



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aplicação do ácido α -fenilglioílico como agente acilante na síntese de 2-arilbenzotiazóis e 1,4-benzoxazin-2-onas, utilizando Oxalato de Nióbio Amoniacal (ANO) como catalisador

Filipe Vinícius Penteado Scaranaro

Pelotas, Novembro de 2016.

Aplicação do ácido α -fenilglioxílico como agente acilante na síntese de 2-arilbenzotiazóis e 1,4-benzoxazin-2-onas, utilizando Oxalato de Níbio Amoniacal (ANO) como catalisador

por

Filipe Vinícius Penteado Scaranaro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Química**

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Pelotas, Novembro de 2016

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 Mestrado intitulada:

Aplicação do ácido α -fenilgloxílico como agente acilante na síntese de 2-arilbenzotiazóis e 1,4-benzoxazin-2-onas, utilizando Oxalato de Nióbio Amoniacal (ANO) como catalisador

Elaborada por

Filipe Vinícius Penteado Scaranaro

Como requisito parcial para obtenção do grau de

Mestre em Química

Comissão Examinadora:

**Prof. Dr. Eder João Lenardão – UFPel
(Presidente/Orientador)**

Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira - UFSM

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher - UFPel

*Ao meu Deus, autor e consumidor da minha fé.
Obrigado por tudo Papai!*

*À minha linda mãe (Elza Penteado)! Se
você não tivesse sonhado tudo isso junto comigo, certamente esse dia não
chegaria e o sonho não se tornaria realidade. Eu te amo com todas as
minhas forças, você é tudo pra mim. Obrigado por tudo!*

Á minha pequena (Rosemeri Penteado)! Obrigado por ter suportado todas as estações ao meu lado desde o início. Com certeza, esse foi só mais um passo, dos muitos que daremos juntos. Você é a flor mais linda que foi plantada no meu jardim. Te amo!

“Confie no Eterno do fundo do seu coração, não tente resolver tudo sozinho. Ouça a voz do Eterno em tudo que fizer e aonde for. Ele manterá você no melhor caminho. Não pense que você sabe tudo. Corra para o Eterno!”

Provérbios 3:5-7 (Bíblia - A Mensagem)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer especialmente ao Prof. Dr. Eder João Lenardão (Edinho), por tudo que fez por mim durante esses longos 6 anos em que trabalhamos juntos. Obrigado pelos conhecimentos sobre Química que você compartilhou comigo, mas muito mais, por todas as coisas da vida que você me ensinou. Com certeza, se sou o que me tornei hoje, você tem uma grande influência nisso.

Aos professores Perin, Raquel, Diego e Ricardo por todo o conhecimento que vocês compartilharam ao longo desses anos.

Ao Marcelo Marques Vieira (Brones) pela ajuda em toda a parte experimental do trabalho e parceria em todo o tempo.

Ao Samuel Thurow, por tudo que me ensinou durante os anos que dividimos a mesma bancada. Você, com certeza, me ajudou muito a chegar até aqui. Você é demais cara!

Aos irmãos que a vida me deu, David e Eduardo. O fato de chegarmos juntos até aqui é mais uma prova de que nossa amizade é pra vida toda e nada vai poder acabar com ela. Eu sei que quando nos conhecemos, em março de 2011, jamais poderíamos imaginar que conquistaríamos tantas coisas juntos, mas, aqui estamos conquistando mais uma batalha. Obrigado por tudo, até mesmo pelas brigas, mas principalmente por me ensinarem a me tornar uma pessoa melhor. Amo vocês!

Aos grandes amigos que a vida também me apresentou, José (Zé), Eric (Soreto/Pequeno), Massato, Patrick (Neyzinho/Flecha) e Stach, com certeza você são muito importante pra mim, pois estiveram do meu lado quando mais precisei. Muito obrigado por tudo.

Aos amigos do LaSOL 208, Beatriz, Nathalia, Bianca, Monaliza, Ludmila e Juliano, obrigado por todo o companheirismo e ajuda durante esse tempo. Passar todos os dias ao lado de vocês é inspirador.

Aos demais integrantes e amigos do LaSOL, os quais me ajudaram, direta ou indiretamente, durante os anos de iniciação científica e também nesse período das atividades de mestrado, seja no trabalho ou na vida pessoal.

Ao Centro Integrado de Análises da FURG pelas análises de RMN.

À CAPES e ao CNPq pelo auxílio financeiro.

À Djanira, Secretária do PPGQ-UFPeI pelo seu eficiente acompanhamento e suporte ao longo de todo o Mestrado.

E finalmente, aos amigos mais chegados que irmãos, Tiago Marques, Tanara Marques e Mariana Ávila, os quais caminharam ao meu lado durante esses longos anos, me dando abrigo, amor, e principalmente, compartilhando suas vidas comigo. Obrigado pelo prazer que vocês têm me dado em caminharmos juntos. Levarei vocês no coração pra sempre! Amo muito vocês!

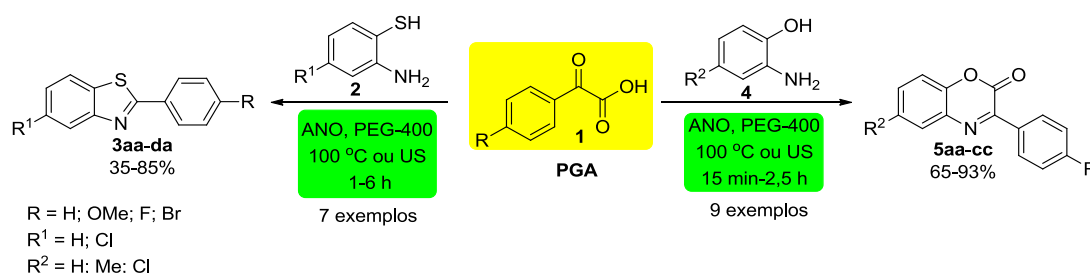
RESUMO

Título: Aplicação do ácido α -fenilgloxílico como agente acilante na síntese de 2-arilbenzotiazóis e 1,4-benzoxazin-2-onas, utilizando Oxalato de Níbio Amoniacal (ANO) como catalisador.

Autor: Filipe Vinícius Penteado Scaranaro

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

No presente trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3** e 1,4-benzoxazin-2-onas 3-substituídas **5** utilizando o ácido α -fenilgloxílico (PGA) e seus derivados **1** como espécie de transferência do grupamento acila. As reações foram catalisadas por oxalato de níbio amoniacal (ANO) utilizando PEG-400 como solvente sob aquecimento convencional ou irradiação de ultrassom (US). Para obtenção dos benzotiazóis **3** foram utilizados *o*-aminobenzenotióis **2** como material de partida, enquanto que *o*-aminofenóis **4** foram os precursores das 1,4-benzoxazin-2-onas **5**.



Foram preparados sete benzotiazóis 2-substituídos **3** e nove 1,4-benzoxazin-2-onas 3 substituídas **5**, com rendimentos que variaram entre 35-85% para os primeiros e entre 65-93% para as segundas. Os *o*-aminobenzenotióis **2** reagem mais lentamente (até 6 h) do que os fenóis análogos **4** (até 2,5 h); porém, os tempos reacionais foram reduzidos para 1 h (no caso dos *o*-aminobenzenotióis **2**) e 15 min (para os *o*-aminofenóis **4**) quando o banho de óleo a 100 °C foi substituído por uma sonda de ultrassom. Esta nova metodologia possui várias características que a tornam ambientalmente amigável, como o uso do ANO como um catalisador barato e de fácil obtenção, PEG-400 como um solvente verde e US como fonte de energia não clássica. Além disso, o único subproduto da reação é CO₂, o que aumenta sua eficiência atômica comparado a metodologias anteriormente descritas.

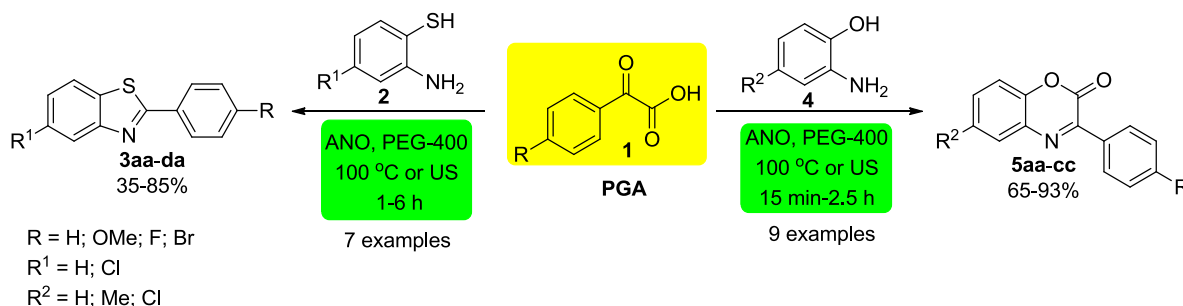
ABSTRACT

Title: α -Phenylglyoxylic acid as an acylating agent in the synthesis of 2-arylbenzothiazoles and 1,4-benzoxazin-2-ones using ammonium niobium oxalate (ANO) as a catalyst.

Author: Filipe Vinícius Penteado Scaranaro

Academic Advisor: Prof. Dr. Eder João Lenardão

In this work was developed a new methodology for the synthesis of 2-substituted benzothiazoles **3** and 3-substituted benzoxazin-2-ones **5** using α -phenylglyoxylic acid (PGA) and its derivatives **1** as an acyl transfer agent. The reactions were catalyzed by ammonium niobium oxalate (ANO) using PEG-400 as solvent under conventional heating or ultrasound irradiation (US). In order to obtain the 2-substituted benzothiazole **3** were used 2-aminobenzothiazole **2** as starting materials, while *o*-aminophenol **4** were the precursors of the 1,4-benzoxazin-3-ones **5**.



The methodology allowed the preparation of seven 2-substituted benzothiazole **3** and nine 3-substituted 1,4-benzoxazin-2-ones **5** in yields between 35-85% for the compounds **3** and between 65-93% for the compounds **5**. The *o*-aminobenzenethiol **2** and its derivatives react slower (up to 6h) than the similar phenols **4** (up to 2.5 h); however, the reaction times were reduced to 1 h (in the case of the *o*-aminobenzenethiol **2**) and 15 min (for the 2-aminophenols **4**) where the oil bath (100 °C) was substituted by an ultrasound probe. There are many features in this methodology which make this one environmental friendly, such as, the using of ANO as a cheap and available catalyst, PEG-400 as a green solvent and US as a non-classical energy source. Besides, the unique reaction byproduct is CO₂, which increase its atomic efficiency compared to other methodologies described before.

ÍNDICE

RESUMO.....	x
ABSTRACT	xi
LISTA DE FIGURAS.....	xiv
LISTA DE TABELAS	xvi
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	2
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
2.1 Utilização do ácido α -fenilgloxílico e seus derivados.....	6
2.2 Benzotiazóis e seus derivados.....	16
2.2.1 Síntese de Benzotiazóis.....	16
2.2.2 Aplicações dos Benzotiazóis	24
2.3 1,4-Benzoxazin-2-onas e seus derivados	27
2.3.1 Síntese das 1,4-Benzoxazin-2-onas.....	28
2.4 Solventes Alternativos para a Química Verde.....	31
2.4.1 Utilização de PEG-400 como Solvente Verde.....	32
2.5 Propriedades e Aplicação do Oxalato de Níobio Amoniacal (ANO)	34
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	38
3.1 Otimização das condições reacionais	38
3.2 Ampliação do escopo reacional na síntese de 2-arilbenzotiazóis 3aa e 3-fenil-1,4-benzoxazin-2-onas 5aa	40
3.3 Proposta Mecanística.....	45
3.4 Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais.....	46
3.4.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e carbono 13 (RMN ^{13}C) do 2-(4-bromofenil)-5-clorobenzo[d]tiazol 3cb	47
3.4.2 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e carbono 13 (RMN ^{13}C) da 6-cloro-3-(4-metoxifenil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona 5bc	49
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	55
5.1 Materiais e Métodos.....	55
5.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)	55
5.1.2 Coluna Cromatográfica (CC).....	55
5.1.3 Cromatografia Gasosa (GC)	55
5.1.4 Ponto de Fusão.....	55

5.1.5 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	55
5.2 Procedimentos Gerais.....	56
5.2.1 Procedimento Geral para a síntese dos ácidos α -fenilglioílicos 1a-d	56
5.2.2 Obtenção do oxalato de nióbio amoniacal (ANO).....	57
5.2.3 Procedimento geral para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos 3aa-da	57
5.2.4 Procedimento geral para a síntese das 2H-benzo[b][1,4]benzoxazin-2-onas 3-substituídas 5aa-cc.....	57
5.3 Dados Espectrais dos 2-arilbenzotiazóis 3aa-da	599
5.4 Dados Espectrais das 1,4-Benzoxazin-2-onas 5aa-cc.....	62
6. ESPECTROS SELECIONADOS	68
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Drogas comercializadas derivadas do benzotiazol e da benzoxazina.....	2
Figura 2: Benzoxazin-2-ona 3-substituída fotoativa C e bactericida D.	3
Figura 3: Riluzol, fármaco comercializado no tratamento da EAL.	25
Figura 4: Estrutura geral dos 2-(4-aminofenil)-benzotiazóis.	25
Figura 5: Estrutura do composto 45	26
Figura 6: Estrutura dos compostos 46a e 46b	26
Figura 7: Estrutura do composto 47	27
Figura 8: Espectro de RMN ^1H do composto 3cb	47
Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3cb	48
Figura 10: Espectro de RMN ^1H do composto 5bc	49
Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5bc	50
Figura 12: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3aa	68
Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3aa	68
Figura 14: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3ab	69
Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3ab	69
Figura 16: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3ba	70
Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3ba	70
Figura 18: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3bb	71
Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3bb	71
Figura 20: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3ca	72
Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3ca	72
Figura 22: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3cb	73
Figura 23: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3cb	73
Figura 24: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3da	74
Figura 25: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3da	74
Figura 26: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5aa	75
Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5aa	75
Figura 28: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5ab	76
Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5ab	76
Figura 30: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5ac	77
Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5ac	77
Figura 32: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5ba	78
Figura 33: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5ba	78
Figura 34: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5bb	79
Figura 35: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5bb	79
Figura 36: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5bc	80
Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5bc	80
Figura 38: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5ca	81
Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5ca	81
Figura 40: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5cb	82
Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5cb	82

Figura 42: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5cc	83
Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5cc	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estudo de otimização para a obtenção do 2-fenilbenzotiazol 3aa	39
Tabela 2: Variação do escopo reacional na síntese de benzotiazóis 2-substituídos 3	42
Tabela 3: Variação do escopo reacional na síntese das 1,4-benzobenzoxazin-2-onas 3-substituídas 5	44

1. Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterocíclicos são uma importante classe de compostos, amplamente presentes na natureza, como por exemplo, no reino *plantae*, sendo encontrados principalmente na forma de alcaloides. Eles também estão presentes na grande maioria dos fármacos comercializados em todo o mundo, pois a cada 100 fármacos produzidos, 71 possuem heterocíclicos em sua estrutura. Além disso, uma série de patentes envolvendo compostos biologicamente ativos contendo essas estruturas são depositadas ano após ano,^{1a} tornando a aparição destes compostos nas prateleiras uma tendência que certamente seguirá durante muitos anos.

Dentre os compostos heterocíclicos, os benzotiazóis 2-substituídos **3** são importantes por fazerem parte da estrutura de moléculas com atividade biológica, tais como anticâncer,^{1a} anti-oxidante^{1b} e bactericida.^{1c} Além disso, o Riluzol® **A** é um fármaco comercializado mundialmente, o qual é utilizado para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica e possui em sua estrutura o benzotiazol como unidade principal (Figura 1).²

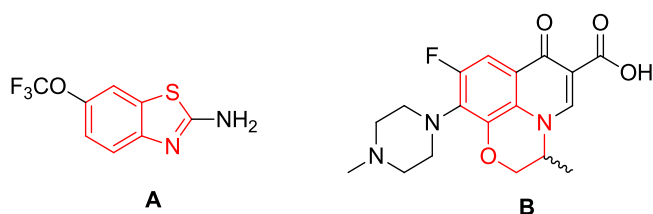


Figura 1: Drogas comercializadas derivadas do benzotiazol e da benzoxazina.

Outra importante classe de heterocíclis são as 1,4-benzoxazinas, as quais vêm recebendo atenção devido às atividades farmacológicas e biológicas associadas a elas,³ sendo que o principal derivado dessas estruturas é o Ofloxacina® **B**, o qual é mundialmente utilizado no tratamento contra diversas infecções.⁴

¹ (a) Hutchinson, I.; Chua, M.-S.; Browne, H. L.; Trapano, V.; Bradshaw, T. D.; Wastwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1446. (b) Cressier, D.; Prouillac, C.; Hernandez, P.; Amourette, C.; Diserbo, M.; Lion, C.; Rima, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5278. (c) Singh, M.; Singh, D. K.; Gangwar, M.; Nath, G.; Dingh, S. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19013.

² Harriet, M. B.; Bret, F.; Paul, B. *Drugs* **1996**, *52*, 549.

³ (a) Rybcynski, P. J.; Zeck, R. E.; Dudash Jr., J.; Combs, D. W.; Burris, T. P.; Yang, M.; Osborne, M. C.; Chen, X.; Damarest, K. T. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 196. (b) Tang, T. P.; Gauthier, C.; De Meese, L. A.; Boyd, S. A.; Fukumoto, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5983.

⁴ (a) Knapp, J. D.; Fox, K. K.; Trees, D. L.; Whittington, W. L. *Emerging Infect. Dis.* **1997**, *3*, 33. (b) Dan, M. *Expert Opin. Pharmacother.* **2004**, *5*, 829.

1. Introdução e Objetivos

Por outro lado, uma classe derivada das 1,4-benzoxazinas ainda pouco estudada são as 1,4-benzoxazin-2-onas **5**, conhecidas por apresentar propriedades fotoativas,⁵ como por exemplo o composto **C** e também atividade bactericida, como o composto **D**.⁶ Devido à potencial aplicação desses compostos em química medicinal e de materiais, o desenvolvimento de metodologias eficientes para a obtenção das 1,4-benzoxazin-2-onas **5** é um grande atrativo para os químicos orgânicos sintéticos.

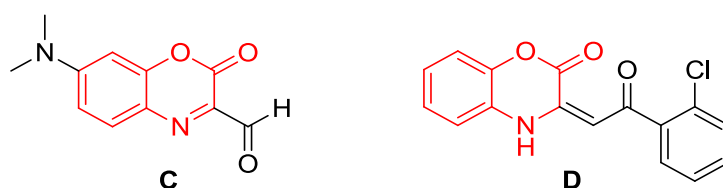


Figura 2: Benzoxazin-2-ona 3-substituída fotoativa **C** e com ação bactericida **D**.

As metodologias descritas para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3** e das 1,4-benzoxazin-2-onas 3-substituídas **5** envolvem a utilização de catálise por metais de transição, tais como Cu ou Pd,⁷ altos tempos reacionais,^{6,7} solventes voláteis,^{6c} agentes oxidante fortes⁸ e a formação de subprodutos perigosos.⁶

Deste modo, baseado no interesse do nosso grupo de pesquisa no desenvolvimento de metodologias verdes para a síntese de moléculas interessantes do ponto de vista biológico e na ciência de materiais, utilizando catalisadores de baixo custo,⁹ solventes verdes^{8b} e reduzindo o tempo reacional através do uso de fontes alternativas de energia,¹⁰ o objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de uma nova metodologia para a obtenção dos benzotiazóis 2-substituídos **3** e de 1,4-benzoxazin-2-onas 3-substituídas **5**. Para tornar a síntese destes compostos mais verde, o trabalho visou a utilização do ácido α -fenilglioxílico (PGA) e seus derivados **1** como agente acilante, o qual, além de aumentar a eficiência atômica da reação,

⁵ Hu, M.; Fan, J.; Li, H.; Song, K.; Wang, S.; Cheng, G.; Peng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 980.

⁶ Li, X.; Liu, N.; Zhang, H.; Knudson, S. E.; Slayden, R. A.; Tonge, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6306.

⁷ (a) Huang, J.; Chen J.; Chen Y.; Borths, C. J.; Baucom, K. D.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11836. (b) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2680. (c) Chilin, A.; Confente, A.; Pastorini, G.; Guiotto, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1937.

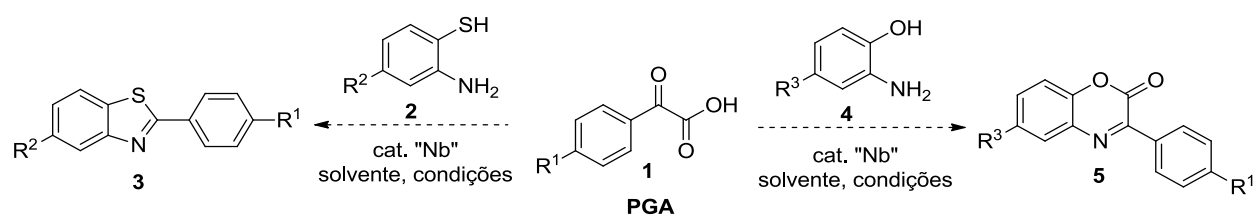
⁸ Wang, H.; Yang, H.; Li, Y.; Duan, X-H. *RSC Adv.* **2014**, 4, 8720.

⁹ (a) Vieira, B. M.; Barcellos, A.; Schumacher, R.; Lenardão, E.; Alves, D. *Curr. Green Chem.* **2013**, 1, 136. (b) Mendes, S. R.; Thurow, S.; Penteado, F.; da Silva, M. S.; Gariani, R. A.; Perin, G.; Lenardão, E. *J. Green Chem.* **2015**, 17, 4334.

¹⁰ Thurow, S.; Penteado, F.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. *J. Green Chem.* **2014**, 16, 3854.

1. Introdução e Objetivos

libera apenas CO₂ como subproduto, que pode ser considerado de baixa toxicidade. Além disso, buscou-se também empregar catalisadores de baixo custo e produzido no Brasil, mais especificamente, compostos de nióbio, como óxido de nióbio e oxalato de nióbio amoniacal (ANO), NH₄[NbO(C₂O₄)₂(H₂O)_x]•3H₂O. Também fez parte desta proposta a utilização de solventes menos tóxicos e não voláteis, como PEG-400, glicerol e água e o uso de fontes de energia não clássicas, como o ultrassom (Esquema 1).



Esquema 1. Esquema geral das reações propostas.

2. Revisão Bibliográfica

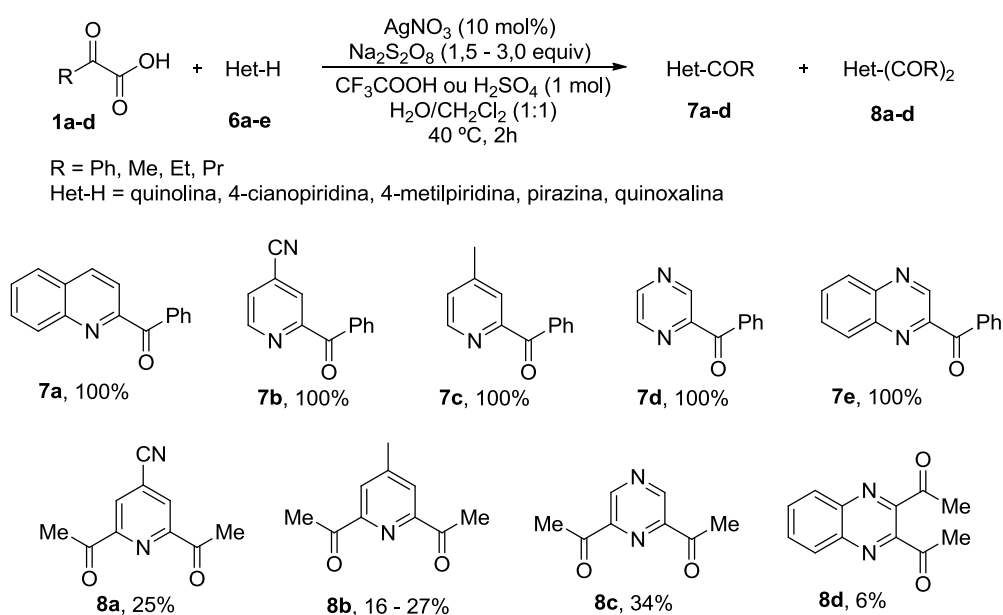
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesse capítulo serão apresentados e discutidos de forma cronológica diversos trabalhos aplicando o ácido α -fenilglioílico **1** e seus derivados na síntese de diferentes estruturas através de reações de acilação catalisadas por Pd, Cu e Ag, bem como fotocatalisadas e também promovidas por células eletroquímicas. Além disso, serão discutidas as principais vias para a obtenção de benzotiazóis 2-substituídos **3** e das 1,4-benzoxazin-2-onas **5**, bem como suas principais aplicações tanto sintéticas quanto como materiais.

2.1 Utilização do ácido α -fenilglioílico e seus derivados

O ácido α -fenilglioílico (PGA) **1** e seus derivados são uma classe de ácidos carboxílicos ambientalmente amigáveis e de fácil manipulação, os quais vêm sendo utilizados discretamente em síntese orgânica como agentes transferidores do grupamento acila.¹²

Assim, sua primeira utilização em síntese como um agente acilante, utilizando catálise por metal de transição, foi reportada em 1991 por Fontana e col.,¹¹ onde esses compostos foram aplicados na acilação homolítica seletiva de derivados da piridina e pirazina, via descarboxilação catalisada por Ag utilizando íons persulfato como espécie oxidante, obtendo os produtos **7a-e** e **8a-d** em rendimentos entre ruins e quantitativos (Esquema 2).



Esquema 2.

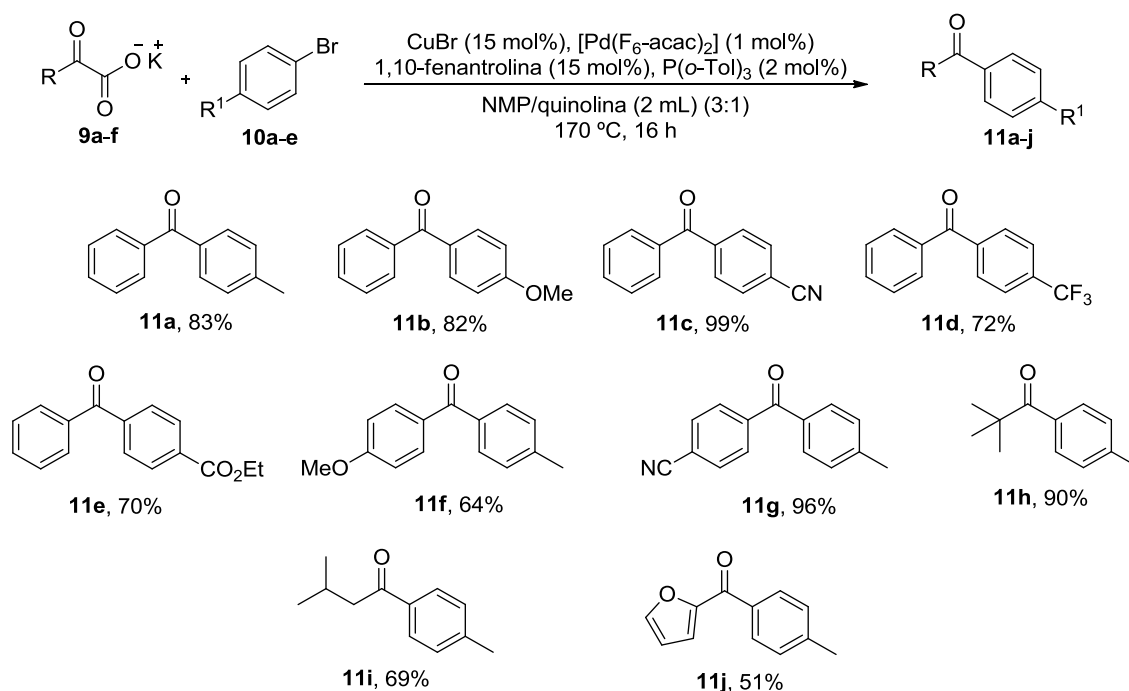
¹¹ Fontana, F.; Minisci, F.; Claudia, M.; Vismara, E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2866.

2. Revisão Bibliográfica

Uma vez que reações seletivas para a obtenção de produtos monoacilados são interessantes do ponto de vista sintético, a metodologia foi um avanço, pois foi possível controlar a seletividade na formação dos produtos através de parâmetros como basicidade do meio reacional.

Após o trabalho seminal de Fontana e col., uma série de reações utilizando PGA em reações de acilação promovidas por metais de transição, tais como, Pd, Cu e Ag foram reportadas na literatura.

Assim, Goossen e col.¹² descreveram em 2008 a reação de acoplamento descarboxilativo entre brometos de arila **10** e α -oxocarboxilatos de potássio **9** promovido pelo sistema bi-catalítico Cu/Pd, levando à formação das cetonas **11** (Esquema 3).



Esquema 3.

As formas clássicas para a obtenção dessas cetonas **11** são através de reações entre ácidos carboxílicos ativados e reagentes organometálicos.¹³ Além disso, reações de acoplamento entre ácidos carboxílicos e ácidos borônicos

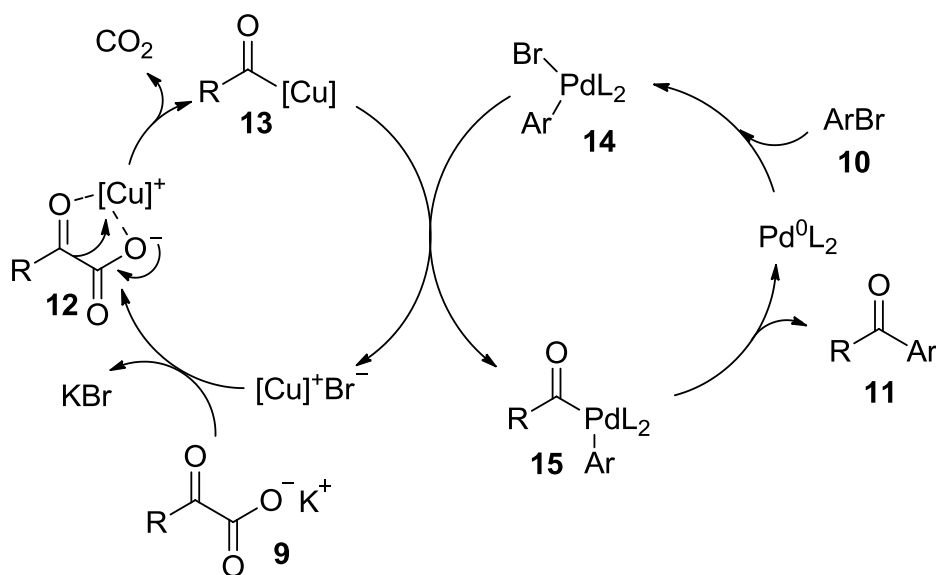
¹² Goossen, L. J.; Rudolphi, F.; Oppel, C.; Rodríguez, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3043.

¹³ (a) Canson, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1106. (b) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

2. Revisão Bibliográfica

catalisadas por Pd na presença de anidridos, também são estratégias convenientes para a formação dos compostos **11**.¹⁴

Visando contornar os problemas envolvidos nas metodologias já descritas para a obtenção das cetonas **11**,^{12,13} como por exemplo, a formação de subprodutos de difícil manipulação e tratamento e a morosa preparação de compostos organometálicos, os autores descreveram a utilização dos α -oxocarboxilatos de potássio **9**, que libera apenas CO₂ como subproduto no meio reacional. O mecanismo reacional proposto pelos autores envolve inicialmente a coordenação do α -oxocarboxilato **9** à espécie de Cu(I), levando à formação do intermediário **12**, o qual sofre uma reação de descarboxilação, formando o intermediário **13** e liberando CO₂ como subproduto. Então, uma reação de transmetalração ocorre entre as espécies **13** e **14**, a qual é formada através da adição oxidativa do brometo de arila **10** à esfera de coordenação da espécie de Pd⁰, regenerando o catalisador de cobre ao ciclo e levando à formação do intermediário **15**, o qual sofre uma eliminação redutiva, liberando o produto **11** e regenerando a espécie de Pd⁰ ao meio reacional, a fim de iniciar um novo ciclo catalítico (Esquema 4).



Esquema 4.

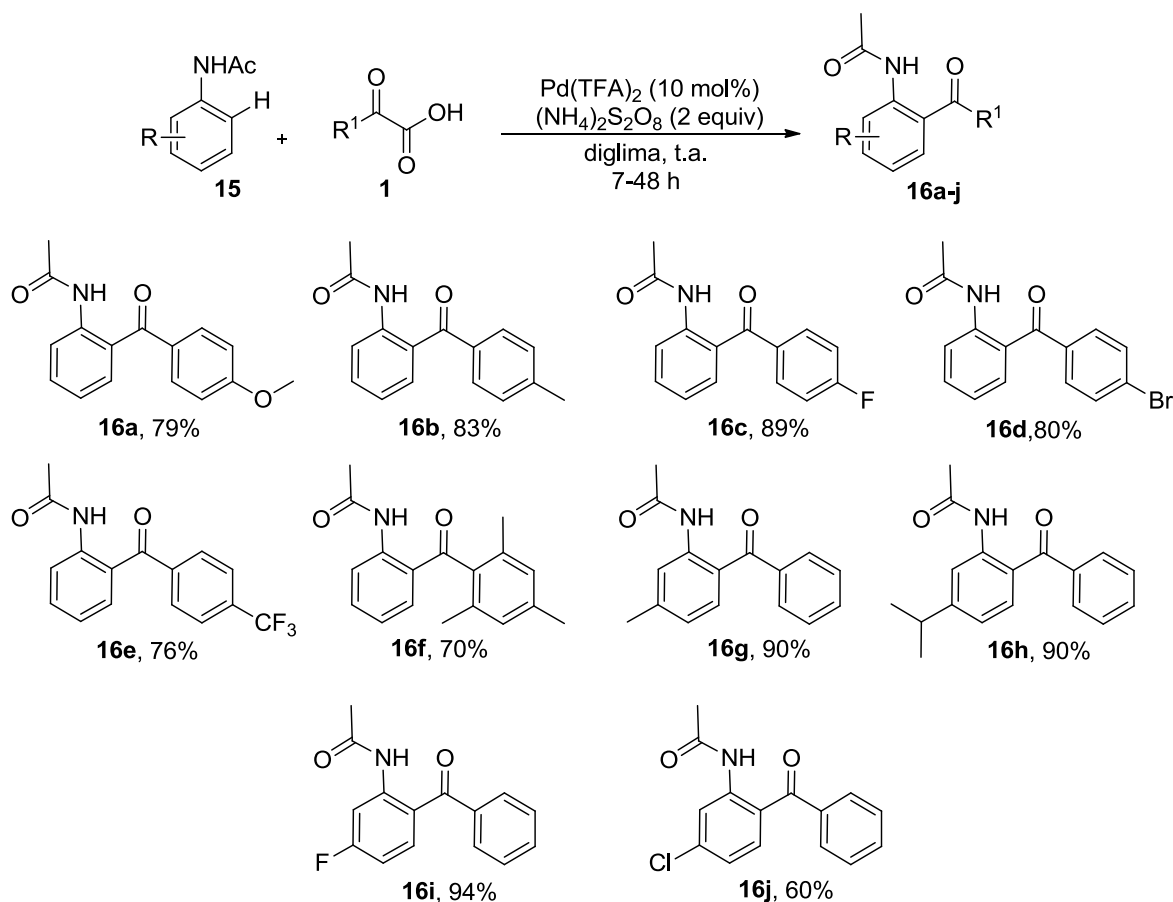
Em 2010, Ge e col.¹⁵ descreveram a reação de *orto*-acilação descarboxilativa, catalisada por Pd, entre acetanilidas **15** e PGA **1**, à temperatura ambiente e na ausência de ligantes (Esquema 5). Esta metodologia se mostrou

¹⁴ (a) Goossen, L. J.; Ghosh, K. *Chem. Commun.* **2001**, 2084. (b) Goossen, L. J.; Ghosh, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3458.

¹⁵ Fang, P.; Li, M.; Ge, H. J. *Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11898.

2. Revisão Bibliográfica

eficiente frente às clássicas *orto*-acilações, que seguem mecanismos de litiação direta, as quais são realizadas utilizando reagentes de difícil manipulação, tais como *n*-BuLi e baixas temperaturas, como por exemplo -40 °C, sendo estes aspectos que dificultam a execução desses protocolos.



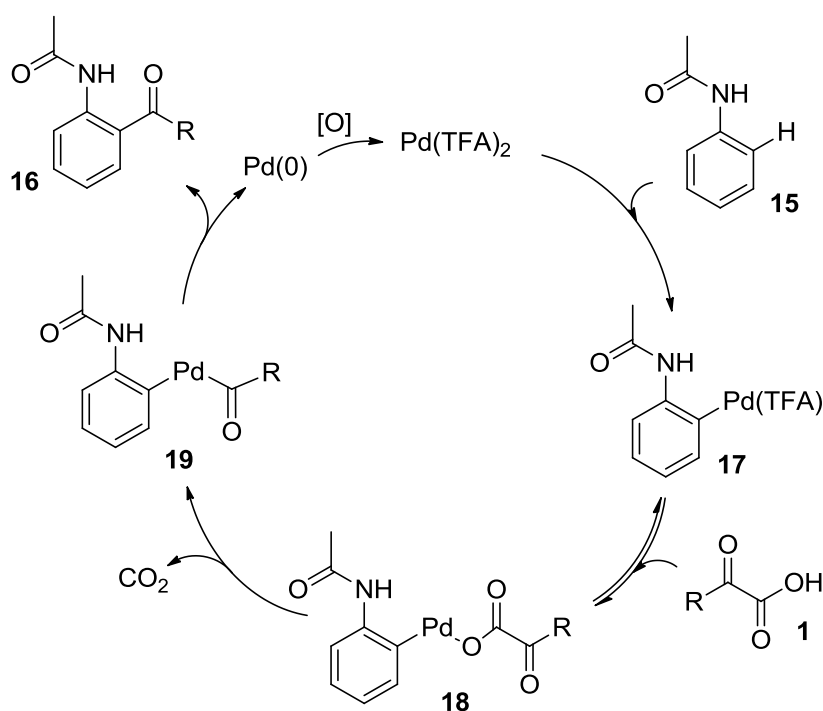
Esquema 5.

Em geral, os produtos foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes, não apresentando uma influência direta dos grupos doadores e retiradores de elétrons ligados, tanto ao anel aromático dos ácidos, quanto no anel aromático das acetanilidas, mostrando assim, a generalidade da metodologia frente a diferentes substratos.

Considerando o mecanismo reacional (Esquema 6), inicialmente ocorre uma reação de *o*-paladação entre o acetanilida **15** e a espécie de Pd^{II}, levando à formação do intermediário **17**. Este sofre uma reação de troca iônica com o PGA **1**, a qual acontece em equilíbrio, levando à formação do intermediário **18**. Posteriormente, a espécie **18** sofre uma reação de descarboxilação, levando ao

2. Revisão Bibliográfica

intermediário **19** e liberando CO₂ como subproduto. O intermediário organopaládio **19**, por sua vez, passa por um processo de eliminação redutiva, formando o produto **16** e reduzindo a espécie de Pd(II) a Pd(0), o qual é oxidado pelos íons persulfato no meio reacional, reestabelecendo a espécie de Pd(II) e reiniciando o ciclo catalítico (Esquema 6).

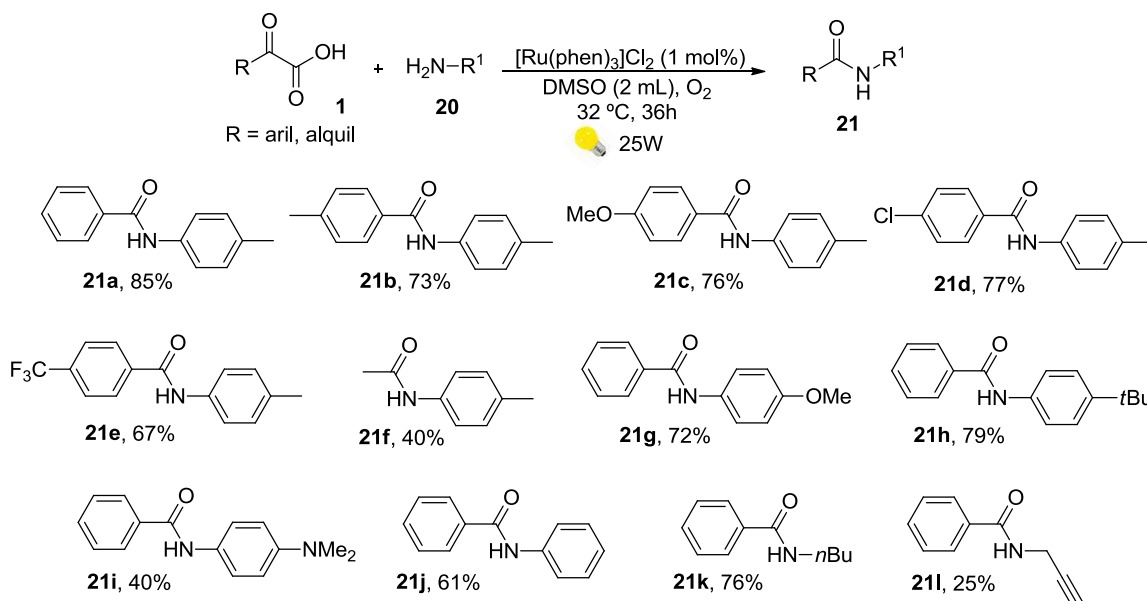


Esquema 6.

Buscando contornar algumas limitações presentes nos trabalhos anteriores,^{11,14} tais como, a utilização de oxidantes fortes, grandes quantidades catalíticas, elevadas temperaturas e os longos tempos reacionais, Lei e col.¹⁶ propuseram a utilização de fotocatalise aeróbica como um meio reacional brando para a formação de amidas aromáticas e alifáticas (Esquema 7).

¹⁶ Liu, J.; Liu, Q.; Yi, H.; Qin, C.; Bai, R.; Qi, X.; Lan, Y.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 502.

2. Revisão Bibliográfica

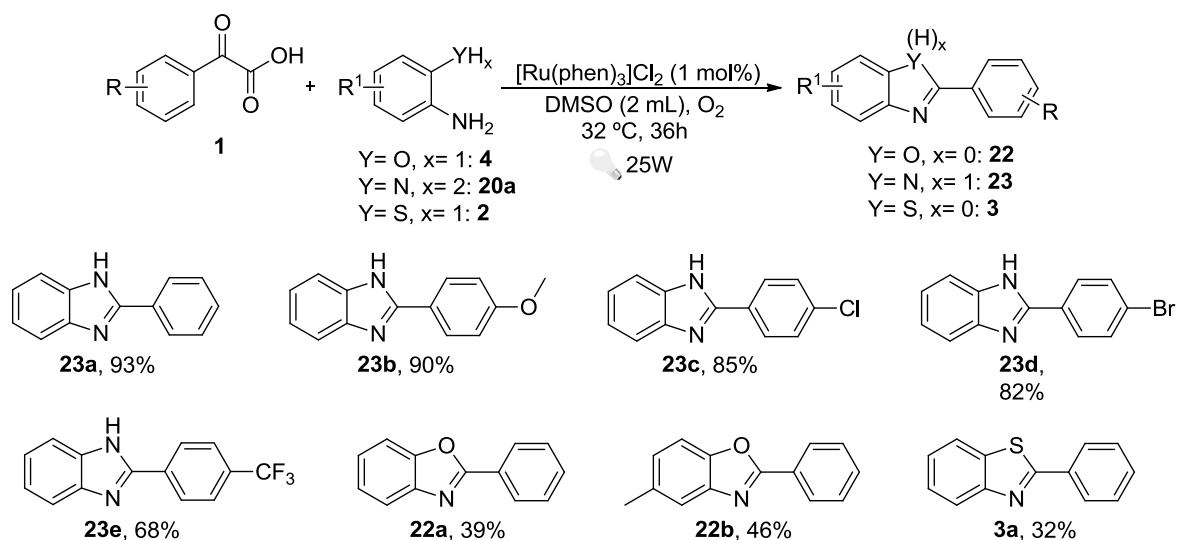


Esquema 7.

A reação entre o PGA **1** e as aminas **20** envolve uma descarboxilação seguida de amidação oxidativa promovida por luz, sob condições aeróbicas (Esquema 7). Os autores estudaram o efeito causado por grupos retiradores (GRE) e doadores de elétrons (GDE) no anel aromático dos ácidos, bem como, no anel aromático das aminas. A reação se mostrou aplicável aos mais diferentes substratos, sendo que os produtos **21** foram obtidos em rendimentos entre bons a excelentes. Dentre eles, chama a atenção a utilização de derivados alifáticos do PGA **1** e aminas **20** alifáticas, sendo possível obter os produtos **21f** e **21k** em 40 e 76% de rendimento respectivamente, uma vez que substratos alifáticos não funcionam de forma satisfatória para a formação desse tipo de estrutura.

Além disso, a metodologia foi expandida para a obtenção de heterociclos, tais como benzoxazóis **22**, benzoimidazóis **23**, e benzotiazóis **3**, quando as anilinas **20** eram funcionalizadas na posição *orto* com os grupos NH₂, OH e SH, respectivamente (Esquema 8). Dentre esses, o substrato que se comportou de forma mais satisfatória foi a *o*-fenilenodiamina **20a**, que levou à formação dos benzoimidazóis correspondentes **23a-e** em rendimentos entre bons e excelentes.

2. Revisão Bibliográfica

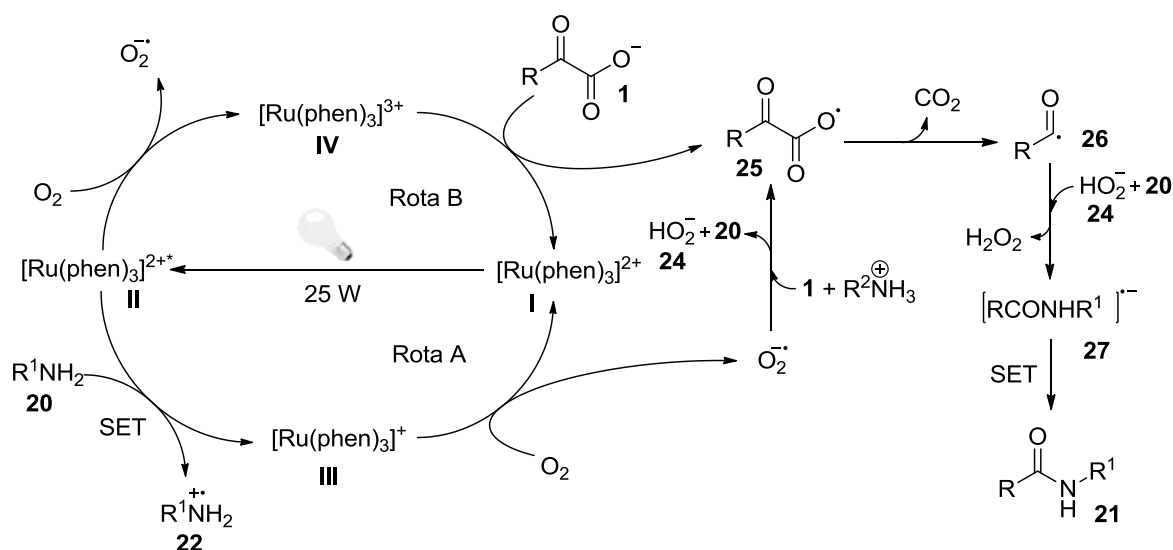


Esquema 8.

Esta foi a primeira reação fotocatalisada envolvendo a utilização do PGA **1** e seus derivados, os quais reagem com aminas **20** aromáticas e alifáticas, levando à formação de amidas **21** e também dos compostos heterociclos **22**, **23** e **3**. Ao descreverem o mecanismo reacional (Esquema 9), os autores propuseram duas diferentes rotas para a etapa de iniciação da reação. Na rota A, inicialmente o complexo de rutênio **I** é excitado pela irradiação formando o intermediário **II** através de uma transferência de carga entre metal-ligante,¹⁷ o qual, posteriormente, sofre uma reação de transferência de um elétron (*SET*), promovida por uma molécula de anilina **20**, levando à redução do intermediário **II** ao **III**. Então, a espécie **III** transfere um elétron para uma molécula de oxigênio atmosférico, regenerando a espécie **I** e o ânion-radical superóxido, o qual, na presença da amina protonada e do carboxilato **9**, abstrai um elétron do composto **1**, levando à formação dos intermediários **24** e **25**. Posteriormente, o intermediário **25** sofre uma descarboxilação, levando ao radical acila **26** o qual, na presença da espécie **24** e da amina **20**, é convertido no intermediário **27**, que finalmente sofre uma *SET*, levando ao produto desejado **21**.

¹⁷ Wang, X.; Del Guerzo, A.; Tunuguntla, H.; Schmehl, R. H. *Res. Chem. Intermed.* **2007**, 33, 63.

2. Revisão Bibliográfica



Esquema 9.

Alternativamente, seguindo a rota B do Esquema 9, o intermediário II poderia ser convertido ao intermediário IV na presença de oxigênio atmosférico, o qual pode abstrair um elétron do carboxilato 9, levando ao intermediário 25 e regenerando o catalisador I. Assim, a partir da espécie radicalar 25, a reação seguiria como descrito acima, para a rota A.

Recentemente, Zhu e col.¹⁸ descreveram uma metodologia alternativa para a síntese das γ -hidroxibutenolidas 28 utilizando o PGA 1 e seus derivados como precursores (Esquema 10). Considerando que essas estruturas são importantes do ponto de vista biológico,¹⁹ o desenvolvimento de metodologias eficientes e de execução simples para a obtenção desses compostos é um tópico interessante, uma vez que as metodologias clássicas para a obtenção dessas estruturas 28 envolvem a utilização de compostos halogenados, como por exemplo, α -halocetonas²⁰ e também γ -cetoésteres,²¹ os quais são compostos de difícil obtenção e manipulação.

¹⁸ Mao, W.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5269.

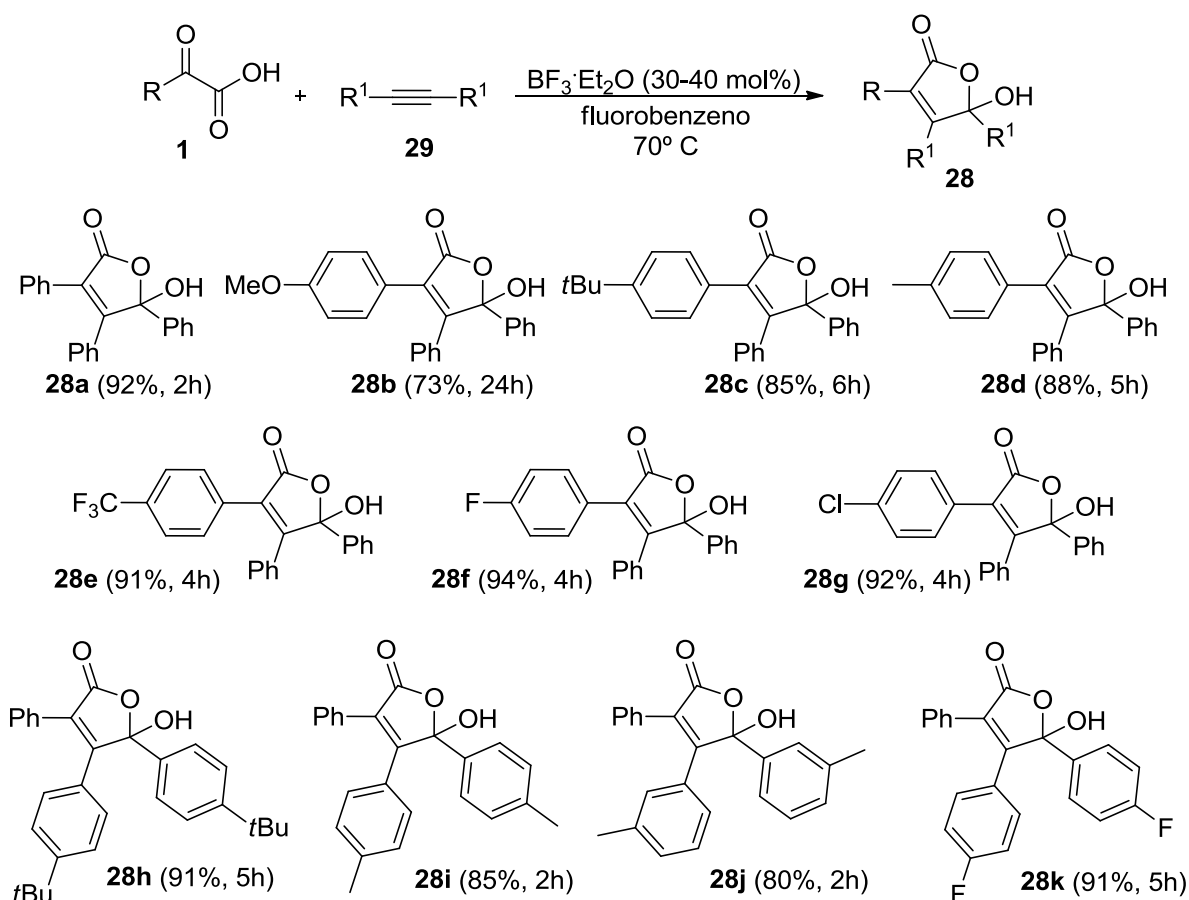
¹⁹ (a) Keyzers, R. A.; Coleman-Davies, M. T. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 355. (b) de Rosa, S.; de Stefano, S.; Zavodnik, N. *J. Org. Chem.* **1998**, 53, 5020.

²⁰ (a) Black, W. C.; Brideau, C.; Chan, C.-C.; Charleson, S.; Cromlish, W.; Gordon, R.; Grimm, E. L.; Hughes, G.; Leger, S.; Li, C.-S.; Riendeau, D.; Therien, M.; Wang, Z.; Xu, L.-J.; Prasit, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1195. (b) Borate, H. B.; Sawargave, S. P.; Chavan, S. P.; Chandavarkar, M. A.; Iyer, R.; Tawte, A.; Rao, D.; Deore, J. V.; Kudale, A. S.; Mahajan, P. S.; Kangire, G. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 20, 2803.

²¹ (a) Doherty, A. M.; Patt, W. C.; Edmunds, J. J.; Berryman, K. A.; Reisdorph, B. R.; Plummer, M. S.; Sharipour, A.; Lee, C.; Cheng, X.-M.; Walker, D. M.; Haleen, S. J.; Keiser, J. A.; Flynn, M. A.; Welch, K. M.; Hallak, H.; Taylor, D. G.; Reynolds, E. E. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1259. (b) Patt, W. C.; Edmunds, J. J.; Repine, J. T.; Berryman, K. A.; Reisdorph, B. R.; Lee, C.; Plummer, M. S.; Sharipour, A.; Haleen, S. J.; Keiser, J. A.; Flynn, M. A.; Welch, K. M.; Reynolds, E. E.; Rubin, R.; Tobias, B.; Hallak, H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1063.

2. Revisão Bibliográfica

Além disso, metodologias utilizando condições drásticas de reação e catalisadores caros, também são algumas limitações encontradas.²²



Esquema 10.

Nesta nova metodologia, foi empregado $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalisador e fluorobenzeno como solvente na reação entre alquinos internos **29** e o PGA **1** e seus derivados, levando à formação dos compostos **28a-k**. O protocolo se mostrou aplicável a diferentes substratos, entretanto, apresentando sensibilidade frente a efeitos eletrônicos. Excelentes rendimentos e baixos tempos reacionais foram obtidos quando foram utilizados PGAs **1** substituídos com grupos retiradores de elétrons (GRE) e alquinos **29** substituídos com grupos doadores de elétrons (GDE) para obtenção de **28e-g**, **28i-j**.

Também em 2016, baseados no trabalho desenvolvido por Lei e col.,¹⁵ descrito no Esquema 7, Wang e Huang²³ reportaram a reação de acoplamento descaboxilativo entre o PGA **1** e a o-fenilenodiamina **20a** e seus derivados

²² Miura, W.; Takeuchi, K.; Shishido, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 278.

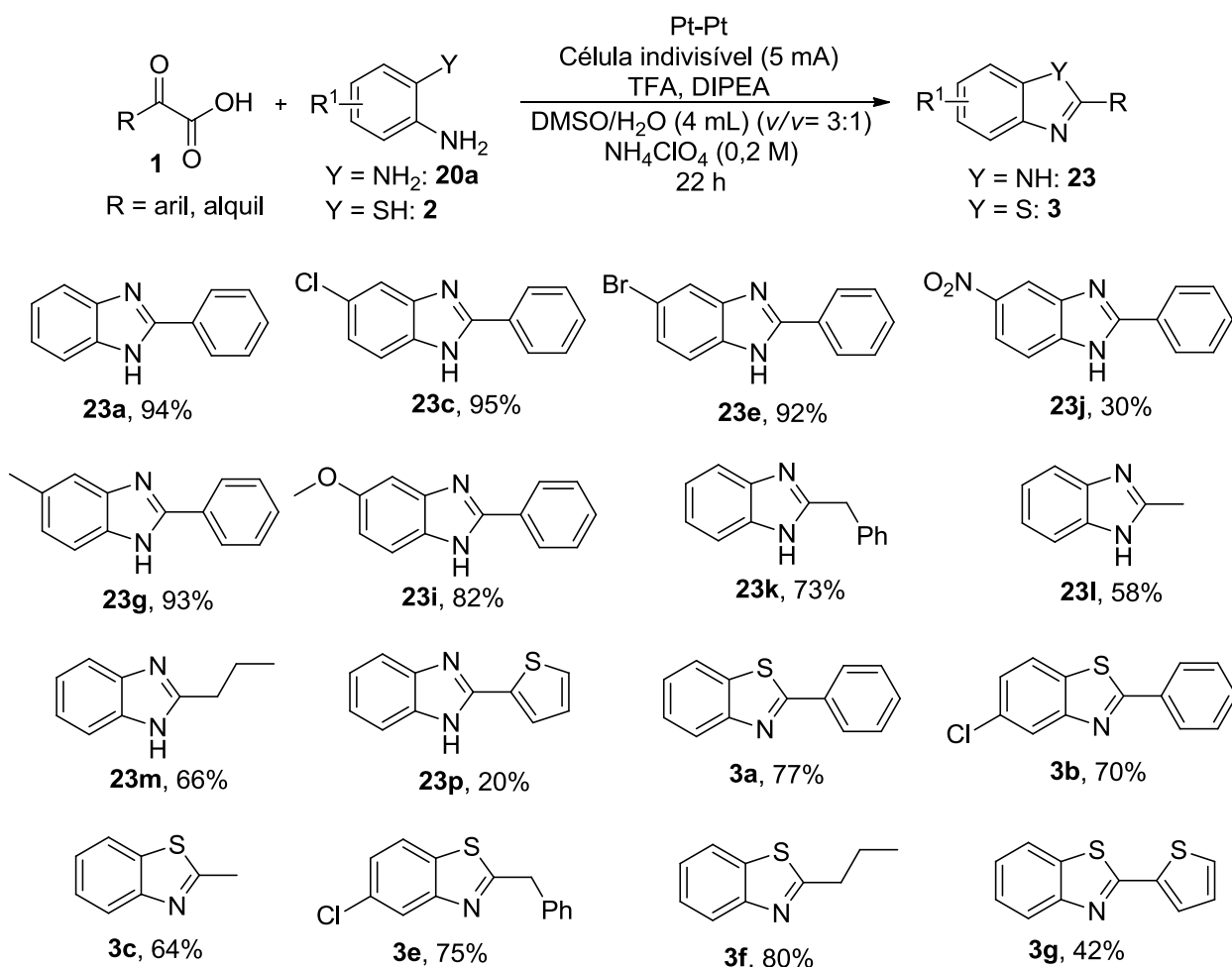
²³ Wang, H.-B. Huang, J.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1975.

2. Revisão Bibliográfica

promovida por energia eletroquímica, levando à formação de uma série de benzoimidazóis 2-substituídos **23** (Esquema 11).

A metodologia se mostrou aplicável aos mais diversos substratos, não apresentando alta sensibilidade frente a efeitos eletrônicos, com excelentes rendimentos obtidos a partir de diferentes derivados da *o*-fenilenodiamina **20a** com substituintes doadores e retiradores de elétrons **23a-i**. Apenas quando foi utilizado o grupo NO₂, fortemente retirador de elétrons, houve uma queda expressiva no rendimento, chegando a no máximo 30% **23j**.

Ácidos α -alquilglioxílicos **1** também foram utilizados e bons rendimentos foram obtidos em todos os casos, variando entre 58 a 73% (**23k-o**), mostrando a aplicação da metodologia para a formação de produtos que usualmente não são facilmente obtidos. Além disso, os autores expandiram a metodologia para a síntese de benzotiazóis **3** 2-substituídos, sendo que substituintes aromáticos e alifáticos puderam ser utilizados e rendimentos satisfatórios foram obtidos.



Esquema 11.

2.2 Benzotiazóis e seus derivados

Os compostos heterocíclicos são uma classe extremamente importante e de amplo interesse, já que pelo menos 70% dos fármacos comercializados e 8 entre os *top 10* fármacos consumidos mundialmente, apresentam em sua estrutura básica um núcleo heterocíclico, mostrando que esses compostos realmente desempenham um papel importante no que se diz respeito à saúde humana.²⁴

Dentre os compostos heterocíclicos, a classe dos benzotiazóis **3** se destaca devido a uma série de atividades biológicas que esses compostos apresentam, além dela estar presente na unidade básica do Riluzol®, um fármaco comercializado mundialmente no tratamento da esclerose amiotrófica lateral.^{1,2}

Deste modo, o desenvolvimento de novas metodologias para a obtenção desses compostos continua sendo um ponto de grande interesse em síntese orgânica, principalmente, na busca por alternativas mais simples e eficientes, as quais vão ao encontro dos princípios da química verde, reduzindo os impactos causados ao ambiente e à saúde humana. Assim, serão apresentadas aqui algumas das principais formas para a obtenção dos benzotiazóis **3** e seus derivados, bem como, os recentes avanços obtidos para a formação desses compostos.

2.2.1 Síntese de Benzotiazóis

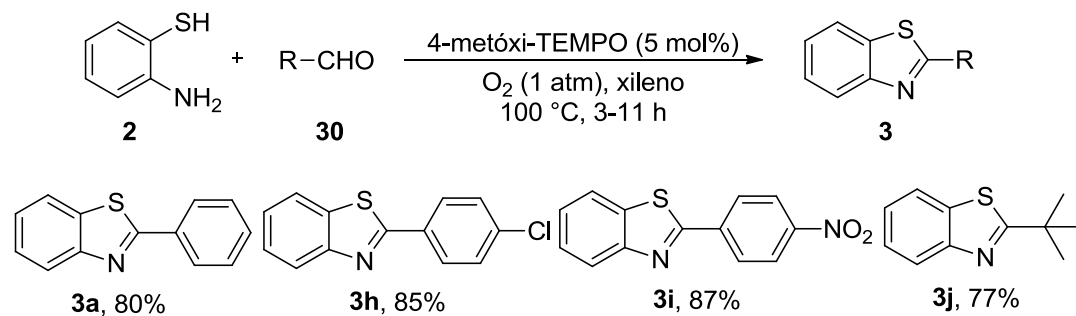
Dentre as principais metodologias para a obtenção dos benzotiazóis **3** e seus derivados, a reação entre aldeídos **30** ou cloretos de acila **31** e 2-aminotiofenol **2** e seus derivados, é uma das mais utilizadas pelos químicos orgânicos sintéticos.

Deste modo, Han e col.²⁵ reportaram em 2008 a síntese dos benzotiazóis 2-substituídos **3** através da reação entre o 2-aminotiofenol **2** e aldeídos aromáticos **30** substituídos com grupos retiradores de elétrons e grupos alquílicos na presença do 4-metóxi-TEMPO como catalisador e xileno como solvente, a 100 °C, em tempos reacionais que variaram entre 3 e 11 horas em atmosfera de O₂ (Esquema 12).

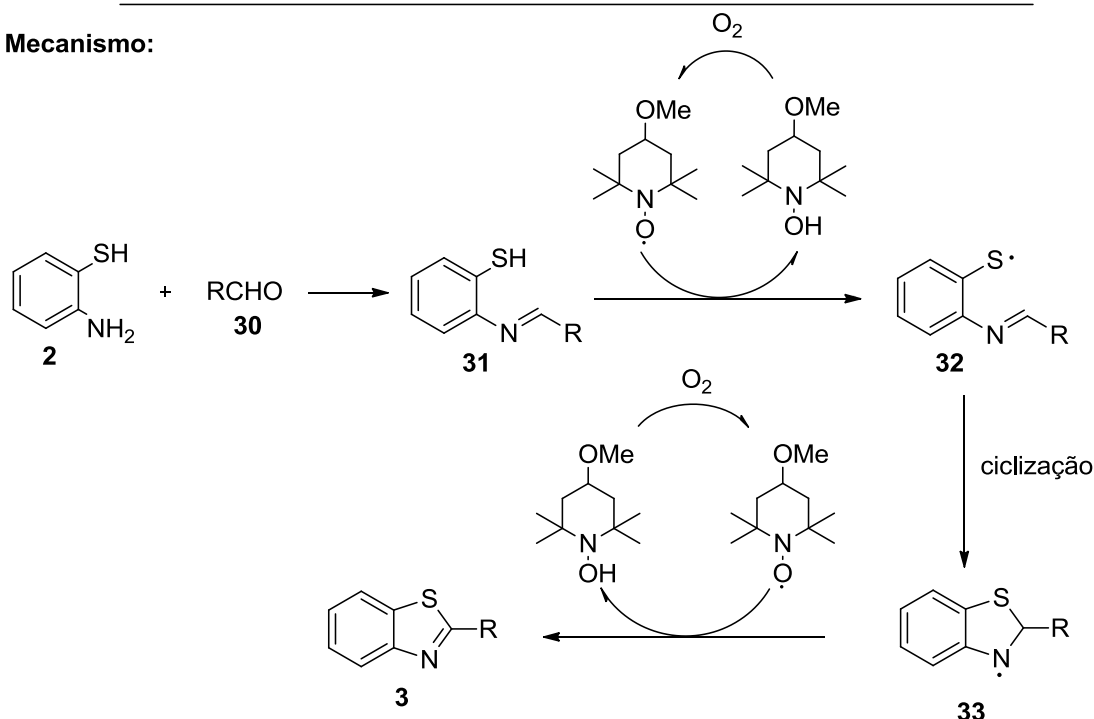
²⁴ Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, 2010.

²⁵ Chen, Y.-X.; Qian, L.-F.; Zhang, W.; Han, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9330.

2. Revisão Bibliográfica



Mecanismo:



Esquema 12.

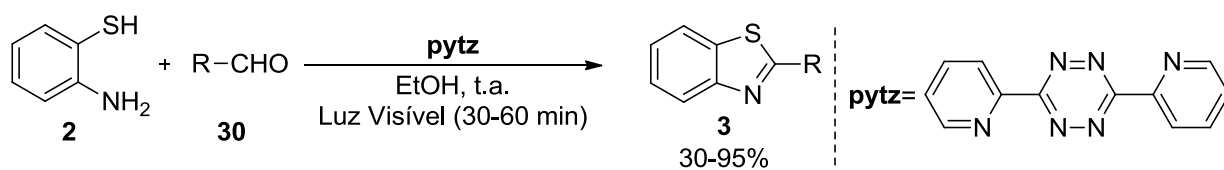
Utilizando esta metodologia foram preparados 4 derivados dos benzotiazóis 2-substituídos **3** em bons rendimentos, os quais variaram entre 77 e 87%. Considerando o mecanismo reacional proposto pelos autores, inicialmente ocorre uma reação de condensação entre os compostos **2** e **30**, levando à imina **31**, a qual posteriormente sofre uma SET promovida pelo 4-metóxi-TEMPO para formar o intermediário **32**, no qual o átomo de enxofre estabiliza o radical formado. Com isso, uma reação de ciclização intramolecular ocorre no intermediário radicalar **32**, levando à espécie cíclica **33**. Por fim, novamente uma SET ocorre, promovida pelo 4-metóxi-TEMPO, a qual leva ao benzotiazol desejado **3** (Esquema 12, mecanismo).

Em 2013, Biswas e col.²⁶ reportaram a síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3** através da reação entre aldeídos **30** e o 2-aminotiofenol **2** promovida

²⁶ Samanta, S.; Das, S.; Biswas, P. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11184.

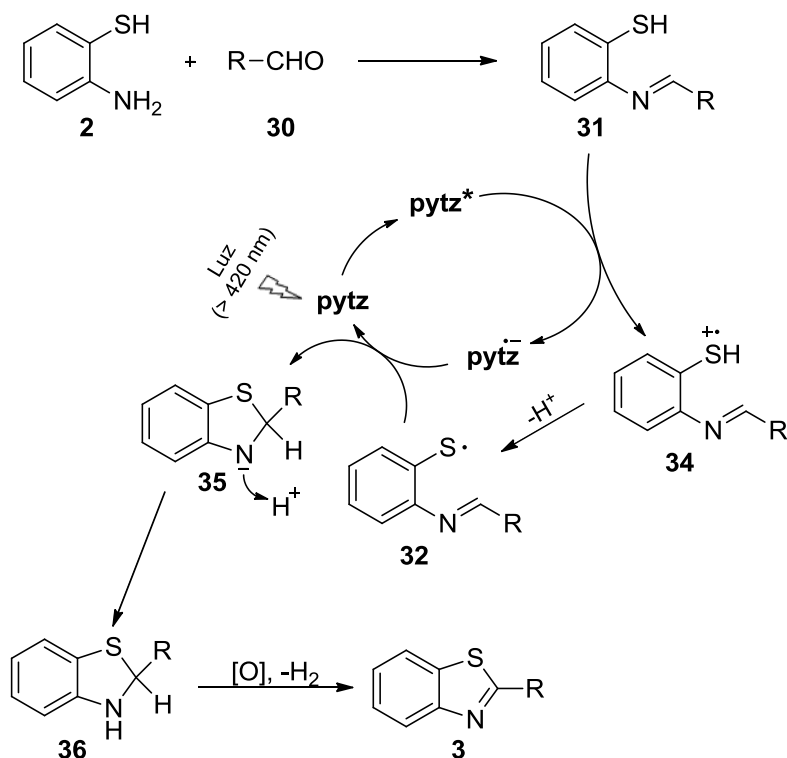
2. Revisão Bibliográfica

pela 3,6-di(piridin-2-il)-1,2,4,5-tetrazina (**pytz**) na presença de luz visível (Esquema 13).



R = arila, heteroaromático, alquila

Mecanismo:



Esquema 13.

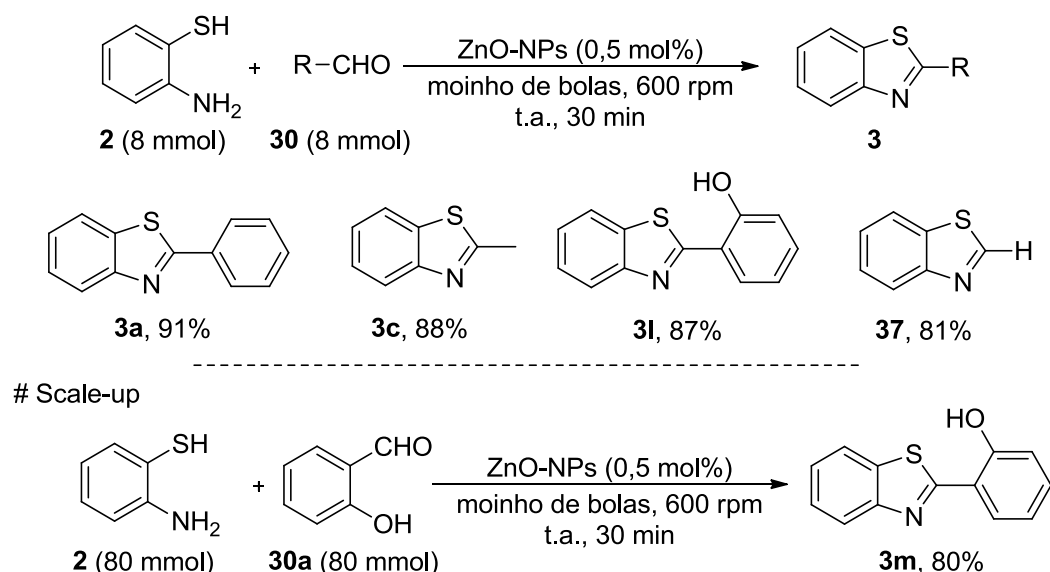
Os autores descreveram a síntese de 15 produtos com rendimentos entre bons e excelentes, exceto em alguns casos, onde aldeídos substituídos com heteroaromáticos, como benzotiazol e piridina, apresentaram baixos rendimentos, variando entre 30-65%. Quando foram utilizados aldeídos aromáticos substituídos com grupos retiradores e doadores de elétrons, não houve diferença considerável nos rendimentos, mostrando a generalidade da metodologia, uma vez que a reação não é diretamente afetada por efeitos eletrônicos.

Segundo o mecanismo reacional proposto pelos autores (Esquema 13, Mecanismo), inicialmente ocorre uma reação de condensação entre os compostos **2** e **30**, levando à imina **31**. Deste modo, inicialmente a **pytz** é excitada pela luz (> 420 nm), promovendo uma reação de oxidação na imina **31**, levando ao intermediário **32**.

2. Revisão Bibliográfica

Então, uma reação de ciclização intramolecular ocorre, formando o intermediário cíclico **35** que, após capturar um próton, leva ao intermediário **36**, que então é oxidado ao produto **3**.

Em 2014, Jang e col.²⁷ reportaram a síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3** através da reação promovida por mecanoquímica entre aldeídos aromáticos e alifáticos **30** e 2-aminotiofenol **2** catalisada por ZnO-NPs. Os autores utilizaram um moinho de bolas como reator e os produtos desejados **3** foram obtidos em excelentes rendimentos em apenas 30 minutos de reação (Esquema 14).



Esquema 14.

Os autores realizaram também um estudo de *scale-up* da metodologia, a fim de aumentar a produção do produto **3m** e observaram que quando escala foi aumentada em 10 vezes, passando de 8 mmol para 80 mmol, o produto desejado **3m** foi obtido em 80% de rendimento, mostrando a eficiência da metodologia para a produção de grandes quantidades de produto em uma única etapa.

Outra maneira amplamente explorada para a obtenção dos benzotiazóis 2-substituídos **3** é através de reações de acoplamento entre 2-*H*-benzotiazóis e aldeídos, haletos de arila e ácidos borônicos, usualmente catalisada por metal de transição.

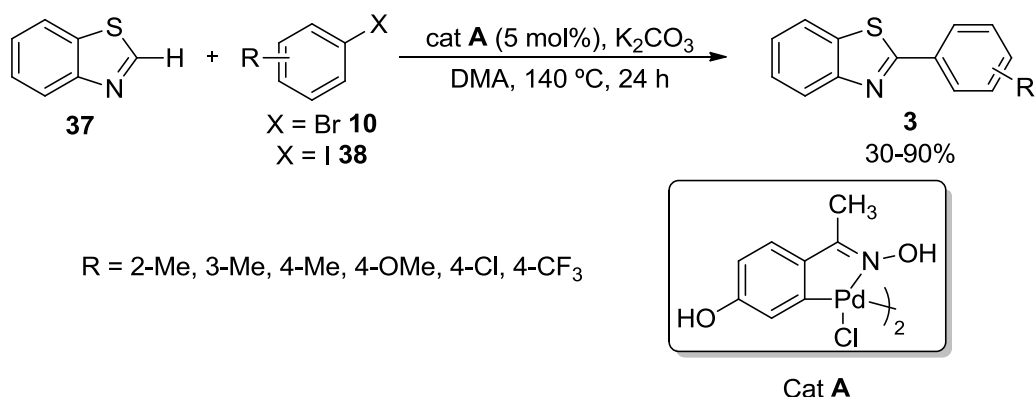
Deste modo, Ding e col.²⁸ descreveram a reação de 2-arilação entre os 2-*H*-benzotiazóis **37** e os haletos de arila **10** e **38**, catalisada pelo paladaciclo **A**, derivado

²⁷ Sharma, H.; Singh, N.; Jang, D. O. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4922.

²⁸ Zhang, G.; Zhao, X.; Yan, Y.; Ding, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 669.

2. Revisão Bibliográfica

de uma oxima e na ausência de fosfanos como ligante, levando aos produtos desejados **3** em rendimentos entre moderados e excelentes (Esquema 15).



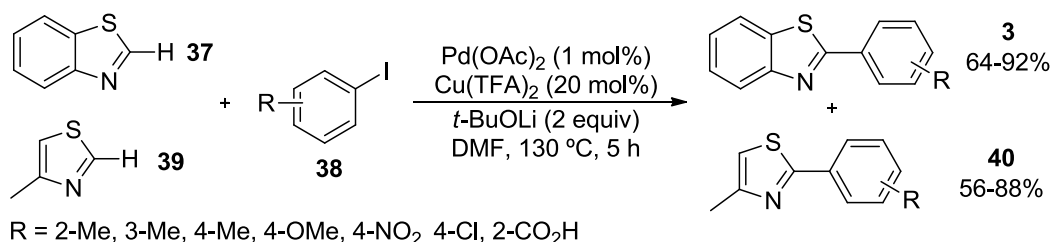
Esquema 15.

Deste modo, aplicando a metodologia a diferentes substratos, 11 produtos foram obtidos, confirmando assim a generalidade da metodologia. A presença de grupos doadores e retiradores de elétrons no haleto de arila não influenciou diretamente nos rendimentos obtidos; entretanto, o iodeto de arila **38** e seus derivados se mostraram mais reativos comparado aos brometos análogos **10**. A fim de expandir a metodologia, os autores também propuseram a reação de *orto*-arilação de amidas, com 19 produtos preparados, em sua maioria, em excelentes rendimentos. Deste modo, o grande avanço proposto pelos autores foi o desenvolvimento de uma metodologia para reações de acoplamento na ausência de fosfanos, as quais são geralmente indispensáveis para esse tipo de transformação química.

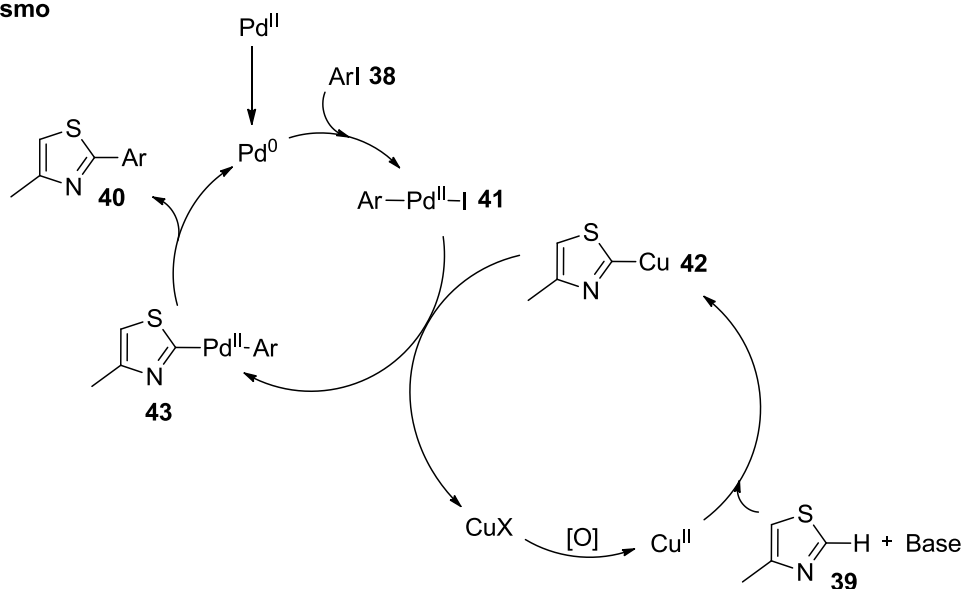
Em 2015, Gu e Cai²⁹ reportaram a reação de 2-arilação de benzotiazóis **37** e tiazóis **39** através da reação de acoplamento com iodetos de arila **38** catalisada por espécies de Pd^{II} utilizando espécies de Cu^{II} como co-catalisador, na ausência de ligantes (Esquema 16).

²⁹ Gu, J.; Cai, C. *RSC Adv.* **2015**, 5, 56311.

2. Revisão Bibliográfica



Mecanismo



Esquema 16.

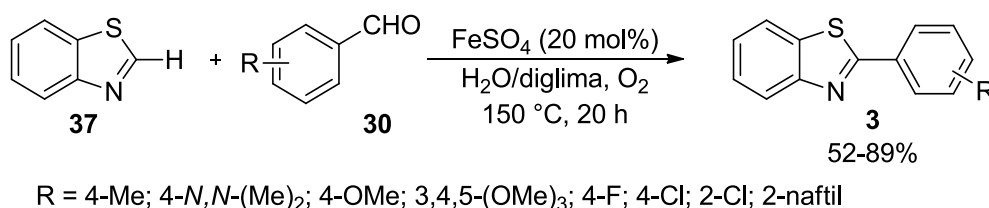
Os autores prepararam 9 produtos **40** derivados do tiazol **39**, com rendimentos entre bons e excelentes em apenas 5 horas de reação, além de 8 produtos **3** derivados do benzotiazol **37** com excelentes rendimentos na maioria dos casos, mostrando a generalidade do método, o qual pode ser aplicado tanto a tiazóis **39**, quando a 2-*H*-benzotiazóis **37**.

Um possível ciclo catalítico para a reação foi proposto, o qual segue um mecanismo tipo Sonogashira, onde inicialmente a espécie de Pd^{II} é reduzida a Pd⁰, o qual sofre uma adição oxidativa de uma molécula de iodeto de arila **38**, levando ao intermediário **41**. Concomitantemente, a espécie de Cu^{II} sofre uma adição oxidativa do tiazol **39** na presença de uma base, levando ao intermediário **42**. Os intermediários **41** e **42** sofrem então uma reação de transmetalacão formando o intermediário **43**, o qual sofre uma eliminação redutiva para formar o produto desejado **40** e, conseqüentemente, reduzindo o Pd^{II} a Pd⁰, o qual reinicia o ciclo catalítico.

Considerando a formação de benzotiazóis 2-substituídos **3** através da reação de acoplamento entre 2-*H*-benzotiazóis **37** e aldeídos aromáticos **30**, Li e

2. Revisão Bibliográfica

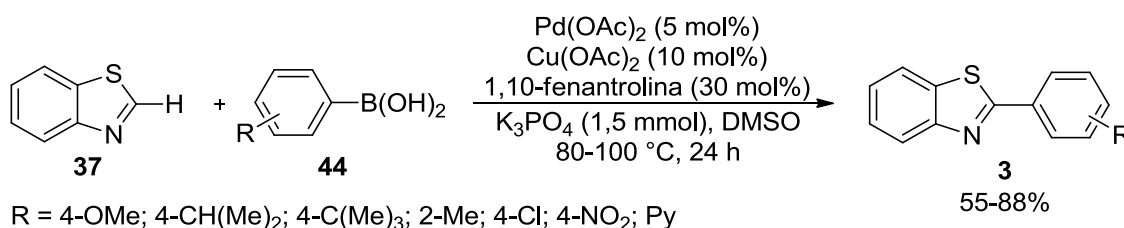
col.³⁰ utilizaram esta estratégia em 2012, empregando Fe(II) como catalisador, na presença de oxigênio como espécie oxidante (Esquema 17).



Esquema 17.

Deste modo, os autores reportaram a obtenção de uma série de produtos derivados do benzotiazol 2-substituído **3** em rendimentos que variaram entre moderados e excelentes. A metodologia não se mostrou sensível a efeitos eletrônicos, não havendo mudanças consideráveis nos rendimentos dos produtos, independentemente do grupo funcional presente no anel aromático do aldeído. Esta é uma alternativa interessante para a obtenção de benzotiazóis 2-substituídos **3**, utilizando catálise de Fe, mais barato comparado aos catalisadores clássico utilizados em reações de acoplamento, como Pd e Ru.

Ranjit e Liu³¹ descreveram a utilização de Pd como catalisador e Cu como co-catalisador em reações de acoplamento utilizando 2-*H*-benzotiazóis **37** e ácidos borônicos **44** para a formação dos benzotiazóis **3**, em rendimentos de moderados a bons (Esquema 18).



Esquema 18.

Foram preparados 10 produtos por esta metodologia, sendo que a reação se mostrou sensível a efeitos eletrônicos exercidos por substituintes ligados ao anel aromático, com diminuição do rendimento quando grupos elétron-retiradores estavam presentes no ácido borônico. A fim de confirmar a aplicabilidade da metodologia, os autores propuseram um estudo de *scale-up* na preparação de **3a**

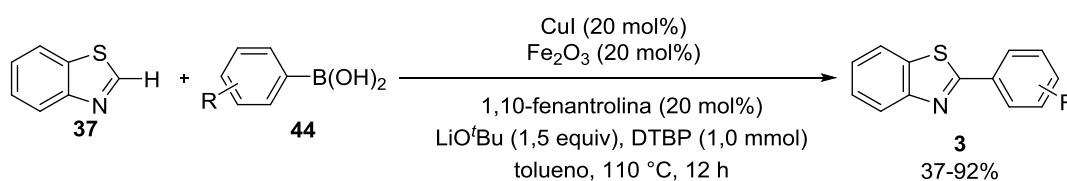
³⁰ Liu, S.; Chen, R.; Guo, X.; Yang, H.; Deng, G.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2012**, 14, 1577.

³¹ Ranjit, S.; Liu, X. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1105.

2. Revisão Bibliográfica

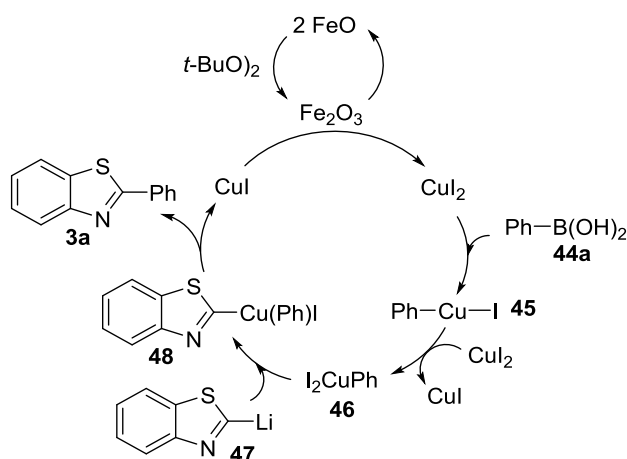
(R= H), aumentando em 10 vezes a escala reacional (5 mmol) e o produto desejado foi obtido em 80% de rendimento.

Em 2015, Zhang e col.³² reportaram a reação de acoplamento através da ativação de ligações C-H e C-B catalisada pelo sistema bi-catalítico Cu/Fe, na presença de 1,10-fenantrolina, levando aos respectivos produtos de acoplamento **3**. Os autores exploraram o acoplamento entre o 2-*H*-benzotiazol **37** e uma série de ácidos borônicos **44** substituídos e os respectivos benzotiazóis 2-substituídos **3** foram obtidos em rendimentos de moderados a muito bons (Esquema 19).



R = 4-Me; 3,5-(Me)₂; 3-OMe; 4-CN;

Mecanismo



Esquema 19.

Foram preparados oito benzotiazóis através desta metodologia e os autores observaram que grupos doadores de elétrons (GDE) ligados ao anel aromático dos ácidos borônicos **44** apresentaram melhores rendimentos do que grupos retiradores de elétrons (GRE). O mecanismo sugerido para explicar a formação dos produtos utilizando o sistema bicatalítico Cu/Fe (Esquema 19, Mecanismo) sugere que o processo é iniciado pela oxidação de Cu(I) para Cu(II), promovida pelo Fe₂O₃, que é reduzido a FeO. Deste modo, o ácido borônico **44** se coordena à espécie de Cu(II) para formar o intermediário **45**, que na presença de CuI₂, forma a espécie **46**. Então, o intermediário **47** ataca a espécie **46**, levando ao intermediário **48**, o qual sofre uma

³² Hu, W.-Y.; Wang, P.-P.; Zhang, S.-L. *Synthesis* **2015**, 47, 42.

2. Revisão Bibliográfica

etapa de eliminação redutiva, formando o produto desejado **3a** e restituindo o catalisador Cul no meio reacional, o qual reinicia o ciclo.

2.2.2 Aplicações dos Benzotiazóis

Dentre as diversas aplicações em química medicinal e ciência de materiais que os benzotiazóis apresentam, a principal delas é a composição de um fármaco utilizado mundialmente no tratamento da esclerose amiotrófica lateral, conhecida como EAL.

Estima-se que a EAL atinja cerca de 1 a 2 indivíduos a cada 10000 pessoas na população geral, sendo caracterizada como uma doença rara, a qual pode ser contraída esporadicamente ou hereditariamente, através de uma mutação gênica que ocorre durante as gerações. Entretanto, apenas cerca de 10% dos casos são decorrentes de herança genética, sendo que a faixa etária na qual a doença costuma se manifestar é entre os 60 e 70 anos de idade.³³ A doença é caracterizada, principalmente, por uma fraqueza na musculatura dos membros superiores e inferiores, a qual é causada por uma degeneração aguda dos neurônios do sistema nervoso motor. Dentre as principais consequências da doença, conforme sua evolução está a dificuldade progressiva em se locomover, em falar, se alimentar, perda da habilidade com as mãos e a incapacidade em ficar de pé por longos períodos. A principal causa de morte é a incapacidade de respiração, a qual ocorre quando os músculos responsáveis por essa atividade vital são afetados pela doença.³⁴

Atualmente a doença não tem um tratamento eficaz que leve à cura, entretanto, o Riluzol® **49** (Figura 3), um fármaco de alto custo, o qual é derivado do benzotiazol e utilizado no tratamento da EAL a fim de retardar o processo degenerativo do sistema nervoso central, sendo uma alternativa para aumentar a expectativa de vida do paciente. Ainda assim, apenas algo em torno de 5 a 7 anos de vida são esperados para aqueles pacientes, os quais iniciam o tratamento num estágio avançado da doença.

³³ Leigh, P. N.; Ray-Chaudhuri, R. J. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1994**, 57, 886.

³⁴ Bryson, H. M.; Fulton, B.; Benfield, P. *Drugs* **1996**, 52, 549.

2. Revisão Bibliográfica

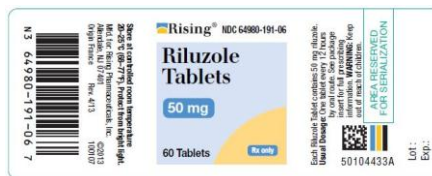
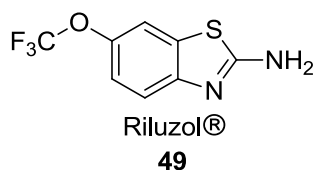


Figura 3: Riluzol, fármaco comercializado no tratamento da EAL.

Devido à importância do núcleo benzotiazólico no tratamento desta doença, uma série de estudos vem surgindo na literatura descrevendo a atividade desses compostos frente a diferentes patologias, a fim de ampliar o espectro de doenças que poderiam ser tratadas com esta classe de compostos.

Assim, dentre uma série de compostos derivados dos benzotiazóis, os 2-(4-aminofenil)-benzotiazóis **50** (Figura 4) se destacam e foram muito estudados no início dos anos 2000 devido às atividades antitumorais *in vitro* que eles apresentam no tratamento de células cancerígenas em órgãos como ovários, seios, pulmões, rins e intestinos.³⁵ Além disso, sabe-se que a inserção de halogênios na posição 3 do anel aromático ligado na posição 2 do benzotiazol **50** aumenta consideravelmente a atividade desses compostos frente a células cancerígenas.³⁶

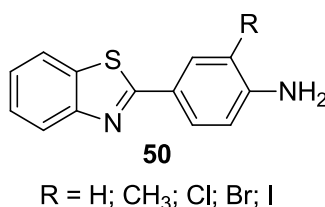


Figura 4: Estrutura geral dos 2-(4-aminofenil)-benzotiazóis **50**.

³⁵ (a) Brien, S. E. O.; Browne, H. L.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G.; Laughton, C. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 493. (b) Monks, A.; Harris, E.; Hose, C.; Connelly, J.; Sausville, E. A. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 766. (c) Bradshaw, T. D.; Trapani, V.; Vesselin, D. A.; Westwell, A. D. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 2475. (d) Bradshaw, T. D.; Bibby, M. C.; Double, J. A.; Fichtne, I.; Copper, P. A.; Alley, M. C.; Donohue, S.; Stinson, S. F.; Tomaszewski, J. E.; Sausville, E. A.; Stevens, M. F. G. *Mol. Cancer Therapeutics* **2002**, *1*, 239. (e) Shi, D. F.; Bradshaw, T. D.; Chua, M. S.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1093. (f) Hutchinson, I.; Chua, M. S.; Browne, H. L.; Trapani, V.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1446. (g) Westwell, A. D. *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 699. (h) Loaiza-Perez, A. I.; Trapani, V.; Hose, C.; Singh, S. S.; Trepel, J. B.; Stevens, M. F. G.; Bradshaw, T. D. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 13. (i) Hutchinson, I.; Jennings, S. A.; Vishnuvajjala, B. R.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 744. (j) Goldfarb, R. H.; Kitson, R. P.; Brunson, K. W.; Yoshino, K.; Hirota, N. N.; Kirii, Y.; Inoue, Y.; Ohashi, M. *Anticancer Research* **1999**, *19*, 1663.

³⁶ (a) Kashiya, E.; Hutchinson, I.; Chua, M. S.; Stinson, S. F.; Phillips, L. R.; Kaur, G.; Sausville, E. A.; Bradshaw, T. S.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4172. (b) Shi, D. F.; Bradshaw, T. D.; Wrigley, S.; Carol, J.; McCall, P. L.; Malcolm, F.; Stevens, F. G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3375.

2. Revisão Bibliográfica

Considerando a atividade antimicrobiana relacionada a esses compostos, Bhusari e col.³⁷ reportaram a avaliação da sulfonamida derivada do benzotiazol **51** (Figura 5) como agente bactericida frente a *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi* e *S. desentery*, sendo que os compostos substituídos com os grupos R= Br e R¹= Me e NH₂ apresentaram uma alta atividade frente a estes microrganismos, impedindo o seu desenvolvimento.

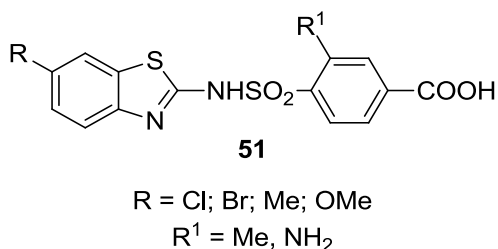


Figura 5: Estrutura geral das sulfonas **51**.

Recentemente, Singh e col.³⁸ reportaram a síntese e a avaliação biológica de amidas derivadas dos benzotiazóis **52a** e **52b** (Figura 6), a fim de observar um possível potencial bactericida nesses compostos. Após a realização de uma série de estudos, os compostos apresentaram interessantes resultados, uma vez que foram eficientes em doses ligeiramente maiores que a MIC (concentração inibitória mínima) e principalmente por alterarem a mobilidade do DNA das bactérias, quando essas foram submetidas aos ensaios de eletroforese, mostrando uma potente ação intercelular.

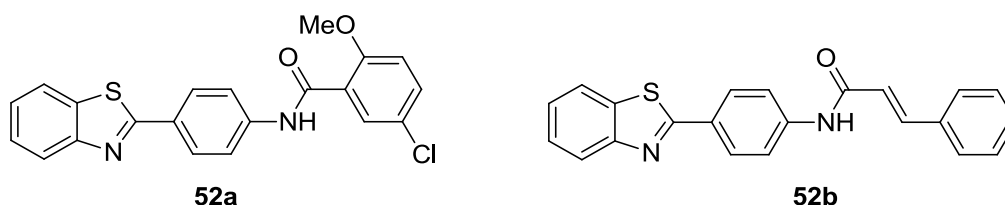


Figura 6: Estrutura dos compostos **52a** e **52b**.

Os benzotiazóis também são conhecidos por apresentarem atividade antioxidante. Assim, Rima e col.³⁹ descreveram a síntese e avaliação do potencial antioxidante do 2-mercaptobenzotiazol **53** (Figura 7), bem como o estudo de um possível comportamento radioprotetor *in vivo*. Estudos prévios confirmaram a

³⁷ Bhusari, S. R.; Pawar, R. P.; Vibute, Y. B. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 79.

³⁸ Singh, M.; Singh, D. K.; Gangwar, M.; Nath G.; Dingh S. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19013.

³⁹ Cressier, D.; Prouillac, C.; Hernandez, P.; Amourette, C.; Diserbo, M.; Lion, C.; Rima, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5275.

2. Revisão Bibliográfica

atividade antioxidante de vários dos compostos sintetizados e baseados nisso, os autores decidiram verificar o potencial dos compostos atuando como radioprotetores em camundongos. Foi observado que o composto **53** é capaz de capturar radicais formados no organismo pela irradiação.

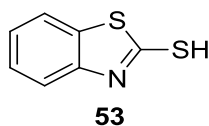


Figura 7: Estrutura do composto **53**.

2.3 1,4-Benzoxazin-2-onas e seus derivados

As 1,4-benzoxazinas são uma classe de compostos heterocíclicos que vem chamando a atenção de pesquisadores ao redor do mundo devido a uma série de atividades biológicas que essas apresentam, tais como antidepressiva,⁴⁰ antirreumática⁴¹ e anti-hipertensiva.⁴² Dentre os derivados desses compostos, as 1,4-benzoxazin-2-onas **5**, vem sendo recentemente estudadas devido a algumas propriedades que elas apresentam, tais como atuando como intermediário sintético na síntese de moléculas biologicamente ativas,⁴³ apresentando atividade biológica⁴⁴ e propriedades fotoativas, as quais se caracterizam como sua principal aplicação.⁴⁵

⁴⁰ (a) Bromide, S. M.; Bertani, B.; Borriello, M.; Faedo, S.; Gordon, L. J.; Granci, E.; Hill, M.; Marshall, H. R.; Stasi, L. P.; Zucchelli, V.; Merlo, G.; Vesentini, A.; Watson, J. M.; Zonzini, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5653. (b) Bromide, S. M.; Bertani, B.; Borriello, M.; Bozzoli, A.; Faedo, S.; Gianotti, M.; Gordon, L. J.; Hill, M.; Zucchelli, V.; Watson, J. W.; Zonzini, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2338.

⁴¹ Matsuoka, H.; Ohi, N.; Mihara, M.; Suzuki, H.; Miyamoto, K.; Maruyama, N.; Tsuji, K.; Kato, N.; Akimoto, T.; Takeda, Y.; Yano, K.; Kuroki, T. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 105.

⁴² Hasui, T.; Masunaga, N.; Ora, T.; Ohayabu, N.; Nishigaki, N.; Imura, Y.; Igata, Y.; Matsui, H.; Motoyaji, T.; Tanaka, T.; Habuka, N.; Sogabe, S.; Ono, M.; Siedem, C. S.; Tang, T. P.; Gauthier, C.; De Meese, S. A.; Fukumoto, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8616.

⁴³ (a) Chen, Q.; Chen, M.; Yu, C.; Shi, L.; Wang, D.; Yang Y.; Zhou, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16432. (b) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751. (c) Saitz, C.; Rodríguez, H.; Márquez, A.; Cãnete, A.; Jullian, C.; Zanolco, A. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 135. (d) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2099.

⁴⁴ (a) Li, X.; Liu, N.; Zhang, H.; Knudson, S. E.; Slayden, R. A.; Tonge, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6306. (b) Sengupta, S. K.; Trites, D. H.; Madhavarao, M. S.; Beltz, W. R. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 797.

⁴⁵ (a) Duval, R. A.; Lewin, G.; Peris, E.; Chahboune, N.; Garofano, A.; Drçse, S.; Cortes, D.; Brandt, U.; Hocquemiller, R. *Biochemistry* **2006**, *45*, 2721. (b) Li, X.; Liu, N.; Zhang, H.; Knudson, S. E.; Slayden, R. A.; Tonge, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6306. (c) Gein, V. L.; Rassudikhina, N. A.; Shepelina, N. V.; Vakhnin, M. I.; Babushkina, E. B.; Voronina, E. V. *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 519. (d) Hu, M.; Fan, J.; Li, H.; Song, K.; Wang, S.; Cheng, G.; Peng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 980.

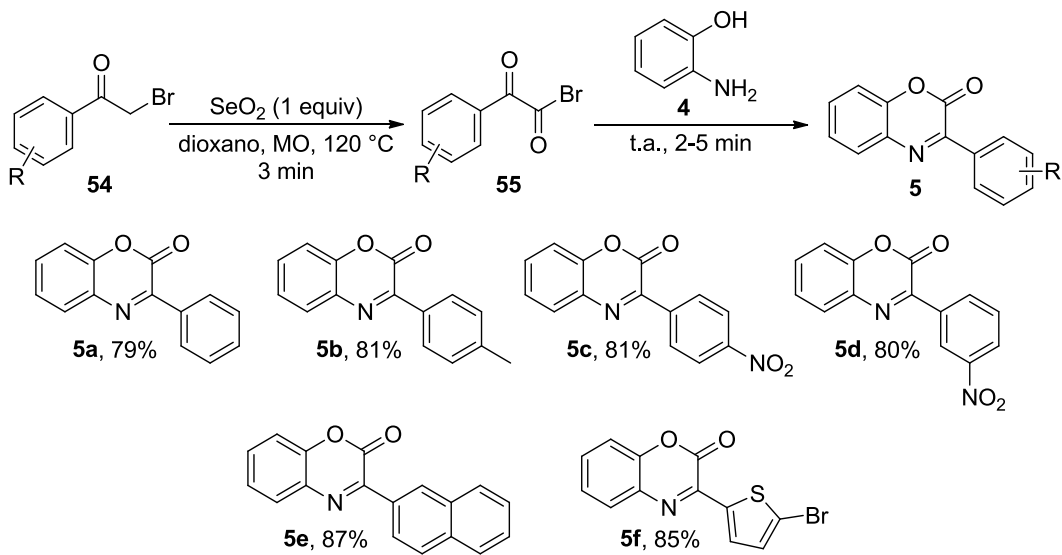
2. Revisão Bibliográfica

Deste modo, o interesse no desenvolvimento de metodologias mais eficientes e ao mesmo tempo simples e gerais para a obtenção dessas estruturas, a fim de intensificar o estudo de suas propriedades, vem crescendo ao longo dos anos. Serão apresentadas aqui as três metodologias gerais para a obtenção das 1,4-benzoxazin-2-onas **5**.

2.3.1 Síntese das 1,4-Benzoxazin-2-onas

A primeira metodologia geral para a síntese das 1,4-benzoxazin-2-onas **5** foi desenvolvida recentemente, no ano de 2013, por Muthusubramanian e col.,⁴⁶ onde os autores descreveram um procedimento realizado em duas etapas para a obtenção dos produtos desejados (Esquema 20).

Assim, a metodologia consiste na oxidação de α -bromoacetofenonas **54** promovida por SeO_2 , formando o brometo de acila **55**, que reage na sequência com o 2-aminofenol **4** através de uma reação de ciclização. As 1,4-benzoxazin-2-onas **5** foram obtidas em rendimentos que variaram entre bons e excelentes após 5 a 8 minutos de reação.



Esquema 20.

A primeira etapa da reação (preparação do brometo de acila) foi conduzida utilizando irradiação de micro-ondas como fonte de energia, acelerando a reação e reduzindo o tempo para apenas 3 min. Foram preparados seis derivados das 1,4-

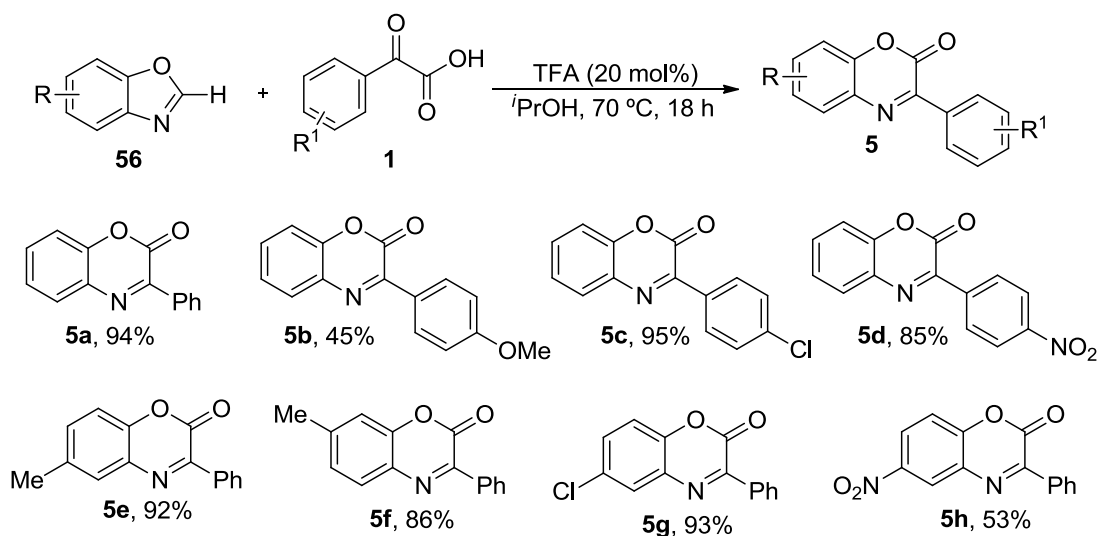
⁴⁶ Nagaraj, M.; Sathiyamoorthy, S.; Boominathan, M.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N. *J. Het. Chem.* **2013**, 50, 1146.

2. Revisão Bibliográfica

benzoxazin-2-onas **5** e a reação não se mostrou sensível a efeitos eletrônicos, uma vez que os rendimentos se mantiveram sempre em faixas semelhantes.

Recentemente, Wu e col.⁴⁷ reportaram a síntese das 1,4-benzoxazin-2-onas **5** através da reação entre 2*H*-benzoxazóis **56** substituídos e uma série de ácidos α -fenilglioixílicos **1** catalisada por ácido trifluoroacético (TFA) (Esquema 21). Os autores, inicialmente, realizaram um estudo de otimização das condições reacionais, o qual mostrou a eficiência do TFA na catálise da reação, sendo utilizado em apenas 20 mol%, na presença de *i*PrOH como solvente. Foi realizado um estudo para verificar o efeito de grupos doadores e retiradores de elétrons no PGA **1** e também nos derivados dos 2*H*-benzoxazóis **56**.

Os resultados obtidos mostram claramente que a presença de grupos doadores de elétrons no anel aromático dos ácidos α -fenilglioixílicos **1**, como por exemplo o grupo *p*-OMe, diminui consideravelmente o rendimento do produto **5b**. Por outro lado, a presença de grupos retiradores de elétrons no anel aromático do PGA **1** interfere positivamente na reação, aumentando o rendimento dos produtos **5c-d**.



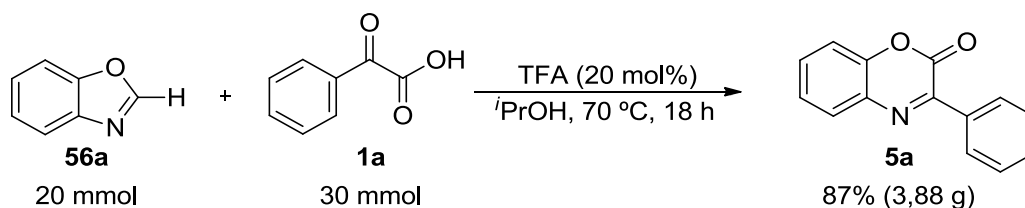
Esquema 21.

Diante dos bons resultados obtidos, os autores realizaram um estudo de *scale-up* da reação, aumentando as quantidades dos reagentes em 100 vezes, em relação às aquelas utilizadas na otimização. Seguindo as mesmas condições e tempo

⁴⁷ Yan, S.; Ye, L.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Gao, W.; Huang, X.; Wu, H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16705.

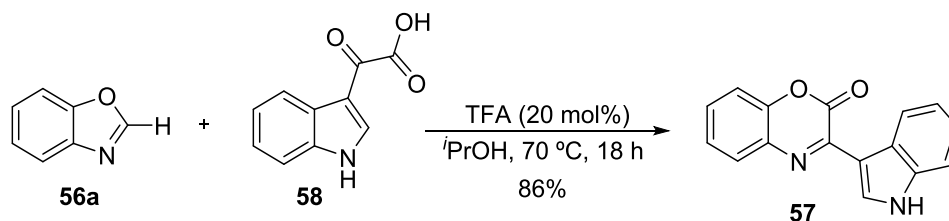
2. Revisão Bibliográfica

reacionais, o produto desejado **5a** foi obtido em 87% de rendimento, mostrando a eficiência da metodologia para ser aplicada em larga escala (Esquema 22).



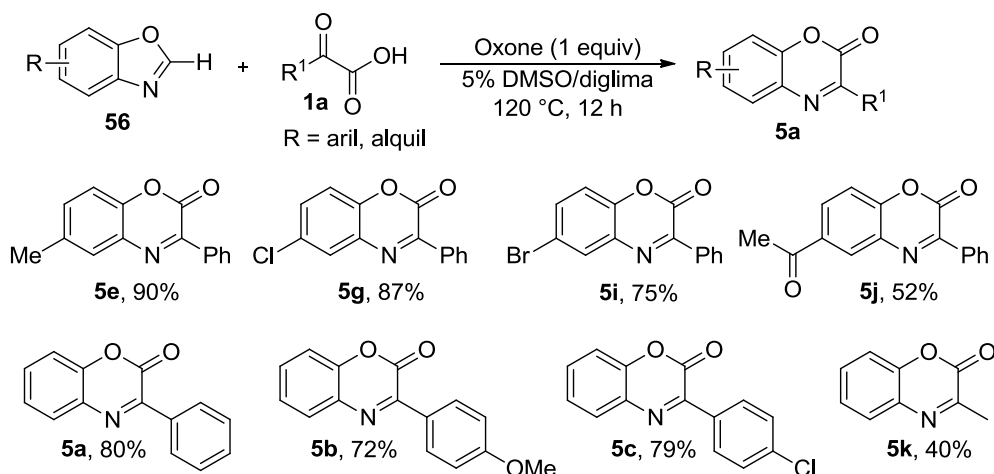
Esquema 22.

Neste mesmo trabalho foi descrita, ainda, a obtenção do cefalandol A **57** um composto natural contendo os núcleos benzoxazinônico e indólico, através da reação entre o 2H-benzoxazol **56a** e o ácido 2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacético **58**. Após 18 h de reação a 70 °C, o produto de ocorrência natural **57** foi obtido em um ótimo rendimento de 87% (Esquema 23).



Esquema 23.

Também em 2014, Duan e col.⁴⁸ reportaram a síntese das 1,4-benzoxazin-2-onas **5** através da reação entre 2H-benzoxazóis **56** substituídos e uma série de ácidos α -fenilgloxílicos **1**. Neste trabalho, o oxidante Oxone® foi utilizado como espécie promotora da clivagem C-heteroátomo no composto **56** (Esquema 24).



Esquema 24.

⁴⁸ Wang, H.; Yang, H.; Li, Y.; Duan, X.-H. *RSC Adv.* **2014**, 4, 8720.

2. Revisão Bibliográfica

O método foi estendido a diversos derivados do PGA **1** e do 2*H*-benzoxazol **56**, substituídos com grupamentos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático. Observou-se que parece não haver uma relação direta entre os efeitos eletrônicos e a performance da reação, pois os rendimentos variaram entre bons e excelentes. Além disso, o ácido pirúvico também foi utilizado em substituição ao PGA na reação com 2*H*-benzoxazol **56**^a e o respectivo produto **5k** foi obtido em 40% de rendimento (Esquema 24).

2.4 Solventes Alternativos para a Química Verde

Frente à crescente preocupação com o impacto negativo que os processos industriais causam no ambiente, bem como aos desafios futuros que a humanidade ainda enfrentará a fim de atenuar esses problemas, tem surgido nos últimos anos uma nova vertente na pesquisa em química. O desenvolvimento de processos menos nocivos ao ambiente e que possam ser utilizados na indústria, principalmente na de química fina e farmacêutica, passou a ter um papel importantíssimo no cenário ambiental que iremos viver em um futuro próximo.

A partir disso, Paul Anastas, membro da Agência de Proteção Ambiental Norte-Americana (EPA), introduziu em 1993 aquilo que chamamos hoje de Química Verde, uma filosofia regida por 12 princípios, os quais têm como objetivo a redução e até a eliminação, dos impactos causados pelos processos químicos no ambiente.⁴⁹

Deste modo, os 12 princípios contemplam alguns aspectos gerais que visam tornar um processo químico ambientalmente amigável, que podem ser resumidos em: maximizar a incorporação atômica dos reagentes nos produtos, a utilização de reagentes e solventes mais seguros, a busca pela eficiência energética, a utilização de matéria-prima renovável, a utilização de reações catalíticas em detrimento das estequiométricas e a busca por reações seletivas, que evitem a necessidade de utilização de grupos protetores.⁵⁰

Entre os princípios da química verde que tem atraído a atenção de muitos pesquisadores está a utilização de solventes mais seguros, que sejam biodegradáveis ou recicláveis. Em qualquer processo químico, seja ele em escala laboratorial ou industrial, pra cada quilo de produto final obtido, uma grande

⁴⁹ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998.

⁵⁰ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.

2. Revisão Bibliográfica

quantidade de solvente é gasta, tanto para solubilizar os reagentes durante a reação como nas etapas de extração e purificação. A grande quantidade de solvente utilizada é facilmente evidenciada na indústria e pesquisa envolvendo química fina, bem como na produção de fármacos. Deste modo, a escolha correta do solvente utilizado em qualquer processo químico irá determinar o custo, a segurança e os impactos ambientais que esse processo irá gerar.⁵¹

Um solvente verde se caracteriza, basicamente, como aquele que possui baixa toxicidade, é biodegradável, não é volátil nem inflamável. Um solvente com estas características não é nocivo ao ambiente nem à saúde humana e é seguro quando manipulado. Existem vários solventes que se enquadram nesses parâmetros, tais como água, glicerol, etanol, propanol, lactato de etila e PEG. Há muitos trabalhos na literatura recente que descrevem o uso desses compostos como promotores do meio reacional em reações orgânicas.⁵²

2.4.1 Utilização de PEG-400 como Solvente Verde

O polietileno glicol, mais conhecido como PEG, é um polímero do óxido de etileno encontrado em diferentes graus de polimerização e seu peso molecular pode variar entre 300 g/mol e 10 000 000 g/mol. O PEG-400 é uma das variações desse polímero, com uma massa de 400 g/mol. Ele é um líquido viscoso, com alto ponto de ebulição e baixa toxicidade, fatores esses que podem enquadrá-lo como sendo um solvente verde.⁵³

O PEG 400 desempenha um papel importante na indústria, com diversas aplicações e seu principal uso é na indústria farmacêutica e de cosméticos.⁵⁴ Além disso, devido às suas características físico-químicas e sua biodegradabilidade, ele vem sendo utilizado como um solvente verde em síntese orgânica.

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa desenvolveu várias metodologias sintéticas envolvendo a utilização de PEG-400 como solvente. Um exemplo destes trabalhos é a síntese regioseletiva dos bis-calcogenalquenos **56**,

⁵¹ Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbuhler, K. *Green Chem.* **2007**, 9, 927.

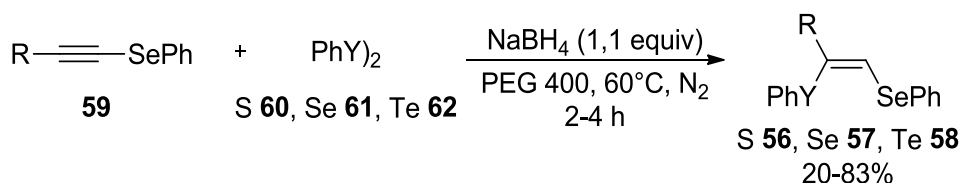
⁵² Jessop, P. G. *Green Chem.* **2011**, 13, 1391.

⁵³ (a) Kahovec, J.; Fox, R. B.; Hatada, K. *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 1921. (b) French, A. C.; Thompson, A. L.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1248.

⁵⁴ (a) Ma, T. Y.; Hollander, D.; Krugliak, P.; Katz, K. *Gastroenterology* **1990**, 98, 39. (b) Andersen, F. A. *Int. J. Toxic.* **1999**, 18, 53.

2. Revisão Bibliográfica

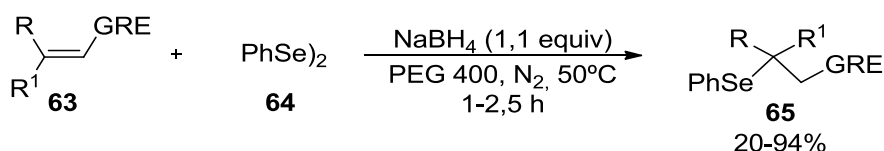
57 e **58** descrita em 2012 por Perin e col..⁵⁵ Para preparar os calcogenoalquenos, os autores partiram de fenilselenoalquinos **59** e dicalcogenetos de diarila **60**, **61** e **62** na presença de NaBH₄ como agente redutor e PEG-400 como solvente (Esquema 25).



Esquema 25.

Foram preparados dez compostos, com rendimentos que variaram entre baixos e excelentes e com alta seletividade para a formação do isômero de configuração Z em todos os exemplos estudados.

Seguindo a ideia de promover a clivagem da ligação calcogênio-calcogênio *in situ* para gerar espécies nucleofílicas para posterior adição dessas espécies a centros deficientes de elétrons, Perin e col..⁵⁶ reportaram em 2013 a adição tipo Michael de espécie nucleofílicas de selênio a alquenos deficientes de elétrons. A reação entre disselenetos de difenila **64** e aceptores de Michael **63** na presença de NaBH₄ e PEG-400 como solvente levou aos respectivos adutos **65** em rendimentos de modestos a excelentes em poucas horas a 50 °C (Esquema 26).



Esquema 26.

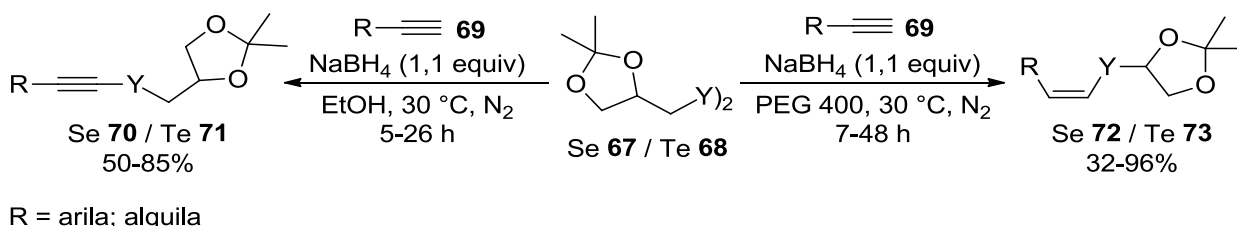
Durante os estudos de otimização da reação, verificou-se que PEG-400 foi crucial para o sucesso da reação, pois utilizando solventes clássicos, como EtOH e THF a temperaturas de refluxo, os rendimentos ficaram em 47 e 36% após 6 e 18 h respectivamente, enquanto que na presença de PEG-400, após 1,5 h de reação a 50 °C, o produto **65** e desejado foi obtido em 94% de rendimento, mostrando a eficiência desse solvente.

⁵⁵ Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066.

⁵⁶ Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Carvalho, P. N.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1718.

2. Revisão Bibliográfica

Mais recentemente, o mesmo grupo⁵⁷ descreveu a utilização de dicalcogenetos derivados do glicerol **67** e **68** em reações com alquinos terminais **69** utilizando NaBH₄ como agente redutor. Aqui foi observada a formação de produtos diferentes dependendo do solvente utilizado, EtOH ou PEG-400. Em EtOH, o calcogenoalquino **70** e **71** foi obtido, enquanto que em PEG-400 o produto de hidrocalcogenação **72** e **73** se formou exclusivamente (Esquema 27).



Esquema 27.

A reação de hidrocalcogenação foi sensível a efeitos eletrônicos no anel aromático dos alquinos **69**. Grupos retiradores de elétrons forneceram os alquenos **72** e **73** em rendimentos superiores comparados àqueles obtidos quando doadores de elétrons estavam presentes. Em alguns casos, não houve a formação dos produtos esperados.

O comportamento diferente da reação utilizando PEG-400 pode, segundo os autores, ser atribuído à forma com a qual ele interage com os substratos, neste caso facilitando a hidrocalcogenação. Estas observações são uma clara indicação de que metodologias sintéticas utilizando PEG-400 como solvente são um ponto interessante a ser estudado e desvendado.

2.5 Propriedades e Aplicação do Oxalato de Níbio Amoniacal (ANO)

O níbio é o elemento de número 41 na tabela periódica, com uma massa atômica relativa de 92,9064 u e ele é encontrado no estado de oxidação +5, o qual é o seu NOX mais estável.⁵⁸

Esse metal está presente na crosta terrestre em abundância, sendo que se calcula uma média de 28000 toneladas a serem exploradas. Devido à sua alta disponibilidade e características físico-químicas, tais como resistência térmica e

⁵⁷ Soares, L. K.; Silva, R. B.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2009.

⁵⁸ Nowak, I.; Ziolk, M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3603.

2. Revisão Bibliográfica

ductilidade, existe uma série de aplicações industriais para esse metal. Entretanto, as principais delas são na constituição de ligas metálicas, materiais supercondutores e materiais isolantes.⁴⁰

Além dessas aplicações industriais, o nióbio também possui um papel, ainda que discreto, como catalisador em reações orgânicas, uma vez que esses possuem propriedades de um ácido de Lewis e também capacidades de troca do NOX, podendo ser aplicado em reações redox.⁵⁹ Dentre as espécies de Nb que são aplicadas como catalisadores, o Nb₂O₅ anidro e hidratado, além do NbCl₅, se destacam, com diversos estudos avaliando a capacidade catalítica dessas espécies já publicados.⁶⁰

Dentre uma série de compostos derivados do Nb, o oxalato de nióbio amoniacal, conhecido pela sigla em inglês ANO (ammonium niobium oxalate), é um complexo de estrutura cristalina monoclinica e fórmula (NH₄[NbO(C₂O₄)₂(H₂O)_x].nH₂O), o qual é obtido em alta pureza e possui como principais características a alta estabilidade ao entrar em contato com a humidade do ar à temperatura ambiente. Além disso, o ANO não apresenta o processo de polimerização metálica e possui alta solubilidade em água (60-160 g/L) a temperaturas entre 20 e 80 °C, respectivamente.⁶¹

O processo de produção do ANO foi desenvolvido pela Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração (CBMM), sendo que, esse é obtido a partir de procedimentos devidamente descritos em uma patente desenvolvida pela empresa.⁶¹ A principal aplicação industrial do ANO é como matéria-prima precursora de nióbio metálico na produção industrial de uma série de materiais, tais como cerâmicas, lentes óticas, catalisadores, óxido de nióbio de alta pureza, filmes finos e cristais, os quais variam de escala nanométrica à escala macro. Os principais

⁵⁹ (a) Wachs, I. E.; Briand, L. E.; Jehng, J. M.; Burcham, L.; Gao, X. *Catal. Today* **2000**, 57, 323. (b) Tanabe, K.; Okazaki, S. *Appl. Catal. A: Gen.* **1995**, 133, 191.

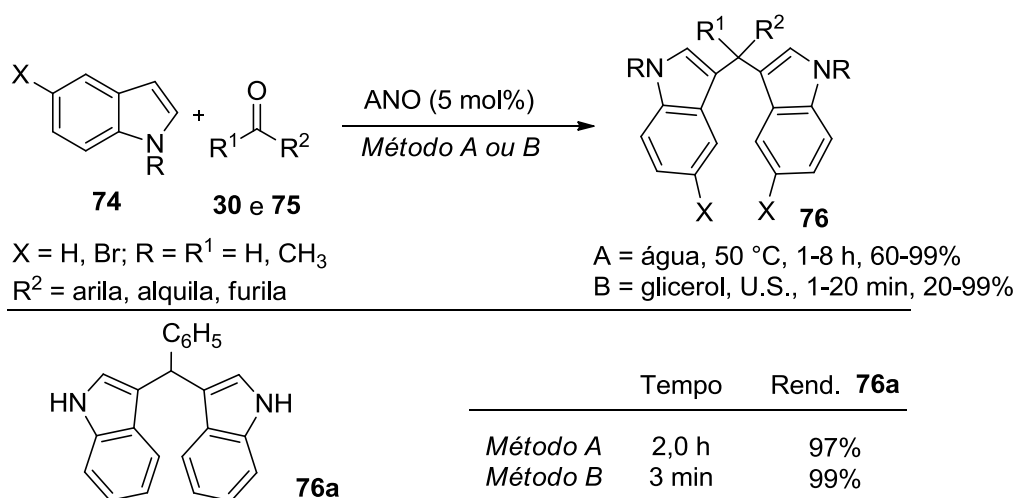
⁶⁰ (a) Hanaoka, T.-K.; Takeuchi, K.; Matsuzaki, T.; Sugi, Y. *Catal. Today* **1990**, 8, (b) Yamaguchi, T.; Nishimichi, C. *Catal. Today* **1993**, 16, 555. (c) Sairre, M. I.; Bronze-Uhle, É. S.; Donate, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2705. (d) Barbosa, S.; Dabdoub, M. J.; Hurtado, G. R.; Klein, S. I.; Baroni, A. C. M.; Cunha, C. *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, 313, 146. (e) Gonçalves, V. L. C.; Pinto, B. P.; Silva, J. C.; Mota, C. J. A. *Catal. Today* **2008**, 133–135, 673. (f) Liu, Y.-H.; Wang, P.; Cheng, G.-T. *Monatsh. Chem.* **2013**, 144, 191.

⁶¹ Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração, Pereira, A. T.; de Oliveira, K. A.; Monteiro, R. S. PROCESSO DE PRODUÇÃO DE OXALATO AMONIAAL DE NIÓBIO E USO DO MESMO. C07C 51/16, B01J 23/16. BR nº PI 0403891-6 A. 15/09/2004; 16/05/2006. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual.

2. Revisão Bibliográfica

processos utilizados para a adição de nióbio utilizando o ANO como precursor são via precipitação, deposição e impregnação.⁶⁰

Deste modo, frente ao valor industrial do ANO, existe um interesse em agregar maior valor a essa matéria-prima, buscando explorar, principalmente, suas características de agir como um ácido de Lewis. Sendo assim, nosso grupo de pesquisa reportou no ano de 2015⁶² a primeira aplicação do ANO como catalisador em transformações orgânicas, na qual ele foi utilizado (5 mol%) para promover a condensação entre indóis **74** e aldeídos **30**/cetonas **75**, levando à formação dos bis(indolil)metanos **76**. A reação ocorreu satisfatoriamente tanto na presença de H₂O como de glicerol como solventes, sob aquecimento convencional ou irradiação de ultrassom, respectivamente (Métodos A e B) (Esquema 28).



Esquema 28.

O ANO foi eficiente para promover a reação, principalmente na presença de glicerol e da irradiação com ultrassom (Método B), onde em apenas alguns minutos de reação o produto desejado **76a** foi obtido em rendimento quantitativo. Ao utilizar água como solvente foram necessárias 2 h de aquecimento convencional (banho de óleo) para se obter rendimentos similares.

Estes bons resultados, embora incipientes, indicam que ainda há um vasto rol de reações que podem ser exploradas utilizando ANO como catalisador e que poderão agregar mais valor à esse material, que é uma matéria-prima brasileira.

⁶² Mendes, S. R.; Thurow, S.; Penteado, F.; da Silva, M. D.; Gariani, R. A.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4334.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese dos benzotiazóis 2-substituídos **3** e das 1,4-benzoxazin-2-onas 3-substituídas **5**, utilizando oxalato de nióbio amoniacal (ANO) como catalisador e PEG-400 como solvente verde, em aquecimento convencional e irradiação de ultrassom.

Primeiramente, será discutido o estudo de otimização das condições reacionais na síntese dos benzotiazóis 2-substituídos **3**, seguido pelo estudo da aplicação do método a diferentes substratos, contendo grupos doadores e retirados de elétrons. Posteriormente, será discutida a síntese de 1,4-benzoxazin-2-onas 3-substituídas **5** utilizando as mesmas condições reacionais estabelecidas para a síntese dos compostos **3**, onde efeitos eletrônicos serão discutidos. Finalmente, dados de espectroscopia de ressonância magnética nuclear, utilizada para caracterização dos produtos sintetizados, serão apresentados e discutidos.

3.1 Otimização das condições reacionais

Inicialmente, foi selecionado o ácido α -fenilglioxílico **1a** (0,6 mmol) e o 2-aminotiofenol **2a** (0,5 mmol) como substratos para o estudo de otimização das condições reacionais para a formação do 2-fenilbenzo[d]tiazol **3aa** (Tabela 1). Como mencionado na introdução desta dissertação, nosso objetivo era empregar espécies de nióbio como catalisador nesta preparação. Assim, as espécies de nióbio foram inicialmente estudadas, variando três diferentes catalisadores (ANO, Nb₂O₅ anidro e hidratado) a 100 °C em PEG-400, durante 2 horas (Tabela 1, entradas 1-3). Dentre os experimentos realizados, aqueles utilizando ANO e Nb₂O₅ anidro (10 mol%) (Tabela 1, entradas 1 e 2), levaram à formação do produto **3aa** em 85% e 84% de rendimento, respectivamente. Já o óxido de nióbio hidratado forneceu apenas 46% de rendimento do produto (Tabela 1, entrada 3). Deste modo, o ANO foi escolhido como o melhor catalisador, uma vez que esse é barato, estável e de fácil manipulação quando comparado com o Nb₂O₅ anidro, além de ser uma matéria-prima para a obtenção de óxidos de nióbio de alta pureza na indústria.

A fim de avaliar a melhor quantidade de catalisador, a reação foi realizada utilizando 5 e 15 mol% de ANO, levando à formação do produto **3aa** em 62% e 70% de rendimento respectivamente, confirmando que a quantidade necessária para a

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

obtenção de resultados satisfatórios é 10 mol% (Tabela 1, entradas 4-5 vs entrada 1). Quando a reação foi realizada na ausência de catalisador, apenas 30% do produto **3aa** foi obtido, mostrando que o catalisador é importante nessa reação (Tabela 1, entrada 6).

Com a escolha do melhor catalisador e a melhor quantidade catalítica, foram realizados experimentos para a avaliação do comportamento da reação frente a diferentes solventes. Deste modo, utilizando H₂O, glicerol e DMSO, o produto **3aa** foi obtido em 50, 44 e 45% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, entradas 7-9). Já DMF se mostrou um solvente inadequado para a reação, uma vez que não houve formação de produto, sendo possível recuperar os materiais de partida (Tabela 1, entrada 10). Assim, PEG-400 foi o melhor solvente para promover a reação.

Tabela 1: Estudo de otimização para a obtenção dos 2-fenilbenzotiazóis **3aa**.^a

O=C(O)C(=O)c1ccccc1 (**1a**) + Nc1ccccc1S (**2a**) $\xrightarrow[\text{Solvente, 100 } ^\circ\text{C, 2 horas}]{\text{Catalisador}}$ c1ccc(cc1)-c2nc3ccccc3s2 (**3aa**)

#	Catalisador (mol%)	Solvente	Rend. de 3aa (%) ^b
1	ANO (10)	PEG-400	85
2	Nb ₂ O ₅ (10)	PEG-400	84
3	Nb ₂ O ₅ ·H ₂ O (10)	PEG-400	46
4	ANO (5)	PEG-400	62
5	ANO (15)	PEG-400	70
6	-	PEG-400	30
7	ANO (10)	Glycerol	50
8	ANO (10)	H ₂ O	44
9	ANO (10)	DMSO	45
10	ANO (10)	DMF	NR
11 ^c	ANO (10)	PEG-400	73
12 ^d	ANO (10)	PEG-400	NR

^a A reação foi realizada utilizando o ácido α-fenilgloxílico **1a** (0,6 mmol) e o 2-aminotiofenol **2a** (0,5 mmol), catalisador (mol%), solvente (1 mL) a 100 °C, durante 2 horas. ^b O produto **3aa** foi isolado via cromatografia em coluna. ^c Estequiometria dos materiais de partida 1:1. ^d A reação foi realizada a 60 °C.

Quando a estequiometria dos reagentes **1a** e **2a** foi modificada para 1:1, o rendimento do produto **3aa** caiu para 73%, mostrando que um excesso de PGA **1a** é essencial para que bons resultados sejam obtidos (Tabela 1, entrada 11).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Finalmente, a reação foi conduzida a 60 °C em vez de 100 °C. Após 2 horas de agitação, entretanto, não houve reação e os materiais de partida foram recuperados (Tabela 1, entrada 12). Assim, a melhor condição para a formação do produto **3aa** foi definida como sendo a agitação de uma mistura de ácido α -fenilgloxílico **1a** (0,6 mmol), 2-aminotiofenol **2a** (0,5 mmol) e ANO (10 mol%) em PEG-400 (1 mL) como solvente sob aquecimento convencional (banho de óleo) a 100 °C durante 2 horas, levando ao produto **3aa** em 85% de rendimento (Tabela 1, entrada 1).

3.2 Ampliação do escopo reacional na síntese de 2-arilbenzotiazóis **3** e 3-aryl-1,4-benzoxazin-2-onas **5**

Com a melhor condição reacional em mãos, foi realizado o estudo de extensão da metodologia a outros substratos, avaliando o comportamento da reação frente a grupos doadores e retiradores de elétrons, a fim de confirmar a generalidade da metodologia.

Primeiramente, foi avaliado o efeito de grupos retiradores de elétrons (GRE) e grupos doadores de elétrons (GDE) ligados à posição *para* do anel aromático dos ácidos PGA **1** na reação com 2-aminotiofenóis **2**, levando aos produtos **3aa-3da** em rendimentos de bons a excelentes e com tempos reacionais que variaram de 2 a 4 horas. Foi observada uma expressiva mudança no tempo reacional utilizando **1b** (R=CH₃O), uma vez que o grupo metóxi doa elétrons para o anel aromático, diminuindo consequentemente a eletrofilicidade do grupo carbonila, quando comparado ao ácido α -fenilgloxílico **1a** não substituído. Neste caso, o respectivo produto **3ba** foi obtido em 66% de rendimento após 6 horas de reação (Tabela 2).

Ao contrário do que era esperado, a reação utilizando **1c** (R= Br) e **1d** (R= F) forneceu os produtos **3ca** e **3da** em 63% e 67% de rendimento respectivamente, indicando que nesse caso, efeitos eletrônicos no anel aromático do ácido reduziram sua reatividade (Tabela 2). Além disso, a reação foi realizada utilizando 2-amino-4-clorobenzenotiol **2b** e os ácidos α -fenilgloxílicos **1a-c**, a fim de avaliar o comportamento de GRE no anel aromático dos 2-aminotiofenóis **2**. Como esperado, foi observada uma redução no tempo reacional (até 6 horas) e os respectivos produtos **3ab**, **3bb** e **3cb** foram obtidos em 77%, 30% e 60% de rendimento respectivamente. Isso é possível devido à desativação do anel aromático, o qual diminui a nucleofilicidade dos grupos NH₂ e SH em duas etapas importantes da

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

reação: a formação da imina com o ataque do grupo NH_2 ao grupo carbonila e posteriormente uma ciclização com o grupo SH (veja Esquema 30).

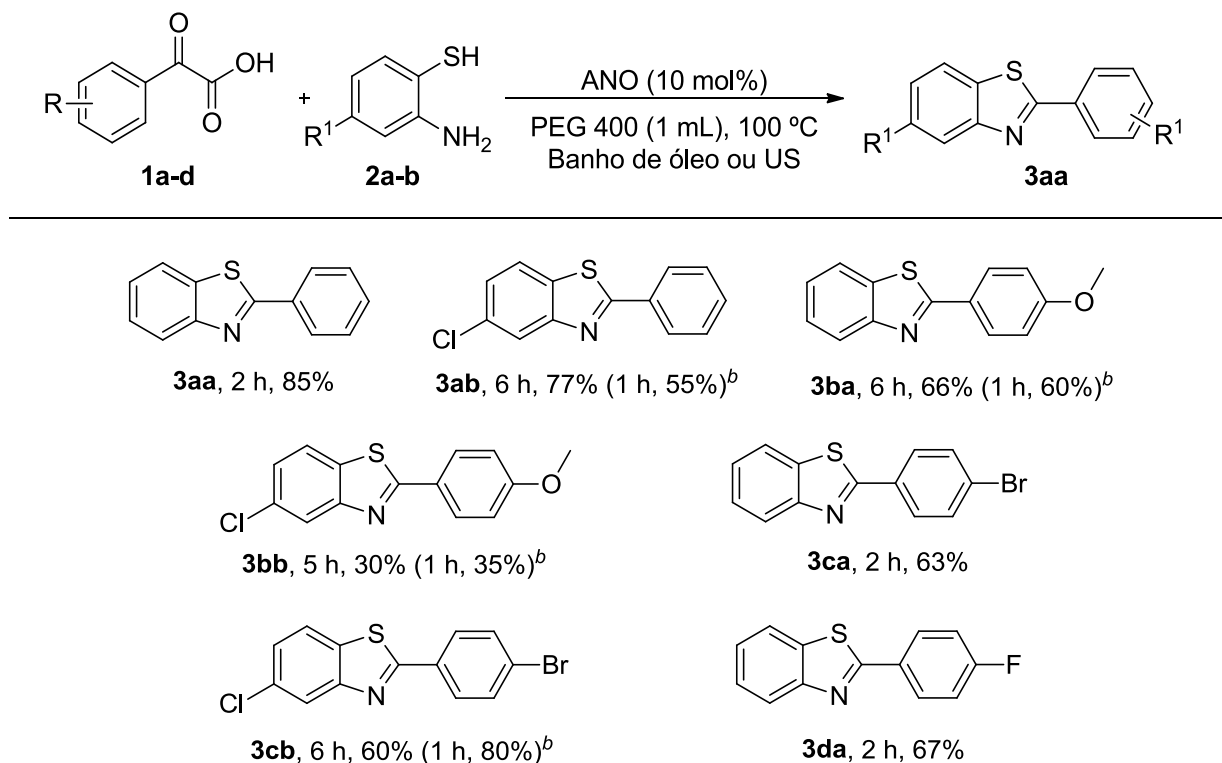
A fim de reduzir o tempo reacional e aumentar os rendimentos na obtenção dos benzotiazóis **3ab**, **3ba**, **3bb** e **3cb**, as reações foram realizadas sob irradiação de ultrassom, através da utilização de uma sonda. Assim, quando os ácidos α -fenilglioixílico **1a** e seus derivados substituídos com os grupos *p*-metóxi **1b** e *p*-cloro **1c** reagiram com o 2-amino-4-clorobenzenotiol **2b**, em PEG-400 sob sonicação (60% de amplitude) durante 1 hora na presença de ANO, os produtos **3ab**, **3bb** e **3cb** foram obtidos em 55%, 35% e 80% de rendimento respectivamente (Tabela 2, valores entre parênteses). Estes resultados mostram que a irradiação de US foi eficiente na diminuição do tempo reacional, uma vez que, para os exemplos **3ab** e **3bb** os rendimentos permaneceram na mesma faixa, porém com tempos reacionais passando de 6 e 5 horas para 1 hora, respectivamente. Além disso, no caso do produto **3cb**, o tempo reacional não apenas diminuiu de 6 para 1 hora, como o rendimento aumentou de 60% para 80%.

Na reação entre o ácido 4-metoxi-fenilglioixílico **1b** e o tiol **2a** sob irradiação de ultrassom (60% de amplitude), o tempo foi reduzido de 6 para 1 hora e o produto esperado **3ba** foi obtido em 60% de rendimento (Tabela 2, valores entre parênteses).

Assim, os rendimentos podem estar se mantendo nos exemplos **3ba** e **3bb** devido à presença de grupos doadores de elétrons no anel aromático substituído na posição 2 dos benzotiazóis, como por exemplo o grupo OMe, o qual pode estar desativando o centro eletrofílico necessário para a etapa lenta de reação. Por outro lado, para o produto **3cb** o substituinte Br possivelmente desativa o anel aromático, consequentemente deixando o carbono eletrofílico mais suscetível a um ataque nucleofílico na etapa lenta da reação, fatores esses que podem explicar as diferenças obtidas nos rendimentos.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 2: Variação do escopo reacional na síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3**.^a

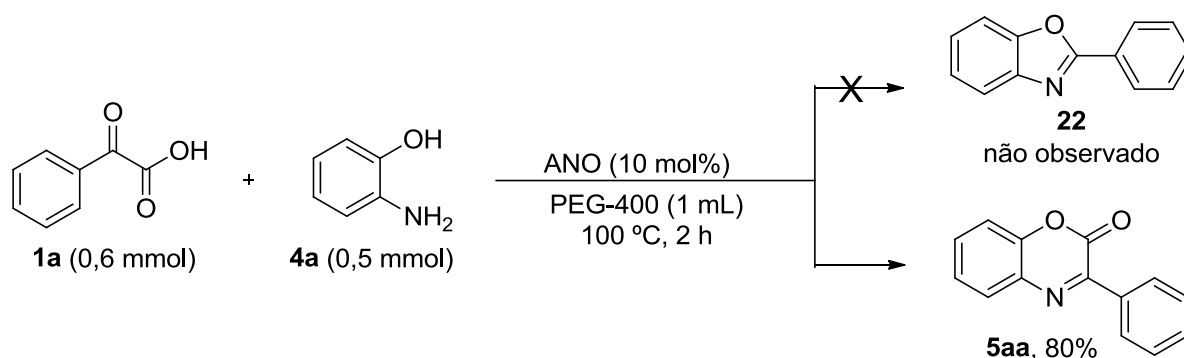


^a A reação foi realizada utilizando os ácidos α -fenilgloxílicos **1a-d** (0,6 mmol), 2-aminotiofenóis **2a-b** (0,5 mmol), ANO como catalisador (10 mol%), PEG-400 como solvente (1 mL) a 100 °C (banho de óleo) sob constante agitação e atmosfera aberta. ^b A mistura foi submetida à irradiação de ultrassom (60% de amplitude) ao invés de utilizar banho de óleo. Os rendimentos foram determinados após os produtos terem sido isolados via cromatografia em coluna.

O ultrassom proporcionou uma redução significativa nos tempos reacionais, diminuindo de 6 horas para 1 hora e mantendo os rendimentos em faixas semelhantes, sendo que em alguns casos houve melhoras.

Baseado nos bons resultados obtidos na síntese dos benzotiazóis 2-substituídos **3**, foi investigada a aplicabilidade da metodologia na reação entre o ácido α -fenilgloxílico **1a** e o 2-aminofenol **4a**, a fim de obter o correspondente 2-arilbenzoxazol **22**. Entretanto, ao invés do composto **22**, a 1,4-benzoxazin-2-ona **5aa** foi o único produto observado, sendo obtido em 80% de rendimento após 2 horas de reação (Esquema 29).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



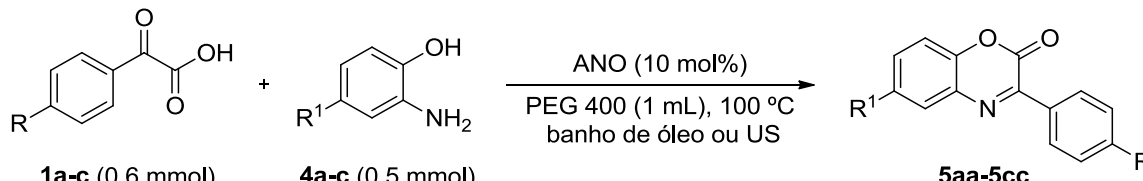
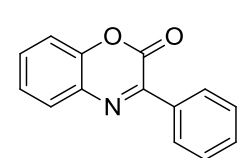
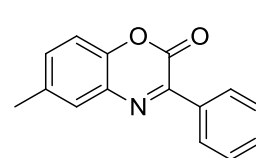
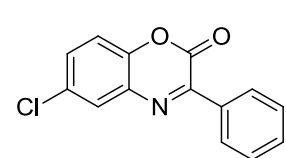
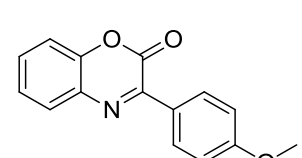
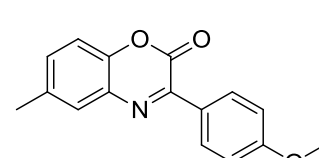
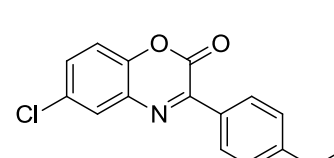
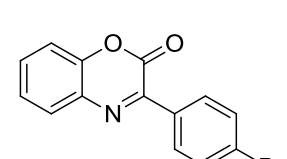
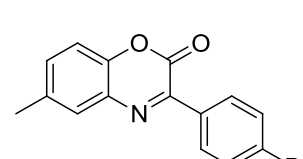
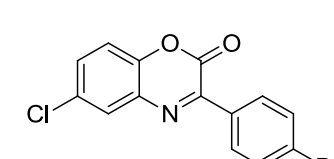
Esquema 29.

Deste modo, foi realizado um estudo de variação do escopo reacional mostrando a aplicação do método para a síntese das 1,4-benzoxazin-2-onas **5aa-cc** através da reação entre o PGA e seus derivados **1b-c** e o 2-aminofenol e seus derivados **4b-c** (Tabela 3). De forma similar ao que foi observado para o 2-aminotiofenol **2a** (Tabela 2), a reação entre o 2-aminofenol **4a** e o ácido 4-metoxifenilglioxílico **1c** (R= CH₃O), funcionou satisfatoriamente, com a formação do produto **5ba** em 65% de rendimento após 2 horas. Por outro lado, quando o ácido 4-bromofenilglioxílico **1c** (R= Br) foi utilizado, o tempo reacional diminuiu de 2 para 1 hora, formando o produto **5ca** em 70% de rendimento.

O efeito causado pela presença de GRE e GDE ligados ao anel aromático do 2-aminofenol **4** também foi avaliado. Os produtos **5ab** e **5bb**, preparados através da reação entre o 2-amino-4-metilfenol **4b** (R¹= Me) e os ácidos arilglioxílicos **1a** (R= H) e **1b** (R= CH₃O), foram obtidos em 87 e 86% de rendimento respectivamente, após duas horas de reação, mostrando que o grupo metila ligado na posição *para* do anel aromático do 2-aminofenol **4b** ativa o substrato para a reação. Consequentemente, há um aumento no rendimento dos produtos **5ab** (96%) e **5bb** (93%) quando comparado ao rendimento do produto **5aa** (80%) durante o mesmo tempo de reação.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 3: Variação do escopo reacional na síntese das 1,4-benzobenzoxazin-2-onas 3-substituídas **5**.^a

		
1a-c (0,6 mmol)	4a-c (0,5 mmol)	5aa-5cc
		
5aa , 2 h, 80%	5ab , 2 h, 87% (15 min, 96%) ^b	5ac , 2 h, 70%
		
5ba , 2 h, 65% (25 min, 83%) ^b	5bb , 2 h, 86% (15 min, 93%) ^b	5bc , 2 h, 70%
		
5ca , 1 h, 75% (15 min, 85%) ^b	5cb , 1 h, 93% (15 min, 96%) ^b	5cc , 2,5 h, 66% (30 min, 88%) ^b

^a A reação foi realizada utilizando o ácidos α -arilglioxílicos **1a-c** (0,6 mmol), 2-aminofenóis **4a-c** (0,5 mmol), ANO como catalisador (10 mol%), PEG-400 como solvente (1 mL) at 100 °C (banho de óleo) sob agitação em atmosfera aberta. ^b A mistura reacional foi submetida à irradiação de ultrassom (60% de amplitude) ao invés de utilizar banho de óleo. Os rendimentos foram determinados após purificação em coluna cromatográfica.

Entretanto, quando a reação foi realizada utilizando o ácido 4-bromofenilglioxílico **1c** (R= Br), o respectivo produto **5cb** foi obtido em 93% de rendimento em apenas 1 hora. Esta aceleração da reação é consequência dos efeitos eletrônicos do grupo Br na posição *para* do anel aromático do ácido α -fenilglioxílico **1c**, que aumenta a eletrofilicidade do composto carbonílico, bem como do grupo metila em *para* no anel aromático do 2-aminofenol **4b**, o qual aumenta sua nucleofilicidade.

Já o 2-amino-4-clorofenol **4c** (R¹= Cl), ao reagir com os ácidos **1a-c**, levou aos respectivos produtos **5ac**, **5bc** e **5cc** em 70%, 70% e 66% de rendimento respectivamente, em tempos que variam de 2-2,5 horas. Nestes exemplos foi possível observar o efeito de desativação causado pelo átomo de Cl na posição *para*

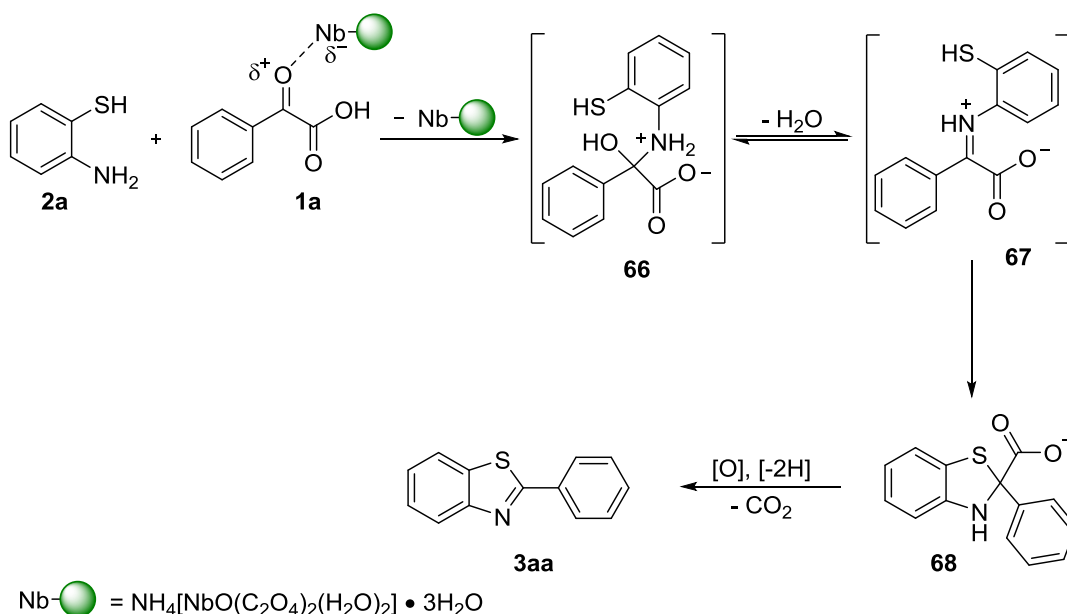
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

do 2-aminofenol **4c**, consequentemente diminuindo sua nucleofilicidade, uma vez que houve um decréscimo considerável no rendimento.

A fim de aumentar a eficiência na síntese das 2*H*-benzo[*b*][1,4]benzoxazin-2-onas 3-substituídas **5**, uma vez que essa classe de compostos é pouco explorada na área de materiais e química medicinal, foi realizado um estudo utilizando irradiação de ultrassom, de forma semelhante ao realizado na síntese dos benzotiazóis **3**. No caso dos produtos **5ba** e **5ca**, os rendimentos aumentaram de 65% para 83% e de 75% para 85% respectivamente e o tempo reacional foi reduzido de 2 horas para apenas alguns minutos (Tabela 3, valores entre parênteses). Esses resultados foram muito promissores, uma vez que a eficiência energética envolvida na utilização de irradiação de ultrassom contribui na eficiência energética de todo o processo, tornando o protocolo ainda mais aceitável frente aos princípios da química verde.

3.3 Proposta Mecanística

Com base no que foi descrito na literatura, até o momento, para reações de descarboxilação utilizando o ácido α -fenilglioxílico **1**, foram propostos dois mecanismos para a formação de ambas as classes de produtos **3** e **5**, descritas acima (Esquemas 30 e 31).

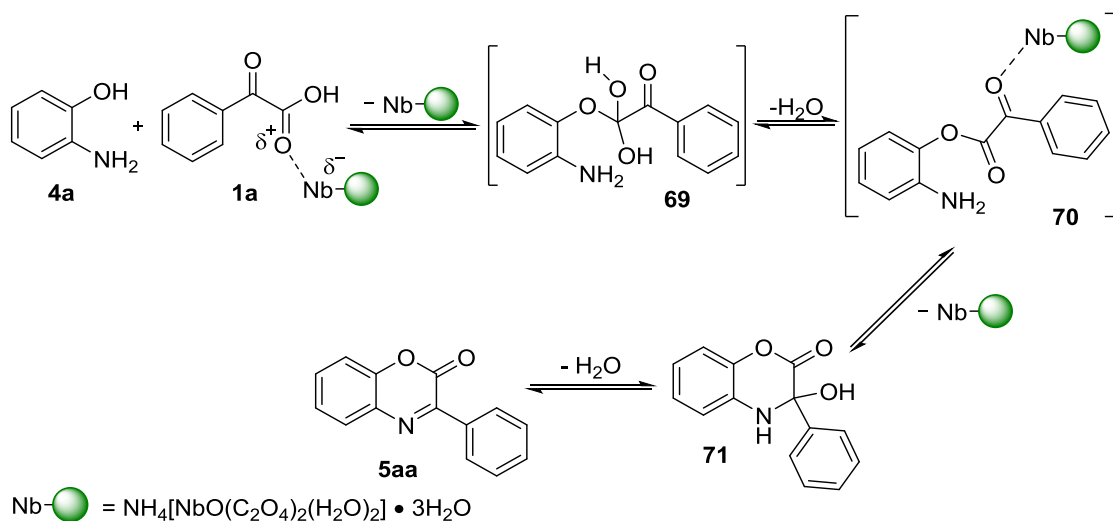


Esquema 30.

Para a formação dos 2-arylbenzotiazóis **3**, inicialmente ocorre um ataque nucleofílico do par de elétrons livre do grupo NH_2 do composto **2a** ao centro

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

eletrofílico gerado no composto **1a** pela coordenação da espécie de Nb ao grupo carbonila, gerando o intermediário zwitterion **66**, o qual passa por uma etapa de desidratação, levando ao imínico **67**. Então, ocorre uma reação de ciclização através do ataque nucleofílico do átomo de enxofre ao carbono imínico, o qual é eletrofílico, levando ao intermediário ciclizado **68**. Finalmente, o intermediário **68** sofre uma reação de descarboxilação seguida de uma oxidação, onde o produto **3aa** é formado, liberando CO₂ para a atmosfera.



Esquema 31.

Por outro lado, para a formação das 1,4-benzoxazin-2-onas **5**, inicialmente ocorre uma reação de esterificação pelo ataque nucleofílico do grupo OH no composto **4a** ao centro eletrofílico do PGA **1a**, gerado pela coordenação do grupo carbonila ao átomo de Nb. O intermediário **69** sofre então uma reação de desidratação, levando ao éster **70**. Em seguida, ocorre um ataque nucleofílico intramolecular à carbonila ceto do intermediário **70**, levando ao intermediário heterocíclico **71** o qual, a partir de uma desidratação, é levado ao produto desejado **5aa**.

3.4 Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

Para todos os produtos descritos nas Tabelas 2 e 3 foram realizados análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e de carbono 13 (RMN ¹³C), através das quais foi possível confirmar as estruturas dos produtos obtidos. Para os compostos inéditos foram também realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR). Para fins de discussão das

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

características gerais dos espectros de RMN dos produtos sintetizados, elegemos o 2-(4-bromofenil)-5-clorobenzo[d]tiazol **3cb** e a 6-cloro-3-(4-metoxifenil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona **5bc** como exemplos.

3.4.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e carbono 13 (RMN ^{13}C) do 2-(4-bromofenil)-5-clorobenzo[d]tiazol **3cb**

Analisando o espectro de RMN ^1H do composto **3cb** (Figura 8), é possível observar que todos os hidrogênios estão na região dos aromáticos (6,5 – 8,0 ppm) e é possível observar claramente a presença dos 4 átomos de hidrogênio (H_1/H_2 e H_1'/H_2') do anel aromático ligado na posição 2 do benzotiazol. Como esperado para anéis 1,4-dissubstituídos, são observados dois dubletos que acoplam entre si ($J=8,7$ Hz), um deles em 7,63 ppm e o outro em 7,94 ppm.

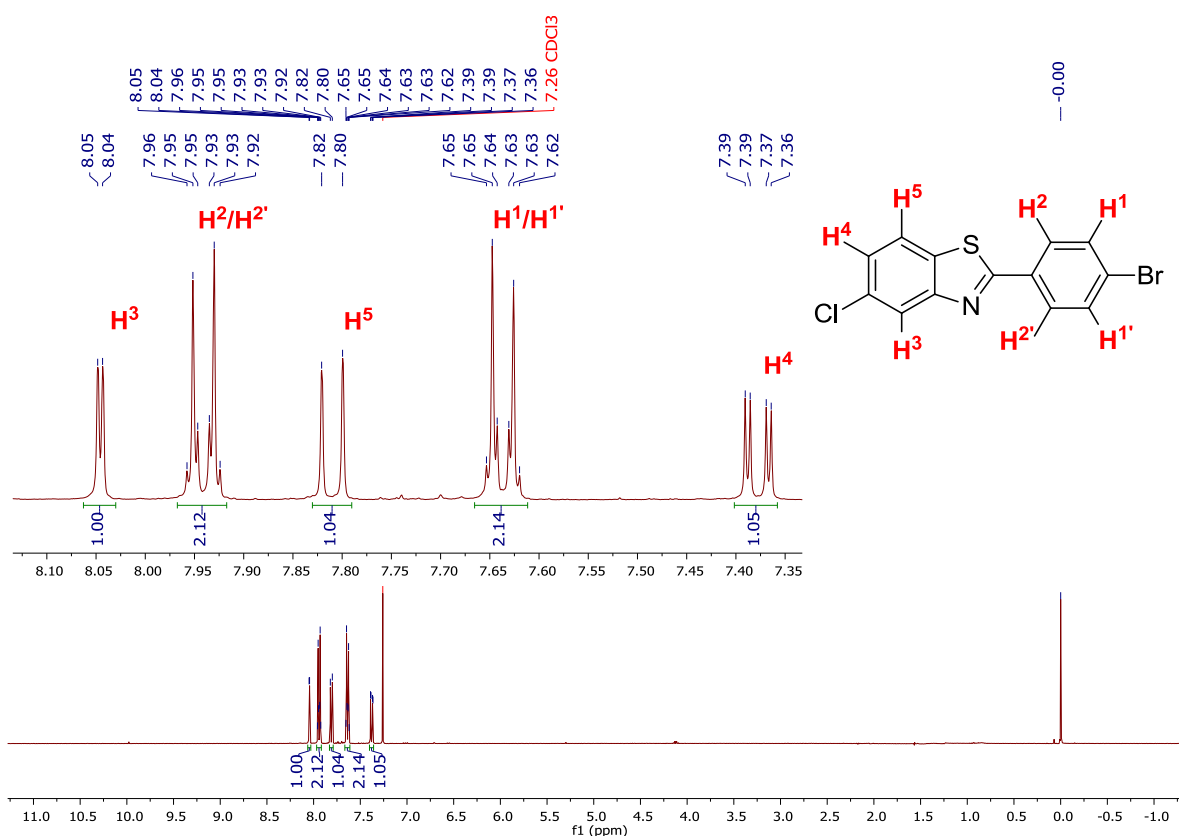


Figura 8: Espectro de RMN ^1H do composto **3cb**.

Considerando os hidrogênios do anel benzênico da unidade benzotiazol, em 8,04 ppm, há um dubleto ($J=2,0$ Hz), referente a H_3 , que acopla com H_4 . Em 7,81 ppm há outro dubleto ($J=8,5$ Hz), referente a H_5 , enquanto que H_4 aparece como um

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

duplo dubleto ($J = 8,5$ e $2,0$ Hz) em 7,38 ppm, devido ao acoplamento com H_4 e H_3 , respectivamente.

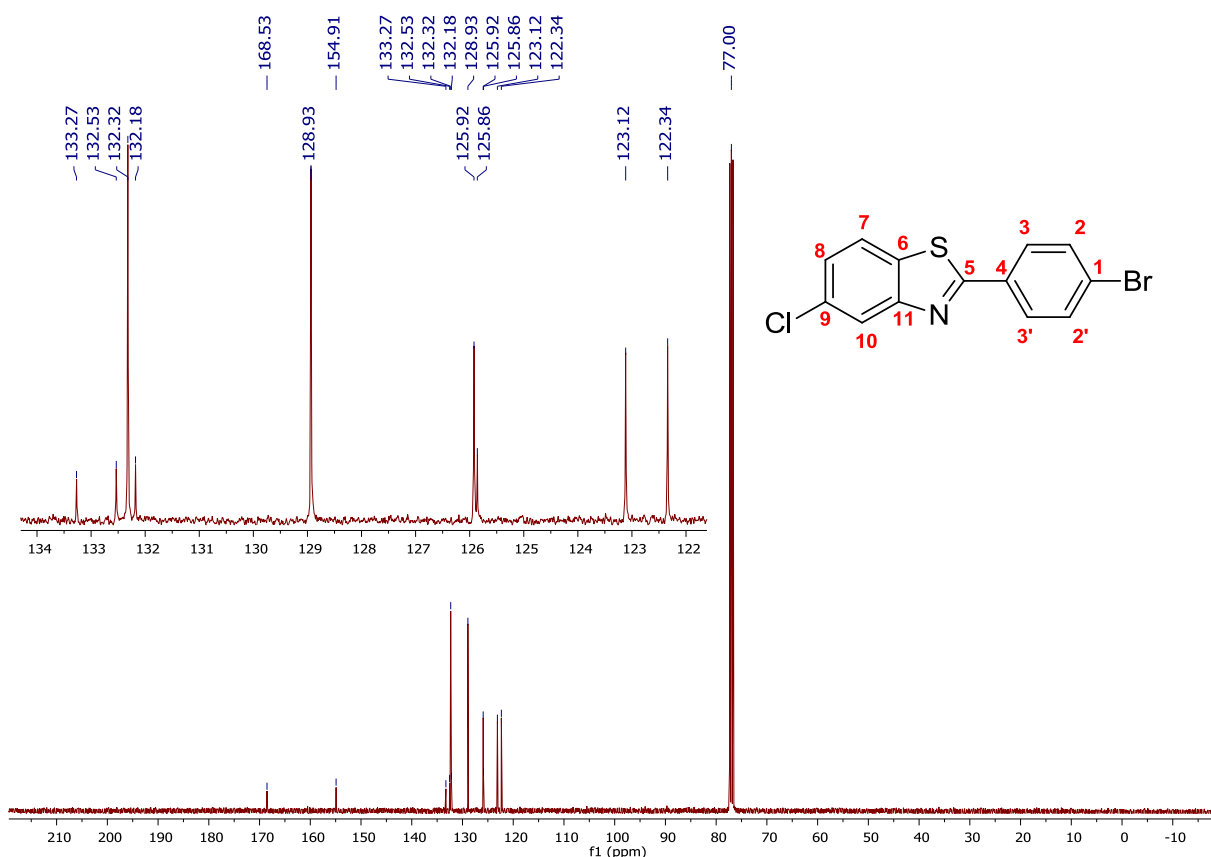


Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3cb**.

Analisando o espectro de RMN ^{13}C , também do composto **3cb**, foi possível observar os 11 sinais esperados para o composto e como esperado, não há nenhum sinal na região dos alifáticos. Dentre os 6 sinais de carbonos quaternários esperados, foi possível observar todos eles, uma vez que, os dois sinais mais desblindados, em 168,53 e 154,91 ppm, são referentes aos carbonos C5 e C11. Deste modo, na ampliação da região dos aromáticos é possível observar 3 sinais em 133,27; 132,53 e 132,18, e bem próximo ao sinal de um carbono terciário, um sinal em 125,86 também é referente à um carbono quaternário, os quais são, C1; C4; C6 e C9. Os sinais referentes aos carbonos C7; C8 e C10 são os que apresentam um tamanho intermediário e estão localizados em 125,92; 123,12 e 122,34 ppm. Finalmente, os sinais referentes aos carbonos C2/C2' e C3/C3' são os sinais mais intensos e que estão localizados em 128,93 e 132,32 ppm, respectivamente. Deste modo, foi possível elucidar a estrutura do composto **3cb**, bem como, as dos demais compostos obtidos.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3.4.2 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e carbono 13 (RMN ^{13}C) da 6-cloro-3-(4-metoxifenil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-2-ona **5bc**

Partindo inicialmente de uma análise do espectro de RMN ^1H do composto **5bc** (Figura 10), é possível observar claramente a presença de um singlete em 3,89 ppm, com integral relativa a 3 H, referente aos hidrogênios alifáticos H_1 do grupo metóxi ligado ao anel aromático substituído na posição 2 do benzotiazol.

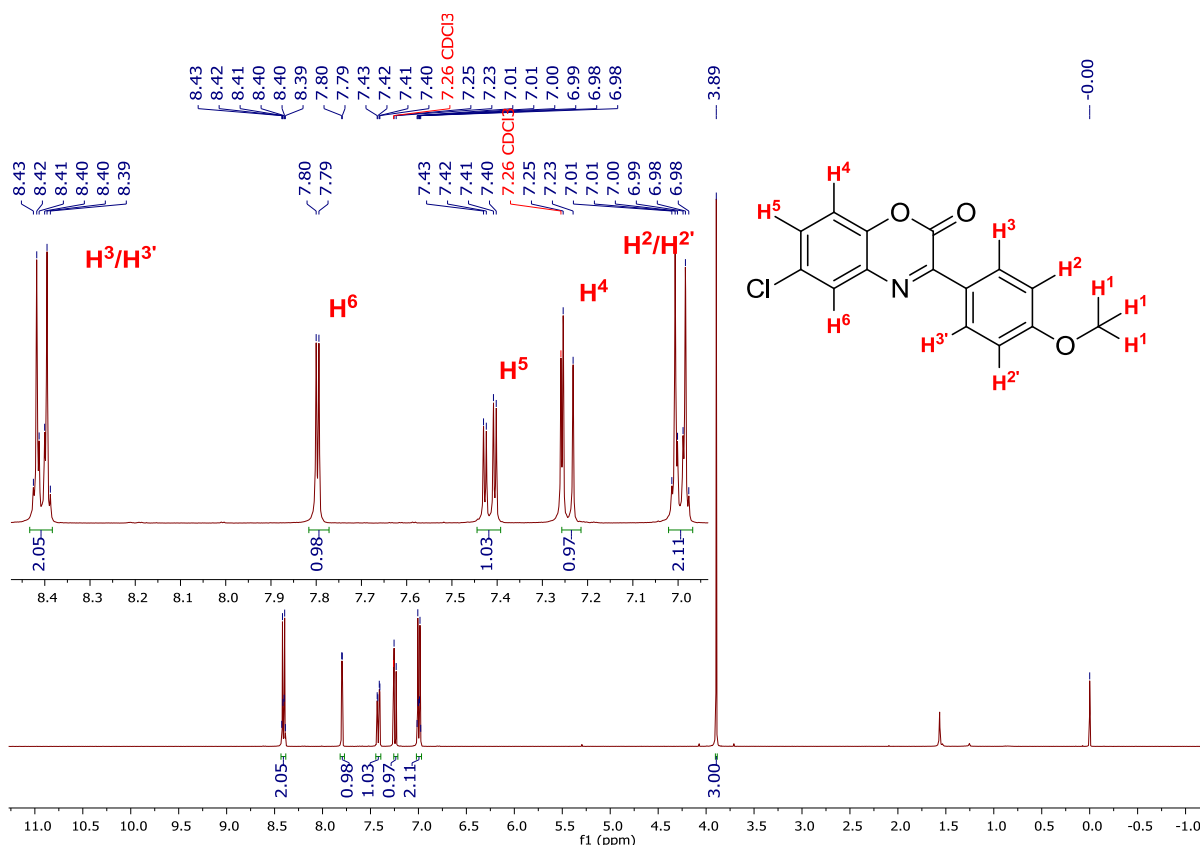


Figura 10: Espectro de RMN ^1H do composto **5bc**.

Os átomos de hidrogênio H_2/H_2' e H_3/H_3' geram um sinal muito característico, dois dubletos, como esperado para anéis 1,4-dissubstituídos. Assim, em 8,41 ppm é possível observar um dublete ($J = 9,1$ Hz), com integral relativa de 2 hidrogênios, devido a H_3 e H_3' , que acoplam com H_2 e H_2' . Estes, por sua vez, aparecem como um dublete ($J = 9,1$ Hz) em 6,98 ppm. Esta blindagem em relação a H_3 é devida ao efeito mesomérico exercido pelo grupo metoxila, que concentra uma densidade de elétrons nas posições *orto* e *para*.

Quanto aos hidrogênios do anel benzênico da unidade benzo[*b*][1,4]oxazin-2-ona, o comportamento é muito semelhante aos análogos do benzotiazol, descritos

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

anteriormente. O hidrogênio H₆ aparece como um dubleto ($J = 2,4$ Hz) em 7,80 ppm, devido ao acoplamento de 4 ligações com H₅. A fim de atribuir, com certeza, os sinais dos hidrogênios H₄ e H₅, basta considerar as constantes de acoplamento dos dubletos que aparecem em 7,40 ppm e em 7,24 ppm. O sinal mais desblindado, um duplo-dubleto em 7,40 ppm ($J = 8,8$ e $2,4$ Hz), é devido a H₅, que acopla com H₄ e H₆. O dubleto em 7,24 ppm ($J = 8,8$ Hz), por sua vez, é referente ao hidrogênio H₄, que acopla com H₅.

O espectro de RMN ¹³C do composto **5bc** apresenta 13 sinais, como esperado para este composto. Ele é caracterizado pela presença de um sinal em 55,45 ppm, devido ao carbono C-1, do grupo metóxi presente na posição *para* do anel aromático ligado à posição 3 da benzo[*b*][1,4]oxazin-2-ona.

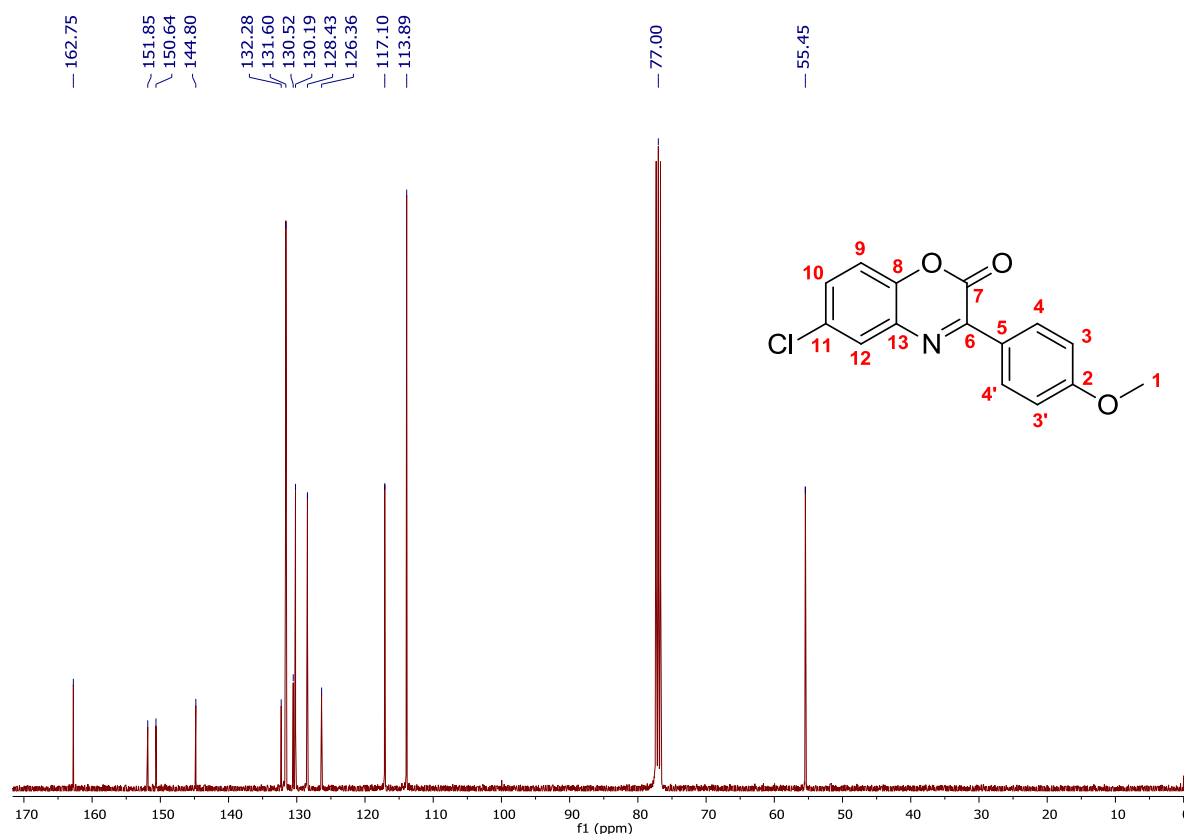


Figura 11: Espectro de RMN ¹³C do composto **5bc**.

Os 4 carbonos C-3/C-3' e C-4/C-4' aparecem respectivamente em 113,89 e 131,60 ppm, sendo que C-3 e C-3' são os mais blindados, devido ao efeito mesomérico do grupo metóxi. Os 7 carbonos quaternários da molécula aparecem em 162,75 (C-7); 151,85; 150,64; 144,80; 131,28; 130,52 e 126,36 ppm. Finalmente, os sinais referentes aos carbonos C-9, C-10 e C-12 aparecem em 117,10; 130,19 e 128,43 ppm, também como esperado para a estrutura da molécula.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Esta mesma estratégia foi aplicada às demais benzo[*b*][1,4]oxazin-2-onas sintetizadas. Os dados espectrais dos compostos **3** e **5** estão apresentados no Capítulo 5, “Procedimentos Experimentais”. Figuras com os espectros de RMN de todos os compostos preparados estão no Capítulo 6, “Espectros Seleccionados”.

4. Considerações Finais

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente aos objetivos propostos no início das atividades do mestrado, que visavam o desenvolvimento de metodologias mais limpas para preparar compostos heterocíclicos utilizando catálise de nióbio e ácido α -fenilgloxílico como agente acilante, pode-se considerar que os mesmos foram alcançados com sucesso.

A metodologia desenvolvida é versátil, pois permitiu a obtenção de sete benzotiazóis e nove benzo[b][1,4]oxazin-2-onas (4 delas inéditas) com diferentes padrões de substituição e de maneira direta. Estes compostos são de importância tanto na química medicinal como na ciência de materiais, sendo importante que se tenham metodologias alternativas e ambientalmente amigáveis para sua preparação. Vários princípios da química verde foram contemplados, como a catálise utilizando ANO, a busca pela eficiência energética com a utilização de irradiação de ultrassom para reduzir os tempos reacionais, o uso de condições reacionais mais seguras, com a liberação apenas de CO₂ como subproduto e, ainda, a utilização de PEG400 como um solvente verde.

Todos os produtos foram devidamente caracterizados através da técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono-13 (RMN ¹³C) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), no caso de moléculas inéditas. Juntas, estas técnicas analíticas permitiram a confirmação das estruturas dos produtos preparados.

O trabalho apresentado aqui foi aceito para publicação em um importante periódico da área (Anexos) e, como perspectiva de continuidade, há interesse a partir de agora no preparo das 1,4-benzoxazin-2-onas funcionalizadas com grupos organocalcogênicos, a fim de estudar suas propriedades farmacológicas. Espera-se que, ao combinar na mesma molécula a unidade funcional 1,4-benzoxazin-2-onas com grupos organosselênio e organo enxofre, novas moléculas bioativas e/ou multifuncionais possam ser descobertas para uso terapêutico em patologias importantes.

Finalmente, concluo que toda a experiência adquirida na bancada foi de extrema importância para o meu crescimento profissional. Ao longo do meu mestrado participei também como coautor em um artigo utilizando sistemas ambientalmente amigáveis (ANO/glicerol) em síntese orgânica (Anexo).

5. Procedimientos Exper.

5. Procedimentos Experimentais

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

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

5.1 Materiais e Métodos

5.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas utilizadas na técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas comercialmente; Sílica G/UV254 (0,20 mm). Como eluente, foram utilizadas soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Foram utilizados I₂, luz ultravioleta e solução ácida contendo vanilina como agentes para a revelação.

5.1.2 Coluna Cromatográfica (CC)

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

5.1.3 Cromatografia Gasosa (GC)

A pureza de alguns materiais de partida, bem como de alguns produtos foram analisados através de um cromatógrafo a gás GC-2014 Shimadzu, equipado com um detector de ionização por chama.

5.1.4 Ponto de Fusão

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

5.1.5 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram obtidos através de um espectrômetro Bruker Nuclear Ascend 400 MHz (CIA-FURG), operando em uma frequência de 400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono. Os deslocamentos químicos (δ) estão descritos em partes por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS,

5. Procedimentos Experimentais

utilizado como padrão interno nos espectros de ^1H RMN) e CDCl_3 (para os espectros de ^{13}C RMN). A multiplicidade dos sinais estão destacadas entre parênteses (singleto = s, dubleto = d, dubleto de dubletos = dd, dubleto de tripletos = dt, duplo duplo dubleto = ddd, tripleto = t, quarteto = qua, quinteto = qui, sexteto = sex, multipletto = m e singleto largo = bs), o número de hidrogênios determinados por integral relativa e as constantes de acoplamento (J), expressas em Hertz (Hz).

5.2 Procedimentos Gerais

5.2.1 Procedimento Geral para a síntese dos ácidos α -fenilglioxílicos 1a-d

Um balão de duas bocas de 25 mL, equipado com uma barra magnética, foi devidamente seco e saturado de argônio. Assim, foi adicionado as aril-metilcetonas (1 mmol) e dióxido de selênio (Se_2O , 0,167 g, 1,5 mmol, 1,5 equiv). Assim, foi adicionado piridina seca (10 mL) e o sistema reacional foi aquecido, utilizando um banho de óleo, até 110 °C por 1 hora, então, a temperatura do banho foi reduzida para 90 °C e a mistura foi mantida sob constante agitação por mais 4 horas, sendo que o consumo do material de partida foi monitorado por CCD. Após o fim da reação, determinado por CCD, a solução foi filtrada utilizando um funil de Buchner, a fim de eliminar as partículas de Se^0 precipitadas no fundo do balão, e o resíduo foi lavado com acetato de etila (50 mL).⁶³ Diferentemente da ref 61, a metodologia para a extração do produto obtido foi adaptada, a fim de melhorar os rendimentos. Assim, o filtrado obtido foi tratado com solução de NaOH 1 mol/L (20 mL) e a fase aquosa foi separada, sendo que, esse procedimento foi repetido por mais três vezes e as fases aquosas foram juntadas em apenas um frasco. Com isso, a fase aquosa foi acidificada até pH 1,0 utilizando uma solução concentrada de HCl. Posteriormente, a solução acidificada foi extraída com acetato de etila (3 X 50 mL) e as fases orgânicas, juntas, foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas com o auxílio de um rota evaporador (temperatura do banho: 40 – 45 °C). Em geral, os ácidos α -fenilglioxílicos são obtidos puros após o processo descrito acima, entretanto, em alguns casos é necessário uma breve purificação em coluna cromatográfica em sílica-gel, utilizando uma mistura de acetato de etila/hexano (9:1) como eluente.

⁶³ K. Wadhwa, C. Yang, P. R. West, K. C. Deming, S. R. Chemburkar and R. E. Reddy, *Synth. Commun.*, 2008, **38**, 4434.

5. Procedimentos Experimentais

5.2.2 Obtenção do oxalato de nióbio amoniacal (ANO)

Os procedimentos experimentais para a obtenção do ANO estão devidamente descritos pela CBMM em uma de suas patentes.⁶¹ Entretanto, a empresa possui uma política que prevê a doação desse material para instituições brasileiras a partir de uma simples solicitação via email, o qual pode ser encaminhado através do website da empresa (<http://www.cbmm.com.br/pt>) . Além disso, esse produto é comercializado para o exterior pelo preço de USD 61,00/Kg, sendo basicamente utilizado como precursor de Nb para a obtenção de uma série de materiais.

5.2.3 Procedimento geral para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos 3aa-da

Em um tubo de ensaio foi adicionado os ácidos α -fenilglioílico e seus derivados **1a-d** (0,6 mmol), 2-aminotiofenol e seus derivados **2a-b** (0,5 mmol), ANO (10 mol%; 0,019 g) e PEG-400 (1 mL), respectivamente. Assim, a solução obtida foi aquecida a 100 °C utilizando um banho de óleo e também submetida a irradiação de ultrassom (60% de amplitude) em alguns casos, sendo mantida durante os tempos indicados na Tabela 2. Após o fim da reação, determinado por CCD, a mistura reacional foi recebida em água (20 mL) e então extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), seca com MgSO₄ e concentrada com o auxílio de um rota evaporador. Assim, o resíduo obtido foi purificado através de cromatográfica em coluna, utilizando sílica-gel como fase estacionária e a mistura hexano/acetato (9,8:0,2) de etila, em diferentes proporções, como eluente.

5.2.4 Procedimento geral para a síntese das 1,4-benzoxazin-2-onas 3-substituídas 5aa-cc

Em um tubo de ensaio foi adicionado os ácidos α -fenilglioílico e seus derivados **1a-c** (0,6 mmol), 2-aminofenol e seus derivados **4a-c** (0,5 mmol), ANO (10 mol%; 0,019 g) e PEG-400 (1 mL), respectivamente. A solução obtida foi aquecida a 100 °C utilizando um banho de óleo e também submetida a irradiação de ultrassom (60% de amplitude) em alguns casos, sendo mantida durante os tempos indicados na Tabela 3. Após o fim da reação, determinado por CCD, a mistura reacional foi recebida em água (20 mL) e então extraída com acetato de etila (3 x 10

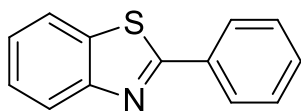
5. Procedimentos Experimentais

mL), seca com MgSO_4 e concentrada com o auxílio de um rota evaporador. Assim, o resíduo obtido foi purificado através de cromatográfica em coluna, utilizando sílica-gel como fase estacionária e a mistura hexano/acetato (9,8:0,2) de etila, em diferentes proporções, como eluente

5. Procedimentos Experimentais

5.3 Dados Espectrais dos 2-arylbenzotiazóis 3aa-da

2-(fenil)-benzobenzotiazol (3aa)

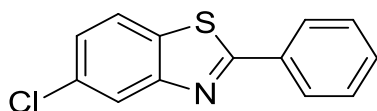


Rendimento: 0,090 g (85%); Sólido amarelo claro; p.f. 107-110 °C (Lit.⁶⁴: 109-111 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,11 – 8,07 (m, 3H); 7,91 – 7,89 (m, 1H); 7,51 – 7,47 (m, 4H); 7,39 (ddd, *J* = 8,3; 7,3; 1,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 168,05; 154,13; 135,05; 133,61; 130,94; 129,00; 127,55; 126,29; 125,17; 123,22; 121,60.

5-cloro-2-(fenil)benzotiazol (3ab)



Rendimento: 0,096 g (77%); Sólido amarelo; p.f. 132-134 °C (Lit.⁶⁵: 139 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,05 – 8,03 (m, 3H); 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,48 – 7,46 (m, 3H); 7,32 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H).

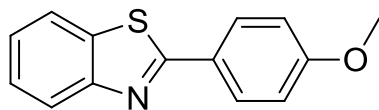
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,83; 154,91; 133,24; 133,17; 132,24; 131,26; 129,01; 127,53; 125,56; 122,96; 122,22.

⁶⁴ M. Okimoto, T. Yoshida, M. Hoshi, K. Hattori, M. Komata, K. Tomozawa and T. Chiba, *Heterocycles* 2008, **75**, 35.

⁶⁵ S. Kamila, H. Zhang and E. R. Biehl, *Heterocycles* 2005, **65**, 2119.

5. Procedimentos Experimentais

2-(4-metoxifenil)benzotiazol (3ba)

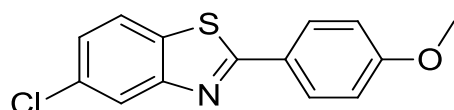


Rendimento: 0,080 g (66%); sólido branco; p.f. 114-116 °C (Lit.⁶⁶: 115-116 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,03 – 8,00 (m, 3H); 7,86 – 7,84 (m, 1H); 7,45 (ddd, J = 8,2; 7,3; 1,2 Hz, 1H); 7,33 (ddd, J = 8,2; 7,3; 1,2 Hz, 1H); 6,99 – 6,97 (m, 2H); 3,85 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 167,78; 161,85; 154,17; 134,80; 129,04; 126,37; 126,13; 124,72; 122,76; 121,44; 114,30; 55,37.

5-cloro-2-(4-metoxifenil)benzotiazol (3bb)



Procedimento: 0,045 g (30%); Sólido Branco: p.f. 138-140 °C (Lit.⁶⁷: não observado).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,01 – 7,98 (m, 3H); 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 8,5; 2,0 Hz, 1H); 7,00 – 6,97 (m, 2H); 3,87 (s, 3H).

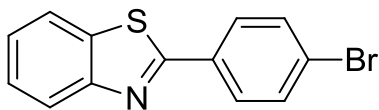
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,65; 162,18; 155,07; 133,08; 132,13; 129,17; 126,02; 125,14; 122,59; 122,12; 114,40; 55,45.

⁶⁶ (a) A. M. Youssed, H. M. Mohamed, C. Czezowski, A. Ata and A.S. Abd-El-Aziz, *Heterocycles* 2006, **68**, 347; (b) H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh and M. Miura, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 1737.

⁶⁷ X. Fan, Y. Wang, Y. He, X. Zhang and J. Wang, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 3493.

5. Procedimentos Experimentais

2-(4-bromofenil)benzotiazol (3ca)

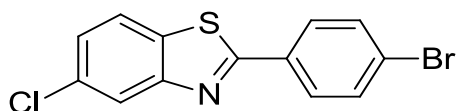


Procedimento: 0,09 g (63%); Sólido branco: p.f. 124-126 °C (Lit.⁶⁸: 127-129 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,38 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 166,62; 154,02; 134,99; 132,49; 132,17; 128,85; 126,45; 125,40; 125,37; 123,28; 121,61.

2-(4-bromofenil)-5-clorobenzotiazol (3cb)



Rendimento: 0,096 g (60%); Sólido verde: p.f. 140-143 °C (Lit.⁶⁷: não observado).

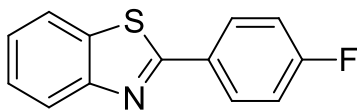
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,96 – 7,92 (m, 2H); 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,65 – 7,62 (m, 2H); 7,38 (dd, *J* = 8,5; 2,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 168,53; 154,91; 133,27; 132,53; 132,32; 132,18; 128,93; 125,92; 125,86; 123,12; 122,34.

⁶⁸ A. A. Weekes, M. C. Dix, M. C. Bagley and A. D. Westwell, *Synth. Commun.*, 2010, **40**, 30127.

5. Procedimentos Experimentais

2-(4-fluorfenil)benzotiazol (3da)



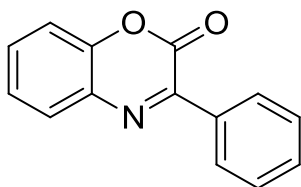
Procedimento: 0,076 g (67%); Sólido branco: p.f. 98-100 °C (Lit.⁶⁹: 98-100 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,09 – 8,04 (m, 3H); 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,48 (ddd, *J* = 8,3; 7,2; 1,2 Hz, 1H); 7,37 (td, *J* = 8,3; 7,2; 1,2 Hz, 1H); 7,21 – 7,13 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 166,67; 164,41 (d, *J* = 251,9 Hz); 154,05; 135,01; 129,92 (d, *J* = 3,3 Hz); 129,47 (d, *J* = 8,5 Hz); 126,36; 125,19; 123,15; 121,56; 116,10 (d, *J* = 22,2 Hz).

5.4 Dados Espectrais das 1,4-Benzoxazin-2-onas 5aa-cc

3-fenil-2*H*-benzoxazin-2-ona (5aa)



Rendimento: 0,095 g (80%); Sólido bege: p.f. 118-119 °C (Lit.⁷⁰: 121-122 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,33 (dd, *J* = 8,1; 1,5 Hz, 2H); 7,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,53 – 7,49 (m, 4H); 7,38 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H);

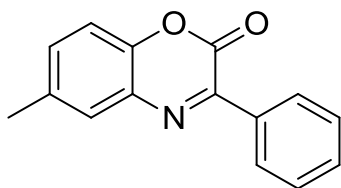
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 152,14; 150,69; 146,37; 134,04; 131,55; 131,33; 131,02; 129,37; 129,36; 128,29; 125,46; 116,07.

⁶⁹ K. Bahrami, M. M. Khodaei and A. Nejati, *Green Chem.*, 2010, **12**, 1237.

⁷⁰ M. Hideto, Y. Yousuke and T. Yoshiji, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 2099.

5. Procedimentos Experimentais

6-metil-3-fenil-2H-benzoxazin-2-ona (5ab)

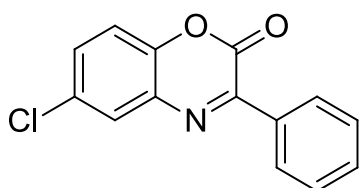


Rendimento: 0,1035 g (87%); Sólido amarelo: p.f. 126-128 °C (Lit.⁷¹: 130-132 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,32-3,29 (m, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,52 – 7,44 (m, 3H); 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,16 (dd, *J* = 8,4; 2,1 Hz, 1H); 2,41 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 152,32; 150,44; 144,28; 135,35; 134,14; 131,97; 131,24; 131,18; 129,32; 129,15; 128,22; 115,59; 20,72.

6-cloro-3-fenil-2H-benzoxazin-2-ona (5ac)



Rendimento: 0,0895 g (70%); Sólido alaranjado: p.f. 139-141 °C (Lit.⁷¹: 138-139 °C).

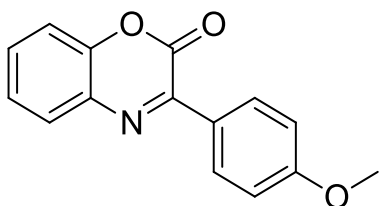
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,36 – 8,33 (m, 2H); 7,85 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,57 – 7,46 (m, 4H); 7,26 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 151,77; 151,67; 145,02; 133,70; 132,14; 131,87; 130,96; 130,67; 129,58; 128,83; 128,45; 117,27.

⁷¹ S. Yan, L. Ye, M. Liu, J. Chen, J. Ding, W. Gao, X. Huang and H. Wu, RSC Adv., 2014, 4, 16705.

5. Procedimentos Experimentais

3-(4-metoxifenil)-2H-benzoxazin-2-ona (5ba)

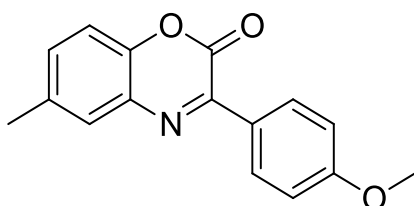


Rendimento: 0,082 g (75%); Sólido amarelo: p.f. 132-134 °C (Lit.⁷¹: 131-132 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,42 – 8,39 (m, 2H); 7,82 (dd, *J* = 7,9; 1,6 Hz, 1H); 7,48 (ddd, *J* = 8,2; 7,4; 1,6 Hz, 1H); 7,37 (td, *J* = 7,9; 1,4 Hz, 1H); 7,32 (dd, *J* = 8,2; 1,3 Hz, 1H); 7,03 – 6,99 (m, 2H); 3,89 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 162,38; 152,47; 149,89; 146,29; 131,78; 131,38; 130,43; 129,08; 126,82; 125,46; 116,06; 113,82; 55,44.

3-(4-metoxifenil)-6-metil-2H-benzoxazin-2-ona (5bb)



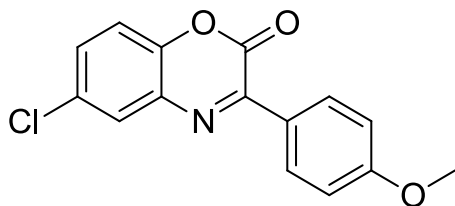
Rendimento: 0,115 g (86%); Sólido amarelo: p.f. 135-138 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,41 – 8,37 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,28 (dd, *J* = 8,4; 2,0 Hz, 1H); 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,02 – 6,98 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 2,45 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 162,27; 152,70; 149,75; 144,24; 135,34; 131,50; 131,41; 131,32; 128,94; 126,95; 115,61; 113,78; 55,42; 20,85.

5. Procedimentos Experimentais

6-cloro-3-(4-metoxifenil)-2H-benzoxazin-2-ona (5bc)



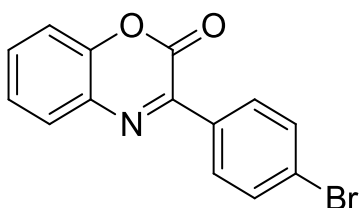
Rendimento: 0,100 g (70%); Sólido amarelo; p.f. 160-162 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,43 – 8,39 (m, 2H); 7,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,42 (dd, *J* = 8,8; 2,4 Hz, 1H); 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,01 – 6,98 (m, 2H); 3,89 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 162,75; 151,85; 150,64; 144,80; 132,28; 131,60; 130,52; 130,19; 128,43; 126,36; 117,10; 113,89; 55,45.

EMAR: calculado para C₁₅H₁₀ClNO₃ [M+H]⁺ 287.0349. Encontrado: 287.0338

3-(4-bromofenil)-2H-benzoxazin-2-ona (5ca)



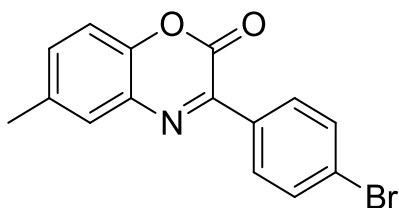
Rendimento: 0,1132 g (75%); Sólido amarelo; p.f. 133-135 °C (Lit.⁷¹: 134-135).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,29 – 8,25 (m, 2H); 7,84 (dd, *J* = 7,9; 1,5 Hz, 1H); 7,65 – 7,60 (m, 2H); 7,53 (ddd, *J* = 8,2; 1,5 Hz, 1H); 7,40 (ddd, *J* = 7,9; 1,2 Hz, 1H); 7,34 (dd, *J* = 8,2; 1,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 152,08; 149,57; 146,45; 132,90; 131,63; 131,53; 131,42; 130,98; 129,48; 126,46; 125,69; 116,21.

5. Procedimentos Experimentais

3-(4-bromofenil)-6-metil-2H-benzoxazin-2-ona (5cb)



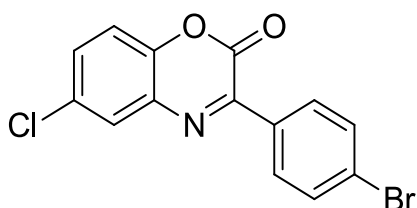
Rendimento: 0,150 g (93%); Sólido amarelo: p.f. 129-131 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,27 – 8,23 (m, 2H); 7,62 – 7,59 (m, 3H); 7,32 (dd, *J* = 8,4; 2,1 Hz, 1H); 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 2,45 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 152,29; 149,35; 144,38; 135,63; 133,02; 132,40; 131,56; 131,24; 130,92; 129,27; 126,29; 115,74; 20,82.

EMAR: calculado para C₁₅H₁₀BrNO₂ [M+H]⁺ 314.9895. Encontrado: 314.9891

3-(4-bromofenil)-6-cloro-2H-benzoxazin-2-ona (5cc)



Rendimento: 0,111 g (66%); Sólido alaranjado: 153-155 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,27 – 8,25 (m, 2H); 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,64 – 7,62 (m, 2H); 7,48 (dd, *J* = 8,8; 2,4 Hz, 1H); 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 151,48; 150,52; 144,98; 132,46; 131,99; 131,73; 131,25; 131,08; 130,84; 128,84; 127,04; 117,31.

EMAR: calculado para C₁₄H₇BrClNO₂ [M+H]⁺ 334.9349. Encontrado: 334.9339

6. Espectros Seleccionados

6. Espectros Seleccionados

6. ESPECTROS SELECCIONADOS

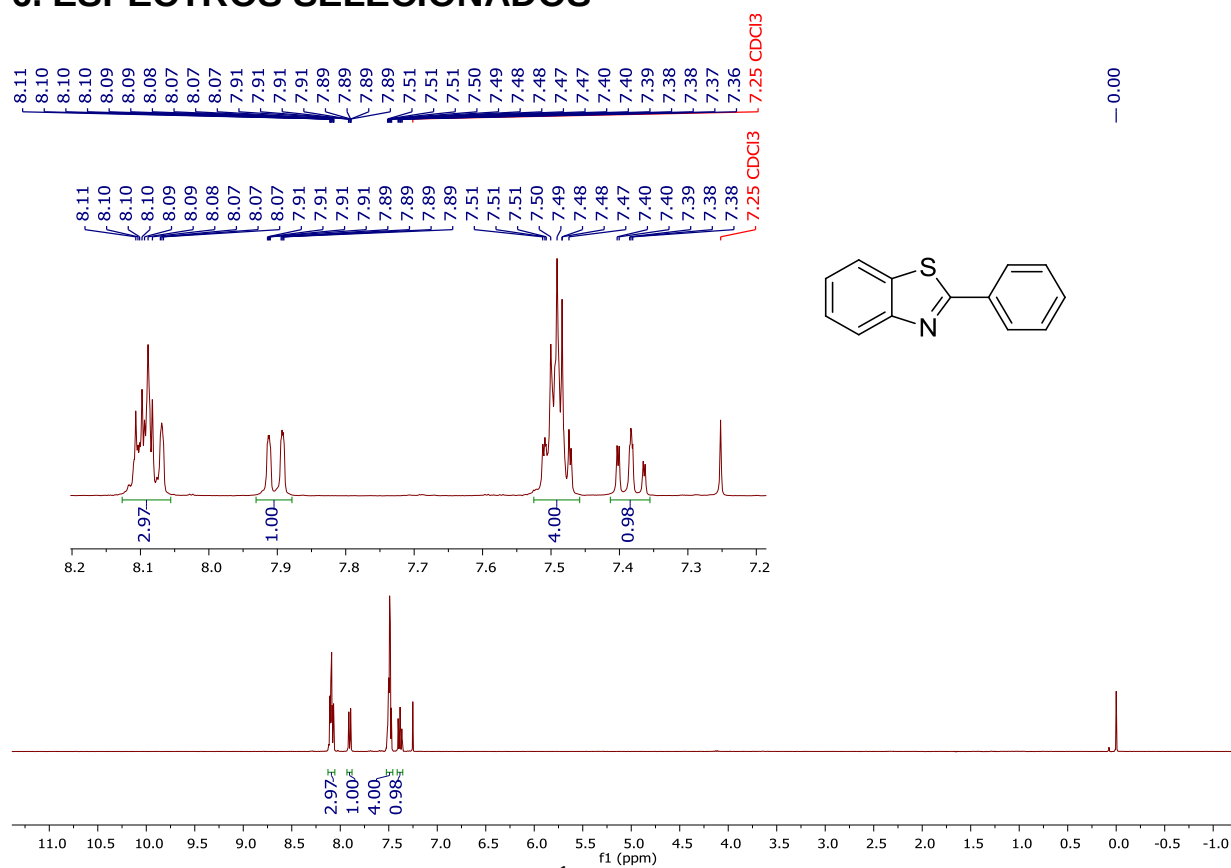


Figura 12: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3aa**.

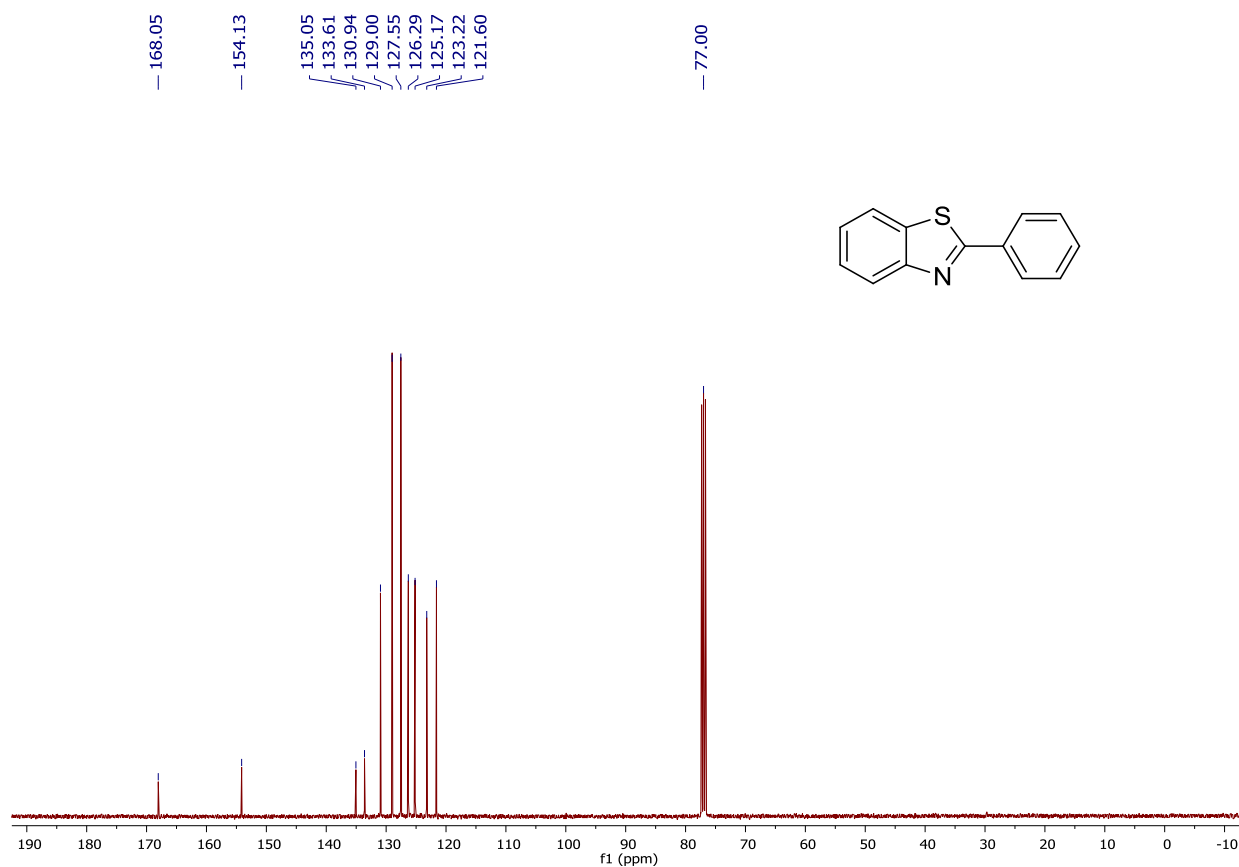


Figura 13: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3aa**.

6. Espectros Seleccionados

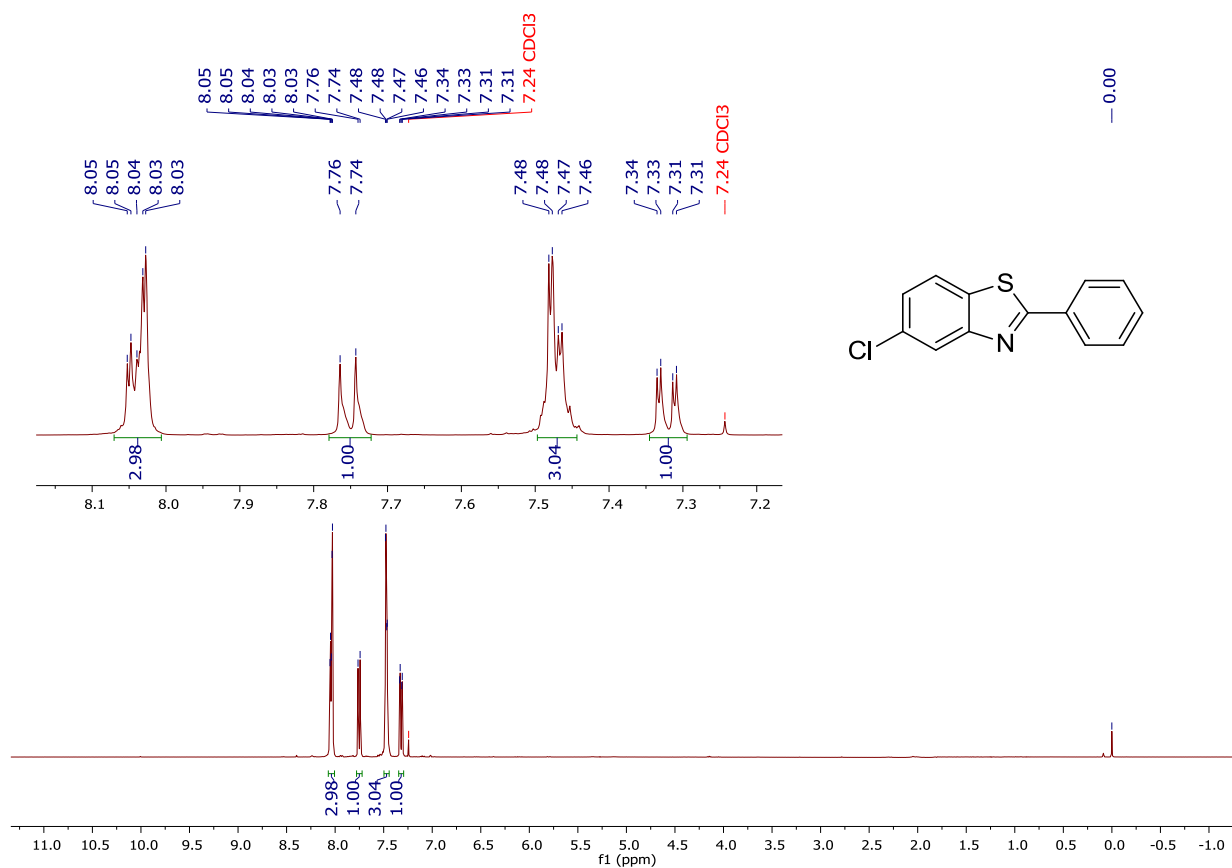


Figura 14: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3ab**.

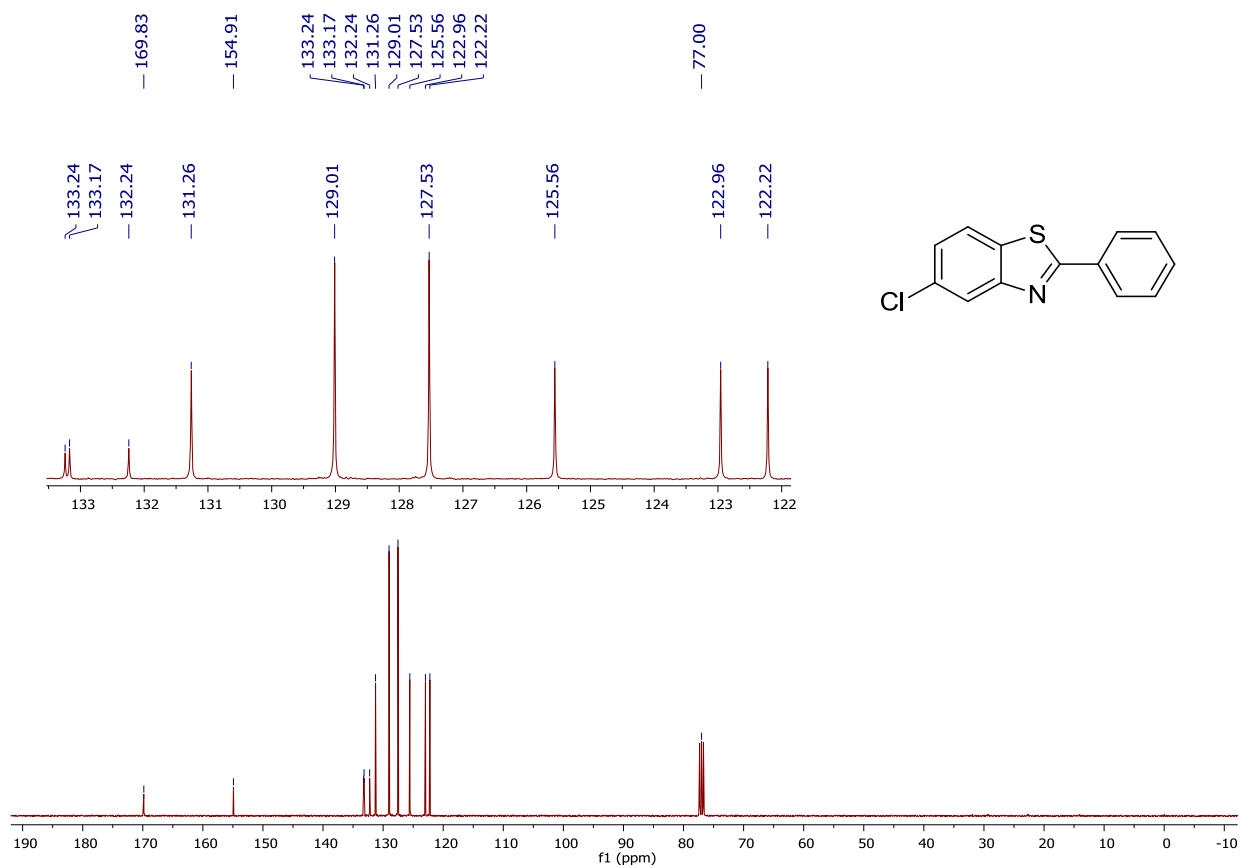


Figura 15: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3ab**.

6. Espectros Seleccionados

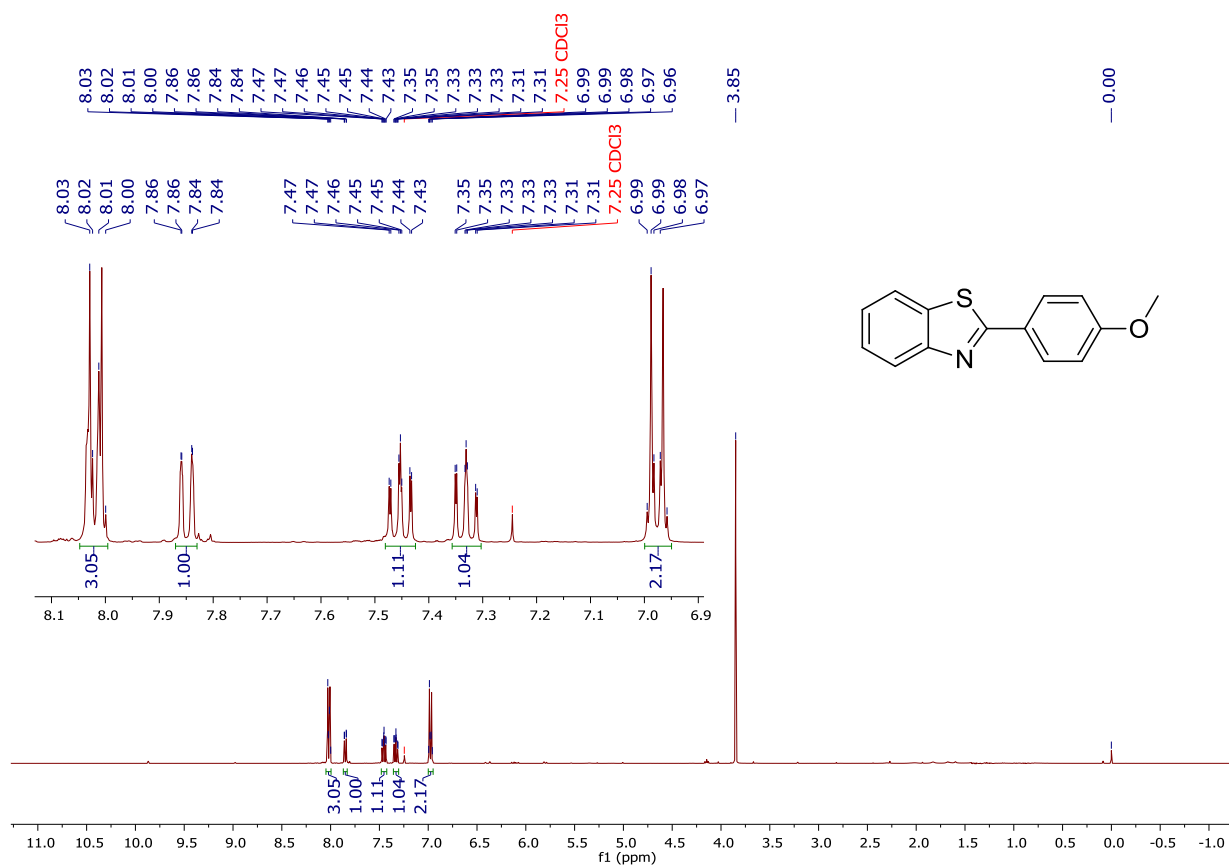


Figura 16: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3ba.

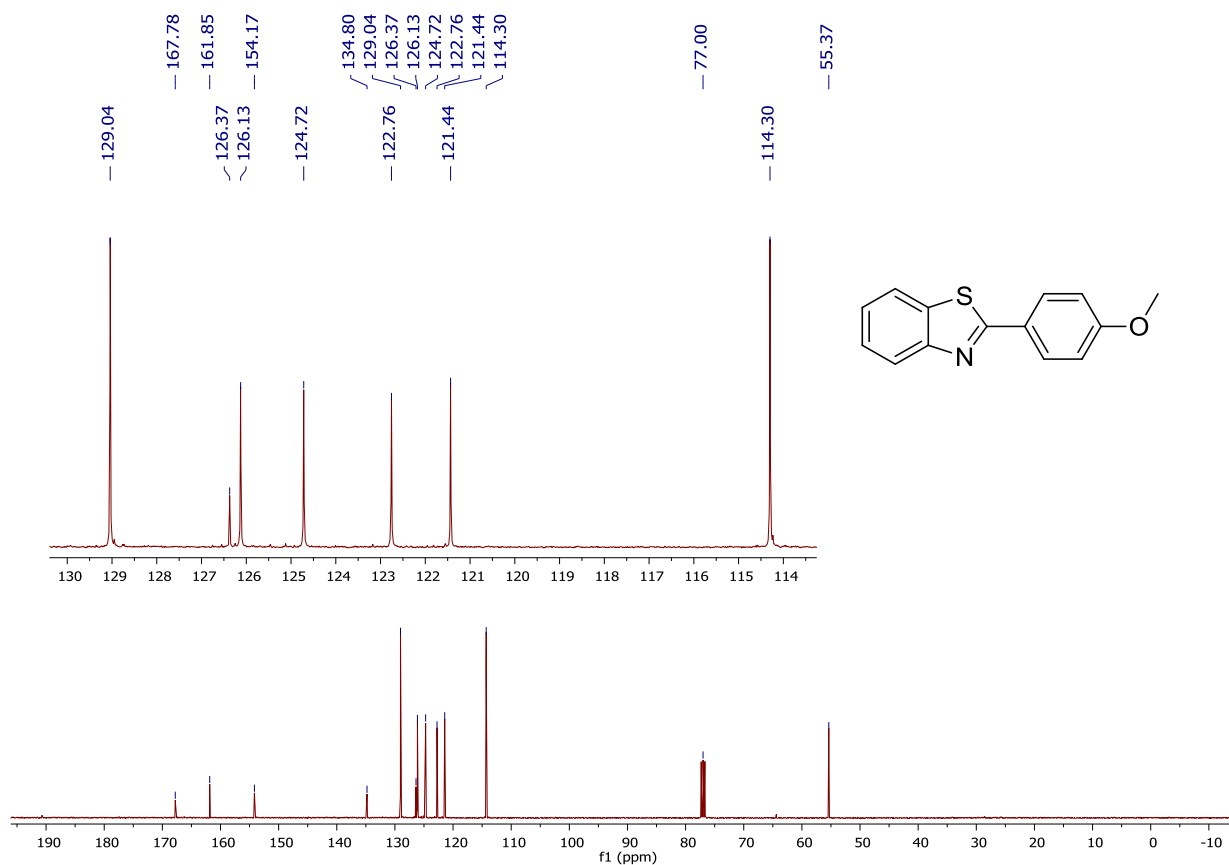


Figura 17: Espectro RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 3ba.

6. Espectros Seleccionados

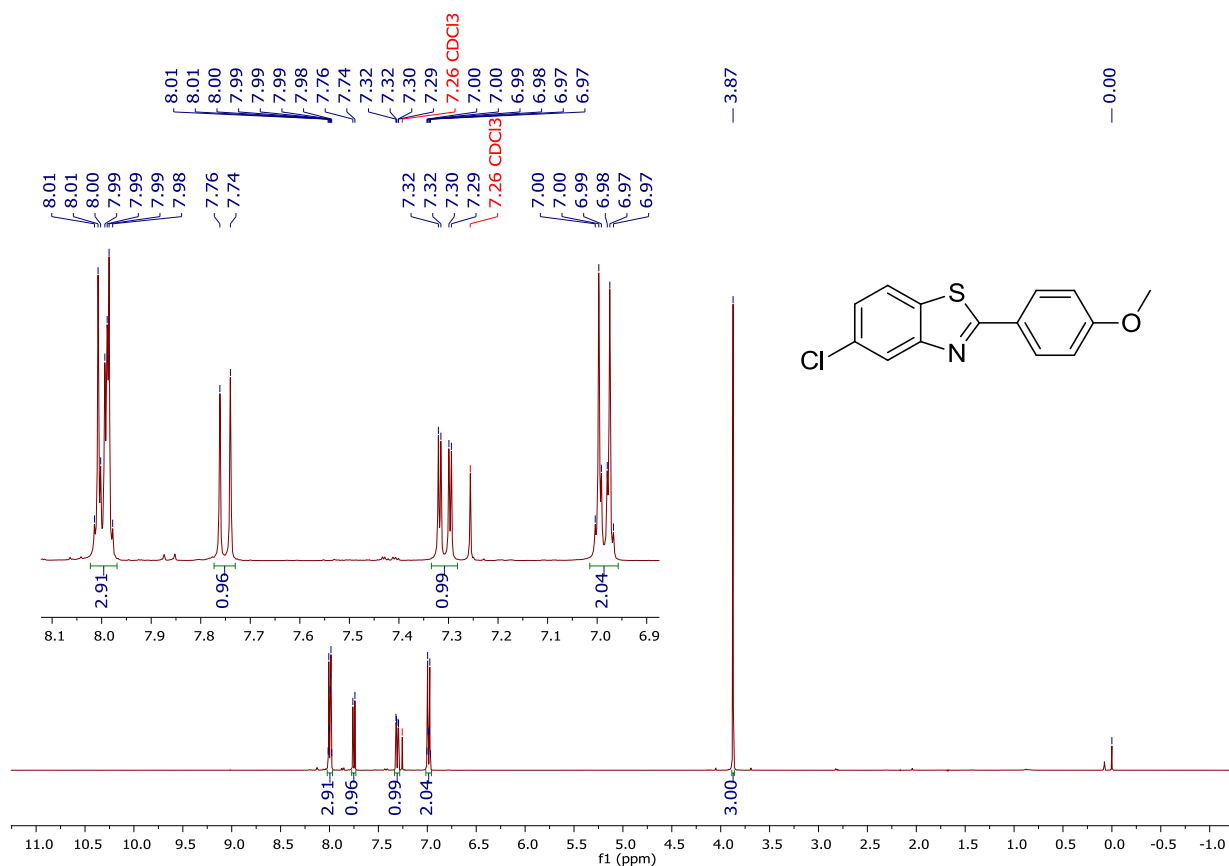


Figura 18: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3bb**.

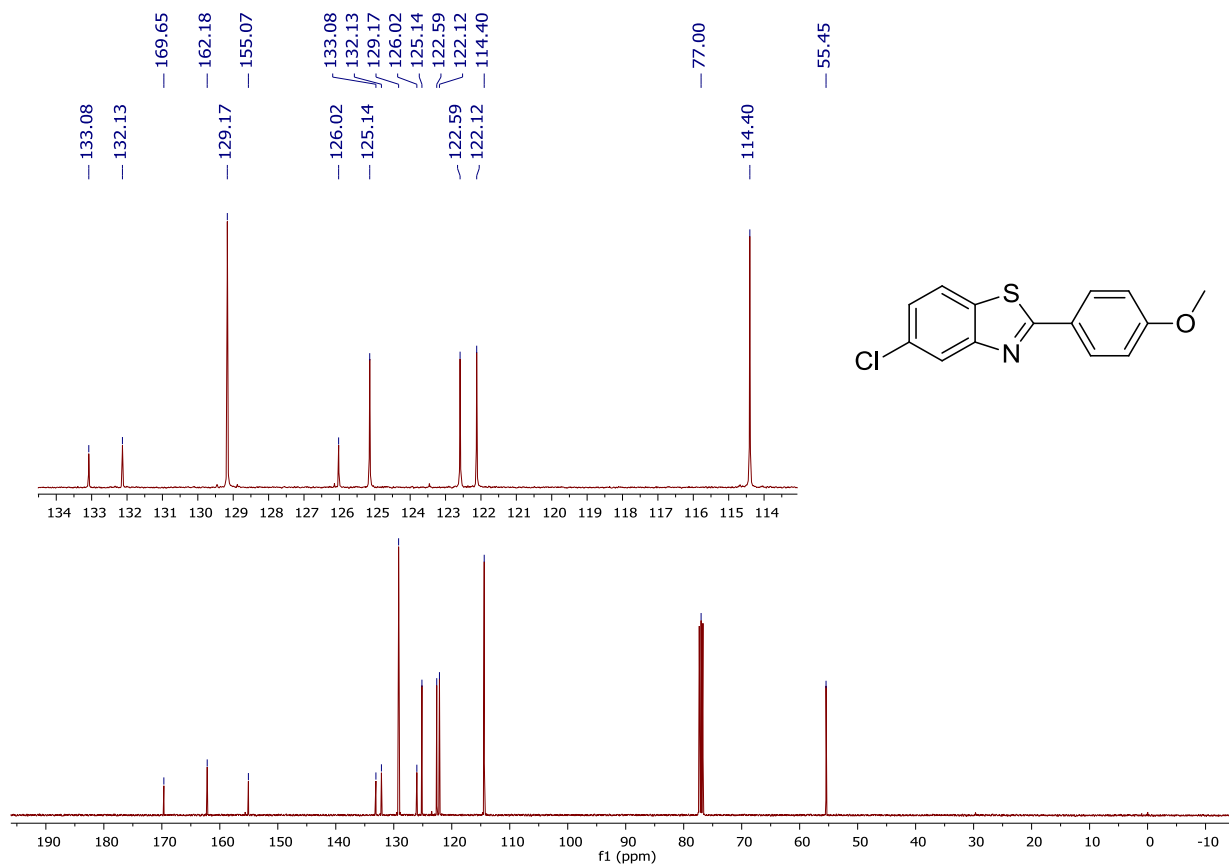


Figura 19: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3bb**.

6. Espectros Seleccionados

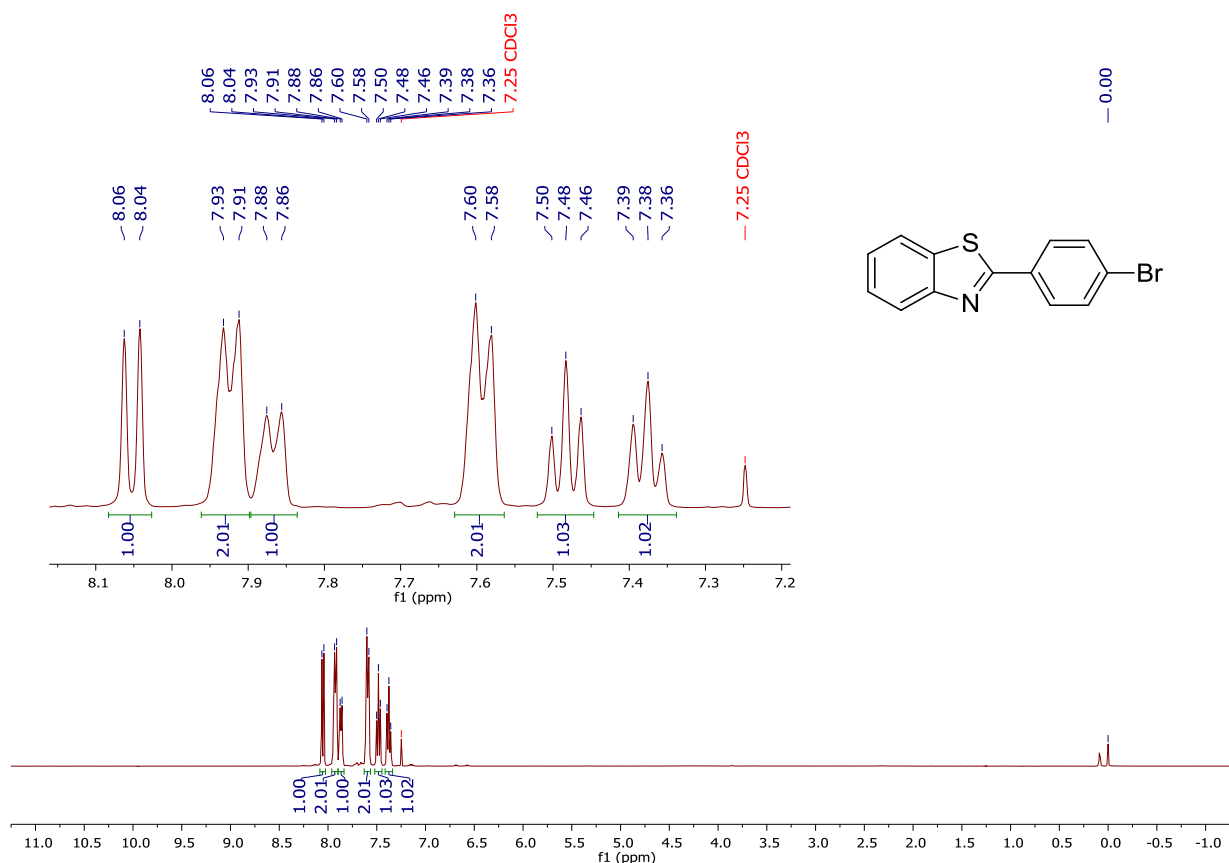


Figura 20: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3ca.

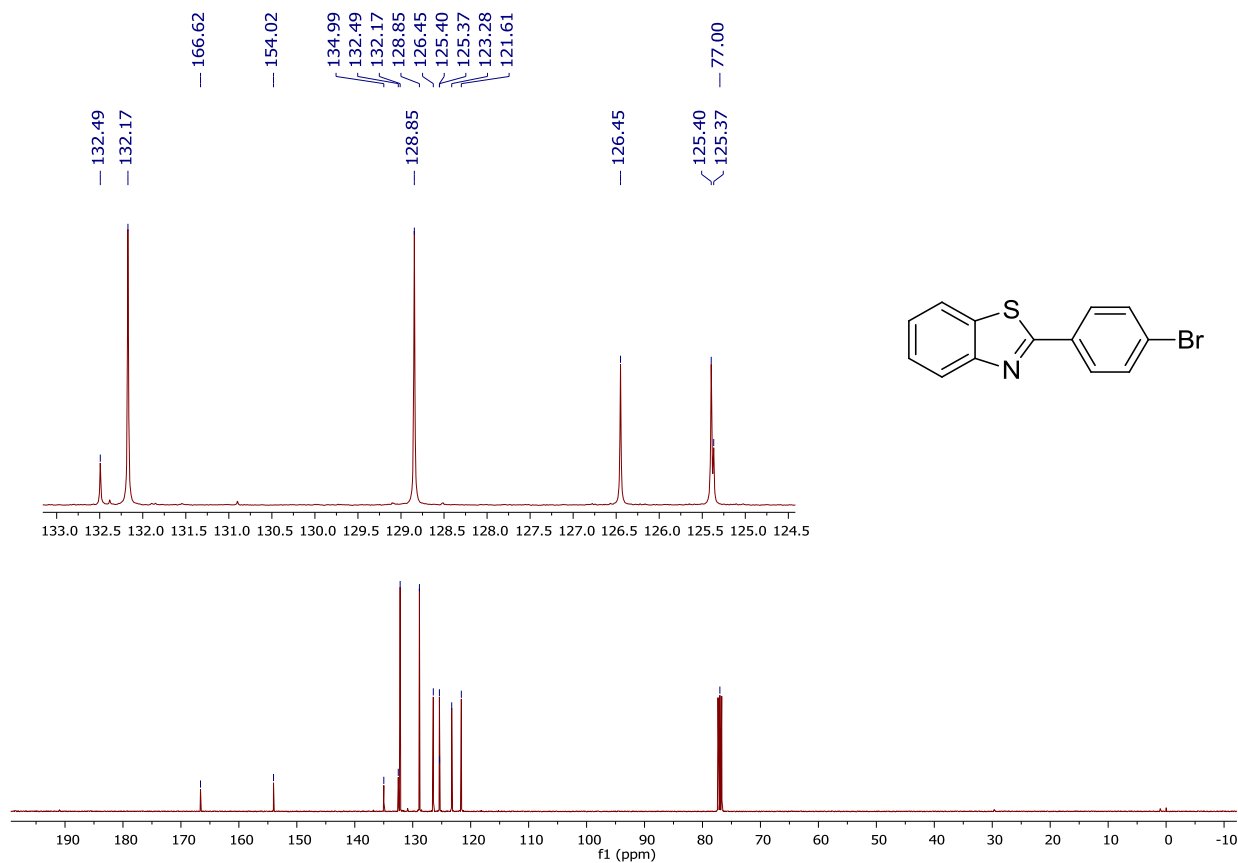


Figura 21: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 3ca.

6. Espectros Seleccionados

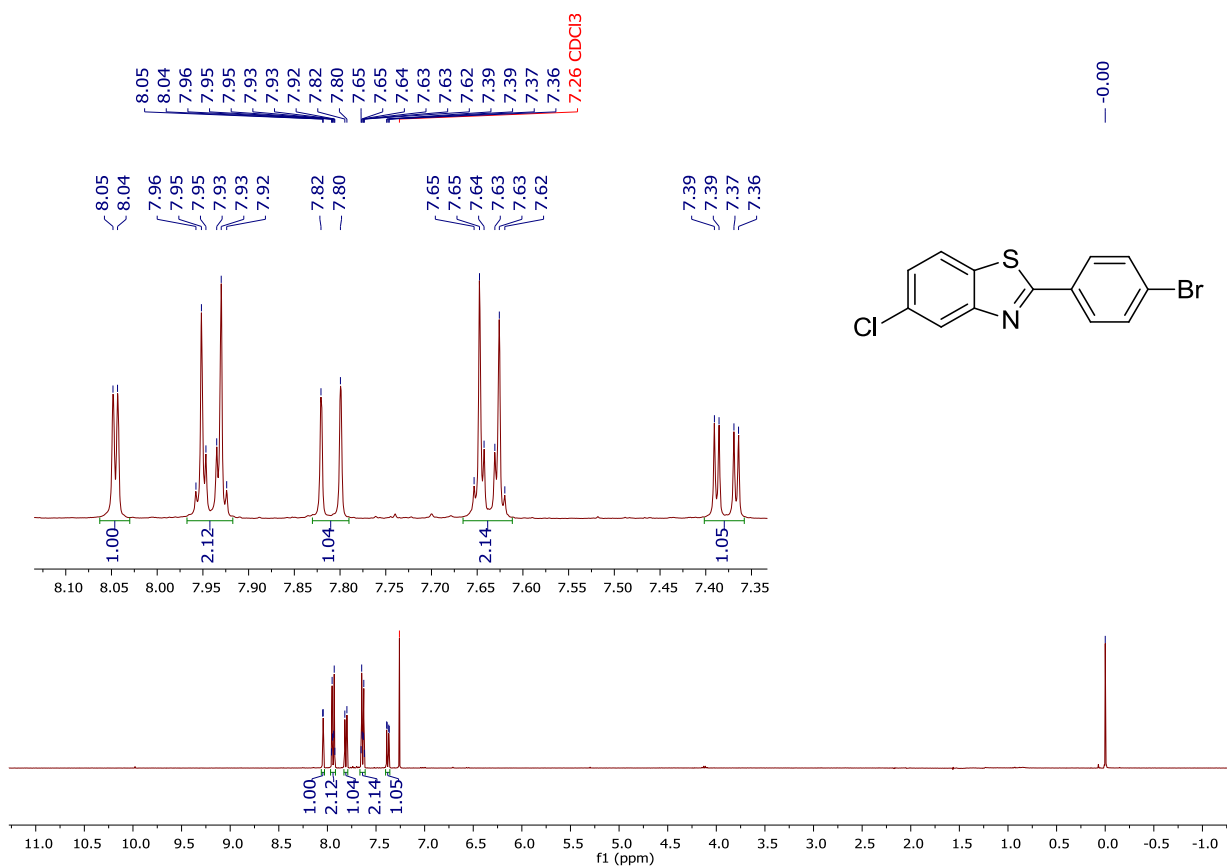


Figura 22: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3cb**.

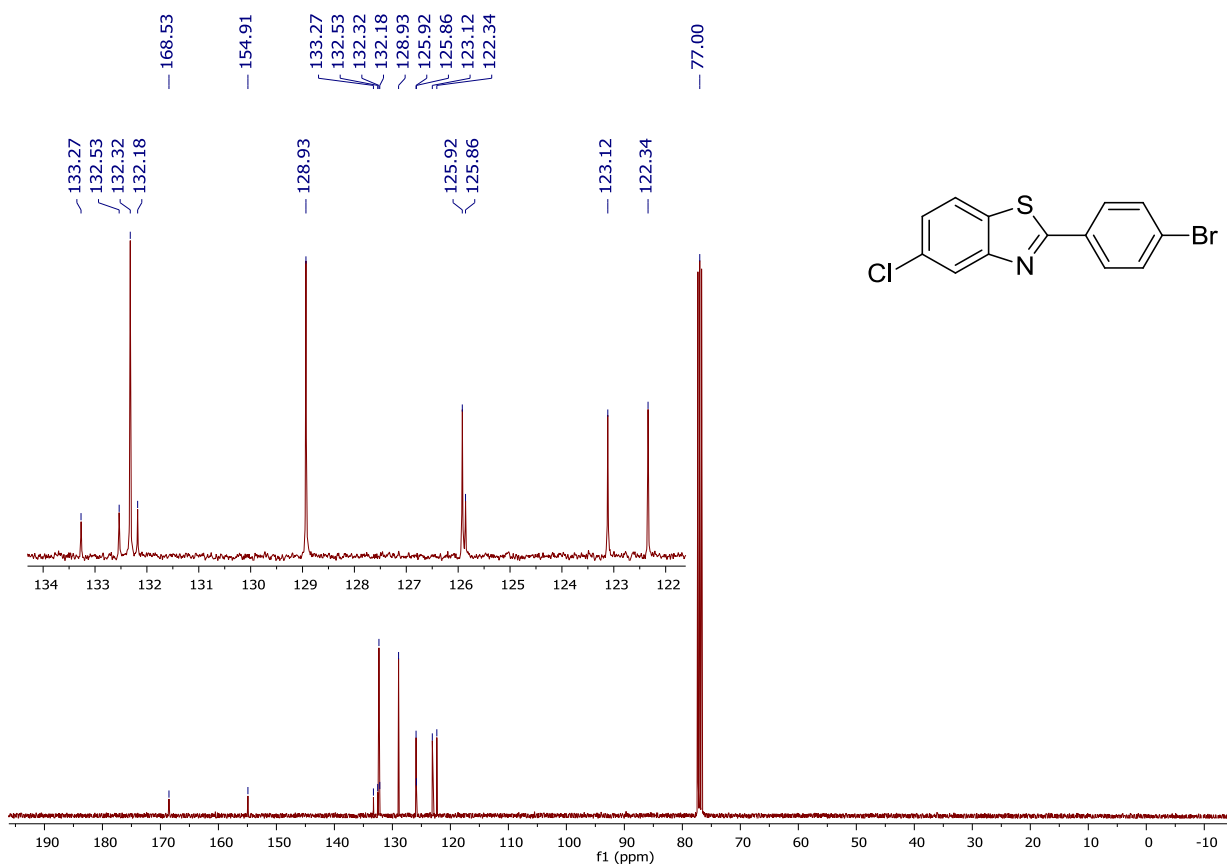


Figura 23: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3cb**.

6. Espectros Seleccionados

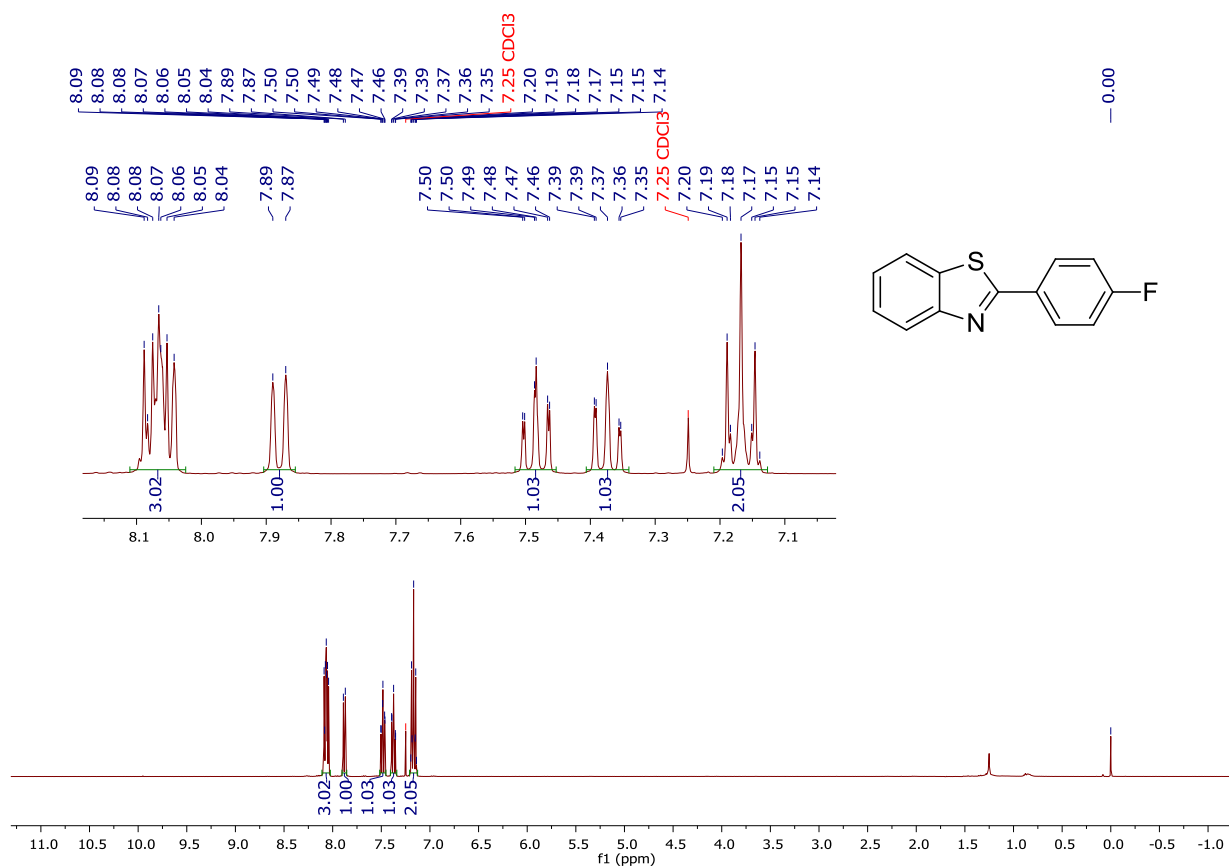


Figura 24: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3da**.

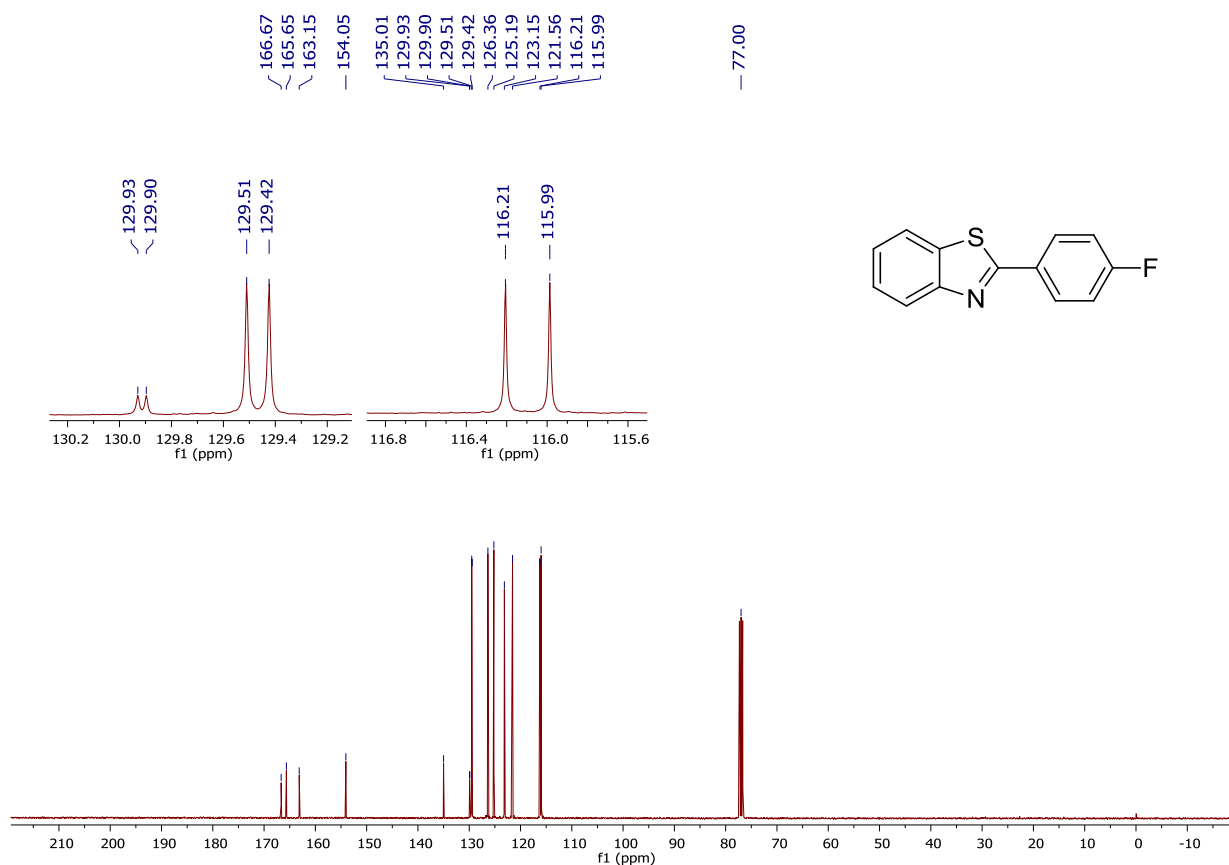


Figura 25: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3da**.

6. Espectros Seleccionados

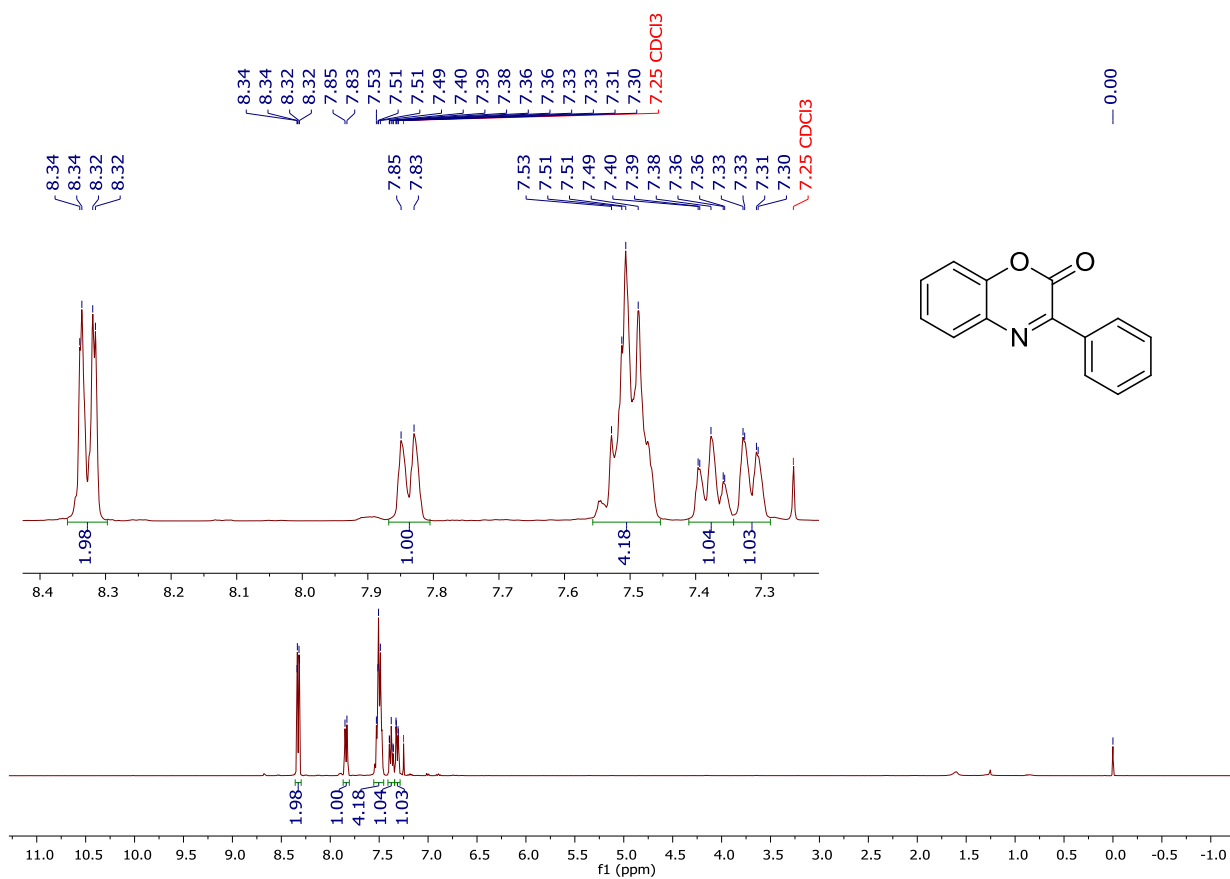


Figura 26: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5aa.

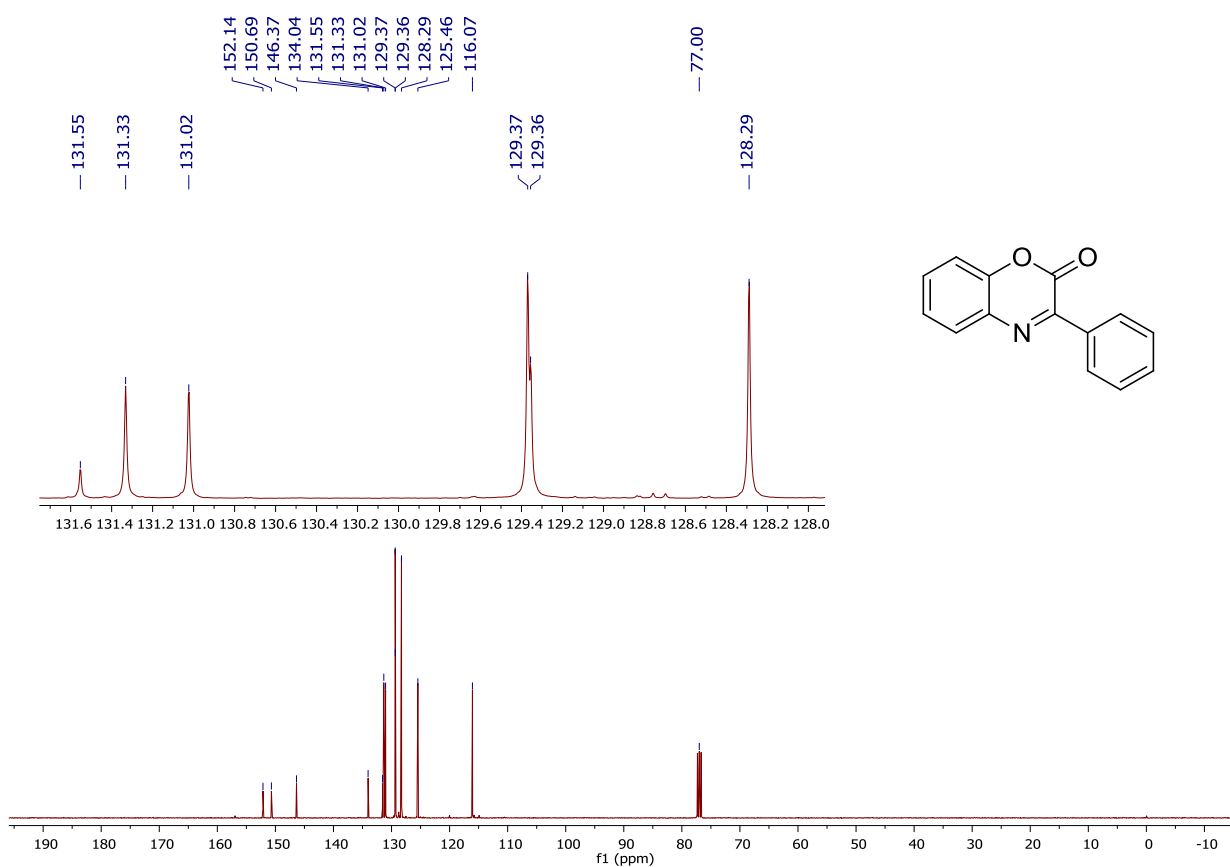


Figura 27: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5aa.

6. Espectros Seleccionados

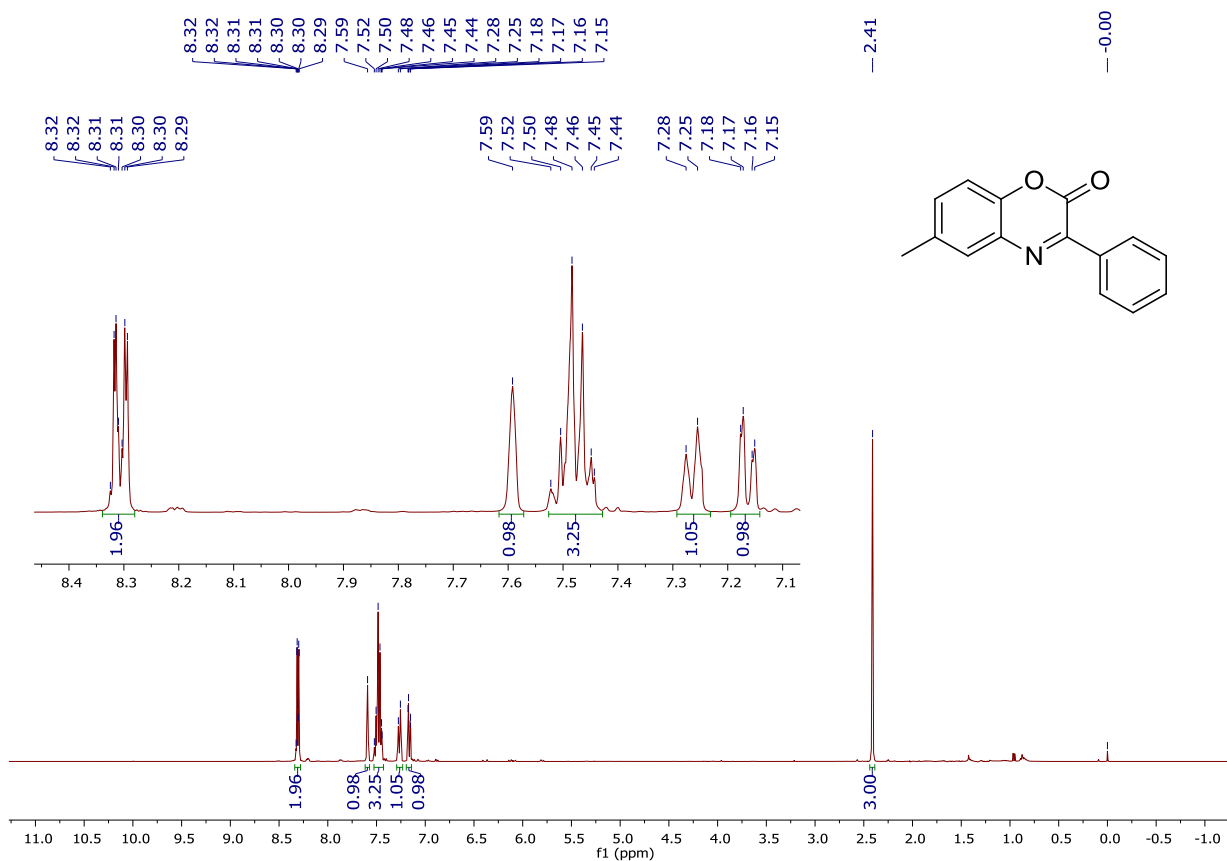


Figura 28: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5ab**.

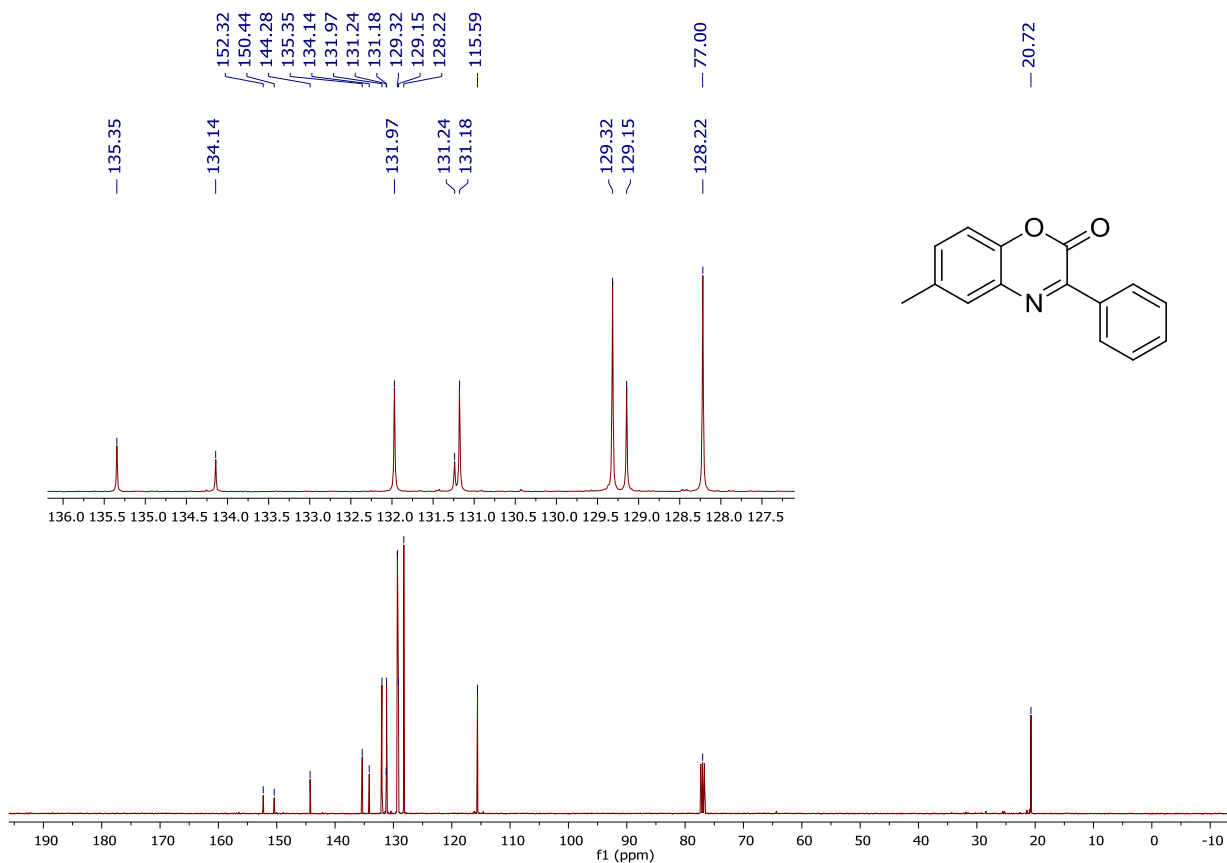


Figura 29: Espectro de ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) do composto **5ab**.

6. Espectros Seleccionados

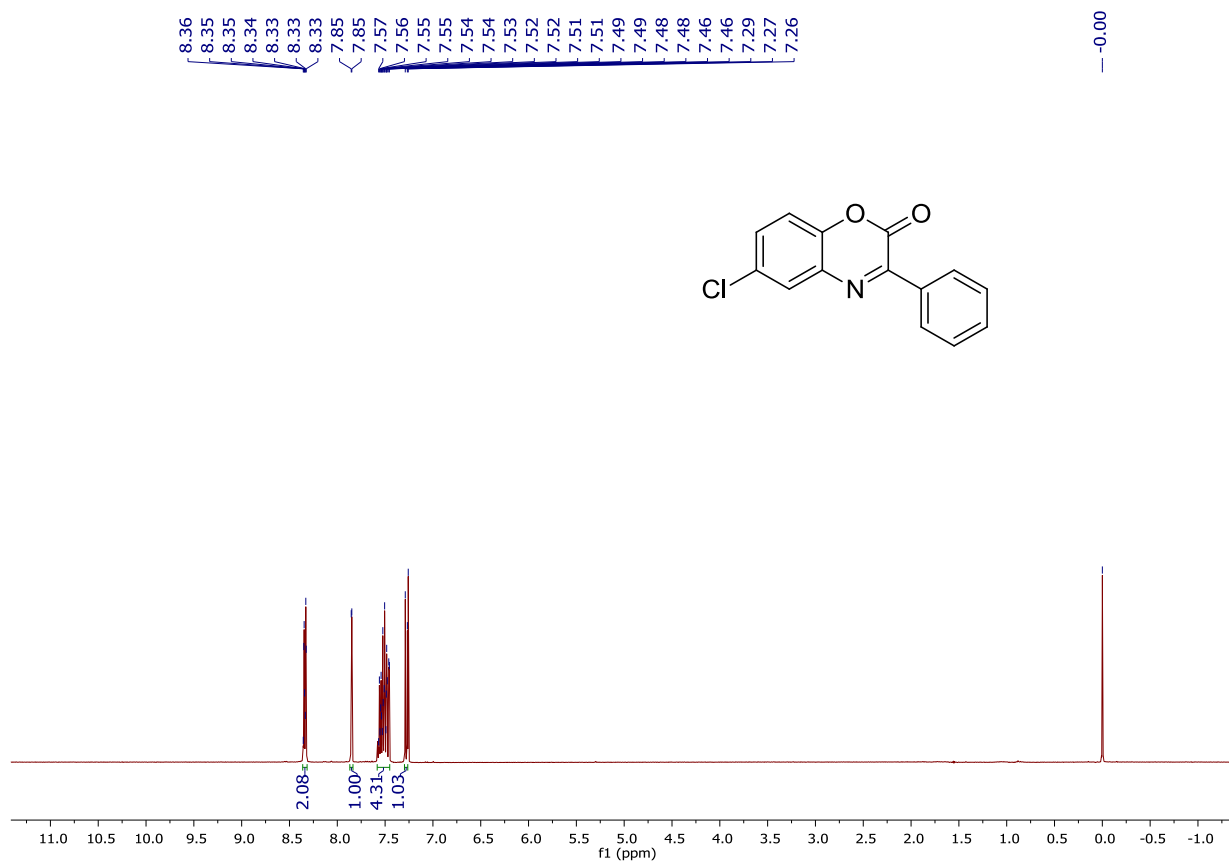


Figura 30: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5ac**.

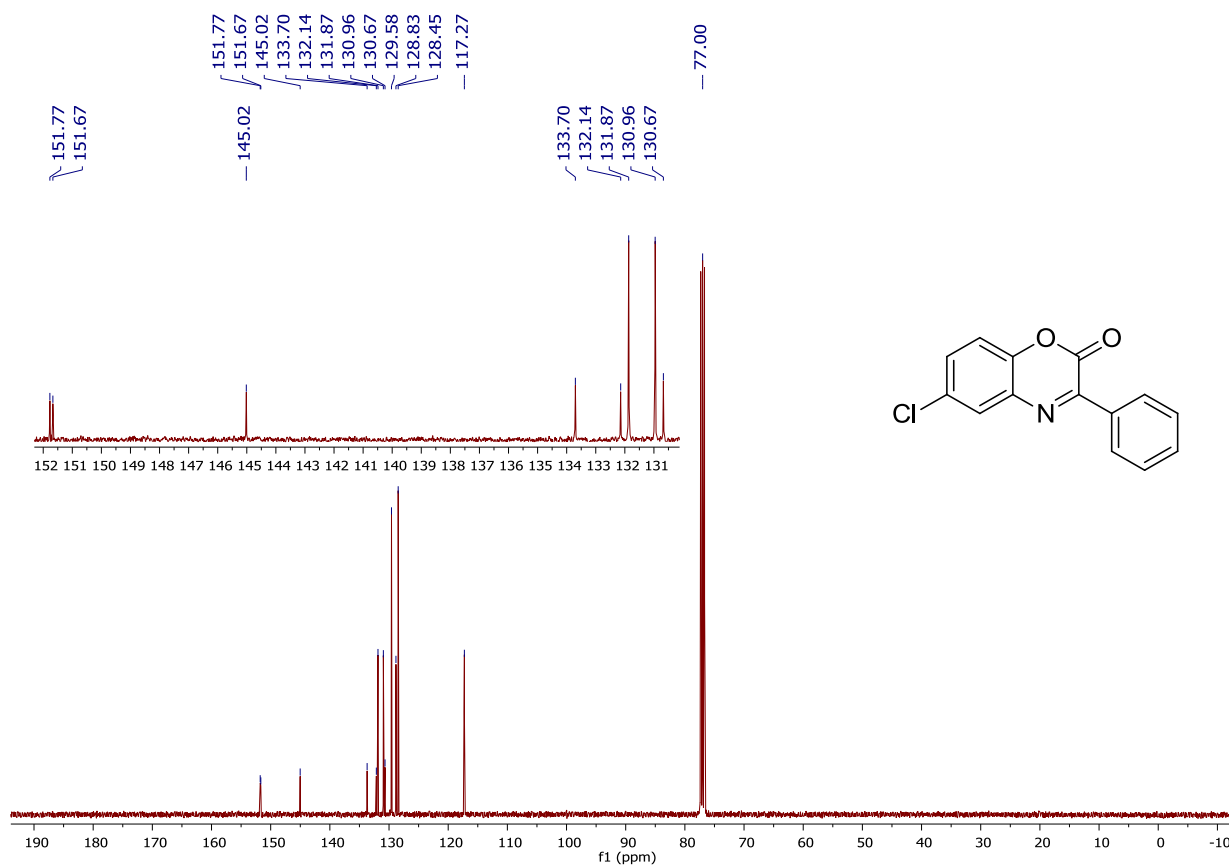


Figura 31: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5ac**.

6. Espectros Seleccionados

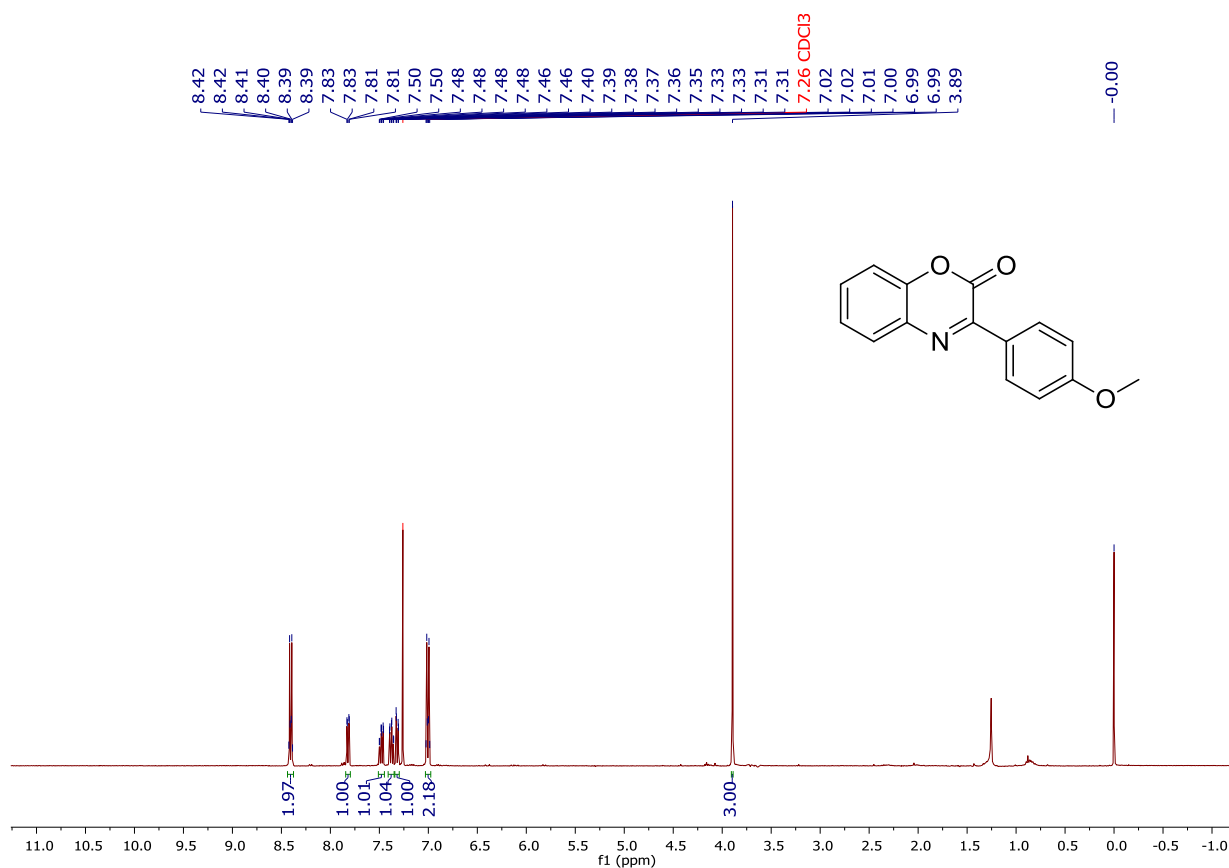


Figura 32: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5ba.

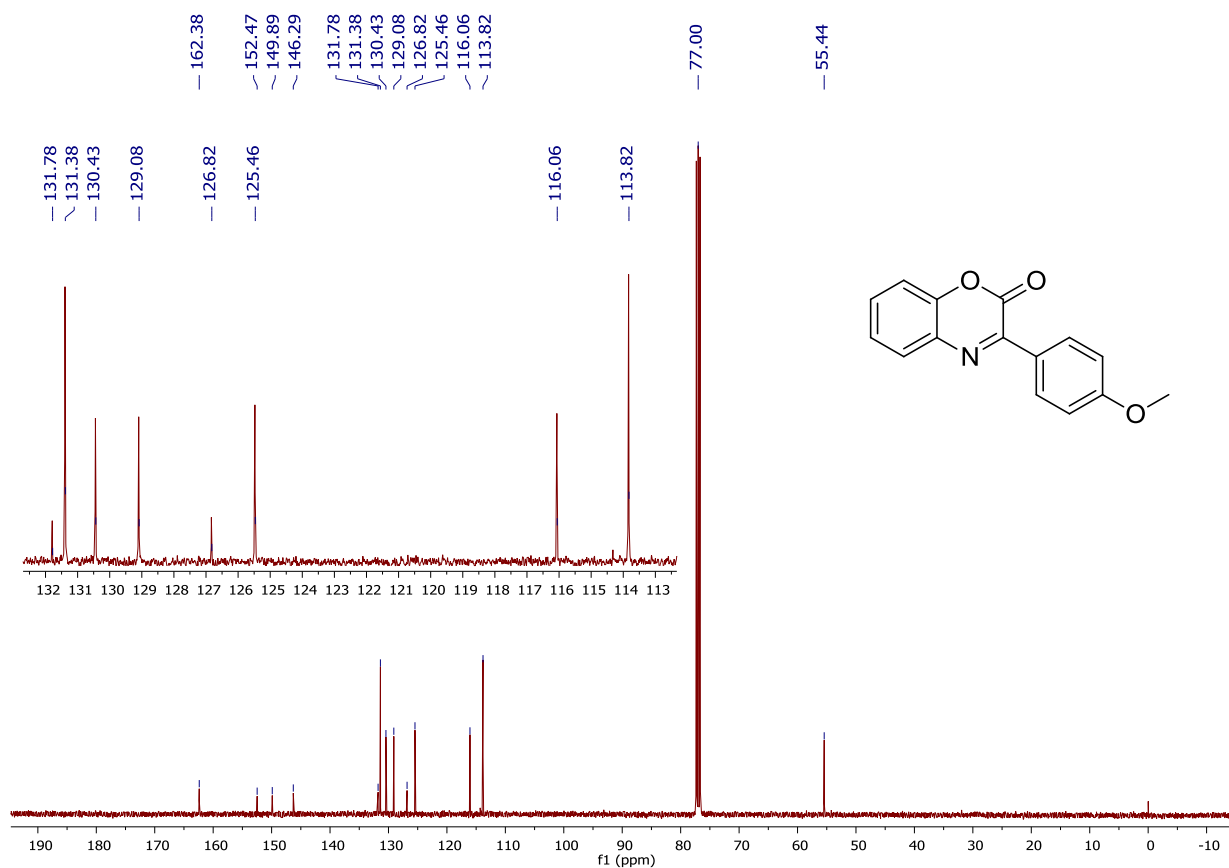


Figura 33: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5ba.

6. Espectros Seleccionados

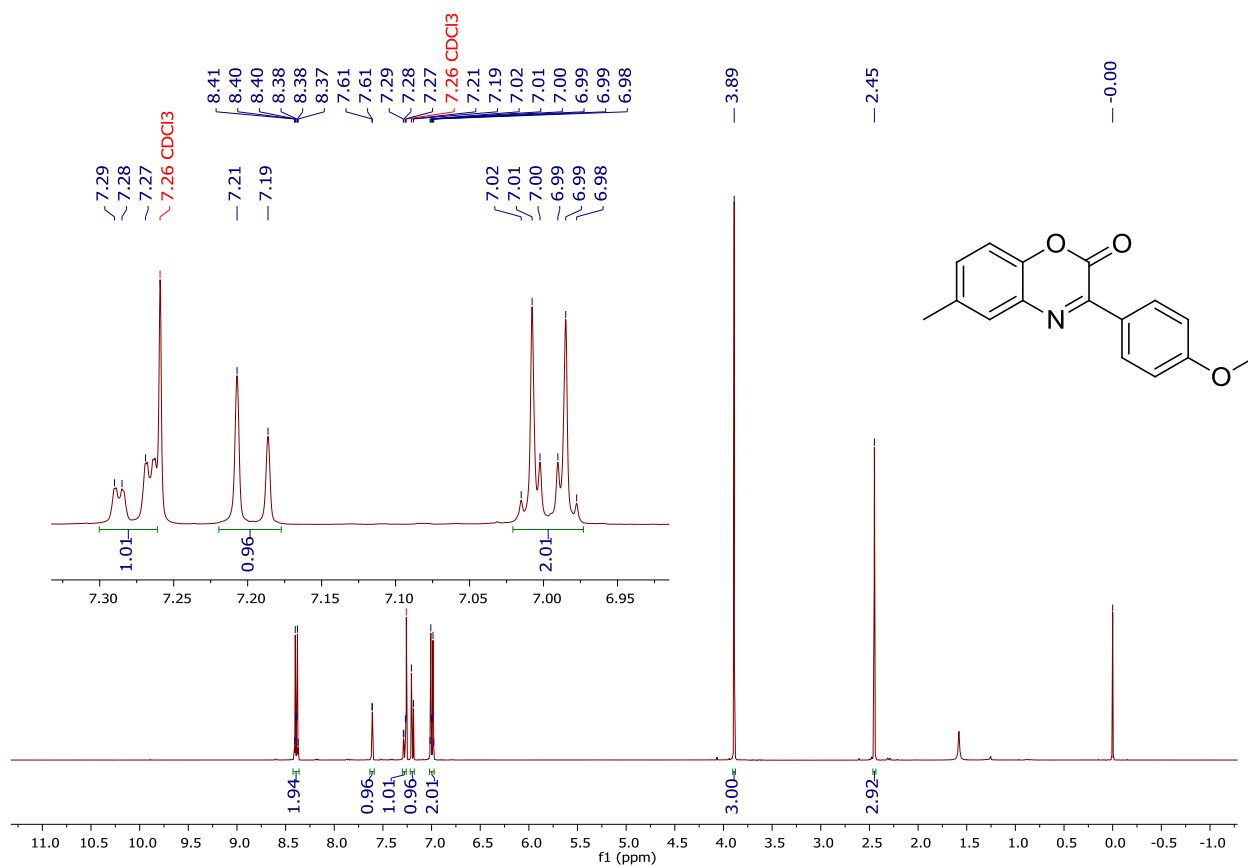


Figura 34: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5bb**.

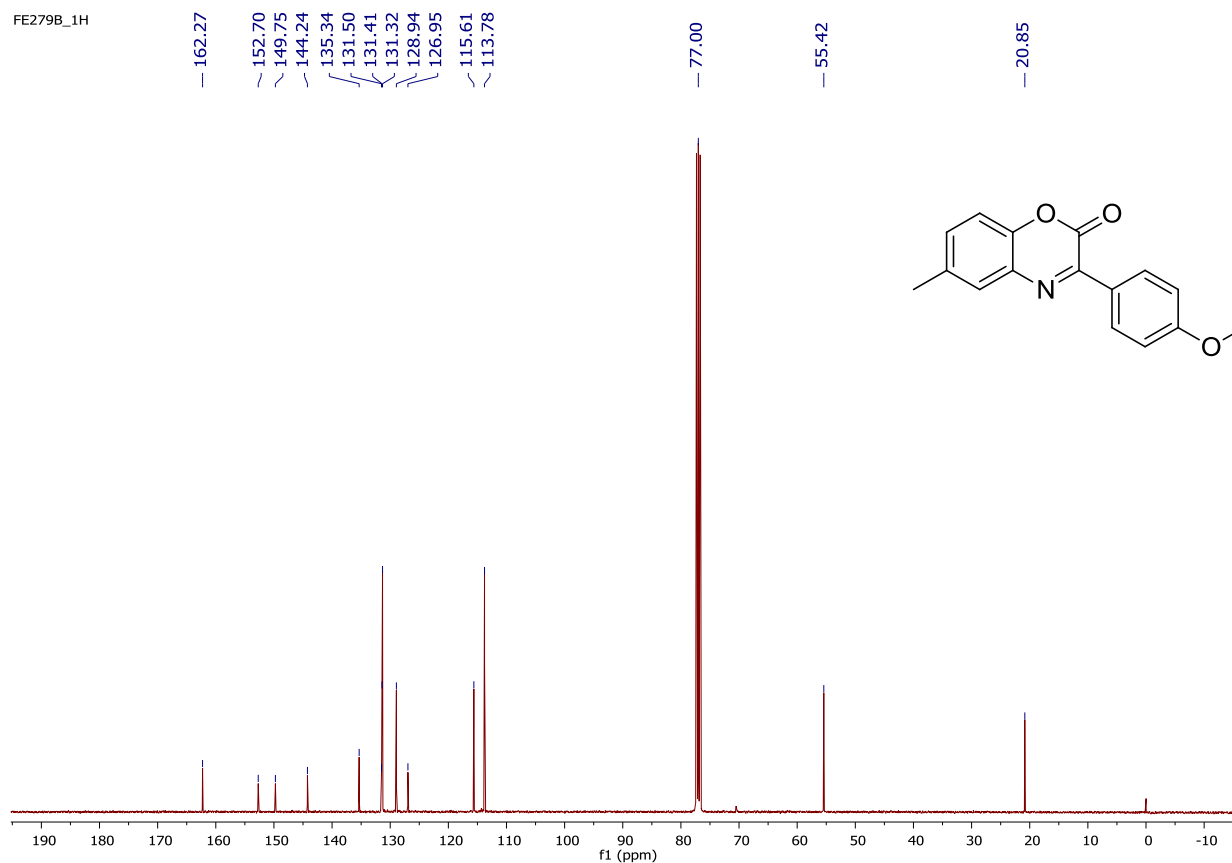


Figura 35: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5bb**.

6. Espectros Seleccionados

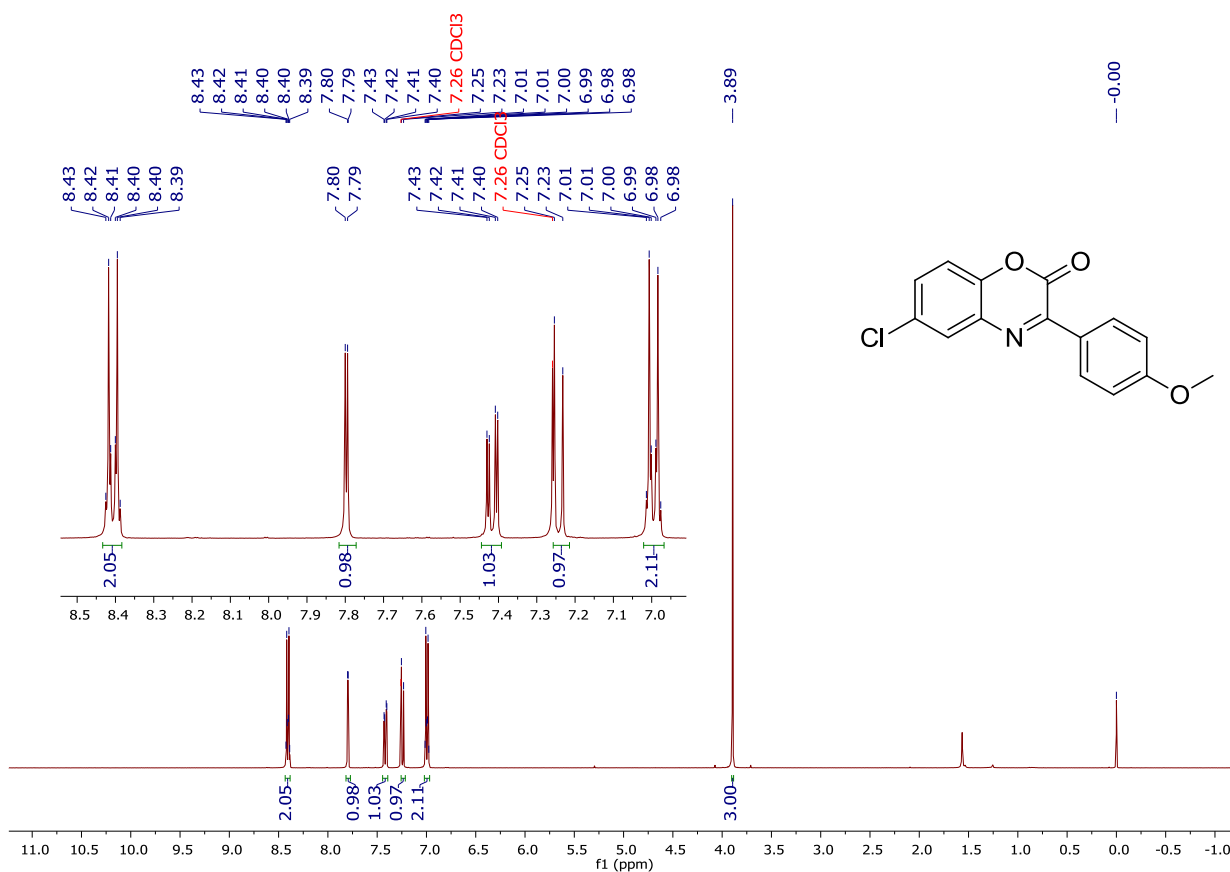


Figura 36: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5bc**.

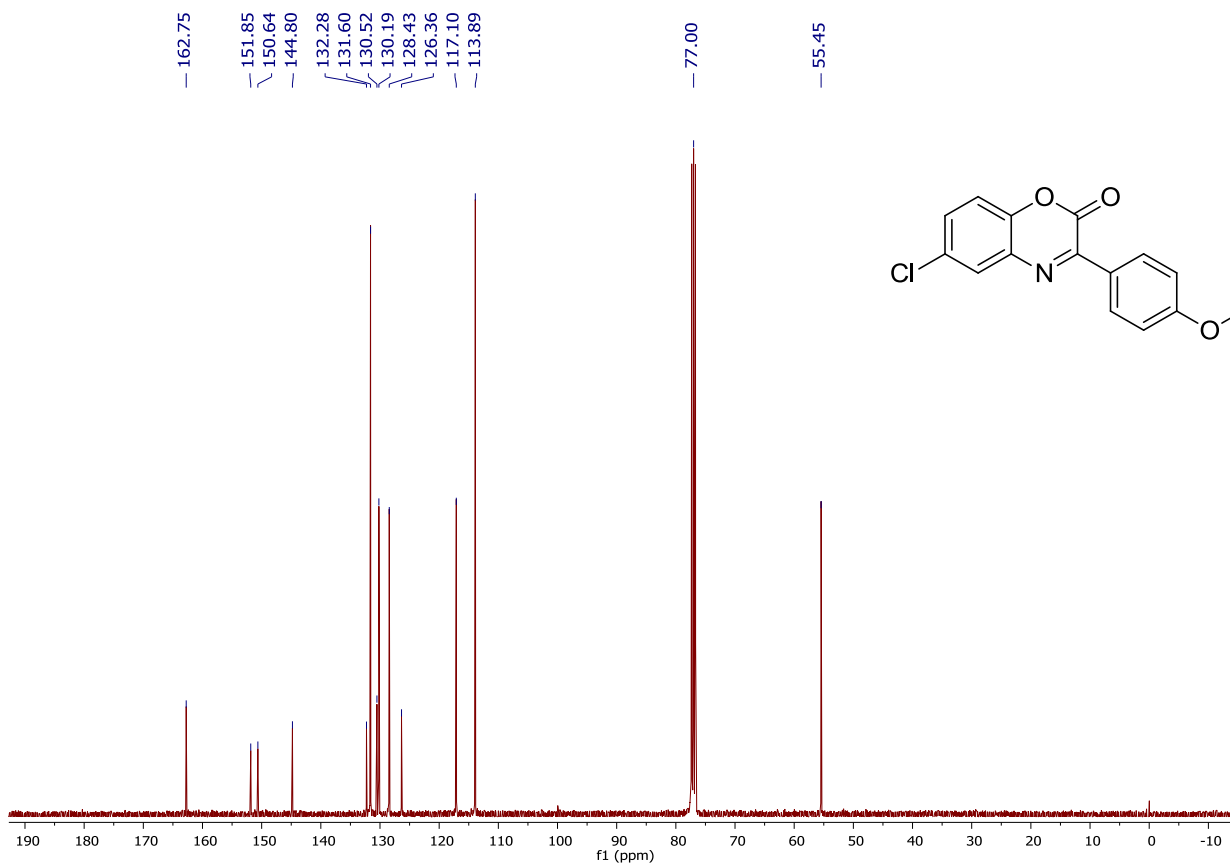


Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5bc**.

6. Espectros Seleccionados

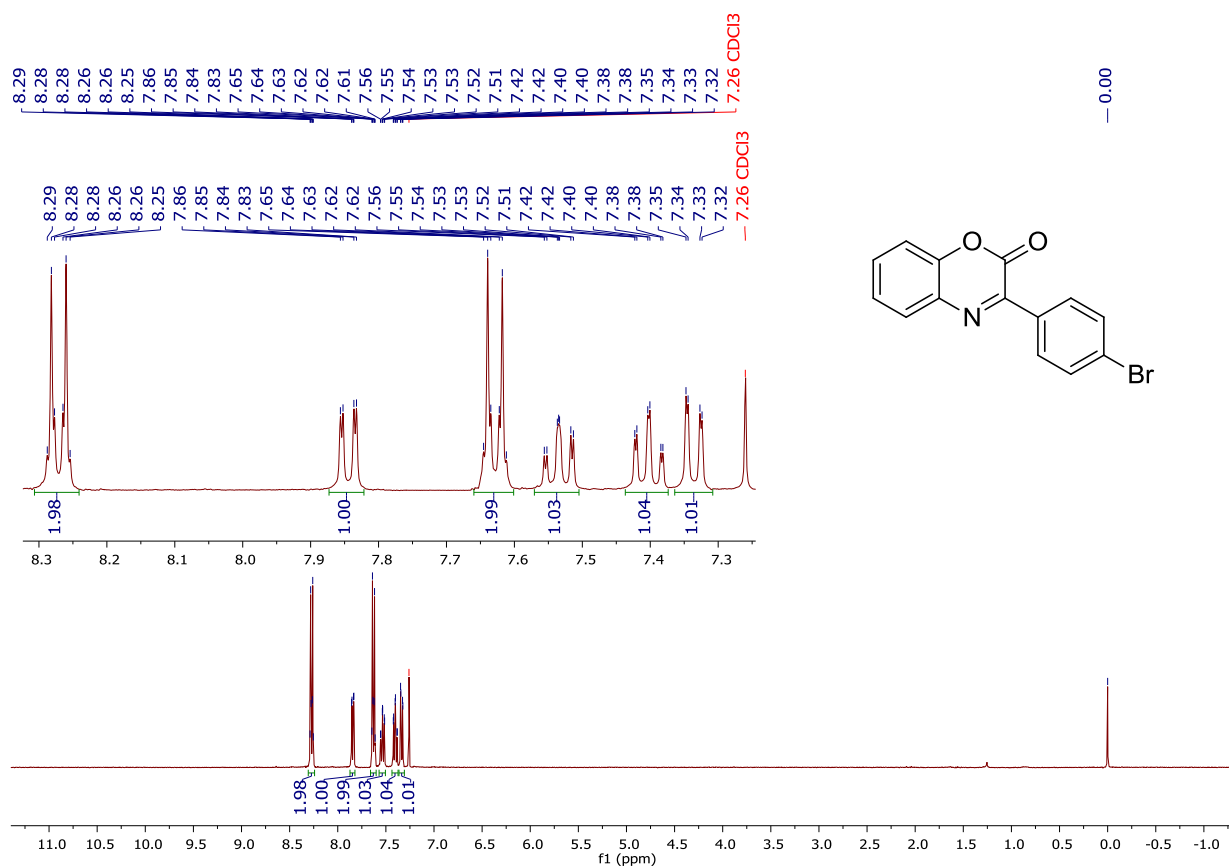


Figura 38: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5ca.

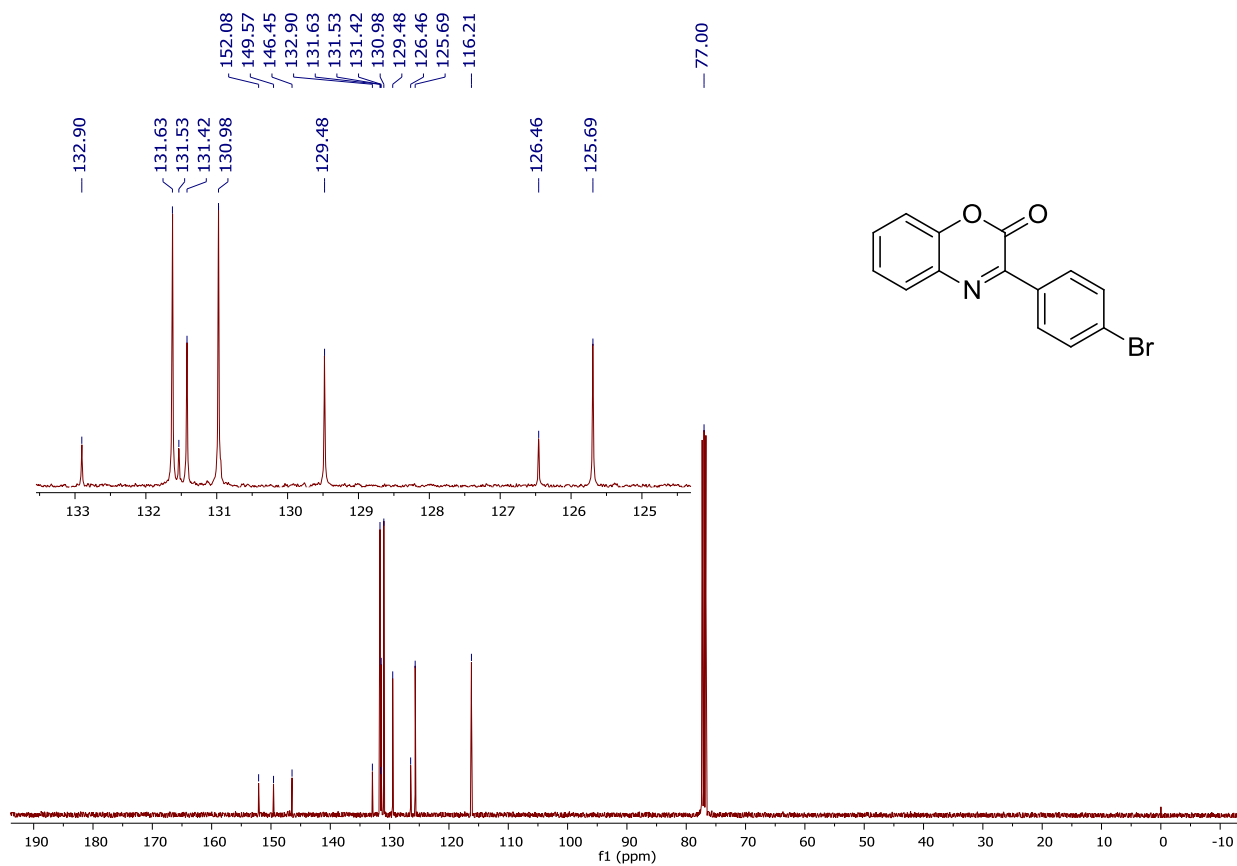


Figura 39: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5ca.

6. Espectros Seleccionados

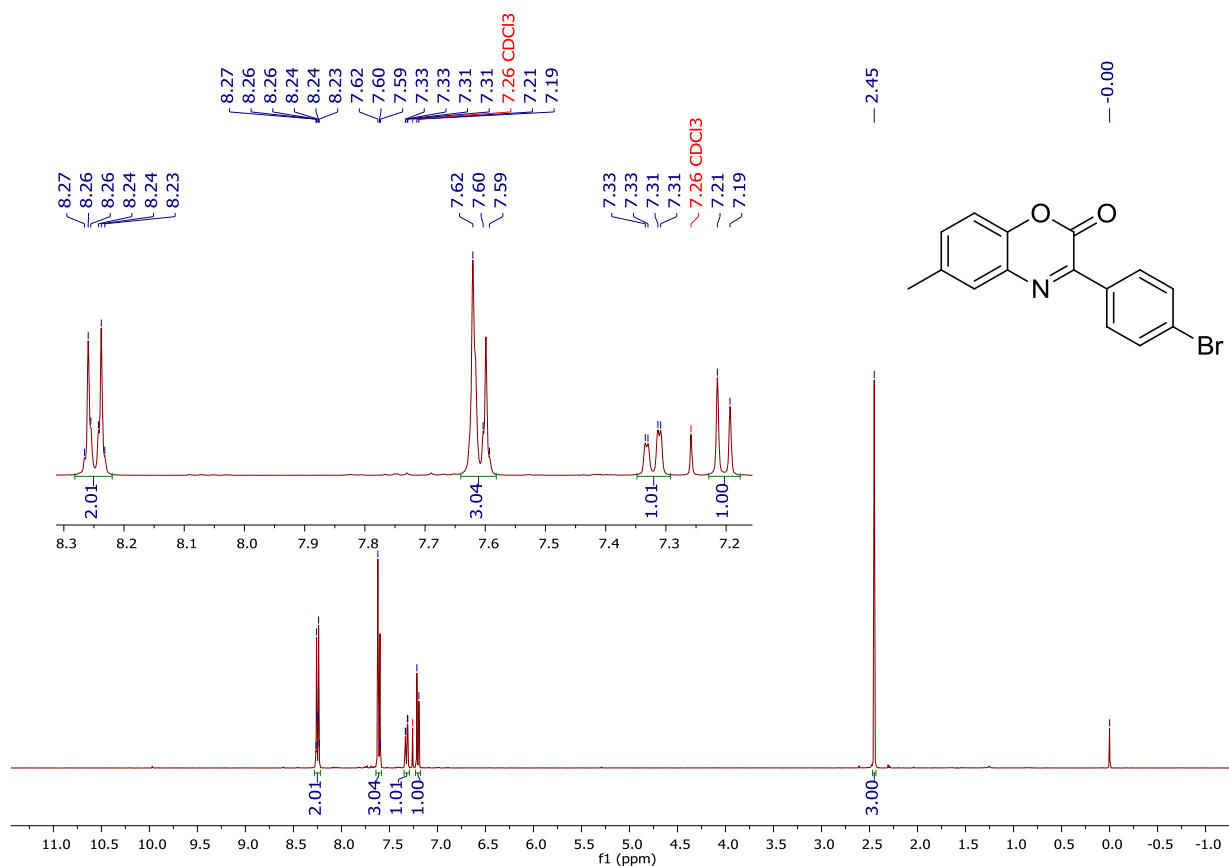


Figura 40: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5cb**.

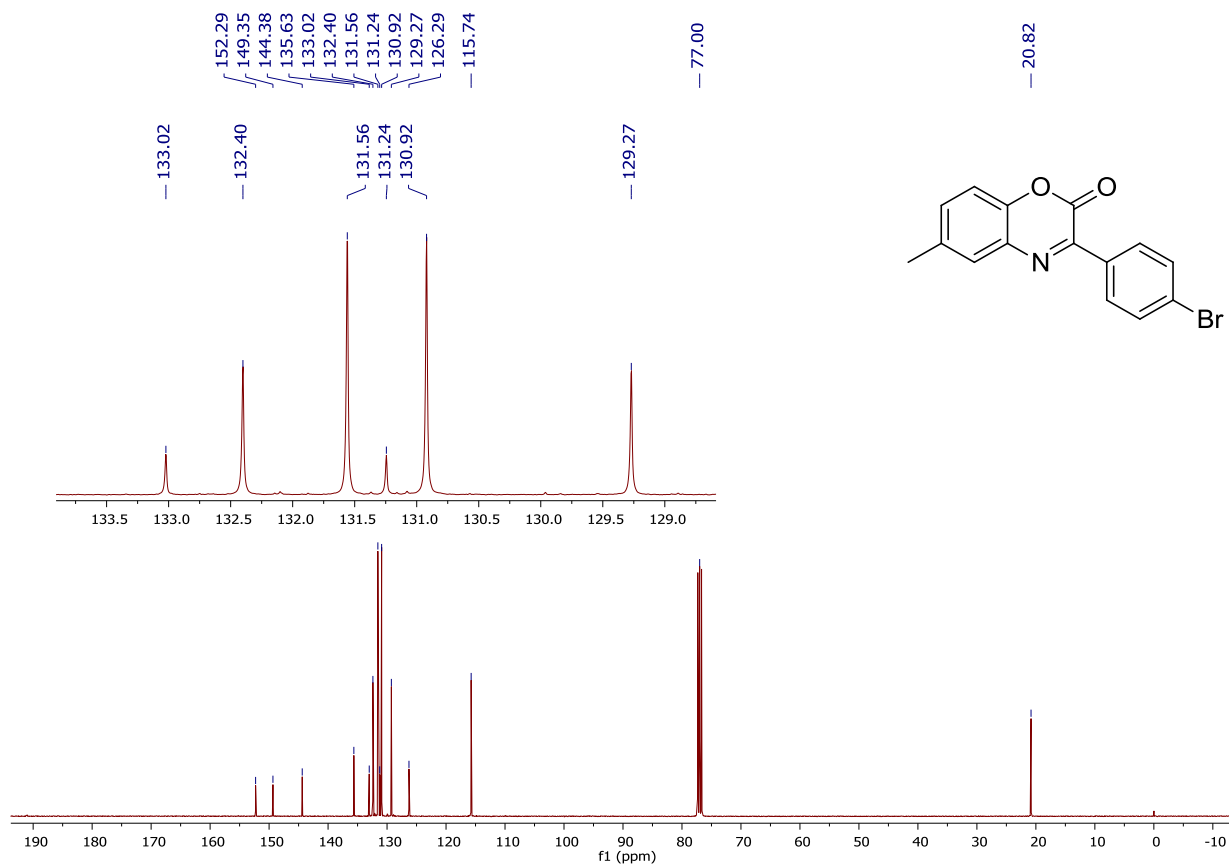


Figura 41: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5cb**.

6. Espectros Seleccionados

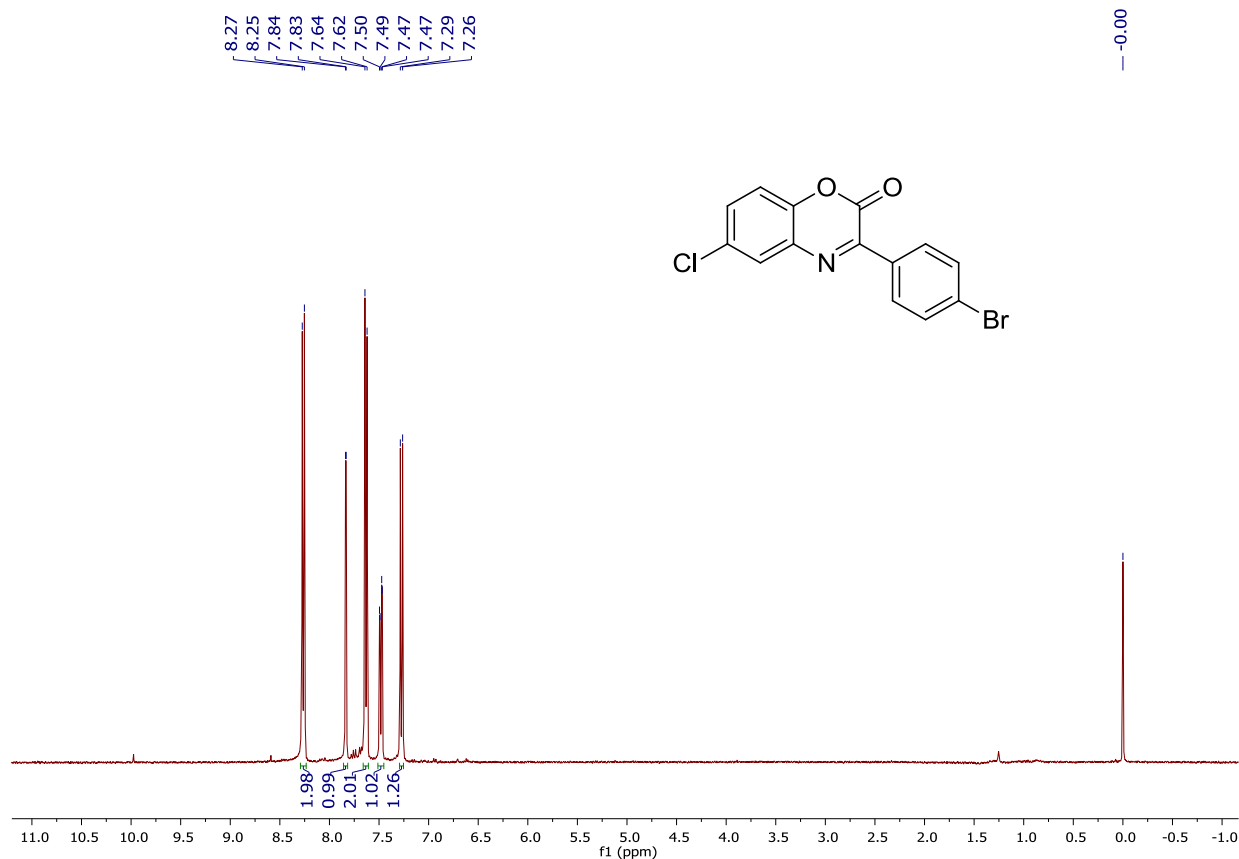


Figura 42: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5cc**.

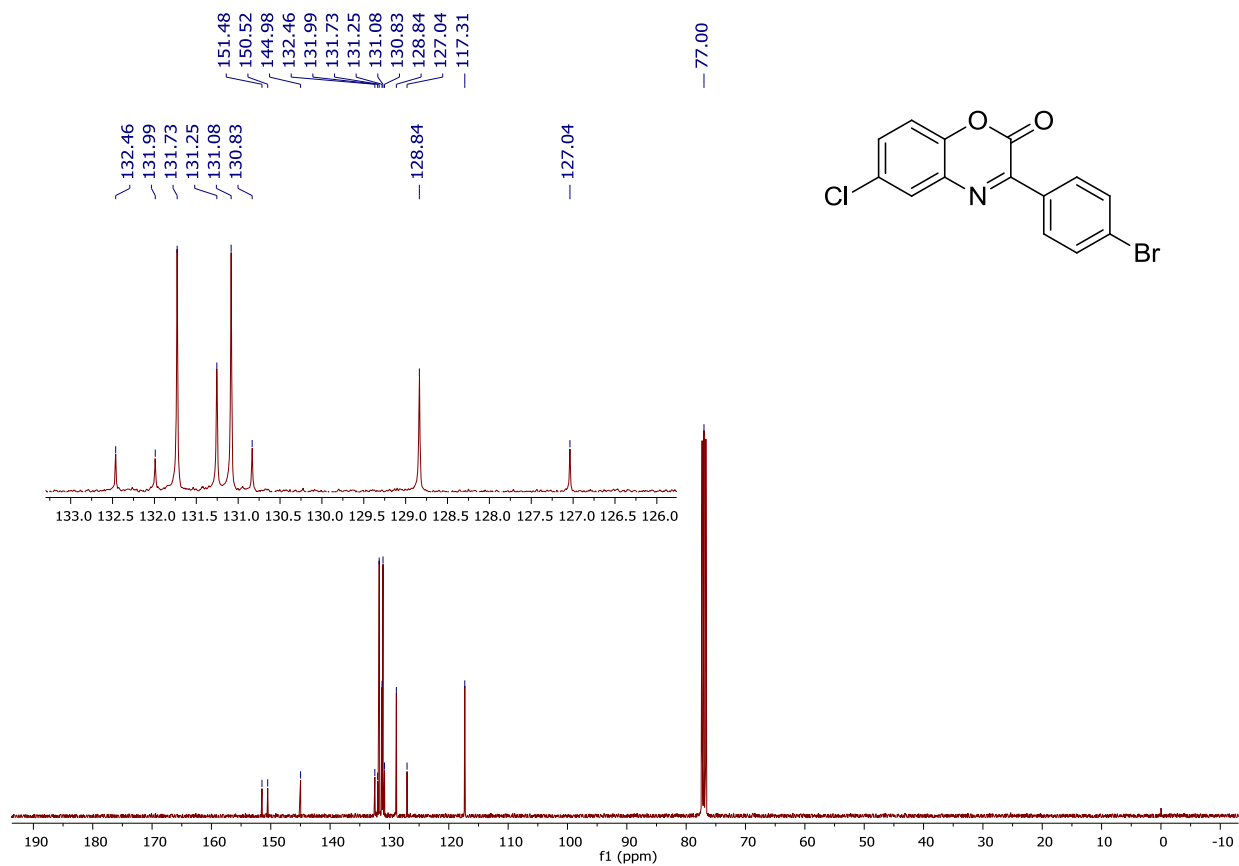


Figura 43: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5cc**.

7. Ref. Bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Hutchinson, I.; Chua, M.-S.; Browne, H. L.; Trapano, V.; Bradshaw, T. D.; Wastwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1446. (b) Cressier, D.; Prouillac, C.; Hernandez, P.; Amourette, C.; Diserbo, M.; Lion, C.; Rima, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5278. (c) Singh, M.; Singh, D. K.; Gangwar, M.; Nath, G.; Dingh, S. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19013.
2. Harriet, M. B.; Bret, F.; Paul, B. *Drugs* **1996**, *52*, 549.
3. (a) Rybcynski, P. J.; Zeck, R. E.; Dudash Jr., J.; Combs, D. W.; Burris, T. P.; Yang, M.; Osborne, M. C.; Chen, X.; Damarest, K. T. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 196. (c) Tang, T. P.; Gauthier, C.; De Meese, L. A.; Boyd, S. A.; Fukumoto, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5983.
4. (a) Knapp, J. D.; Fox, K. K.; Trees, D. L.; Whittington, W. L. *Emerging Infect. Dis.* **1997**, *3*, 33. (b) Dan, M. *Expert Opin. Pharmacother.* **2004**, *5*, 829.
5. Hu, M.; Fan, J.; Li, H.; Song, K.; Wang, S.; Cheng, G.; Peng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 980.
6. Li, X.; Liu, N.; Zhang, H.; Knudson, S. E.; Slayden, R. A.; Tonge, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6306.
7. (a) Huang, J.; Chen J.; Chen Y.; Borths, C. J.; Baucom, K. D.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *16*, 11836. (b) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2680. (c) Chilin, A.; Confente, A.; Pastorini, G.; Guiotto, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1937.
8. Wang, H.; Yang, H.; Li, Y.; Duan, X-H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8720.
9. (a) Vieira, B. M.; Barcellos, A.; Schumacher, R.; Lenardão, E.; Alves, D. *Curr. Green Chem.* **2013**, *1*, 136. (b) Mendes, S. R.; Thurow, S.; Penteado, F.; da Silva, M. S.; Gariani, R. A.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4334.
10. Thurow, S.; Penteado, F.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3854.

7. Referências Bibliográficas

11. Fontana, F.; Minisci, F.; Claudia, M.; Vismara, E. *J. Org. Chem. Soc.* **1991**, 56, 2866.
12. Goossen, L. J.; Rudolphi, F.; Oppel, C.; Rodríguez, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3043.
13. (a) Canson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1106. (b) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.
14. (a) Goossen, L. J.; Ghosh, K. *Chem. Commun.* **2001**, 2084. (b) Goossen, L. J.; Ghosh, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3458.
15. Fang, P.; Li, M.; Ge, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11898.
16. Liu, J.; Liu, Q.; Yi, H.; Qin, C.; Bai, R.; Qi, X.; Lan, Y.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 502.
17. Wang, X.; Del Guerso, A.; Tunuguntla, H.; Schmehl, R. H. *Res. Chem. Intermed.* **2007**, 33, 63.
18. Mao, W.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5269.
19. Keyzers, R. A.; Coleman-Davies, M. T. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 355. (b) de Rosa, S.; de Stefano, S.; Zavodnik, N. *J. Org. Chem.* **1998**, 53, 5020.
20. (a) Black, W. C.; Brideau, C.; Chan, C.-C.; Charleson, S.; Cromlish, W.; Gordon, R.; Grimm, E. L.; Hughes, G.; Leger, S.; Li, C.-S.; Riendeau, D.; Therien, M.; Wang, Z.; Xu, L.-J.; Prasit, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1195. (b) Borate, H. B.; Sawargave, S. P.; Chavan, S. P.; Chandavarkar, M. A.; Iyer, R.; Tawte, A.; Rao, D.; Deore, J. V.; Kudale, A. S.; Mahajan, P. S.; Kangire, G. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 20, 2803.
21. (a) Doherty, A. M.; Patt, W. C.; Edmunds, J. J.; Berryman, K. A.; Reisdorph, B. R.; Plummer, M. S.; Sharipour, A.; Lee, C.; Cheng, X.-M.; Walker, D. M.; Haleen, S. J.; Keiser, J. A.; Flynn, M. A.; Welch, K. M.; Hallak, H.; Taylor, D. G.; Reynolds, E. E. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1259. (b) Patt, W. C.; Edmunds, J. J.; Repine, J. T.; Berryman, K. A.; Reisdorph, B. R.; Lee, C.; Plummer, M. S.; Sharipour, A.; Haleen, S.

7. Referências Bibliográficas

- J.; Keiser, J. A.; Flynn, M. A.; Welch, K. M.; Reynolds, E. E.; Rubin, R.; Tobias, B.; Hallak, H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1063.
- 22.** Miura, W.; Takeuchi, K.; Shishido, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 278.
- 23.** Wang, H.-B. Huang, J.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1975.
- 24.** Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, 2010.
- 25.** Chen, Y.-X.; Qian, L.-F.; Zhang, W.; Han, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9330.
- 26.** Samanta, S.; Das, S.; Biswas, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11184.
- 27.** Sharma, H.; Singh, N.; Jang, D. O. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4922.
- 28.** Zhang, G.; Zhao, X.; Yan, Y.; Ding, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 669.
- 29.** Gu, J.; Cai, C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 56311.
- 30.** Liu, S.; Chen, R.; Guo, X.; Yang, H.; Deng, G.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1577.
- 31.** Ranjit, S.; Liu, X. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1105.
- 32.** Hu, W.-Y.; Wang, P.-P.; Zhang, S.-L. *Synthesis* **2015**, *47*, 42.
- 33.** Leigh, P. N.; Ray-Chaudhuri, R. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1994**, *57*, 886.
- 34.** Bryson, H. M.; Fulton, B.; Benfield, P. *Drugs* **1996**, *52*, 549.
- 35.** (a) Brien, S. E. O.; Browne, H. L.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G.; Laughton, C. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 493. (b) Monks, A.; Harris, E.; Hose, C.; Connelly, J.; Sausville, E. A. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 766. (c) Bradshaw, T. D.; Trapani, V.; Vesselin, D. A.; Westwell, A. D. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 2475. (d) Bradshaw, T. D.; Bibby, M. C.; Double, J. A.; Fichtne, I.; Copper, P. A.; Alley, M. C.; Donohue, S.; Stinson, S. F.; Tomaszewski, J. E.; Sausville, E. A.; Stevens, M. F. G. *Mol. Cancer Therapeutics* **2002**, *1*, 239. (e) Shi, D. F.; Bradshaw, T. D.; Chua, M. S.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1093. (f)

7. Referências Bibliográficas

- Hutchinson, I.; Chua, M. S.; Browne, H. L.; Trapani, V.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1446. (g) Westwell, A. D. *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 699. (h) Loaiza-Perez, A. I.; Trapani, V.; Hose, C.; Singh, S. S.; Trepel, J. B.; Stevens, M. F. G.; Bradshaw, T. D. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 13. (i) Hutchinson, I.; Jennings, S. A.; Vishnuvajjala, B. R.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 744. (j) Goldfarb, R. H.; Kitson, R. P.; Brunson, K. W.; Yoshino, K.; Hirota, NN.; Kirii, Y.; Inoue, Y.; Ohashi, M. *Anticancer Research* **1999**, *19*, 1663.
- 36.** (a) Kashiwama, E.; Hutchinson, I.; Chua, M. S.; Stinson, S. F.; Phillips, L. R.; Kaur, G.; Sauscille, E. A.; Bradshaw, T. S.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4172. (b) Shi, D. F.; Bradshaw, T. D.; Wrigley, S.; Carol, J.; Mccall, P.L.; Malcolm, F.; Stevens, F. G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3375.
- 37.** Bhusari, S. R.; Pawar, R. P.; Vibute, Y. B. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 79.
- 38.** Singh, M.; Singh, D. K.; Gangwar, M.; Nath G.; Dingh S. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19013.
- 39.** Cressier, D.; Prouillac, C.; Hernandez, P.; Amourette, C.; Diserbo, M.; Lion, C.; Rima, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5275.
- 40.** (a) Bromide, S. M.; Bertani, B.; Borriello, M.; Faedo, S.; Gordon, L. J.; Granci, E.; Hill, M.; Marshall, H. R.; Stasi, L. P.; Zucchelli, V.; Merlo, G.; Vesentini, A.; Watson, J. M.; Zonzini, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5653. (b) Bromide, S. M.; Bertani, B.; Borriello, M.; Bozzoli, A.; Faedo, S.; Gianotti, M.; Gordon, L. J.; Hill, M.; Zucchelli, V.; Watson, J. W.; Zonzini, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2338.
- 41.** Matsuoka, H.; Ohi, N.; Mihara, M.; Suzuki, H.; Miyamoto, K.; Maruyama, N.; Tsuji, K.; Kato, N.; Akimoto, T.; Takeda, Y.; Yano, K.; Kuroki, T. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 105.
- 42.** Hasui, T.; Masunaga, N.; Ora, T.; Ohayabu, N.; Nishigaki, N.; Imura, Y.; Igata, Y.; Matsui, H.; Motoyaji, T.; Tanaka, T.; Habuka, N.; Sogabe, S.; Ono, M.; Siedem, C. S.; Tang, T. P.; Gauthier, C.; De Meese, S. A.; Fukumoto, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8616.

7. Referências Bibliográficas

43. (a) Chen, Q.; Chen, M.; Yu, C.; Shi, L.; Wang, D.; Yang Y.; Zhou,Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16432. (b) Rueping, M.; Antonchick A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751. (c) Saitz, C.; Rodríguez, H.; Márquez, A.; Cãnete, A.; Jullian, C.; Zanocco, A. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 135. (d) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2099.
44. (a) Li, X.; Liu, N.; Zhang, H.; Knudson, S. E.; Slayden, R. A.; Tonge, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6306. (b) Sengupta, S. K.; Trites, D. H.; Madhavarao, M. S.; Beltz, W. R. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 797.
45. (a) Duval, R. A.; Lewin, G.; Peris, E.; Chahboune, N.; Garofano, A.; Drçse, S.; Cortes, D.; Brandt, U.; Hocquemiller, R. *Biochemistry* **2006**, *45*, 2721. (b) Li, X.; Liu, N.; Zhang, H.; Knudson, S. E.; Slayden, R. A.; Tonge, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6306. (c) Gein, V. L.; Rassudikhina, N. A.; Shepelina, N. V.; Vakhrin, M. I.; Babushkina, E. B.; Voronina, E. V. *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 519. (d) Hu, M.; Fan, J.; Li, H.; Song, K.; Wang, S.; Cheng, G.; Peng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 980.
46. Nagaraj, M.; Sathiyamoorthy, S.; Boominathan, M.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N. *J. Het. Chem.* **2013**, *50*, 1146.
47. Yan, S.; Ye, L.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Gao, W.; Huang, X.; Wu, H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16705.
48. Wang, H.; Yang, H.; Li, Y.; Duan, X.-H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8720.
49. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chememistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998.
50. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123.
51. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbuhler, K. *Green Chem.* **2007**, *9*, 927.
52. Jessop, P. G. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1391.
53. Álvarez-Díaz, A. E.; Francos, J.; Lastra-Barreira, B.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6208.

7. Referências Bibliográficas

54. Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066.
55. Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Carvalho, P. N.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1718.
56. Soares, L. K.; Silva, R. B.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 2009.
57. Nowak, I.; Ziolk, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603.
58. (a) Wachs, I. E.; Briand, L. E.; Jehng, J. M.; Burcham, L.; Gao, X. *Catal. Today* **2000**, 57, 323. (b) Tanabe, K.; Okazaki, S. *Appl. Catal. A: Gen.* **1995**, 133, 191.
59. (a) Hanaoka, T.-K.; Takeuchi, K.; Matsuzaki, T.; Sugi, Y. *Catal. Today* **1990**, 8. (b) Yamaguchi, T.; Nishimichi, C. *Catal. Today* **1993**, 16, 555. (c) Sairre, M. I.; Bronze-Uhle, É. S.; Donate, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2705. (d) Barbosa, S.; Dabdoub, M. J.; Hurtado, G. R.; Klein, S. I.; Baroni, A. C. M.; Cunha, C. *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, 313, 146. (e) Gonçalves, V. L. C.; Pinto, B. P.; Silva, J. C.; Mota, C. J. A. *Catal. Today* **2008**, 133–135, 673. (f) Liu, Y.-H.; Wang, P.; Cheng, G.-T. *Monatsh. Chem.* **2013**, 144, 191.
60. Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração, Pereira, A. T.; de Oliveira, K. A.; Monteiro, R. S. PROCESSO DE PRODUÇÃO DE OXALATO AMONIACAL DE NIÓBIO E USO DO MESMO. C07C 51/16, B01J 23/16. BR nº PI 0403891-6 A. 15/09/2004; 16/05/2006. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual.
61. Mendes, S. R.; Thurow, S.; Penteado, F.; da Silva, M. D.; Gariani, R. A.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Green Chem.* **2015**, 17, 4334.

8. Anexos