



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICA E DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**Novas Alternativas Catalíticas para a Síntese de Compostos
Heterocíclicos Nitrogenados**

Luiz Henrique Dapper

Pelotas, 30 de outubro de 2024.

Novas Alternativas Catalíticas para a Síntese de Compostos Heterocíclicos Nitrogenados

por

Luiz Henrique Dapper

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de
Pelotas, como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em
Ciências.**

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Coorientador: Prof. Dr. Filipe Vinícius Penteado Scaranaro

Pelotas, 30 de outubro de 2024.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a Defesa de Tese de
Doutorado intitulada:

**Novas Alternativas Catalíticas para a Síntese de Compostos
Heterocíclicos Nitrogenados**

Elaborada por:

Luiz Henrique Dapper

Como requisito parcial para obtenção do grau de

Doutor em Ciências

Comissão Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **EDER JOAO LENARDAO**
Data: 25/11/2024 11:42:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel

(Orientador)

Documento assinado digitalmente
 **ANGELITA MANKE BARCELLOS**
Data: 25/11/2024 21:24:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Angelita Manke Barcellos - FURG

Documento assinado digitalmente
 **GELSON PERIN**
Data: 26/11/2024 13:05:26-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Gelson Perin - UFPel

Documento assinado digitalmente
 **DIEGO DA SILVA ALVES**
Data: 26/11/2024 16:25:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Diego da Silva Alves - UFPel

Dedico esta tese aos meus pais (Eliane Dapper e André Dapper) e ao meu irmão (João Vitor Dapper). O amor e suporte de vocês é o que faz com que tudo seja possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por iluminar e proteger todos os meus caminhos.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha família, especialmente aos meus pais, André Dapper e Eliane Dapper, ao meu irmão, João Vitor Dapper, às minhas avós, Laide Dapper e Maria Eni Amaral, e ao meu avô Benno Dapper (*in memoriam*). Tudo na vida foi e sempre será por vocês.

Um agradecimento especial à minha namorada, Stéfani Dóro, por estar ao meu lado em todos os momentos, por ser minha fonte constante de amor e meu suporte inabalável. Também agradeço ao Nico, minha companhia e alegria diária.

Sou grato ao professor Eder João Lenardão, por toda orientação e apoio durante o período de graduação e doutorado. Também agradeço ao Filipe Penteado, pela coorientação e contribuição com os trabalhos desenvolvidos.

Agradeço aos meus colegas que estão ou já passaram pelo grupo LASOL e a todos do laboratório 208, especialmente à Kethelyn M. da Rosa e à Viviane T. Mena, cujas contribuições foram fundamentais para a obtenção dos resultados apresentados nesta tese.

Agradeço aos meus amigos, que mesmo a distância sempre se esforçaram para se fazer presentes. Entre eles, um agradecimento especial ao Gabriel Pereira da Costa, pela amizade e por toda ajuda, sem nunca medir esforços.

Sou grato a todos os professores que contribuíram para a minha trajetória acadêmica. Também a todos os professores, colegas e grupos de pesquisa parceiros. Agradeço ao professor Rodrigo O. M. A. de Souza, da UFRJ, por me receber em seu laboratório no período em que estive por lá, assim como ao seu grupo de pesquisa.

Por fim, agradeço a Universidade Federal de Pelotas, o Programa de Pós-graduação em Química e aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES, FAPERGS e FINEP.

RESUMO

Título: Novas Alternativas Catalíticas para a Síntese de Compostos Heterocíclicos Nitrogenados

Autor: Luiz Henrique Dapper

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Coorientador: Prof. Dr. Filipe Vinicius Penteado Scaranaro

Na presente tese, são apresentados e discutidos os resultados de três estudos voltados para o desenvolvimento de novas alternativas catalíticas para a síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados. Para alcançar esse objetivo, foram exploradas metodologias que alinham a síntese de compostos de alto valor agregado com os princípios da Química Verde, promovendo abordagens mais sustentáveis e limpas.

No primeiro estudo, foi desenvolvida uma metodologia para a obtenção *in situ* do complexo TBA(FeCl₃Br), formado pela reação entre FeCl₃ e brometo de tetrabutylamônio (TBAB) sob irradiação de luz visível. Este complexo fotocatalítico possibilitou a oxidação seletiva de álcoois primários a aldeídos, que atuam como intermediários sintéticos para a formação dos produtos desejados. Com o método desenvolvido, foram sintetizados 19 derivados de benzocalcogenazóis (17 benzotiazóis e 2 benzosselenazóis) e 15 derivados de quinazolinonas, com rendimentos que variaram de moderados a excelentes.

No segundo estudo, utilizou-se o oxalato amoniacal de nióbio (ANO) como um catalisador barato, de baixa toxicidade e alta eficiência na reação de Paal-Knorr para a síntese de pirróis *N*-substituídos. O método desenvolvido permitiu a síntese de 25 moléculas em rendimentos de até 99% em um curto tempo de reação e testes de reuso demonstraram a boa estabilidade do catalisador. O procedimento de batelada foi adaptado com sucesso para um sistema de fluxo contínuo, permitindo 96% de conversão dos materiais de partida no pirrol desejado com um tempo de residência de apenas 2 minutos ($STY = 2,5 \text{ g/h}^{-1}$).

Adicionalmente, foi desenvolvido um método que demonstra a primeira aplicação do ANO como catalisador em reações do tipo multicomponente para a síntese de 25 pirróis 3-nitroalquil-*N*-substituídos, inéditos na literatura, com rendimentos de até 93%. O método também demonstrou possibilidade de reutilização do ANO. Além disso, a redução do grupo nitro de um dos produtos para uma amina primária mostrou-se eficiente.

ABSTRACT

Title: New Catalytic Alternatives to the Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds.

Author: Luiz Henrique Dapper

Academic Advisor: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Academic Co-Advisor: Prof. Dr. Filipe Vinicius Penteado Scaranaro

In this thesis, the results of three studies focused on the development of new catalytic alternatives in the synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds are presented and discussed. New methodologies were explored that align the synthesis of high-value compounds with the principles of Green Chemistry, promoting more sustainable and clean approaches.

In the first study, a methodology was developed for the *in situ* preparation of TBA(FeCl₃Br), a complex formed by the reaction between FeCl₃ and tetrabutylammonium bromide (TBAB) under visible light irradiation. This photocatalytic complex enabled the selective oxidation of primary alcohols to aldehydes, that act as synthetic intermediates for the formation of the desired products. Using the developed method, nineteen benzochalcogenazoles (17 benzothiazoles and 2 benzoselenazoles) and fifteen quinazolinone derivatives were synthesized, with yields ranging from moderate to excellent.

In the second study, ammonium niobium oxalate (ANO) was used as a cheap, low-toxicity, and highly efficient catalyst in the Paal-Knorr reaction for the synthesis of *N*-substituted pyrroles. The developed method allowed the synthesis of twenty-five molecules in up to 99% yield in a short reaction time and reuse tests demonstrated the good stability of the catalyst. The batch procedure was successfully adapted to a continuous flow system, allowing for 96% conversion of the starting materials into the desired pyrrole with a residence time of only 2 minutes (STY = 2.5 g/h⁻¹).

Additionally, it was developed a method that demonstrates the first application of ANO as a catalyst in multicomponent reactions for the synthesis of 3-nitroalkyl-*N*-substituted pyrroles. A total of twenty-five so far unprecedented molecules were prepared, with yields of up to 93%. The method also showed the possibility of reusing ANO. Furthermore, the reduction of the nitro group in one of the products to a primary amine proved to be feasible.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1. Fotocatálise com complexos de ferro e procedimentos para a síntese de benzotiazóis e quinazolinonas	23
2.1.1. Fotoquímica e a utilização de complexos à base de ferro como fotocatalisadores	23
2.1.2. Síntese de benzotiazóis 2-substituídos a partir de álcoois e 2-aminotiofenol	33
2.1.3. Síntese de benzotiazóis 2-substituídos utilizando luz visível como fonte de energia alternativa, com aldeídos como materiais de partida	35
2.1.4. Métodos fotoquímicos para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos, com álcoois como materiais de partida	41
2.1.5. Síntese de benzotiazóis 2-substituídos empregando dissulfetos de bis(<i>o</i> -aminofenila) como alternativa ao uso de tióis	45
2.1.6. Síntese de quinazolinonas 2-substituídas a partir de álcoois, empregando métodos convencionais e fontes alternativas de energia, como micro-ondas (MO), ultrassom (US) e eletroquímica	50
2.1.7. Métodos fotoquímicos para a síntese de quinazolinonas 2-substituídas a partir de álcoois	55
2.2. Reação de Paal-Knorr para a obtenção de pirróis <i>N</i> -substituídos, reações multicomponentes, nitroalcanos e oxalato amoniacal de nióbio	67
2.2.1. Reação de Paal-Knorr para a síntese de pirróis <i>N</i> -substituídos	67
2.2.2. Métodos ambientalmente amigáveis para a reação de Paal-Knorr	69
2.2.3. Reações do tipo multicomponente e seus potenciais para a reação de Paal-Knorr	76
2.2.4. Nitroalcanos	80
2.2.5. Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO) e suas aplicações em síntese orgânica	82
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	90
3.1. Complexo TBA(FeCl ₃ Br) como fotocatalisador na ativação da ligação C(<i>sp</i> ³)-H em álcoois para a síntese de heterociclos nitrogenados	91

3.2. Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO) como catalisador eficiente na síntese Paal-Knorr de pirróis <i>N</i> -substituídos	108
3.3. Síntese multicomponente de pirróis 3-nitroaquil- <i>N</i> -substituídos catalisada por ANO	117
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	129
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	132
5.1. Equipamentos e Métodos de Análise	133
5.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	133
5.1.2. Cromatografia em Coluna (CC).....	133
5.1.3. Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massa (CG-EM).....	133
5.1.4. Espectrometria de Massa de Alta Resolução (EMAR)	133
5.1.5. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	133
5.1.6. Ponto de Fusão (P. F.).....	134
5.2. Procedimentos Experimentais.....	134
5.2.1. Complexo TBA(FeCl ₃ Br) como fotocatalisador na ativação da ligação C(<i>sp</i> ³)-H em álcoois para a síntese de heterociclos nitrogenados	134
5.2.1.1. Procedimento geral para a síntese de benzocalcogenazóis 2-substituídos 3a-3y	134
5.2.1.2. Procedimento geral para a síntese de quinazolinonas 2-substituídas 5a-5p	135
5.2.2. Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO) como catalisador eficiente na síntese Paal-Knorr de pirróis <i>N</i> -substituídos.....	135
5.2.2.1. Procedimento geral para a síntese de 2,5-dimetilpirróis 8a-8y.....	135
5.2.2.2. Síntese do 2,5-dimetil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol 8a em condições de fluxo (reação de 2 minutos)	135
5.2.3. Síntese multicomponente de pirróis 3-nitroaquil- <i>N</i> -substituídos catalisada por ANO	136
5.2.3.1. Procedimento geral para a síntese de 2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-ariletil)-1- <i>aril</i> -pirróis 10a-10t	136
5.2.3.2. Procedimento geral para a síntese de 2,5-dimetil-3-(2-nitro-1- <i>ariletil</i>)-1-butil-pirróis 10u-10y	136

5.2.3.3. Procedimento para a síntese de 2-(1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)-2-feniletan-1-amina 10a'	136
5.2.3.4. Otimização de Reação: Planejamento de Experimentos	137
6. DADOS ESPECTRAIS	138
7. ESPECTROS SELECIONADOS	169
8. REFERÊNCIAS	256

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Estudo de otimização para a síntese do composto 3a	93
Tabela 2. Estudo de otimização para a síntese do composto 8a	109
Tabela 3. Otimização de reação pelo protocolo <i>OFAT</i>	118
Tabela 4. Planejamento de otimização de reação.	119
Tabela 5. Otimização de reação pelo planejamento DoE.	119
Tabela 6. Análise de otimização de reação.....	120

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de heterociclos.....	15
Figura 2. Exemplos de heterociclos nitrogenados presentes na estrutura de um herbicida, um inseticida e alguns fármacos.....	16
Figura 3. Exemplos de fármacos contendo o núcleo benzotiazol.....	16
Figura 4. Exemplos de fármacos contendo o núcleo quinazolinona.....	17
Figura 5. Exemplos de pirróis bioativos.....	18
Figura 6. Mecanismos gerais de catálise fotorredox e via transferência do átomo de hidrogênio. Adaptado do trabalho de Reischauer e Pieber.	24
Figura 7. Estrutura molecular do Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO).	83
Figura 8. Geometrias otimizadas e funções de localização de elétrons de 4 , 2a e 2c	98
Figura 9. Experimentos “On/Off” para a síntese do produto 5a . O progresso reacional foi acompanhado por análises de CG-EM.....	101
Figura 10. Espectro UV-Vis normalizado do FeCl ₃ , TBAB e de uma mistura TBAB + FeCl ₃ em solução de MeCN.	102
Figura 11. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3v	104
Figura 12. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 3v	105
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) do composto 5e	106
Figura 14. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) do composto 5e	107
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 8t	115
Figura 16. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 8t	116
Figura 17. a) Diagrama de Pareto dos efeitos; b) Rendimentos reacionais previstos.	120
Figura 18. Gráfico de superfície da otimização da reação pelo DoE.....	120
Figura 19. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 10c	126
Figura 20. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 10c	127

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- δ - Deslocamento Químico (ppm)
- ANO – Ammonium Niobium Oxalate (Oxalato Amoniacal de Nióbio)
- CC – Cromatografia em Coluna
- CCD – Cromatografia em Camada Delgada
- CDCl_3 – Clorofórmio Deuterado
- CG-EM – Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massa
- DCE – Dicloroetano
- DFT – *Density Functional Theory* (Teoria do Funcional da Densidade)
- DMF – Dimetilformamida
- $\text{DMSO-}d_6$ – Dimetilsulfóxido Deuterado
- DoE – *Design of Experiments* (Planejamento de Experimentos)
- DPE - 1,1-Difeniletileno
- EMAR – Espectrometria de Massa de Alta Resolução
- FC – Fotocatalisador
- GDE – Grupo Doador de Elétrons
- GRE – Grupo Retirador de Elétrons
- HAT – *Hydrogen Atom Transfer* (Transferência de Átomo de Hidrogênio)
- J – Constante de Acoplamento (Hz)
- LED - *Light-Emitting Diode* (Diodo Emissor de Luz)
- MO – Micro-ondas
- OFAT – *One Factor at a Time* (Um Fator de Cada Vez)
- P. F. – Ponto de Fusão
- RMN – Ressonância Magnética Nuclear
- SET – *Single Electron Transfer* (Transferência de Um Único Elétron)
- STY – *Space-Time Yield* (Rendimento Espaço-Tempo)
- t.a. – Temperatura Ambiente
- TBAB – *Tetrabutylammonium Bromide* (Brometo de Tetrabutilamônio)
- TBACl – *Tetrabutylammonium Chloride* (Cloreto de Tetrabutilamônio)
- TBHP - *tert-Butyl Hydroperoxide* (Hidroperóxido de *terc*-Butila)
- TEMPO - (2,2,6,6-Tetrametilpiperidi-1-*nil*)oxil
- US - Ultrassom
- UV-Vis – Ultravioleta-Visível
- λ – Comprimento de Onda (nm)

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Os heterociclos são compostos cíclicos que possuem, na estrutura de seu anel, pelo menos um átomo diferente do carbono, chamado heteroátomo. Os heteroátomos mais comuns são nitrogênio, oxigênio e enxofre, embora elementos como selênio, fósforo e silício também possam formar ligações covalentes estáveis em sistemas cíclicos (Figura 1).¹

Essa classe de compostos, explorada desde o século XIX, não apenas exhibe uma diversidade estrutural interessante e elevada aplicabilidade em transformações orgânicas, mas também se torna notável pela sua relevância biológica e medicinal, uma vez que grande parte dos medicamentos comercializados atualmente contém em suas estruturas um ou mais heterociclos. Além disso, esses compostos também desempenham uma função estrutural em mecanismos essenciais para o desenvolvimento e manutenção da vida, como por exemplo os aminoácidos, as vitaminas e o DNA.²⁻³

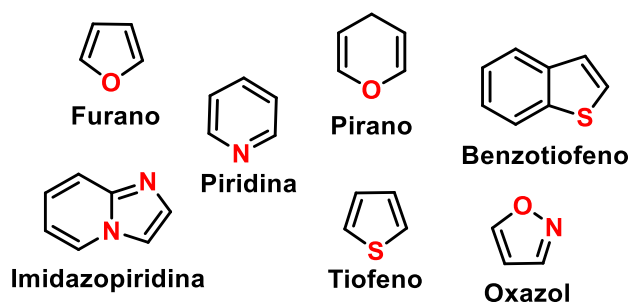


Figura 1. Exemplos de heterociclos.

Dentre os compostos heterocíclicos, destacam-se os heterociclos nitrogenados, compostos que contêm ao menos um nitrogênio como heteroátomo. São substâncias de ocorrência natural, no geral de caráter básico, que podem ser encontrados no reino vegetal na forma de alcaloides, uma das primeiras classes de produtos naturais isoladas e estudadas, para após, abranger o enorme conjunto de estruturas que contemplam os anéis cíclicos contendo nitrogênio.⁴ Ainda, a relevância destes compostos não se restringe somente à síntese e modificação de produtos químicos, mas também às suas propriedades agroquímicas e medicinais. Por exemplo, essas substâncias desempenham um papel fundamental como componentes de uma série de herbicidas e inseticidas, protegendo culturas agrícolas contra pragas e doenças.⁵ Adicionalmente, muitos fármacos mundialmente conhecidos utilizam heterociclos nitrogenados como base estrutural para o tratamento das mais diversas doenças, como o Zolpidem, utilizado no tratamento da insônia, a

Ritalina, um estimulante do sistema nervoso central, o Fluconazol, um anti-fúngico e a Amoxicilina um antibiótico (Figura 2).⁶

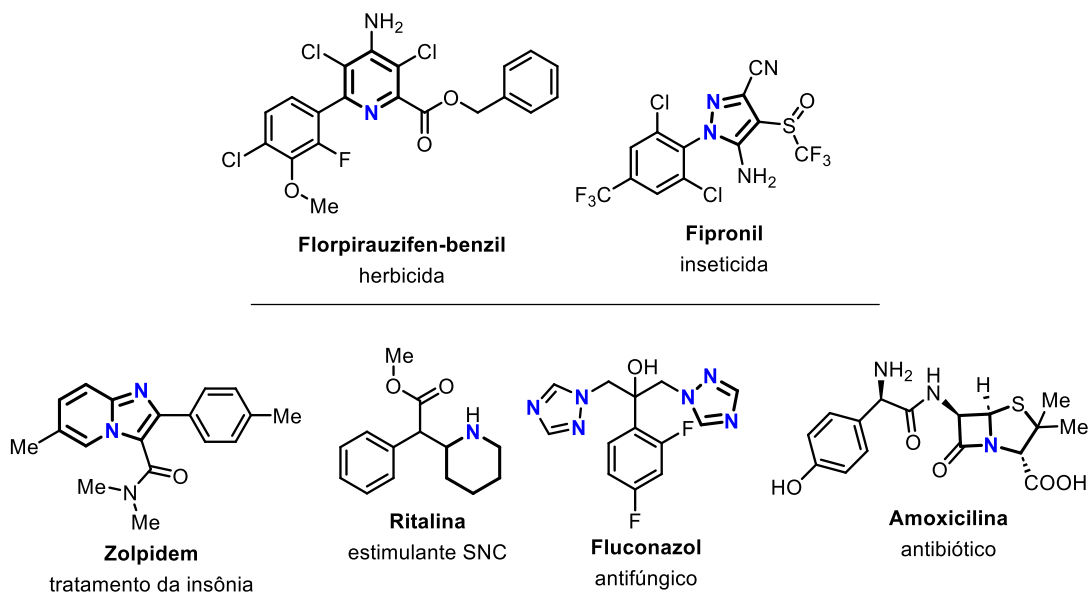


Figura 2. Exemplos de heterociclos nitrogenados presentes na estrutura de um herbicida, um inseticida e alguns fármacos.

Dentre os compostos heterocíclicos nitrogenados destaca-se neste trabalho o benzotiazol, um heterociclo nitrogenado bicíclico, com hibridização sp^2 e 10 elétrons π , cuja estrutura é constituída por um anel benzênico fundido às posições 4 e 5 de um anel tiazol.⁷ Os benzotiazóis foram relatados na literatura pela primeira vez em 1879, no trabalho de A.W. Hofman,⁸ e ao longo dos anos esse núcleo vem conservando um vasto e potencial interesse de estudo, uma vez que seus derivados possuem diversas aplicações industriais, como corantes⁹, polímeros¹⁰ e antioxidantes.¹¹ Além disso, compostos derivados do benzotiazol também são amplamente aplicados na indústria farmacêutica, sendo componentes estruturais de medicamentos com as mais diversas atividades, como por exemplo o Riluzol, medicamento utilizado para o tratamento de esclerose lateral amiotrófica (ELA)¹², a Tioflavina-T, utilizada para detectar fibrilas β -amiloide depositadas no cérebro, para o diagnóstico de Alzheimer¹³ e a Etozlamida, utilizada para a inibição da anidrase carbônica¹⁴, entre outros (Figura 3).

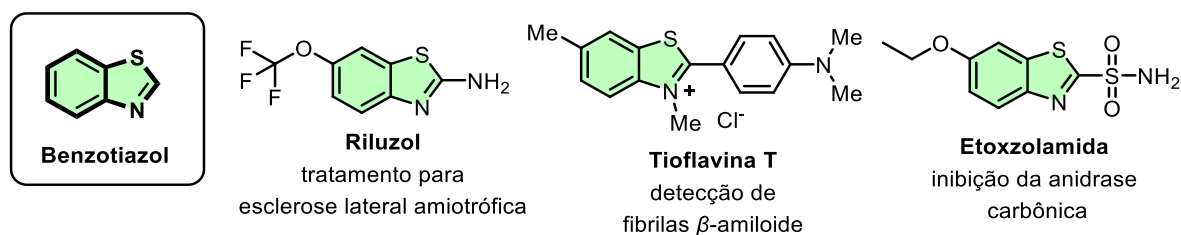


Figura 3. Exemplos de fármacos contendo o núcleo benzotiazol.

Outro composto heterocíclico nitrogenado relacionado a este trabalho é o núcleo das quinazolinonas, cuja estrutura base representa uma pirimidona fundida a um anel benzênico. Elas podem ser classificadas em três tipos, dependendo da posição do grupo carbonílico, as 2-(1*H*)quinazolinonas, as 4-(3*H*)quinazolinonas e as 2,4-(1*H*,3*H*)quinazolinadionas (Figura 4). Dentre estas, a 4-(3*H*)quinazolinona é a forma que prevalece, estando presente em diversas vias biossintéticas.¹⁵ A primeira síntese do núcleo quinazolinona ocorreu em 1869, em um trabalho de P. Griess, em que a 2-ciano-4(3*H*)-quinazolinona foi obtida a partir de uma reação entre o ácido antranílico e cianogênios.¹⁶ Ainda, as quinazolinonas destacam-se por serem extremamente estáveis frente a reações de oxidação, redução, hidrólise, entre outras.¹⁷

Portanto, além de suas aplicações sintéticas e sua versatilidade química, as quinazolinonas também são componentes estruturais de aproximadamente 150 alcaloides de ocorrência natural, podendo ser isoladas de famílias do reino vegetal, animal e de microrganismos.¹⁸ Com base nisso, as propriedades das quinazolinonas abrangem diversos campos, como a química de materiais, compondo a estrutura de polímeros¹⁹ e corantes²⁰, mas especialmente em substâncias com atividade farmacológica, como por exemplo a Metaqualona²¹, a Balaglitazona²² e a Febrifugina²³ (Figura 4).

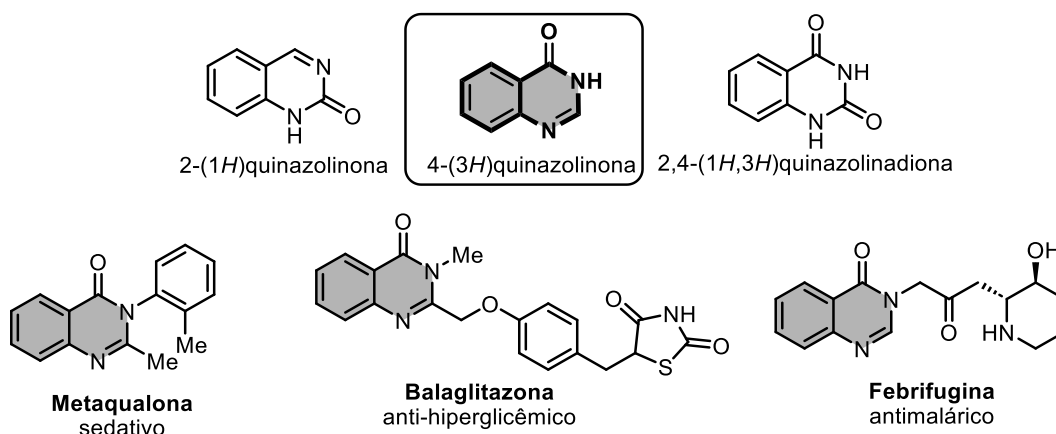


Figura 4. Exemplos de fármacos contendo o núcleo quinazolinona.

Além destes compostos mencionados, o pirrol é outro heterociclo nitrogenado de grande destaque, descoberto em 1834 como um componente do alcatrão do carvão.²⁴ Posteriormente, pesquisas revelaram que o núcleo pirrólico também pode ser extraído de óleo de ossos.²⁵ Atrelado a isso, é de grande interesse dos químicos orgânicos a busca por procedimentos para obtenção desse componente estrutural importante, uma vez que além dos potenciais sintéticos e da diversa aplicabilidade em materiais funcionais, como corantes e polímeros,²⁶ o pirrol possui grande destaque

por suas atividades biológicas, em virtude de estar presente na estrutura de porfirinas naturais, por exemplo a hemoglobina e a clorofila,²⁷ e em diversos medicamentos comercializados mundialmente com atividades anti-tumoral, anti-inflamatória e antilipidêmica (Figura 5).²⁸

Nesse contexto, com o passar dos anos, diversas metodologias sintéticas foram desenvolvidas com o objetivo de obter essa unidade essencial. Entre elas, a condensação de Paal-Knorr, desenvolvida a partir dos trabalhos de Carl Paal²⁹ e Ludwig Knorr,³⁰ é uma estratégia sintética bastante valorizada, muito por conta da simplicidade dos substratos e do fácil protocolo envolvido, permitindo a conversão de sistemas dicarbonílicos em furanos, tiofenos ou pirróis.³¹

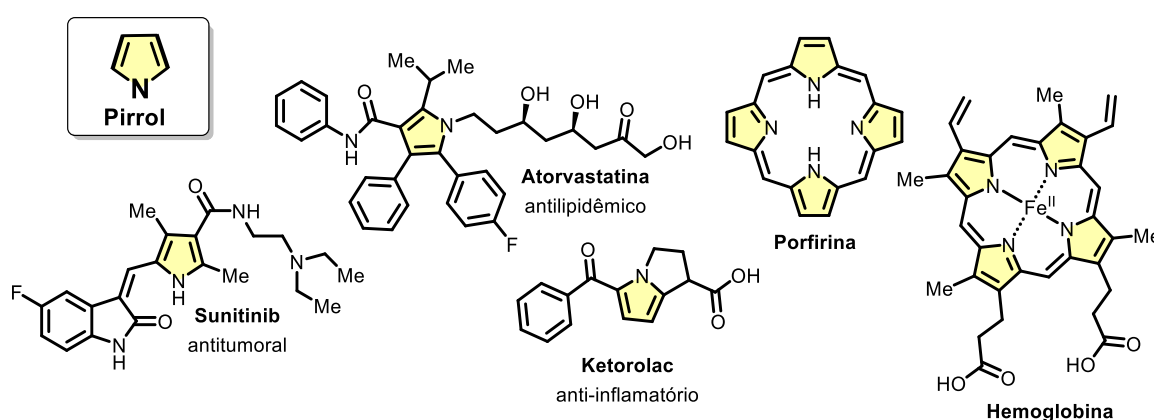


Figura 5. Exemplos de pirróis bioativos.

Sendo assim, dada a importância dos heterociclos nitrogenados, especialmente os três supracitados, a ampliação de pesquisas acerca desenvolvimento de novas alternativas sintéticas para a obtenção dessas moléculas através de protocolos sustentáveis, que possam gerar menos resíduos, e por consequência, menos custos, se torna uma desafiadora, mas essencial tarefa, podendo contribuir, tanto de forma sintética, otimizando processos, quanto na química medicinal. Arelado a isso, nos últimos anos, grandes laboratórios vêm unindo esforços com o intuito de minimizar a poluição e promover a saúde pública. Em 2005 foi formada a *Pharmaceutical Roundtable* pela ACS-GCI (*American Chemical Society - Green Chemistry Institute*) (www.acsgcipr.org), em que grandes indústrias farmacêuticas se uniram para debater e implementar estratégias buscando prevenir resíduos, utilizar matérias-primas renováveis e reagentes e solventes mais seguros, considerando a saúde humana e o meio ambiente.

Com base nisso, uma alternativa para tornar os processos químicos, tanto a nível industrial quanto a nível laboratorial, mais limpos é a utilização de métricas da

Química Verde. A Química Verde é uma filosofia que visa a diminuição de danos à saúde humana e ao meio ambiente causados pela atividade química. Ela foi desenvolvida em 1998 por Paul Anastas e John Warner, e busca a integração de princípios ambientais e econômicos desde a fase de escolha da matéria-prima, passando pela produção, utilização e até o descarte do produto após sua utilização.^{32,33}

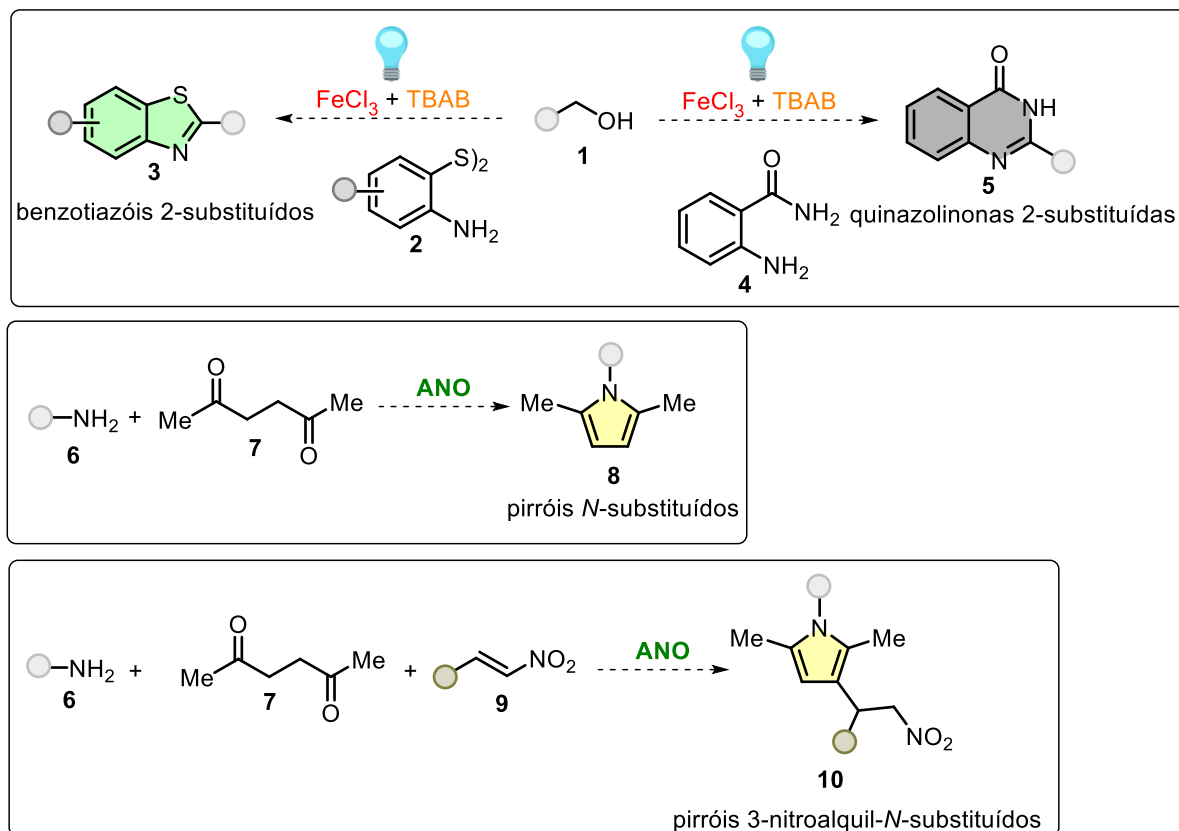
A Química Verde se baseia em 12 princípios fundamentais, são eles: 1. Prevenção 2. Economia de átomos. 3. Síntese química menos perigosa. 4. Desenho de produtos seguros. 5. Solventes e auxiliares mais seguros. 6. Busca pela eficiência de energia. 7. Uso de fontes renováveis de matéria-prima. 8. Evitar a formação de derivados. 9. Catálise. 10. Desenho para a degradação. 11. Análise em tempo real para a prevenção da poluição. 12. Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes. Dentre estes, destacam-se no presente trabalho especialmente os princípios #2, #6 e #9.³³

O princípio #2, que é a economia de átomos, tem como propósito o desenho de metodologias sintéticas que possam incluir ao máximo os materiais de partida no produto final e, assim, promover a minimização de resíduos gerados ao meio. O princípio #6, que é a busca pela eficiência energética, ressalta que os impactos econômicos e ambientais causados pela geração de energia utilizada nas transformações químicas precisam ser reconhecidos para, sempre que possível, conduzir os processos reacionais à temperatura e pressão ambientes. Neste sentido, a utilização de fontes alternativas de energia (no caso, a fotoquímica), que possam substituir a utilização de métodos de aquecimento convencionais deve ser incentivada. Finalmente, o princípio #9, a catálise, tem como propósito a utilização de reagentes em quantidades catalíticas em detrimento a reagentes em quantidade estequiométrica, ainda mais se os catalisadores utilizados apresentarem características brandas e seletivas de trabalho.^{33,34}

Sendo assim, o objetivo dos trabalhos apresentados nesta tese de doutorado parte da utilização de métodos ambientalmente amigáveis para a síntese de compostos de suma importância na química sintética e farmacêutica, como é o caso dos benzotiazóis, quinazolinonas e pirróis. Para isso, diferentes estratégias foram propostas.

O propósito do primeiro trabalho descrito nesta tese foi a utilização de um complexo fotocatalítico à base de ferro, formado *in situ*, para a oxidação de álcoois primários a aldeídos, com o intuito de sintetizar derivados de benzotiazóis e

quinazolinonas sob irradiação de luz visível. No segundo trabalho, buscou-se explorar o Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO) como um catalisador eficiente e reutilizável na reação de Paal-Knorr, visando a síntese de pirróis *N*-substituídos à temperatura ambiente. Por fim, no terceiro trabalho, objetivou-se aplicar o ANO como catalisador na síntese e nitroalquilação de pirróis *N*-substituídos através de uma abordagem multicomponente (Esquema 1).



Esquema 1. Objetivos gerais da presente tese.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura desta tese será estruturada em duas partes principais. Na primeira parte, será abordada a utilização da fotocatalise, com ênfase nos métodos que utilizam complexos de ferro como fotocatalisadores para promover reações orgânicas. Também serão discutidas diversas metodologias relevantes para a síntese de benzotiazóis e quinazolinonas, correlacionando-as com os resultados obtidos durante o doutorado. Na segunda parte, a revisão focará nas metodologias para a síntese de pirróis por meio da reação de Paal-Knorr, explorará a importância das reações multicomponentes e, por fim, analisará protocolos que empregam ANO como catalisador para promover transformações orgânicas.

Assim, a primeira etapa da revisão bibliográfica será subdividida em diferentes tópicos. Esses tópicos abordarão aspectos fundamentais e metodológicos relacionados à fotoquímica e à estratégias de síntese de benzotiazóis e quinazolinonas:

- Fotocatálise com complexos de ferro e procedimentos para a síntese de benzotiazóis e quinazolinonas.
- Fotoquímica e a utilização de complexos à base de ferro como fotocatalisadores;
- Síntese de benzotiazóis 2-substituídos a partir de álcoois e 2-aminotiofenol;
- Síntese de benzotiazóis 2-substituídos utilizando luz visível como fonte de energia alternativa, com aldeídos como materiais de partida;
- Métodos fotoquímicos para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos, com álcoois como materiais de partida;
- Síntese de benzotiazóis 2-substituídos empregando dissulfetos de bis(*o*-aminofenila) como alternativa ao uso de tióis;
- Síntese de quinazolinonas 2-substituídas a partir de álcoois, empregando métodos convencionais e fontes alternativas de energia, como micro-ondas (MO), ultrassom (US) e eletroquímica;
- Métodos fotoquímicos para a síntese de quinazolinonas 2-substituídas a partir de álcoois.

Da mesma forma, a segunda parte da revisão foi estruturada seguindo a mesma abordagem. Assim, esta seção está subdividida em:

- Reação de Paal-Knorr para a obtenção de pirróis *N*-substituídos, reações multicomponentes, nitroalcanos e oxalato amoniacal de níobio.
- Reação de Paal-Knorr para a síntese de pirróis *N*-substituídos;

- Métodos ambientalmente amigáveis para a reação de Paal-Knorr;
- Reações do tipo multicomponente e seus potenciais para a reação de Paal-Knorr;
- Nitroalcanos;
- Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO) e suas aplicações em síntese orgânica.

2.1. Fotocatálise com complexos de ferro e procedimentos para a síntese de benzotiazóis e quinazolinonas

2.1.1. Fotoquímica e a utilização de complexos à base de ferro como fotocatalisadores

Apesar das reações químicas induzidas por luz solar sempre terem ocorrido, desde muito antes dos primórdios da humanidade, os estudos humanos acerca das modificações químicas provocadas por luz visível ainda podem ser considerados recentes, ao serem comparados com os anos em que existe vida na terra.³⁵ Com base nisso, da mesma forma que a fotossíntese absorve energia solar para produzir transformações orgânicas, processando água e gás carbônico e liberando oxigênio e glicose³⁶, a fotocatálise surgiu com inspiração na natureza, visando o aproveitamento e conversão da energia solar para produzir as modificações sintéticas.³⁷ O conceito basicamente consiste em uma modificação química a partir da absorção de radiação ultravioleta, visível ou infravermelho por um substrato cromóforo, o fotocatalisador, que é promovido de seu estado fundamental para um estado mais energético, podendo sofrer vários processos químicos e físicos e possibilitando as reações químicas entre os matérias de partida.³⁸

Na busca inerente por métodos químicos, seja a nível laboratorial quanto industrial, que possam abordar propostas sintéticas que levam a uma química mais limpa, gerando menos resíduos, menos toxicidade e menos custos, considerando o impacto ambiental e econômico gerado pela atividade química. Em união com o princípio #6 da Química Verde, a eficiência energética, na busca por fontes alternativas de energia, a fotoquímica surge como uma opção extremamente interessante. A luz pode ser considerada um reagente ambientalmente amigável frente a métodos térmicos convencionais, seu consumo energético pode facilmente ser controlado pelo comprimento de onda ou potência da luz utilizada, ela não é considerada tóxica, não produz resíduos, visto que ocorre a partir de absorção de fótons, e pode ser obtida a partir de fontes renováveis.^{38,39}

A fotocatalise pode ocorrer através de mecanismos gerais distintos, dentre eles a catálise fotorredox tem sido uma das mais exploradas em síntese orgânica.^{40,41} Nesse mecanismo, o catalisador em seu estado excitado (FC^*) é capaz de receber ou doar um elétron, através do mecanismo de transferência de um elétron (SET), por conta de ciclos oxidativos ou redutivos, de acordo com os materiais de partida que envolvem a reação. Durante o ciclo oxidativo, o catalisador reduz um aceptor de elétrons **A**, e é oxidado a seu estado radical cátion. Após, esse catalisador oxidado pode aceitar um elétron, também via SET , para recomençar o ciclo catalítico. O ciclo redutivo acontece da mesma maneira, mas ao inverso, o catalisador oxida um doador de elétrons e é reduzido. Após, ele pode doar um elétron para um aceptor e reestabelecer o ciclo. (Figura 6-I).⁴² Outro mecanismo fotocatalítico que deve ser considerado é o via transferência do átomo de hidrogênio, de forma que o fotocatalisador atua clivando uma ligação C-H de um substrato envolvido na reação, também através do mecanismo de SET (Figura 6-II).^{42,43}

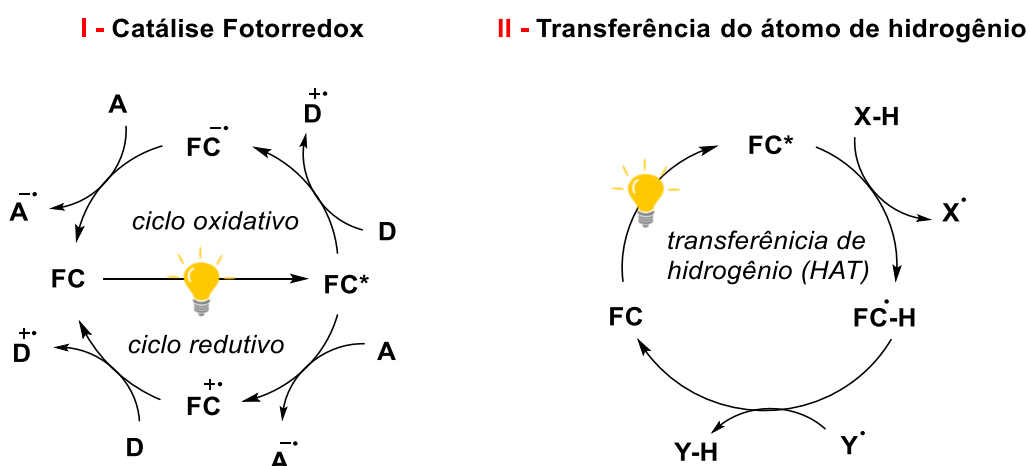


Figura 6. Mecanismos gerais de catálise fotorredox e via transferência do átomo de hidrogênio.

Adaptado do trabalho de Reischauer e Pieber.⁴²

No âmbito da catálise fotorredox, é extremamente conveniente a utilização de fotocatalisadores à base de metais de transição, uma vez que a possibilidade de modificação do ligante, assim como a escolha do contra íon proporciona possíveis ajustes no comprimento de onda de absorção e consequentemente nas propriedades fotorredox do complexo. Além disso, esses metais de transição podem ser encontrados em diferentes estados de oxidação, facilitando sua versatilidade para ativar os substratos que envolvem o meio reacional.^{44,45}

Dentre os metais de transição utilizados, complexos à base de rutênio e irídio são destaque no ramo da fotoquímica sintética, sendo encontrados em diversas

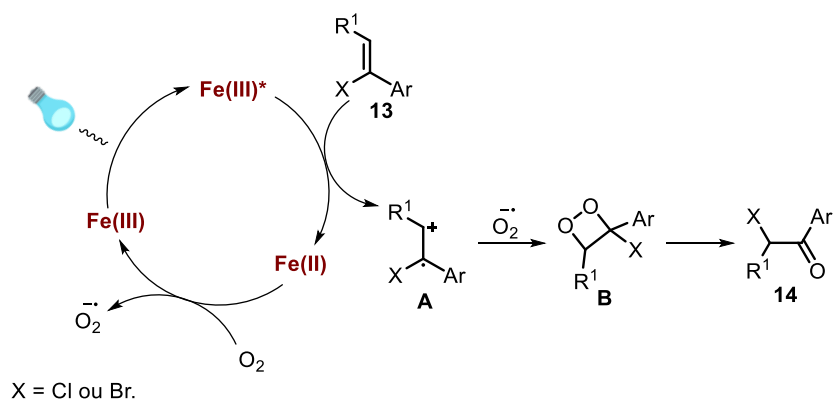
reações fotocatalíticas, muito por conta de sua eficiência em transferências de carga metal-ligante e principalmente pela forte absorção de luz-visível, podendo gerar estados excitados por um período prolongado. Entretanto, apesar das grandes vantagens da aplicação de fotocatalisadores à base de irídio e rutênio, muitas vezes suas aplicações em síntese podem ser limitadas por conta da escassez desses elementos na natureza, e consequentemente, levando a um custo elevado, impossibilitando muitas vezes a escalabilidade de métodos desenvolvidos em laboratórios para aplicações industriais.^{44,46}

Sendo assim, é intrínseca a busca dos químicos sintéticos pela utilização de metais de transição baratos, ambientalmente amigáveis, abundantes na crosta terrestre e de fácil acesso, que possam absorver luz visível, se complexar com ligantes e atuar de forma fotocatalítica para promover as transformações orgânicas. Nesse contexto, certamente o ferro destaca-se nessa busca, uma vez que é o segundo metal (atrás apenas do alumínio) e o quarto elemento químico mais abundante na crosta terrestre.⁴⁷ Assim, apesar de todos os benefícios da utilização do ferro, sua aplicabilidade como fotocatalisador em síntese orgânica ainda é um pouco limitada frente aos metais raros listados anteriormente, muito por conta de limitações nas propriedades fotofísicas e fotoquímicas dos compostos à base de ferro.^{44,48} Como o raio atômico do ferro é menor, possui seus elétrons da camada mais energética mais próximos ao núcleo, fazendo que a intensidade no seu campo de ligação seja mais fraca. Logo, os complexos de ferro possuem um estado de excitação com menor vida útil para uma transferência de carga metal-ligante, desfavorecendo processos de transferência de elétrons, apresentando uma menor fotoluminescência e, consequentemente, limitando as investigações fotofísicas.^{44,49}

Portanto, embora alguns desafios sejam inerentes para a utilização de complexos de ferro em sistemas fotocatalíticos, as vantagens acerca desse metal de transição abundante, barato e com propriedades promissoras se tornaram ao longo dos anos uma motivação para a busca por alternativas sintéticas para aplicá-los como fotocatalisadores em reações químicas. Uma vez que nem sempre são necessários estados de transição de longa duração em seu estado de excitação, como é o caso dos fotocatalisadores à base de irídio ou rutênio, complexos de ferro formados *in situ*, capazes de formar intermediários radicalares reativos no meio reacional, iniciando processos fotorredox, de transferência de hidrogênio ou de transferência de carga metal-ligante vem sendo ativamente explorados em diversos tipos de reações orgânicas.

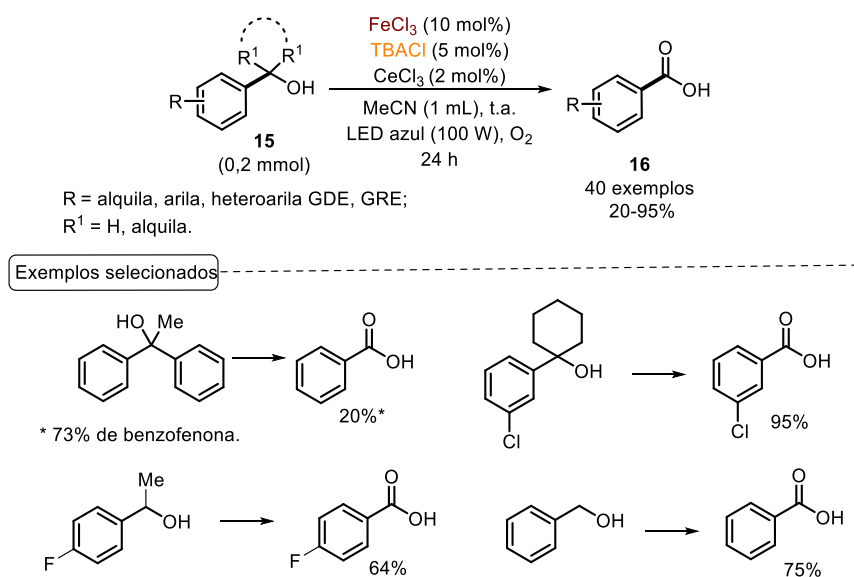
Baseando-se nisso, Qiao, Jiang e colaboradores⁵⁰, em 2018 desenvolveram uma nova classe de fotocatalisadores à base de ferro, os complexos tetra-halogenoferrato(III). No trabalho descrito, os autores utilizaram complexos que podem ser facilmente preparados utilizando brometo de tetrabutilamônio (TBAB) ou brometo de lítio (LiBr) e que possuem grande absorção de luz visível, para assim poder atuar no sistema fotocatalítico buscando a foto-oxigenação de C(sp³)-H benzílico e a transposição aeróbica oxidativa de haletos vinílicos de forma seletiva. Inicialmente, para as reações de foto-oxidação, os autores partiram de 0,2 mmol do material de partida **11**, utilizando uma quantidade equimolar de 5 mol% cada de FeCl₃·6H₂O e LiBr em MeCN, sob atmosfera aberta e irradiação de LED azul de 3 W. Seguindo esse procedimento, foram oxidadas 19 moléculas com rendimentos que variaram de 35 a 99% (Esquema 2). Já para transposição aeróbica oxidativa seletiva dos haletos vinílicos, a condição reacional partiu de 0,2 mmol de **13**, utilizando como complexo fotocatalítico 0,5 mol% de *n*-Bu₄N(FeCl₃)Br formado *in situ* a partir do FeCl₃·6H₂O e do TBAB, também em MeCN como solvente sob atmosfera de O₂. Nessas condições, 23 α -halocetonas **14** puderam ser isoladas com alta seletividade em rendimentos entre 33 e 90% (Esquema 2).

Estudos de absorção de luz visível ainda foram realizados para diferentes complexos à base de ferro em MeCN, buscando entender os potenciais de absorção UV-Vis. Como resultado, obtiveram que frente aos outros analisados (FeCl₃·6H₂O, PhMe₃N(FeCl₃Br), Li(FeCl₃Br) e TBA(FeCl₄)), o complexo TBA(FeCl₃Br) apresentou uma intensidade de absorção ligeiramente superior na faixa entre 400 e 500 nm. Além disso, a estrutura do complexo TBA(FeCl₃Br) oriunda da mistura entre FeCl₃·6H₂O e TBAB em MeCN foi confirmada e analisada por cristalografia de difração de raios X de cristal único.



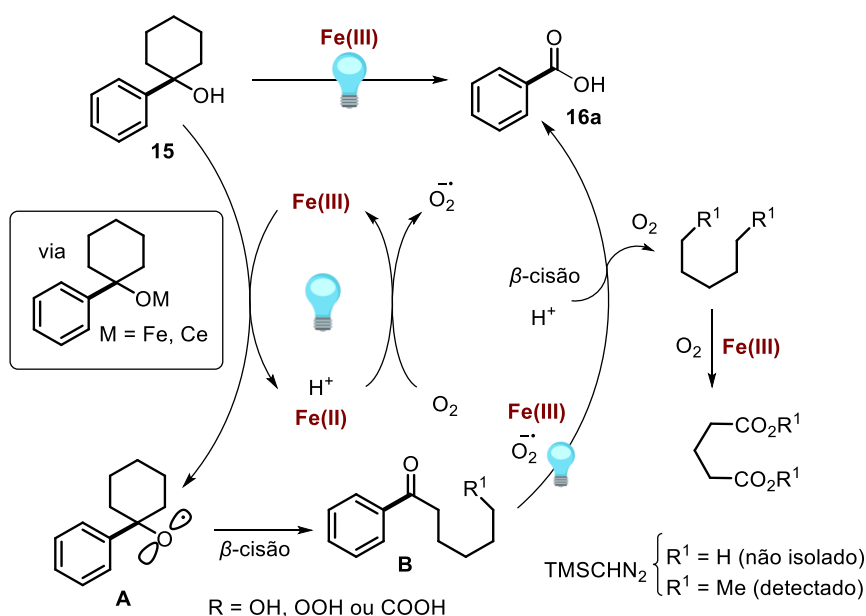
Esquema 3. Mecanismo proposto para a transposição aeróbica oxidativa utilizando um complexo fotocatalítico à base de ferro.⁵⁰

Em 2021, Zeng e seu grupo de pesquisa⁵¹ desenvolveram uma metodologia mediada por luz visível para a oxidação de álcoois **15** para ácidos **16** via clivagem α -C-C fotocatalisada por complexos de ferro, em um mecanismo de transferência de carga metal-ligante. Pela primeira vez, foi relatada a oxigenação de álcoois terciários simples. Ao longo da pesquisa, 40 diferentes álcoois **15** foram submetidos à esse método e oxidados a ácidos em rendimentos entre 20 e 95% (Esquema 4). A proposta da utilização desse complexo fotocatalítico foi, além de ser um metal bastante abundante seus compostos serem baratos, complexos à base de ferro possuem absorbância luminosa e para este trabalho, se mostraram extremamente eficientes na geração de radicais alcóxi oriundos dos álcoois, promovendo a clivagem α -C-C. Assim, além do complexo TBA(FeCl₄), a adição de uma pequena quantidade de CeCl₃ ao sistema catalítico se mostrou um elemento chave para aumentar a transferência de carga metal-ligante.



Esquema 4. Clivagem oxidativa da ligação α -C-C de álcoois utilizando um fotocatalisador à base de ferro.⁵¹

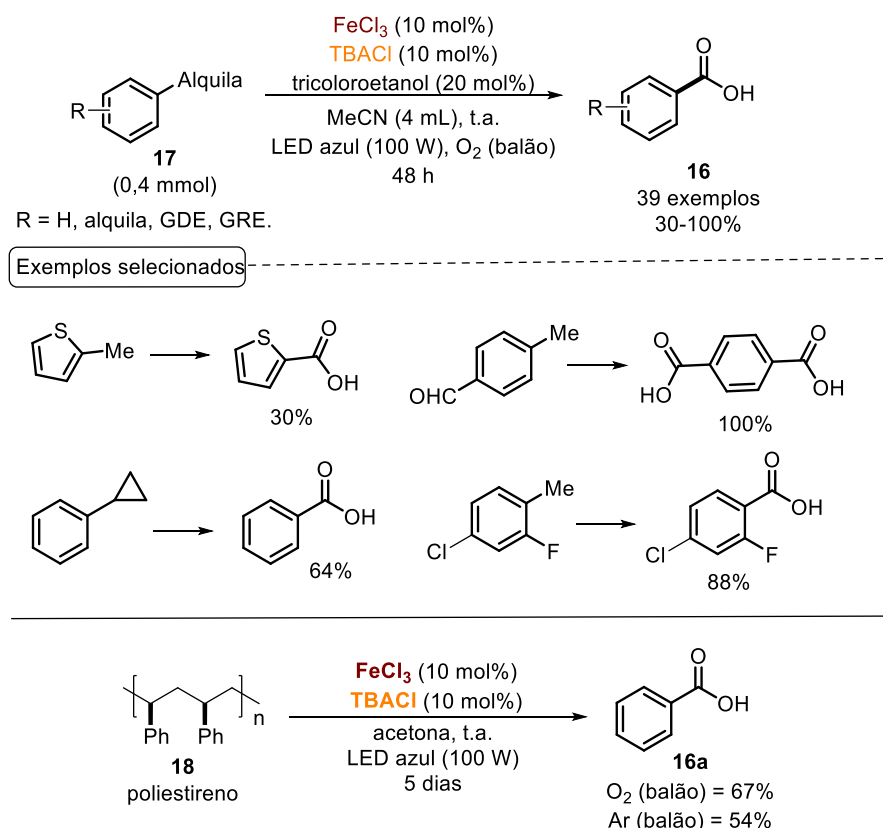
No mecanismo reacional proposto, o primeiro passo é a transferência de carga metal-ligante mediada por luz visível, através de intermediários Fe-alcóxidos e Ce-alcóxidos, gerando o intermediário radicalar **A**. Após, uma β -cisão via radicalar promove a quebra da ligação C-C formando o intermediário **B**, uma cetona. Subsequentemente, ocorre uma transferência de um elétron (*SET*) entre o oxigênio molecular e o composto de Fe(II) para regenerar o composto de Fe(III) e gerar o radical ânion superóxido, que atua na funcionalização α -oxidativa da cetona previamente formada **B**. Por fim, o fragmento gerado a partir do álcool **15d** é oxidado para ácido glutárico, cujo produto de metilação com TMSCHN₂ pode ser observado via CG-EM. Adicionalmente, estudos mecanísticos ainda realçaram a importância da luz para as duas etapas de clivagem de ligação C-C (Esquema 5).



Esquema 5. Mecanismo para a clivagem oxidativa da ligação α -C-C de álcoois utilizando um fotocatalisador à base de ferro.⁵¹

No mesmo ano, o mesmo grupo de pesquisa⁵² relatou a utilização de complexos à base de ferro para a oxidação de compostos aromáticos substituídos com grupos alquílicos **17** a ácido carboxílico **16** sob irradiação de luz visível. No protocolo descrito, 39 derivados de ácido benzoico **16** puderam ser sintetizados partindo de 0,4 mmol do composto aromático **17**, 10 mol% de FeCl₃, 10 mol% de cloreto de tetrabutilamônio (TBACl), 20 mol% de tricloroetanol, acetonitrila como solvente sob atmosfera de oxigênio e LED azul de 100 W, durante 48 horas reacionais. Os rendimentos dos produtos variaram entre 30% e 100%. Além disso, a degradação do poliestireno **18**, uma reação de grande interesse sintético se mostrou como uma aplicação para esse protocolo desenvolvido, resultando na formação do respectivo

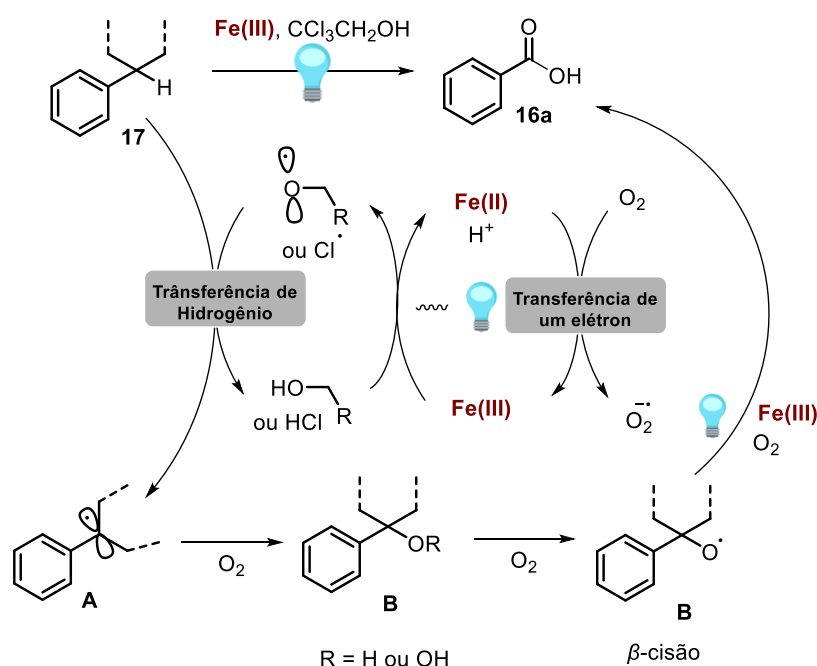
produto em 67% de rendimento (Esquema 6). Portanto, o sistema catalítico se mostrou extremamente eficiente, permitindo novas descobertas acerca da utilização de complexos à base de Ferro como fotocatalisadores eficientes para processos oxidativos.



Esquema 6. Fotocatálise à base de ferro para a oxidação de compostos alquil aromáticos e degradação do poliestireno.⁵²

A respeito da possível via mecanística pela qual a reação percorre, os autores sugerem que inicialmente uma transferência de carga metal-ligante tem a capacidade de gerar um radical alcóxi ou um radical cloro. Acredita-se que a via radical cloro seja preferida visto que a reação pode ocorrer mesmo na ausência do álcool, apesar de observar um decréscimo no rendimento. Após, ocorre uma transferência de hidrogênio do material de partida **17**, gerando um radical benzílico **A**, que pode ser convertido no intermediário terciário **B** após transferência de oxigênio pelo trapeamento de uma molécula de oxigênio molecular. Posteriormente, o intermediário **C** é formado após uma β -cisão, onde o complexo fotocatalítico de ferro irradiado pela luz visível proporciona a reação de oxirredução, formando o produto desejado **16a**. Vale ressaltar que o Fe(III) pode ser regenerado através de um processo de transferência de um elétron, entre o oxigênio molecular e o composto de Fe(II) (Esquema 7). Assim, o sucesso do método desenvolvido, juntamente com a proposta de mecanismo

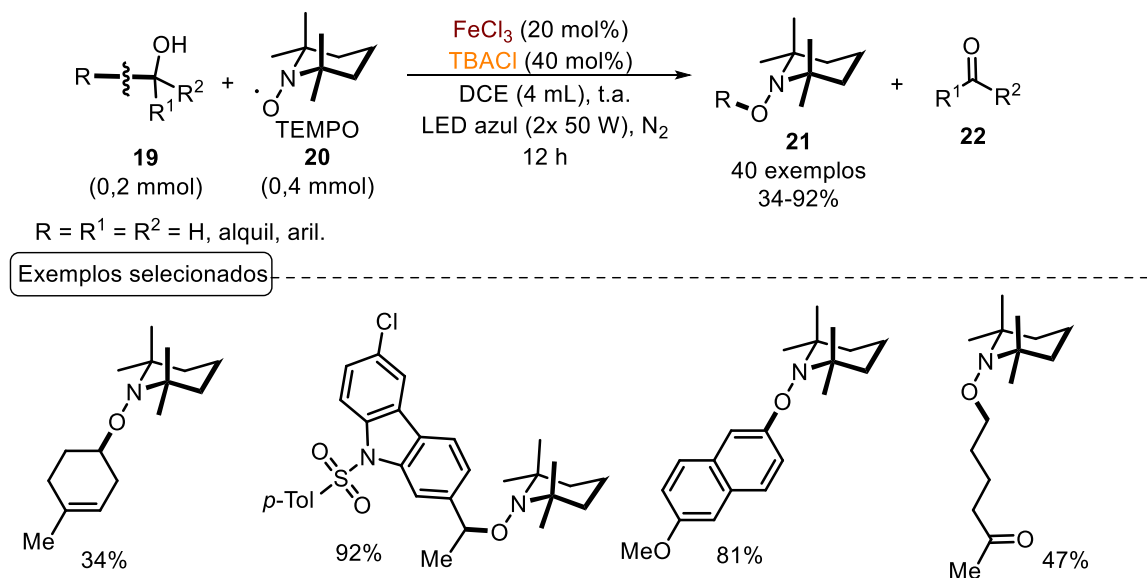
sugerida, ainda realça a importância da combinação entre a eficiência fotocatalítica dos complexos de ferro com a irradiação de LED azul.



Esquema 7. Mecanismo para a oxidação de compostos alquílicos aromáticos utilizando fotocatalise à base de ferro.⁵²

Na busca por novas metodologias para transformações que permitem a desconstrução de moléculas via quebra de ligação C-C, recentemente Wu e Hu⁵³ despertaram uma rota sintética que promove uma reação fotocatalítica de acoplamento cruzado radicalar. Nela, é aplicado um complexo fotocatalítico à base de ferro com o intuito de gerar radicais alcóxi seguido por uma clivagem seletiva de ligações C-C e a consequente formação da ligação $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-O}$ através da captura de radicais pelo TEMPO, um inibidor radicalar que é amplamente conhecido por reagir rapidamente com radicais de carbono. Sendo assim, baseando-se em estudos de otimização, a união entre FeCl_3 , TBACl e luz se mostrou como a combinação ideal para esse processo, uma vez que a reação não procedeu na ausência de FeCl_3 ou de luz visível e teve uma diminuição significativa de rendimento quando realizada na ausência de TBACl. Além disso, outros fotocatalisadores que normalmente apresentam sucesso, como complexos à base de irídio ou sais de acridínio, não apresentaram atividade catalítica. Como resultado, álcoois primários, secundários, terciários, cíclicos e lineares **19** puderam ser submetidos a esse método de acoplamento cruzado com TEMPO **20**, totalizando 40 produtos (**21**) com rendimentos entre 34 e 92%, além de funcionalizações de produtos com propriedades biológicas

(Esquema 8). Diversos estudos de absorção UV-Vis também foram realizados com o intuito de comprovar a eficiência e absorção de luz do complexo fotocatalítico utilizado.

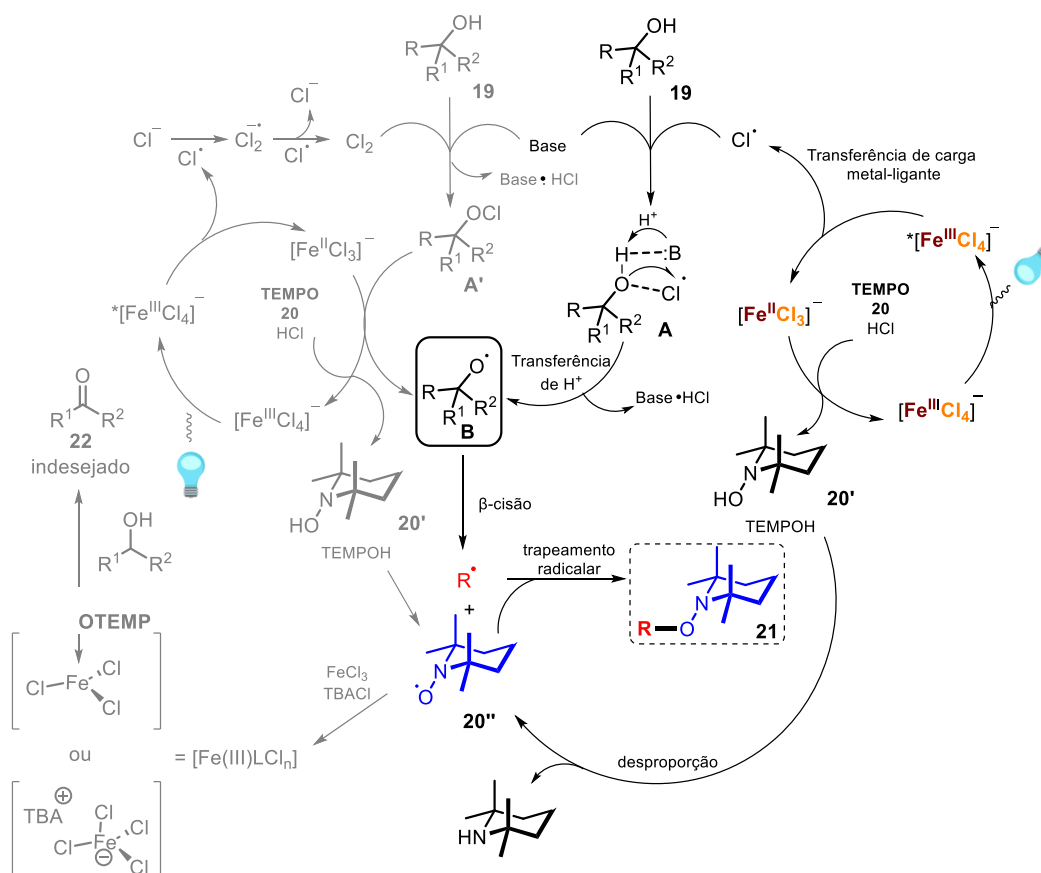


Esquema 8. Complexo à base de ferro como fotocatalisador para formação de ligações C–O a partir da quebra de ligação C–C de álcoois.⁵³

Portanto, baseando-se nos estudos de otimização e nos experimentos controle, um mecanismo foi proposto para essa reação fotocatalítica. Inicialmente, como estudos de UV-Vis observaram que não há interação do Fe com o álcool, e que derivados de Fe não clorados inviabilizam o funcionamento da reação, foi sugerida uma rota via radicais cloro. Assim, dois caminhos reacionais foram indicados, diferindo entre eles na formação do radical alcóxi. No primeiro caminho (em destaque), ocorre a ativação do [FeCl₄]⁻ pela luz visível, formando um radical cloro via transferência de elétrons metal-ligante. Por conseguinte, esse radical formado reage com o oxigênio do álcool **19**, formando o radical alcóxi **B**, onde ocorre uma migração de hidrogênio. Assim, ocorre a β -cisão, gerando um radical alquila **C**, que ao ocorrer o acoplamento cruzado com TEMPO **20''**, forma o produto desejado **21**. Ainda, os autores acreditam que o TEMPO haja como um agente oxidante para o Fe(II), regenerando o complexo de Fe(III) (Esquema 9).

No caminho alternativo (cinza), os íons cloreto podem capturar os radicais cloreto, formando Cl₂, que podem reagir com os álcoois **19**, para produzir o intermediário **A'**. Ainda, o intermediário **A'** pode oxidar o Fe(II) pra Fe(III) gerando o radical alcóxi **B** que, assim como no primeiro caminho, ocorre um acoplamento cruzado com o TEMPO **20''** gerando o produto desejado. Os autores ainda realçam que nessa via, TEMPOH **20'** é desproporcionado para gerar TEMPO e TEMP, que podem atuar como base na reação. Na presença de TBACl, [FeCl₄]⁻ é formado ao

invés de um complexo férrico coordenado ao TEMPO, o que inibe a possibilidade da oxidação de grupos OH a compostos carbonílicos **22** (Esquema 9).



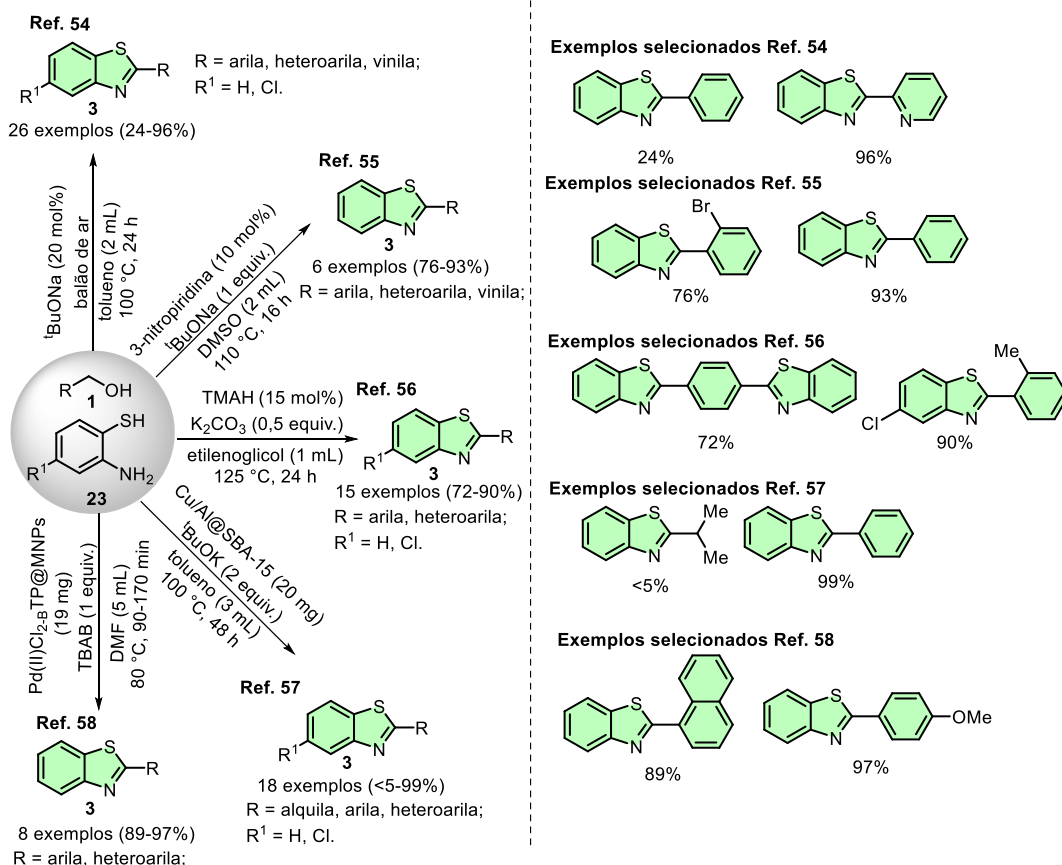
Esquema 9. Mecanismo para formação de ligações C=O a partir da quebra de ligação C-C de álcoois fotocatalisada por um complexo à base de ferro.⁵³

2.1.2. Síntese de benzotiazóis 2-substituídos a partir de álcoois e 2-aminotiofenol

Normalmente, os benzotiazóis 2-substituídos, quando sintetizados a partir de álcoois, necessitam condições reacionais drásticas, como por exemplo a utilização de elevadas temperaturas, oxidantes, bases fortes e tempos de reação extremamente altos, além de comumente ser utilizado como material de partida o 2-aminotiofenol. Nesse sentido, em 2015 Xu e colaboradores⁵⁴ sintetizaram 26 moléculas de benzotiazóis (**3**) utilizando 20 mol% de $tBuONa$, tolueno como solvente a 100 °C durante 24 horas. Foram obtidos produtos com rendimentos entre 24 e 96%. Já em 2019, Malakar e colaboradores⁵⁵ descreveram uma outra metodologia partindo de álcoois benzílicos para a síntese de benzotiazóis também fazendo o uso de $tBuONa$, dessa vez em quantidade equivalente, em conjunto com uma quantidade catalítica de 3-nitropiridina (10 mol%), um organocatalisador. O dimetilsulfóxido (DMSO) foi

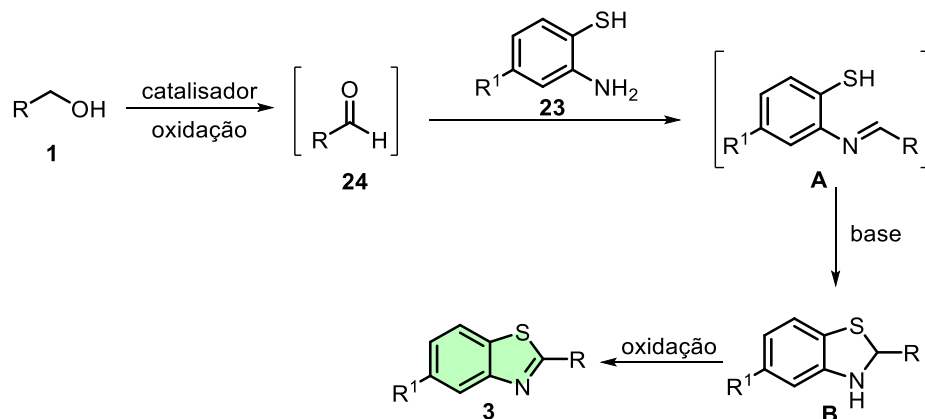
utilizado como solvente a 110 °C por 16 horas. Foram obtidos 6 derivados de benzotiazóis **3** com rendimentos que variam de 76 a 93%. Atrélado a isso, em 2021 Adimurthy e seu grupo de pesquisa⁵⁶ utilizaram em sua metodologia hidróxido de tetrametilamônio (TMAH) (15 mol%) como catalisador, 0,5 equivalentes de carbonato de potássio como base, etilenoglicol como solvente a 125 °C por 24 horas. Foram obtidos 15 produtos **3** com rendimentos entre 72 e 90% (Esquema 10).

Mais recentemente, em 2022 a pesquisa realizada por Wang e colaboradores⁵⁷, assim como os avanços do trabalho de Dehbanipor e Zarnegaryan⁵⁸ também chamaram a atenção pela síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3** a partir de 2-aminotiofenol e diferentes fontes de álcoois. No primeiro, um compósito a base de cobre e alumínio (Cu/Al@SBA-15) foi utilizado como catalisador para promover essa transformação, ^tBuOK como base e tolueno como solvente a 100 °C por 48 horas, totalizando 18 exemplos com rendimentos que variaram de menos de 5 até 99%. Já no segundo, nanopartículas magnéticas suportadas por um complexo bis(benzotiazol) de paládio foram aplicadas na catálise, brometo de tetrabutilamônio (TBAB) foi utilizado como aditivo (1 equiv.) e dimetilformamida (DMF) como solvente a 80 °C, durante tempos que variaram de 90 a 170 minutos. Foram sintetizados 8 exemplos de benzotiazóis **3** com rendimentos de 89 a 97% (Esquema 10).



Esquema 10. Métodos para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3** a partir de **1** e **23**.⁵⁴⁻⁵⁸

No geral, os trabalhos descritos utilizam uma estratégia em comum, cuja sequência reacional passa pela formação inicial *in situ* do aldeído **24**, devido à oxidação do álcool **1**. Ao seguir, ocorre a etapa de condensação com o 2-aminotiofenol **23** formando o intermediário imina **A**. Por fim, ocorre a etapa de ciclização intramolecular, que, seguido de uma oxidação, gera o produto de interesse **3** (Esquema 11).



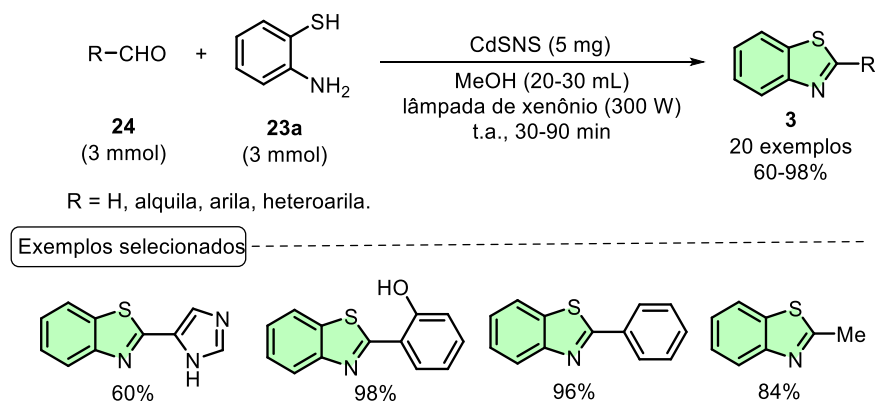
Esquema 11. Sequência reacional geral para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3** a partir de álcoois **1** e 2-aminotiofenol **23**.

2.1.3. Síntese de benzotiazóis 2-substituídos utilizando luz visível como fonte de energia alternativa, com aldeídos como materiais de partida

Na literatura, são diversos os relatos de trabalhos que sintetizam benzotiazóis 2-substituídos **3** utilizando a irradiação de luz visível como fonte alternativa de energia. Entretanto, a maioria destes trabalhos utiliza como materiais de partida derivados de aldeídos, 2-aminotiofenol e uma série de diferentes alternativas catalíticas.

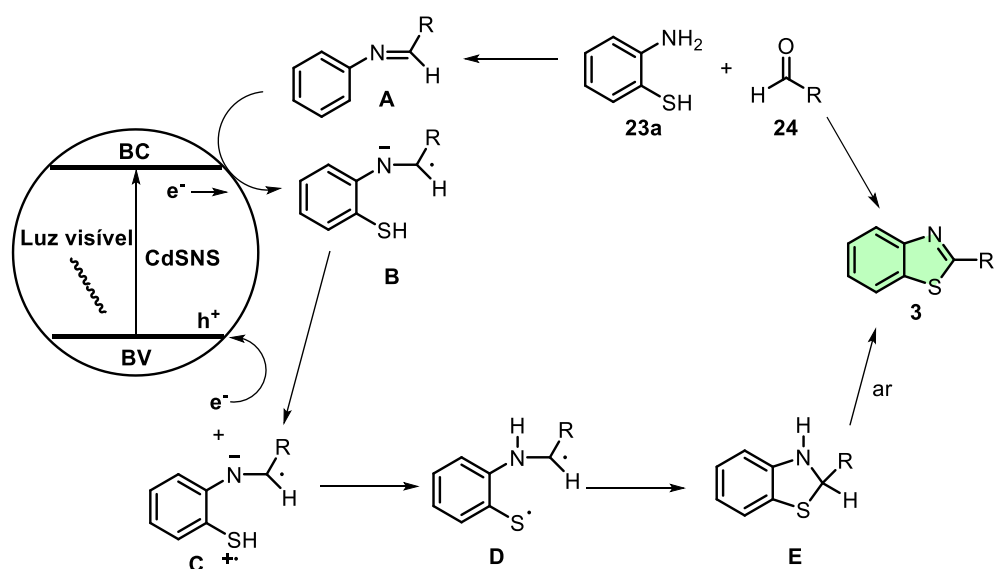
Como exemplo, em 2013, Biswas e colaboradores⁵⁹ desenvolveram pela primeira vez uma metodologia para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos partindo de aldeídos alquílicos e arílicos sob irradiação de luz visível a temperatura ambiente. No trabalho desenvolvido, foram sintetizadas nanosferas mesoporosas de sulfeto de cádmio (CdSNS), catalisadores com histórico de sucesso em reações de fotocatalise, especialmente para reações de degradação de derivados de halobenzenos, corantes orgânicos e íons metálicos tóxicos em solução aquosa. Por consequência, aos autores testaram a sua aplicação como uma fonte catalítica para o processo reacional envolvendo uma mistura equimolar de 2-aminotiofenol **23a** e diferentes aldeídos **24**. Como resultados, 20 exemplos de benzotiazóis 2-substituídos **3** foram sintetizados com ótimos rendimentos (60-98%), utilizando metanol como solvente com tempos

reacionais que variaram de 30 a 90 minutos. Além disso, outra grande vantagem do método desenvolvido é o excelente desempenho do catalisador, podendo ser facilmente separado do meio reacional e reutilizado, demonstrando apenas um pequeno decréscimo no rendimento do produto formado após 4 ciclos reacionais. Portanto, o protocolo desenvolvido se mostrou extremamente significativo frente ao que já existia na literatura para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3** (Esquema 12).



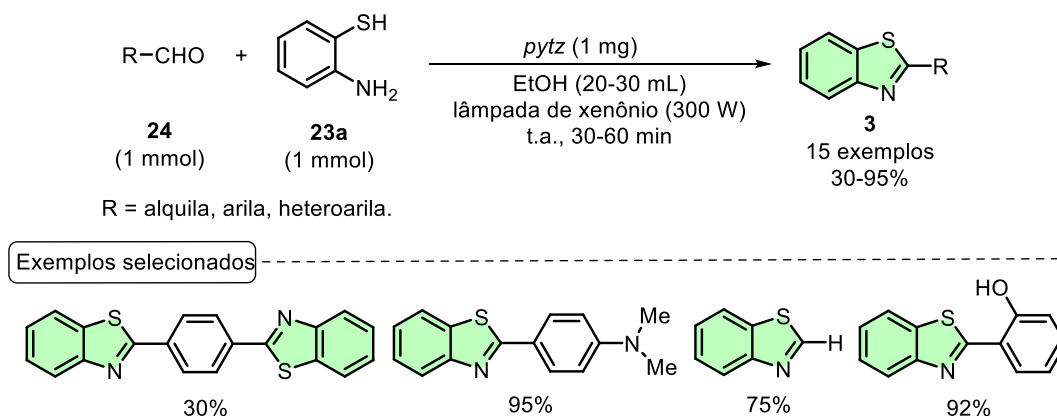
Esquema 12. Síntese de benzotiazóis **3** partindo de **24** promovida por luz visível.⁵⁹

Buscando uma proposta ideal para o mecanismo reacional, os autores performaram experimentos controle de forma a inicialmente observar a eficiência do catalisador para a formação do produto partindo de uma imina, um provável intermediário reacional para a formação dos benzotiazóis. Baseando-se nisso, além de observar que a atividade do CdSNS se manteve boa, ainda conseguiram avaliar que aldeídos que possuem uma formação desse intermediário mais eficaz, possuem uma relação diretamente proporcional com a obtenção dos produtos desejados com elevado rendimento. Com isso, no mecanismo proposto inicialmente ocorre uma excitação dos elétrons de valência do CdSNS pela atividade da luz visível, consequentemente deixando um espaço deficiente de elétrons em sua banda de condução. Posteriormente o intermediário **B** pode ser formado pela redução da imina **A** pela atividade da luz, depois se convertendo facilmente ao intermediário **C**. Por fim, uma recombinação radicalar seguida de uma oxidação promovida pelo oxigênio atmosférico ocorre, formando o produto desejado **3** (Esquema 13).



Esquema 13. Mecanismo proposto por Biswas e colaboradores para a síntese de **3**.⁵⁹

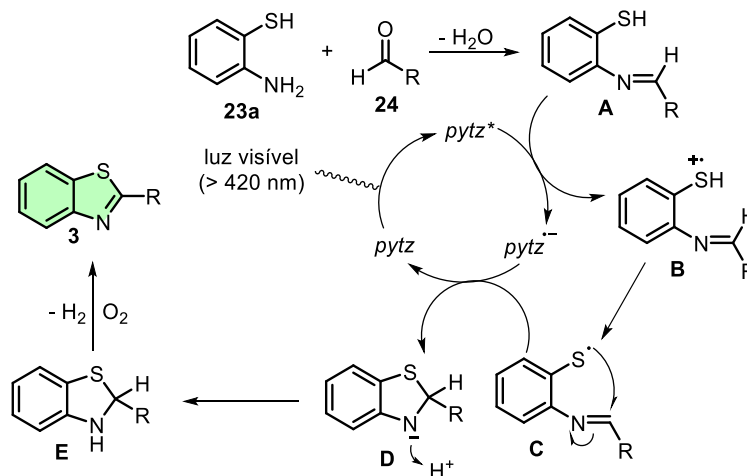
No mesmo ano, os mesmos autores⁶⁰ relataram uma nova alternativa para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos, também sob irradiação de lâmpada de xenônio de 300 W e utilizando como materiais de partida o 2-aminotiofeno e uma série de diferentes aldeídos. Na ocasião, buscando alternativas à utilização de catalisadores caros, metálicos e tóxicos, foi aplicado um fotocatalisador orgânico para promover essa transformação, a 3,6-di(piridin-2-il)-1,2,4,5-tetrazina (*pytz*). Foram sintetizados 15 derivados de benzotiazóis **3** em rendimentos que variaram de 30% a 95% em tempos entre trinta minutos e uma hora. Ainda, os autores destacaram perspectivas acerca da utilização de fotocatalisadores orgânicos isentos de metais para a utilização da energia solar buscando novas metodologias, tanto em transformações laboratoriais quanto industriais (Esquema 14).



Esquema 14. Síntese de benzotiazóis **3** partindo de **24** promovida por luz visível.⁶⁰

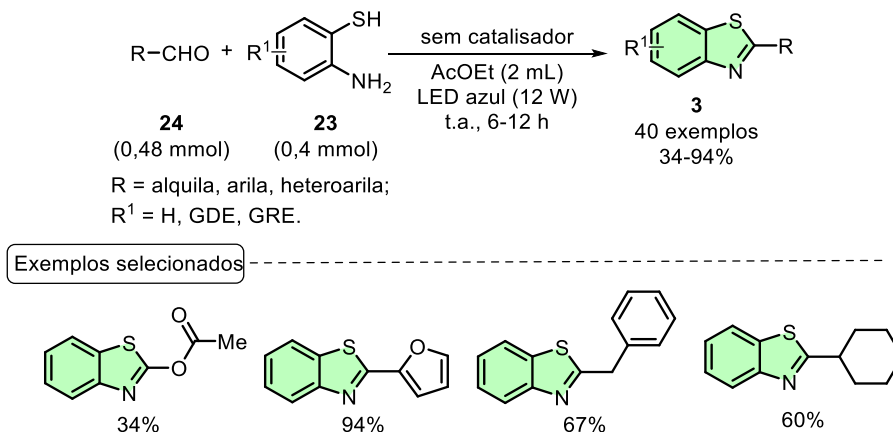
Na descrição do mecanismo reacional de fotocatalise homogênea, inicialmente é sugerida a formação da imina **A**. Então a luz visível ativa o fotocatalisador que, em

seu estado excitado, é reduzido pela imina, produzindo o *pytz* radical ânion e o radical cátion **B** via mecanismo de *SET* redox. Após desprotonação, o intermediário **B** é convertido no intermediário radicalar **C**. Por conseguinte, ocorre um ataque nucleofílico intramolecular no carbono da imina **C**, seguido por uma regeneração do fotocatalisador através de um processo oxidativo. Finalmente, uma captura de um próton produz o intermediário **E** que, após uma dehidrogenação oxidativa promovida pelo oxigênio atmosférico, produz o benzotiazol desejado **3** (Esquema 15).



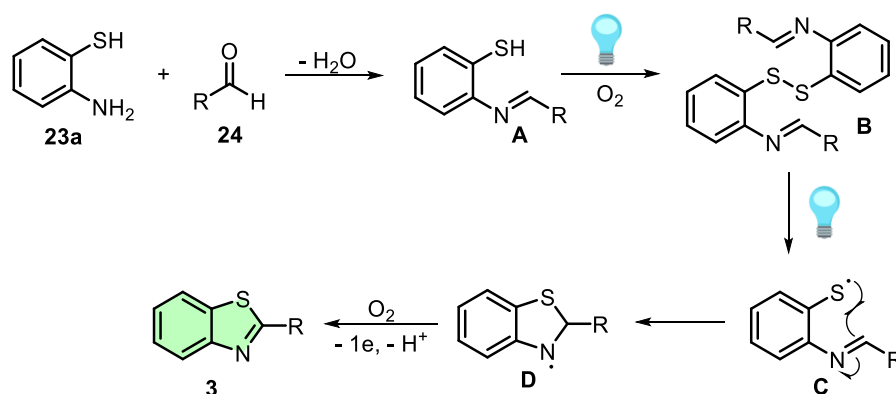
Esquema 15. Mecanismo proposto pelos autores para a síntese de **3**.⁶⁰

Anos depois, em 2017, Yan e colaboradores⁶¹ relataram uma nova abordagem sintética para a obtenção das mesmas moléculas, utilizando os mesmos materiais de partidas **23** e **24**, também sob irradiação de luz visível. Entretanto, na metodologia desenvolvida, foi utilizada uma LED azul de 12 W como fonte de energia sem a necessidade de utilização de catalisadores durante 6 horas reacionais. Foram produzidas 34 moléculas **3** com rendimentos que variaram de 34% a 94% (Esquema 16).



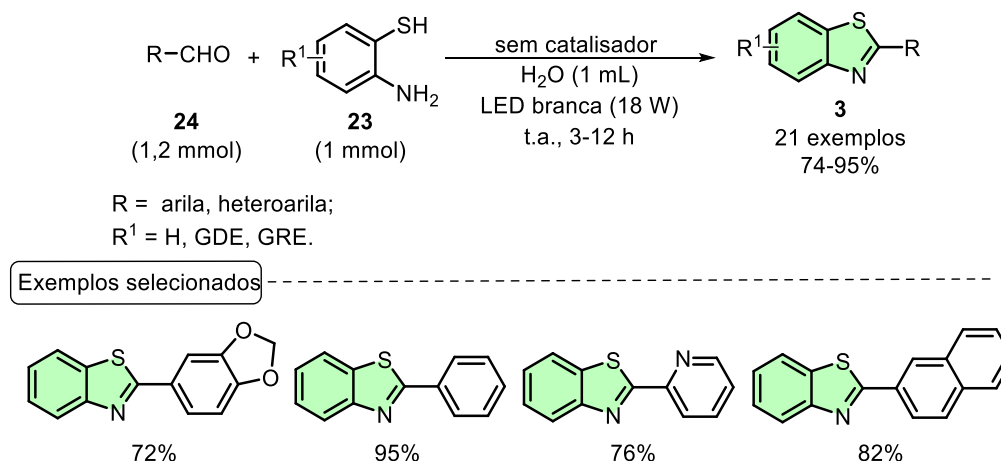
Esquema 16. Síntese de benzotiazóis **3** partindo de **24** promovida por LED azul (12 W).⁶¹

No mecanismo reacional proposto para essa rota sintética, baseando-se em estudos que relataram a clivagem homolítica de dissulfetos de difenila sob irradiação de luz visível, os autores, ao utilizar o 2-aminotiofenol **23a** como material de partida, especularam a formação, seguido da homólise, de dissulfetos de difenila *in situ*, em contato com a luz. Portanto, o primeiro passo reacional acredita-se passar pela formação do intermediário 2-iminotiofenol **A**, a partir da reação entre o 2-aminotiofenol **23a** e o respectivo aldeído **24**, onde após a irradiação de luz visível, esse intermediário **A** é oxidado pelo oxigênio atmosférico para produzir o 2,2 dissulfeto de di-imina **B**. Posteriormente, a luz visível promove a homólise desse intermediário **B**, formando o radical **C**, que através de uma adição intramolecular produz o intermediário **D**. Ao ser oxidado, o intermediário **D** forma o produto **3** (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo proposto por Yan e colaboradores para a síntese de benzotiazóis **3** promovida por LED azul (12 W).⁶¹

Seguindo a mesma linha de raciocínio, também em 2020, Cho e seu grupo de pesquisa⁶² realizaram a síntese de benzotiazóis **3** em conjunto com uma série de estudos mecanísticos a respeito da formação de dissulfetos fotossensíveis gerados *in situ*. No método descrito, foram utilizados derivados do 2-aminotiofenol e diferentes aldeídos aromáticos. Foram sintetizadas 21 moléculas com rendimentos que variaram de 72% a 95% em tempos de 3-12 horas, utilizando H₂O como solvente reacional, LED branca de 18 W como fonte de energia, também não havendo a necessidade da utilização de fotocatalisadores. Além do apelo sintético do protocolo desenvolvido, as investigações fotofísicas e eletroquímicas se mostraram extremamente importantes para outros estudos visando a obtenção dessas moléculas ou até mesmo a utilização desses materiais de partida para outras finalidades (Esquema 18).

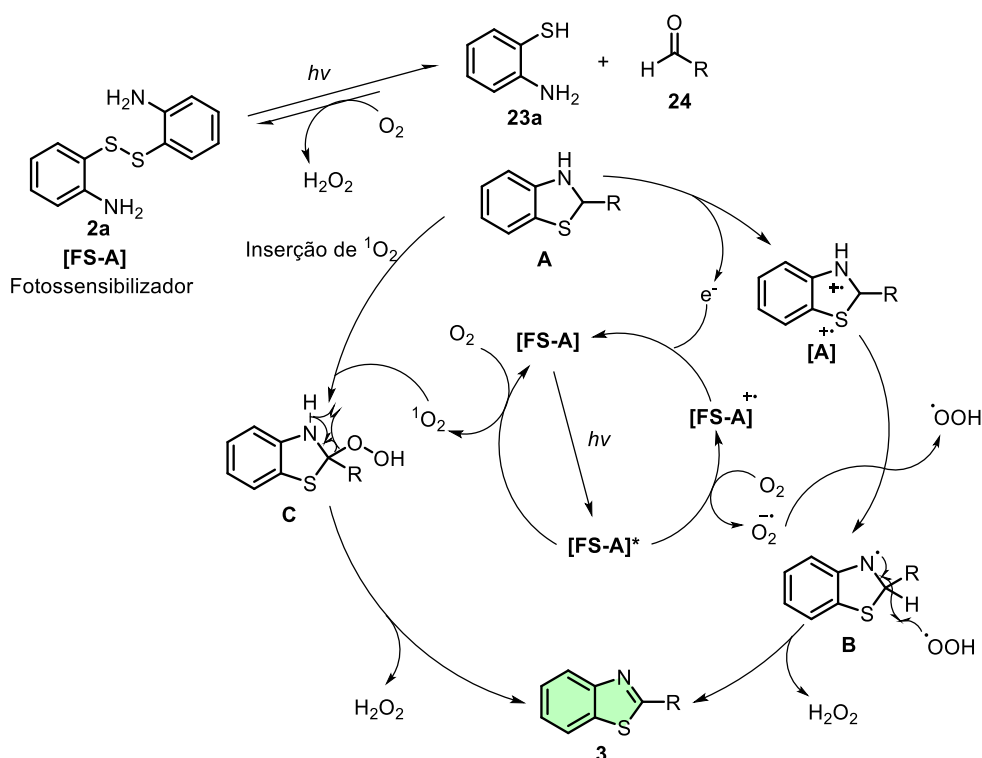


Esquema 18. Síntese de benzotiazóis **3** partindo de **24** promovida por LED branca (18 W).⁶²

Para fins de controle, absorções no espectro de UV-Vis e análises de RMN após 5 horas reacionais confirmaram a presença de dissulfeto de bis(*o*-aminofenila) **2a** e a provável formação de peróxido de hidrogênio quando o 2-aminotiofenol **23a** foi posto em solução de MeCN/H₂O sob atmosfera aberta. Também foi realizada uma reação utilizando o dissulfeto de bis(*o*-aminofenila) **2a** ao invés do 2-aminotiofenol **23a**, sob as mesmas condições reacionais. O rendimento obtido foi extremamente semelhante 92% (95% com **23a**), o que sugere, além de um equilíbrio entre o tiol e o dissulfeto no meio reacional, a eficiente absorção de luz do dissulfeto de bis(*o*-aminofenila). Experimentos comparando o comportamento da reação sob irradiação de luz visível e no escuro também se mostraram eficazes para pontuar as etapas reacionais em que a energia luminosa atua na reação. Na reação entre **23a** e **24a**, nos primeiros minutos reacionais, tanto no escuro quanto com luz o comportamento reacional se mostrou semelhante. Formando o intermediário benzotiazolina **A**. Entretanto, após 3 horas reacionais, a reação apresentou um comportamento extremamente melhor sob irradiação de luz visível, demonstrando que a oxidação da benzotiazolina **A** para o benzotiazol **3** é extremamente dependente da luz visível, assim como do oxigênio atmosférico, visto que na ausência do mesmo, somente traços do benzotiazol foram observados.

Sendo assim, no mecanismo proposto pelos autores, inicialmente o aldeído **24** reage com o 2-aminotiofenol **23a** produzindo o intermediário **A** e o dissulfeto de bis(*o*-aminofenila) **2** [FS-A]. Esse [FS-A] é gerado sob irradiação de luz e se encontra em equilíbrio com o 2-aminotiofenol **23a**, assim, ele atua como um fotossensibilizador que gera ânions superóxidos e oxigênio singleto no meio, via mecanismo de *SET* e de transferência de energia. No caminho de *SET* (direita), o fotossensibilizador excitado doa um elétron para o oxigênio molecular, produzindo ânions superóxido no meio e

assim, se oxidando para radical cátion, que sofre um processo de redução para ser regenerado e consequentemente oxidar o intermediário **A**. Posteriormente, o intermediário **[A]^{•+}** passa por um processo de desprotonação ao reagir com o ânion superóxido previamente formado, produzindo o benzotiazol **3** e peróxido de hidrogênio como coproduto. Pelo outro caminho (esquerda), o oxigênio singleto gerado por transferência de energia é inserido na ligação C-H do intermediário **A**, produzindo o intermediário **C** que após uma recombinação radicalar, forma o benzotiazol **3** e peróxido de hidrogênio (Esquema 19).

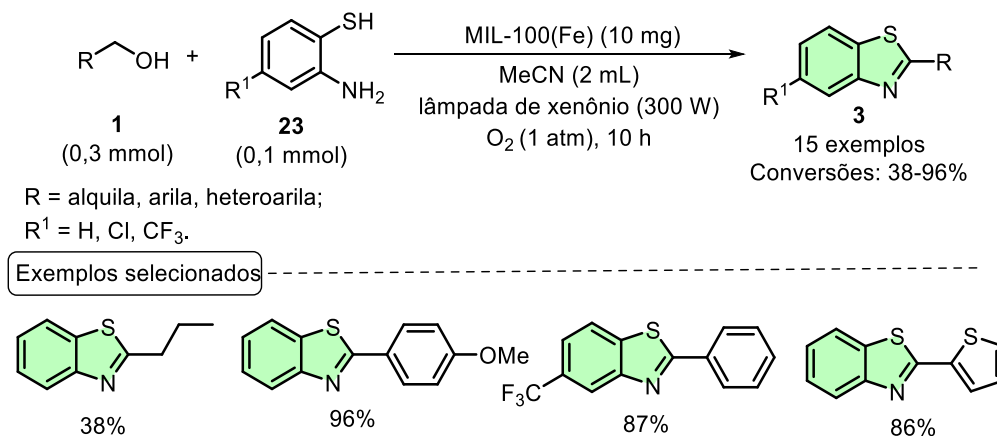


Esquema 19. Mecanismo proposto por Cho e seu grupo de pesquisa para a síntese de **3**.⁶²

2.1.4. Métodos fotoquímicos para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos, com álcoois como materiais de partida

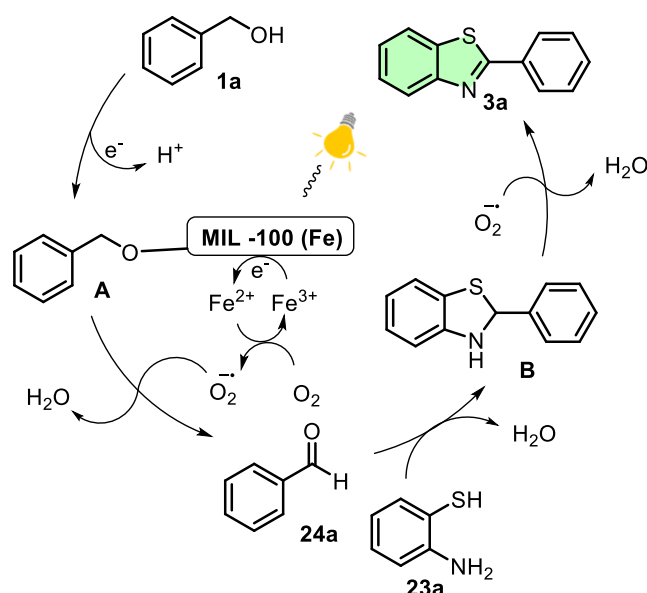
São poucos os relatos da literatura que descrevem a síntese de benzotiazóis substituídos partindo de álcoois primários e que utilizem luz como fonte de energia. Dentre estes, em 2017 Li e colaboradores⁶³ utilizaram estruturas metalorgânicas à base de ferro (MIL-100(Fe)) para catalisar a síntese de benzotiazóis substituídos **3** partindo de 0,3 mmol de diferentes álcoois (alifáticos, aromáticos e heteroaromáticos) **1** e 2-aminotiofenóis **23** utilizando lâmpada de xenônio (300 W) como fonte de energia, O₂ como oxidante e acetonitrila como solvente em tempos reacionais de 10 horas. Nessas condições, 15 exemplos de benzotiazóis **3** foram sintetizados com conversões

de até 96% (Esquema 20). Vale ressaltar que os menores rendimentos obtidos foram quando utilizados álcoois alifáticos como materiais de partida, butanol (38%), cicloexilmetanol (42%) ou até mesmo com álcoois benzílicos com substituintes retiradores de elétrons *p*-NO₂ (46%) e *p*-Cl (56%), possivelmente por conta de uma maior dificuldade de oxidação dos respectivos álcoois.



Esquema 20. Síntese de benzotiazóis **3** partindo de **1** promovida por luz visível.⁶³

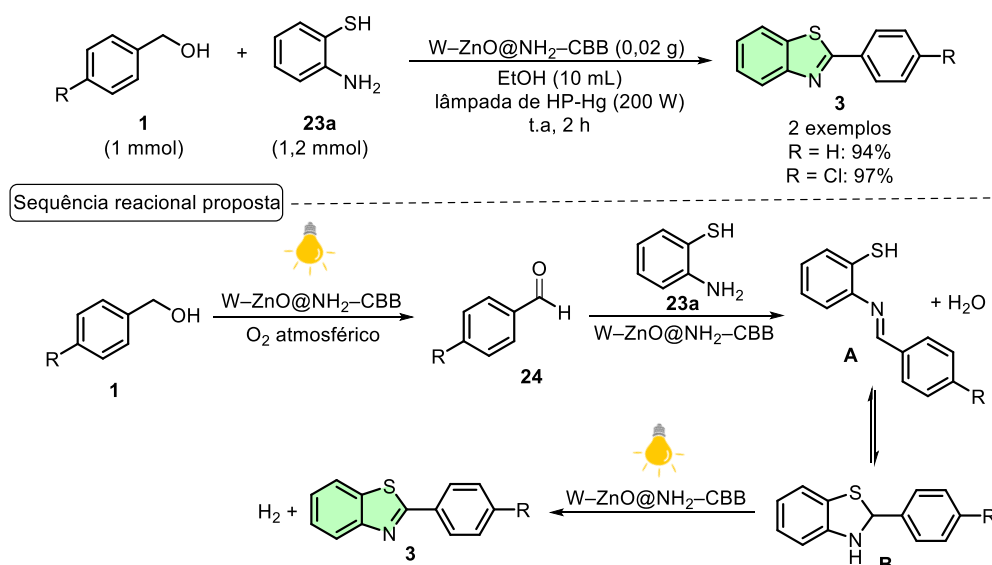
Assim, baseando-se em experimentos de taxa de sedimentação de eritrócitos (*ESR*), um mecanismo reacional plausível foi proposto, iniciado pela irradiação da luz visível, que promove uma separação de carga do MIL-100(Fe) com a transferência de elétrons do O₂²⁻ para o Fe³⁺, para formar Fe²⁺. Esse Fe²⁺ formado pode reduzir uma molécula de O₂, formando O₂ radical ânion e, concomitantemente o Fe²⁺ se oxida novamente a Fe³⁺. Ao mesmo tempo, através de um *quenching* no buraco do MIL-100(Fe), o álcool **1a** é oxidado ao intermediário benzílico **A**, que reage com o O₂ radical ânion para formar o aldeído **24a**. Posteriormente, promovida por sítios de Fe³⁺ no catalisador atuando como um ácido de Lewis, ocorre a reação de condensação entre o aldeído **24a** gerado *in situ* e o 2-aminotiofenol **23a**, gerando a benzotiazolina **B**, que é oxidada pelos radicais ânions do oxigênio ativos no meio, formando o produto **3a** (Esquema 21).



Esquema 21. Mecanismo proposto por Li e colaboradores para a síntese de **3a**.⁶³

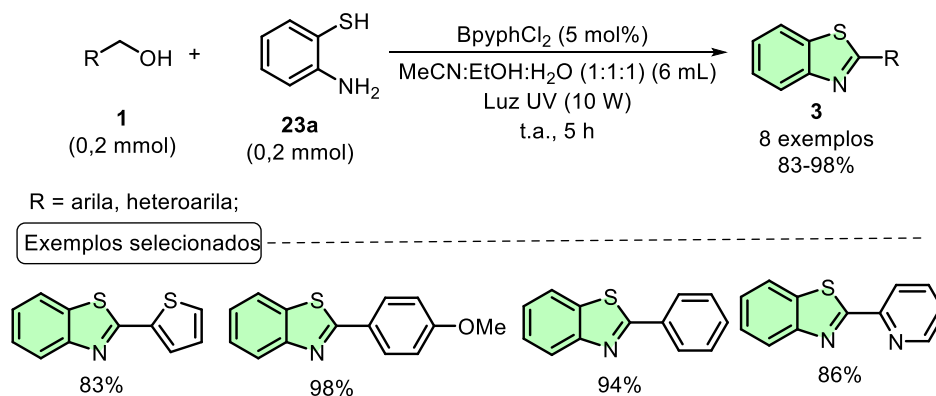
Em 2021, Tayebjee, Jalili e Chen⁶⁴ aplicaram W-ZnO@NH₂-CBB como um fotocatalisador heterogêneo para sintetizar heterociclos nitrogenados partindo de álcoois benzílicos, utilizando etanol como solvente sob irradiação de lâmpada de HP-Hg (200 W) durante 2 horas reacionais. Dentre a síntese de uma série de benzimidazóis e alguns oxazóis, os autores sintetizaram dois benzotiazóis substituídos **3** obtendo excelentes resultados, 94% de rendimento quando utilizado o álcool benzílico sem substituinte como material de partida e 97% quando utilizado o álcool benzílico *p*-cloro substituído como material de partida, ambos em uma quantidade de 1 mmol reagidos com 1,2 mmol de 2-aminotiofenol **23a** (Esquema 22). Como diferencial do método, além do apelo sintético para a fonte alternativa de energia visando a promoção dessa reação através da oxidação de álcoois, passando por um intermediário aldeído, é a utilização desse catalisador heterogêneo, caracterizado por diversos métodos (XRD, FT-IR, EDS, TGA-DTG e SEM) e que pode ser eficientemente reutilizado em até cinco ciclos catalíticos sem que haja decréscimo significativo no rendimento do produto desejado.

Ainda, a sequência reacional proposta pelos autores (adaptada da formação dos benzimidazóis) passa pela inicial ativação do álcool benzílico **1** via desidrogenação oxidativa por parte da ação do W-ZnO@NH₂-CBB na presença de luz, gerando o intermediário benzaldeído **24a** *in situ*. Após, esse intermediário **24a** reage com o 2-aminotiofenol **23a** produzindo o intermediário imínico **A** e água. Esse intermediário **A**, que se encontra em equilíbrio com o dihidrobenzotiazol **B** pode sofrer desidrogenação aeróbica, formando o benzotiazol **3** (Esquema 22).



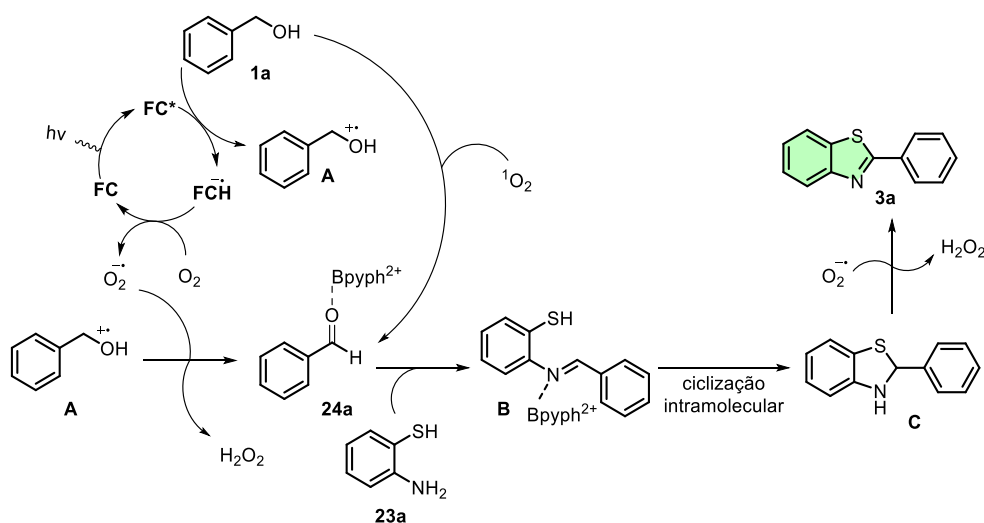
Esquema 22. Sequência reacional proposta para a síntese de **3**.⁶⁴

Recentemente, Zhang e colaboradores⁶⁵ desenvolveram um protocolo eficiente mediado por irradiação de luz ultravioleta, livre de metais ou aditivos para a síntese de 37 benzimidazóis com rendimentos entre 73% a 95% em reações utilizando *o*-fenilenodiaminas e álcoois primários **1** como materiais de partida. Buscando ampliar o escopo reacional, 8 exemplos de benzotiazóis 2-substituídos **3** foram sintetizados com rendimentos que variaram de muito bons e excelentes 83-98% em reações entre álcoois primários aromáticos ou heteroaromáticos **1** e 2-aminotiofenol **23a**. Dessa forma, a metodologia descrita para a síntese desses núcleos parte de uma reação entre quantidades equimolares dos álcoois **1** com a amina 2-substituída **23a**, utilizando oxigênio atmosférico como oxidante, um fotocatalisador à base de bipyridínio (5 mol%), atuando com propriedades redox e de ácido de Lewis, em uma mistura de solventes de MeCN:H₂O:EtOH (1:1:1) (6 mL) sob irradiação constante de luz ultravioleta de 10 W, durante 5 horas reacionais (Esquema 23).



Esquema 23. Síntese livre de metais de benzotiazóis **3** partindo de **1** promovida por luz UV.⁶⁵

O mecanismo proposto pelos autores se baseou em uma série de experimentos de controle, por exemplo, somente oxidação do álcool, controles radicalares e reação partindo do benzaldeído ao invés do álcool. Ainda, a descrição do mecanismo é adaptada da síntese dos benzimidazóis, produto principal obtido no referido trabalho. Portanto, inicialmente a reação percorre pela foto-oxidação do álcool **1** para aldeído **24** ativado pelo oxigênio radical ânion e oxigênio singlete, por transferências de elétrons e energia mediadas pelo fotocatalisador de bipyridínio. A interação do álcool benzílico **1a** com o fotocatalisador ativado no solvente pôde ser demonstrada pelos autores por um experimento de emissão de fluorescência de *quenching* Stern-Volmer. Após, a reação de condensação entre o 2-aminotiofenol **23a** e o benzaldeído **24a** proporciona a formação do intermediário imínico **B**. Nesta etapa, o fotocatalisador atua como um ácido de Lewis, tanto ativando o grupo carbonílico do aldeído, favorecendo o ataque nucleofílico, quanto ativando o grupo imínico para a posterior ciclização intramolecular para formar o intermediário **C**. Após etapa de oxidação, o intermediário **C** pode ser facilmente convertido no produto desejado **3a** (Esquema 24).

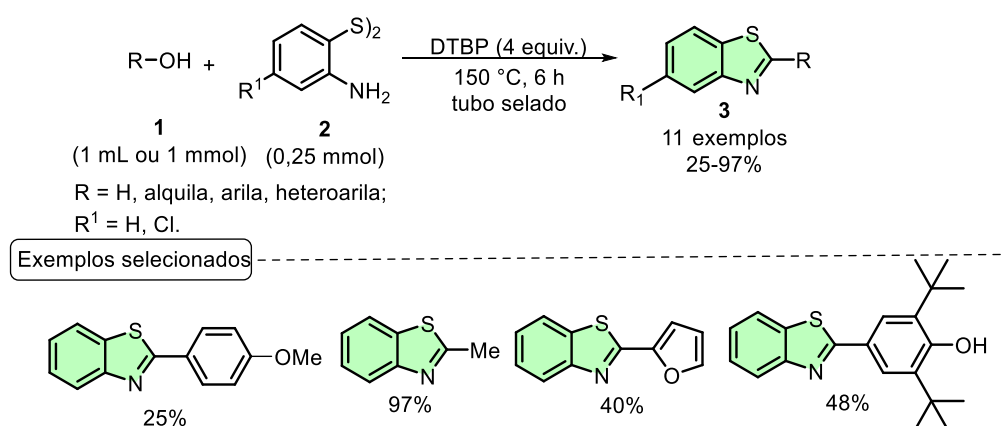


Esquema 24. Mecanismo proposto por Zhang e colaboradores (adaptado) para a síntese de **3a**.⁶⁵

2.1.5. Síntese de benzotiazóis 2-substituídos empregando dissulfetos de bis(*o*-aminofenila) como alternativa ao uso de tíóis

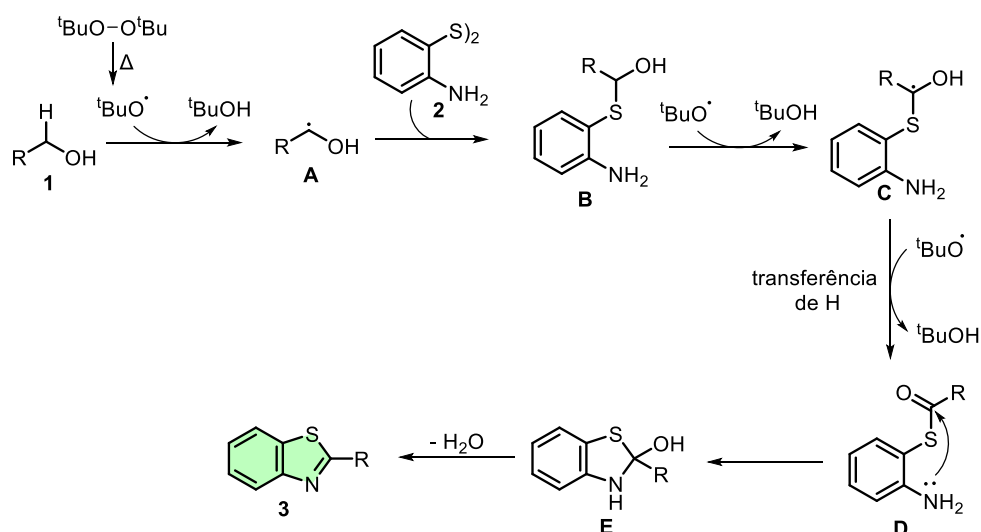
Frente a utilização de tíóis, que por vezes são extremamente malcheirosos, tóxicos e instáveis, a utilização de dissulfetos se torna uma alternativa interessante, uma vez que são os produtos mais estáveis da oxidação dos respectivos tíóis. Dessa maneira, em 2019 nosso grupo de pesquisa realizou a síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3** partindo de álcoois primários **1** e dissulfeto de bis(*o*-aminofenila) **2**.⁶⁶

No procedimento descrito, foi utilizado 0,25 mmol do dissulfeto **2** e 1 mL da fonte de álcool **1** (quando sólido = 1 mmol), juntamente com 4 equivalentes de peróxido de di-*tert*-butila (DTBP) como oxidante a 150 °C, por 6 horas reacionais em um tubo selado. Ao total, foram produzidos 11 exemplos de diferentes benzotiazóis **3** com rendimentos que variaram de 25% a 97%, mostrando-se um método tolerante para diferentes substituintes (retiradores e doadores) no grupo benzílico do álcool, ou até mesmo para álcoois alifáticos e heteroaromáticos (Esquema 25). Algo que chamou bastante atenção nos resultados foi a melhor eficiência da metodologia para álcoois alifáticos, em comparação com álcoois aromáticos, o que contrasta com o que é comumente relatado na literatura para essas reações.



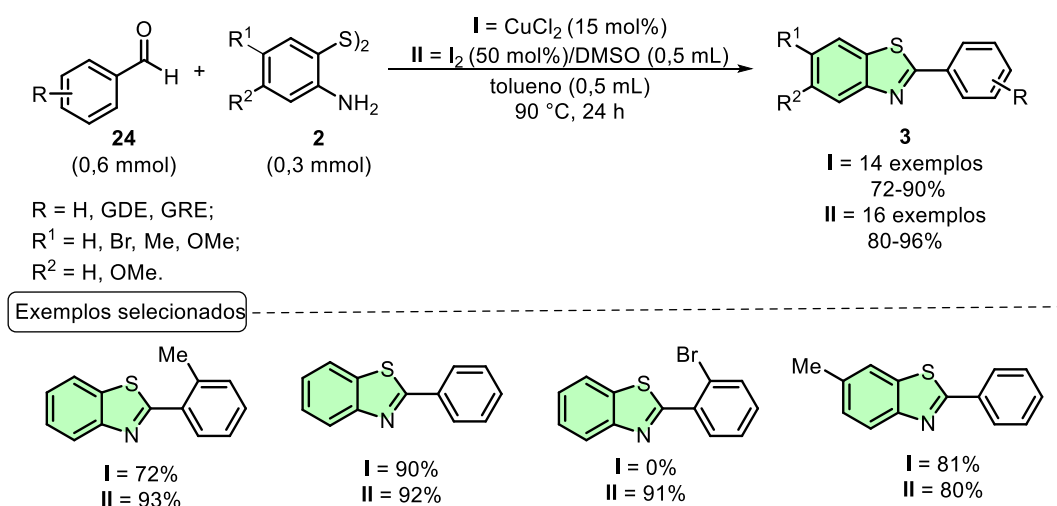
Esquema 25. Síntese de benzotiazóis **3** partindo de álcoois primários **1** e dissulfeto de bis(o-aminofenila) **2**.⁶⁶

Sendo assim, através de experimentos de controle os autores confirmaram que a reação ocorre por via radicalar, uma vez que na presença de inibidores radicalares (TEMPO e hidroquinona) o produto **3** não foi formado. Além disso, quando a reação foi realizada com metanol como fonte de álcool, a formação do produto também não foi observada, mostrando que a estabilidade do radical é essencial para promover a reação. Então, no mecanismo proposto, ao ser submetido a aquecimento, o DTBP é decomposto ao respectivo radical, por consequência, promovendo a oxidação via radicalar do álcool **1** para o intermediário **A**. Posteriormente, a ligação S-S do dissulfeto **2** é clivada, ocorrendo uma substituição radicalar e gerando o intermediário **B**. Esse intermediário **B** é oxidado para gerar o intermediário **C**, que na presença do radical *tert*-butoxila sofre uma transferência de hidrogênio, formando o intermediário **D**, um tiol éster, onde ocorre uma ciclização intramolecular, produzindo o di-hidrobenzotiazol **E**. Após uma reação de desidratação, ocorre a formação do produto **3** (Esquema 26).



Esquema 26. Mecanismo proposto por Lenardão e colaboradores para a síntese de **3**.⁶⁶

Posteriormente, outra pesquisa que utilizou dissulfeto de bis(*o*-aminofenila) **2** como precursor pra síntese de benzotiazóis **3** é a de Huang e seu grupo de pesquisa⁶⁷ em 2022. Na ocasião, CuCl₂ e I₂/DMSO foram utilizados como catalisadores para promover a clivagem da ligação S-S, seguido da reação de ciclização. Ambos os sistemas catalíticos desenvolvidos utilizam tolueno como solvente em uma temperatura de 90 °C por um período de 24 horas. Na metodologia catalisada por CuCl₂, 14 derivados de benzotiazóis **3** foram obtidos em rendimentos que variam de 72% a 90%. Já para o método com DMSO/I₂, 16 moléculas foram produzidas com rendimentos de 80% a 96% (Esquema 27). Vale ressaltar que as duas metodologias são limitadas apenas para aldeídos aromáticos, uma vez que aldeídos alifáticos e heteroaromáticos não foram testados. Além disso, os dois protocolos utilizaram os mesmos substratos para obtenção dos produtos, sendo assim, os dois exemplos de diferença obtidos com êxito (14/16) entre uma metodologia e outra se devem a que, quando utilizados os benzaldeídos **24** *orto*-I e *orto*-Br substituídos, na metodologia com CuI nada do produto **3** foi obtido, sendo observada uma reação paralela de acoplamento cruzado catalisada por cobre. Nesse contexto, quando utilizados os mesmos materiais de partida com DMSO/I₂, ambos produtos foram obtidos em 91% de rendimento.

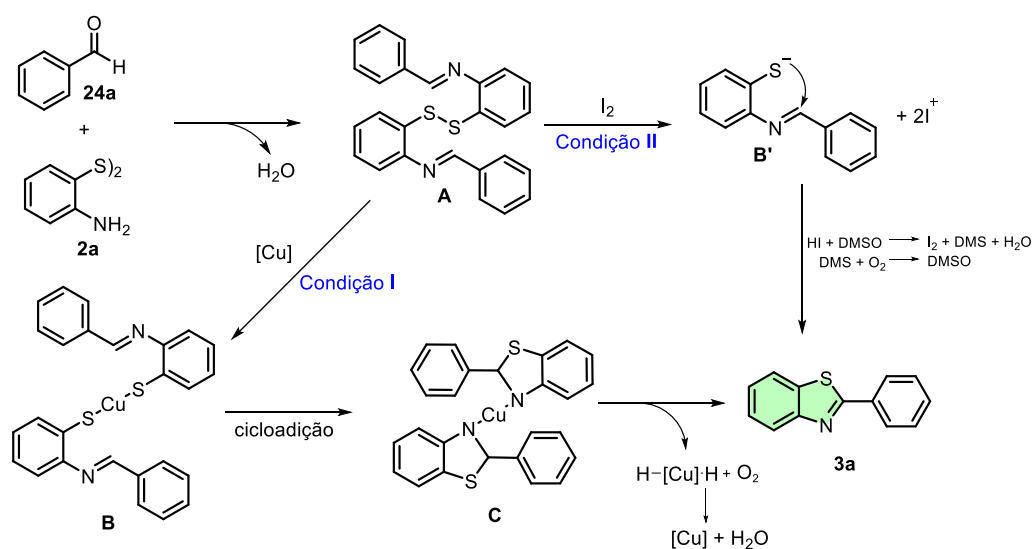


Esquema 27. Síntese de benzotiazóis **3** partindo de aldeídos **24** e dissulfeto de bis(o-aminofenila)

2.⁶⁷

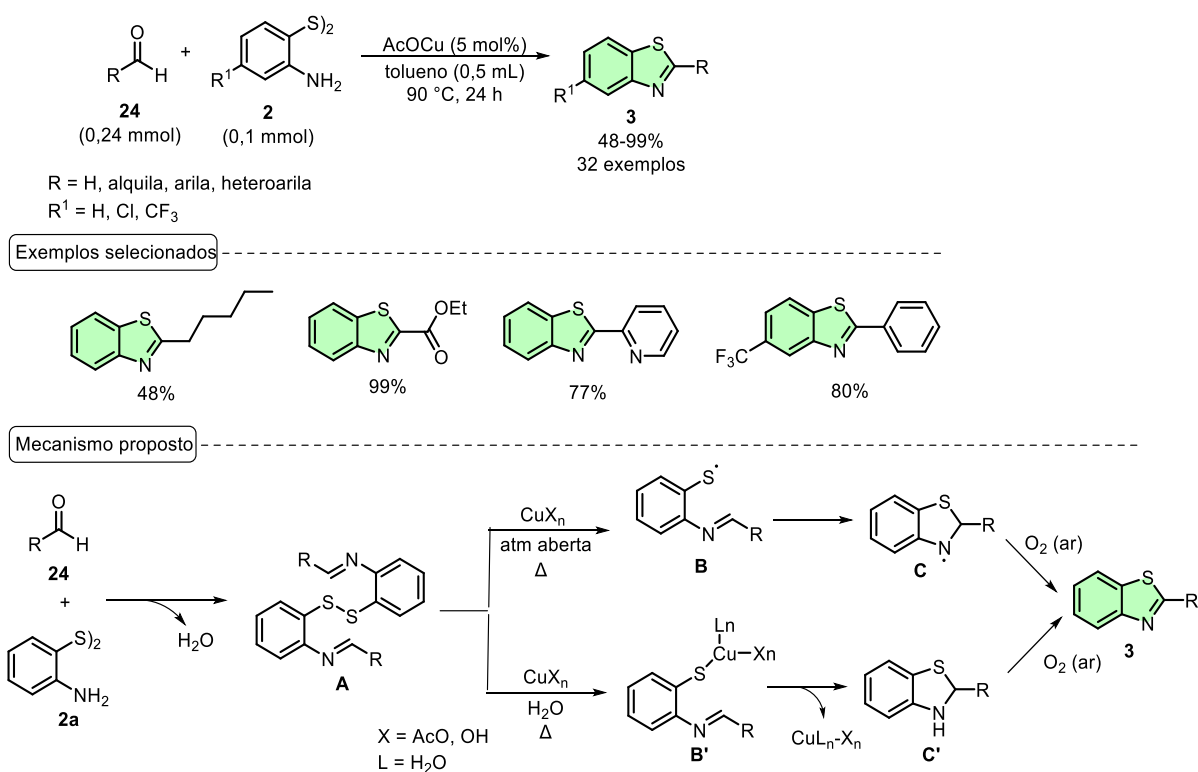
Experimentos para controle mecanísticos foram realizados a fim de entender o passo a passo em que a reação sucede. Quando reagidos os materiais de partida em ambas as condições na presença de TEMPO, atmosfera inerte ou tiol, para a reação entre **2a** e **24a**, a formação dos produtos ainda ocorreu, apesar de que em um menor rendimento: TEMPO: **I** = 19%, **II** = 52%; Atmosfera de nitrogênio: **I** = 59%, **II** = 77%; Tiol ao invés de dissulfeto: **I** = 81%, **II** = 78%. Com esses resultados, concluiu-se que a metodologia desenvolvida pode não acontecer por forma radicalar, uma vez que na presença de TEMPO a formação do produto não foi totalmente suprimida. Além disso, pelo decréscimo no rendimento reacional sugere-se também que o oxigênio atmosférico possui um papel importante na formação do produto desejado e que os rendimentos do produto são maiores quando utilizado como material de partida o dissulfeto de bis(o-aminofenila) **2a** e não o 2-aminotiofenol **23a**.

Sendo assim, inicialmente em ambos os métodos ocorre uma reação de condensação entre o aldeído **24a** e o dissulfeto **2a**, gerando o intermediário **A**. Para a condição **I** o catalisador metálico [Cu] passa por uma etapa de adição oxidativa e se insere na ligação S-S, formando o intermediário **B** que passa por uma reação de ciclização intramolecular gerando o intermediário **C**. Após uma eliminação redutiva, esse intermediário **C** é convertido no produto desejado **3a**. Já pela condição **II**, o intermediário **A** sofre uma clivagem da ligação S-S promovida pelo I₂, gerando o intermediário **B'** que, ao passar por uma ciclização intramolecular, forma o benzotiazol **3** (Esquema 28).



Esquema 28. Mecanismo proposto pelos autores para a síntese de **3**.⁶⁷

Em outro relato de 2022, Minakawa e colaboradores⁶⁸ desenvolveram outra metodologia catalisada por cobre (AcOCu) para sintetizar benzotiazóis 2-susbtituídos **3** a partir de dissulfetos de bis(*o*-aminofenila) **2** e aldeídos **24**. Tolueno também foi utilizado como solvente reacional a 100 °C por 16 horas. Um grande escopo com 32 derivados de benzotiazóis **3** foi obtido em rendimentos entre 48 e 99%. Quando realizados experimentos na presença de inibidores radiculares o rendimento do produto desejado foi levemente inferior, sendo assim, duas propostas mecanísticas foram elaboradas, uma via radicalar e outra via iônica. Por via radicalar, ocorre a já descrita condensação radicalar por meio de um intermediário imina. Já pela via iônica, a catálise de cobre permite a quebra da ligação S-S, gerando o intermediário **B'**, assim, uma nova ligação C-S é formada, gerando o intermediário benzotiazina **C'**, que é oxidado pelo oxigênio atmosférico, formando o produto desejado **3** (Esquema 29).



Esquema 29. Condições reacionais e mecanismo proposto para a síntese de **3** a partir de **24** e **2a**.⁶⁸

2.1.6. Síntese de quinazolinonas 2-substituídas a partir de álcoois, empregando métodos convencionais e fontes alternativas de energia, como micro-ondas (MO), ultrassom (US) e eletroquímica

Na literatura, são relatadas uma série de metodologias para a síntese de quinazolinonas substituídas a partir de álcoois e 2-aminobenzamidas, dentre estas, foi realizada uma condensação do que foi publicado nos últimos anos através de protocolos que utilizam o aquecimento convencional como fonte de energia. Ainda, neste período recente, foram selecionados três trabalhos que utilizam metodologias que utilizam fontes alternativas de energia (micro-ondas, eletroquímica e ultrassom) para serem brevemente discutidos. Protocolos fotocatalíticos para a síntese dessas moléculas serão discutidos na próxima seção.

Com base nisso, Ramesh e colaboradores⁶⁹ utilizaram [PdCl₂(PPh₃)₂] (0,5 mol%), um complexo de Paládio como um catalisador estável, não higroscópico e com boa solubilidade em solventes orgânicos para promover a síntese de 22 derivados de quinazolinonas **5** em rendimentos entre 53% e 94% em um método livre de aditivos ou oxidantes. Uma quantidade catalítica de ^tBuOK (20 mol%) foi aplicada como base e tolueno (4 mL) como solvente à 110 °C durante 24 horas reacionais. Ainda, a reação

se mostrou eficiente quando escalonada para 10 mmol, apresentando 82% de rendimento da quinazolinona desejada (Esquema 30).

Outro método descrito foi o desenvolvido por Srimani e seu grupo de pesquisa,⁷⁰ onde utilizaram um catalisador à base de rutênio (50 mg) para sintetizar 14 exemplos de quinazolinonas **5** com bons rendimentos (68-85%). Assim como no trabalho descrito anteriormente, ^tBuOK (5 mol%) foi a base utilizada. O sistema foi mantido sob atmosfera inerte por um período de 24 horas (Esquema 30). No geral, a síntese das quinazolinonas **5** foi uma ampliação do método reacional, que foi aplicado (dentre algumas alterações), para a *N*-alquilação de diversas carboxamidas e sulfonamidas. Vale ressaltar que o catalisador a base de rutênio aplicado apresenta possibilidade de recuperação e reuso, podendo ser recuperado e reutilizado em até cinco ciclos catalíticos sem que haja um decréscimo significativo na formação do produto desejado.

Nessa mesma linha, um ano depois novos avanços foram alcançados para a síntese de quinazolinonas **5** utilizando um complexo catalítico a base de rutênio(II) e ^tBuOK. Neste trabalho, Karvembu e colaboradores⁷¹ sintetizaram 8 quinazolinonas **5** com rendimentos entre 58% e 93% em um procedimento livre de solvente a uma temperatura de 120 °C por 18 horas reacionais, obtendo água como único subproduto do processo (Esquema 30). Além das quinazolinonas, os autores sintetizaram eficientemente diversos benzimidazóis em rendimentos de até 88%.

De acordo com a efetividade de ^tBuOK para promover essa reação, em 2024 Dey e colaboradores⁷² aplicaram 5 mol% dessa base em uma reação livre de catalisadores para obter diversas quinazolinonas **5** em rendimentos de até 80%, utilizando xileno como solvente a 130 °C por 24 horas reacionais (Esquema 30). Como diferencial, além da aplicação do protocolo para diversos álcoois (alifáticos, benzílicos e heterobenzílicos), essa metodologia abriu margem para a síntese de quinazolinonas utilizando procedimentos livres de metais de transição, algo previamente não encontrado na literatura.

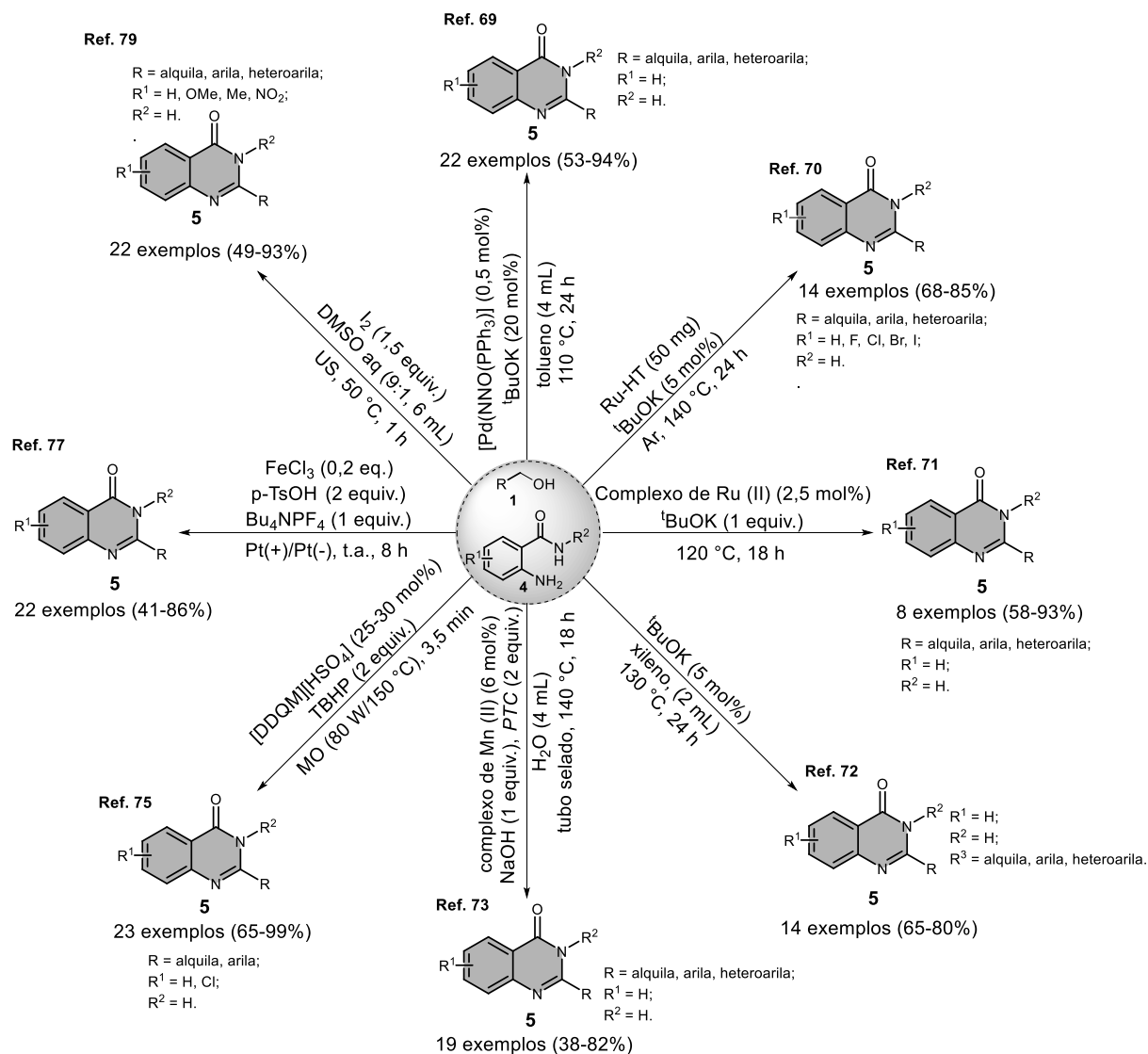
Também em 2024, Paul e colaboradores⁷³ desenvolveram uma metodologia para a síntese de quinolinas, quinoxalinas e quinazolinonas. Para as quinazolinonas, 19 exemplos foram obtidos com rendimentos entre 38% e 92%, em uma reação entre antranilamida **4** e um leve excesso de álcoois **1** utilizando um complexo de manganês (II) (6 mol%) juntamente com um catalisador de transferência de fase (*PTC*), o brometo de tributilexadecil-fosfônio (2 equiv.), NaOH (1 equiv.) como base em 4 mL de H₂O como solvente a 140 °C durante 18 horas (Esquema 30).

Em relação aos recursos energéticos alternativos utilizados nos últimos anos para a síntese de quinazolinonas, o micro-ondas possui destaque, uma fonte energética que utiliza do aquecimento dielétrico como fonte de calor, proporcionando tanto uma maior rapidez para o processo reacional quanto uma maior seletividade, por conta da distribuição uniforme de calor dentro do recipiente.⁷⁴ Assim buscando a síntese de quinazolinonas substituídas, em 2022, Sarma e colaboradores⁷⁵ desenvolveram uma metodologia via micro-ondas em uma potência/temperatura de 80 W/150 °C e em conjunto com um sistema catalítico verde, através de um líquido iônico funcional, o [DDQM][HSO₄] (25-30 mol%) e aplicando 2 equivalentes de TBHB como oxidante. Em apenas 3,5 minutos reacionais, 23 exemplos de quinazolinonas puderam ser obtidos em rendimentos que variaram entre 65 e 99% (Esquema 30). Os autores também aplicaram o escopo reacional para condições de aquecimento convencional e sistema mediado por luz visível. Para o aquecimento convencional, o protocolo necessitou de 120 °C e 8 horas, obtendo também 23 exemplos de quinazolinonas em rendimentos de até 99%. Para o sistema fotocatalítico, 6 moléculas foram sintetizadas em rendimentos de até 99% aplicando uma fonte de luz de 250 W de potência por 4 horas reacionais.

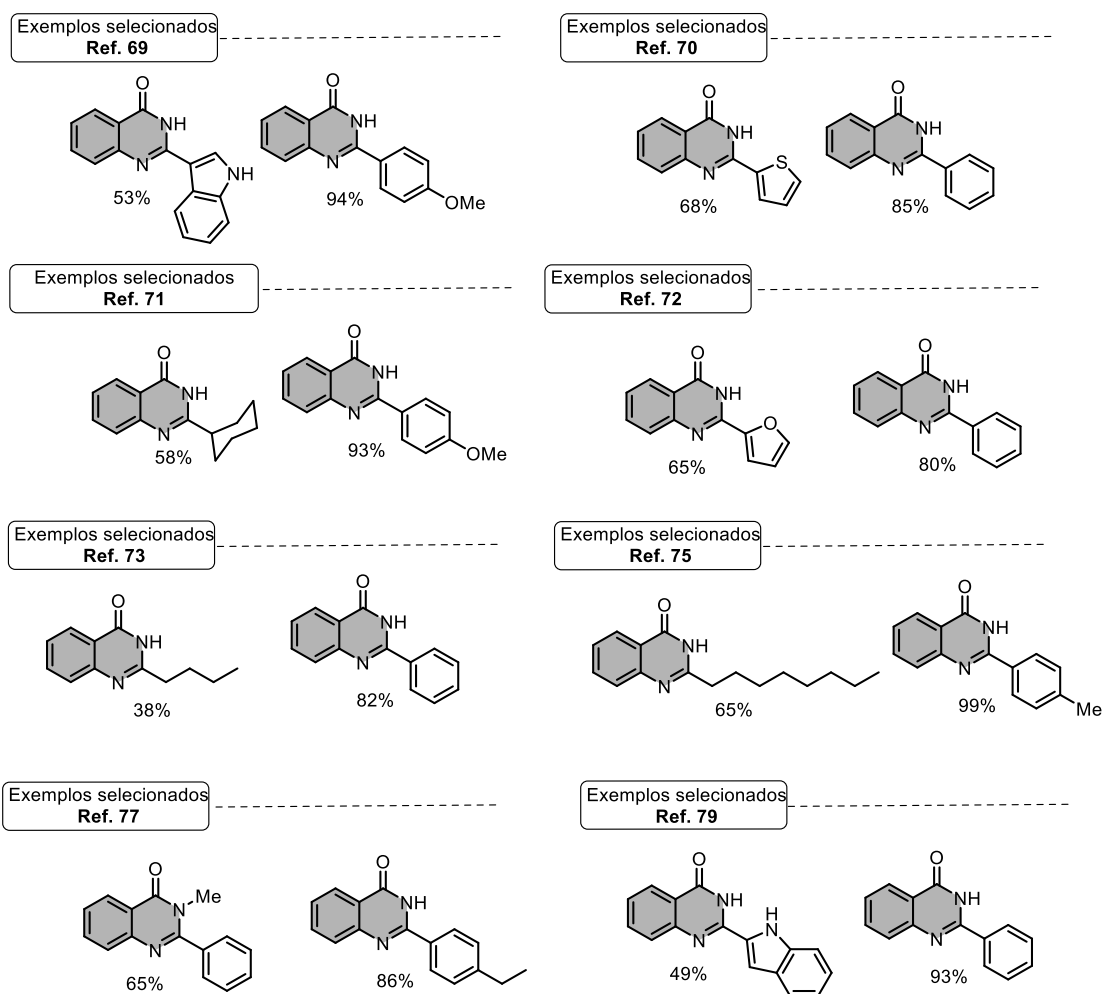
Outro recurso energético relevante é a eletroquímica, uma área da química que envolve processos de transferência e separação de cargas. Sua utilização se torna vantajosa por ser uma fonte de energia limpa, podendo ser controlada e medida, buscando aumentar a seletividade e rendimento do processo reacional.⁷⁶ Sendo assim, utilizando esse método, Lin e seu grupo de pesquisa⁷⁷ sintetizaram 22 quinazolinonas com rendimentos que variaram de 41 a 86% (Esquema 30). No sistema desenvolvido, FeCl₃ (0,2 equiv.) foi utilizado como eletrocatalisador, *p*-TsOH (2 equiv.) como aditivo e Bu₄NPF₄ (1 equiv.) como eletrólito em uma célula não dividida equipada com folhas de platina como eletrodos sob uma corrente de 40 mA à temperatura ambiente, durante 8 horas reacionais (Esquema 30).

Além das fontes supracitadas, a sonoquímica também merece atenção. Uma área da química que permite transformações sintéticas através de ondas ultrassônicas sendo vantajosa do ponto de vista ambiental, visto que além de evitar métodos de aquecimento convencionais, longos tempos reacionais e utilização de catalisadores tóxicos, também proporciona muitas vezes melhores rendimentos, seletividade e pureza às reações. O ultrassom se baseia no efeito da cavitação acústica, gerando bolhas que se comprimem e se expandem rapidamente, entrando em colapso violento até implodirem, atingindo altas temperaturas e liberando energia para ocorrerem as

reações químicas.⁷⁸ Sendo assim, Pal e colaboradores⁷⁹ sintetizaram 22 exemplos de quinazolinonas a partir de reações entre álcoois e 2-aminobenzamidas com rendimentos até 93%. A abordagem, mediada por iodo, utilizou uma solução aquosa de DMSO (1:9, 6 mL) como solvente sob irradiação ultrassônica por 1 hora em uma temperatura de 50 °C (Esquema 30).

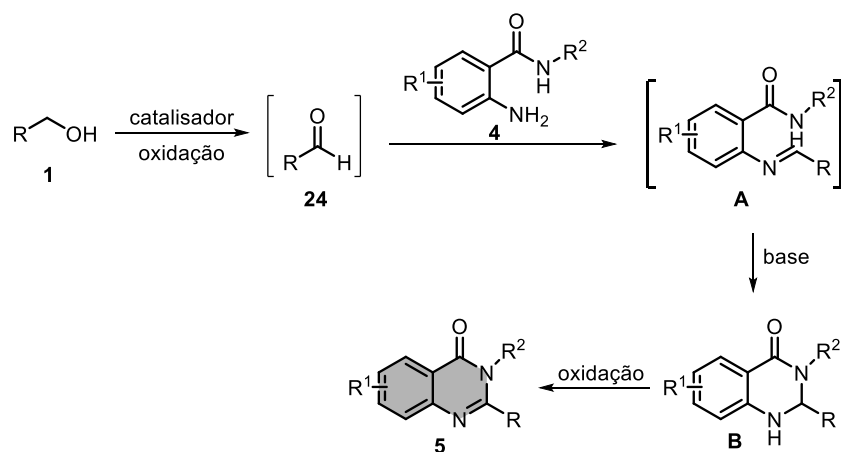


Esquema 30. Métodos para a síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** a partir de **1** e **4**.⁶⁹⁻⁷⁹



Esquema 31. Exemplos selecionados (Esquema 30) para a síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** a partir de **1** e **4**.⁶⁹⁻⁷⁹

No geral, tanto as metodologias aqui abordadas, quanto as demais metodologias presentes na literatura, seja em através de aquecimento convencional ou métodos alternativos, possuem em comum para a síntese de quinazolinonas **5** a partir de álcoois **1** e 2-aminobenzamidas **4** a formação de um intermediário chave, um aldeído **24**, a partir da oxidação do álcool **1** para posterior reação de condensação. Com base nisso, uma sequência base para essa transformação sintética envolve a oxidação inicial do álcool pela ação do catalisador, juntamente com o auxílio da fonte de energia. Após, ocorre a reação de condensação entre a 2-aminobenzamida **4** com o intermediário formado **24**, produzindo uma imina **A**. A ação de uma base permite a formação da dihidroquinazolinona **B**, que após nova oxidação, forma o produto desejado **5** (Esquema 32).

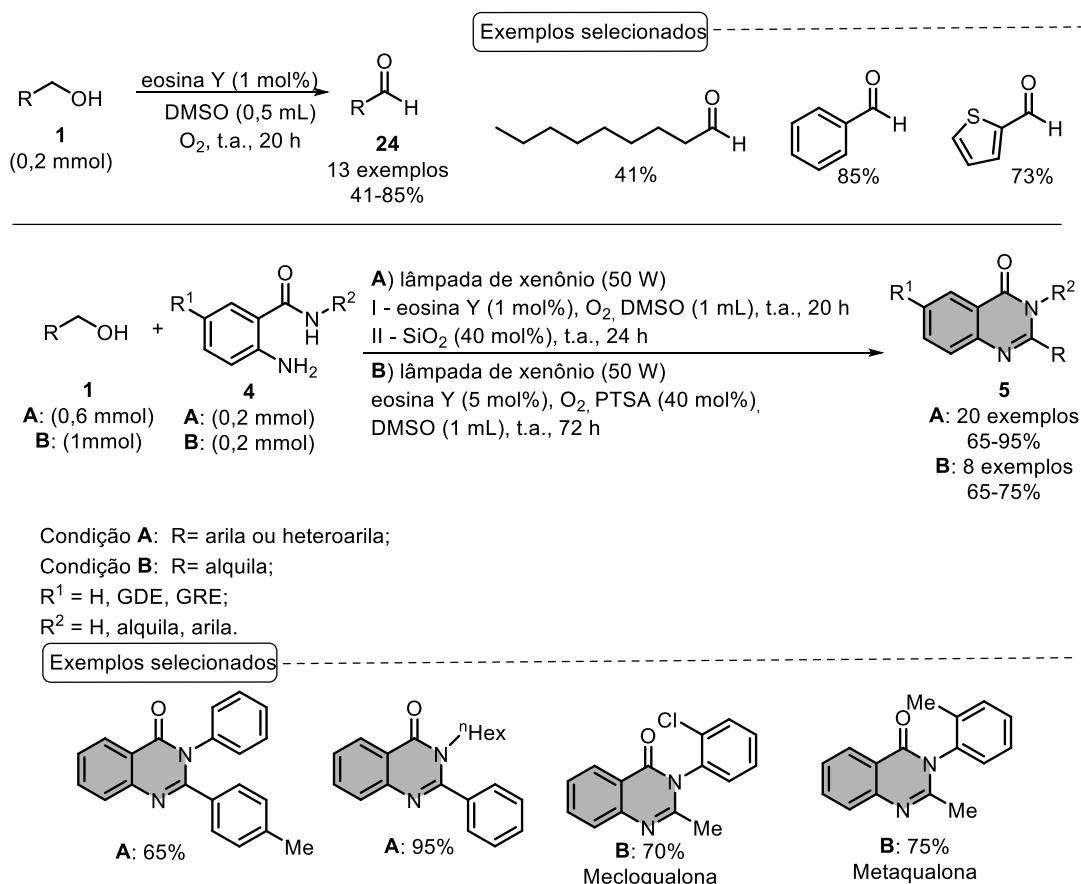


Esquema 32. Sequência reacional geral para a síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** a partir de álcoois **1** e antranilamida **4**.

2.1.7. Métodos fotoquímicos para a síntese de quinazolinonas 2-substituídas a partir de álcoois

Acerca dos métodos fotocatalíticos para a síntese de quinazolinonas substituídas utilizando álcoois como materiais de partida, Xu e colaboradores⁸⁰ em 2019 relataram uma oxidação seletiva de álcoois primários para aldeídos, e posteriormente, a aplicação na síntese de quinazolinonas substituídas. Dessa maneira, em um sistema de lâmpada de xenônio (50 W), eosina Y (1 mol%) e DMSO (0,5 mL) com um balão de oxigênio em 20 horas reacionais os autores demonstraram a oxidação seletiva de 13 diferentes álcoois primários **1** a seus respectivos aldeídos **24** em rendimentos que variaram de 41% a 85%. Puderam ser eficientemente oxidados álcoois benzílicos, álcoois alifáticos e álcoois heteroaromáticos. Baseando-se nesses resultados e no fato que aldeídos são conhecidos materiais de partidas para a síntese de heterociclos utilizando luz visível, os autores decidiram ampliar a metodologia para a síntese das quinazolinonas substituídas **5**. Dessa forma, foram realizados novos estudos de otimização de fotocatalisadores, solvente, aditivos e fonte de energia. Como resultado, o procedimento base que proporcionou a síntese de 20 substratos **5** em rendimentos de 65 a 95% é realizado em duas etapas de forma *one-pot*, inicialmente, com as condições já descritas acima com o respectivo álcool benzílico (0,6 mmol), eosina Y (1 mol %), DMSO (1 mL), lâmpada de xenônio (50 W) e balão de O₂, é realizada a síntese do aldeído **24**. Após as 20 horas reacionais são adicionadas a antranilamida **4** (0,2 mmol), seguida de SiO₂ (40 mol%) como aditivo por mais 24 horas reacionais, também com um balão de oxigênio. Como observaram que a síntese de quinazolinonas partindo de álcoois alifáticos necessita condições

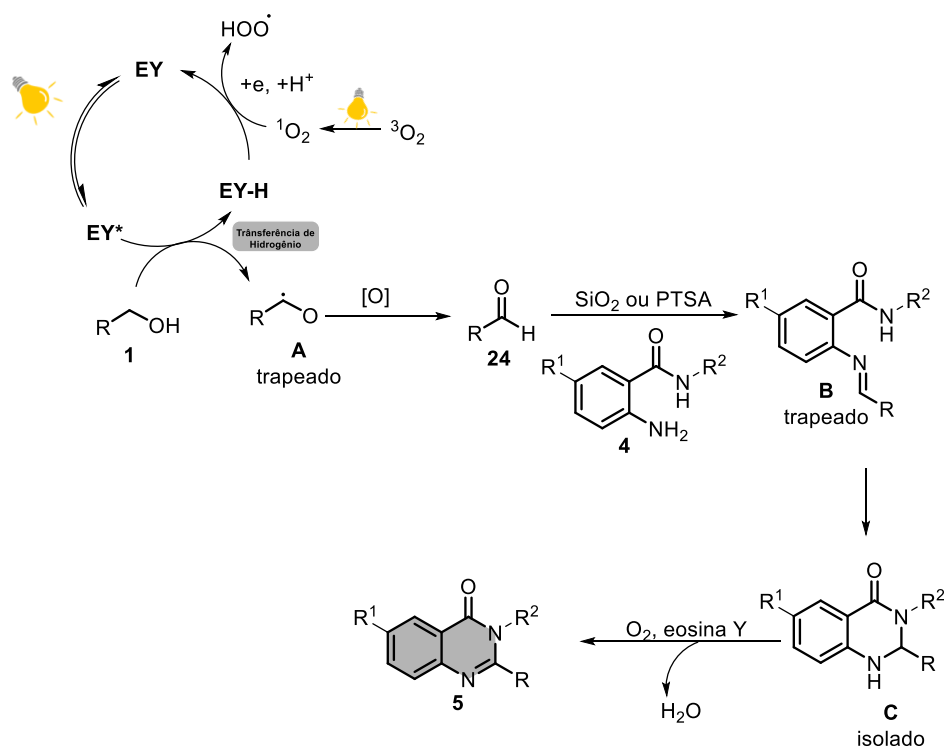
reacionais diferentes, novos estudos de otimização foram realizados para sintetizá-las a partir desses álcoois. Sendo assim, em uma reação de uma única etapa entre eosina Y (1 mol%), PTSA (40 mol%) como aditivo, DMSO (1 mL) sob irradiação de lâmpada de xenônio (50 W), 8 produtos **5** partindo de álcoois alifáticos **1** foram obtidos com rendimentos que variaram de 65 a 75%, incluindo 2 medicamentos mundialmente comercializados (Mecloqualona e Metaqualona) (Esquema 33).



Esquema 33. Oxidação de álcoois primários **1** e síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** a partir de **1** e **4**.⁸⁰

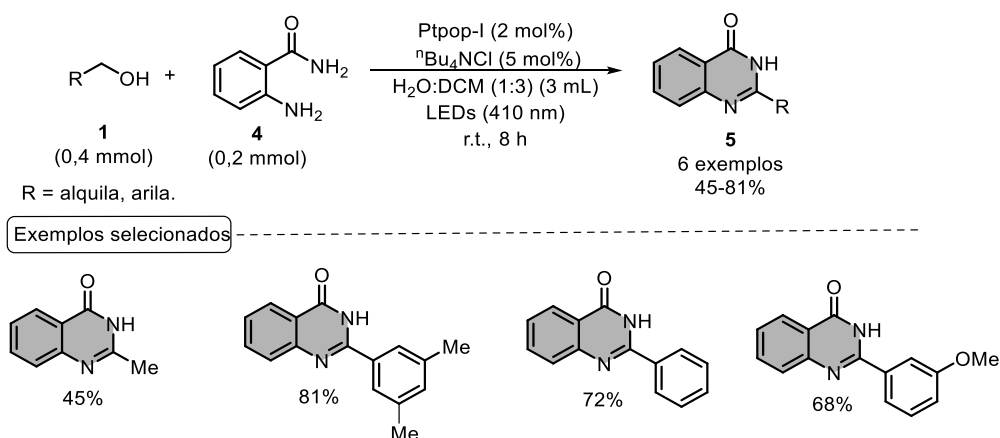
Além disso, baseando-se na oxidação seletiva dos álcoois primários à aldeídos e em experimentos de captura radicalar, voltametria cíclica e *quenching* de fluorescência, um mecanismo radicalar pôde ser proposto pelos autores. Nele, inicialmente a eosina Y é excitada pela irradiação da luz visível, simultaneamente, na presença dela, o oxigênio em seu estado fundamental $^3\text{O}_2$ é ativado ao seu estado $^1\text{O}_2$. Por conseguinte, a eosina Y excitada é capaz de abstrair um próton do álcool **1**, produzindo EY-H e o intermediário radicalar **A**, via transferência de átomo de hidrogênio (HAT). Após, a EY-H é oxidada pelo $^1\text{O}_2$, regenerando o fotocatalisador e formando radical hidroperóxi no meio, que é atacado pelo intermediário **A**, gerando o intermediário aldeído **24** (produto das reações de oxidação). Após, a antranilamida

(adicionada ou já presente no sistema, depende da condição) reage com o aldeído na presença do aditivo (ácido de Lewis), formando o intermediário **B**, uma base de Schiff. Posteriormente, uma reação de ciclização intramolecular produz o intermediário **C**, que seguido de uma oxidação promovida por O₂, eosina Y e luz, forma o produto desejado **5** (Esquema 34).



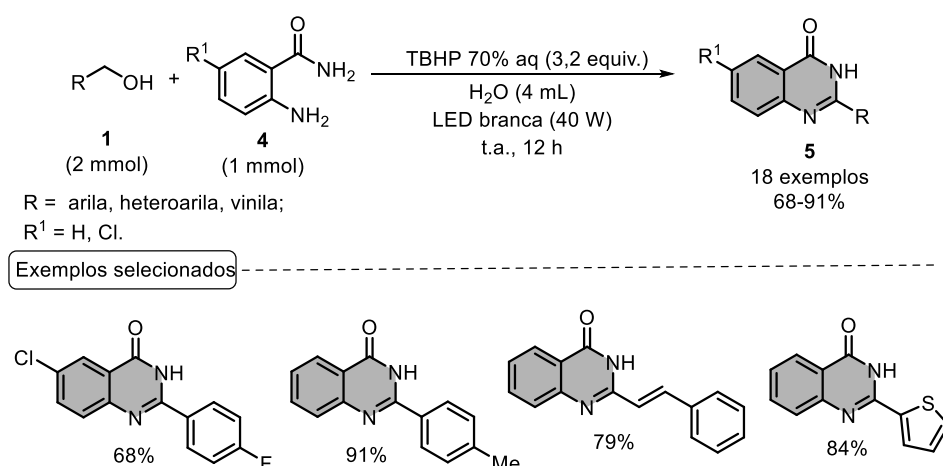
Esquema 34. Mecanismo para a síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** mediada por luz visível.⁸⁰

Também em 2019, Che e seu grupo de pesquisa⁸¹ utilizaram uma alternativa frente a utilização de elevadas temperaturas e oxidantes para a síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados. Com isso, dentre alguns núcleos obtidos, dá-se ênfase na síntese de 6 exemplos de quinazolinonas em uma reação entre álcoois primários **1** e antranilamida **4** sob irradiação de luz visível utilizando um complexo binuclear difosfito de platina(II) ($K_4[Pt_2(P_2O_5H_2)_4]$ = Ptpop-I) (2 mol%), $nBuNCl$ (5 mol%), uma mistura de solvente de $H_2O:DCM$ (1:3) à temperatura ambiente por 8 horas, foram obtidos produtos que variaram de 45%, quando utilizado EtOH como fonte de álcool à 81%, quando utilizado álcool benzílico 3,3-dimetil (Esquema 35).



Esquema 35. Síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** mediada por luz visível.⁸¹

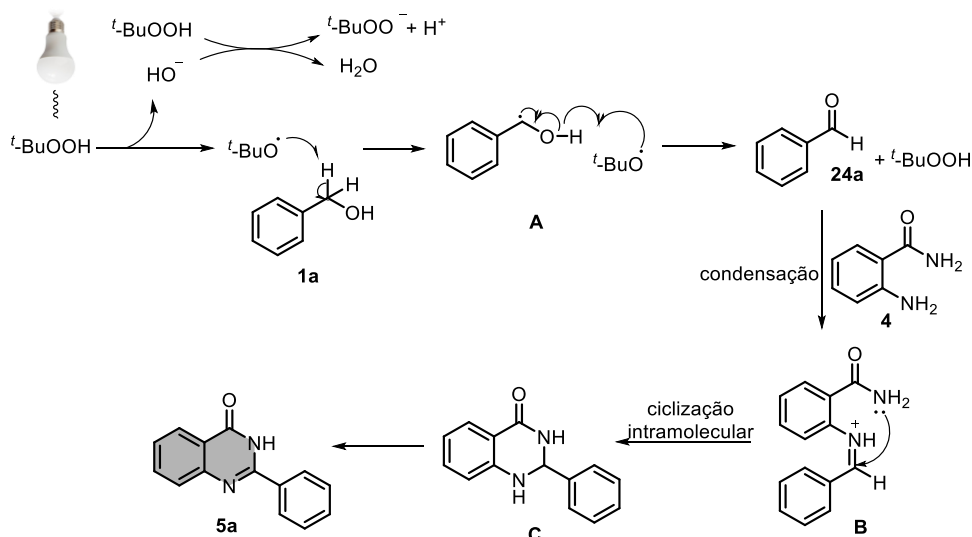
Posteriormente, em 2021 Sarma e colaboradores⁸² propuseram outro avanço sintético frente à processos térmicos para a síntese de quinazolinonas substituídas **5**. No método descrito, como ponto sustentável não é necessária a utilização de fotocatalisadores para promover a reação entre álcoois primários **1** e antranilamidas **4**, além de ser utilizada LED branca de 50 W como fonte de energia, H₂O como solvente e um procedimento totalmente livre de metais. Entretanto, para promover a oxidação dos álcoois tornou-se necessária a utilização de 3,2 equivalentes de uma solução aquosa de TBHP (70%) como oxidante, algo que normalmente os protocolos da literatura que descrevem esse tipo de reações em condições verdes buscam evitar. Como resultados, 18 moléculas puderam ser sintetizadas com êxito, em rendimentos que variaram entre bons e ótimos (68-91%) durante 12 horas reacionais a temperatura ambiente (Esquema 36).



Esquema 36. Síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** mediada por luz visível.⁸²

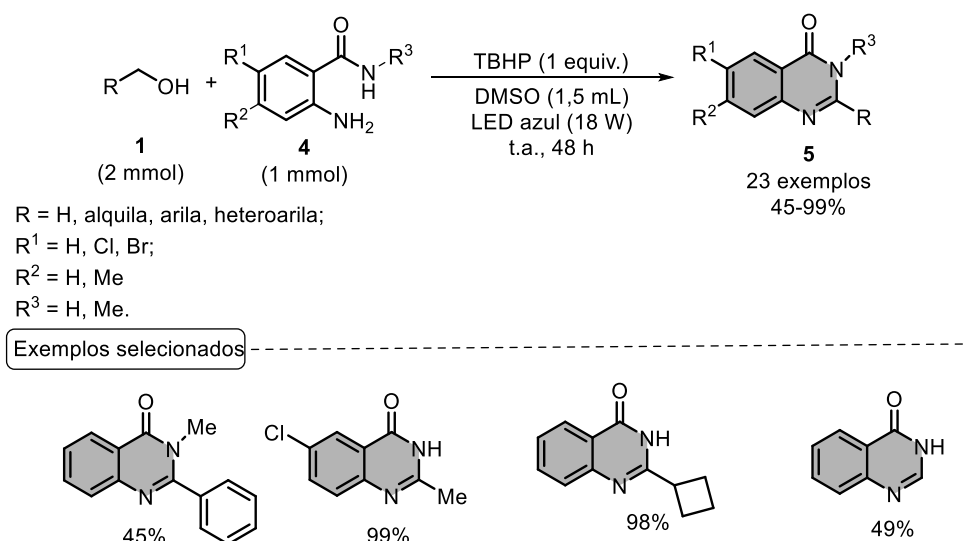
No mecanismo reacional proposto, os autores descrevem como passo determinante para a reação a oxidação do álcool benzílico **1a** para o respectivo aldeído **24a**, a primeira etapa da reação, que é produzida pelo radical ^tBuO[•] gerado a

partir da interação do TBHP com a luz visível. Após, o aldeído **24a** formado reage com a antranilamida **4** por meio de uma reação de condensação, formando o intermediário **B**, uma imina, que após uma ciclização intramolecular produz a diidroquinazolinona **C**. Um processo de oxidação mediada por TBHP converte o intermediário **C** no produto desejado **5a** (Esquema 37).



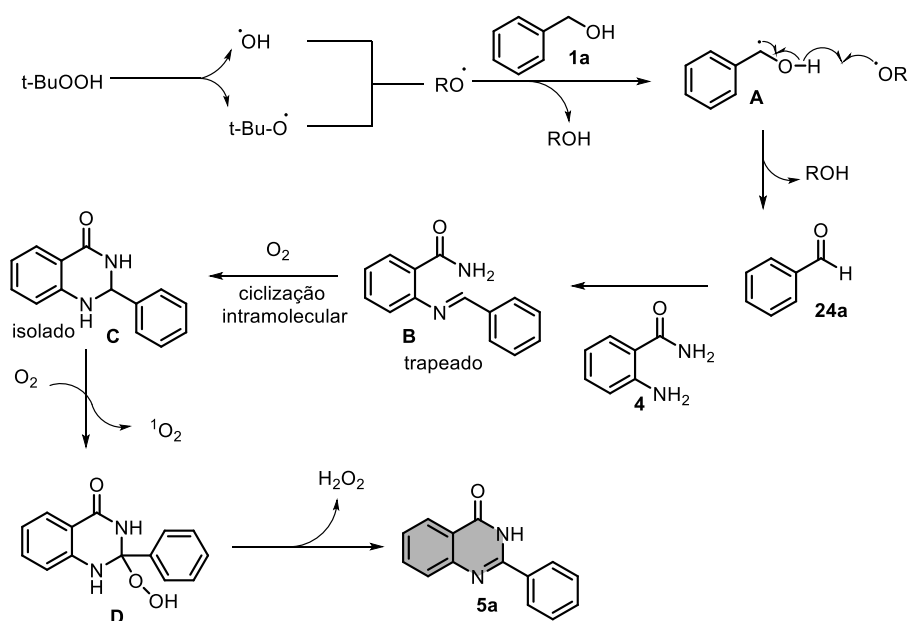
Esquema 37. Mecanismo para a síntese da quinazolinona **5a** mediada por luz visível.⁸²

Nesse contexto, outra metodologia promovida por luz visível livre de metais e de fotocatalisadores, que utiliza TBHP como oxidante para promover a união de álcoois primários com antranilamidas para obter quinazolinonas é a desenvolvida, também em 2021 por Le e seu grupo de pesquisa⁸³ onde, diferentemente do procedimento descrito acima, apenas 1 equivalente de TBHP é utilizado, entretanto, DMSO (1,5 mL) é utilizado como solvente em um tempo reacional mais drástico (48 h), também à temperatura ambiente e irradiação de LED azul de 18 W como fonte de luz. Ao todo 23 derivados da quinazolinonas **5** foram sintetizados com rendimentos entre 45 e 99% neste método que apresentou uma boa tolerância às mais distintas fontes de álcool (alifáticos, aromáticos e heteroaromáticos) (Esquema 38). Além disso, também pôde ser feita uma boa diversificação de substituintes na porção da antranilamida, provando a eficiência do método.



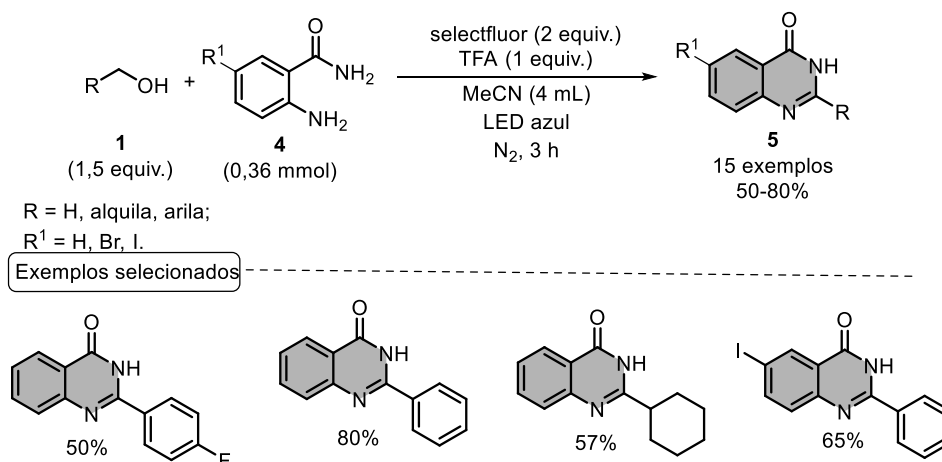
Esquema 38. Síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** mediada por LED azul (18 W).⁸³

Buscando entender as etapas mecanísticas pelas quais a reação percorre, uma série de experimentos controle foram realizados, como experimentos On/Off, para avaliar se a reação percorria um caminho linear na presença de luz visível, também foram realizados experimentos avaliando somente a oxidação do álcool, sob a condição padrão, além do papel do TBHP e do oxigênio atmosférico nas etapas reacionais. Com base nisso, no mecanismo reacional descrito inicialmente o TBHP é convertido nos radicais hidroxila e terc-butóxi na presença de luz visível. Posteriormente, uma transferência de hidrogênio entre o álcool benzílico **1a** e o radical hidroxila ou terc-butóxi produzem o radical α -hidroxibenzil **A**. Posteriormente, esses radicais formados pela decomposição do TBHP ao reagir com o intermediário **A** geram o benzaldeído **24a**. Esse intermediário **24a**, ao interagir com a antranilamida **4** via reação de condensação formam o intermediário imínico **B** que após uma ciclização intramolecular produz o intermediário **C**. Por fim, a irradiação de luz visível proporciona a formação de oxigênio singlete, via transferência de energia e após liberação de H₂O₂ o intermediário **C** é convertido no produto desejado **5a** (Esquema 39).



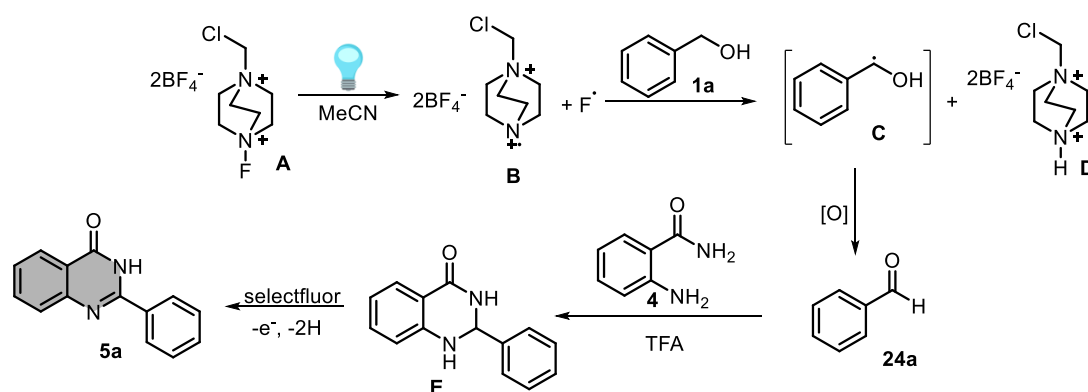
Esquema 39. Mecanismo para a síntese da quinazolinona **5a** mediada por LED azul (18 W).⁸³

Ainda em 2021, Anandhan e colaboradores⁸⁴ utilizaram uma combinação de 2 equivalentes de selectfluor como oxidante e 1 equivalente de ácido trifluoroacético (TFA) como aditivo para promover a síntese de 15 quinazolinonas substituídas **5** a partir de álcoois alifáticos e benzílicos substituídos **1** e antranilamida **4** com rendimentos entre médios e bons (50-80%) (Esquema 40). O protocolo de ciclização oxidativa ocorre sob atmosfera de nitrogênio e é mediado por LED azul (não é citada a potência) como fonte de energia. O selectfluor foi o oxidante escolhido e atua como um potente agente de transferência de átomo de hidrogênio, visto que, na ausência do mesmo, a formação do produto não é observada. Ademais, além da síntese das quinazolinonas **5**, os autores ampliaram com êxito o escopo para a síntese de 20 exemplos de benzotiadiazinas.



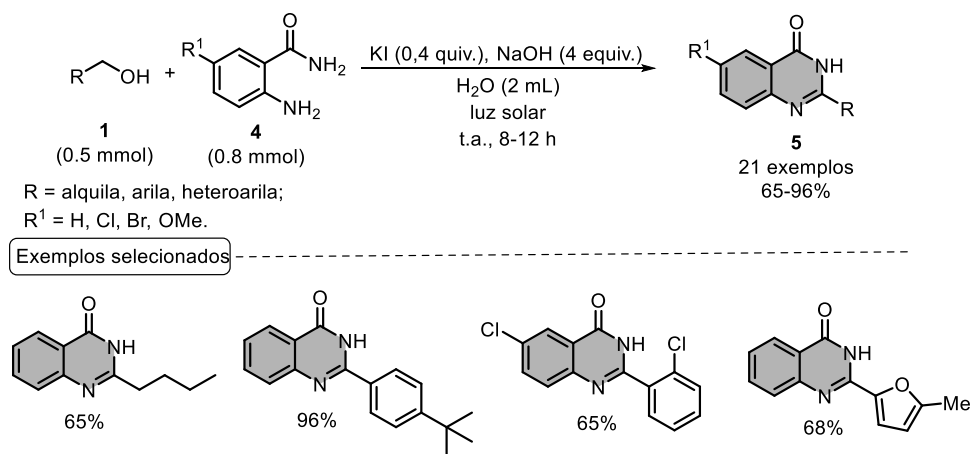
Esquema 40. Síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** mediada por LED azul utilizando selectfluor como oxidante.⁸⁴

Sendo assim, além de que experimentos controle revelaram a necessidade da combinação de TFA, selectfluor, luz e atmosfera de nitrogênio, uma reação somente com o álcool benzílico **1a**, sem a utilização da antranilamida **4** sob condição padrão foi convertida no benzaldeído **24a** com 80% de rendimento, sugerindo a formação esperada de um intermediário aldeído no caminho reacional. Com isso, o mecanismo proposto passa por uma inicial excitação do selectfluor pela irradiação de luz, formando o intermediário **B** e F^* . Subsequentemente, o intermediário **B** formado abstrai um hidrogênio α do álcool benzílico **1a** para formar o intermediário alcóxi benzílico **C**, por meio do processo de transferência de átomo de hidrogênio (*HAT*) que é rapidamente convertido no benzaldeído **24a**. Após, esse intermediário atua, na presença de TFA, em uma reação de ciclização com a antranilamida **4**, formando a di-hidroquinazolinona **E**. Por fim, uma reação de desidrogenação por parte do excesso de selectfluor no meio reacional, promove a formação do produto **5a** (Esquema 41).



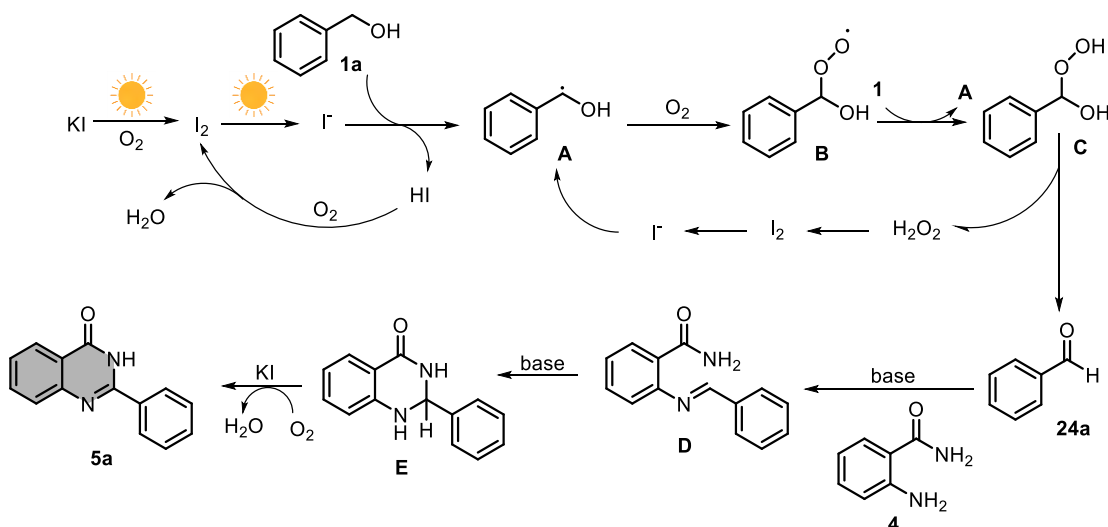
Esquema 41. Mecanismo proposto para a síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** mediada por LED azul utilizando selectfluor como oxidante.⁸⁴

Em 2023, Yang e colaboradores⁸⁵ propuseram uma rota sintética mediada por luz visível para a síntese de 21 quinazolinonas substituídas **5** com rendimentos entre 65% e 96% em tempos reacionais entre 8 a 12 horas (Esquema 42). Nesse protocolo, KI (0,4 equiv.) foi utilizado como fotocatalisador para ativar a ligação C(*sp*³)-H do álcool e NaOH (4 equiv.) como base. Ainda, frente aos métodos comuns para a síntese de quinazolinonas **5** entre álcoois **1** e antranilamidas **4**, este destaca-se pela utilização de luz solar como fonte de energia, uma alternativa extremamente verde, além de utilizar oxigênio atmosférico como oxidante e H₂O como solvente a temperatura ambiente. Outro ponto que vale destaque neste método é a utilização do respectivo álcool **1** como um limitante para essa reação, aplicando a 2-aminobenzamida **4** como reagente em excesso, algo normalmente não visto para essa transformação.



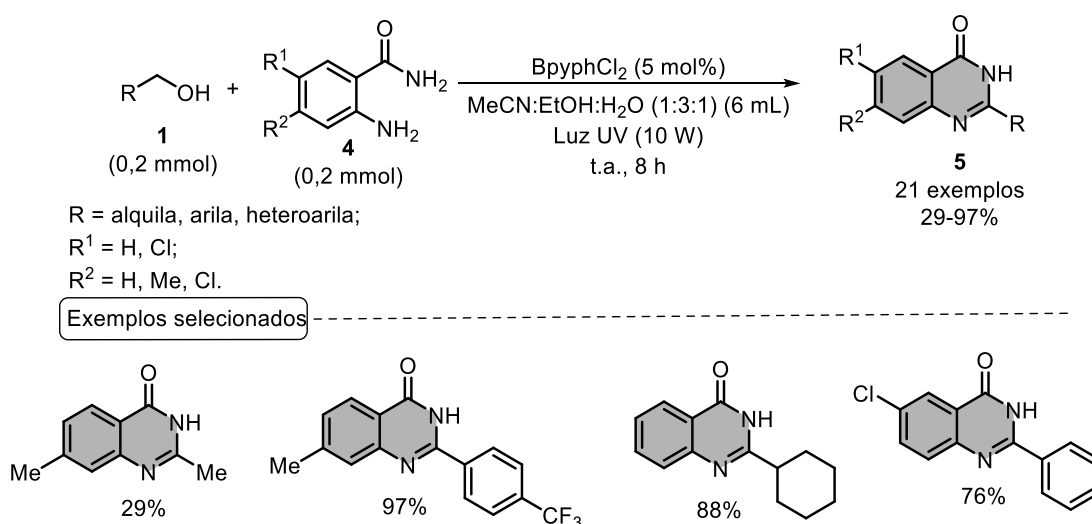
Esquema 42. Síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** mediada por luz solar.⁸⁵

No mecanismo reacional proposto e comprovado por experimentos controle e cálculos de DFT, inicialmente a reação passa pela oxidação do iodeto de potássio ao entrar em contato com o oxigênio atmosférico, formando I₂. Posteriormente, quando submetido a irradiação solar, o radical iodo formado inicia processos radiculares em cadeia, ativando átomos de hidrogênio do álcool benzílico **1a** formando radicais α-hidróxibenzílicos **A** e HI. Após, sob condições aeróbicas, esse radical **A** formado reage com o oxigênio atmosférico gerando radicais peróxi **B**, que podem extrair um hidrogênio de outra molécula de álcool **1a**, formando peróxi álcoois **C** e liberando radicais livres. Uma eliminação de peróxido de hidrogênio proporciona a formação do intermediário benzaldeído **24a**, que ao condensar com o material de partida **4** forma a imina **D**. Esse intermediário **D** passa por um processo de ciclização intramolecular gerando a di-hidroquinazolinona **E**, a mesma após oxidação aeróbica, produz a quinazolinona desejada **5a**. Vale ressaltar que durante o ciclo reacional, o HI gerado pode ser oxidado novamente a I₂, retomando o ciclo catalítico (Esquema 43).



Esquema 43. Mecanismo proposto para a síntese da quinazolinona **5a** mediada por luz solar.⁸⁵

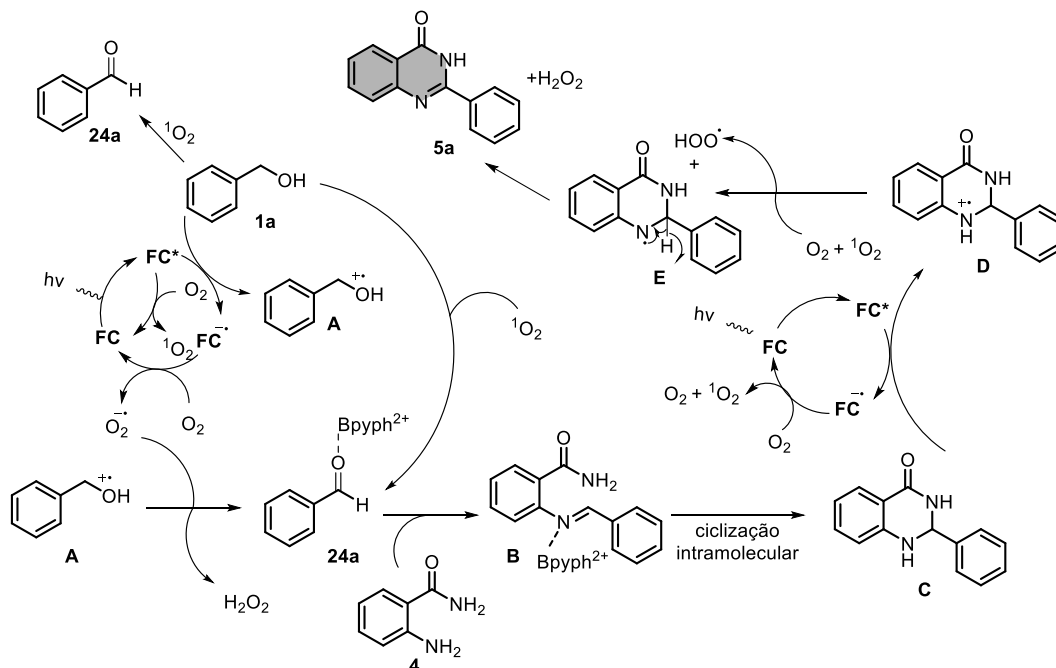
Também em 2023, Zhang e colaboradores⁸⁶ desenvolveram um protocolo *one-pot* em cascata para promover a síntese de um escopo para três heterociclos nitrogenados (quinazolinonas, quinazolininas e benzotiadiazinas) em uma reação que envolve quantidades equimolares de álcoois e da respectiva amina. Em um processo mediado por luz UV de 10 W, um fotocatalisador bipyridínio bifuncional (5 mol%) com propriedades redox e de ácido de Lewis, utilizando ar atmosférico como oxidante e uma mistura 1:3:1 de MeCN:EtOH:H₂O (6 mL) como solvente durante 8 horas reacionais. Dentre as quinazolinonas, foram sintetizadas 21 moléculas com rendimentos que variaram de razoáveis a excelentes (29-97%) utilizando álcoois alifáticos, aromáticos e heteroaromáticos **1** e diversificando substituintes na antranilamida **4** (Esquema 44). No protocolo descrito, o fotocatalisador apresentou atividade para recuperação após processo centrifugação, podendo ser reutilizado no meio reacional até cinco vezes sem que houvesse decréscimo significativo no rendimento do produto **5** formado.



Esquema 44. Síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** mediada por luz UV (10 W).⁸⁶

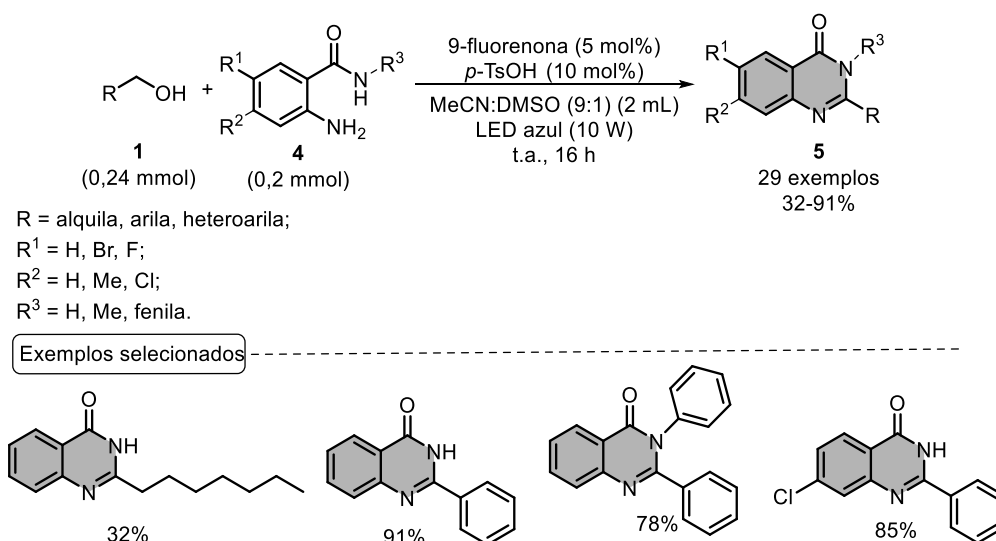
O mecanismo reacional passa pela inicial oxidação do álcool benzílico pelo O₂ radical ânion ou ¹O₂, que são obtidos pela ativação do oxigênio atmosférico mediado pela atividade do catalisador por transferência de elétrons ou energia. Vale ressaltar que a interação entre o álcool benzílico **1a** e o fotocatalisador excitado foi analisada e confirmada por um experimento de *quenching* de Stern-Volmer por emissão de fluorescência. Ademais, o fotocatalisador atua como um ácido de Lewis para ativar tanto a carbonila do aldeído **24a** formado, quanto a imina **B**, facilitando a reação de condensação com a antranilamida **4**, seguida de uma reação de ciclização intramolecular, formando o intermediário **C**. Esse intermediário **C** é oxidado pelo catalisador ativado, gerando o intermediário **D**, que através de uma desprotonação

pelo O_2 radical ânion forma o intermediário **E**. Este passa por uma desidrogenação, seguido de um rearranjo intramolecular formando o produto desejado **5a** e peróxido de hidrogênio (Esquema 45).



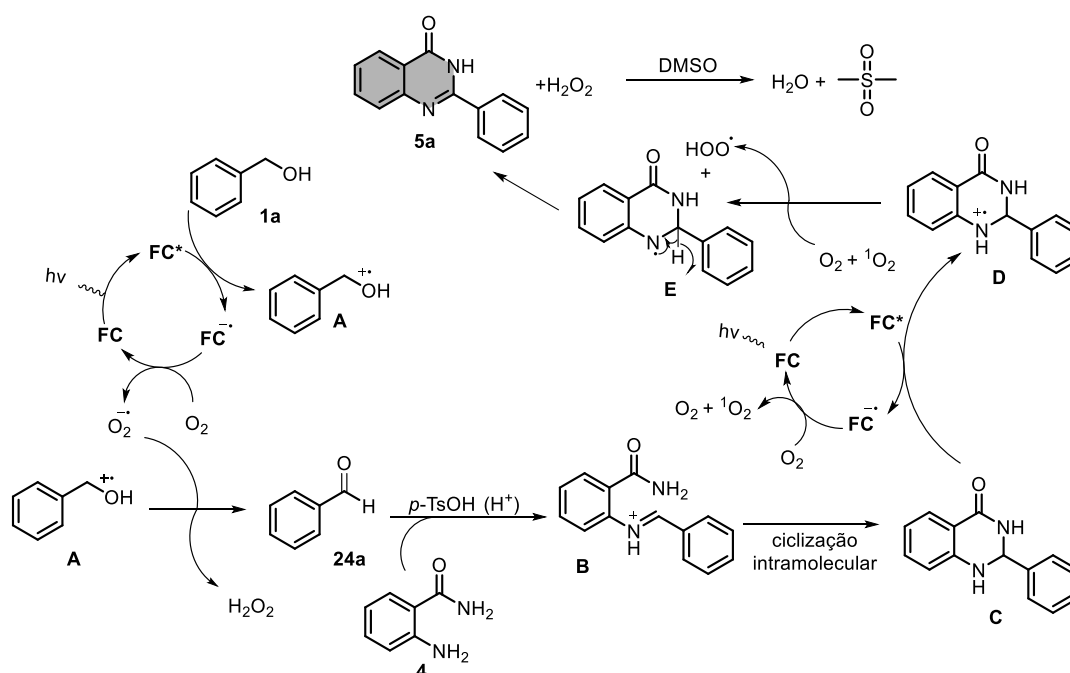
Esquema 45. Mecanismo proposto para a síntese da quinazolinona **5a** mediada por luz UV (10 W).⁸⁶

No mesmo ano, Xing e colaboradores⁸⁷ desenvolveram uma metodologia também *one-pot*, via formação de aldeído *in situ* para a síntese de 29 quinazolinonas **5** com rendimentos entre 32% e 91%. Em uma mistura de solventes MeCN:DMSO (9:1), 5 mol% de 9-fluorenona foi utilizado como fotocatalisador para promover essa transformação, apresentando alta eficiência quando aplicado juntamente ao *p*-TsOH (10 mol%). O sistema foi constantemente irradiado por LED azul de 10 W por um período de 16 horas (Esquema 46). Vale ressaltar que apesar do método ser extremamente tolerante a álcoois alifáticos, aromáticos e heteroaromáticos, quando utilizados álcoois alifáticos, o rendimento da formação do produto desejado **5** apresentou grande decréscimo, por exemplo quando utilizado o octanol (32%) ou o etanol (não foi detectada a formação do produto). Além disso, foi testada a escalabilidade do método para 8 mmol. Nessa escala, 1,17 gramas do produto **5a** foram obtidos (62%), mostrando que apesar de um decréscimo de 29 pontos percentuais no rendimento do produto, o método ainda se mostrou reproduzível.



Esquema 46. Síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5** mediada por LED azul (10 W).⁸⁷

No mecanismo reacional proposto pelos autores, inicialmente o álcool benzílico **1a** é convertido em seu estado ativado **A** em um mecanismo de *SET* pela 9-fluorenona excitada pela luz visível. Ao mesmo tempo, essa 9-fluorenona* é convertida em 9-fluorenona radical ânion. Posteriormente, a oxidação da 9-fluorenona radical ânion em condições atmosféricas regenera a 9-fluorenona e libera oxigênio singleto radicalar e radical ânion superóxido. Após, o álcool benzílico ativado **A** reage com o radical ânion superóxido, formando um radical peróxido e, com a abstração de um próton e liberação de H₂O₂, o aldeído **24a** é formado. O H₂O₂ pode reagir com DMSO, formando dimetil sulfona e água. Por conseguinte, o intermediário **C** é produzido pela reação de condensação entre a antranilamida **4** e o benzaldeído **24a**, seguido de uma reação de ciclização em meio ácido. Então, através do mecanismo de *SET* na presença de luz e fotocatalisador, o intermediário **D** é produzido juntamente com radical peróxido. Esse radical gerado pode abstrair um próton de **D** para formar a quinazolinona **5a** e H₂O₂ como subproduto. Esse peróxido formado é convertido em dimetil sulfona e água na presença de DMSO (Esquema 47).



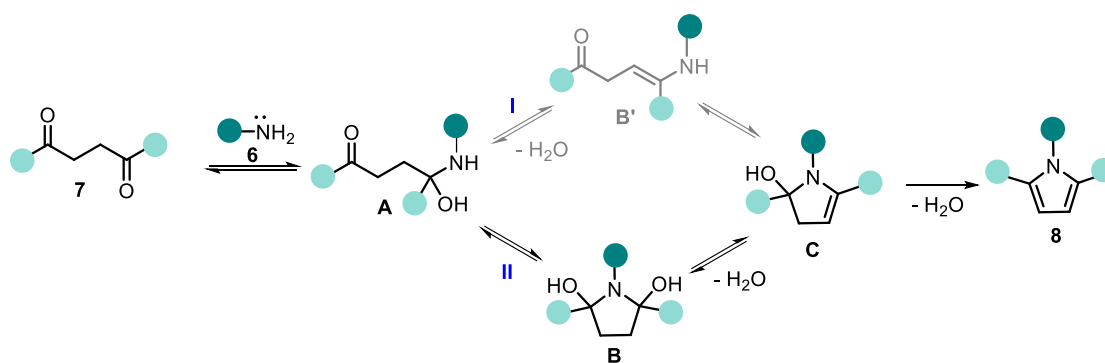
Esquema 47. Mecanismo proposto para a síntese da quinazolinona **5a** mediada por LED azul (10 W).⁸⁷

2.2. Reação de Paal-Knorr para a obtenção de pirróis *N*-substituídos, reações multicomponentes, nitroalcanos e oxalato amoniaco de nióbio

2.2.1. Reação de Paal-Knorr para a síntese de pirróis *N*-substituídos

O pirrol é um composto heterocíclico aromático de 5 membros, ele se destaca no campo biológico, por ser componente estrutural de uma série de porfirinas naturais, como a clorofila⁸⁸, hemoglobina⁸⁸, cobalamina (vitamina b₁₂)⁸⁹, entre outros. Também se faz presente como atuante em materiais funcionais com propriedades ópticas⁹⁰, eletrônicos⁹¹, sensores⁹¹ e polímeros de condução⁹², por exemplo. Além disso, o núcleo pirrólico também é componente de uma série de medicamentos mundialmente comercializados e com diversas propriedades, são exemplos a Atorvastatina⁹³, utilizado como um anti-lipidêmico, o Sunitinib⁹⁴, um medicamento anti-tumoral e o Kerotolac⁹⁵, medicamento de atividade analgésica e anti-inflamatória. Dessa forma, com o passar dos anos diversas metodologias sintéticas estão sendo desenvolvidas para a síntese desse componente estrutural tão importante. Dentre estas, a reação de condensação de Paal-Knorr, desenvolvida a partir de trabalhos isolados dos químicos alemães Carl Paal⁹⁶ e Ludwig Knorr⁹⁷, é a estratégia mais importante do ponto de vista sintético, principalmente devido a simplicidade dos substratos requeridos, convertendo sistemas dicarbonílicos, como dicetonas, em furanos, tiofenos e pirróis.

Apesar da reação de condensação de Paal-Knorr ser um procedimento sintético amplamente descrito, nos primeiros trabalhos, pouco era relatado na literatura a respeito dos passos mecanísticos pelos quais que essa reação percorria. Por conta disso, através de um artigo de revisão, Sobral e colaboradores⁹⁸ abrangeram bem o passo a passo da evolução dos estudos mecanísticos da reação de Paal-Knorr ao longo dos anos. Os avanços começaram em 1968, quando Sheeley e seu grupo de pesquisa⁹⁹ desenvolveram um estudo, baseando-se em espectroscopia de infravermelho, acerca do mecanismo dessa reação onde foi possível a detecção de intermediários imina e enamina. Posteriormente, Em 1991 Amarnath e colaboradores¹⁰⁰ desenvolveram um estudo totalmente focado na detecção de intermediários mecanísticos para a síntese de Paal-Knorr. Como resultado, sugerem a formação de dois caminhos reacionais, um através de ciclização via intermediário hemiaminal, outro via intermediário enamina. Na sequência, em 2007, através da teoria funcional da densidade (*DFT*), Mothana e Boyd¹⁰¹ realizaram estudos para examinar as duas vias mecanísticas, via hemiaminal e enamina. Os resultados sugerem a ciclização via intermediário hemiaminal como favorável para a formação do pirrol tanto em fase gasosa quanto em solução. Por conta disso, o mecanismo geral da reação de Paal-Knorr foi determinado passando pela formação de um intermediário hemiaminal, seguido de sua ciclização, para posterior etapa de desidratação. Ainda, os autores sugerem que a interação entre água e ligações de hidrogênio são extremamente importantes para catalisar etapas de transferência de hidrogênio dessa reação. Além destes, em 2015 Bharatam e seu grupo de pesquisa¹⁰² utilizaram métodos quânticos para cálculos de energia buscando estabelecer a via mecanística favorável, assim como as necessidades energéticas para a reação de Paal-Knorr, observando que a etapa mais importante é a etapa de ciclização. Com esses dados, ficou evidente que as etapas que geram a ciclização (hemiamina/enamina) e a etapa de desidratação (pós ciclização) estão diretamente associadas. Então, como conclusão acerca da união resultados obtidos pelas diversas pesquisas e estudos realizados, a via mecanística favorável para a síntese de Paal-Knorr para formar pirróis *N*-substituídos entre aminas primárias e 1,4-dicetonas passa pela formação do intermediário hemiaminal (B) (Esquema 48).

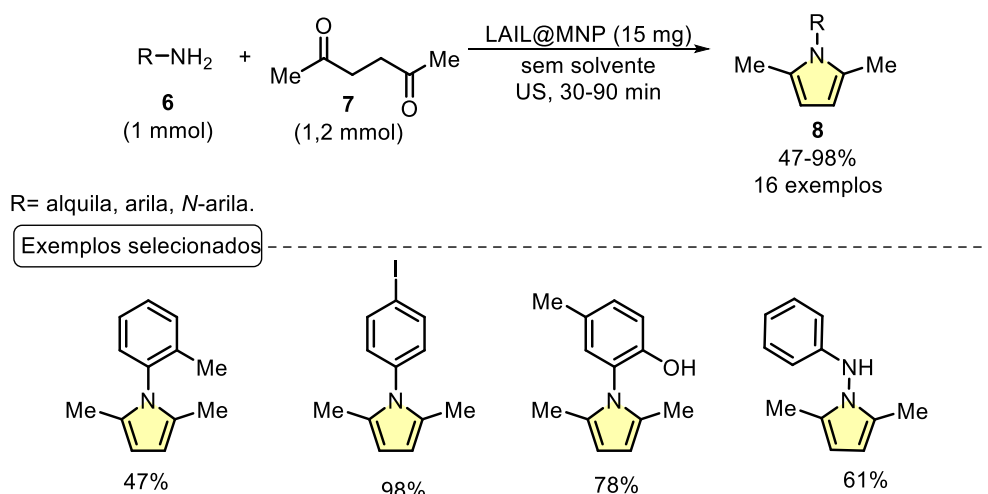


Esquema 48. Mecanismo geral para a reação de Paal-Knorr para obtenção de pirróis.¹⁰²

2.2.2. Métodos ambientalmente amigáveis para a reação de Paal-Knorr

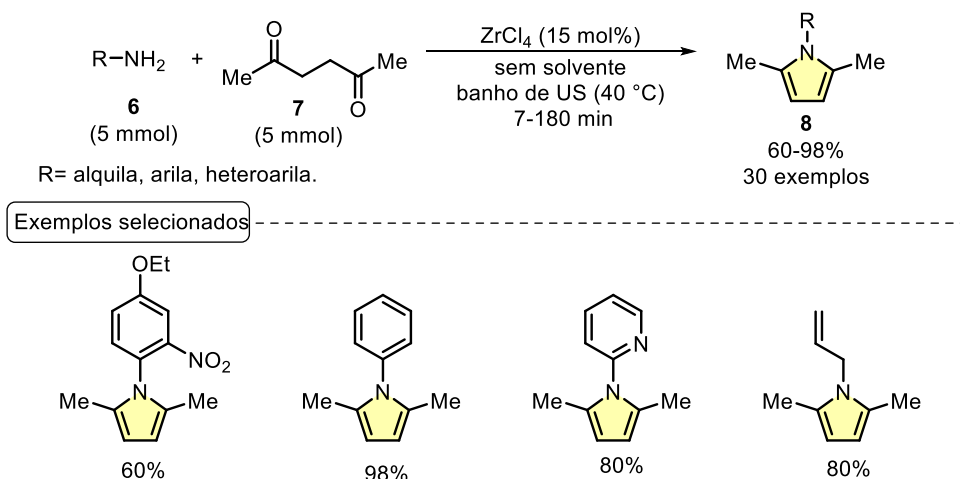
Bem elucidadas as vias pelas quais o mecanismo geral da reação de Paal-Knorr para a síntese de pirróis percorre, ao longo dos anos diversas metodologias, algumas utilizando métodos convencionais drásticos, outras mais sustentáveis, já foram e vêm sendo exploradas utilizando aminas primárias e 1,4-dicetonas como materiais de partida buscando a formação desse núcleo de tamanha importância sintética e biológica. Então, algumas metodologias foram selecionadas para serem discutidas a partir de vias convencionais ou com alguns pontos característicos que as tornam ambientalmente amigáveis, como condições livres de solvente e/ou de metais e fontes alternativas de energia como ultrassom e micro-ondas.

Em 2018, Tran e seu grupo de pesquisa¹⁰³ desenvolveram uma metodologia via irradiação ultrassônica livre de solventes, utilizando na catálise um líquido iônico ácido de Lewis, imobilizado por nanomateriais para a síntese de diversos benzoxantenos através de uma estratégia multicomponente. Visando ampliar o escopo reacional, os autores expandiram a abordagem sintética para a reação de Paal-Knorr entre aminas primárias **6** e hexano-2,5-diona **7** sob mesmas condições de catalisador e irradiação utilizadas. Assim, 16 exemplos de pirróis *N*-substituídos **8** foram sintetizados em rendimentos de até 98% (Esquema 49). Vale ressaltar que o catalisador apresentou boa capacidade de reutilização, sendo recuperado e reutilizado em até 5 ciclos catalíticos, obtendo um decréscimo de apenas 2 pontos percentuais no rendimento do produto desejado **8**.



Esquema 49. Reação de Paal-Knorr para a síntese de pirróis sob condições livres de solvente.¹⁰³

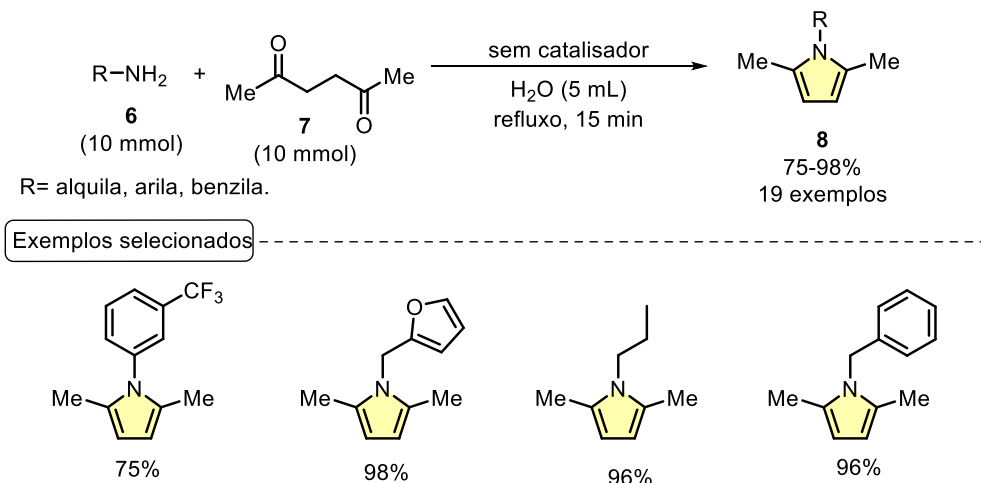
Em 2008, Zhang e colaboradores¹⁰⁴ sintetizaram 30 exemplos de pirróis substituídos **8** em rendimentos de 60% a 98% utilizando ZrCl_4 como catalisador sob condições livres de solvente e irradiação de banho de ultrassom a 40 °C. Os tempos de reação para a obtenção dos produtos variaram entre 7 e 180 minutos (Esquema 50). Quando publicado, pela simplicidade e pelos elevados rendimentos, o método se tornou extremamente vantajoso frente aos métodos convencionais previamente relatados na literatura para obter os mesmos compostos.



Esquema 50. Reação de Paal-Knorr para a síntese de pirróis livre de solvente sob condições ultrassônicas.¹⁰⁴

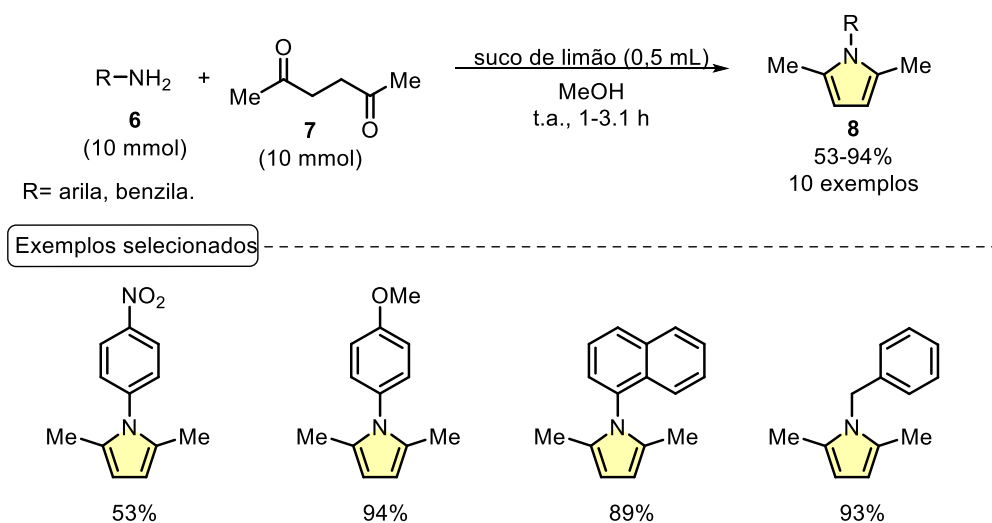
Avanços na reação de Paal-Knorr foram descritos por Giray e colaboradores,¹⁰⁵ em que água foi utilizada como um solvente verde em um protocolo livre de catalisadores em um curto período sob condições de refluxo, utilizando quantidade equimolar (10 mmol) de aminas primárias **6** e hexano-2,5-diona **7** para obter 19 exemplos de pirróis **8** com rendimentos de até 98% (Esquema 51). Os produtos foram isolados a partir de recristalização com metanol, permitindo evitar colunas

cromatográficas. Além disso diferentes solventes foram aplicados a esse procedimento sob condições de refluxo, apresentando ótimos resultados. Ainda, os autores apresentaram uma tabela comparativa, demonstrando a eficiência do método desenvolvido frente a diversos outros trabalhos desenvolvidos previamente.



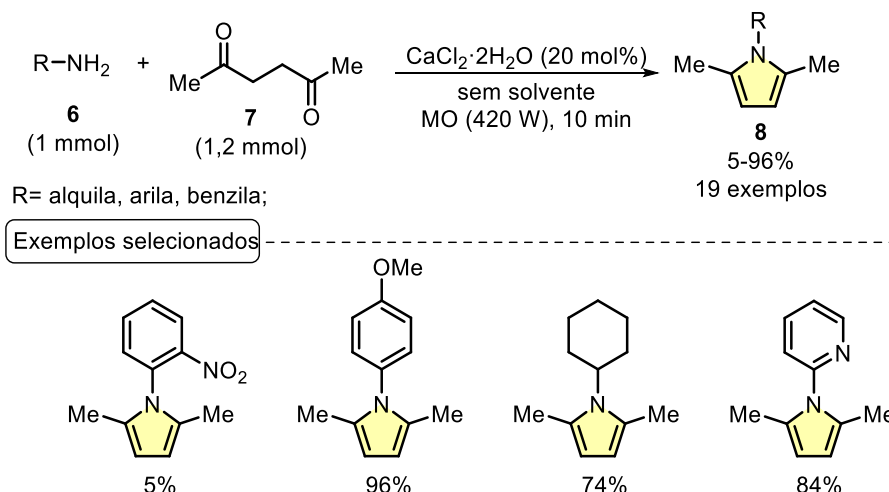
Esquema 51. Reação de Paal-Knorr para a síntese de pirróis utilizando H₂O como solvente verde.¹⁰⁵

Outra abordagem sustentável foi descrita por Kasim e colaboradores¹⁰⁶ aplicando 0,5 mL de suco de limão, um catalisador naturalmente disponível, barato e não tóxico, extraído da fruta na reação de condensação de Paal-Knorr entre anilinas aromáticas e benzílicas **6** com hexano-2,5-diona **7**. Com rendimentos entre moderados e ótimos (53-94%), 10 exemplos de pirróis *N*-substituídos **8** foram sintetizados à temperatura ambiente em tempos de 1 a 3,1 horas, utilizando metanol como solvente reacional (Esquema 52).



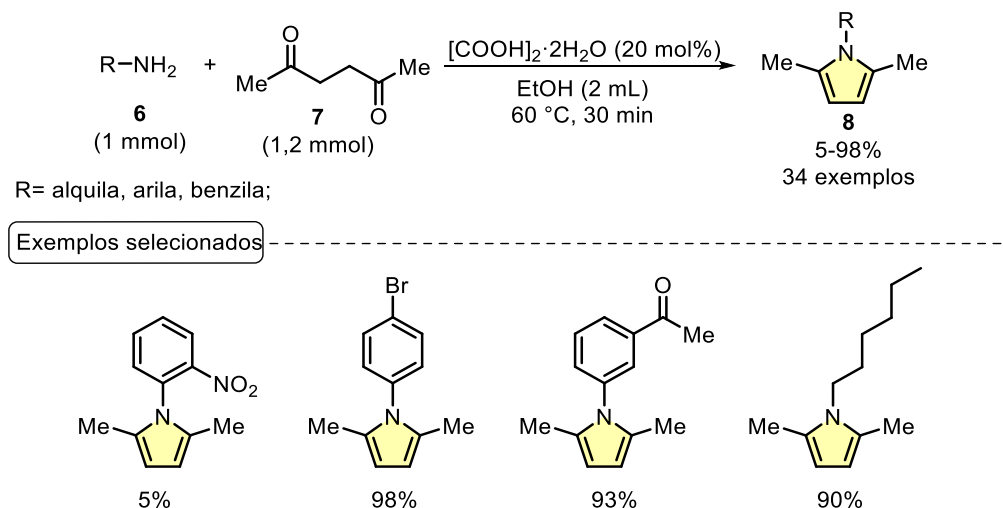
Esquema 52. Reação de Paal-Knorr para a síntese de pirróis *N*-substituídos catalisada por suco de limão.¹⁰⁶

Aghapoor e colaboradores¹⁰⁷ utilizaram irradiação por micro-ondas (420 W) como fonte de energia alternativa para sintetizar 19 pirróis (5-96%) em apenas 10 minutos reacionais aplicando cloreto de cálcio di-hidratado (20 mol%) como catalisador, atuando como um ácido de Lewis em um procedimento sem a necessidade de solvente (Esquema 53). Potências menores de micro-ondas testadas mostraram um decréscimo linear na formação do produto **8**.



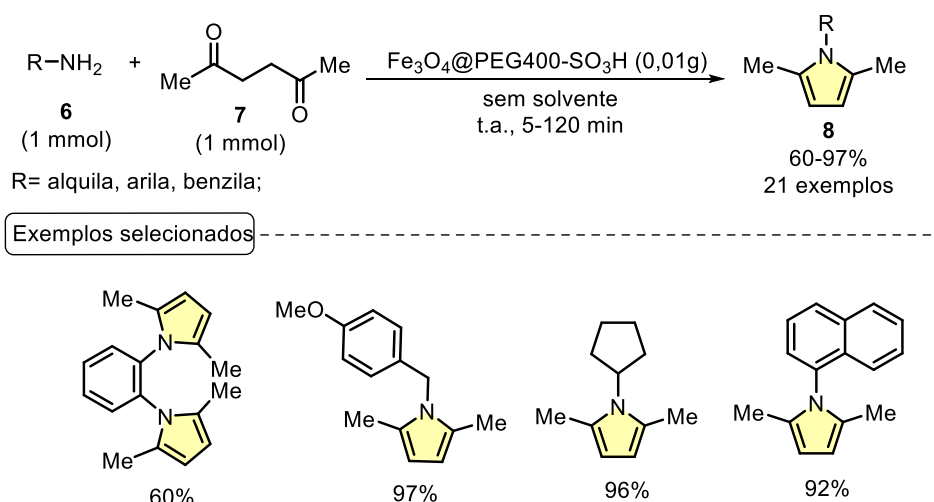
Esquema 53. Reação de Paal-Knorr para a síntese de pirróis sob irradiação de micro-ondas.¹⁰⁷

Em 2020, o mesmo grupo de pesquisa¹⁰⁸ sintetizou um amplo escopo pirróis *N*-substituídos em rendimentos de até 98% a partir da reação de Paal-Knorr entre 1 mmol de aminas primárias **6** com um leve excesso de hexano-2,5-diona **7** (1,2 mmol), utilizando ácido oxálico (20 mol%) em quantidades catalíticas e etanol como solvente verde em uma temperatura de 60 °C durante 30 minutos (Esquema 54). Ainda, diferentes ácidos orgânicos de ocorrência natural (malônico, succínico, tartárico e cítrico) foram aplicados com êxito neste protocolo.



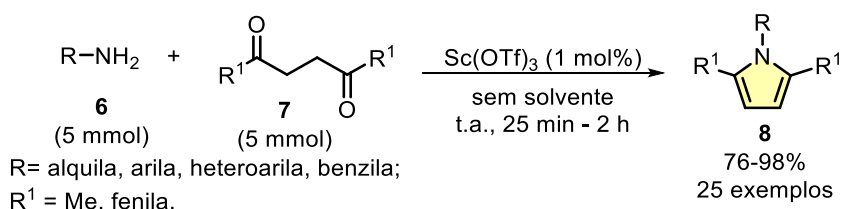
Esquema 54. Síntese de pirróis *N*-substituídos catalisada por ácido oxálico.¹⁰⁸

Em 2017, Veisi e colaboradores¹⁰⁹ aplicaram grupos de ácido sulfônico na superfície de nanopartículas de Fe₃O₄ encapsuladas com PEG 400 para sintetizar o Fe₃O₄@PEG400-SO₃H, um nanocatalisador, utilizado para promover a reação de Paal-Knorr em um procedimento que não necessita a utilização de solvente, a temperatura ambiente em períodos de 5 a 120 minutos. 21 exemplos de pirróis *N*-substituídos **8** foram obtidos em rendimentos entre 60 e 97% (Esquema 55). Depois de utilizado nas reações, o catalisador pode ser separado do meio reacional e reutilizado várias vezes sem um decréscimo significativo no rendimento do produto.

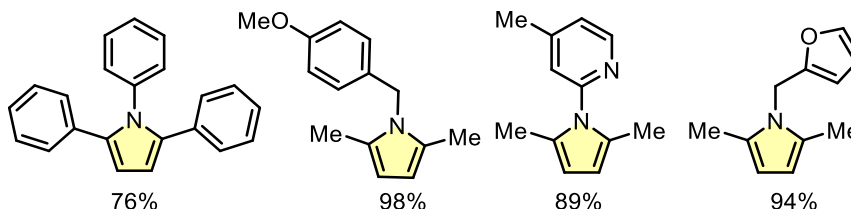


Esquema 55. Síntese de pirróis *N*-substituídos via reação de Paal-Knorr livre de solventes catalisada por Fe₃O₄@PEG400-SO₃H.¹⁰⁹

Outra metodologia livre da utilização de solventes foi desenvolvida por Chen e seu grupo de pesquisa¹¹⁰ que utilizaram triflato de escândio(III) (1 mol%) como catalisador para promover a síntese de 25 exemplos de pirróis **8** com rendimentos de até 98%, a temperatura ambiente por tempos de 25 minutos a 2 horas. Na metodologia foi utilizada quantidade equimolar dos materiais de partida (5 mmol), **6** e **7** (Esquema 56). Algo não muito comum na literatura para a síntese de pirróis através da reação de Paal-Knorr é que esse método permitiu a tolerância para 1,4-dicetonas substituídas com um grupo fenila. Normalmente, na literatura a única 1,4-dicetona utilizada é a hexano-2,5-diona **7**, provavelmente devido ao impedimento estérico causado pelos anéis aromáticos.

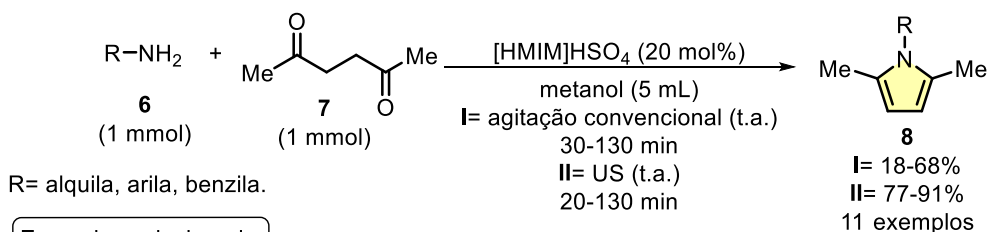


Exemplos selecionados

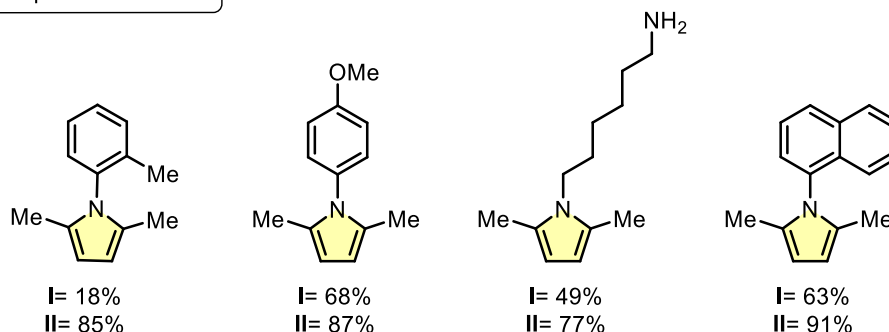


Esquema 56. Síntese de pirróis *N*-substituídos via reação de Paal-Knorr livre de solventes catalisada por Sc(OTf)₃.¹¹⁰

Ainda, Zang e colaboradores¹¹¹ desenvolveram um protocolo sintético utilizando um líquido iônico, o [HMIM]HSO₄, como catalisador com boa possibilidade de recuperação e reutilização e metanol como solvente para promover a reação de condensação de Paal-Knorr para sintetizar 11 diferentes pirróis **8**. Duas abordagens foram utilizadas, ambas a temperatura ambiente, uma utilizando agitação convencional em tempos de 30 a 130 minutos, obtendo rendimentos entre 18 e 68% (I). A outra utilizando irradiação ultrassônica, em tempos de 20 a 130 minutos, com rendimentos que variaram de 77 a 91% (II) (Esquema 57).



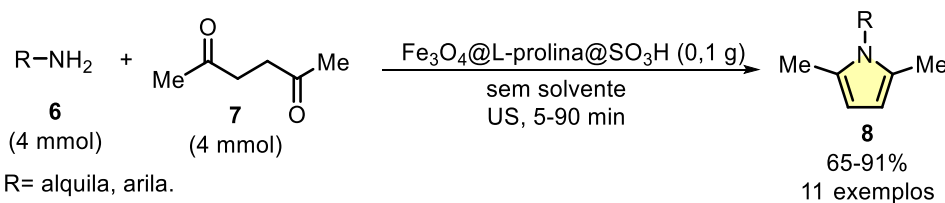
Exemplos selecionados



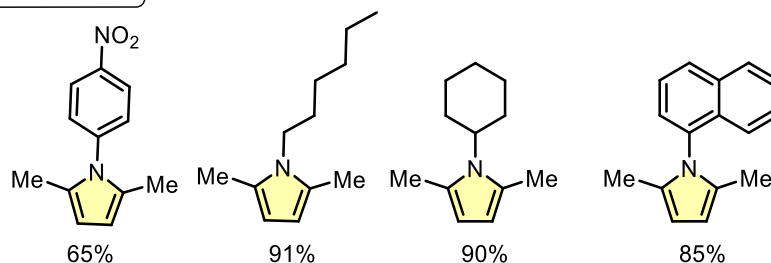
Esquema 57. Metodologias via convencional e ultrassônica para a síntese de pirróis *N*-substituídos.¹¹¹

Também utilizando irradiação ultrassônica, Shokri e Behbahani¹¹² prepararam 11 pirróis *N*-substituídos (65-91%) em uma reação de quantidade equimolar (4 mmol)

entre anilinas **6** e hexano-2,5-diona **7** sem a utilização de solvente em tempos reacionais entre 5 e 90 minutos, obtendo água como único subproduto da reação (Esquema 58). Para isso $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{L-prolina}@\text{SO}_3\text{H}$, um nanocatalisador magnético ácido, com possibilidade de reuso se mostrou com excelente eficiência para promover essa transformação. O protocolo ainda chama atenção para uma menor eficiência na síntese quando utilizado um grupo retirador de elétrons como substituinte no anel benzênico da anilina (ex: *p*- NO_2).

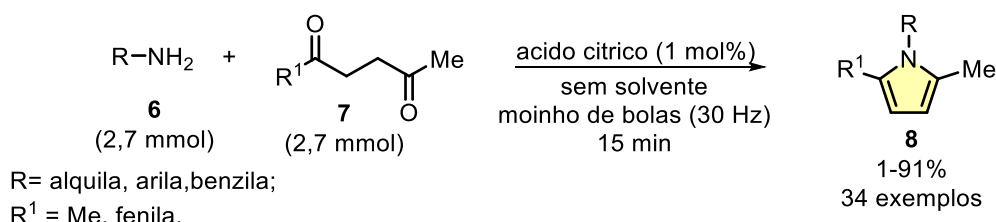


Exemplos selecionados

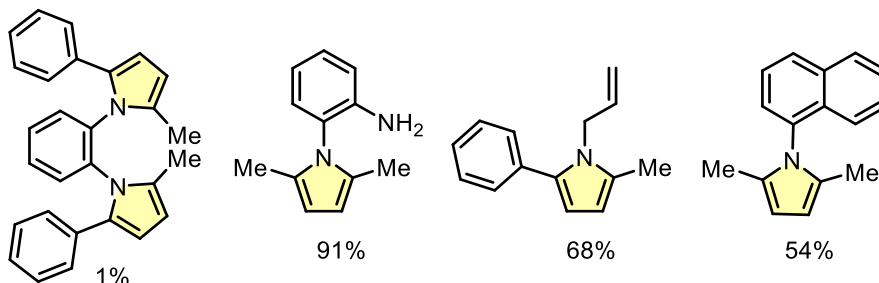


Esquema 58. Metodologia via ultrassônica para a síntese de pirróis *N*-substituídos.¹¹²

Em uma nova abordagem sintética, Rousseau e seu grupo de pesquisa¹¹³ utilizaram a mecanoquímica para promover a reação de Paal-Knorr através de um moinho de bolas (30 Hz). O procedimento desenvolvido é catalisado por um ácido orgânico não tóxico oriundo de biomassa, o ácido cítrico, e permite a ativação mecânica dos materiais de partida, não necessitando a utilização de solvente. Foram sintetizadas 34 moléculas **8**, entre pirróis e bis(pirróis) com rendimentos entre 1% e 91% em 10 minutos reacionais (Esquema 59). O método também permitiu a utilização de dicetonas **7** não simétricas como materiais de partida, algo não comumente relatado para essa classe de reações.



Exemplos selecionados



Esquema 59. Síntese de pirróis *N*-substituídos através da reação de Paal-Knorr via ativação mecânica.¹¹³

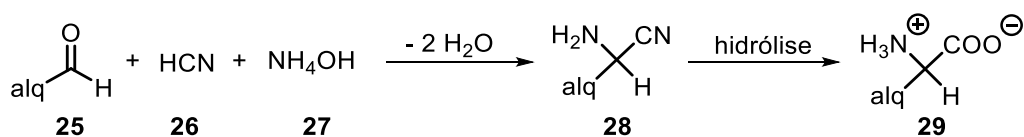
2.2.3. Reações do tipo multicomponente e seus potenciais para a reação de Paal-Knorr

Reações do tipo multicomponente são reações químicas em que três ou mais substratos, os materiais de partida, são adicionados em um único recipiente e reagem para formar um único produto. Essas reações normalmente ocorrem através de um mecanismo sequencial, de maneira que o produto inicial de dois reagentes reage com um terceiro, e assim sucessivamente, dependendo de quantos materiais de partida estão envolvidos no processo, e no final da sequência de transformações, uma porção de cada substrato é incorporada no produto final.^{114,115}

Proceder reações químicas através de sistemas multicomponentes é algo extremamente vantajoso do ponto de vista da Química Verde, uma vez que evita processos de separação e purificação, visto que os intermediários reacionais são formados *in situ*, e reagem no mesmo frasco reacional, ainda mais quando o procedimento reacional fornece uma boa economia atômica, com os átomos dos materiais de partidas em sua maioria agregados ao produto de reação. Esses benefícios em geral proporcionam um maior aproveitamento de tempo e dinheiro, visando formar mais rapidamente e com menos etapas os mesmos produtos que poderiam ser formados através de métodos lineares. Além disso, muitas vezes são produzidos núcleos extremamente complexos a partir da combinação de materiais de partidas simples, de fácil obtenção ou até mesmo comerciais.^{114,116}

Do ponto de vista medicinal, os medicamentos vêm possuindo uma crescente complexidade estrutural, necessitando cada vez mais etapas reacionais para sintetizá-los, e conseqüentemente, necessitando um maior investimento de tempo, etapas, equipamentos e custo. De certa forma, o maior custo para a produção dos medicamentos pode ser dito diretamente proporcional ao custo arcado pelo consumidor final. Assim, torna-se essencial a busca por métodos que possam proporcionar uma maior seletividade e economia. Dessa forma, reações do tipo multicomponente se tornam um importante aliado também para funções biológicas, cujas vantagens permitem otimizar e deixar o processo para a síntese de fármacos mundialmente comercializados cada vez mais sustentável.¹¹⁷

De modo geral, as reações multicomponentes são relatadas na literatura a partir de 1850, quando Strecker sintetizou α -aminoácidos **29**, através de uma mistura de um aldeído **25**, cianeto de hidrogênio **26** e amônia **27**. A aminonitrila **28** é gerada, e após processo de hidrólise, é convertida no aminoácido de interesse **29** (Esquema 60).¹¹⁸

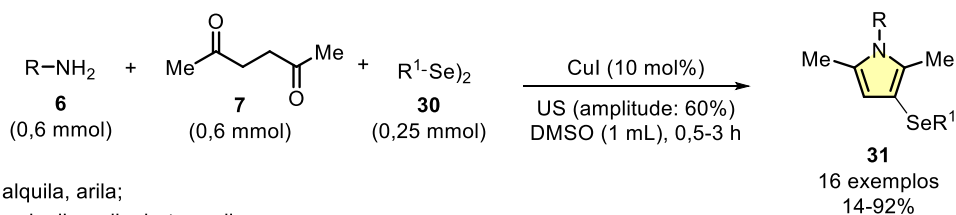


Esquema 60. Reação multicomponente de Strecker para a síntese de α -aminoácidos.

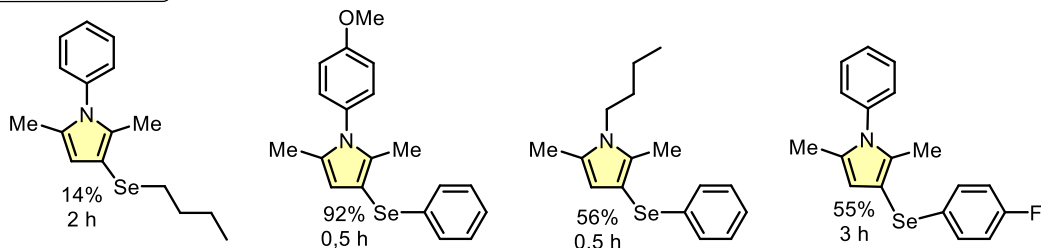
Ao longo dos anos, diversos avanços foram realizados acerca deste tipo de reação, sendo assim, mais precisamente para a síntese multicomponente de pirróis substituídos através da reação de Paal-Knorr, em 2019 nosso grupo de pesquisa, no trabalho de Perin, Alves e colaboradores,¹¹⁹ desenvolveu um procedimento promovido por irradiação de ultrassom para a síntese de organosselanil pirróis mono- **31** e bis-substituídos **32**. Na abordagem para sintetizar os pirróis mono-selenilados **31**, CuI (10 mol%) foi utilizado como catalisador em uma mistura de 0,6 mmol da amina primária **6**, 0,6 mmol de hexano-2,5-diona **7**, e 0,25 mmol do respectivo disseleneto **30** em 2 mL de DMSO como solvente. A amplitude da irradiação do ultrassom utilizada foi de 60% durante tempos que variaram de 0,5 a 3 horas. Foram sintetizados 16 organosselanil pirróis mono-substituídos **31**, com rendimentos que variaram de 14 a 92%. Para os organosselanilpirróis bis-substituídos **32**, foi utilizada uma mistura de quantidades equimolares de 0,5 mmol entre a amina **6**, a hexano-2,5-diona **7** e o respectivo disseleneto **30**. Dessa vez, 15 mol% de CuI foram necessários na catálise, com uma mesma amplitude irradiação ultrassônica (60%) em tempos de 1 a 4 horas.

Também foram obtidas 16 moléculas de organosselenil pirróis bis-substituídos **32** com rendimentos de até 91%. Sendo assim, pôde ser obtida uma ampla gama de substratos, com uma alta seletividade, dependendo da quantidade de catalisador e disselenetos **30** adicionados ao meio reacional. Em suma, os autores sintetizaram 32 exemplos, até o momento da publicação inéditos na literatura de pirróis substituídos a partir de uma metodologia que vai ao encontro de alguns dos princípios da química verde (Esquema 61).

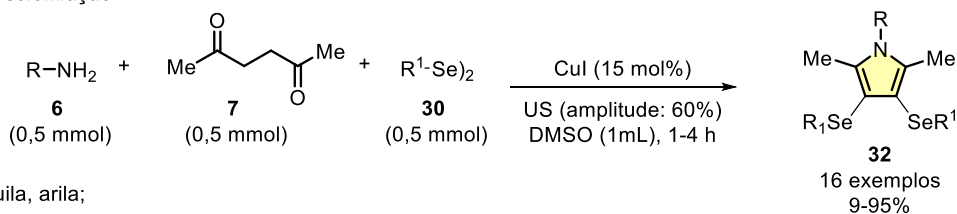
I - mono selenilação



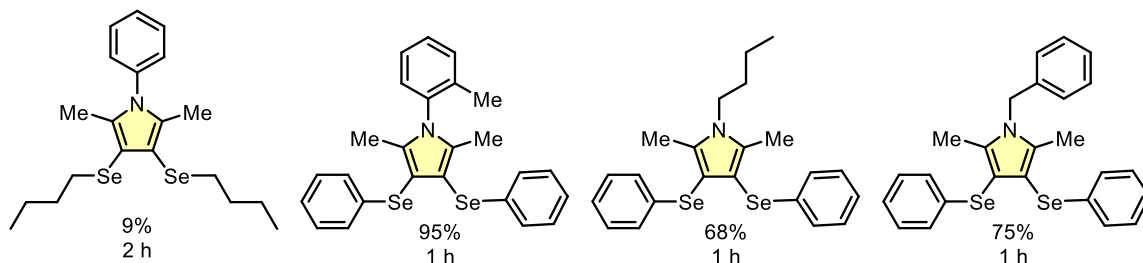
Exemplos selecionados



II - bis selenilação



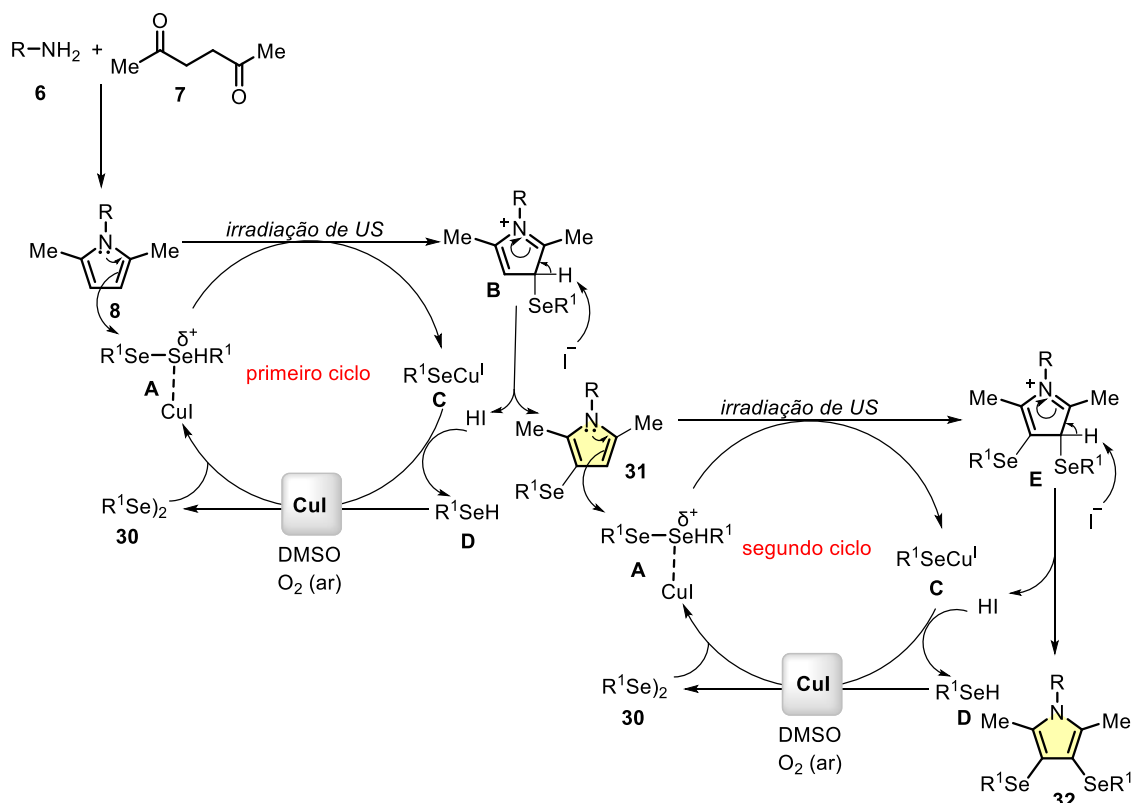
Exemplos selecionados



Esquema 61. Síntese multicomponente de mono- e bis- selenil pirróis substituídos.¹¹⁹

No mecanismo reacional descrito pelos autores, inicialmente acredita-se ocorrer a reação de condensação de Paal-Knorr entre **6** e **7**, gerando o intermediário pirrólico **8**. Concomitantemente, ocorre uma interação do catalisador com o disseleneto de diorganoíla **30**, gerando o intermediário **A**. Após, o ataque nucleofílico do intermediário

8 no intermediário **A**, ativado pelo catalisador, promove a formação dos intermediários **B** e **C**. Então, a perda de próton do intermediário **B** promove a formação do produto desejado, o pirrol mono-selenilado **31** e o catalisador é regenerado para o ciclo catalítico, permitindo a formação do intermediário **D**, que é oxidado para o disseleneto inicial **30** (terminando o ciclo para a formação do produto **31**, primeiro ciclo). Para a síntese do pirrol bis-selenilado **32** o ciclo catalítico pelo qual a reação percorre é o mesmo, começando do produto **31** ao invés do intermediário **8** (segundo ciclo).



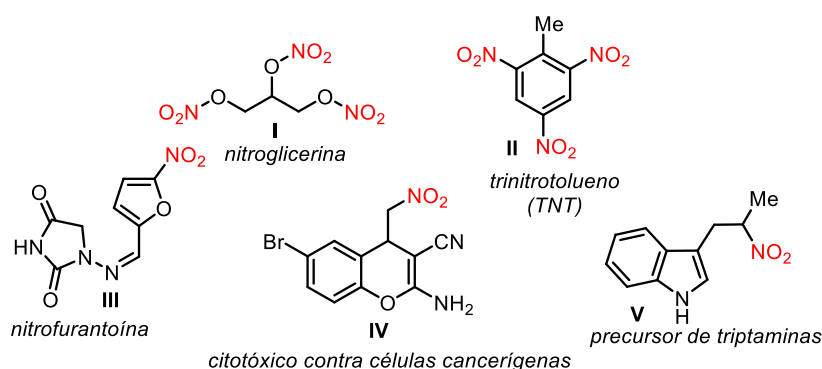
Esquema 62. Mecanismo para a síntese multicomponente de mono- e bis-selenil pirróis substituídos.¹¹⁹

Sendo assim, tendo em vista a importância do núcleo pirrólico para reações em síntese orgânica, agregados com seu alto potencial biológico e a simplicidade dos materiais de partida e dos métodos que abrangem a síntese de Paal-Knorr, é de grande interesse a utilização de novos métodos utilizando uma química mais limpa. Com isso, a nucleofilicidade do anel pirrólico, em união com componentes de caráter eletrofílico, que também possam potencializar novas moléculas se torna algo extremamente oportuno do ponto de vista sintético e farmacológico. Portanto é inerente a busca pela obtenção de moléculas promissoras, ainda mais se puder ser realizada através de uma metodologia simples e ambientalmente amigável, como é o caso das reações de Paal-Knorr do tipo multicomponente, algo que em conjunto ainda é pouco explorado na literatura.

2.2.4. Nitroalcanos

Os grupos nitro (NO_2) são grupos funcionais importantes em compostos orgânicos, desempenhando um papel crucial em diversas áreas da química e da indústria. Além disso, possuem implicações extremamente relevantes para o âmbito científico, possuindo destaque em diferentes contextos. Por exemplo, se apresentam como um agente nitrante, podendo desativar reações de substituição eletrofílica aromática, podendo alterar a reatividade de anéis aromáticos durante a síntese.¹²⁰ Além disso, os nitrocompostos possuem ainda mais proeminência no que diz respeito às suas aplicações industriais, como na síntese de explosivos, como a nitroglicerina (I) e o trinitrotolueno (TNT) (II), compostos que contêm o grupo nitro e são amplamente utilizados como explosivos devido à alta energia liberada durante a decomposição.¹²¹ A aplicação desses componentes na indústria de corantes e pigmentos devido a sua alta estabilidade e coloração, também deve ser evidenciada.¹²²

Além disso, é de grande relevância sua presença em compostos bioativos, especialmente no âmbito farmacêutico, tanto para a aplicação em si, quanto para sua atividade como intermediário chave para a produção de medicamentos mundialmente comercializados. Por exemplo, a nitrofurantoína (III) é um medicamento utilizado para tratar infecções do trato urinário. Este fármaco é eficaz no combate a infecções como a cistite e age principalmente contra bactérias que causam essas infecções.¹²³ Por outro lado, o nitroalcano (IV) demonstrou uma atividade superior nas linhagens celulares MDA-MB-231, MCF-7 e T47D em comparação com o medicamento de referência etoposídeo, utilizado para o tratamento do câncer de pulmão de pequenas células.¹²⁴ Ainda, como exemplo da aplicação de nitroalcanos como intermediários em síntese orgânica, os 3-(2-nitroalquil) indóis (V) desempenham um papel crucial na preparação de triptaminas. Estas triptaminas são uma classe de compostos bioativos com grande relevância biológica e farmacológica, com potencial terapêutico significativo (Esquema 63).¹²⁵



Esquema 63. Exemplos de nitrocompostos relevantes para a química farmacêutica e industrial.

Dentre os nitrocompostos, os nitroalcanos são compostos orgânicos que contêm um grupo nitro ($-\text{NO}_2$) ligado a uma cadeia de alcano. Os métodos clássicos para a preparação desses compostos geralmente envolvem a introdução do grupo nitro em alcanos ou na modificação de intermediários químicos para formar essas moléculas. Nesse contexto, métodos clássicos para a preparação dessas moléculas envolvem reações de haletos de alquila com nitritos metálicos. Entre os nitritos metálicos utilizados, destacam-se o nitrito de prata na reação de Victor–Meyer¹²⁶ e os nitritos de potássio ou sódio na reação de Kornblum.¹²⁷ Apesar da eficiência dos métodos, a formação dos nitroalcanos, além de apresentar uma baixa economia atômica, gerando grandes quantidades de sais, produz nitrito de alquila como subproduto.^{125,128}

Atualmente, a maioria dos métodos empregados para a obtenção de nitroalcanos revelam-se pouco sustentáveis, apresentando diversas desvantagens e pontos a serem melhorados. Estes processos requerem frequentemente a utilização de oxidantes fortes e meios ácidos,¹²⁹ que podem gerar substâncias tóxicas e prejudiciais ao meio ambiente. Além disso, são comuns as exigências de temperaturas altas, demandas de elevados tempos racionais e utilização de solventes voláteis ou à base de óleo.¹³⁰ Outro problema significativo é a necessidade de bases fortes, que podem ser corrosivas e perigosas, além de catalisadores ou auxiliares que frequentemente são caros e de difícil manejo.¹³¹ Portanto, estes fatores combinados tornam os métodos tradicionais não apenas menos sustentáveis, mas também mais onerosos e complexos, ressaltando a necessidade do desenvolvimento de alternativas mais ecológicas e eficientes para a síntese dos nitroalcanos.

Nesse contexto, o β -nitroestireno é um intermediário valioso na síntese de diversos compostos orgânicos, incluindo a síntese de nitroalcanos, destacando-se pela sua eficiência e versatilidade. Muitos derivados de β -nitroestireno demonstram propriedades farmacológicas, apresentando atividade para o tratamento para diversas enfermidades.¹³² Essas atividades estão diretamente associadas à sua fração nitrovinílica, que possui características químicas cruciais para sua reatividade.¹³³

Tradicionalmente, o β -nitroestireno é obtido através da reação de Henry, que envolve a reação de aldeídos com nitrometano.¹³⁴ Nesse contexto, ele apresenta uma ligação dupla conjugada com o grupo nitro, o que resulta na ativação da ligação dupla. Esta ativação facilita sua participação em diversas reações químicas. Ademais, o grupo nitro presente no β -nitroestireno é particularmente reativo na presença de ácidos de Brønsted e ácidos de Lewis.¹³⁵ A presença desses ácidos promove a

ativação adicional do grupo nitro, potencializando sua capacidade de interagir e reagir em diferentes condições químicas, podendo atuar como um eficiente aceptor de Michael.^{133,136}

Essa grande reatividade faz do β -nitroestireno um componente chave em várias reações de síntese orgânica, ampliando suas aplicações em campos como a química medicinal e o desenvolvimento de novos materiais funcionais. Portanto, a importância do β -nitroestireno não se limita apenas à sua função como material de partida, mas também à sua capacidade de participar de reações químicas complexas e de contribuir para a descoberta e desenvolvimento de compostos com atividades biológicas significativas.

2.2.5. Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO) e suas aplicações em síntese orgânica

O Nióbio é um elemento metálico, descoberto em 1801, com número atômico 41, grupo 5 da tabela periódica e massa atômica relativa de 92,9064 u. Ele pode apresentar todos os estados de oxidação na faixa entre +5 e -1, sendo apresentado em sua forma mais estável no estado de oxidação +5. Entretanto, a abundância terrestre do nióbio é baixa, cerca de 24 ppm,¹³⁷ das quais, a maior parte das reservas globais se encontra localizada em território brasileiro.^{138,139}

Sua importância como metal, na sociedade moderna se torna indiscutível devido a uma série de propriedades, como a resistência à corrosão, alta capacidade elétrica, supercondutividade e biocompatibilidade.¹⁴⁰ Assim, ele é amplamente utilizado em ligas metálicas, podendo ser empregado em diversos setores, como na indústria automotiva, de óleo e gás e na fabricação de turbinas de aeronaves.¹³⁸ Contudo, apesar das amplas aplicações e da grande disponibilidade desse elemento no Brasil, a exploração de suas versatilidades como base para catalisadores em síntese orgânica, ainda é limitada.

O Oxalato Amoniacal de Nióbio é um sólido branco, estável, de custo acessível, baixa toxicidade e fácil manejo. Em sua fórmula molecular, $\text{NH}_4[\text{NbO}(\text{C}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, o átomo de nióbio está ligado a um átomo de oxigênio por uma ligação dupla, coordenado por dois grupos oxalato bidentados e conectados a duas moléculas de água, formando um complexo com geometria pentagonal bipyramidal. O grupo amônio está ligado a sete átomos de oxigênio, presentes nos grupos oxalato e no grupo de nióbio em um arranjo irregular (Figura 7).

Apesar das pesquisas ainda serem recentes, tendo muito a serem exploradas acerca da utilização do ANO em síntese orgânica, normalmente encontra-se ele atuando como um ácido Lewis nas reações químicas, justificado pela elevada propriedade redox do nióbio, e tornando-se ainda mais eficiente, promissor e sustentável se puder ser utilizado de forma catalítica. Assim, o ANO ainda pode apresentar uma interessante aplicabilidade em reações catalíticas oxidativas, especialmente quando puder atuar de forma heterogênea, podendo ser recuperado e reutilizado várias vezes.¹⁴¹

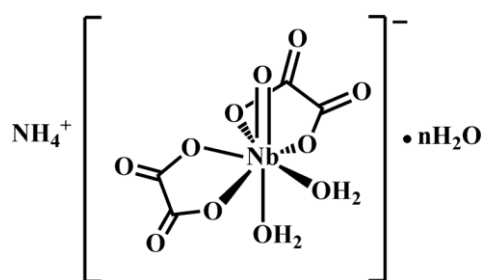
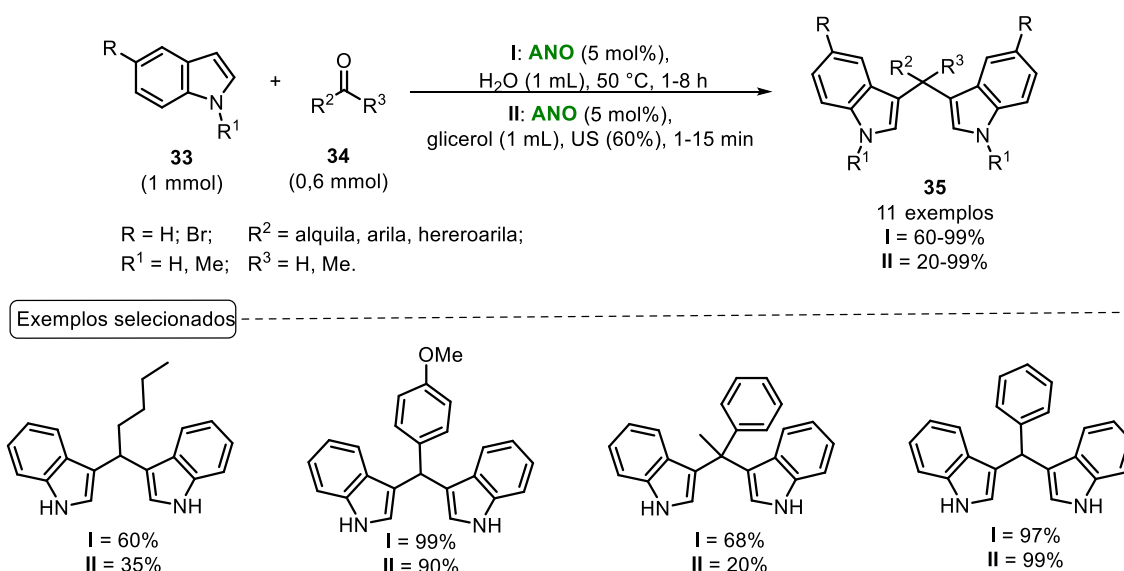


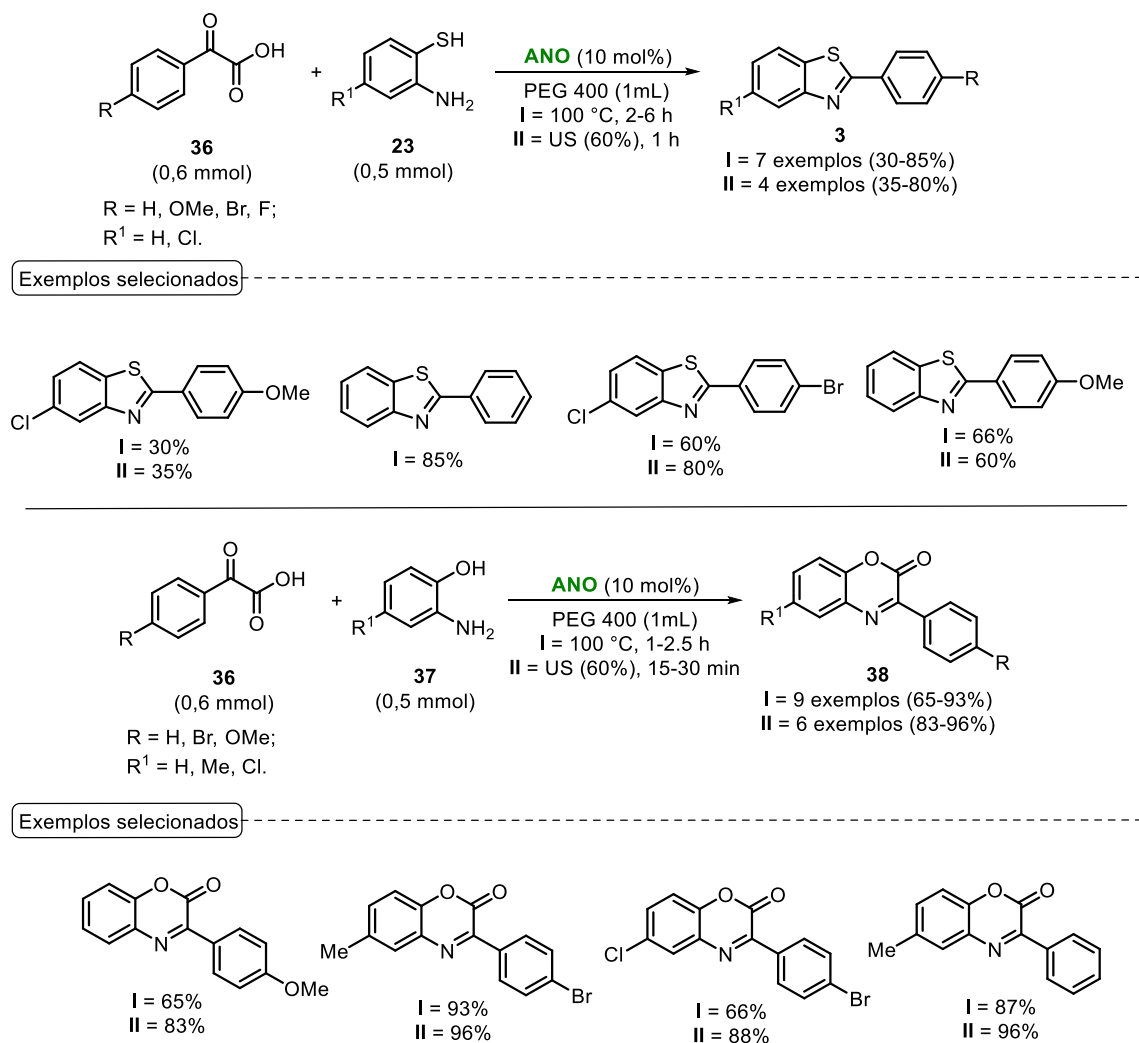
Figura 7. Estrutura molecular do Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO).

A primeira aparição do ANO como catalisador em síntese orgânica foi em 2015, quando nosso grupo de pesquisa, através do trabalho de Lenardão e colaboradores¹⁴², sintetizou bis(indolil)metanos **35** através de uma metodologia ambientalmente amigável, utilizando uma variação entre aquecimento convencional e ultrassom, como fonte de energia para promover a reação. No escopo, foram sintetizados 11 exemplos de bis(indolil)metanos **35**, onde os rendimentos variaram de 60% a 99% quando utilizado o aquecimento convencional, em intervalos de tempos entre 1 e 8 horas. Já para reações via ultrassom, o tempo reacional oscilou entre 1 e 15 minutos e os rendimentos dos produtos variaram de 20 a 99% (Esquema 64). Ainda, além de este trabalho ter descoberto a aplicabilidade do ANO como catalisador em síntese orgânica, ainda abrangeu a possibilidade de recuperação e reutilização dele para mais ciclos reacionais, observando que a solução aquosa contendo o catalisador pôde ser reutilizada até 5 vezes consecutivas sem qualquer tratamento, obtendo ótimos resultados.



Esquema 64. Síntese de bis(indolil)metanos catalisada por ANO.¹⁴²

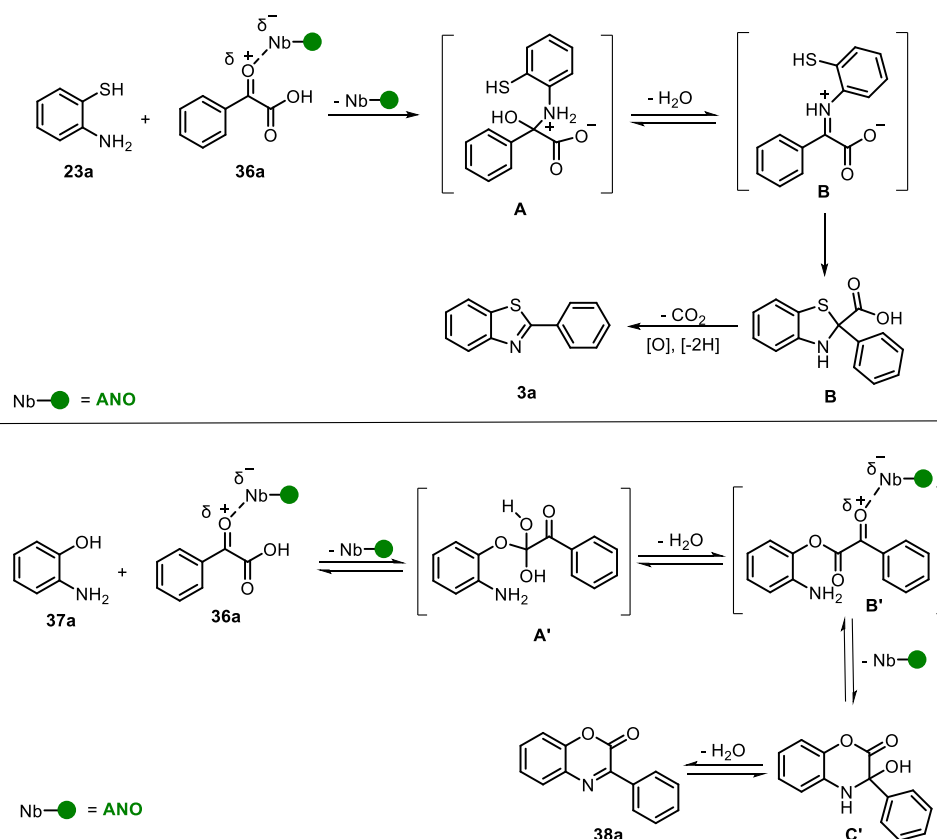
Um ano depois, em 2016, nosso grupo de pesquisa ampliou seus estudos acerca da utilização de ANO como catalisador em síntese orgânica, onde em outro trabalho de Lenardão e colaboradores¹⁴³, foram sintetizados 2-arilbenzotiazóis **3** e 3-aril-2*H*-benzo[*b*][1,4]benzoxazin-2-onas **38** através de uma metodologia envolvendo ácido α -fenilglioxílico **36** e anilinas *o*-substituídas **23** ou **37**. No procedimento desenvolvido, também puderam ser desenvolvidas diversificações dos métodos entre aquecimento convencional e ultrassom. Como resultados, 7 exemplos de 2-arilbenzotiazóis **3** puderam ser sintetizados com rendimentos que variaram de 30 a 85% em tempos reacionais entre 2 e 6 horas, a 100 °C no aquecimento convencional. E 4 exemplos de 2-arilbenzotiazóis **3** com rendimentos que variaram de 35-85% em 1 hora sob irradiação ultrassônica com amplitude de 60%. Vale destacar que a ideia inicial dos autores, após terem obtido sucesso no escopo reacional para a síntese dos 2-arilbenzotiazóis **3** foi utilizar o ácido fenilglioxílico **36** juntamente com o 2-aminofenol **37** buscando sintetizar 2-arilbenzoxazóis, entretanto, para surpresa, em vez de benzoxazóis, benzoxazinonas **38** estavam sendo observadas como único produto formado, em elevados rendimentos. Como resultado. para as 3-arilbenzoxazinonas **38**, sob aquecimento convencional foram sintetizadas 9 moléculas, a 100 °C, com tempos reacionais entre 1 e 2,5 horas. Sob radiação de ultrassom, 6 exemplos de benzoxazinonas **38** foram obtidos em excelentes rendimentos (83-96%) (Esquema 65).



Esquema 65. Sínteses de benzotiazóis **3** e de benzoxazinonas **38** catalisadas por ANO.¹⁴³

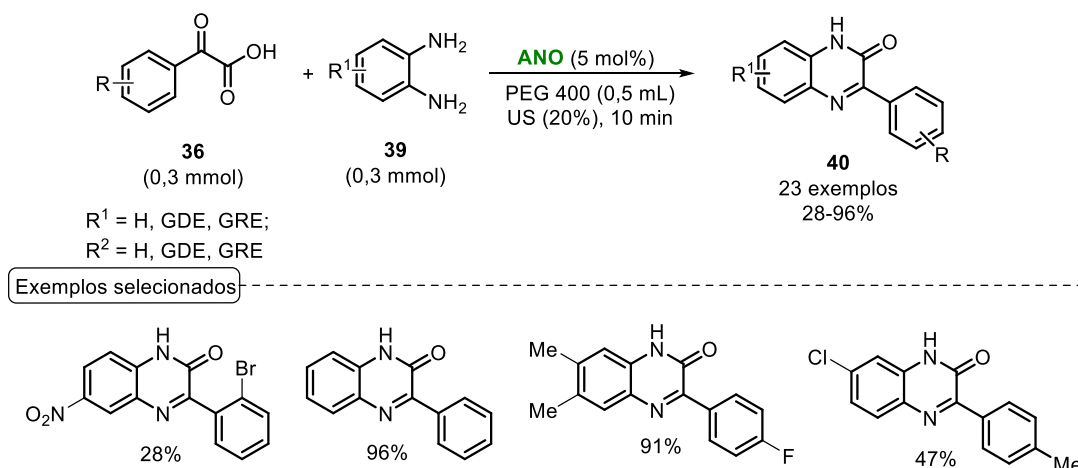
No mecanismo reacional proposto pelos autores, inicialmente para a síntese dos benzotiazóis, a primeira etapa reacional passa pela reação de condensação intermolecular entre o 2-aminotiofenol **23a** e o ácido fenilgloxílico **36a**, catalisada por ANO, formando o intermediário zwitteriônico **A**. Onde ocorre um processo de desidratação, formando a imina **B**. Na sequência, um ataque intramolecular do grupo tiol gera o intermediário **C**, que após descarboxilação seguida pela oxidação da ligação C(sp³)-N, produz o benzotiazol desejado **3a** (Esquema 66).

Já para a síntese das benzoxazinonas, os autores descrevem na proposta mecanística que inicialmente ocorre uma reação de esterificação entre o 2-aminofenol **37a** e o ácido fenilgloxílico **36a**, catalisada por ANO, formando o intermediário **B'** após a eliminação de uma molécula de água. Posteriormente, ocorre uma reação de ciclização intramolecular oriunda de um ataque do grupo NH₂, também catalisada por ANO e formando o intermediário **C'**, onde após nova desidratação, é gerado o produto desejado **38a** (Esquema 66).

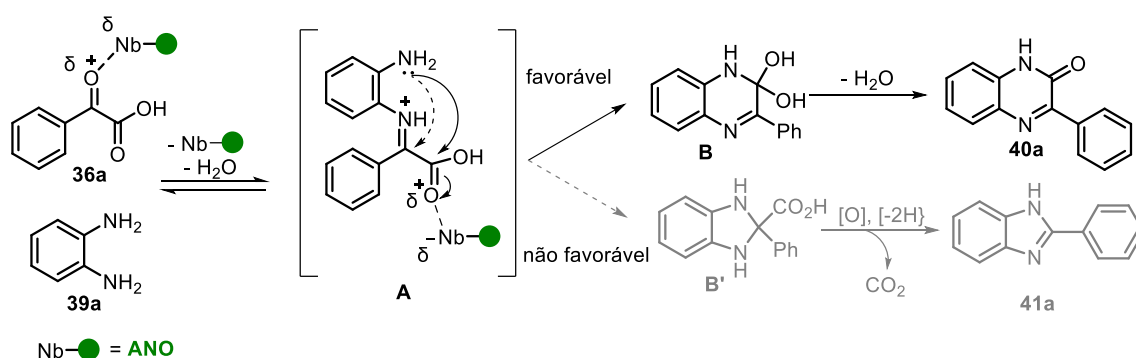


Esquema 66. Mecanismo proposto para as sínteses de benzotiazóis **3** e de benzoxazinonas **38** catalisadas por ANO.¹⁴³

Outro trabalho desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa acerca da utilização de ANO como catalisador em síntese orgânica foi no ano de 2019, quando Jacob e colaboradores¹⁴⁴ desenvolveram uma metodologia sustentável reagindo ácidos fenilgloxílicos **36** com diferentes *o*-fenilenodiaminas **39** para a síntese de 23 quinoxalinonas **40** em rendimentos que variaram de 28% a 96% (Esquema 67). Em alguns casos, a formação de um co-produto, o derivado benzimidazol **41** foi detectado em competição com a formação da quinoxalinona **40** desejada. Sendo assim, o trabalho obteve destaque, pois além de uma metodologia verde para a obtenção de um heterociclo de valor agregado, como é o caso das quinoxalinonas, utilizando ANO como um catalisador ambientalmente amigável, a condição reacional estabelecida gerou produtos com excelente seletividade em apenas 10 minutos, utilizando o ultrassom como fonte alternativa de energia. Além disso, a escalabilidade do método se mostrou eficiente, justificada por um procedimento de *scale-up* de 20 vezes. Ainda, para complementar o estudo, experimentos de RMN de ¹H, ¹⁵N e HMBC ajudaram a detectar os regioisômeros dos produtos obtidos.

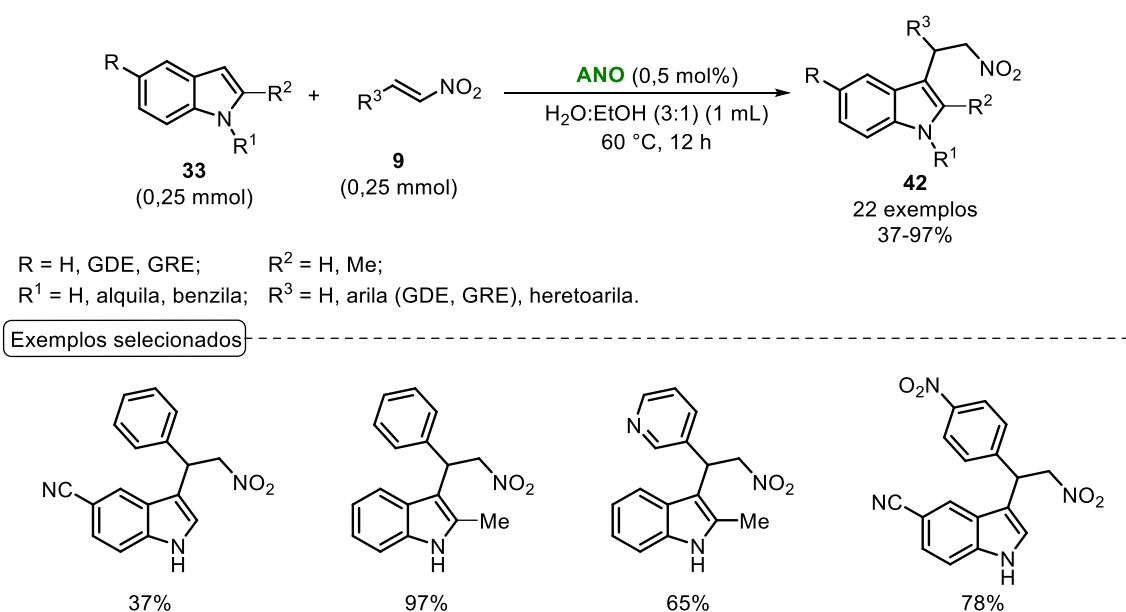


Os autores propõem o mecanismo reacional primeiramente ocorrendo uma reação entre o NH₂ da *o*-fenilenodiamina **39a** e a porção ceto do ácido fenilgloxílico **36a**, ativado por ANO, gerando a base de Schiff **A**. A partir daí, a reação pode seguir dois caminhos, a adição ao carbono *sp*² da imina (representado pela seta tracejada partindo de **A**) ou a formação de uma amida pela adição/eliminação da porção ácida (representado pela seta sólida partindo de **A**). Considerando a majoritária formação da quinoxalinona **40a** que os autores obtiveram, o ataque na carbonila do ácido é favorável, formando um intermediário heterocíclico de 6 membros **B**, que após desidratação, forma o produto desejado **40a**. Os autores justificam a seletividade para a formação do intermediário **B** em comparação com a formação do **B'** pela atividade catalítica do ANO, que ao ativar a carbonila do ácido fenilgloxílico **36a**, deixa a mesma suscetível ao ataque nucleofílico do grupo NH₂ (Esquema 68).



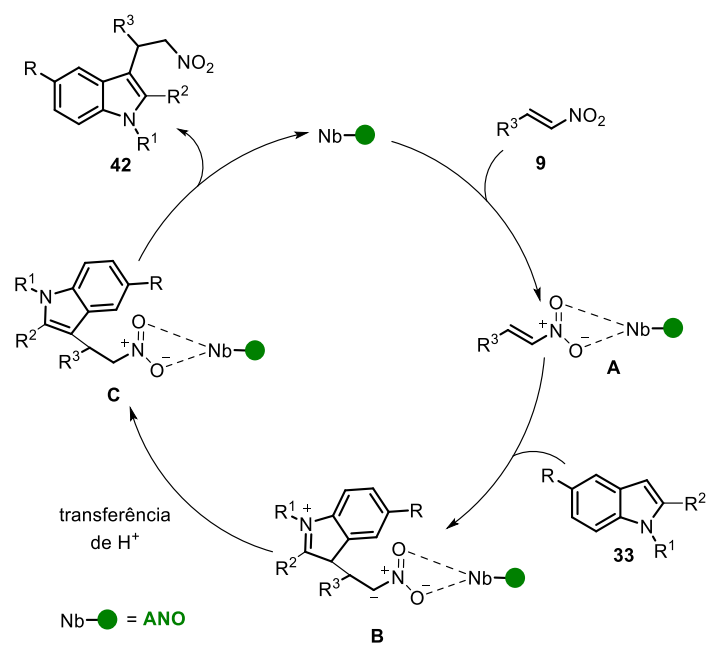
Em 2022, Karvembu e colaboradores¹⁴⁵ desenvolveram um método verde utilizando o ANO como catalisador para a reação de alquilação de Friedel-Crafts de diferentes indóis **33** com nitroalquenos **9**. No trabalho foram sintetizados com êxito 22 produtos **42** com rendimentos que variaram de razoáveis a excelentes (37-97%),

utilizando quantidade equimolar (0,25 mmol) dos reagentes e apenas 0,5 mol% de ANO, em uma mistura H₂O:EtOH (3:1) como solvente a 60 °C em 12 horas reacionais (Esquema 69). Pelos resultados obtidos, notou-se a extrema tolerância da catálise de ANO para os mais diferentes substratos. Também foram realizados experimentos de recuperação e reuso do sistema catalítico, observando que o catalisador manteve sua composição e atividade química mesmo após 7 ciclos reacionais consecutivos, mantendo os rendimentos dos produtos extremamente satisfatórios. Além disso, os autores também realizaram experimentos de larga escala, obtendo apenas uma diminuição de 2 pontos percentuais na formação do produto **42**, em comparação com a escala inicial.



Esquema 69. Protocolo para a alquilação de indóis **33** catalisada por ANO.¹⁴⁵

No mecanismo reacional proposto, é sugerido que há a complexação do átomo de Nióbio presente no ANO com o grupo nitro do nitroalqueno, onde, justificada pela propriedade oxofílica do Nióbio, tende a aumentar a eletrofilicidade do carbono β ao grupo nitro, onde ocorre a adição nucleofílica do indol **33**. Após, o catalisador sofre uma transferência de próton, e, seguido por uma dissociação do mesmo, forma o produto desejado **42** (Esquema 70).



Esquema 70. Mecanismo proposto para a alquilação de indóis **33** catalisada por ANO.¹⁴⁵

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção serão abordados e discutidos os resultados referentes à parte experimental desta tese, realizada no período de doutorado (setembro de 2020 a outubro de 2024). Além dos resultados apresentados aqui, durante o período de doutorado foram realizados outros trabalhos paralelos com outros colegas, grupos de pesquisa e universidades, que tiveram seus resultados publicados em periódicos da área.

Inicialmente serão apresentados e discutidos os resultados referentes ao projeto: “Complexo TBA(FeCl₃Br) como fotocatalisador na ativação da ligação C(sp³)-H em álcoois para a síntese de heterociclos nitrogenados.” Os resultados deste trabalho foram publicados em 2024 no periódico *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*.¹⁴⁶

Posteriormente, serão abordados e discutidos os resultados referentes ao projeto: “Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO) como catalisador eficiente na síntese Paal-Knorr de pirróis N-substituídos.” Os resultados deste trabalho foram publicados em 2024 no periódico *RSC Sustainability*.¹⁴⁷

Por fim, serão apresentados os resultados referentes ao projeto: “Síntese multicomponente de pirróis 3-nitroaquil-N-substituídos catalisada por ANO.” Os resultados deste trabalho foram submetidos para publicação.

3.1. Complexo TBA(FeCl₃Br) como fotocatalisador na ativação da ligação C(sp³)-H em álcoois para a síntese de heterociclos nitrogenados

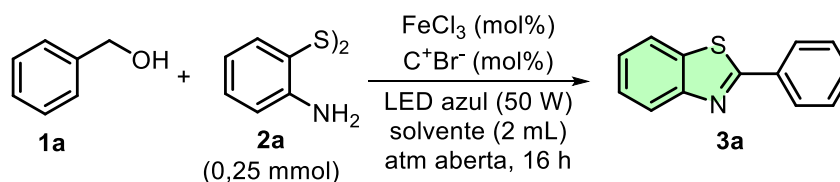
Com base no trabalho desenvolvido por Qiao e Jiang⁵⁰, o primeiro trabalho desta tese teve como objetivo a utilização de um complexo à base de ferro para ativar álcoois e promover a síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3**. Assim, visando determinar as melhores condições para a reação, o primeiro experimento foi realizado misturando o álcool benzílico **1a** (1 mmol) e o dissulfeto de bis(o-aminofenila) **2a** (0,25 mmol), na presença de 5 mol% de FeCl₃ e 5 mol% de brometo de tetrabutilamônio (TBAB) em 2 mL de MeCN como solvente. O sistema foi irradiado com luz azul (LED, 50 W) por 16 horas, sob condições atmosféricas e o 2-fenilbenzotiazol desejado (**3a**) foi obtido com 25% de rendimento (Tabela 1, linha 1). Após, buscando uma melhora no rendimento reacional, a quantidade dos catalisadores utilizados no sistema FeCl₃/TBAB foi aumentada para 10, 15 e 20 mol%. O melhor resultado alcançado foi quando utilizada uma quantidade equimolar de 15 mol% de cada agente catalítico, permitindo o isolamento do produto **3a** com rendimento de 52% (Tabela 1, linhas 2-

4). A seguir, a influência de outros brometos para gerar o complexo fotoativo tetra-halogenoferrato(III) foi investigada. Foram testados LiBr, KBr e NaBr, no entanto, não foram alcançadas melhorias no rendimento do produto **3a** formado (Tabela 1, linhas 5-7).

Com o objetivo de avaliar o papel do FeCl₃ e do TBAB na composição do sistema fotocatalítico, foram realizados experimentos na ausência de cada um deles. Assim, tanto na ausência de TBAB quanto na ausência de FeCl₃ o produto **3a** foi obtido com rendimentos extremamente baixos, apenas 12% e 11%, respectivamente (Tabela 1, linhas 8 e 9). Estes resultados confirmam a dependência de ambas as espécies para a formação *in situ* do complexo fotocatalítico desejável. A seguir, a influência da estequiometria dos substratos foi avaliada, e a quantidade de álcool benzílico **1a** foi aumentada para 2 mmol (4 equiv.) e 3 mmol (6 equiv.). O melhor resultado foi ao utilizar 4 equivalentes do álcool benzílico **1a**, obtendo o produto **3a** com um rendimento de 70% (Tabela 1, linhas 10 e 11). Em seguida, outros solventes foram avaliados para esse protocolo reacional, incluindo polares próticos e apróticos (AcOEt, DMSO e ^tBuOH). Entretanto, nenhum deles demonstrou resultado superior em comparação à MeCN, que apresentou o melhor desempenho para conduzir a reação (Tabela 1, linhas 12-14).

Por fim, diversas fontes de luz (diferentes comprimentos de onda e potências) foram empregadas, visando melhorar o rendimento da formação do produto desejado **3a**. Primeiramente, a reação foi conduzida sob iluminação de LEDs branco e verde, e o produto **3a** foi obtido com rendimentos de 43% e 16%, respectivamente (Tabela 1, linhas 15 e 16). Estes resultados confirmam que o comprimento de onda azul ($\lambda = 400\text{--}470\text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}} = 440\text{ nm}$) é a melhor região de luz visível do espectro magnético para promover a transformação. Posteriormente, LEDs azuis com potências diferentes (30 W, 20 W e 10 W) foram testadas, porém nenhuma melhoria foi observada, e o benzotiazol desejado **3a** foi obtido com rendimentos de até 55% (Tabela 1, linhas 17-19). Com base nesses resultados, a melhor condição de reação foi determinada como sendo a agitação de uma mistura dos substratos **1a** (2 mmol) e **2a** (0,25 mmol) na presença de FeCl₃ (15 mol%), TBAB (15 mol%) em MeCN (2 mL), sob iluminação constante de luz azul (LED, 50 W) durante 16 horas, obtendo o produto **3a** com 70% de rendimento (Tabela 1, linha 10).

Tabela 1. Estudo de otimização para a síntese do composto **3a**.^a



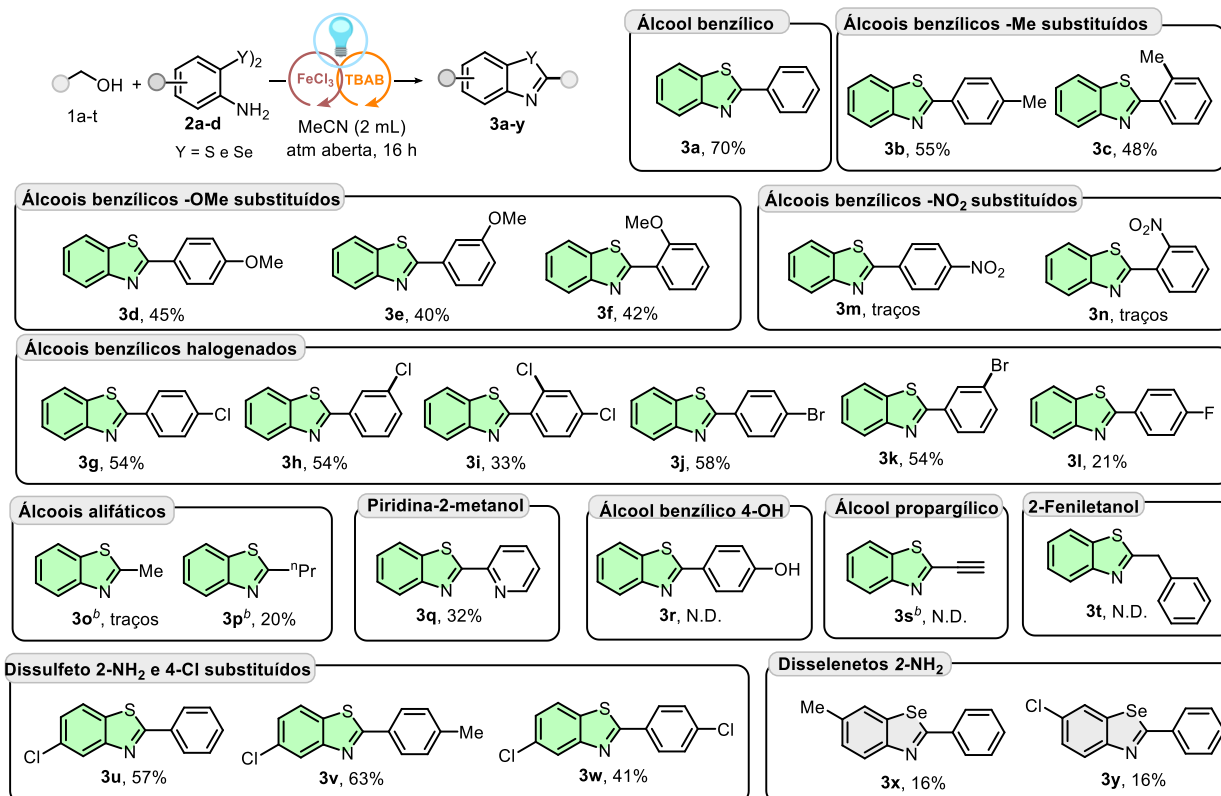
	1a (mmol)	FeCl₃ (mol%)	C⁺Br⁻ (mol%)	Solvente	Rendimento de 3a (%)
1	1	5	TBAB (5)	MeCN	25
2	1	10	TBAB (10)	MeCN	46
3	1	15	TBAB (15)	MeCN	52
4	1	20	TBAB (20)	MeCN	49
5	1	15	LiBr (15)	MeCN	48
6	1	15	KBr (15)	MeCN	46
7	1	15	NaBr (15)	MeCN	50
8	1	15	-	MeCN	12
9	1	-	TBAB (15)	MeCN	11
10	2	15	TBAB (15)	MeCN	70
11	3	15	TBAB (15)	MeCN	58
12	2	15	TBAB (15)	AcOEt	63
13	2	15	TBAB (15)	DMSO	15
14	2	15	TBAB (15)	^t BuOH	18
15^b	2	15	TBAB (15)	MeCN	43
16^c	2	15	TBAB (15)	MeCN	16
17^d	2	15	TBAB (15)	MeCN	55
18^e	2	15	TBAB (15)	MeCN	50
19^f	2	15	TBAB (15)	MeCN	21

^a Em um tubo de ensaio foram adicionados os substratos **1a** (mmol) e **2a** (0.25 mmol), FeCl₃ (mol%), C⁺Br⁻ (mol%) e o solvente (2 mL). A mistura reacional foi irradiada por LED azul (50 W) por 16 horas, sob atmosfera aberta. O produto **3a** foi isolado por coluna cromatográfica. ^b LED branca (50 W). ^c LED verde (70 W). ^d LED azul (30 W). ^e LED azul (20 W). ^f LED azul (10 W).

Uma vez definida a condição reacional ideal, esta foi aplicada com o intuito de ampliar o escopo, avaliando a influência dos efeitos eletrônicos no processo e buscando acessar uma gama de derivados do benzotiazol **3** (Esquema 71). Inicialmente, os álcoois benzílicos substituídos com um grupo metila nas posições *para*- e *orto*- reagiram com o dissulfeto de bis(*o*-aminofenila) **2a** sob as condições estabelecidas na otimização reacional, fornecendo os respectivos produtos **3b** e **3c** em rendimentos de 55% e 48%, respectivamente, resultados que demonstram que um leve efeito estérico poderia estar diminuindo a eficiência da reação. Após, sistemas mais ricos em elétrons foram empregados e vários álcoois benzílicos substituídos com

o grupo metoxila (**1d-f**) foram usados como substratos. Nesses experimentos, nenhuma diferença expressiva nos rendimentos foi observada, com os produtos esperados **3d**, **3e** e **3f** sendo obtidos em rendimentos de 45%, 40% e 42%, respectivamente (Esquema 71). Após, álcoois benzílicos substituídos com halogênios foram avaliados. No geral esses álcoois foram convertidos nos produtos **3g-l** em rendimentos moderados, alcançando até 58% quando utilizado o álcool benzílico *p*-bromo-substituído. Entre esses substratos, os álcoois benzílicos 2,4-dicloro e 4-flúor substituídos foram menos reativos, sendo convertidos nos produtos **3i** e **3l** em apenas 33% e 21% de rendimento, respectivamente. Como limitação, álcoois benzílicos deficientes em elétrons, substituídos com o grupo NO₂, fortemente retirador de elétrons, não foram reativos sob as condições reacionais estabelecidas e os produtos esperados **3m** e **3n** foram observados em apenas traços (Esquema 71). Ainda, considerando que a preparação de 2-alkil benzotiazóis é uma tarefa desafiadora, o EtOH foi empregado como solvente e reagente, não utilizando MeCN, no entanto, o produto desejado **3o** também foi observado somente em traços. Por outro lado, quando *n*-BuOH foi usado como solvente e reagente, um resultado melhor foi alcançado e o produto **3p** foi isolado com rendimento de 20%. Além disso, a piridina-2-metanol, um álcool heteroaromático, foi convertido no produto **3q** com rendimento de 32% (Esquema 71). Outras limitações também puderam ser observadas, visto que o álcool 4-hidroxibenzílico, o álcool propargílico e o 2-feniletanol não reagiram e os respectivos produtos **3r**, **3s** e **3t** não foram detectados após o fim do processo. Além disso, a reatividade do dissulfeto de bis(*o*-aminofenila) **2b**, contendo o grupamento cloro, foi avaliado sob as condições otimizadas na presença dos derivados de álcool benzílico **1a**, **1b** e **1g**. Com êxito, os produtos **3u**, **3v** e **3w** foram obtidos com rendimentos de 57%, 63% e 41%, respectivamente. Finalmente, com o objetivo de expandir o escopo da reação, e devido à funcionalidade e bioatividade do núcleo benzosselenazol, dois diselenetos de bis(*o*-aminofenila) **2c** e **2d** foram empregados como materiais de partida na reação com o álcool benzílico **1a**. Como resultado, ambos foram convertidos nos produtos desejados **3x** e **3y**, embora com rendimentos de apenas 16% (Esquema 71).

Esquema 71. Escopo reacional para a síntese dos benzocalcogenazóis **3a-y**.^a

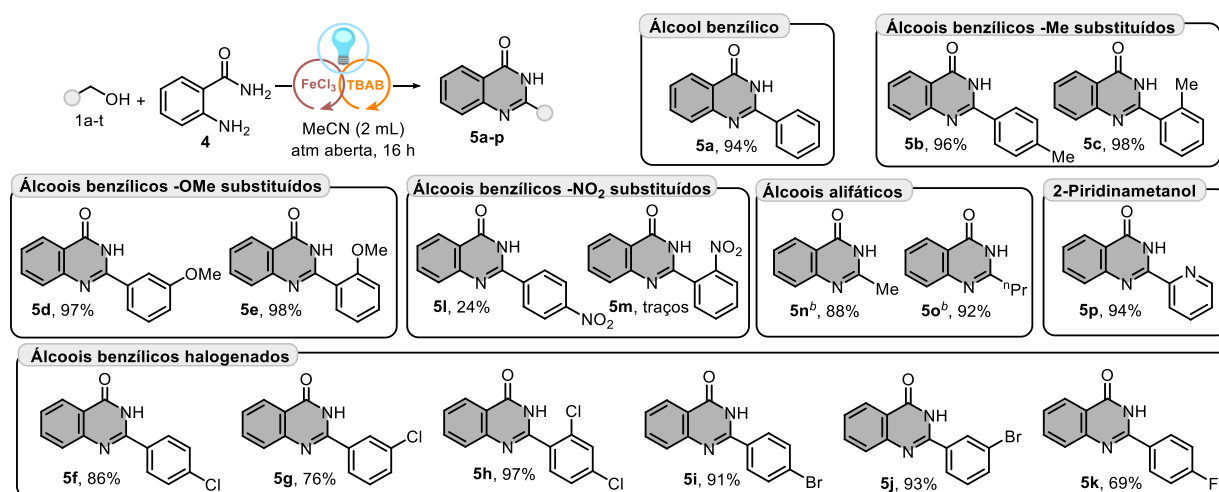


^a Em um tubo de ensaio foram adicionados os substratos **1** (2 mmol), **2** (0,25 mmol), FeCl₃ (15 mol%), TBAB (15 mol%) e MeCN (2 mL). A mistura resultante foi irradiada com LED azul de 50 W ($\lambda = 400\text{--}470$ nm, $\lambda_{\text{max}} = 440$ nm) por 16 h, sob atmosfera aberta. Os produtos **3a-y** foram isolados por cromatografia em coluna. ^b 3 mL do respectivo álcool foi utilizado tanto como reagente quanto como solvente.

Posteriormente, na busca pela ampliação do escopo reacional, a antranilamida **4** foi utilizada como material de partida na reação com diversos álcoois primários **1**, visando à síntese de quinazolinonas 2-substituídas **5**. Para tal, inicialmente o álcool benzílico reagiu com a antranilamida sob as condições fotocatalíticas previamente otimizadas para o núcleo benzotiazol **3**, gerando a 2-fenilquinazolin-4(3*H*)-ona (**5a**), em um rendimento de 94%. Ao final da reação, o bruto reacional foi lavado com éter etílico, contornando a etapa de purificação por cromatografia em coluna. Portanto, assim como nos casos dos benzotiazóis, diversos álcoois foram variados como substratos para formar as quinazolinonas substituídas. Em geral, excelentes resultados foram obtidos empregando os álcoois benzílicos metil-substituídos como substratos, nos quais os respectivos produtos **5b** e **5c** foram obtidos em rendimentos de 96% e 98%, respectivamente, não apresentando qualquer influência estérica devido à presença do substituinte ligado na posição *orto* do anel aromático. Resultados semelhantes foram obtidos quando os álcoois benzílicos ricos em elétrons, substituídos com o grupo metoxila, foram aplicados, permitindo o acesso aos produtos **5d** e **5e** em rendimentos de 97% e 98% (Esquema 72).

Posteriormente, vários álcoois benzílicos halogenados foram empregados com sucesso como substratos, proporcionando diversas quinazolinonas halogenadas **5f-5k** em uma faixa de rendimento que variou de 69% a 97% (Esquema 72). Novamente, nenhuma influência direta de fatores estéricos foi observada e os produtos **5i** e **5j** substituídos com o grupo bromo puderam ser preparados com alta eficiência. Em vista do baixo desempenho das reações para preparar os benzotiazóis contendo um grupo NO₂ como substituinte **3m** e **3n** (Esquema 71), o comportamento dos álcoois benzílicos nitro-substituídos também foi avaliado na síntese dos produtos **5l** e **5m**. Dessa forma, o produto **5l** (4-NO₂) foi obtido com um rendimento de apenas 24%, enquanto apenas traços do produto **5m** (2-NO₂) foram detectados. A falta de reatividade do álcool benzílico com o grupo nitro na posição *orto* do anel aromático pode estar relacionada à proximidade entre os grupos -NO₂ e -OH, o que eventualmente desestabilizaria alguns intermediários-chave da reação (Esquema 72). Por outro lado, considerando os resultados obtidos na síntese dos 2-alkil benzotiazóis **3o** e **3p** (Esquema 71), uma melhoria significativa na eficiência da reação foi alcançada quando antranilamida **4** foi usada em vez do dissulfeto **2a** e as respectivas 2-alkil quinazolinonas **5n** e **5o** puderam ser preparadas em rendimentos de 88% e 92%, empregando 3 mL dos respectivos álcoois alifáticos (EtOH) e (*n*-BuOH) na ausência de MeCN, comprovando a aplicabilidade do protocolo para álcoois de cadeia curta. Adicionalmente, quando piridina-2-metanol foi utilizado, o respectivo produto **5p** foi obtido em rendimento de 94%, confirmando a maior reatividade da antranilamida **4** em comparação com os dicalcogenetos **2** (Esquema 72).

Esquema 72. Escopo reacional para a síntese das quinazolinonas **5a-p**.^a



^a Em um tubo de ensaio foram adicionados os substratos **1** (1 mmol), **4** (0,25 mmol), FeCl₃ (15 mol%), TBAB (15 mol%) e MeCN (2 mL). A mistura resultante foi irradiada com LED azul de 50 W ($\lambda = 400-470$ nm, $\lambda_{\text{max}} = 440$ nm) por 16 h, sob atmosfera aberta. Os produtos **5a-p** foram isolados por precipitação, lavando o bruto com éter etílico. ^b 3 mL do respectivo álcool foi utilizado tanto como reagente quanto como solvente.

Buscando levantar evidências para explicar a notável diferença de reatividade para a obtenção dos benzotiazóis, benzosselenazóis e quinazolinonas, estudos teóricos computacionais foram realizados pelo grupo do Prof. Paulo C. Piquini, do departamento de Física da Universidade Federal de Santa Maria, utilizando o código Gaussiano 09.¹⁴⁸ O funcional híbrido wB97XD foi utilizado para descrever o potencial de troca e correlação com os orbitais moleculares representados por combinações lineares dos conjuntos de bases atômicas 6-311G(d,p). A geometria das estruturas foi totalmente otimizada e as funções de localização de elétrons foram determinadas para a antranilamida **4** e para os dicalcogenetos **2a** e **2c**.

As geometrias otimizadas são mostradas nas Figuras 8A-C, e duas observações importantes devem ser feitas. Primeiro, o empilhamento dos anéis de carbono no disseleneto de bis(3-metil-2-aminofenila) **2c** (Figura 8C) pode efetivamente atuar como um fator de impedimento estérico, bloqueando a aproximação de um agente eletrofílico, o que não é observado no caso da antranilamida **4** (Figura 8A) e o dissulfeto de bis(o-aminofenila) **2a** (Figura 8B). Em segundo lugar, a distribuição espacial dos átomos de hidrogênio no grupo NH₂ para o dissulfeto **2a** difere substancialmente de **4** e **2c**. Em **2a**, os átomos de hidrogênio estão no plano da molécula, enquanto em **4** e em **2c** os átomos de hidrogênio estão fora do plano formado pelo átomo de nitrogênio e pelo anel benzênico. Isso significa que o par de elétrons livres do átomo de nitrogênio no NH₂ apresenta distribuição espacial distinta, o que pode implicar reatividades químicas distintas. Para explorar esta hipótese, as funções de localização de elétrons foram calculadas em um plano perpendicular àquele formado pelo átomo de nitrogênio e seu anel benzênico adjacente (Figuras 8D, 8E e 8F).

Observou-se que em **4** e **2c**, o par de elétrons livres do átomo de nitrogênio está concentrado em um lado do plano (Figuras 8D e 8F), enquanto em **2a** está distribuído igualmente em ambos os lados do plano (Figura 8E). Estes resultados mostram que a disponibilidade de elétrons para um ataque eletrofílico é maior na antranilamida **4** e no disseleneto **2c**.

Concluindo, estes resultados teóricos sugerem que o impedimento estérico gerado pelo empilhamento dos anéis benzênicos no disseleneto **2c** é o principal fator para explicar sua menor reatividade, em comparação com **4** e **2a**, mesmo **2c** apresentando boa disposição de pares de elétrons livres para um ataque nucleofílico. Além disso, considerando a diferença na distribuição espacial do par de elétrons livres do nitrogênio na antranilamida **4** e no dissulfeto de bis(o-aminofenila) **2a**, podemos

assumir que **4** é mais reativa, uma vez que essas espécies adotam geometria espacial otimizada livre de possíveis problemas estéricos (Figura 8).

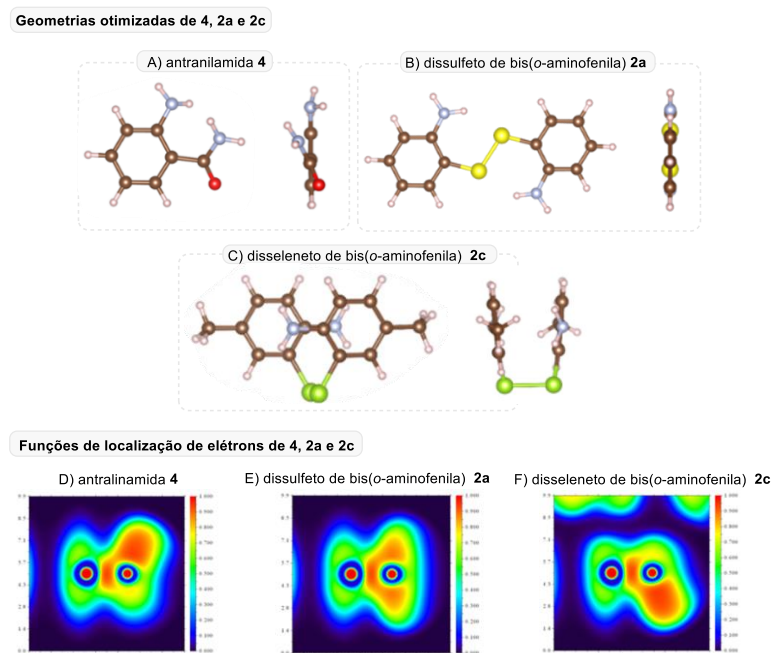
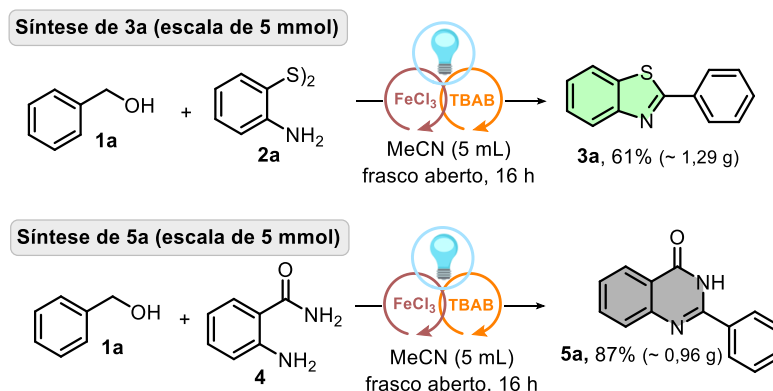


Figura 8. Geometrias otimizadas e funções de localização de elétrons de **4**, **2a** e **2c**.

Adicionalmente, com o objetivo de demonstrar a utilidade do protocolo desenvolvido, foram realizados experimentos para preparar os produtos **3a** e **5a**, aumentando a escala de reação em vinte vezes (de 0,25 mmol para 5 mmol). De forma satisfatória, o produto **3a** foi obtido com rendimento de 61% (cerca de 1,29 g) e **5a** com rendimento de 87% (cerca de 0,96 g), demonstrando que a reação pode ser facilmente escalonável (Esquema 73).



Esquema 73. Aumento de escala para a síntese de **3a** e **5a**.

A seguir, na busca por uma proposta mecanística plausível, foram realizados alguns experimentos de controle. Para estes experimentos foi escolhido o modelo de reação para síntese da quinazolinona **5a**, devido à maior eficiência do processo em comparação à obtenção do benzotiazol **3a** (Esquema 74). Com o objetivo de

esclarecer o papel central desempenhado pela luz visível, a reação foi inicialmente conduzida na ausência de luz. Como esperado, o processo foi completamente suprimido, sendo os materiais de partida **1a** e **4** recuperados no final da reação, confirmando que a transformação é totalmente dependente de iluminação constante (Esquema 74A). Em seguida, o processo foi realizado na ausência de O₂, sendo o frasco de reação previamente preenchido com argônio. Neste caso, uma inibição notável foi observada, e o produto desejado **5a** foi obtido com rendimento de apenas 32% (comparando com o rendimento de 94% sob condições de atmosfera aberta), sugerindo o papel fundamental desempenhado pelo O₂ presente no ar atmosférico, provavelmente envolvido nas etapas de oxidação ao longo da transformação (Esquema 74B).

Além disso, foram realizados dois experimentos na presença dos inibidores radicalares TEMPO e 1,1-difeniletileno (DPE). Em ambos os casos, a reação foi totalmente inibida, sugerindo fortemente que a transformação segue principalmente eventos radicalares. Apesar da forte inibição, não foram detectados adutos de TEMPO ou DPE, nem por análise de RMN nem de CG-EM (Esquema 74C). Considerando que o principal evento da reação pode ser a oxidação da ligação C-O no álcool **1a**, um experimento foi realizado na ausência do agente nucleofílico, com o objetivo de avaliar alguns possíveis intermediários da reação. Sob a condição reacional padrão, o álcool benzílico **1a** foi convertido em uma mistura de benzaldeído **24a** e ácido benzoico **16a**, indicando inicialmente que ambos estes derivados carbonílicos podem ser intermediários na reação para transformação adicional do produto na presença do agente nucleofílico (Esquema 74D).

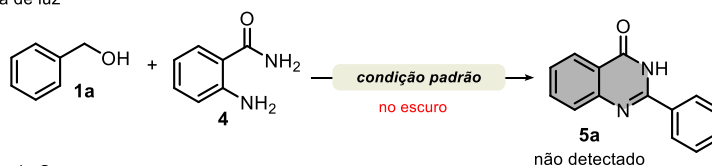
Com base neste resultado, foram realizados dois experimentos adicionais utilizando benzaldeído **24a** e ácido benzoico **16a** como substratos, na reação com **4**. O benzaldeído **24a** reagiu para formar o produto desejado **5a** com rendimento de 82%, enquanto nenhuma reação ocorreu quando utilizado o ácido benzoico **16a** como material de partida (Esquema 74E e 74F). Estes resultados sugerem fortemente que a reação envolve a foto-oxidação inicial *in situ* do álcool **1a** ao aldeído **24a**, desencadeando eventos de ciclização na presença do agente nucleofílico.

Além disso, o benzaldeído **24a** e antranilamida **4** reagiram sob as condições de reação padrão, porém, na ausência completa de luz. Os materiais de partida foram convertidos ao produto **5a** com apenas 8% de rendimento, mostrando que mesmo após a formação *in situ* do intermediário aldeído **24**, a transformação permanece

dependente de iluminação constante, favorecendo o processo de ciclização (Esquema 74G).

Experimentos de controle

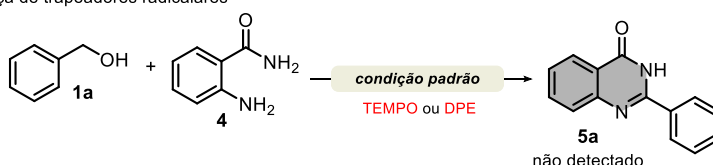
(A) ausência de luz



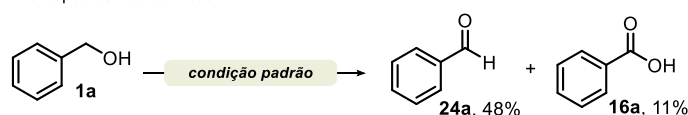
(B) ausência de O₂



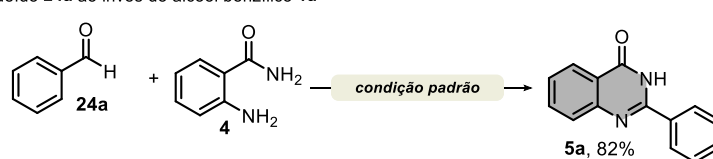
(C) presença de trapeadores radiculares



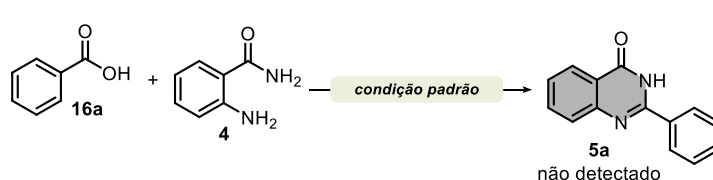
(D) ausência de espécies nucleofílicas



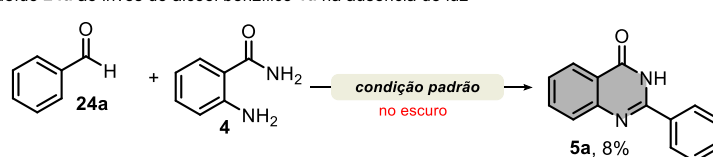
(E) benzaldeído 24a ao invés do álcool benzílico 1a



(F) ácido benzoico 16a ao invés do álcool benzílico 1a



(G) benzaldeído 24a ao invés do álcool benzílico 1a na ausência de luz



Esquema 74. Experimentos de controle.

Em um último experimento, a reação para obtenção de **5a** foi conduzida durante 12 horas com intervalos “On/Off” de 45 minutos, visando confirmar que o processo segue eventos radiculares em cadeia (Figura 9). A partir disso, observou-se que a reação é totalmente dependente da irradiação contínua de luz azul, sendo completamente inibida durante os períodos em que a mesma foi desligada. Esta evidência, juntamente com o efeito da presença de inibidores radiculares (Esquema 72C), são uma forte indicação de que espécies de radicais estão envolvidas ao longo

da transformação, sugerindo que os produtos são formados principalmente seguindo um mecanismo radicalar.

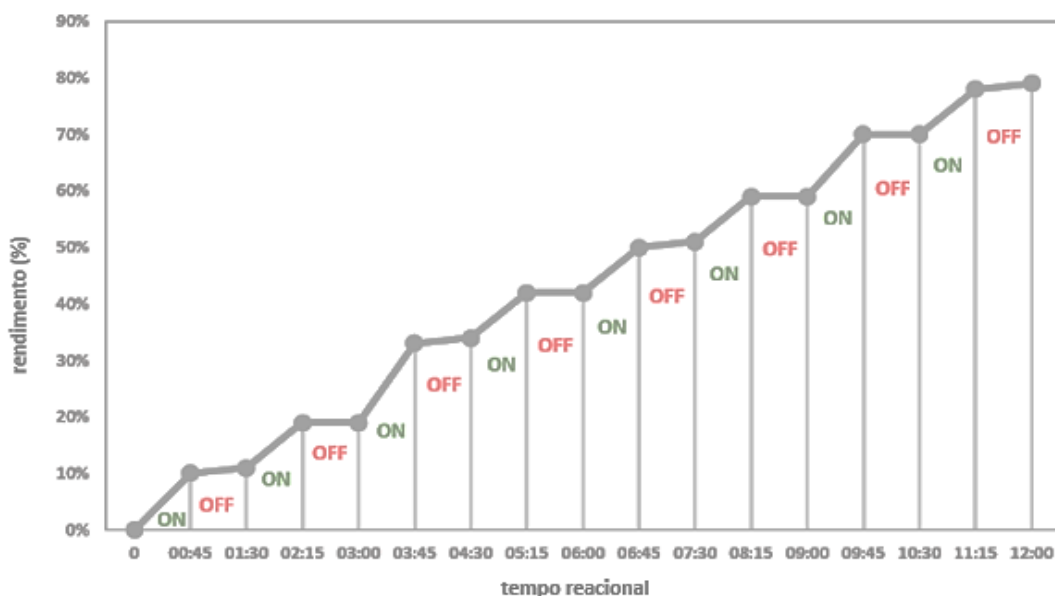


Figura 9. Experimentos “On/Off” para a síntese do produto **5a**. O progresso reacional foi acompanhado por análises de CG-EM.

Com base nestes resultados, o Prof. Bernardo A. Iglesias, do departamento de química da Universidade Federal de Santa Maria, estudou o comportamento das espécies catalíticas por análise espectroscópica de absorção na região UV-Vis (Figura 10). Inicialmente, analisando FeCl_3 em MeCN, foram observadas as bandas de absorção esperadas, maior absorção na região UV ($\lambda_{\text{max}} = 360 \text{ nm}$), com um pequeno ombro na região visível, enquanto o TBAB apresentou apenas uma banda de absorção em $\lambda_{\text{max}} = 224 \text{ nm}$. Em contraste, uma solução de quantidades equimolares de FeCl_3 e TBAB em MeCN apresentou um notável aumento de absorção na faixa visível (400-500 nm, com significativo aumento em $\lambda = 419 \text{ nm}$), devido à formação *in situ* do complexo $\text{TBA}(\text{FeCl}_3\text{Br})$, sugerindo que esta espécie é capaz de absorver luz azul ($\lambda = 440\text{-}470 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}} = 440 \text{ nm}$), permitindo o desencadeamento de processos SET (transferência de um único elétron) (Figura 10).

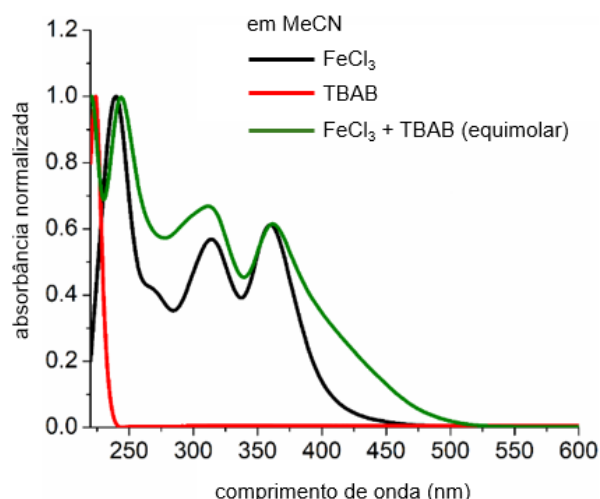
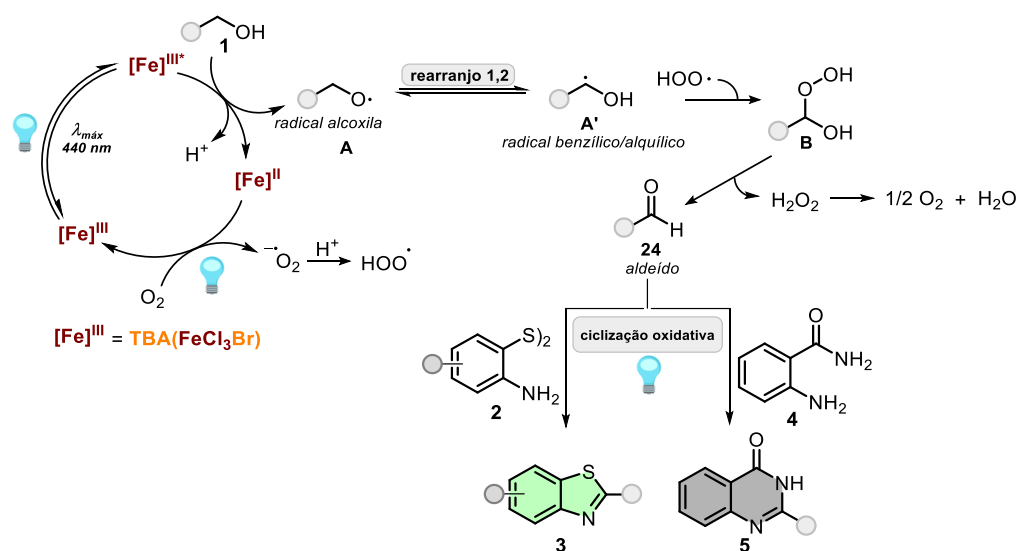


Figura 10. Espectro UV-Vis normalizado do FeCl_3 , TBAB e de uma mistura TBAB + FeCl_3 em solução de MeCN.

Assim, com base nos resultados obtidos nos experimentos de controle e nos estudos espectroscópicos, bem como na literatura,¹⁴⁹ um mecanismo de reação plausível foi proposto (Esquema 75). Inicialmente, o complexo $\text{TBA}(\text{FeCl}_3\text{Br})$ absorve luz azul para gerar a espécie excitada $[\text{TBA}(\text{FeCl}_3\text{Br})]^*$, que é capaz de desencadear um processo de transferência de um único elétron, oxidando a ligação O-H no álcool **1** e liberando H^+ e $\text{Fe}(\text{II})$ para o meio reacional. Como resultado desse evento, um radical alcóxila **A** é gerado, que é rapidamente convertido no radical benzila/alquila mais estável **A'** por um rearranjo 1,2.⁵⁰ Experimentos de extinção de emissão de fluorescência em estado estacionário (Stern-Volmer) indicaram que a espécie excitada $[\text{TBA}(\text{FeCl}_3\text{Br})]^*$ é extinta pelo álcool benzílico **1a**, apoiando a proposta de que eventos de transferência de um único elétron são acionados, conduzindo a oxidação do álcool em direção aos respectivos aldeídos (Esquema 75).

Essa hipótese também é apoiada experimentalmente pelo fato de que a presença do grupo NO_2 ligado ao anel benzênico afetou negativamente a reação, o que estaria intimamente relacionado à desestabilização de um possível intermediário **A'** (Esquema 75). Detalhe este que foi confirmado experimentalmente submetendo o álcool 4-nitrobenzílico à condição da reação D (Esquema 74), onde o respectivo benzaldeído foi obtido discretamente (aproximadamente 10% de rendimento). A possibilidade do grupo NO_2 atuar absorvendo luz, levando o processo à decomposição do álcool 4-nitrobenzílico, ou mesmo a reações colaterais, também foi descartada, uma vez que a análise de UV-Vis do álcool 4-nitrobenzílico mostrou que esses compostos apresentam λ_{abs} máximo = 273 nm, sem absorção na região da luz visível $\lambda > 400$ nm.

Com base nisso, paralelamente, sob irradiação de luz azul, o Fe(II) é oxidado a Fe(III) pelo oxigênio atmosférico, gerando o íon superóxido, que é instantaneamente protonado para gerar o radical peroxil ($\text{HOO}\cdot$). Em seguida, o radical benzila/alquila **A'** é oxidado pelo radical peroxil para a espécie **B**, que é convertida no respectivo aldeído **24**, liberando H_2O_2 no meio reacional, que pode ser subsequentemente decomposto pela luz, formando H_2O e O_2 .⁵⁰ Na sequência, um processo de ciclização oxidativa mediada por luz é desencadeado, na presença dos substratos **2** ou **4**, conduzindo a reação em direção aos produtos **3** e **5**, respectivamente, conforme demonstrado em diversos trabalhos discutidos na revisão da literatura da presente tese (Seções 2.1.3, 2.1.4 e 2.1.7).



Esquema 75. Mecanismo proposto para a oxidação *in situ* de álcoois para a posterior formação dos produtos **3** e **5**.

Todos os 34 compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . A título de exemplos, foram escolhidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de um produto do núcleo dos benzotiazóis (molécula **3v**) e uma quinazolinona (molécula **5e**) para serem discutidos.

Inicialmente, analisando o espectro de RMN de ^1H do composto **3v**, na região de campo alto do espectro pode-se identificar um simpleto, com integral relativa para três hidrogênios em $\delta = 2,43 \text{ ppm}$ que é referente aos três hidrogênios da metila ligada ao anel benzênico **1**. Posteriormente, observa-se um duplete com integral relativa para dois hidrogênios em $\delta = 7,30 \text{ ppm}$ e com uma constante de acoplamento de $7,9 \text{ Hz}$, devido aos hidrogênios **2** e **2'**, na posição *orto* ao grupo metila, portanto, um pouco mais blindados frente aos outros hidrogênios ligados ao anel benzênico da molécula. Esses hidrogênios acoplam com os hidrogênios **3** e **3'** que geram o duplete em $\delta =$

7,96 ppm, também com constante de acoplamento $J = 7,9$ Hz e integral relativa para dois hidrogênios. É possível verificar que este sinal é mais desblindado quando comparado ao sinal dos hidrogênios **2** e **2'**, fato que se dá devido ao efeito indutivo +I do grupo metila, mais significativo nos hidrogênios em posição *orto* do que nos da posição *meta* da metila. Na porção oriunda do dissulfeto de bis(*o*-amino-*p*-Cl-fenila) o duplete com integral relativa para um hidrogênio, em $\delta = 7,34$ ppm ($J = 8,5$ Hz) pode ser atribuído ao hidrogênio **5**, mais próximo ao cloro. Acoplando com H-**5**, em $\delta = 7,78$ ppm, também com constante de acoplamento de 8,5 Hz, tem-se um duplete com integral relativa a um hidrogênio, referente ao hidrogênio **6**. Por fim, na região mais desblindada do espectro, tem-se um simpleto para um hidrogênio, referente ao hidrogênio **4**.

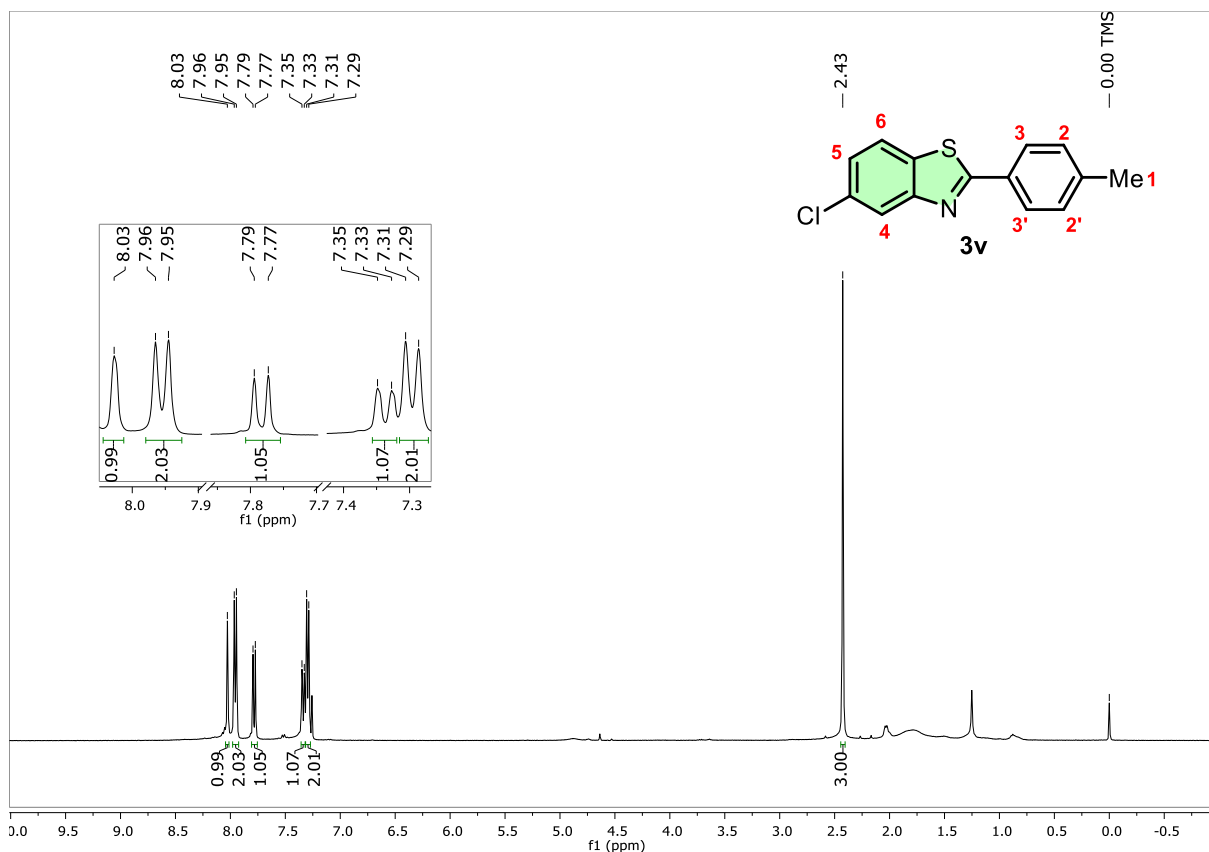


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3v**.

Por outro lado, analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto **3v**, tem-se doze sinais referentes aos quatorze átomos de carbono da molécula, uma vez que a molécula possui um plano de simetria no anel benzênico dissustituído e os carbonos **3/3'** e **4/4'** são equivalentes. Devido a essa equivalência, espera-se uma sobreposição de sinais, e consequentemente, um sinal mais intenso para cada par de carbonos, comparando aos demais “C-Hs” da molécula. Sendo assim, dentre estes sinais, em δ

= 127,7 ppm aparecem os carbonos **3/3'** e em $\delta = 129,9$ ppm têm-se os carbonos **4/4'**. Em campo alto do espectro, com um deslocamento químico de $\delta = 21,7$ ppm está o único sinal na região dos alifáticos, referente ao carbono da metila **1**. Com a finalidade de atribuir os demais carbonos da molécula, torna-se interessante iniciar pelos carbonos quaternários. Dos seis carbonos quaternários da molécula, os dois mais desblindados, em $\delta = 170,2$ ppm e $\delta = 155,2$ ppm são os carbonos quaternários adjacentes ao átomo de nitrogênio, **6** e **7**, respectivamente. Os demais carbonos quaternários (**2**, **5**, **9** e **12**), aparecem em $\delta = 142,0$ ppm, 133,3 ppm, 132,4 ppm e 130,7 ppm. Por fim, os três sinais restantes **8**, **10** e **11** são de ligação C-H e apresentam deslocamentos químicos de $\delta = 125,6$; 123,0; e 122,4 ppm.

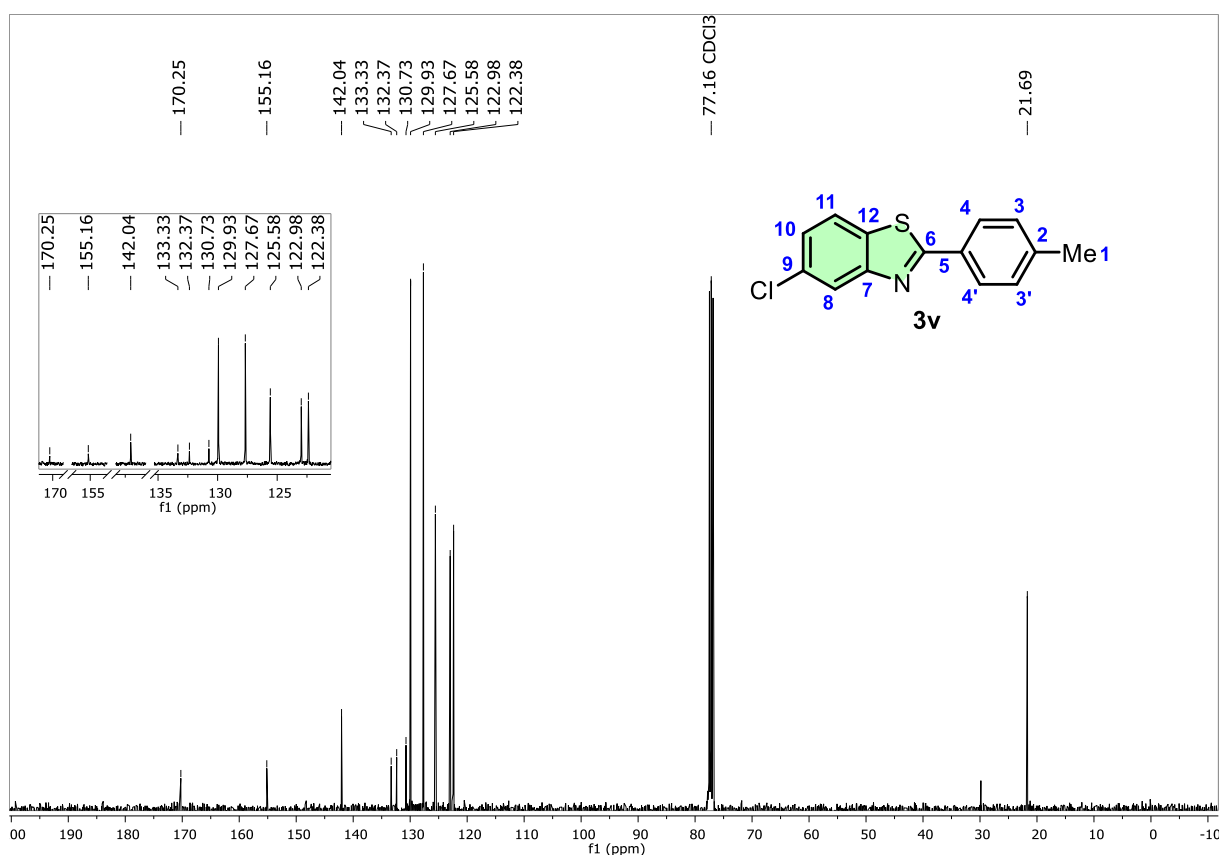


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3v**.

Para a atribuição dos sinais do espectro de RMN de ^1H da quinazolinona **5e**, podemos observar, na região característica de hidrogênios ligados a carbonos alifáticos, um simpleto relativo a 3 hidrogênios com $\delta = 3,86$ ppm, região característica do grupo CH₃O, referente aos hidrogênios **1**. Na região de campo baixo, pode-se observar um sinal largo, característico de hidrogênio de ligação N-H, em $\delta = 12,08$ ppm (**10**). Dentre os sinais na região dos aromáticos, acredita-se que o mais blindado seja o hidrogênio na posição *para* a metoxila, devido ao efeito mesomérico com o par

de elétrons livres do oxigênio, aparecendo como um multipletto entre $\delta = 7,11$ – $7,07$ ppm e integral relativa para um hidrogênio (H-4). Também sofrendo o mesmo efeito, tem-se um dupletto em $\delta = 7,19$ ppm, com constante de acoplamento $J = 8,3$ Hz e integral relativa para um hidrogênio referente ao hidrogênio **2**, *orto* à metoxila. Entre os demais sinais, o mais desblindado, um dupletto com integral relativa a um hidrogênio com $\delta = 8,15$ ppm e constante de acoplamento $J = 7,6$ Hz, é referente ao hidrogênio **9**, desblindado devido ao efeito retirador de elétrons do grupo amida. Por fim, os três multipletos restantes: $\delta = 7,84$ – $7,81$ (m, 1H), $7,73$ – $7,69$ (m, 2H), $7,55$ – $7,51$ (m, 2H) são referentes aos hidrogênios **3**, **5**, **6**, **7** e **8**.

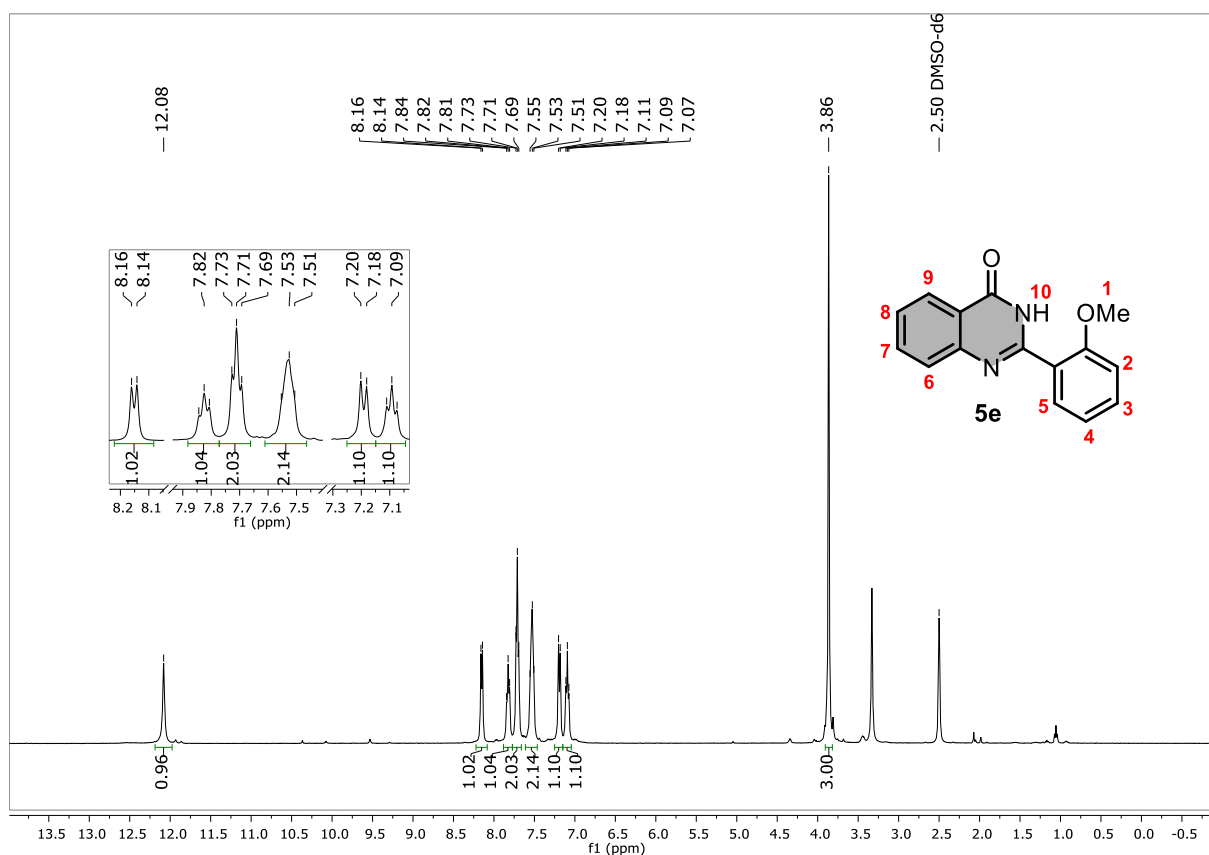


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **5e**.

No espectro de RMN de ^{13}C desse mesmo composto também é possível identificar alguns sinais característicos. Em $\delta = 55,8$ ppm tem-se o carbono **1**, na região característica de carbono de metoxila. Na região de campo baixo do espectro, em $\delta = 161,2$ ppm, tem-se o sinal na região característica de carbono da carbonila de amidas, representada pelo carbono **15**. Com um deslocamento químico de $\delta = 157,1$ ppm espera-se o carbono quaternário **8**, desblindado devido à ligação dupla com o nitrogênio. Na sequência, o sinal com deslocamento químico de $\delta = 152,3$ ppm e intensidade característica de carbono quaternário, pode ser atribuído ao carbono **2**,

desblindado devido à eletronegatividade do oxigênio da metoxila. Ainda, em $\delta = 149,0$ ppm tem-se outro sinal desblindado, referente ao carbono **9**, adjacente ao nitrogênio. Por fim, os carbonos quaternários **7** e **14** estão representados pelos sinais em $\delta = 122,6$ e $\delta = 121,0$ ppm, e os sinais de C-H dos demais carbonos **4**, **5**, **6**, **10**, **11**, **12** e **13** estão nos sinais com deslocamentos químicos de: $\delta = 134,4$; $132,2$; $130,4$; $127,4$; $126,5$; $125,8$; $120,4$. Já o carbono **3**, em posição *orto* à metoxila, aparece mais blindado, em $111,9$ ppm.

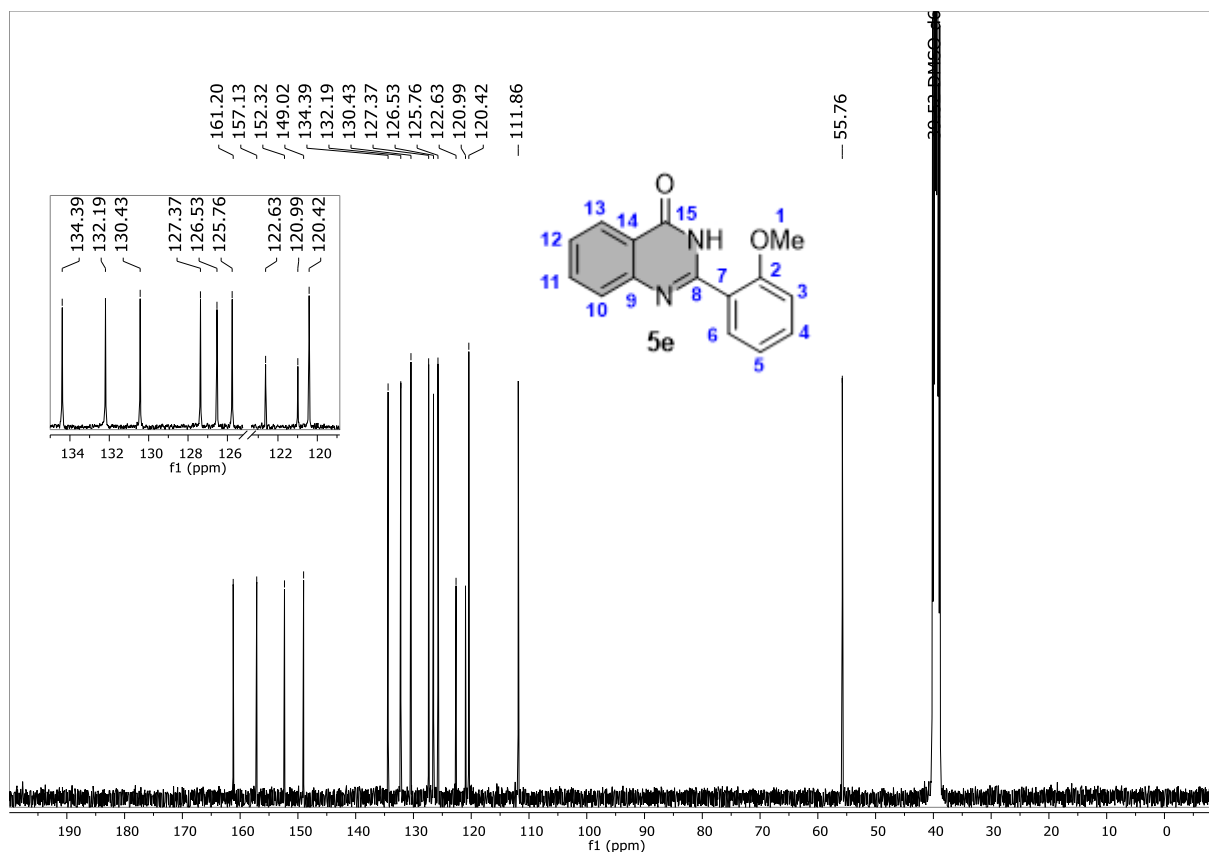


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **5e**.

Com base nos resultados obtidos, foi estabelecido uma novo método para a síntese de compostos de alto valor agregado, como benzotiazóis e quinazolinonas, a partir de álcoois. O complexo $\text{TBA}(\text{FeCl}_3\text{Br})$, gerado *in situ* a partir de TBAB e FeCl_3 , foi utilizado como fotocatalisador, permitindo a realização do processo sob irradiação de luz visível. O protocolo desenvolvido demonstrou uma excelente tolerância a variações eletrônicas, possibilitando a síntese de 19 derivados de benzocalcogenazóis (sendo 17 benzotiazóis e 2 benzosselenazóis) e 15 quinazolinonas, com rendimentos que variaram de moderados a excelentes. Portanto, na busca por uma química mais sustentável, vale destacar alguns aspectos que tornam o método desenvolvido atrativo do ponto de vista ambiental, como:

- Uso direto de álcoois: O protocolo utiliza álcoois diretamente, em vez de aldeídos, simplificando o processo.
- Utilização de dissulfetos: No caso dos benzotiazóis, é vantajosa a utilização de dissulfetos como materiais de partida frente a tióis, que são geralmente mal-cheirosos, tóxicos e menos estáveis.
- Fotocatalisador econômico e acessível: Emprega um fotocatalisador barato e facilmente disponível, obtido pela mistura equimolar de FeCl_3 e TBAB, o que reduz os custos e a complexidade do processo.
- Irradiação com luz visível: A reação é realizada sob luz visível, eliminando a necessidade condições térmicas e tornando o processo mais sustentável e seguro, abrangendo o princípio #6 (eficiência energética) da química verde.
- Isolamento simplificado: Os derivados de quinazolinonas puderam ser isolados por precipitação, lavando o bruto com éter etílico, evitando etapas adicionais de processamento e purificação por cromatografia em coluna.

3.2. Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO) como catalisador eficiente na síntese Paal-Knorr de pirróis *N*-substituídos

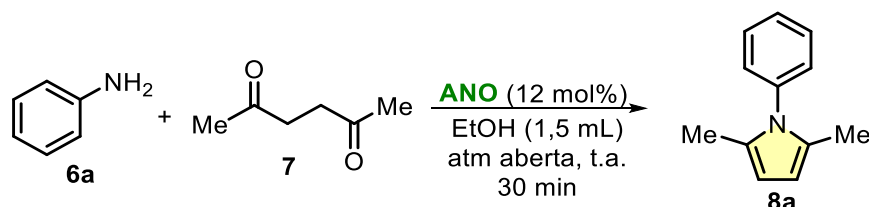
Outro trabalho desenvolvido durante o doutorado se refere à síntese de pirróis *N*-substituídos utilizando ANO como catalisador. Para este estudo, considerando as várias vantagens do uso do ANO como catalisador em síntese orgânica e a relevância do núcleo pirrólico, conforme discutido nas seções de introdução e revisão da literatura desta tese, foi conduzido um estudo de otimização para determinar as melhores condições reacionais para a condensação de Paal-Knorr, visando a síntese do 2,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirrol **8a** (Tabela 2). Inicialmente, quantidades equimolares (0,5 mmol) de anilina **6a** e hexano-2,5-diona **7** foram empregadas como substratos, EtOH (1,5 mL) como solvente e ANO (12 mol%) como catalisador, atuando na reação como um ácido de Lewis. Após 30 minutos à temperatura ambiente, o produto desejado **8a** foi isolado com 93% de rendimento (Tabela 2, linha 1). Com base nisso, com o objetivo de analisar qual a condição reacional ideal, vários parâmetros de reação foram avaliados, como quantidade/necessidade de catalisador, temperatura, solvente e tempo.

Inicialmente, foram testadas diferentes quantidades de catalisador (30 mol%, 20 mol% e 10 mol%). Todas as quantidades de catalisador utilizadas demonstraram ótimos resultados; no entanto, a melhor relação quantidade de catalisador/rendimento se mostrou quando utilizado 12 mol% de ANO (Tabela 2, linhas 2-4). Em seguida,

experimentos aumentando a temperatura da reação foram realizados, para tal, foram avaliadas temperaturas de 60 °C e 80 °C. Em ambos os casos, o produto **8a** foi obtido com 94% de rendimento (Tabela 2, linhas 5 e 6). Em seguida, a reação foi avaliada na presença de solventes polares apróticos (MeCN, AcOEt, acetona e DCE), no entanto, a eficiência da reação diminuiu consideravelmente, (Tabela 2, linhas 7-10). Em seguida, o efeito do tempo reacional foi investigado, para a reação de 1 hora, o produto **8a** foi obtido em 94% de rendimento, já quando a reação foi realizada em 15 minutos, o rendimento foi de 89% (Tabela 2, linhas 11 e 12).

Por fim, com o objetivo de comprovar o papel fundamental desempenhado pelo ANO e a real necessidade de sua utilização, foram realizados dois experimentos na sua ausência, o primeiro com o tempo reacional padrão de 30 minutos, e o segundo com um tempo de 20 horas (Tabela 2, linhas 13 e 14). Os rendimentos do produto **8a** foram de 34% e 39%, respectivamente, comprovando a necessidade e eficiência da catálise de ANO para promover essa transformação. Com base nesses resultados, a melhor condição reacional foi estabelecida, utilizando 0,5 mmol de anilina **6a**, 0,5 mmol de hexano-2,5-diona **7**, ANO (12 mol%) como catalisador em EtOH (1,5 mL) durante 30 minutos à temperatura ambiente sob atmosfera aberta (Tabela 2, linha 1).

Tabela 2. Estudo de otimização para a síntese do composto **8a**.^a



	Variações da condição padrão	Rend. de 8a (%)
1	Nenhuma	93
2	30 mol% de ANO ao invés de 12 mol%	95
3	20 mol% de ANO ao invés de 12 mol%	94
4	10 mol% de ANO ao invés de 12 mol%	88
5	60 °C ao invés de t.a.	94
6	80 °C ao invés de t.a.	94
7	MeCN ao invés de EtOH	65
8	AcOEt ao invés de EtOH	38
9	Acetona ao invés de EtOH	61
10	DCE ao invés de EtOH	52
11	1 h ao invés de 30 min	94
12	15 min ao invés de 30 min	89
13	Ausência de ANO	34
14^b	Ausência de ANO	39

^a Em um tubo de ensaio foram adicionados anilina **6a** (0,5 mmol), hexano-2,5-diona **7** (0,5 mmol), ANO como catalisador (mol%) e solvente (1,5 mL). A mistura reacional foi submetida a constante agitação à temperatura ambiente pelo tempo descrito. Os produtos foram isolados por cromatografia em coluna.^b A reação foi conduzida por 20 horas.

Com a melhor condição de reação em mãos, decidiu-se ampliar o escopo reacional. Com isso, o método desenvolvido permitiu a obtenção de uma série de 2,5-dimetilpirróis-*N*-substituídos **3a-y**, através da reação de Paal-Knorr entre aminas primárias **6** e a hexano-2,5-diona **7** (Esquema 76).

No desenvolvimento do escopo reacional, inicialmente foram utilizadas como substrato cinco anilinas substituídas com grupos doadores de elétrons, metila nas posições *para*- e *orto*- do anel aromático, obtendo rendimentos de 80% e 97% (**8b** e **8c**), respectivamente. Já com substituinte metoxila nas posições *para*-, *meta*- e *orto* do anel, os produtos foram obtidos com rendimentos de 90%, 96% e 99% (**8d**, **8e** e **8f**), respectivamente. Isso demonstra que, de maneira geral, todos os produtos derivados de anilinas ricas em elétrons apresentaram excelentes rendimentos, independentemente da posição dos grupos substituintes no anel aromático, especialmente os *orto*-substituídos, onde poderiam ser esperadas diminuições nos rendimentos devido a um possível impedimento estérico. Posteriormente, uma série de anilinas halogenadas foram utilizadas como substratos para essa transformação. Independente dos substituintes ou da posição, a reação seguiu apresentando um excelente desempenho, variando de 81% (**8l**) quando utilizada a *p*-iodo anilina a 98% (**8i/8k**) quando utilizadas a *p*-cloroanilina ou a *o*-cloroanilina. Anilinas contendo grupamentos retiradores de elétrons também foram utilizadas como substratos para essa reação. Com base nisso, utilizando a *p*-(trifluorometil)anilina, o respectivo produto **8o** foi obtido em 95% de rendimento, assim como quando utilizada a *m*-nitroanilina, levando ao produto **8p**. Por outro lado, quando 2-aminobenzonitrila foi utilizada como material de partida, houve um decréscimo significativo no rendimento do produto esperado **8q**, para 57% (Esquema 76).

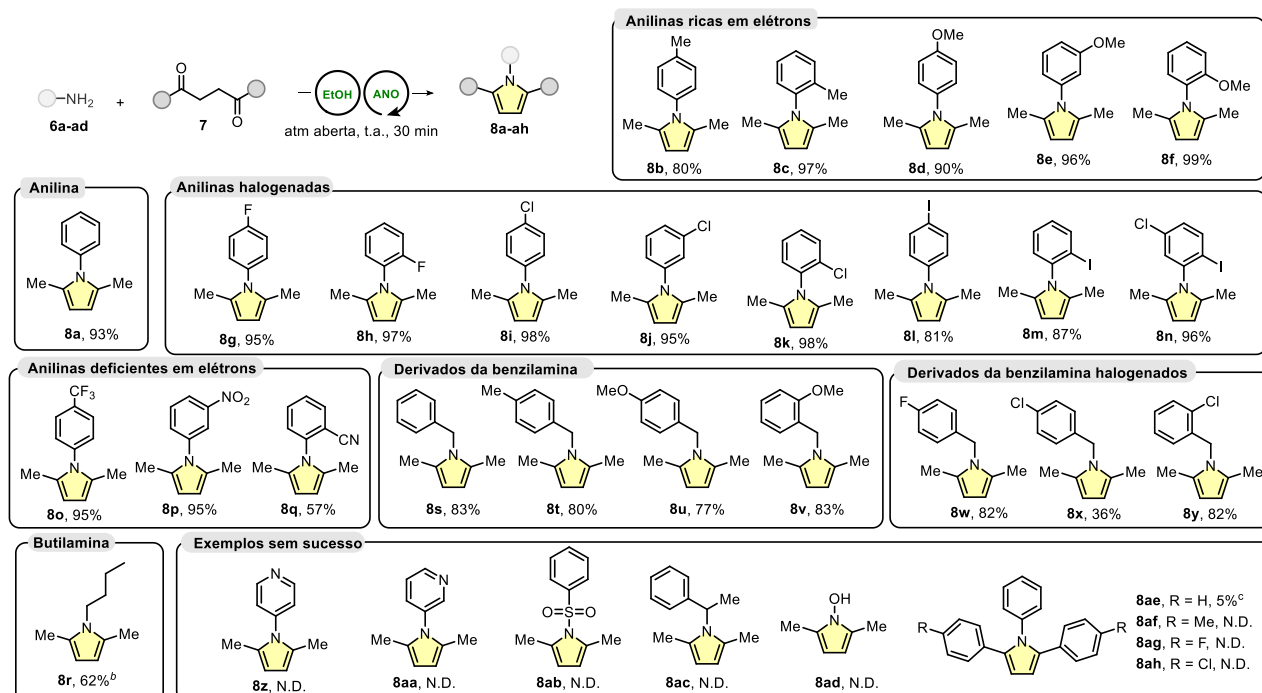
Portanto, o protocolo desenvolvido se mostrou extremamente eficaz quando utilizadas anilinas como substratos, sejam substituídas com grupos doadores ou retiradores de elétrons. Com isso, o método foi expandido para a butilamina e para diversas benzilaminas. A butilamina se mostrou menos reativa para essa reação de condensação, necessitando um maior tempo reacional. Por conta disso, o produto **8r** foi isolado com um rendimento de 62% após 3 horas de reação. Em relação às benzilaminas, quando utilizada a benzilamina sem substituinte, o produto **8s** foi obtido com um rendimento de 83%. Quando substituintes doadores de elétrons no anel aromático da benzilamina estavam presentes, os resultados foram semelhantes, e a *p*-metilbenzilamina forneceu o produto **8t** em 80% de rendimento, enquanto a *p*-metoxibenzilamina e a *o*-metoxibenzilamina levaram aos pirróis **8u** e **8v** em 77% e

83% de rendimento. Por fim, benzilaminas halogenadas (*p*-F, *p*-Cl, *o*-Cl), também foram utilizadas como materiais de partida para essa reação. Para os produtos **8w** (*p*-F) e **8y** (*o*-Cl) os rendimentos se mostraram em concordância em relação às demais benzilaminas, obtendo 82% de rendimento para ambos. Por outro lado, para a *p*-clorobenzilamina, inesperadamente observou-se um decréscimo significativo no rendimento reacional, obtendo apenas 36% do respectivo produto **8x** (Esquema 76).

Além disso, o método desenvolvido também apresentou algumas limitações. Por exemplo, quando aplicados os derivados de aminopiridina como substratos, a formação dos produtos **8z** e **8aa** não foi observada. Assim como quando utilizada a benzenossulfonamida. Esse resultado provavelmente está relacionado com a menor nucleofilicidade do sítio NH₂, causado pela retirada de elétrons das ligações duplas da sulfona presente, por efeito mesomérico. Outro resultado negativo foi quando utilizada a 1-feniletilamina, muito provavelmente pelo efeito de impedimento estérico causado pela metila. Com a hidroxilamina como material de partida, a formação do produto **8ad** também não ocorreu, possivelmente devido a uma competição entre os grupos OH e NH₂.

Ainda, buscando ampliar o método para outras 1,4-dicetonas aromáticas, a condensação de Paal-Knorr foi estendida para obter 2,5-diaril-1-fenil-1*H*-pirróis **8ae-8ah**. Dentre todas as dicetonas aromáticas testadas, somente a 1,4-difenilbutano-1,4-diona foi convertida no produto desejado **8ae**, porém, em uma baixíssima quantidade, mesmo após 20 horas de reação. Provavelmente essa baixa reatividade é devida ao impedimento estérico causado pelas porções aromáticas.

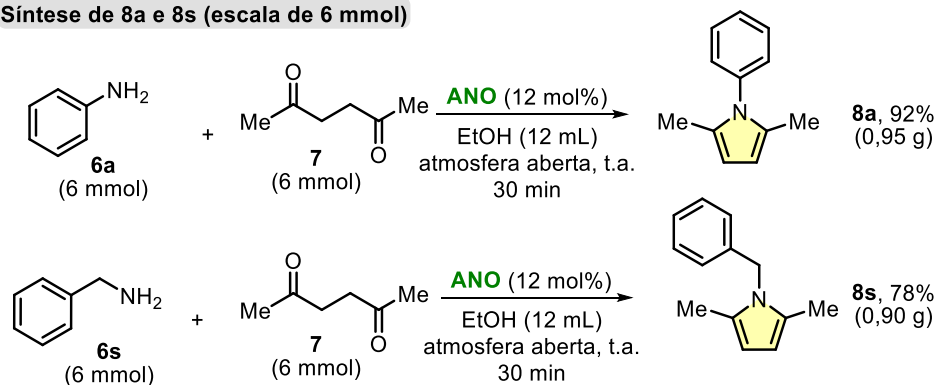
Esquema 76. Escopo reacional para a síntese dos pirróis *N*-substituídos **8a-8ah**.^a



^a Em um tubo de ensaio foram adicionados a amina **6** (0,5 mmol), hexano-2,5-diona **7** (0,5 mmol), ANO (12 mol%) e EtOH (1,5 mL). A mistura resultante foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Os produtos isolados foram determinados após cromatografia em coluna ou recristalização com metanol. ^b A reação foi conduzida por 3 horas. ^c A reação foi conduzida por 20 horas. Obtido como uma mistura inseparável com a anilina. A presença de **8ae** foi confirmada por análise de RMN de ¹H e ¹³C.

Com o objetivo de demonstrar a utilidade do protocolo, foram realizados experimentos de aumento de escala para preparar a síntese dos produtos **8a** e **8s**. Assim, as quantidades de substratos foram aumentadas de 0,5 mmol para 6 mmol (12 vezes). A quantidade de EtOH também foi aumentada para 12 mL, enquanto o tempo e a temperatura da reação foram mantidos. Em ambos os casos, o protocolo demonstrou extrema eficiência, fornecendo os produtos **8a** e **8s** em 92% (0,95 g) e 78% (0,90 g) de rendimento, respectivamente. Estes resultados evidenciam uma característica muito importante do protocolo, que pode ser facilmente escalonado, sem grandes alterações nos parâmetros da reação (Esquema 77).

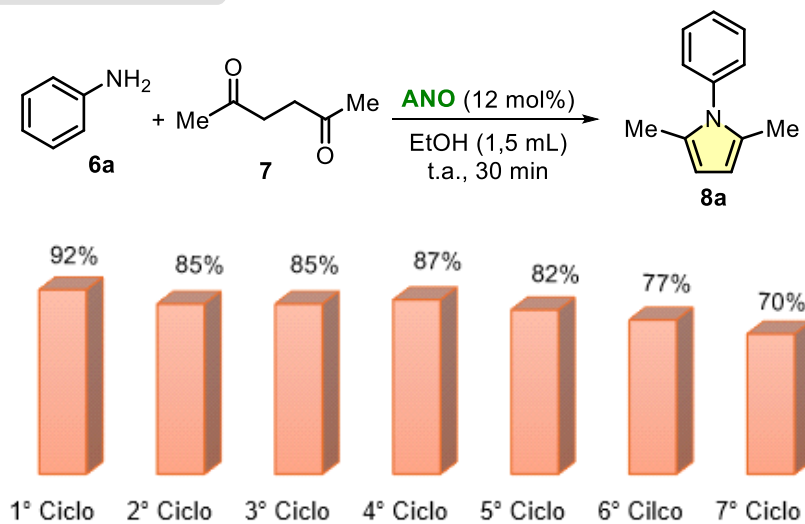
Síntese de 8a e 8s (escala de 6 mmol)



Esquema 77. Reação de aumento de escala para a formação dos produtos **8a** e **8s**.

Subsequentemente, buscando avaliar a possibilidade de reuso do ANO no sistema reacional, após cada reação o mesmo foi recuperado por centrifugação, seguido de lavagens com acetato de etila para separar a porção orgânica. O sólido resultante foi seco em uma bomba de vácuo e reutilizado na reação seguinte. Como resultado, o catalisador mostrou atividade em até sete ciclos catalíticos, demonstrando leve decréscimo na formação dos produtos desejados entre um ciclo e outro. Ao final do sétimo ciclo, o produto **8a** foi obtido em 70% de rendimento (Esquema 78).

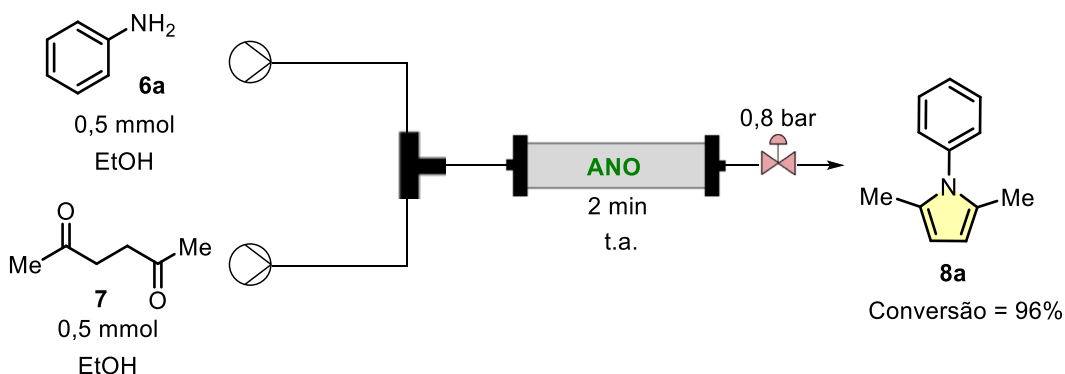
Reuso do catalisador



Esquema 78. Estudo de reuso do ANO como catalisador para a síntese de **8a**.

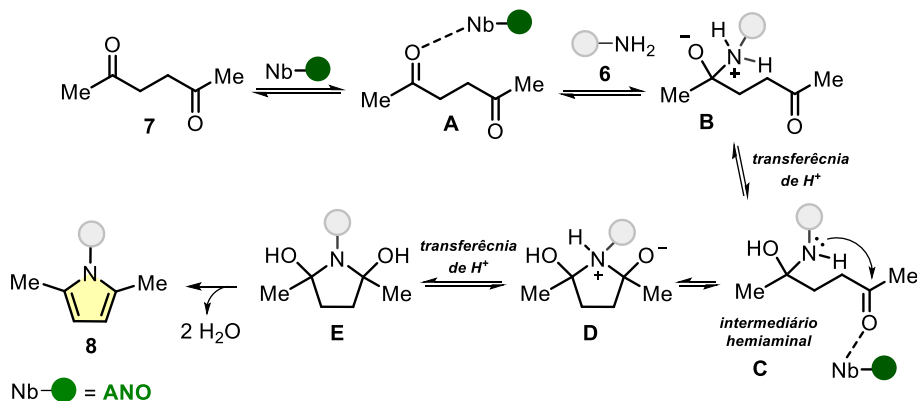
Com base nos resultados obtidos em relação ao aumento da escala da reação e aos estudos de reuso do catalisador, o protocolo desenvolvido foi ampliado para explorar sua aplicação em fluxo contínuo, em parceria com o laboratório do Prof. Rodrigo O. M. A. de Souza, na Universidade Federal do Rio de Janeiro, no qual foi realizado um intercâmbio durante 4 semanas. Portanto, para os experimentos em fluxo contínuo, foram testados diferentes tempos de residência, utilizando quantidade equimolar dos reagentes e introduzindo-os, utilizando etanol como solvente, em bombas diferentes através de um misturador T para um reator de leito empacotado com 1,1 g de catalisador (ANO). Dessa forma, iniciou-se o estudo avaliando um tempo de residência de 5 minutos, onde foi obtida a conversão dos materiais de partida no produto desejado em 92% (rendimento espaço-tempo (*STY*) = 0,9 g.h⁻¹). A redução do tempo de residência para 3 minutos melhorou a conversão dos reagentes em produto para 96%, aumentando o rendimento espaço-tempo (*STY*) para 1,6 g.h⁻¹. Foi avaliada uma redução adicional do tempo de residência para 2 minutos e os resultados mostraram que os 96% de conversão foram mantidos, levando a um rendimento espaço-tempo (*STY*) de 2,5 g.h⁻¹ (Esquema 79). Além disso, a possibilidade de

reciclagem do reator de leito fixo foi avaliada e o leito empacotado pôde ser reutilizado 6 vezes sem significativa perda de atividade.



Esquema 79. Síntese do produto **8a** em condições de fluxo contínuo (reação de 2 minutos).

Com base nos resultados dos estudos de otimização da reação e nos outros estudos do nosso grupo de pesquisa que relatam a aplicação do ANO como catalisador, atuando como ácido de Lewis,¹⁴²⁻¹⁴⁴ um mecanismo de reação plausível foi proposto para a transformação, através da formação de um intermediário hemiaminal. Inicialmente, uma complexação ácido-base de Lewis entre um par de elétrons não-ligante do oxigênio da hexano-2,5-diona **7** e a esfera de coordenação do nióbio leva ao complexo eletrofílico **A**. Uma vez formado, esse complexo **A** sofre um ataque nucleofílico do par de elétrons livres da amina **6**, para formar o intermediário zwitteriônico **B**. Em seguida, um processo de transferência de prótons conduz a transformação para o intermediário hemiaminal **C**, que também pode ser ativado pelo ANO. Esta ativação da ligação dupla C-O permite um evento de ciclização intramolecular para obter a espécie zwitteriônica **D**, que também sofre um processo de transferência de prótons para ser convertida no intermediário diol **E**. Finalmente, um processo de desidratação conduz a reação para a formação do núcleo pirrólico **8** (Esquema 80).



Esquema 80. Mecanismo plausível para a síntese de **8**.

Todos os produtos obtidos neste trabalho foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Dentre eles, o produto **8t** foi escolhido para ter seus dados espectrais discutidos. Na Figura 15 é apresentado o espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 como solvente). Na região de campo alto do espectro, em $\delta = 2,13$ ppm, temos um simpleto relativo a 6 hidrogênios, devido às duas metilas ligadas ao anel pirrólico, **1** e **1'**. Com deslocamento químico de 2,30 ppm, é observado um simpleto relativo aos três hidrogênios da metila ligada ao anel da *para*-metilbenzilamina (**6**). Completando a atribuição dos hidrogênios alifáticos da molécula, tem-se um simpleto em $\delta = 4,95$ ppm, com integral relativa a dois hidrogênios, referente aos hidrogênios metilênicos **3**. Na região dos aromáticos, em $\delta = 5,84$ ppm tem-se um simpleto, referente aos dois hidrogênios do anel pirrólico (**2** e **2'**). Por fim, tem-se dois dupletos, referentes a dois pares de hidrogênios, que acoplam entre si com constante de acoplamento de 7,8 Hz. O mais blindado, em $\delta = 6,77$ ppm, é referente aos hidrogênios **5** e **5'**, em posição *orto* ao grupo metila. O sinal mais desblindado, em $\delta = 7,08$ ppm é devido aos hidrogênios **4** e **4'**, em posição *meta* ao grupo metila.

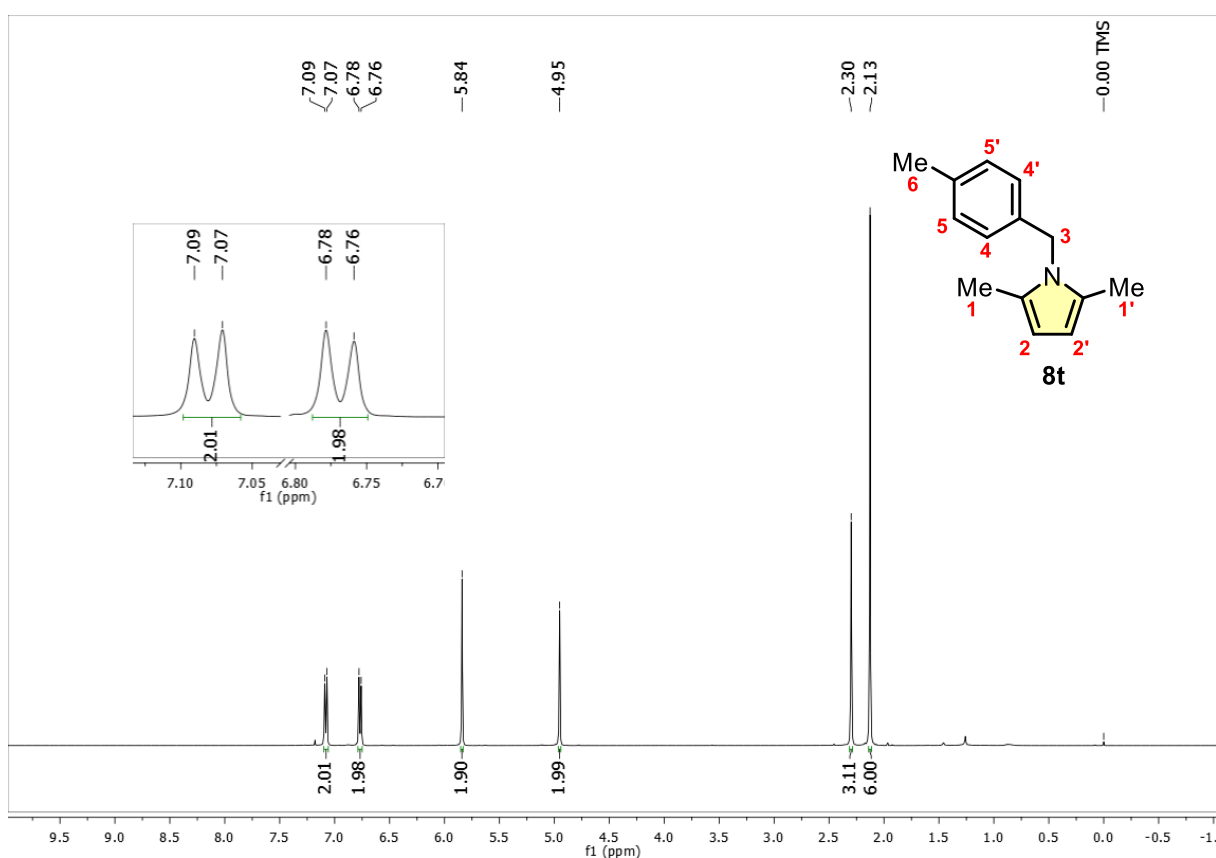


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8t**.

Para o espectro de RMN de ^{13}C da molécula **8t**, devido ao plano de simetria, são esperados 9 sinais referentes aos 14 átomos de carbono da molécula. O sinal com deslocamento químico $\delta = 12,5$ ppm pode ser atribuído aos carbonos das duas metilas ligadas ao pirrol, **1** e **1'**. Em $\delta = 21,1$ ppm tem-se o sinal referente ao carbono da outra metila da molécula (**9**). O sinal com deslocamento químico de 46,6 ppm é referente ao carbono CH_2 (**4**), diretamente ligado ao nitrogênio. Na região dos aromáticos, em $\delta = 105,6$ ppm, tem-se um sinal de intensidade elevada, relativo aos carbonos $\text{C}-\text{H}$ do anel pirrólico, **2** e **2'**. Os outros dois sinais $\text{C}-\text{H}$, de maior intensidade, são devidos aos carbonos **7/7'** e **6/6'**, em $\delta = 125,7$ ppm e 129,5 ppm, respectivamente. Finalmente, dentre os quaternários, o sinal mais blindado e de maior intensidade, em $\delta = 128,1$ ppm, é referente aos carbonos **3** e **3'**, e os sinais em $\delta = 135,6$ ppm e 136,7 ppm são relativos aos carbonos **5** e **8**.

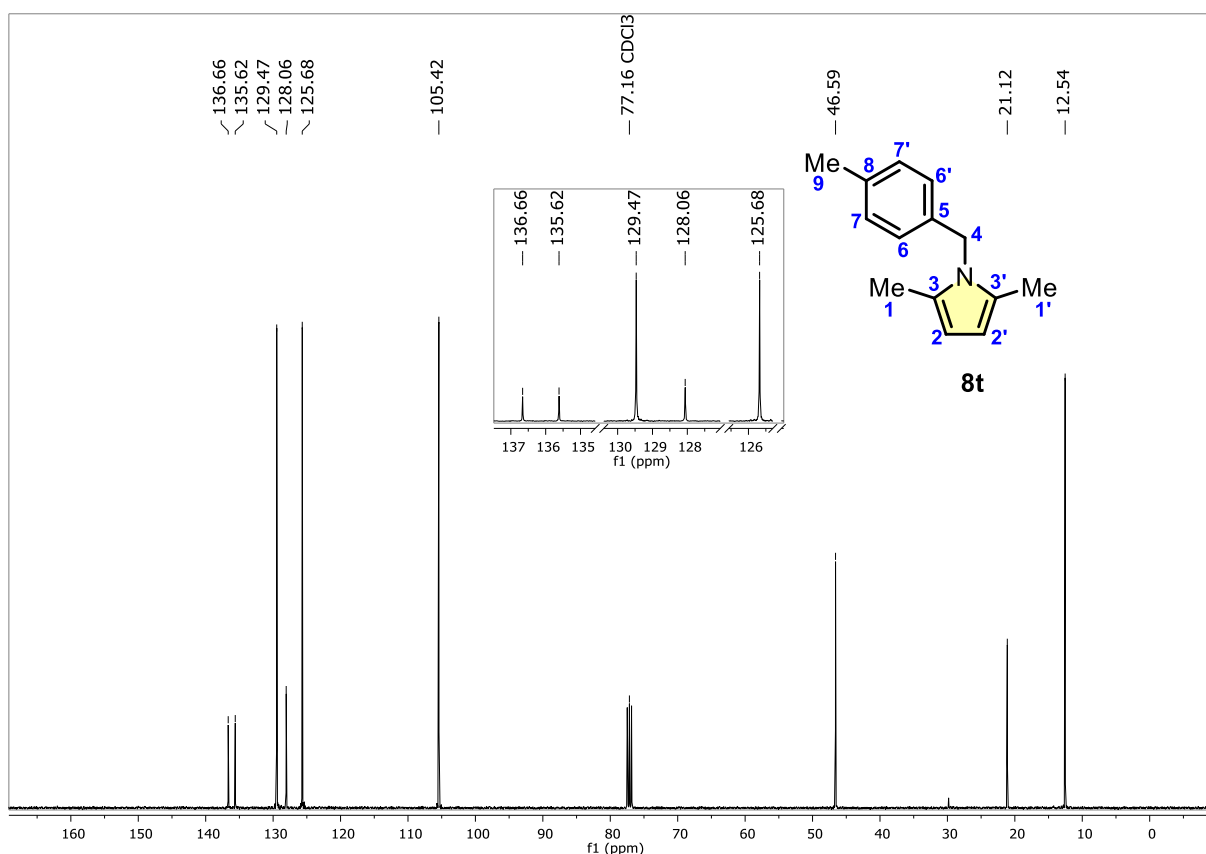


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8t**.

Com base nos objetivos iniciais e nos resultados obtidos, pode-se concluir que a metodologia desenvolvida alcançou êxito significativo em relação à proposta inicial, sendo desenvolvida uma metodologia ambientalmente sustentável para a preparação de derivados de pirrol *N*-substituídos. Esta abordagem utiliza o oxalato amoniacal de nióbio (ANO) como catalisador, oferecendo uma alternativa econômica e altamente eficaz. Ainda, a reação foi realizada à temperatura ambiente, empregando etanol

como solvente verde. De maneira geral, foram sintetizados com sucesso vinte e cinco derivados de pirrol *N*-substituídos, contendo diversos grupos substituintes, como doadores e retiradores de elétrons, halogênios, substituintes benzílicos e um grupo alquílico, todos em um curto período reacional.

Além disso, a escalabilidade e a viabilidade do protocolo foram demonstrados através de experimentos de aumento de escala e aplicação em fluxo contínuo. O ANO também demonstrou excelente performance em termos de reutilização, mantendo uma alta eficiência catalítica (rendimentos entre 92% e 70%) após sete ciclos de reutilização. Assim, o protocolo desenvolvido adere a princípios importantes da química verde, permitindo a síntese de estruturas orgânicas economicamente importantes sob condições brandas de reação.

3.3. Síntese multicomponente de pirróis 3-nitroalquil-*N*-substituídos catalisada por ANO

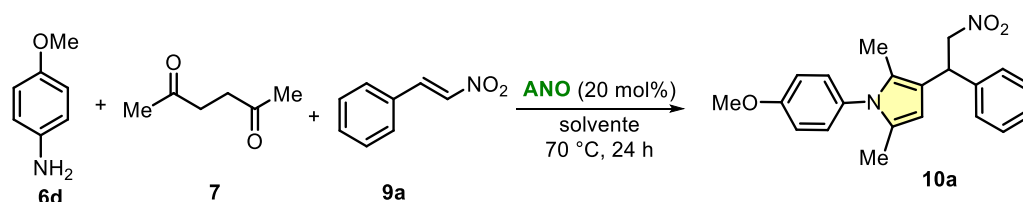
O terceiro trabalho desenvolvido ao longo do doutorado trata da utilização do ANO em um protocolo do tipo multicomponente. Foram considerados neste trabalho os aspectos destacados na revisão bibliográfica, que evidenciam a importância do núcleo pirrólico, a relevância dos nitrocompostos e a eficácia do ANO como catalisador em síntese orgânica. Com base nos bons resultados do trabalho anterior, focado na síntese de pirróis *N*-substituídos catalisada por ANO, decidiu-se adotar uma abordagem inovadora. Optou-se por explorar uma estratégia multicomponente para a síntese de pirróis 3-nitroalquil-*N*-substituídos. Esta abordagem visa não apenas maximizar a eficiência e a diversidade dos produtos obtidos, mas também aproveitar o potencial do ANO para promover reações do tipo multicomponente, algo até então não relatado na literatura.

A investigação teve início com o objetivo de determinar as melhores condições de reação para a preparação do 1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-pirrol **10a**. Um estudo exploratório foi conduzido utilizando 0,3 mmol de cada reagente, *p*-anisidina **6d**, hexano-2,5-diona **7** e β -nitroestireno **9a**, na presença de 20 mol% de ANO como catalisador, atuando como ácido de Lewis, em 1 mL de EtOH como solvente, sob aquecimento a 70 °C por 24 horas. Neste primeiro experimento, o produto desejado **10a** foi isolado com um rendimento moderado de 53%. Posteriormente, foi investigada a ordem de adição dos reagentes, considerando que, segundo o estudo anterior,¹⁴⁷ a reação envolve a formação prévia de um intermediário pirrol. Para isso, os materiais de partida **6d** e **7** foram adicionados ao meio de reação

juntamente com o catalisador ANO e deixados reagir por 0,5 h à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se o β -nitroestireno **9a** ao recipiente de reação e a temperatura foi aumentada para 70 °C (banho de óleo). A mistura resultante foi mantida sob agitação constante durante 24 horas, proporcionando o produto **10a** com 58% de rendimento. Quando a reação foi realizada na ausência de ANO, utilizando o primeiro procedimento (multicomponente), o produto **10a** foi isolado em apenas 35%, reduzindo drasticamente a eficiência desta reação.

Uma vez adquiridos alguns conhecimentos sobre a preparação do produto **10a**, foi utilizado o protocolo *one factor at a time* (OFAT)¹⁵⁰ para avaliar duas variáveis, a estequiometria e o solvente, empregando uma quantidade catalítica de 20 mol% de ANO, por 24 horas, a 70 °C (Tabela 3). Este estudo contou com a colaboração do Prof. Márcio S. Silva da UFPel. Para isso, inicialmente fixou-se EtOH (1 mL) como solvente e a estequiometria dos reagentes foi avaliada. Como pode ser visto na Tabela 3, foi necessário um excesso da *p*-metoxianilina e da hexano-2,5-diona para aumentar o rendimento reacional (Tabela 3, linhas 1-4). Posteriormente, o papel do solvente foi avaliado empregando a melhor estequiometria (Tabela 3, linha 3). Os solventes H₂O, MeCN, tolueno e AcOEt não demonstraram qualquer melhoria no rendimento do produto obtido (Tabela 3, linhas 5-8).

Tabela 3. Otimização de reação pelo protocolo OFAT.^a



	6d (mmol)	7a (mmol)	9a (mmol)	Solvente	Rend. de 10a (%) ^b
1	0,3	0,3	0,3	EtOH	53
2	0,3	0,3	0,6	EtOH	55
3	0,6	0,6	0,3	EtOH	84
4	0,45	0,45	0,3	EtOH	64
5	0,6	0,6	0,3	H ₂ O	32
6	0,6	0,6	0,3	MeCN	36
7	0,6	0,6	0,3	Tolueno	57
8	0,6	0,6	0,3	AcOEt	14

^a Condições reacionais: Uma mistura de 4-anisidina (**6d**), hexano-2,5-diona (**7**), β -nitroestireno (**9a**) e ANO (20 mol%) em 1 mL de solvente foi agitada a 70 °C. ^b Os produtos isolados foram obtidos após purificação por cromatografia em coluna.

Com base nesses resultados (Tabela 3), decidiu-se utilizar a abordagem de planejamento de experimento (DoE) para avaliar a melhor quantidade de catalisador

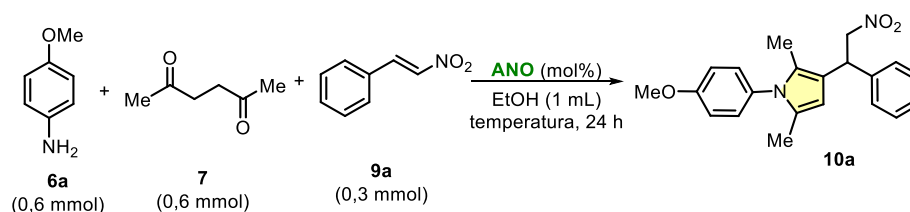
e o efeito da temperatura no desempenho da reação. O DoE é uma ferramenta estatística consolidada para identificar parâmetros críticos (triagem), otimizar processos químicos e identificar regiões operacionais robustas.¹⁵⁰ Nos últimos anos, o DoE tem sido usado para diversas aplicações,¹⁵¹ principalmente na preparação de ingredientes farmacêuticos ativos.¹⁵² Nesse sentido, foi realizado um planejamento fatorial completo em três níveis com dois fatores (Tabela 4), utilizando o *software* Statistica 7.0® para análise dos resultados.

Tabela 4. Planejamento de otimização de reação.^a

	Fatores	Variáveis	Unidade	Níveis (alto, médio e baixo)		
Entrada	X ₁	Quantia	mol %	1	10	20
	X ₂	Quantia	°C	25	50	70
Saída	Y ₁	Rendimento	%	Máximo		

^a As reações foram realizadas em ordem aleatória, e a variável de resposta foi medida (rendimento isolado) para cada reação.

Tabela 5. Otimização de reação pelo planejamento DoE.^a



	ANO (mol%)	Temperatura (°C)	Rend. de 10a (%) ^b
1	20	70	84
2	20	50	68
3	20	25	31
4	10	70	81
5	10	50	49
6	10	25	29
7	1	70	81
8	1	50	47
9	1	25	14

^a Condições de reação: 4-anisidina **6a** (0,6 mmol), hexano-2,5-diona **7a** (0,6 mmol), β -nitroestireno **9a** (0,3 mmol), ANO (mol%) e EtOH (1 mL). ^b Os rendimentos isolados foram determinados após cromatografia em coluna.

Tabela 6. Análise de otimização de reação.

Fator	Coefficientes de regressão	F	P
Quantidade de ANO (L)	289,386	7,0464	0,076697
Quantidade de ANO (Q)	1,1301	0,0317	0,870057
Temperatura (L)	4909,10	119,5347	0,001638
Temperatura (Q)	6,831	0,1663	0,710760
Interação de efeitos (L por L)	41,239	1,0042	0,3990144
Erro	41,068	---	---

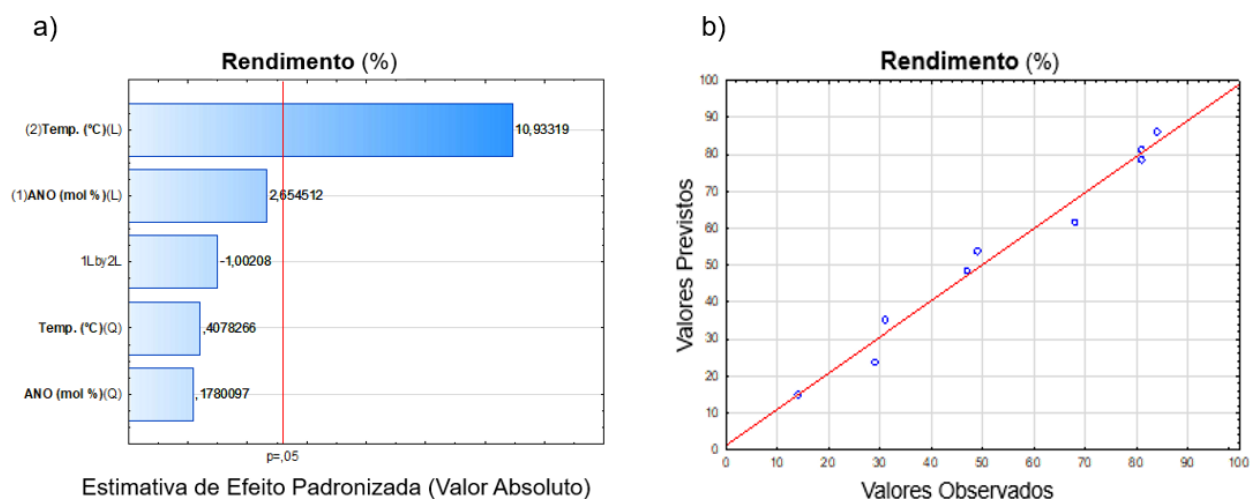


Figura 17. a) Diagrama de Pareto dos efeitos; b) Rendimentos reacionais previstos.

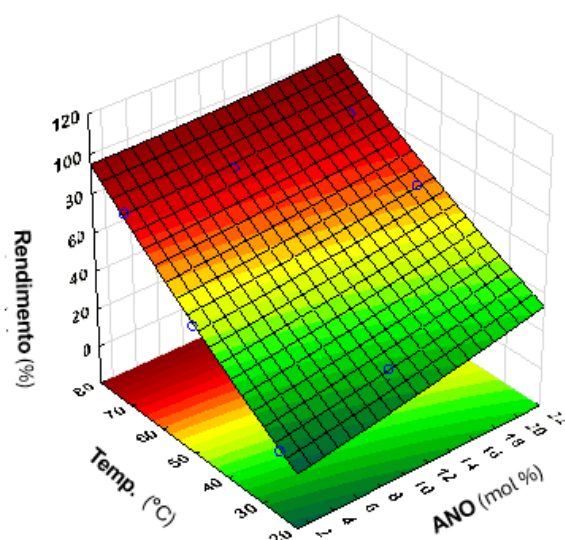
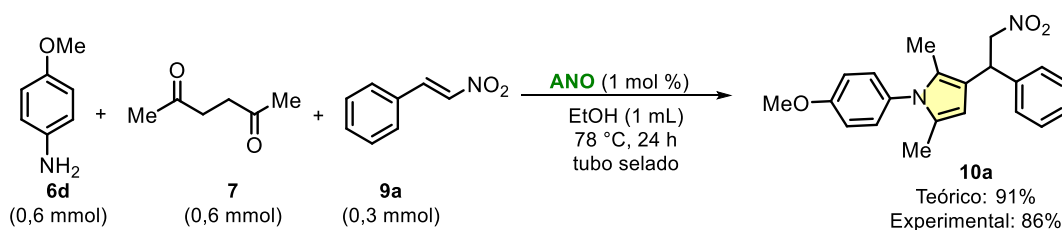


Figura 18. Gráfico de superfície da otimização da reação pelo DoE.

De acordo com os resultados do DoE (Tabela 5), embora a quantidade de ANO afete o desempenho da reação, a temperatura é o parâmetro crítico (Tabela 6), e nenhuma interação significativa entre os fatores foi observada (Figura 17a). O comportamento da reação pode ser visualizado no gráfico de superfície (Figura 18), no qual a região operacional robusta está destacada em vermelho. O gráfico de superfície também fornece um modelo matemático que descreve o comportamento linear dos fatores, enfatizando a temperatura como fator principal. Além desse comportamento, com base no modelo matemático (Figura 17b), é possível prever os fatores (quantidade de catalisador e temperatura) nos quais pode ser obtido o maior rendimento. Usando este modelo, um rendimento de 91% (rendimento teórico) pode ser alcançado empregando 1 mol% de ANO a 78 °C. Aumentar a quantidade de ANO para 5 ou 10 mol% não aumentaria o rendimento consideravelmente (rendimentos de 92% e 93%, respectivamente). Assim, foi realizado um experimento utilizando 1 mol% de ANO a 78 °C, e o produto **10a** foi isolado com 86% de rendimento após 24 horas de reação, o que foi definida como a melhor condição reacional (Esquema 81).



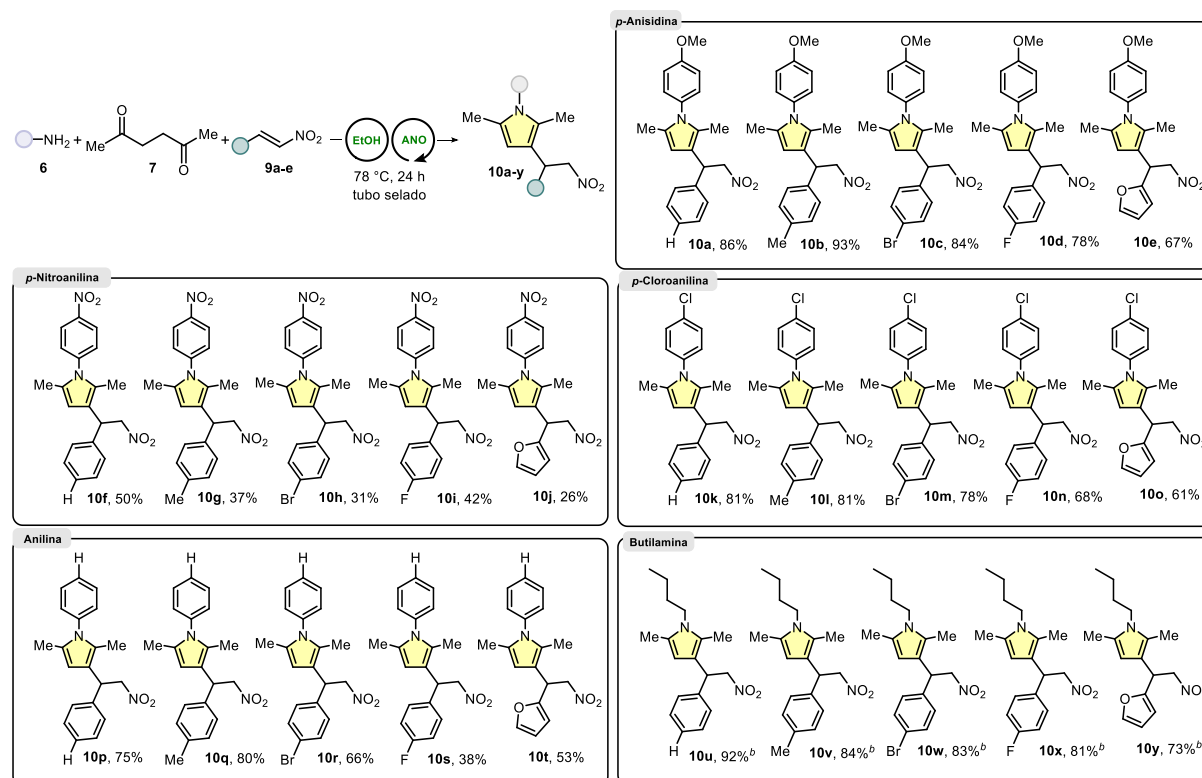
Esquema 81. Experimento utilizando a melhor condição de reação: Rendimento de **10a** teórico e experimental.

Definida a melhor condição de reação, foram avaliados o escopo e as limitações da mesma (Esquema 82). Uma série de pirróis nitroalquil substituídos **10** foram sintetizados pela combinação entre a hexano-2,5-diona **7**, diferentes aminas **6** e β -nitroalcenos funcionalizados **9**. Primeiramente, a hexano-2,5-diona e a 4-anisidina reagiram com o 4-metil- (**9b**), 4-bromo- (**9c**) e 4-fluor- β -nitroestirenos (**9d**) e com o (E)-2-(2-nitrovinil)furano (**9e**). Os rendimentos dos respectivos produtos **10b-10e** variaram de bons a excelentes (67-93%), sendo o derivado de 4-metil-nitroestireno **10b** obtido com maior rendimento, enquanto o furanil-substituído **10e** foi isolado com 67% de rendimento. Portanto, nesses resultados não é observada uma relação óbvia entre a densidade eletrônica do anel aromático *para*-substituído e a reatividade do β -nitroestireno na reação com a 4-anisidina.

Para observar o efeito dos substituintes no anel aromático da anilina no desempenho da reação, reagiu-se a 4-nitroanilina e a hexano-2,5-diona com os β -

nitroalcenos **9a-e**. Conforme observado no Esquema 82, os produtos **10f-j** foram obtidos com rendimentos inferiores aos obtidos quando a 4-anisidina foi utilizada. Isso pode ser atribuído à diminuição da nucleofilicidade do intermediário pirrol, devido à presença do grupo fortemente retirador de elétrons (NO₂). Conforme observado na primeira série (**10a-e**), o (*E*)-2-(2-nitrovinil)furano **9e** foi o menos reativo entre os nitroalcenos, proporcionando apenas 26% de rendimento do respectivo pirrol **10j**. O β -nitroestireno não substituído **9a** proporcionou o melhor resultado, formando o respectivo produto **10f** com 50% de rendimento. O composto **10i**, derivado do 4-fluoro- β -nitroestireno **9d**, foi menos afetado pela baixa reatividade da 4-nitroanilina, muito provavelmente devido à sua maior eletrofilicidade, sendo obtido com rendimento de 42% (Esquema 82).

Esquema 82. Escopo reacional para a síntese dos compostos **10a-y**.^a



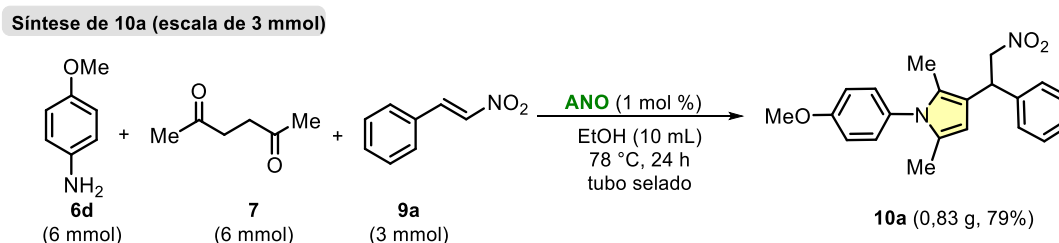
^a Condições racionais: Uma mistura da anilina **6** (0,6 mmol), hexano-2,5-diona **7** (0,6 mmol), nitroalceno **9** e ANO (1 mol%) em EtOH (1.0 mL) foi agitada a 78 °C. Os rendimentos isolados foram determinados após purificação por cromatografia em coluna. ^b Reação *one-pot* em duas etapas: primeiro, uma mistura da butilamina (0,6 mmol), hexano-2,5-diona **7** (0,6 mmol), e ANO (1 mol%) em EtOH (1 mL) foi agitada a 78 °C por 15 h. Após, o nitroalceno **9** (0,3 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por mais 24 h a 78 °C.

Posteriormente, a 4-cloroanilina foi utilizada como anilina de partida na reação com a hexano-2,5-diona **7** e os β -nitroalcenos **9a-e**. Os respectivos produtos **10k-10o** foram obtidos com rendimentos superiores aos de **10f-j**, mas ligeiramente inferiores aos obtidos a partir da 4-anisidina. Neste caso, foi observada reatividade semelhante entre os β -nitroestirenos funcionalizados **9a-c** (rendimento de **10k-m** entre 78% e

81%), enquanto **10n** e **10o** foram obtidos com rendimentos de 68% e 61% utilizando **9d** e **9e**, respectivamente. Diferentemente, quando a anilina não substituída foi utilizada, os respectivos produtos **10p-t** foram obtidos com maior diferença entre os rendimentos, variando de 38% para o **10s** (derivado de 4-fluoro- β -nitroestireno **9d**) a 80% para **10q** (derivado de 4-metil- β -nitroestireno **9b**).

Por fim, foi explorada a possibilidade de estender a abordagem à butilamina, para especular se o método é aplicável a alquilaminas, visando preparar os respectivos pirróis **10u-y**. No entanto, a estratégia de reação multicomponente de Paal-Knorr, que foi eficaz para as anilinas aromáticas, não se mostrou eficiente neste caso. Apenas vestígios dos produtos esperados foram detectados. Dessa forma, o desempenho da reação foi avaliado visando a compreensão desses resultados. Durante a reação foi possível observar a formação de novas manchas na placa de cromatografia em camada delgada (CCD), indicando que os materiais de partida estavam participando de reações paralelas, formando produtos não identificáveis. Visando contornar esse problema, foi adotada uma estratégia telescópica, por via *one-pot* em duas etapas. Primeiramente, uma solução da butilamina e da 2,5 hexanodiona em etanol foi agitada por 15 horas a 78 °C na presença de ANO, para formar o intermediário 1-butil-2,5-dimetil-1*H*-pirrói **8r** (ver Esquema 85 para a proposta mecanística). Em seguida, o respectivo β -nitroalceno **9a-e** foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a 78 °C por mais 24 horas. Utilizando esta estratégia, foi possível obter os produtos esperados **10u-y** com rendimentos variando de 73% (**10y**) a 92% (**10u**) (Esquema 82).

Além disso, para demonstrar a utilidade deste protocolo sintético, foi realizado um experimento aumentando a escala da reação em 10 vezes. Como resultado, o produto **10a** foi preparado com um bom rendimento (0,83 g, 79%), sem alterações nas condições experimentais (Esquema 83).

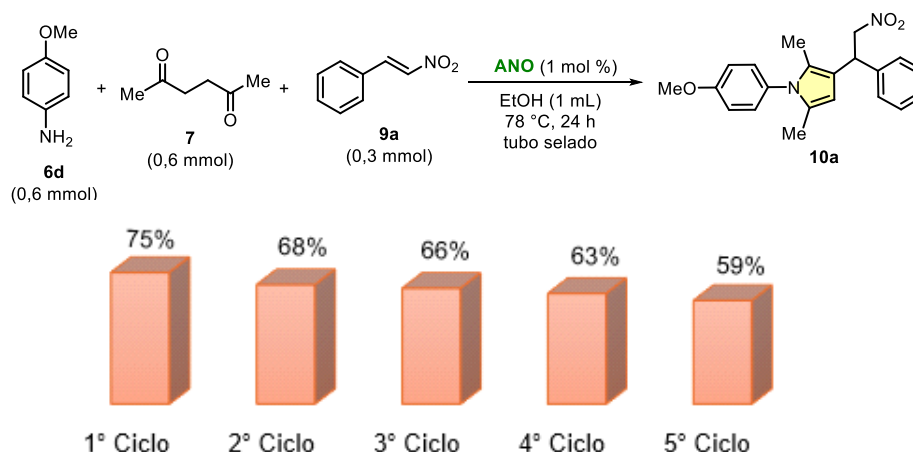


Esquema 83. Experimento de aumento de escala.

A reutilização do ANO como catalisador também foi avaliada na reação para preparar **10a**. Assim, após cada reação, o catalisador foi recuperado por centrifugação, seguido de lavagem com AcOEt para separar a fase orgânica. Após

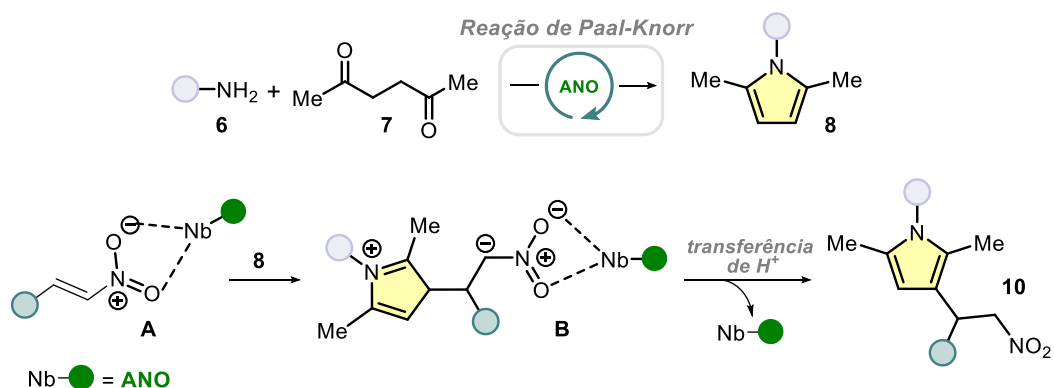
secagem, ele foi utilizado em uma nova reação. O mesmo catalisador foi utilizado em cinco reações adicionais, apresentando rendimento linear decrescente. Como pode ser observado no Esquema 84, o primeiro reaproveitamento diminuiu o rendimento do produto **10a** em 11 pontos percentuais, porém, nos reaproveitamentos seguintes, a diminuição foi menos pronunciada. Este estudo de reutilização indica que o ANO possui uma boa estabilidade catalítica para este protocolo sintético.

Reuso do catalisador



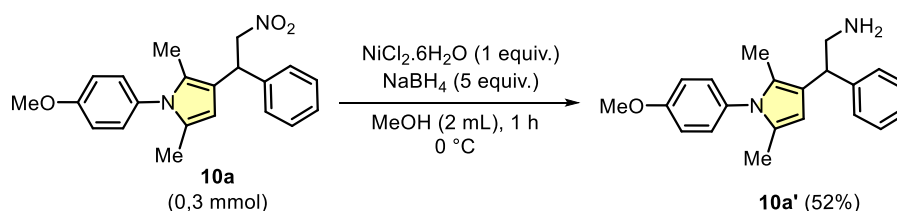
Esquema 84. Estudo de reuso do catalisador.

No mecanismo reacional proposto, acredita-se que esta reação multicomponente envolve primeiramente a reação de Paal-Knorr catalisada por ANO entre a amina **6** e a hexano-2,5-diona **7**, levando ao intermediário pirrol **8**, como demonstrado no trabalho anterior (Esquema 80).¹⁴⁷ Concomitantemente, o ANO ativa o β -nitroestireno **9**, produzindo o intermediário **A**, um complexo. Então, o β -nitroestireno ativado **A** sofre um ataque nucleofílico do intermediário pirrólico **8**, através de uma reação de Friedel-Crafts, formando o intermediário zwitteriônico **B**.¹⁴⁵ Finalmente, a etapa de transferência de prótons, seguida de uma dissociação leva ao produto **10** (Esquema 85).



Esquema 85. Mecanismo proposto.

As aminas representam um grupo funcional presente em muitos produtos comercializados nas áreas química, agroquímica e farmacêutica.¹⁵³ Além disso, as aminas também são altamente versáteis, e podem ser facilmente funcionalizadas e convertidas em outras funções orgânicas e/ou blocos de construção de interesse. Dentre as diferentes estratégias para acessar essa classe de compostos, a redução de nitrocompostos é uma estratégia muito útil e amplamente utilizada.¹⁵⁴ A viabilidade dessa transformação foi comprovada na síntese da amina **10a'**, obtida com 52% de rendimento a partir da redução do composto **10a** (Esquema 86).^{155,156} A possibilidade de sintetizar um pirrol funcionalizado com um grupamento amina em apenas duas etapas, utilizando materiais de partida amplamente disponíveis, é uma clara demonstração da eficácia e utilidade do protocolo apresentado.



Esquema 86. Redução do produto **10a** para obter a amina primária funcionalizada **10a'**.

Todos os compostos sintetizados neste trabalho foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e espectroscopia de massas de alta resolução (EMAR). Dentre as moléculas sintetizadas e caracterizadas, optou-se por fazer a discussão dos espectros de RMN da molécula **10w**. Assim, no espectro de RMN de ^1H , mais especificamente na porção alifática da molécula, da região de campo alto para baixo, são observados dois simpletos próximos, cada um com integral reativa a três hidrogênios, em $\delta = 1,82$ ppm e $1,87$ ppm, referentes aos hidrogênios das metilas **4** e **5**. Com deslocamento químico de $3,75$ ppm tem-se outro simpleto, na região característica dos hidrogênios da metoxila (**1**). Ainda na região dos hidrogênios ligados à cadeia alifática, com um deslocamento químico de $\delta = 4,66$ - $4,62$ ppm há um multipletto com integral relativa a um hidrogênio, e na sequência observa-se outro multipletto, com deslocamento químico de $\delta = 4,80$ - $4,71$ ppm e integral relativa a dois hidrogênios. Esses sinais podem ser atribuídos ao hidrogênio H-**7** e aos hidrogênios H-**8**. Na região correspondente à parte aromática da molécula, o simpleto com integral relativa a um hidrogênio em $\delta = 5,72$ ppm se refere ao único hidrogênio ligado ao pirrol (H-**6**). Na sequência, há quatro dupletos com integrais relativas a dois hidrogênios cada, relacionados aos quatro hidrogênios restantes da porção aromática. Com deslocamentos químicos de $\delta = 6,85$ e $6,97$ ppm, tem-se dois dupletos que

acoplam entre si, com $J = 8,2$ Hz. Com deslocamento químico de $\delta = 7,12$ e $7,35$ ppm há os outros dois dupletos, que também acoplam entre si, com $J = 7,8$ Hz. Esses quatro dupletos são referentes aos hidrogênios **2/2'**, **3/3'**, **9/9'** e **10/10'**.

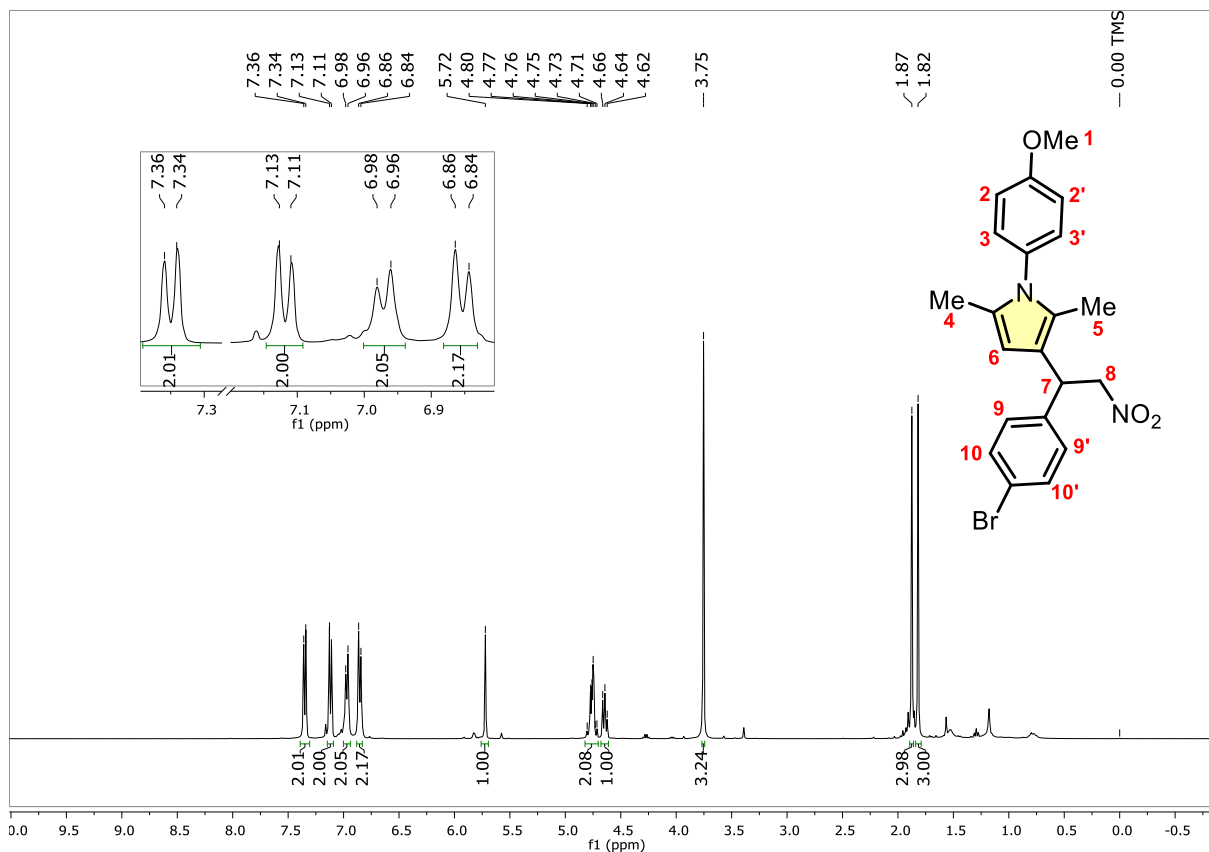


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10c**.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do produto **10c** é possível verificar 17 sinais, relativos aos 21 carbonos da molécula, uma vez que há um plano de simetria nos anéis oriundos da 4-anisidina e do 4-bromonitroestireno. Dessa forma, analisando os carbonos de grupos alifáticos, é possível atribuir, na região de campo alto do espectro, em $\delta = 10,8$ e $12,9$ ppm sinais característicos de carbono CH_3 , referentes aos carbonos **8** e **9**. Com um deslocamento químico de $\delta = 41,4$ ppm aparece o sinal do carbono assimétrico da molécula (**12**). Já em $\delta = 55,6$ ppm, o sinal é atribuído ao carbono da metoxila (**1**). Por fim, finalizando os carbonos dos grupos alifáticos, em $\delta = 80,1$ ppm há o sinal relativo ao carbono CH_2 , ligado ao grupo NO_2 (**13**). Já na descrição dos carbonos da porção aromática, o sinal em $\delta = 103,8$ ppm é referente ao C-**10**, único carbono terciário do anel pirrólico. Posteriormente, entre os carbonos quaternários temos 7 sinais, dos quais pode-se atribuir especialmente o **2**, em $159,12$ ppm, desblindado devido à eletronegatividade do átomo de oxigênio diretamente ligado a ele. Os demais carbonos quaternários, **5**, **6**, **7**, **11**, **14** e **17** são os sinais de

menor intensidade na região aromática, apresentando deslocamentos químicos de $\delta = 115,8$; $121,0$; $125,8$; $129,0$; $131,3$ e $140,0$ ppm. Ainda, o sinal de intensidade elevada em $\delta = 114,4$ ppm pode ser atribuído aos carbonos **3** e **3'** devido à blindagem por conta do efeito de ressonância da metoxila em posição *orto* no anel aromático. Da mesma maneira, pode-se atribuir o sinal de elevada intensidade mais desblindado, em $\delta = 132,0$ ppm, aos carbonos **4** e **4'**, devido ao mesmo efeito de mesomeria, apresentando menor efeito doador na posição *meta* em comparação ao efeito na posição *orto*. Por fim, os dois sinais com intensidade elevada e com deslocamentos químicos similares, em $\delta = 129,35$ e $\delta = 129,43$ ppm podem ser atribuídos aos carbonos **15/15'** e **16/16'**.

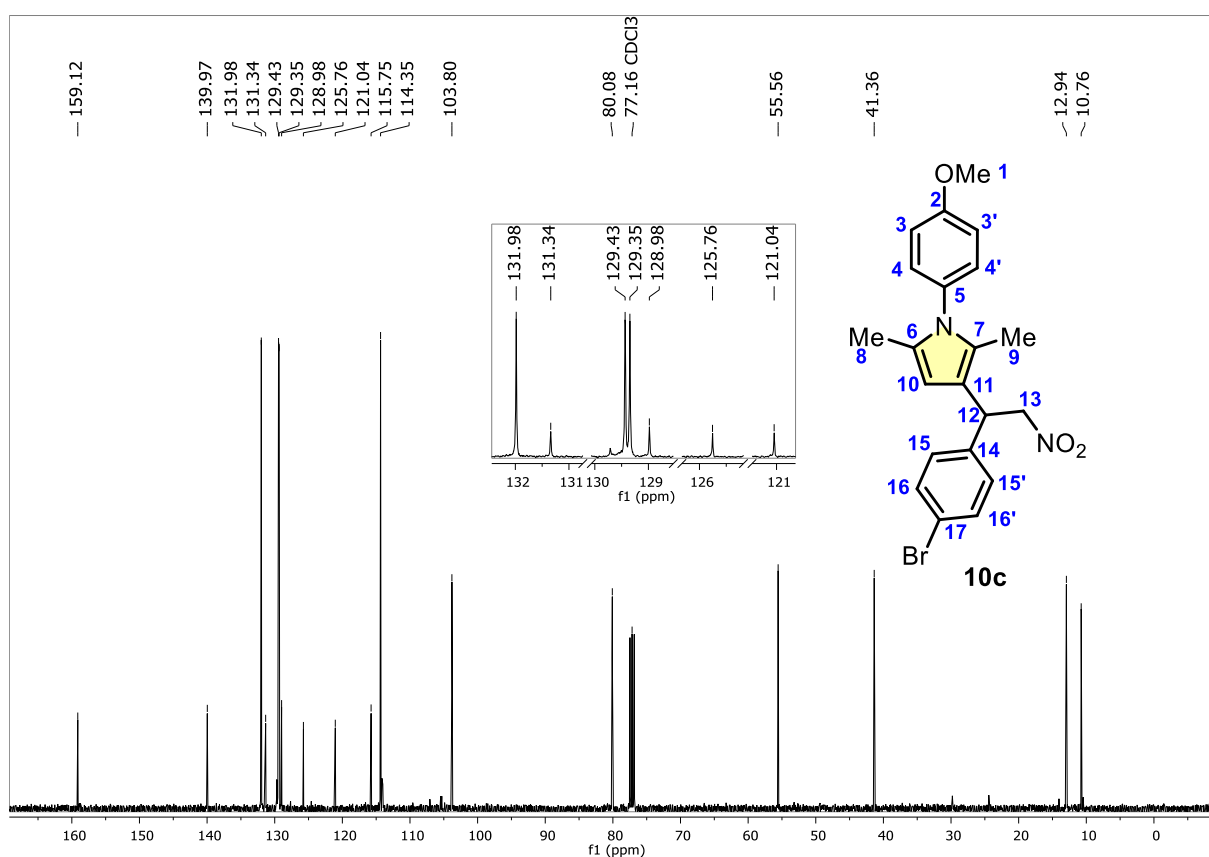


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10c**.

Com base nisso, foi possível, pela primeira vez, investigar a aplicação do ANO em reações multicomponentes, permitindo a síntese de vinte e cinco pirróis 3-nitroalquil-*N*-substituídos, os quais ainda não haviam sido reportados na literatura. O protocolo desenvolvido demonstrou excelente tolerância à presença de substituintes nos substratos, resultando na obtenção dos produtos com rendimentos que variaram de moderados a excelentes. Além disso, o método apresenta várias características alinhadas aos princípios da Química Verde, como:

- A adoção de uma estratégia multicomponente que elimina a necessidade de etapas adicionais de separação e purificação.
- O uso de um catalisador barato, abundante e não tóxico.
- A possibilidade de reutilizar o catalisador até cinco vezes, evidenciando sua robustez para esse tipo de sistema.
- A utilização de etanol como solvente verde, promovendo um ambiente de reação sustentável.

Essas características representam avanços significativos na síntese de pirróis nitro-funcionalizados, oferecendo uma abordagem inovadora e eficiente para a preparação desses compostos. Além disso, a capacidade de reduzir o grupo nitro a uma amina, uma transformação de grande interesse industrial, é relevante, pois amplia as aplicações práticas e comerciais dos produtos obtidos. Por último, o método desenvolvido abre novas perspectivas para a aplicação do ANO como catalisador, evidenciando seu potencial em síntese orgânica.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os trabalhos desenvolvidos e apresentados nesta tese representam avanços significativos na síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados. Tratam-se de novas alternativas catalíticas que não apenas ampliam a variedade de compostos disponíveis, mas também promovem práticas mais sustentáveis. Esses avanços estão alinhados com os princípios da Química Verde, evidenciando a dedicação na busca por métodos mais ecológicos e eficientes.

Em suma, o primeiro estudo introduziu uma abordagem inovadora ao utilizar o complexo TBA(FeCl₃Br), gerado *in situ*, como fotocatalisador para a oxidação seletiva de álcoois primários a aldeídos. Este método possibilitou a síntese eficiente de 19 benzocalcogenazóis (17 benzotiazóis e 2 benzosselenazóis) e 15 quinazolinonas, demonstrando rendimentos que variaram de moderados a excelentes. A utilização de luz visível como fonte de irradiação representa um avanço que aborda um princípio importante da química verde, que é a eficiência energética, reduzindo a necessidade de abordagens por via térmica.

O segundo trabalho destacou o uso do oxalato amoniacal de nióbio (ANO) como catalisador na reação de Paal-Knorr para a síntese de 25 pirróis *N*-substituídos à temperatura ambiente. Ainda, a adaptação do método para um sistema de fluxo contínuo salientou a flexibilidade e a aplicabilidade prática do protocolo desenvolvido. Ademais, o método desenvolvido mostra a eficiência do ANO como catalisador em reações de síntese orgânica e sua alta estabilidade, podendo ser reutilizado em condições de batelada e fluxo contínuo.

O terceiro estudo demonstrou a primeira aplicação do ANO em reações do tipo multicomponente para a síntese de pirróis 3-nitroalquil-*N*-substituídos, resultando em 25 compostos inéditos. A metodologia desenvolvida mostrou-se eficaz e evidenciou a possibilidade de reutilização do catalisador. A redução eficiente do grupo nitro a uma amina primária, um grupo funcional de bastante interesse químico e farmacológico, reforça a versatilidade e a eficácia da abordagem.

De forma satisfatória, a relevância científica e o impacto das pesquisas realizadas foram reconhecidos, resultando até o momento na publicação de dois dos trabalhos em periódicos de prestígio na área de síntese orgânica.^{146,147} Portanto, em resumo, os resultados obtidos avançam o conhecimento sobre a síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados e destacam a importância de métodos catalíticos sustentáveis, abrindo possibilidade para novas abordagens sintéticas e futuras explorações na área.

Durante o período de doutorado, uma série de experiências enriquecedoras foram vividas, que incluíram a operação de equipamentos de análise orgânica (RMN e CG-EM), participação em congressos científicos, tanto nacionais quanto internacionais, e diversas colaborações com colegas, grupos de pesquisa e universidades. Alguns desses trabalhos também resultaram em publicações em importantes periódicos, enquanto outros ainda estão em andamento. Portanto, a combinação dos esforços empreendidos e das experiências acumuladas ao longo dos quatro anos de doutorado não apenas contribuiu de maneira significativa para minha formação acadêmica, mas também teve um impacto importante para o meu crescimento pessoal.

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste capítulo, serão apresentados os equipamentos e métodos de análise utilizados. Ainda serão descritos os procedimentos de preparação de todos os compostos abordados na seção de resultados.

5.1. Equipamentos e Métodos de Análise

5.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As reações foram monitoradas por CCD realizada em gel de sílica Merk (60 F254) obtidas de fontes comerciais (Sílica G/UV254 0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, iodo, e solução ácida de vanilina.

5.1.2. Cromatografia em Coluna (CC)

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com as polaridades dos produtos obtidos.

5.1.3. Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massa (CG-EM)

Os dados de massa de baixa resolução foram medidos em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massa (CG-EM) 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. Espectrometria de Massa de Alta Resolução (EMAR)

Os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram realizados em um espectrômetro HESI Quadrupole-Orbitrap (Q extractive focus, Thermo Scientific) equipado com uma fonte APCI operando em modo positivo. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila e analisadas por infusão direta a uma taxa de fluxo constante. Os parâmetros de aquisição foram: Tipo de varredura Full MS; resolução 70000; polaridade positiva. Condições de ionização HESI: Gás de cobertura 20; gás auxiliar 10; tensão de spray 2,8 kV; temperatura do capilar 300 °C. Os dados da razão massa-carga (m/z) foram processados e analisados usando softwares Bruker Daltonics: Compass Data Analysis e Isotope Pattern.

5.1.5. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) foram obtidos em um Bruker Avance III HD 400 MHz, utilizando uma sonda de banda larga direta a 400 MHz. Os espectros foram registrados em soluções de CDCl_3 ou

DMSO-*d*6. Os deslocamentos químicos são relatados em ppm, referenciados ao tetrametilsilano (TMS) (0,00 ppm) ou DMSO-*d*6 (2,50 ppm) como padrão interno. As constantes de acoplamento (*J*) são relatadas em Hertz. As abreviações para denotar a multiplicidade de um sinal específico são: s (simpleto), d (duplete), dd (duplete de duplete), t (triplete), q (quarteto), quint (quinteto), sext (sexteto), td (triplete de duplete) e m (multiplete). Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN de ¹³C NMR) foram obtidos em um Bruker Avance III HD 400 MHz, utilizando uma sonda de banda larga direta a 100 MHz. Os deslocamentos químicos são relatados em ppm, referenciados ao pico do solvente de CDCl₃ (δ 77,16 ppm) ou DMSO-*d*6 (δ 39,52 ppm).

5.1.6. Ponto de Fusão (P. F.)

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PDF III com precisão de 0,1 °C.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Complexo TBA(FeCl₃Br) como fotocatalisador na ativação da ligação C(sp³)-H em álcoois para a síntese de heterociclos nitrogenados

5.2.1.1. Procedimento geral para a síntese de benzocalcogenazóis 2-substituídos 3a-3y

Em um tubo de ensaio foram adicionados o derivado bis(*o*-aminofenil) dicalcogeneto **2** (0,25 mmol), a fonte de álcool **1** (2 mmol), brometo de tetrabutilamônio (TBAB, 0,024 g, 15 mol%), FeCl₃ (0,012 g, 15 mol%, previamente diluído em MeCN, concentração: 1 mmol/mL) e MeCN (2 mL). A mistura resultante foi agitada vigorosamente por 16 h sob irradiação de LED azul (50 W). Após esse tempo, a lâmpada de LED foi desligada e uma solução saturada de bissulfito de sódio (2 mL) e acetato de etila (2 mL) foram adicionados ao sistema, sendo a solução resultante adicionalmente agitada por 30 minutos. A mistura foi vertida em uma solução saturada de bissulfito de sódio (20 mL), extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), seca com MgSO₄ e concentrada em um evaporador rotativo seguido por uma bomba de vácuo. Finalmente, o bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando uma mistura de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente.

5.2.1.2. Procedimento geral para a síntese de quinazolinonas 2-substituídas 5a-5p

Em um tubo de ensaio foram adicionados a antranilamida **4** (0,25 mmol), a fonte de álcool **1** (1 mmol), brometo de tetrabutilamônio (TBAB, 0,012 g, 15 mol%), FeCl₃ (0,006 g, 15 mol%, previamente diluído em MeCN, concentração: 1 mmol/mL) e MeCN (2 mL). A mistura resultante foi agitada vigorosamente por 16 h sob irradiação de LED azul (50 W). Após esse tempo, a lâmpada de LED foi desligada e uma solução saturada de bissulfito de sódio (2 mL) e acetato de etila (2 mL) foram adicionados ao sistema, sendo a solução resultante adicionalmente agitada por 30 minutos. A mistura foi vertida em uma solução saturada de bissulfito de sódio (20 mL), extraída com acetato de etila (3x 10 mL), seca com MgSO₄ e concentrada em um evaporador rotativo seguido por uma bomba de vácuo. Por fim, o bruto foi purificado por lavagens com éter etílico, por precipitação dos produtos desejados **5a-5p**.

5.2.2. Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO) como catalisador eficiente na síntese Paal-Knorr de pirróis N-substituídos

5.2.2.1. Procedimento geral para a síntese de 2,5-dimetilpirróis 8a-8y

Em um tubo de ensaio foram adicionadas quantidades equimolares (0,5 mmol) da amina **6** e hexano-2,5-diona **7**, e EtOH (1,5 mL) como solvente. Na sequência, ANO (0,023 g, 12 mol%) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 30 min. Após esse tempo, a mistura foi concentrada sob vácuo, e o bruto purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando uma mistura de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Alternativamente, o produto bruto pode ser recristalizado a partir de metanol para obter o pirrol **8** puro.

5.2.2.2. Síntese do 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol 8a em condições de fluxo (reação de 2 minutos)

Em uma linha de fluxo, uma solução de hexano-2,5-diona **7** em EtOH (0,67 mmol/mL) foi bombeada através de um misturador T com uma segunda corrente contendo anilina **6a** em EtOH (0,67 mmol/mL) usando bombas Syrris em uma vazão de 0,375 mL/min para ambas as bombas. A corrente combinada então flui através de um reator de leito fixo de inox (volume vazio: 1,5 mL, comprimento: 9,4 cm, diâmetro interno: 4,10 mm) preenchido por catalisador ANO (1,136 g). O reator mencionado foi mantido em temperatura ambiente. Todos os valores de conversão foram calculados

com base no perfil cromatográfico (conversão de 96% para **8a**). Para o teste de reciclabilidade do reator de leito fixo, após cada reação, EtOH foi bombeado através do reator de leito fixo por 10 minutos. Este procedimento foi repetido 6 vezes.

5.2.3. Síntese multicomponente de pirróis 3-nitroaquil-*N*-substituídos catalisada por ANO

5.2.3.1. Procedimento geral para a síntese de 2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-ariletil)-1-aril-pirróis 10a-10t

Em um tubo de ensaio foram adicionados o derivado de anilina **6** (0,6 mmol), hexano-2,5-diona **7** (0,068 g, 0,6 mmol), o nitroalceno **9**¹⁵⁷ (0,3 mmol), ANO (1,1 mg, 1 mol%) e EtOH (1 mL). O tubo foi selado, e a mistura resultante foi vigorosamente agitada em um banho de óleo a 78 °C por 24 h. Após esse tempo, a mistura foi concentrada sob vácuo e o bruto purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente.

5.2.3.2. Procedimento geral para a síntese de 2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-ariletil)-1-butil-pirróis 10u-10y

Em um tubo de ensaio foram adicionados butilamina **6r** (0,044 g, 0,6 mmol), hexano-2,5-diona **7** (0,068 g, 0,6 mmol), ANO (1,1 mg, 1 mol%) e EtOH (1 mL). O tubo foi selado, e a mistura foi vigorosamente agitada em um banho de óleo a 78 °C por 15 h. Após esse tempo, o nitroalceno **9**¹⁵⁷ (0,3 mmol) foi adicionado, o tubo foi selado novamente, e a mistura resultante foi agitada na mesma temperatura por mais 24 h. Então, o bruto foi concentrado sob vácuo e purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente.

5.2.3.3. Procedimento para a síntese de 2-(1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-feniletan-1-amina 10a'

Em um tubo de ensaio foram adicionados 1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-pirrol **10a** (0,105 g, 0,3 mmol), NiCl₂·6H₂O (0,071 g, 1 equiv.) e metanol (2 mL). Posteriormente, NaBH₄ (0,057 g, 5 equiv.) foi adicionado lentamente a 0 °C (banho de gelo). A mistura foi vigorosamente agitada por 1 hora. Em seguida, a mistura foi recebida em uma solução saturada de cloreto de amônio (20 mL), extraída com acetato de etila (3x 10 mL), seca com MgSO₄ e concentrada em um evaporador rotativo seguido por uma bomba de vácuo. Finalmente, o bruto foi

purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando uma mistura de acetato de etila/MeOH (90:10)/(85:15) como eluente.

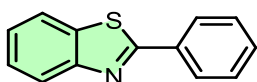
5.2.3.4. Otimização de Reação: Planejamento de Experimentos

Para avaliar os parâmetros de influência em diferentes condições, bem como interpretar os resultados de forma confiável, uma caixa de ferramentas estatísticas de planejamento de experimentos foi aplicada. A ideia principal deste planejamento de experimentos (DoE) é acessar a quantidade máxima de informações de um determinado conjunto de condições de reação e entender a correlação entre os parâmetros avaliados. Assim, um planejamento fatorial foi proposto, onde a quantidade de catalisador e os fatores de temperatura foram definidos em três níveis distintos, resultando em nove reações (Fatores de Nível = número de reações, $3^2 = 9$).

6. DADOS ESPECTRAIS

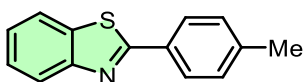
6. DADOS ESPECTRAIS

2-fenilbenzo[d]tiazol (**3a**)¹⁵⁸



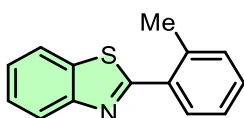
Rendimento: 0,074 g (70%); sólido branco, P. F.: 112-114 °C; Lit.¹⁵⁸: 115 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02–7,99 (m, 3H); 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,42–7,38 (m, 4H); 7,31–7,27 (m, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 168,2; 154,2; 135,2; 133,7; 131,1; 129,1; 127,7; 126,4; 125,3; 123,3; 121,7.

2-(4-tolil)benzo[d]tiazol (**3b**)¹⁵⁸



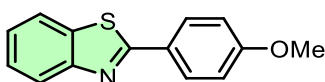
Rendimento: 0,062 g (55%); sólido branco, P. F.: 82-84 °C; Lit.¹⁵⁸: 86 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,77 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,39–7,35 (m, 1H); 7,27–7,24 (m, 1H); 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,31 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 168,4; 154,2; 141,6; 135,0; 131,0; 129,8; 127,6; 126,4; 125,1; 123,1; 121,6; 21,6.

2-(2-tolil)benzo[d]tiazol (**3c**)¹⁵⁹



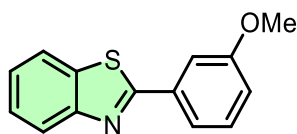
Rendimento: 0,054 g (48%); sólido branco, P. F.: 55-57 °C; Lit.¹⁵⁹: 56 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,53–7,48 (m, 1H); 7,42–7,30 (m, 4H); 2,66 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 168,1; 153,9; 137,4; 135,7; 133,2; 131,7; 130,7; 130,1; 126,3; 126,2; 125,2; 123,5; 121,5; 21,5.

2-(4-metoxifenil)benzo[d]tiazol (**3d**)¹⁵⁸



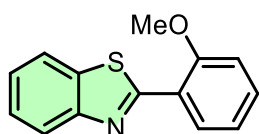
Rendimento: 0,054 g (45%); sólido branco, P. F.: 124-126 °C; Lit.¹⁵⁸: 134 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98–7,96 (m, 3H); 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,42–7,38 (m, 1H); 7,31–7,26 (m, 1H); 6,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 168,1; 162,1; 154,2; 134,9; 129,3; 126,4; 125,0; 122,9; 121,7; 114,5; 55,6.

2-(3-metoxifenil)benzo[d]tiazol (**3e**)¹⁵⁸



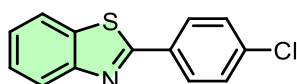
Rendimento: 0,048 g (40%); sólido branco, P. F.: 82-84 °C; Lit.¹⁵⁸: 82 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,59–7,54 (m, 2H); 7,42–7,38 (m, 1H); 7,32–7,27 (m, 2H); 6,95 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 168,1; 160,2; 154,2; 135,2; 135,0; 130,2; 126,4; 125,4; 123,4; 121,7; 120,4; 117,5; 112,2; 55,6.

2-(2-metoxifenil)benzo[d]tiazol (**3f**)¹⁵⁸



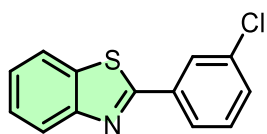
Rendimento: 0,051 g (42%); sólido branco, P. F.: 104-106 °C; Lit.¹⁵⁸: 108 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H); 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,50–7,44 (m, 2H); 7,39–7,35 (m, 1H); 7,15–7,11 (m, 1H); 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,05 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 163,3; 157,4; 152,3; 136,2; 131,9; 129,7; 126,0; 124,7; 122,9; 122,4; 121,33; 121,31; 111,8; 55,8.

2-(4-clorofenil)benzo[d]tiazol (**3g**)¹⁵⁸



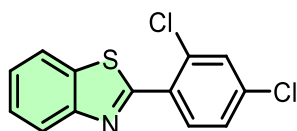
Rendimento: 0,066 g (54%); sólido branco, P. F.: 112-114 °C; Lit.¹⁵⁸: 112 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,38–7,34 (m, 1H); 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,26–7,22 (m, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 166,6; 154,1; 137,0; 135,1; 132,1; 129,3; 128,7; 126,5; 125,4; 123,4; 121,7.

2-(3-clorofenil)benzo[d]tiazol (**3h**)¹⁵⁸



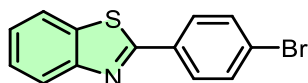
Rendimento: 0,066 g (54%); sólido branco, P. F.: 93-95 °C; Lit.¹⁵⁸: 96 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05–8,00 (m, 2H); 7,88–7,83 (m, 2H); 7,46–7,32 (m, 4H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 166,4; 154,1; 135,3; 131,0; 130,4; 129,2; 127,7; 127,6; 126,7; 125,8; 125,7; 123,6; 121,8.

2-(2,4-diclorofenil)benzo[d]tiazol (**3i**)¹⁶⁰



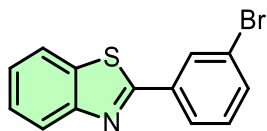
Rendimento: 0,046 g (33%); sólido branco, P. F.: 144-146 °C; Lit.¹⁶⁰: 140-143 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,53–7,49 (m, 2H); 7,43–7,39 (m, 1H); 7,35 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 163,0; 152,4; 136,7; 136,2; 133,4; 132,6; 130,9; 130,7; 127,7; 126,6; 125,7; 123,6; 121,5.

2-(4-bromofenil)benzo[d]tiazol (**3j**)¹⁵⁸



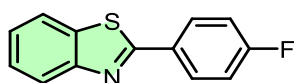
Rendimento: 0,084 g (58%); sólido branco, P. F.: 127-129 °C; Lit.¹⁵⁸: 132 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,51–7,47 (m, 1H); 7,41–7,37 (m, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 166,8; 154,2; 135,2; 132,7; 132,4; 129,0; 126,6; 125,58; 125,55; 123,4; 121,8.

2-(3-bromofenil)benzo[d]tiazol (**3k**)¹⁵⁸



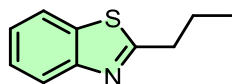
Rendimento: 0,078 g (54%); sólido branco, P. F.: 89-91 °C; Lit.¹⁵⁸: 88 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16–8,15 (m, 1H); 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,41–7,37 (m, 1H); 7,31–7,20 (m, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 166,2; 154,0; 135,5; 135,1; 133,8; 130,6; 130,3; 126,6; 126,2; 125,7; 123,5; 123,3; 121,8.

2-(4-fluorofenil)benzo[d]tiazol (**3l**)¹⁵⁸



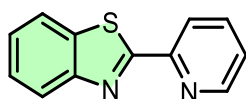
Rendimento: 0,024 g (21%); sólido branco, P. F.: 99-101 °C; Lit.¹⁵⁸: 101 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10–8,05 (m, 3H); 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,51–7,48 (m, 1H); 7,41–7,37 (m, 1H); 7,21–7,16 (m, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 166,9; 164,6 (d, *J* = 251,9 Hz); 154,2; 135,2; 130,1 (d, *J* = 3,2 Hz); 129,7 (d, *J* = 8,7 Hz); 126,6; 125,4; 123,3; 121,8; 116,3 (d, *J* = 22,0 Hz).

2-propilbenzo[d]tiazol (**3p**)¹⁶¹



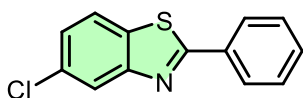
Rendimento: 0,018 g (20%); óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,47–7,43 (m, 1H); 7,37–7,32 (m, 1H); 3,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,92 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 172,4; 153,4; 135,3; 126,0; 124,8; 122,6; 121,6; 36,4; 23,3; 13,9.

2-(piridin-2-il)benzo[d]tiazol (**3q**)¹⁶⁰



Rendimento: 0,034 g (32%) sólido branco, P. F.: 131-133 °C; Lit.¹⁶⁰: 126–129 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 8,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,86–7,82 (m, 1H); 7,53–7,48 (m, 1H); 7,44–7,36 (m, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 169,5; 154,4; 151,5; 149,8; 137,2; 136,2; 126,4; 125,8; 125,4; 123,7; 122,1; 120,9.

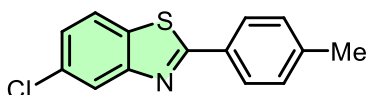
5-cloro-2-fenilbenzo[d]tiazol (**3u**)¹⁶²



Rendimento: 0,070 g (57%); sólido branco, P. F.: 140-142 °C; Lit.¹⁶²: 139–140 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06–8,04 (m, 3H); 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,49–7,47 (m, 3H); 7,33 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 170,0; 155,1; 133,42; 133,35; 132,4; 131,4; 129,2; 127,7; 125,7; 123,1; 122,4.

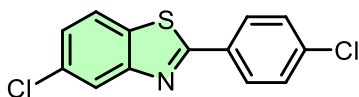
5-cloro-2-(*p*-tolil)benzo[d]tiazol (**3v**)¹⁶²



Rendimento: 0,082 g (63%); sólido branco, P. F.: 134-136 °C; Lit.¹⁶²: 130–131 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,30 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 2,43 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 170,2; 155,2; 142,0; 133,3; 132,4; 130,7; 129,9; 127,7; 125,6; 123,0; 122,4; 21,7.

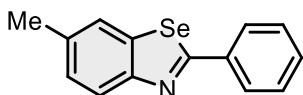
5-cloro-2-(4-clorofenil)benzo[d]tiazol (**3w**)¹⁶²



Rendimento: 0,057 g (41%); sólido branco, P. F.: 152-154 °C; Lit.¹⁶²: 152–153 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H); 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 168,6; 155,0; 137,6; 133,4; 132,6; 131,8; 129,5; 128,8; 126,0; 123,2; 122,4.

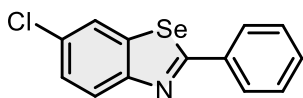
6-metil-2-fenilbenzo[d]selenazol (**3x**)¹⁶³



Rendimento: 0,022 g (16%) sólido branco, P. F.: 109–112 °C; Lit.¹⁶³: 110–111 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95–7,87 (m, 3H); 7,65 (s, 1H); 7,42–7,36 (m, 3H); 7,23–7,19 (m, 1H); 2,39 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 171,4; 154,0; 138,5; 136,4; 135,6; 131,0; 129,2; 128,0; 124,9; 124,4; 21,6. **RMN de ⁷⁷Se** (76 MHz, CDCl₃) δ 610,8.

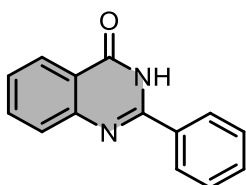
6-cloro-2-fenilbenzo[d]selenazol (**3y**)¹⁶⁴



Rendimento: 0,024 g (16%) sólido branco, P. F.: 134–137 °C; Lit.¹⁶⁴: 136,8–138,9 °C.

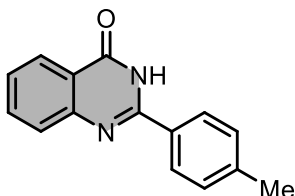
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02–7,95 (m, 3H); 7,92–7,87 (m, 1H); 7,52–7,40 (m, 4H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 173,0; 154,5; 139,5; 135,9; 131,5; 131,3; 129,3; 128,1; 127,3; 125,5; 124,6. **RMN de ⁷⁷Se** (76 MHz, CDCl₃) δ 628,7.

2-fenilquinazolin-4(3H)-ona (**5a**)¹⁶⁵



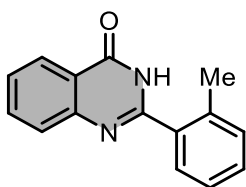
Rendimento: 0,052 g (94%); sólido branco, P. F.: 237-239 °C; Lit.¹⁶⁵: 238–240 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,54 (s, 1H); 8,19–8,15 (m, 3H); 7,86–7,82 (m, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,61–7,51 (m, 4H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,2; 152,3; 148,7; 134,6; 132,7; 131,4; 128,6; 127,7; 127,5; 126,6; 125,8; 121,0.

2-(4-tolil)quinazolin-4(3H)-ona (**5b**)¹⁶⁵



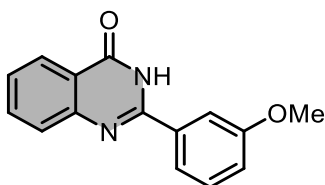
Rendimento: 0,057 g (96%); sólido branco, P. F.: 258-260 °C; Lit.¹⁶⁵: 275-277 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,47 (s, 1H); 8,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 8,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,84–7,81 (m, 1H); 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,52–7,49 (m, 1H); 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,8; 152,7; 149,3; 142,0; 135,1; 130,4; 129,7; 128,2; 127,9; 126,9; 126,3; 121,3; 21,5.

2-(2-tolil)quinazolin-4(3H)-ona (**5c**)¹⁶⁵



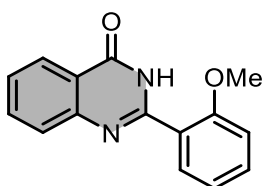
Rendimento: 0,058 g (98%); sólido branco, P. F.: 220-222 °C; Lit.¹⁶⁵: 225-226 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H); 8,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,85–7,82 (m, 1H); 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,56–7,50 (m, 2H); 7,45–7,41 (m, 1H); 7,36–7,31 (m, 2H); 2,38 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,8; 154,4; 148,7; 136,1; 134,5; 134,2; 130,5; 129,9; 129,1; 127,4; 126,6; 125,8; 125,7; 121,0; 19,5.

2-(3-metóxi)quinazolin-4(3H)-ona (**5d**)¹⁶⁵



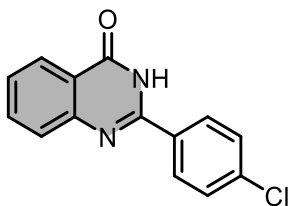
Rendimento: 0,061 g (97%); sólido branco, P. F.: 206-208 °C; Lit.¹⁶⁵: 209-210 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,53 (s, 1H); 8,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,86–7,74 (m, 4H); 7,55–7,44 (m, 2H); 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 3,86 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,2; 159,4; 152,1; 148,7; 134,7; 134,0; 129,8; 127,6; 126,7; 125,9; 121,0; 120,1; 117,6; 112,6; 55,4.

2-(2-metóxi)quinazolin-4(3H)-ona (**5e**)¹⁶⁵



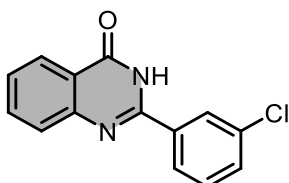
Rendimento: 0,062 g (98%); sólido branco, P. F.: 203-205 °C; Lit.¹⁶⁵: 201-202 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,08 (s, 1H); 8,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,84–7,81 (m, 1H); 7,73–7,69 (m, 2H); 7,55–7,51 (m, 2H); 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,11–7,07 (m, 1H); 3,86 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,2; 157,1; 152,3; 149,0; 134,4; 132,2; 130,4; 127,4; 126,5; 125,8; 122,6; 121,0; 120,4; 111,9; 55,8.

2-(4-clorofenil)quinazolin-4(3*H*)-ona (**5f**)¹⁶⁶



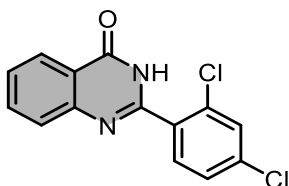
Rendimento: 0,055 g (86%); sólido branco, P. F.: 296-298 °C; Lit.¹⁶⁶: 298-299 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,61 (s, 1H); 8,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 8,16 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H); 7,87–7,83 (m, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,56–7,52 (m, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,2; 151,4; 148,6; 136,3; 134,7; 131,6; 131,2; 129,6; 128,8; 128,7; 127,5; 126,8; 125,9; 121,0.

2-(3-clorofenil)quinazolin-4(3*H*)-ona (**5g**)¹⁶⁵



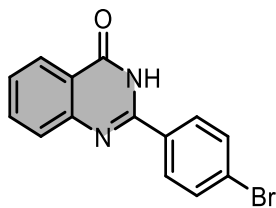
Rendimento: 0,049 g (76%); sólido branco, P. F.: 295-297 °C; Lit.¹⁶⁵: 293-294 °C. **RMN de ¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,60 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,19–8,14 (m, 2H); 7,88–7,84 (m, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,61–7,53 (m, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,2; 151,1; 148,5; 134,8; 133,5; 131,2; 130,6; 128,7; 127,8; 127,6; 127,0; 126,5; 125,9; 121,2.

2-(2,4-diclorofenil)quinazolin-4(3*H*)-ona (**5h**)¹⁶⁶



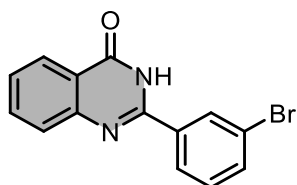
Rendimento: 0,071 g (97%); sólido branco, P. F.: 227-229 °C; Lit.¹⁶⁶: 225-226 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,64 (s, 1H); 8,21–8,15 (m, 2H); 7,88–7,82 (m, 1H); 7,76–7,70 (m, 2H); 7,64–7,52 (m, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,0; 161,4; 151,4; 148,5; 135,5; 134,7; 132,7; 132,3; 130,1; 129,2; 127,5; 127,2; 125,9; 121,3.

2-(4-bromofenil)quinazolin-4(3H)-ona (**5i**)¹⁶⁶



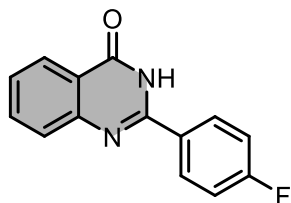
Rendimento: 0,069 g (91%); sólido branco, P. F.: 308-310 °C; Lit.¹⁶⁶: >300 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,60 (s, 1H); 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H); 8,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,86–7,82 (m, 1H); 7,78–7,73 (m, 3H); 7,55–7,51 (m, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,2; 151,5; 148,6; 134,7; 132,0; 131,73; 131,66; 131,3; 129,8; 127,6; 126,8; 125,9; 125,3; 121,0.

2-(3-bromofenil)quinazolin-4(3H)-ona (**5j**)¹⁶⁵



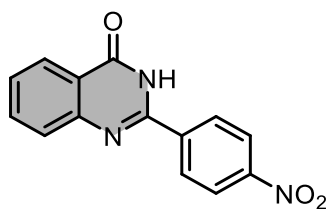
Rendimento: 0,070 g (93%); sólido branco, P. F.: 293-295 °C; Lit.¹⁶⁵: 295-296 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,62 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,20–8,15 (m, 2H); 7,88–7,76 (m, 3H); 7,57–7,50 (m, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,1; 150,9; 148,5; 134,9; 134,7; 134,0; 130,8; 130,4; 127,6; 126,9; 126,8; 125,9; 121,9; 121,1.

2-(4-fluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (**5k**)¹⁶⁵



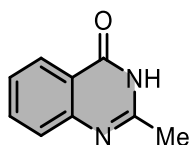
Rendimento: 0.041 g (69%); sólido branco, P. F.: 264-266 °C; Lit.¹⁶⁵: 258-260 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,57 (s, 1H); 8,27–8,23 (m, 2H); 8,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,86–7,82 (m, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,54–7,51 (m, 1H); 7,42–7,37 (m, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,0 (d, *J* = 249,5 Hz); 162,2; 151,4; 148,6; 134,6; 130,4 (d, *J* = 8,9 Hz); 129,2 (d, *J* = 3,0 Hz); 127,5; 126,6; 125,8; 120,9; 115,6 (d, *J* = 21,9 Hz).

2-(4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (**5l**)¹⁶⁶



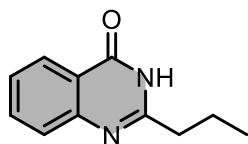
Rendimento: 0,016 g (24%); sólido amarelo claro: P. F.: >330 °C; Lit.¹⁶⁶: >300°C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,83 (s, 1H); 8,43–8,35 (m, 4H); 8,19 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H); 7,90–7,86 (m, 1H); 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,61–7,56 (m, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,1; 150,8; 149,0; 148,3; 138,6; 134,8; 129,3; 127,8; 127,4; 126,0; 123,7; 121,3.

2-metilquinazolin-4(3H)-ona (**5n**)¹⁶¹



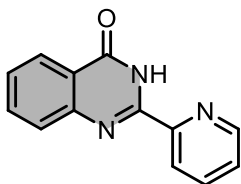
Rendimento: 0,035 g (88%); sólido branco, P. F.: 237-239 °C; Lit.¹⁶¹: 236-238 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,19 (s, 1H); 8,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,77–7,73 (m, 1H); 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,45–7,42 (m, 1H); 2,34 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,8; 154,3; 149,0; 134,3; 126,6; 125,8; 125,7; 120,6; 21,4.

2-propilquinazolin-4(3H)-ona (**5o**)¹⁶¹



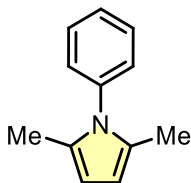
Rendimento: 0,043 g (92%); sólido branco, P. F.: 196-198 °C; Lit.¹⁶¹: 202-204 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,16 (s, 1H); 8,07 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H); 7,77–7,73 (m, 1H); 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,46–7,42 (m, 1H); 2,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,74 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,8; 157,3; 149,0; 134,3; 126,8; 125,9; 125,7; 120,8; 36,4; 20,2; 13,5.

2-(piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (**5p**)¹⁶⁵



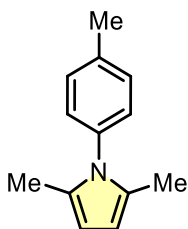
Rendimento: 0,052 g (94%); sólido branco, P. F.: 169-171 °C; Lit.¹⁶⁵: 170-172 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (s, 1H); 8,73 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 8,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 8,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 8,06–8,03 (m, 1H); 7,86–7,76 (m, 2H); 7,63–7,53 (m, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,7; 149,9; 148,9; 148,6; 148,4; 138,0; 134,7; 127,7; 127,2; 126,5; 126,1; 122,1; 122,0.

2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol (**8a**)¹⁶⁷



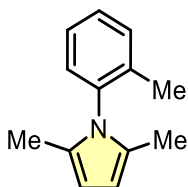
Rendimento: 0,079 g (93%); sólido amarelo, P. F.: 50–52 °C; Lit.¹⁶⁷: 49–50 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45–7,34 (m, 3H); 7,21–7,18 (m, 2H); 5,90 (s, 2H); 2,02 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 139,1; 129,1; 128,8; 128,3; 127,7; 105,7; 13,1.

2,5-dimetil-1-(*p*-tolil)-1H-pirrol (**8b**)¹⁶⁷



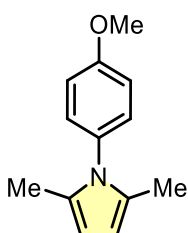
Rendimento: 0,074 g (80%); sólido marrom, P. F.: 44–46 °C; Lit.¹⁶⁷: 43–44 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 5,88 (s, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,02 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 137,6; 136,5; 129,8; 129,0; 128,1; 105,5; 21,3; 13,1.

2,5-dimetil-1-(*o*-tolil)-1*H*-pirrol (**8c**)¹⁶⁷



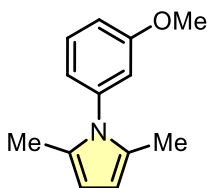
Rendimento: 0,090 g (97%); óleo marrom. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,36 (m, 1H); 7,15 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H); 7,04 – 7,00 (m, 2H); 5,91 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 1,96 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 156,0; 130,3; 129,5; 129,2; 127,7; 120,7; 112,1; 105,3; 55,8; 12,6.

1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8d**)¹⁶⁷



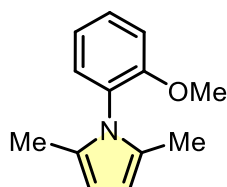
Rendimento: 0,091 g (90%); sólido marrom, P. F.: 58–59 °C; Lit.¹⁶⁷: 55–57 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,88 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,01 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 159,0; 131,9; 129,3; 129,1; 114,3; 105,4; 55,6; 13,1.

1-(3-metoxifenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8e**)¹⁶⁷



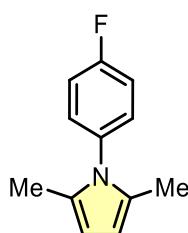
Rendimento: 0,097 g (96%); óleo marrom. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 – 7,33 (m, 1H); 6,94 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,76 – 6,75 (m, 1H); 5,89 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,05 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 160,2; 140,2; 129,8; 128,9; 120,7; 114,0; 113,6; 105,7; 55,5; 13,1.

1-(2-metoxifenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8f**)¹⁶⁷



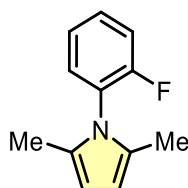
Rendimento: 0,100 g (99%); sólido marrom, P. F.: 63–64 °C; Lit.¹⁶⁷: 62-63 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,36 (m, 1H); 7,16 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H); 7,04 – 7,00 (m, 2H); 5,91 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 1,96 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 156,0; 130,3; 129,5; 129,2; 127,7; 120,7; 112,1; 105,3; 55,8; 12,6.

1-(4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8g**)¹⁶⁷



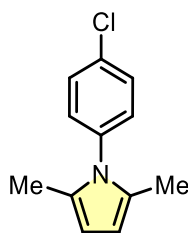
Rendimento: 0,090 g (95%); sólido amarelo, P. F.: 51–53 °C; Lit.¹⁶⁷: 51–52 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 – 7,10 (m, 4H); 5,89 (s, 2H); 2,01 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 162,0 (d, *J* = 247,3 Hz); 135,1 (d, *J* = 3,2 Hz); 129,9 (d, *J* = 8,6 Hz); 128,9; 116,1 (d, *J* = 22,6 Hz); 105,9; 13,0.

1-(2-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8h**)¹⁶⁷



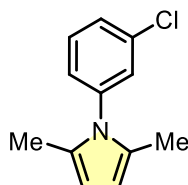
Rendimento: 0,092 g (97%); óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 – 7,36 (m, 1H); 7,27 – 7,20 (m, 3H); 5,93 (s, 2H); 2,01 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 158,6 (d, *J* = 250,7 Hz); 130,7; 129,9 (d, *J* = 7,8 Hz); 129,2; 126,8 (d, *J* = 13,3 Hz); 124,6 (d, *J* = 4,0 Hz); 116,7 (d, *J* = 20,3 Hz); 106,2.

1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8i**)¹⁶⁷



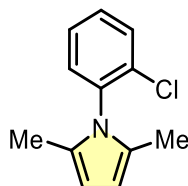
Rendimento: 0,101 g (98%); sólido marrom, P. F.: 56–57 °C; Lit.¹⁶⁷: 56–57 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 5,90 (s, 2H); 2,02 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 137,6; 133,6; 129,6; 129,4; 128,8; 106,2; 13,1.

1-(3-clorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8j**)¹⁶⁸



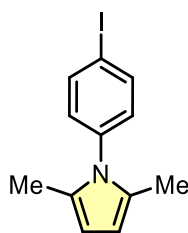
Rendimento: 0,098 g (95%); sólido marrom, P. F.: 45–47 °C; Lit.¹⁶⁸: 39–40 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,38 (m, 2H); 7,24 – 7,22 (m, 1H); 7,13 – 7,10 (m, 1H); 5,90 (s, 2H); 2,03 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 140,4; 134,7; 130,1; 128,8; 128,7; 128,1; 126,7; 106,3; 13,1.

1-(2-clorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8k**)¹⁶⁸



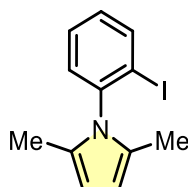
Rendimento: 0,101 g (98%); sólido marrom, P. F.: 43–45 °C; Lit.¹⁶⁸: 45–47 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 – 7,53 (m, 1H); 7,39 – 7,36 (m, 2H); 7,30 – 7,28 (m, 1H); 5,93 (s, 2H); 1,96 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 137,0; 134,2; 130,7; 130,3; 129,7; 128,9; 127,6; 105,8; 12,6.

1-(4-iodofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8l**)¹⁶⁷



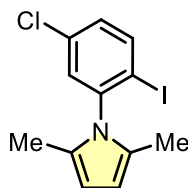
Rendimento: 0,121 g (81%); sólido amarelo, P. F.: 67–68 °C; Lit.¹⁶⁷: 67–68 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,90 (s, 2H); 2,02 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 138,8; 138,4; 130,3; 128,8; 106,2; 93,0; 13,1.

1-(2-iodofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8m**)¹⁶⁹



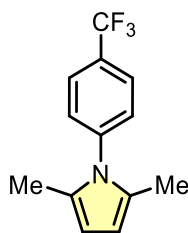
Rendimento: 0,129 g (87%); óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H); 7,47-7,43 (m, 1H); 7,27 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H); 7,15-7,11 (m, 1H); 5,93 (s, 2H); 1,95 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 142,2; 139,6; 130,0; 129,8; 129,2; 128,2; 105,8; 100,7; 13,0.

1-(5-cloro-2-iodofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8n**)¹⁷⁰



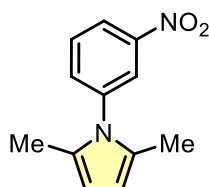
Rendimento: 0,159 g (96%); sólido branco, P. F.: 60–62 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,15 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H); 5,92 (s, 2H); 1,96 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 143,6; 140,3; 135,1; 130,4; 130,1; 128,1; 106,3; 98,2; 13,0.

2,5-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirrol (**8o**)¹⁷¹



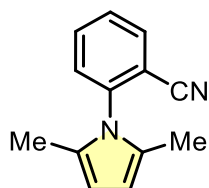
Rendimento: 0,114 g (95%); sólido marrom, P. F.: 56–58 °C; Lit.¹⁷¹: 55–57 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 5,93 (s, 2H); 2,05 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 142,4; 129,9 (q, *J* = 32,6 Hz); 128,8; 128,7; 126,4 (q, *J* = 3,7 Hz); 124,0 (q, *J* = 270 Hz); 106,7; 13,2.

2,5-dimetil-1-(3-nitrofenil)-1*H*-pirrol (**8p**)¹⁷²



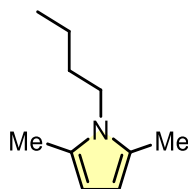
Rendimento: 0,103 g (95%); sólido amarelo, P. F.: 84–86 °C; Lit.¹⁷²: 85–86 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,69 – 7,65 (m, 1H); 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 5,95 (s, 1H); 2,06 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 148,8; 140,3; 134,4; 130,1; 128,8; 123,4; 122,6; 107,1; 13,2.

2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrila (**8q**)¹⁷²



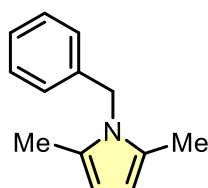
Rendimento: 0,056 g (57%); sólido amarelo, P. F.: 76–78 °C; Lit.¹⁷²: 84–85 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H); 7,72 (td, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H); 7,54 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H); 7,35 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H); 5,96 (s, 2H); 2,02 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 142,1; 133,7; 133,6; 130,2; 128,9; 128,7; 116,0; 113,6; 107,1; 12,7.

1-butil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8r**)¹⁶⁸



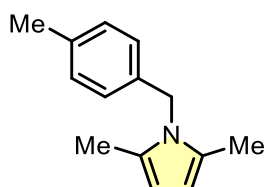
Rendimento: 0,047 g (62%); óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,75 (s, 2H); 3,73 – 3,69 (m, 2H); 2,21 (s, 6H); 1,63 – 1,53 (m, 2H); 1,39 – 1,33 (m, 2H); 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 127,4; 105,0; 43,5; 33,2; 20,3; 14,0; 12,6.

1-benzil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8s**)¹⁷¹



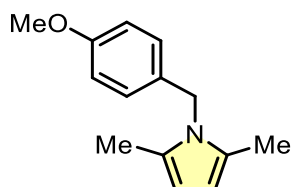
Rendimento: 0,077 g (83%); sólido branco, P. F.: 43–44 °C; Lit.¹⁷¹: 43–44 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 – 7,23 (m, 2H); 7,21 – 7,17 (m, 1H); 6,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 5,85 (s, 2H); 4,98 (s, 2H); 2,12 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 138,6; 128,8; 128,0; 127,0; 125,7; 105,5; 46,8; 12,5.

2,5-dimetil-1-(4-metilbenzil)-1*H*-pirrol (**8t**)¹⁷¹



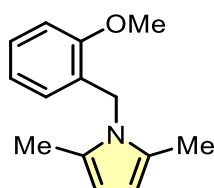
Rendimento: 0,080 g (80%); sólido amarelo, P. F.: 65–67 °C; Lit.¹⁷¹: 61–62 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 6,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 5,84 (s, 2H); 4,95 (s, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,13 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 136,7; 135,6; 129,5; 128,1; 125,7; 105,4; 46,6; 21,1; 12,5.

1-(4-metoxibenzil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8u**)¹⁷¹



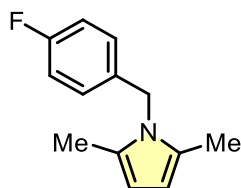
Rendimento: 0,083 g (77%); sólido branco, P. F.: 65–67 °C; Lit.¹⁷¹: 65–67 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6,81– 6,80 (m, 4H); 5,84 (s, 2H); 4,93 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 2,13 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 158,7; 130,7; 128,0; 126,9; 114,2; 105,4; 55,3; 46,2; 12,5.

1-(2-metoxibenzil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8v**)



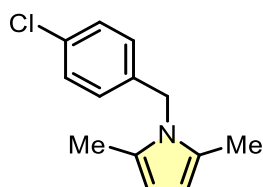
Rendimento: 0,089 g (83%); sólido marrom, P. F.: 73–75 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 – 7,18 (m, 1H); 6,88 – 6,79 (m, 2H); 6,24 – 6,21 (m, 1H); 5,87 (s, 2H); 4,96 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 2,12 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 156,1; 128,2; 127,9; 127,0; 126,1; 120,9; 109,6; 105,3; 55,3; 42,2; 12,3. EMAR calculada para C₁₄H₁₇NNaO [M+Na]⁺: 238,1202. Encontrada: 238,1197.

1-(4-fluorobenzil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8w**)¹⁷³



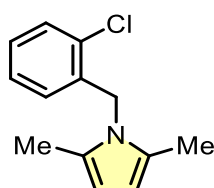
Rendimento: 0,083 g (82%); sólido branco, P. F.: 54–56 °C; Lit.¹⁷³: 54–55 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 – 6,93 (m, 2H); 6,84 – 6,81 (m, 2H); 5,85 (s, 2H); 4,95 (s, 2H); 2,12 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 162,0 (d, *J* = 245,1 Hz); 134,3 (d, *J* = 3,2 Hz); 127,9; 127,3 (d, *J* = 8,1 Hz); 115,6 (d, *J* = 21,5 Hz); 105,7; 46,1; 12,5.

1-(4-clorobenzil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8x**)¹⁷¹



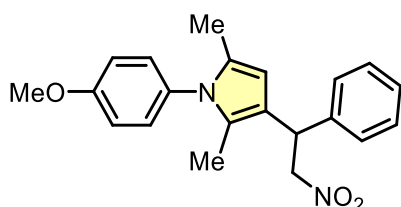
Rendimento: 0,040 g (36%); sólido branco, P. F.: 95-97 °C; Lit.¹⁷¹: 90–92 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 5,85 (s, 2H); 4,96 (s, 2H); 2,12 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 137,2; 132,9; 129,0; 128,0; 127,1; 105,8; 46,2; 12,5.

1-(2-clorobenzil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**8y**)¹⁷⁴



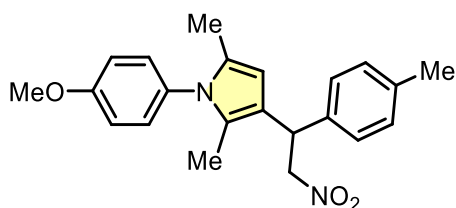
Rendimento: 0,090 g (82%); óleo amarelo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,18 – 7,09 (m, 2H); 6,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,88 (s, 2H); 5,02 (s, 2H); 2,10 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 136,2; 131,7; 129,2; 128,3; 128,0; 127,5; 126,8; 105,8; 44,7; 12,3.

1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-pirrol (**10a**)



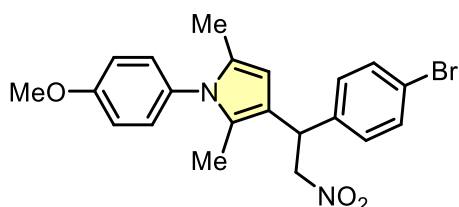
Rendimento: 0,090 g (86%); óleo marrom. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 – 7,20 (m, 4H); 7,15 – 7,11 (m, 1H); 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 5,76 (s, 1H); 4,83 – 4,73 (m, 2H); 4,70 – 4,66 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 1,87 (s, 3H); 1,83 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 159,0; 140,9; 131,5; 129,4; 128,9; 128,7; 127,7; 127,1; 125,7; 116,3; 114,3; 104,0; 80,4; 55,5; 41,9; 13,0; 10,7. EMAR calculada para C₂₁H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺: 351,1703. Encontrada: 351,1701.

1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-(p-tolil)etil)-1*H*-pirrol (**10b**)



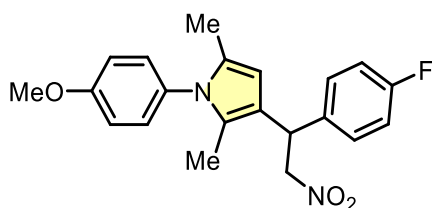
Rendimento: 0,102 g (93%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 5,76 (s, 1H); 4,82 – 4,73 (m, 2H); 4,67 – 4,63 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 1,87 (s, 3H); 1,84 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 159,0; 137,9; 136,7; 131,6; 129,6; 129,4; 128,7; 127,5; 125,6; 116,5; 114,3; 104,0; 80,5; 55,6; 41,6; 21,1; 13,0; 10,8; EMAR calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365,1859. Encontrada: 365,1858.

3-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**10c**)



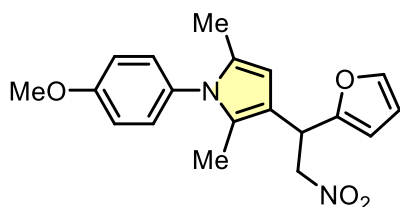
Rendimento: 0,108 g (84%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 5,72 (s, 1H); 4,80 – 4,71 (m, 2H); 4,66 – 4,62 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 1,87 (s, 3H); 1,82 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 159,1; 140,0; 132,0; 131,3; 129,43; 129,35; 129,0; 125,8; 121,0; 115,8; 114,4; 103,8; 80,1; 55,6; 41,4; 12,9; 10,8. EMAR calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429,0808. Encontrada: 429,0807.

3-(1-(4-fluorofenil)-2-nitroetil)-1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**10d**)



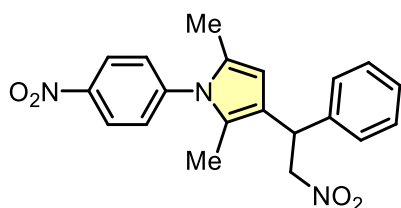
Rendimento: 0,086 g (78%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 – 7,19 (m, 2H); 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,93 – 6,88 (m, 2H); 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 5,73 (s, 1H); 4,77 – 4,71 (m, 2H); 4,66 (dd, J = 9,1, 6,9 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 1,87 (s, 3H); 1,82 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 161,9 (d, J = 245,5 Hz); 159,1; 136,7 (d, J = 3,2 Hz); 131,4; 129,3; 129,2 (d, J = 8,0 Hz); 128,9; 125,7; 116,1; 115,7 (d, J = 21,4 Hz); 114,3; 103,8; 80,4; 55,5; 41,2; 12,9; 10,7; EMAR calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369,1609. Encontrada: 369,1608.

3-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**10e**)



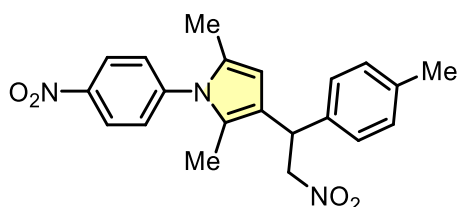
Rendimento: 0,068 g (67%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 – 7,26 (m, 1H); 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,21 – 6,20 (m, 1H); 6,06 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 5,76 (s, 1H); 4,85 (dd, J = 11,7, 7,8 Hz, 1H); 4,79 – 4,75 (m, 1H); 4,62 (dd, J = 11,7, 7,4 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 1,87 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 159,1; 153,6; 142,1; 131,5; 129,4; 128,9; 126,1; 114,3; 113,9; 110,4; 106,6; 104,5; 78,8; 55,5; 36,0; 12,9; 10,6. EMAR calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341,1496. Encontrada: 341,1494.

2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-feniletil)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol (**10f**)



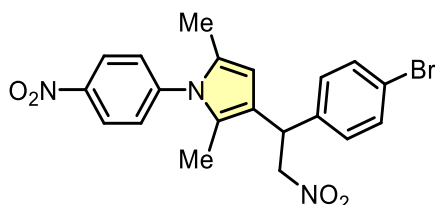
Rendimento: 0,055 g (50%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,34 – 7,32 (m, 6H); 7,26 – 7,23 (m, 1H); 5,97 (s, 1H); 4,89 – 4,87 (m, 2H); 4,78 (dd, J = 9.0, 7.2 Hz, 1H); 2,02 (s, 3H); 1,99 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 146,9; 144,4; 140,4; 129,04; 128,99; 128,4; 127,6; 127,3; 125,3; 124,6; 118,2; 106,0; 80,1; 41,6; 13,1; 10,9. EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366,1448. Encontrada: 366,1445.

2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-(*p*-tolil)etil)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol (**10g**)



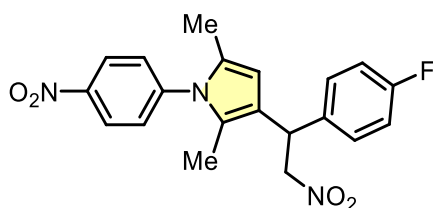
Rendimento: 0,042 g (37%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,96 (s, 1H); 4,86 – 4,84 (m, 2H); 4,74 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,98 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 146,9; 144,5; 137,4; 137,0; 129,7; 129,1; 128,4; 127,4; 125,2; 124,6; 118,5; 106,0; 80,2; 41,3; 21,1; 13,2; 10,9. EMAR calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 380,1604. Encontrada: 380,1602.

3-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-2,5-dimetil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol (**10h**)



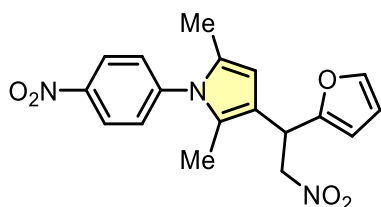
Rendimento: 0,041 g (31%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 5,92 (s, 1H); 4,86 – 4,84 (m, 2H); 4,74 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H); 2,02 (s, 3H); 1,97 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 147,0; 144,3; 139,4; 132,1; 129,4; 129,1; 128,7; 125,4; 124,7; 121,3; 117,7; 105,8; 79,8; 41,1; 13,1; 10,9. EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 444,0553. Encontrada: 444,0538.

3-(1-(4-fluorofenil)-2-nitroetil)-2,5-dimetil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol (**10i**)



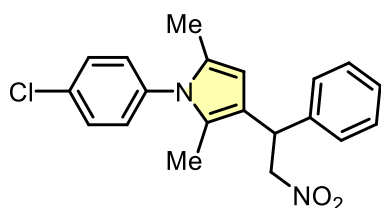
Rendimento: 0,048 g (42%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,31 – 7,27 (m, 2H); 7,03 – 6,99 (m, 2H); 5,95 (s, 1H); 4,86 – 4,84 (m, 2H); 4,77 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H); 2,03 (s, 3H); 1,98 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 162,0 (d, J = 246,0 Hz); 145,0; 144,3; 136,1 (d, J = 3,3 Hz); 129,2 (d, J = 8,1 Hz); 129,0; 128,6; 125,3; 124,7; 118,0; 115,8 (d, J = 21,4 Hz); 105,8; 80,1; 40,9; 13,1; 10,9. EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384,1354. Encontrada: 384,1354.

3-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-2,5-dimetil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol (**10j**)



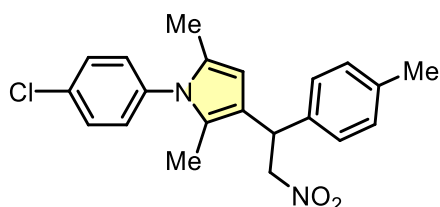
Rendimento: 0,028 g (26%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,38 – 7,35 (m, 3H); 6,32 (dd, J = 3,2, 1,9 Hz, 1H); 6,15 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 5,96 (s, 1H); 4,95 (dd, J = 11,8, 7,0 Hz, 1H); 4,88 – 4,84 (m, 1H); 4,73 (dd, J = 11,8, 8,2 Hz, 1H); 2,02 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 153,1; 147,0; 144,4; 142,3; 129,2; 128,7; 125,8; 124,7; 115,9; 110,5; 106,8; 106,5; 78,5; 35,8; 13,2; 10,8. EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 356,1241. Encontrada: 356,1242.

1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-pirrol (**10k**)



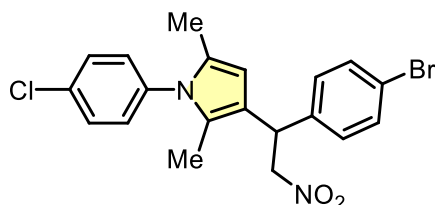
Rendimento: 0,086 g (81%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,32 – 7,31 (m, 4H); 7,25 – 7,22 (m, 1H); 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 5,88 (s, 1H); 4,88 – 4,85 (m, 2H); 4,76 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 1H); 1,97 (s, 3H); 1,93 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 140,7; 137,3; 133,8; 129,7; 129,4; 129,0; 128,5; 127,7; 127,3; 125,5; 117,0; 104,8; 80,4; 41,8; 13,0; 10,8; EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 355,1208. Encontrada: 355,1204.

1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-(*p*-tolil)etil)-1*H*-pirrol (**10l**)



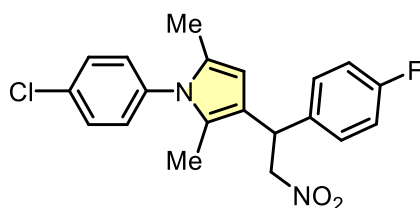
Rendimento: 0,089 g (81%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H). 5,88 (s, 1H); 4,85 – 4,83 (m, 2H); 4,74 – 4,70 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,96 (s, 3H); 1,92 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 137,7; 137,3; 136,8; 133,7; 129,7; 129,6; 129,4; 128,4; 127,5; 125,3; 117,2; 104,7; 80,4; 41,4; 21,1; 13,0; 10,8. EMAR calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369,1364. Encontrada: 369,1365.

3-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**10m**)



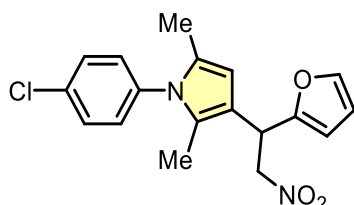
Rendimento: 0,101 g (78%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,40 (m, 4H); 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 5,84 (s, 1H); 4,85 – 4,82 (m, 2H); 4,74 – 4,70 (m, 1H); 1,96 (s, 3H); 1,91 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 139,7; 137,1; 133,9; 132,0; 129,6; 129,5; 129,4; 128,7; 125,5; 121,1; 116,5; 104,5; 80,0; 41,2; 13,0; 10,8. EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433,0313. Encontrada: 433,0312.

1-(4-clorofenil)-3-(1-(4-fluorofenil)-2-nitroetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**10n**)



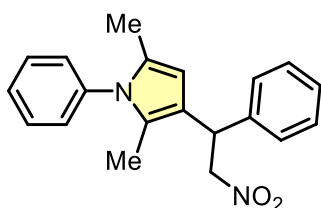
Rendimento: 0,076 g (68%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,30 – 7,27 (m, 2H); 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,02 – 6,98 (m, 2H); 5,86 (s, 1H); 4,85 – 4,82 (m, 2H); 4,75 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1H); 1,97 (s, 3H); 1,92 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 161,9 (d, J = 245,8 Hz); 137,2; 136,5 (d, J = 3,4 Hz); 133,9; 129,6; 129,5; 129,2 (d, J = 8,0 Hz); 128,7; 125,4; 116,8; 115,8 (d, J = 21,4 Hz); 104,6; 80,3; 41,1; 13,0; 10,8. EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 373,1113. Encontrada: 373,1114.

1-(4-clorofenil)-3-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**10o**)



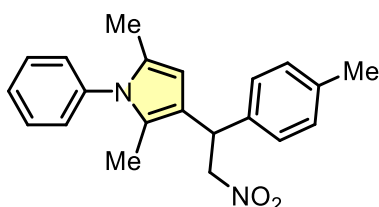
Rendimento: 0,063 g (61%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,36 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 6,29 (dd, J = 3,3, 1,9 Hz, 1H); 6,14 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 5,88 (s, 1H); 4,93 (dd, J = 11,7, 7,5 Hz, 1H); 4,87 – 4,83 (m, 1H); 4,71 (dd, J = 11,8, 7,7 Hz, 1H); 1,97 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 153,4; 142,2; 137,2; 133,9; 129,7; 129,5; 128,7; 125,8; 114,6; 110,4; 106,7; 105,2; 78,7; 35,9; 13,0; 10,7. EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345,1000. Encontrada: 345,0999.

2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-feniletil)-1-fenil-1*H*-pirrol (**10p**)



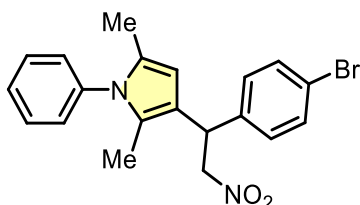
Rendimento: 0,072 g (75%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,37 (m, 3H); 7,33 – 7,32 (m, 4H); 7,25 – 7,20 (m, 1H); 7,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H); 5,87 (s, 1H); 4,89 – 4,86 (m, 2H); 4,78 (dd, $J = 8,7, 7,4$ Hz, 1H); 1,97 (s, 3H); 1,93 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 140,8; 138,8; 129,2; 128,9; 128,6; 128,4; 127,9; 127,7; 127,2; 125,5; 116,6; 104,4; 80,4; 41,9; 13,0; 10,8. EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321,1597. Encontrada: 321,1593.

2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-(*p*-tolil)etil)-1-fenil-1*H*-pirrol (**10q**)



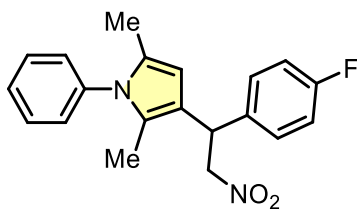
Rendimento: 0,080 g (80%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,36 (m, 3H); 7,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,14 – 7,11 (m, 4H); 5,86 (s, 1H); 4,87 – 4,84 (m, 2H); 4,76 – 4,72 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,97 (s, 3H); 1,93 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 138,8; 137,8; 136,8; 129,6; 129,2; 128,5; 128,4; 127,9; 127,5; 125,4; 116,9; 104,4; 80,5; 41,5; 21,2; 13,0; 10,8. EMAR calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 335,1754. Encontrada: 335,1753.

3-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-2,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirrol (**10r**)



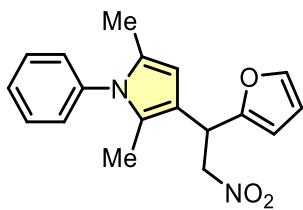
Rendimento: 0,079 g (66%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 – 7,38 (m, 5H); 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 5,83 (s, 1H); 4,89 – 4,80 (m, 2H); 4,73 (dd, $J = 9,0, 7,2$ Hz, 1H); 1,97 (s, 3H); 1,91 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 139,9; 138,6; 132,0; 129,4; 129,2; 128,8; 128,4; 128,0; 125,5; 121,1; 116,1; 104,2; 80,1; 41,3; 13,0; 10,8. EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 399,0702. Encontrada: 399,0702.

3-(1-(4-fluorofenil)-2-nitroetil)-2,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirrol (**10s**)



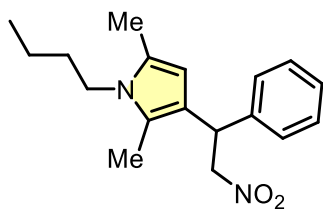
Rendimento: 0,039 g (38%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 – 7,30 (m, 3H); 7,24 – 7,20 (m, 2H); 7,07 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 6,95 – 6,91 (m, 2H); 5,77 (s, 1H); 4,79 – 4,76 (m, 2H); 4,68 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1H); 1,90 (s, 3H); 1,84 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 162,0 (d, J = 245,5 Hz); 138,7; 136,6 (d, J = 3,2 Hz); 129,3 (d, J = 8,3 Hz); 129,2; 128,7; 128,4; 128,0; 125,5; 116,4; 115,8 (d, J = 21,4 Hz); 104,2; 80,5; 41,2; 13,0; 10,8. EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 339,1503. Encontrada: 339,1502.

3-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-2,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirrol (**10t**)



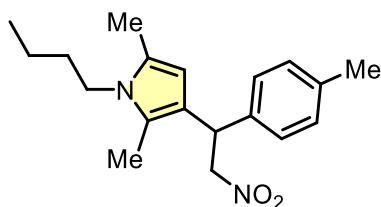
Rendimento: 0,049 g (53%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,26 (m, 4H); 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 6,21 – 6,19 (m, 1H); 6,07 – 6,04 (m, 1H); 5,79 (s, 1H); 4,85 (dd, J = 11,7, 7,8 Hz, 1H); 4,79 – 4,76 (m, 1H); 4,62 (dd, J = 11,7, 7,4 Hz, 1H); 1,88 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 153,6; 142,1; 138,7; 129,2; 128,7; 128,4; 127,9; 125,8; 114,2; 110,4; 106,7; 104,8; 78,7; 36,0; 13,0; 10,7. EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 311,1390. Encontrada: 311,1388.

1-butil-2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-pirrol (**10u**)



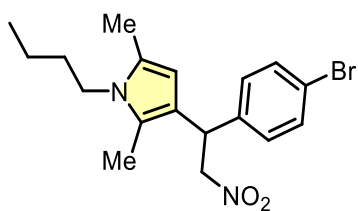
Rendimento: 0,083 g (92%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 – 7,24 (m, 4H); 7,21 – 7,17 (m, 1H); 5,72 (s, 1H); 4,86 – 4,78 (m, 2H); 4,75 – 4,70 (m, 1H); 3,67 – 3,63 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 1,53 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,31 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 141,1; 128,8; 127,6; 127,0; 124,0; 115,9; 103,7; 80,6; 43,7; 41,8; 33,2; 20,2; 13,9; 12,5; 10,1. EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301,1910. Encontrada: 301,1908.

1-butil-2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-(*p*-tolil)etil)-1*H*-pirrol (**10v**)



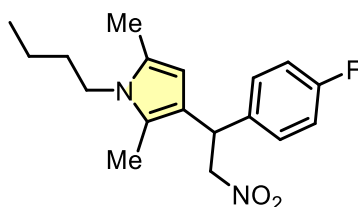
Rendimento: 0,079 g (84%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,71 (s, 1H); 4,82 – 4,74 (m, 2H); 4,72 – 4,65 (m, 1H); 3,66 – 3,62 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 1,52 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,31 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 138,0; 136,5; 129,5; 127,4; 126,9; 123,8; 116,0; 103,7; 80,6; 43,6; 41,4; 33,1; 21,1; 20,2; 13,9; 12,5; 10,0. EMAR calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315,2067. Encontrada: 315,2066.

3-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-1-butil-2,5-dimetil-1H-pirrol (**10w**)



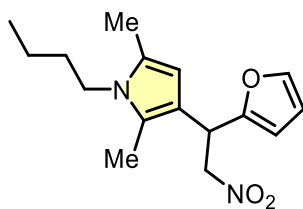
Rendimento: 0,094 g (83%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 5,67 (s, 1H); 4,82 – 4,75 (m, 2H); 4,72 – 4,65 (m, 1H); 3,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 1,53 (quint, J = 7,6 Hz, 2H); 1,31 (sext, J = 7,6 Hz, 2H); 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 140,1; 131,9; 129,4; 127,2; 124,0; 120,9; 115,3; 103,5; 80,2; 43,6; 41,2; 33,1; 20,2; 13,9; 12,4; 10,0. EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379,1015. Encontrada: 379,1014.

1-butil-3-(1-(4-fluorofenil)-2-nitroetil)-2,5-dimetil-1H-pirrol (**10x**)



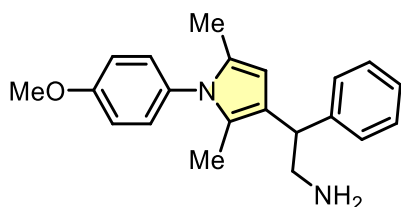
Rendimento: 0,077 g (81%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 – 7,21 (m, 2H); 6,98 – 6,94 (m, 2H); 5,69 (s, 1H); 4,80 – 4,75 (m, 2H); 4,72 – 4,68 (m, 1H); 3,68 – 3,64 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 1,53 (quint, J = 7,5 Hz, 2H); 1,32 (sext, J = 7,5 Hz, 2H); 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 161,8 (d, J = 245,2 Hz); 136,8 (d, J = 3,3 Hz); 129,2 (d, J = 8,0 Hz); 127,2; 124,0; 115,7; 115,6 (d, J = 21,3 Hz); 103,5; 80,6; 43,7; 41,1; 33,2; 20,2; 13,9; 12,5; 10,0. EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 319,1816. Encontrada: 319,1815.

1-butil-3-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**10y**)



Rendimento: 0,064 g (73%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 – 7,31 (m, 1H); 6,27 – 6,25 (m, 1H); 6,08 – 6,06 (m, 1H); 5,72 (s, 1H); 4,89 (dd, $J = 11,8, 7,9$ Hz, 1H); 4,82 – 4,78 (m, 1H); 4,62 (dd, $J = 11,8, 7,4$ Hz, 1H); 3,67 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,16 (s, 6H); 1,55 (quint, $J = 7,7$ Hz, 2H); 1,33 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 153,9; 142,0; 127,3; 124,4; 113,4; 110,3; 106,6; 104,2; 78,9; 43,7; 35,9; 33,2; 20,2; 13,9; 12,5; 10,0. EMAR calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291,1703. Encontrada: 291,1702.

2-(1-(4-metóxfenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-feniletan-1-amina (**10a'**)



Rendimento: 0,050 g (52%); óleo marrom. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 – 7,18 (m, 4H); 7,14 – 7,09 (m, 1H); 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 5,80 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,27 – 3,14 (m, 5H); 1,91 (s, 3H); 1,83 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 158,9; 143,9; 131,8; 129,4; 128,64; 128,56; 128,0; 126,3; 126,1; 118,6; 114,2; 104,2; 55,6; 47,1; 45,7; 13,1; 10,9. EMAR calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321,1961. Encontrada: 321,1960.

7. ESPECTROS SELECCIONADOS

7. ESPECTROS SELECIONADOS

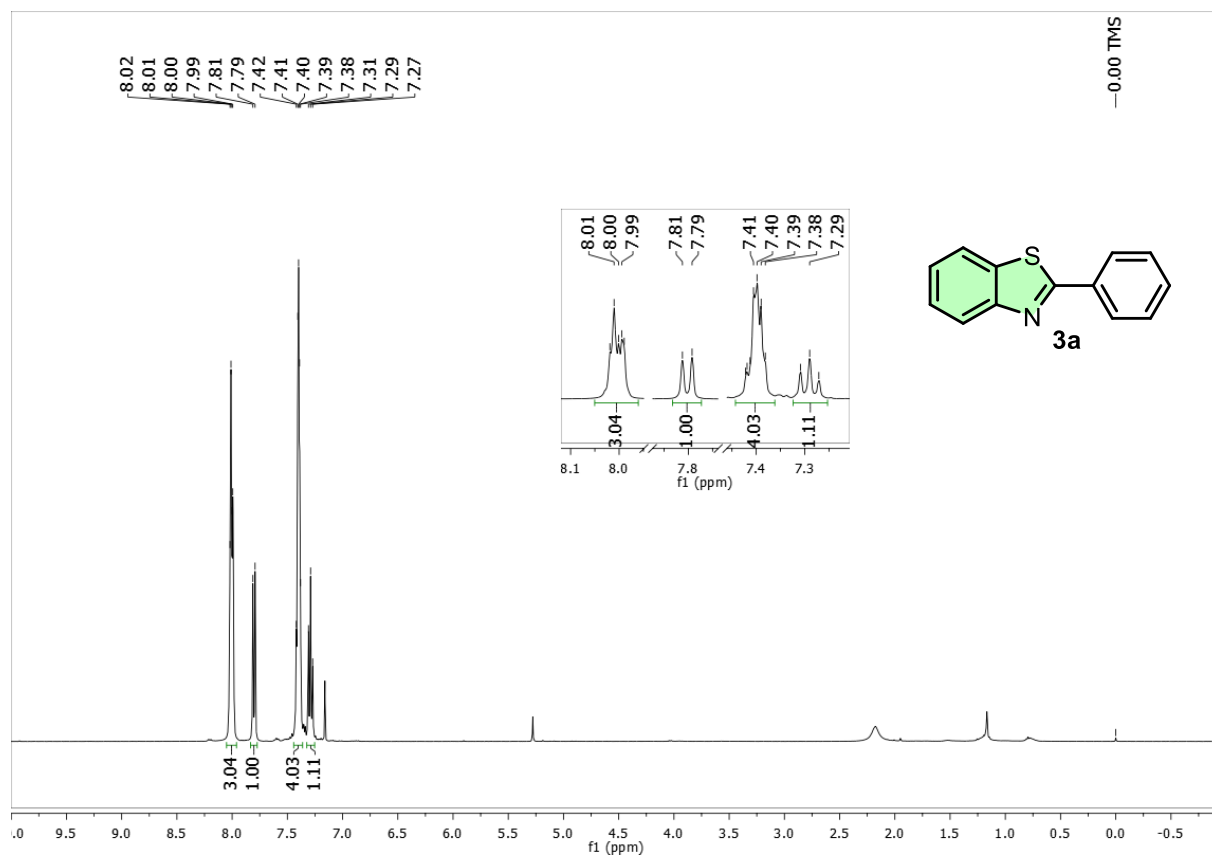


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

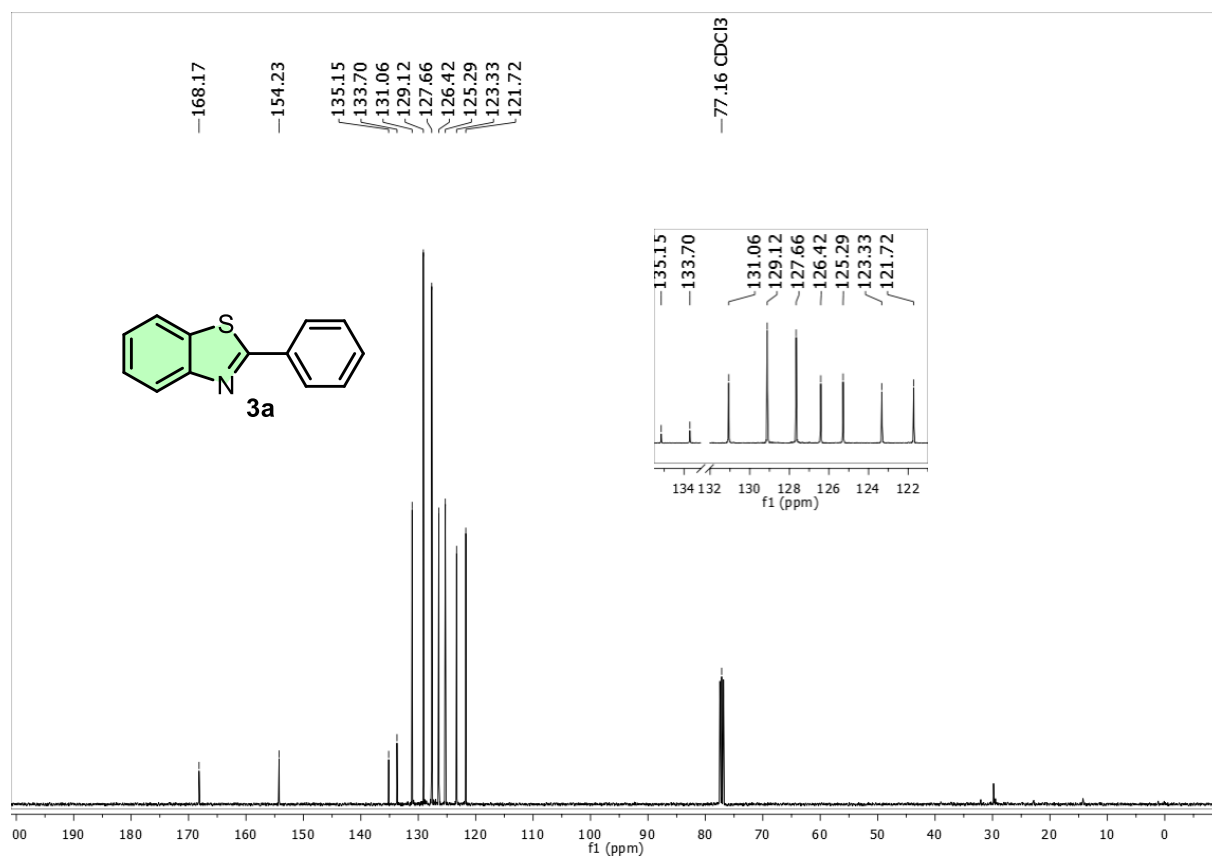


Figura 22. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

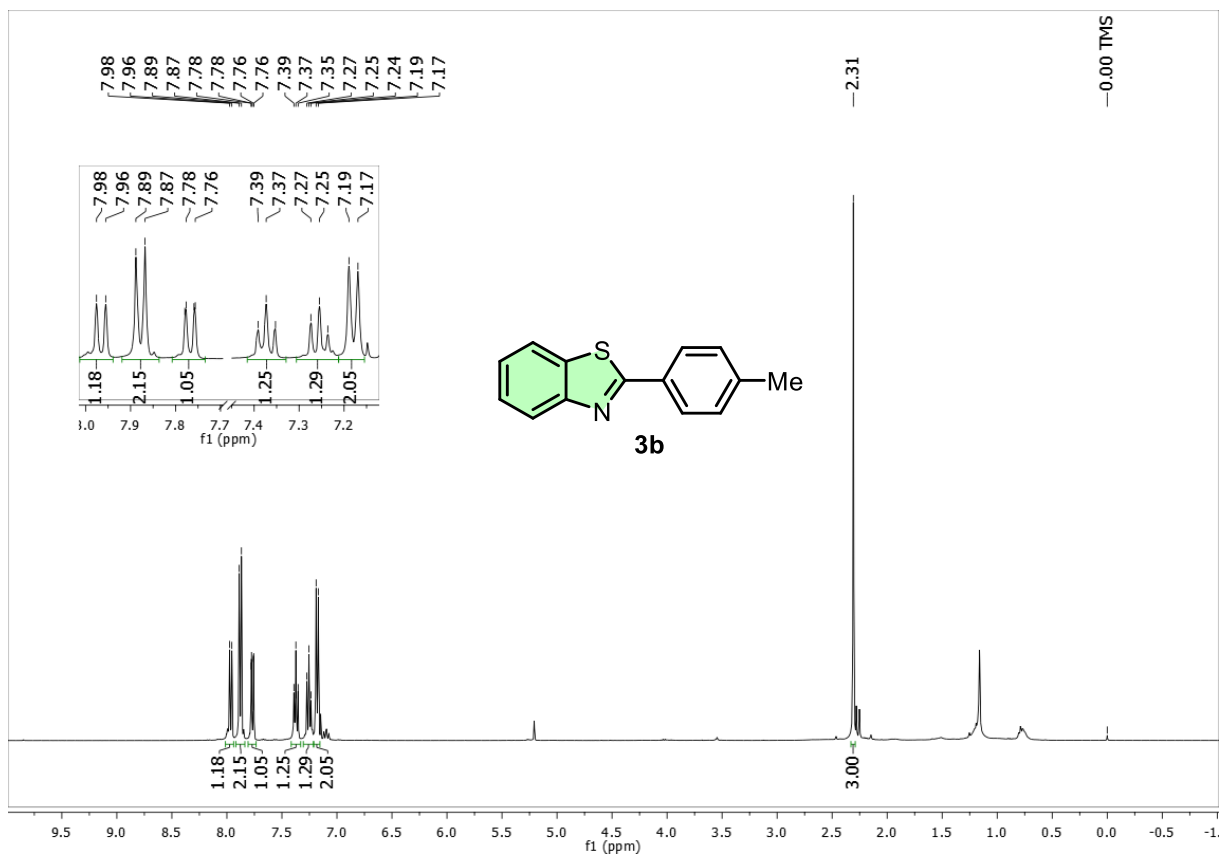


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

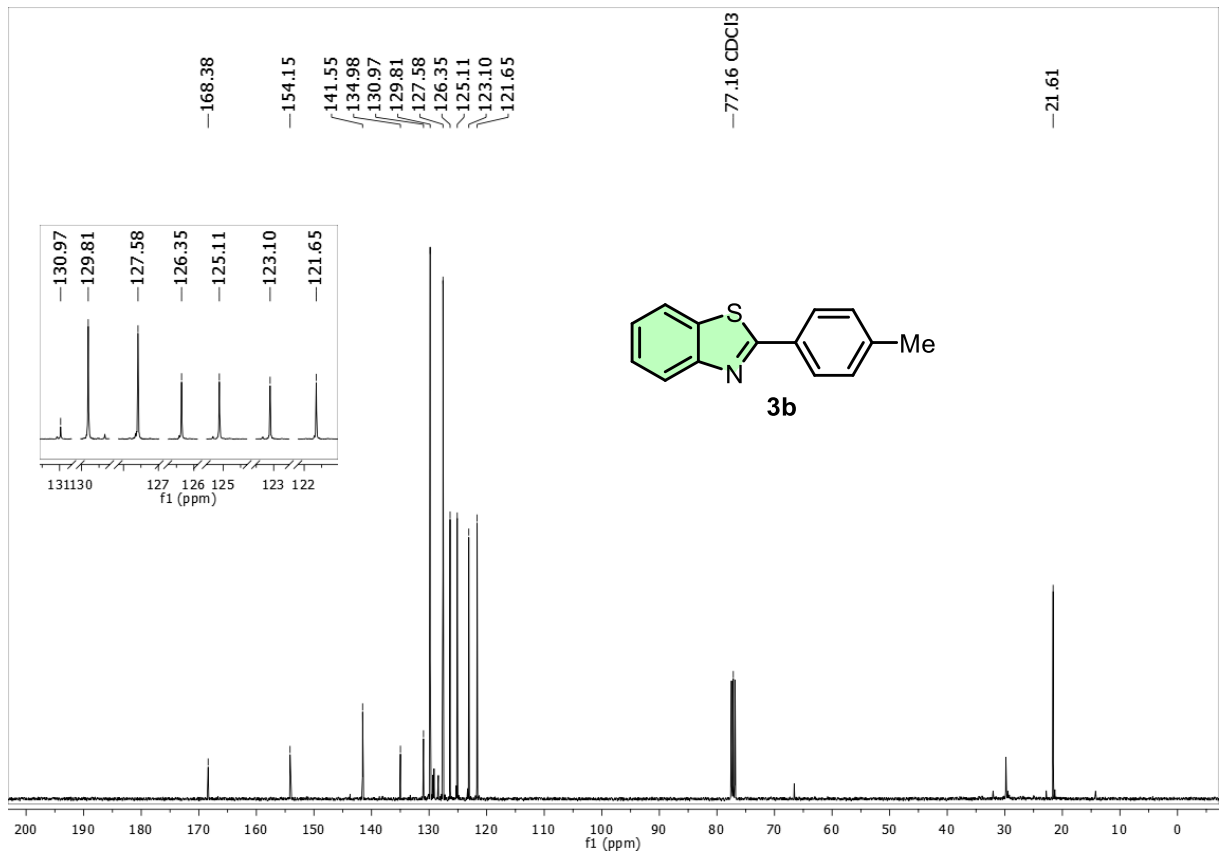


Figura 24. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

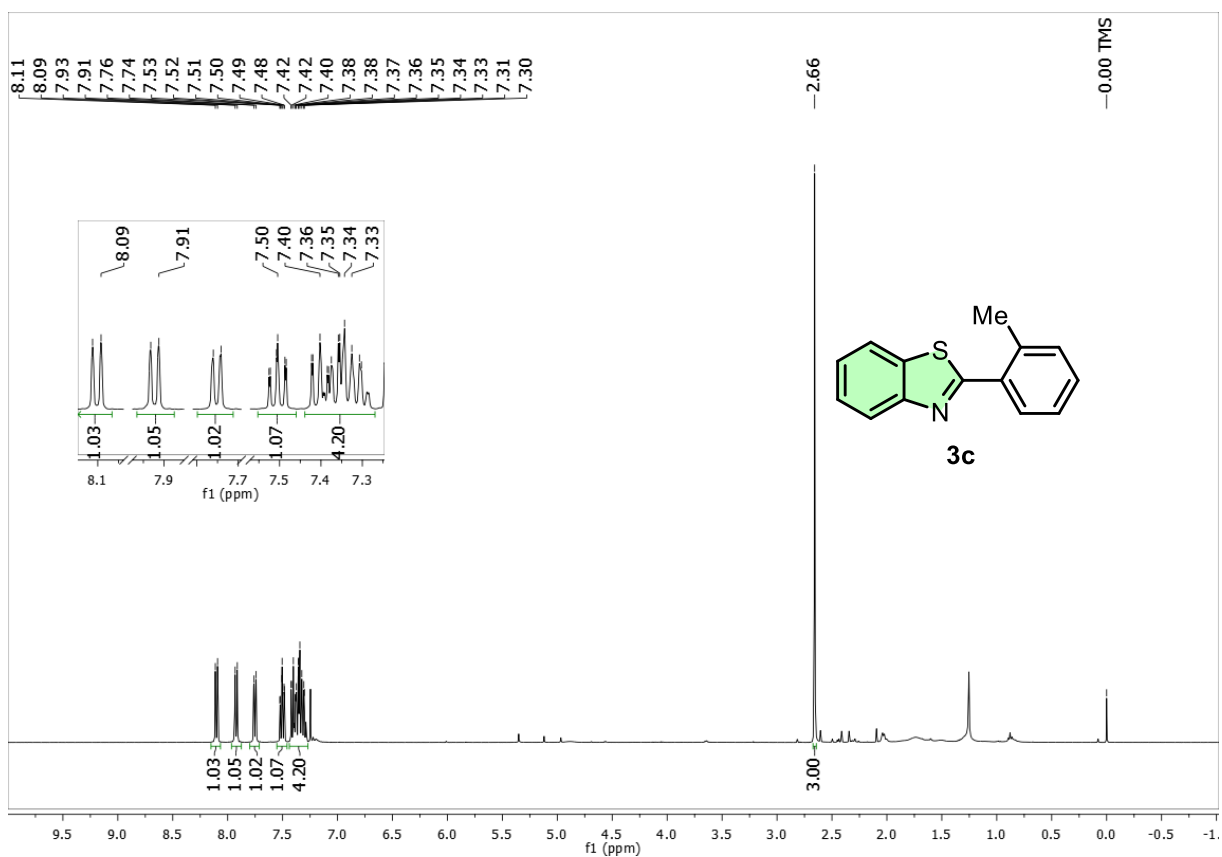


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.

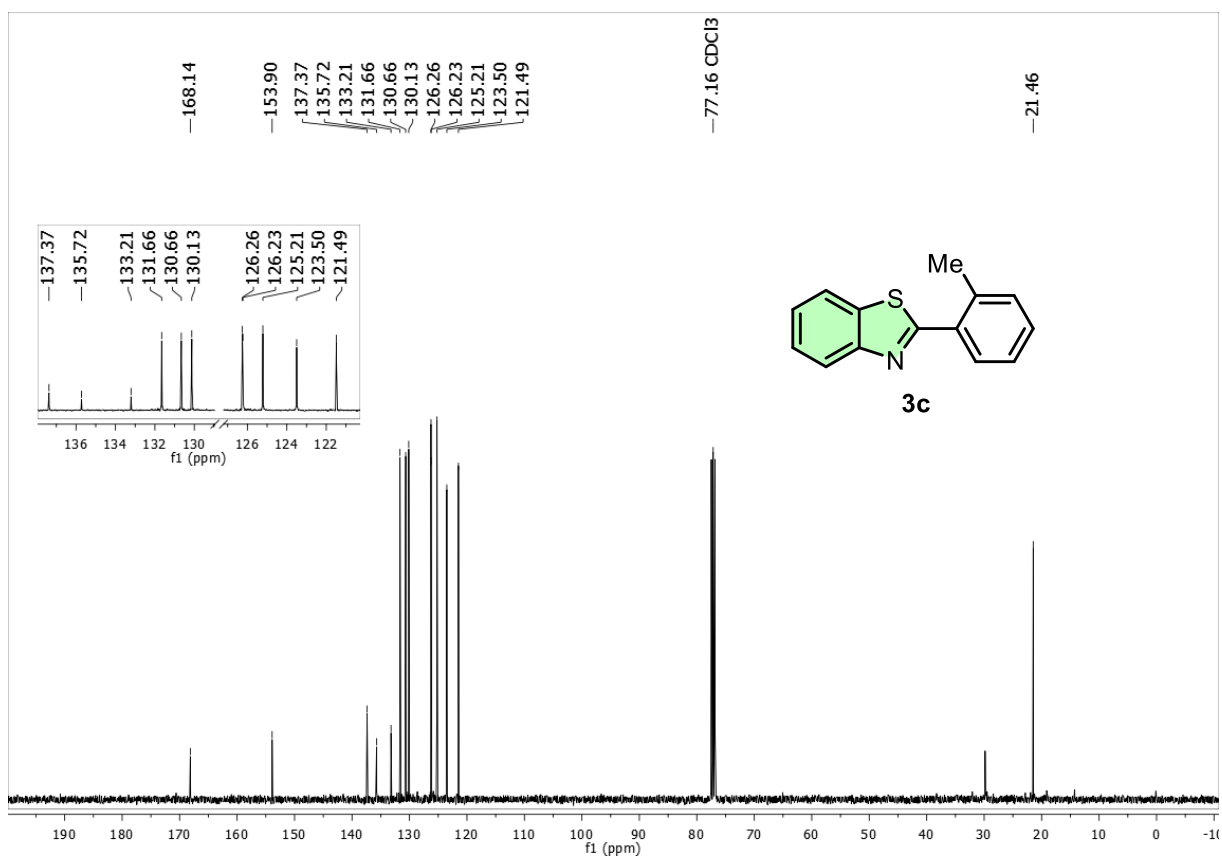


Figura 26. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.

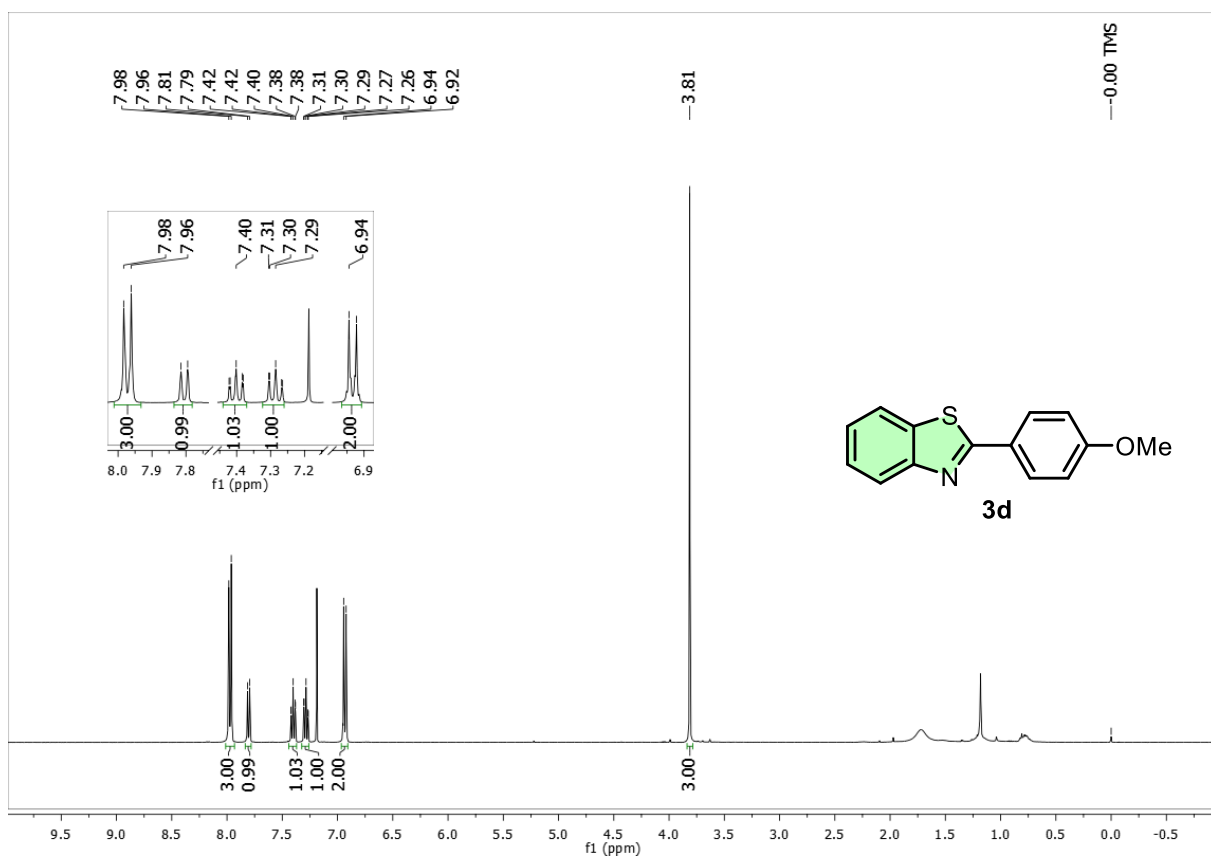


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.

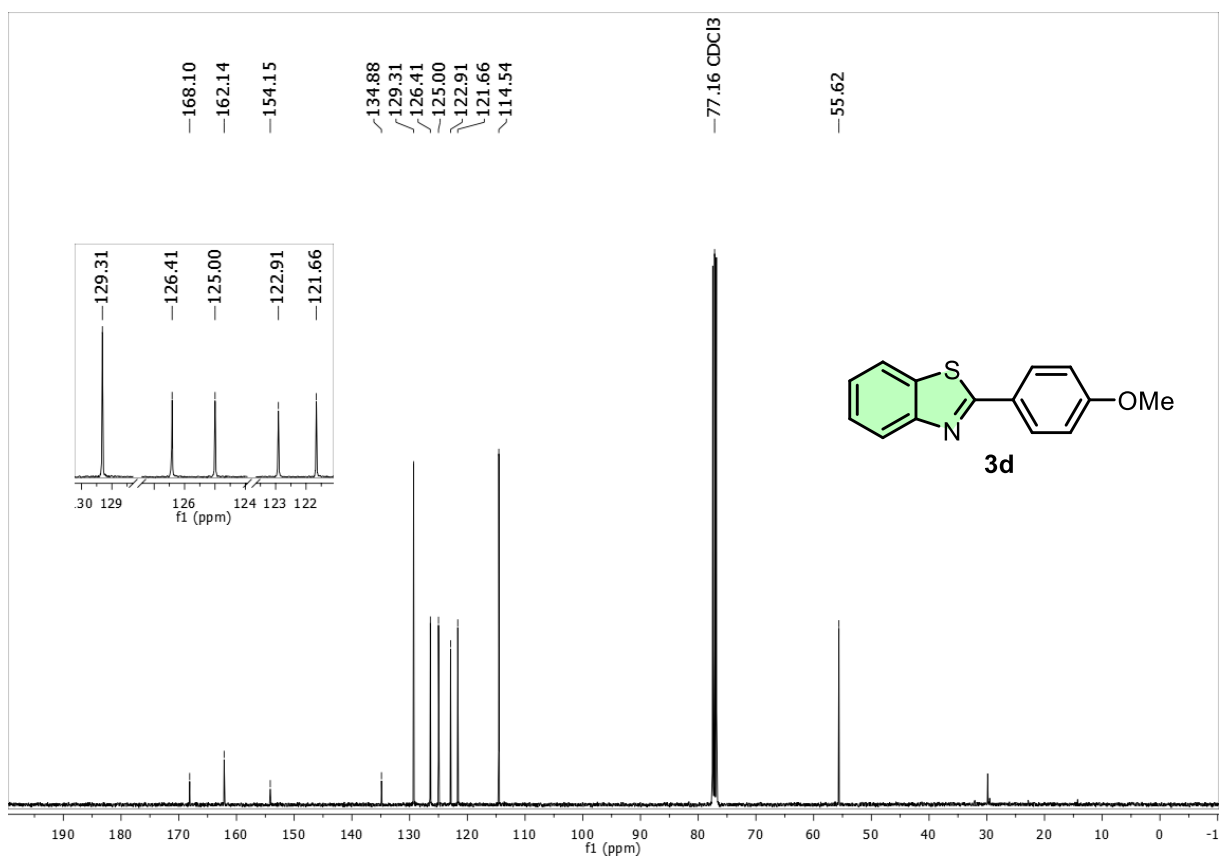


Figura 28. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.

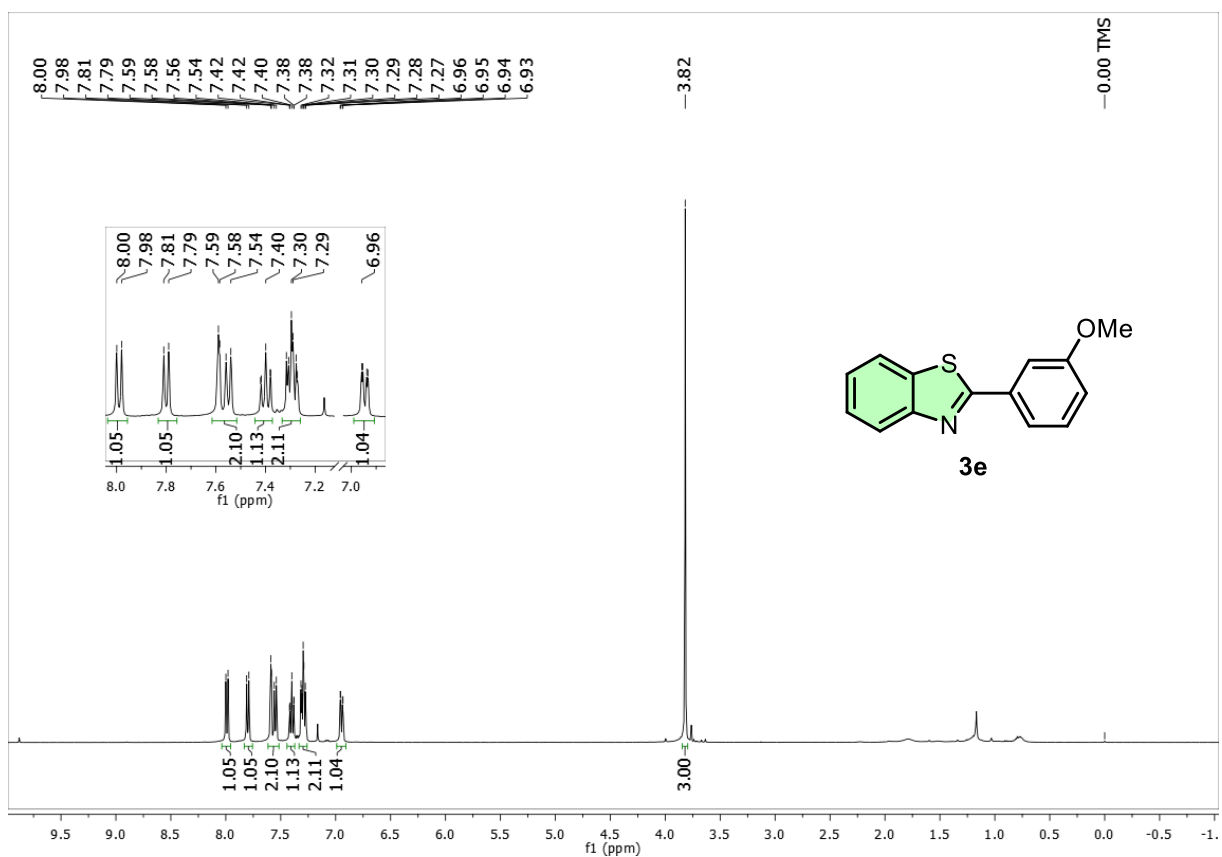


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3e**.

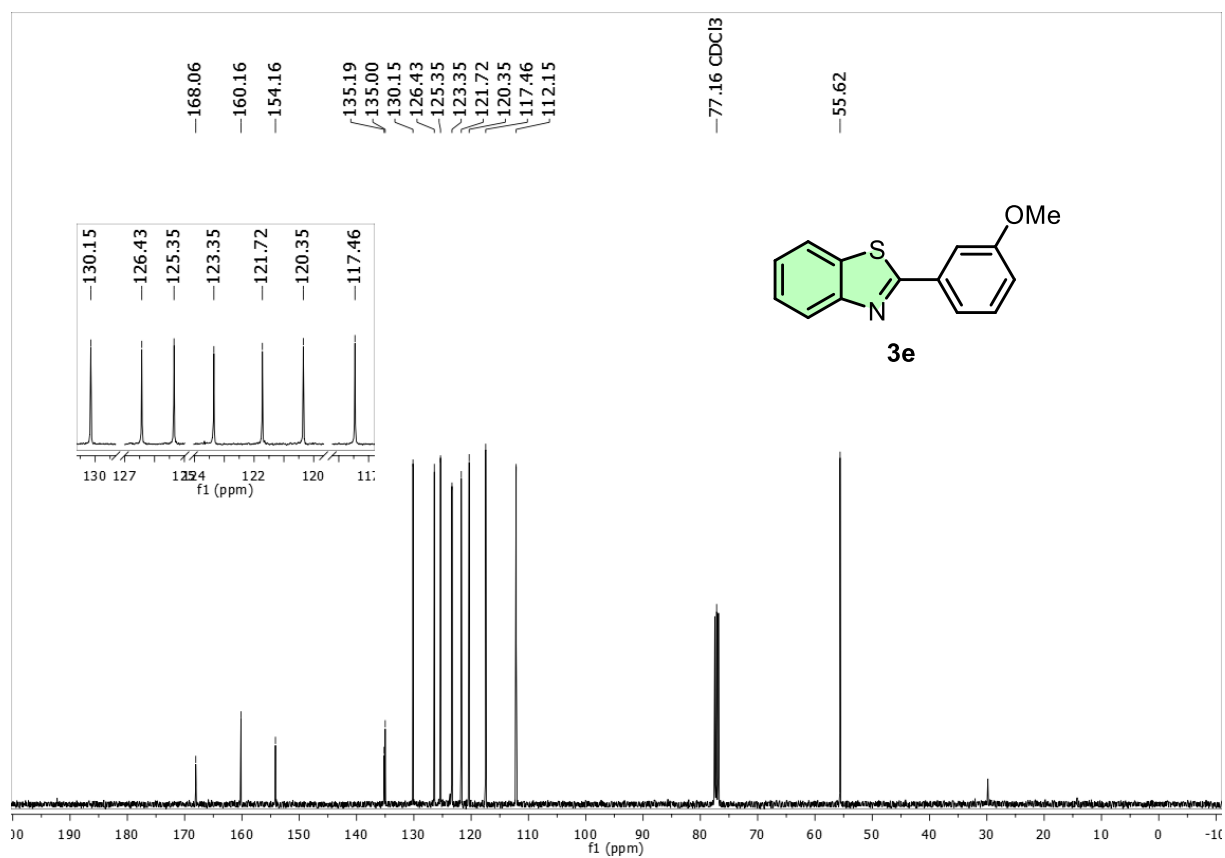


Figura 30. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3e**.

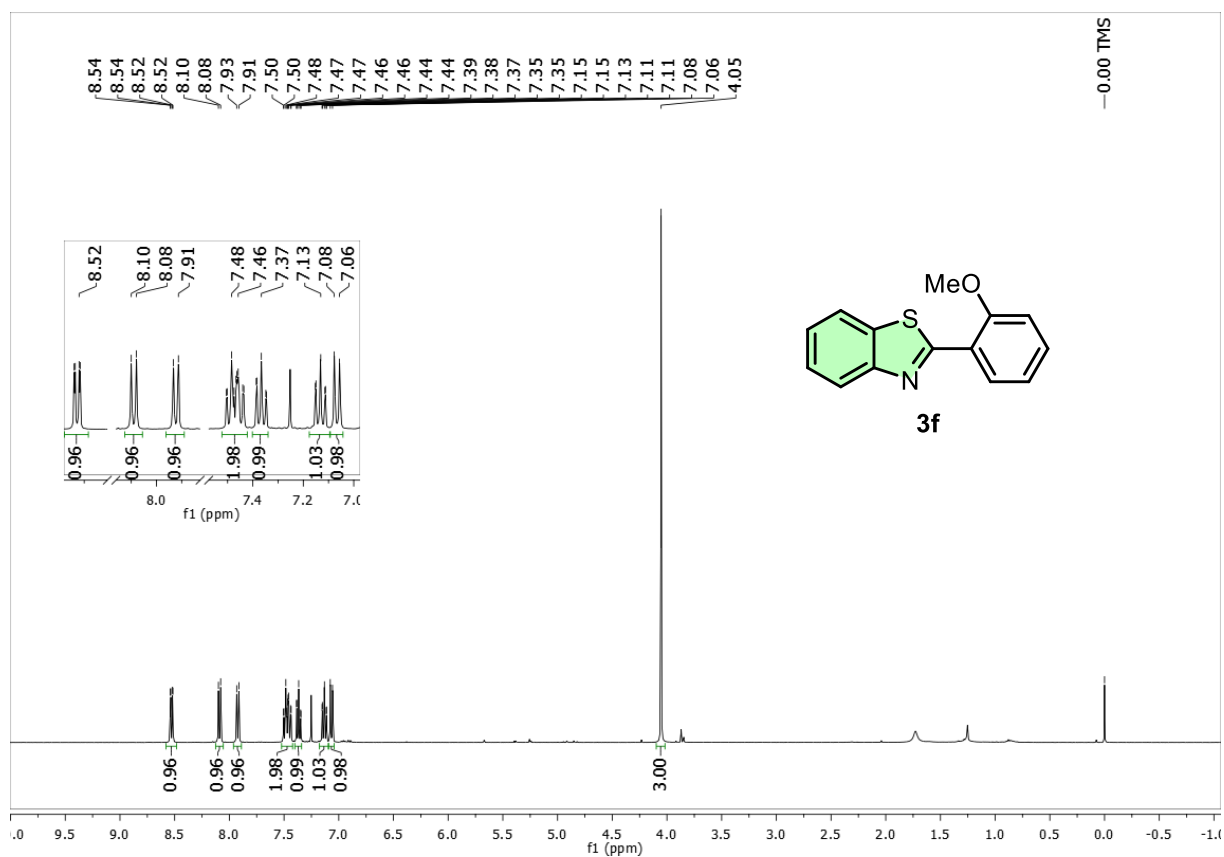


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.

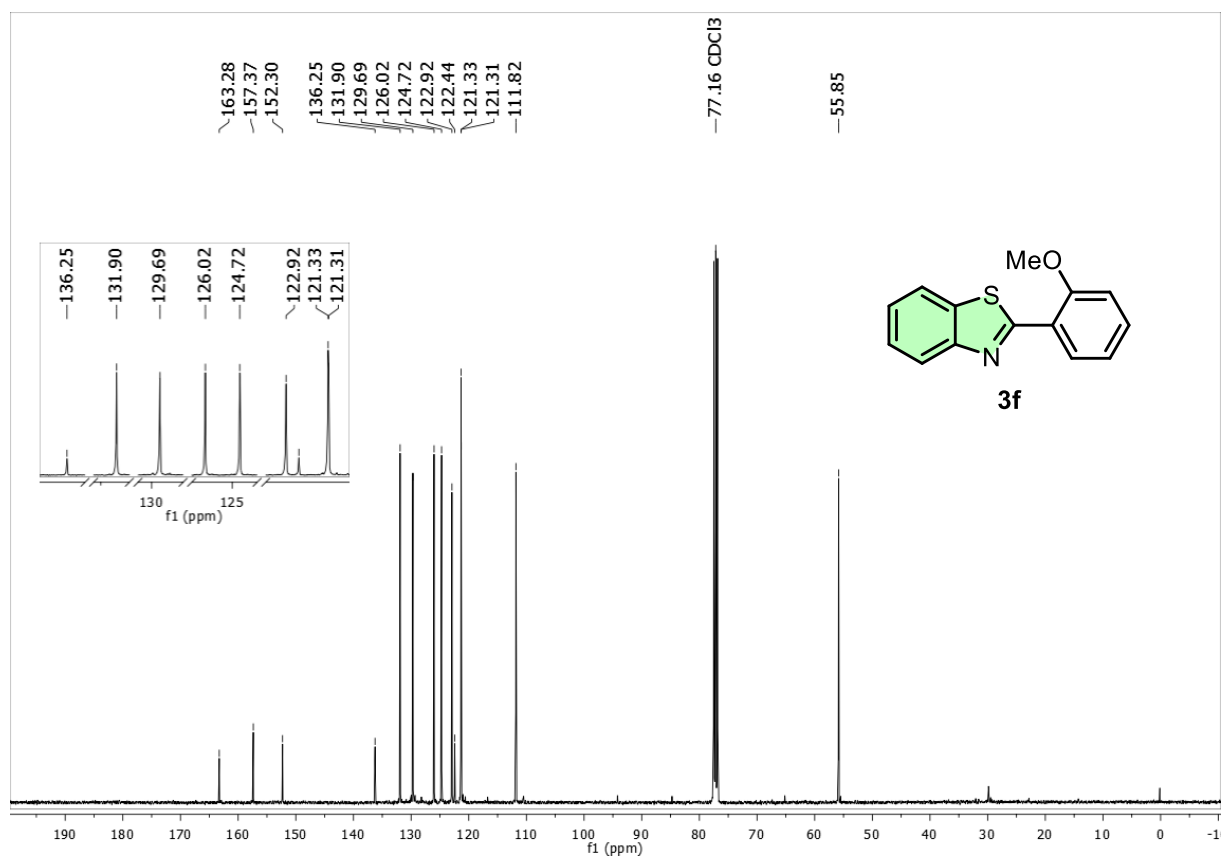


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.

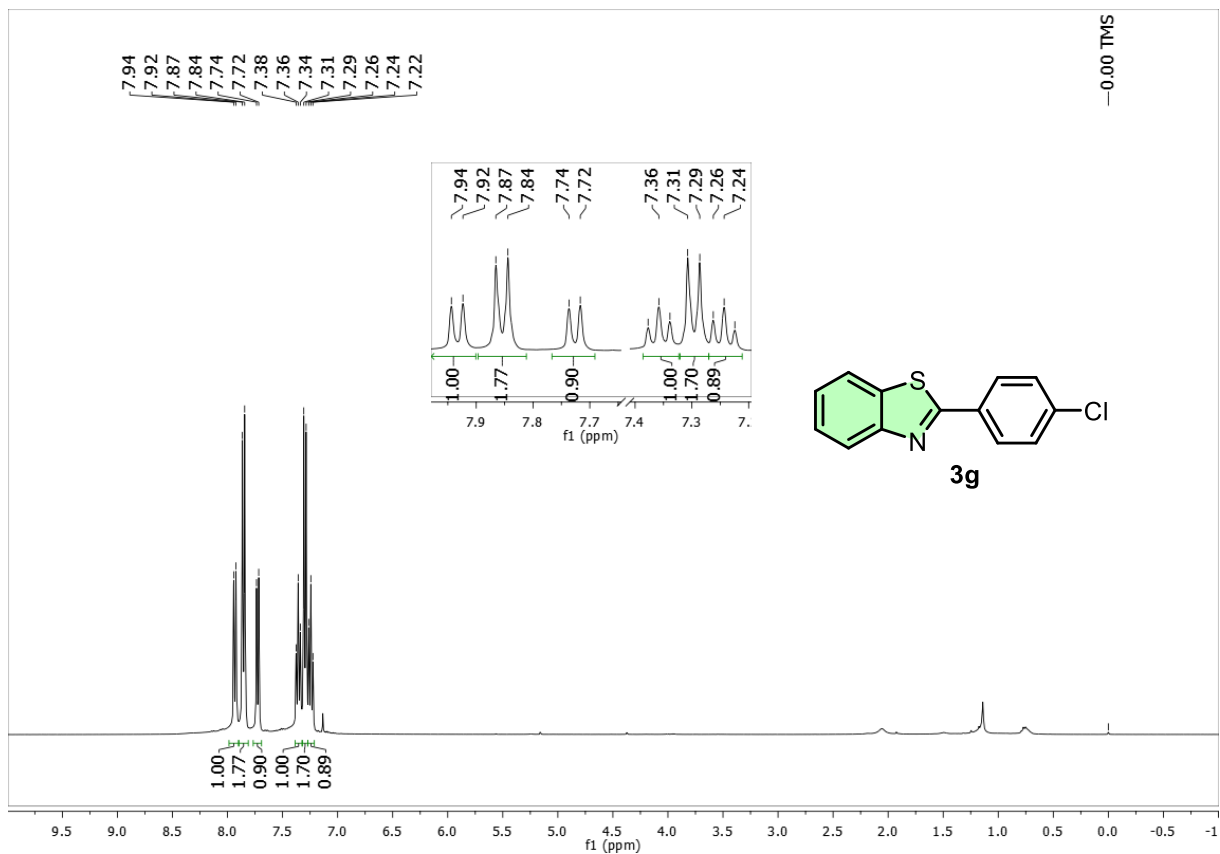


Figura 33. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

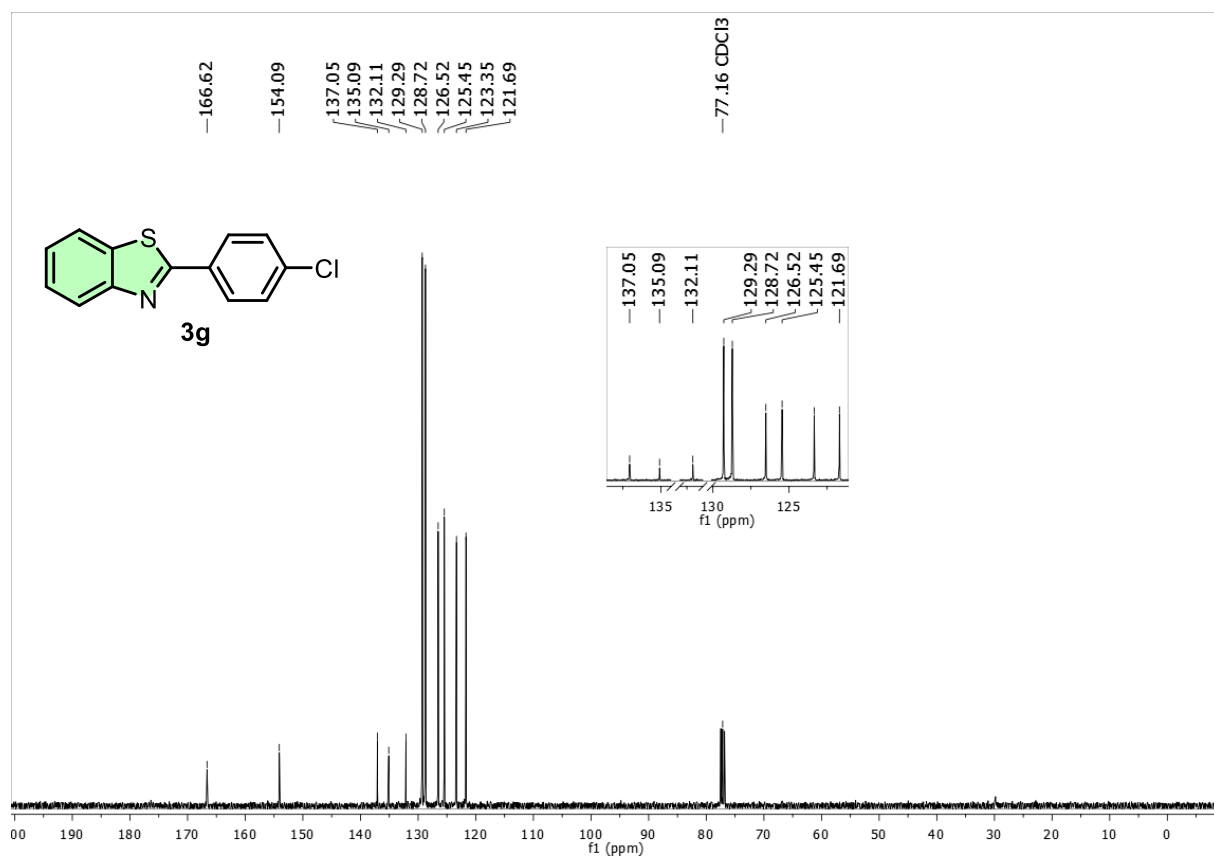


Figura 34. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

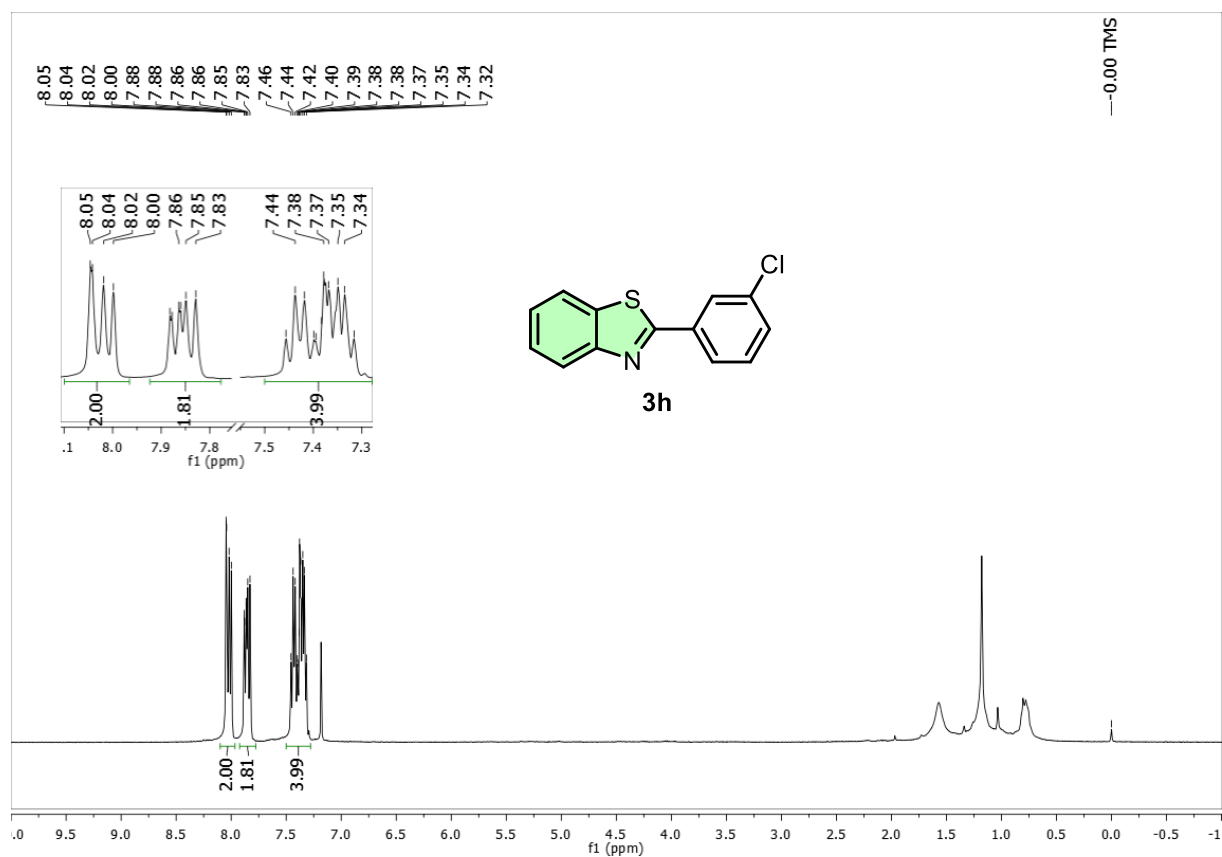


Figura 35. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3h**.

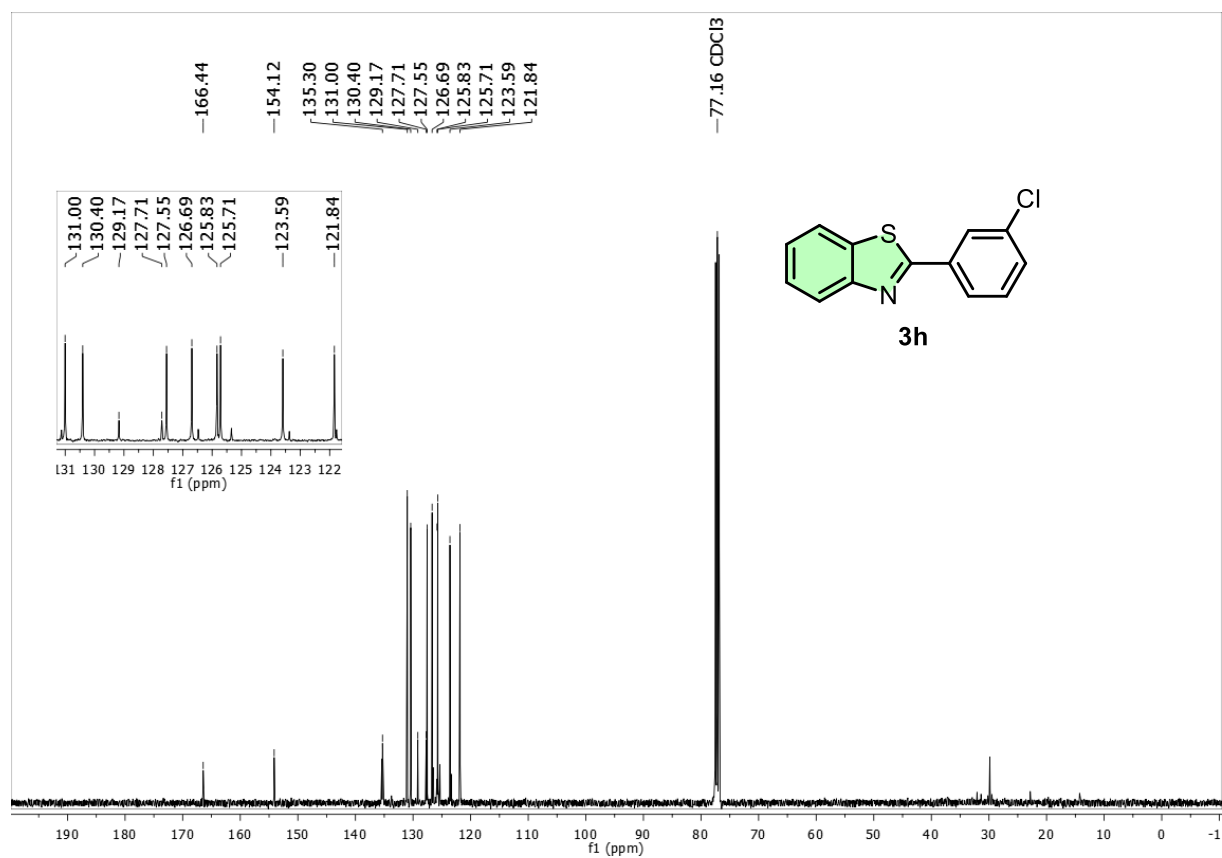


Figura 36. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3h**.

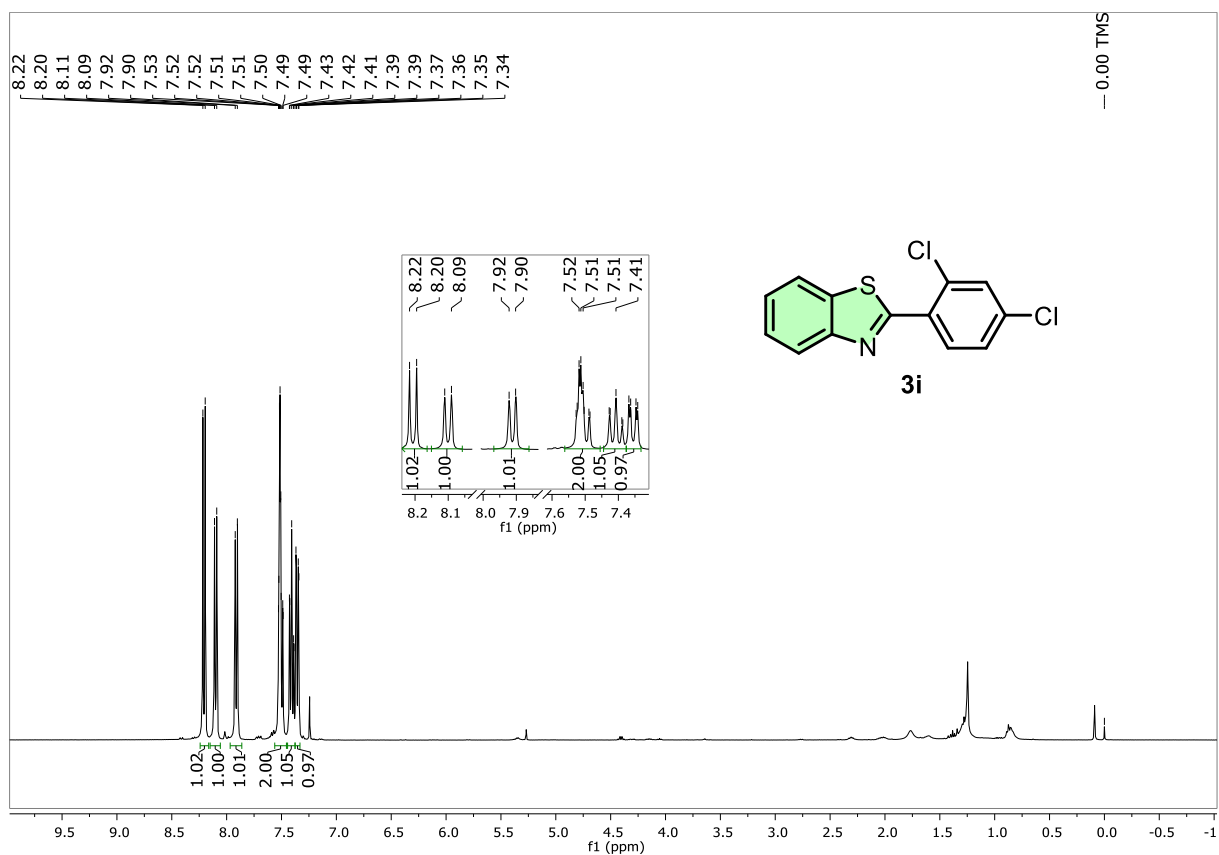


Figura 37. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3i**.

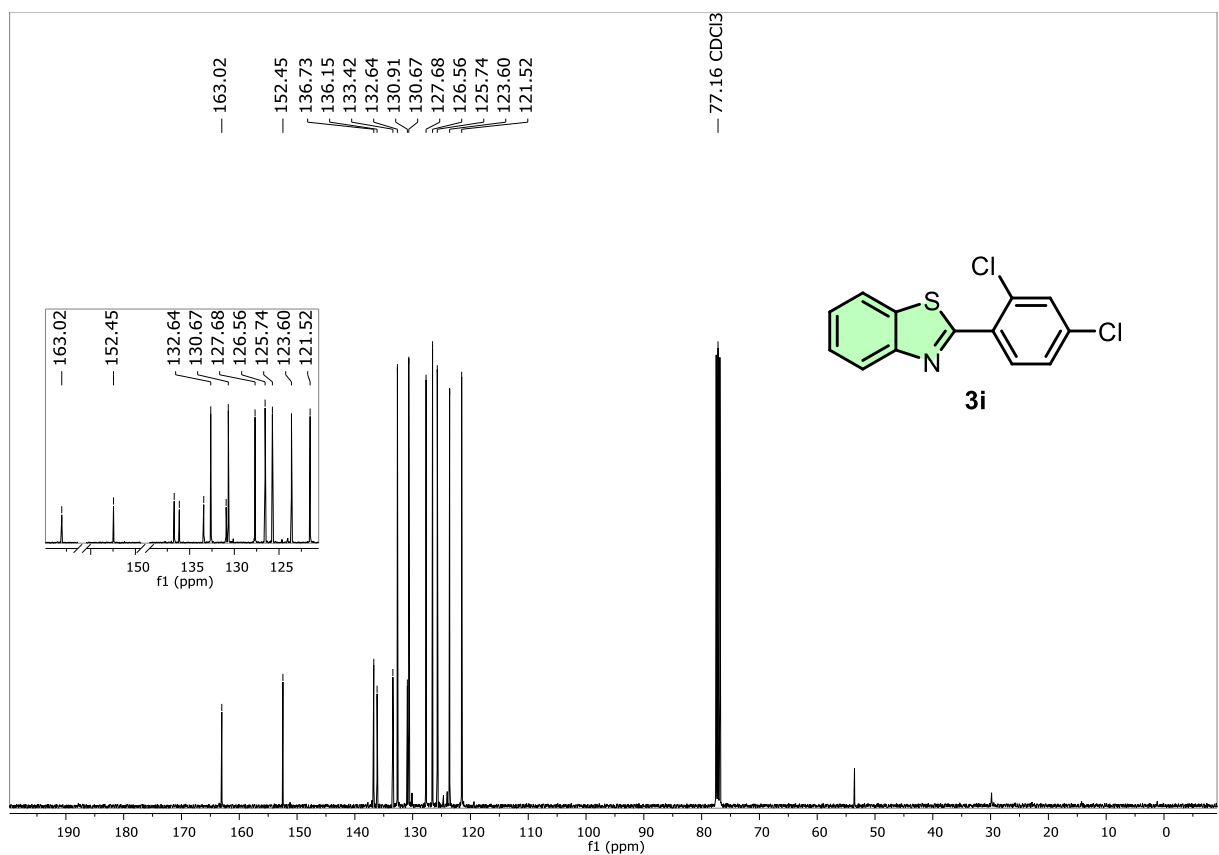


Figura 38. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3i**.

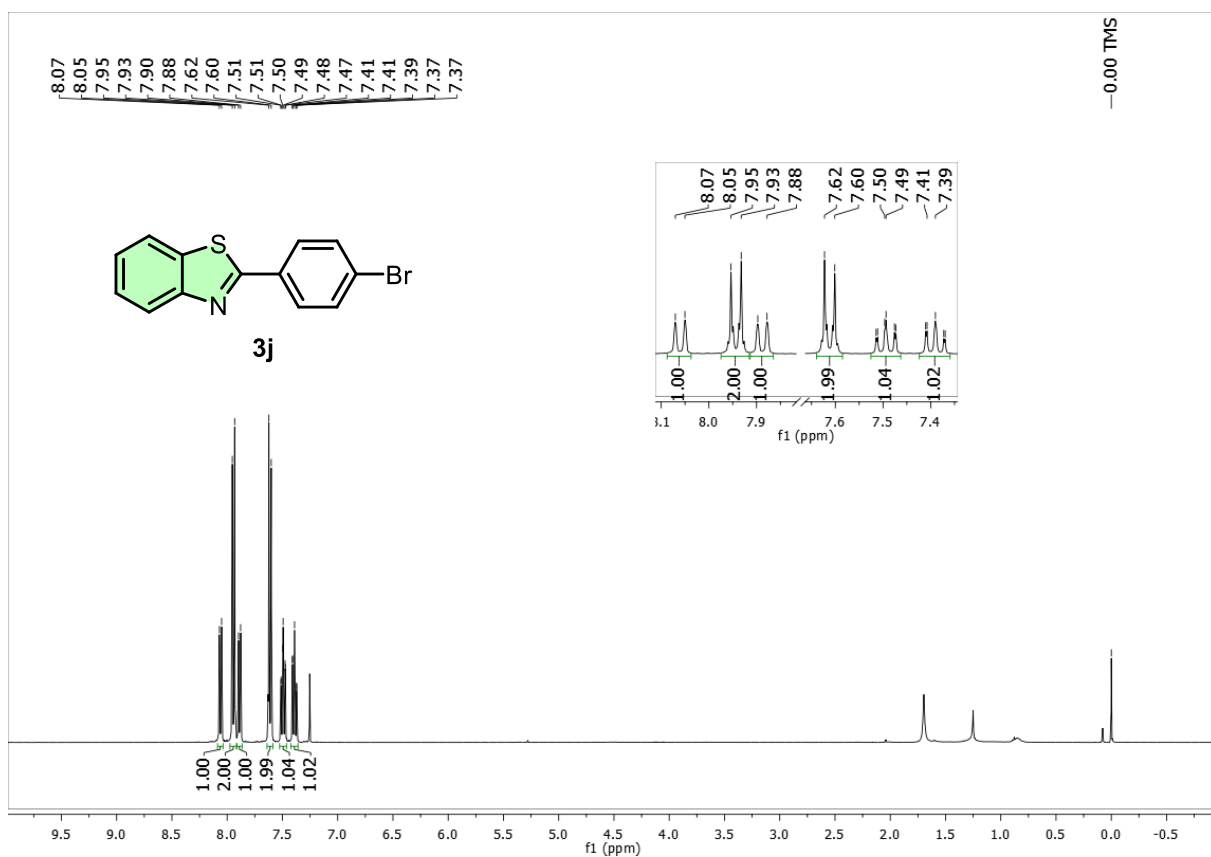


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3j**.

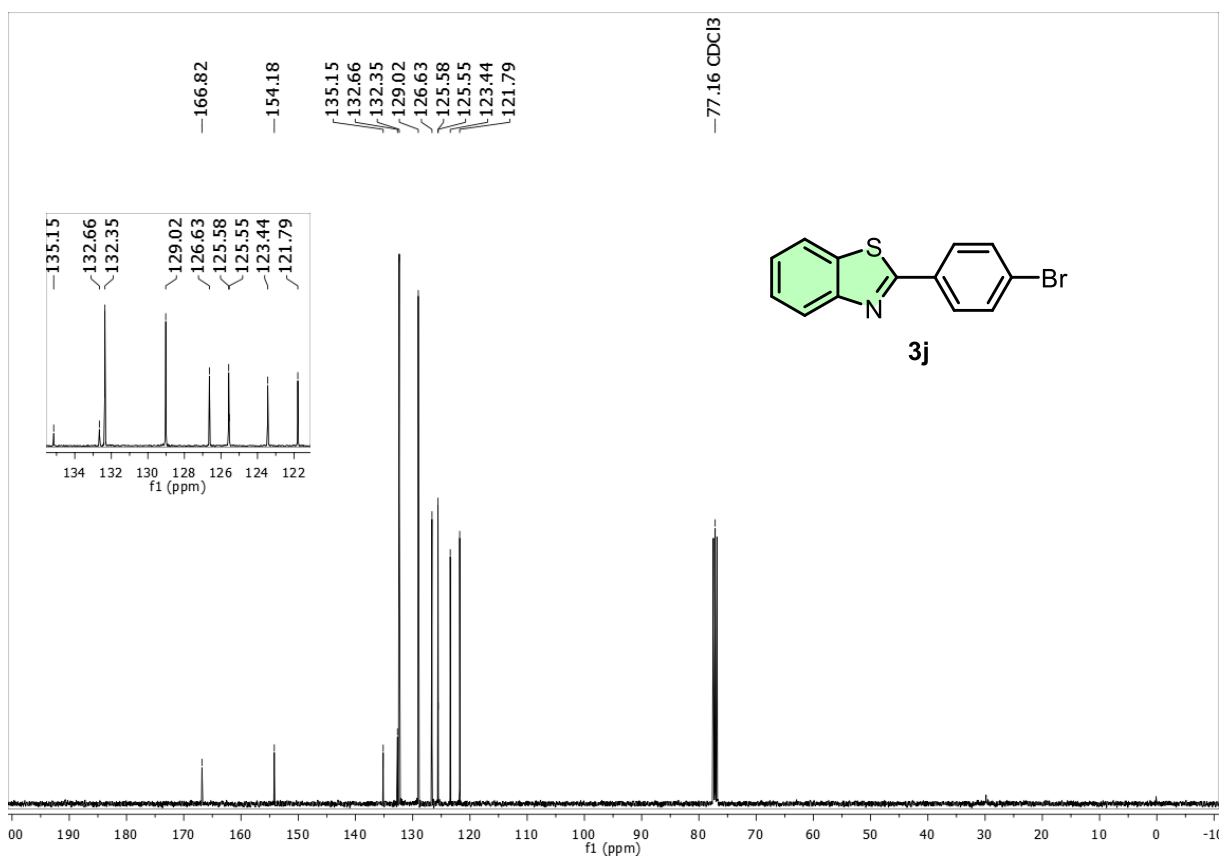


Figura 40. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3j**.

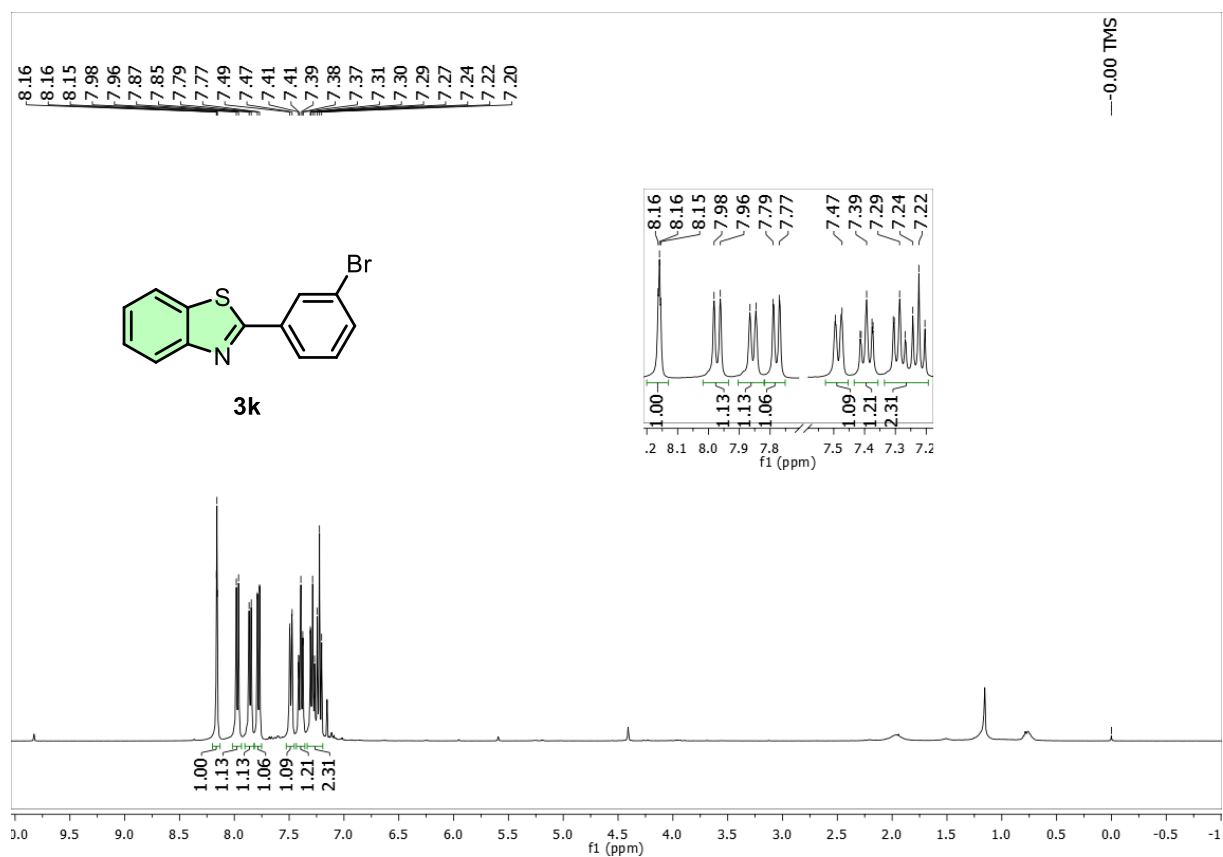


Figura 41. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3k**.

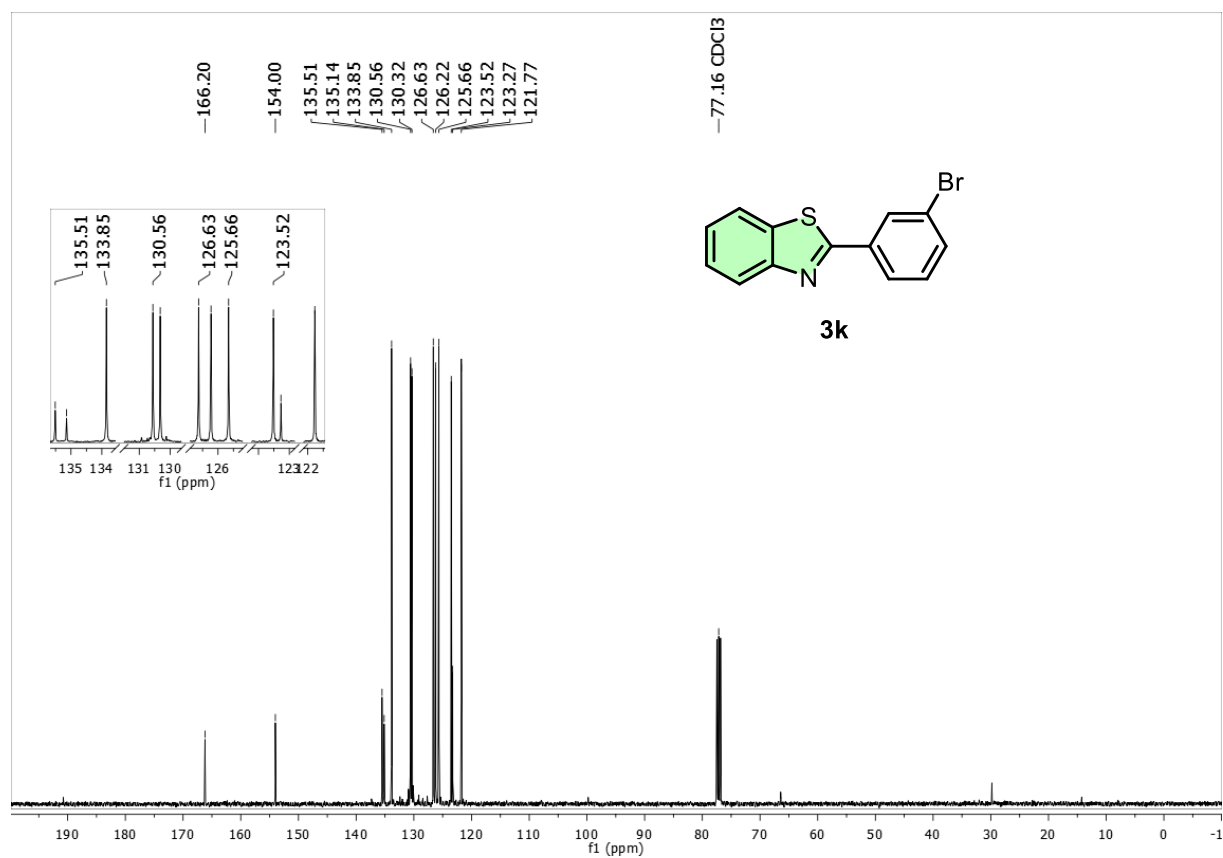


Figura 42. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3k**.

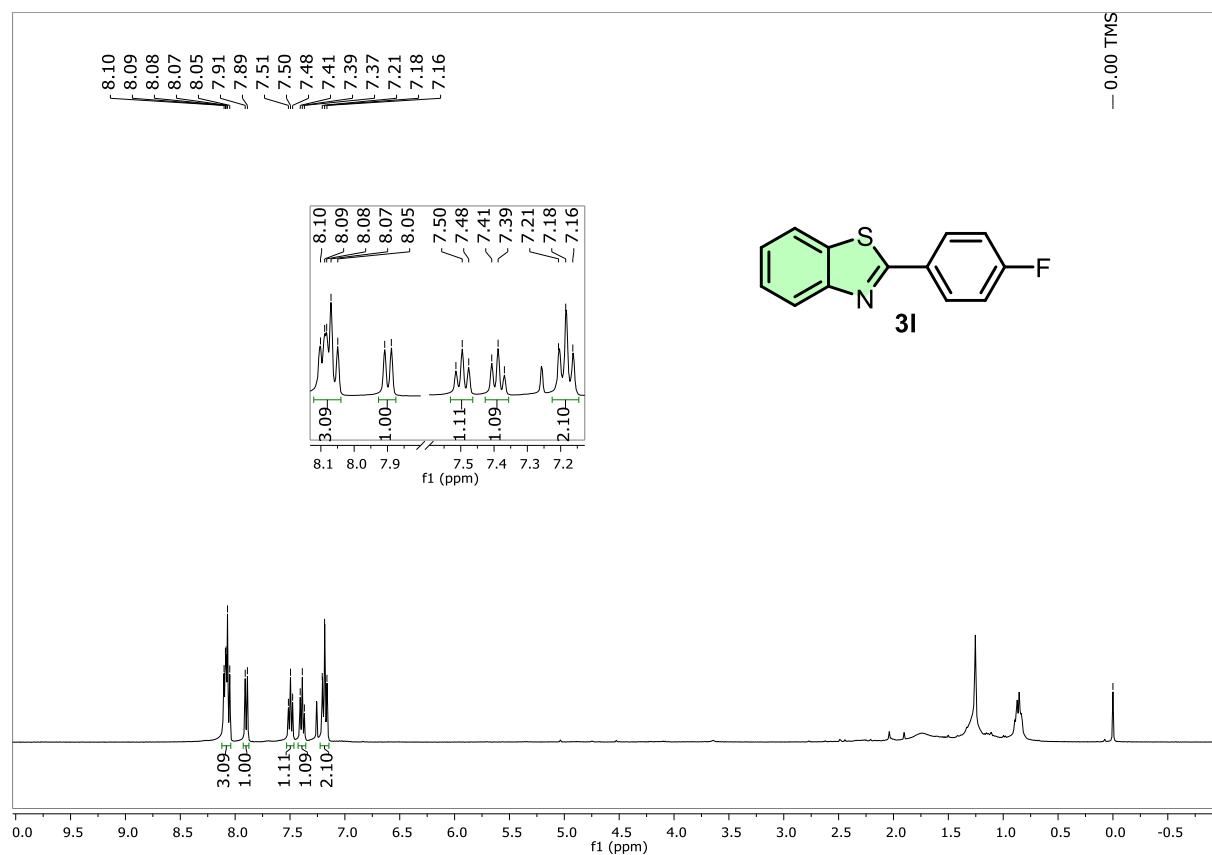


Figura 43. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3l**.

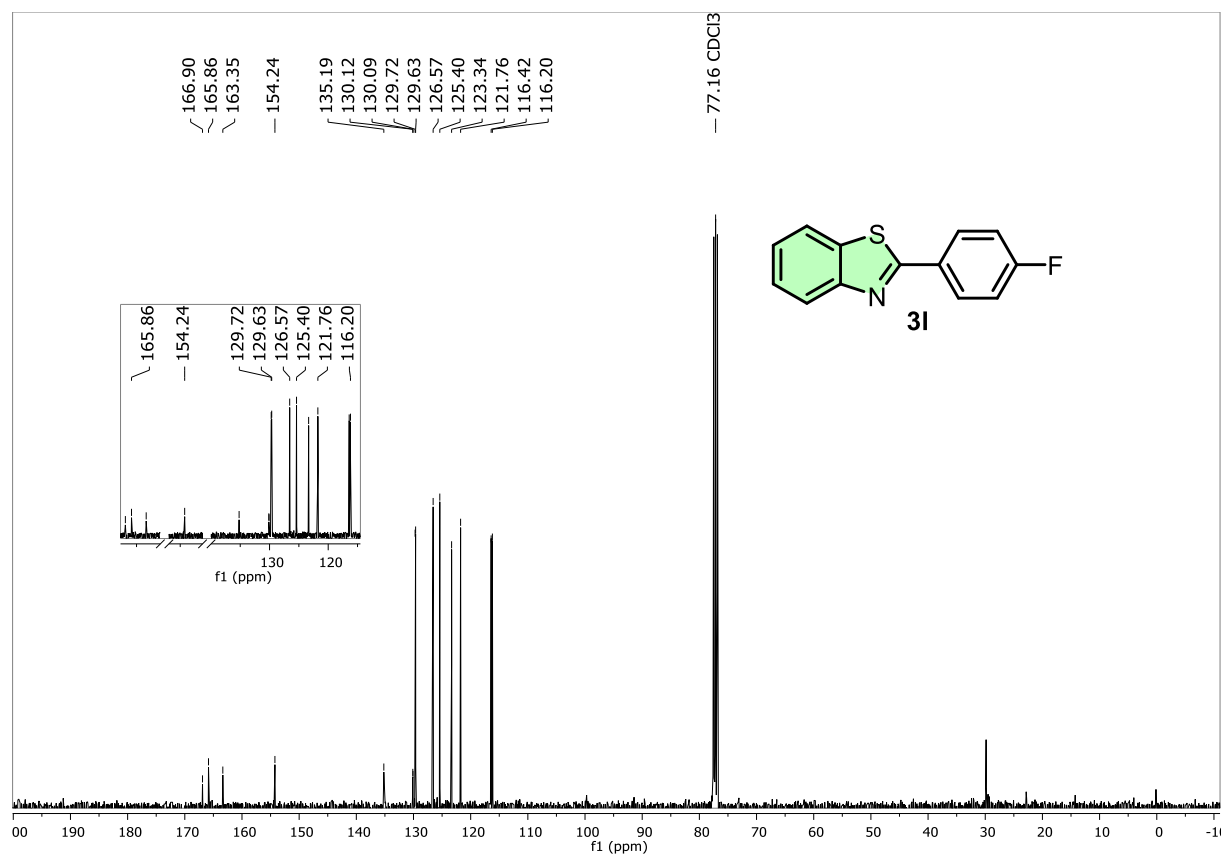


Figura 44. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3l**.

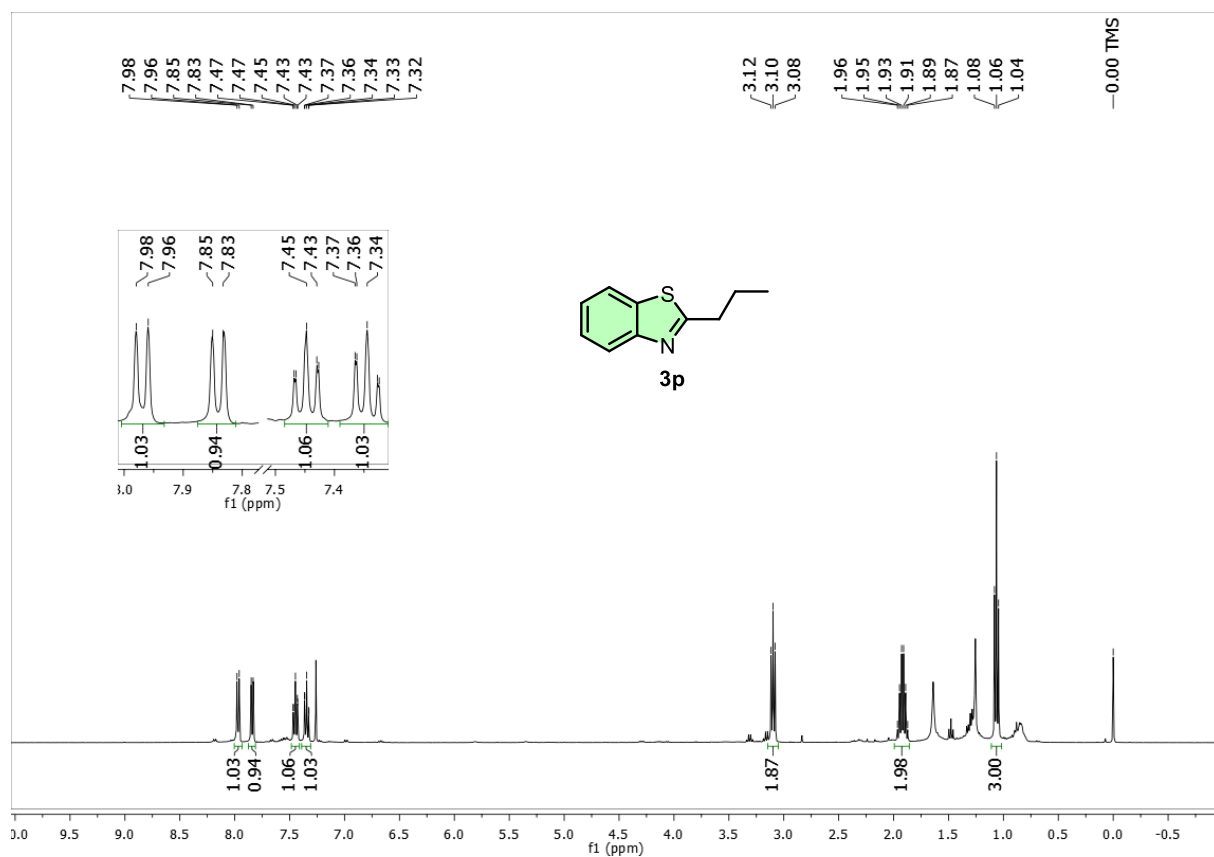


Figura 45. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3p**.

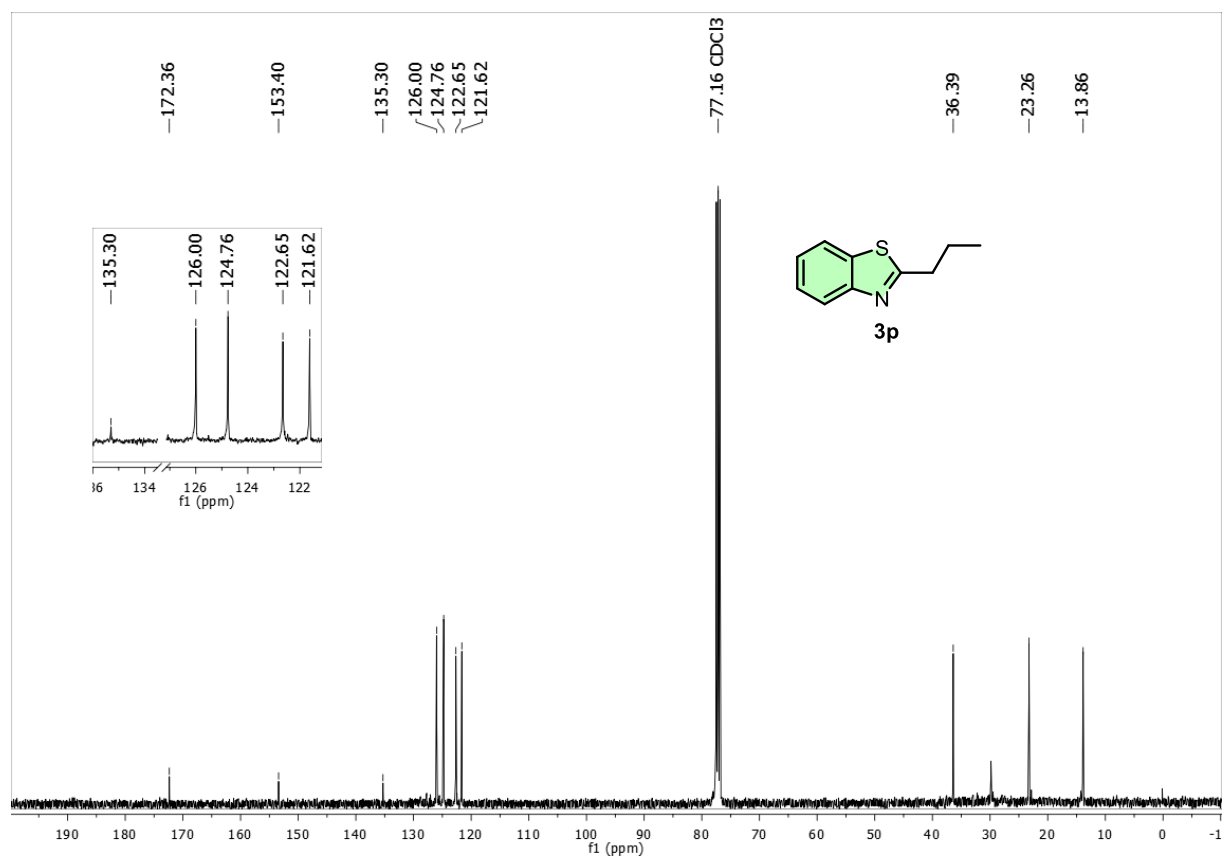


Figura 46. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3p**.

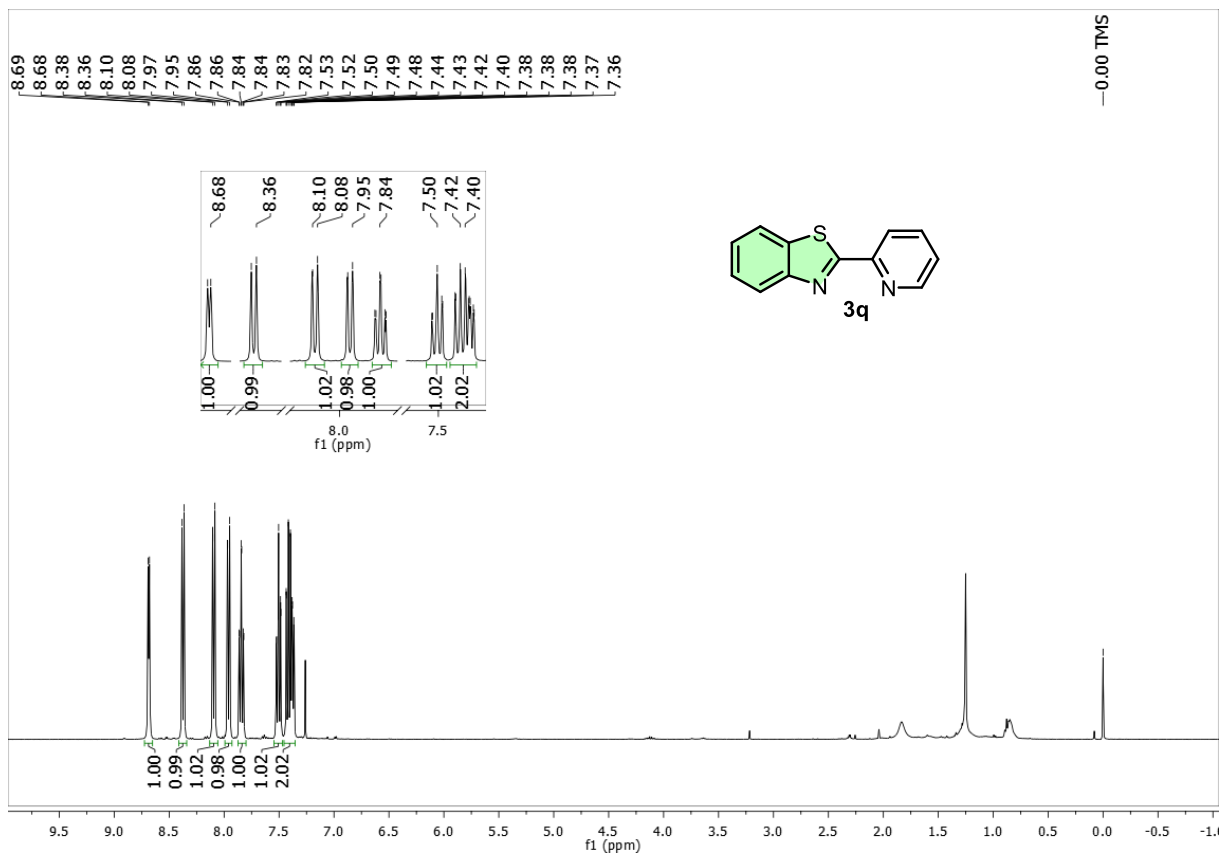


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3q**.

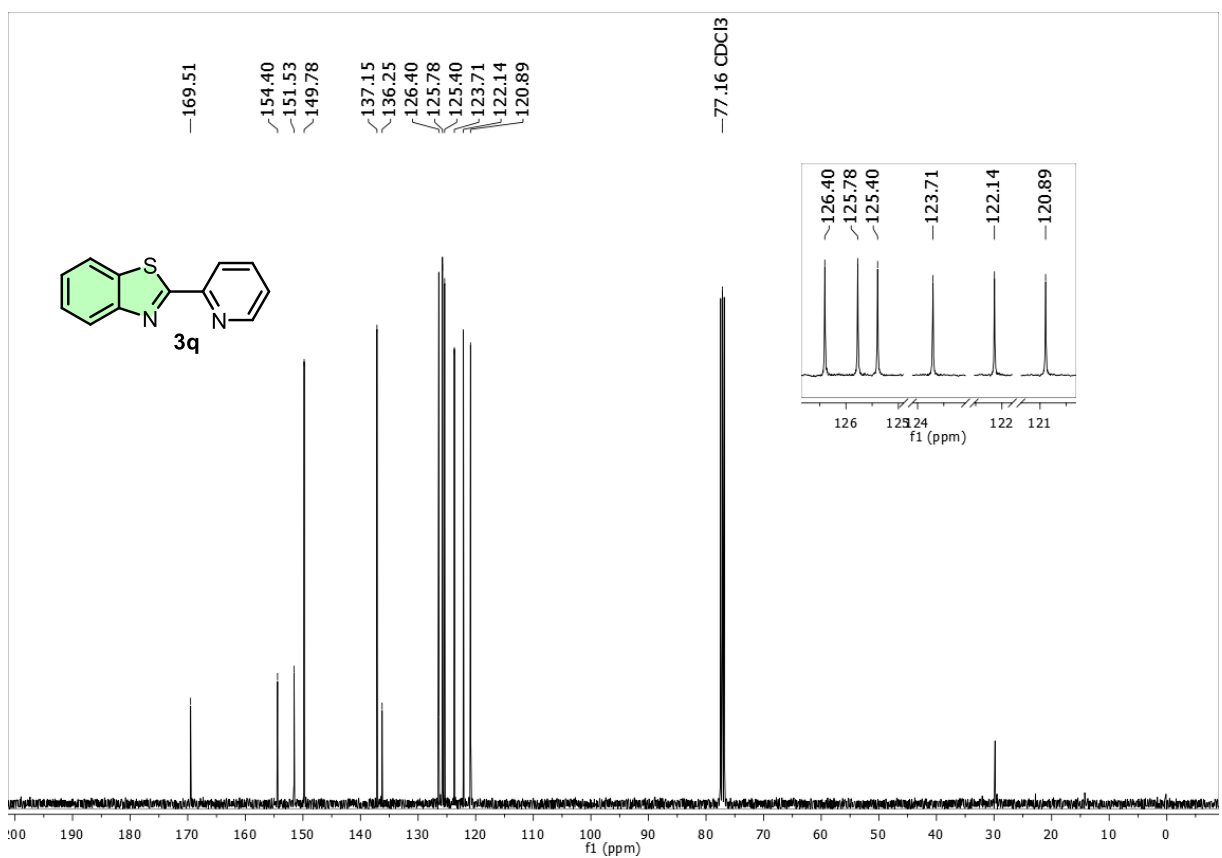


Figura 48. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3q**.

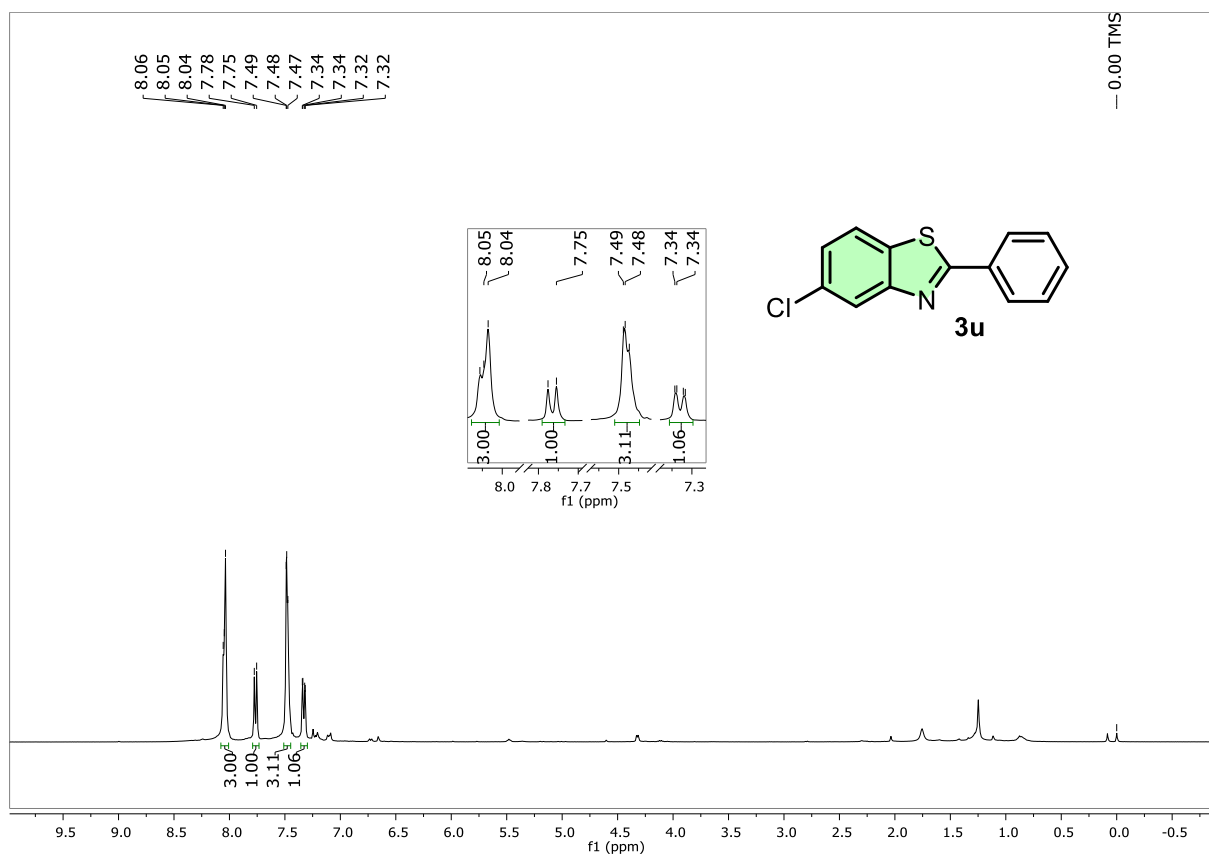


Figura 49. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3u**.

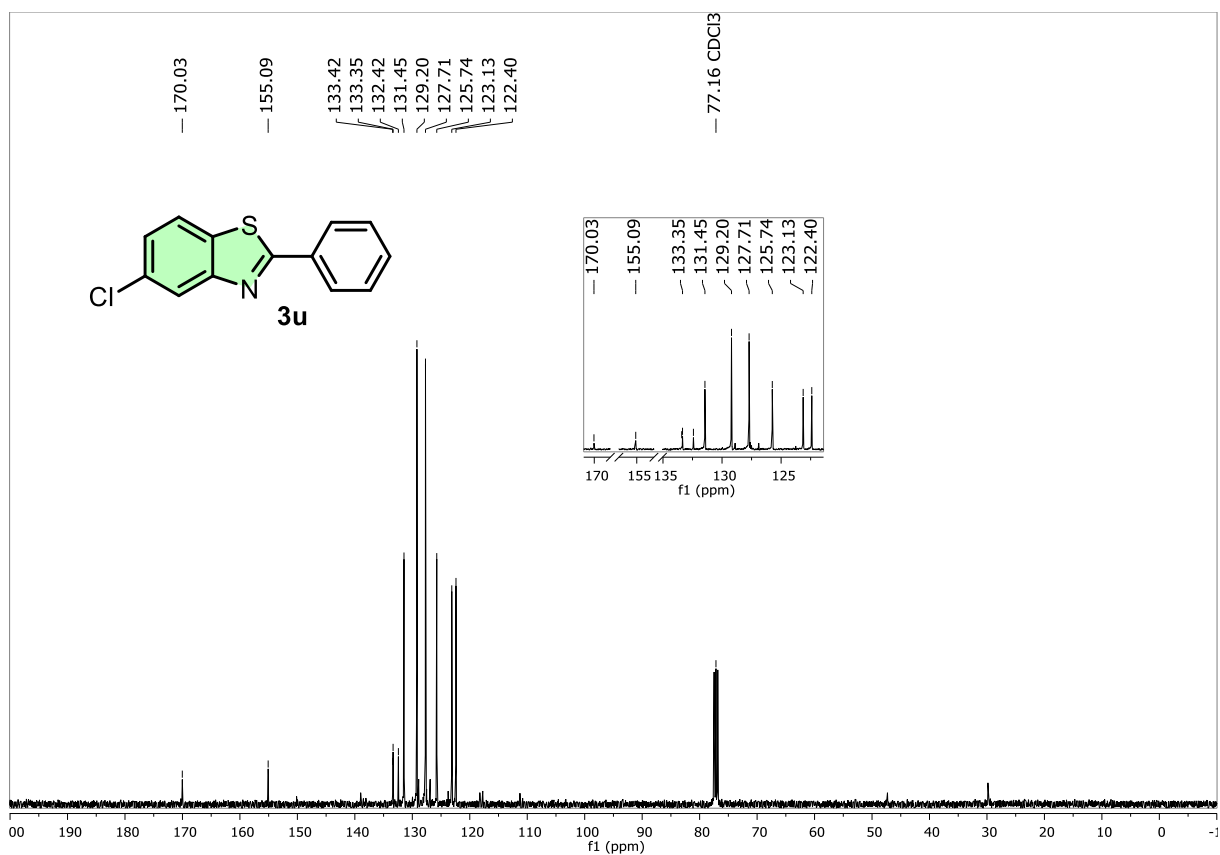


Figura 50. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3u**.

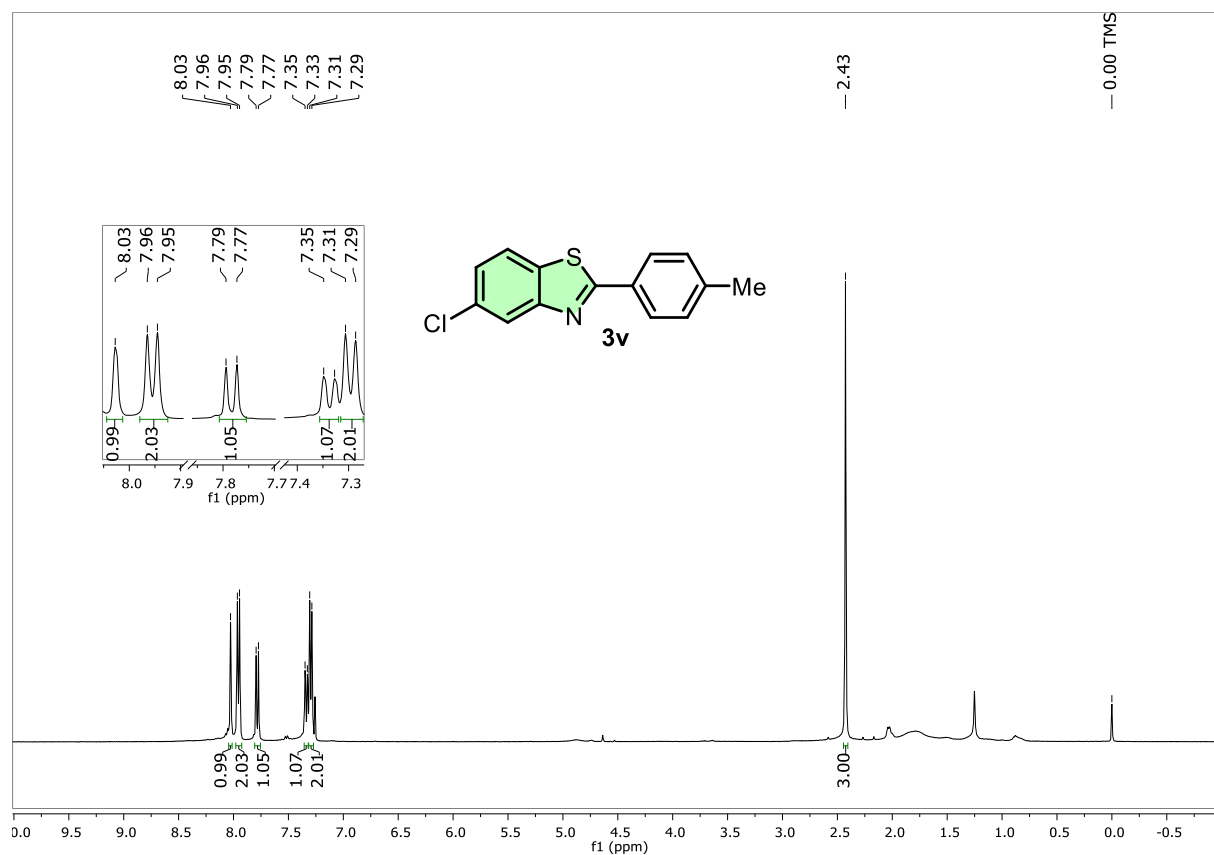


Figura 51. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3v**.

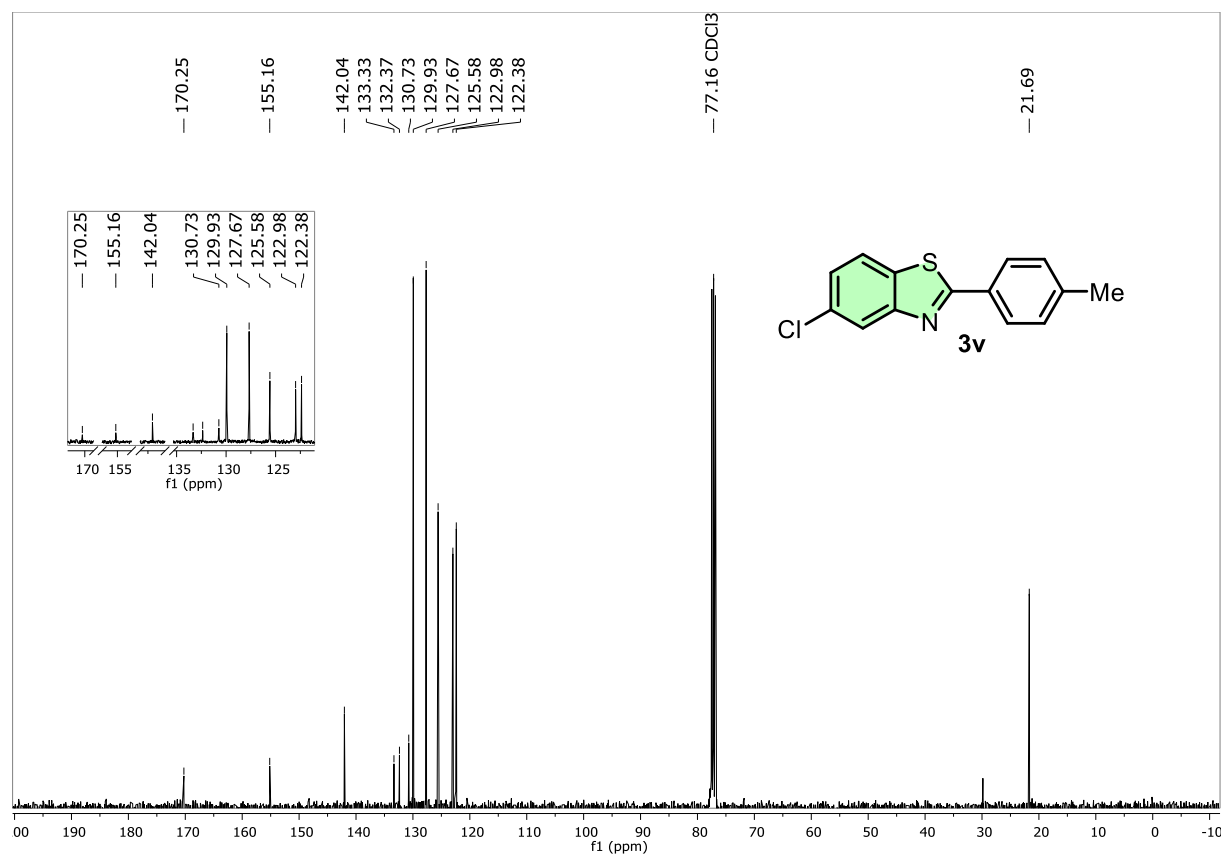


Figura 52. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3v**.

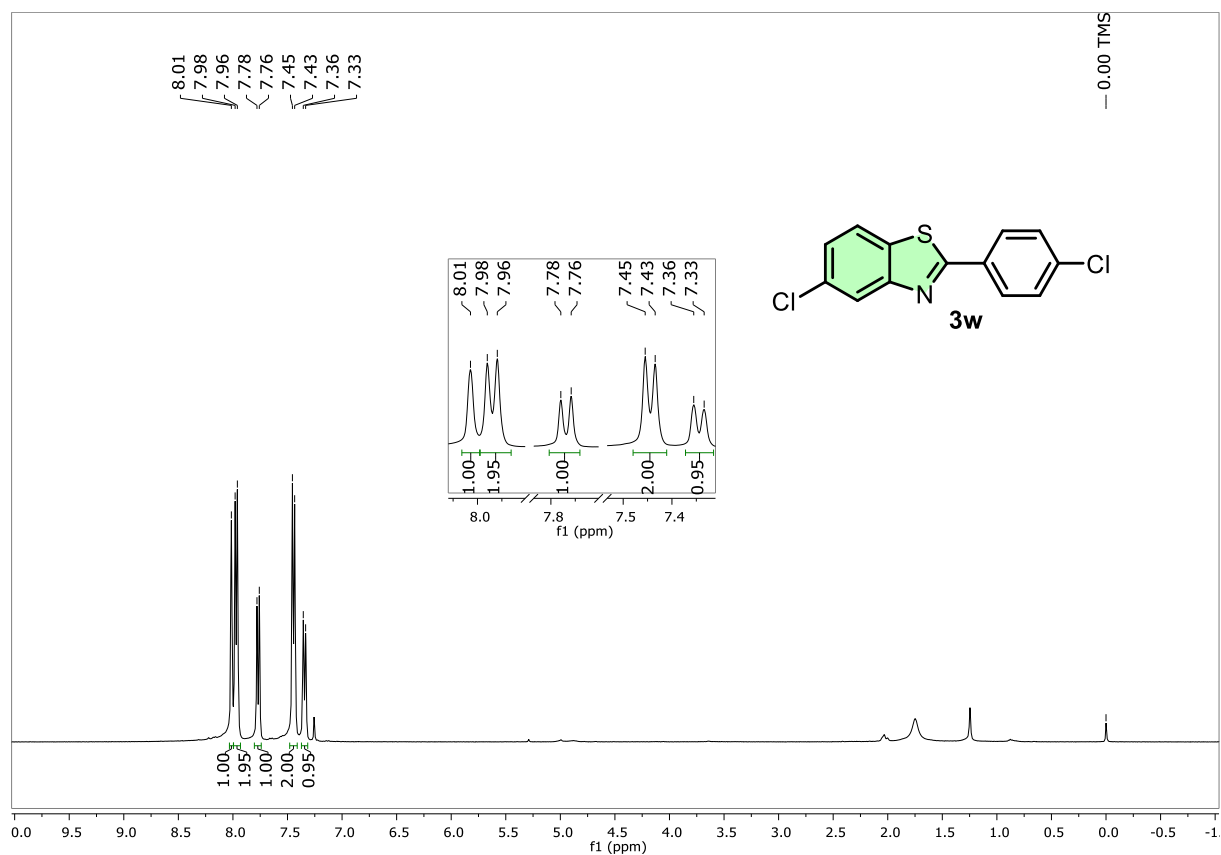


Figura 53. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3w**.

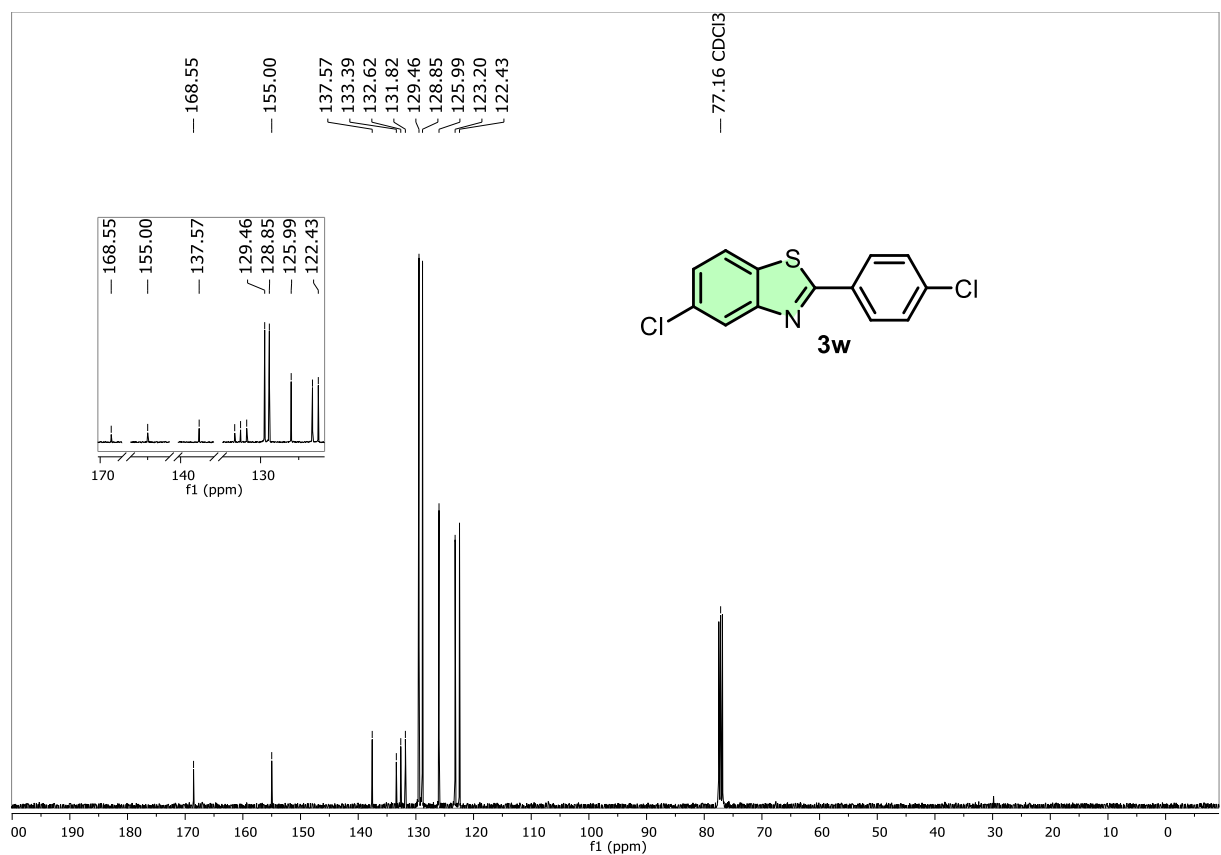


Figura 54. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3w**.

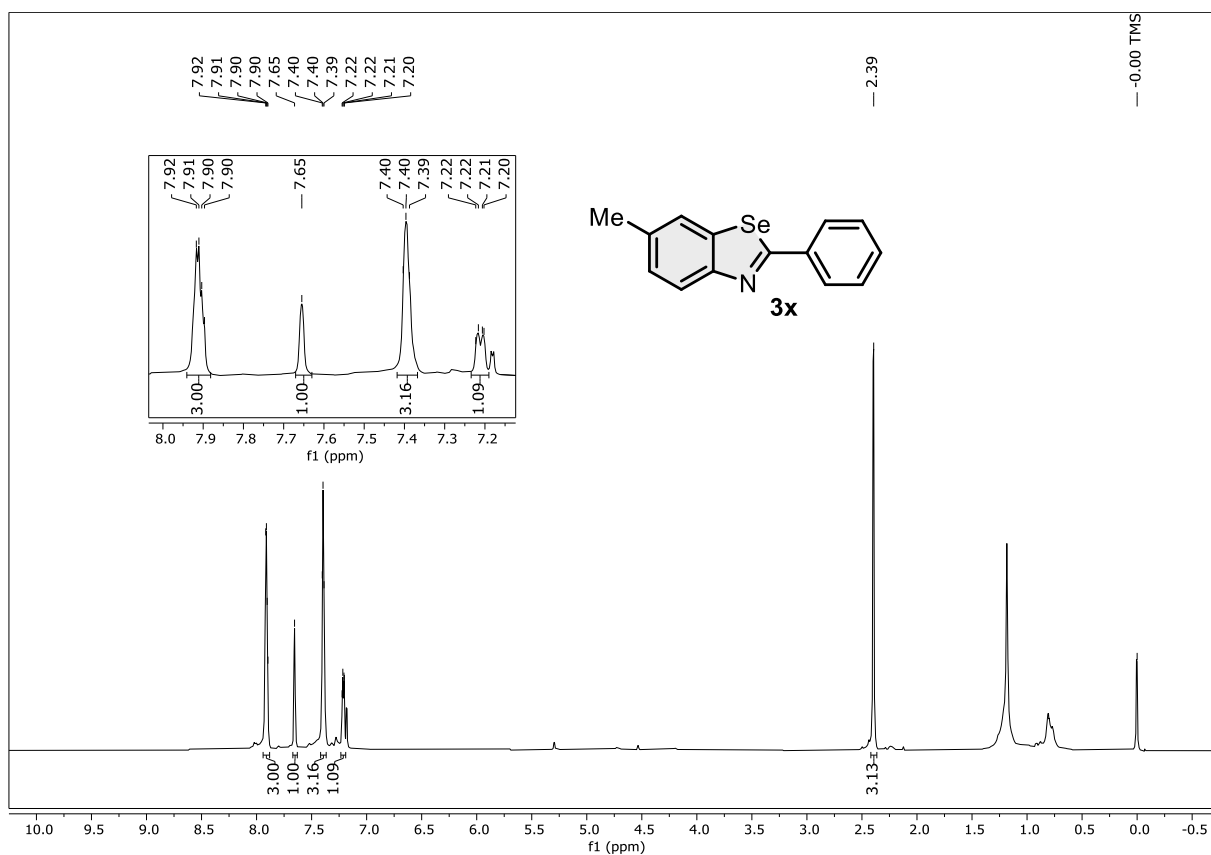


Figura 55. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3x**.

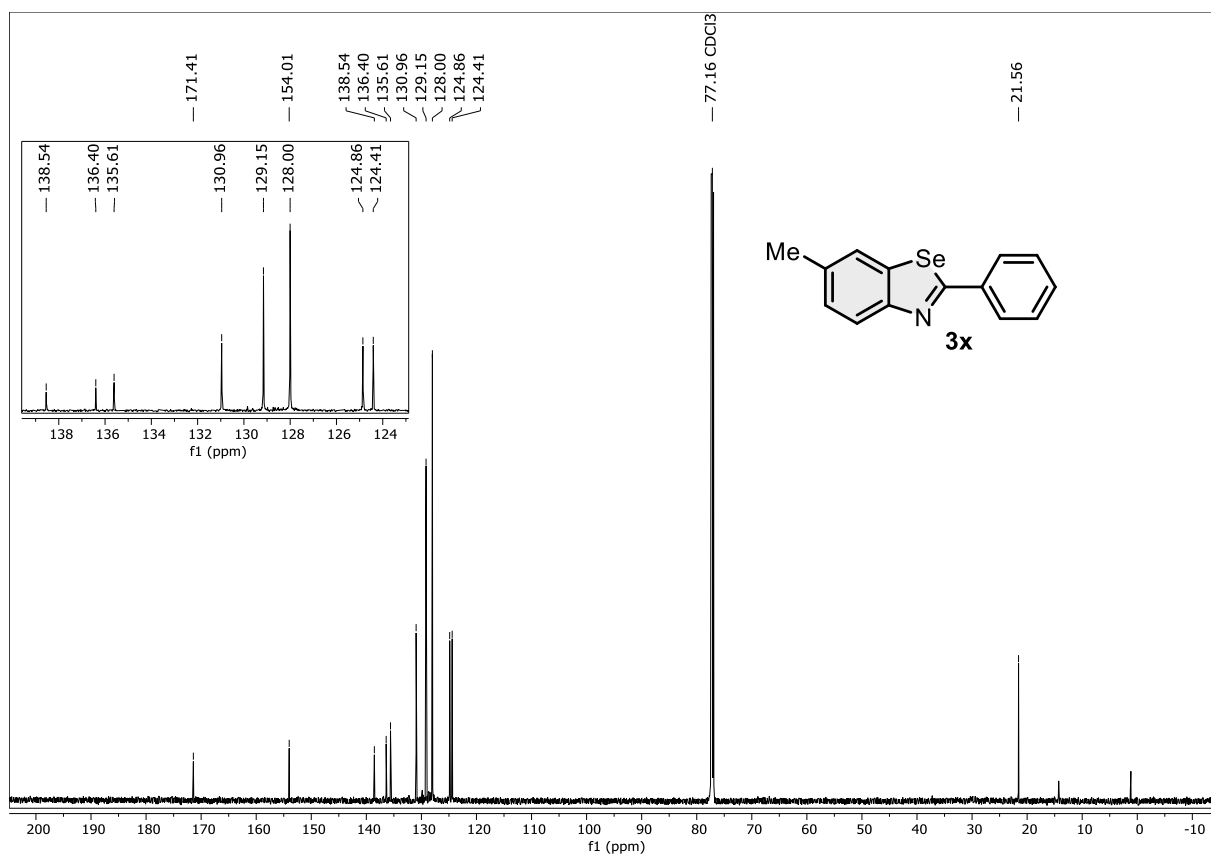


Figura 56. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3x**.

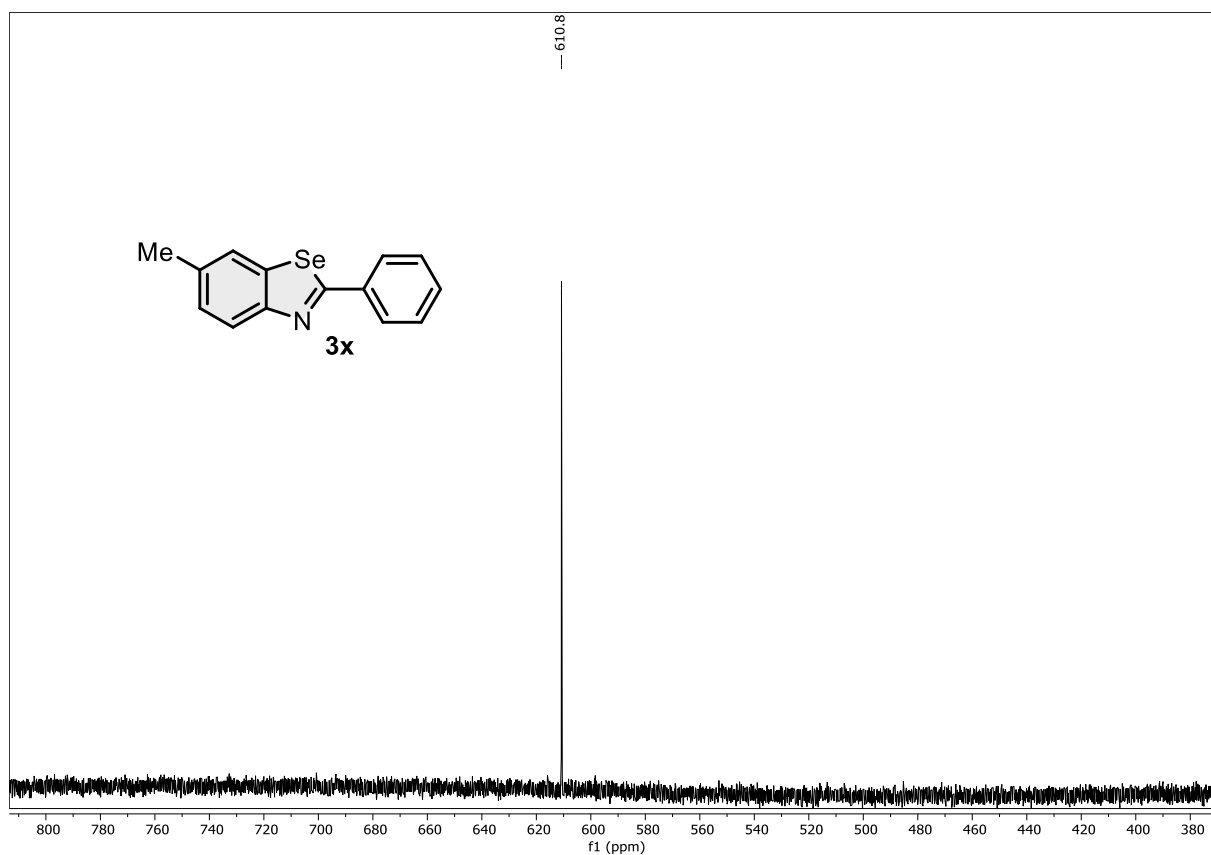


Figura 57. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **3x**.

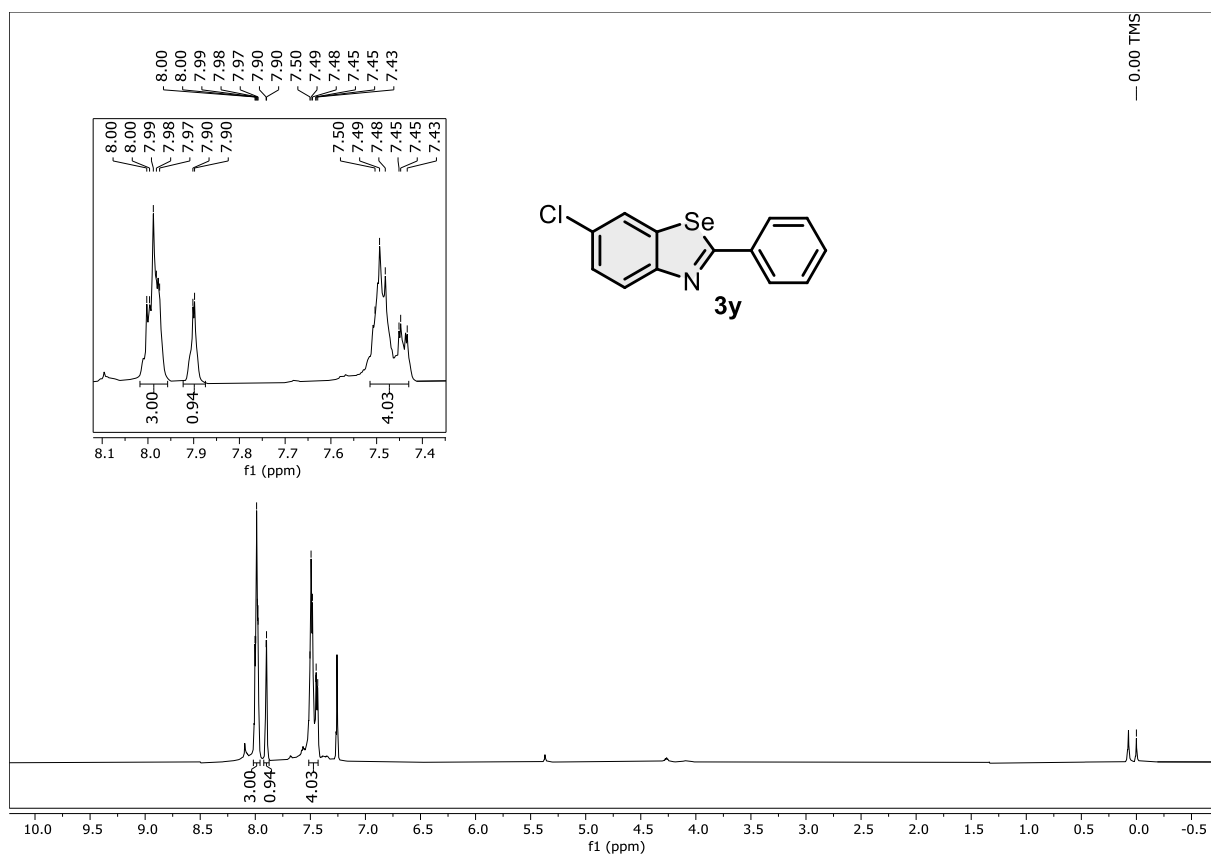


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3y**.

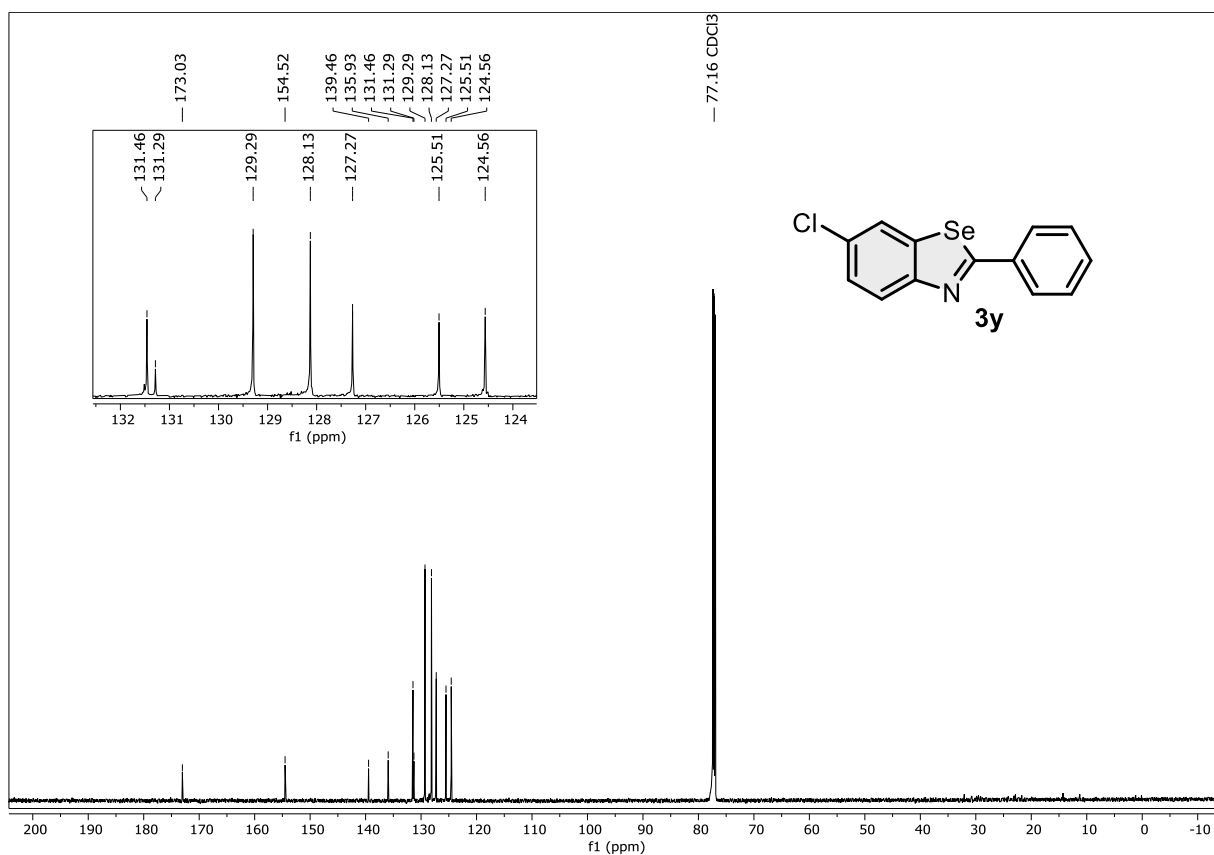


Figura 59. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3y**.

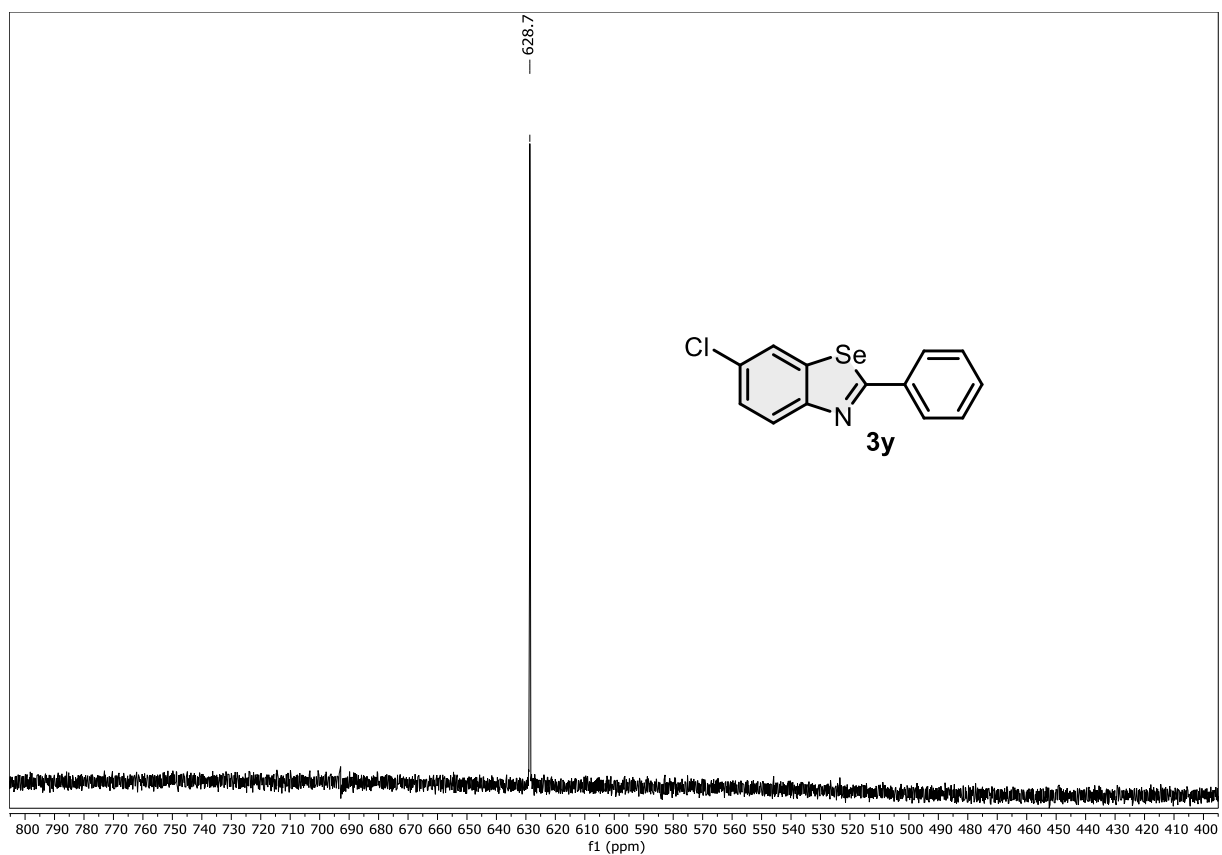


Figura 60. Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do composto **3y**.

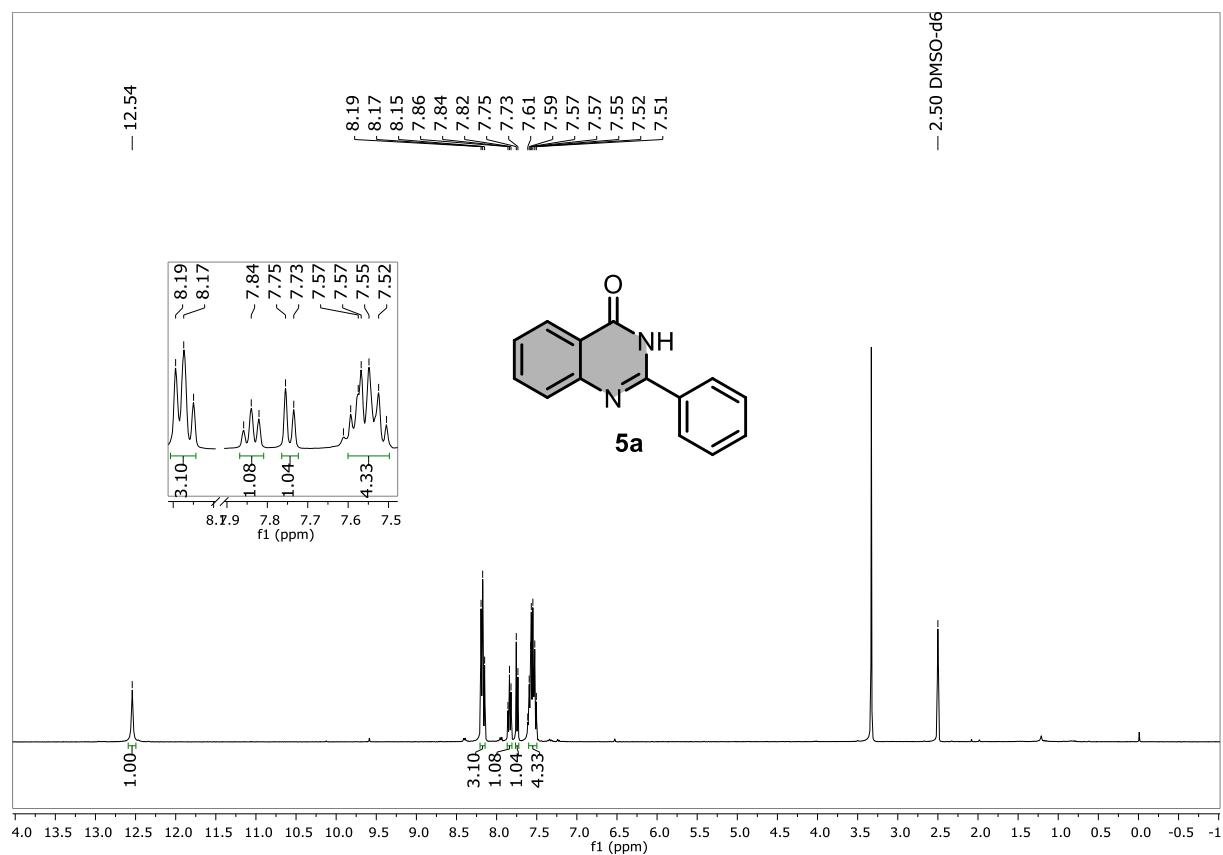


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **5a**.

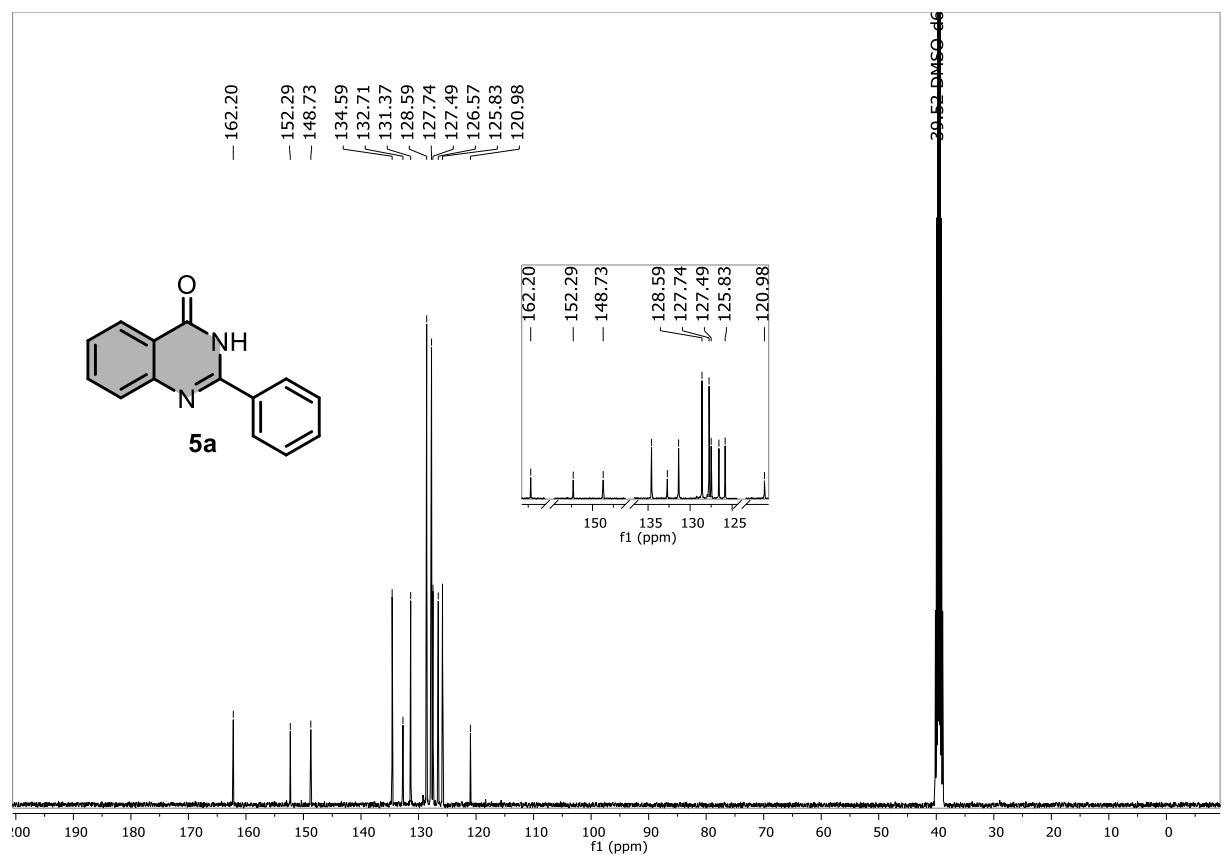


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **5a**.

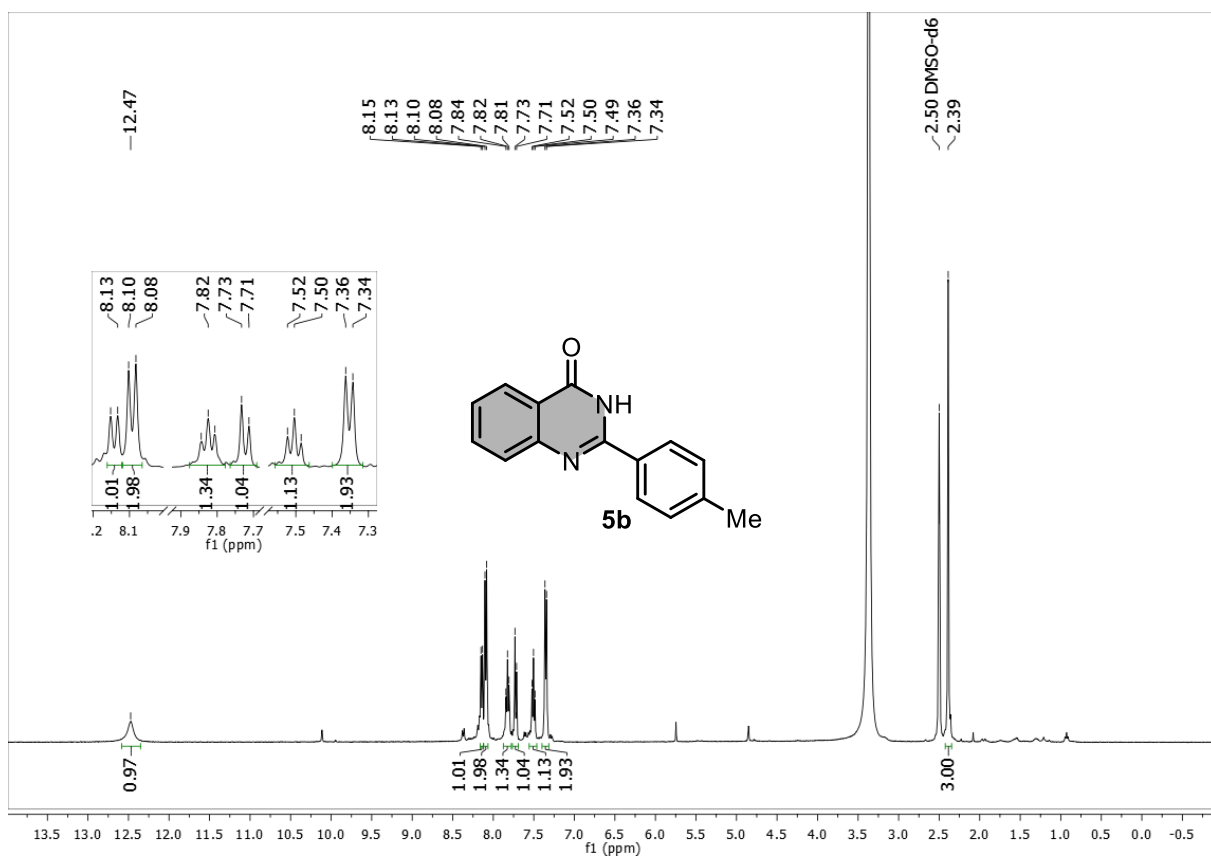


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **5b**.

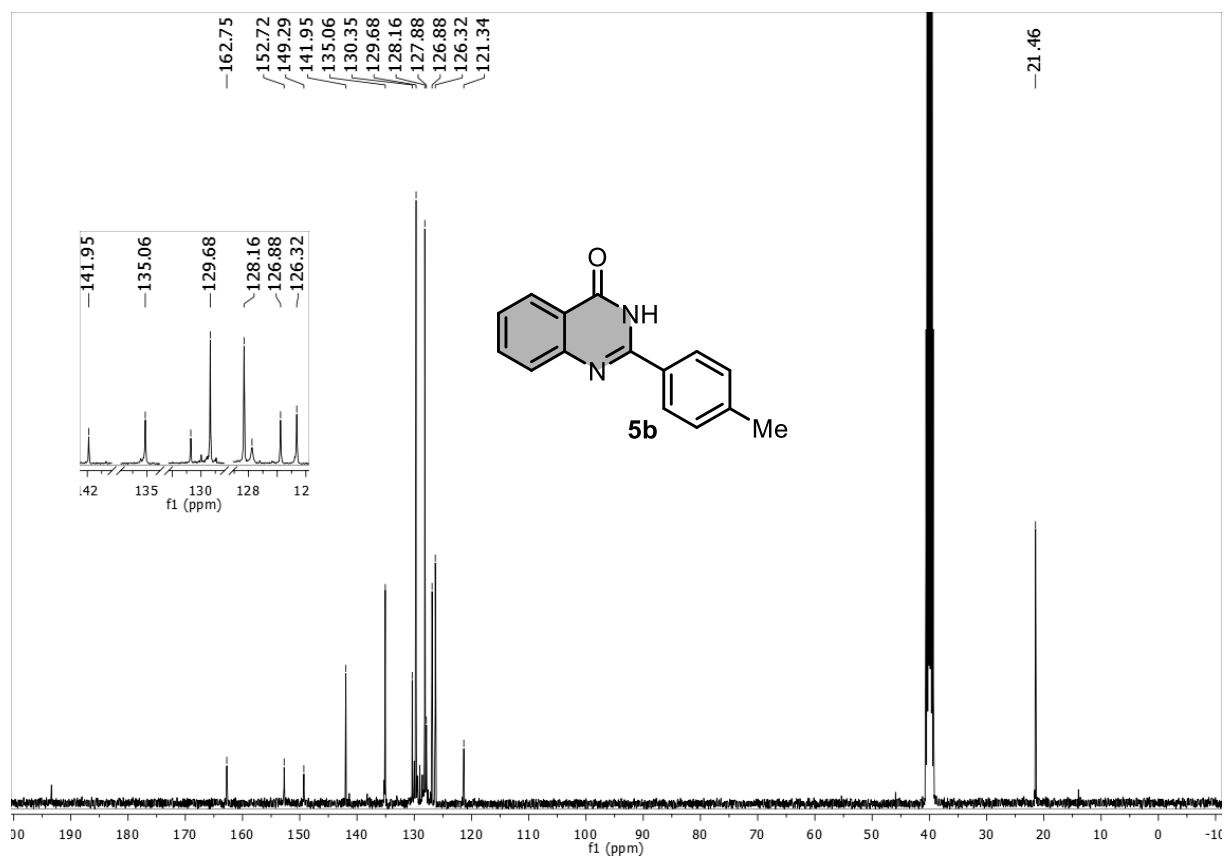


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **5b**.

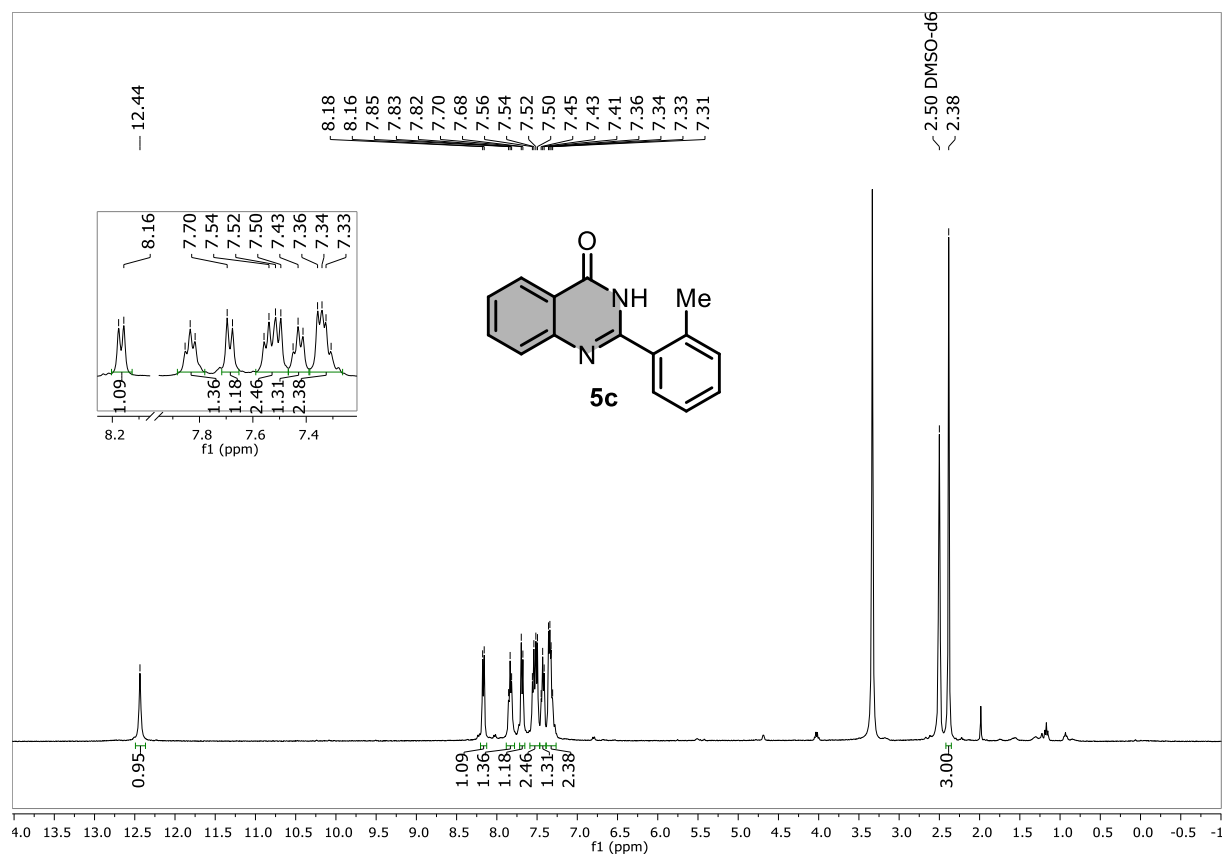


Figura 65. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5c**.

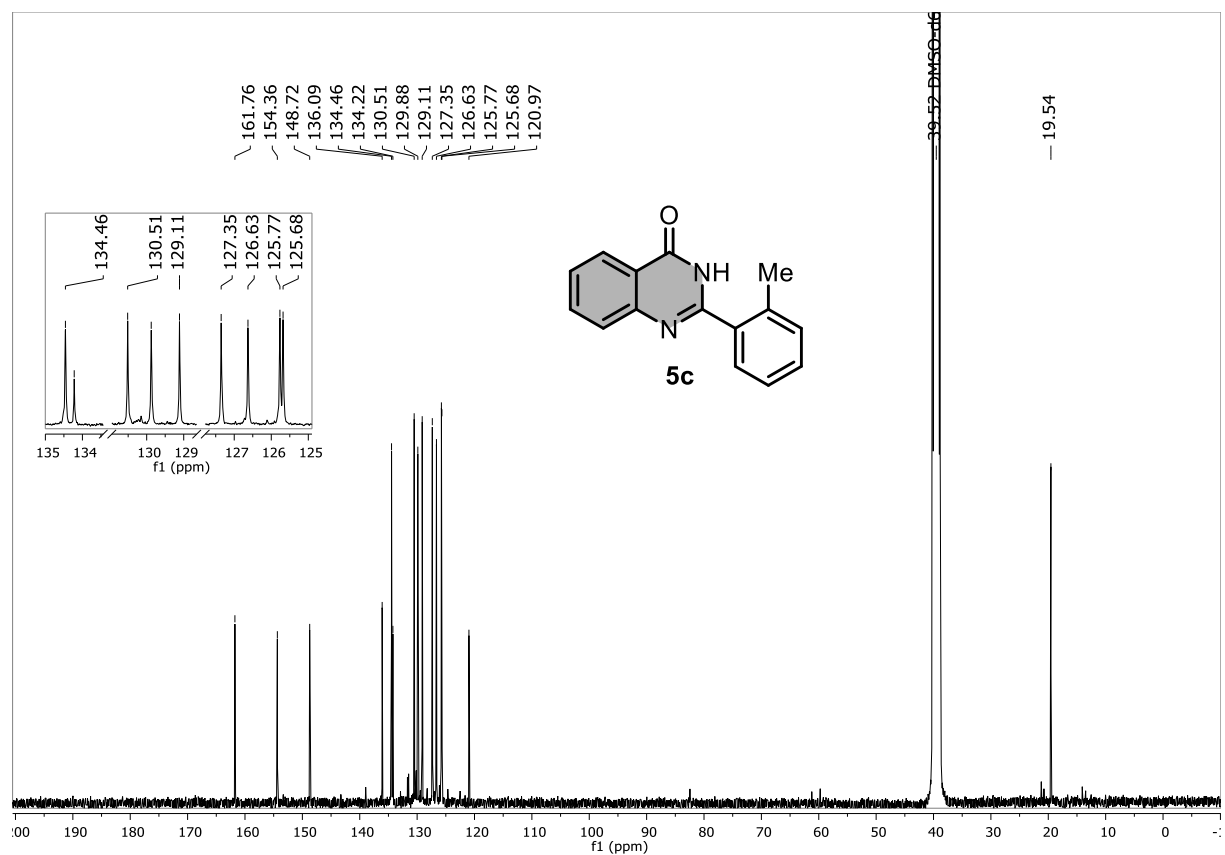


Figura 66. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5c**.

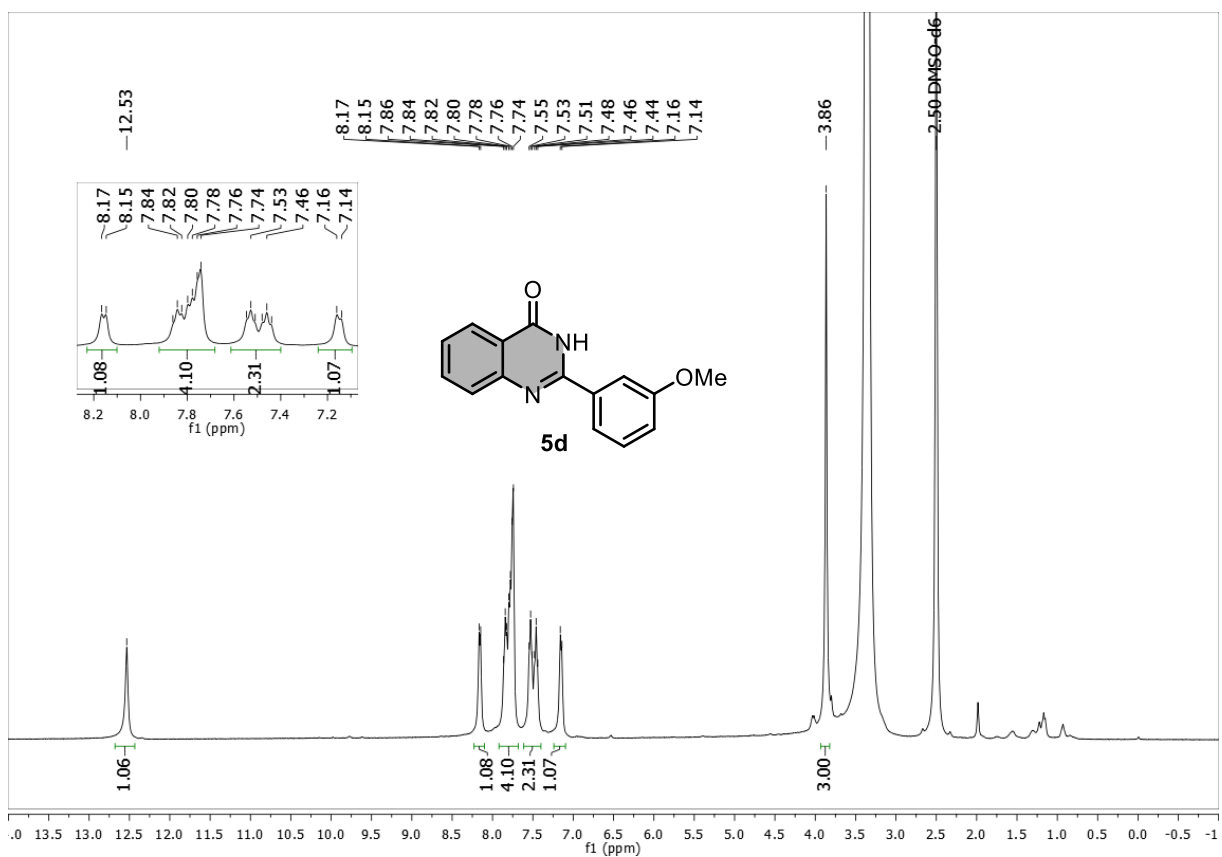


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **5d**.

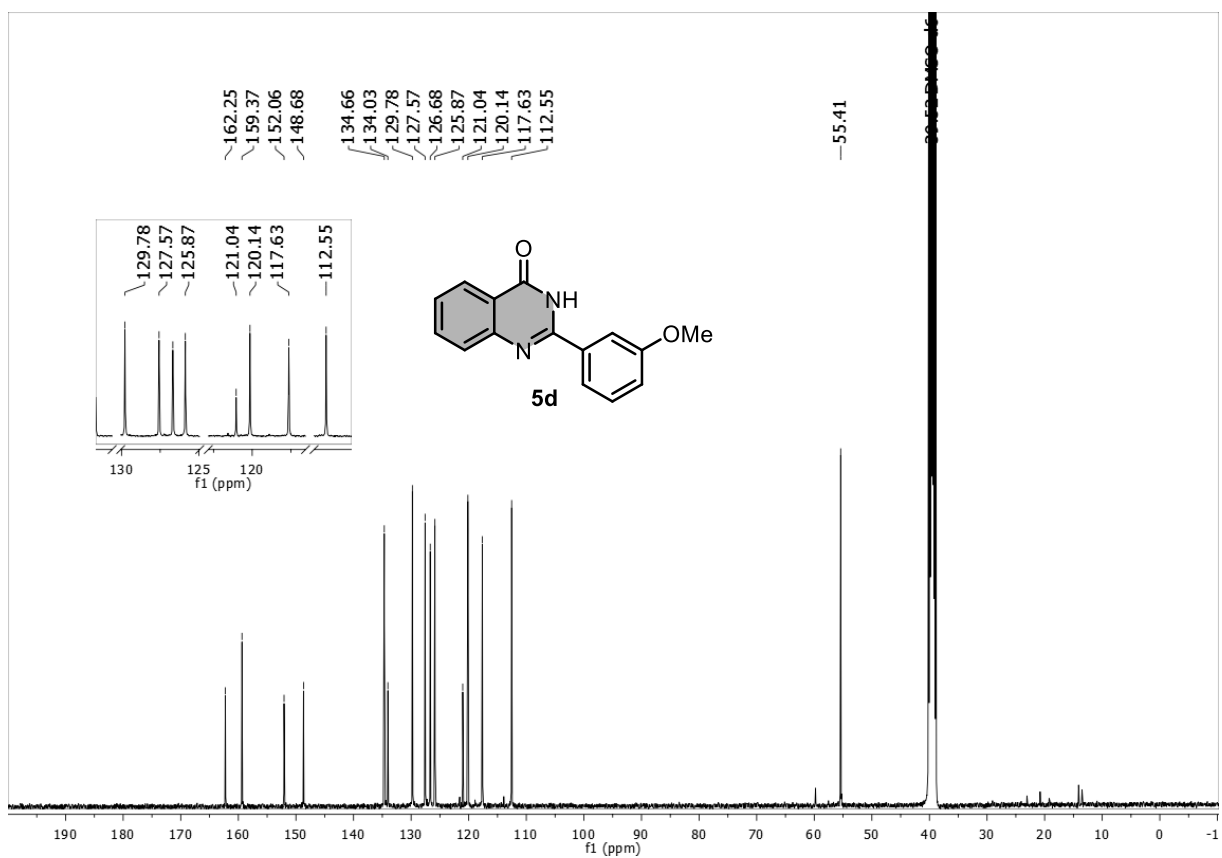


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **5d**.

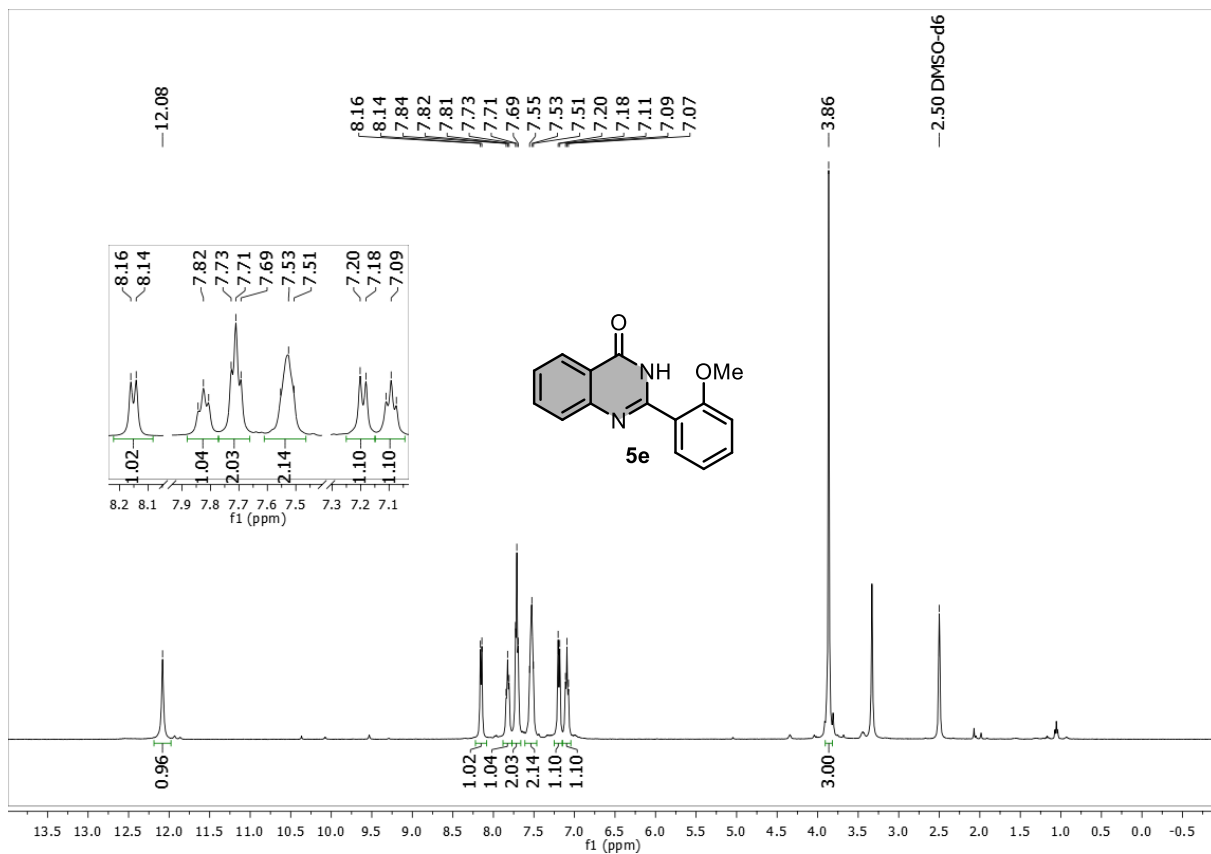


Figura 69. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5e**.

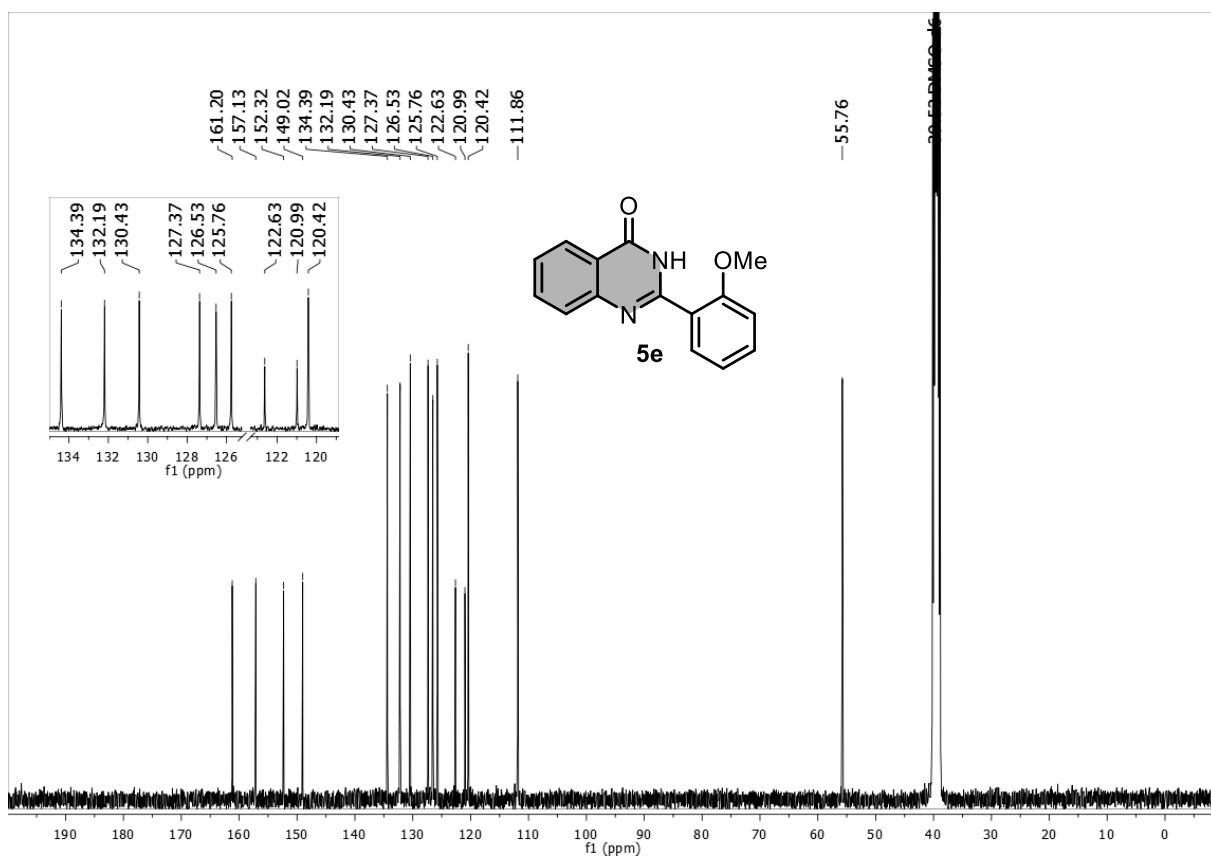


Figura 70. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5e**.

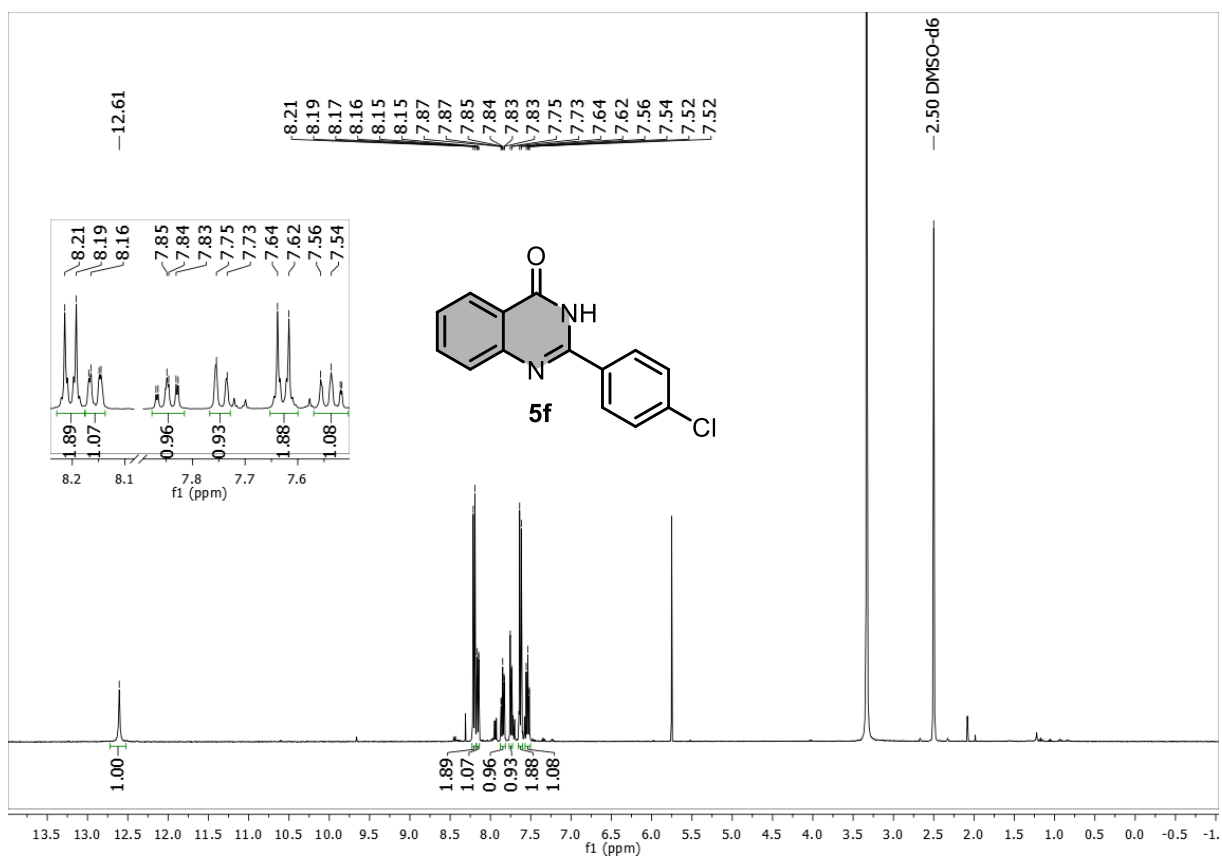


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **5f**.

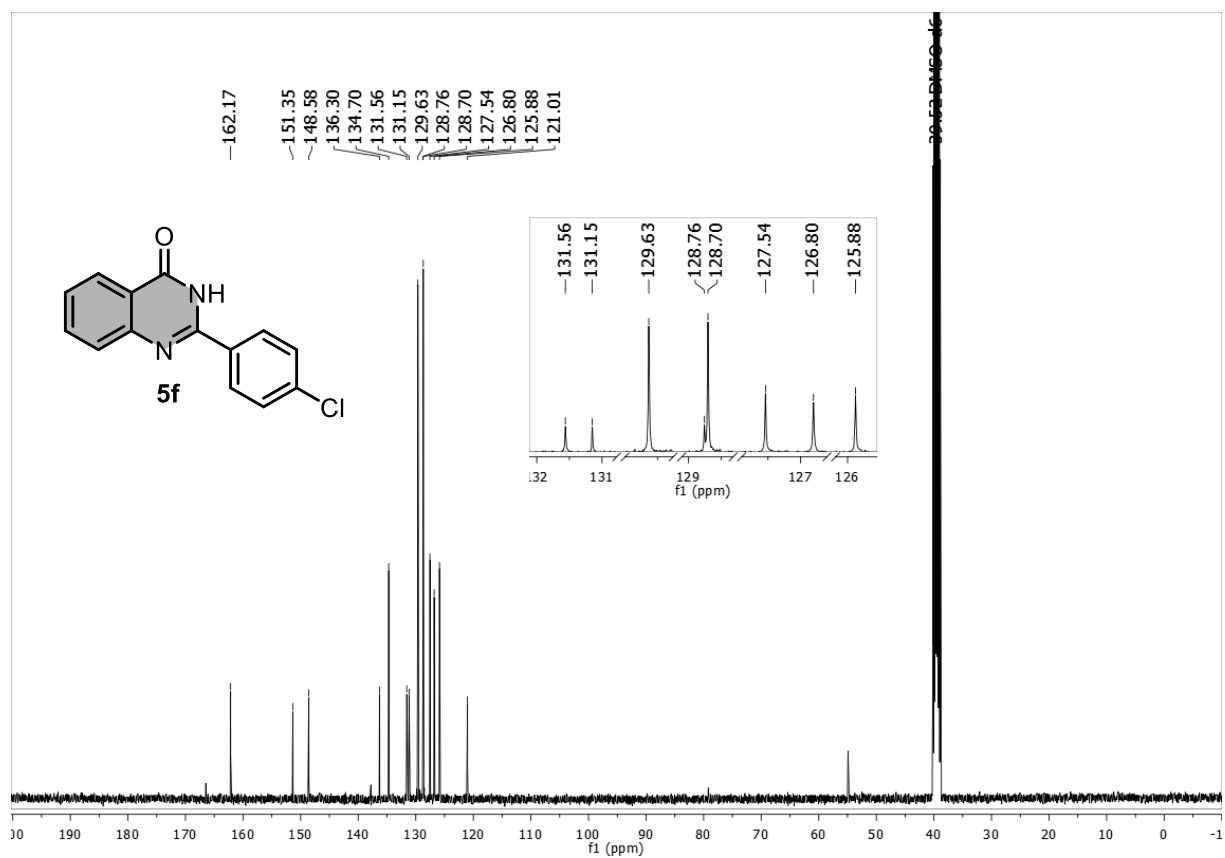


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **5f**.

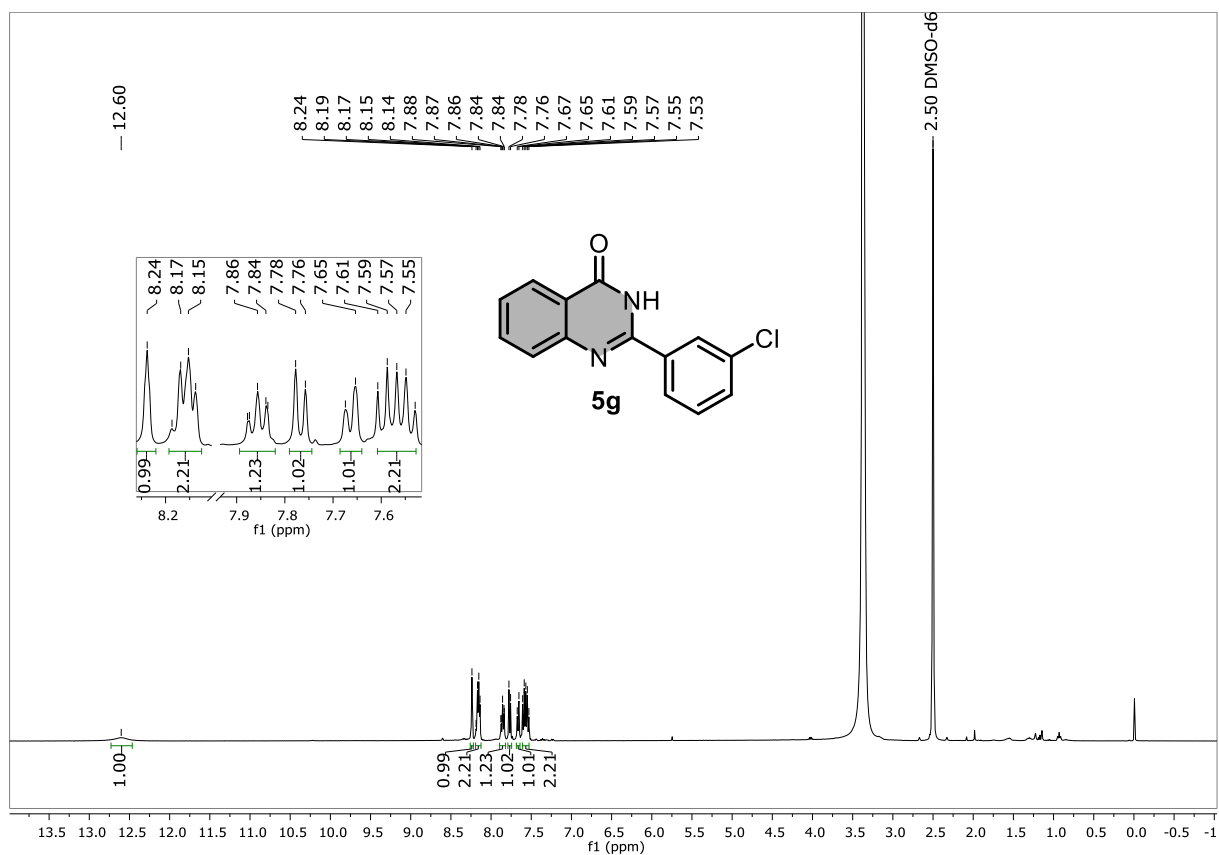


Figura 73. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5g**.

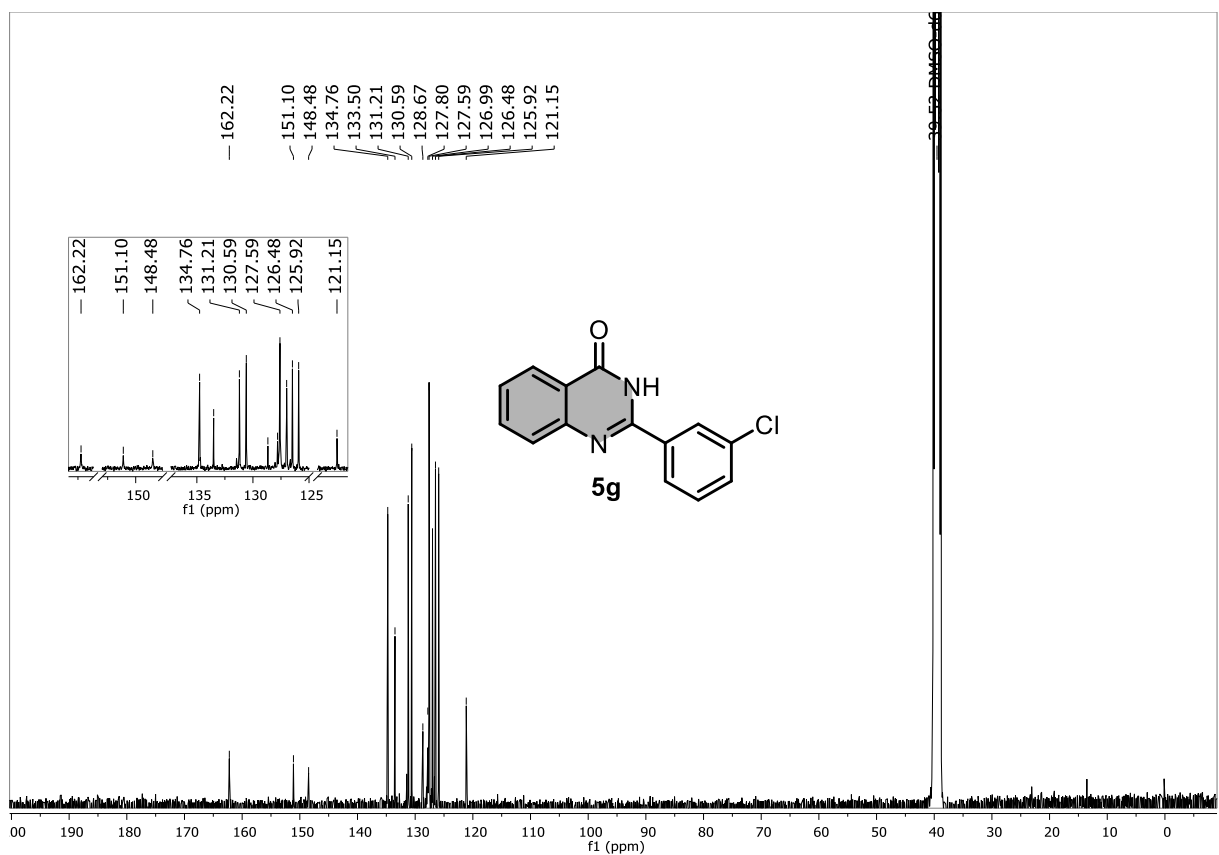


Figura 74. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5g**.

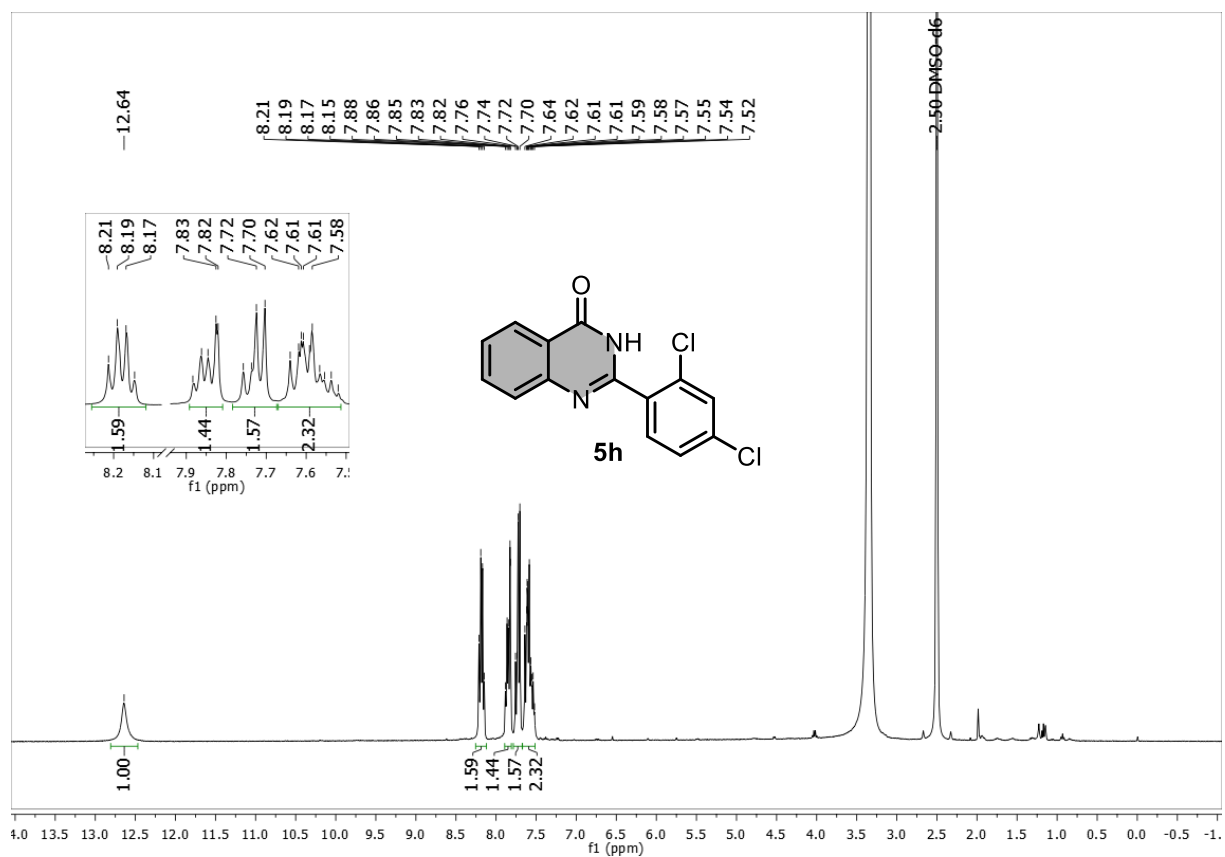


Figura 75. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5h**.

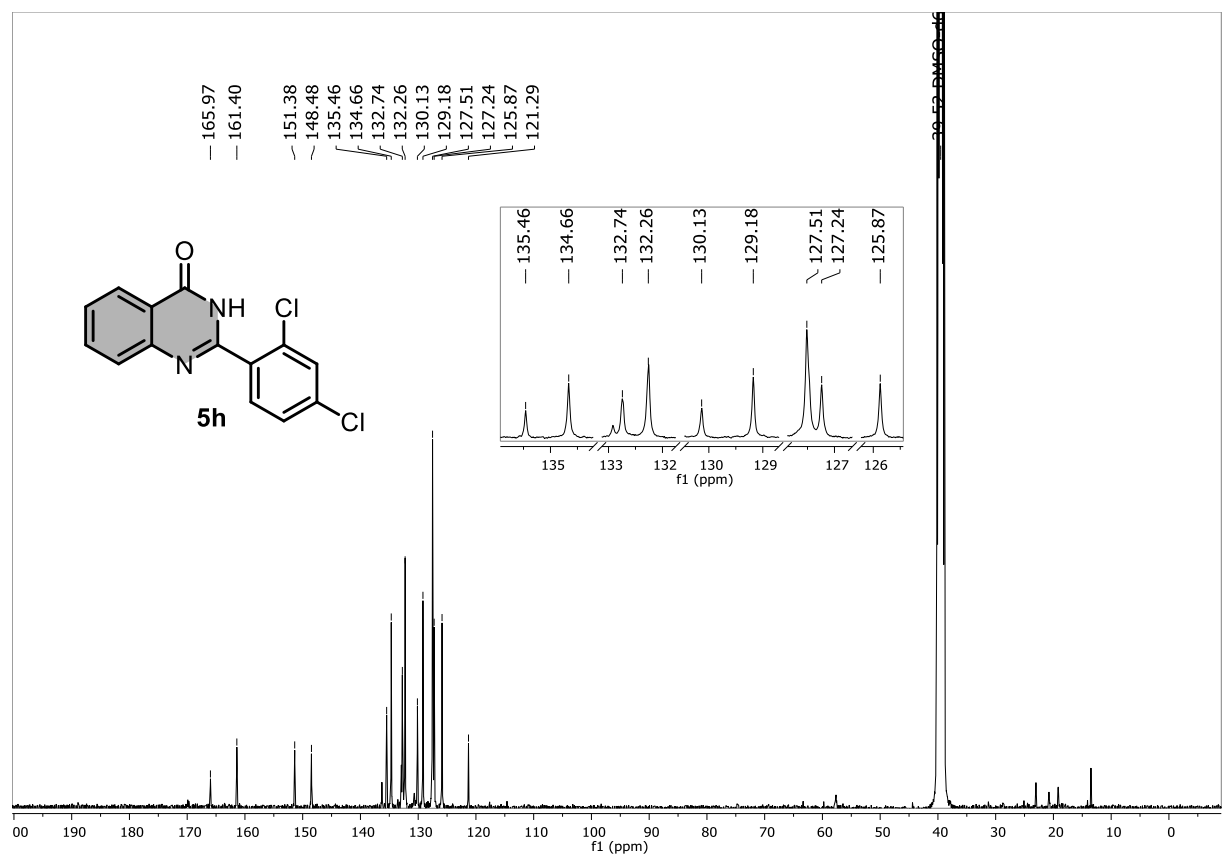


Figura 76. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5h**.

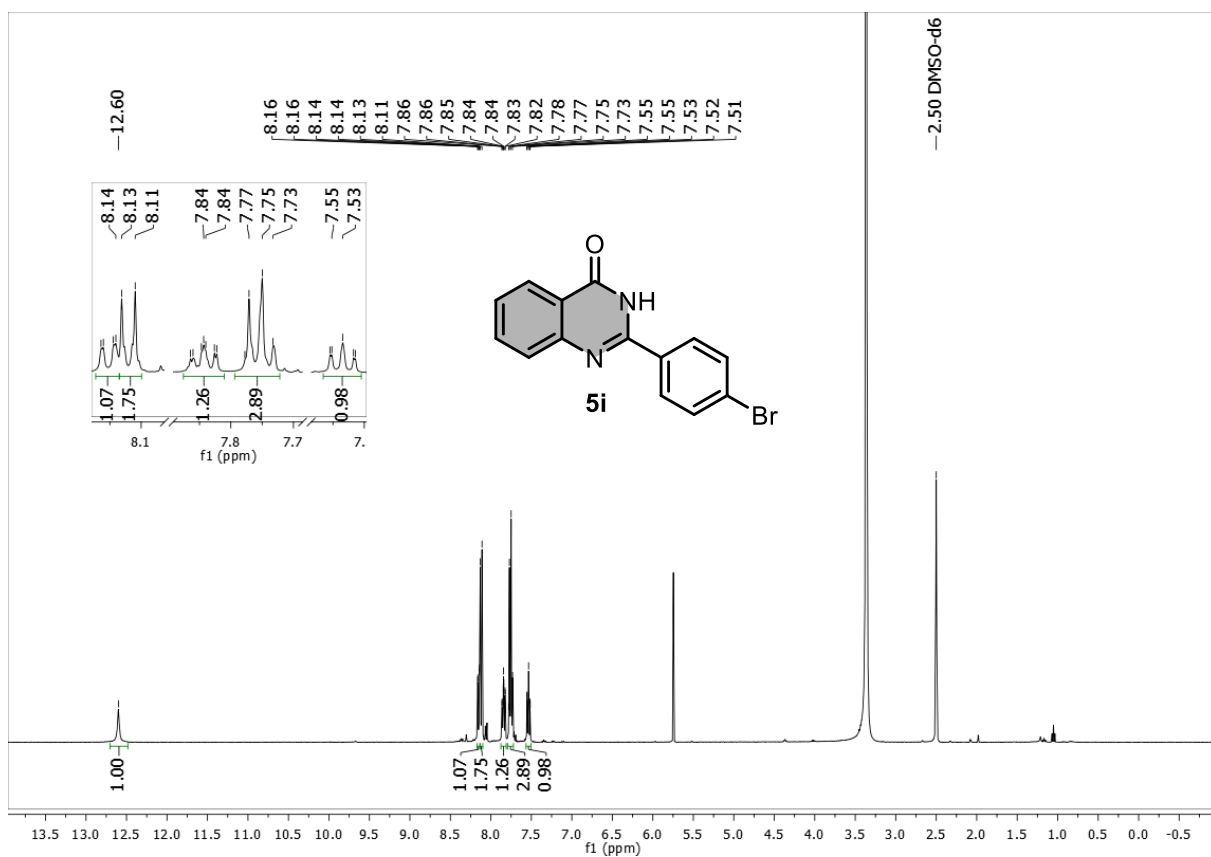


Figura 77. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5i**.

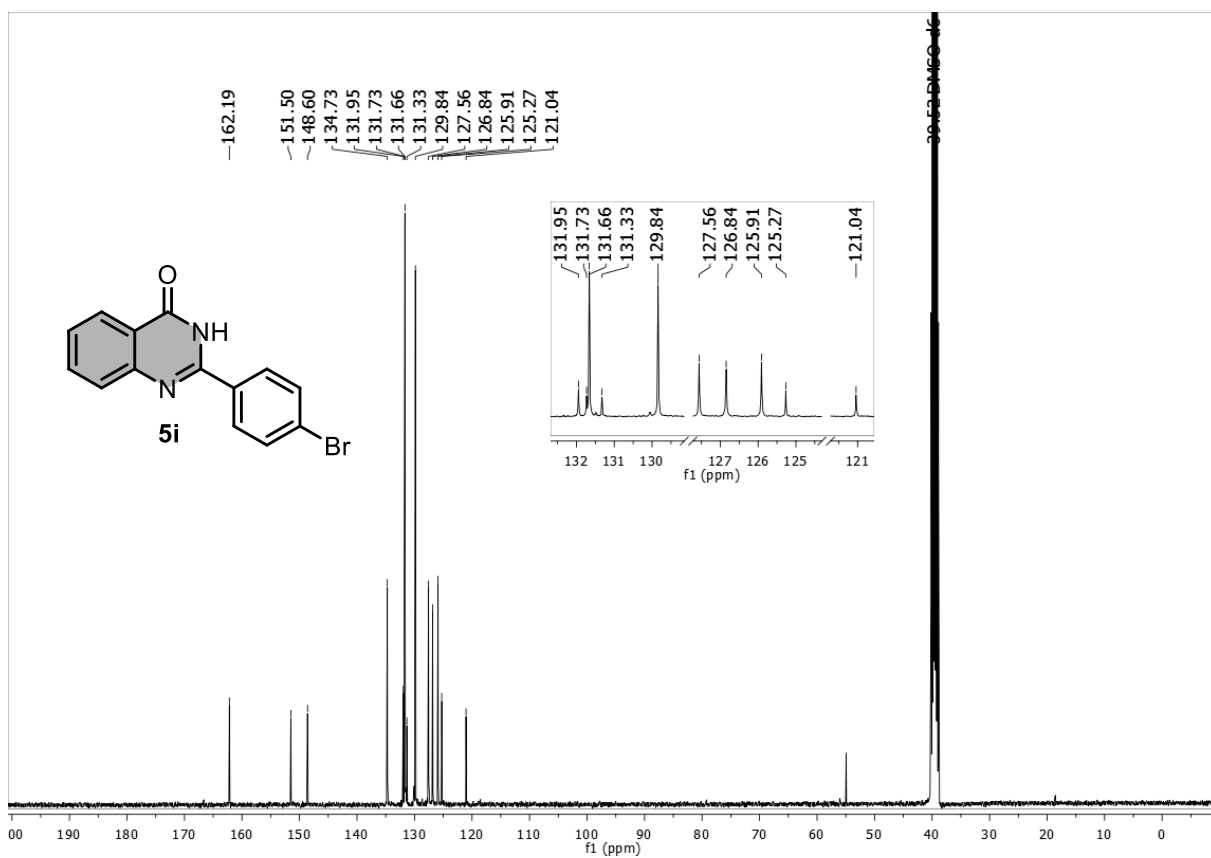


Figura 78. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5i**.

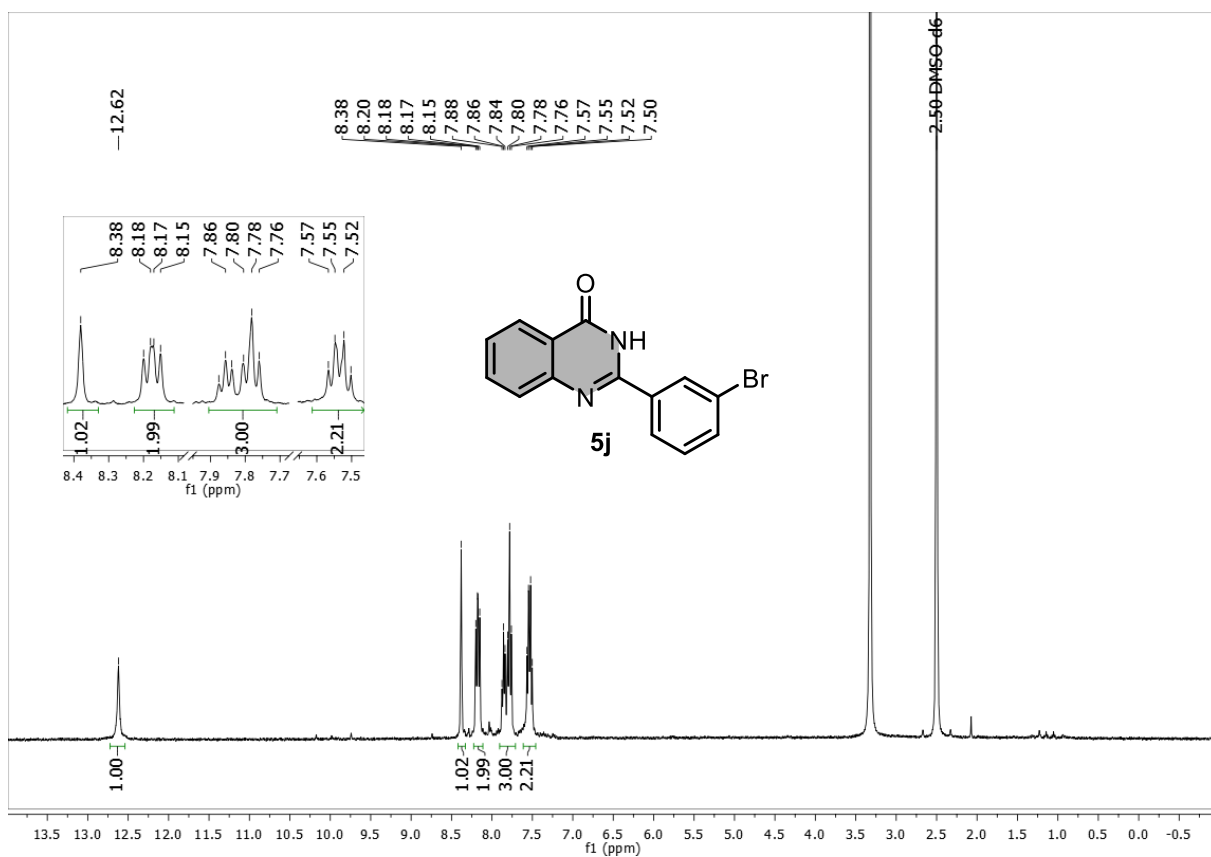


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **5j**.

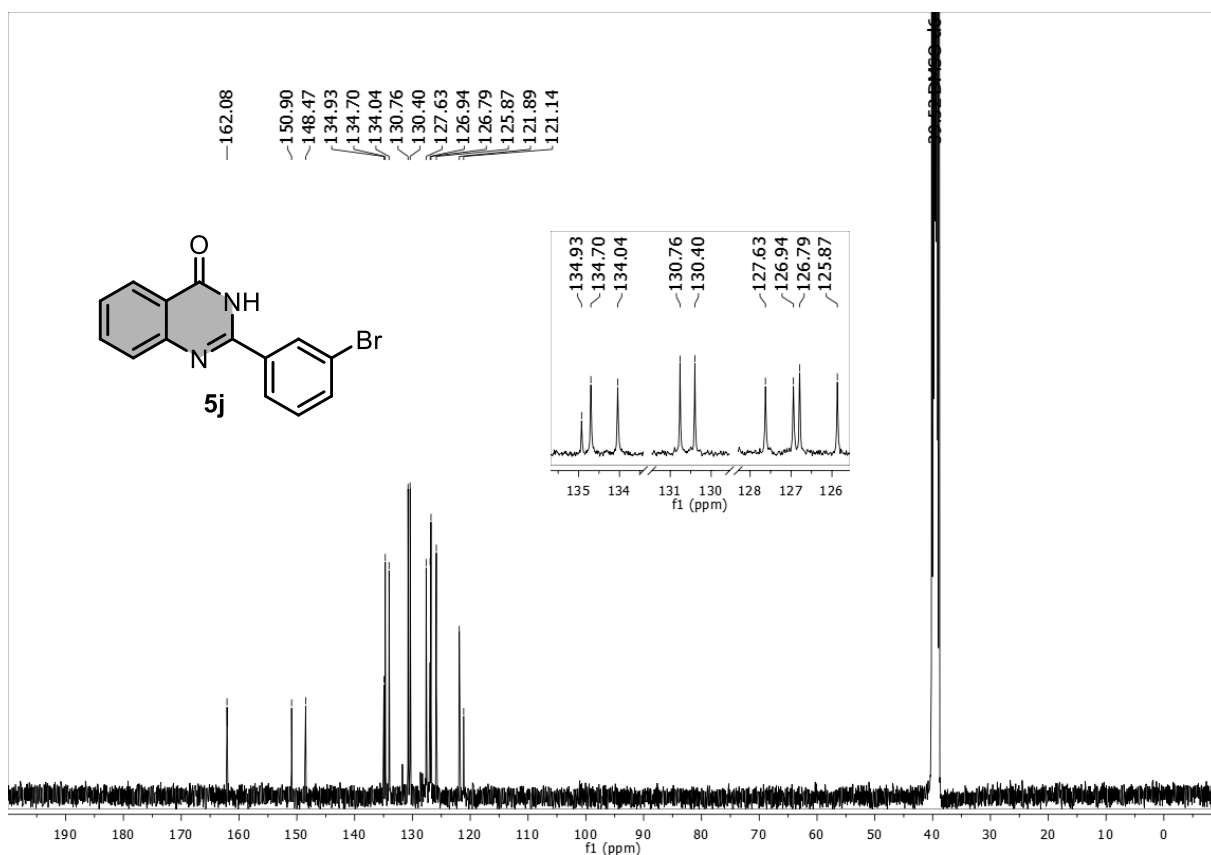


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **5j**.

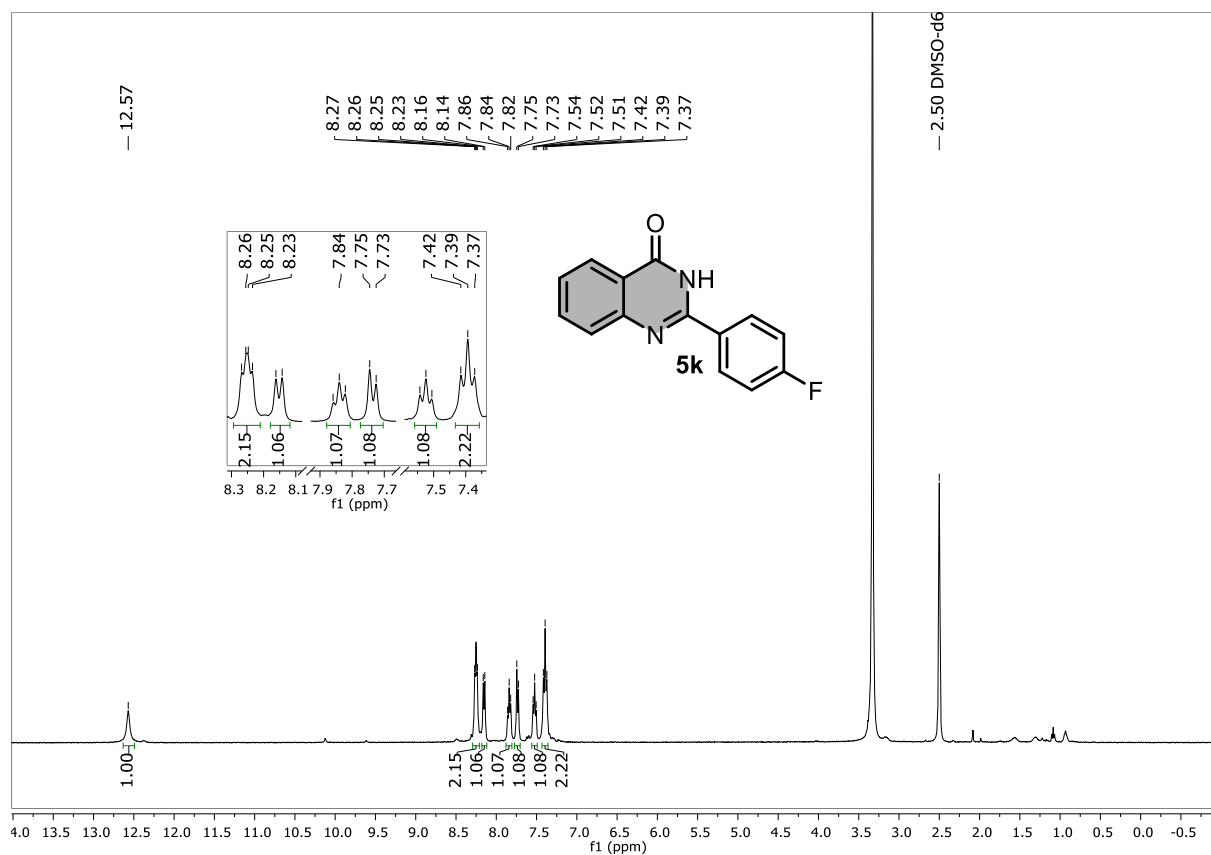


Figura 81. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5k**.

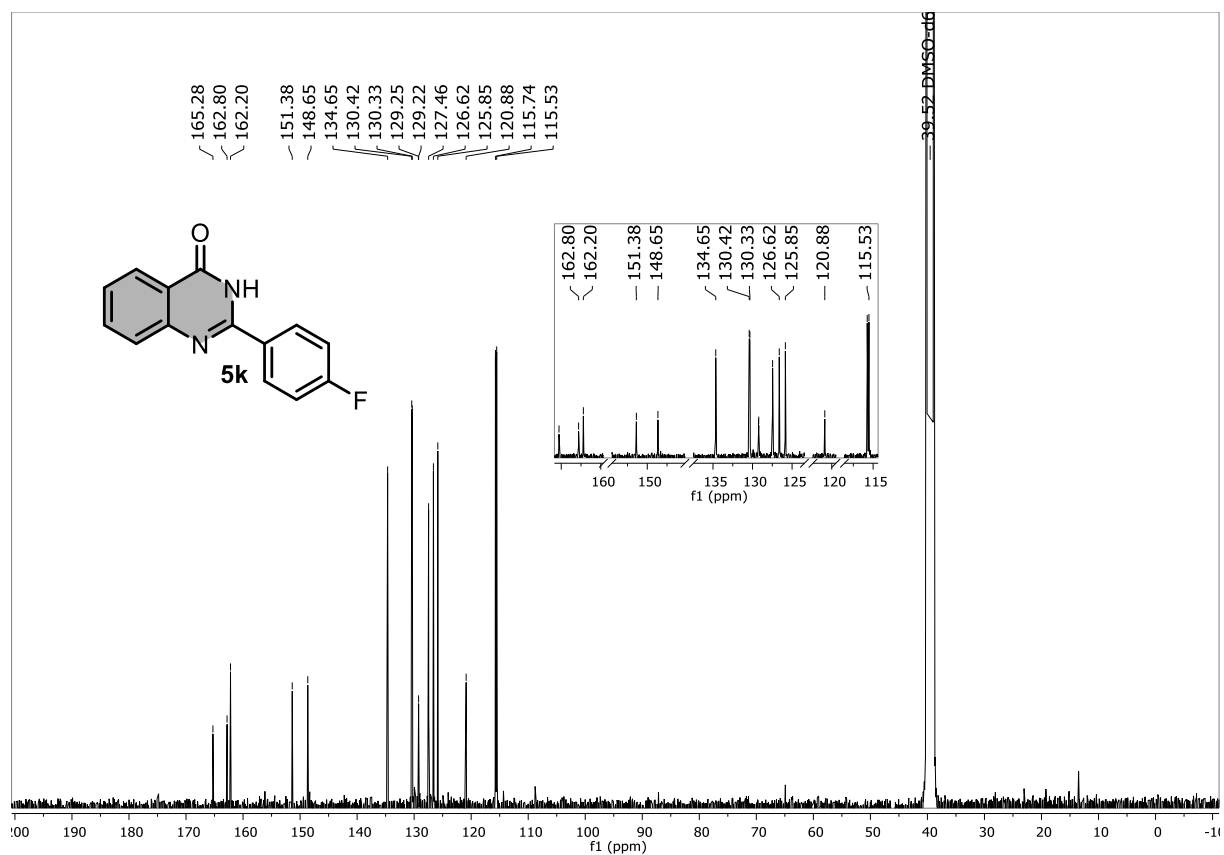


Figura 82. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5k**.

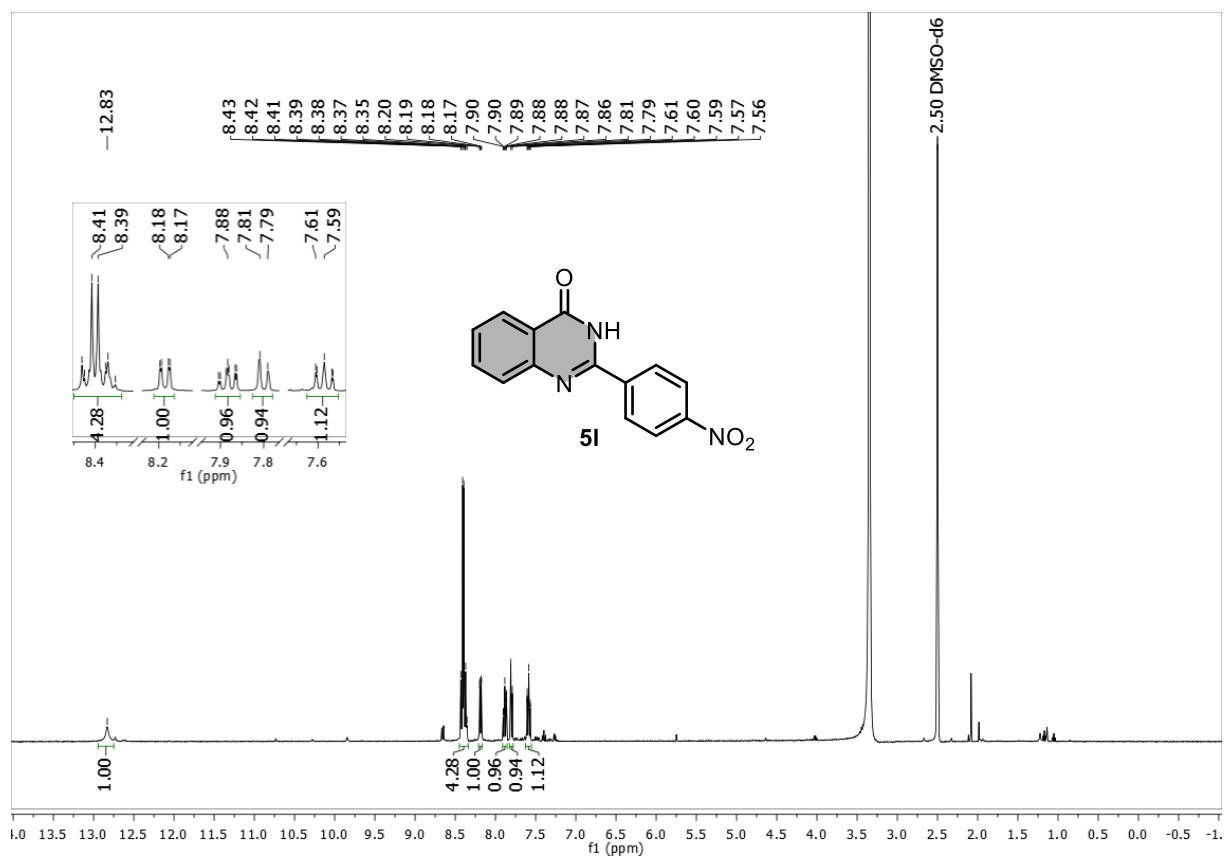


Figura 83. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **5I**.

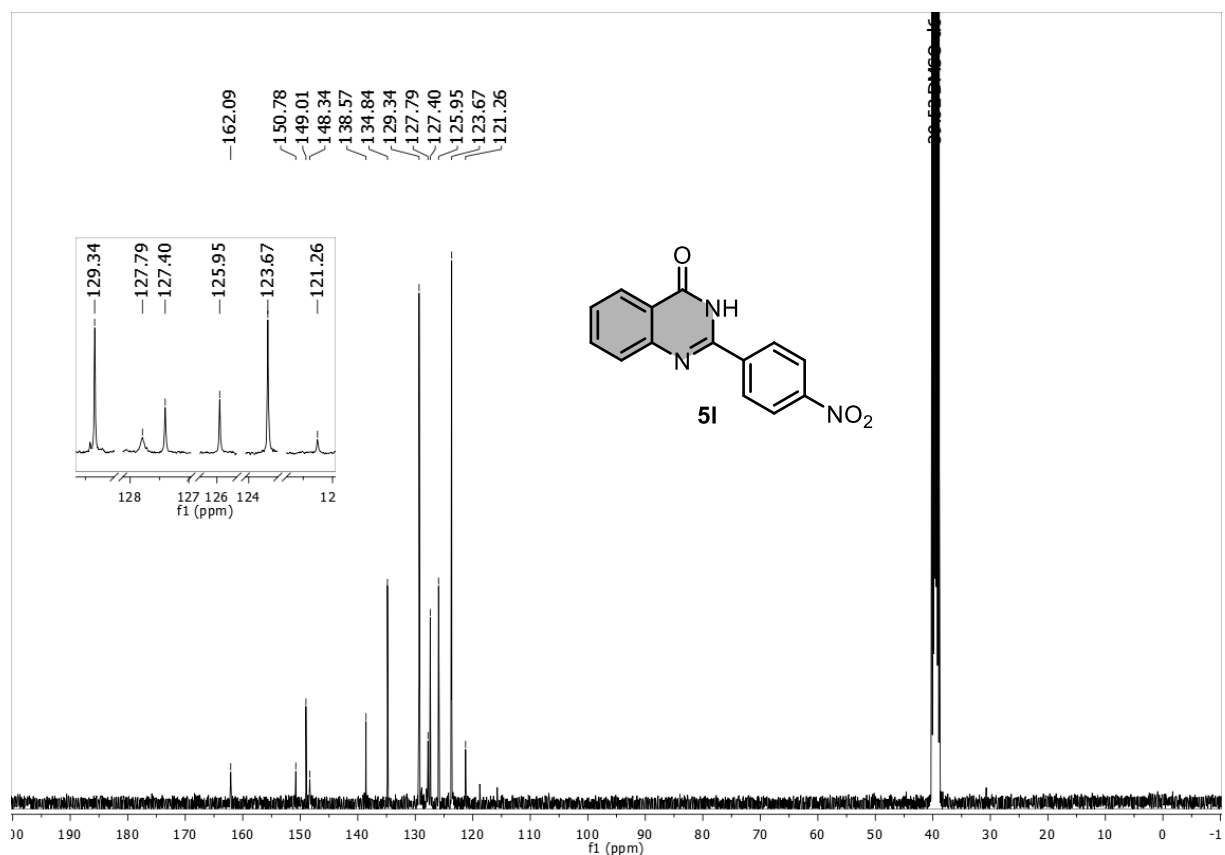


Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **5I**.

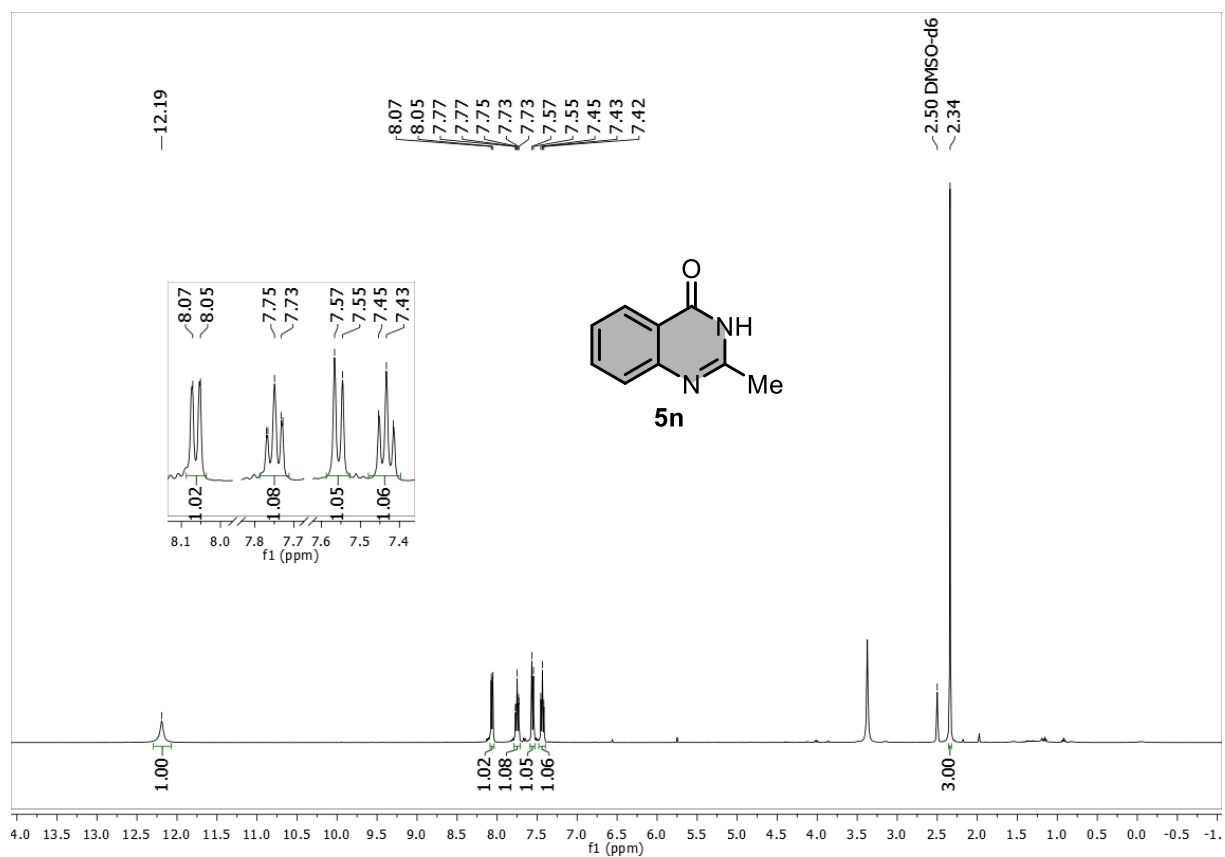


Figura 85. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5n**.

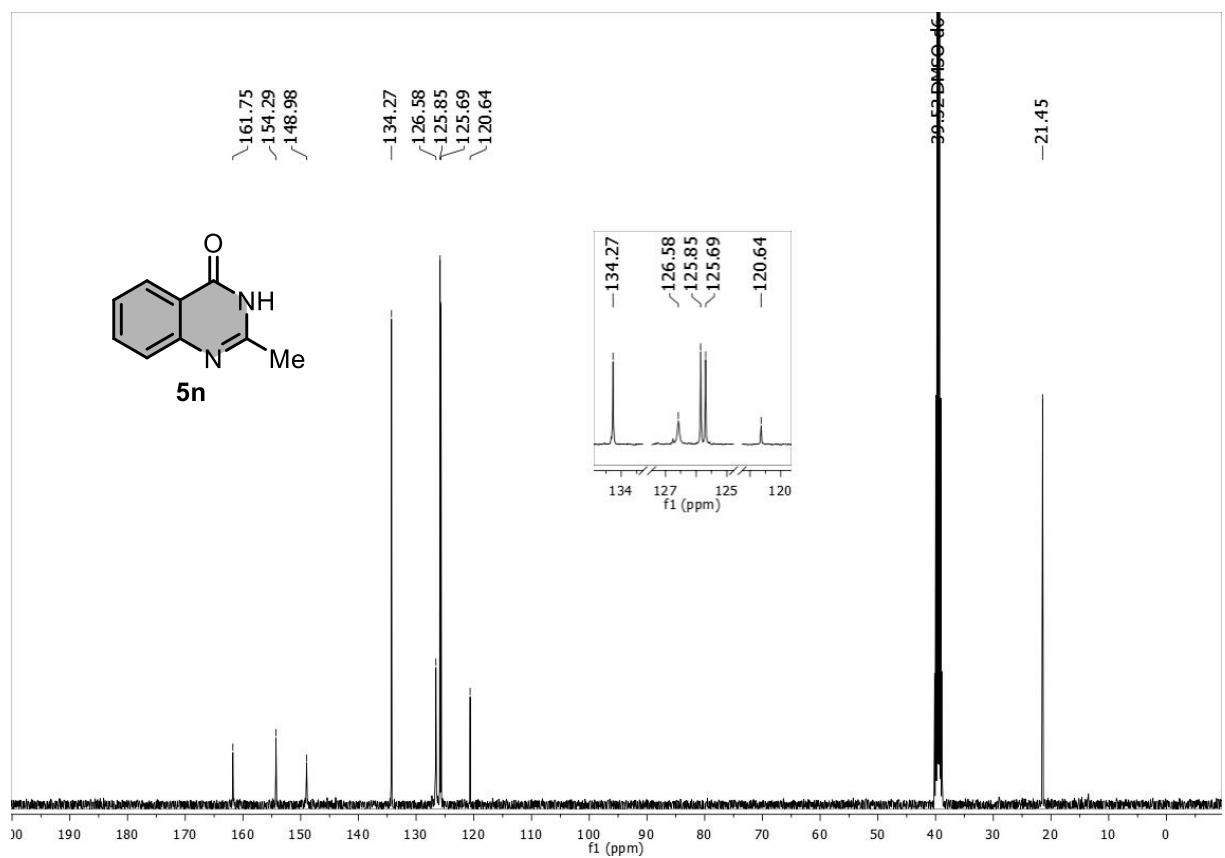


Figura 86. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5n**.

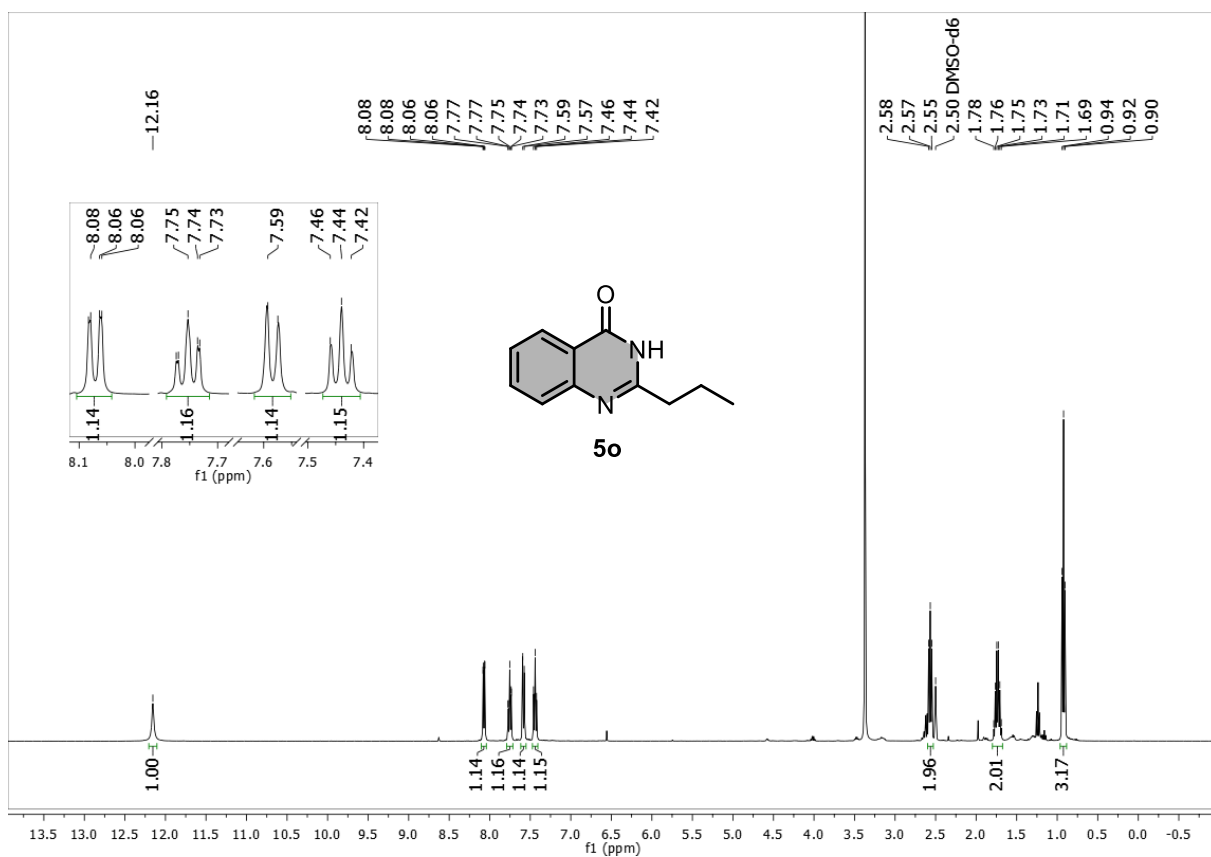


Figura 87. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5o**.

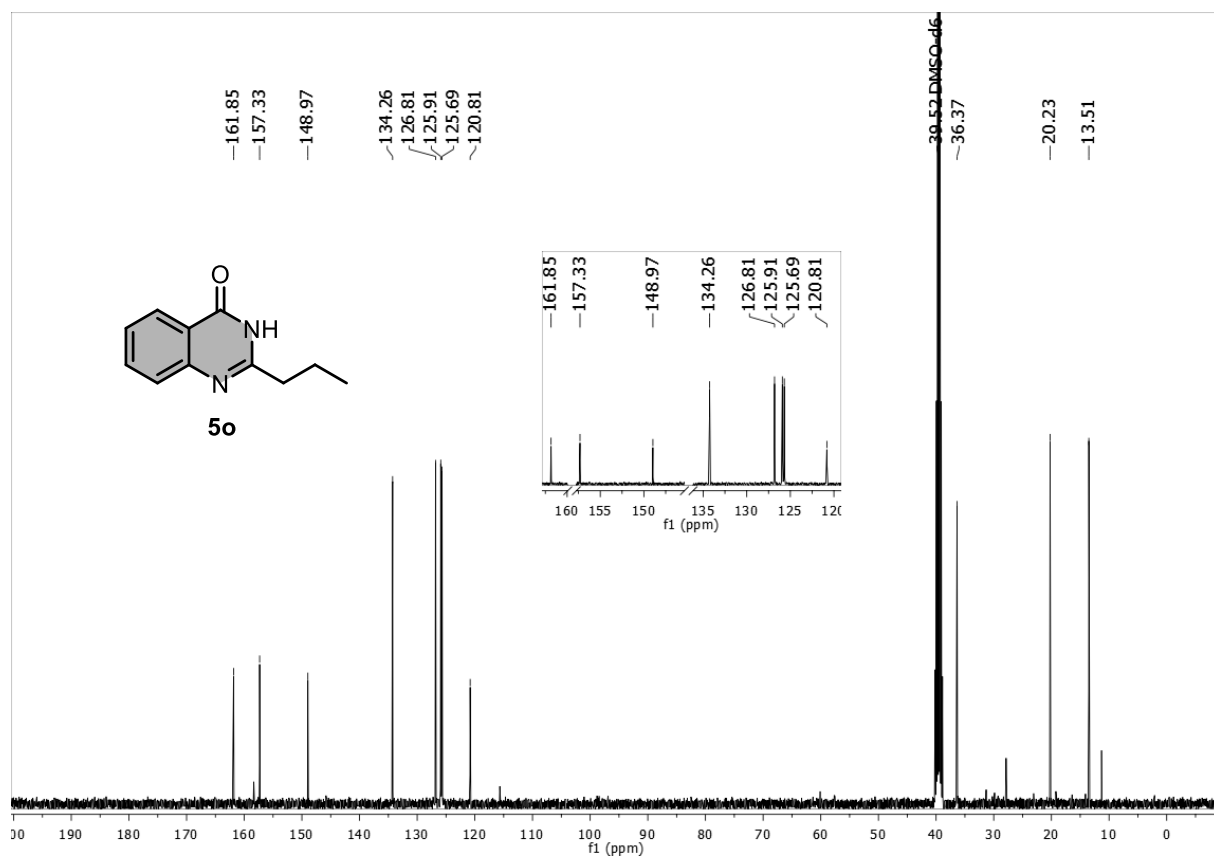


Figura 88. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5o**.

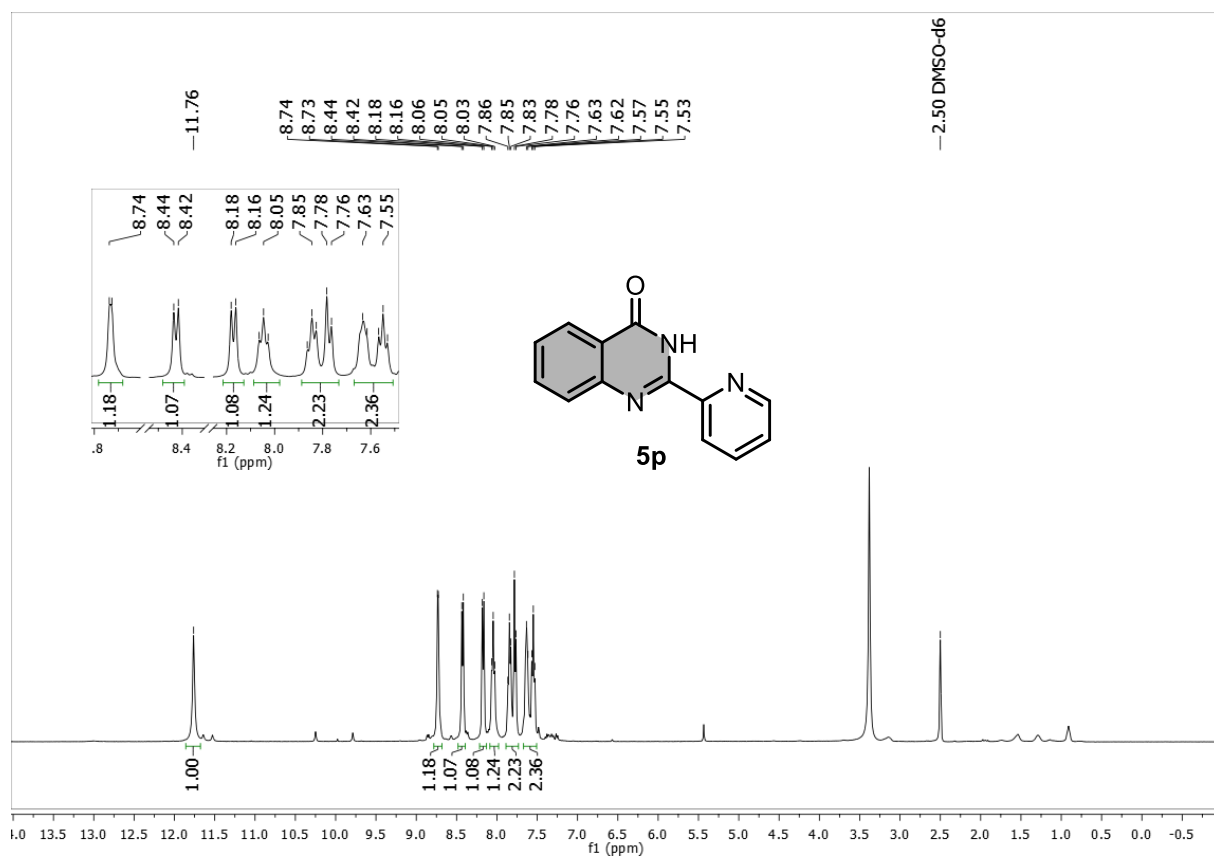


Figura 89. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5p**.

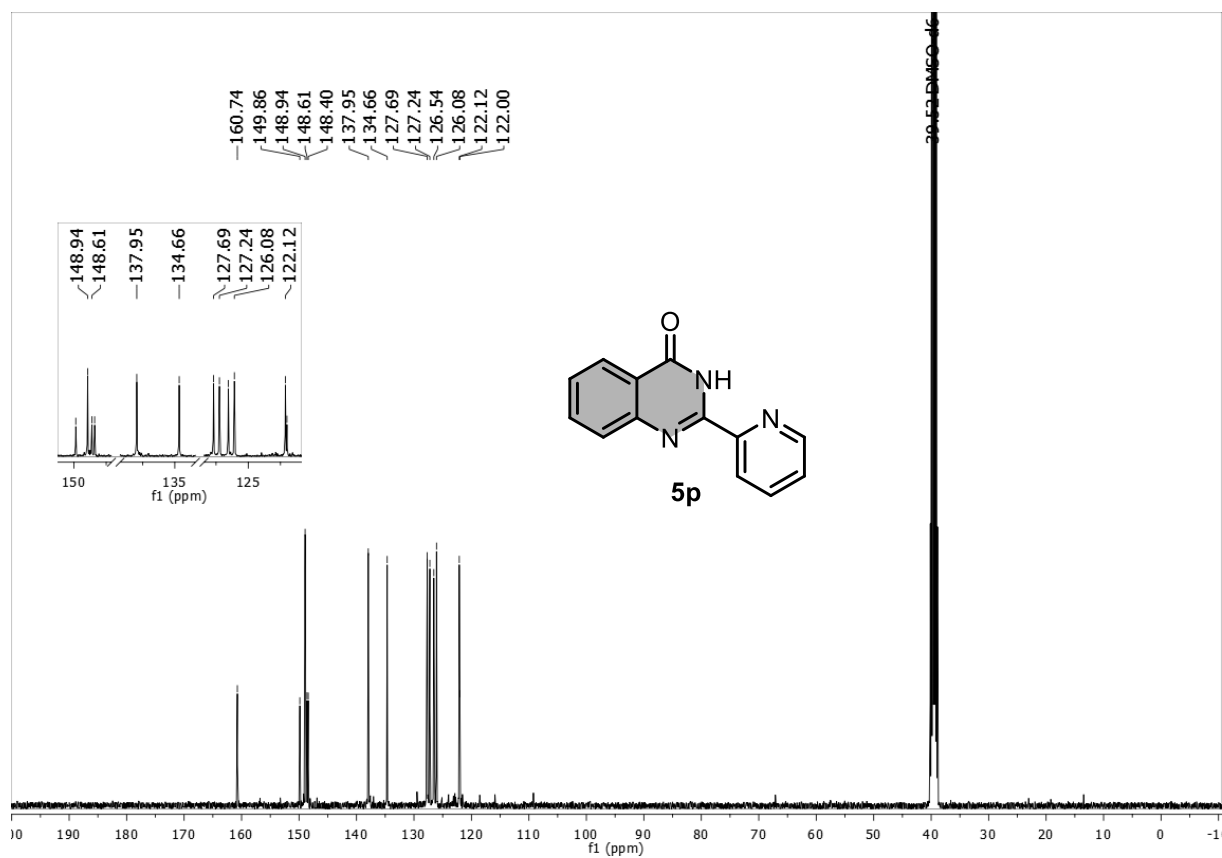


Figura 90. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5p**.

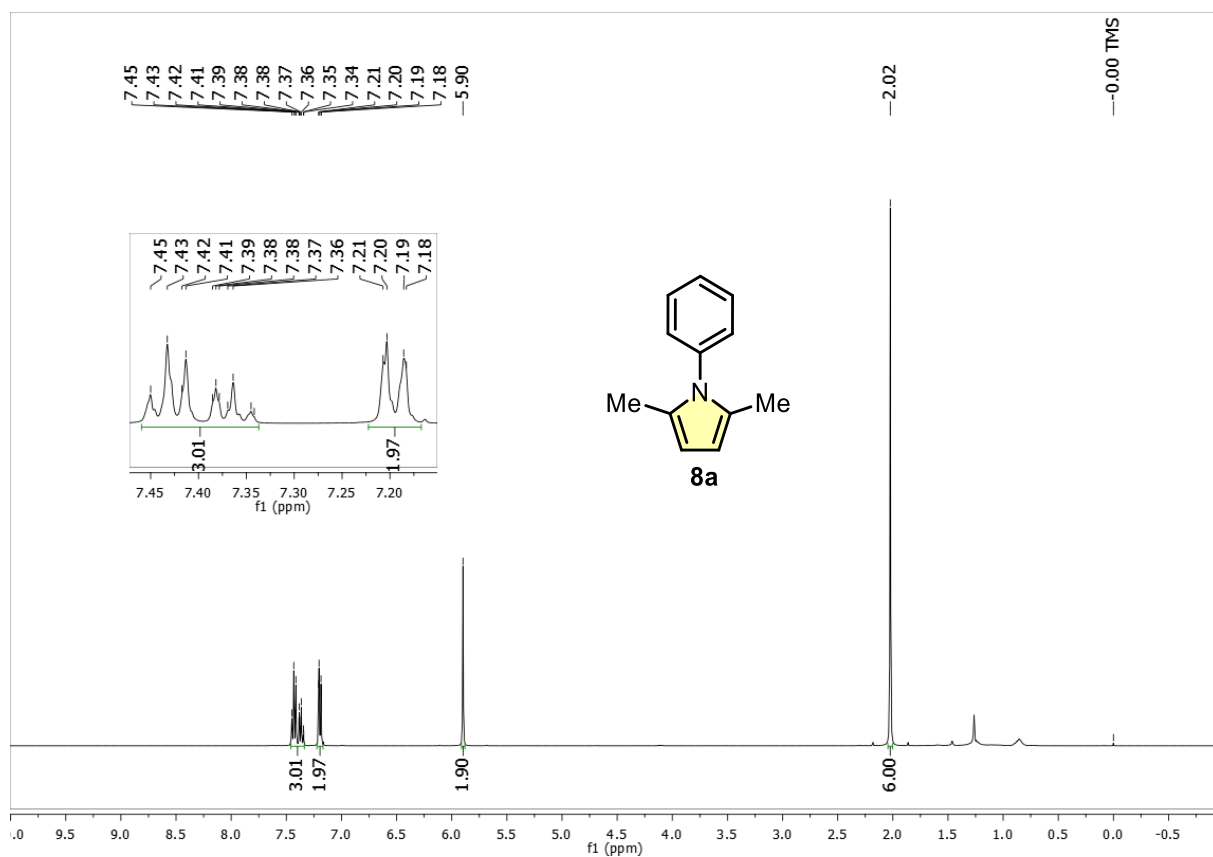


Figura 91. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.

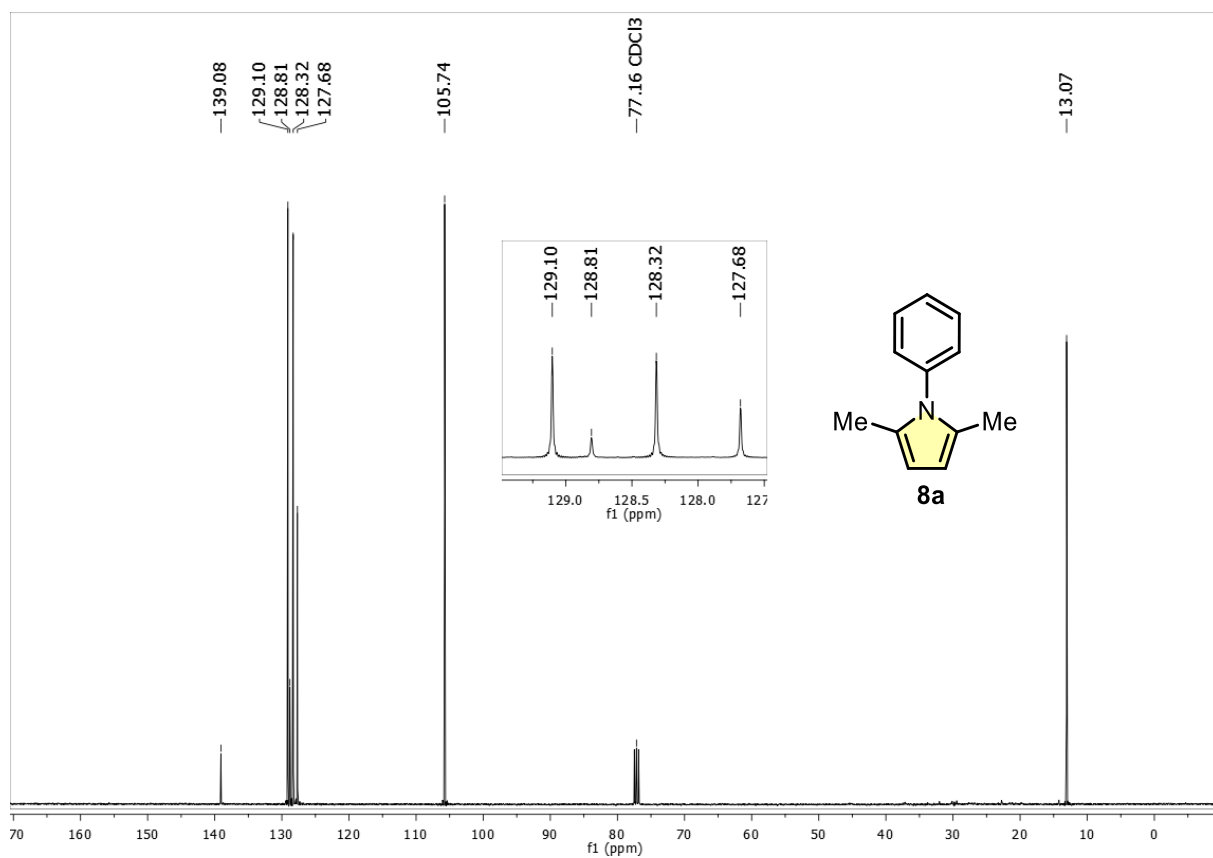
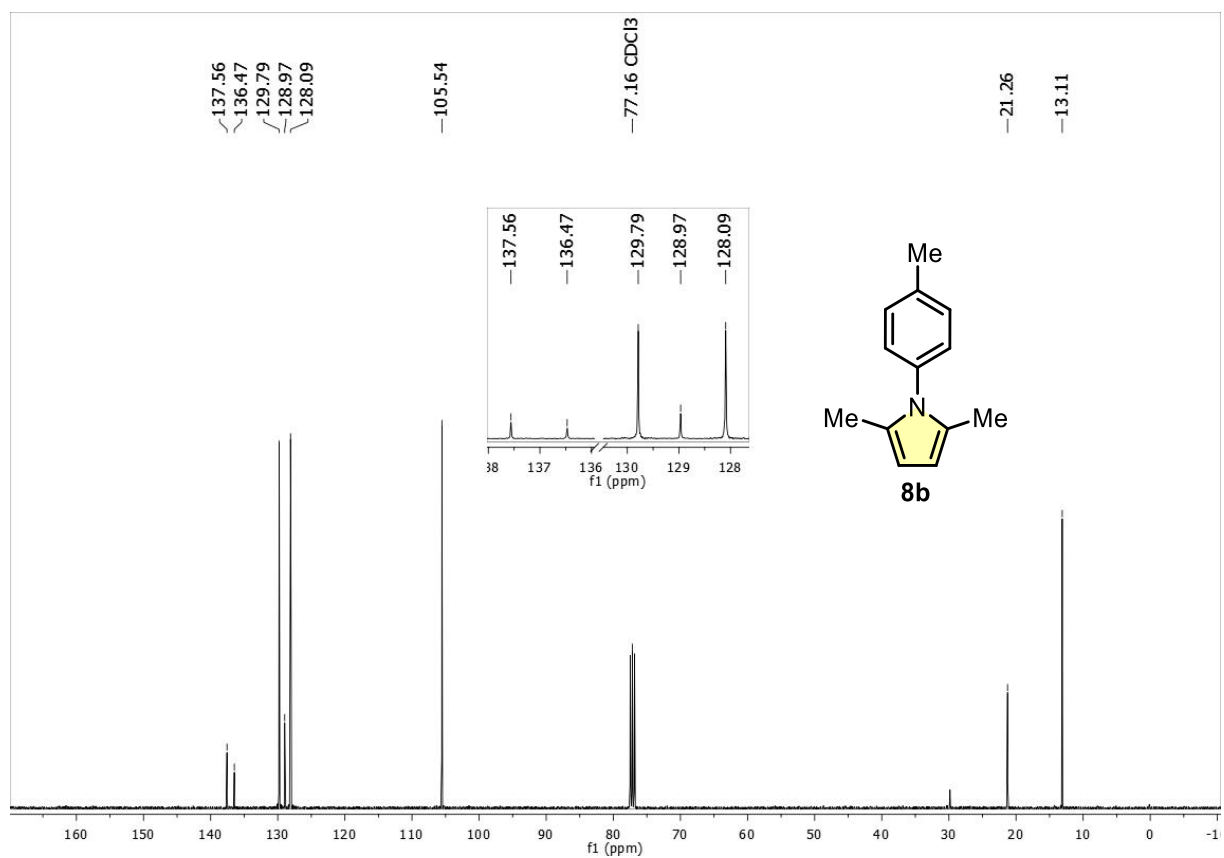
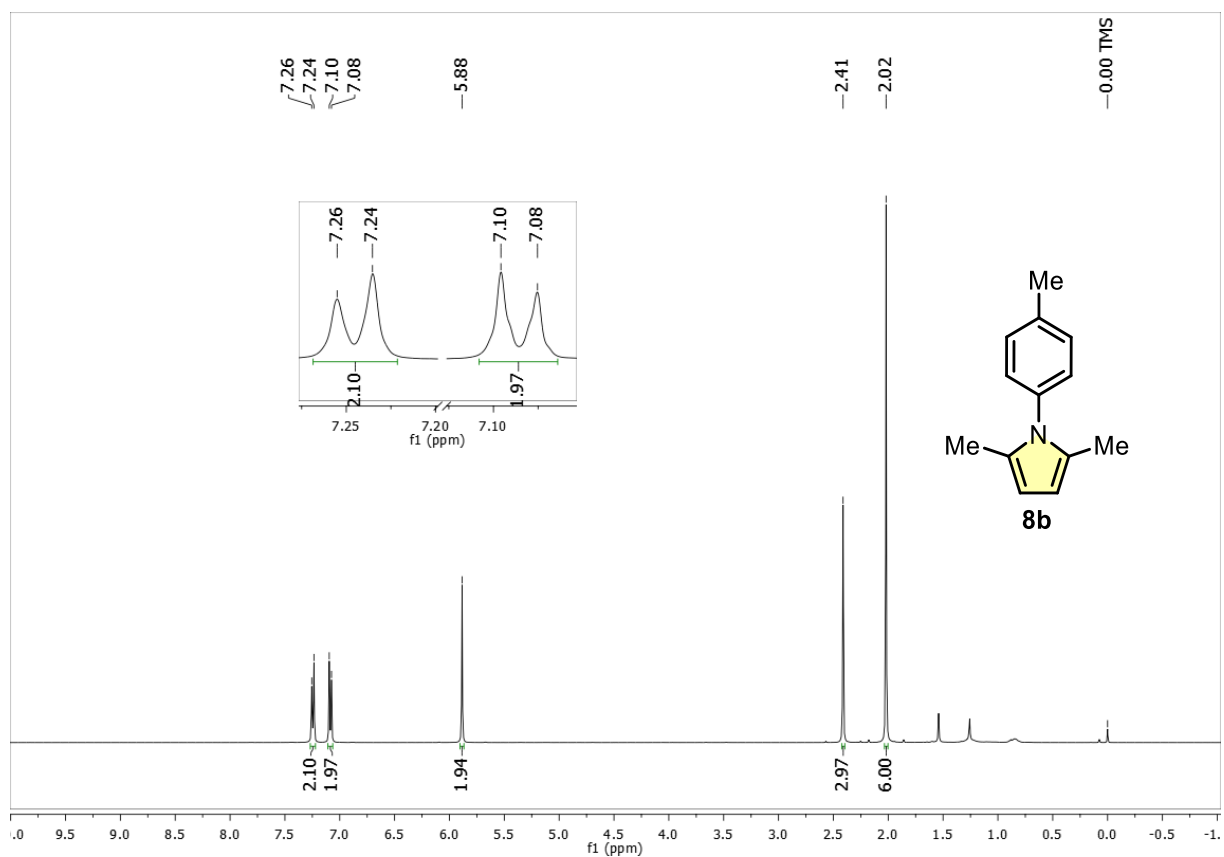


Figura 92. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.



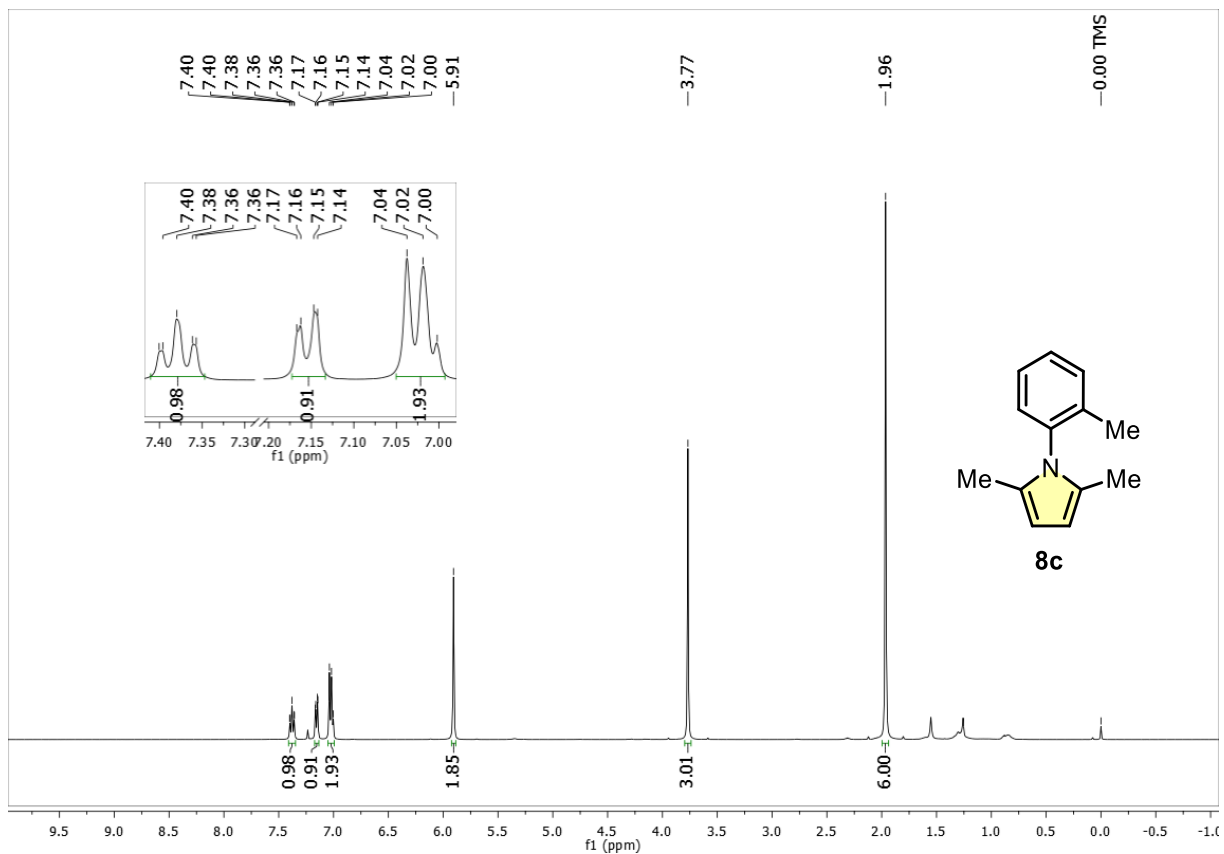


Figura 95. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8c**.

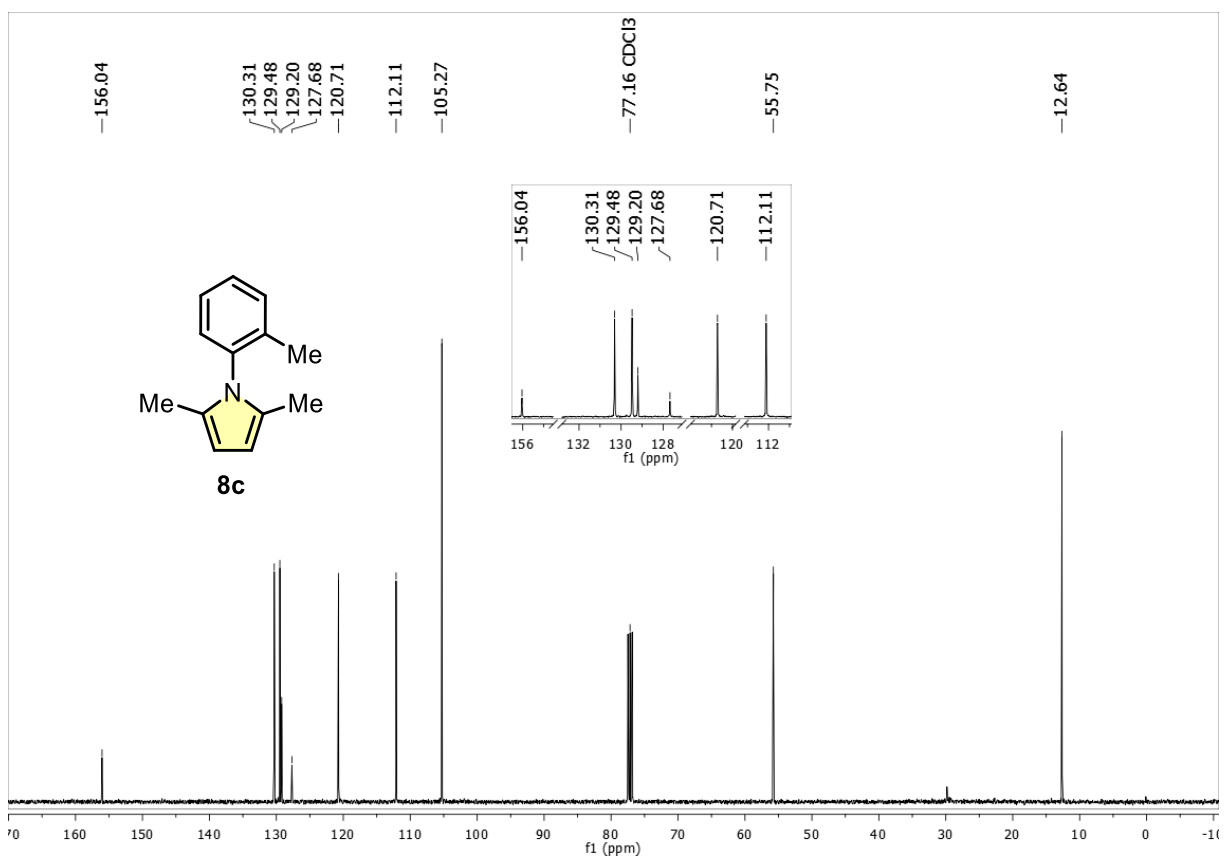


Figura 96. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8c**.

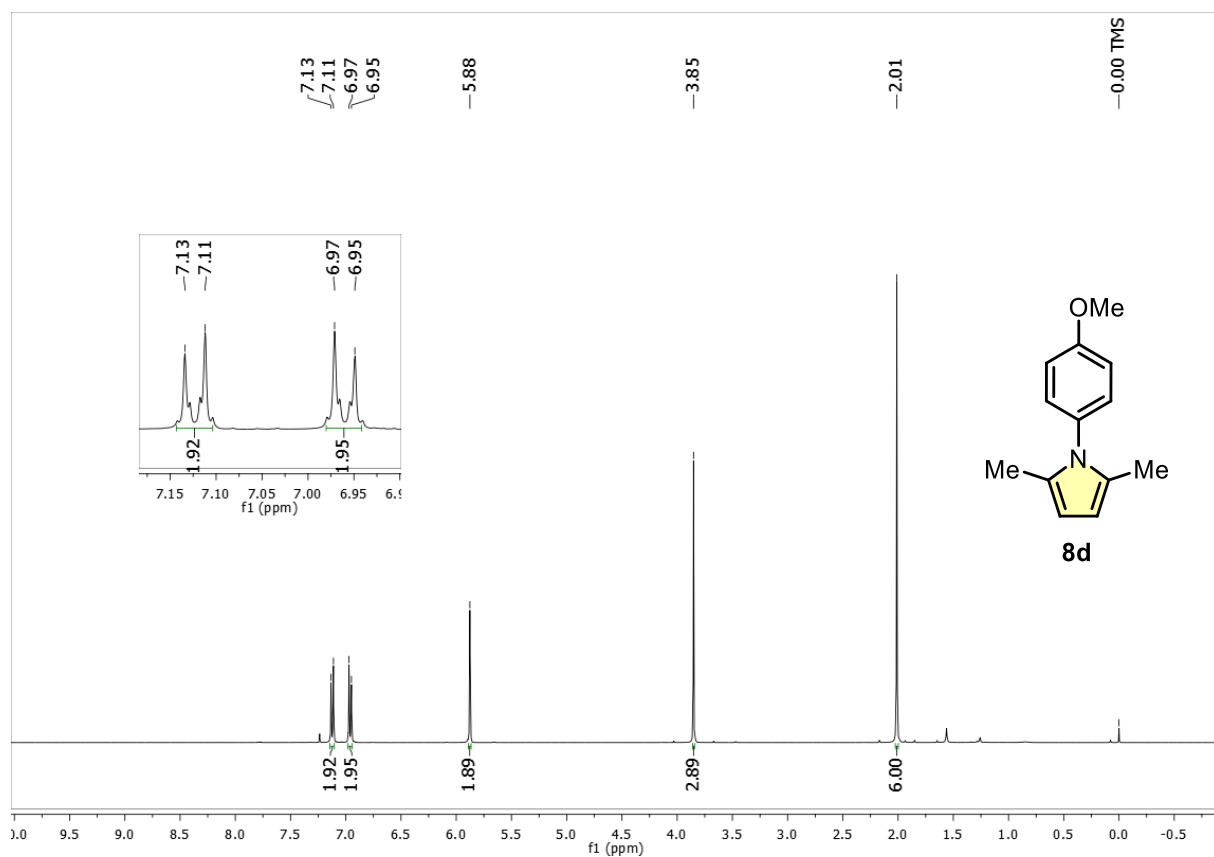


Figura 97. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8d**.

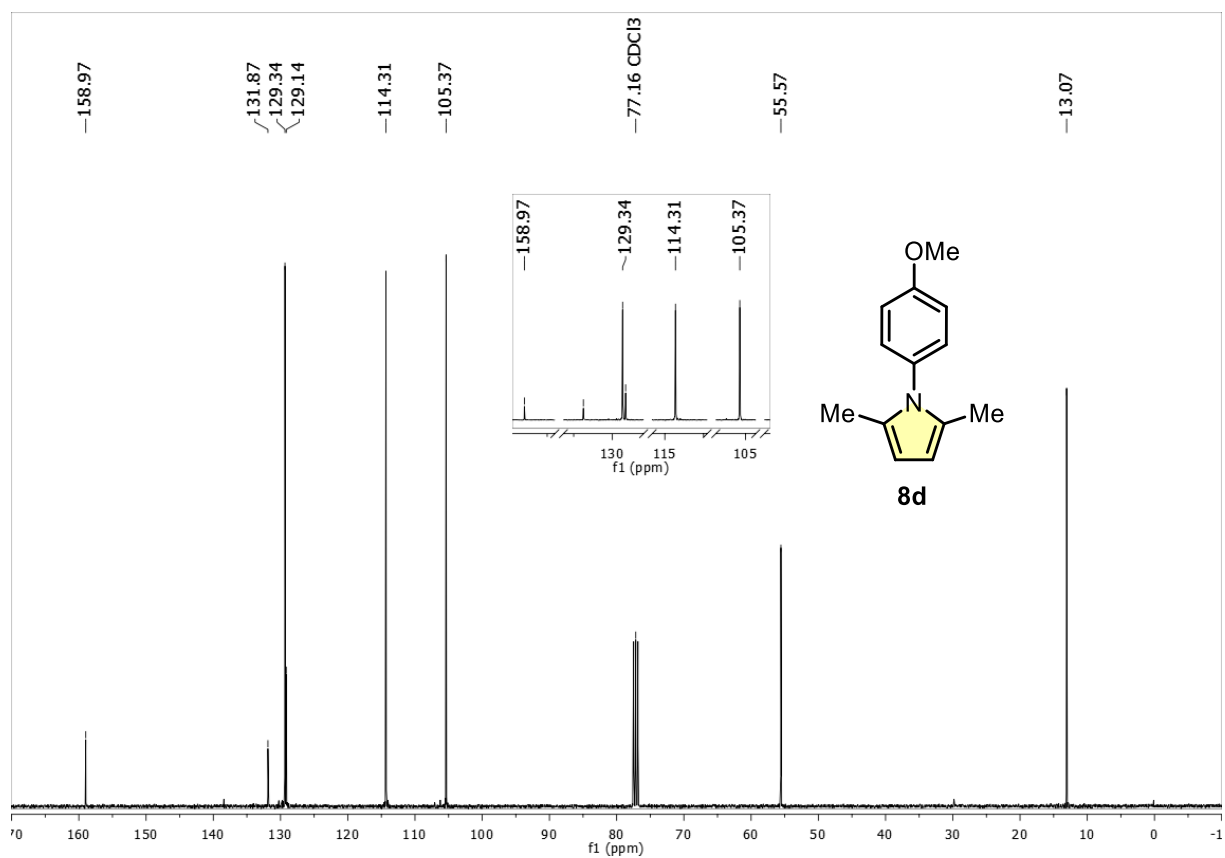


Figura 98. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8d**.

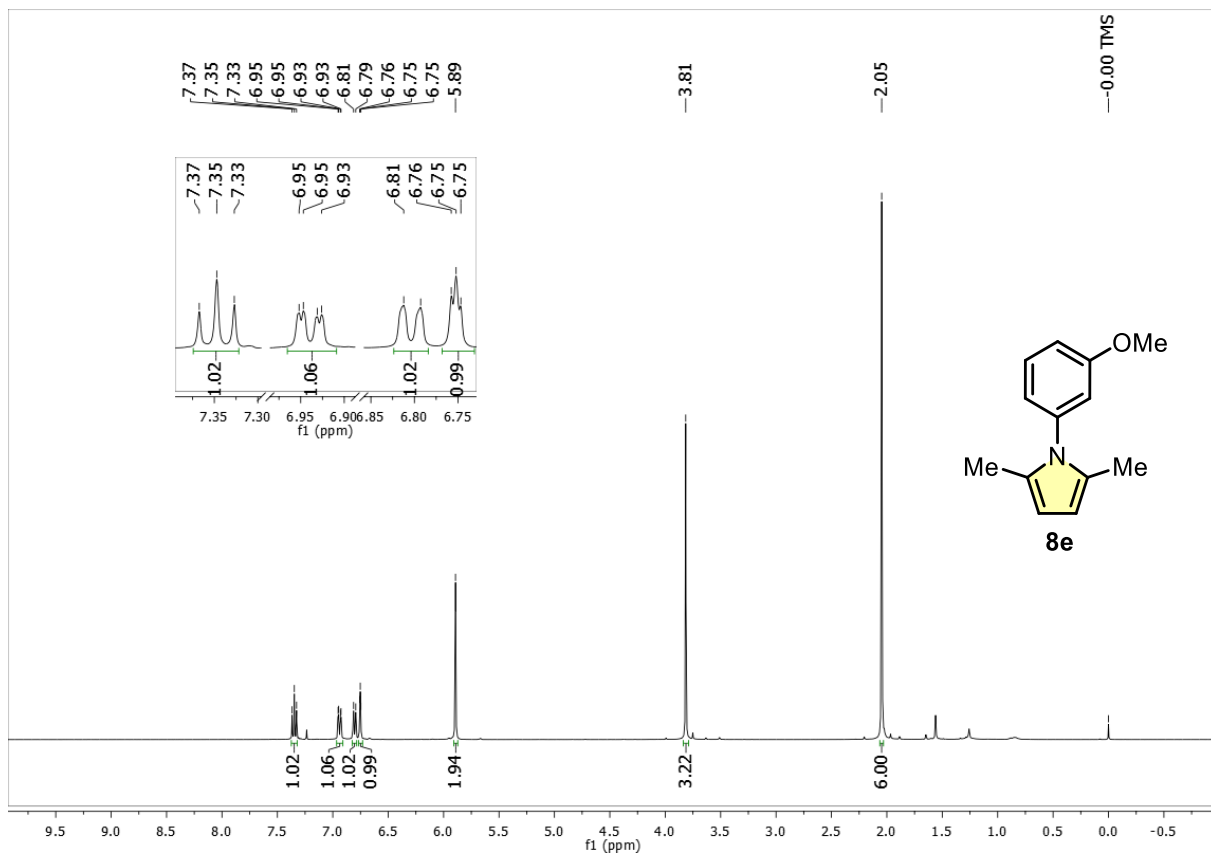


Figura 99. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8e**.

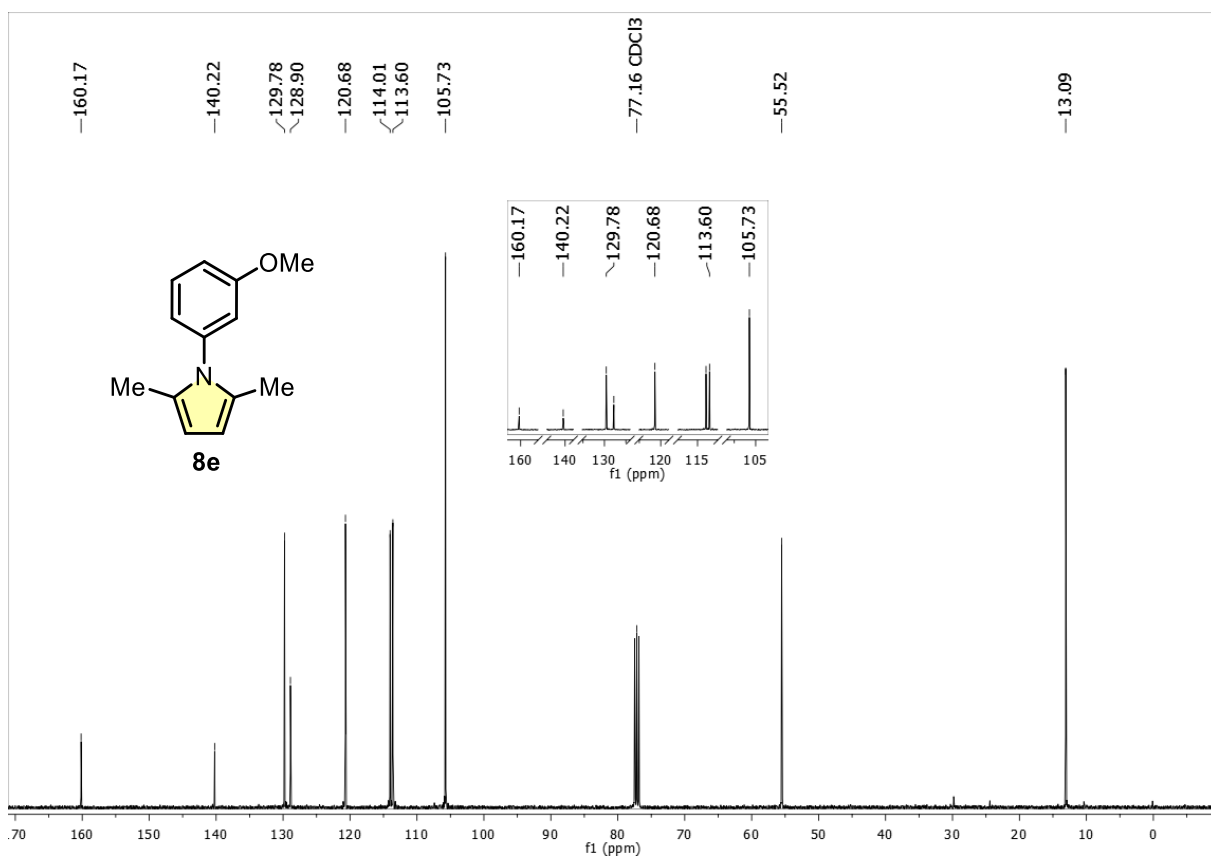


Figura 100. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8e**.

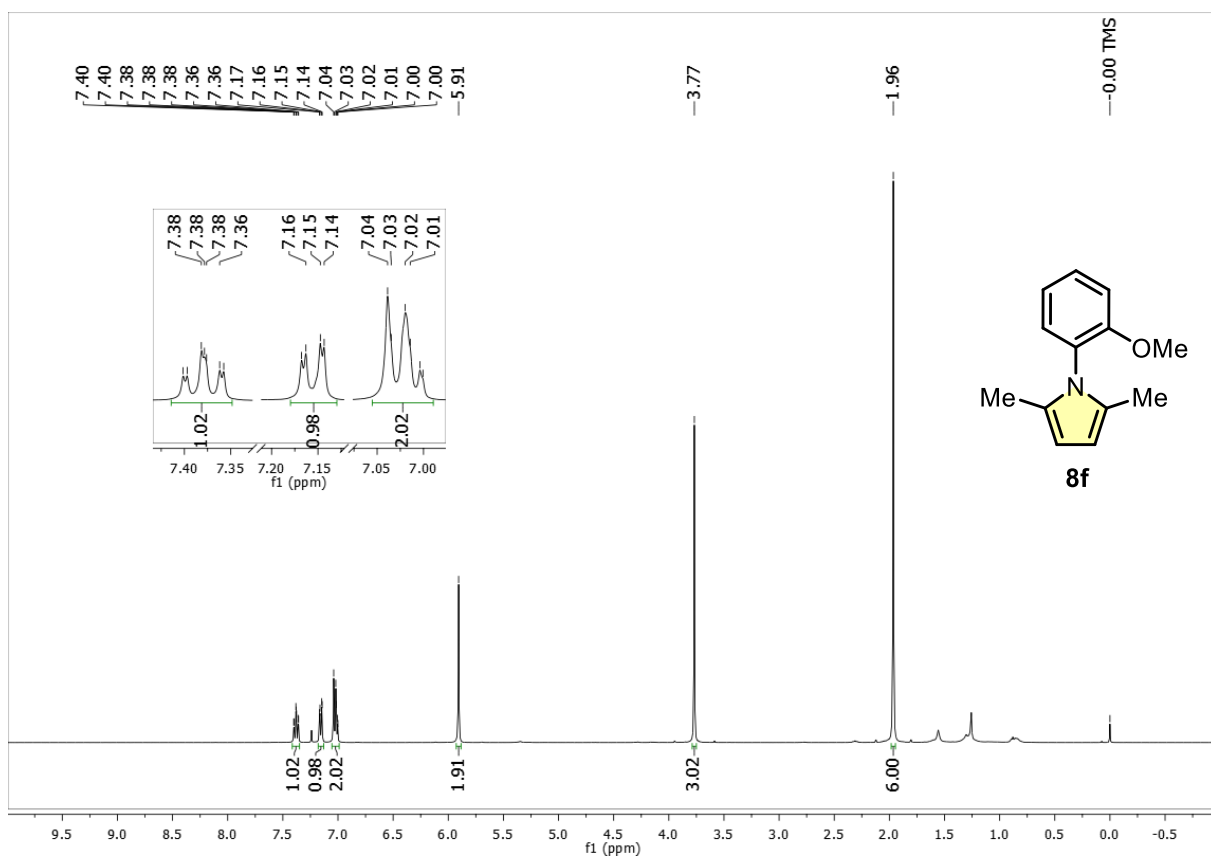


Figura 101. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8f**.

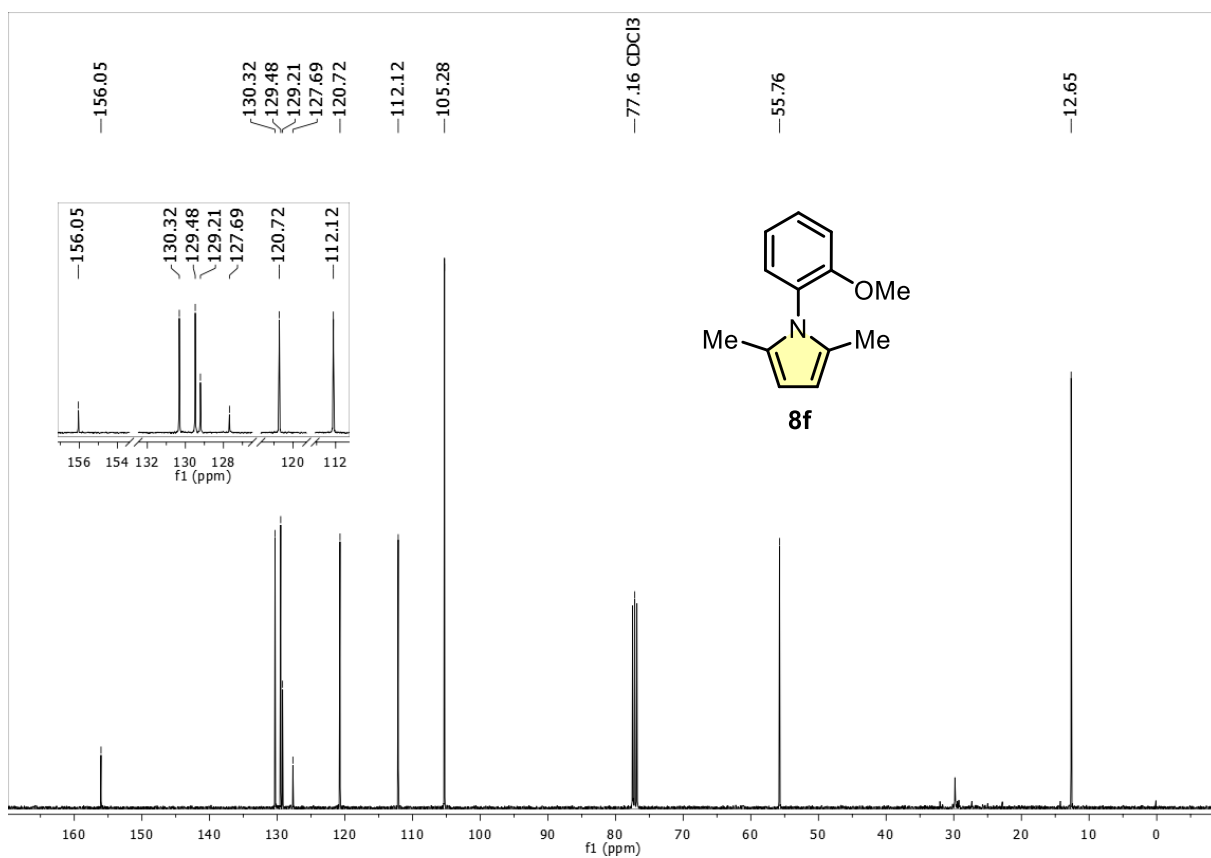


Figura 102. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8f**.

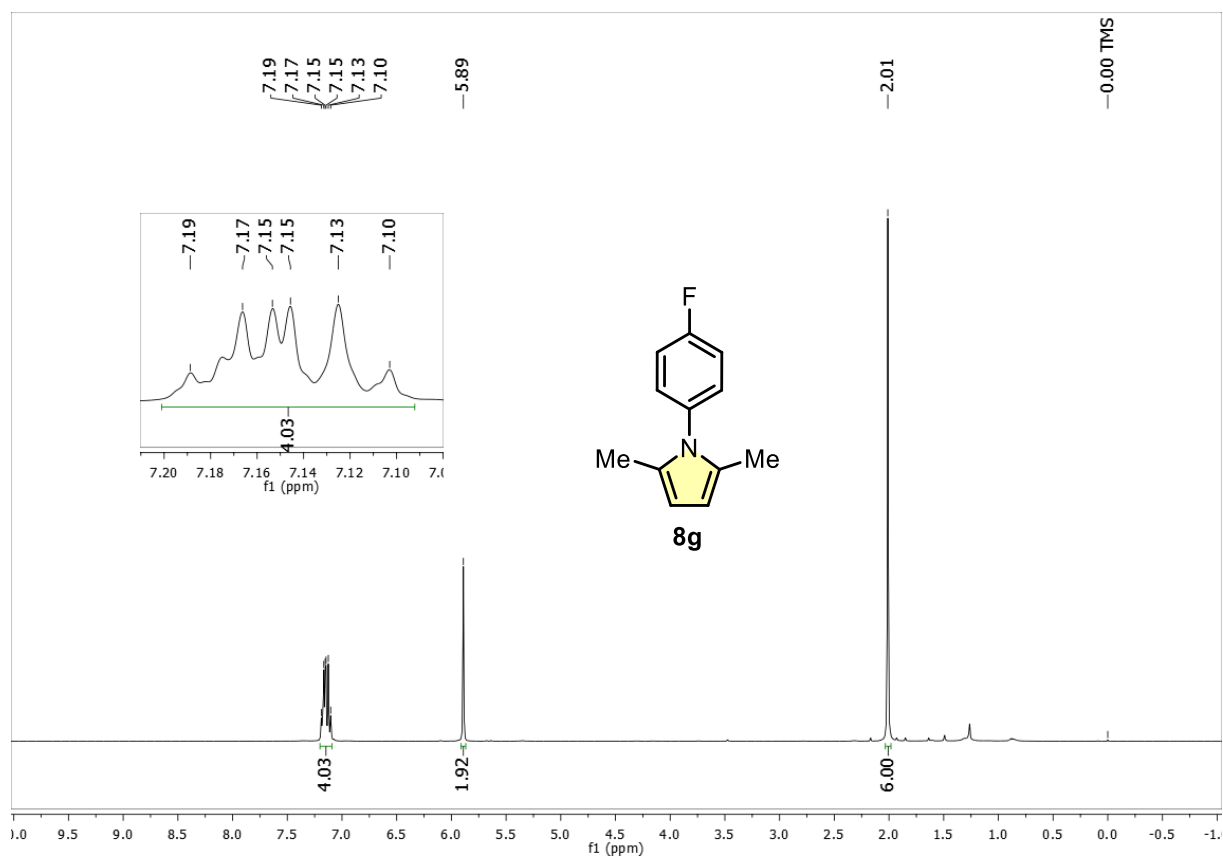


Figura 103. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8g**.

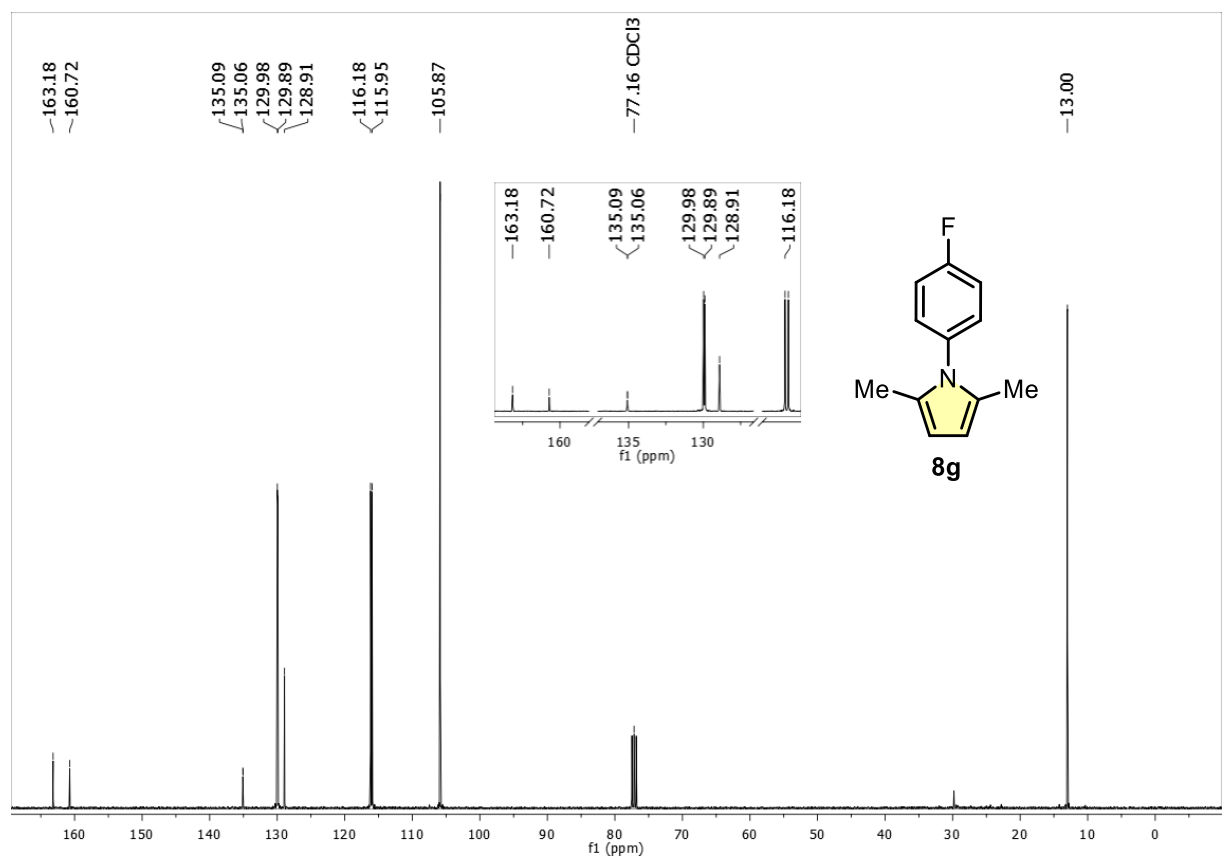


Figura 104. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8g**.

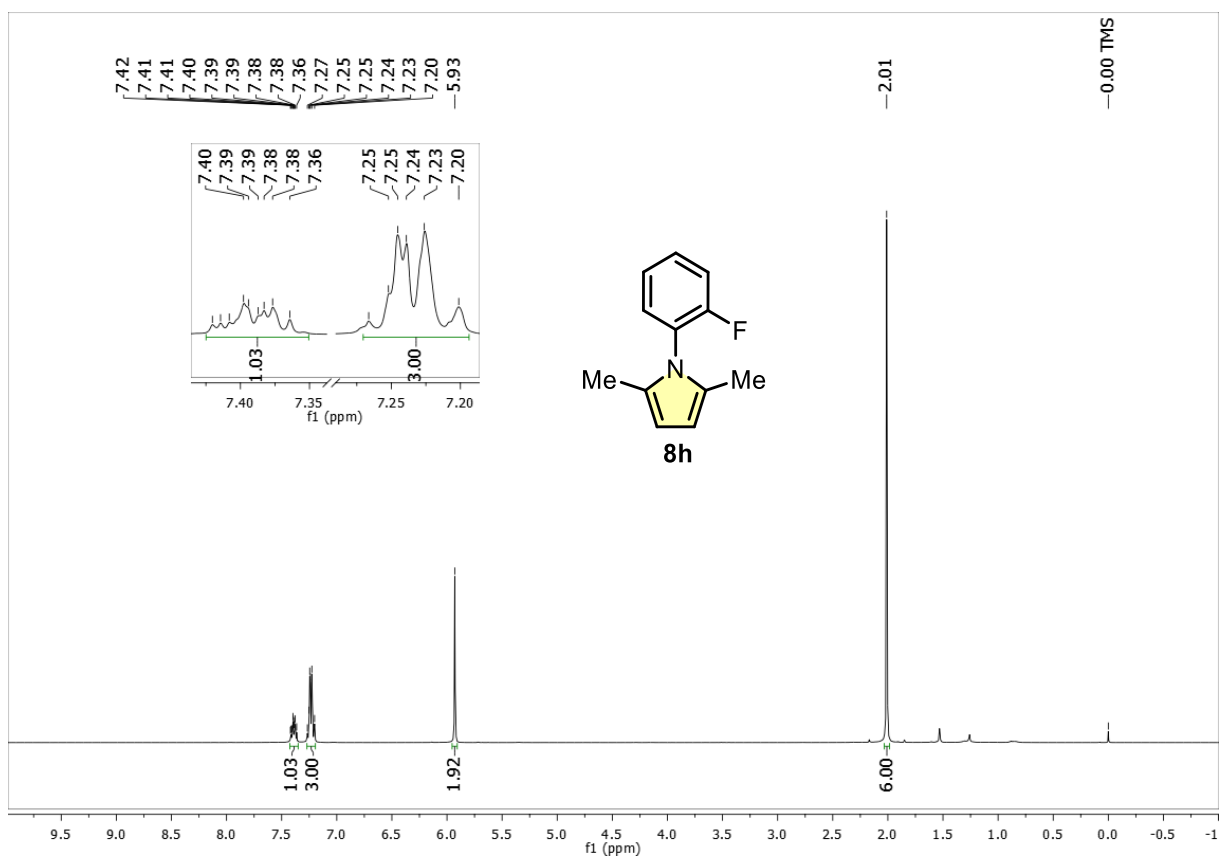


Figura 105. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8h**.

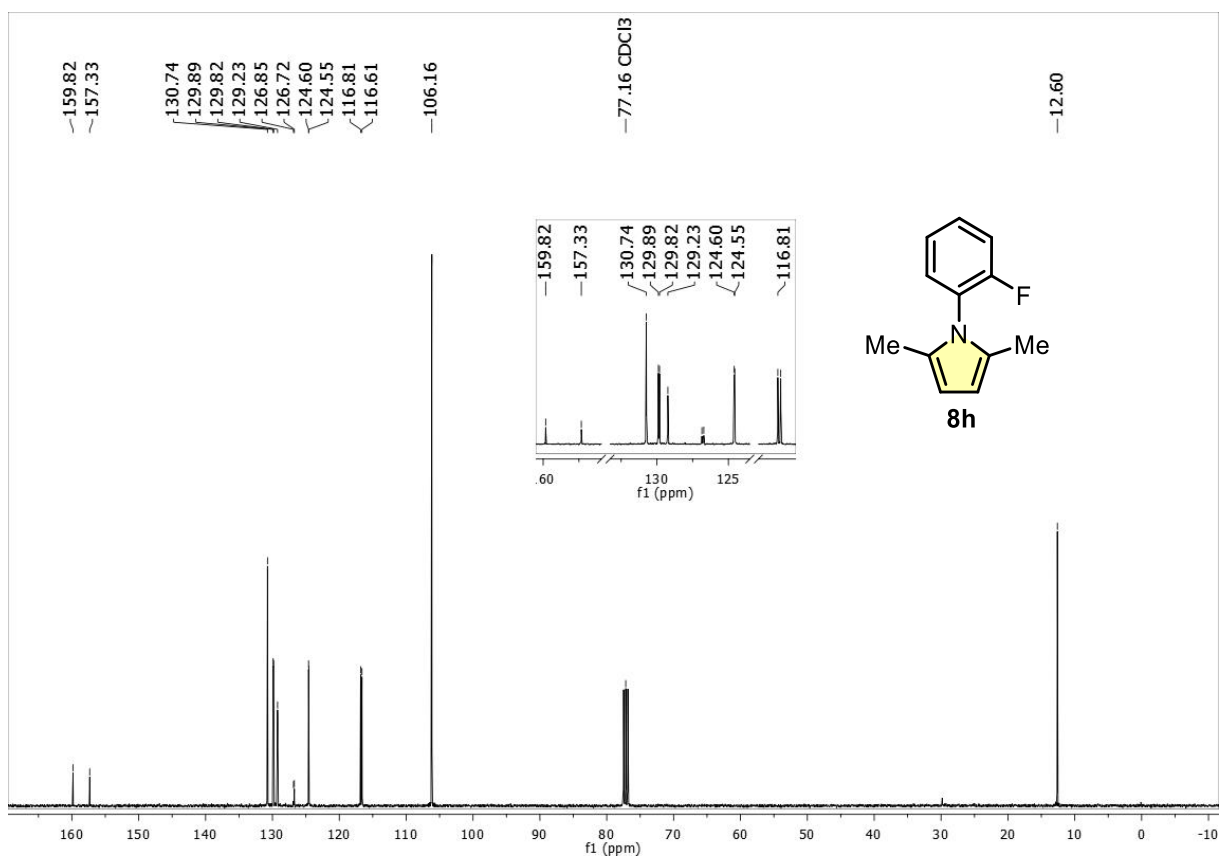


Figura 106. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8h**.

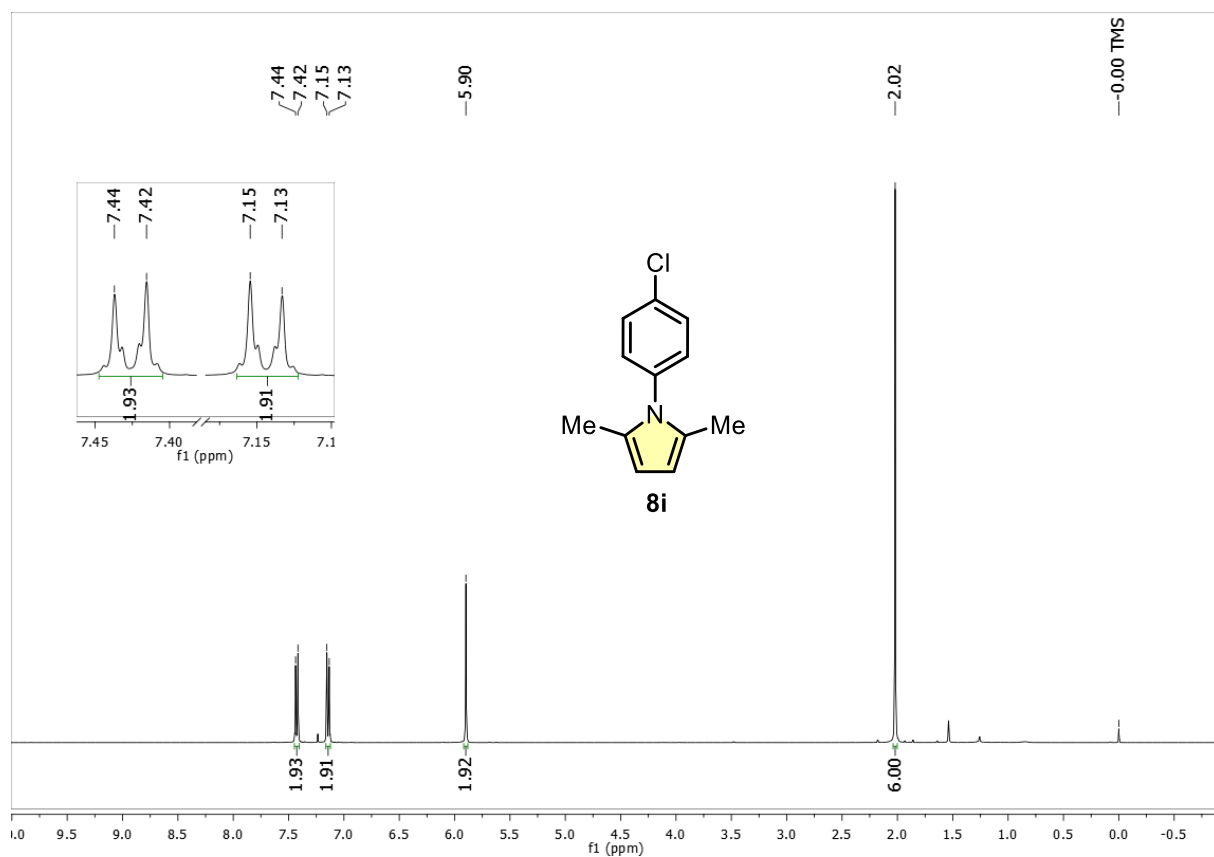


Figura 107. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8i**.

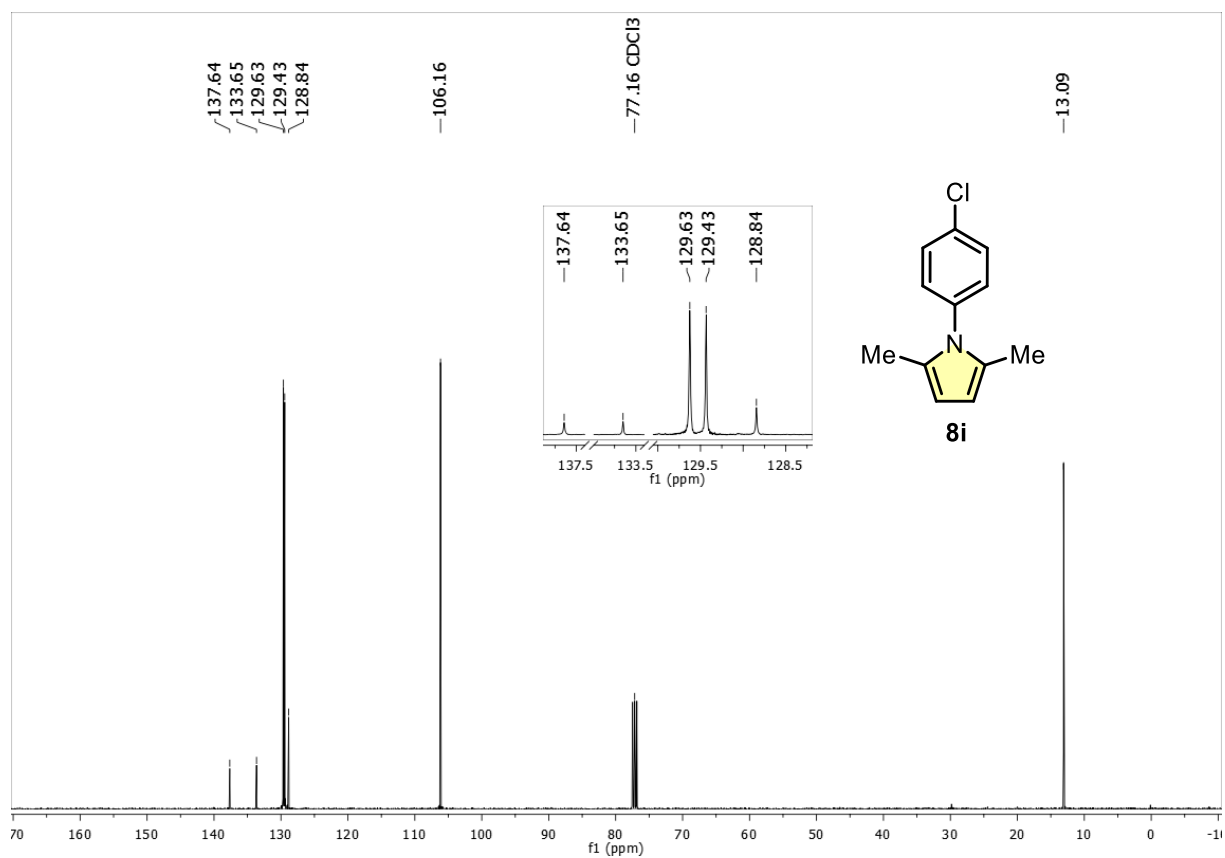


Figura 108. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8i**.

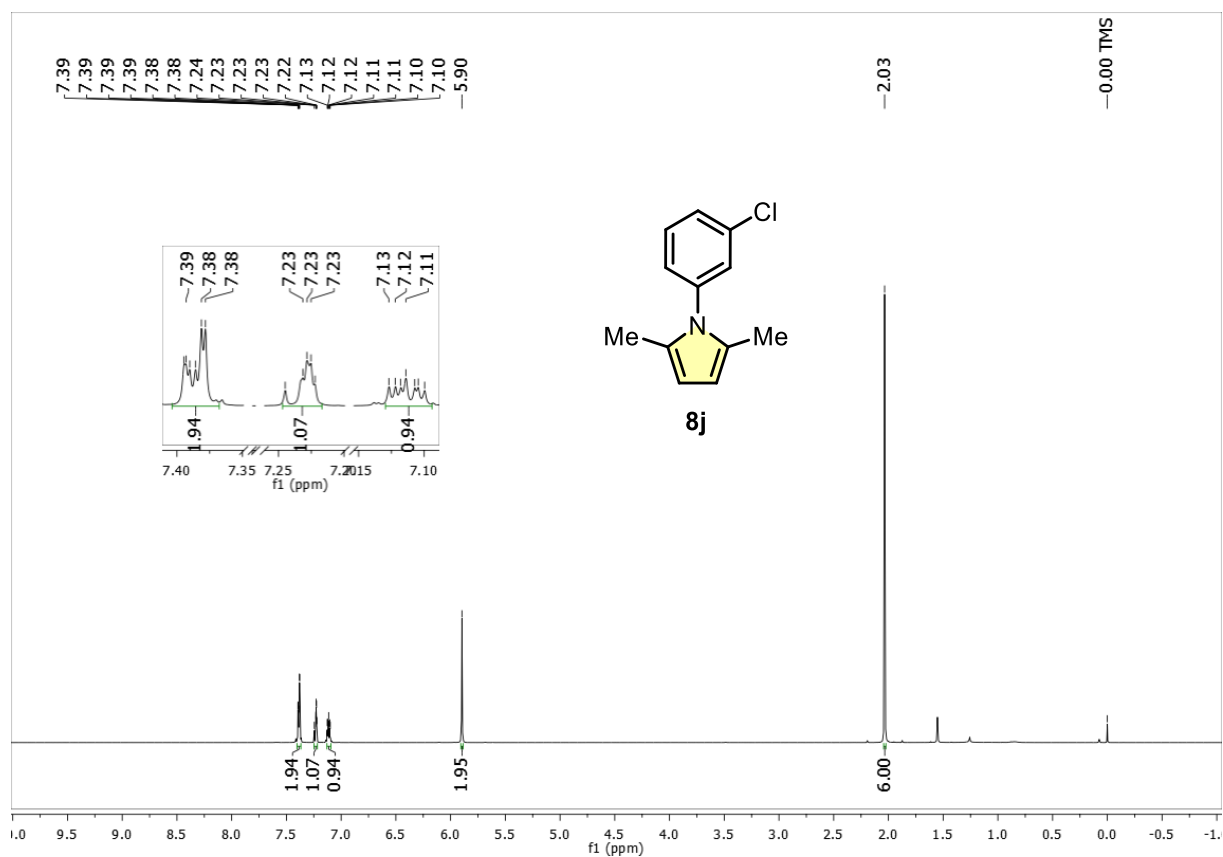


Figura 109. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8j**.

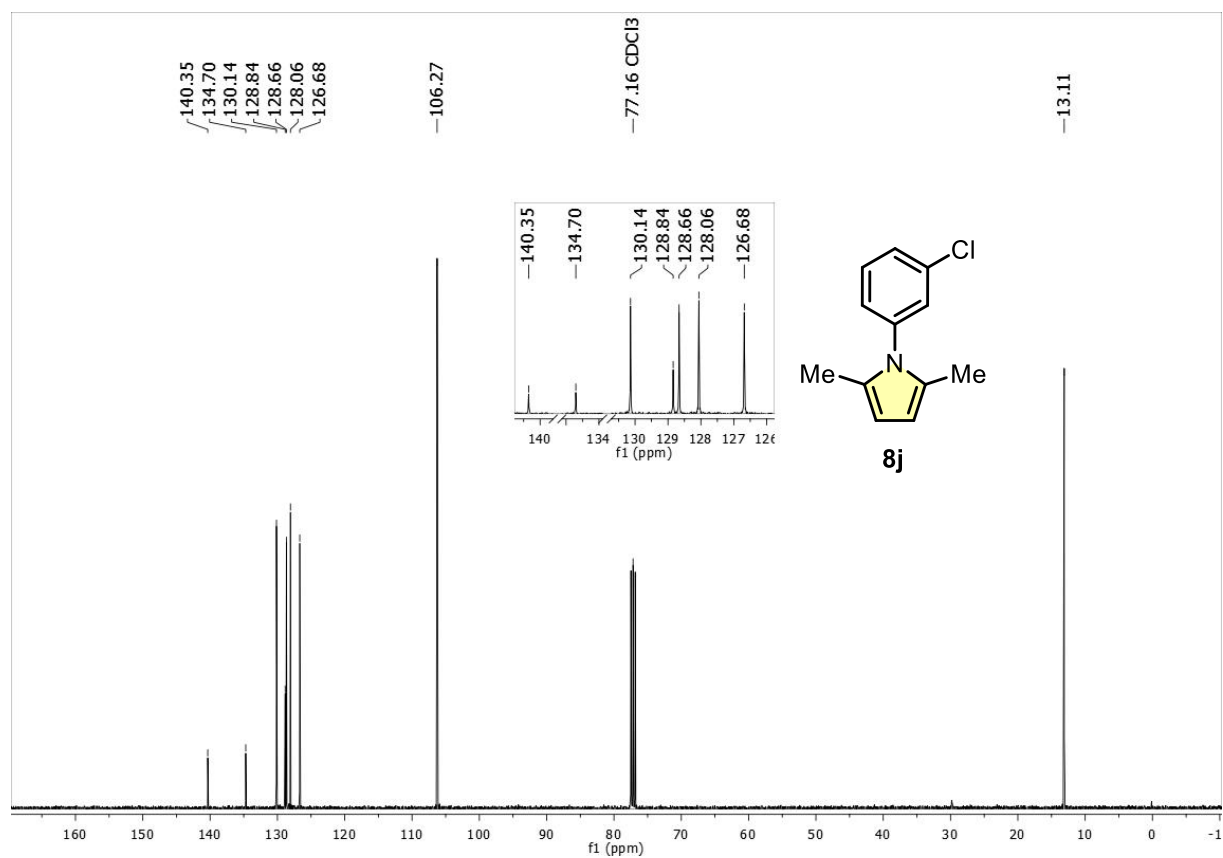


Figura 110. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8j**.

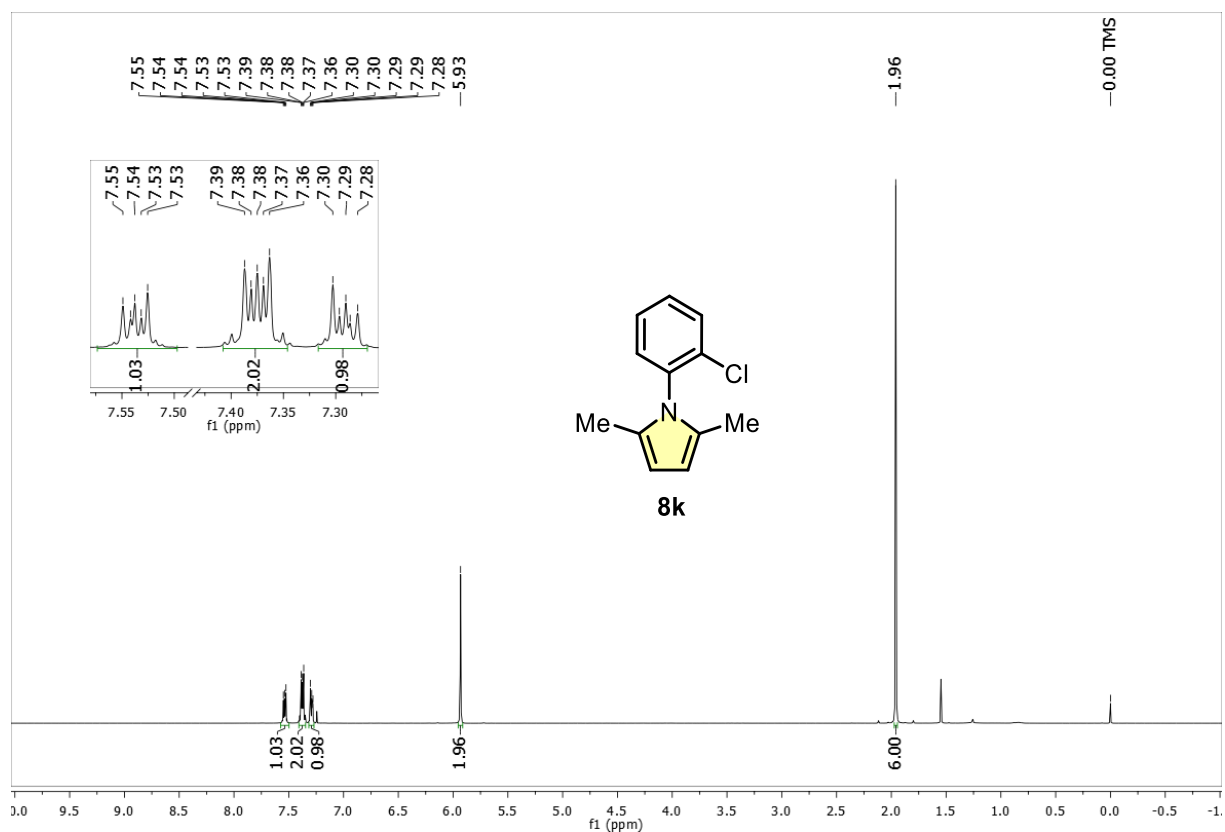


Figura 111. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8k**.

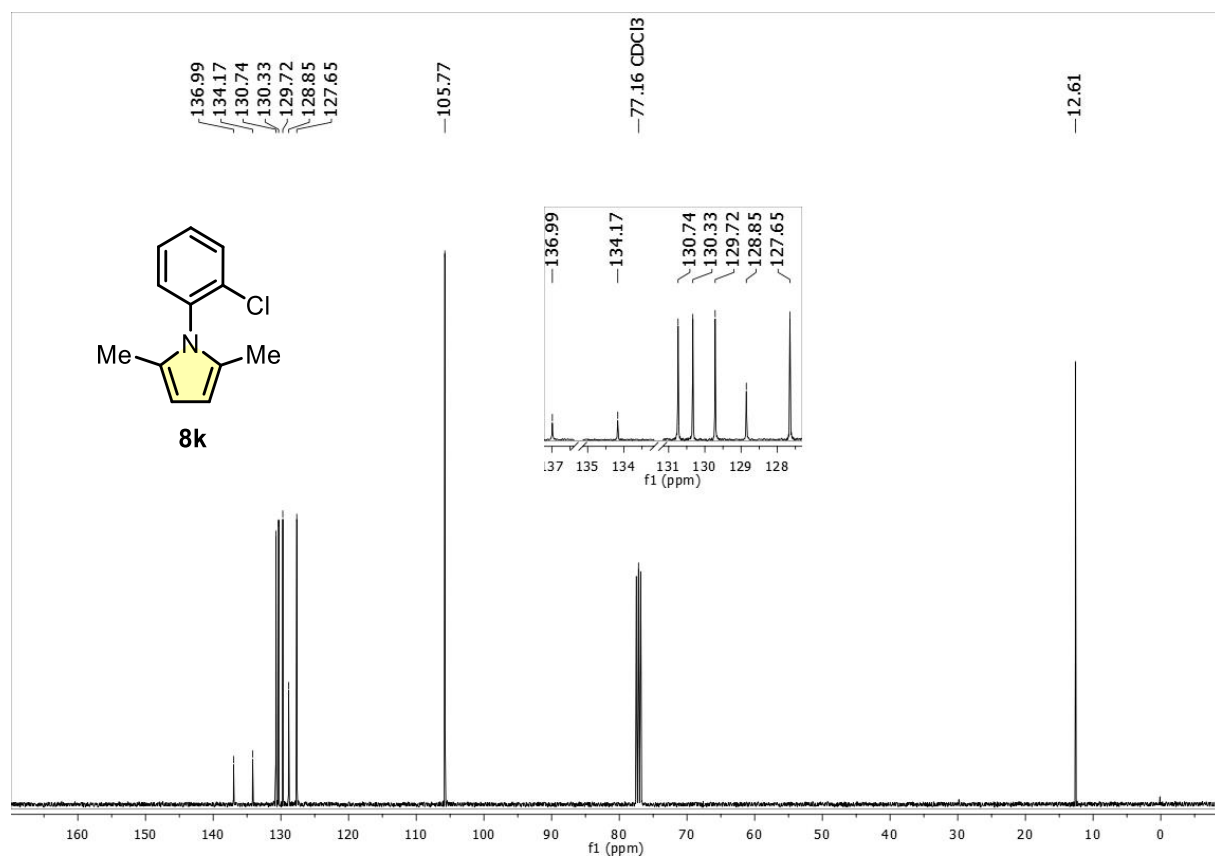


Figura 112. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8k**.

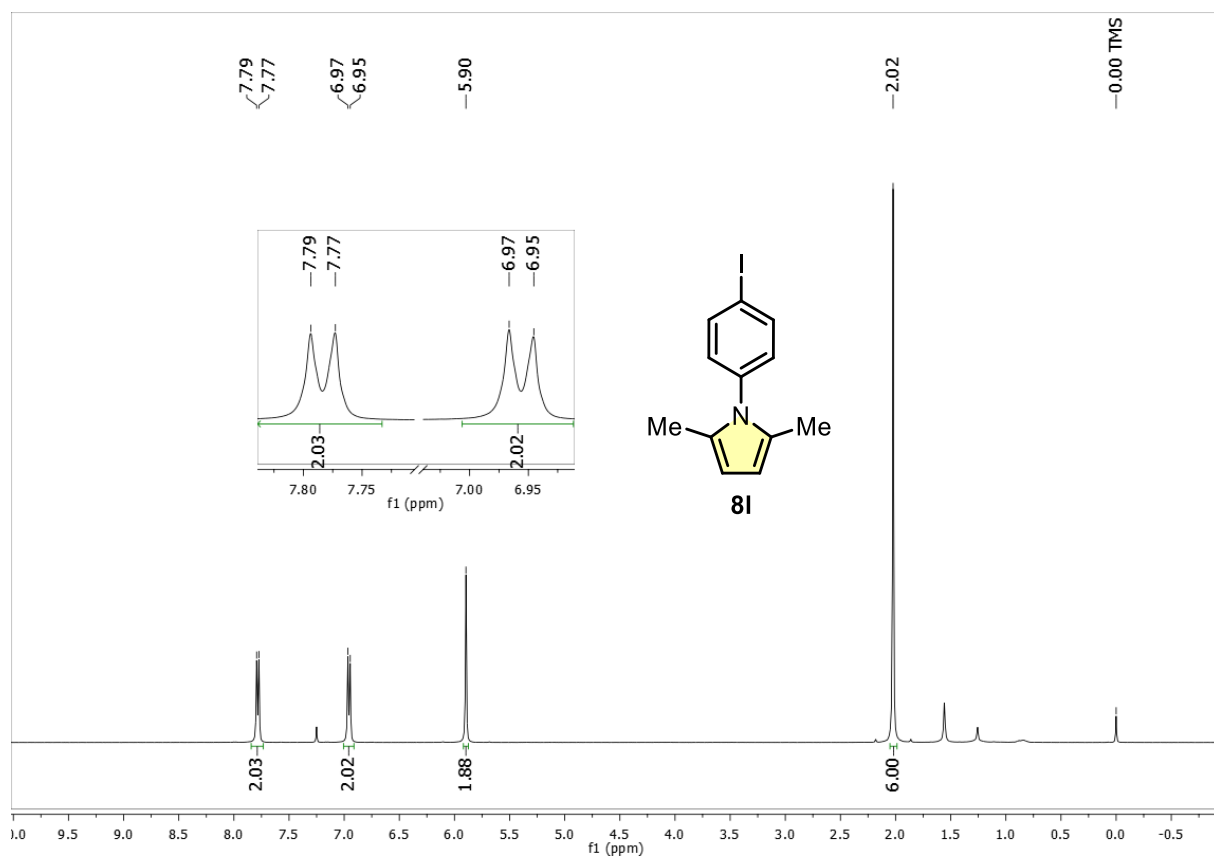


Figura 113. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8I**.

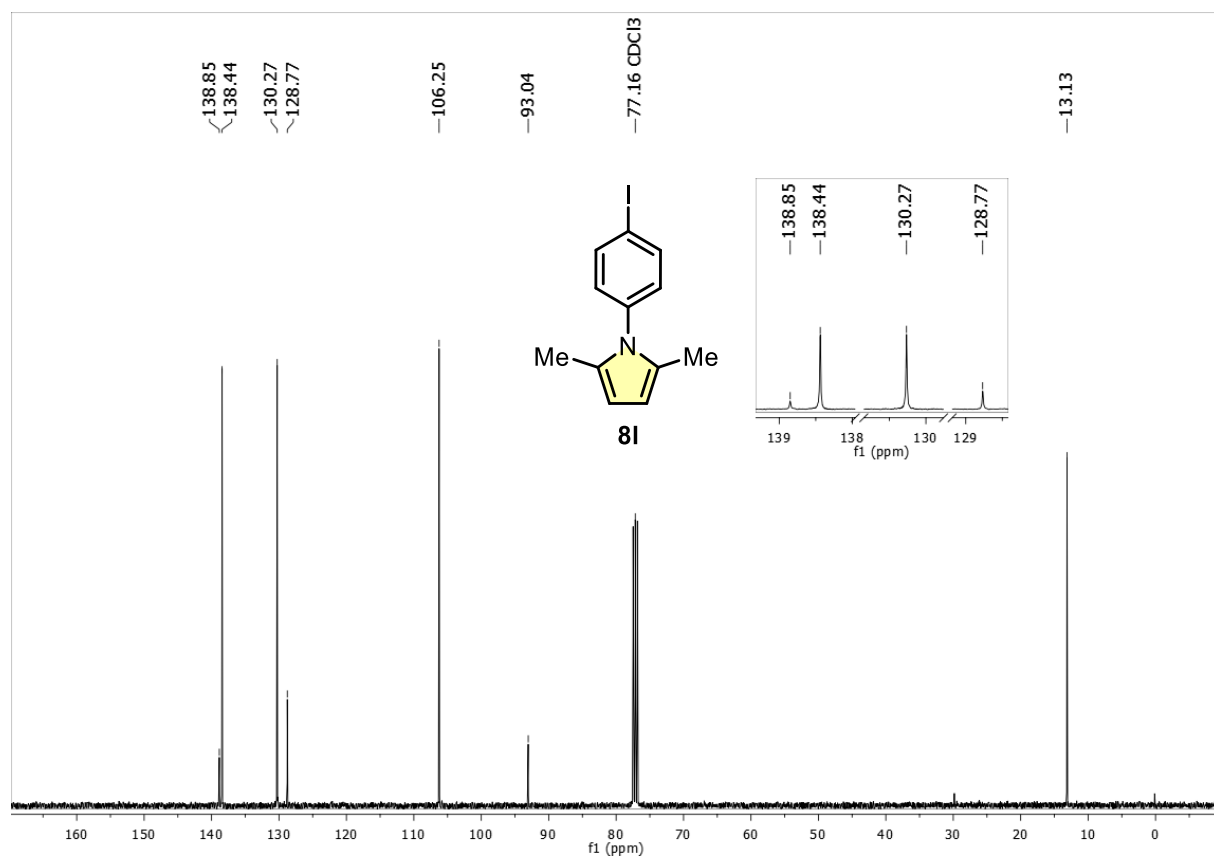


Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8I**.

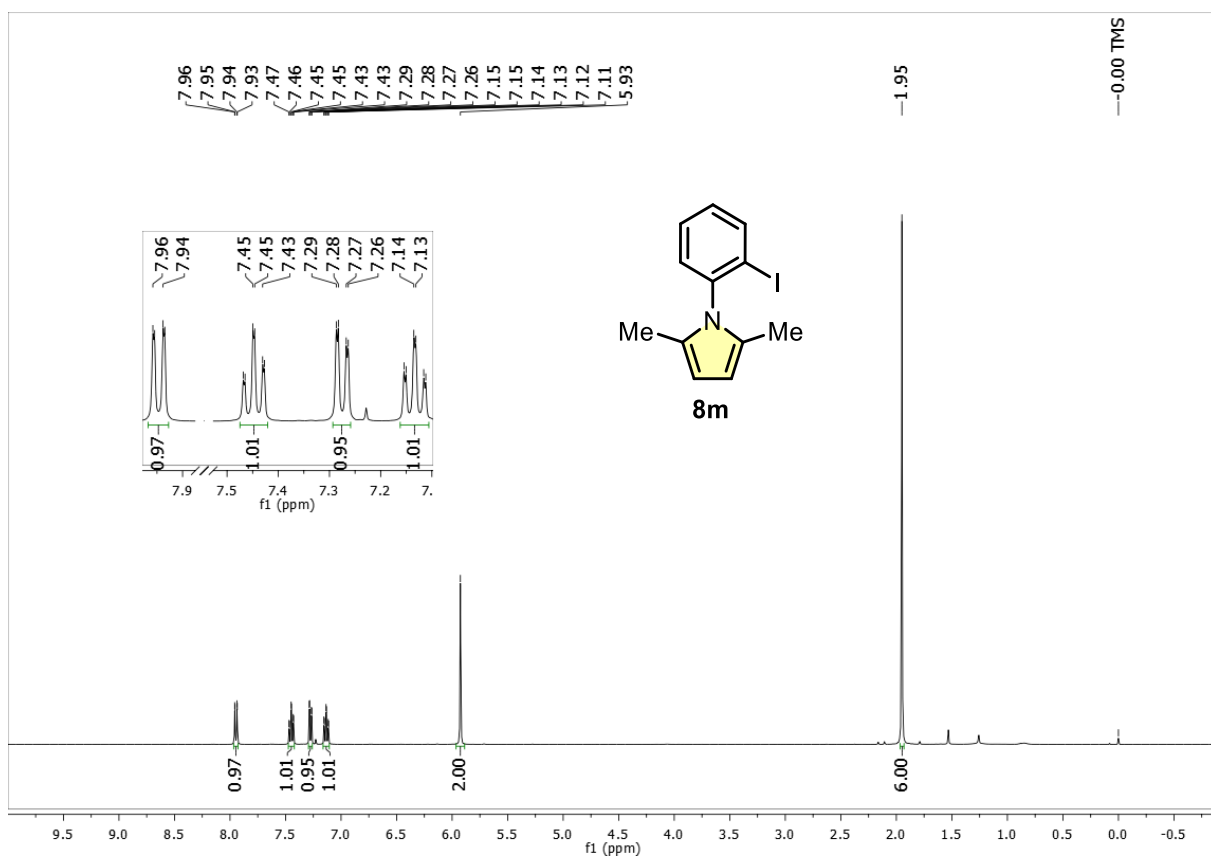


Figura 115. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8m**.

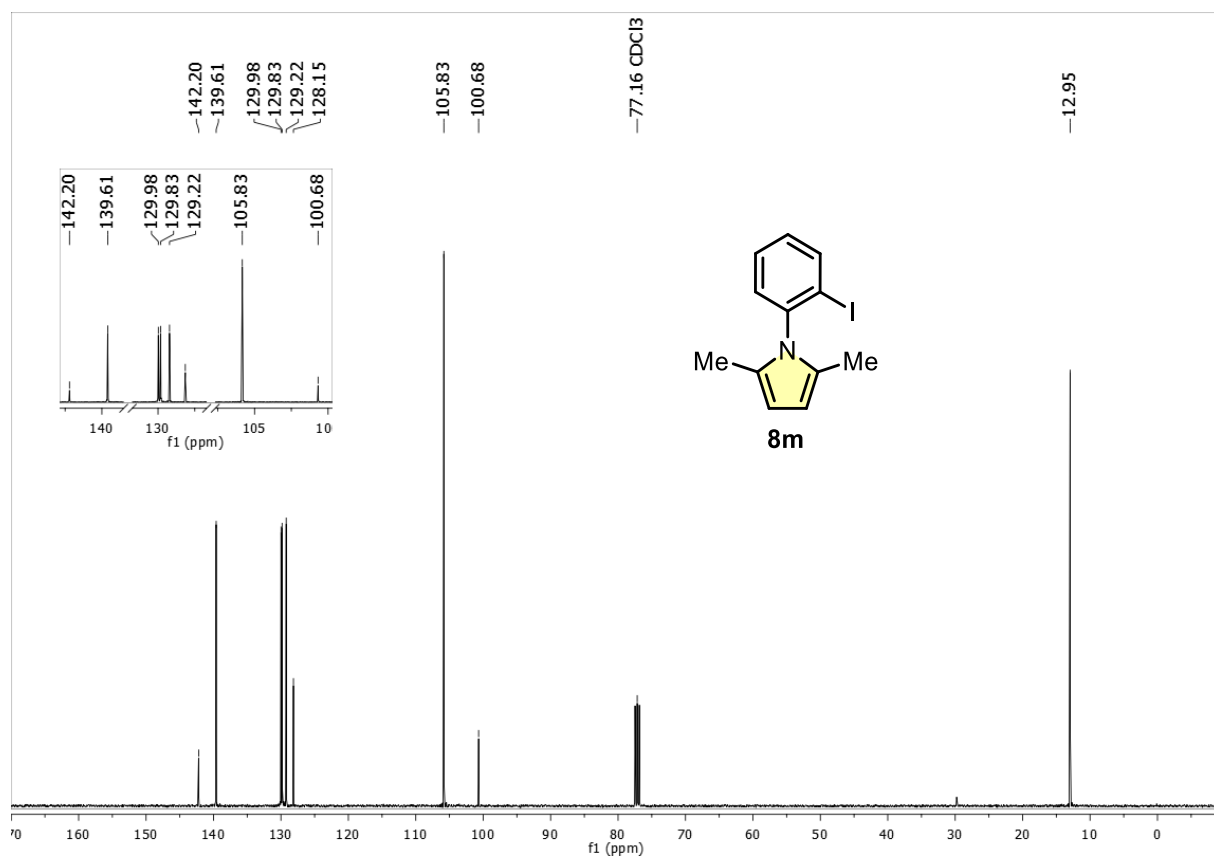


Figura 116. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8m**.

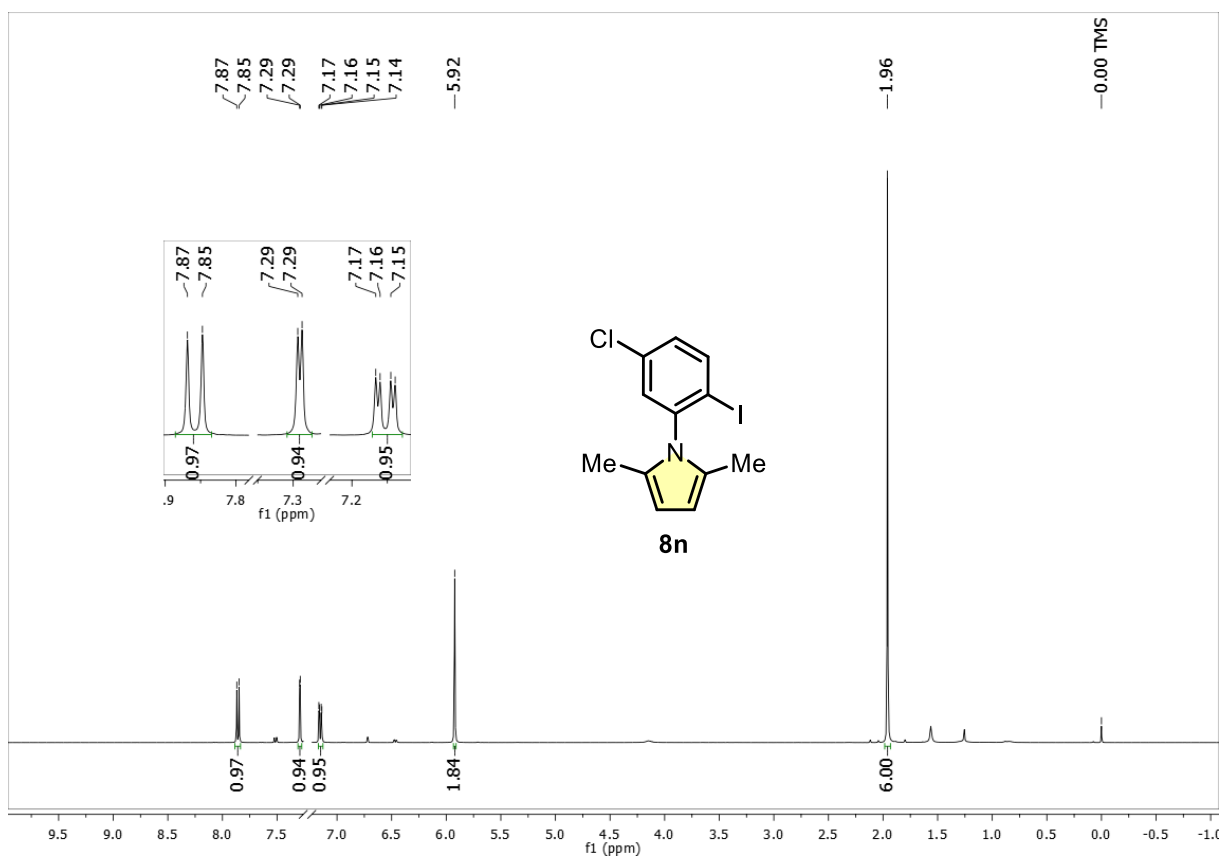


Figura 117. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8n**.

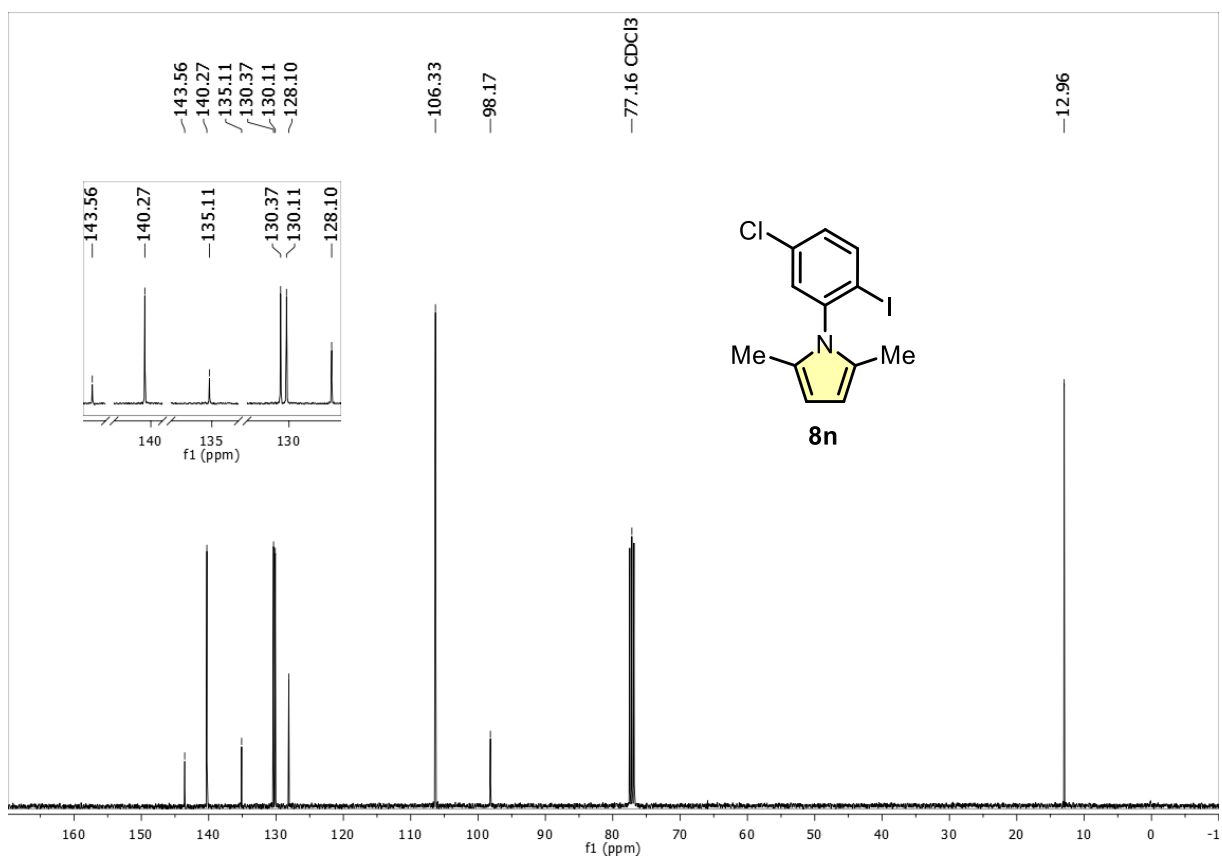


Figura 118. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8n**.

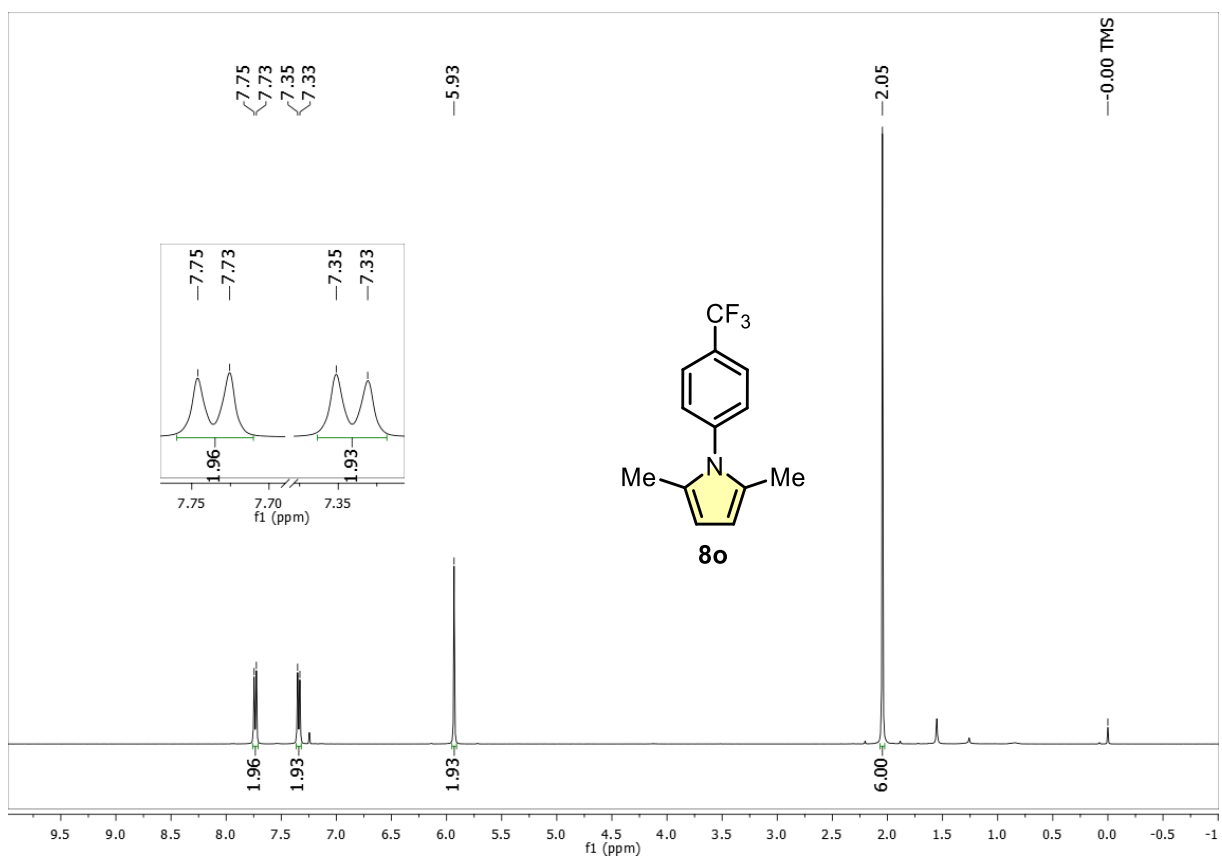


Figura 119. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8o**.

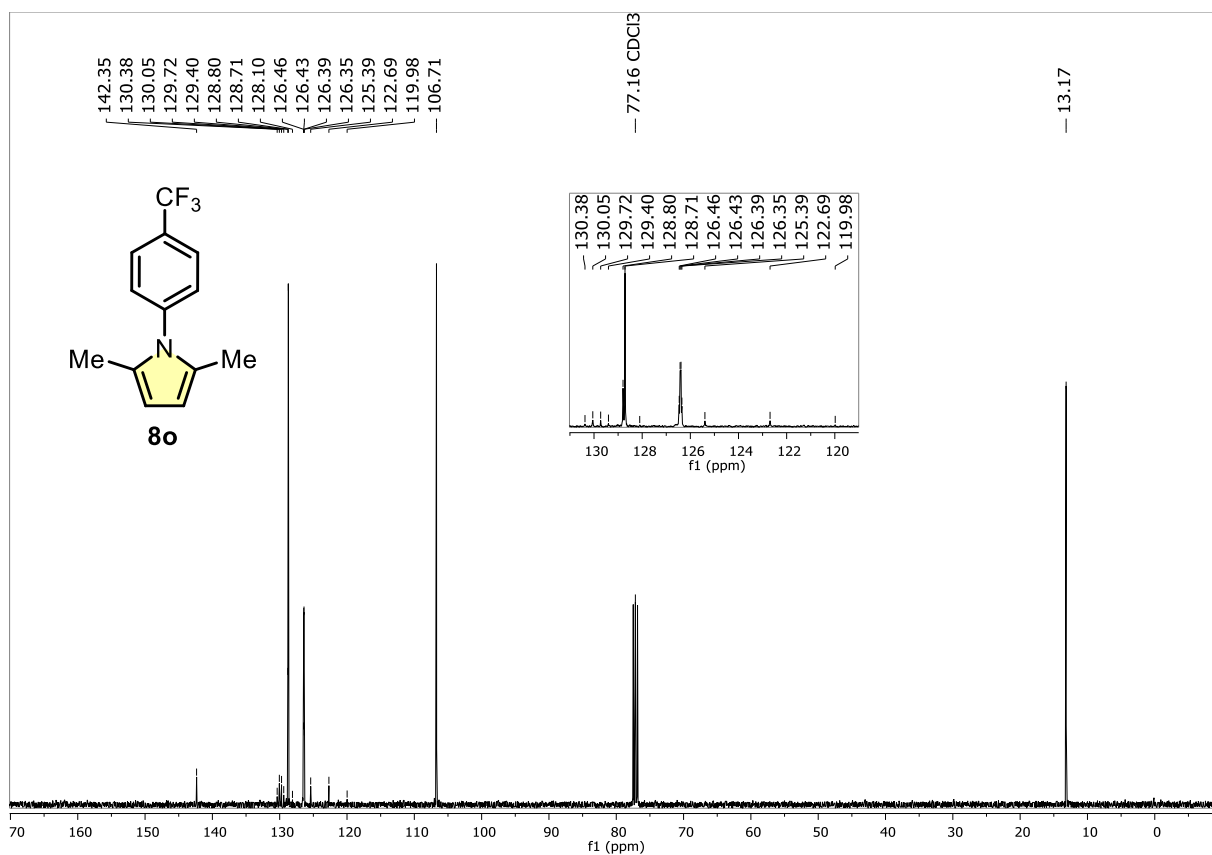


Figura 120. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8o**.

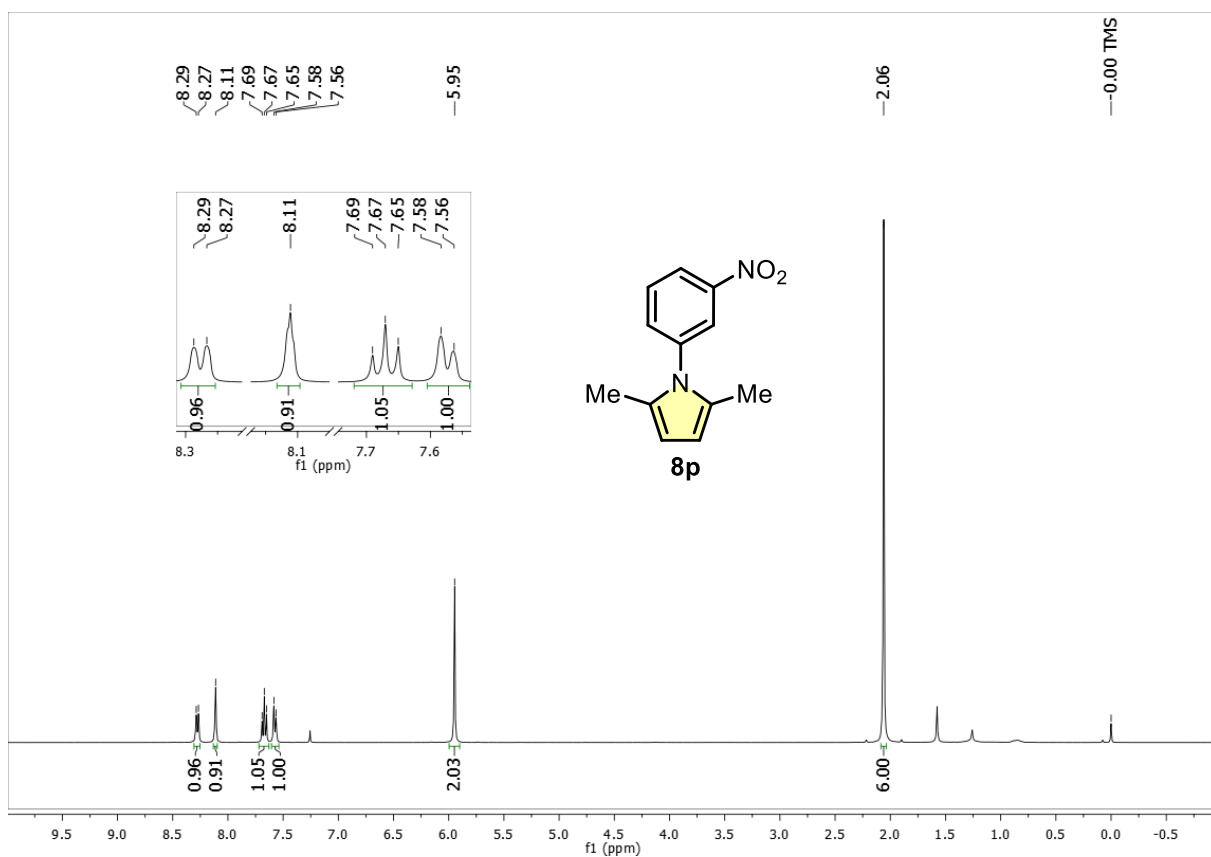


Figura 121. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8p**.

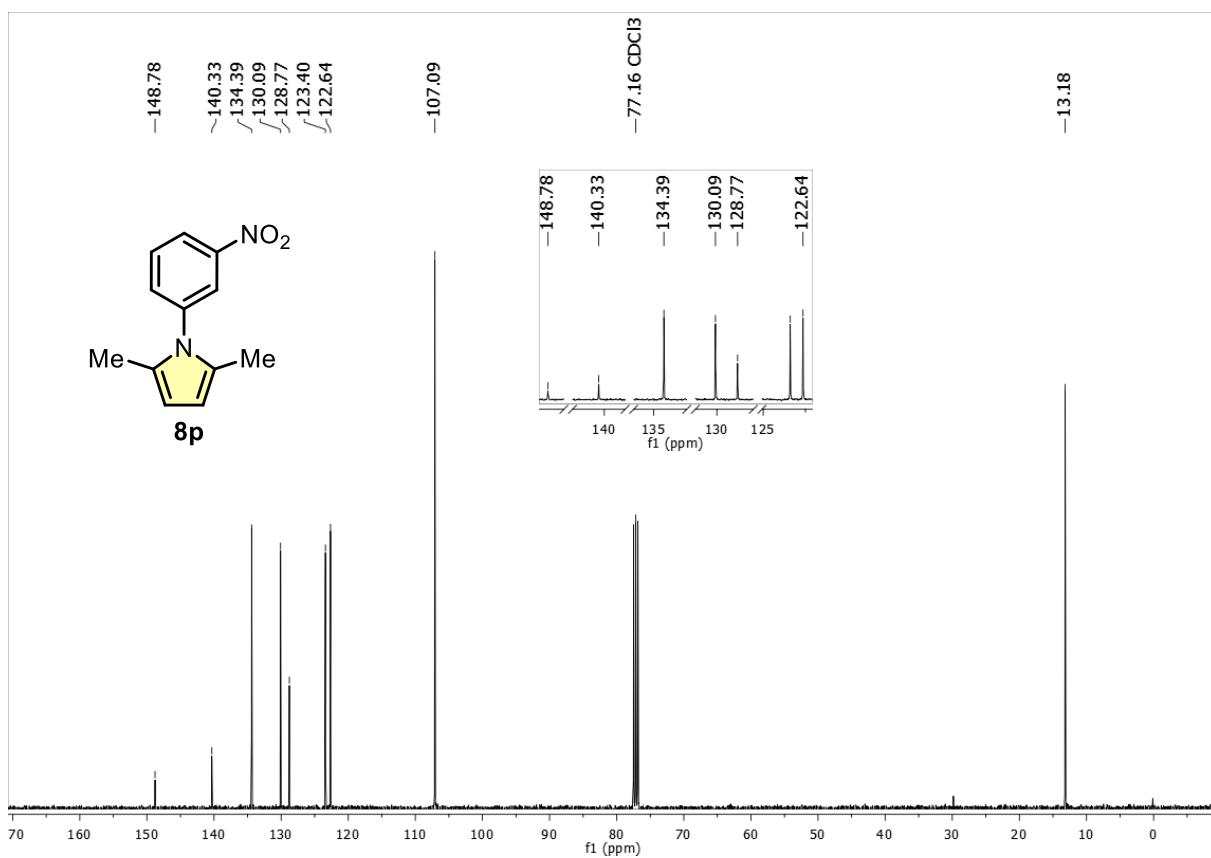


Figura 122. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8p**.

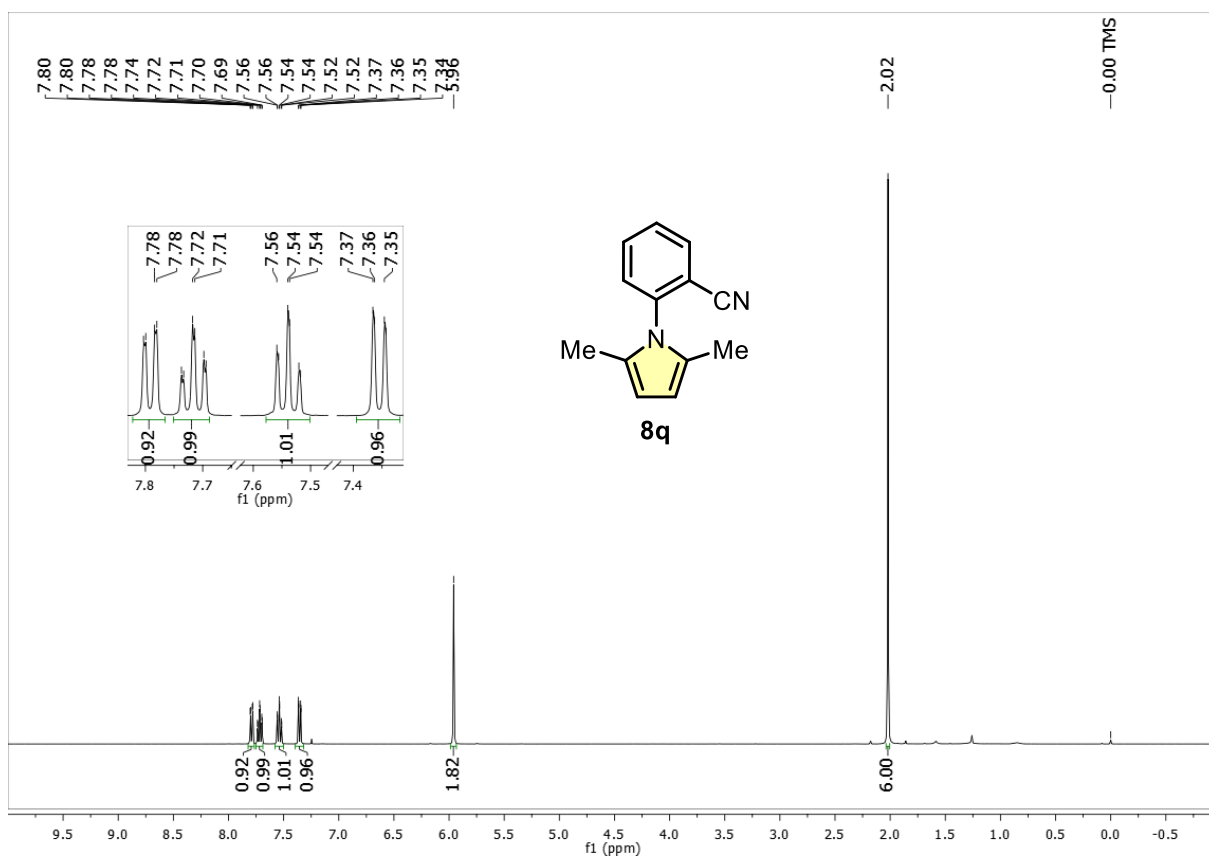


Figura 123. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8q**.

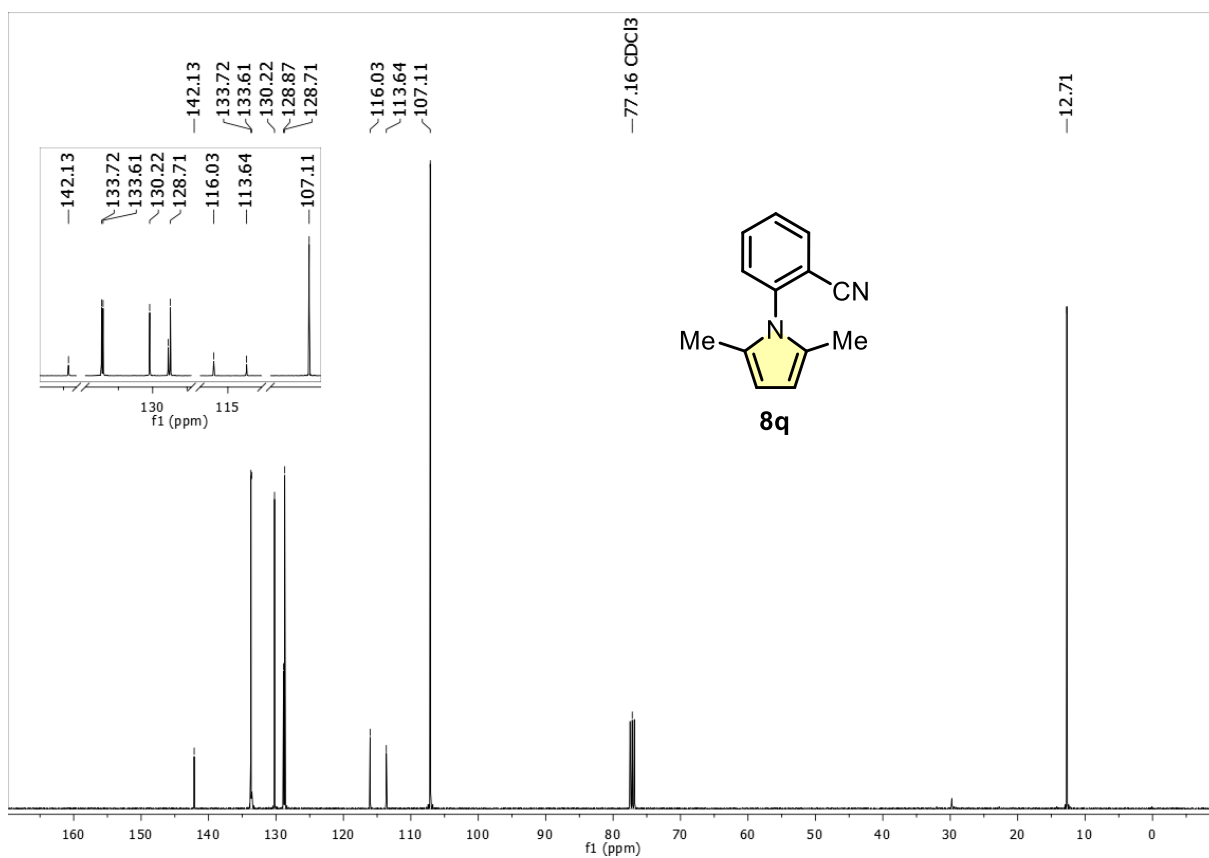


Figura 124. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8q**.

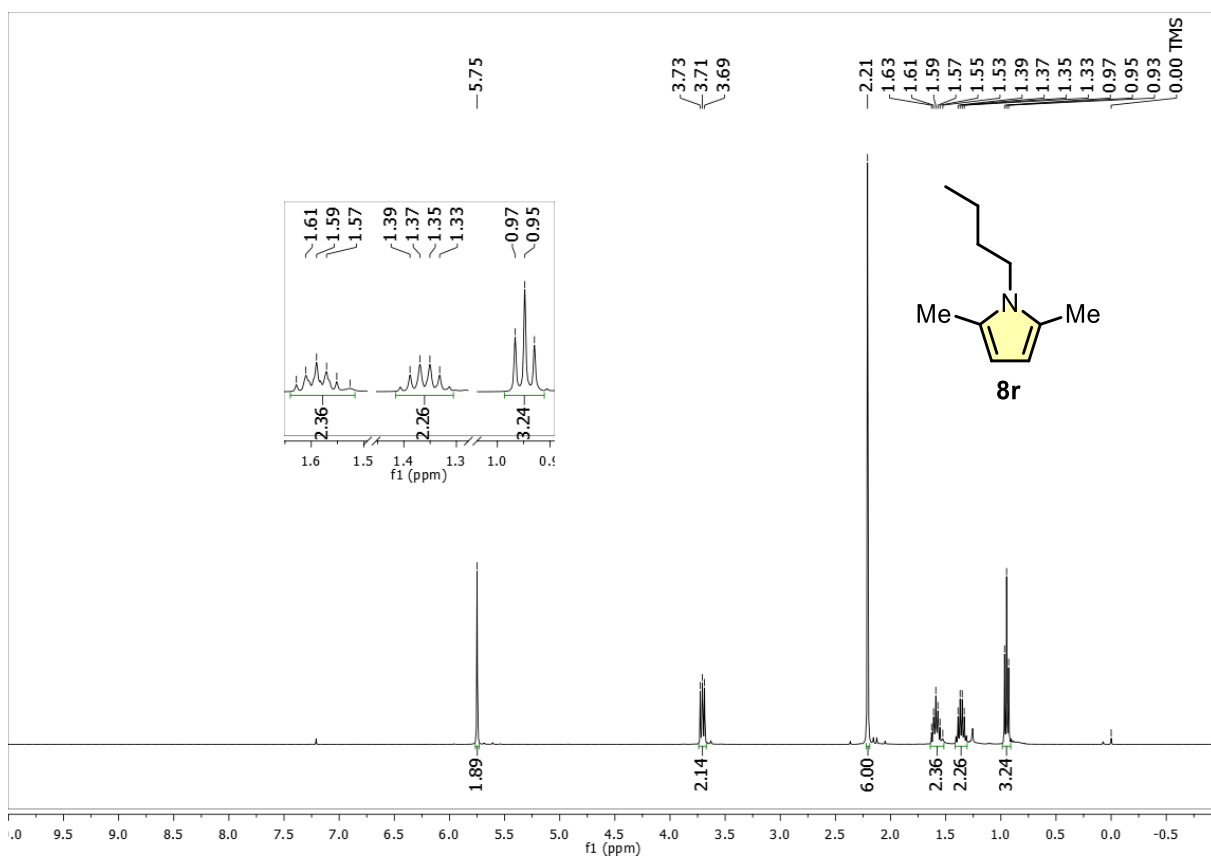


Figura 125. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8r**.

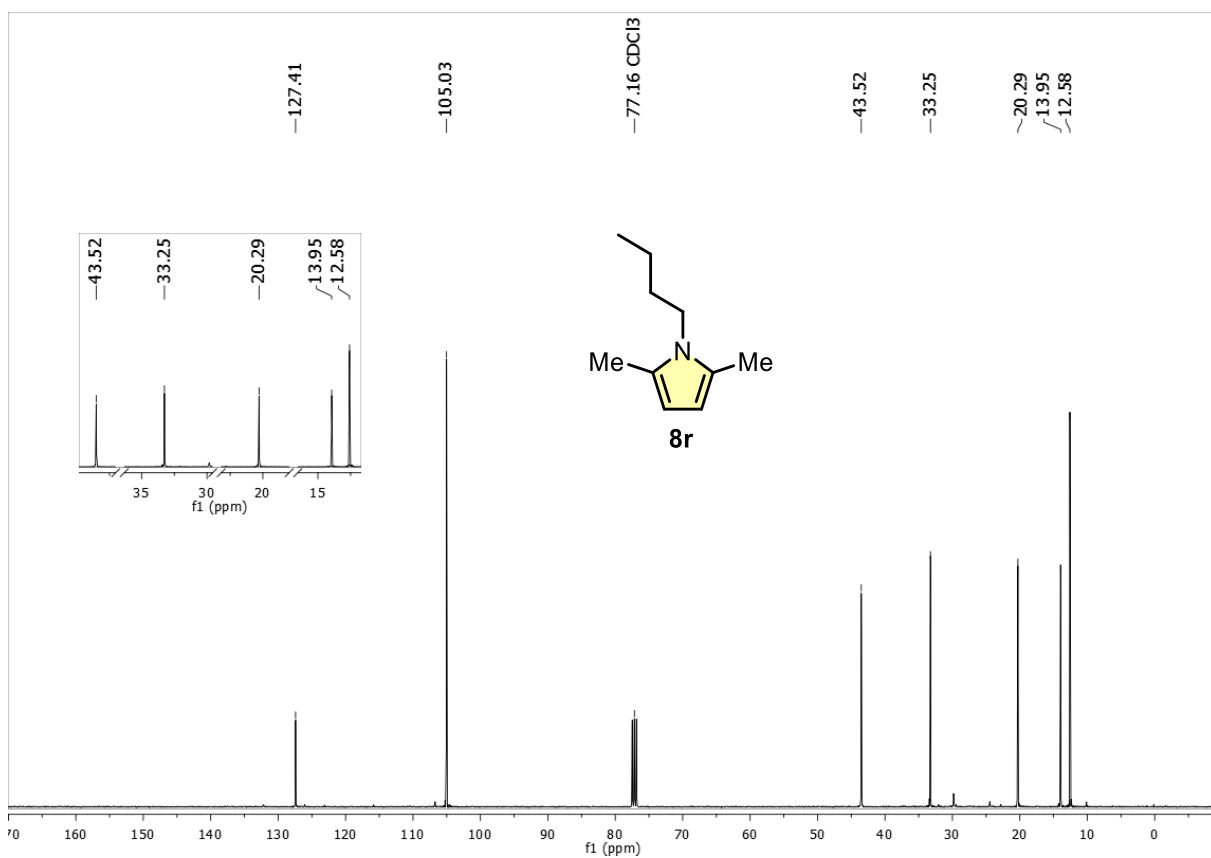


Figura 126. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8r**.

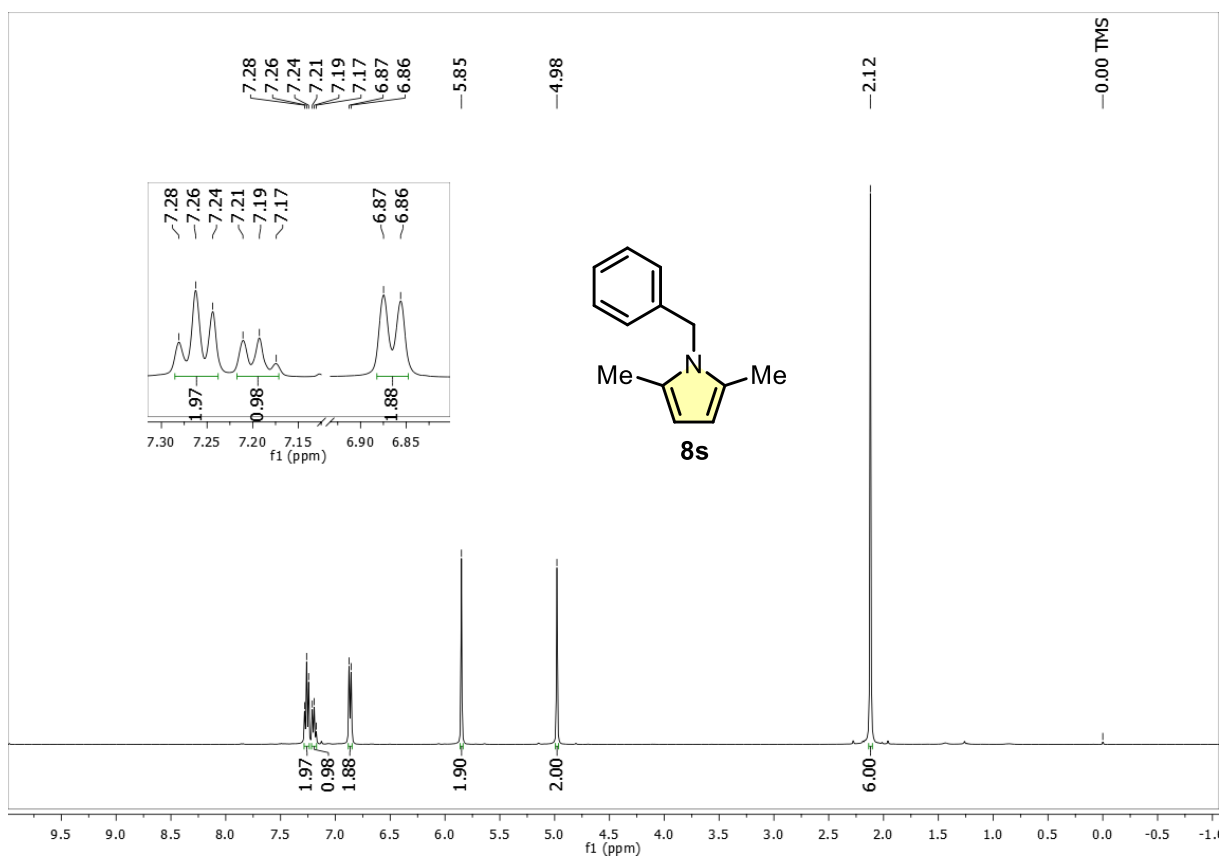


Figura 127. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8s**.

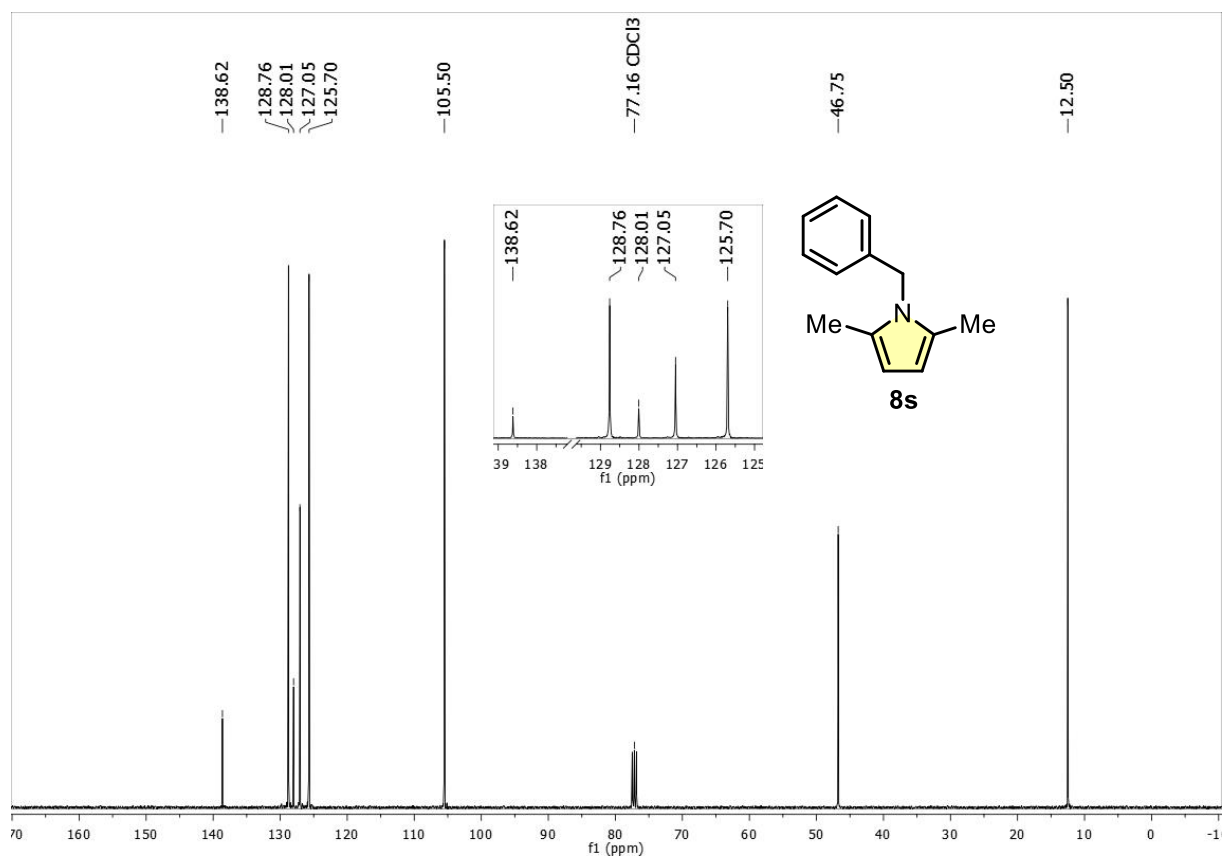


Figura 128. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8s**.

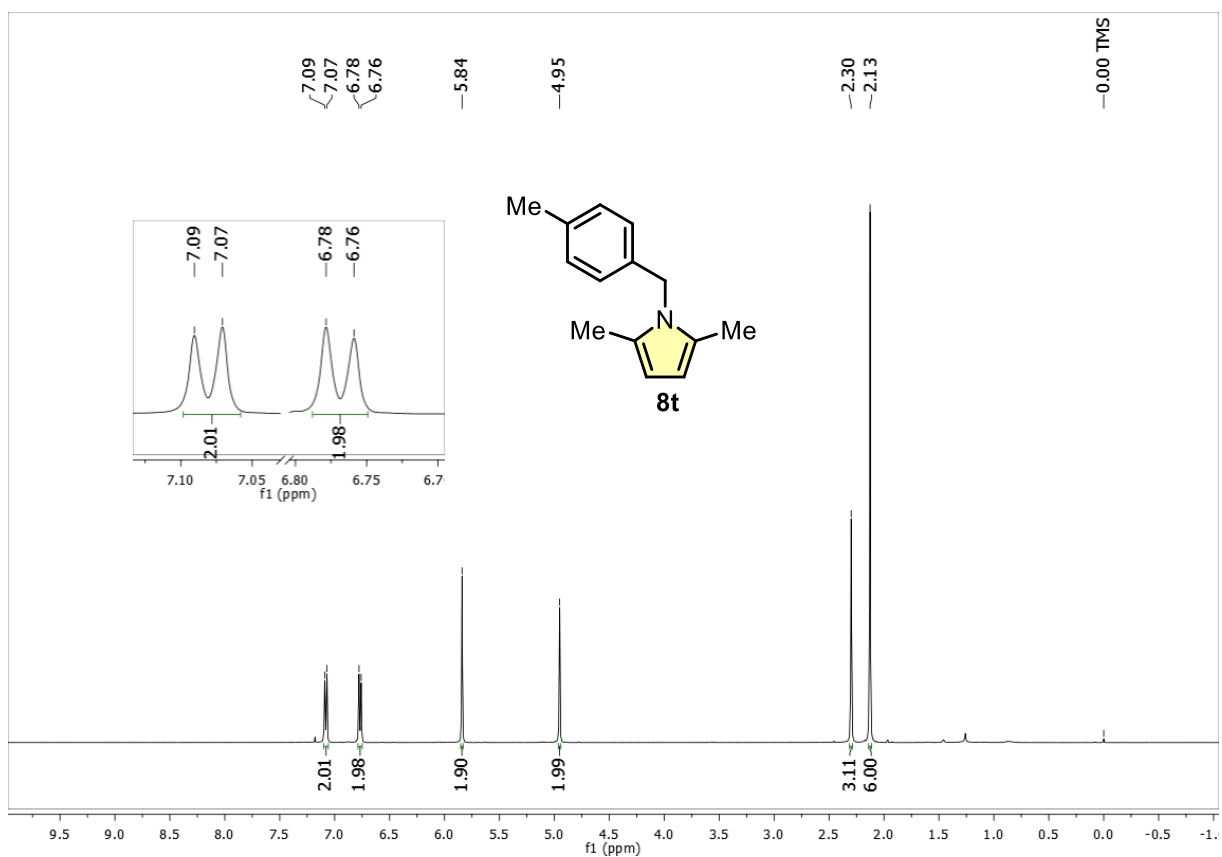


Figura 129. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8t**.

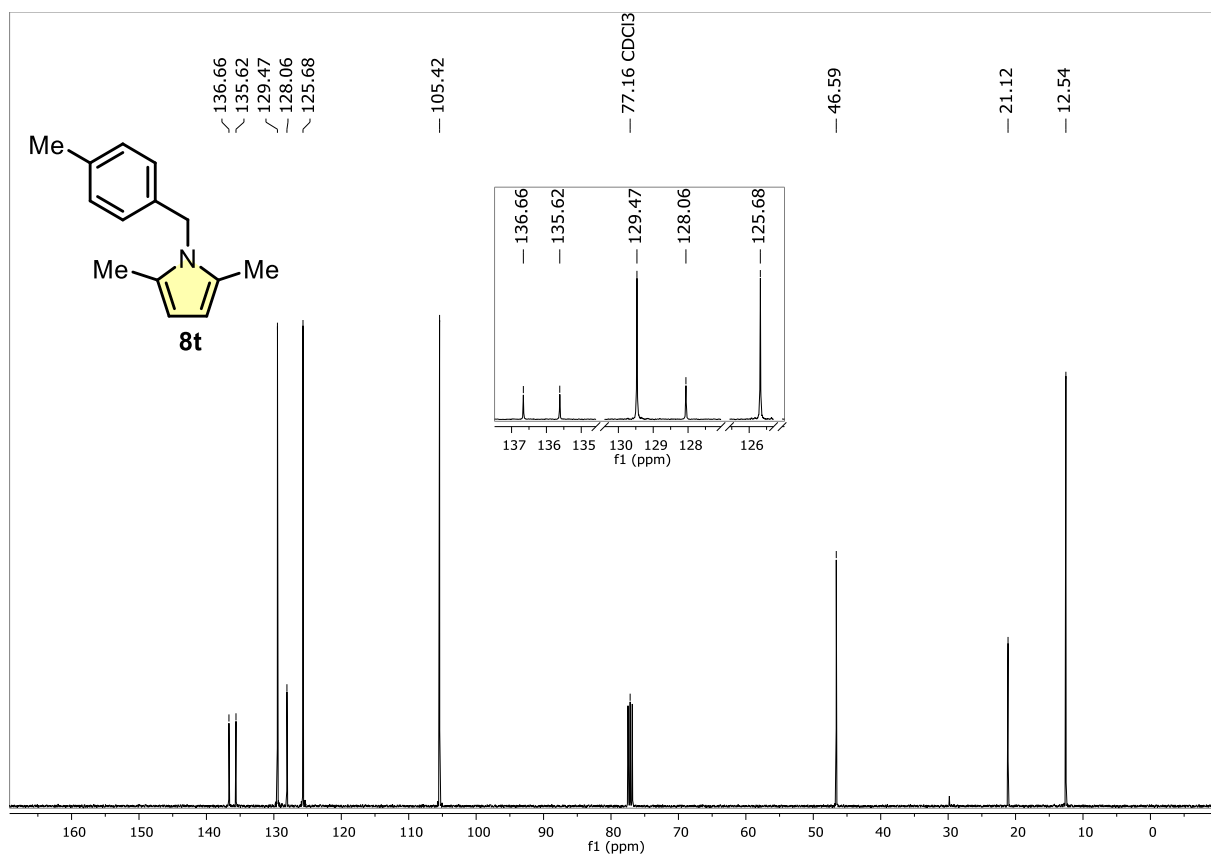


Figura 130. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8t**.



Figura 131. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8u**.

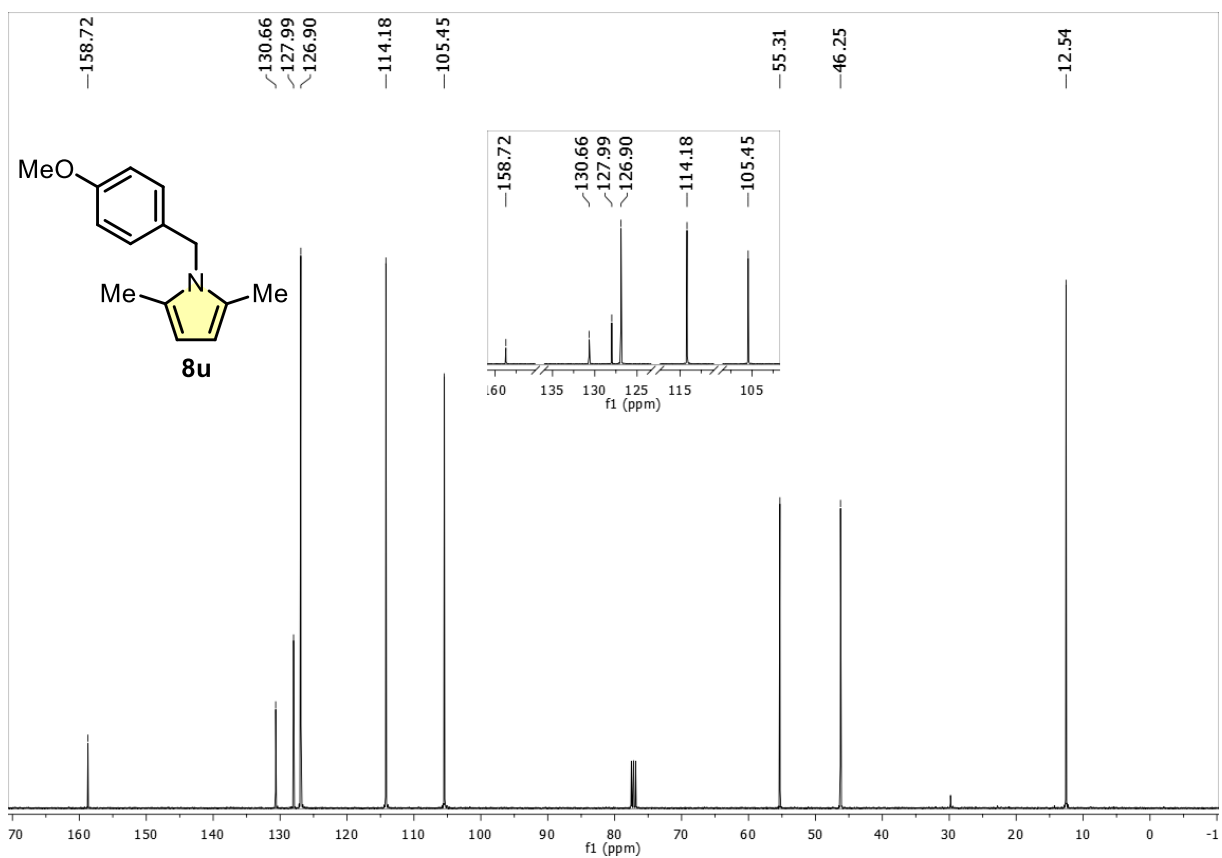


Figura 132. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8u**.

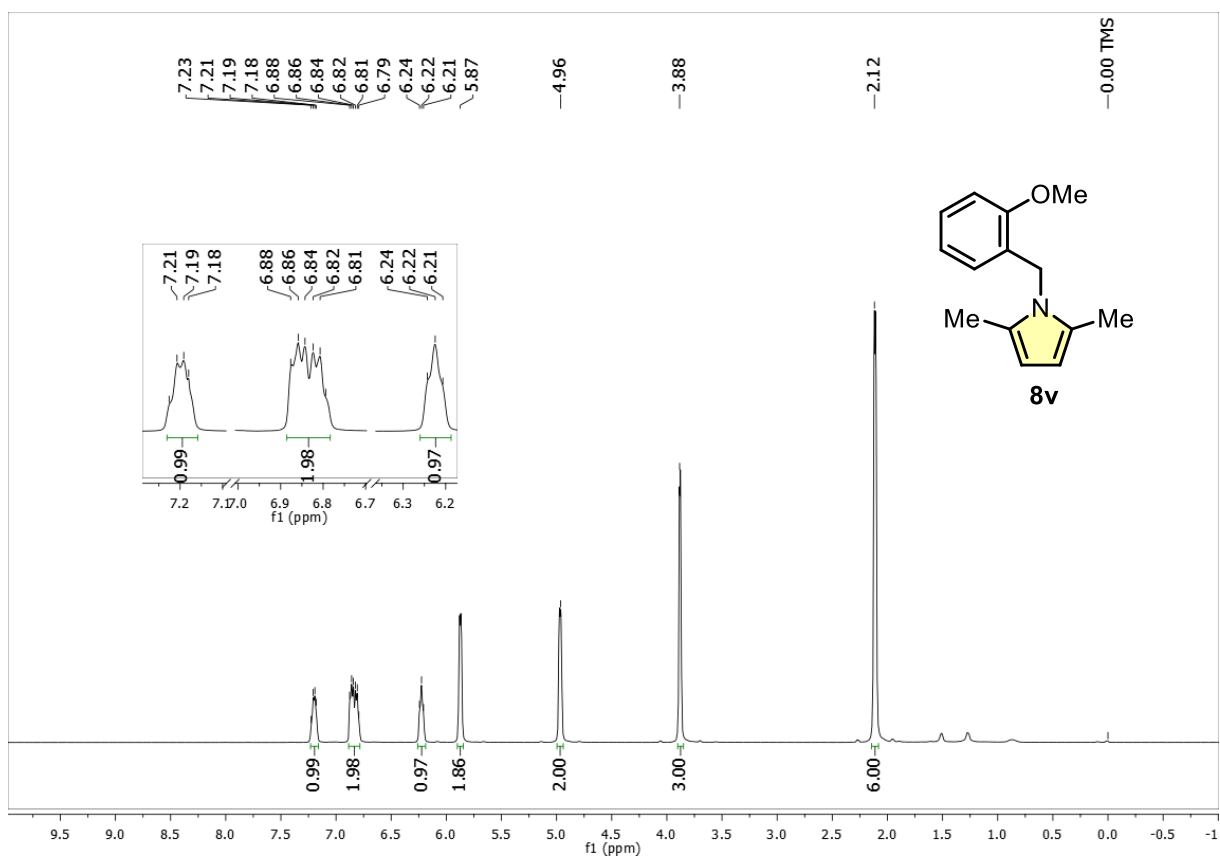


Figura 133. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8v**.

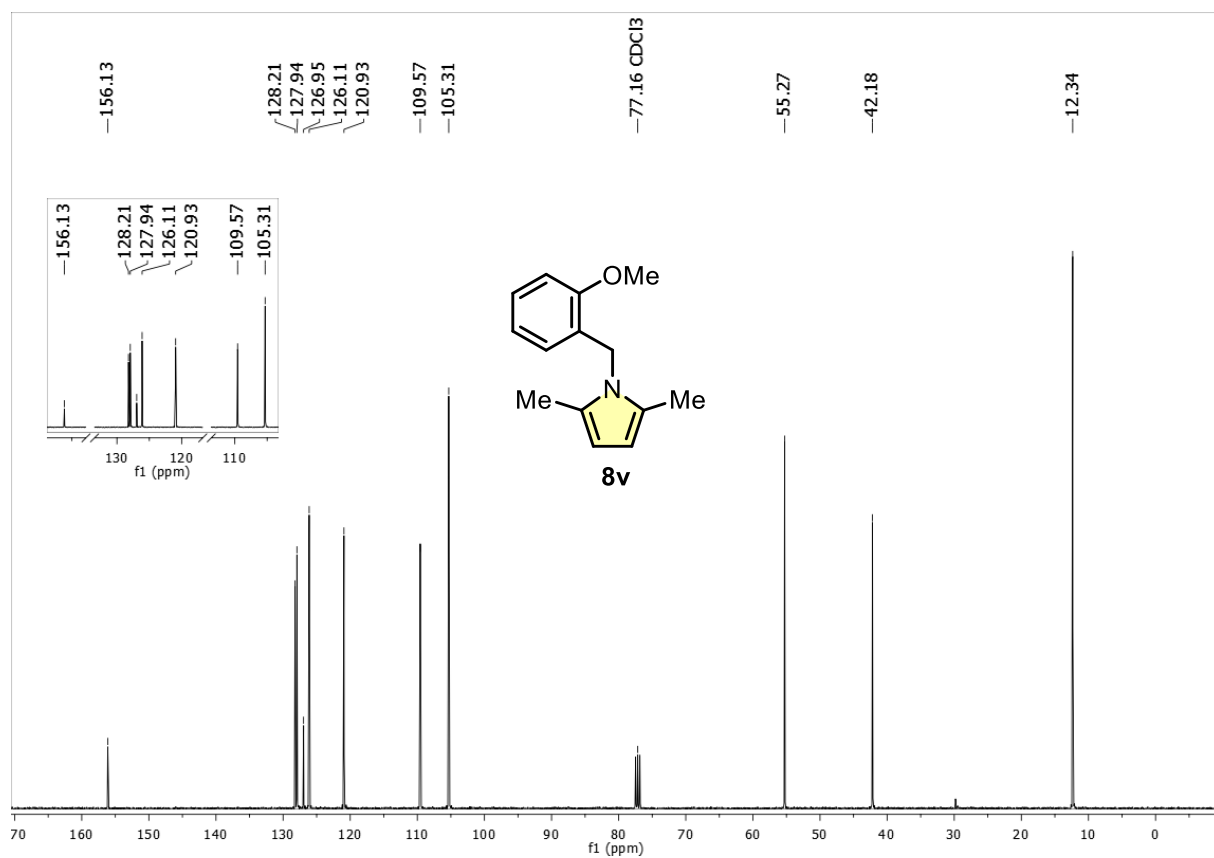


Figura 134. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8v**.

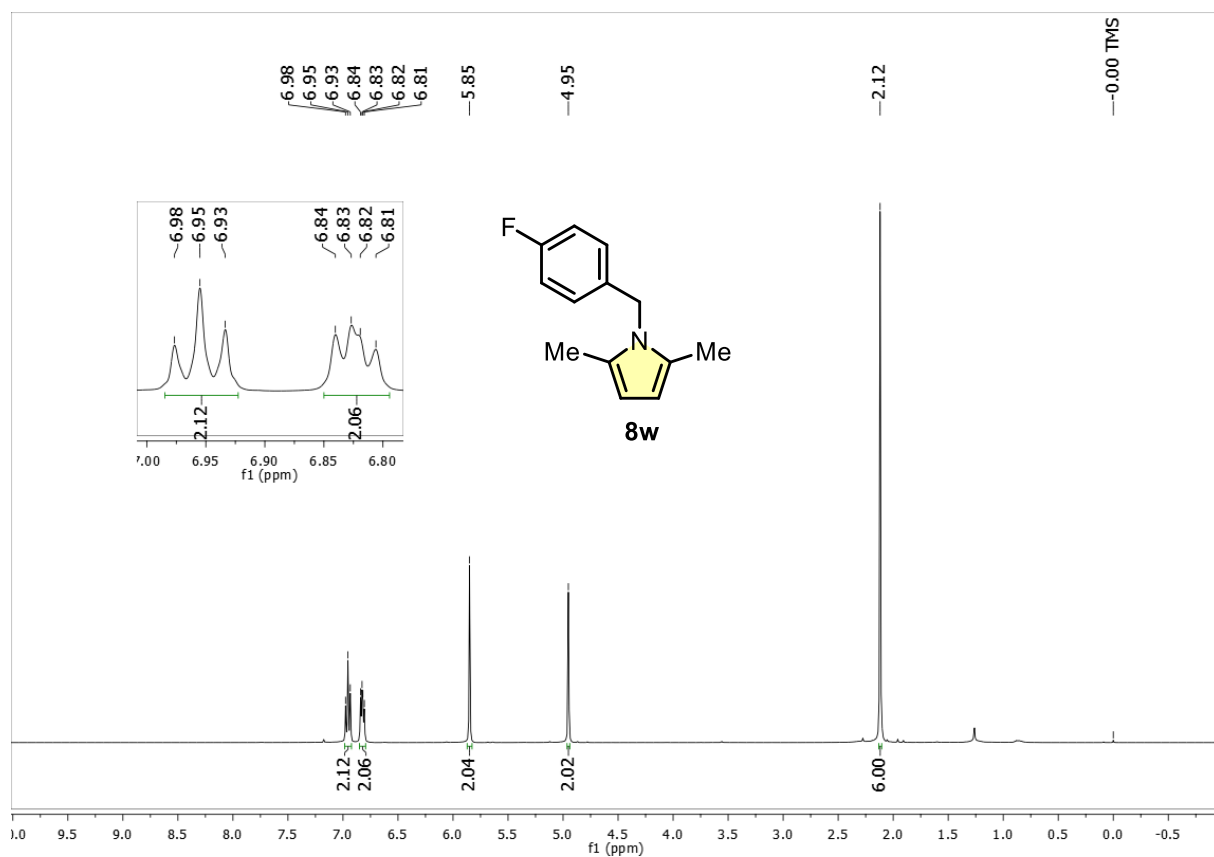


Figura 135. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8w**.

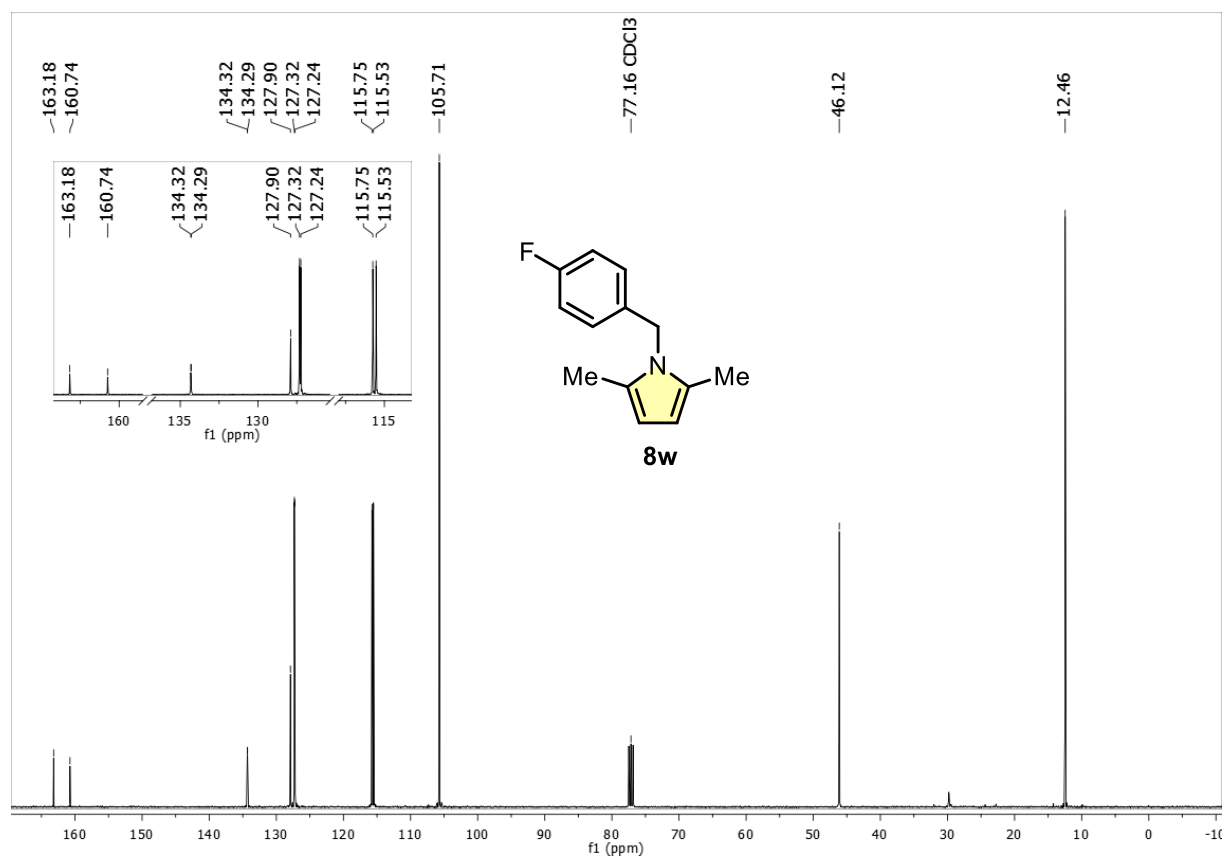


Figura 136. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8w**.

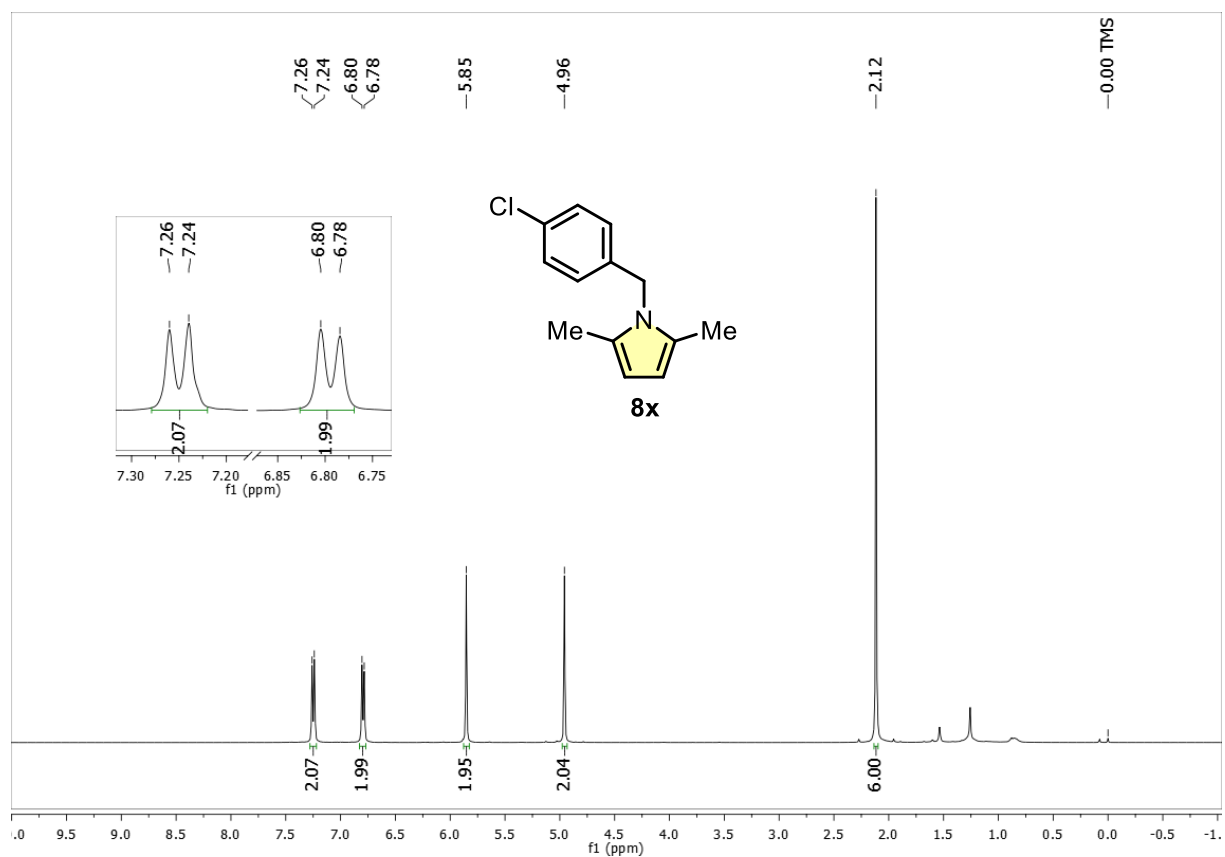


Figura 137. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8x**.

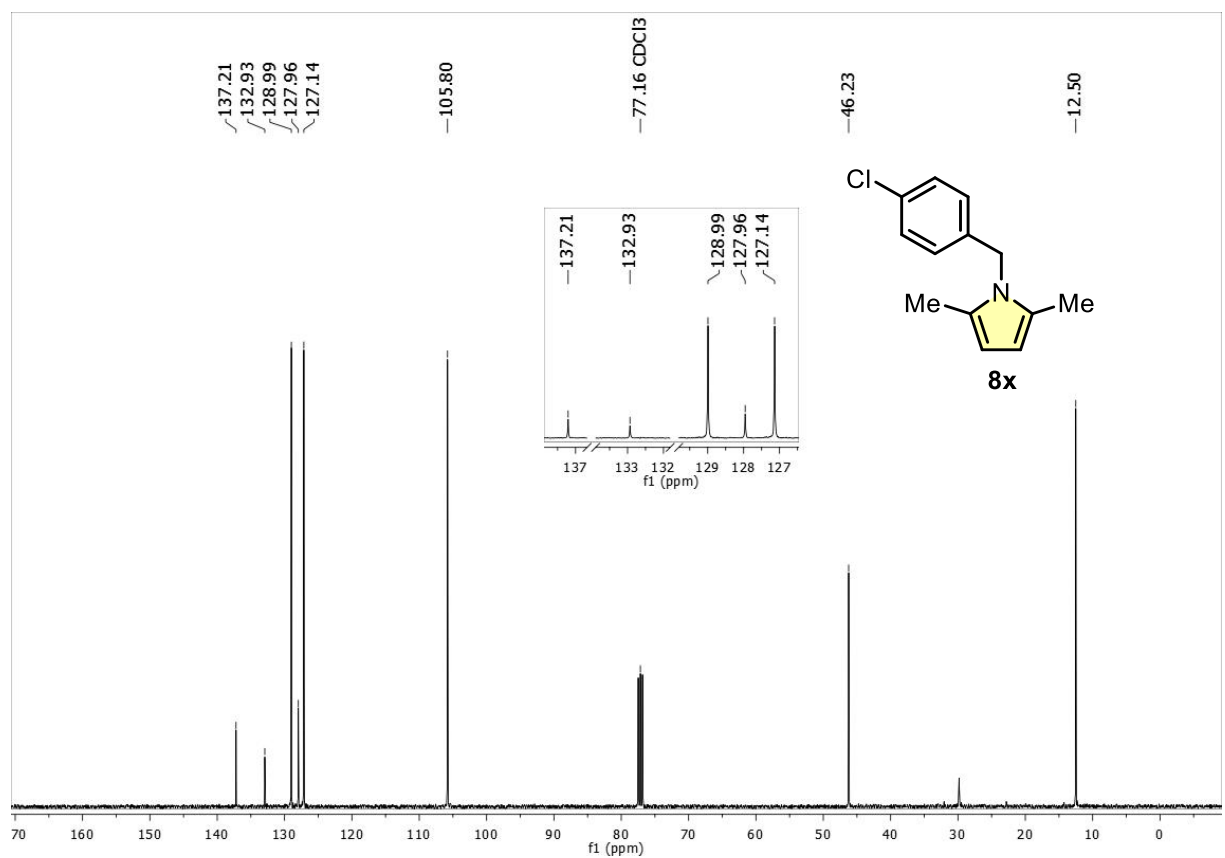


Figura 138. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8x**.

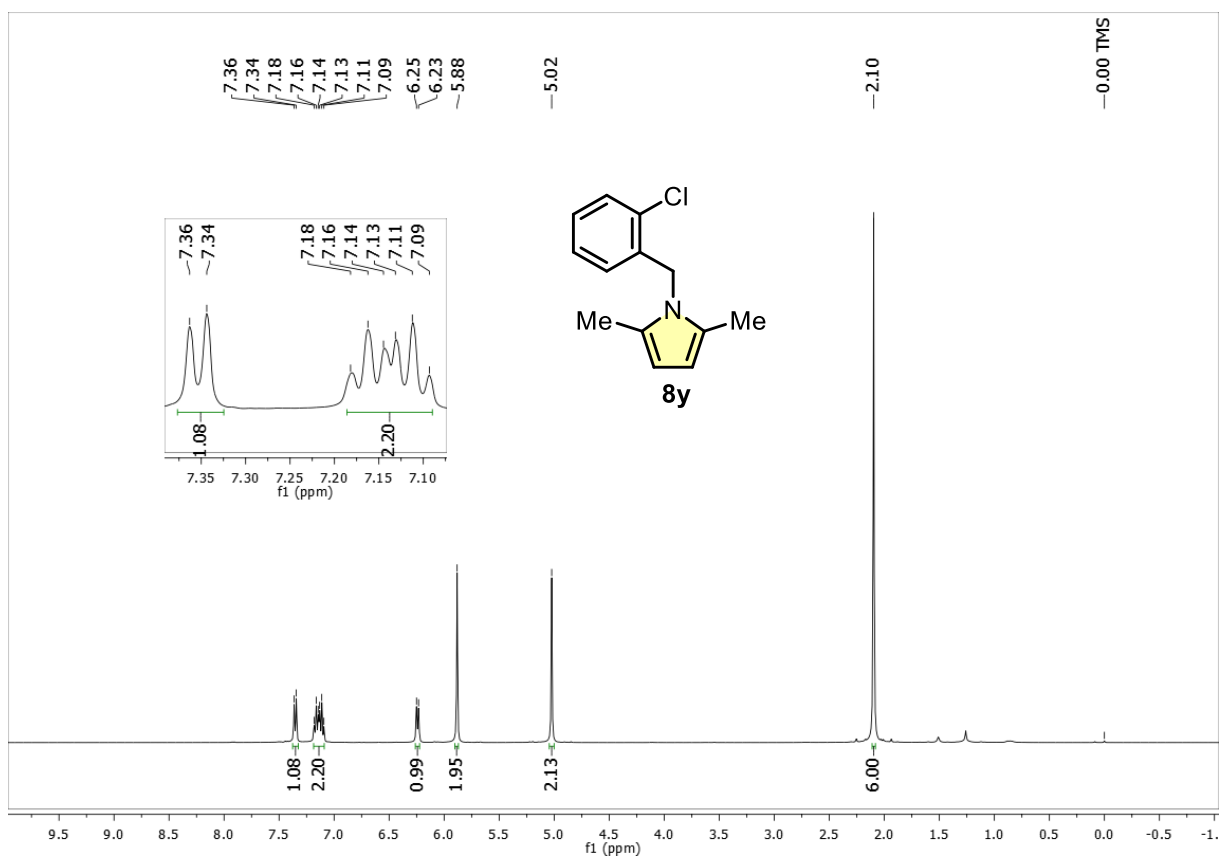


Figura 139. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8y**.

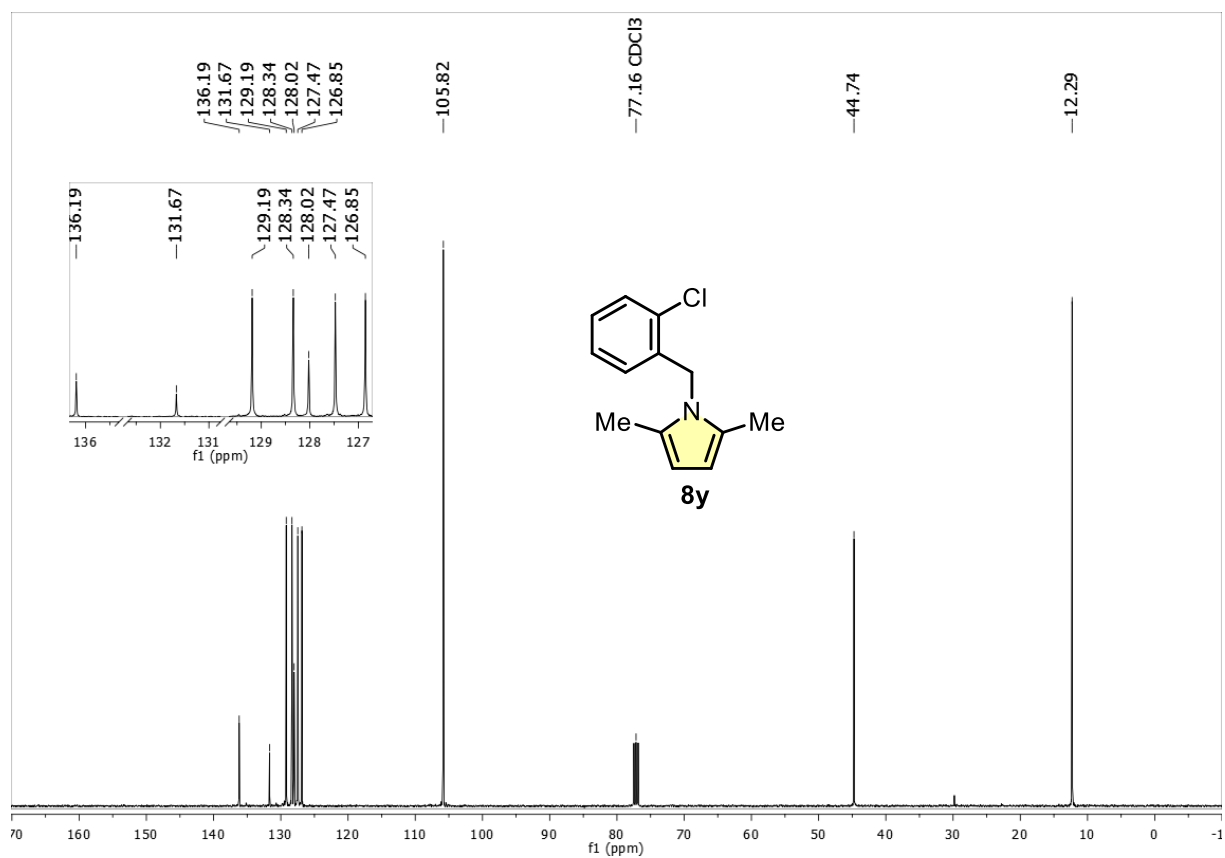


Figura 140. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8y**.

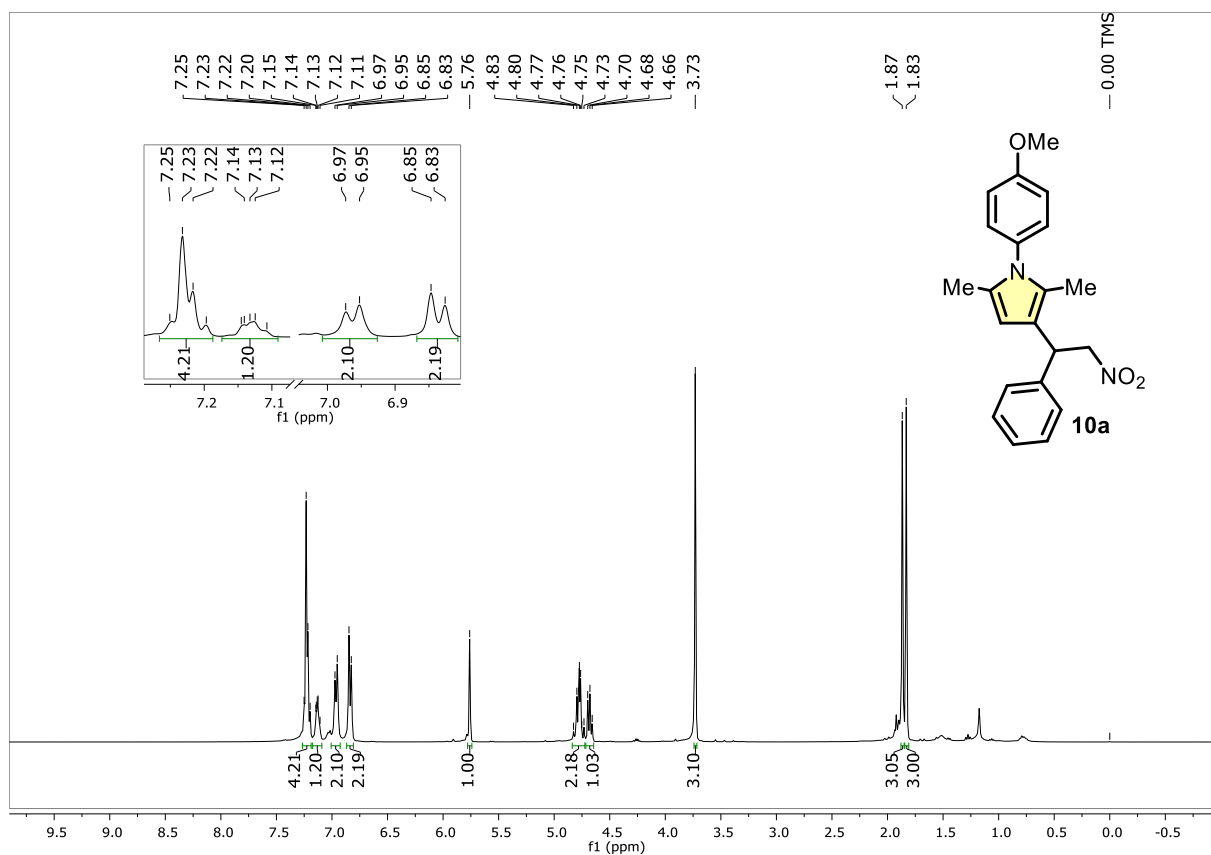


Figura 141. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10a**.

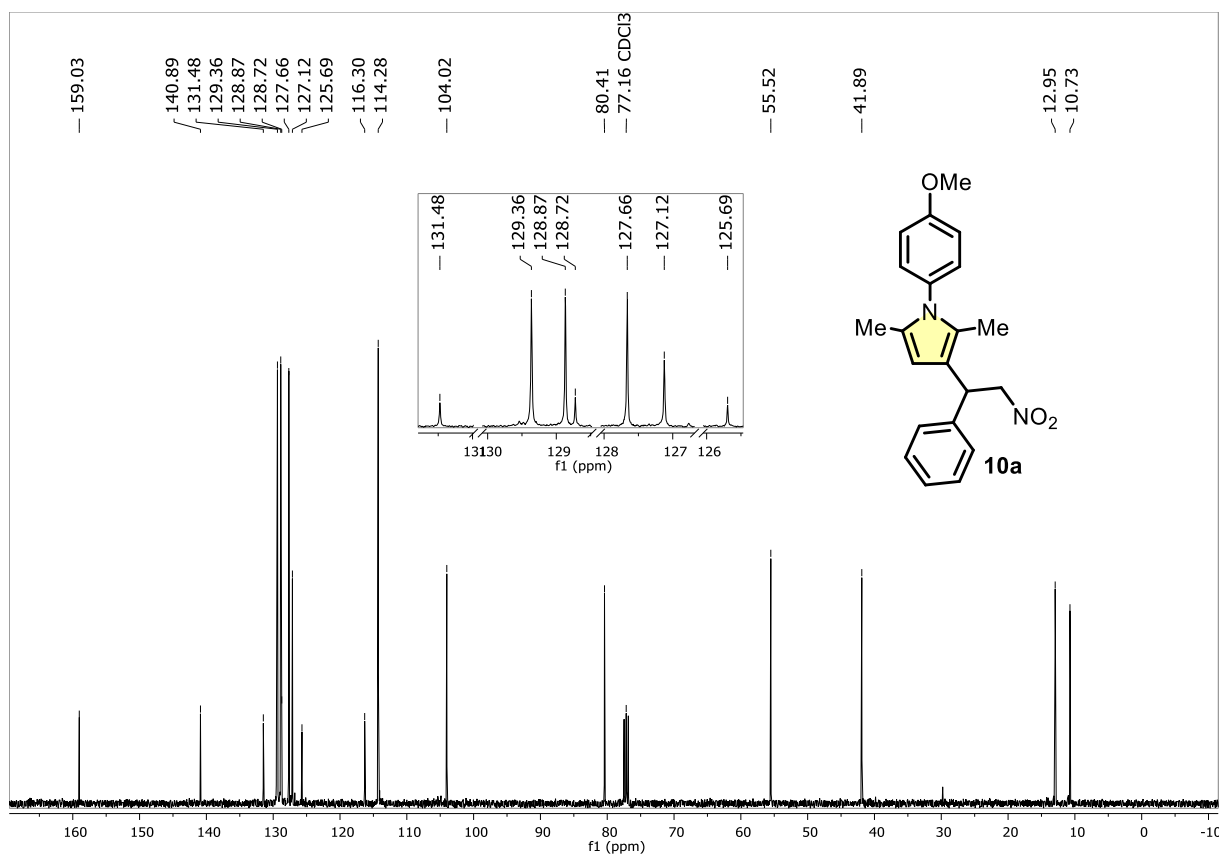


Figura 142. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10a**.

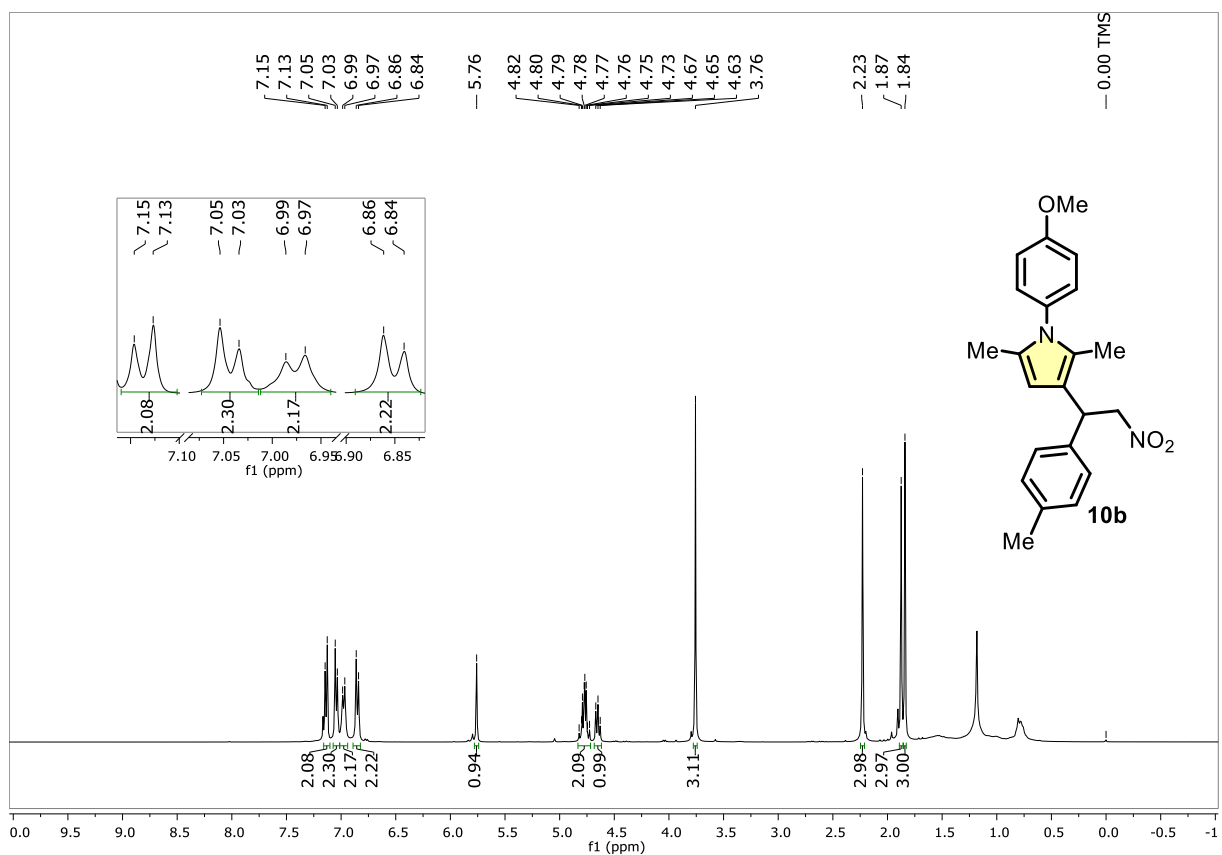


Figura 143. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10b**.

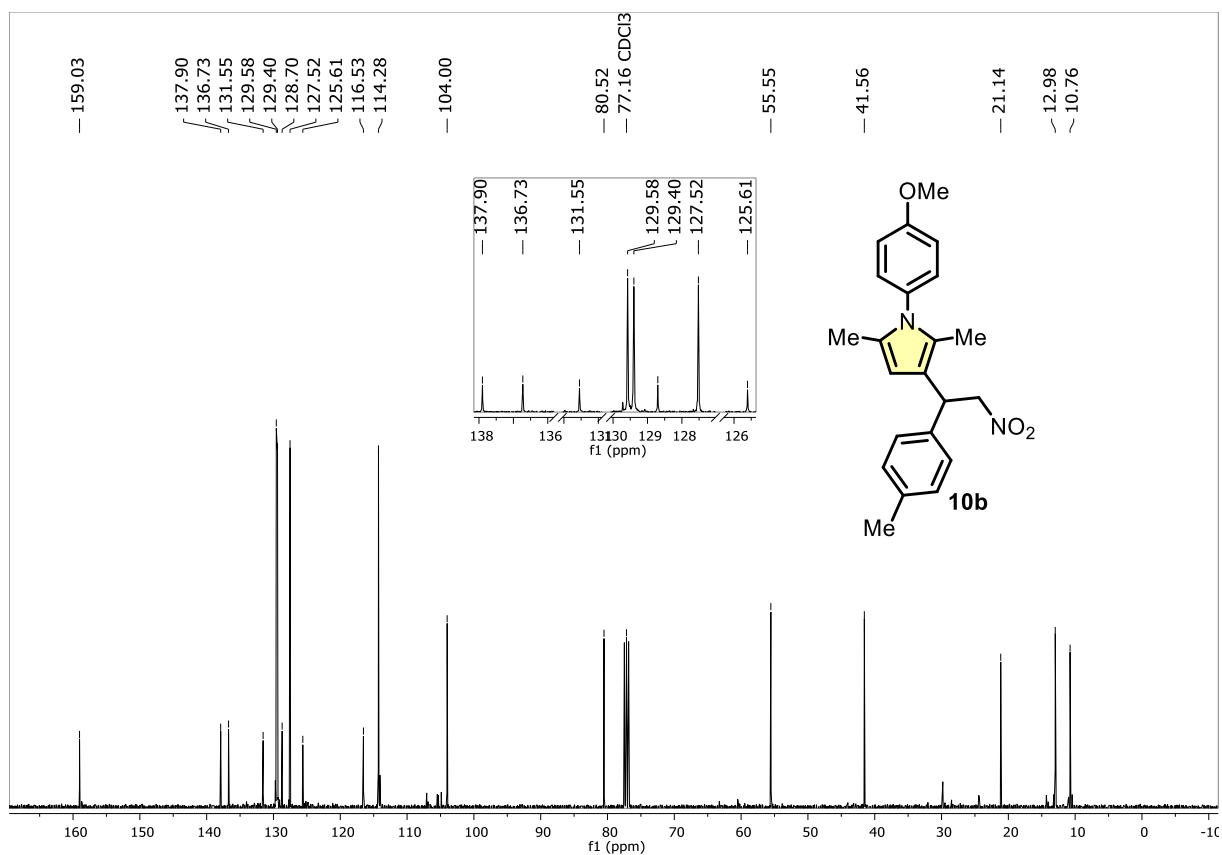


Figura 144. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10b**.

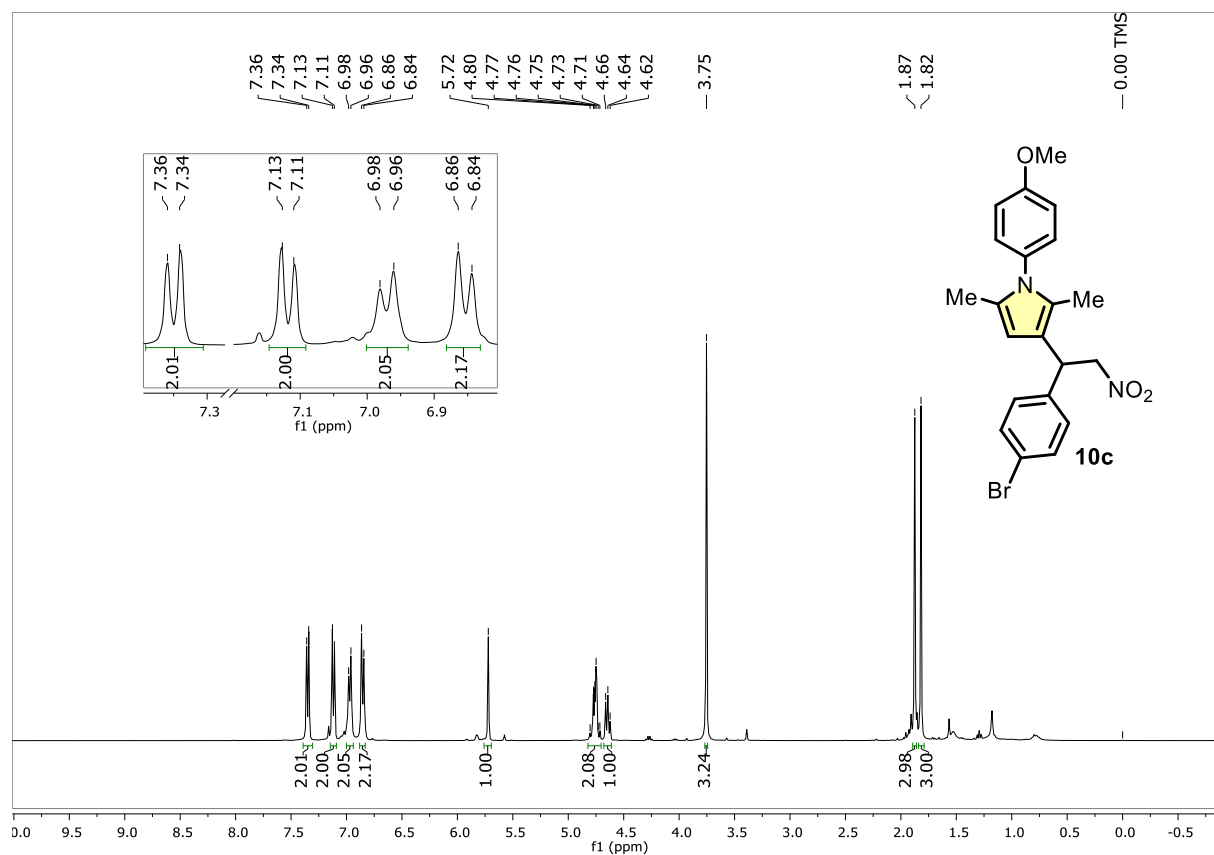


Figura 145. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10c**.

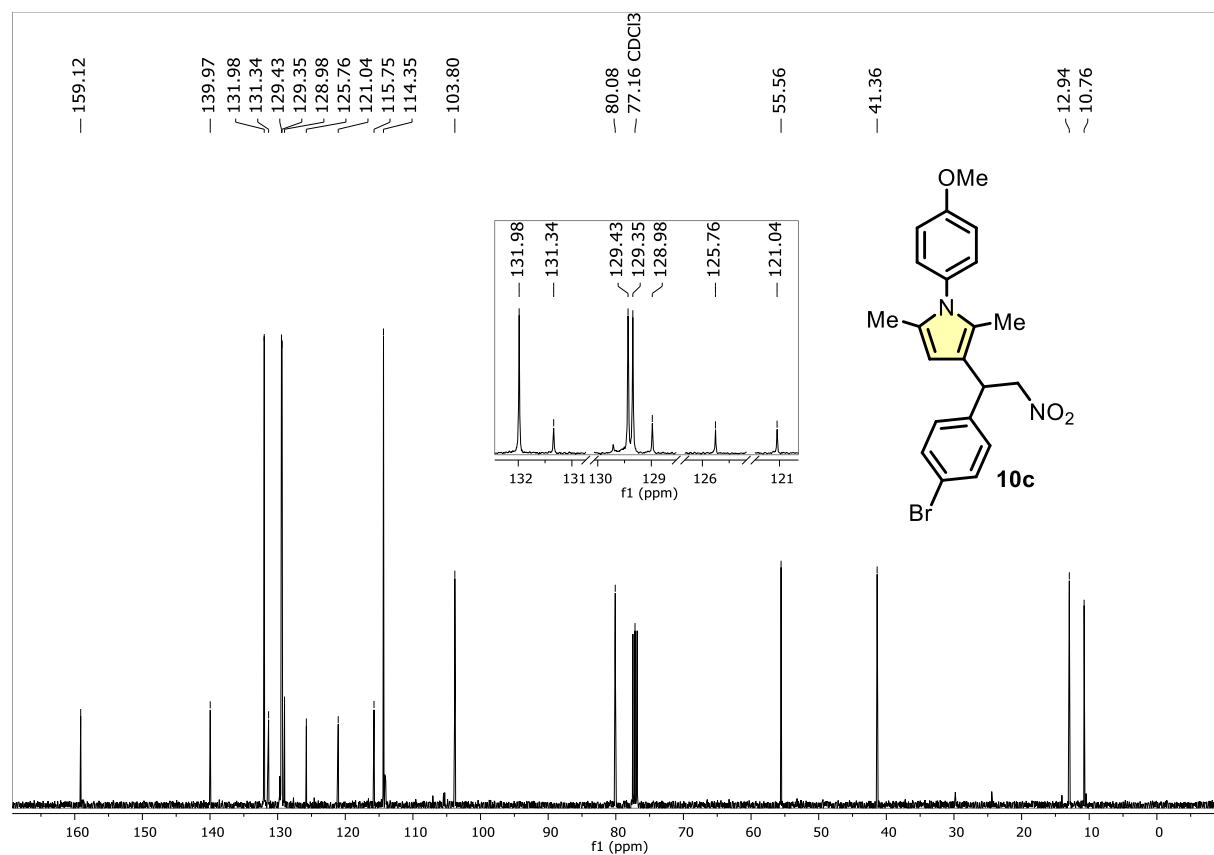


Figura 146. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10c**.

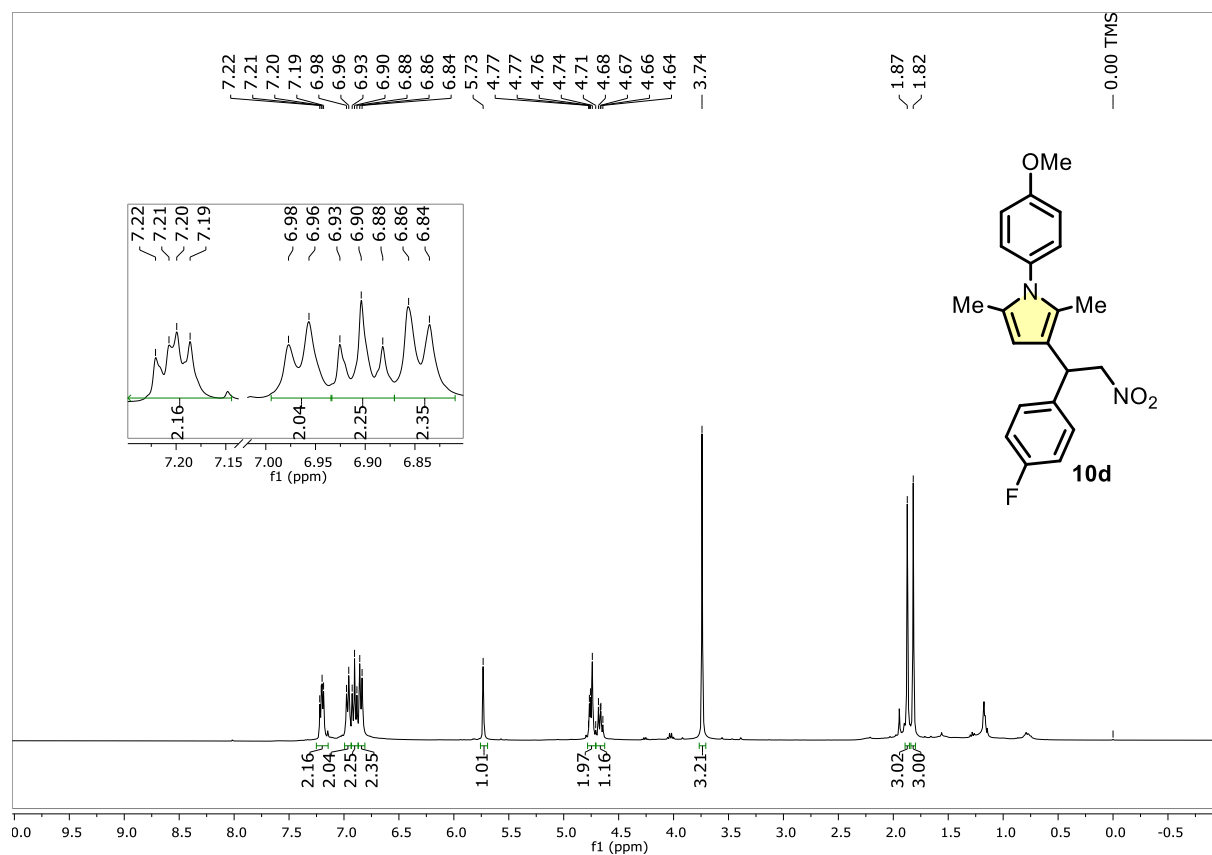


Figura 147. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10d**.

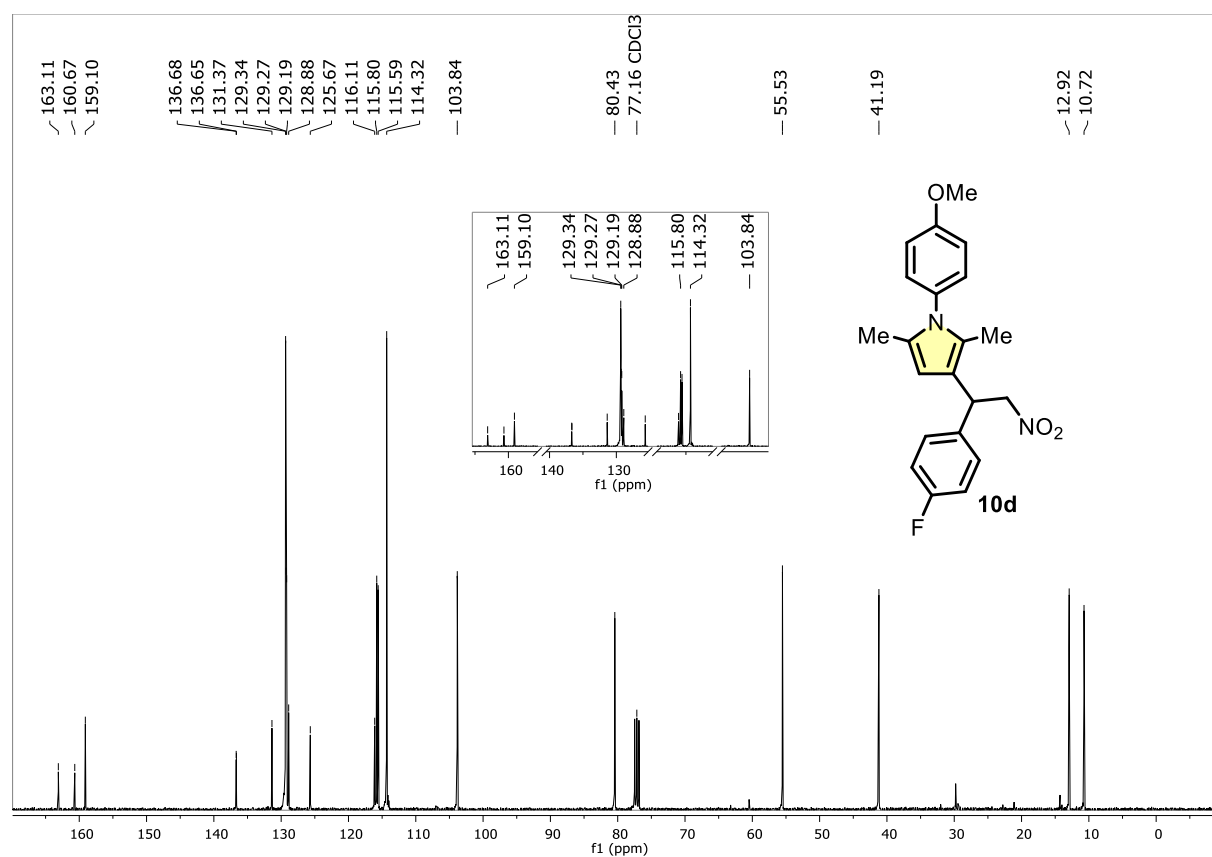


Figura 148. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10d**.

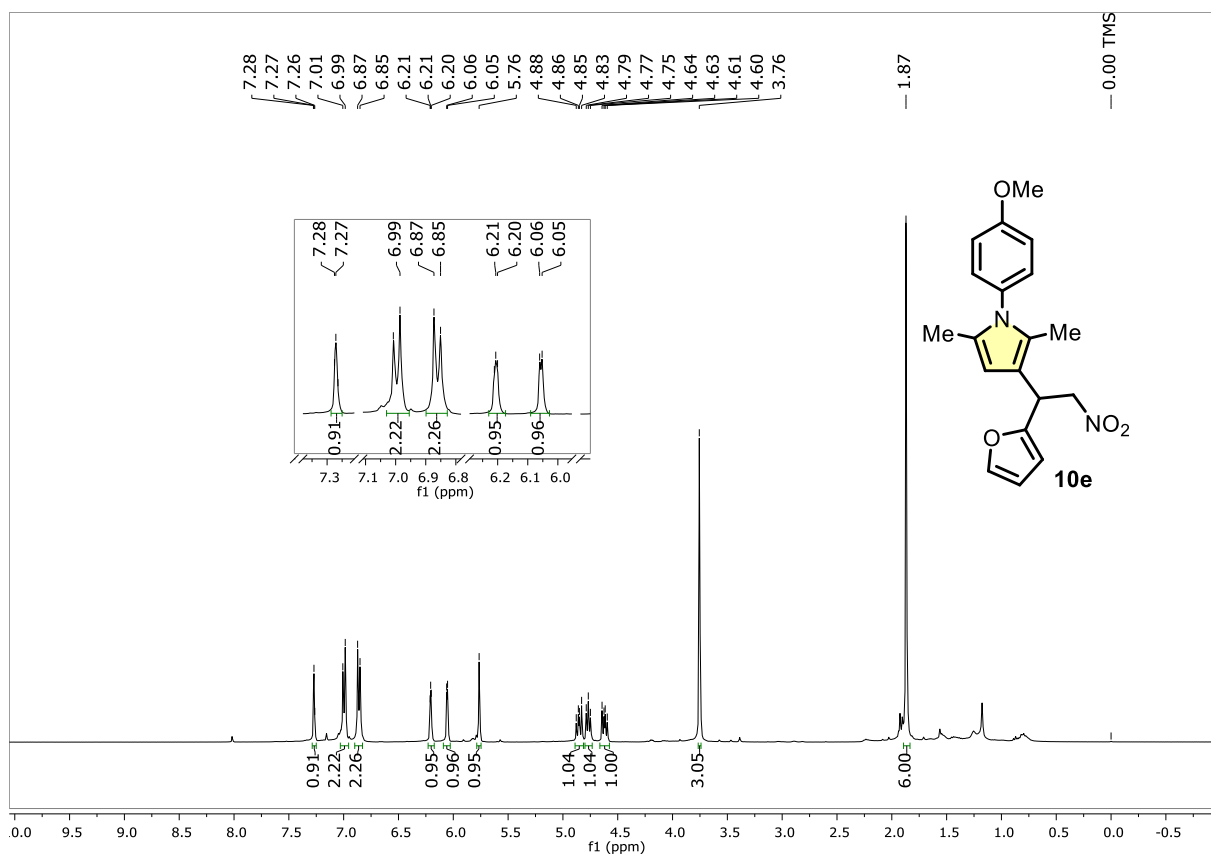


Figura 149. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10e**.

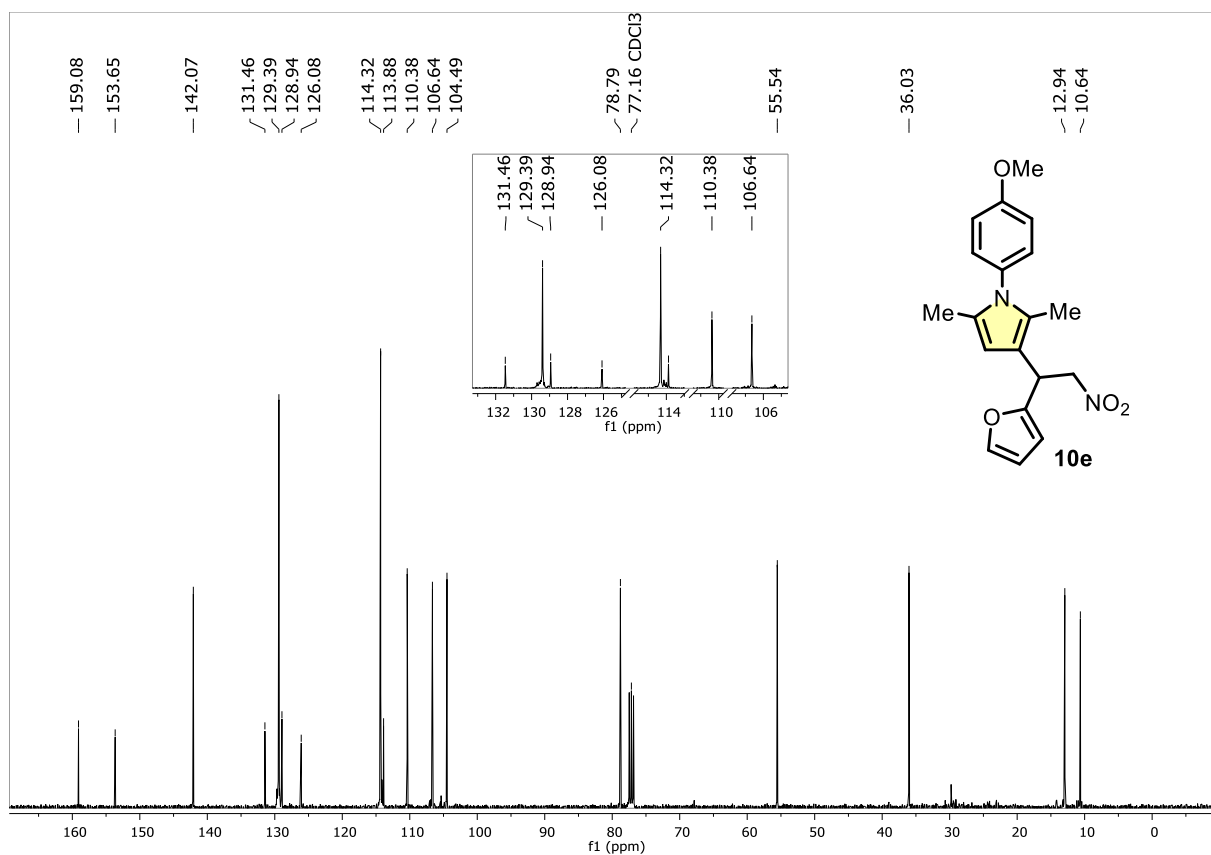


Figura 150. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10e**.

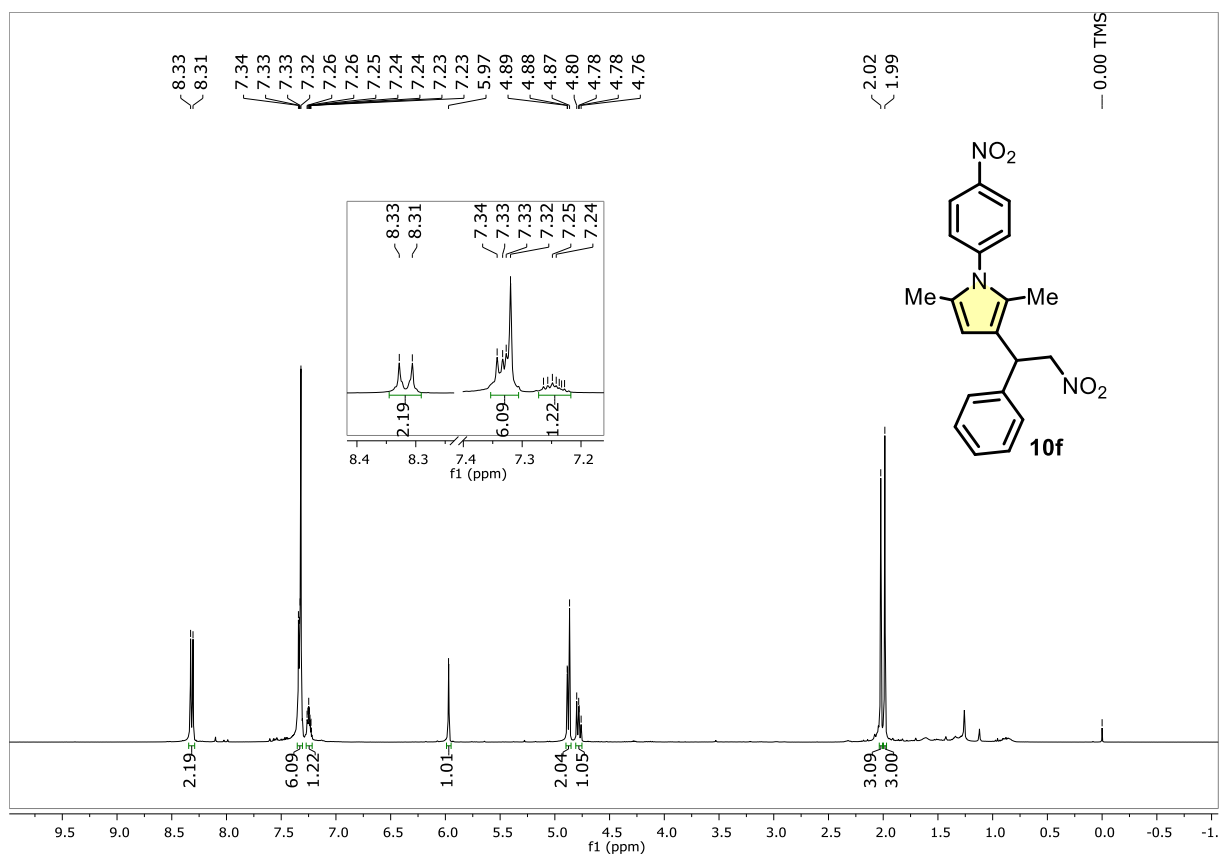


Figura 151. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10f**.

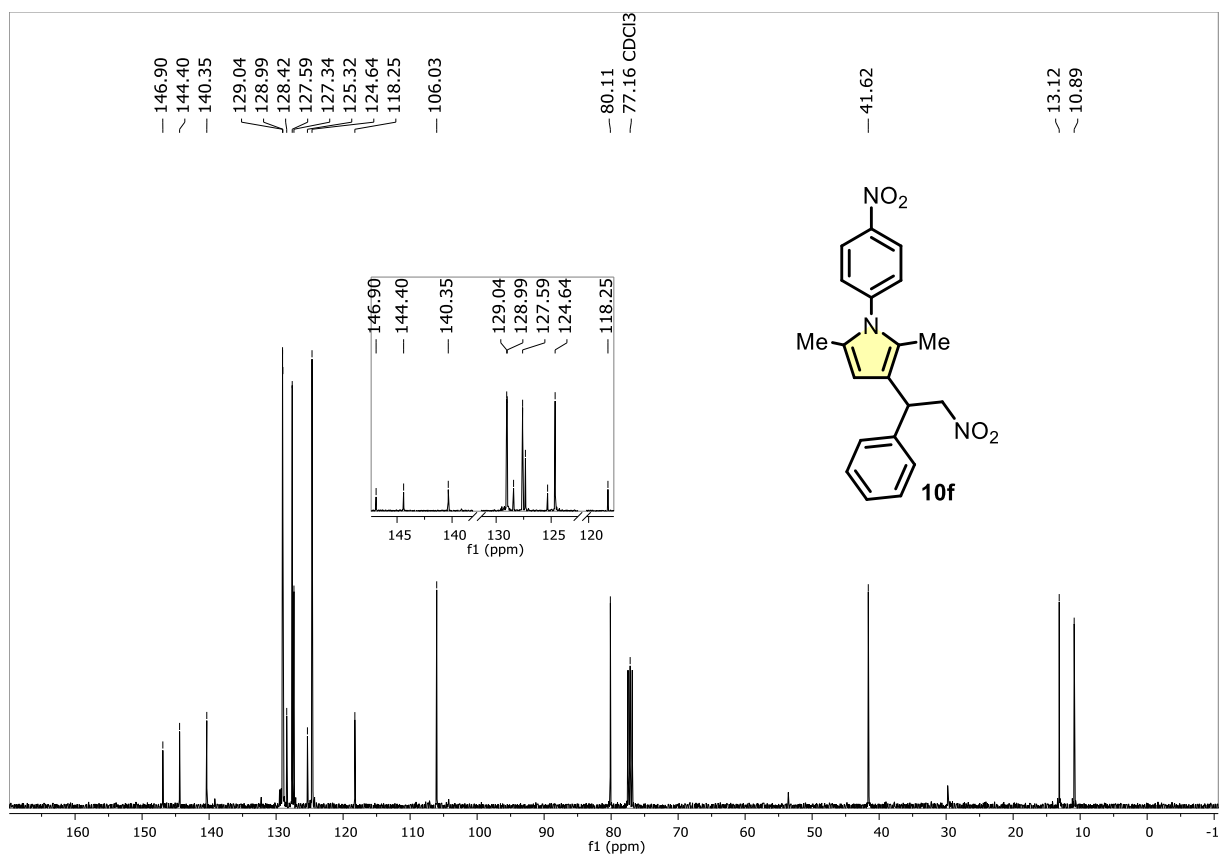


Figura 152. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10f**.

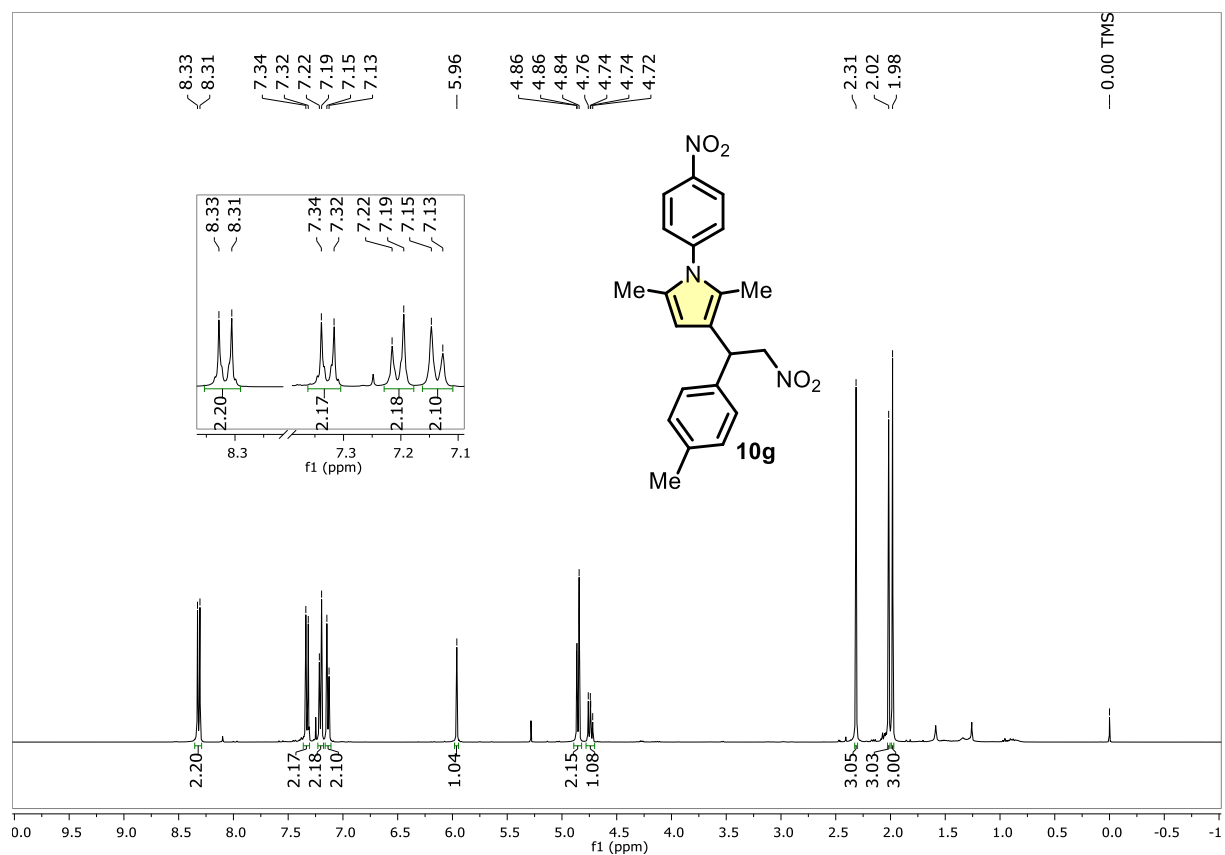


Figura 153. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10g**.

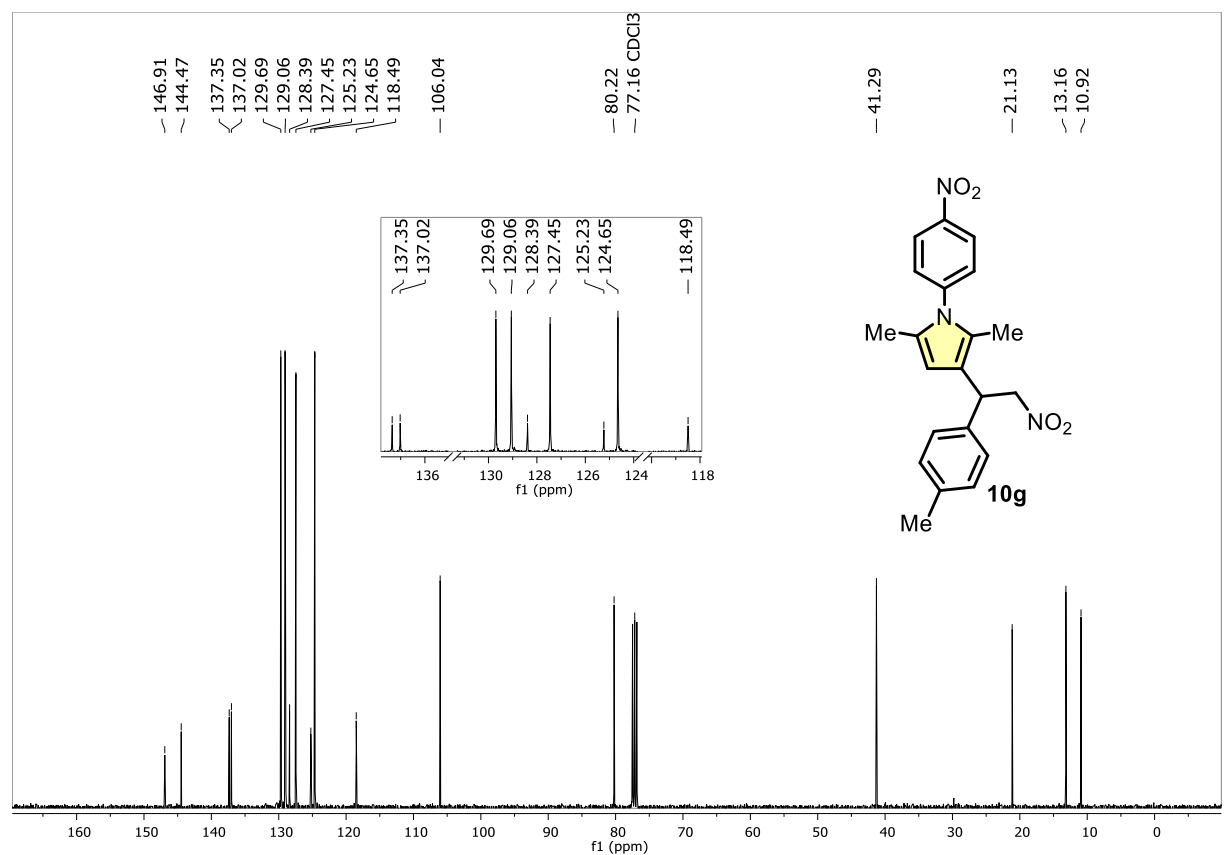


Figura 154. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10g**.

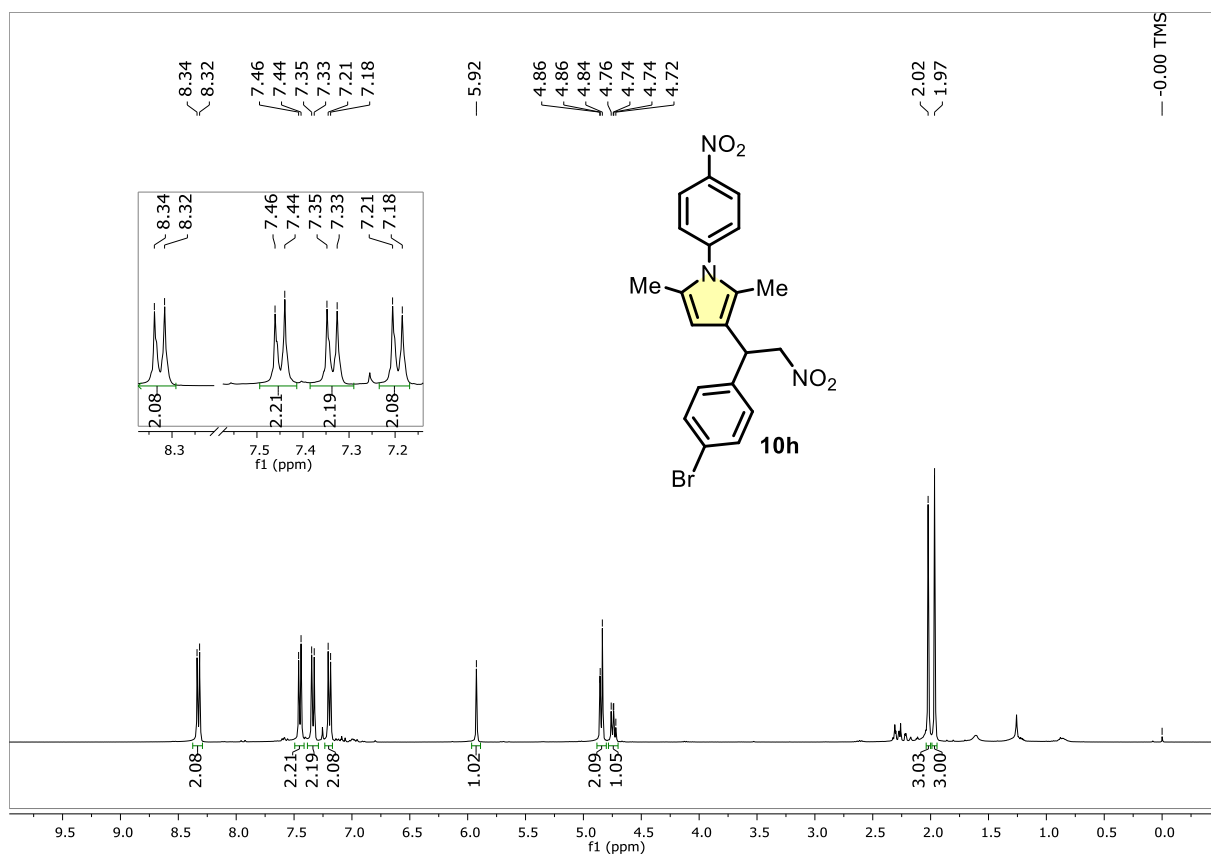


Figura 155. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10h**.

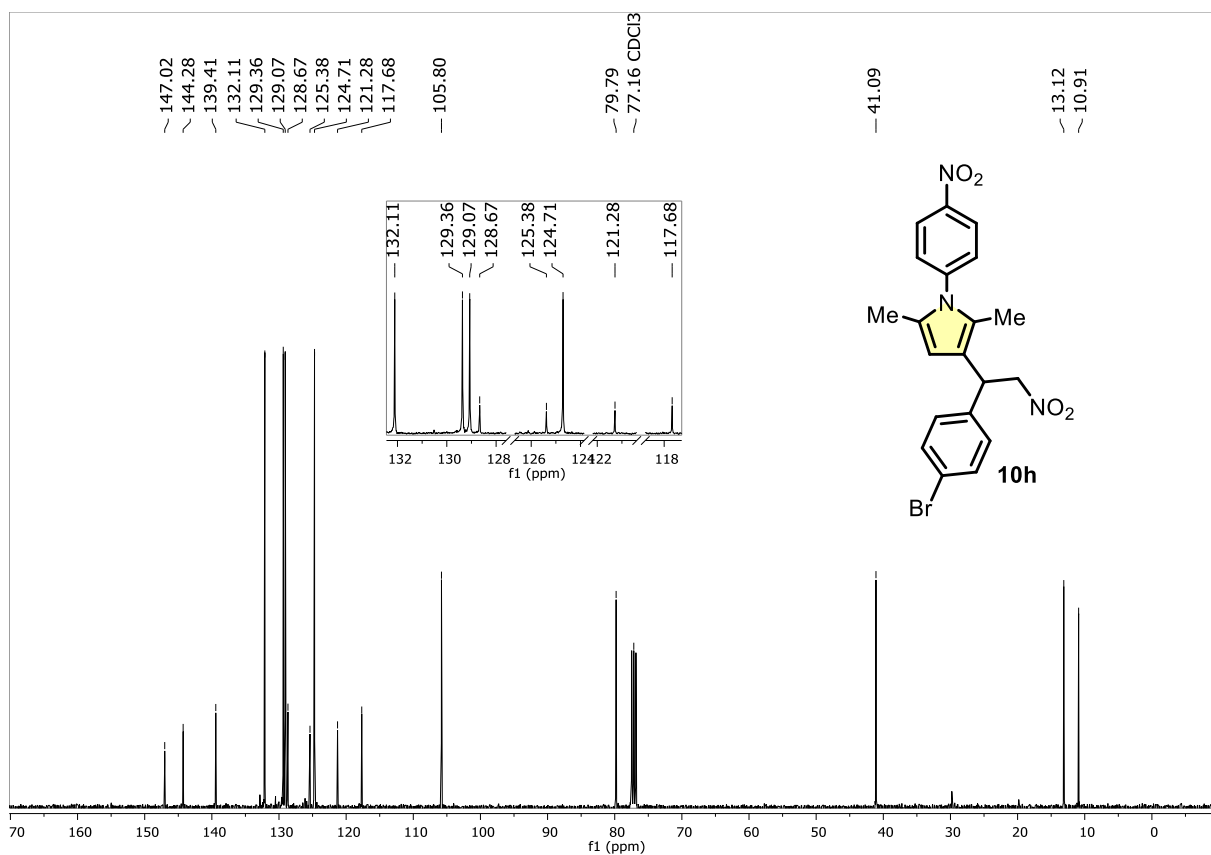


Figura 156. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10h**.

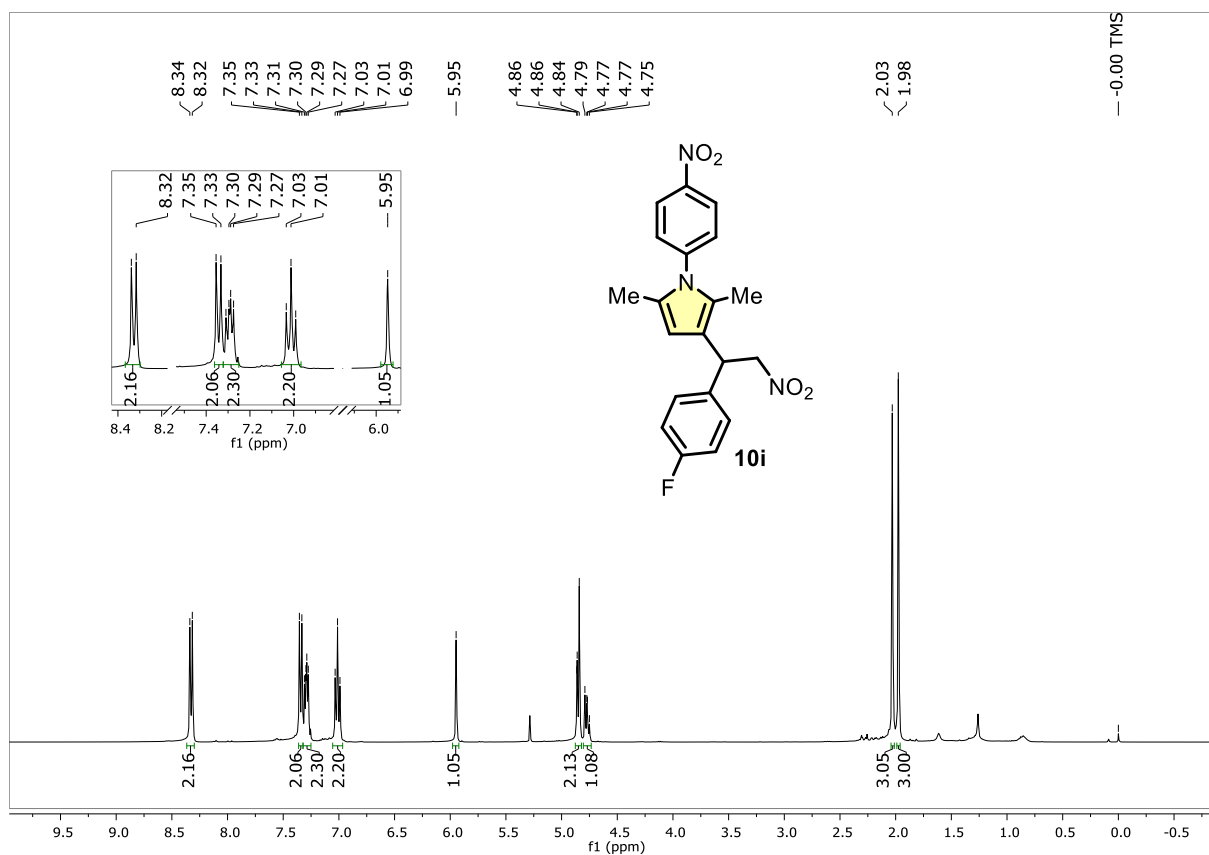


Figura 157. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10i**.

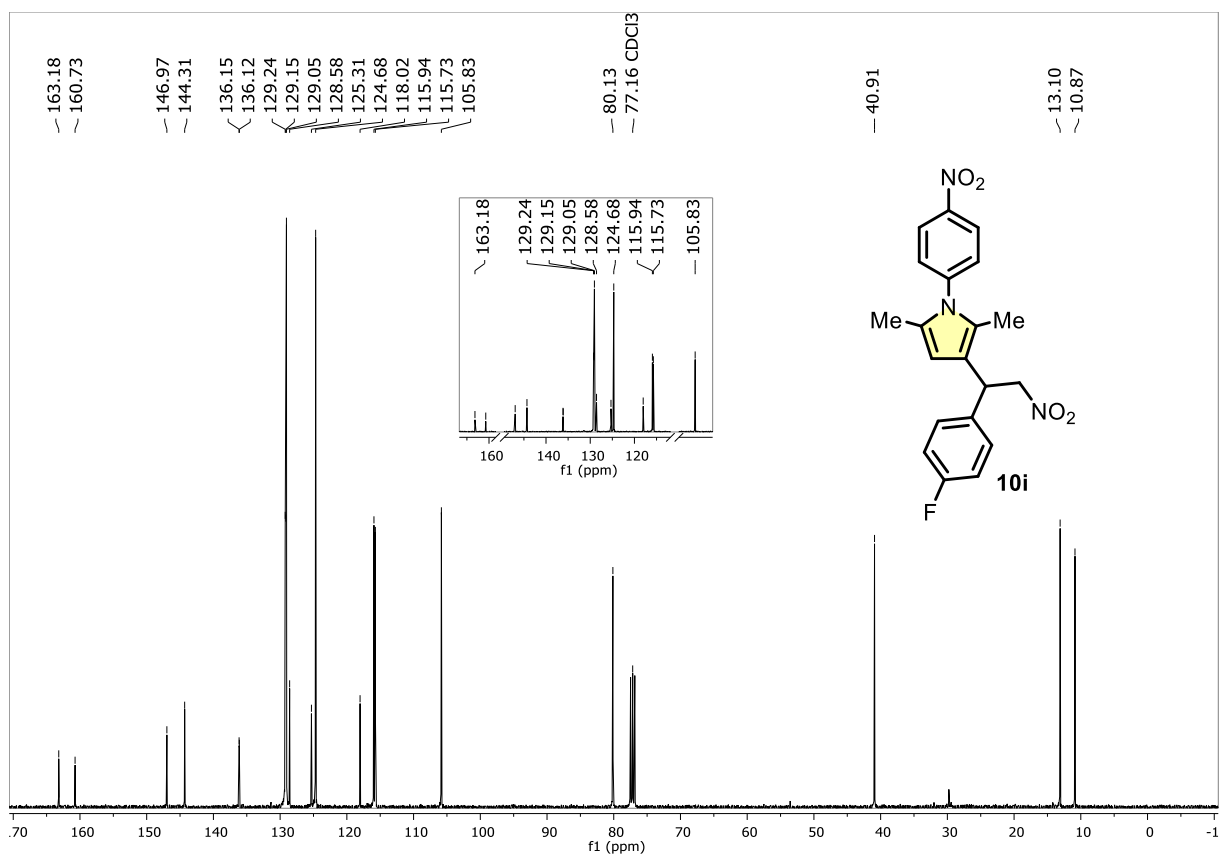


Figura 158. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10i**.

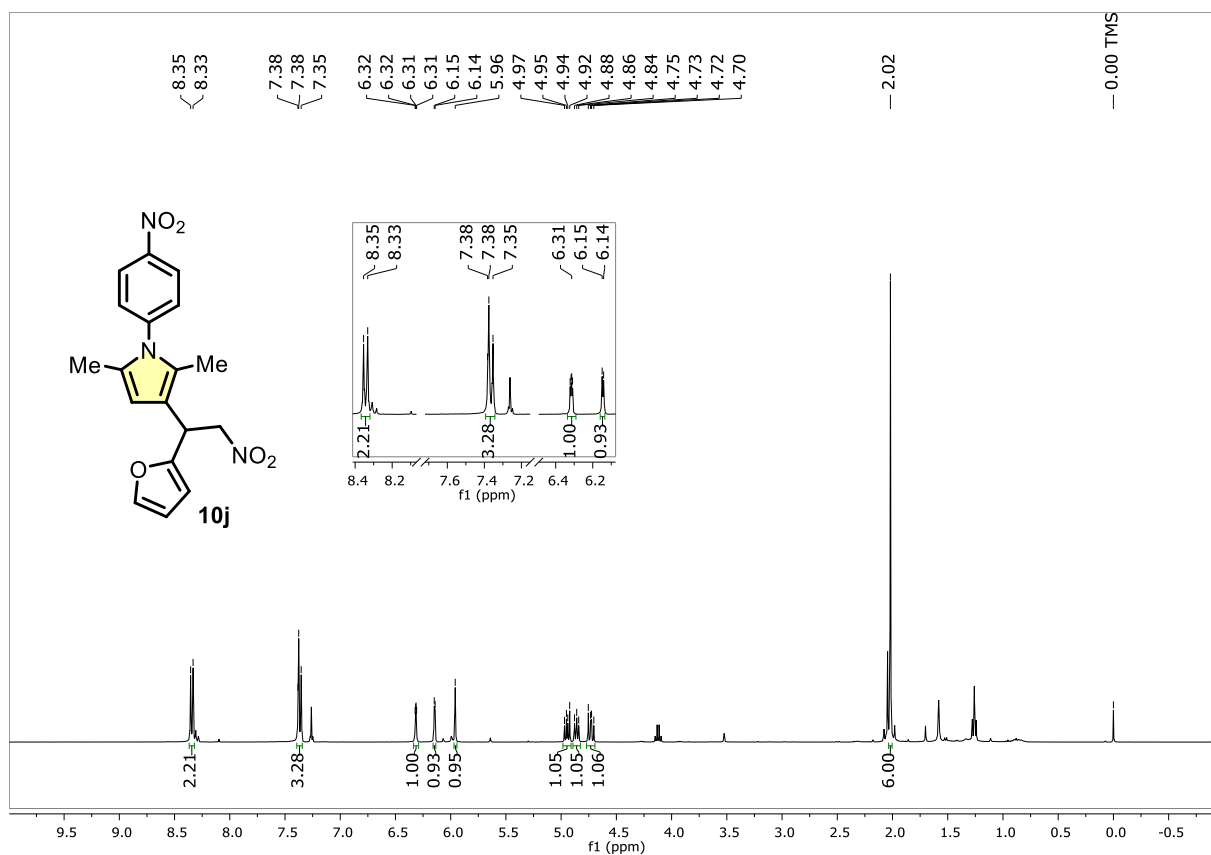


Figura 159. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10j**.

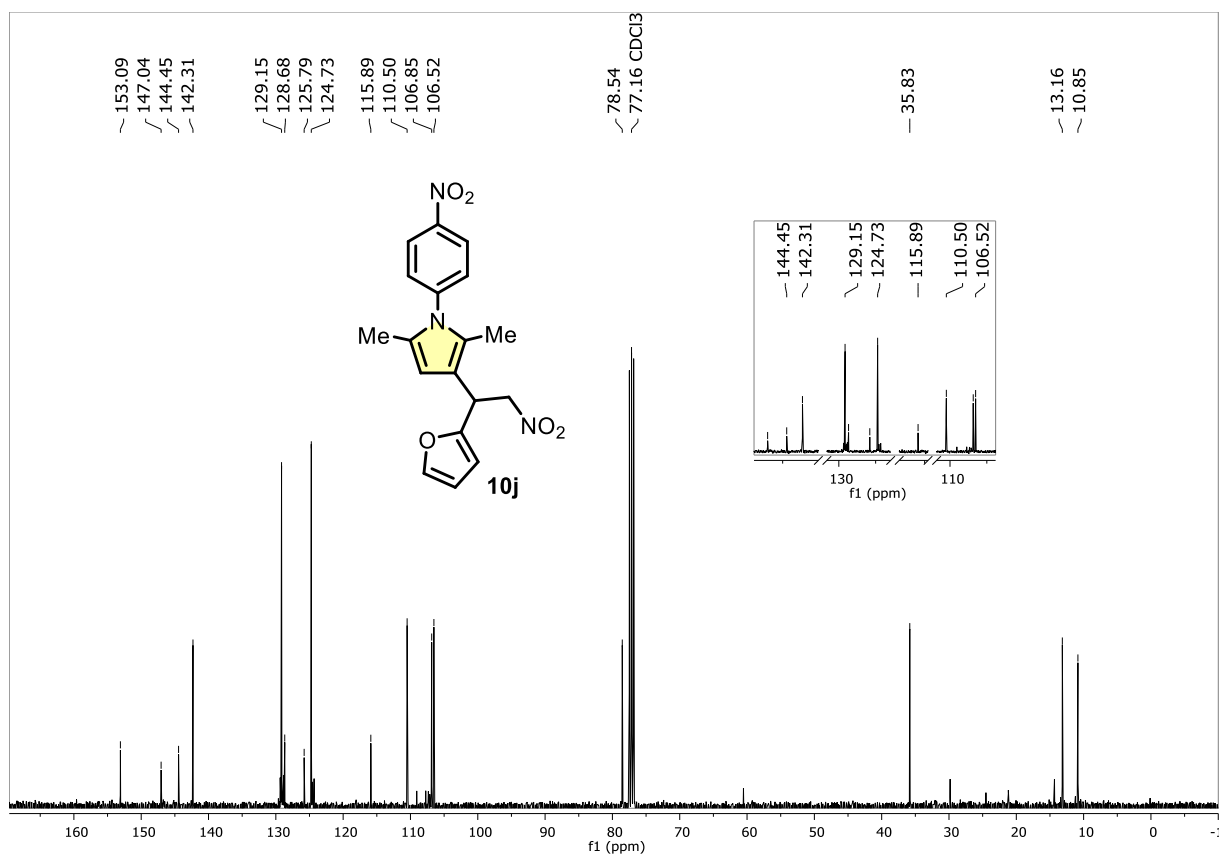


Figura 160. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10j**.

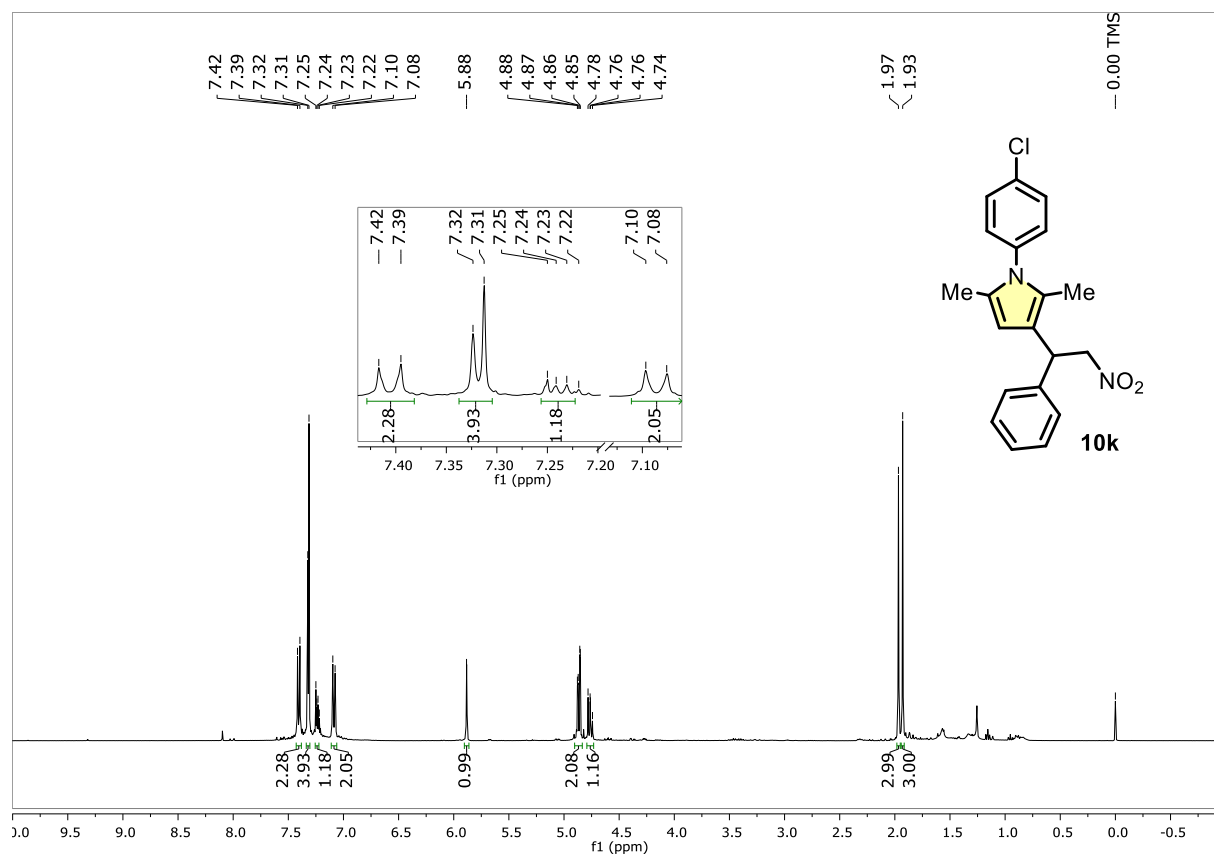


Figura 161. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10k**.

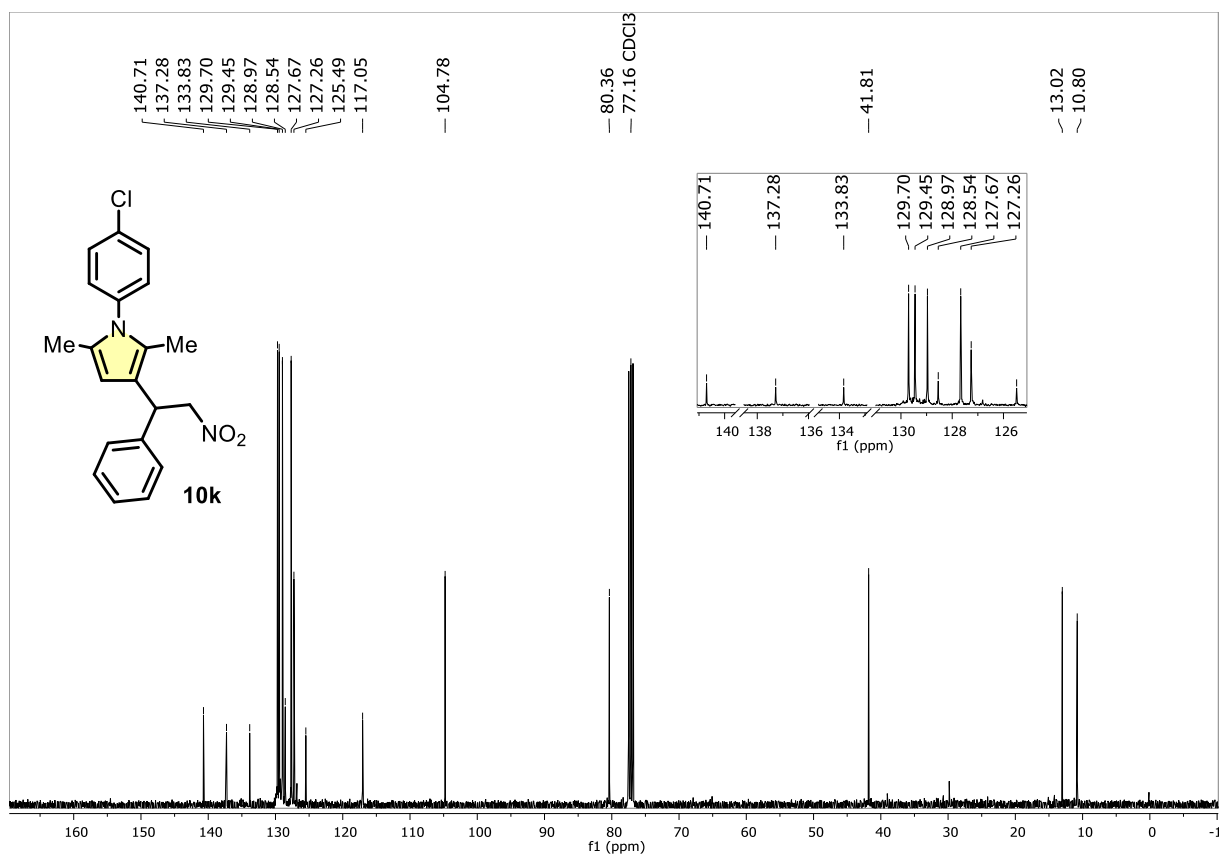


Figura 162. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10k**.

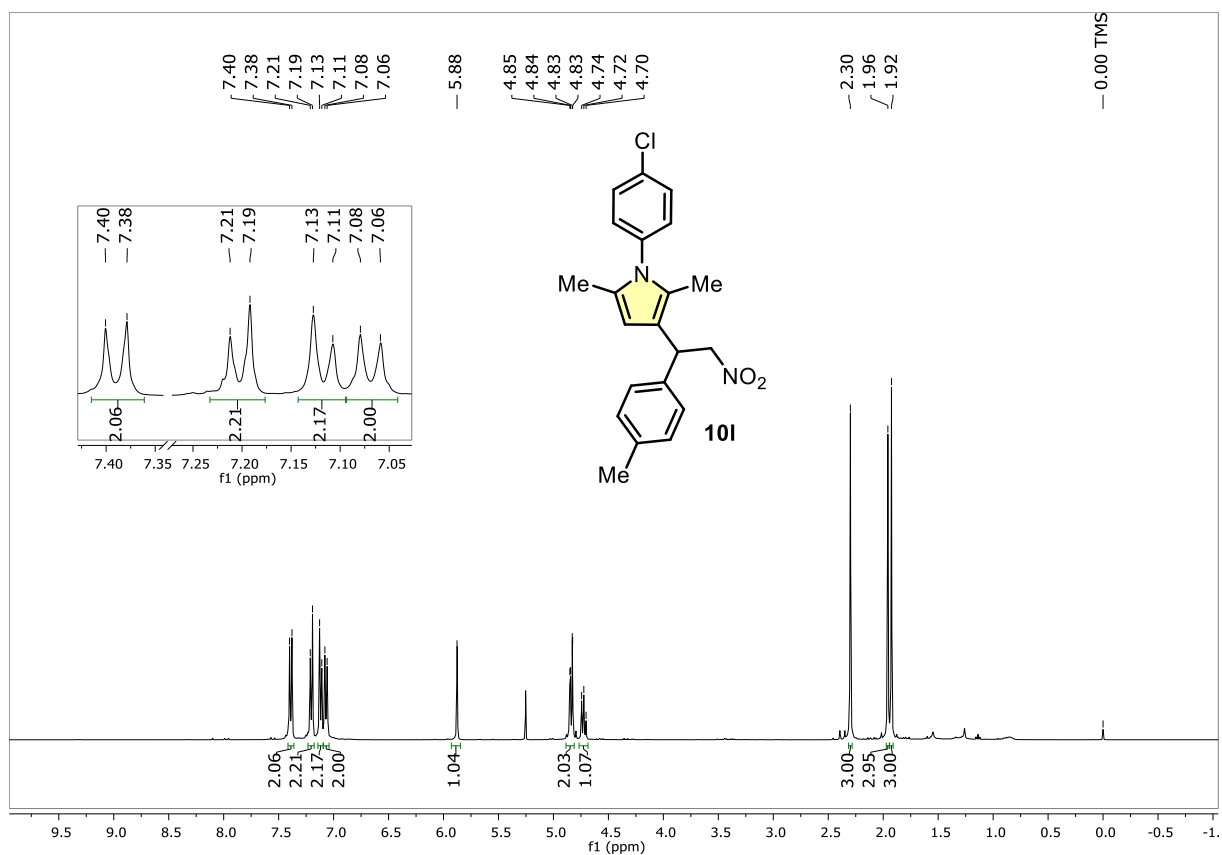


Figura 163. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10I**.

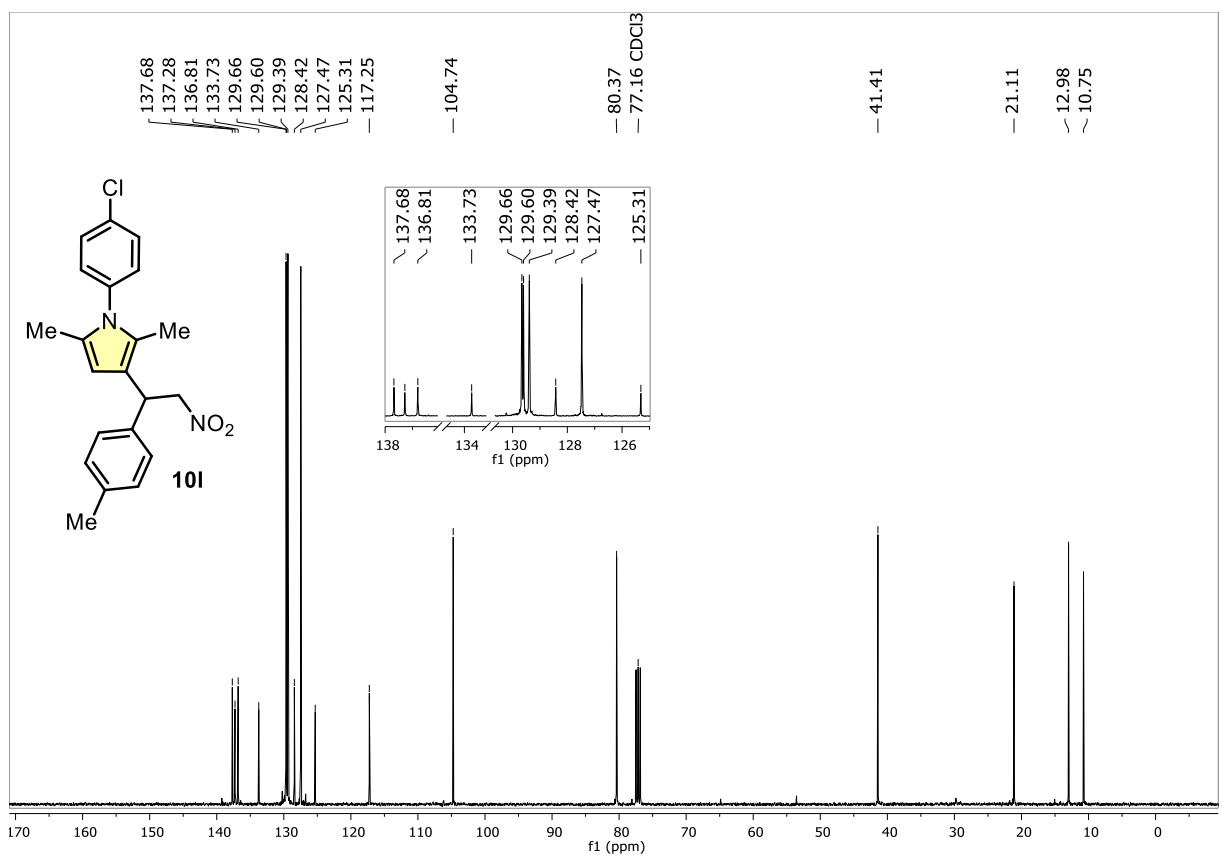


Figura 164. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10I**.

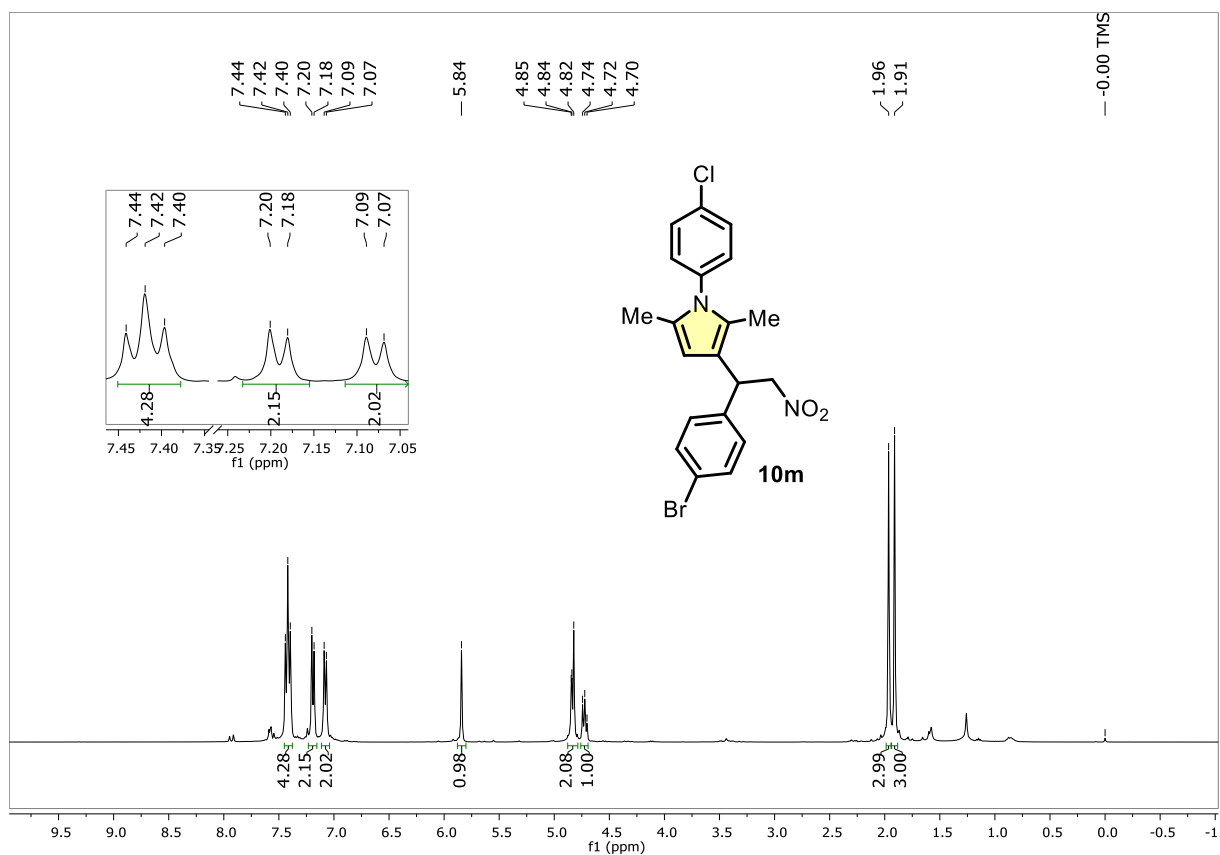


Figura 165. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10m**.

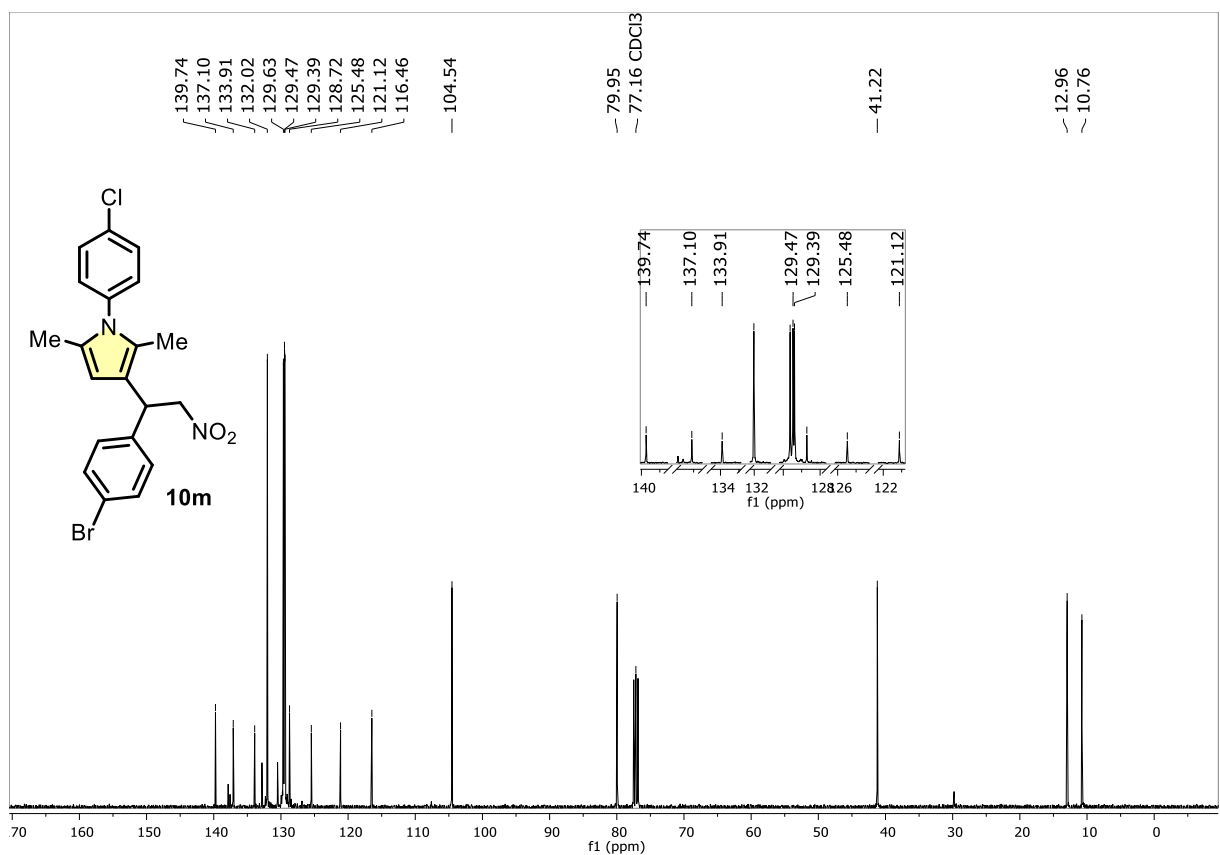


Figura 166. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10m**.

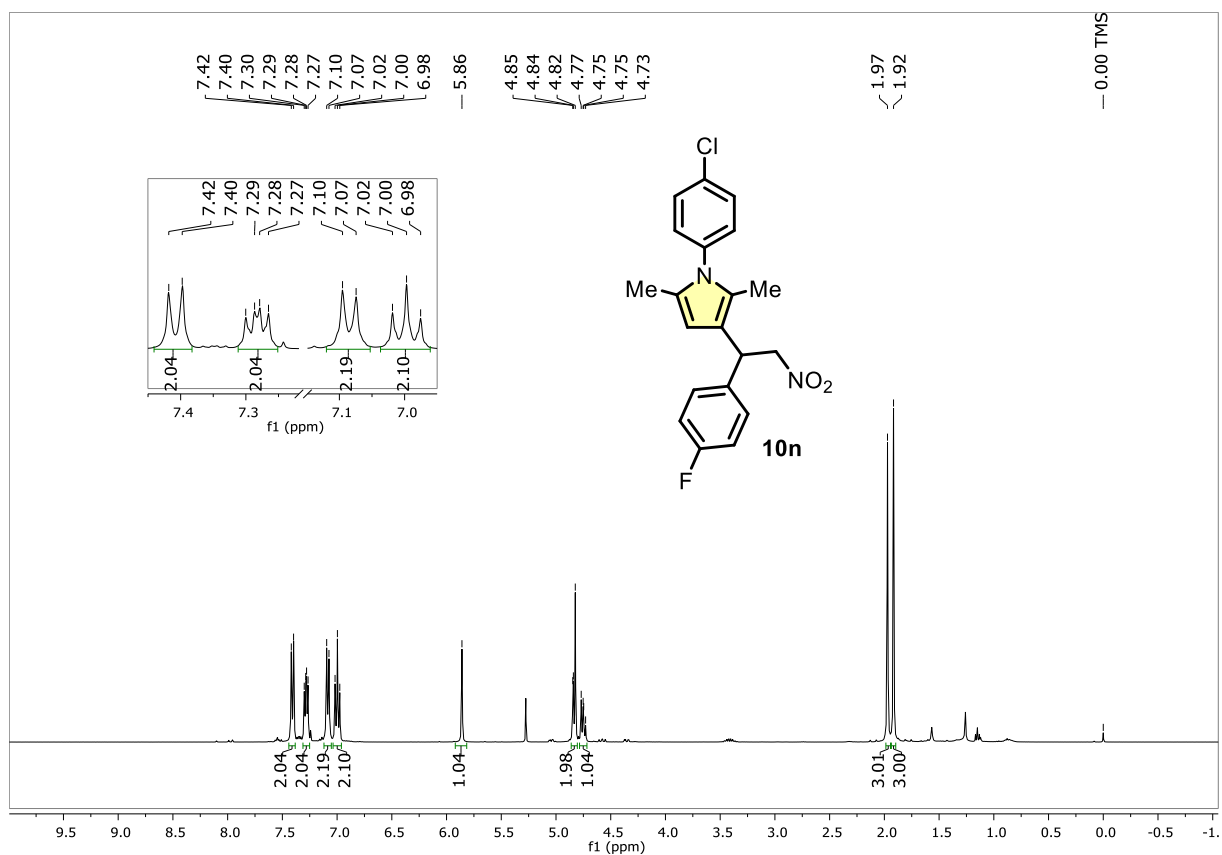


Figura 167. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10n**.

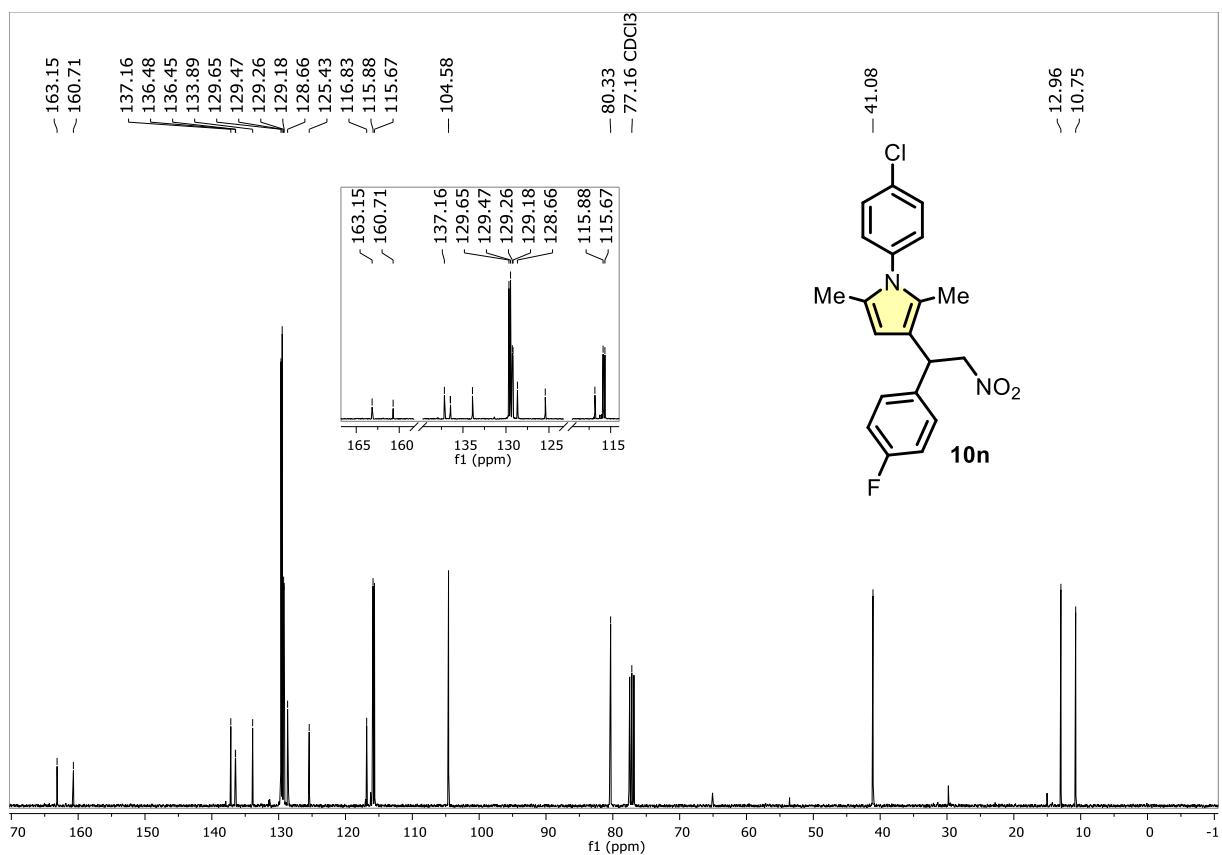


Figura 168. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10n**.

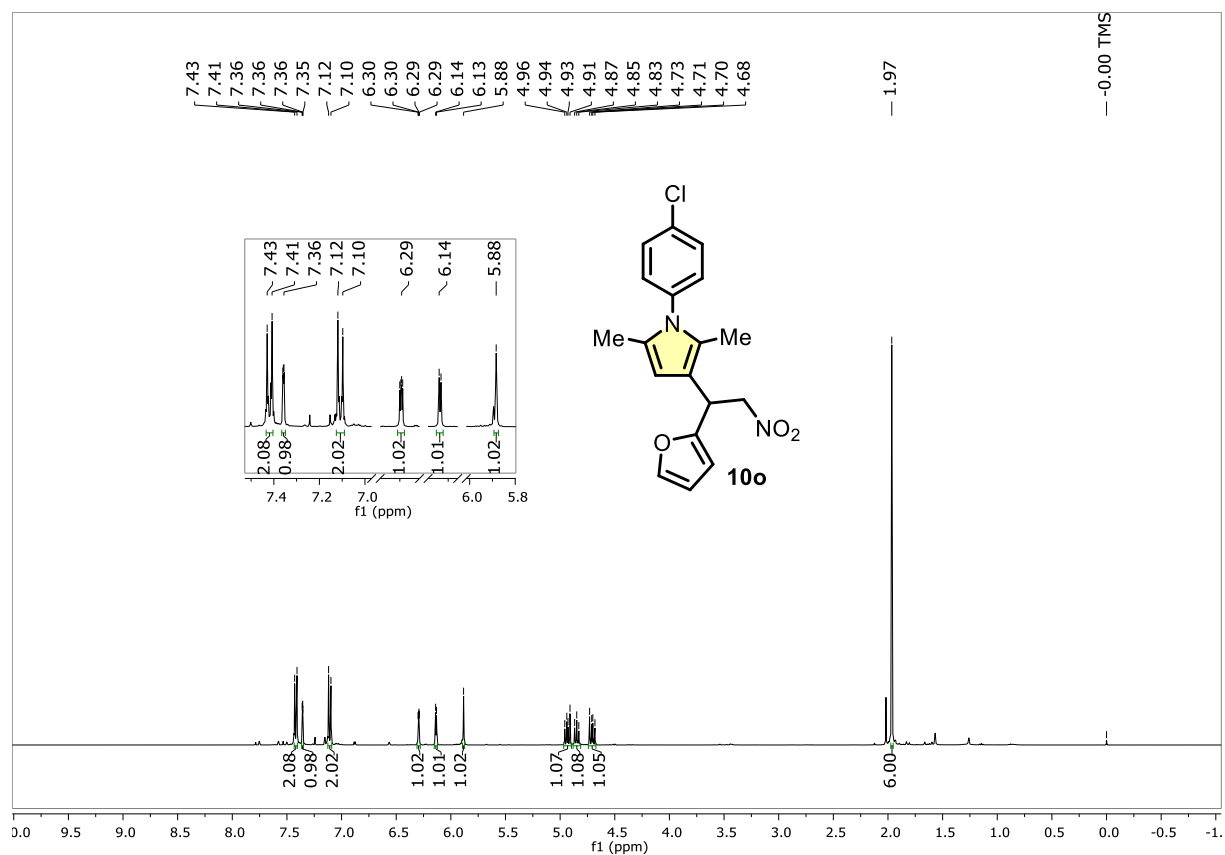


Figura 169. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10o**.

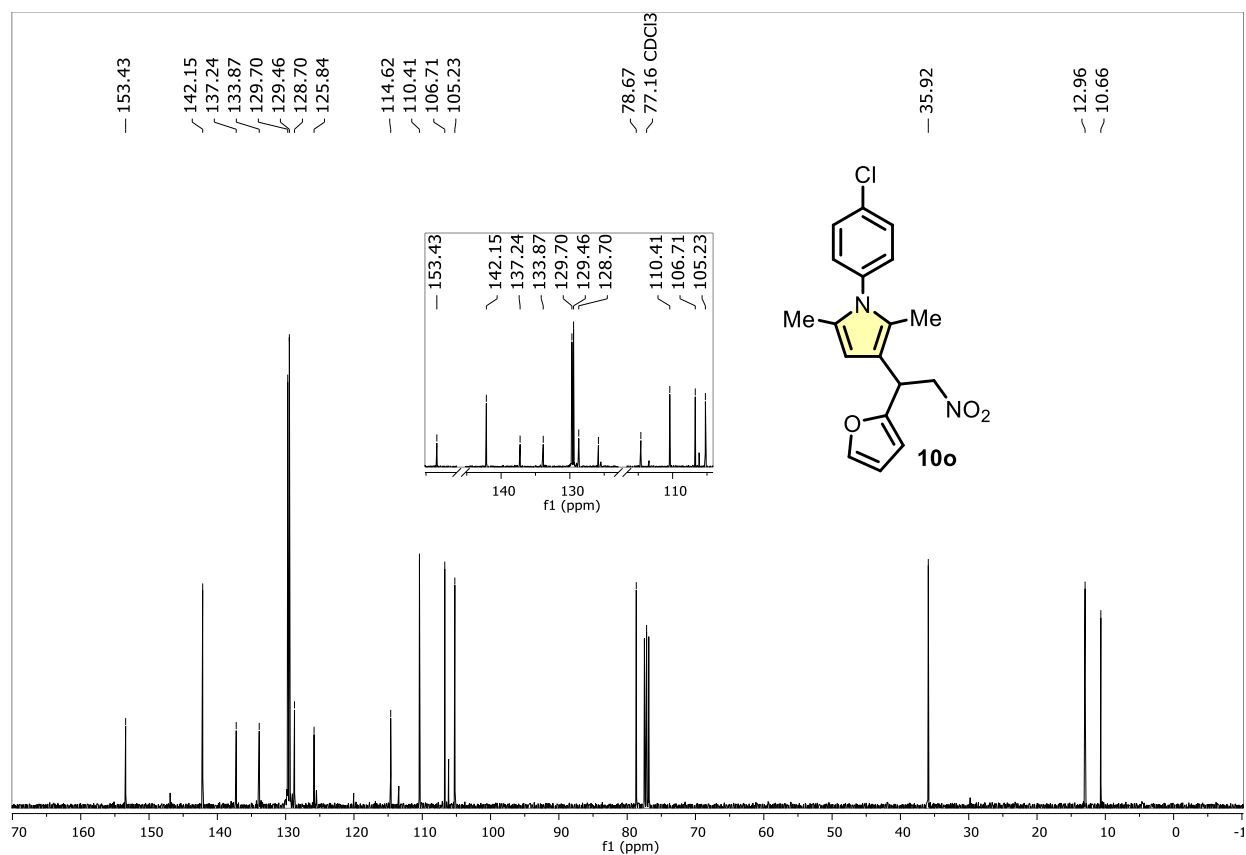


Figura 170. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10o**.

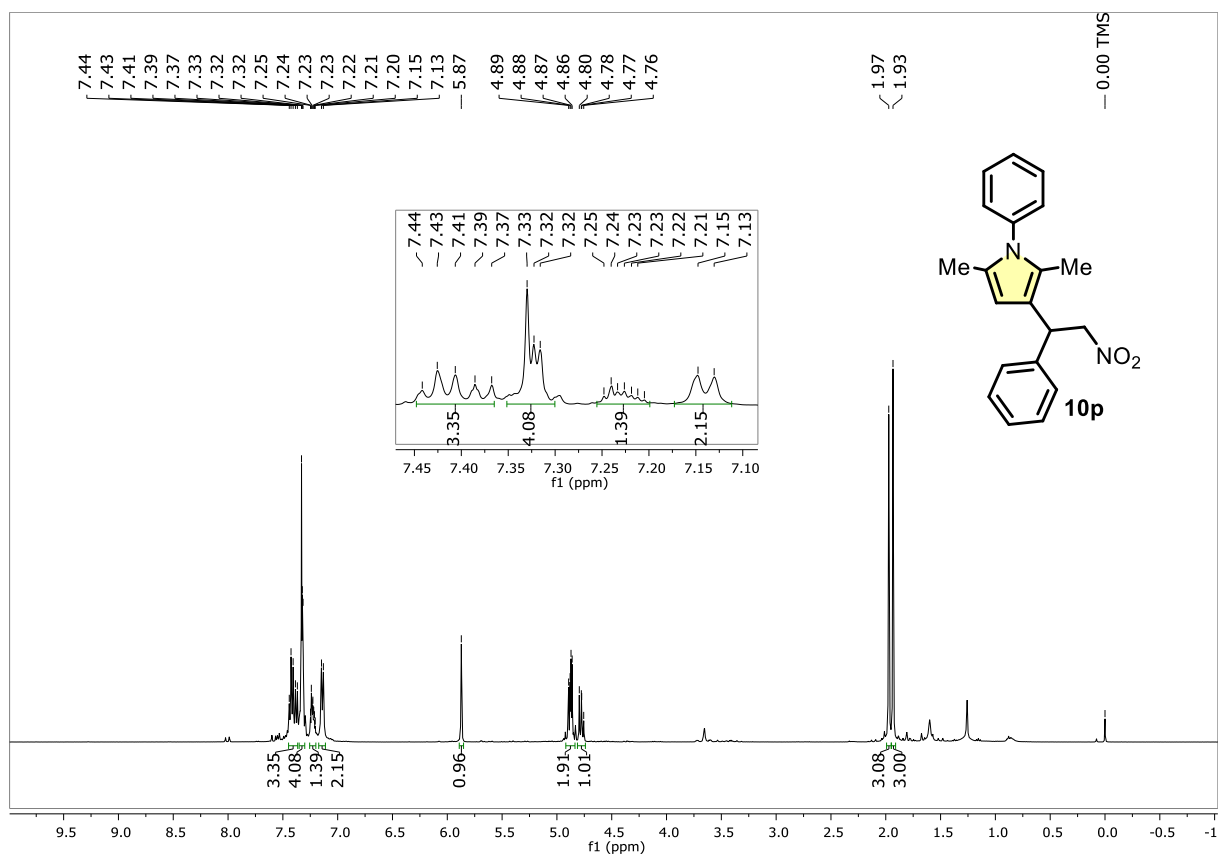


Figura 171. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10p**.

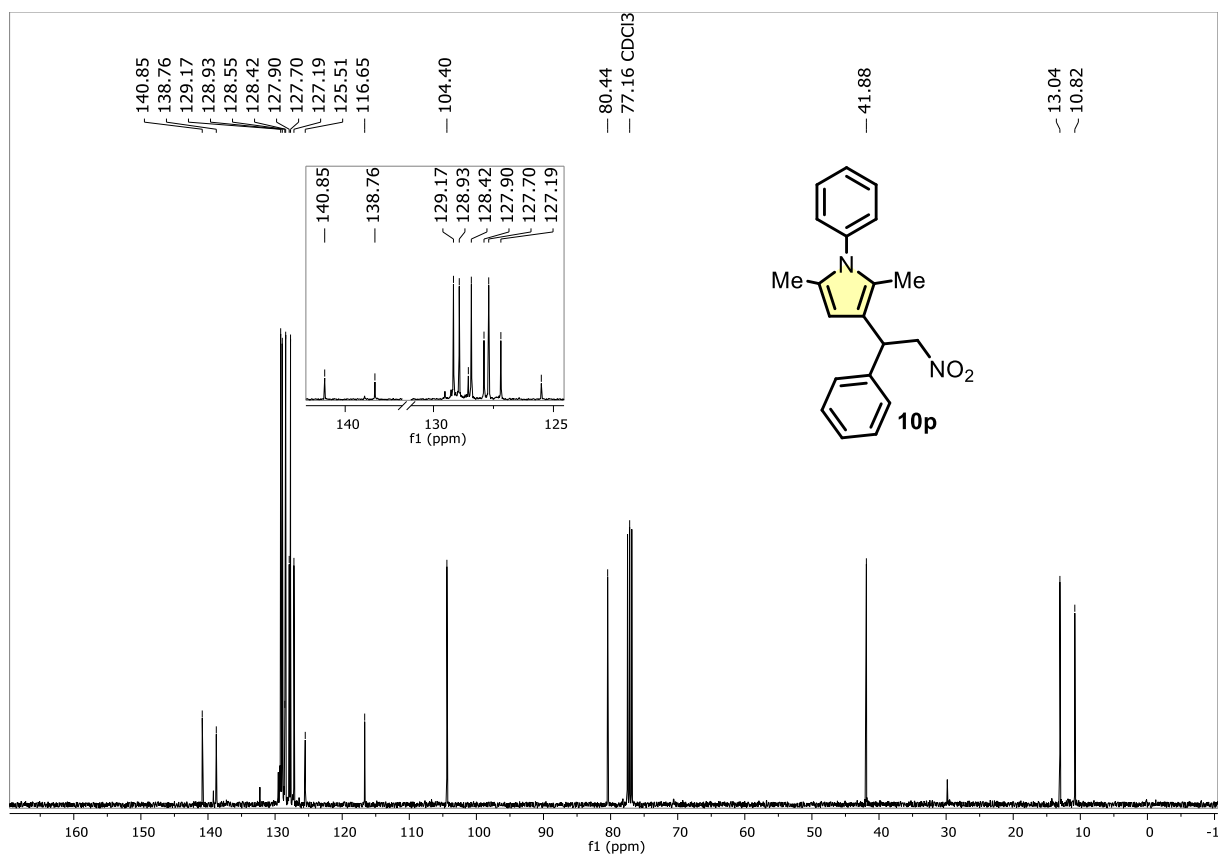


Figura 172. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10p**.

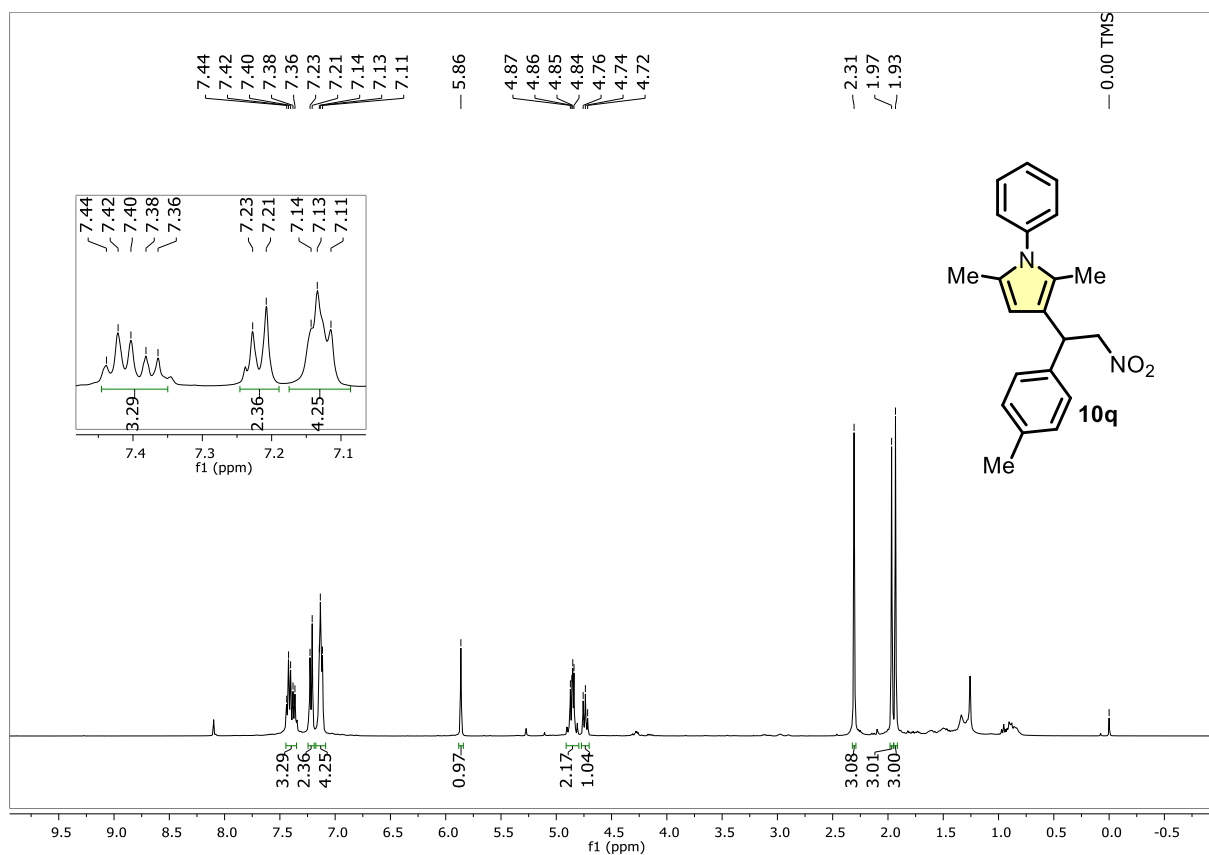


Figura 173. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10q**.

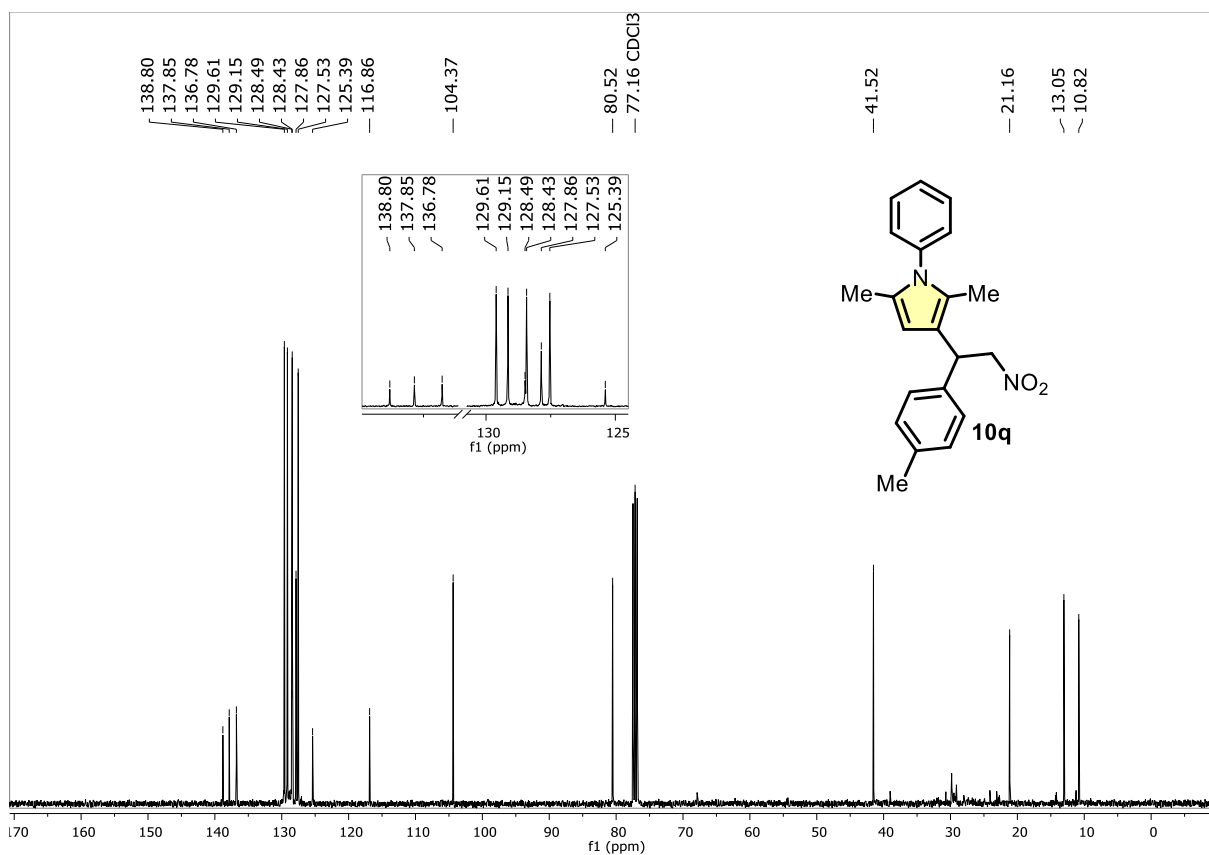


Figura 174. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10q**.

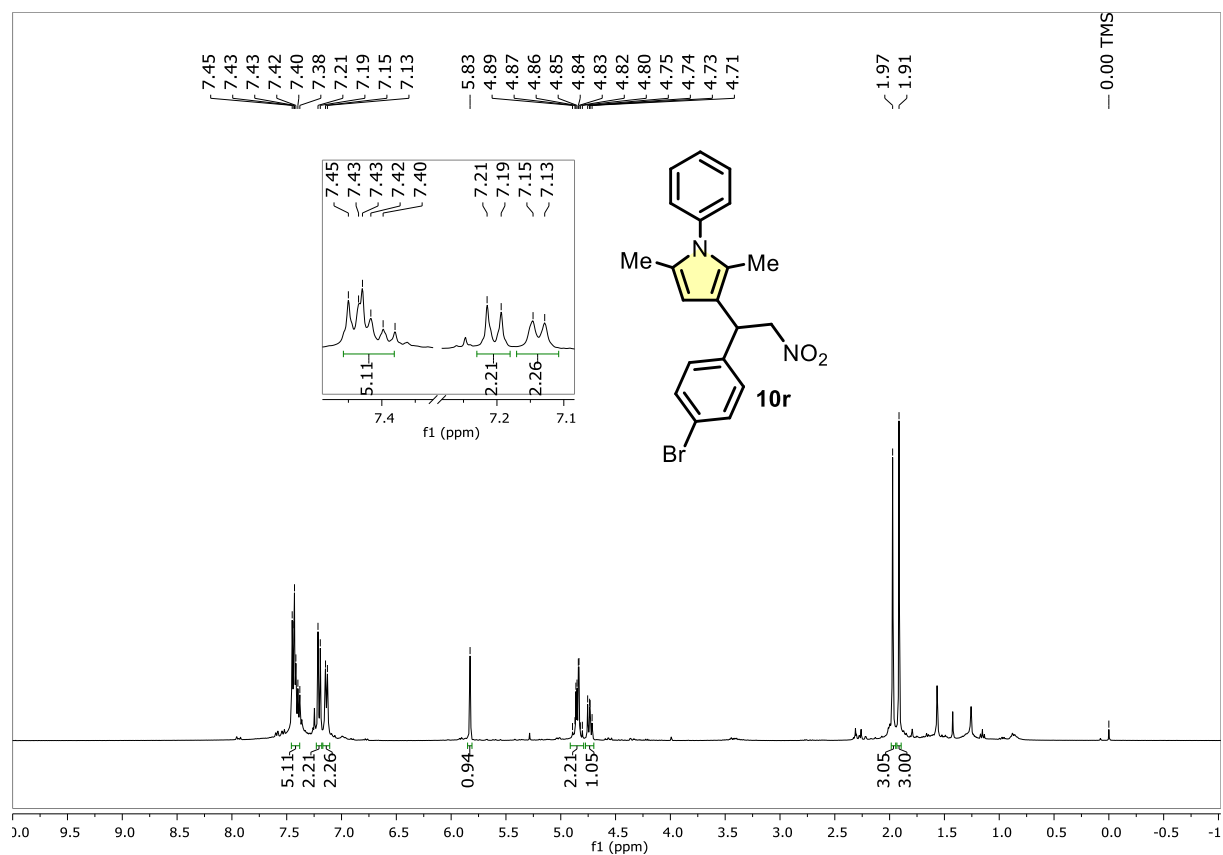


Figura 175. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10r**.

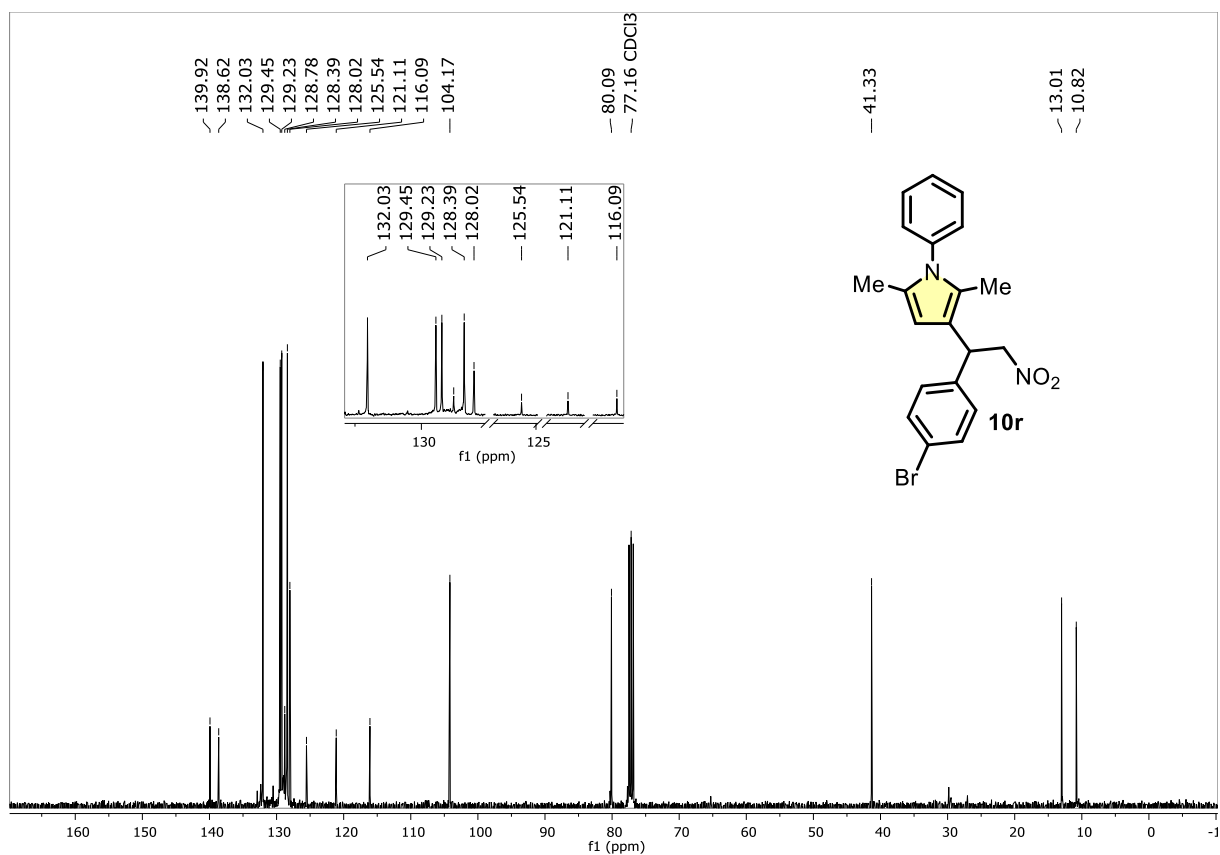


Figura 176. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10r**.

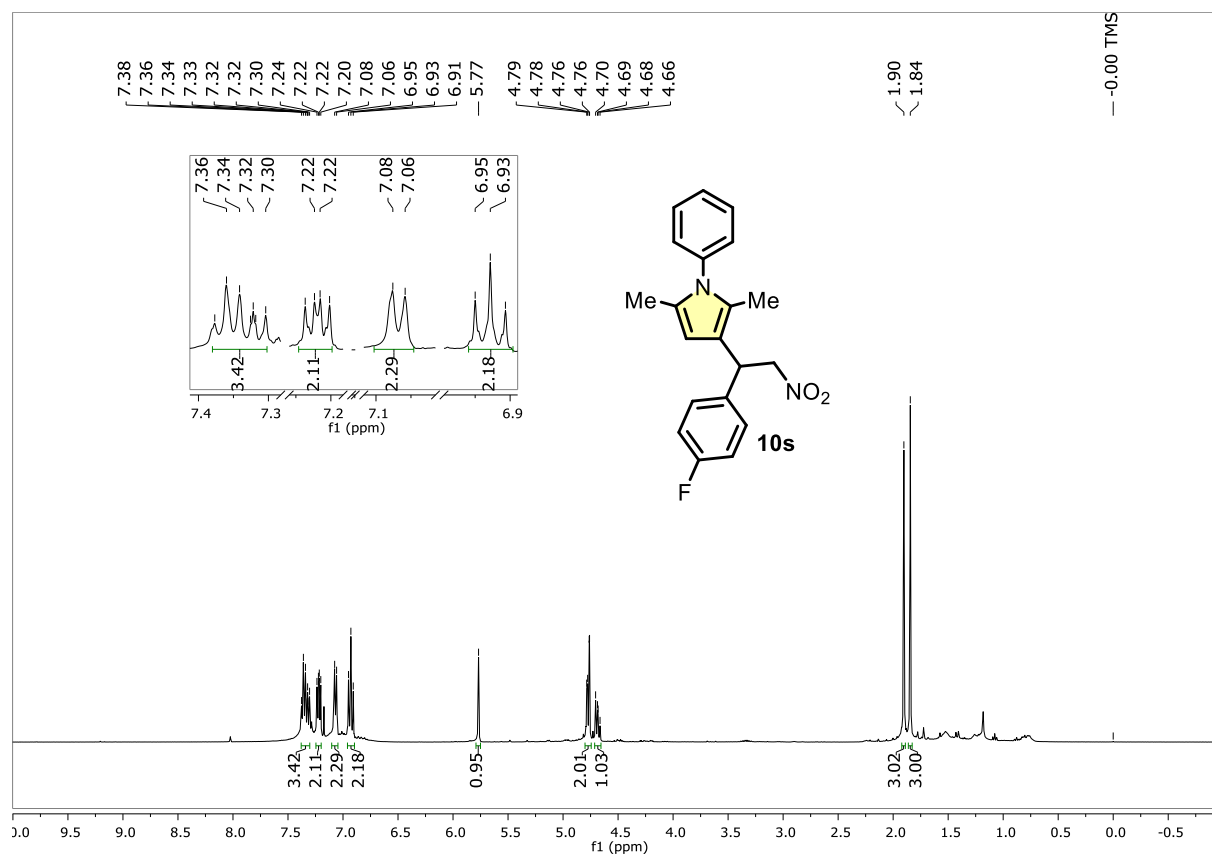


Figura 177. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10s**.

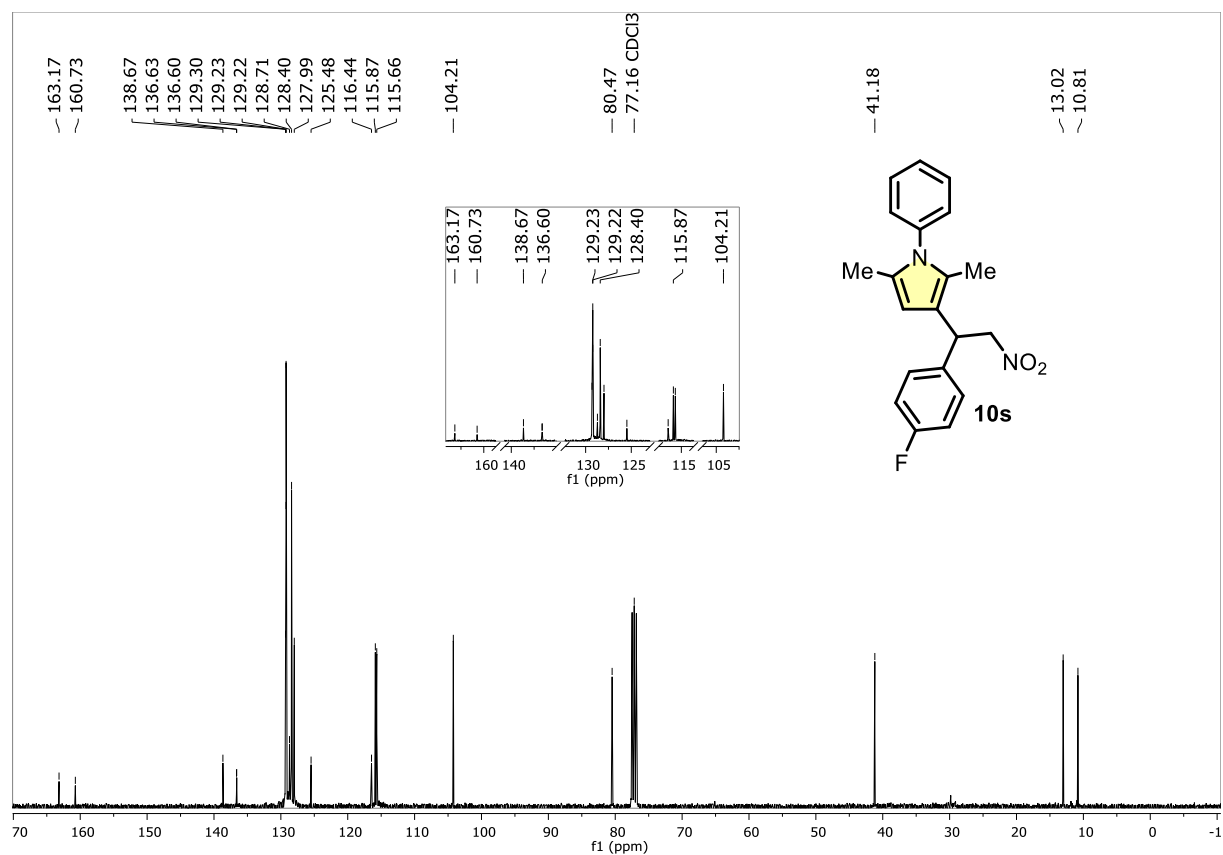


Figura 178. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10s**.

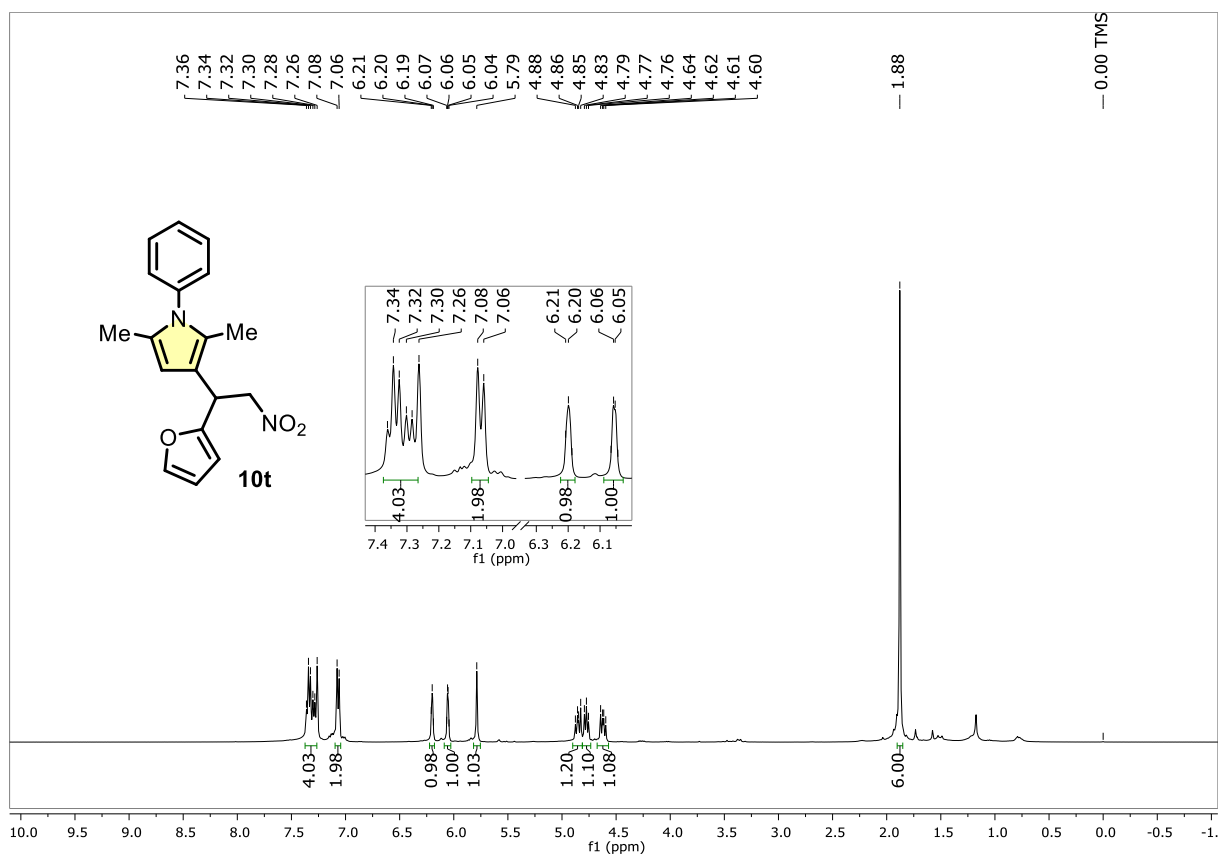


Figura 179. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10t**.

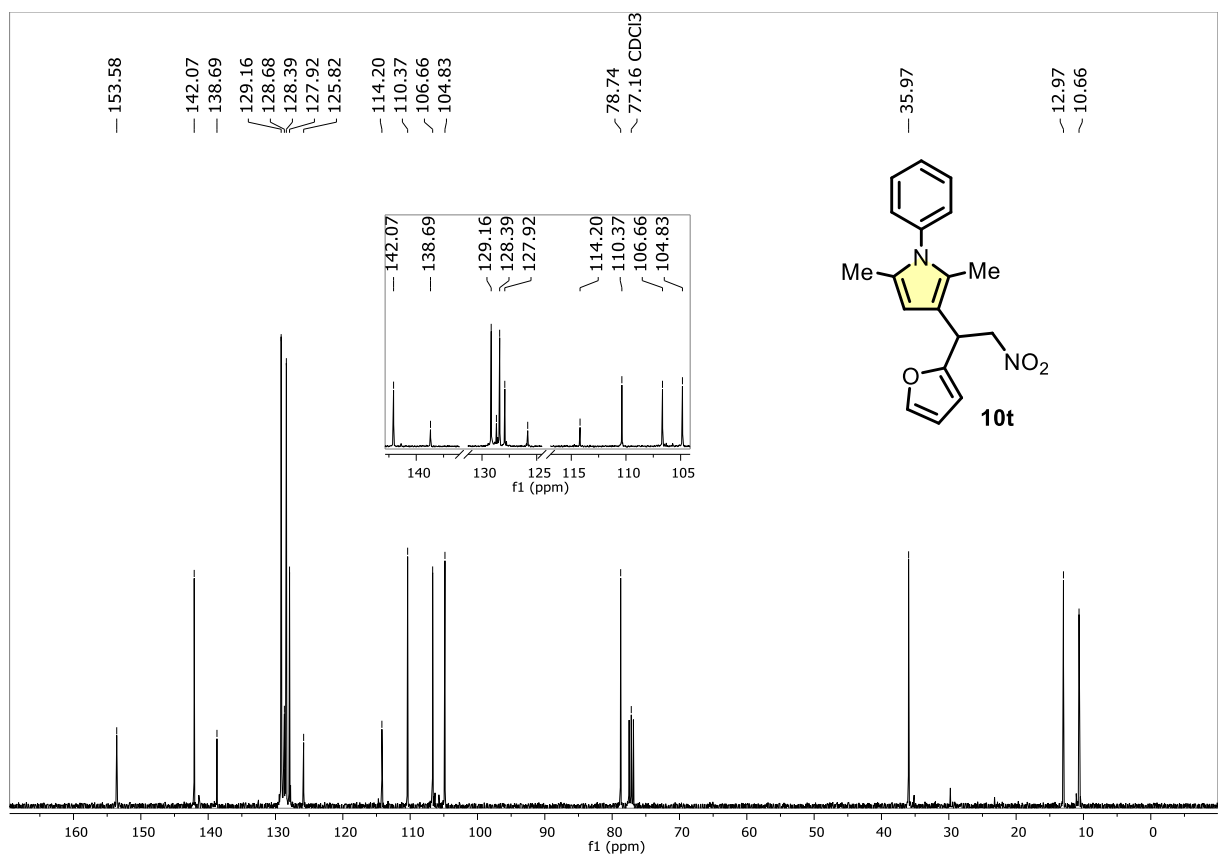


Figura 180. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10t**.

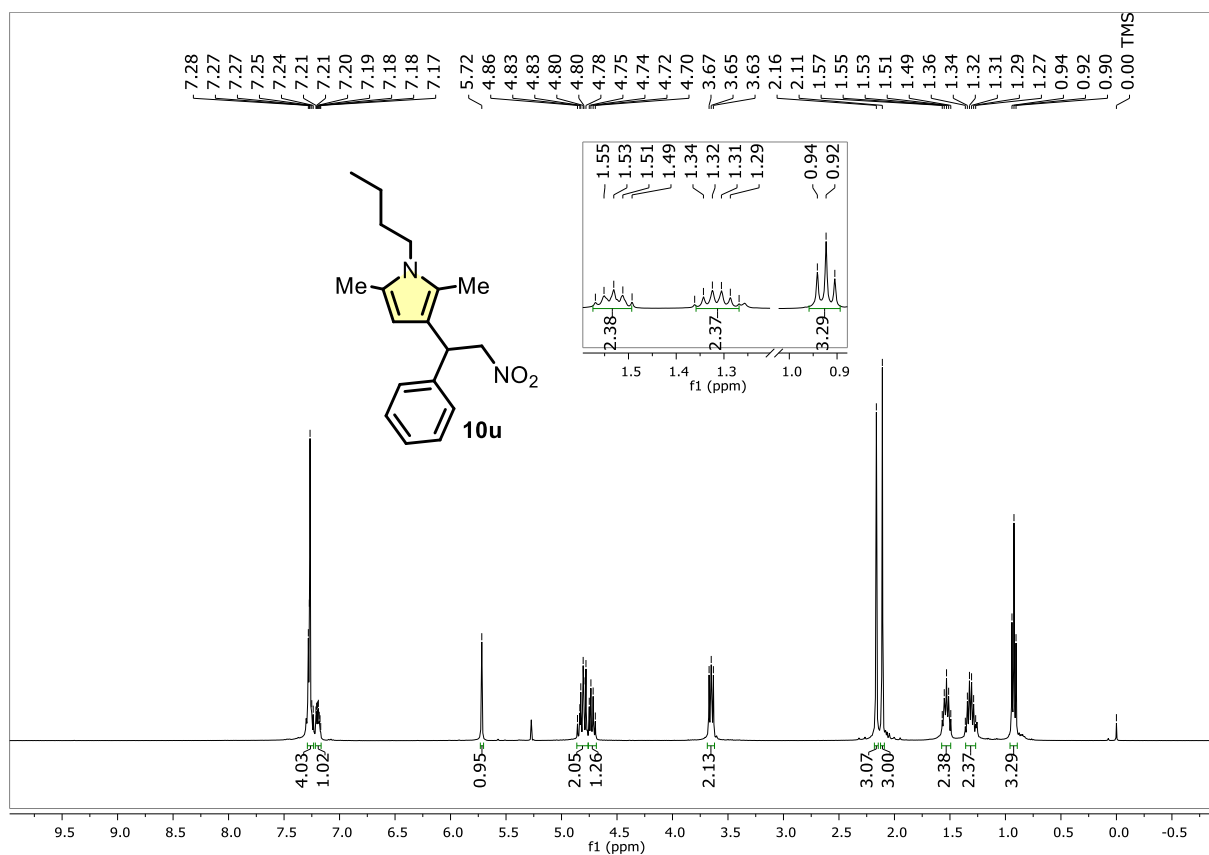


Figura 181. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10u**.

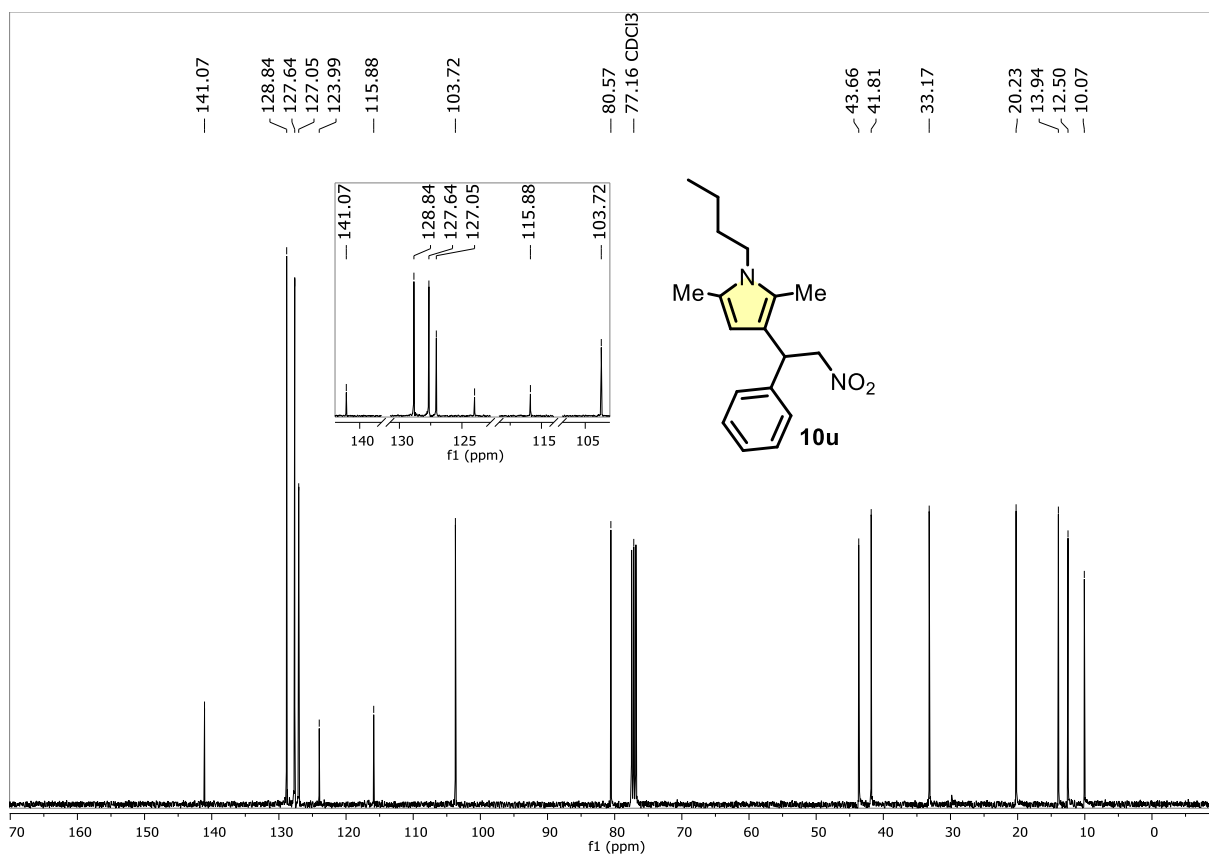


Figura 182. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10u**.

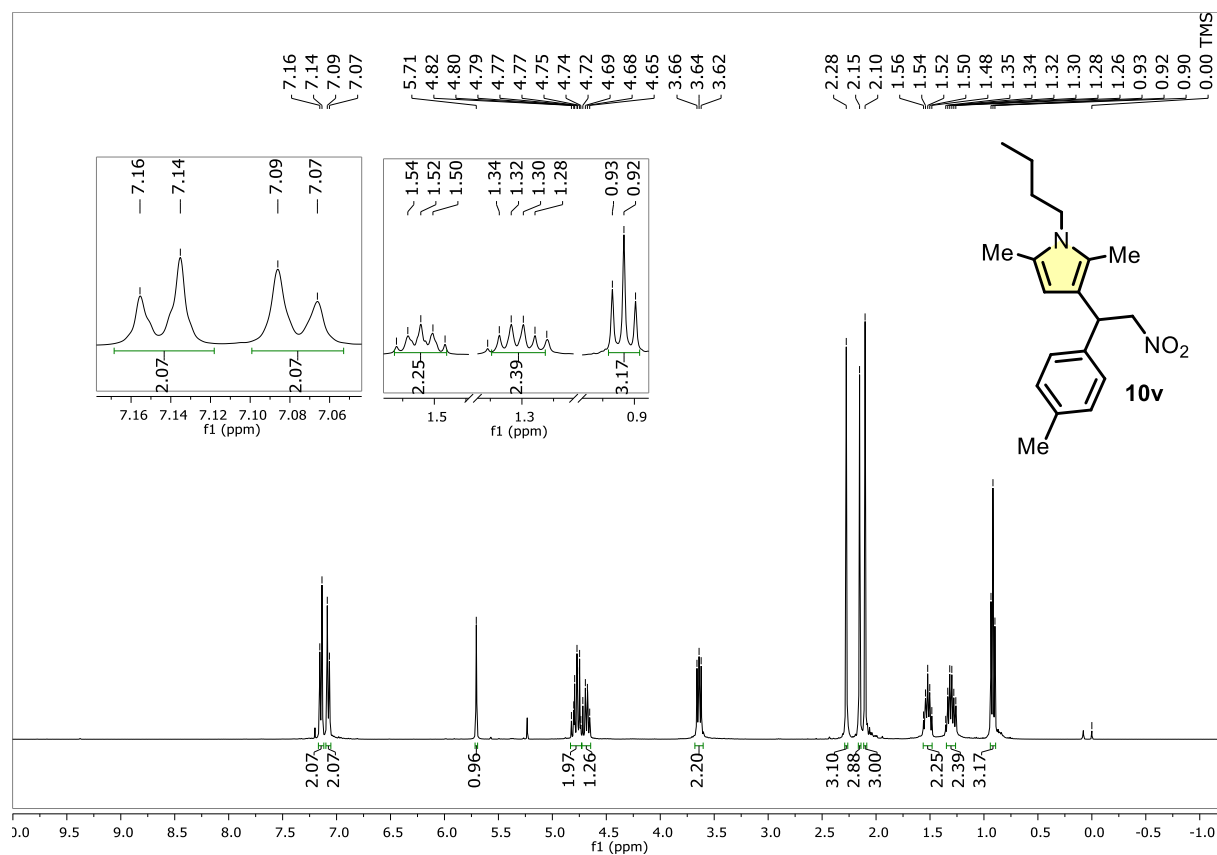


Figura 183. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10v**.

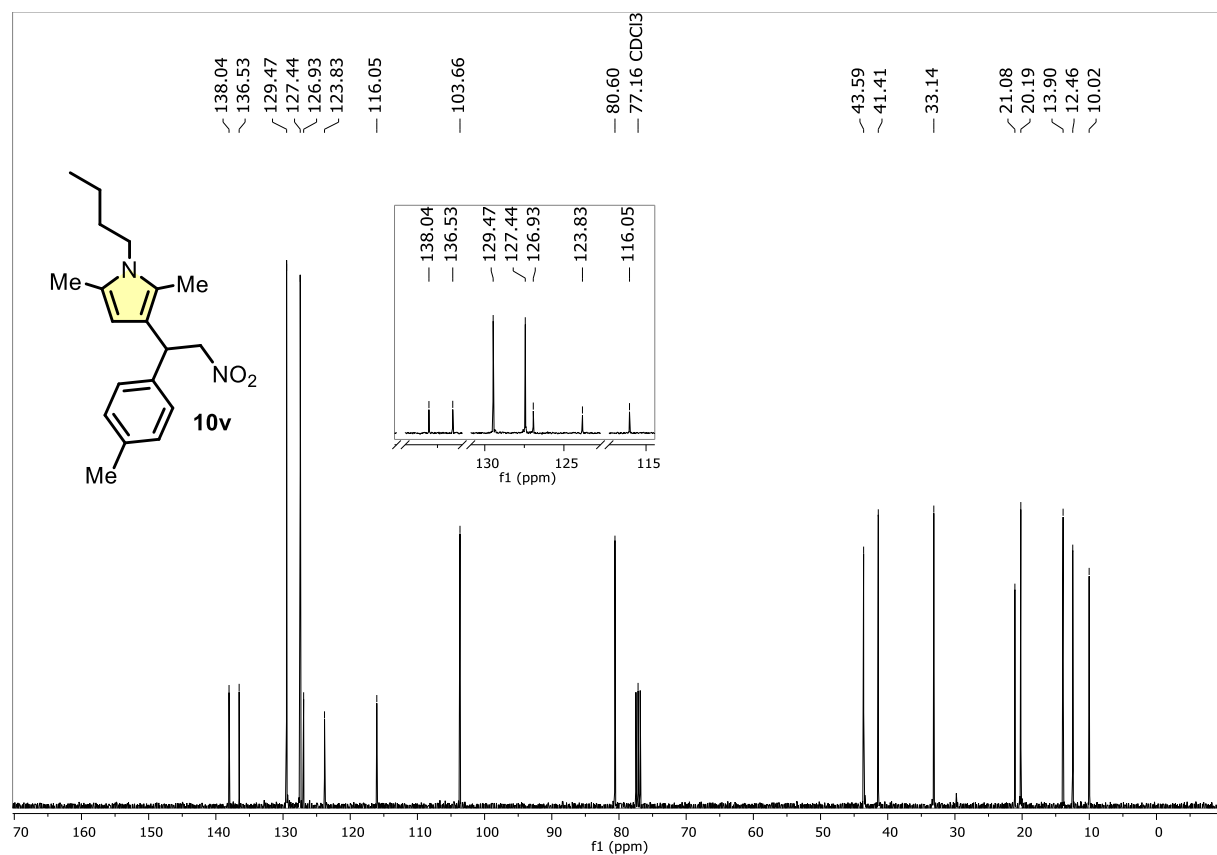


Figura 184. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10v**.

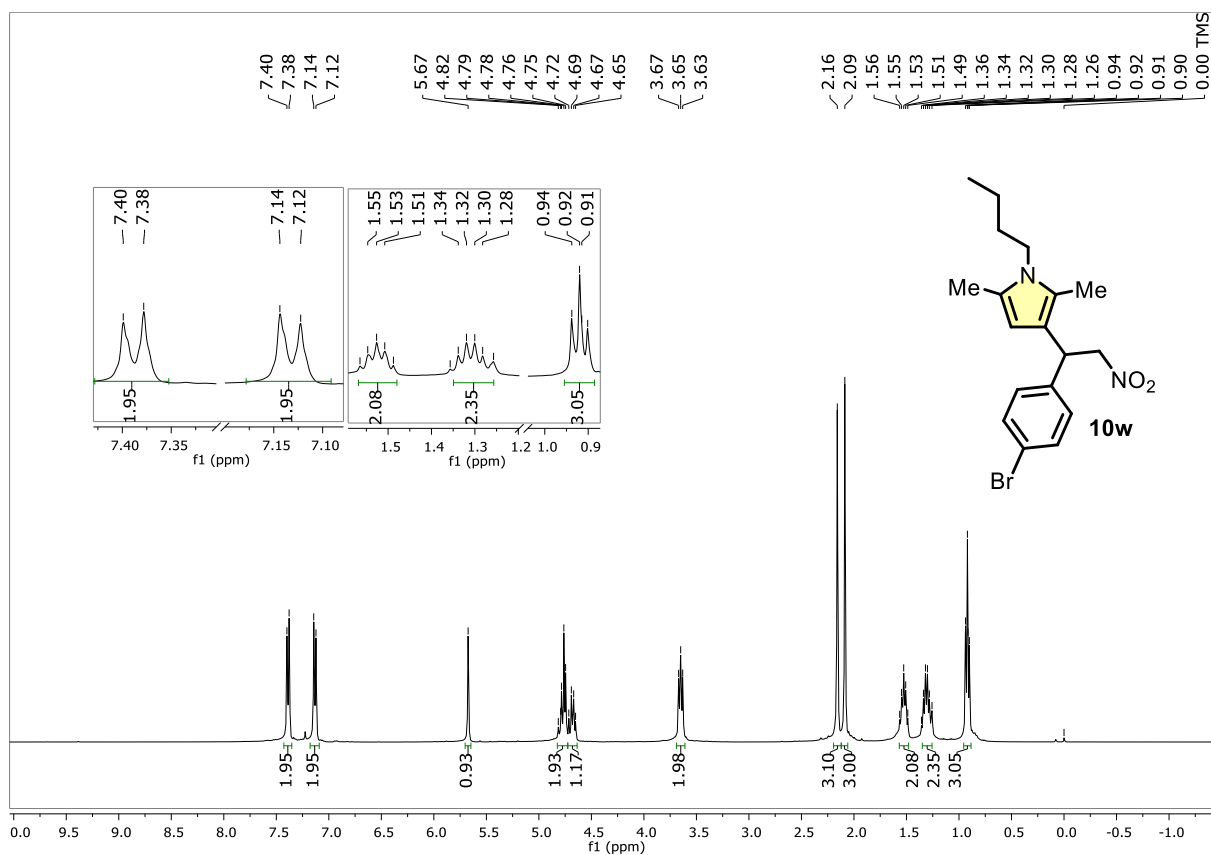


Figura 185. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 10w.

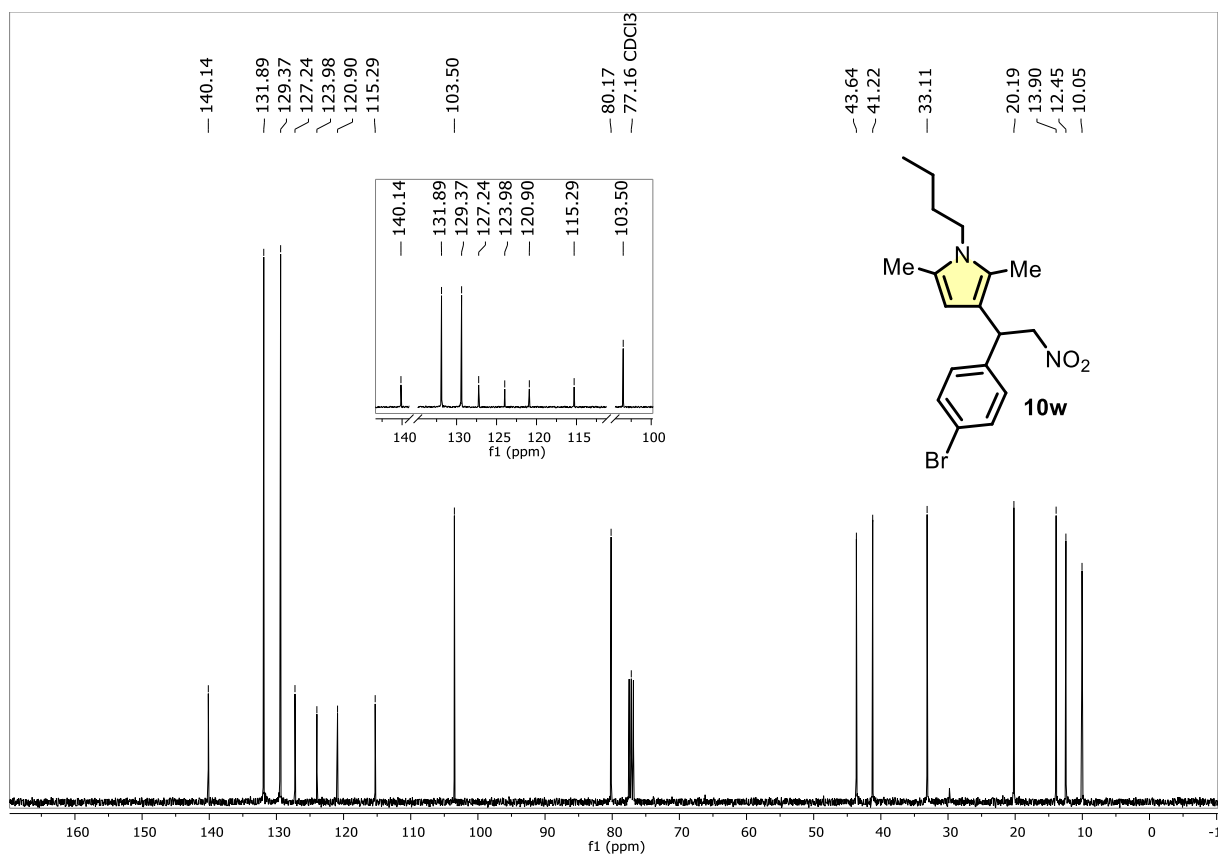


Figura 186. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 10w.

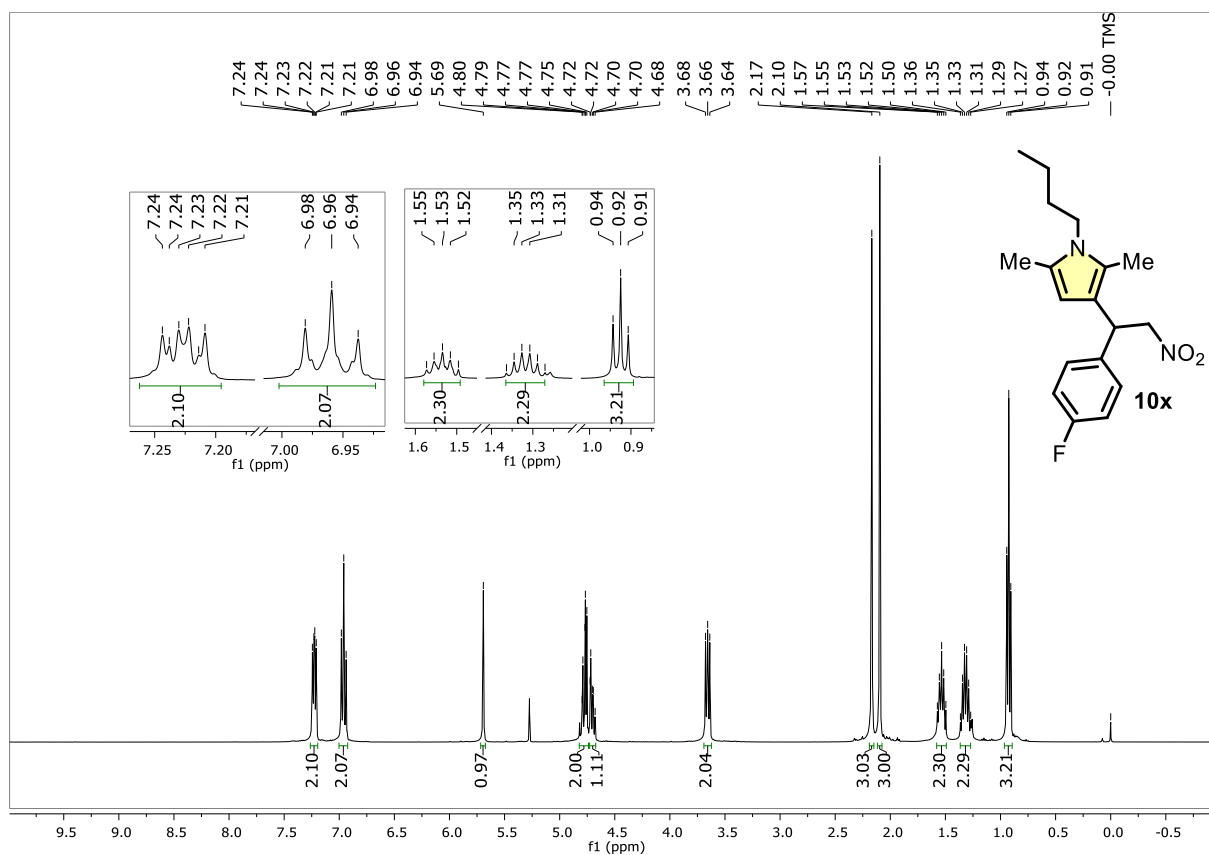


Figura 187. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10x**.

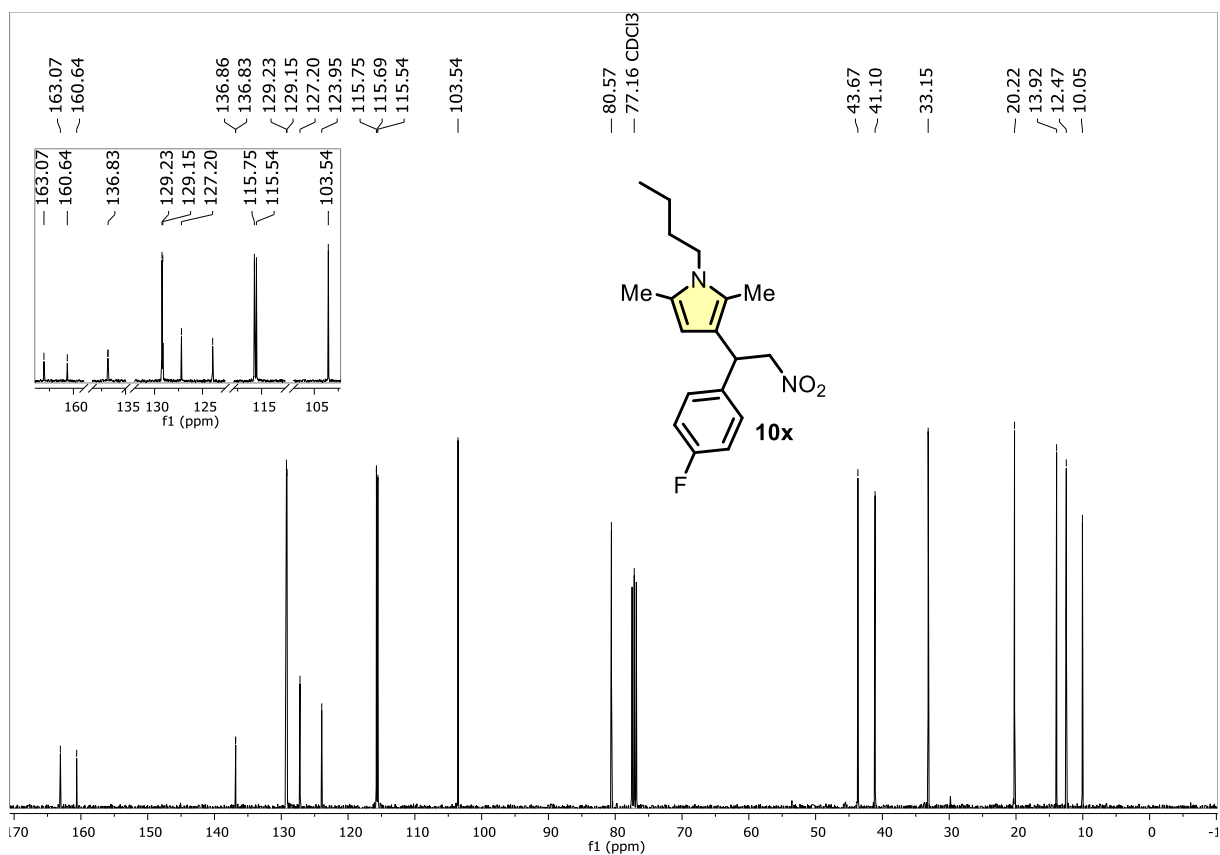


Figura 188. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10x**.

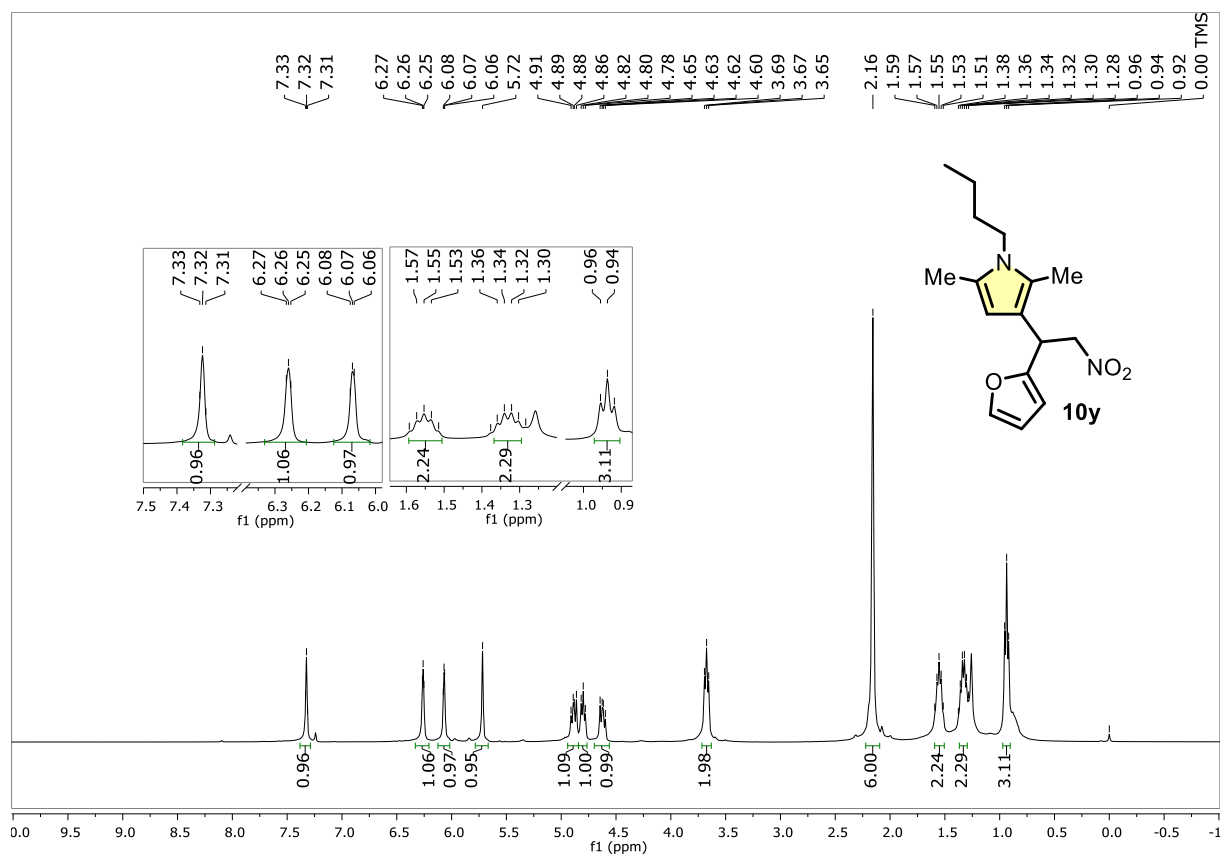


Figura 189. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10y**.

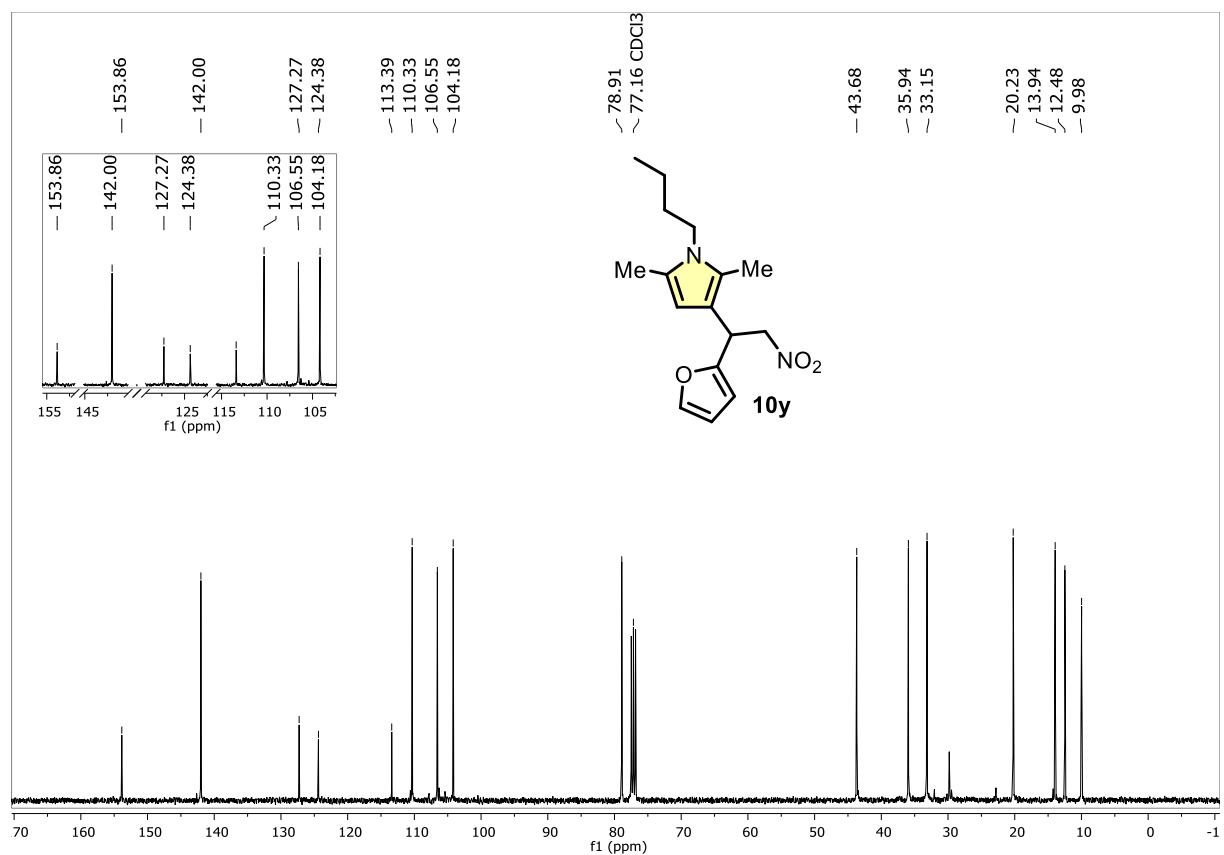


Figura 190. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10y**.

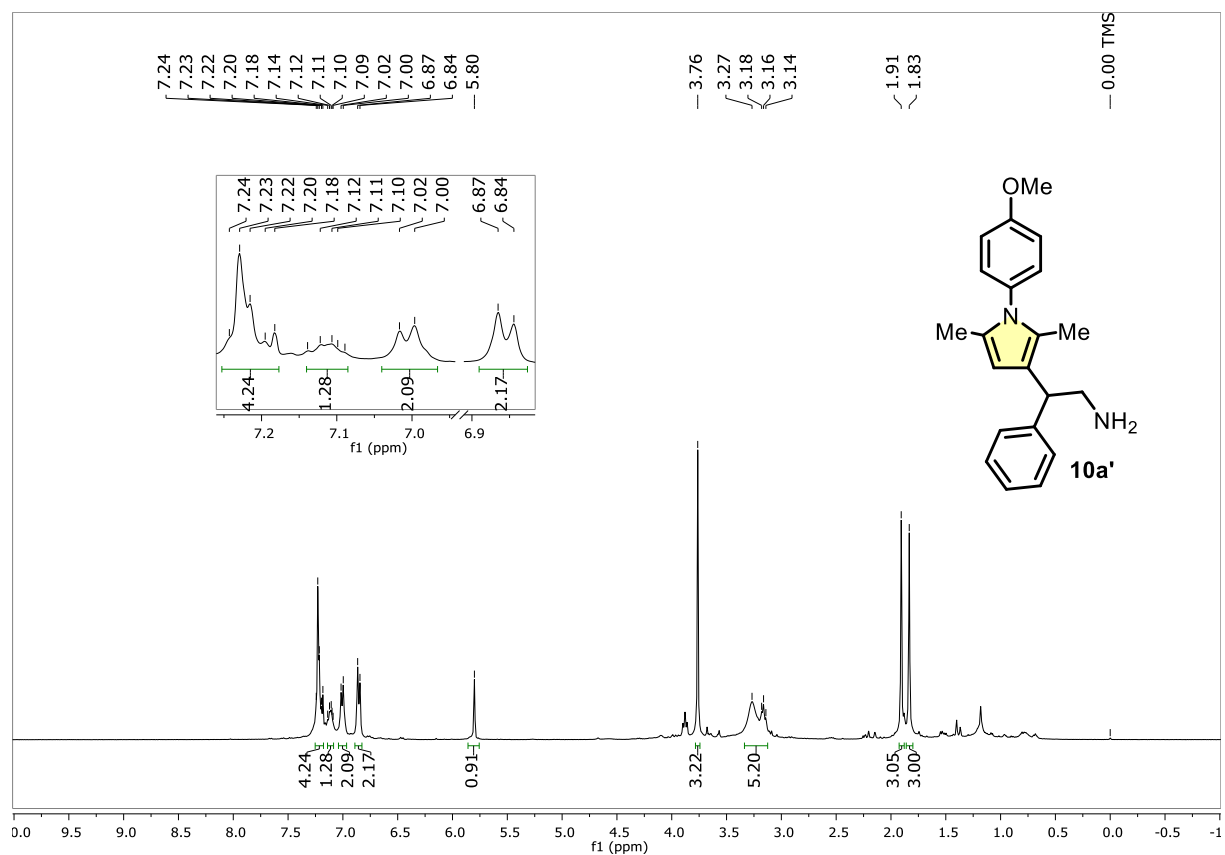


Figura 191. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10a'**.

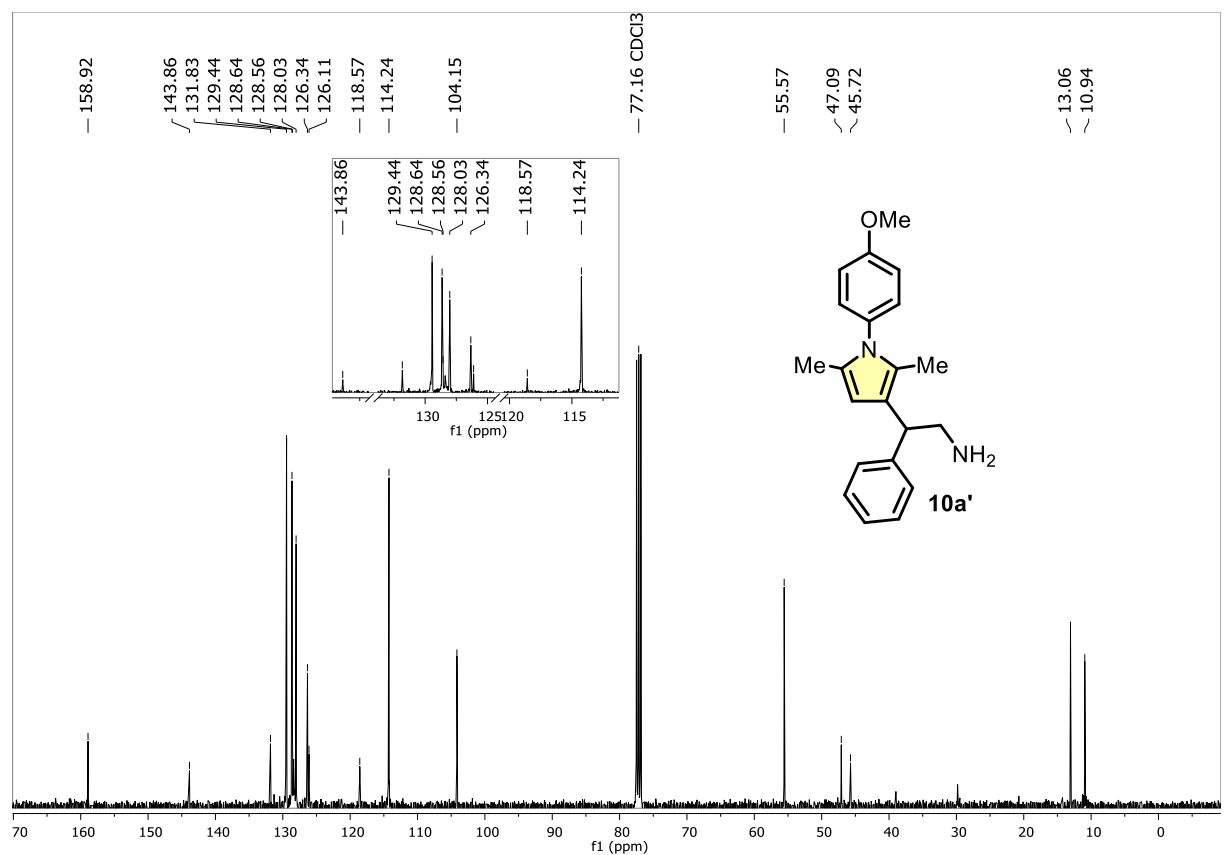


Figura 192. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10a'**.

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

- ¹ QUIN, Louis D.; TYRELL, John A.. FUNDAMENTALS OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY: importance in nature and in the synthesis of pharmaceuticals. New Jersey: Wiley, 2010. 327 p.
- ² EL-NAGGAR, Mohamed; SALLAM, Hanan A.; SHABAN, Safaa S.; ABDEL-WAHAB, Salwa S.; AMR, Abd El-Galil E.; AZAB, Mohammad E.; NOSSIER, Eman S.; AL-OMAR, Mohamed A.. Design, Synthesis, and Molecular Docking Study of Novel Heterocycles Incorporating 1,3,4-Thiadiazole Moiety as Potential Antimicrobial and Anticancer Agents. **Molecules**, v. 24, n. 6, p. 1066, 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24061066>.
- ³ SHUKLA, Parjanya Kumar; VERMA, Amita; MISHRA, Pragya. Significance of Nitrogen Heterocyclic Nuclei in the Search of Pharmacological Active Compounds. In: SHUKLA, R. P. et al. New Perspective in Agriculture and Human health. New Dehli: Bharti, 2017. Cap. 17. p. 100-126.
- ⁴ OULE, John A.. Natural Products Containing Nitrogen Heterocycles—Some Highlights 1990–2015. **Advances In Heterocyclic Chemistry**, v. 119, p. 81-106, 2016. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.10.005>.
- ⁵ WANG, Xu; MARTÍNEZ, María Aránzazu; WU, Qinghua; ARES, Irma; MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, María Rosa; ANADÓN, Arturo; YUAN, Zonghui. Fipronil insecticide toxicology: oxidative stress and metabolism. **Critical Reviews In Toxicology**, v. 46, n. 10, p. 876-899, 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408444.2016.1223014>. (b) JESCHKE, Peter. Manufacturing Approaches of New Halogenated Agrochemicals. **European Journal Of Organic Chemistry**, v. 2022, n. 12, e202101513, 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.202101513>.
- ⁶ HERAVI, Majid M.; ZADSIRJAN, Vahideh. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. **RSC Advances**, v. 10, n. 72, p. 44247-44311, 2020. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d0ra09198g>.
- ⁷ RAM, Vishnu Ji; SETHI, Arun; NATH, Mahendra; PRATAP, Ramendra. Five-Membered Heterocycles. The Chemistry Of Heterocycles, 2019. Cap. 5. p. 149-478 Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-08-101033-4.00005-x>.
- ⁸ HOFMANN, A. W.. Ueber die Einwirkung des Phosphorpentachlorids auf Senföle und verwandte Körper. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 12, n. 1, p. 1126-1130, 1879. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cber.187901201293>.

- ⁹ (a) HENARY, Maged; PARANJPE, Shirish; OWENS, Eric A.. Synthesis and applications of benzothiazole containing cyanine dyes. **Heterocyclic Communications**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2013. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/hc-2013-0012>. (b) B, Manjunatha; BODKE, Yadav D.; O, Nagaraja; N, Lohith T.; G, Nagaraju; MA, Sridhar. Coumarin-Benzothiazole Based Azo Dyes: synthesis, characterization, computational, photophysical and biological studies. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1246, p. 131170, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131170>.
- ¹⁰ RABBANI, Mohammad Gulam; ISLAMOGLU, Timur; EL-KADERI, Hani M.. Benzothiazole- and benzoxazole-linked porous polymers for carbon dioxide storage and separation. **Journal Of Materials Chemistry A**, v. 5, n. 1, p. 258-265, 2017. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c6ta06342j>. (b) NETI, Venkata S. Pavan K.; WU, Xiaofei; PENG, Ping; DENG, Shuguang; ECHEGOYEN, Luis. Synthesis of a benzothiazole nanoporous polymer for selective CO2 adsorption. **RSC Advances**, v. 4, n. 19, p. 9669, 2014. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c3ra47587e>.
- ¹¹ (a) CABRERA-PÉREZ, Laura C.; PADILLA-MARTÍNEZ, Itzia I.; CRUZ, Alejandro; MENDIETA-WEJEBE, Jessica E.; TAMAY-CACH, Feliciano; ROSALES-HERNÁNDEZ, Martha C.. Evaluation of a new benzothiazole derivative with antioxidant activity in the initial phase of acetaminophen toxicity. **Arabian Journal Of Chemistry**, v. 12, n. 8, p. 3871-3882, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.02.004>. (b) DJUIDJE, Ernestine Nicaise; BARBARI, Riccardo; BALDISSEROTTO, Anna; DURINI, Elisa; SCIABICA, Sabrina; BALZARINI, Jan; LIEKENS, Sandra; VERTUANI, Silvia; MANFREDINI, Stefano. Benzothiazole Derivatives as Multifunctional Antioxidant Agents for Skin Damage: structure::activity relationship of a scaffold bearing a five-membered ring system. **Antioxidants**, v. 11, n. 2, p. 407, 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11020407>.
- ¹² CHEAH, B.C.; VUCIC, S.; KRISHNAN, A.; KIERNAN, M.C.. Riluzole, Neuroprotection and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 18, p. 1942-1959, 2010. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/092986710791163939>.
- ¹³ BIANCALANA, Matthew; KOIDE, Shohei. Molecular mechanism of Thioflavin-T binding to amyloid fibrils. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Proteins And**

- Proteomics**, v. 1804, n. 7, p. 1405-1412, 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2010.04.001>.
- 14 GORDON, Dan M. Ethoxzolamide*. **American Journal Of Ophthalmology**, v. 46, n. 1, p. 41-44, 1958. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)78070-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394(14)78070-5).
- 15 ALSIBAE, Aishah M.; AL-YOUSEF, Hanan M.; AL-SALEM, Huda S.. Quinazolinones, the Winning Horse in Drug Discovery. **Molecules**, v. 28, n. 3, p. 978, 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28030978>.
- 16 GRIEß, P.. Ueber die Einwirkung des Cyans auf Anthranilsäure. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 2, n. 1, p. 415-418, 1869. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cber.186900201180>.
- 17 WAHAN, Simranpreet K.; SHARMA, Bharti; CHAWLA, Pooja A.. Medicinal perspective of quinazolinone derivatives: recent developments and structure-activity relationship studies. **Journal Of Heterocyclic Chemistry**, v. 59, n. 2, p. 239-257, 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.4382>.
- 18 MHASKE, Santosh B.; ARGADE, Narshinha P.. The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids. **Tetrahedron**, v. 62, n. 42, p. 9787-9826, 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2006.07.098>.
- 19 YOSHIDA, Shu; HAY, Allan S.. Polyimides Containing a Quinazolinone Moiety. **Macromolecules**, v. 30, n. 20, p. 5979-5985, 1997. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ma970403s>.
- 20 (a) PATEL, Divyesh R.; PATEL, Keshav C.. Synthesis, characterization and application of quinazolinone based reactive dyes for various fibers. **Fibers And Polymers**, v. 11, n. 4, p. 537-544, 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12221-010-0537-5>. (b) LIU, Lu; ZHANG, Yaya; ZHOU, Jia; YANG, Jihuan; ZHONG, Cheng; ZHANG, Yueshou; LUO, Yu; FU, Yang; HUANG, Jing; SONG, Zhibin. Design of a quinazolinone-based environment-sensitive fluorescent dye: solvatochromic fluorescence and application for one-photon and two-photon bioimaging. **Dyes And Pigments**, v. 165, p. 58-64, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.01.051>
- 21 CROMWELL, Henry A.. METHAQUALONE—A SEDATIVE OR MILD TRANQUILIZER FOR GERIATRIC PATIENTS. **Journal Of The American Geriatrics Society**, v. 16, n. 7, p. 814-817, 1968. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02767.x>.
- 22 AGRAWAL, R.; JAIN, P.; DIKSHIT, S. N.. Balaglitazone: a second generation peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma (γ) agonist. **Mini-Reviews**

-
- In Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 2, p. 87-97, 2012. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/138955712798995048>.
- 23 MCLAUGHLIN, Noel P.; EVANS, Paul; PINES, Mark. The chemistry and biology of febrifugine and halofuginone. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 7, p. 1993-2004, 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.040>.
- 24 RUNGE, F. F. Ueber einige Produkte der Steinkohlendestillation. **Annalen Der Physik**, v. 107, n. 5, p. 65-78, 1834. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/andp.18341070502>.
- 25 HIGASHIO, Yasuhiko; SHOJI, Takayuki. Heterocyclic compounds such as pyrrole, pyridines, pyrrolidine, piperidine, indole, imidazol and pyrazines. **Applied Catalysis A: General**, v. 260, n. 2, p. 251-259, 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0926-860x\(03\)00197-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0926-860x(03)00197-2).
- 26 (a) DERONZIER, Alain; MOUTET, Jean Claude. Functionalized polypyrroles. New molecular materials for electrocatalysis and related applications. **Accounts Of Chemical Research**, v. 22, n. 7, p. 249-255, 1989. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ar00163a004>. (b) CURRAN, Dominic; GRIMSHAW, James; PERERA, Sarath D.. Poly(pyrrole) as a support for electrocatalytic materials. **Chemical Society Reviews**, v. 20, n. 3, p. 391, 1991. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/cs9912000391>. (c) YEN, Yung-Sheng; HSU, Ying-Chan; LIN, Jiann T.; CHANG, Che-Wei; HSU, Chao-Ping; YIN, Da-Jong. Pyrrole-Based Organic Dyes for Dye-Sensitized Solar Cells. **The Journal Of Physical Chemistry C**, v. 112, n. 32, p. 12557-12567, 2008. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jp801036s>.
- 27 DIETZ, Emma M.. Chlorophyll and hemoglobin—Two natural pyrrole pigments. **Journal Of Chemical Education**, v. 12, n. 5, p. 208, 1935. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ed012p208>.
- 28 (a) PETRI, Giovanna Li; SPANÒ, Virginia; SPATOLA, Roberto; HOLL, Ralph; RAIMONDI, Maria Valeria; BARRAJA, Paola; MONTALBANO, Alessandra. Bioactive pyrrole-based compounds with target selectivity. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 208, p. 112783, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112783>. (b) BASHA, N. Jeelan; BASAVARAJIAH, S. M.; SHYAMSUNDER, K. Therapeutic potential of pyrrole and pyrrolidine analogs: an update. **Molecular Diversity**, v. 26, n. 5, p. 2915-2937, 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11030-022-10387-8>.

- 29 PAAL, C.. Synthese von Thiophen- und Pyrrolderivaten. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 18, n. 1, p. 367-371, 1885. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cber.18850180175>.
- 30 KNORR, Ludwig. Einwirkung des Diacetbernsteinsäureesters auf Ammoniak und primäre Aminbasen. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 18, n. 1, p. 299-311, 1885. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cber.18850180154>.
- 31 ALVI, Shakeel; HASAN, Ahmad; ALI, Rashid. The Paal–Knorr Pyrroles Synthesis: a green perspective. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 44, n. 5, p. 3558-3575, 2023. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10406638.2023.2225676>.
- 32 (a) ANASTAS, Paul T; WARNER, John Charles. Green chemistry: theory and practice. New York: Oxford, 1998. (b) VELEVA, Vesela R.; CUE, Berkeley W.; TODOROVA, Svetlana. Benchmarking Green Chemistry Adoption by the Global Pharmaceutical Supply Chain. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 6, n. 1, p. 2-14, 2017. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b02277>.
- 33 LENARDÃO, Eder João; FREITAG, Rogério Antônio; DABDOUB, Miguel J.; BATISTA, Antônio C. Ferreira; SILVEIRA, Claudio da Cruz. “GREEN CHEMISTRY”: Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 123-129, 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422003000100020>.
- 34 DUPONT, Jairton. Economia de átomos, engenharia molecular e catálise organometálica bifásica: conceitos moleculares para tecnologias limpas. **Química Nova**, v. 23, n. 6, p. 825-831, 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422000000600017>.
- 35 ROTH, Heinz D.. The Beginnings of Organic Photochemistry. **Angewandte Chemie International Edition In English**, v. 28, n. 9, p. 1193-1207, 1989. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.198911931>.
- 36 DOGUTAN, Dilek K.; NOCERA, Daniel G.. Artificial Photosynthesis at Efficiencies Greatly Exceeding That of Natural Photosynthesis. **Accounts Of Chemical Research**, v. 52, n. 11, p. 3143-3148, 2019. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00380>.
- 37 RIENTE, Paola; NOËL, Timothy. Application of metal oxide semiconductors in light-driven organic transformations. **Catalysis Science & Technology**, v. 9, n. 19, p. 5186-5232, 2019. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c9cy01170f>.

- 38 OELGEMÖLLER, Michael. Solar Photochemical Synthesis: from the beginnings of organic photochemistry to the solar manufacturing of commodity chemicals. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 17, p. 9664-9682, 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00720>.
- 39 YOON, Tehshik P.; ISCHAY, Michael A.; DU, Juana. Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis. **Nature Chemistry**, v. 2, n. 7, p. 527-532, 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nchem.687>.
- 40 SCHULTZ, Danielle M.; YOON, Tehshik P.. Solar Synthesis: prospects in visible light photocatalysis. **Science**, v. 343, n. 6174, p. 1239176-1239176, 2014. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1239176>.
- 41 SHAW, Megan H.; TWILTON, Jack; MACMILLAN, David W. C.. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 81, n. 16, p. 6898-6926, 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.6b01449>.
- 42 REISCHAUER, Susanne; PIEBER, Bartholomäus. Emerging concepts in photocatalytic organic synthesis. **iScience**, v. 24, n. 3, p. 102209, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.isci.2021.102209>.
- 43 CAPALDO, Luca; QUADRI, Lorenzo Lafayette; RAVELLI, Davide. Photocatalytic hydrogen atom transfer: the philosopher's stone for late-stage functionalization?. **Green Chemistry**, v. 22, n. 11, p. 3376-3396, 2020. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d0gc01035a>.
- 44 GROOT, Lisa H. M. de; ILIC, Aleksandra; SCHWARZ, Jesper; WÄRNMARK, Kenneth. Iron Photoredox Catalysis—Past, Present, and Future. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 145, n. 17, p. 9369-9388, 2023. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jacs.3c01000>.
- 45 (a) TWILTON, Jack; LE, Chi; ZHANG, Patricia; SHAW, Megan H.; EVANS, Ryan W.; MACMILLAN, David W. C.. The merger of transition metal and photocatalysis. **Nature Reviews Chemistry**, v. 1, n. 7, p. 0052-0052, 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41570-017-0052>. (b) EARLEY, J. D.; ZIELENIEWSKA, A.; RIPBERGER, H. H.; SHIN, N. Y.; LAZORSKI, M. S.; MAST, Z. J.; SAYRE, H. J.; MCCUSKER, J. K.; SCHOLLES, G. D.; KNOWLES, R. R.. Ion-pair reorganization regulates reactivity in photoredox catalysts. **Nature Chemistry**, v. 14, n. 7, p. 746-753, 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41557-022-00911-6>.

- 46 TEEGARDIN, Kip; DAY, Jon I.; CHAN, John; WEAVER, Jimmie. Advances in Photocatalysis: a microreview of visible light mediated ruthenium and iridium catalyzed organic transformations. **Organic Process Research & Development**, v. 20, n. 7, p. 1156-1163, 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00101>.
- 47 SÁNCHEZ, Manu; SABIO, Laura; GÁLVEZ, Natividad; CAPDEVILA, Mercè; DOMINGUEZ-VERA, Jose M.. Iron chemistry at the service of life. **Iubmb Life**, v. 69, n. 6, p. 382-388, 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/iub.1602>.
- 48 LIU, Yizhu; PERSSON, Petter; SUNDSTRÖM, Villy; WÄRNMARK, Kenneth. Fe N-Heterocyclic Carbene Complexes as Promising Photosensitizers. **Accounts Of Chemical Research**, v. 49, n. 8, p. 1477-1485, 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00186>.
- 49 (a) ILIC, Aleksandra; SCHWARZ, Jesper; JOHNSON, Catherine; GROOT, Lisa H. M. de; KAUFHOLD, Simon; LOMOTH, Reiner; WÄRNMARK, Kenneth. Photoredox catalysis via consecutive 2LMCT- and 3MLCT-excitation of an Fe(iii/ii)-N-heterocyclic carbene complex. **Chemical Science**, v. 13, n. 32, p. 9165-9175, 2022. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d2sc02122f>. (b) WENGER, Oliver S.. Is Iron the New Ruthenium? **Chemistry – A European Journal**, v. 25, n. 24, p. 6043-6052, 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201806148>. (c) CHÁBERA, Pavel; LINDH, Linnea; ROSEMAN, Nils W.; PRAKASH, Om; UHLIG, Jens; YARTSEV, Arkady; WÄRNMARK, Kenneth; SUNDSTRÖM, Villy; PERSSON, Petter. Photofunctionality of iron(III) N-heterocyclic carbenes and related d transition metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 426, p. 213517, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213517>.
- 50 LI, Sanliang; ZHU, Bo; LEE, Richmond; QIAO, Baokun; JIANG, Zhiyong. Visible light-induced selective aerobic oxidative transposition of vinyl halides using a tetrahalogenoferrate(iii) complex catalyst. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 3, p. 380-385, 2018. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c7qo00798a>.
- 51 ZHANG, Zongnan; ZHANG, Guoxiang; XIONG, Ni; XUE, Ting; ZHANG, Junjie; BAI, Lu; GUO, Qinyue; ZENG, Rong. Oxidative α -C–C Bond Cleavage of 2° and 3° Alcohols to Aromatic Acids with O₂ at Room Temperature via Iron Photocatalysis. **Organic Letters**, v. 23, n. 8, p. 2915-2920, 2021. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00556>.

- 52 ZHANG, Guoxiang; ZHANG, Zongnan; ZENG, Rong. Photoinduced FeCl₃-Catalyzed Alkyl Aromatics Oxidation toward Degradation of Polystyrene at Room Temperature†. **Chinese Journal Of Chemistry**, v. 39, n. 12, p. 3225-3230, 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cjoc.202100420>.
- 53 WU, Qiang; HU, Peng. Photoinduced C–O Bond Formation through C–C Bond Cleavage of Alcohols by Suppressing Alcohol Oxidation. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 366, n. 7, p. 1595-1605, 2024. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.202301437>.
- 54 SHI, Xinkang; GUO, Junmei; LIU, Jianping; YE, Mingde; XU, Qing. Unexpectedly Simple Synthesis of Benzazoles by tBuONa-Catalyzed Direct Aerobic Oxidative Cyclocondensation of o-Thio/Hydroxy/Aminoanilines with Alcohols under Air. **Chemistry – A European Journal**, v. 21, n. 28, p. 9988-9993, 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201501184>.
- 55 KALDHI, Dhananjaya; VODNALA, Nagaraju; GUJJARAPPA, Raghuram; NAYAK, Subhashree; RAVICHANDIRAN, V.; GUPTA, Sreya; HAZRA, Chinmoy K.; MALAKAR, Chandi C.. Organocatalytic oxidative synthesis of C2-functionalized benzoxazoles, naphthoxazoles, benzothiazoles and benzimidazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 60, n. 3, p. 223-229, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.12.017>.
- 56 BADHANI, Gaurav; JOSHI, Abhisek; ADIMURTHY, Subbarayappa. Ionic-Liquid-Catalyzed Synthesis of Imines, Benzimidazoles, Benzothiazoles, Quinoxalines and Quinolines through C–N, C–S, and C–C Bond Formation. **European Journal Of Organic Chemistry**, v. 2021, n. 48, p. 6705-6716, 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.202101135>.
- 57 LUO, Xianghao; TIAN, Anqi; REN, Zhilin; KONG, Hanhan; WANG, Long. Study on the Bimetallic Synergistic Effect of Cu/Al@SBA-15 Nanocomposite on Dehydrogenation Coupling Strategy. **Catalysis Letters**, v. 152, n. 12, p. 3704-3715, 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10562-022-03929-0>.
- 58 DEHBANIPOUR, Zahra; ZARNEGARYAN, Ali. Magnetic nanoparticles supported a palladium bis(benzothiazole) complex: a novel efficient and recyclable catalyst for the synthesis of benzimidazoles and benzothiazoles from benzyl alcohol. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 141, p. 109513, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.inoche.2022.109513>.
- 59 DAS, Sudipto; SAMANTA, Suvendu; MAJI, Swarup Kumar; SAMANTA, Partha Kumar; DUTTA, Amit Kumar; SRIVASTAVA, Divesh N.; ADHIKARY, Bibhutoh; BISWAS, Papu. Visible-light-driven synthesis of 2-substituted benzothiazoles using CdS

- nanosphere as heterogenous recyclable catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 9, p. 1090-1096, 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.12.044>.
- 60 SAMANTA, Suvendu; DAS, Sudipto; BISWAS, Papu. Photocatalysis by 3,6-Disubstituted-s-Tetrazine: visible-light driven metal-free green synthesis of 2-substituted benzimidazole and benzothiazole. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 78, n. 22, p. 11184-11193, 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo401445j>.
- 61 YE, Lin-Miao; CHEN, Jie; MAO, Peng; MAO, Zhi-Feng; ZHANG, Xue-Jing; YAN, Ming. Visible-light-promoted synthesis of benzothiazoles from 2-aminothiophenols and aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 9, p. 874-876, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.01.053>.
- 62 HWANG, Ho Seong; LEE, Sumin; HAN, Sung Su; MOON, Yu Kyung; YOU, Youngmin; CHO, Eun Jin. Benzothiazole Synthesis: mechanistic investigation of an in situ-generated photosensitizing disulfide. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 85, n. 18, p. 11835-11843, 2020. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.0c01598>.
- 63 WANG, Dengke; ALBERO, Josep; GARCÍA, Hermenegildo; LI, Zhaohui. Visible-light-induced tandem reaction of o -aminothiophenols and alcohols to benzothiazoles over Fe-based MOFs: influence of the structure elucidated by transient absorption spectroscopy. **Journal Of Catalysis**, v. 349, p. 156-162, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcat.2017.01.014>.
- 64 CHEN, Ruijuan; JALILI, Zahra; TAYEBEE, Reza. UV-visible light-induced photochemical synthesis of benzimidazoles by coomassie brilliant blue coated on W-ZnO@NH₂nanoparticles. **RSC Advances**, v. 11, n. 27, p. 16359-16375, 2021. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d0ra10843j>.
- 65 YAO, Xin-Rong; RAO, Cai-Hui; JIA, Meng-Ze; MIAO, Xiao-Li; ZHANG, Jie. Metal-Free Photocatalyst with Redox Center and Lewis Acid Site for Selective Synthesis of Mono- and Disubstituted Benzimidazoles via Alcohol and Aromatic Diamine Cross-Dehydrocoupling. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 11, n. 38, p. 14056-14067, 2023. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acssuschemeng.3c03348>.
- 66 PADILHA, Nathalia B.; PENTEADO, Filipe; SALOMÃO, Maria C.; LOPES, Eric F.; BETTANIN, Luana; HARTWIG, Daniela; JACOB, Raquel G.; LENARDÃO, Eder J.. Peroxide-mediated oxidative coupling of primary alcohols and disulfides: synthesis of

- 2-substituted benzothiazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 60, n. 24, p. 1587-1591, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.05.021>.
- 67 LU, Qichao; ZHAO, Lingyu; WU, Lingang; WANG, Xiangqian; SHEN, Guodong; HUANG, Xianqiang; DU, Mengcheng; MA, Delong. CuCl₂ or I₂/DMSO Catalyzed S-S Bond Cleaving/Cyclization Reactions to Synthesize 2-Arylbenzothiazoles via 2,2'-Disulfanediyl dianilines and Aromatic Aldehyde. **ChemistrySelect**, v. 7, n. 7, e202104081, 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/slct.202104081>.
- 68 MINAMI, Keisuke; MINAKAWA, Maki; UOZUMI, Yasuhiro. Preparation of Benzothiazoles and Heterocyclic Spiro Compounds Through Cu-catalyzed S-S Bond Cleavage and C-S Bond Formation. **Asian Journal Of Organic Chemistry**, v. 11, n. 9, e202200211, 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.202200211>.
- 69 ANANDARAJ, Pennamuthiriyar; RAMESH, Rengan; KAMATCHI, Thangavel Sathiya. N^NO hydrazone capped pincer type palladium complex catalysed construction of quinazolinones from alcohols. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 137, p. 109190, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.inoche.2021.109190>.
- 70 SARDAR, Bitan; JAMATIA, Ramen; SAMANTA, Arup; SRIMANI, Dipankar. Ru Doped Hydrotalcite Catalyzed Borrowing Hydrogen-Mediated N-Alkylation of Benzamides, Sulfonamides, and Dehydrogenative Synthesis of Quinazolinones. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 87, n. 9, p. 5556-5567, 2022. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.1c02913>.
- 71 E, Aswathi Ravindran N; YADAV, Maheepal; TAMIZH, Manoharan Muthu; BHUVANESH, Nattamai; SARKAR, Sunandan; KARVEMBU, Ramasamy. Solvent-Free Synthesis of Substituted Benzimidazoles and Quinazolinones via Acceptorless Dehydrogenative Coupling Using Ferrocene-Hydrazone-Based Ru(II)-p-cymene Catalysts. **Asian Journal Of Organic Chemistry**, v. 12, n. 3, e202200675, 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.202200675>.
- 72 P, Hima; TOMASINI, Michele; POATER, Albert; DEY, Raju. KOTBu Mediated Alcohol Dehydrogenation Strategy: synthesis of 2-aryl quinazolinones. **ChemistrySelect**, v. 9, n. 11, e202400468, 2024. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/slct.202400468>.
- 73 MONDAL, Sucheta; CHAKRABORTY, Subhajit; KHANRA, Subhankar; CHAKRABORTY, Santana; PAL, Shrestha; BRANDÃO, Paula; PAUL, Nanda D.. A Phosphine-Free Air-Stable Mn(II)-Catalyst for Sustainable Synthesis of Quinazolin-4(3H)-ones, Quinolines, and Quinoxalines in Water. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 89, n. 8, p. 5250-5265, 2024. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.3c02579>.

- ⁷⁴ HENARY, Maged; KANANDA, Carl; ROTOLO, Laura; SAVINO, Brian; OWENS, Eric A.; CRAVOTTO, Giancarlo. Benefits and applications of microwave-assisted synthesis of nitrogen containing heterocycles in medicinal chemistry. **RSC Advances**, v. 10, n. 24, p. 14170-14197, 2020. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d0ra01378a>.
- ⁷⁵ DUTTA, Bidyutjyoti; DUTTA, Nilakshi; DUTTA, Apurba; GOGOI, Montu; MEHRA, Sanjay; KUMAR, Arvind; DEORI, Kalyanjyoti; SARMA, Diganta. [DDQM][HSO₄]/TBHP as a Multifunctional Catalyst for the Metal Free Tandem Oxidative Synthesis of 2-Phenylquinazolin-4(3H)-ones. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 88, n. 20, p. 14748-14752, 2022. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.2c00908>.
- ⁷⁶ BRETT, Christopher M. A.; OLIVEIRA-BRETT, Ana Maria. Future tasks of electrochemical research. **Journal Of Solid State Electrochemistry**, v. 24, n. 9, p. 2051-2052, 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10008-020-04696-x>.
- ⁷⁷ WU, Bin; DUAN, Qixin; CHEN, Fengyuan; XU, Yingying; ZHANG, Qi; XU, Xiuzhi; LIN, Jin. One-pot electrochemical synthesis of quinazolinones by Fe(III)-catalyzed indirect anodic oxidation. **Tetrahedron**, v. 143, p. 133563, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2023.133563>.
- ⁷⁸ (a) GHARAT, Neha N.; RATHOD, Virendra K.. Ultrasound-assisted organic synthesis. **Green Sustainable Process For Chemical And Environmental Engineering And Science**, p. 1-41, 2020. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-819540-6.00001-2>. (b) BANERJEE, Bubun. Recent developments on ultrasound assisted catalyst-free organic synthesis. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 35, p. 1-14, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.09.023>.
- ⁷⁹ RAMARAO, Sidda; POTHIREDDY, Mohanreddy; VENKATESHWARLU, Rapolu; MOTURU, Krishna Murthy Vr.; SIDDAIAH, Vidavalur; KAPAVARAPU, Ravikumar; DANDELA, Rambabu; PAL, Manojit. A rapid construction of 4(3H)-quinazolinone and related ring under ultrasound irradiation: in silico/in vitro studies of compounds synthesized. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1273, p. 134280, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134280>.
- ⁸⁰ XIA, Qiangqiang; SHI, Zuodong; YUAN, Jiangpei; BIAN, Qilong; XU, Yuanqing; LIU, Baoying; HUANG, Yongwei; YANG, Xiaobo; XU, Hao. Visible-Light-Enabled Selective Oxidation of Primary Alcohols through Hydrogen-Atom Transfer and its Application in

the Synthesis of Quinazolinones. **Asian Journal Of Organic Chemistry**, v. 8, n. 10, p. 1933-1941, 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.201900491>.

- 81 ZHONG, Jian-Ji; TO, Wai-Pong; LIU, Yungen; LU, Wei; CHE, Chi-Ming. Efficient acceptorless photo-dehydrogenation of alcohols and N-heterocycles with binuclear platinum(ii) diphosphite complexes. **Chemical Science**, v. 10, n. 18, p. 4883-4889, 2019. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c8sc05600e>.
- 82 SARMA, Daisy; MAJUMDAR, Biju; DEORI, Barsha; JAIN, Siddarth; SARMA, Tridib K.. Photoinduced Enhanced Decomposition of TBHP: a convenient and greener pathway for aqueous domino synthesis of quinazolinones and quinoxalines. **ACS Omega**, v. 6, n. 18, p. 11902-11910, 2021. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.1c00211>.
- 83 XIE, Zongbo; LAN, Jin; ZHU, Haibo; LEI, Gaoyi; JIANG, Guofang; LE, Zhanggao. Visible light induced tandem reactions: an efficient one pot strategy for constructing quinazolinones using in-situ formed aldehydes under photocatalyst-free and room-temperature conditions. **Chinese Chemical Letters**, v. 32, n. 4, p. 1427-1431, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccllet.2020.09.059>.
- 84 PRASANTH, Kesavan; REDDY, Mandapati Bhargava; ANANDHAN, Ramasamy. Visible-Light-Induced Photocatalyst-Free Oxidative Cyclization of Primary Alcohols by Selectfluor via HAT Process: synthesis of quinazolinones and benzothiadiazines. **Asian Journal Of Organic Chemistry**, v. 11, n. 1, e202100590, 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.202100590>.
- 85 CHEN, Taiping; YANG, Huan; LI, Shuangjun; XIE, Jiangping; WEI, Lingyu; YANG, Li. One pot facile visible-light promoted synthesis of quinazolinones via Csp³-H oxidation in aqueous media. **Tetrahedron Letters**, v. 131, p. 154788, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154788>.
- 86 YAO, Xin-Rong; JIA, Meng-Ze; MIAO, Xiao-Li; CHEN, Yun-Rui; PAN, Jia-Qi; ZHANG, Jie. One-pot Tandem Synthesis and Spontaneous Product Separation of N-heterocycles based on Bifunctional Small-molecule Photocatalyst. **ChemSusChem**, v. 17, n. 7, e202301495, 2024. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cssc.202301495>.
- 87 WANG, Mingchun; REN, Jiyuan; XIAO, Qi; SONG, Ao; YU, Shengsheng; WANG, Rongzhou; XING, Lingbao. Photocatalytic One-Pot Synthesis of Quinazolinone Under Ambient Conditions. **Catalysis Letters**, v. 153, n. 12, p. 3771-3782, 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10562-022-04266-y>.

- 88 DIETZ, Emma M.. Chlorophyll and hemoglobin—Two natural pyrrole pigments. **Journal Of Chemical Education**, v. 12, n. 5, p. 208, 1935. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ed012p208>.
- 89 MARKLE, H. V.; GREENWAY, D. C.. Cobalamin. **Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences**, v. 33, n. 4, p. 247-356, 1996. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10408369609081009>.
- 90 CHOU, Shang-Shing P; YEH, Yu-Hsin. Synthesis of novel sulfonyl-substituted pyrrole chromophores for second-order nonlinear optics. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 7, p. 1309-1311, 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)02232-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039(00)02232-2).
- 91 D'SILVA, Claudius; WALKER, Deborah A.. Acid–Base Catalysis in the Synthesis of Arylmethylene and Alkylmethine Pyrroles. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 63, n. 19, p. 6715-6718, 1998. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo971365d>.
- 92 REYNOLDS, John R.; POROPATIC, Paul A.; TOYOOKA, Rita L.. Electrochemical copolymerization of pyrrole with N-substituted pyrroles. Effect of composition on electrical conductivity. **Macromolecules**, v. 20, n. 5, p. 958-961, 1987. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ma00171a011>.
- 93 WIERZBICKI, Anthony s. Atorvastatin. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, v. 2, n. 5, p. 819-830, 2001. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2.5.819>.
- 94 CHOW, Laura Q.M.; ECKHARDT, S. Gail. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. **Journal Of Clinical Oncology**, v. 25, n. 7, p. 884-896, 2007. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.06.3602>.
- 95 BUCKLEY, Micaela M.-T.; BROGDEN, Rex N.. Ketorolac. **Drugs**, v. 39, n. 1, p. 86-109, 1990. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199039010-00008>.
- 96 PAAL, C.. Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetonylacetessigesters. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 17, n. 2, p. 2756-2767, 1884. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cber.188401702228>.
- 97 KNORR, Ludwig. Synthese von Furfuranderivaten aus dem Diacetbernsteinsäureester. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 17, n. 2, p. 2863-2870, 1884. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cber.188401702254>.
- 98 BALAKRISHNA, Avula; AGUIAR, António; SOBRAL, Pedro J. M.; WANI, Mohmmad Younus; SILVA, Joana Almeida e; SOBRAL, Abilio J. F. N.. Paal–Knorr synthesis of pyrroles: from conventional to green synthesis. **Catalysis Reviews**, v. 61, n. 1, p. 84-110, 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01614940.2018.1529932>.

- 99 BROADBENT, H. Smith; BURNHAM, Weldon S.; OLSEN, Richard K.; SHEELEY, Richard M.. Sterically-crowded pyrroles. **Journal Of Heterocyclic Chemistry**, v. 5, n. 6, p. 757-767, 1968. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570050604>.
- 100 AMARNATH, Venkataraman; ANTHONY, Douglas C.; AMARNATH, Kalyani; VALENTINE, William M.; WETTERAU, Lawrence A.; GRAHAM, Doyle G.. Intermediates in the Paal-Knorr synthesis of pyrroles. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 56, n. 24, p. 6924-6931, 1991. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo00024a040>.
- 101 MOTHANA, Belquis; BOYD, Russell J.. A density functional theory study of the mechanism of the Paal-Knorr pyrrole synthesis. **Journal Of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 811, n. 1-3, p. 97-107, 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.theochem.2006.11.034>.
- 102 ABBAT, Sheenu; DHAKED, Devendra; ARFEEN, Minhajul; BHARATAM, Prasad V.. Mechanism of the Paal-Knorr reaction: the importance of water mediated hemialcohol pathway. **RSC Advances**, v. 5, n. 107, p. 88353-8836, 2015. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c5ra16246g>.
- 103 NGUYEN, Hai Truong; LE, Ngoc-Phuong Thi; CHAU, Duy-Khiem Nguyen; TRAN, Phuong Hoang. New nano-Fe₃O₄-supported Lewis acidic ionic liquid as a highly effective and recyclable catalyst for the preparation of benzoxanthenes and pyrroles under solvent-free sonication. **RSC Advances**, v. 8, n. 62, p. 35681-35688, 2018. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c8ra04893b>.
- 104 ZHANG, Zhan-Hui; LI, Jian-Jiong; LI, Tong-Shan. Ultrasound-assisted synthesis of pyrroles catalyzed by zirconium chloride under solvent-free conditions. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 15, n. 5, p. 673-676, 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2008.02.008>.
- 105 AKBAŞLAR, Dilek; DEMIRKOL, Onur; GIRAY, Sultan. Paal-Knorr Pyrrole Synthesis in Water. **Synthetic Communications**, v. 44, n. 9, p. 1323-1332, 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2013.857691>.
- 106 SHEIKH, Anis Ahmed; ASIF, Mohamad; KASIM, Sayyad Sultan. Lemon Juice Catalyzed Synthesis of N-substituted Pyrrole by Paal-Knorr Reaction. **International Journal Of Scientific Research In Science, Engineering And Technology**, Maharashtra, India, v. 4, n. 10, p. 175-180, 2018. <https://doi.org/10.32628/18410IJSRSET>.
- 107 AGHAPOOR, Kioumars; MOHSENZADEH, Farshid; DARABI, Hossein Reza; RASTGAR, Saeed. Microwave-induced calcium(II) chloride-catalyzed Paal-Knorr

- pyrrole synthesis: a safe, expeditious, and sustainable protocol. **Research On Chemical Intermediates**, v. 44, n. 7, p. 4063-4072, 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11164-018-3355-7>.
- ¹⁰⁸ MOHSENZADEH, Farshid; DARABI, Hossein Reza; ALIVAND, Mahsa; AGHAPOOR, Kioumars; BALAVAR, Yadollah. Naturally occurring organic acids for organocatalytic synthesis of pyrroles via Paal–Knorr reaction. **Research On Chemical Intermediates**, v. 46, n. 12, p. 5255-5262, 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11164-020-04260-2>.
- ¹⁰⁹ BONYASI, Fahimeh; HEKMATI, Malak; VEISI, Hojat. Preparation of core/shell nanostructure Fe₃O₄@PEG400-SO₃H as heterogeneous and magnetically recyclable nanocatalyst for one-pot synthesis of substituted pyrroles by Paal-Knorr reaction at room temperature. **Journal Of Colloid And Interface Science**, v. 496, p. 177-187, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2017.02.023>.
- ¹¹⁰ CHEN, Jiuxi; WU, Huayue; ZHENG, Zhiguo; JIN, Can; ZHANG, Xingxian; SU, Wei. An approach to the Paal–Knorr pyrroles synthesis catalyzed by Sc(OTf)₃ under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 30, p. 5383-5387, 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.05.085>.
- ¹¹¹ LI, Daqing; ZANG, Hongjun; WU, Changchun; YU, Nianqin. 1-Methylimidazolium hydrogen sulfate catalyzed convenient synthesis of 2,5-dimethyl-N-substituted pyrroles under ultrasonic irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 20, n. 5, p. 1144-1148, 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2013.01.019>.
- ¹¹² SHOKRI, Fatemeh; BEHBAHANI, Farahnaz K.. Synthesis of Fe₃O₄@L-proline@SO₃H as a novel and reusable acidic magnetic nanocatalyst and its application for the synthesis of N-substituted pyrroles at room temperature under ultrasonic irradiation and without solvent. **Inorganic And Nano-Metal Chemistry**, v. 52, n. 8, p. 1143-1152, 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/24701556.2021.1963278>.
- ¹¹³ AKELIS, Liudvikas; ROUSSEAU, Jolanta; JUSKENAS, Robertas; DODONOVA, Jelena; ROUSSEAU, Cyril; MENUUEL, Stéphane; PREVOST, Dominique; TUMKEVIČIUS, Sigita; MONFLIER, Eric; HAPIOT, Frédéric. Greener Paal–Knorr Pyrrole Synthesis by Mechanical Activation. **European Journal Of Organic Chemistry**, v. 2016, n. 1, p. 31-35, 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201501223>.
- ¹¹⁴ GRAEBIN, Cedric S.; RIBEIRO, Felipe V.; ROGÉRIO, Kamilla R.; KÜMMERLE, Arthur E.. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Bioactive Compounds: a

- review. **Current Organic Synthesis**, v. 16, n. 6, p. 855-899, 2019. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1570179416666190718153703>.
- 115 ZHU, Jieping. Recent Developments in the Isonitrile-Based Multicomponent Synthesis of Heterocycles. **European Journal Of Organic Chemistry**, v. 2003, n. 7, p. 1133-1144, 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200390167>.
- 116 BIGGS-HOUCK, James E.; YOUNAI, Ashkaan; SHAW, Jared T. Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis. **Current Opinion In Chemical Biology**, v. 14, n. 3, p. 371-382, 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.03.003>.
- 117 (a) ZARGANES-TZITZIKAS, Tryfon; DÖMLING, Alexander. Modern multicomponent reactions for better drug syntheses. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 1, n. 7, p. 834-837, 2014. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c4qo00088a>.
(b) DÖMLING, Alexander; WANG, Wei; WANG, Kan. Chemistry and Biology Of Multicomponent Reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 6, p. 3083-3135, 2012. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/cr100233r>.
- 118 (a) STRECKER, Adolph. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper;. **Justus Liebigs Annalen Der Chemie**, v. 75, n. 1, p. 27-45, 1850. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jlac.18500750103>. (b) BATALLA, Pedro N.. Recent Advances in Multicomponent Reactions: a perspective between the years of 2008 and 2011. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 1, p. 13-45, mar. 2012. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20120003>.
- 119 PEGLOW, Thiago J.; COSTA, Gabriel P. da; DUARTE, Luis Fernando B.; SILVA, Márcio S.; BARCELLOS, Thiago; PERIN, Gelson; ALVES, Diego. Ultrasound-Promoted One-Pot Synthesis of Mono- or Bis-Substituted Organylselanyl Pyrroles. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 84, n. 9, p. 5471-5482, 2019. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.9b00405>.
- 120 PATRA, Subrata; MOSIAGIN, Ivan; KATAYEV, Dmitry; GIRI, Rahul. Organic Nitrating Reagents. **Synthesis**, v. 54, n. 15, p. 3432-3472, 2022. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1719905>.
- 121 OXLEY, Jimmie C.. The Chemistry of Explosives. In: ZUKAS, Jonas, A. and WALTERS, William, P. Explosive Effects And Applications, Springer New York. 1998. p. 137-172. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4612-0589-0_5.
- 122 HALEEM, Abdul; SHAFIQ, Anum; CHEN, Sheng-Qi; NAZAR, Mudassir. A Comprehensive Review on Adsorption, Photocatalytic and Chemical Degradation of

Dyes and Nitro-Compounds over Different Kinds of Porous and Composite Materials. **Molecules**, v. 28, n. 3, p. 1081, 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28031081>.

- 123 (a) ARI, Marzie Mahdizade; DASHTBIN, Shirin; GHASEMI, Fatemeh; SHAHROODIAN, Soheila; KIANI, Parisa; BAFANDEH, Elnaz; DARBANDI, Talieh; GHANAVATI, Roya; DARBANDI, Atieh. Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, v. 13, p. 1148603, 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1148603>.
- 124 CSUK, René; HELLER, Lucie; SIEWERT, Bianka; GUTNOV, Andrey; SEIDELMANN, Oliver; WENDISCH, Volkmar. β -Nitro substituted carboxylic acids and their cytotoxicity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 16, p. 4011-4013, 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.021>.
- 125 LANCIANESI, Stefano; PALMIERI, Alessandro; PETRINI, Marino. Synthetic Approaches to 3-(2-Nitroalkyl) Indoles and Their Use to Access Tryptamines and Related Bioactive Compounds. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 14, p. 7108-7149, 2014. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/cr400676v>.
- 126 MEYER, V. and STUBER, O. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 5, p. 203–205, 1872.
- 127 KORNBLUM, Nathan; TAUB, Bernard; UNGNADE, Herbert E.. The Reaction of Silver Nitrite with Primary Alkyl Halides^{1,2}. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 76, n. 12, p. 3209-3211, 1954. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja01641a029>.
- 128 BALLINI, Roberto; PALMIERI, Alessandro. Synthetic Procedures for the Preparation of Nitroalkanes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 360, n. 12, p. 2240-2266, 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201800163>.
- 129 NISHIWAKI, Yoshiki; SAKAGUCHI, Satoshi; ISHII, Yasutaka. An Efficient Nitration of Light Alkanes and the Alkyl Side-Chain of Aromatic Compounds with Nitrogen Dioxide and Nitric Acid Catalyzed by N-Hydroxyphthalimide. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 67, n. 16, p. 5663-5668, 2002. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo025632d>.
- 130 (a) COX, Eric D.; DIAZ-ARAUZO, Hernando; HUANG, Qi; REDDY, Mundla S.; MA, Chunrong; HARRIS, Brad; MCKERNAN, Ruth; SKOLNICK, Phil; COOK, James M.. Synthesis and Evaluation of Analogues of the Partial Agonist 6-(Propyloxy)-4-(methoxymethyl)- β -carboline-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (6-PBC) and the Full

Agonist 6-(Benzyloxy)-4-(methoxymethyl)- β - carboline-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (Zk 93423) at Wild Type and Recombinant GABAA Receptors. **Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 14, p. 2537-2552, 1998. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jm970460b>. (b) MORI, Keiji; WAKAZAWA, Manari; AKIYAMA, Takahiko. Stereoselective construction of all-carbon quaternary center by means of chiral phosphoric acid: highly enantioselective friedel-crafts reaction of indoles with β,β -disubstituted nitroalkenes. **Chemical Science**, v. 5, n. 5, p. 1799-1803, 2014. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c3sc53542h>. (c) HERRERA, Raquel P.; SGARZANI, Valentina; BERNARDI, Luca; RICCI, Alfredo. Catalytic Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes by Using a Simple Thiourea Organocatalyst. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 40, p. 6576-6579, 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200500227>.

- 131 (a) WALVOORD, Ryan R.; BERRITT, Simon; KOZLOWSKI, Marisa C.. Palladium-Catalyzed Nitromethylation of Aryl Halides: an orthogonal formylation equivalent. **Organic Letters**, v. 14, n. 16, p. 4086-4089, 2012. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ol301713j>. (b) PADILLA-SALINAS, Rosaura; WALVOORD, Ryan R.; TCYRULNIKOV, Sergei; KOZLOWSKI, Marisa C.. Nitroethylation of Vinyl Triflates and Bromides. **Organic Letters**, v. 15, n. 15, p. 3966-3969, 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ol401747u>.
- 132 (a) MILHAZES, Nuno; CALHEIROS, Rita; MARQUES, M. Paula M.; GARRIDO, Jorge; CORDEIRO, M. Natália D.s.; RODRIGUES, Cátia; QUINTEIRA, Sandra; NOVAIS, Carla; PEIXE, Luísa; BORGES, Fernanda. β -Nitrostyrene derivatives as potential antibacterial agents: a structure-property-activity relationship study. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 12, p. 4078-4088, 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2006.02.006>. (b) AZARIFAR, Davood; SHEIKH, Davood. $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$: an efficient, ecofriendly, and recyclable catalyst for ultrasound-accelerated, one-pot, solvent-free synthesis of 8-aryl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-6-(5H)-one and 4-aryl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one derivatives. **Synthetic Communications**, v. 43, n. 18, p. 2517-2526, 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2012.718026>.
- 133 ROSTAMI, Hedieh; SHIRI, Lotfi. Application of β -Nitrostyrene in Multicomponent Reactions for the Synthesis of Pyrrole Derivatives. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 36, p. 11197-11220, 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/slct.202002563>.

- 134 GONZÁLEZ-OLVERA, R.; VERGARA-ARENAS, B. I.; NEGRÓN-SILVA, G. E.; ANGELES-BELTRÁN, D.; LOMAS-ROMERO, L.; GUTIÉRREZ-CARRILLO, A.; LARA, V. H.; MORALES-SERNA, J. A.. Synthesis of β -nitrostyrenes in the presence of sulfated zirconia and secondary amines. **RSC Advances**, v. 5, n. 120, p. 99188-99192, 2015. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c5ra17168g>.
- 135 ARAI, Takayoshi; WASAI, Makiko; YOKOYAMA, Naota. Easy Access to Fully Functionalized Chiral Tetrahydro- β -Carboline Alkaloids. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 76, n. 8, p. 2909-2912, 2011. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo1025833>.
- 136 (a) GAVIN, Declan P.; STEPHENS, John C.. Organocatalytic enantioselective Michael addition of β -diketones to β -nitrostyrene: the first michael addition of dipivaloylmethane to an activated olefin.. **Arkivoc**, v. 2011, n. 9, p. 407-421, 2011. ARKAT USA, Inc.. <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0012.930>. (b) KOTRUSZ, Peter; TOMA, Stefan; SCHMALZ, Hans-Günther; ADLER, Andreas. Michael Additions of Aldehydes and Ketones to β -Nitrostyrenes in an Ionic Liquid. **European Journal Of Organic Chemistry**, v. 2004, n. 7, p. 1577-1583, 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200300648>.
- 137 (a) MAKANYIRE, Terence; JHA, Animesh; SUTCLIFFE, Stephen. Kinetics of hydrochloric acid leaching of niobium from TiO₂ residues. **International Journal Of Mineral Processing**, v. 157, p. 1-6, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.minpro.2016.09.001>. (b) ALLAIN, E.; KANARI, N.; DIOT, F.; YVON, J.. Development of a process for the concentration of the strategic tantalum and niobium oxides from tin slags. **Minerals Engineering**, v. 134, p. 97-103, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mineng.2019.01.029>.
- 138 MONTE, Pamella M.; SILVA, Anna Paula P. M. da; FORTES, Lorena; BARROS, José C.; SILVA, Tiago L. da. Niobium Catalysts Beyond Pentachloride. **Revista Virtual de Química**, v. 13, n. 6, p. 1391-1403, 2021. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20210082>.
- 139 NOWAK, Izabela; ZIOLEK, Maria. Niobium Compounds: π preparation, characterization, and application in heterogeneous catalysis. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 12, p. 3603-3624, 1999. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/cr9800208>.
- 140 SHIKIKA, A.; SETHURAJAN, M.; MUVUNDJA, F.; MUGUMAODERHA, M.C.; GAYDARDZHIEV, St.. A review on extractive metallurgy of tantalum and

niobium. **Hydrometallurgy**, v. 198, p. 105496, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hydromet.2020.105496>.

- ¹⁴¹ (a) FORTES, Lorena; MONTE, Pamella M.; SILVA, Anna Paula P. M. da; BARROS, José C.; SILVA, Tiago L. da. Ammonium Niobium Oxalate (ANO). **SynOpen**, v. 05, n. 03, p. 252-254, 2021. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1592-3655>. (b) BRUZIQUESI, Carlos; BALENA, Jose; PEREIRA, Márcio; SILVA, Adilson; OLIVEIRA, Luiz. NIÓBIO: um elemento químico estratégico para o brasil. **Química Nova**, v. 42, n. 10, p. 1184-1188, 2019. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170442>
- ¹⁴² MENDES, Samuel R.; THUROW, Samuel; PENTEADO, Filipe; SILVA, Maitê S. da; GARIANI, Rogério A.; PERIN, Gelson; LENARDÃO, Eder J.. Synthesis of bis(indolyl)methanes using ammonium niobium oxalate (ANO) as an efficient and recyclable catalyst. **Green Chemistry**, v. 17, n. 8, p. 4334-4339, 2015. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c5gc00932d>.
- ¹⁴³ PENTEADO, Filipe; VIEIRA, Marcelo M.; PERIN, Gelson; ALVES, Diego; JACOB, Raquel G.; SANTI, Claudio; LENARDÃO, Eder J.. Niobium-promoted reaction of α -phenylglyoxylic acid with ortho-functionalized anilines: synthesis of 2-arylbenzothiazoles and 3-aryl-2h-benzo[b][1,4]benzoxazin-2-ones. **Green Chemistry**, v. 18, n. 24, p. 6675-6680, 2016. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c6gc02495e>.
- ¹⁴⁴ EBERSOL, Camila; ROCHA, Nicole; PENTEADO, Filipe; SILVA, Márcio S.; HARTWIG, Daniela; LENARDÃO, Eder J.; JACOB, Raquel G.. A niobium-catalyzed coupling reaction of α -keto acids with ortho-phenylenediamines: synthesis of 3-arylquinoxalin-2(1h)-ones. **Green Chemistry**, v. 21, n. 22, p. 6154-6160, 2019. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c9gc02662b>.
- ¹⁴⁵ DEEPAK, Rajasekharan Jayakumari; SATHISHKUMAR, Pushpanathan N.; KARVEMBU, Ramasamy. Friedel–Crafts alkylation of indoles with β -nitroalkenes using ammonium niobium oxalate as a recyclable catalyst. **New Journal Of Chemistry**, v. 46, n. 48, p. 23305-23311, 2022. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d2nj04542g>.
- ¹⁴⁶ DAPPER, Luiz H.; MENA, Viviane T.; RAMBO, Mateus W.; SANTOS, Felipe B.; PINEDA, Nahum R.; IGLESIAS, Bernardo A.; PIQUINI, Paulo C.; SILVA, Márcio S.; LENARDÃO, Eder J.; PENTEADO, Filipe. TBA(FeCl₃Br) Complex as a Photocatalyst in the Csp³–H Bond Activation in Alcohols for the Synthesis of N-Based Heterocycles. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 12, n. 27, p. 10276-

- 10285, 2024. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acssuschemeng.4c03149>.
- 147 DAPPER, Luiz H.; ROSA, Kethelyn M. da; MENA, Viviane T.; SOUZA, Rodrigo O. M. A. de; SILVA, Felipe L. N. da; ANJOS, Thiago; PENTEADO, Filipe; LENARDÃO, Eder J.. Ammonium niobium oxalate (ANO) as an efficient catalyst in the Paal–Knorr synthesis of N-substituted pyrroles. **RSC Sustainability**, v. 2, n. 2, p. 521-527, 2024. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d3su00395g>.
- 148 GAUSSIAN, Inc. *Gaussian 09*. Revision C. FRISCH, M. J. et al. Wallingford, CT: Gaussian, Inc., 2009. Disponível em: <https://www.gaussian.com/g09.htm>.
- 149 (a) ENTHALER, Stephan; JUNGE, Kathrin; BELLER, Matthias. Sustainable Metal Catalysis with Iron: from rust to a rising star?. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 18, p. 3317-3321, 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200800012>. (b) BOLM, Carsten. A new iron age. **Nature Chemistry**, v. 1, n. 5, p. 420-420, 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nchem.315>. (c) SHANG, Rui; ILIES, Laurean; NAKAMURA, Eiichi. Iron-Catalyzed C–H Bond Activation. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 13, p. 9086-9139, 2017. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00772>. (d) RANA, Sujoy; BISWAS, Jyoti Prasad; PAUL, Sabarni; PAIK, Aniruddha; MAITI, Debabrata. Organic synthesis with the most abundant transition metal–iron: from rust to multitasking catalysts. **Chemical Society Reviews**, v. 50, n. 1, p. 243-472, 2021. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d0cs00688b>. (e) ZHOU, Wen-Jun; WU, Xu-Dong; MIAO, Meng; WANG, Zhe-Hao; CHEN, Liang; SHAN, Si-Yi; CAO, Guang-Mei; YU, Da-Gang. Light Runs Across Iron Catalysts in Organic Transformations. **Chemistry – A European Journal**, v. 26, n. 66, p. 15052-15064, 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.202000508>. (f) YIN, Changzhen; WANG, Miao; CAI, Zhenxi; YUAN, Bojun; HU, Peng. Visible-Light-Induced Iron Group Metal Catalysis: recent developments in organic synthesis. **Synthesis**, v. 54, n. 22, p. 4864-4882, 2022. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1921-0698>. (g) STAHL, Jessica; KÖNIG, Burkhard. A survey of the iron ligand-to-metal charge transfer chemistry in water. **Green Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 3058-3071, 2024. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d3gc04595a>.
- 150 TAYLOR, Connor J.; POMBERGER, Alexander; FELTON, Kobi C.; GRAINGER, Rachel; BARECKA, Magda; CHAMBERLAIN, Thomas W.; BOURNE, Richard A.; JOHNSON, Christopher N.; LAPKIN, Alexei A.. A Brief Introduction to Chemical

Reaction Optimization. **Chemical Reviews**, v. 123, n. 6, p. 3089-3126, 2023. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00798>.

- 151 (a) GILMAN, James; WALLS, Laura; BANDIERA, Lucia; MENOLASCINA, Filippo. Statistical Design of Experiments for Synthetic Biology. **ACS Synthetic Biology**, v. 10, n. 1, p. 1-18, 2021. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acssynbio.0c00385>. (b) HECHT, Elizabeth S.; OBERG, Ann L.; MUDDIMAN, David C.. Optimizing Mass Spectrometry Analyses: a tailored review on the utility of design of experiments. **Journal Of The American Society For Mass Spectrometry**, v. 27, n. 5, p. 767-785, 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1007/s13361-016-1344-x>. (c) CAO, Bing; ADUTWUM, Lawrence A.; OLIYNYK, Anton O.; LUBER, Erik J.; OLSEN, Brian C.; MAR, Arthur; BURIAK, Jillian M.. How To Optimize Materials and Devices via Design of Experiments and Machine Learning: demonstration using organic photovoltaics. **ACS Nano**, v. 12, n. 8, p. 7434-7444, 2018. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.8b04726>. (d) MURRAY, Paul M.; BELLANY, Fiona; BENHAMOU, Laure; BUČAR, Dejan-Krešimir; TABOR, Alethea B.; SHEPPARD, Tom D.. The application of design of experiments (DoE) reaction optimisation and solvent selection in the development of new synthetic chemistry. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 8, p. 2373-2384, 2016. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c5ob01892g>.
- 152 (a) NUNN, Christopher; DIPIETRO, Andrew; HODNETT, Neil; SUN, Pu; WELLS, Kenneth M.. High-Throughput Automated Design of Experiment (DoE) and Kinetic Modeling to Aid in Process Development of an API. **Organic Process Research & Development**, v. 22, n. 1, p. 54-61, 2017. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00295>. (b) WEISSMAN, Steven A.; ANDERSON, Neal G.. Design of Experiments (DoE) and Process Optimization. A Review of Recent Publications. **Organic Process Research & Development**, v. 19, n. 11, p. 1605-1633, 2014. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/op500169m>.
- 153 (a) LAWRENCE, Stephen A. Amines: Synthesis, Properties and Applications. Cambridge: Cambridge University Press, 2004, 371 p. (b) ANSARI, Sara; SHARIATI, Shahab. Recent Advances in Catalytic Systems for the Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitrile Compounds to Amines. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 27, 2024. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/0113862073284975240324091848>.

- 154 ORLANDI, Manuel; BRENNAN, Davide; HARMS, Reentje; JOST, Sonja; BENAGLIA, Maurizio. Recent Developments in the Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitro Compounds to Amines. **Organic Process Research & Development**, v. 22, n. 4, p. 430-445, 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00205>.
- 155 OSBY, John O.; GANEM, Bruce. Rapid and efficient reduction of aliphatic nitro compounds to amines. **Tetrahedron Letters**, v. 26, n. 52, p. 6413-6416, 1985. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)99014-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039(00)99014-2).
- 156 ALDOSHIN, Alexander S.; TABOLIN, Andrey A.; IOFFE, Sema L.; NENAJDENKO, Valentine G.. Green, Catalyst-Free Reaction of Indoles with β -Fluoro- β -nitrostyrenes in Water. **European Journal Of Organic Chemistry**, v. 2018, n. 27-28, p. 3816-3825, 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201800385>.
- 157 LEEN, Volker; AUWERAER, Mark van Der; BOENS, Noël; DEHAEN, Wim. Vicarious Nucleophilic Substitution of α -Hydrogen of BODIPY and Its Extension to Direct Ethenylation. **Organic Letters**, v. 13, n. 6, p. 1470-1473, 2011. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ol200148u>.
- 158 CHOI, Isaac; MÜLLER, Valentin; LOLE, Gaurav; KÖHLER, Robert; KARIUS, Volker; VIÖL, Wolfgang; JOOSS, Christian; ACKERMANN, Lutz. Photoinduced Heterogeneous C–H Arylation by a Reusable Hybrid Copper Catalyst. **Chemistry – A European Journal**, v. 26, n. 16, p. 3509-3514, 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.202000192>.
- 159 LIU, Li; TAN, Chen; FAN, Rong; WANG, Zihan; DU, Hongguang; XU, Kun; TAN, Jiajing. I₂/TBHP-Mediated tandem cyclization and oxidation reaction: facile access to 2-substituted thiazoles and benzothiazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 252-256, 2019. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c8ob02826e>.
- 160 BAHRAMI, Kiumars; BAKHTIARIAN, Mohsen. Mesoporous Titania-Alumina Mixed Oxide: a heterogeneous nanocatalyst for the synthesis of 2-substituted benzimidazoles, benzothiazoles and benzoxazoles. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 39, p. 10875-10880, 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/slct.201801782>.
- 161 LI, Zhongwen; DONG, Jianyu; CHEN, Xiuling; LI, Qiang; ZHOU, Yongbo; YIN, Shuang-Feng. Metal- and Oxidant-Free Synthesis of Quinazolinones from β -Ketoesters with o-Aminobenzamides via Phosphorous Acid-Catalyzed Cyclocondensation and Selective C–C Bond Cleavage. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 80, n. 19, p. 9392-9400, 2015. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.5b00937>.

- 162 GHOSH, Arindam; GATTU, Radhakrishna; KHAN, Abu T.. Synthesis of Benzothiazoles via Condensation Reaction of 2-Aminothiophenols and β -Oxodithioesters Using a Combination of PTSA and CuI as Catalyst. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 48, p. 13773-13776, 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/slct.201803403>.
- 163 GUO, X. H.; WU, H. L.; GAN, H. F.. Synthesis of 2-Arylbenzoselenazoles by Sulfur-Mediated Cyclization of Bis(2-aminophenyl) Diselenide and Benzyl Chlorides. **Russian Journal Of Organic Chemistry**, v. 59, n. 4, p. 704-711, 2023. Pleiades Publishing Ltd. <http://dx.doi.org/10.1134/s1070428023040206>
- 164 SU, Tao; XIE, Shishun; LI, Bifu; YAN, Jun; HUANG, Ling; LI, Xingshu. Copper-Catalyzed Three-Component One-Pot Synthesis of Substituted 2-Aryl-1,3-benzoselenazoles. **Synlett**, v. 26, n. 02, p. 215-220, 2014. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1378934>.
- 165 JI, Mengmeng; ZHANG, Weiya; ZHAO, Hongbo; GU, Yuying; CHU, Wenyi. Electrochemical C–H Arylation of Quinazolinone with Aryl Tetrafluoroborate Diazonium Salts in Aqueous Solution of Ionic Liquids. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 11, n. 37, p. 13798-13804, 2023. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acssuschemeng.3c04247>.
- 166 PARUA, Seuli; DAS, Siuli; SIKARI, Rina; SINHA, Suman; PAUL, Nanda D.. One-Pot Cascade Synthesis of Quinazolin-4(3H)-ones via Nickel-Catalyzed Dehydrogenative Coupling of o-Aminobenzamides with Alcohols. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 82, n. 14, p. 7165-7175, 2017. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.7b00643>.
- 167 LEE, Hyunseung; KIM, Byeong Hyo. Indium-mediated one-pot pyrrole synthesis from nitrobenzenes and 1,4-diketones. **Tetrahedron**, v. 69, n. 32, p. 6698-6708, 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.05.113>.
- 168 ZHENG, Hui; SHI, Qiaoyue; DU, Kui; MEI, Yijia; ZHANG, Pengfei. A novel enzyme-catalyzed synthesis of N-substituted pyrrole derivatives. **Molecular Diversity**, v. 17, n. 2, p. 245-250, 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11030-013-9426-1>.
- 169 PATIL, Rani N.; KUMAR, A. Vijay. Biomimetic Clauson-Kass and Paal-Knorr Pyrrole Synthesis Using β -Cyclodextrin-SO₃H under Aqueous and Neat Conditions - Application to Formal Synthesis of Polygonatine†. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 34, p. 9812-9818, 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/slct.201801559>.
- 170 ZHANG, Lei; XIANG, Shao-Hua; WANG, Jun; XIAO, Jian; WANG, Jun-Qi; TAN, Bin. Phosphoric acid-catalyzed atroposelective construction of axially chiral

-
- arylpyrroles. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 566, 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-08447-z>.
- ¹⁷¹ LIU, Yang; HU, Yu Lin. Novel and highly efficient preparation of pyrroles using supported ionic liquid ILCF3SO3@SiO2 as a heterogeneous catalyst. **Journal Of The Iranian Chemical Society**, v. 15, n. 5, p. 1033-1040, 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13738-018-1300-8>.
- ¹⁷² AGHAPOOR, Kioumars; MOHSENZADEH, Farshid; DARABI, Hossein Reza; RASTGAR, Saeed. Microwave-induced calcium(II) chloride-catalyzed Paal–Knorr pyrrole synthesis: a safe, expeditious, and sustainable protocol. **Research On Chemical Intermediates**, v. 44, n. 7, p. 4063-4072, 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11164-018-3355-7>.
- ¹⁷³ MAHMOUDI, Hajar; JAFARI, Abbas Ali. Facial Preparation of Sulfonic Acid-Functionalized Magnetite-Coated Maghemite as a Magnetically Separable Catalyst for Pyrrole Synthesis. **ChemCatChem**, v. 5, n. 12, p. 3743-3749, 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cctc.201300623>.
- ¹⁷⁴ CHERAGHI, Samaneh; SABERI, Dariush; HEYDARI, Akbar. Nanomagnetically Modified Sulfuric Acid (γ -Fe2O3@SiO2-OSO3H): an efficient, fast, and reusable catalyst for greener paal::knorr pyrrole synthesis. **Catalysis Letters**, v. 144, n. 7, p. 1339-1343, 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10562-014-1197-5>.