



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Kelita Angelo de Paula

**Reações oxidativas de ligações C—H em compostos nitrogenados na
presença de um catalisador ferro-oxo.**

**CAMPINAS
2023**

Kelita Angelo de Paula

Reações oxidativas de ligações C—H em compostos nitrogenados na presença de um catalisador ferro-oxo.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Química na área de Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior

O arquivo digital corresponde à versão final da Dissertação defendida pela aluna Kelita Angelo de Paula e orientada pelo Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior.

**CAMPINAS
2023**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Simone Luiz Alves - CRB 8/9094

P281r Paula, Kelita Angelo de, 1996-
Reações oxidativas de ligações C-H em compostos nitrogenados na presença de um catalisador de ferro-oxo / Kelita Angelo de Paula. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Emilio Carlos de Lucca Júnior.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Oxidação catalítica. 2. Catalisadores. 3. Funcionalização. I. Lucca Júnior, Emilio Carlos de, 1986-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Oxidative reactions of C-H bonds in nitrogenous compounds in the presence of a iron-ferro catalyst

Palavras-chave em inglês:

Catalytic oxidation

Catalysts

Functionalization

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestra em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:

Emilio Carlos de Lucca Júnior [Orientador]

Julio Cezar Pastre

Marco Antônio Barbosa Ferreira

Data de defesa: 25-05-2023

Programa de Pós-Graduação: Química

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-0013-2228>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8856674142311026>

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior (Orientador)

Prof. Dr. Julio Cezar Pastre (Instituto de Química, UNICAMP)

Prof. Dr. Marco Antônio Barbosa Ferreira (Departamento de Química, UFSCar)

A Ata da defesa assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Este exemplar corresponde à redação final da Dissertação de Mestrado defendida pela aluna **Kelita Angelo de Paula**, aprovada pela Comissão Julgadora em 25 de maio de 2023.

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a todos aqueles que necessitam ser inspirados e
fortalecidos em suas convicções!*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Evanildo e Romilda, por terem me guiado até o dia de hoje com muita perseverança, fé e confiança. As dificuldades sempre estiveram presentes, mas com o apoio deles, sempre atingi meus objetivos.

As minhas irmãs Kelly e Josiane e sobrinhos, Vitor Manoel, Micaelly, Rafael e Nicole por me fazerem entender que momentos felizes e descontraídos são necessários e precisavam ser vividos.

Ao Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Jr. pela oportunidade de trabalho em seu grupo de pesquisa. Os ensinamentos adquiridos durante os dois anos e meio de trabalho com toda a certeza serão importantes não somente na minha carreira profissional, mas também na minha vida pessoal.

Aos amigos de infância que sempre me ouvem e aconselham. Aos amigos da graduação da USP-RP que, se tornaram amigos de profissão e me ajudam quando busco por informações. Especialmente à Fernanda, Jade, Letícia, Lilian e Tamires por serem as melhores amigas que poderia pedir.

À Profa. Dra. Yassuko Iamamoto e ao Fabrício por serem os responsáveis pela minha primeira experiência em um laboratório de pesquisa, me ensinando que no local em que a educação e o respeito são pilares, as divergências que cercam a área científica podem ser melhor enfrentadas.

Aos meus amigos da pós-graduação do IQ-UNICAMP por terem me recebido de braços abertos, me instruírem nas dúvidas referentes as práticas laboratoriais e conceitos teóricos, mas principalmente por terem proporcionado momentos descontraídos e me acalmarem nos momentos de ansiedade. Victor, Milena, Pedro, João, Saito, Nicola, Wilton, Bruno, Carlos e Renan Rodini, espero que consigamos manter contato por muito tempo seja celebrando as conquistas uns dos outros, como também ser o ombro amigo nos momentos difíceis.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

À FAPESP pelo auxílio financeiro - Processo FAPESP nº 2018/04837-6 e pela bolsa concedida - Processo FAPESP nº 2020/11568-1.

RESUMO

A diversidade das moléculas orgânicas, fármacos e produtos naturais ainda é majoritariamente obtida através de métodos clássicos de síntese orgânica, com a manipulação de grupos funcionais reativos (carbonilas, aminas, grupos halogenados). No entanto, nas últimas décadas, os estudos de reações catalíticas que envolvem oxidações de ligações C—H inativas de forma seletiva e com bons rendimentos provaram ser uma alternativa complementar e interessante para a obtenção de produtos. Neste trabalho, as reações de oxidação das ligações C—H nos compostos nitrogenados foram feitas a temperatura ambiente na presença do catalisador **A**, sintetizado no próprio grupo de pesquisa, H₂O₂ como oxidante terminal e ácido carboxílico como aditivo. Inicialmente realizou-se a otimização catalítica variando-se os ácidos carboxílicos e solventes. Os oito ácidos carboxílicos estudados foram ácido acético, ácido propanóico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido ciclopropanóico, ácido etil-hexanóico, ácido cloroacético e ácido benzóico). Os solventes foram acetonitrila (MeCN), 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP), *terc*-amil-alcóol (TAA), eucaliptol e γ -valerolactona (GVL). A condição reacional que proporcionou os melhores rendimentos foi na presença da mistura de solventes MeCN:TFE (4:1) e ácido isobutírico. Os estudos com os compostos nitrogenados propostos no escopo produziram produtos oxidados com rendimento entre 30 e 48%. Entretanto, a formação de metilcetonas como subprodutos das reações em aproximadamente 10% de rendimento, resultado não esperado para este sistema catalítico, instigou novas diretrizes deste projeto. Os compostos contendo olefina, epóxido, diol e hidroxí-ácido foram propostos como possíveis intermediários que levam à formação da metilcetona. As reações oxidativas com esses compostos formaram o produto de interesse rendimentos variados. Os maiores rendimentos foram encontrados com o diol (88%) e hidroxí-ácido (70%), resultado considerado inédito para a química do ferro até o momento e que, provavelmente, indica serem intermediários importantes para a formação da metilcetona.

ABSTRACT

The diversity of organic molecules, drugs and natural products is still mostly obtained through classical methods of organic synthesis, with the manipulation of reactive functional groups (carbonyls, amines, halogenated groups). However, in recent decades, studies of catalytic reactions involving selective oxidation of inactive C—H bonds and with good yields have proven to be a complementary and interesting alternative for obtaining products. In this work, the oxidation reactions of C—H bonds in nitrogenous compounds were carried out at room temperature in the presence of catalyst **A**, synthesized in the research group itself, H₂O₂ as a terminal oxidant and carboxylic acid as an additive. Initially, catalytic optimization was carried out by varying the carboxylic acids and solvents. The eight carboxylic acids studied were acetic acid, propanoic acid, isobutyric acid, pivalic acid, cyclopropanoic acid, ethylhexanoic acid, chloroacetic acid and benzoic acid). The solvents were acetonitrile (MeCN), 2,2,2-trifluoroethanol (TFE), 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP), *tert*-amyl alcohol (TAA), eucalyptol and γ -valerolactone (GVL). The reaction condition that provided the best yields was in the presence of a mixture of solvents MeCN:TFE (4:1) and isobutyric acid. The studies with the nitrogenous compounds proposed in the scope produced oxidized products with a yield between 30 and 48%. However, the formation of methyl ketones as by-products of the reactions in approximately 10% yield, an unexpected result for this catalytic system, instigated new guidelines for this project. Compounds containing olefin, epoxide, diol and hydroxy-acid have been proposed as possible intermediates leading to the formation of methyl ketone. Oxidative reactions with these compounds formed the product of interest in varying yields. The highest yields were found with diol (88%) and hydroxy-acid (70%), a result considered unprecedented for iron chemistry so far and which probably indicates that they are important intermediates for the formation of methyl ketone.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1:	Síntese do produto natural ácido 2 α ,17-di-hidroxi-16-oxo-ent-beyeran-19-óico (3).....	16
Esquema 2:	Exemplos de A) Reações regioseletivas. B) Reações quimioseletivas. C) Reações enantioseletivas.....	17
Esquema 3:	A) Reação de metalação eletrofílica aromática. B) Reação de nitração aromática eletrofílica.....	19
Esquema 4:	Representação das funcionalidades inata e direcionada.	20
Esquema 5:	A) Funcionalização inata. B) Funcionalização direcionada.....	20
Esquema 6:	Ativação de ligação C—H pela presença do paládio.....	21
Esquema 7:	A) Representação do mecanismo de metal-oxo e hidroxilação. B) Reagentes HAT utilizados para o mecanismo outer sphere. C) Reação oxidativa da ligação C—H.	22
Esquema 8:	A) Síntese de δ -conecéina. B) Síntese da nicotina. C) Mecanismo da reação de Hofmann-Löffler-Freytag.	23
Esquema 9:	Reação de Fenton.	24
Esquema 10:	A) Oxidação enzimática do ácido esteárico em ácido oleico. B) Funcionalização da ligação C—H do colestanal.	25
Esquema 11:	Representação da reação de Shilov.....	25
Esquema 12:	Sistema “Gif” para reação com adamantano.....	26
Esquema 13:	Reação reportada por Bergman.	27
Esquema 14:	Reação de acoplamento cruzado	27
Esquema 15:	Reação de acoplamento com Rutênio.....	28
Esquema 16:	Metaloporfirinas e reação com ciclo-hexano e ciclo-hexeno.....	29
Esquema 17:	e Reação de epoxidação com [Fe(MEP)(CH ₃ CN) ₂](SbF ₆) ₂	31
Esquema 18:	Contribuições que afetam a seletividade em reações envolvendo o Fe(PDP).....	33
Esquema 19:	Oxidação de Artemisinina na presença do catalisador Fe(PDP) e Fe(CF ₃ -PDP).....	35
Esquema 20:	Funcionalização C—H com compostos nitrogenados com Mn(CF ₃ -PDP).	36
Esquema 21:	Várias metodologias de funcionalização em estágio avançado para gerar análogos da pleuromutilina.	37

Esquema 22: Funcionalização C—H com compostos nitrogenados com Fe(PDP).....	38
Esquema 23: Estratégia para oxidação remota de lactamas terciárias por Fe(PDP).	39
Esquema 24: Reações de oxidação com a lactama 81 e piperidina 83 na presença do catalisador (S,S)-Mn(^{TIPS} mcp) e HFIP como solvente.	39
Esquema 25: Arilação direta diastereosseletiva na presença de HFIP.	41
Esquema 26: Funcionalização C—H na presença dos solventes fluorados.	42
Esquema 27: Reações realizadas com GVL, Eucaliptol e terc-amil álcool.	43
Esquema 28: Mecanismo proposto para funcionalização C—H com Mn(CF ₃ -PDP)...	44
Esquema 29: Estruturas de ferro-oxo carboxilato.	45
Esquema 30: Reações para formação dos compostos 110–112	48
Esquema 31: Preparação do ligante 114	49
Esquema 32: Preparação do catalisador A	50
Esquema 33: Reação de oxidação do composto 97	51
Esquema 34: Reação de Oxidação Enantioseletiva com o catalisador (S,S)-[Mn(OTf) ₂ (^{TIPS} ecp)].	53
Esquema 35: Reação oxidativa com o composto 97 formando os produtos 116 e 104 . 59	
Esquema 36: Mecanismos postulados.	61
Esquema 37: Possíveis intermediários da oxidação do alceno.	62
Esquema 38: Possíveis etapas reacionais para a reação de oxidação com o epóxido. ..	62
Esquema 39: Possíveis etapas reacionais para a reação de oxidação com o diol.	62
Esquema 40: Reação de fotocatalise com clivagem de ligação C—C.	63
Esquema 41: Mecanismo proposto para fotocatalise com FeCl ₃	64
Esquema 42: A) Reações de oxidação dos compostos 106 e 107 . B) Reações de oxidação do composto 108	65
Esquema 43: Reação oxidativa com os compostos 105–108 e 116	65
Esquema 44: Reações de oxidações com os compostos 98–100	66
Esquema 45: Reação catalítica com o composto 101	67
Esquema 46: Reações de oxidações com os compostos 102 e 103	70
Esquema 47: Representação da formação do ferro-oxo coordenado pelo Sc ³⁺	71
Esquema 48: Reação de oxidação com o composto 97 com o catalisador A e Sc(OTf) ₃	72
Esquema 49: Reações de oxidação com os compostos 97 e 107 com o (S,S)-Fe(PDP).	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: BDE e pKa das ligações C(sp ³)—H secundária e terciária.....	18
Figura 2: Cone de aproximação dos catalisadores Fe(PDP) e Fe(CF ₃ -PDP).....	34
Figura 3: Compostos nitrogenados estudados nas reações de oxidação.....	47
Figura 4: Compostos nitrogenados propostos e estudados	47
Figura 5: Representação dos Espectros de ¹ H RMN dos compostos 97 e 116	52
Figura 6: Ácidos carboxílicos utilizados para os estudos catalíticos.....	54
Figura 7: Solventes estudados nas reações de oxidação com o catalisador A	56
Figura 8: RMN de ¹³ C da cetona 104	59
Figura 9: Espectro de Massas de Alta Resolução para a cetona 104	60
Figura 10: Compostos propostos para reação oxidativa com catalisador A	63
Figura 11: Sulbactama e seus análogos.	68
Figura 12: Talidomida e seus análogos.....	69
Figura 13: Análogo da talidomida e análogo da sulbactama.	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimento do produto **116** e a recuperação do composto **97** (rmp)..... 55

Tabela 2: Rendimento do produto **116** e recuperação do composto **97** (rmp). 57

LISTA DE ABREVIATURAS

THF: Tetraidrofurano.

MeOH: Metanol.

DMF: *N,N*-Dimetilformamida.

[(S)-BINAP]Ru(OAc)₂:

Diacetato[(*S*)-(-)-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftil]rutênio(II).

[(R)-BINAP]Ru(OAc)₂:

Diacetato[(*R*)-(+)-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftil]rutênio(II).

Ac₂O: Anidrido Acético.

DCE: Dicloroetano.

***n*BuLi:** *N*-butillítio

***t*BuLi:** *terc*-butillítio

***t*BuOK:** *terc*-butóxido de potássio

AcOH: Ácido acético.

***t*BuOH:** *terc*-butanol.

MeCN: Acetonitrila.

MeC₆H₅: Tolueno.

RuH₂(CO)(PPh₃): Di-hidridocarboniltris(trifenilfosfina) de rutênio (II).

Ru(CO)₁₂: Trirutênio dodecacarbonil.

PhIO: Iodosobenzeno.

MeOTf: Trifluorometanossulfonato de metila.

KOAc: Acetato de Potássio.

RMN: Ressonância Magnética Nuclear.

HRMS (ESI): Espectro de Massas de Alta Resolução por Ionização Eletronspray.

ppm: partes por milhão.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	15
1.1.Funcionalização de ligações C—H	15
1.2.História da Funcionalização C—H e Complexos metálicos	23
1.3.Complexos catalíticos baseados em heme-enzimas	30
1.4.Solventes utilizados em processos de Funcionalização de ligação C—H	39
1.5.Mecanismo HAT para as reações oxidativas com o catalisador Mn(CF₃-PDP)	44
1.6.Desafios da Funcionalização C—H	46
2.OBJETIVO	47
3.RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
3.1.Catalisador A	48
3.2.Reações Oxidativas com Catalisador A	50
3.2.1.Otimização catalítica das condições reacionais	50
3.2.2.Otimização variando-se o ácido carboxílico	52
3.2.3.Otimização variando-se os solventes	56
3.2.4.Método de Adição Lenta	57
3.2.5.Hipóteses mecanísticas para a clivagem oxidativa da ligação C—C	61
3.2.6.Estudos oxidativos com compostos propostos como escopo reacional	66
4.CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	74
5.PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	75
5.1. Reagentes e Solventes	75
5.2. Métodos Analíticos	75
5.3. Síntese de catalisador A	76
5.4. Compostos nitrogenados	79
5.5. Reações de Oxidação	89
6.REFERÊNCIAS	101
7.ANEXOS	104

1. INTRODUÇÃO

1.1. Funcionalização de ligações C—H

A funcionalização de ligações C—H refere-se ao processo seletivo da clivagem de uma ligação C—H e a formação de uma ligação C—X (X = C, O, N, S, halogênios, etc.). Esta abordagem possibilita economizar etapas sintéticas e funcionalizar ligações em posições ainda inalcançáveis pela química sintética clássica, o que pode levar a um aumento na eficiência sintética.^{1,2}

O composto **3**, derivado do isoesteviol, é um metabólito isolado pela incubação do esteviol-16 α ,17-epóxido com a bactéria *Streptomyces griseus* ATCC.³ Em 2022, nosso grupo de pesquisas realizou a síntese desse metabólito através de reações oxidativas seletivas utilizando o composto **1** e o catalisador White-Gormisky-Zhao Mn(CF₃-PDP) (Esquema 1).⁴

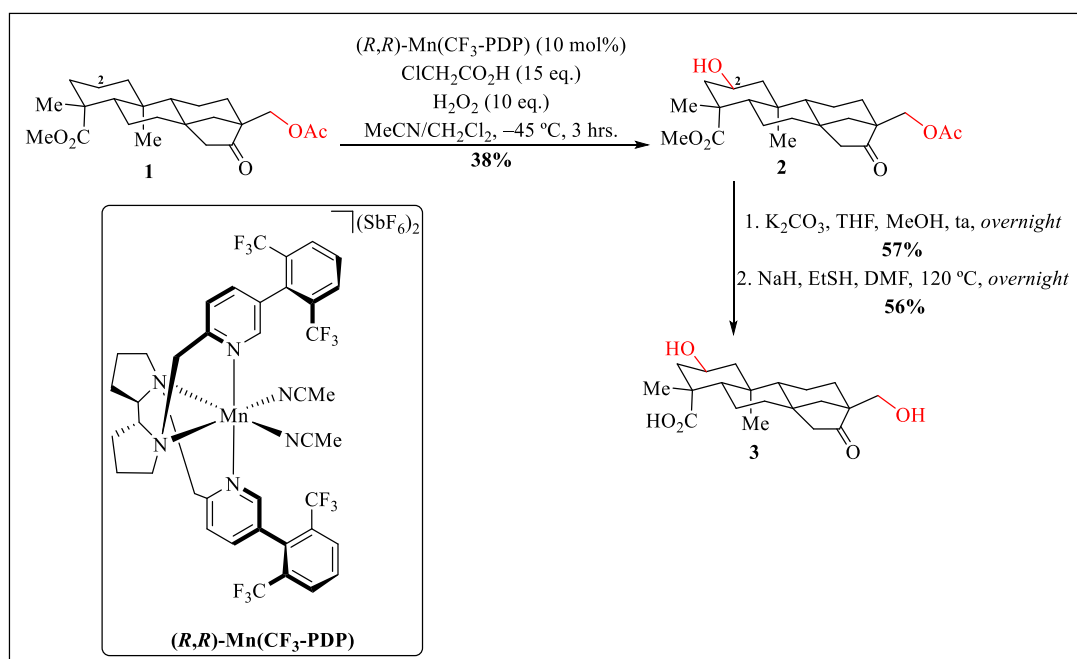
A formação do composto **2** ocorreu devido a reação de oxidação remota da posição C2 nas condições reacionais que favoreciam sua formação em 38% de rendimento com 18% de recuperação do material de partida. As subsequentes hidrólises de acetato (K₂CO₃, THF, MeOH) e de éster metílico (NaH, EtSH, DMF), finalizaram a síntese no composto **3** em 56% de rendimento, obtido pela primeira vez mediante reação oxidativa sítiosseletiva e estereosseletiva.

¹ Rocha, E. C. S.; Salmazo, Y. N.; Hayashi, M.; Zaragoza, C. A. D.; de Lucca, E. C., Jr.; *Quim. Nova* **2023**, 46, 43.

² Galeotti, M.; Salamone, M.; Biatti, M.; *Chem. Soc. Rev.* **2022**, 51, 2171.

³ Chang, S. F.; Yang, L. M.; Hsu, F. L.; Hsu, J. Y.; Liaw, J. H.; Lin, S. J.; *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1450.

⁴ Santana, V. C. S.; Rocha, E. C. S.; Pavan, J. C. S.; Heleno, V. C. G.; de Lucca, E. C., Jr.; *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 10462.



Esquema 1: Síntese do produto natural ácido 2 α ,17-di-hidroxi-16-oxo-ent-beyeran-19-óico (**3**).

Em contraste com a funcionalização de ligações C—H, a química orgânica clássica baseia-se em transformações de grupos funcionais. Para tanto, características estruturais, tais como a presença de heteroátomos ou insaturações que exibem reatividade química alta, são essenciais.⁵

A seletividade para reações orgânicas clássicas pode ser classificada em regioseletividade, estereosseletividade e quimiosseletividade. Pela IUPAC as definições são:⁶

- ❖ Regioseletividade refere-se “a que a direção da formação da ligação ou a quebra ocorre preferencialmente sobre todas as outras direções possíveis”. No Esquema 2A, a reação de desidratação realizada em condições da água supercrítica com o composto **4** favorece a formação do composto **5**, alceno trissubstituído em detrimento do composto **6**.⁷
- ❖ Quimiosseletividade refere-se a “uma reação preferencial de um reagente químico por um grupo funcional frente a outros grupos funcionais”. No Esquema 2B, o composto **7** na presença de 1 equivalente de Ac₂O, acetila o grupo NH₂,

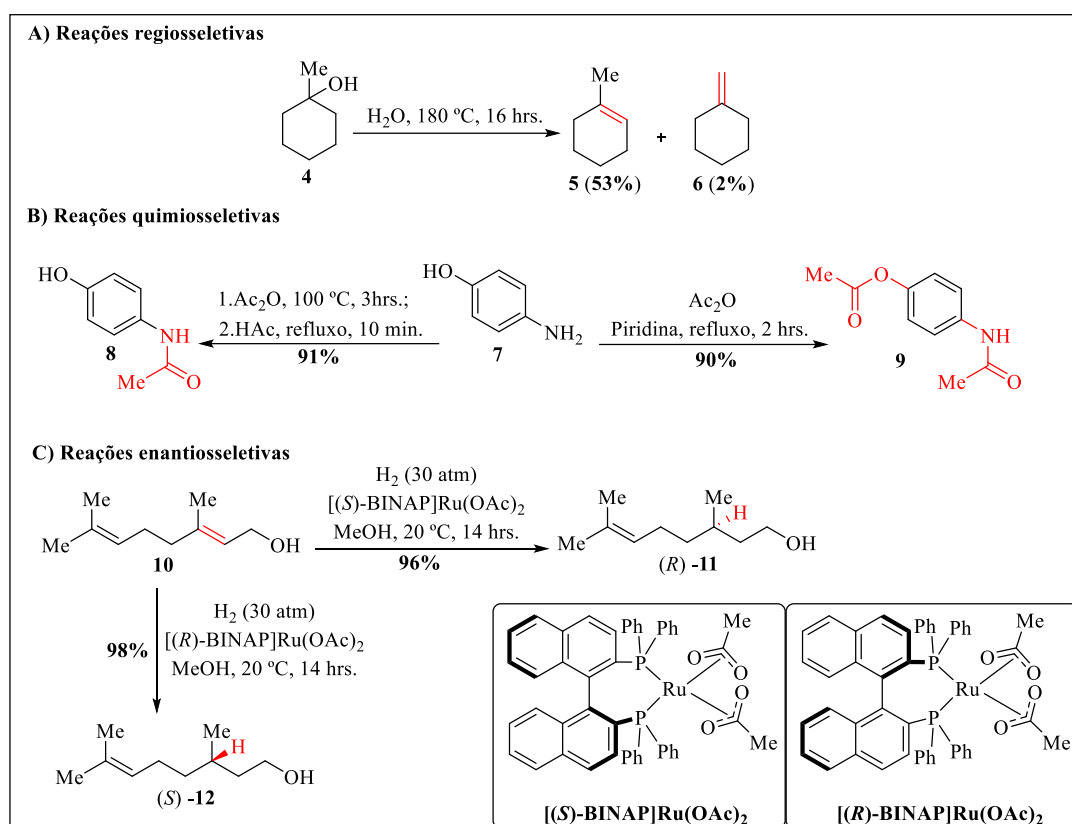
⁵ Godula, K.; Sames, D.; *Science* **2006**, 312, 67.

⁶ McNaught, A. D.; Wilkinson, A.; IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the “Gold Book”). Blackwell Scientific Publications, **1997**.

⁷ Avola, S.; Antonietti, M.; Goettmann, F.; Kunz, W.; *New J. Chem.* **2012**, 36, 1568.

visto que é mais nucleofílico do que o grupo hidroxila, formando o composto **8**. Na presença do excesso de Ac_2O tanto o grupo NH_2 como a hidroxila são acetilados, formando o composto **9**.⁸

- ❖ Estereosseletividade refere-se a “a formação preferencial de um estereoisômero sobre outro em uma reação química”. Estes, podem ser enantiômeros ou diastereoisômeros. No esquema **2C**, a reação de hidrogenação do composto **10** com os catalisadores enantiômeros $[(S)\text{-BINAP}]\text{Ru}(\text{OAc})_2$ e $[(R)\text{-BINAP}]\text{Ru}(\text{OAc})_2$ produzem os compostos **11** e **12** respectivamente.⁹



Esquema 2: Exemplos de A) Reações regioseletivas. B) Reações quimiosseletivas. C) Reações enantiosseletivas.

Por apresentarem baixa acidez ($\text{pK}_a \geq 30$) e, altas e semelhantes energias de dissociação (BDE, do inglês *bond dissociation energy*), as ligações C—H ainda não são consideradas grupos funcionais para reações orgânicas clássicas pela IUPAC, sendo consideradas inertes ou inativas (Figura 1).¹⁰

⁸ Sowjanya, T.; Rao, Y. J.; Murthy, N., Y., S.; *Russ J Gen Chem.* **2017**, *87*, 1864.

⁹ Takaya, H.; Otha, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596.

¹⁰ Qin, Y.; Zhu, L.; Luo S.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9433.

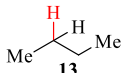
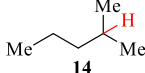
		
BDE (kJ.mol ⁻¹)	414,6	383,3
pKa (DMSO)	> 50	> 50

Figura 1: BDE e pKa das ligações C(sp³)—H secundária e terciária.

Nos últimos anos, o termo sítiosseletividade vem sendo utilizado para descrever a seletividade por uma ou outra destas ligações no processo de funcionalização, apesar de ainda não ser um termo reconhecido pela IUPAC. Guangbin Dong define sítiosseletividade como “a capacidade de diferenciar a reatividade de um mesmo tipo de um grupo funcional presente em ambientes diferentes na molécula”.^{1,11}

A reatividade de uma reação química expressa-se como uma propriedade cinética. De acordo com o postulado de Hammond, “em etapas altamente exotérmicas, espera-se que os estados de transição se assemelharão muito aos reagentes e, nas etapas endotérmicas, os produtos fornecerão os melhores modelos para os estados de transição”, ou seja, moléculas mais reativas tendem a apresentar estado de transição semelhante ao reagente.¹²

Uma reação de reatividade alta, por exemplo, deve-se a alta constante de velocidade ou taxa de conversão em menor tempo reacional, enquanto que uma reação de reatividade baixa caracteriza-se por baixa constante de velocidade ou a baixa conversão em maior tempo reacional.¹³

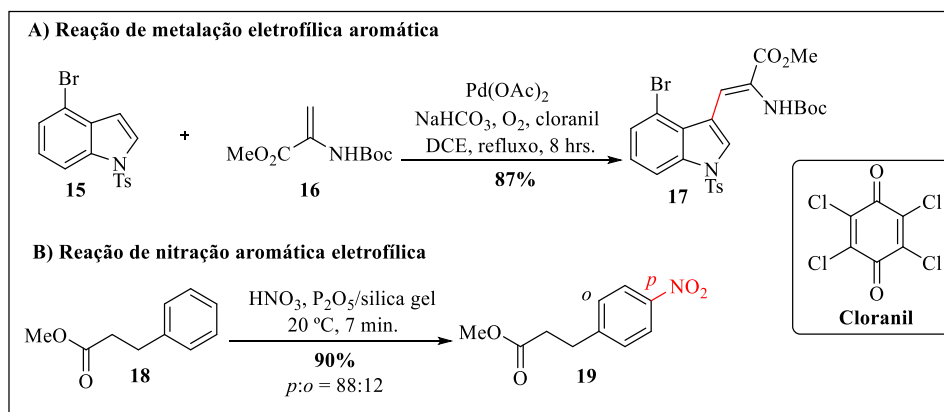
No esquema **3A**, a reação de metalação eletrofílica aromática do composto **15**, gerando o composto **17**, no qual o metal age como eletrófilo formando um intermediário Ar—[M], a partir da ligação C—H aromática, é um exemplo de reação com reatividade baixa.

No esquema **3B**, por sua vez, representou-se a reação de substituição aromática eletrofílica (S_EAr) através da nitração do composto **18** formando o composto **19** em 7 minutos e a temperatura de 20 °C. Sendo esta, uma reação considerada de alta reatividade, porém de regioseletividade mais baixa pela formação dos isômeros *p:o* (88:12).

¹¹ Huang, Z.; Dong, G.; *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 465.

¹² Hammond, G. S.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.

¹³ Zhang, L.; Ritter, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2399.



Esquema 3: A) Reação de metalação eletrofílica aromática. B) Reação de nitração aromática eletrofílica.

Analisar funcionalizações inatas ou direcionadas presentes na estrutura das moléculas é uma das alternativas para conseguir compreender e prever a seletividade de uma funcionalização C—H. A funcionalidade inata refere-se à substituição de um grupo funcional no centro mais reativo da molécula devido as influências estéreas, eletrônicas e estereoeletrônicas (hiperconjunções, interações 1,3-diaxiais, alívio da tensão torcional).^{14,15}

A funcionalidade direcionada baseia-se em fatores externos, como a complexação do metal a grupos diretores inerentes da molécula que direcionam quimiosseletivamente o catalisador para agirem na ligação C—H mais próxima, mesmo não sendo a mais reativa de acordo com as condições inerentes da molécula (Esquema 4).^{14,15}

No esquema 4, as substituições eletrofílicas aromáticas no composto **20** formam os compostos **21** e **22** guiando-se pela regioseletividade do grupo aromático, na posição *para* ao grupo doador de elétrons metóxi (OMe). As reações de metalação direcionadas com o composto **20** formam os compostos **23** e **24**, visto que o ácido carboxílico age como grupo direcionador favorecendo estas reações.^{16,17,18,19,20}

¹⁴ Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J.; *Nat. Chem.* **2021**, 5, 522.

¹⁵ Bruckl, T.; Baxter, R. D.; Ishihara, Y.; Baran, P. S.; *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 826.

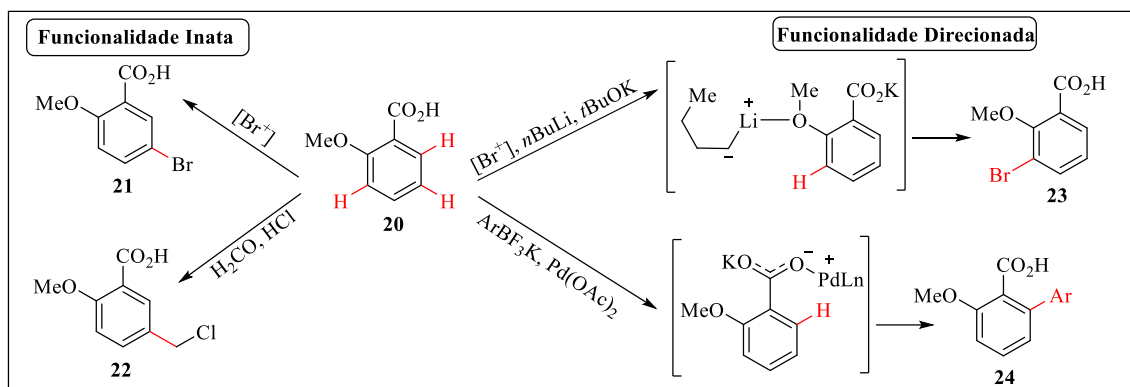
¹⁶ Onda, K.; Shiraki, R.; Ogiyama, T.; Yokoyama, K.; Momose, K.; Katayama, N.; Orita, M.; Yamaguchi, T.; Furutani, M.; Hamada, N.; Takeuchi, M.; Okada, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S. I.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 10001.

¹⁷ Shiori, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203.

¹⁸ Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A. S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J.; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3419.

¹⁹ Wang, D. H.; Mei, T. S.; Yu, J. Q.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17676.

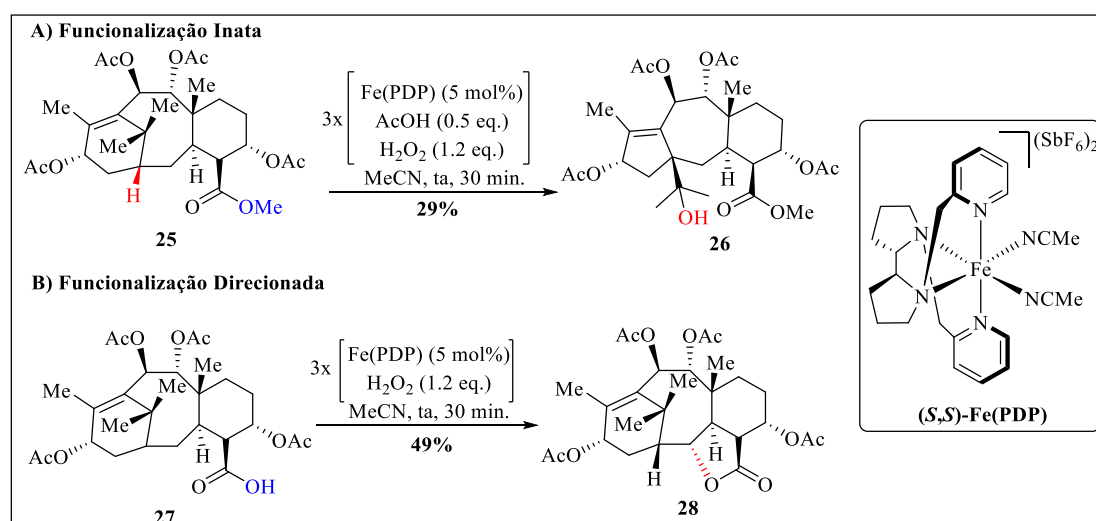
²⁰ Murphy, J. M.; Liao, X.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15434.



Esquema 4: Representação das funcionalidades inata e direcionada.

No esquema 5 são apresentadas as reações de oxidação com os compostos **25** e **27**, que são, respectivamente, um derivado éster e um derivado ácido carboxílico de um taxano. Na presença do éster, a funcionalização inata da ligação C—H é favorecida eletronicamente, levando a oxidação intermolecular de abstração do átomo de H seguido pelo rearranjo esquelético formando o produto **26** (Esquema 5A).²¹

A presença do grupo carboxílico no composto **27**, direciona a funcionalização da ligação C—H menos reativa, superando os efeitos eletrônicos, estéreos e estereoeletrônicos desfavoráveis e favorecendo a oxidação intramolecular que culmina na formação da lactona **28** (Esquema 5B).²¹



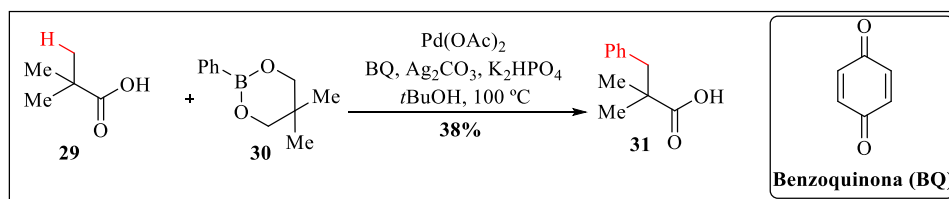
Esquema 5: A) Funcionalização inata. B) Funcionalização direcionada.

²¹ Bigi, M. A.; Read, A. S.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9721.

Os métodos para funcionalização de ligações C—H geralmente são através de reações catalíticas e podem seguir dois tipos de mecanismos, o *inner sphere* (esfera interna) e *outer sphere* (esfera externa).^{22,23}

O mecanismo *inner sphere* refere-se a reações de inserção na ligação C—H através de intermediários organometálicos ou por nitreno/carbeno metálicos. Inicia-se através da clivagem da ligação C—H e formação da ligação C—Metal. Esta, pode ser funcionalizada para ligação C—X (X= O, S, N, halogênios).^{24,25,26}

Exemplos destas reações são as organometálicas catalisadas por paládio, como a reação de acoplamento catalítico apresentada por Yu e colaboradores em 2007.²⁷ Na presença do reagente organoboro **30** e Ag₂CO₃ como oxidante, o Pd é inserido na ligação βC—H do ácido alifático **29**, se tornando um dos primeiros exemplos deste tipo de inserção em ácidos alifáticos simples. A subsequente eliminação redutiva forneceu o composto **31** (Esquema 6).



Esquema 6: Ativação de ligação C—H pela presença do paládio.

Por sua vez, o mecanismo *outer sphere* refere-se as reações de oxidação e de inserção da ligação C—H via abstração radicalar pelo método HAT (do inglês *hydrogen atom transfer*). Portanto, diferente do mecanismo *inner sphere*, não procede por meio da ativação da ligação C—H pela formação da ligação C—Metal. O esquema **7A** exemplifica o mecanismo *outer sphere* baseado no processo oxidativo realizado pelas enzimas oxigenases de ferro.^{24,28}

²² Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L., *Chem. Rev.* **2010**, 110, 704.

²³ Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P., *Chem. Commun.* **2009**, 5061.

²⁴ Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2439.

²⁵ Milan, M.; Biatti, M.; Costas, M.; *Chem. Commun.* **2018**, 54, 9559.

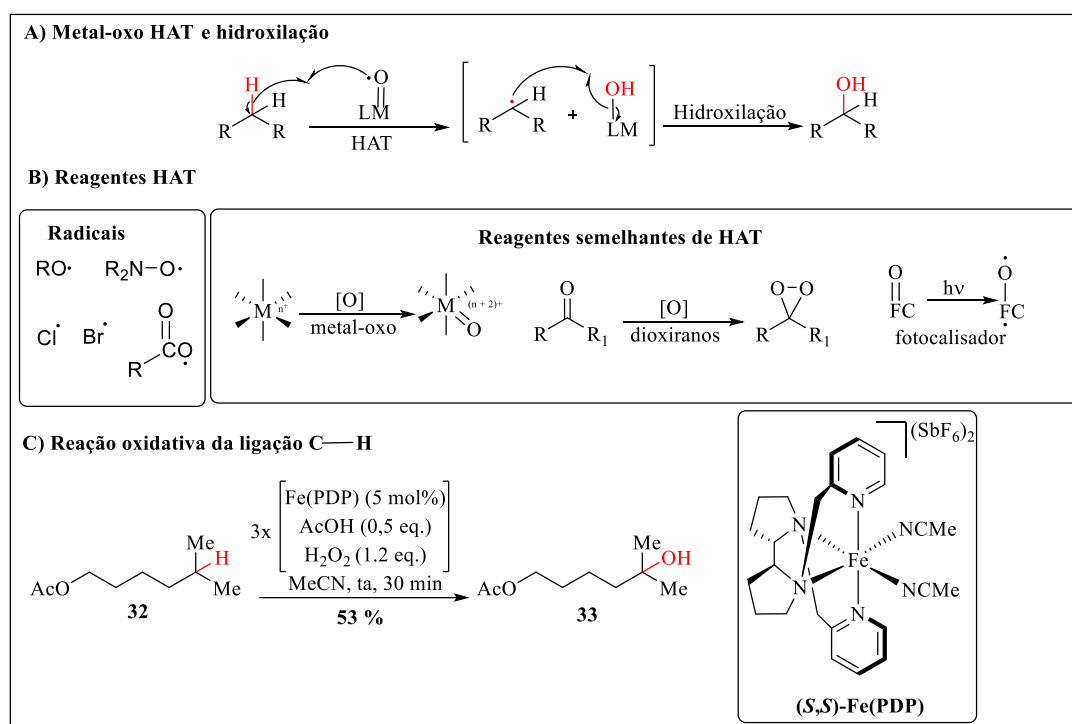
²⁶ Labinger, J. A.; Bercaw, J. E.; *Nature* **2002**, 417, 507.

²⁷ Giri, R.; Maugel, N.; Li, J. J.; Wang, D. H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J. Q.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3510.

²⁸ Crabtree, R. H.; *Angew. Chem.; Int. Ed. Engl.*; **1993**, 32, 789.

Alguns dos reagentes que conseguem promover a transferência do átomo de hidrogênio são chamados de radicais centrados no heteroátomo, como alcóxila, aminóxila, íons radicais, como radicais amínio e outros. Além destes, há os reagentes HAT semelhantes a radicais como biocatalisadores (metaloporfirinas e complexos metálicos) que trabalham através de espécies de metal-oxo, dioxiranos e fotocalisadores (Esquema 7B).^{29,30}

No esquema 7C está representado a reação de oxidação do composto **32** na presença do Fe(PDP), complexo metálico desenvolvido por White e colaboradores em 2007, que tem como espécie catalítica o ferro-oxo. Neste trabalho, a hidroxilação ocorreu preferencialmente na ligação C—H terciária mais rica em elétrons.³¹



Esquema 7: A) Representação do mecanismo de metal-oxo e hidroxilação. B) Reagentes HAT utilizados para o mecanismo outer sphere. C) Reação oxidativa da ligação C—H.

A contextualização sobre funcionalização de ligações C—H ilustra o quanto este ramo da pesquisa é impressionante e desafiador, principalmente com os estudos apresentados nos últimos 20 anos.

²⁹ Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1875.

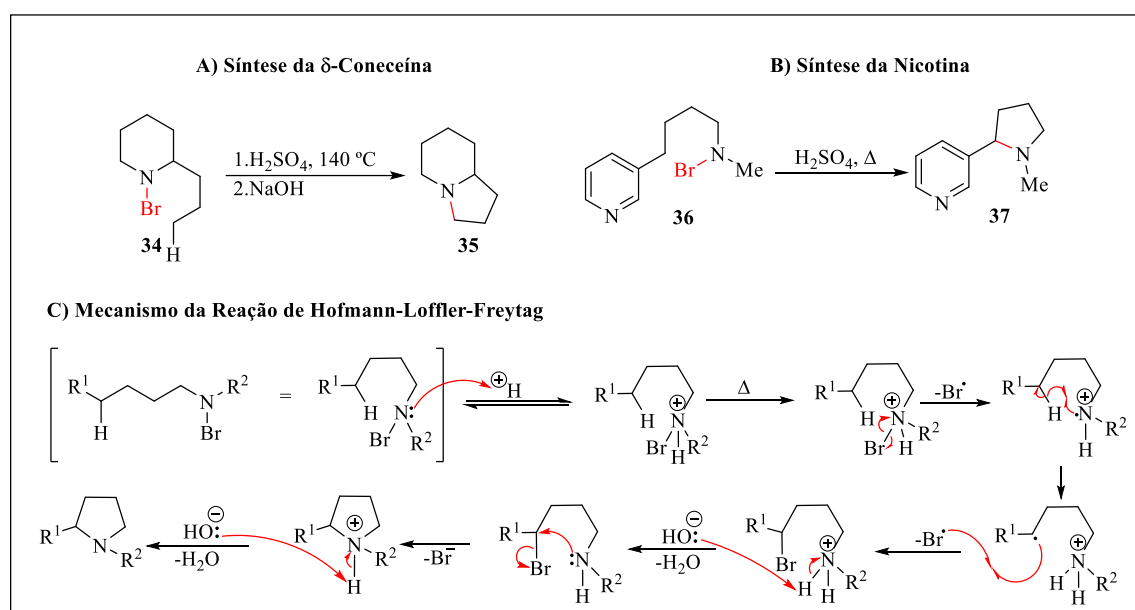
³⁰ D'Accolti, Dinoi, A.; Fusco, C.; Russo, A.; Curci, R.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7806.

³¹ Chen, M. S.; White, M. C.; *Science* **2007**, *318*, 783.

1.2. História da Funcionalização C—H e Complexos metálicos

A Reação de Hofmann–Löffler–Freytag, apresentada em 1878 por Hofmann, pode ser considerada um dos primeiros exemplos da funcionalização de ligações C—H, com a transformação da ligação $C(sp^3)$ —H na ligação $C(sp^3)$ —N. A síntese da δ -coneceína foi um dos primeiros compostos obtidos através desta reação em 1883 (Esquema 8A). Em 1909, Löffler e Freytag, apresentaram novos exemplos da aplicação de Hofmann com a síntese da nicotina, demonstrando a utilidade sintética da reação que recebeu o nome dos três cientistas. (Esquema 8B).^{32,33}

Esta reação refere-se a conversão de uma haloamina em uma amina cíclica de forma estequiométrica sob aquecimento na presença de ácido de Brønsted, através de uma transferência de hidrogênio intramolecular para um radical centrado no nitrogênio, seguido de tratamento básico (Esquema 8C).^{34,35}



Esquema 8: A) Síntese de δ -coneceína. B) Síntese da nicotina. C) Mecanismo da reação de Hofmann-Löffler-Freytag.

Em 1894, Henry John Horstman Fenton demonstrou, pela primeira vez, o poder oxidante do sistema contendo íons ferrosos (Fe^{+2}) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em

³² Löffler, K.; Freytag, C. *Ber.* **1909**, 42, 3427.

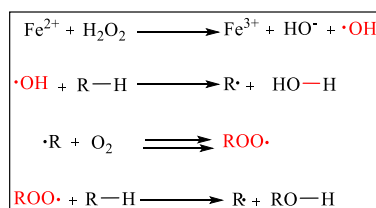
³³ Buchschacher, P.; Kalvoda, J.; Arigoni, D.; Jeger, O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2905.

³⁴ Ishihara, Y.; Baran, P. S.; *Synlett.* **2010**, 12, 1733.

³⁵ Hofmann, A.; *W. Ber.* **1885**, 18, 109.

ácido tartárico (C₄H₆O₆) para oxidar compostos alifáticos, mesmo que com baixos rendimentos e conversões.³⁶

Em 1934 que Haber e Weiss forneceram evidências de que o poderoso oxidante apresentado por Fenton funcionava via radical HO•, o mais reativo de todos os radicais e também o menos seletivo. Assim, a reação de Fenton também é conhecido como química de Haber–Weiss (Esquema 9).^{37,38,39}



Esquema 9: Reação de Fenton.

Na década de 60, Ronald Breslow (1931–2017) afirmou que um dos grandes desafios da síntese orgânica se concentrava em adicionar seletivamente diferentes grupos funcionais às ligações C—H inativadas. Baseando-se no conceito de que a seletividade das reações bioquímicas se deve a orientação perfeita dos reagentes com as enzimas e não a reatividade intrínseca do substrato, ele trabalhou em possibilidades de imitar as reações enzimáticas nas reações químicas.⁴⁰

Para isso, utilizou complexos reagente-substrato na qual os reagentes relativamente rígidos, seriam ligados em uma região correta do substrato. Esse sistema foi chamado de “*sistema biomimético*” para se referir a processos químicos que imitassem processos bioquímicos.

A habilidade de algumas enzimas conseguirem realizar funcionalizações seletivas de ligações C—H inativadas, como a oxidação do ácido esteárico **38** no ácido oleico **39** (Esquema 10A), também intrigava Breslow. Logo, com o intuito de alcançar reações seletivas em distâncias arbitrariamente grandes de quaisquer grupos funcionais do substrato, ele desenvolveu, juntamente com colaboradores, os métodos e os termos “oxidação remota” e “funcionalização remota”.⁴¹

³⁶ Fenton, H. J. H.; *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, 65, 899.

³⁷ White, M. C.; Zhao J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 13988.

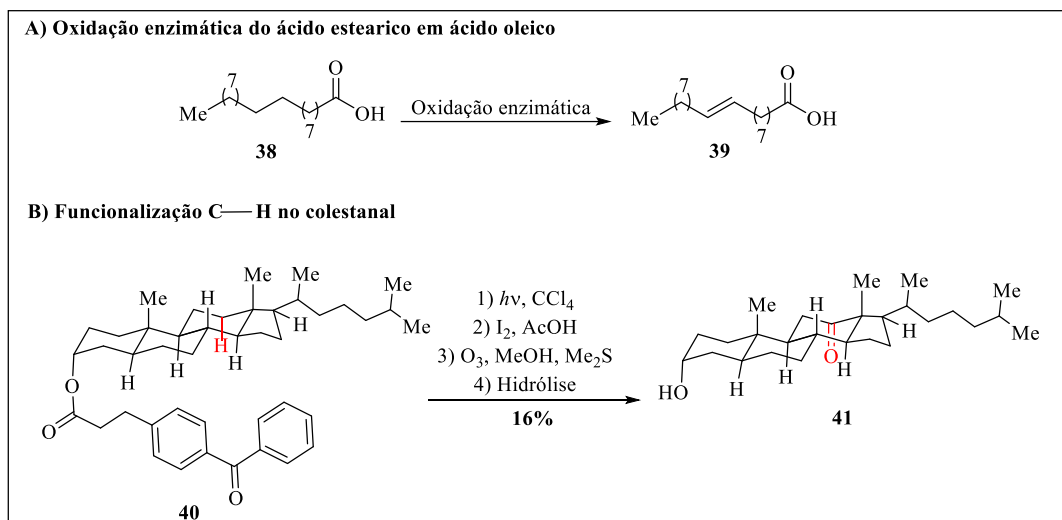
³⁸ Walling, C.; *Acc. Chem. Res.*, **1975**, 8, 125.

³⁹ Haber, F.; Weiss, H.; *Proc. R. Soc.*, **1934**, 147, 332.

⁴⁰ Breslow, R.; Overman, L.; *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 170

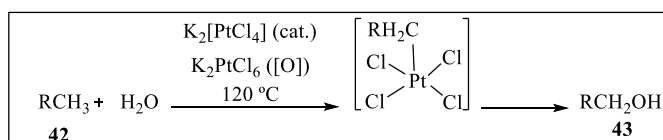
⁴¹ Breslow, R.; Overman, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1075.

Por meio de reações de fotólise, desidratação, ozonólise e hidrólise, Breslow e Baldwin apresentaram formalmente uma oxidação de ligação C—H na molécula de colestanal (**40**) formando a cetona **41** (Esquema **10B**) com rendimento de 16%.⁴² Este trabalho impulsionou os estudos no ramo da funcionalização C—H.



Esquema 10: A) Oxidação enzimática do ácido esteárico em ácido oleico. B) Funcionalização da ligação C—H do colestanal.

Na década de 70, Shilov e colaboradores apresentaram o primeiro exemplo de funcionalização de ligação C(sp^3)—H do metano em metanol através do complexo de platina com o K_2PtCl_6 como oxidante terminal (Esquema **11**).⁴³ Quando aplicado para outros compostos, demonstrou regioseletividade ($1^\circ > 2^\circ \gg 3^\circ$) e quimiosseletividade (a ligação C—H de RCH_3 frente a ligação C—H de RCH_2OH). No entanto, o sistema não foi prático já que necessitava de quantidades estequiométricas do oxidante, o catalisador era instável e os rendimentos baixos.^{44,45}



Esquema 11: Representação da reação de Shilov.

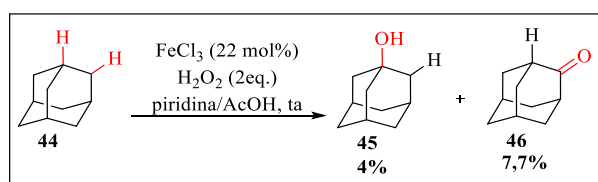
⁴² Breslow, R.; Baldwin, S. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 732

⁴³ Shilov, A. E.; Shteinman, A. A.; *Coord. Chem. Rev.* **1977**, 24, 97.

⁴⁴ Crabtree, R. H.; *J. Chem. Soc.; Dalton Trans.* **2001**, 2437.

⁴⁵ Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B.; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879.

Derek H. R. Barton (1918–1998) foi ganhador do Prêmio Nobel de 1969, juntamente com Odd Hassel pelo trabalho de análise conformacional de moléculas orgânicas, principalmente de esteroides e a consequência delas nas propriedades físico-químicas.⁴⁶ Em 1980, Barton e Perkins apresentaram o sistema “Gif”, composto por sais de ferro e ligantes de piridina monodentados (geralmente em quantidades de solvente) na presença de ácidos para oxidações C—H alifáticas em adamantano através da reação de Fenton via espécie ferro-oxo (Esquema 12).^{47,48}



Esquema 12: Sistema “Gif” para reação com adamantano.

Um dos problemas enfrentados pela ativação de ligações $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ em alcanos era a instabilidade térmica dos produtos organometálicos formados. Em 1982, Robert Bergman e colaboradores apresentaram o trabalho sobre a ativação intermolecular da ligação $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ com metais de transição, como uma alternativa para esta instabilidade.^{49,50}

A reação procedeu-se na presença de complexos de irídio (Ir) ou ródio (Rh) à temperatura ambiente, favorecendo a clivagem da ligação C—H, formando o intermediário alquil metálico. A adição de novos grupos funcionais ao alcano ocorreu principalmente em sítios primários menos impedidos estericamente. Este trabalho foi inédito e inovador porque formava produtos estáveis (Esquema 13).

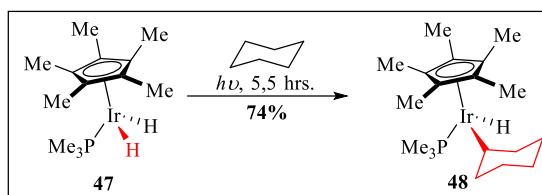
⁴⁶ Barton, D. H. R.; *Nobel Lecture*, **1969**, 298.

⁴⁷ Barton, D. H. R.; Halley, F.; Ozbalik, N.; Schmitt, M.; Young, E.; Balavoine, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7144.

⁴⁸ Perkins, M.; *J. Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 229.

⁴⁹ Janowicz, A. H.; Bergman, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 352.

⁵⁰ Hoyano, J. K.; Graham, W. A. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3723.

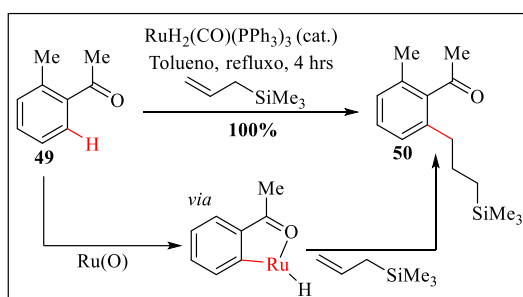


Esquema 13: Reação reportada por Bergman.

No entanto, o desenvolvimento de estratégias práticas para a conversão dos organometálicos formados de alcanos ainda apresentava desafios como a reatividade relativa para ativar diferentes ligações C—H e a seletividade. O produto formado não poderia ter um grupo funcional mais reativo capaz de interagir prontamente com o centro metálico do que o alcano, pois desta forma, haveria competição entre o material de partida e o produto formado.

Na década de 90, Murai e Chatani introduziram o conceito de grupos diretores através das reações de acoplamento cruzados. As condições desta técnica envolvem a pré-existência de um grupo funcional capaz de interagir seletivamente com o catalisador e assim, direcionar transformações nas ligações C—H, como a inserção de um novo grupo funcional ou cadeia alquila.⁵¹

No esquema 14 está representada a reação com o complexo de rutênio $[(\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3)]$ que acopla a ligação C—H do composto **49** com a olefina através da quelatação do rutênio com a carbonila.

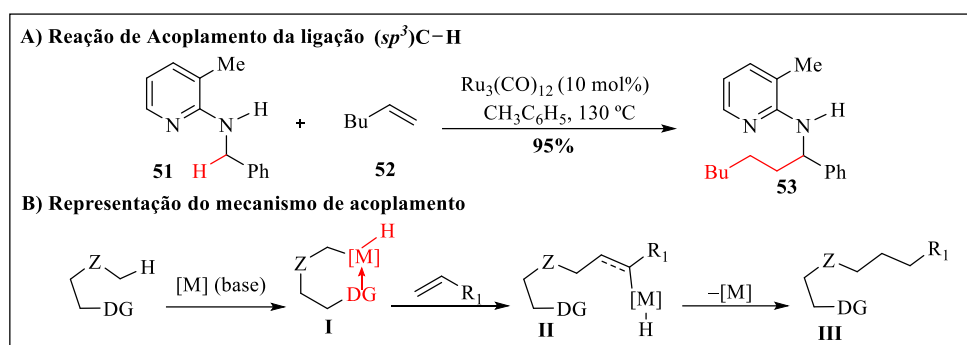


Esquema 14: Reação de acoplamento cruzado

Em 1998, em um trabalho análogo ao de Murai e Chatani, Jun e colaboradores reportaram o primeiro exemplo de ativação da ligação C(sp^3)—H através do acoplamento

⁵¹ Murai, S.; Kakuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonada, M.; Chatani, N.; *Nature* **1993**, 366, 529.

com alceno na presença da piridina como grupo diretor (Esquema 15A).⁵² A representação das etapas da reação de acoplamento inicia-se pela ativação da ligação C—H através da ligação intramolecular do complexo substrato-metal (I). O intermediário sofre inserção 1,2 do alceno e forma o organometálico II e, na etapa final, que pode ser a reação de eliminação redutiva ou eliminação β de hidreto, forma o produto desejado III (Esquema 15B).



Esquema 15: Reação de acoplamento com Rutênio.

Entretanto, o uso de grupos diretores demanda etapas adicionais, altas temperaturas e o uso de metais caros e nocivos como o paládio, ouro, rutênio, ródio, tornando interessante a busca por condições mais brandas.⁵³

Sabendo que a reação de Fenton e as oxidações realizadas pelas metaloenzimas operam através de espécies radicalares, ambas foram estudadas e utilizadas para o desenvolvimento de uma série de catalisadores biomiméticos e bioinorgânicos.⁵⁴

Em 1985, Groves e colaboradores apresentaram o trabalho com catalisadores biomiméticos inspirados na reação de Fenton e as enzimas de ferro pertencentes a superfamília do citocromo P450. As reações que eles realizaram foram, respectivamente, reações de hidroxilação e epoxidação com alcanos e alcenos, porém em baixos rendimentos e seletividade, além de necessitar de grandes quantidades de substratos.^{55,56,57}

⁵² Na, S. J.; Hwang, D. C.; Jun, C. H.; *Chem. Commun.* **1998**, 1405.

⁵³ Wang, W.; Lorion, M. M.; Shah, J.; Kapdi, A. R.; Ackermann, L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 14700.

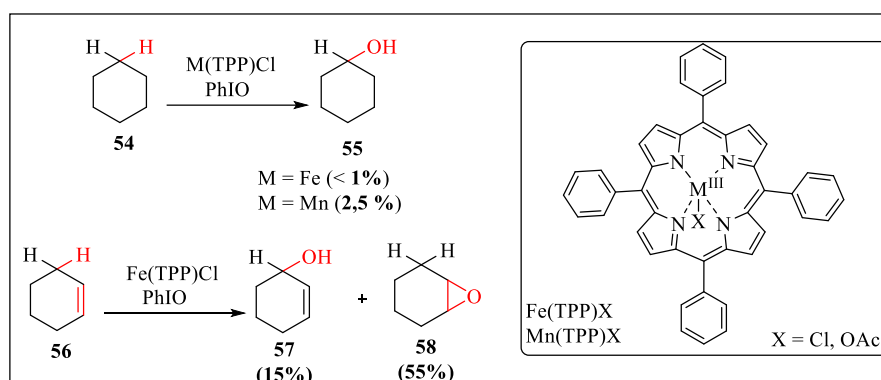
⁵⁴ Udenfriend, S.; Clark, C. T.; Axelrod, J.; Brodie, B.; *J. Biol. Chem.* **1954**, 208, 731.

⁵⁵ Groves, J. T.; Nemo, T. E.; Myers, R. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1032.

⁵⁶ Groves, J. T.; Nemo, T. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6243.

⁵⁷ Groves, J. T.; *J. Chem. Educ.* **1985**, 62, 928.

Os complexos de porfirina com Fe e Mn estavam sendo estudados com PhIO como oxidante terminal. Em ambos sistemas, existiam fortes evidências de que os processos com radicais livres operavam simultaneamente com a química de metal-oxo. Os intermediários detectados e caracterizados demonstraram pela primeira vez a espécie Fe^{IV} -oxo com anel de porfirina oxidado, tornando-a formalmente uma espécie de metal-oxo (Esquema 16).^{58,59}



Esquema 16: Metaloporfirinas e reação com ciclo-hexano e ciclo-hexeno.

Segundo Groves, as etapas que se seguiam para o mecanismo clássico de hidroxilação são as seguintes:

- ❖ Redução de Fe^{III} para Fe^{II} e ligação com O_2 para formar $\text{Fe}^{\text{III}}\text{—OO}$ (I);
- ❖ Redução para formar o $\text{Fe}^{\text{III}}\text{—OOH}$ e a heterólise da ligação O—O leva à formação do oxidante ativo $\text{Fe}^{\text{V}}\text{=O}$ e H_2O . (II);
- ❖ $\text{Fe}^{\text{V}}\text{=O}$, espécie ativa, remove o hidrogênio do alcano formando $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{—OH}$ e o radical $\text{R}^\bullet$ (III);
- ❖ O radical $\text{R}^\bullet$ se recombina com $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{—OH}$ formando R—OH e Fe^{III} (IV), processo conhecido como *rebound*.

Para escolher catalisadores capazes de transformar ligações C—H , algumas condições foram observadas. Dentre elas, estava a obtenção de oxidantes à base de oxigênio que conseguissem promover a clivagem endotérmica da ligação C—H e gerar

⁵⁸ Balch, A. L.; Cornman, C. R.; Grazynski, L. L.; Renner, M. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2230.

⁵⁹ Groves, J. T.; Stern, M. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8628.

um intermediário capaz de formar uma ligação O—H mais fraca que a água (119 kcal/mol) ou o alcóxido (104 kcal/mol) formado pelas reações do tipo Fenton.^{37,60}

A energia de dissociação (BDE) da ligação $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{—OH}$ formada pelas enzimas de ferro do citocromo P450 é desconhecida, porém cálculos teóricos previram ser uma etapa endotérmica (87,9 kcal.mol⁻¹/ 367,42 kJ.mol⁻¹), motivando a necessidade de se trabalhar com estas espécies.

As enzimas de ferro são encontradas na natureza em várias formas de vida, desde bactérias a humanos. Conseguem catalisar seletivamente através da hidroxilação mediada por O₂, compostos endógenos (esteroides, ácidos graxos ou prostaglandinas) e exógenos (fármacos, pesticidas, anestésicos). As enzimas podem ser classificadas em heme (origem animal) e não-heme (origem vegetal) sendo a diferença entre elas a presença do grupo protoporfirínico em volta do ferro.^{61,62}

As enzimas não-heme (como as monooxigenases que oxidam hidrocarbonetos como o metano em metanol) podem apresentar melhor coordenação com os metais de transição do que as enzimas heme que são estruturas planas. Logo, foram estudadas para a formação dos catalisadores metálicos.⁶³

1.3. Complexos catalíticos baseados em heme-enzimas

Em 2001, Jacobsen e colaboradores apresentaram os resultados obtidos da reação de epoxidação de olefinas terminais com o catalisador $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{MEP})(\text{MeCN})_2](\text{SbF}_6)_2$. Estes substratos são pouco reativos a oxidantes eletrofílicos e geralmente requerem tempos reacionais longos, porém devido as otimizações das condições reacionais, neste trabalho foram oxidadas em 5 minutos a 4 °C com rendimentos entre 60–90%.^{64,65}

O $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{MEP})(\text{MeCN})_2](\text{SbF}_6)_2$ é considerado o primeiro sistema oxidativo biomimetizado eficiente para química de oxidação preparativa. Outro fator interessante foi a presença do ácido acético que se mostrou essencial para a estabilização da espécie

⁶⁰ de Visser, S. P.; Kumar, D.; Cohen, S.; Shacham, R.; Shaik, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8362.

⁶¹ Montellano, P. R. O.; *Chem. Rev.* **2010**, 110, 932.

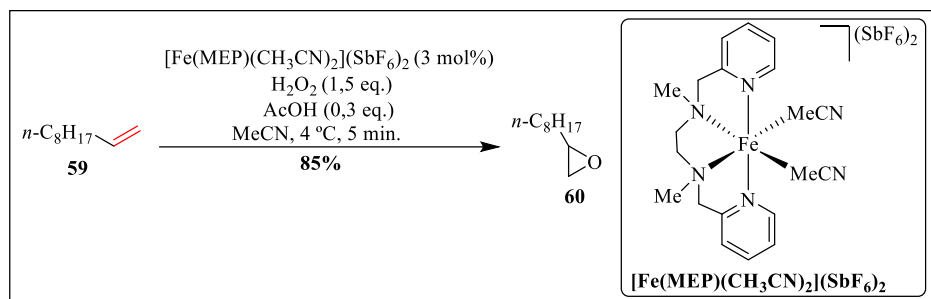
⁶² Meunier, B.; de Visser, S. P.; Shaik, S.; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3947.

⁶³ Lee, D.; Lippard, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4611.

⁶⁴ White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7194.

⁶⁵ Whittington, D. A.; Lippard, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 827.

cataliticamente ativa (metal-oxo) formada durante a reação. No Esquema 17, a olefina **59** foi oxidada no produto **60** em 85% de rendimento.



Esquema 17: e Reação de epoxidação com $[\text{Fe}(\text{MEP})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{SbF}_6)_2$

Em 2007, White e colaboradores reportaram o desenvolvimento do catalisador $\text{Fe}(\text{PDP}) - [\text{Fe}^{\text{II}}(\text{PDP})(\text{MeCN})_2](\text{SbF}_6)_2$ – com ligantes à base de anéis de pirrolidina que proporcionam maior caráter σ doador para se ligar ao metal formando uma estrutura mais rígida, diferente do ligante MEP que tinha esqueleto de etileno diamina que o tornava flexível e suscetível a decomposição.³¹

O sistema mostrou ser eletrofílico, com alta seletividade para reações de oxidação de ligações C—H em carbonos terciários e secundários, além de rendimentos consideráveis (> 50% em relação ao substrato). As condições reacionais envolvem o uso de AcOH como aditivo e H_2O_2 como oxidante terminal, tendo MeCN como solvente.

O tempo de meia-vida do radical durante o *rebound* é curto, o que favorece a estereoretensão. Os valores são estimados através de rearranjos radicalares rápidos e, somente quando o tempo de meia-vida radicalar se torna maior do que a meia-vida do rearranjo, o produto final rearranjado predomina.^{66,67,68,69} As reações de hidroxilações na presença do $\text{Fe}(\text{PDP})$ apresentaram um intermediário (oxo)carboxilato de ferro e um radical centrado no carbono com tempo de meia vida curta ($< 1.10^{-11}$ s).⁷⁰

A seletividade apresentada pelo $\text{Fe}(\text{PDP})$ frente à oxidação de ligações C—H, depende de fatores eletrônicos, estéricos e estereoeletrônicos. Considerando inicialmente

⁶⁶ Bowry, V. W.; Ingold, K. U.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5699.

⁶⁷ Griller, D.; Ingold, K. U.; *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 317.

⁶⁸ Newcomb, M.; LeTadic-Biadatti, M. H.; Chesney, D. L.; Roberts, E. S.; Hollenberg, P. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *111*, 1927.

⁶⁹ Newcomb, M.; Shen, R.; Choi, S. Y.; Toy, P. H.; Hollenberg, P. F.; Vaz, A. D. N.; Coon, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2677.

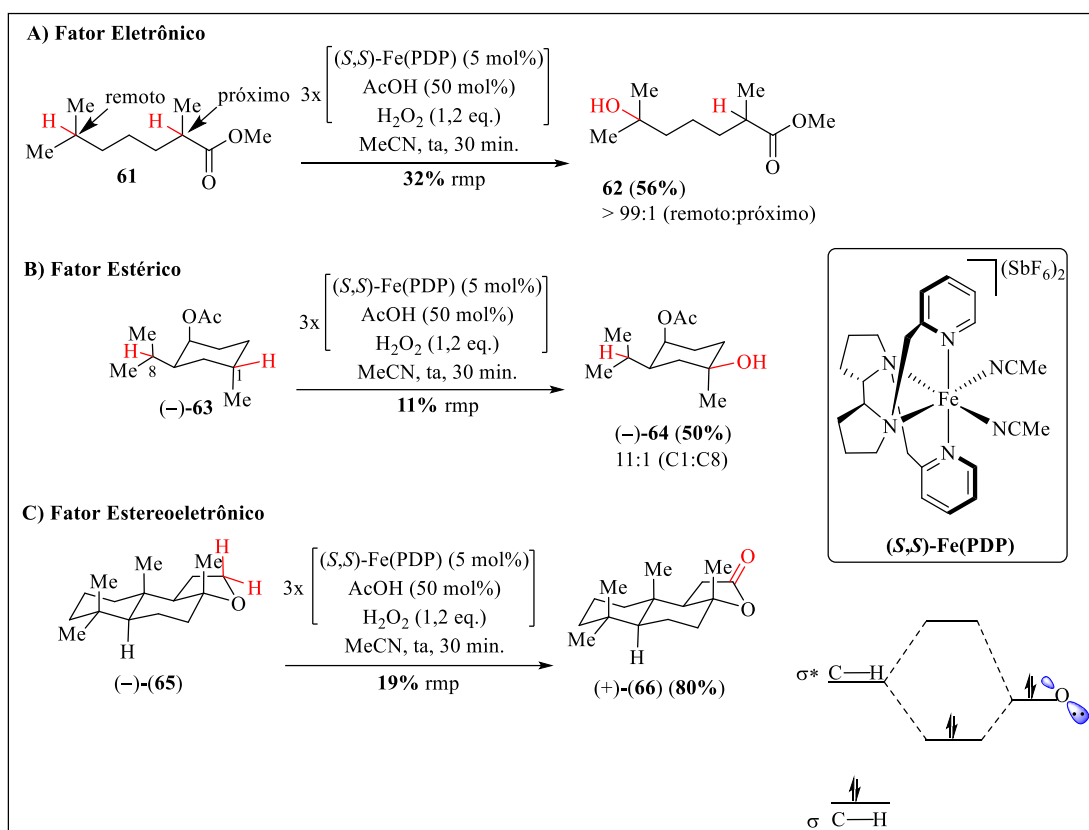
⁷⁰ Bigi, M. A.; Reed, S. A.; White, M. C.; *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 216.

o fator eletrônico, dado o caráter eletrofílico do catalisador, observa-se o favorecimento da oxidação na região mais rica em elétrons e distante de grupos retiradores de elétrons.

No esquema **18A**, o substrato **61** apresenta dois sítios terciários para serem oxidados: o primeiro, próximo à carbonila do éster e, o segundo, próximo às metilas. Como as metilas são grupos doadores de densidade eletrônica, a preferência pelo segundo sítio é maior e, desta forma, o produto **62** foi obtido com seletividade de 99:1, favorecendo a oxidação na posição distante.

O cone de aproximação do substrato ao centro metálico do Fe(PDP) é de aproximadamente 145°, por conta disso, regiões menos impedidas estericamente são acessadas preferencialmente. No esquema **18B**, o composto **63** apresenta duas ligações C—H ricas em elétrons nos carbonos terciários, C1 e C8. Devido ao impedimento estérico do grupo acetil próximo ao hidrogênio na posição C8, a oxidação na posição C1 é favorecida formando o composto **64** com rendimento de 50% e proporção de 11:1.

As regiões ativadas por contribuições estereoeletrônicas como a hiperconjugação, diminuição das interações 1,3-diaxiais e tensão torcional, também são preferencialmente oxidadas. No esquema **18C**, a oxidação do (–)-ambroxido (**65**) para o (+)-esclareolídeo (**66**) ocorre devido à ativação por hiperconjugação dos pares de elétrons livre do átomo de oxigênio no anel para o orbital σ^* da ligação C—H.



Esquema 18: Contribuições que afetam a seletividade em reações envolvendo o Fe(PDP).

A inserção de anéis arilas com substituição CF_3 na posição *orto*, ao ligante produziu o catalisador $\text{Fe}(\text{CF}_3\text{-PDP})$. Devido ao volume estérico destes grupos, o cone de aproximação entre o material de partida e o centro metálico torna-se aproximadamente 76° (Figura 2). A preferência por sítios secundários e menos impedidos estericamente para serem oxidados e não os sítios terciários e mais impedidos como nas reações com o Fe(PDP), são características deste catalisador.^{71,72}

⁷¹ Gormisky, P. E.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 14052

⁷² Gómez, L.; Canta, M.; Font, D.; Prat, I.; Ribas, X.; Costas, M.; *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1421.

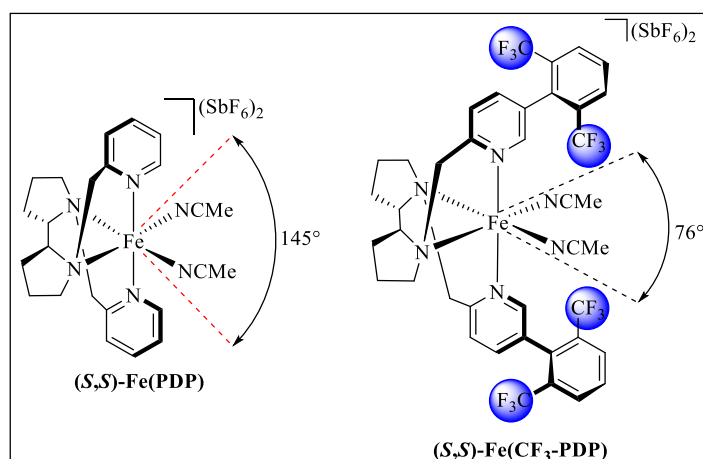


Figura 2: Cone de aproximação dos catalisadores Fe(PDP) e Fe(CF₃-PDP).

A (+)-artemisinina (**67**), um poderoso antimalárico isolado em 1972 por Tu Youyou e responsável por conferir-lhe o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 2015, apresenta dois sítios propensos a serem oxidados, C9 e C10. Sendo o C10 mais rico em elétrons, enquanto o C9, é o sítio estericamente mais acessível.^{73,74}

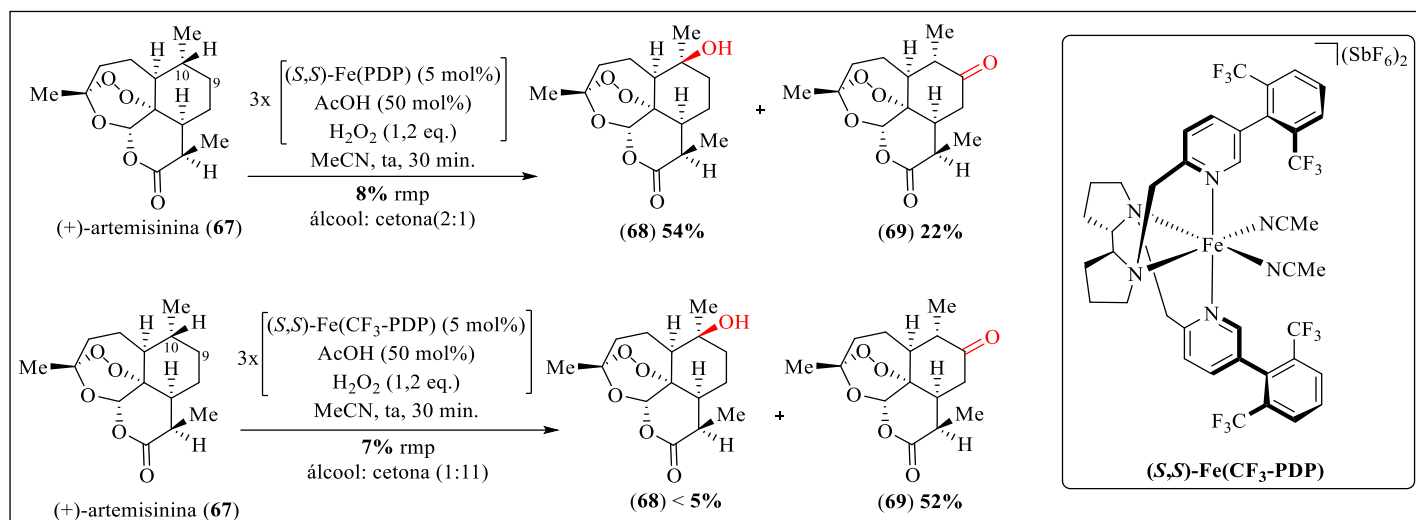
Na presença de Fe(PDP) e das condições reacionais apresentadas no esquema **19**, a formação do álcool **68** ocorre em 54% de rendimento e 22% para a cetona **69** em uma seletividade 2:1 de C10 para C9. Na presença do Fe (CF₃-PDP), o sítio C9 da (+)-artemisinina (**67**) foi oxidado em 52% de rendimento enquanto que o sítio C10 levou a formação do álcool **68** em um rendimento inferior a 5%.^{75,76}

⁷³ Su, X. Z.; Miller, L. H.; *Sci. China Life Sci.* **2015**, 58, 1175.

⁷⁴ Klayman, D. L.; *Science* **1985**, 228, 1049.

⁷⁵ Chen, M. S.; White, M. C.; *Science* **2010**, 337, 566.

⁷⁶ Gormisky, P. E.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 14052.



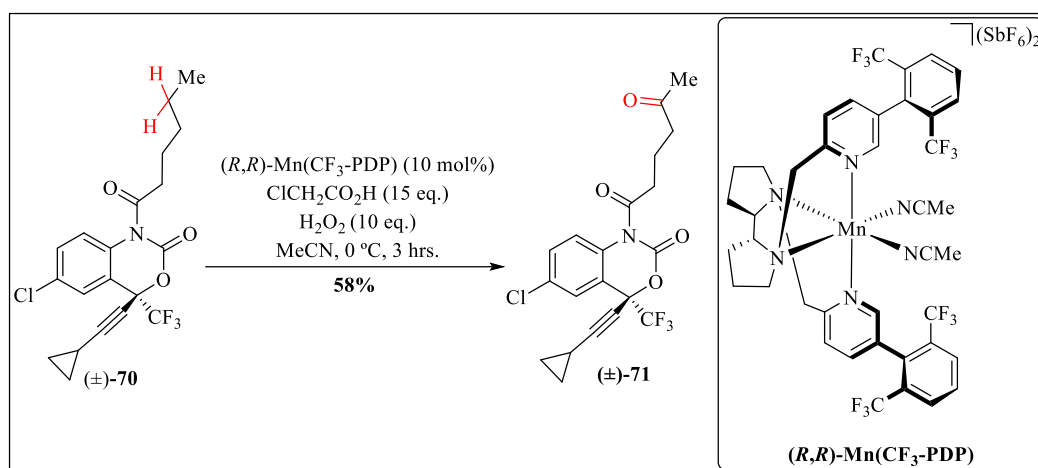
Esquema 19: Oxidação de Artemisinina na presença do catalisador Fe(PDP) e $\text{Fe(CF}_3\text{-PDP)}$.

Uma das dificuldades quimiosseletivas enfrentadas pela funcionalização da ligação C—H metilênica se deve a presença dos grupos aromáticos na molécula. A maior reatividade destes favorece a oxidação do sistema π em detrimento das ligações C—H remotas. Uma das soluções era o uso de grupos retiradores de elétrons como grupos nitro e trifluorometil.

Em 2019, White e colaboradores desenvolveram o catalisador $\text{Mn(CF}_3\text{-PDP)}$ em reações de oxidação das ligações C—H metilênicas em cetonas na presença de grupos aromáticos pobres em elétrons, uma vez que este, se mostrou quimiosseletivo e reativo para ligações metilênicas mesmo em compostos farmacêuticos.⁷⁷

No Esquema 20, o composto $(\pm)\text{-70}$, derivado do princípio ativo efavirenz utilizado no combate a infecção pelo HIV-1, foi oxidado no composto $(\pm)\text{-71}$ em 58% de rendimento nas condições otimizadas para este sistema. Diferente do Fe(PDP) e $\text{Fe(CF}_3\text{-PDP)}$, a melhor condição para promover a oxidação remota com $\text{Mn(CF}_3\text{-PDP)}$, foi em conjunto com o ácido cloroacético ($\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$).

⁷⁷ Zhao, J.; Nanjo, T.; de Lucca, E. C., Jr.; White, M. C.; *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 213.



Esquema 20: Funcionalização C—H com compostos nitrogenados com $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{-PDP})$.

Uma das maiores aplicações da funcionalização C—H é na área de química medicinal, possibilitando a síntese e expansão de bibliotecas de moléculas que podem apresentar propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes sem modificar a funcionalidade necessária para a atividade biológica. Neste âmbito, é chamado de Funcionalização de Estágio Tardio (*Late-Stage Functionalization*).^{78,79}

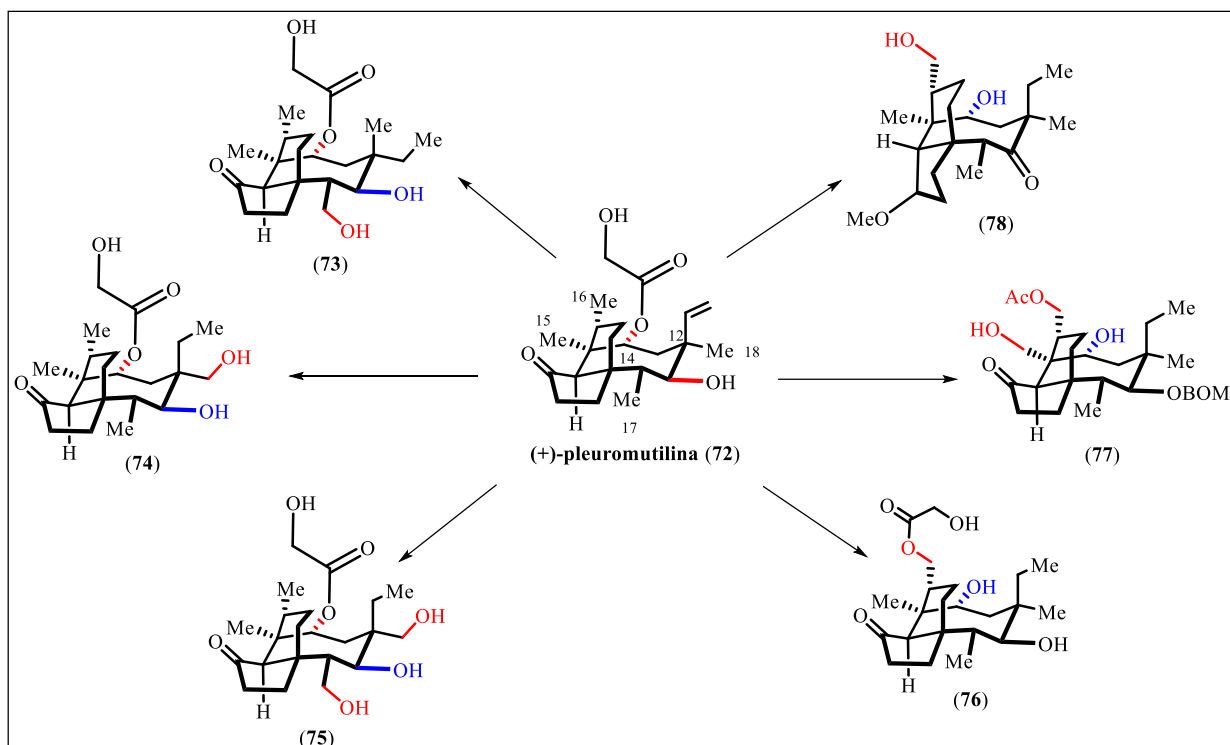
Existem várias metodologias que utilizam as ligações C—H para diversificação de moléculas complexas. Um exemplo é com a pleuromutilina (72) que devido a diferentes metodologias, possibilita a inserção do grupo hidroxila em diferentes locais da sua estrutura. (Esquema 21).^{80,81}

⁷⁸ Moir, M.; Danon, J. J.; Reekie, T. A.; Kassiou, M.; *Expert Opin. Drug Discov.* **2019**, 14, 1137.

⁷⁹ Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J.; *Nat. Chem.* **2021**, 5, 522.

⁸⁰ Chen, M. S.; White, M. C.; *Science* **2010**, 327, 566.

⁸¹ Ma, X.; Kucera, R.; Goethe, O. F.; Murphy, S. K.; Herzon, S. B.; *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 6843.



Esquema 21: Várias metodologias de funcionalização em estágio avançado para gerar análogos da pleuromutilina.

Os heterociclos de nitrogênio estão entre os componentes estruturais mais significativos dos fármacos e produtos naturais. Em 2018, Njardarson e colaboradores analisaram uma lista abrangente de medicamentos aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*) dos EUA de 1940 a 2018, encontrando em 328 moléculas pequenas 58% de heterociclos de nitrogênio.⁸² No entanto, estes são frequentemente os menos compatíveis com os métodos de funcionalização de ligações C—H.

O maior caráter eletronegativo do átomo de nitrogênio quando comparado as ligações C—H terciárias ou secundárias, direciona as reações para 3 possibilidades: **i)** a formação de *N*-óxidos através da oxidação direta do nitrogênio; **ii)** a desativação do catalisador por meio da complexação do metal do catalisador com o átomo de nitrogênio do composto; e **iii)** a funcionalização α C—H devido ao efeito hiperconjugativo formando produtos hidroxilados adjacentes (Esquema 22A).^{83,84,85}

Uma das soluções investigadas para as aminas alifáticas (terciárias, secundárias, primárias) e aromáticas (piridinas), foi a complexação com o ácido de Lewis BF_3 e o de

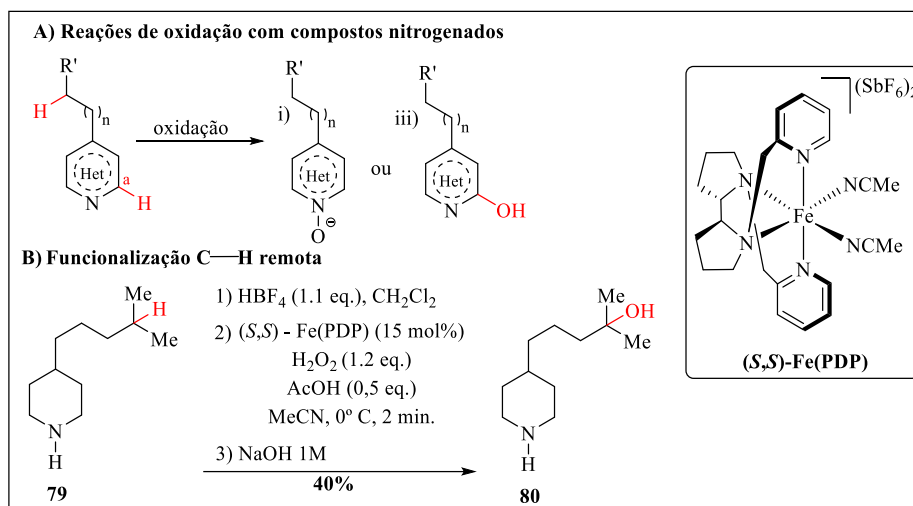
⁸² Das, P.; Delost, M. D.; Qureshi, M. H.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T.; *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 4265.

⁸³ Campos, K. R.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1069.

⁸⁴ Hari, D. P.; König, B.; *Org. Lett.* **2011**, 13, 3852.

⁸⁵ Osberger, T. J.; Rogness, D. C.; Kohrt, J. T.; Stepan, A. F.; White, M. C.; *Nature* **2016**, 537, 214.

Brønsted HBF_4 que forneceram forte desativação dos sítios α ao nitrogênio e promoveram oxidações remotas das ligações C—H alifáticas mais ricas em elétrons (Esquema 22B).⁸⁶



Esquema 22: Funcionalização C—H com compostos nitrogenados com Fe(PDP).

As amidas são consideradas estruturas onipresentes em química medicinal e, portanto, as metodologias de funcionalização C—H em estágio tardio deveriam tolerar esse grupo funcional. Porém, devido aos problemas mencionados acima, as oxidações remotas nem sempre são possíveis.^{87,88}

As estratégias de complexação com ácidos de Lewis e de Brønsted BF_3 e HBF_4 não são possíveis para amidas porque as ligações que se formam entre a amida e os ácidos são reversíveis. Em 2017, White e colaboradores demonstraram o método de sal de imidato que permitiu a oxidação remota das ligações C—H em compostos contendo nitrogênio não básico.

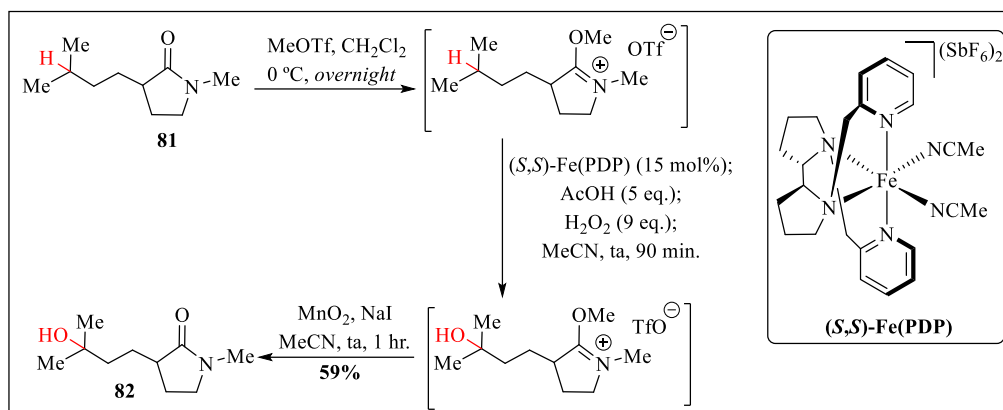
No Esquema 23, a lactama **81** foi protegida com o MeOTf e, em seguida, oxidada nas condições reacionais descritas formando o intermediário que, pelo processo de descomplexação com NaI em MeCN , formou o produto **82** em 59% de rendimento.⁸⁹

⁸⁶ Howell, J. M.; Feng, K.; Clark, J. R.; Trzepkowski, L. J.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 14590.

⁸⁷ Rella, M. R.; Williard, P. G.; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 525.

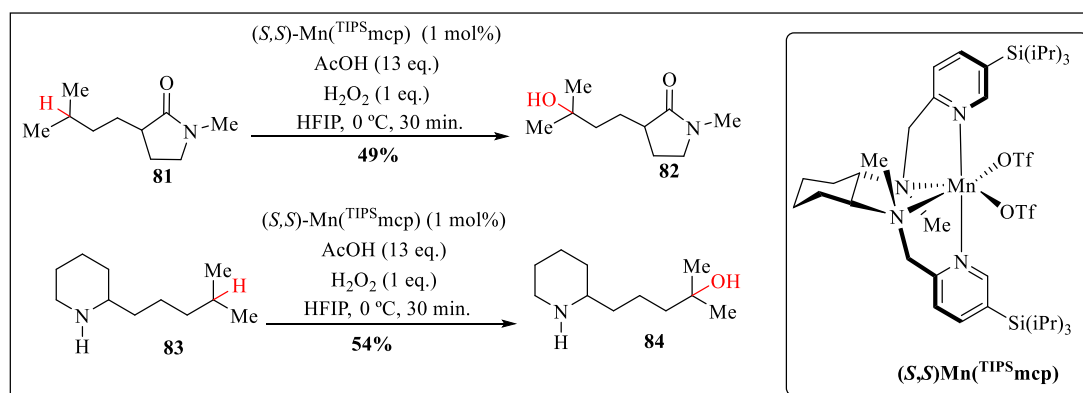
⁸⁸ Campos, K. R.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1069.

⁸⁹ Nanjo, T.; de Lucca, E. C., Jr.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 14586.



Esquema 23: Estratégia para oxidação remota de lactamas terciárias por Fe(PDP).

Também em 2017, Costas e colaboradores, no estudo sobre o efeito dos solventes fluorados, investigaram a influência destes com as lactamas e piperidinas sem a complexação com ácidos de Lewis BF₃, de Brønsted HBF₄ ou a proteção com MeOTf. Os resultados obtidos foram excelentes e indicaram que o conjunto - catalisador, ácido carboxílico e solvente foram importantes para que a oxidação remota em compostos nitrogenados ocorresse (Esquema 24).⁹⁰



Esquema 24: Reações de oxidação com a lactama **81** e piperidina **83** na presença do catalisador (S,S)-Mn(TIPSmcp) e HFIP como solvente.

1.4. Solventes utilizados em processos de Funcionalização de ligação C—H

A solubilidade, a polaridade, a acidez e a nucleofilicidade dos solventes possibilitam interações diversas com as espécies de um meio reacional, seja com

⁹⁰ Dantignana, V.; Milan, M.; Cusso, O.; Company, A.; Biatti, M.; Costas, M.; ACS Cent. Sci. **2017**, 3, 1350.

reagentes, intermediários e produtos, podendo afetar a seletividade para um produto desejado além de tempo de reação e rendimento.⁹¹

A acetonitrila (MeCN) é um solvente polar aprótico bastante versátil estando presente em várias reações e com tendência de solvatação devido a presença dos pares de elétrons do nitrogênio. É amplamente utilizado em reações de oxidação das ligações C—H por conseguir solubilizar os catalisadores e ser inerte nas condições reacionais.⁹²

Os solventes fluorados, apesar de apresentarem propriedades químicas interessantes e serem estudados desde os anos 50, principalmente na área de bioquímica, somente nas últimas décadas estão sendo utilizados em reações orgânicas. Na funcionalização de ligações C—H o uso é recente, por isso por um período foram considerados solventes não convencionais. As propriedades que tornam estes solventes interessantes são:^{93,94,95,96}

- Baixa nucleofilicidade;
- Relativa acidez (pKa para TFE é 12,4 e para HFIP é 9,3);
- Alto poder ionizante;
- Capacidade de estabilizar espécies catiônicas, solvatar ânions;
- Baixa capacidade de aceitar elétrons e alta capacidade doadora de ligação de hidrogênio (HBD α para HFIP = 1,96 kJ.mol⁻¹ e para TFE=1,51 kJ.mol⁻¹).

Uma das primeiras aplicações do HFIP neste âmbito de pesquisa foi no trabalho de Baran e colaboradores de 2011 para a síntese total de núcleos de piperarborenina (Esquema 25). Durante a otimização da etapa de arilação dos derivados de ciclobutano, o uso do HFIP em conjunto com o ácido piválico (PivOH) proporcionou o sucesso da funcionalização da ligação C—H em 52% de rendimento.⁹⁷

⁹¹ Mushrif, S. H.; Varghese, J. J.; *React. Chem. Eng.* **2019**, 4, 165.

⁹² Reimers, J. R.; Hall, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3730.

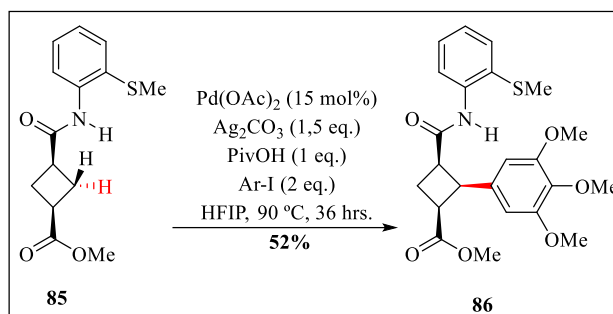
⁹³ Swarts, F.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1929**, 38, 99.

⁹⁴ Buck, M.; *Q. Rev. Biophys.* **1998**, 31, 297.

⁹⁵ Delord, J. W.; Colobert, F.; *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 394.

⁹⁶ Motiwala, H. F.; Armaly, A. M.; Cacioppo, J. G.; Coombs, T. C.; Koehn, K. R. K.; Norwood, V. M.; Aubé, J.; *Chem. Rev.* **2022**, 122, 12544.

⁹⁷ Gutekunst, W. R.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19076.



Esquema 25: Arilação direta diastereosseletiva na presença de HFIP.

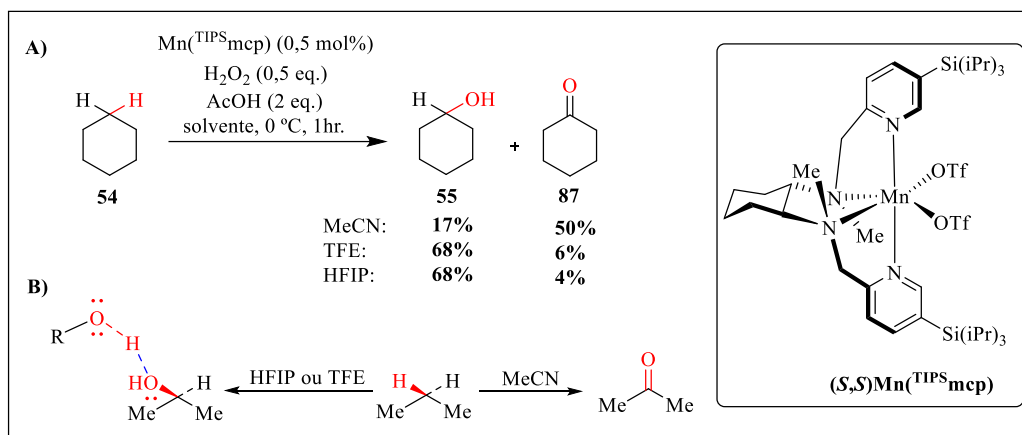
Em 2017, Costas e colaboradores apresentaram o trabalho sobre a influência dos solventes fluorados na reversão da polaridade de substratos através de uma de uma oxidação quimiosseletiva de ligações $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ secundária.^{98,99}

A dificuldade quimiosseletiva na reação de oxidação de metilenos é a capacidade de parar o processo na mono-funcionalização, com o produto hidroxilado. A reação tende a seguir para uma segunda oxidação da ligação C—H carbinólica, formando uma cetona. A hiperconjugação dos pares de elétrons livre do átomo de oxigênio para o orbital σ^* da ligação C—H , favorece uma segunda oxidação.

Utilizando o catalisador $(S,S)\text{-Mn}(\text{TIPS})\text{mcp}$ notaram um aumento considerável nos rendimentos da reação com solventes fluorados para o produto **55** quando comparados a reação de oxidação feita em MeCN. A ligação de hidrogênio entre os solventes fluorados e os substratos aceptores, resultou na desativação da ligação $\alpha\text{C—H}$, controlando assim a quimiosseletividade da reação (Esquema **26**).

⁹⁸ Gaster, E.; Kozuch, S.; Pappo, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 5912.

⁹⁹ Dantignana, V.; Milan, M.; Cusso, O.; Company, A.; Bietti, M.; Costas, M.; *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3, 1350.



Esquema 26: Funcionalização C—H na presença dos solventes fluorados.

A γ -valerolactona (GLV) é um solvente verde aprótico, não volátil, biodegradável e estável em condições de reações ácidas e básicas. Em busca de alternativas sustentáveis, é escolha alternativa de solvente para muitas reações como as que envolvem transformações catalisadas por metais de transição substituindo solventes como DMF, CH_2Cl_2 e MeCN.¹⁰⁰

Em 2016, Ackermann e Vaccaro reportaram a ação da GVL como solvente na reação de Catellani, o primeiro exemplo utilizando uma espécie heterogênea de paládio ($\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$). Nesta reação, o produto **90** foi obtido com 95% de rendimento enquanto as reações feitas com os solventes MeCN, NMP e DMF apresentaram 20%, 58% e 82% de rendimento (Esquema 27A).¹⁰¹

Eucaliptol é um monoterpenóide, principal componente do óleo essencial de eucalipto, de baixa toxicidade, imiscível em água, mas miscível em solventes orgânicos como MeCN.¹⁰² Em 2019, Berteina–Raboin e colaboradores apresentaram o primeiro protocolo de ativação da ligação C—H utilizando o eucaliptol como solvente em 60% de rendimento (Esquema 27B).¹⁰³

O *terc*-amil álcool é um dos moduladores alostéricos positivo para os receptores GABA_A , importante neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central.¹⁰⁴ Foi

¹⁰⁰ Ferlin, F.; Luciani, L.; Santoro, S.; Marrocchi, A.; Lanari, D.; Bechtoldt, A.; Ackermann, L.; Vaccaro, L.; *Green Chem.* **2018**, 20, 2888.

¹⁰¹ Rasina, D.; Kahler-Quesada, A.; Ziarelli, S.; Warratz, S.; Cao, H.; Santoro, S.; Ackermann, L.; Vaccaro, L.; *Green Chem.* **2016**, 18, 5025.

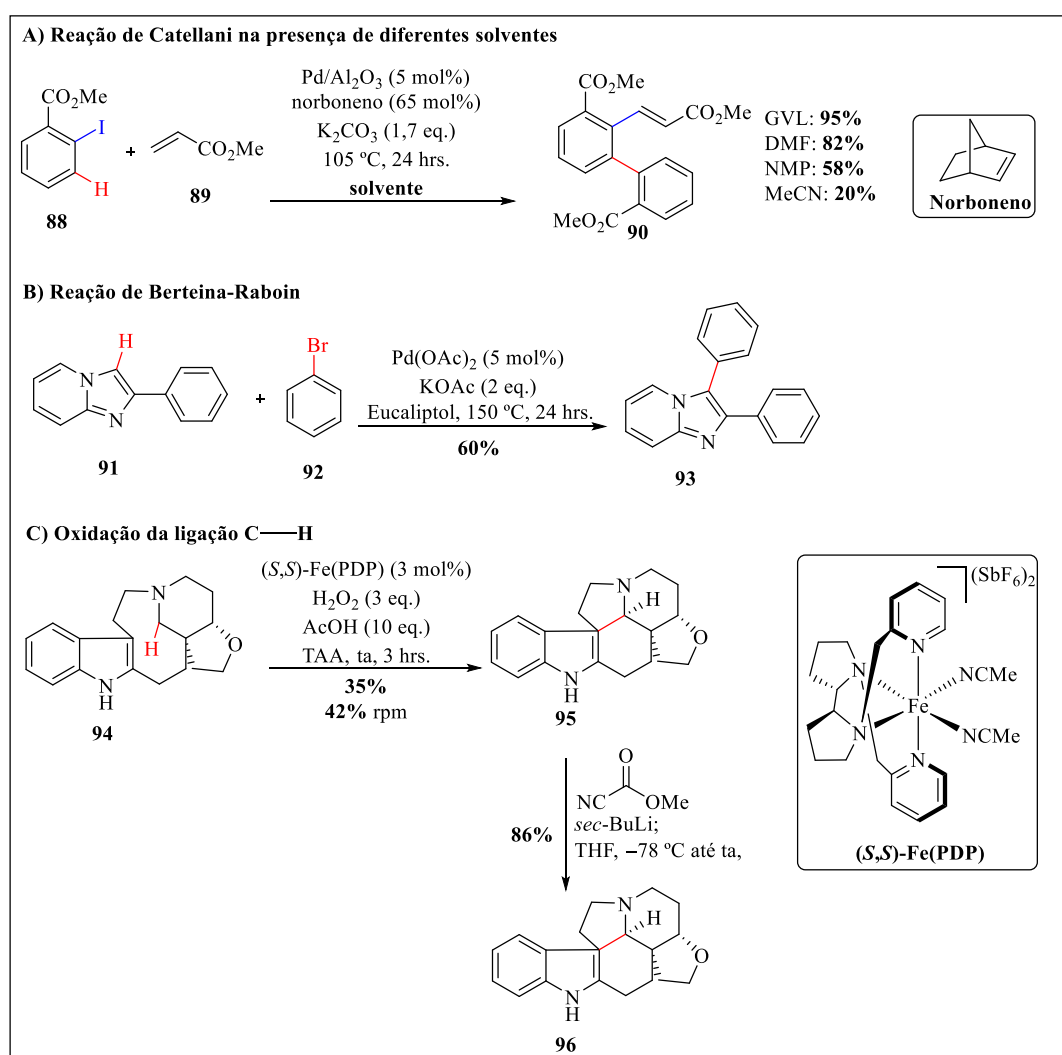
¹⁰² Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F.; *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7, 245.

¹⁰³ Campos, J. F.; Scherrmann, M. C.; Berteina-Raboin, S.; *Green Chem.* **2019**, 21, 1531.

¹⁰⁴ Iyer, S. V.; Mcllory, P. J.; Iba, M. M.; Martin, J. V.; *Toxicology Letters* **2004**, 147, 209.

utilizado durante as primeiras décadas do século XX como anestésico e estudado nos últimos anos como droga recreativa em produção de vodka.¹⁰⁵

Em 2020, Tokuyama e colaboradores trabalharam na síntese do composto (–)-Deoxoapodine (**96**), membro da família de alcaloides aspidosperma e com propriedades antitumorais. Uma das etapas foi a Reação de Mannich feita com o (S,S)-Fe(PDP) como catalisador, e *terc*-amil álcool como solvente obtendo o intermediário **95** em 33% de rendimento.^{106,107}



Esquema 27: Reações realizadas com GVL, Eucaliptol e *terc*-amil álcool.

¹⁰⁵ Waldman, W.; Schetz, D.; Anand, J. S.; Gagalo, I.; Rusiecka, I.; *Toxicology in Vitro* **2016**, 36, 66.

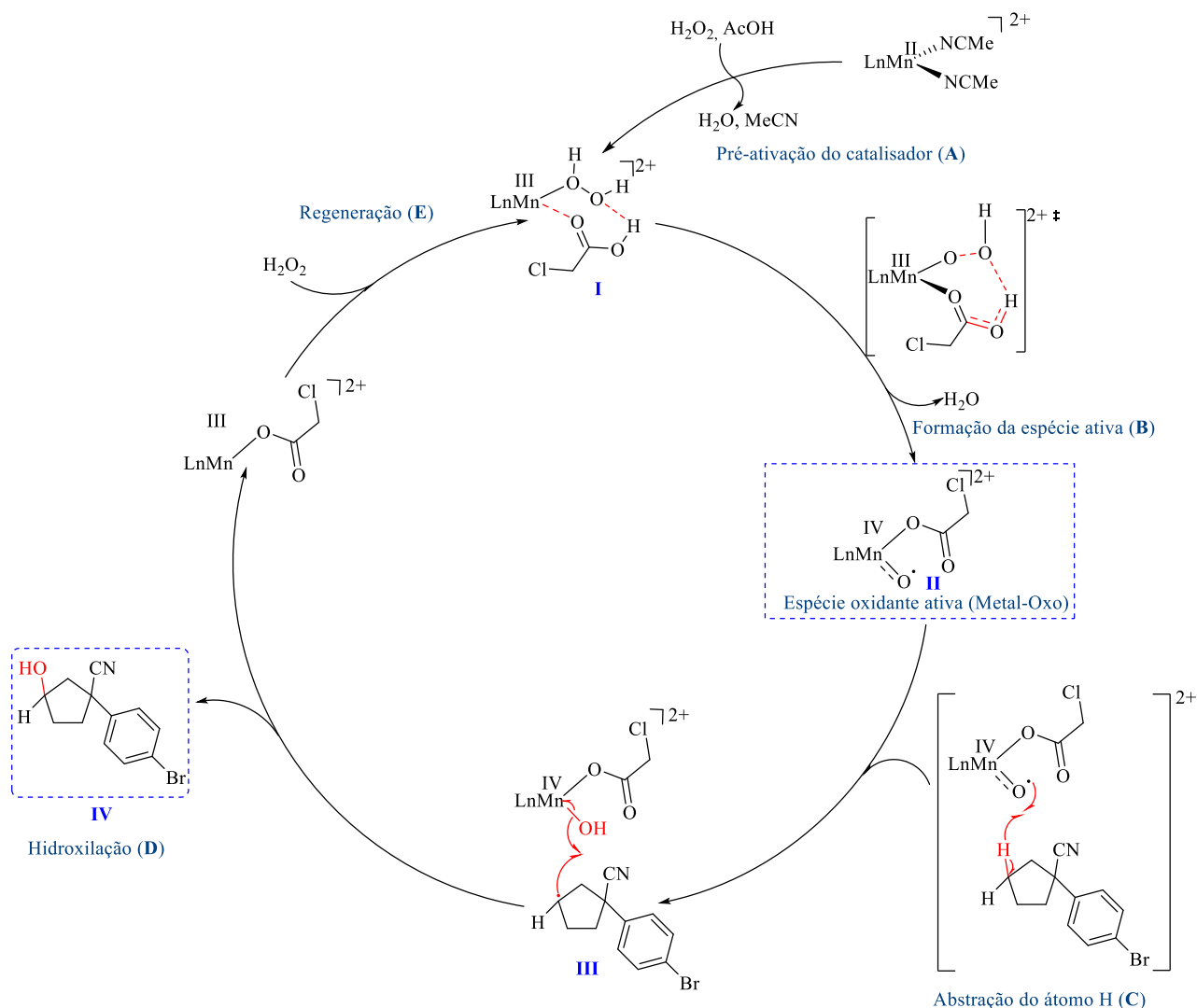
¹⁰⁶ Iglesias, R.; Diatta, L.; *Rev. Cenic. Cienc. Fis.* **1975**, 6, 141.

¹⁰⁷ Yoshida, K.; Okada, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 23089.

1.5. Mecanismo HAT para as reações oxidativas com o catalisador $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{-PDP})$

Os mecanismos envolvendo as funcionalizações de ligações C—H são estudados para cada sistema catalítico, assumindo as etapas gerais que envolvem a formação da espécie ativa, metal-oxo, e a abstração do átomo de hidrogênio.

Em 2021, através de estudos computacionais com as reações de oxidação envolvendo o catalisador $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{-PDP})$ desenvolvido por White e colaboradores, Wang e colaboradores apresentaram um modelo de mecanismo oxidativo para as reações guiadas pelo manganês-oxo (Esquema 28).¹⁰⁸



Esquema 28: Mecanismo proposto para funcionalização C—H com $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{-PDP})$

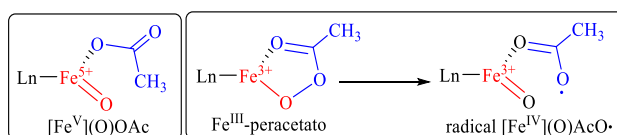
¹⁰⁸ Zhao, R.; Chen, X. Y.; Wang, Z. X.; *Org. Lett.* **2021**, 23, 1535.

Os estágios reacionais deste mecanismo envolvem a pré-ativação do catalisador (**A**), a formação da espécie cataliticamente ativa **I** (**B**), a abstração do átomo de hidrogênio (**H**) do substrato e formação do radical alquila (**C**), hidroxilação (**D**) e a regeneração da espécie cataliticamente ativa **I** (**E**).

A pré-ativação do catalisador acontece através da dissociação dos ligantes MeCN, na qual o metal livre se complexa com H_2O_2 formando o intermediário $\text{Mn}-\text{OH}$. A presença do ácido carboxílico (AcOH^{Cl}) forma $[\text{Mn}]\text{OAc}^{\text{Cl}}$ que por uma segunda interação com a molécula de H_2O_2 , forma intermediário $\text{M}^{\text{III}}-\text{hidroperoxo}$, $[\text{Mn}]\text{OOH}$ (**I**).

A clivagem da ligação $\text{O}-\text{O}$ do intermediário **I** assistida pelo ácido carboxílico (AcOH^{Cl}) forma a espécie ativa, o metal-oxo carboxilato, $[\text{Mn}](\text{O})\text{OAc}^{\text{Cl}}$ (**II**) na forma acíclica. Este resultado contrapõe-se ao ferro-oxo carboxilato que, em 2013 foi apresentado pelo trabalho de Shaik e colaboradores, como uma estrutura cíclica.¹⁰⁹

Nos cálculos computacionais realizados, os autores perceberam que a espécie $[\text{Fe}^{\text{V}}](\text{O})\text{OAc}$ tinha energia potencial elevada (8,1 kcal/mol) enquanto que o complexo peracetato férrico cíclico, $\text{Fe}^{\text{III}}-\text{peracetato}$, apresentou uma barreira energética menor (0,0 kcal/mol). A homólise da ligação $\text{O}-\text{O}$ gerou a espécie radicalar catalítica $[\text{Fe}^{\text{IV}}](\text{O})\text{AcO}^{\bullet}$ capaz de realizar as reações de oxidação das ligações $\text{C}-\text{H}$ (Esquema 29).



Esquema 29: Estruturas de ferro-oxo carboxilato.

A etapa **C** do mecanismo do esquema 28, acontece através de 2 eventos - a coordenação do material de partida a espécie ativa e a abstração do átomo de hidrogênio através do mecanismo HAT, formando o radical alquila **III**. Na etapa **D** ocorre a hidroxilação pelo *rebound* liberando o produto oxidado **IV** e a espécie $\text{M}^{\text{III}}-\text{OAc}$. Esta, ao interagir com o oxidante (H_2O_2) regenera o intermediário **I** reiniciando o ciclo catalítico.

¹⁰⁹ Wang, Y.; Janardanan, D.; Usharani, D.; Han, K.; Que, L. Jr.; Shaik, S.; *ACS Catal.* **2013**, 3, 1334.

Até o momento, este mecanismo apresenta um bom conjunto de informações sobre as etapas envolvidas durante as reações oxidativas das ligações C—H podendo ser utilizado como modelo nos estudos de funcionalização.

1.6. Desafios da Funcionalização C—H

Os dados referentes aos estudos sobre a funcionalização C—H mostram a relevância poderosa, mas desafiadora deste ramo. A capacidade de criar e/ou transformar moléculas orgânicas manipulando ligações C—H, que compõem a base dos esqueletos das moléculas orgânicas é uma ferramenta que inspira e incentiva por novos recursos metodológicos.

Existem diversas limitações que precisam ser vencidas como o controle quimiosseletivo para grupos funcionais mais reativos do que as ligações C(sp^3)—H, como os grupos que apresentam orbitais π (aromáticos e olefinas), além de oxidações remotas em compostos nitrogenados sem a complexação ácida ou o uso de grupos protetores.

Catalisadores mais seletivos e reativos (não necessariamente atuando juntos) capazes de funcionalizarem ligações em diversas posições da estrutura molecular impulsionam pesquisadores desta área a sempre inovar e buscar por novas possibilidades reacionais.

2. OBJETIVO

Analisar o comportamento do catalisador **A**, desenvolvido em nosso grupo de pesquisas, frente a reações de oxidação da ligação $C(sp^3)-H$ dos compostos nitrogenados apresentados na figura 3.

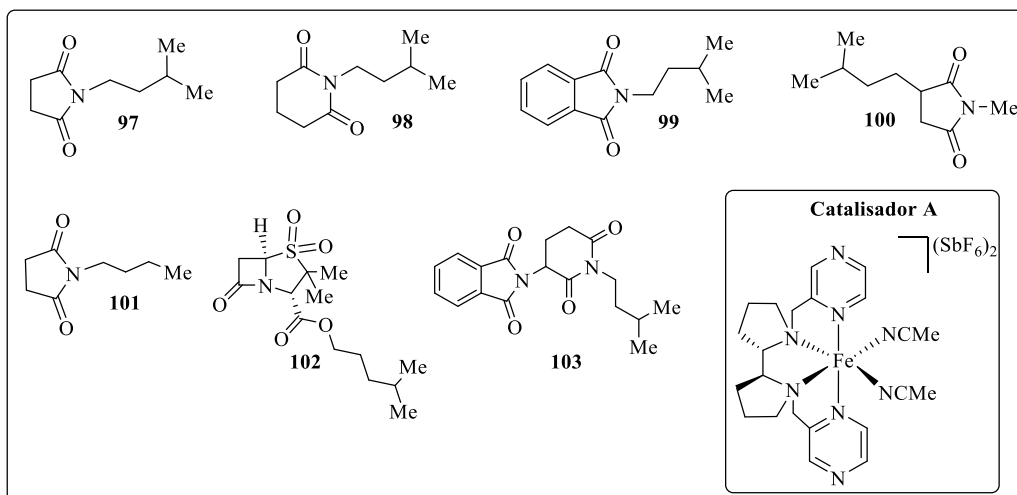


Figura 3: Compostos nitrogenados estudados nas reações de oxidação.

Avaliar possíveis eventos reacionais do composto **104**, formado na reação de oxidação com o composto **97**. Os compostos **105–108** apresentados da figura 4 foram propostos como possíveis intermediários gerados nas reações oxidativas com o catalisador **A** e a imida **97** nas condições oxidativas otimizadas neste trabalho.

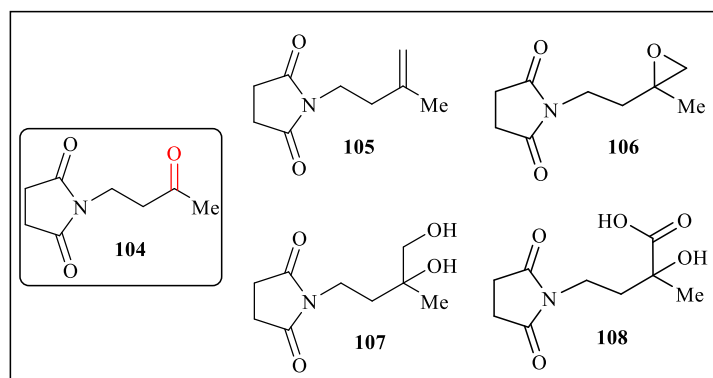


Figura 4: Compostos nitrogenados propostos e estudados em reações oxidativas com catalisador **A**.

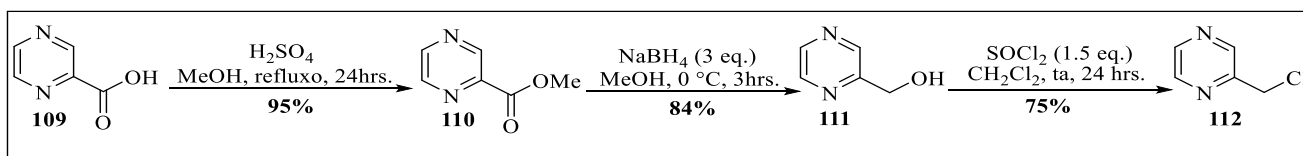
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Catalisador A

O catalisador **A** foi proposto e sintetizado com anéis pirazínicos na estrutura do ligante pelo nosso grupo de pesquisas. A presença dos dois átomos de nitrogênio livres na estrutura poderiam, em teoria, complexar com ácidos de Lewis ou de Brønsted e modularem a reatividade do catalisador durante as reações.

A síntese iniciou-se com a reação de esterificação de Fischer do ácido pirazínico (**109**) em MeOH seco e H₂SO₄ concentrado sob refluxo por 24 horas, levando à formação do composto **110** em 95% de rendimento.¹¹⁰ Sem a necessidade de purificação por cromatografia, seguiu-se para a reação de redução em MeOH com o agente redutor NaBH₄ durante 3 horas formando o álcool **111** em 84% de rendimento.¹¹¹

A terceira reação da síntese do catalisador **A** foi a cloração do álcool **111** com SOCl₂ em CH₂Cl₂ sob atmosfera de argônio. O composto **112** é instável e pode se decompor, portanto deve ser utilizado na próxima etapa rapidamente (Esquema 30).¹¹²



Esquema 30: Reações para formação dos compostos **110–112**.

As reações de redução incluem as reações de desoxigenação e de hidrogenação, sendo alguns dos agentes redutores o LiAlH₄, LiBH₄, NaBH₄ e BH₃. A escolha do reagente baseia-se em qual grupo funcional se deseja reduzir, por exemplo, cetonas e aldeídos são reduzidos a álcool com NaBH₄ enquanto LiBH₄ também reduz ésteres e ácidos carboxílicos e amidas.

LiAlH₄ e NaBH₄ são fontes de hidreto sendo o primeiro mais forte que o segundo devido ao átomo de Al, que é menos eletronegativo que o B, tornando a ligação Metal—H

¹¹⁰ Lee, Y. H.; Lee, J. M.; Kim, S. G.; Yong, S. L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2843.

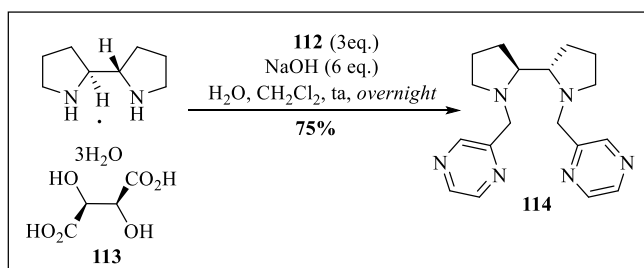
¹¹¹ Prasanth, C. P.; Joseph, E.; Abhijith, A.; Nair, D. S.; Ibnusaud, I.; Raskatov, J.; Singaram, B.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1431.

¹¹² Yin, L.; Yu, M.; Li, P.; Islam, S.; Goh, A. W.; Wang, K. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *26*, 5674.

mais polar com maior densidade negativa de carga no átomo de hidrogênio, logo de maior caráter redutor.

Apesar de o NaBH_4 não ser indicado para a redução de ésteres, para a redução do composto **110** foi possível utilizá-lo. Isso se deve à complexação do cátion sódio com os pares de elétrons livres dos átomos de nitrogênio da pirazina e oxigênio, deixando a carbonila mais eletrofílica e suscetível a sofrer ataque nucleofílico com o hidreto.¹⁰⁰

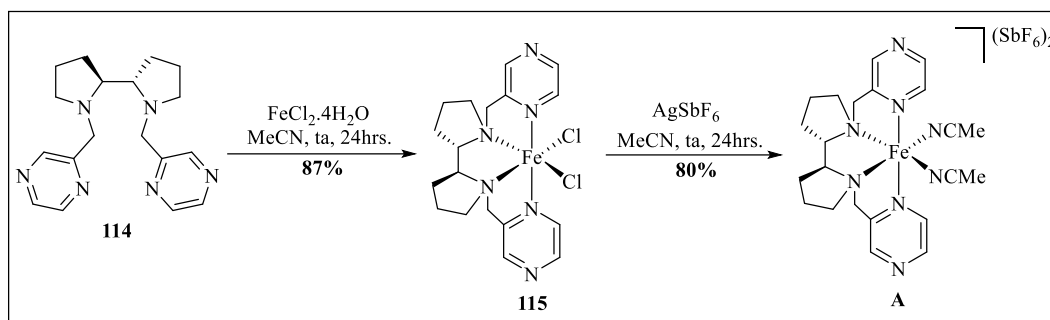
A preparação do ligante **114**, complexo **115** e reação de metátese que culmina no catalisador **A**, seguiu os procedimentos descritos dos trabalhos da White e colaboradores de 2007.³¹ O cloreto **112** em excesso, D-tartarato de (S,S)-2,2-bispirrolidina tri-hidratada (**113**) como reagente limitante na presença de NaOH forma o ligante **114** em 75% de rendimento (Esquema 31).



Esquema 31: Preparação do ligante **114**.

A reação de complexação entre o ligante **114** e $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ em MeCN por 24 horas sob atmosfera de argônio, formou o complexo **115** em 87% de rendimento. Este, decorreu da interação dos ligantes do tipo L, através dos pares de elétrons livres do nitrogênio (HOMO) com o metal $\text{Fe}(d^6)$ (LUMO), caracterizando uma interação de doação σ .

Por último, na reação de metátese ocorreu a troca dos ligantes cloro por MeCN na presença do AgSbF_6 com a concomitante precipitação de AgCl, sal branco insolúvel fornecendo o catalisador **A** em 80% de rendimento (Esquema 32).



Esquema 32: Preparação do catalisador **A**.

O catalisador **A** também foi produzido com o enantiômero L-tartarato (*R,R*)-2,2-bispirrolidina tri-hidratada seguindo os procedimentos apresentados acima.

3.2. Reações Oxidativas com Catalisador **A**

3.2.1. Otimização catalítica das condições reacionais

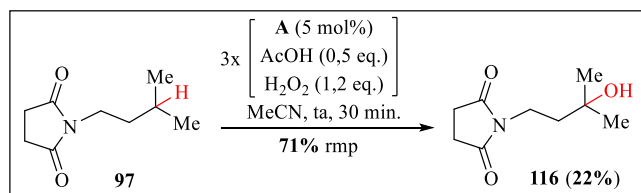
A escolha de substratos que contenham o grupo funcional imida para as reações de oxidação com o catalisador **A**, deve-se à desativação da basicidade do átomo de nitrogênio pela presença das duas carbonilas, favorecendo assim, a oxidação remota da ligação C—H e evitando as etapas de complexação com os ácidos de Lewis BF_3 e de Brønsted HBF_4 . A ressonância entre os pares de elétrons do nitrogênio e as duas carbonilas, também evita a oxidação da ligação $\alpha\text{C—H}$.

Inicialmente, a reação de oxidação com o composto **97** seguiu o método iterativo apresentado por Chen e White em 2007 sem a necessidade do uso de solventes degaseificados, proteção contra luz visível e atmosfera de N_2 ou Argônio. Utilizando MeCN como solvente, o ácido acético como o aditivo e H_2O_2 50% (v/v) como oxidante terminal.³¹ O método consiste em adicionar à mistura de 0,1 mmol do substrato **97** dissolvido em 0,2 mL de solvente:

- A solução de 5 mol% de catalisador e 0,05 mmol de ácido carboxílico diluídos em 0,1 mL de solvente.
- A solução 0,12 mmol de H_2O_2 50% (v/v) em H_2O diluída em 0,92 mL de solvente durante 60–75 s;
- A reação permanece 10 minutos e então ambas adições são feitas mais duas vezes, respeitando-se um intervalo de 10 minutos entre elas totalizando 30 minutos de reação;

- O solvente foi removido a pressão reduzida e a mistura filtrada em *plug* de sílica para retirada do catalisador com a mistura de 100 mL de CHCl_3 :MeOH (95:5) como eluente;
- O solvente foi removido por concentração à pressão reduzida e, para determinação do rendimento, o bruto reacional foi analisado por RMN de ^1H de 250 MHz com o 3,5-bis(trifluorometil)bromobenzeno como padrão interno.

A reação foi feita em triplicata na escala de 0,1 mmol do substrato, alcançando rendimento de 22% para o produto **116** e 71% de recuperação de material de partida **97** (Esquema 33).



Esquema 33: Reação de oxidação do composto **97**.

Na figura 5 há a representação dos espectros de RMN de ^1H do substrato **97** e do produto **116** obtido pela reação de oxidação. O sinal do dubleto em 0,92 ppm do substrato **97**, referente ao acoplamento das duas metilas com o átomo de H do carbono terciário, altera-se para o singleto em 1,25 ppm no produto **116**.

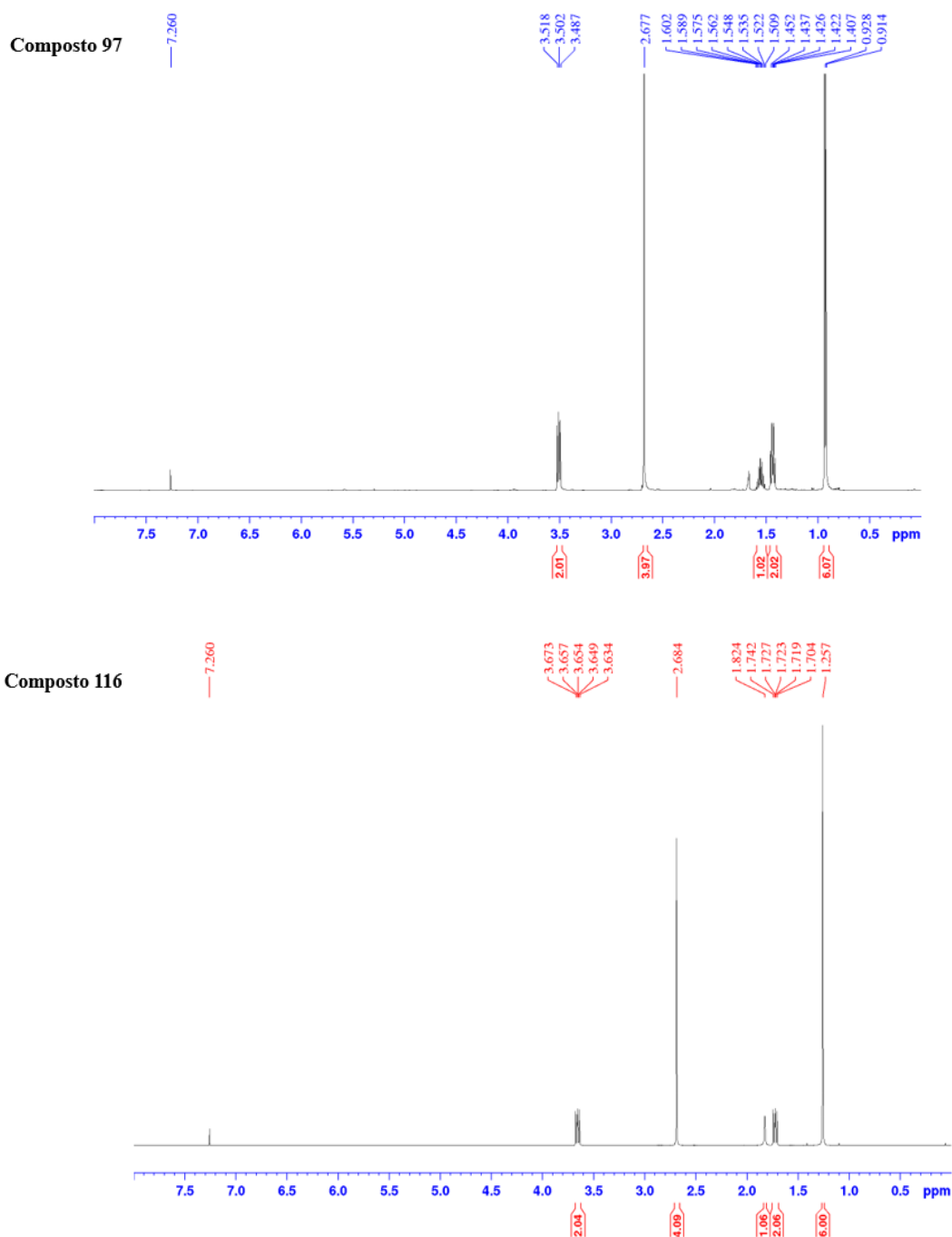


Figura 5: Representação dos Espectros de ^1H RMN dos compostos **97** e **116**.

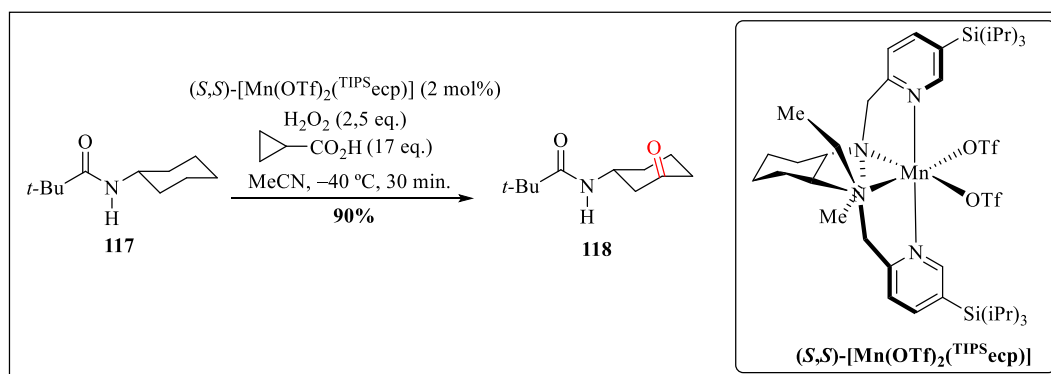
Visando encontrar condições reacionais que proporcionassem melhores rendimentos para os produtos de oxidação, a otimização reacional foi realizada variando-se os ácidos carboxílicos, solventes e as quantidades do oxidante terminal (H_2O_2) seguindo as condições do método iterativo.

3.2.2. Otimização variando-se o ácido carboxílico

As propriedades dos ácidos carboxílicos como a capacidade de doar prótons e realizar ligações de hidrogênio, contribuem para a interação com o centro metálico do catalisador ao lado *cis* do sítio onde o H₂O₂ é inserido, auxiliando na formação da espécie ativa (metal-oxo).

Os ácidos podem modular a reatividade e seletividade de um catalisador dependendo das contribuições eletrônicas e estéricas dos mesmos.¹¹³ O trabalho de Jacobsen em 2001 e White em 2007 ilustraram a importância do ácido acético como aditivo nas reações com complexos de ferro não-heme.⁶⁶ Reações oxidativas com o Mn(CF₃-PDP), mostraram que o melhor aditivo seria um ácido mais forte, como o ácido cloroacético.⁷⁸

Em 2017, Costas e colaboradores analisaram a eficiência enantiosseletiva do (S,S)-[Mn(OTf)₂(^{TIPS}ecp)], catalisador com grande impedimento estérico, frente a assistência dos ácidos carboxílicos nas reações. Dentre os ácidos carboxílicos estudados, os melhores rendimentos e seletividades foram na presença do ácido ciclopropanóico devido a sua rigidez estrutural e estabilidade frente a reação de oxidação. (Esquema 34).¹¹⁴



Esquema 34: Reação de Oxidação Enantiosseletiva com o catalisador (S,S)-[Mn(OTf)₂(^{TIPS}ecp)].

Portanto, neste tópico, reações de oxidação utilizando o catalisador **A** com os ácidos carboxílicos – ácido acético, ácido propanóico, ciclopropanóico, isobutírico, pivalico, 2-etil-hexanóico, cloroacético e benzoico, dispostos na figura 6, foram estudados.

¹¹³ Cussó, O.; Garcia-Bosch, I.; Ribas, X.; Lloret-Fillol, J.; Costas, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14871.

¹¹⁴ Milan, M.; Bietti, M.; Costas, M.; *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 196.

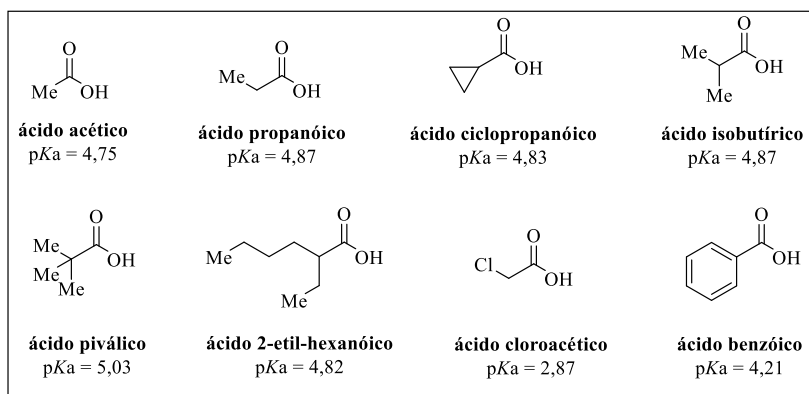


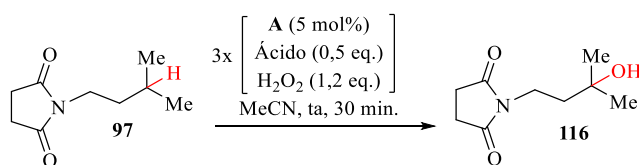
Figura 6: Ácidos carboxílicos utilizados para os estudos catalíticos.

A tabela **1** mostra os resultados obtidos dos experimentos variando-se os ácidos carboxílicos. O ácido isobutírico foi o aditivo que forneceu o maior rendimento (33%) para o produto **116**. O ácido acético, ácido propanóico e ácido ciclopropanóico apresentaram rendimentos próximos a 22%, enquanto o ácido cloroacético, ácido benzóico e ácido piválico apresentaram os menores rendimentos.

Os valores de pK_a dos ácidos estudados estão entre 4,20–5,03, com exceção do ácido cloroacético que apresenta $pK_a = 2,87$. Aparentemente, não há um padrão em como o pK_a afeta as reações já que os menores rendimentos foram obtidos com dois ácidos de pK_a distantes (cloroacético e benzóico), enquanto que o ácido propanoico e isobutírico apresentam o mesmo pK_a , mas rendimentos diferentes. Logo, pode-se induzir que os efeitos estéreos de um ácido sejam fatores mais relevantes para que a reação oxidativa aconteça.¹¹⁵

O ácido 2-etil-hexanóico apresenta uma cadeia longa que pode causar impedimento estérico ao metal-oxo. O ácido benzóico e ácido piválico provavelmente apresentam impedimento estérico causado pelo anel aromático e pelos três grupos metilas, respectivamente. Além disso, o ácido benzóico poderia competir com o substrato da reação para ser oxidado, no entanto não foi observado sinais característicos dos possíveis produtos.

¹¹⁵ Gonsalves, A.; Arménio C. Serra, A.; *J. Mol. Cat. A. Chem.* **2001**, 168, 25.

Tabela 1: Rendimento do produto **116** e a recuperação do composto **97** (rmp).

Entrada	Ácido	Rendimento (%)	rmp (%)	Balanço de Massa (%)
1		22	71	93
2		22	72	94
3		25	71	96
4		33	58	91
5		9	85	94
6		19	71	90
7		12	82	94
8		4	66	70

*Os rendimentos apresentados referem-se à média da triplicata realizada para cada reação.

A recuperação do material de partida (rmp) nas reações oxidativas, indica o quanto do composto **97** não reagiu e não foi degradado no meio reacional, podendo ser reutilizado em outra reação, após processos de purificação.

O balanço de massa quantifica a soma dos rendimentos do produto **116** e da recuperação do material de partida **97**. Este dado indica se ocorre perdas significativas dos compostos como também a possibilidade de subprodutos estarem sendo formados. Com exceção da reação de oxidação com o ácido benzóico, as reações com os ácidos carboxílicos apresentaram balanço de massa na faixa de 90%, indicando que não há perdas durante o processo e que subprodutos, se formados, estão em mínimas quantidades para serem detectados.

Portanto, baseando-se somente nos rendimentos das reações oxidativas apresentados na tabela **1**, o ácido isobutírico foi o melhor aditivo ácido deste segmento de otimização.

3.2.3. Otimização variando-se os solventes

Neste segmento, a acetonitrila (MeCN) e misturas de acetonitrila com 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP), eucaliptol, γ -valerolactona (GVL) e *terc*-amil-álcool (TAA) foram investigados como possíveis solventes para as reações de oxidação com o catalisador **A** (Figura 7).

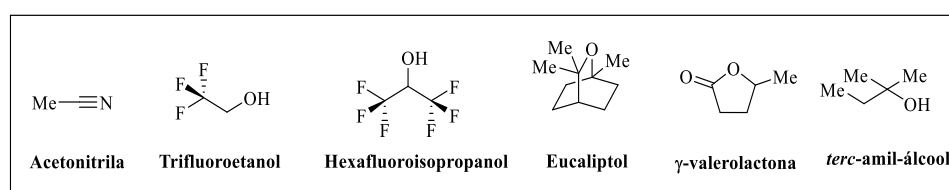
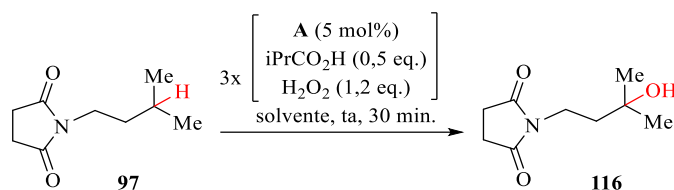


Figura 7: Solventes estudados nas reações de oxidação com o catalisador **A**.

A dissolução completa do catalisador **A** ocorreu somente em MeCN, logo, foi necessária uma mistura de razão 4:1 de acetonitrila:outros solventes para que os estudos pudessem ser realizados. A tabela **2** mostra os resultados obtidos nas condições investigadas.

Tabela 2: Rendimento do produto **116** e recuperação do composto **97** (rmp).

Entrada	Solvente	Rendimento (%)	rmp (%)	Balanço de Massa (%)
1	MeCN	33	58	91
2	MeCN:TFE (4:1)	38	56	94
3	MeCN:HFIP (4:1)	38	55	93
4	MeCN:TAA (4:1)	0	97	97
5	MeCN:Eucaliptol (4:1)	0	95	95
6	MeCN:GVL (4:1)	0	94	94

*Os rendimentos apresentados referem-se à média da triplicata realizada para cada reação.

A mistura com os solventes fluorados (HFIP e TFE) aumentou o rendimento das reações de oxidação de 33%, obtido somente na presença de MeCN, para 38% de rendimento. Entretanto, os solventes *t*-amil álcool, eucaliptol e γ -valerolactona, mostraram-se não adequados para estas reações, dado que não foi observado a formação do produto **116** e o material de partida foi recuperado.

Analizando os rendimentos obtidos com HFIP e TFE, nota-se que são os mesmos e, desta forma, por uma questão econômica, já que o TFE é mais barato, optou-se por utilizá-lo como cossolvente nos próximos estudos.

A escolha em estudar estes solventes deve-se a possibilidade de analisar a solubilidade, a seletividade e reatividade do catalisador **A** frente as reações de oxidação. A finalização deste segmento de otimização determinou a mistura de solventes 4:1 (MeCN:TFE) como sendo a melhor opção a ser utilizado nas reações de oxidação com o catalisador **A**.

3.2.4. Método de Adição Lenta

Após a otimização do ácido carboxílico e solvente a serem utilizados nas reações de oxidação com o catalisador **A**, foi feita a alteração do método iterativo para o método de adição lenta, para manter baixas as concentrações do oxidante ativo no meio reacional

diminuindo a taxa de decomposição do catalisador e melhorando a produtividade geral do catalisador.¹¹⁶

A uma mistura de 0,3 mmol de substrato com 5 eq. de ácido isobutírico diluídos em 0,6 mL de MeCN:TFE (4:1) adicionou-se, simultaneamente, através do equipamento de injeção automática (*syringe pump*), a solução de 15 mol% de catalisador dissolvido em 0,45 mL de MeCN:TFE (4:1) e a solução de 9 eq. de H₂O₂ 50% (v/v) em H₂O diluída em 3,6 mL de MeCN:TFE (4:1) com seringas de 1 mL e 12 mL, respectivamente na taxa de 3,6 mL.h⁻¹ e sob agitação magnética.

Após a adição, agitou-se vigorosamente por mais 30 minutos. Ao final, o solvente foi reduzido a 0,5 mL, diluído em 20 mL de CH₂Cl₂ e neutralizado com solução aquosa saturada de NaHCO₃. Extraíu-se com CH₂Cl₂ duas vezes, secou-se com Na₂SO₄, filtrou-se em algodão, concentrou e purificou por cromatografia *flash* em coluna de sílica com fase móvel CHCl₃:MeOH (95:5) seguido por uma segunda purificação com fase móvel EtOAc:Hexano (8:2).

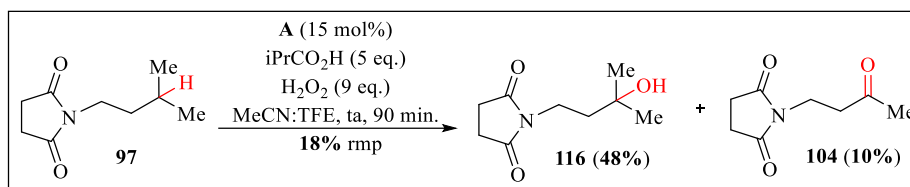
Os compostos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C e os rendimentos reportados referentes a duplicata das reações de oxidação.

3.2.4.1 Reação de oxidação com o composto 97

A reação oxidativa com o composto **97** foi refeita utilizando o método de adição lenta que ocasionou aumento no rendimento do produto **116** para 48% de rendimento quando comparado aos 38% de rendimento da reação de oxidação feita no processo de otimização com o método iterativo.

Entretanto, além deste, notou-se a formação de um subproduto em 10% de rendimento. Ao analisar o RMN de ¹H e ¹³C, os sinais encontrados no espectro indicavam ser a cetona **104** um produto não esperado para este sistema catalítico. (Esquema 35).

¹¹⁶ Vermeulen, N. A.; Chen, M. S.; White, M. C.; *Tetrahedron* 65, **2009**, 3078.



Esquema 35: Reação oxidativa com o composto **97** formando os produtos **116** e **104**.

O subproduto **104** formado envolve a quebra da ligação C—C e a formação da ligação C—O, algo inesperado e, no nosso entendimento, difícil de acontecer. Na figura **8** está o espectro de RMN de ^{13}C da cetona **104**. A presença do sinal característico em 205,7 ppm, que se refere ao carbono da carbonila, confirma a formação da cetona.

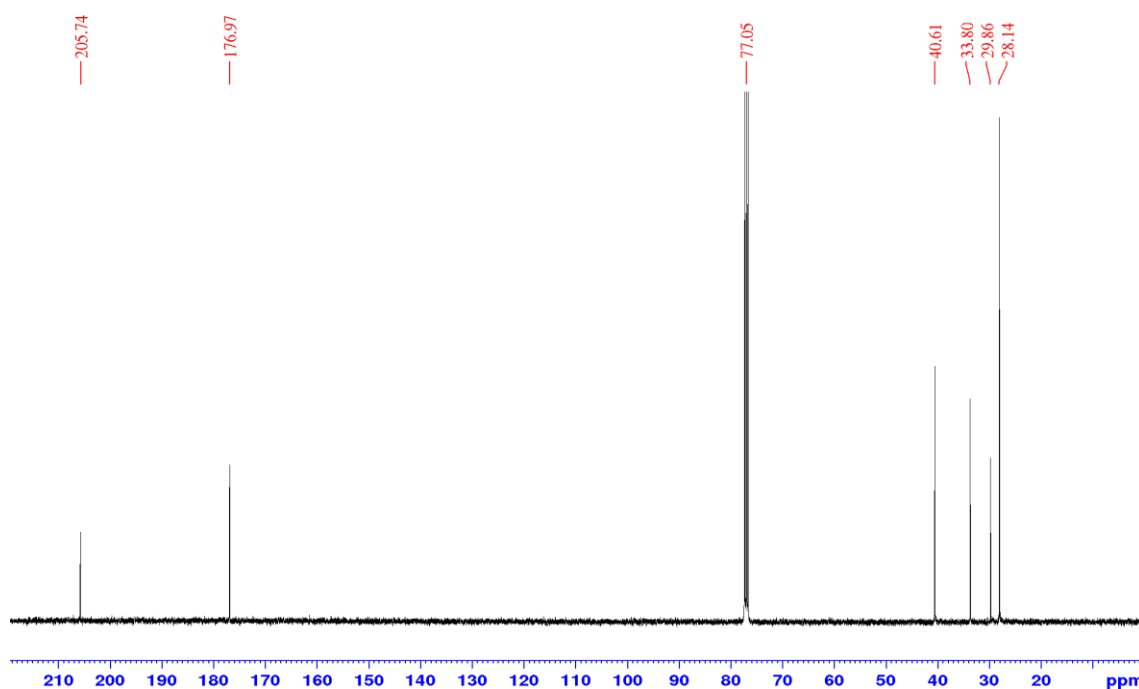


Figura 8: RMN de ^{13}C da cetona **104**.

Na figura **9** está o espectro de massas de alta resolução da cetona **104**, com sinal de maior intensidade da m/z sendo 170,0811, referente à amostra protonada e 192,0629 para o aduto da molécula com o átomo de Na^+ .

Espectro completo de 100 a 1000 m/z em modo positivo

KAP071-cetona #24-39 RT: 0.11-0.18 AV: 16 NL: 1.15E9

T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1000.0000]

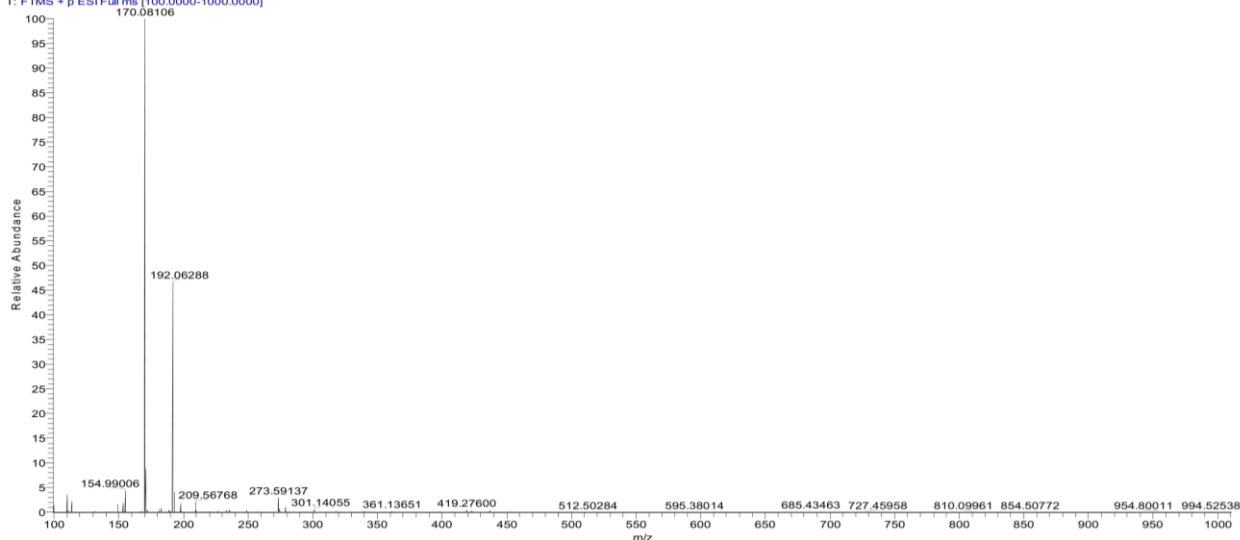


Figura 9: Espectro de Massas de Alta Resolução para a cetona **104**.

Na literatura, as reações de ativação promovida por metal podem envolver a clivagem da ligação C—C, no entanto, são transformações limitadas quando comparadas à ativação da ligação C—H. Alguns dos fatores que afetam são os orbitais e estarem congestionadas estericamente por ligações C—H, que geralmente são as primeiras a reagirem.^{117,118}

Outro problema enfrentado é que a energia da ligação σ C—C é frequentemente maior do que a da ligação C—Metal, formada durante o processo de formação dos organometálicos. Portanto, essa transformação se torna desfavorável termodinamicamente, mesmo que a clivagem da ligação σ C—C seja favorável.¹¹⁹

A funcionalização da ligação C—C em C—O pela química do ferro, até onde sabemos, não foi reportado na literatura até o momento. Logo, a formação do subproduto **104** pela reação de oxidação com o catalisador **A** é um resultado inovador e promissor. Além disso, a possibilidade de economizar as etapas reacionais de uma rota sintética para a formação do mesmo, também confere uma grande vantagem.

Com 10% de rendimento, provavelmente o processo de clivagem da ligação C—C ocorre em paralelo ao mecanismo de oxidação da ligação C—H para a formação do

¹¹⁷ Murakami, M.; Ishida, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13759.

¹¹⁸ Rybtchinski, B.; Milstein, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 870.

¹¹⁹ Simões, J. A. M.; Beauchamp, J. L.; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 629.

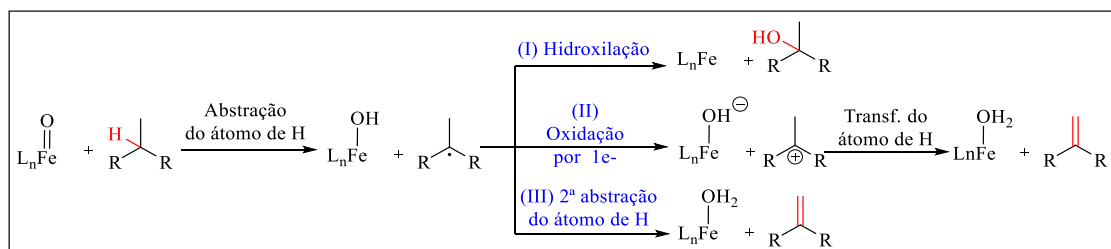
produto hidroxilado, em menor velocidade ou ainda, dependente do produto de oxidação majoritário.

3.2.5. Hipóteses mecanísticas para a clivagem oxidativa da ligação C—C

A formação da metilcetona como subproduto da reação oxidativa com o catalisador **A** instigou o interesse em entender quais etapas reacionais e intermediários poderiam estar envolvidos. Uma das hipóteses ponderadas, baseou-se nos postulados feitos para a compreensão dos possíveis caminhos reacionais seguidos pelos sistemas enzimáticos (Esquema 36).

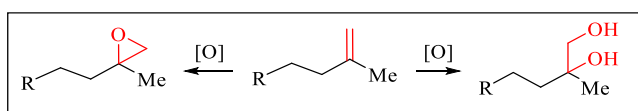
Após a abstração do átomo de hidrogênio e a formação do radical alquila, três caminhos reacionais são possíveis para a formação dos novos compostos, sendo:

- (I) Formação do produto hidroxilado;
- (II) O radical alquila sofre oxidação adicional para o intermediário carbocátion seguido pela transferência do átomo de H formando um alceno;
- (III) Processo de desaturação na qual ocorre uma segunda abstração homolítica de átomo de H levando ao alceno.



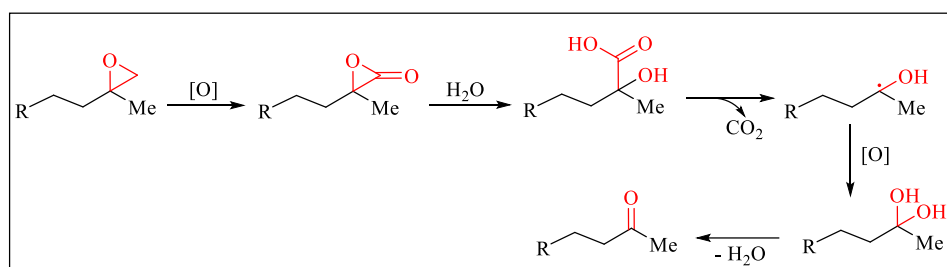
Esquema 36: Mecanismos postulados.

Guiando-se por estas alternativas, o caminho para a formação do subproduto **104** poderia iniciar pelo caminho II ou III com a formação de um alceno. No meio reacional, o H_2O_2 está em excesso com relação ao substrato, o que poderia levar a várias subseqüentes reações oxidativas, além da reação de oxidação principal. Portanto, o alceno formado poderia seguir para dois possíveis intermediários – epóxido ou diol (Esquema 37).

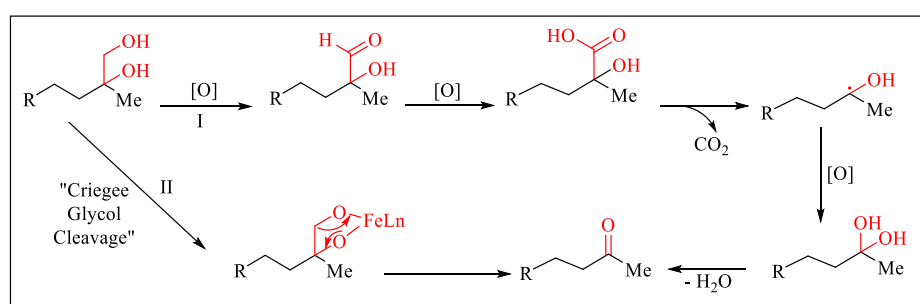


Esquema 37: Possíveis intermediários da oxidação do alceno.

No caso do epóxido, a reação de oxidação do mesmo levaria à formação de uma lactona que, por hidrólise, formaria o hidroxi-ácido. Através do processo de descarboxilação guiado pela espécie metal-oxo, ocorreria a eliminação do gás carbônico (CO_2) formando o radical secundário e posteriormente, em processo *rebound*, o diol geminal. A desidratação produziria a cetona **104** (Esquema 38).

**Esquema 38:** Possíveis etapas reacionais para a reação de oxidação com o epóxido.

No caso do diol, dois caminhos são possíveis. No caminho **I**, a oxidação subsequente formaria um aldeído e em seguida um hidroxi-ácido, que seguiria as etapas apresentadas no esquema 39. No caminho **II**, o diol poderia ser clivado por uma reação baseada na reação de Criegee Glycol Cleavage de 1931, na qual o oxigênio do diol se liga ao Fe do metal-oxo formando um intermediário que ao ser clivado, levaria a metilcetona **104** (Esquema 39).

**Esquema 39:** Possíveis etapas reacionais para a reação de oxidação com o diol.

Diante das hipóteses apresentados, os compostos **105–108** foram propostos como substratos para reações de oxidação com o catalisador **A** nas condições reacionais apresentadas no item 3.2.4 (Figura 10).

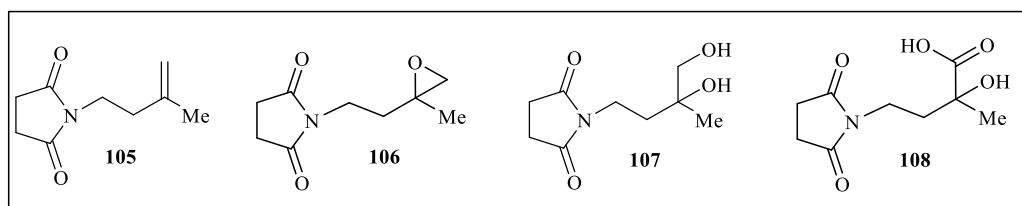
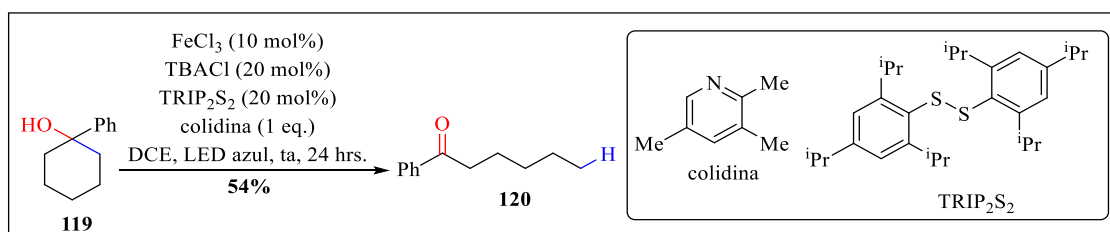


Figura 10: Compostos propostos para reação oxidativa com catalisador **A**.

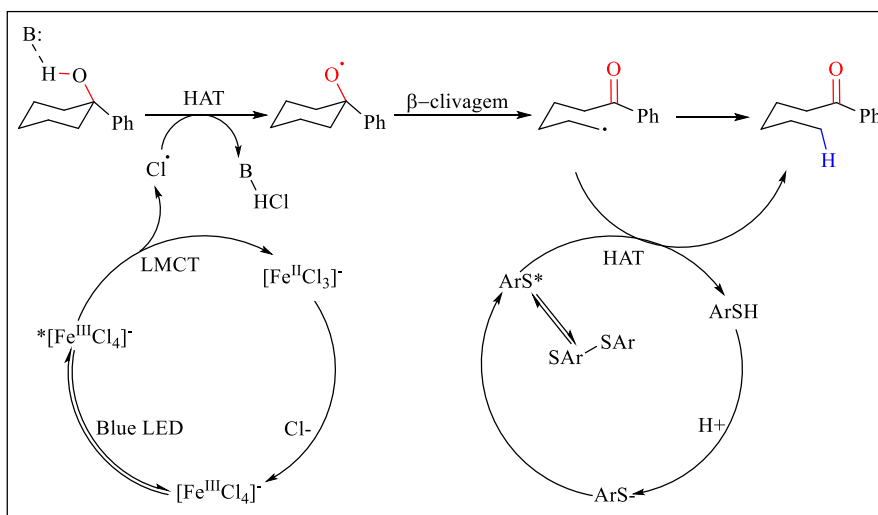
Em 2021, Peng Hu e colaboradores apresentaram um estudo sobre a possibilidade dos álcoois, formados durante as reações de oxidação, serem precursores radicais para clivagem das ligações C—C formando cetonas. Apesar da dificuldade imposta pela energia de ligação da ligação O—H ($438 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), a reação de fotocatalise com FeCl_3 como fotocatalisador na presença de luz foi eficiente para a desconstrução/hidrogenação dos álcoois (Esquema 40).¹²⁰



Esquema 40: Reação de fotocatalise com clivagem de ligação C—C.

O mecanismo proposto ocorre através do radical cloro formado pela fotoexcitação de $[\text{FeCl}_4]^-$ através do processo LMCT (transferência de carga ligante-metal) (Esquema 42).

¹²⁰ Liu, W.; Wu, Q.; Wang, M.; Huang, Y.; Hu, P.; *Org.Lett.* **2021**, 23, 8413.

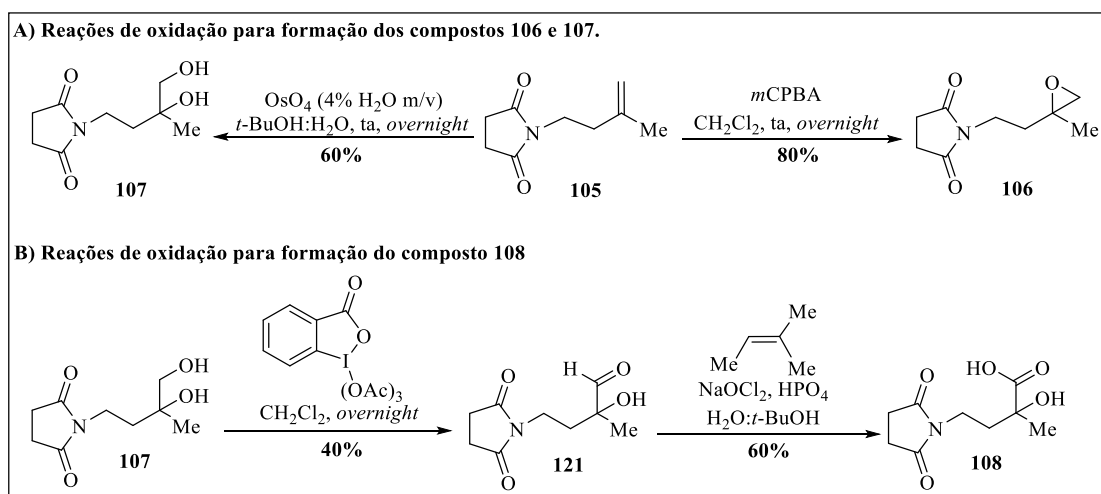


Esquema 41: Mecanismo proposto para fotocatalise com FeCl_3 .

Baseando-se neste trabalho, foi proposto que o composto **116**, obtido majoritariamente pela reação de oxidação com a imida **97**, pudesse ser um intermediário para a formação da metilcetona e desta forma, também foi proposto como substrato.

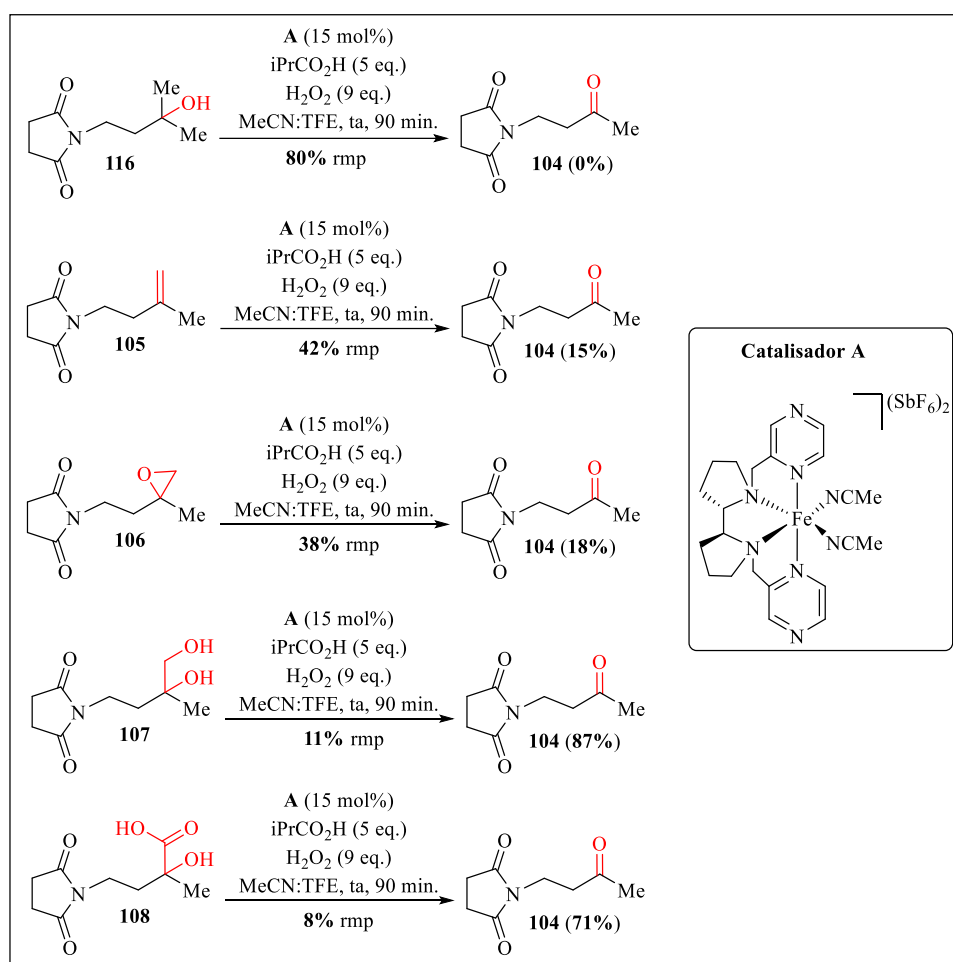
3.2.5.1. Reação de Oxidação com os compostos 105–108 e 116

As sínteses dos compostos **105–108** foram, até este trabalho, inéditas. O alceno **105** foi material de partida para formação do epóxido **106**, através da reação de epoxidação com *m*-CPBA e também do diol **107** pela reação de oxidação com OsO_4 4% (m/v) em água. O diol **107** foi material de partida para a formação do hidroxi-ácido **108**, através da reação de oxidação de Dess–Martin seguida pela reação de oxidação de Pinnick (Esquema 42).



Esquema 42: A) Reações de oxidação dos compostos **106** e **107**. B) Reações de oxidação do composto **108**.

As reações de oxidação com os compostos propostos foram realizadas em duplicata seguindo o método de adição lenta (Esquema 43), descrito no escopo reacional (item 3.2.4).



Esquema 43: Reação oxidativa com os compostos **105–108** e **116**.

A reação de oxidação com o composto **116** não levou à formação do composto **104** e, desta forma, o álcool **116** não deve ser um intermediário que leva à formação da cetona. O alceno **105** e o epóxido **106** formaram a metilcetona **104** em 15% e 18% de rendimento, respectivamente.

A reação de oxidação do diol **107** e o hidroxi-ácido **108** formaram a metilcetona **97** em 87% e 71% de rendimento, respectivamente. Estes valores podem ser um indício

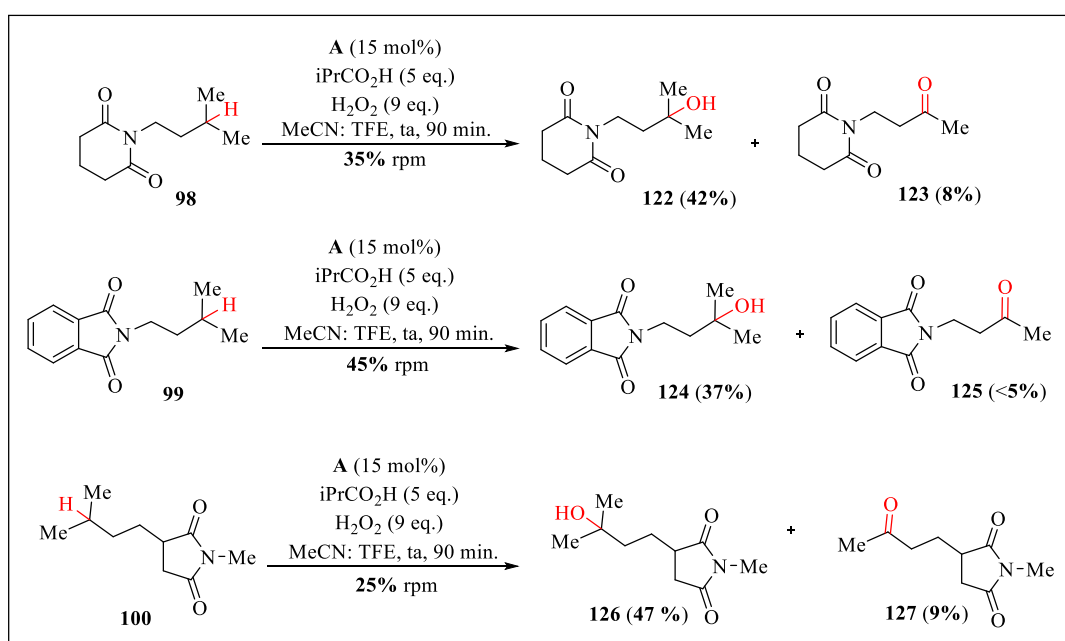
que, para a formação da metilcetona, todos os compostos avaliados, com exceção do álcool **116**, podem ser intermediários para a formação da metilcetona.

Todos estes resultados, até o momento, são inéditos para as reações catalíticas mediadas por ferro. A confirmação de quais etapas reacionais realmente acontecem durante o processo oxidativo das ligações C—H e C—C, até o momento não foi possível. Estudos futuros envolvendo cálculos computacionais e técnicas analíticas como o acompanhamento reacional através da Espectrômetro de Massas serão essenciais para o entendimento desta transformação.

3.2.6. Estudos oxidativos com compostos propostos como escopo reacional

3.2.6.1. Compostos 98–101

As reações de oxidação apresentadas neste trabalho são os primeiros estudos com o catalisador **A** sintetizado no grupo de pesquisa, logo, torna-se necessário o entendimento do alcance do mesmo e a reprodutibilidade frente a diferentes compostos. Neste quesito, os compostos **98–101** foram propostos como escopo reacional (Esquema 44).



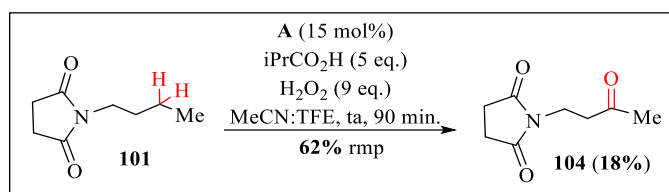
Esquema 44: Reações de oxidações com os compostos **98–100**.

Os compostos **98** e **100** apresentam uma glutarimida e uma succinimida na estrutura que, devido ao efeito retirador de elétrons, influenciam para a oxidação remota

da ligação C—H formando os produtos hidroxilados **122** e **126** em rendimentos de 42% e 47%, além dos subprodutos **123** e **127** em rendimentos abaixo de 10% respectivamente.

O composto **99** apresenta o grupo ftalimido, grupo com maior capacidade retiradora de elétrons do que o grupo imida logo, o rendimento ser menor para o composto **124** é justificável, assim como a formação da metilcetona **125** em rendimentos menores de 5%.

Os três compostos estudados apresentam ligações C(sp³)—H terciárias, logo também estudamos o comportamento do catalisador **A** na presença de ligações C(sp³)—H secundárias com o composto **101**, nas mesmas condições reacionais apresentadas no item 3.2.4. (Esquema 45).



Esquema 45: Reação catalítica com o composto **101**.

A presença do TFE (2,2,2-trifluoroetanol) poderia possibilitar a formação do hidroxilado, como no trabalho apresentado por Costas em 2017, mas não foi o resultado observado. A metilcetona **104** formada em 18% de rendimento informa que provavelmente o catalisador **A** não é um oxidante tão eficiente para sítios secundários como é para sítios terciários.

3.2.6.2. Aplicação da reação de oxidação em sistemas complexos

A sulbactama (**128**) é um antibiótico derivado do ácido 6-aminopenicilânico utilizado como inibidor de β -lactamase, enzima que se caracteriza pela resistência bacteriana frente aos antimicrobianos β -lactâmicos, como a penicilina. No entanto, devido à baixa disponibilidade decorrente da má absorção pelo trato gastrointestinal, síntese de análogos da sulbactama foram estudados e preparados na década de 80 a fim de contornarem este problema.^{121,122}

¹²¹ English, A. R.; Girard, D.; Jasys, V. J.; Martingano, R. J.; Kellogg, M. S.; *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 344.

¹²² English, A. R.; Retsema, J. A.; Girard, A. E.; Lynch, J. E.; Barth, W. E.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1978**, 14, 414.

A síntese de pró-fármacos com dois grupos ésteres, como o composto **129** demonstrou que os ésteres hidrofílicos polares poderiam melhorar a biodisponibilidade oral. As vantagens do grupo carboxila na molécula são a de conferir maior solubilidade em água, especialmente com o aumento do pH, como no caminho do estômago para o intestino delgado.^{123,124}

Diante dos resultados eficientes através da síntese destes análogos, outros compostos análogos da sulbactama foram preparados como a sultamicilina (**130**), que também apresenta uma porção de ampicilina. A combinação dos dois antibióticos permite a extensão da atividade antibacteriana para cepas de bactérias produtoras de β -lactamase que, de outra forma, seriam resistentes (Figura 11).¹²⁵

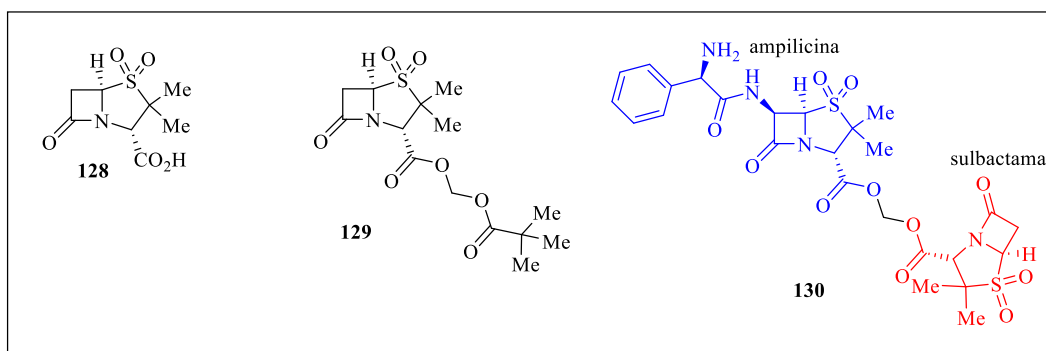


Figura 11: Sulbactama e seus análogos.

A talidomida (**131**), uma droga sintética desenvolvida na década de 50, foi utilizada inicialmente como sedativo, anti-inflamatório e medicamento para náuseas por mulheres grávidas. A má-formação congênita nos bebês devido ao enantiômero *S*, tornou-a proibida para mulheres grávidas na década de 60 (Figura 12).^{126,127}

No entanto, devido a suas propriedades biológicas, foi de grande interesse a síntese de análogos capazes de melhorarem as ações terapêuticas e imunomoduladoras para o tratamento de algumas doenças como hanseníase e mieloma múltiplo.¹²⁸ A primeira série de análogos da talidomida descritos na literatura foram aqueles que estudados sobre

¹²³ Ferres, H.; *Drugs Today* **1983**, 19, 499.

¹²⁴ Daehne, W. V.; Frederiksen, E.; Gundersen, E.; Lund, F.; Morch, P.; Petersen, H. J.; Roholt, K.; Tybring, L.; Godtfredsen, W. O.; *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 607.

¹²⁵ Friedel, H. A.; Richards, D. M. C.; Goa, K. L.; *Drugs* **37** **1989**, 491.

¹²⁶ Lenz, W.; *Teratology* **1988**, 38, 203.

¹²⁷ Miller, M. T.; Stromland, K.; *Teratology* **1999**, 60, 306.

¹²⁸ Kim, J. H.; Scialli, A. R.; *Toxicol Sci.* **2011**, 122, 1.

os efeitos teratogênicos como o composto EM-12 (**132**). A falta do grupo carbonila da ftalimida torna o composto mais hidrolítico *in vivo*.

No Brasil, em 2005 foi autorizado o uso de lenalidomida (**133**), de nome comercial Revlimid, para o tratamento de transfusão para dependentes com síndrome mielodisplásica e tratamento de mieloma múltiplo. No entanto, um problema em relação à segurança de qualquer análogo da talidomida é descobrir se ele também possui propriedades teratogênicas (Figura 12).

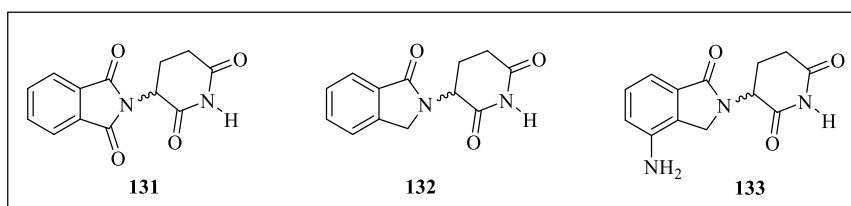


Figura 12: Talidomida e seus análogos.

Diante da possibilidade de se sintetizar novos análogos dos dois compostos apresentados (sulbactama e talidomida) e, os mesmos serem compatíveis com as condições oxidativas utilizadas, os compostos **102** e **103** foram propostos para serem estudados em reações de oxidação com o catalisador **A** (Figura 13).

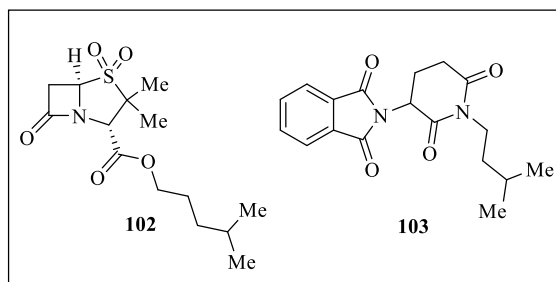
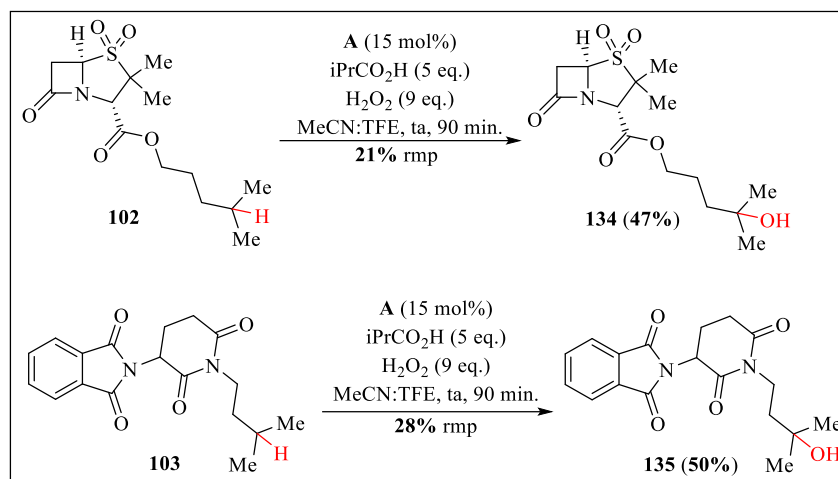


Figura 13: Análogo da talidomida e análogo da sulbactama.

A reação de oxidação com os compostos **102** e **103** foi feita seguindo o método de adição lenta descrito no item 3.2.4. considerando escala de 0,2 mmol do substrato (Esquema 46).



Esquema 46: Reações de oxidações com os compostos **102** e **103**.

A presença do grupo sulfona e um grupo éster na estrutura no composto **102**, dois grupos retiradores de elétrons, impede a oxidação direta α -nitrogênio e a oxidação da região alquila remota torna-se eficiente conferindo o produto **134** em 47% em dois ciclos oxidativos. Ainda não há informações na literatura de que este análogo poderia ter alguma atividade biológica.

O composto **103** apresenta um grupo ftalimido e uma glutarimida na estrutura, dois grupos retiradores de elétrons. Porém, o grupo ftalimido não afeta muito no sítio terciário devido a distância entre eles, já a glutarimida, mais próxima da região alquila, influencia e o produto **135** foi obtido em 50% de rendimento. Ainda não há informações na literatura de que estes análogos poderiam ter alguma atividade biológica.

3.2.7. Estudos oxidativos com o ácido de Lewis Sc(OTf)₃ como aditivo

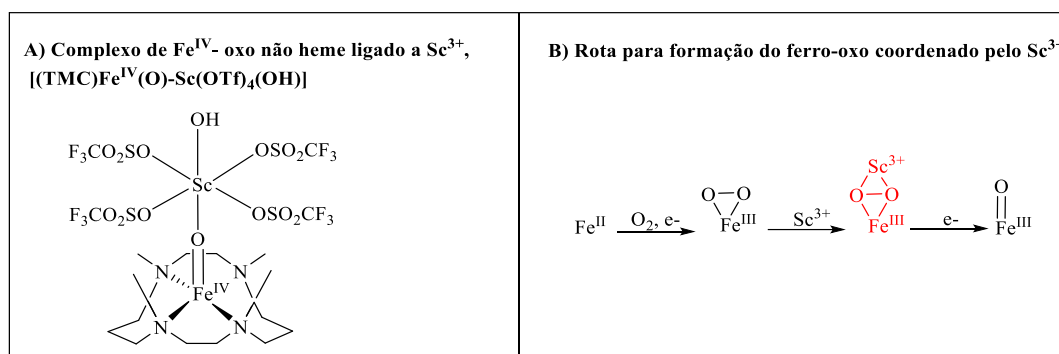
Os complexos de metal-oxo de alta valência são as espécies cataliticamente ativas das reações de oxidação. Logo, compreender os fatores que influenciam a reatividade dos mesmos é de extremo interesse. Alguns deles, por exemplo, são o estado de oxidação dos centros de ferro e as estruturas dos ligantes. Nos últimos anos, a presença de íons metálicos que atuam como ácidos de Lewis, através da ligação aos centros oxo de ferro, tem mostrado grande influência em potencializar o poder oxidante dos complexos metal-oxo.

Em 2010, Fukuzumi e colaboradores apresentaram pela primeira vez a estrutura cristalina do complexo de Fe^{IV} -oxo ligado ao íon Sc^{3+} e descobriram que esta ligação resultava em um aumento notável da reatividade oxidante dos complexos de ferro-oxo durante as reações de oxidação através da redução de 2e^- da espécie Fe^{IV} -oxo na presença de Sc^{3+} enquanto que na ausência de Sc^{3+} era de 1e^- (Esquema 47A).

A explicação deste acontecimento foi que a ligação Sc^{3+} -oxo se tornou mais forte após a redução de Fe^{IV} -oxo a Fe^{III} -oxo devido ao aumento da densidade eletrônica no grupo oxo e, isso facilitou a redução adicional a um complexo Fe^{II} , acompanhado pela remoção do grupo oxo com prótons como a água.

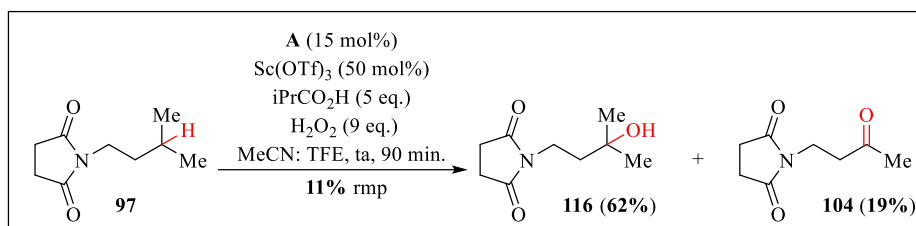
O trabalho baseou-se no papel fundamental do Ca^{2+} , que atua como cofator essencial ao sítio ativo do complexo do Fotossistema II, Mn_4CaO_5 (Mn-oxo-cálcio), durante a oxidação da H_2O para O_2 no processo de fotossíntese.

Em 2013, Que e colaboradores apresentaram o trabalho sobre a influência do Sc^{3+} , em conjunto com NaBPh_4 , na formação do metal-oxo, agindo de forma catalítica (Esquema 47B). Em 2008, os autores reportaram o primeiro sistema sintético de ativação por O_2 na formação da espécie ativa com a presença do ácido HClO_4 e NaBPh_4 em razão 1:1, logo o uso do Sc^{3+} , substituiu o ácido neste processo.



Esquema 47: Representação da formação do ferro-oxo coordenado pelo Sc^{3+} .

Portanto, inspirados por estes trabalhos, investigou-se o efeito do triflato de escândio $[\text{Sc}(\text{OTf})_3]$ na reação de oxidação com o catalisador **A**, utilizando 50 mol% do ácido de Lewis em relação ao substrato **104** seguindo o método de adição lenta descrito no item 3.2.4. (Esquema 48).



Esquema 48: Reação de oxidação com o composto **97** com o catalisador **A** e $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.

Os rendimentos para os produtos **116** (62%) e **104** (19%) foram maiores do que os obtidos pela reação de oxidação feita nas mesmas condições a exceção da complexação com o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, mostrando que para este sistema catalítico, o Sc^{3+} leva a um aumento no rendimento. No entanto, ainda não se pode comprovar que o efeito se deve à formação ou potencialização da espécie ativa, o metal-oxo como apresentado pelos trabalhos de Fukuzumi e Que.

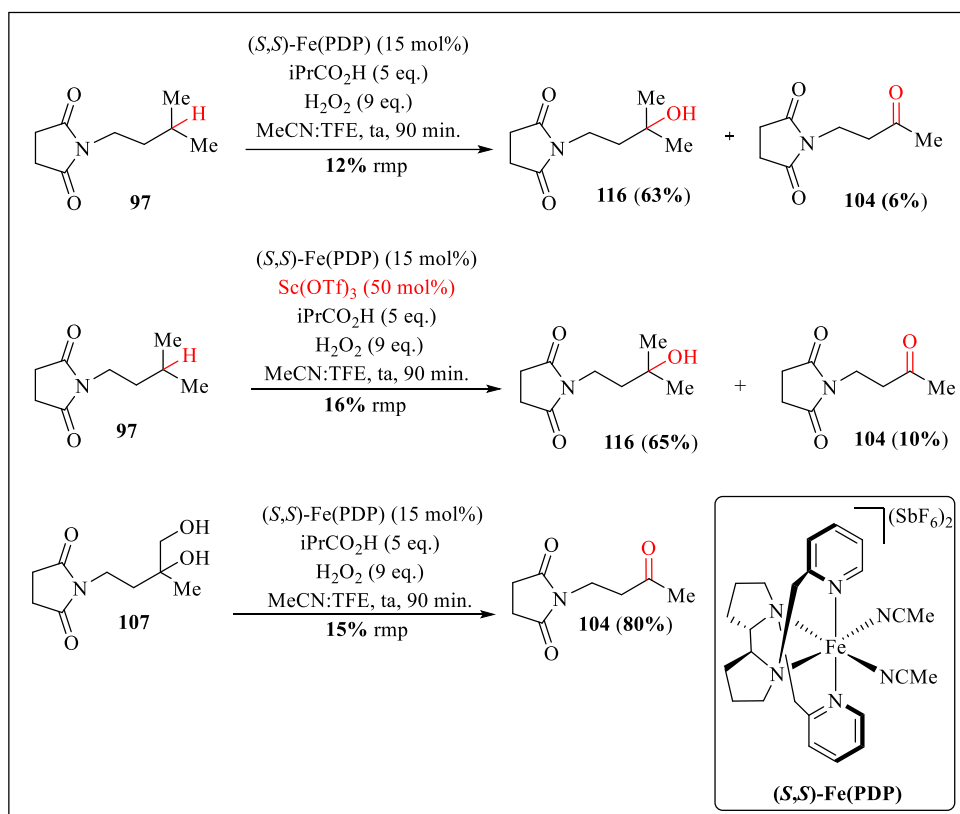
A estrutura do catalisador **A** apresenta átomos de nitrogênio livres na estrutura do ligante, ou seja, pares de elétrons livres que poderiam complexar com o ácido de Lewis e assim, também modular a reatividade do catalisador. Além desta possibilidade, o composto **82** apresenta duas carbonilas na sua estrutura que também poderiam ser alvo da complexação com o ácido de Lewis.

Portanto, até o momento, não pode ser comprovado como a complexação realmente acontece, sendo necessário avaliar outros ácidos de Lewis e outros estudos experimentais.

3.2.8. Estudos oxidativos com $\text{Fe}(\text{PDP})$

A formação da cetona **104** durante as reações de oxidação dos compostos **97** e **105–108** na presença do catalisador **A**, instigou-nos a tentar entender se seria possível a formação do subproduto na presença do catalisador $\text{Fe}(\text{PDP})$, sintetizado por White em 2007.

Portanto, experimentos foram realizados em duplicata através do método de adição lenta descrito no item 3.2.4. e escala de 0,3 mmol em relação aos substratos **97** e **107**. O efeito do Sc^{3+} também foi estudado em uma reação de oxidação com $\text{Fe}(\text{PDP})$ seguindo o procedimento do item 3.2.6 (Esquema 49).



Esquema 49: Reações de oxidação com os compostos **97** e **107** com o (S,S) -Fe(PDP).

Os resultados com o composto **97** mostraram maior rendimento para o álcool **116** e menor rendimento para a metilcetona **104** (6%) quando comparados aos rendimentos obtidos com o catalisador **A**, ou seja, apresenta maior seletividade para o produto hidroxilado.

A reação de oxidação com o diol **107** forneceu a metilcetona **104** em 80% de rendimento, menor do que o obtido na reação de oxidação com catalisador **A** (88%), logo pode-se dizer que a formação deste composto não é um acontecimento exclusivo do catalisador **A**.

A reação de oxidação na presença do Sc^{3+} não exibiu aumento significativo nos rendimentos dos produtos quando comparado ao experimento realizado na ausência do ácido de Lewis. Este dado nos informa que provavelmente a complexação do escândio não foi favorável para este sistema catalítico e também não ocorreu com a carbonila da imida **97**, pois se fosse o caso, a reatividade do Fe(PDP) teria aumentado e consequentemente os rendimentos.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foi realizada a síntese do catalisador **A** contendo um ligante tetradentado com anéis pirazínicos, além de uma bispirrolidina em 6 etapas e rendimento global de 31%. As caracterizações foram feitas pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13 (RMN de ^1H e ^{13}C).

Os compostos (**97–103**, **105–108**) estudados nas reações de oxidação com o catalisador **A** foram sintetizados e caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono (RMN de ^1H e ^{13}C). A reação de oxidação com o composto **97**, além de produzir o composto **116**, formou o subproduto **104** em 10% de rendimento. Este resultado da clivagem de uma ligação C—C e formação de uma ligação C=O, foi um resultado inesperado.

As reações de oxidação com os compostos propostos no escopo reacional (**97–103**) foram feitas atingindo todas, rendimentos de 30 a 48% para os produtos hidroxilados e rendimentos menores de 10% para os subprodutos. Os compostos **97–103** foram estudados como possíveis intermediários que levariam à formação da metilcetona **97** e todos eles produziram o produto de interesse, comprovando que são importantes durante as etapas reacionais.

Estes resultados, até o momento, são inéditos para as reações catalíticas mediadas por ferro. A confirmação de quais etapas reacionais realmente acontecem durante o processo depende de cálculos computacionais relacionados com cinética química além de técnicas analíticas como o acompanhamento reacional através da Espectrometria de Massas.

Os resultados deste trabalho são promissores porque informam que o catalisador **A** proposto e sintetizado no nosso laboratório de pesquisas é cataliticamente ativo e, pode ser eficiente para vários compostos, além de favorecer a formação da metilcetona como subproduto proveniente da clivagem de ligação C—C e formação de C—O nas condições reacionais apresentadas.

5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1. Reagentes e Solventes

Os solventes Diclorometano (CH_2Cl_2), Metanol (MeOH), Tetraidrofurano (THF), Éter Dietílico (Et_2O) e Acetonitrila (MeCN) foram secos e armazenados sob peneira molecular. Os demais solventes foram utilizados sem tratamento prévio, a menos que esteja especificado no procedimento representativo de seu uso.

As reações foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio (N_2) em ambiente anidro, sendo que condições diferentes destas estão descritas nos respectivos procedimentos.

5.2. Métodos Analíticos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ($\text{RMN } ^1\text{H}$) e de carbono 13 ($\text{RMN } ^{13}\text{C}$) foram obtidos nos aparelhos Bruker DPX250 (250 MHz para $\text{RMN } ^1\text{H}$), Bruker Avance 400 (400 MHz para $\text{RMN } ^1\text{H}$ e $\text{RMN } ^{13}\text{C}$) e Bruker Avance 500 (500 MHz para $\text{RMN } ^1\text{H}$ e $\text{RMN } ^{13}\text{C}$). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio deuterado (7,26 ppm para $\text{RMN } ^1\text{H}$; 77,0 ppm para $\text{RMN } ^{13}\text{C}$) e metanol deuterado (3,30 ppm para $\text{RMN } ^1\text{H}$ e 49,0 ppm para $\text{RMN } ^{13}\text{C}$).

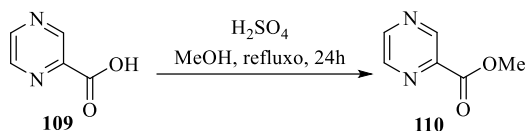
A multiplicidade dos sinais de absorção dos hidrogênios nos espectros de $\text{RMN } ^1\text{H}$ foi indicada segundo a convenção: s (singleto), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto), dd (duplo dubleto), dt (duplo triplete), sext (sexteto) e m (multiplete), hept. (hepteto), n(noneto). Os dados espectrométricos referentes aos espectros de $\text{RMN } ^1\text{H}$ estão organizados segundo a convenção: deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). Os valores das constantes de acoplamento foram medidos diretamente nos espectros de RMN de ^1H .

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos por ESI. No aparelho Orbitrap Thermo QExactive, equipado com fonte de ionização do tipo nano ESI foram realizadas as análises por electrospray no modo positivo ESI. O volume de 50 μL de cada amostra, foi diluído em 1000 μL da solução de água/ MeCN (1:1) contendo 0,1 % de ácido metanóico e 20 μL foi injetado em uma vazão de 200 $\mu\text{L}.\text{min}^{-1}$. A faixa de m/z analisada foi de 100 a 1000.

As análises de desvio de ângulos do plano da luz polarizada $[\alpha]_D$ foram realizadas em polarímetro digital, modelo 341 da Perkin-Elmer, equipado com lâmpadas de sódio e mercúrio.

5.3. Síntese de catalisador A

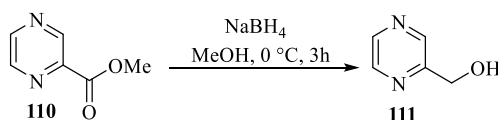
Pirazina-2-carboxilato de metilo (**110**)¹¹²



Ácido 2-pirazinacarboxílico (**109**) (1eq.; 32 mmol-4,00 g) foi dissolvido em MeOH (120 mL) na presença de H_2SO_4 99% (20 gotas). Manteve-se a reação em refluxo por 24 horas. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e neutralizou-se com solução de $\text{NaHCO}_3(\text{sat.})$. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (5x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (Brine), seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O **110** foi obtido em 95% de rendimento (30,4 mmol-4,20g) como um sólido branco.

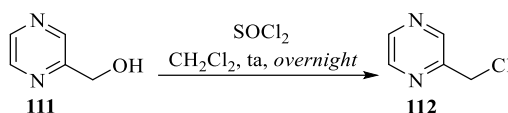
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,29 (d; $J = 1,5$ Hz, 1H); 8,64 (m; 2H); 4,01 (s; 3H).

Pirazina-2-metanol (**111**)¹¹³



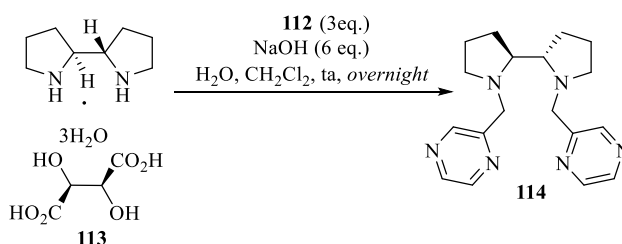
O **110** (1eq.; 14,4 mmol-2,00 g) foi dissolvido em MeOH (14,4 mL) e a 0° C adicionou-se NaBH_4 (3eq.; 43,4 mmol-1,65g). A reação permaneceu por 3 horas a 0° C, sendo finalizada pela adição da solução de $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{sat.})$ (0,2M) durante 20 minutos. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (5x 50 mL) e CH_2Cl_2 (5x 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel CHCl_3 : MeOH (96:4) e o **111** foi obtido em 84% de rendimento (12,10 mmol-1,33g) como um óleo amarelo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 (s; 1H); 8,47 (m; 2H); 4,81 (s; 2H).

2-clorometilpirazina (112)¹¹⁴

A reação foi feita sob atmosfera de argônio. O composto **111** (1 eq.; 9,08 mmol-1,00g) foi dissolvido em 35 mL de CH_2Cl_2 (0,25M) e a 0 °C, adicionou-se lentamente o SOCl_2 previamente destilado (1,5 eq.; 13,62 mmol-0,98 mL). Manteve-se a reação *overnight* a temperatura ambiente, sendo finalizada com a solução $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{sat.})}$ (0,26M) durante 20 minutos. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (5x 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel Hex:EtOAc (6:4) e **112** foi obtido em 75% de rendimento (6,81 mmol-875 mg) como um óleo amarelo

¹H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s; 1H); 8,53 (m; 2H); 4,68 (s; 2H).

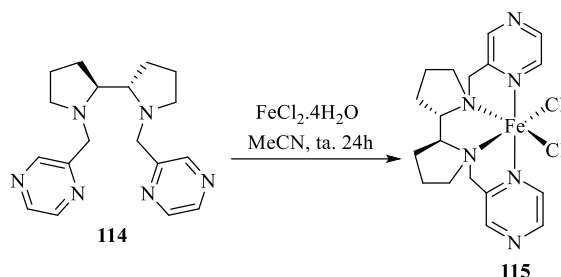
(2S,2S)-1,1-bis(pirazin-2-ilmetil)-2,2-bispirrolidina (114)³¹

O composto **112** (3eq.; 5,85 mmol-700 mg) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5,5 mL) seguido por D-tartarato de (S,S)-2,2-bispirrolidina tri-hidratada (**113**) (1eq., 1,95 mmol-670 mg), água deionizada (5,5 mL) e NaOH(s) (6eq., 11,7 mmol-468 mg). A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (5x 30 mL). A fase orgânica foi seca com K_2CO_3 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel 4% MeOH/ 96% CH_2Cl_2 / 2% $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{aq.})}$. As frações puras foram recolhidas e lavadas com solução NaOH 1M para remoção do $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{aq.})}$. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O ligante **114** foi obtido em 75 % de rendimento (1,46 mmol-474 mg) como um óleo amarelo

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,64 (s; 2H); 8,45 (dd; $J = 1,5$ Hz; 2,3 Hz; 2H); 8,40 (d; $J = 2,4$ Hz; 2H); 4,27 (d; $J = 15,4$ Hz; 2H); 3,58 (d; $J = 14,6$ Hz; 2H); 3,00 (s; 2H); 2,80 (s; 2H); 2,27 (d; $J = 7,0$ Hz; 2H); 1,70 (m; 8H).

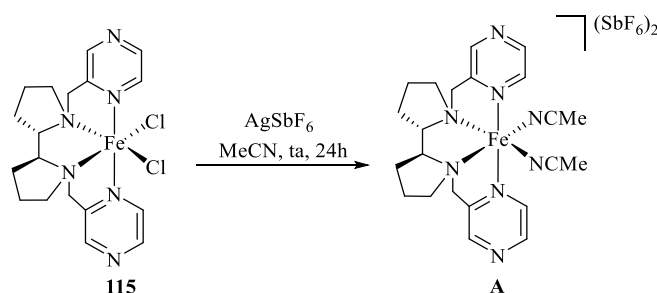
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 155,7; 145,0; 143,6; 142,8; 65,8; 59,0; 55,3; 26,2; 23,6.

Complexo **115**³¹



O ligante **114** (1eq.; 1,36 mmol-440 mg) foi dissolvido em MeCN (9,3 mL) e adicionou-se $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1eq.; 1,36 mmol-272 mg). A reação permaneceu por 24 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se Et_2O para precipitação do complexo **115** e remoção do FeCl_2 que não reagiu. O processo foi repetido 5x, sendo o solvente retirado via seringa. O complexo **115** foi obtido em 87% (1,18 mmol-533 mg) após ser seco na linha de N_2 *overnight*. O complexo foi utilizado na próxima etapa sem purificação ou análise.

Catalisador **A**³¹

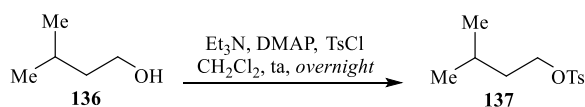


A reação foi feita sob atmosfera de argônio. O complexo **115** (1eq.; 1,10 mmol-538 mg) foi dissolvido em 15 mL de MeCN seguido pela adição do AgSbF_6 (2eq.; 2,2 mmol-756 mg). O balão de fundo redondo foi coberto com papel alumínio para proteção contra a luz e a reação permaneceu por 24 horas a temperatura ambiente. A solução foi filtrada em celite lavando-se 5x com MeCN para retirada do AgCl . Concentrou-se sob pressão reduzida até o mínimo de solvente e 3 filtrações em filtros de HPLC 0,22 μm foram feitas para a retirada de todo o AgCl precipitado ainda restante na solução. Concentrou-se sob

pressão reduzida e secou-se sob atmosfera de nitrogênio por 24 horas. O catalisador **A** foi obtido como sólido vermelho com 80% de rendimento (0,88 mmol-822 mg).

5.4. Compostos nitrogenados

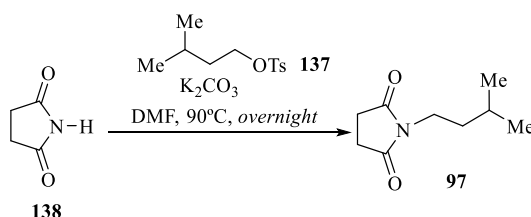
Isopentil-4-metilbenzenossulfonato (**137**)¹²⁹



3-metil-1-butanol (**136**) (1eq.; 30 mmol-3,26 mL) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (0,33M). Adicionou-se Et_3N (5 eq.; 150 mmol-21 mL), DMAP (0,1 eq.; 3 mmol-366 mg) e a 0°C , TsCl (2 eq.; 60 mmol-11,45g). A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente e foi finalizada com água. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel Hex:EtOAc (9:1) e **137** foi obtido puro com 90% de rendimento (27 mmol-6,54g) como um óleo incolor.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,35 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 4,07 (t; $J = 7,0$ Hz; 2H); 2,47 (s; 3H); 1,50 (m; 3H); 0,85 (d; $J = 6,4$ Hz; 6H).

Isopentilpirrolidina-2,5-diona (**97**)¹³⁰



O composto **138** (1eq.; 10,09 mmol-1,00 g) foi dissolvida em DMF anidro (90 mL) e K_2CO_3 foi adicionado (4 eq.; 40,36 mmol-5,57 g). A solução foi aquecida a 90°C por 1 hora. Isopentil 4-metilbenzenossulfonato (**137**) (1,1 eq.; 11,09 mmol-2,68 g) dissolvido

¹²⁹ Gangarde, Y. M.; Sajeev, T. K.; Panigrahi, N.R.; Mishra, R.K. Saraogi, I.; *ACS Omega* **2020**, 5, 28375.

¹³⁰ Zerdan, R. B.; Shewmon, N. T.; Zhu, Y.; Mudrick, J. P.; Chesney, J. X.; Castellano, R. K.; *Adv. Funct. Mater.* **2014**, 24, 5993.

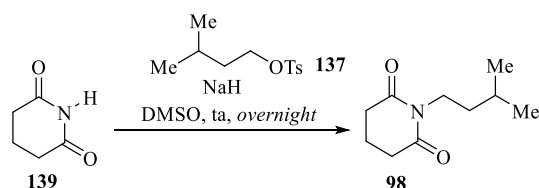
em 5 mL de DMF, foi adicionado lentamente. A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (5x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel Hex:EtOAc (6:4) e **97** foi obtido puro com 85% de rendimento (8,57 mmol-1,45g) como um óleo incolor.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3,49 (m; 2H); 2,67 (s; 4H); 1,55 (hept; J = 6,7 Hz; 1H); 1,41 (m; 2H); 0,91 (d; J = 6,6 Hz; 6H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 177,2; 37,3; 36,4; 28,2; 26,0, 22,3.

HRMS: (ESI-TOF MS ES⁺): m/z : [M+H]⁺ Calcd para C₉H₁₅NO₂ 169,2185; encontrado 170,1175.

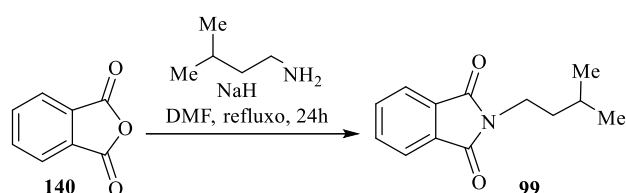
Isopentilpiperidina-2,6-diona (**98**)¹³⁰



O composto **139** (1eq.; 10 mmol-1,00 g) foi dissolvida em DMSO anidro (0,30M) e NaH 60% em óleo mineral foi adicionado (1,1 eq.; 11 mmol-264 mg). A solução permaneceu por 15 minutos e isopentil 4-metilbenzenossulfonato (**137**) (1,1 eq.; 11 mmol-2,66 g) foi adicionado. A reação permaneceu *overnight* à temperatura ambiente, sendo finalizada com água (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica de sílica flash com fase móvel Hex: EtOAc (8:2) e **98** foi obtido puro com 80% de rendimento (8 mmol-1,46g) como um óleo incolor.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3,72 (m; 2H); 2,60 (t; J = 6,6 4H); 1,87 (p; J = 6,9 Hz; 2H); 1,54 (hept.; J = 6,7 Hz; 1H); 1,37 (m; 2H), 0,90 (s; J = 6,6 Hz; 6H).

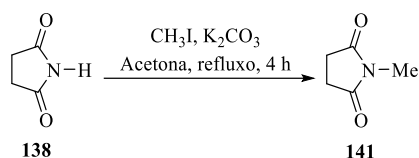
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 172,4; 38,2; 36,8; 32,9; 26,3; 22,4; 17,2.

N-1-(3-metilbutil)ftalimida (99)¹³¹

O anidrido ftálico **140** (1.1 eq.; 6 mmol-892 mg) foi dissolvido em DMF anidro (12 mL) (0,28M) e 3-metil-butamina (0,65 eq; 4 mmol-0,46 mL) foi adicionada. A reação permaneceu em refluxo por 24 horas, sendo finalizada com a adição da solução de HCl 1M (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica de sílica flash com fase móvel Hex: EtOAc (8:2) e **99** foi obtido puro com 85% de rendimento (5,1 mmol-1,10g) como um óleo incolor.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (m; 2H); 7,68 (m; 2H); 3,67 (t; J = 7,1 Hz; 2H); 1,63 (s; 1H); 1,53 (m; 2H); 0,94(s; J = 6,5 Hz 6H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168,4; 133,8; 132,2; 123,1; 37,3; 36,5; 25,9; 22,3.

1-metilpirrolidina-2,5-diona (141)¹³²

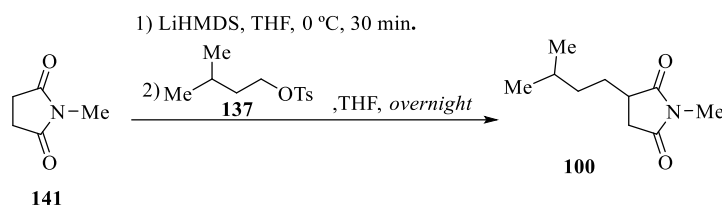
O composto **138** (1 eq.; 10,09 mmol-1,00 g) e K₂CO₃ (1,2 eq.; 12,1 mmol-1,67g) foram dissolvidos em CH₃CH₃CO destilada (15 mL). A reação permaneceu em refluxo por 4 horas. Após, a solução foi filtrada a vácuo para retirada do K₂CO₃ e concentrada sob pressão reduzida. O sólido branco foi dissolvido em CH₂Cl₂ e purificado por coluna cromatográfica de sílica flash com fase móvel CHCl₃: MeOH (9:1) e **141** foi obtido em 70% de rendimento (7,06 mmol-800 mg) como um sólido branco.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 2,96 (s; 3H); 2,69 (s; 4H).

¹³¹ Milan, M.; Carboni, G.; Salamone, M.; Costas, M.; Bietti, M.; *ACS Catal.* **2017**, 7, 5903.

¹³² Khan, A.; Marson, C. M.; Porter, R. A.; *Syn. Comm.* **2011**, 31, 1753.

3-isopentil-1-metilpirrolidina-2,5-diona (**100**)³⁸

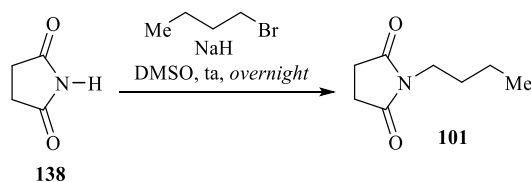


O composto **141** (1 eq.; 7,06 mmol-800 mg) foi dissolvido em THF (5 mL) e a 0° C, LiHMDS (1,2 eq.; 4,2 mmol-4,2 mL) foi adicionado lentamente. A reação permaneceu por 30 minutos e o isopentil 4-metilbenzenossulfonato (**137**) (1,5 eq.; 5,25 mmol-1,52g) foi adicionado. A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente, sendo finalizada com a solução saturada de NaCl (Brine) (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no rotaevaporador por pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica de sílica flash com fase móvel Hex: EtOAc (6:4) e **100** foi obtido em 8% de rendimento (0,57 mmol-104mg) como um óleo incolor.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2,96(s; 3H); 2,72 (m, 2H); 2,33 (dd; *J* = 17,7 Hz; 4,0 Hz; 1H); 1,85 (m; 1H); 1,46 (m; 2H); 1,16 (m, 2H), 0,87 (dd; *J* = 6,6 Hz; 3,9 Hz; 6H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 180,1; 176,8; 40,1; 35,8; 34,4; 29,2; 27,9; 24,7; 22,5; 22,3.

Butilpirrolidina-2-5-diona (**101**)^{38,133}



O composto **138** (1 eq.; 5 mmol-500 mg) foi dissolvida em DMSO anidro (0,3 M) e NaH 60% em óleo mineral (1,1 eq.; 5,5 mmol-134 mg) foi adicionado. A reação permaneceu por 15 minutos e 1-bromobutano (1,1 eq.; 5,5 mmol-0,60 mL) foi adicionado. A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente, sendo finalizada com água (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄,

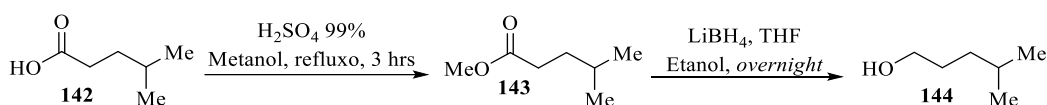
¹³³ Hu, Y.; Chen, Z. C.; Le, Z. G.; Zheng, Q. G.; *J. Chem. R.* **2004**, 4, 267.

filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica de sílica flash com fase móvel Hex: EtOAc (7:3) e **101** foi obtido em 70% de rendimento (3,5 mmol-544 mg) como um óleo incolor.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3,47 (t; J = 7,5 Hz, 2H); 2,68 (s; 4H); 1,50 (m; 2H); 1,26 (m; 2H); 0,89 (t; J = 7,3 Hz, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 177,3; 38,6; 29,7; 28,1; 20,1; 13,6.

4-metilpentan-1-ol (**144**)¹³⁴

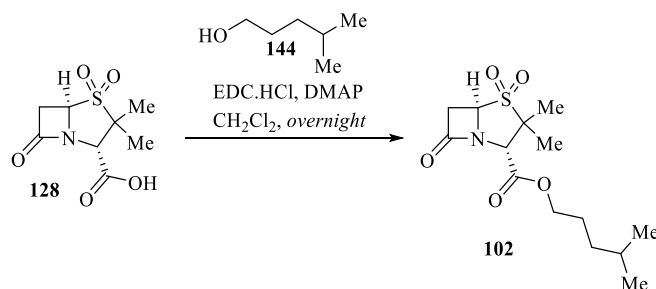


O composto **142** (1 eq., 7,95 mmol-1,00 mL) foi dissolvido em MeOH na presença de H₂SO₄ 99% (5 gotas). Manteve-se a reação em refluxo por 3 horas. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e neutralizou-se com solução de NaHCO₃(sat.). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida com cuidado para não perder o produto **143** que é volátil. Sem purificação, o composto foi dissolvido em THF (0,95 M) e LiBH₄ (2 eq., 15,9 mmol-7,95 mL) foi adicionado. A solução permaneceu por 3 horas e Etanol anidro (16 mL) foi adicionado. A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente, sendo finalizada com solução de ácido cítrico 10%. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto **144** foi obtido em 70% de rendimento (5,5mmol-568 mg) como óleo incolor e utilizado na próxima etapa sem purificação.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 3,50 (m; 2H); 1,58 (dd; J = 19,8 Hz; 4,8 Hz; 2H); 1,12 (m; 2H); 0,90 (dd; J = 7,0 Hz; 6 H).

¹³⁴ Ries, O.; Buschled, M.; Granitzka, M.; Stalke D.; Ducho, C.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1135.

4-metilpentil-(2*S*,5*R*)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato-4,4-dióxido (102)⁹¹



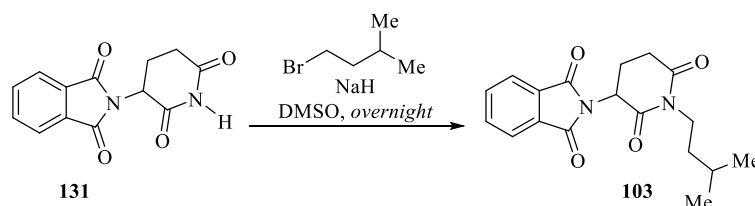
O composto **128** (1 eq.; 1,28 mmol-300 mg) e **144** (1,5 eq.; 1,92 mmol-200 mg) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (0,42 M). A 0° C, adicionou-se DMAP (0,4 eq.; 0,512 mmol-62,5 mg) e EDC.HCl (1,5 eq.; 1,92 mmol-368 mg). A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente, sendo lavada com a solução NaHCO₃(sat.) seguida pela solução de ácido cítrico 10% (1:1). As fases formadas foram separadas e as duas fases aquosas foram extraídas com CH₂Cl₂ (3x 30 mL) separadamente. A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel CHCl₃:EtOAc (95%:5%) e o **102** foi obtido puro com 60% de rendimento (0,77 mmol-166mg) como um óleo amarelo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 4,63 (dd; *J* = 4,3; 2,1 Hz; 1H); 4,43 (s; 1H); 4,23 (t; *J* = 6,8 Hz; 2H); 3,50 (dd; *J* = 16,2; 4,3 Hz; 1H); 3,46 (dd; *J* = 16,2; 2,1 Hz; 1H); 1,65 (m; 2H); 1,63 (s; 3H); 1,58 (n; *J* = 6,6 Hz; 1H); 1,46 (s; 3H); 1,26 (m; 2H); 0,94 (d; *J* = 6,6 Hz; 6H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 170,7; 167,0; 66,9; 63,3; 62,7; 61,1; 38,3; 34,9; 27,6; 26,3; 22,4; 20,3; 18,6.

[α]_D = +165,7 (0,8; CHCl₃)

2-(1-isopentil-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (103)³¹

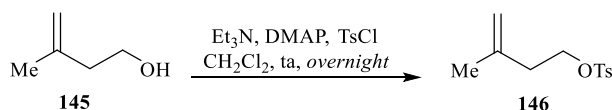


A talidomida **131** (1 eq., 0,97 mmol-250 mg) foi dissolvida em DMSO anidro (0,30 M) e NaH 60% em óleo mineral foi adicionado (1,1 eq., 1,06 mmol-43 mg). A solução permaneceu por 15 minutos e 1-bromo-3-metilbutano (1,1 eq., 1,06 mmol-0,15 mL) foi adicionado. A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente, sendo finalizada com água (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica de sílica flash com fase móvel Hex: EtOAc (7:3) e **103** foi obtido puro com 84% de rendimento (0,82 mmol-268 mg) como um sólido branco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (dd; J = 5,5; 3,0 Hz; 2H); 7,76 (dd; J = 5,5; 3,1 Hz; 2H); 4,94 (m; 1H); 3,74 (m; J = 9,9; 5,9; 5,2 Hz; 2H), 2,93 (m; 1H); 2,70 (m; 2H); 2,08 (m; 1H); 1,54 (m; 3H); 1,38 (m; 2H); 0,92 (d; J = 6,6 Hz; 6H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 170,7; 168,3; 167,4; 134,4; 131,8; 123,7; 50,2; 39,4; 36,5; 32,1; 26,3; 25,7; 22,4; 22,4; 22,0.

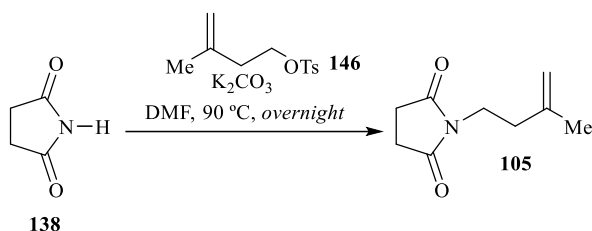
3-metilbut-3-en-1-metilbenzenossulfonato (**146**)¹³⁰



O composto **145** (1eq.; 40 mmol-4,04 mL) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (0,33M). Adicionou-se Et₃N (5 eq.; 200 mmol-28 mL), DMAP (0,1 eq.; 4 mmol-488 mg) e a 0° C, o TsCl (2 eq.; 80 mmol-15,26g). A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente e foi finalizada com água. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel Hex:EtOAc (8:2) e **146** foi obtido puro com 94% de rendimento (38,4 mmol-9,04g) como um óleo incolor.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d; J = 8,3 Hz; 2H); 7,35 (d; J = 8,3 Hz; 2H); 4,80 (s; 1H); 4,69 (s; 1H); 4,14 (d; J = 7,0 Hz; 2H); 2,47 (s; 3H); 2,36 (t; J = 6,8 Hz; 2H); 1,67 (s; 3H).

1-(3-metilbut-3-en-1-il)pirrolidina-2,5-diona (**105**)¹³¹



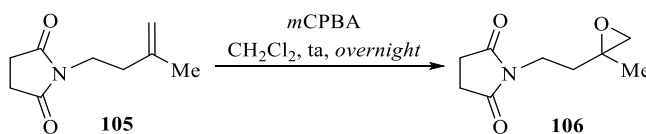
O composto **138** (1 eq.; 20,18 mmol-2,00 g) foi dissolvida em DMF anidro (90 mL) e K_2CO_3 foi adicionado (4 eq.; 80,72 mmol-11,15 g). A solução foi aquecida a 90 °C por 1 hora. O composto **146** (1,1 eq.; 22,18 mmol-5,32 g) diluído em 5 mL de DMF, foi adicionado lentamente. A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (5x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel EtOAc:Hex (6:4) e **105** foi obtido puro com 64% de rendimento (12,90 mmol-2,16g) como um óleo incolor.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,74 (t; $J = 1,56$ Hz; 1H); 4,64 (t; $J = 1,0$ Hz; 2,5 Hz; 1H); 3,62 (t; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,67 (s; 4H); 2,27 (t; $J = 7,1$ Hz; 2H); 1,75 (s; 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 177,1; 142,1; 112,6; 37,0; 35,4; 28,1; 22,0.

HRMS: (ESI-TOF MS ES⁺): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 167,1105; encontrado 168,1018.

1-2-(2-metiloxiran-2-il)etilpirrolidina-2,5-diona (**106**)¹³⁵



O *m*-CPBA (1,5 eq.; 1,1 mmol-830 mg) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (0,2 M) a 0 °C por 5 minutos. O composto **105** (1 eq.; 3,1 mmol-518 mg) diluído em CH_2Cl_2 , foi adicionado e a reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente sendo finalizada com as soluções saturadas de $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{sat.})$ e $\text{Na}_2\text{CO}_3(1:1)$ por 1 hora e 30 minutos. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3x 50 mL). A fase

¹³⁵ Hubbell, A. K.; LaPointe, A. M.; Lamb, J. R.; Coates, G. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2474.

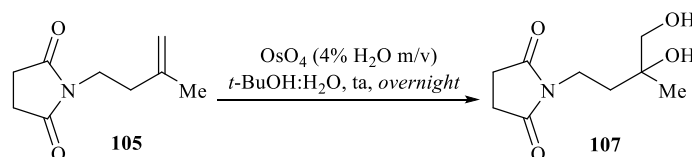
orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel EtOAc:Hex (7:3) e **106** foi obtido puro com 80% de rendimento (2,48 mmol-454 mg) como um óleo incolor.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,60 (m; 1H); 3,48 (m, 1H); 2,62 (s; 4H); 2,49 (dd; J = 19,8 Hz; 4,8 Hz; 2H); 1,70 (m; 2H); 1,30 (s; 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 177,1; 55,1; 52,9; 35,0; 33,8; 28,4; 20,5.

HRMS: (ESI-TOF MS ES⁺): m/z : [M+H]⁺ Calcd para C₉H₁₃NO₃ 183,2123; encontrado 184,0968.

1-(3,4-di-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina-2,5-diona (**107**)¹³⁶



O composto **105** (1 eq.; 10 mmol-1,68g) foi dissolvido em uma mistura de H₂O:*t*-BuOH (1:1) (0,02 M) e NMO (1,1 eq.; 11 mmol-1,29g) e OsO₄ 4% (2,5mol%-0,25 mmol-1,60 mL) foram adicionados. A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente e foi finalizada com solução Na₂SO_{3(sat.)} (0,12eq.) por 1 hora e 30 minutos. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (5x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel EtOAc:MeOH (9:1) e **107** foi obtido puro com 60% de rendimento (6 mmol-1,2g) como um óleo incolor.

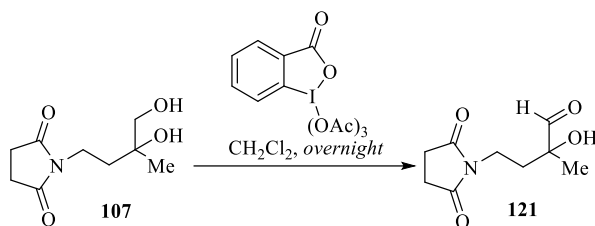
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3,60 (m; 2H); 3,41 (q; J = 10,9 Hz; 7,50 Hz; 2H); 2,69 (s; 4H); 1,79 (m; 1H); 1,64 (m; 1H); 1,20 (s; 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 177,5; 71,8; 69,9; 35,6; 34,3; 28,2; 23,2.

HRMS: (ESI-TOF MS ES⁺): m/z : [M+H]⁺ Calcd para C₉H₁₅NO₄ 201,2245; encontrado 202,08911

¹³⁶ Jonsson, S. Y.; Farnewgardh, K. Backvall, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1371.

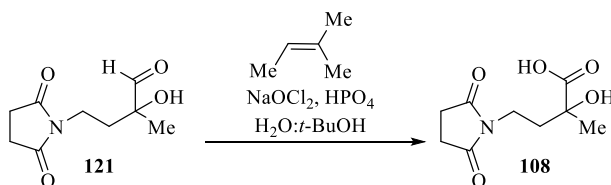
4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilbutanal (**121**)¹³⁷



O composto **107** (1 eq.; 3 mmol-600 mg) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (0,0125 M) e o DMP (1,1 eq.; 3,3 mmol-1,4 g) foi adicionado. A reação permaneceu *overnight* a temperatura ambiente e foi finalizada com as soluções saturadas NaHCO_{3(sat.)} e Na₂S₂O_{3(sat.)} (2:1) por 1 hora e 30 minutos. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl (Brine), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel EtOAc:MeOH (95:5) seguida por uma segunda purificação por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel CHCl₃:MeOH (95%:5%) e **121** foi obtido puro com 40% de rendimento (1,2 mmol-240 mg) como um óleo incolor. A reação foi refeita para ter

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 9,45 (s; 1H); 3,57 (m; 2H); 2,66 (s; 4H); 1,70 (m; 2H); 1,30 (s; 3H).

Ácido 4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilbutanóico (**108**)¹³⁸



O composto **121** (1 eq.; 1,2 mmol-240 mg) foi dissolvido em uma mistura de H₂O:*t*-BuOH (1:1) (0,1 M) e a 0° C, adicionou-se NaH₂PO₄ (1 eq.; 1,2 mmol-144 mg), 2-metil-2-butenol (4 eq.; 8 mmol-0,51 mL) e NaClO₂ (3,5 eq.; 4,2 mmol-542,4 mg). A reação permaneceu 3 horas e foi finalizada com a solução de HCl 1M até pH 1. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (5x 30 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por

¹³⁷ Sawama, Y.; Sawama, Y.; Krause, N.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3573.

¹³⁸ Matador, E.; Monge, D.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; *Green Chem.* **2016**, 18, 4042.

coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel CHCl_3 :MeOH (92:8) e 1% de ácido acético como aditivo. O composto **108** foi obtido puro com 60% de rendimento (0,72 mmol-155mg) como um sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, MeOD): δ 3,61 (m; 2H); 3,33 (q; $J = 1,7$ Hz; 1H); 2,68 (s; 4H); 2,09 (m; 1H); 1,85 (m; 1H); 1,34 (s; 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, MeOD): δ 179,9; 179,0; 74,1; 37,9; 35,3; 29,0; 26,5.

5.5. Reações de Oxidação

Método Iterativo:

Em um vial de 10 mL, na ausência de atmosfera de N_2 ou Ar, adicionou-se 0,1 mmol do substrato e 0,2 mL de MeCN. Em um vial de 4 mL adicionou 5 mol% do catalisador **A**, 0,05 mmol do ácido carboxílico e 0,1 mL de MeCN que foi adicionada ao vial contendo o substrato. Em um vial de 4 mL adicionou 0,12 mmol de H_2O_2 50% (v/v) e 0,92 mL de MeCN e a mistura foi adicionada ao vial contendo o substrato durante 60–75 s. A reação permaneceu por 10 minutos em agitação magnética vigorosa e, mais duas adições foram feitas, respeitando-se um intervalo de 10 minutos entre elas totalizando 30 minutos de reação. Após, o solvente foi removido a pressão reduzida e a mistura filtrada em *plug* de sílica para retirada do catalisador **A** com a mistura de 100 mL de CHCl_3 :MeOH (95:5) como eluente. O solvente foi removido por concentração à pressão reduzida.

Método de Adição Lenta:

Em um vial de 20 mL adicionou-se 0,3 mmol de substrato, 1,5 mmol (5 eq.) de ácido isobutírico e 0,6 mL de MeCN:TFE (4:1). Pelo equipamento de injeção automática (*syringe pump*), adicionou simultaneamente, a solução de 15 mol% de catalisador dissolvido em 0,45 mL de MeCN:TFE (4:1) e a solução de 2,7 mmol (9 eq.) de H_2O_2 50% (v/v) em H_2O diluída em 3,6 mL de MeCN:TFE (4:1) através de seringas de 1 mL e 12 mL, respectivamente na taxa de $3,6 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ durante 1 hora. Após, agitou-se vigorosamente por mais 30 minutos. Ao final, a mistura foi reduzida a 0,5 mL, diluída em 20 mL de CH_2Cl_2 e neutralizada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Extraíu-se com CH_2Cl_2 duas vezes, secou-se com Na_2SO_4 , filtrou-se em algodão, concentrou e purificou por cromatografia *flash* em coluna de sílica com fase móvel CHCl_3 :MeOH (95:5) seguido por

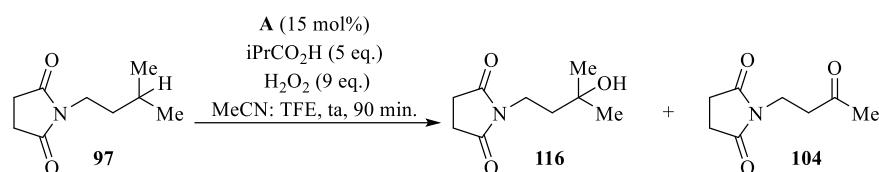
uma segunda purificação com fase móvel EtOAc:Hexano. Os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C .

1-(3-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina-2,5-diona (116)

(116)

e

1-(3-oxobutil)pirrolidina-2,5-diona (104)



De acordo com o procedimento geral para o método de adição lenta, o composto **97** (0,3 mmol-50,7 mg), catalisador **A** (0,045 mmol-43,7 mg), iPrCO_2H (1,5 mmol-137 μL), H_2O_2 (2,7 mmol-154 μL) reagiram durante 90 minutos. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (95:5) seguido por uma segunda purificação com fase móvel EtOAc:Hexano (8:2).e o composto **116** foi obtido como um cristal branco e o composto **104** como óleo incolor

Corrida 1:

116-26 mg, 0,14 mmol, 46,6 %; **104**-5 mg, 0,030 mmol, 9,8%; **97** (rmp)-10 mg, 0,060 mmol, 19,6%.

Corrida 2:

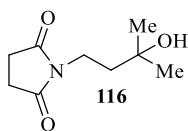
116-27 mg, 0,14 mmol, 48,6%; **104**-5 mg, 0,030 mmol, 9,8%; **97** (rmp)-8 mg, 0,047 mmol, 15,6%.

Rendimento Médio:

116: 48 % $\pm$ 1,41%

104: 10% $\pm$ 0,00%.

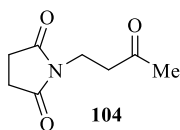
97 (rmp): 18% $\pm$ 2,83%.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,63 (m; 2H); 2,69 (s; 4H); 1,70 (m; 2H); 1,25 (s; 6H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 177,4; 69,8; 40,5; 34,8; 29,3; 28,2.

HRMS: (ESI-TOF MS ES⁺): m/z : [M+H]⁺ Calcd para C₉H₁₅NO₃ 185,2212 encontrado 186,1137.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,73 (t; J = 7,65 Hz; 2H); 2,72 (t; J = 7,50 Hz; 2H); 2,68 (s; 4H); 2,14 (s; 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 205,7; 177,0; 40,6; 33,8; 29,8; 28,1.

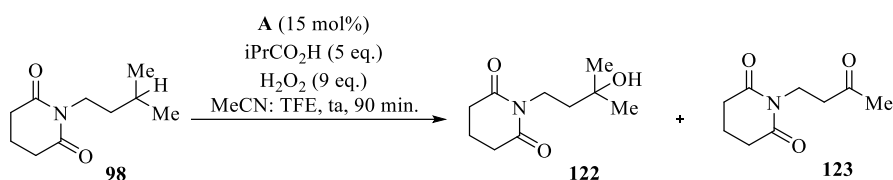
HRMS: (ESI-TOF MS ES⁺): m/z : [M+H]⁺ Calcd para C₈H₁₁NO₃ 169,1845 encontrado 170,08106.

1-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperidina-2,6-diona (122)

(122)

e

1-(3-oxobutil)piperidina-2,6-diona (123)



De acordo com o procedimento geral para o método de adição lenta, o composto **98** (0,3 mmol-55 mg), catalisador **A** (0,045 mmol-43,7 mg), iPrCO₂H (1,5 mmol-137 μ L), H₂O₂ (2,7 mmol-154 μ L) reagiram durante 90 minutos. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel CHCl₃:MeOH (95:5) seguido por uma segunda purificação com fase móvel EtOAc:Hexano (7:3) e os compostos **122** e **123** como óleos incolores.

Corrida 1:

122-24 mg, 0,12 mmol, 40,1%; **123**-5 mg, 0,027 mmol, 9,1%; **98** (rmp)-20 mg, 0,11 mmol, 36,6%.

Corrida 2:

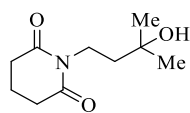
122-26 mg, 0,13 mmol, 43,5%; **123**-4 mg, 0,022 mmol, 7,3%; **98** (rmp)-18 mg, 0,098 mmol, 32,6%.

Rendimento Médio:

122: 42 % $\pm$ 2,47%

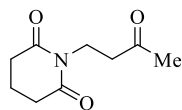
123: 8% $\pm$ 1,27%.

98 (rmp): 35% $\pm$ 2,83%.



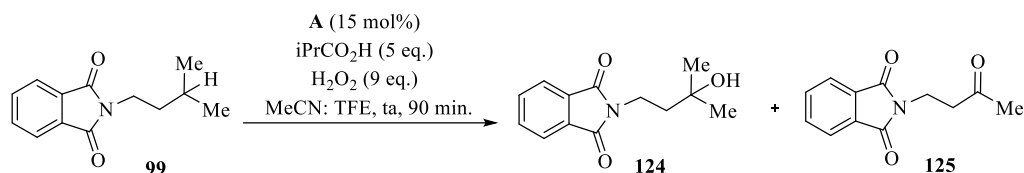
122 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3,88 (m; 2H); 2,62 (t; $J = 6,70$ Hz; 2H); 1,89 (m; 2H); 1,66 (m; 2H); 1,24 (s; 6H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 172,7; 70,0; 41,3; 35,7; 32,9; 29,3; 17,1.



123 ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 4,00 (t; $J = 7,7$ Hz; 2H); 2,61 (m; 3H); 2,15 (s; 3H); 1,88 (m; 2H).

2-(3-hidroxi-3-metilbutil)isoindolina-1,3-diona(124) e **2-(3-oxobutil)isoindolina-1,3-diona (125)**



De acordo com o procedimento geral para o método de adição lenta, o composto **99** (0,3 mmol-65,2 mg), catalisador **A** (0,045 mmol-43,7 mg), iPrCO_2H (1,5 mmol-137 μL), H_2O_2 (2,7 mmol-154 μL) reagiram durante 90 minutos. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (95:5) seguido por

uma segunda purificação com fase móvel EtOAc:Hexano (8:2) e os compostos **122** e **123** como óleos incolores.

Corrida 1:

124-27 mg, 0,12 mmol, 38,6%; **125**-2,8 mg, 0,013 mmol, 4,3%; **99** (rmp)-30 mg, 0,14 mmol, 46,0%.

Corrida 2:

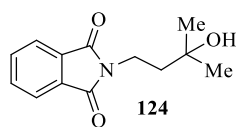
124-25 mg, 0,10 mmol, 35,7%; **123**-3 mg, 0,014 mmol, 4,6%; **99** (rmp)-28 mg, 0,13 mmol, 43,0%.

Rendimento Médio:

124: 37 % $\pm$ 2,05%

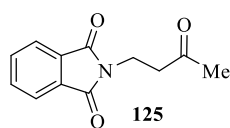
125: 4% $\pm$ 0,21%.

99 (rmp): 45% $\pm$ 2,12%.



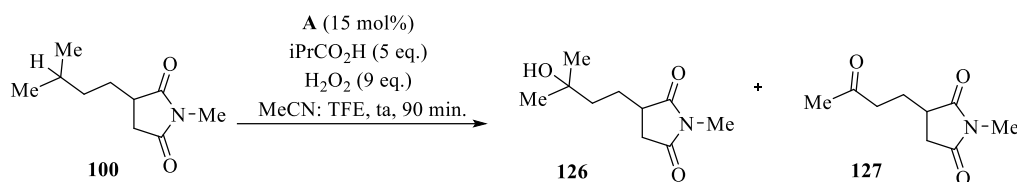
124 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (m; 2H); 7,69 (m; 2H); 3,82 (m; 2H); 1,83 (m; 2H); 1,30 (s; 6H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168,5; 133,9; 123,2; 41,4; 34,0; 29,4.



125 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (m; 2H); 7,69 (m; 2H); 3,94 (t;

$J = 7,5$ Hz; 2H); 2,88 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,18 (s; 3H).

3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metilpirrolidina-2,5-diona**(126)****e****1-metil-3-(3-oxobutil)pirrolidina-2,5-diona (127)**

De acordo com o procedimento geral para o método de adição lenta, o composto **100** (0,3 mmol-55 mg), catalisador **A** (0,0485 mmol-43,7 mg), $i\text{PrCO}_2\text{H}$ (1,5 mmol-137 μL), H_2O_2 (2,7 mmol-154 μL) reagiram durante 90 minutos. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (95:5) seguido por uma segunda purificação com fase móvel $\text{EtOAc}:\text{Hexano}$ (85:15) e os compostos **126** e **127** como óleos incolores.

Corrida 1:

126-28 mg, 0,14 mmol, 46,8%; **127**-5 mg, 0,027 mmol, 9%; **100** (rmp)-15 mg, 0,14 mmol, 27,0%.

Corrida 2:

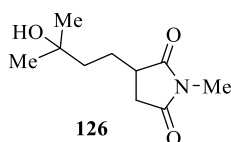
126-28 mg, 0,14 mmol, 46,8%; **127**-5 mg, 0,022 mmol, 9%; **100** (rmp)-13 mg, 0,13 mmol, 23,0%.

Rendimento Médio:

126: 47 % $\pm$ 0,00%

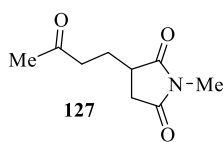
127: 9% $\pm$ 0,00%.

100 (rmp): 25% $\pm$ 2,12%.



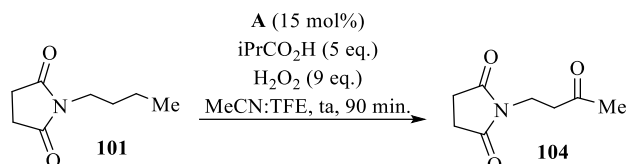
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 2,97 (s; 3H); 2,78 (m; 2H); 2,36 (m; 1H); 1,92 (m; 1H); 1,53 (m; 2H); 1,44 (m; 1H); 1,23 (s, 3H), 1,22 (6H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180,1; 176,7; 70,4; 40,4; 40,0; 34,4; 29,4; 29,2; 26,2; 24,8.



¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 2,97 (s; 3H); 2,65 (m; 4H); 2,36 (m; 1H); 2,18 (s; 3H); 1,85 (m; 3H).

1-(3-oxobutyl)pirrolidina-2,5-diona (**104**)



De acordo com o procedimento geral para o método de adição lenta, o composto **101** (0,3 mmol-46,5 mg), catalisador **A** (0,045 mmol-43,7 mg), iPrCO₂H (1,5 mmol-137 μ L), H₂O₂ (2,7 mmol-154 μ L) reagiram durante 90 minutos. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel CHCl₃:MeOH (95:5) e o composto **104** foi obtido como óleo incolor.

Corrida 1: **104**-8 mg, 0,047 mmol, 15,7 %; **101** (rmp)-28 mg, 0,18 mmol, 60%.

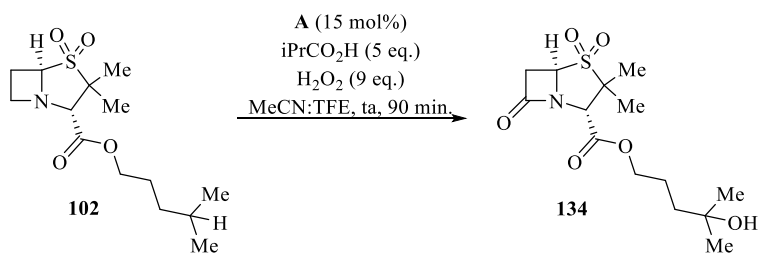
Corrida 2: **104**-10 mg, 0,059 mmol, 19,7%; **101** (rmp)-30 mg, 0,19 mmol, 64%.

Rendimento Médio:

104: 18% $\pm$ 2,83%.

101 (rmp): 62% $\pm$ 2,83%.

4-hidroxi-4-metilpentil(2S,5R)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato-4,4-dióxido (**134**)



De acordo com o procedimento geral para o método de adição lenta, o composto **102** (0,2 mmol-63,5 mg), catalisador **A** (0,03 mmol-29,2 mg), $i\text{PrCO}_2\text{H}$ (1 mmol-91 μL), H_2O_2 (1,8 mmol-103mL em 2,4 mL de $\text{MeCN}:\text{TFE}$) reagiram durante 90 minutos. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel 20% $\text{EtOAc}:\text{CHCl}_3$ e o composto **134** foi obtido como óleo incolor.

Corrida 1:

Ciclo 1: 20 mg, 0,060 mmol, 30,0%; **102** (rmp)-30 mg, 0,094 mmol, 47,2%.

Ciclo 2: 10 mg, 0,030 mmol, 32,0%, **102** (rmp)-14 mg, 0,041 mmol, 47,0%.

Total: 30 mg, 0,090 mmol, 45%; **102** (rmp)-12 mg, 0,041 mmol, 22,0%.

Corrida 2:

Ciclo 1: 18 mg, 0,054 mmol, 27,0%; **102** (rmp)-30 mg, 0,094 mmol, 47,2%.

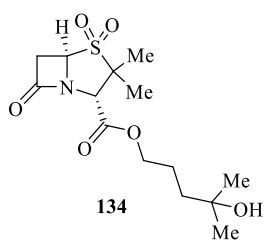
Ciclo 2: 14 mg, 0,042 mmol, 44,0%; **102** (rmp)-13 mg, 0,041 mmol, 43,5%.

Total: 32 mg, 0,096 mmol, 48,0%; **102** (rmp)-13 mg, 0,041 mmol, 20,5%.

Rendimento Médio:

134: 47% $\pm$ 2,12%

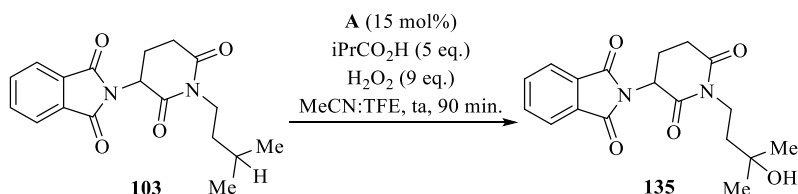
102 (rmp): 21% $\pm$ 1,06%.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,60 (dd; $J = 4,4, 2,1$ Hz, 1H); 4,38 (s; 1H); 4,21 (t; $J = 6,8$ Hz, 2H); 3,45 (dd; $J = 16,2, 4,3$ Hz, 2H); 1,75 (m; 2H); 1,61 (m; 3H); 1,49 (m; 2H); 1,41 (s; 3H); 1,24 (s; 6H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 170,7; 170,0; 70,4; 66,9; 63,3; 62,7; 61,1; 39,6; 38,4; 29,4; 29,4; 29,4; 29,3; 23,6; 20,4; 18,7.

2-(1-3-hidroxi-3-metilbutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il-isoindolina-1,3-diona (135)



De acordo com o procedimento geral para o método de adição lenta, o composto **102** (0,2 mmol-65,6 mg), catalisador **A** (0,03 mmol-29,2 mg), iPrCO_2H (1 mmol-91 μL), H_2O_2 (1,8 mmol-103 μL em 2,4 mL de MeCN:TFE) reagiram durante 90 minutos. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel 10% MeOH: CH_2Cl_2 e o composto **135** foi obtido como sólido branco.

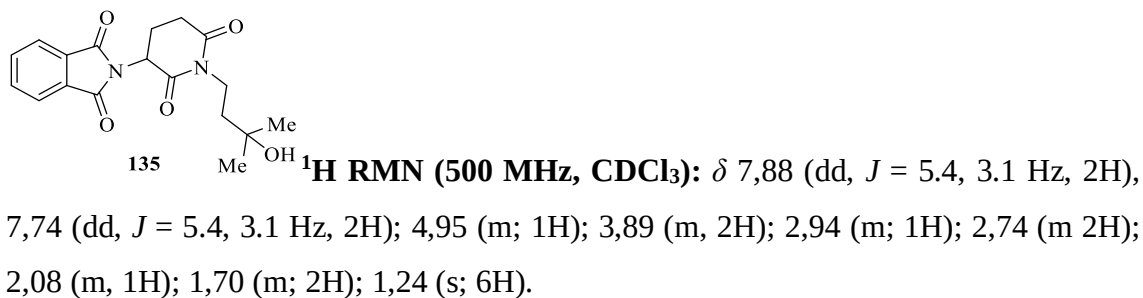
Corrida 1: 33 mg, 0,096 mmol, 47,9%; **103** (rmp)-17 mg, 0,052 mmol, 25,8%.

Corrida 2: 36 mg, 0,10 mmol, 52,2%; **103** (rmp)-20 mg, 0,061 mmol, 30,4%.

Rendimento Médio:

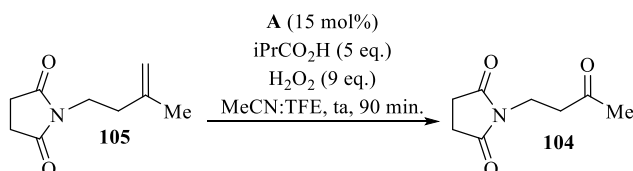
135: 50% $\pm$ 3,04%

103 (rmp): 28% $\pm$ 3,25%.



^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 170,9; 168,6; 167,4; 134,4; 131,8; 123,8; 70,1; 50,2; 40,7; 37,0; 32,0; 29,4; 29,2; 22,0.

1-(3-oxobutil)-pirrolidina-2,5-diona (104)



De acordo com o procedimento geral para o método de adição lenta, o composto **105** (0,3 mmol-50,2 mg), catalisador **A** (0,045 mmol-43,7 mg), $i\text{PrCO}_2\text{H}$ (1,5 mmol-137 μL), H_2O_2 (2,7 mmol-154 μL) reagiram durante 90 minutos. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (95:5) e o composto **104** foi obtido como óleo incolor.

Corrida 1: **104**-8 mg, 0,047 mmol, 15,7 %; **105** (rmp)-20 mg, 0,12 mmol, 39,8%.

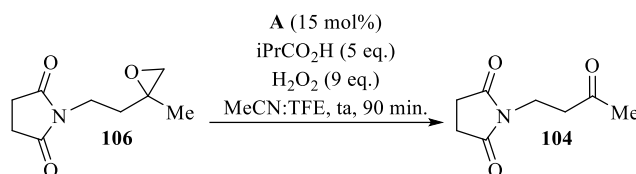
Corrida 2: **104**-7 mg, 0,041 mmol, 13,8%; **105** (rmp)-22 mg, 0,13 mmol, 43,8%.

Rendimento Médio:

104: 15% $\pm$ 1,34%.

105 (rmp): 42% $\pm$ 2,83%.

1-(3-oxobutil)-pirrolidina-2,5-diona (**104**)



De acordo com o procedimento geral para o método de adição lenta, o composto **105** (0,3 mmol-55,0 mg), catalisador **A** (0,045 mmol-43,7 mg), $i\text{PrCO}_2\text{H}$ (1,5 mmol-137 μL), H_2O_2 (2,7 mmol-154 μL) reagiram durante 90 minutos. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (95:5) e o composto **104** foi obtido como óleo incolor.

Corrida 1: **104**-8 mg, 0,047 mmol, 15,7 %; **106** (rmp)-22 mg, 0,12 mmol, 40,0%.

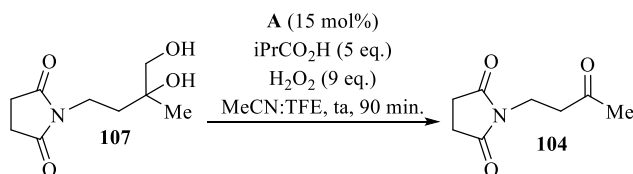
Corrida 2: **104**-10 mg, 0,059 mmol, 19,7%; **106** (rmp)-20 mg, 0,11 mmol, 36,4%.

Rendimento Médio:

104: 18% $\pm$ 2,83%

106 (rmp): 38% $\pm$ 2,55%.

1-(3-oxobutil) pirrolidina-2,5-diona (**104**)



De acordo com o procedimento geral para o método de adição lenta, o composto **107** (0,3 mmol-60,4 mg), catalisador **A** (0,045 mmol-43,7 mg), iPrCO_2H (1,5 mmol-137 μL), H_2O_2 (2,7 mmol-154 μL) reagiram durante 90 minutos. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (95:5) e o composto **104** foi obtido como óleo incolor.

Corrida 1: **104**- 45mg, 0,26 mmol, 88,6 %; **107** (rmp)-8 mg, 0,039 mmol, 13,2%.

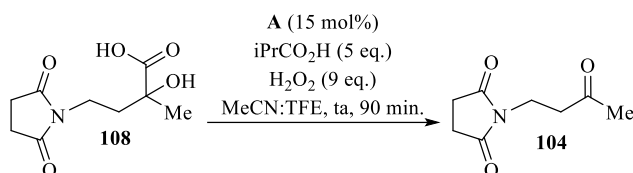
Corrida 2: **104**-43 mg, 0,25 mmol, 84,7%; **106** (rmp)-5 mg, 0,025 mmol, 8,2%.

Rendimento Médio:

104: 87% $\pm$ 2,76%

107 (rmp): 11% $\pm$ 3,54%.

1-(3-oxobutil)-pirrolidina-2,5-diona (**104**)



De acordo com o procedimento geral para o método de adição lenta, o composto **108** (0,3 mmol-63,6 mg), catalisador **A** (0,045 mmol-43,7 mg), iPrCO_2H (1,5 mmol-137 μL), H_2O_2 (2,7 mmol-154 μL) reagiram durante 90 minutos. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica flash com fase móvel $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (95:5) e o composto **104** foi obtido como óleo incolor.

Corrida 1: **104**-37 mg, 0,22 mmol, 72,9 %; **108** (rmp)-5 mg, 0,025 mmol, 8,2%.

Corrida 2: **104**-35 mg, 0,21 mmol, 68,9%; **108** (rmp)-5 mg, 0,025 mmol, 8,2%.

Rendimento Médio:

104: 71% $\pm$ 2,83%

108 (rmp): 8% $\pm$ 0,00%.

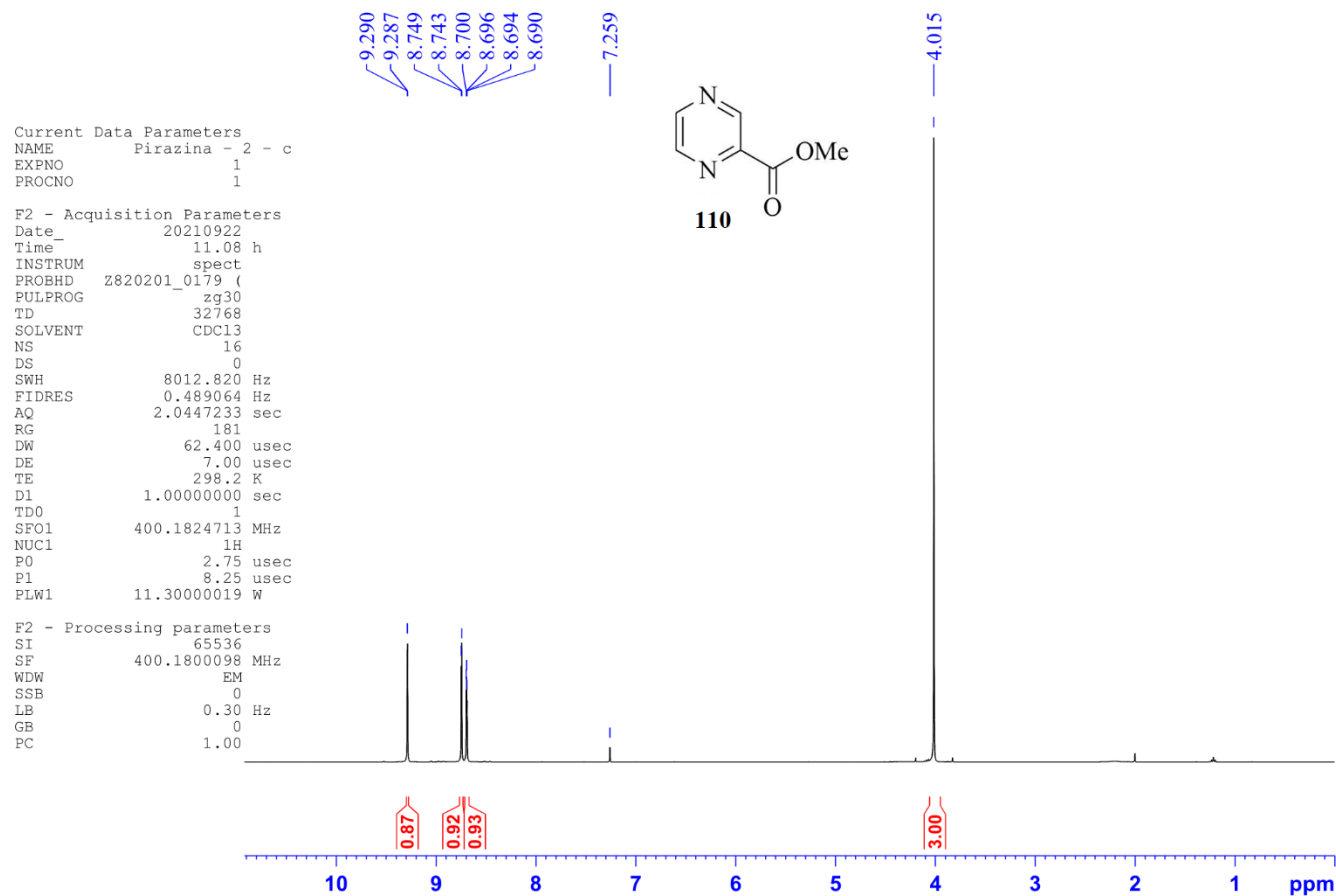
6. REFERÊNCIAS

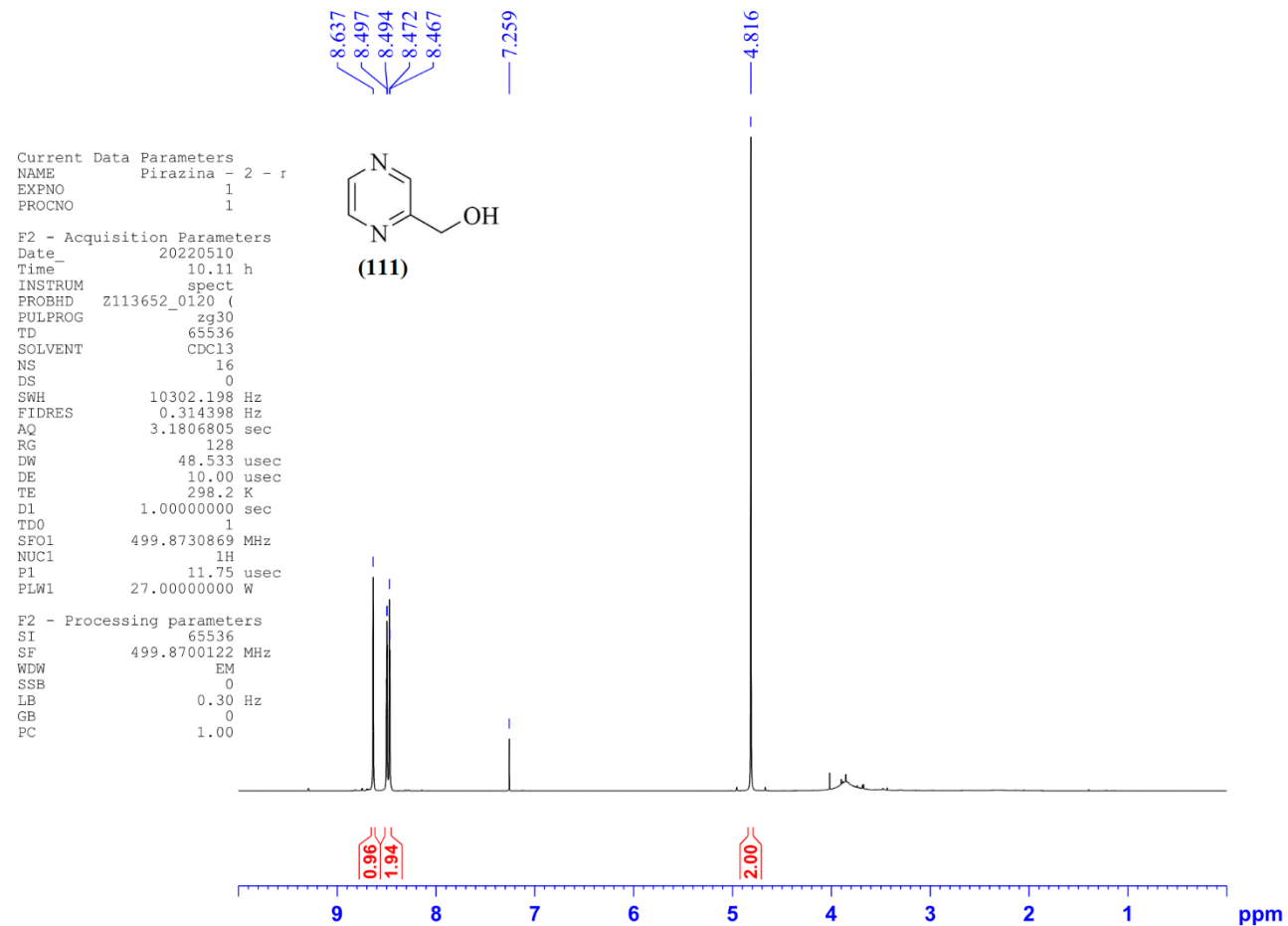
1. Rocha, E. C. S.; Salmazo, Y. N.; Hayashi, M.; Zaragoza, C. A. D.; de Lucca, E. C., Jr.; *Quim. Nova* **2023**, *46*, 43.
2. Galeotti, M.; Salamone, M.; Bietti, M.; *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 2171.
3. Chang, S. F.; Yang, L. M.; Hsu, F. L.; Hsu, J. Y.; Liaw, J. H.; Lin, S. J.; *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1450.
4. Santana, V. C. S.; Rocha, E. C. S.; Pavan, J. C. S.; Heleno, V. C. G.; de Lucca, E. C., Jr.; *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 10462.
5. Godula, K.; Sames, D.; *Science* **2006**, *312*, 67.
6. McNaught, A. D.; Wilkinson, A.; IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the “Gold Book”). *Blackwell Scientific Publications*, **1997**.
7. Avola, S.; Antonietti, M.; Goettmann, F.; Kunz, W.; *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1568.
8. Sowjanya, T.; Rao, Y. J.; Murthy, N., Y., S.; *Russ J Gen Chem.* **2017**, *87*, 1864.
9. Takaya, H.; Otha, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596.
10. Qin, Y.; Zhu, L.; Luo S.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9433.
11. Huang, Z.; Dong, G.; *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 465.
12. Hammond, G. S.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.
13. Zhang, L.; Ritter, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2399.
14. Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J.; *Nat. Chem.* **2021**, *5*, 522.
15. Bruckl, T.; Baxter, R. D.; Ishihara, Y.; Baran, P. S.; *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826.
16. Onda, K.; Shiraki, R.; Ogiyama, T.; Yokoyama, K.; Momose, K.; Katayama, N.; Orita, M.; Yamaguchi, T.; Furutani, M.; Hamada, N.; Takeuchi, M.; Okada, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S. I.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10001.
17. Shiori, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203.
18. Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A. S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3419.
19. Wang, D. H.; Mei, T. S.; Yu, J. Q.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676.
20. Murphy, J. M.; Liao, X.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15434.
21. Bigi, M. A.; Read, A. S.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9721.
22. Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.
23. Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P.; *Chem. Commun.* **2009**, 5061.
24. Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.
25. Milan, M.; Bietti, M.; Costas, M.; *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9559.
26. Labinger, J. A.; Bercaw, J. E.; *Nature* **2002**, *417*, 507.
27. Giri, R.; Maugel, N.; Li, J. J.; Wang, D. H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J. Q.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510.
28. Crabtree, R. H.; *Angew. Chem.; Int. Ed. Engl.*; **1993**, *32*, 789.
29. Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1875.
30. D’Accolti, Dinoi, A.; Fusco, C.; Russo, A.; Curci, R.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7806.
31. Chen, M. S.; White, M. C.; *Science* **2007**, *318*, 783.
32. Löffler, K.; Freytag, C. *Ber.* **1909**, *42*, 3427.
33. Buchschacher, P.; Kalvoda, J.; Arigoni, D.; Jeger, O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2905.
34. Ishihara, Y.; Baran, P. S.; *Synlett.* **2010**, *12*, 1733.
35. Hofmann, A.; *W. Ber.* **1885**, *18*, 109.
36. Fenton, H. J. H.; *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, *65*, 899.
37. White, M. C.; Zhao J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13988.
38. Walling, C.; *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 125.
39. Haber, F.; Weiss, H.; *Proc. R. Soc.*, **1934**, *147*, 332.
40. Breslow, R.; Overman, L.; *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 170.
41. Breslow, R.; Overman, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1075.
42. Breslow, R.; Baldwin, S. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 732.
43. Shilov, A. E.; Shteinman, A. A.; *Coord. Chem. Rev.* **1977**, *24*, 97.
44. Crabtree, R. H.; *J. Chem. Soc.; Dalton Trans.* **2001**, 2437.
45. Shilov, A. E.; Shul’pin, G. B.; *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.
46. Barton, D. H. R.; *Nobel Lecture*, **1969**, 298.
47. Barton, D. H. R.; Halley, F.; Ozbalik, N.; Schmitt, M.; Young, E.; Balavoine, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7144.
48. Perkins, M.; *J. Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 229.

49. Janowicz, A. H.; Bergman, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 352.
50. Hoyano, J. K.; Graham, W. A. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3723.
51. Murai, S.; Kakuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonada, M.; Chatani, N.; *Nature* **1993**, *366*, 529.
52. Na, S. J.; Hwang, D. C.; Jun, C. H.; *Chem. Commun.* **1998**, 1405.
53. Wang, W.; Lorion, M. M.; Shah, J.; Kapdi, A. R.; Ackermann, L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14700.
54. Udenfriend, S.; Clark, C. T.; Axelrod, J.; Brodie, B.; *J. Biol. Chem.* **1954**, *208*, 731.
55. Groves, J. T.; Nemo, T. E.; Myers, R. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032.
56. Groves, J. T.; Nemo, T. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6243.
57. Groves, J. T.; *J. Chem. Educ.* **1985**, *62*, 928.
58. Balch, A. L.; Cornman, C. R.; Grazynski, L. L.; Renner, M. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2230.
59. Groves, J. T.; Stern, M. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8628.
60. de Visser, S. P.; Kumar, D.; Cohen, S.; Shacham, R.; Shaik, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8362.
61. Montellano, P. R. O.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 932.
62. Meunier, B.; de Visser, S. P.; Shaik, S.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947.
63. Lee, D.; Lippard, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4611.
64. White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7194.
65. Whittington, D. A.; Lippard, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 827.
66. Bowry, V. W.; Ingold, K. U.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5699.
67. Griller, D.; Ingold, K. U.; *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 317.
68. Newcomb, M.; LeTadic-Biadatti, M. H.; Chesney, D. L.; Roberts, E. S.; Hollenberg, P. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *111*, 1927.
69. Newcomb, M.; Shen, R.; Choi, S. Y.; Toy, P. H.; Hollenberg, P. F.; Vaz, A. D. N.; Coon, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2677.
70. Bigi, M. A.; Reed, S. A.; White, M. C.; *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 216.
71. Gormisky, P. E.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14052.
72. Gómez, L.; Canta, M.; Font, D.; Prat, I.; Ribas, X.; Costas, M.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1421.
73. Su, X. Z.; Miller, L. H.; *Sci. China Life Sci.* **2015**, *58*, 1175.
74. Klayman, D. L.; *Science* **1985**, *228*, 1049.
75. Chen, M. S.; White, M. C.; *Science* **2010**, *337*, 566.
76. Gormisky, P. E.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14052.
77. Zhao, J.; Nanjo, T.; de Lucca, E. C., Jr.; White, M. C.; *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 213.
78. Moir, M.; Danon, J. J.; Reekie, T. A.; Kassiou, M.; *Expert Opin. Drug Discov.* **2019**, *14*, 1137.
79. Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J.; *Nat. Chem.* **2021**, *5*, 522.
80. Chen, M. S.; White, M. C.; *Science* **2010**, *327*, 566.
81. Ma, X.; Kucera, R.; Goethe, O. F.; Murphy, S. K.; Herzon, S. B.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6843.
82. Das, P.; Delost, M. D.; Qureshi, M. H.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T.; *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 4265.
83. Campos, K. R.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069.
84. Hari, D. P.; König, B.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3852.
85. Osberger, T. J.; Rogness, D. C.; Kohrt, J. T.; Stepan, A. F.; White, M. C.; *Nature* **2016**, *537*, 214.
86. Howell, J. M.; Feng, K.; Clark, J. R.; Trzepkowski, L. J.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14590.
87. Rella, M. R.; Williard, P. G.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 525.
88. Campos, K. R.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069.
89. Nanjo, T.; de Lucca, E. C., Jr.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14586.
90. Dantignana, V.; Milan, M.; Cusso, O.; Company, A.; Bietti, M.; Costas, M.; *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 1350.
91. Mushrif, S. H.; Varghese, J. J.; *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 165.
92. Reimers, J. R.; Hall, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3730.
93. Swarts, F.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1929**, *38*, 99.
94. Buck, M.; *Q. Rev. Biophys.* **1998**, *31*, 297.
95. Delord, J. W.; Colobert, F.; *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 394.
96. Motiwala, H. F.; Armaly, A. M.; Cacioppo, J. G.; Coombs, T. C.; Koehn, K. R. K.; Norwood, V. M.; Aubé, J.; *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 12544.
97. Gutekunst, W. R.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19076.
98. Gaster, E.; Kozuch, S.; Pappo, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5912.
99. Dantignana, V.; Milan, M.; Cusso, O.; Company, A.; Bietti, M.; Costas, M.; *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 1350.

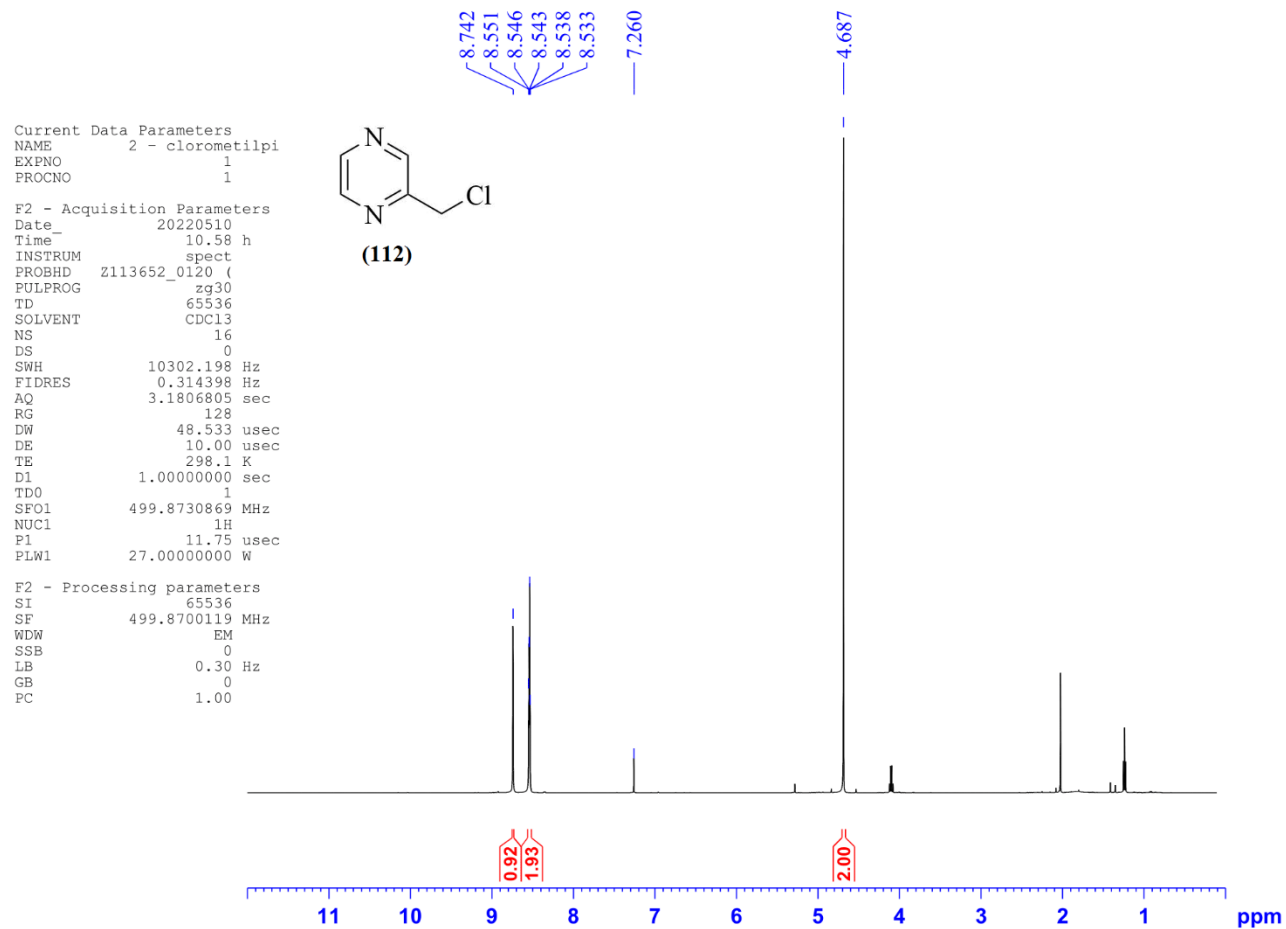
100. Ferlin, F.; Luciani, L.; Santoro, S.; Marrocchi, A.; Lanari, D.; Bechtoldt, A.; Ackermann, L.; Vaccaro, L.; *Green Chem.* **2018**, *20*, 2888.
101. Rasina, D.; Kahler-Quesada, A.; Ziarelli, S.; Warratz, S.; Cao, H.; Santoro, S.; Ackermann, L.; Vaccaro, L.; *Green Chem.* **2016**, *18*, 5025.
102. Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F.; *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 245.
103. Campos, J. F.; Scherrmann, M. C.; Berteina-Raboin, S.; *Green Chem.* **2019**, *21*, 1531.
104. Iyer, S. V.; McIlory, P. J.; Iba, M. M.; Martin, J. V.; *Toxicology Letters* **2004**, *147*, 209.
105. Waldman, W.; Schetz, D.; Anand, J. S.; Gagalo, I.; Rusiecka, I.; *Toxicology in Vitro* **2016**, *36*, 66.
106. Iglesias, R.; Diatta, L.; *Rev. Cenic. Cienc. Fis.* **1975**, *6*, 141.
107. Yoshida, K.; Okada, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 23089.
108. Zhao, R.; Chen, X. Y.; Wang, Z. X.; *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1535.
109. Wang, Y.; Janardanan, D.; Usharani, D.; Han, K.; Que, L. Jr.; Shaik, S.; *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1334.
110. Lee, Y. H.; Lee, J. M.; Kim, S. G.; Yong, S. L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2843.
111. Prasanth, C. P.; Joseph, E.; Abhijith, A.; Nair, D. S.; Ibnusaud, I.; Raskatov, J.; Singaram, B.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1431.
112. Yin, L.; Yu, M.; Li, P.; Islam, S.; Goh, A. W.; Wang, K. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *26*, 5674.
113. Cussó, O.; Garcia-Bosch, I.; Ribas, X.; Lloret-Fillol, J.; Costas, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14871.
114. Milan, M.; Biatti, M.; Costas, M.; *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 196.
115. Gonsalves, A.; Arménio C. Serra, A.; *J. Mol. Cat. A. Chem.* **2001**, *168*, 25.
116. Vermeulen, N. A.; Chen, M. S.; White, M. C.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3078.
117. Murakami, M.; Ishida, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13759.
118. Rybtchinski, B.; Milstein, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 870.
119. Simões, J. A. M.; Beauchamp, J. L.; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 629.
120. Liu, W.; Wu, Q.; Wang, M.; Huang, Y.; Hu, P.; *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8413.
121. English, A. R.; Girard, D.; Jasy, V. J.; Martingano, R. J.; Kellogg, M. S.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 344.
122. English, A. R.; Retsema, J. A.; Girard, A. E.; Lynch, J. E.; Barth, W. E.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1978**, *14*, 414.
123. Ferres, H.; *Drugs Today* **1983**, *19*, 499.
124. Daehne, W. V.; Frederiksen, E.; Gundersen, E.; Lund, F.; Morch, P.; Petersen, H. J.; Roholt, K.; Tybring, L.; Godtfredsen, W. O.; *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 607.
125. Friedel, H. A.; Richards, D. M. C.; Goa, K. L.; *Drugs* **37** **1989**, 491.
126. Lenz, W.; *Teratology* **1988**, *38*, 203.
127. Miller, M. T.; Stromland, K.; *Teratology* **1999**, *60*, 306.
128. Kim, J. H.; Scialli, A. R.; *Toxicol Sci.* **2011**, *122*, 1.
129. Gangarde, Y. M.; Sajeev, T. K.; Panigrahi, N.R.; Mishra, R.K. Saraogi, I.; *ACS Omega* **2020**, *5*, 28375.
130. Zerdan, R. B.; Shewmon, N. T.; Zhu, Y.; Mudrick, J. P.; Chesney, J. X.; Castellano, R. K.; *Adv. Funct. Mater.* **2014**, *24*, 5993.
131. Milan, M.; Carboni, G.; Salamone, M.; Costas, M.; Biatti, M.; *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5903.
132. Khan, A.; Marson, C. M.; Porter, R. A.; *Syn. Comm.* **2011**, *31*, 1753.
133. Hu, Y.; Chen, Z. C.; Le, Z. G.; Zheng, Q. G.; *J. Chem. R.* **2004**, *4*, 267.
134. Ries, O.; Buschled, M.; Granitzka, M.; Stalke D.; Ducho, C.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1135.
135. Hubbell, A. K.; LaPointe, A. M.; Lamb, J. R.; Coates, G. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2474.
136. Jonsson, S. Y.; Farnewgardh, K. Backvall, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1371.
137. Sawama, Y.; Sawama, Y.; Krause, N.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3573.
138. Matador, E.; Monge, D.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; *Green Chem.* **2016**, *18*, 4042.

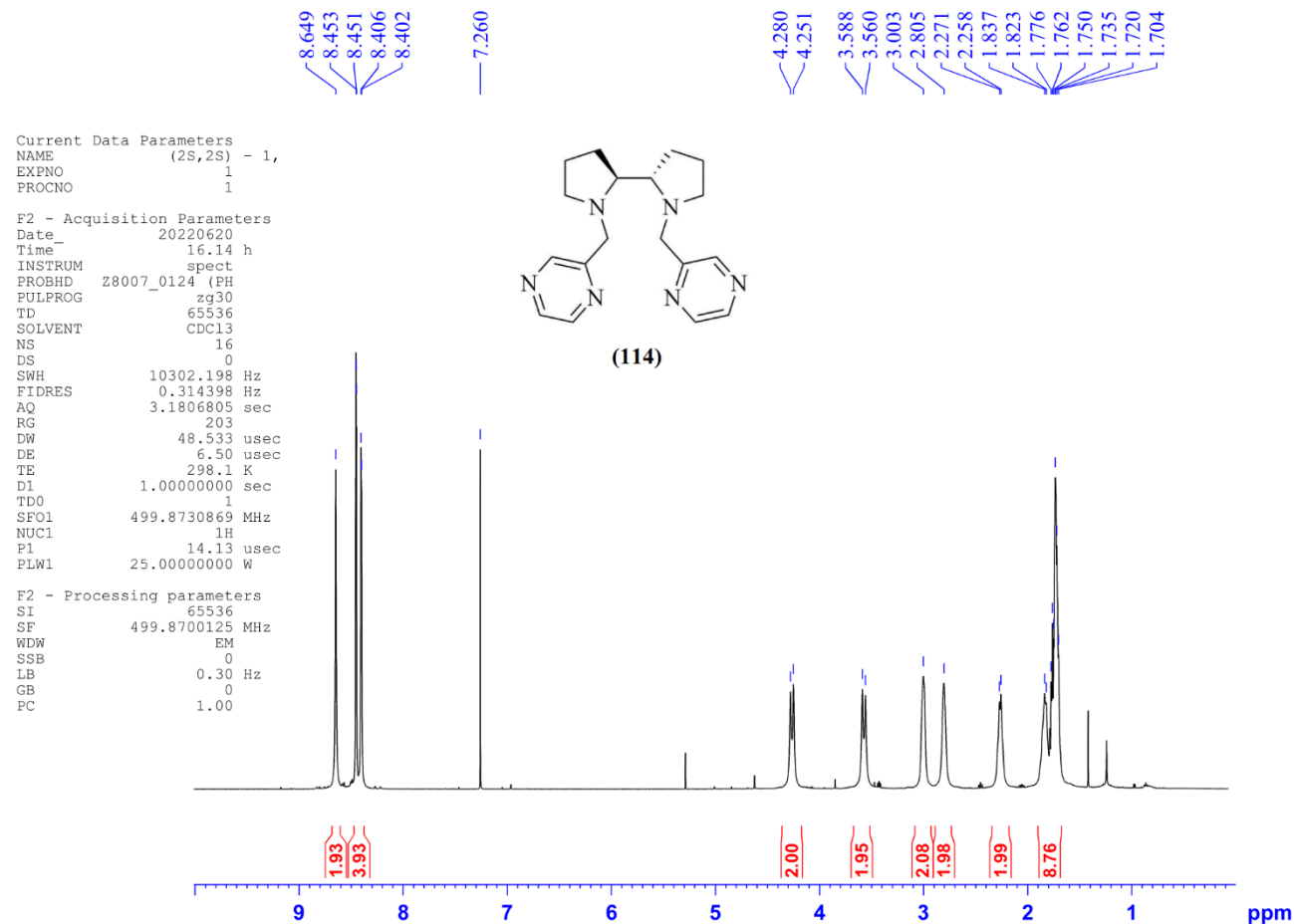
7. ANEXOS

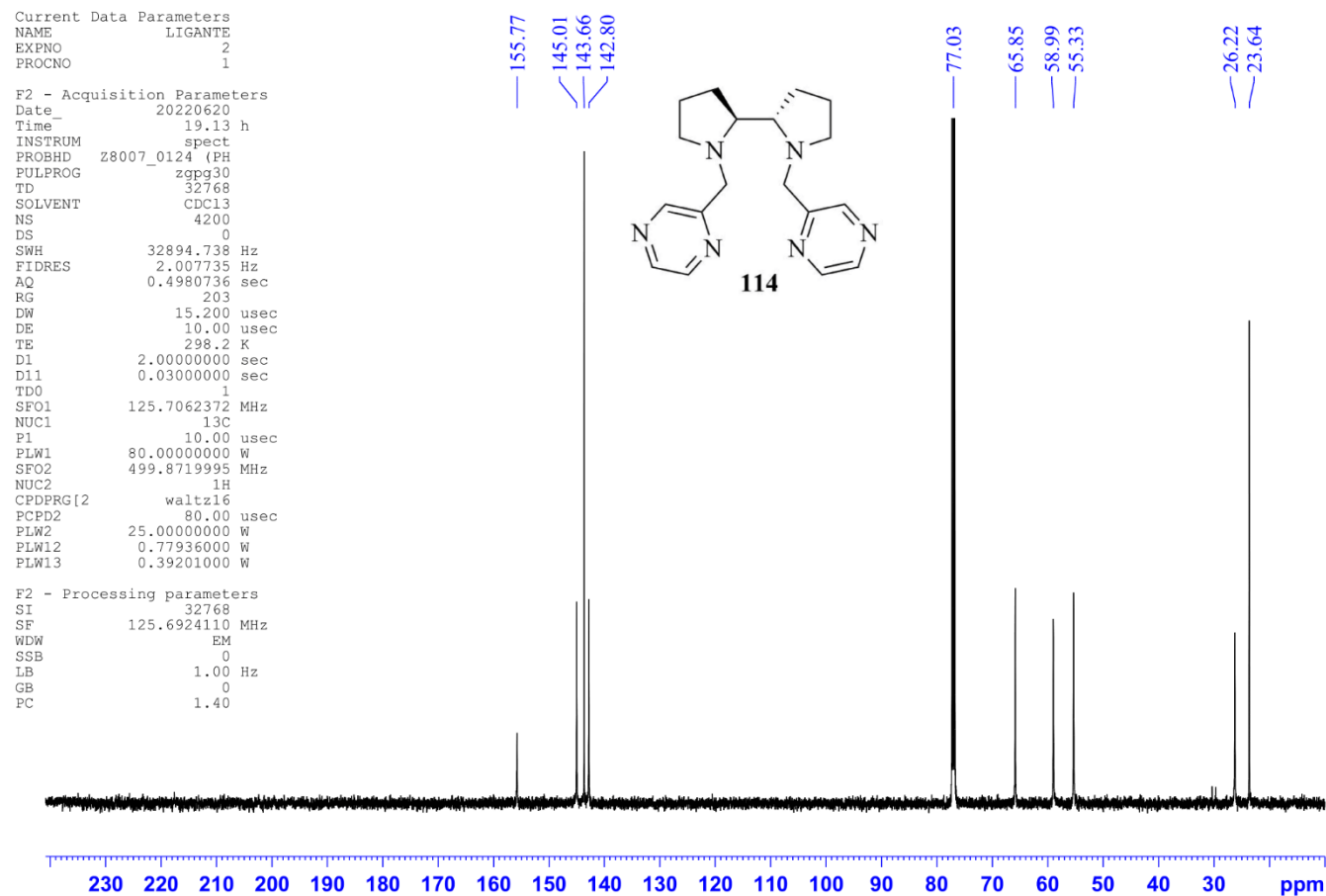
Pirazina-2-carboxilato de metilo (**110**)**Anexo 1:** Espectro de RMN de ^1H do composto **110** (400 MHz, CHCl_3).

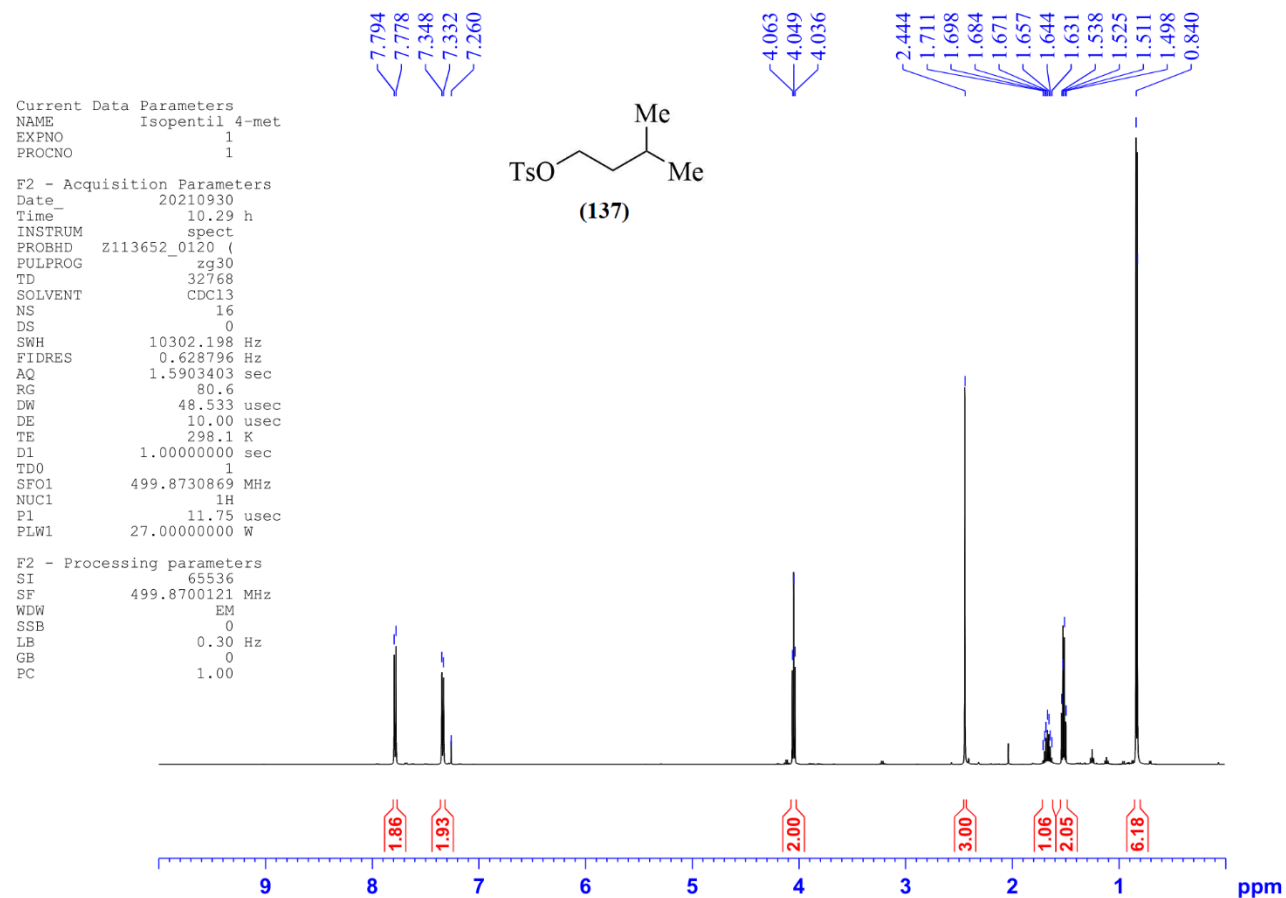
Pirazina-2-metanol (**111**)**Anexo 2:** Espectro de RMN de ^1H do composto **111** (500 MHz, CHCl_3).

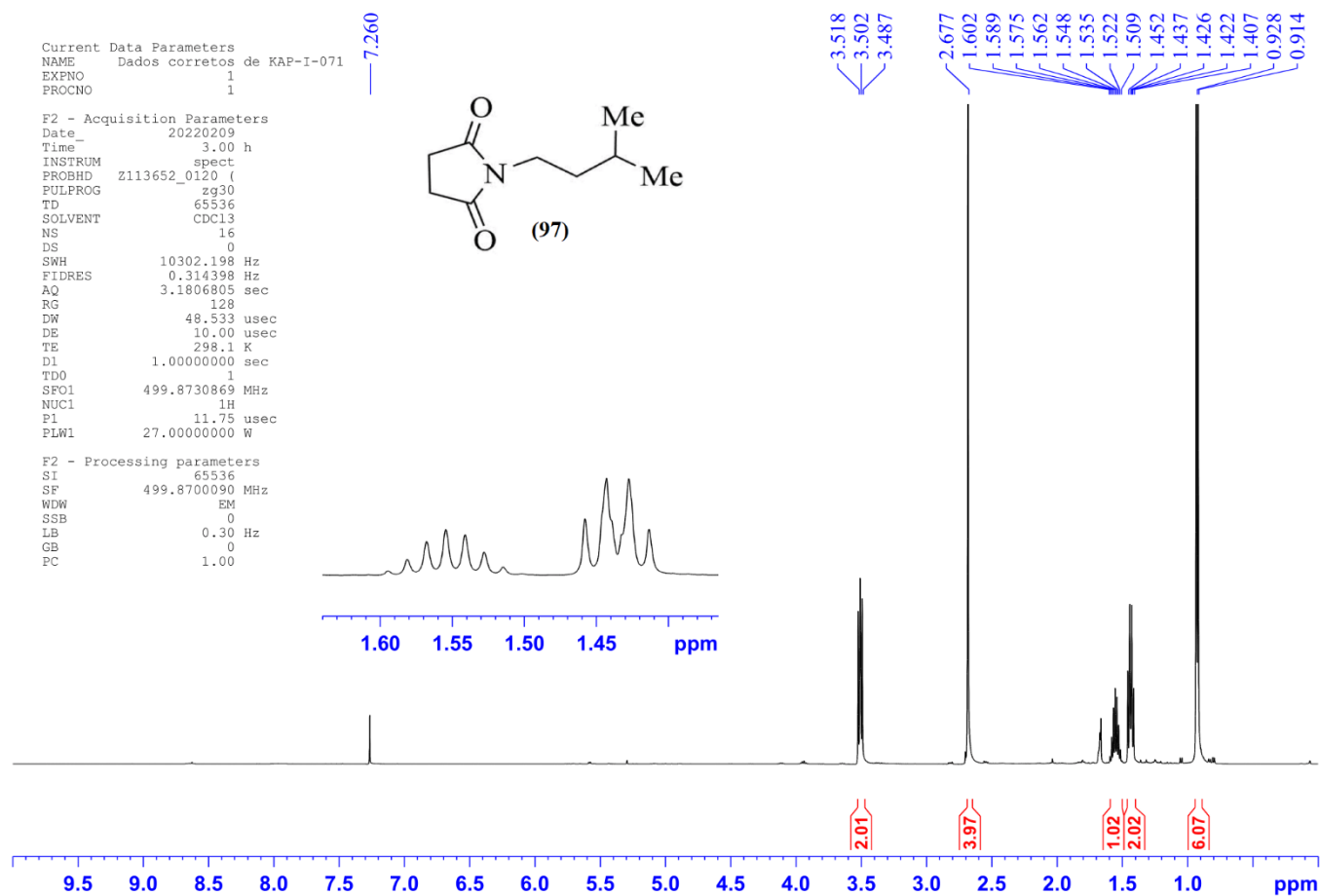
2-clorometilpirazina (112)

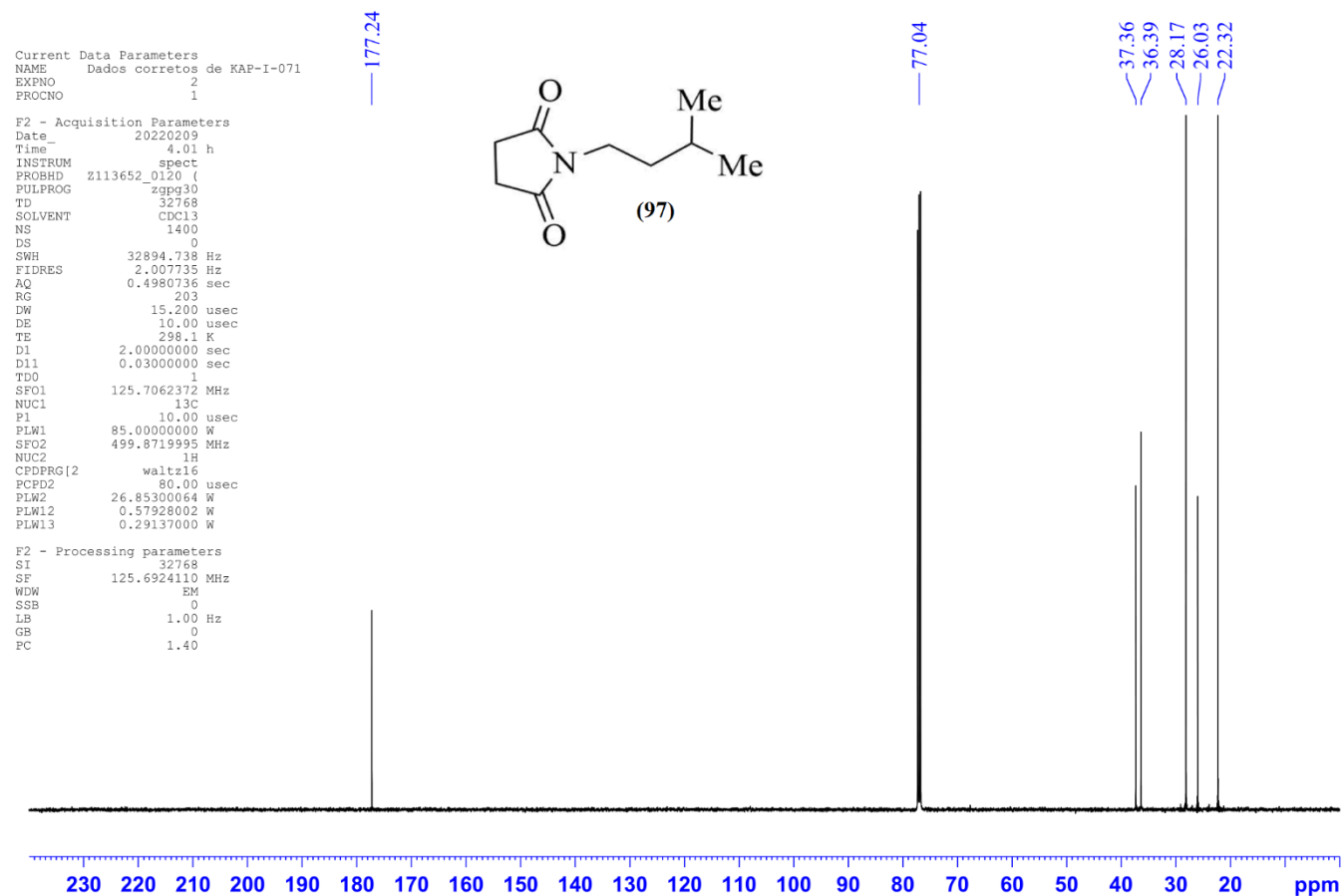
Anexo 3: Espectro de RMN de ^1H do composto **112** (500 MHz, CHCl_3).

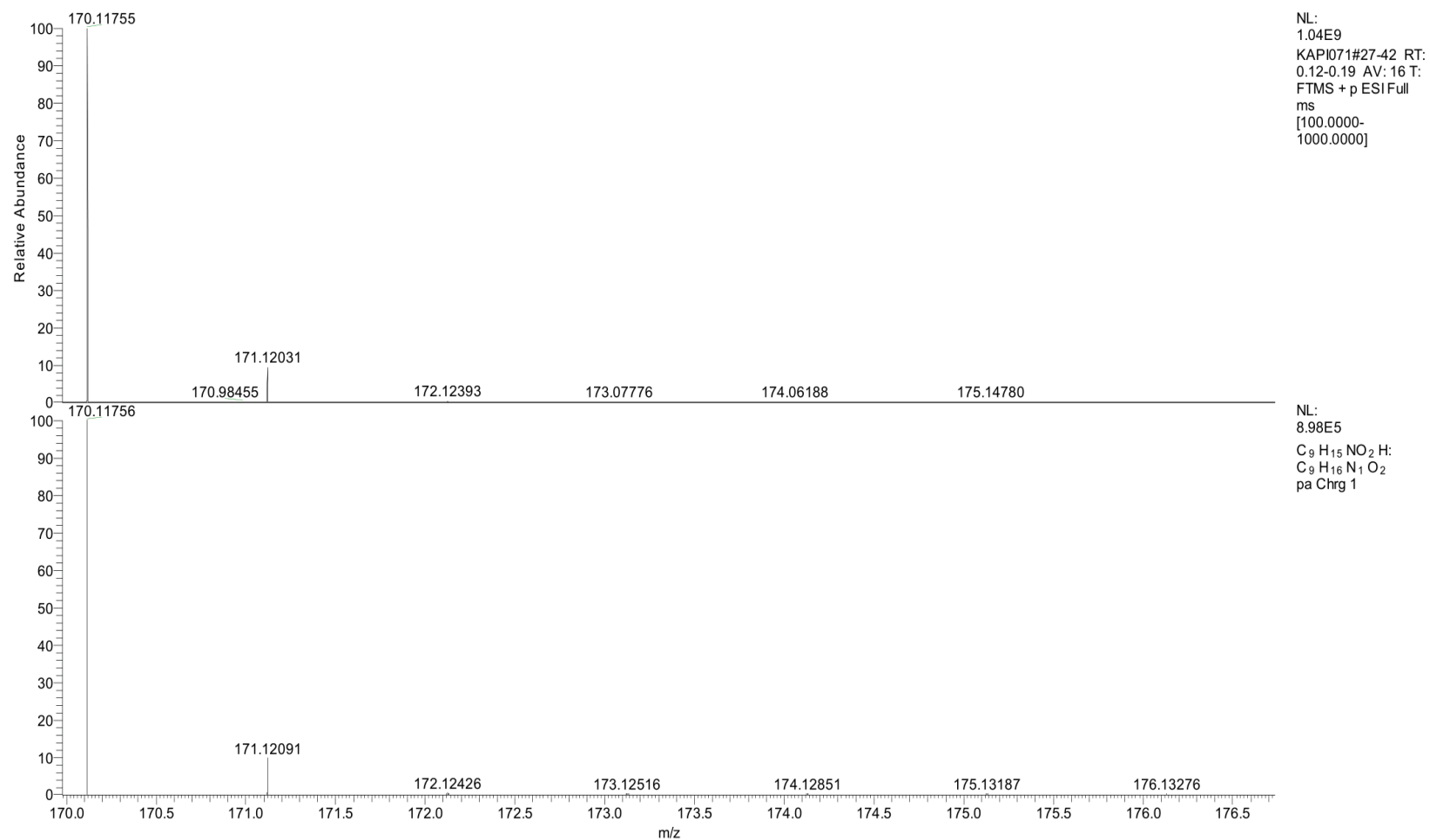
(2S,2S)-1,1-bis(pirazin-2-ilmetil)-2,2-bispirrolidina (**114**)**Anexo 4:** Espectro de RMN de ^1H do composto **114** (500 MHz, CHCl_3).

(2S,2S)-1,1-bis(pirazin-2-ilmetil)-2,2-bispirrolidina (**114**)Anexo 5: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **114** (125 MHz, CHCl_3).

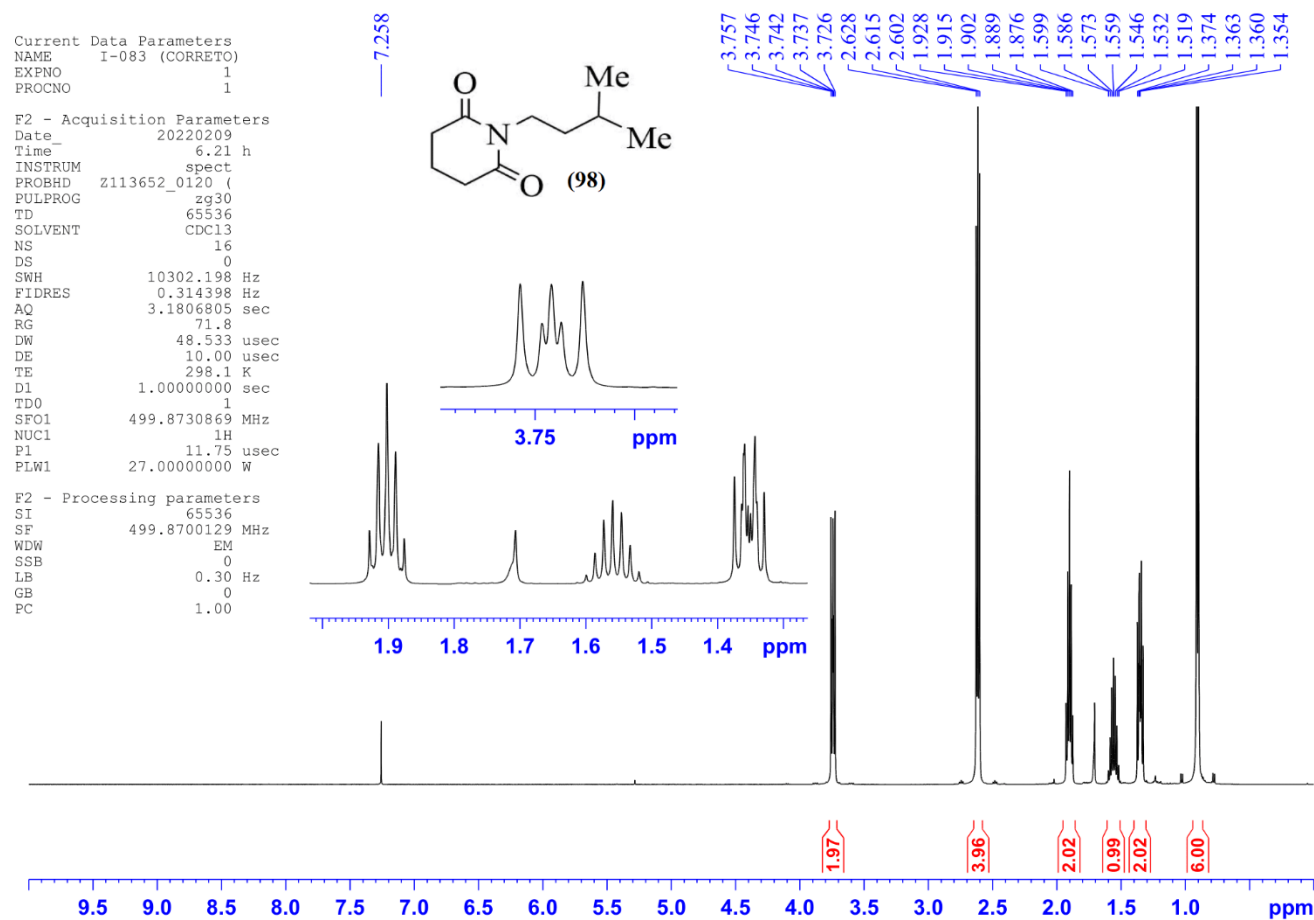
Isopentil 4-metilbenzenossulfonato (**137**)**Anexo 6:** Espectro de RMN de ^1H do composto **137** (500 MHz, CHCl_3).

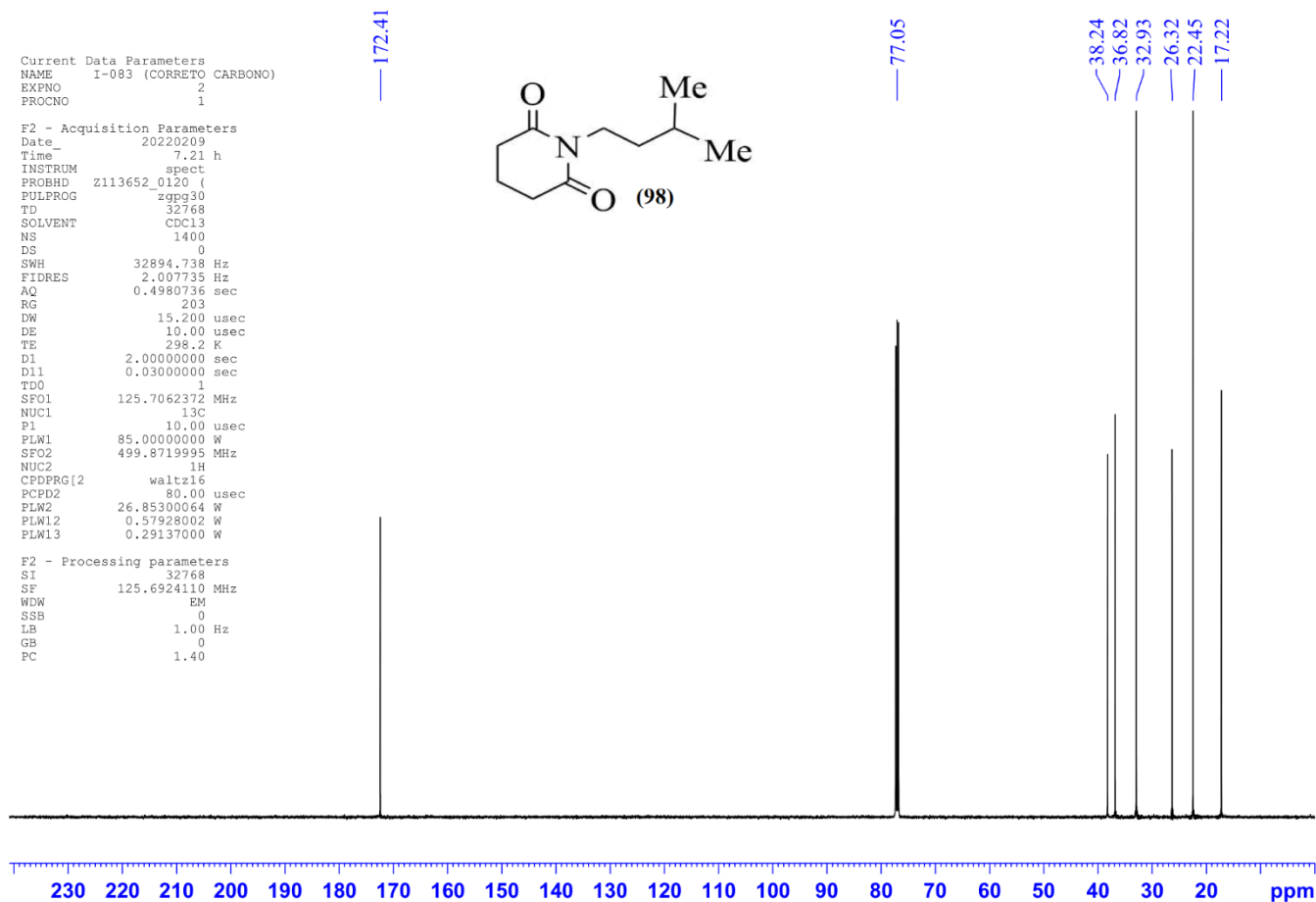
Isopentilpirrolidina-2,5-diona (**97**)Anexo 7: Espectro de RMN de ^1H do composto **97** (500 MHz, CHCl_3).

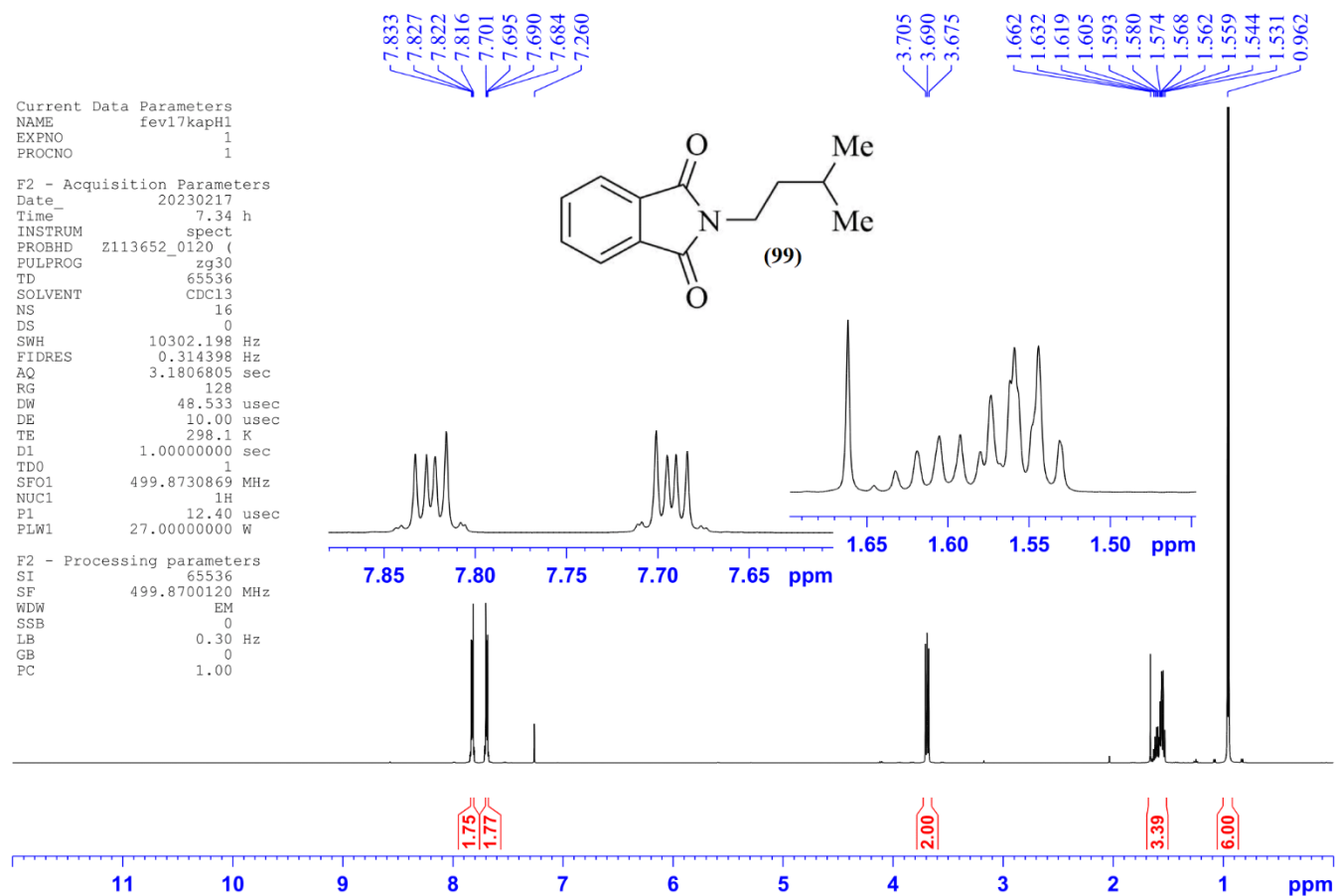
Isopentilpirrolidina-2,5-diona (**97**)**Anexo 8:** Espectro de RMN de ¹³C do composto **97** (125 MHz, CHCl₃).



Anexo 9: Espectro de HRMS (ESI) do composto **97**.

Isopentilpiperidina-2,6-diona (**98**)Anexo 10: Espectro de RMN de ^1H do composto **98** (500 MHz, CHCl_3).

Isopentilpiperidina-2,6-diona (**98**)Anexo 11: Espectro de RMN de ¹³C do composto **98** (125 MHz, CHCl₃).

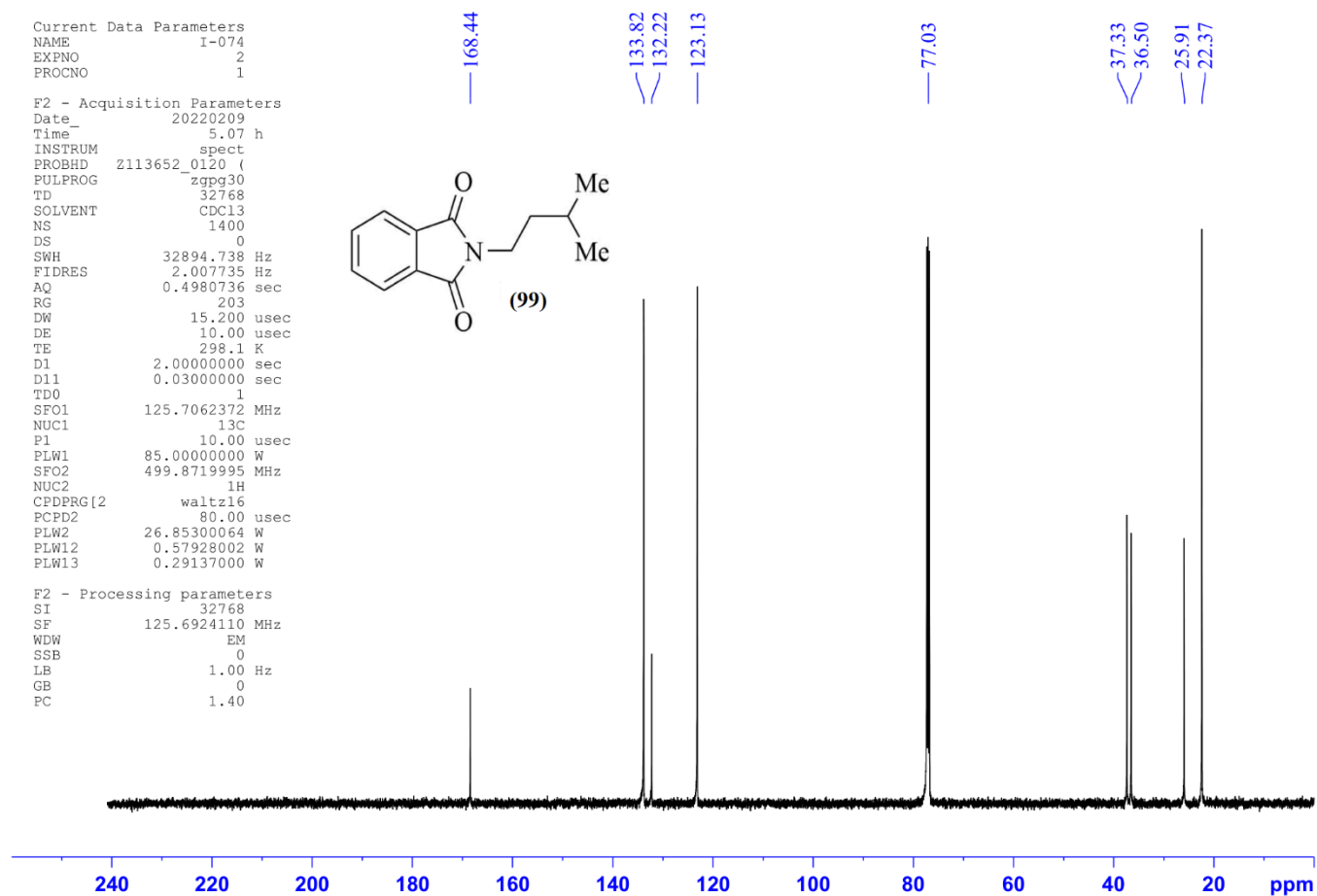
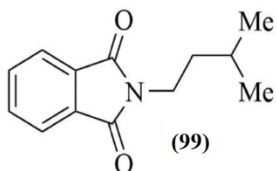
N-1-(3-metilbutil)ftalimida (**99**)Anexo 12: Espectro de RMN de ¹H do composto **99** (500 MHz, CHCl₃).

N-1-(3-metilbutil) ftalimida (**99**)

Current Data Parameters
 NAME I-074
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20220209
 Time 5.07 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z113652_0120 (
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1400
 DS 0
 SWH 32894.738 Hz
 FIDRES 2.007735 Hz
 AQ 0.4980736 sec
 RG 203
 DW 15.200 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.1 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1
 SFO1 125.7062372 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 85.00000000 W
 SFO2 499.8719995 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 26.85300064 W
 PLW12 0.57928002 W
 PLW13 0.29137000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.6924110 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Anexo 13: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **99** (125 MHz, CHCl_3).

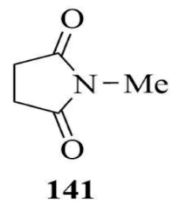
1-metilpirrolidina-2,5-diona (**141**)

Current Data Parameters
NAME nov08kapH1
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20211108
Time 14.02 h
INSTRUM spect
PROBHD Z105225_0009 (
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
SWH 5000.000 Hz
FIDRES 0.305176 Hz
AQ 3.2767999 sec
RG 200.6
DW 100.000 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SFO1 250.1315446 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PLW1 7.19999981 W

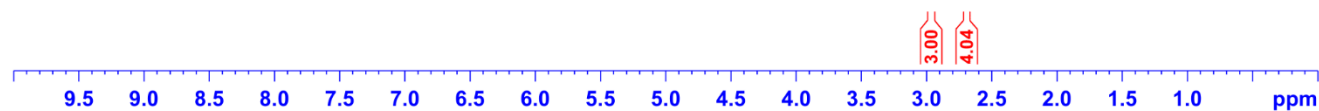
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 250.1300062 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

7.259

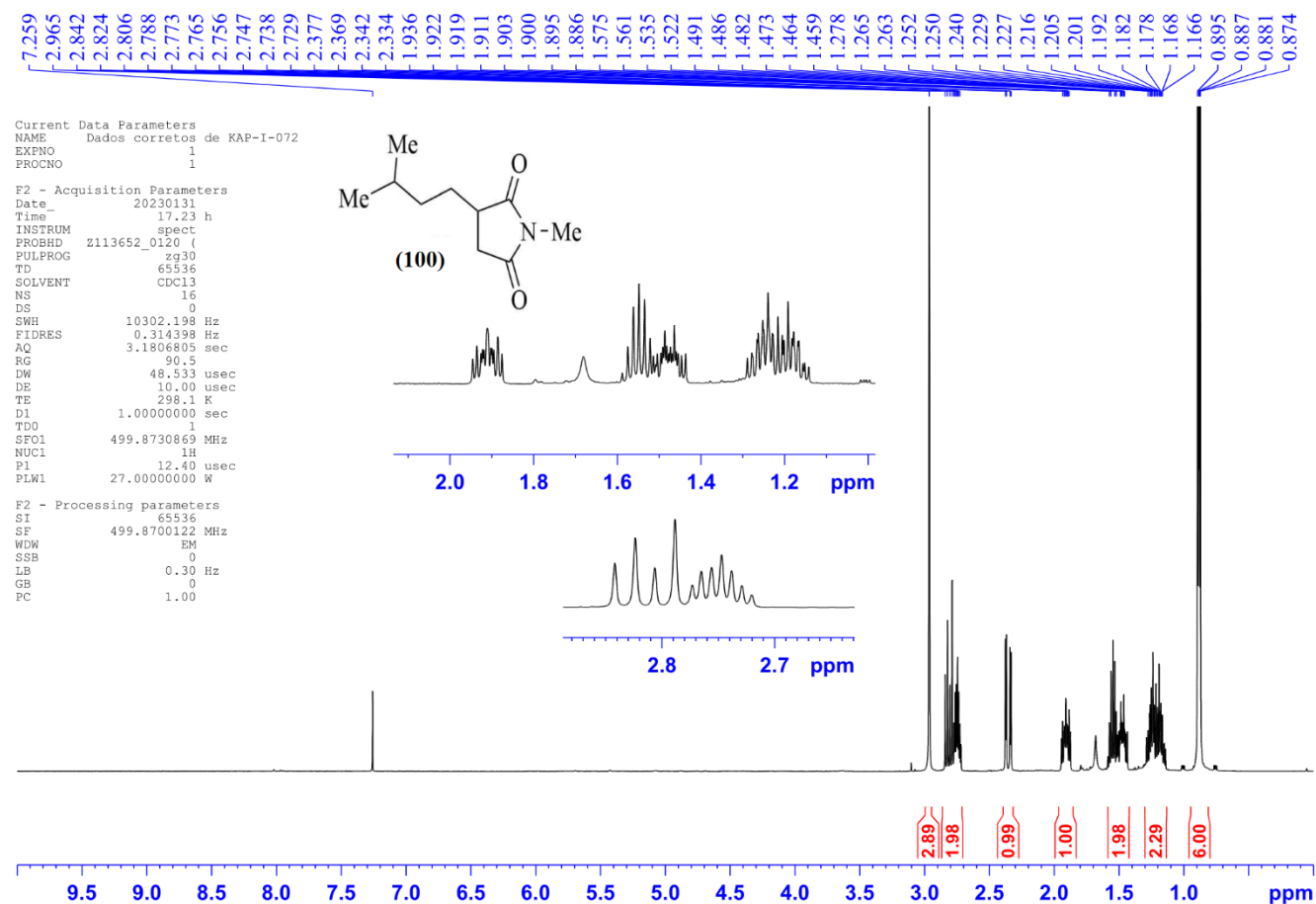


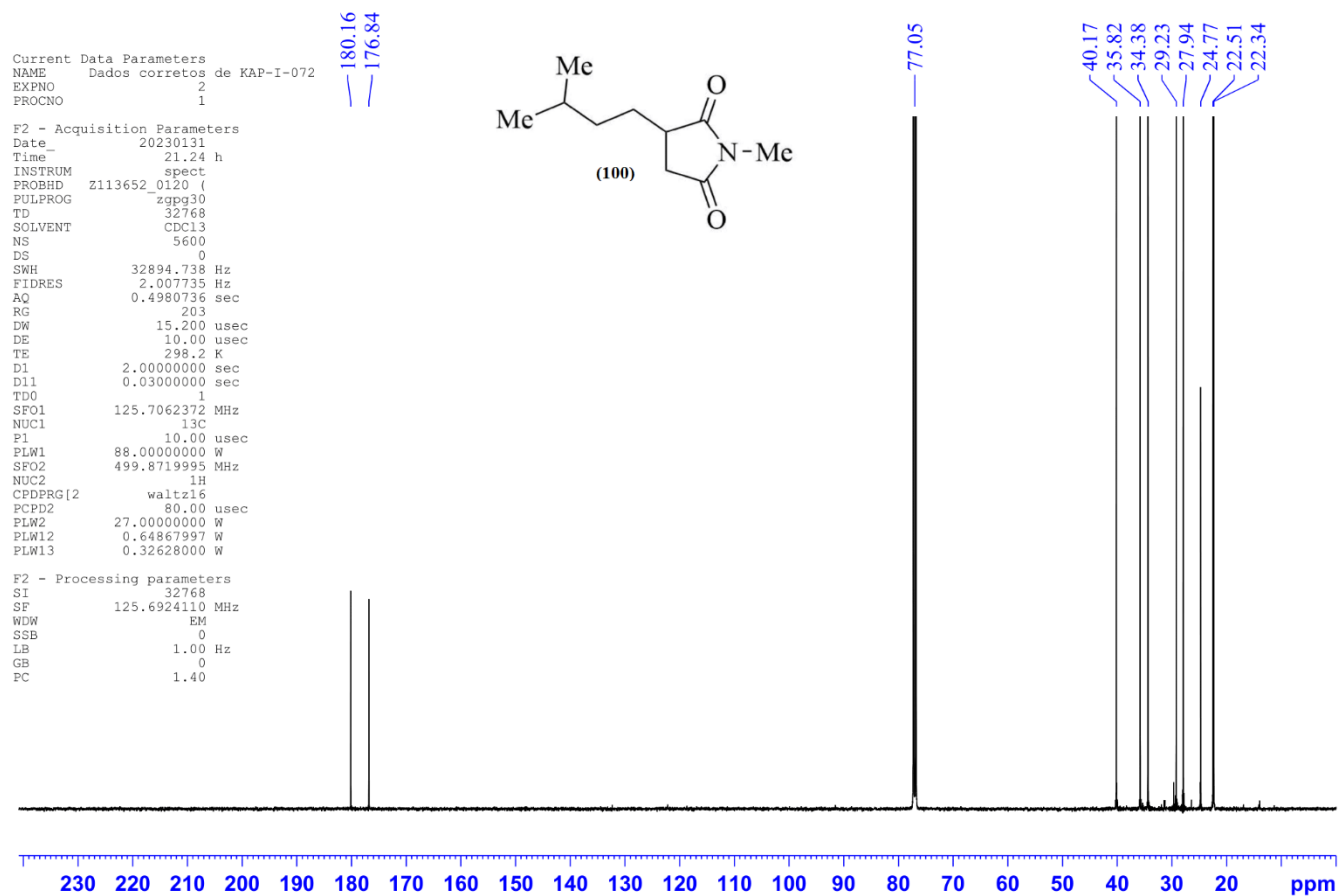
2.967

2.692



Anexo 14: Espectro de RMN de ^1H do composto **141** (250 MHz, CHCl_3).

3-isopentil-1-metilpirrolidina-2,5-diona (**100**)Anexo 15: Espectro de RMN de ^1H do composto **100** (500 MHz, CHCl_3).

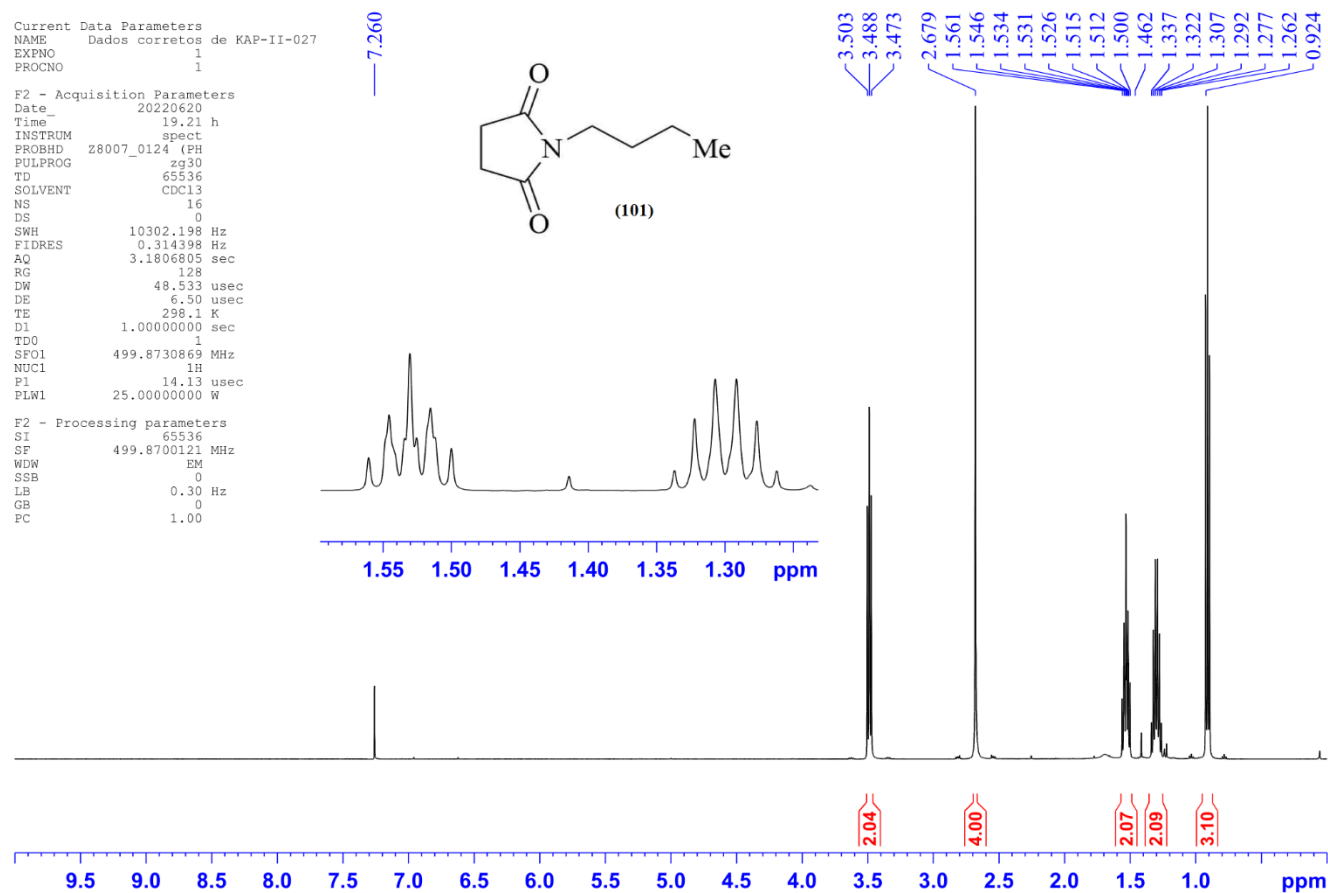
3-isopentil-1-metilpirrolidina-2,5-diona (**100**)Anexo 16: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **100** (125 MHz, CHCl_3).

Butilpirrolidina-2-5-diona (**101**)

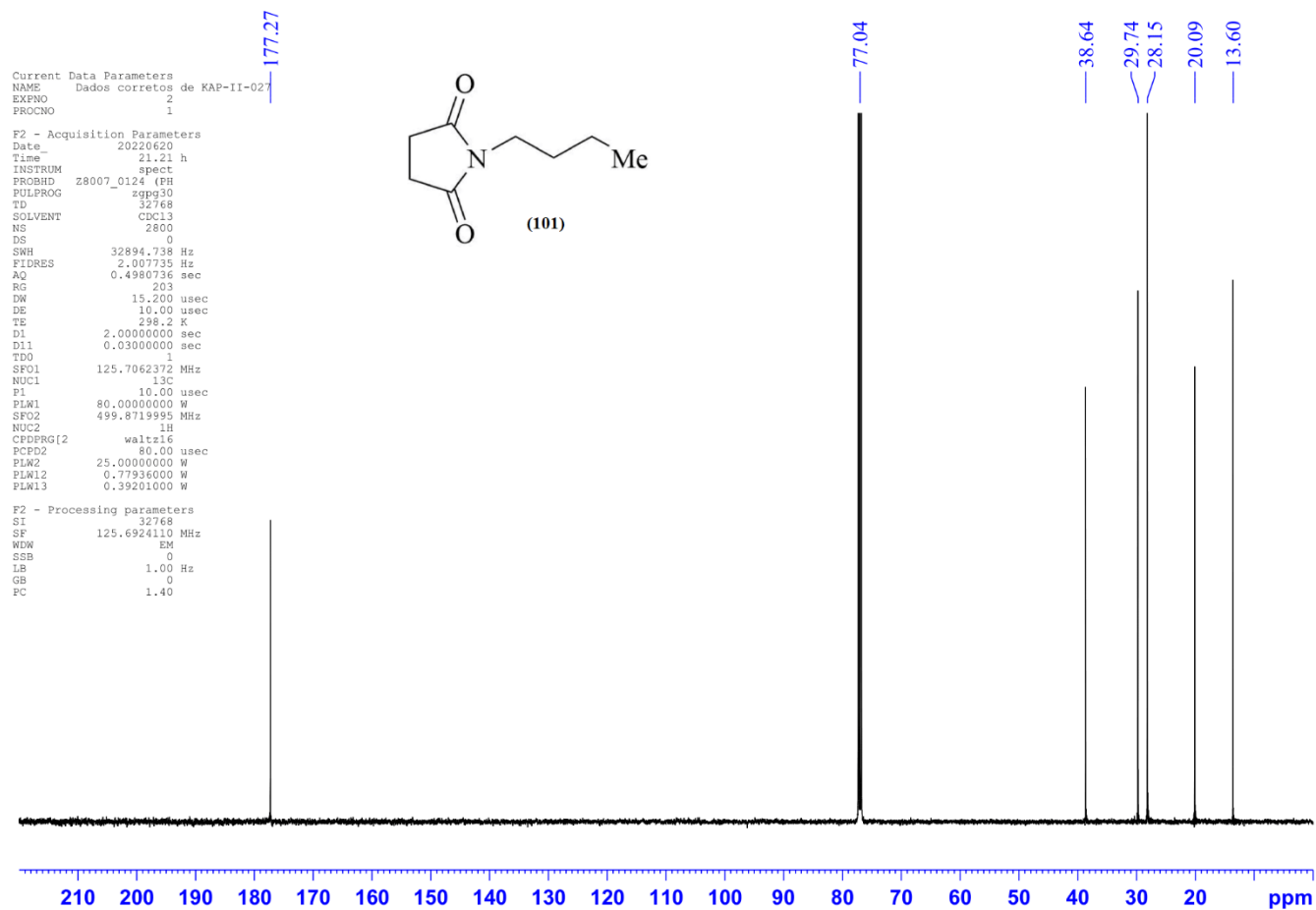
Current Data Parameters
 NAME Dados corretos de KAP-II-027
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20220620
 Time_ 19.21 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z8007_0124 (PH)
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 0
 SWH 10302.198 Hz
 FIDRES 0.314398 Hz
 AQ 3.1806805 sec
 RG 128
 DW 48.533 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1
 SFO1 499.8730869 MHz
 NUC1 1H
 P1 14.13 usec
 PLW1 25.00000000 W

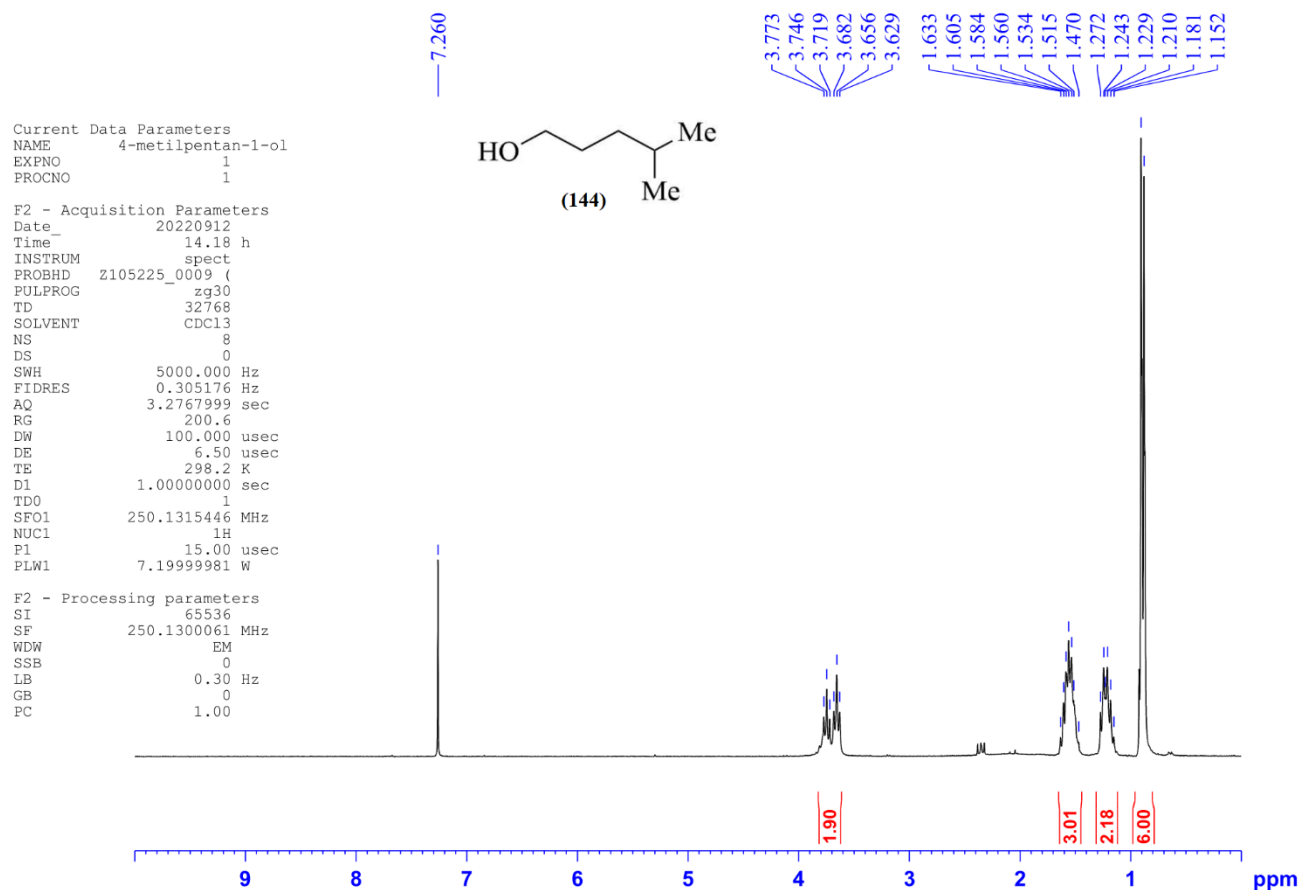
F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 499.8700121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Anexo 17: Espectro de RMN de ^1H do composto **101** (500 MHz, CHCl_3).

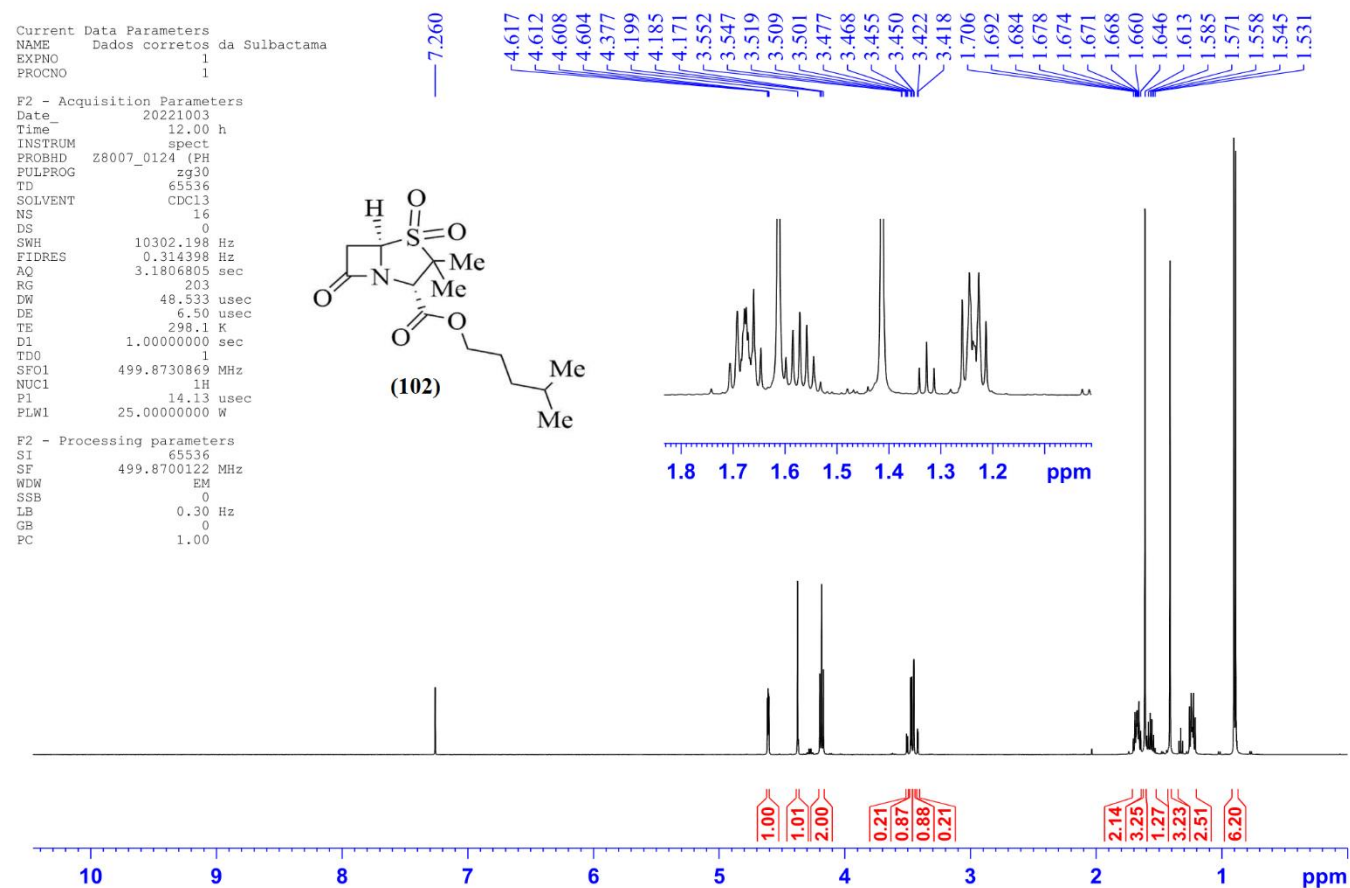
Butilpirrolidina-2-5-diona (**101**)Anexo 18: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **101** (125 MHz, CHCl_3).

4-metilpentan-1-ol (144)

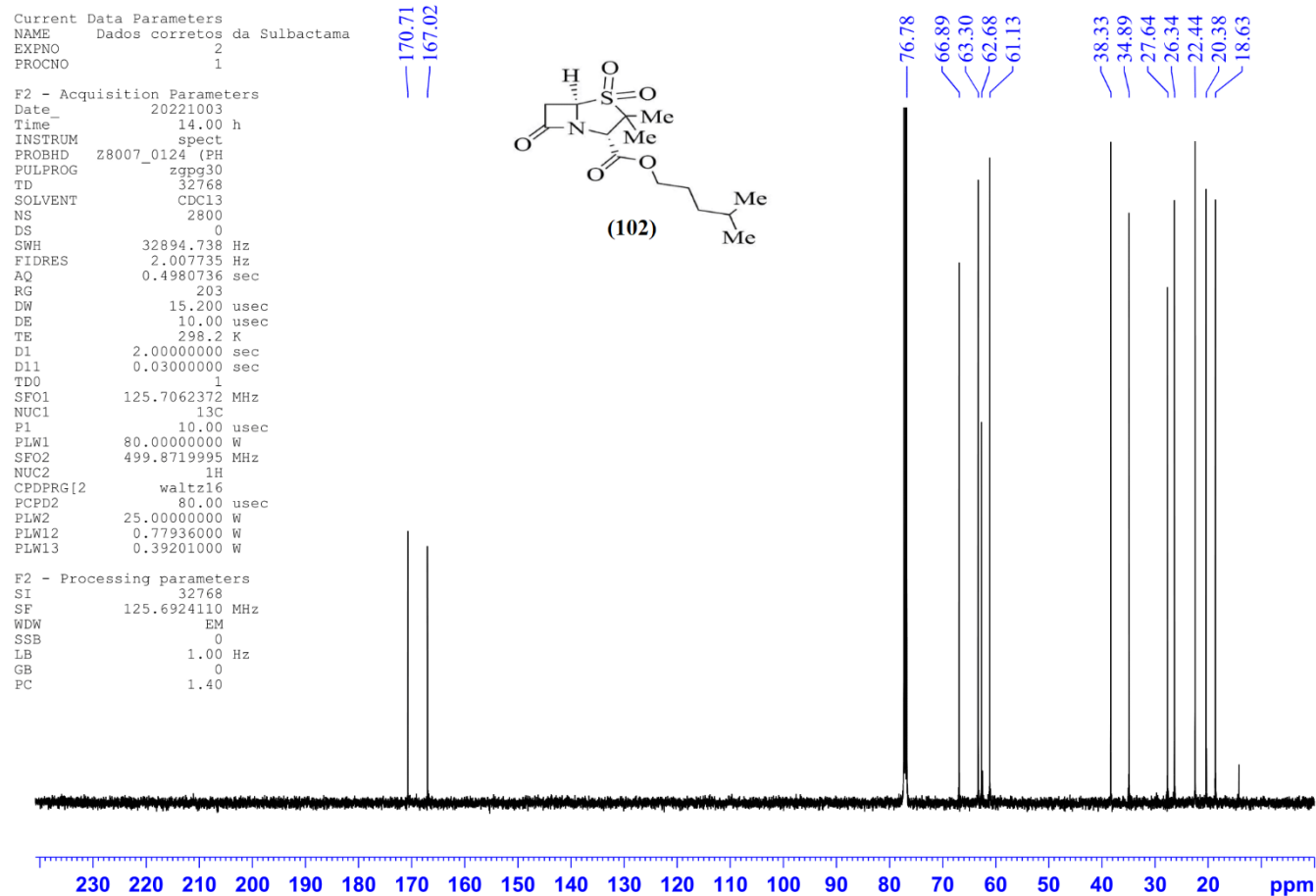


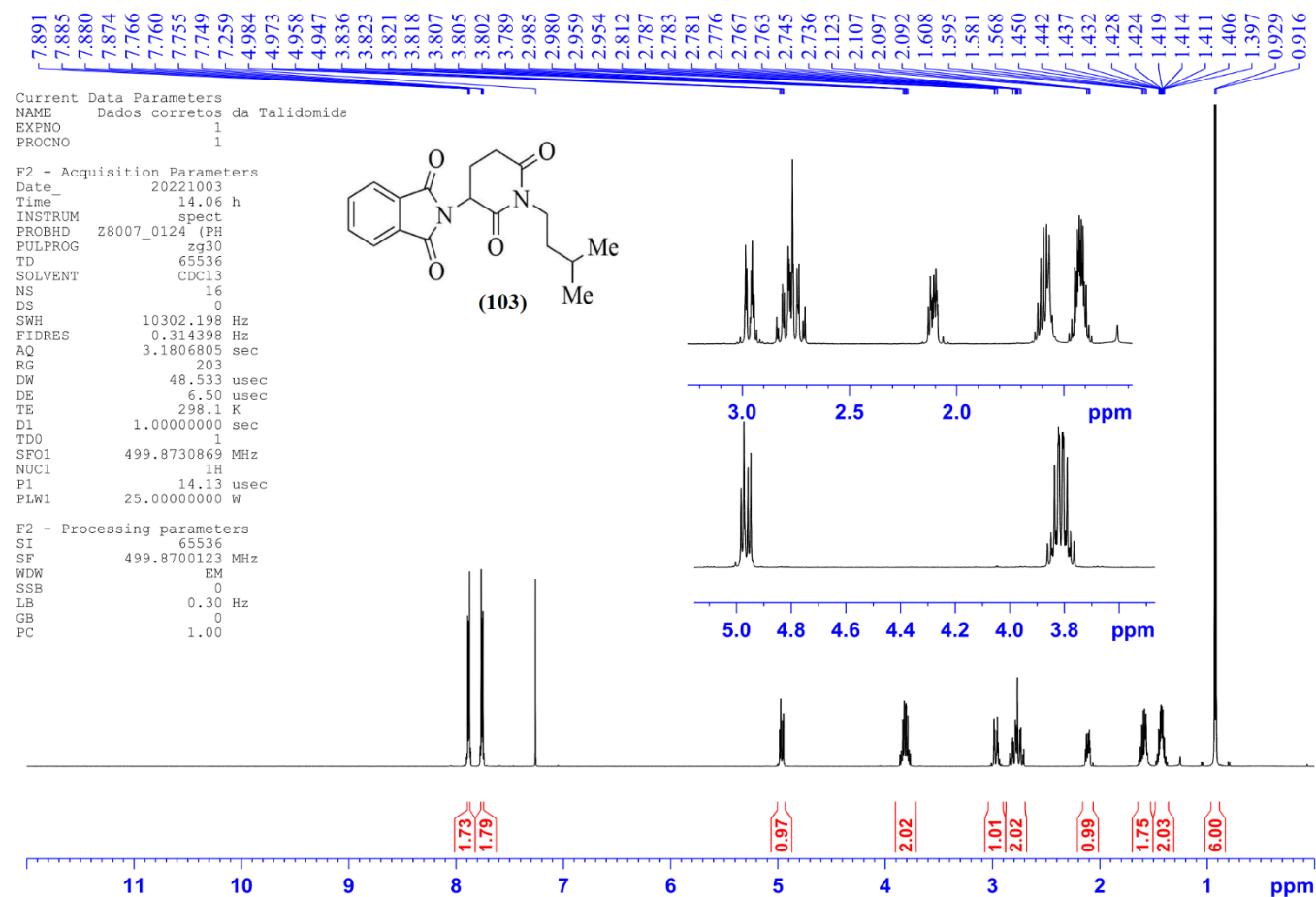
Anexo 19: Espectro de RMN de ^1H do composto **144** (250 MHz, CHCl_3).

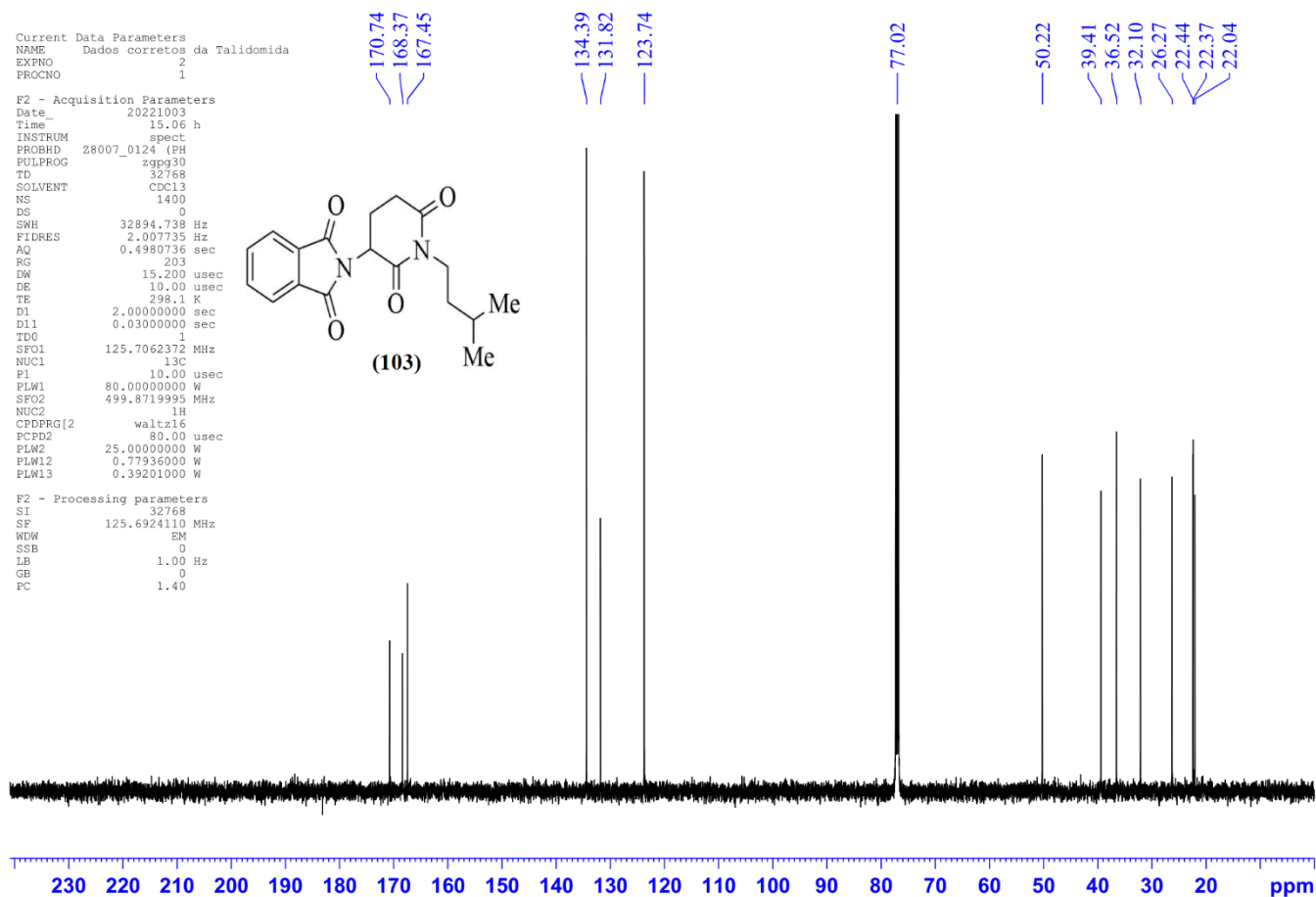
4-metilpentil-(2S,5R)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato-4,4-dióxido (**102**)

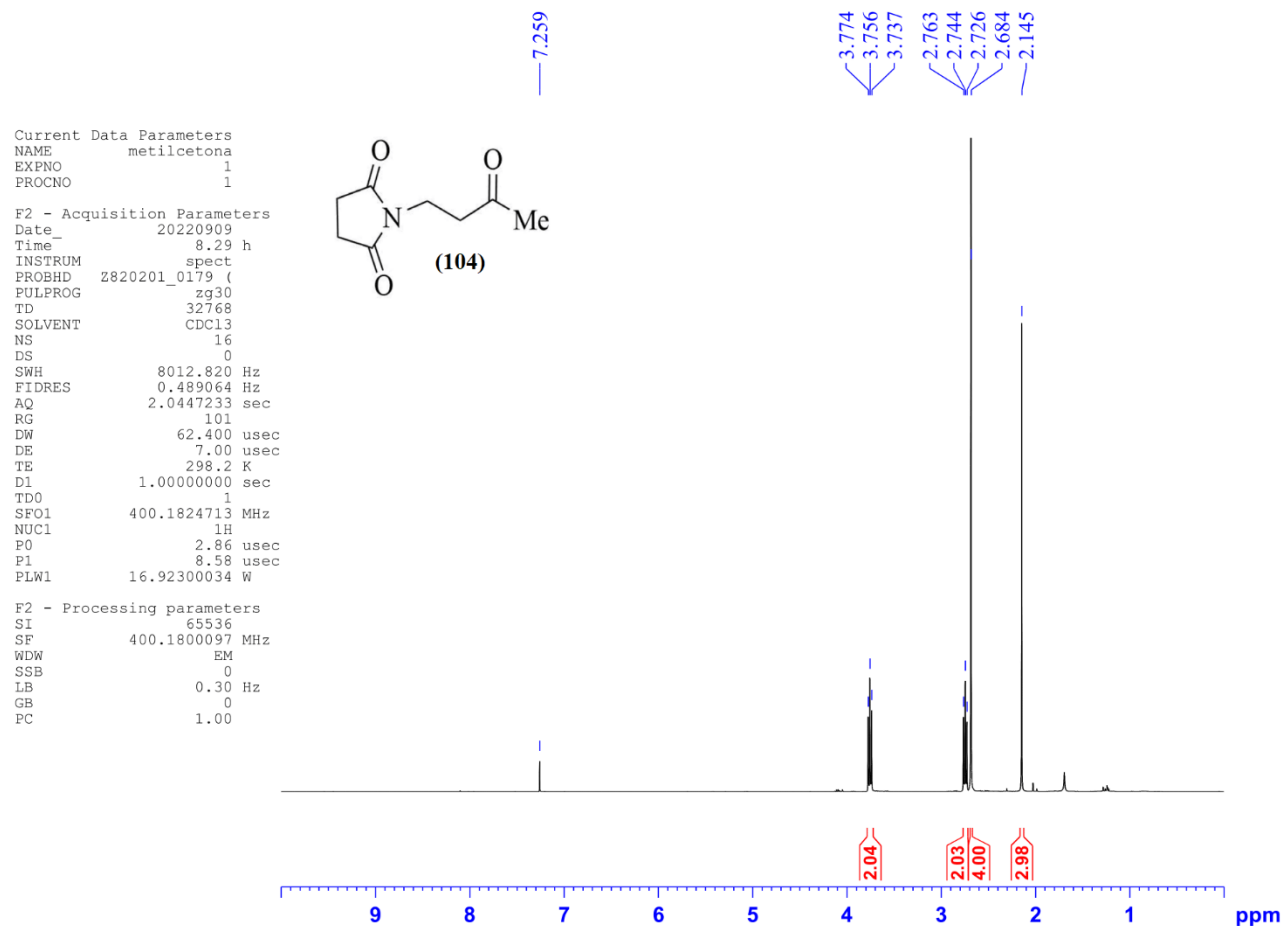


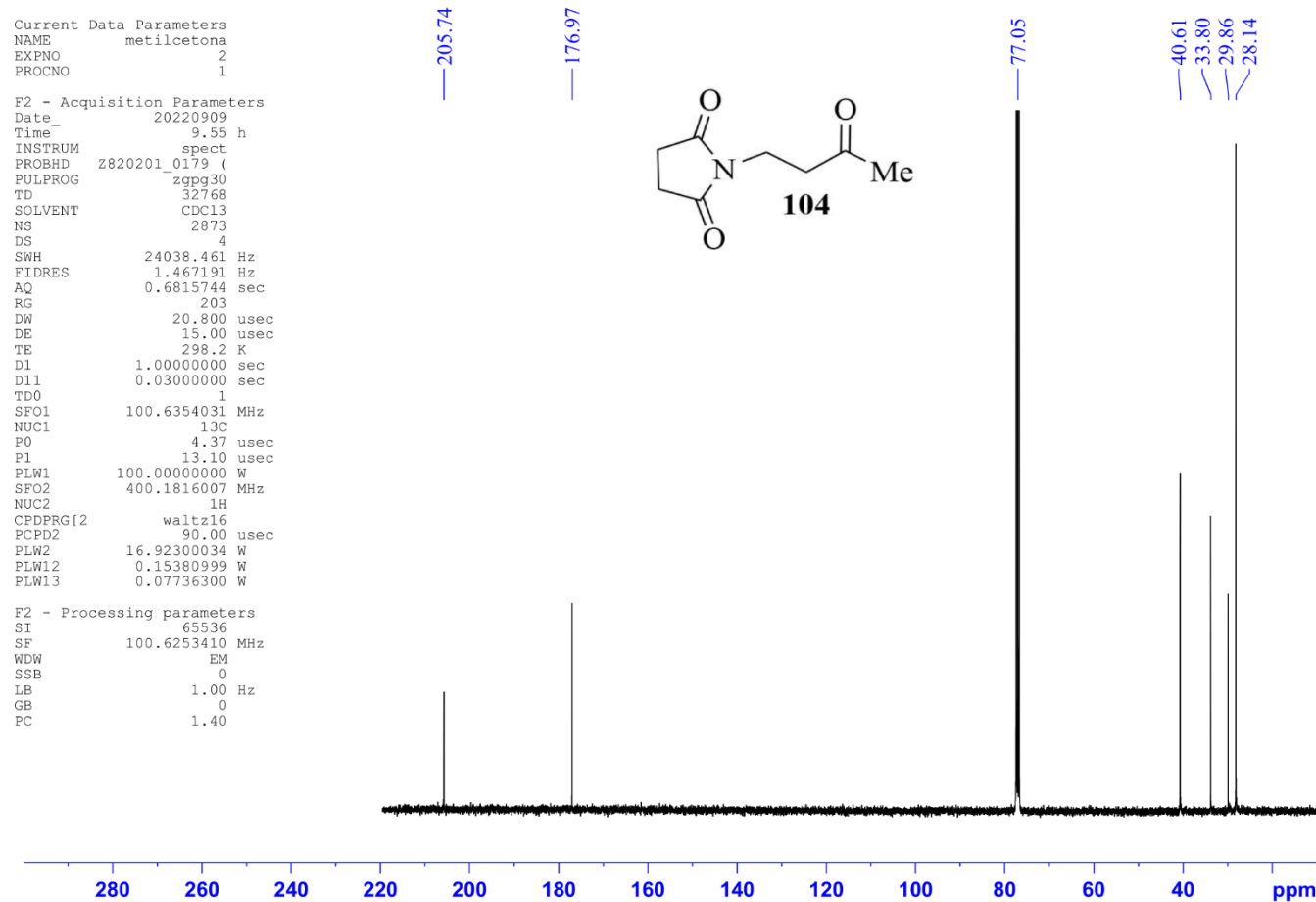
Anexo 20: Espectro de RMN de ^1H do composto **102** (500 MHz, CHCl_3).

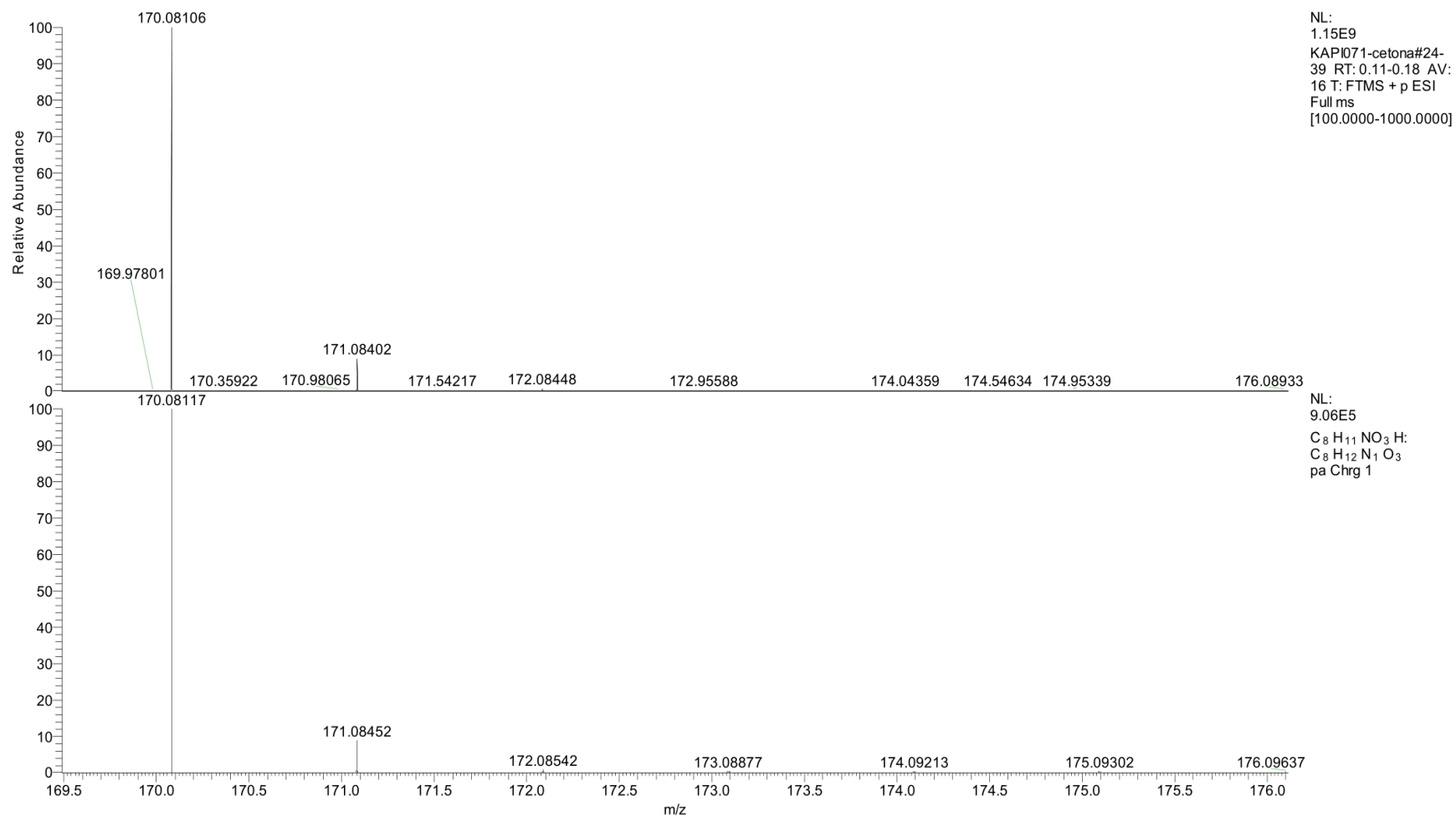
4-metilpentil-(2S,5R)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato-4,4-dióxido (**102**)Anexo 21: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **102** (125 MHz, CHCl_3).

2-(1-isopentil-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (**103**)Anexo 22: Espectro de RMN de ^1H do composto **103** (500 MHz, CHCl_3).

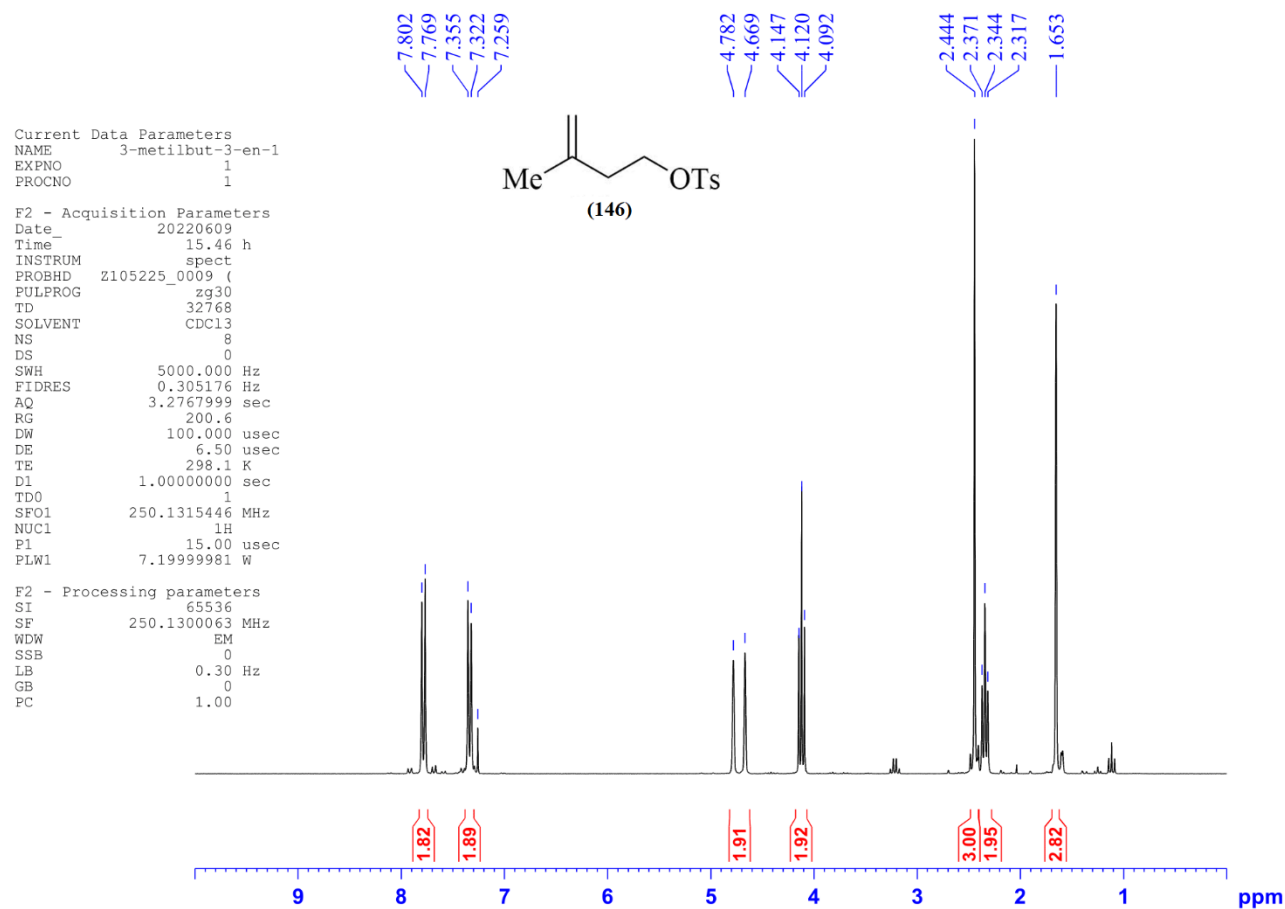
2-(1-isopentil-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (**103**)

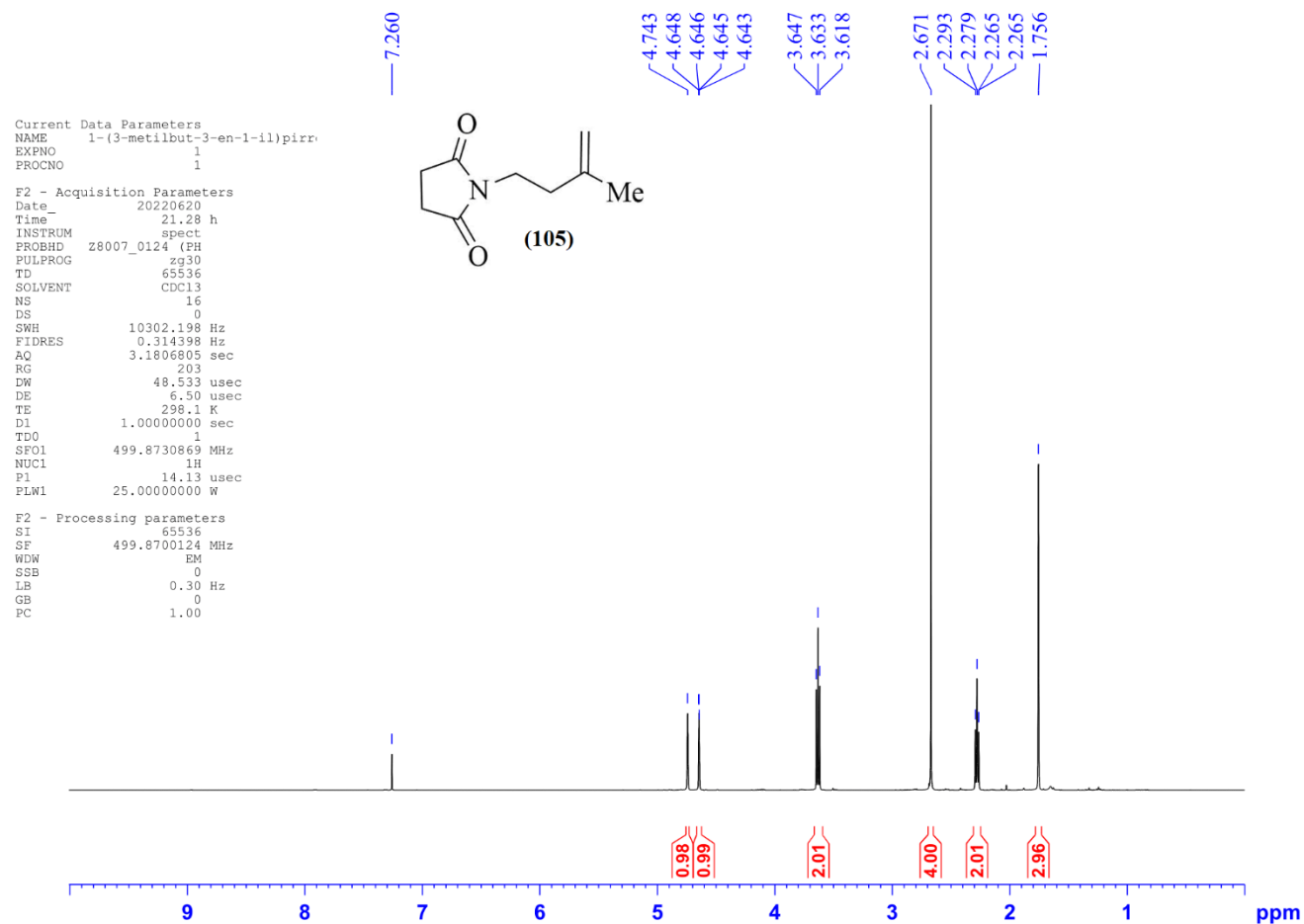
1-(3-oxobutyl)pirrolidina-2,5-diona (**104**)Anexo 27: Espectro de RMN de ^1H do composto **104** (400 MHz, CHCl_3).

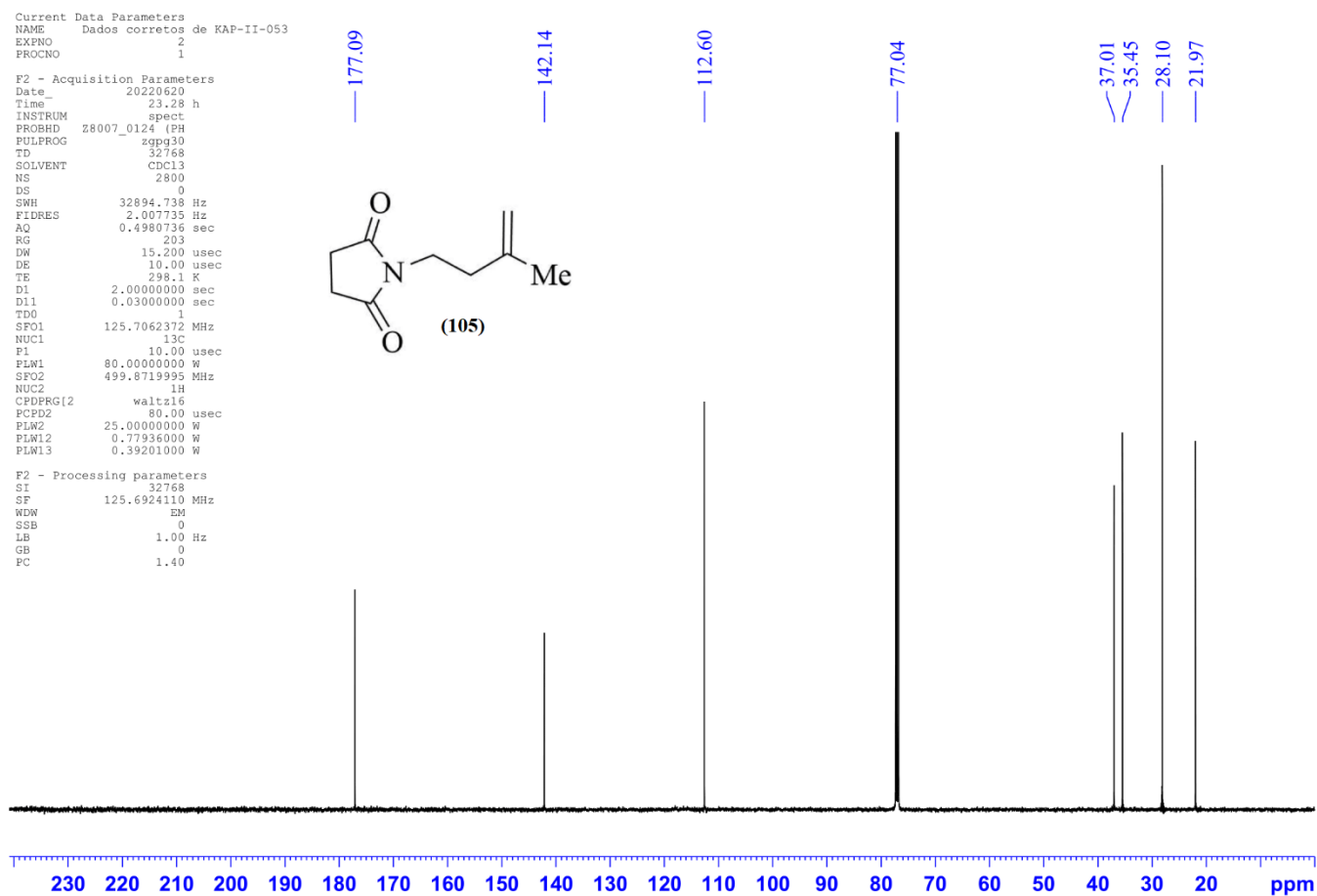
1-(3-oxobutyl) pirrolidina-2,5-diona (**104**)Anexo 28: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **104** (100 MHz, CHCl_3).

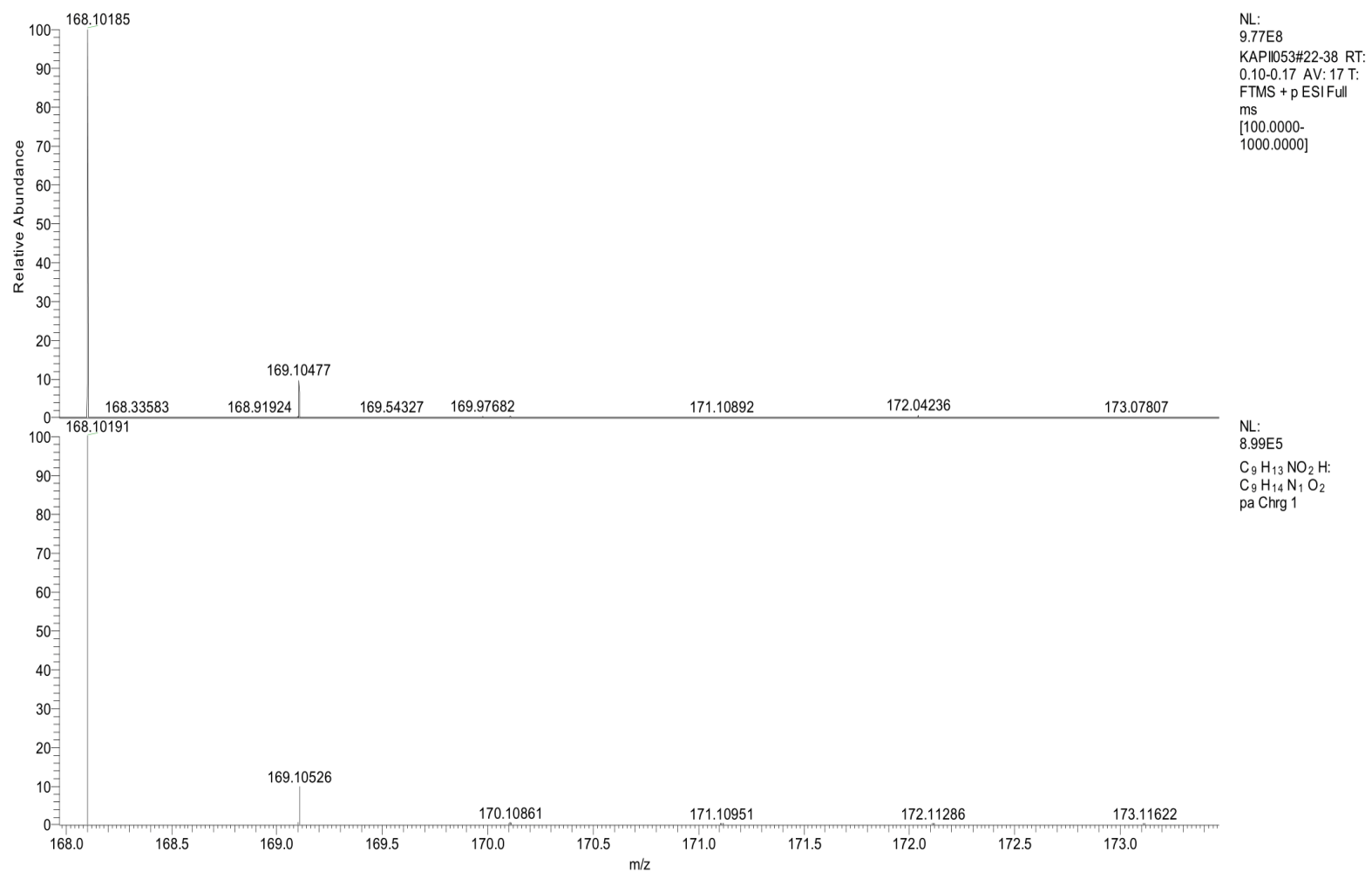


Anexo 29: Espectro de HRMS (ESI) do composto **104**.

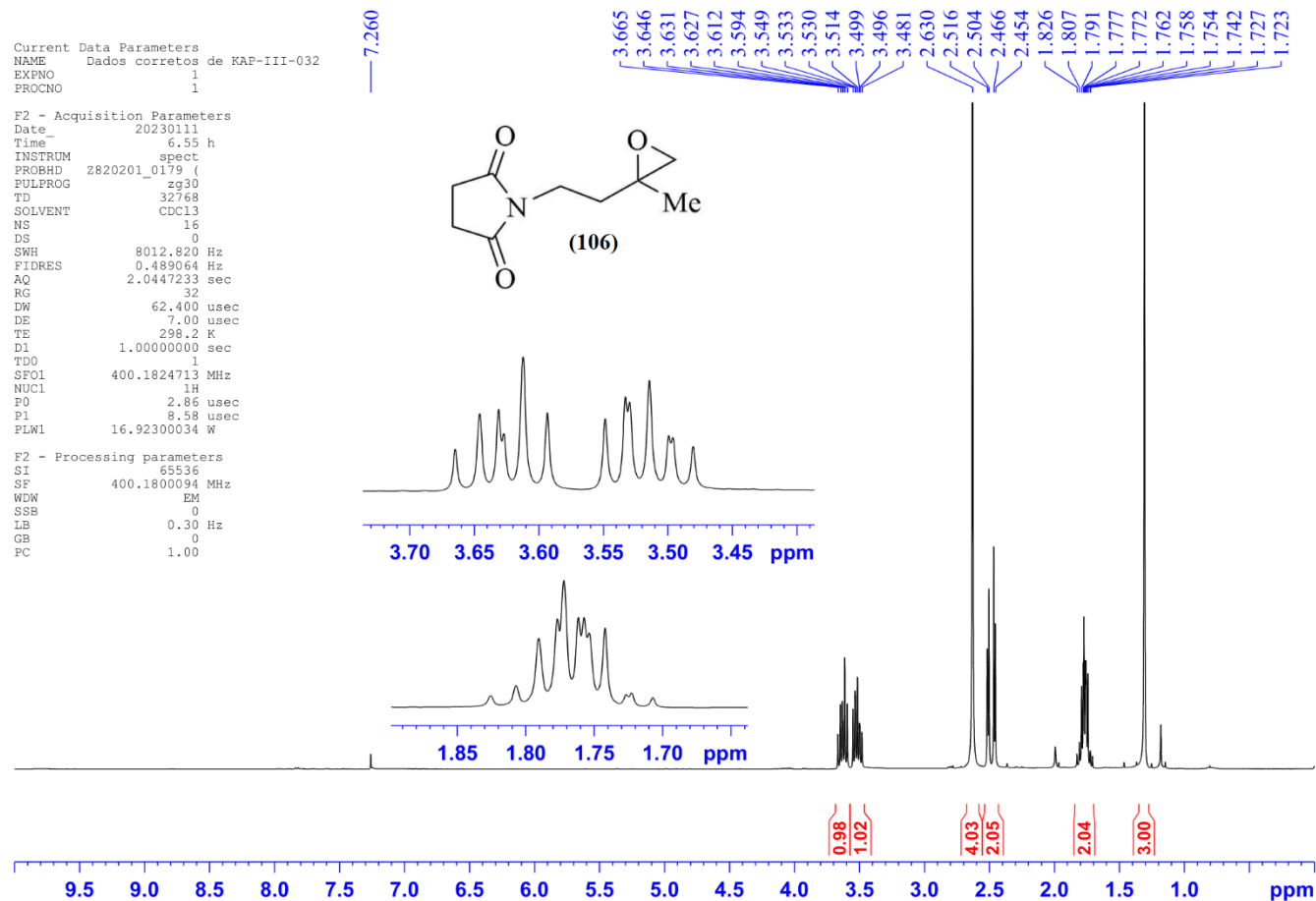
3-metilbut-3-en-1-metilbenzenossulfonato (**146**)Anexo 30: Espectro de RMN de ^1H do composto **146** (250 MHz, CHCl_3).

1-(3-metilbut-3-en-1-il)pirrolidina-2,5-diona (**105**)**Anexo 31:** Espectro de RMN de ^1H do composto **105** (500 MHz, CHCl_3).

1-(3-metilbut-3-en-1-il)pirrolidina-2,5-diona (**105**)Anexo 32: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **105** (125 MHz, CHCl_3).



Anexo 33: Espectro de HRMS (ESI) do composto **105**.

1-2-(2-metiloxiran-2-il)etil)pirrolidina-2,5-diona (**106**)Anexo 34: Espectro de RMN de ^1H do composto **106** (400 MHz, CHCl_3).

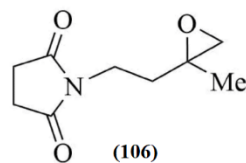
1-2-(metiloxiran-2-il)etil-pirrolidina-2,5-diona (**106**)

Current Data Parameters
 NAME Dados corretos de KAP-III-032
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20230111
 Time 7.29 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z820201_0179
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1114
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 1.467191 Hz
 AQ 0.6815744 sec
 RG 203
 DW 20.800 usec
 DE 15.00 usec
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TDO 1
 SFO1 100.6354031 MHz
 NUC1 13C
 P0 4.37 usec
 P1 13.10 usec
 PLW1 100.00000000 W
 SFO2 400.1816007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 16.92300034 W
 PLW12 0.15380999 W
 PLW13 0.07736300 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6253410 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

— 177.08



— 77.14

— 55.10

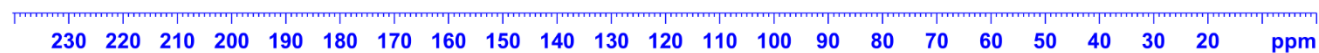
— 52.94

— 35.01

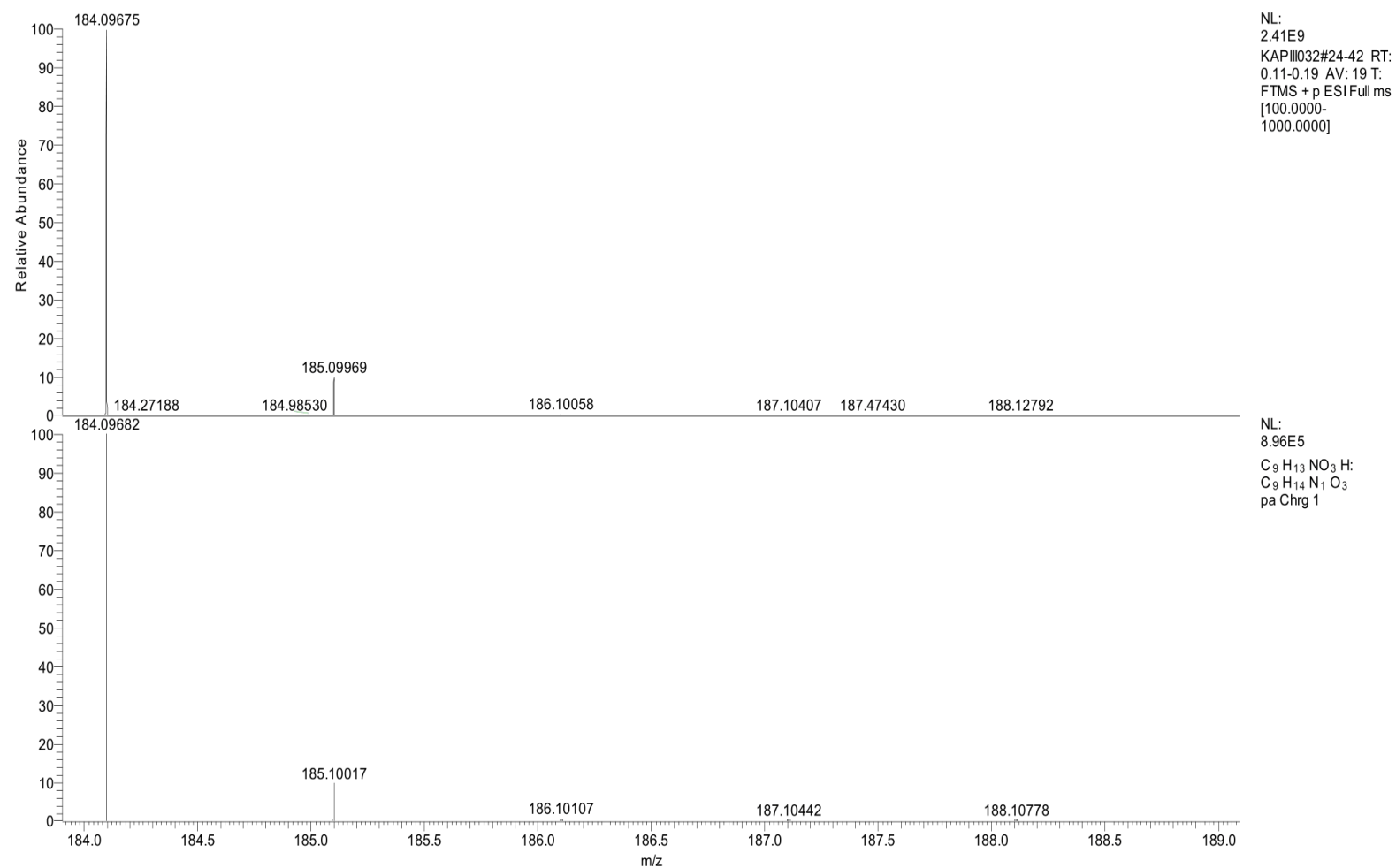
— 33.82

— 28.14

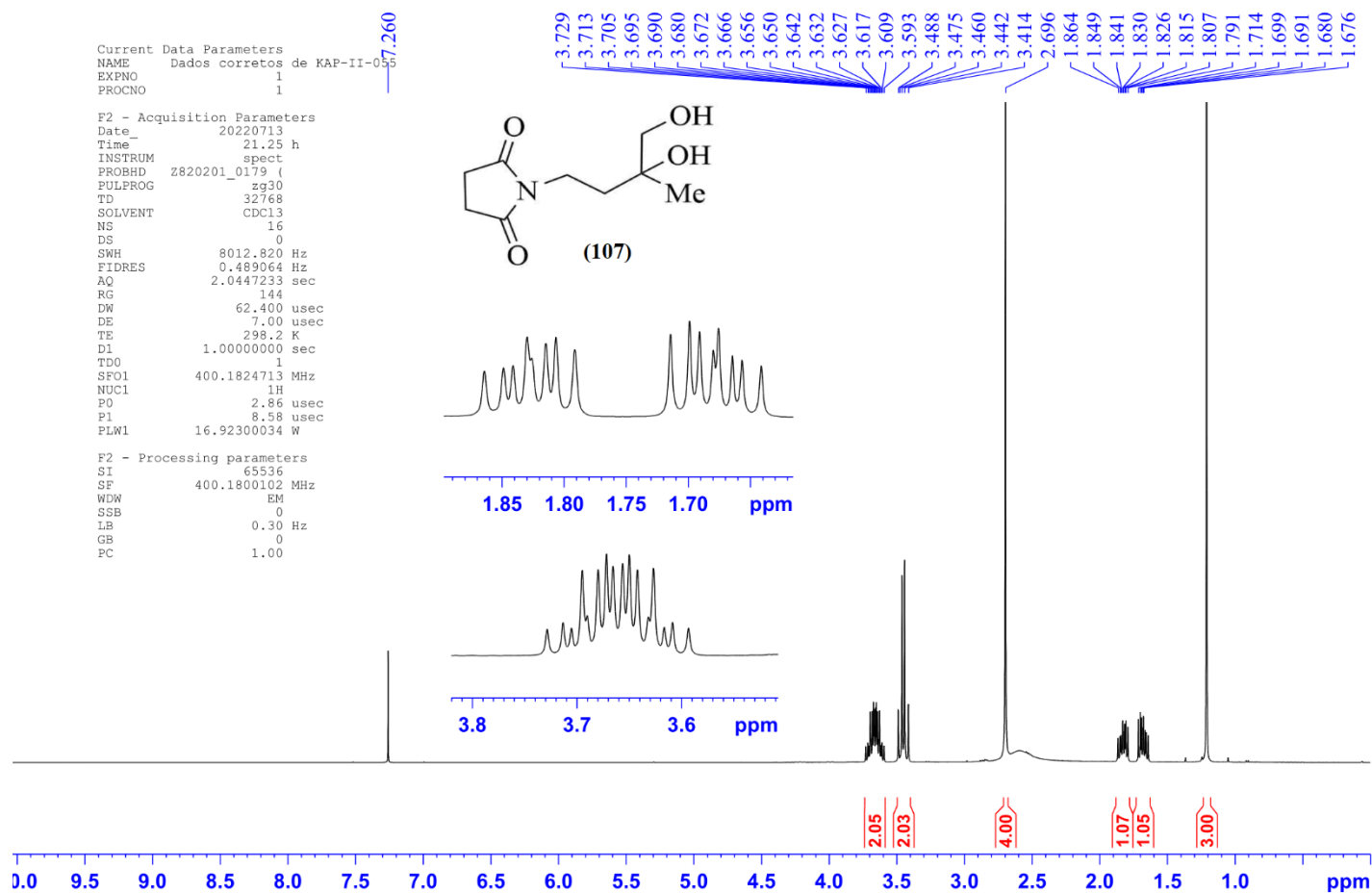
— 20.54

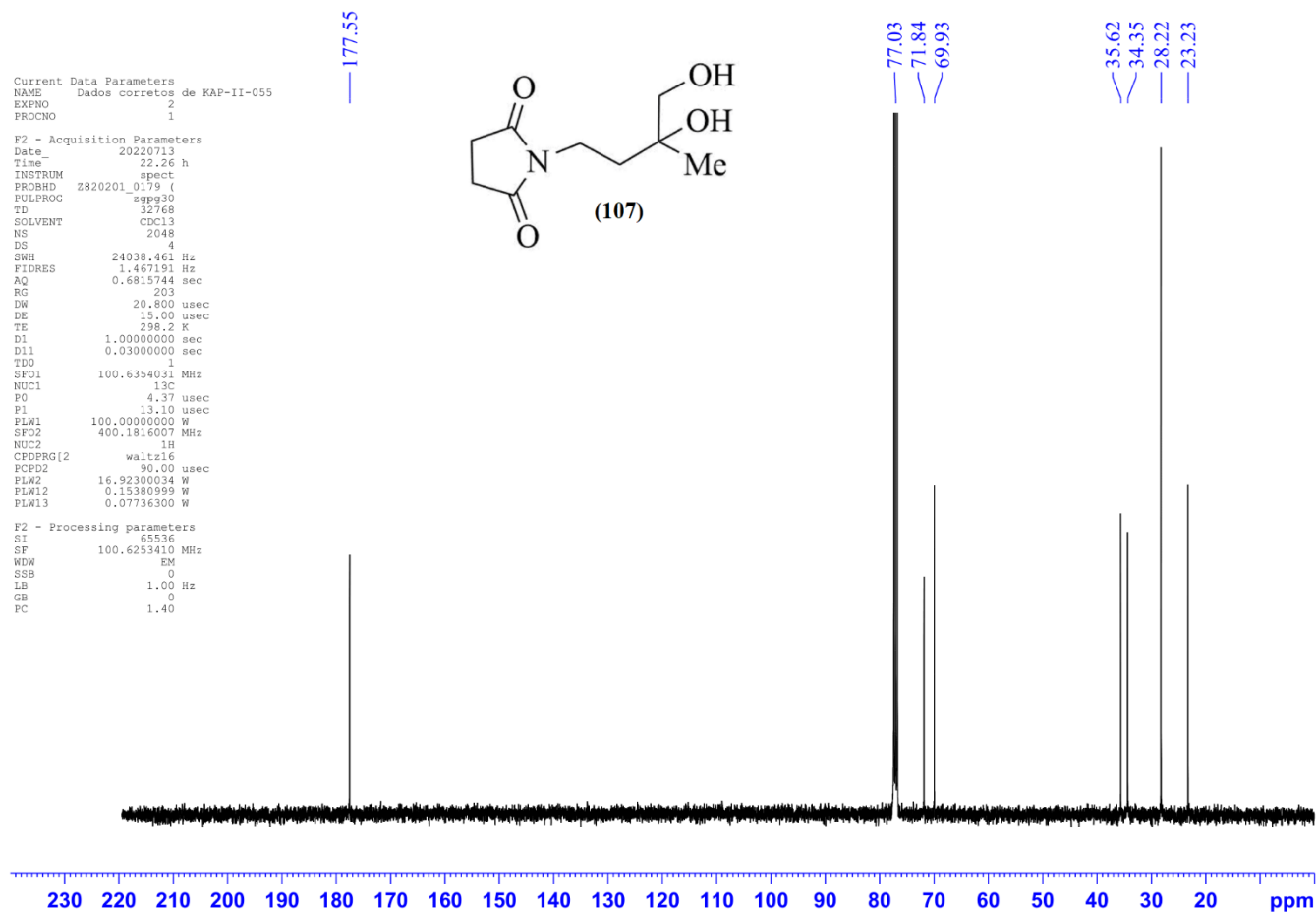


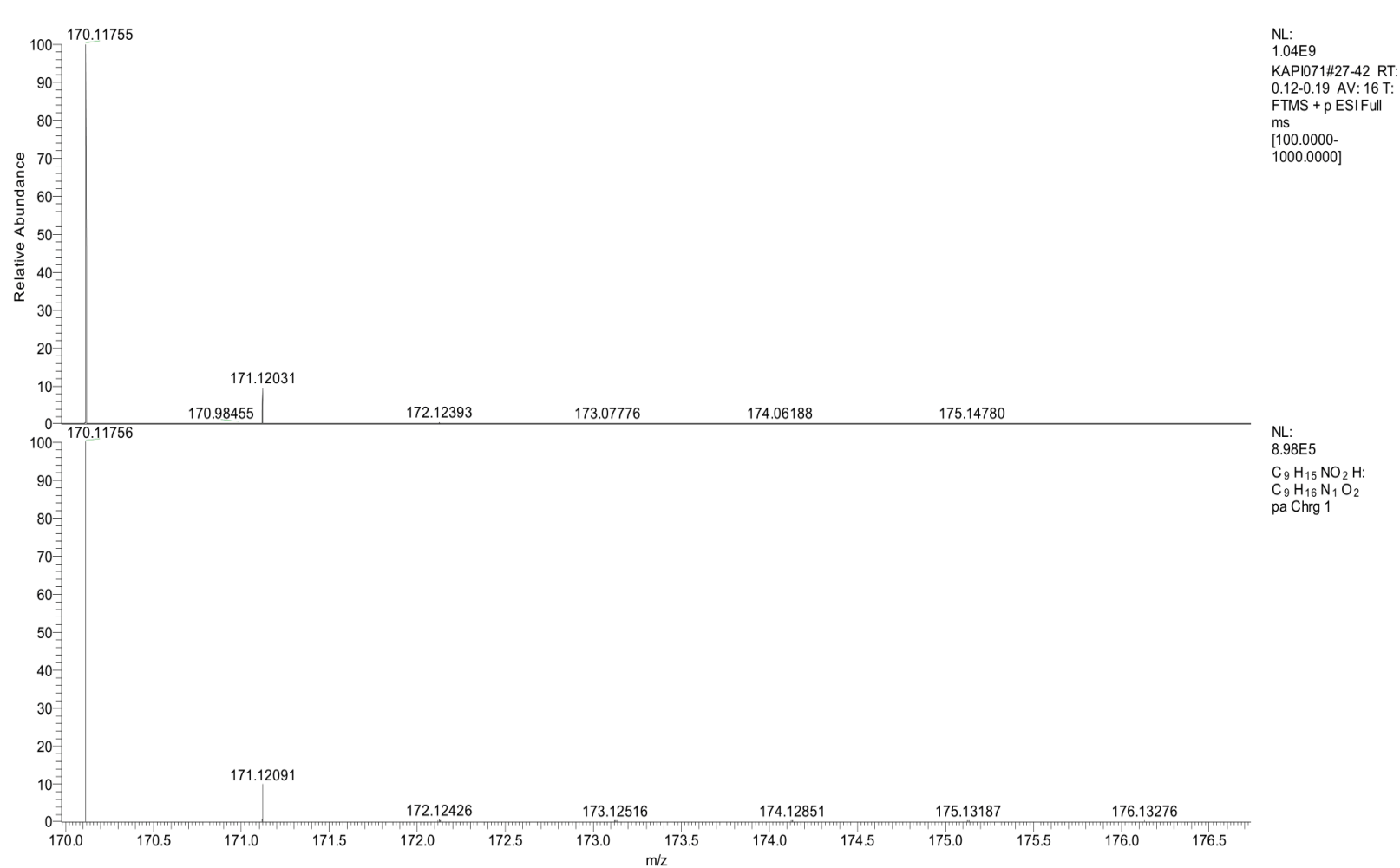
Anexo 35: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **106** (100 MHz, CHCl_3).



Anexo 36: Espectro de HRMS (ESI) do composto **106**.

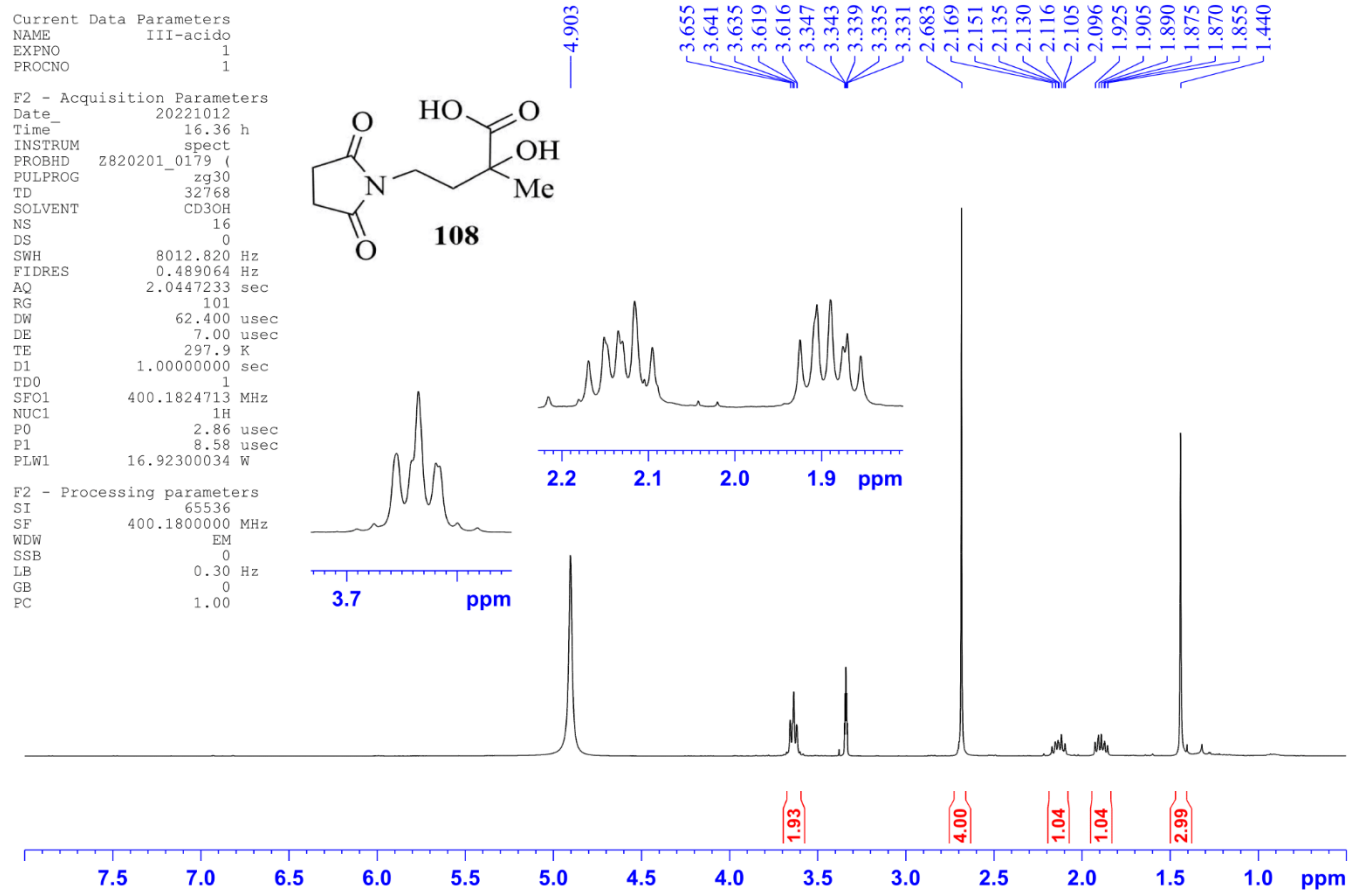
1-(3,4-di-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina-2,5-diona (**107**)Anexo 37: Espectro de RMN de ^1H do composto **107** (400 MHz, CHCl_3).

1-(3,4-di-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina-2,5-diona (**107**)Anexo 38: Espectro de RMN de ¹³C do composto **107** (100 MHz, CHCl₃).



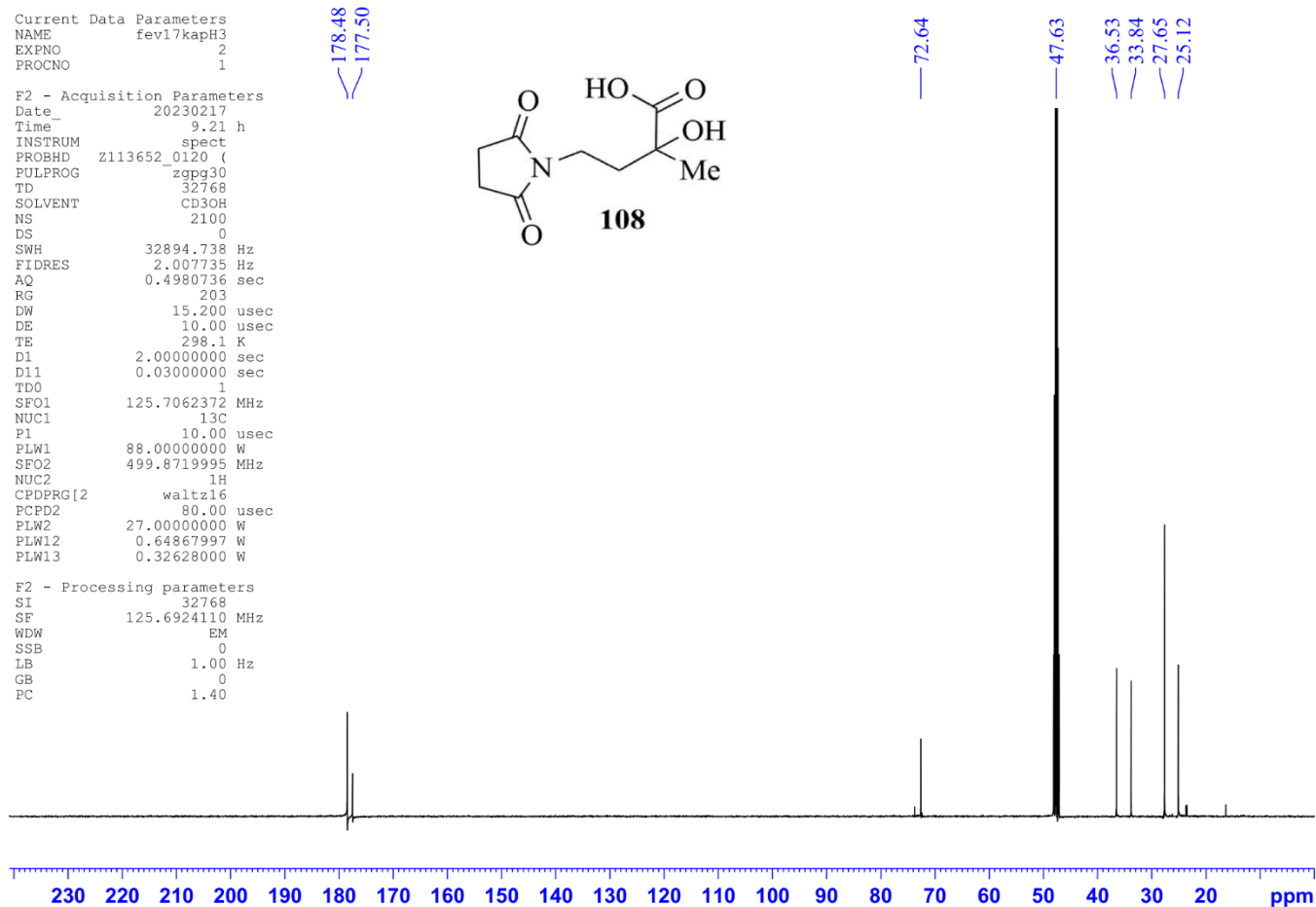
Anexo 39: Espectro de HRMS (ESI) do composto **107**.

Ácido 4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilbutanoico (**108**)

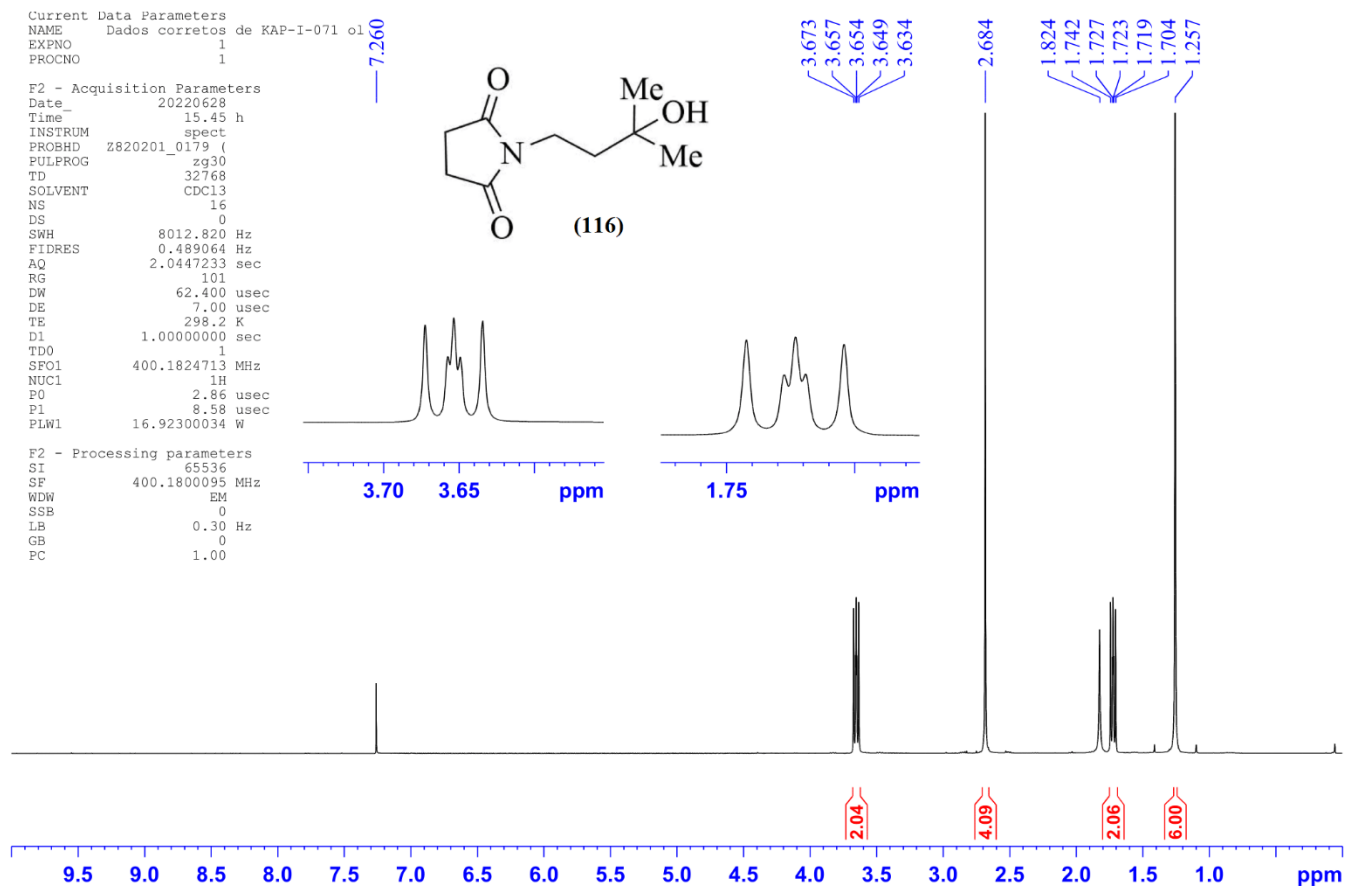


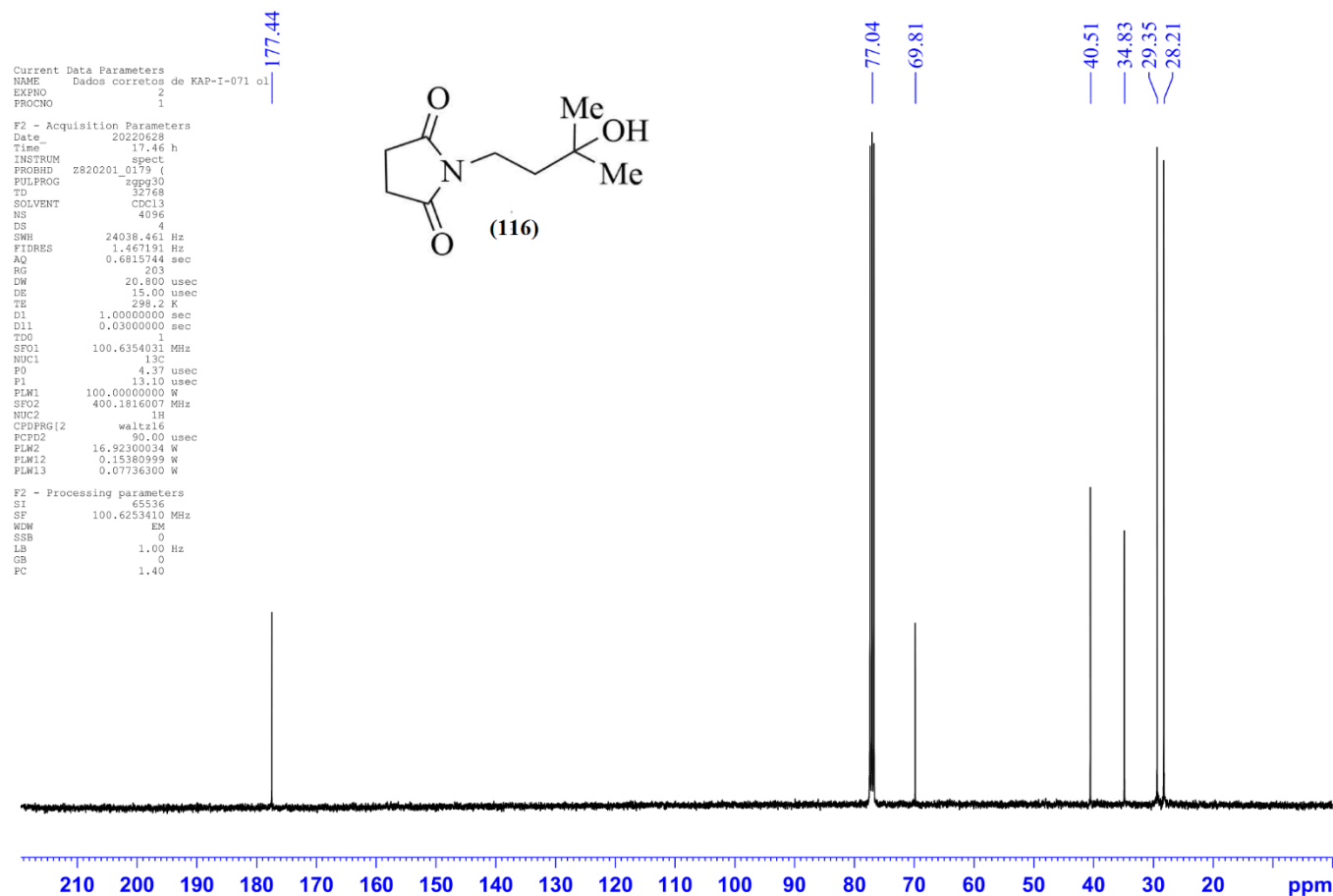
Anexo 40: Espectro de RMN de ^1H do composto **108** (400 MHz, CHCl_3).

Ácido 4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilbutanóico (**108**)

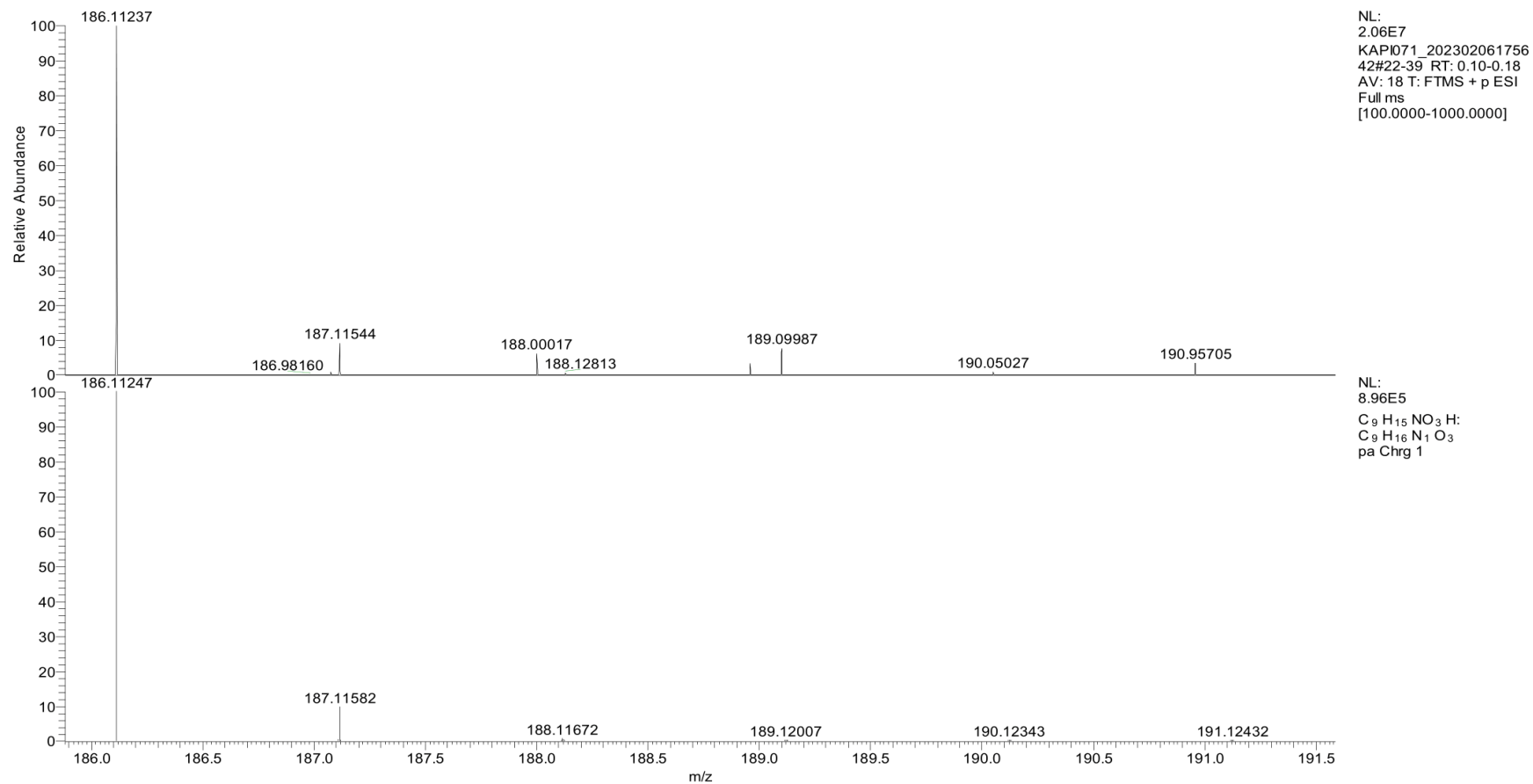


Anexo 41: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **108** (125 MHz, CHCl_3).

1-(3-hidroxi-3-metilbutil) pirrolidina-2,5-diona (**116**)Anexo 42: Espectro de RMN de ^1H do composto **116** (400 MHz, CHCl_3).

1-(3-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina-2,5-diona (**116**)Anexo 43: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **116** (100 MHz, CHCl_3).

Comparação entre espectro real (superior) e simulado (inferior) para $C_9H_{15}NO_3H^+$



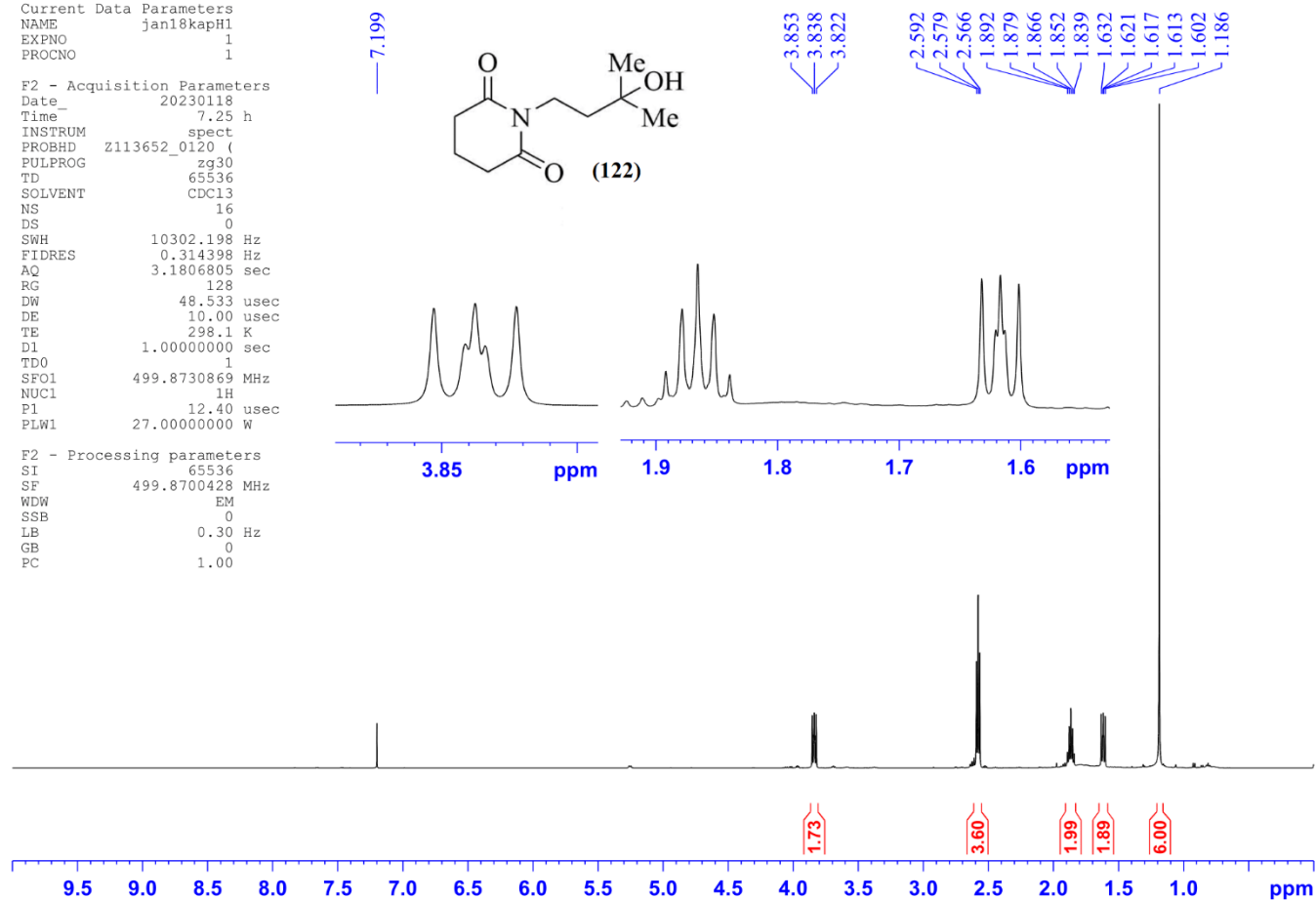
Anexo 44: Espectro de HRMS (ESI) do composto **116**.

1-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperidina-2,6-diona (**122**)

Current Data Parameters
 NAME jan18kapH1
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20230118
 Time_ 7.25 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z113652_0120 (
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 0
 SWH 10302.198 Hz
 FIDRES 0.314398 Hz
 AQ 3.1806805 sec
 RG 128
 DW 48.533 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1
 SFO1 499.8730869 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.40 usec
 PLW1 27.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 499.8700428 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



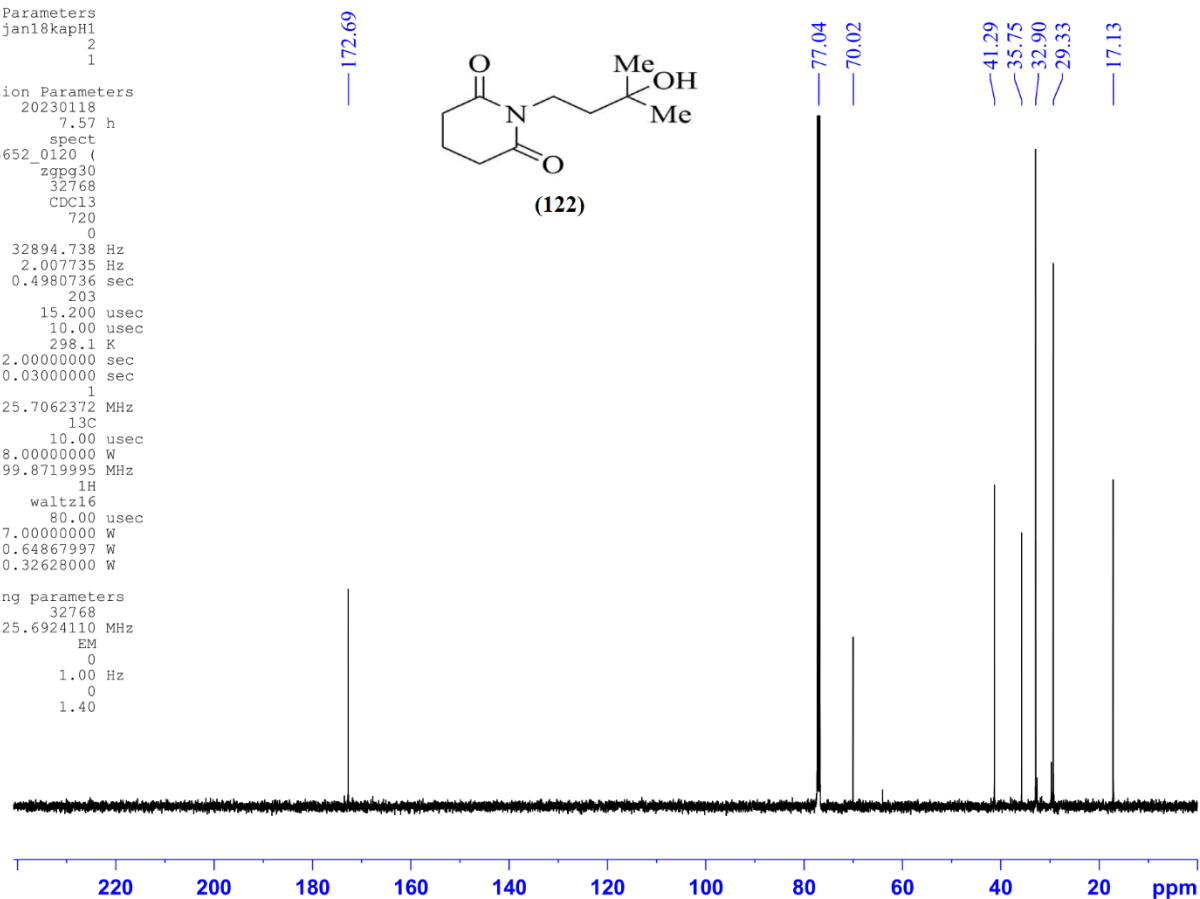
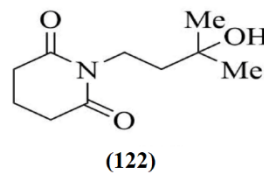
Anexo 45: Espectro de RMN de ^1H do composto **122** (500 MHz, CHCl_3).

1-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperidina-2,6-diona (**122**)

Current Data Parameters
 NAME jan18kapH1
 EXPNO 2
 PROCNO 1

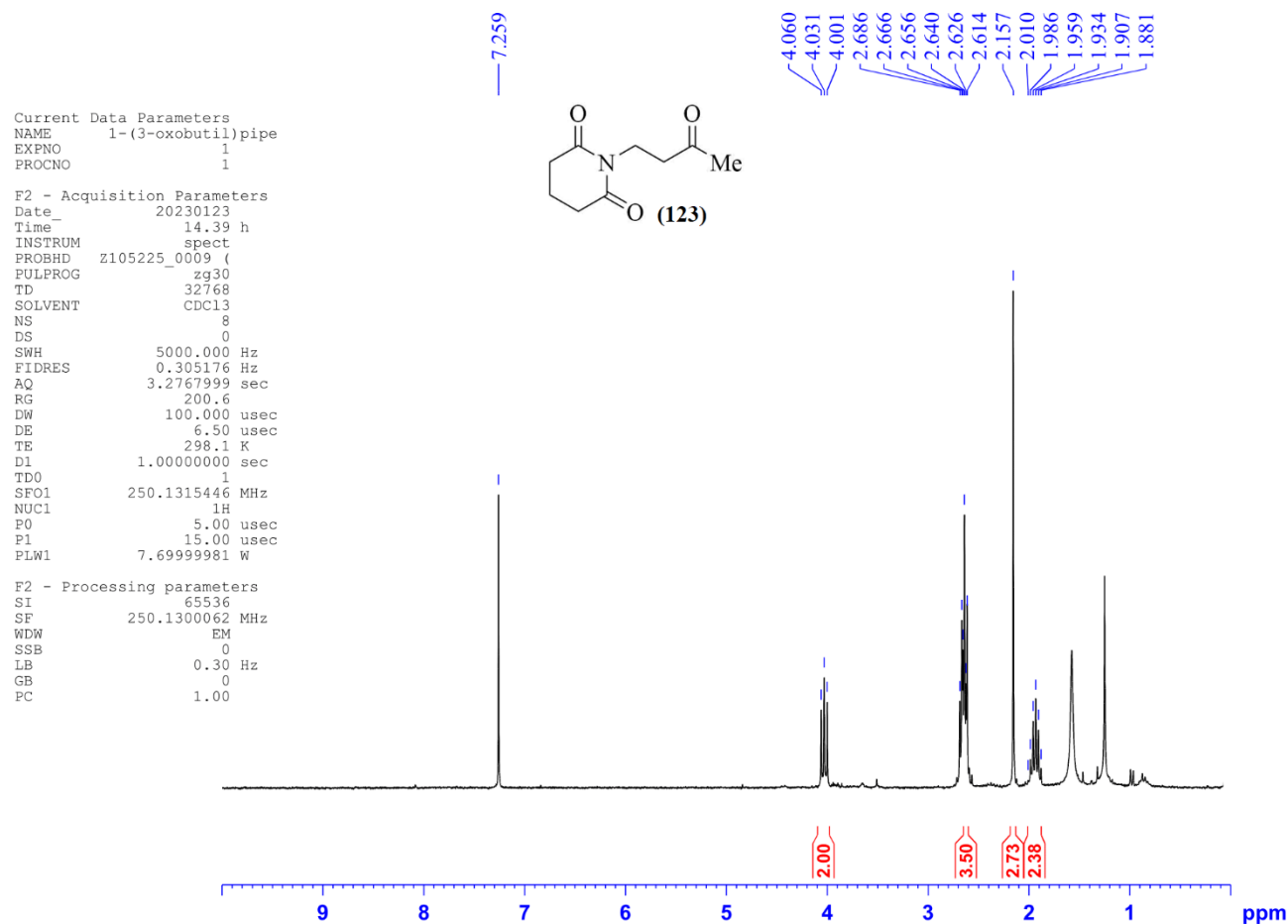
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20230118
 Time 7.57 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z113652_0120 (
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 720
 DS 0
 SWH 32894.738 Hz
 FIDRES 2.007735 Hz
 AQ 0.4980736 sec
 RG 203
 DW 15.200 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.1 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1
 SFO1 125.7062372 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 88.00000000 W
 SFO2 499.8719995 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 27.00000000 W
 PLW12 0.64867997 W
 PLW13 0.32628000 W

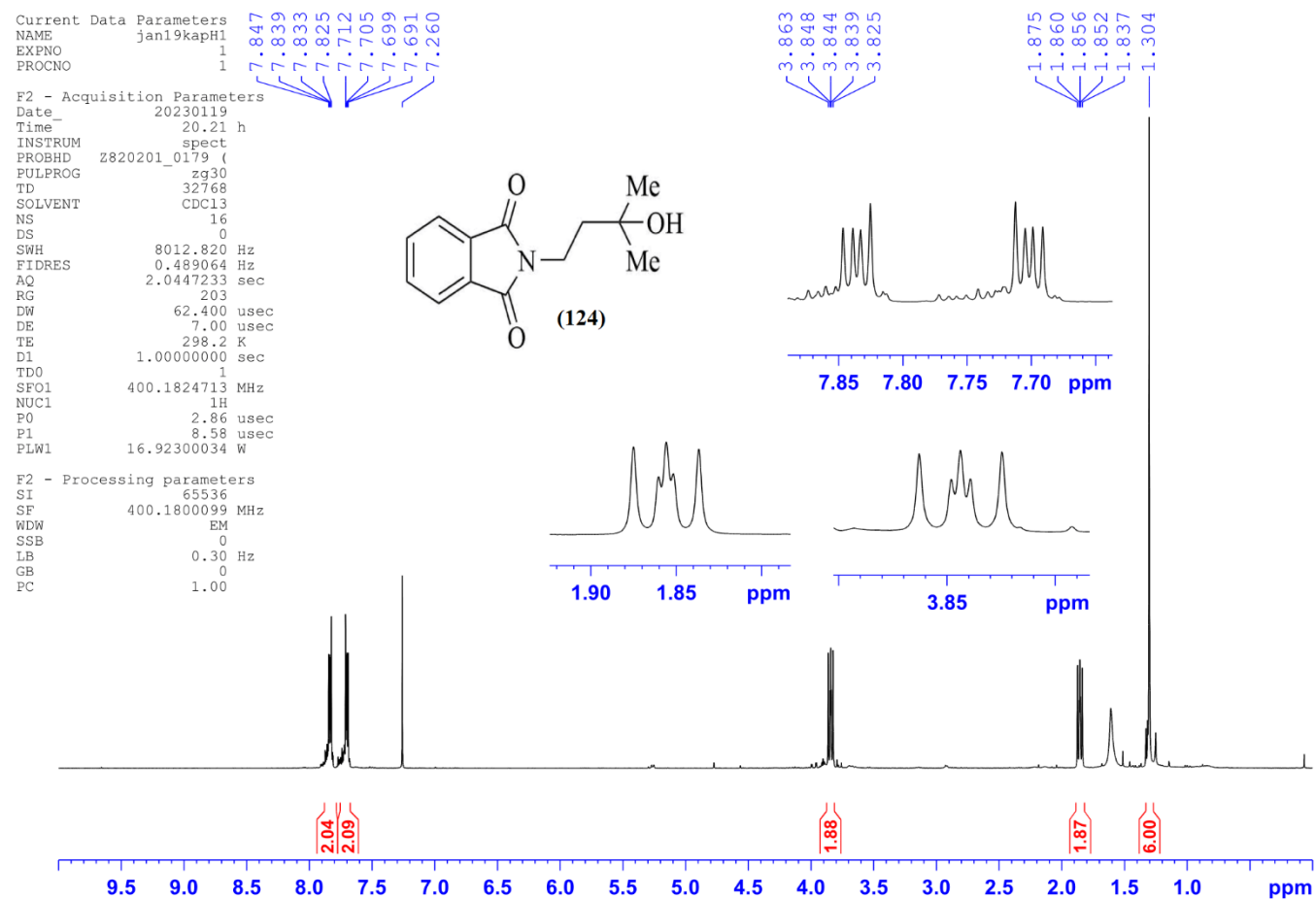
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.6924110 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

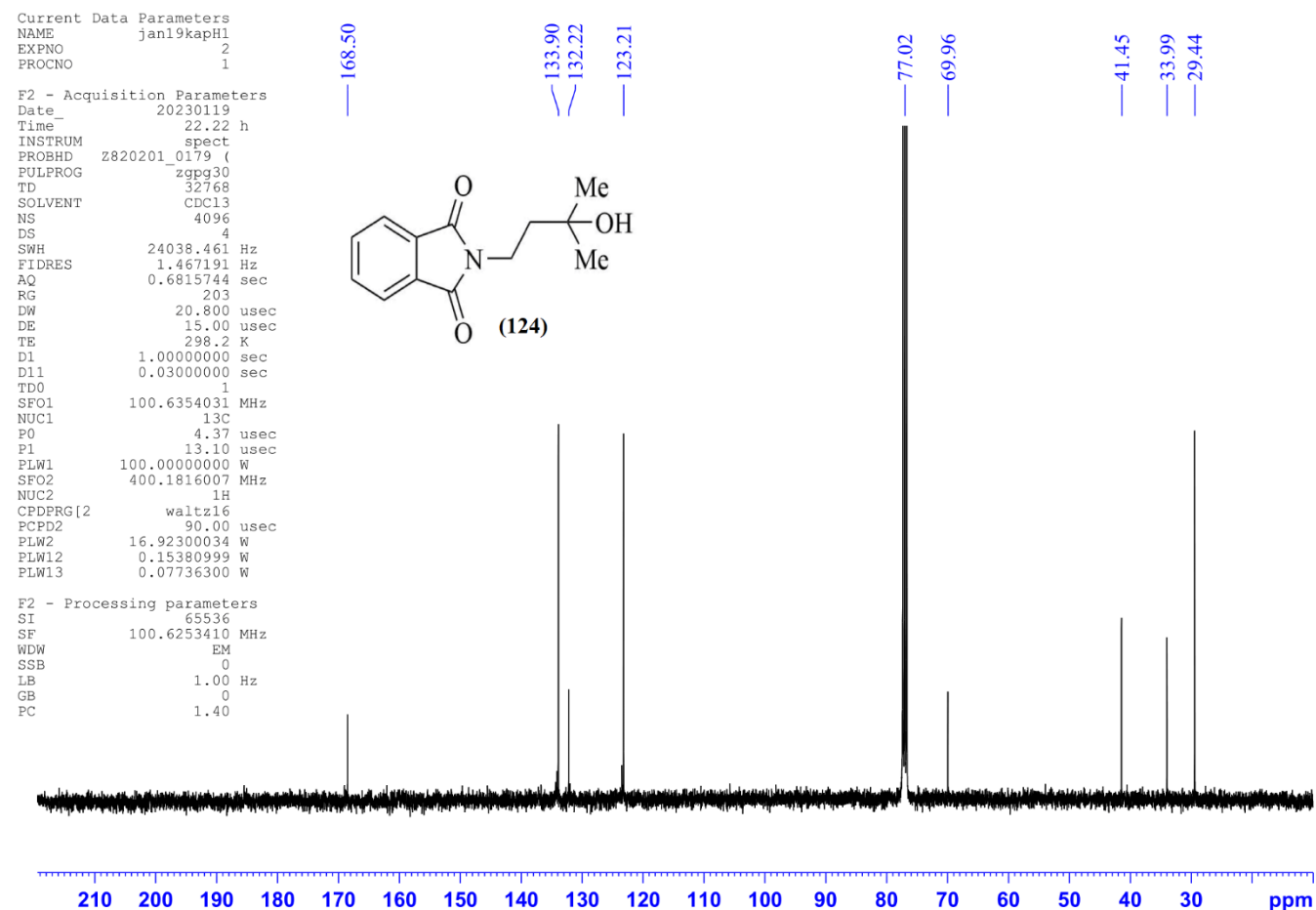


Anexo 46: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **122** (125 MHz, CHCl_3).

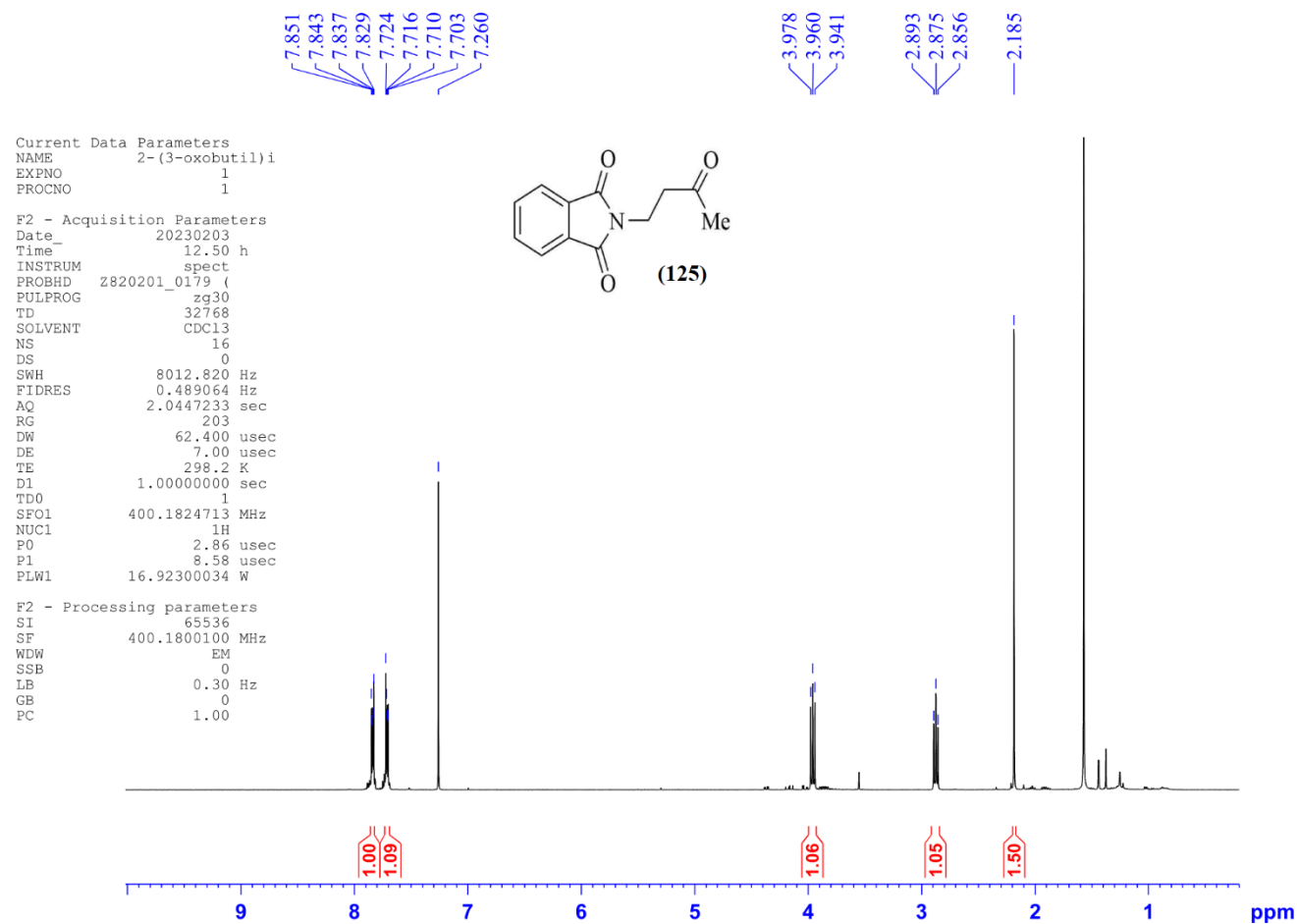
1-(3-oxobutyl)piperidina-2,6-diona (123)

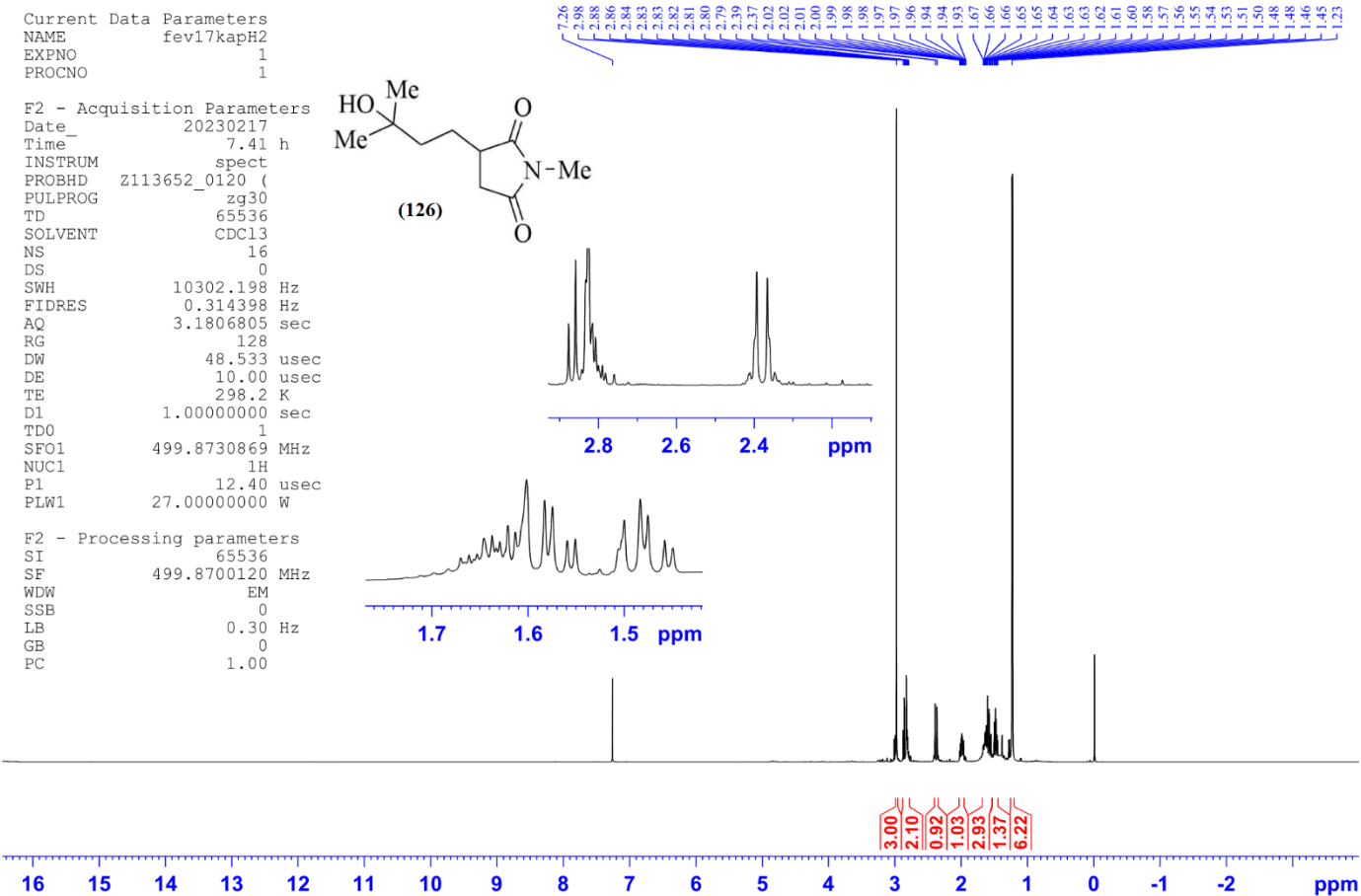
Anexo 47: Espectro de RMN de ^1H do composto 123 (250 MHz, CHCl_3).

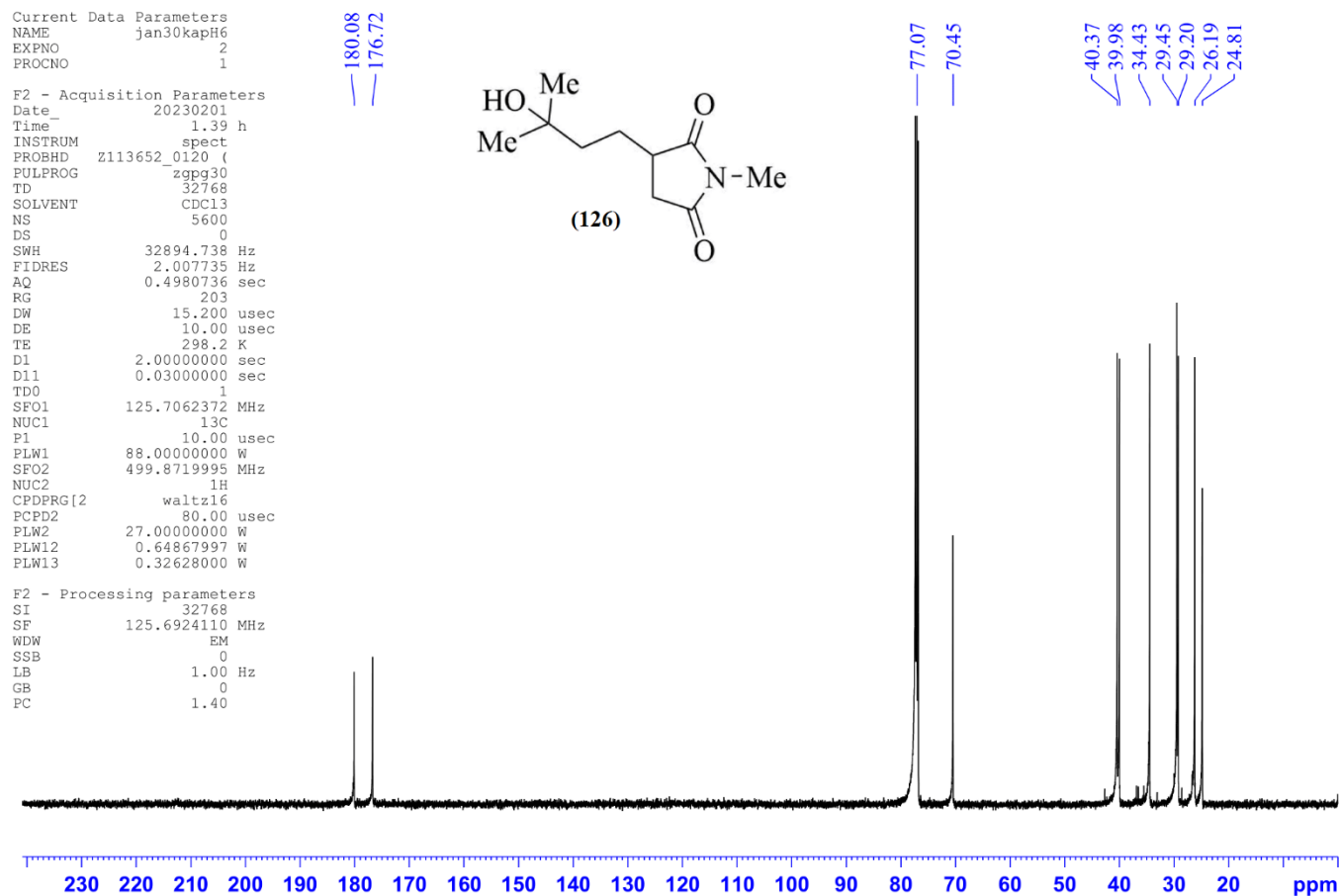
2-(3-hidroxi-3-metilbutil)isoindolina-1,3-diona (**124**)Anexo 48: Espectro de RMN de ^1H do composto **124** (400 MHz, CHCl_3).

2-(3-hidroxi-3-metilbutil)isoindolina-1,3-diona (**124**)Anexo 49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **124** (100 MHz, CHCl_3).

2-(3-oxobutyl)isoindolina-1,3-diona (125)

Anexo 50: Espectro de RMN de ^1H do composto 125 (400 MHz, CHCl_3).

3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metilpirrolidina-2,5-diona (**126**)Anexo 50: Espectro de RMN de ^1H do composto **126** (500 MHz, CHCl_3).

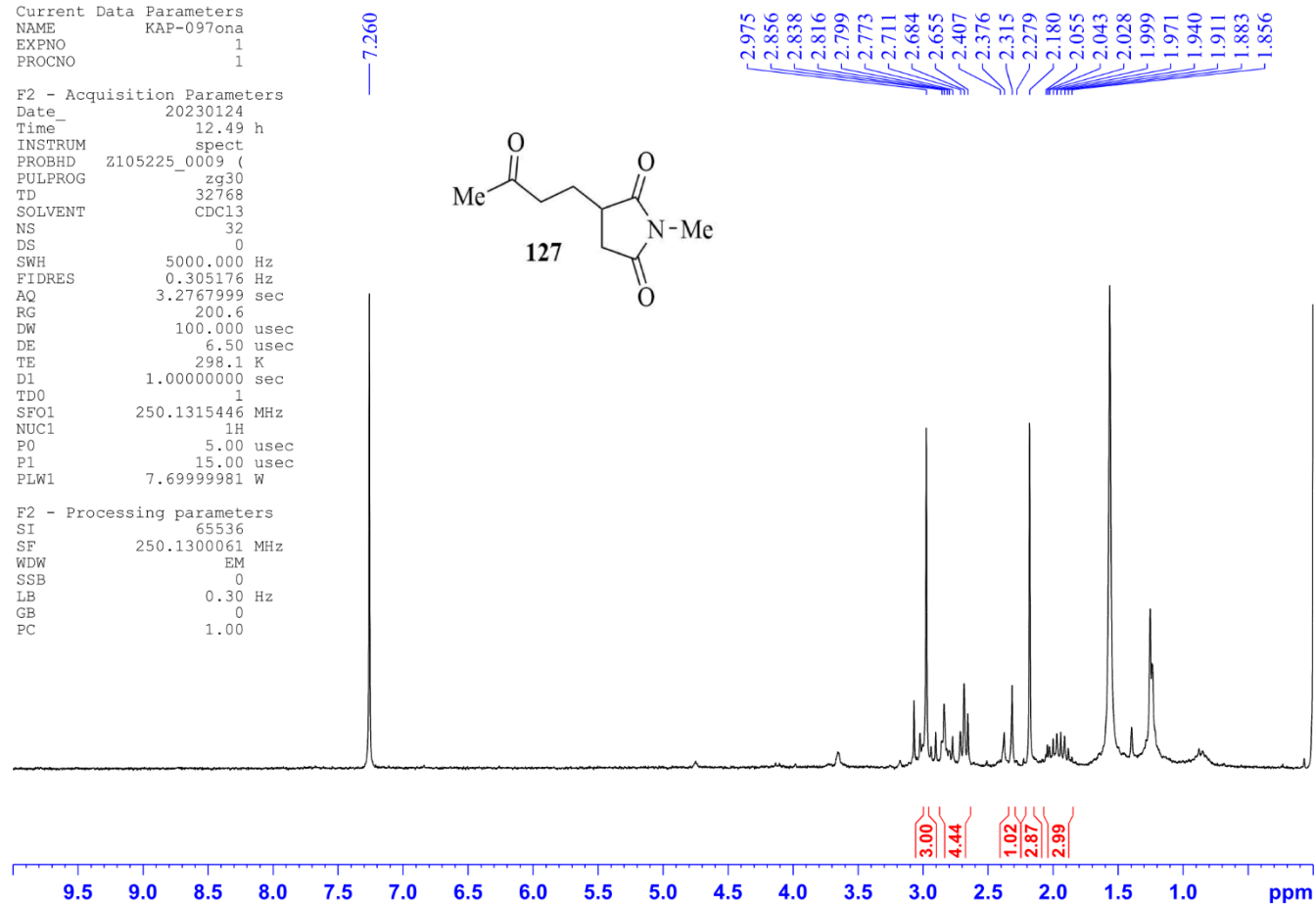
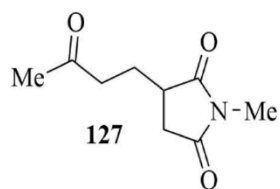
3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metilpirrolidina-2,5-diona (**126**)Anexo 51: Espectro de RMN de ^1H do composto **126** (250 MHz).

1-metil-3-(3-oxobutil)pirrolidina-2,5-diona (**127**)

Current Data Parameters
 NAME KAP-097ona
 EXPNO 1
 PROCNO 1

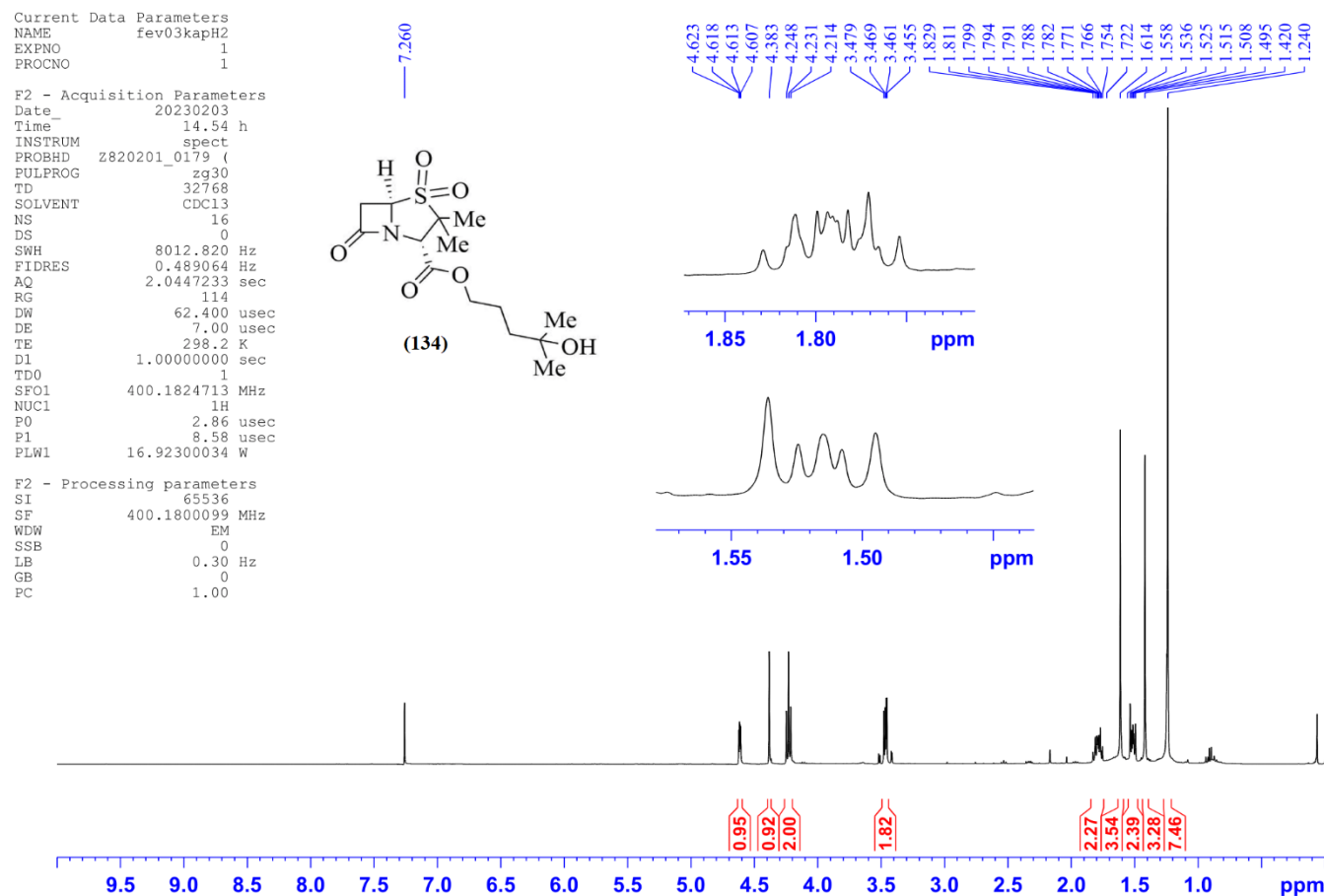
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20230124
 Time_ 12.49 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z105225_0009 (zg30)
 PULPROG 32768
 TD 32768
 SOLVENT CDC13
 NS 32
 DS 0
 SWH 5000.000 Hz
 FIDRES 0.305176 Hz
 AQ 3.2767999 sec
 RG 200.6
 DW 100.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1
 SFO1 250.1315446 MHz
 NUC1 1H
 P0 5.00 usec
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.69999981 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 250.1300061 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

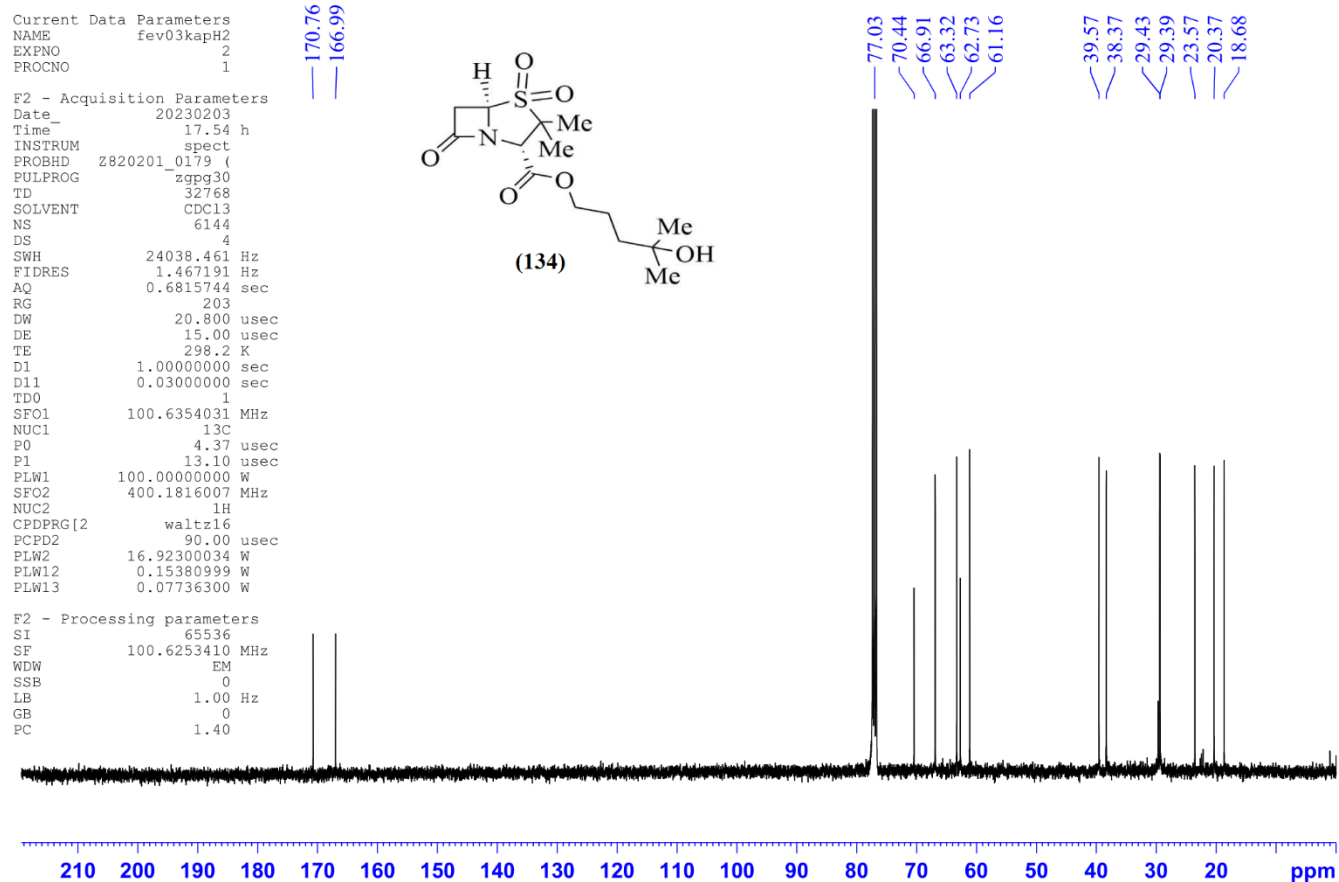


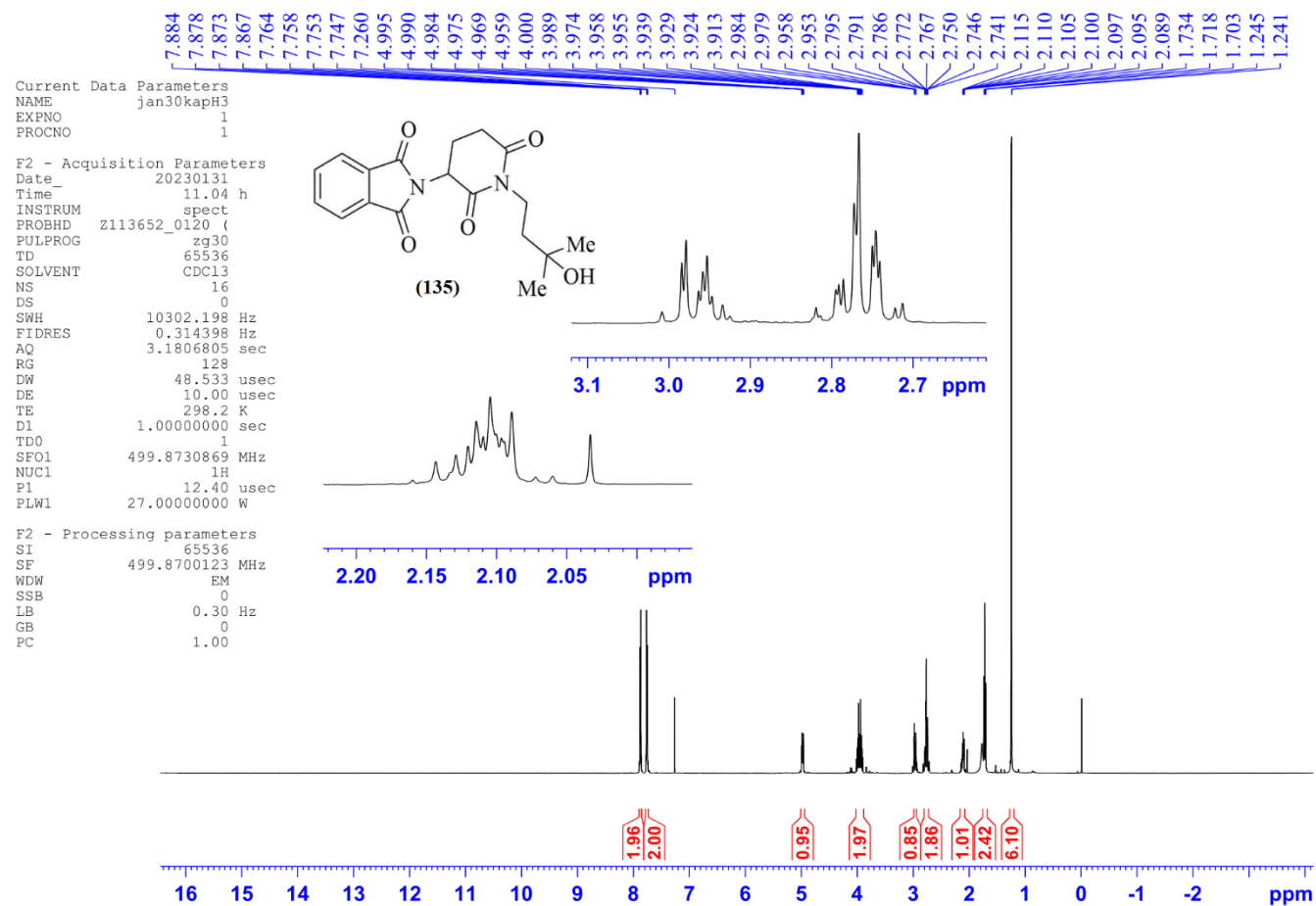
Anexo 52: Espectro de RMN de ^1H do composto **127** (250 MHz, CHCl_3).

4-hidroxi-4-metilpentil (2S,5R)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato 4,4-dióxido (**134**)



Anexo 53: Espectro de RMN de ^1H do composto **134** (400 MHz, CHCl_3).

4-hidroxi-4-metilpentil (2S,5R)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato 4,4-dióxido (**134**)**Anexo 54:** Espectro de RMN de ¹³C do composto **134** (100 MHz, CHCl₃).

2-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindolina-1,3-diona (**135**)

2-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (**135**)