

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Catálise heterogênea utilizando íons cobre para a obtenção de compostos *N*-
heterocíclicos

BRUNO KALEB DOS SANTOS PINTO DE SOUSA

SÃO CARLOS - SP
NOVEMBRO - 2023
BRUNO KALEB DOS SANTOS PINTO DE SOUSA

Catálise heterogênea utilizando íons cobre para a obtenção de compostos N-
heterocíclicos

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para
obtenção de título de Bacharel em
Química pela Universidade Federal de
São Carlos - UFSCar.

Orientadora: Prof. Dra. Arlene
Gonçalves Corrêa

SÃO CARLOS - SP
NOVEMBRO - 2023

BRUNO KALEB DOS SANTOS PINTO DE SOUSA

Catálise heterogênea utilizando íons cobre para a obtenção de compostos N-
heterocíclicos

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para
obtenção de título de Bacharel
em Química pela Universidade
Federal de São Carlos - UFSCar.

Orientadora: Prof. Dra. Arlene
Gonçalves Corrêa

24 de novembro de 2023

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

Marco Antônio Barbosa Ferreira

Prof. Dr. Marco Antônio Barbosa Ferreira

Msc. Marcelo Augusto Januário

“Stop counting only those things you have lost! What is gone, is gone! So ask yourself this. What is there... That still remains to you?!” – Jinbei (One Piece).

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Valdeci e Sheila, por me darem todo o suporte do mundo para que eu tivesse continuidade na graduação, e por não medirem esforços para minhas idas a Brasília e para as visitas em São Carlos.

À Sara, minha namorada, por estar sempre presente, mesmo nos momentos que ela não deveria estar, e por me apoiar em todas as minhas decisões.

Ao meu irmão, Vinícius, por ser minha maior fonte de inspiração.

Ao Miguel, grande amigo que fiz em São Carlos, que da forma mais genuína, cuidou de mim em todos os momentos que mais precisei.

Aos meus amigos de São Carlos, Ingrid, Diogo e Tiago por dividirem fardos, ambições, receios, medos, alegrias, sorrisos e conhecimento durante esses 5 anos de graduação.

Aos meus amigos de Brasília, em especial: Thiago e Pedro Augusto, por valorizarem minha presença nos poucos momentos que estive presente.

A todos os professores que fizeram parte do meu crescimento pessoal e profissional com o compartilhamento de vasta vivência e conhecimento. Em especial à professora Dra. Arlene Corrêa por me aceitar como aluno de Iniciação Científica e me orientado pelos últimos dois anos.

Aos meus colegas do LSPN, por toda a paciência e respeito que cultivaram no meu aprendizado dentro do laboratório.

À Msc. Ingrid Vieira, por ser a principal responsável pelo meu desenvolvimento como pesquisador, e por ter sido minha coorientadora durante a iniciação científica.

À UFSCar e todas as pessoas que compõem a universidade, como funcionário ou aluno, por tornarem o campus de São Carlos um lugar tão especial para mim.

Aos professores Dr. Edenir Filho e Dr. Ernesto Urquieta-Gonzalez por terem disponibilizado seus respectivos laboratórios para a realização das caracterizações do catalisador.

À FAPESP pelo financiamento do projeto.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Aos membros da banca pela disponibilidade e por aceitarem o convite para avaliarem este trabalho.

RESUMO

Os compostos *N*-heterocíclicos, como as pirroloquinazolinas, são amplamente utilizados na indústria agroquímica e farmacêutica devido ao amplo espectro de atividade biológica e relativa baixa toxicidade que apresentam. Métodos sintéticos desses compostos têm sido explorados, incluindo aqueles baseados em zeólitas como catalisadores heterogêneos, visando superar desafios associados à catálise homogênea, como a dificuldade na separação do catalisador do meio reacional.

Neste contexto, este trabalho apresenta uma revisão sobre a estrutura, a síntese e as diversas aplicações dos compostos quinazolínicos. As pirroloquinazolinas, em especial, foram alvo de estudos, incluindo suas propriedades antiparasitárias.

O estudo também explora metodologias recentes para a formação desses compostos, concentrando-se no uso de zeólitas como catalisadores heterogêneos. Especificamente, foi investigada a formação da pirroloquinazolina utilizando diversas zeólitas. A caracterização e reciclagem da zeólita USY foram aspectos-chave da análise, com rendimentos observados de 73% durante a avaliação de catalisadores e variações entre 68 e 56% ao longo de 4 ciclos reacionais. O trabalho conclui com a perspectiva de otimização contínua da reação para a obtenção de melhores rendimentos e a exploração da síntese de novos derivados, demonstrando a viabilidade e eficácia da catálise heterogênea nesse contexto.

Palavras-chave: Química Verde. Catálise Heterogênea. Zeólitas. Compostos *N*-heterocíclicos. Quinazolina. Pirroloquinazolina. Síntese Orgânica.

ABSTRACT

N-Heterocyclic compounds, such as pyrroloquinazolines, are widely used in the agrochemical and pharmaceutical industries due to their broad spectrum of biological activity and relative low toxicity. Synthetic methods for these compounds have been explored, including those based on zeolites as heterogeneous catalysts, aiming to overcome challenges associated with homogeneous catalysis, such as the difficulty in separating the catalyst from the reaction medium.

In this context, this work provides a review of the structure, synthesis, and various applications of quinazolines. Pyrroloquinazolines, in specific, have been the subject of studies, including their antiparasitic properties.

The study also explores recent methods for the formation of these compounds, focusing on the use of zeolites as heterogeneous catalysts. Specifically, the formation of pyrroloquinazoline using various zeolites was investigated. Characterization and recycling of the USY zeolite were key aspects of the analysis, with observed yields of 73% during catalyst screening and variations between 68 and 56% over 4 reaction cycles. The work concludes with the perspective of continuous optimization of the reaction for better yields and exploration of the synthesis of new derivatives, demonstrating the viability and efficacy of heterogeneous catalysis in this context.

Keywords: Green Chemistry. Heterogeneous Catalysis. Zeolites. *N*-Heterocyclic Compounds. Quinazoline. Pyrroloquinazoline. Organic Synthesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Gráfico representando a velocidade de uma reação exotérmica ($\Delta H < 0$) com e sem o uso de catalisadores	13
Figura 2: Doze princípios fundamentais da Química Verde por Wagner e Anastas	15
Figura 3: Mecanismo genérico para as principais etapas da catálise heterogênea.	17
Figura 4: Relação entre o crescimento populacional no século XX e o aumento da produção de fertilizantes.	18
Figura 5: Estrutura de uma zeólita do tipo faujasita e representações simplificadas.	20
Figura 6: Estruturas de produtos naturais que contém N-heterociclos.....	23
Figura 7: Fármacos que contêm quinazolininas em suas estruturas.	24
Figura 8: Diferentes estruturas de compostos heterocíclicos nitrogenados.	25
Figura 9: Exemplos de compostos essenciais que possuem a pirimidina em sua estrutura.	26
Figura 10: Manutenção da aromaticidade apesar da troca de CH por nitrogênio. ...	26
Figura 11: Compostos derivados da pirimidina.	27
Figura 12: Derivados quinazolínicos e suas atividades terapêuticas	27
Figura 13: Porcentagem de cobre determinado após cada extração.	37
Figura 14: Difratoograma de raios x obtido experimentalmente para a zeólita Cu(II)-Y e da zeólita Na-Y retirado do banco de dados do Crystallographica® Search-Match.	38
Figura 15: Espectro de UV-vis da zeólita Cu-Y.	39
Figura 16: Rendimentos obtidos durante o reciclo do catalisador.	40

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Ciclo catalítico da Reação de Heck.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 2: Síntese de triazol dissustituído por Química Clique.	16
Esquema 3: Síntese de triazóis empregando zeólitas recuperáveis magneticamente.	16
Esquema 4: Síntese de quinazolininas com catalisador de cobre.	25
Esquema 5: Síntese de derivados de quinazolina pela reação cascata de imino-Diels-Alder.....	28
Esquema 6: Síntese de derivados quinazolínicos contendo α -amino-fosfonato em micro-ondas.	29
Esquema 7: Reação de três componentes para a síntese da quinazolino[3,2-a]quinazolina catalisada por paládio.	29
Esquema 8: Síntese catalisada por cobre de derivados quinazolínicos.	30
Esquema 9: Síntese da pirroloquinazolina sob a presença de Cu(II).	30
Esquema 10: Síntese da pirroloquinazolina utilizando a 4-metilquinazolina.	31
Esquema 11: Mecanismo da reação de síntese da pirroloquinazolina.	32
Esquema 12: Aplicação da zeólita CuI-Y em reações multicomponentes com N-sulfonilcetenimina formadas in situ para obtenção de diversos heterociclos.	33
Esquema 13: Síntese de diidropiridinas empregando a zeólita Y como catalisador.	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Zeólitas submetidas a troca iônica em solução de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 31

Tabela 2 - Otimização de catalisadores para a obtenção da pirrolo[1,2-c]quinazolina
..... 32

LISTA DE SIGLAS

d – dubleto

DCE – 1,2-dicloetano

DCM – Diclorometano

ddd - duplo duplo dubleto

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

dt - duplo tripleto

m – multiplete

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

s – singleto

t – tripleto

t.a. - Temperatura ambiente

TBTA - tris-benziltriazolilmetilamina

SUMÁRIO

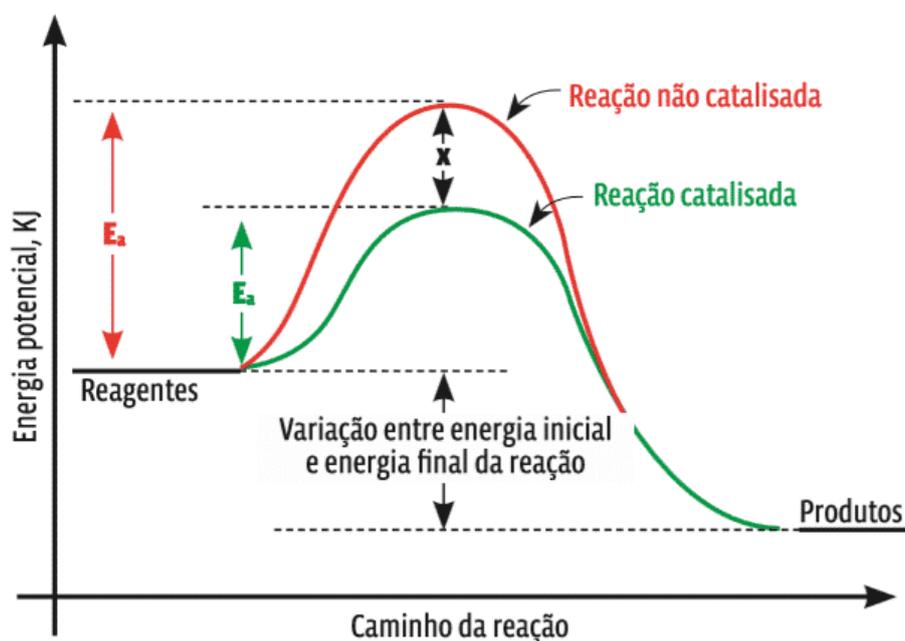
1. Introdução	13
Esquema 1: Ciclo catalítico da Reação de Heck	Erro! Indicador não definido.
1.1 Catálise Heterogênea	16
1.2 Zeólitas	19
2. Objetivos	22
3. Resultados e Discussão	23
3.1 Quinazolininas	25
3.2 Metodologias sintéticas para obtenção quinazolininas	28
3.3. Catálise heterogênea para a obtenção de compostos heterocíclicos	32
4. Síntese de pirroquinazolina empregando catálise heterogênea	34
4.1. Caracterização do catalisador (zeólita-Cu(II).Y)	36
4.1.1. Espectrometria de massa por plasma acoplado indutivamente (ICP-MS) 36	
4.1.2. Difratometria de raios-X	37
4.1.3. Espectroscopia UV-visível	38
4.2. Reuso do catalisador	39
5. Conclusões e perspectivas	40
6. Procedimento Experimental	40
6.1. Preparo de catalisadores	41
6.2. Caracterização por ICP-MS	41
6.3. Síntese de materiais de partida	41
6.4. Síntese da pirroloquinazolina	42
6.5. Reciclo do catalisador	43
7. Referências	43
ANEXO	47

1. Introdução

O termo “catálise” foi introduzido em 1835 por Berzelius, um dos pais da química moderna. No entanto, uma definição adequada e que se assemelhe com os conhecimentos mais atuais foi introduzido muito anos depois por Ostwald, que escreveu em 1894: “Catálise é a aceleração de um processo químico lento pela presença de um material estranho”. Atualmente, todo estudante aprende que um catalisador acelera uma reação, reduzindo sua energia de ativação a partir da interação entre o catalisador e a molécula do reagente (RODUNER, 2014).

O efeito dos catalisadores é cinético, ao acelerar a reação proporcionando novas vias reacionais com energias de ativação inferiores como visto na **Figura 1**. A catálise, portanto, é um processo cíclico em que o catalisador se combina com os reagentes, gerando compostos intermediários para facilitar sua transformação em produtos. Geralmente, o intermediário catalítico é muito reativo e difícil de detectar.

Figura 1: Gráfico representando a velocidade de uma reação exotérmica ($\Delta H < 0$) com e sem o uso de catalisadores



Fonte: Borges, 2023

O catalisador é regenerado durante o processo, permitindo reiniciar o ciclo catalítico. Além de acelerar reações, os catalisadores podem influenciar a seletividade das reações, permitindo a obtenção de diferentes produtos a partir de

um mesmo material de partida por meio de modificação da estrutura do catalisador. Isso oferece a perspectiva de projetar e modificar catalisadores para reações (SOMORJAI; MUJUMDAR, 1995).

O uso de catalisadores é importante para realizar reações rápidas e limpas na indústria, permitindo controlar a velocidade e seletividade das reações químicas, juntamente com outras variáveis como temperatura, pressão, composição e tempo de contato. Os catalisadores podem ser baseados em metais, compostos orgânicos (organocatálise) ou enzimas.

Muitas transformações catalíticas utilizam catalisadores com metais de transição que possuem camadas eletrônicas parcialmente preenchidas em sua esfera de coordenação, conferindo-lhes versatilidade para formar ligações com as moléculas de reagentes e ativar as reações. Alguns exemplos do emprego de metais na catálise heterogênea são a síntese de acetato de vinila para a obtenção de polímeros, empregando Paládio suportado em sílica (SiO_2), e a reforma catalítica utilizada para aumentar a octanagem da gasolina e outros combustíveis empregando zeólitas tratadas com platina (MA; ZAERA, 2014).

O uso de processos catalíticos na indústria oferece diversas vantagens, tornando viáveis reações termodinamicamente favoráveis, mas que exigiriam muito tempo para atingir o equilíbrio químico. Além disso, o emprego de catalisadores permite realizar reações em condições mais brandas, resultando em economia de energia e menor formação de subprodutos indesejados. A aplicação industrial da catálise também é vantajosa devido à abundância de metais no meio ambiente e a presença destes em muitos processos catalíticos (RAMOS, 2009). A produção de biodiesel é um exemplo de processo onde se utiliza um catalisador heterogêneo básico, como o CaO , para a reação de transesterificação (LING et al., 2019). Do ponto de vista econômico, a catálise é essencial para os processos industriais, pois as atividades econômicas de países industrializados dependem diretamente de catálise em cerca de 20% (HEVELING, 2012). O mercado global de catalisadores está avaliado em 35,5 bilhões de dólares com um crescimento projetado para 57,5 bilhões em 2030 (CHIDANAND; NIKHIL M; ESWARA P, 2021).

A catálise e a Química Verde andam lado a lado, tanto que a catálise faz parte de um dos doze princípios da Química Verde (ANASTAS; WARNER, 1998) como descrito na **Figura 2**. Além da eficiência, a catálise abre portas para a realização de reações químicas inovadoras que não seriam possíveis sem o uso de catalisadores,

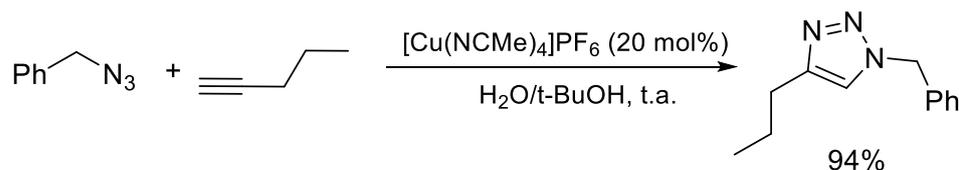
além de trazer soluções diferenciadas para desafios enfrentados há décadas pela sociedade. O desenvolvimento de novos catalisadores deve priorizar metais mais abundantes na natureza, mais estáveis e menos tóxicos.

Figura 2: Doze princípios fundamentais da Química Verde por Wagner e Anastas



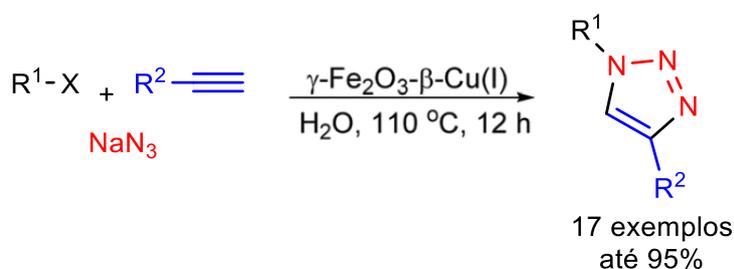
Fonte: Adaptado de Da Silva Júnior *et al.* 2022.

Um exemplo notável de uso de catalisadores para reações inovadoras é a *Click Chemistry* (Química Clique), onde obtêm-se moléculas complexas a partir de reagentes relativamente mais simples. Por conta das características únicas e simples caminho reacional, Carolyn R. Bertozzi, Morten Medal e K. Barry Sharpless receberam o prêmio Nobel de Química em 2022. A partir da descoberta de Sharpless *et al.* (2001), vários estudos relacionados a *Click Chemistry* foram realizados. Por exemplo, LEYVA *et al.* utilizaram catalisadores homogêneos como complexos de cobre (I), ou seja, catalisadores que se misturam ao meio reacional formando apenas uma fase, para a síntese de triazóis (**Esquema 2**). A catálise homogênea é amplamente utilizada na síntese de fármacos, por exemplo, devido a maior enantiosseletividade apresentada em comparação à catálise heterogênea.

Esquema 1: Síntese de triazol dissubstituído por Química Clique.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Catalisadores heterogêneos também foram utilizados para a síntese de triazóis a partir da *Click Chemistry*. COSTA et al. (2020) reportaram o emprego de zeólitas recuperáveis magneticamente (**Esquema 3**), apresentando vantagens como versatilidade, reciclabilidade e economia de tempo e energia.

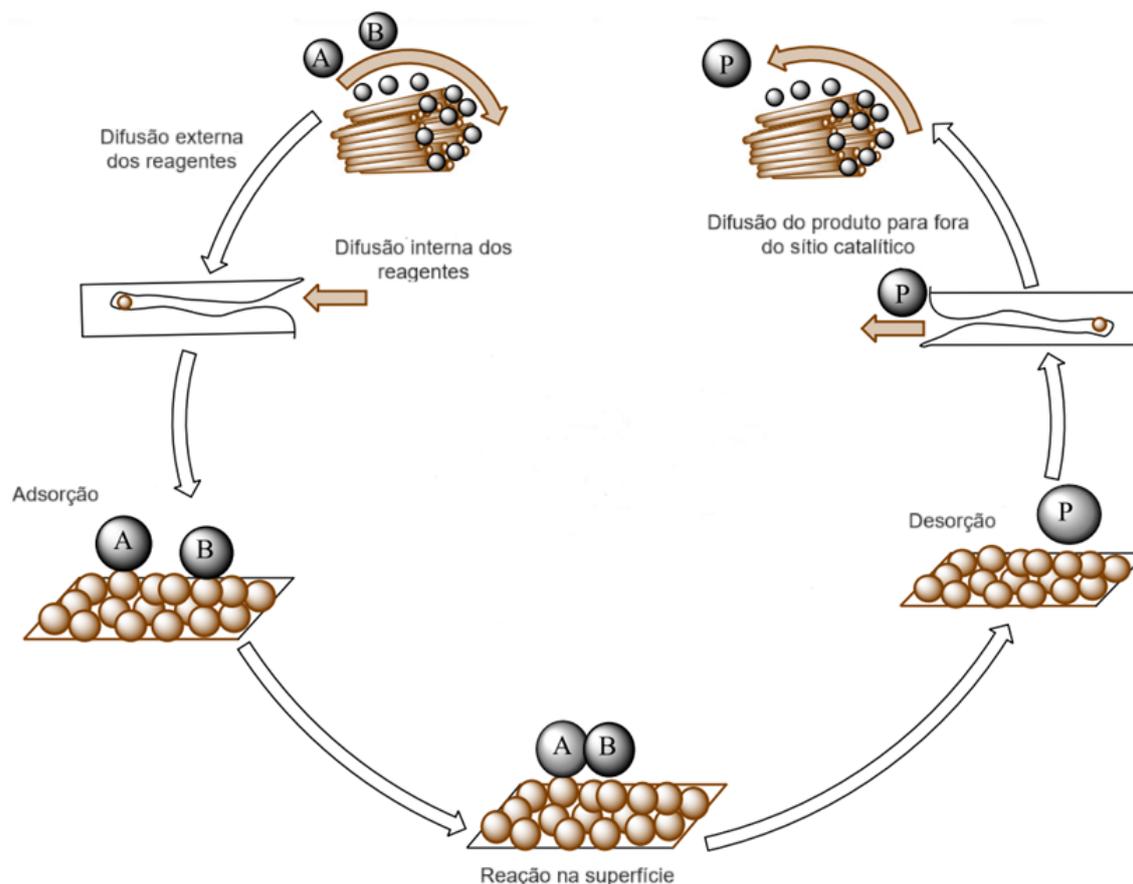
Esquema 2: Síntese de triazóis empregando zeólitas recuperáveis magneticamente.

Fonte: Elaborado pelo autor.

1.1 Catálise Heterogênea

A área superficial do catalisador deve ser ampla e acessível aos reagentes. As reações catalisadas heterogeneamente ocorrem por meio de etapas de reações químicas e físicas. A **Figura 3** demonstra as etapas elementares em reações catalíticas heterogêneas, onde ocorre a difusão externa dos reagentes para a superfície do catalisador, seguida pela difusão interna para se aproximar dos sítios ativos, tendo então a reação de superfície e dessorção dos produtos dos sítios ativos, pela sua difusão para fora do catalisador.

Figura 3: Mecanismo genérico para as principais etapas da catálise heterogênea.



Fonte: Adaptado de (JOSHI; RANADE, 2016)

A catálise heterogênea está inserida em inúmeras reações vistas na indústria, onde vários processos industriais dependem da catálise para atingir seu produto. Apresenta vantagens se compararmos com a catálise homogênea como reutilização, estabilidade, baixo custo e baixa toxicidade (RODUNER, 2014).

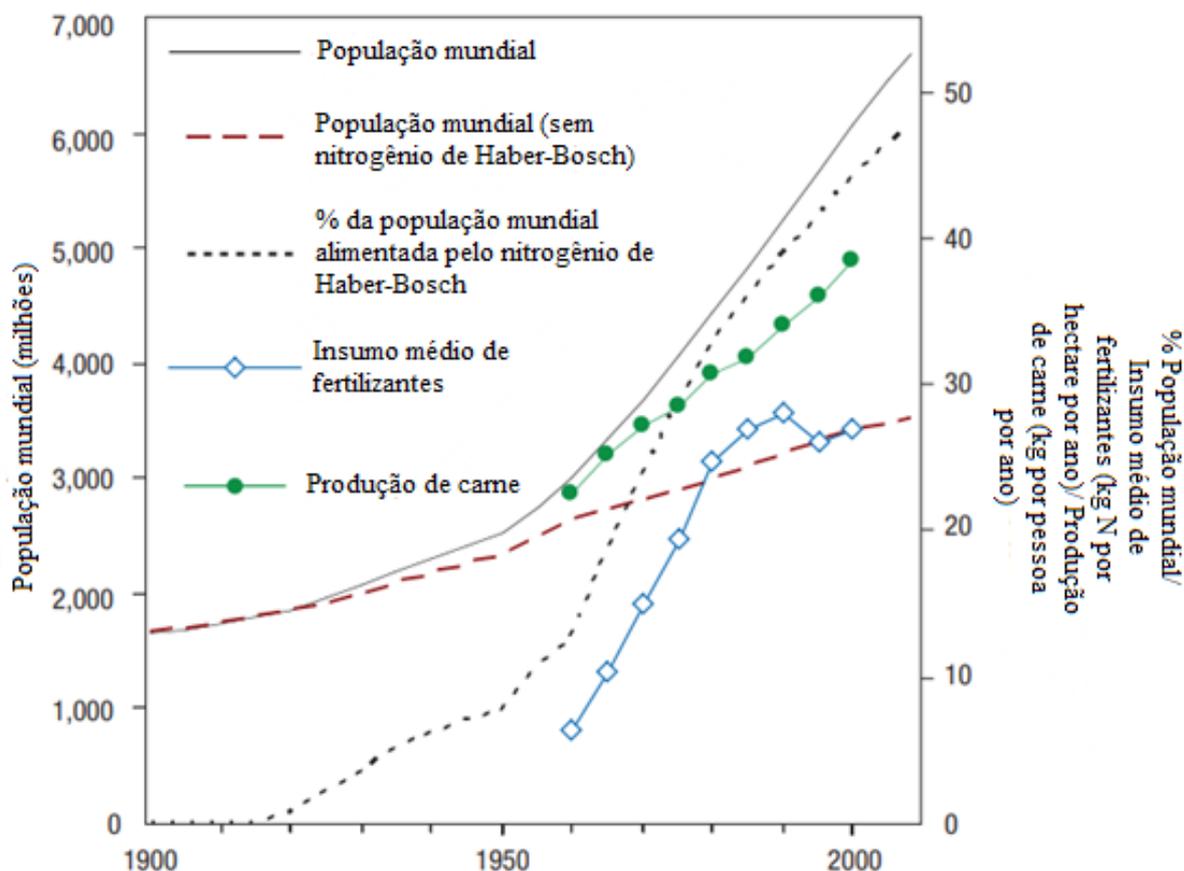
A melhoria dos processos catalíticos mais eficientes requer avanços na atividade e seletividade do catalisador. Ambos os aspectos podem ser aprimorados por meio do projeto personalizado de materiais catalíticos com estruturas desejadas e uma distribuição controlada de sítios ativos. Materiais como zeólitas, AIPO (aluminofosfato), SAPO (silicoaluminofosfato), materiais mesoporosos, PILC (argila pilarizada) e MOFs (*Metal Organic Frameworks*) oferecem essas possibilidades, com grandes áreas de superfície acessíveis dos catalisadores, mas sem a presença de partículas finas isoladas (FECHETE; WANG; VÉDRINE, 2012).

Além disso, uma das aplicações mais importantes desses novos catalisadores sólidos porosos é a substituição de catalisadores homogêneos (como ácido minerais

e de Lewis, bases orgânicas e inorgânicas e compostos metálicos tóxicos) empregados na síntese de produtos químicos em larga escala, que podem ser ambientalmente prejudiciais, corrosivos e difíceis de separar e descartar (FECHETE; WANG; VÉDRINE, 2012).

Processos como a reação de Haber-Bosch mostram o tamanho da importância da catálise e como ela realmente está presente no dia a dia. A **Figura 4** exemplifica como a síntese de Haber-Bosch é essencial para o nosso desenvolvimento como sociedade. A reação de Haber-Bosch foi primordial para a síntese de amônia em larga escala para a produção de fertilizantes, possibilitando o *boom* no crescimento populacional na década de 30, já que a indústria se torna capaz de produzir ainda mais alimentos para as gerações seguintes, evitando, assim, crises de fome e desnutrição (ERISMAN et al., 2008). Este fato contribuiu para a diminuição do índice de mortalidade, tal como o desenvolvimento da penicilina, vacinas, antibióticos e assepsia para higiene pessoal e ferimentos.

Figura 4: Relação entre o crescimento populacional no século XX e o aumento da produção de fertilizantes.

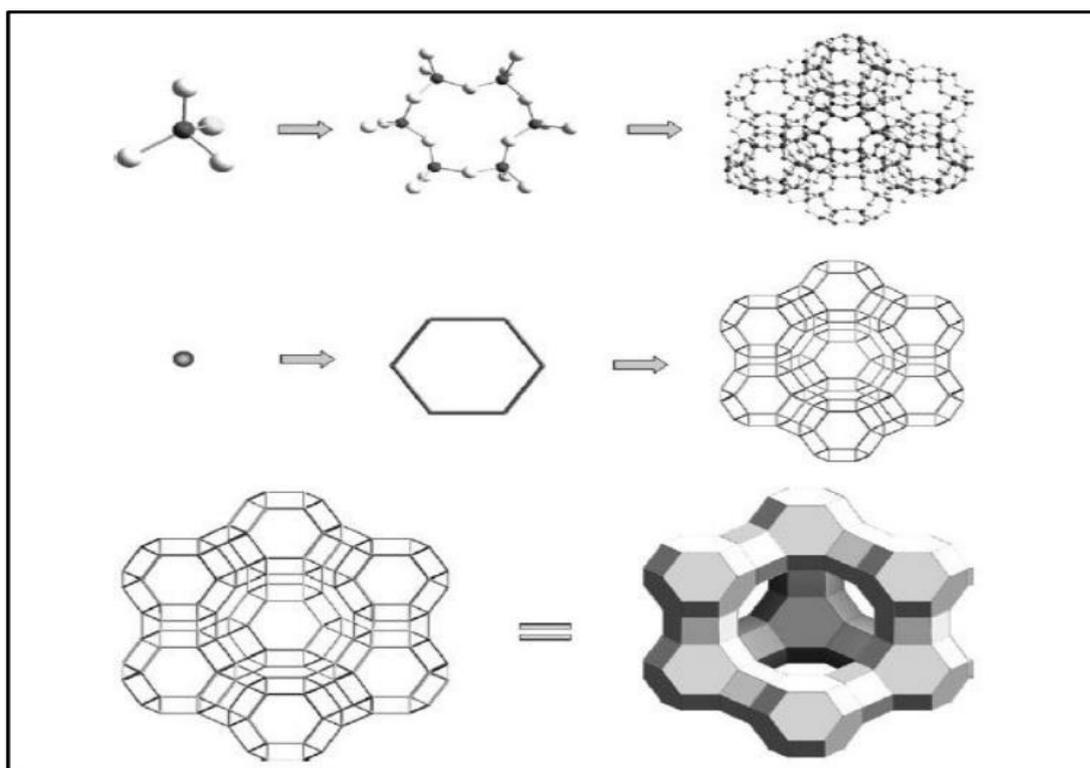


Fonte: Adaptado de (ERISMAN et al., 2008).

1.2 Zeólitas

Uma das classes de catalisadores heterogêneos mais empregados na indústria são as zeólitas. As zeólitas são cristais microporosos aluminossilicatos com uma estrutura cristalina constituída por tetraedros de TO_4 , onde T representa um átomo de silício ou alumínio, conectados por átomos de oxigênio. Esses tetraedros se unem formando uma complexa estrutura tridimensional. As ligações entre os tetraedros são conhecidas como unidades de construção secundárias, que podem ser combinadas de várias formas, resultando em uma ampla gama de estruturas com canais e poros. Esses canais e poros possibilitam a difusão de moléculas em unidade dimensional, bidimensional ou tridimensional, dependendo do tamanho dos mesmos (Breck, 1975). Na **Figura 5**, uma estrutura de zeólita do tipo faujasita é representada, sendo que na primeira linha observa-se o modelo de esferas e bastões, e na segunda o modelo simplificado de bastões apenas entre os átomos centrais dos tetraedros que constituem a estrutura da zeólita. Já na terceira linha pode-se observar o modelo comparativo de hastes e poliedros.

Figura 5: Estrutura de uma zeólita do tipo faujasita e representações simplificadas.



Fonte: Adaptado de (RICHARDS, 2006)

A topologia da estrutura das zeólitas é uma característica essencial para a determinação das zeólitas, com a composição da estrutura e o tipo de espécies extra-estruturais podendo variar. Cada estrutura de zeólita é representado por um código de três letras. Como por exemplo, as zeólitas do tipo Faujasita têm o tipo de estrutura FAU. Os poros e cavidades das diferentes zeólitas são assim formados por modificações da conectividade TO_4 da estrutura de zeólita. Acrescenta-se na estrutura das zeólitas estão presentes cátions extra-estruturais para a manutenção da neutralidade de carga nas zeólitas. Isto porque a estrutura das zeólitas são formadas por tetraedros SiO_4 e TiO_4 . Cada ânion O^{2-} está conectada a dois cátions Si^{4+} , assim cada ânion fornece uma carga negativa por cátion. Portanto, as quatro cargas positivas de um determinado cátion Si^{4+} são compensadas por quatro cargas negativas dos átomos de oxigênio ao redor. Porém, da mesma forma, a carga dos cátions de Al^{3+} são compensadas por quatro átomos de oxigênio, gerando uma carga formal negativa. Essa carga negativa é equilibrada por cátions extra-estruturais, sendo estes, no geral: H^+ e Na^+ (RICHARDS, 2006)

As zeólitas são de grande importância na indústria petroquímica, onde são empregadas como catalisadores durante o craqueamento catalítico, processo responsável pela transformação de parte do óleo bruto em combustível de alta octanagem (FECHETE; WANG; VÉDRINE, 2012).

Além disso, as zeólitas também têm sido usadas na síntese de *N*-heterociclos, que são compostos que apresentam diversas atividades farmacológicas. Uma variedade de reações pode ser catalisadas por zeólitas, tais como: ciclizações, cicloadições e reações de condensação (CHASSAING; BÉNÉTEAU; PALE, 2018).

2. Objetivos

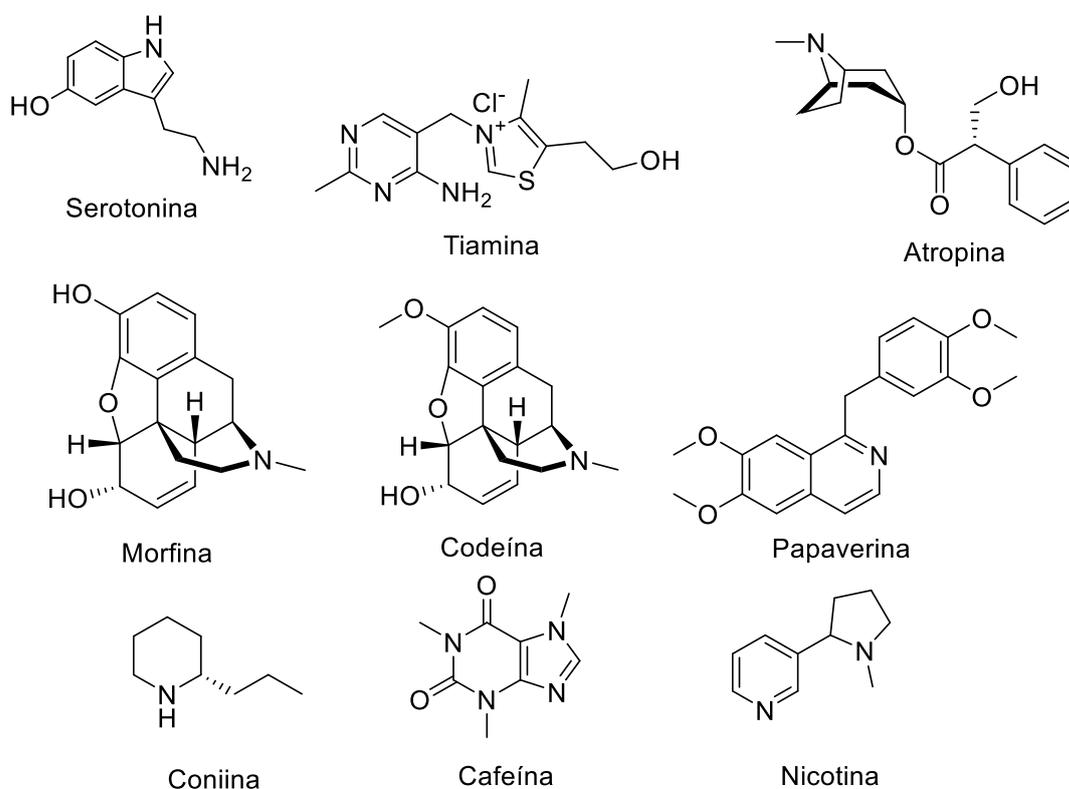
Este trabalho tem por objetivos apresentar uma revisão bibliográfica da síntese de compostos *N*-heterocíclicos, principalmente as quinazolinas e seus derivados, e da catálise heterogênea e como ela pode estar inserida na síntese orgânica.

O presente trabalho também tem por foco discutir e apresentar os resultados obtidos pelo autor quanto à preparação e a caracterização de catalisadores heterogêneos contendo cobre e o emprego destes catalisadores na síntese de pirroquinazolinas.

3. Resultados e Discussão

Os compostos *N*-heterocíclicos são amplamente empregados tanto na indústria agroquímica quanto na farmacêutica devido à sua vasta gama de atividades biológicas. Esses compostos são considerados estruturas privilegiadas, ou seja, esqueletos moleculares que podem interagir com mais de um tipo de biorreceptor, por isso são encontrados em várias estruturas de fármacos. Essas características tornam os compostos *N*-heterocíclicos altamente valiosos para o desenvolvimento de novas substâncias bioativas (WELSCH; SNYDER; STOCKWELL, 2010). Os alcaloides são produtos naturais contendo *N*-heterociclos que exibem diversas atividades biológicas, sendo vários deles os princípios ativos de medicamentos. Como exemplos pode-se citar: serotonina, tiamina (Vitamina B1), atropina, morfina, codeína, papaverina, coniina, cafeína e nicotina (HERAVI; ZADSIRJAN, 2020) (Figura 6).

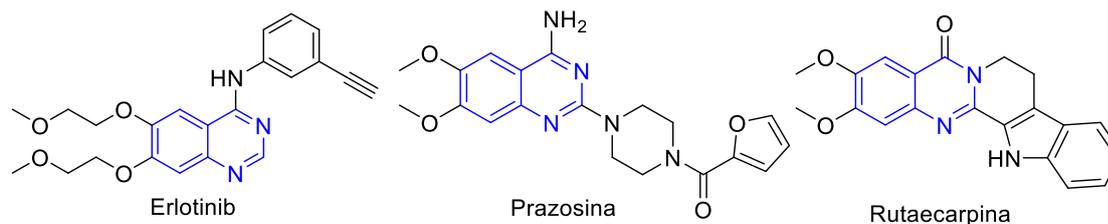
Figura 6: Estruturas de produtos naturais que contém *N*-heterociclos



Fonte: Elaborada pelo autor.

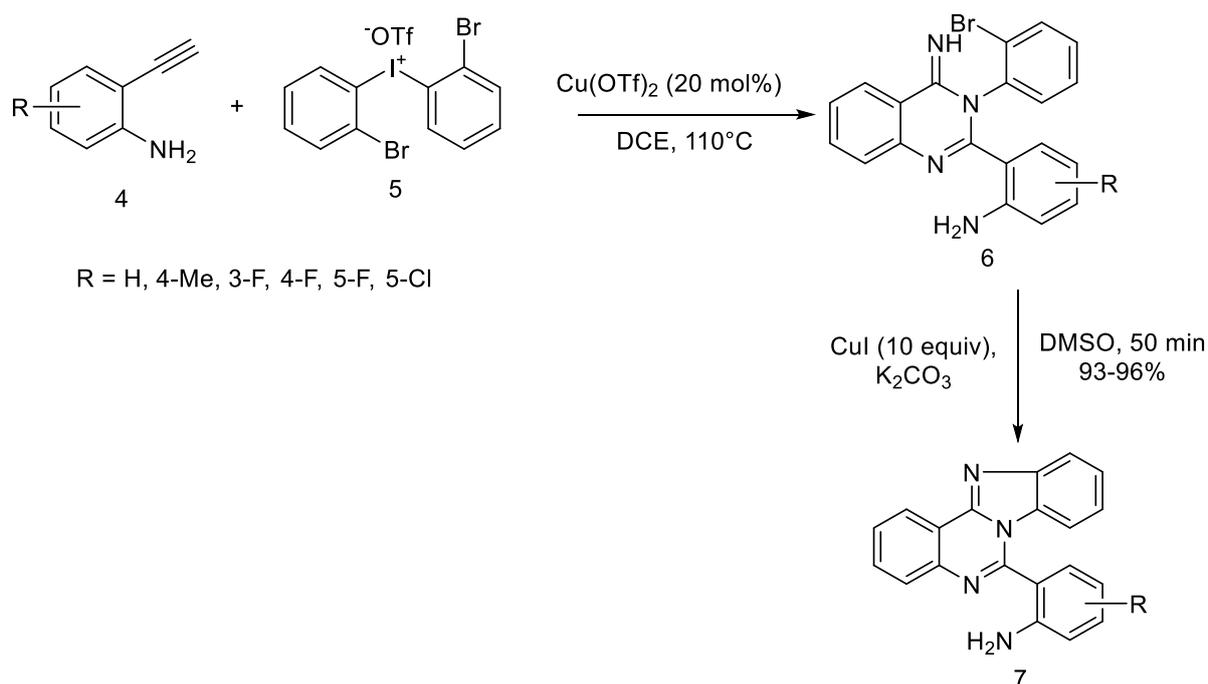
Dentre os *N*-heterociclos, destacam-se as quinazolininas por possuírem propriedades farmacológicas de relevância, como, por exemplo Erlotinib (ZHANG et al., 2015), Prazosina (ANTONELLO et al., 2005) e Rutaerпина (LIANG et al., 2015) (**Figura 7**), utilizados para o tratamento de câncer de pulmão, hipertensão e diversas inflamações, respectivamente.

Figura 7: Fármacos que contêm quinazolininas em suas estruturas.



Fonte: Elaborada pelo autor.

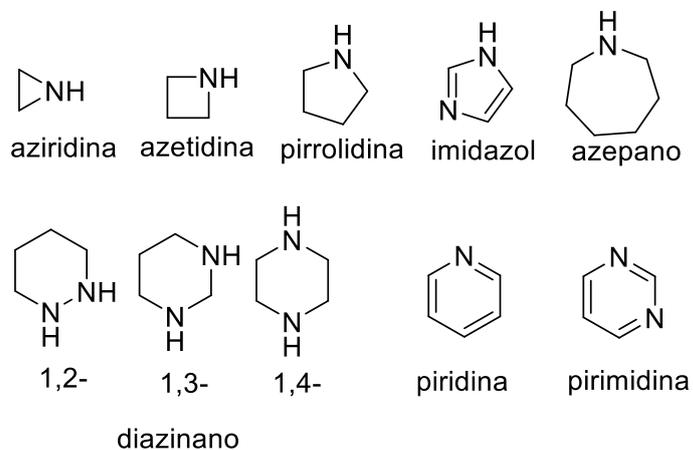
Devido às atividades altamente relevantes, a síntese de quinazolininas e seus compostos derivados tem capturado a atenção de diversos grupos de pesquisa. Por exemplo, pode-se citar a síntese representada pelo **Esquema 4** (PANG et al., 2015) onde se obtém benzimidazoquinazolininas **7** através de um excesso de iodo de cobre para efetuar a ciclização intramolecular do intermediário **6**. Este intermediário é formado previamente pela reação da *o*-cianoanilina (**4**) com sais de diaril-iodo (**5**), catalisada por triflato de cobre em dicloroetano, um solvente tóxico. Dessa maneira, emerge a necessidade de desenvolver métodos mais verdes para essa síntese.

Esquema 3: Síntese de quinazolinas com catalisador de cobre.

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.1 Quinazolinas

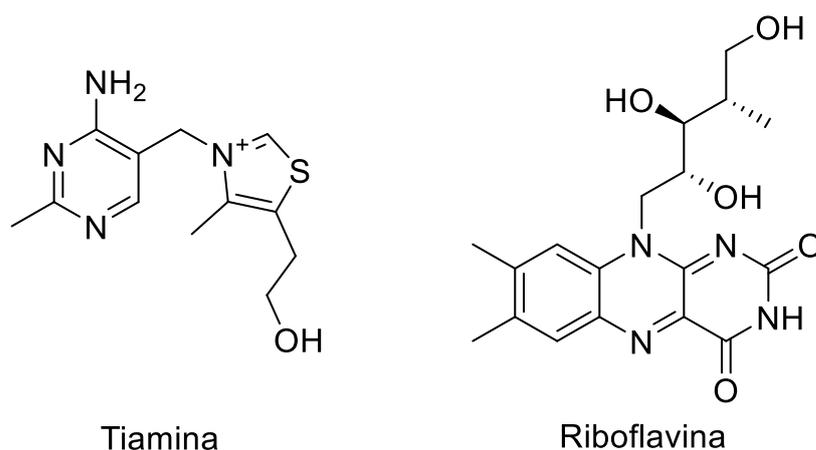
Os compostos heterocíclicos nitrogenados apresentam diversas estruturas, podendo variar em número de carbonos, presença ou ausência de insaturações ou número de heteroátomos. Como exemplo temos aziridinas, azetidinas, pirrolidinas, imidazol, azepano, diazinano, piridina, pirimidina (**Figura 8**), dentre outros (NAINWAL et al., 2019)

Figura 8: Diferentes estruturas de compostos heterocíclicos nitrogenados.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Um dos exemplos citados, a pirimidina é um heterociclo que atrai muito o interesse da academia, por apresentar alta relevância biológica e medicinal. A pirimidina é encontrada na estrutura de diversos compostos (**Figura 9**) como tiamina e riboflavina (vitaminas); barbitona (sedativo hipnótico); além de outros exemplos recentes que são utilizados como agentes quimioterápicos (JAIN et al., 2006).

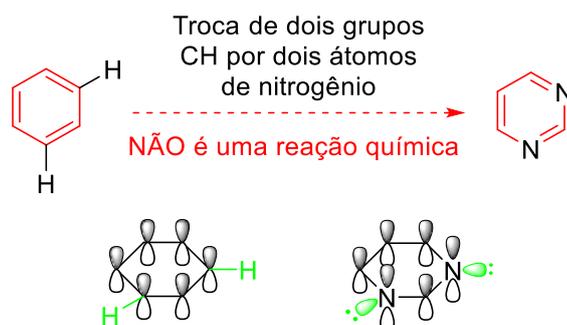
Figura 9: Exemplos de compostos essenciais que possuem a pirimidina em sua estrutura.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A pirimidina é caracterizada como um anel aromático heterocíclico, onde aproximadamente dois terços dos compostos orgânicos fazem parte dessa classe também. A pirimidina mantém sua aromaticidade, por conta de os dois nitrogênios presentes no anel serem trigonais para manter o anel hexagonal plano e possuírem orbitais p para manter os seis elétrons delocalizados (**Figura 10**) (CLAYDEN; GEEVES; WARREN, 2012).

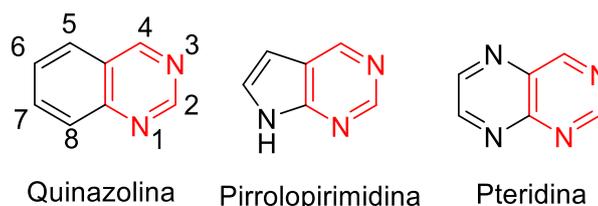
Figura 10: Manutenção da aromaticidade apesar da troca de CH por nitrogênio.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Algumas estruturas mais complexas utilizam o anel pirimidínico como base de seu esqueleto, como por exemplo: quinazolininas, pirrolopirimidinas, pteridinas (**Figura 11**), dentre outras (MOHANA ROOPAN; SOMPALLE, 2016). Nota-se que elas são formadas pela junção da pirimidina com outra estrutura aromática, como o benzeno, pirrol e pirazina, respectivamente.

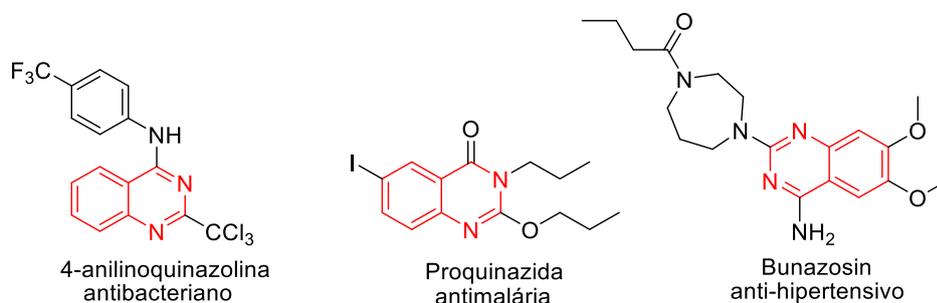
Figura 11: Compostos derivados da pirimidina.



Fonte: Elaborado pelo autor

A presença de um anel benzênico fundido modifica substancialmente as características do anel pirimidínico das quinazolininas. Os dois átomos de nitrogênio não são idênticos, e a polarização da ligação dupla na posição 3,4 é evidenciada pelas reações das quinazolininas. As propriedades das quinazolininas substituídas são amplamente influenciadas pela natureza dos substituintes; se estão no anel benzênico ou pirimidínico; e se a conjugação completa está presente ou não no anel da pirimidina (ALSIBAEE et. al., 2023). As quinazolininas e seus derivados atraem a atenção de pesquisadores devido as suas inúmeras atividades terapêuticas, como antimalária (LIU et al., 2021), anti-hipertensiva (HELD et al., 2017), dentre outras (WANG; GAO, 2013). Alguns exemplos são representados na **Figura 12**.

Figura 12: Derivados quinazolinínicos e suas atividades terapêuticas

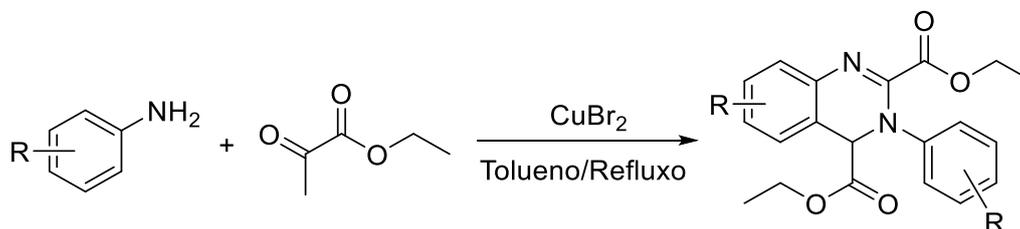


Fonte: Elaborado pelo autor.

3.2 Metodologias sintéticas para obtenção quinazolinas

Diversos métodos tem sido descritos para a síntese de quinazolinas. Por exemplo, a reação de Imino-Diels-Alder, que envolve a união de uma imina e um alceno com alta densidade eletrônica. Na abordagem conhecida como reação de Povarov, a partir da condensação da anilina com o glicolato de etila são formadas duas moléculas de α -iminoésteres, que se combinam para gerar o produto. A reação de Imino-Diels-Alder foi ampliada por CHEN et al. em 2010 para uma abordagem em cascata, utilizando os mesmos substratos da reação de Povarov, onde utilizaram-se diversos tipos de ácidos de Lewis como catalisadores. Os reagentes foram submetidos a refluxo em tolueno por 24 horas, resultando na obtenção do derivado de quinazolina (**Esquema 5**). O brometo de cobre (II) foi identificado como o catalisador mais eficiente, proporcionando maiores rendimentos (WANG; GAO, 2013).

Esquema 4: Síntese de derivados de quinazolina pela reação cascata de imino-Diels-Alder.



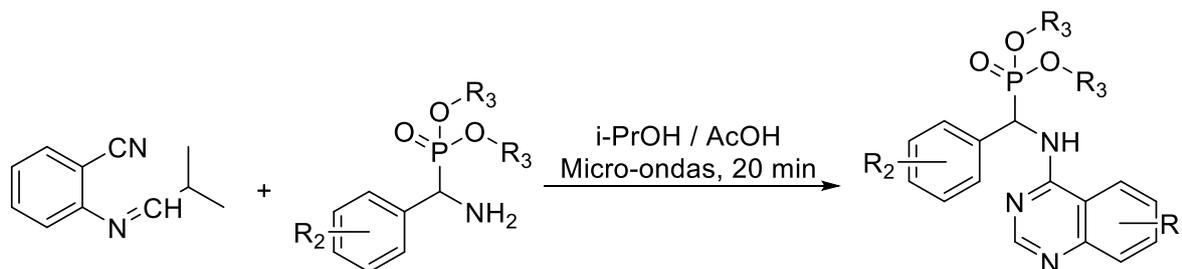
Fonte: Elaborado pelo autor.

Comparativamente aos métodos convencionais de aquecimento, as reações promovidas por irradiação de micro-ondas têm demonstrado a capacidade de ampliar o espectro de reações e diminuir significativamente o tempo necessário para concluir uma reação, reduzindo-o de dias ou horas para apenas alguns minutos. Isso faz com que, quando aplicado à síntese orgânica e química farmacêutica, o aquecimento por micro-ondas oferece vantagens substanciais em relação aos métodos tradicionais (GEDYE et al., 1986).

A primeira síntese de quinazolinas assistida por micro-ondas foi relatada por LUO et al. onde foram utilizados derivados de *N*-(substituído-2-cianofenil)-*N,N*-dimetil formamidina e dialquil amino (fenil), isopropanol/ácido acético numa

proporção 4:1 em volume como solvente, durante 20 minutos em micro-ondas (100°C, 100 psi), para a obtenção de quinazolininas contendo α -amino-fosfonato (**Esquema 6**). Foram obtidos vinte e quatro derivados de quinazolina com rendimentos entre 77-86% a partir desta metodologia (LUO et al., 2012).

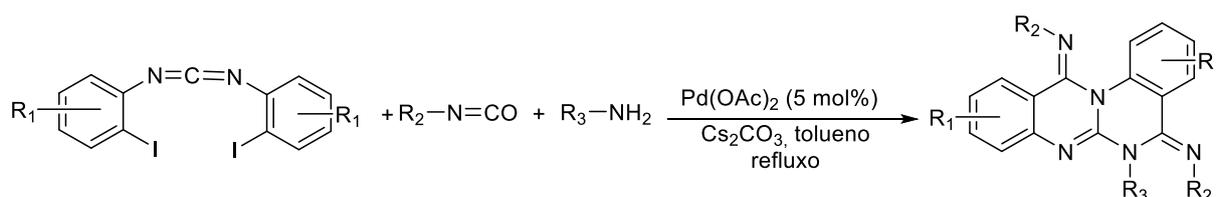
Esquema 5: Síntese de derivados quinazolínicos contendo α -amino-fosfonato em micro-ondas.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Reações de acoplamento catalisadas por paládio são de extrema importância para a indústria farmacêutica, sendo também amplamente aplicadas em laboratórios de pesquisa como um método eficiente para a formação de ligações C-C e C-X (X = heteroátomo). O **Esquema 7** demonstra um exemplo de síntese de quinazolina utilizando paládio como catalisador (QIU; HE; WU, 2012).

Esquema 6: Reação de três componentes para a síntese da quinazolino[3,2-a]quinazolina catalisada por paládio.

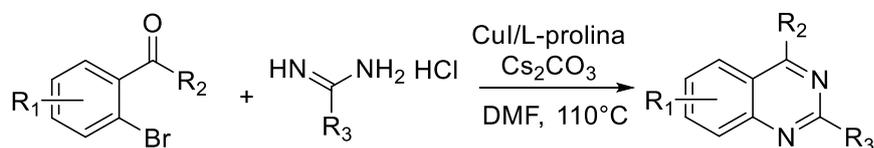


Fonte: Elaborado pelo autor.

O cobre é utilizado como catalisador na reação de Ullmann, onde ocorre um acoplamento entre um halogeneto de arila e uma amina, para a formação de ligações C-N. O **Esquema 8** demonstra a utilização 2-bromobenzaldeído e cloridrato de acetamidina, utilizando DMF como solvente, Cs₂CO₃ como base e CuI como

catalisador a 110°C para a obtenção de quinazolininas e derivados (HUANG et al., 2008).

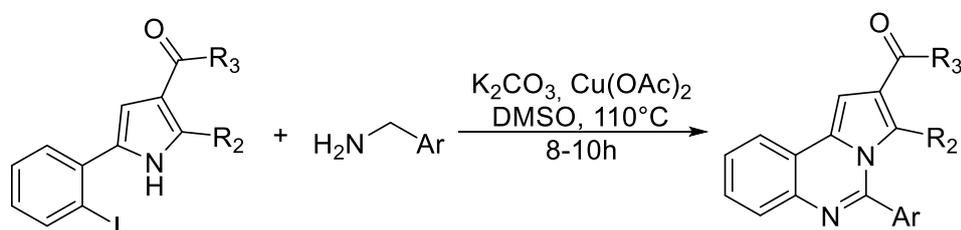
Esquema 7: Síntese catalisada por cobre de derivados quinazolínicos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A reação de Ullmann é geralmente promovida pelo íon de Cobre (I) como demonstrado no **Esquema 8**. No entanto, o íon de Cobre (II) também é relatado na literatura como catalisador da reação de Ullmann na síntese de pirroloquinazolina (**Esquema 9**), a partir do acoplamento cruzado entre iodetos arílicos e benzilaminas seguido de ciclização catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (LEONARDI et al., 2019).

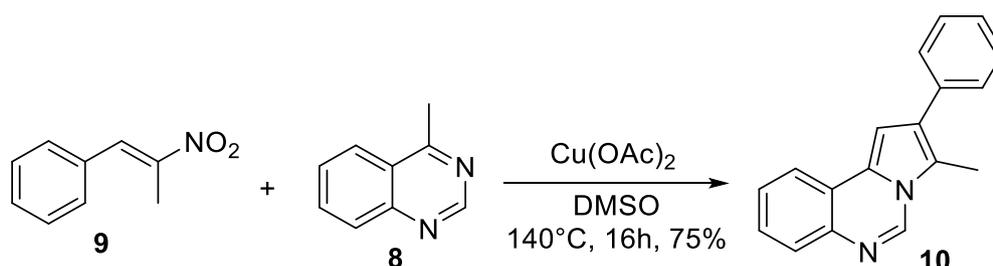
Esquema 8: Síntese da pirroloquinazolina sob a presença de $\text{Cu}(\text{II})$.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A pirroloquinazolina nos últimos anos chama a atenção de grupos de pesquisa devido às suas atividades farmacológicas, como antibacteriana, antioxidante (KAZEMI et al., 2016), anticancerígena (LI et al., 2018), anti-hipertensiva (BANDURCO et al., 1981), dentre outras. Em 2023, como evidenciado pelo **Esquema 10**, a síntese de pirroloquinazolininas a partir da funcionalização C-H da 4-metilquinazolina utilizando β -nitroestireno α -substituídos com $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ foi relatada (MOREIRA et al., 2023).

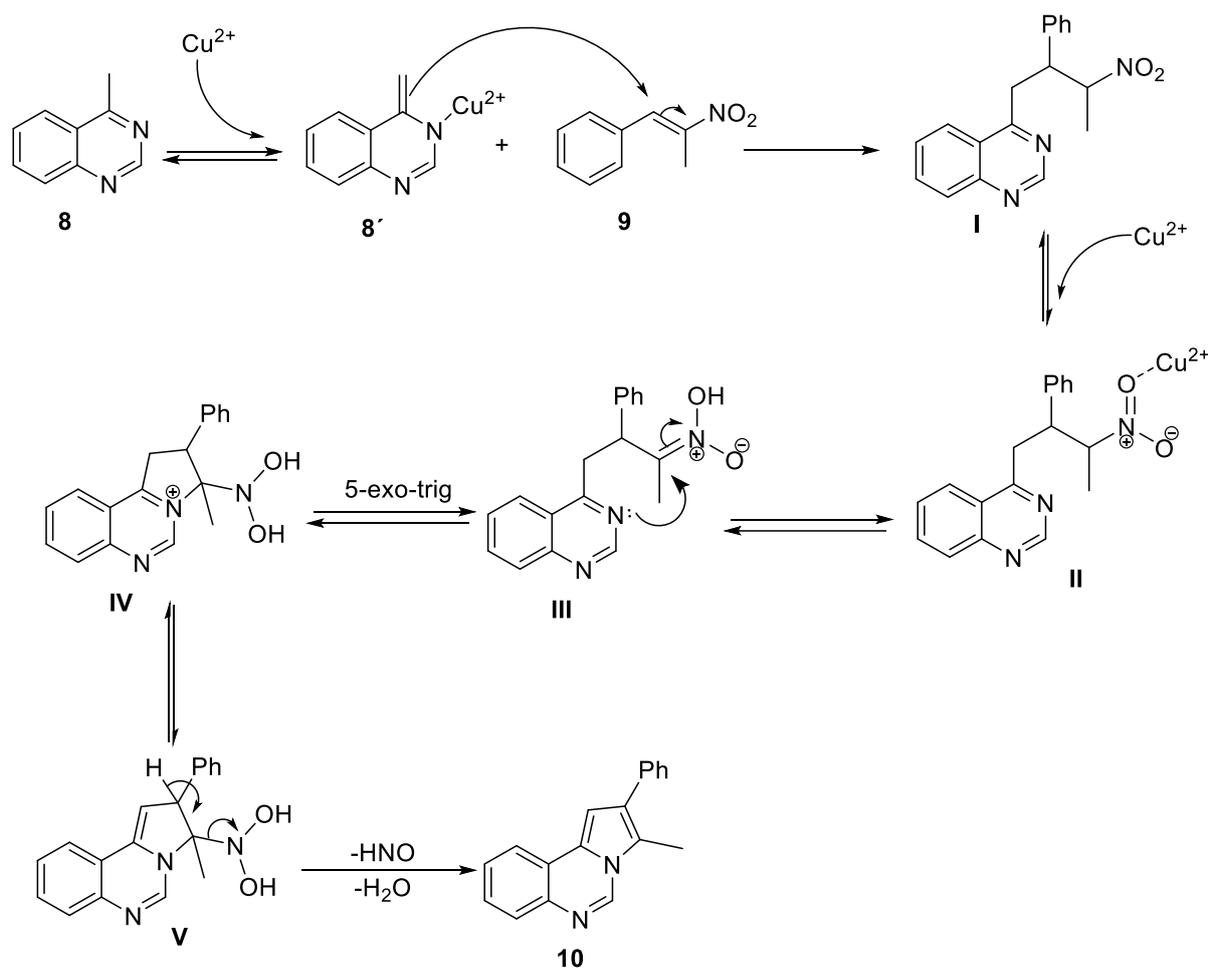
Esquema 9: Síntese da pirroloquinazolina utilizando a 4-metilquinazolina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O mecanismo proposto para a formação do produto **10** pode ser descrito conforme mostra o **ESQUEMA 11**, onde a presença de íons Cu^{2+} favorece a tautomerização da 4-metilquinazolina **8** para sua forma enamina **8'**. A espécie nucleofílica **8'**, o doador de Michael, reage com o β -metil-*trans*- β -nitroestireno **9**, o acceptor, sendo assim uma adição de Michael, formando o aduto **I**. Após a adição 1,4 da 4-metilquinazolina ao nitroestireno, um ataque nucleofílico do nitrogênio da posição 3 da quinazolina à posição α -nitro gera o intermediário cíclico **IV**. Após essa etapa, a eliminação de HNO_2 é favorecida de forma a aromatizar o sistema e fornece o sistema conjugado do produto **10** (MOREIRA et al., 2023).

A reação descrita no **Esquema 10** foi realizada com o uso de um catalisador homogêneo, sendo sua reciclagem muito difícil. Logo, torna-se interessante a avaliação desta reação sob a presença de catalisadores heterogêneos e da reciclagem e reuso destes catalisadores.

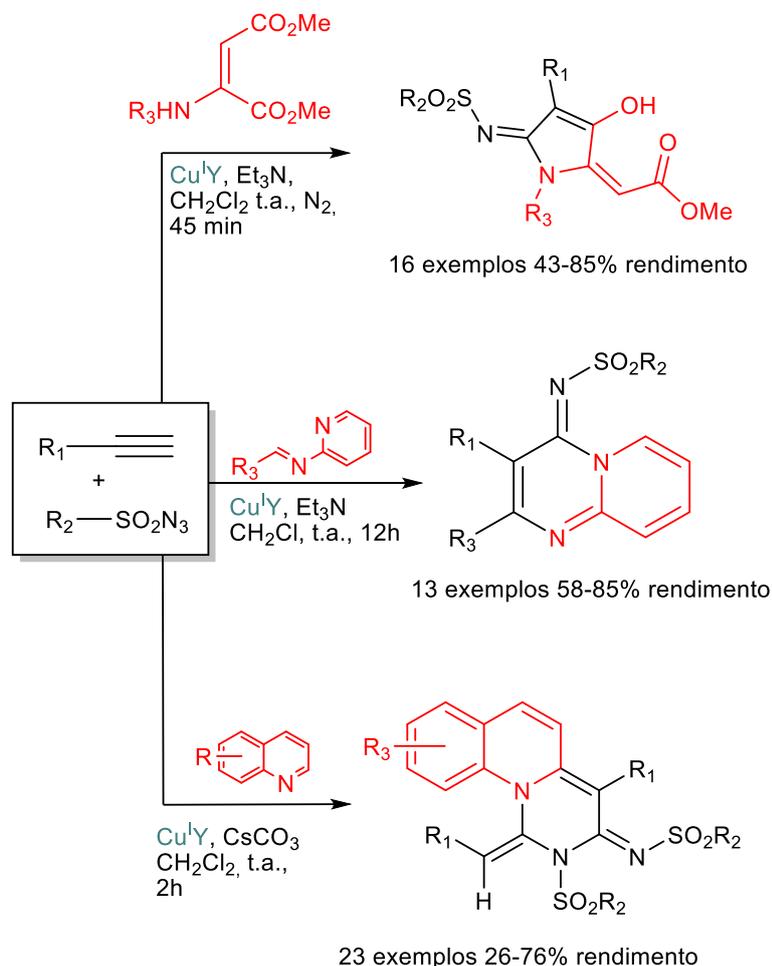
Esquema 10: Mecanismo proposto para a reação de síntese da pirroloquinazolina.

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.3. Catálise heterogênea para a obtenção de compostos heterocíclicos

As zeólitas tem sido bastante empregadas na síntese de *N*-heterociclos. Uma metodologia reportada na literatura utiliza intermediários reativos de *N*-sulfonilcetenimina para sintetizar heterociclos. Os intermediários em questão são obtidos por cicloadição [3+2] entre azidas de sulfonila e alcinos terminais, catalisadas por zeólita Y trocada por cobre (I) (LIMA et al., 2019) (**Esquema 12**).

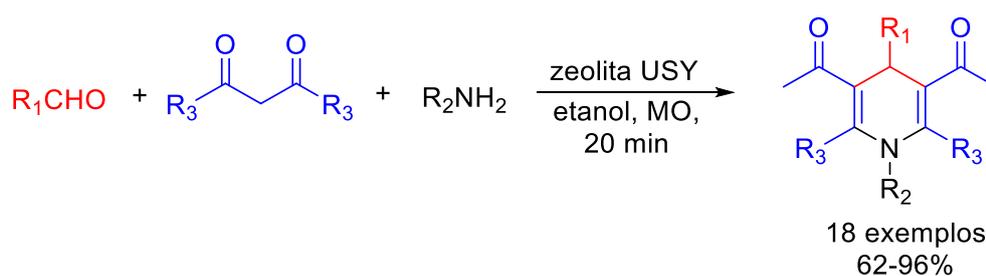
Esquema 11: Aplicação da zeólita CuI-Y em reações multicomponentes com N-sulfonilcetenimina formadas in situ para obtenção de diversos heterociclos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Nosso grupo de pesquisa empregou a zeólita Y ultra estável (USY) para a obtenção de diidropiridinas empregando a reação de Hantzsch sob irradiação de microondas (**Esquema 13**). O catalisador pode ser recuperado e reutilizado em até 5 ciclos (ALPONTI et al., 2020).

Esquema 12: Síntese de diidropiridinas empregando a zeólita Y como catalisador.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Como mostrado anteriormente, devido às diversas atividades biológicas dos compostos *N*-heterocíclicos, torna-se necessário o aprofundamento dos estudos quanto ao desenvolvimento de catalisadores heterogêneos, em particular as zeólitas, e suas aplicações na síntese destes compostos. Especialmente importante é o reuso das zeólitas para estas reações serem aplicadas numa escala maior.

4. Síntese de pirroquinazolina empregando catálise heterogênea

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos neste trabalho envolvendo a preparação de catalisadores de zeólitas e o emprego destes na síntese de pirroquinazolininas (**Esquema 10**).

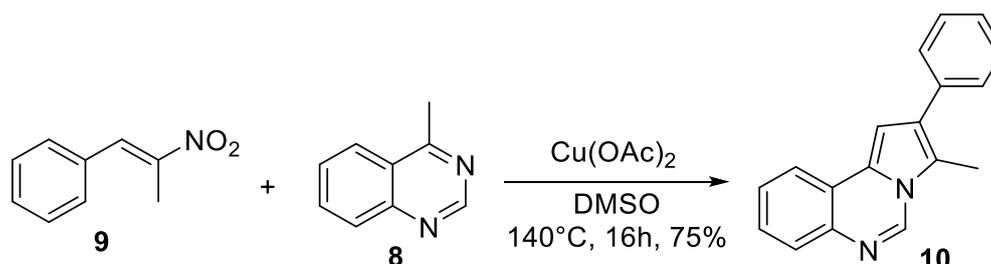
Diversos métodos podem ser empregados para a preparação de zeólitas contendo íons metálicos. Além disso, a troca iônica depende da composição das fases sólida e aquosa, assim como da concentração da solução aquosa. Equilíbrios de troca iônica ocorrem entre duas ou mais fases, sendo uma delas líquidas, promovendo a troca de dois ou mais íons (cátions ou ânions), com diferentes níveis de ligação a cada fase.

Neste trabalho empregou-se a troca iônica. Inicialmente cinco catalisadores obtidos comercialmente, em sua forma protônica, foram submetidos à troca iônica para que os íons de cobre(II) impregnassem nos sítios catalíticos das zeólitas (Picinini et al., 2019). Os catalisadores em questão, as zeólitas beta (β), Y, mordenita (MOR), ferrierita (FER) e *Zeolite Socony Mobil-5* (ZSM-5), e a massa inicial e final estão retratados na **Tabela 1**. Os demais catalisadores apresentados mais a frente foram preparados previamente pela aluna de doutorado Ingrid Vieira Machado, do nosso grupo de pesquisa e que foi co-orientadora deste trabalho.

Tabela 1: Zeólitas submetidas a troca iônica em solução de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Catalisador heterogêneo	Massa inicial (g)	Massa final (g)
Zeólita@ β	3,00	3,06
Zeólita@Y	3,00	2,63
Zeólita@MOR	1,00	0,95
Zeólita@FER	1,00	0,99
Zeólita@ZSM-5	3,00	2,82

Após a obtenção dos catalisadores tratados com $\text{Cu}(\text{II})$, estes foram testados na reação entre a 4-metilquinazolina e β -metil- β -nitroestireno demonstrada no **Esquema 10**. Todos os catalisadores utilizados para a obtenção da pirrolo[1,2-c]quinazolina **10** e seus rendimentos estão retratados na **Tabela 2**.

Tabela 2: Otimização de catalisadores para a obtenção da pirrolo[1,2-c]quinazolina

Entrada*	Catalisador	10 , Rendimento ^a (%)
1 ^b	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	64
2	Zeólita@ $\text{Cu}(\text{II}) \cdot \beta$	39
3	Zeólita@ $\text{Cu}(\text{II}) \cdot \text{MOR}$	60
4	Zeólita@ $\text{Cu}(\text{II}) \cdot \text{ZSM-5}$	53
5	Zeólita@ $\text{Cu}(\text{II}) \cdot \text{Y}$	73
6	Zeólita@ $\text{Cu}(\text{II}) \cdot \text{FER}$	47
7	Amberlyst A-26@ $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	29
8	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ @Sílica	41

* Condições reacionais: 4-metilquinazolina (0,38 mmol), α -metil-*trans*- β -nitroestireno (0,15 mmol), DMSO (2,0 mL) e o respectivo catalisador (50 mg). ^a Rendimento isolado após purificação cromatográfica. ^b 3,0 mg de catalisador.

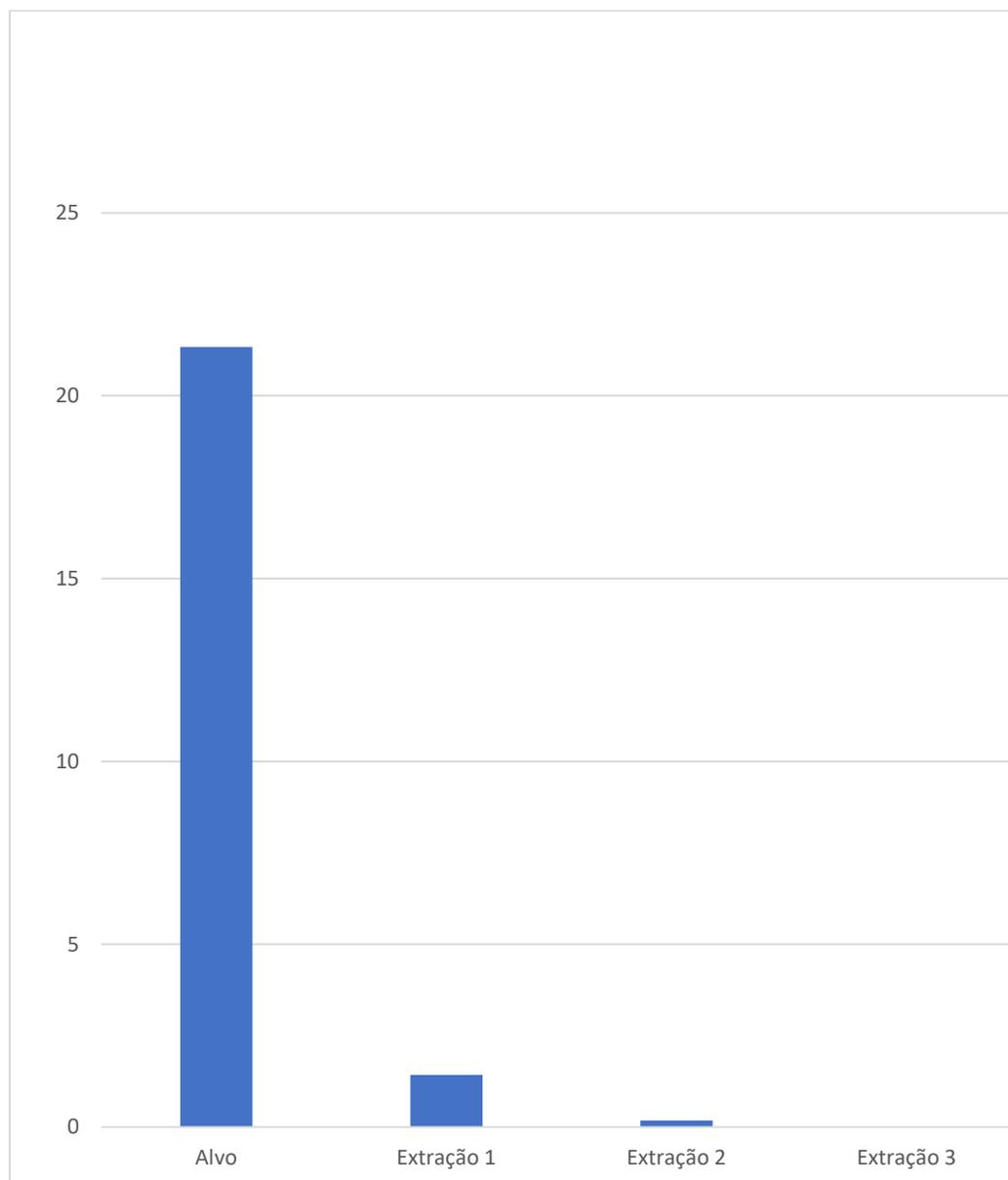
Como pode ser observado, diante dos rendimentos obtidos, a zeólita- $\text{Cu}(\text{II}) \cdot \text{Y}$ tornou-se objeto de estudo para os próximos passos. Dessa forma, procedeu-se a caracterização deste catalisador e a sua reciclagem para efeito de comparação quanto ao rendimento e eficiência do mesmo quanto à síntese de interesse.

4.1. Caracterização do catalisador (zeólita-Cu(II).Y)

O catalisador foi submetido a três análises, sendo estas: ICP-MS, UV-vis e DRX. Os resultados de todas são descritas a seguir.

4.1.1. Espectrometria de massa por plasma acoplado indutivamente (ICP-MS)

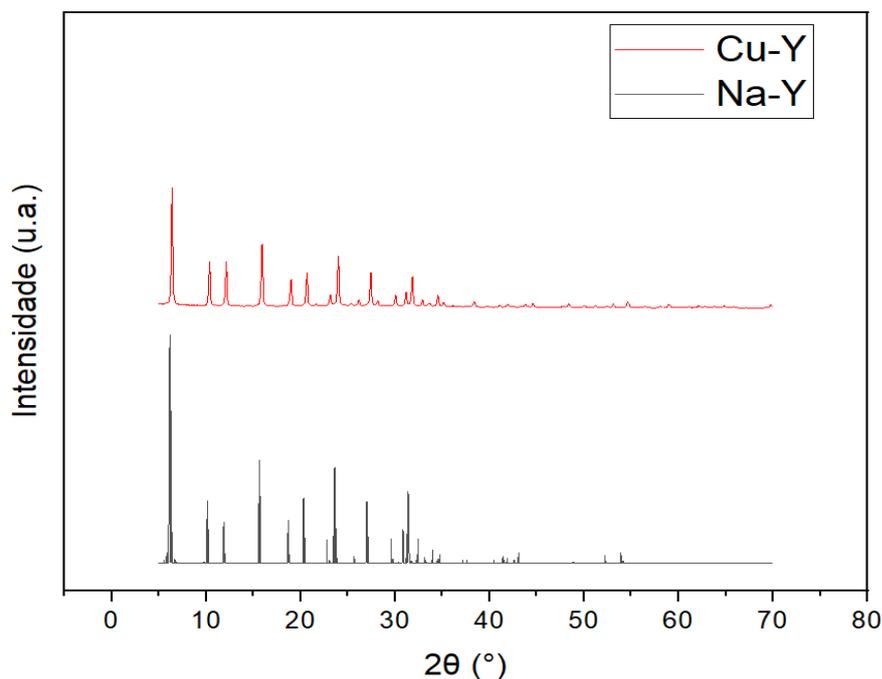
O catalisador foi submetido à análise em ICP-MS para a determinação da porcentagem de cobre presente na amostra, obtendo-se um teor de 1,6% de Cu(II) na zeólita analisada. A **Figura 13** demonstra o que seria esperado caso todo o cobre presente na solução utilizada para a troca iônica fosse impregnado e quanto se atingiu após as extrações realizadas.

Figura 13: Porcentagem de cobre determinado após cada extração.

4.1.2. Difratometria de raios-X

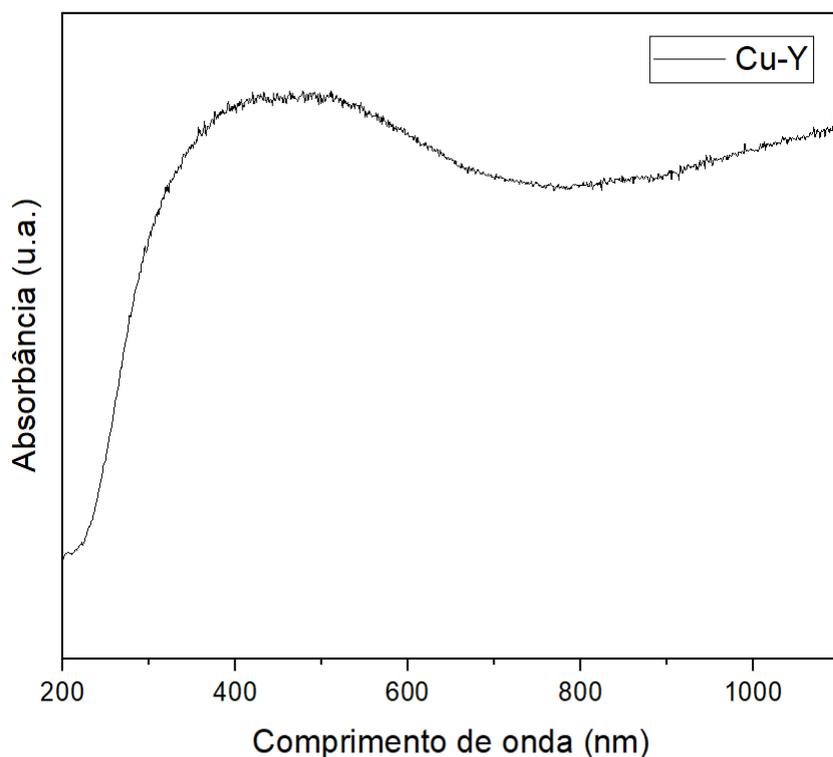
As análises de raios X das zeólitas Cu-Y, que foram obtidas através de troca iônica com cobre são apresentadas na **Figura 14**. Foram revelados picos de difração correspondentes à estrutura Y, o que era esperado diante das condições utilizadas não alterarem a estrutura básica da zeólita. Ao utilizar o software Crystallographica® Search-match, não foi possível relacionar os picos de difração relacionados aos óxidos de cobre.

Figura 14: Difratograma de raios x obtido experimentalmente para a zeólita Cu(II)-Y e da zeólita Na-Y retirado do banco de dados do Crystallographica® Search-Match.



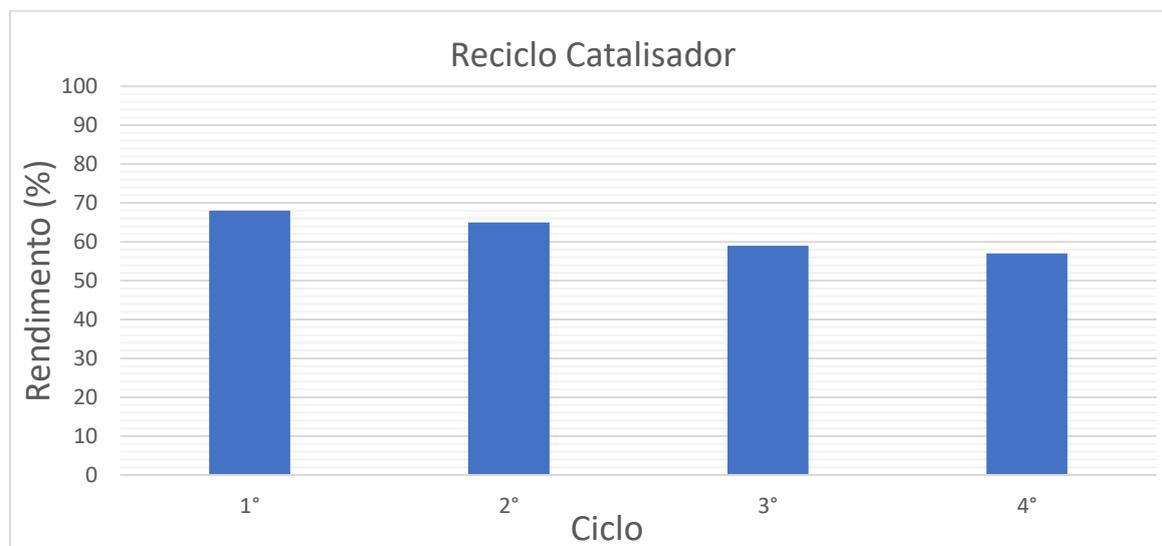
4.1.3. Espectroscopia UV-visível

A zeólita Cu(II).Y demonstrou absorção na faixa de comprimentos de onda entre 350 e 800 nm, com um pico máximo aproximado de 650 nm. A absorção intensa entre 400 e 800 nm é característica das transições eletrônicas d-d do íon Cu^{2+} (RAMASWAMY et al., 2004). O espectro de óxido de cobre (CuO) reportado na literatura (SIERRA-PEREIRA, 2012) apresenta notável similaridade com o espectro obtido (**Figura 15**), o que sugere a presença do óxido na amostra.

Figura 15: Espectro de UV-vis da zeólita Cu-Y.

4.2. Reuso do catalisador

Após o término da reação, o catalisador utilizado foi recuperado com o uso de uma centrífuga, onde foi possível separar o catalisador do meio reacional. Após a separação, o catalisador foi seco em estufa a 80 °C por 4h e reativado na mufla a 550 °C por 1h, estando assim, pronto para ser utilizado novamente. A reciclabilidade do catalisador foi avaliada, tendo sido possível realizar 4 ciclos reacionais, obtendo-se rendimentos de: 68, 65, 59 e 56%, como demonstrado na **Figura 17**. Os rendimentos obtidos foram bons, diante do aumento da escala reacional em 2x. O aumento da escala deve-se pela perda de alguns miligramas de catalisador entre cada ciclo durante a recuperação. Acrescenta-se que a proporção padrão descrita por MOREIRA et al. em relação à massa de reagentes e catalisador recuperado foi mantida em todos os ciclos.

Figura 16: Rendimentos obtidos durante o reciclo do catalisador.

5. Conclusões e perspectivas

A catálise heterogênea aplicada na síntese de derivados quinazolínicos apresentou resultados promissores diante do maior benefício do emprego destes catalisadores: o seu reuso, obtendo-se bons rendimentos após 4 ciclos reacionais. No entanto, a reação precisa passar por otimizações para melhora no rendimento. No mais, a síntese de derivados quinazolínicos apresenta progresso nos últimos anos, especialmente tratando-se da pirroloquinazolina.

6. Procedimento Experimental

Os reagentes disponíveis comercialmente foram adquiridos na Sigma-Aldrich ou Alfa Aesar e, quando necessário, tratados de acordo com os procedimentos descritos na literatura. A purificação dos produtos foi realizada por coluna cromatográfica flash, em que se utilizou sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck e sílica gel 60 A, 70-230 mesh AldrichCo. As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas em placas de sílica gel 60 F₂₅₄ suportada em folhas de alumínio e reveladas sobre luz ultravioleta e/ou coradas em revelador de vanilina ácida. O excesso de solvente do fim de cada etapa foi evaporado em evaporadores

Buchi Rotavapor R-114 com banho BuchiWatherbath B-490. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H e ^{13}C) foram registrados nos espectrômetros Bruker ARX 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais utilizou-se a seguinte abreviação: s (singleto), d (dubleto), dd (duplo dubleto), t (tripleto), m (multiplete). As análises de Difractometria por raios-X (DRX) foram realizadas pelo método de pó em um Difractômetro Rigaku (MultiFlex) com tubo de cobre e filtro de níquel, operando sob radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 0,1542 \text{ nm}$). A velocidade no goniômetro foi de $2^\circ (2\theta) \text{ min}^{-1}$ com variação do ângulo na faixa de 5 a $80^\circ (2\theta)$ e passo de $0,02^\circ$. A determinação de cobre nas amostras de zeólitas foi realizada com o emprego do espectrômetro de massas acoplado ao plasma indutivo com quadrupolo 7800 ICP-MS (Agilent Technologies, Japão). O espectro UV-Vis foi realizado por um espectrofotômetro UV-Vis Thermo Scientific Evolution 300.

6.1. Preparo de catalisadores

Foi realizada a troca iônica utilizando a forma protônica de todos os catalisadores apresentados, submetendo-os à agitação por 14 horas em uma solução de $\text{Cu}(\text{OAc})\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50 mL para 1 g de catalisador, 0,05 mol/L). Ao final de cada troca, o material foi filtrado à vácuo, lavado com água destilada e seco em estufa a 110°C por 12h. Finalmente, as amostras foram calcinadas em mufla por 1h a 550°C .

6.2. Caracterização por ICP-MS

Foram pesados 200 mg do melhor catalisador (Cu-MOR) e levado à agitação em solução de HNO_3 (10 mL, 0,1 mol/L) em ultrassom por 5 minutos. A amostra foi filtrada, e o processo se repetiu mais duas vezes, totalizando 3 soluções de HNO_3 contendo íons de Cu^{2+} para serem caracterizados em ICP-MS. O procedimento foi realizado em triplicata.

6.3. Síntese de materiais de partida

4-Metilquinazolina (**8**): Em um tubo de micro-ondas, foram adicionados acetato de amônio (1,5 eq.), 2-aminoacetofenona (1 eq.) e ortoformiato de trietila (1,5 eq.). A mistura foi aquecida em micro-ondas por 90 minutos a 130°C . Após o aquecimento, a mistura foi diluída em Acetato de etila (3 x 10 mL) e lavada com água (20 mL). A

fase orgânica foi seca com Sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob baixa pressão. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica utilizando sílica flash e um gradiente de 10-40% de Hexano:AcOEt. O produto foi obtido como um óleo laranja com rendimento de 60% (865 mg, 6 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,10 (s, 1H); 8,01 (ddd, J = 8,4, 1,4, 0,8 Hz, 1H); 7,95 (dt, J= 8,5, 0,8 Hz, 1H); 7,81 (ddd, J= 8,4, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J= 8,2, 6,9, 1,5 Hz, 1H); 2,88 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 168,2; 154,5; 149,5; 133,7; 129,0; 127,6; 125,0; 124,5; 21,8.

α -Metil-*trans*- β -nitroestireno (**9**): Em um balão de fundo redondo contendo uma barra magnética, foram adicionados benzaldeído (1,0 eq.), acetato de amônio (1,5 eq.) e nitroetano (5,0 mL para cada 1,0 mmol). A mistura foi mantida sob aquecimento de 90°C por duas horas. Ao término desse tempo, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água destilada (3 x 20 mL) e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob baixa pressão. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash utilizando uma solução de Hexano:AcOEt 5%. O produto foi obtido como um sólido amarelo com 58% de rendimento (2,89 mmol, 471,1 mg). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,01 (s, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 5H), 2,38 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 147,8; 133,6; 132,5; 129,97; 129,93; 128,9; 14,0.

6.4. Síntese da 3-metil-2-fenilpirrolo[1,2-c]quinazolina (**10**)

Em um tubo selado contendo uma barra magnética, foram adicionados a 4-metilquinazolina (0,38 mmol, 54,8 mg), o β -metil-*trans*- β -nitroestireno (0,15 mmol, 22,3 mg), o catalisador correspondente (50 mg) e DMSO (1,0 mL). A amostra foi aquecida a 140 °C por 16h. Após se completar a reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água gelada (3 x 30 mL), secas com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia flash utilizando uma solução de Hexano:AcOEt 70-30%. O produto foi isolado com rendimento de 70% (29,0 mg, 0,11 mmol) como um sólido amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,64 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 7,48 – 7,43 (m, 4H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,67 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 137,4, 136,2, 135,5, 128,9, 128,6, 128,1, 128,0, 127,7, 127,0, 126,8, 121,5, 121,3, 118,3, 100,5, 10,0.

6.5. Reciclo do catalisador

Ao término da reação, o meio reacional foi centrifugado a 3000 rotações por minuto (RPM) durante 3 minutos e a fase líquida separada com a utilização de uma pipeta de vidro seguida da adição de acetato de etila (5 mL) para a repetição do procedimento por 5 vezes. Obtendo-se a zeólita, ela foi seca em estufa por 4 horas a 80 °C, e calcinada em mufla por 550 °C por 1 hora.

7. Referências

ALPONTI, L. H. R. et al. USY-zeolite catalyzed synthesis of 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation: structure and recycling of the catalyst. **Journal of Molecular Structure**, v. 1227, 2021, p. 129430.

ALSIBAE, A.M et. al., Quinazolinones, the Winning Horse in Drug Discovery. **Molecules**, 2023, v. 28, p. 978.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice. **Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press**, New York, 1998. p. 11-20

ANTONELLO, A. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of prazosin-related derivatives as multipotent compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 1, 2005, p. 28-31.

BANDURCO, V. T. et al. Antihypertensive Pyrrolo[1,2-c]quinazolines and Pyrrolo[1,2-c]quinazolinones. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 12, 1981, p. 1455-1460.

BRECK, D.W. Zeolite Molecular Sieves: Structure, Chemistry, and Use (Union Carbide Corporation, Tarrytown, New York) John Wiley and Sons, New York, London, Sydney, and Toronto. **Journal of Chromatographic Science**, v. 13, n. 4, 1975, p. 45-50.

CHASSAING, S.; BÉNÉTEAU, V.; PALE, P. Green catalysts based on zeolites for heterocycle synthesis. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 10, 2018, p. 35-39.

CHIDANAND; NIKHIL M; ESWARA P. **Catalyst Market by Type (Zeolites, Metals, Chemical Compounds, Enzymes, and Organometallic Materials), Process (Recycling, Regeneration, and Rejuvenation), and Application (Petroleum Refining, Chemical Synthesis, Polymer Catalysis, and Environmental): Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2021-2030**. Acesso em: 14 nov 2023. Disponível em: <https://www.alliedmarketresearch.com/catalysts-market>.

CLAYDEN, J.; GEEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**, Oxford University Press, 2nd ed., 2012, p. 1148.

COSTA, E. R. et al. Greener synthesis of 1,2,3-triazoles using a copper(i)-exchanged magnetically recoverable β -zeolite as catalyst. **New Journal of Chemistry**, v. 44, n. 35, 2020, p. 15046-15053.^b

ERISMAN, J. W. et al. How a century of ammonia synthesis changed the world. **Nature Geoscience**, v. 1, n. 10, 2008, p. 636-639.

FECHETE, I.; WANG, Y.; VÉDRINE, J. C. The past, present and future of heterogeneous catalysis. **Catalysis Today**, v. 189, 2012, p. 2-27.

GEDYE, R. et al. ChemInform Abstract: The Use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis. **Chemischer Informationsdienst**, v. 17, n. 26, 1986, p. 279-282.

HECK, K. F.; NOLLEY, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 14, 1972, p. 2320-2322.

HELD, F. E. et al. Facile access to potent antiviral quinazoline heterocycles with fluorescence properties via merging metal-free domino reactions. **Nature Communications**, v. 8, 2017, 15071.

HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. **RSC Advances**, v. 10, 2020, p. 44247-44311.

HEVELING, J. Heterogeneous catalytic chemistry by example of industrial applications. **Journal of Chemical Education**, v. 89, n. 12, 2012, p. 1530-1536.

HUANG, C. et al. Highly efficient copper-catalyzed cascade synthesis of quinazoline and quinazolinone derivatives. **Luo**, n. 47, 2008, p. 6333-6335.

JAIN, K. S. et al. Biological and medicinal significance of pyrimidines. **Current Science**, v. 90, n. 6, 2006, p. 793-803.

JOSHI, S. S.; RANADE, V. V. **Industrial Catalytic Processes for Fine and Specialty Chemicals**. Elsevier, Amsterdam, 2016, p. 44.

KAZEMI, S. S. et al. Synthesis of novel 1,5-disubstituted pyrrolo[1,2-: A] quinazolines and their evaluation for anti-bacterial and anti-oxidant activities. **RSC Advances**, v. 6, n. 95, 2016, p. 92663-93669.

LEONARDI, M. et al. Diversity-Oriented Synthesis of Complex Pyrrole-Based Architectures from Very Simple Starting Materials. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 361, n. 9, 2019, p. 2054-2074.

LEYVA, E. et al. Mechanisms, Copper Catalysts, and Ligands Involved in the Synthesis of 1,2,3- Triazoles Using Click Chemistry. **Current Organic Chemistry**, v. 26, n. 23, 2023, p. 2098-2121.

LI, B. X. et al. Anticancer Pyrroloquinazoline LBL1 Targets Nuclear Lamins. **ACS Chemical Biology**, v. 13, n. 5, 2018, p. 1380-1387.

LIANG, L. N. et al. A simple approach for the syntheses of rutaecarpine and its analogs. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 19, 2015, p. 2466-2468.

LIMA, C. G. S. et al. Heterogeneous green catalysis: Application of zeolites on multicomponent reactions. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 15, 2019, p. 7-12.

LING, J. S. J. et al. A review of heterogeneous calcium oxide based catalyst from waste for biodiesel synthesis. **SN Applied Sciences**, v.1, 2019, 810.

LIU, T. et al. Design, Synthesis, Antibacterial Activity, Antiviral Activity, and Mechanism of Myricetin Derivatives Containing a Quinazolinone Moiety. **ACS Omega**, v. 6, n. 45, 2021, p. 30826-30833.

LUO, H. et al. Rapid synthesis and antiviral activity of (Quinazolin-4-Ylamino)methylphosphonates through microwave irradiation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 6, 2012, p. 6730-6746.

Ma, Z. et. al. Heterogeneous Catalysis by Metals. **Encyclopedia of Inorganic Chemistry**, 2006.

MOHANA ROOPAN, S.; SOMPALLE, R. Synthetic chemistry of pyrimidines and fused pyrimidines: A review. **Synthetic Communications**, v. 46, n. 8, 2016, p. 645-672.

MOREIRA, N. M. et al. Copper-Catalyzed Synthesis of Pyrrolo[1,2- c]quinazolines and Pyrrolo[2,1-a]isoquinolines and Antiplasmodial Evaluation . **The Journal of Organic Chemistry**, v. 88, n. 13, 2023, p. 8781-8790.

NAINWAL, L. M. et al. Green recipes to quinoline: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 164, 2019, p. 121-170.

PANG, X. et al. A concise and efficient synthesis of benzimidazo[1,2-c]quinazolines through Cu-catalyzed intramolecular N-arylations. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 11, 2015, p. 2365-2369.

PATI, B.; BANERJEE, SUBHASIS. Quinazolines: an illustrated review. **Journal of Advanced Pharmacy Education & Research**, v. 3, n. 3, 2013, p. 136-151.

PICININI, M.; São Carlos, UFSCar, Dissertação de Mestrado: **OXIDAÇÃO DE METANO A METANOL SOBRE ZEÓLITAS Cu.MOR: EFEITO DO MÉTODO DE PREPARAÇÃO NA ATIVIDADE CATALÍTICA**, 2019.

QIU, G.; HE, Y.; WU, J. Preparation of quinazolino[3,2-a]quinazolines via a palladium-catalyzed three-component reaction of carbodiimide, isocyanide, and amine. **Chemical Communications**, v. 48, n. 32, 2012, p. 3836-3838.

RAMANATHAN, D.; PITCHUMANI, K. Copper(I)-catalyzed one-pot synthesis of highly functionalized pyrrolidines from sulfonyl azides, alkynes, and dimethyl 2-(phenylamino)maleate. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 3, 2015, p. 463-467.

RICHARDS, R. M. **Surface and nanomolecular catalysis**, CRC Press, New York, 2006, p. 98.

RODUNER, E. Understanding catalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 43, 2014, p. 8226-8239.

KOLB, H.; FINN, M.; SHARPLESS, K. Click Chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 11, 2001, p. 2004-2021.

SIERRA-PEREIRA, C. São Carlos, UFSCar. Tese de Doutorado: **Catalisadores de CuO, Fe₂O₃ ou Co₃O₄ suportados em TiO₂, CeO₂ ou ZrO₂ – Preparação via sol-gel in situ ou impregnação e avaliação na redução de NO com CO**, 2012.

SOMORJAI, G. A.; MUJUMDAR, A. S. Introduction to surface chemistry and catalysis. **Drying Technology**, v. 13, n. 1–2, 1995, p. 58.

WANG, D.; GAO, F. Quinazoline derivatives: Synthesis and bioactivities. **Chemistry Central Journal**, v. 7, 2013, p. 95.

WELSCH, M. E.; SNYDER, S. A.; STOCKWELL, B. R. Privileged scaffolds for library design and drug discovery. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 14, n. 3, 2010, p. 347-361.

ZHANG, Y. et al. Synthesis and Evaluation of Novel Erlotinib-NSAID Conjugates as More Comprehensive Anticancer Agents. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 6, n. 10, 2015, p. 1086-1090.

ANEXO

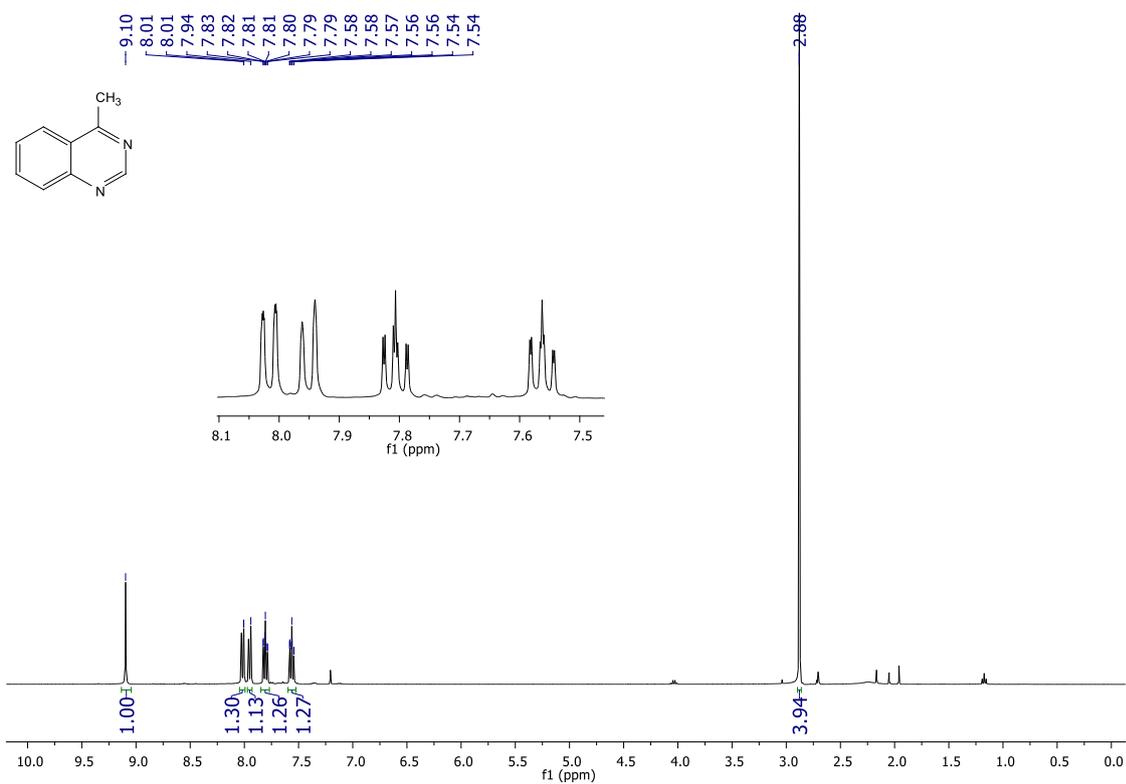


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do composto **8** em CDCl_3 , a 400 MHz.

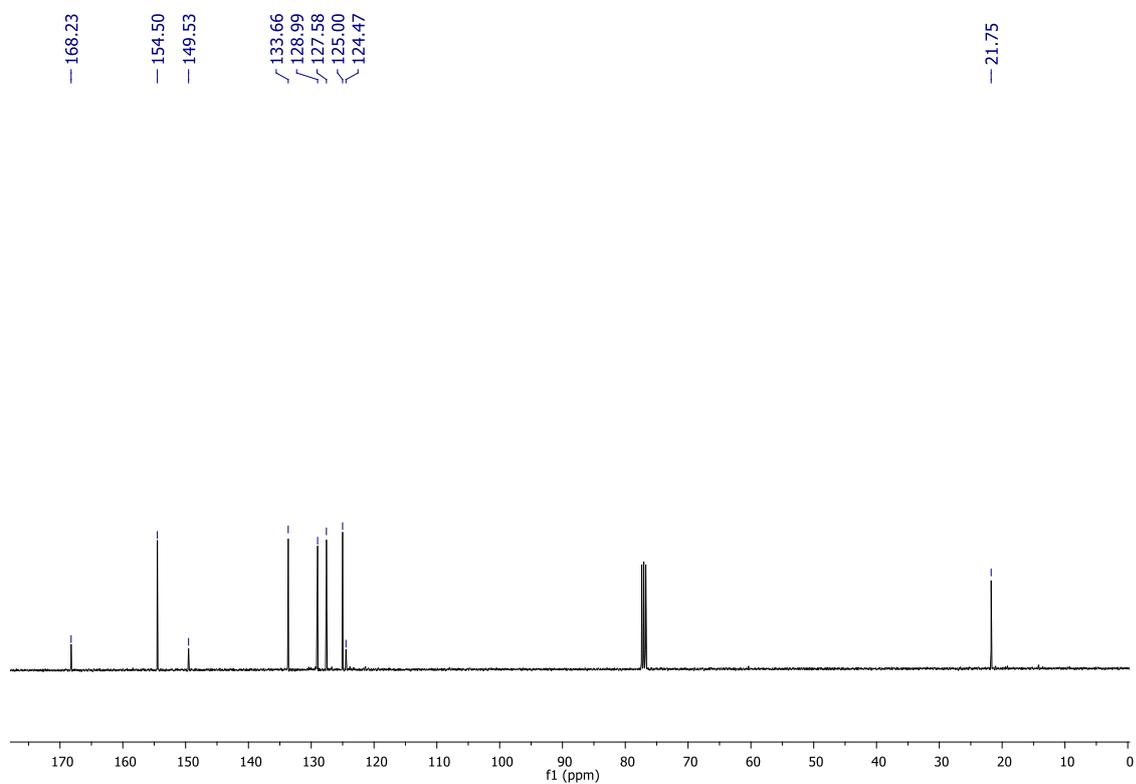


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** em CDCl_3 , a 100 MHz.

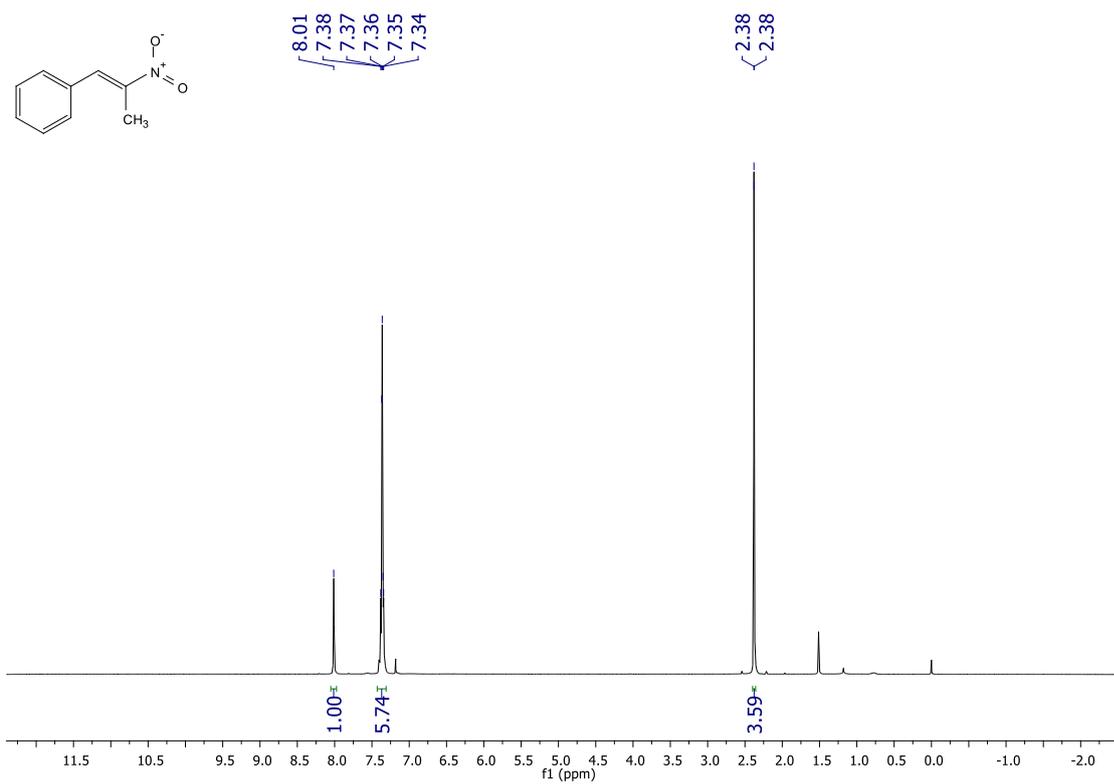


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do composto **9** em CDCl_3 , a 400 MHz.

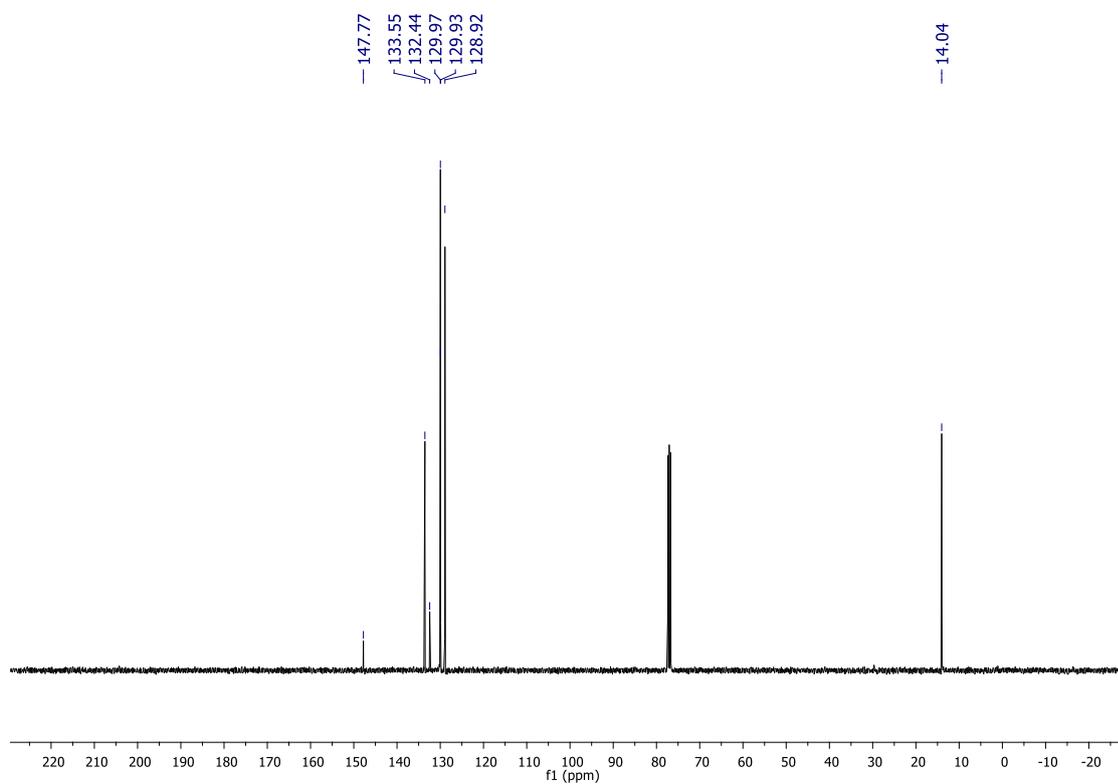


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9** em CDCl_3 , a 100 MHz.

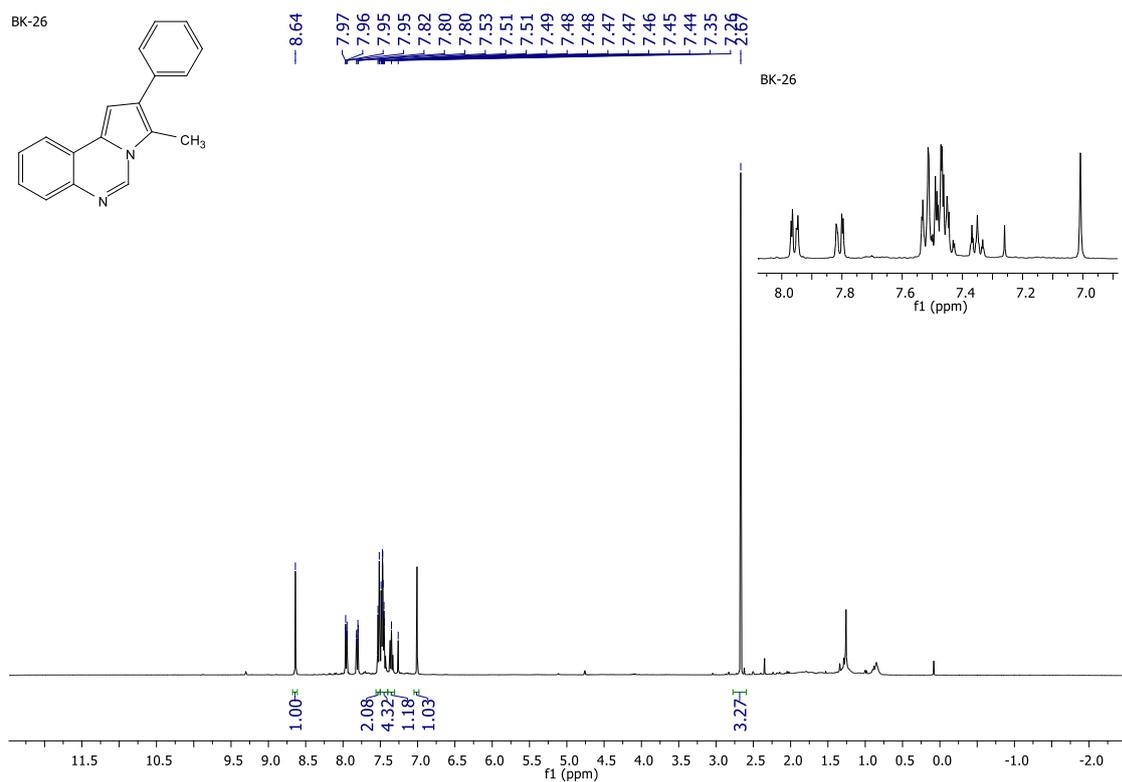


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do composto **10** em CDCl₃, a 400 MHz.

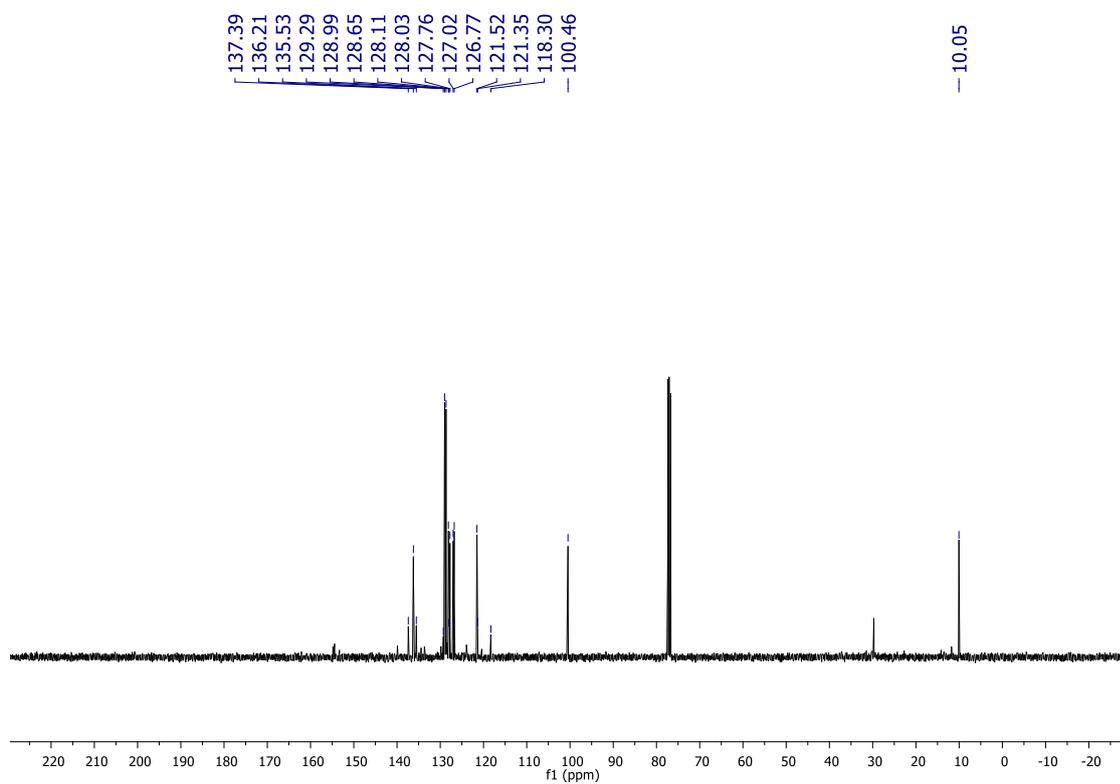


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10** em CDCl₃, a 100 MHz.