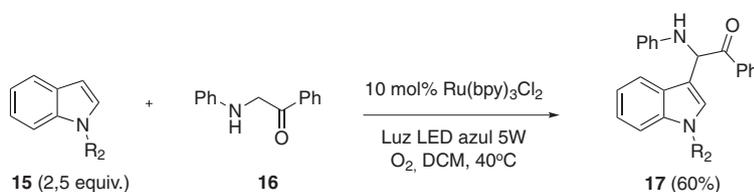


Esquema 10. Obtenção de produtos tipo Mannich: acoplamento entre íon imínio silil enol éter

tópico desafiador para os químicos sintéticos. Li e colaboradores desenvolveram uma metodologia branda para obtenção dos produtos da  $\alpha$ -arilação de compostos  $\alpha$ -aminocarbonílicos (Esquema 11).<sup>32</sup> Como resultado, a metodologia apresentou tolerância à presença de grupos funcionais, além de não utilizar bases, ligantes ou peróxidos.

## REAÇÕES FOTO REDOX POR SUPRESSÃO REDUTIVA

Em reações foto redox por supressão redutiva são empregadas substâncias doadoras de elétrons como redutores em quantidade estequiométrica. Por exemplo, Stephenson e colaboradores utilizaram



Esquema 11.  $\alpha$ -Arlação de compostos  $\alpha$ -amino carbonílicos

essa classe de catálise foto redox em reações de ciclização radicalar de pirróis e indóis (Esquema 12).<sup>33</sup> Compostos cíclicos puderam ser sintetizados, como por exemplo o **19**, com rendimento de 60%. Importante ressaltar a alta seletividade em favor da reação envolvendo a posição C-2 do indol.

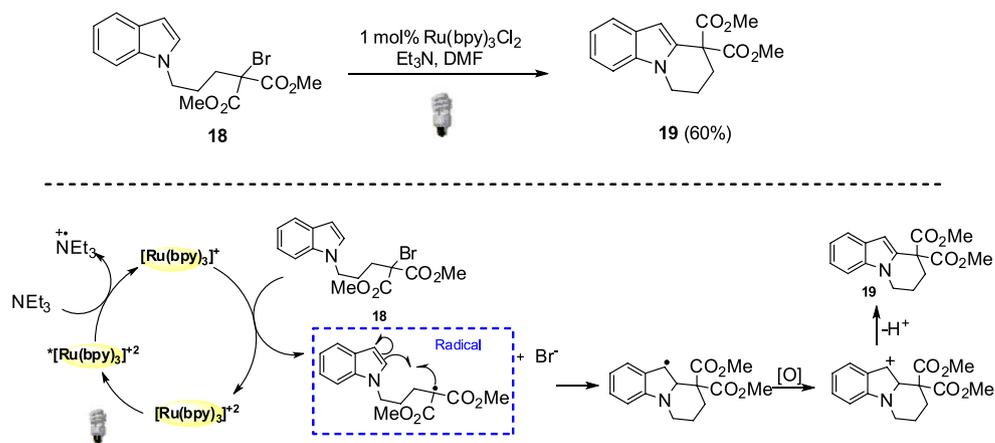
Em termos do mecanismo, o intermediário radicalar é formado via redução da ligação C-Br simultaneamente com a reoxidação da espécie fotocatalítica de rutênio. Essas características associadas à formação do radical benzílico como intermediário são responsáveis pelo sucesso dessa abordagem.

Recentemente, Zheng e colaboradores evidenciaram o uso de catálise foto redox para a formação de ligação C-N através da preparação foto catalítica de *N*-aril indol (Esquema 13).<sup>34</sup> Os derivados indólicos de interesse foram obtidos após subsequentes etapas de oxidação e aromatização e com rendimentos de até 88%.

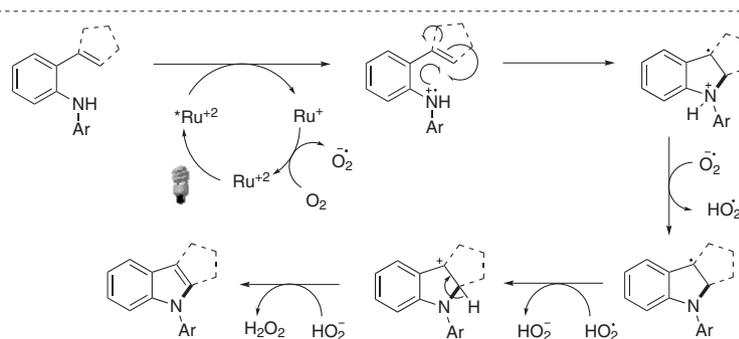
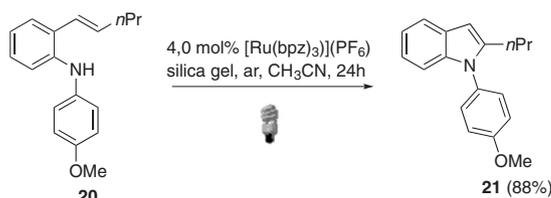
A formação do cátion radicalar se dá através da redução do estado excitado do fotocatalisador metálico, seguida da formação do anel de cinco membros.

As reações de catálise foto redox, além de possibilitar a formação de produtos inovadores, são capazes de empregar seletivamente materiais de partida e dar origem a diferentes compostos a partir deles. Cho e colaboradores foram capazes de aplicar a metodologia foto redox no controle de seletividade em reações de trifluorometilação de alcinos.<sup>35</sup> Reações de trifluorometilação são amplamente estudadas devido à importância do grupo CF<sub>3</sub> na área farmacêutica e agroquímica.<sup>36</sup>

Diversas possibilidades podem ser visualizadas para a obtenção seletiva de diferentes produtos através de uma pequena variação no sistema foto catalítico (Esquema 14). As diferentes condições reacionais levaram aos produtos provenientes de reações de



Esquema 12. Reação de ciclização intramolecular de pirróis e indóis



Esquema 13. Preparação foto catalítica de *N*-aril indol

iodotrifluorometilação (**22**),<sup>37,38</sup> hidrot trifluorometilação (**23**)<sup>39</sup> e trifluorometilação de alcinos (**24**).<sup>40</sup>



**Esquema 14.** Controle de seletividade em reações de trifluorometilação de alcinos

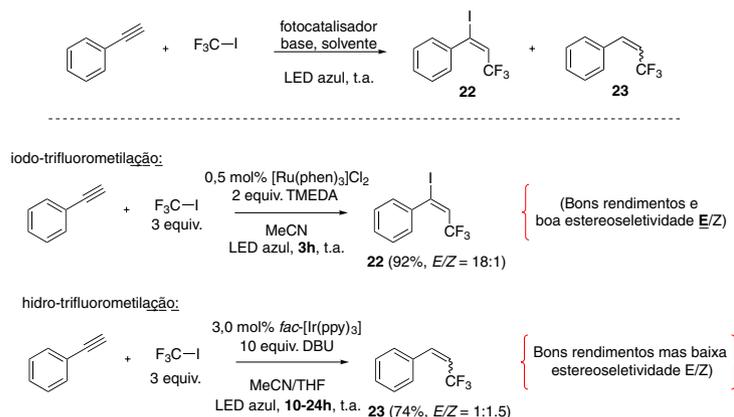
Inicialmente, as reações de iodotrifluorometilação e hidrot trifluorometilação foram otimizadas a partir do emprego de diferentes fotocatalisadores e bases.<sup>41</sup> A condição ideal para a metodologia de iodotrifluorometilação foi o emprego do fotocatalisador [Ru(phen)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> (0,5 mol%), 2 equivalentes de base TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletlenodiamina) em acetonitrila e mediada por luz Led azul por 3 h à temperatura ambiente. Para obtenção dos produtos da hidrot trifluorometilação, as condições ideais foram o emprego do fotocatalisador *fac*-[Ir(ppy)<sub>3</sub>] (3,0 mol%) e 10 equivalentes de base DBU com irradiação prolongada da mesma fonte de luz visível

(Esquema 15). Como resultado, altas seletividades em favor do isômero *E* foram alcançadas na reação de iodotrifluorometilação (relação *E/Z* = 18:1).

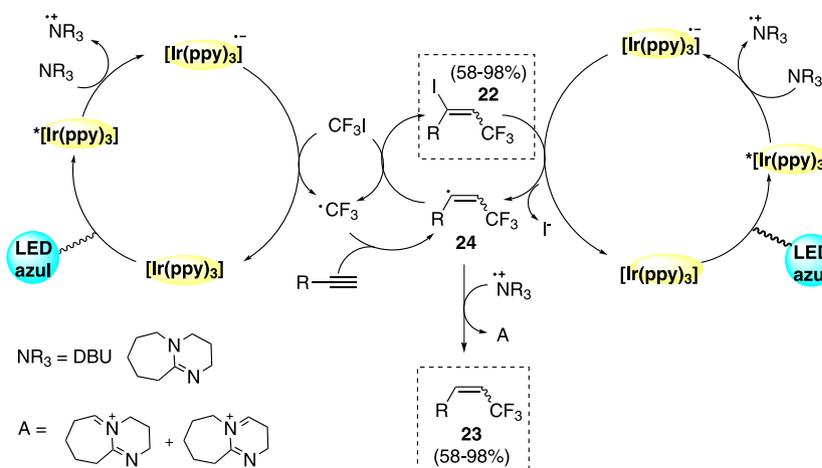
O mecanismo para a hidrot trifluorometilação de alcinos é iniciado pela foto excitação do catalisador seguido da redução do mesmo pela base. O ânion radicalar metálico é a espécie responsável pela redução da ligação CF<sub>3</sub>-I, com simultânea regeneração do fotocatalisador. A espécie radicalar CF<sub>3</sub>• é adicionada ao alquino e fornece o radical vinílico **24**, que por sua vez abstrai o hidrogênio da base para a formação do produto **23**. O produto da reação de iodotrifluorometilação pode ser obtido em competição no ciclo catalítico por abstração de iodeto diretamente do reagente CF<sub>3</sub>I. O mecanismo sugere a ideia de reação de catálise em cascata através da de-iodinação de **22**. Logo, a espécie **22** também pode estar envolvida no mecanismo de hidrot trifluorometilação (Esquema 16).

A metodologia de trifluorometilação de alcinos mostrou-se menos eficiente que as reações de iodotrifluorometilação e hidrot trifluorometilação. O rendimento máximo obtido no escopo da reação foi de 68% e isto se deve à formação de subprodutos bistrifluorometilado (rendimento de aproximadamente 15%) e iodeto de alquinila (em torno de 5%) (Esquema 17).

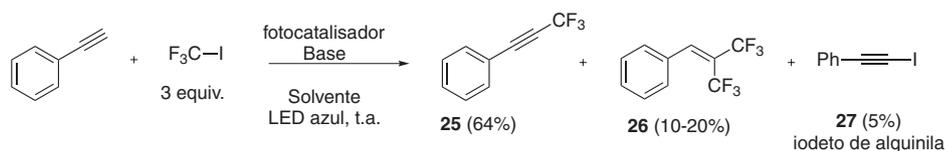
A metodologia otimizada emprega 2,0 mol% de *fac*-[Ir(ppy)<sub>3</sub>],



**Esquema 15.** Condições otimizadas para as metodologias de iodotrifluorometilação e hidrot trifluorometilação



**Esquema 16.** Mecanismo proposto para as metodologias de iodotrifluorometilação e hidrot trifluorometilação



**Esquema 17.** Produtos e subprodutos na reação de trifluorometilação de alcinos

3,0 equivalentes de base (KO<sup>t</sup>Bu), sob irradiação por 20 h de Led azul. Nestas condições de reação substratos contendo substituintes doadores de elétrons e halogênios puderam ser sintetizados em bons rendimentos (Esquema 18).

Uma proposta de mecanismo para esta reação envolve formação de iodeto de alquínila e posterior interação com o radical CF<sub>3</sub> formado através de catálise foto redox. O radical alquênil trifluorometilado **A**, originado na etapa citada anteriormente, poderá abstrair um próton levando à formação do intermediário **B** com posterior eliminação de HI (Esquema 19).

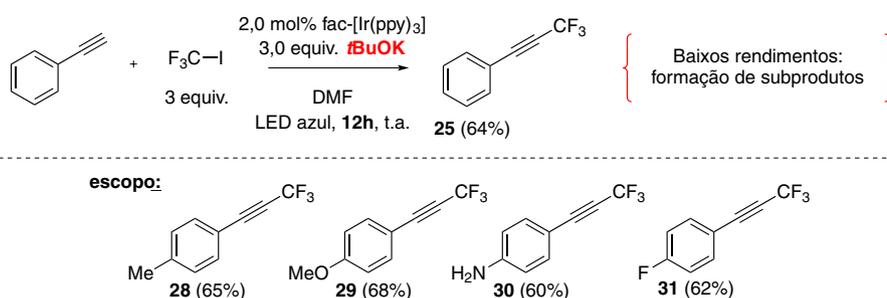
## REAÇÕES FOTO REDOX NEUTRAS

Apesar da diversidade de aplicações em síntese via reações foto redox por supressão redutiva e oxidativa, as aplicações atuais na área de catálise foto redox mediada por luz visível apresentam-se voltadas para caminhos reacionais neutros.<sup>42</sup> A utilização de substâncias em quantidades estequiométricas como fonte e reservatório de elétrons é um problema que pode ser contornado por intermédio desta classe de reações.<sup>43</sup> Para esta finalidade, os materiais de partida de reações

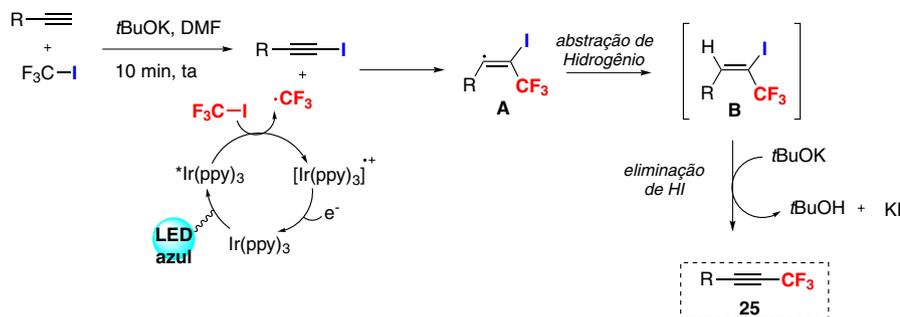
foto redox neutras devem participar simultaneamente dos processos de oxidação e redução em diferentes pontos do ciclo catalítico, dispensando o uso extra de compostos oxidantes e redutores quantitativos.<sup>44</sup> Como resultado, os materiais de partida e os produtos obtidos devem apresentar o mesmo número de oxidação.<sup>45</sup>

Em 2014, um exemplo foi descrito de bifuncionalização de alcenos através de metodologia foto redox neutra. Nesta reação foi possível introduzir os grupos CF<sub>3</sub> e Cl à dupla ligação com formação de apenas dióxido de enxofre como produto secundário.<sup>46</sup> Os produtos bifuncionalizados puderam ser sintetizados em rendimentos de até 83% (Esquema 20).

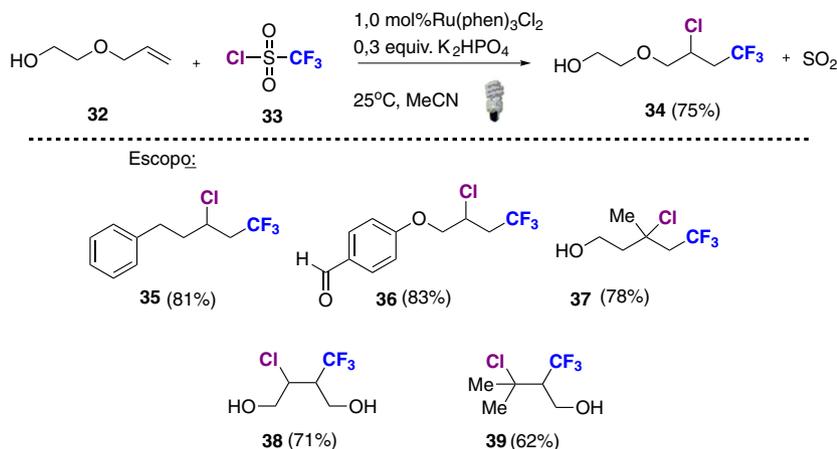
O ciclo catalítico proposto na reação de bifuncionalização de alcenos aborda a excitação do catalisador metálico para a formação do estado excitado \*[Ru(phen)<sub>3</sub>]<sup>+2</sup>. O estado excitado irá atuar com agente redutor e a espécie radicalar de cloreto de trifluorometano-sulfonila dá origem à espécie radicalar de CF<sub>3</sub>, dióxido de enxofre e íon cloreto. O radical CF<sub>3</sub> será inserido na dupla ligação do alceno com formação do intermediário radicalar (**A**), que por sua vez tem função de regenerar o fotocatalisador através da doação de um elétron. O cátion (**A'**) formado nesse processo irá interagir com o



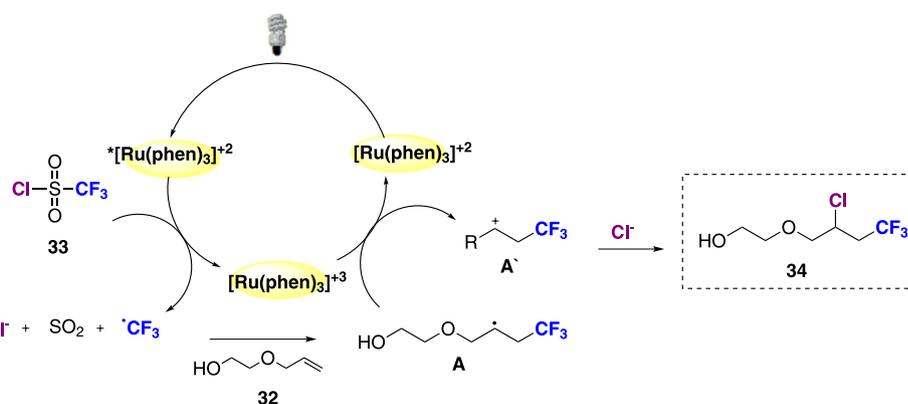
Esquema 18. Condição reacional otimizada na reação de trifluorometilação de alcinos



Esquema 19. Mecanismo proposto para a reação de trifluorometilação de alcinos



Esquema 20. Reação de bifuncionalização de alcenos



Esquema 21. Ciclo catalítico para a reação de bifuncionalização de alcenos

ion cloreto presente no meio reacional para a bifuncionalização dos alcenos (Esquema 21).

Uma interessante aplicação para a metodologia mostrada anteriormente é a funcionalização de duplas ligações em compostos biologicamente ativos. A Rotenona, uma substância com caráter pesticida e inseticida, foi utilizada com êxito com material de partida para obtenção de seu análogo cloro-trifluorometilado (**40**) com rendimento de 92% (Esquema 22).

A catálise foto redox assimétrica é outro ponto de destaque a ser discutido. As propriedades distintas de estereoisômeros no contexto farmacêutico e biológico resultam na necessidade de desenvolvimento de sínteses estereosseletivas e torna este tópico um desafio à parte na área da síntese orgânica.<sup>47</sup>

A elaboração de complexos metálicos enantiomericamente puros e que apresentem atividade foto redox pode ser uma alternativa no desenvolvimento de reações foto redox estereosseletivas mediadas por luz visível. Nesse contexto, o grupo de pesquisa de Meggers tem desenvolvido complexos de irídio e rutênio enantiomericamente puros para serem aplicados como catalisadores quirais em reações foto redox (Figura 3).<sup>48</sup>

Uma aplicação eficaz desses complexos está relacionada com a síntese de 2-acilimidazol  $\alpha$ -alquilado. A metodologia desenvolvida

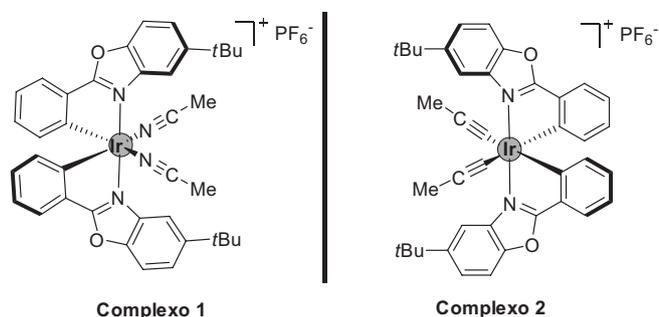
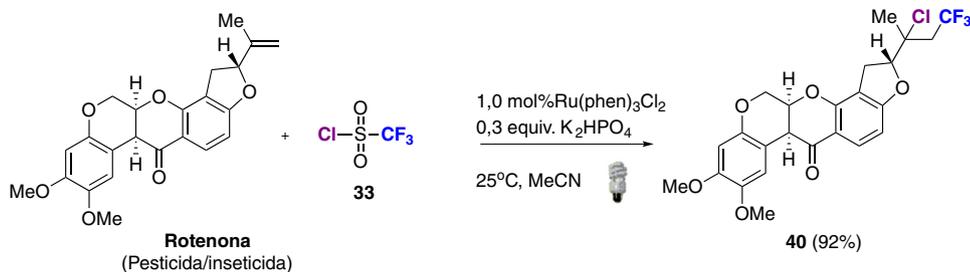


Figura 3. Complexos metálicos enantiomericamente puros com atividade foto catalítica desenvolvidos por Meggers e colaboradores



Esquema 22. Aplicação da metodologia de bifuncionalização de alcenos para a síntese de análogos de substâncias biologicamente ativas

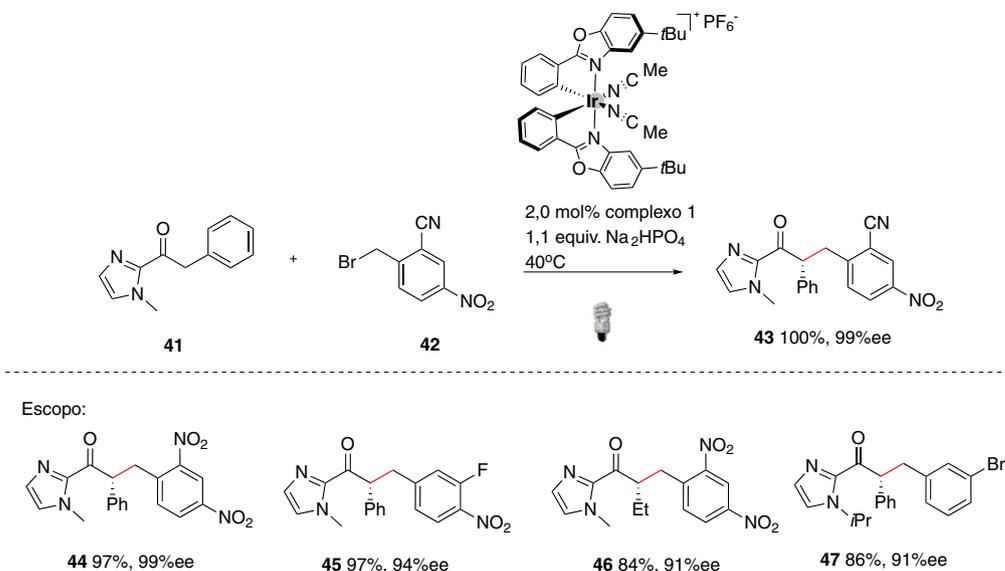
na formação de novas ligações C-C exibe elevados rendimentos e excesso enantiomérico (Esquema 23).<sup>49</sup> Os complexos metálicos mencionados anteriormente desempenharam diferentes funções no mecanismo da reação, tais como, foto catalisador, ácido de Lewis e também como ativador do substrato 2-acilimidazol.

A interação entre catálise foto redox mediada por luz visível e organocatálise<sup>50</sup> é uma discussão que merece destaque devido à possibilidade de sínteses inovadoras. Dentre as inúmeras contribuições do grupo de pesquisa de D. W. C. MacMillan nesta área, a  $\alpha$ -benzilação enantioselectiva de aldeídos pode ilustrar a importância dessa metodologia (Esquema 24).<sup>11,51,52</sup> Altos rendimentos e enantioselectividades foram alcançadas para essa transformação, utilizando uma imidazolidinona como organocatalisador.

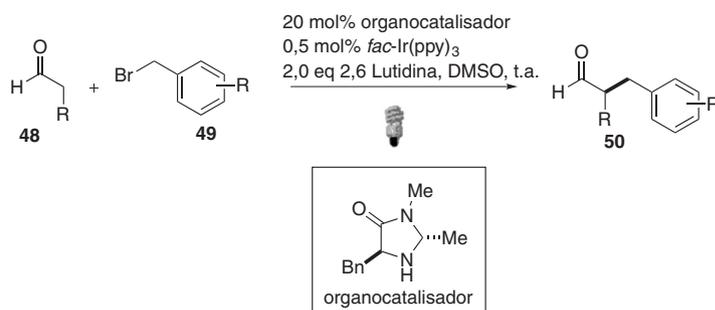
No mecanismo da organocatálise foto redox, o complexo de irídio em seu estado excitado apresenta caráter altamente redutor e pode transferir um elétron para o brometo de benzila com formação do radical eletrofílico benzílico e ion brometo. Simultaneamente, há condensação do organocatalisador (imidazolidinona) com o aldeído **48** com resultante formação da enamina quiral **51**. A formação da ligação C-C e do radical  $\alpha$ -amino **52** se deve à adição do radical eletrofílico à enamina. A interseção dos ciclos catalíticos é responsável pela oxidação de **52** para regenerar o foto catalisador e formação do íon imínio **53**. Através da hidrólise do imínio **53** o organocatalisador é regenerado e fornece os produtos  $\alpha$ -benzilados (Esquema 25).

Outra contribuição recente de organocatálise foto redox realizada por MacMillan e colaboradores destaca a importância da reação de arilação de ligações alílica C(sp<sup>3</sup>)-H (Esquema 26).<sup>53</sup> Importante ressaltar que a ativação direta de ligações C(sp<sup>3</sup>)-H para a formação de novas ligações C-C a partir de metodologias brandas ainda não é uma ferramenta trivial. Altos rendimentos foram alcançados para formação de produtos interessantes do ponto de vista sintético, como por exemplo, arilação de hidrocarboneto cíclico de oito membros, fornecendo o produto desejado com rendimento de 86%.

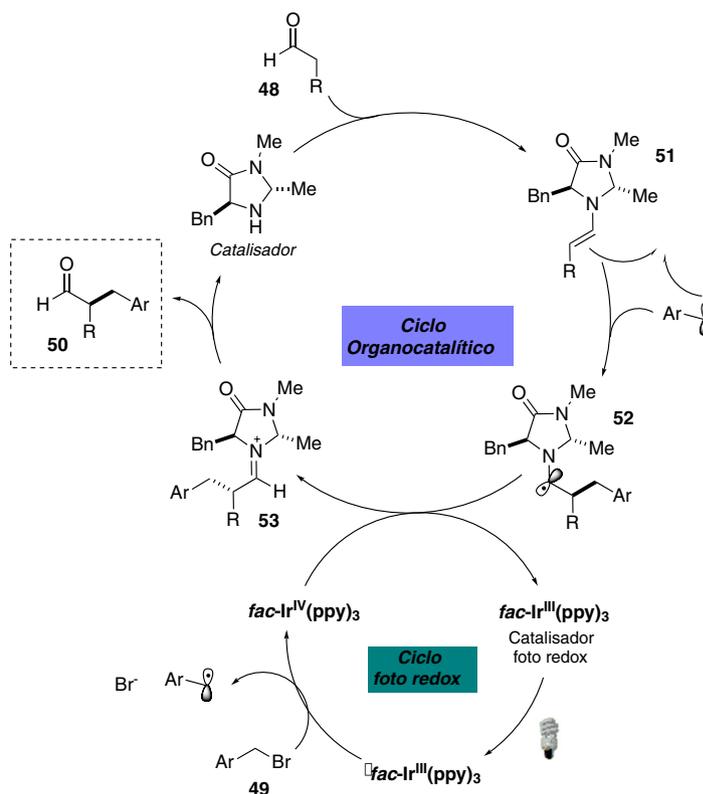
O fotocatalisador metálico, após ser excitado com luz visível, pode transferir um elétron para arenos deficientes em elétrons para formação do ânion radicalar areno **64**. A espécie de Ir<sup>IV</sup> só atua na



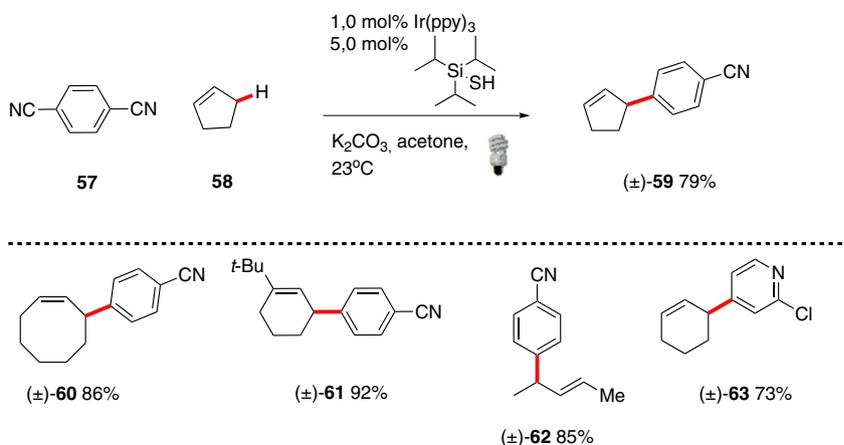
**Esquema 23.** Aplicação dos complexos metálicos desenvolvidos por Meggers e colaboradores na síntese de 2-acilimidazol α-alkilado



**Esquema 24.** α-Benzilação enantioselectiva de aldeídos: correlação entre catálise foto redox e organocatálise



**Esquema 25.** Mecanismo da reação de α-benzilação enantioselectiva de aldeídos



Esquema 26. Reação de arilação de ligações alílica  $C(sp^3)$ -H desenvolvida por MacMillan e colaboradores

oxidação do organocatalisador tiol em presença de base. Isto se deve à desprotonação do tiol ( $pK_a = 7,91$ )<sup>54</sup> pela base para formação do íon tiolato, que por sua vez, apresenta menor potencial de redução e pode ser prontamente oxidado pelo foto catalisador. Em seguida, o radical **66** formado atua abstraindo um próton do alceno fornecendo o radical alílico **65** e regenerando o organocatalisador. A nova ligação C-C tem origem a partir do acoplamento intermolecular entre os radicais **64** e **65**, seguido de aromatização via eliminação de cianeto (Esquema 27).

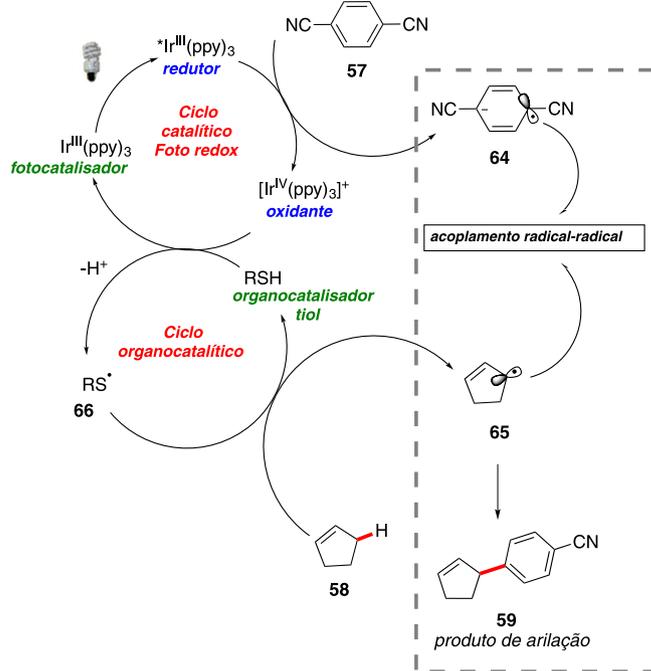
Dentro desta abordagem de catálise dupla e ativação de ligação C-H foram ainda descritas a arilação direta de éteres benzílicos<sup>55</sup> e a metodologia de acoplamento de éteres benzílicos com aldiminas para fornecer  $\beta$ -aminoéteres (Esquema 28).<sup>56</sup> Em ambos os casos o mecanismo envolve o acoplamento direto das espécies radicalares geradas cataliticamente nos ciclos envolvidos.

Além da combinação da catálise foto redox e organocatálise, a interação entre catálise foto redox e catálise metálica<sup>57</sup> também pode representar uma nova rota de síntese não convencional. Há vários exemplos na literatura que empregam, dentre outros metais, ouro,<sup>57</sup> cobre,<sup>58</sup> níquel,<sup>59</sup> paládio.<sup>60</sup>

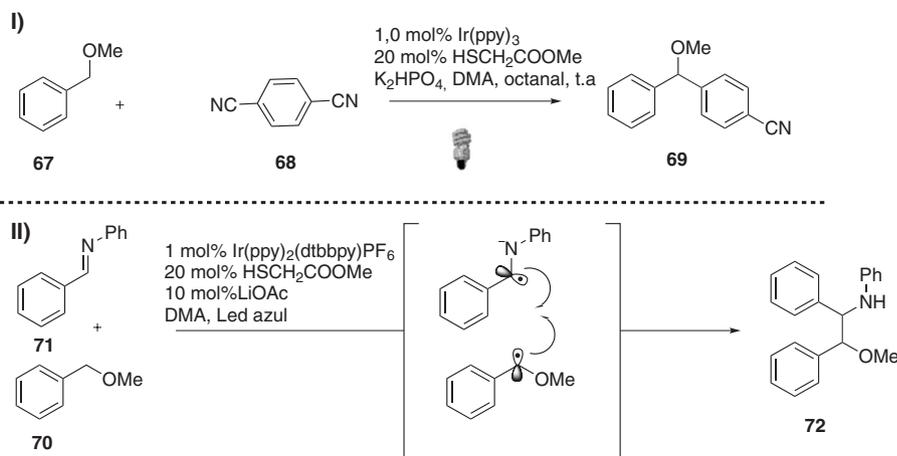
Os complexos de metais de transição cobre, níquel e ouro também podem apresentar função fotocatalítica, substituindo os tradicionais complexos de rutênio e irídio empregados em catálise foto redox.<sup>61-64</sup> A reação de alquilação foto induzida de amidas catalisada por cobre desenvolvida por Fu e colaboradores ilustra a aplicação desta classe de foto catalisadores.<sup>65</sup> Nessa metodologia, diferentes haletos secundários cíclicos e acíclicos foram empregados de forma eficaz, além da alta tolerância funcional exibida pela reação. O escopo pode ser aplicado a amidas primária alifáticas, incluindo exemplos de grupos

impedidos do ponto de vista estereo e ainda alquilação de amidas aromáticas e  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Esquema 29).

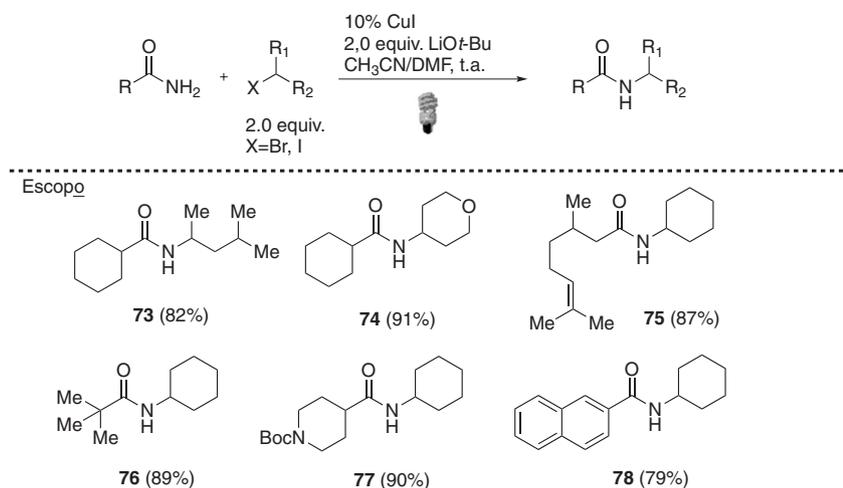
Um dos prováveis caminhos mecanísticos proposto pelos autores



Esquema 27. Mecanismo da reação de arilação de ligações alílica  $C(sp^3)$ -H

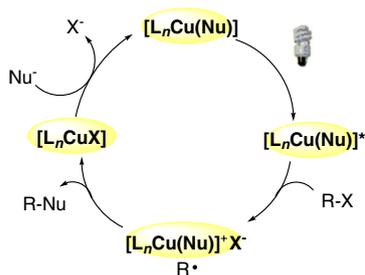


Esquema 28. I) Arilação de éteres benzílicos; II) Acoplamento de éteres benzílicos com aldiminas para síntese de  $\beta$ -aminoéteres



Esquema 29. Reação de alquilação foto induzida de amidas catalisada por cobre

postula que o complexo de cobre(I) [LnCu(Nu)] formado apresenta papel de destaque no ciclo catalítico sofrendo excitação na presença de luz visível e possibilitando a transferência de elétrons. O estado excitado de Cu(I) seria suficientemente redutor para transferir um elétron para o aduto eletrofílico com formação de radical alquila. A interação entre a espécie foto catalítica oxidada e o radical alquila dá origem ao produto de interesse e o nucleófilo presente no meio reacional atua na regeneração da espécie foto sensível para reiniciar o ciclo catalítico (Esquema 30).



Esquema 30. Mecanismo proposto para a reação de alquilação foto induzida de amidas catalisada por cobre

Além dos catalisadores metálicos, alguns corantes orgânicos podem interagir com a luz visível para a formação de um estado excitado que pode interagir com outros substratos orgânicos em

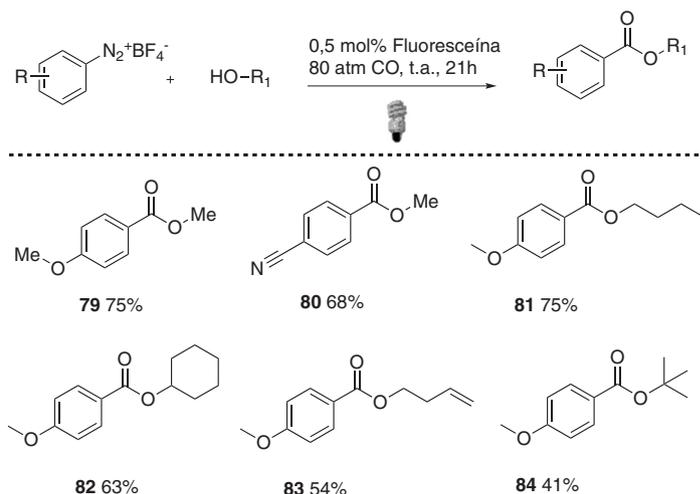
reações de catálise foto redox. O uso de corantes como foto catalisadores apresenta algumas vantagens quando comparado ao uso dos usuais complexos de rutênio e irídio. De maneira geral, os corantes orgânicos apresentam baixo custo e são menos tóxicos. Logo, essas substâncias são mais fáceis de serem manuseadas e agredem menos o meio ambiente quando comparadas aos catalisadores metálicos.<sup>63</sup>

Um exemplo recente da aplicação de corantes orgânicos como foto catalisadores desenvolvidos por Xiao e colaboradores aborda a alcoxicarbonilação radicalar de sais de arildiazônio mediada por luz visível.<sup>66</sup> As condições reacionais otimizadas empregadas foram 0,5 mol% de fluoresceína, 80 atm de monóxido de carbono e irradiação de luz Led azul de 16 W em metanol (Esquema 31).

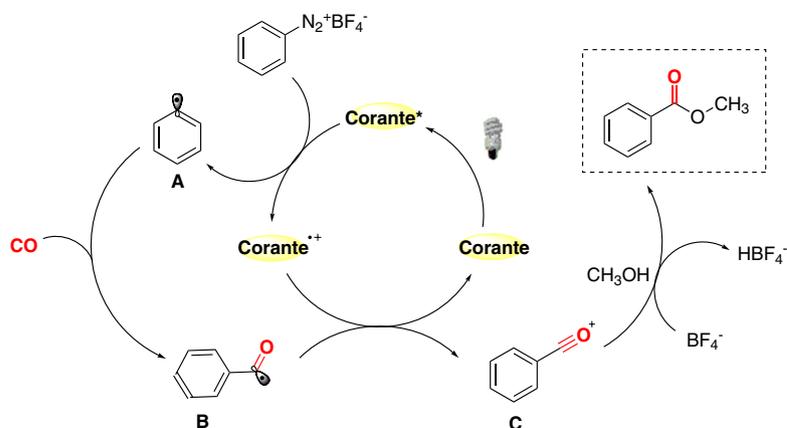
Foram empregados grupos substituintes doadores e retiradores no anel aromático dos sais de arildiazônio e diferentes álcoois alifáticos para comprovar a eficiência da metodologia desenvolvida. O mecanismo proposto mostra a redução do substrato arildiazônio pelo catalisador foto excitado com formação da espécie fenil radicalar **A** (Esquema 32). Posterior interação com monóxido de carbono origina o radical **B**, que por sua vez atua como agente redutor para regenerar o foto catalisador e fornecer a espécie **C**. Os ésteres sintetizados por alcoxicarbonilação são provenientes da reação de **C** com o álcool (metanol).

## CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Esta breve revisão ilustra claramente a importância que a catálise



Esquema 31. Reação de alcoxicarbonilação radicalar de sais de arildiazônio



Esquema 32. Mecanismo da reação de alcovicarbonilação radicalar de sais de arildiazônio

foto redox adquiriu nos últimos anos na área de síntese orgânica. O grande número de trabalhos implica no desenvolvimento de novas metodologias e sínteses inovadoras devido ao modo único de ativação foto redox, além da possibilidade de empregar diferentes conceitos e ciclos catalíticos.

O ponto de vista ambiental também merece destaque, uma vez que a catálise foto redox utiliza fonte de luz limpa e renovável (luz visível) como energia de ativação dos foto catalisadores, além de apresentar um custo operacional baixo e possibilitar o uso de corantes orgânicos como catalisadores em suas reações.

Para elaboração de um sistema catalítico efetivo é necessária a escolha adequada do fotocatalisador, substratos e precursores radicalares. As transformações redox neutras, ou seja, sem o uso de oxidantes e redutores em excesso são metodologias favoráveis no âmbito da química verde.

Mesmo com o avanço nesta área de pesquisa, existem algumas perspectivas que merecem especial atenção e necessitam estudos mais aprofundados.

O desenvolvimento de intermediários que possam ser reativos, porém isoláveis, é de extrema importância para o entendimento e propostas de mecanismos reacionais. A abordagem de uma maior variedade de substratos no escopo também deve ser questionada.

Podemos ainda enfatizar a aplicação da catálise foto redox mediada por luz visível em escala industrial. Esse é um grande desafio, mas que pode ter potencial resposta em metodologias de química em fluxo.<sup>67,68</sup>

Pelo exposto, a catálise foto redox mediada por luz visível tem muito a contribuir para a síntese orgânica e ainda necessita de amadurecimento e avanços para facilitar a sua aplicabilidade.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq, à CAPES, à FAPEMIG, à Rede Mineira de Química e à UFJF pelo suporte financeiro.

## REFERÊNCIAS

- Ferraudi, G. J.; *Elements of Inorganic Photochemistry*, 1<sup>th</sup> ed., Wiley: New York, 1988, cap. 3.
- Ciamician, G.; *Science* **1912**, 36, 385.
- Narayanan, J. M. R.; Stephenson, C. R. J.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102.
- Koike, T.; Akita M.; *Inorg. Chem. Front.* **2014**, 1, 562.
- Kärkäs, M. D.; Verho, O.; Johnston, E. V.; Åkermark, B.; *Chem. Rev.* **2014**, 114, 11863; Grätzel, M.; *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 376. c) Meyer, T. J.; *Acc. Chem. Res.*, **1989**, 22, 163.
- Takeda, H.; Ishitani, O.; *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 346.
- Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M.; *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 77, 347
- Lalevéé, J.; Peter, M.; Dumur, F.; Gigmes, D.; Blanchard, N.; Tehfe, M.-A.; Moerlet-Savary, F.; Fouassier, J. P.; *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 15027; Fors, B. P.; Hawker, C.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 8850.
- Cano-Yelo, H.; Deronzier, A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 6, 1093.
- Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12886.
- Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W.; *Science* **2008**, 322, 77.
- Narayanan, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8756.
- Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albin, A.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2725.
- Sutin, N.; Creutz, C.; *J. Chem. Educ.* **1983**, 60, 809.
- Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C.; *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.
- Choi, W. J.; Choi, S.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Cho, E. J.; You, Y.; *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1454.
- Pavlishchuk, V. V.; Addison, A. W.; *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 298, 97; Dixon, I. M.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P.; Flamigni, L.; Encinas, S.; Barigelletti, F.; *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 385.
- Tamayo, A. B.; Alleyne, B. D.; Djurovich, P. I.; Lamansky, S.; Tsyba, I.; Ho, N. N.; Bau, R.; Thompson, M. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7377.
- Hass, D.; Freys, J. C.; Bernardinelli, G.; Wenger, O. S.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4850.
- You, Y.; Nam, W.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7061.
- Ischay, M. A.; Lu, Z.; Yoon, T. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8572.
- Xi, Y.; Yi, H.; Lei, A.; *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2387.
- Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M.; *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12709.
- Rueping, M.; Konigs, R. M.; Poschary, K.; Fabry, D. C.; Leonori, D.; Vila, C.; *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 5170.
- Zeitler, K.; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9969.
- Hari, D. P.; König, B.; *Org. Lett.* **2011**, 13, 2682.
- Pan, Y.; Kee, C. W.; Chen, L.; Tan, C.-H.; *Green Chem.* **2011**, 13, 2682.
- Liu, Q.; Li, Y.-N.; Zhang, H.-H.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 620.
- Tucker, J. W.; Narayanan, J. M. R.; Krabbe, S.W.; Stephenson, C. R. J.; *Org. Lett.* **2010**, 12, 368.
- Zhao, G.; Yang, C.; Guo, L.; Sun, H.; Chen, C.; Xia, W.; *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2337.
- Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M.; *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5355.
- Wang, Z.; Hu, M.; Huang, X.; Gong, L.; Xie, Y.; Li, J.; *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8705.
- Furst, L.; Matsuura, B. S.; Narayanan, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J.; *Org. Lett.* **2010**, 12, 3104.
- Mayty, S.; Zheng, N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1.

35. Iqbal, N.; Jung, J.; Park, S.; Cho, E. J.; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 549.
36. Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F.; *Science* **2007**, *317*, 1881.
37. Murphy, P. M.; Baldwin, C. S.; Buck, R. C.; *J. Fluorine Chem.* **2012**, *138*, 3.
38. Wallentin, C. J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875.
39. Mizuta, S.; Verhoog, S.; Engle, K. M.; Khotavivattana, T.; O'Duill, M.; Wheelhouse K.; Rassias, G.; Medebielle, M.; Gouverneur, V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2505.
40. Para trifluorometilação de alcinos terminais: Chu, L.; Qing, F.-L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7262; Luo, D.,-F.; Xu, J.; Fu, Y.; Guo, Q.,-X.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2769.
41. Wille, U.; *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 813
42. Ischay, M. A.; Lu, Z.; Yoon, T. P.; *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2807.
43. Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Li, J.-L.; Glorius, F.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3874.
44. Osawa, M.; Nagai, H.; Akita, M.; *Dalton Trans.* **2007**, 827.
45. Hari, D. P.; Konig, B.; *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688.
46. Oh, S. H.; Malpani, Y. R.; Ha, N.; Jung, Y.; Han, S. B.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1310.
47. Skubi, K. L.; Yoon, T. P.; *Nature* **2014**, *515*, 45.
48. Huo, H.; Fu, C.; Harms, K.; Meggers, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2990.
49. Huo, H.; Shen, X.; Wang, C.; Zhang, L.; Rose, P.; Chen, L.-A.; Harms, K.; Marsch, M.; Meggers, E.; *Nature* **2014**, *515*, 100
50. Amarante, G. W.; Coelho, F.; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 469; Ávila, E. P.; Amarante, G. W.; *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1713; Ávila, E. P.; de Mello, A. C.; Diniz, R.; Amarante, G. W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *10*, 1881; Pereira, A. A.; De Castro, P. P.; De Melo, A. C.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N. Amarante, G. W.; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3271; Ávila, E. P.; Justo, R. M. S.; Gonçalves, V. P.; Pereira, A. A.; Diniz, R.; Amarante, G. W.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 590.
51. MacMillan, D. W. C.; *Nature* **2008**, *455*, 304.
52. Shih, H.-W.; Vander Wal, M. N.; Grange, R. L.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600.
53. Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C.; *Nature* **2015**, *519*, 74.
54. Khursan, D. A.; Mikhailov; Yanborisov, V. M.; Borisov, D. I.; *React. Kinet. Catal. Lett.* **1997**, *61*, 91.
55. Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626.
56. Hanger, D.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16986.
57. Chan, J. M. W.; Amarante, G. W.; Toste, F. D.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4306; Melhado, A. D.; Amarante, G. W.; Wang, Z. J.; Luparia, M.; Toste, F. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517.
58. Basudev, S.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505.
59. Ye, Y.; Sanford, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034.
60. Zuo, Z.; Ahneman, D. T.; Chu, L.; Terrett, J. A.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. C.; *Science* **2014**, *345*, 6195.
61. Lang, S. B.; O'Nele, K. M.; Tunge, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13606.
62. Thoi, V. S.; Kornienko, N.; Margarit, C. G.; Yang, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14413.
63. Ziegler, D. T.; Choi, J.; Munoz-Molina, J. M.; Bissember, A. C.; Peters, J. C.; Fu, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13107.
64. Revol, G. McCallum, T.; Morin, M.; Gagosy, F.; Barriault, L.; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13107.
65. Do, H.-Q.; Bachman, S.; Bissember, A. C.; Peters, J. C.; Fu, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 2162.
66. Guo, W.; Lu, L.-Q.; Wang, Y.; Wang, Y.-N.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J.; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1.
67. Bou-Hamdan, F. R.; Seeberger, P. H.; *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1612.
68. Andrews, R. S.; Becker, J. J.; Gagne, M. R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *125*, 13107.