

Retrossíntese: Uma Ferramenta Fundamental para a Construção de Novos Caminhos Sintéticos

>
A. Sofia Santos*
Diogo Poeira
Nuno Viduedo

Retrosynthesis: A Novel Tool to Attain New and Improved Synthetic Pathways.

Since the first synthesis of a molecule in a laboratory, in 1828, organic synthesis has evolved to be one of the key subjects when scientists look for smart ways to construct scaffolds with biological interest. Retrosynthetic analysis is an instrument of chemical analysis that allows solving synthetic planning challenges, in a way to generate possible pathways to obtain a key compound, discover the appropriate starting materials and evaluate associated challenges. To organic chemists, this is an essential tool that allows the development of concise planning so only the most promising synthetic pathways are tested experimentally. Herein we describe the challenges and conclusions of three organic chemists that participated on the First Portuguese Retrosynthetic Competition to access a key molecule: shinatorine.

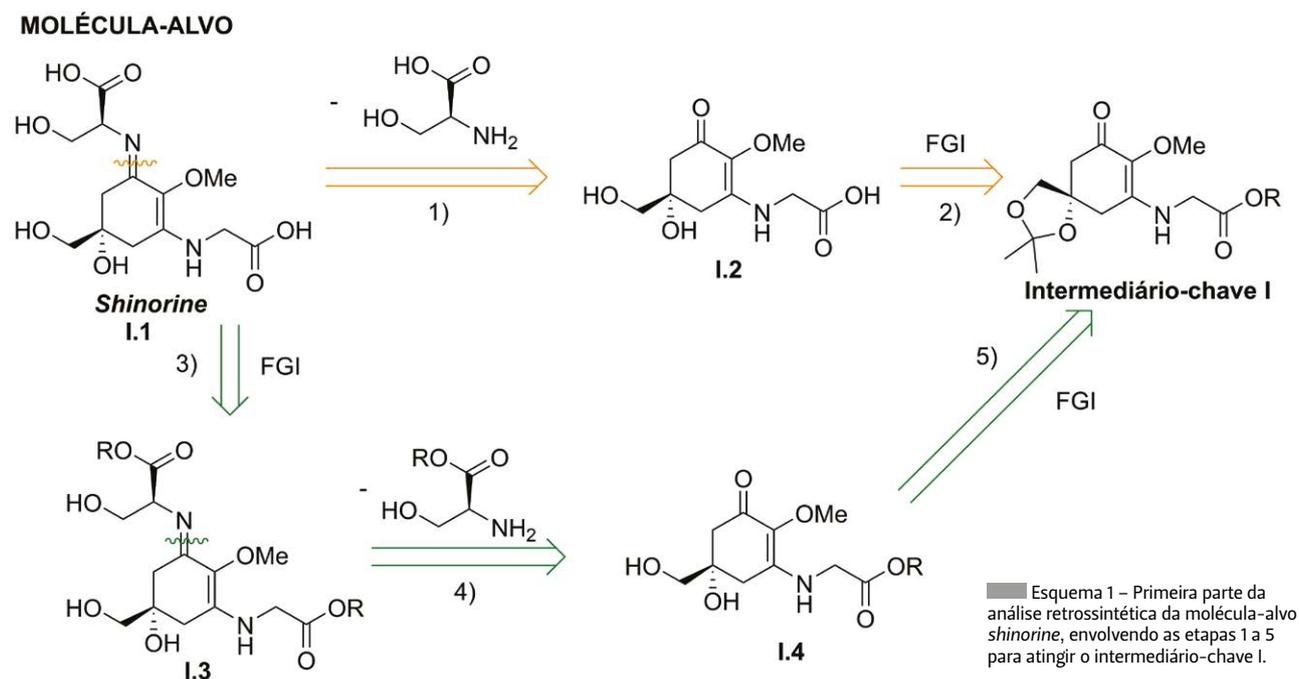
Desde a primeira síntese de uma molécula em laboratório em 1828, a síntese orgânica tem evoluído de forma crescente e é hoje em dia a principal área em que se focam os cientistas que procurem a construção inteligente de moléculas com interesse biológico. A análise retrossintética é um instrumento de análise química que permite a resolução de problemas de planeamento sintético, de forma a gerar caminhos possíveis para atingir uma determinada molécula-alvo, descobrir materiais de partida e ainda avaliar os possíveis desafios envolvidos. Para os químicos orgânicos, esta é uma ferramenta fundamental que permite fazer um planeamento conciso para que apenas sejam testados experimentalmente os caminhos sintéticos que se apresentam como mais viáveis. Assim, neste artigo descrevemos os desafios e conclusões de três químicos orgânicos após participarem numa competição de retrossíntese para obter uma molécula-alvo: a shinatorine.

Introdução

A química, por definição, é a ciência que estuda a estrutura, as propriedades e a transformação da matéria. A química está em tudo o que fazemos, em todas as nossas ações. Um longo suspiro à beira-mar, uma bela refeição com a família ou uma cansativa partida de futebol com os amigos são tudo processos que requerem infindáveis reações químicas. Fundamentalmente, o simples ato de existir é química, visto que o nosso corpo não é mais do que um conjunto gigantesco de moléculas organizadas de forma mecanizada.

Por tudo isto, é fácil apercebermo-nos da importância da química nas nossas vidas. E na melhoria da qualidade de vida que temos vindo a sentir nos últimos 100 anos, terá assim tanta importância? A penicilina, o primeiro antibiótico a ser utilizado com sucesso, e

muitos outros medicamentos, tornaram possível a diminuição, de forma acentuada, da incidência de muitas patologias que outrora dizimaram populações; o policloreto de vinilo (PVC), que apesar da má reputação, é usado eficazmente como material isolante para fios elétricos e que permitiu uma redução brusca nos incêndios, salvando muitas vidas; os pesticidas, que com um uso controlado permitem a existência de alimentos, livres de doenças, de modo a suprir as necessidades da população mundial [1]. E esta lista seria interminável. As grandes melhorias na qualidade de vida dos últimos anos levam-nos sempre até novas moléculas, criadas por químicos. A química, nesta perspetiva, é uma ciência que, em virtude da enorme complexidade e diversidade de moléculas, exige criatividade [1].



Com este intuito, os químicos de síntese foram desenvolvendo ao longo do tempo técnicas que permitiram estimular esta criatividade. Surgiu então a análise retrossintética como uma ferramenta fundamental para o planeamento das reações de síntese química [2]. Esta abordagem permite que os cientistas comecem o seu raciocínio pela molécula que pretendem sintetizar, quebrando-a através de uma série de desconexões químicas lógicas, até que seja possível atingir materiais de partida disponíveis comercialmente [3]. Por outras palavras, a retrossíntese permite que os cientistas pensem de um modo inverso, partindo de uma molécula-alvo, normalmente com uma estrutura bastante complexa, desconstruindo-a, até que se encontrem por fim precursores mais simples [4]. Cada desconexão resulta em sintões, que não são mais do que estruturas hipotéticas que representam, de certa forma, potenciais reagentes e que facilitam a escolha destes para a construção de uma futura via sintética [2]. Outra possibilidade pertinente nesta análise é a interconversão de grupos funcionais que, como o nome indica, designa a alteração lógica de um grupo funcional por outro [3]. Este processo retrossintético é muito adequado para descobrir diferentes caminhos sintéticos e compará-los de uma forma lógica e direta, facilitando a escolha da via sintética mais vantajosa.

Retrossíntese da *shinorine*

De modo a incentivar o uso desta ferramenta sintética por parte da comunidade científica mais jovem,

surgiu em 2020 a primeira competição nacional de retrossíntese, organizada pela SPQ e patrocinada pela Bial. O objetivo foi o desenvolvimento de uma retrossíntese, e respetiva síntese, para a *shinorine*, uma molécula com propriedades interessantes para a indústria farmacêutica. Esta competição contou com a participação de vários grupos de jovens químicos das mais variadas regiões do nosso país, sendo que quatro destes grupos foram selecionados para a fase final que teve lugar no evento 7PYChem (7th Portuguese Young Chemists Meeting). O grupo Émanems, constituído pelos autores deste artigo, Ana Sofia Santos, Diogo Poeira e Nuno Viduedo, foram os vencedores deste concurso.

Este grupo propôs um plano sintético que tinha como material de partida o ácido D-(-)-quinico, um composto natural obtido a partir de algumas plantas, nomeadamente do eucalipto, cinchona e planta do café. Sendo um produto relativamente abundante e economicamente acessível, apresentou-se como um precursor de excelência para a síntese da *shinorine*. Além disto, é um composto pertencente à chamada *chiral-pool*, uma biblioteca de compostos naturais quirais. Para além das vantagens já demonstradas, o ácido D-(-)-quinico possui a estereoquímica desejada no carbono quaternário endocíclico. De forma a explicar quais as desconexões envolvidas na obtenção da molécula-alvo, foi desenvolvido um plano retrossintético baseado em dois intermediários-chave I e II, que contempla também os diversos desafios associados.

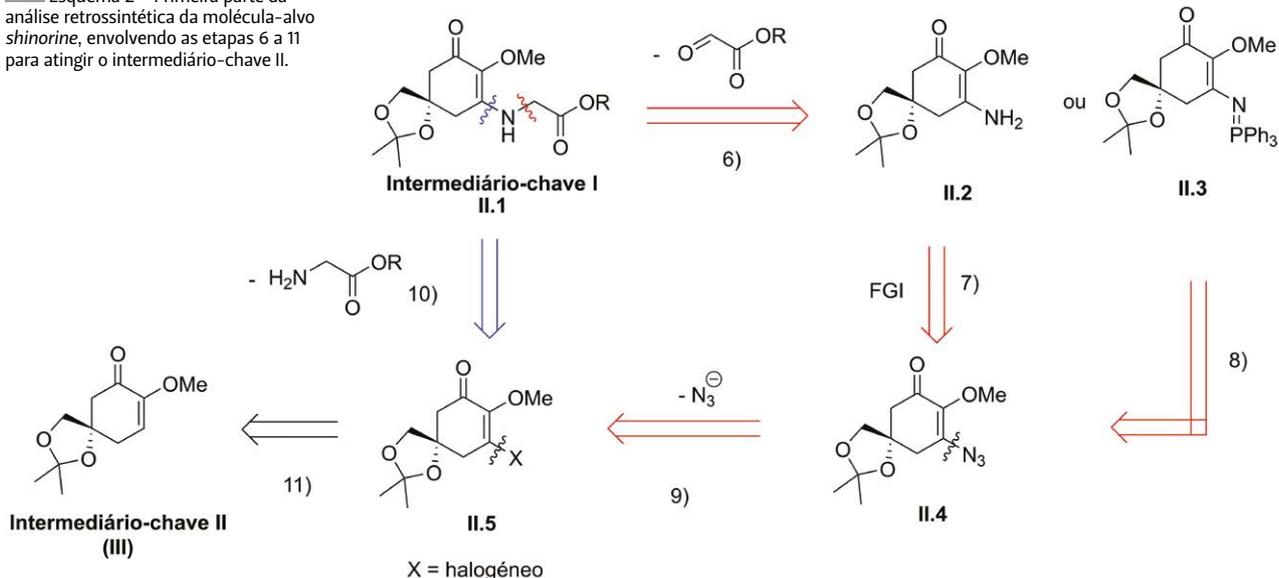
Esta proposta inicia-se pelas desconexões pro-

postas para a formação do intermediário-chave I (Esquema 1). Para a formação deste intermediário foram tidas em conta duas linhas retrossintéticas, representadas pelas cores laranja e verde. Se o caminho retrossintético escolhido for o indicado a laranja (etapas 1 e 2), na etapa 1 a desconexão implica ter como sintões a L-serina e a respetiva cetona α,β -insaturada (I.2) [5–7]. Na etapa 2 a desconexão envolve uma interconversão de grupo funcional (FGI, do inglês *Functional Group Interconversion*), sendo que os grupos álcool ficam protegidos na forma de éteres cíclicos, formando o acetonídeo e o grupo carboxilo encontra-se protegido na forma de éster metílico, resultando assim no intermediário-chave I [8,9]. Se, por outro lado, o caminho escolhido for o indicado a verde (etapas 3–5), a etapa 3 irá ser adotada, envolvendo uma interconversão dos grupos carboxilo a éster metílico, envolvendo um processo de hidrólise [10]. Na etapa 4 esta desconexão implica ter como sintões a L-serina e respetiva cetona α,β -insaturada (I.4) [5,6]. Por fim, a etapa 5 envolve uma FGI de éster para ácido carboxílico. De acordo com este passo, irá ocorrer no intermediário-chave I a quebra do acetonídeo, resultando na respetiva desproteção dos grupos álcool. É possível que ocorra esta transformação sem comprometer a proteção do ácido (que se encontra na forma de éster) em condições ácidas específicas [11].

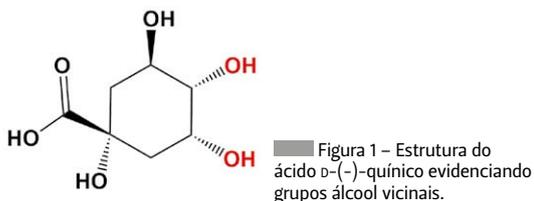
Após a formação do intermediário **II.1**, existem duas possíveis desconexões (assinaladas a vermelho e azul) que envolvem a quebra da ligação nitrogénio-carbono (Esquema 2). O caminho retrossintético indicado a vermelho começa pela

etapa 6, implicando ter como sintão o composto **II.2** com o grupo amina ou o composto **II.3** com o grupo amina ligado duplamente à trifenilfosfina. Tanto o composto **II.2** como o composto **II.3** devem estar devidamente protegidos com um acetonídeo, aquando do acoplamento, de modo a evitar reações laterais com os grupos hidroxilo [12]. Ao usar o composto **II.3** é possível garantir o acoplamento e redução suave da amida gerada de modo a obter o composto pretendido (**II.1**) [13,14]. De seguida, na etapa 7 o composto **II.2**, que possui um grupo amina, pode sofrer uma FGI dando origem ao composto **II.4** com o grupo azida. Se a desconexão passar pelo composto **II.2**, uma aminação reductiva seletiva do grupo azida deve acontecer de modo a assegurar compatibilidade com a presença da cetona e do grupo hidroxilo [15–18]. Na etapa 8, o composto **II.3** pode também ser obtido através do composto **II.4** por reação do grupo azida com a trifenilfosfina [13,14]. Na etapa 9, a desconexão exemplificada implica ter como sintão o composto **II.5** funcionalizado com um halogéneo envolvendo transformação deste grupo em azida por adição 1,4 a uma cetona α,β -insaturada [16,19,20]. Se, por outro lado, o caminho retrossintético a seguir for o indicado a azul, a etapa 10 deve ser a efetuada, envolvendo a desconexão direta do composto **II.1** resultando no composto **II.5** que possui um halogéneo, que pode depois ser acoplado à metil ou etilglicina por reação com uma base [21]. Na etapa 11 ambos os caminhos levam a formação do intermediário **II.5** sendo possível gerá-lo através de uma reação de halogenação do intermediário-chave II [22].

Esquema 2 – Primeira parte da análise retrossintética da molécula-alvo *shinorine*, envolvendo as etapas 6 a 11 para atingir o intermediário-chave II.



A desconexão retrossintética para a formação do intermediário-chave II (**III**) foi proposta através de dois métodos, em ambos obtendo-se o ácido D-(-)-quínicico. Uma das maiores dificuldades encontrada em ambos os métodos passa pela diferenciação dos álcoois vicinais representados a vermelho na Figura 1.



Em cada um dos métodos propostos está representada uma solução diferente para esta questão. Um outro problema reside na formação da dupla ligação endocíclica sem que possa haver tautomerismo cetona-enólico, o que implicaria que seria impossível a diferenciação do carbonilo obtido daquele já existente, como exemplificado no Esquema 3.

De modo a evitar este problema e também a introdução de grupos protetores de grupos cetona que implicariam mais passos reacionais, é sugerida em ambos os métodos a metilação do álcool adjacente ao carbonilo o mais cedo possível. Assim, os métodos propostos são representados como método A e método B, tendo estas duas vias retrossintéticas diversas abordagens para responder aos desafios que podem surgir na obtenção da molécula desejada.

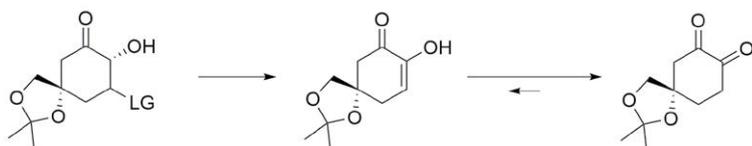
Adotando o método A, a etapa 12 consiste na FGI da dupla ligação endocíclica para o brometo **III.1** (Esquema 4). Esta dupla ligação poderá ser obtida através de uma reação de eliminação, como reportado [14]. No passo seguinte, etapa 13, está representada uma interconversão do grupo funcional cetona para álcool. Esta cetona poderá ser obtida através de uma simples oxidação com um agente oxidante de álcoois como o periodinano de Dess-Martin [23] ou o dicromato de dipiridínio [24]. De seguida, na etapa 14, para a síntese do produto desejado será necessária a proteção dos álcoois primário e terciário do intermediário **III.3**. Tal pode ser realizado através da formação do acetonídeo **III.2**. Nesta etapa está representada a desconexão entre ambos os álcoois e o sintão utilizado na formação do acetonídeo, que corresponde à acetona ou derivado, como o 2,2-dimetoxipropano [25]. Na etapa 15 está representada uma interconversão de grupo funcional de dois álcoois para uma lactona. Para a obtenção do intermediário **III.3**,

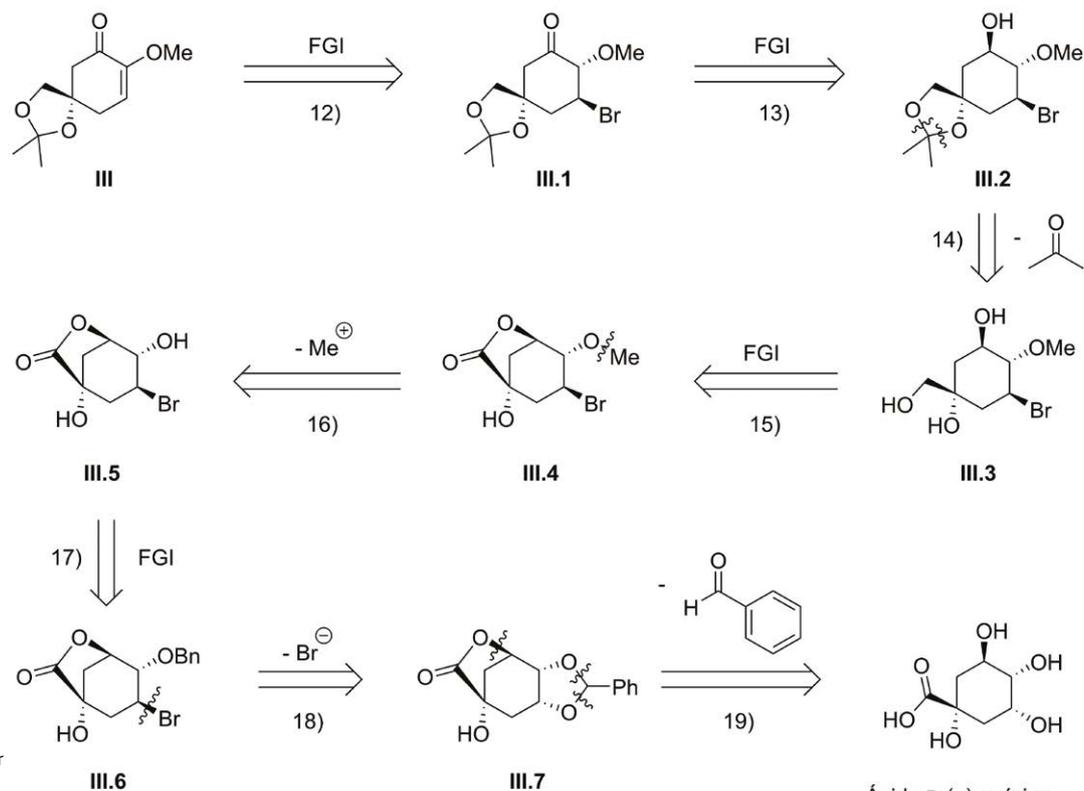
a lactona **III.4** deverá ser reduzida usando um agente redutor como o boro-hidreto de sódio [26] ou o hidreto de alumínio e lítio [27]. De acordo com a literatura não parece haver problemas na presença do álcool terciário desprotegido. No entanto, se for observada interferência deste grupo na reação, este poderá ser protegido (por exemplo, com um grupo silano [28] ou benzilo [29] antes da etapa 18). De seguida, a etapa 16 implica a desconexão de **III.4** para **III.5** envolvendo a formação do sintão álcool secundário e o ião metilo (usando um agente metilante como o iodometano, o diazometano ou o MeOTf). Na presença do álcool terciário, deverá ser realizada uma reação seletiva de modo a evitar a sua metilação [30]. Novamente, poderá existir interferência deste grupo na reação, que será evitada com a sua proteção (por exemplo com um grupo silano [28] ou benzilo [29]) antes da etapa 18. Na etapa 17 é feita uma FGI do álcool **III.5** para o éster **III.6**. Na desproteção (hidrólise) do éster para o álcool é possível que ocorra também a quebra da lactona, no entanto esta deverá voltar a formar-se [31,32]. Se tal não acontecer, o processo de lactonização poderá ser repetido [13,29,33,34]. Na etapa 18, o passo chave do método A, a desconexão do ião brometo leva à formação do intermediário **III.7** como reportado na literatura [35]. Este intermediário dá origem ao intermediário **III.6** através da reação com *N*-bromosuccinimida e AIBN com um rendimento bastante elevado e excelente seletividade. Na desconexão final representada na etapa 19, o primeiro passo sintético implica a proteção dos álcoois vicinais e a formação da lactona [13,29]. Ambas as reações ocorrem no mesmo passo: a catálise ácida necessária para a proteção dos álcoois vicinais implica a reação entre o ácido carboxílico e o álcool que se encontra para o mesmo lado. Dada a proximidade de ambos os grupos funcionais, e o facto de a reação ser intramolecular, a lactonização é bastante favorecida. Seguidamente a este passo sintético, se necessário, poderá efetuar-se a proteção do álcool terciário [28,29].

Se, por outro lado, o método B for o escolhido, o primeiro passo a adotar é a etapa 20, um dos passos chaves do método B, envolvendo a FGI do intermediário **III** para o álcool **III.8** (Esquema 5). Esta transformação poderá ser realizada através de uma eliminação, por exemplo com a transformação do álcool num bom grupo de saída como o triflato [36] ou o mesilo [37].

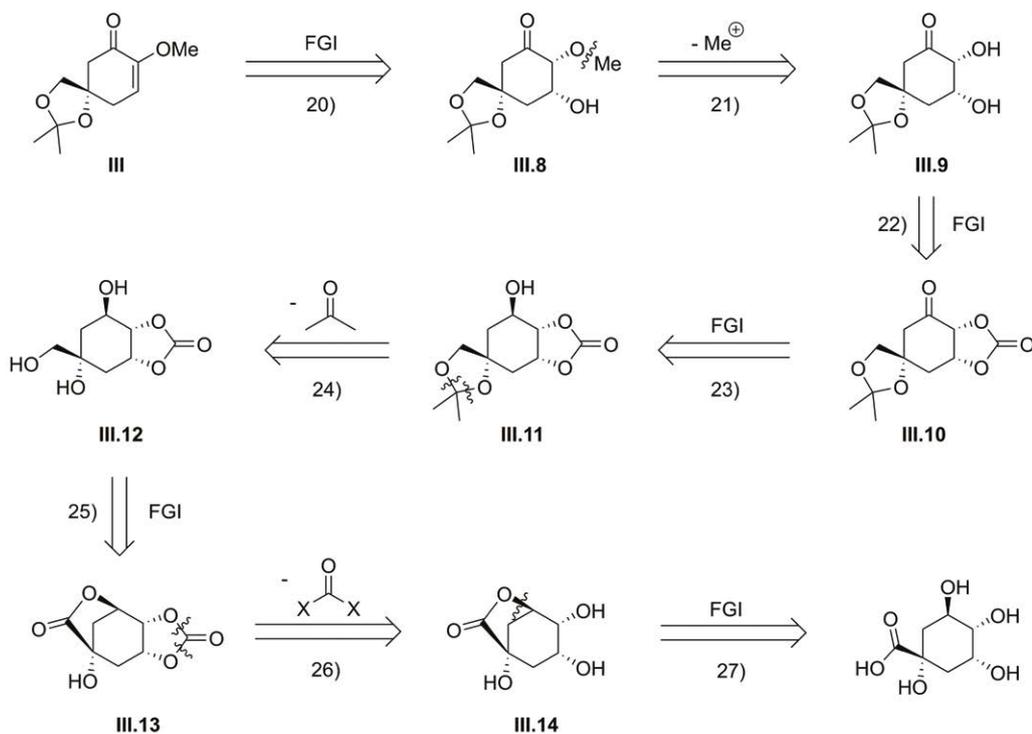
Na etapa 21, o outro passo chave do método B, a desconexão aqui representada implica uma metilação seletiva do álcool adjacente à cetona do intermediário **III.9**. Embora tal reação apenas tenha sido observada com rendimentos razoáveis para substratos semelhantes, permite uma seletividade para o álcool adjacente ao carbonilo, evitando imensos passos reacionais. A metilação seletiva pode ser obtida através do uso de um agente metilante na presença de sais de prata [36,38] ou óxido de dibutil-estanho [39,40].

Esquema 3 – Equilíbrio tautomérico da forma cetona-enólica.



Método A - via intermediário-chave II (Estrutura III):

Esquema 4 - Segunda parte da análise retróssintética da molécula-alvo shinarine, envolvendo o Método A para atingir o material de partida ácido D-(-)-quinico.

Método B - via intermediário-chave II (Estrutura III):

Esquema 5 - Segunda parte da análise retróssintética da molécula-alvo shinarine, envolvendo o método B para atingir o material de partida ácido D-(-)-quinico.

Na etapa 22 está representada uma interconversão de grupo funcional dos álcoois vicinais no intermediário **III.9** para o carbonato **III.10**. Isto implica a desproteção do carbonato, sendo esta realizada facilmente em meio básico (ex. hidróxido de lítio) [41]. Uma vez que este grupo protetor pode ser removido em meio básico, não há o risco de remover também o acetoneo (removido em meio ácido). Exatamente como na etapa 13, na etapa 23 está representada uma FGI de uma cetona para um álcool. Esta cetona poderá ser obtida através de uma simples oxidação com um agente oxidante de álcoois como o periodinano de Dess-Martin [42] ou o dicromato de dipiridínio [24]. Tal como proposto na etapa 14, na etapa 24 está representada a desconexão entre ambos os álcoois e o sintão utilizado na formação do acetoneo que corresponde à acetona ou derivado como o 2,2-dimetoxipropano [25].

Como proposto na etapa 15, no passo 25 está representada uma FGI de dois álcoois para uma lactona. Para a obtenção do intermediário **III.12**, a lactona **III.13** deverá ser reduzida. Tal pode ser realizado com um agente redutor como o boro-hidreto de sódio [26] ou o hidreto de alumínio e lítio [27]. Mais uma vez, a presença do álcool terciário desprotegido poderá causar problemas, embora estes não tenham sido verificados na literatura. Caso aconteça, este poderá ser protegido (por exemplo com um grupo silano [28] ou benzilo [29]) antes da etapa 18. Na etapa 26 é feita a desconexão entre os álcoois vicinais e o sintão que dá origem ao carbonato. Para a introdução deste grupo protetor poderá ser usado o CDI (carbonildiimidazole) [43] ou o trifosgénio [41]. Finalmente, a etapa 27 engloba a desconexão final, onde está representado o primeiro passo sintético: a formação da lactona. Ao contrário do que acontece na etapa 19, aqui apenas é obtida a lactona sem recorrer ao uso de grupos protetores. Tal é conseguido facilmente com uma simples catálise ácida com ácido *p*-toluenossulfónico [33] ou uma resina de troca iónica Amberlyst® [34].

Apesar de promissora, esta proposta apresenta alguns desafios relacionados com a estabilidade dos diversos intermediários e compostos isolados, uma vez que as diversas moléculas são propensas a aromatização. Algo não explorado nesta proposta com bastante potencial são ainda as vias quimioenzimáticas, que poderiam resolver problemas a nível de estabilidade dos materiais de partida através do uso de condições mais suaves.

Conclusões

Neste artigo é apresentada uma proposta retrosintética para a obtenção da *shinorine* a partir do ácido D-(-)-quínico. Esta proposta foi baseada na

análise de métodos sintéticos já reportados para compostos quimicamente semelhantes aos intermediários também propostos. A utilização do ácido D-(-)-quínico como ponto de partida desta síntese prende-se com vantagens bastante relevantes, tais como o baixo preço deste composto, a presença de um carbono quiral já com a estereoquímica desejada e relativa semelhança química com a *shinorine*.

Embora otimista, esta proposta apresenta algumas limitações, tais como a proposta de reações tipicamente realizadas em temperaturas elevadas (nomeadamente a formação da imina a partir da cetona **I.2**), reações de eliminação (no caso da obtenção de **III**) ou reações de desproteção (para a obtenção **I.4** ou **I.3**) que poderiam possivelmente causar a aromatização. A metilação seletiva é também um dos passos cruciais nesta síntese, não existindo uma forma direta ou “fácil” de realizar esta transformação nos intermediários aqui apresentados.

Para finalizar, a promoção deste tipo de iniciativas, em formato de competição, fomenta o pensamento crítico e permite estabelecer uma ligação entre conceitos apreendidos no decorrer da formação académica e a resolução de problemas sintéticos reais.

Agradecimentos

Um agradecimento especial à Sociedade Portuguesa de Química e à empresa Bial pela atribuição do prémio da primeira competição de retrosíntese em Portugal. Um agradecimento também aos orientadores que têm acompanhado o nosso percurso académico, o Professor Artur Silva, a Professora Maria Manuel Marques e a Professora Beatriz Royo.

Referências

- [1] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2nd ed., Oxford University Press, **2012**.
- [2] E. J. Corey, *Chem. Nat. Prod.*, Elsevier, **1967**, 19-37.
- [3] E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 111-133. DOI: 10.1039/CS9881700111.
- [4] S. V. McCowen, N. A. Doering, R. Sarpong, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 7538-7552. DOI: 10.1039/D0SC01441A.
- [5] J. M. I. Neef, J. Verweij, H. G. J. Hirs, E. de Vroom, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11905-11914. DOI: 10.1016/0040-4020(96)00709-0.
- [6] T. Yao, P. Xu, X. Xu, *Dalton Trans.* **2019**, 48, 7743-7754. DOI: 10.1039/C9DT01035A.
- [7] J. L. S. Jeffrey, D. Hillman, R. S. Orugunty, *Differentially Protected Orthogonal Lanthione Technology*, US 2007/0037963A1, **2007**.
- [8] W. Van Brabant, M. Vanwalleghem, M. D'Hooghe, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7083-7086. DOI: 10.1021/jo0608319.
- [9] T. Linnanen, S. Nanduri, R. Ujjinamatada, S. Rajagopalan, S. Mukherjee, *Protein Kinase Inhibitors*, WO 2013/053983A1, **2013**.
- [10] R. J. DeVita, R. Bochis, A. J. Frontier, A. Kotliar, M. H. Fisher, W. R. Schoen, M. J. Wyratt, K. Cheng, W. W. S. Chan, B. Butler, T. M. Jacks, G. J. Hickey, K. D. Schlem, K. Leung, Z. Chen, S. H. L. Chiu, W. P. Feeney, P. K. Cunningham, R. G. Smith, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1716-1728. DOI: 10.1021/jm970816j.
- [11] R. F. Valeev, R. F. Bikzhanov, N. Z. Yagafarov, M. S. Miftakhov, *Tetrahedron* **2012**, 68, 6868-6872. DOI: 10.1016/j.tet.2012.06.020.
- [12] E. Dupont-Passelaigue, S. Mialhe, J.-P. Rieu, D. Junquero, K. Valeille, *Derivatives of 2H Pyridazin-3-Ones, Their Preparation and Their Use as SCD-1 Inhibitors*, WO 2011/015629A1, **2011**.
- [13] J. D. White, J. H. Cammack, K. Sakuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8970-8972. DOI: 10.1021/ja00206a059.
- [14] J. D. White, J. H. Cammack, K. Sakuma, G. W. Rewcastle, R. K. Widener, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3600-3611. DOI: 10.1021/jo00117a008.
- [15] B. Zhang, E. Zhang, L. Pang, L. Song, Y. Li, B. Yu, H. Liu, *Steroids* **2013**, 78, 1200-1208. DOI: 10.1016/j.steroids.2013.07.006.
- [16] M. Björk, S. Grivas, *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 101-109. DOI: 10.1002/jhet.5570430116.
- [17] V. Udumula, S. H. Nazari, S. R. Burt, M. N. Alfindee, D. J. Michaelis, *ACS Catal.* **2016**, 6, 4423-4427. DOI: 10.1021/acscatal.6b01217.
- [18] H. Yamamoto, M. Yuasa, M. Nitta, *Heterocycles* **1999**, 51, 2991-3000. DOI: 10.3987/COM-99-8700.
- [19] D. G. Brooke, E. M. Van Dam, C. K. W. Watts, A. Khoury, M. A. Dziadek, H. Brooks, L. K. Graham, J. U. Flanagan, W. A. Denny, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1029-1039. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.12.041.
- [20] E. M. Beccalli, E. Erba, P. Trimarco, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 629-641. DOI: 10.1080/00397910008087364.
- [21] L. Calvo, A. González-Ortega, R. Navarro, M. Pérez, M. C. Sañudo, *Synthesis (Stuttg.)* **2005**, 3152-3158. DOI: 10.1055/s-2005-916037.
- [22] M. Harmata, G. Bohnert, L. Kürti, C. L. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2347-2349. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)00264-2.
- [23] H. S. S. Chan, A. L. Thompson, K. E. Christensen, J. W. Burton, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 11592-11600. DOI: 10.1039/D0SC04120C.
- [24] L. N. Wang, W. Wang, M. Hattori, M. Daneshalab, C. M. Ma, *Molecules* **2016**, 21, 737. DOI: 10.3390/molecules21060737.
- [25] Z. X. Wang, S. M. Miller, O. P. Anderson, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 521-530. DOI: 10.1021/jo001343i.
- [26] Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8622-8623. DOI: 10.1021/jo971701q.
- [27] C. Junior, S. Verde, C. Rezende, W. Caneschi, M. Couri, B. McDougall, W. Robinson, Jr., M. de Almeida, *Curr. Med. Chem.* **2013**, 20, 724-733. DOI: 10.2174/092986713804999349.
- [28] V. F. V. Prazeres, L. Castedo, C. González-Bello, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 3991-4003. DOI: 10.1002/ejoc.200800480.
- [29] C. M. Smarrito, C. Munari, F. Robert, D. Barron, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 986-987. DOI: 10.1039/B719132D.
- [30] D. K. Mohapatra, D. Mondal, M. K. Gurjar, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2613-2621. DOI: 10.1016/j.tet.2007.01.037.
- [31] M. Ando, A. Akahane, H. Yamaoka, K. Takase, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3909-3916. DOI: 10.1021/jo00141a020.
- [32] M. Yoshikawa, Y. Yokokawa, Y. Okuno, N. Yagi, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1995**, 43, 1647-1653. DOI: 10.1248/cpb.43.1647.
- [33] L. Sánchez-Abella, S. Fernández, N. Armeito, M. Ferrero, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5396-5399. DOI: 10.1021/jo0606249.
- [34] N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9552-9553. DOI: 10.1021/ja046695b.
- [35] M. Frederickson, E. J. Parker, A. R. Hawkins, J. R. Coggins, C. Abell, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2612-2613. DOI: 10.1021/jo990004q.
- [36] J. M. Clough, J. E. Boehmer, M. Phadte, R. Son-Awane, A. Longstaff, J. A. Morris, T. R. Desson, M. B. Hotson, *Pyrrone Derivatives as Herbicides*, WO 2015/018432A1, **2015**.
- [37] J. S. Yadav, K. B. Reddy, G. Sabitha, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1971-1982. DOI: 10.1016/j.tet.2007.11.091.
- [38] J. Yadav, P. Lakshmi, *Synlett* **2010**, 1033-1036. DOI: 10.1055/s-0029-1219785.
- [39] H.-G. Lerchen, K. von dem Bruch, J. Baumgarten, N. Piel, H.-P. Antonicek, W. Weichel, M. Sperzel, K. D. Bremm, *Sugar-Modified Cytostatics*, US 6271342B1, **2001**.
- [40] L. Liu, Y. Bai, N. Sun, L. Xia, T. L. Lowary, J. S. Klassen, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12059-12067. DOI: 10.1002/chem.201201222.
- [41] N. Kaila, W. S. Somers, B. E. Thomas, P. Thakker, K. Janz, S. DeBernardo, S. Tam, W. J. Moore, R. Yang, W. Wrona, P. W. Bedard, D. Crommie, J. C. Keith, D. H. H. Tsao, J. C. Alvarez, H. Ni, E. Marchese, J. T. Patton, J. L. Magnani, R. T. Camphausen, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4346-4357. DOI: 10.1021/jm050049l.
- [42] S. Deshpande, M. F. Matei, R. Jaiswal, B. S. Bassil, U. Kortz, N. Kuhnert, *J. Agric. Food Chem.* **2016**, 64, 7298-7306. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b02472.
- [43] S. Holmstedt, L. George, A. Koivuporras, A. Valkonen, N. R. Candeias, *Org. Lett.* **2020**, 22, 8370-8375. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c02995.

>

*Ana Sofia Santos

NOVA School of Science and Technology (FCT NOVA).

Nasceu em 1994 em Almada, Portugal. Obteve a sua licenciatura em Química Aplicada em 2015 na NOVA School of Science and Technology (FCT NOVA). Obteve o mestrado em Química Bioorgânica da mesma instituição em 2017. Desde 2018 é aluna de doutoramento no Programa Doutoral em Química Sustentável em colaboração com a Universidade de Aveiro e a FCT/UNL. A sua investigação foca-se no desenvolvimento de novas vias de catálise metálica e bimetálica

sustentáveis para síntese de diversos N-heterociclos, como os azaindoles. asb.santos@campus.fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0002-8852-0742

>

Diogo Lopes Poeira

NOVA School of Science and Technology (FCT NOVA).

Nasceu em 1993 em Beja, Portugal. Obteve a sua licenciatura em Bioquímica em 2013 na NOVA School of Science and Technology (FCT NOVA). Obteve o mestrado em Química Bioorgânica da mesma instituição

em 2015. Encontra-se a terminar o seu doutoramento no Programa Doutoral em Química Sustentável na (FCT NOVA), o qual iniciou em 2017. A sua investigação foca-se no desenvolvimento de novos reagentes baseados em iodo hipervalente, com foco na formação de ligações carbono-nitrogénio e enxofre-nitrogénio. d.poeira@campus.fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0002-4265-7364

>

Nuno Viduedo

NOVA School of Science and Technol-

ogy (FCT NOVA).

Nasceu em 1998, em Lisboa, Portugal. Obteve a sua licenciatura em Química Aplicada em 2019 na NOVA School of Science and Technology (FCT NOVA). Atualmente, encontra-se a finalizar o mestrado em Química Bioorgânica na mesma instituição. A sua investigação centra-se no desenvolvimento de novas abordagens sintéticas, envolvendo catálise metálica e bimetálica, para a síntese de vários N-heterociclos, como indoles e azaindoles. n.viduedo@campus.fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0002-5234-1427