

## FUNCIONALIZAÇÃO DE LIGAÇÕES C—H EM ESTÁGIO TARDIO EM SÍNTESE ORGÂNICA

Eduardo C. S. Rocha,<sup>a</sup> Yasmin N. Salmazo,<sup>a</sup> Marcio Hayashi,<sup>a</sup> César A. D. Zaragoza<sup>a</sup> e Emilio C. de Lucca Júnior<sup>a,\*</sup><sup>a</sup>Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, 13083-970 Campinas – SP, Brasil

Recebido em 30/05/2022; aceito em 10/08/2022; publicado na web em 13/09/2022

LATE-STAGE FUNCTIONALIZATION OF C—H BONDS IN ORGANIC SYNTHESIS. The development of new strategies for the functionalization of the historically inert C—H bond arises as an excellent way to create new carbon—carbon and carbon—heteroatom bonds. With increasingly chemo- and site-selective methods that enables the late-stage functionalization of C—H bonds, the modification of specific sites in natural products and pharmaceuticals without altering their scaffold emerges as a powerful means for the diversification of complex molecules. In this review, we will introduce concepts of late-stage modifications, the use of C—H bond functionalization to forge new carbon—carbon and carbon—heteroatom bonds using metal catalysis and photochemistry in simple examples and their applications in natural products and pharmaceuticals. The aim of the review is to update and display to the reader the contributions and implications of this methodology to organic synthesis.

Keywords: C—H bond functionalization; late-stage functionalization; metal catalysis; natural products; pharmaceuticals.

## INTRODUÇÃO

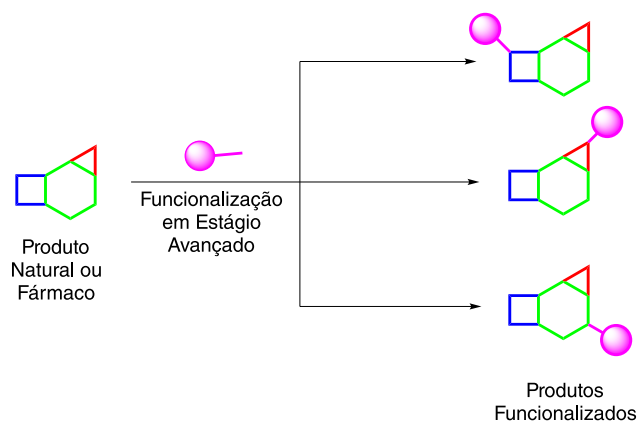
Produtos naturais e seus derivados têm sido utilizados no tratamento de doenças e, mais recentemente, no *design* de novos fármacos, além de servirem como inspiração para o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas. Em muitos casos, as propriedades biológicas do produto natural isolado não são boas o suficiente para que os mesmos sejam utilizados como medicamento e a sua diversificação estrutural se torna uma opção.<sup>1</sup>

Uma estratégia capaz de rapidamente expandir bibliotecas de derivados de produtos naturais é a funcionalização de estágio tardio (do inglês, *late-stage functionalization*). Tobias Ritter define essa estratégia como: “A transformação quimiosseletiva desejada em uma molécula complexa para fornecer ao menos um análogo em quantidade suficiente e pureza para um dado objetivo sem a necessidade de instalar um grupo funcional que sirva exclusivamente para uma dita transformação”.<sup>2,3</sup>

Para que a terminologia “funcionalização em estágio tardio” possa ser utilizada, a molécula complexa a ser funcionalizada pode ser tanto um produto natural como também um intermediário avançado em uma síntese, na qual desafios de quimiosseletividade sejam impostos.

No geral a funcionalização em estágio tardio ocorre em locais específicos em uma molécula, em que condições reacionais distintas possam fornecer produtos funcionalizados em diferentes sítios. Por exemplo, o exemplo geral mostra uma molécula complexa que, dependendo da reação aplicada, pode funcionalizar na posição mais à esquerda (quadrado), região mais à direita (triângulo) ou na região central (hexágono), sem que ocorra a alteração do esqueleto (Esquema 1).

A seletividade de uma reação química pode ser classificada em: quimiosseletividade, regioseletividade e estereosseletividade.<sup>4</sup> A quimiosseletividade, segundo a IUPAC, é “uma reação preferencial de um reagente químico com um de dois ou mais diferentes grupos funcionais” (Esquema 2a).<sup>4,5</sup> Para a quimiosseletividade, a partir do cinamato de metila (**1**), o tratamento com DIBAL-H em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido do tratamento com o sal de Rochelle forneceu o álcool **2**, em que a redução ocorreu no grupo éster, enquanto a hidrogenação com



Esquema 1. Esquema geral de funcionalização em estágio avançado

Pd/C em EtOAc a temperatura ambiente forneceu o éster **3**, sendo a reação seletiva para a olefina.

A regioseletividade é “a que uma direção da formação da ligação ou a quebra ocorre preferencialmente sobre todas as outras direções possíveis” (Esquema 2b).<sup>4</sup> A partir do estireno (**4**), o tratamento com H<sub>2</sub>O e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> forneceu o álcool terciário **5**, com a adição da água via Markovnikov, enquanto o uso de BH<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O seguido de oxidação forneceu o álcool primário **6**, com a formação do produto via anti-Markovnikov.

A estereosseletividade é “a formação preferencial de um estereoisômero sobre outro em uma reação química”, e a diastereosseletividade é a formação preferencial de um diastereoisômero frente a outro (Esquema 2c).<sup>4</sup> O tratamento de acetoacetato de etila (**7**) em condições de hidrogenação assimétrica catalisada por complexo de rutênio e ligante (*R*)-BINAP produziu o álcool (*R*)-**8**, enquanto o uso do enantiômero (*S*)-BINAP forneceu o correspondente (*S*)-**8**. A redução da cetona **9**, como uma mistura racêmica, por LiAlH<sub>4</sub>, levou à formação de uma mistura diastereomérica **10** e **11**, com uma relação 1,2-*anti* e 1,2-*syn*, respectivamente.

As reações de funcionalização C—H se encaixam na mesma descrição que a “quimiosseletividade”. No entanto, a IUPAC ainda não considera a ligação C—H como um grupo funcional, pelo fato dessa ligação ser tradicionalmente inerte frente aos outros grupos funcionais. A funcionalização dela se aproxima da definição de

\*e-mail: eluccajr@unicamp.br

quimiosseletividade, pois um reagente consegue diferenciar uma ligação C—H frente a outras ligações C—H. Da mesma forma é relacionado com a regioseletividade, pois funcionaliza uma ligação C—H em uma posição frente a outras posições.<sup>6,7,8</sup>

Nos últimos anos, há o aumento do uso do termo “sitosseletividade” para explicar a seletividade em reações de funcionalização da ligação C—H, apesar desse termo não estar definido na IUPAC. A sitiosseletividade, segundo Guangbin Dong, é “a capacidade de diferenciar a reatividade de um mesmo tipo de um grupo funcional presentes em ambientes diferentes na molécula.”<sup>9</sup>

Conseguir a sitiosseletividade de uma reação é uma tarefa formidável, pois como são os mesmos tipos de grupos funcionais, a tendência é que possuam reatividades próximas, fornecendo o mesmo produto em uma condição reacional. Dessa forma, a diferença de energia de ativação entre as reações contendo tais grupos é pequena.<sup>9</sup>

Uma reação categorizada como sitiosseletiva é a funcionalização de ligações C—H, como, por exemplo, a oxidação C—H da artemisina (**12**), realizada por White e colaboradores, utilizando catalisadores de ferro non-heme (*S,S*)-Fe(PDP) e (*S,S*)-Fe(CF<sub>3</sub>-PDP) para oxidar ligações C—H diferentes, dependendo do catalisador utilizado.

Ao utilizar o catalisador (*S,S*)-Fe(PDP), a oxigenação ocorre na ligação C—H terciária, sendo mais seletivo do que em relação à ligação C—H de metileno, de tal forma que o produto **13** seja obtido em 54% de rendimento. Ao utilizar um catalisador mais eletrofílico (*S,S*)-Fe(CF<sub>3</sub>-PDP), a ligação C—H de metileno, presente na posição C10, pôde ser funcionalizada, fornecendo a cetona **14** com uma maior seletividade frente ao outro catalisador (Esquema 3).<sup>10</sup>

Ser capaz de modificar uma molécula bioativa de maneira precisa e eficiente, sem que altere o esqueleto, é um desafio na química orgânica altamente desejável, e a estratégia capaz de contornar esse desafio é a funcionalização da ligação C—H.<sup>2,6,11</sup> Historicamente, a ligação C—H sempre foi tratada como inerte, com poucos trabalhos envolvendo a funcionalização C—H.

Em 1970, Breslow e colaboradores reportaram a oxidação remota do colestanol (**15**) para obter a cetona **16**, apesar do baixo rendimento, mas com uma boa seletividade, frente às outras ligações C—H

(Esquema 4a).<sup>12</sup> Para isso, a partir do éster de colestanol foi realizada a ciclização radicalar seletiva no C14 para obter um álcool terciário, seguida da desidratação para formar uma olefina. Foi realizada a ozonólise desta olefina, seguida da hidrólise para obter a cetona **16**. Esse exemplo foi o pioneiro em oxidação C—H em molécula mais complexa seletivamente.

Em 1972, Shilov e colaboradores desenvolveram uma reação de ativação da ligação C—H de metano (**17**) mediada por complexo de platina, este que passa por intermediários de platina (IV), de alta valência, para obter a mistura de metanol (**18**) e cloreto de metila (**19**). Este exemplo se tornou o primeiro a utilizar complexos metálicos para a funcionalização de metano (Esquema 4b).<sup>13</sup>

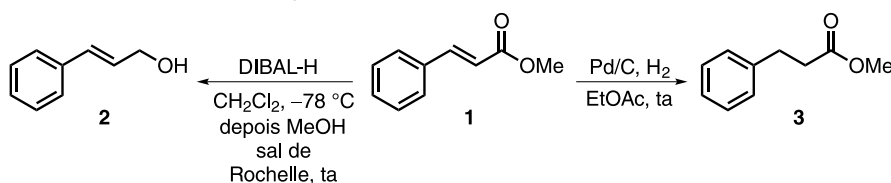
Em 1983, Barton e colaboradores reportaram a oxidação C—H do adamantano (**20**) utilizando catálise de ferro, obtendo majoritariamente álcool secundário **22** e cetona **23** na frente do álcool terciário **21**.<sup>14</sup> Nos primeiros exemplos, foi empregado o uso de ferro metálico, sulfeto de hidrogênio, piridina e mistura de água e ácido acético, com o oxigênio molecular como fonte para a inserção de oxigênio na molécula. Esse tipo de reação ficou conhecida como reações de Gif, em homenagem à cidade de Gif-sur-Ivette, local onde os primeiros exemplos dessa reação foram realizados (Esquema 4c).

Em 1992, Curci e colaboradores introduziram a oxidação do esteroide **24** utilizando trifluorometildioxirano (TFDO) **25**, um dioxirano com alta reatividade, fornecendo o produto **26** (Esquema 4d).<sup>15</sup> Esse reagente, além de oxidar a ligação C—H mais distante de um grupo retirador de elétrons, consegue realizar a funcionalização C—H de maneira concertada, sem que ocorra a formação de radical ou de carbocátion.

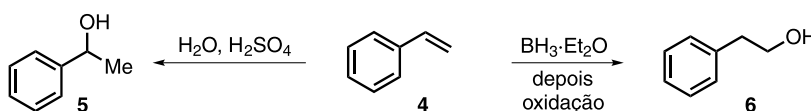
Além disso, em 2001, Li e colaboradores utilizaram a catálise enzimática para hidroxilar derivados de pirrolidina **27** para o produto **28** (Esquema 4e).<sup>16</sup> As células envolvidas, além da utilização após o crescimento, foram também utilizadas após meses de congelamento, sem que houvesse perda da atividade.

Após os anos 2000, o número de estudos envolvendo reações de funcionalização de ligações C—H aumentou significativamente, trazendo com isso o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a funcionalização quimiosseletiva dessas ligações.<sup>7,8</sup>

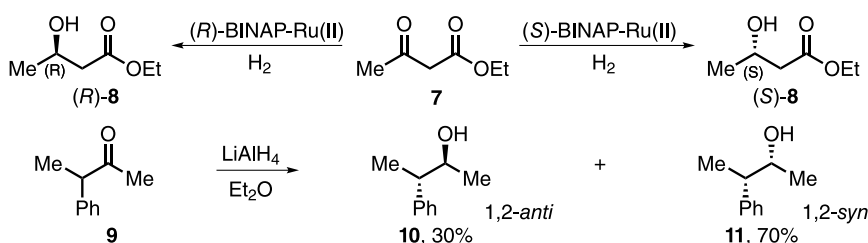
a) Quimiosseletividade em redução de carbonila



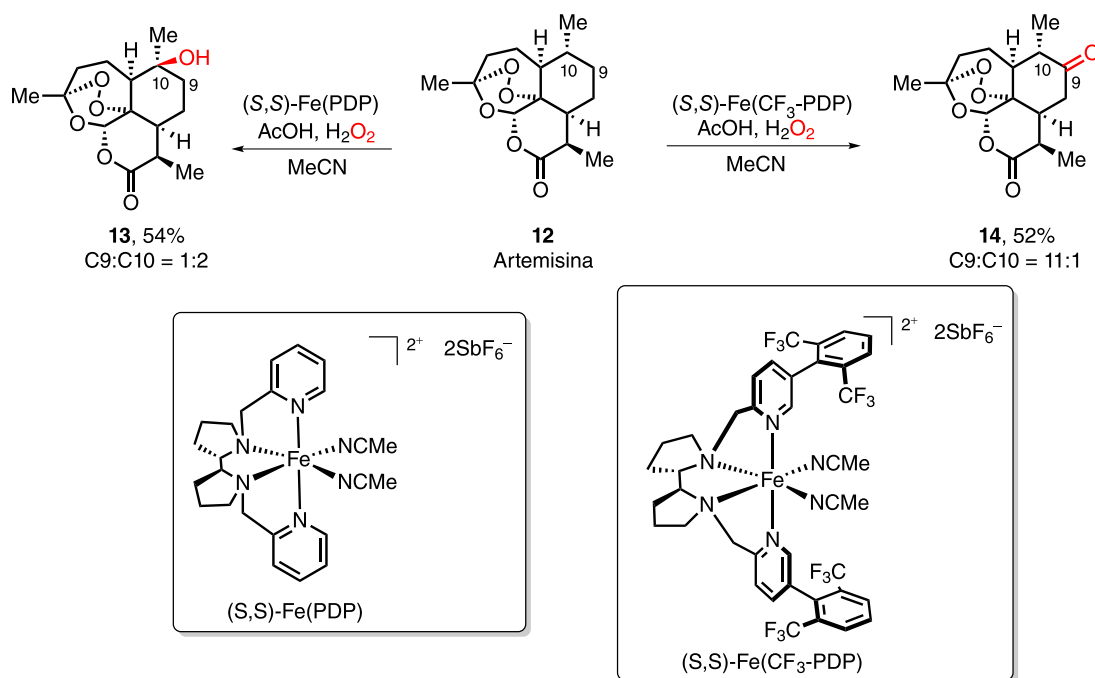
b) Regioseletividade em hidratação de olefina



c) Enantiosseletividade e Diastereosseletividade em redução de carbonila

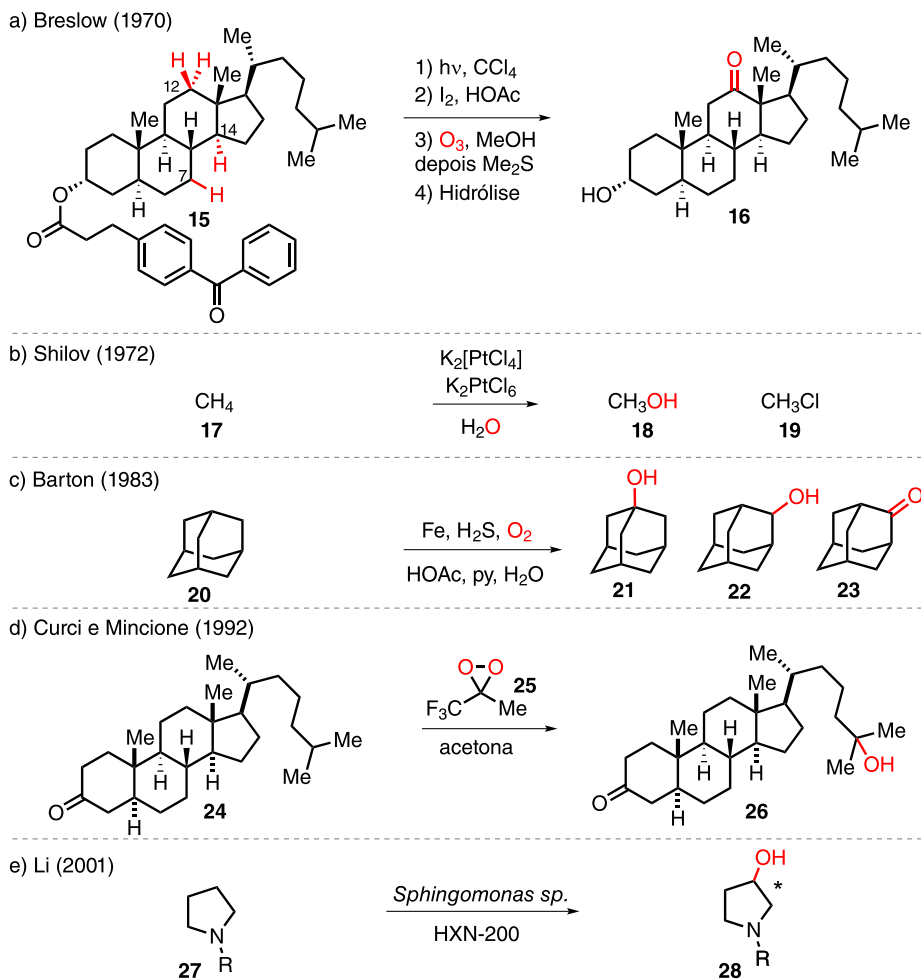


Esquema 2. Exemplos de: (a) Quimiosseletividade; (b) Regioseletividade; (c) Enantiosseletividade e Diastereosseletividade

Esquema 3. Oxidação C—H de artemisina (**12**)

Esses avanços tiveram um grande impacto tanto na área de síntese total,<sup>17</sup> quanto na área de funcionalização em estágio avançado, em que produtos naturais foram funcionalizados para obter derivados com

melhor atividade biológica. Também foram reportadas derivatizações de candidatos de fármacos, diodos orgânicos emissores de luz (da sigla, OLEDs), estruturas metalorgânicas (da sigla, MOFs) e



Esquema 4. Exemplos históricos de funcionalização C—H por: (a) Breslow; (b) Shilov; (c) Barton; (d) Curci e Mincione; (e) Li

polímeros, mostrando o alcance que essa estratégia pode ter.<sup>3,7,8,18</sup>

No geral, existem duas estratégias na lógica de funcionalização C—H para favorecer a formação de um produto de forma seletiva: a “dirigida” e a “inata”.<sup>19</sup>

A funcionalização C—H dirigida utiliza um segundo grupo funcional na molécula, o qual é chamado de grupo diretor ou grupo dirigente, para coordenar a um complexo metálico, e direcionar reatividade a uma ligação C—H mais próxima.

Um exemplo deste tipo de funcionalização é o uso da 8-amino quinolina como grupo diretor para a arilação C—H, introduzida por Daugulis e colaboradores. No exemplo, é utilizado o substrato **29** que, na presença do iodeto de arila **30**, Pd(OAc)<sub>2</sub> e AgOAc, sofre a reação de arilação para fornecer o produto **31** (Esquema 5a).<sup>19,20,21</sup>

Já a funcionalização inata é a funcionalização da ligação C—H baseada na reatividade natural do substrato frente a um reagente, sem o uso de grupos direcionadores.<sup>9,19</sup> A reação de cloração radicalar de esclareólídeo (**32**), desenvolvida por Alexian, Vanderwal e colaboradores, na presença da cloroamida **33**, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em benzeno, e sob luz visível, fornece o produto clorado **34** (Esquema 5b).<sup>22</sup>

O desenvolvimento dessa lógica permite com que ligações C—H, antes não possíveis de serem exploradas, possam ser funcionalizadas.

Um exemplo recente desta lógica aplicada a produtos naturais é o trabalho desenvolvido por Stoltz e colaboradores, onde diversas estratégias de funcionalização de ligações C—H para a obtenção de análogos de um derivado da ciantiwigina **36** foram utilizadas (Esquema 6).<sup>23</sup>

O composto **36** foi obtido em 7 etapas a partir do ácido succínico (**35**), e a partir dele, foi realizada uma oxidação de Riley para acessar o produto **37** e uma hidrogenação para acessar ao intermediário **38**.

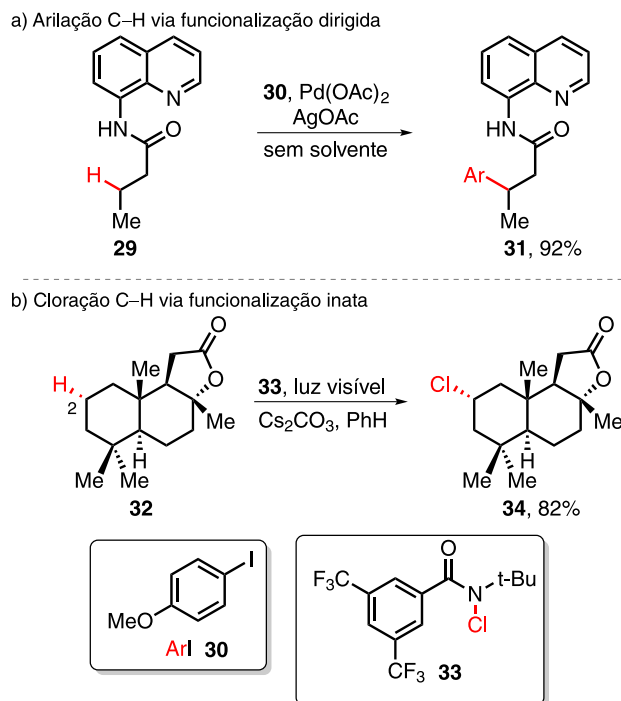
A partir do composto **38**, foram realizadas reações de oxidação catalisadas por rutênio [(Me<sub>3</sub>tacn)RuCl<sub>3</sub>] e ferro (*R,R*)-Fe(CF<sub>3</sub>-PDP) para obter o álcool e a cetona **39** e **40**, respectivamente. Do mesmo intermediário **38**, foram realizadas uma aminação catalisada por ródio [Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>] e uma azidação envolvendo a molécula **42**, obtendo os produtos **41** e **43**, respectivamente. Por fim, foi realizada a cloração sítiosseletiva utilizando o reagente **33**, cujo produto **44** foi obtido.<sup>23</sup>

Herzon e colaboradores aplicaram a mesma lógica de funcionalização C—H para obter derivados da pleuromutilina (**51**), um diterpeno utilizado como antibiótico, capaz de inibir a síntese de proteínas.<sup>24</sup> Nesse caso, reações de silação C—H catalisadas por irídio seguidas por uma oxidação de Tamao–Fleming para formar 1,3- e 1,4- dióis foram utilizadas (Esquema 7a).<sup>25</sup> Diferente da metodologia descrita por Breslow, em que ocorre a ozonólise de olefina para a formação de dicetonas, a oxidação de Tamao–Fleming faz a conversão de uma ligação C—Si para o álcool correspondente, com o uso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como oxidante.

A hidroxila no C11 da pleuromutilina foi utilizada como um grupo diretor para funcionalizar as metilas nas posições C17 e C18, obtendo os produtos **52**, **53** e **54** (Esquema 7b). Para obter o produto **53**, a pleuromutilina foi tratada com dietilzinco para epimerizar o C12, e favorecer a oxidação no C17 da metila. Proteções das hidroxilas de C22 e C18 do intermediário **52**, seguida da sequência silação C—H e oxidação de Tamao–Fleming forneceu o produto **54**.

A hidroxila do C14 da pleuromutilina também foi utilizada como grupo dirigente para funcionalizar a ligação C—H das metilas das posições C15 e C16 do **51**, para acessar aos compostos **55**, **56** e **57**. O tratamento de **51** com BOMCl, saponificação, redução de olefina, silação C—H, oxidação de Tamao–Fleming, esterificação seletiva e hidrogenólise forneceu o produto **55**, via isomerização do éster de O14 para O16.

O álcool no C16 obtido foi acetilado, seguido da silação C—H e oxidação de Tamao–Fleming, fornecendo o produto **56**. O tratamento da pleuromutilina com trimetilortofornato e ácido



Esquema 5. Exemplos de funcionalização C—H: (a) dirigida; (b) inata

sulfúrico forneceu o 4-*epi*-pleuromutilina, que foi submetida à saponificação, hidrogenação, silação C—H e oxidação de Tamao–Fleming, formando o produto **57**.<sup>26</sup>

Neste artigo de revisão abordaremos o desenvolvimento de metodologias para a funcionalização de ligações C—H que foram utilizados na modificação em estágio tardio de produtos naturais e fármacos.

Os exemplos aqui apresentados envolvem catálise metálica e fotoquímica na formação de ligações C—C, C—O, C—N, C—S, C—Si, C—Halogênio. Funcionalizações de ligações C—H por meios eletroquímicos, organocatalisadas ou biocatalisadas não serão cobertos por este trabalho. Funcionalização de ligações C—H ativadas como, por exemplo, em posições alílicas ou benzílicas também não serão cobertas.

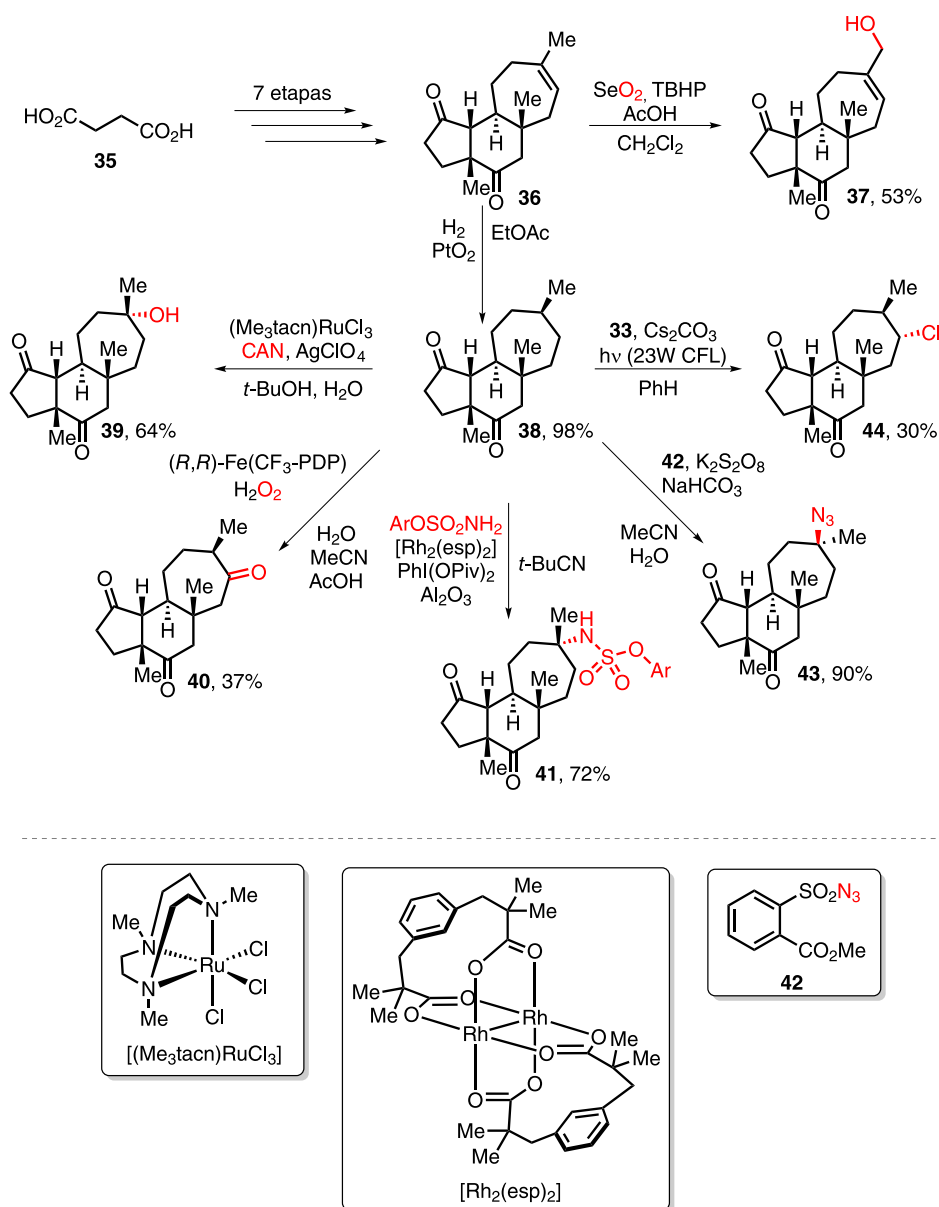
## FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES C—C

A formação de ligações C—C é de importância central para a síntese orgânica ao possibilitar a obtenção de moléculas mais complexas a partir de outras mais simples e disponíveis comercialmente.<sup>27</sup>

O uso de metais de transição como catalisadores para a formação de novas ligações C—C tem se mostrado uma estratégia sintética promissora devido à sua seletividade, rendendo, por exemplo, o prêmio Nobel de Química de 2005 para Yves Chauvin, Robert H. Grubbs e Richard R. Schrock “pelo desenvolvimento do método de metátese de olefinas na síntese orgânica”.<sup>28</sup> Além disso, em 2010, Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki, foram laureados por reações de “acoplamento cruzado catalisadas por paládio na síntese orgânica”.<sup>29</sup>

Nas últimas décadas, a alquilação e a arilação de ligações C—H têm se mostrado um campo com grande potencial permitindo sínteses mais eficientes e econômicas.

A funcionalização em estado avançado de ligações C—H para a formação de novas ligações C—C através da utilização de organometálicos permitiu o desenvolvimento de novos fármacos, como por exemplo, o inibidor SPT, e produtos naturais, como o ácido litospérmico, ambos com etapas-chaves a funcionalização C—H.<sup>7,8,30</sup>



Esquema 6. Análogos de ciantiwigina via funcionalização C—H inata

Em 2015, Shi, Xia e colaboradores desenvolveram uma metodologia capaz de arilar ligação C—H de maneira dirigida em carbonos  $\beta$  a éteres de oxima **58** através da utilização do sal de diaril iodônio não-simétrico **59** como agente arilante. Além disso, foram envolvidos  $\text{AgNTf}_2$  e  $\text{PivOH}$  como aditivos, e o complexo sanduíche de irídio (III)  $[(\text{Cp}^*\text{IrCl}_2)_2]$  como catalisador, fornecendo os produtos arilados **60** (Esquema 8).<sup>31</sup>

O aumento do volume estérico causado pelos grupos adjacentes reduz gradualmente o rendimento, como observado em **60a-60c**. Há seletividade para a funcionalização de ligações C—H na posição  $\beta$  primárias frente a secundárias, como observado na formação exclusiva de **60d**.

Substratos com hidrogênios na posição  $\alpha$  se mostraram compatíveis com a metodologia, assim como composto cíclico **60e**. Piridinas podem atuar como grupos dirigentes além de éteres de oxima, sendo capazes de fornecer produtos monoarilados com excelentes rendimentos, como visto em **60f**.

Após estudos computacionais, o mecanismo reacional proposto inicia-se com a coordenação da oxima **58** ao catalisador de irídio levando à formação do intermediário **61** (Esquema 9). Com o

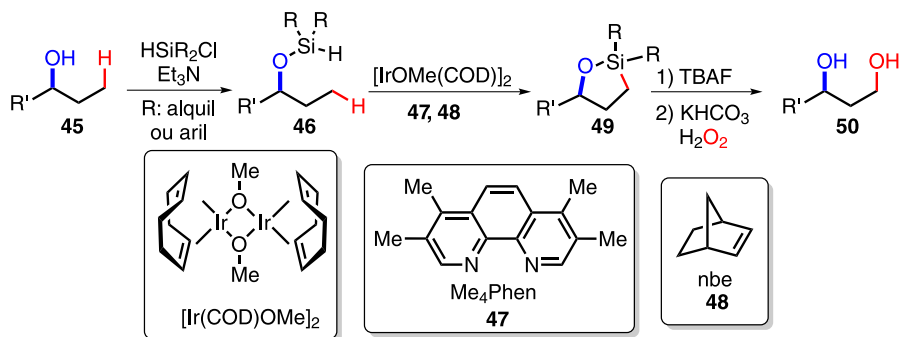
auxílio da base, a abstração do hidrogênio na posição  $\beta$ , formando o metalacilo **62**, ocorre via metalação-desprotonação concertada (da sigla em inglês, *CMD*), liberando ácido trifílico. Em seguida, a adição oxidativa do sal de diaril iodônio **59** no intermediário **62**, na qual o átomo de irídio passa do estado de oxidação III para V, fornece o intermediário **63**. Por fim, após uma etapa de eliminação redutiva, a oxima **60** é liberada e o ciclo catalítico é restaurado.<sup>31</sup>

Neste ciclo catalítico, é importante ressaltar que há a formação *in situ* de **59**, com  $\text{NTf}_2$  como base, tornando o processo da adição oxidativa mais favorável, quando comparada com o sal de diariliodônio contendo o  $\text{OTf}$  como base.

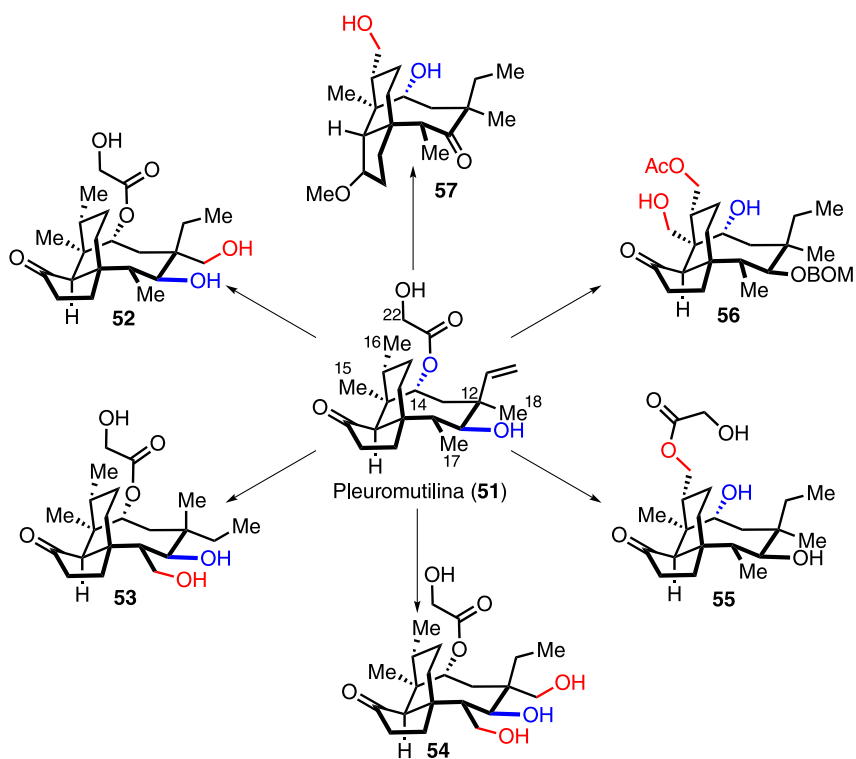
Esta metodologia foi aplicada na arilação em  $\beta$  de um derivado do ácido oleanólico **64**, um triterpeno não tóxico encontrado nas plantas da espécie *Phytolacca americana*, conhecido por apresentar propriedades antivirais e antitumorais.<sup>32</sup> Ao utilizar o sal de diaril iodônio simétrico **65**,  $\text{AgNTf}_2$ ,  $\text{PivOH}$  e  $[(\text{Cp}^*\text{IrCl}_2)_2]$  obteve-se unicamente o diastereoisômero **66** em 38% de rendimento (Esquema 10).<sup>31</sup>

Uma estratégia semelhante foi explorada por Chen e colaboradores, ao realizarem a arilação em  $\beta$  de éteres de oxima com o auxílio de sais de diaril iodônio simétricos, utilizando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como catalisador.<sup>33</sup>

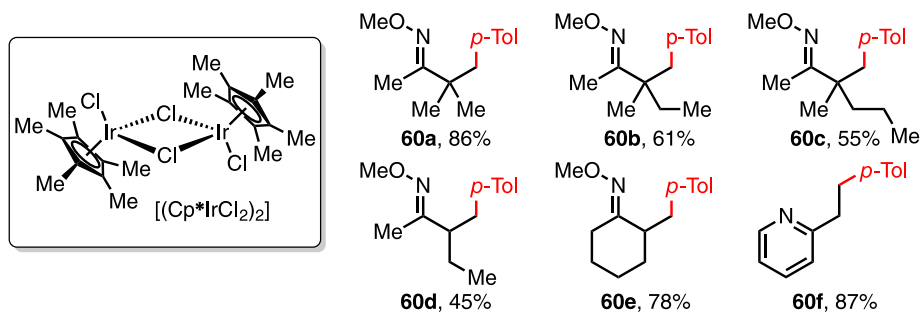
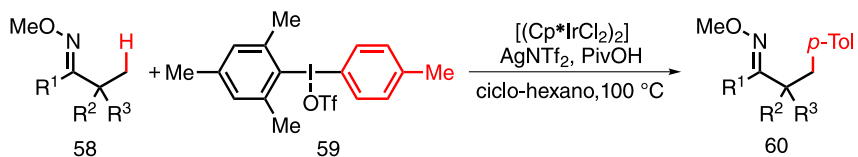
## a) Sililação C-H/ Oxidação de Tamao–Fleming



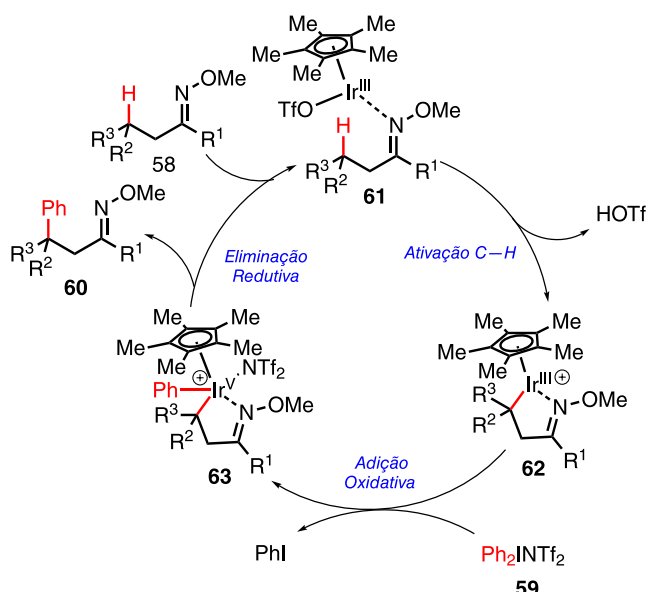
## b) Derivatização da pleuromutilina



Esquema 7. Análogos de pleuromutilina (51) via funcionalização C–H dirigida



Esquema 8. Escopo de produtos obtidos a partir da arilação C–H de oximas



Esquema 9. Mecanismo de reação para a arilação C—H de oximas

Em relação ao trabalho do Xia, Shi e colaboradores, que utilizava catalisador de irídio, a metodologia desenvolvida pelo grupo de pesquisa de Chen utilizou catalisador de paládio, mais barato do que o correspondente acima, e pôde funcionalizar ligações C—H de metilenos, expandindo o escopo da reação desenvolvida.

Para a oxima **67**, a arilação utilizando o sal de diaril iodônio **68**, catalisador de paládio, seguida da hidrólise ácida, forneceu a cetona **69** arilada na posição  $\beta$  em 42% de rendimento para duas etapas. Para a oxima **70**, que contém o substituinte adamantano, a arilação nas mesmas condições reacionais, e com o sal de diaril iodônio **71**, produziu a oxima **72** arilada em 47% de rendimento (Esquema 11).

O derivado da metasterona **73**, um esteroide anabolizante utilizado para aumentar o rendimento físico de atletas, considerada uma substância proibida em 2006 pela *World Anti-Doping Agency* (WADA),<sup>34</sup> forneceu o produto monoarilado **74**, em 81% de rendimento. Foi utilizado o sal de diaril iodônio **69**, PivOH, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e Pd(OAc)<sub>2</sub>, seguido pela hidrólise do éter de oxima em meio ácido. Essa condição reacional mostrou tolerância à presença de uma hidroxila terciária.

Já o composto **75**, um derivado do ácido glicirretínico, conhecido comercialmente como enoxolona, um triterpeno encontrado nas raízes das plantas da espécie *Glycyrrhiza glabra* (alcauz), que apresenta propriedades anti-inflamatórias, antivirais e antitumorais,<sup>35</sup> forneceu um produto diarilado **76** em 69% de rendimento (Esquema 12).

Em 2016, Gaunt e colaboradores desenvolveram uma metodologia de carbonilação C—H de amins alifáticas **77** em posição  $\beta$  catalisadas por paládio para obter  $\beta$ -lactamas **83** (Esquema 13).<sup>36</sup> Para isso, além dos catalisadores de paládio (II), foram utilizados o gás

CO para a carbonilação, ácido adamantano-1-carboxílico (AdCO<sub>2</sub>H, **78**) ou ácido 2,4,6-trimetilbenzóico (MesCO<sub>2</sub>H; **79**) como ácidos impedidos estericamente para o ataque da amina ao paládio durante o ciclo catalítico.

O acréscimo da benzoquinona (**80**) facilita a etapa de eliminação redutiva, enquanto o uso de ligantes nitrogenados, sendo uma quinolina **81** ou quinuclidina **82**, permitiu que o catalisador e outros aditivos pudessem ser utilizados em uma menor quantidade. Por fim, o Cu(OAc)<sub>2</sub> oxida o paládio, regenerando o ciclo catalítico.

O aumento do volume estereo observado em **83a–83d** resulta em um menor rendimento da reação; a reação com a fenil isopropilamina **83e** não teve sucesso nessas condições reacionais, por conta do efeito de ressonância entre o nitrogênio e o anel aromático nesse tipo de substrato. Uma variedade de grupos funcionais se mostrou tolerante como, por exemplo, a sulfona **83f**, éster **83g** e a pirimidina **83h**.<sup>36</sup>

O mecanismo de reação proposto inicia-se com a troca de ligantes do pré-catalisador Pd(OAc)<sub>2</sub> para o catalisador Pd(O<sub>2</sub>CR)<sub>2</sub> (Esquema 14). Após coordenação da amina alifática **77** ao átomo de paládio, fornecendo o intermediário **84**, ocorre a coordenação de CO para gerar o intermediário **85**, com a formação do anidrido **86**.

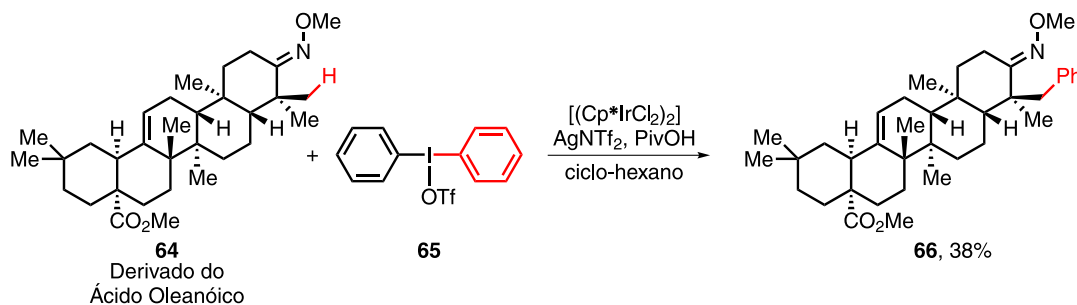
Com base nos estudos computacionais e efeito isotópico, a etapa de carbamilação ocorre com o ataque da amina ao anidrido, obtendo a amida **87** e, com o auxílio de benzoquinona (**80**), ocorre a ativação da ligação C—H, formando o metalacido de 5 membros **88**. A etapa da eliminação redutiva, juntamente com a regeneração do catalisador via oxidação por Cu(OAc)<sub>2</sub>, forneceu a  $\beta$ -lactama **83**.<sup>36</sup>

O derivado do salbutamol **89**, um fármaco utilizado no tratamento da asma por promover a dilatação dos brônquios, forneceu a  $\beta$ -lactama **90** com rendimento de 40%, quando utilizado a condição *a* (Esquema 15).<sup>37</sup> Ao se utilizar a condição *b* para a reação de carbonilação C—H em um derivado da dobutamina **91**, um fármaco desenvolvido nos anos 70 e usado no combate da insuficiência cardíaca por suas propriedades vascular e arritmogênica, o composto **92** foi obtido em 72% de rendimento.<sup>38</sup>

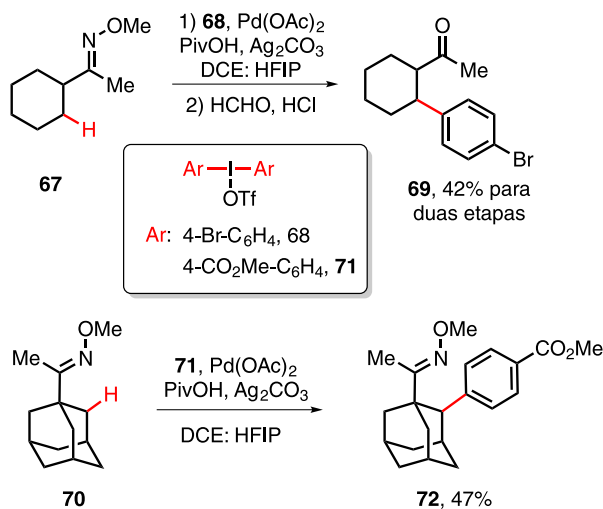
Yu e colaboradores desenvolveram uma metodologia catalisada por Pd(OAc)<sub>2</sub> capaz de realizar reações de carbonilação e olefinação utilizando CO e etileno, respectivamente, em ligações C—H em posições  $\delta$  ou  $\gamma$  de éteres benzílicos **93**, utilizando C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H e AgOAc como aditivos em HFIP (Esquema 16).<sup>39</sup> A utilização de um grupo diretor bidentado, aliado ao oxigênio do éter benzílico, controla a regioselectividade da reação, obtendo ésteres **94**.

A análise das condições reacionais revelou que os produtos **94a–94c**, provenientes de álcoois primários, secundários e terciários, respectivamente, são compatíveis com o sistema desenvolvido, fornecendo produtos com rendimentos moderados a altos, assim como substratos que possuem outro oxigênio coordenante como, por exemplo, **94d**.

Ligações C—H metilênicas em anéis como ciclopropano **94e** e ciclobutano **94f** também são seletivamente funcionalizadas. A carbonilação de uma ligação  $\delta$  C—H foi possível como visto no produto **94g**.<sup>39</sup>



Esquema 10. Arilação do derivado do ácido oleanólico



Esquema 11. Arilação C—H de metileno catalisada por paládio

A olefinação da ligação C—H do éter **95** ocorreu através de um mecanismo similar à reação de carbonilação, mas, nesse caso, com o uso de Pd(OAc)<sub>2</sub>, AgTFA, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e Cu(OAc)<sub>2</sub> para a inserção de etileno, um gás barato e abundante com enorme potencial sintético. Foram obtidos dessa metodologia os produtos olefinados **96a** e **96b** como isômeros, em 14% e 38%, respectivamente (Esquema 17).<sup>40</sup>

O derivado do estradiol (**97**), esteroide de importância para o sistema vascular e sexual feminino, se mostrou um substrato eficaz para expor o potencial de ambas as transformações de carbonilação e olefinação sob as condições mencionadas, obtendo o éster **98** em 54% e os isômeros **99a** e **99b** em 11% e 27%, respectivamente (Esquema 18).<sup>40</sup>

Em 2016, Rovis e colaboradores desenvolveram uma reação de acoplamento entre uma amida **100** e um alceno **101** disponível comercialmente, catalisada por complexo de irídio e sob irradiação de luz azul, fornecendo o produto **102** (Esquema 19).<sup>41</sup> Para isso, além da amida e o alceno, foram utilizados o fotocatalisador [Ir(dFCF<sub>3</sub>)

ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> como base para abstrair o próton da ligação N—H, em PhCF<sub>3</sub>.

A presença do grupo trifluoroacetamida como grupo diretor facilita a transferência 1,5 do átomo de hidrogênio (1,5-HAT). Estudos revelaram que a reação ocorre em substratos que possuem substituintes α ao nitrogênio, fornecendo o produto **102a** em bom rendimento.

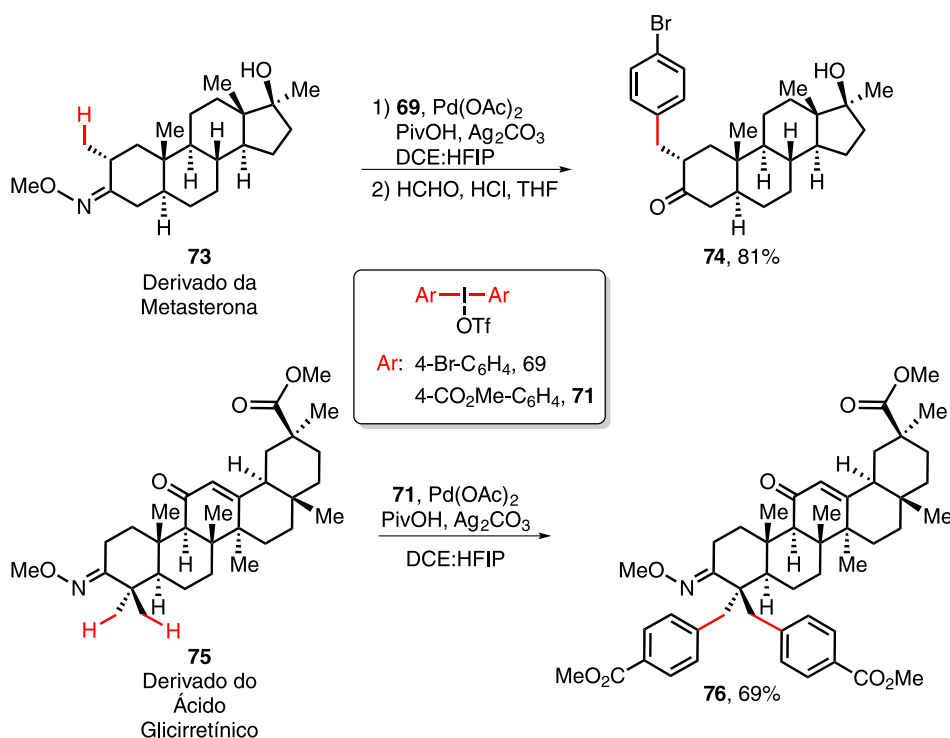
A variação do ambiente estereo dos grupos substituintes ao redor da ligação C—H inerte tem pouca influência no rendimento das reações, fornecendo **102b-102e** em rendimentos de moderados a bons. Há uma preferência para a funcionalização da ligação C—H através do 1,5-HAT frente a 1,6-HAT ou outra C—H terciária, como visto em **102f** e **102g**.

O ciclo fotocatalítico proposto para essa reação consiste na irradiação de luz azul sobre o complexo de irídio, que passa para o estado excitado Ir(III)\* que, com auxílio de uma base, abstrai o próton da ligação N—H da amida **100**, formando o radical **103**, e o complexo Ir(II) com a base protonada [B—H]<sup>+</sup> (Esquema 20). Esse processo de transferência de um elétron entre duas espécies (do inglês, *single-electron transfer*, SET), é uma etapa importante para a formação de intermediário contendo radical, e para reações que passam por mecanismos radicalares.

Após a formação do radical **103**, ocorre a 1,5-HAT, fornecendo o intermediário radicalar **104**, que realiza a adição conjugada com o alceno **101**, via reação de Giese, gerando o intermediário **105**. Esse intermediário, em conjunto com [B—H]<sup>+</sup> e Ir(II), realizam um segundo SET, fornecendo o produto **102** e regenerando o ciclo fotocatalítico.<sup>41</sup>

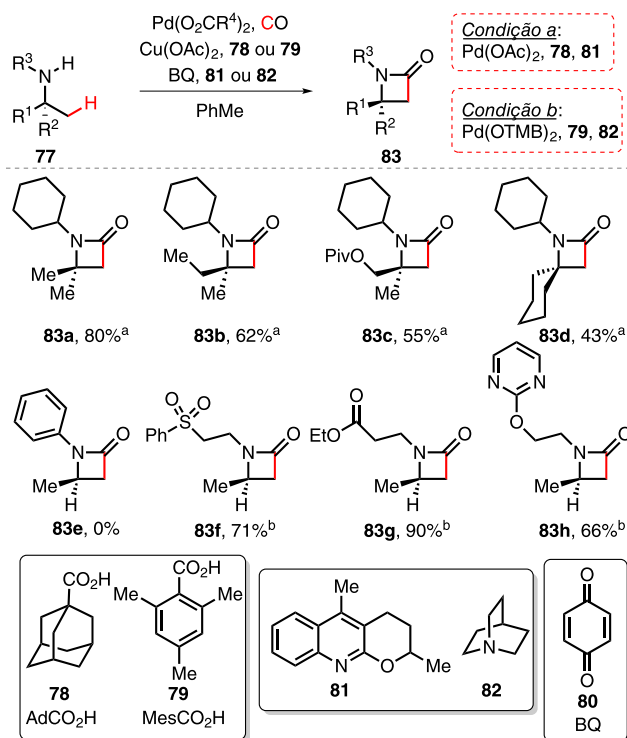
O derivado da pregabalina **106**, um fármaco utilizado no tratamento da ansiedade e dor periférica por conta de seus efeitos analgésico, ansiolítico e anticonvulsivante também foi funcionalizado fornecendo **108** em 70% de rendimento (Esquema 21).<sup>42</sup> Já a funcionalização do derivado do ácido litocólico **109** possibilitou a obtenção de uma mistura diastereoisomérica de **111** com rendimento de 70%.

Davies e colaboradores exploraram a alquilação de ligações

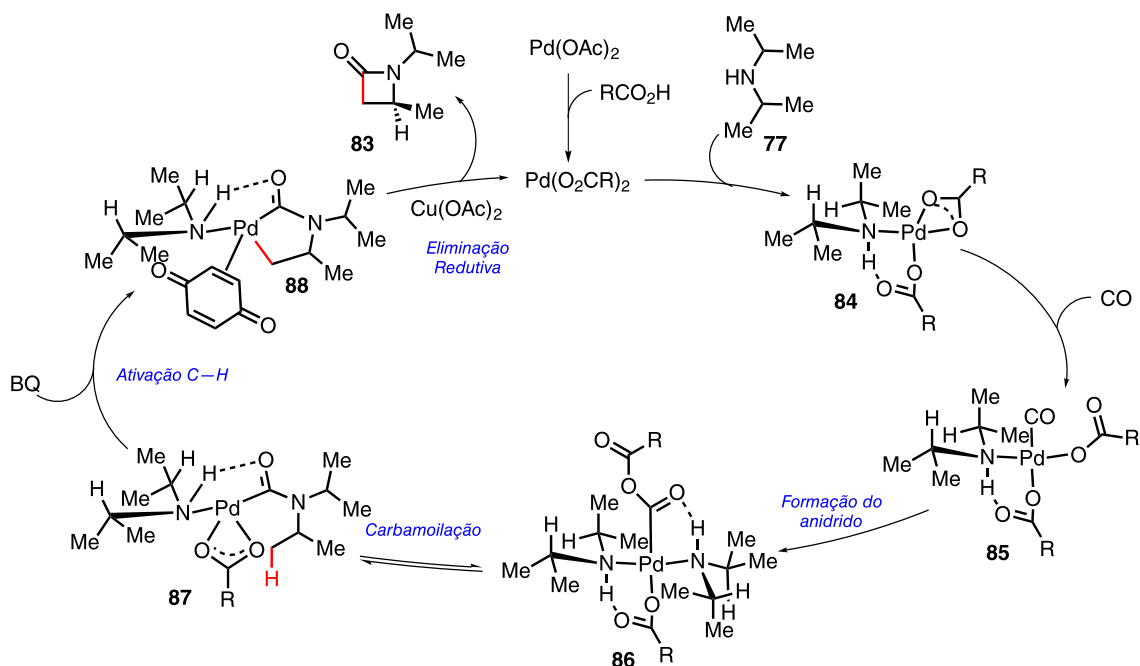


Esquema 12. β-arilação em moléculas complexas derivadas de produtos naturais





Esquema 13. Escopo de carbonilação de ligações C—H alifáticas em aminas



Esquema 14. Mecanismo proposto para a carbonilação C—H de aminas alifáticas

C—H terciárias catalisada pelo complexo quiral de dirródio Rh<sub>2</sub>(S-TCPTAD)<sub>4</sub> utilizando diazocompostos **112** como fonte de carbeno e três equivalentes de substrato **113**, fornecendo o produto alquilado **114** em bom rendimento e enantiosseletividade (Esquema 22).<sup>43</sup>

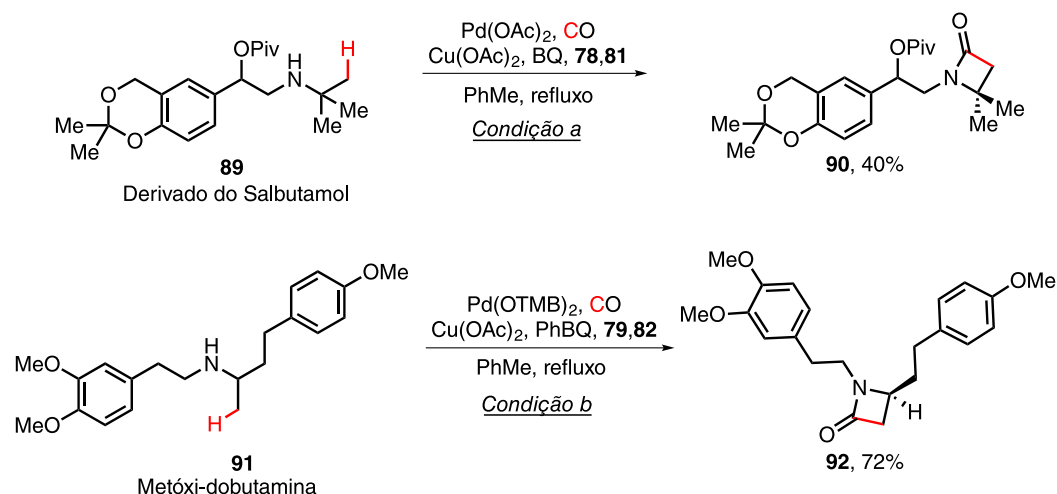
O escopo da reação revelou que o sistema é sensível ao ambiente estéreo próximo ao sítio terciário, sendo que quando esse se encontra impedido a reação ocorre em um sítio secundário ou terciário menos impedido **114a-114d**.

A diminuição da temperatura aumenta a regioseletividade e enantiosseletividade em detrimento do rendimento, como indicado no

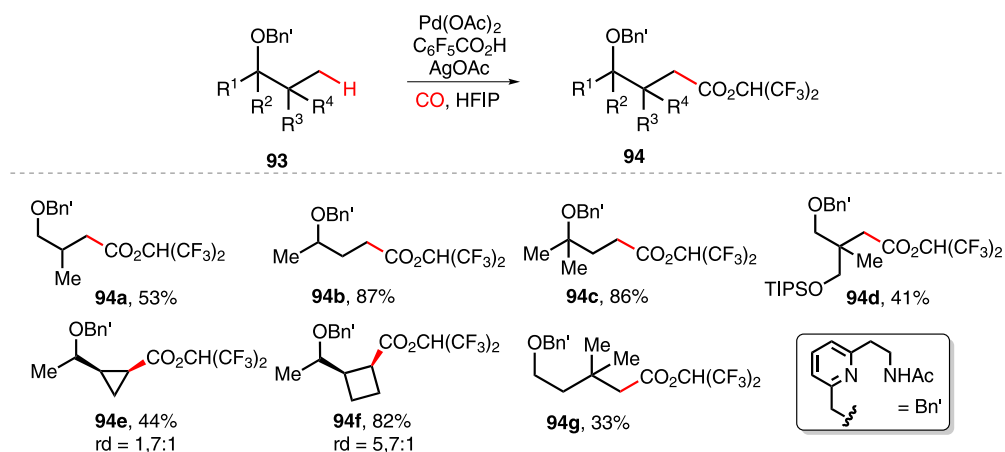
produto **114c**. A reação ocorre de maneira satisfatória com substratos que contêm outros grupos funcionais como, por exemplo, bromo **114e**, éster **114f**, e grupos nucleofílicos, como pirimidinas **114g**.<sup>43</sup>

O ciclo catalítico para essa reação consiste na reação do complexo de dirródio com o composto diazo **112**, formando o carbenóide **115**, com a liberação de N<sub>2</sub>. O complexo **115**, mais reativo, irá realizar a inserção C—H de alcano, fornecendo o produto **114**, e regenerando o ciclo catalítico (Esquema 23).<sup>44</sup>

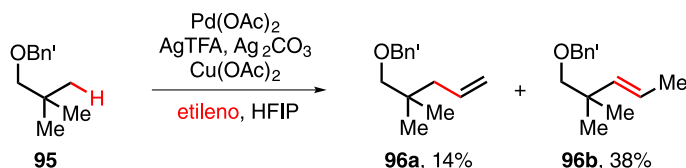
Esta metodologia mostrou-se compatível com acetato de vitamina E (**116**) e acetato de colesterol (**119**), utilizando o diazo composto



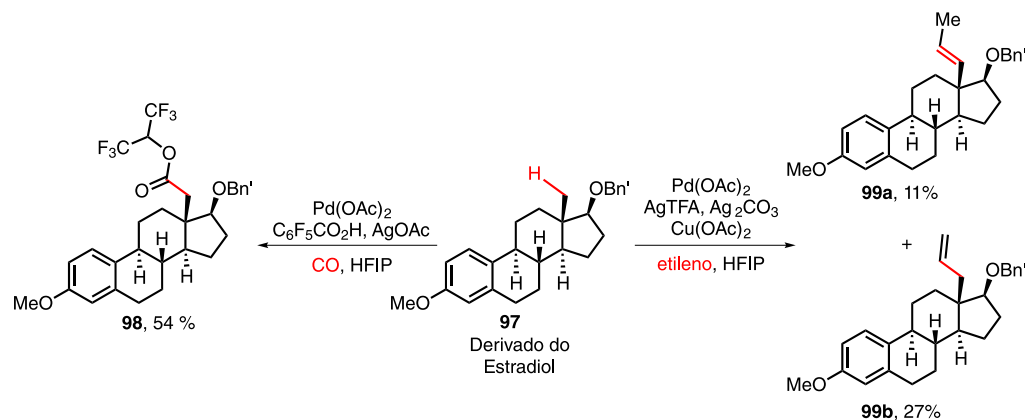
Esquema 15. Síntese de lactamas em derivados farmacêuticos



Esquema 16. Esquema de produtos obtidos a partir da carbonilação em éteres



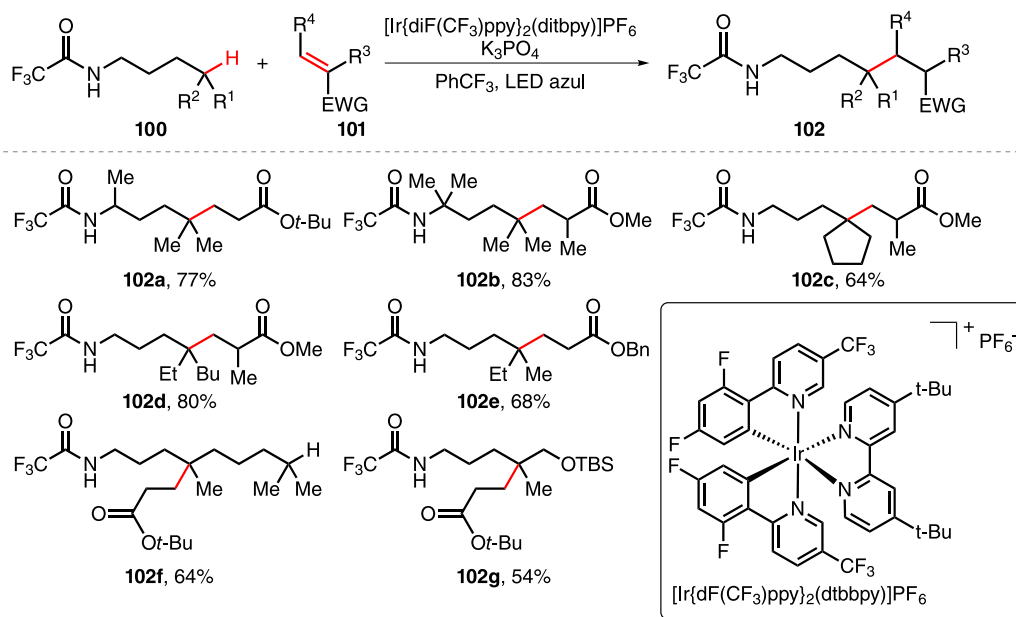
Esquema 17. Olefinação de ligações C—H quando há utilização de gás etileno



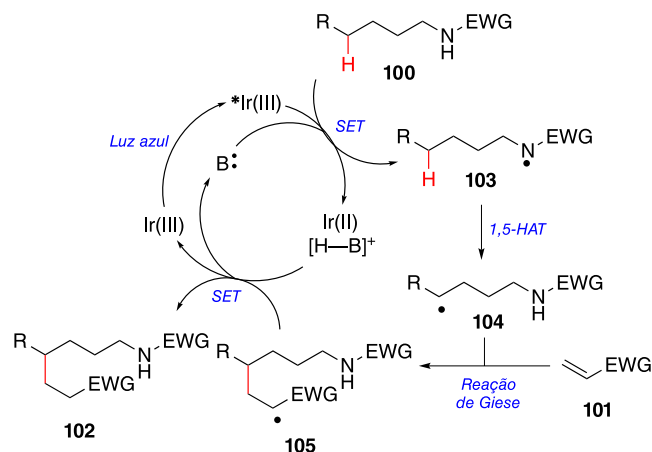
Esquema 18. Carboxilação e olefinação em derivado obtido a partir do estradiol

**117** (Esquema 24). A alquilação ocorreu exclusivamente na ligação C—H terciária representada, mesmo na presença de outros sítios terciários e secundários nesses compostos, fornecendo os produtos

**118** e **119** com razões regioisoméricas superiores a 98:2.<sup>43</sup> A mudança do catalisador  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$  para o enantiômero correspondente levou a um aumento do rendimento para ambos os casos.



Esquema 19. Escopo dos produtos obtidos a partir da ativação da ligação C—H e funcionalização via 1,5-HAT



Esquema 20. Ciclo catalítico para a formação de ligação C—C via 1,5-HAT

MacMillan e colaboradores desenvolveram uma metodologia capaz de realizar a arilação direta de ligações C—H alifáticas de substratos **121** com haletos de arila **122** (Esquema 25).

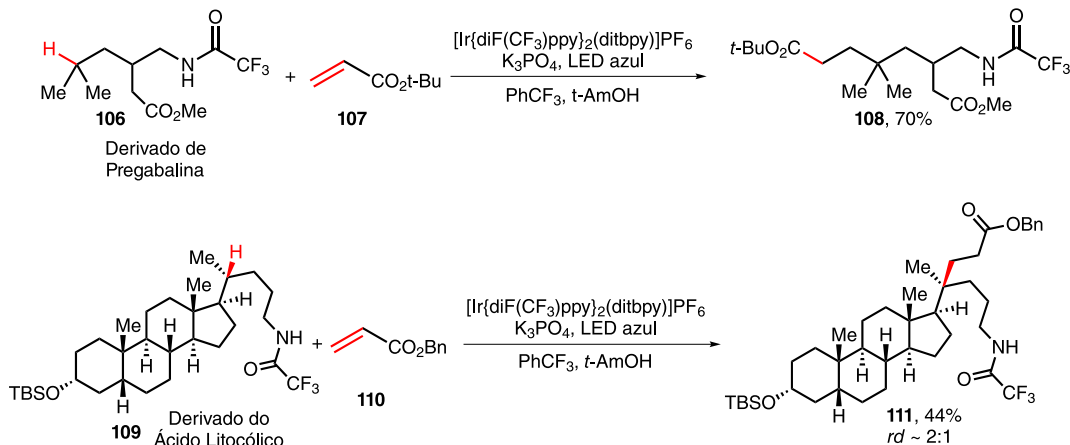
Nesse estudo, utilizou-se da catálise metalo fotoredox por Ni(dtbbpy)Br<sub>2</sub>, decatungstato de tetrabutilamônio (TBADT), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em MeCN promovida por radiação próxima a região do UV, obtendo

produtos **123** com uma ligação C—C entre um grupo alquil e um grupo aril.<sup>45</sup>

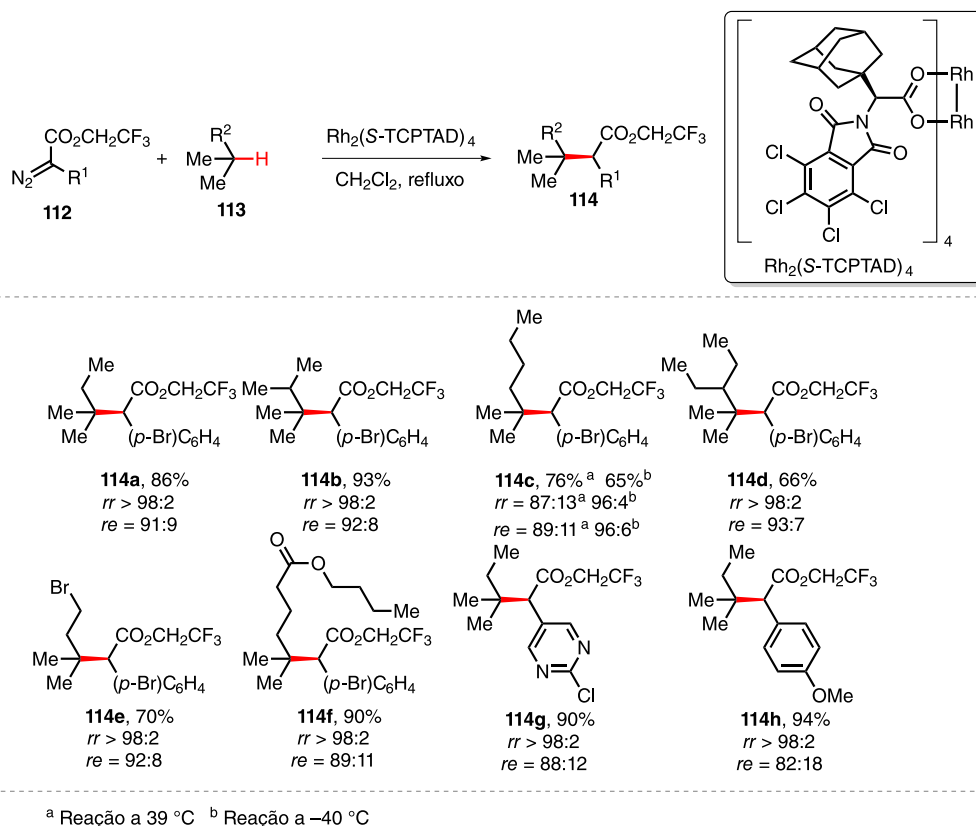
No escopo investigado, nota-se que cicloalcanos, variando de seis a sete carbonos, fornecem produtos com rendimentos moderados, como observado em **123a** e **123b**. Sistemas lineares alifáticos apresentam estatisticamente maior preferência de arilação na posição 2 menos impedida estericamente, entre todos os regioisômeros formados, mesmo quando apresentam grupos retiradores de densidade eletrônica, fornecendo os produtos **123c** e **123d** com rendimentos moderados.

A presença de um grupo funcional retirador de elétrons como cetonas é tolerável, sendo que a arilação ocorre em posições distantes a ela, como nota-se em **123e–123g**. Alcanos bicíclicos e aqueles contendo heteroátomo, especialmente derivados do adamantano são funcionalizados nas posições metilênicas, fornecendo produtos como **123h–123j**, com rendimentos moderados.<sup>45</sup>

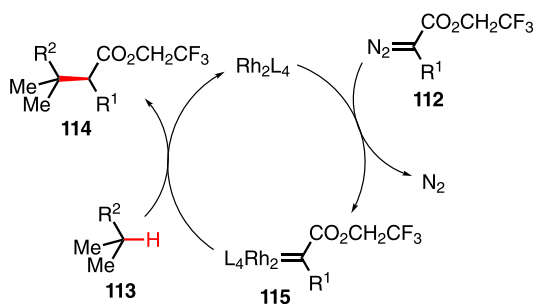
O ciclo catalítico proposto para a reação começa com o ciclo de decatungstato, aonde ocorre a fotoexcitação de [W<sub>10</sub>O<sub>32</sub>]<sup>4+</sup> para \*[W<sub>10</sub>O<sub>32</sub>]<sup>5+</sup>, seguido de processo HAT com o substrato **121**, permitindo a formação do radical **124** e do catalisador reduzido [W<sub>10</sub>O<sub>32</sub>]<sup>5-</sup>H<sup>+</sup>. O desproporcionamento do catalisador reduzido via SET regenera o ciclo catalítico do decatungstato e forma a espécie [W<sub>10</sub>O<sub>32</sub>]<sup>6-</sup> 2H<sup>+</sup>.



Esquema 21. Funcionalização de ligações C—H em esteróide e fármaco



Esquema 22. Escopo de produtos obtidos através da inserção de carbenóide



Esquema 23. Ciclo catalítico de inserção C—H via carbenóide

O catalisador  $\text{LnNi}^0$  captura o radical **124**, obtendo o intermediário de  $\text{Ni}^{\text{I}}$  **125**, que ao sofrer a adição oxidativa do haleto de arila **122**, produz a espécie de  $\text{Ni}^{\text{III}}$  **126**. Após a etapa da eliminação redutiva, o produto **123** é proporcionado, e a espécie do catalisador de  $\text{Ni}^{\text{I}}$  é regenerada via SET, liberando  $\text{HBr}$ ,  $[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{5-} \text{H}^+$  e o catalisador de  $\text{Ni}^0$ , fechando os três ciclos catalíticos (Esquema 26).<sup>45</sup>

A funcionalização de ligações C—H no esclareolídeo (**32**), canfeno (**102**) e fenchona (**104**), produtos naturais da classe dos terpenos que apresentam propriedades antifúngicas, utilizando a condição padrão mostrou-se eficaz (Esquema 27).<sup>46</sup> Eles se mostraram parceiros de acoplamento competentes, fornecendo os produtos arilados **101**, **103** e **105** em 41%, 70% e 38% de rendimento, respectivamente, com razões regioisoméricas e diastereoisoméricas acima de 1,4:1 e 20:1.

## FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES C—O

A funcionalização de ligação C—H em estágio avançado para formação de ligação C—O é muito utilizada como um caminho para chegar em outras ligações.<sup>2,3,5,22,47</sup>

A capacidade de derivatizar um composto contendo a ligação

C—O pode ser exemplificado pelo esquema 28, onde ocorre a conversão de um análogo de esteroide **133** em outros compostos através de reações de substituição nucleofílica alifática. A substituição por um tiol (reação a), substituição por bromo (reação b), substituição por iodo (reação c), substituição por azida (reação d), e, bem como substituição por  $\text{PPh}_2$  (reação e), fornece os respectivos produtos **134–138**.<sup>47</sup>

Entre 2007 e 2013, White e colaboradores desenvolveram os catalisadores não-heme  $\text{Fe}(\text{PDP})$  e  $\text{Fe}(\text{CF}_3\text{-PDP})$  e métodos de oxidação de ligação C—H com o uso de peróxido de hidrogênio como oxidante, ácido acético como aditivo e acetonitrila como solvente foram reportados (Esquema 29).<sup>10,48</sup> Nessas reações não há a necessidade de cuidado com oxigênio e umidade.

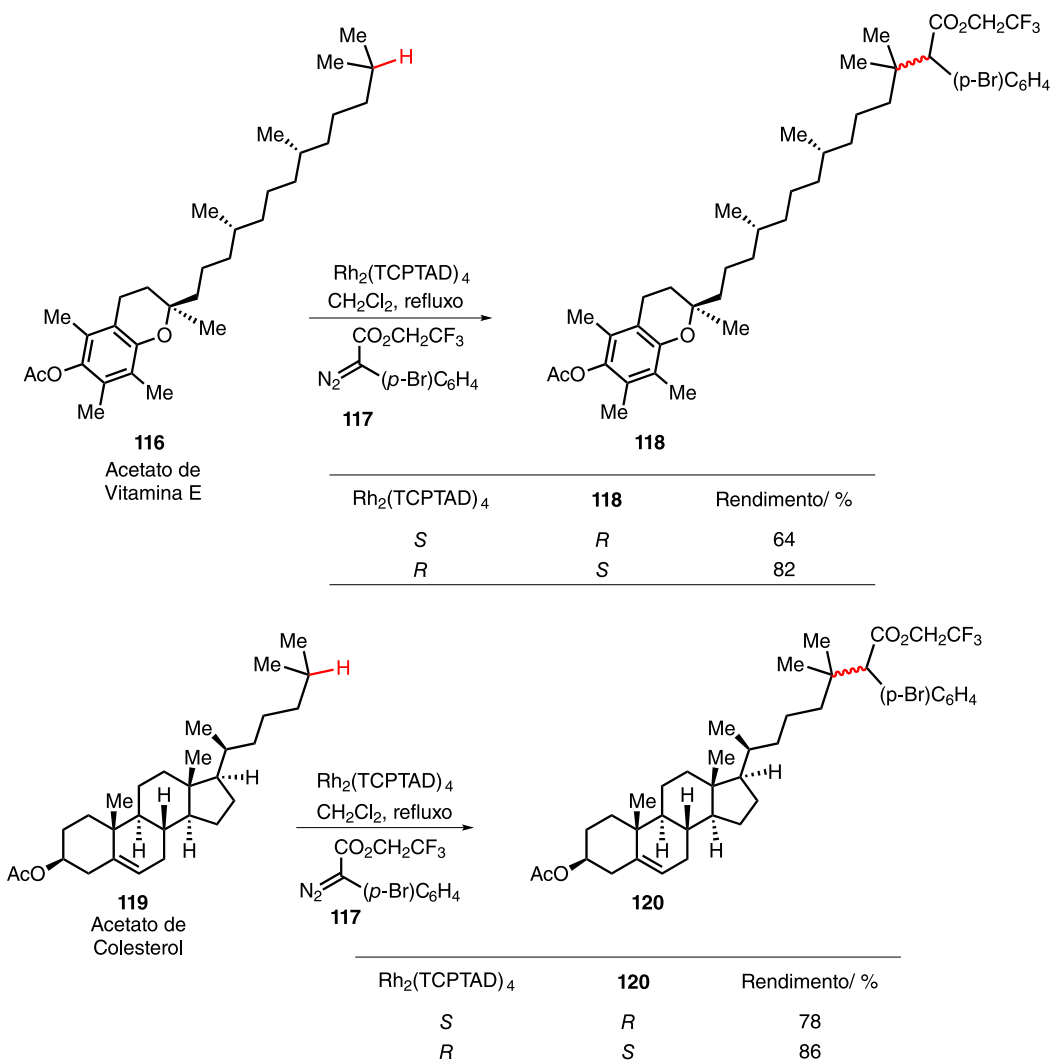
Enquanto o catalisador  $\text{Fe}(\text{PDP})$  é utilizado preferencialmente na conversão de ligação C—H de metinos **139** aos correspondentes **140**, o catalisador  $\text{Fe}(\text{CF}_3\text{-PDP})$  é utilizado na conversão de ligação C—H de metilenos **141** a cetonas **142**.

O composto **143** mostra que a hidroxilação ocorre preferencialmente no carbono terciário mais rico em elétrons, ou seja, mais longe do grupo retirador de elétrons com 56% de rendimento, e com a relação de produto de oxidação distante:próximo maior que 99:1.<sup>48</sup>

Já a partir da formação do álcool **144** é possível observar que, em ligações C—H com o mesmo ambiente eletrônico, o catalisador vai atuar preferencialmente em um local estericamente mais acessível, pois a outra ligação C—H terciária está orientada mais próxima ao acetato, tornando-se menos acessível estericamente.

Efeitos estereoeletrônicos como, por exemplo, a hiperconjugação também influenciam na seletividade e o composto **145**, proveniente de uma oxidação da posição carbinólica, é formado em 41% de rendimento.

Ácidos carboxílicos apresentam um efeito benéfico na atividade catalítica desses sistemas e são amplamente utilizados como



Esquema 24. Funcionalização C—H em acetatos de colesterol e vitamina E

aditivos.<sup>49</sup> Na ausência desses aditivos, moléculas contendo ácidos carboxílicos podem dirigir a reação como, por exemplo, na síntese da lactona **146** em 63% de rendimento.

Há substratos onde fatores estéreos e eletrônicos divergem fortemente para favorecer locais distintos e, nesses casos, Fe(PDP) acaba sendo pouco seletivo. Nesses substratos, Fe(CF<sub>3</sub>-PDP) forneceu sítiosseletividade útil com base em sua capacidade de superar influências eletrônicas no substrato em favor de fatores estéreos como pode ser observado para o aminoácido **147**.

Essa abordagem com catalisadores também funcionou com moléculas complexas (Esquema 30). O (-)-Triacetóxi Tricalisiolídeo (**148**) é um metabólito putativo derivado do cafestol, que é um diterpeno extraído do café. A oxidação de **148** utilizando o (*R,R*)-Fe(CF<sub>3</sub>-PDP) forneceu o álcool **149** seletivamente no C6 do diterpeno com 61% de rendimento. O esclareolídeo (**32**) possibilitou a reação com (*R,R*)-Fe(PDP), obtendo o 2-oxo-esclareolídeo **150** com 46% de rendimento.<sup>10,48,50</sup>

Em geral, reações de oxidação em moléculas nitrogenadas levam à oxidação direta do átomo de nitrogênio, obtendo-se compostos *N*-oxo. Para contornar esse obstáculo, White e colaboradores desenvolveram entre 2015 e 2017 estratégias para funcionalizar a ligações C—H em moléculas contendo aminas, piridinas e amidas.<sup>51</sup>

Enquanto o uso de HBF<sub>4</sub> permitiu a complexação inicial entre esse ácido e o átomo de nitrogênio básico (aminas e piridinas), MeOTf foi utilizado como um agente alquilante reversível para amidas. Em

ambos os casos, oxidações deletérias foram desativadas e a oxidação remota de ligações C—H foi favorecida.

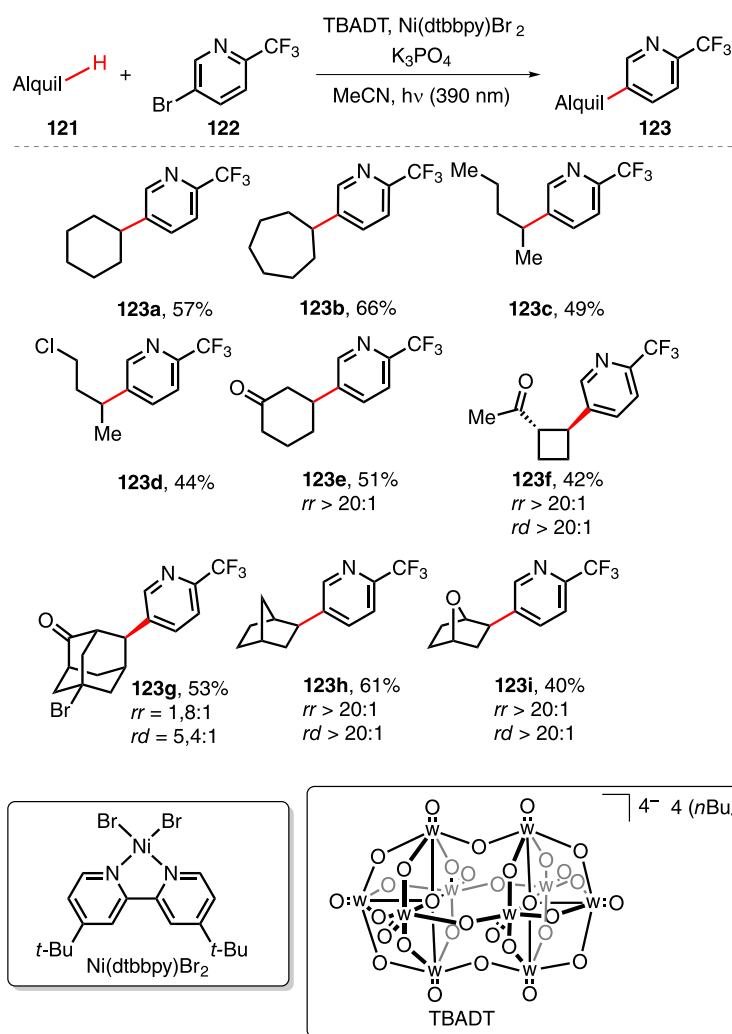
O derivado do dextrometorfano (**151**), um fármaco utilizado para prevenir tosse, foi tratado inicialmente com HBF<sub>4</sub> e, após oxidação utilizando o catalisador (*S,S*)-Fe(CF<sub>3</sub>-PDP) forneceu a cetona **152** e o álcool **153** em 45% de rendimento e uma seletividade de 2,5:1 cetona/álcool (Esquema 31).

O derivado da abiraterona (**154**), um fármaco recentemente aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (da sigla *EMA*) para o tratamento de câncer de próstata, forneceu o álcool **155** em 42% de rendimento como único diastereoisômero após o tratamento com HBF<sub>4</sub> seguido da oxidação com (*R,R*)-Fe(CF<sub>3</sub>-PDP).

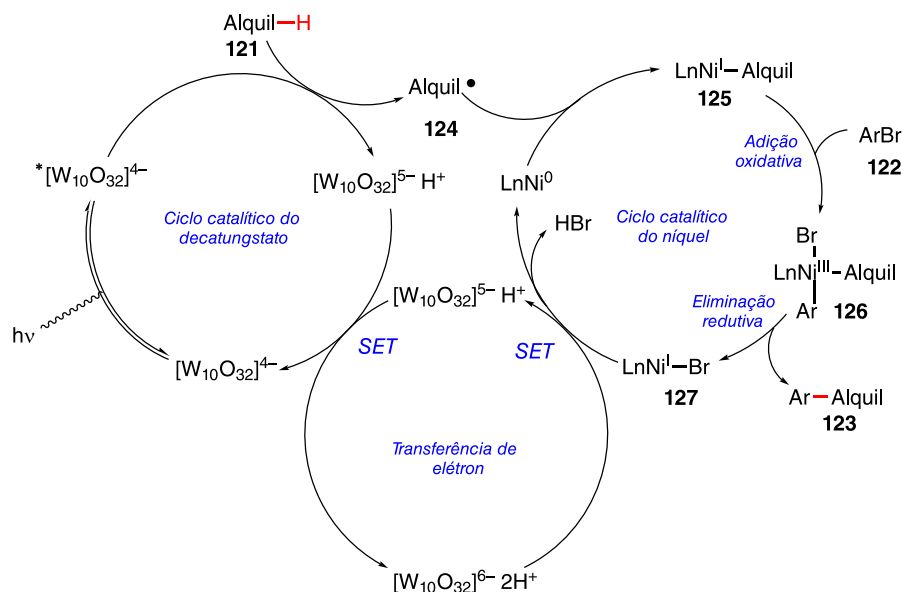
O derivado de finasterida (**156**), utilizado para prevenir a queda de cabelo e no tratamento de hiperplasia protástica benigna e câncer de próstata, foi convertido na cetona **157** em 32% de rendimento após o tratamento com MeOTf seguido da oxidação com (*S,S*)-Fe(CF<sub>3</sub>-PDP).

Para moléculas contendo anéis aromáticos, uma estratégia complementar foi desenvolvida. Em 2019 e 2020, White e colaboradores reportaram o uso dos catalisadores de manganês Mn(CF<sub>3</sub>-PDP) e Mn(PDP) e ácido cloroacético como aditivo para a oxidação quimiosseletiva de ligações C—H de metilenos e metinos, respectivamente.<sup>52</sup>

O derivado de efavirenz (**158**), um fármaco utilizado para inibir o vírus HIV da AIDS, forneceu a metilcetona **159** em 58% de rendimento utilizando o sistema Mn(CF<sub>3</sub>-PDP)/ácido cloroacético.



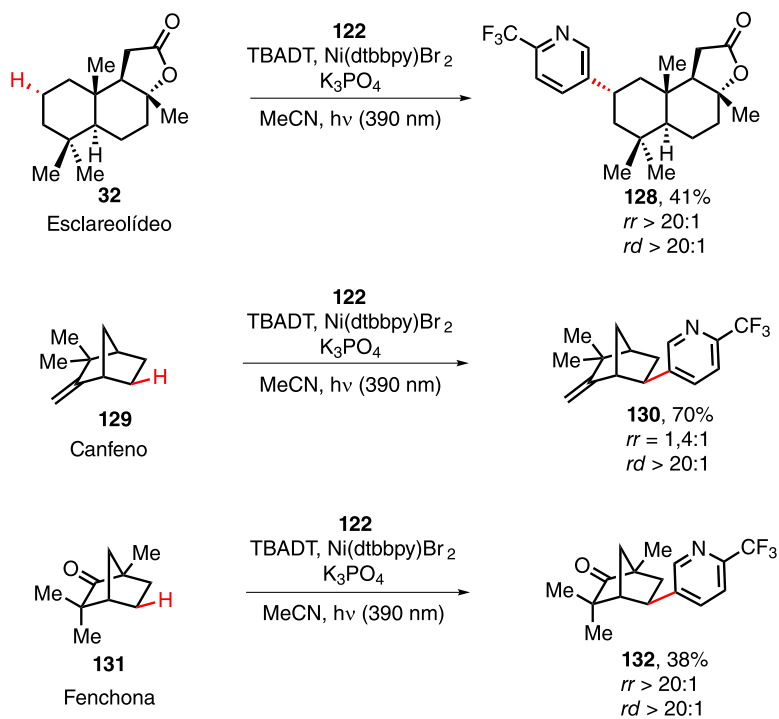
Esquema 25. Escopo de produtos obtidos a partir da arilação de ligações C—H



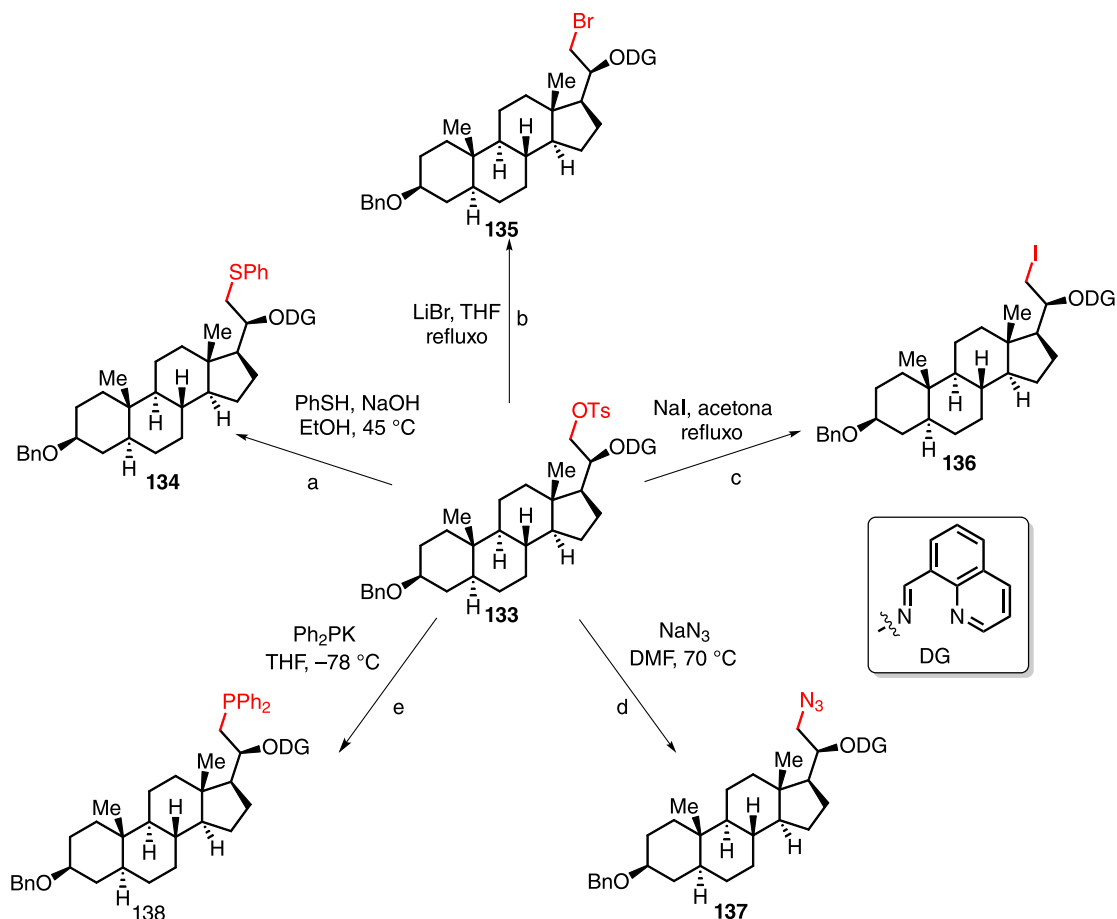
Esquema 26. Ciclo catalítico para a arilação C—H fotocatalisada por TBADT e níquel

A oxidação do análogo da ciclo-heximida (**160**), um antibiótico utilizado para inibir a atividade de mofo, leveduras e fungos, com Mn(PDP) levou à formação do álcool **161** em 63% de rendimento (Esquema 32).

O ciclo catalítico para a transformação foi proposta por Chen, Wang e colaboradores, a partir de cálculos computacionais (Esquema 33).<sup>53</sup> O ciclo inicia-se com a dissociação do pré-catalisador [Mn] (NCMe)<sub>2</sub> para [Mn], que durante a coordenação com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, forma o



Esquema 27. Aрилаção direta em ligações C—H em produtos naturais

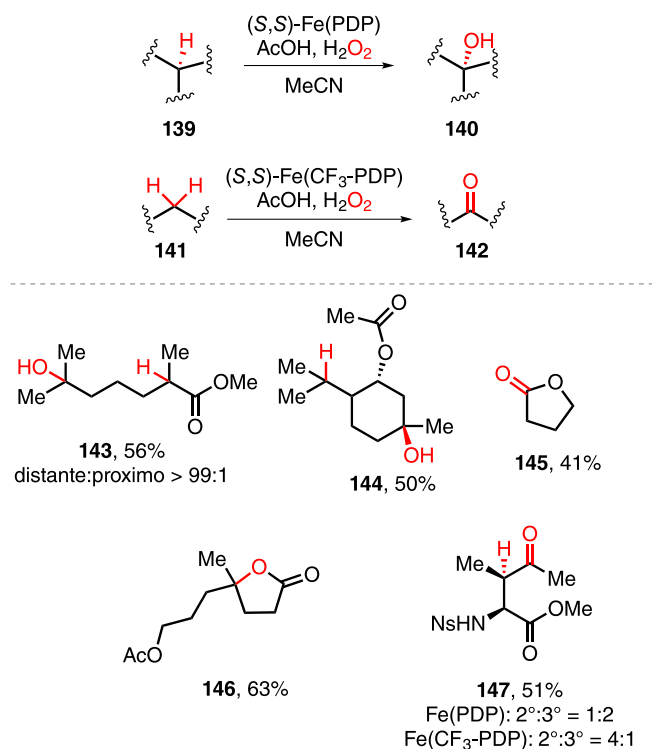


Esquema 28. Ligação C—O possibilitando formação de outras ligações

complexo [Mn]—OH, com a liberação do radical •OH. Em seguida, ocorre a troca de ligante com o ácido cloroacético, liberando água e formando o complexo **162**.

Uma nova troca de ligantes ocorre com a adição de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,

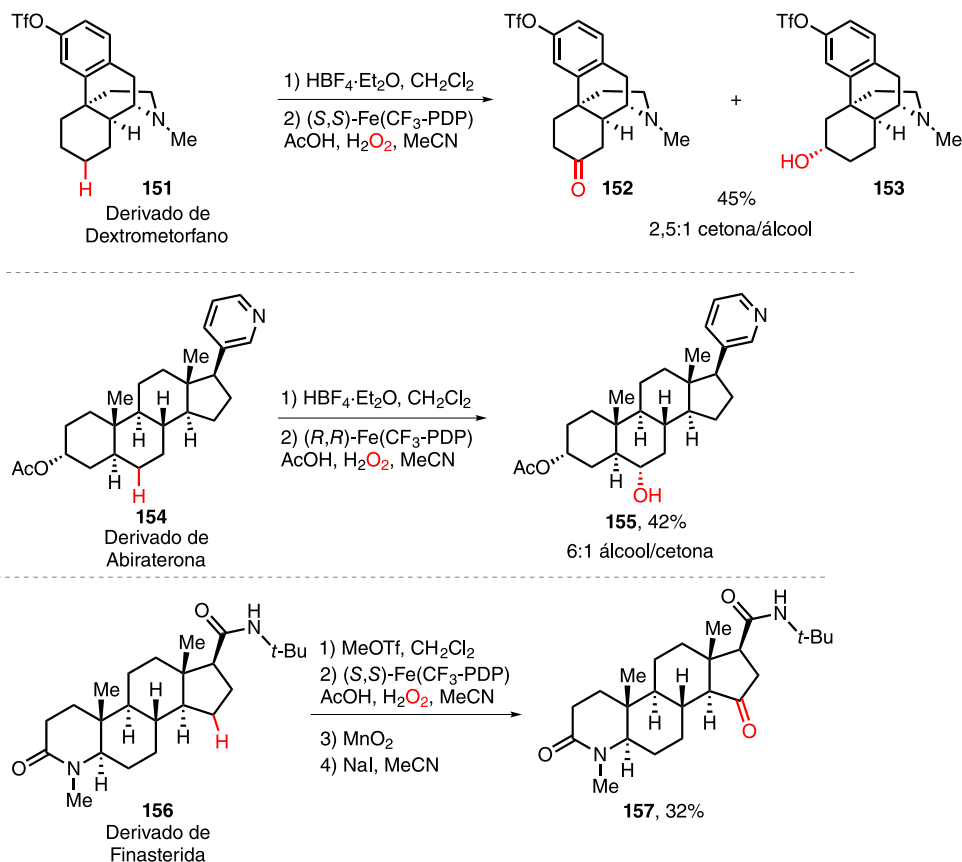
formando o complexo **163** e liberando o ácido cloroacético, que retorna ao ciclo catalítico, fornecendo o catalisador ativo **164** e liberando água. O cálculos indicaram que o intermediário **164** pode ser tanto uma mistura do complexo como tripleto ou quinteto, isto



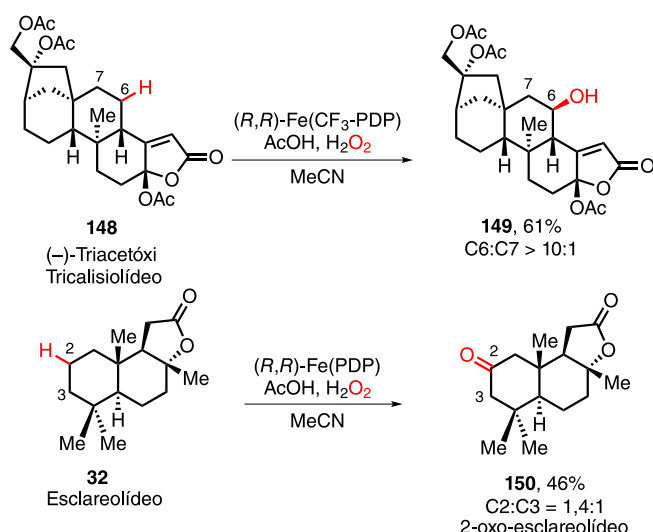
**Esquema 29.** Reações de oxidação com catalisador a base de ferro e escopo das reações

é, se a ligação Mn—oxo estará como uma ligação simples (triplete) ou como uma ligação dupla (quinteto).

Com o catalisador ativo **164**, ocorre a oxidação C—H do substrato **165** via formação do radical mais distante do grupo retirador de



**Esquema 31.** Oxidação com catalisadores de ferro em moléculas contendo átomos de nitrogênio

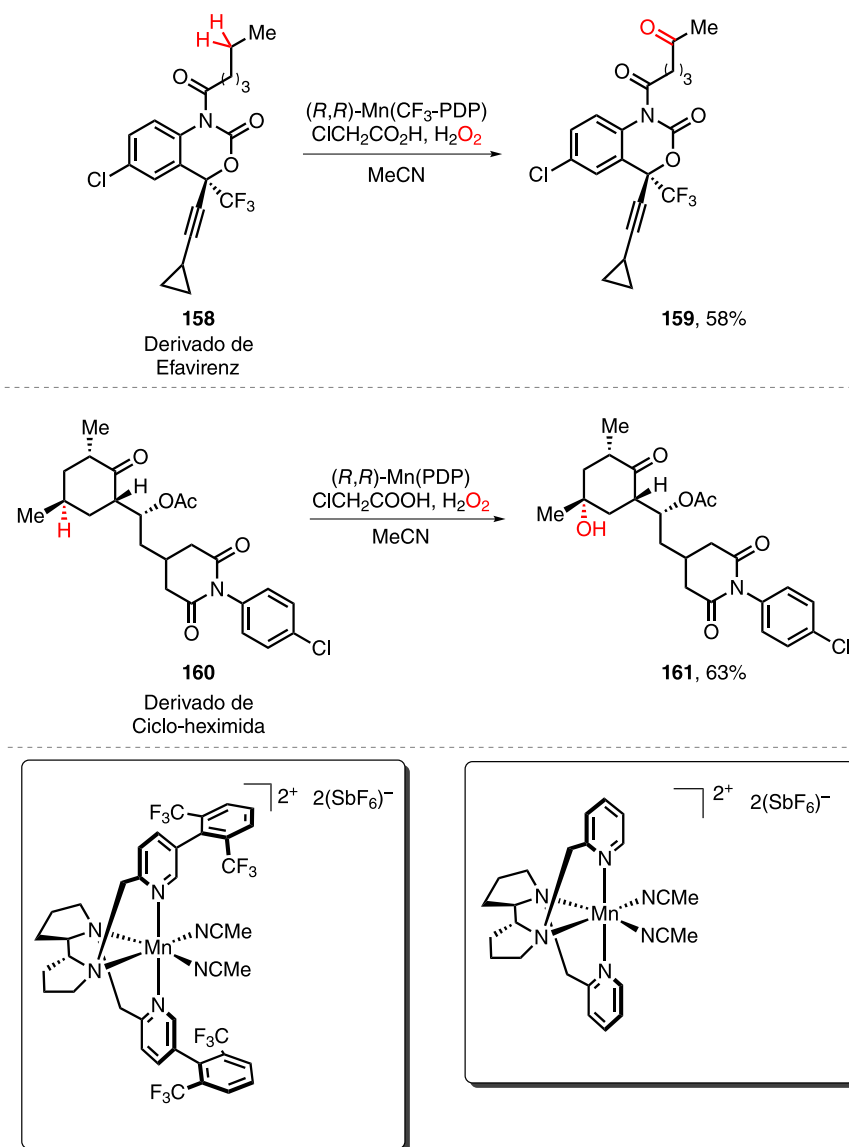


**Esquema 30.** Oxidação C—H do (-)-triacetóxi tricalisólido e do esclareólido

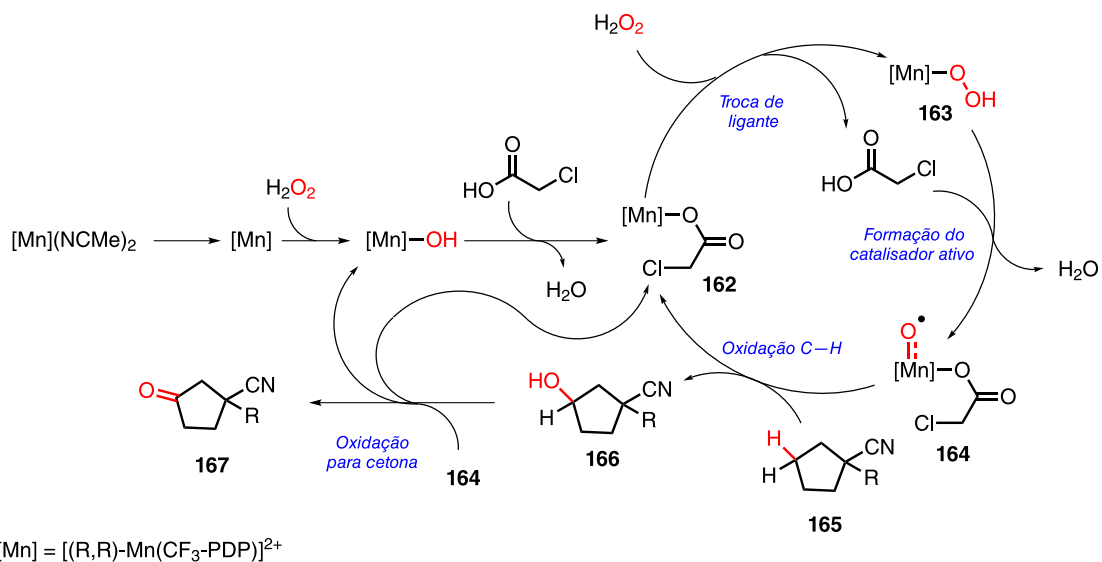
elétrons, fornecendo o álcool **166** e o complexo **162**, completando o ciclo catalítico para o manganês. O álcool **166** sofre uma nova oxidação pelo catalisador ativo **164**, produzindo a cetona **167**, juntamente com os complexos [Mn]—OH ou **162**, uma vez que os cálculos mostraram que ambos os caminhos para obter os dois complexos são favoráveis.

Em 2017, Bietti, Costas e colaboradores utilizaram o catalisador a base de manganês,  $(S,S)\text{-Mn}(\text{-d}^{\text{MM}}\text{pdp})$  para a oxidação de ligações C—H. Essa abordagem foi possível para a conversão de uma molécula bioativa derivada da pregabalina (**168**) e possibilitando a formação a lactona **169** em rendimento de 60% (Esquema 34).<sup>54</sup>

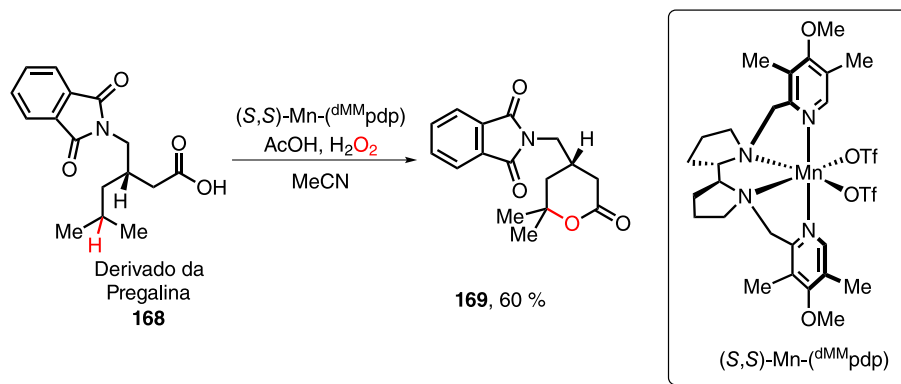




Esquema 32. Oxidação com catalisadores de manganês em moléculas contendo anel aromático



Esquema 33. Ciclo catalítico proposto para a oxidação C—H utilizando manganês



**Esquema 34.** Oxidação de molécula bioativa com catalisador de manganês

Além de catalisadores não-heme de ferro e manganês, Yang e colaboradores, em 2018, reportaram a oxidação C—H de amidas catalisada por cobre (Esquema 35).<sup>55</sup> Eles utilizaram o grupo diretor benzoato para direcionar a funcionalização da molécula **170**, e formar a ligação C—O do produto **171**. Para isso, foi o CuI como catalisador, PhI(OTFA)<sub>2</sub> como oxidante, e reagente de transferência do grupo -OTFA, TBAB e Br<sub>2</sub> como aditivos, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Essa estratégia foi passível de ser utilizada na trifluoroacetoxilação do derivado do ácido litocólico (**172**) e o composto **173** foi obtido seletivamente em 63% de rendimento (Esquema 36).<sup>55</sup>

### FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES C—N

A formação de ligações C—N apresenta grande relevância sintética tendo em vista sua grande presença em diversos produtos naturais e fármacos. Um exemplo disso é o fato de que 59% das pequenas drogas aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA apresentam pelo menos um heterociclo nitrogenado.<sup>56</sup>

Nos últimos anos, reações de formação de ligações C—N a partir de ligações C—H em estágio avançado de moléculas complexas têm surgido como alternativa interessante às reações clássicas, que usualmente necessitam de outros grupos funcionais prévios como, por exemplo, álcoois ou carbonilas, para a instalação de funcionalidades nitrogenadas.<sup>57</sup>

Hartwig e colaboradores desenvolveram uma metodologia para realizar reações de azidação de ligações C—H em compostos como **174** catalisadas por Fe(OAc)<sub>2</sub> na presença do ligante de bisoxazolina

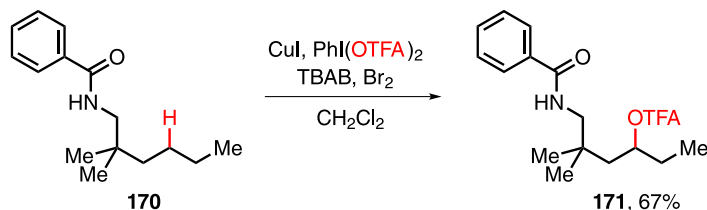
quiral (*S,S*)-iPr-pybox e do composto **175**, como fonte de azida (Esquema 30).<sup>58</sup>

A reação de azidação foi seletiva para ligação C—H terciária mais rica em elétrons, resultando em rendimento moderado para o isômero isolado, como em **176a** e **176b**. Para ambos os exemplos a seletividade favoreceu a ligação C—H mais distante do retirador de elétrons. Tal reatividade também foi observada em compostos cíclicos **176c** e a oxidação ocorreu na ligação C—H terciária mais rica eletronicamente, e com uma seletividade maior para a ligação C—H mais distante da cetona, fornecendo o produto em 53% de rendimento.

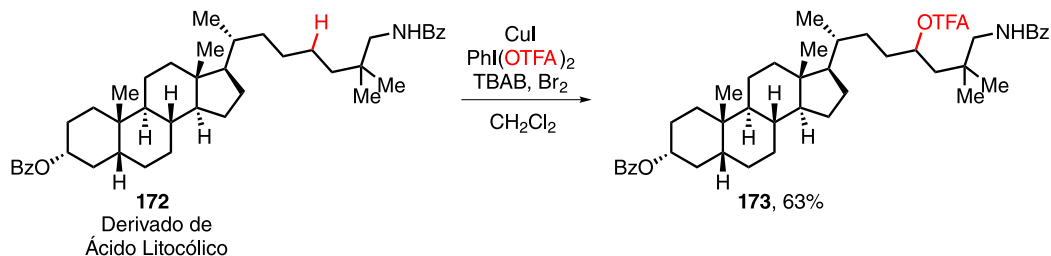
Esse método também se mostrou tolerante à presença de epóxidos e anéis de quatro membros **176d** e **176e**, também com rendimentos de moderados a bons. Para o produto **176d**, a reação foi bastante seletiva, funcionalizando a ligação C—H do grupo isopropila. Para o produto **176e**, mesmo com o alto rendimento, não foi seletiva a ponto de o produto não apresentar excesso diastereoisomérico.

Em casos em que as ligações C—H eram eletronicamente similares, como **176f**, apesar de ser menos acessível estericamente, a flexibilidade conformacional do grupo isopropila promove a azidação seletiva da ligação C—H da mesma.<sup>58</sup>

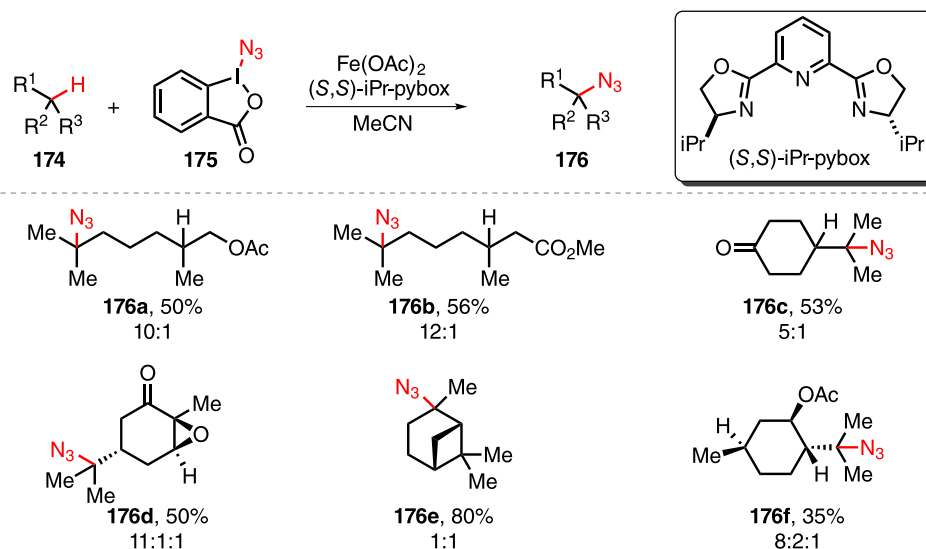
O mecanismo da reação, proposto pelo grupo de pesquisas de Hartwig em uma publicação recente,<sup>59</sup> mostra que ocorre primeiramente a quebra homolítica da ligação I—N do composto **175**, formando os radicais **177** e •N<sub>3</sub>, e ambos são responsáveis pela abstração do átomo de hidrogênio (do inglês *hydrogen atom abstraction*, HAA), formando o ácido carboxílico **178**, HN<sub>3</sub> e o intermediário radicalar **179**. No ciclo catalítico do ferro, o [Fe<sup>II</sup>] reage com o **175**, podendo formar diretamente o complexo



**Esquema 35.** Reação de oxidação C—H catalisada por cobre



**Esquema 36.** Trifluoroacetoxilação de um derivado do Ácido Litocólico



Esquema 37. Produtos de azidação da ligação C—H catalisadas por ferro

[Fe<sup>III</sup>]<sup>—</sup>N<sub>3</sub> ou o complexo **180**, nesse caso ocorrendo a troca de ligante com HN<sub>3</sub>, convergindo ao mesmo complexo [Fe<sup>III</sup>]<sup>—</sup>N<sub>3</sub>. Este complexo é o responsável por reagir com o radical **179**, fornecendo o produto **176** e o complexo [Fe<sup>II</sup>], completando o ciclo catalítico (Esquema 38).

A seletividade observada por esse sistema permitiu com que a metodologia fosse aplicada na funcionalização em estágio tardio de produtos naturais. A azidação da ciclo-heximida, uma molécula de alta toxicidade, permitiu a obtenção exclusiva de **181** em 40 % de rendimento (Figura 1). O análogo do ácido betulínico, um triterpenóide contendo um sistema *trans*-decalina A/B, forneceu o produto **182** em um bom rendimento, considerando a complexidade da molécula.

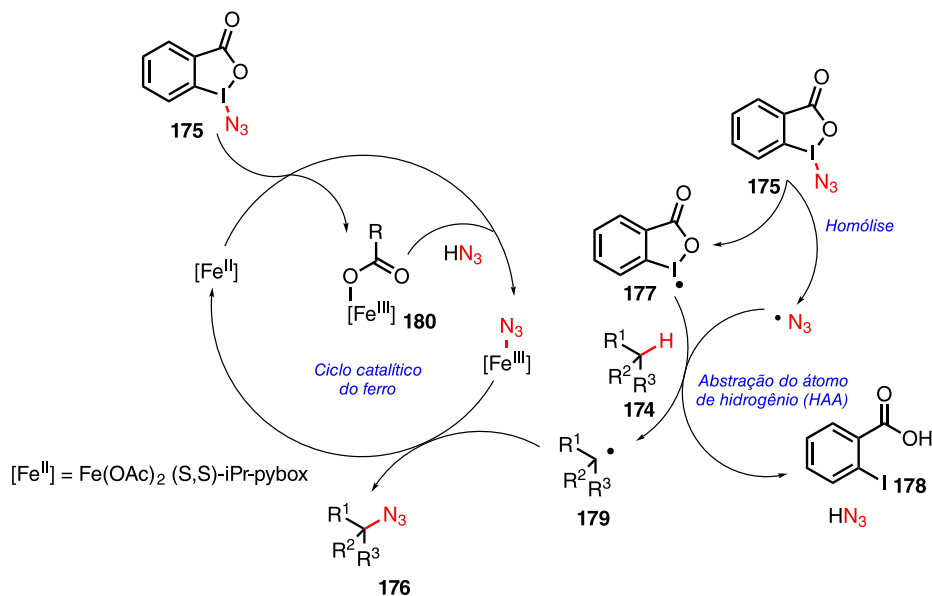
A azidação do derivado de digoxigenina, um esteroide contendo o sistema *cis*-decalina A/B, resultou no produto **183** em 68% como um sistema *trans*-decalina A/B. Isso ocorre pois durante a etapa da abstração do átomo de hidrogênio, há a formação de um intermediário radicalar centrado no carbono terciário, e a inserção do grupo azida irá gerar o produto mais estável, que é o sistema *trans*-decalina A/B.

Para o di-hidrodipterocarpol, a abstração da ligação C—H não ocorreu no sistema *trans*-decalina A/B, e sim na ligação C—H terciária mais disponível estericamente, fornecendo o produto **184**.

Para um derivado do ácido artemisínico, que está representado como uma lactona, houve a formação de uma mistura entre três produtos de azidação **185a–185c**, em que a funcionalização ocorreu nas ligações C—H mais acessíveis estericamente, com a preferência para a maior formação de **185a** por ser uma ligação C—H mais rica frente a outros. Por fim, a reação de azidação envolvendo o óxido de di-hidrocariofileno ocorreu para a formação de **186** em 44% de rendimento, sem que ocorresse a abertura do ciclobutano e do epóxido.<sup>58</sup>

Em 2015, Groves e colaboradores reportaram uma metodologia para a formação de ligações C—N a partir de ligações C—H como na conversão dos compostos **187** em **188** (Esquema 39). Foram utilizados na reação catalisadores a base de manganês, azida de sódio, como fonte de nitrogênio, iodosobenzeno para oxidar o complexo de manganês, e acetato de etila ou metila como solvente.<sup>60</sup>

Os catalisadores de manganês utilizados foram o Mn(TMP)Cl, com o ligante porfirínico, e o Mn(salen)Cl, com ligante sendo uma base de Schiff.



Esquema 38. Mecanismo proposto para a azidação C—H

O escopo reacional mostra que é possível realizar a reação de azidação de ligações C—H de metilenos, como o caso de **188a**, no entanto, como mostrado pelos produtos **188b–188d**, a funcionalização de ligação C—H terciária, por ser mais rica em elétrons, é favorecida. Esta metodologia também se mostrou tolerável a outros grupos funcionais como, por exemplo, álcool e éster, para os produtos **188c** e **188d**.

O mecanismo de reação proposto para a reação consiste primeiramente na troca de ligantes, partindo de  $[Mn^{III}]-L$  para  $[Mn^{III}]-N_3$ , seguido da oxidação com PhIO para  $[Mn^V](O)-N_3$ , sendo este complexo mais reativo, e realizando o processo de HAA sobre o substrato **187**, formando o radical  $R\cdot$  e o complexo  $HO-[Mn^{IV}]-N_3$ . Esse complexo reage com o radical formado, fornecendo o produto da azidação **188**, e liberando o  $[Mn^{III}]-L$ , restaurando o ciclo catalítico (Esquema 40).<sup>60</sup>

Essa metodologia pôde ser aplicada na modificação de produtos naturais e a reação de azidação catalisada por manganês levou à formação do composto **189**, um produto de funcionalização na posição C2 do esclareolídeo (**32**), com 57% de rendimento e uma razão  $\alpha:\beta$  de 7,5:1.

Esse método também foi eficiente para moléculas frágeis como a artemisinina (**12**), com a azidação exclusiva na posição C10 como

produto **190** em 20% de rendimento (Esquema 41).<sup>61</sup>

Em 2015, White e colaboradores reportaram uma metodologia de formação de ligações C—N de maneira intramolecular a partir de ligações C—H. Nesse trabalho foram utilizados o catalisador a base de manganês, o  $[Mn(t-BuPc)]$ , um sal de aril iodônio levando à conversão de ésteres sulfâmicos **191** nos produtos **192** (Esquema 42).<sup>62</sup>

A condição reacional desenvolvida possibilitou a funcionalização de ligações C—H primárias, secundárias e terciárias, além de tolerar diversos grupos funcionais, como ftalimidas **192a**. Essa técnica mostrou-se efetiva para a formação de azaespirociclo **192b**.

O catalisador é sensível a efeitos eletrônicos dos substratos, e o composto **192c** pôde ser obtido em 57% de rendimento. Grupos retiradores de elétrons mais próximo ao éster sulfâmico reduzem a reatividade. Observou-se também a funcionalização preferencial de posições  $\gamma$  formando um anel de seis membros frente a posições  $\beta$  que formam anéis de cinco membros, como observado no composto **192d**.

Essa metodologia mostrou-se altamente diastereoseletiva para o ciclo-hexeno **192e**. O composto **192f** foi formado com rendimentos moderados, mostrando que a técnica é tolerante à presença de alcinos. A obtenção do composto **192g** mostra que essa metodologia também é tolerante a heterociclos aromáticos como o oxadiazol. Já o composto **192h** foi obtido com bom rendimento e seletividade.

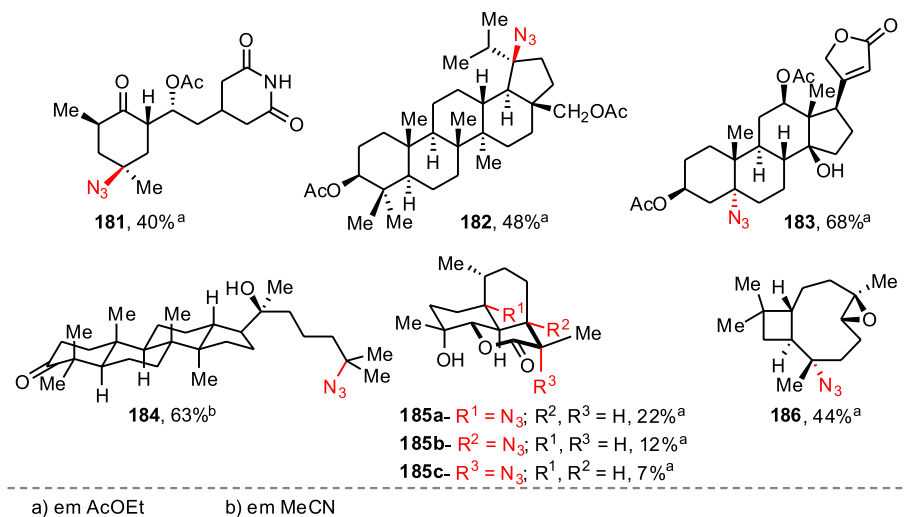
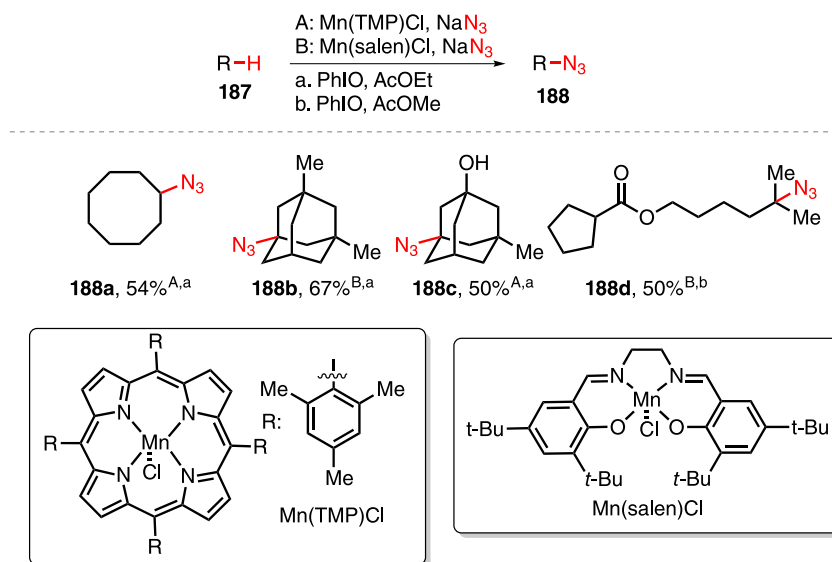
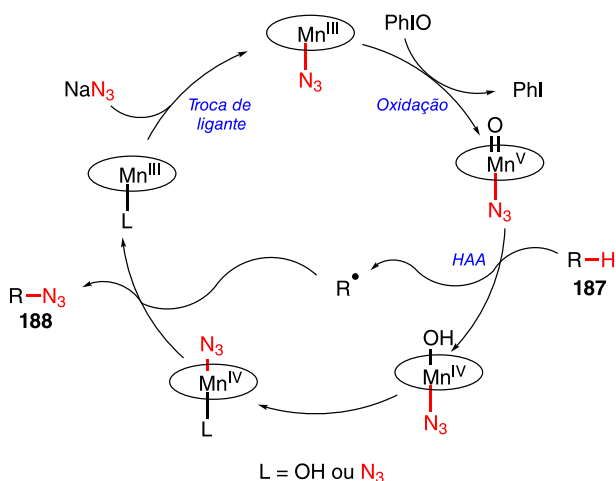


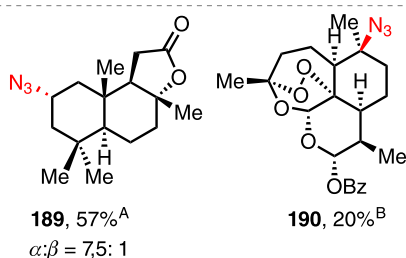
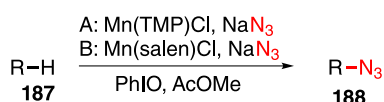
Figura 1. Produtos de azidação da ligação C—H de produtos naturais



Esquema 39. Azidação C—H utilizando catalisadores de manganês



Esquema 40. Mecanismo proposto para a azidação C—H catalisada por manganês



Esquema 41. Reação de azidação aplicada na funcionalização de produtos naturais

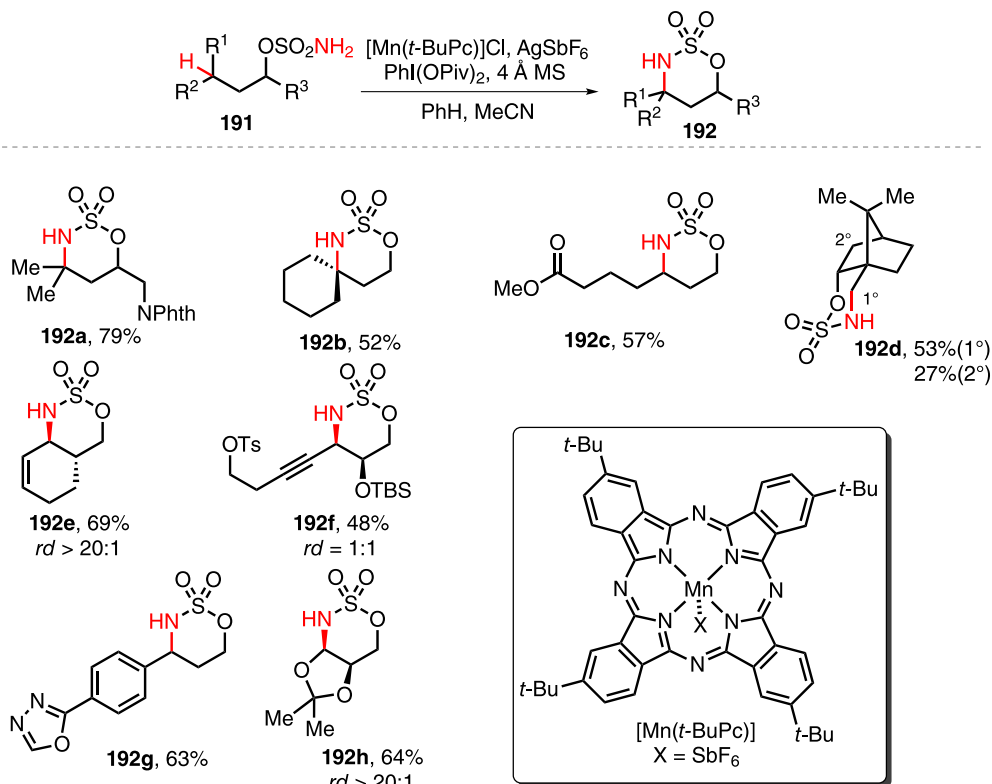
O mecanismo da reação proposto consiste na formação de iminodiodano **193** a partir do éster sulfâmico **191**, e o intermediário formado reage com o complexo  $[\text{MnLn}]$  para a formação do metalonitreno **194**. O nitreno formado é responsável pela clivagem da ligação C—H, formando o radical **195**, que rapidamente se recombina, fornecendo o produto **192** e o catalisador  $[\text{MnLn}]$ , restaurando o ciclo catalítico (Esquema 43).<sup>62</sup> A etapa da recombinação é rápida a ponto de que essa transformação apresenta estereoretensão, isto é, sem que ocorra a racemização/epimerização do produto, como normalmente ocorre em transformações clássicas envolvendo formação de radical.

Para os compostos mais complexos percebe-se que a tendência dos substratos mais simples se manteve (Esquema 44). O composto **196**, um derivado da picrotoxina, foi obtido com 57% de rendimento. O derivado do estigmasterol produziu o composto **197** em 66%, com um único diastereoisômero.

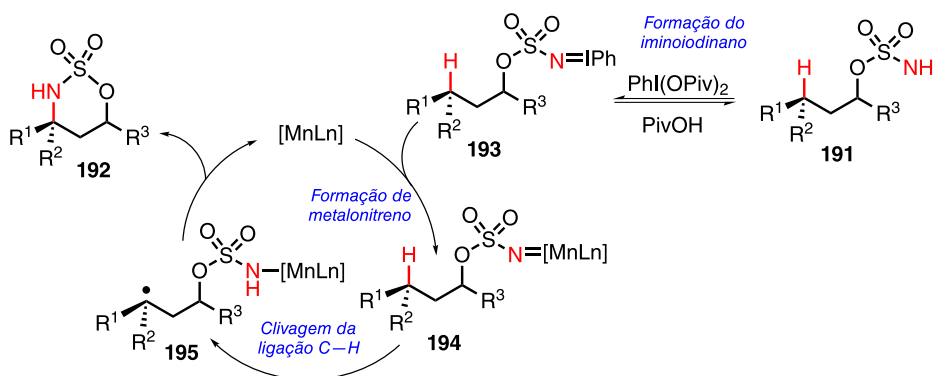
O derivado da pleuromutilina forneceu o composto **198** em 84% de rendimento como um único isômero, frente a outros sítios possíveis de funcionalização. O derivado do isoesteviol **199** forneceu o composto **200** em 92% de rendimento formando apenas o diastereoisômero *syn*. O produto **200** pôde ser facilmente diversificado para formar os compostos **201a** e **201b**.<sup>62</sup>

Em 2019, Dauban e colaboradores utilizaram catalisadores a base de ródio  $[\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CONH})_4]$  e  $[\text{Rh}_2(\text{esp})_4]$  para realizar reações de aminação em estágio avançado de ligações C—H utilizando também ésteres sulfâmicos e reagente de iodo hipervalente como oxidante (Esquema 45).<sup>63</sup> Algo que chama a atenção é a estrutura ao redor do centro bimetalico do catalisador, lembrando uma “roda de pá” (do inglês *paddlewheel*).

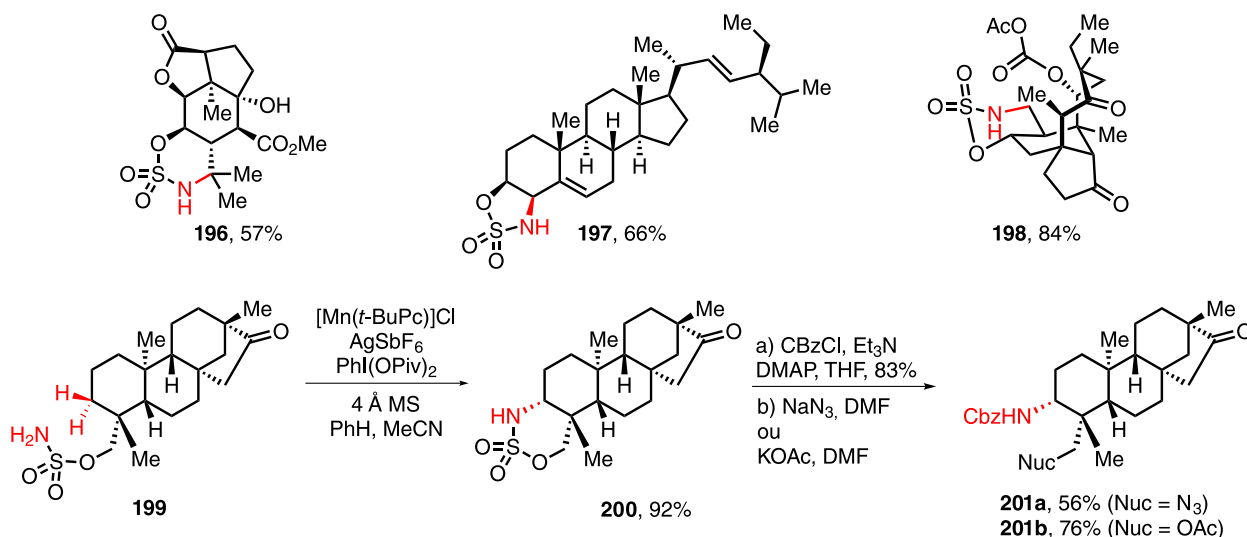
Aplicando a derivados de produtos naturais contendo esqueletos abietanos, a aminação intramolecular dos compostos **202**, **204** e **206** resultaram na obtenção dos produtos **203**, **205** e **207**, respectivamente, como um único estereoisômero. É notório a tolerância dessa metodologia frente a outros grupos funcionais, como uma olefina



Esquema 42. Escopo de Aminação C—H Intramolecular catalisadas por manganês



Esquema 43. Mecanismo proposto para a aminação C—H intramolecular



Esquema 44. Aminação C—H intramolecular em estágio tardio

conjugada ao anel aromático, em **204**, e de anel mais rico em elétrons, como em **206**.<sup>63</sup>

## FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C—S

A ligação C—S apresenta versatilidade para a química orgânica, uma vez que compostos contendo enxofre podem servir de trampolim para a instalação de outras funcionalidades.<sup>64,65</sup>

Essa versatilidade é evidenciada pela conversão de um único ditiocarbamato derivado da nicotinamida **208** em outros compostos através de reações bem estabelecidas como, por exemplo, eliminação tipo-Chugaev, transferência de azida, remoção do grupo ditiocarbamato, reações radiculares de alilação e deuteração, para obter os respectivos produtos **209–213** (Esquema 46).<sup>64</sup>

Algumas das reações para formação de ligação C—S a partir de ligações C—H acontecem via transferência intramolecular de átomos de hidrogênio que é inspirado na reação de Hofmann–Löffler–Freitag (HLF), uma reação radicalar.<sup>65,66</sup>

Uma abordagem para a formação de ligações C—S a partir da funcionalização de ligações C—H envolve transferência de átomo de hidrogênio de *N*-ditiocarbamatos, descrita por Alexanian e colaboradores em 2018 (Esquema 47).<sup>65</sup>

A formação inicial do ditiocarbamato acontece através do acoplamento do ácido carboxílico com uma amina (via formação do cloreto de ácido) obtendo a amida **214** que, então sofre irradiação de luz azul LED em PhCF<sub>3</sub> para a funcionalização da ligação C—H, fornecendo o produto ditiocarbamilado **215**.<sup>65</sup>

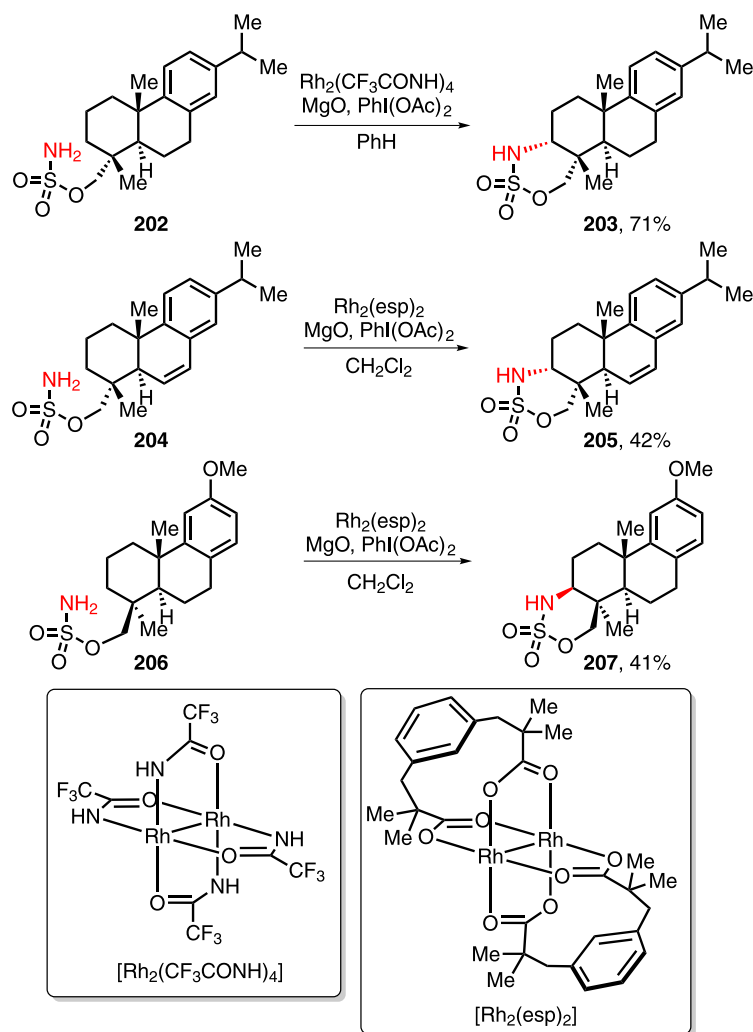
A ditiocarbamilação não se limitou à inserção em ligações C—H

metilênicas como em **215a** e **215b**, e a funcionalização em ligações C—H metílicas também foi bem sucedida como demonstrado pela obtenção de **215c** e **215d**. Por fim, substratos cíclicos também se mostraram compatíveis com essa transformação e o composto **215e** foi obtido em 81% de rendimento.<sup>64</sup>

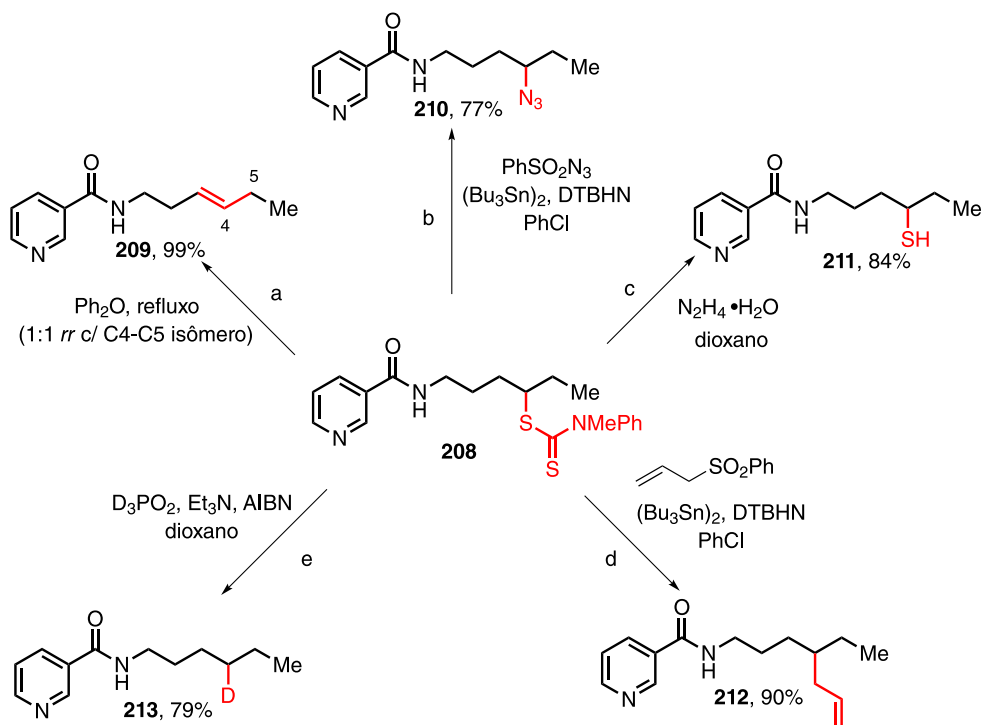
Produtos naturais e fármacos também foram funcionalizados a partir dessa abordagem (Figura 2). A rimantadina, um agente antiviral que inibe especificamente a replicação do vírus influenza tipo A,<sup>67</sup> forneceu o produto **216** com 79% de rendimento. O gemfibrozil, utilizado no tratamento de hiperlipidemias, que são alterações metabólicas que ocorrem quando níveis de lipídeos estão altos na corrente sanguínea,<sup>68</sup> possibilitou a realização do produto **217** com 57% de rendimento.

O ácido nicotínico, uma vitamina com propriedades hipolipemiantes, que reduz os níveis de triglicérides e LDL colesterol (lipoproteína de baixa densidade), ambas gorduras armazenadas no corpo, e aumenta o nível de HDL colesterol, uma lipoproteína de alta densidade,<sup>69</sup> gerou o ditiocarbamato **218** com 81% de rendimento. Já a progesterona, que é um hormônio esteroide natural, produzido pelo corpo lúteo ovariano após a ovulação e pela placenta durante a gestação,<sup>70</sup> foi funcionalizada e o produto **219** foi obtido em 46% de rendimento.

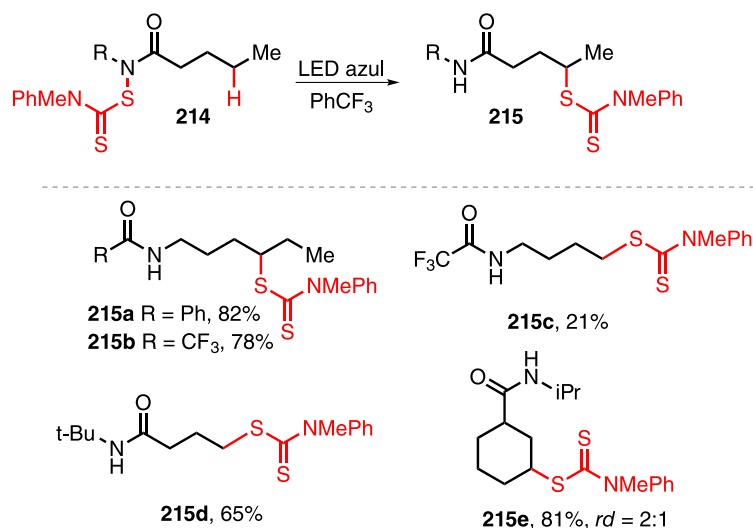
O ácido tranexâmico, um fármaco antifibrinolítico, que previne a dissolução do coágulo, levando à redução da perda sanguínea,<sup>71</sup> forneceu o produto **220** em bons rendimentos. O ácido linólico, um ácido graxo essencial na dieta humana, sendo o componente principal de muitas gorduras presentes nos alimentos incluindo os óleos extraídos de sementes de soja, milho e girassol,<sup>72</sup> foi funcionalizado em 53% de rendimento gerando o composto **221**.



Esquema 45. Aminoação C—H intramolecular utilizando catalisadores de dirródio



Esquema 46. Diversificação de um derivado da nicotinamida



Esquema 47. Reação geral de ditiocarbamilação e produtos simples de ditiocarbamilação

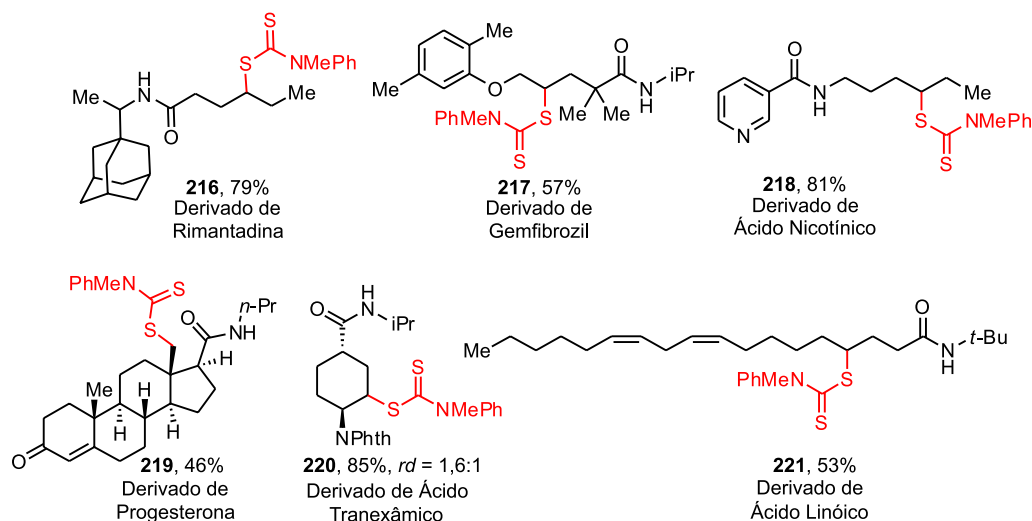


Figura 2. Derivados de produtos naturais e fármacos com a ditiocarbamilação

Uma outra abordagem para a instalação de ligações C—S a partir de ligações C—H via HLF foi descrita por Yang e colaboradores em 2020 (Esquema 48).<sup>66</sup> A reação entre *N*-fluorotil amida **222** e arildissulfeto **223**, catalisada por cobre, 10-phen como ligante, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> como base e índio como aditivo, sob irradiação de luz LED azul, forneceu os compostos **224**.

Os dissulfetos substituídos com grupos doadores de elétrons, tais como *p*-metil e *p*-metoxi levaram à formação dos produtos **224a** e **224b** em bons rendimentos, já a presença de grupos retiradores de elétrons como, por exemplo, o grupo nitro, levou a uma diminuição no rendimento para o **224c**.

Para o produto **224d**, o rendimento da tioação para ligação C—H primária foi de 50%. Cicloalcanos com vários tamanhos de anel tiveram um bom rendimento com a tioação, como no caso do produto **224e**.

O grupo adamantino pôde ser funcionalizado e o produto **224f** foi obtido em 72% de rendimento. Por fim, essa transformação foi aplicada com sucesso para formar um centro quaternário com um grupo tiol no composto **224g**.<sup>66</sup>

Compostos biologicamente ativos também foram utilizados nessa metodologia (Esquema 49).<sup>66</sup> Enquanto a funcionalização de um derivado de 5 $\beta$ -androstano (**225**) forneceu o composto **226** em 57% de rendimento, a tioação do derivado de ácido desidroabiético (**227**), um ácido de resina diterpênica do tipo abietano que possui

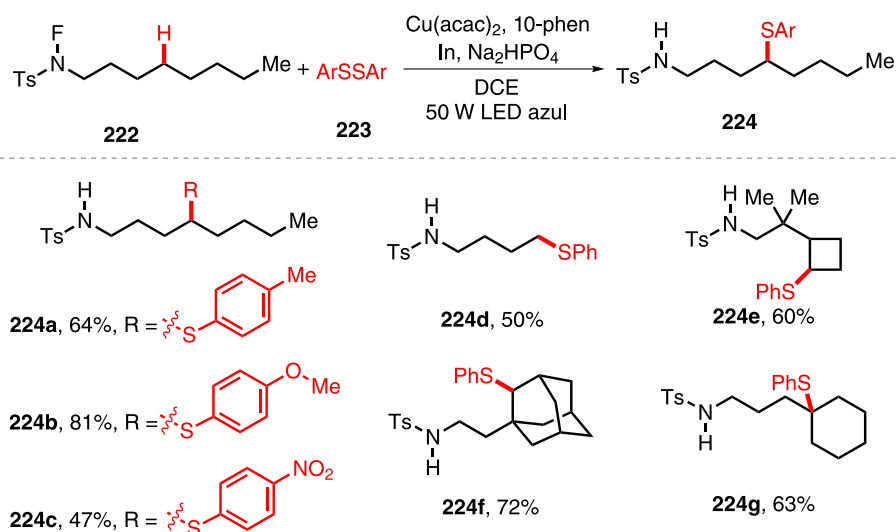
propriedades antibacterianas, cardiovasculares e antioxidantes, levou à formação do composto **228** em 46% de rendimento como um único diastereoisômero.

Em 2016, Alexanian e colaboradores descreveram uma abordagem para a formação de ligação C—S a partir da reação de xantilação intermolecular entre um alceno **229**, *N*-xantilamida **230** em PhCF<sub>3</sub>, sob irradiação de luz azul LED, para fornecer xantatos de alquila **231** (Esquema 50).<sup>64</sup>

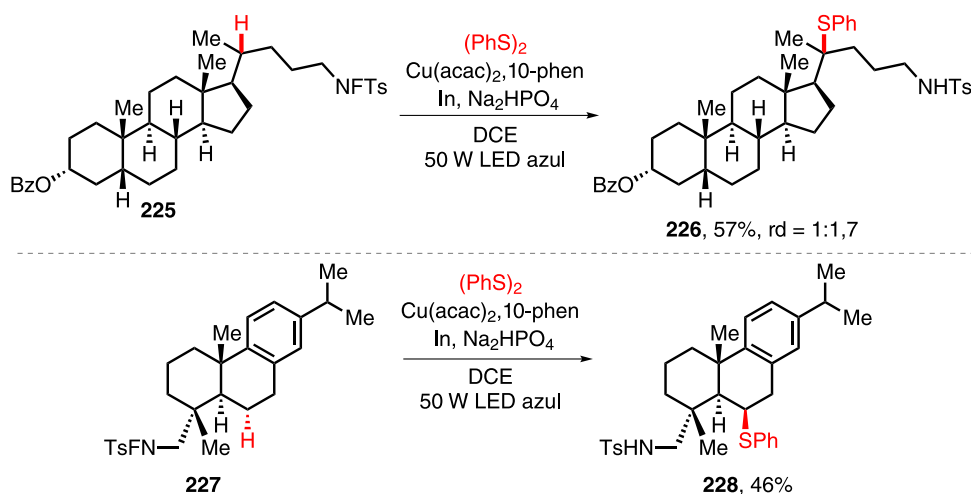
A funcionalização de substratos contendo grupos retiradores de elétrons forneceu os compostos **231a–231c** em bons rendimentos, com preferência para a xantilação na posição  $\delta$  em relação à posição  $\gamma$ , indicando uma preferência para metilenos mais ricos em elétrons. Logo, para **231a**, a seletividade em 64% é a obtenção do produto xantilado na posição  $\delta$ , indicado em negrito, e 36% é a soma dos produtos de funcionalização de outras posições na mesma molécula. Para **231b** e **231c**, o mesmo raciocínio se aplica, cujo produtos apresentam uma seletividade em 58% e 55% frente aos subprodutos, respectivamente.

Reações com cicloalcanos forneceram produtos com bons rendimentos, como é possível ver com o produto **231d**. A xantilação de norbornano forneceu o produto **231e** em 49% de rendimento como o único diastereoisômero. A funcionalização do adamantano favoreceu a ligação C—H de carbono terciário, fornecendo como único produto o xantato **231f** com rendimento de 70%.





Esquema 48. Reação de tioação de aminas alifáticas e exemplos simples



Esquema 49. Reação de tioação de compostos biologicamente ativos

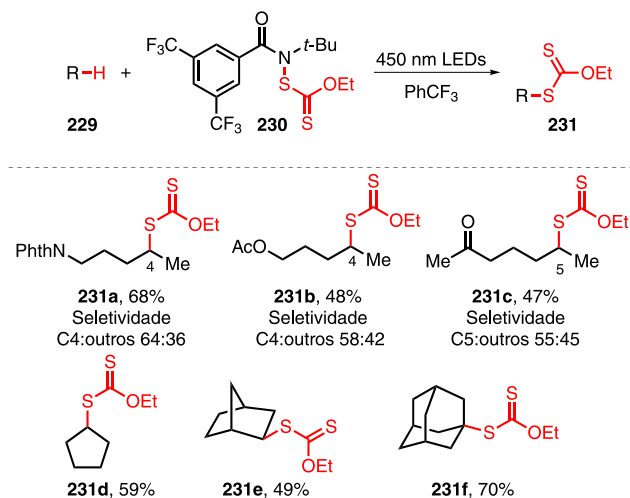
Exemplos de xantilação de moléculas complexas derivadas de produtos naturais são mostrados na Figura 3. A funcionalização do esclareolídeo possibilitou a formação do produto **232** com 55% de rendimento de forma seletiva.<sup>73</sup>

O acetato de androsterona e o 5 $\alpha$ -androstanediona são derivados do núcleo dos esteroides androstano e forneceram os produtos de xantilação **233** e **234** com 56% e 44% de rendimento, respectivamente. Por fim, o 5 $\alpha$ -colestano, um derivado do núcleo dos esteroides colesterol, foi funcionalizado levando à formação do produto **235** com 60% de rendimento.<sup>64</sup>

Em 2016, Glorius e colaboradores desenvolveram um método para a instalação de um grupo trifluorometilsulfanyl em um grande número de ligações C—H. O tratamento de compostos **236** com PhthSCF<sub>3</sub>, como o reagente de inserção do grupo SCF<sub>3</sub>, um fotocatalisador de irídio, benzoato de sódio, como aditivo, em acetonitrila, sob irradiação de luz azul, forneceu os produtos **237** (Esquema 51).<sup>74</sup>

A formação dos compostos **237a–237d** mostram que a trifluorometiltioação ocorre preferencialmente na ligação C—H do carbono terciário mais rico em elétrons com bons rendimentos e alta seletividade, tolerando uma variedade de grupos funcionais, como benzoatos, ftalimidas, ésteres e amidas.

Em geral, metilenos não reagiram bem para essa transformação, no entanto, o ciclo-hexano **237e** e o ciclo-heptano **237f** foram trifluorometiltiolados em 40% e 70% de rendimento, respectivamente.<sup>74</sup>



Esquema 50. Reação de xantilação para funcionalização C—H e produtos da reação

Esta metodologia também foi utilizada na funcionalização em estágio tardio de moléculas biologicamente ativas (Figura 4). Em todos os casos, o grupo SCF<sub>3</sub> foi introduzido seletivamente na ligação C—H mais rica em elétrons, que normalmente é mais suscetível a

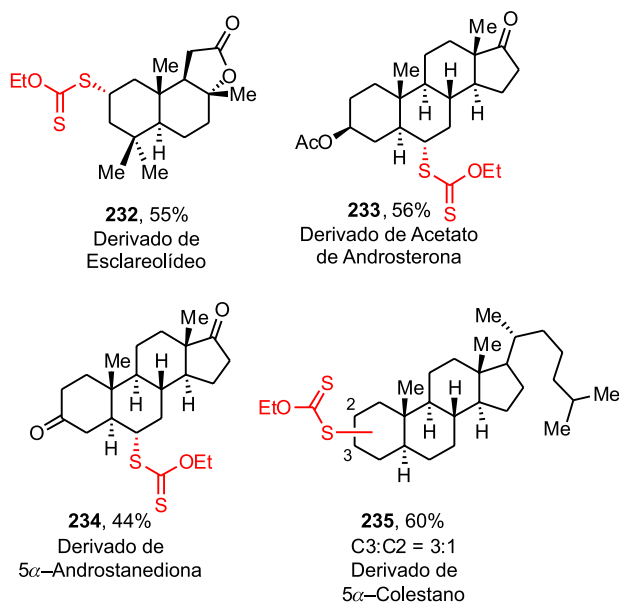


Figura 3. Xantilação C—H aplicado a produtos naturais

alterações metabólicas de degradação.<sup>74</sup>

A pregabalina é um fármaco anticonvulsivante e antiepiléptico, e sua funcionalização levou à formação do produto **238** em 36% de rendimento. O colestano, um triterpeno tetracíclico saturado produzido pela diagênese do colesterol e sua presença em amostras ambientais indica vida animal, gerou o produto **239** em 35% de rendimento. Por fim, a androsterona, um hormônio esteroidal, forneceu o produto **240** com 57% de rendimento.

## FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES C—SI

Organossilanos são uma classe de reagentes multifuncionais e valiosos, possuindo aplicabilidade nos campos da química sintética e ciência de materiais.<sup>75</sup> Além disso, a substituição bioisostérica de

átomos de carbono por silício tem encontrado grande uso em química medicinal nos últimos anos.<sup>76</sup> Desde a década de 2000 houve um crescente número de publicações que tratam sobre a silição de ligações C—H através de sua ativação, catalisada por metais de transição.<sup>77</sup>

Uma característica notável da ligação C—Si é a sua versatilidade: podem ser facilmente instaladas, funcionalizadas e removidas, além de apresentar estabilidade frente a alguns grupos funcionais, sendo um ótimo material de partida para fornecer novas ligações C—C e C—heteroátomo.

Embora a ativação de ligações C—H de carbonos saturados para obter ligações C—Si foi historicamente menos explorada em comparação às ligações C—H de carbonos insaturados, devido à sua menor reatividade, grupos C—SiR<sub>3</sub> sofrem reações de oxidação, carboxilação, aminação, halogenação e acoplamento cruzado com maior facilidade.<sup>78</sup>

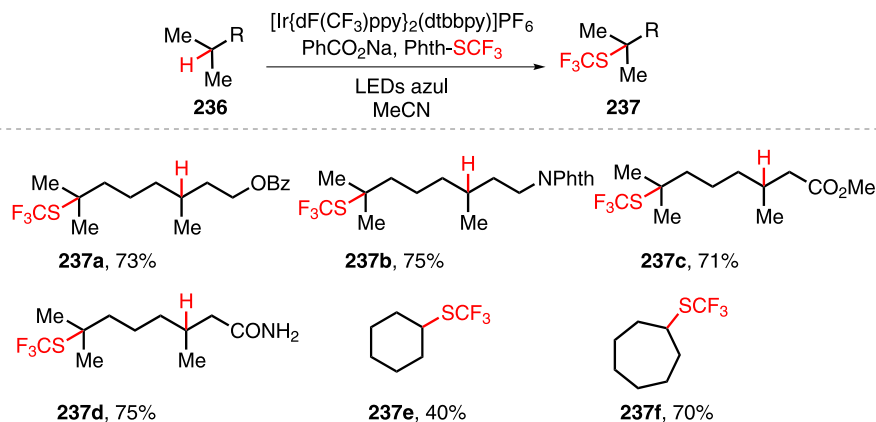
Hartwig e colaboradores desenvolveram a síntese de 1,3-dióis através de um protocolo em duas etapas que envolve inicialmente uma silição intramolecular de ligações C—H secundárias em posição  $\gamma$  a hidroxilas seguidas por uma oxidação de Tamao–Fleming (Esquema 52).

O tratamento de sililéteres **46**, com a utilização do catalisador [Ir(COD)OMe]<sub>2</sub>, Me<sub>4</sub>Phen como aditivo e norborneno (**48**), como aceptor de H<sub>2</sub> em THF leva à formação do intermediário **49**. Em seguida, a oxidação do composto **49** com TBHP, CsOH·H<sub>2</sub>O e TBAF em DMF, forneceu o 1,3-diol **50**.<sup>26,79</sup>

Álcoois cíclicos terciários sofrem a funcionalização em ligações C—H secundárias, podendo fornecer uma mistura de isômeros como em **50a** e **50b**, em 46% e 29% de rendimento, respectivamente.

O efeito estérico de grupos presentes no substrato tem grande influência na sítiosseletividade da reação de silição, e o grupo volumoso *t*-butil na cadeia lateral do ciclo-hexano dirige a reação para a ligação C—H axial, fornecendo **50c** em 76% de rendimento como único isômero.

A presença de um grupo fenila em posição equatorial em **50d** faz com que a funcionalização ocorresse na cadeia lateral, fornecendo o diol em 76% como único isômero. A presença de um substituinte



Esquema 51. Reação de trifluorometilação C—H e o escopo

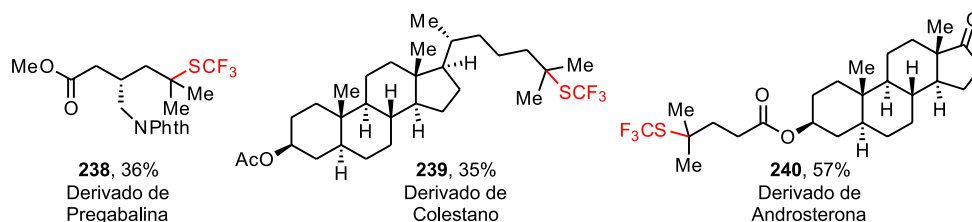
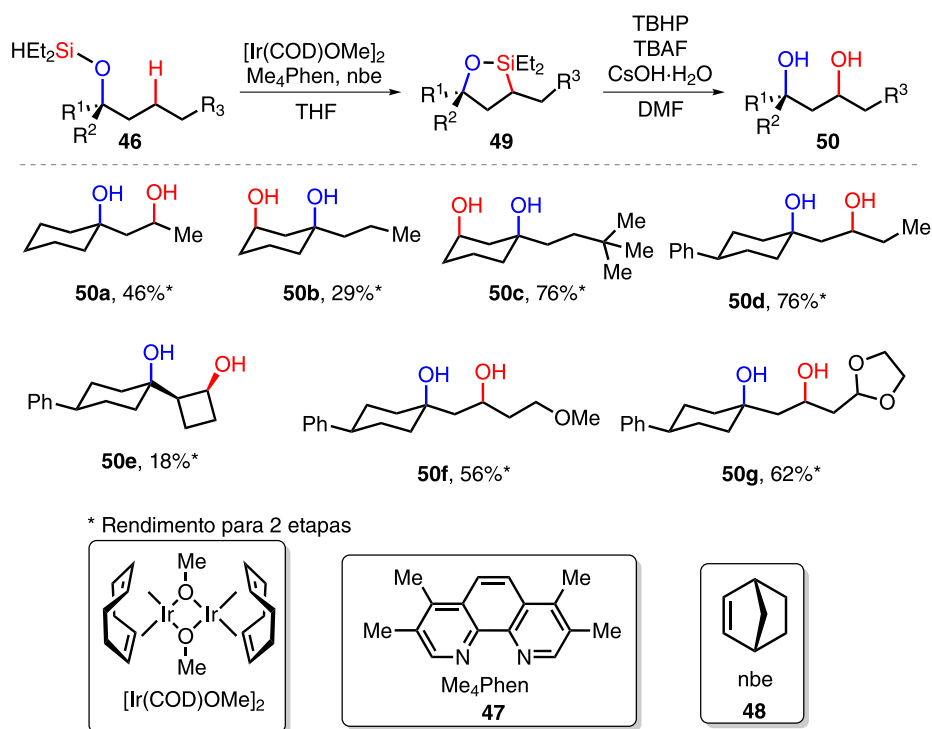


Figura 4. Trifluorometilação aplicado a produtos naturais



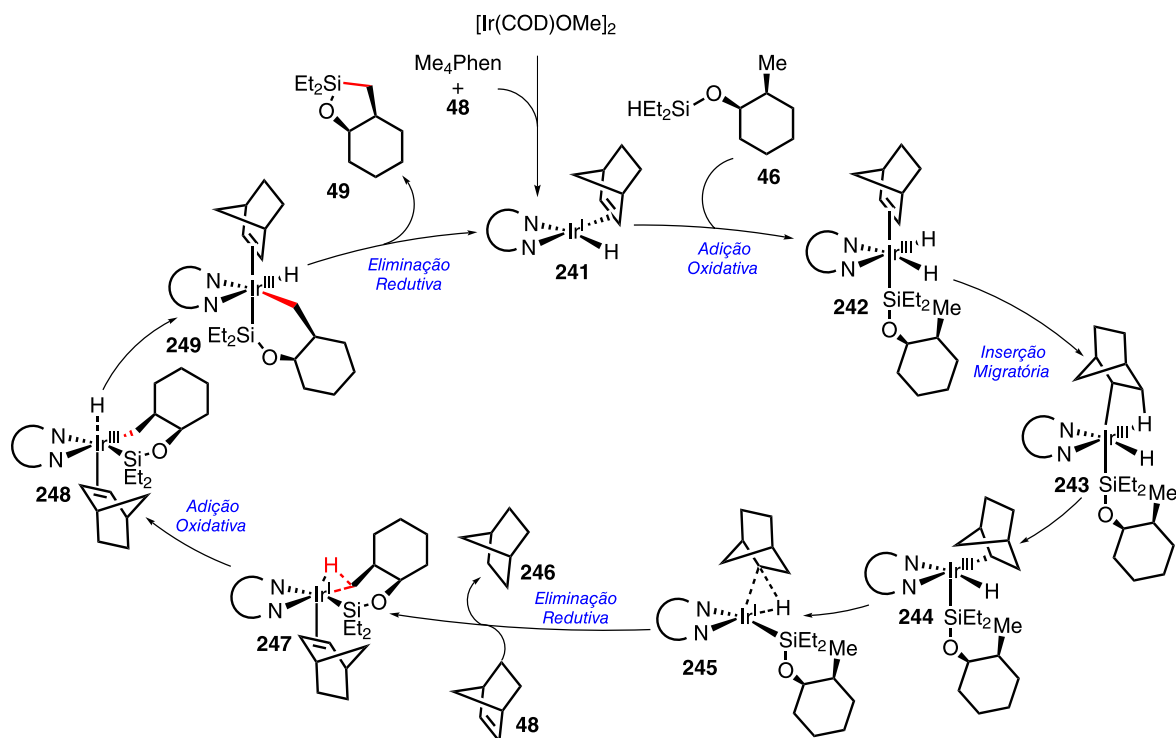
Esquema 52. 1,3-dióis obtidos a partir da silição C—H e oxidação de Tamao–Fleming

cíclico lateral **50e**, ou de grupos funcionais oxigenados em **50f** e **50g** não impedem o prosseguimento da reação, gerando os produtos em 18%, 56% e 62%, respectivamente.

O mecanismo da reação de silição de ligações C—H foi proposto por Sunoj e colaboradores a partir de cálculos computacionais (Esquema 53).<sup>80</sup> O pré-catalisador  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ , na presença do ligante  $\text{Me}_4\text{Phen}$  e norborneno (**48**), é convertido no catalisador ativo **241**, seguido da adição oxidativa da ligação Si—H, obtendo-se o intermediário **242**, que sofre então inserção migratória do norborneno

coordenado, formando o complexo **243**. Com a transferência do próton ligado ao átomo de irídio para o norborneno, tem-se a formação do intermediário **244**, seguido da conversão para o composto **245**, em que há a interação agóstica entre a ligação C—H do norborneno e o centro metálico.

A primeira etapa da eliminação redutiva é impulsionada por **48**, fornecendo o complexo **247** e norbornano (**246**). A partir de **247**, ocorre a adição oxidativa da ligação C—H, gerando o intermediário **248** que, após a conversão para o correspondente **249**, sofre



Esquema 53. Ciclo catalítico da silição C—H

eliminação reductiva, fornecendo o produto **49** e o catalisador **241**. Segundo os cálculos computacionais, a etapa de eliminação reductiva para a formação da ligação C—Si é a etapa determinante, com o maior valor de energia do estado de transição.<sup>80</sup>

O colesterol é um dos principais esteroides sintetizados pelos animais, auxiliando no funcionamento de suas células, além de ser precursor de diferentes hormônios esteróides e de vitaminas. O protocolo de sililação de ligação C—H seguida por oxidação pôde ser aplicado na funcionalização do derivado do colesterol **250**, levando à formação do composto **251** em 68% de rendimento para três etapas (Esquema 54).<sup>81</sup>

Hartwig e colaboradores puderam estender a metodologia para a sililação seletiva de ligações C—H em posição  $\beta$  a aminas alifáticas, catalisadas por irídio, utilizando a fenantrolina **253** como ligante, nas condições semelhantes às utilizadas no protocolo estabelecido no trabalho anterior (Esquema 55).<sup>82</sup> Os substratos utilizados **252** foram sililmetilaminas, as quais formam produtos cíclicos de cinco membros **254** que posteriormente puderam ser oxidadas para formar ligações C—O.

A funcionalização ocorre de forma seletiva em aminas que possuem ciclos ligados diretamente ao nitrogênio, fornecendo os produtos **254a** e **254b** em bom rendimento. Substratos com grupos funcionais como cetais **254c**, olefinas **254d**, haleto de arila **254e** e grupos doadores de elétrons em posição *orto* **254f**, **254g** se mostraram tolerantes às condições reacionais empregadas, apresentando bons rendimentos.<sup>82</sup>

O derivado do propranolol **255**, um dos 200 fármacos mais prescritos nos Estados Unidos em 2016 por conta de seu tratamento contra a ansiedade,<sup>83</sup> foi submetido à sililação de sua ligação C—H

$\beta$  ao nitrogênio, fornecendo o produto **256** em 90% de rendimento. Após oxidação nas condições de Tamao–Fleming seguida de proteção com o grupo Boc, o produto **258** foi obtido em 54% de rendimento para 2 etapas (Esquema 56).

O grupo de pesquisas de Hartwig desenvolveu uma reação de sililação intramolecular enantiosseletiva através da funcionalização de ligações C—H metílicas de substratos **259**, utilizando [Ir(COD)OMe]<sub>2</sub>, ligante quirál **260** e nbe, levando à formação dos produtos **261** (Esquema 57).<sup>84</sup>

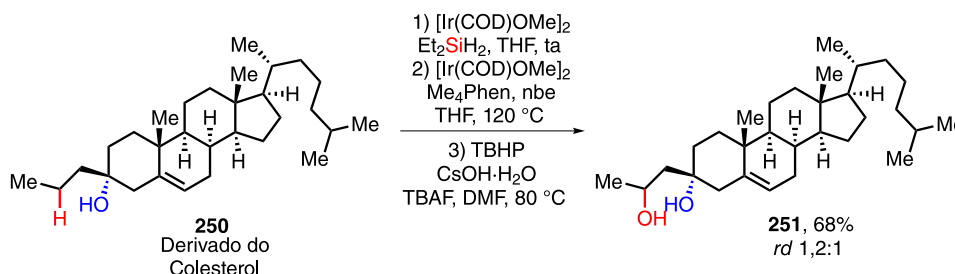
Essa metodologia permite a formação da ligação C—Si a partir da reação de dessimetrização enantiosseletiva das metilas de um grupo isopropil para formar um centro de quiralidade em um anel de cinco membros.<sup>85</sup>

Os estudos mostraram que produtos provenientes de substratos não substituídos **261a**, substituintes alquila **261b**, e haleto de arila **261c** são obtidos com bons rendimentos e razões enantioméricas. Substratos que possuem grupos funcionais com oxigênio ou nitrogênio, como alcóxi **261d**, amida **261e**, carbonato **261f** e cetal **261g** se mostraram toleráveis ao sistema reacional.

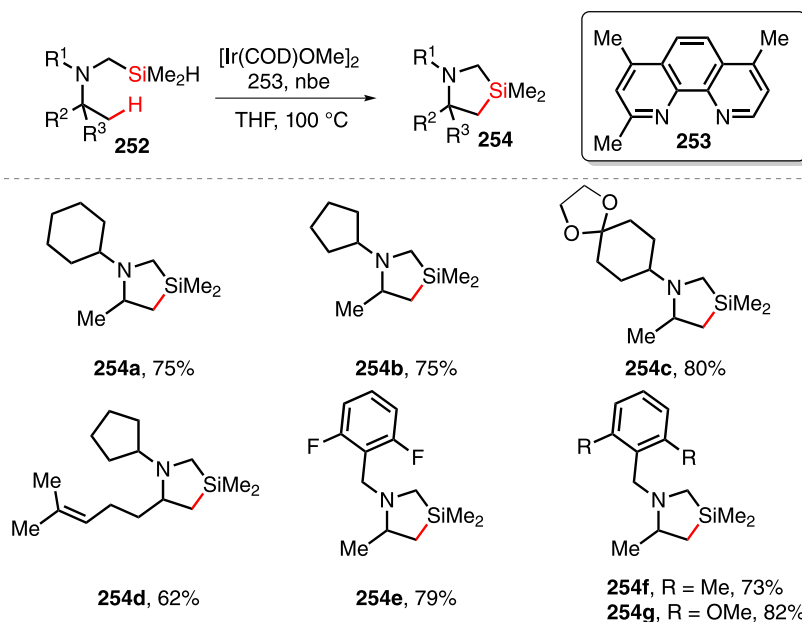
Em geral, a metodologia é tolerante a diversos grupos funcionais, com a capacidade de gerar centros de quiralidade quaternários. No entanto, a reação não ocorreu em substratos contendo grupos volumosos em posições *meta* e *orto*, como visto em **261h**.<sup>84</sup>

A metodologia foi aplicada no derivado do ácido desidroabiético **262**, um diterpeno com propriedades antivirais, antitumorais e atividade citotóxica,<sup>86</sup> levando à formação do composto **263** com 78% de rendimento e razão diastereoisomérica de 96:4 (Esquema 58).

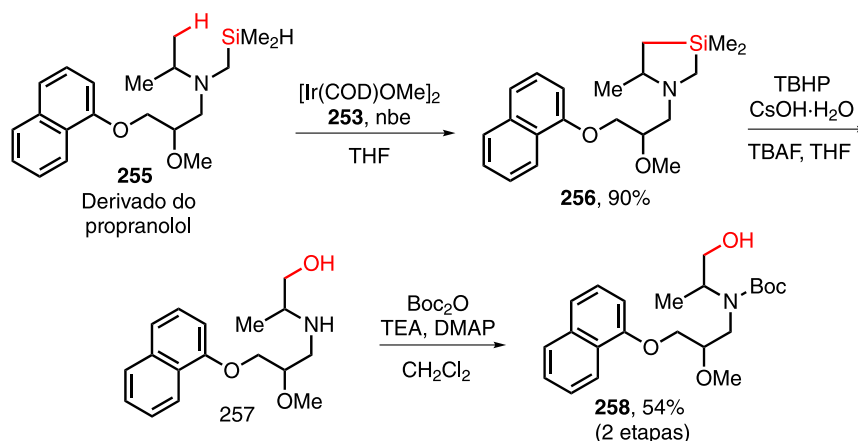
Hartwig e colaboradores também conseguiram executar a sililação intramolecular de ligações C—H primárias em posição  $\delta$  a álcoois



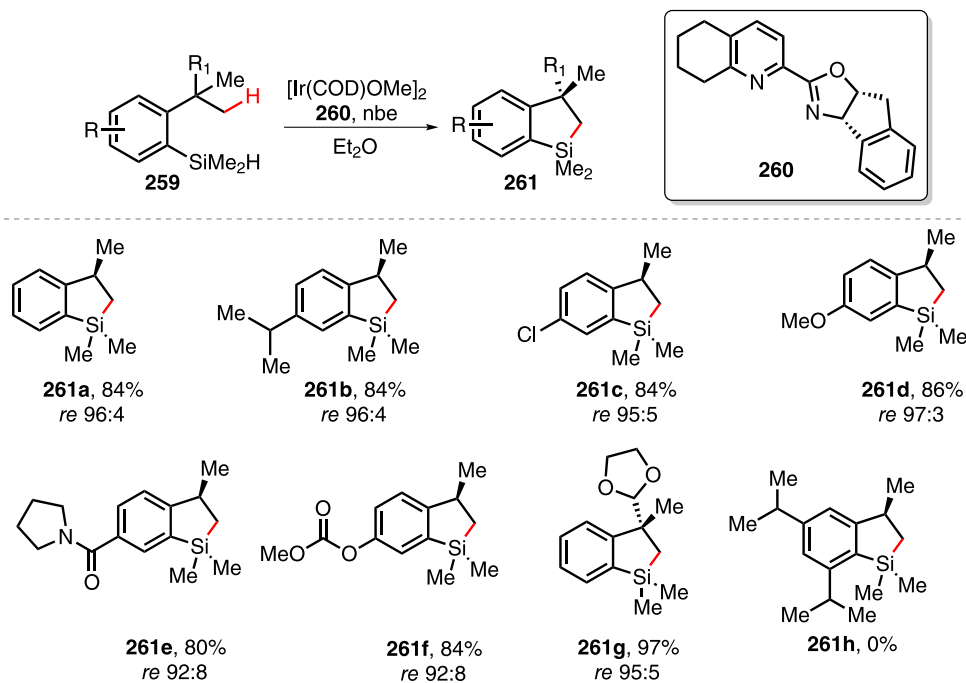
Esquema 54. Sililação de ligação C—H seguida por sua oxidação em derivado do colesterol



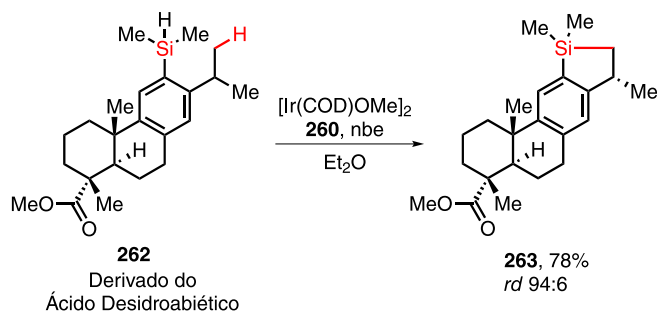
Esquema 55. Escopo de produtos obtidos a partir da sililação de ligações C—H em posição  $\beta$  a aminas alifáticas



Esquema 56. Combinação entre a sililação de ligação C—H seguida por oxidação da ligação C—Si em derivado de fármaco



Esquema 57. Escopo de produtos obtidos a partir da sililação de ligações C—H enantiosseletiva



Esquema 58. Sililação C—H enantiosseletiva em derivado do ácido desidroabiético

terciários **264**, quando catalisadas pelo RhCl(Xantphos) e nbe em THF, obtendo os intermediários **265** (Esquema 59). Após uma oxidação de Tamao—Fleming os 1,4-dióis **266** são obtidos.<sup>87</sup>

Álcoois terciários contendo o grupo isobutil ou o ciclo-hexano são seletivamente funcionalizados e a ligação C—H primária são sililadas para fornecer os produtos **266a** e **266b**. A metodologia mostrou-se compatível inclusive com a funcionalização de ligações

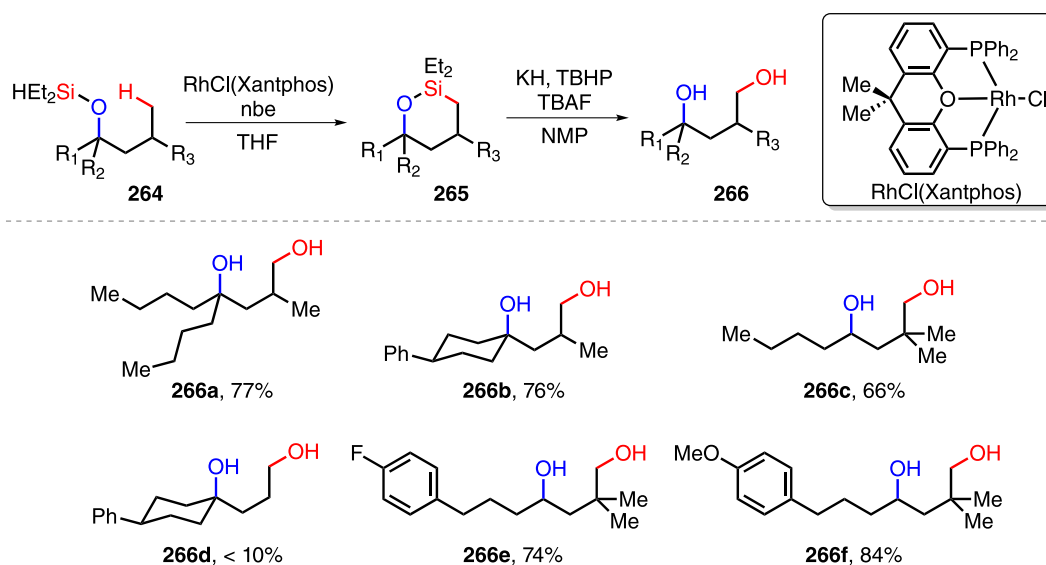
C—H em posição neopentílica e o produto **266c** foi obtido em 66% de rendimento.

Na ausência de ramificações na cadeia lateral, a reação não forneceu quantidade considerável do produto arilado **266d**. Grupos funcionais como haleto de arila **266e** e um grupo metoxiarila **266f** se mostraram compatíveis com a reação, fornecendo os produtos em 74% e 84% de rendimento, respectivamente.<sup>87</sup>

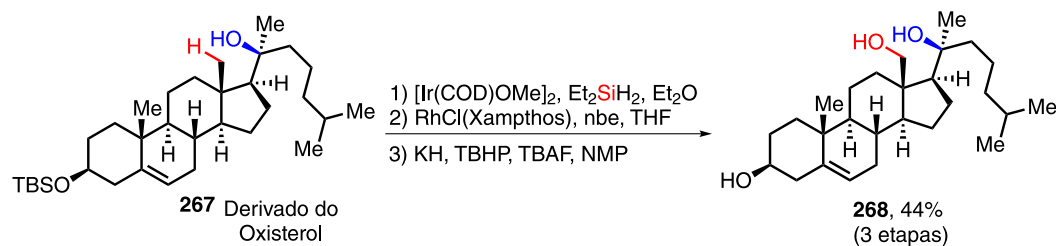
A transformação em estágio avançado do derivado do oxisterol (**267**), uma molécula que atua como sinalizador por ter importância fisiológica, como o transporte de lipídeos,<sup>88</sup> se mostrou eficaz e o produto **268** foi obtido em 44% de rendimento após três etapas (Esquema 60).

## FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES C—HALOGÊNIO

Compostos orgânicos halogenados apresentam grande interesse farmacológico e sintético, podendo atuar como intermediários na inserção de outros grupos funcionais através de reações clássicas como, por exemplo, substituição nucleofílica alifática e reações de acoplamento cruzado.<sup>89,90</sup> A criação de uma ligação com um halogênio a partir de uma ligação C—H ainda é um grande desafio para a síntese



Esquema 59. Escopo de 1,4-dióis obtidos a partir da silição C—H, seguido da oxidação de Tamao–Fleming



Esquema 60. Silição da ligação C—H em derivado do oxisterol seguida por sua oxidação

orgânica e poucos exemplos podem ser encontrados como alternativa para os métodos clássicos.

Estudos realizados por Groves e colaboradores mostraram que porfirinas de manganês podem ser utilizadas para a formação de ligações C—Cl e C—F em ligações C—H não ativadas (Esquema 61).<sup>91</sup>

A metodologia forneceu os produtos clorados e bromados **270a** e **270b** em rendimentos moderados, via procedimento A, assim como a cloração de neo-pentano, fornecendo **270c** em 31%, via procedimento B. Ao utilizar o catalisador Mn(TPFPP)Cl, deficiente em elétrons, substratos contendo grupos retiradores de elétrons puderam ser funcionalizados, como o éster **270d**, em 82% de rendimento via procedimento C.

Utilizando o procedimento D, os compostos **271a** e **271b** foram obtidos em rendimentos moderados, com a relação diastereoisomérica de 1,5:1 para o produto **271b**, com o produto contendo a relação dos substituintes 1,3-*anti* favorecida. Ao utilizar o procedimento E, bicíclicos contendo lactonas e lactamas puderam ser funcionalizados, fornecendo **271c** e **271d** em 52% e 35% de rendimento, respectivamente, como isômeros exclusivos.

Essa metodologia foi aplicada na funcionalização do esclareolídeo (**32**) (Esquema 62). Nesse estudo, foram realizadas tanto a cloração quanto a fluoração, fornecendo os compostos **272** e **273** em 42% de rendimento para ambos os casos, com a funcionalização preferencial na posição C2. Para a cloração C—H, o material de partida recuperado foi reagido em mais dois ciclos, fornecendo o produto **272**.

Em 2021, Hartwig e colaboradores reportaram uma reação de cloração radicalar, na presença do reagente **175** para gerar o *o*-iodobenzoiloxi radical, que é seletivo para a abstração do átomo de hidrogênio, e o complexo (phen)CuCl<sub>2</sub>, que entrega o átomo de cloro ao radical. Essa condição permitiu a conversão de uma ligação

C—H terciária de compostos **274** ao correspondente produto clorado **275** (Esquema 63).<sup>92</sup>

Ligações C—H benzílicas e metílicas não são reativas nesse protocolo, e o produto **275a** foi obtido em 75% de rendimento. A reação mostrou-se tolerante também a ésteres borônicos e ácidos carboxílicos, fornecendo os compostos **275b** e **275c** em 37% e 90% de rendimento, respectivamente. O benzoato de *n*-pentila, sem a ligação C—H terciária, não forneceu o produto esperado **275d**.

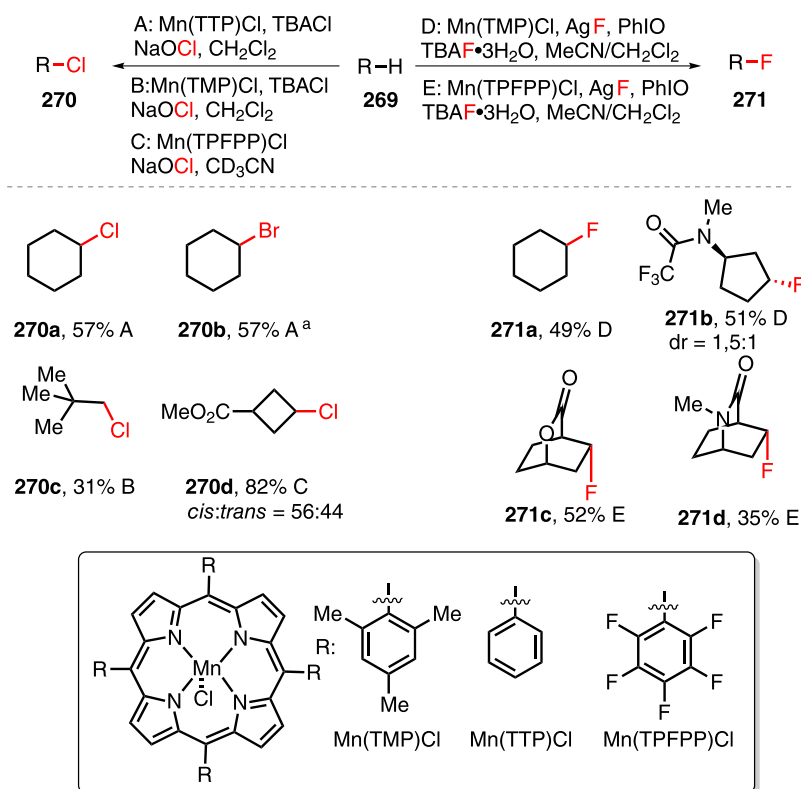
A reação utilizando 4-metilpentil aril éster como substrato forneceu a cloração da ligação C—H terciária em rendimentos bons a excelentes. Variando o grupo aril, a reação é tolerante a grupos doadores e retiradores de elétrons, com 100% de rendimento para **275e-g**, 88% para **275h** e 57% para **275i** e 83% para o tiazol **275j**.

A reação de cloração na subactama, um inibidor de  $\beta$ -lactamase, uma enzima que destrói os antibióticos, forneceu o produto **276** em 94% de rendimento. A funcionalização da talidomida, um fármaco utilizado para tratamento de mieloma, e o responsável pela má formação estrutural de fetos durante os meados do século XX, gerou o composto **277** em 98% de rendimento (Figura 5).

A cloração da betulina, um triterpeno que apresenta atividade anti-cancer, levou à formação do produto **278** em 62% de rendimento, sendo seletivo a apenas uma ligação C—H terciária, de um total de sete ligações de mesma característica. Por fim, o ácido giberélico, um diterpeno pentacíclico, com uso para crescimento de plantas e fungos, forneceu o produto **279** em 71%, sendo seletivo a uma ligação terciária frente a outras quatro.

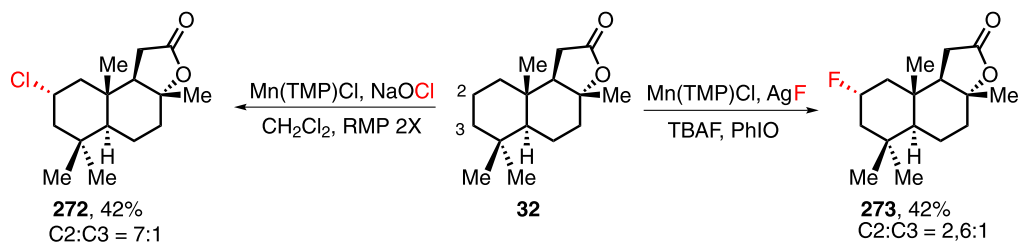
## CONCLUSÕES

Ligações C—H foram historicamente tratadas como inertes e sua funcionalização se dava apenas quando próximas a um grupo funcional. Nos últimos 20 anos, nossa comunidade tem visto uma

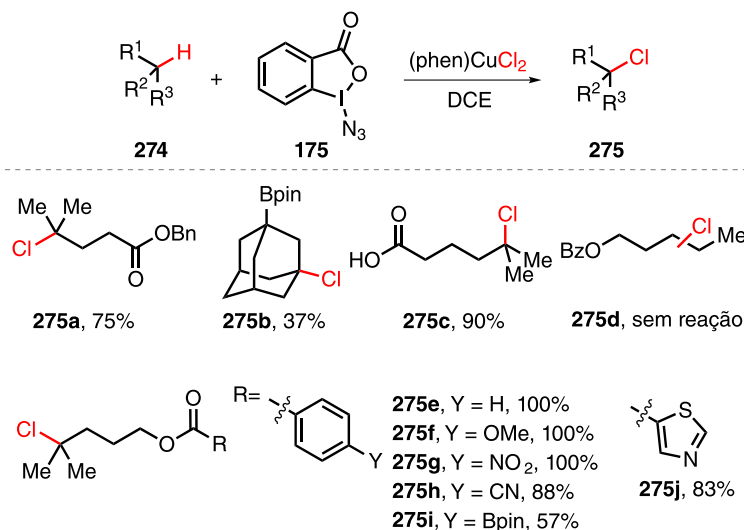


<sup>a</sup> Neste caso, foi acrescentado excesso de NaBr na condição reacional

Esquema 61. Halogenações C—H utilizando catalisadores de manganês



Esquema 62. Cloração e fluoração C—H do esclareolídeo



Esquema 63. Escopo de cloração C—H catalisada por cobre

mudança de paradigma e a funcionalização de ligações C—H vem ganhando espaço importante. Com o desenvolvimento de estratégias cada vez mais quimio- e sítiosseletivas, muitos dos métodos atuais são

compatíveis com uma série de grupos funcionais que antes não eram tolerados, o que tem possibilitado a funcionalização de moléculas complexas como, por exemplo, produtos naturais e fármacos.

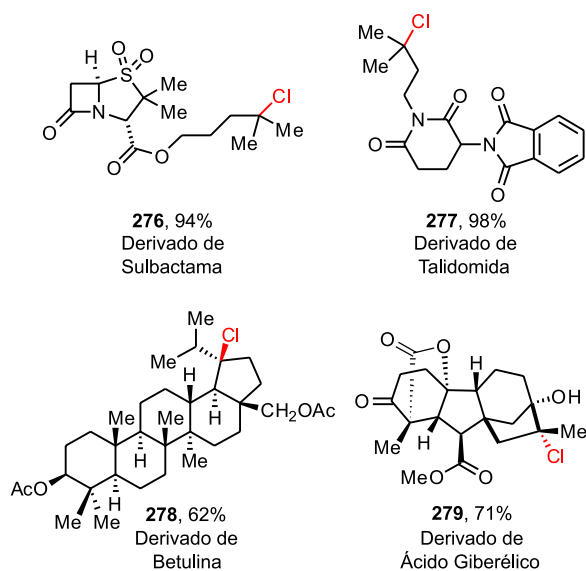


Figura 5. Cloração C—H aplicado a fármacos e produtos naturais

O Brasil é um país com uma Química de Produtos Naturais riquíssima e uma Química de Catalise vibrante. Com esse artigo de revisão, gostaríamos de encorajar os pesquisadores dessas áreas a estabelecer colaborações e esperamos que, com isso, novos espaços químicos possam ser acessados no futuro.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro (Processo 2018/04837-6) e por uma bolsa de iniciação científica para E. C. S. Rocha (Processo 2021/01918-8). Nós também agradecemos ao CNPq, CAPES e FAPPEX-UNICAMP (2575/21).

## REFERÊNCIAS

- Koehn, F. E.; Carter, G. T.; *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 206 [Crossref]; Newman, D. J.; Cragg, G. M.; *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629. [Crossref]
- Shugrue, C. R.; Miller, S. J.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11894 [Crossref]; Börgel, J.; Ritter, T.; *Chem.* **2020**, *6*, 1877 [Crossref]; Hong, B.; Luo, T.; Lei, X.; *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 622 [Crossref]; Kim, K. E.; Kim, A. N.; McCormick, C. J.; Stoltz, B. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16890 [Crossref]; Zhang, L.; Ritter, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2399. [Crossref]
- Robles, O.; Romo, D.; *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 318 [Crossref]; Blakemore, D. C.; Castro, L.; Churcher, I.; Rees, D. C.; Thomas, A. W.; Wilson, D. M.; Wood, A.; *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 383. [Crossref]
- IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997. Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8.
- Shenvi, R. A.; O'Malley, D. P.; Baran, P. S.; *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 530. [Crossref]
- Site-Selective Catalysis*; Kawabata, T., ed.; Springer: New York, 2016. [Crossref]
- Azambuja, F.; Correia, C. R. D.; *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1779; Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960 [Crossref]; Hartwig, J. F.; *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 549 [Crossref]; Karimov, R. R.; Hartwig, J. F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 4234 [Crossref]; White, M. C.; Zhao, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13988 [Crossref]; Rogge, T.; Kaplaneris, N.; Chatani, N.; Kim, J.; Chang, S.; Punji, B.; Schafer, L. L.; Musaev, D. G.; Wencel-Delord, J.; Roberts, C. A.; Sarpong, R.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A.; Johansson, M. J.; Ackermann, L.; *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*, 44 [Crossref]; Carvalho, R. L.; Dias, G. G.; Pereira, C. L. M.; Ghosh, P.; Maiti, D.; da Silva Jr., E. N.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2021**, *32*, 917. [Crossref]
- Wencel-Delord, J.; Glorius, F.; *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369 [Crossref]; Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W.; *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546 [Crossref]; Genovino, J.; Sames, D.; Hamann, L. G.; Touré, B. B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14218 [Crossref]; Moir, M.; Danon, J. J.; Reekie, T. A.; Kassiou, M.; *Expert Opin. Drug Discov.* **2019**, *11*, 1137 [Crossref]; Romero, E.; Jones, B. S.; Hogg, B. N.; Casamajo, A. R.; Hayes, M. A.; Flitsch, S. L.; Turner, N. J.; Scnepel, C.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 16824 [Crossref]; Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J.; *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5*, 522. [Crossref]
- Huang, Z.; Dong, G.; *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 465. [Crossref]
- Gormisky, P. E.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14052. [Crossref]
- Tadross, P. M.; Jacobsen, E. N.; *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 963. [Crossref]
- Breslow, R.; Winnik, M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3083 [Crossref]; Breslow, R.; Baldwin, S. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 732 [Crossref]; Breslow, R.; *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 170. [Crossref]
- Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B.; *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879. [Crossref]
- Barton, D. H. R.; Gastinger, M. J.; Motherwell, W. B.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 41 [Crossref]; Barton, D. H. R.; Doller, D.; *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 504. [Crossref]
- Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O.; *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205 [Crossref]; Bovicelli, P.; Lupattelli, P.; Mincione, E.; Prencipe, T.; Curci, R.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5052 [Crossref]; Curci, R.; D'Accolti, L.; Fusco, C.; *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 1. [Crossref]
- Li, Z.; Feiten, H. -J.; Chang, D.; Duetz, W. A.; van Beilen, J. B.; Witholt, B.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8424. [Crossref]
- Chen, K.; Baran, P. S.; *Nature*, **2009**, *459*, 824 [Crossref]; McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885 [Crossref]; Gutekunst, W. R.; Baran, P. S.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976 [Crossref]; Abrams, D. J.; Provencher, P. A.; Sorensen, E. J.; *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925 [Crossref]; Kanda, Y.; Nakamura, H.; Umemiya, S.; Puthukanoori, R. K.; Appala, V. R. M.; Gaddamanugu, G. K.; Paraselli, B. R.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10526 [Crossref]; Lam, N. Y. S.; Wu, K.; Yu, J. -Q.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 15767. [Crossref]
- Para referências abordando outras aplicações, ver: Beydoun, K.; Zaarour, M.; Williams, J. A. G.; Doucet, H.; Guerschais, V.; *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1260 [Crossref]; Segawa, Y.; Maekawa, T.; Itami, K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 66 [Crossref]; Dröge, T.; Notzon, A.; Fröhlich, R.; Glorius, F.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11974 [Crossref]; Liu, T.; Li, D. -Q.; Wang, S. -Y.; Hu, Y. -Z.; Dong, X. -W.; Liu, X. -Y.; Che, C. -M.; *Chem. Commun.* **2014**, 50, 13261 [Crossref]; Kondo, Y.; García-Cuadrado, D.; Hartwig, J. F.; Boalen, N. K.; Wagner, N. L.; Hillmyer, M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1164 [Crossref]; Williamson, J. B.; Lewis, S. E.; Johnson III, R. R.; Manning, I. M.; Leibfarth, F. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 8654 [Crossref]; Chen, L.; Malollari, K. G.; Uliana, A.; Sanchez, D.; Messersmith, P. B.; Hartwig, J. F.; *Chem* **2021**, *7*, 137. [Crossref]
- Brückl, T.; Baxter, R. D.; Ishihara, Y.; Baran, P. S.; *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826. [Crossref]
- Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154 [Crossref]; Shabashov, D.; Daugulis, O.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965 [Crossref]; Daugulis, O.; Roane, J.; Tran, L. D.; *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1053. [Crossref]
- Corbet, M.; De Campo, F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9896 [Crossref]; Rouquet, G.; Chatani, N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726 [Crossref]; Aihara, Y.; Chatani, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*,



- 898 [Crossref]; Sambiagio, C.; Schönbauer, D.; Blicke, R.; Huy, T. -D.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia M. F. Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M.; *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603 [Crossref]; Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, N.; *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788 [Crossref]; Murali, K.; Machado, L. A.; Carvalho, R. L.; Pedrosa, L. F.; Mukherjee, R.; da Silva Jr., E. N.; Maiti, D.; *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 12453. [Crossref]
22. Chen, K.; Eschenmoser, A.; Baran, P. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9705 [Crossref]; Newhouse, T.; Baran, P. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362 [Crossref]; Hartwig, J. F.; Larsen, M. A.; *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 281 [Crossref]; Margrey, K. A.; Czaplyski, W. L.; Nicewicz, D. A.; Alexanian, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4213 [Crossref]; Costas, M.; *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 4000 [Crossref]; Fazekas, T. J.; Alty, J. W.; Neidhart, E. K.; Miller, A. S.; Leibfarth, F. A.; Alexanian, E. J.; *Science*, **2022**, 375, 545. [Crossref]
23. Kim, K. E.; Adams, A. M.; Chiappini, N. D.; Du Bois, J.; Stoltz, B. M.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3023. [Crossref]
24. Novak, R.; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2011**, *1241*, 71. [Crossref]
25. Ma, X.; Kucera, R.; Goethe, O. F.; Murphy, S. K.; Herzon, S. B.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6843. [Crossref]
26. Simmons, E. M.; Hartwig, J. F.; *Nature* **2012**, *483*, 70 [Crossref]; Hartwig, J. F.; Romero, E. A.; *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4059 [Crossref].
27. Trost, B. M.; Toste, F. T.; Pinkerton, A. B.; *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067 [Crossref]; Schmidt, N. G.; Eger, E.; Kroutil, W.; *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4286. [Crossref]
28. Chauvin, Y.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740 [Crossref]; Schrock, R. R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748 [Crossref]; Grubbs, R. H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760. [Crossref]
29. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/heck/lecture/>, acessada em Maio de 2022.; Suzuki, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722 [Crossref]; Negishi, E.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738. [Crossref]
30. Gusevskaya, E. V.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 242 [Crossref]; Basu, D.; Kumar, S.; Sudhir, S.; Bandichhor, R.; *J. Chem. Sci.* **2018**, *130*, 71. [Crossref]
31. Gao, P.; Guo, W.; Xue, J.; Zhao, Y.; Yuan, Y.; Xia, Y.; Shi, Z.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12231. [Crossref]
32. Mengogi, F.; Lichtner, M.; Battinelli, L.; Marzi, M.; Mastroianni, C. M.; Vullo, V.; Mazzanti, G.; *Planta Med.* **2002**, *68*, 111. [Crossref]
33. Peng, J.; Chen, C.; Xi, C.; *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1383. [Crossref]
34. [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA\\_Prohibited\\_List\\_2006\\_EN.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_Prohibited_List_2006_EN.pdf) acessada em Maio de 2022.
35. Graebin, C. S.; Verli, H.; Guimarães, J. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1595. [Crossref]
36. Willcox, D.; Chappell, B. G. N.; Hogg, K. F.; Calejja, J.; Smalley, A. P.; Gaunt, M. J.; *Science* **2016**, *354*, 851. [Crossref]
37. Apter, A. J.; Reisine, S. T.; Willard, A.; Clive, J.; Wells, M.; Metersky, M.; McNally, D.; ZuWallack, R. L.; *J. Allergy Clin. Immunol.* **1996**, *98*, 295. [Crossref]
38. Tuttle, R. R.; Mills, J.; *Circ. Res.* **1975**, *36*, 185. [Crossref]
39. Tanaka, K.; Ewing, W. R.; Yu, J.-Q.; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15494. [Crossref]
40. Saini, V.; Stokes, B. J.; Sigman, M. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11206. [Crossref]
41. Chu, J. C. K.; Rovis, T.; *Nature* **2016**, *539*, 272. [Crossref]
42. Tassone, D. M.; Boyce, E.; Guyer, J.; Nuzum, D.; *Clin. Ther.* **2007**, *29*, 26. [Crossref]
43. Liao, K.; Pickel, T. C.; Boyarskikh, V.; Bacsa, J.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. L.; *Nature* **2017**, *551*, 609. [Crossref]
44. Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 47. [Crossref]
45. Perry, I. B.; Brewer, T. F.; Sarver, P. J.; Schultz, D. M.; DiRocco, D. A.; MacMillan, D. W. C.; *Nature* **2018**, *560*, 70. [Crossref]
46. Singh, S.; Gupta, P.; Gupta, J.; *Curr. Drug Discovery Technol.* **2020**, *17*, 619. [Crossref]
47. Xu, Y.; Yan, G.; Ren, Z.; Dong, G.; *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 829. [Crossref]
48. Chen, M. S.; White, M. C.; *Science* **2007**, *318*, 783 [Crossref]; Chen, M. S.; White, M. C.; *Science* **2010**, *327*, 566. [Crossref]
49. White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7194 [Crossref]; Kal, S.; Xu, S.; Que Jr., L.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 7332. [Crossref]
50. Bigi, M. A.; Liu, P.; Zou, L.; Houk, K. N.; White, M. C.; *Synlett* **2012**, *23*, 2768 [Crossref]; Nishimura, K.; Hitotsuyanagi, Y.; Sugeta, N.; Sakakura, K. -i.; Fujita, K.; Fukaya, H.; Aoyagi, Y.; Hasuda, T.; Kinoshita, T.; He, D. -H.; Otsuka, H.; Takeda, Y.; Takeya, K.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1512. [Crossref]
51. Howell, J. M.; Feng, K.; Clark, J. R.; Trzepakowski L. J.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14590 [Crossref]; Nanjo, T.; Lucca, E. C., Jr.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14586. [Crossref]
52. Zhao, J.; Nanjo, T.; Lucca, E. C., Jr.; White, M. C.; *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 213 [Crossref]; Chambers, R. K.; Zhao, J.; Delaney, C. P.; White M. C.; *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 417. [Crossref]
53. Zhao, R.; Chen, X.-Y.; Wang, Z.-X.; *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1535. [Crossref]
54. Milan, M.; Carboni, G.; Salamone, M.; Costas, M.; Bietti, M.; *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5903. [Crossref]
55. Tang, Y.; Qin, Y.; Meng, D.; Li, C.; Wei, J.; Yang, M.; *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6374. [Crossref]
56. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257 [Crossref]; Das, P.; Delost, M. D.; Qureshi, M. H.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T.; *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 4265 [Crossref]; Scott, K. A.; Qureshi, M. H.; Cox, P. B.; Marshall, C. M.; Bellaire, B. C.; Wilcox, M.; Stuart, B. A. R.; Njardarson, J. T.; *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 15449. [Crossref]
57. Huang, X.; Groves, J.T.; *ACS Catal.* **2016**, *6*, 751 [Crossref]; Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247 [Crossref]; Clark, J. R.; Feng, K.; Sookezian, A.; White, M.C.; *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 583 [Crossref]; Ide, T.; Feng, K.; Dixon, C. F.; Teng, D.; Clark, J. R.; Han, W.; Wendell, C. I.; Koch, V.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14969. [Crossref]
58. Sharma, A.; Hartwig, J. F.; *Nature* **2015**, *517*, 600 [Crossref]; Karimov, R. R.; Sharma, A.; Hartwig, J. F.; *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 715. [Crossref]
59. Day, C.S.; Fawcett, A.; Chatterjee, R.; Hartwig, J.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16184. [Crossref]
60. Huang, X.; Bergsten, T. M.; Groves, J. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5300. [Crossref]
61. Miller, L. H.; Su, X.; *Cell* **2011**, *146*, 855. [Crossref]
62. Paradine, S. M.; Griffin, J. R.; Zhao, J.; Petronico, A. L.; Miller, S. M.; White, M. C.; *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 987. [Crossref]
63. Lapuh, M. I.; Dana, A.; di Chenna, P. H.; Darses, B.; Durán, F. J.; Dauban, P.; *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4736. [Crossref]
64. Czaplyski, W. L.; Na, C. G.; Alexanian, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13854. [Crossref]
65. Na, C. G.; Alexanian, E. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13106. [Crossref]
66. Qin, Y.; Han, Y.; Tang, Y.; Wei, J.; Yang, M.; *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1276. [Crossref]
67. Ferreira, S. S.; *Tese de Mestrado*, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2013. [Crossref]
68. Schulz, I.; *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* **2006**, *50*, 2. [Crossref]
69. Santos, R. D.; *Arq. Bras. Cardiol.* **2005**, *85*. [Crossref]
70. Vigo, F.; Lubianca, J. N.; Corleta, H. E.; *Femina* **2011**, *39*, 3. [Crossref]
71. Luz, L.; Sankarankutty, A.; Passos, E.; Rizoli, S.; Fraga, G.P.; Nascimento Jr., B.; *Rev. Col. Bras. Cir.* **2012**, *39*, 077. [Crossref]
72. Menezes, B. S.; Augusto, M. M. M.; *Vetor; Rio Grande* **2014**, *24*, 14. [Crossref]

73. Arakawa, N. S.; *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, Brasil, 2007. [Crossref]
74. Mukherjee, S.; Maji, B.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16200. [Crossref]
75. Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D.; *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063 [Crossref]; Mark, J. E.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 946. [Crossref]
76. Showell, G. A.; Mills, J. S.; *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 551 [Crossref]; Ma, C.; Wu, Y.; Lamb, R. A.; Pinto, L. W.; DeGrado, W. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13844. [Crossref]
77. Cheng, C.; Hartwig, J. F.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8946. [Crossref]
78. Bi, L.; Dixneuf, P. H.; *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 5062. [Crossref]
79. Simmons, E. M.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17092 [Crossref]; Li, B.; Driess, M.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6586. [Crossref]
80. Parija, A.; Sunoj, R.B.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4066. [Crossref]
81. Ludke, M. C. M. M.; López, J.; *Cienc. Rural* **1999**, *29*, 181. [Crossref]
82. Su, B.; Lee, T.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 18032. [Crossref]
83. Steenen, S. A.; van Wijk, A. J.; van der Heijden, G. J. M. G.; van Westrhenen, R.; de Lange, J.; de Jongh, A.; *J. Psychopharmacol.* **2016**, *30*, 128. [Crossref]
84. Su, B.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12137. [Crossref]
85. Paz, B. M.; Lucca Jr., E. C.; Pilli, R. A.; *Quim. Nova* **2021**, *44*, 1045. [Crossref]
86. González, M. A.; Guaita, D. P.; Royero, J. C.; Zapata, B.; Agudelo, L.; Arango, A. M.; Galvis, B.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 811. [Crossref]
87. Karmel, C.; Li, J.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1460. [Crossref]
88. Stappenbeck, F.; Xiao, W.; Epperson, M.; Riley, M.; Priest, A.; Huang, D.; Nguyen, K.; Jung, M. E.; Thies, R. S.; Farouz, F.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5893. [Crossref]
89. Lu, Y.; Liu, Y.; Xu, Z.; Li, H.; Liu, H.; Zhu, W.; *Expert Opin. Drug Discov.* **2012**, *7*, 375 [Crossref]; Wilcken, R.; Zimmermann, M. O.; Lange, A.; Joerger, A. C.; Boeckler, F. M.; *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1363. [Crossref]
90. Terao, J.; Kambe, N.; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545 [Crossref]; Campeau, L. -C.; Hazari, N.; *Organometallics*, **2019**, *38*, 3. [Crossref]
91. Liu, W.; Groves, J. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12847 [Crossref]; Liu, W.; Huang, X.; Cheng, M. -J.; Nielsen, R. J.; Goddard, W. A.; Groves, J. T.; *Science* **2012**, *337*, 1322 [Crossref]; Li, G.; Dilger, A. K.; Cheng, P. T.; Ewing, W. R.; Groves, J. T.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1251. [Crossref]
92. Fawcett, A.; Keller, M. J.; Herrera, Z.; Hartwig, J. F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 8276. [Crossref]