

CZU: 541.13:541.49:615

FUNCȚIONALIZAREA RADICALICĂ A LEGĂTURILOR C-H ÎN COMPUȘII NATURALI

*Vladilena GÎRBU**Institutul de Chimie*

Funcționalizarea selectivă a moleculelor complexe reprezintă o abordare promițătoare în diversificarea aspectului farmacologic al produșilor naturali și al derivaților acestora. În acest articol vor fi discutate diferite căi de funcționalizare a legăturilor C-H în compușii naturali, cum ar fi azidarea, halogenarea, trifluorotometilarea și oxidarea electrochimică.

Cuvinte-cheie: *terpeni, funcționalizări ale legăturilor C-H, azidare, oxidare, halogenare.*

THE RADICAL C-H FUNCTIONALIZATION OF NATURAL COMPOUNDS

Selective functionalization of complex scaffolds is a promising approach to increase the pharmacological profiles of natural products and their derivatives. Various C-H functionalizations of the natural compounds: azidation, halogenation, trifluoromethylation and electrochemical oxidation - will be discussed in this review.

Keywords: *terpenes, C-H functionalization, azidation, oxidation, halogenation.*

Introducere

Începând cu anii '80 chimia radicalică a fost aplicată pe larg în sinteza organică. La moment, această practică a devenit uzuală în planificarea diferitelor sinteze. Datorită chimiei radicalice pot fi realizate o varietate de transformări chimice, dat fiind faptul că radicalii pot fi cu ușurință oxidați sau reduși. De asemenea, prin intermediul reacțiilor radicalice poate fi efectuată cuplarea încrucișată (cross-coupling), cale folosită adesea la formarea legăturilor C-C. Acest tip de reacții reprezintă un instrument util în sinteza organică în contextul micșorării numărului de etape [1].

În același timp, chimia radicalică oferă posibilitatea funcționalizării legăturilor C-H în compușii naturali [2,3], dar aici se întâlnesc unele dificultăți. Principala dificultate este funcționalizarea selectivă a unei grupe funcționale și a legăturii C-H în poziția dorită, având alte grupe funcționale care au reactivitate similară. O altă problemă este izolarea produsului individual din amestecul de produși obținuți. Prin urmare, o funcționalizare selectivă eficientă a compușilor naturali pe cale radicalică include următoarele cerințe: condiții moi de reacție, tolerarea unei game largi de grupe funcționale și o selectivitate satisfăcătoare a procesului [2].

În acest articol sunt incluse lucrări ce au la bază studiul funcționalizării legăturilor C-H în compușii naturali din ultimii 5 ani. În primul rând, vor fi discutate reacțiile de azidare regioselectivă a compușilor bioactivi, prin intermediul mangan porfirinelor și azidarea cu azidobenziodoxolona (IBA-N₃), reactiv descoperit de Sharma și Hartwig. Procedeele fotochimice rămân un instrument puternic pentru activarea moleculelor mici în sinteza organică. Dezvoltarea proceselor fotoredox catalizate de lumina vizibilă a permis decorarea produșilor naturali cu diferite grupe funcționale, cum ar fi halogenurile (-F, -Cl, -Br), xantații. Nu în ultimul rând, a proceselor electrochimice, care prin oxidare conduc la funcționalizarea legăturilor C-H neactivate în moleculele bioactive. Pe această cale cu ușurință poate fi efectuată oxidarea compușilor naturali, folosind reactivi ieftini și condiții de reacție moi.

Azidarea legăturilor C-H în moleculele complexe

Azidele organice sunt pe larg utilizate în chimie, biologie și în medicină. Ele servesc ca grupe funcționale în prepararea produselor farmaceutice. De exemplu, azidonucleotidele au fost raportate în calitate de marcheri la tratarea SIDA [4]. De asemenea, azidele sunt folosite în chimia peptidelor și în chimia combinatorie, datorită stabilității lor înalte și reactivității unice, ceea ce permite aplicarea lor în bioconjugare prin intermediul reacției *Staudinger* [5] sau al reacției "click" [6]. Datorită proprietăților lor fizico-chimice unice, azidele organice au fost utilizate în numeroase reacții nominale, cum ar fi reacția *aza-Wittig* [7], reacția *Staudinger* [8], *Boyer* [9], *Boyer-Aube* [10], *Sundberg* [11-12], *Schmidt* [13], rearanjarea *Hemetsberger* [14], precum și faimoasa reacție "click" [6].

De la descoperirea în 1864 a fenil azidei (prima azidă organică) de către Peter Griess [15], s-au dezvoltat numeroase reacții de azidare, permițând sinteza azidelor organice pornind de la diverse grupe funcționale [13]. Aceste progrese au extins în mod semnificativ disponibilitatea sintetică a acestei grupe. De exemplu, azidarea directă a legăturii C-H aril prin reacția *Friedel-Crafts* a fost efectuată utilizând catalizatorii metalelor de tranziție (Cu, Pd sau Rh) [16] sau reagenții iodului hipervalent [17]. Totodată, azidarea legăturii C-H alifatică nu a fost raportată, cu toate că reactivul iodurat IN_3 este cunoscut în azidarea legăturii C-H alifatică. Totuși, aplicarea acestui reactiv se limitează doar la hidrocarburile simple, în special datorită condițiilor de reacție dure și instabilității sale.

Gade și colaboratorii săi au dezvoltat o metodă de azidare enantioselectivă a β -ceto esterilor cu catalizatorii de fier și azidobenzoiodoxolon [18]. Mai târziu, a fost raportată azidarea legăturii C-H catalizată de compușii manganului [19]. Mangan-porfirina și sarea de mangan-porfirinică au fost folosite în calitate de catalizatori, iar soluția apoasă de NaN_3 – ca sursă de azidă. Mai mulți compuși bioactivi, cum ar fi adamantanul, sclareolida, hormonul estrogenic, artemisininul și ibuprofenul, au fost modificați prin aplicarea acestei metode, obținându-se azidele corespunzătoare **1 - 6** (Fig.1).

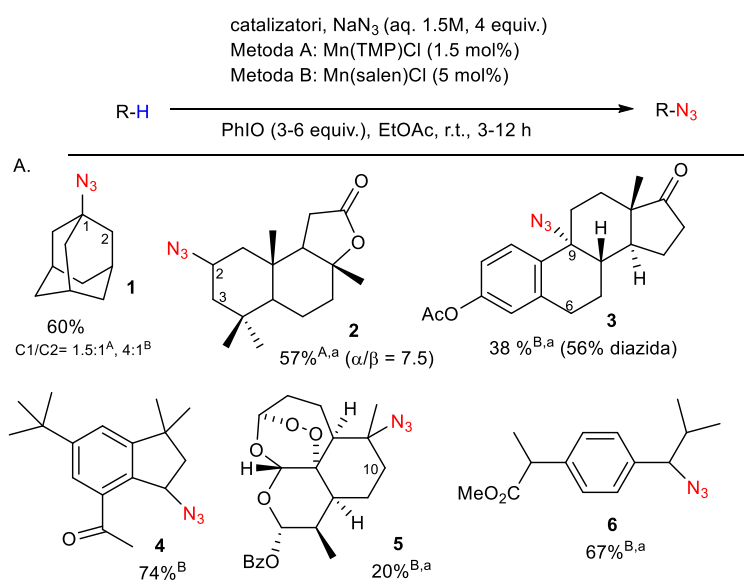


Fig.1.1. Reacția de azidare a legăturii C-H a compușilor naturali.

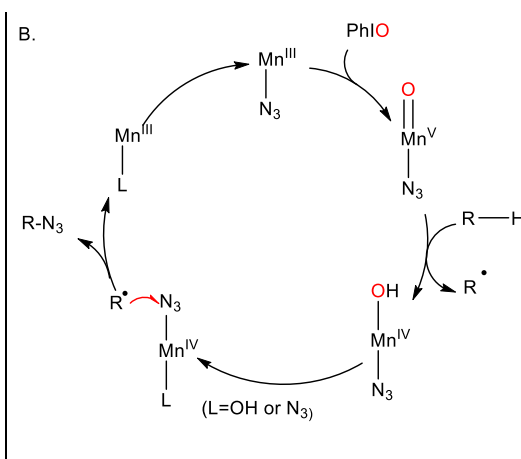


Fig.1.2. Mecanismul presupus [19].

Condiții: catalizatori (*metoda A*: 1,5 mol% $\text{Mn}(\text{TMP})\text{Cl}$; *metoda B*: 5 mol% sarea de mangan-porfirinică), substrat (0,6 mmol), 1,5 mL NaN_3 (aq., 1,5 M, 4 equiv., 1 mL EtOAc, 23°C. PhIO (3-6 equiv.) a fost adăugat în proporții (0,8–1,0 equiv. PhIO). (a) Acetatul de metil a fost folosit ca solvent.

Regioselectivitatea funcționalizării legăturii C-H poate fi dirijată prin alegerea corectă a ligandului. De exemplu, azidarea adamantanului cu $\text{Mn}(\text{TMP})\text{Cl}$ conduce la formarea compușilor funcționalizați în centrele C1 și C2, cu un raport de 1,5:1, comparativ cu 4:1 utilizând sarea de mangan-porfirinică (Fig.1, **1**). Sclareolida a generat la azidare produsul **2** funcționalizat la C2 cu un randament de 57% și un raport al stereoizomerilor α/β de 7.5 (Fig.1, **2**). În cazul acetatului de estronă, produsul majoritar de reacție reprezintă o diazidă activată atât la C9, cât și la C6 (Fig.1, **3**). În cazul moleculelor fragile, cum ar fi artemisininul, s-a format exclusiv azida terțiară funcționalizată la C10 (Fig.1, **5**).

În acest context, s-a încercat explicarea mecanismului de reacție în baza unui ciclu catalitic al manganului (Fig.1.2). Astfel, oxidarea catalizatorului de $\text{Mn}(\text{III})$ în prezența iodobenzenului (PhIO), conduce la obținerea intermediarului activ $\text{Mn}(\text{V})$, care apoi rupe atomul de hidrogen din substrat și formează intermediarul de $\text{Mn}(\text{IV})$. Recombinarea grupei hidroxil în $\text{Mn}(\text{IV})-\text{OH}$ generează intermediarul $\text{Mn}(\text{IV})-\text{N}_3$, care s-a dovedit a fi eficient în captarea radicalilor substratului printr-un proces de legare a azidei și generarea produsilor de azidare scontată [20].

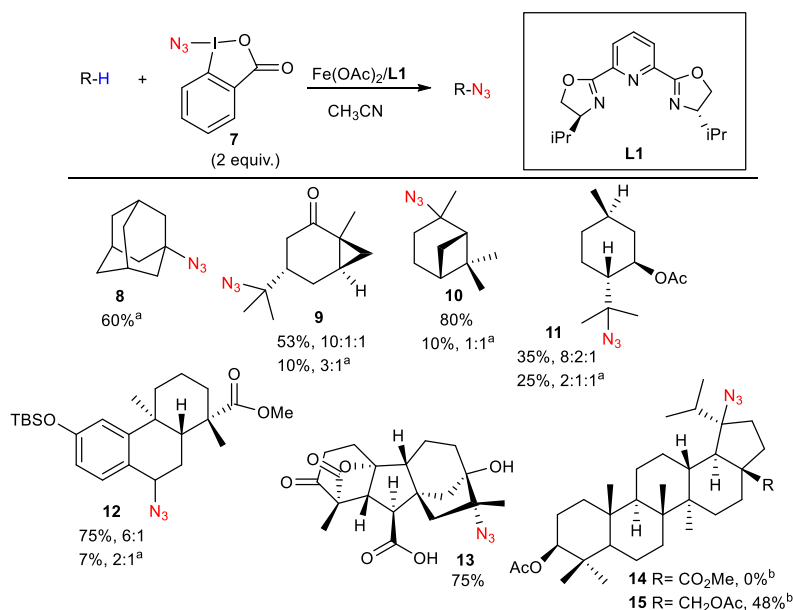


Fig.2. Azidarea compușilor naturali catalizată de fier [21].

Condiții: 10 mol% $\text{Fe}(\text{OAc})_2$, 11 mol% ligandul L1, substrat (0,2 mmol, 1,0 equiv.) și **7** (0,6 mmol, 3,0 equiv.), 23°C, 1 mL CH_3CN . (a) 10 mol% BzOObz , 84°C și 1,2-dicloroetan (1,0 mL) ca solvent. (b) Reacția a avut loc în EtOAc .

Recent, Sharma și Hartwig au raportat un protocol elegant de azidare [21] utilizând proprietățile azidoben-zoidoxolonei **7** [22]. O astfel de azidare, catalizată de compuși ai fierului, a fost efectuată pentru prima dată pe schelete complexe (Fig.2). De exemplu, cetona **9** a fost obținută cu regioelectivitate ridicată, (2)-carvona fiind funcționalizată la carbonul terțiar îndepărtat de grupa carbonil (Fig.2, **9**). α -Dihidropinena, ce conține trei legături C-H terțiare similare din punct de vedere electronic, dar steric distincte, a generat azida **10** ca izomer unic, cu un randament de 80%. Azidarea acetoximentolului, compus cu două legături C-H terțiare electronic similare, a condus preferențial spre izomerul din poziția izopropilică cu un randament moderat (Fig.2, **11**).

În cazul compușilor biologic activi ce conțin legături C-H multiple este foarte importantă posibilitatea modificării selective. De exemplu, derivatul acidului podocarpic, care manifestă activitate antileucemică, anti-inflamatorie și inhibarea creșterii celulelor în plante, poate fi supus azidării la legătura C-H ben-zilică cu o diastereoselectivitate și un randament ridicat (Fig.2, **12**). Un alt exemplu elocvent reprezintă derivatul acidului giberelinic. Această diterpenoidă pentaciclică este un hormon vegetal și conține patru legături C-H terțiare și mai multe centre chirale. În acest caz, azidarea are loc în poziția C8 cu un randament de 75%, legătura C-H terțiară fiind mai săracă în electroni și relativ accesibilă steric (Fig.2, **13**). Azidarea derivatului acidului betulinic, ce conține o grupă esterică electrofilă, nu a furnizat produsul dorit **14**. Pe când derivatul betulinic similar, dar cu o grupă acetoximetilică donora de electroni, a generat azida **15** cu randament moderat (48%) [23].

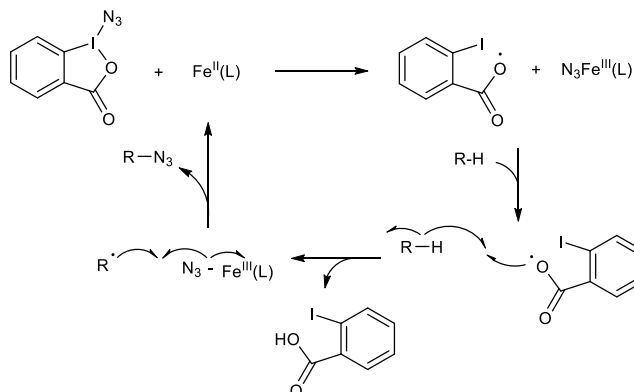


Fig.3. Mecanismul presupus al reacției de azidare [20].

Funcționalizarea moleculelor complexe inițiată de peroxidul de benzoil, în general, se desfășoară cu randamente foarte scăzute și selectivitate mică; doar în cazul adamantanului s-a obținut produsul dorit cu un randament de 68% (Fig.2, **8**) [23]. Selectivitatea reacțiilor de azidare utilizând această metodă este mai mică decât cea a reacțiilor catalizate de compuși coordintivi ai fierului, raportul diastereoizomerilor fiind și el diferit. Un studiu incipient al mecanismului acestei reacții a demonstrat că procesul decurge pe cale radicală, deoarece adăugarea capcanelor radicale (BHT sau TEMPO) inhibă complet reacția. Catalizatorul Pybox (bis-oxazolina piridinică) coordnată cu Fe(II) oxidează azidobenzoiodoxolona, generând radicalul 2-iodo-oxibenzoil, care rupe hidrogenul de la alcanul corespunzător, generând radicalul alchil. Acest radical reacționează cu intermediarul azidic de Fe(III), care furnizează produsul de azidare dorit, acidul 2-iodobenzoic fiind ca produs secundar (Fig.3) [20].

Recent, Tang și colab. [24] au raportat azidarea directă a legăturilor C-H, utilizând sulfonil azida **16** ca sursă de azidă, fără asistența catalizatorilor metalici. Reacția dată are loc în condiții moi și poate fi aplicată la azidarea moleculelor complexe, cum ar fi artemisininul, derivatul pleuromutilinului sau sclareolida (Fig.4).

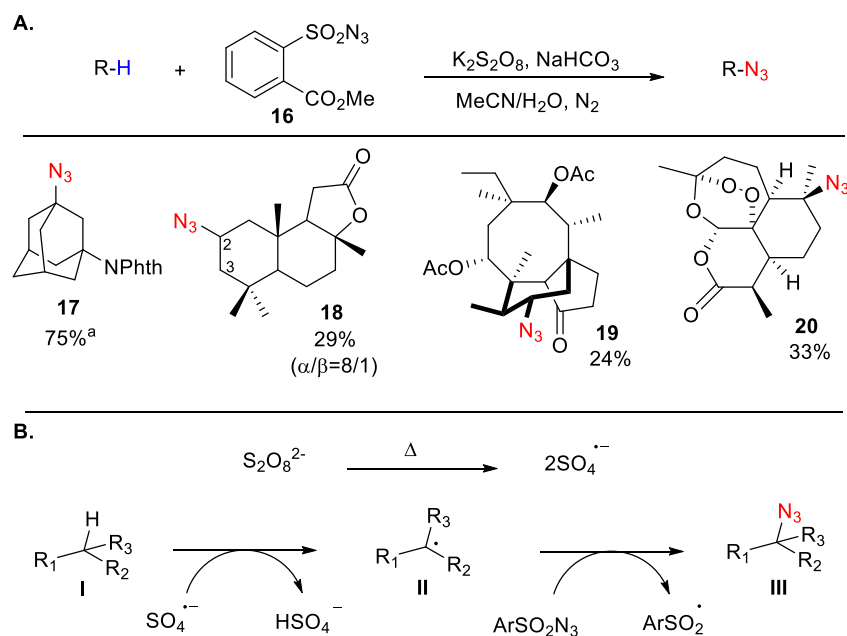


Fig.4. A. Azidarea oxidativă a moleculelor complexe catalizată de metalele de tranziție.

B. Mecanismul de reacție presupus [24]. Condiții: sulfonil azida (1,5 equiv.), $K_2S_2O_8$ (3 equiv.) și $NaHCO_3$ (1 equiv.), $85^\circ C$, N_2 . (a) Substratul s-a luat în exces (3-5 equiv.).

Azidarea sclareolidei, care manifestă proprietăți antifungice și citotoxice, conduce la formarea azidei izomere majoritare **18** cu un randament de 29% și 18% de substrat recuperat. Derivatul pleuromutilinului, care are cinci legături C-H, reacționează ușor furnizând compusul **19** cu un randament de 24% și 43% materie primă recuperată. Azidarea are loc primordial în poziția C11 metilenică, datorită faptului că centrul dat are caracter nucleofil și este relativ accesibil steric, în comparație cu alte poziții. În cazul artemisininului (compus cu activitate de combatere a malariei cauzate de *Plasmodium falciparum*), ce conține, de asemenea, cinci legături C-H și o punte peroxidică, reacția a decurs ușor cu obținerea produsului de azidare **20** (33% randament și 18% substrat nereacționat). Mecanismul de reacție propus este prezentat în Figura 4B. Persulfatul de potasiu la încălzire generează radicalul de sulfat, care apoi oxidează legătura C-H alifatică la radicalul (II) centrat pe carbon. Radicalul generat (II) este ulterior captat de sulfonil azidă, obținându-se produsul de azidare dorit(III).

Utilitatea înaltă a moleculelor ce conțin azide constă în versatilitatea sintetică a acestei grupe funcționale, care poate fi ușor transformată în amine, amide, triazoli, tetrazoli etc. Dezvoltarea reacției "click" în ultimele decenii a conferit azidelor organice un rol de neînlocuit în biochimie și în descoperirea diferitelor medicamente (Fig.5) [21,25].

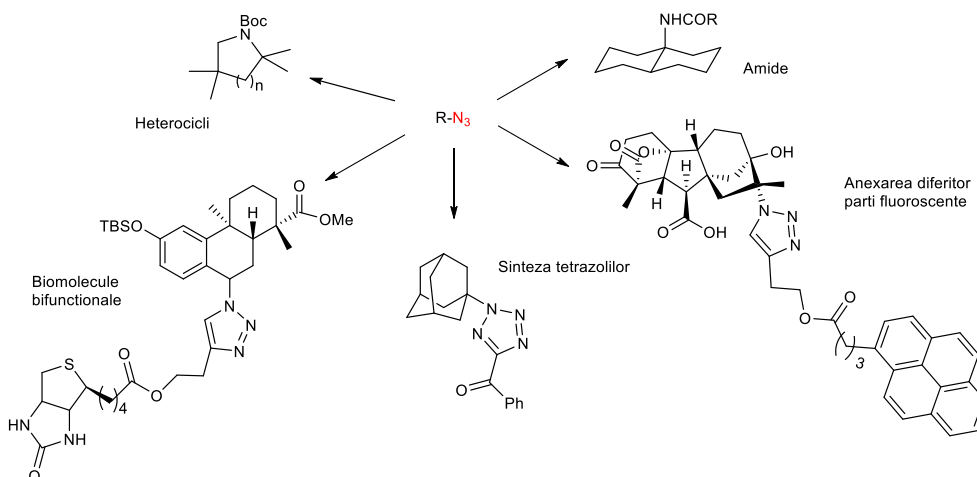


Fig.5. Diversificarea azidelor organice [21].

Funcționalizarea legăturilor C-H prin intermediul reacțiilor fotoredox

Reacția fotoredox a devenit un instrument nu mai puțin important în sinteza organică. Funcționalizarea intermoleculară a legăturilor C-H alifatică catalizată de lumina vizibilă rămâne un obiectiv major în sinteza organică [26,27]. Halogenarea cu radicali liberi a hidrocarburilor reactive este importantă și din punct de vedere industrial, mai ales în prepararea unor halogenoalcani inferiori [28-32]. Recent, Alexanian și colab. [28] au raportat reacția de clorurare selectivă folosind iradierea lămpii fluorescente și *N*-cloramidele (I) (Fig.9) care sunt preparate trivial din amide și NaOCl. În acest caz, s-a considerat că lumina vizibilă promovează formarea unui radical amidil, care apoi rupe atomul de hidrogen de la substrat cu formarea intermediarului radicalic-cheie. Important este că, la bromurarea legăturilor C-H cu *N*-bromamida (II) [29], randamentele bromo-alcanilor (Fig.6, **21-23**) sunt mai mici decât cele ale cloro-alcanilor Fig.6, **24** și **25**). Clorurarea adamantanului a furnizat doi regiostereozomeri într-un raport de 1:19, favorizând funcționalizarea poziției terțiare mai puțin blocate și evidențiind selectivitatea reacției (Fig.6, **24**).

Compușii fluorurați sunt foarte importanți în medicină [33]. Accesul la diferiți sintoni fluorurați are potențialul de a lărgi numărul de medicamente fluorurate. Fraționarea selectivă prin funcționalizarea legăturii C-H alchilice este foarte atractivă datorită omniprezenței acestor legături și evitării necesității de pre-funcționalizare a substraturilor. Tan și colab. [34] au raportat o metodă selectivă de fluorurare a legăturilor C-H neactivate, utilizând în calitate de fotocatalizator o cantitate catalitică de antrachinonă (AQN, III) și Selectfluor (IV) ca sursă de fluorură (Fig.9).

Scheletul adamantanului este prezent în mai multe molecule biologice active, cum ar fi medicamentele antivirale sau cele antidiabetice (saxagliptin) [34]. În acest context, reacția de fluorurare în derivații **26** și **27** are loc în poziția terțiară și cu randamente ridicate. Dar în cazul sclareolidei, dintre cele 26 de legături C-H prezente, fluorurarea a avut loc selectiv doar la centrele C2 și C3, cu un randament de 77% și o selectivitate de 10:3 (Fig.6, **28**) [31,34].

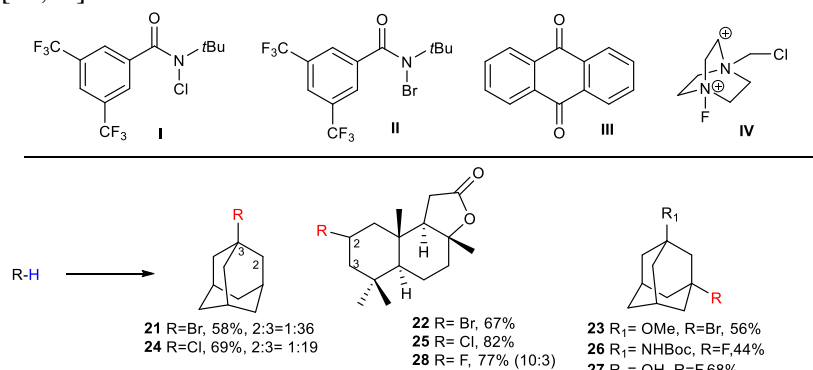


Fig.6. Halogenarea selectivă a legăturilor C-H neactivate.

Condiții: (a) cloroamida, $h\nu$, 1 equiv. Cs_2CO_3 , 55°C [28]; (b) bromoamida, $h\nu$, benzen, t.c. [29]; (c) 2 mol% AQN, selectfluor, MeCN, lampă 11W, t.c. [34].

Importanța compușilor organici fluorurați ca produse farmaceutice și agrochimice a crescut esențial, dezvoltând metode noi de fluorurare a moleculelor cu masă moleculară mică. Introducerea grupei trifluorometilice (SCF_3) în medicamente a atras o atenție deosebită datorită caracterului puternic electofil și lipofilicității înalte. În mod tradițional, grupa SCF_3 poate fi introdusă prin schimbarea altui halogen cu fluor sau prin trifluorometilarea disulfurilor și a tiolilor [35]. Recent, a fost raportată o metodă impresionantă de obținere a grupei trifluorometilice la legăturile C-H neactivate, utilizând trifluorometiltiolatul de argint AgSCF_3 [36-39]. Însă, această metodă necesită un exces de substrat sau cantități stoichiometrice de oxidant.

În 2016, Glorius și colab. [40] au raportat funcționalizarea directă și selectivă a legăturilor C-H în condiții redox neutre, evitând folosirea unui exces de substrat și a pre-funcționalizării. Trifluorometiltiolarea directă cu *N*-(trifluorometiltio)ftalimidă Phth-SCF_3 , în prezența IrF în calitate de fotocatalizator și a benzoatului de sodiu ca catalizator prin transferul atomului de hidrogen (HAT), are loc la legătura C-H distală cu o selectivitate ridicată (Fig.7, 29-32). Trifluorometiltiolarea 4-*izo*-propilciclohexanonei are loc selectiv la legătura C-H distală. În cazul esterului Fenchin și al adamantanului carboxilat, de asemenea s-a observat o selectivitate ridicată la legăturile C-H blocate (Fig.7, 30 și 31).

Din punctul de vedere al mecanismului, starea puternic excitată de oxidare a fotocatalizatorului pe bază de iridiu a fost neutralizată cu benzoat de tetrabutilamoniu în acetonitril, la temperatura camerei. Astfel, benzoatul se transformă în radicalul oxibenzoil după neutralizarea reductivă a IrF. Radicalul electofil obținut de oxibenzoil sustrage rapid și selectiv atomul de hidrogen de la legătura C-H bogată în electroni ai alcanilor. Radicalul alchilic nucleofil generat interacționează cu *N*-(Trifluorometiltio)ftalimida (Phth-SCF_3), formând produsul dorit R- SCF_3 . Oxidarea fotocatalizatorului cu radicalul ftalimidic, printr-un singur transfer de electron, regenerează fotocatalizatorul și anionul ftalimidic (Fig.8) [40].

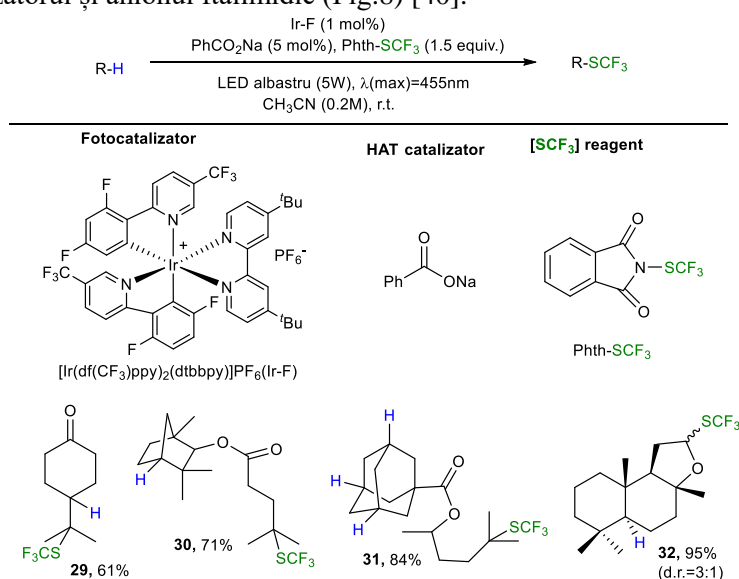


Fig.7. Trifluorometiltiolarea compușilor terpenici la legăturile C-H alifatică [40].

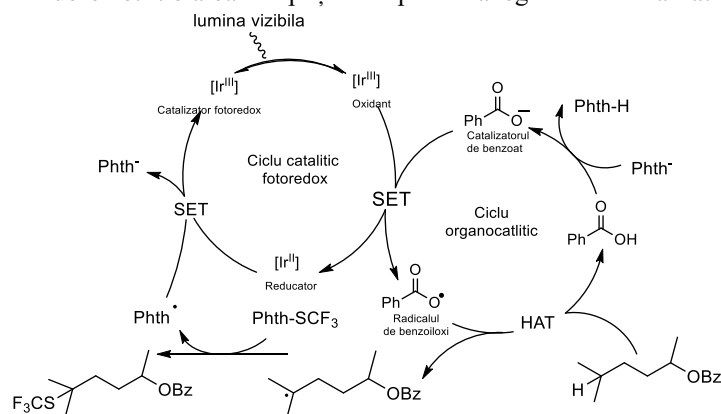


Fig.8. Mecanismul presupus [40].

Eforturile anterioare ale grupului Alexanian [28,29] au culminat cu dezvoltarea unor procedee de halogenare selectivă a legăturilor C-H alifatiche neactivate. Ei au aplicat *N*-halogenoamidele voluminoase pentru halogenarea selectivă a poziției C-H, sporind utilitatea lor în sintezele complexe. Acest grup de cercetare a sugerat că combinarea eficienței și a selectivității metodei date prin transferul unui singur grup funcțional ar genera o abordare nouă de funcționalizare a legăturilor C-H, bazată pe diversificare.

În urma unui studiu al grupelor funcționale, grupa xantat (ditiocarbamat) s-a dovedit a fi potrivită pentru transfer, astfel mărind diversitatea moleculară. Xantilarea legăturii C-H intensifică semnificativ puterea funcționalizărilor C-H intermoleculare în sinteza organică și va facilita noi modificări în stadiile tardive de sinteză a moleculelor complexe [41].

Studiile privind xantilarea legăturilor C-H ale moleculelor simple și complexe sunt prezentate în Fig.9 [42]. Xantilarea norbornanului și a adamantanului a condus la obținerea diastereoizomerilor unici **34** și **35** cu randamente ridicare (Fig.9). Reacțiile de xantilare a legăturilor C-H în terpenoide, cum sunt sclareolida și ambroxul, au condus la formarea produșilor **36** și **37** cu un randament de 55% și, respectiv, 80%. În cazul funcționalizării unui derivat al retinoidului topic Differin, reacția de xantilare a avut loc la cea mai accesibilă poziție, generând compusul **38** cu un randament de 51%.

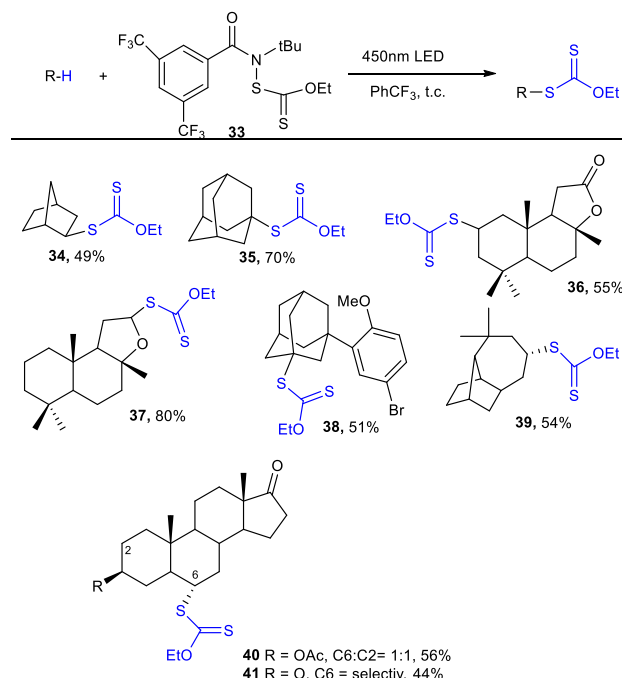


Fig.9. Reacțiile de xantilare a moleculelor simple și complexe la legăturile C-H alifatiche [42].

Terpenoidul (+)-longifolen reprezintă subiectul abordat în multe lucrări în domeniul sintezei organice. Chemoselectivitatea alternativă a funcționalizărilor C-H ale acestui substrat implică intermediari de oxidare, ceea ce este o provocare semnificativă, deoarece este cunoscut că alchenele pot fi oxidate ușor și regrupate în schelet. Xantilarea (+)-longifolenei cu reactivul **33** în lipsa solvenților asigură obținerea cu o selectivitate excelentă a diastereoizomerului **39**. *trans*-Androsterona în formă de acetat a suferit xantilarea la centrele C6 și C2 într-un raport de 1:1, cu un randament de 56%. În cazul derivatului carbonil, reacția a decurs cu o diastereoselectivitate perfectă, furnizând xantatul **41** cu randamentul de 44% (Fig.9). Regioselectivitatea reacției poate fi raționalizată prin intermediul unei scindări selective a atomului de hidrogen din sistemul inelar mai puțin blocat al centrelor cuaternare. Efectuarea reacției de xantilare a legăturii C-H în condiții blânde minimizează funcționalizarea alchenelor nedorite.

Transformările legăturilor neactivate ale xantaților oferă acces la o gamă largă de derivați în baza diversificării pe calea funcționalizării legăturilor C-H. De exemplu, xantatul sclareolidei **36** a fost transformat în diferiți derivați printr-o singură etapă (Fig.10). O caracteristică suplimentară unică a acestei abordări este aceea că xantilarea nu doar că deblochează funcționalitatea legăturii C-H alifatiche, dar facilitează și sinteza diversilor compuși funcționali printr-o simplă schimbare a reactivului. Astfel, se economisesc resurse pentru proiectarea unei noi metode de funcționalizare a legăturii C-H [41].

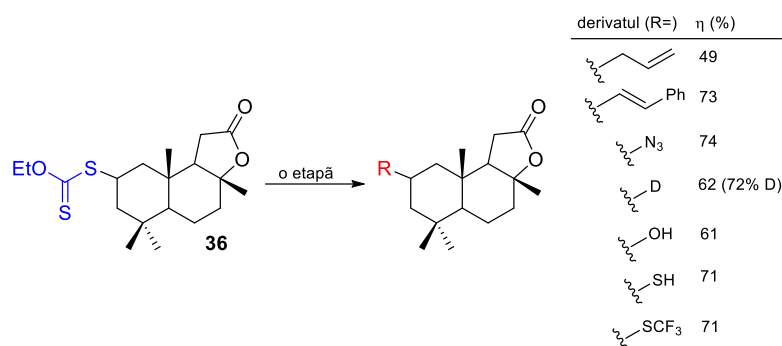


Fig.10. Diversificarea (+)-sclareolidei xantilate [42].

Acest studiu demonstrează selectivitatea sporită și compatibilitatea ridicată a grupeii funcționale în comparație cu alte căi de funcționalizare a legăturii C-H alifatică. Autorii au anticipat că aceste caracteristici vor conduce la aplicarea intensă a acestei metode în derivatizarea moleculară a compușilor naturali pentru sinteza și studiul moleculelor funcționale în diferite contexte.

Oxidarea legăturilor C-H prin reacții electrochimice

Oxidarea electrochimică reprezintă o cale alternativă foarte atractivă oxidării tradiționale. Această metodă este utilizată la modificarea compușilor naturali, în mare parte din cauza generării deșeurilor mai puțin toxice [43]. Reacțiile electrochimice pot fi efectuate atât în condiții oxidante, cât și în condiții de reducere; totul depinde de natura substratului și de alegerea electrozilor, electroliților și a solventului. Excepționalitatea reacțiilor electrochimice, în comparație cu alte reacții de ionizare, rezultă din faptul că procesele au loc pe suprafața electrozilor și produc specii foarte active, cum ar fi cationi și anioni radicalici ce difuzează în soluție [44].

În ultimii ani, metodele electrochimice sunt din ce în ce mai utilizate în chimia organică [45,46], reprezentând o etapă-cheie în multe sinteze ale compușilor naturali [47,48]. De exemplu, în 2016 Baran a raportat oxidarea legăturii C-H aciclică [49] folosind reactivi ieftini și ușor disponibili, în comparație cu condițiile clasice de funcționalizare alilică: reactivi foarte toxici (cum ar fi săruri de crom sau seleniu) sau catalizatori costisitori (cum ar fi sărurile de paladiu sau rodiiu). Reacția are loc la temperatura camerei și poate fi ușor asamblată cu doi electrozi de carbon de tip RVC și separați printr-o sticlă glisantă, în condiții de curent continuu (10mA/mmol). Câteva exemple de oxidare alilică electrochimică a compușilor terpenici (**42-45**) sunt prezentate în Figura 11A. Verbenona (**42**), obținută anterior cu un randament de 13-23% [50], a fost preparată conform metodei prezentate în Figura 11A cu un randament de 67%. La utilizarea cromului, verbenona (**42**) s-a obținut cu un randament de 49% [51]. Carvona (**43**) a dat un randament mai bun decât în cazul cromului, dar același randament pentru catalizatorul de rodiiu (42%).

Oxidarea derivaților steroidici a fost efectuată cu scopul de a îmbunătăți solubilitatea și farmacocinetica acestora. Oxidarea electrochimică a dehidroepiandrosteronei neprotejate (DHEA) a generat produsul **44** cu un randament de 72%. Derivatul protejat (AcO-DHEA) supus oxidării electrochimice a condus la obținerea enonei **45** cu un randament de 81% (Fig.11A).

Reproducerea acestei metode a avut succes pentru toate cazurile prezentate. Reacția a fost realizată utilizând plăci de grafit ieftine și LiBF₄ în calitate de electrolit de susținere. Produsul **43** a fost obținut din limonen la o scară de 27 g cu un randament de 44%. Pe când compusul **42** a fost obținut cu un randament de 55%. Steroidele **44** și **45** au fost obținute cu un randament de 48% și, respectiv, 62%. Avantajele acestei metode sunt simplitatea, siguranța, prelucrarea și izolarea simplă a produsului dorit.

Puțin mai târziu, Baran a raportat un alt studiu [52] al funcționalizării selective a fragmentelor metilenice și metinice în molecule complexe. Metoda include folosirea unui mediator redox simplu, chinucidina, și a electrozilor ieftini de carbon și nichel. Reacția se desfășoară la temperatura camerei într-o celulă simplă nedivizată, în condiții de curent continuu (25 mA/mmol). Scopul acestei lucrări a fost transformarea grupelor metilenice în cetone. Randamentele și selectivitatea au fost comparate cu cele obținute la oxidarea cu metil (trifluorometil)dioxiran (TFDO) [53] sau în procesele de genul *Barton-Gif* (bazat de fier) [54] (Fig.11B, **46-49**). Oxidarea moleculelor complexe a dat rezultate satisfăcătoare. Produsul **46** a fost obținut din esterul etilic al izosteviolului, cu un randament de 48%. Oxidarea electrochimică a sclareolidei a avut loc selectiv la centrul C2, dar cu TFDO a avut loc doar la C3.

Mecanismul oxidării electrochimice a legăturii C-H propus implică un radical-cation chinuclidinic obținut prin oxidare anodică. Această specie activă ar putea să rupă homolitic legătura C-H. Ulterior, radicalul centrat pe carbon, interacționând cu oxigenul molecular, generează produsul de oxidare dorit. Hexafluoro-2-propanolul (HFIP) servește drept acceptor de electroni în procesul catodic de generare a H₂ (Fig.11C) [49].

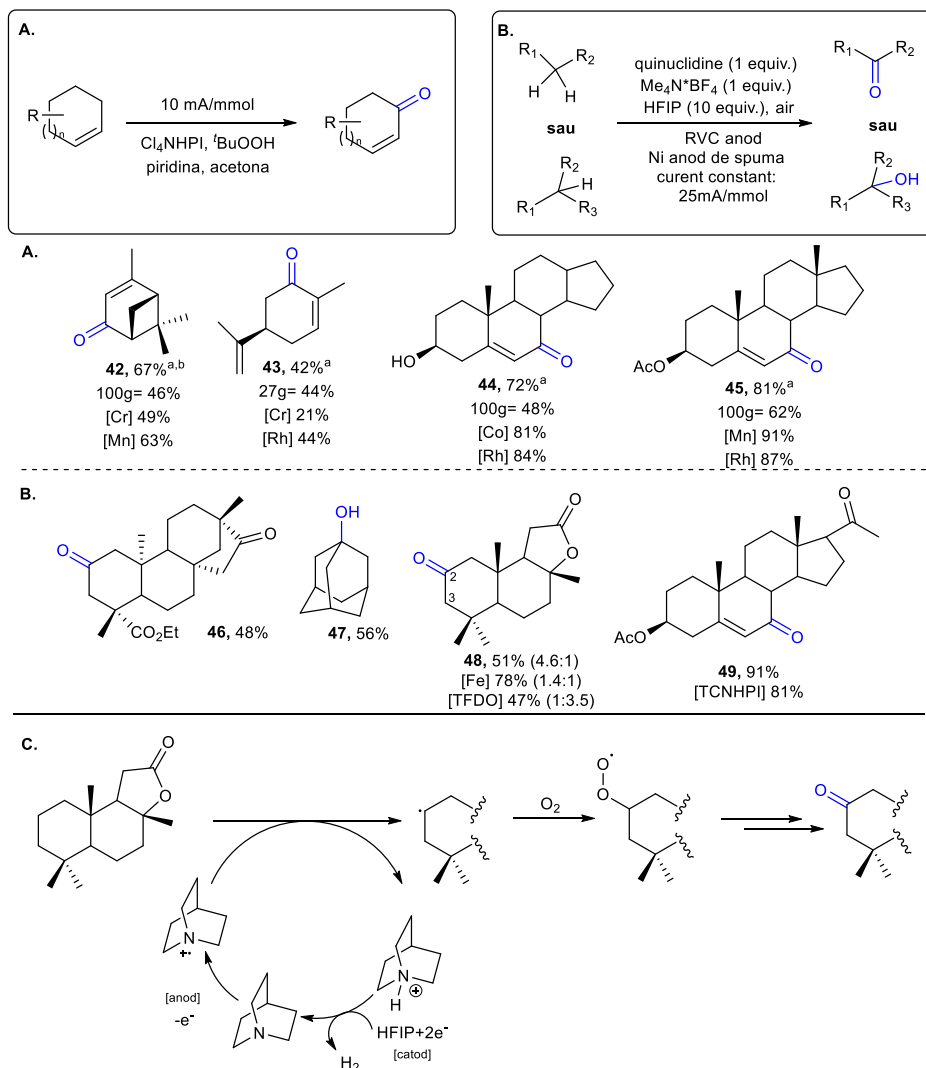


Fig.11. A și B. Oxidarea electrochimică a moleculelor complexe. C. Mecanismul presupus [49,52].

Condiții: (a) substrat (0,5 mmol), Cl₄NHPI (0,1 mmol), piridină (1 mmol), ^tBuOOH (0,75 mmol), LiClO₄ (0,3 mmol), acetona (3 mL).

Așa cum sa menționat mai sus, oxidarea electrochimică joacă un rol important în sinteza compușilor naturali (Fig.12). 2-oxo-sclareolida (**48**) a fost transformată în compusul **50** prin trei etape cu un randament de 48% și doar în două etape s-a obținut compusul natural bioactiv, (+)-2-oxoyahazunona [52].

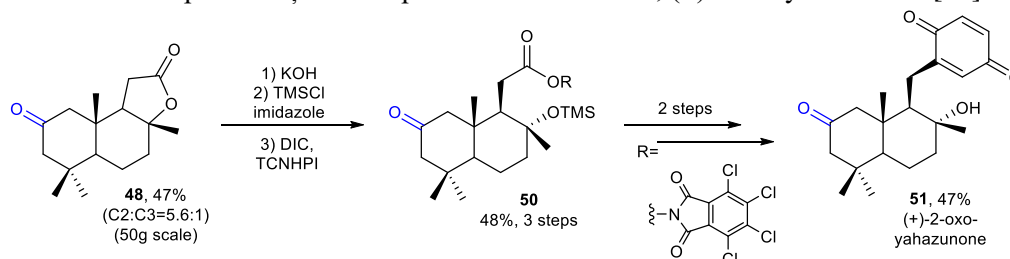


Fig.12. Sinteza 2-oxo-yahazunonei pornind de la oxo-sclareolidă [52].

Concluzii

În această articol sunt prezentate câteva metode practice de funcționalizare a legăturilor C-H în compuși naturali utilizând chimia radicalică. Funcționalizarea radicalică a devenit o metodă eficientă pentru derivatizarea selectivă a legăturilor C-H și este pe larg utilizată în sinteza organică modernă. Datorită funcționalizării C-H, putem introduce diferite grupări funcționale, de exemplu: -N₃, -Cl, -Br, -F, -SCF₃, xantat etc., evitând necesitatea pre-funcționalizării. Funcționalizarea C-H catalizată de lumina vizibilă este, de asemenea, utilizată pe larg în chimia organică și radicalică. Metodele fotochimice permit inițierea în condiții blânde a reacțiilor radicalice, datorită faptului că, de obicei, procesele au loc la temperatura camerei și se folosesc reactivi stabili, cu toleranță ridicată față de grupele funcționale. În schimb, abordările clasice necesită inițiatori periculoși, reactivi toxici și, în multe cazuri, condiții dure de reacție.

Referințe:

- ZARD, S.Z. Radicals in action: a festival of radical transformations. In: *Organic Letter*, 2017, no19(6), p.1257-1269. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00531, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.7b00531>
- SCHREIBER, S.L. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. In: *Science*, 2000, no287, p.1964-1969. DOI: 10.1126/science.287.5460.1964, <http://science.sciencemag.org/content/287/5460/1964/tab-pdf>
- KARIMOV, R.R., SHARMA, A., HARTWIG, F.J. Late-stage azidation of complex molecules. In: *ACS Central Science*, 2016, no2(10), p.715-724. DOI: 10.1021/acscentsci.6b00214, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acscentsci.6b00214>
- LIN, T.S., PRUSOFF, W.H. Synthesis and biological activity of several amino analogs of thymidine. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 1978, no21, p.109-112. DOI: 10.1021/jm00199a020, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00199a020>
- KOHN, M., BREINBAUER, R. The Staudinger ligation—a gift to chemical biology. In: *Angewandte Chemie International Edition*, 2004, no43, p.3106-3116. DOI: 10.1002/anie.200401744, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.200401744/abstract>
- KOLB, H.C., SHARPLESS, K.B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. In: *Drug Discovery Today*, 2003, no8, p.1128-1137. DOI: 10.1016/S1359-6446(03)02933-7, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644603029337?via%3Dihub>.
- MOLINA, P., VILAPLANA, M.J. Iminophosphanes: useful building blocks for the preparation of nitrogen-containing heterocycles. In: *Synthesis*, 1994, no12, p.1197-1218. DOI: 10.1055/s-1994-25672, <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-1994-25672>
- STAUDINGER, J., MEYER, J. About New Organic Phosphorus Compounds III. Phosphine methylene derivatives and phosphinimines. In: *Helvetica Chimica Acta*, 1919, no2, p.635-646. DOI: 10.1002/hlca.19190020164, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.19190020164/abstract> (in German).
- BOYER, H. The acid-catalyzed reaction of alkyl azides upon carbonyl compounds. In: *Journal of American Chemical Society*, 1955, no77, p.951-954, DOI: 10.1021/ja01609a045, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01609a045>
- AUBÉ, J., MILLIGAN, G.L. Intramolecular Schmidt reaction of alkyl azides. In: *Journal of American Chemical Society*, 1991, no113, p.8965-8966, DOI: 10.1021/ja00023a065, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00023a065>
- SUNDBERG, R.J., RUSSELL, H.F., LIGON, V.W., LONG-SU, L. o-Styrylnitrene route to 2-substituted indoles. Pyrolysis of o-azidostyrenes. In: *The Journal of Organic Chemistry*, 1972, no37, p.719-724, DOI: 10.1021/jo00970a010, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00970a010>
- CURTIUS, T. On hydrazoic acid (azoimide) N₃H. In: *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1890, no23, p.3023-3033. DOI: 10.1002/cber.189002302232, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cber.189002302232/abstract>
- BRÄSE, S., BANERT, K. Eds. *Organic Azides: Syntheses and applications*. Wiley: Weinheim, 2009, p.191. ISBN: 978-0-470-51998-1, <https://www.wiley.com/en-us/Organic+Azides%3A+Syntheses+and+Applications-p-9780470519981>
- HEMETSBERGER, H., KNITTEL, D. Synthesis and thermolysis of α -azidoacrylic esters. In: *Monatshefte für Chemie*, 1972, no103, p.194-204. DOI: 10.1007/BF00912944, <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00912944>
- GRIEB, P. On a new series of bodies in which nitrogen substituted for hydrogen. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 1864, no154, p.667-731. DOI: 10.1098/rstl.1864.0018, <http://rstl.royalsocietypublishing.org/content/154/667.full.pdf+html>
- ZHENG, Q.-Z., FENG, P., LIANG, Y.-F., JIAO, N. Pd-catalyzed tandem C-H azidation and N-N bond formation of arylpyridines: a direct approach to pyrido[1,2-b]indazoles. In: *Organic Letters*, 2013, no15, p.4262-4265. DOI: 10.1021/ol402060q, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol402060q>.
- WANG, X., STUDER, A. Iodine (III) reagents in radical chemistry. In: *Accounts of Chemical Research*, 2017, no50(7), p.1712-1724, DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00148, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.accounts.7b00148>.
- DENG, Q.-H., BLEITH, T., WADEPOHL, H., GADE, L.H. Enantioselective Iron-Catalyzed Azidation of β -Keto Esters and Oxindoles. In: *Journal of American Chemical Society*, 2013, no135, p.5356-5359. DOI: 10.1021/ja402082p, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja402082p>.

19. HUANG, X., BERGSTEN, T.M., GROVES, J.T. Manganese-catalyzed late-stage aliphatic C–H azidation. In: *Journal of American Chemical Society*, 2015, no137(16), p.5300-5303. DOI: 10.1021/jacs.5b01983, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.5b01983>.
20. HUNAG, X., GROVES, J.T. Taming azide radicals for catalytic C-H azidation. In: *ACS Catalysis*, 2015, no6(2), p.751-759. DOI: 10.1021/acscatal.5b02474, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acscatal.5b02474?hootPostID=be8b0a8fdc282a318c8858d51cada10e>.
21. SHARMA, A., HARTWIG, J.T. Metal-catalysed azidation of tertiary C–H bonds suitable for late-stage functionalization. In: *Nature*, 2015, no517, p.600-604. DOI: 10.1038/nature14127, <https://www.nature.com/articles/nature14127>.
22. ZHDANKIN, V.V., KUEHL, C.J., KRASUTSKY, A.P., FORMANECK, M.S., BOLZ, J.T. Preparation and chemistry of stable azidoiodinanes: 1-Azido-3,3-bis(trifluoromethyl)-3-(1H)-1,2-benziodoxol and 1-Azido-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one. In: *Tetrahedron Letters*, 1994, no35(52), p.9677-9680. DOI: 10.1016/0040-4039(94)88357-2, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0040403994883572>.
23. VITA, M.V., WASER, J. Cyclic hypervalent iodine reagents and iron catalyst: the winning team for late-stage C-H azidation. In: *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, no55(14), p.4436-4454. DOI: 10.1002/anie.201509073, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201509073/abstract>.
24. ZHANG, X., YANG, H., TANG, P. Transition-metal-free oxidative aliphatic C-H azidation. In: *Organic Letters*, 2015, no17(23), p.5828-5831. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03001, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.5b03001>.
25. TRIPPIER, P.C. Synthetic strategies for the biotinylation of bioactive small molecules. In: *Chem. Med. Chem.*, 2013, no8(2), p.190-203. DOI: 10.1002/cmdc.201200498, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmdc.201200498/abstract>.
26. KÄRKÄS, M.D., PORCO, J.A. Jr., STEPHENSON, C.R.J. Photochemical approaches to complex chemotypes: applications in natural product synthesis. In: *Chemical Review*, 2016, no116(17), p.9683-9747. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00760, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.5b00760>.
27. NICHOLLS, T.P., LEONORI, D., BISSEMBER, A.C. Applications of visible light photoredox catalysis to the synthesis of natural products and related compounds. In: *Natural Product Reports*, 2016, no33, p.1248-1254. DOI: 10.1039/C6NP00070C, <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2016/NP/c6np00070c#!divAbstract>.
28. QUINN, R.K., KÖNST, Z.A., MICHALAK, S.E., SCHMIDT, Y., SZKLARSKI, A.R., FLORES, A.R., NAM, S., HORNE, D.A., VANDERWAL, C.D., ALEXANIAN, E.J. Site-selective aliphatic C–H chlorination using N-chloroamides enables a synthesis of chlorolissoclimide. In: *Journal of American Chemical Society*, 2016, no138(2), p.696-702. DOI: 10.1021/jacs.5b12308, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.5b12308>.
29. SCHMIDT, V.A., QUINN, R.K., BRUSOE, A.T., ALEXANIAN, E.J. Site-selective aliphatic C–H bromination using N-bromoamides and visible light. In: *Journal of American Chemical Society*, 2014, no136(41), p.14389-14392. DOI: 10.1021/ja508469u, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja508469u>.
30. KEE, C.W., CHAN, K.M., WONG, M.W. Selective bromination of sp³ C-H bonds by organophotoredox catalysis. In: *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2014, no3(4), p.536-544. DOI: 10.1002/ajoc.201300169, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajoc.201300169/abstract>.
31. ROSLIN, S., ODELL, L.R. Visible-light photocatalysis as an enabling tool for the functionalization of unactivated C(sp³)-substrates. In: *European Journal of Organic Chemistry*, 2017, no15, p.1993-2007. DOI: 10.1002/ejoc.201601479, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.201601479/abstract>.
32. QIN, Q., JIANG, H., HU, Z., REN, D., YU, S. Functionalization of C-H bonds by photoredox catalysis. In: *The chemical record*, 2017, 17, p.1-22. DOI: 10.1002/tcr.201600125, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tcr.201600125/abstract>.
33. ISANBOR, C., O'HAGAN, D. Synthesis of fluorinated heterobicyclic nitrogen systems containing 1,2,4-triazine moiety as CDK2 inhibition agents. Fluorine in Medicinal Chemistry: A Review of Anti-Cancer Agents. In: *Journal of Fluorine Chemistry*, 2006, no127, p.303-319. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2006.01.011, https://www.researchgate.net/publication/244266283_Fluorine_in_Medicinal_Chemistry_A_Review_of_Anticancer_Agents.
34. KEE, C.W., CHIN, K.F., WONG, M.W., TAN, C.H. Selective fluorination of alkyl C-H bonds via photocatalysis. In: *Chemical Communications*, 2014, no50, p.8211-8214. DOI: 10.1039/C4CC01848F, <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/cc/c4cc01848f#!divAbstract>.
35. BOIKO, V.N. Aromatic and heterocyclic perfluoroalkyl sulfides. Methods of preparation. In: *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2010, no6, p.880-921. DOI: 10.3762/bjoc.6.88, <https://www.beilstein-journals.org/bjoc/articles/6/88>.
36. GUO, S., ZHANG, X., TANG, P. Silver-mediated oxidative aliphatic C-H trifluoromethylthiolation. In: *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, no54, p.4065-4069. DOI: 10.1002/anie.201411807, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201411807/abstract>.
37. WU, H., XIAO, Z., WU, J., GUO, Y., XIAO, J.C., LIU, C., CHEN, Q.Y. Direct trifluoromethylthiolation of unactivated C(sp³)-H using silver(I) trifluoromethanethiolate and potassium persulfate. In: *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, no54, p.4070-4074. DOI: 10.1002/anie.201411953, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201411953/abstract>.

38. CHEN, C., XU, X.H., YANG, B., QING, F.L. Copper-catalyzed direct trifluoromethylthiolation of benzylic C–H bonds via nondirected oxidative C(sp³)–H activation. In: *Organic Letters*, 2014, no16, p.3372-3375. DOI: 10.1021/ol501400u, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol501400u>.
39. XU, C., SHEN, Q. Palladium-catalyzed trifluoromethylthiolation of aryl C–H bonds. In: *Organic Letters*, 2014, no16(7), p.2046-2049. DOI: 10.1021/ol5006533, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol5006533>.
40. MUKHERJEE, S., MAJI, B., TLAHUEXT-ACA, A., GLORIUS, F. Visible light-promoted activation of unactivated C(sp³)–H bonds and its selective trifluoromethylthiolation. In: *Journal of American Chemical Society*, 2016, no138(50), p.16200-1620. DOI: 10.1021/jacs.6b09970, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.6b09970>.
41. SATO, A., YORIMITSU, H., OSHIMA, K. O-Alkyl S-3,3-dimethyl-2-oxobutyl dithiocarbonates as versatile sulfur-transfer agents in radical C(sp³)–H functionalization. In: *Chemistry – Asian Journal*, 2007, no2, p.1568-1573. DOI: 10.1002/asia.200700251, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/asia.200700251/abstract>.
42. CZAPLYSKI, W.L., NA, C.G., ALEXANIAN, E.J. C–H xanthylation: a synthetic platform for alkane functionalization. In: *Journal of American Chemical Society*, 2016, no138(42), p.13854-13857. DOI: 10.1021/jacs.6b09414, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.6b09414>.
43. SEQUEIRA, C.A., SANTOS, D.M.F. Electrochemical routes for industrial synthesis. In: *Journal of The Brazilian Chemical Society*, 2009, no20(3), p.387-406. DOI: 10.1590/S0103-50532009000300001, http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532009000300002.
44. SPERRY, J.B., WRIGHT, D.L. The application of cathodic reductions and anodic oxidations in the synthesis of complex molecules. In: *Chemical Society Reviews*, 2006, no35, p.605-621. DOI: 10.1039/B512308A, <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2006/cs/b512308a/unauth#!divAbstract>.
45. MACK, J.B.C., GIPSON, J.D., BOIS, J.D., SIGMAN, M.S. Ruthenium catalyzed C-H hydroxylation in aqueous acid enables selective functionalization of amine derivatives. In: *Journal of American Chemical Society*, 2017, no139(28), p.9503-9506. DOI: 10.1021/jacs.7b05469, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.7b05469>.
46. HOWELL, J.M., FENG, K., CLYARK, J.R., TRZEPKOWSKI, L.J., WHITE, C. Remote oxidation of aliphatic C-H bonds in nitrogen containing molecules. In: *Journal of American Chemical Society*, 2015, no137(46), p.14590-14593. DOI: 10.1021/jacs.5b10299, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.5b10299>.
47. QUI, Y., GAO, S. Trends in applying C-H oxidation to total synthesis of natural products. In: *Natural Product Reports*, 2017, no33, p.562-581. DOI: 10.1039/C5NP00122F, <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2016/NP/c5np00122f#!divAbstract>.
48. ACERSON, M.J., BINGHAM, B.S., ALLRED, C.A., ANDRUS, M.B. Design and synthesis of terpene based englerin A mimics using chromium oxide mediated remote CH₂ oxidation. In: *Tetrahedron Letters*, 2015, no56(23), p.3277-3280, DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.02.071, <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201700247486>.
49. HORN, E.J., ROSEN, B.R., CHEN, Y., TANG, J., CHEN, K., EASTGATE, M.D., BARAN, P.S. Scalable and sustainable electrochemical allylic C-H oxidation. In: *Nature*, 2016, no533, p.77-81. DOI: 10.1038/nature17431, <https://www.nature.com/articles/nature17431>.
50. MASUI, M., HOSOMI, K., TSUCHIDA, K., OZAKI, S. Electrochemical oxidations of olefins using N-hydroxyphthalimide as a mediator. In: *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1985, no33, p.4798-4802. DOI: 10.1248/cpb.33.4798, https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb1958/33/11/33_11_4798/_article.
51. PEARSON, A.J., CHEN, Y.-S., HSU, S.-Y., RAY, T. Oxidation of alkenes to enones using tert-butyl hydroperoxide in the presence of chromium carbonyl catalysts. *Tetrahedron Letters*, 1984, no25, p.1235-1238. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)80121-0, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403901801210>.
52. KUWAMATA, Y., YAN, M., LIU, Z., BAO, D.-H., CHEN, J., STARR, J.T., BARAN, P.S. Scalable, electrochemical oxidation of unactivated C–H bonds. In: *Journal of American Chemical Society*, 2017, no139(22), p.7448-7451. DOI: 10.1021/jacs.7b03539, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.7b03539>.
53. ASENSIO, G., CASTELLANO, G., MELLO, R., GONZÁLEZ, N.M.E. Oxyfunctionalization of aliphatic esters by methyl(trifluoromethyl)dioxirane. In: *The Journal of Organic Chemistry*, 1996, no61, p.5564-5566. DOI: 10.1021/jo9604189, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo9604189>.
54. BARTON, D.H.R., DOLLER, D. The selective functionalization of saturated hydrocarbons: Gif chemistry. In: *Accounts of Chemical Research*, no25(11), p.504-512. DOI: 10.1021/ar00023a004, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ar00023a004>.

Mulțumiri: Aduc mulțumiri dlui *Veaceslav Kulcički* și dnei *Olga Morarescu* pentru ajutorul acordat la elaborarea acestui articol.

Date despre autor:

Vladilena GÎRBU, doctorandă, cercetător științific stagiar, Institutul de Chimie.

E-mail: vgirbul@gmail.com

Prezentat la 10.07.2018