

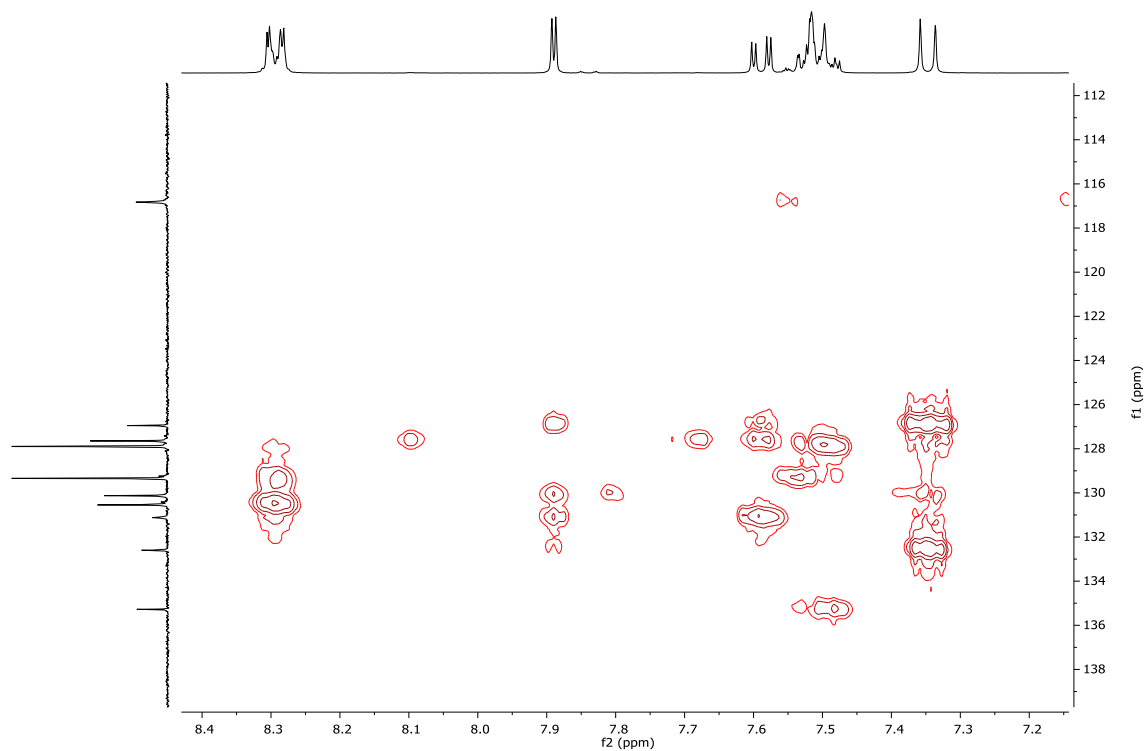


Figura 18: Ampliação da região aromática do espectro HMBC do composto **3h**

No espectro de HMBC ^{15}N - ^1H (Figura 19) um único sinal foi obtido. Em 326 ppm o nitrogênio sp^2 está se correlacionando com o hidrogênio H^6 com integral relativa para 1 hidrogênio.

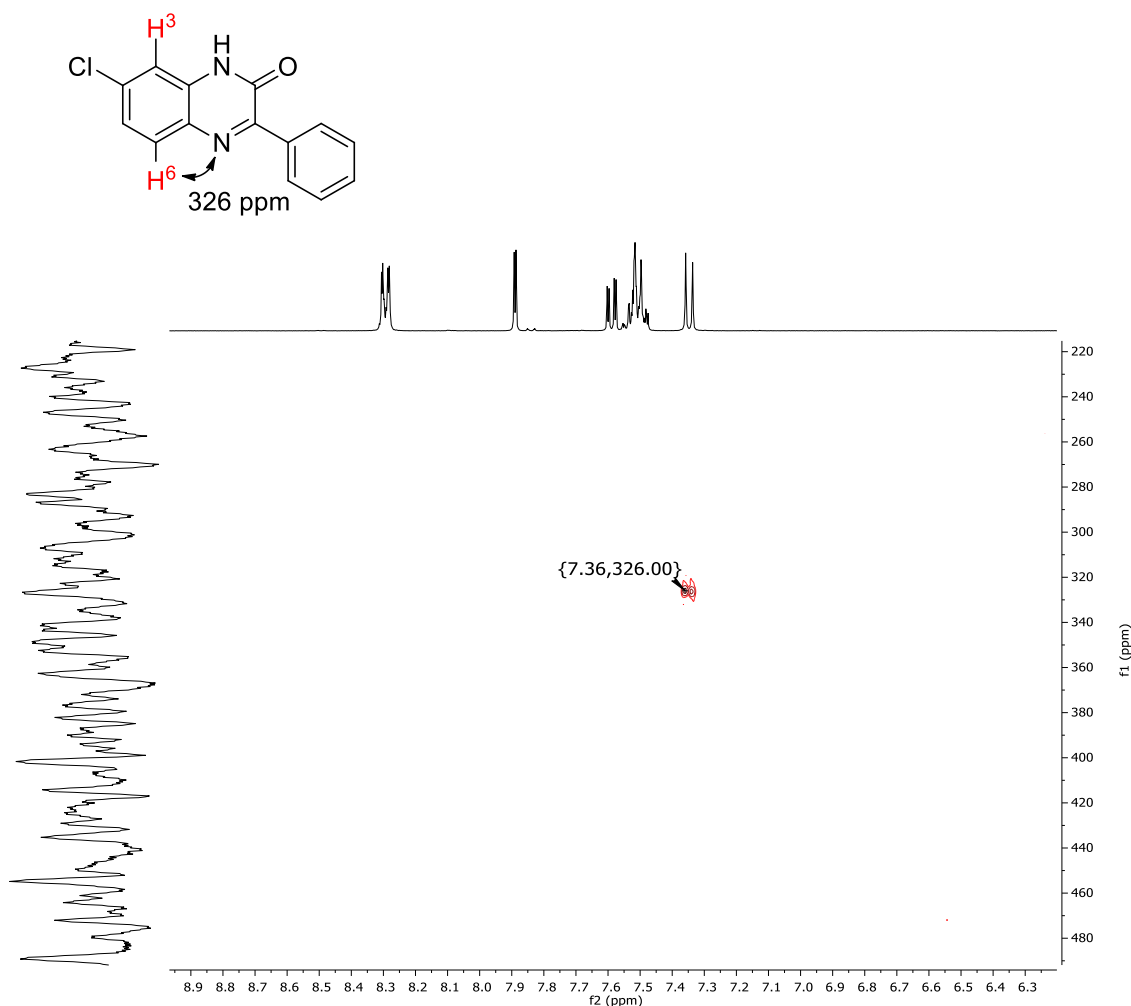


Figura 19: Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3h**

3. 4. 4. Análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C , HSQC ^1H - ^{13}C , HMQC ^1H - ^{13}C e HMBC ^1H - ^{15}N do composto 6-cloro-3-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol **4h**

Para o composto **4h**, no espectro de RMN ^1H (Figura 20), o primeiro sinal no espectro, um singlete largo, é referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio sp^3 . De 8,29 a 8,27 ppm está presente um multipeto com integral relativa para 2 hidrogênios referente a H^2 e $\text{H}^{2'}$. Entre 7,82 e 7,80 ppm encontra-se um multipeto referente ao H^3 com integral relativa para 1 hidrogênio. Já os hidrogênios da região dos aromáticos provenientes do ácido α -fenilgloxílico H^4 , $\text{H}^{4'}$ e H^5 se encontram compreendidos em uma região de 7,53 a 7,46 ppm como um multipeto com integral relativa a 3 hidrogênios. Por fim, é possível observar um duplo dubleto sobreposto a um singlete em 7,33 a 7,30 ppm que são referentes aos hidrogênios H^6 e H^7 .

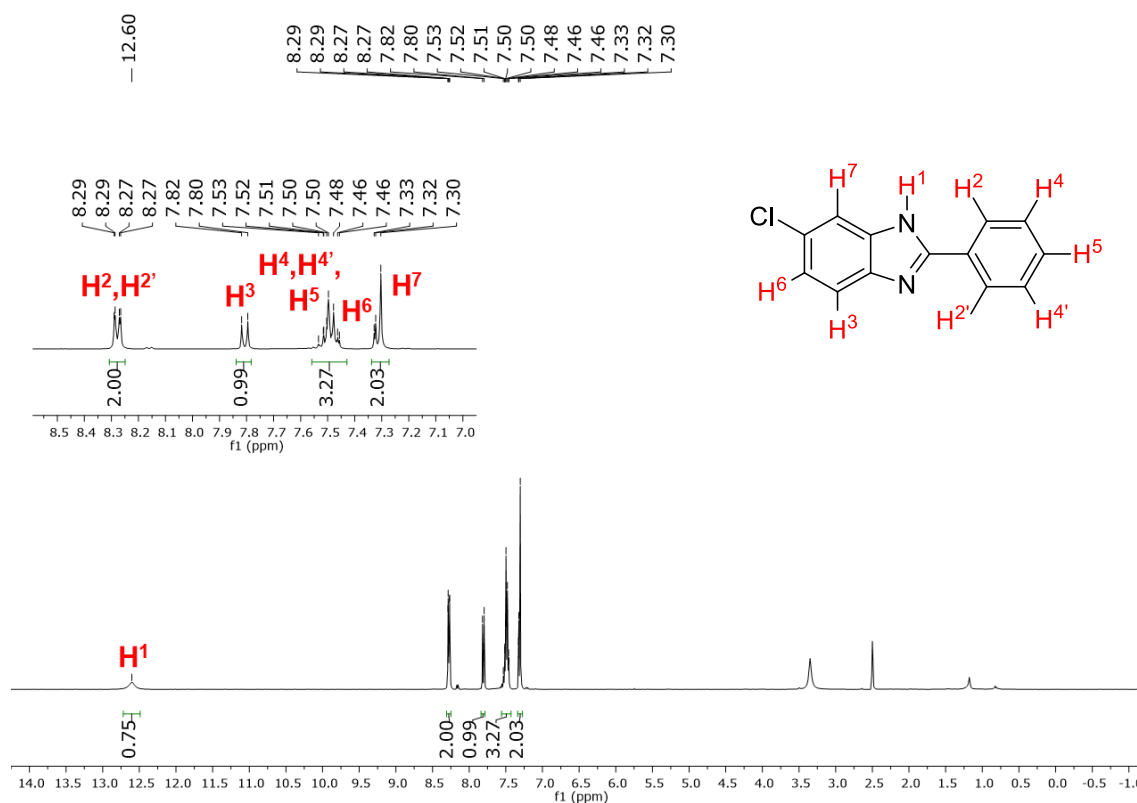


Figura 20: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **4h**

Analisando o espectro de ^{13}C (Figura 21) é possível observar 11 sinais espectrais. Dentre os 5 sinais de carbonos quaternários o sinal mais desblindado, em 145,3 ppm é referente ao C-1. Em 135,3 ppm está o carbono C-2, 134,3 está C-3, 133,0 está C-4 e 130,8 está referente a C-5. O sinal em 130,4 ppm, referente ao carbono C-6 aparece quase sobreposto ao C-7, em 130,4 ppm. Os dois sinais mais intensos, referentes aos C-8, C-8', C-9 e C-9' são observáveis em 129,2 e 127,9 ppm, respectivamente. Por fim, é possível observar os carbonos C-10 e C-11 nas regiões de 123,5 e 114,3 ppm.

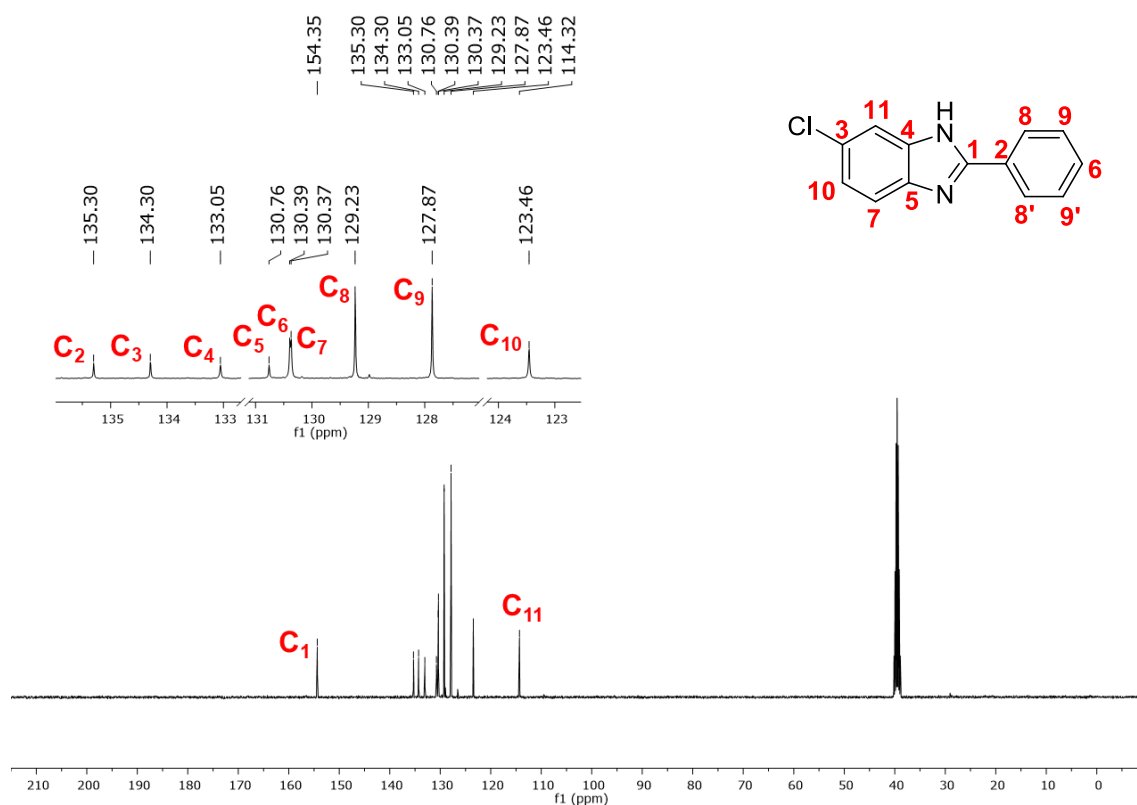


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **4h**

Para melhor atribuição e confirmação da estrutura do composto **4h**, foram realizadas análises de RMN HMBC e HSQC representados abaixo. No espectro de HMBC (Figura 22) pode-se observar uma correlação existente entre o carbono imínico C-1 em 154,4 ppm com os hidrogênios $\text{H}^2/\text{H}^{2'}$. O C-2 presente em 135,4 ppm faz uma correlação de 3 ligações com os hidrogênios $\text{H}^4/\text{H}^{4'}$ e o C-3 em 134 ppm está correlacionado com o hidrogênio H^3 . Em 133,1 ppm o C-4 também faz correlação com H^3 , em 3 ligações distantes. O carbono C-5 está correlacionado com o hidrogênio H^7 . Os dois carbonos quase sobrepostos, C-6 e C-7, estão presentes na região de 130,4 e 130,4 ppm, respectivamente. O C-6 tem correlação também com os hidrogênios H^2 e $\text{H}^{2'}$, devido a esta correlação de 3 ligações pode-se atribuir este sinal ao C-6. Já o carbono C-7, está correlacionado com o hidrogênio H_6 a uma distância de 2 ligações. Em 129,1 ppm encontra-se os carbonos equivalentes C-8 e C-8' que estão correlacionados com H^4/H^4 , respectivamente. Os outros dois carbonos equivalentes C-9 e C-9' que estão na região de 127,9 ppm, fazem correlação com os hidrogênios $\text{H}^{4'}$ e H^4 em uma ligação de distância e com H^2 e $\text{H}^{2'}$ em 2 ligações. O carbono C-10 apresenta interação apenas com H^7 , que está a 3 ligações de distância. Por fim, o carbono C-11 correlaciona-se com o hidrogênio H^6 estando 3 ligações distantes e com H^3 em 4 ligações distantes.

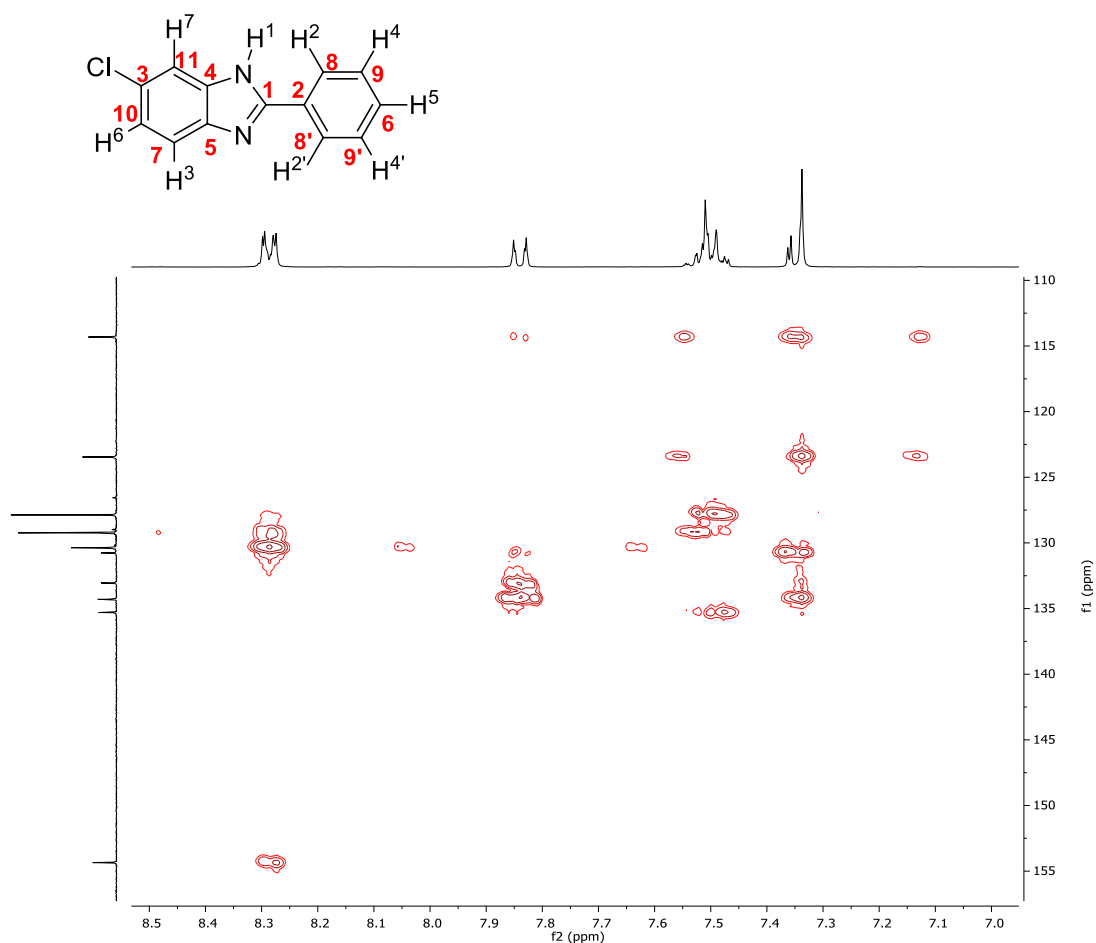


Figura 22: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **4h**

Uma análise de HSQC (Figura 23) foi realizada. Dessa forma, o C-6, presente em 130,4 ppm, mostrou ter correlação com o H⁵ e o C-7 em 130,4 ppm, tem correlação como H³. Em 129,1 ppm, os carbonos equivalentes C-8 e C-8' se correlacionam com os hidrogênios H^{2'}/H². Os outros dois carbonos equivalentes C-9 e C-9' estão na região de 127,9 ppm e correlacionam-se com os hidrogênios H^{4'}/H⁴. O carbono C-10 mostrou correlação com o hidrogênio H⁶ e por fim, o carbono C-11, presente na região de 114,3 ppm, apresenta correlação com o hidrogênio H⁷.

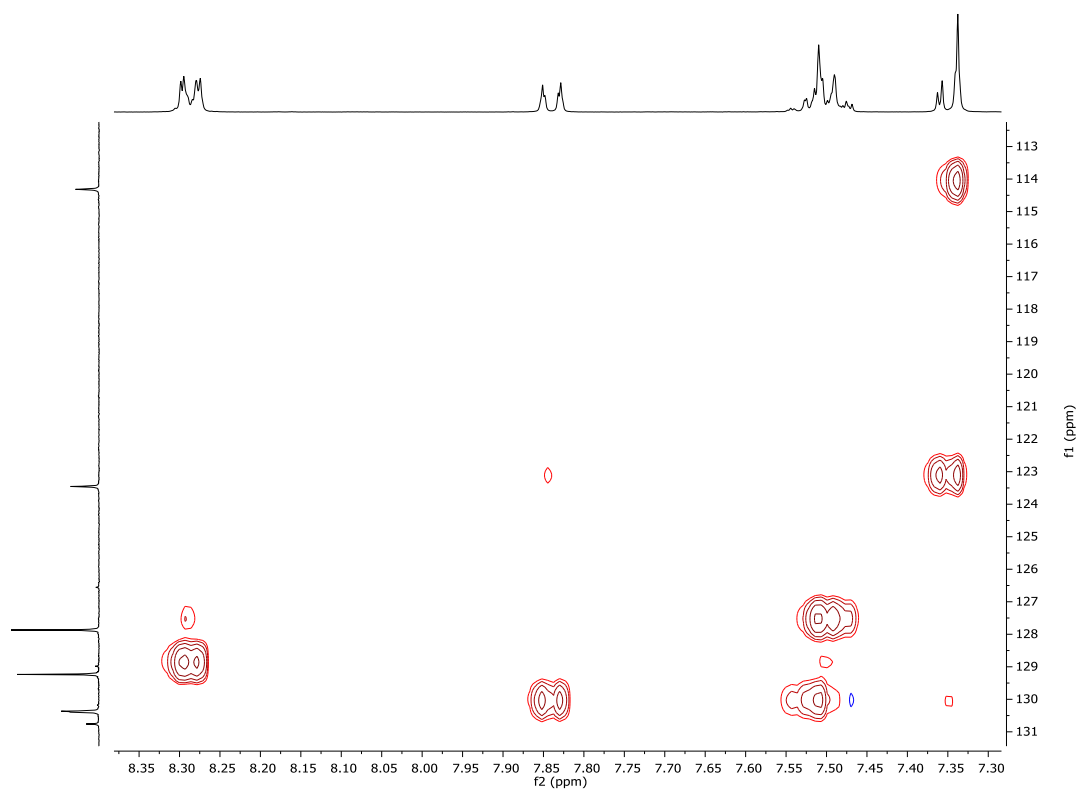


Figura 23: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **4h**

Para o benzimidazol, o espectro de HMBC ^1H - ^{15}N (Figura 24), mostra a presença de dois nitrogênios. O nitrogênio sp^3 na região de 153,3 ppm está correlacionado com o hidrogênio H^7 a 3 ligações de distância e na região de 326,8 ppm o nitrogênio sp^2 imínico correlaciona-se com o hidrogênio H^3 .

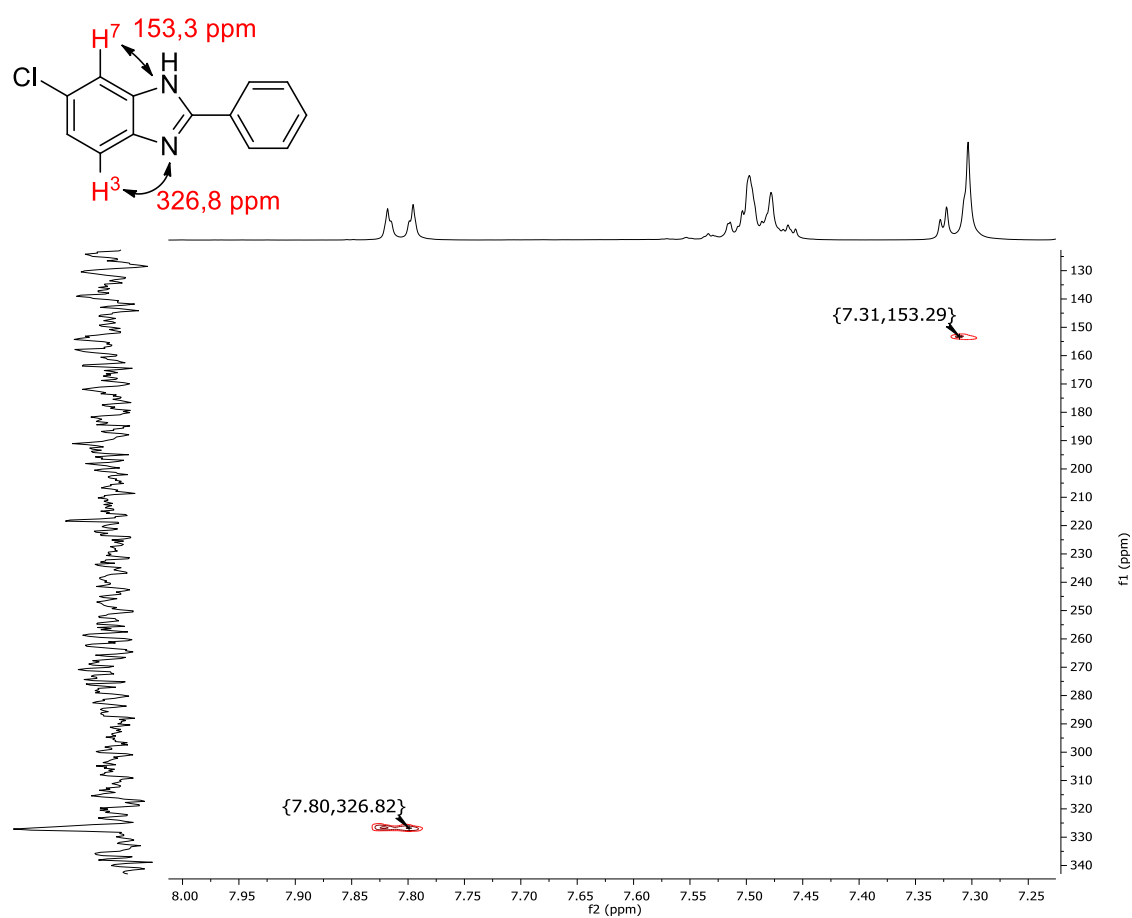


Figura 24: Espectro de RMN ¹H-¹⁵N HMBC (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **4h**

4. Considerações finais

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos pode-se desenvolver um novo método para a síntese de 3-fenilquinoxalinonas utilizando um precursor do nióbio como catalisador. A síntese se deu através de um caminho ambientalmente alternativo, o que torna ainda mais atrativo esse protocolo.

É importante salientar ainda que esta reação permite o acesso a compostos biologicamente ativos, e que desta forma o desenvolvimento de análises que permitam a caracterização adequada para fornecer a relação dos regioisômeros obtidos e da seletividade torna-se de significativa importância. Nesse contexto, pode-se afirmar que este trabalho cumpriu seu propósito, possibilitando a caracterização das moléculas obtidas a partir de diferentes estudos de RMN. Além disso, estudos controles foram aplicados a fim de atribuir um caminho mecanístico plausível para esta reação.

Com base nos dados apresentados neste documento, pode-se concluir que vinte e um compostos derivados das 3-fenilquinoxalinonas foram obtidos com rendimentos considerados de bons a excelentes, destacando-se ainda que, dentre estes, doze moléculas ainda não foram reportadas na literatura.

Por fim, gostaria de salientar que durante o período em que desenvolvi meu mestrado pude enriquecer meu conhecimento na área de síntese orgânica, principalmente no que se refere ao estudo das técnicas de RMN, as quais foram necessárias para a caracterização adequada das moléculas sintetizadas, bem como a importância do desenvolvimento de métodos que contemplem a química verde. Aliado a isso, também destaco a importância da participação em congressos da área, os quais foram importantes para a expansão do meu conhecimento em química orgânica.

5. Procedimentos Experimentais

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste capítulo serão apresentadas as técnicas utilizadas para caracterizar os produtos obtidos, bem como as metodologias utilizadas na sua preparação e na preparação dos materiais de partida que não foram adquiridos comercialmente.

5.1. Materiais e Métodos

5. 1. 1. Cromatografia em camada delgada (CCD)

As placas utilizadas na técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas comercialmente (sílica G/UV254, 0,20 mm). Como eluente, foram utilizadas soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Foram utilizados luz ultravioleta, I_2 e solução ácida contendo vanilina como agentes para a revelação.

5. 1. 2. Coluna Cromatográfica

A purificação dos compostos foi realizada através de coluna cromatográfica, utilizando sílica gel 40-a 63 μm (230-400 mesh) – Merck e, como eluente foram utilizados hexano e soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

5. 1. 3. Espectrometria de massas de baixa resolução

Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram medidos em um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010. Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

5. 1. 4. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados por um equipamento Marte, modelo PFD III com uma precisão de 0,1 °C.

5. 1. 5. Ultrassom

As reações promovidas por ultrassom foram realizadas utilizando um equipamento CPX 130 Cole Parmer com potência máxima de 130 W, operando a amplitudes de 20% e 60% a uma frequência de 20 KHz.

5. 1. 5. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III HDNMR 400 MHz, operando em uma frequência de 400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono. Os deslocamentos químicos (δ) estão descritos em partes por milhão (ppm), em relação ao DMSO- d_6 . A multiplicidade dos sinais está destacada entre parênteses (singleto = s, dubleto = d, dubleto de dubletos = dd, dubleto de tripletos = dt, duplo duplo dubleto = ddd, tripleto = t, quarteto = qua, quinteto = qui, sexteto = sex, multipletto = m e singleto largo = bs), o número de hidrogênios foi determinados pela integral relativa e as constantes de acoplamento (J), expressas em Hertz (Hz).

5. 2. Procedimentos gerais

5. 2. 1. Procedimento Geral para a síntese dos ácidos α -fenilglioixílicos 1

Inicialmente, a atmosfera de um balão de duas bocas de 50 mL foi seca e saturada de argônio, já equipado com uma barra magnética. Em seguida, foram adicionadas as metil-aril-cetonas (3 mmol) e dióxido de selênio (Se_2O , 0,39 g, 3,5 mmol, 1,5 equiv.). Após, foi adicionada a piridina seca (20 mL) e o sistema reacional foi aquecido, utilizando um banho de óleo a 110°C durante 1 hora, após esse tempo a temperatura do sistema foi reduzida para 90°C e a mistura foi mantida sob agitação constante por mais 4 horas, onde o consumo do material de partida foi monitorado por CCD. Após o término da reação, a solução foi filtrada utilizando um funil de Buchner, a fim de eliminar as partículas de Se^0 precipitadas no fundo do balão, e o resíduo foi lavado com acetato de etila (50 mL)⁵². Foi feita uma adaptação na metodologia, a fim de melhorar os rendimentos. Assim, o filtrado obtido foi tratado com solução de NaOH 1mol/L (20 mL) e a fase aquosa foi separada, esse procedimento foi repetido por mais 3x e as fases aquosas foram recepcionadas no mesmo frasco. Em seguida, a fase aquosa foi acidificada até obter o pH referente a 1 utilizando uma solução concentrada de HCl. Por fim, a solução acidificada foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL) e as fases orgânicas, juntas, foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas com o auxílio de um rota evaporador (temperatura do banho: $40\text{-}45^\circ\text{C}$). Em geral, os ácidos α -

⁵² K. Wadhwa, C. Yang, P. R. West, K. C. Deming, S. R. Chemburkar and R. E. Reddy, *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 4434.

fenilglioílicos foram obtidos com pureza elevada após o processo descrito acima sem a necessidade de uma nova etapa de purificação.

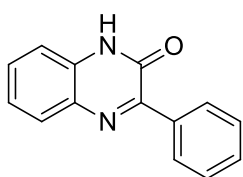
5. 2. 2. Obtenção do oxalato amoniacal de nióbio (ANO)

Os procedimentos experimentais para obtenção do ANO estão descritos pela CBMM em uma das suas patentes.³² A empresa possui uma política, sendo a doação desse material para instituições brasileiras a partir de uma solicitação via e-mail, o qual pode ser enviado através do website da empresa (<http://www.cbmm.com.br/pt>).

5. 2. 3. Procedimento geral para a síntese de 3-fenilquinoxalin-2(1H)-onas

Em um tubo de ensaio foram adicionados os ácidos α -fenilglioílicos e seus derivados **1** (0,3 mmol), *o*-fenilenodiamina e seus derivados **2** (0,3 mmol), ANO (5 mol% - PM = 321g/mol) e PEG-400 (0,5 mL), respectivamente. A solução obtida foi agitada através de irradiação de ultrassom (20% de amplitude) durante o tempo de 20 minutos. A reação foi acompanhada por CCD, e após o término a mistura reacional foi extraída com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e acetato de etila (3 x 10 mL), a fase orgânica recolhida foi então seca com MgSO₄ anidro e concentrada com o auxílio de um rota evaporador. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (85:15) como eluente.

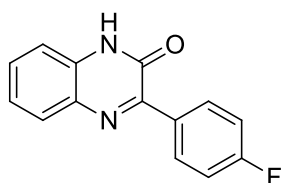
5. 3. Dados Espectrais das 3-fenilquinoxalin-2(1H)-onas 3



3-fenilquinoxalin-2(1H)-ona (3a)

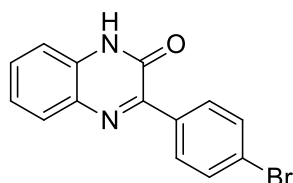
Rendimento: 64 mg (96%); sólido branco; p.f. 226°C(dec.) (Lit⁵³ 245-247°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,57 (s, 1H); 8,31 - 8,29 (m, 2H); 7,84 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7,56 - 7,47 (m, 4H); 7,35 - 7,31 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 154.6, 154.1, 135.6, 132.1, 132.0, 130.3, 130.2, 129.2, 128.8, 127.8, 123.4, 115.1. MS (intensidade relativa) m/z: 222 (74), 194 (100), 90 (22), 77 (21), 63 (28).

⁵³ Bergman, J.; Engqvist, R.; Stalhandske, C.; Wallberg, H.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 1033.



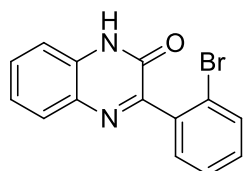
3-(4-flúorfenil)quinoxalin-2(1H)-ona (3b)

Rendimento: 60 mg (84%); sólido amarelo; p.f. 275°C (dec.) (Lit.⁵⁴ 247-248°C). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 12,60 (s, 1H); 8,43 - 8,40 (m, 2H); 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,35 - 7,30 (m, 4H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 163,3 (d, ¹*J* = 248,4 Hz); 154,6; 152,8; 132,1 (d, ⁴*J* = 3,1 Hz); 132,0; 131,9; 131,7 (d, ³*J* = 8,7 Hz); 130,3; 128,7; 123,4; 115,1; 114,8 (d, ²*J* = 21,5 Hz). MS (intensidade relativa) *m/z*: 240 (70), 212 (100), 107 (10), 90 (18), 75 (10), 64 (31), 52 (10).



3-(4-bromofenil)quinoxalin-2(1H)-ona (3c)

Rendimento: 63 mg (70%); sólido amarelo; p.f. 275°C (dec.) (Lit.⁵⁵ >250°C). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 12,63 (s, 1H); 8,30 (d, *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,56 (t, *J* = 7,2 Hz; 1H); 7,35 - 7,31 (m, 2H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 154,5; 152,8; 134,7; 132,1; 131,9; 131,2; 130,9; 130,6; 128,8; 124,0; 123,5; 115,2. MS (intensidade relativa) *m/z*: 300 (82), 272 (78), 193 (100), 111 (45), 90 (42), 63 (41), 44 (51).

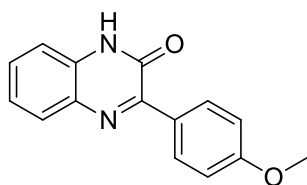


3-(2-bromofenil)quinoxalin-2(1H)-ona (3d)

Rendimento: 72 mg (82%); sólido amarelo; p.f. 248°C (decomp.) **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 12,64 (s, 1H); 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,62 - 7,57 (m, 1H); 7,54 - 7,48 (m, 2H); 7,44 - 7,40 (m, 1H); 7,38 - 7,32 (m, 2H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 158,4; 153,7; 137,6; 132,5; 132,2; 131,6; 130,9; 130,8; 130,7; 128,9; 127,4; 123,5; 121,7; 115,5. MS (intensidade relativa) *m/z*: 300 (1), 221 (100), 193 (21), 110 (10), 90 (16), 63 (11).

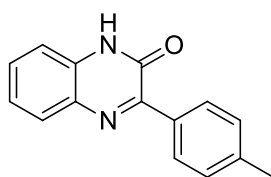
⁵⁴ Yuan, J.; Liu, S.; Qu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 4197.

⁵⁵ Nagaraj, M.; Sathiyamoorthy, S. Boominathan, M.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, 50, 1146.



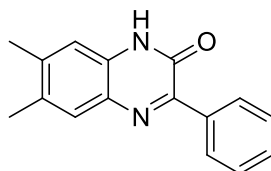
3-(4-metoxifenil)quinoxalin-2(1H)-ona (3e)

Rendimento: 25 mg (34%); sólido branco; p.f. 270°C (dec.) (Lit⁵⁷ >250°C). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 12,50 (s, 1H); 8,40 (d, *J* = 8,9 Hz; 2H); 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,33 - 7,29 (m, 2H); 7,04 (d, *J* = 8,9 Hz; 2H); 3,84 (s, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 161,0; 154,7; 132,1; 131,8; 130,9; 129,7; 128,5; 128,2; 128,0; 123,3; 114,9; 113,3; 55,3. MS (intensidade relativa) *m/z*: 252 (50), 224 (32), 207 (100), 181 (27), 133 (17), 73 (52), 44 (99).



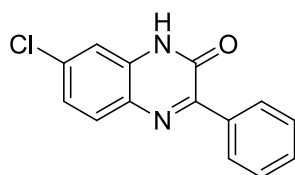
3-(*p*-toluil)quinoxalin-2(1H)-ona (3f)

Rendimento: 53 mg (75%); sólido branco; p.f. 251°C (dec.) (Lit⁵⁷ >250°C). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 12,53 (s, 1H); 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,31 (dd, *J* = 11,4; 8,3 Hz, 4H); 3,33 (s, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 154,6; 153,8; 140,1; 132,9; 132,1; 131,9; 130,1; 129,2; 128,6; 128,5; 123,3; 115,0; 21,1. MS (intensidade relativa) *m/z*: 236 (64); 208 (100); 149 (27); 117 (25); 103 (24); 97 (16); 91 (39); 83 (23).



6,7-dimetil-3-fenilquinoxalin-2(1H)-ona (3g)

Rendimento: 63 mg (85%); sólido amarelo; p.f. 261°C (dec.) (Lit⁵⁷ >250°C). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 12,43 (s, 1H); 8,29 - 8,27 (m, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,48 - 7,47 (m, 3H); 7,08 (s, 1H); 2,31 - 2,26 (m, 6H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ (ppm) 154,7; 152,8; 140,1; 135,9; 132,1; 130,6; 130,1; 129,9; 129,1; 128,6; 127,9; 115,1; 19,9; 18,9. MS (intensidade relativa) *m/z*: 250 (22), 221 (14), 207 (100), 191 (14), 133 (14), 73 (47), 44 (98).

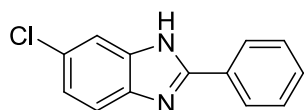


7-cloro-3-fenilquinoxalin-2(1H)-ona (3h)

Rendimento: 32 mg (40%); sólido branco; p.f. 225°C (dec.) (Lit⁵⁶ 274-275°C). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 12,70 (s, 1H); 8,31 - 8,28 (m, 2H); 7,89 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,59 (dd, *J* =

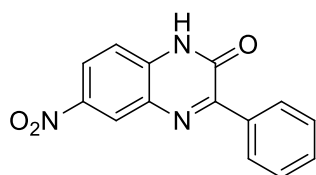
⁵⁶ Yusuf, A.; Habib, M. S.; Ziauddin.; Naz, B. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1965**, 38, 1654.

8,7, 2,4 Hz, 1H); 7,52 - 7,46 (m, 3H); 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 155,3; 154,3; 135,2; 132,5; 131,0; 130,5; 130,1; 129,3; 127,9; 127,6; 126,9; 116,7. MS (intensidade relativa) m/z : 256 (74), 228 (100), 192 (12), 166 (10), 90 (15), 77(18), 63 (28), 51 (10).



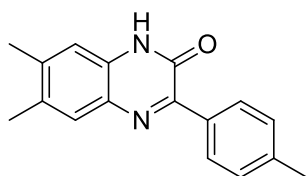
6-cloro-2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (4h)

26 mg (35%); sólido amarelo p.f 215°C (dec.) (Lit⁵⁷ 285°C). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 12,60 (s, 1H); 8,29 - 8,27 (m, 2H); 7,82 - 7,80 (m, 1H); 7,53 - 7,46 (m, 3H); 7,33 - 7,30 (m, 2H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 154,3; 135,3; 134,3; 133,1; 130,8; 130,4; 130,4; 129,2; 127,9; 123,5; 114,3. MS (intensidade relativa) m/z : 228 (100); 256 (73); 192 (11); 166 (10); 124 (9); 114 (9); 104 (11); 90 (19).



6-nitro-3-fenilquinoxalin-2(1*H*)-ona (3i)

Rendimento: 30 mg (37%); sólido amarelo; p.f. 279°C (dec.) (Lit⁵⁸). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 12,86 (s, 1H); 8,36 - 8,33 (m, 2H); 8,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 8,10 - 8,07 (m, 1H); 8,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,59 - 7,50 (m, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 158,2; 155,1; 147,8; 136,3; 134,9; 131,9; 131,7; 130,5; 129,9; 128,5; 118,4; 111,1. MS (intensidade relativa) m/z : 267 (100); 239 (45); 209 (92); 193 (39); 166 (43); 104 (66); 90 (80).

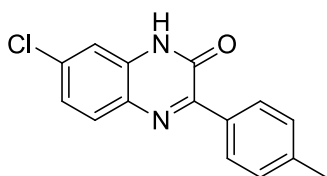


6,7-dimetil-3-(*p*-toluill)quinoxalin-2(1*H*)-ona (3j)

Rendimento: 63 mg (80%); sólido amarelo; p.f. 223°C (dec.). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 12,38 (s, 1H); 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,56 (s, 1H); 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,06 (s, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,31 - 2,27 (m, 6H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 154,7; 152,4; 139,7; 133,2; 131,9; 130,6; 129,9; 129,4; 129,0; 128,4; 126,1; 115,0; 21,0; 19,8; 18,9. MS (intensidade relativa) m/z : 264 (100), 236 (74), 118 (13), 91 (24), 65 (10). **HRMS (ESI)** esperado para $[M+H] = 265,1335$, encontrado = 265,1336.

⁵⁷ Bhagat, S. B.; Sutar, Y. S.; Manohar, Y.; Telvekar, V. N. *Asian J. Chem* **2018**, *30*, 376.

⁵⁸ Liu, X-C.; Lin, W.; Wang, H-Y.; Huang, Z-B.; Shi, D-Q. *J. Heterocyclic Chem.* **2014**, *51*, 1036.

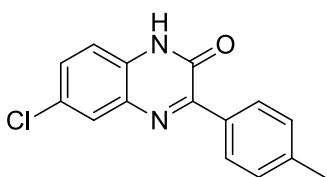


7-cloro-3-(*p*-toluila)quinoxalina-2(1*H*)-ona (3k)

Rendimento: 38 mg (47%); sólido branco; p.f. 270°C (dec.).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,50 (s, 1H); 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,34 - 7,28 (m, 6-H, 4H);

3,33 (s, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 154,9; 154,5; 140,8; 134,5; 133,4; 133,1; 131,2; 130,7; 129,7; 128,9; 123,9; 114,7; 21,5. MS (intensidade relativa) *m/z*: 270 (84), 242 (100), 107 (19), 134 (18), 116 (10), 103 (13), 90 (14). **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 271.0633, encontrado = 271.0629.

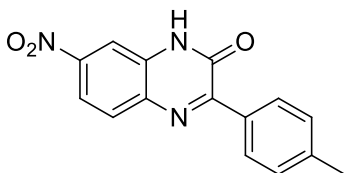


6-cloro-3-(*p*-toluila)quinoxalina-2(1*H*)-ona (3k')

Rendimento: 30 mg (38%); sólido amarelo; p.f. 241°C (dec.).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,63 (s, 1H); 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* = 8,7, 2,4

Hz, 1H); 7,31 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H); 2,38 (s, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 155,1; 154,4; 140,6; 132,6; 132,5; 130,9; 129,9; 129,3; 128,5; 127,5; 126,9; 116,7; 21,1. MS (intensidade relativa) *m/z*: 270 (84), 242 (100), 207 (18), 134 (19), 116 (9), 103 (17), 90 (18). **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 271.0633, encontrado = 271.0630.



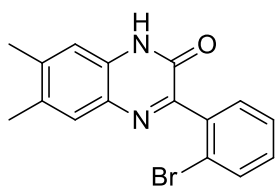
7-nitro-3-(*p*-toluila)quinoxalina-2(1*H*)-ona (3l)

Rendimento: 32 mg (38%); sólido amarelo; p.f. 274,2°C (dec.). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 12,83 (s, 1H); 8,31

(d, *J* = 8,2 Hz; 2H); 8,11 - 8,05 (m, 2H); 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz;

1H); 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz; 2H); 2,39 (s, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 157,1; 154,4; 146,8; 141,4; 135,6; 132,2; 132,2; 129,8; 129,7; 128,6; 117,5; 110,5; 21,1. MS (intensidade relativa) *m/z*: 281 (100), 253 (39), 223 (32), 207 (26), 180 (16), 90 (19).

HRMS (ESI) esperado para [M+H] = 282.0873, encontrado = 282.0870.



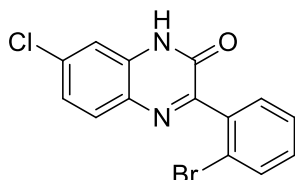
3-(2-bromofenil)-6,7-dimetilquinoxalina-2(1*H*)-ona (3m)

Rendimento: 49 mg (50%); sólido branco; p.f. 269°C (decomp.).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,45 (s, 1H); 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,55 (s, 1H); 7,48 - 7,47 (m, 2H); 7,42 - 7,37 (m, 1H);

7,12 (s, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,27 (s, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 157,2; 153,9;

140,9; 137,9; 132,5; 132,4; 131,0; 130,8; 130,6; 130,4; 128,8; 127,6; 122,1; 115,6; 20,0; 19,1. MS (intensidade relativa) m/z : 328 (2), 249 (100), 207 (24), 117 (10), 91 (9), 73 (11), 44 (19). **HRMS (ESI)** esperado para $[M+H] = 329.0284$, encontrado = 329.0287.



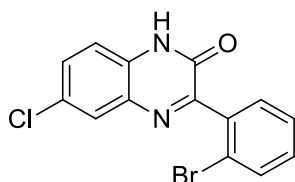
3-(2-bromofenil)-7-cloroquinoxalin-2(1H)-ona (3n)

Rendimento: 64 mg (64%); sólido branco; p.f. 243°C (dec.). ^1H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,72 (s, 1H); 7,82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz; 1H); 7,55 - 7,48 (m, 2H); 7,42 (td, $J =$

7,6; 2,1 Hz; 1H); 7,37 - 7,34 (m, 2H). ^{13}C **RMN(100 MHz, DMSO- d_6):** δ 158,7; 153,4; 137,3; 135,0; 133,5; 132,3; 132,2; 130,9; 130,6; 130,4; 127,4; 123,6; 121,6; 114,7. MS (intensidade relativa) m/z : 336 (3), 255 (100), 192 (24), 127 (20), 124 (14), 96 (8).

HRMS (ESI) esperado para $[M+H] = 336.9559$, encontrado = 336,9557.

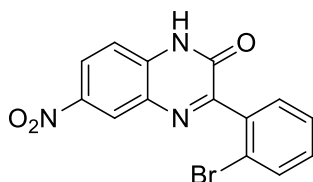


3-(2-bromofenil)-6-cloroquinoxalin-2(1H)-ona (3n')

Rendimento: 26 mg (28%); sólido amarelo; p.f. 236,8°C (dec.)

^1H **RMN (400 MHz, DMSO- d_6):** δ 12,77 (s, 1H); 7,89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); 7,72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H); 7,65 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H);

7,55 - 7,48 (m, 2H); 7,47 - 7,38 (m, 1H); 7,38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). ^{13}C **RMN (100 MHz, DMSO- d_6):** δ 159,86; 153,51; 137,31; 132,27; 132,22; 131,51; 131,00; 130,89; 127,94; 127,55; 127,22; 121,64; 117,24. **HRMS (ESI)** esperado para $[M+H] = 334.9587$, encontrado = 334.9588.

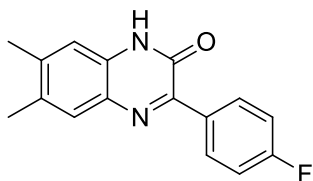


3-(2-bromofenil)-6-nitroquinoxalin-2(1H)-ona (3o)

Rendimento: 29 mg (28%); sólido branco; p.f. 257°C (dec.). ^1H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,16 (s, 1H); 8,60 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H); 8,42 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 7.6$ Hz,

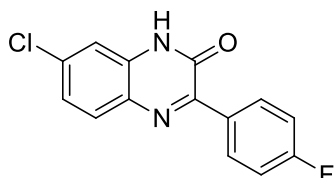
1H); 7,58 - 7,51 (m, 3H); 7,45 (td, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H). ^{13}C **NMR (100 MHz, DMSO- d_6):** δ 160,8; 153,6; 142,7; 137,6; 136,8; 132,3; 131,2; 130,9; 130,4; 127,5; 125,5; 124,5; 121,5; 116,6. MS m/z (relative intensity): 345 (3), 266 (100), 220 (31), 192 (11), 165 (6), 102 (7), 90 (18). **HRMS (ESI)** esperado para $[M+H] = 345.9822$, encontrado = 345.9810.



3-(4-flúorfenil)-6,7-dimetilquinoxalin-2(1H)-ona (3p)

Rendimento: 73 mg (91%); sólido amarelo; p.f. 291°C (dec.).

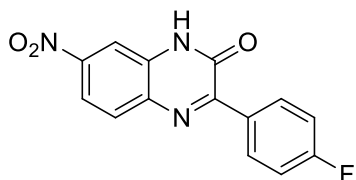
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,47 (s, 1H); 8,48 - 8,44 (m, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,39 - 7,34 (m, 2H); 7,08 (s, 1H); 2,30 (d, *J* = 9,1 Hz, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 163,2 (d, ¹*J* = 248,0 Hz); 154,6; 151,4; 140,1; 132,3 (d, ⁴*J* = 3,1 Hz); 132,2; 131,4 (d, ³*J* = 8,3 Hz); 130,5; 130,1; 128,5; 115,1; 114,8 (d, ²*J* = 21,4 Hz); 19,8; 18,9. **¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆):** δ -110,93; -110,91; -110,90; -110,90; -110,89; -110,88; -110,87; -110,87; -110,85 (dt, ⁴*J*_{C-F} = 5,6 Hz, ³*J*_{C-F} = 8,6 Hz). MS (intensidade relativa) *m/z*: 268 (100), 240 (73), 225 (73), 118 (10), 91 (31), 65 (15). **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 269.1090, encontrado = 269.1086.



7-cloro-3-(4-flúorfenil)quinoxalin-2(1H)-ona (3q)

Rendimento: 48 mg (58%); sólido branco; p.f. 277°C (dec.).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,65 (s, 1H); 8,41 - 8,38 (m, 2H); 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz; 1H); 7,37 - 7,31 (m, 4H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 163,45 (d, ¹*J* = 249,2 Hz); 154,36; 153,16; 134,33; 133,07; 131,75 (d, ²*J* = 8,7 Hz); 130,71; 130,39; 123,56; 114,91 (d, ³*J* = 21,5 Hz); 114,35. **¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆):** δ -110,07; -110,06; -110,05; -110,03; -110,02; -110,02; -110,01; -109,99 (dt, ⁴*J*_{C-F} = 7,5 Hz; ³*J*_{C-F} = 11,2 Hz). MS (intensidade relativa) *m/z*: 274 (68), 246 (100), 184 (11), 124 (12), 90 (16), 63 (33). **HRMS (ESI)** esperado para [M+H] = 275.0388, encontrado = 275.0386.

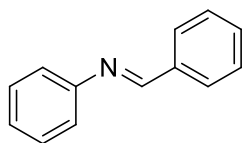


3-(4-flúorfenil)-7-nitroquinoxalin-2(1H)-ona (3r)

Rendimento: 30 mg (35%); sólido amarelo; p.f. 277°C (dec.). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 12,90 (s, 1H); 8,48 - 8,44 (m, 2H); 8,13 - 8,08 (m, 2H); 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz; 1H);

7,39 - 7,34 (m, 2H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 163,9 (d, ¹*J* = 250, 1 Hz); 156,2; 154,3; 147,0; 135,4; 132,3 (d, ³*J* = 8,8 Hz); 131,4 (d, ⁴*J* = 3,1 Hz); 129,9; 117,6; 115,1 (d, ²*J* = 21,5 Hz); 110,6. **¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆):** δ -108,81; -108,79; -108,78; -108,77; -108,76; -108,75; -108,75; -108,74 (dt, ⁴*J*_{C-F} = 5,9 Hz; ³*J*_{C-F} = 8,7 Hz). MS

m/z (relative intensity): 285 (64), 253 (26), 227 (39), 207 (100), 184 (21), 73 (48), 44 (84). **HRMS (ESI)** esperado para $[M+H] = 286.0628$, encontrado = 286.0622.



(E)-N-benzilidenoanilina (56)

Rendimento: 14 mg (79%), sólido amarelo claro; p.f: 55-56°C (Lit.⁵⁹ 52-54°C); **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 8,60 (s, 1H); 7,97 - 7,95 (m, 2H); 7,53 - 7,48 (m, 3H); 7,43 - 7,40 (m, 2H); 7,29 - 7,23 (m, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 160,5; 151,5; 136,0; 131,4; 129,2; 128,7; 128,7; 125,9; 120,9. MS (relative intensity) m/z .⁶⁰

⁵⁹ Manikandan, T. S.; Ramesh, R.; Shivalingegowda, N.; Krishnappagowda, L. N. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 1561.

⁶⁰ Jin, Y.; Ke, Q.; Li, D.; Lei, Z.; Ling, Q.; Xu, J.; Cui, P. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 2812.

6. Espectros Seleccionados

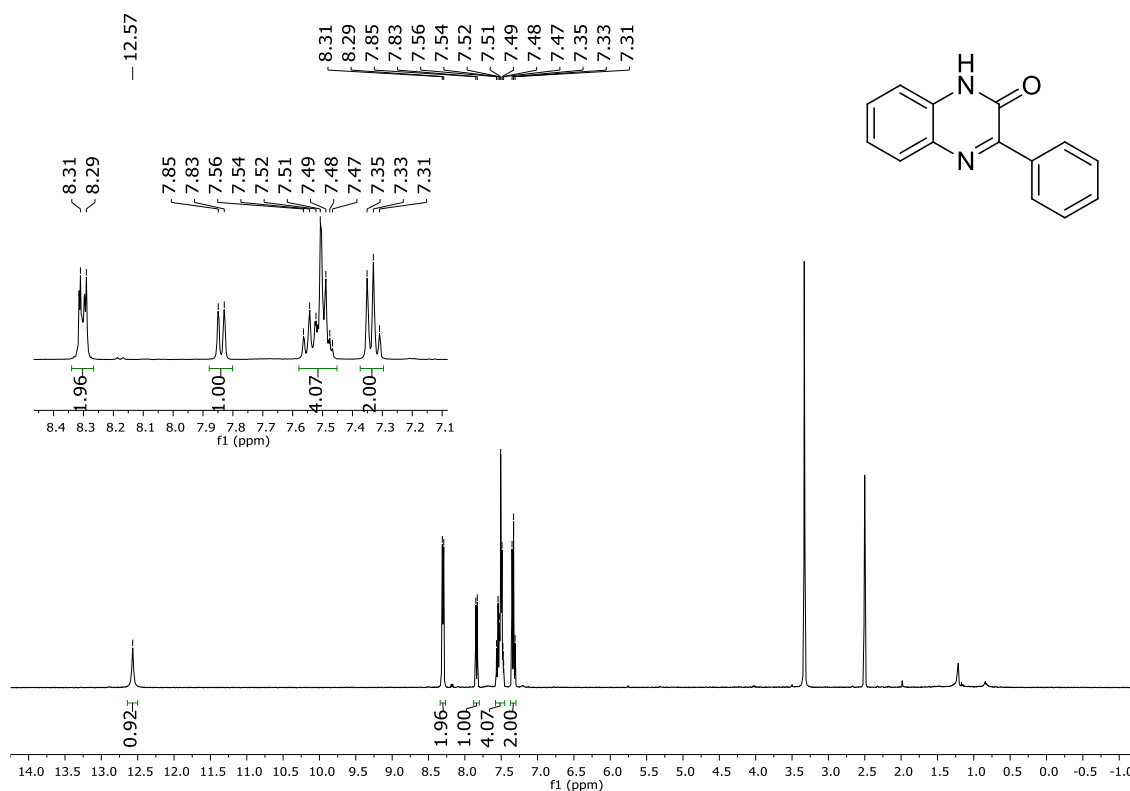


Figura 25: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3a**

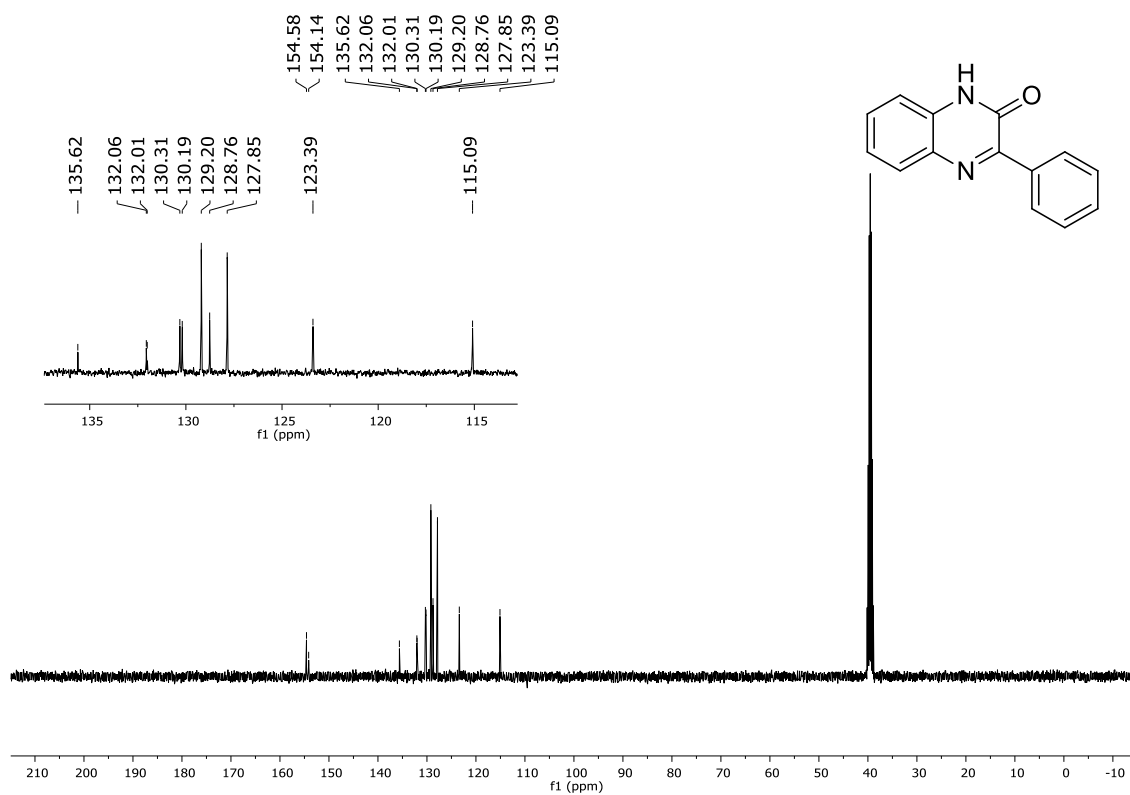


Figura 26: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3a**

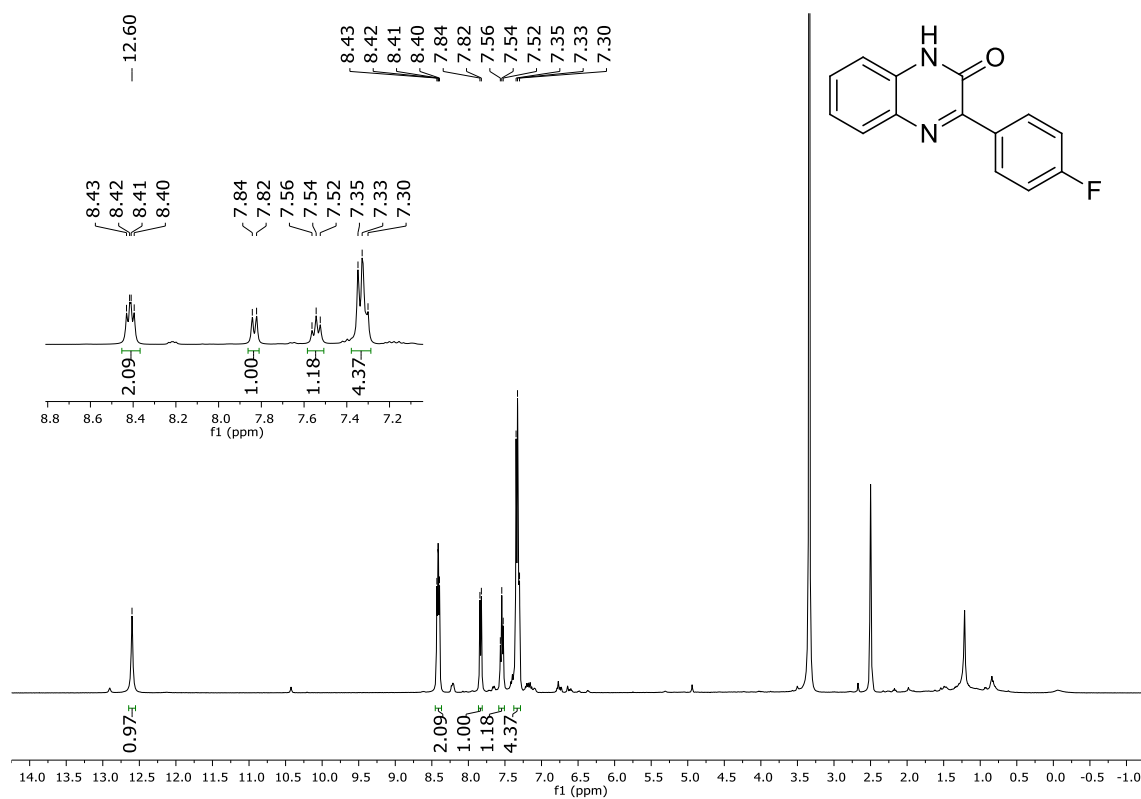


Figura 27: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3b**

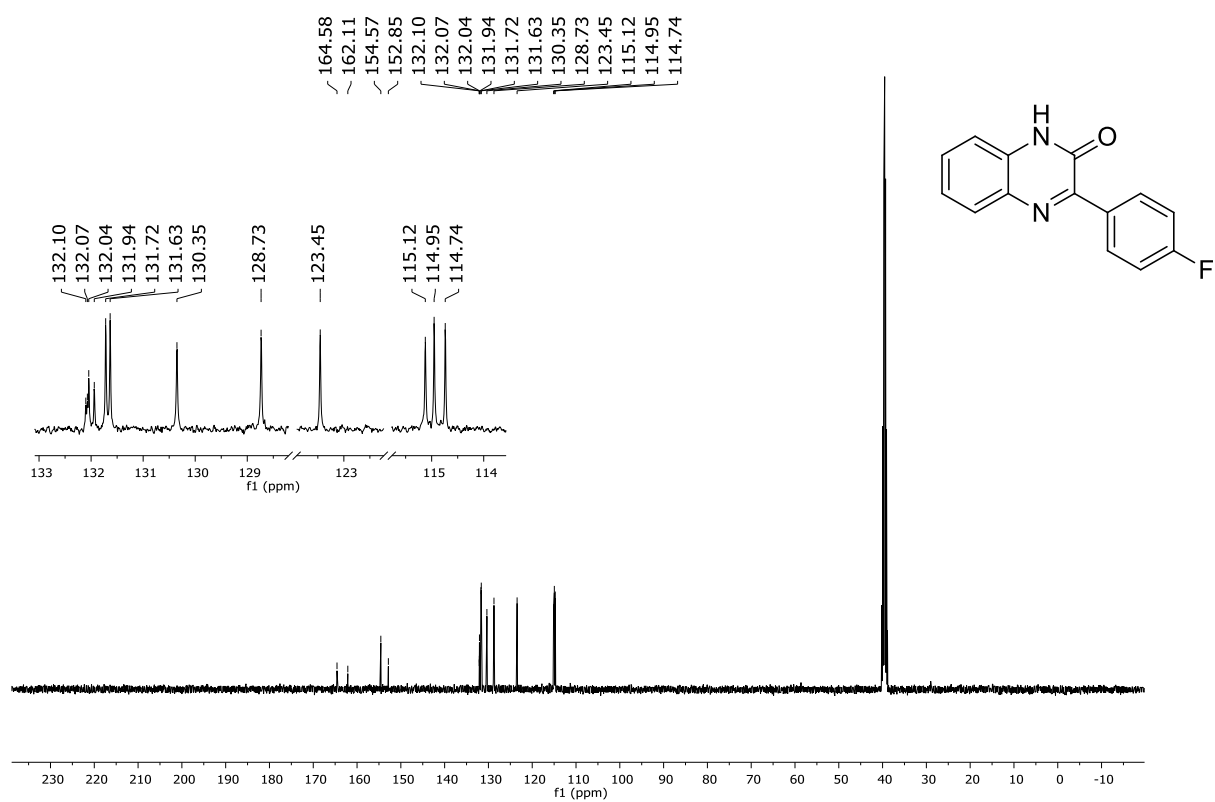


Figura 28: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3b**

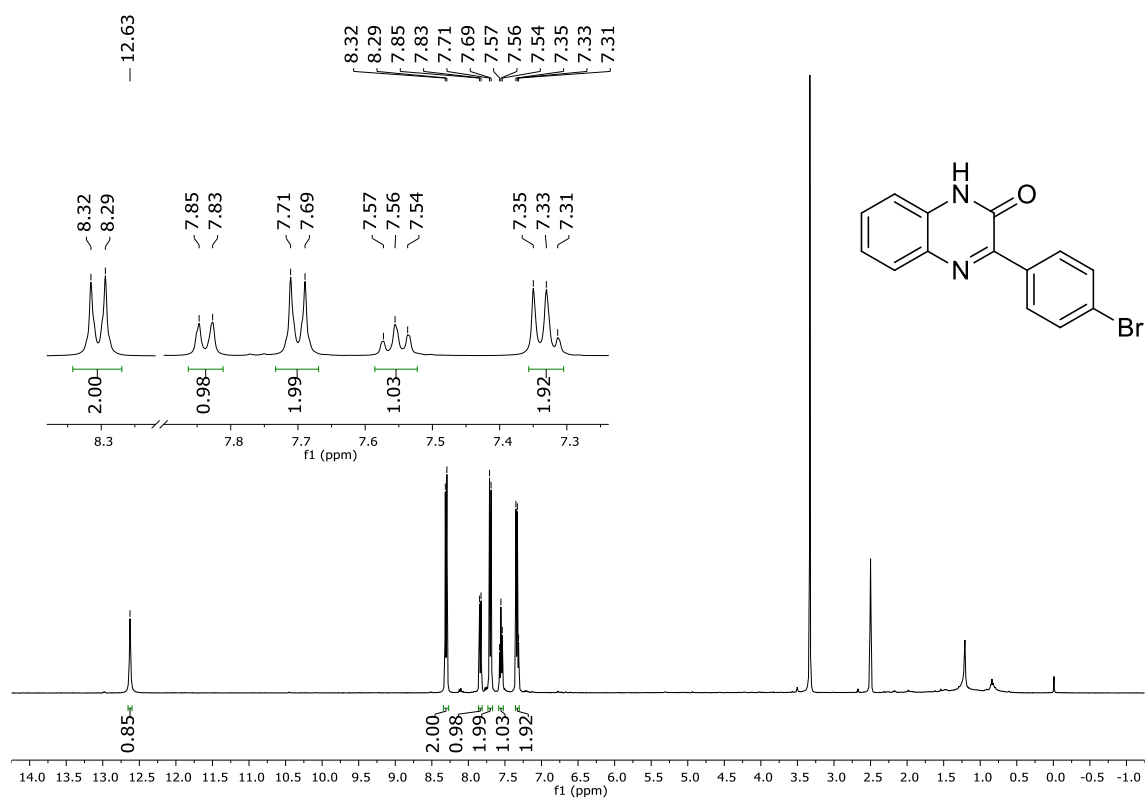


Figura 29: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3c**

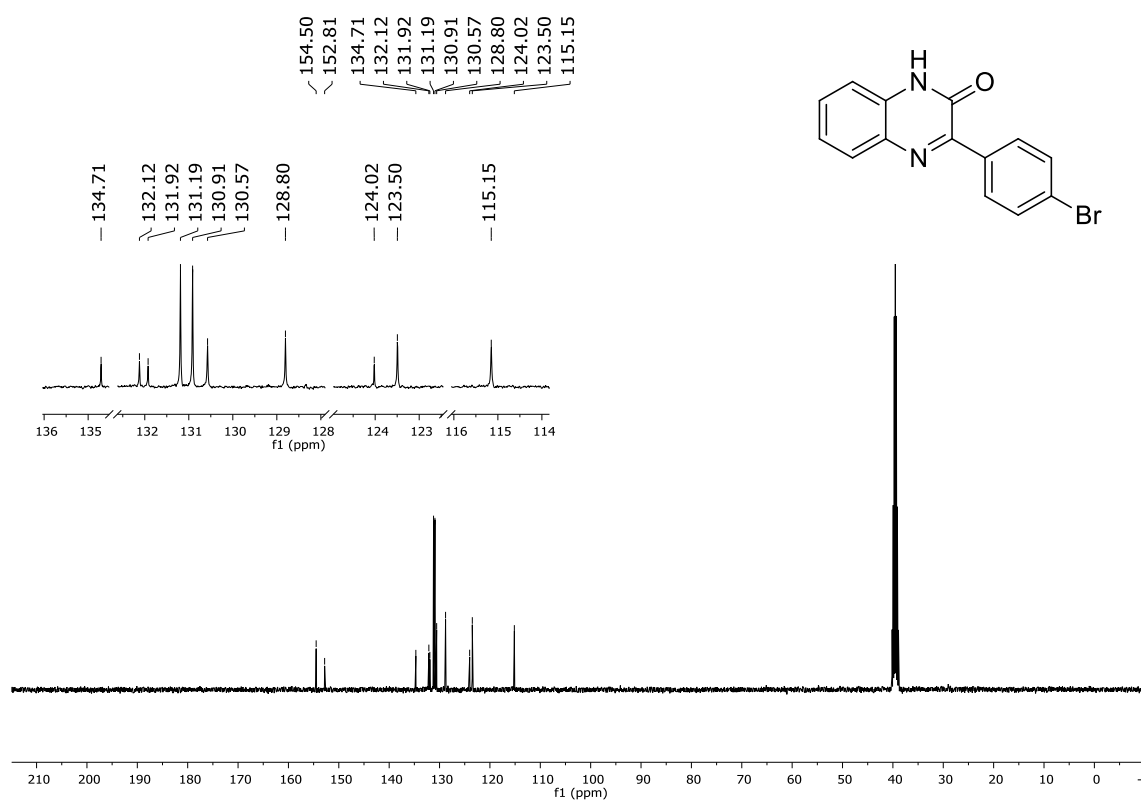


Figura 30: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3c**

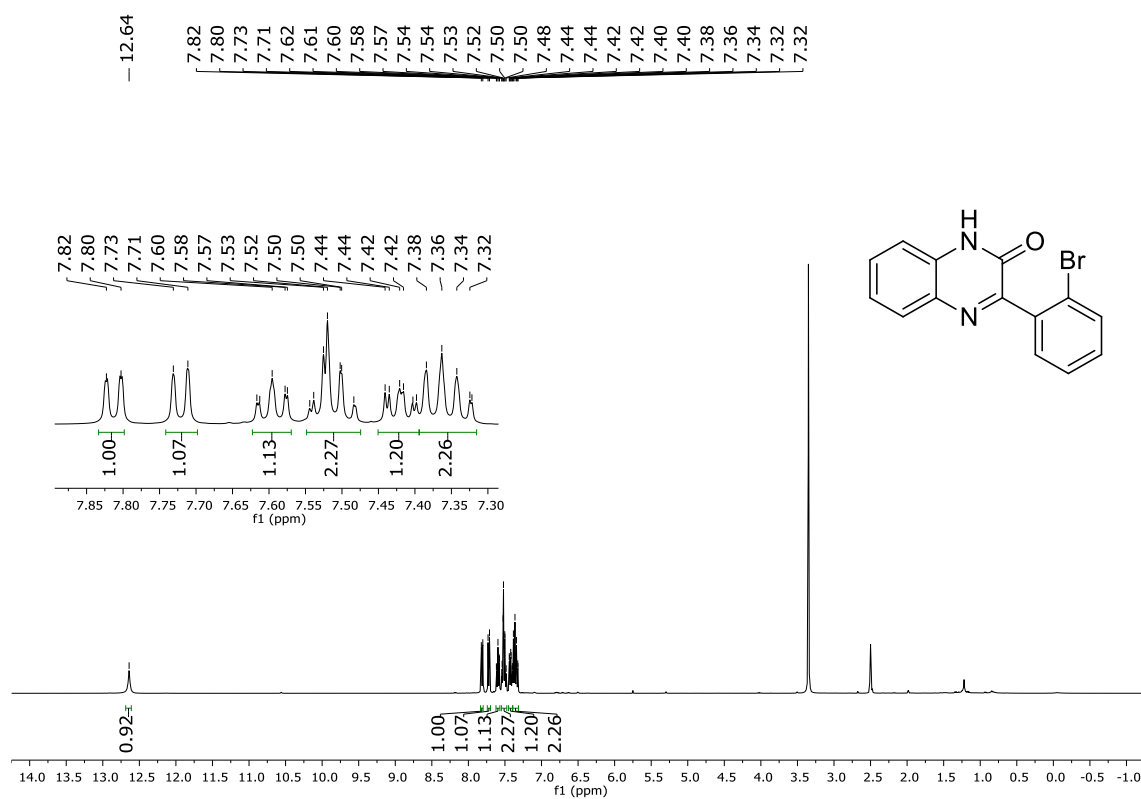


Figura 31: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3d**

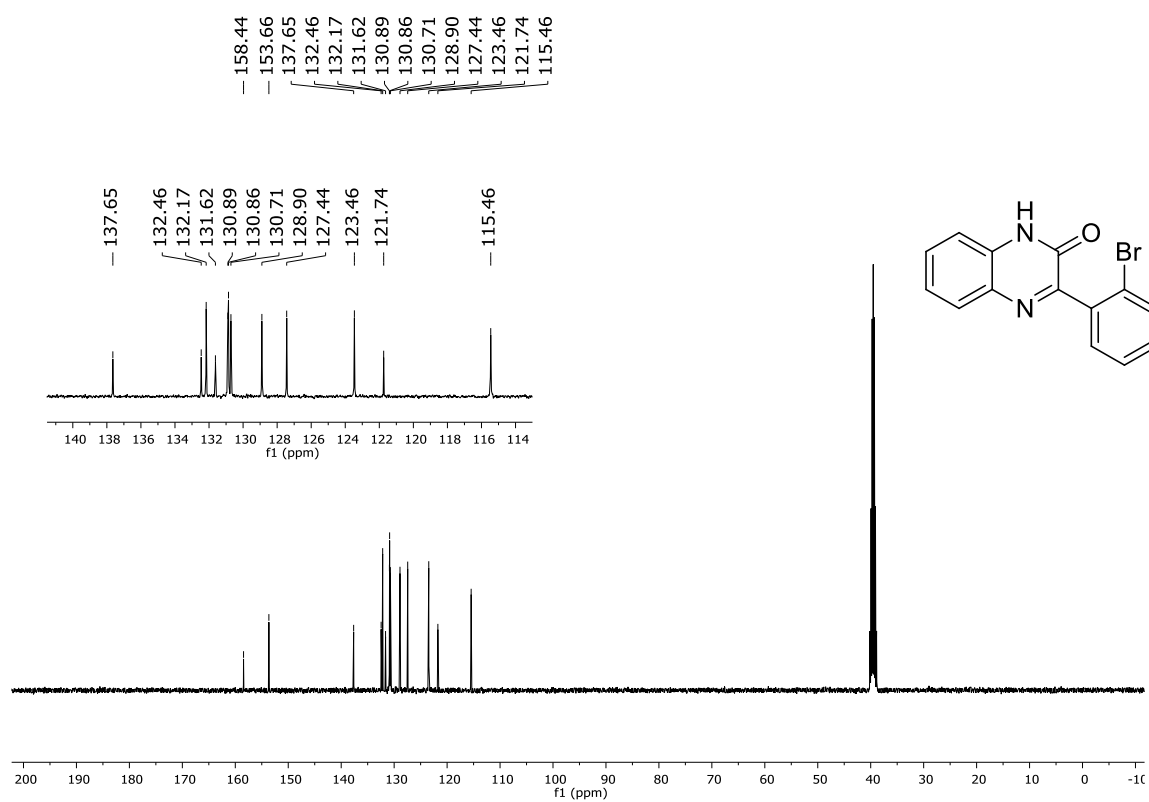


Figura 32: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3c**

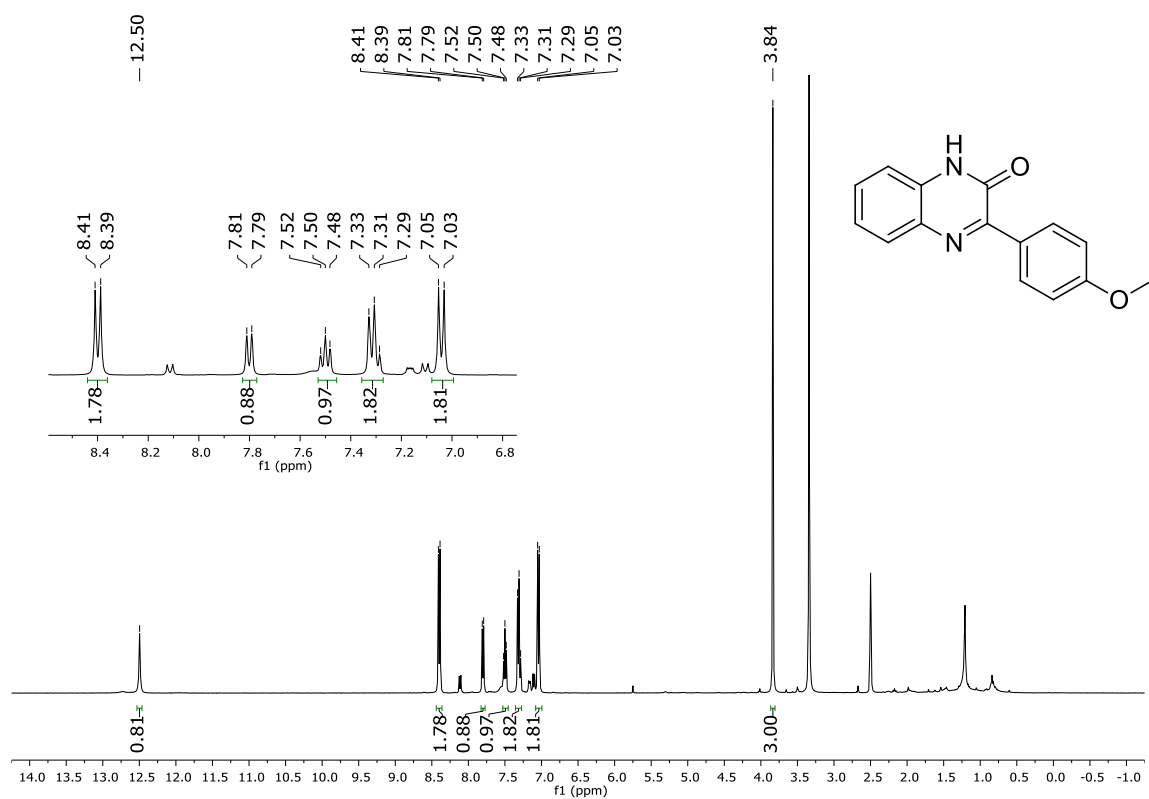


Figura 33: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3e**

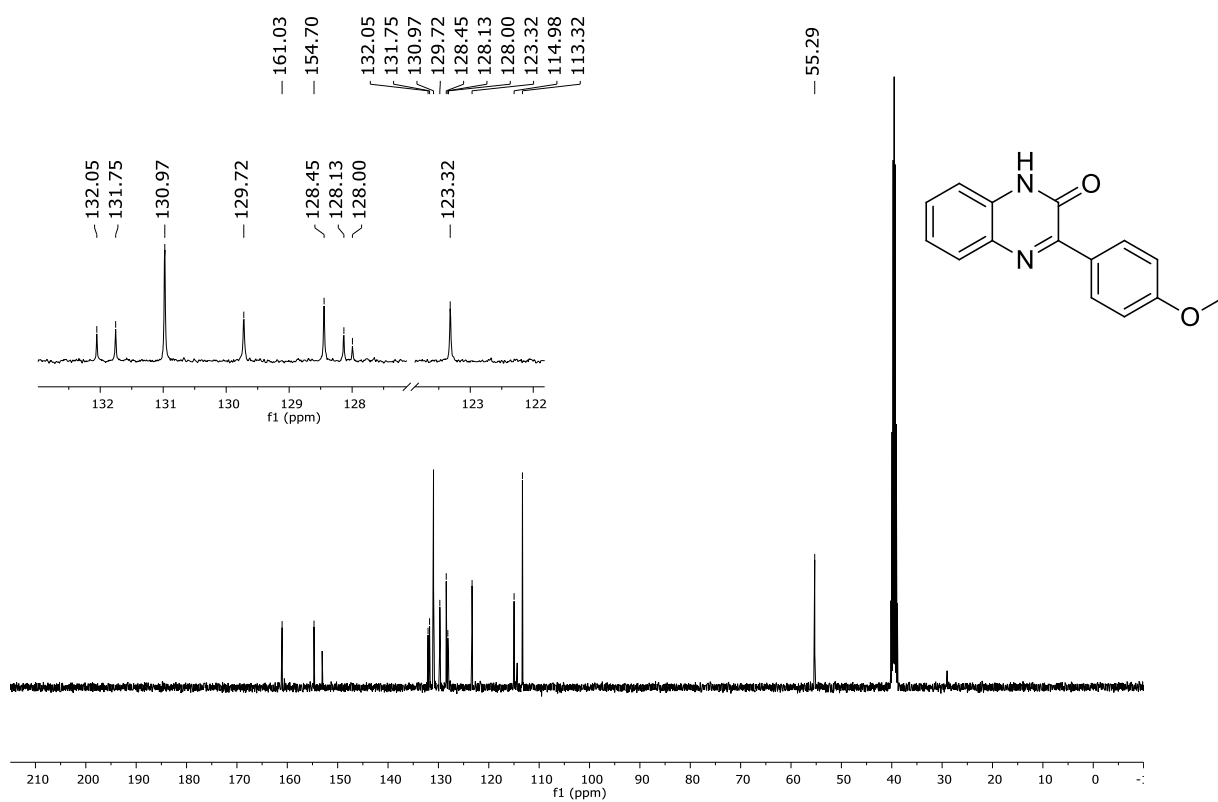


Figura 34: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3e**

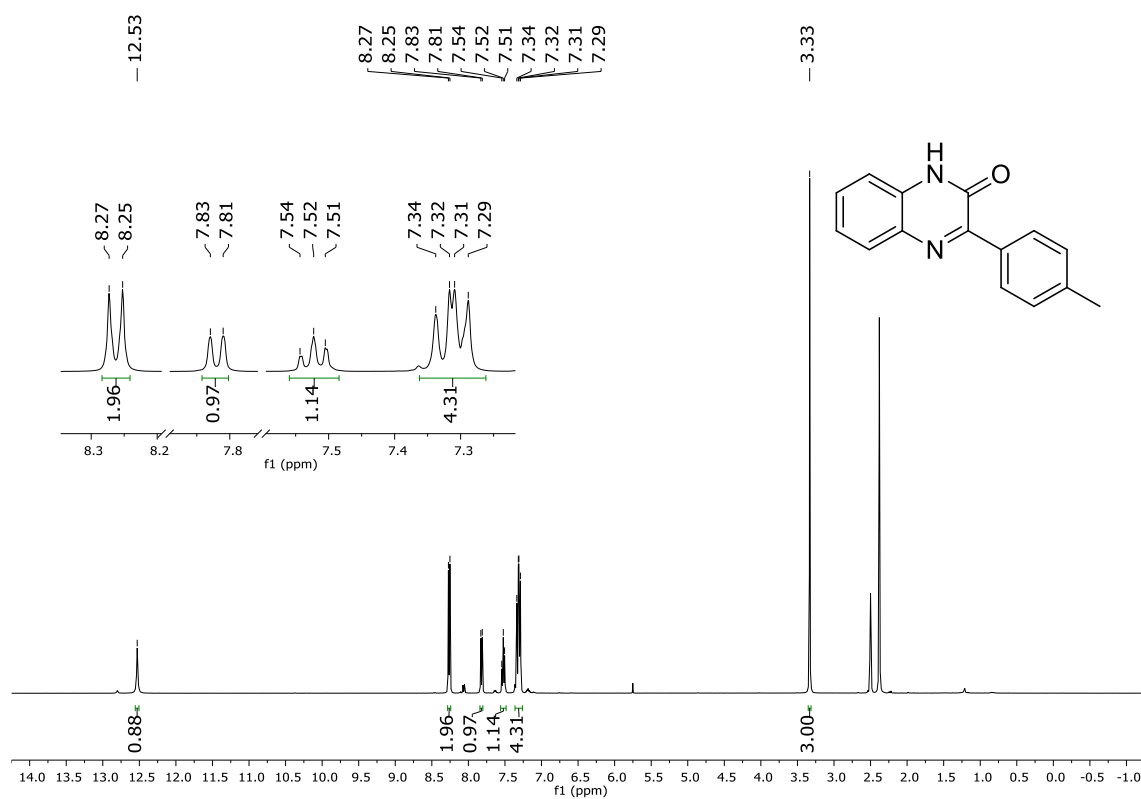


Figura 35: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3f**

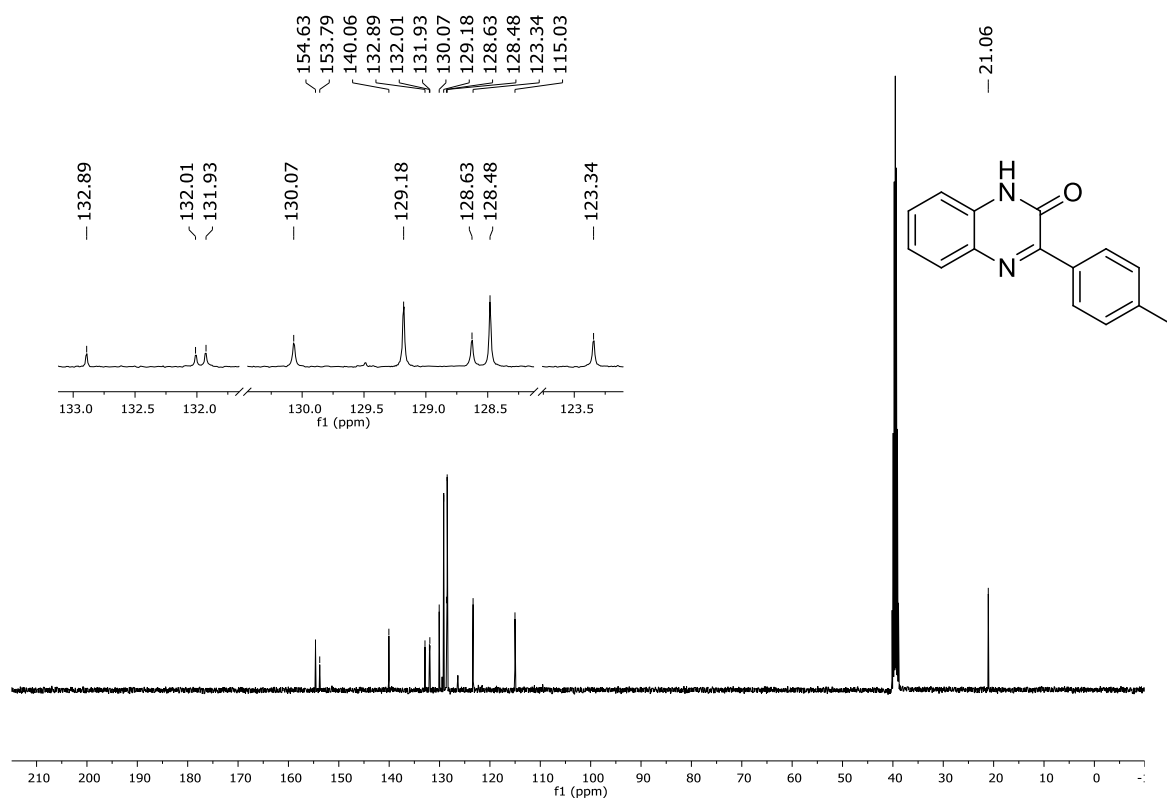


Figura 36: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3f**

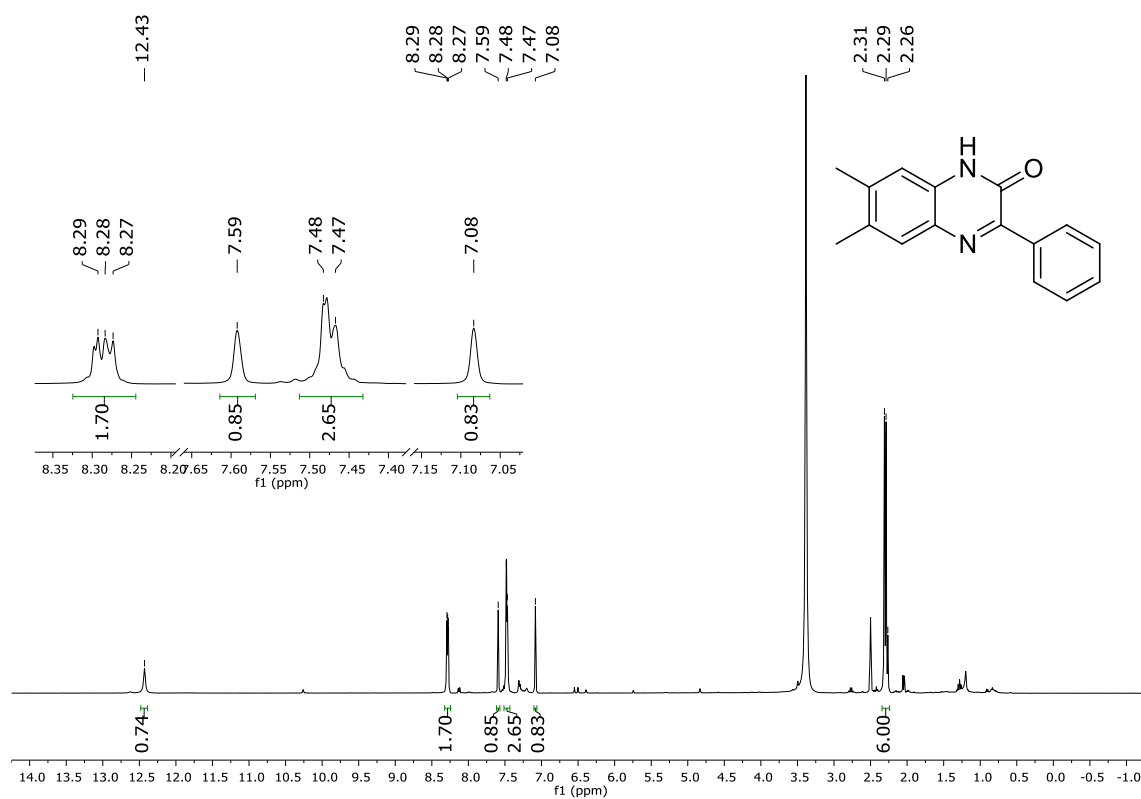


Figura 37: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3g**

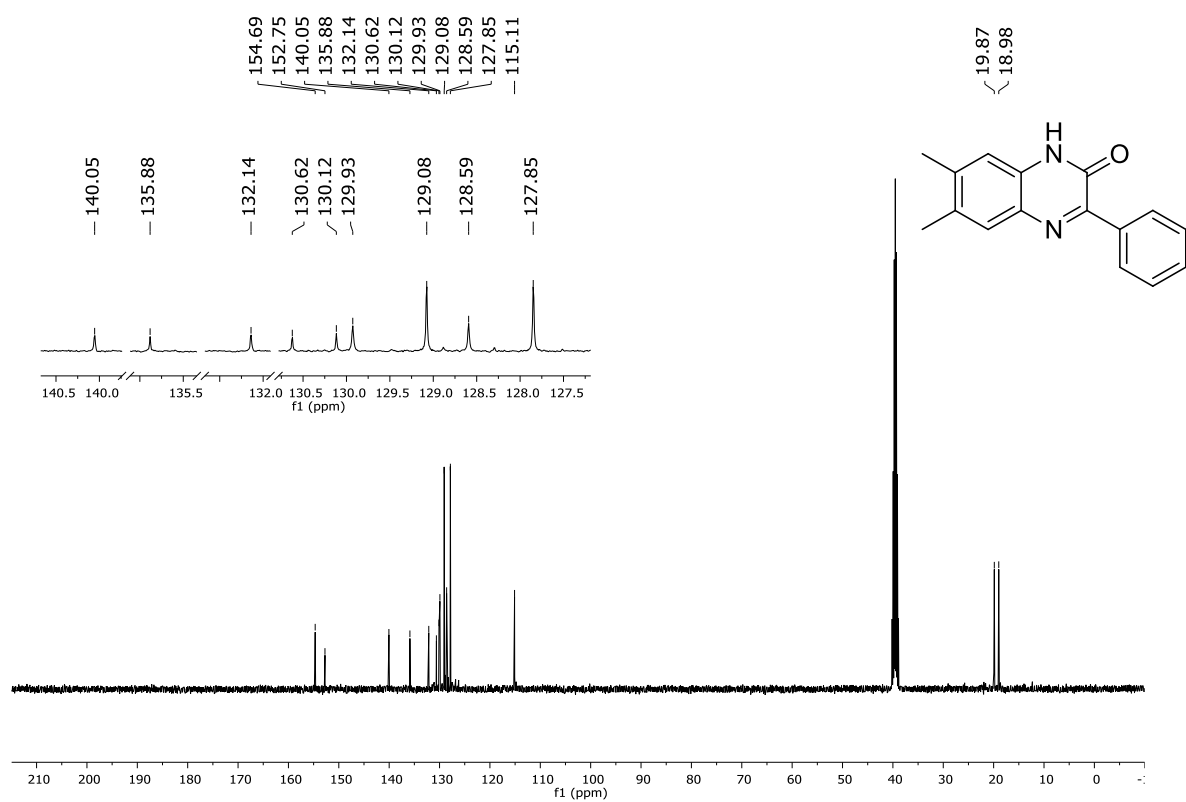


Figura 38: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3g**

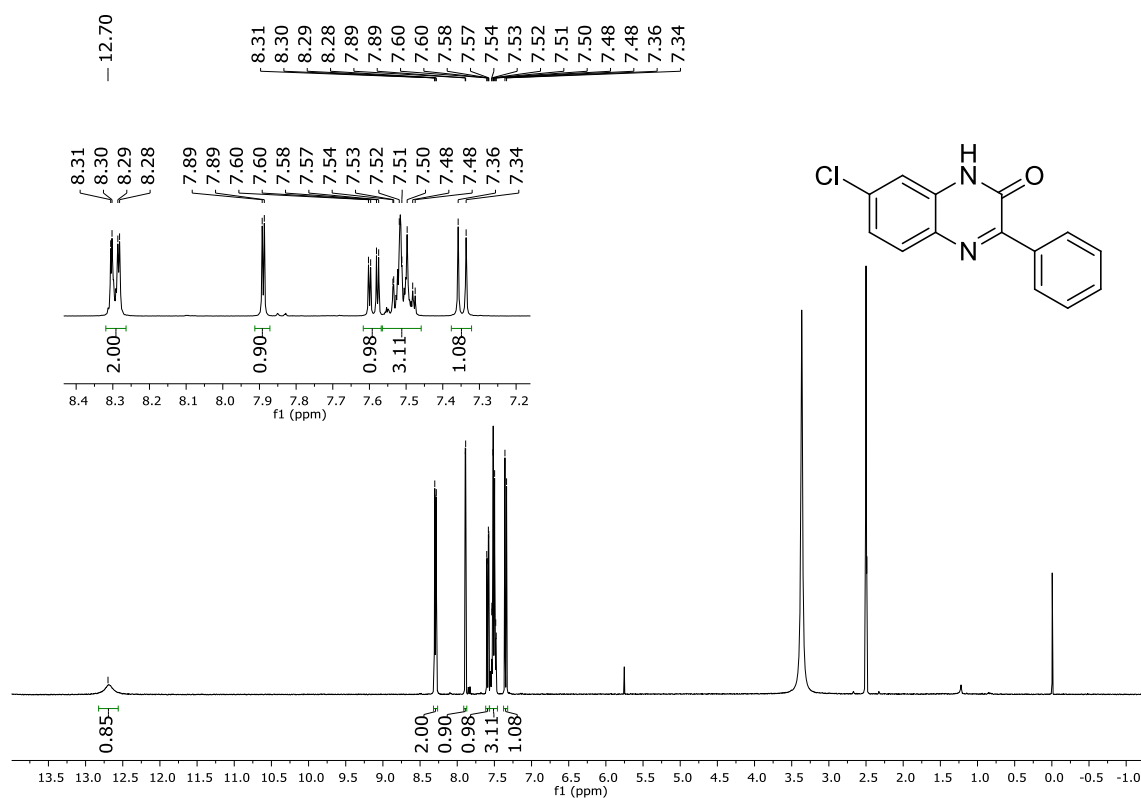


Figura 39: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3h**

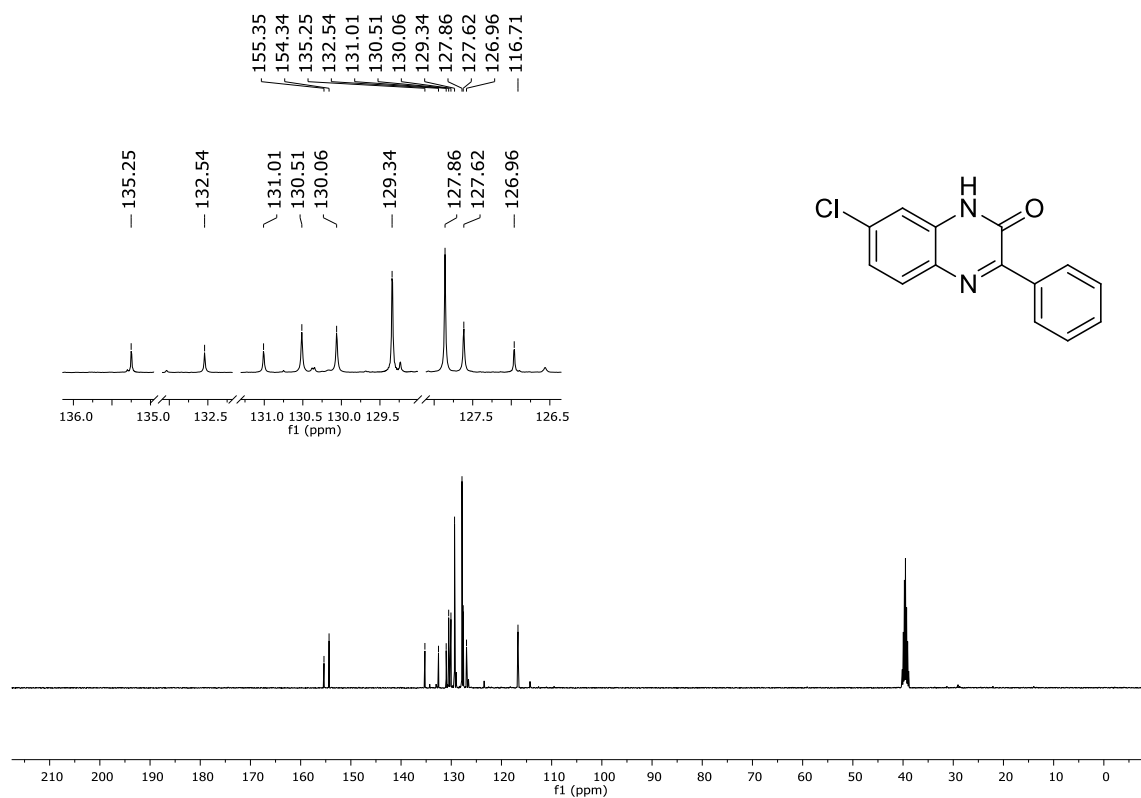


Figura 40: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3h**

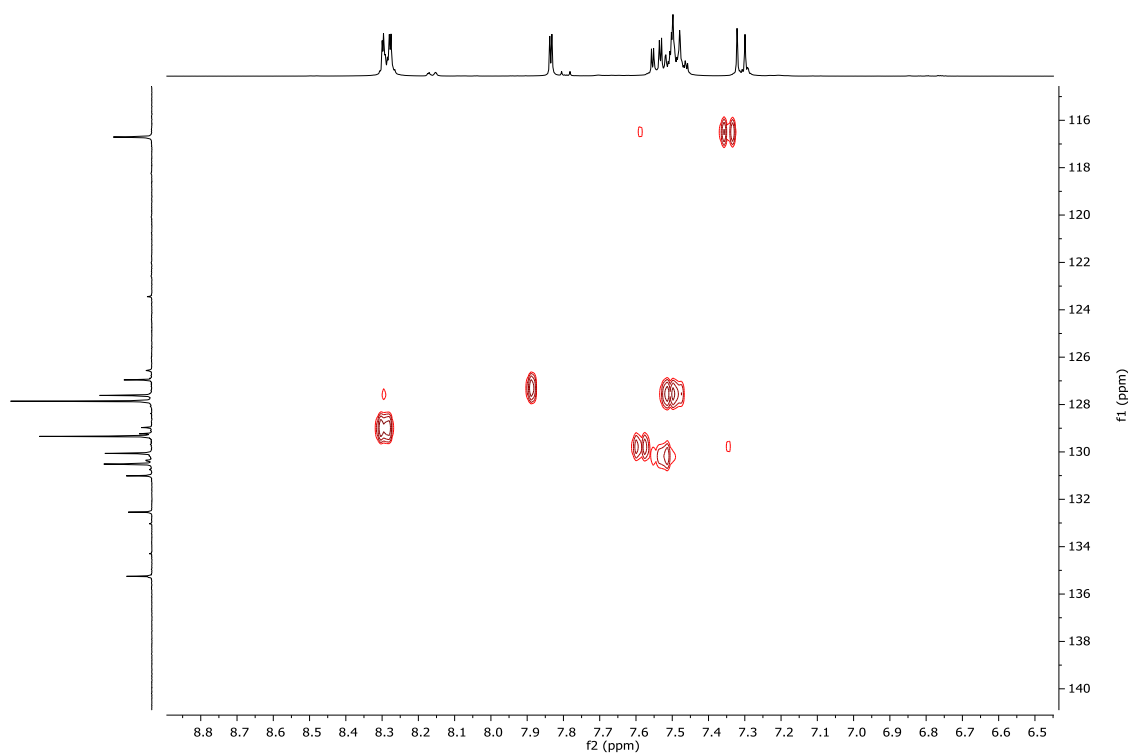


Figura 41: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3h**

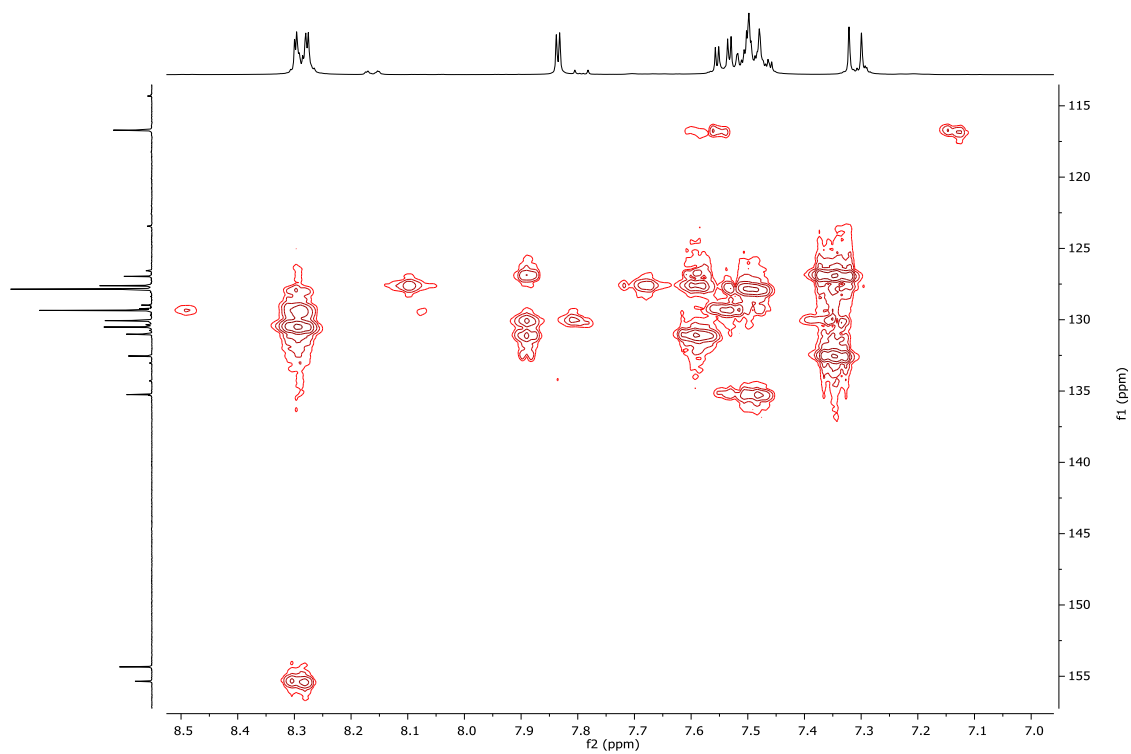


Figura 42: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3h**

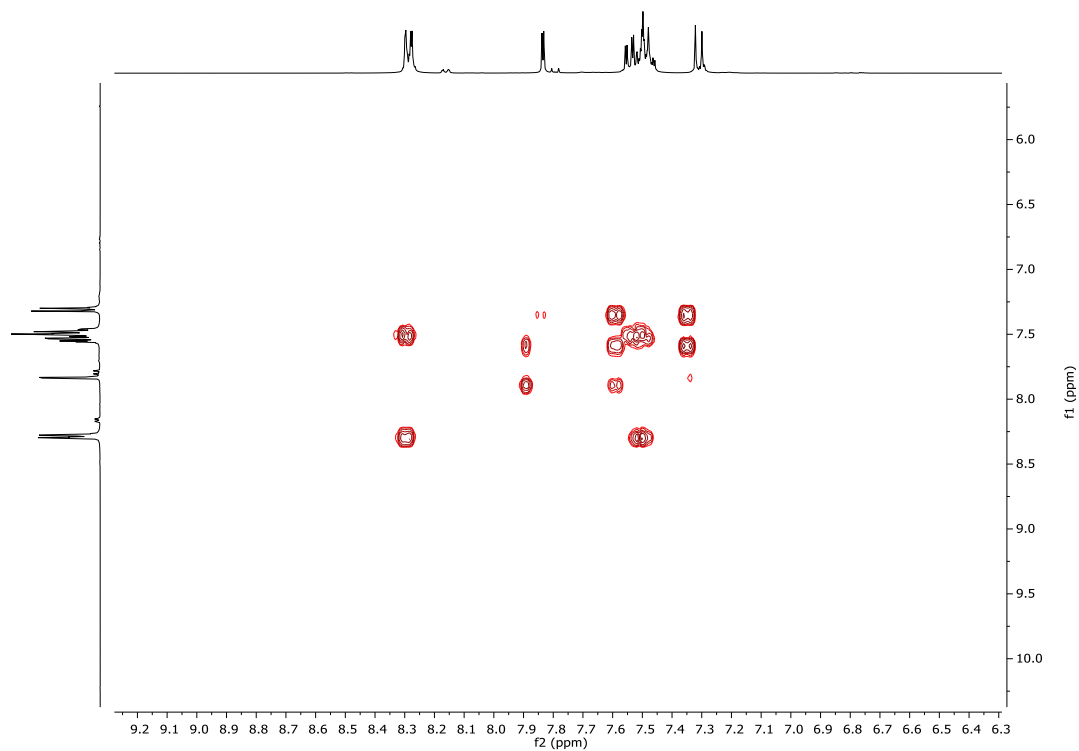


Figura 43: Espectro de RMN ^1H COSY (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3h**

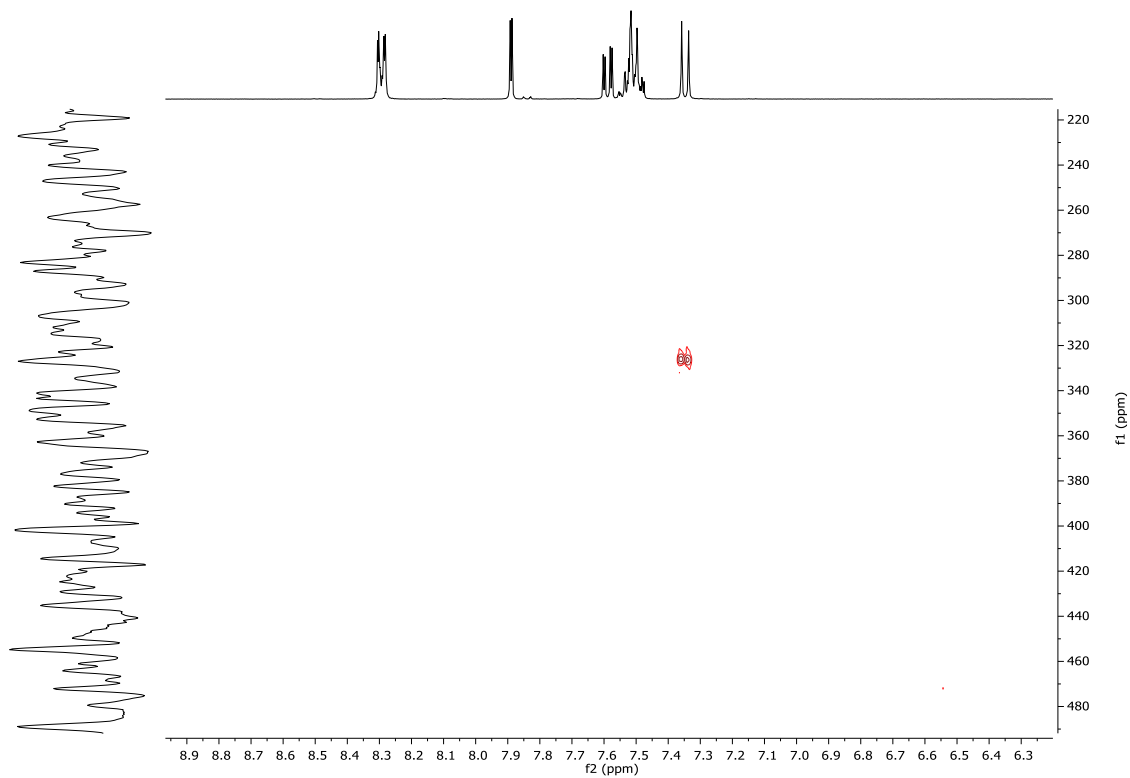


Figura 44: Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3h**

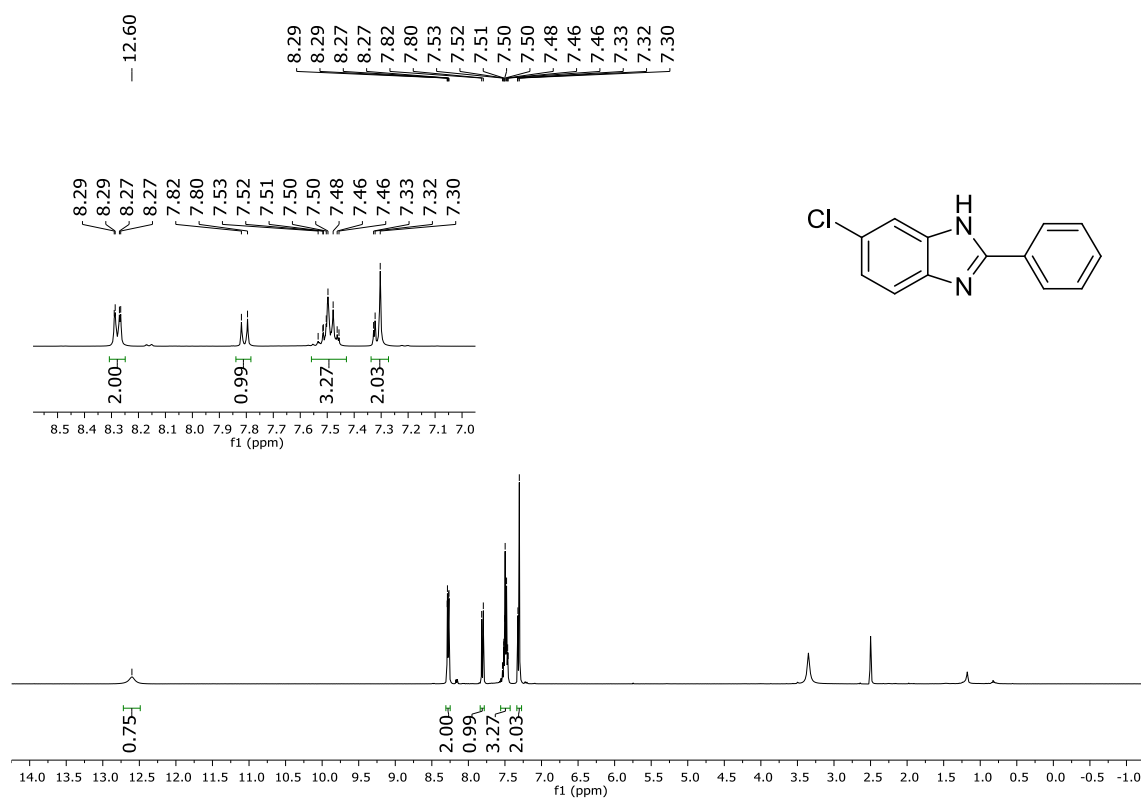


Figura 45: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **4h**

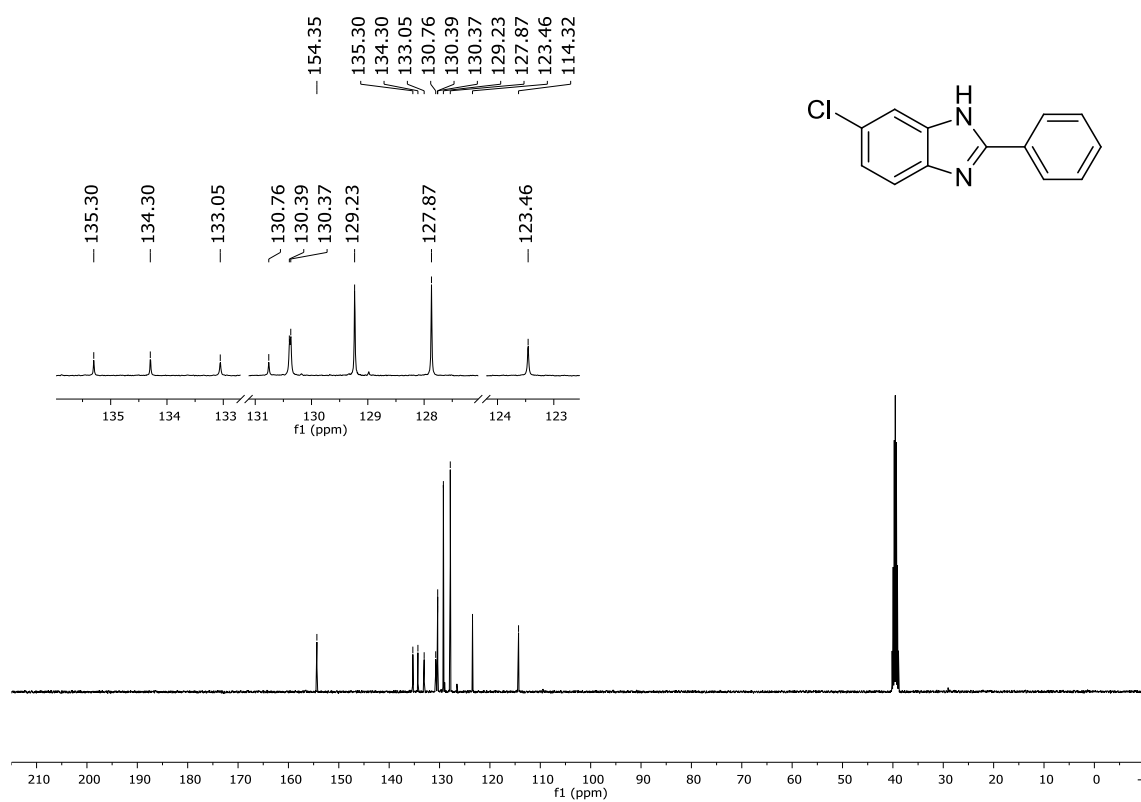


Figura 46: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **4h**

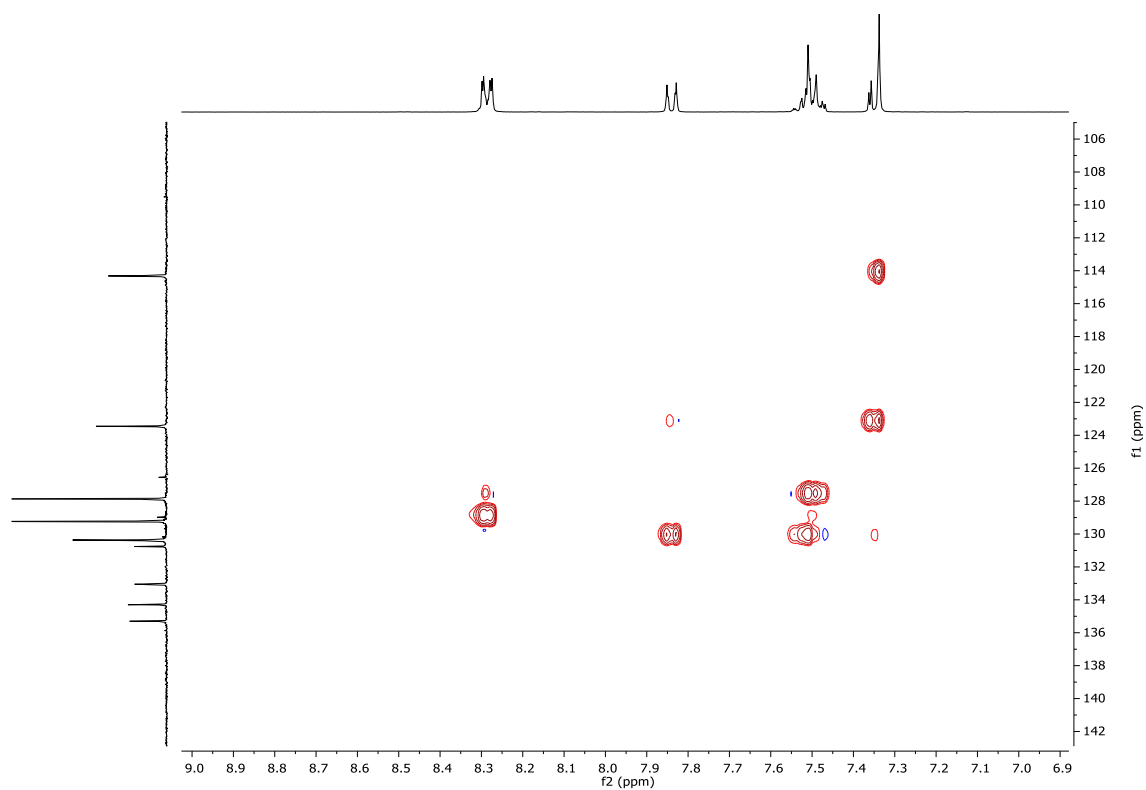


Figura 47: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **4h**

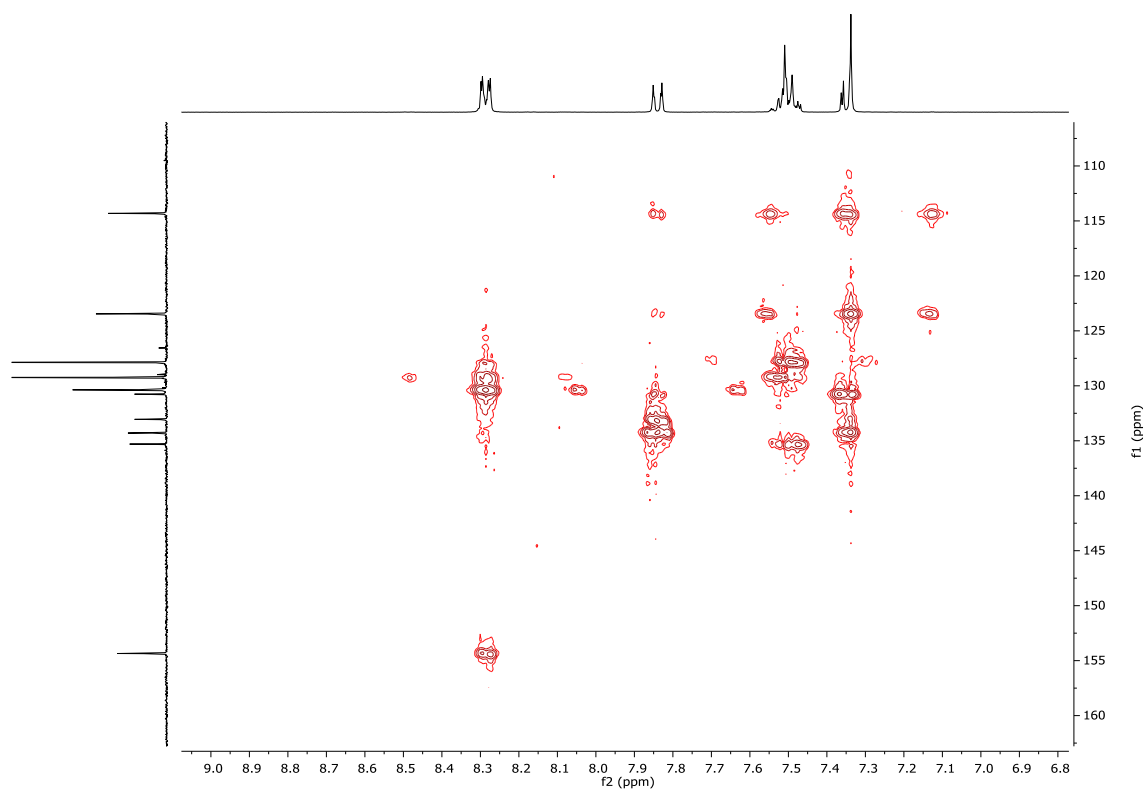


Figura 48: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **4h**

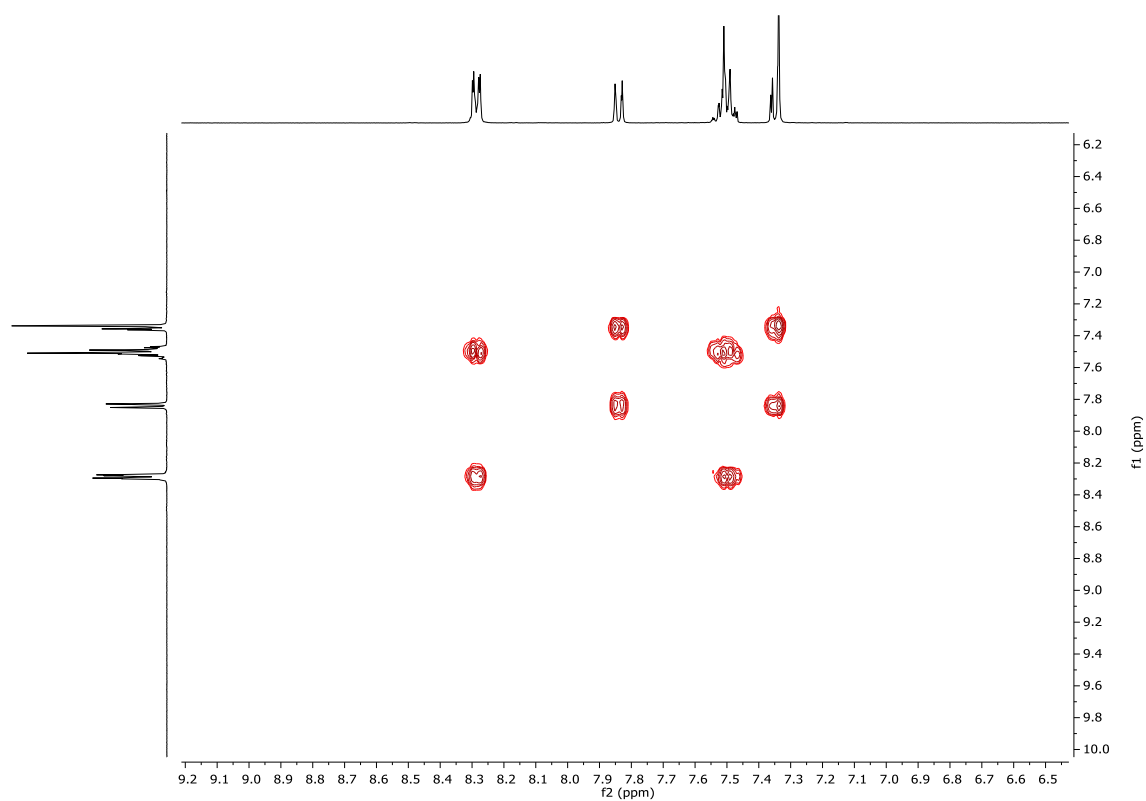


Figura 49. Espectro de RMN ^1H COSY (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **4h**

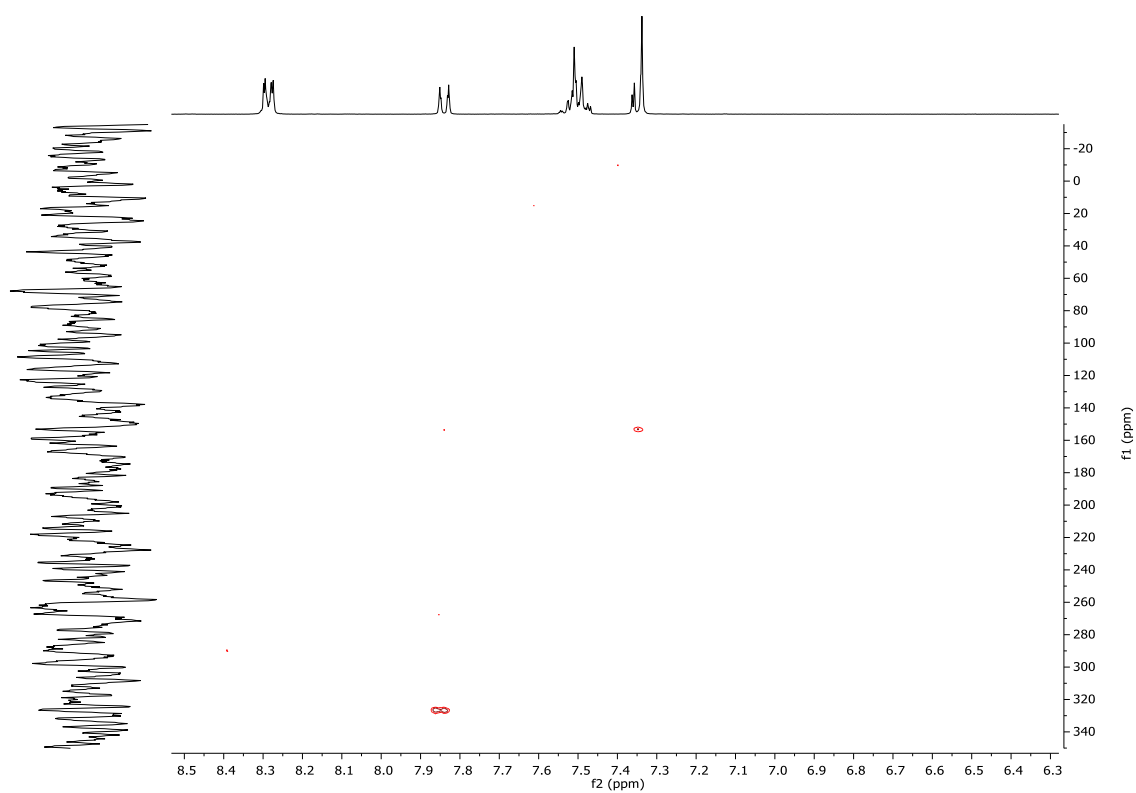


Figura 50. Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **4h**

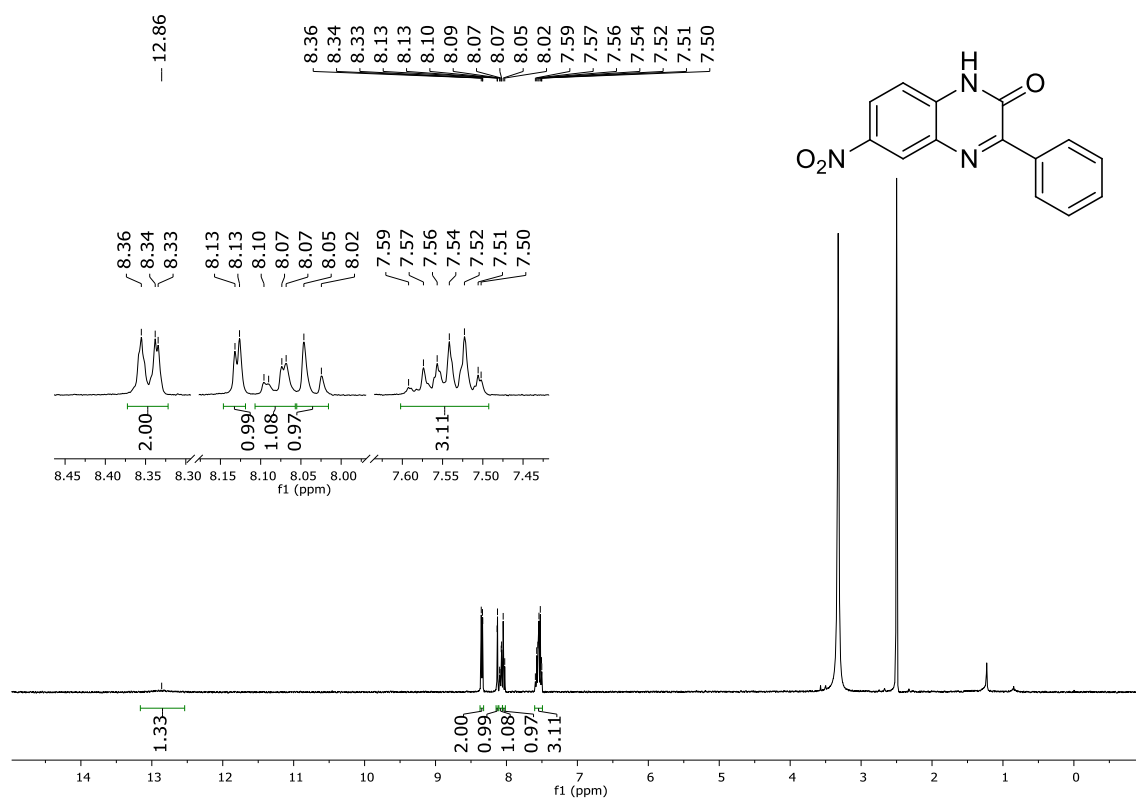


Figura 51. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3i**

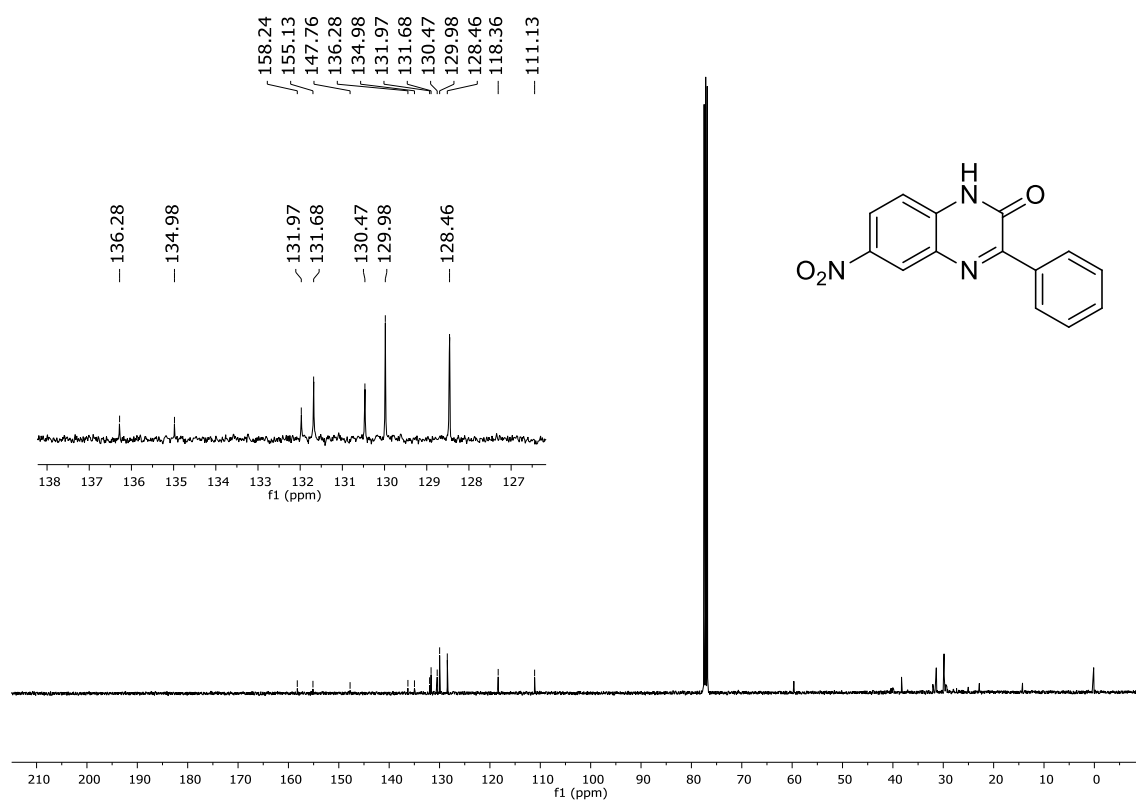


Figura 52. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3i**

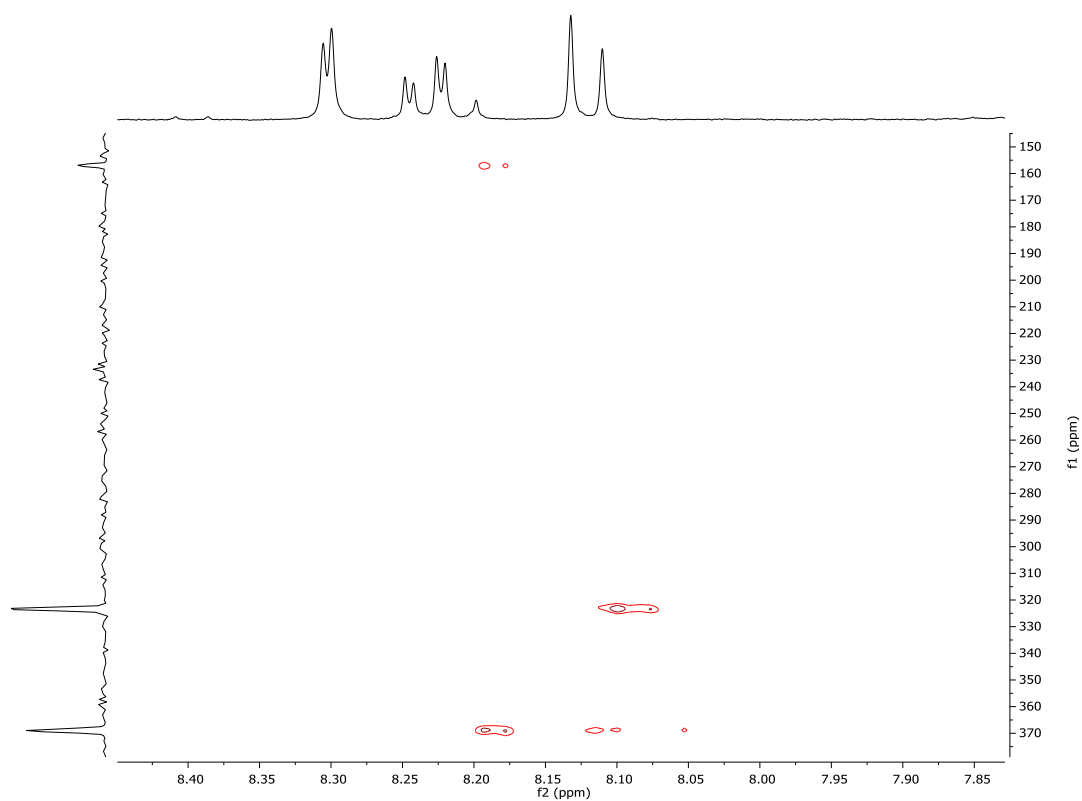


Figura 53. Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3i**

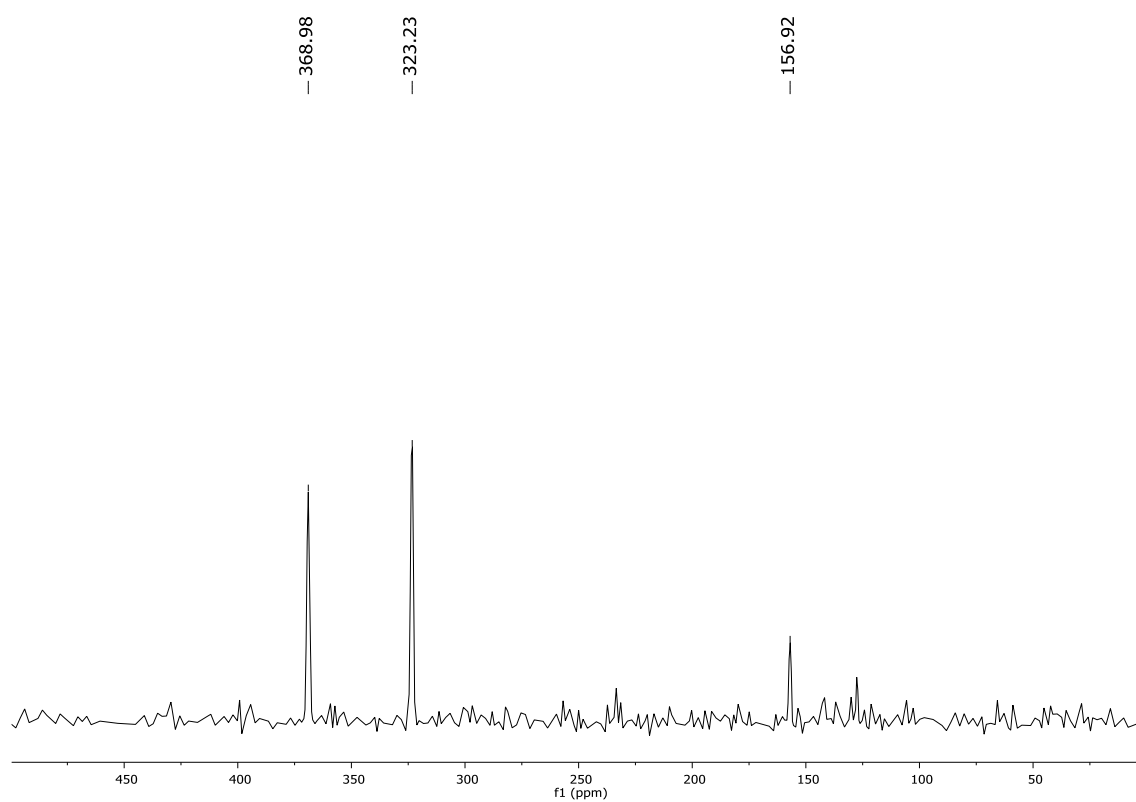


Figura 54. Espectro de RMN ^{15}N (40 MHz, DMSO-d_6) do composto **3i**

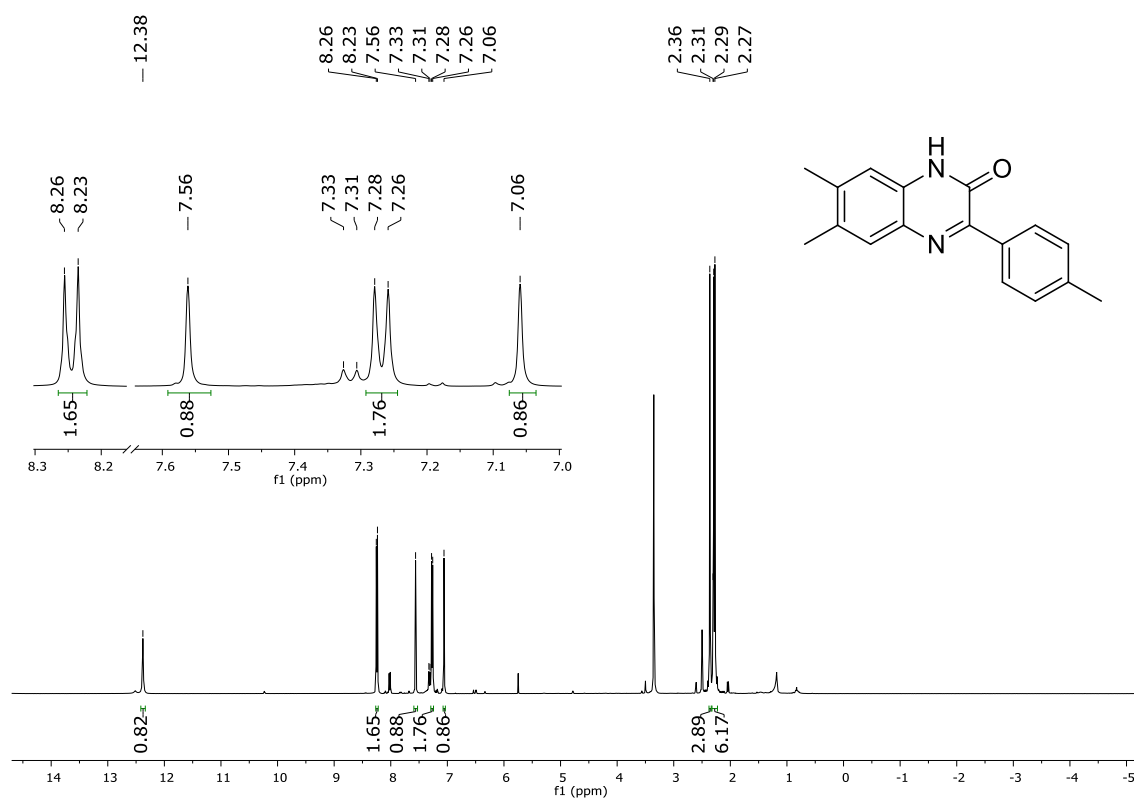


Figura 55. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3j**

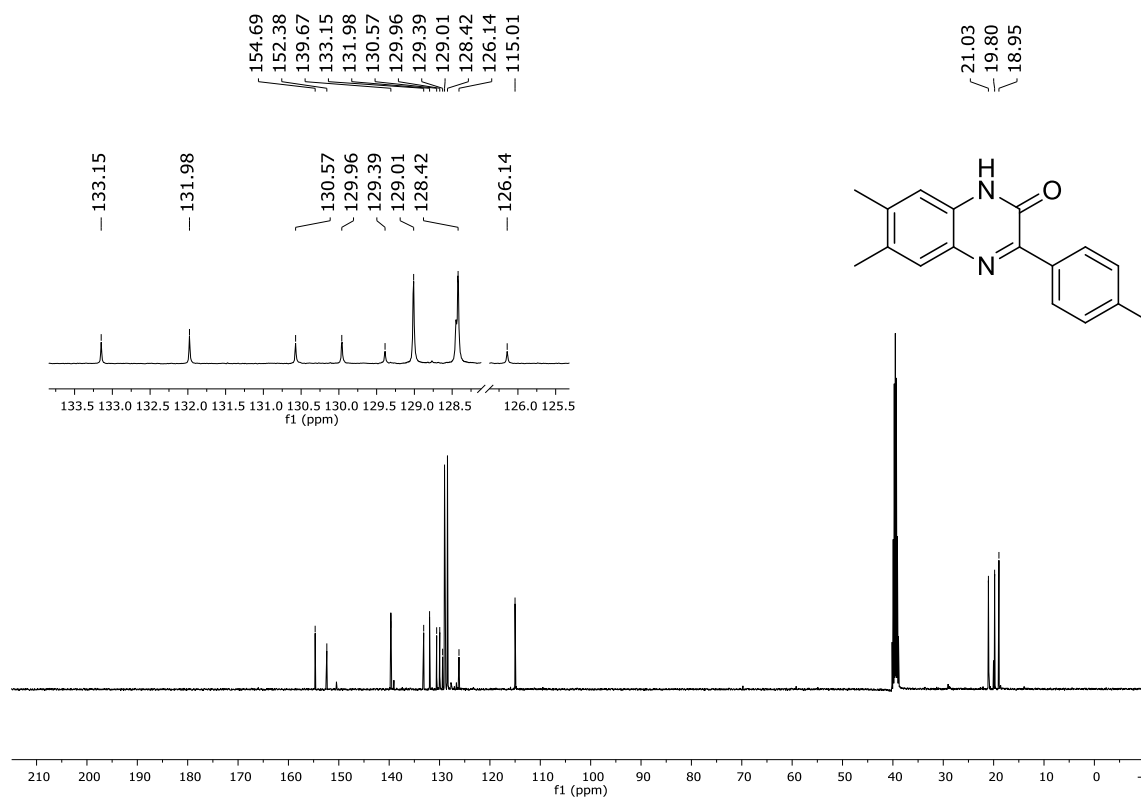


Figura 56. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3j**

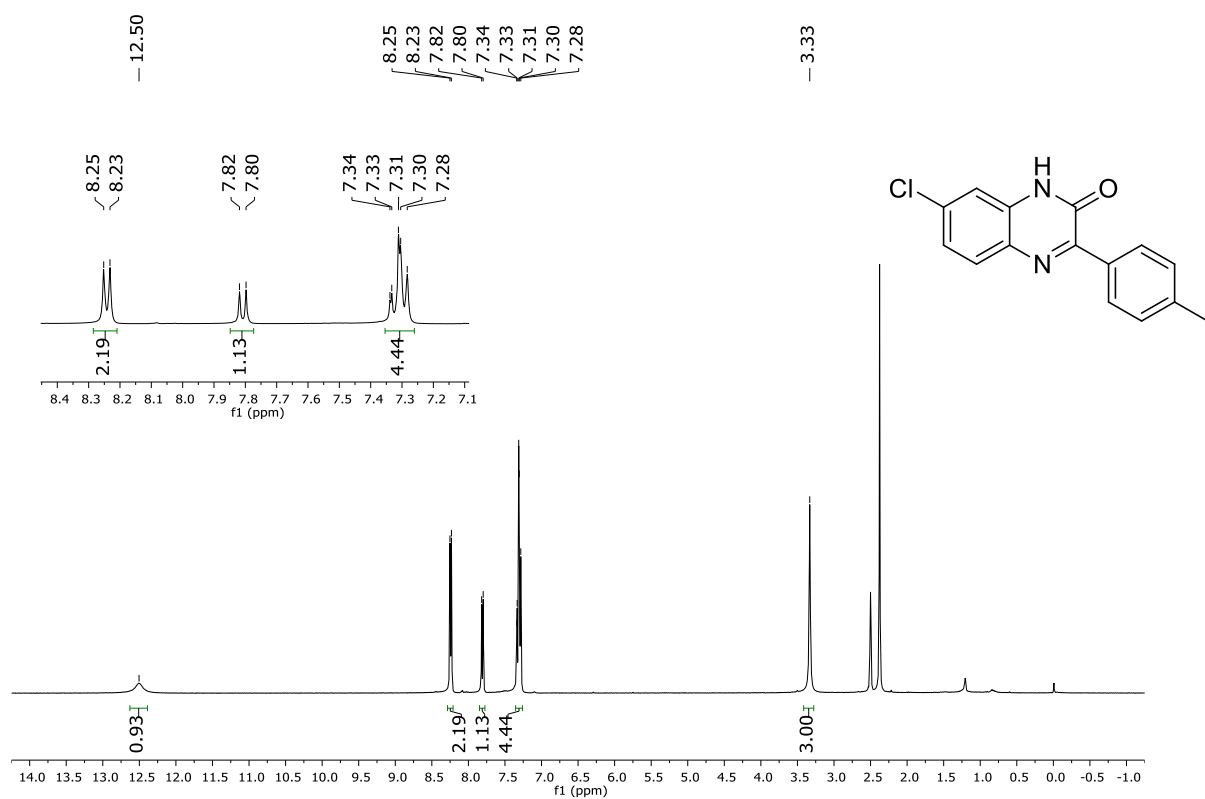


Figura 57. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3k**

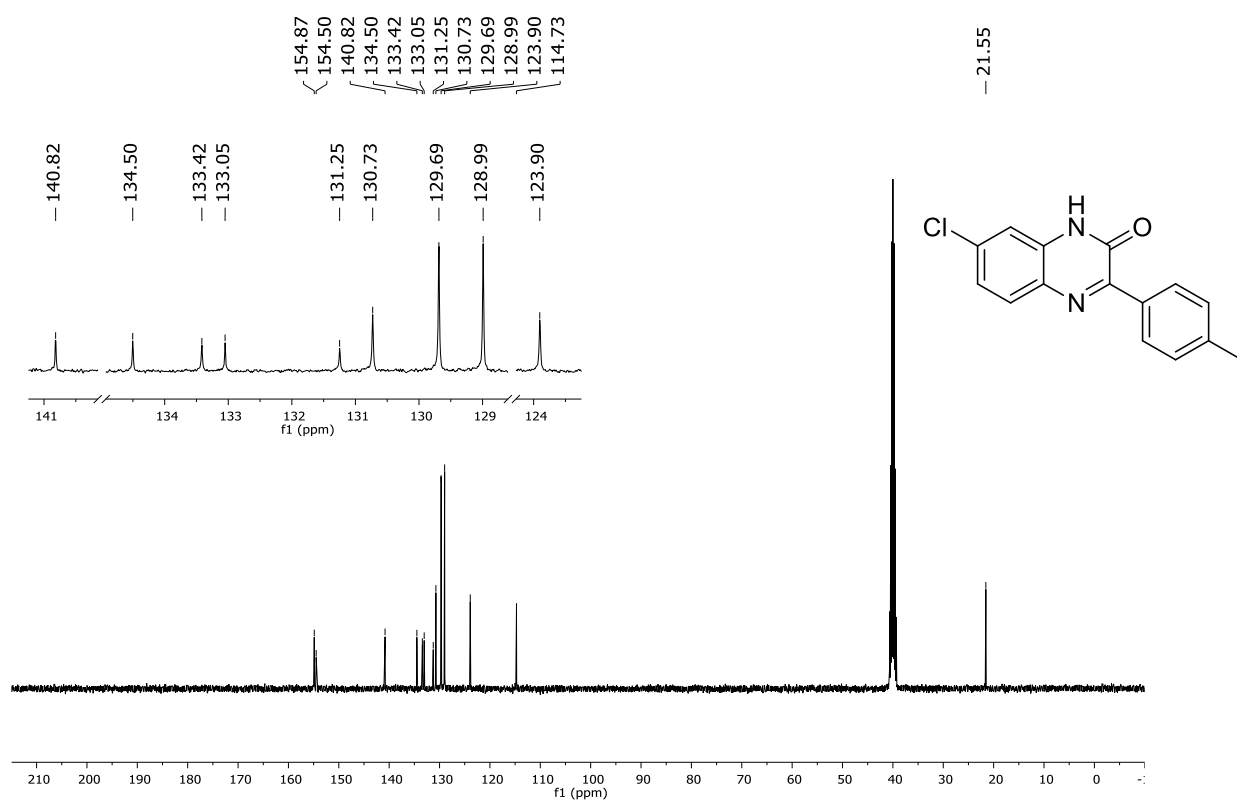


Figura 58. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3k**

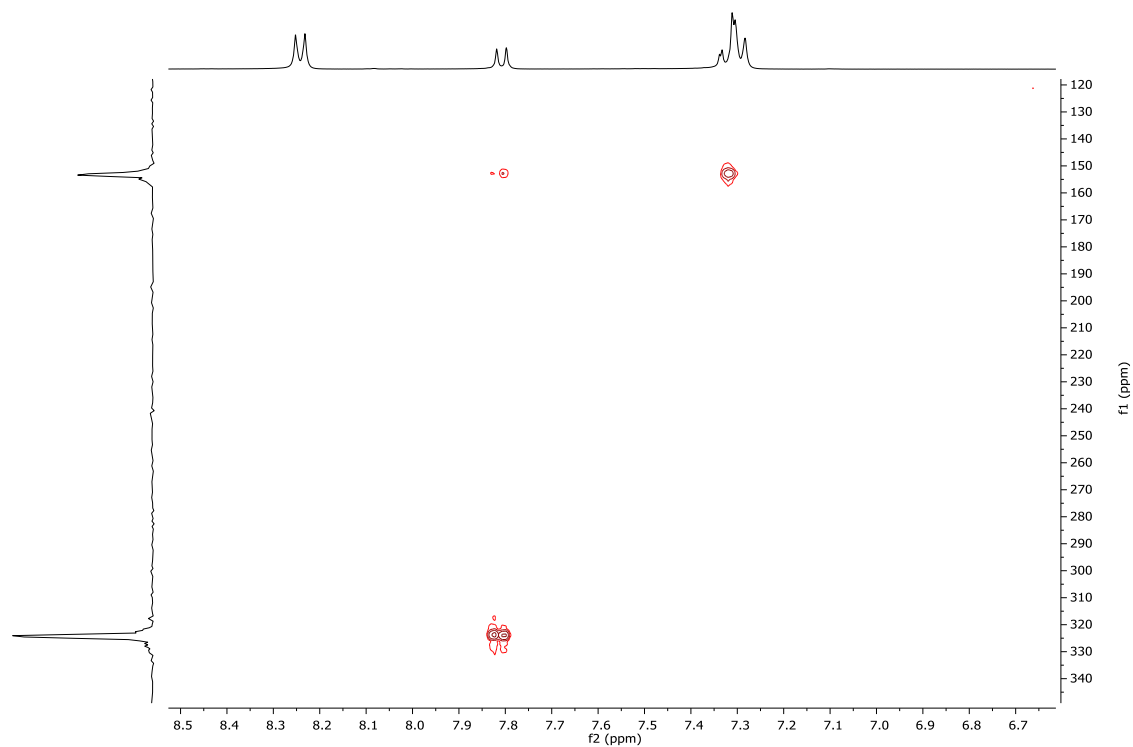


Figura 59. Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) spectrum of **3k**

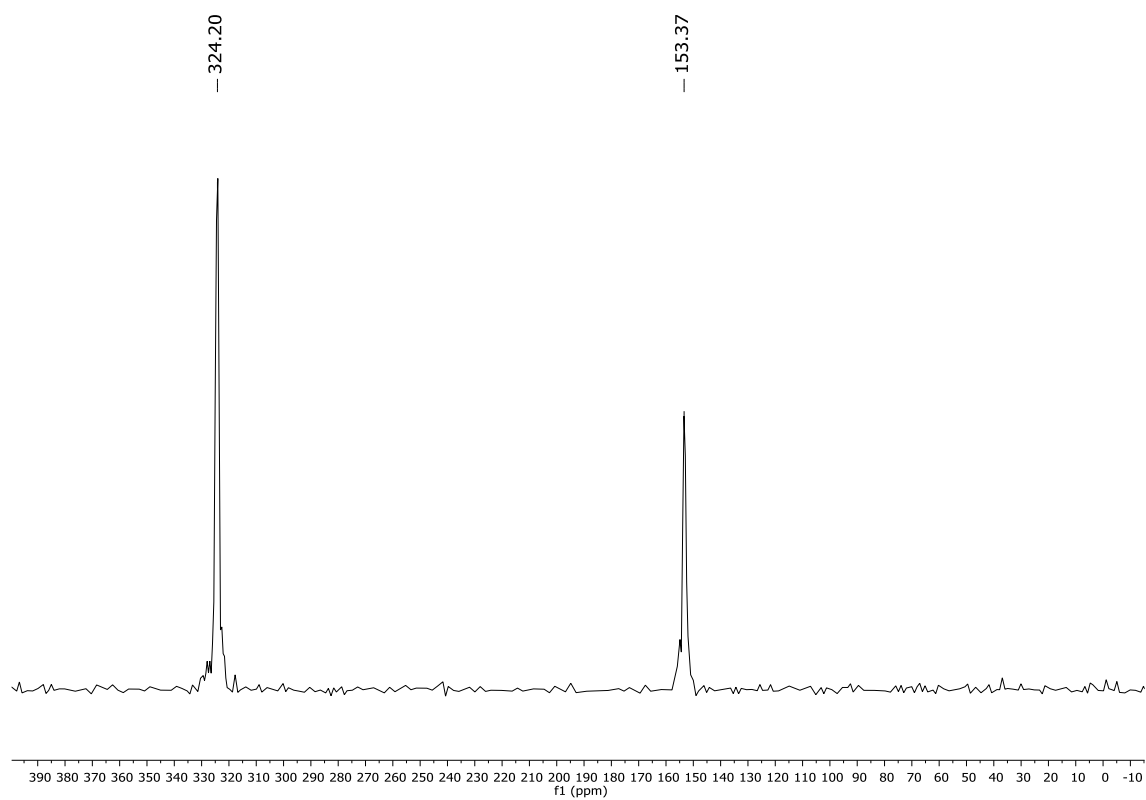


Figura 60. Espectro de RMN ^{15}N (40 MHz, DMSO- d_6) do composto **3k**

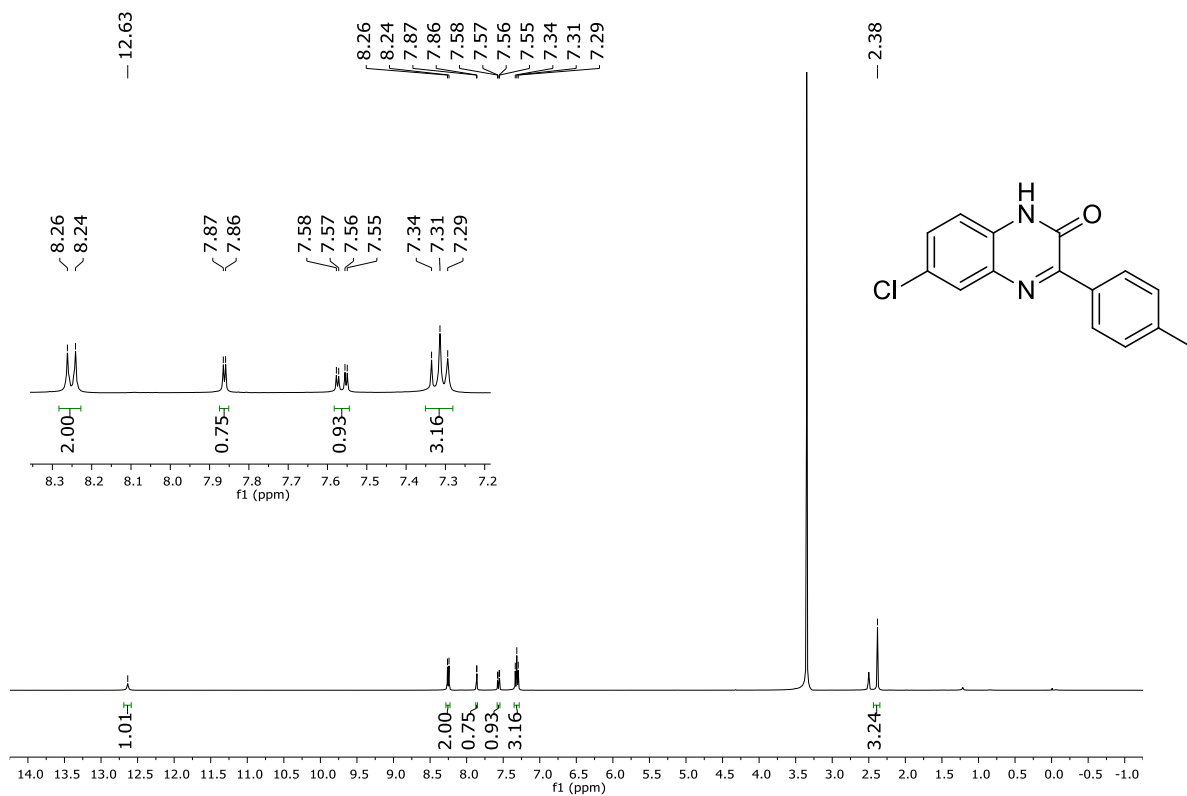


Figura 61. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3k'**

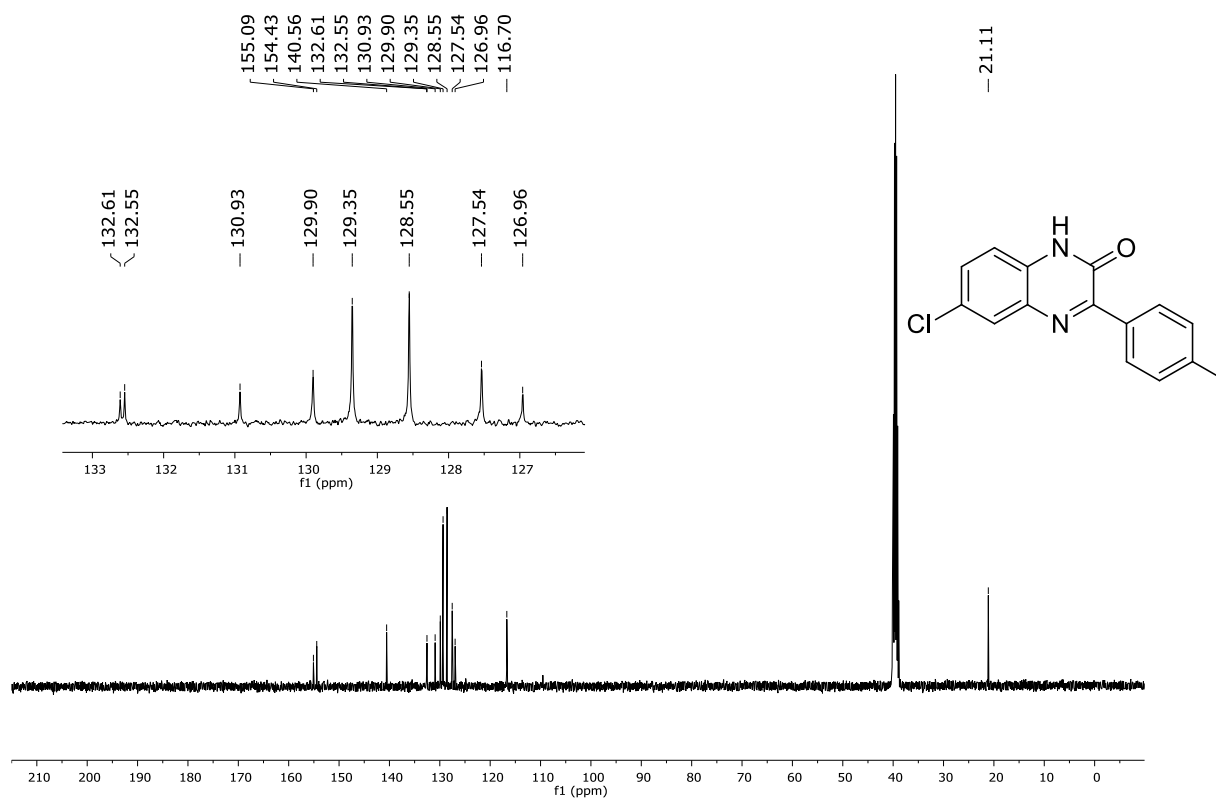


Figura 62. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3k'**

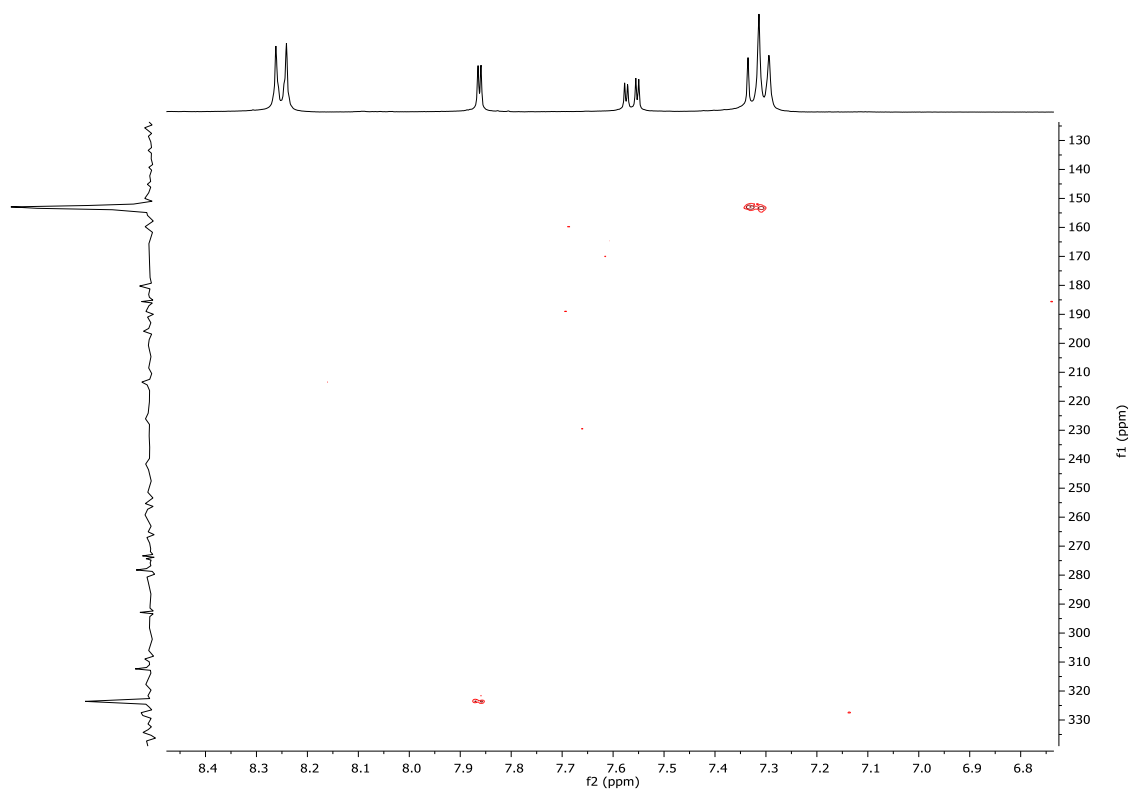


Figura 63. Espectro de RMN ^1H , ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3k'**

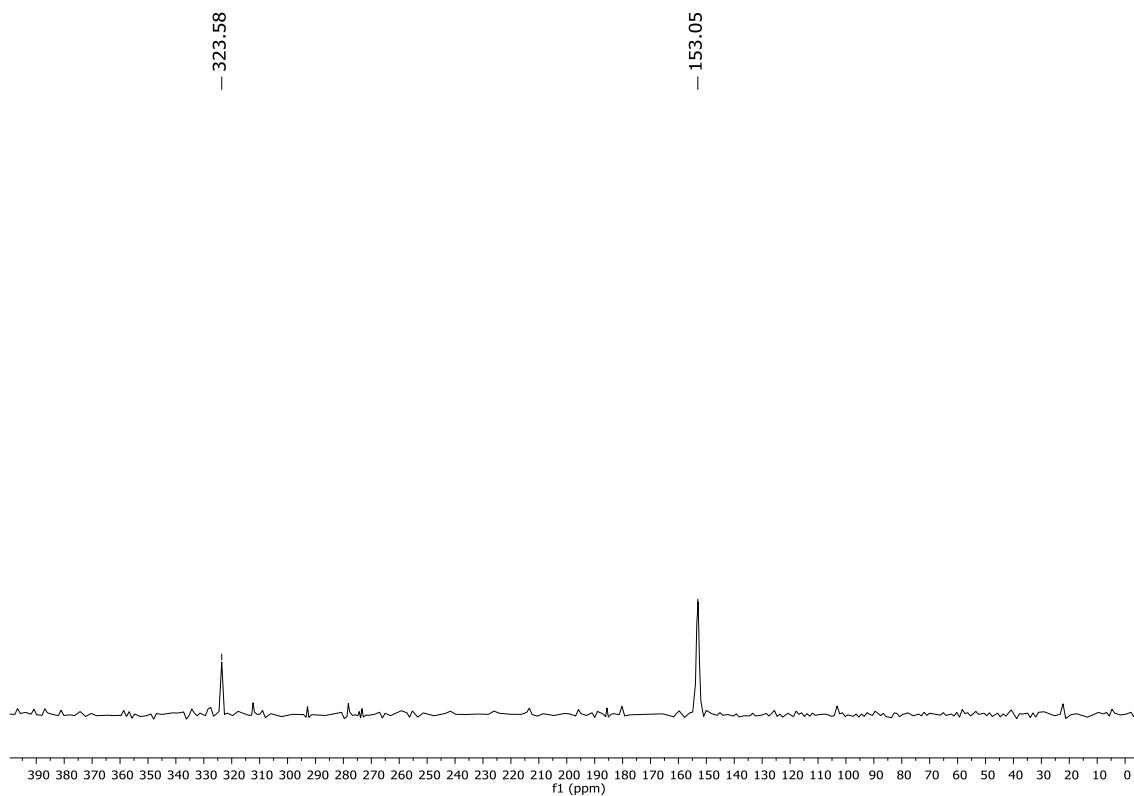


Figura 64. Espectro de RMN ^{15}N (40 MHz, DMSO-d_6) do composto **3k'**

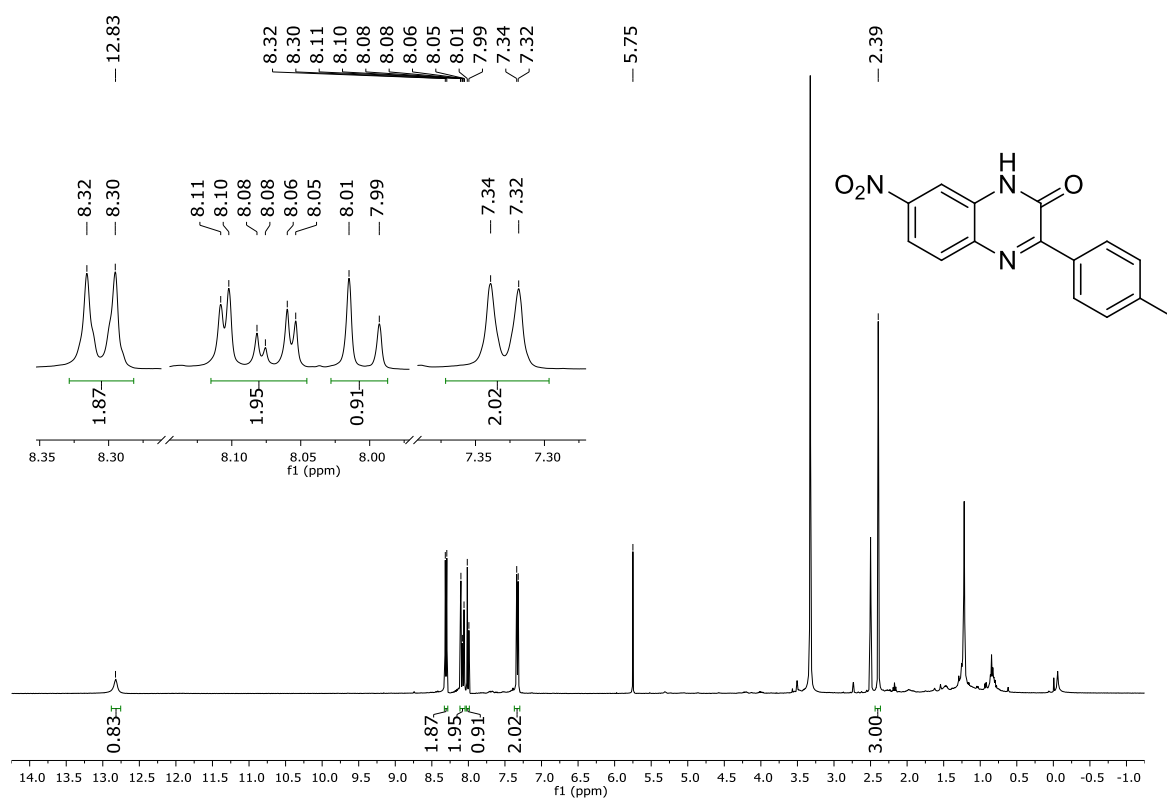


Figura 65. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **31**

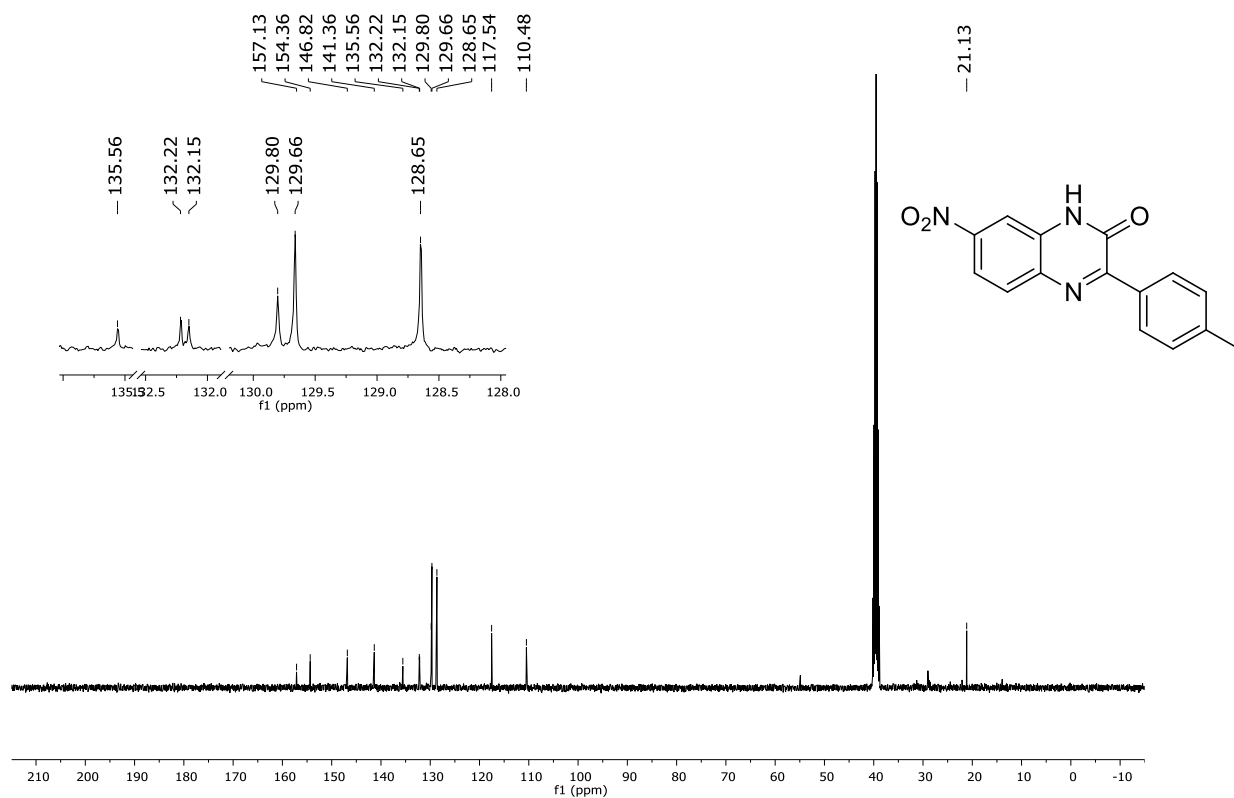


Figura 66. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **31**

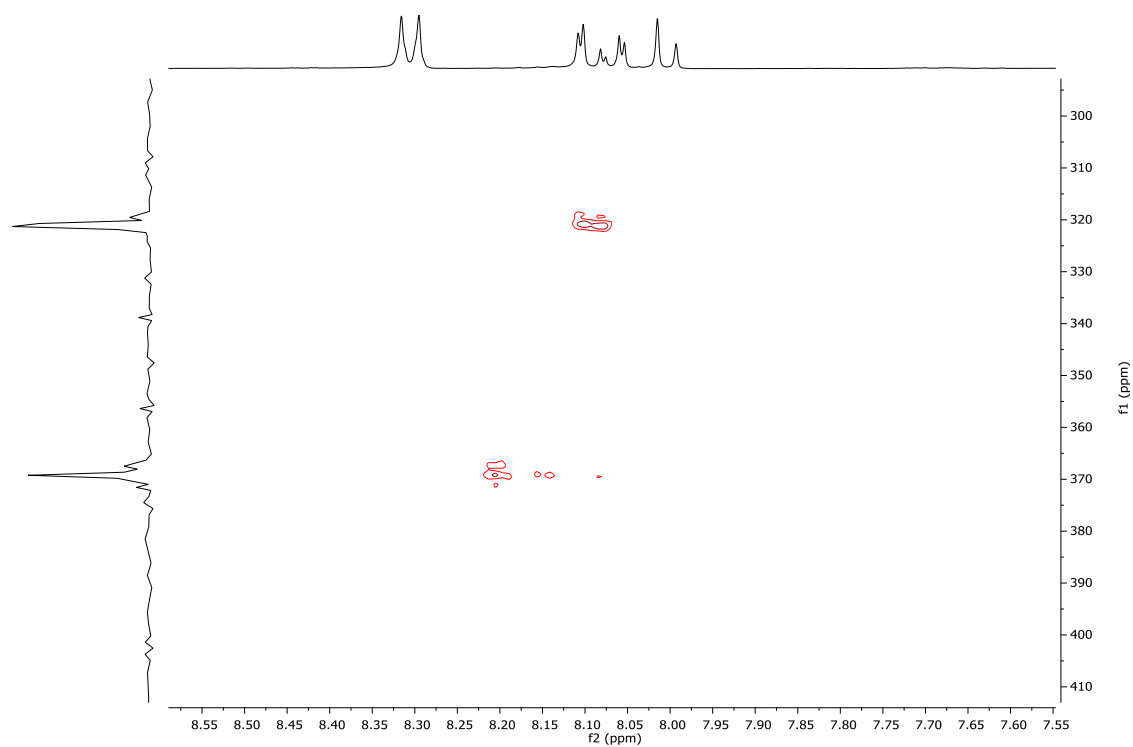


Figura 67. Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3I**

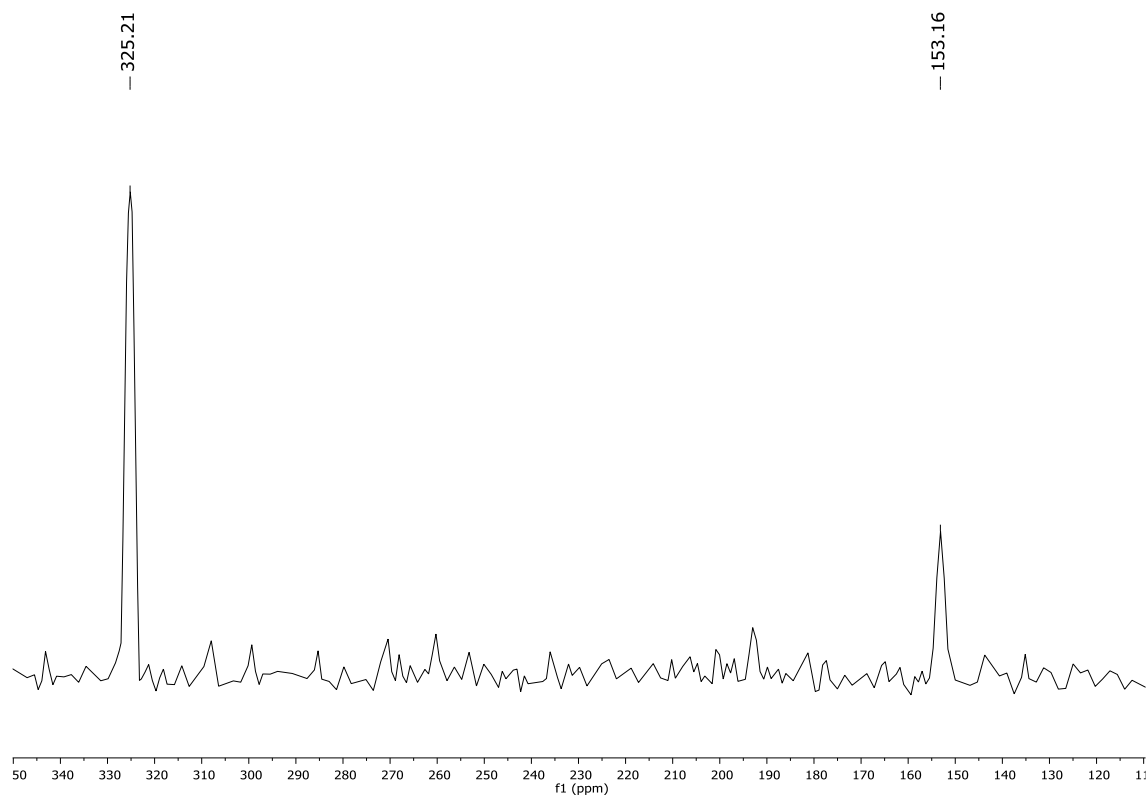


Figura 68. Espectro de RMN ^1H NMR (40 MHz, DMSO-d_6) do composto **3I**

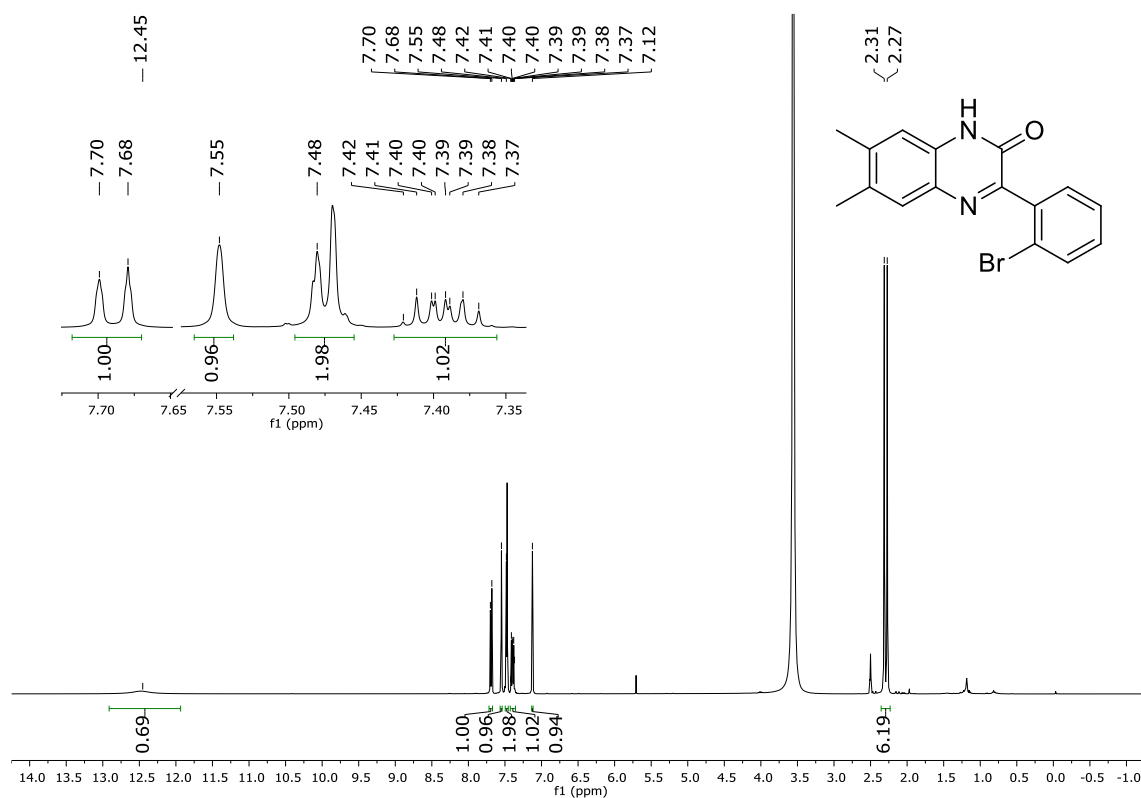


Figura 69. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3m**

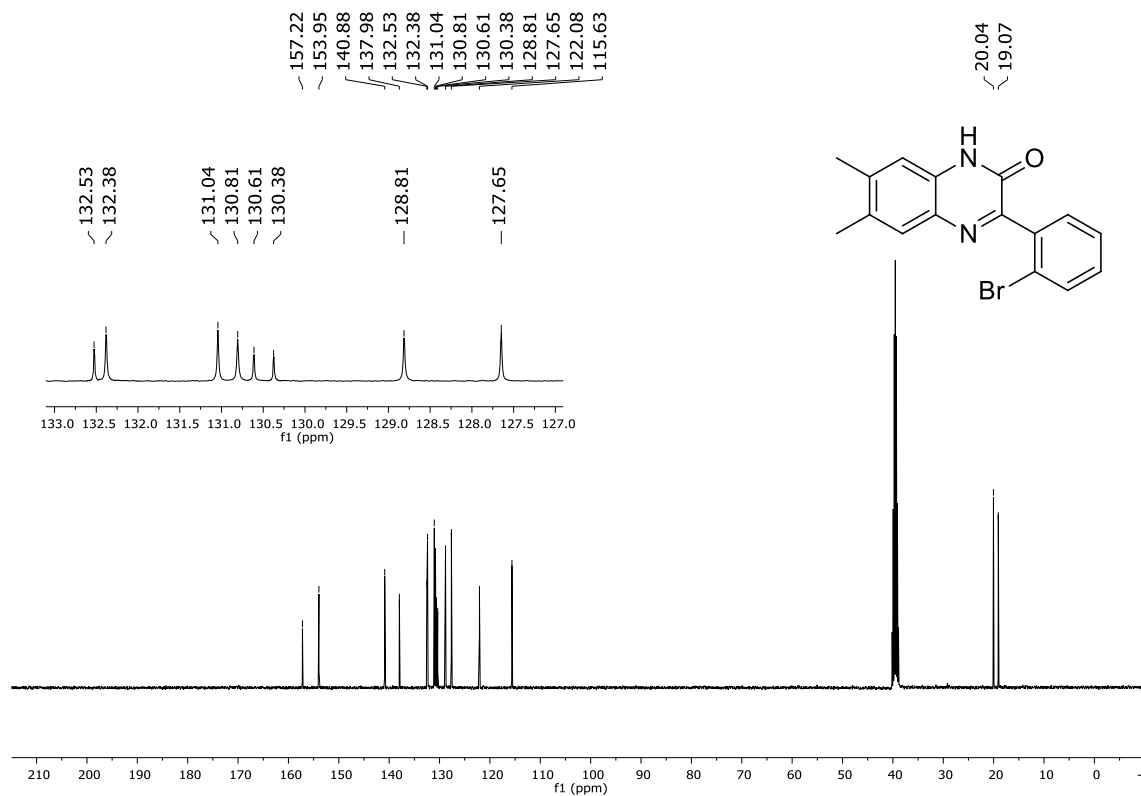


Figura 70. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3m**

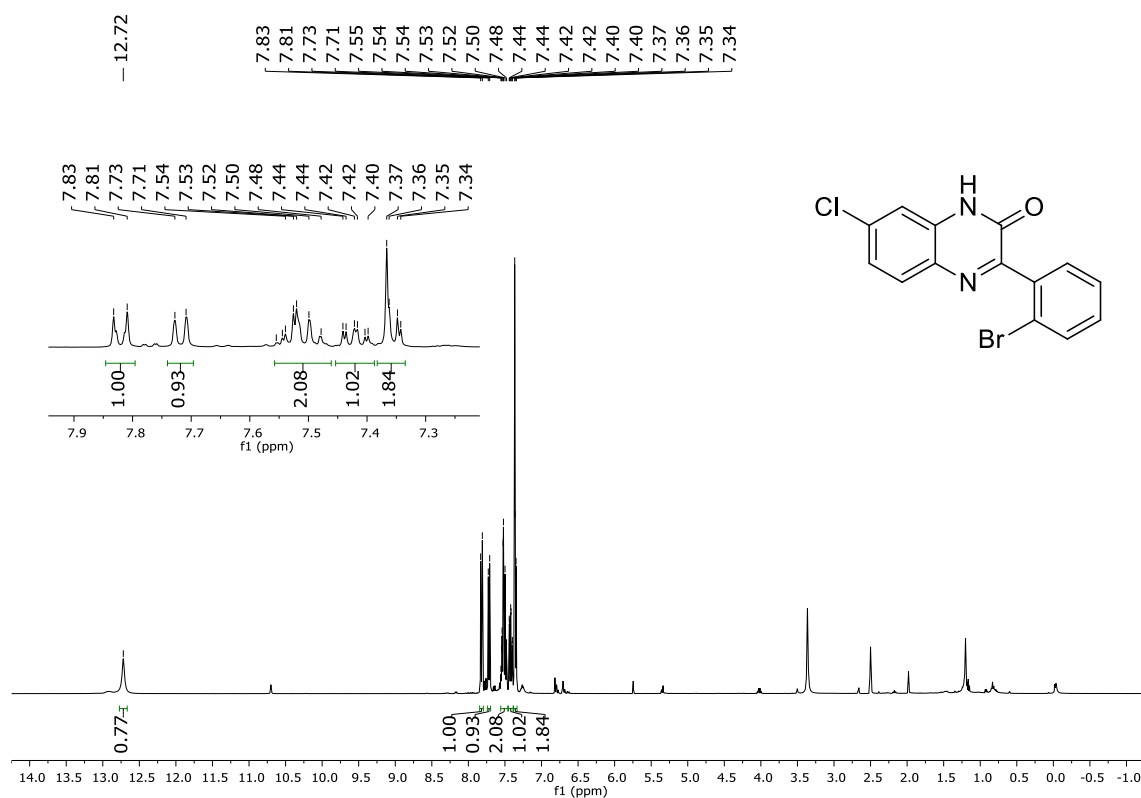


Figura 71. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3n**

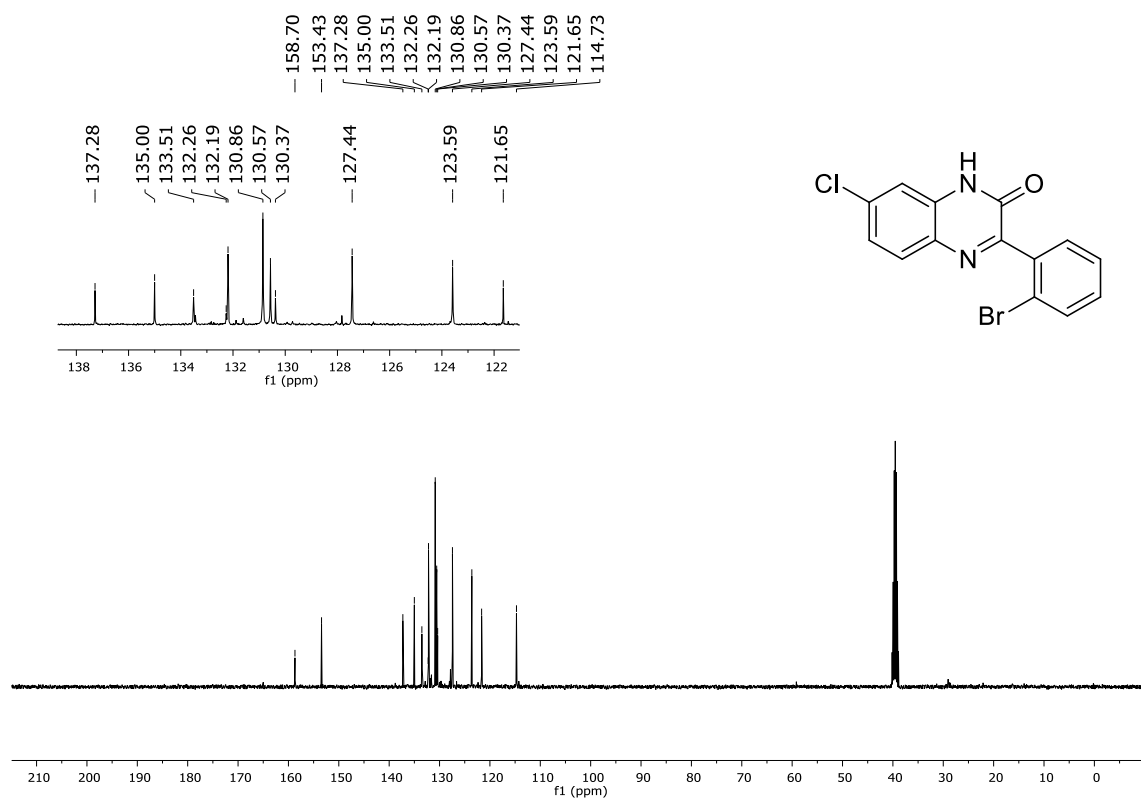


Figura 72. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3n**

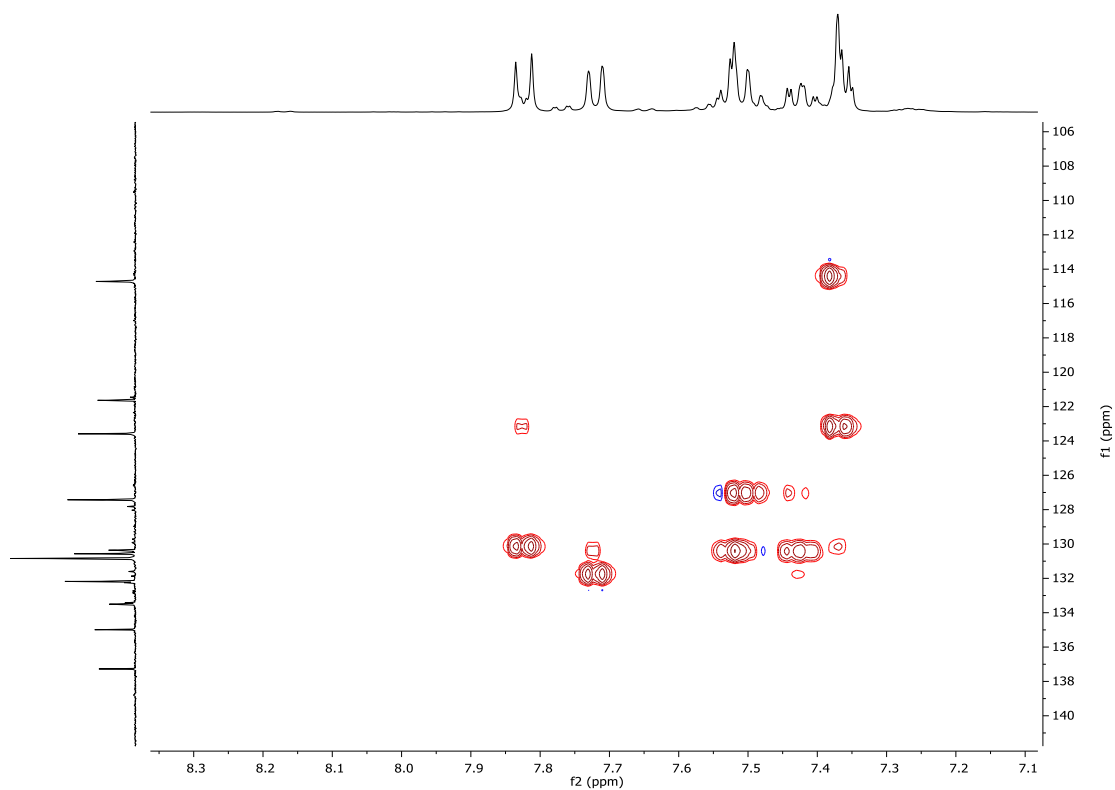


Figura 73. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3n**

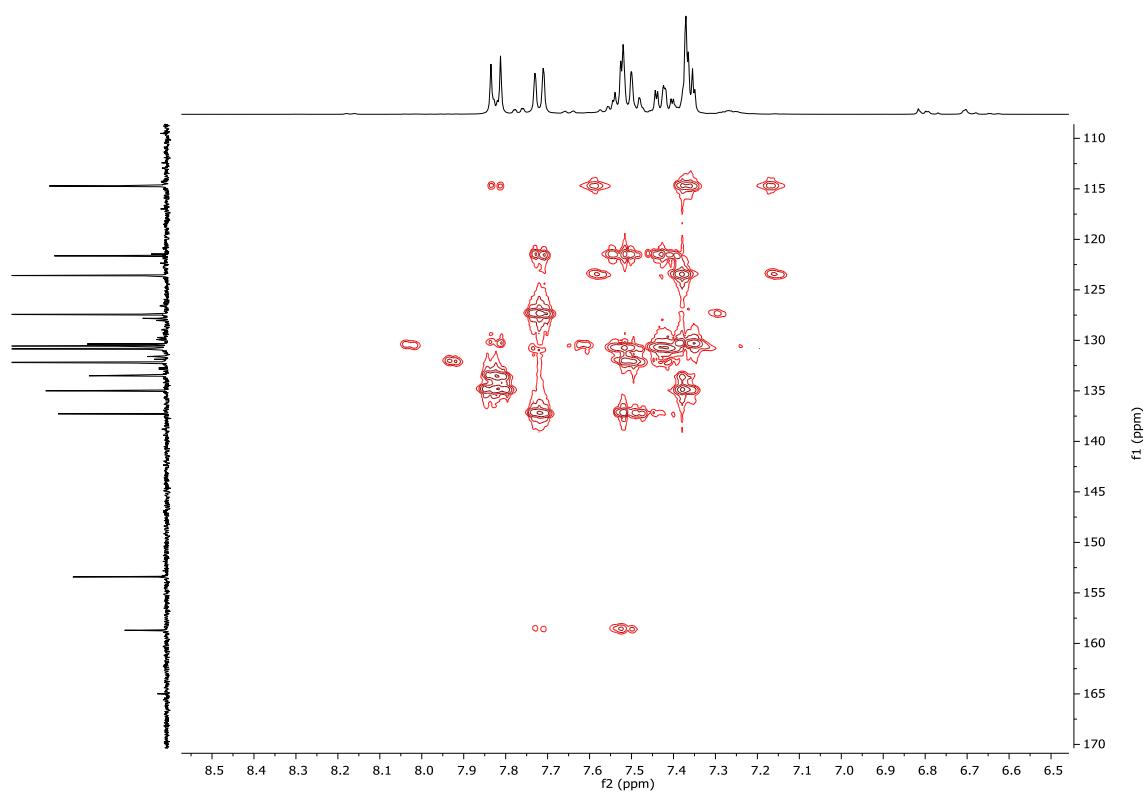


Figura 74. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3n**

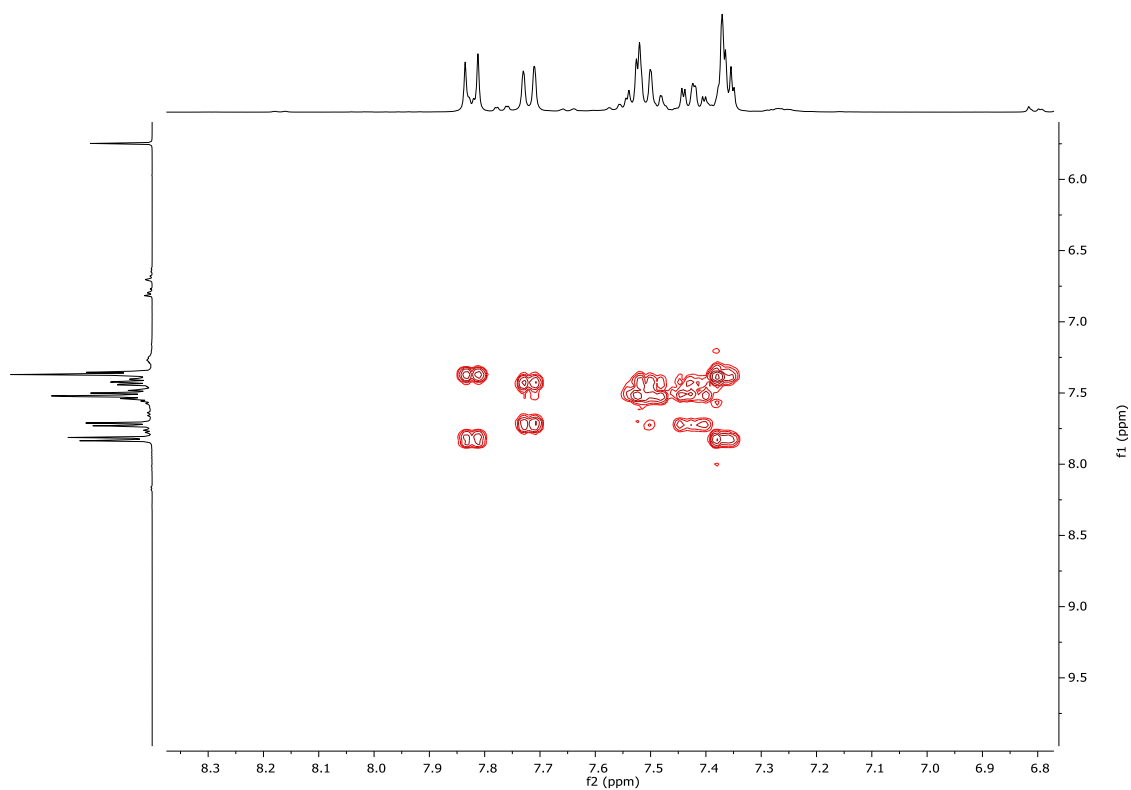


Figura 75. Espectro de RMN ^1H COSY (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3n**

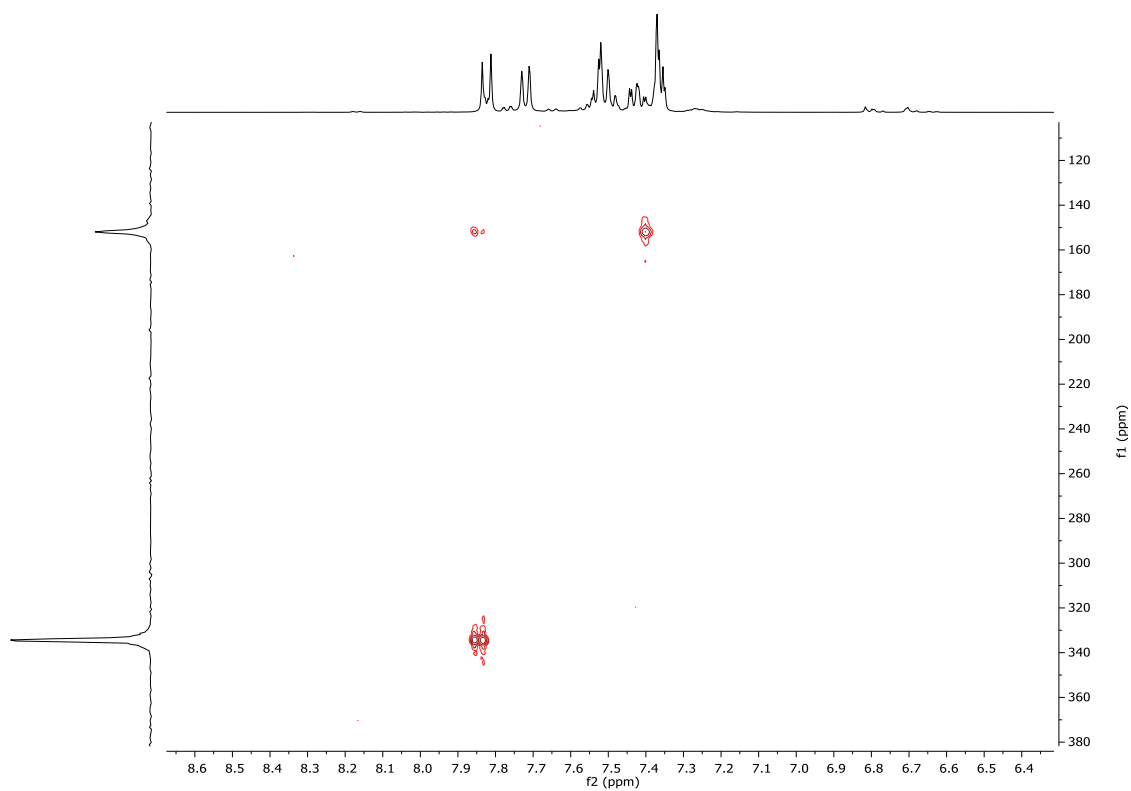


Figura 76. Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HBMBC (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3n**

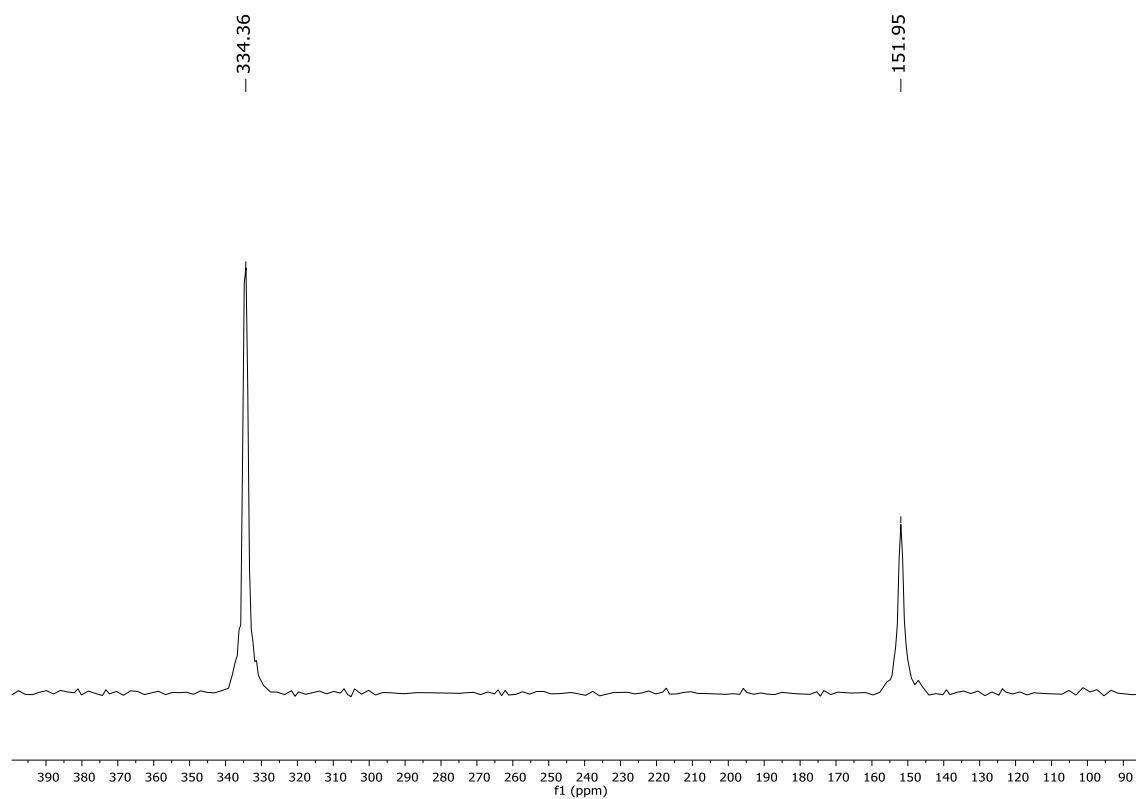


Figura 77. Espectro de RMN ¹⁵N (40 MHz, DMSO-d₆) do composto **3n**

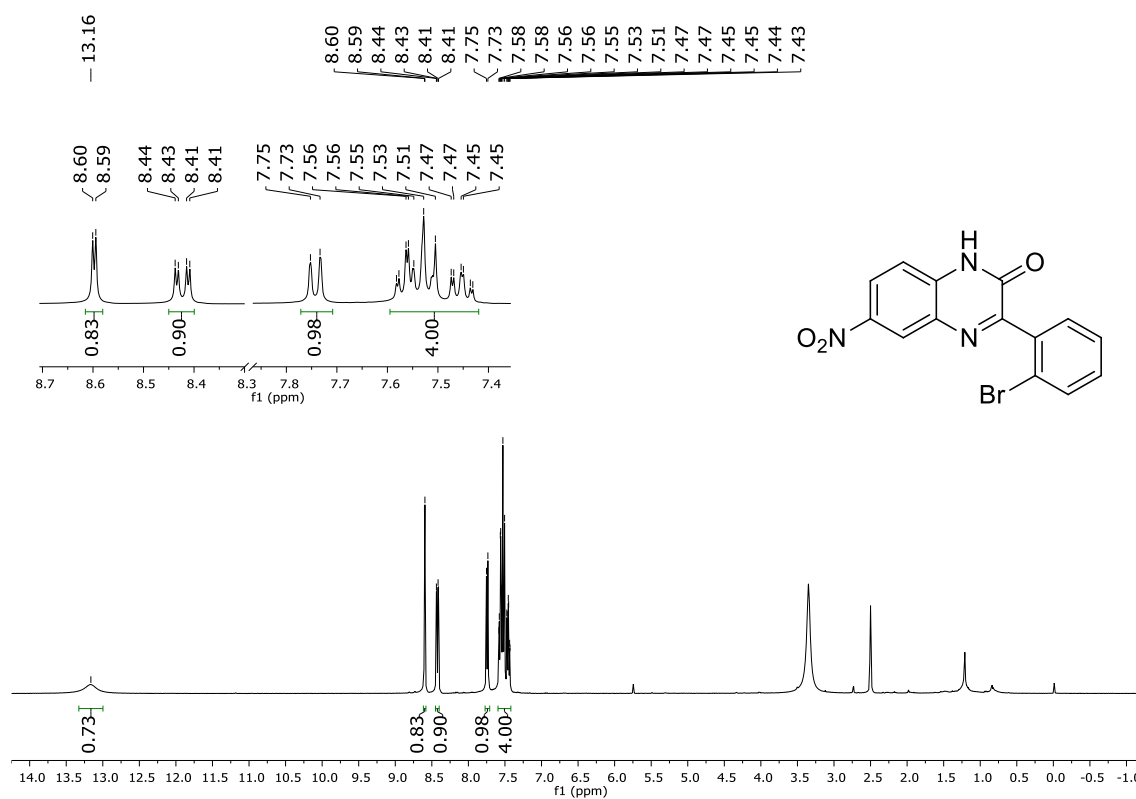


Figura 78. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3o**

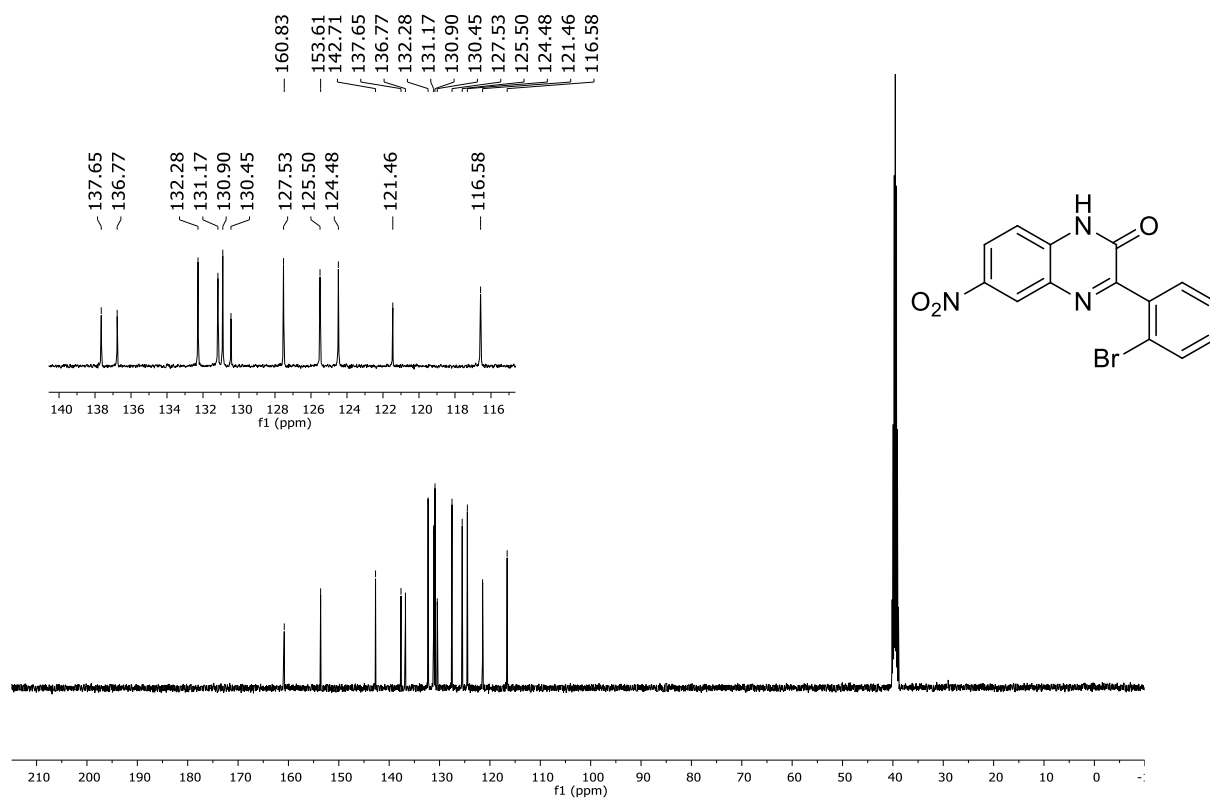


Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **3o**

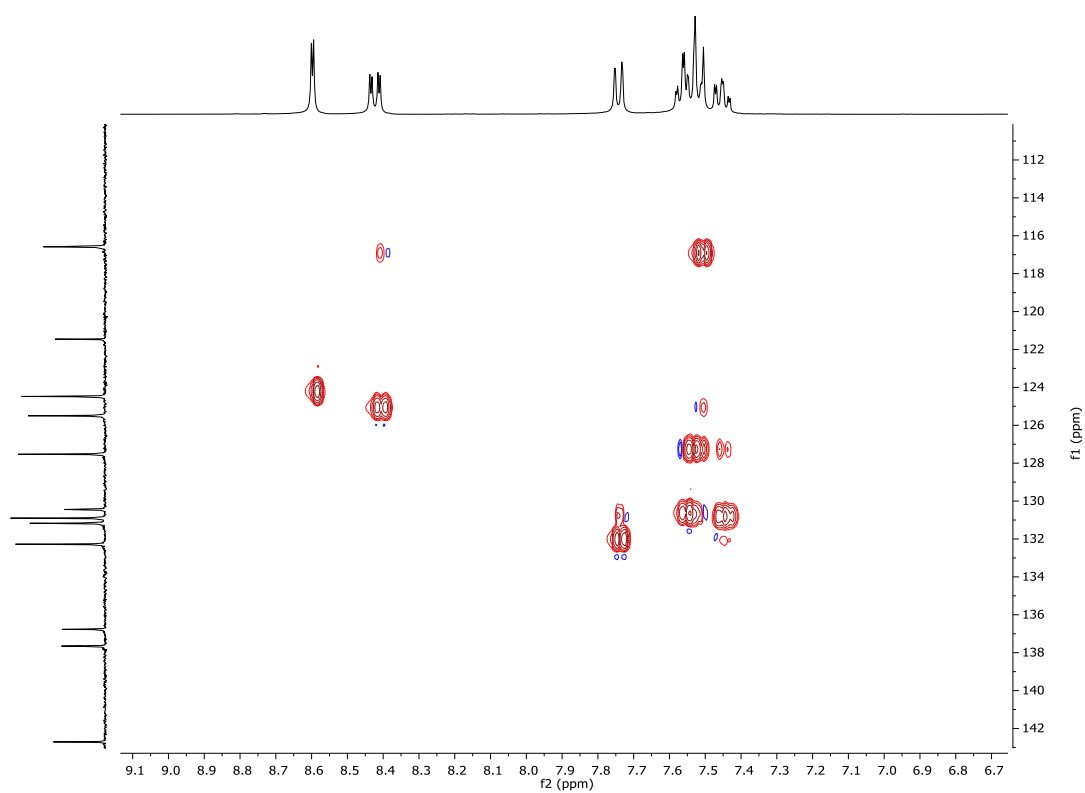


Figura 80. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3o**

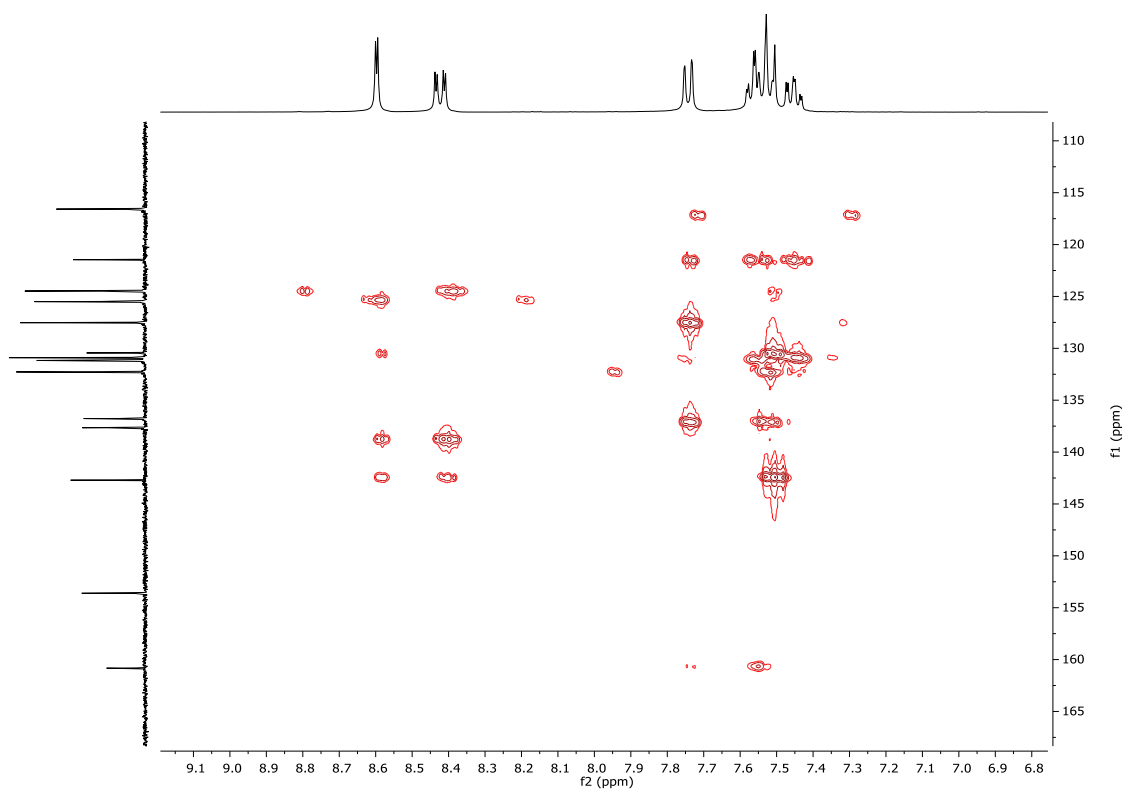


Figura 81. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3o**

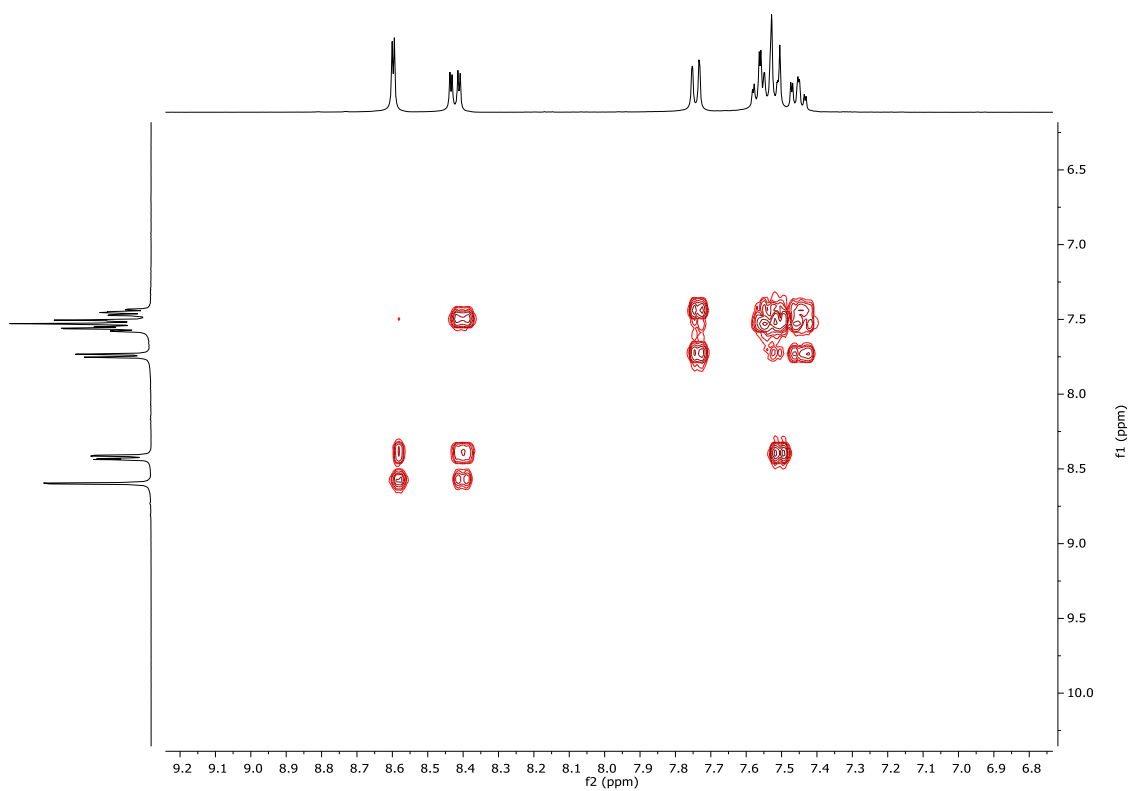


Figura 82. Espectro de RMN ^1H COSY (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3o**

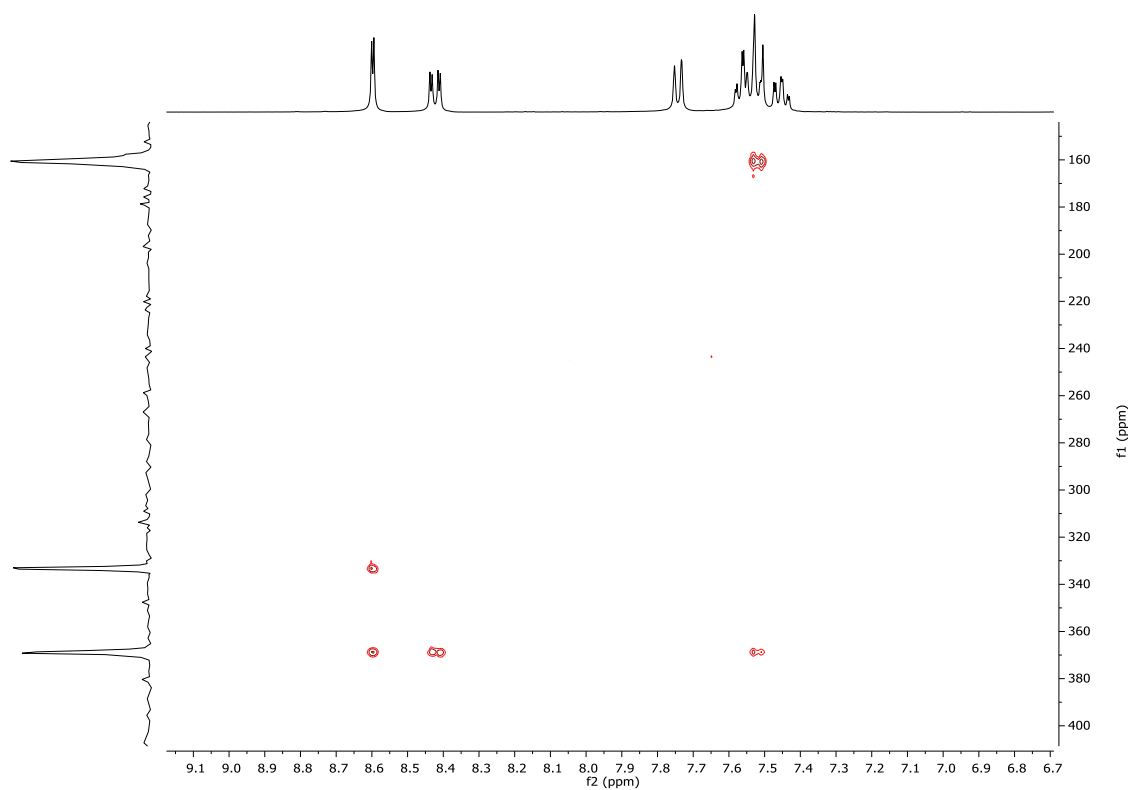


Figura 83. Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3o**

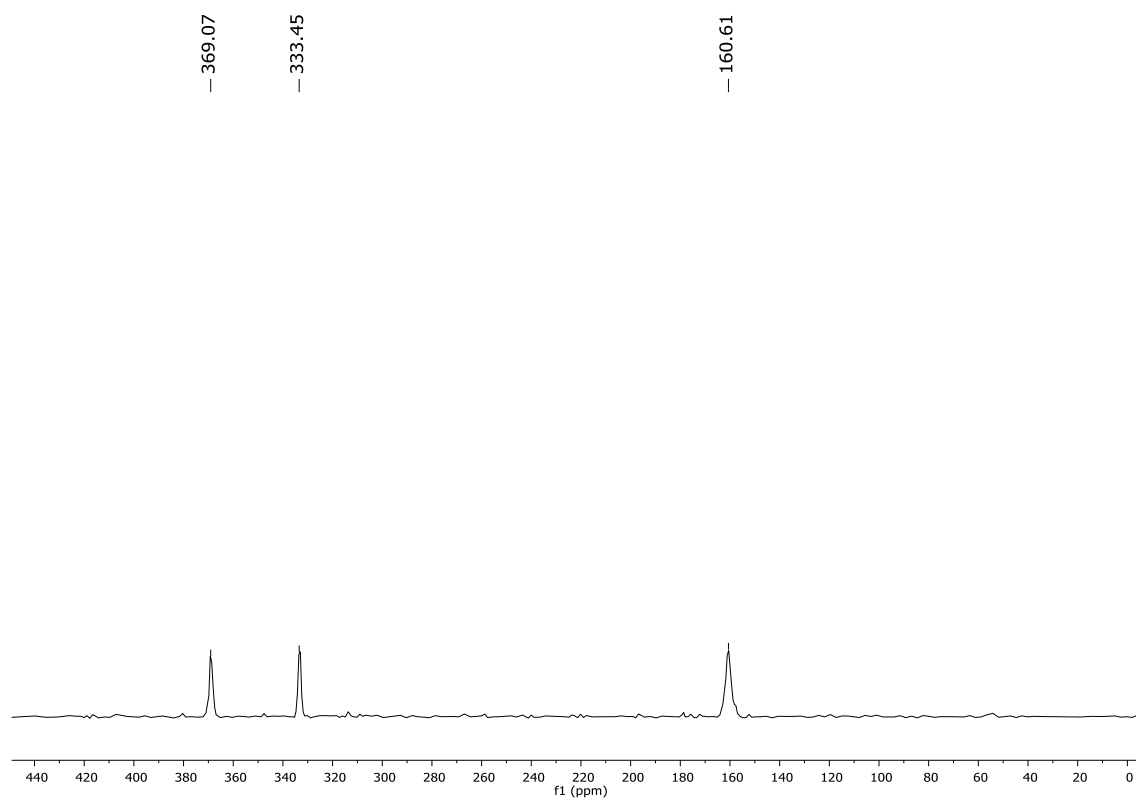


Figura 84. Espectro de RMN ^{15}N (40 MHz, DMSO- d_6) do composto **3o**

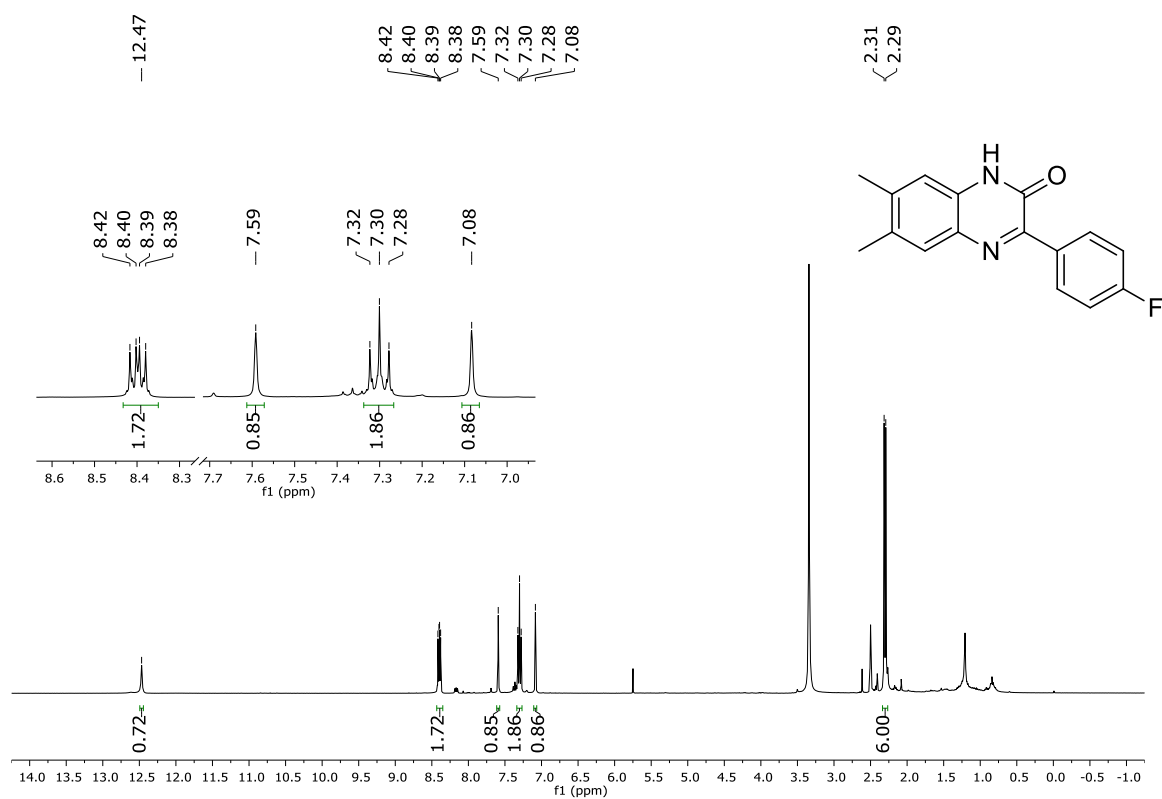


Figura 85. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3p**

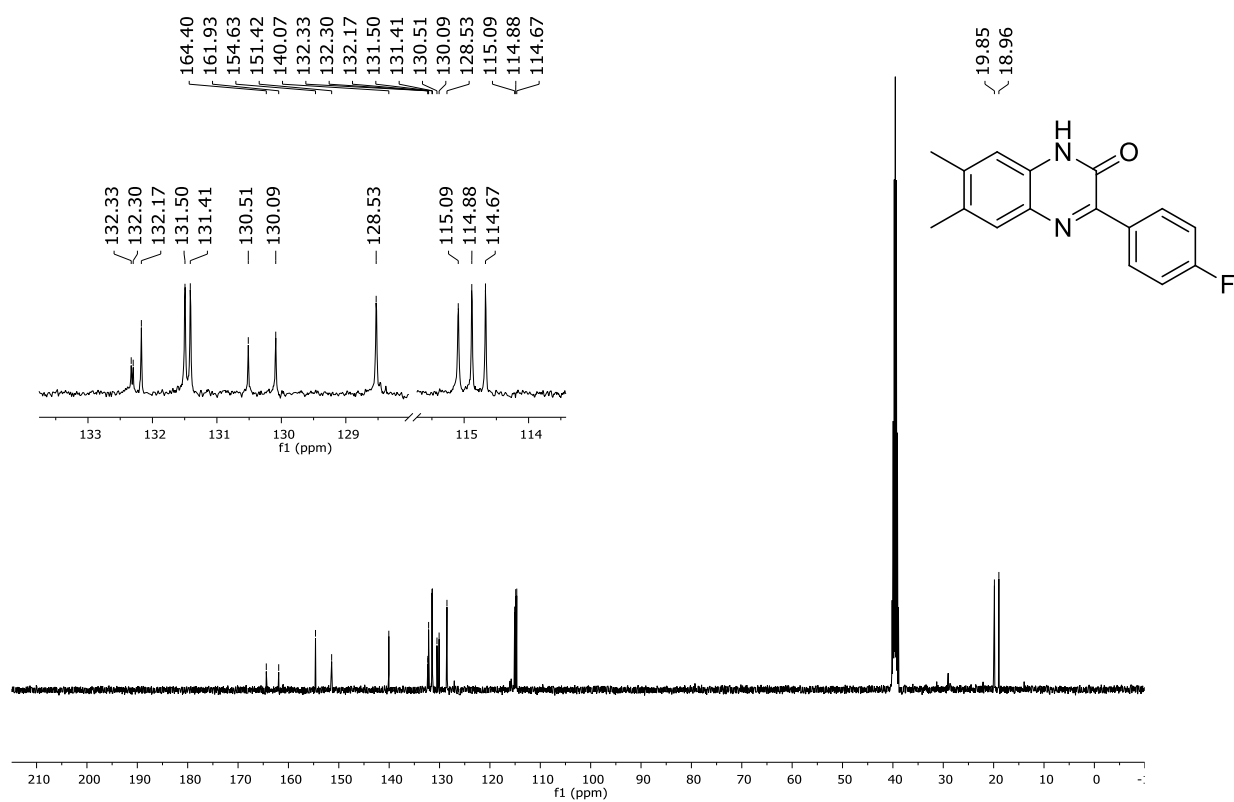


Figura 86. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3p**

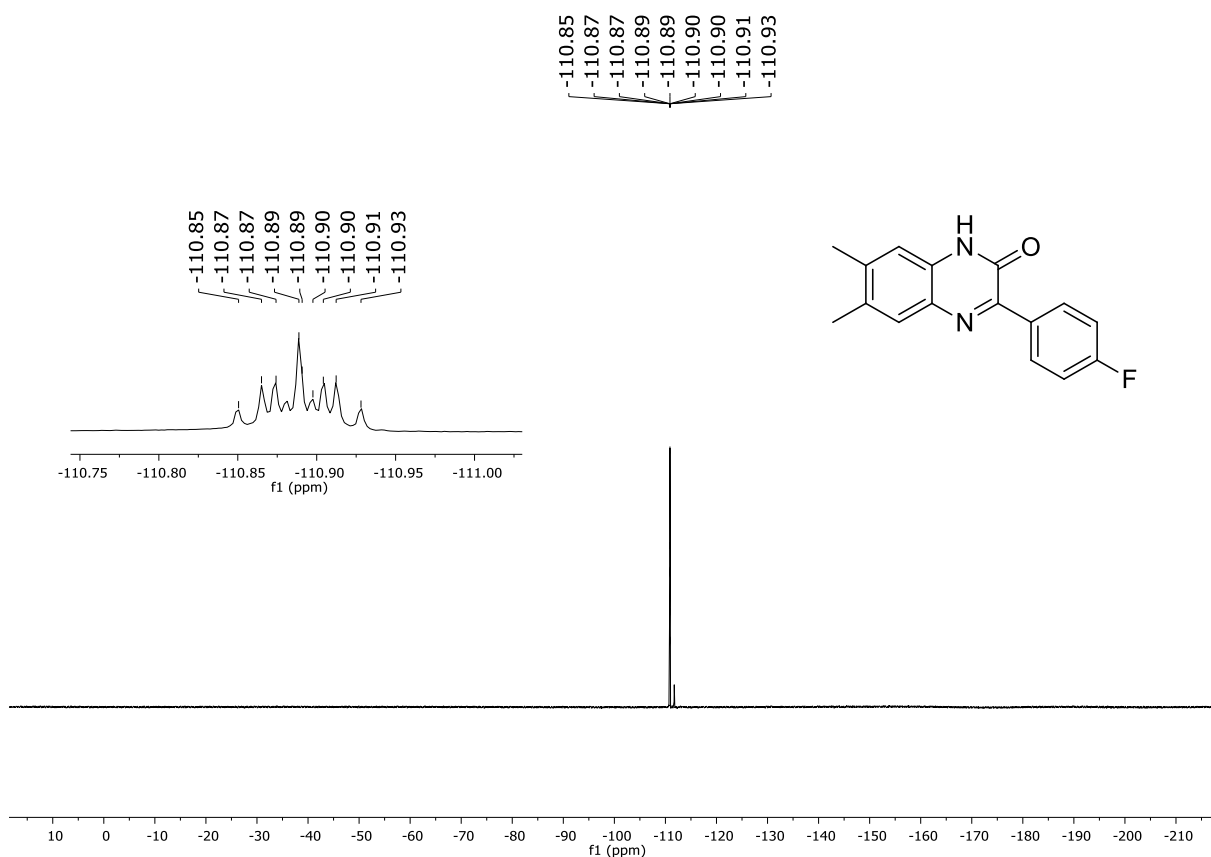


Figura 87. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do composto **3p**

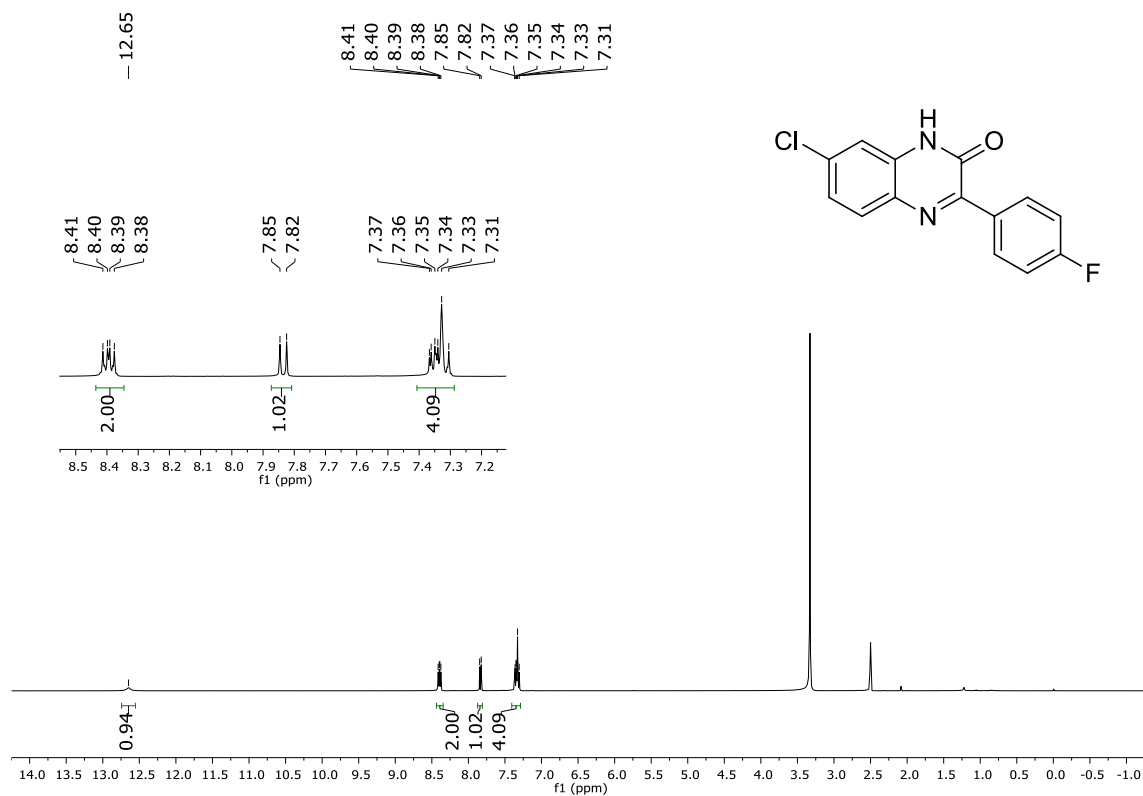


Figura 88. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3q**

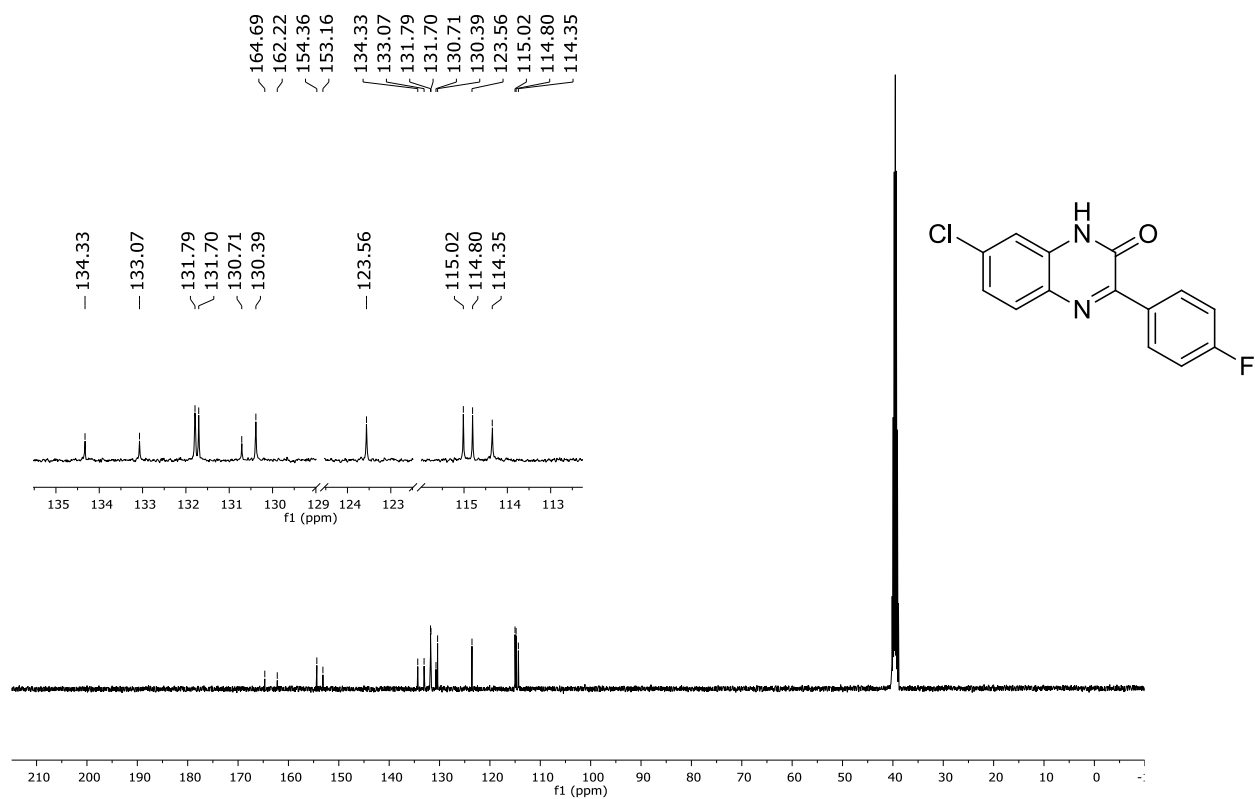


Figura 89. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3q**

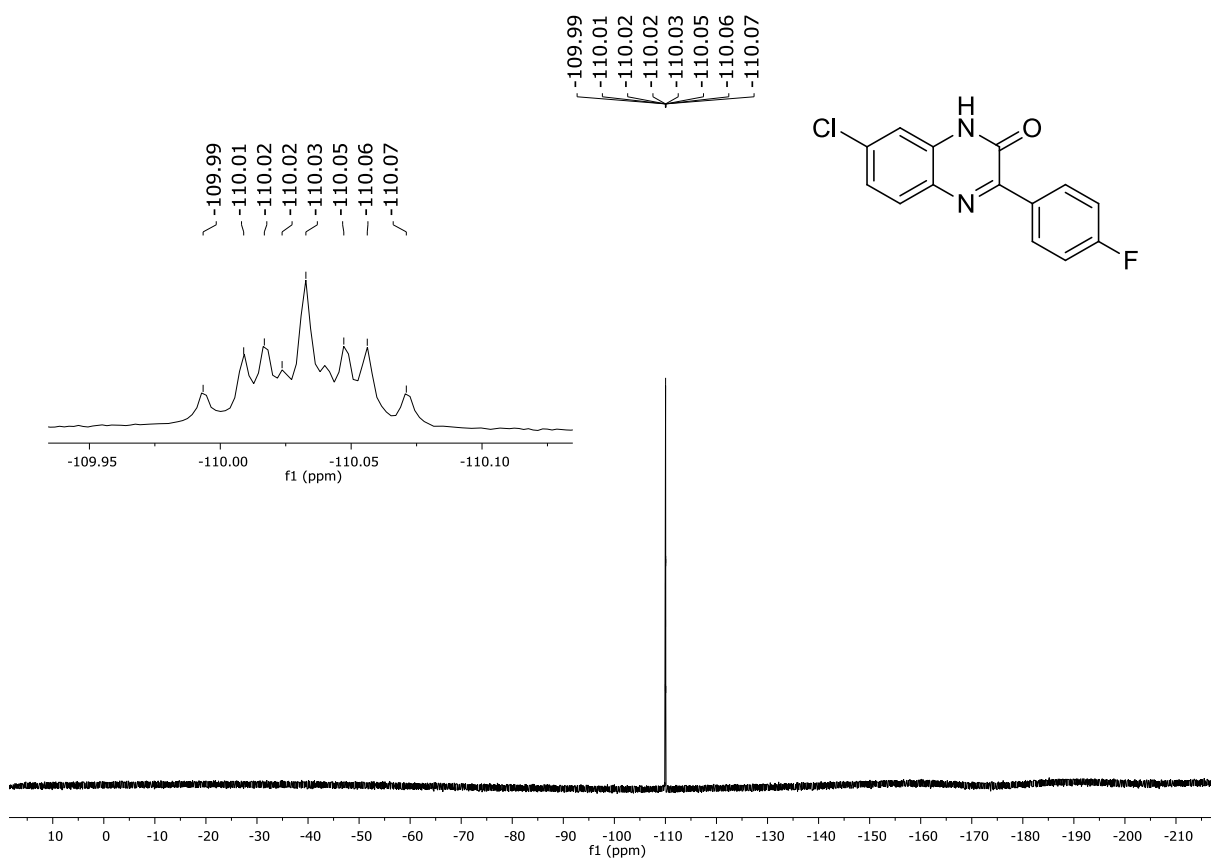


Figura 90. Espectro de RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) do composto **3q**

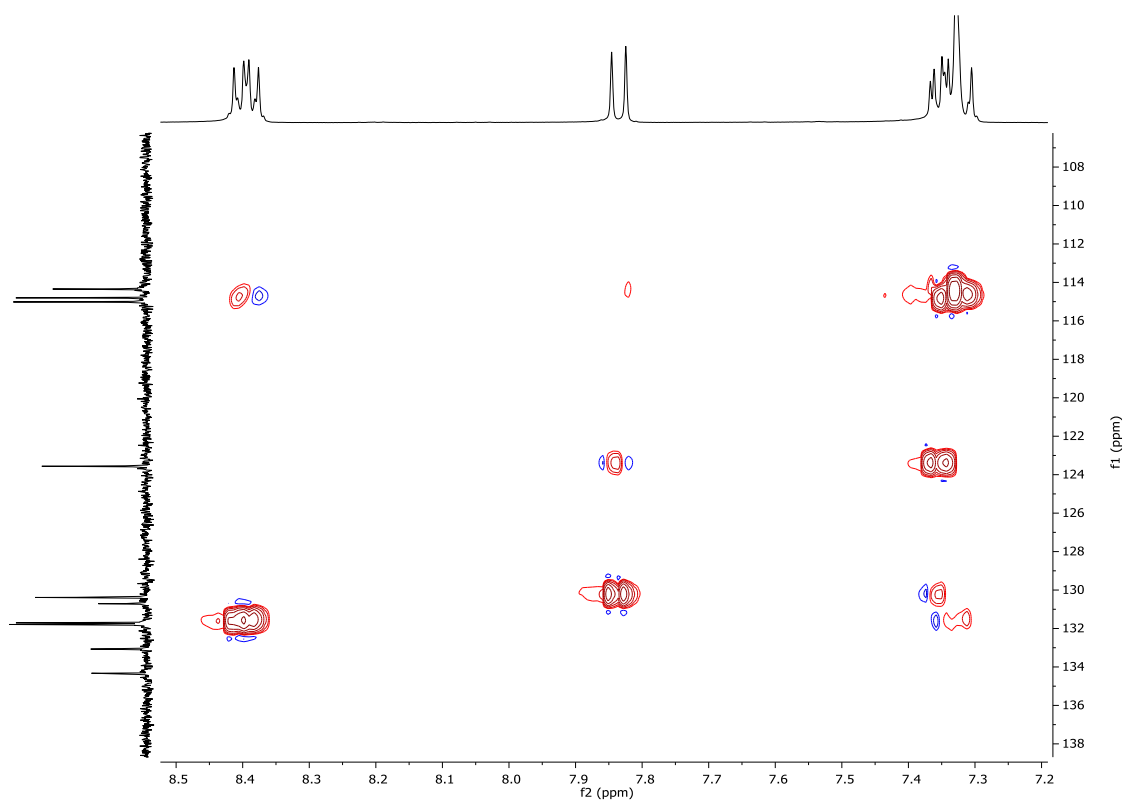


Figura 91. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3q**

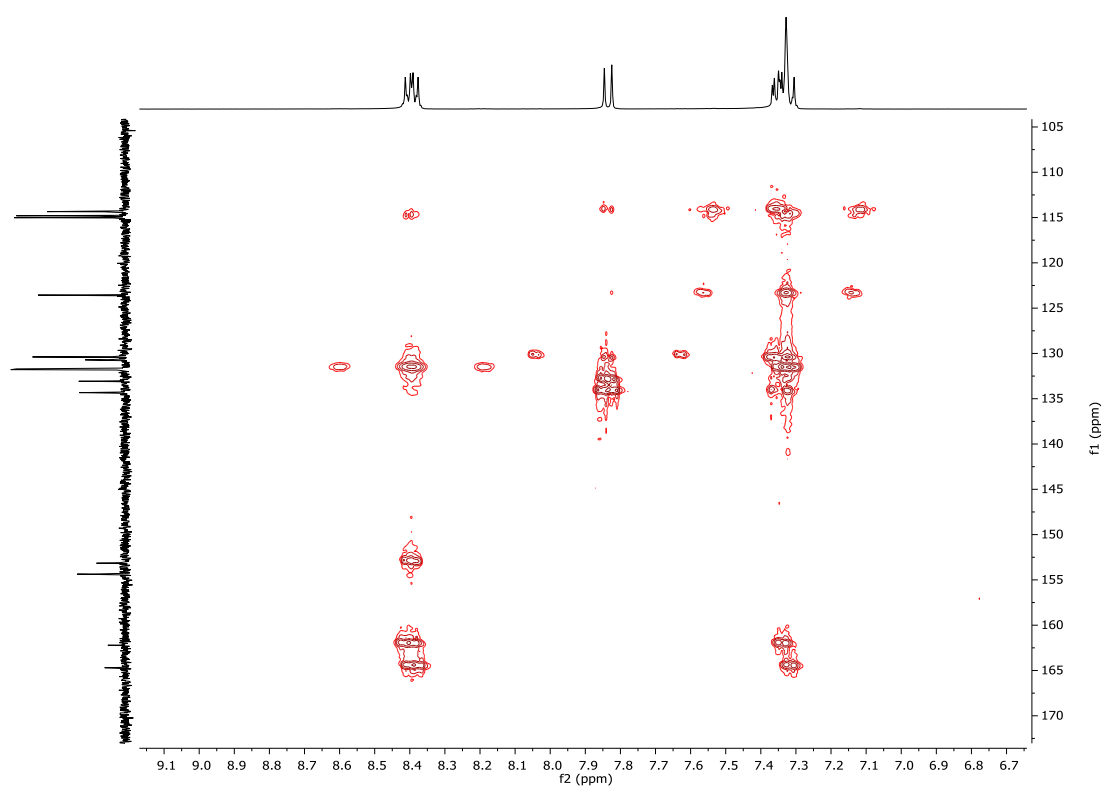


Figura 92. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3q**

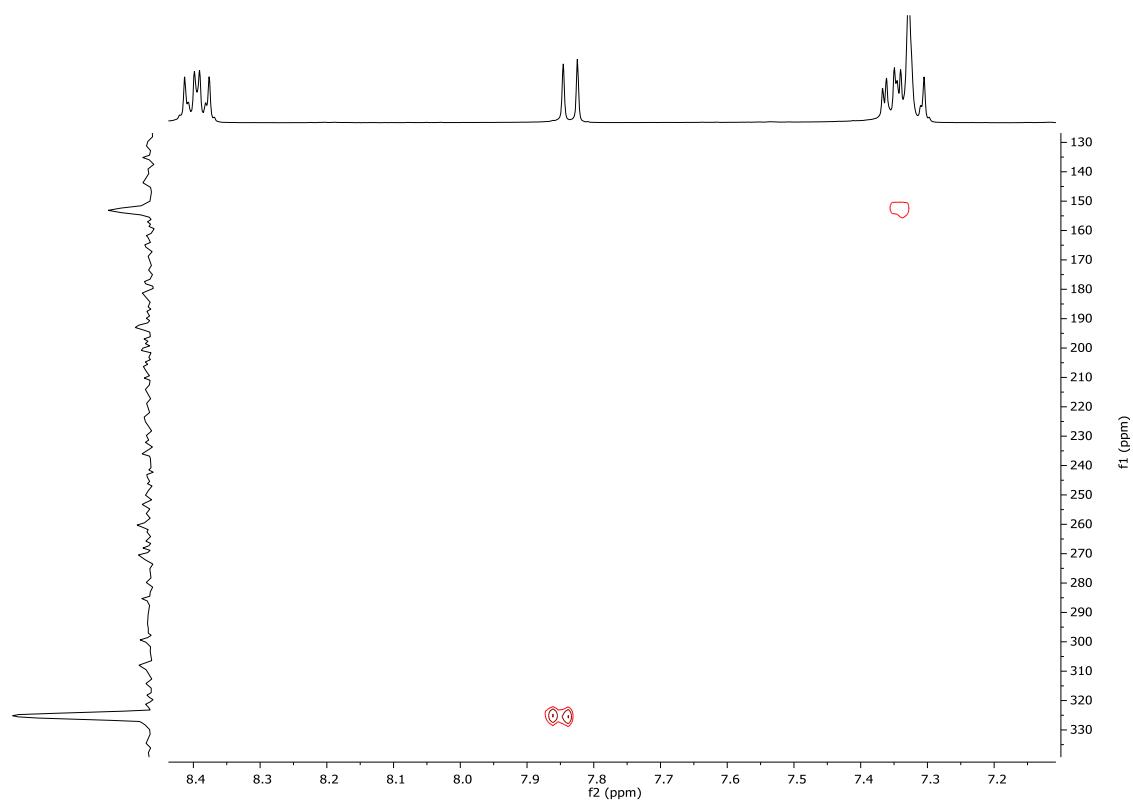


Figura 93. Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3q**

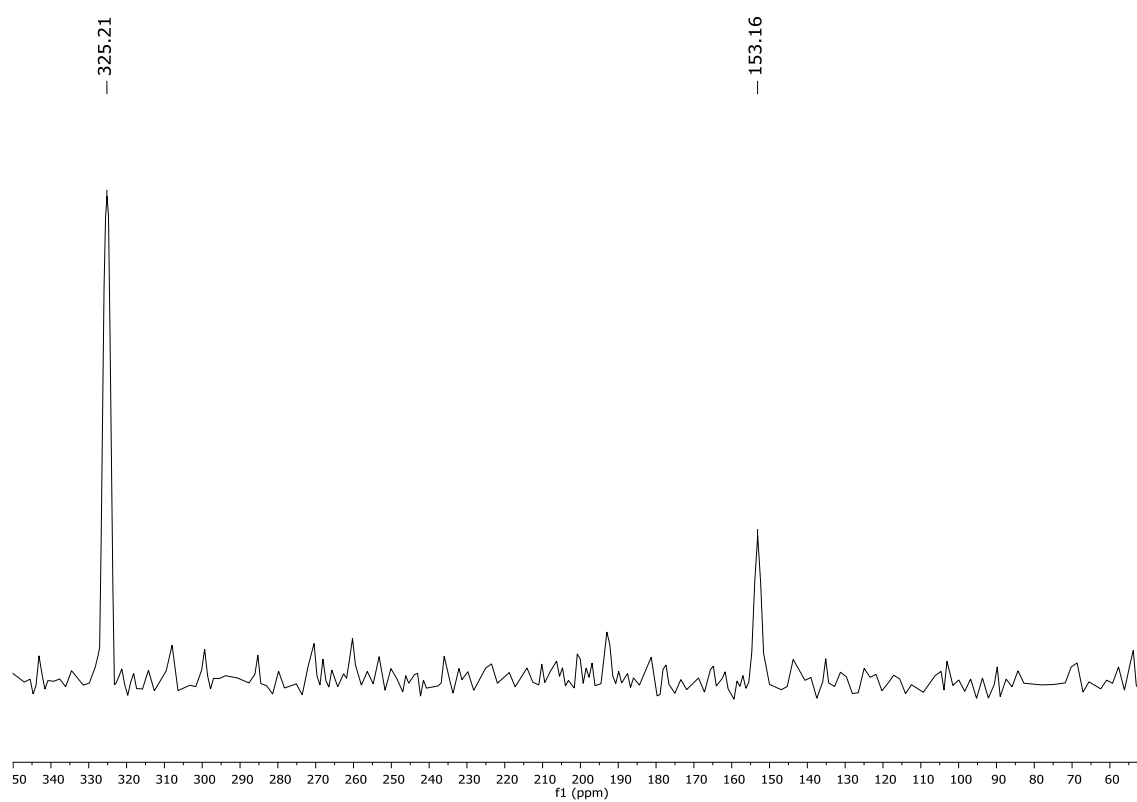


Figura 94. Espectro de RMN ^{15}N (40 MHz, DMSO- d_6) do composto **3q**

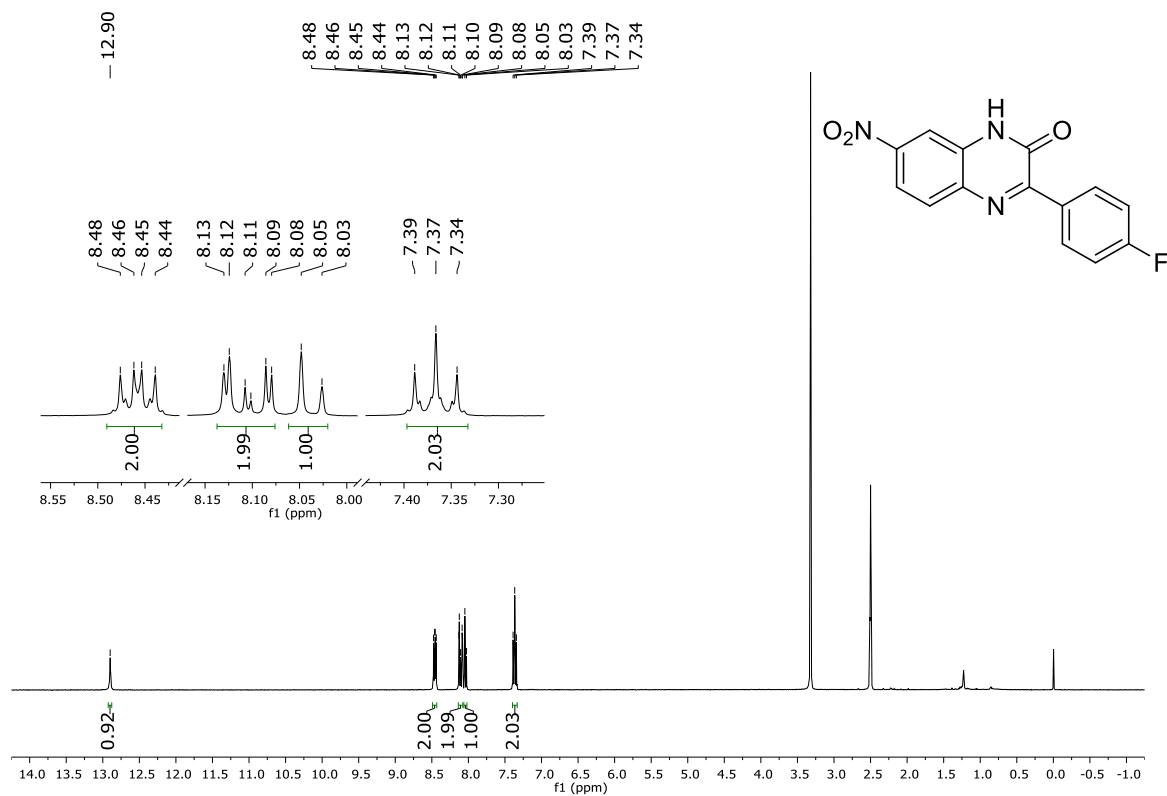


Figura 95. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3r**

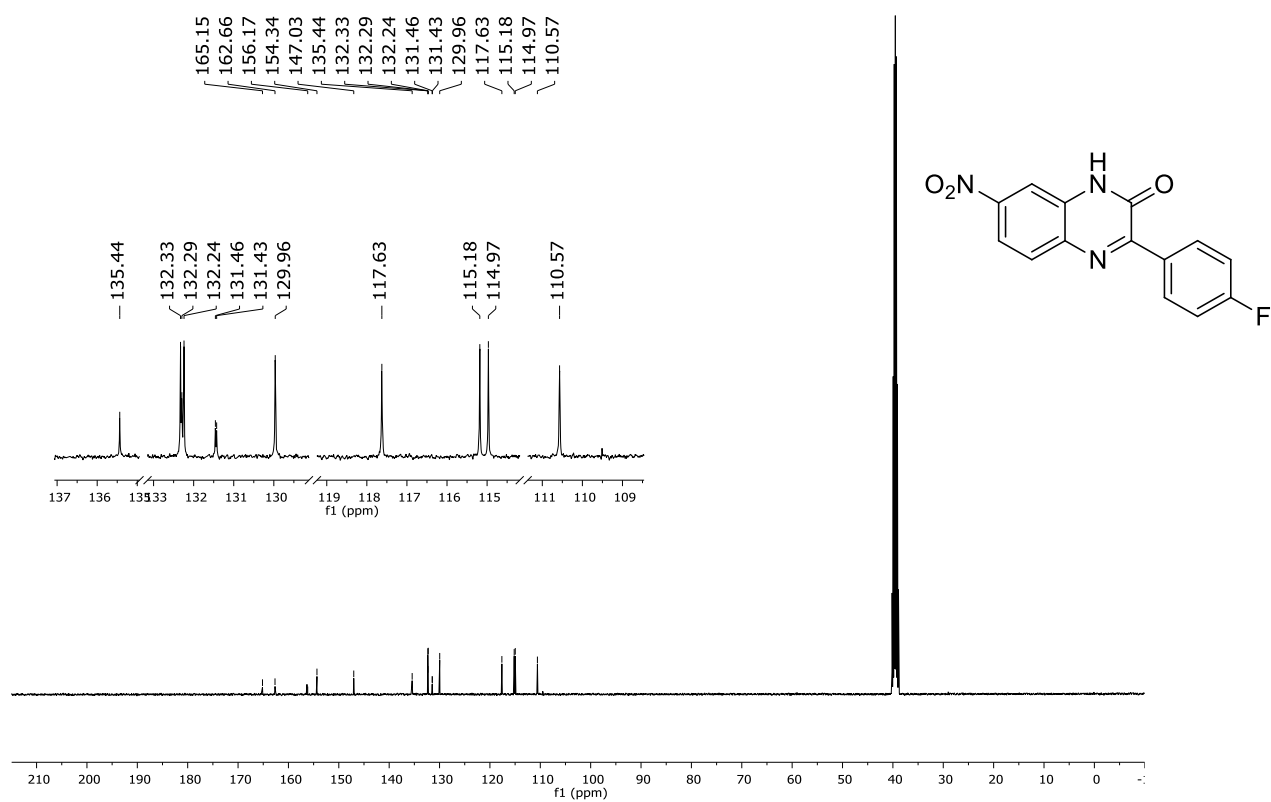


Figura 96. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3r**

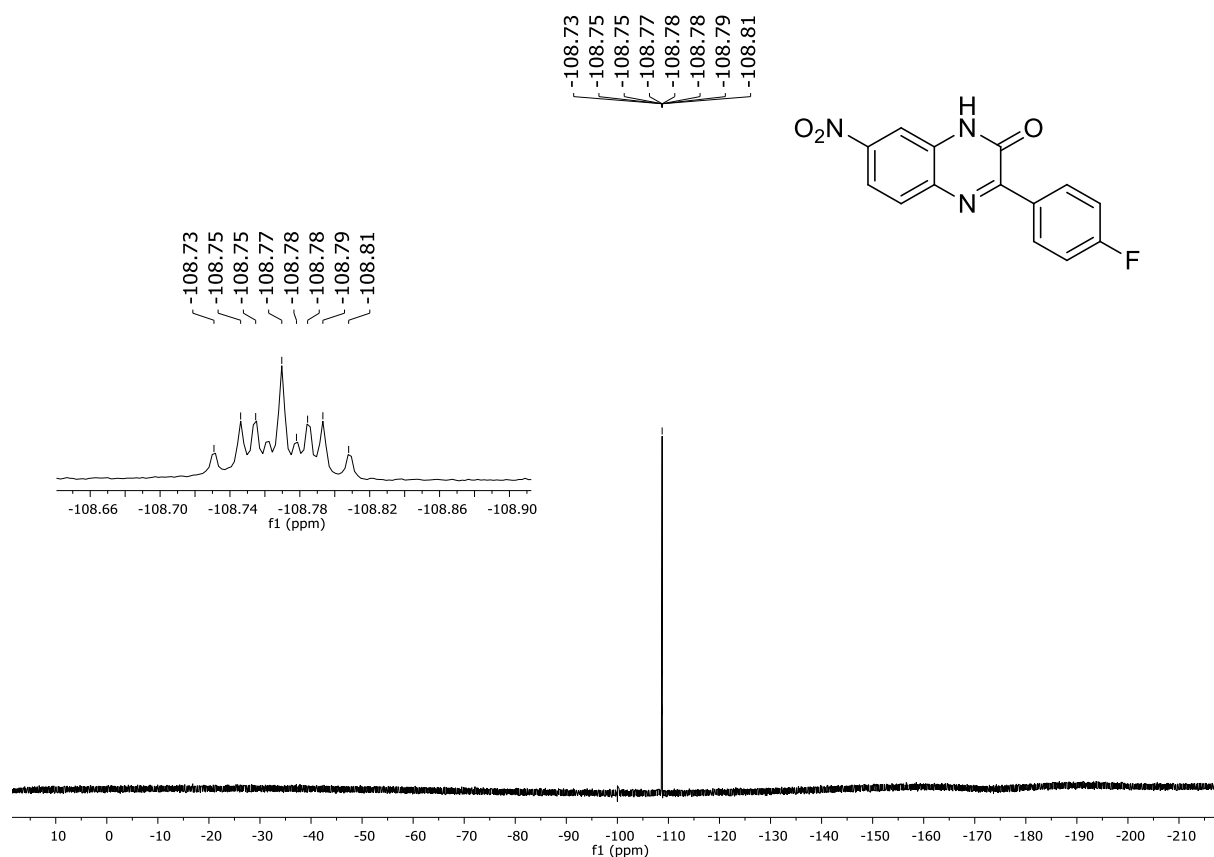


Figura 97. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do composto **3r**

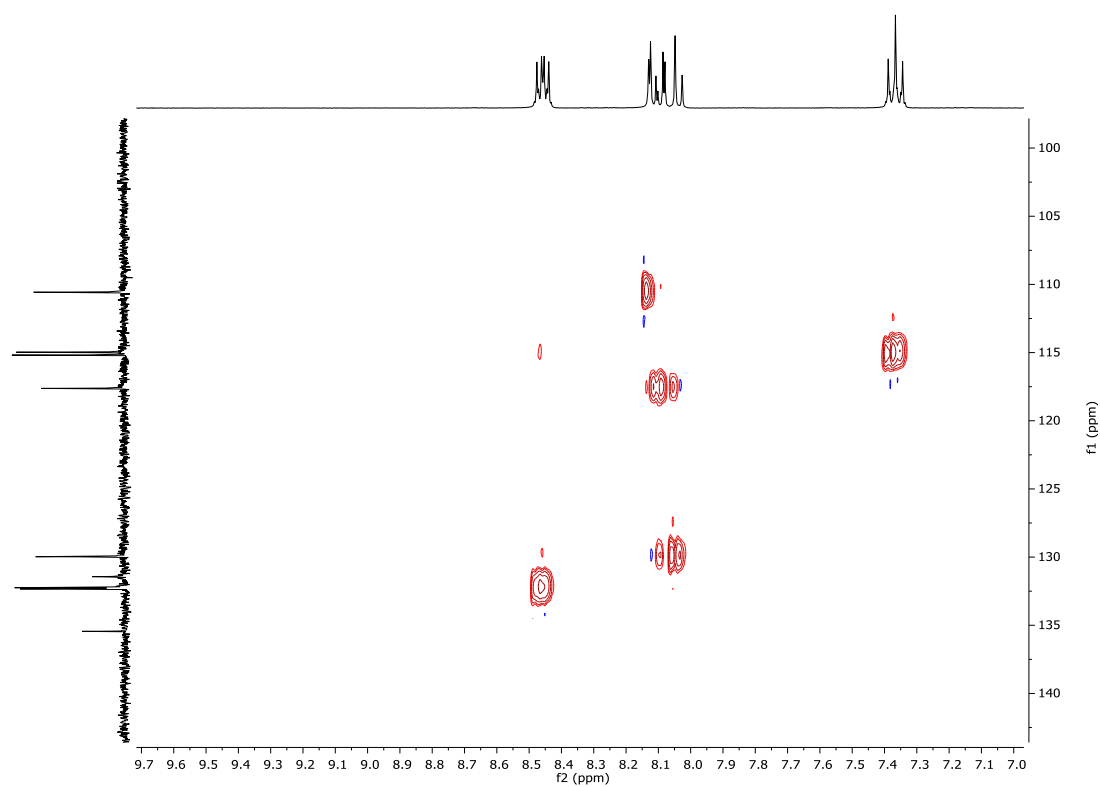


Figura 98. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3r**

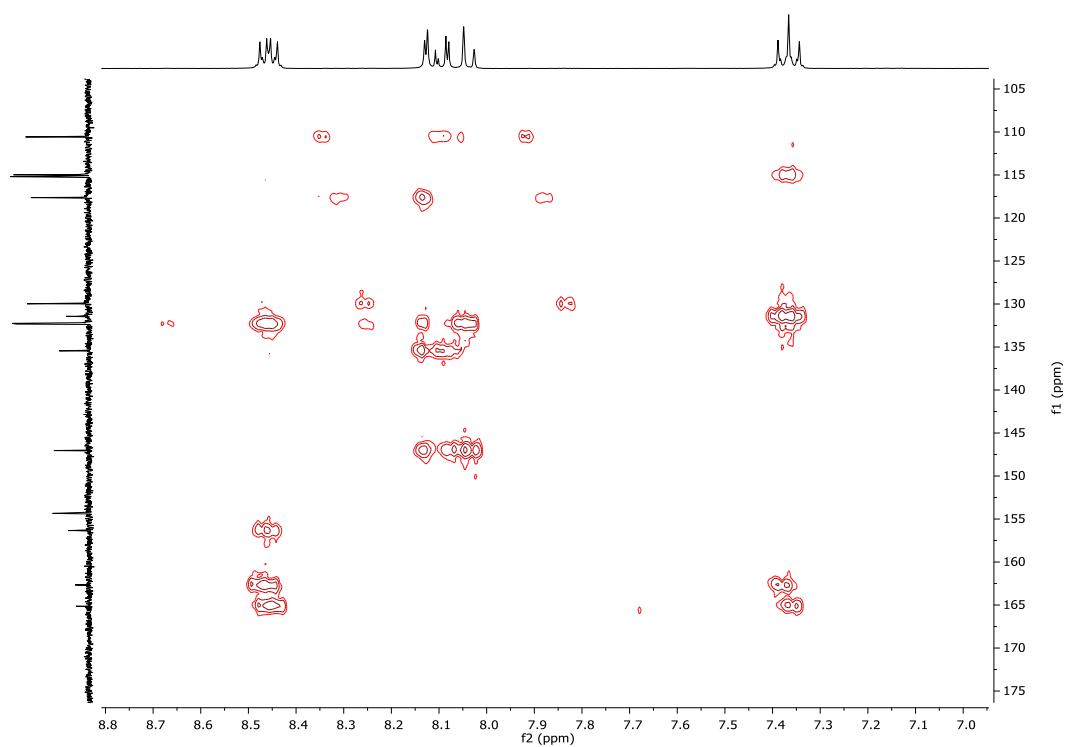


Figura 99. Espectro de RMN¹H-¹³C HMBC (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3r**

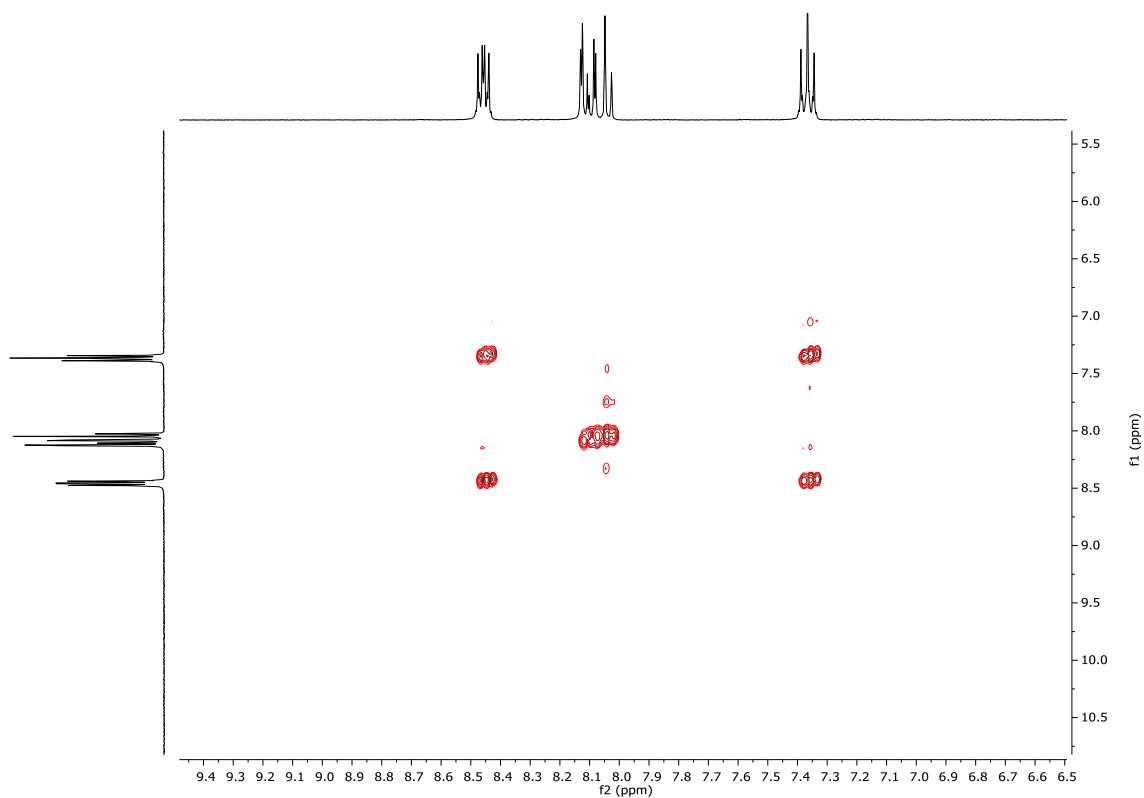


Figura 100. Espectro de RMN ¹H COSY (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3r**

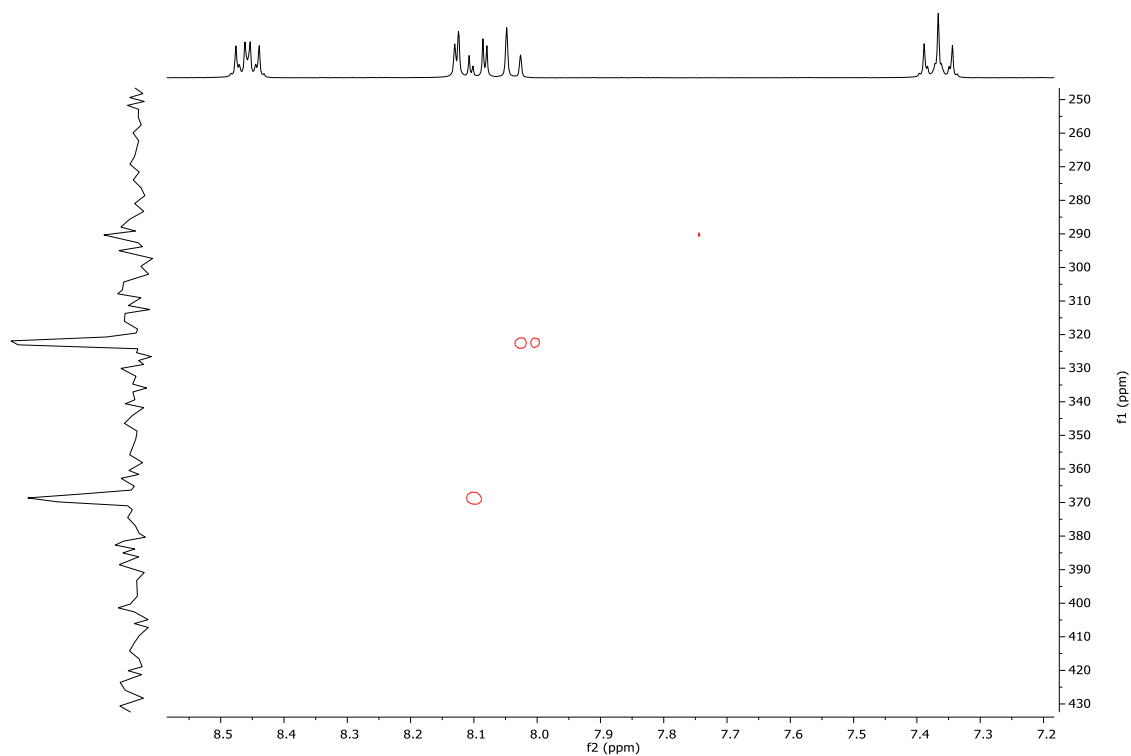


Figura 101. Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3r**

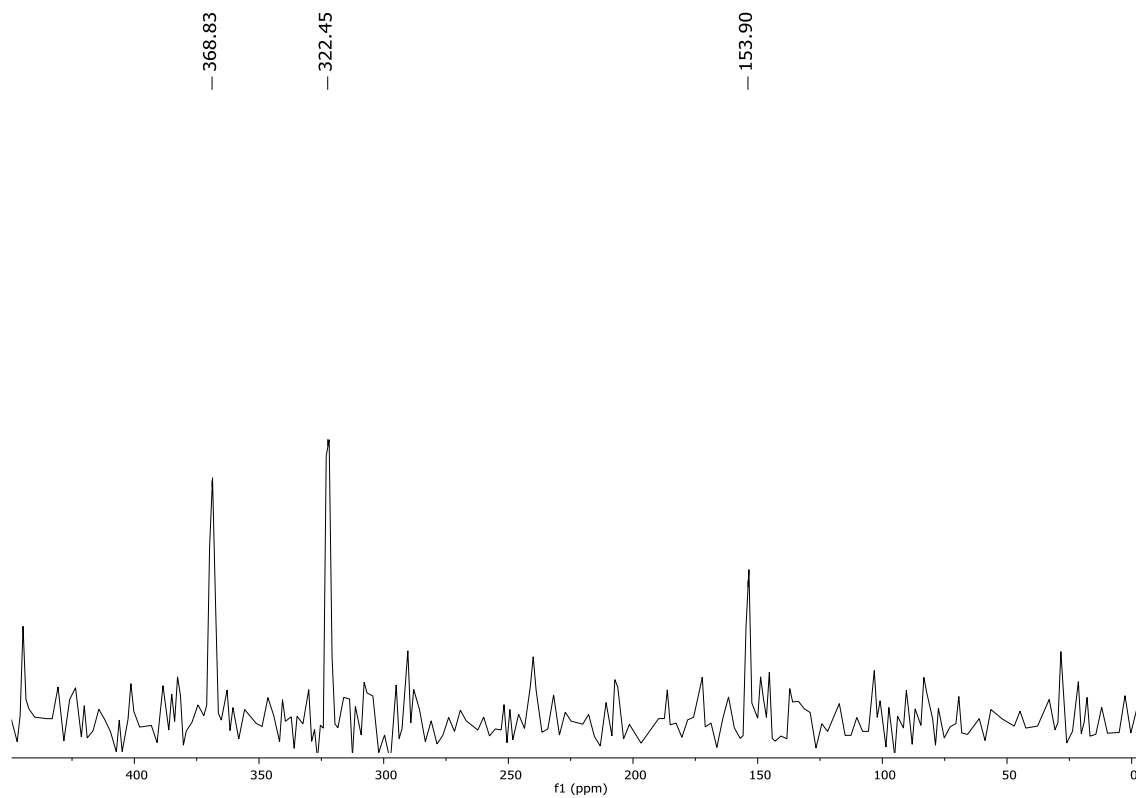


Figura 102. Espectro de RMN ^{15}N (40 MHz, DMSO- d_6) do composto **3r**

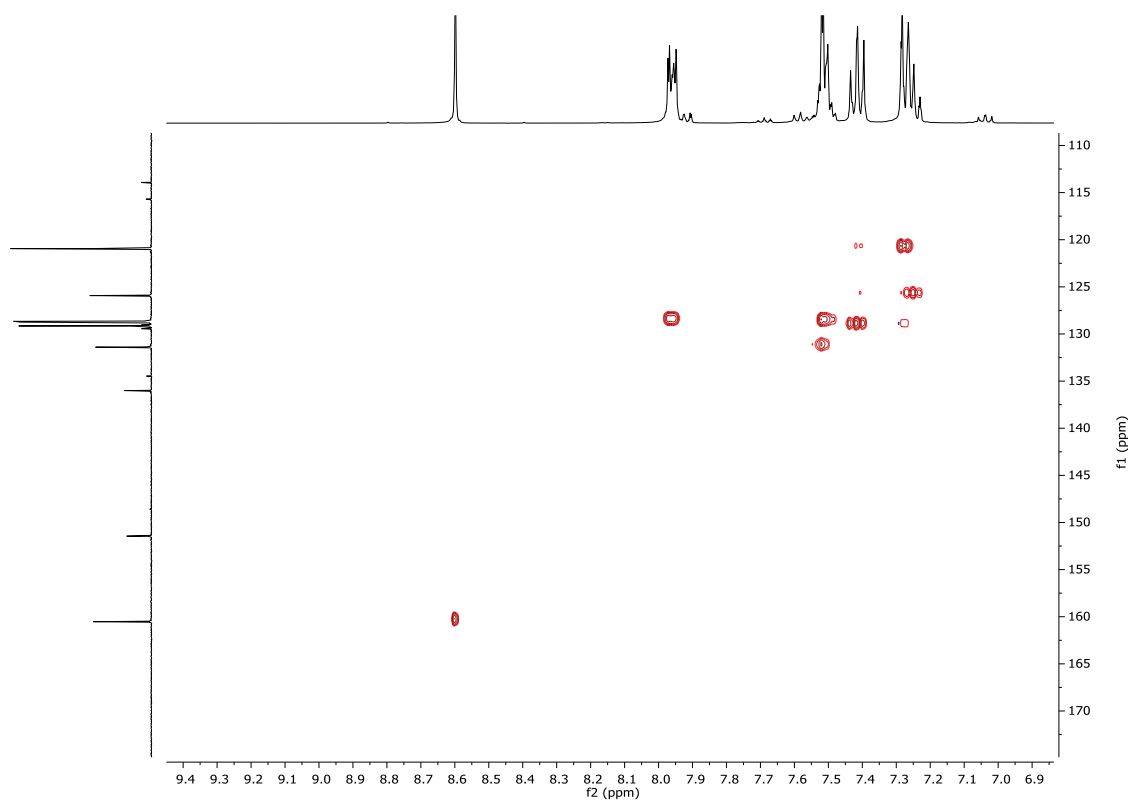


Figura 105. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **56**

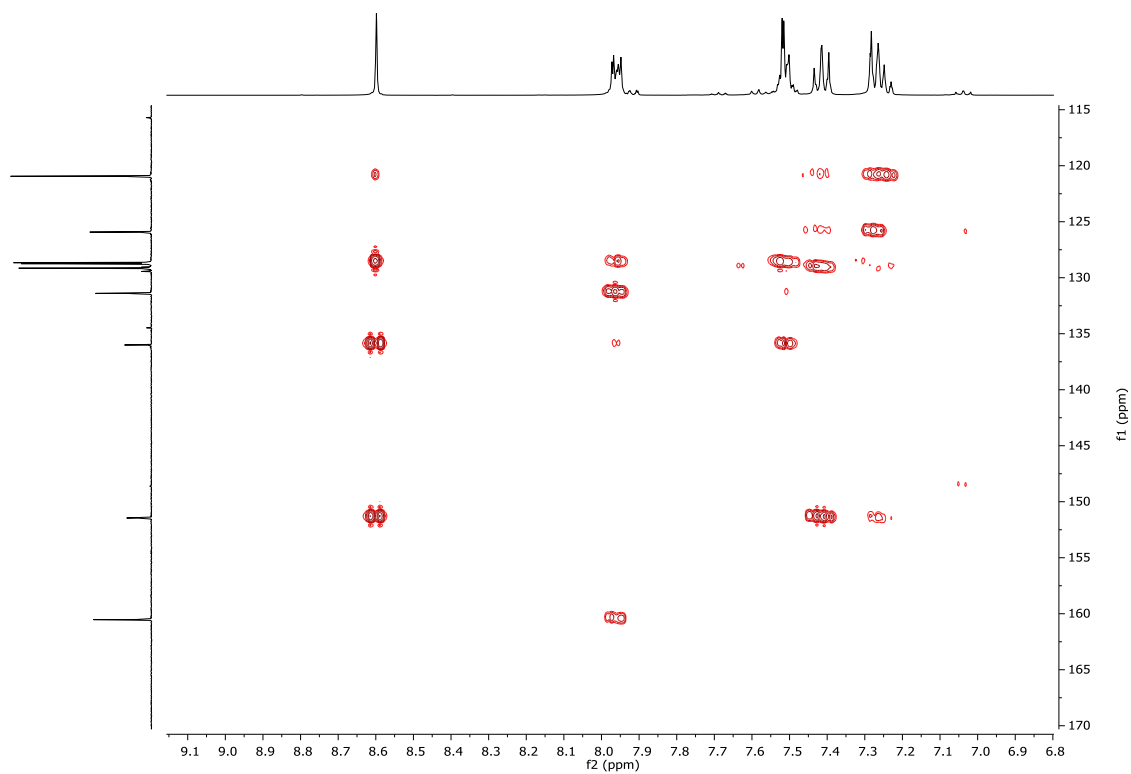


Figura 106. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **56**

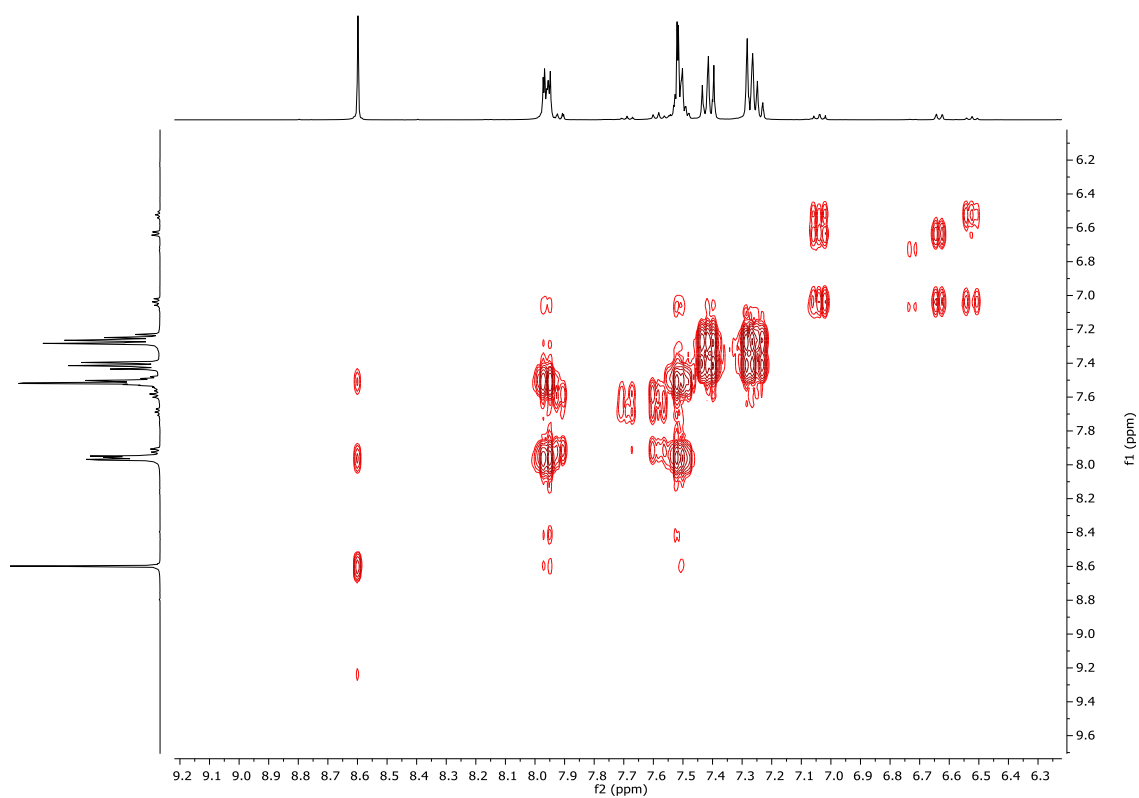


Figura 107. Espectro de RMN ^1H COSY (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **56**

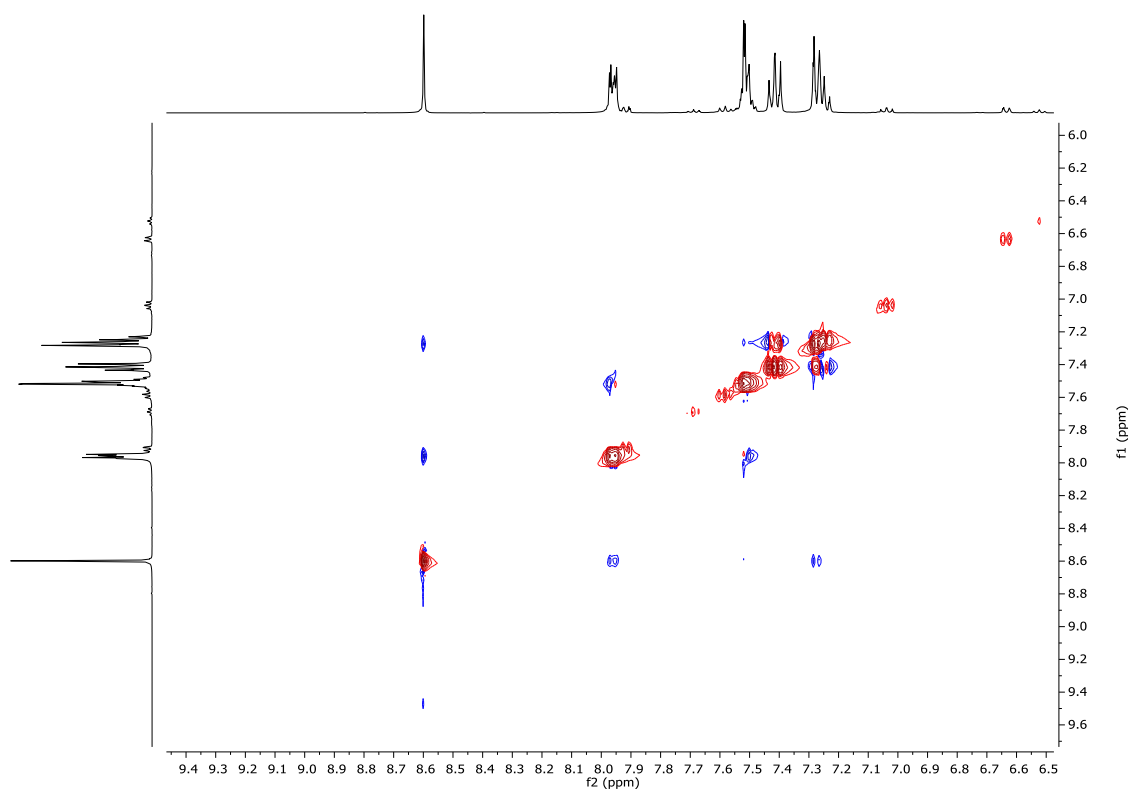


Figura 108. Espectro de RMN ^1H NOESY (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **56**

7. Referências Bibliográficas

7. Referências Bibliográficas

- 1 Stockman, R. A.; *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2008**, *104*, 106.
- 2 (a) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Busonera, B.; Poni, G.; Cabras, C. A.; La Colla, P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4785 (b) Funakoshi, T.; Chaki, S.; Kawahima, N.; Suzuki, Y.; Yoshikawa, R.; Kumagai, T.; Nazakato, A.; Kameo, K.; Goto, M.; Okuyama, S.; *Life Sci.* **2002**, *71*, 1371. (c) Wilhelm, E. A.; Machado, N. C.; Pedroso, A. B.; Goldani, B. S.; Seus, N.; Moura S.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Alves, D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41437. (d) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P.; Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 8ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.
- 3 (a) Carta, A.; Corona, P.; Loriga, M. *Curr Med Chem* **2005**, *12*, 2259 (b) Carta, A.; Piras, S.; Loriga, G.; Paglietti, G. *Mini Rev Med Chem* **2006**, *6*, 1179.
- 4 (a) Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5604. (b) Bailly, C.; Echepare, S.; Gago, F.; Waring, M. *AntiCancer Drug Des.* **1999**, *14*, 291. (c) Raw, S. A.; Wilfred, C. D.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2003**, *18*, 2286. (d) Gazit, A.; App, H.; McMahon, G.; Chen, J.; Levitzki, A.; Bohmer, F. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2170. (e) Sehlstedt, U.; Aich, P.; Bergman, J.; Vallberg, H.; Norden, B.; Gra' slund, A. *J. Mol. Biol.* **1998**, *278*, 31.
- 5 (a) Huang, T. H.; Whang, W. T.; Shen, J. Y.; Wen, Y. S.; Lin, J. T.; Ke, T. H.; Chen, L. Y.; Wu, C. C. *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 1449. (b) Kulkarni, A. P.; Zhu, Y.; Jenekhe, S. A. *Macromolecules* **2005**, *38*, 1553.
- 6 (a) Lawrence, D. S.; Copper, J. E.; Smith, C. D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 594. (b) Ries, U. J.; Priepke, H. W. M.; Hael, N. H.; Handschuh, S.; Mihm, G.; Stassen, J. M.; Wienen, W.; Nar, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2297. (c) Hawash, S. A. M. E.; Habib, N. S.; Kassem, M. A. *Arch. Pharm.* **2006**, *339*, 564. (d) Qin, X.; Hao, X.; Han, H.; Zhu, S.; Yang, Y.; Wu, B.; Hussain, S.; Parveen, S.; Jing, C.; Ma, B.; Zhu, C. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1254. (e) Shi, L.; Zhou, J.; Wu, J.; Cao, J.; Shen, Y.; Zhou, H.; Li, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1840. (f) Kánai, K.; Arábyi, P.; Böcskei, Z.; Ferenczy, G.; Harmat, V.; Simon, K.; Bátori, S.; Náray-Szabó, G.; Hermecz, I. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7514. (g) Udilova, N.; Kozlov, A. V.; Bieberschulte, W.; Frei, K.; Ehrenberger, K.; Nohl, H. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *65*, 59. (h) Darlington, C. L.; Smith, P. F. *Prog. Brain. Res.* **2007**, *166*, 249. (i) Nohl, H.; Bieberschulte, W.; Dietrich, B.; Udilova,

- N.; Kozlov, A. V. *BioFactors* **2003**, 19, 79. (j) Langguth, B.; Salvi, R.; Elgoyhen, A. B. *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2009**, 14, 687.
- 7 Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301.
 - 8 Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C.C. *Quím. Nova* **2003**, 26, 123.
 - 9 (a) Imanishi, M.; Sonoda, M.; Miyazato, H.; Sujimoto, K.; Akagawa, M.; Tanimori, S. *ACS Omega* **2017**, 2, 1875. (b) Luo, X.; Chenard, E.; Martens, P.; Cheng, Y. X.; Tomaszewski, M. J. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3574.
 - 10 Venable, J. D.; Kindrachuk, D. E.; Peterson, M. L.; Edwards, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 337.
 - 11 (a) Korin, E.; Cohen, B.; Bai, Y. X.; Zeng, C. C.; Becker, J. Y. *Tetrahedron* **2012**, 68, 7450. (b) Mtraoui, H.; Renault, K.; Sanselme, M.; Msaddek, M.; Renard, P. Y.; Sabot, C. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 3060.
 - 12 Gris, J.; Glisoni, R.; Fabian, L.; Fernández, B.; Moglioni, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1053.
 - 13 Baez, M. V.; Robinsohn, A.; Legaspi, M.; Hedrera, M.; Fernández, B. M. *J. Planar Chromatogr.* **2003**, 16, 28.
 - 14 Murthy, S. N.; Madhav, B.; Nageswar, Y. V. D. *Helvetica Chimica Acta.* **2010**, 93, 1216.
 - 15 Chen, Z. Z.; Tang, Y.; Zuo, L.; Tang, D. Y.; Zhang, J.; Xu, Z. G.; *Synlett* **2014**, 25, 2518.
 - 16 Dhameliya, T. M.; Chourasiya, S. S.; Mishra, E.; Jadhavar, P. S.; Bharatam, P. V. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10077.
 - 17 Nguyen, O. T. K.; Phan, A. L. T.; Phan, P. T.; Nguyen, V. D.; Truong, T.; Le, N. T. H.; Le, D. T.; Phan, N. T. S. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 879.
 - 18 Tanimori, S.; Kashiwagi, H.; Nishimura, T.; Kiriata, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2531.
 - 19 Carrer, A.; Brion, J. D.; Messaoudi, S.; Alami, M. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5606.
 - 20 Yin, K.; Zhang, R.; *Org. Lett.* **2017**, 19, 1530.
 - 21 Aradi, K.; Tóth, B. L.; Tolnai, G. L.; Novák, Z. *Synlett.* **2016**, 27, 1456.
 - 22 Yuan, J.; Liu, S.; Qu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 4197.
 - 23 Moradillo, E. F.; Oki, M. C. M. *Quim. Nova* **2004**, 27, 332.
 - 24 Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; *Chem. Commun.* **1998**, 8, 853.

- 25 (a) Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 303 (b) Price, P. M.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2, 101. (c) Anatas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686.
- 26 Farias, L. A.; Fávaro, D. I. T. *Quim. Nova*, **2011**, 34, 1089.
- 27 Nowak, I.; Ziolek, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603.
- 28 (a) Tanabe, K.; *Catal. Today* **1990**, 8, 1. (b) Wachs, I. E.; Briand, L. E.; Jehng, J. M.; Burcham, L.; Gao, X. *Catal. Today* **2000**, 57, 323. (c) Tanabe, K.; Okazaki, S. *Appl. Catal. A: Gen.* **1995**, 133, 19. (d) Barbosa, S.; Dabdoub, M. J.; Hurtado, G. R.; Klein, S. I.; Baroni, A. C. M.; Cunha, C. *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, 313, 146.
- 29 (a) Sairre, M. I.; Bronze-Uhle, É. S.; Donate, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2705. (b) Gonçalves, V. L. C.; Pinto, B. P.; Silva, J. C.; Mota, C. J. A. *Catal. Today* **2008**, 133, 673. (c) Liu, Y.-H.; Wang, P.; Cheng, G.-T. *Monatsh. Chem.* **2013**, 144, 191.
- 30 Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração, Pereira, A. T.; de Oliveira, K. A.; Monteiro, R. S. PROCESSO DE PRODUÇÃO DE OXALATO AMONIACAL DE NÍOBIO E USO DO MESMO. C07C 51/16, B01J 23/16. BR nº PI 0403891-6 A. 15/09/2004; 16/05/2006. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual.
- 31 Mendes, S. R.; Thurow, S.; Penteado, F.; Silva, M. S.; Gariani, R. A.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Green Chem.* **2015**, 17, 4334.
- 32 Penteado, F.; Vieira, M. V.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Green Chem.* **2016**, 18, 6675.
- 33 Constable, D. J. C.; Gonzalez, C. J.; Henderson, R. K. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 133.
- 34 Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C.C. *Quím. Nova* **2003**, 26, 123.
- 35 Prado, A. G. S.; *Quím Nova* **2003**, 26, 738.
- 36 Vitória, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6761.
- 37 Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, M. A.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1531.
- 38 Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4614.
- 39 Hea, C.; Qiana, X.; Sun, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6072.

- 40 Capperucci, A.; Degl'Innocent, A.; Tiberi, C. *Synlett*. **2011**, 15, 2248.
- 41 Perin, G.; Silva, C. M.; Borges, E. L.; Goulart, H. A.; Silva, R. B.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Alves, D.; Schumacher, R. F. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 6238.
- 42 Mason, T. J. *Ultrason. Sonochem.* **2007**, 17, 476
- 43 Nuchter, M.; Ondruschka, B.; Jungnickel, A.; Muller, U. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 579.
- 44 Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26, 443.
- 45 Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, 27, 192.
- 46 Xavier, M. D.; Goldani, B. S.; Seus, N.; Jacob, R. G.; Barcellos, T.; Paixão, M. W.; Luque, R.; Alves, D. *Ultrason Sonochem.* **2017**, 34, 107.
- 47 Seus, N.; Goldani, B. S.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5, 1059.
- 48 Perin, G.; Araújo, D. R.; Nobre, P. C.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Roehs, J. A. *PeerJ*. **2018**, 6, 1.
- 49 Abenante, L.; Penteado, F.; Vieira, M. M.; Perin, G.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2018**, 49, 41.
- 50 Penteado, F.; Lopes, F. E.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 7113.
- 51 Wang, H-B.; Huang, J-M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1975.
- 52 K. Wadhwa, C. Yang, P. R. West, K. C. Deming, S. R. Chemburkar and R. E. Reddy, *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 4434.
- 53 Bergman, J.; Engqvist, R.; Stalhandske, C.; Wallberg, H.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 1033.
- 54 Yuan, J.; Liu, S.; Qu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 4197.
- 55 Nagaraj, M.; Sathiyamoorthy, S. Boominathan, M.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, 50, 1146.
- 56 Yusuf, A.; Habib, M. S.; Ziauddin.; Naz, B. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1965**, 38, 1654.
- 57 Bhagat, S. B.; Sutar, Y. S.; Manohar, Y.; Telvekar, V. N. *Asian J. Chem* **2018**, 30, 376.
- 58 Liu, X-C.; Lin, W.; Wang, H-Y.; Huang, Z-B.; Shi, D-Q. *J. Heterocyclic Chem.* **2014**, 51, 1036.

- 59 Manikandan, T. S.; Ramesh, R.; Shivalingegowda, N.; Krishnappagowda, L. N. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 1561.
- 60 Jin, Y.; Ke, Q.; Li, D.; Lei, Z.; Ling, Q.; Xu, J.; Cui, P. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 2812.