



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA

Felipe Akio Saito

Investigando clivagens de ligações C—C a partir da oxidação de ligações  
C—H alifáticas catalisadas de forma inédita por Fe(PDP)

CAMPINAS  
2024

**Felipe Akio Saito**

**Investigando clivagens de ligações C—C a partir da oxidação de ligações C—H alifáticas catalisadas de forma inédita por Fe(PDP)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre 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 pelo aluno Felipe Akio Saito e orientada pelo Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior.**

**CAMPINAS  
2024**

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

Sa28i Saito, Felipe Akio, 2000-  
Investigando clivagens de ligações C-C a partir da oxidação de ligações C-H alifáticas catalisadas de forma inédita por Fe(PDP) / Felipe Akio Saito. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

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

1. Catálise. 2. Funcionalização. 3. Catalisadores de ferro. I. Lucca Júnior, Emilio Carlos de. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Instituto de Química. III. Título.

Informações complementares

**Título em outro idioma:** Investigating C-C bond cleavages through the oxidation of aliphatic C-H bonds catalyzed unprecedentedly by Fe(PDP)

**Palavras-chave em inglês:**

Catalysis

Functionalization

Iron catalysts

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Mestre em Química na área de Química Orgânica

**Banca examinadora:**

Emilio Carlos de Lucca Júnior [Orientador]

Carlos Roque Duarte Correia

Kleber Thiago de Oliveira

**Data de defesa:** 04-10-2024

**Programa de Pós-Graduação:** Química

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

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-2898-9001>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5836909273618801>

## **BANCA EXAMINADORA**

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

Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (UNICAMP)

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (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.

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a todos aqueles que acreditaram em mim, mesmo nos momentos em que eu não pude fazer o mesmo.*

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Nilson e Lúcia, por sempre estarem ao meu lado, por seu apoio em todas as minhas decisões, por me guiarem em todos os meus momentos de dúvida, e por sempre me lembrarem de que sou amado.

Aos meus avós, Noburu, Julha, Choei e Yone, por sempre terem cuidado de mim e por toda a ajuda que deram aos meus pais e a mim nos momentos mais difíceis das nossas vidas. Para Noburu e Yone, queria ter feito mais por vocês para retribuir.

Aos meus tios e tias, Tetsu e Marlene, Hélio e Marisa, Kenji e Olga, Meali e Jun, Yoka e Fumio, Aiko, Assayo e Mário, Mayumi e Marcelo, aos meus primos e primas, Seidi, Miwa, Sayuri, Tamie, Hiroshi, Larissa, Letícia, e Enzo, por me mostrarem que, acima de tudo, somos uma família, e estaremos lá uns pelos outros, não importa as dificuldades.

Ao Danilo K. M., por continuar a ser meu amigo ao longo de todos esses anos.

Ao Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Jr, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa, e por toda orientação, ensinamentos, broncas e conquistas ao longo desses dois anos.

Aos meus amigos e colegas do ensino médio, Felippo, Enzo, Mike, Karys, Victor, Vinicius, Fábio, Gustavo, Danilo, Beatriz, Boni, Camila, Jade, Samuel, Tadao, Cassio, Guilherme, Piethro e Caio, que estiveram ao meu lado durante essa Etapa desafiadora das nossas vidas, e ajudaram muito a expandir minha percepção sobre o mundo.

Aos meus amigos e colegas da graduação, Paulo, Ana Carolina, Pedro, César, Felipe, Gabriela, Júlia, Milena e Pamela, por tornarem minha vida nesse ambiente então novo e desconhecido um pouco mais caloroso, e por todas as experiências que tivemos juntos ao longo da graduação.

Aos meus amigos e colegas da pós-graduação, Lucas D., Victor, João, Kelita, Pedro, Larissa, Ana, Maria, Rodini, Jhully, Bruna, Bruno G., Lucas C., Marcelo, Rodrigo, Nicola, Bruno P. e Wilton, os quais compartilharam esse ambiente de pesquisa comigo e sempre estiveram dispostos a me ajudarem com meus problemas.

Ao Prof. Dr. Igor Dias Jurberg, pela orientação durante minha primeira experiência dentro de um laboratório de pesquisa na minha graduação.

Ao Dr. Mateus Lançanova Stivanin, por ter me instruído e me acompanhado ao longo de toda a minha iniciação científica.

A Dra. Yuri Koide por todo acompanhamento médico durante minha infância.

Ao Dr. Marcelo Jatene e sua equipe por realizarem a cirurgia em meu coração aos meus 7 anos de idade.

A Dra. Estela Azeka pelo acompanhamento pós operatório ao longo da minha infância e adolescência.

Ao Instituto de Química pelo espaço cedido e suporte técnico.

Ao CNPq pela bolsa concedida – Processo 131703/2022-6.

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

## RESUMO

A funcionalização de ligações C—H alifáticas tem se tornado cada vez mais atraente, principalmente por desbloquear reatividades inéditas na síntese orgânica. Catalisadores como o Fe(PDP) têm mostrado grandes avanços tanto em termos de seletividade quanto de reatividade para reações de oxidação de ligações C—H, dessa forma sua gama de aplicações tem sido muito explorada. Frente a esse cenário, o trabalho desenvolvido nesta Dissertação de Mestrado investiga a clivagem de ligações C—C catalisadas por Fe(PDP) durante uma reação de oxidação de ligação C—H em carbono terciário, a qual resultou na formação de uma cetona. Durante as investigações acerca do mecanismo, foi descoberta a capacidade do Fe(PDP) em catalisar de forma eficiente reações de clivagem oxidativa em dióis, uma aplicação inédita desse complexo até o momento. Com isso, buscou-se estudar a reatividade observada, analisando-se a variedade possível de dióis suportados, as condições ótimas para a reação, e um escopo reacional para se esquadrihar as limitações da metodologia.

## ABSTRACT

The functionalization of aliphatic C—H bonds has been increasingly more attractive in the last few years, mainly attributed to its capacity of enabling unprecedented reactivities in organic synthesis. Catalysts like Fe(PDP) have been showing great advances, both in terms of selectivity and reaction yields towards C—H bond oxidation, therefore their range of applications has been greatly explored. In this context, this work seeks to investigate a C—C bond cleavage catalyzed by Fe(PDP) observed during a C—H bond oxidation reaction, of which resulted in the formation of a ketone. During the studies around the possible mechanism of this transformation, it was uncovered the capacity of Fe(PDP) to catalyze in an efficient manner diol oxidative cleavage reactions, an unprecedented application of this iron complex. With this, studies around this reactivity were conducted, analyzing the range of tolerated diols, the optimal reaction conditions, and a reactive scope to observe the limits of this methodology.

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Derivatizações da (+)-pleuromutilina a partir da funcionalização das ligações C—H. ....	14
<b>Esquema 2.</b> Funcionalizações de ligação C—H catalisadas por enzimas do citocromo P450. ....	17
<b>Esquema 3.</b> Síntese da $\delta$ -coneceína realizada por Hofmann. ....	18
<b>Esquema 4.</b> A) Funcionalização de ligação C—H na molécula de colestanol por Breslow e Baldwin. B) Formação de 1,3-dióis a partir de uma oxidação dirigida. ....	19
<b>Esquema 5.</b> Mecanismo proposto para oxidação da ligação C—H com Fe(PDP). ..	20
<b>Esquema 6.</b> Seletividade do catalisador Fe(PDP). ....	21
<b>Esquema 7.</b> Mecanismo proposto para formação da cetona no carbono secundário com Fe(PDP). ....	22
<b>Esquema 8.</b> Combinação dos efeitos intrínsecos do substrato na seletividade do Fe(PDP). ....	23
<b>Esquema 9.</b> Baixa seletividade apresentada por Fe(PDP). ....	24
<b>Esquema 10.</b> Diferenças de reatividade entre Fe(PDP) e Fe(CF <sub>3</sub> -PDP). ....	25
<b>Esquema 11.</b> Desafios para oxidação da ligação C—H em compostos nitrogenados. ....	25
<b>Esquema 12.</b> Oxidações de ligações C—H com Fe(PDP) em compostos nitrogenados. ....	27
<b>Esquema 13.</b> Hidroxilação dirigida com Fe(PDP). ....	28
<b>Esquema 14.</b> Aplicações do catalisador Fe(PDP) e variantes em estágio tardio. ....	31
<b>Esquema 15.</b> Perda de saturação e epoxidação catalisadas por Fe(PDP). ....	32
<b>Esquema 16.</b> Oxidação de ligação C—H do substrato <b>40</b> . ....	33
<b>Esquema 17.</b> Estudo da influência do ácido carboxílico sobre o rendimento de <b>41</b> e <b>42</b> . ....	35
<b>Esquema 18.</b> Oxidação de <b>40</b> aplicando variados catalisadores. ....	36
<b>Esquema 19.</b> Estudo do solvente na reação de oxidação. ....	37
<b>Esquema 20.</b> Propostas de mecanismo para clivagem C—C. ....	38
<b>Esquema 21.</b> Estudo dos intermediários propostos. ....	39
<b>Esquema 22.</b> Estudo da oxidação de dióis com variados graus de substituição. ....	40
<b>Esquema 23.</b> Estudo do catalisador para clivagem oxidativa do diol <b>45</b> . ....	41

<b>Esquema 24.</b> Estudo da carga catalítica do Fe(PDP) e quantidade de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> para clivagem oxidativa de <b>45</b> .....	42
<b>Esquema 25.</b> Escopo de dióis contendo grupos imida. ....	43
<b>Esquema 26.</b> Escopo de dióis sem a substituição 2-metil. ....	44
<b>Esquema 27.</b> Escopo de dióis derivados de peptídeos. ....	44
<b>Esquema 28.</b> Escopo de dióis derivados de terpenóides. ....	45
<b>Esquema 29.</b> Oxidações em estágio tardio. ....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS

**GABA:** Ácido gama-aminobutírico.

**DMAP:** 4-dimetilaminopiridina.

**DCM:** Diclorometano.

**EDC:** N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida.

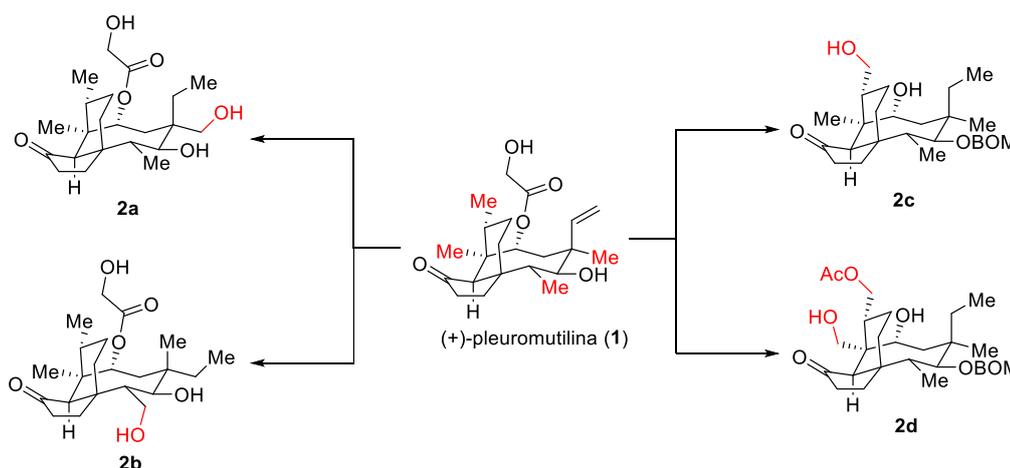
## SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO .....	14
2.OBJETIVO .....	33
3.RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	33
4.CONCLUSÕES .....	46
5.PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....	47
6.REFERÊNCIAS .....	84
7.ANEXOS .....	88

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Funcionalização de ligações C—H alifáticas

A funcionalização da ligação C—H é uma ferramenta poderosa para a síntese orgânica a qual vem desbloqueando reatividades sem precedentes, mas ainda apresenta diversos desafios.<sup>1,2</sup> Tradicionalmente, são necessários grupos funcionais pré-existentes em um dado substrato para serem então substituídos por outros grupos funcionais de interesse. A funcionalização da ligação C—H apresenta uma alternativa, na qual o próprio átomo de hidrogênio de uma ligação C—H é tratado como um grupo funcional, sendo abstraído da molécula para a inserção de outro grupo funcional. Ou seja, torna-se possível a rápida diversificação estrutural da molécula, com direta instalação de grupos desejados, ou adição de funcionalidades necessárias para se atingir um produto alvo, mesmo em substratos com um número limitado de grupos funcionais disponíveis para manipulação, como demonstrado em 2018 por Herzon e colaboradores, com a (+)-pleuromutilina (**1**) (**Esquema 1**).<sup>3</sup> Nesse trabalho, os autores apresentaram estratégias de funcionalização C—H as quais concederam, de maneira seletiva, produtos advindos de funcionalizações em múltiplas posições da molécula.



**Esquema 1.** Derivatizações da (+)-pleuromutilina a partir da funcionalização das ligações C—H.

<sup>1</sup> White, M. C. *Science*, **2012**, 335, 807-809. [[Link](#)]

<sup>2</sup> Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J. *Nature Reviews Chemistry*, **2021**, 5, 522-545. [[Link](#)]

<sup>3</sup> Ma, X.; Kucera, R.; Goethe, O. F.; Murphy, S. K.; Herzon, S. B. *The Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 83, 6843-6892. [[Link](#)]

Tal capacidade de se alterar rapidamente a estrutura de substratos complexos de maneira seletiva é de grande vantagem para a química medicinal. Nela, estratégias de diversificação em estágio tardio são chave para desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que essas permitem a adição de funcionalidades nos últimos estágios de uma rota sintética, facilitando a expansão de bibliotecas moleculares.<sup>4</sup>

A funcionalização de ligações C—H alifáticas, no entanto, apresenta uma série de dificuldades. Com uma baixa acidez ( $pK_a > 30$ ), alta energia de dissociação (90–100 kcal/mol) e um perfil orbitalar não reativo, a ligação C( $sp^3$ )—H apresenta uma baixa reatividade, sendo difícil a abstração do hidrogênio.<sup>5,6</sup> Além disso, a multitude de ligações C—H presentes em compostos orgânicos torna difícil sua funcionalização de forma seletiva.

## 1.2. Funcionalização da ligação C—H na natureza

A fim de se superar esses desafios, a química orgânica volta-se à natureza por inspiração. O conceito do biomimetismo, cunhado em 1972 por Ronald Breslow,<sup>7</sup> refere-se à tentativa de se mimetizar processos bioquímicos através de estratégias sintéticas, ou seja, usando espécies orgânicas comparativamente simples, emular o comportamento seletivo observado em enzimas, as quais realizam transformações extremamente específicas em uma variedade de substratos, como por exemplo a família de enzimas do citocromo P450.<sup>8</sup>

As enzimas desta família realizam, por exemplo, reações de hidroxilação em compostos xenobióticos, externos ao organismo, tal como a risperidona (**3a**).<sup>9</sup> Nessa molécula, as enzimas da família P450 realizam a oxidação da ligação C—H seletivamente na posição C9, resultando na 9-hidroxisperidona (**4a**), um metabólito ativo estudado pelos seus efeitos antipsicóticos (**Esquema 2**).

---

<sup>4</sup> Castellino, N. J.; Montgomery, A. P.; Danon, J. J.; Kassiou, M. *Chemical Reviews*, **2023**, *123*, 8127-8153. [[Link](#)]

<sup>5</sup> He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S.; Shao, Q.; Yu, J. Q. *Chemical Reviews*, **2017**, *117*, 8754-8786. [[Link](#)]

<sup>6</sup> Qin, Y.; Zhu, L.; Luo, S. *Chemical Reviews*, **2017**, *117*, 9433-9520. [[Link](#)]

<sup>7</sup> Breslow, R. *Chemical Society Reviews*, **1972**, *1*, 553-580. [[Link](#)]

<sup>8</sup> Guengerich, F. P. *Chemical Research in Toxicology*, **2001**, *14*, 611-650. [[Link](#)]

<sup>9</sup> Fang, J.; Bourin, M.; Baker, G. B. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, **1999**, *359*, 147-151. [[Link](#)]

Apesar da sua seletividade, essas enzimas não estão restringidas a promover apenas uma reatividade, sendo capazes de catalisar uma série de transformações além da hidroxilação, como, por exemplo, insaturação, epoxidação, clivagem de ligações C—C, entre outras.<sup>10,11,12</sup> A versatilidade das enzimas P450 é de grande interesse para a toxicologia e farmacologia, uma vez que diversas drogas podem ser oxidadas por essas enzimas, tanto para sua forma ativa, quanto para metabolizar o composto e facilitar sua excreção.<sup>13,14,15</sup>

---

<sup>10</sup> Nagata, K.; Liberato, D.; Gillette, J.; Sasame, H. *Drug metabolism and disposition*, **1986**, *14*, 559-565. [\[Link\]](#)

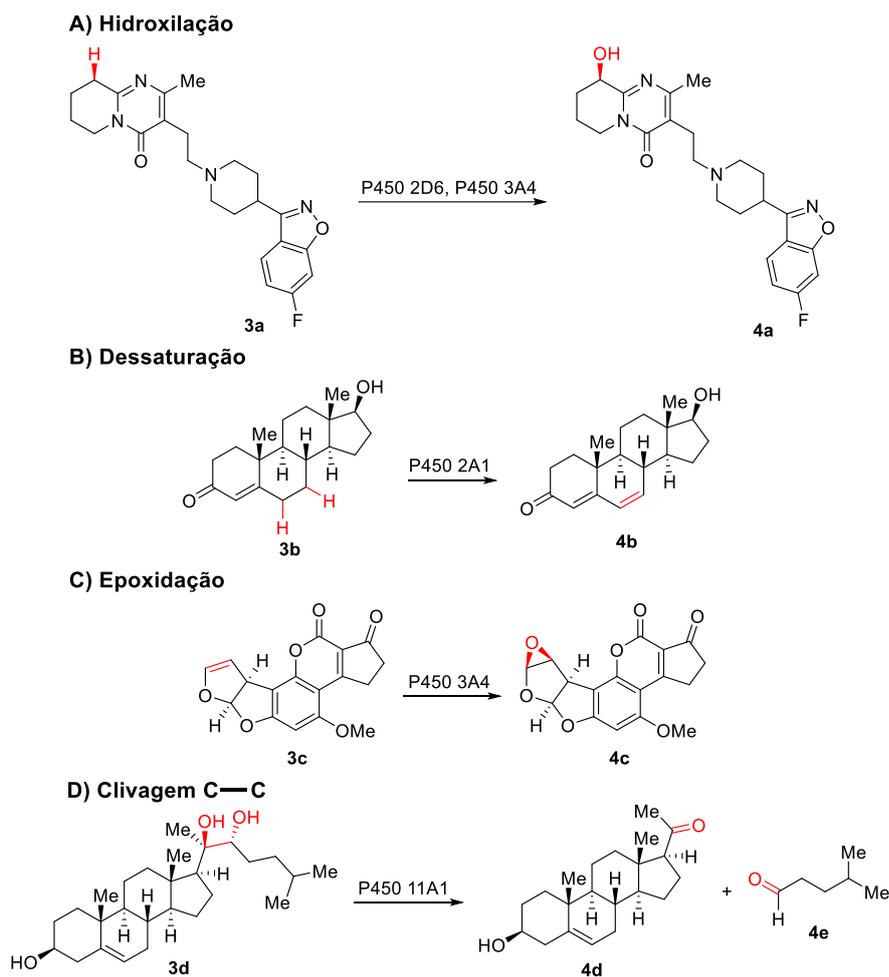
<sup>11</sup> Ueng, Y.-F.; Shimada, T.; Yamazaki, H.; Guengerich, F. P. *Chemical research in toxicology*, **1995**, *8*, 218-225. [\[Link\]](#)

<sup>12</sup> McCarty, K. D.; Liu, L.; Tateishi, Y.; Wapshott-Stehli, H. L.; Guengerich, F. P. *Journal of Biological Chemistry*, **2024**, *300*. [\[Link\]](#)

<sup>13</sup> Stearns, R. A.; Chakravarty, P. K.; Chen, R.; Chiu, S. *Drug metabolism and disposition*, **1995**, *23*, 207-215. [\[Link\]](#)

<sup>14</sup> Yun, C.-H.; Lee, H. S.; Lee, H.; Rho, J. K.; Jeong, H. G.; Guengerich, F. P. *Drug metabolism and disposition*, **1995**, *23*, 285-289. [\[Link\]](#)

<sup>15</sup> Kivistö, K. T.; Neuvonen, P. J.; Klotz, U. *Clinical pharmacokinetics*, **1994**, *27*, 1-5. [\[Link\]](#)



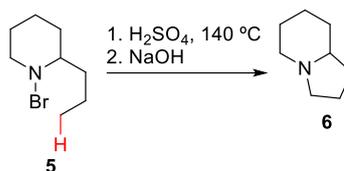
**Esquema 2.** Funcionalizações de ligação C—H catalisadas por enzimas do citocromo P450.

## 1.2. Metodologias para oxidação da ligação C—H

Uma das primeiras metodologias dedicadas à funcionalização de ligações C—H alifáticas pode ser traçada ao final do século XIX, quando Hofmann realiza a síntese da  $\delta$ -coneceína (**6**) a partir da decomposição térmica de uma amina *N*-halogenada (**Esquema 3**).<sup>16,17</sup>

<sup>16</sup> Hofmann, A. W. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1879**, 12, 984–990. [\[Link\]](#)

<sup>17</sup> Wolff, M. E. *Chemical Reviews* **1963**, 63, 55–64. [\[Link\]](#)



**Esquema 3.** Síntese da  $\delta$ -coneceína realizada por Hofmann.

Procedimentos para oxidações de ligações C—H alifática existem desde a década de 1970, quando Breslow e Baldwin demonstraram que a fotólise, substituição com  $\text{SOCl}_2$  em piridina seguida de eliminação, di-hidroxilação com  $\text{RuO}_4$  seguida de clivagem oxidativa com  $\text{NaIO}_4$ , e hidrólise básica com  $\text{NaOH}$ , respectivamente, de um derivado do colestanol (**7**), leva à formação do composto **8**, que possui uma cetona na posição C12, em 16% de rendimento global (**Esquema 4A**).<sup>18,19</sup>

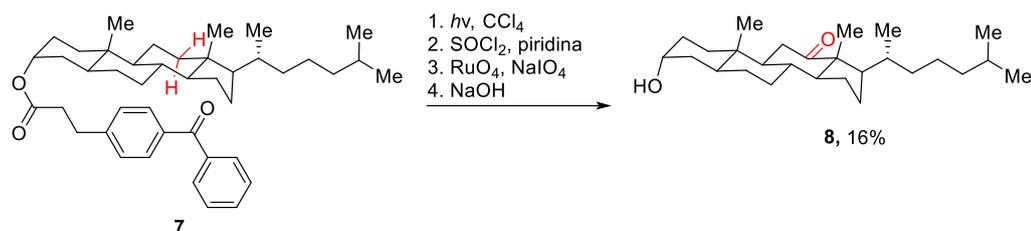
Similarmente, em 2009, Baran e colaboradores demonstraram a oxidação de ligações C—H de forma sítiosseletiva, buscando a formação de 1,3-dióis (**Esquema 4B**).<sup>20</sup> Neste trabalho, a partir do derivado de di-hidrojunenol (**9**), os autores realizaram uma halogenação da ligação N—H, seguida de uma reação de Hoffman-Löffler para halogenação da ligação C—H, uma ciclização com  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , e por fim uma hidrólise, obtendo-se di-hidroxideusmano (**10**) em 43% de rendimento.

<sup>18</sup> Breslow, R.; Baldwin, S. W. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, 92, 732–734. [[Link](#)]

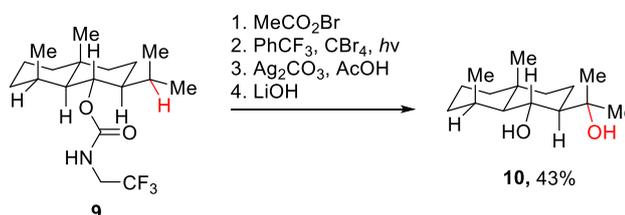
<sup>19</sup> Breslow, R.; Winnik, M. A. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, 91, 3083–3084. [[Link](#)]

<sup>20</sup> Chen, K; Baran, P. S. *Nature*, **2009**, 459, 824-828. [[Link](#)]

**A) Funcionalização de uma ligação C—H alifática em derivado de colestanol**



**B) Síntese de 1,3-diol a partir da oxidação de ligação C—H**



**Esquema 4.** A) Funcionalização de ligação C—H na molécula de colestanol por Breslow e Baldwin. B) Formação de 1,3-dióis a partir de uma oxidação dirigida.

Nos exemplos apresentados, a seletividade da funcionalização da ligação C—H foi atingida fazendo-se uso de grupos diretores, os quais são grupos funcionais presentes no substrato que guiam a reatividade para alvos específicos na molécula.<sup>21</sup> Entretanto, metodologias que se aproveitam das características estéricas, eletrônicas, e estereoeletrônicas intrínsecas dos substratos também receberam grande atenção nas últimas décadas. Diferente das estratégias envolvendo grupos diretores, essas tomam proveito das propriedades inatas da molécula, não dependendo da presença ou adição de grupos diretores para guiar a seletividade.

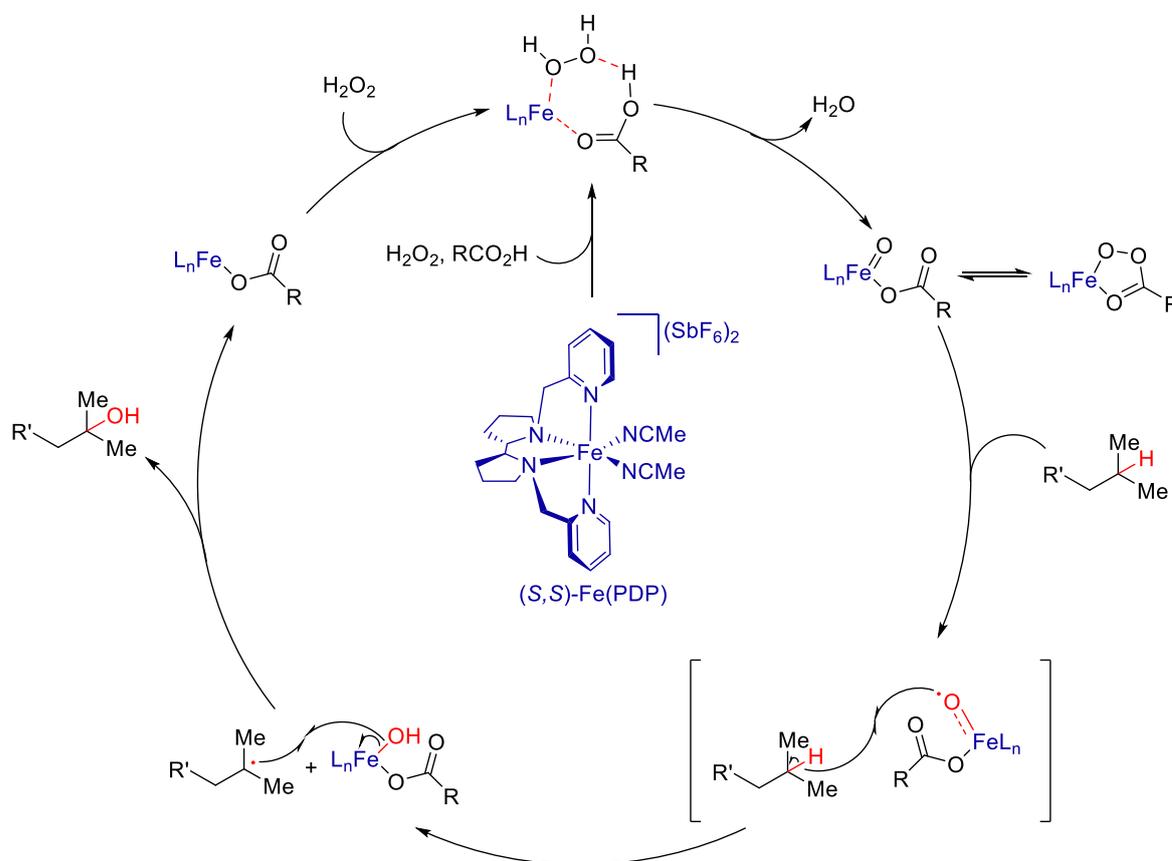
Em 2007, White e Chen apresentaram o catalisador  $\text{Fe}(\text{PDP})$  (**Esquema 5**).<sup>22</sup> Este catalisador realiza reações de oxidação de ligações C—H alifáticas utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2$  como oxidante e um ácido carboxílico como aditivo. No mecanismo proposto, o ácido carboxílico se coordena ao centro metálico, auxiliando a ativação de  $\text{H}_2\text{O}_2$  e formação da espécie metal-oxo, liberando  $\text{H}_2\text{O}$  e ativando o catalisador.<sup>23</sup> Em seguida, ocorre a abstração do átomo de hidrogênio, resultando no carbono radicalar, o qual

<sup>21</sup> Brückl, T.; Baxter, R. D.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Accounts of Chemical Research*, **2012**, *45*, 826-839. [\[Link\]](#)

<sup>22</sup> Chen, M. S.; White, M. C. *Science*, **2007**, *318*, 783-787. [\[Link\]](#)

<sup>23</sup> White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 7194-7195. [\[Link\]](#)

rapidamente sofre a hidroxilação, formando o produto. A espécie catalítica em seguida se coordena com outra  $\text{H}_2\text{O}_2$ , fechando o ciclo catalítico.<sup>24</sup>



**Esquema 5.** Mecanismo proposto para oxidação da ligação C—H com Fe(PDP).

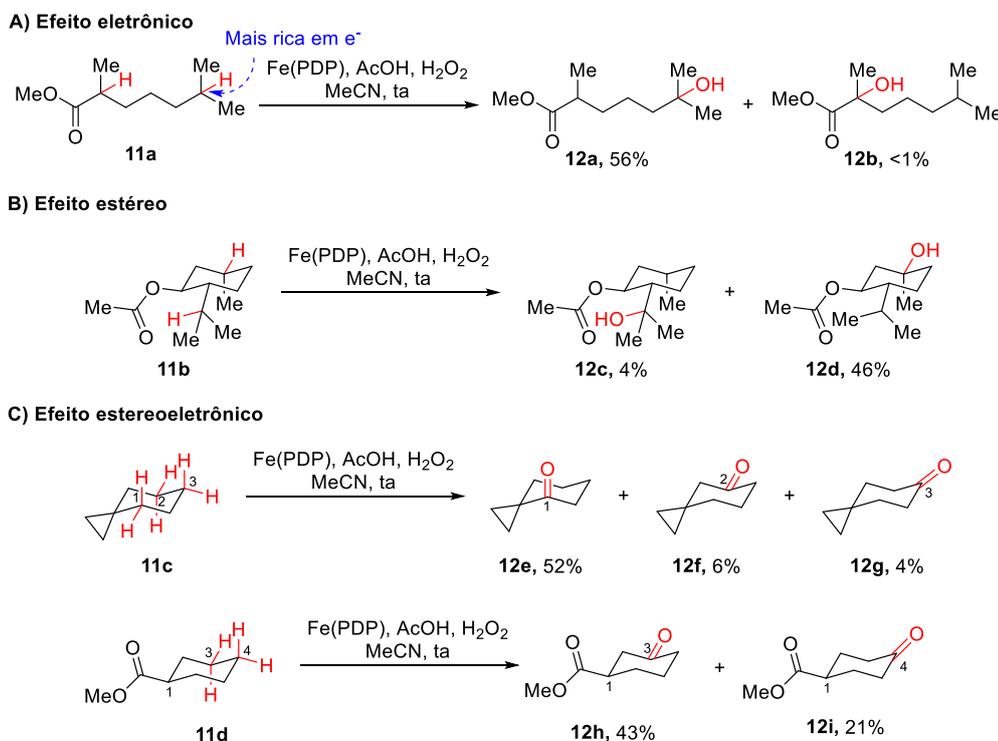
O Fe(PDP) é capaz de oxidar ligações C—H de forma seletiva devido a sua natureza eletrofílica, a qual o torna particularmente suscetível a reagir com ligações C—H ricas em elétrons (**Esquema 6A**).<sup>25</sup> Além disso, o volume apresentado pelo ligante do catalisador proporciona um fator estérico a sua seletividade, apresentando maior preferência a ligações C—H menos impedidas, como demonstrado com **11b**, o qual possui duas ligações C—H de carbonos terciários com densidades eletrônicas similares, de acordo com dados computacionais (**Esquema 6B**).<sup>22</sup> Ademais, efeitos estereoeletrônicos do substrato, como a hiperconjugação, podem contribuir para a seletividade do Fe(PDP), uma vez que a doação de densidade eletrônica à ligação

<sup>24</sup> Zhao, R.; Chen, X. Y.; Wang, Z. X. *Organic Letters*, **2021**, 23, 1535-1540. [Link]

<sup>25</sup> Chen, M. S.; White, M. C. *Science* **2010**, 327, 566-571. [Link]

C—H a torna mais atraente ao catalisador, como no substrato **11c**, onde o orbital  $\sigma_{C-C}$  doa densidade eletrônica ao orbital  $\sigma^*_{C-H}$  vizinho (**Esquema 6C**).<sup>25</sup>

Neste caso, é possível observar que o efeito estereoeletrônico sobrepuja o efeito estérico, o qual deveria dificultar a aproximação do catalisador a C1 devido a presença do ciclopropano, teoricamente favorecendo a oxidação das posições C2 e C3 estericamente mais disponíveis. Ademais, é possível observar casos onde os efeitos estereoeletrônicos competem com os efeitos eletrônicos, como mostrado com o substrato **11d**, no qual a presença de um grupo retirador de elétrons torna as ligações C—H da posição C4 as mais ricas em elétrons, porém é observada uma preferência a oxidação na posição C3, uma vez que a tensão do anel causada pelas interações 1,3-diaxiais é aliviada com a oxidação da posição C3,<sup>26</sup> demonstrando uma situação onde o efeito estereoeletrônico sobrepõe o efeito eletrônico, resultando em um rendimento de 43% para o produto **12h** e 21% para o produto **12i** (**Esquema 6C**).

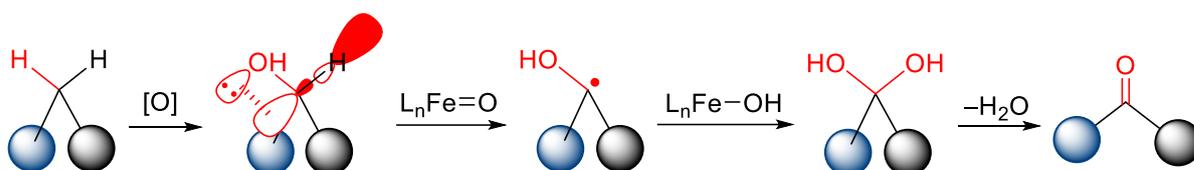


**Esquema 6.** Seletividade do catalisador Fe(PDP).

<sup>26</sup> Chen, K.; Eschenmoser, A.; Baran, P. S.; *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **2009**, *48*, 9705-9708. [\[Link\]](#)

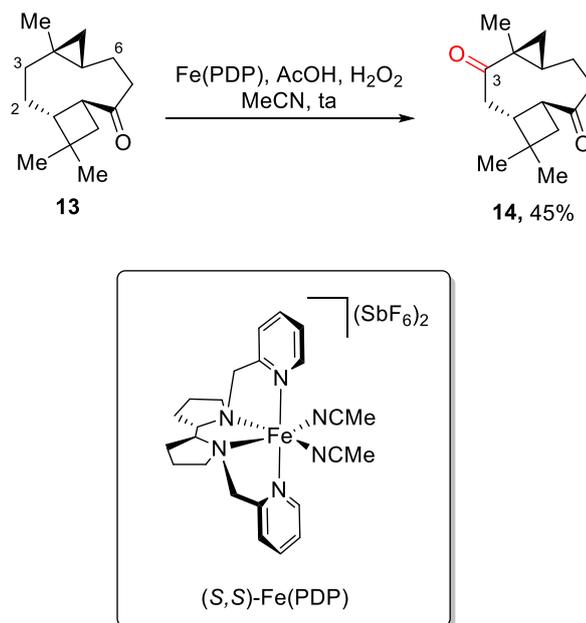
Notavelmente, oxidações de carbonos secundários tendem a levar à formação de cetonas, ao invés de álcoois. Isso ocorre uma vez que, após a oxidação inicial e formação da hidroxila, ocorre uma segunda abstração, agora do hidrogênio carbinólico, cuja ligação C—H é ativada eletronicamente, devido a doação  $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-H}}$ .

Com isso, é formado o gem diol, o qual leva à formação da cetona após desidratação (**Esquema 7**). Isso apresenta um desafio para a oxidação de metilenos por Fe(PDP), uma vez que, após a primeira oxidação, o intermediário hidroxilado passa a ser mais reativo do que o material de partida.



**Esquema 7.** Mecanismo proposto para formação da cetona no carbono secundário com Fe(PDP).

Em 2010, White e colaboradores demonstraram a combinação dos efeitos estéricos, eletrônicos, e estereoeletrônicos para a oxidação do substrato **13** de forma seletiva na posição C3 em 45% (**Esquema 8**).<sup>25</sup> Neste exemplo, há presença no total de 9 sítios possíveis para oxidação por Fe(PDP), 6 carbonos secundários e 3 terciários. A presença do ciclobutano com substituição dimetil provoca um impedimento estérico na posição C2, dificultando sua oxidação. Similarmente, o ciclopropano também proporciona certo impedimento às posições C3 e C6, porém tal efeito estérico é sobreposto pela doação de elétrons do orbital  $\sigma_{\text{C-C}}$  do próprio ciclopropano para os orbitais  $\sigma^*_{\text{C-H}}$  nas posições C3 e C6, dessa forma ativando tais ligações C—H. Somado a isso, a presença da carbonila retira densidade eletrônica das posições próximas, tornando a posição C3, remota, mais ativada comparada a posição C6.



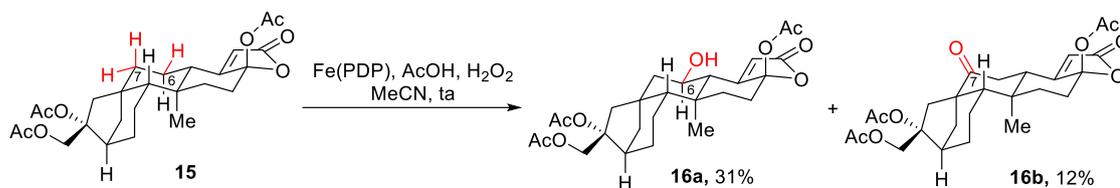
**Esquema 8.** Combinação dos efeitos intrínsecos do substrato na seletividade do Fe(PDP).

Entretanto, pode haver situações em que a combinação dos efeitos do substrato pode não ser suficiente para promover a seletividade desejada aplicando o Fe(PDP), como mostrado com o triacetato de tricalisólido B (**15**), um derivado do cafestol, este que é um produto natural extraído da moagem do café, estudado por suas propriedades anticarcinogênicas e para tratamento de mal de Parkinson.<sup>27,28</sup> Nesse exemplo, é observada oxidação tanto na posição C6 quanto na C7 (**Esquema 9**).<sup>29</sup> Notavelmente, a posição C6 não sofre sobreoxidação para cetona, devido ao impedimento estérico, que dificulta a segunda hidroxilação.

<sup>27</sup> Cavin, C.; Holzhaeuser, D.; Scharf, G.; Constable, A.; Huber, W. W.; Schilter, B. *Food Chemical Toxicology*, **2002**, *40*, 1155-1163. [\[Link\]](#)

<sup>28</sup> Trinh, K.; Andrews, L.; Krause, J.; Hanak, T.; Lee, D.; Gelb, M.; Pallanck, L. *Journal of Neuroscience*, **2010**, *30*, 5525-5532. [\[Link\]](#)

<sup>29</sup> Bigi, M. A.; Liu, P.; Zou, L.; Houk, K.; White, M. C. *Synlett*, **2012**, *23*, 2768-2772. [\[Link\]](#)



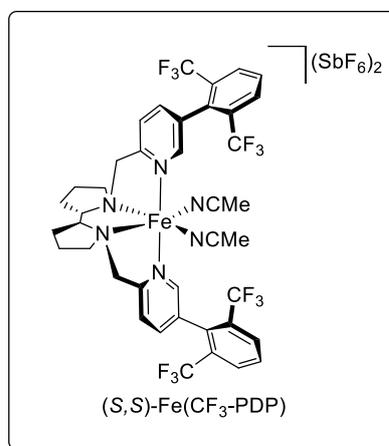
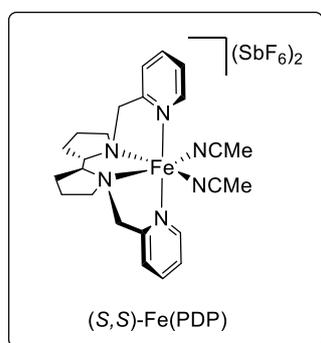
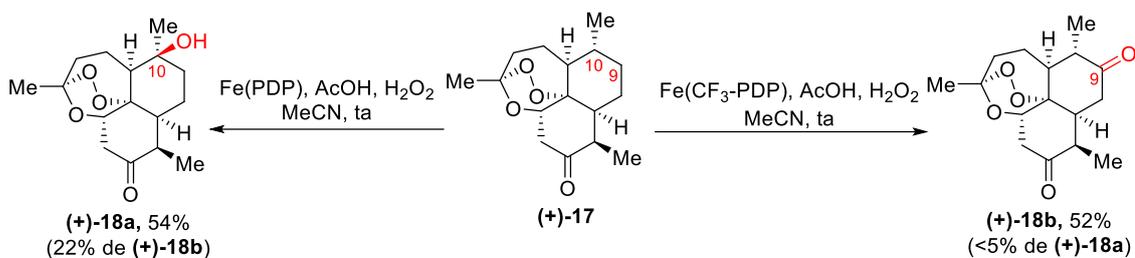
**Esquema 9.** Baixa seletividade apresentada por Fe(PDP).

A fim de se superar esse desafio, em 2013, o grupo de pesquisas da Professora White demonstrou que é possível modular a reatividade e a seletividade do Fe(PDP) a partir de alterações em seu ligante. Nesse estudo, os autores adicionaram anéis arilas contendo grupos  $\text{CF}_3$  aos anéis piridínicos, resultando na variante Fe( $\text{CF}_3$ -PDP) (**Esquema 10**).<sup>30</sup> Tal modificação torna o catalisador consideravelmente mais volumoso, e diminui seu cone de aproximação de  $145^\circ$  no Fe(PDP) para  $76^\circ$ . Dessa forma, esse catalisador torna-se seletivo para oxidar posições estericamente mais acessíveis, como demonstrado com a (+)-artemisinina (**(+)-17**), um produto natural extraído da planta *Artemisia annua*, o qual é mundialmente utilizado como um agente antimalárico.<sup>31</sup> Neste exemplo, a utilização do Fe(PDP) apresenta um rendimento de 54% para a oxidação do carbono terciário C10 e 22% para o carbono secundário C9, enquanto a aplicação do Fe( $\text{CF}_3$ -PDP) apresenta maior seletividade para o metileno, estericamente mais acessível, com 52% de rendimento, e menos de 5% para o metino, o qual se encontra menos estericamente acessível (**Esquema 10**).

<sup>30</sup> Gormisky, P. E.; White, M. C. *Journal of the American Chemical Society*, **2013**, *135*, 14052-14055.

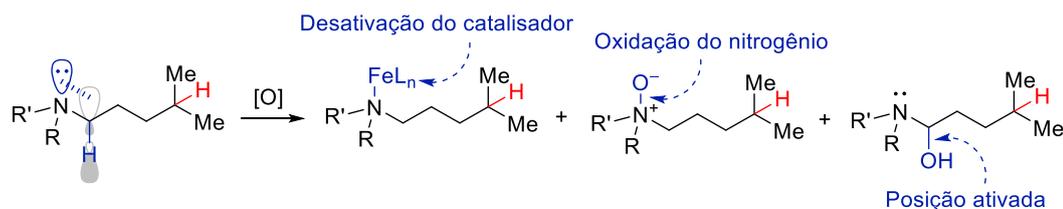
[\[Link\]](#)

<sup>31</sup> Olliaro, P.; Wells, T.N.C. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **2009**, *85*, 584-595. [\[Link\]](#)



**Esquema 10.** Diferenças de reatividade entre Fe(PDP) e Fe(CF<sub>3</sub>-PDP).

Outro desafio apresentado ao Fe(PDP), é a oxidação de ligações C—H remotas em compostos contendo grupos nitrogenados. Tais substratos se mostram laboriosos, uma vez que o nitrogênio pode tanto se ligar ao centro metálico do catalisador, desativando-o, quanto ser alvo da oxidação, formando *N*-óxidos ao invés dos produtos desejados, além de ativar ligações C—H em posições indesejadas devido ao efeito de hiperconjugação (**Esquema 11**).



**Esquema 11.** Desafios para oxidação da ligação C—H em compostos nitrogenados.

Em 2015 e 2017, White e colaboradores apresentaram trabalhos envolvendo a aplicação do Fe(PDP) para a funcionalização de ligações C—H alifáticas em

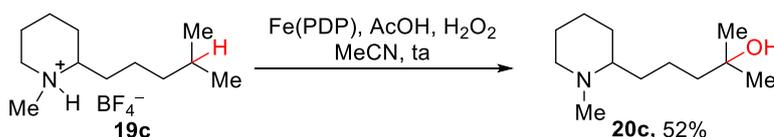
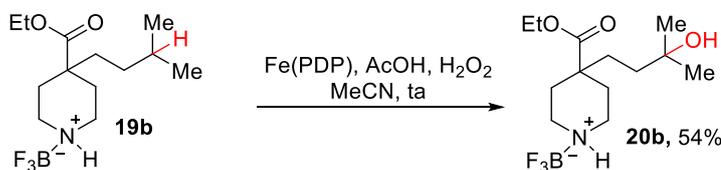
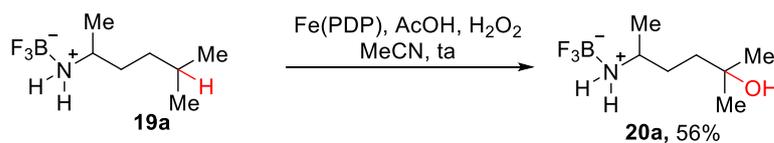
compostos nitrogenados.<sup>32,33</sup> Neste trabalho, foi utilizado o ácido de Brønsted HBF<sub>4</sub>, o ácido de Lewis BF<sub>3</sub> e MeOTf para proteger o nitrogênio dos substratos. Seu intuito foi quaternizar o nitrogênio, mascarando seu par de elétrons livre, assim evitando as interações indesejadas, como o nitrogênio se coordenando ao catalisador, ou a ativação da ligação C—H vizinha através de hiperconjugação, ou a oxidação do próprio nitrogênio. Dessa forma, os autores foram capazes de realizar oxidações em uma variedade de compostos nitrogenados, como aminas básicas primárias, secundárias e terciárias (**Esquema 12A**), piridinas (**Esquema 12B**), amidas (**Esquema 12C**) e imidas (**Esquema 12D**). Notavelmente, as imidas não necessitam da adição de um protetor, uma vez que a ressonância promovida pelo próprio grupo, entre o nitrogênio e as carbonilas, naturalmente mascara o par de elétrons.

---

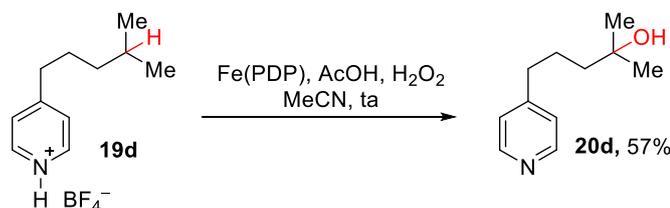
<sup>32</sup> Howell, J. M.; Feng, K.; Clark, J. R.; Trzepkowski, L. J.; White, M. C. *Journal of the American Chemical Society*, **2015**, *137*, 14590-14593. [[Link](#)]

<sup>33</sup> Nanjo, T.; de Lucca Jr, E. C.; White, M. C. *Journal of the American Chemical Society*, **2017**, *139*, 14586-14591. [[Link](#)]

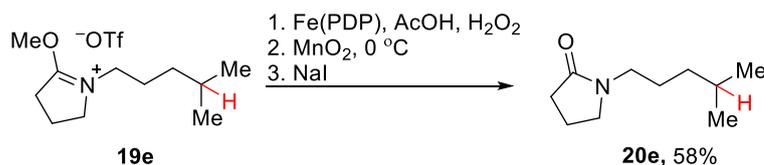
## A) Aminas básicas



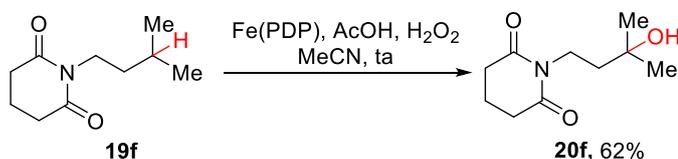
## B) Piridinas



## C) Amidas



## D) Imidas

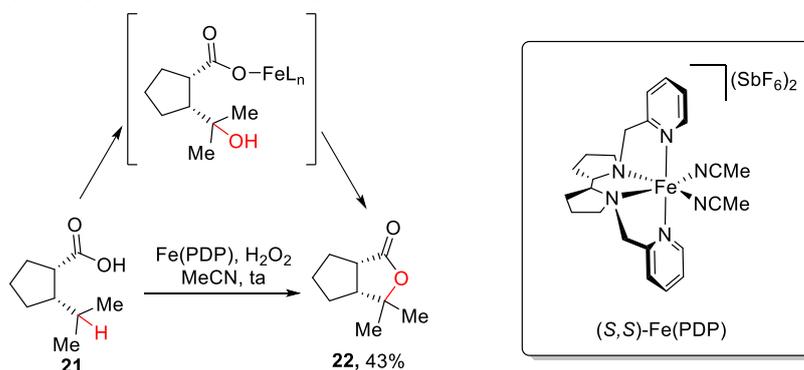


**Esquema 12.** Oxidações de ligações C—H com  $\text{Fe(PDP)}$  em compostos nitrogenados.

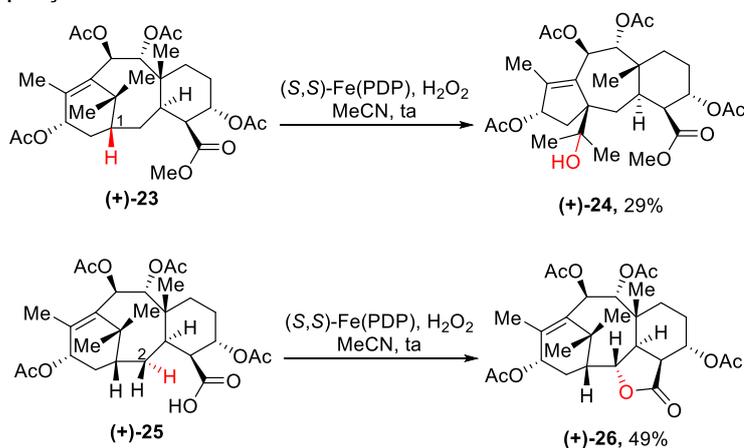
Em 2007, White e Chen também mostraram que o  $\text{Fe(PDP)}$  é suscetível a substratos contendo grupos ácido carboxílicos. A oxidação de tais moléculas dispensa o uso do ácido aditivo, uma vez que o próprio ácido carboxílico do composto realiza tal papel, além deste atuar como um grupo diretor. Quando submetidas às condições reacionais, é possível observar que ocorre uma reação de hidroxilação dirigida, proposta corroborada por experimentos com marcação isotópica de oxigênio, e em sequência leva a uma subsequente lactonização (**Esquema 13A**).<sup>22</sup>

Além disso, foi demonstrado em 2012 a capacidade do efeito diretor sobrepôr outros efeitos como, por exemplo, o efeito eletrônico.<sup>34</sup> Neste trabalho, os autores reportaram a ligação C—H em C1 dos substratos **(+)-23** e **(+)-25** como a mais rica em elétrons, e quando o substrato **(+)-23** é submetido as condições reacionais, de fato é observado a abstração desse hidrogênio, seguido de um rearranjo antes da hidroxilação resultando no produto **(+)-24**. Entretanto, quando o substrato **(+)-25**, cuja única diferença é a presença do grupo ácido no lugar do grupo éster, é submetido a oxidação com Fe(PDP), é observada a oxidação dirigida em C2, levando à formação do produto **(+)-26** (Esquema 13B).

A) Oxidação dirigida levando a lactonização



B) Sobreposição do efeito diretor sobre o efeito eletrônico



Esquema 13. Hidroxilação dirigida com Fe(PDP).

<sup>34</sup> Bigi, M. A.; Reed, S. A.; White, M. C. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 9721–9726. [\[Link\]](#)

O escopo de substratos capazes de serem oxidados de maneira eficiente e seletiva pelo Fe(PDP), assim como a gama de possíveis produtos a serem atingidos demonstra o potencial desse catalisador como ferramenta para a química orgânica sintética.<sup>35</sup> A alta quimiosseletividade do catalisador o torna de grande interesse para funcionalizações em estágio tardio, as quais podem ser definidas como “transformações quimiosseletivas em moléculas complexas que proporcionam pelo menos um produto em quantidade e pureza úteis, sem a necessidade de adicionar grupos funcionais cujo único propósito seja permitir tais transformações”.<sup>36</sup>

Retomando aos trabalhos do grupo de pesquisas da Professora. White, uma série de exemplos demonstrando a aplicação da metodologia em estágio tardio são reportados. A exemplo, em seu trabalho publicado em 2010, é demonstrada a aplicação do Fe(PDP) para transformação do (–)-ambróxido (**27**) no (+)-esclareolídeo (**28**) em 80% de rendimento (**Esquema 14A**).<sup>25</sup> Neste caso, demonstrando a seletividade por parte da hiperconjugação fornecida pelos elétrons livres do heteroátomo, tornando as ligações C—H do metileno vizinho mais ricas em elétrons, quando comparada a multitude de outros carbonos secundários e terciários presentes na molécula.

Em 2012, a lactonização do composto complexo (+)-**25** foi atingida através de uma oxidação dirigida, aproveitando-se do grupo ácido carboxílico do substrato, resultando na formação de (+)-**26** em 49% de rendimento (**Esquema 14B**).<sup>34</sup> Este exemplo demonstra a capacidade do grupo diretor sobrepor a preferência intrínseca da molécula, na qual estudos computacionais sugerem que a ligação C—H do carbono terciário C1 é a mais rica em elétrons, dessa forma a mais atraente ao catalisador.

Em 2013, foi demonstrada a aplicação do catalisador Fe(CF<sub>3</sub>-PDP) para a hidroxilação do composto **29** na posição C6 de forma seletiva (**Esquema 14C**).<sup>30</sup> Notavelmente, o produto **30** foi obtido em 61% de rendimento sem a sobreoxidação do álcool para cetona, uma vez que o grande volume do catalisador fornece um

---

<sup>35</sup> Osberger, T. J.; Rogness, D. C.; Kohrt, J. T.; Stepan, A. F.; White, M. C. *Nature*, **2016**, 537, 214-219. [\[Link\]](#)

<sup>36</sup> Börgel, J.; Ritter, T. *Chem*, **2020**, 6, 1877-1887. [\[Link\]](#)

impedimento estérico o qual dificulta a abstração do segundo hidrogênio do metileno, desfavorecendo a formação do gem diol que levaria à cetona.

Em 2015, durante os estudos acerca da aplicação do Fe(PDP) em compostos nitrogenados, aplicações em estágio tardio também foram apresentadas, como a oxidação do derivado da ciclo-heximida **(+)-31** formando o produto **(+)-32** em 50% de rendimento (**Esquema 14D**).<sup>32</sup> Neste exemplo, foi possível realizar a oxidação sem a proteção prévia do nitrogênio, uma vez que a ressonância do par de elétrons pelo grupo imida evita que o nitrogênio seja alvo de oxidações, ou que se coordene ao centro metálico do catalisador, desativando-o.

Em 2019, Rychnovsky e Burns reportaram a síntese total da ( $\pm$ )-illisimonina A, um produto natural muito estudado por apresentar propriedades neuroprotetoras, obtido de plantas da espécie *Illicium simonsii*.<sup>37</sup> Neste trabalho, o (S,S)-Fe(PDP) foi utilizado na última etapa para a oxidação dirigida da posição C4 (**Esquema 14E**),<sup>38</sup> mais um exemplo onde o efeito diretor sobrepõe as preferências intrínsecas da molécula, a qual possui múltiplos outros metilenos capazes de sofrerem oxidação, com a notável presença de um heteroátomo, cuja hiperconjugação aumenta a densidade eletrônica das ligações C—H do carbono secundário vizinho.

Em 2022, o nosso grupo de pesquisas demonstrou a aplicação de uma variante do Fe(CF<sub>3</sub>-PDP) na forma do Mn(CF<sub>3</sub>-PDP) para a oxidação de um derivado de *ent*-beyerano (**35**), pela primeira vez utilizando-se metal em síntese total para catalisar uma oxidação em posição remota. Foi observada oxidação seletiva em C2 no anel A, após vários ajustes nas condições reacionais como a temperatura, quantidade de oxidante e enantiômero do catalisador, resultando em 38% de rendimento e um único produto, o ácido 2 $\alpha$ ,17-di-hidroxi-16-oxo-*ent*-beyeran-19-óico (**36**), um metabólito obtido da incubação de steviol-16 $\alpha$ ,17-epóxido em *Streptomyces griseus* (**Esquema 14F**).<sup>39, 40</sup> Notavelmente, não é observada sobreoxidação do álcool para cetona,

---

<sup>37</sup> Ma, S. G.; Li, M.; Lin, M. B.; Li, L.; Liu, Y. B.; Qu, J.; Li, Y.; Wang, X. J.; Wang, R. B.; Xu, S.; Hou, Q. *Organic Letters*, **2017**, *19*, 6160-6163. [\[Link\]](#)

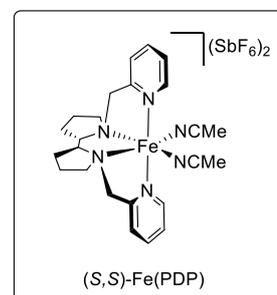
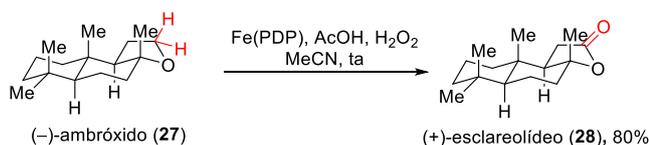
<sup>38</sup> Burns, A. S.; Rychnovsky, S. D. *Journal of the American Chemical Society*, **2019**, *141*, 13295-13300. [\[Link\]](#)

<sup>39</sup> Santana, V. C.; Rocha, E. C.; Pavan, J. C.; Heleno, V. C.; de Lucca Jr, E. C. *The Journal of Organic Chemistry*, **2022**, *87*, 10462-10466. [\[Link\]](#)

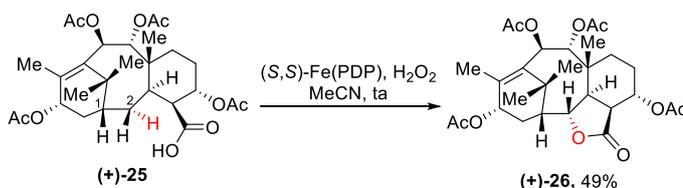
<sup>40</sup> Chang, S. F.; Yang, L. M.; Hsu, F. L.; Hsu, J. Y.; Liaw, J. H.; Lin, S. J. *Journal of Natural Products*, **2006**, *69*, 1450-1455. [\[Link\]](#)

devido ao impedimento estérico entre o material de partida e o catalisador, o qual desfavorece a aproximação deste para uma segunda oxidação, na ligação C—H axial.

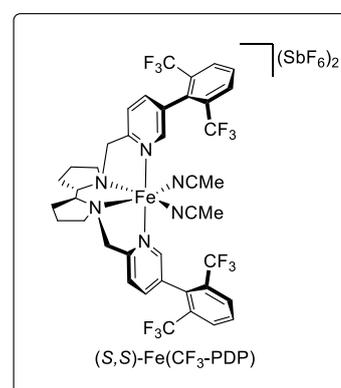
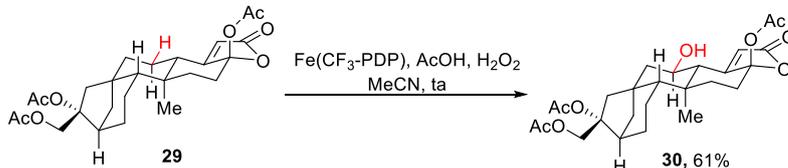
**A) Síntese de (+)-esclareolídeo a partir de (-)-ambróxico**



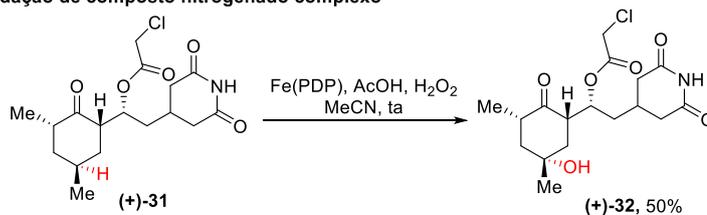
**B) Oxidação dirigida levando a lactonização**



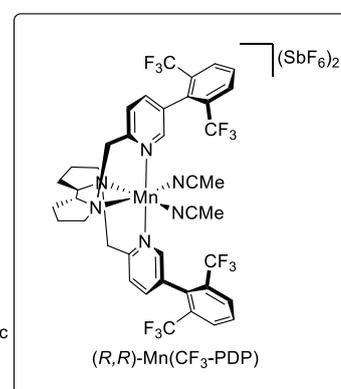
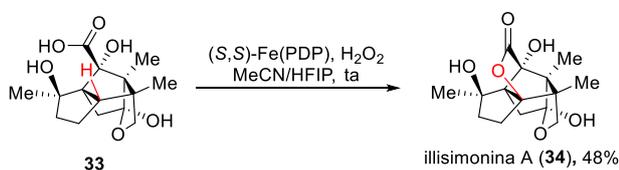
**C) Oxidação seletiva de substrato complexo por Fe(CF<sub>3</sub>-PDP)**



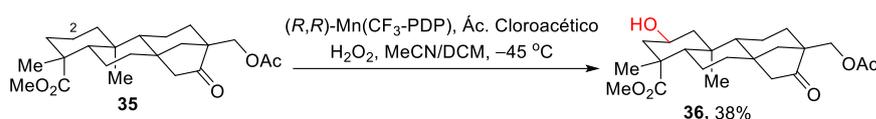
**D) Oxidação de composto nitrogenado complexo**



**E) Síntese da illisimonina A por oxidação dirigida**



**F) Oxidação de derivado de *ent*-beyerano em posição remota**

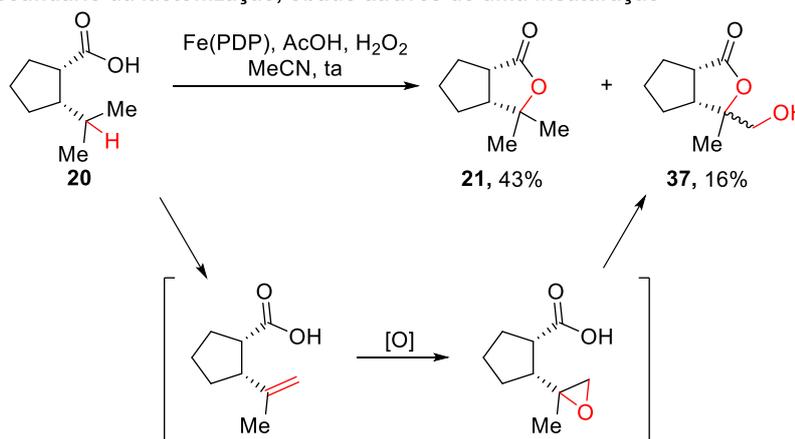


**Esquema 14.** Aplicações do catalisador Fe(PDP) e variantes em estágio tardio.

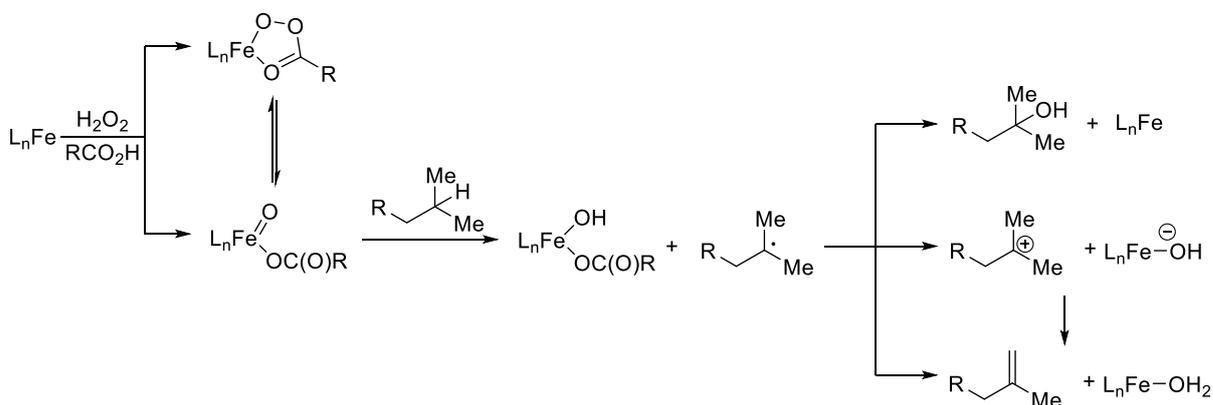
Além das reações de hidroxilação, White e colaboradores mostraram em 2011 a capacidade do Fe(PDP) de catalisar reações que levam a perda de saturação ao

observar produtos secundários em suas reações de lactonização, na forma de hidróxi-lactonas (**Esquema 15A**).<sup>41</sup> Duas propostas de mecanismo dessa transformação são apresentadas: a primeira envolve a possibilidade do carbono radicalar perder um elétron formando um carbocátion, o qual em sequência sofre uma eliminação de um próton, formando a insaturação. A segunda proposta sugere uma segunda abstração de átomo de hidrogênio da metila vizinha, levando a insaturação (**Esquema 15B**). Neste mesmo trabalho, os autores também reportaram a epoxidação de olefinas, quando submetidas às condições reacionais de oxidação com Fe(PDP) (**Esquema 15C**).

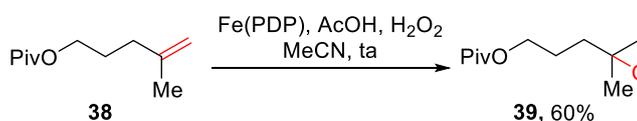
**A) Produto secundário da lactonização, obtido através de uma insaturação**



**B) Proposta de mecanismo para hidroxilação e perda de saturação com Fe(PDP)**



**C) Epoxidação catalisada por Fe(PDP)**



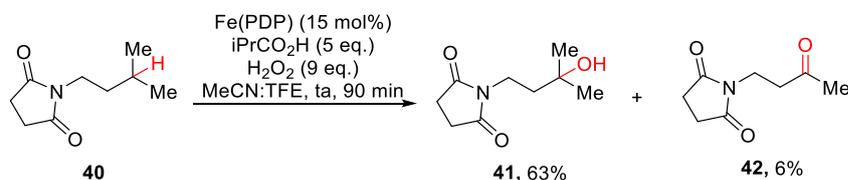
**Esquema 15.** Perda de saturação e epoxidação catalisadas por Fe(PDP)

<sup>41</sup> Bigi, M. A.; Reed, S. A.; White, M. C. *Nature Chemistry*, **2011**, 3, 216. [\[Link\]](#)

Tal observação demonstra a complexidade dos mecanismos de ação do Fe(PDP) ainda a serem compreendidos, e estudá-los é de grande interesse para a química sintética a fim de se melhor apoderar dessa reatividade.

## 2.OBJETIVO

Investigar a reatividade observada em nosso grupo de pesquisa, na qual uma metodologia de oxidação da ligação C—H para formação de uma hidroxila em um carbono terciário resultou também na clivagem de uma ligação C—C e formação da cetona **42**, além de estudar possíveis intermediários reacionais.



**Esquema 16.** Oxidação de ligação C—H do substrato **40**.

## 3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1. Distribuição de Créditos

Este trabalho de dissertação foi desenvolvido no Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas (IQ/UNICAMP), sob orientação do Prof. Dr. Emilio C. de Lucca Jr. O resultado apresentado no **Esquema 16** foi inicialmente observada pela então aluna de Mestrado Kelita A. de Paula (**Seção 2**). A otimização das condições reacionais (**Seção 3.2**), assim como as investigações acerca do mecanismo (**Seção 3.3**) foram realizadas por Felipe A. Saito. Os estudos de escopo reacional mostrados nos **Esquemas 25–29**, assim como a síntese dos respectivos substratos, foram concluídos através de esforços em conjunto entre Felipe A. Saito e Milena C. V. Fernandes (**Seção 3.4**).

### 3.2. Otimização das condições reacionais

Durante os estudos da então aluna de mestrado Kelita A. de Paula, a formação do produto **42** foi inicialmente observada aplicando-se o catalisador Fe(PDP), ácido isobutírico como aditivo em MeCN. Dessa forma, estudos variando as condições reacionais foram propostos para analisar se tais mudanças poderiam elevar o rendimento da cetona. A variação de ácidos carboxílicos como estratégia para modular a reatividade de sistemas catalíticos de ferro possui precedentes na literatura. Esses ácidos se coordenam ao centro metálico do catalisador, *cis* ao sítio de ativação de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e auxiliando a formação da espécie metal-oxo.<sup>42,43,44,45,46</sup> Com isso foi decidido primeiramente observar se o uso de outros ácidos carboxílicos poderia proporcionar uma melhor seletividade para a formação do produto **42**. No **Esquema 9**, o substrato **40** foi submetido a experimentos aplicando ácido acético, ácido propiônico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido cloroacético e ácido trifluoroacético como aditivos.

---

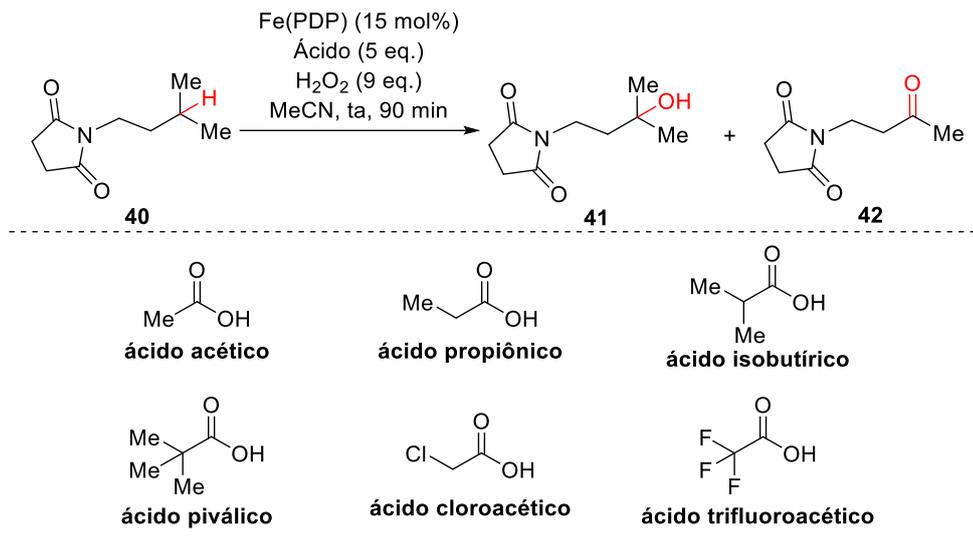
<sup>42</sup> White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 7194-7195. [\[Link\]](#)

<sup>43</sup> Zhao, J.; Nanjo, T.; de Lucca Jr, E. C.; White, M. C. *Nature Chemistry* **2019**, *11*, 213–221. [\[Link\]](#)

<sup>44</sup> Milan, M.; Bietti, M.; Costas, M. *ACS Central Science*, **2017**, *3*, 196-204. [\[Link\]](#)

<sup>45</sup> Cianfanelli, M.; Olivo, G.; Milan, M.; Klein Gebbink, R. J.; Ribas, X.; Bietti, M.; Costas, M. *Journal of the American Chemical Society*, **2019**, *142*, 1584-1593. [\[Link\]](#)

<sup>46</sup> Call, A.; Cianfanelli, M.; Besalú-Sala, P.; Olivo, G.; Palone, A.; Vicens, L.; Ribas, X.; Luis, J. M.; Bietti, M.; Costas, M. *Journal of the American Chemical Society*, **2022**, *144*, 19542-19558. [\[Link\]](#)



Entrada	Ácido	Rend. <b>41</b> (%) <sup>a</sup>	Rend. <b>42</b> (%) <sup>a</sup>	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	Ácido acético	65	9	91
2	Ácido propiônico	61	8	83
3	Ácido isobutírico	62	9	91
4	Ácido piválico	40	7	63
5	Ácido cloroacético	21	3	58
6	Ácido trifluoroacético	9	<1	24

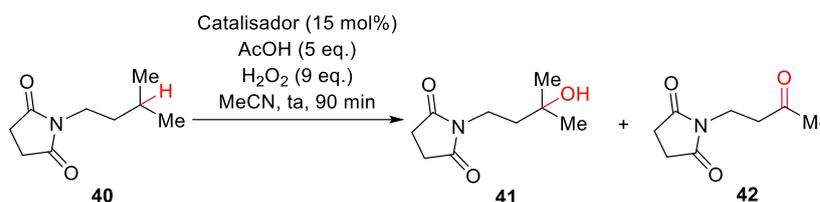
<sup>(a)</sup>Resultados apresentados como a média dos experimentos em triplicata.

**Esquema 17.** Estudo da influência do ácido carboxílico sobre o rendimento de **41** e **42**.

Dos ácidos analisados, o ácido acético, ácido propiônico e o ácido isobutírico apresentaram os melhores rendimentos, sem notáveis diferenças na formação do produto **42** em comparação ao produto **41**. Enquanto isso, o ácido piválico apresentou uma redução nos rendimentos, e quedas significantes no rendimento foram observadas para o ácido cloroacético e ácido trifluoroacético. Dessa forma, o ácido acético foi mantido como aditivo por apresentar a melhor performance dentre as entradas, e considerando que nenhuma dos ácidos demonstrou incremento significativo na seletividade para a cetona.

Estudos alterando o catalisador utilizado foram conduzidos, incluindo a aplicação de variados sais de ferro, Mn(PDP), e o próprio Fe(PDP) em menor carga catalítica, apresentados no **Esquema 18**. Assim como Fe(PDP), o catalisador

Mn(PDP) é aplicado em reações de funcionalização C—H, então foi estudada a possibilidade do mesmo também realizar a clivagem C—C observada.<sup>47,48,49</sup>



Entrada	Catalisador	Rend. <b>41</b> (%) <sup>a</sup>	Rend. <b>42</b> (%) <sup>a</sup>	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	FeCl <sub>2</sub>	<1	<1	9
2	FeCl <sub>3</sub>	<1	<1	9
3	Fe(OTf) <sub>2</sub>	<1	<1	10
4	Mn(PDP) <sup>b</sup>	44	<1	55
5	Fe(PDP) <sup>c</sup>	30	2	40

<sup>(a)</sup>Resultados apresentados como a média dos experimentos em triplicata.

<sup>(b)</sup>Reação a 0 °C. <sup>(c)</sup>Carga catalítica de 5 mol%.

**Esquema 18.** Oxidação de **40** aplicando variados catalisadores.

Quando utilizados sais de ferro, não foi possível observar quaisquer reações no sistema, dessa forma demonstrando a necessidade do complexo metálico para que a reação ocorra. Aplicando-se o catalisador Mn(PDP), foi possível observar a formação do produto de hidroxilação **34** em 44% de rendimento, porém não foi detectada a formação da cetona **35**. Dessa forma, conclui-se que o catalisador de ferro era o mais adequado para os estudos da reatividade analisada. A redução da carga catalítica de Fe(PDP) apresentou uma queda no rendimento para ambos produtos, assim escolheu-se manter a carga catalítica de 15 mol%.

O efeito de solventes fluorados em reações de oxidação C—H também é um tópico reportado na literatura, como uma maneira de aumentar a seletividade da oxidação para posições remotas.<sup>50,51,52</sup> Tais solventes proporcionam uma inversão de

<sup>47</sup> Chambers, R. K.; Zhao, J.; Delaney C. P.; White, M. C. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2020**, 362, 417-423. [\[Link\]](#)

<sup>48</sup> Feng, K.; Quevedo, R. E.; Kohrt, J. T.; Oderinde, M. S.; Reilly, U.; White, M. C. *Nature*, **2020**, 580, 621-627. [\[Link\]](#)

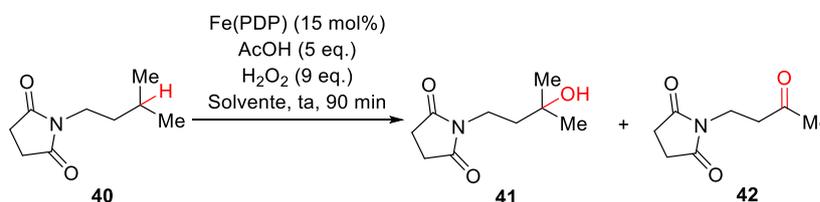
<sup>49</sup> Chambers, R. K.; Weaver, J. D.; Kim, J.; Hoar, J. L.; Krska, S. W.; White, M. C. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2023**, 120, e2300315120. [\[Link\]](#)

<sup>50</sup> Sisti, S.; Galeotti, M.; Scarchilli, F.; Salamone, M.; Costas, M.; Bietti, M. *Journal of the American Chemical Society*, **2023**, 145, 22086-22096. [\[Link\]](#)

<sup>51</sup> Borrell, M.; Gil-Caballero, S.; Bietti, M.; Costas, M. *ACS Catalysis*, **2020**, 10, 4702-4709. [\[Link\]](#)

<sup>52</sup> Bietti, M. *Angewandte Chemie International Edition*, **2018**, 57, 16618-16637. [\[Link\]](#)

polaridade, estabilizando o produto de hidroxilação e evitando sobreoxidações. Com isso, alguns estudos envolvendo os solventes 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) e 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) foram conduzidos, e os resultados apresentados no **Esquema 19**.



Entrada	Solvente	Rend. <b>41</b> (%) <sup>a</sup>	Rend. <b>42</b> (%) <sup>a</sup>	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	MeCN/TFE (4:1)	76	13	91
2	MeCN/HFIP (4:1)	65	11	92
3	TFE	21	3	29
4	HFIP	30	4	40

<sup>(a)</sup>Resultados apresentados como a média dos experimentos em triplicata.

**Esquema 19.** Estudo do solvente na reação de oxidação.

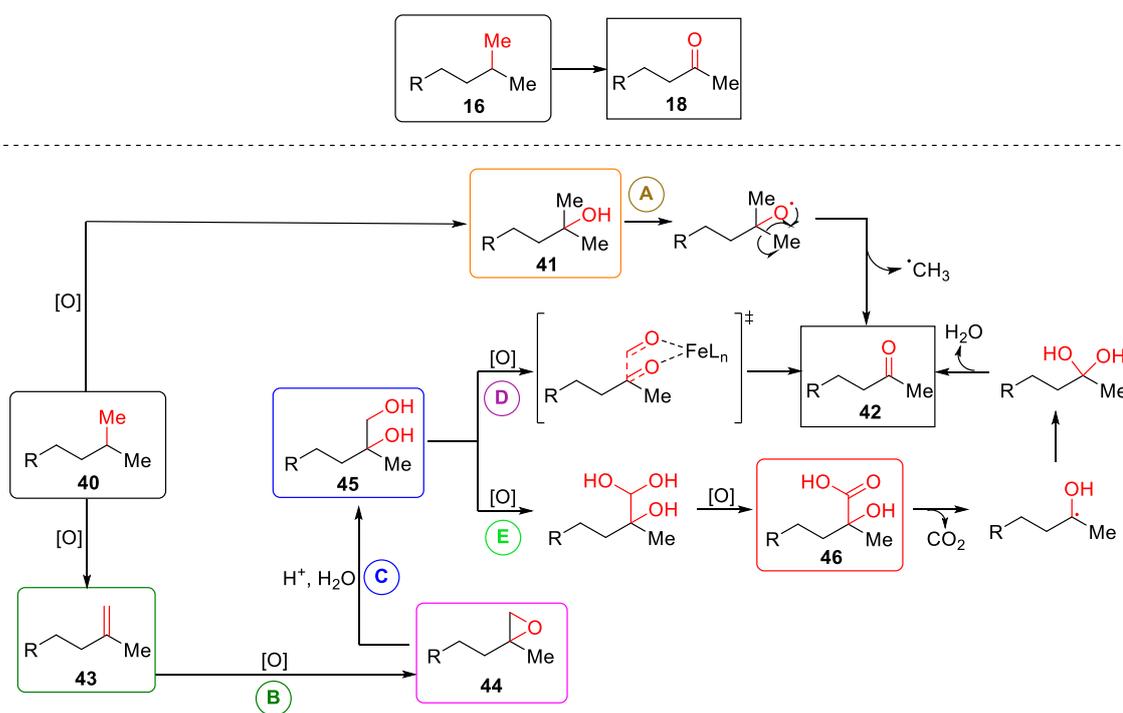
O uso da mistura 4:1 de MeCN/TFE apresentou um aumento de 11% no produto **41**, e um leve aumento de 4% para o produto **42**, enquanto a mistura 4:1 MeCN/HFIP não mostrou mudança para o produto **41**, mas um leve aumento de 2% para o produto **42**. O uso exclusivo de TFE e HFIP também foi estudado, porém com resultados insatisfatórios. Os baixos rendimentos se devem primariamente ao fato que os substratos e catalisador se mostraram pouco solúveis ou mesmo insolúveis em sistemas contendo apenas os solventes fluorados. Apesar dos pequenos incrementos demonstrados pela aplicação das misturas de solventes, foi decidido que não seriam usados nos próximos estudos, por não demonstrarem benefícios suficientes que justifiquem sua implementação.

### 3.3. Investigação acerca da clivagem C—C

Uma gama de possíveis intermediários foi proposta para a formação do produto **35**, apresentados no **Esquema 20**. Uma rota teorizada foi a subsequente reação do

próprio álcool terciário **41** com o sistema, realizando-se uma cisão  $\beta$  diretamente à cetona **42** (**Caminho A**).<sup>53,54</sup>

Remetendo-se aos estudos de White e colaboradores,<sup>41</sup> uma rota envolvendo a perda de saturação do substrato foi considerada, e com ela a possível formação da olefina **43** como um intermediário reacional, a qual levaria à formação de epóxido (**44**) (**Caminho B**). Especulou-se também a possível abertura do epóxido **44** nas condições reacionais levando ao diol **45** (**Caminho C**). Tomando-se a rota de formação do diol, teorizou-se que este poderia estar sofrendo uma clivagem do tipo Criegee (**Caminho D**),<sup>55,56</sup> ou subseqüentes oxidações levando ao hidróxi-ácido **46**, o qual estaria sujeito a uma descarboxilação (**Caminho E**).



**Esquema 20.** Propostas de mecanismo para clivagem C—C.

Assim, os estudos mecanísticos foram realizados e os resultados apresentados no **Esquema 21**. Todos os intermediários propostos foram submetidos às mesmas

<sup>53</sup> Chen, D.; Zhang, Y.; Pan, X.; Wang, F.; Huang, S. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2018**, *360*, 3607-3612. [\[Link\]](#)

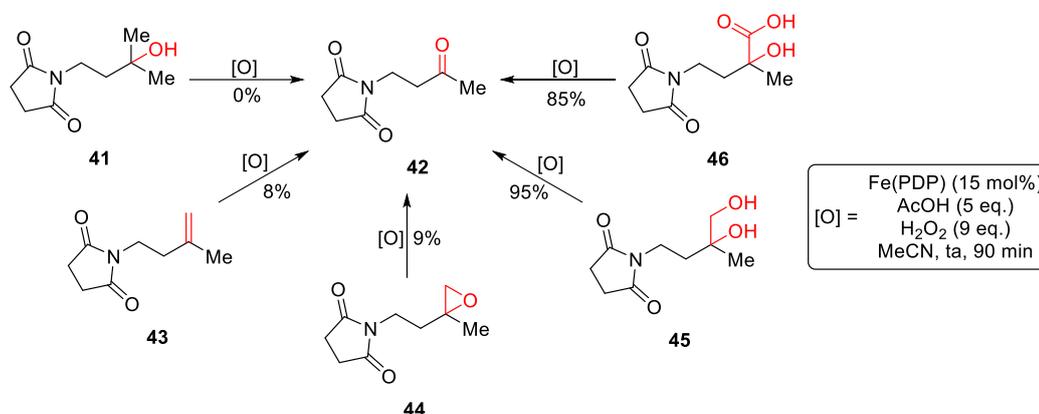
<sup>54</sup> Yayla, H. G.; Wang, H.; Tarantino, K. T.; Orbe, H. S.; Knowles, R. R. *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, *138*, 10794-10797. [\[Link\]](#)

<sup>55</sup> Criegee, R. *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1975**, *14*, 745-752. [\[Link\]](#)

<sup>56</sup> Perlin, A. S. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, **2006**, *60*, 183-250. [\[Link\]](#)

condições reacionais, aplicando-se o catalisador Fe(PDP), AcOH como aditivo, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como oxidante, em MeCN, em experimentos realizados em triplicata.

Analisando-se os resultados apresentados no **Esquema 21**, descartou-se a possibilidade da cisão β do álcool terciário uma vez que o substrato **41** não levou à formação da cetona **42**, sendo apenas identificado o material de partida ao final da reação. Por outro lado, tanto a olefina **43** quanto o epóxido **44** apresentaram pequenos rendimentos para a cetona **42**, em 8% e 9%, respectivamente, o que torna ambos possíveis intermediários reacionais. Além disso, o rendimento de 95% apresentado pelo diol **45** se mostrou um ponto de interesse, o qual será estudado mais a fundo neste trabalho. O rendimento de 85% demonstrado pelo hidróxi-ácido **46** demonstra a possibilidade de a clivagem estar ocorrendo por meio de uma descarboxilação, em oposição a clivagem do tipo Criegee.

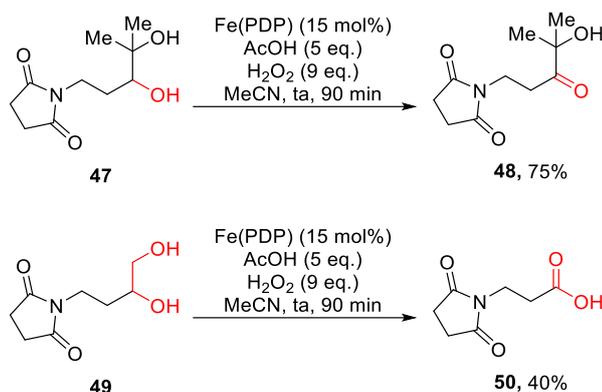


**Esquema 21.** Estudo dos intermediários propostos.

Para se melhor discernir o mecanismo da clivagem do diol, experimentos com os dióis **47** e **49** foram conduzidos (**Esquema 22**). Caso uma clivagem Criegee estivesse ocorrendo, ambos substratos apresentariam produtos de clivagem C—C.

Submetendo-se o diol **47** às condições reacionais, observou-se que este não apresentou produto de clivagem, apenas sendo observado a formação da hidróxi-cetona **48**, em 75% de rendimento (**Esquema 22**). Já o diol **49** resultou no produto da clivagem oxidativa **50** em 40% de rendimento. Estes resultados reforçam a proposta de que a clivagem C—C dos dióis observada não ocorre por meio de uma clivagem

do tipo Criegee, uma vez que na presença do diol com substituições secundária e terciária a clivagem não foi realizada, com o catalisador apenas oxidando o álcool secundário para cetona. Assim, reforça-se a proposta de que o álcool primário seja necessário para a realização da clivagem oxidativa por meio de uma descarboxilação. Também foi demonstrado a possibilidade da formação não apenas da cetona, como também de um ácido carboxílico, a depender do diol utilizado.

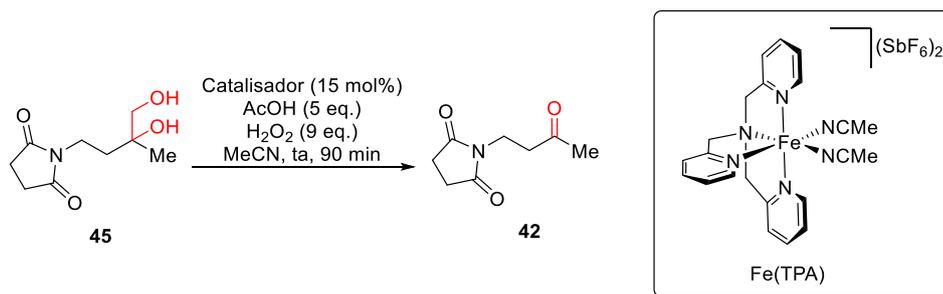


**Esquema 22.** Estudo da oxidação de dióis com variados graus de substituição.

Dentre os resultados apresentados, o mecanismo envolvendo a perda de saturação do substrato seguido de sua epoxidação se demonstra promissor, visto que ambos intermediários apresentaram a formação do produto de interesse. O expressivo rendimento demonstrado pela formação da cetona **42** a partir do diol **45** apresentou uma química inédita para o catalisador de Fe(PDP), adicionando à poliespecificidade do mesmo. Além disso, os resultados advindos dos estudos com os dióis **47** e **49** apresentam fortes indicativos para o mecanismo de descarboxilação, ao invés do mecanismo Criegee. Com isso, foram iniciados estudos para se explorar os limites da reatividade catalisada por Fe(PDP) recém-descoberta.

### 3.4. Estudando a clivagem oxidativa de dióis

Inicialmente, foram realizados estudos aplicando outras opções de catalisadores, como sais de ferro, Mn(PDP) e Fe(TPA) com os resultados apresentados no **Esquema 23**.



Entrada	Catalisador	Rend. <b>42</b> (%) <sup>a</sup>	Conversão (%) <sup>a</sup>
1	Fe(PDP)	95	>99
2	FeCl <sub>2</sub>	5	11
3	FeCl <sub>3</sub>	13	20
4	Fe(acac) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	16	21
5	FeCl <sub>3</sub> <sup>b</sup>	38	50
6	FeCl <sub>3</sub> <sup>c</sup>	0	100
7	Mn(PDP) <sup>d</sup>	17	26
8	Fe(TPA)	45	55

<sup>(a)</sup>Resultados apresentados como a média dos experimentos em triplicata. <sup>(b)</sup>Carga catalítica de 50 mol%. <sup>(c)</sup>5,0 equivalentes. <sup>(d)</sup>Reação a 0 °C.

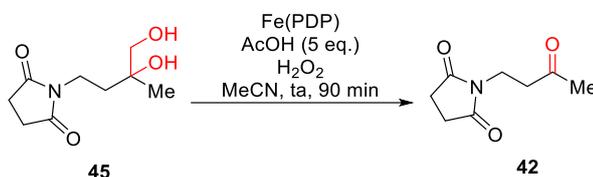
**Esquema 23.** Estudo do catalisador para clivagem oxidativa do diol **45**.

A utilização de sais de ferro em 15 mol% proporcionou um rendimento mínimo à reação, com 5% para FeCl<sub>2</sub>, 16% para Fe(acac)<sub>2</sub> e 13% para FeCl<sub>3</sub>. Um fator a ser notado para o sal FeCl<sub>2</sub> é a baixa solubilidade do mesmo no sistema reacional, enquanto os sais Fe(acac)<sub>2</sub> e FeCl<sub>3</sub> apresentam boa solubilidade em MeCN. Estudos incrementando a carga catalítica de FeCl<sub>3</sub> foram conduzidos, primeiramente para 50 mol%, resultando em um aumento do rendimento para 38%, porém ao utilizar-se 5 equivalentes do sal de ferro não foi possível detectar o produto nem o material de partida.

É possível que a alta concentração de íons Fe<sup>3+</sup> tenha causado a formação demasiadamente rápida de radicais hidroxila, as quais oxidariam o substrato de forma indiscriminada via processo Fenton. O catalisador Mn(PDP) apresentou um rendimento de apenas 17%, enquanto Fe(TPA) resultou em 45%. Com os resultados obtidos, concluiu-se que o Fe(PDP) é o catalisador ideal dentre as opções apresentadas para os estudos da clivagem oxidativa.

Também foram estudadas a carga catalítica necessária para a reação, assim como a equivalência ideal de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a ser utilizada. Cargas catalíticas de 15 mol%, 10

mol%, 5 mol% e ausência de catalisador foram aplicadas, enquanto 9 equivalentes, 4,5 equivalentes e ausência de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> também foram estudados. Os resultados estão apresentados no **Esquema 24**.



Entrada	Carga Fe(PDP) (mol%)	Carga H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (eq.)	Rend. <b>42</b> (%) <sup>a</sup>	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	15	9	95	100
2	10	9	65	75
3	5	9	28	40
4	0	9	<1	5
5	15	4,5	87	95
6	15	0	<1	5

<sup>(a)</sup>Resultados apresentados como a média dos experimentos em triplicata.

**Esquema 24.** Estudo da carga catalítica do Fe(PDP) e quantidade de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para clivagem oxidativa de **45**.

Como esperado, tanto os estudos envolvendo a ausência do catalisador quanto o envolvendo a ausência do oxidante não apresentaram produtos para a reação, sendo apenas possível observar o material de partida no bruto reacional. A redução na carga catalítica para 10 mol% apresentou uma queda no rendimento para 65%, e a aplicação de apenas 5 mol% resultou em apenas 28% de rendimento. Com isso, 15 mol% foi escolhida como a carga catalítica ideal. Quanto ao oxidante, o uso de 4,5 equivalentes apresentou uma pequena queda no rendimento para 87%. Foi decidido que 9 equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> seriam utilizados de maneira geral, mas que também seria possível aplicar apenas 4,5 equivalentes quando envolvidos substratos que contém múltiplos sítios de oxidação disponíveis estivessem envolvidos.

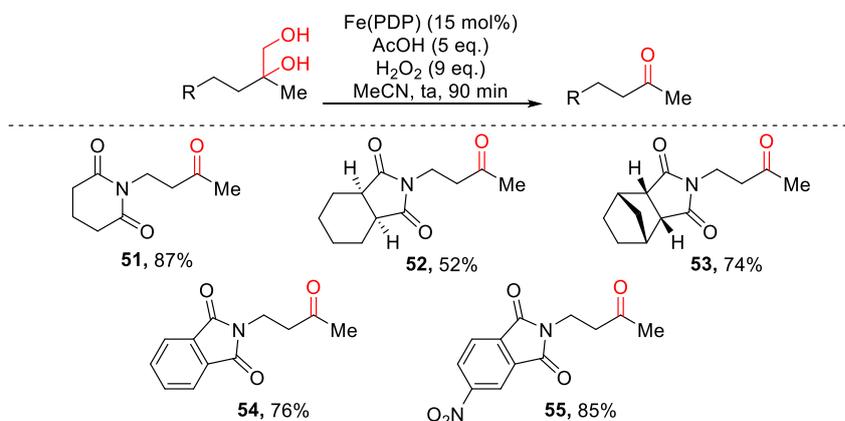
### 3.5. Estudo do escopo reacional dos dióis

Substratos variados foram propostos para o estudo de escopo, e estão apresentados nos **Esquemas 25–29**, cujos rendimentos expressos se referem à

média das triplicatas. Dióis contendo grupos imida foram inicialmente propostos, pela similaridade com o substrato modelo (**Esquema 25**).

As oxidações ocorreram de maneira bem-sucedida, sendo observados rendimentos satisfatórios de 87% para a cetona **51**, 52% para o composto **52**, e 74% para o produto **53**. O menor rendimento observado para **52** pode ser explicado pela observação de subprodutos derivados de oxidações secundárias em seu anel, mesmo aplicando a condição com um número menor de equivalentes do oxidante.

Exemplos derivados da ftalimida também foram analisados, apresentando bons rendimentos tanto para o produto **54** (76%), quanto para o produto **55** (85%). O maior rendimento apresentado por **55** pode ser atribuído a presença do grupo NO<sub>2</sub>, o qual atua como um grupo retirador de elétrons, reduzindo a suscetibilidade do anel aromático sofrer uma oxidação pelo catalisador, de natureza eletrofílica.



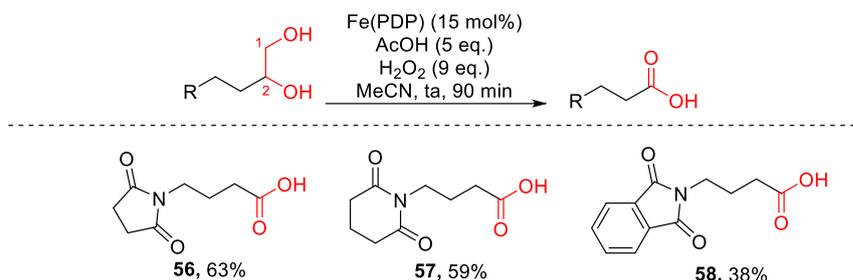
**Esquema 25.** Escopo de dióis contendo grupos imida.

Dióis sem a substituição 2-metil também foram analisados, a fim de também se estudar a transformação para a formação dos correspondentes ácidos carboxílicos (**Esquema 26**). Seus produtos apresentaram rendimentos bons, com **56** em 63%, **57** em 59%, e **58** em 38%. Notavelmente, o produto **58** corresponde à síntese formal do GABA.<sup>57,58</sup>

<sup>57</sup> Talbot, G.; Gaudry, R.; Berlinguet, L. *Canadian Journal of Chemistry*, **1958**, *36*, 593-596. [\[Link\]](#)

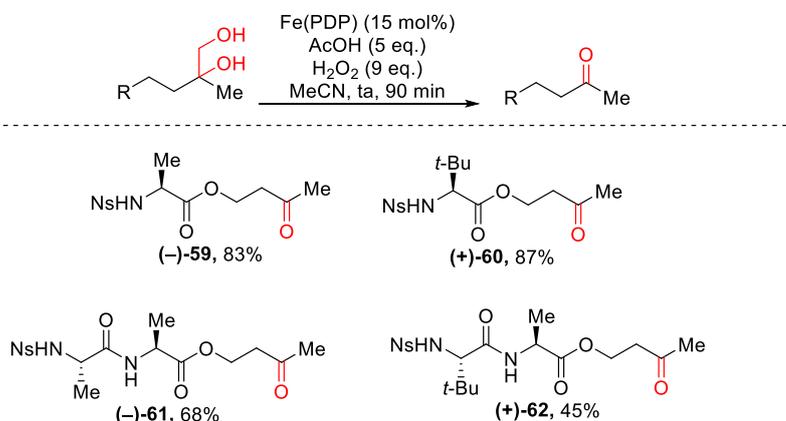
<sup>58</sup> Diana, M.; Quílez, J.; Rafecas, M. *Journal of Functional Foods*, **2014**, *10*, 407-420. [\[Link\]](#)

O menor rendimento comparado aos substratos análogos com substituição 2-metil pode ser explicado uma vez que a posição C-2 se torna um alvo para oxidação, resultando na formação de uma hidróxi-cetona, detectada durante os estudos.



**Esquema 26.** Escopo de dióis sem a substituição 2-metil.

Alguns derivados de aminoácidos e dipeptídeos também foram selecionados para análise. Esses exemplos apresentaram rendimentos bons, sendo possível observar os derivados de aminoácidos (–)-**59** em 83% e (+)-**60** em 87%, enquanto os derivados de dipeptídeos resultaram em (–)-**61** com 68% e (+)-**62** com 45% (**Esquema 27**).

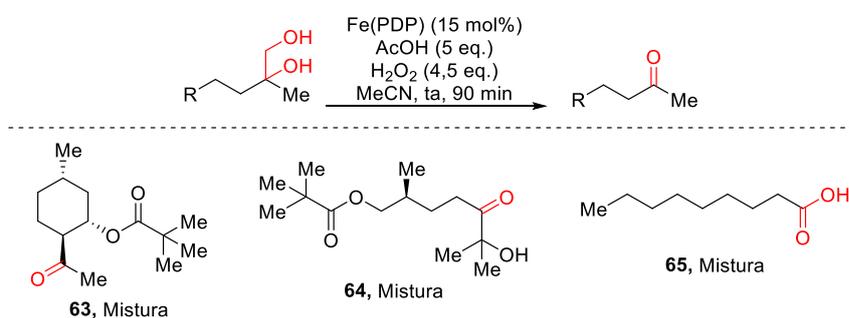


**Esquema 27.** Escopo de dióis derivados de peptídeos.

Derivados de terpenoides também foram estudados, além do composto 1,2-decanodiol, uma vez que a clivagem oxidativa do mesmo para um ácido carboxílico

levaria ao ácido n-pelargônico, um ácido graxo de cadeia ímpar, não-natural e industrialmente produzido pela ozonólise do ácido oleico (**Esquema 28**).

As oxidações desses substratos ocorreram de maneira menos desejada, sendo observados misturas de produtos contendo oxidações diversos sítios em todos os exemplos, mesmo com a utilização de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em 4,5 equivalentes. Da mesma maneira, o substrato 1,2-decanodiol, infelizmente, levou à formação de uma grande mistura de produtos, não sendo possível identificá-los individualmente (**Esquema 25**). Tais resultados apresentam uma limitação da técnica, onde a presença de sítios tão suscetíveis ao Fe(PDP) quanto o diol entram em competição com o mesmo e podem sofrer oxidações paralelas.



**Esquema 28.** Escopo de dióis derivados de terpenóides.

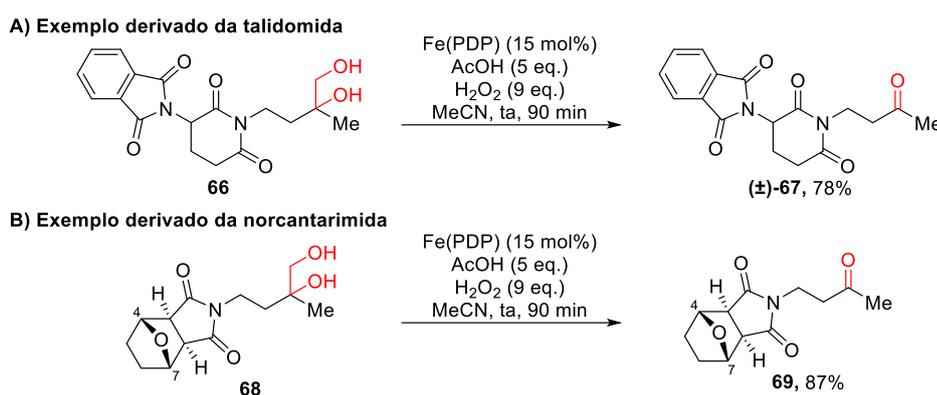
Por fim, foi decidido aplicar a estratégia em exemplos complexos, a fim de demonstrar sua aplicação em estágio tardio (**Esquema 29**). Um exemplo complexo selecionado foi **66**, derivado da talidomida. Esta que é uma molécula de importância histórica, originalmente promovido na década de 1950 para tratamento de ansiedade, insônia e enjoo matinal, até a descoberta no início da década de 1960 que seu uso causava teratogenia nos fetos.<sup>59,60</sup> Quando submetido às condições reacionais, foi observado o produto (**±**)-**67** em 78% de rendimento (**Esquema 29A**).

Por fim, foi estudado o substrato **68**, derivado da norcantarimida, um composto naturalmente encontrado em besouros, o qual é muito estudado como um possível

<sup>59</sup> Vargesson, N. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, **2015**, 105, 140-156. [\[Link\]](#)

<sup>60</sup> Ito, T.; Ando, H.; Handa, H. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **2011**, 68, 1569-1579. [\[Link\]](#)

agente anticancerígeno.<sup>61, 62, 63</sup> Este exemplo também apresentou um rendimento ótimo de 87% para a cetona **69** (**Esquema 29B**). O alto rendimento é particularmente surpreendente, levando em conta a presença do heteroátomo em ponte, o qual seria esperado estar ativando a ligação C—H dos carbonos C4 e C7, o que levaria a possíveis sobreoxidações e um rendimento reduzido para cetona **69**. No entanto, o resultado observado pode ser explicado uma vez que os orbitais dos elétrons livres do oxigênio não estão alinhados com os orbitais  $\sigma^*C-H$  de forma a se obter a simetria necessária ao efeito estereoeletrônico especulado.



**Esquema 29.** Oxidações em estágio tardio.

#### 4.CONCLUSÕES

Os estudos realizados acerca da reação de clivagem da ligação C—C observada demonstram uma reatividade inesperada para a química da funcionalização da ligação C—H e do Fe(PDP). Os experimentos envolvendo os possíveis intermediários reacionais **41**, **43–46**, assim como os dióis **47** e **49** apresentam fortes evidências para o mecanismo reacional proposto envolvendo a clivagem C—C através de uma oxidação seguida de uma descarboxilação. Além disso, tal capacidade de clivar a ligação C—C de dióis para formação de cetonas demonstra uma adição à versatilidade advinda da poliespecificidade do catalisador Fe(PDP).

<sup>61</sup> Robertson, M. J.; Gordon, C. P.; Gilbert, J.; McCluskey, A.; Sakoff, J. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2011**, *19*, 5734-5741. [\[Link\]](#)

<sup>62</sup> Puerto Galvis, C. E.; Vargas Mendez, L. Y.; Kouznetsov, V. V. *Chemical Biology & Drug Design*, **2013**, *82*, 477-499. [\[Link\]](#)

<sup>63</sup> Seabrooks, L.; Hu, L. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2017**, *7*, 409-426. [\[Link\]](#)

As oxidações dos compostos propostos no escopo apresentam a gama de aplicação da reatividade estudada, com rendimentos bons e ótimos de 45% a 95% quando aplicada a substratos derivados de imidas e peptídeos, tanto para produtos cetona e ácido carboxílico, porém baixos rendimentos e vários subprodutos quando aplicada a substratos derivados de terpenóides. Além disso, produtos derivados de exemplos complexos como talidomida e norcantarimida foram tolerados demonstrando a capacidade de implementação da estratégia em estágio tardio, uma aplicação metodológica de grande interesse para a síntese orgânica, a qual consiste na adição de novos grupos funcionais nas últimas etapas de uma rota sintética.<sup>64,65,66</sup>

## 5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 5.1. Procedimentos Gerais

Todas as reações foram realizadas sob ar atmosférico, a menos que especificado o contrário. Todos os reagentes comercialmente disponíveis foram utilizados como recebidos, a menos que especificado o contrário. Fe(PDP) foi preparado conforme o procedimento da literatura e armazenado a 4 °C em um dessecador. Antes do uso, o catalisador foi levado a temperatura ambiente e pesado sob ar atmosférico.<sup>16</sup> Cromatografia de Camada Delgada foi realizada em placas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> e visualização realizada através de UV, ácido fosfomolibdico ou vanilina, seguido de aquecimento. Cromatografia *flash* foi realizada utilizando sílica gel (grau de alta pureza, tamanho de poro 60 Å, tamanho de partícula da malha 220-440, tamanho de partícula 35-75 µm).

### 5.2. Análise estrutural

Espectros de RMN dos produtos foram realizados utilizando espectrômetros Bruker Avance III 400 MHz, Bruker Avance III 500 MHz, e Bruker Avance III 600 MHz operando a 400, 500 ou 600 MHz para <sup>1</sup>H e 100, 125 ou 150 para <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> ou CD<sub>3</sub>OD, a menos que especificado o contrário. Os deslocamentos químicos foram

---

<sup>64</sup> Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal P.; Krska, S. W. *Chemical Society Reviews*, **2016**, *45*, 546-576. [\[Link\]](#)

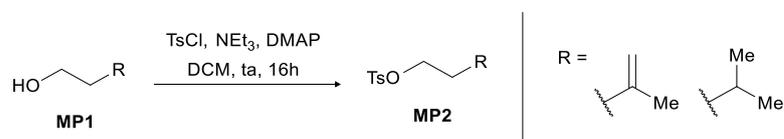
<sup>65</sup> Moir, M.; Danon, J. J.; Reekie, T. A.; Kassiou, M. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **2019**, *14*, 1137-1149. [\[Link\]](#)

<sup>66</sup> Liang, Y.-F.; Bilal, M.; Tang, L.-Y.; Wang, T.-Z.; Guan, Y.-Q.; Cheng, Z.; Zhu, M.; Wei, J.; Jiao, N. *Chemical Reviews*, **2023**, *123*, 12313-12370. [\[Link\]](#)

reportados em ppm utilizando o solvente como padrão interno para  $^1\text{H}$  ( $\text{CHCl}_3$  em 7,26 ppm e  $\text{CHD}_2\text{OD}$  em 3,31 ppm) e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$  em 77,16 ppm e  $\text{CD}_3\text{OD}$  em 49,0 ppm). Multiplicidades reportadas conforme: s (singlete), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), p (penteto) e m (multiplete). Constantes de acoplamento reportadas em Hz. 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno utilizado como padrão interno para RMN. Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) dos produtos foi obtido através de espectrômetro Orbitrap Thermo QExactive. Rotações ópticas obtidos em célula de 1 mL com caminho de 50 mm em Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio.

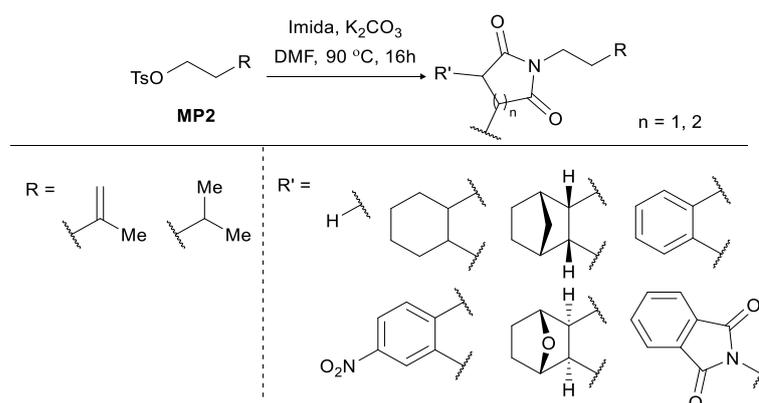
### 5.3. Síntese dos materiais de partida

#### 5.3.1. Tosilação



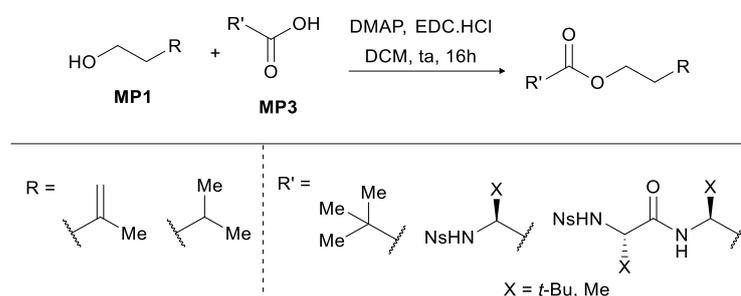
**MP2** foi sintetizado conforme o procedimento reportado na literatura.<sup>33</sup> O álcool **MP1** (1 eq.) foi solubilizado em DCM (0,5 M), em seguida  $\text{NEt}_3$  (5 eq.) e DMAP (0,1 eq.) foram adicionados. A reação foi resfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , e TsCl foi adicionado. A reação foi agitada por 16 horas, em seguida particionada com água, extraída com AcOEt e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl. A solução foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , concentrada sob pressão reduzida, e o bruto reacional foi purificado através de cromatografia *flash* em sílica.

#### 5.3.2. Alquilação



Os substratos **40**, **43**, **ESI6**, **ESI8**, **ESI10**, **ESI12**, **ESI14**, **ESI16**, **ESI18**, **ESI20**, **ESI36** e **ESI37** foram sintetizados conforme o procedimento reportado na literatura.<sup>32</sup> A imida correspondente (1 eq.) foi solubilizada em DMF (0,12 M), e K<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> (4 eq.) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 90 °C por 1 hora, em seguida **MP2** (1 eq.) foi adicionado. A reação foi agitada a 90 °C por 16 horas, em seguida extraída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado através de cromatografia *flash* em sílica.

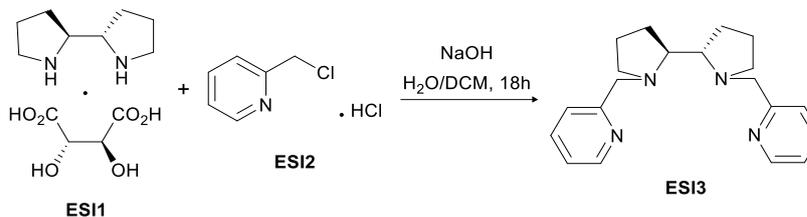
### 5.3.3. Acoplamento Peptídico



Os substratos **ESI22**, **ESI24**, **ESI26**, **ESI28**, **ESI30** e **ESI32** foram sintetizados conforme o procedimento reportado na literatura.<sup>33</sup> **MP3** (1 eq.) foi solubilizado em DCM, e **MP1** foi adicionado. A mistura foi resfriada a 0 °C, em seguida DMAP (0,4 eq.) e EDC.HCl (1,5 eq.) foram adicionados, respectivamente. A reação foi agitada por 16 horas, em seguida encerrada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. As fases foram separadas, e a fase orgânica lavada com solução 10% m/m de ácido cítrico. Ambas fases aquosas foram extraídas com DCM, em seguida as fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaCl, e concentradas sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado através de cromatografia *flash* em sílica.

## 5.4. Síntese dos catalisadores

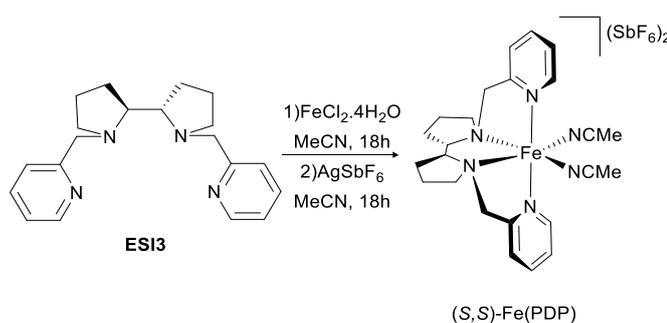
### 5.4.1. Síntese do ligante PDP



Conforme reportado na literatura,<sup>25</sup> composto **ESI1** (1 eq.; 620 mg; 2,2 mmol) foi solubilizado em H<sub>2</sub>O/DCM (1:1) (0,23 M; 8 mL). Em seguida, NaOH (6,4 eq.; 564 mg; 14,08 mmol) e **ESI2** (2,2 eq.; 794,0 mg; 4,84 mmol) foram adicionados. Após agitar por 18 horas, a mistura reacional foi diluída com NaOH 1M. A reação foi extraída com DCM, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> e concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* em sílica (5% MeOH/2% NH<sub>4</sub>OH/CHCl<sub>3</sub>), as frações coletadas lavadas com NaOH 1M, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> e o produto concentrado a pressão reduzida. Ligante PDP (**ESI3**) (86% rendimento; 606,4 mg; 1,88 mmol) foi obtido como um óleo amarelado.

**<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,49 (d; J = 3,8 Hz; 2H); 7,59 (td; J = 1,8; 7,7 Hz; 2H); 7,40 (d; J = 7,8 Hz; 2H); 7,12–7,08 (m; 2H); 4,19 (d; J = 14,3 Hz; 2H); 3,50 (d; J = 14,3 Hz; 2H); 3,03–2,97 (m; 2H); 2,83–2,76 (m; 2H); 2,23 (q; J = 8,5 Hz; 2H); 1,90–1,64 (m; 8H).

### 5.4.2. Síntese do Fe(PDP)

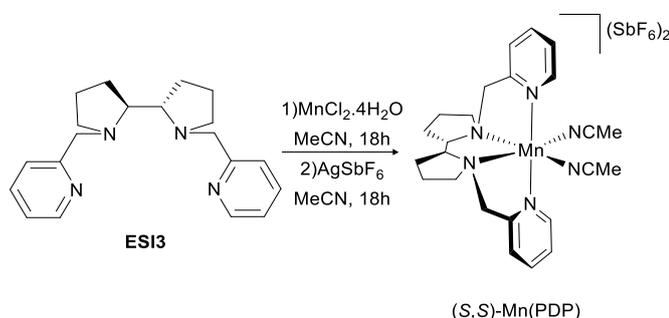


Sob atmosfera de Ar, ligante **ESI3** (1 eq.; 606,4 mg; 1,88 mmol) foi solubilizado em MeCN (0,16 M; 12 mL), e FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O (1 eq.; 373,7 mg; 1,88 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 18 horas, em seguida Et<sub>2</sub>O foi adicionado. O solvente foi

cuidadosamente retirado com pipeta, e o sólido lavado três vezes com Et<sub>2</sub>O e em seguida seco sob fluxo de N<sub>2</sub>.

Sob atmosfera de Ar e no escuro, o sólido laranja obtido (1 eq.; 746,1 mg; 1,66 mmol) foi solubilizado em MeCN (0,06 M; 28 mL) e AgSbF<sub>6</sub> (2 eq.; 1,141 g; 3,32 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 18 horas no escuro, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi filtrado em Celite® e concentrado. O produto foi redissolvido em MeCN e filtrado por 0.2 µm Acrodisc® LC PVDF filter (HPLC certified) e concentrado. O processo foi repetido mais duas vezes, e o produto seco sob fluxo de N<sub>2</sub>. Catalisador Fe(PDP) (84% rendimento; 1,48 g; 1,59 mmol) foi obtido como um sólido roxo.

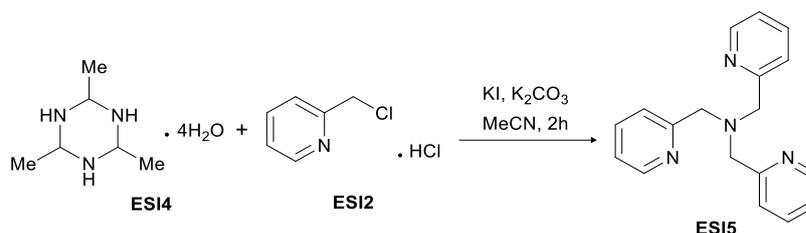
#### 5.4.3. Síntese do Mn(PDP)



Sob atmosfera de Ar, ligante **ESI3** (1 eq.; 555,0 mg; 1,7 mmol) foi solubilizado em MeCN (0,16 M; 11 mL), e MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (1 eq.; 336,4 mg; 1,7 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 18 horas, em seguida Et<sub>2</sub>O foi adicionado. O solvente foi cuidadosamente retirado com pipeta, e o sólido lavado três vezes com Et<sub>2</sub>O e em seguida seco sob fluxo de N<sub>2</sub>.

Sob atmosfera de Ar e no escuro, o sólido branco obtido (1 eq.; 718 mg; 1,62 mmol) foi solubilizado em MeCN (0,06 M; 27 mL) e AgSbF<sub>6</sub> (2 eq.; 1,10 g; 3,23 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 18 horas no escuro, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi filtrado em Celite® e concentrado. O produto foi redissolvido em MeCN e filtrado por 0.2 µm Acrodisc® LC PVDF filter (HPLC certified) e concentrado. O processo foi repetido mais duas vezes, e o produto seco sob fluxo de N<sub>2</sub>. Catalisador Fe(PDP) (85% rendimento; 1,36 g; 1,45 mmol) foi obtido como um sólido amarelado.

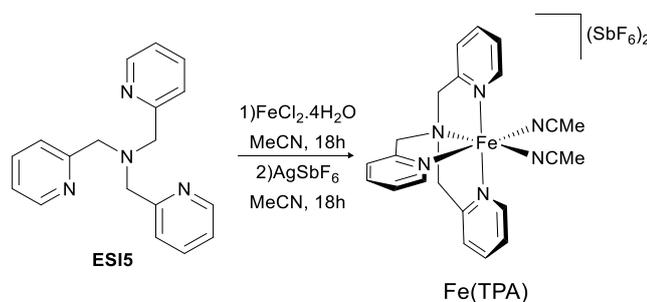
#### 5.4.4. Síntese do ligante TPA



Conforme reportado na literatura,<sup>67,68</sup> composto **ESI2** (4,5 eq.; 991,0 mg; 9 mmol) foi solubilizado em MeCN (0,04 M; 60 mL). Em seguida, **ESI4** (1 eq.; 366,5 mg; 2 mmol), KI (4,5 eq.; 1,49 g; 9 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,5 eq.; 1,24 g; 9 mmol) foram adicionados. A reação foi refluxada por 2 horas, em seguida o solvente foi removido a pressão reduzida. O bruto foi solubilizado em CHCl<sub>3</sub>, particionado com H<sub>2</sub>O e extraído. A solução orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, e concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/1% NH<sub>4</sub>OH/CHCl<sub>3</sub>). As frações coletadas foram lavadas com NaOH 1M, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, e concentradas sob pressão. Ligante TPA (**ESI5**) (35% rendimento; 198 mg; 0,7 mmol) foi obtido como um sólido amarelado.

**<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,53 (ddd; *J* = 4;9; 1,8; 1,0 Hz; 3H); 7,69–7,56 (m; 6H); 7,14 (ddd; *J* = 6,9; 4,9; 1,5 Hz; 3H); 3,89 (s; 6H).

#### 5.4.5. Síntese do Fe(TPA)



<sup>67</sup> Mikata, Y.; Nodomi, Y.; Ohnishi, R.; Kizu, A.; Konno, H. *Dalton Transactions*, **2015**, 44, 8021-8030.

[\[Link\]](#)

<sup>68</sup> Britovsek, G. J.; England, J.; White, A. J. *Inorganic Chemistry*, **2005**, 44, 8125-8134. [\[Link\]](#)

Sob atmosfera de Ar, ligante **ESI5** (1 eq.; 198,0 mg; 0,68 mmol) foi solubilizado em MeCN (0,16 M; 4,14 mL), e FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O (1 eq.; 137,0 mg; 0,68 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 18 horas, em seguida Et<sub>2</sub>O foi adicionado. O solvente foi cuidadosamente retirado com pipeta, e o sólido lavado três vezes com Et<sub>2</sub>O e em seguida seco sob fluxo de N<sub>2</sub>.

Sob atmosfera de Ar e no escuro, o sólido obtido (1 eq.; 251,0 mg; 0,6 mmol) foi solubilizado em MeCN (0,06 M; mL) e AgSbF<sub>6</sub> (2 eq.; 414,0 mg; 0,6 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 18 horas no escuro, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi filtrado em Celite ® e concentrado. O produto foi redissolvido em MeCN e filtrado por 0.2 µm Acrodisc ® LC PVDF filter (HPLC certified) e concentrado. O processo foi repetido mais duas vezes, e o produto seco sob fluxo de N<sub>2</sub>. Catalisador Fe(TPA) (95% rendimento; 513 mg; 0,57 mmol) foi obtido como um sólido marrom.

## **5.5. Procedimentos gerais para di-hidroxilações**

### **5.5.1. Método A**

Sob temperatura ambiente, a uma solução da olefina (1 eq.) em *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1) (0,025 M), foi adicionado *N*-metilmorfolina *N*-óxido (1,1 eq.) e OsO<sub>4</sub> (2,5 mol%, solução 4% em H<sub>2</sub>O). Após 16 horas, uma solução aquosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> foi adicionada e a reação agitada por 1,5 horas. A reação foi extraída com AcOEt 5 vezes, e as fases orgânicas secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* em sílica.

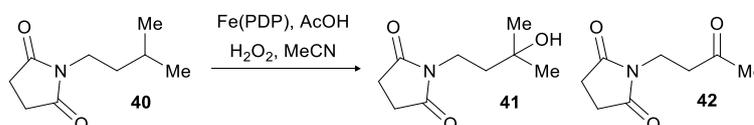
### **5.5.2. Método B**

Sob temperatura ambiente, a uma solução da olefina (1 eq.) em acetona/H<sub>2</sub>O (4:1) (0,38 M), foi adicionado *N*-metilmorfolina *N*-óxido (1,1 eq.) e OsO<sub>4</sub> (2,5 mol%, solução 4% em H<sub>2</sub>O). Após 16 horas, uma solução aquosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> foi adicionada e a reação agitada por 15 minutos. A reação foi extraída com AcOEt 5 vezes, e as fases orgânicas secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* em sílica.

### 5.6. Procedimentos gerais para oxidação

Conforme o procedimento de adição lenta,<sup>69</sup> em um *vial*, o diol (1,0 eq.) foi dissolvido em MeCN (0,5 M) e um agitador magnético adicionado. Fe(PDP) (15 mol%) e AcOH (5,0 eq.) em MeCN (0,1 M para catalisador de Fe) foram adicionados a uma seringa de 1 mL. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (9,0 ou 4,5 eq., 50% em H<sub>2</sub>O) em MeCN (0,75 M) foi adicionado a uma seringa de 10 mL. Agulhas foram adicionadas a ambas seringas, as quais foram acopladas a uma *syringe pump* para adição simultânea lenta ao longo de 1 hora, seguido de 30 minutos de agitação. O bruto reacional foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia *flash* em sílica.

### 5.7. Compostos do estudo de oxidação da ligação C—H



Conforme o procedimento geral para oxidação, composto **40** (16,9 mg; 0,1 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (13,9 mg; 0,015 mmol; 0,15 eq.), AcOH (28  $\mu$ L; 0,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (54  $\mu$ L; 0,9 mmol; 50% em H<sub>2</sub>O; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e filtrada em sílica para remover o catalisador. O bruto reacional foi analisado por RMN com 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno.

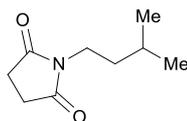
**Entrada 1:** álcool **41** (63% rendimento); cetona **42** (8% rendimento).

**Entrada 2:** álcool **41** (65% rendimento); cetona **42** (9% rendimento).

**Entrada 3:** álcool **41** (67% rendimento); cetona **42** (9% rendimento).

**Rendimento Médio:** álcool **41** = 65% rendimento  $\pm$  2%; cetona **42** = 8% rendimento  $\pm$  1%.

<sup>69</sup> Vermeulen, N. A.; Chen, M. S.; White, M. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3078–3084. [\[Link\]](#)

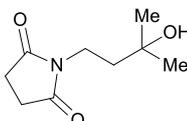
**1-isopentylpyrrolidine-2,5-diona (40):**

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,49 (m; 2H); 2,67 (s; 4H); 1,55 (hept; J = 6,7 Hz; 1H); 1,41 (m; 3H); 0,91 (d; J = 6,6 Hz; 6H).

**<sup>13</sup>C RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 177,2; 37,3; 36,4; 28,2; 26,0; 22,3.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 170,11756; encontrado: 170,11755.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2957, 2873, 1774, 1698, 1403, 1186, 1130.

**1-(3-hydroxy-3-metilbutil)pyrrolidine-2,5-diona (41):**

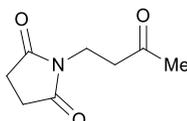
**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,70–3,59 (m, 2H); 2,68 (s, 4H); 1,82 (s, 1H); 1,76–1,68 (m, 2H); 1,26 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 177,6; 69,9; 40,6; 35,0; 29,5; 28,3.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd para C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 186,1125; encontrado: 186,1124.

**P.F.:** 127,0 – 131,2 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3504, 2958, 1773, 1718, 1694, 1411, 1189, 1163.

**1-(3-oxobutil)pyrrolidine-2,5-diona (42):**

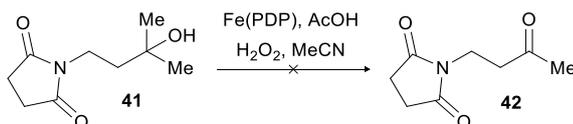
**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,78 (t; J = 7,4 Hz; 2H); 2,76 (t; J = 7,4 Hz; 2H); 2,70 (s; 4H); 2,17 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 205,9; 177,1; 40,7; 33,9; 30,0; 28,3.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 202,1074; encontrado: 202,1071.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2963, 2925, 2851, 1771, 1688

### 5.7. Compostos do estudo de clivagem da ligação C—C



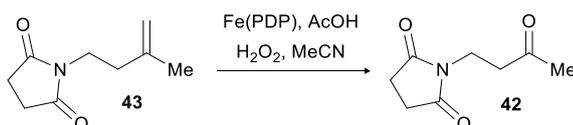
Conforme o procedimento geral para oxidação, composto **41** (18,5 mg; 0,1 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (14,0 mg; 0,015 mmol; 0,15 eq.), AcOH (28  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol, 5 eq.) e  $\text{H}_2\text{O}_2$  (54  $\mu\text{L}$ ; 0,9 mmol; 50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e filtrada em sílica para remover o catalisador. O bruto reacional foi analisado por RMN com 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno.

**Entrada 1:** 0% rendimento.

**Entrada 2:** 0% rendimento.

**Entrada 3:** 0% rendimento.

**Rendimento Médio:** 0% rendimento  $\pm$  0%



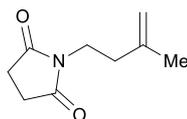
Conforme o procedimento geral para oxidação, composto **43** (16,7 mg; 0,1 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (14,0 mg; 0,015 mmol; 0,15 eq.), AcOH (28  $\mu\text{L}$ ; 0,5 mmol; 5 eq.) e  $\text{H}_2\text{O}_2$  (54  $\mu\text{L}$ ; 0,9 mmol; 50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e filtrada em sílica para remover o catalisador. O bruto reacional foi analisado por RMN com 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno.

**Entrada 1:** 8% rendimento.

**Entrada 2:** 7% rendimento.

**Entrada 3:** 10% rendimento.

**Rendimento Médio:** 8% rendimento  $\pm$  2%

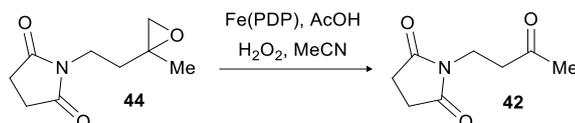
**1-(3-metilbut-3-en-1-il)pirrolidina-2,5-diona (43):**

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 4,74 (s; 1H); 4,65 (s; 1H); 3,63 (t; *J* = 7,2 Hz; 2H); 2,67 (s; 4H); 2,28 (t; *J* = 7,2 Hz; 2H); 1,76 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 177,2; 142,3; 112,7; 37,1; 35,6; 28,2; 22,1.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 168,1019; encontrado: 168,1018.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 1775, 1698, 1402, 1348, 1305, 1159



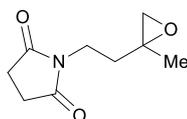
Conforme o procedimento geral para oxidação, composto **44** (18,3 mg; 0,1 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (14,0 mg; 0,015 mmol; 0,15 eq.), AcOH (28 μL; 0,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (54 μL; 0,9 mmol; 50% m/m em H<sub>2</sub>O; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e filtrada em sílica para remover o catalisador. O bruto reacional foi analisado por RMN com 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno.

**Entrada 1:** 9% rendimento.

**Entrada 2:** 8% rendimento.

**Entrada 3:** 10% rendimento.

**Rendimento Médio:** 9% rendimento ± 1%

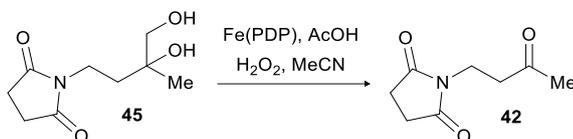
**1-(2-(2-metiloxiran-2-il)etil)pirrolidina-2,5-diona (44):**

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,74–3,55 (m; 2H); 2,69 (s; 4H); 2,60 (d; *J* = 4,8 Hz; 1H); 2,55 (d; *J* = 4,8 Hz; 1H); 1,90–1,78 (m; 2H); δ 1,37 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 177,2; 55,3; 53,1; 35,2; 34,0; 28,3; 20,7.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)**  $m/z$  calcd for  $C_9H_{13}NO_3$   $[M + H]^+$ : 184.0968, encontrado: 184.0967.

**IV (ATR,  $cm^{-1}$ ):** 1759, 1682, 1392, 1161, 1130.



Conforme o procedimento geral para oxidação, composto **45** (20,1 mg; 0,1 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (14,0 mg; 0,015 mmol; 0,15 eq.), AcOH (28  $\mu$ L, 0,5 mmol, 5 eq.) e  $H_2O_2$  (54  $\mu$ L; 0,9 mmol; 50% m/m em  $H_2O$ ; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e filtrada em sílica para remover o catalisador. O bruto reacional foi analisado por RMN com 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno.

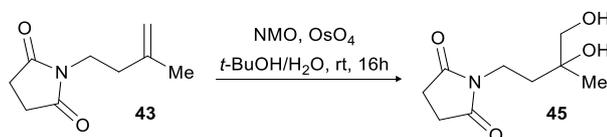
**Entrada 1:** 47.0 mg, 0.278 mmol, 93% rendimento.

**Entrada 2:** 48.2 mg, 0.284 mmol, 95% rendimento.

**Entrada 3:** 50,1 mg, 0.296 mmol, 97% rendimento.

**Rendimento Médio:** 95% rendimento  $\pm$  2%.

#### 1-(3,4-di-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina-2,5-diona (**45**):



Conforme o método A, olefina **43** (1,96 g; 11,7 mmol; 1 eq.), *t*-BuOH/ $H_2O$  (1:1) (467 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (876 mg; 7,48 mmol; 1,1 eq.), e  $OsO_4$  (solução 4% m/m em  $H_2O$ ) (1,79 mL; 0,0293 mmol; 2,5 mol%) foram reagidos. Composto **54** (58% rendimento; 1,37 g; 6,8 mmol) foi obtido como um sólido branco.

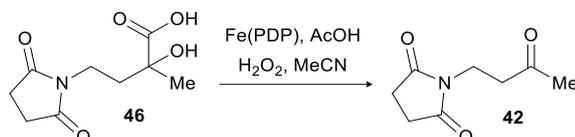
**$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  3,76–3,59 (m; 2H); 3,52–3,39 (m; 2H); 2,90 (s; 1H); 2,87 (s; 1H); 2,71 (s; 4H); 1,83 (ddd;  $J = 13,7; 9,5; 6,1$  Hz; 1H); 1,68 (ddd;  $J = 13,7; 9,5; 6,1$  Hz; 1H); 1,22 (s; 3H).

**$^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  177,7; 72,0; 70,0; 35,7; 34,5; 28,3; 23,3.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)**  $m/z$  calcd for  $C_9H_{15}NO_4$   $[M + H]^+$ : 202,1074; encontrado: 202,1072.

**P.F.:** 98,0 – 99,7 °C.

**IV (ATR,  $cm^{-1}$ ):** 3506, 3444, 2989, 2941, 2864, 1753, 1671, 1419, 1344, 1202, 1050.



Conforme o procedimento geral para oxidação, composto **46** (21,5 mg; 0,1 mmol; 1 equiv.), Fe(PDP) (14,0 mg; 0,015 mmol; 0,15 eq.), AcOH (28  $\mu$ L; 0,5 mmol; 5 eq.) e  $H_2O_2$  (54  $\mu$ L; 0,9 mmol; 50% m/m em  $H_2O$ ; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e filtrada em sílica para remover o catalisador. O bruto reacional foi analisado por RMN com 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno.

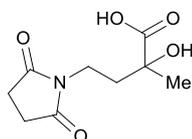
**Entrada 1:** 84% rendimento.

**Entrada 2:** 83% rendimento.

**Entrada 3:** 87% rendimento.

**Rendimento Médio:** 85% rendimento  $\pm$  2%

**Ácido 4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilbutanóico (46):**



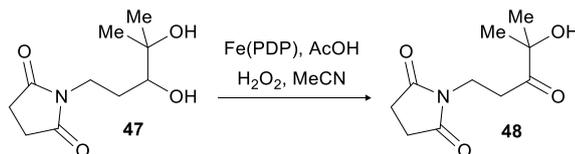
**$^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )**  $\delta$  3,66–3,55 (m; 2H); 2,65 (s; 4H); 2,14–2,07 (m; 1H); 1,90–1,83 (m; 1H); 1,41 (s; 3H).

**$^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CD_3OD$ )**  $\delta$  179,9; 179,0; 74,1; 37,9; 35,2; 29,0; 26,5.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)**  $m/z$  calcd for  $C_9H_{12}NO_5Na$   $[M + Na]^+$ : 238.0686; encontrado: 238.0683.

**P.F.:** 108,5 – 111,2 °C

**IV (ATR,  $cm^{-1}$ ):** 3471, 3021, 2980, 2947, 1772, 1729, 1693, 1449, 1410, 1190.



Conforme o procedimento geral para oxidação, composto **47** (21,5 mg; 0,1 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (14,0 mg; 0,015 mmol; 0,15 eq.), AcOH (28  $\mu$ L; 0,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (54  $\mu$ L; 0,9 mmol; 50% m/m em H<sub>2</sub>O; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e filtrada em sílica para remover o catalisador. O bruto reacional foi analisado por RMN com 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno.

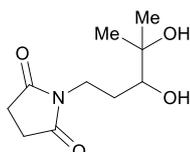
**Entrada 1:** 74% rendimento.

**Entrada 2:** 78% rendimento.

**Entrada 3:** 72% rendimento.

**Rendimento Médio:** 75% rendimento  $\pm$  3%

**1-(3,4-di-hidroxi-4-metilpentil)pirrolidina-2,5-diona (47):**



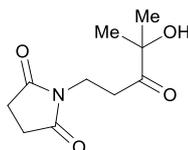
**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  3,80–3,67 (m; 2H); 3,37 (d;  $J$  = 4,7 Hz; 1H); 3,25 (ddd;  $J$  = 2,4; 4,7; 11,2 Hz; 1H); 2,76 (s; 4H); 2,40 (s; 1H); 1,80–1,72 (m; 1H); 1,66–1,57 (m; 1H); 1,16 (s; 3H); 1,13 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  178,2; 75,1; 72,6; 36,2; 29,8; 28,3; 26,4; 23,7.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)**  $m/z$  calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup>: 238,1050; encontrado: 238,1045.

**P.F.:** 91,2 – 92,7 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3527, 3443, 2978, 2946, 2859, 1759, 1671, 1413, 1254, 1166, 1131.

**1-(4-hidroxi-4-metil-3-oxopentil)pirrolidina-2,5-diona (48):**

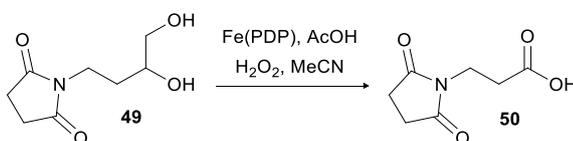
**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,81 (t; *J* = 7,4 Hz; 2H); 3,45 (s; 1H); 2,90 (t; *J* = 7,4 Hz; 2H); 2,71 (s; 4H); 1,35 (s; 6H).

**<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 212,1; 177,1; 76,6; 34,2; 33,4; 28,3; 26,5.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup>: 236,0893; encontrado: 236,0888.

**P.F.:** 92,8 – 96,1 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3488, 3022, 2971, 2929, 1691, 1367, 1153, 747.



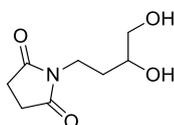
Conforme o procedimento geral para oxidação, composto **49** (18,7 mg; 0,1 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (14,0 mg; 0,015 mmol; 0,15 eq.), AcOH (28 µL; 0,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (54 µL; 0,9 mmol; 50% m/m em H<sub>2</sub>O; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e filtrada em sílica para remover o catalisador. O bruto reacional foi analisado por RMN com 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno.

**Entrada 1:** 38% rendimento.

**Entrada 2:** 43% rendimento.

**Entrada 3:** 40% rendimento.

**Rendimento Médio:** 40% rendimento ± 2%

**1-(3,4-di-hidroxi-butil)pirrolidina-2,5-diona (49):**

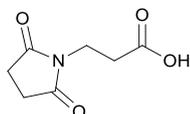
**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,76–3,65 (m; 2H); 3,65–3,37 (m; 4H); 2,73 (s; 4H); 2,61 (s; 1H); 1,74–1,57 (m; 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,2; 69,3; 66,5; 35,5; 31,2; 28,3.

HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 210,0737; encontrado: 210,0733.

IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3443, 2950, 2873, 1769, 1686, 1407, 1343, 1167.

#### Ácido 3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanoico (50):



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,82 (t;  $J = 7,3$  Hz; 2H); 2,72 (s; 4H); 2,68 (t;  $J = 7,3$ ; 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,1; 175,8; 34,3; 31,7; 28,3.

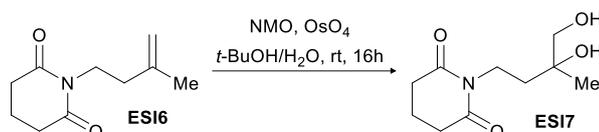
HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 194,0424; encontrado: 194,0421.

P.F.: 127,0 – 131,2 °C

IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3504, 2958, 1773, 1718, 1694, 1411, 1189, 1163.

### 5.8. Compostos do escopo reacional

#### 1-(3,4-di-hidroxi-3-metilbutil)piperidina-2,6-diona (ESI7):



Conforme o método A, olefina **ESI6** (554 mg; 3,0 mmol; 1 eq.), *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) (122 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (393 mg; 3,4 mmol; 1,1 eq.), e  $\text{OsO}_4$  (466  $\mu\text{L}$ ; 0,00764 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ) foram reagidos. Composto **ESI7** (36% rendimento; 234 mg; 1,1 mmol) foi obtido como um sólido branco.

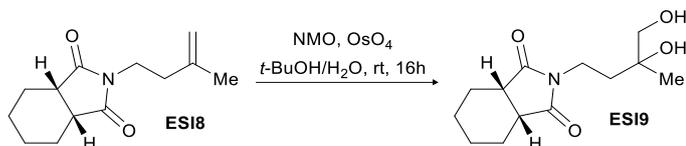
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,97–3,79 (m; 2H); 3,53–3,38 (m; 2H); 2,82 (s; 3H); 2,72 (s; 3H); 2,66 (t;  $J = 6,5$  Hz; 4H); 1,93 (pent;  $J = 6,5$  Hz; 2H); 1,77 (ddd;  $J = 13,6$ ; 9,7; 6,0 Hz; 1H); 1,67 (ddd;  $J = 13,6$ ; 9,7; 6,0 Hz; 1H); 1,20 (s; 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,9; 72,2; 70,0; 36,3; 35,4; 32,9; 23,3; 17,2.

HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 238,1050; encontrado: 238,1045.

IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3404, 2973, 2925, 2881, 1721, 1659, 1358, 1124.

**(3aR,7aS)-2-(3,4-di-hidroxy-3-metilbutil)hexa-hidro-1H-isoindola-1,3(2H)-diona (ESI9):**



Conforme o método A, olefina **ESI8** (868 mg; 3,9 mmol; 1 eq.), *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1) (157 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (505 mg; 4,3 mmol; 1,1 eq.), e OsO<sub>4</sub> (599 μL; 0,0098 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em H<sub>2</sub>O) foram reagidos. Composto **ESI9** (25% rendimento; 252,0 mg; 0,99 mmol) foi obtido como um sólido branco.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,72–3,66 (m; 1H); 3,65–3,56 (m; 1H); 3,50 (d; *J* = 11,0 Hz; 1H); 3,45 (d; *J* = 11,0 Hz; 1H); 2,89–2,80 (m; 2H); 2,74 (s; 1H); 2,65 (s; 1H); 1,91–1,61 (m; 6H); 1,53–1,32 (m; 4H); 1,22 (s; 3H).

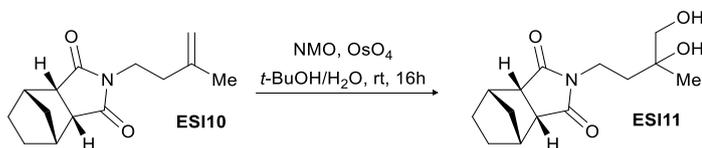
**<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 180,2; 71,9; 70,0; 39,8; 35,8; 34,2; 23,8; 23,3; 21,7.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES<sup>+</sup>)** *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup>: 278,1363; encontrado: 278,1357.

**P.F.:** 101,0 –105,7 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3483, 3342, 2961, 2929, 2850, 1765, 1684, 1197, 1078.

**(3aR,4R,7S,7aS)-2-(3,4-di-hidroxi-3-metilbutil)hexa-hidro-1H-4,7-metanoisoindola-1,3(2H)-diona (ESI11):**



Conforme o método A, olefina **ESI10** (938 mg; 4,0 mmol; 1 eq.), *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1) (161 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (518 mg; 4,4 mmol; 1,1 eq.), e OsO<sub>4</sub> (614 μL; 0,01 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em H<sub>2</sub>O) foram reagidos. Composto **ESI11** (86% rendimento; 925 mg; 3,46 mmol) foi obtido como um sólido branco.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,70–3,63 (m; 1H); 3,63–3,55 (m; 1H); 3,50 (dd; *J* = 11,6; 3,6 Hz; 1H); 3,46 (dd; *J* = 11,6; 3,6 Hz; 1H); 3,11–3,02 (m; 2H); 2,84 (s; 1H); 2,79–2,70 (m; 3H); 1,81 (ddd; *J* = 13,4; 10,1; 5,9 Hz; 1H); 1,73–1,50 (m; 5H); 1,27–1,17 (m; 5H).

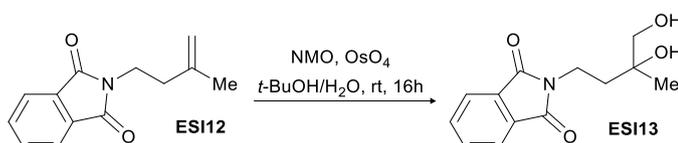
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,8; 71,9; 69,9; 48,8; 42,2; 39,3; 36,1; 34,0; 24,8; 23,3.

HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 268,1543; encontrado: 268,1539.

P.F.: 84,8 – 88,2 °C

IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3471, 3443, 2959, 2935, 2878, 1738, 1675, 1400.

### 2-(3,4-di-hidroxi-3-metilbutil)isoindolina-1,3-diona (ESI13):



Conforme o método A, olefina **ESI12** (1,20 g; 5,6 mmol; 1 eq.), *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) (223 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (719 mg; 6,1 mmol; 1,1 eq.); e  $\text{OsO}_4$  (853  $\mu\text{L}$ ; 0,01395 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ) foram reagidos. Composto **ESI13** (55% rendimento; 766 mg; 3,1 mmol) foi obtido como um sólido branco.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85–7,81 (m; 2H); 7,73–7,70 (m; 2H); 3,91–3,80 (m; 2H); 3,54 (dd;  $J = 11,0; 6,0$  Hz; 1H); 3,48 (dd;  $J = 11,0; 6,0$  Hz; 1H); 2,59 (s; 1H); 2,50–2,44 (m; 1H); 1,96 (ddd;  $J = 13,8; 9,4; 6,2$  Hz; 1H); 1,82 (ddd;  $J = 13,8; 9,4; 6,2$  Hz; 1H); 1,27 (s; 3H).

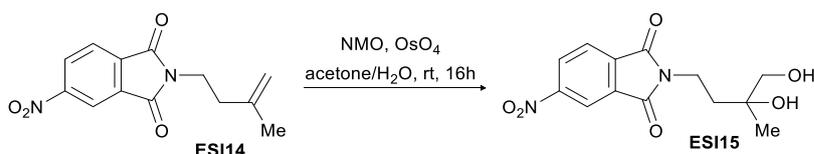
$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,6; 134,1; 132,2; 123,6; 72,0; 70,1; 36,7; 33,6; 23,4.

HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 250,1074; encontrado: 250,1068.

P.F.: 116,0 – 117,9 °C

IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2965, 2933, 2853, 1758, 1712, 1664, 1389, 710.

### 2-(3,4-di-hidroxi-3-metilbutil)-5-nitroisoindolina-1,3-diona (ESI15):



Conforme o método B, olefina **ESI14** (369 mg; 1,4 mmol; 1 eq.), acetona/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1) (3,7 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (184 mg; 1,6 mmol; 1,1 eq.), e  $\text{OsO}_4$  (218  $\mu\text{L}$ ; 0,0035 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ) foram reagidos. Composto **ESI15** (47% rendimento; 197 mg; 0,67 mmol) foi obtido como um sólido branco.

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,66 (d; *J* = 2,0 Hz; 1H); 8,60 (dd; *J* = 8,1; 2,0 Hz; 1H); 8,04 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 4,01–3,83 (m; 2H); 3,53 (d; *J* = 10,9 Hz; 1H); 3,48 (d; *J* = 10,9 Hz; 1H); 2,19 (s; 1H); 2,05 (s; 1H); 2,00 (ddd; *J* = 13,9; 9,3; 6,1 Hz; 1H); 1,82 (ddd; *J* = 13,9; 9,3; 6,1 Hz; 1H); 1,28 (s; 3H).

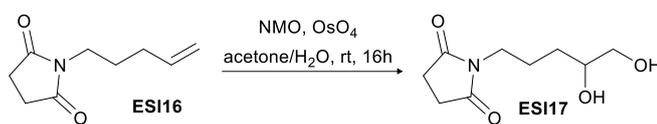
**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166,4; 166,2; 151,9; 136,7; 133,7; 129,4; 124,6; 118,8; 72,0; 70,1; 36,3; 34,4; 23,5.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup>: 317,0744; encontrado: 317,0738.

**P.F.:** 136,1 – 137,8 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3357, 2961, 2925, 2855, 1771, 1704, 1540, 1347, 1080, 1051, 867, 722, 762.

**1-(4,5-di-hidroxipental)pirrolidina-2,5-diona (ESI17):**



Conforme o método B, olefina **ESI16** (768 mg; 4,6 mmol; 1 eq.), acetona/H<sub>2</sub>O (4:1) (12 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (592 mg; 5,0 mmol; 1,1 eq.), e OsO<sub>4</sub> (702 μL; 0,0114 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em H<sub>2</sub>O) foram reagidos. Composto **ESI17** (54% rendimento; 500,0 mg; 2,48 mmol) foi obtido como um óleo incolor.

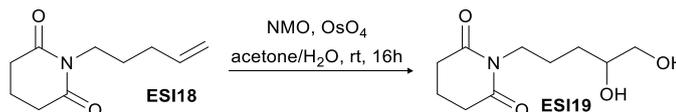
**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,75–3,68 (m; 1H); 3,64–3,57 (m; 1H); 3,55 (t; *J* = 7,3 Hz; 2H); 3,43 (dd; *J* = 11,3; 7,4 Hz; 1H); 3,12 (bs; 1H); 2,80 (bs; 1H); 2,72 (s; 4H); 1,81–1,59 (m; 2H); 1,48–1,37 (m; 2H).

**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 177,8; 71,7; 66,8; 38,7; 30,1; 28,3; 24,1.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup>: 224,0893; encontrado: 224,0888.

**P.F.:** 93,2 – 96,0 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3022, 1753, 1713, 1678, 1650, 1202, 1151.

**1-(4,5-di-hidroxipentil)piperidina-2,6-diona (ESI19):**

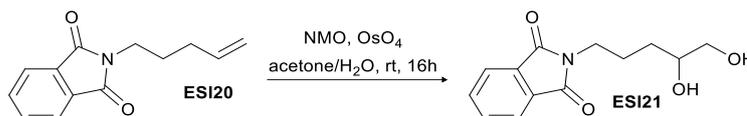
Conforme o método B, olefina **ESI18** (585 mg; 3,2 mmol; 1 eq.), acetona/H<sub>2</sub>O (4:1) (8,5 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (415 mg; 3,6 mmol; 1,1 eq.), e OsO<sub>4</sub> (493 μL; 0,0081 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em H<sub>2</sub>O) foram reagidos. Composto **ESI19** (75% rendimento; 521,0 mg; 2,42 mmol) foi obtido como um óleo incolor.

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,78 (t; *J* = 7,6 Hz; 2H); 3,75–3,69 (m; 1H); 3,65–3,56 (m; 1H); 3,43 (dd; *J* = 11,2; 7,3 Hz; 1H); 3,15 (s; 1H); 2,84 (s; 1H); 2,65 (t; *J* = 6,5 Hz; 4H); 2,16 (s; 2H); 1,94 (p; *J* = 6,6 Hz; 2H); 1,73–1,52 (m; 2H); 1,47–1,38 (m; 2H).

**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172,9; 71,8; 66,8; 39,4; 32,9; 30,2; 24,2; 17,1.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES<sup>+</sup>)** *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup>: 238,1050; encontrado: 238,1045.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3201, 2964, 2920, 2855, 1722, 1666, 1392, 1356.

**2-(4,5-di-hidroxipentil)isoindolina-1,3-diona (ESI21):**

Conforme o método B, olefina **ESI20** (1,28 g; 5,9 mmol; 1 eq.), acetona/H<sub>2</sub>O (4:1) (15,6 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (765 mg; 6,5 mmol; 1,1 eq.), e OsO<sub>4</sub> (907 μL; 0,0148 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em H<sub>2</sub>O) foram reagidos. Composto **ESI21** (65% rendimento; 963,0 mg; 3,86 mmol) foi obtido como um sólido branco.

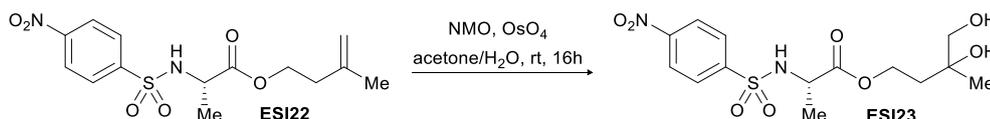
**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,87–7,80 (m; 2H); 7,75–7,69 (m; 2H); 3,82–3,70 (m; 3H); 3,68–3,58 (m; 1H); 3,50–3,40 (m; 1H); 2,75 (d; *J* = 4,7 Hz; 1H); 2,49–2,37 (m; 1H); 1,97–1,70 (m; 3H); 1,54–1,43 (m; 2H).

**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 168,7; 134,1; 132,2; 123,4; 71,8; 66,9; 37,9; 30,2; 25,0.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES<sup>+</sup>)** *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 250,1074; encontrado: 250,1069.

**P.F.:** 107,0 – 112,5 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2922, 1759, 1695, 1392, 705.

**(2S)-3,4-di-hidroxi-3-metilbutil 2-(4-nitrofenilsulfonamido)propanoato (ESI23):**

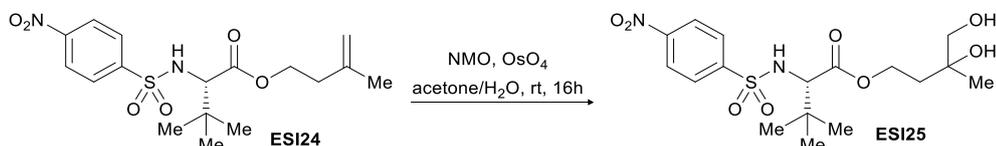
Conforme o método B, olefina **ESI22** (920 mg; 2,7 mmol; 1 eq.), acetona/H<sub>2</sub>O (4:1) (7,1 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (347 mg; 2,96 mmol; 1,1 eq.), e OsO<sub>4</sub> (411 µL; 0,0067 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em H<sub>2</sub>O) foram reagidos. Composto **ESI23** (63% rendimento; 634 mg; 1,68 mmol) foi obtido como um óleo amarelado.

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,39–8,33 (m; 2H); 8,09–8,03 (m; 2H); 5,90 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 4,25–4,10 (m; 2H); 4,05 (p; *J* = 7,2 Hz; 1H); 3,43 (s; 2H); 2,38 (s; 2H); 1,87–1,73 (m; 3H); 1,73–1,64 (m; 1H); 1,41 (d; *J* = 7,1 Hz; 3H); 1,16 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 171,9; 171,8; 150,3; 145,89; 145,88; 128,5; 124,5; 71,76; 71,75; 69,79; 69,78; 62,6; 52,02; 51,99; 36,52; 36,50; 23,8; 19,7.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>SNa [M + Na]<sup>+</sup>: 399,0833; encontrado: 399,0825.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3525, 3321, 3105, 2971, 2933, 2878, 1732, 1602, 1526, 1523, 1447, 1344, 1159, 1131, 980.

**(2S)-3,4-di-hidroxi-3-metilbutil 3,3-dimetil-2-(4-nitrofenilsulfonamido)butanoato (ESI25):**

Conforme o método B, olefina **ESI24** (926 mg; 2,41 mmol; 1 eq.), acetona/H<sub>2</sub>O (4:1) (6,3 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (310 mg; 2,65 mmol; 1,1 eq.), e OsO<sub>4</sub> (368 µL; 0,006 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em H<sub>2</sub>O) foram reagidos. Composto **ESI25** (44% rendimento; 443 mg; 1,06 mmol) foi obtido como um sólido branco.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,45–8,30 (m; 2H); 8,14–7,98 (m; 2H); 5,63 (t; *J* = 10,7 Hz; 1H); 4,07–3,90 (m; 2H); 3,64 (d; *J* = 1,7 Hz; 1H); 3,62 (d; *J* = 1,7 Hz; 1H); 3,39 (s; 2H); 2,23 (s; 1H); 2,21 (s; 1H); 1,76–1,46 (m; 3H); 1,15 (s; 1H); 1,14 (s; 1H); 0,97 (s; 9H).

**<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 170,73; 170,66; 150,3; 145,5; 145,4; 128,84; 128,82; 124,5; 71,63; 71,61; 69,96; 69,92; 64,75; 64,70; 62,07; 62,05; 36,7; 36,6; 34,9; 26,49; 26,48; 23,82; 23,80.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>SNa [M + Na]<sup>+</sup>: 441,1302; encontrado: 441,1295.

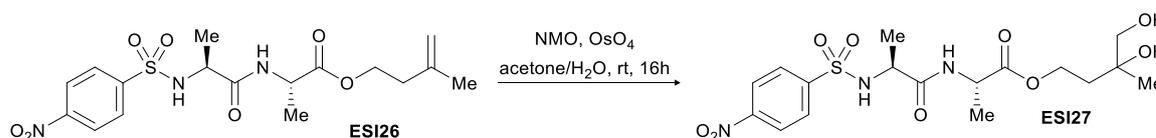
**P.F.:** 113,0 – 114,5 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3522, 3295, 2964, 2939, 2899, 1732, 1524, 1167, 1040, 856, 765, 740.

**(2S)-3,4-di-hidroxi-3-metilbutil**

**2-((S)-2-(4-**

**nitrofenilsulfonamido)propanamido)propanoato (ESI27):**



Conforme o método B, olefina **ESI26** (665 mg; 1,6 mmol; 1 eq.), acetona/H<sub>2</sub>O (4:1) (4,2 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (207 mg; 1,8 mmol; 1,1 eq.), e OsO<sub>4</sub> (246 µL; 0,004 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em H<sub>2</sub>O) foram reagidos. Composto **ESI27** (64% rendimento; 463,0 mg; 1,03 mmol) foi obtido como um óleo incolor.

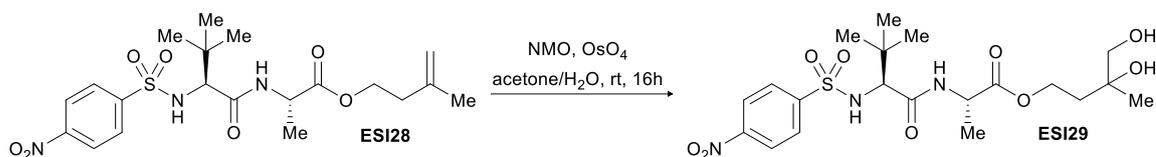
**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** (mistura diastereoisomérica) δ 8,38 (d; *J* = 17,8 Hz; 2H); 8,07 (d; *J* = 15,9 Hz; 2H); 4,28–4,19 (m; 1,6H); 4,16 (q; *J* = 7,2 Hz; 0,2H); 4,09 (qd; *J* = 7,2; 1,7 Hz; 0,8H); 4,02–3,94 (m; 1,4H); 3,38–3,32 (m; 2H); 1,87–1,69 (m; 2H); 1,26 (dd; *J* = 10,0; 7,2 Hz; 6H); 1,19 (d; *J* = 3,0 Hz; 0,7H); 1,15 (s; 2,4H).

**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** (mistura diastereoisomérica) δ 173,7; 173,5; 173,4; 151,5; 148,0; 129,6; 125,2; 72,6; 72,3; 71,8; 70,5; 63,0; 58,9; 53,4; 41,6; 37,7; 24,54; 24,46; 24,2; 24,1; 19,6; 17,3; 17,2.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>SNa [M + Na]<sup>+</sup>: 470,1204; encontrado: 470,1195.

**P.F.:** 66,0 – 68,3 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3345, 3253, 3107, 2984, 2937, 2877, 1735, 1653, 1530, 1351, 1311, 1159, 1052, 855, 751, 741.

**(2S)-3,4-di-hidroxi-3-metilbutil****2-((S)-3,3-dimetil-2-(4-****nitrofenilsulfonamido)butanamido)propanoato (ESI29):**

Conforme o método B, olefina **ESI28** (524 mg; 1,15 mmol; 1 eq.), acetona/H<sub>2</sub>O (4:1) (3 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (148 mg; 1,26 mmol; 1,1 eq.), e OsO<sub>4</sub> (175 μL; 0,0029 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em H<sub>2</sub>O) foram reagidos. Composto **ESI29** (47% rendimento; 267,0 mg; 0,55 mmol) foi obtido como um sólido branco.

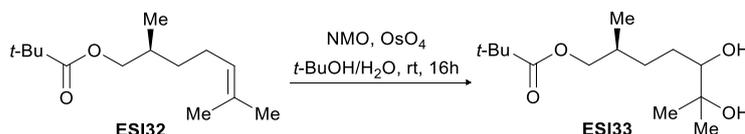
**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** (mistura diastereoisomérica) δ 8,37–8,33 (m; 2H); 8,09–8,05 (m; 2H); 4,25–4,15 (m; 2H); 3,90 (q; *J* = 7,2 Hz; 0,10H); 3,81 (dd; *J* = 7,5; 4,9 Hz; 0,9H); 3,58 (s; 1H); 3,36–3,32 (m; 2H); 1,87–1,67 (m; 2H); 1,14 (s; 3H); 1,05–0,97 (m; 12H).

**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** (mistura diastereoisomérica) δ 173,5; 171,0; 151,4; 148,0; 129,9; 125,0; 72,6; 70,5; 65,7; 62,9; 37,7; 35,6; 27,0; 24,1; 17,0.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>SNa [M + Na]<sup>+</sup>: 512,1665; encontrado: 512,1673.

**P.F.:** 136,8 – 139,3 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3384, 3318, 3266, 2966, 2924, 2868, 2509, 1718, 1636, 1522, 1443, 1342, 1159, 1136, 734, 683.

**(2S)-5,6-di-hidroxi-2,6-dimetil-heptil pivalato (ESI33):**

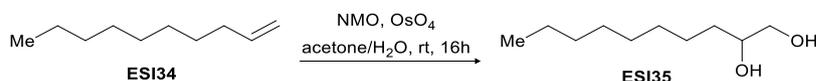
Conforme o método A, olefina **ESI32** (1,27 g; 5,6 mmol; 1 eq.), *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1) (223 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (719 mg; 6,1 mmol; 1,1 eq.); e OsO<sub>4</sub> (853 μL; 0,01395 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em H<sub>2</sub>O) foram reagidos. Composto **ESI33** (70% rendimento; 1,02 g; 3,92 mmol) foi obtido como um óleo incolor.

**<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (mistura diastereoisomérica) δ 4,18–4,05 (m; 2H); 3,33 (d; *J* = 9,9 Hz; 1H); 2,29 (d; *J* = 31,0 Hz; 1H); 2,02 (bs; 1H); 1,75–1,62 (m; 2H); 1,60–1,52

(m; 1H); 1,50–1,39 (m; 2H); 1,22 (d;  $J = 2,2$  Hz; 3H); 1,19 (d;  $J = 1,2$  Hz; 9H); 1,16 (s; 3H); 0,94 (t;  $J = 6,6$  Hz; 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mistura diastereoisomérica)  $\delta$  79,1; 78,7; 73,3; 62,9; 38,7; 35,9; 35,4; 34,3; 33,8; 30,2; 29,9; 29,2; 29,0; 27,3; 26,7; 23,3; 19,8; 19,5.

### Decan-1,2-diol (ESI35):

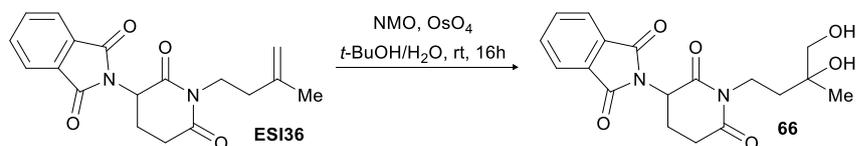


Conforme o método B, olefina **ESI34** (827,6 mg; 6 mmol; 1 eq.), acetona/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1) (15,6 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (765 mg; 6,6 mmol; 1,1 eq.), e  $\text{OsO}_4$  (907  $\mu\text{L}$ ; 0,0148 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ) foram reagidos. Composto **ESI35** (65% rendimento; 679,7 mg; 3,90 mmol) foi obtido como um líquido incolor.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,72–3,68 (m; 1H); 3,65 (d;  $J = 11,4$  Hz; 1H); 3,43 (dd;  $J = 11,0$ ; 7,8 Hz; 1H); 2,29 (s; 1H); 2,22 (s; 1H); 1,46–1,40 (m; 3H); 1,35–1,21 (m; 11H); 0,87 (t;  $J = 6,9$  Hz; 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  72,5; 67,0; 33,3; 32,3; 29,8; 29,6; 29,4; 25,7; 22,8; 14,2.

### 2-(1-(3,4-di-hidroxi-3-metilbutil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona ((±)-66):



Conforme o método A, olefina **ESI36** (290 mg; 0,9 mmol; 1 eq.), *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) (36 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (115 mg; 1 mmol; 1,1 eq.), e  $\text{OsO}_4$  (136  $\mu\text{L}$ ; 0,002232 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ) foram reagidos. Composto **66** (57% rendimento; 181,0 mg; 0,5 mmol) foi obtido como um sólido branco.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92–7,86 (m; 2H); 7,80–7,74 (m; 2H); 5,04–4,95 (m; 1H); 4,06–3,85 (m; 2H); 3,52–3,45 (m; 1H); 3,45–3,37 (m; 1H); 3,04–2,93 (m; 1H); 2,83–2,72 (m; 2H); 2,50–2,38 (m; 1H); 2,38–2,24 (m; 1H); 2,175–2,07 (m; 1H); 1,86–1,79 (m; 1H); 1,74–1,61 (m; 2H); 1,20 (d;  $J = 4,0$  Hz; 3H).

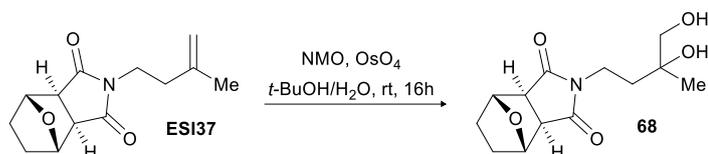
**<sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 171,1; 168,9; 168,9; 167,6; 134,6; 131,9; 123,9; 72,2; 72,2; 70,01; 69,99; 50,3; 36,6; 36,6; 36,00; 35,96; 32,12; 32,09; 23,4; 23,3; 22,1.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 329,1132; encontrado: 329,1127.

**P.F.:** 151,6 – 162,2 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3495, 2970, 2923, 2861, 1785, 1771, 1711, 1674, 1354, 1397, 1190, 729, 720.

**(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-(3,4-di-hidroxi-3-metilbutil)hexa-hidro-1*H*-4,7-epoxiisindola-1,3(2*H*)-diona (68):**



Conforme o método A, olefina **ESI37** (748 mg; 3,2 mmol; 1 eq.), *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1) (127 mL), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (411 mg; 3,5 mmol; 1,1 eq.), e OsO<sub>4</sub> (487 μL; 0,0079 mmol; 2,5 mol%; solução 4% m/m em H<sub>2</sub>O) foram reagidos. Composto **68** (75% rendimento; 645,0 mg; 2,4 mmol) foi obtido como um sólido branco.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 4,87 (dd; *J* = 3,3; 2,2 Hz; 2H); 3,75–3,52 (m; 2H); 3,52–3,36 (m; 2H); 2,87 (s; 2H); 2,65 (bs; 2H); 1,91–1,74 (m; 3,5H); 1,72–1,56 (m; 3,5H); 1,20 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 177,5; 79,2; 71,9; 69,9; 50,0; 35,7; 34,8; 28,7; 23,3.

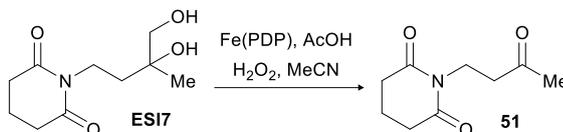
**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 238,1074; encontrado: 238,1070.

**P.F.:** 110,4 – 114,1 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3466, 2965, 2930, 2875, 1767, 1685, 1411.

### 5.8. Oxidações do escopo reacional

#### 1-(3-oxobutil)piperidina-2,6-diona (**51**):



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI7** (64,6 mg; 0,3 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (41,7 mg; 0,045 mmol; 0,15 eq.), AcOH (84  $\mu$ L; 1,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (162  $\mu$ L; 2,7 mmol; 50% m/m em H<sub>2</sub>O; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/CDCl<sub>3</sub>) com rendimento de 87% para composto **51** como um sólido branco.

**Entrada 1:** 48,1 mg, 0,262 mmol, 87% rendimento.

**Entrada 2:** 47,8 mg, 0,261 mmol, 86% rendimento.

**Entrada 3:** 49,1 mg, 0,268 mmol, 87% rendimento.

**Rendimento Médio:** 87% rendimento  $\pm$  1%.

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  4,03 (t;  $J = 7,3$  Hz; 2H); 2,66 (t;  $J =$  ; 1H); 2,65 (t;  $J = 6,8$  Hz; 1H); 2,16 (s; 3H); 1,94 (p;  $J = 6,8$  Hz; 2H).

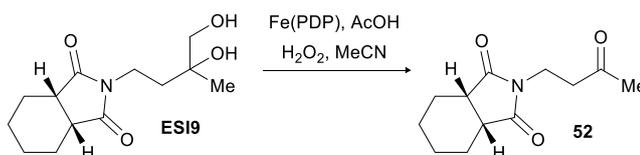
**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  206,8; 172,5; 41,6; 35,0; 32,8; 30,0; 17,2.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)**  $m/z$  calcd for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 184,0968; encontrado: 184,0966.

**P.F.:** 44,4 – 46,1 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2973, 2926, 1704, 1665, 1354, 1163, 1133.

#### (3a*R*,7a*S*)-2-(3-oxobutil)hexa-hidro-1*H*-isoindola-1,3(2*H*)-diona (**52**):



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI9** (76,6 mg; 0,3 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (41,7 mg; 0,045 mmol; 0,15 eq.), AcOH (84  $\mu$ L; 1,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (81  $\mu$ L; 1,4 mmol; 50% m/m em H<sub>2</sub>O; 4,5 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada

sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) com rendimento de 52% para composto **52** como um óleo incolor.

**Entrada 1:** 37,0 mg, 0,166 mmol, 58% rendimento.

**Entrada 2:** 32,8 mg, 0,147 mmol, 48% rendimento.

**Entrada 3:** 34,4 mg, 0,154 mmol, 51% rendimento.

**Rendimento Médio:** 52% rendimento  $\pm$  5%.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,76 (t; *J* = 7,2 Hz; 2H); 2,88–2,79 (m; 2H); 2,75 (t; *J* = 7,2 Hz; 2H); 2,17 (s; 3H); 1,92–1,80 (m; 2H); 1,80–1,68 (m; 2H); 1,52–1,36 (m; 4H).

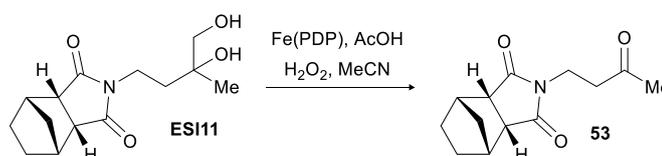
<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206,0; 179,6; 40,9; 39,8; 33,7; 29,9; 23,8; 21,7.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 224,1281; encontrado: 224,1277.

**P.F.:** 66,0 – 69,0 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3020, 2925, 2854, 1768, 1690, 1366, 1156.

**(3aR,4R,7S,7aS)-2-(3-oxobutil)hexa-hidro-1H-4,7-metanoisindola-1,3(2H)-diona (53):**



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI11** (80,2 mg; 0,3 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (41,7 mg; 0,045 mmol; 0,15 eq.), AcOH (84  $\mu$ L; 1,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (162  $\mu$ L; 2,7 mmol; 50% m/m em H<sub>2</sub>O; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) com rendimento de 74% para composto **53** como um sólido branco.

**Entrada 1:** 54,2 mg, 0,230 mmol, 76% rendimento.

**Entrada 2:** 50,1 mg, 0,213 mmol, 74% rendimento.

**Entrada 3:** 47,1 mg, 0,200 mmol, 71% rendimento.

**Rendimento Médio:** 74% rendimento  $\pm$  2%.

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,74 (t; *J* = 7,2 Hz; 2H); 3,09–3,03 (m; 2H); 2,79–2,74 (m; 2H); 2,75 (t; *J* = 7,2 Hz; 2H); 2,17 (s; 3H); 1,66–1,54 (m; 4H); 1,25–1,17 (m; 2H).

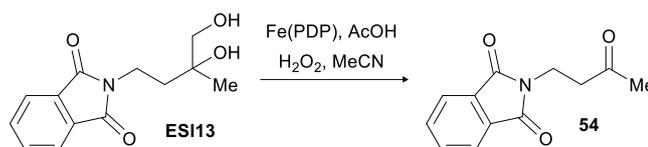
**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 205,8; 178,3; 48,8; 42,2; 41,0; 39,3; 33,6; 29,9; 24,8.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 236,1281; encontrado: 236,1277.

**P.F.:** 67,9 – 69,8 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2964, 2932, 2884, 2851, 1694, 1767, 1370, 1164.

### 2-(3-oxobutil)isoindolina-1,3-diona (**54**):



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI13** (74,8 mg; 0,3 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (41,7 mg; 0,045 mmol; 0,15 eq.), AcOH (84 μL; 1,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (81 μL; 1,4 mmol; 50% m/m em H<sub>2</sub>O; 4,5 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) com rendimento de 76% para composto **54** como um sólido branco.

**Entrada 1:** 51,3 mg, 0,236 mmol, 79% rendimento.

**Entrada 2:** 46,1 mg, 0,212 mmol, 70% rendimento.

**Entrada 3:** 51,6 mg, 0,238 mmol, 79% rendimento.

**Rendimento Médio:** 76% rendimento ± 5%.

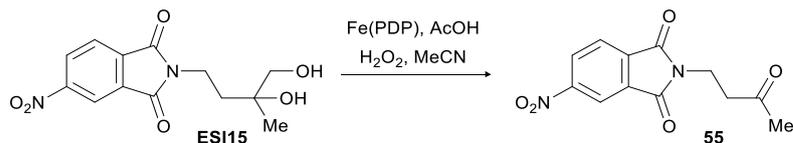
**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,92–7,79 (m; 2H); 7,77–7,66 (m; 2H); 3,96 (t; *J* = 7,4 Hz; 2H); 2,88 (t; *J* = 7,5 Hz; 2H); 2,19 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 206,0; 168,2; 134,1; 132,2; 123,4; 41,7; 33,1; 30,1.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 218,0812; encontrado: 218,0809.

**P.F.:** 107,0 – 111,5 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2965, 2933, 2853, 1758, 1712, 1664, 1389, 710.

**5-nitro-2-(3-oxobutil)isoindolina-1,3-diona (55):**

Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI15** (29,4 mg; 0,1 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (13,9 mg; 0,015 mmol; 0,15 eq.), AcOH (28  $\mu$ L; 0,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (54  $\mu$ L; 0,9 mmol; 50% m/m em H<sub>2</sub>O; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) com rendimento de 85% para composto **55** como um sólido branco.

**Entrada 1:** 21,4 mg, 0,082 mmol, 82% rendimento.

**Entrada 2:** 21,5 mg, 0,082 mmol, 82% rendimento.

**Entrada 3:** 23,5 mg, 0,090 mmol, 90% rendimento.

**Rendimento Médio:** 85% rendimento  $\pm$  5%.

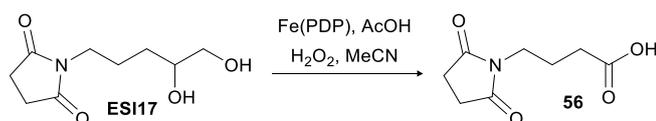
**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8,66 (d;  $J$  = 1,9 Hz; 1H); 8,61 (dd;  $J$  = 8,1; 1,9 Hz; 1H); 8,05 (d;  $J$  = 8,1 Hz; 1H); 4,01 (t;  $J$  = 7,3 Hz; 2H); 2,92 (t;  $J$  = 7,3 Hz; 2H); 2,20 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  205,5; 166,1; 165,8; 151,9; 136,6; 133,6; 129,4; 124,6; 118,8; 41,2; 33,8; 30,1.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)**  $m/z$  calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 263,0662; encontrado: 263,0660.

**P.F.:** 116,0 – 117,9 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3100, 3067, 3032, 1772, 1712, 1619, 1532, 1386, 1339, 721, 710.

**Ácido 4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)butanóico (56):**

Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI17** (60,4 mg; 0,3 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (41,7 mg; 0,045 mmol; 0,15 eq.), AcOH (84  $\mu$ L; 1,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (162  $\mu$ L; 2,7 mmol; 50% m/m em H<sub>2</sub>O; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) com rendimento de 63% para composto **56** como um sólido amarelado.

**Entrada 1:** 35,7 mg, 0,193 mmol, 64% rendimento.

**Entrada 2:** 34,7 mg, 0,187 mmol, 63% rendimento.

**Entrada 3:** 34,1 mg, 0,184 mmol, 62% rendimento.

**Rendimento Médio:** 63% rendimento  $\pm$  1%.

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,59 (t;  $J = 6,9$  Hz; 2H); 2,72 (s; 4H); 2,39 (t;  $J = 7,3$  Hz; 2H); 1,92 (p;  $J = 7,2$  Hz; 2H).

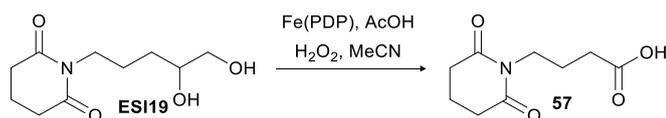
$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,9; 177,5; 38,0; 31,3; 28,1; 22,7.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 208,0580; encontrado: 208,0576.

**P.F.:** 93,2 – 96,0  $^\circ\text{C}$

**IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3022, 1753, 1713, 1678, 1650, 1202, 1151.

#### Ácido 4-(2,6-dioxopiperidin-1-il)butanóico (**57**):



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI19** (64,6 mg; 0,3 mmol; 1 eq.); Fe(PDP) (41,7 mg; 0,045 mmol; 0,15 eq.), AcOH (84  $\mu\text{L}$ ; 1,5 mmol; 5 eq.) e  $\text{H}_2\text{O}_2$  (162  $\mu\text{L}$ ; 2,7 mmol; 50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) com rendimento de 59% para composto **57** como um óleo amarelado.

**Entrada 1:** 37,7 mg, 0,189 mmol, 63% rendimento.

**Entrada 2:** 35,5 mg, 0,178 mmol, 59% rendimento.

**Entrada 3:** 32,5 mg, 0,163 mmol, 54% rendimento.

**Rendimento Médio:** 59% rendimento  $\pm$  4%.

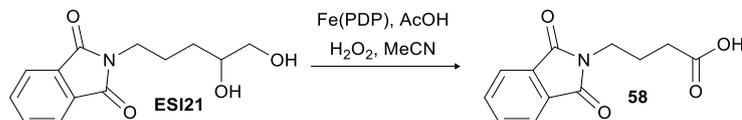
$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,84 (t;  $J = 7,0$  Hz; 2H); 2,65 (t;  $J = 6,6$  Hz; 4H); 2,37 (t;  $J = 7,5$  Hz; 2H); 1,90 (dp;  $J = 33,2$ ; 7,2 Hz; 4H).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,2; 172,8; 38,8; 32,9; 31,5; 23,1; 17,2.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)**  $m/z$  calcd for  $C_9H_{13}NO_4Na$   $[M + Na]^+$ : 222,0737; encontrado: 222,0733.

**IV (ATR,  $cm^{-1}$ ):** 3201, 2964, 2920, 2855, 1722, 1666, 1392, 1356.

**Ácido 4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanóico (58):**



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI21** (74,8 mg; 0,3 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (41,7 mg; 0,045 mmol; 0,15 eq.), AcOH (84  $\mu$ L; 1,5 mmol; 5 eq.) e  $H_2O_2$  (81  $\mu$ L; 1,4 mmol; 50% m/m em  $H_2O$ ; 4,5 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/ $CHCl_3$ ) com rendimento de 38% para composto **58** como um sólido branco.

**Entrada 1:** 28,5 mg, 0,122 mmol, 40% rendimento.

**Entrada 2:** 26,1 mg, 0,112 mmol, 36% rendimento.

**Entrada 3:** 26,2 mg, 0,112 mmol, 38% rendimento.

**Rendimento Médio:** 38% rendimento  $\pm$  2%.

**$^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7,84 (dd;  $J = 5,4; 3,1$  Hz; 1H); 7,71 (dd;  $J = 5,5; 3,0$  Hz; 1H); 3,76 (t;  $J = 6,9$  Hz; 1H); 2,41 (t;  $J = 7,4$  Hz; 1H); 2,01 (p;  $J = 7,1$  Hz; 1H).

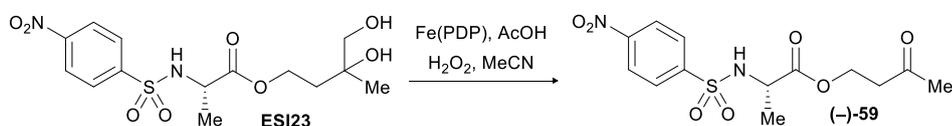
**$^{13}C$  RMN (126 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  178,2; 168,5; 134,1; 132,1; 123,5; 37,2; 31,3; 23,8.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)**  $m/z$  calcd for  $C_{12}H_{11}NO_4Na$   $[M + Na]^+$ : 256,0580; encontrado: 256,0576.

**P.F.:** 107,0 – 112,5  $^{\circ}C$

**IV (ATR,  $cm^{-1}$ ):** 2922, 1759, 1695, 1392, 705.

**(S)-3-oxobutil 2-(4-nitrofenilsulfonamido)propanoato ((-)-59):**



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI23** (69,1 mg; 0,2 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (27,8 mg; 0,030 mmol; 0,15 eq.), AcOH (56  $\mu$ L; 1,0 mmol; 5 eq.) e  $H_2O_2$  (108

$\mu\text{L}$ ; 1,8 mmol; 50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) com rendimento de 83% para composto (–)-**59** como um óleo amarelado.

**Entrada 1:** 54,3 mg, 0,173 mmol, 80% rendimento.

**Entrada 2:** 59,4 mg, 0,190 mmol, 87% rendimento.

**Entrada 3:** 55,1 mg, 0,179 mmol, 81% rendimento.

**Rendimento Médio:** 83% rendimento  $\pm$  4%.

**Rotação óptica**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -13$  (c 0,67, MeCN)

**$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  8,41–8,34 (m; 2H); 8,08–8,01 (m; 2H); 5,46 (d;  $J = 8,6$  Hz; 1H); 4,28–4,18 (m; 2H); 4,04 (dq;  $J = 8,6; 7,2$  Hz; 1H); 2,70 (t;  $J = 6,1$  Hz; 2H); 2,17 (s; 3H); 1,40 (d;  $J = 7,2$  Hz; 3H).

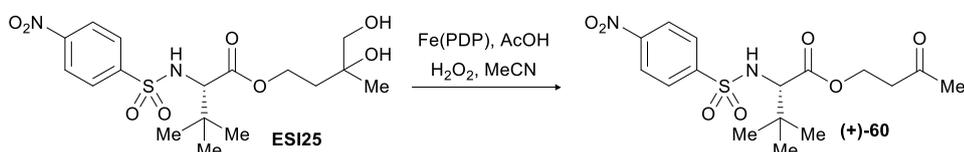
**$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  204,7; 171,8; 150,3; 145,9; 128,6; 124,6; 60,6; 51,8; 41,7; 30,3; 19,9.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 367,0570; encontrado: 367,0563.

**P.F.:** 59,4 – 61,7 °C

**IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3277, 2966, 2922, 2870, 1718, 1524, 1342, 1159, 734, 676.

**(S)-3-oxobutil 3,3-dimetil-2-(4-nitrofenilsulfonamido)butanoato ((+)-60):**



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI25** (75,7 mg; 0,2 mmol; 1 eq.),  $\text{Fe(PDP)}$  (27,8 mg; 0,030 mmol; 0,15 eq.),  $\text{AcOH}$  (56  $\mu\text{L}$ ; 1,0 mmol; 5 eq.) e  $\text{H}_2\text{O}_2$  (108  $\mu\text{L}$ ; 1,8 mmol; 50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) com rendimento de 87% para composto (+)-**60** como um sólido branco.

**Entrada 1:** 61,8 mg, 0,174 mmol, 88% rendimento.

**Entrada 2:** 63,5 mg, 0,179 mmol, 89% rendimento.

**Entrada 3:** 60,6 mg, 0,170 mmol, 85% rendimento.

**Rendimento Médio:** 87% rendimento  $\pm$  2%.

**Rotação óptica**  $[\alpha]_D^{20}$  +21 (*c* 0,77, MeCN)

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  8,45–8,34 (m; 2H); 8,06–7,98 (m; 2H); 5,33 (d; *J* = 10,8 Hz; 1H); 4,11–4,03 (m; 1H); 4,03–3,94 (m; 1H); 3,61 (d; *J* = 10,8 Hz; 1H); 2,62 (m; 2H); 2,15 (s; 3H); 0,95 (s; 9H).

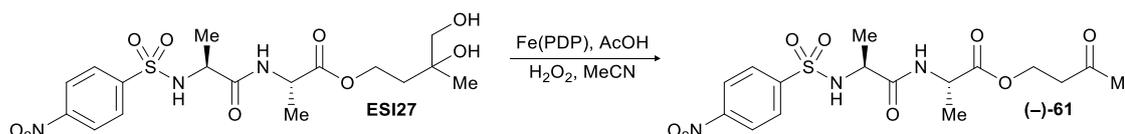
**$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  204,4; 170,6; 150,4; 145,4; 128,8; 124,5; 64,4; 60,0; 41,5; 34,9; 30,3; 26,4.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  [*M* + *H*]<sup>+</sup>: 387,1220; encontrado: 387,1215.

**P.F.:** 160,0 – 161,6 °C

**IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3325, 2965, 2930, 2875, 1724, 1714, 1532, 1339, 1220, 1163, 1078, 764, 734.

**(*S*)-3-oxobutil 2-((*S*)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)propanamido)propanoato ((–)-61):**



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI27** (44,7 mg; 0,1 mmol; 1 eq.),  $\text{Fe(PDP)}$  (13,9 mg; 0,015 mmol; 0,15 eq.),  $\text{AcOH}$  (28  $\mu\text{L}$ ; 0,5 mmol; 5 eq.) e  $\text{H}_2\text{O}_2$  (54  $\mu\text{L}$ ; 0,9 mmol; 50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) com rendimento de 68% para composto (–)-**61** como um sólido branco.

**Entrada 1:** 28,9 mg, 0,070 mmol, 70% rendimento.

**Entrada 2:** 27,4 mg, 0,066 mmol, 66% rendimento.

**Entrada 3:** 28,2 mg, 0,068 mmol, 68% rendimento.

**Rendimento Médio:** 68% rendimento  $\pm$  2%.

**Rotação óptica**  $[\alpha]_D^{20}$  –4 (*c* 1,0, MeCN)

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ 8,42–8,37 (m; 2H); 8,11–8,05 (m; 2H); 4,26 – 4,18 (m; 1H); 4,18 – 4,10 (m; 1H); 4,08 (q; *J* = 7,4 Hz; 1H); 3,98 (q; *J* = 7,4 Hz; 1H); 2,89–2,75 (m; 2H); 2,16 (s; 3H); 1,15 (d; *J* = 7,4 Hz; 3H); 1,13 (d; *J* = 7,4 Hz; 3H).

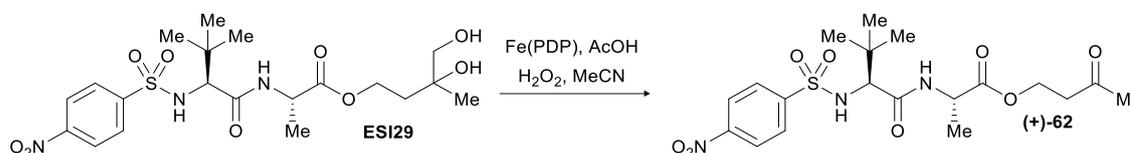
**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ 208,1; 173,5 (2x); 151,5; 148,0; 129,6; 125,2; 61,2; 53,3; 49,3; 42,6; 30,0; 19,5; 17,2.

**HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)** *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 416,1122; encontrado: 416,1115.

**P.F.:** 142,0 – 146,3 °C

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3331, 3253, 1724, 1701, 1642, 1524, 1442, 1351, 1150, 1090, 751, 730.

**(S)-3-oxobutil** **2-((S)-3,3-dimetil-2-(4-nitrofenilsulfonamido)butanamido)propanoato ((+)-62):**



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI29** (49,0 mg; 0,1 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (13,9 mg; 0,015 mmol; 0,15 eq.), AcOH (28 µL; 0,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (54 µL; 0,9 mmol; 50% m/m em H<sub>2</sub>O; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) com rendimento de 45% para composto **(+)-62** como um sólido branco.

**Entrada 1:** 23,0 mg, 0,051 mmol, 51% rendimento.

**Entrada 2:** 19,4 mg, 0,043 mmol, 43% rendimento.

**Entrada 3:** 19,2 mg, 0,042 mmol, 42% rendimento.

**Rendimento Médio:** 45% rendimento ± 5%.

**Rotação óptica** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +62 (*c* 0,78, MeCN)

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ 8,38–8,32 (m; 2H); 8,10–8,04 (m; 2H); 4,22 – 4,15 (m; 1H); 4,15 – 4,09 (m; 1H); 3,79 (q; *J* = 7,4 Hz; 1H); 3,57 (s; 1H); 2,84–2,71 (m; 2H); 2,13 (s; 3H); 0,91 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H); 0,90 (s; 9H).

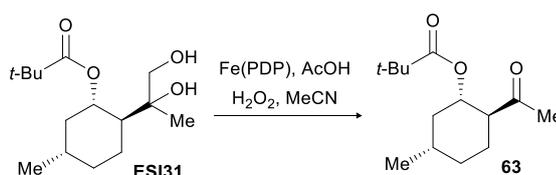
$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  208,1; 173,3; 171,0; 151,4; 148,0; 129,9; 125,0; 65,7; 61,1; 49,1; 42,6; 35,6; 30,0; 27,0; 17,0.

HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 458,1592; encontrado: 458,1592.

P.F.: 155,0 – 157,5 °C

IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3297, 3260, 2959, 2912, 2871, 2856, 2847, 1730, 1712, 1662, 1633, 727.

**(1S,2S,5S)-2-acetil-5-metilcicloexil pivalato (63):**



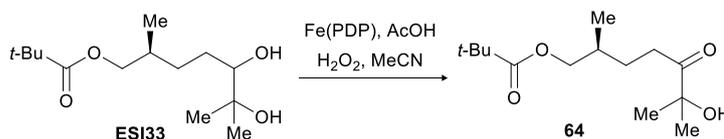
Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI31** (81,7 mg; 0,3 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (41,7 mg; 0,045 mmol; 0,15 eq.), AcOH (84  $\mu\text{L}$ ; 1,5 mmol; 5 eq.) e  $\text{H}_2\text{O}_2$  (81  $\mu\text{L}$ ; 1,4 mmol; 50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ; 4,5 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ).

**Entrada 1:** Mistura de produtos.

**Entrada 2:** Mistura de produtos.

**Entrada 3:** Mistura de produtos.

**(S)-6-hidroxi-2,6-dimetil-5-oxoetil pivalato (64):**



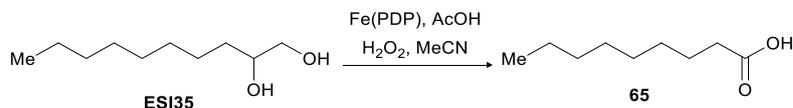
Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI33** (78,1 mg; 0,3 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (41,7 mg; 0,045 mmol; 0,15 eq.), AcOH (84  $\mu\text{L}$ ; 1,5 mmol; 5 eq.) e  $\text{H}_2\text{O}_2$  (81  $\mu\text{L}$ ; 1,4 mmol; 50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ; 4,5 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ).

**Entrada 1:** Mistura de produtos.

**Entrada 2:** Mistura de produtos.

**Entrada 3:** Mistura de produtos.

**Ácido nonanóico (65):**



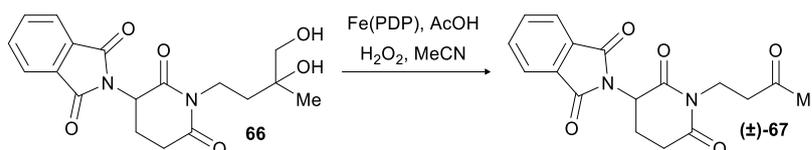
Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **ESI35** (52,3 mg; 0,3 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (41,7 mg; 0,045 mmol; 0,15 eq.), AcOH (84  $\mu\text{L}$ ; 1,5 mmol; 5 eq.) e  $\text{H}_2\text{O}_2$  (81  $\mu\text{L}$ ; 1,4 mmol; 50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ; 4,5 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ).

**Entrada 1:** Mistura de produtos.

**Entrada 2:** Mistura de produtos.

**Entrada 3:** Mistura de produtos.

**2-(2,6-dioxo-1-(3-oxobutil)piperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona ((±)-67):**



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **59** (72,1 mg; 0,2 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (27,8 mg; 0,030 mmol; 0,15 eq.), AcOH (56  $\mu\text{L}$ ; 1,0 mmol; 5 eq.) e  $\text{H}_2\text{O}_2$  (54  $\mu\text{L}$ ; 0,9 mmol; 50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ; 4,5 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) com rendimento de 78% para composto **(±)-60** como um sólido branco.

**Entrada 1:** 53,9 mg, 0,164 mmol, 82% rendimento.

**Entrada 2:** 51,1 mg, 0,156 mmol, 78% rendimento.

**Entrada 3:** 48,8 mg, 0,149 mmol, 75% rendimento.

**Rendimento Médio:** 78% rendimento  $\pm$  4%.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95–7,84 (m; 2H); 7,82–7,72 (m; 2H); 5,04–4,92 (m; 1H); 4,18–3,98 (m; 2H); 3,04–2,89 (m; 1H); 2,84–2,63 (m; 4H); 2,22–2,06 (m; 4H).

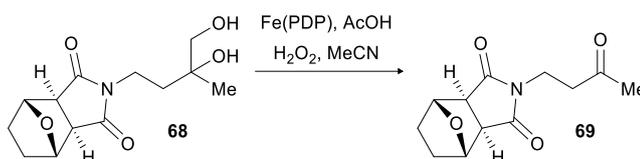
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206,4; 170,9; 168,5; 167,5; 134,6; 131,9; 123,9; 50,2; 41,3; 36,0; 32,0; 30,1; 22,2.

HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 329,1132; encontrado: 329,1127.

P.F.: 166,0 – 167,8 °C

IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2961, 2925, 3036, 1779, 1762, 1701, 1667, 1380, 1153, 1347, 710, 751.

**(3aR,4S,7R,7aS)-2-(3-oxobutil)hexa-hidro-1H-4,7-epoxiisindola-1,3(2H)-diona (69):**



Conforme o procedimento geral para oxidação, diol **61** (80,8 mg; 0,3 mmol; 1 eq.), Fe(PDP) (41,7 mg; 0,045 mmol; 0,15 eq.), AcOH (84  $\mu\text{L}$ ; 1,5 mmol; 5 eq.) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (162  $\mu\text{L}$ ; 2,7 mmol; 50% m/m em H<sub>2</sub>O; 9 eq.) foram reagidos. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o bruto purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) com rendimento de 87% para composto **62** como um sólido branco.

**Entrada 1:** 65,8 mg, 0,277 mmol, 92% rendimento.

**Entrada 2:** 61,7 mg, 0,260 mmol, 87% rendimento.

**Entrada 3:** 60,7 mg, 0,256 mmol, 83% rendimento.

**Rendimento Médio:** 87% rendimento  $\pm$  4%.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,87 (dd;  $J = 3,2; 2,3$  Hz; 2H); 3,73 (t;  $J = 7,5$  Hz; 2H); 2,86 (s; 2H); 2,73 (t;  $J = 7,5$  Hz; 2H); 2,14 (s; 3H); 1,91–1,79 (m; 2H); 1,63–1,54 (m; 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,8; 177,1; 79,2; 50,0; 40,8; 34,1; 30,0; 28,7.

HRMS (ESI-Orbitrap MS ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 238,1074; encontrado: 238,1070.

P.F.: 99,9 – 100,8 °C

IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3019, 2955, 2915, 2336, 2357, 1768, 1695, 1366, 1163.

## 6.REFERÊNCIAS

- [1] White, M. C. *Science*, **2012**, 335, 807-809. [\[Link\]](#)
- [2] Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J. *Nature Reviews Chemistry*, **2021**, 5, 522-545. [\[Link\]](#)
- [3] Ma, X.; Kucera, R.; Goethe, O. F.; Murphy, S. K.; Herzon, S. B. *The Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 83, 6843-6892. [\[Link\]](#)
- [4] Castellino, N. J.; Montgomery, A. P.; Danon, J. J.; Kassiou, M. *Chemical Reviews*, **2023**, 123, 8127-8153. [\[Link\]](#)
- [5] He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S.; Shao, Q.; Yu, J. Q. *Chemical Reviews*, **2017**, 117, 8754-8786. [\[Link\]](#)
- [6] Qin, Y.; Zhu, L.; Luo, S. *Chemical Reviews*, **2017**, 117, 9433-9520. [\[Link\]](#)
- [7] Breslow, R. *Chemical Society Reviews*, **1972**, 1, 553-580. [\[Link\]](#)
- [8] Guengerich, F. P. *Chemical Research in Toxicology*, **2001**, 14, 611-650. [\[Link\]](#)
- [9] Fang, J.; Bourin, M.; Baker, G. B. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, **1999**, 359, 147-151. [\[Link\]](#) [10] Nagata, K.; Liberato, D.; Gillette, J.; Sasame, H. *Drug metabolism and disposition*, **1986**, 14, 559-565. [\[Link\]](#) [11] Ueng, Y.-F.; Shimada, T.; Yamazaki, H.; Guengerich, F. P. *Chemical research in toxicology*, **1995**, 8, 218-225. [\[Link\]](#)
- [12] McCarty, K. D.; Liu, L.; Tateishi, Y.; Wapshott-Stehli, H. L.; Guengerich, F. P. *Journal of Biological Chemistry*, **2024**, 300. [\[Link\]](#)
- [13] Stearns, R. A.; Chakravarty, P. K.; Chen, R.; Chiu, S. *Drug metabolism and disposition*, **1995**, 23, 207-215. [\[Link\]](#)
- [14] Yun, C.-H.; Lee, H. S.; Lee, H.; Rho, J. K.; Jeong, H. G.; Guengerich, F. P. *Drug metabolism and disposition*, **1995**, 23, 285-289. [\[Link\]](#)
- [15] Kivistö, K. T.; Neuvonen, P. J.; Klotz, U. *Clinical pharmacokinetics*, **1994**, 27, 1-5. [\[Link\]](#)
- [16] Hofmann, A. W. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1879**, 12, 984-990. [\[Link\]](#)
- [17] Wolff, M. E. *Chemical Reviews* **1963**, 63, 55-64. [\[Link\]](#)
- [18] Breslow, R.; Baldwin, S. W. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, 92, 732-734. [\[Link\]](#)

- [19] Breslow, R.; Winnik, M. A. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, *91*, 3083–3084. [\[Link\]](#)
- [20] Chen, K.; Baran, P. S. *Nature*, **2009**, *459*, 824-828. [\[Link\]](#)
- [21] Brückl, T.; Baxter, R. D.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Accounts of Chemical Research*, **2012**, *45*, 826-839. [\[Link\]](#)
- [22] Chen, M. S.; White, M. C. *Science*, **2007**, *318*, 783–787. [\[Link\]](#)
- [23] White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 7194-7195. [\[Link\]](#)
- [24] Zhao, R.; Chen, X. Y.; Wang, Z. X. *Organic Letters*, **2021**, *23*, 1535-1540. [\[Link\]](#)
- [25] Chen, M. S.; White, M. C. *Science* **2010**, *327*, 566–571. [\[Link\]](#)
- [26] Chen, K.; Eschenmoser, A.; Baran, P. S.; *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **2009**, *48*, 9705-9708. [\[Link\]](#)
- [27] Cavin, C.; Holzhaeuser, D.; Scharf, G.; Constable, A.; Huber, W. W.; Schilter, B. *Food Chemical Toxicology*, **2002**, *40*, 1155-1163. [\[Link\]](#)
- [28] Trinh, K.; Andrews, L.; Krause, J.; Hanak, T.; Lee, D.; Gelb, M.; Pallanck, L. *Journal of Neuroscience*, **2010**, *30*, 5525-5532. [\[Link\]](#)
- [29] Bigi, M. A.; Liu, P.; Zou, L.; Houk, K.; White, M. C. *Synlett*, **2012**, *23*, 2768-2772. [\[Link\]](#)
- [30] Gormisky, P. E.; White, M. C. *Journal of the American Chemical Society*, **2013**, *135*, 14052-14055. [\[Link\]](#)
- [31] Olliaro, P.; Wells, T.N.C. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **2009**, *85*, 584-595. [\[Link\]](#)
- [32] Howell, J. M.; Feng, K.; Clark, J. R.; Trzepakowski, L. J.; White, M. C. *Journal of the American Chemical Society*, **2015**, *137*, 14590-14593. [\[Link\]](#)
- [33] Nanjo, T.; de Lucca Jr, E. C.; White, M. C. *Journal of the American Chemical Society*, **2017**, *139*, 14586-14591. [\[Link\]](#)
- [34] Bigi, M. A.; Reed, S. A.; White, M. C. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 9721–9726. [\[Link\]](#)
- [35] Osberger, T. J.; Rogness, D. C.; Kohrt, J. T.; Stepan, A. F.; White, M. C. *Nature*, **2016**, *537*, 214-219. [\[Link\]](#)
- [36] Börgel, J.; Ritter, T. *Chem*, **2020**, *6*, 1877-1887. [\[Link\]](#)
- [37] Ma, S. G.; Li, M.; Lin, M. B.; Li, L.; Liu, Y. B.; Qu, J.; Li, Y.; Wang, X. J.; Wang, R. B.; Xu, S.; Hou, Q. *Organic Letters*, **2017**, *19*, 6160-6163. [\[Link\]](#)

- [38] Burns, A. S.; Rychnovsky, S. D. *Journal of the American Chemical Society*, **2019**, *141*, 13295-13300. [[Link](#)]
- [39] Santana, V. C.; Rocha, E. C.; Pavan, J. C.; Heleno, V. C.; de Lucca Jr, E. C. *The Journal of Organic Chemistry*, **2022**, *87*, 10462-10466. [[Link](#)]
- [40] Chang, S. F.; Yang, L. M.; Hsu, F. L.; Hsu, J. Y.; Liaw, J. H.; Lin, S. J. *Journal of Natural Products*, **2006**, *69*, 1450-1455. [[Link](#)]
- [41] Bigi, M. A.; Reed, S. A.; White, M. C. *Nature Chemistry*, **2011**, *3*, 216. [[Link](#)]
- [42] White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 7194-7195. [[Link](#)]
- [43] Zhao, J.; Nanjo, T.; de Lucca Jr, E. C.; White, M. C. *Nature Chemistry* **2019**, *11*, 213–221. [[Link](#)]
- [44] Milan, M.; Bietti, M.; Costas, M. *ACS Central Science*, **2017**, *3*, 196-204. [[Link](#)]
- [45] Cianfanelli, M.; Olivo, G.; Milan, M.; Klein Gebbink, R. J.; Ribas, X.; Bietti, M.; Costas, M. *Journal of the American Chemical Society*, **2019**, *142*, 1584-1593. [[Link](#)]
- [46] Call, A.; Cianfanelli, M.; Besalú-Sala, P.; Olivo, G.; Palone, A.; Vicens, L.; Ribas, X.; Luis, J. M.; Bietti, M.; Costas, M. *Journal of the American Chemical Society*, **2022**, *144*, 19542-19558. [[Link](#)]
- [47] Chambers, R. K.; Zhao, J.; Delaney C. P.; White, M. C. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2020**, *362*, 417-423. [[Link](#)]
- [48] Feng, K.; Quevedo, R. E.; Kohrt, J. T.; Oderinde, M. S.; Reilly, U.; White, M. C. *Nature*, **2020**, *580*, 621-627. [[Link](#)]
- [49] Chambers, R. K.; Weaver, J. D.; Kim, J.; Hoar, J. L.; Krska, S. W.; White, M. C. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2023**, *120*, e2300315120. [[Link](#)]
- [50] Sisti, S.; Galeotti, M.; Scarchilli, F.; Salamone, M.; Costas, M.; Bietti, M. *Journal of the American Chemical Society*, **2023**, *145*, 22086-22096. [[Link](#)]
- [51] Borrell, M.; Gil-Caballero, S.; Bietti, M.; Costas, M. *ACS Catalysis*, **2020**, *10*, 4702-4709. [[Link](#)]
- [52] Bietti, M. *Angewandte Chemie International Edition*, **2018**, *57*, 16618-16637. [[Link](#)]
- [53] Chen, D.; Zhang, Y.; Pan, X.; Wang, F.; Huang, S. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2018**, *360*, 3607-3612. [[Link](#)]
- [54] Yayla, H. G.; Wang, H.; Tarantino, K. T.; Orbe, H. S.; Knowles, R. R. *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, *138*, 10794-10797. [[Link](#)]
- [55] Criegee, R. *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1975**, *14*, 745-752. [[Link](#)]

- [56] Perlin, A. S. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, **2006**, *60*, 183-250. [\[Link\]](#)
- [57] Talbot, G.; Gaudry, R.; Berlinguet, L. *Canadian Journal of Chemistry*, **1958**, *36*, 593-596. [\[Link\]](#)
- [58] Diana, M.; Quílez, J.; Rafecas, M. *Journal of Functional Foods*, **2014**, *10*, 407-420. [\[Link\]](#)
- [59] Vargesson, N. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, **2015**, *105*, 140-156. [\[Link\]](#)
- [60] Ito, T.; Ando, H.; Handa, H. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **2011**, *68*, 1569-1579. [\[Link\]](#)
- [61] Robertson, M. J.; Gordon, C. P.; Gilbert, J.; McCluskey, A.; Sakoff, J. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2011**, *19*, 5734-5741. [\[Link\]](#)
- [62] Puerto Galvis, C. E.; Vargas Mendez, L. Y.; Kouznetsov, V. V. *Chemical Biology & Drug Design*, **2013**, *82*, 477-499. [\[Link\]](#)
- [63] Seabrooks, L.; Hu, L. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2017**, *7*, 409-426. [\[Link\]](#)
- [64] Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal P.; Krska, S. W. *Chemical Society Reviews*, **2016**, *45*, 546-576. [\[Link\]](#)
- [65] Moir, M.; Danon, J. J.; Reekie, T. A.; Kassiou, M. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **2019**, *14*, 1137-1149. [\[Link\]](#)
- [66] Liang, Y.-F.; Bilal, M.; Tang, L.-Y.; Wang, T.-Z.; Guan, Y.-Q.; Cheng, Z.; Zhu, M.; Wei, J.; Jiao, N. *Chemical Reviews*, **2023**, *123*, 12313-12370. [\[Link\]](#)
- [67] Mikata, Y.; Nodomi, Y.; Ohnishi, R.; Kizu, A.; Konno, H. *Dalton Transactions*, **2015**, *44*, 8021-8030. [\[Link\]](#)
- [68] Britovsek, G. J.; England, J.; White, A. J. *Inorganic Chemistry*, **2005**, *44*, 8125-8134. [\[Link\]](#)
- [69] Vermeulen, N. A.; Chen, M. S.; White, M. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3078–3084. [\[Link\]](#)

### 7.ANEXOS

