

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**“Desenvolvimento de novas metodologias de acoplamento
C-C e/ou C-N: mesclando ciência de dados e catálise
metálica”**

Juliana Arantes Dantas*

Tese apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de DOUTORA EM
CIÊNCIAS, área de concentração:
QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador(a): Marco Antonio Barbosa Ferreira

*** bolsista (CAPES)**

**São Carlos - SP
2023**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Juliana Arantes Dantas, realizada em 06/10/2023.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira (UFSCar)

Prof. Dr. Rodrigo Antonio Cormanich (UNICAMP)

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior (UNICAMP)

Profa. Dra. Julliane Yoneda Huguenin (UFF)

Text

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

*If the plan doesn't work,
change the plan,
not the goal.*
(autor desconhecido)

Agradecimentos

Agradeço à Deus que me amparou e me fez resiliente na realização dos meus objetivos durante todos esses anos de estudo.

Ao professor Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira pela orientação, pelo incentivo nos trabalhos que desempenhei, por me guiar em meu aprendizado e por ter exercido o papel fundamental no meu sonho de ter a experiência de um estágio no exterior.

Aos meus pais, Juçara e Márcio, pelo apoio e suporte incondicional que muito contribuiu para a realização deste trabalho, pelo incentivo as minhas decisões, pelos conselhos ao longo do trajeto e por vibrarem junto comigo nas conquistas.

Aos amigos que fiz ao longo dos anos de pesquisa Amanda, Meire, Ariana, Luely, Aline, Giovanna e Paulo. Pelas conversas, conselhos e por tornarem as horas de trabalho as mais divertidas do dia.

Aos amigos do grupo LQBO, LSPN, SintCatMol e especialmente aos amigos do grupo Ferreira Amanda, Atílio, Mateus, Meire, Giovanna, Ariel, Clarice, Guilherme e Camila pela colaboração nos trabalhos realizados e por tamanha ajuda em várias etapas do meu doutorado.

Ao professor Dr. Matthew S. Sigman por me receber em seu grupo na Universidade de Utah como aluna visitante. E ao seu grupo de pesquisa pelo aprendizado, especialmente aos amigos Melissa, Avijit, Haruka, Sara, Lucas e Moe.

Ao professor Dr. Song Lin e ao membro do grupo Wen pela colaboração.

Ao professor Dr. Claudio Tormena e seu grupo pela colaboração, e por me receberem com carinho no laboratório.

À Universidade Federal de São Carlos, ao departamento de química e ao programa de pós-graduação em química por me fornecerem os recursos e as facilidades necessárias para concluir meu trabalho de pesquisa.

À todos os professores do departamento de química da UFSCar que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação acadêmica.

À técnica do laboratório de RMN, Luciana, por toda ajuda e suporte durante esses anos de pós-graduação.

À CAPES, FAPESP, e CNPq pelo apoio financeiro.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Lista de abreviaturas

AO: Adição oxidativa

BQ: 1,4-benzoquinona

J: constante de acoplamento

dr: diastereosseletividade

DCM: Diclorometano

DFT: do inglês, *density functional theory*

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfoxido

DCE: 1,2-dicloroetano

DIPEA: *N, N*-di-isopropiletilamina

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DMP: Periodinano de Dess-Martin

DoE: do inglês, *Design of Experiments*

δ : deslocamento químico

ee: excesso enantiomérico

GC-FID: cromatografia gasosa-detector de ionização de chama

GC-MS: cromatografia gasosa-espectrometria de massas

HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia (do inglês, *highest occupied molecular orbital*)

HPLC: do inglês, *High Performance Liquid Chromatography*

HRMS: do inglês, *High Resolution Mass Spectrometry*

HTE: do inglês, *High-Throughput Experimentation*

HAT: do inglês, *hydrogen atom transfers*

IBX: do inglês, *2-Iodoxybenzoic acid*

IR: infravermelho

LUMO: orbital molecular desocupado de menor energia (do inglês, *lowest unoccupied molecular orbital*)

LFERs: do inglês, *Linear free energy relationships*

MLR: do inglês, *Multivariate linear regression*

NBO: do inglês, *Natural Bond Orbital*

%V_{bur}: percentual do volume ocupado (do inglês, *percent buried volume*)

PCA: do inglês, *Principal Component Analysis*

PCC: Clorocromato de piridínio

QSAR: do inglês, *Quantitative structure–activity relationship*

SET: do inglês, *single electron transfer*

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetraidrofurano

TOF: do inglês, *Turnover frequency*

TON: do inglês, *Turnover number*

CCD: cromatografia em camada delgada

ta: temperatura ambiente

UMAP: do inglês, *Uniform Manifold Approximation and Projection*

XEC: do inglês, *cross electrophile coupling*

Lista de figuras

FIGURA 1 - Representação das relações lineares de energia livre.....	3
FIGURA 2 – Equação do parâmetro de Hammett.....	4
FIGURA 3 – Equação do parâmetro de Taft.....	6
FIGURA 4 - Representação dos descritores moleculares estéricos de Verloop, Tolman e Cavallo.....	7
FIGURA 5 - Fluxograma de desenvolvimento dos modelos de regressão linear.....	10
FIGURA 6 - Estudo das interações não-covalentes envolvidas em reações catalisadas por ácidos fosfóricos quirais na indução da seletividade.....	11
FIGURA 7 - Representação do modo de execução da técnica PCA.....	13
FIGURA 8 - Representação do modo de execução da técnica UMAP.....	15
FIGURA 9 - Fluxograma para execução de redução de dimensionalidade.....	16
FIGURA 10 - Fluxograma para execução da técnica de árvore de decisão.....	18
FIGURA 11 - Biblioteca virtual de monofosfinas (Kraken).....	19
FIGURA 12 - Aplicação da biblioteca kraken em síntese de alcenos tetrassubstituídos.....	20
FIGURA 13 - Construção de biblioteca virtual de brometos de arila.....	22
FIGURA 14 - Estruturas tautoméricas de pirazolinas.....	23
FIGURA 15 - Estruturas de pirazolinas biologicamente ativas.....	24
FIGURA 16 - Forma hibridizada dos 1,3 dipolos utilizados em cicloadições 1,3-dipolar.....	26
FIGURA 17 - Caracterização por RMN ¹ H do produto observado.....	48
FIGURA 18 - Caracterização por RMN ¹ H do produto 3a.....	59
FIGURA 19 - Clusters gerados em PCA da biblioteca virtual. Variância total explicada pelos componentes principais (PCs): 63.8 %. Porcentagem de variância explicada por PC: PC1 13.5% e PC2 10.1%.....	69
FIGURA 20 - Projeção UMAP do espaço químico de ácidos borônicos em 26 clusters representando diferentes classes.....	70
FIGURA 21 - Classes por clusters.....	71
FIGURA 22 - Conjunto de dados de ácidos borônicos aromáticos explorados neste estudo.....	72
FIGURA 23 - UMAP da reatividade apresentada pelos ácidos borônicos escolhidos frente a biblioteca virtual.....	75
FIGURA 24 - (A) Correlação entre o deslocamento químico experimental de RMN de ¹³ C do carbono C1 e o rendimento de ácidos borônicos selecionados	

substituídos em <i>meta/para</i> -aril. (B) Correlação entre tensores de blindagem isotrópica de RMN de ^{13}C obtidos computacionalmente do carbono C1 e rendimento de todo o conjunto de dados de ácidos borônicos substituídos.	76
FIGURA 25 - (A) Correlação univariada entre a carga atômica de NBO_Boltzmann da média entre os oxigênios O3-O4 e o rendimento de ácidos borônicos substituídos. (B) Correlação univariada entre o índice de eletrofilicidade global de Boltzmann (ω) de ácidos borônicos substituídos.....	79
FIGURA 26 - (A) Relação linear com múltiplos parâmetros esteroeletrônicos.. (B) Método classificatório para distinguir região ativa e inativa dos 31 substratos testados no escopo. Threshold: -0.89; Acurácia: 0.84, f1_score: 0.87 e Rendimento de corte: 20%.....	80
FIGURA 27 - Ordem numérica dos átomos usados na subestrutura SMART para unificar e coletar descritores moleculares.....	129
FIGURA 28 - Frequência com que haletos de alquila são aplicados em XEC.	142
FIGURA 29 - Clusters gerados em UMAP da biblioteca virtual.	157
FIGURA 30 - Reatividade dos substratos representada por cor e tamanho frente ao espaço químico.....	159
FIGURA 31 - Análise univariada com parâmetro eletrônico do confômero mínimo de Hirshfeld no N3 do grupo ciano. Threshold: -0.21, Acurácia: 0.95, f1-score: 0.97, Rendimento de corte: 5%.	160
FIGURA 32 - Seleção de substratos para validação externa do modelo.....	161
FIGURA 33 - UMAP destacando os conjuntos de treino e conjunto de teste.	162
FIGURA 34 - Ordem numérica dos átomos usados na subestrutura SMART ²⁰¹ para unificar e coletar descritores moleculares.....	168

Lista de esquemas

ESQUEMA 1 - Reação de condensação entre hidrazinas e carbonilas α,β -insaturados.	25
ESQUEMA 2 - Mecanismo cicloadição 1,3 dipolar para formação de pirazolinas.....	27
ESQUEMA 3 - Síntese seletiva de derivados de pirazolinas álcoois e aldeídos catalisados por Mn ou Co na presença de oxigênio molecular. ...	28
ESQUEMA 4 - Mecanismo reações de acoplamento cruzado convencional.	31
ESQUEMA 5 - Mecanismo reações de Heck, rota neutra e catiônica.	32
ESQUEMA 6 - Mecanismo reações do tipo Wacker.	33
ESQUEMA 7 - (A) Possíveis reações de nucleopalação via intermediário alquil-Pd. (B) Ataque do nucleófilo via rota intermolecular e intramolecular.	35
ESQUEMA 8 - Mecanismo geral reações de aza-Wacker.	37
ESQUEMA 9 - Reação estereosseletiva do núcleo pirazolinico terminada em β -eliminação.	38
ESQUEMA 10 - Heterociclicização seguida de carbonilação de pirazolinas.	40
ESQUEMA 11 - Formação do intermediário acil-Pd.....	41
ESQUEMA 12 - Funcionalização de heterociclos via carbonilação seguida de Suzuki.	43
ESQUEMA 13 - Formação do intermediário álcool insaturado via reação de Barbier.	45
ESQUEMA 14 - Oxidação dos álcoois insaturados a cetonas.	46
ESQUEMA 15 - Condensação das cetonas com hidrazinas para formação de hidrazonas insaturadas.	47
ESQUEMA 16 - Primeiro indício de formação do produto pirazolina com porção éster.	47
ESQUEMA 17 - Mecanismo proposto da heterociclicização/ carbonilação/álcool-funcionalização.	52
ESQUEMA 18 - Redução de álcoois benzílicos.	53
ESQUEMA 19 - Escopo para avaliação de derivados álcoois.	54
ESQUEMA 20 - Aplicação via derivações do produto 2a	56
ESQUEMA 21 - Caminhos de degradação dos ácidos borônicos.	57

ESQUEMA 22 - Primeiro indício de formação do produto com porção cetona.....	58
ESQUEMA 23 - Ciclo catalítico proposto.	63
ESQUEMA 24 - Etapas 1 e 2 para síntese do material de partida.	64
ESQUEMA 25 - Materiais de partida hidrazonas sintetizados.	65
ESQUEMA 26 - Escopo do substrato hidrazona com rendimentos isolados.	66
ESQUEMA 27 - Fluxograma para estudo guiado por ciência de dados. ...	67
ESQUEMA 28 - Escopo dos ácidos borônicos com rendimentos isolados.	74
ESQUEMA 29 - Experimentos controle com ácidos 4-CF ₃ e 4-OMe-fenilborônico.....	77
ESQUEMA 30 - Diferenças entre acoplamento cruzado convencional e entre eletrófilos.	134
ESQUEMA 31 - Métodos para proporcionar seletividade na formação do produto cruzado frente ao homoacoplamento.	136
ESQUEMA 32 - Metodologias para formação de C(sp ²)–C(sp ³) catalisadas por Ni e Pd.	138
ESQUEMA 33 - Mecanismo para XEC descritos dupla adição oxidativa (clássica) e cadeia radicalar.	140
ESQUEMA 34 - Mecanismo de formação do ânion-radical.	144
ESQUEMA 35 - Trabalho pioneiro da formação do cianoareno ânion-radical	144
ESQUEMA 36 - Redução química de cianoarenos.....	145
ESQUEMA 37 - Uso de cianoarenos em reações eletroquímicas.....	147
ESQUEMA 38 - Redução eletroquímica de cianoareno em acoplamento C-H.	148
ESQUEMA 39 - Redução eletroquímica de cianoareno em acoplamento C-H.	149
ESQUEMA 40 - Redução eletroquímica de cianoareno em acoplamento C-H e em acoplamento descarboxilativo ou deboronativo.....	150
ESQUEMA 41 - Síntese do material de partida.	152
ESQUEMA 42 - Estudos controle da reação por redução química.....	154
ESQUEMA 43 - Fluxograma para estudo guiado por ciência de dados. .	155
ESQUEMA 44 - Substratos selecionados por clusters para teste na condição ótima e respectivos rendimentos.....	158

ESQUEMA 45 - Escopo reduzido dos diferentes haletos de alquila explorados.....	163
ESQUEMA 46 - Mecanismo proposto para redução eletroquímica.	165

Lista de tabelas

TABELA 1 - Variações de fontes de Pd, base e solvente (trabalho executado pela estudante Dra. Amanda).....	49
TABELA 2 - Dados experimentais selecionados para catalisador, ligante, bases e solventes para avaliação do produto (3a).....	60
TABELA 3 - Avaliação de carga catalítica, aditivos, e oxidantes para ácido fenilborônico (3ab).....	62
TABELA 4 - Avaliação das condições na otimização da reação entre brometo terciário e cianopiridina.....	153
TABELA 5 - Otimização da reação eletroquímica com cloretos de alquila.....	164

RESUMO

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS DE ACOMPLAMENTO C-C E/OU C-N: MESCLANDO CIÊNCIA DE DADOS E CATÁLISE METÁLICA. A abordagem de métodos estatísticos capazes de prever com precisão a relação entre estrutura e a reatividade representa um grande impacto no desenvolvimento de reações. Recentemente, métodos de aprendizado de máquina têm sido designados e aplicados para o planejamento de caminhos sintéticos. No contexto dos trabalhos descritos, esses métodos fornecem informações rápidas e estimativas relevantes sobre a estrutura e respectiva atividade de substratos que são resumidamente identificadas em descritores estruturais que influenciam na alta reatividade. Nesse sentido, no presente trabalho apresentam-se os principais resultados obtidos no desenvolvimento e uso da parametrização de substratos na criação de novas metodologias. No contexto de reações de nucleopalação, destacam-se as reações do tipo Wacker que empregam reações de carbonilação de ligações duplas não ativadas por captura de CO em um processo catalisado por paládio. Duas novas metodologias são apresentadas, uma delas para obter derivados pirazolina com uma porção éster tolerante a diferentes substituições em posições estratégicas do material de partida conforme demonstrado pelo estudo de escopo. Assim como, uma nova metodologia para obtenção de pirazolinas com uma porção cetona ao se utilizar ácidos borônicos permitindo o acesso a uma gama estrutural diversificada não descrita anteriormente para derivados cetona. Análises univariadas de multivariada da reatividade via métodos estatísticos dos fatores eletrônicos e estéricos foi fundamental para o entendimento da nucleofilicidade necessária para os ácidos borônicos na etapa de transmetalção. Em sequência, relata-se os esforços para integrar ferramentas de ciência de dados e química computacional para orientar, prever e explicar a reatividade dos radicais persistentes gerados na redução de ciano-arenos na metodologia desenvolvida para acoplamento cruzado eletrofilico entre ciano(hetero)arenos e haletos de alquila. A seleção de substratos foi feita a partir da construção de uma biblioteca virtual de cianoarenos via projeção do espaço químico a partir de técnicas de redução de dimensionalidade dos parâmetros físico-químicos a nível DFT, garantindo diversidade estrutural. Um modelo univariado preditivo pôde ser gerado correlacionando um parâmetro eletrônico com rendimento.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF NEW C-C AND/OR C-N COUPLING METHODOLOGIES: MERGING DATA SCIENCE AND METAL CATALYSIS. The approach of statistical methods capable of accurately predicting the relationship between structure and reactivity represents a major impact on the development of reactions. Recently, machine learning tools have been guided and applied in synthesis design. In the context of the work described here, these methods provide rapid information and relevant estimates about the structure and respective activity of substrates that are summarized in structural descriptors that influence the desired activity. Here we list the main results obtained in the development and use of substrate parameterization in new methodologies. In the context of nucleopalladation reactions, we highlight Wacker-type reactions that employ carbonylation reactions of non-activated double bonds by CO capture in a palladium-catalyzed process. We present two new methodologies, one of them to obtain pyrazoline ester derivatives tolerant to different substitutions in strategic positions of the starting material as demonstrated by the scoping study. As well, a new methodology for obtaining pyrazolines with a ketone moiety using boronic acids which allowed access to structural diversity ketone derivatives not previously described guided by a virtual library of boronic acids. Analysis of the electronic and steric factors into the reactivity was fundamental for understanding the nucleophilicity necessary for boronic acids in the transmetalation step. In sequence, we report our efforts to integrate data science and computational chemistry tools to guide, predict and explain the reactivity of persistent radicals generated in the reduction of cyano-arenes in the electrophilic cross-coupling between cyano(hetero)arenes and alkyl halides. The selection of substrates was made from the construction of a virtual library of cyanoarenes via projection of the chemical space by UMAP based on the dimensionality reduction of DFT level physicochemical parameters, ensuring structural diversity in relation to the chemical space. A predictive univariate model could be generated by correlating an electronic parameter with yield.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
	1.1 - Relações lineares de energia livre	3
	1.2 - Relação linear multivariada.....	7
	1.3 - Aprendizado de Máquina	11
	1.4 - Construção de biblioteca virtual.....	18
2	CAPÍTULO 1: METODOLOGIA PARA FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-C E C-N POR CATÁLISE METÁLICA E GUIADA POR CIÊNCIA DE DADOS	23
	2.1 - Rotas sintéticas para obtenção de derivados de 2-pirazolinas... 24	
	2.1.1 - Condensação entre hidrazinas e aldeídos/cetonas α,β -insaturados	24
	2.1.2 - Cicloadição 1,3-dipolar	25
	2.1.3 - Rotas radicalares mediadas por metais de transição	27
	2.1.4 - Rotas catalisadas por paládio	28
3	OBJETIVOS	44
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
	4.1 - Síntese de pirazolinas-ésteres.....	45
	4.1.1 - Preparação do material de partida para síntese de pirazolinas	45
	4.1.2 - Condições reacionais para aza-paladação (ésteres).....	47
	4.1.3 - Escopo da reação de aza-paladação variação de álcoois (ésteres)	53
	4.1.4 - Derivações do núcleo da reação de aza-paladação (ésteres) ...	55
	4.2 - Síntese de pirazolinas-cetonas.....	56
	4.2.1 - Condições reacionais para aza-paladação (cetonas).....	56
	4.2.2 - Escopo da aza-paladação variando a porção hidrazona (cetonas)	63
	4.2.3 - Escopo da aza-paladação guiado por ciência de dados para variação de ácidos borônicos (cetona).....	67
5	CONCLUSÃO.....	81
6	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	82

6.1 - Procedimento geral para a síntese dos álcoois insaturados	83
6.2 - Procedimento geral para a síntese de cetonas	84
6.3 - Procedimento geral para a síntese de benzenossulfonil hidrazonas	86
6.4 - Procedimento geral para a síntese de derivados de álcoois benzílicos	94
6.5 - Procedimento geral para a síntese de pirazolinias com porção éster	94
6.6 - Procedimentos gerais para derivações do composto 2a	101
6.7 - Procedimento geral para a síntese de pirazolinias com porção cetona.....	106
6.8 - Procedimento experimental para dados de RMN de ¹³ C	127
6.9 - Detalhes computacionais.....	128
6.9.1 - Seleção de substratos da biblioteca virtual de ácidos arilborônicos para avaliação do escopo	128
6.9.2 - Análises de reatividade.....	129
6.9.3 - Análises de classificação	130
6.9.4 - Análises de regressão linear multivariada	131
6.10 - Experimentos controle: Identificação e Quantificação	131
7 CAPÍTULO 2: ACOPLAMENTO CRUZADO ENTRE ELETRÓFILOS C(SP²)-C(SP³) VIA REDUÇÃO QUÍMICA POR MAGNESIO E REDUÇÃO ELETROQUÍMICA.....	133
7.1 - Acoplamento cruzado entre eletrófilos	133
7.2 - Formação de ligação C(sp ²)-C(sp ³).....	136
7.3 - Eletrossíntese indireta e direta.....	141
7.4 - Redução de haletos de alquila	142
7.5 - Radicais persistentes	143
7.6 - Acoplamento cruzado entre cianoarenos e (Csp ³) / (Csp ²): redução química e eletroquímica.....	144
8 OBJETIVO.....	151
9 RESULTADOS	152
9.1 - Condições reacionais para redução química	152
9.1.1 - Estudo do escopo reacional guiado por ciência de dados	155

9.2 - Condições reacionais para redução via eletroquímica	163
10 CONCLUSÃO.....	166
11 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	167
11.1 - Detalhes computacionais	167
11.1.1 - Seleção de substratos da biblioteca virtual de cianoarenos para avaliação do escopo	167
11.1.2 - Análises do espaço químico	169
11.1.3 - Análises de classificação	170
12 REFERÊNCIAS.....	175

1 INTRODUÇÃO

A urgência com que questões fundamentais de conversão de energia e uso sustentável de matérias-primas devem ser resolvidas hoje requer novas abordagens na pesquisa em catálise. Neste sentido, a catálise descrita como o uso de uma molécula que não é consumida no meio reacional atuando de forma a diminuir a energia de ativação dos substratos e acelerar a velocidade de reação tem a tarefa de oferecer rapidamente novas soluções que sejam robustas, acessíveis e escalonáveis para fabricação de produtos químicos com economia de energia e recursos.¹

O desenvolvimento de novos métodos sintéticos em química orgânica é tradicionalmente realizado por meio de otimização por abordagens de tentativa e erro em que diversos fatores são examinados, tipicamente conhecido pelo uso intenso de recursos (tempo, materiais e dinheiro). Qualitativamente tenta-se identificar a melhor correlação entre a condição reacional e sua eficiência em uma larga coleção de dados, que pode ser uma relação muito complexa com várias propriedades físicas e químicas do material. Tais avaliações, assim como processos de escopo, focam principalmente no sucesso da reação e descreve brevemente as limitações levando a dados desperdiçados durante o processo de otimização e construção de escopo reacional que seriam relevantes para ferramentas estatísticas com a finalidade de orientar, prever e explicar experimentos.²

A quimioinformática, uma área de aplicação da informática para resolver problemas em química via cálculo das propriedades químicas e físicas que regem uma estrutura, oferece uma alternativa ao empirismo como predição de atividade e investigações mecanísticas de reações orgânicas. O desenvolvimento de métodos preditivos é um objetivo de longa-data em química computacional com a intenção de reduzir o número de experimentos. Uma técnica conhecida que trabalha dentro desse foco agora no campo da quimiometria trata-se de Design de Experimentos (DoE). Os preceitos do DoE envolvem experimentos distribuídos uniformemente até os limites de sensibilidade de um sistema usando variáveis contínuas (por exemplo, temperatura e concentração).³ Quanto as técnicas preditivas, os princípios de Design de Experimentos (DoE) podem ser utilizados permitindo um esforço sintético focado, porém quando se analisa a influencia das propriedades de substituintes em estruturas químicas estas são

ditas discretas exigindo adaptação quanto as propriedades contínuas comumente utilizadas nesse método.⁴

Por décadas, químicos tem usado regressão linear para os estudos do impacto de efeitos eletrônicos e estéricos nos resultados de reações. Estas derivam das relações lineares de energia livre (ou LFERs, do inglês *Linear Free Energy Relationships*)⁵, sendo utilizadas para entendimento de mecanismos e previsões de transformações químicas. Que por vezes pode ser uma tarefa particularmente desafiadora na química preditiva como a previsão de rendimentos de reações químicas, devido a influência não apenas das variáveis da reação em estudo, mas também por todas as reações secundárias possíveis.⁶ Após avanços nesse campo, as LFERs têm feito uso de múltiplos descritores estéricos e eletrônicos para modelar o impacto nos resultados de reação dependentes de variados componentes.

Esse aprendizado de complexos padrões de reatividade química a partir de dados de reações orgânicas tem gerado um crescente destaque a pesquisa relacionada a abordagens guiadas por computador para o design de reações. Contribuindo para esse campo de estudo emergente, tem-se o avanço de métodos estatísticos e de aprendizado de máquina (ou do inglês, *machine learning*).⁷

A literatura ainda faz majoritariamente o emprego de técnicas de Modelagem Molecular usando campos de força, assim como métodos DFT⁸ para entender mecanismos de reações. Esta estratégia se vale do cálculo das energias relativas de intermediários e estados de transição, permitindo predizer resultados de reações, ou predizer catalisadores mais adequados para acelerar essas transformações.⁹ Recentemente, métodos de aprendizado de máquina têm sido designados e aplicados para o planejamento de caminhos sintéticos, recomendando condições reacionais para cada transformação e até mesmo prevendo quais os principais produtos de uma reação ainda não testada¹⁰ Além disso, estas tem sido capazes de predizer diferenças em desempenho entre reagentes em todo o escopo do substrato, bem como condições que são mais seletivas para um produto em particular.¹¹ Essas e outras tarefas em “síntese preditiva” prometem agilizar o desenvolvimento de rotas ou mesmo na descoberta de novas metodologias sintéticas.¹²

1.1 - Relações lineares de energia livre

As Relações Lineares de Energia Livre representam um conjunto de técnicas bem estabelecidas para relacionar reatividade com estrutura química de moléculas, reagentes ou qualquer outro tipo de componente reacional. Historicamente, estas relações são representadas por descritores experimentais e relacionam com resultados de reação (normalmente constantes de velocidade k ou de equilíbrio K), ou seja, uma relação quantitativa. Uma das vantagens desta técnica é a sua utilização sem necessariamente ter conhecimento prévio sobre o mecanismo reacional [Figura 1]. Os parâmetros (propriedades físico-químicas numericamente representadas) que se correlacionam aos resultados de reação podem estar relacionados à influência de uma subunidade (substituente) de uma molécula ou uma estrutura química inteira.

Relações lineares de energia livre

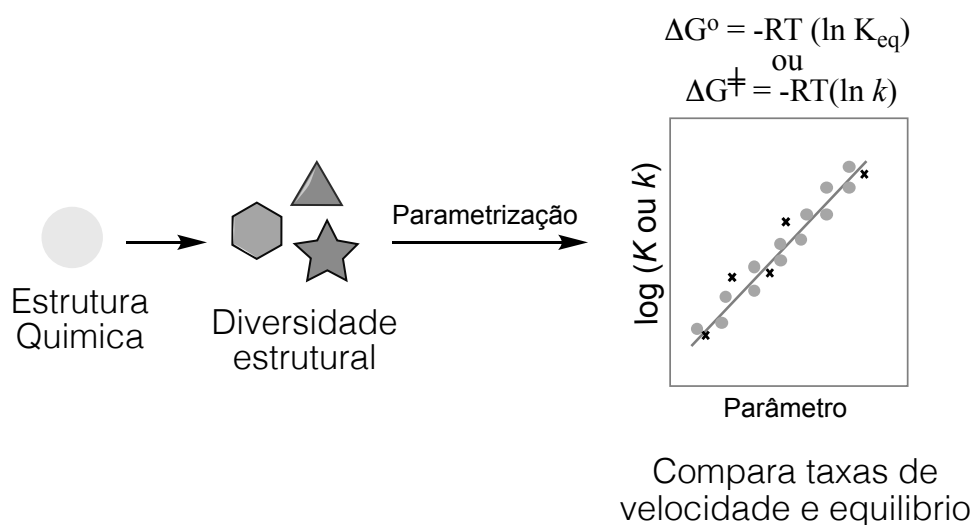


FIGURA 1 - Representação das relações lineares de energia livre.

Essa relação direta envolve o logaritmo de dados termodinâmicos ou cinéticos (K_{eq} e k , respectivamente) por meio da fórmula $\Delta G^\circ = -RT(\ln K_{eq})$ ou $\Delta G^\ddagger = -RT(\ln k)$. Considerado por alguns como a primeira correlação quantitativa para predição de comportamentos de reações, BRONSTED (1924)¹³ e colaboradores relacionaram a constante de ionização de ácidos (K_a 's) a velocidade de reações catalisadas por ácidos via

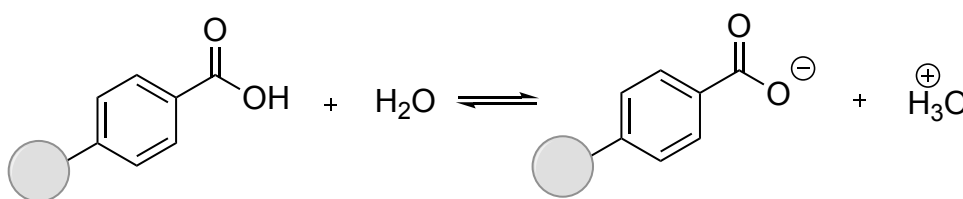
um fator de sensibilidade (α) que pode ser relacionado com os resultados de novas e diferentes reações das utilizadas como treino [Eq. 1].

$$\text{Eq. 1: } \log(k_{\text{cat}}) = \alpha \log(K_a) + C$$

α = fatores de sensibilidade
 K_a = constante de ionização de ácidos

Por volta de 1930, um marco nas relações lineares se deu com os trabalhos de Hammett com a correlação da acidez de derivados de ácidos benzóicos com taxas de velocidade de reações. Estas correlações envolviam a medida de velocidade relativa de reações em que substratos, reagentes ou catalisadores apresentavam variações em anéis aromáticos com mesmo padrão de substituição aos de ácidos benzóicos.^{14,15} HAMMETT (1937)¹⁶ introduziu uma equação que fornece uma descrição quantitativa dessas relações, descrevendo o parâmetro de Hammett, σ_x (onde x refere-se ao substituinte presente na porção aromática), derivado da constante de ionização de ácidos benzóicos substituídos [Figura 2, Eq. 2]. Influências eletrônicas provenientes dos substituintes definiam a estabilidade relativa do íon benzoato substituído: grupos doadores de elétrons desestabilizavam essa carga negativa enquanto grupos retiradores de elétrons geravam estabilização [Figura 2]. Já a constante ρ revela a sensibilidade de uma reação as mudanças de indução e/ou ressonância transmitidas pelos substituintes x em relação a referência x = H.

Parâmetros de Hammett



$$\text{Eq. 2: } \log(K_x / K_H) = \rho \sigma_x, \text{ ou } \log(k_x / k_H) = \rho \sigma_x$$

K_x = constante de equilíbrio
 k_x = constante de velocidade
 ρ = constante de reação
 σ_x = parâmetro de Hammett referente ao substituinte

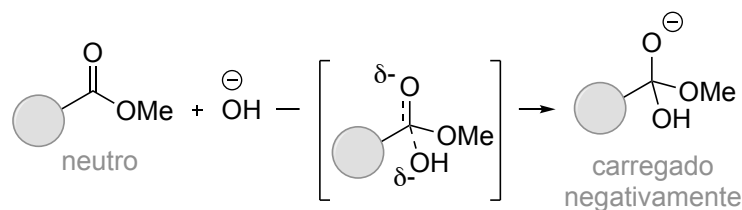
FIGURA 2 – Equação do parâmetro de Hammett.

Essas análises clássicas ficaram conhecidas como análises univariadas, relacionando quantitativamente um único parâmetro (propriedades físico-químicas) à reatividade química. Isso significa que a modificação de substratos e catalisadores tem o impacto isolado em uma única propriedade molecular e o efeito das demais não são predominantes. Porém, a observação de uma quebra da linearidade¹⁷, pontos que não seguem a linearidade do modelo, frequentemente fornecem percepções adicionais para o entendimento do mecanismo, e de maneira simplória a reatividade química dos reagentes pode ser descrita com relação aos efeitos estéricos e eletrônicos. Essa quebra está relacionada com a simplicidade de descritores mais tradicionais utilizados em LFERs que podem limitar a descrição em cenários mais complexos.

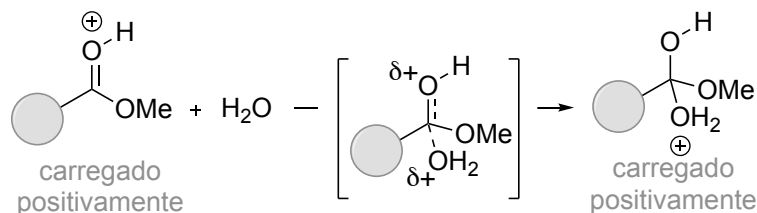
Nessa via TAFT (1952)¹⁸ reportou uma abordagem via duas variáveis derivadas de parâmetros eletrônicos e estéricos das taxas de velocidade de esterificação/hidrólise catalisada por base e ácido. Taft assumiu que hidrólise via catálise básica seria influenciada por ambos os efeitos estéricos e eletrônicos e a catálise ácida seria influenciada apenas por efeitos estéricos [Figura 3]. Essa suposição foi fundada na formação de um intermediário carbono-tetraédrico. No caso da hidrólise por catálise básica a influência seria predominantemente eletrônica devido ao envolvimento de mudança de carga de um substrato neutro para um substrato carregado negativamente. Para a catálise ácida não haveria mudança de carga formal, portanto efeitos eletrônicos seriam suavizados e estéricos seriam dominantes. Com base nesses estudos, ele separou efeito eletrônico (σ^*) do estérico (E_s) [Figura 3, Eq. 3].

Parâmetros de Taft

Catálise básica (dependência estérica e eletrônica)



Catálise ácida (dependência estérica)



$$\text{Eq. 3: } \log(k_s / k_{CH_3}) = \rho^* \sigma^* + \delta E_s$$

k_s = constante de velocidade

ρ^* = fator de sensibilidade para efeitos polares

σ^* = constante dos substituintes polares

δ = fator de sensibilidade para efeitos indutivos

E_s = constante dos substituintes estéricos

FIGURA 3 – Equação do parâmetro de Taft.

Uma década depois da introdução do parâmetro Taft (E_s), CHARTON propôs uma melhoria do parâmetro estérico Taft, que elimina a influência eletrônica correlacionando as taxas de reação da hidrólise ácida medidas experimentalmente com os raios de van der Waals calculados, denominados de parâmetro de Charton (ν).¹⁹ Considerando a natureza multifacetada dos efeitos estéricos, VERLOOP em 1970 apresentou um conjunto mais sofisticado de parâmetros estéricos, os valores de Sterimol, que fornecem várias medidas dimensionais como sub-parâmetros, em vez de um valor único. Estes valores seriam cumulativos e representariam toda a informação espacial de um substituinte. Os parâmetros Sterimol mais representativos incluem a distância ao longo do eixo de ligação L, o raio mínimo perpendicular ao eixo de ligação B1 e o raio máximo B5 [Figura 4].²⁰ Simultaneamente à Verloop, TOLMAN introduziu o ângulo do cone como uma métrica estérica para ligantes de fosfina com base em modelos de preenchimento de espaço.²¹ O ângulo do cone de Tolman (θ) seria o ângulo medido através do átomo de fósforo, projetando um cone cilíndrico a partir do átomo de metal posicionado no vértice em direção aos átomos de

extremidade do substituinte fosfinil posicionado no perímetro. No entanto, o ângulo do cone de Tolman é geralmente incapaz de descrever ligantes modernos assimétricos e mais estruturalmente complexos, como ligantes bidentados e carbenos *N*-heterocíclicos. Em 2003, inspirado pelo ângulo do cone de Tolman, NOLAN e CAVALLO relataram o percentual do volume ocupado ($\%V_{bur}$) como um parâmetro estérico para suprir a necessidade de um parâmetro para representar o volume de carbenos *N*-heterocíclico. O percentual de volume ocupado é definido como o percentual do volume que o ligante ocupa em uma esfera abstrata com o átomo de metal posicionado no centro, com o refinamento desses parâmetros estéricos a aplicação se estende a qualquer estrutura química que tenha um substituinte volumoso a ser representado [Figura 4].²²

Parâmetros de Verloop, Tolman e Nolan+Cavallo

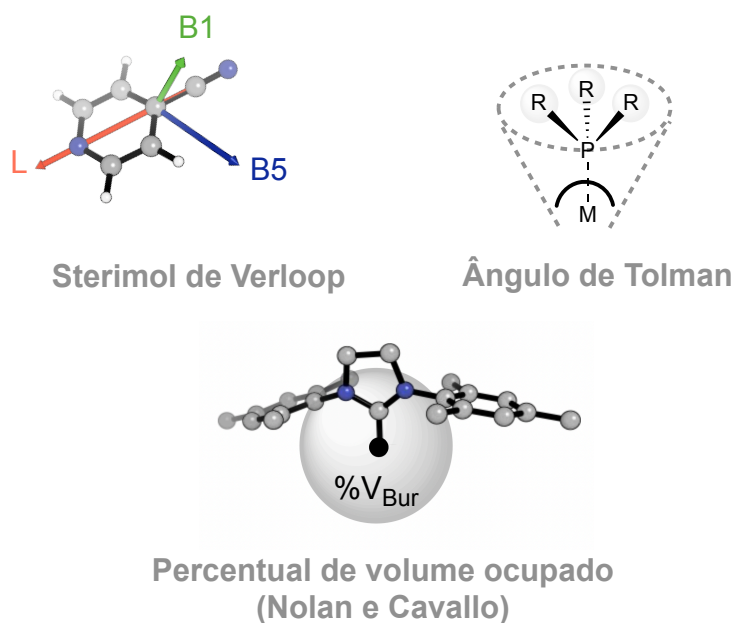


FIGURA 4 - Representação dos descritores moleculares estéricos de Verloop, Tolman e Cavallo.

1.2 - Relação linear multivariada

Embora as relações lineares inicialmente tenham sido usadas para obter informações mecanísticas, se um modelo captura a reatividade química subjacente, ele pode, em princípio, prever a reatividade de reações

desconhecidas. Desde o trabalho seminal de Hammett, as relações lineares de energia livre têm sido amplamente utilizadas pela comunidade de química orgânica para relacionar a estrutura à função com o objetivo de obter informações mecanísticas e prever os resultados das reações.²³ No entanto, a simplicidade dos parâmetros tradicionais empregados nas relações lineares de energia livre pode limitar sua capacidade preditiva, particularmente em sistemas químicos complexos.²⁴

Então a avaliação do uso de multi-parâmetros aperfeiçoou a relação estrutura-atividade interativa.²⁵ A ampla aplicabilidade do parâmetro de Hammett e do método LFER desencadeou o desenvolvimento de vários descritores moleculares fisicamente significativos²⁶ fazendo uso de cálculos computacionais que foram aplicados na análise de regressão linear multivariada (Eletrônicos: natural bond orbital (NBO)²⁷, Hirshfeld²⁸, Chelpg²⁹, HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia), LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia), momento de dipolo, polarizabilidade anisotrópica e isotrópica; Estereoelétrônicos: deslocamento químico de RMN e frequências de IR; Estéricos³⁰: Percentual de volume ocupado (%V_{Bur}), Sterimol, Volume, SASA (área de superfície acessível a solvente) e ângulo de Tolman). Vale destacar que o emprego de regressão linear múltipla utilizando os descritores moleculares mencionados anteriormente hoje se mostra uma abordagem mais simples para modelar resultados de uma reação química dependentes de vários fatores. Quando há evidências de uma quebra na linearidade dos LFERs. Nessa abordagem moderna de físico-química orgânica nenhum dado é desperdiçado, uma vez que as reações com baixo rendimento ou improdutivas fornecem informações valiosas para a modelagem.³¹

O fluxograma geral para construção de modelos de regressão linear univariados ou multivariados [Figura 5] consiste em: **(1)** uma coleção diversificada de resultados experimentais de uma reação alvo de estudo; **(2)** simulação por cálculos DFT das estruturas a fim de obter conformações do sistema molecular desejado; **(3)** seleção de parâmetros relevantes a serem adquiridos como propriedades descritivas de reatividade ou seletividade; **(4)** separar o conjunto de dados experimentais em treino para construção do modelo e teste para validação da habilidade de predição; **(5)** eliminar parâmetros de alta colinearidade que forneceria respostas similares, garantindo a generalidade do modelo; **(6)** identificar se os resultados apresentam correlação com apenas um parâmetro ou se a reatividade é

explicada por mais de um fator, geralmente estérico e eletrônico, via múltiplos parâmetros; (7) validar se a predição é acurada para uma gama de moléculas pelos valores de precisão obtidos pelo modelo para que este não explique somente o conjunto de treino; (8) aplicar os modelos em estudos mecanísticos ou para auxiliar e acelerar a etapa de otimização de metodologia prevendo novos resultados a serem validados experimentalmente a partir da triagem virtual.

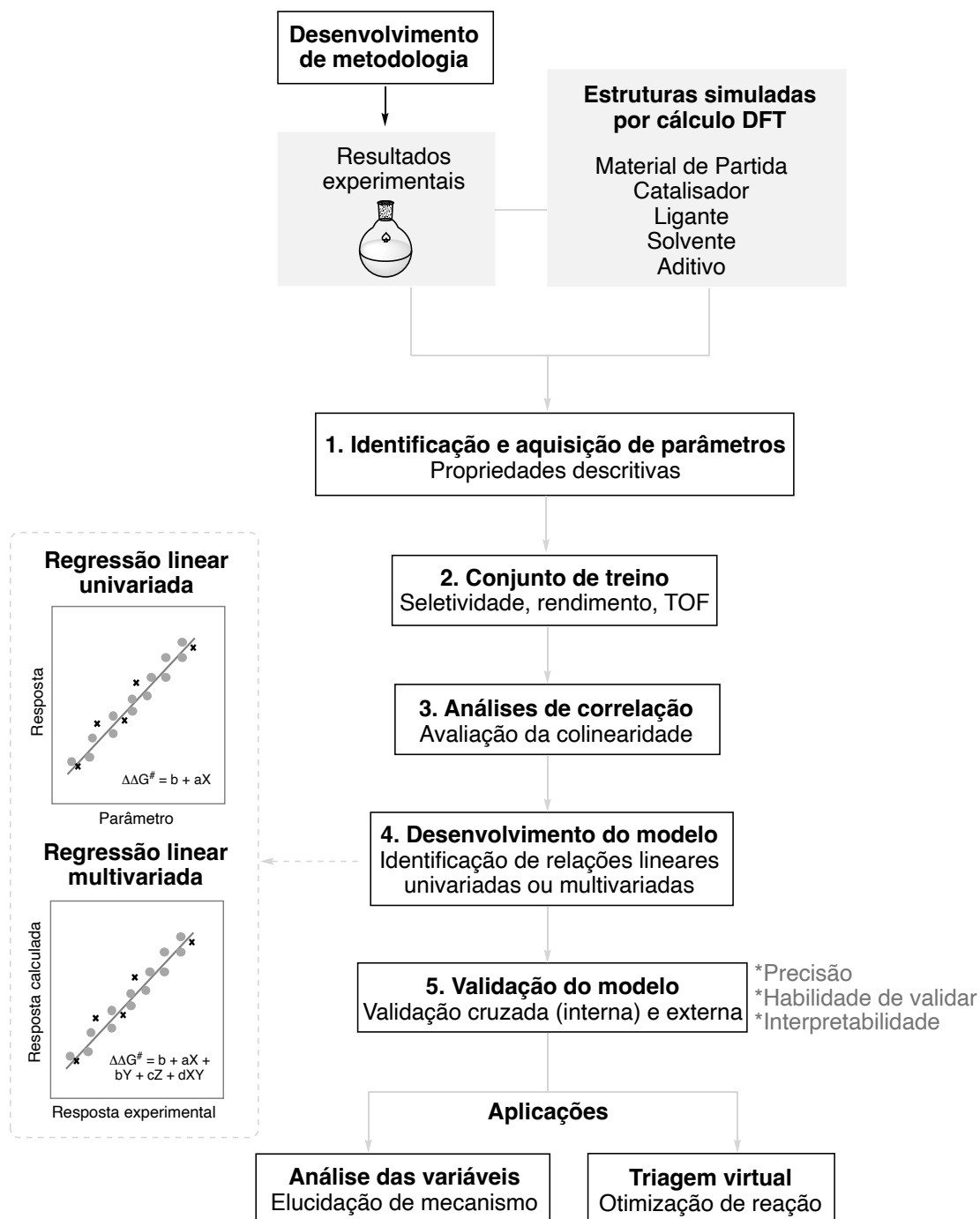


FIGURA 5 - Fluxograma de desenvolvimento dos modelos de regressão linear.

A etapa de validação do modelo conta com a avaliação da confiabilidade e capacidade preditiva de modelos por validações externas e internas. Na validação interna, procedimentos conhecidos como leave-one-out (LOO) e k-fold, pontos são removidos do conjunto de treino que compõe a regressão linear um a um ou em uma quantidade determinada pelo usuário. Esses pontos então serão preditos com base num novo modelo construído com o conjunto restante a partir dos mesmos parâmetros previamente utilizados.³² A precisão das predições garante a generalidade do modelo e confiança estatística. Já na validação externa, a amostra total é dividida em conjunto de teste (20 a 30% da amostra total) e conjunto de treino.³³ Esse conjunto externo tem o resultado predito pelo modelo obtendo um valor de erro de predição, que é calculado pela diferença entre o valor calculado e experimental, permitindo a avaliação do design do conjunto de treino e generalidade do modelo.³⁴

Um exemplo prático do uso de múltiplos parâmetros em um estudo de regressão linear foi relatado por SIGMAN e colaboradores em 2019 numa proposta de otimização de forma holística de uma reação de adição estereosseletiva de nucleófilos variados a iminas [Figura 6]. Particularmente neste trabalho a primeira etapa desta plataforma de predição foi a identificação de uma classe de catalisadores “privilegiados” e amplamente utilizados em catálise assimétrica. Nesta classe de reações, temos os ácidos fosfóricos quirais que induzem a estereosseletividade por interações não covalentes (NCI). A otimização é tradicionalmente empírica no campo da catálise assimétrica, onde pequenas variações na estrutura dos componentes implicam em influências não intuitivas na enantiosseletividade. De maneira surpreendente, o grupo de Sigman desenvolveu um sistema orientado por ciência de dados para geração de modelos estatísticos capazes de prever reações fora da amostragem (conjunto de treino). A partir destes modelos foi possível a transferência das informações aprendidas pelo modelo referentes aos aspectos estruturais dos catalisadores e substratos responsáveis pela seletividade de uma reação para outra. Isto claramente foi possível porque as adições nucleofílicas estudadas estão conectadas por um mecanismo comum. A parametrização de 350 reações permitiu coletar características relacionadas a todas as variáveis de

reações, imina, nucleófilo, catalisador, aditivos, concentração e temperatura. Além disso, parâmetros que capturam o efeito benéfico de solventes aromáticos e substituintes mais volumosos no catalisador também foram incluídos.

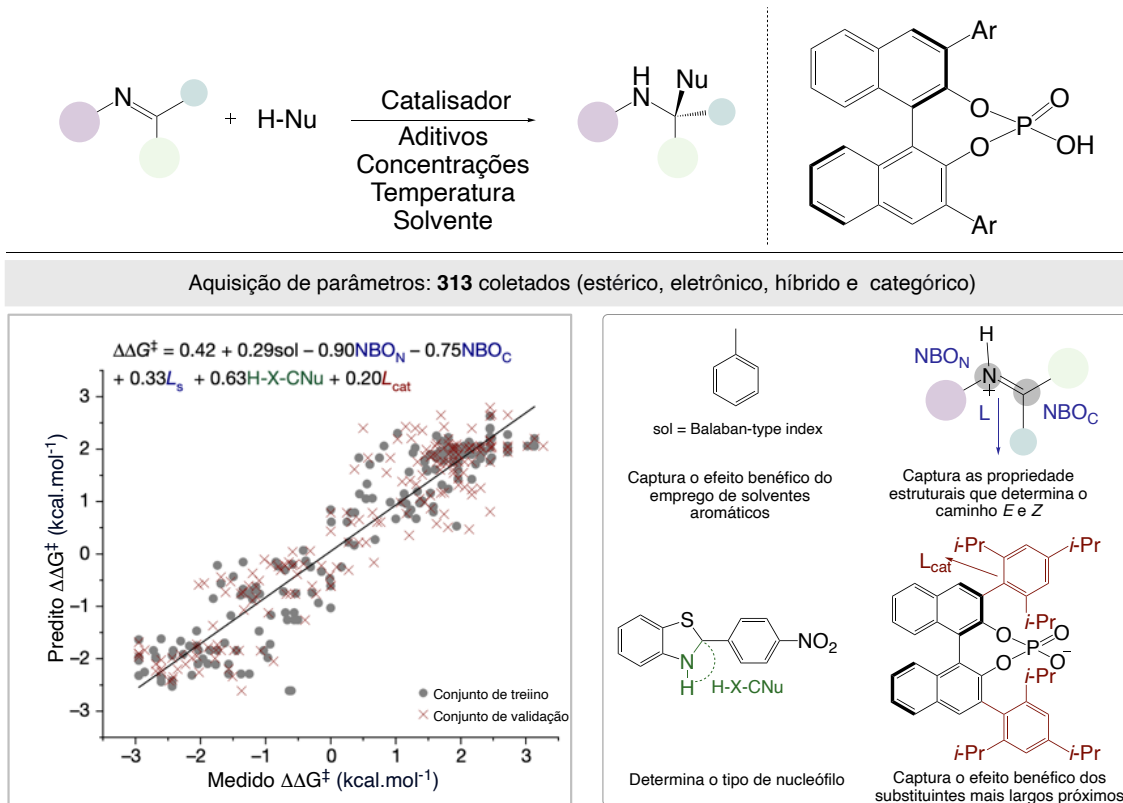


FIGURA 6 - Estudo das interações não-covalentes envolvidas em reações catalisadas por ácidos fosfóricos quirais na indução da seletividade

Essa técnica contendo um conjunto de dados classificados/categorizados/rotulados usada para treinar uma função pode ser referenciada como um aprendizado supervisionado³⁵, já no campo de algoritmos básicos de machine learning. Podendo ser também semi-supervisionado³⁶, envolvendo um conjunto de dados que inclui exemplos categorizados e não categorizados. Onde o objetivo é treinar uma função que possa prever os resultados das amostras não rotuladas/conhecidas.³⁷

1.3 - Aprendizado de Máquina

Os avanços nos métodos de coleta de dados e na tecnologia de armazenamento e processamento estão proporcionando um desafio e

oportunidades únicas para técnicas automatizadas de exploração de dados. Recentemente, o uso de maior conjunto de dados³⁸ é acompanhado pela aplicação de algoritmos não-supervisionados³⁹ em *machine learning* usados para modelagem descritiva e preditiva. Denominados não-supervisionados pois a amostragem não precisa ser conhecida/rotulada e o objetivo é descobrir padrões ou relações entre os dados. Estes dados são comumente provenientes de processos de automação compilados a partir da experimentação de alto rendimento (HTE)⁴⁰, de conjuntos de dados disponíveis na literatura⁴¹ ou ao se trabalhar com um grande número de parâmetros calculados. Um grande e diversificado catálogo de compostos produz hipóteses autônomas que podem levar a resultados não considerados antes por decisões intuitivas, permitindo melhor aprendizado da reatividade química e transformando-se em um método emergente para facilitar rápidos avanços nas seguintes áreas: a) planejamento sintético assistido por computador; b) previsão de resultados de reações orgânicas; c) desenvolvimento de química medicinal; e) design de catalisadores e otimização de condições reacionais.⁵ Esse método de treinamento iterativo, significa que esse modelo realmente “aprende com a experiência”, uma noção comumente associada ao aprendizado de máquina.

Essas análises exploratórias resumem as características principais dessa gama de compostos em um “mapa” (espaço químico) por redução de dimensionalidade, nos permitindo a visualização em duas ou três dimensões do agrupamento de “ilhas”/aglomerados (do inglês, *clusters*). Tal redução de dimensionalidade é um processo de reduzir o número de variáveis aleatórias referente à um conjunto de dados, mantendo o máximo de informações relevantes possível. O objetivo de transformar dados de alta dimensão em dados de dimensões menores, torna-os mais fáceis de analisar, visualizar e entender. Em seguida, o processo de clusterização visa agrupar os dados em clusters de forma que aqueles do mesmo grupo tenham maior semelhança entre si, enquanto pontos de grupos diferentes tenham pouca ou nenhuma semelhança.⁴² Podendo ser considerada uma tarefa não-supervisionada, já que o objetivo é descrever a estrutura escondida por trás do objeto em questão. Cada objeto é descrito por um conjunto de informações/propriedades. E a etapa chave em dividir objetos em clusters é definir a similaridade ou distância entre os diferentes objetos, que é realizada de variadas formas por diferentes algoritmos de clusterização, dentre eles: hierárquico⁴³, baseado em um objeto central (centróide)⁴⁴, baseado em

distribuição⁴⁵ e baseado em densidade⁴⁶. Em geral, o espaço métrico utilizado é a distância Euclidiana que parte da distância entre dois pontos aplicando o teorema de Pitágoras.⁴⁷ Duas das técnicas principais são PCA (Principal Component Analysis)³ e UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection)⁴⁸.

- PCA

Definido como uma transformação linear ortogonal que transforma os dados em um novo sistema de coordenadas, de modo que a maior variância por alguma projeção escalar dos dados venha a residir na primeira coordenada (chamada de primeiro componente principal), a segunda maior variância na segunda coordenada, e assim por diante.⁴⁹ Uma vez que se deseja trabalhar com inúmeros descritores não limitando a escolher um ou outro, pode-se examinar os dados de forma a combiná-los. A fim de exemplificar [Figura 7], pode-se dizer ao observar a distribuição de dados que a quantidade máxima de variância não está no eixo x, nem no eixo y, mas em uma linha diagonal (seta vermelha). A segunda maior variação seria uma linha de 90 graus que corta a primeira (seta verde). Para representar essas 2 linhas, o PCA combina as duas variáveis, por exemplo V1 e V2, para criar duas novas variáveis. Essas duas novas variáveis são chamadas de primeiro componente principal (PC1) e segundo componente principal (PC2). Executar um PCA dará N número de componentes principais, onde N é igual à dimensionalidade de dados originais. Nessa lista de componentes principais, geralmente escolhe-se o menor número de componentes principais que explicaria a maior quantidade de dados originais (variância).

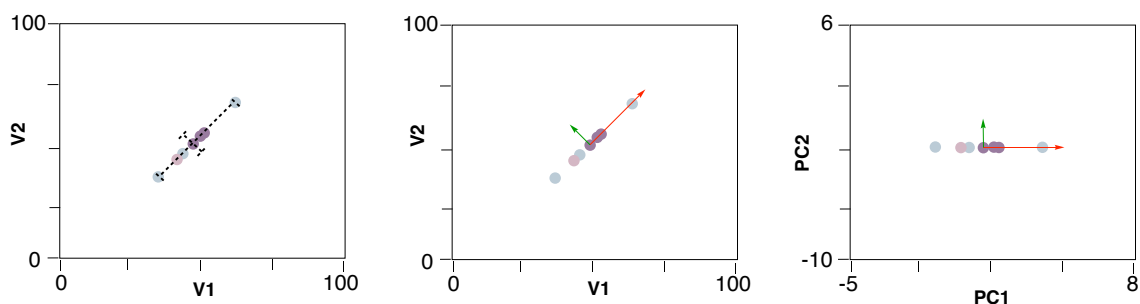


FIGURA 7 - Representação do modo de execução da técnica PCA.

O algoritmo comumente utilizado em PCA é o k-means⁵⁰, baseado em um objeto central/centro de gravidade (centróide). No agrupamento k-means separamos os dados em N dimensões e uma quantidade de clusters, K .⁵¹ O método faz parte da classe de algoritmos de agrupamento centróide que leva em consideração a média de um conjunto de pontos de dados e a distância Euclidiana entre eles. Os clusters são formados a partir de um conjunto de dados em que o centro de gravidade/objeto central (centroide) é a média aritmética de todos os objetos pertencentes a esse cluster. O algoritmo faz a busca pelo centróide e os objetos próximos dele até que os objetos não mudem suas posições, ou seja tornam-se constantes, alcançando os critérios de convergência. Para iniciar essa busca o número desejado de clusters já deve ser escolhido. Tal escolha pode ser feita com o método Elbow⁵², que identifica quando o conjunto de clusters explica a maior parte da variação dos dados.

- UMAP

É uma ferramenta de redução de dimensionalidade não-linear empregada para agrupar compostos com uma distribuição similar de propriedades e para segregar classes distintas umas das outras.⁵³ Embora não exista uma definição universal de agrupamento, é uma ferramenta estatística usada para organizar grandes quantidades de dados multivariados em grupos naturais. A etapa de separação por similaridade topológica consta com o desafio de trabalhar com dados reais que não estão organizados uniformemente, e sim espalhados no espaço [Figura 8]. Logo a análise desses dados parte da que as amostras de dados são extraídas de algum espaço topológico subjacente (geometria). Considerando esse espaço métrico (ou seja, em que as distâncias entre os pontos podem ser medidas), uma maneira de aproximar um ponto do outro é criando esferas de raios fixos em cada ponto. O primeiro desafio é escolher o raio certo para as esferas que não resulte em muitos componentes conectados. Para isso não ocorrer pode-se colocar um tipo de peso nas bordas em termos matemáticos que as suavizem à medida que se toma distância do centro da esfera. Então estende-se esse raio até o k -ésimo vizinho mais próximo, onde k é o tamanho da amostragem que estamos usando para aproximar até o local de onde parte a distância. A conectividade é definida onde os raios criados em cada ponto individual se sobrepõem criando uma região de topologia similar.

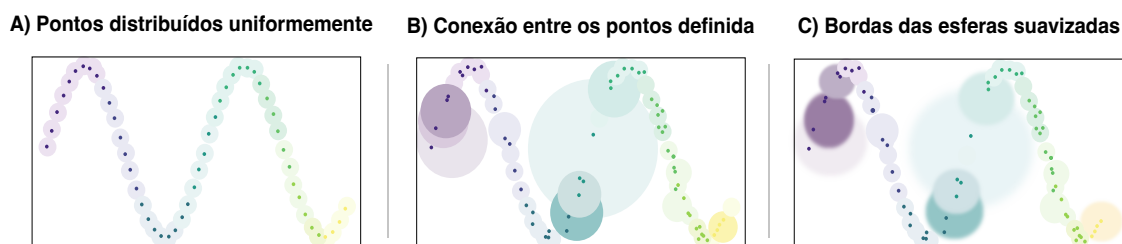


FIGURA 8 - Representação do modo de execução da técnica UMAP.

Um algoritmo aplicável nessa técnica é o HDBSCAN⁵⁴ (Hierarchical Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise), que é uma extensão do DBSCAN⁵⁵, aglomeração de clusters por densidade, convertendo este em um algoritmo de clusterização hierárquico. Algoritmos de clusterização baseados em densidade não requerem número de clusters como um parâmetro de entrada, ao invés disso consideram áreas de alta densidade de objetos como clusters. Os clusters são separados por regiões de baixa densidade de objetos, muito comumente ocorre falta de conexão de pontos entre regiões sendo então classificados como ruídos. Tais ruídos podem de forma indesejada gerar uma cadeia e conectar dois diferentes clusters. Tentasse então selecionar a distância R partindo do ponto X , e o número de pontos localizados nessa distância, denominado frequência é, portanto, uma medida de densidade.

A junção do método baseado em densidade a um método hierárquico como HDBSCAN traz o conceito de decomposição dos dados em subgrupos menores, sendo necessário um input para terminação, indicando até onde dividir ou fundir os clusters. A ordem dos acontecimentos inicia em **(1)** o espaço é dividido em densidade/esparsidade; **(2)** a mínima distância R é escolhida para definir alta densidade ou baixa densidade; **(3)** constrói-se uma hierarquia de clusters conectados; **(4)** estes são condensados escolhendo um mínimo tamanho do cluster e, por fim, **(5)** usa-se pesos nas bordas para suavizar onde começa um novo cluster.

O fluxograma geral para construção desses mapas de moléculas estruturalmente diversas consiste de **(1)** construir uma biblioteca virtual de um alvo comercialmente disponível ou sinteticamente acessível através de uma busca feita em plataformas como Reaxys ou Scifinder [Figure 9]. Comumente a informação das estruturas são estocadas na forma de texto como SMILES (Simplified Molecular-Input In-Line System), conjunto de

átomos na forma de cadeia; **(2)** parametrização de compostos (codificação da estrutura química para estruturas numéricas associadas a uma propriedade físico-química/descritor) via cálculos DFT ou por minimização de energia utilizando MMFF (descritores derivados de QSAR⁵⁶); **(3)** mapear as propriedades pela geração de clusters (“ilhas”) dessa coleção e **(4)** seleção de alvos via subconjuntos representativos nesse espaço químico. Posteriormente, o conjunto usado para treino pode ser classificado e quantitativamente predito usando técnicas como análise univariada de classificação ou modelo de regressão linear.

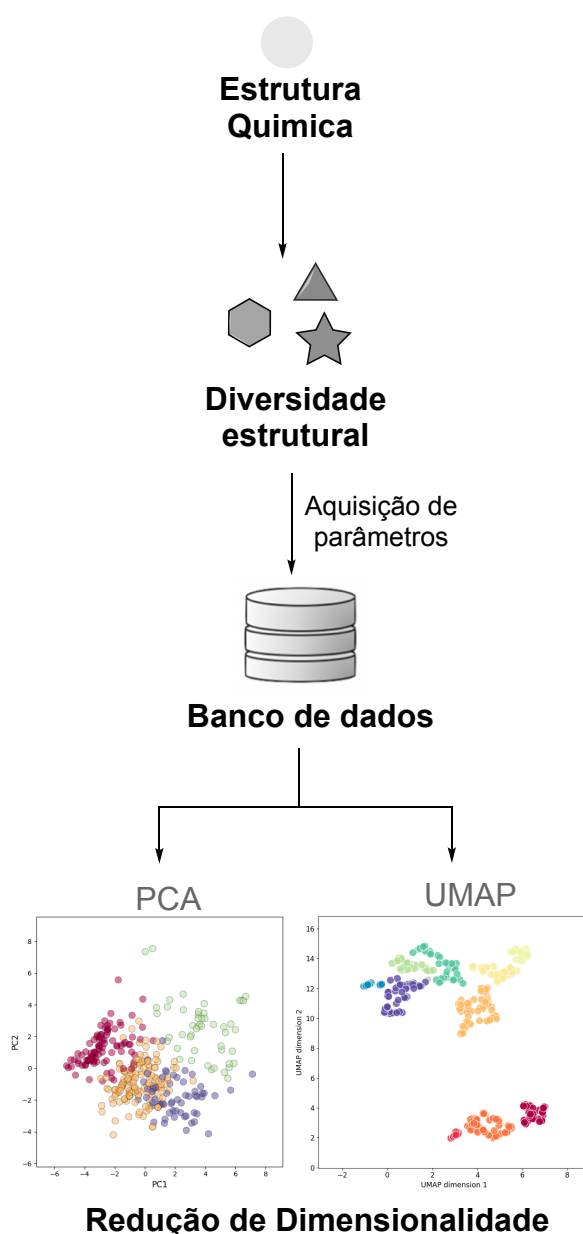


FIGURA 9 - Fluxograma para execução de redução de dimensionalidade.

- Árvores de decisão (método de classificação)

Um algoritmo de árvore de decisão é um dos algoritmos de aprendizado de máquina. É uma ferramenta recentemente aplicada na síntese orgânica, mas amplamente usada de forma multidisciplinar, em áreas médicas, drug-discovery, ambiental e geográfica.⁵⁷ Árvore de decisão é um método de aprendizagem supervisionado usado para classificação e regressão. O objetivo é criar um modelo que preveja o valor de uma variável alvo, aprendendo regras de decisão simples a partir dos dados.⁵⁸ O resultado previsto é a classe à qual os dados pertencem. Para cada atributo no conjunto de dados, o algoritmo da árvore de decisão forma um nó. O atributo mais importante é colocado no nó raiz. O aprendizado denomina uma categoria como nó e recebe uma lista de dados (qualitativos ou quantitativos) como entrada. O nó raiz recebe todo o conjunto de treinamento e o nó folha é o local onde não há mais perguntas a serem feitas. Uma pergunta do tipo verdadeira ou falsa é feita sobre um dos objetos e a resposta à pergunta é uma divisão (partição) dos dados em dois subconjuntos. O objetivo é separar as categorias à medida que se avança. Produzindo uma distribuição mais pura possível das categorias em cada nó. O estado perfeito seria a entrada de um nó conter apenas um único tipo de rótulo, sem que haja incerteza sobre o tipo classificado, sendo possível validar este modelo através de testes estatísticos. Isso permite levar em conta a confiabilidade do modelo.⁵⁹ O método pode apresentar desvantagens quando se constrói uma árvore excessivamente complexa que não generaliza bem os dados, o chamado sobreajuste (do inglês, *overfitting*). Para solucionar essa questão a redução de dados, definir um número mínimo de amostras necessários em um nó folha ou definir a profundidade máxima da árvore podem evitar este problema.⁵⁷

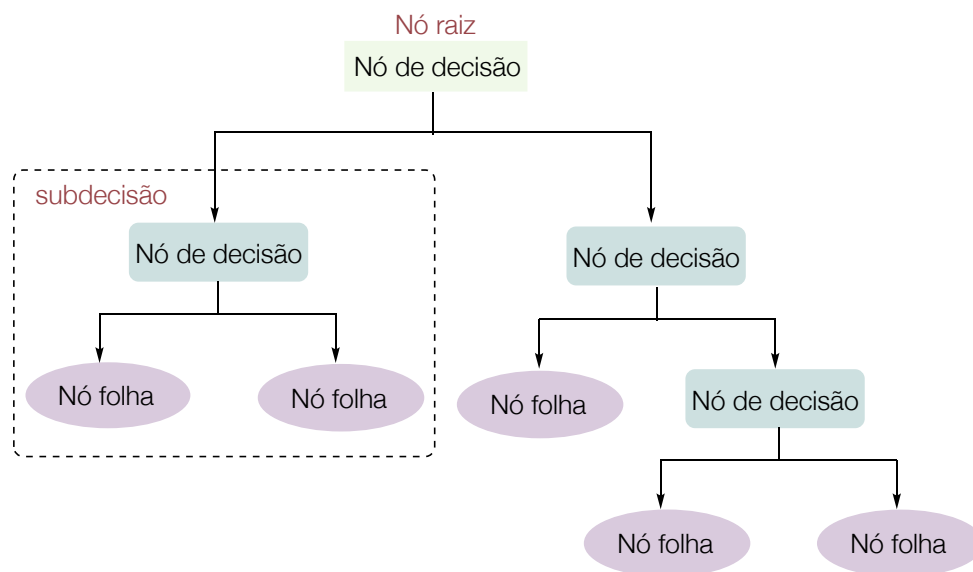


FIGURA 10 - Fluxograma para execução da técnica de árvore de decisão.

1.4 - Construção de biblioteca virtual

Tendo a popularização na aplicação de técnicas de parametrização em catálise, diversos grupos de pesquisas têm reportado grandes bibliotecas de ligantes e/ou catalisadores, visando a disponibilização de suas propriedades físico-químicas, buscando acelerar o design e otimização de processos catalíticos. Um exemplo seminal na literatura foi reportado por SIGMAN e colaboradores (2021) em que trazem uma plataforma de descoberta de ligantes organofosforados (III) monodentados (biblioteca virtual) via suas propriedades físico-químicas relevantes para a catálise [Figura 11].⁶⁰ Essa classe de ligantes possui grande destaque na literatura devido ao seu amplo emprego em catálise homogênea. Para cada ligante livre ou coordenado em um complexo metálico, descritores físico-químicos estéricos e eletrônicos derivados de conjuntos representativos de confôrmeros (Boltzmann average, min-max, menor energia e confôrmero com menor V_{Bur}) foram calculados em nível semi-empírico. Estas geometrias geradas foram submetidas a cálculos subsequentes em nível de teoria DFT dos confôrmeros selecionados para melhorar a qualidade das propriedades.^{61,62,63} Essa análise é particularmente relevante para propriedades estéricas que variam significativamente com a conformação. Os descritores moleculares permitiram o mapeamento do espaço de propriedades da fosfina e forneceram uma ferramenta para entender

tendências sistemáticas em reatividade e estabilidade dos complexos metálicos via relações lineares de energia livre. O espaço químico com 1558 ligantes organofosforados (III) monodentados (denominado Kraken), inclui por volta de 400 ligantes disponíveis comercialmente. A racionalização entre estrutura-propriedade dos substituintes pôde prever o desempenho de todo o banco de dados de ligantes pela técnica de redução de dimensionalidade não-linear de aproximação e projeção, UMAP, que separou a biblioteca em ilhas topologicamente similares de ligantes contendo várias ligações de elementos como B, C, N, O, F, Si e S próximo ao fósforo em combinações arbitrárias. Também forneceu várias classes distintas de ligantes culminando em uma importante análise das propriedades codificadas nas dimensões e classificação por proximidade de regiões “mais seletivas”.

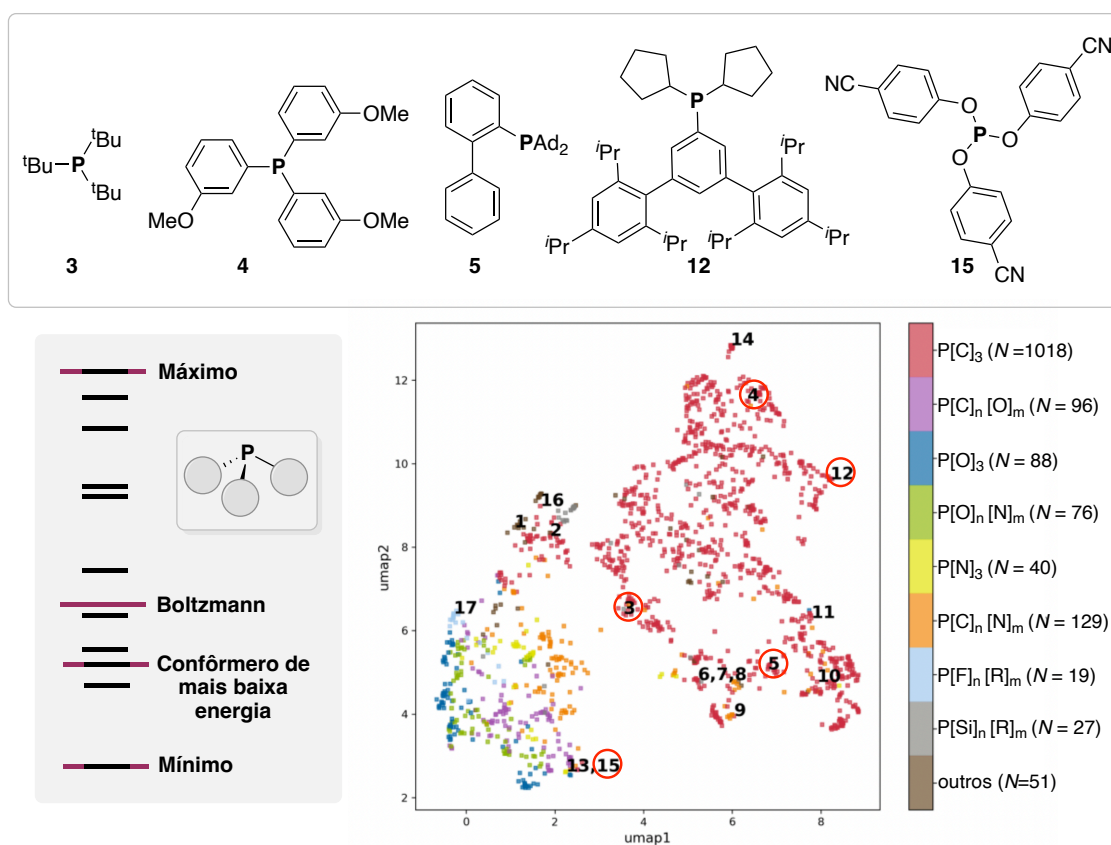


FIGURA 11 - Biblioteca virtual de monofosfinas (Kraken).

Uma aplicação subsequente da biblioteca criada anteriormente por SIGMAN (2021) foi a otimização da síntese estereoconvergente e divergente de alcenos tetrassubstituídos por Suzuki-Miyaura catalisados por níquel [Figura 12]. No espaço químico projetado por UMAP selecionou-se 47 ligantes comerciais da biblioteca Kraken.⁶⁴ A seleção de ligantes de

maneira uniformemente espalhada pelo espaço químico das fosfinas forneceu informações sobre suas relações mostrando-se ideal para realizar um screening inicial em processos de descoberta de reações. Uma região clara de maior seletividade para o diastereoisômero (*E*) foi observada na área esquerda tendendo a amarelo do espaço do ligante, enquanto a maior seletividade (*Z*) foi observada nas áreas central e direita da parcela (azul e roxo). Essa cobertura diversificada do espaço químico forneceu uma plataforma para analisar correlações entre descritores e resultados de reação (como rendimento e seletividade) por meio de métodos classificatórios.

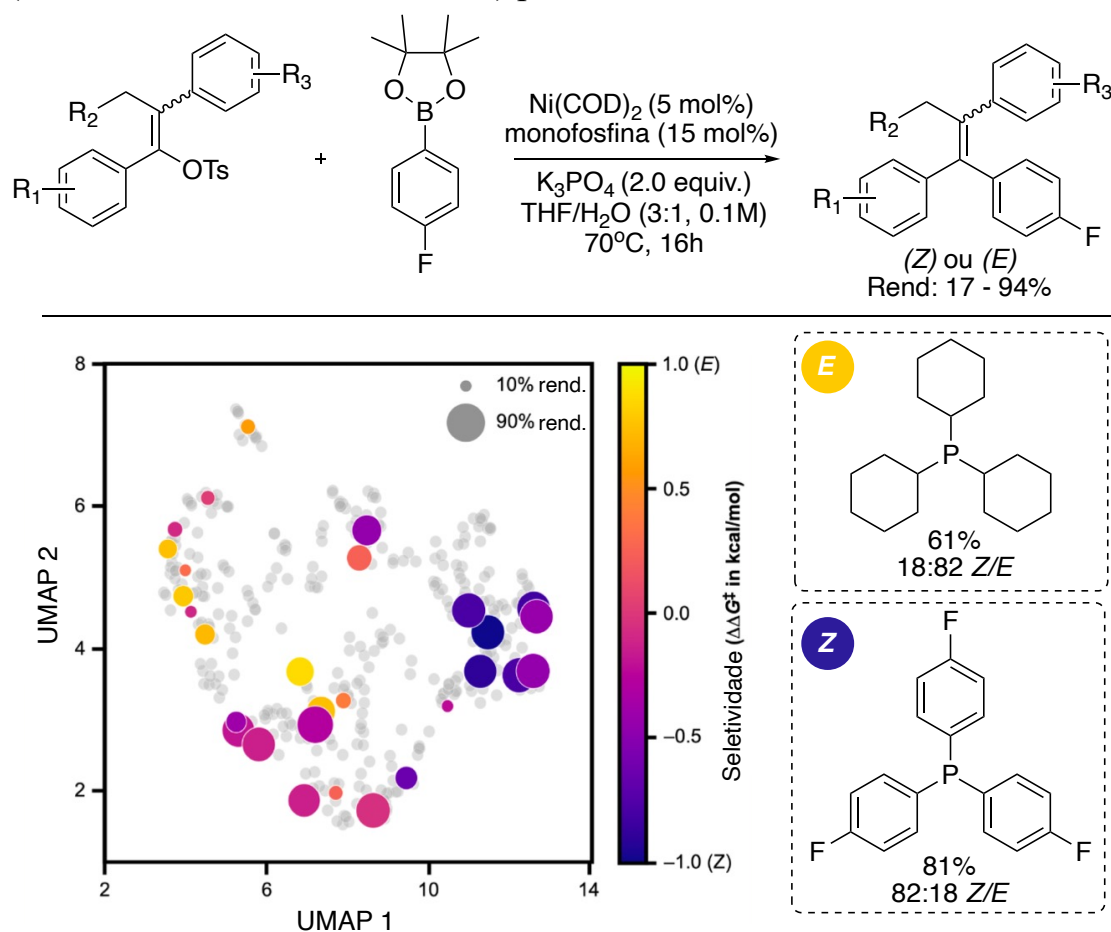


FIGURA 12 - Aplicação da biblioteca kraken em síntese de alcenos tetrassubstituídos

Além de bibliotecas de ligantes/catalisadores, outros autores têm reportado o uso de catálogos virtuais de substratos, direcionando para uma estratégia de diversificação de escopo dentro do espaço químico disponível na literatura de substâncias comerciais ou sinteticamente acessíveis. Neste sentido, DOYLE e colaboradores em 2022 tiveram como objetivo o acoplamento cruzado fotocatalisado por Níquel entre brometos de

arila e acetais como fontes de radicais alquílicos [Figura 13].⁶⁵ Um emprego diferenciado da ciência de dados foi a sua aplicação para a escolha de um conjunto diversificado de brometos de arila comerciais. Inicialmente, foi realizado um levantamento bibliográfico de rendimento e frequência utilizada de cada brometo de arila empregado nas metodologias de Ni/fotorredox. Com a caracterização molecular em mãos, eles projetaram o espaço químico por UMAP para reduzir as propriedades físico-químicas calculadas por DFT a duas dimensões. Foi observado uma tendência de que o espaço químico na região esquerda foi menos explorado, sendo comumente substratos com substituição *orto*, revelando que o impedimento estérico representa uma limitação na metodologia geral. Outra tendência que é aparente no levantamento de todo o espaço é que brometos de arila com grupos doadores de elétrons fornecem rendimentos mais baixos do que brometos de arila com substituintes retiradores de elétrons na mesma posição. Dos 15 clusters quimicamente diversos, selecionaram a molécula mais central por cluster para avaliação experimental. O escopo orientado pela ciência de dados apresentou uma variedade diversificada de grupos funcionais, incluindo funcionalidade éster, nitrila, cloreto, éter, trifluorometóxi, sulfonil, morfolina, imidazol e furano. Substituintes no brometo de arila estão presentes em todas as posições do anel de arila por meio de padrões de mono-, di- e trissubstituição. A frequência de multisubstituição no escopo gerado pela ciência de dados contrasta com o escopo da literatura, que é dominado por brometos de arila monossustituídos. O escopo da ciência de dados também captura uma variedade de recursos estéricos entre substituintes *orto* (F, Cl, CH₃ e CN).

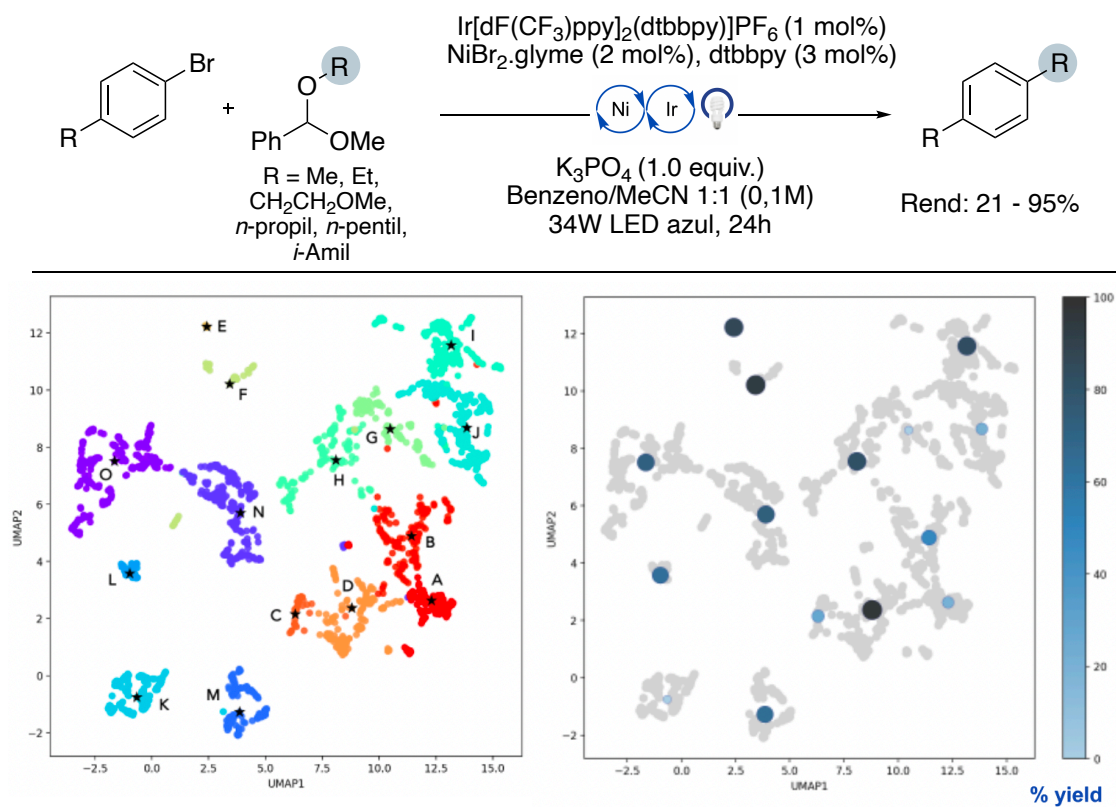


FIGURA 13 - Construção de biblioteca virtual de brometos de arila.

2 CAPÍTULO 1: Metodologia para formação de ligação C-C e C-N por catálise metálica e guiada por ciência de dados

A busca por métodos eficientes para a síntese de compostos heterocíclicos tem uma longa tradição na comunidade científica. mais especificamente 2-pirazolinas.⁶⁶ também conhecidas como (4,5-diidro-1H-pirazol), são compostos heterociclos de 5 membros contendo dois nitrogênios adjacentes em sua estrutura. Além disso, estas estruturas podem existir na forma de três estruturas tautoméricas: 1-pirazolina, 2-pirazolina e 3-pirazolina. Entre os tipos existentes de derivados de pirazolina, a 2-pirazolina tem sido identificada como um dos mais promissores esqueletos devido a sua estabilidade^{67a} frente aos demais [Figura 14].^{67b}

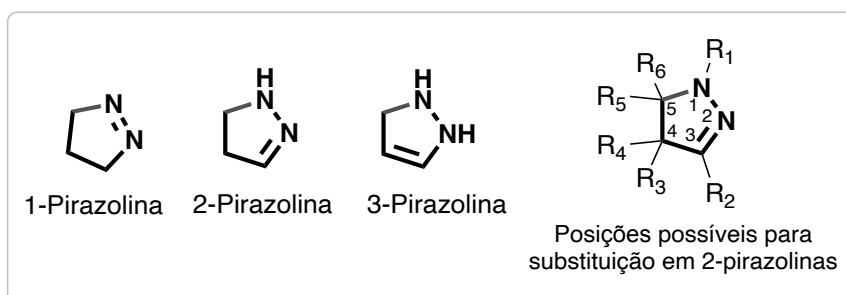


FIGURA 14 - Estruturas tautoméricas de pirazolinas.

Embora o mecanismo biológico específico dos derivados de pirazol não seja completamente conhecido, sua eficácia tornou-o um alvo atraente para descoberta de novos fármacos. Mais especificamente, derivados 1,3,5-substituídos têm alcançado destaque devido a diversidade estrutural ao inserir uma variedade de grupos funcionais. Esses compostos heterocíclicos ocorrem amplamente na natureza na forma de alcalóides.⁶⁸ Em geral, suas aplicações biológicas encontram-se em medicamentos comercializados⁶⁹ ou como candidatos em desenvolvimento clínicos, dentre as quais pode-se citar antifúngica, antiviral, antiparasitária, anti-inflamatória, antidepressivo, anestésica, diabetes, frente a doença de Alzheimer⁷⁰, antioxidante^{71,72}, anticancerígeno⁷³, e anti-malária^{74,75}. Tem se destacado como um farmacóforo proeminente para atividade antibactericida já que lipofilicidade e presença de tautomerismo são fatores majoritários que governam a orientação de atividade antibactericida,⁷⁶ além de ampla aplicação na química de materiais [Figura 15].⁷⁷

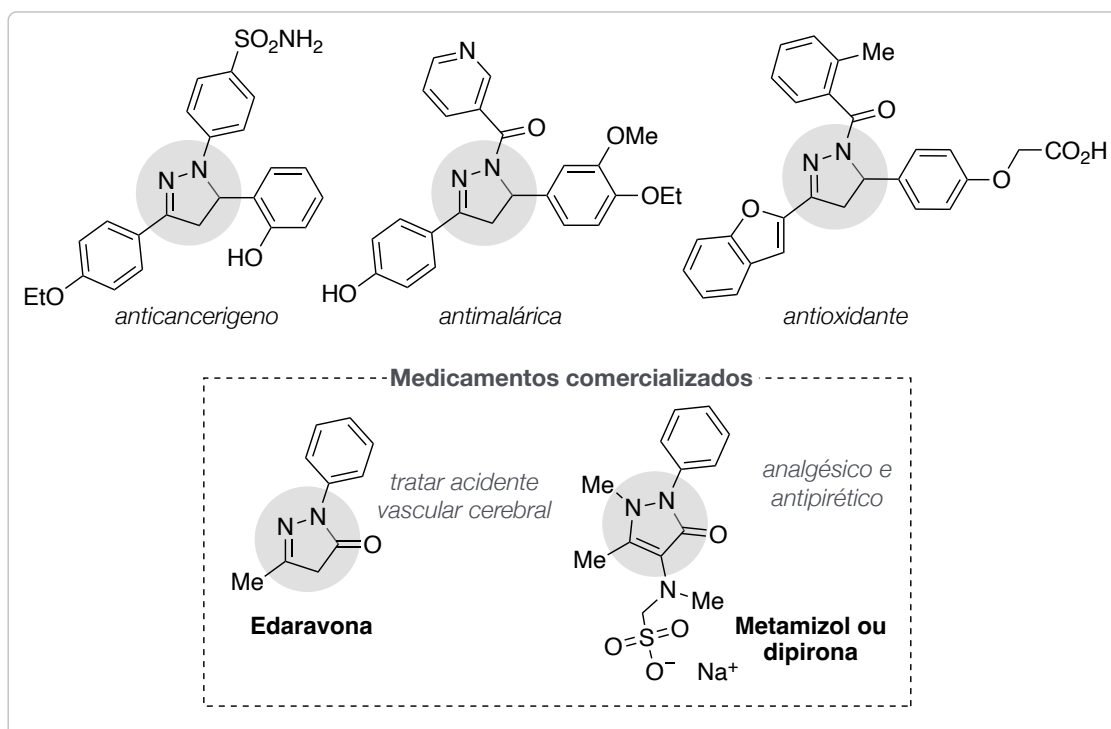


FIGURA 15 - Estruturas de pirazolininas biologicamente ativas.

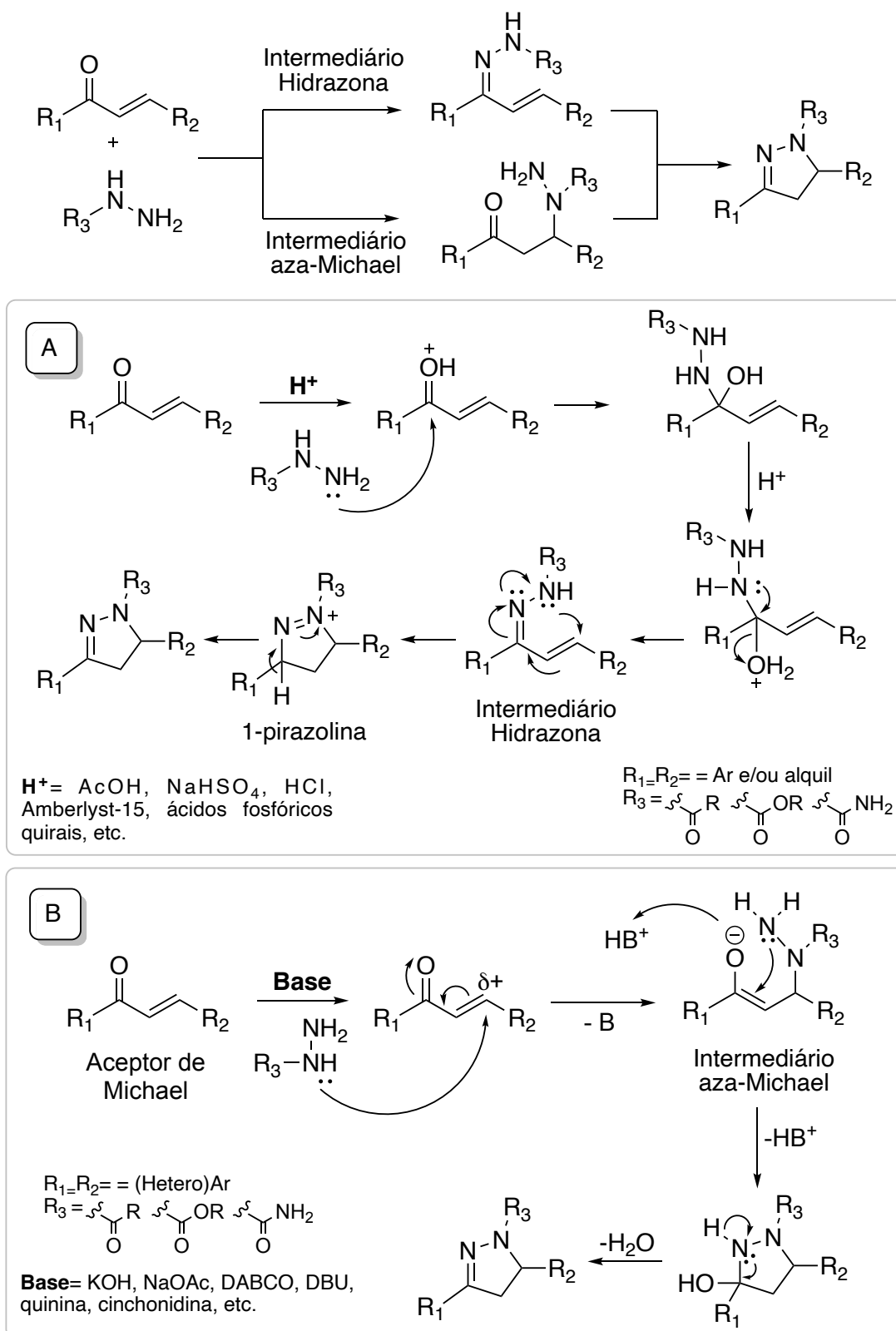
Movidos por esses alvos, a descoberta de medicamentos depende de um conjunto de reações capazes de unir moléculas funcionalizadas.

2.1 - Rotas sintéticas para obtenção de derivados de 2-pirazolininas

2.1.1 - Condensação entre hidrazinas e aldeídos/cetonas α,β -insaturados

Uma forma clássica de obtenção de derivados de pirazolininas foi descrita por FISCHER e KNOVENAGEL em uma condensação de acroleína (α,β -enona) e fenilidrazina (hidrazina), levando a intermediários hidrazona [Esquema 1A] via controle cinético com adição direta do nucleófilo mais duro (amina primária) à carbonila ou tipo aza-Michael [Esquema 1B] via controle termodinâmico com adição do nucleófilo mais mole (amina secundária) a dupla conjugada que podem ser em sequência ciclizados para 2-pirazolininas.⁷⁸ Este é o método mais comum para preparação de 2-pirazolininas. Indução de enantiosseletividade por catalisadores quirais como organocatalisadores (derivados de ácidos fosfóricos⁷⁹, prolina⁸⁰ e quinina⁸¹) ou pelo uso de ligantes quirais⁸² em organometálicos foram bem relatados

nessa metodologia. Entretanto este método é caracterizado por condições drásticas e limitada aplicabilidade a certos grupos funcionais.



ESQUEMA 1 - Reação de condensação entre hidrazinas e carbonilas α,β -insaturados via (A) adição direta à carbonila e (B) adição conjugada à olefina.

2.1.2 - Cicloadição 1,3-dipolar

Uma rota alternativa envolve cicloadição 1,3-dipolar ou [3+2], em que um 1,3-dipolo reage com um dipolarófilo para formar um ciclo de 5 membros. Imina nitrílica⁸³, óxido de nitrila⁸⁴ ou ilida nitrílica⁸⁵ e diazo-compostos (diazo-acetato, -fosfonato, -alcano) podem atuar como 1,3-dipolo com porções nucleofílicas reagindo com α,β -enonas ou elétron deficientes alenos, alcenos e alcinos como dipolarófilo [Figura 16]. Tendo um formato comum a-b-c com 4 elétrons compartilhados entre os orbitais p_z dos 3 átomos, dipolos podem ser subdivididos em diferentes categorias baseados em hibridização do átomo central 'b', a ânion alílico (hibridização sp^2 , com uma estrutura angular) e ânion propargílico ou alenil (hibridização sp , com uma estrutura linear).

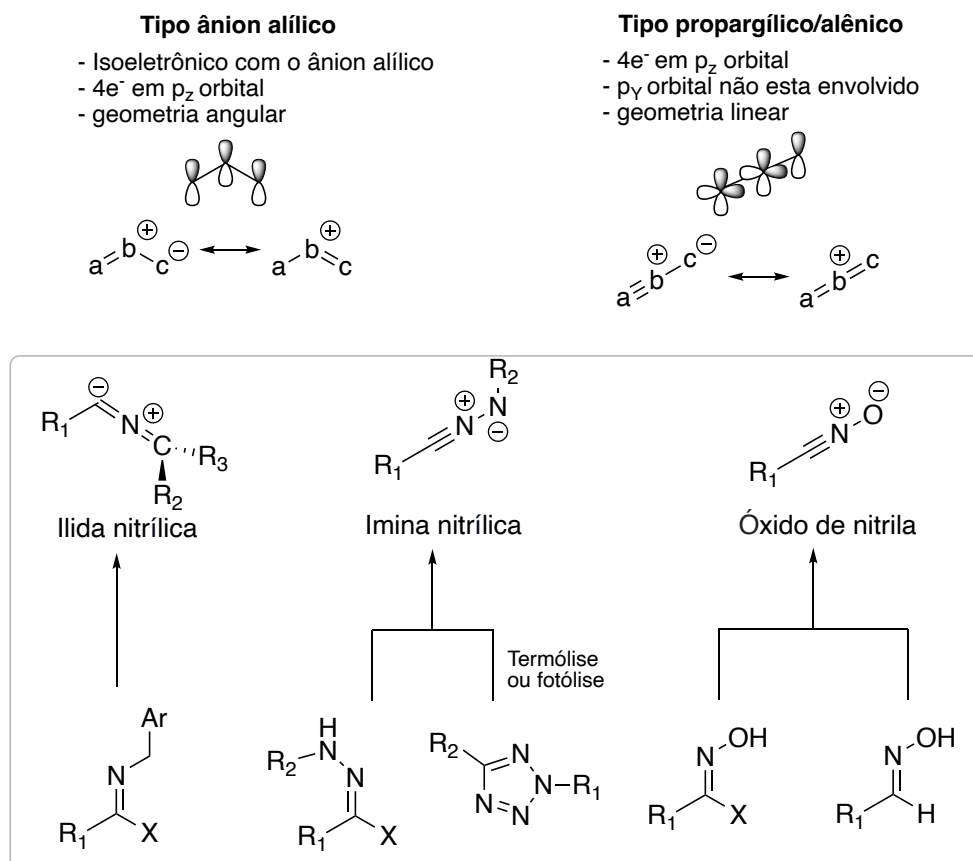
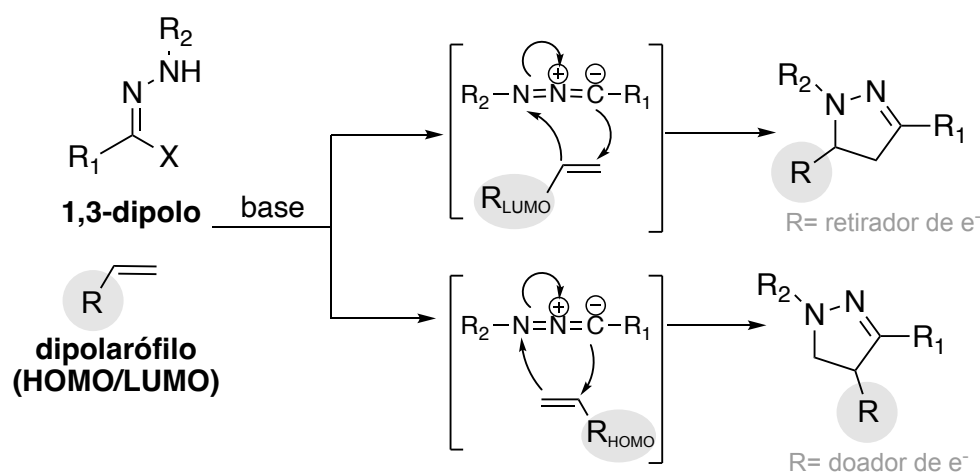


FIGURA 16 - Forma hibridizada dos 1,3 dipolos utilizados em cicloadições 1,3-dipolar

Dentre eles, imina nitrílica é a forma mais comum de levar a derivados pirazolina. Seus contribuintes de ressonância propargil **A** ou aleno **B** são descritos,⁸⁶ porém porções ricas em elétrons aumentam a proeminência

da forma alênica atuando pelo seu orbital HOMO via demanda normal com o orbital LUMO de dipolarófilos [Esquema 2]. Podem reagir com dipolarófilos utilizando ambos orbitais HOMO e LUMO (demanda normal ou inversa), conseqüentemente qualquer forma eletrônica do dipolarófilo pode aumentar a taxa de velocidade de cicloadição. Imina nitrílicas são espécies instáveis e comumente são geradas *in situ* a partir de precursores 2,5-tetrazóis ou mais comumente com haletos de hidrazonil [Figura 16].⁸⁷ Esse método oferece uma melhora em regioselectividade em comparação a metodologia hidrazina- α,β -enona para síntese de pirazolinas. A enantioselectividade também foi bem demonstrada com o uso de ácidos de Lewis como catalisador e ligantes quirais.⁸⁸

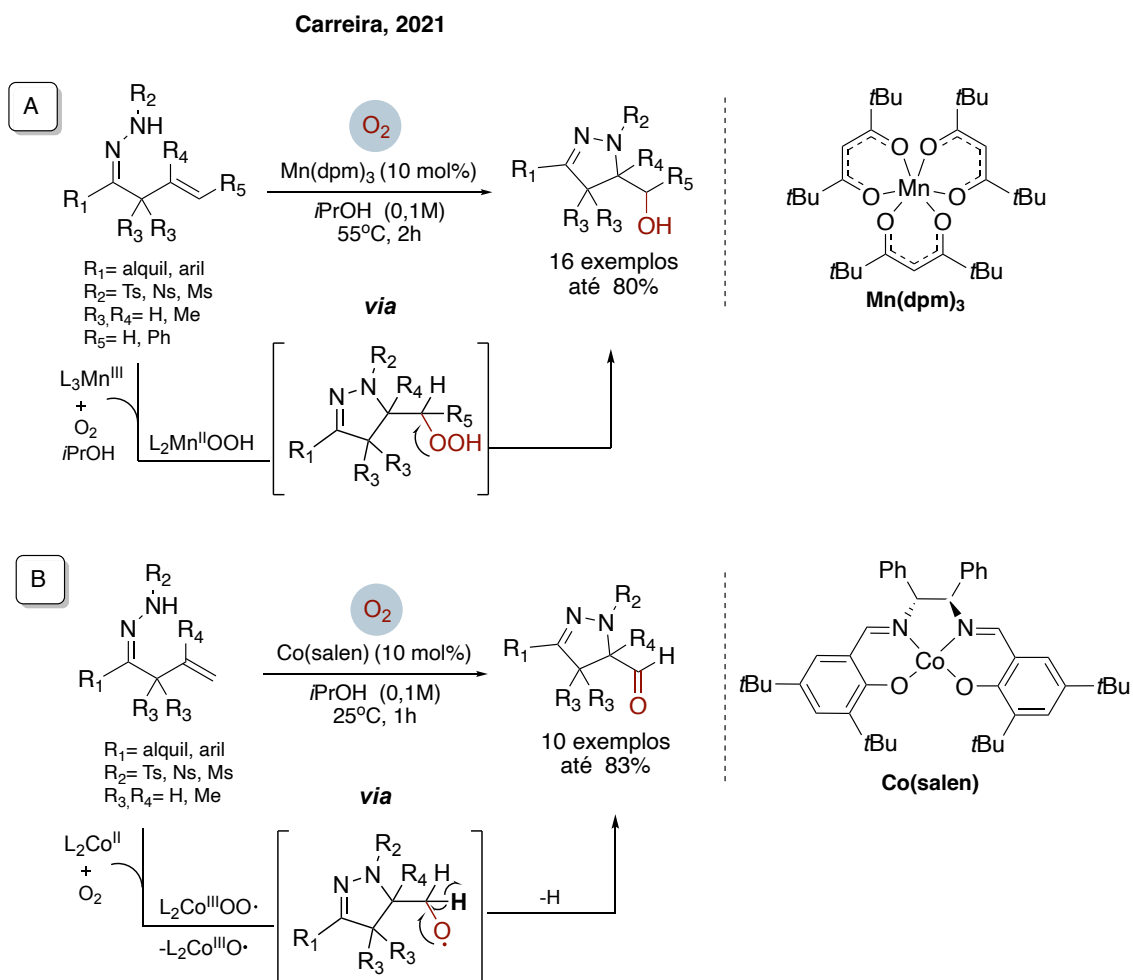


ESQUEMA 2 - Mecanismo cicloadição 1,3 dipolar para formação de pirazolinas.

2.1.3 - Rotas radicalares mediadas por metais de transição

Rotas radicalares via metais de transição também já foram exploradas na formação desse núcleo, como Cu⁸⁹ e Ru⁹⁰. Já CARREIRA e seu grupo⁹¹, recentemente, exploraram Mn [Esquema 3A] e Co [Esquema 3B] na presença de oxigênio molecular ou atmosfera aberta para catalisar a etapa de ciclização de forma radicalar levando a formação do núcleo. O uso de manganês forneceu acesso a pirazolinas com porções álcoois e a catálise por cobalto permitiu a obtenção pela primeira vez de porções aldeído. Além disso, outros grupos funcionais puderam ser incluídos utilizando catalisador

de manganês como tióis, iodeto e biciclopentano em atmosfera de N₂ utilizando seus respectivos reagentes precursores.



ESQUEMA 3 - Síntese seletiva de derivados de pirazolinas álcoois e aldeídos catalisados por Mn em (A) ou Co em (B) na presença de oxigênio molecular.

2.1.4 - Rotas catalisadas por paládio

Já reações de acoplamento catalisadas por metal de transição são um dos métodos essenciais para a construção intramolecular de ligações C(sp²)-N fornecendo esses *N*-heterociclos.^{92,93} O Paládio como catalisador traz vantagens de seu uso com relação a ampla aplicabilidade numa variedade de transformações químicas (ciclização, hidrogenação, oxidação etc.) e com isso funcionalizações posteriores. Além disso, a combinação de múltiplas etapas elementares em uma única sequência em cascata permite a formação de anéis e, conseqüentemente, o acesso a estruturas mais

complexas com aumento na economia de etapas.^{94,95} Como nas reações de acoplamento cruzado⁹⁶, Heck, Wacker e Aza-wacker. As reações de aza-Wacker que levam a formação de pirazolinias, constam com um caminho de descobertas das formas de ativação de substratos realizadas por paládio como: transmetalção, complexação com olefinas e nucleopaladação.

Em geral, os catalisadores são pré-formados ou gerados *in situ* através da adição de um ligante. Usualmente em reações de acoplamento cruzado, espécies de Pd (II) são aplicadas na etapa de pré-ativação devido a sua maior estabilidade frente Pd (0). Para os casos de reações de acoplamento cruzado e Heck, tais compostos são então reduzidos *in situ* a espécies de Pd (0) que entram no ciclo catalítico. Já para Wacker e aza-Wacker a espécie ativa no ciclo catalítico é o Pd (II). Os complexos de Pd, são considerados de natureza organometálica, a partir da troca de ligantes por moléculas orgânicas na esfera de coordenação do metal.⁹⁷

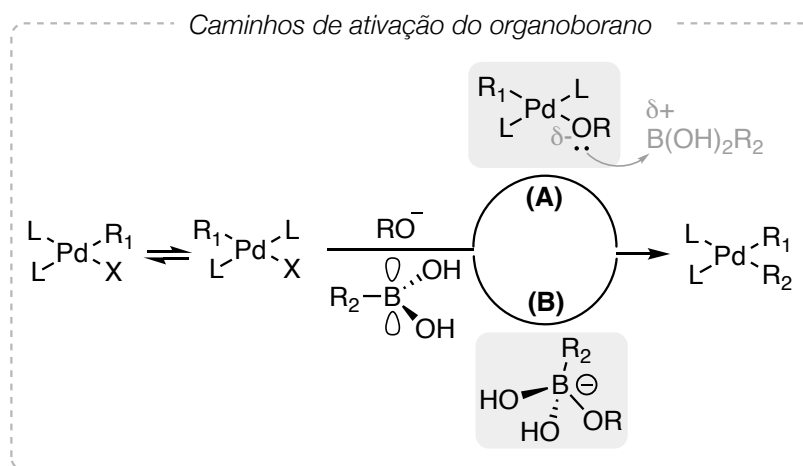
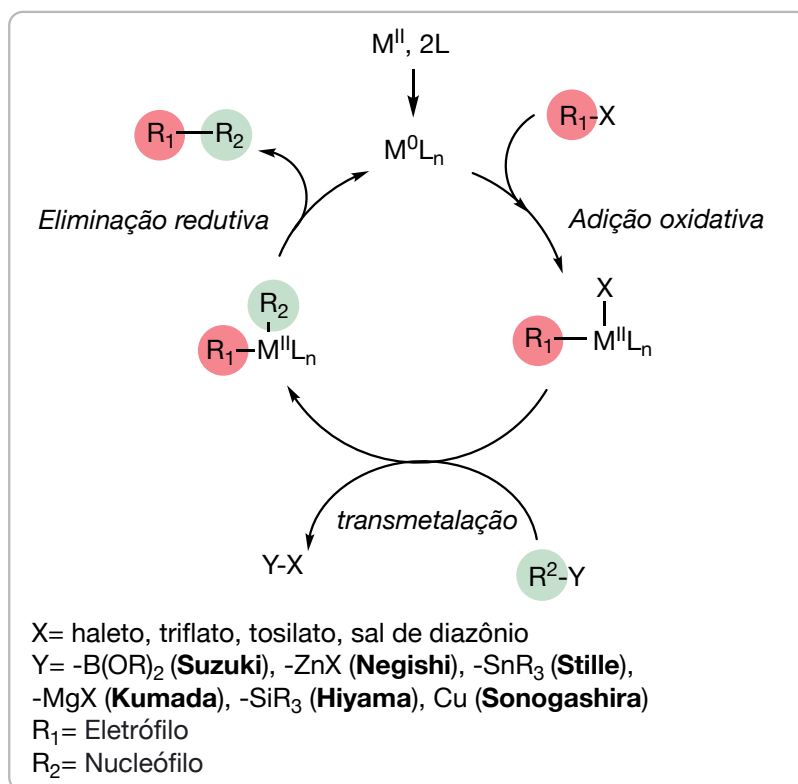
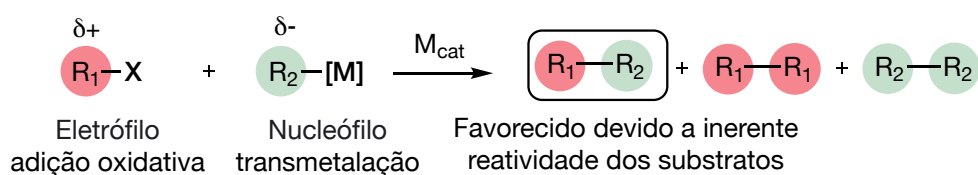
O mecanismo para as várias reações de acoplamento cruzado catalisada por Pd diferem em alguns detalhes, mas obedecem ao ciclo catalítico geral [Esquema 4]. Compartilhando a etapa inicial da catálise: 1) a ativação do haleto de arila pela adição oxidativa, ou seja, quando o metal é inserido e forma uma ligação σ com o haleto de alquila, e 2) a etapa final de eliminação redutiva que leva a formação do produto acoplado e a redução do número de oxidação do paládio II a 0. A diferença evidente se faz na etapa de transmetalção com o componente a reagir na presença de base, o reagente organometálico, nos casos dos acoplamentos cruzados de SUZUKI⁹⁸, NEGISHI⁹⁹, STILLE¹⁰⁰, KUMADA¹⁰¹, HIYAMA¹⁰² e SONOGASHIRA¹⁰³ [Esquema 4].

Tratando-se mais especificamente da transmetalção entre o reagente organoborano (reagente de Suzuki) e complexos de paládio (II), a geração do complexo $[R_2-Pd^{II}L_n-R_1]$ pode ocorrer por dois caminhos distintos: oxo-paladação (**A**) ou boronato (**B**) [Esquema 4].¹⁰⁴ Para ambos os caminhos o uso de base de Lewis é necessário para ativar a espécie deficiente de elétrons pelo orbital p vazio do boro (ácido de Lewis), devido a falta do octeto de elétrons em torno do boro ($6e^-$). Este orbital p vazio domina os padrões de reatividade e as características físicas dos compostos neutros de boro com 3 ligações hibridizadas sp^2 e os torna suscetíveis à doação de elétrons a partir de bases de Lewis. Pelo primeiro caminho (**A**) um ligante (por exemplo, uma base alcóxi ou hidróxi) no catalisador de paládio age como uma base de Lewis frente a espécie neutra de boro trigonal planar gerando a espécie

tetracoordenada por associação ao complexo de paládio. No segundo curso (**B**), a base ataca o composto organoborano formando uma espécie aniônica (organoboronato) de geometria tetraédrica ($8e^-$, hibridização sp^3), que seguirá um ataque nucleofílico se associando ao complexo de paládio.¹⁰⁵

Estudos computacionais realizados por MASERAS e colaboradores¹⁰⁶ tem mostrado que o caminho envolvendo o organoboronato aniônico é mais plausível (caminho B). Já os estudos cinéticos feitos por HARTWIG e colaboradores¹⁰⁷ mostraram que o uso de uma base fraca leva o complexo a seguir a formação de um complexo oxo-paládio com o organoborano neutro (caminho A). LIMA e colaboradores¹⁰⁸ também reportaram análises experimentais do papel da base com estudos sobre a competição de dois ácidos borônicos diferentes, mostrando que a proporção de distribuição do produto depende da natureza do ácido borônico e da quantidade de base adicionada. Por fim estudos posteriores de MASERAS¹⁰⁹, mostraram que a etapa de transmetalção é a barreira mais alta, portanto a via do boronato é mais rápida que a rota oxo-paládio. Ambos os caminhos levam a uma carga negativa no boro, que agora rico em elétrons atua como doador de elétrons para o componente orgânico transferindo-o para o metal e formando o complexo di-organoborano (coordenado a R_1 e R_2).

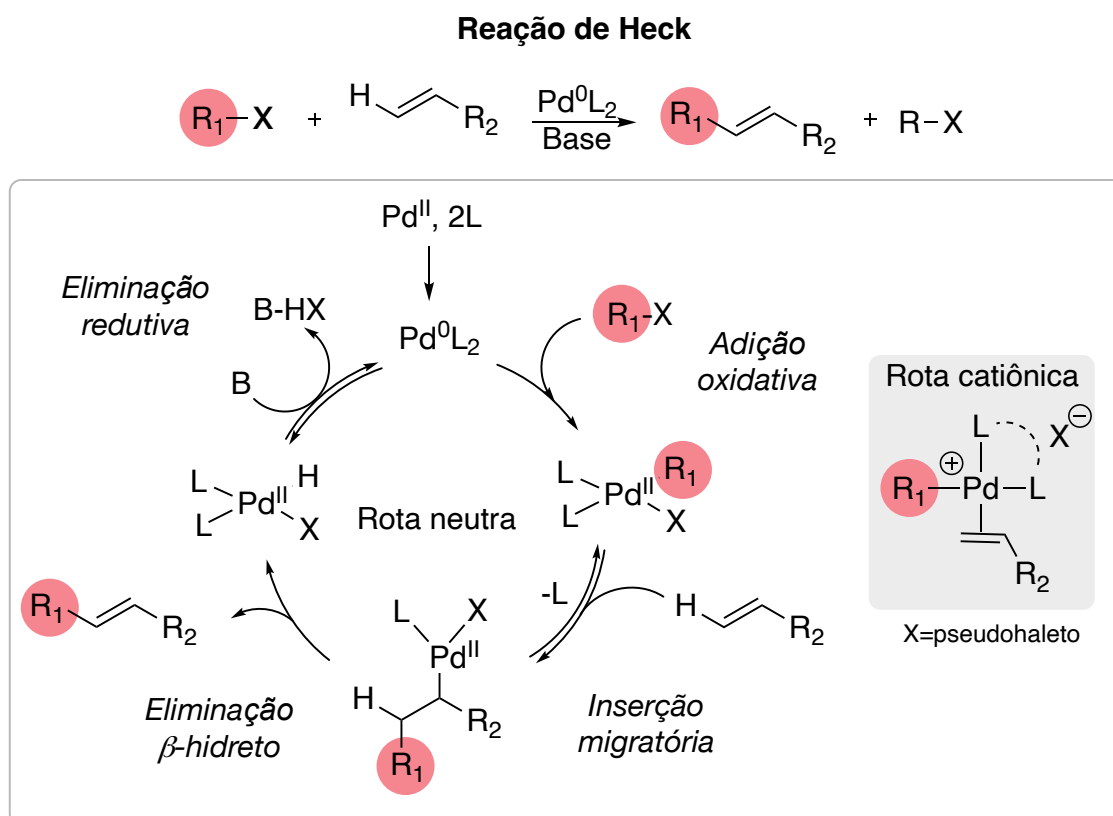
Reação de Acoplamento Cruzado



ESQUEMA 4 - Mecanismo reações de acoplamento cruzado convencional.

Quanto a complexação com olefinas pode-se citar as reações de Heck e tipo Wacker. O mecanismo das reações de HECK¹¹⁰ inicia de forma similar as reações de acoplamento cruzado pelas etapas de pré-ativação e adição oxidativa. Porém, a espécie a reagir com o complexo formado são alcenos via complexação π com a olefina. São geralmente referidas como

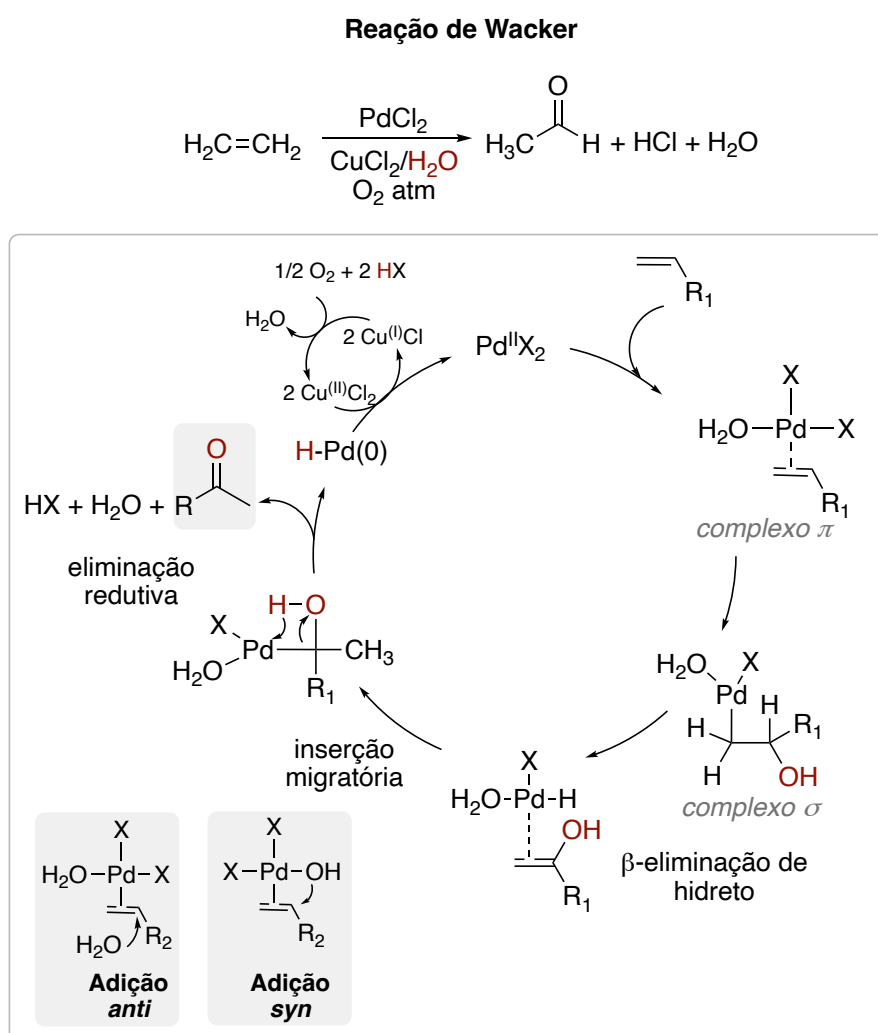
reações que permitem o acoplamento entre um eletrófilo, um (pseudo)-haleta de arila, vinila ou benzila, à um alceno não-ativado resultando em alcenos funcionalizados.¹¹¹ O mecanismo adiciona duas etapas elementares após complexação π com a olefina do parceiro de acoplamento: uma inserção migratória *syn* com relação ao hidreto no carbono em β e, em sequência uma β -eliminação de hidreto formando hidreto de paládio. A espécie catalítica Pd(0) é posteriormente recuperada com auxílio de uma base volumosa para remoção da espécie hidreto [Esquema 5].¹¹² A rota catiônica pode ser preferível na catálise assimétrica quando o estudo leva em consideração a indução de assimetria proporcionado pelo uso de ligantes quirais bidentados. Um sítio livre na esfera de coordenação do paládio-Aril é necessário para coordenação com a olefina, logo ocorre o deslocamento do ligante mais lábil que seria o pseudo-haleta (OTf, N₂BF₄ ou pela precipitação de cloreto com o uso de sais de prata) e não levaria ao deslocamento de uma das porções coordenadas do ligante quiral.¹¹³



ESQUEMA 5 - Mecanismo reações de Heck, rota neutra e catiônica.

Tratando-se da funcionalização de olefinas, as reações do tipo Wacker são consideradas um ponto de partida para o desenvolvimento de métodos de nucleopaladação e um marco na indústria química [Figura 20].

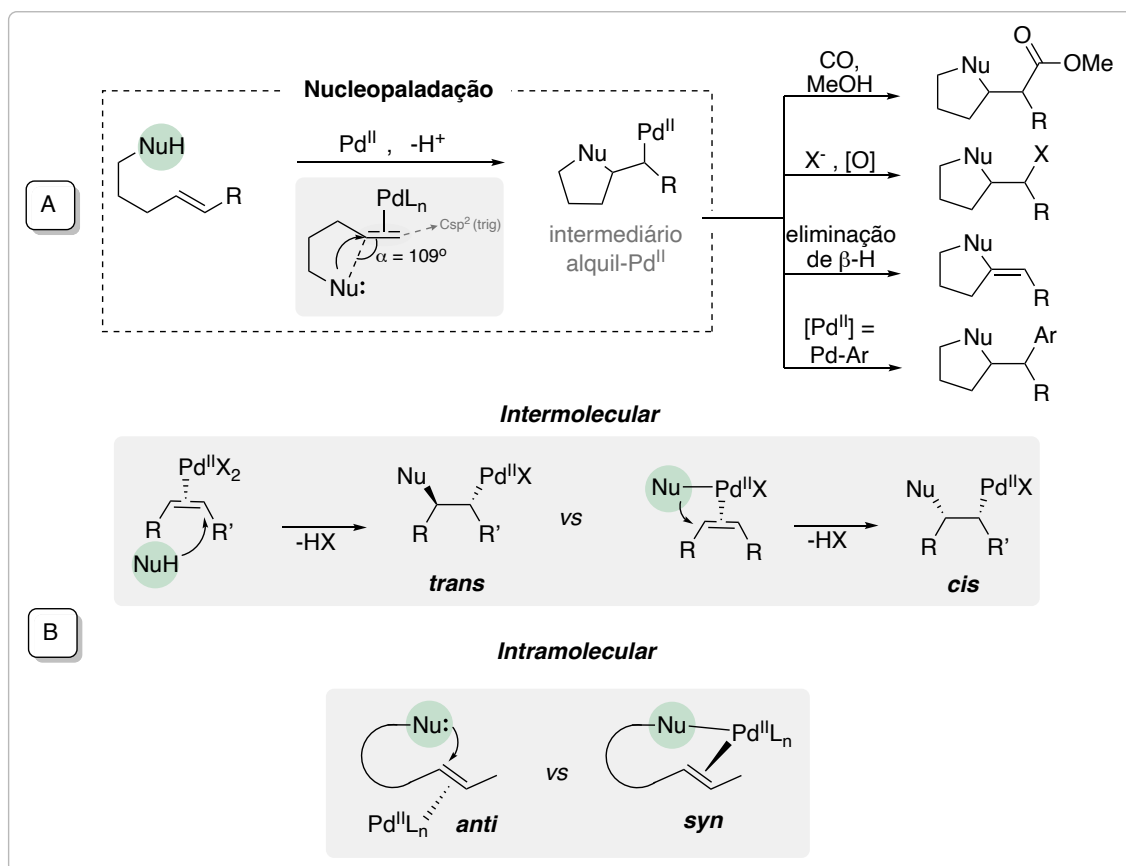
SMIDT e colaboradores¹¹⁴ reportaram pela primeira vez o acoplamento aeróbico oxidativo de eteno levando a acetaldeído utilizando cloreto de paládio como catalisador, na presença de cloreto de cobre como co-catalisador para recuperar a espécie ativa Pd(II) e oxigênio molecular para reoxidar e regenerar a espécie de cobre ativa. Além de H₂O como fonte de oxigênio para levar a aldeídos e cetonas na etapa de hidroxipaladação. O estudo mecanístico das reações de Wacker focam na identificação da etapa de adição nucleofílica proceder de forma *syn* (*cis*-hidroxipaladação) ou *anti* (*trans*-hidroxipaladação) em que as variantes desta reação influenciam e fazem com que o nucleófilo se adicione de uma maneira particular determinando o curso geral da reação [Esquema 6].¹¹⁵



Logo após a descoberta do processo Wacker, foi demonstrado que Pd^{II} poderia facilitar a ataque nucleofílico de uma variedade de nucleófilos ao alceno via reação intramolecular ou intermolecular, levando a

formação de ligações C-O, C-N e C-C. Em seguida, o intermediário alquil-Pd^{II} formado na etapa de nucleopaladação poderia participar em subsequentes transformações [Esquema 7A]. Nucleopaladação de um alceno frequentemente gera um novo centro estereogênico, o controle do curso estereoquímico na formação da ligação C-Nu gera um aumento da utilidade sintética. O desafio em ativar efetivamente a enantiosseletividade está baseado no mecanismo, visto que ambos os caminhos estereoquimicamente diferentes (*cis*- e *trans*- nucleopaladação) são capazes de proceder em paralelo. Uma vez que as barreiras de ativação associadas com esses diferentes caminhos podem ser muito similares [Esquema 7B].¹¹⁶

Com essa ampla compatibilidade funcional dos catalisadores de Pd^{II}, importantes blocos construtores como heterociclos e carbociclos puderam ser formados.¹¹⁷ Numa versão intramolecular o ataque nucleofílico na etapa de nucleopaladação leva a formação do produto ciclizado, sendo uma estratégia para a síntese de heterociclos. O fechamento do anel segue as regras de Baldwin que requerem uma sobreposição orbitalar ideal para seu favorecimento através de um ângulo ótimo de ataque.¹¹⁸ Destacando a formação de anéis de 5 membros [Esquema 7A], se a insaturação envolvida na complexação com o metal for uma dupla, o processo favorecido para o fechamento será *exo-trig* com um ângulo ideal de ataque por volta de 109°. ^{119,120}



ESQUEMA 7 - (A) Possíveis reações de nucleopalação via intermediário alquil-Pd. (B) Ataque do nucleófilo via rota intermolecular e intramolecular.

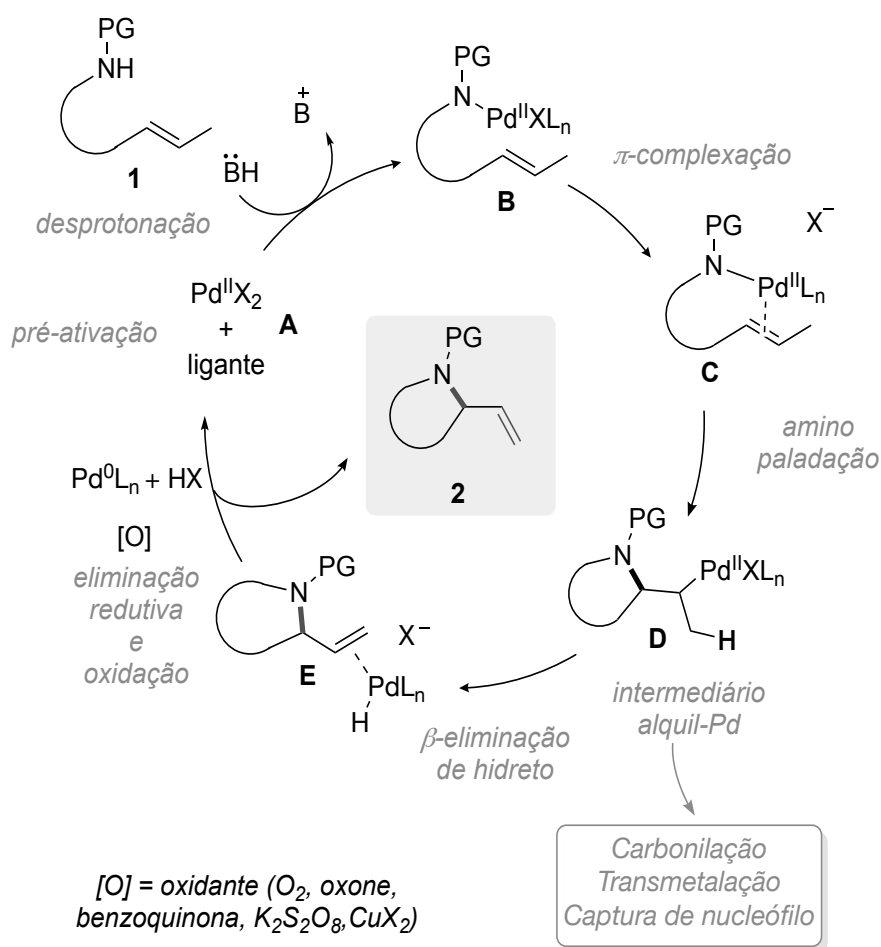
As reações de aza-Wacker aparecem no campo da pesquisa como uma direta extensão do processo de oxo-Wacker envolvendo a substituição de um nucleófilo oxigênio por nitrogênio na etapa de formação da ligação C-heteroátomo. A construção de ligações C(sp²)-N assistidas por paládio via aaminação intramolecular de olefinas leva a síntese de *N*-heterociclos e vem sendo reportada desde 1978. A catálise foi alcançada pela primeira vez em reações de aaminação oxidativa intramolecular, que se beneficiam de uma penalidade entrópica significativamente menor do que as reações intermoleculares.¹²¹

BOZELL¹²² foi um dos pioneiros na aplicação das reações de Aza-Wacker intramolecular para geração de indóis utilizando como precursores alil-anilinas na presença oxidante. Métodos oxidativos exibem adicional complexidade associada a catálise redox, especialmente devido a necessidade de quantidade estequiométrica de oxidante como CuCl₂ e benzoquinona. Em 1995, LAROCK¹²³ reporta o fechamento de anéis de 5 e 6 membros com o uso de oxigênio molecular e como nucleófilo um nitrogênio não-básico como sulfonamida¹²⁴ em *N*-alil-tosilamidas, que são

menos susceptíveis ao envenenamento do catalisador por serem ligantes pobres para o Pd(II). Em 2002, reações de aza-Wacker envolvendo o acoplamento oxidativo de um alceno não-ativado e um nitrogênio nucleofílico de forma intermolecular foram introduzidas pela primeira vez por STAHL e seu grupo¹²⁵.

Dentre as reações catalisadas por paládio a síntese de pirazolinás tem sido relatada via aza-Wacker intramolecular utilizando hidrazona- β,γ -insaturada, como precursor. Um método que permite produzir o núcleo em um ciclo catalítico multi-etapas em cascata consumindo menos tempo e reduzindo resíduo gerado. Ciclizações em cascata como do tipo Wacker catalisadas por paládio seguem 3 principais etapas: 1- núcleo/aminopalação (via intermediário **C**); 2- carbopalação ou carbonilação (via intermediário **D**); 3- terminando esse ciclo com β -eliminação (via **E**) ou incorporando uma variedade de grupos funcionais no produto final via captura de nucleófilos [Esquema 8].¹²⁶

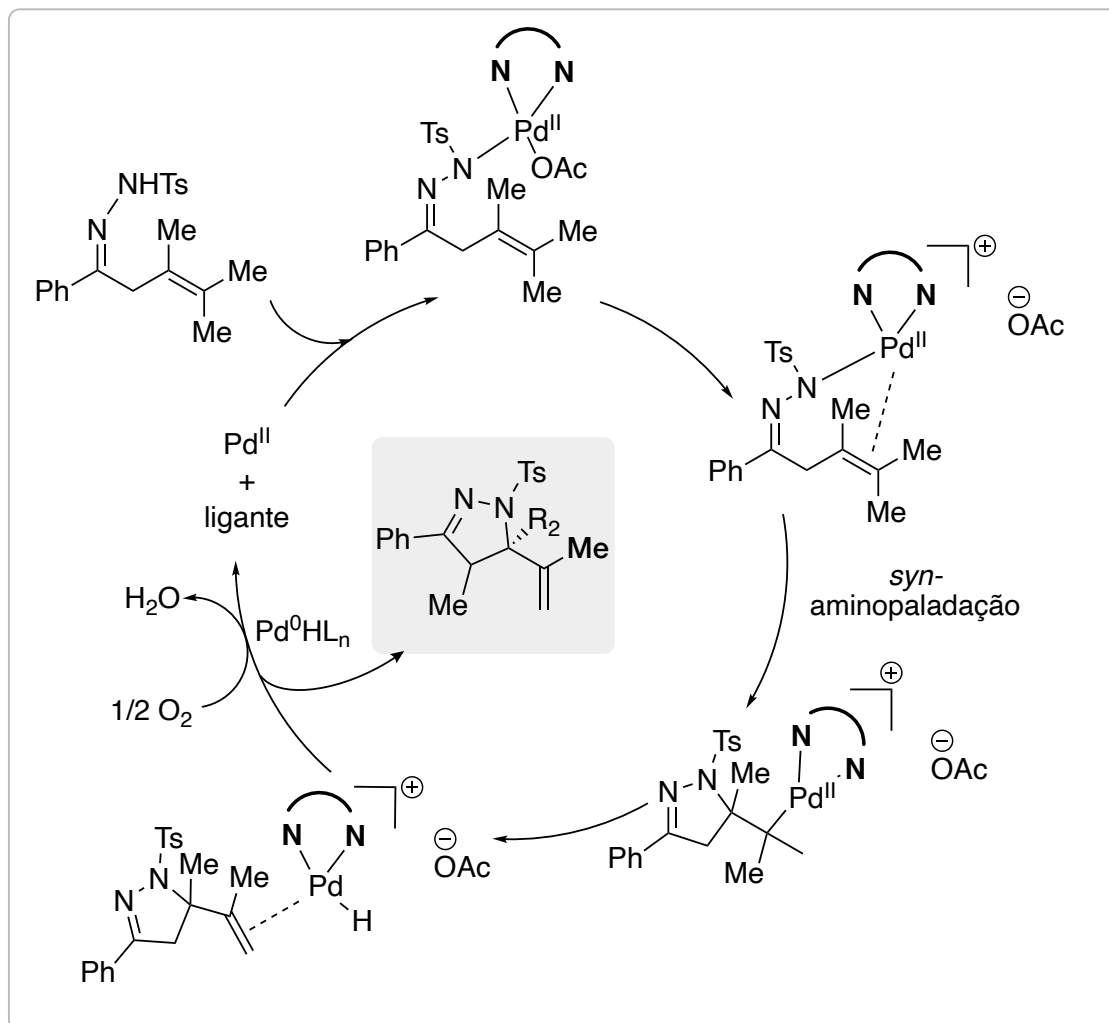
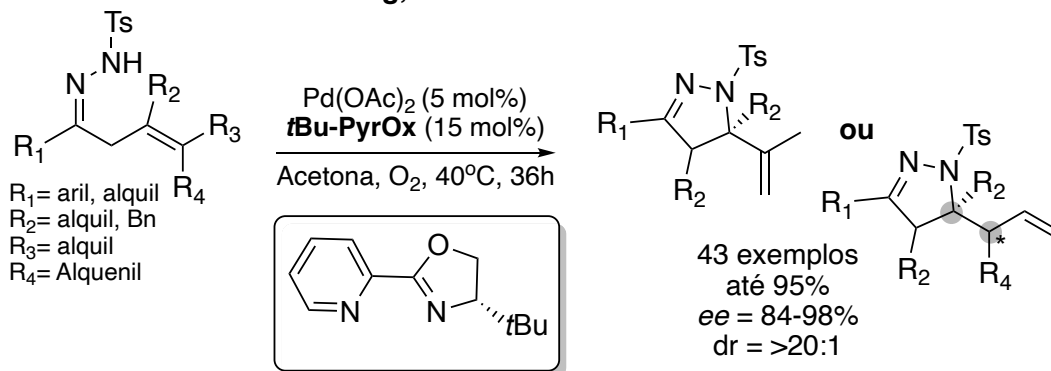
Mecanismo geral aza-Wacker



ESQUEMA 8 - Mecanismo geral reações de aza-Wacker.

Na literatura recente, uma contribuição importante desse tipo de metodologia sintética foi reportada por ZHANG e colaboradores.¹²⁷ O grupo relatou pela primeira vez uma metodologia assimétrica utilizando Paládio e ligantes bidentados do tipo *N,N* em uma *syn*-aminopaladação obtendo o produto β -eliminado com amplo escopo em ótimos rendimentos, excesso enantiomérico e diastereosseletividade [Esquema 9].

Zhang, 2018

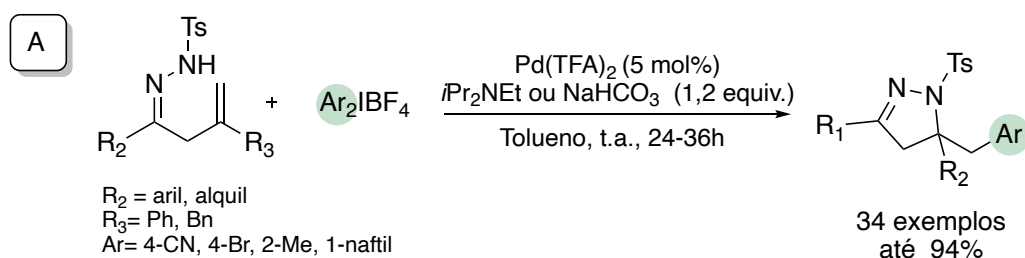


ESQUEMA 9 - Reação estereosseletiva do núcleo pirazolinico terminada em β -eliminação.

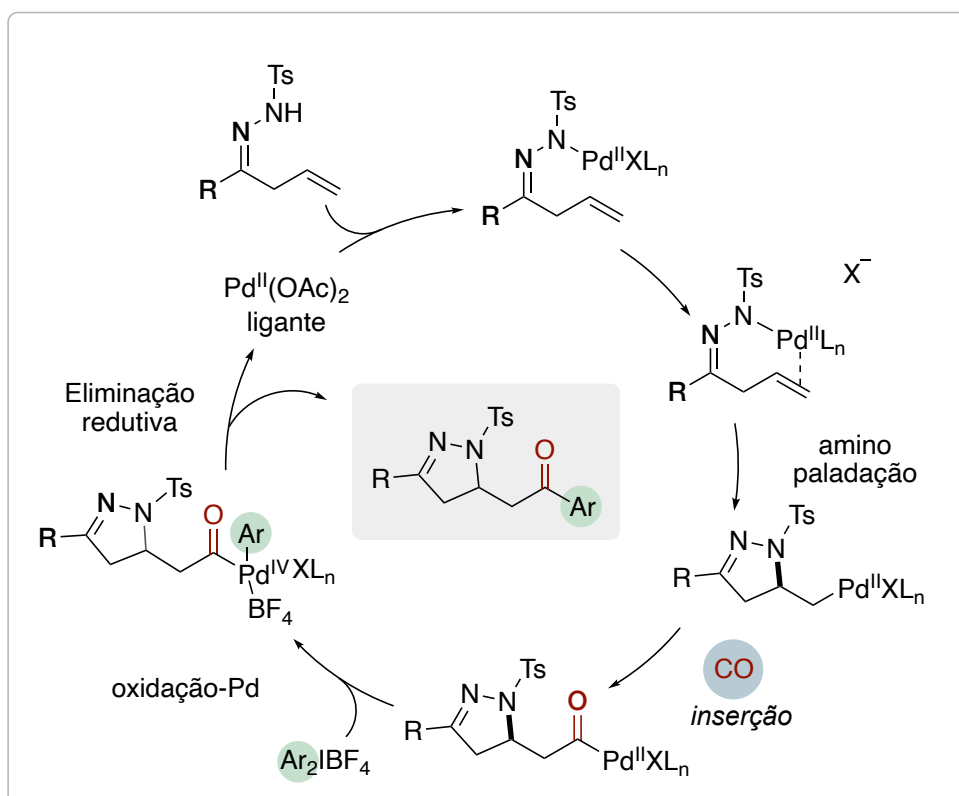
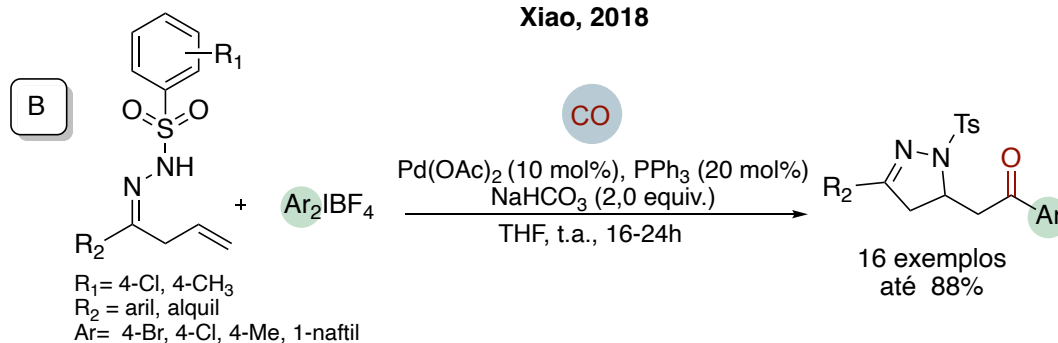
No contexto de adição de várias etapas elementares, XIAO e colaboradores¹²⁸ em 2017 reportaram uma aril-funcionalização de 4,5-dihidropirazóis via etapa de aminopaladação promovida pelo nitrogênio nucleofílico da porção sulfonamida [Esquema 10A]. O sal de diaril-iodônio (Ar₂IBF₄), um reagente elétron deficiente de iodo hipervalente (III), funciona

como uma fonte de aril e como oxidante para levar a espécie alquil-Pd^{II} ao intermediário Pd^{IV} requisitado no meio catalítico. Um ano após, os mesmos autores¹²⁹ relataram o uso da sulfonamida β,γ- insaturada para produzir derivados de pirazolina- e isoxazolidina-cetona por inserção de monóxido de carbono (CO) em uma etapa adicional de carbonilação [Esquema 10B]. Apesar da condição bem-sucedida, o escopo da porção aril enfrentou limitações na diversidade dado a provável inacessibilidade sintética de alguns destes sais de diaril-iodônio (Ar₂IBF₄).

Xiao, 2017



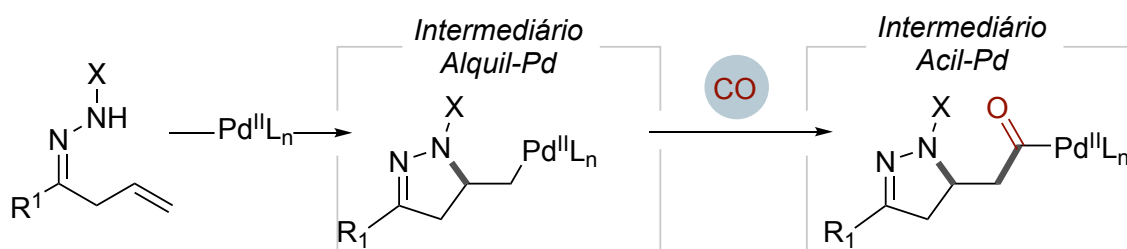
Xiao, 2018



ESQUEMA 10 - Heterociclização seguida de carbonilação de pirazolinas.

O grupo funcional cetona tem sido obtido de forma eficiente e direta por meio de reações de acoplamento cruzado carbonilativas Pd-catalisadas¹³⁰ usando (pseudo)haletos e organometálicos como parceiros de acoplamento, sem que seja requerida etapa extra para introduzir esse

grupo.^{131,132} Outros núcleos de 5 membros também já foram explorados nesse tipo de heterociclicização seguida de introdução de monóxido de carbono^{133,134,135,136} levando a pirrolidonas¹³⁷ e derivados de pirrol com porções ésteres¹³⁸ e cetonas¹³⁹. Estes precedentes mostram que tal transformação é uma poderosa ferramenta de introdução de diversificação estrutural. O trapeamento de uma molécula de CO ocorre após formação do intermediário alquil-Pd levando ao intermediário acil-Pd, que conduz a criação de uma variedade de grupos funcionais [Esquema 11].

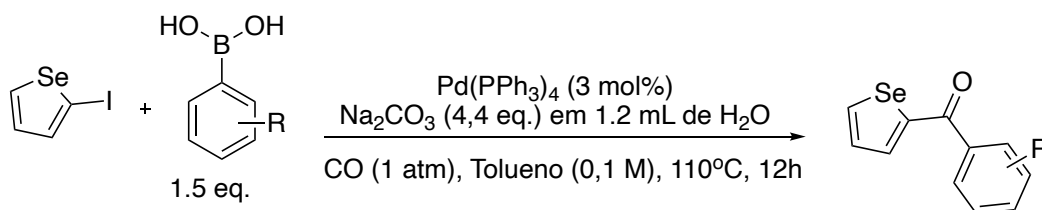


ESQUEMA 11 - Formação do intermediário acil-Pd.

Quanto ao uso de ácidos borônicos para geração de porções cetonas após intermediário Acil-Pd, além da clássica formação de biarilcetonas¹⁴⁰, poucos exemplos são descritos na literatura com funcionalização de heterociclos. Em 2006, ZENI¹⁴¹ e colaboradores descreveram um acoplamento carbonilativo catalisado por Pd(0) partindo de uma adição oxidativa com 2-haloselenofenos e transmetalração com ácidos arilborônicos substituídos na presença de $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ levando a formação de porção cetona no ciclo de 5 membros. Já em 2015, GUAN¹⁴² e colaboradores descreveram o acoplamento carbonilativo de indóis catalisado por Pd(II) via dois caminhos possíveis para formação de cetona: (1) passando por iodação da posição 3 do indol que segue adição oxidativa/carbonilação/transmetalração associando o fenil do ácido borônico, ou (2) via transmetalração-carbonilação seguida de paladação da ligação C-H na posição 3 do indol.

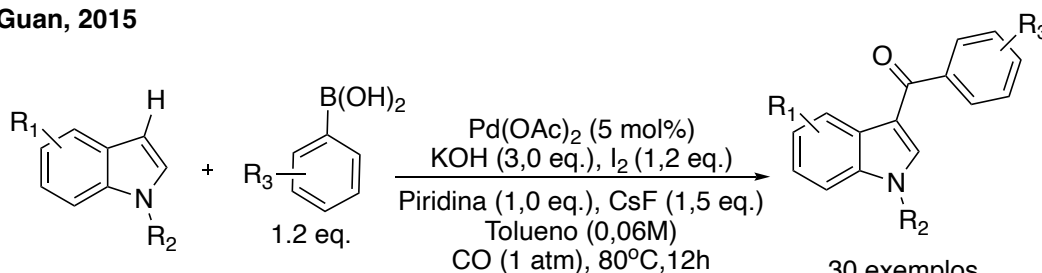
Um trabalho mais recente descrito por ROQUE¹⁴³ e colaboradores aborda o uso de ácidos borônicos levando a derivados cetona após heterociclicização de diidrobzenofuranos via Heck carbonilativa enantiosseletiva a partir do uso de ligantes quirais do tipo *N,N*. O substrato de arenodiazônio dá partida à etapa de adição oxidativa com a porção do pseudohaleta, seguida de inserção migratória após complexação com a olefina fechando o ciclo e formando o intermediário alquil-Pd. Posteriores,

inserção de CO e transmetalização levam ao produto final. Com relação ao acoplamento C,N seguido de carbonilação e Suzuki em cascata, foi previamente descrito por FLORENT¹⁴⁴ e colaboradores para formação mais uma vez de indóis. A reação procedeu em uma autoclave a 12bar de pressão na presença de monóxido de carbono, carbonato de potássio, Pd(0) e o material de partida 2-*gem*-dibromovinilânina permitindo a formação de porção cetona com heterociclos variados a partir de ácidos borônicos como precursores.

Zeni, 2006

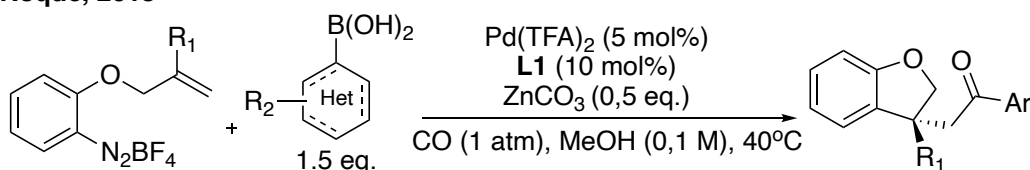
R= 4-Me, 4-OMe, 4-Cl, 2,4,6-Me, 4-Acetil

7 exemplos
81-10% rend.

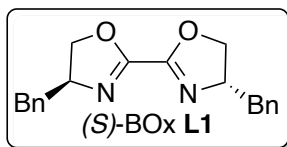
Guan, 2015

R_1 = Me, OMe, haletos e piridina
 R_2 = Me, Et, Bn, Ph, Boc, Ac
 R_3 = Me, haletos, naftil

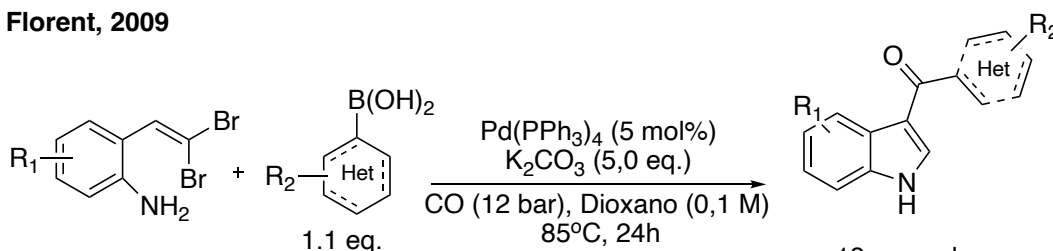
30 exemplos
85-19% rend.

Roque, 2018

R_1 = Me, Ph e *i*Pr
 R_2 = 3-OMe
 Het= tiofeno, benzotiofeno, furano



12 exemplos
91-46% rend.
97:3 - 80:20 er

Florent, 2009

R_1 = Cl, $-\text{CO}_2\text{Me}$, OMe, OBn
 R_2 = CF_3 , OMe, Cl, $-\text{CONHMe}$,
 Het= tiofeno, benzofurano, isoquinolina, naftil

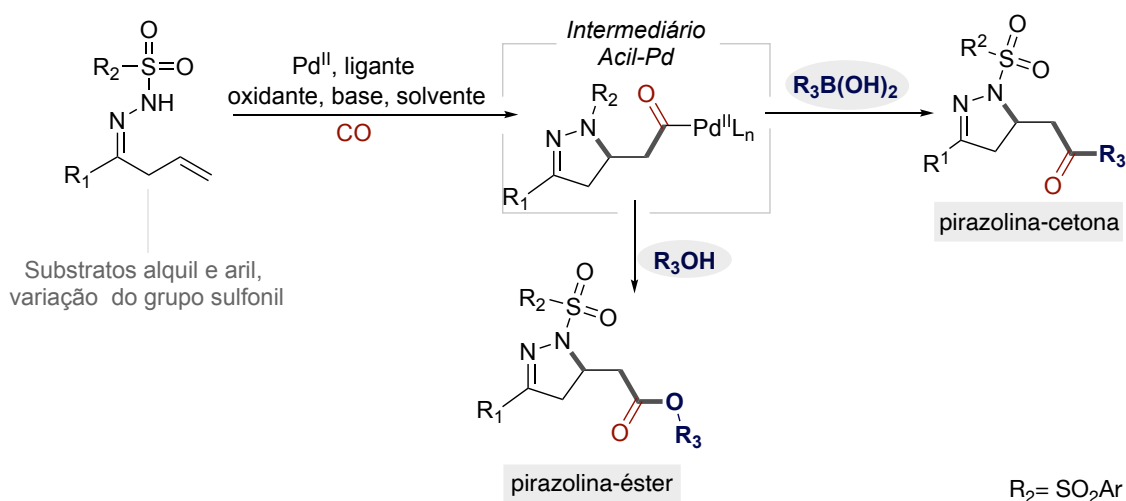
18 exemplos
73-21% rend.

ESQUEMA 12 - Funcionalização de heterociclos via carbonilação seguida de Suzuki.

3 OBJETIVOS

Dentro do contexto discutido anteriormente, nota-se que poucas metodologias exploram a síntese via nucleopaladação intramolecular seguida de funcionalização de derivados de pirazolinas. Quanto ao fechamento do ciclo e incorporação de grupo carbonila/funcionalização apenas duas metodologias descritas na literatura abordam essa transformação.

Um dos objetivos deste capítulo é investigar as possíveis derivações do sistema 2-pirazolínico, desenvolvendo um método que utilizasse fontes relativamente estáveis de agentes de acoplamento. Em um primeiro projeto, propusemos o uso de álcoois para formação de derivados pirazolina-ésteres em um processo de heterociclicização/ carbonilação/inserção nucleofílica de álcoois. E em um segundo momento, usando uma abordagem similar, propusemos o uso de ácidos borônicos para obtenção de uma ampla gama de derivados pirazolina-cetonas. A modelagem estatística aliada à classificação das tendências das reações foi detalhada para o entendimento da reatividade da reação. Além disso, o espaço químico foi avaliado para auxiliar em um escopo diverso por meio das técnicas de redução de dimensionalidade.

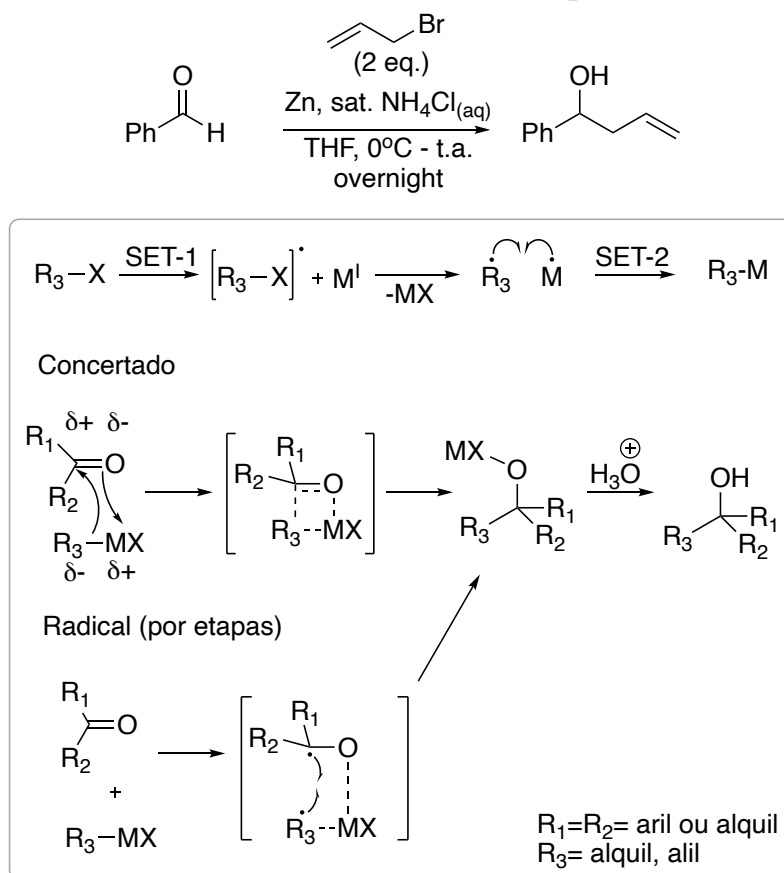


4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 - Síntese de pirazolinas-ésteres

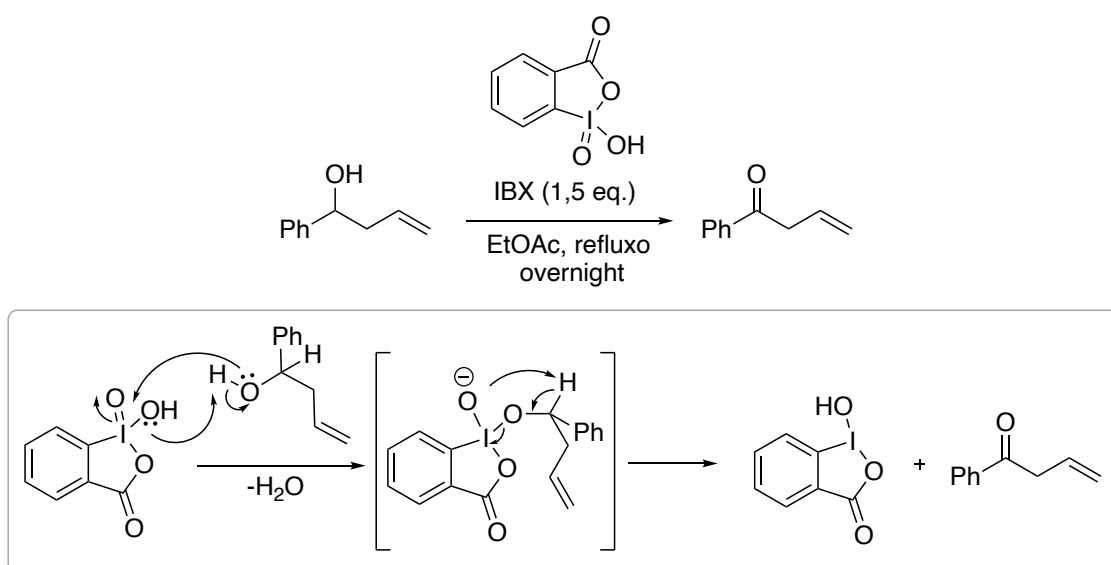
4.1.1 - Preparação do material de partida para síntese de pirazolinas

A síntese do material de partida usado na etapa de otimização, hidrazona β,γ -insaturada, foi realizada em 3 etapas, iniciando com a preparação dos álcoois homoalílicos (rendimento quantitativo) via alilação do tipo Barbier^{145a}, a partir de zinco em pó e solução saturada de cloreto de amônio [Esquema 13].¹⁴⁶ Tal construção de ligação C-C utiliza como precursores um haleto orgânico e um eletrófilo. O mecanismo convencional segue a formação do intermediário organometálico ($M = \text{Zn}$) *in situ* que é trapeado pelo composto carbonílico [Esquema 13, concertado]. Porém, recentes estudos teóricos têm demonstrado que os mecanismos podem passar por processos de transferência de um elétron [Esquema 13, radicalar].^{145b}



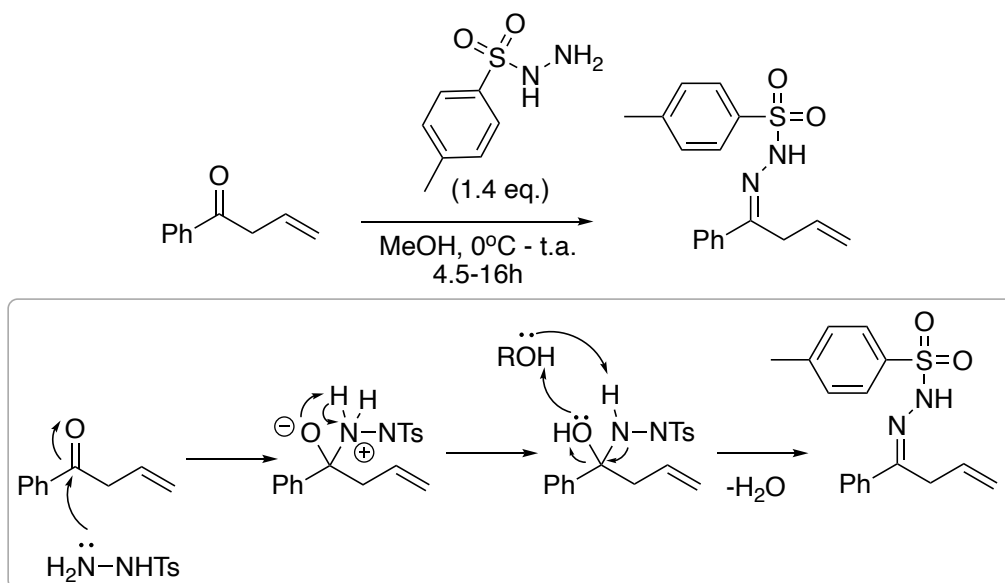
ESQUEMA 13 - Formação do intermediário álcool insaturado via reação de Barbier.

Em seguida, o álcool foi oxidado a cetona a partir de oxidantes como IBX, DMP, PCC e Jones. A oxidação de Parikh-Doering¹⁴⁷ utilizando SO_3 .Piridina como reagente foi testado, porém baixo rendimento foi observado. O material de partida utilizado para otimização reacional foi obtido principalmente utilizando ácido 2-iodoxibenzóico (IBX)¹⁴⁸ como oxidante em rendimento de 75% [Esquema 14]. O mecanismo para a oxidação de um álcool a aldeído ou cetona envolve um reagente de iodohipervalente a partir de uma troca de ligantes deste, substituindo um grupo hidroxil pelo álcool e seguido de reação de eliminação.¹⁴⁸



ESQUEMA 14 - Oxidação dos álcoois insaturados a cetonas.

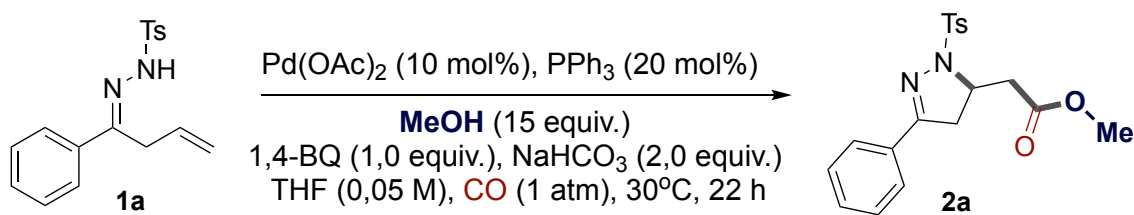
A última etapa consta com uma condensação da *N*-tosil-hidrazina com cetona levando ao material de partida hidrazona (71%, 3.42 mmol)^{149a}. A amina primária do componente hidrazina que contém um nitrogênio mais nucleofílico do que aminas regulares devido ao segundo Nitrogênio adjacente se adiciona a carbonila forma majoritariamente o diastereoisômero *E* e traços do diastereoisômero *Z* observados por espectroscopia de ¹H RMN [Esquema 15]. O mecanismo tem formação do produto cinético, com a rápida adição direta do nucleófilo à carbonila, devido a isso o uso de baixas temperaturas e tempo de reação menor previne a formação do produto de adição conjugada a porção olefinica (produto mais estável).^{149b}



ESQUEMA 15 - Condensação das cetonas com hidrazinas para formação de hidrazonas insaturadas.

4.1.2 - Condições reacionais para aza-paladação (ésteres)

Para facilitar a compreensão do leitor, transcrevemos a tabela de otimização do trabalho executado pela Dra. Amanda Aline Barboza para discussão do escopo de álcoois explorados e derivações do núcleo no qual teve coautoria.¹⁵⁰ A otimização partiu do uso de metanol como espécie nucleofílica para ser capturada após formação do intermediário acil-Pd. A primeira observação foi feita partindo de Pd(OAc)₂ como catalisador, NaHCO₃ como base e benzoquinona como oxidante obtendo o produto desejado em 50% de rendimento [Esquema 16].



ESQUEMA 16 - Primeiro indício de formação do produto pirazolina com porção éster.

Este foi identificado e caracterizado por análises de RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de RMN de hidrogênio [Figura 17] foi observado sinais dos grupos aril presentes para 9H, tanto na porção do grupo protetor tosil

quanto do aril diretamente ligado no ciclo de 5 membros, na região de campo baixo com deslocamentos entre 7,80 e 7,27 ppm. Um sinal com multiplicidade duplo quarteto (dq) em 4,09 ppm referente ao -CH-estereogênico do anel pirazolínico. Os metilenos -CH₂- no ciclo apresentaram dois sinais duplo dupletos (dd) integrando cada um para 1H em 3,49 e 3,37 ppm, apesar de serem hidrogênios geminais são magneticamente diferentes devido a presença de um centro estereogênico vizinho gerando um ambiente químico diferente para cada um. O mesmo ocorre para o outro metileno -CH₂- na porção éster que tem seu deslocamento em 2,85 ppm com dois duplo dupletos sobrepostos integrando para 2H. Os hidrogênios provenientes das metilas do grupo metóxi e tosil foram identificadas em δ 3,73 ppm e 2,38 ppm.

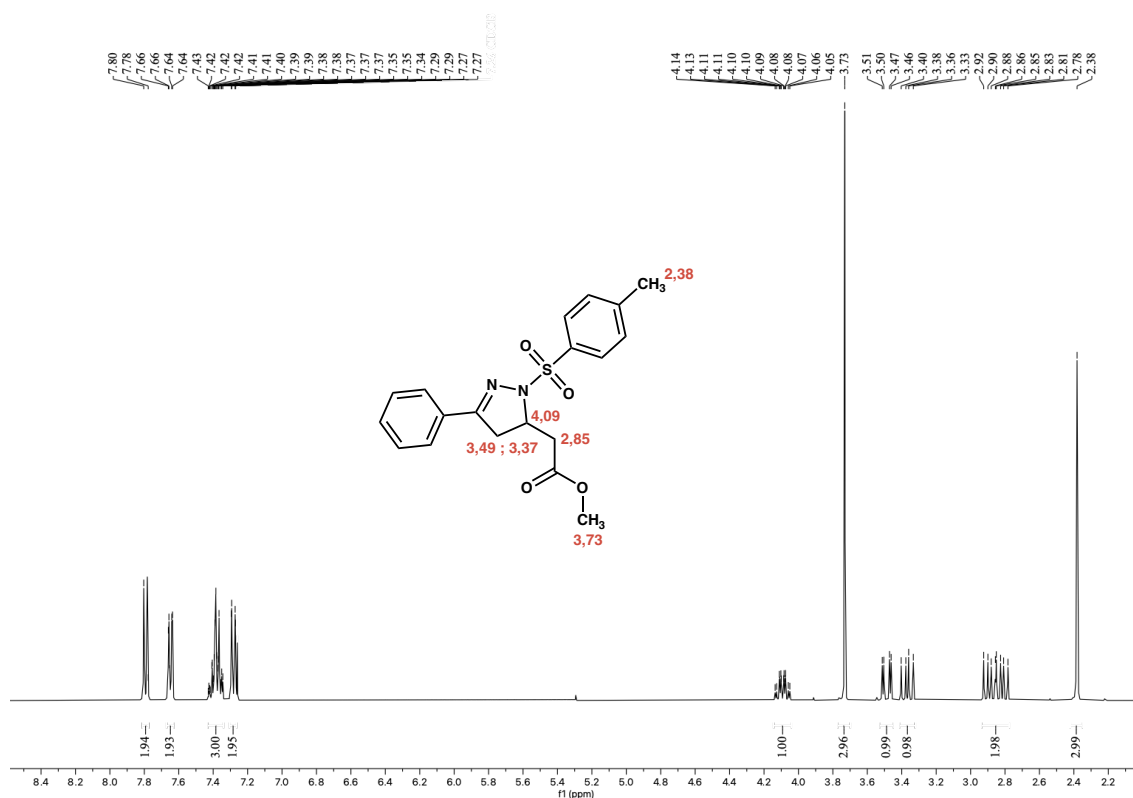
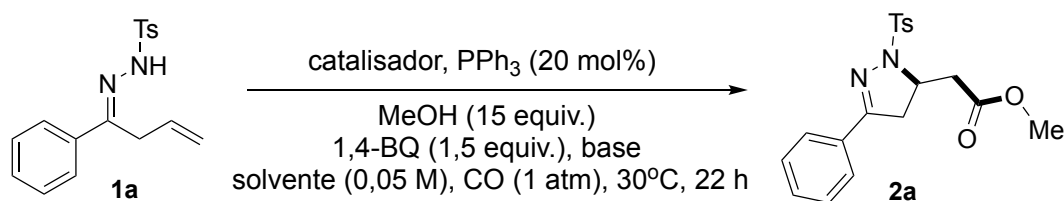


FIGURA 17 - Caracterização por RMN ¹H do produto observado.

A otimização feita como parte do trabalho da Dra. Amanda Aline Barboza [Tabela 1] iniciou com bases mais fortes do que bicarbonato de sódio como carbonatos (potássio, césio, prata e zinco) e *tert*-butóxido de sódio, seguindo para acetato de sódio, DABCO, DIPEA, piridina e 2,6-lutidina. Entre os melhores rendimentos 2,6-lutidina (68%) foi

escolhida para seguir nas próximas avaliações. Avaliando solventes apróticos (THF, 1,2-DCE, DMSO, anisol, dimetilcarbonato e tolueno), tolueno revelou-se como a melhor opção, fornecendo o produto em 72%. Entre fontes de Pd^{II} como Pd(OAc)₂, PdCl₂(CH₃CN)₂, PdCl₂,Pd(TFA)₂, PdCl₂(*p*-cinamil), Pd(acac)₂, PdCl₂(alil) PdCl₂(PPh₃)₂, o ligante mais labil trifluoracetato (TFA) mostrou aumento no rendimento para 79%. Alteração da carga catalítica dos componentes catalisador (5 mol%), oxidante (1,5 equiv.), base (1 equiv.) e nucleófilo (7,5 equiv.) demonstraram um ligeiro aumento de rendimento para 82%. Desta condição ótima (entrada 31) foi explorado o escopo reacional com variação nas porções do grupo protetor do nitrogênio assim como na porção R- do precursor aldeído [Esquemas 12-14]. Maiores detalhes podem ser encontrados no material publicado.¹⁵⁰

TABELA 1 - Variações de fontes de Pd, base e solvente (trabalho executado pela Dra. Amanda).

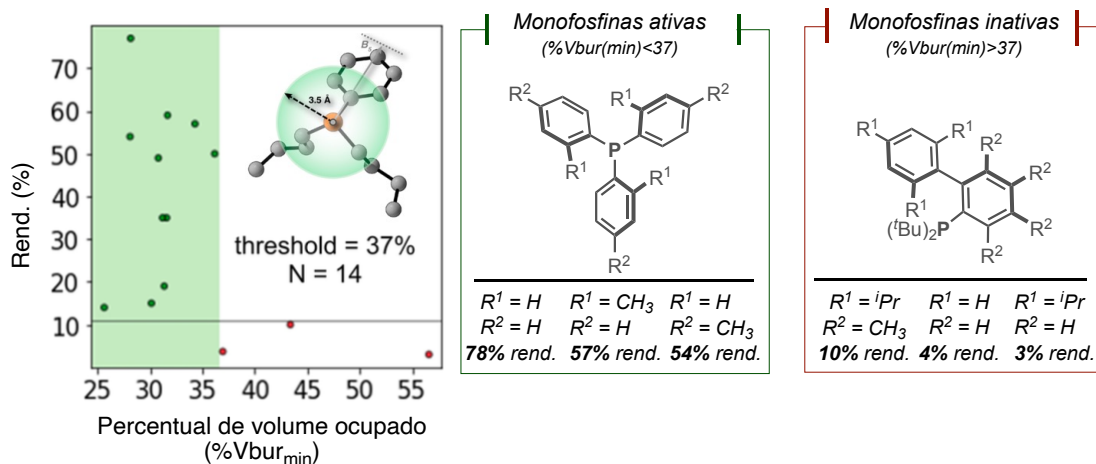


Entrada	Catalisador (mol%)	Base (eq.)	Solvente	Rend. (%)
1	Pd(OAc) ₂ (10)	NaHCO ₃ (2,0)	THF	50*
2	Pd(OAc) ₂ (10)	K ₂ CO ₃ (2,0)	THF	40
3	Pd(OAc) ₂ (10)	tBuONa (2,0)	THF	60
4	Pd(OAc) ₂ (10)	Cs ₂ CO ₃ (2,0)	THF	66
5	Pd(OAc) ₂ (10)	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	THF	72
6	Pd(OAc) ₂ (10)	ZnCO ₃ (2,0)	THF	65
7	Pd(OAc) ₂ (10)	DABCO (2,0)	THF	46
8	Pd(OAc) ₂ (10)	NaOAc (2,0)	THF	52
9	Pd(OAc) ₂ (10)	DIPEA (2,0)	THF	56
10	Pd(OAc) ₂ (10)	Piridina (20)	THF	55
11	Pd(OAc) ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	THF	68
12	Pd(OAc) ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	1,2-DCE	59
13	Pd(OAc) ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	MeOH	46
14	Pd(OAc) ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	DMSO	36
15	Pd(OAc) ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	anisol	43
16	Pd(OAc) ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	DMC	57
17	Pd(OAc) ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	72
18	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	75
19	PdCl ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	65
20	Pd(TFA) ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	79
21	PdCl ₂ (p-cinamil) (10)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	76
22	Pd(acac) ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	60
23	PdCl ₂ (alil) (10)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	60
24	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	14
25	Pd(TFA) ₂ (5)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	82*
26	Pd(TFA) ₂ (2,5)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	55
27 ^a	Pd(TFA) ₂ (5)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	78
28 ^b	Pd(TFA) ₂ (5)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	76
29 ^c	Pd(TFA) ₂ (5)	2,6-lutidina (2,0)	tolueno	75
30	Pd(TFA) ₂ (5)	2,6-lutidina (1,0)	tolueno	77
31 ^d	Pd(TFA) ₂ (5)	2,6-lutidina (1,0)	tolueno	82*

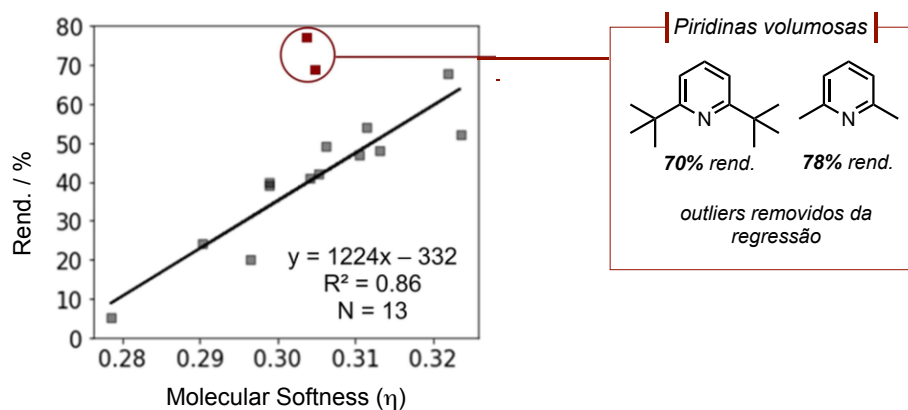
Os testes foram realizados empregando 0,1 mmol de **1a** em 2 mL de solvente e balão de CO (1 atm). As reações foram quantificadas por RMN de ¹H com adição do padrão 1,2,4,5-tetrametilbenzeno. ^aBQ (1,0 equiv.) ^bBQ (2,0 equiv.) ^cMeOH (7,5 equiv.) ^dMeOH (7,5 equiv.), BQ (1,0 equiv.), 2 equivalentes de PPh₃ para cada equivalente de Pd(TFA)₂. *Rendimento isolado.

O mecanismo proposto foi baseado em relatos anteriores e estudos teóricos realizados pelo grupo.^{128,129} Durante a etapa de otimização foram testados 24 ligantes (mono- e bifosfinas) e 14 derivados de piridina atuando como base, surgindo o interesse nas influências da base e do ligante na atividade do complexo catalítico. Pata tal investigação, utilizou-se as técnicas de classificação e relação linear univariada com descritores moleculares da biblioteca Kraken.⁶⁰ Descobrimos que todos os ligantes que promoveram reatividade igual ou inferior a 10% são separados de todos os ligantes que promovem maior reatividade a uma porcentagem de volume ocupado ($\%V_{bur_{min}}$) = 37% [Esquema 16A]. Isto sugere a presença de um limiar de reatividade onde ligantes menores promovem a atividade catalítica, o que por sua vez indica que um complexo bi-ligado está envolvido na catálise. Para avaliar a influência das piridinas, foi encontrada uma forte correlação entre o rendimento observado e o gap HOMO-LUMO (moleza molecular η) de piridinas sem diss substituição 2,6. As piridinas mais volumosas estão sujeitas a um efeito estérico adicional que não pôde ser explicado com um único descritor [Esquema 16B]. Tanto o efeito estérico quanto um valor do gap HOMO-LUMO mais alto estão relacionados a um aumento da labilidade das piridinas como ligantes, tornando-as menos propensas a competir pela coordenação em complexos de Pd, assemelhando-se as conclusões de SIGMAN¹⁵¹ e YU¹⁵². A partir desse levantamento, o mecanismo iniciaria com a etapa de pré-ativação a partir da troca de ligantes para formação do complexo catalítico **A** *in situ* já em coordenação com o nucleófilo. Uma desprotonação do nitrogênio da porção sulfonamida intermediada por paládio proporciona o intermediário **B**. Em seguida, a partir de uma complexação com a olefina via intermediário **C** a etapa de aminopaladação sucede levando a formação do ciclo e o intermediário alquil-Pd **D** que trapeia uma molécula de CO formando **E**. Na etapa de eliminação reductiva tem-se a formação do produto final e Pd⁰ que será reoxidado pela benzoquinona como oxidante no meio, renovando o ciclo catalítico [Esquema 17].

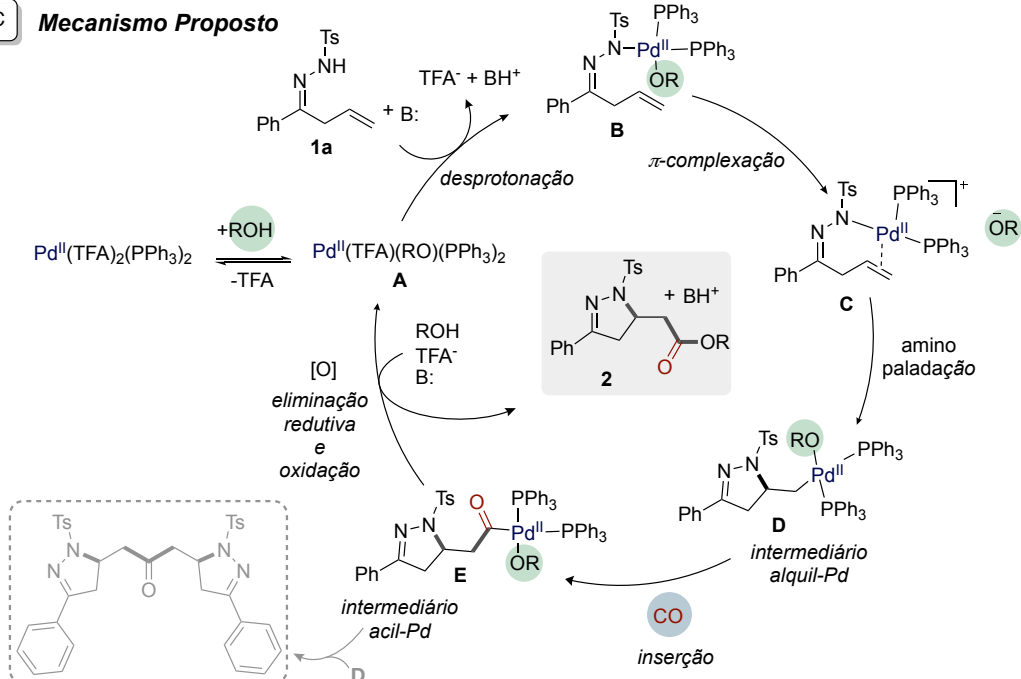
A *Análise univariada (threshold) - Ligantes (Monofosfinas)*



B *Análise Univariada (regressão linear)- Bases (Piridinas)*



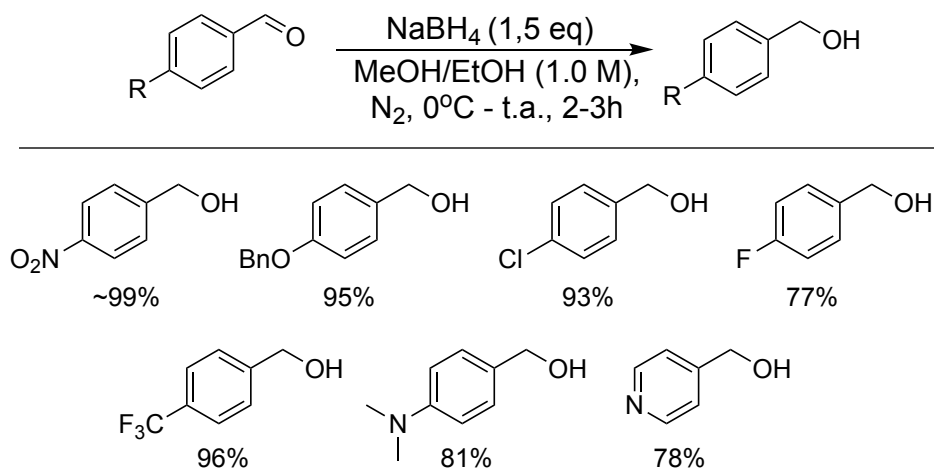
C *Mecanismo Proposto*



ESQUEMA 17 - Mecanismo proposto da heterociclização/ carbonilação/álcool-funcionalização.

4.1.3 - Escopo da reação de aza-paladação variação de álcoois (ésteres)

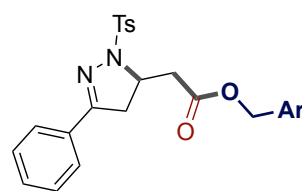
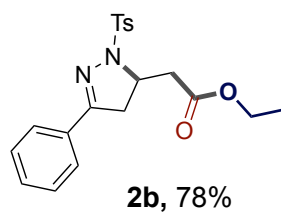
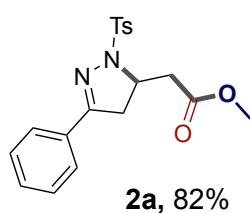
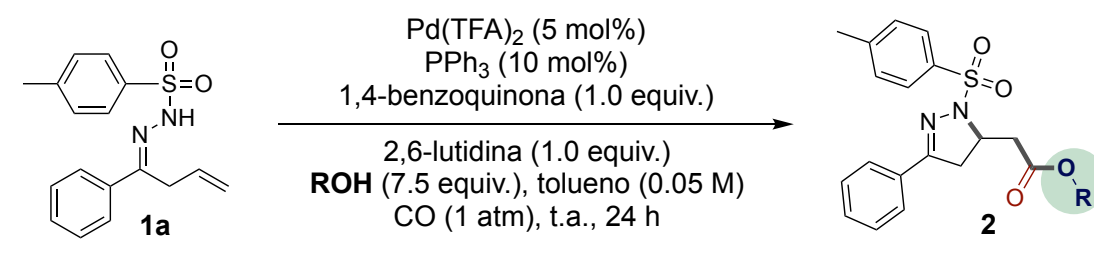
Foi realizado o estudo do escopo de álcoois para investigar o impacto de diferentes nucleófilos na esfera de coordenação do paládio e captura do nucleófilo pelo intermediário alquil-Pd. Para avaliar derivados de álcoois benzílicos (4-CF₃, 4-F, 4-Cl, 4-N(CH₃)₂, 4-OBn, 4-NO₂) foi necessária sua síntese a partir da redução de seus aldeídos precursores com borohidreto de sódio acompanhando a reação até total consumo do material de partida [Esquema 18]. Os melhores rendimentos foram encontrados com grupos substituintes retiradores de elétrons na porção do anel, visto que a energia do orbital LUMO é decrescida e favorece o ataque de uma espécie aniônica de hidreto e consequentemente a redução da carbonila a álcool.



ESQUEMA 18 - Redução de álcoois benzílicos.

A mudança de metanol obtendo o produto **2a** para etanol o que levou ao produto **2b** não foi de grande interferência na reatividade obtendo-se um rendimento de 78% [Esquema 19]. Utilizando isopropanol o produto **2c** foi obtido em 46%, havendo uma queda no rendimento, enquanto o *t*-butanol não levou a formação do produto desejado. Vale destacar que para ambos os álcoois volumosos, foi observada formação de um dímero **2o**. Acreditamos que o baixo rendimento ou não geração de produto possa ser devido a diferença de nucleofilicidade associada ao impedimento estérico apresentado pelos álcoois em questão. Nucleofilicidade é uma propriedade cinética medida por taxas de velocidade de reação. Neste sentido, se a

espécie em questão for volumosa, ela não consegue se aproximar o suficiente do centro eletrofílico para reagir com seus pares de elétrons desemparelhados, permitindo a formação deste subproduto **2n**. Os derivados de álcoois benzílicos **2d-2n** substituídos por haletos, grupos doadores e retiradores de elétrons foram obtidos em bons rendimentos, exceto pelo derivado 4-NO₂ e 4-N(CH₃)₂ que inibiram a formação do produto final. Por fim, o derivado piridina também não conduziu a formação do produto, provavelmente através da desativação do complexo catalítico atuando como ligante para o paládio. Outros álcoois com estruturas mais diversas **2p-2u** também se mostraram inativos nas condições e reação investigadas, provavelmente devido a inativação do catalisador.



2f, Ar = 4-OMeC₆H₄, 72%*

2g, Ar = 4-FC₆H₄, 49%*

2h, Ar = 4-ClC₆H₄, 67%*

2i, Ar = 4-BrC₆H₄, 71%*

2j, Ar = 4-CF₃C₆H₄, 65%*

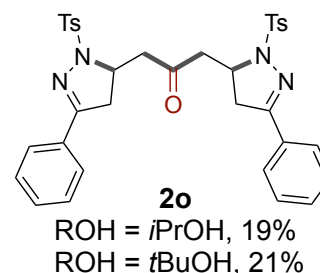
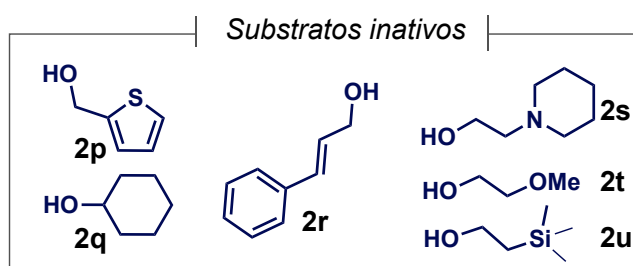
2k, Ar = 4-OBnC₆H₄, 48%*

2l, Ar = 4-NO₂C₆H₄, traços*

2m, Ar = 4-N(CH₃)₂C₆H₄, 0%*

2n, Ar = 4-piridina, 0%*

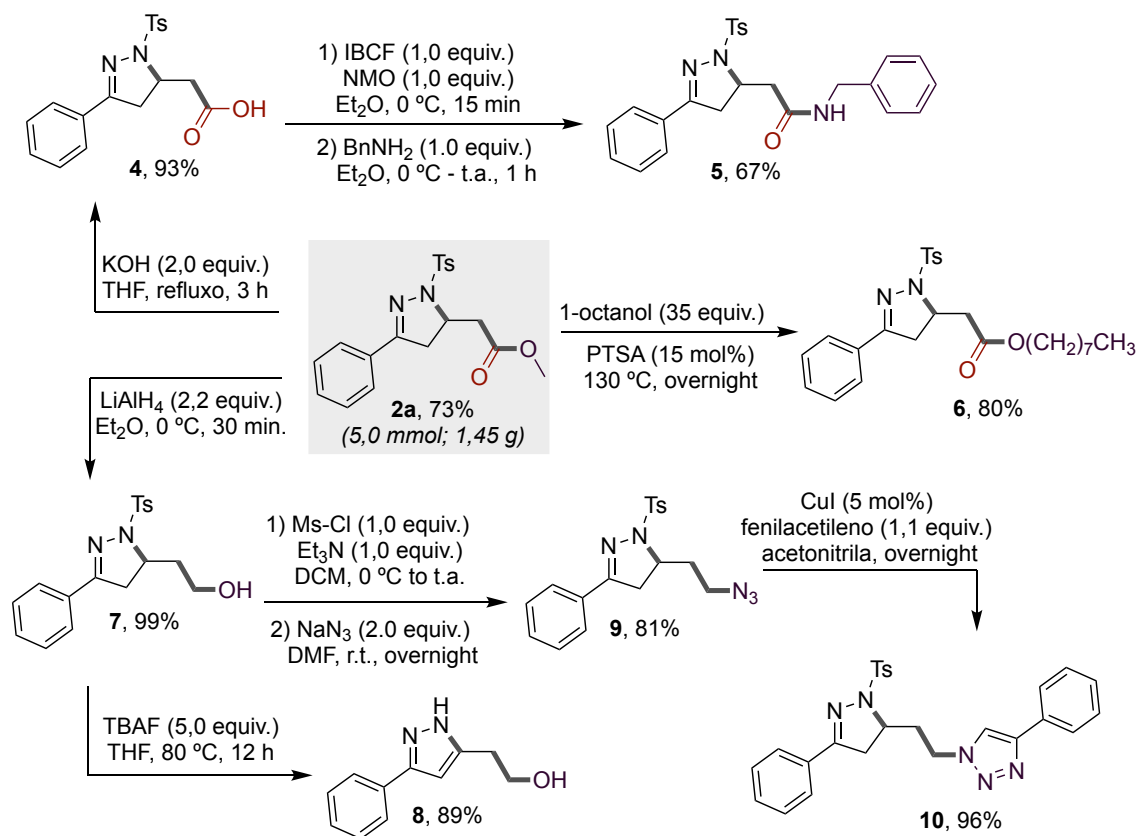
*álcoois benzílicos usados em 1.5 equiv.



ESQUEMA 19 - Escopo para avaliação de derivados álcoois.

4.1.4 - Derivações do núcleo da reação de aza-paladação (ésteres)

Para demonstrar a aplicabilidade da metodologia, primeiramente o produto **2a** foi sintetizado em escala grama em 5 mmol obtendo 73% de rendimento, sem perda de eficiência no processo comparado a escala de otimização em 0,1 mmol (82% de rendimento) [Esquema 20]. Para obtenção de um derivado de ácido carboxílico, **2a** foi tratado num meio fortemente básico utilizando KOH levando a formação de **4** em 93%. Em seguida, a reação do ácido carboxílico com um cloreto-ácido levou a formação do intermediário anidrido não-isolado que facilitou o ataque da benzilamina levando a formação do produto com porção amida **5** em 67%. Transesterificação com ácido *para*-toluenosulfônico (PTSA) em meio de 1-octanol como reagente e solvente promoveu a saída de metanol e a substituição da porção éster por um nucleófilo mais fraco fornecendo o produto **6** em 80% de rendimento. Sob condições redutivas de LiAlH₄ o derivado álcool **7** foi obtido em 99% de rendimento. A introdução do grupo Mesil torna a hidroxila melhor grupo de saída permitindo uma substituição nucleofílica (S_N²) conduzida pela azida de sódio, um nucleófilo forte, fornecendo o produto **9** em 81%. Em sequência **9** foi sujeito a uma reação Click^{153,154} com fenilacetileno, uma cicloadição 1,3-dipolar de uma azida com alcino mediada por cobre (I) via intermediário Cu^I-AAC (do inglês, *Copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*) fornecendo apenas o isômero 1,4 do triazol **10** em 96%. O uso de TBAF, este é conhecido por desproteção de grupos siliil¹⁵⁵ e acetil¹⁵⁶, foi conduzido a uma reação de desproteção do grupo tosil¹⁵⁷ com o derivado **7** que neste caso em um meio oxidante conduziu a saída de um hidrogênio em C4 e formação da dupla levando a concomitante aromatização e formação do produto **8**.



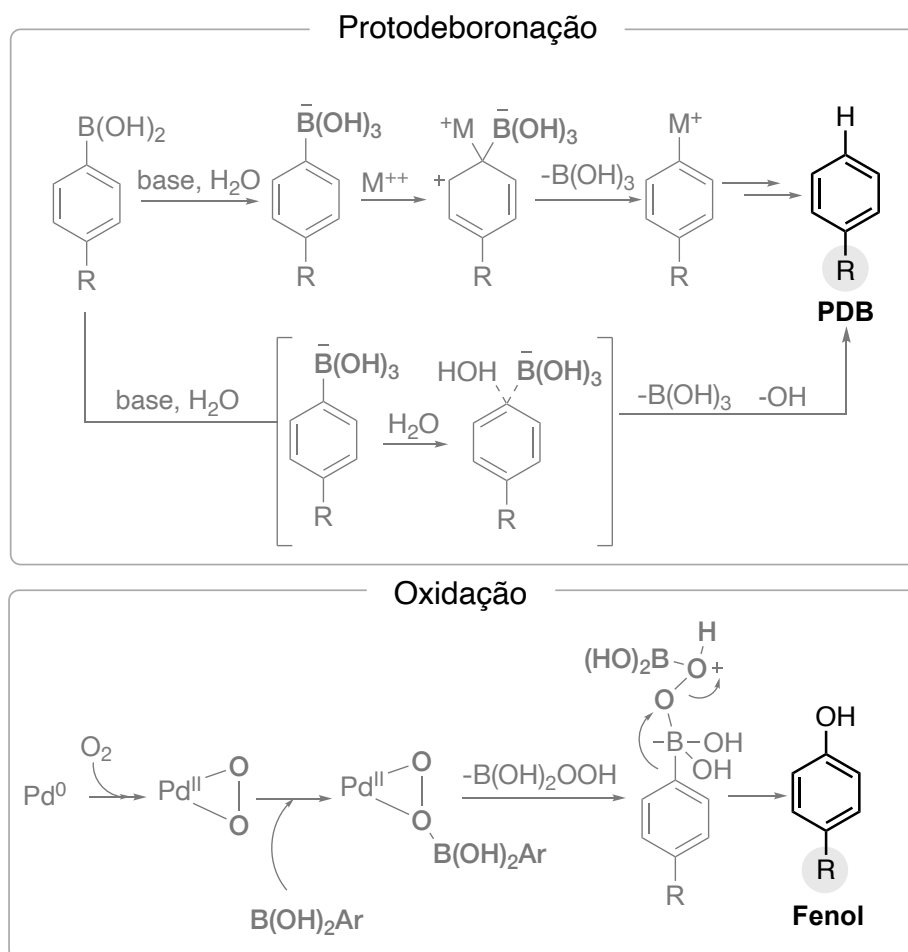
ESQUEMA 20 - Aplicação via derivações do produto **2a**.

4.2 - Síntese de pirazolinas-cetonas

4.2.1 - Condições reacionais para aza-paladação (cetonas)

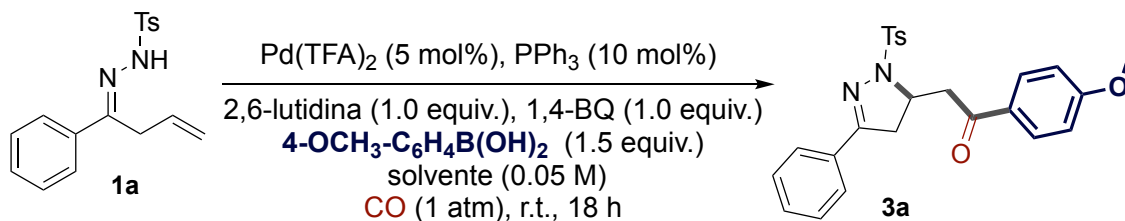
Desejando o desenvolvimento de um método que utilizasse fontes relativamente estáveis e tolerantes de materiais de partida e que tivessem diversidade de grupos funcionais, nós propusemos o uso de ácidos borônicos para obtenção de derivados de pirazolina-cetonas. Para esse feito, usando como base a metodologia desenvolvida no capítulo anterior, imaginou-se ser possível uma terceira etapa envolvendo eventos sucessivos de transmetalção/eliminação redutiva acessando as ligações C(O)-Ar.¹⁵⁸ A ampla disponibilidade comercial (>5000 compostos) e sua natureza ambientalmente benigna tornou esses reagentes organoborano desejáveis como parceiros de acoplamento. Entretanto, para a reação ser efetiva caminhos que levam a degradação do reagente de boro devem ser superadas, como: 1) Protodeboranação e Oxidação devido a presença de oxigênio e água

[Esquema 21]; 2) Homoacoplamento proveniente de formação do complexo metálico di-organaborano com as espécies aril [Esquema 4].¹⁵⁹



ESQUEMA 21 – Caminhos de degradação dos ácidos borônicos.

Com base em nosso trabalho relatado recentemente empregando metanol como nucleófilo para capturar o intermediário acil-Pd, exploramos a hidrazona sulfonamida **1a** β,γ -insaturada com ácido 4-metóxfenilborônico. A primeira observação do produto foi feita partindo de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ como catalisador, 2,6-lutidina como base e benzoquinona como oxidante obtendo o produto desejado em 41% de rendimento [Esquema 22].



ESQUEMA 22 - Primeiro indício de formação do produto com porção cetona.

O produto **3a** foi identificado e caracterizado por análises de RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de hidrogênio [Figura 17] foi observado sinais dos grupos aril presentes para 13H, tanto na porção do grupo protetor tosil quanto do aril diretamente ligado no ciclo de 5 membros, na região de campo baixo com deslocamentos entre 8,01 e 6,96 ppm. Um multipletto com duplo quarteto (dq) sobreposto a um duplo duplete (dd) em 4,28-4,18 ppm referente à 2H, o -CH- estereogênico e um dos hidrogênios metilênicos do anel pirazolínico. O hidrogênio remanescente do metileno -CH₂- no ciclo apresentou outro sinal duplo duplete (dd) integrando para 1H em 3,47 ppm, por serem hidrogênios próximos a um centro quiral que proporciona um ambiente químico diferente para cada um. O mesmo ocorre para o outro metileno -CH₂- na porção cetona que tem seu deslocamento em 3,47 e 2,79 ppm com dois duplo dupletos integrando para 1H cada. Os hidrogênios provenientes das metilas do grupo metóxi e tosil foram identificadas em 3,89 e 2,38 ppm.

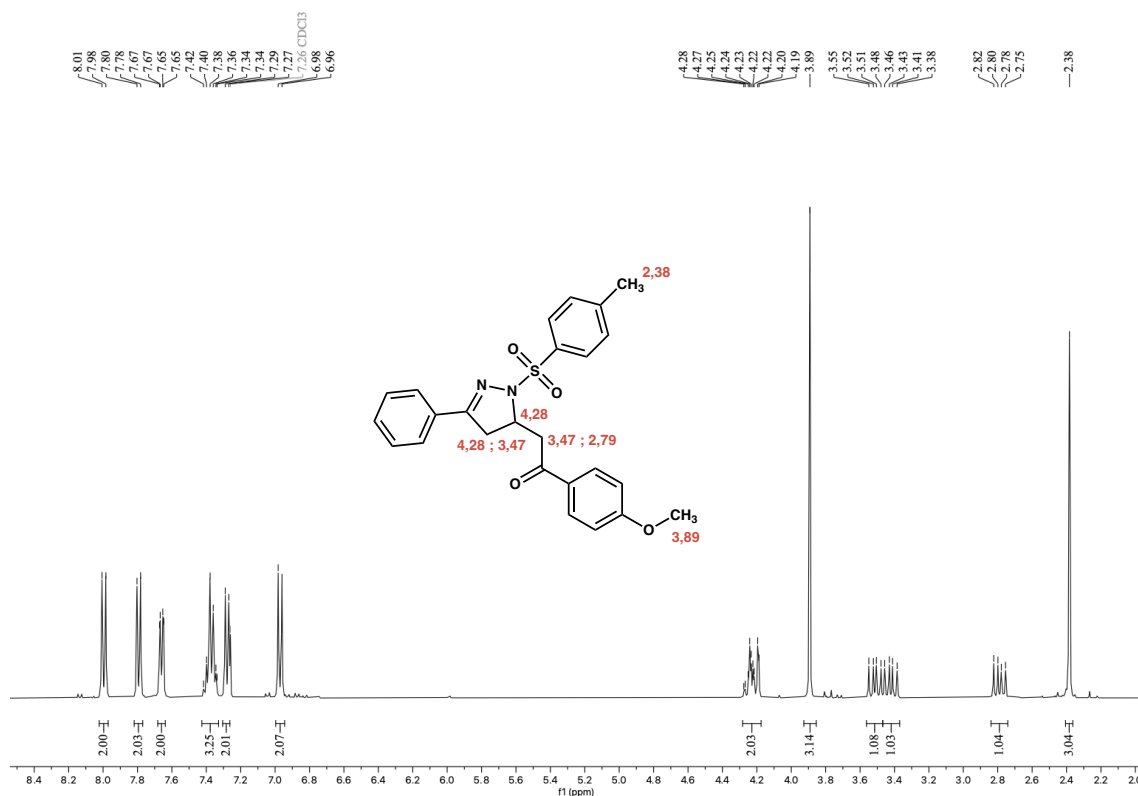
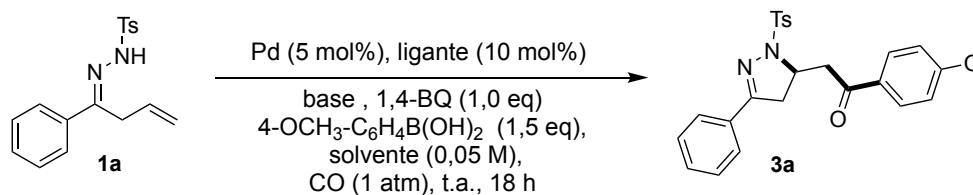


FIGURA 18 - Caracterização por RMN ¹H do produto 3a.

A otimização foi iniciada avaliando várias fontes de Pd com benzoquinona como oxidante sob atmosfera de CO (1 atm) à temperatura ambiente [Tabela 2]. Uma investigação das fontes de Pd^{II} e Pd⁰ levou à identificação do Pd(OAc)₂ como um pré-catalisador ideal, levando a um rendimento de 60% (Tabela 2, entradas 1-7). Experimentos controle da reação sem catalisador, ligante, base ou oxidante levaram a rendimentos menores do que 15% (Tabela 2, entradas 8-11). Uma breve triagem de ligantes revelou uma sensibilidade relacionada a este componente ao complexo (Tabela 2, entradas 12-17). A comparação de bases no sistema Pd(OAc)₂/PPh₃ como DIPEA, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ e ZnCO₃ provou que os carbonatos – pK_a em torno de 10¹⁶⁰ – desempenharam melhor papel (Tabela 2, entrada 19-23), e o contra-íon Zn^{II} foi ideal para a transmetalização de ácidos arilborônicos (pK_a ~ 9) aumentando o rendimento para 66%. O Zn^{II} é um metal de natureza mole frente a dureza do ânion carbonato, e por ter configuração eletrônica preenchida possui fraca interação e, portanto, rápida liberação da porção aniônica (Tabela 2, entrada 23). Excesso de base no meio não levou a melhores rendimentos (Tabela 2, entrada 24-25). Avaliação de uma gama de solventes (Tabela 2, entrada 26-33) revelou DMF como o mais eficiente em rendimento isolado de 78% visto que é um

solvente de fraca coordenação como ligante liberando um sítio ativo vago no complexo de Pd (Tabela 2, entrada 33).¹⁶¹ Com o objetivo de reduzir a degradação de espécies de ácido borônico, testamos a liberação lenta do precursor de ácido borônico usando grupos protegidos como éster de pinacol¹⁶², mas nenhuma reação foi observada (Tabela 2, entrada 34).

TABELA 2 - Dados experimentais selecionados para catalisador, ligante, bases e solventes para avaliação do produto (**3a**).



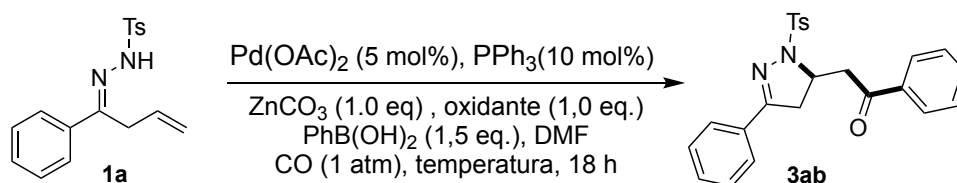
Entrada	Catalisador	Ligante	Base (eq)	Solvente	Rend. (%) ^a
1	Pd(TFA) ₂	PPh ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	41
2	Pd(PPh ₃) ₄	PPh ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	38
3	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	43
4	PdCl ₂	PPh ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	N.D.
5	Pd(ACN) ₂ Cl ₂	PPh ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	N.D.
6	Pd(BnCN) ₂ Cl ₂	PPh ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	N.D.
7	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	60
8	-	PPh ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	N.D.
9	Pd(OAc) ₂	-	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	3
10	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	-	Tolueno	N.D.
11	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	13 ^b
12	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -tol) ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	N.D.
13	Pd(OAc) ₂	P(Cy) ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	22
14	Pd(OAc) ₂	P(2-furyl) ₃	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	13
15	Pd(OAc) ₂	dppf	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	N.D.
16	Pd(OAc) ₂	CyJohnPhos	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	N.D.
17	Pd(OAc) ₂	(<i>S</i>)-BINAP	2,6-lutidina (1,0)	Tolueno	N.D.
18	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	2,6-lutidina (20)	Tolueno	56
19	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	DIPEA (1,0)	Tolueno	45
20	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	NaHCO ₃ (1,0)	Tolueno	60
21	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Na ₂ CO ₃ (1,0)	Tolueno	55
22	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃ (1,0)	Tolueno	57
23	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	ZnCO ₃ (1,0)	Tolueno	66
24	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	ZnCO ₃ (1,5)	Tolueno	60
25	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	ZnCO ₃ (2,0)	Tolueno	58
26	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	ZnCO ₃ (1,0)	Anisol	61
27	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	ZnCO ₃ (1,0)	Dimetil Carbonato	60
28	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	ZnCO ₃ (1,0)	Tetraidrofurano	64
29	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	ZnCO ₃ (1,0)	Acetonitrile	49
30	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	ZnCO ₃ (1,0)	Acetona	60
31	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	ZnCO ₃ (1,0)	Acetato de etila	57
32	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	ZnCO ₃ (1,0)	Diclorometano	39
33	Pd(OAc)₂	PPh₃	ZnCO₃ (1,0)	<i>N,N</i>-Dimetilformamida	78/71^{c,d}
34	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	ZnCO ₃ (1,0)	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	- ^e

^a Rendimentos foram determinados por RMN de ¹H com 1,3,5-trimetóxi-benzeno como padrão interno (escala 0,1 mmol). ^b Sem benzoquinona ^c Rendimentos à 50° C. ^d Rendimento isolado por coluna cromatográfica (escala 0,2 mmol). ^e Éster de pinacol de ácido fenil borônico (1,5 equiv.)

Visando outros substratos menos reativos, o ácido fenilborônico foi submetido à melhor condição de reação (Tabela 2, entrada 33).

Enfrentamos uma baixa reatividade (30% de rendimento, Tabela 3, entrada 1), o que nos levou a avaliar carga catalítica (Tabela 3, entradas 2-3), excesso de ácido borônico (Tabela 3, entrada 4), concentração do meio mais diluída (Tabela 3, entrada 5), presença de H₂O (Tabela 3, entrada 6), temperaturas mais altas (Tabela 3, entradas 7-9), peneira molecular (Tabela 3, entrada 10), excesso de oxidante (Tabela 3, entradas 11), outras fontes de oxidante (Tabela 3, entradas 12-16). Nos levando a considerar a entrada 8 com um leve aumento de rendimento como a melhor condição, obtendo **3ab** em 51% de rendimento a 50°C.

TABELA 3 - Avaliação de carga catalítica, aditivos, e oxidantes para ácido fenilborônico (**3ab**).

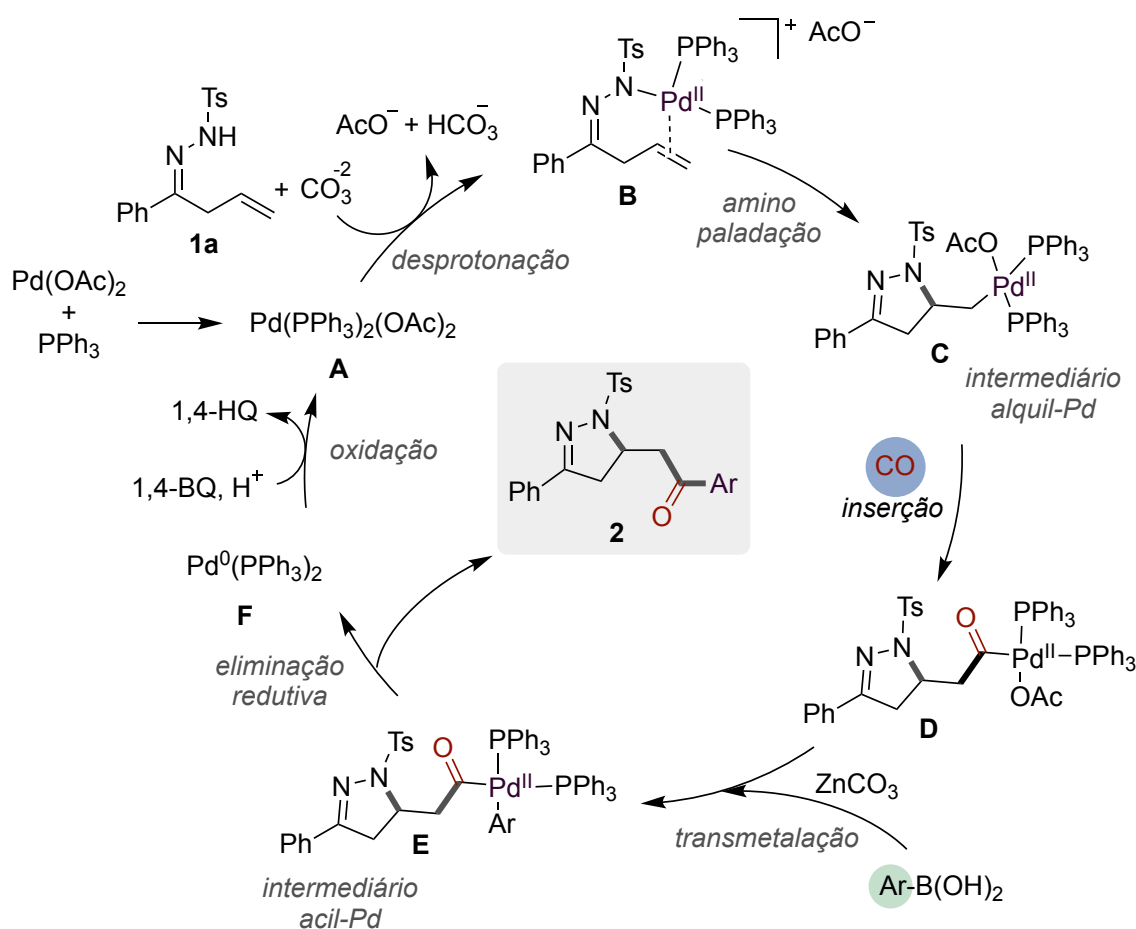


Entrada	Oxidante	Aditivo	Temperatura	Rend. (%) ^a
1	BQ (1,0)	-	t.a.	30 ^b
2	BQ (1,0)	-	t.a.	32 ^c
3	BQ (1,0)	-	t.a.	12 ^d
4	BQ (1,0)	-	t.a.	25 ^e
5	BQ (1,0)	-	t.a.	9 ^f
6	BQ (1,0)	H ₂ O (2,5 eq)	t.a.	6
7	BQ (1,0)	-	40	40
8	BQ (1,0)	-	50	57 / 51 ^b
9	BQ (1,0)	-	60	33
10	BQ (1,0)	Peneira molecular (4A)	50	53
11	BQ (2,0)	-	50	52
12	AgCO ₃	-	50	N.D.
13	AgOTf	-	50	N.D.
14	CuCl ₂	-	50	17
15	Cu(OAc) ₂	-	50	N.D.
16	K ₂ S ₂ O ₈	-	50	7

^a Rendimentos foram determinados por RMN de ¹H com 1,3,5-trimetóxi-benzene como padrão interno (escala 0,1 mmol). ^b Rendimento isolado por coluna cromatográfica. ^c Com Pd(OAc)₂ (10 mol%), PPh₃(20 mol%). ^d Com Pd(OAc)₂ (2,5 mol%), PPh₃ (5 mol%). ^e Com o ácido fenilborônico (2,0 eq). ^f DMF (0,03 M).

Com base nos relatos anteriores o mecanismo foi proposto iniciando pela pré-ativação in situ do catalisador formando a espécie ativa

do complexo Pd **A**. A desprotonação do nitrogênio assistida por **A** gera o intermediário **B**. Uma *syn*-nucleopalação suporta uma ciclização 5-exo-trig para gerar um intermediário alquil-Pd **C**. A transmetalção favorecida pela introdução de pares de elétrons isolados da base no orbital $2p$ vazio do boro fornece o nucleófilo no meio e produz **E** após a etapa de carbonilação via inserção de CO. O ciclo se completa após eliminação redutiva de **2** e oxidação de Pd^0 com benzoquinona para retornar a espécie catalítica ativa [Esquema 23].

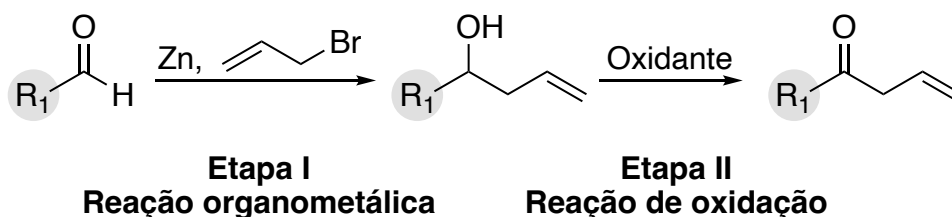


ESQUEMA 23 - Ciclo catalítico proposto.

4.2.2 - Escopo da aza-paladação variando a porção hidrazona (cetonas)

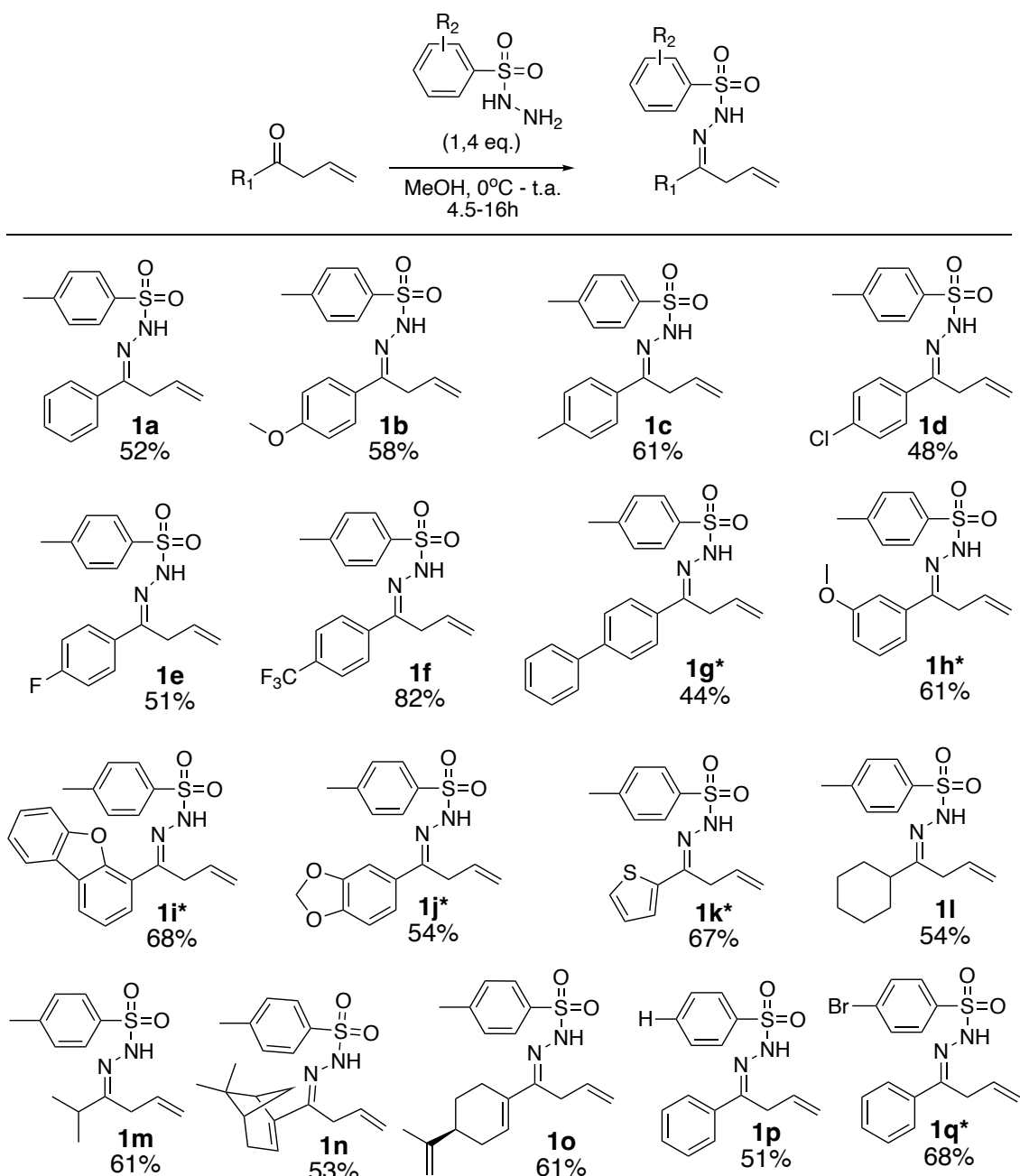
As posições de variação nas hidrazonas são R_1 com grupos aril e alquil provenientes do aldeído e em R_2 na porção benzenossulfil de hidrazinas como precursoras. A rota sintética para a preparação desses novos materiais de partida seguiu a mesma estratégia utilizada aos materiais de

partida da seção anterior (seção 4.1). A primeira etapa envolveu a formação dos álcoois homo-alílicos a partir de um aldeído e brometo de alila via reação de Barbier com zinco em pó e cloreto de amônio. Na segunda etapa, a oxidação dos álcoois a cetonas foi realizada utilizando oxidantes brandos como IBX e DMP, porém por conveniência para alguns exemplos fizemos o uso de reagente de cromo (PCC e Jones) [Esquema 24]. Todos os detalhes procedimentais estão descritos na seção experimental.



ESQUEMA 24 - Etapas 1 e 2 para síntese do material de partida.

Por fim na terceira etapa, a cetona foi submetida a uma reação de condensação com as hidrazinas em questão. As reações foram acompanhadas para que seguissem na temperatura de 0°C durante 4-6h, uma vez que se observou que a temperatura baixa favorecia a seletividade para formação do diastereoisômero (*E*). Alguns exemplos (**1g**, **1h**, **1i**, **1j**, **1k** e **1q**) quando acompanhados por CCD mostraram-se pouco reativos nesta temperatura, precisando seguir por um maior tempo reacional de 16h a temperatura ambiente [Esquema 25].

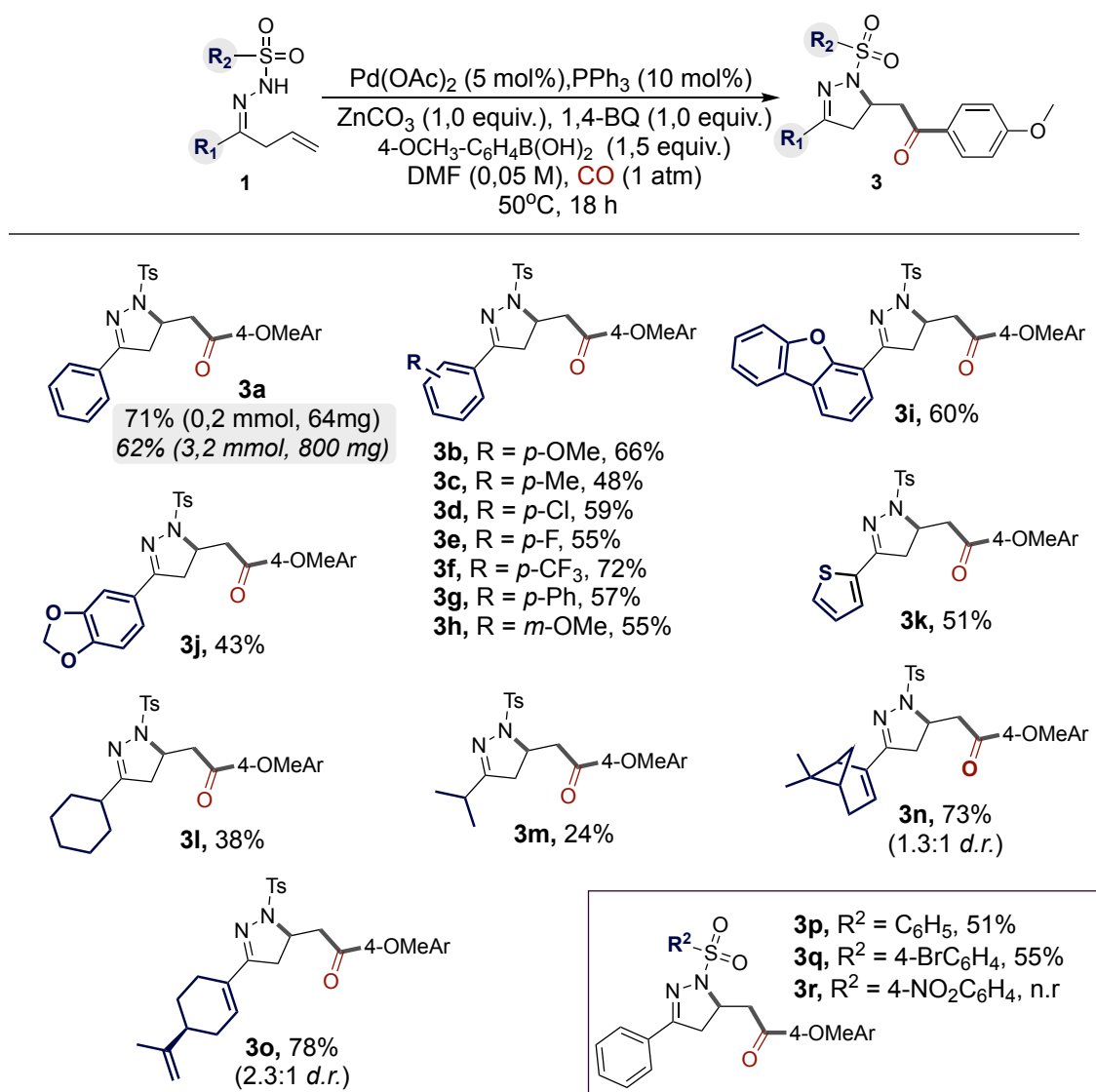


* A reação seguiu à temperatura ambiente por 16h.

ESQUEMA 25 - Materiais de partida hidrazonas sintetizados.

Em seguida, um escopo de *N*-Ts-hidrazonas foi investigado para avaliar o impacto de diferentes padrões de substituição no substrato [Esquema 26]. A substituição distinta na porção aril (R^1) de hidrazonas nas posições meta e para apresentou uma faixa de rendimento de 48% a 72% (**3b-3h**). Heterociclos nesta mesma posição como dibenzo[*b,d*]furan-4-il (**3i**), benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il (**3j**), tiofenil (**3k**) procederam bem nestas

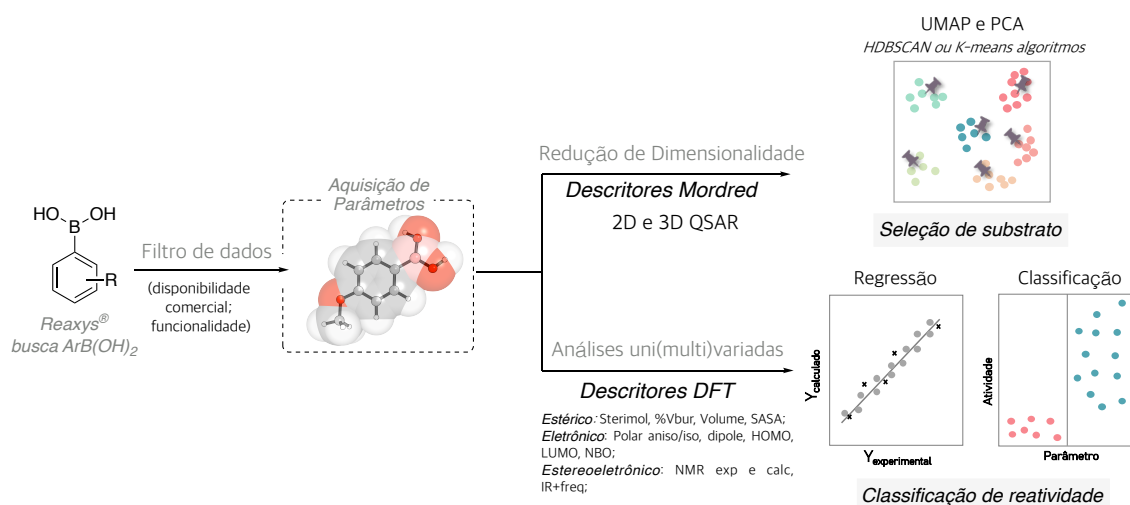
condições. As alquil-ciclohexil e isopropil hidrazonas apresentaram os menores rendimentos (**3l**) e (**3m**), 38% e 24% respectivamente. Felizmente, derivados de produtos naturais forneceram o produto desejado como (R)-(-)-mirtenal (**3n**) em 73% (d.r.=1,3:1) e (S)-(-)-perillaldeído (**3o**) apresentando 2,3:1 d.r. (rendimento de 78%). Além disso, a variação do substituinte na porção protetora benzenossulfonil (R^2) diminuiu igualmente o rendimento. Por fim, a escala de 3,2 mmol proporcionou uma ligeira diminuição do rendimento para 62% em 48h de tempo de reação.



ESQUEMA 26 - Escopo do substrato hidrazona com rendimentos isolados.

4.2.3 - Escopo da aza-paladação guiado por ciência de dados para variação de ácidos borônicos (cetona)

Para auxiliar na etapa de avaliação das limitações do escopo de ácidos borônicos, técnicas empregadas em ciência de dados foram utilizadas como uma projeção de dimensionalidade reduzida. A projeção do espaço químico de ácidos arilborônicos possibilitou a visualização e nos guiou na seleção de substratos. Relações multi- ou univariadas foram fundamentais para classificação de reatividade e insights mecanísticos [Esquema 27].



ESQUEMA 27 - Fluxograma para estudo guiado por ciência de dados.

Em busca de avaliação da tolerância a grupos funcionais na condição padrão de reação desenvolvida e, conseqüentemente, diversidade no escopo de ácidos borônicos, uma seleção orientada por dados foi realizada com uma biblioteca virtual. Para sua construção, utilizamos a lista de SMILES strings (do inglês, *simplified molecular-input line-entry system*) gerada pela busca por ácidos arilborônicos na plataforma Reaxys criada pelo grupo do professor Sigman.¹⁶³ Para tal, foram filtrados mais de 90.000 derivados de ácidos borônicos aromáticos, retirando desta lista aqueles que possuíam grupos funcionais incompatíveis as nossas condições de reação, como por exemplo aminas livres, grupo aldeído, álcool e isonitrila. Com isso, foi possível exportar 5057 compostos comerciais ou mais citados na literatura. Em seguida, adquirimos descritores moleculares usando o Mordred¹⁶⁴, um software disponível gratuitamente desenvolvido para calcular mais de 1800 descritores bidimensionais e tridimensionais. Podendo

inclusive ser usado como alternativa de software para cálculo de descritores em estudos QSAR¹⁶⁵ (do inglês, *quantitative structure–activity relationships*). Estas propriedades englobam muitos tipos de descritores moleculares como número de átomos de carbono, peso molecular, valores calculados de lipofilicidade definido como partição de um composto entre uma fase lipídica e aquosa (LogP¹⁶⁶ e LogP atômico¹⁶⁷), propriedades calculadas de estruturas 2D de topologia e conectividade (medida predita da biodisponibilidade oral via regras de Lipinski, conectividades (atômicas, múltiplas ligações e cíclicas) adjacentes como BalabanJ, polarizabilidade, aromaticidade, entre outros)¹⁶⁸ e 3D que combinam forma estrutural e informações eletrônicas entre as moléculas como área de superfície parcial carregada (CPSA)¹⁶⁹ e área de superfície acessível a solvente (SASA)¹⁷⁰ ou baseadas em mecânica quântica HOMO e LUMO. De 1800 parâmetros gerados filtramos por colinearidade menor do que 0,95 permanecendo 543 descritores. Essa dimensionalidade foi reduzida utilizando PCA e UMAP, e os objetos clusterizados.

Iniciamos os estudos de redução de dimensionalidade utilizando a projeção do espaço químico por PCA e o algoritmo de clusterização k-means via um script em Python. O número de clusters escolhidos para a clusterização dos mapas de PCA seguiu a recomendação do método Elbow. Foi sugerido o uso de 7 clusters para agrupar os compostos próximos ao centroide. A visualização do espaço químico obtido pela técnica de PCA foi de difícil interpretação e seleção de substratos, devido a uma superpopulação das ilhas formadas englobando classes diversas e aos centróides não representarem o conjunto do todo [Figura 19].

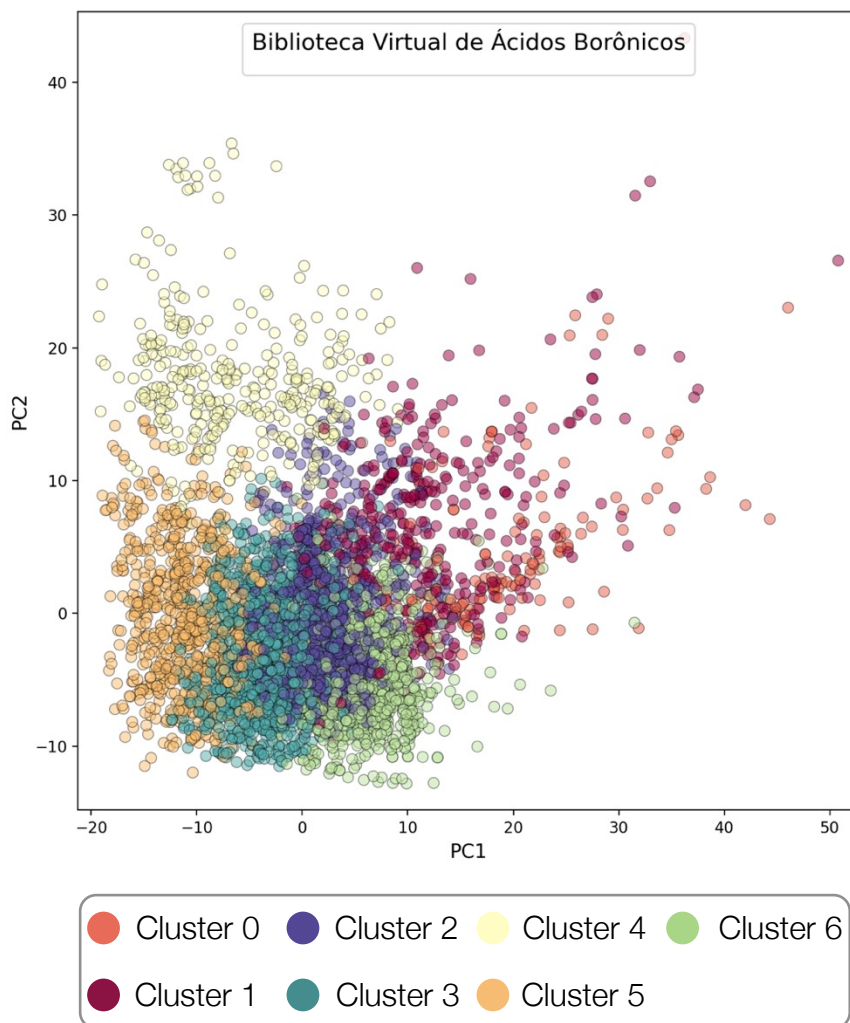


FIGURA 19 - Clusters gerados em PCA da biblioteca virtual. Variância total explicada pelos componentes principais (PCs): 63.8 %. Porcentagem de variância explicada por PC: PC1 13.5% e PC2 10.1%.

A partir deste resultado avaliamos a projeção da biblioteca virtual por UMAP, que gera um mapa com superfície plana e a diferença entre os clusters é representada pela distância entre eles de forma não-linear gerando espaçamentos significativos. Essa representação do conjunto de dados mantém a estrutura topológica, que permite a visualização da posição relativa dos substratos levando a insights na relação estrutural entre os compostos.¹⁷¹ Essa significativa organização dos clusters é ativada devido a preservação da estrutura local e global da técnica.¹⁷² A projeção UMAP foi realizada com os descritores Mordred curados num limiar $R^2 = 0.95$, ou seja, parâmetros colineares acima desse valor foram excluídos. O algoritmo HDBSCAN (do inglês, *Hierarchical Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise*)¹⁷³ gerou 26 clusters com os seguintes critérios de

parâmetros selecionados intuitivamente: **(1)** `min_cluster_size=20`, para o menor tamanho de agrupamento de clusters; **(2)** `min_samples=10`, significando o valor limite em que pontos serão declarados como ruído; **(3)** `cluster_selection_epsilon=0.5` distância entre as “ilhas” ajudando a mesclar ou dividir clusters na mesma região [Figura 20].

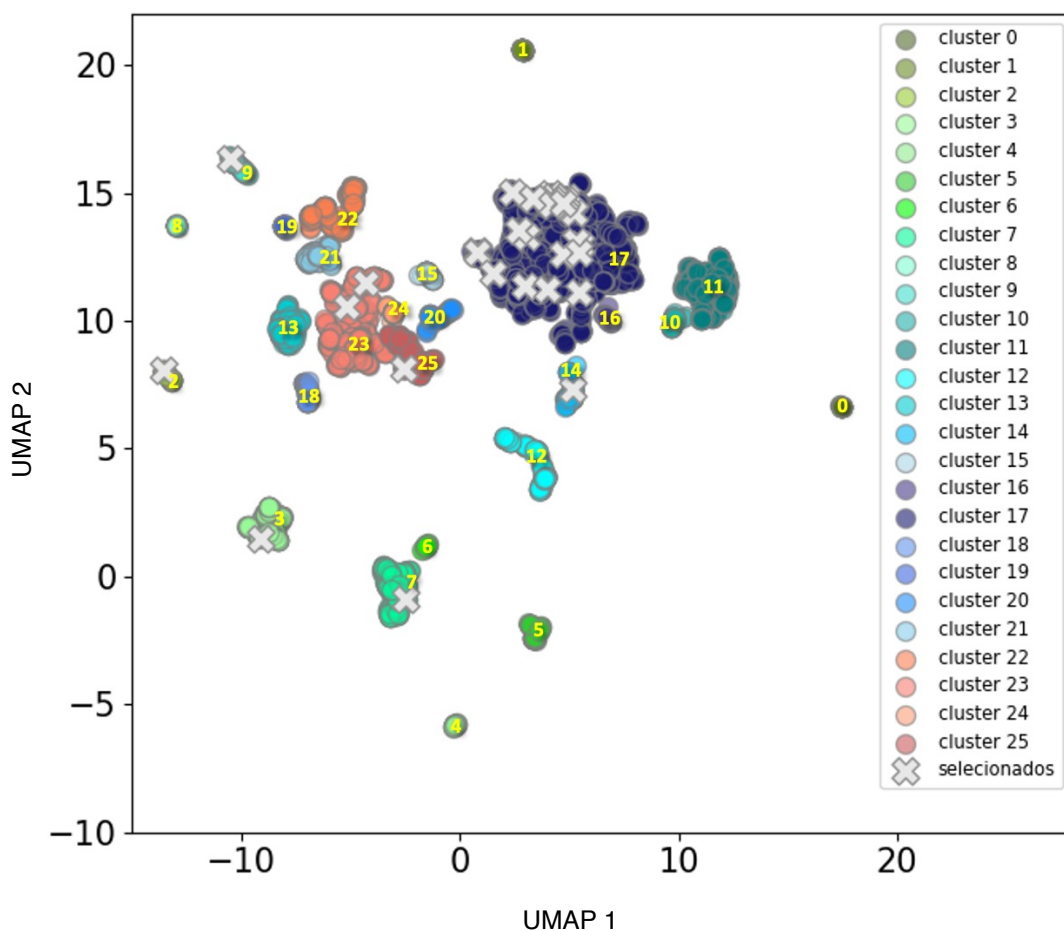


FIGURA 20 - Projção UMAP do espaço químico de ácidos borônicos em 26 clusters representando diferentes classes.

Para explorar o espaço químico gerado, 8 clusters foram escolhidos entre representação estérica como biaril e anéis fundidos (clusters 23 e 25), heterociclos (cluster 2, 9, 14 e 17), e para observações de influências eletrônicas a partir de mono-, di- e tri- aril substituídos por haletos, grupos doadores e retiradores de elétrons ocupando as posições *orto*, *meta* e *para* (cluster 3, 7 e 17). Alguns clusters foram omitidos porque combinam os mesmos grupos funcionais substituintes na porção aromática ou núcleos já presentes nas ilhas previamente selecionadas. Nestes casos, os clusters com substituição semelhante (por exemplo, ésteres (cluster 8), *N*-

heterociclos (clusters 19, 21 e 24), tiol (cluster 1 e 18), éter (cluster 13), átomos de flúor (grupos 6). Outras exclusões foram baseadas na incompatibilidade do grupo funcional com a catálise de Pd, por exemplo, os grupos propinil (cluster 20) e alil (cluster 16) foram omitidos devido à sua alta reatividade nesta química [Figura 21].

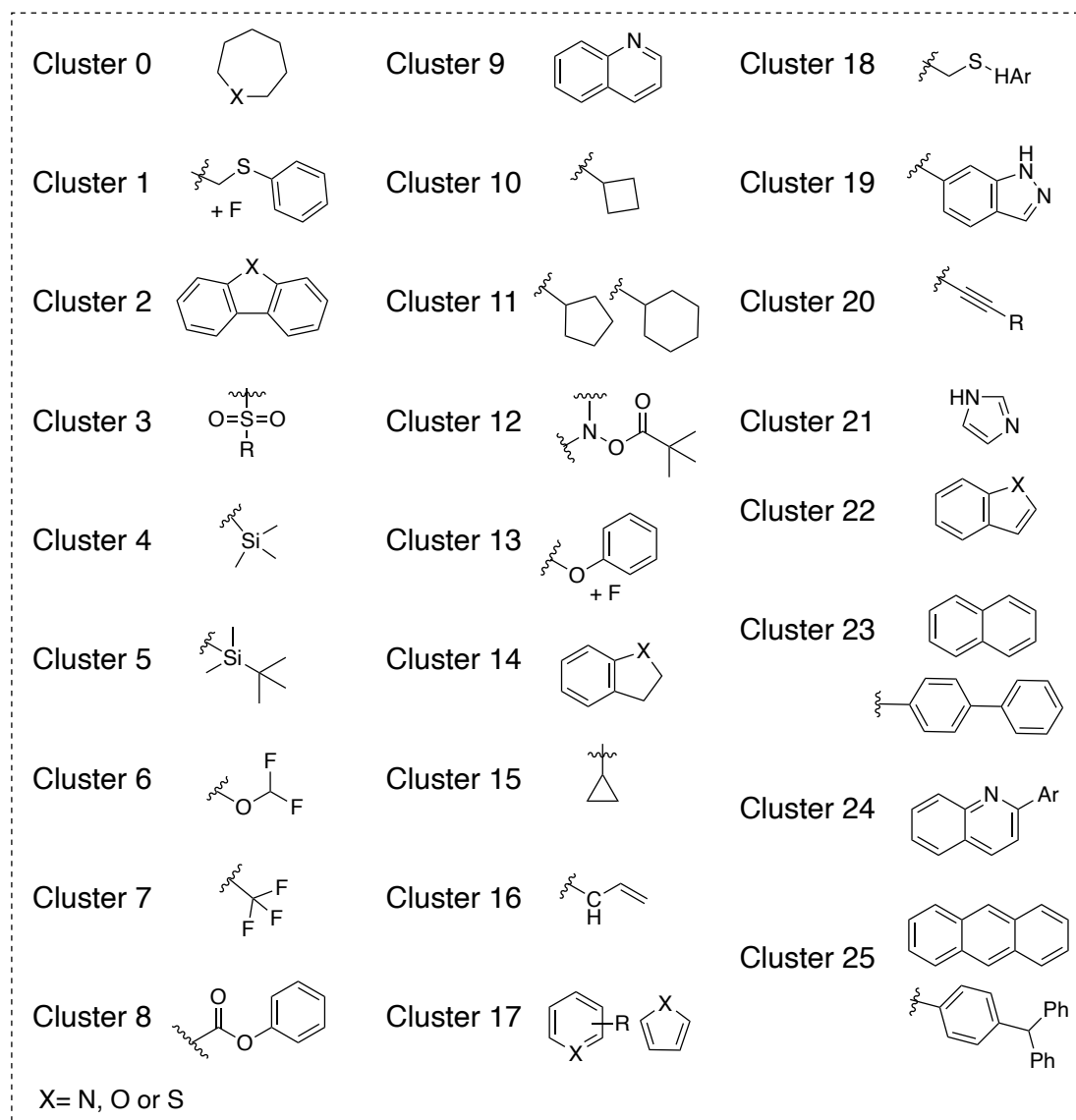


FIGURA 21 - Classes por clusters.

Sob as condições de reação otimizadas, investigamos 31 ácidos borônicos selecionados da biblioteca virtual [Figura 22].

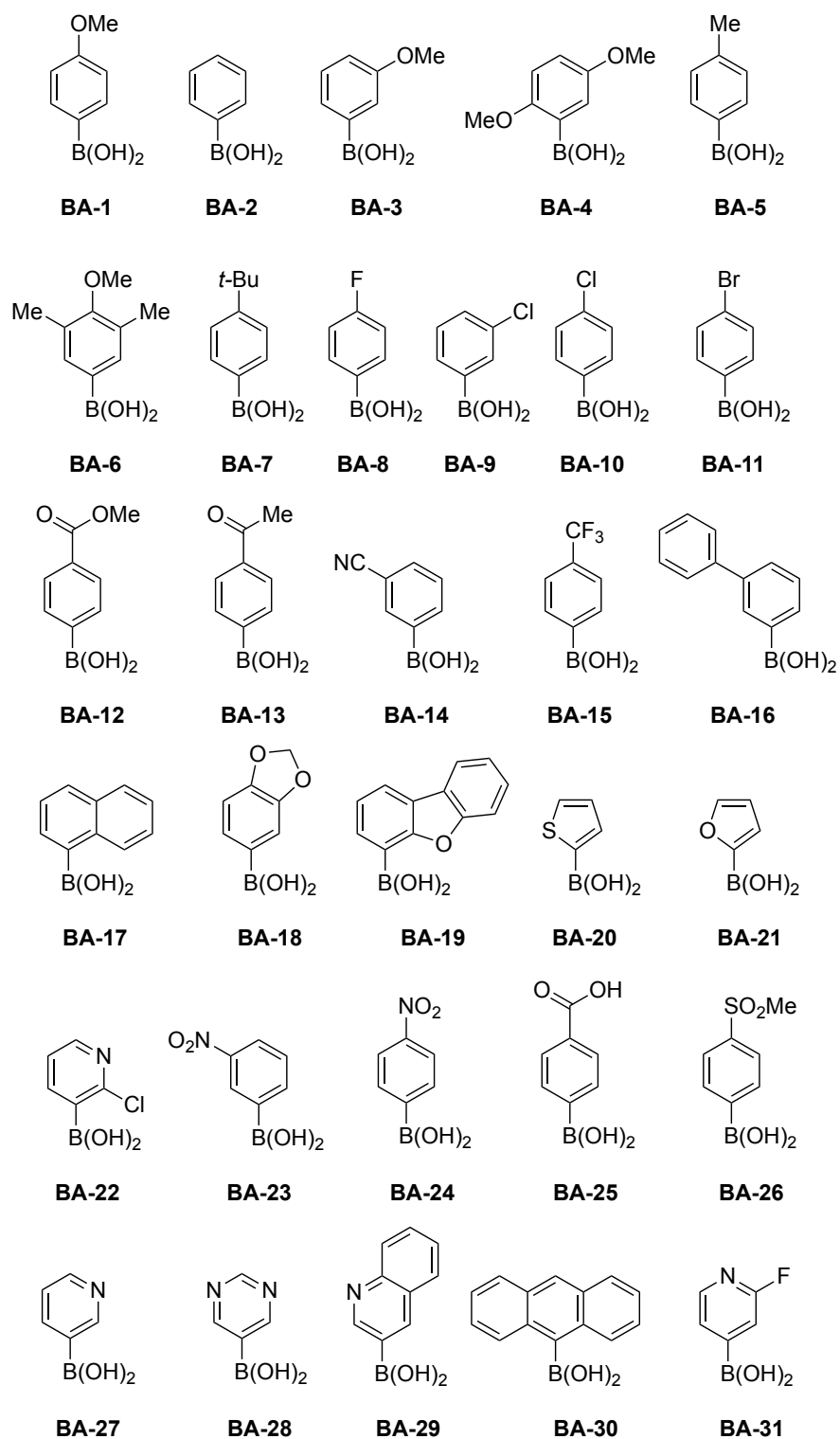
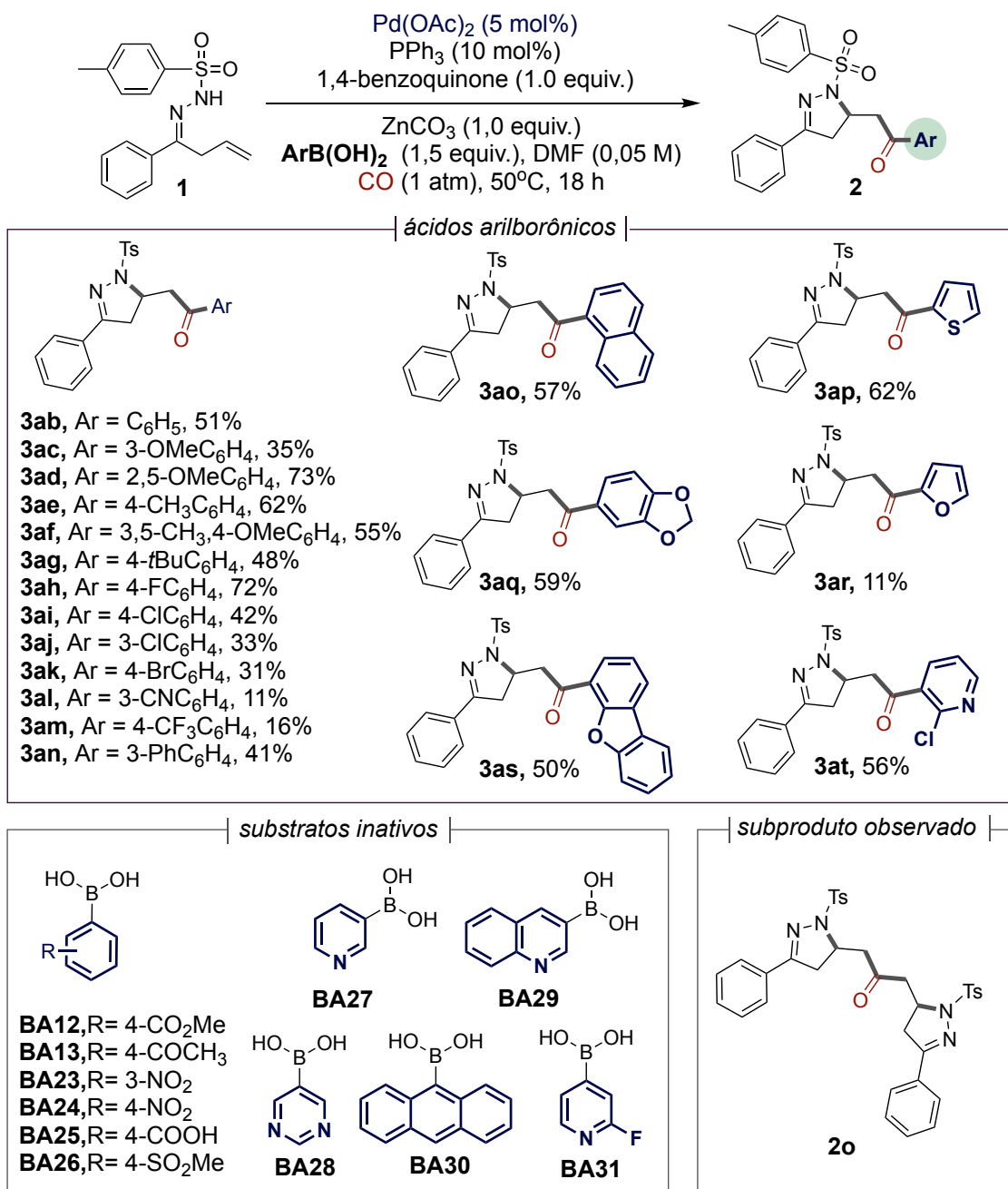


FIGURA 22 - Conjunto de dados de ácidos borônicos aromáticos explorados neste estudo.

Os melhores resultados foram observados para ácidos aril borônicos ricos em elétrons (cluster 17), como aqueles substituídos com grupos oxigênio (**3ac-ad**, **3af**), alquil (**3ae-ag**) e fenil (**3an**, cluster 23). No

entanto, a reação foi menos eficiente para grupos deficientes em elétrons (**3al-3ah**, cluster 17). Notavelmente, halogênios (**3ah-3ak**, cluster 17) e heterociclos ou biciclos como naftil (**3ao**, cluster 23), tiofenil (**3ap**, cluster 17), benzo[d][1,3]dioxol-5-il (**3aq**, cluster 14), furil (**3ar**, cluster 17), dibenzo[b,d]furan-4-il (**3as**, cluster 2) e 2-cloro-piridinil (**3at**, cluster 17) demonstraram boa tolerância ao grupo funcional na reação. As reações envolvendo ácidos borônicos com maior caráter eletrofílico (**BA12-13**, **BA23-26**, clusters 3 e 17) ou exibindo alto impedimento estérico (**BA31**, cluster 25) não produziram o produto esperado. Além disso, os derivados de ácidos borônicos contendo anéis de piridina (**BA27** e **BA31**, cluster 17), quinolina (**BA29**, cluster 9) e pirimidina (**BA28**, cluster 17) não foram produtivos. Esses compostos têm potencial para atuar como ligantes e podem interferir no catalisador, possivelmente levando à sua desativação, conforme discutido na seção anterior. Em todos esses casos sem sucesso, foi detectado um subproduto dimérico (**2o**), incorporando uma segunda unidade metileno em vez do grupo aril esperado após a etapa de carbonilação [Esquema 28].¹⁵⁰



ESQUEMA 28 - Escopo dos ácidos borônicos com rendimentos isolados.

A reatividade apresentada pelos ácidos borônicos selecionados para o escopo foi destacada no UMAP, onde o rendimento é representado pela mudança das cores. A seleção foi diversa e explorou várias regiões do espaço químico, nosso objetivo inicial [Figura 23]. Uma quantidade maior de compostos foi escolhida do cluster 17 [Figura 20] devido a esta ilha conter a maioria dos aril-substituídos. Percebemos que os melhores rendimentos estão localizados em um lado desta ilha, indicando semelhanças físico-químicas entre os objetos reunidos nesta porção.

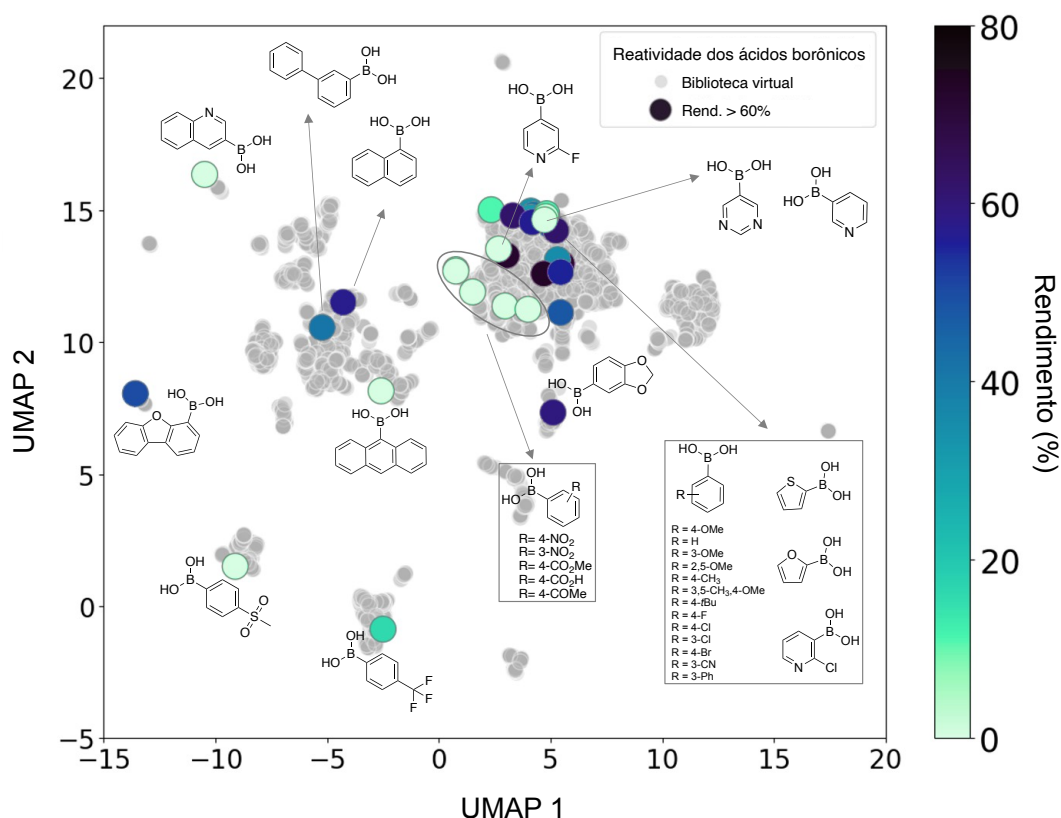


FIGURA 23 - UMAP da reatividade apresentada pelos ácidos borônicos escolhidos frente a biblioteca virtual.

A tendência de reatividade observada em nossas investigações parece estar inerentemente ligada às características eletrônicas dos ácidos borônicos empregados. Testamos esta hipótese escolhendo um grupo limitado de ácidos borônicos substituídos nas posições *meta/para*-aril e medimos o deslocamento químico experimental de RMN de ^{13}C do carbono C1. Pode-se inferir que variações no efeito de blindagem se correlacionam diretamente com a influência eletrônica dos substituintes do anel aromático. A Figura 24A demonstra uma correlação univariada notável entre o deslocamento químico experimental de RMN de ^{13}C e o rendimento. Esta correlação indica fortemente uma tendência para menores rendimentos quando os ácidos borônicos incorporam grupos retiradores de elétrons. Extrapolamos nossa análise para todo o conjunto de dados de ácidos borônicos investigados neste estudo, agora usando os tensores de blindagem isotrópicos de RMN de ^{13}C obtidos computacionalmente [Figura 24B], permitindo-nos extrapolar a tendência de reatividade em nossa metodologia para novos ácidos borônicos. Embora tenha sido observada uma forte correlação entre todo o conjunto de dados de ácidos borônicos substituídos

em *meta/para*-aril, as substituições na posição *orto* produziram valores discrepantes, possivelmente atribuídos ao efeito estérico pronunciado causado por esses substituintes neste local. Da mesma forma, esta abordagem mostrou-se ineficaz quando os valores do tensor para ácidos heteroaril borônicos foram incluídos.

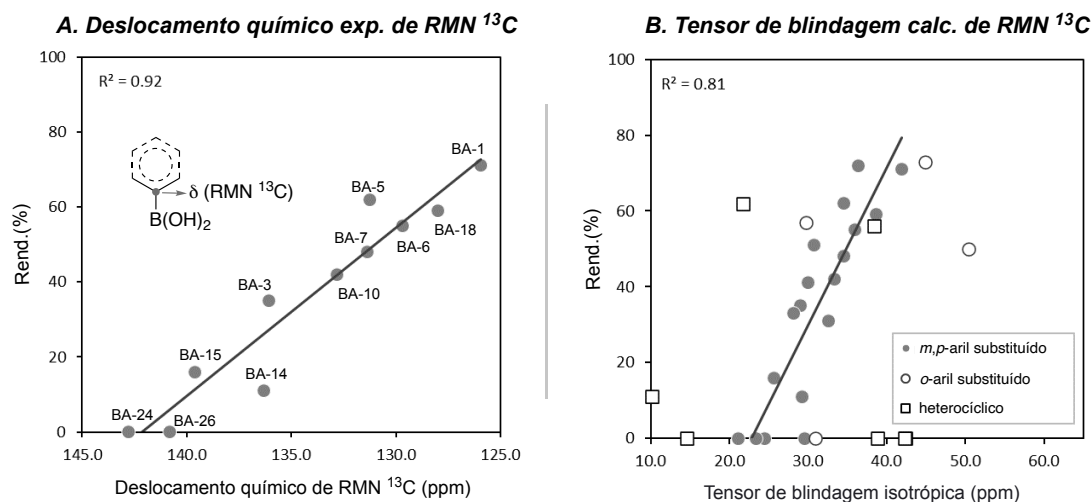
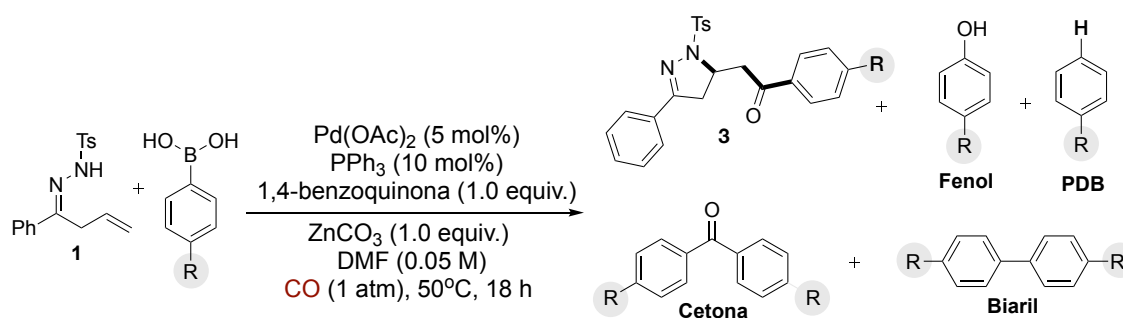


FIGURA 24 - (A) Correlação entre o deslocamento químico experimental de RMN de ¹³C do carbono C1 e o rendimento de ácidos borônicos selecionados substituídos em *meta/para*-aril. (B) Correlação entre tensores de blindagem isotrópica de RMN de ¹³C obtidos computacionalmente do carbono C1 e rendimento de todo o conjunto de dados de ácidos borônicos substituídos.

Dada a tendência dos ácidos borônicos altamente eletrofílicos se degradarem sob condições ácidas ou básicas através de mecanismos de protodeboronação [Esquema 21]¹⁵⁹, iniciamos investigações adicionais usando GC-MS/FID para discernir se os baixos rendimentos neste conjunto de dados são atribuídos a processos de protodeboronação ou à formação de subprodutos anteriormente não detectados [Esquema 29]. Usando um grupo doador de elétrons como o *p*-MeO-PhB(OH)₂ junto com o material de partida **1a**, além da preferência pelo produto **3**, observamos a formação majoritária dos produtos secundários de homoacoplamento **biaril**¹⁷⁴ (16%), assim como **cetona**¹⁷⁵ (9,7%). Para nossa surpresa, o produto de protodeboronação (**PDB**) e oxidação levando ao **fenol** (devido a provável presença de O₂ no meio) foram mínimos¹⁷⁶. Submetendo nas mesmas condições a reação com *p*-CF₃-PhB(OH)₂, não observou-se mudança drástica no perfil ou na taxa de formação dos subprodutos anteriormente observados, exceto pelo pequeno aumento na formação do produto de oxidação **fenol** (8,4%) e completa

inibição da **cetona**. Este cenário sugere que a baixa reatividade de ácidos borônicos eletrofílicos é intrínseca a sua característica estrutural, e não provenientes de produtos de decomposição ou subprodutos. Por fim, removendo das condições reacionais a hidrazona homoalílica **1**, a arilação do intermediário benzoil-Pd para formar a biarilcetona novamente é preferível apenas quando usado *p*-MeO-PhB(OH)₂, enquanto todos os outros subprodutos se mantiveram constantes. Estes resultados apontam que a etapa chave de transmetalção envolvendo o intermediário σ -paládio R(C=O)-Pd^{II} ocorre de maneira muito lenta com ácidos borônicos eletrofílicos, justificando os resultados observados experimentalmente. Este entendimento envolvendo a etapa de transmetalção está relacionado a formação de um estado de transição de quatro centros [Esquema 4], onde o intermediário σ -paládio R(C=O)-Pd^{II} sofre o ataque do ácido arilborônico, e neste caso, grupos eletrodoadores no anel aromático aumentam a velocidade desta reação levando a uma maior eficiência do processo.^{177,178}



	Sem 1		Com 1	
	R=OMe	R=CF ₃	R=OMe	R=CF ₃
3*	-	-	71%	16%
Cetona	80%	8.2%	9.7%	-
Biaril	8.1%	13%	16%	12%
PDB	traces	2.8 %	N.D.	N.D.
Fenol	2.1%	10%	2.0%	8.4%

* Rendimento isolado

ESQUEMA 29 - Experimentos controle com ácidos 4-CF₃ e 4-OMe-fenilborônico.

Inspirados pelos relatos anteriores e buscando entendimento das diferenças de reatividade apresentadas no escopo reacional iniciamos os estudos com ferramentas estatísticas buscando correlacionar a reatividade dos ácidos borônicos com as suas características estruturais. Para esta finalidade, cálculos DFT foram realizados visando obter propriedades

estéricas e eletrônicas mais refinadas. Os cálculos iniciaram com a busca conformacional (mecânica molecular) com o campo de força OPLS4¹⁷⁹ usando o programa Schrödinger MacroModel¹⁸⁰, selecionando os confôrmeros de menor energia em uma janela de 5,02 kcal mol⁻¹. Em seguida, cálculos DFT foram realizados para todas estas geometrias usando o programa Gaussian 16¹⁸¹ para otimização da geometria utilizando o funcional B3LYP com correção de dispersão empírica D3 de Grimme,¹⁸² seguida do cálculo das energias de *single point* usando o nível de teoria 66-2X/def2-TZVP¹⁸³, a fim de melhorar as propriedades eletrônicas das estruturas de interesse. Todos os cálculos foram realizados em fase gasosa. Investigações adicionais com parâmetros DFT foram feitas por meio de relações univariadas para observar as influências estéricas e eletrônicas sobre a eficiência da reação. O parâmetro eletrônico carga atômica do oxigênio NBO¹⁸⁴ obtido da análise no confôrmero Boltzmann average da média entre os oxigênios dos compostos ArB(OH)₂ revelou-se uma medida efetiva de densidade de elétrons do anel aromático, correlacionando de maneira eficiente com o rendimento da reação estudada [Figura 25A].¹⁸⁵ Vale também destacar que este parâmetro mostrou-se mais efetivo quando comparado ao deslocamento química de RMN de ¹³C, quando considerado todo conjunto de dados. No entanto, foram observados alguns valores discrepantes, principalmente para derivados orto-substituídos (**BA4** e **BA30**), bem como ácidos borônicos derivados de tiofeno (**BA20**) e furano (**BA21**) [Figura 25A]. Ácidos borônicos exibindo limiar de carga atômica NBO mais negativo que -0,889e indicaram um processo de transmetalção facilitado. Notavelmente, o valor discrepante **BA30** dentro da faixa ativa poderia ser atribuído principalmente ao pronunciado impedimento estérico decorrente do anel antraceno.

Também consideramos o parâmetro índice global de eletrofilicidade (ω)^{184b}, que superou outros parâmetros na descrição de nosso conjunto de dados completo. Este índice (ω) quantifica a suscetibilidade dos ácidos borônicos em aceitar a densidade eletrônica, calculada a partir da energia média de ionização de Boltzmann ($I = -E_{\text{HOMO}}$) e da afinidade eletrônica ($A = -E_{\text{LUMO}}$) [Figura 25B]. Valores mais baixos de ω sugerem um ácido borônico com maior nucleofilicidade, e a forte correlação entre ω e rendimento apoia nossa conclusão anterior de que a etapa de transmetalção impacta significativamente a eficiência da reação. Consequentemente, o índice global de eletrofilicidade (ω) é promissor para prever a eficiência de

ácidos borônicos ainda não explorados e ampliar a aplicabilidade da nossa metodologia.

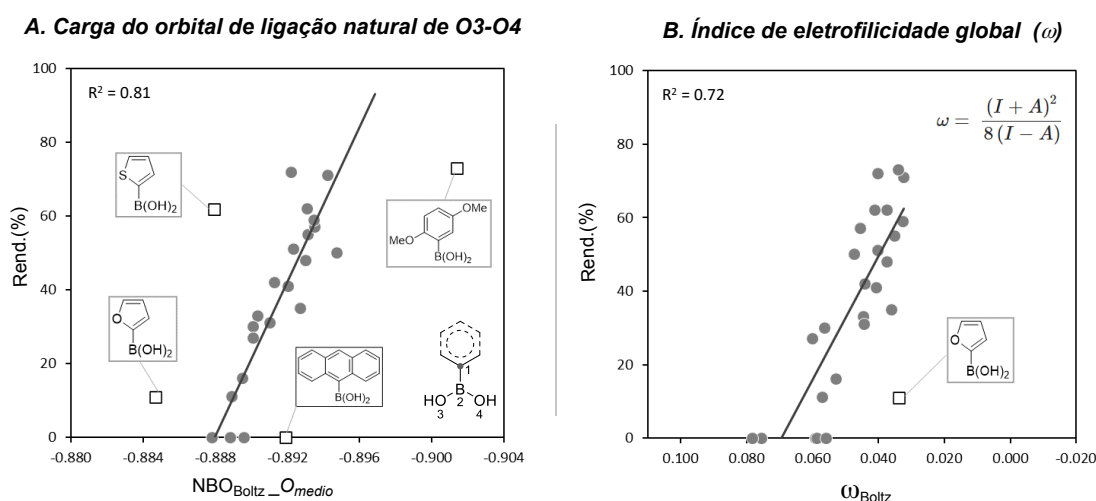


FIGURA 25 - (A) Correlação univariada entre a carga atômica de NBO_Boltzmann da média entre os oxigênios O3-O4 e o rendimento de ácidos borônicos substituídos. (B) Correlação univariada entre o índice de eletrofilicidade global de Boltzmann (ω) de ácidos borônicos substituídos.

Nosso próximo passo foi o desenvolvimento de um modelo preditivo multivariado que pudesse incluir tanto as características eletrônicas quanto estéricas dos ácidos borônicos. Tendo definido a partir dos experimentos controle anteriores que a etapa de transmetalção é determinante para a eficiência da reação desenvolvida neste trabalho, é possível antecipar que ácidos borônicos volumosos terão um estado de transição mais impedido levando a uma troca mais lenta e menos eficiente. Sendo assim, a análise de regressão linear multivariada foi realizada para o conjunto de dados de ácidos borônicos testados via parâmetros calculados usando DFT [Figura 26A]. Procurando por influências estéricas nos ácidos borônicos, vários parâmetros apresentaram uma forte dependência com a densidade eletrônica. No modelo encontrado, excluímos o conjunto de ácidos borônicos derivados de piridina e quinolina não produtivas. O modelo com melhor significância estatística ($R^2 = 0,89$, LOO = 0,78, 3-fold = 0.785) e interpretabilidade incluiu o percentual de volume ocupado ($V_{\text{Bur}}\%$) centrado no C1 do ácido borônico, uma medida de substituintes volumosos próximos ao sítio ativo por meio do volume percentual ocupado por esta estrutura em uma esfera abstrata, foi incluído tendo um coeficiente negativo sobre o rendimento predito da reação, em acordo com nossos resultados

experimentais. Sem muitas surpresas, o termo eletrônico incluído foi carga atômica média do oxigênio obtida da análise NBO (NBO_O) - uma densidade eletrônica média entre os dois oxigênios do ácido borônico. Seu maior coeficiente linear na equação mostrou que o efeito eletrônico é dominante. Por fim, para o pequeno conjunto de dados selecionado, o modelo foi eficiente na predição dos rendimentos reacionais ($R^2_{pred} = 0,842$), mostrando um excelente potencial para predição.

Tendo em vista a relação linear observada também verificamos métodos classificatórios como árvore de decisão de um nó para categorizar atividade de todo o conjunto de ácidos borônicos [Figura 26B]. O parâmetro eletrônico carga do orbital de ligação natural (NBO) do oxigênio no confôrmero mínimo de compostos $ArB(OH)_2$ foi novamente destacado nessa busca, revelando uma medida quantitativa da densidade de elétrons (soma dos vetores: núcleo atômico + orbitais de pares de elétrons isolados). Um substrato mais nucleofílico (pontos azuis na região ativa) em um limiar mais negativo que $-0,893e$ indicou um processo de transmetalção facilitada. Já que o grupo doador de elétrons na espécie $ArB(OH)_2$ torna o centro de boro menos ácido de Lewis, acelerando a troca de Ar para Pd como resultado do aumento da natureza nucleofílica. Os efeitos opostos foram observados com os que retiram elétrons. O outlier **BA30** classificado como falso positivo (ponto verde) na faixa ativa novamente apontando um fator estérico não incluído.

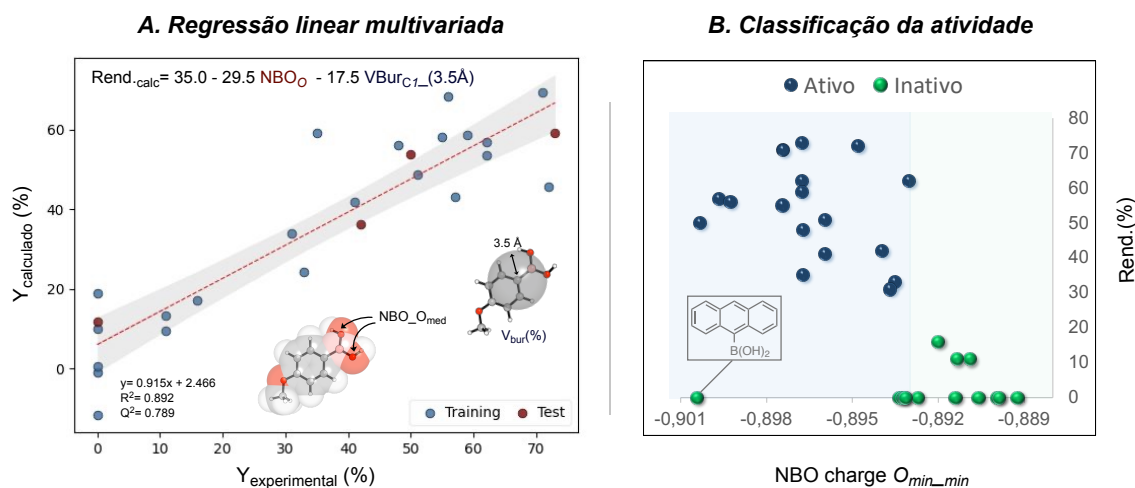


FIGURA 26 - (A) Relação linear com múltiplos parâmetros esteroeletrônicos.. (B) Método classificatório para distinguir região ativa e inativa dos 31 substratos testados no escopo. Threshold: $-0,89$; Acurácia: $0,84$; $f1_score$: $0,87$ e Rendimento de corte: 20%

5 CONCLUSÃO

O desenvolvimento das metodologias de heterociclização/carbonilação/funcionalização em cascata catalisada por complexo de Pd com ligantes fosfinas foi desenvolvida para a obtenção de diidropirazóis com uma porção éster ao se utilizar álcoois com rendimentos moderados a excelentes, e alta tolerância a grupos funcionais. O desenvolvimento da metodologia sintética permitiu análises de parametrização dos ligantes fosfinas e bases tipo piridina revelando influências predominantes de efeitos estéricos em ambos os casos. Decréscimo de reatividade para ligantes muito volumosos e aumento de reatividade para bases volumosas que se tornam não coordenantes no complexo catalítico e, portanto, não o envenenam. Essa discussão e outras mostradas anteriormente foi publicada no ChemCatChem em 2022 (Barboza, A. A.; Dantas, J. A.; Jardim, G. A. M.; Neto, A. C.; Oliveira, W. X. C.; Gensch, T.; Ferreira, M. A. B. Synthesis of Dihydropyrazoles via Pd-Catalyzed Heterocyclization/Carbonylation Reaction: Development and Parameterization Studies. ChemCatChem 2022, 14 (20), e202200894. <https://doi.org/10.1002/cctc.202200894>).

A aza-Wacker para obtenção de diidropirazóis com uma porção cetona ao se utilizar ácidos borônicos foi alcançada com rendimentos moderados a bons, permitindo o acesso a uma gama estrutural diversificada não descrita anteriormente para derivados cetona guiada por uma biblioteca virtual de ácidos borônicos. Análise de reatividade de fatores eletrônicos e estéricos foi fundamental para o entendimento da nucleofilicidade necessária para os ácidos borônicos na etapa de transmetalção. Dentre as técnicas utilizadas, regressão linear multivariada/univariada e classificação, a relação univariada se mostrou mais eficaz permitindo o entendimento de uma amostragem estruturalmente diversa. Entre medidas do efeito de blindagem e densidade eletrônica, o parâmetro índice global de eletrofilicidade (ω) que quantifica a suscetibilidade dos ácidos borônicos em aceitar a densidade eletrônica, sendo uma medida inversamente proporcional a nucleofilicidade, mostrou-se um parâmetro global frente as outras técnicas ao incorporar na análise todo o conjunto de dados até mesmo os que apresentam efeito estérico que reflete na perda de nucleofilicidade dessas espécies. Portanto, pode-se dizer que dentre as análises apresentadas esta poderia se revelar com

um potencial preditivo para um novo conjunto de dados e reações. Este trabalho está em fase de escrita e posterior submissão deste para publicação.

Portanto, as reações em cascata intermediadas por Pd descritas aqui podem ser consideradas uma boa estratégia para obtenção de *N*-heterociclos e alta funcionalização do núcleo levando a uma economia de etapas frente a outras rotas sintéticas.

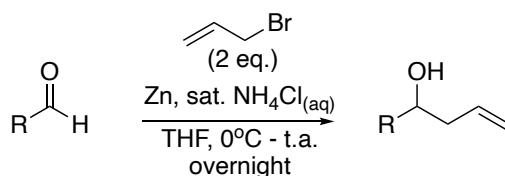
6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os reagentes, quando não sintetizados, assim como os solventes, foram obtidos comercialmente (Merck, Sigma Aldrich) e, quando necessário, tratados com técnicas laboratoriais padrão de acordo com métodos publicados por Perrin, Armarego e Perrin (Pergamon Press, 1966). Análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando placas de alumínio revestidas com sílica gel 60 (F254) tratadas com fluorescência e reveladas sob luz UV, permanganato de potássio e vanilina, seguidas de aquecimento. As soluções orgânicas foram concentradas por evaporação rotativa a 37°C. A cromatografia em coluna usando sílica gel 60 da marca Aldrich (230-240 mesh) foi a técnica de escolha para as purificações. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram adquiridos usando o espectrômetro da marca Bruker Advance 400 a 400 MHz e 100 MHz, respectivamente, empregando CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$ como solvente, bem como tetrametilsilano (TMS) para os espectros de RMN de ^1H como referência. Para os espectros de ^{13}C , foi utilizado o sinal do solvente, com os deslocamentos químicos (δ) relatados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As seguintes abreviaturas foram usadas para anotar multiplicidades de sinal: s - singleto; sl - singleto largo; d - duplete; t - tripleto; q - quarteto; dd - duplete de dupletos; ddd - duplete de duplete de dupletos; dt - duplete de tripletos; ddt - duplete de duplete de tripletos; dq - duplete de quartetos; m - multiplete; quin - quinteto; sep - septeto; td - tripleto de dupletos; tt - tripleto de tripletos. O espectrofotômetro Shimadzu IR Prestige-21 foi usado para obter espectros infravermelhos com absorbâncias de comprimento de onda, e os picos principais foram relatados como máximos de absorção (cm^{-1}). As análises de ponto de fusão foram realizadas em um aparelho Melting Point M-560 (BUCHI®). Os pontos de fusão foram relatados como uma faixa de temperaturas. Os dados de espectrometria de massa de alta resolução foram obtidos usando um

espectrômetro Bruker modelo IMPACT HDTM, operando em modo positivo e fonte de ionização por eletrospray com analisador de tempo de voo quadrupolo (ESI-QqTOF), e são relatados como (m/z). Fragmentos moleculares são relatados a partir de uma intensidade relativa de 10-20%.

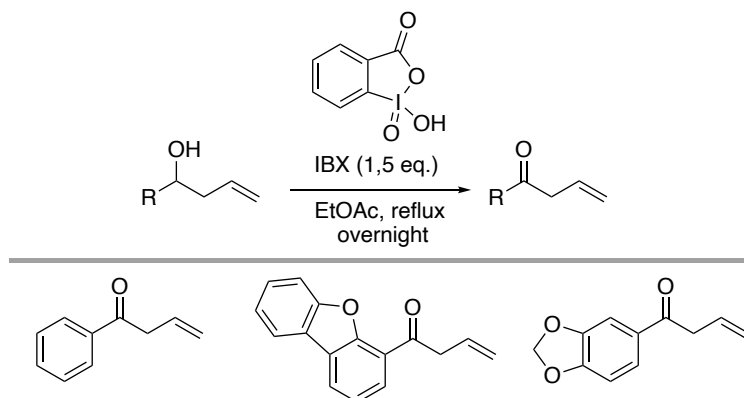
PROCEDIMENTO GERAL

6.1 - Procedimento geral para a síntese dos álcoois insaturados

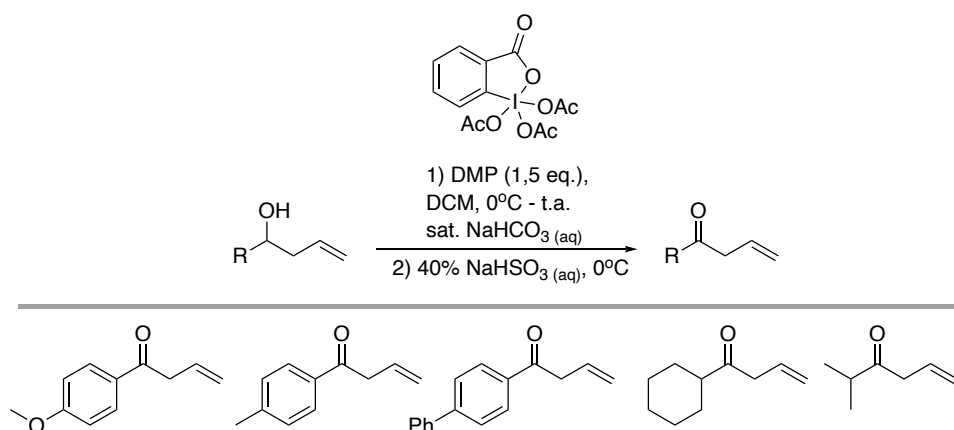


Procedimento geral 1:¹⁸⁶ Sob atmosfera ambiente, o aldeído (20 mmol) correspondente foi dissolvido em THF (40 mL) e uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (40 mL), seguido do brometo alílico (40 mmol) correspondente foram adicionados. Após resfriamento a 0°C , zinco em pó (Aldrich, recém-aberto) (2,6 g, 40 mmol) foi adicionado em porções à mistura reacional e, após aquecimento lento até temperatura ambiente seguiu sob agitação durante a noite. O bruto reacional foi extraído com acetato de etila (3 x 50 mL) e a fase orgânica foi seca usando Na_2SO_4 , filtrada e os solventes removidos sob vácuo, proporcionando os álcoois insaturados em pureza satisfatória. Os dados espectroscópicos destas moléculas estão de acordo com a literatura.

6.2 - Procedimento geral para a síntese de cetonas

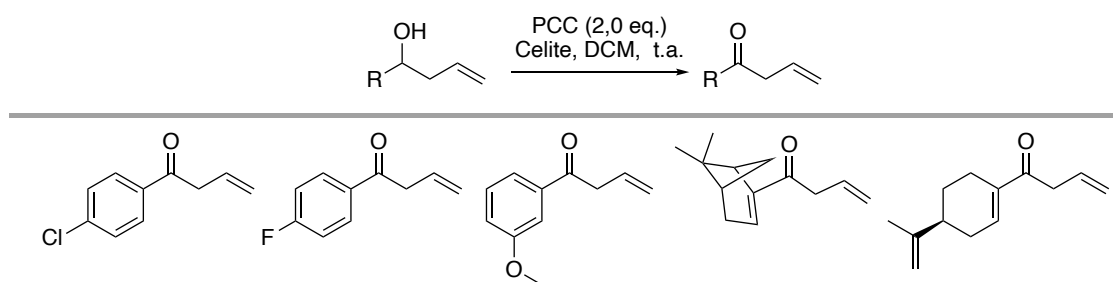


Procedimento geral 2:¹⁸⁷ Sob atmosfera ambiente, o álcool insaturado (10 mmol) correspondente foi dissolvido em acetato de etila (100 mL) e ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) (4,2 g, 15 mmol) foi adicionado a esta solução. A mistura foi aquecida a refluxo e agitada durante a noite. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a 0 °C, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (hexano puro a 9:1 hex/EtOAc). Os dados espectroscópicos destas moléculas estão de acordo com a literatura.

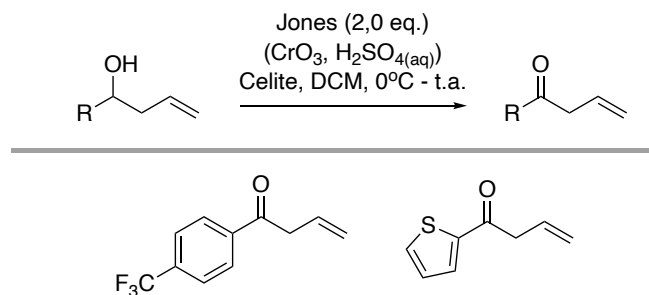


Procedimento geral 3:¹⁸⁸ Sob atmosfera ambiente, o álcool insaturado (5,0 mmol) correspondente foi dissolvido em CH_2Cl_2 (40 mL), seguido da adição gota a gota de periodinano de Dess-Martin (DMP) (3,1 g, 7,5 mmol) em CH_2Cl_2 a 0 °C por um período de 10 minutos. Após aquecimento lento até temperatura ambiente, a reação prosseguiu até sua completa conversão (a conversão completa dos substratos geralmente ocorreu em menos de 2 horas, sendo monitorada por CCD). Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a 0 °C e finalizada pela adição lenta de uma solução aquosa saturada de

NaHCO₃ (10 mL), seguida de uma solução aquosa de NaHSO₃ a 40% (2,5 mL), mantendo a agitação por mais 20 minutos nesta mesma temperatura. Em seguida, a mistura reacional foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), a fase orgânica foi seca usando Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (hexano puro a 9:1 hex/EtOAc). Os dados espectroscópicos destas moléculas estão de acordo com a literatura.

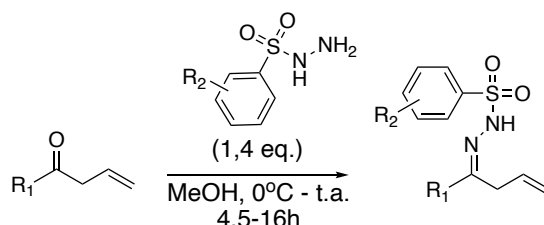


Procedimento geral 4:¹⁸⁹ Sob atmosfera ambiente, o álcool insaturado (5 mmol) correspondente foi dissolvido em CH₂Cl₂ (60 mL). Em seguida, celite (5,0 g) foi adicionada, e a suspensão foi mantida à temperatura ambiente sob agitação vigorosa. Em seguida, clorocromato de piridínio (PCC) (2,2 g, 10,0 mmol) foi adicionado em porções durante 10 minutos. A agitação vigorosa prosseguiu à temperatura ambiente e a reação foi monitorada via CCD até a conclusão (a conversão completa dos substratos geralmente ocorreu em menos de 2 horas). Em seguida, a mistura reacional foi filtrada através de uma fina camada de sílica e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (hexano puro a 9:1 hex/EtOAc). Os dados espectroscópicos destas moléculas estão de acordo com a literatura.



Procedimento geral 5:¹⁹⁰ Sob atmosfera ambiente, o álcool insaturado (5,0 mmol) correspondente foi dissolvido em CH_2Cl_2 (50 mL). Em seguida, Celite (5,0 g) foi adicionada, e a suspensão foi mantida a 0 °C sob agitação vigorosa. Em seguida, o reagente de Jones frio recém-preparado (CrO_3 1,0 g, 10 mmol, dissolvido em H_2O fria (5 mL) e acidificado com 1,3 mL de H_2SO_4) foi adicionado gota a gota durante 10 minutos. Uma agitação vigorosa prosseguiu à temperatura ambiente e a reação foi monitorada via CCD até a conclusão (a conversão completa dos substratos geralmente ocorreu em menos de 1 hora). Em seguida, a mistura reacional foi filtrada através de uma fina camada de sílica e a solução orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (30 mL), a fase orgânica foi seca usando Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (hexano puro a 9:1 hex/EtOAc). Os dados espectroscópicos destas moléculas estão de acordo com a literatura.

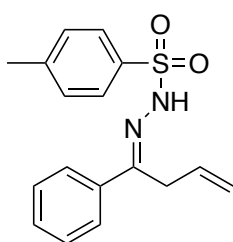
6.3 - Procedimento geral para a síntese de benzenossulfonil hidrazonas



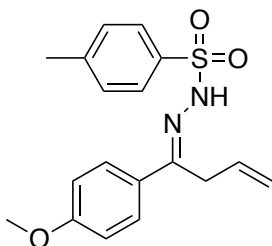
Procedimento geral 6:¹⁹¹ A uma solução sob agitação da cetona β,γ -insaturada (5,0 mmol, 1,0 equiv.) correspondente em MeOH (30 mL), foi adicionada a benzenossulfonil hidrazina correspondente (1,4 equiv.) a 0°C sob agitação. O mistura foi mantida sob agitação a 0°C até que a reação fosse concluída, conforme monitorado por CCD. Em seguida, o solvente foi

removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com sílica flash para resultar nas hidrazonas correspondentes como sólidos brancos.

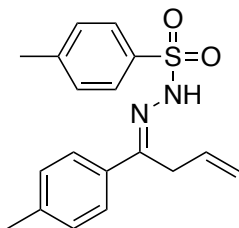
Nota: Os tempos de reação para cetonas variaram entre 4,5 a 16 horas. A condução da reação à temperatura ambiente (25°C) mostrou-se ineficaz para alguns dos substratos devido ao aparecimento de subprodutos. Em alguns casos, foram adicionadas quantidades catalíticas de *p*-TsOH. Algumas reações não ocorreram a 0° C e foram conduzidas à temperatura ambiente pelo tempo máximo de 16 horas. O tempo de reação detalhado, temperatura e adição de ácido são indicados abaixo para cada benzenossulfonil hidrazona



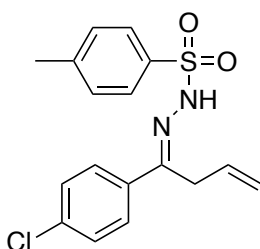
(E)-4-metil-*N'*-(1-fenilbut-3-en-1-ilideno)benzenesulfono hidrazida (1a): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,44 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **1a** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (52%, 0,49 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.84 (ddd, $J = 22.6, 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.39 (dt, $J = 5.0, 2.4$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 153.0, 144.3, 136.7, 135.3, 129.8, 129.7, 128.5, 128.2, 126.4, 117.8, 31.9, 21.7.



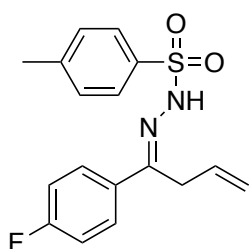
(E)-*N'*-(1-(4-metóxifenil)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenesulfono hidrazida (1b): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,53 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **1b** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (58%, 0,60 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7.85 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.86 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 2H), 5.82 (ddd, $J = 21.4, 10.2, 5.1$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.36 (dt, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 161.0, 153.0, 144.2, 135.4, 129.9, 129.7, 129.3, 128.2, 128.0, 117.8, 113.9, 55.5, 31.8, 21.8.



(E)-4-metil-*N'*-(1-(*p*-tolil)but-3-en-1-ilideno)benzenesulfono hidrazida (1c): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,48 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **1d** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (61%, 0,60 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.83 (ddd, $J = 22.6, 10.2, 5.0$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.37 (dt, $J = 4.7, 2.2$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 153.1, 144.2, 140.1, 135.3, 133.9, 129.9, 129.6, 129.3, 128.2, 126.4, 117.8, 31.8, 21.7, 21.4.

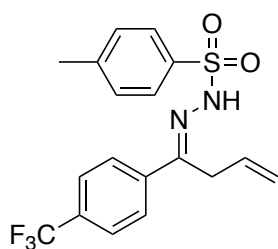


(E)-*N'*-(1-(4-clorofenil)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenesulfono hidrazida (1d): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,54 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 mg) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **1c** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (48%, 0,50 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 4H), 5.82 (ddd, $J = 22.6, 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.35 (dt, $J = 4.6, 2.1$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 151.8, 144.4, 135.9, 135.2, 135.2, 129.7, 129.5, 128.8, 128.2, 127.7, 118.0, 31.7, 21.8.



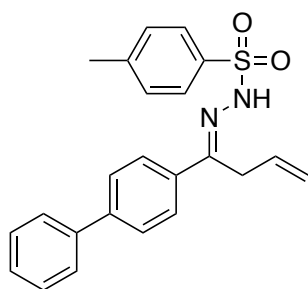
(E)-*N'*-(1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenossulfono hidrazida (1e): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,59 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **1e** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco

(51%, 0,51 g **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.82 (ddd, $J = 23.1, 10.0, 5.1$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.37 (dt, $J = 5.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.0 (d, $J = 250.0$ Hz), 152.1, 144.4, 135.3, 132.9 (d, $J = 2.6$ Hz), 129.7, 129.6, 128.3 (d, $J = 8.3$ Hz), 128.0, 117.9, 115.5 (d, $J = 21.8$ Hz), 31.8, 21.7.****



(E)-4-metil- N' -(1-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-ilideno)benzenossulfono hidrazida (1f): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,64 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 6 horas a 0°C , a hidrazona **1f** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de

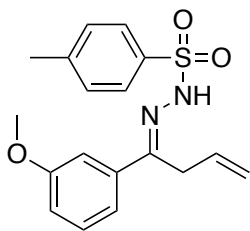
etila como um gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (82%, 0,94 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.9, 0.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.84 (ddt, $J = 17.5, 10.2, 5.0$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.43 – 3.37 (dt, $J = 4.2, 2.1$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.1, 144.5, 139.9, 135.0, 131.3 (q, $J = 32.5$ Hz), 129.7, 129.2, 128.0, 126.8 (q, $J = 270.4$ Hz), 126.6, 125.4 (q, $J = 3.9$ Hz), 117.9, 77.4, 77.1, 76.7, 31.6, 21.6.****



(E)- N' -(1-([1,1'-bifenil]-4-il)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenossulfono hidrazida (1g): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,67 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C , hidrazona **1g** precipitou no meio de reação,

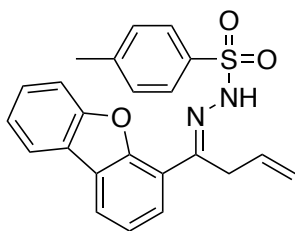
filtrada, lavada com MeOH frio e obtida como um sólido branco puro (44%, 0,52 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.80 – 7.72 (m, 3H), 7.65 – 7.57 (m, 4H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.89 (ddd, $J = 21.8, 10.2, 5.0$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.46 – 3.44 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.5, 144.2, 142.5, 140.2,****

135.5, 135.2, 129.7, 129.6, 128.9, 128.1, 127.8, 127.1, 127.0, 126.8, 117.8, 31.7, 21.7.



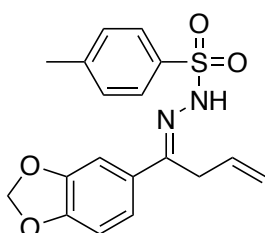
(E)-N'-(1-(3-metóxifenil)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenosulfono hidrazida (1h): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,53 g) e *p*-toluenosulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, hidrazona **1h**

precipitou no meio de reação, filtrada, lavada com MeOH frio e obtida como um sólido branco puro (44%, 0,52 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ** 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36 – 7.13 (m, 5H), 7.01 – 6.81 (m, 2H), 6.51 – 6.39 (m, 3H), 6.35 – 6.25 (m, 1H), 5.58 – 5.43 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 160.4, 156.1, 144.0, 136.7, 135.5, 131.2, 130.9, 129.6, 128.2, 127.8, 119.8, 115.2, 113.4, 55.4, 21.7, 18.4.



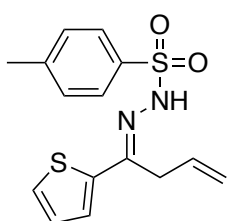
(E)-N'-(1-(dibenzo[*b,d*]furan-4-il)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenosulfono hidrazida (1i): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,71 g) e *p*-toluenosulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C,

a hidrazona **1i** precipitou no meio de reação, filtrada, lavada com MeOH frio e obtida como um sólido branco puro (68%, 0,83 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8.05 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 4H), 5.93 (ddt, $J = 15.8, 10.3, 5.4$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.76 (dt, $J = 5.5, 1.9$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 156.0, 153.7, 151.6, 144.3, 135.4, 130.1, 129.7, 128.3, 128.1, 127.6, 126.7, 125.3, 123.7, 123.2, 123.0, 122.4, 122.1, 120.8, 118.2, 111.8, 34.2, 21.8.



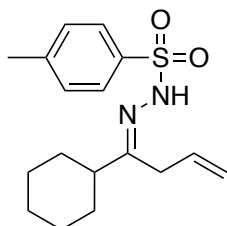
(E)-N'-(1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenosulfono hidrazida (1j): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,57 g) e *p*-toluenosulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C,

a hidrazona **1j** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (58%, 0,62 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** : 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.83 (ddd, $J = 17.4, 10.2, 5.3$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.36 (dt, $J = 4.1, 2.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 152.7, 149.2, 148.2, 144.3, 135.3, 131.1, 129.9, 129.7, 128.2, 121.0, 117.8, 107.9, 106.6, 101.5, 31.9, 21.8.



(E)-4-metil-N'-(1-(tiofen-2-il)but-3-en-1-ilideno)benzenossulfono hidrazida (1k): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,46 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, a hidrazona **1k** foi

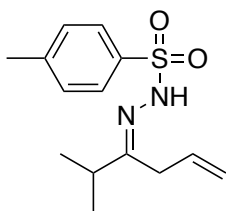
purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (67%, 0,64 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.77 (ddd, $J = 15.9, 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.38 (dt, $J = 3.8, 1.8$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 149.3, 144.4, 142.1, 135.1, 129.6, 129.5, 128.9, 128.3, 127.3, 127.1, 118.3, 32.4, 21.8.



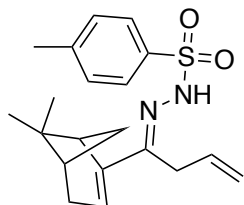
(E)-N'-(1-ciclohexilbut-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenossulfono hidrazida (1l): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,46 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **1l** foi

purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (54%, 0,52 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.64 (ddt, $J = 17.5, 10.5, 5.3$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 10.3, 1.0$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 17.4, 1.1$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 5.4, 2.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.79 – 1.60 (m, 5H), 1.30 – 1.07 (m,

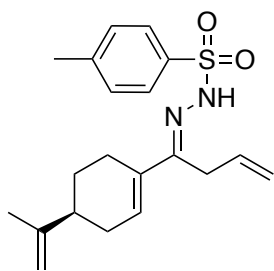
5H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 161.1, 144.0, 135.4, 130.1, 129.4, 128.2, 117.8, 46.3, 33.0, 30.9, 29.9, 28.8, 26.4, 26.0, 21.8.



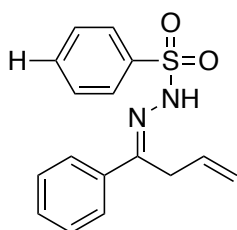
(E)-4-metil-N'-(2-metilhex-5-en-3-ilideno)benzenossulfono hidrazida (1m): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,46 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,34 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C , hidrazona **1m** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (61%, 0,51 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.66 (ddt, $J = 17.4, 10.6, 5.4$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.92 (dt, $J = 5.4, 2.0$ Hz, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 161.6, 144.0, 135.4, 130.2, 129.4, 128.2, 117.9, 36.5, 32.7, 21.7, 19.6.



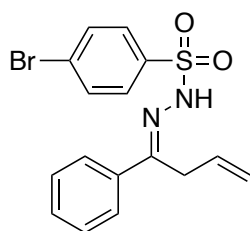
(E)-N'-(1-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)but-3-en-1-ilideno)- 4-metilbenzenossulfono hidrazida (1n): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,57 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C , a hidrazona **1n** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (53%, 0,57 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 5.88 (p, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.68 (ddt, $J = 17.5, 10.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.19 – 2.94 (m, 3H), 2.40 – 2.22 (m, 5H), 2.24 (dt, $J = 19.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 0.48 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 153.1, 146.1, 144.1, 135.2, 130.6, 129.3, 128.3, 127.2, 117.1, 40.5, 40.4, 37.4, 32.4, 30.9, 29.8, 26.3, 21.7, 20.7.



(S,E)-4-metil-N'-(1-(4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-en-1-il)but-3-en-1-ilideno)benzenossulfono hidrazida (1o): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,57 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **1o** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (53%, 0,57 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.14 (dt, $J = 4.6, 2.0$ Hz, 1H), 5.71 (ddt, $J = 17.3, 10.3, 5.2$ Hz, 1H), 5.01 (dq, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.84 – 4.60 (m, 3H), 3.14 (dq, $J = 4.1, 1.9$ Hz, 2H), 2.58 (ddd, $J = 17.3, 4.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.22 – 1.99 (m, 3H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.41 (dtd, $J = 12.7, 11.3, 5.3$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 154.5, 149.4, 144.1, 135.7, 135.3, 130.7, 130.6, 129.5, 128.2, 117.4, 109.0, 40.7, 31.6, 30.0, 27.4, 24.8, 21.7, 20.8.



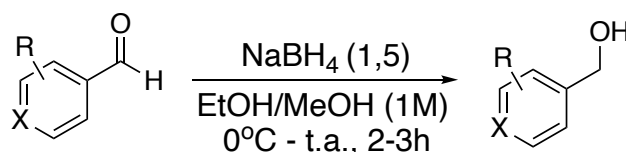
(E)-N'-(1-fenilbut-3-en-1-ilideno)benzenossulfono hidrazida (1p): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,44 g) e hidrazida de benzenossulfono (4,2 mmol, 0,72 g) foram usados. Após um tempo de reação de 6 horas a 0°C, a hidrazona **1p** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (51%, 0,46 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 4H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 5.85 (ddt, $J = 17.4, 10.2, 5.0$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.41 (dt, $J = 5.0, 2.0$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 153.8, 137.3, 136.5, 132.4, 130.1, 129.8, 129.7, 128.6, 128.6, 126.4, 118.0, 32.1.



(E)-4-bromo-N'-(1-fenilbut-3-en-1-ilideno)benzenossulfono hidrazida (1q): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,44 g) e hidrazida de 4-bromobenzenossulfono (4,2 mmol, 1,1 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, a hidrazona **1q** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida

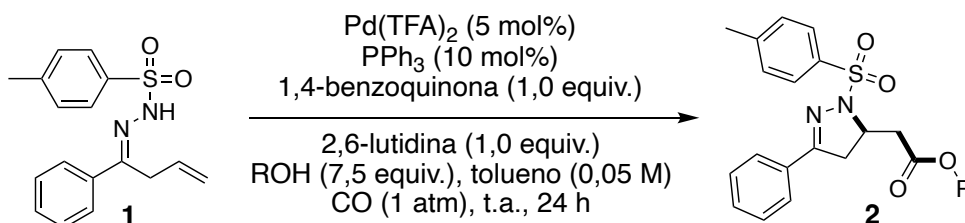
como um sólido branco (68%, 0,88 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 3H), 5.84 (ddt, $J = 17.4, 10.2, 5.0$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 10.4, 1.0$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 17.4, 1.0$ Hz, 1H), 3.40 (dt, $J = 5.0, 2.0$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 153.3, 138.3, 136.7, 133.3, 129.9, 129.8, 129.0, 128.5, 128.1, 126.4, 117.8, 31.9.

6.4 - Procedimento geral para a síntese de derivados de álcoois benzílicos



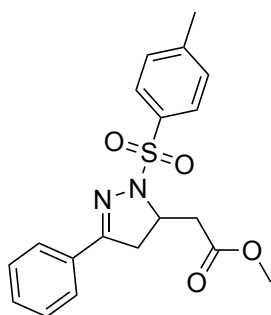
Procedimento geral 7:¹⁹² Sob atmosfera inerte de nitrogênio e banho de gelo, em um balão de 10 mL previamente seco adicionou-se o derivado de benzaldeído (2 mmol) em etanol (2 mL) e borohidreto de sódio (113 mg, 3 mmol) em uma porção. A mistura seguiu a temperatura ambiente por 2-3h até total consumo do material de partida. A reação foi finalizada com a adição de uma solução de NaOH (10%) e agitada por 10 min. O etanol foi removido por rotaevaporador. A mistura aquosa foi extraída com diclorometano (3x), seca com Na_2SO_4 e os álcoois obtidos em pureza aceitável. Os dados espectroscópicos destes materiais estão de acordo com a literatura.

6.5 - Procedimento geral para a síntese de pirazolinas com porção éster



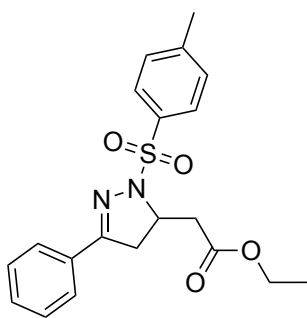
Procedimento geral 8: Um balão de fundo redondo de 10 mL seco em estufa foi carregado com $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (3,3 mg; 0,01 mmol; 5 mol%), PPh_3 (5,2 mg;

0,02 mmol; 10 mol%), 1,4-benzoquinona (21,6 mg; 0,2 mmol; 1 equiv.) e o álcool correspondente (7,5 equiv.). Em sequência, tolueno seco (2 mL) foi adicionado ao balão, e a mistura foi deixada sob agitação por 5 minutos. Uma mudança de cor (amarelo para laranja) foi observada, e 2,6-lutidina (23 μ L; 0,2 mmol; 1 equiv.) foi adicionada, juntamente com o benzenossulfonil hidrazona correspondente (0,2 mmol) e tolueno seco (2 mL). O balão foi tampado, submetido a agitação vigorosa e saturado com monóxido de carbono por aproximadamente 5 minutos. Após esse tempo, a mistura foi agitada e mantida em atmosfera de CO com balão por 24 horas. Em seguida, o tolueno foi removido sob vácuo e o produto bruto foi lavado com H₂O (30 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄. Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando como gradiente uma mistura de hexano/acetato de etila.

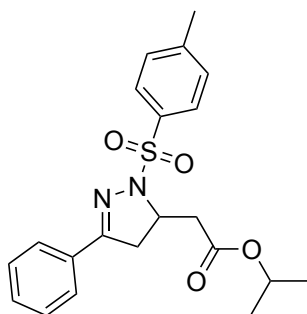


Metil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (2a): Benzenossulfonil hidrazona **1a** (63 mg; 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L; 1,5 mmol; 7,5 equiv.) foram usados. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15% até 30%

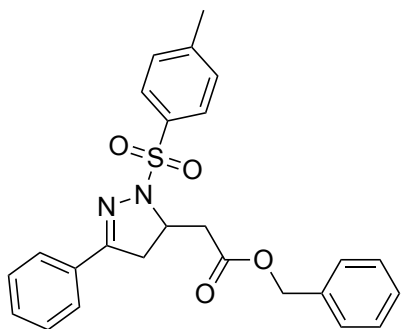
Hex/EtOAc) resultando no composto **2a** como cristais *off-white* (61 mg; 82% de rendimento). **P.F. (°C):** 132,8-133,2. **IV (KBr, cm⁻¹):** 1732 (C=O), 1358, 1169 (S=O), 998, 738, 673. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7.79 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 2H), 4.09 (dq, J = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 17.0, 3.6 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 29.2, 17.2, 9.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 171.6, 157.9, 144.6, 131.6, 130.8, 130.7, 129.7, 128.9, 128.7, 127.0, 58.4, 52.1, 40.7, 40.5, 21.7. **HRMS [M+H]⁺:** 373,1221. **Calcd. C₁₉H₂₁N₂O₄S⁺:** 373,1216.



Etil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (2b): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e EtOH (88 μ L, 1.5 mmol, 7.5 equiv.) foram usados. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15% até 30% Hex/EtOAc) resultando no composto **2b** como cristal branco (60.2 mg; 78% de rendimento). **P.F. (°C):** 94.8-96.1. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.18 (qd, $J = 7.1, 4.8$ Hz, 2H), 4.09 (qd, $J = 9.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 17.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H), 2.85 (ddd, $J = 36.7, 17.2, 9.9$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171.2, 158.0, 144.6, 131.6, 130.8, 129.7, 128.9, 128.7, 127.0, 61.0, 58.4, 40.9, 40.5, 21.7, 14.3. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1726 (C=O), 1358, 1169 (S=O), 1020, 677. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 373.1373. **Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 387.1373.

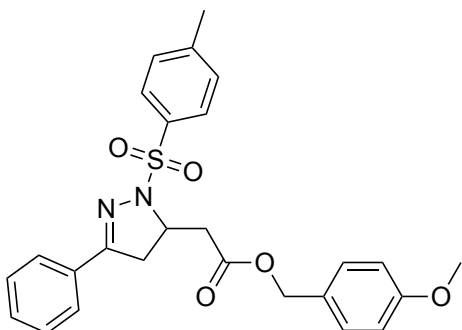


Isopropil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (2c): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e *i*PrOH (115 μ L, 1.5 mmol, 7.5 equiv.) foram usados. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15% até 30% Hex/EtOAc) resultando no composto **2c** como cristal branco (36.8 mg, 46% rendimento). **P.F. (°C):** 113.2-114.6. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.04 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.10 (dq, $J = 10.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 17.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 17.4, 10.9$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 17.4, 9.8$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 170.7, 158.0, 144.5, 131.7, 130.8, 129.7, 128.9, 128.7, 127.0, 68.6, 58.4, 41.2, 40.5, 22.0, 21.9, 21.7. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1723 (C=O), 1358, 1169 (S=O), 1104, 673. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 401.1549. **Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 401.1529.



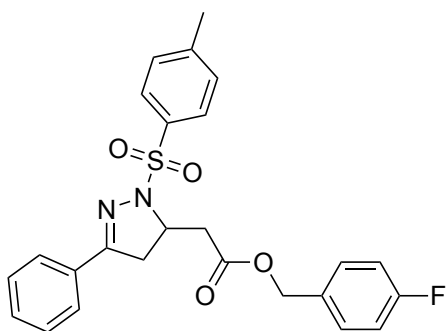
benzil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (2d): Benzonesulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e BnOH (31 μ L, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15% até 30% Hex/EtOAc) resultando no composto **2d** como sólido branco (59.1 mg, 66%

rendimento). **P.F. (°C):** 103.2-104.1. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 8H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.12 (qd, $J = 9.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 17.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H), 2.88 (ddd, $J = 17.1, 9.9, 5.7$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171.0, 157.9, 144.6, 135.6, 131.6, 130.8, 130.7, 129.7, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 127.0, 66.8, 58.4, 40.9, 40.5, 21.7. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1732 (C=O), 1596, 1358, 1165 (S=O), 1004, 673. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 449.1553. **Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 449.1529.



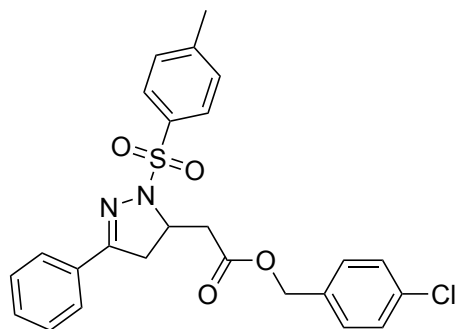
4-metóxi-benzil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (2e): Benzonesulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e álcool 4-metóxi-benzil (37 μ L, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15%

até 30% Hex/EtOAc) resultando no composto **2e** como sólido branco (69.3 mg, 72% rendimento). **P.F. (°C):** 106.1-107.2. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.44 – 7.21 (m, 7H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.09 (dq, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (dd, $J = 17.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H), 2.84 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 4.9$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171.0, 159.9, 157.9, 144.6, 131.6, 130.8, 130.7, 130.4, 129.7, 128.9, 128.7, 127.7, 127.0, 114.1, 66.7, 58.4, 55.4, 40.9, 40.4, 21.7. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1729 (C=O), 1515, 1358, 1165 (S=O), 1032, 815, 676. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 479.1652. **Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$:** 479.1635.



4-fluorobenzil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (2f):

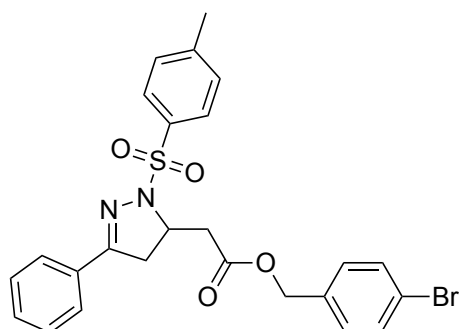
Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) and álcool 4-fluorobenzil (33 μ L, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15% até 30% Hex/EtOAc) resultando no composto **2f** como sólido branco (46.2 mg, 49% rendimento). **P.F. (°C):** 104.0-105.8. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 5H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.10 (dq, $J = 10.9, 3.6$ Hz, 2H), 3.49 (dd, $J = 17.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 17.1, 9.8, 6.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 170.9, 161.6 (d, $J = 247.0$ Hz), 157.9, 144.6, 131.6, 131.4 (d, $J = 3.1$ Hz), 130.8, 130.7, 130.5 (d, $J = 8.5$ Hz), 129.7, 128.9, 128.8, 127.0., 115.6 (d, $J = 21.6$ Hz), 66.1, 58.3, 40.8, 40.4, 21.7. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1729 (C=O), 1512, 1361, 1169 (S=O), 1004, 679. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 467.1446. **Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 467.1435.



4-clorobenzil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (2g):

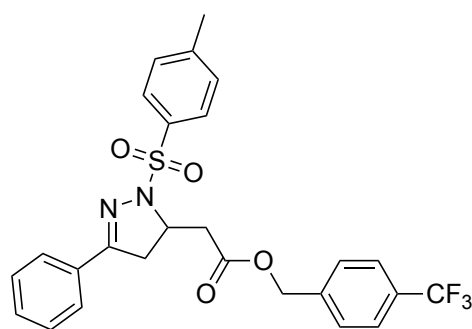
Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e álcool 4-clorobenzil (43 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15% até 30% Hex/EtOAc) resultando no composto **2g** como sólido branco (64.7 mg, 67% rendimento). **P.F. (°C):** 115.7-116.5. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 2H), 7.44 – 7.25 (m, 9H), 5.12 (s, 2H), 4.10 (dq, $J = 10.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 17.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 17.0, 9.8, 1.9$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 170.9, 157.9, 144.6, 134.5, 134.1, 131.6, 130.8, 130.7, 129.9, 129.7, 129.0, 128.9, 128.8, 127.0, 58.3, 40.8, 40.4, 21.7. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1732 (C=O), 1596, 1358, 1165

(S=O), 1094, 1011, 809, 676. **HRMS** $[M+H]^+$: 483.1152. **Calcd. for** $C_{25}H_{24}ClN_2O_4S^+$: 483.1140.



4-bromobenzil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (2h):

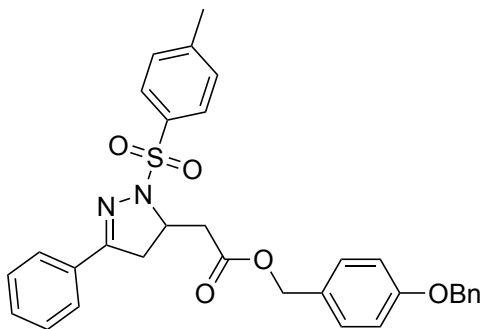
Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e álcool 4-bromobenzil (56 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15% até 30% Hex/EtOAc) resultando no composto **2h** como sólido branco (75.4 mg, 71% yield). **P.F. (°C):** 56.5-58.1. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.28 (t, $J = 10.0$ Hz, 4H), 5.13 (s, 2H), 4.12 (qd, $J = 9.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 17.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 17.3, 9.8$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 170.9, 157.9, 144.6, 134.6, 131.9, 131.6, 130.8, 130.7, 130.2, 129.7, 128.9, 128.8, 127.0, 122.6, 66.0, 58.3, 40.8, 40.4, 21.8. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1738 (C=O), 1358, 1169 (S=O), 1011, 679. **HRMS** $[M+H]^+$: 527.0653. **Calcd. for** $C_{25}H_{24}BrN_2O_4S^+$: 527.0635.



4-(trifluorometil)benzil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (2i):

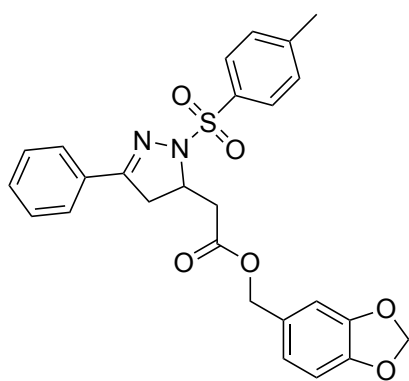
Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e álcool 4-trifluorometilbenzil (41 μ L, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15% até 30% Hex/EtOAc) resultando no composto **2i** como sólido branco (67.6 mg, 65% yield). **P.F. (°C):** 53.1-55.7. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 4H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.12 (dq, $J = 10.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 17.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, 1H), 2.91 (ddd, $J = 17.3, 9.7, 5.7$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 170.8, 157.9, 144.7, 139.5, 131.6, 130.9, 130.7, 129.8, 128.9, 128.8 (q, $J = 273,3$ Hz), 128.4, 127.0, 125.8, 125.7 (q, $J = 3.5$ Hz),

65.9, 58.3, 40.7, 40.4, 21.7. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1738 (C=O), 1327, 1165 (S=O), 1113, 1069, 676. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 517.1419. **Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 517.1403.



4-(benziloxi)benzil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il) acetato (2j):

Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e álcool 4-benziloxibenzil (64.2 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15% até 30% Hex/EtOAc) resultando no composto **2j** como sólido branco (53.1 mg, 48% rendimento). **P.F. ($^{\circ}\text{C}$):** 87.9- 88.8. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.36 – 7.14 (m, 12H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.02 (qd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 17.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H), 2.76 (ddd, $J = 17.3, 9.7, 5.8$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171.0, 159.0, 157.9, 144.5, 136.8, 131.6, 130.7, 130.7, 130.3, 129.7, 128.9, 128.7, 128.1, 127.9, 127.6, 127.0, 115.0, 70.1, 66.6, 58.4, 40.9, 40.4, 21.7. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1726 (C=O), 1515, 1358, 1165 (S=O), 1014, 676. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 555.1966. **Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$:** 555.1948.

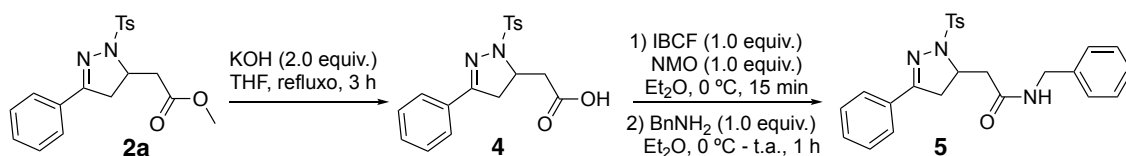


benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (2k):

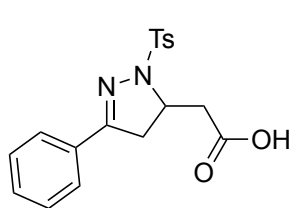
Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il metanol (45.6 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15% até 30% Hex/EtOAc) resultando no composto **2k** como sólido branco (59.5 mg, 60% yield). **P.F. ($^{\circ}\text{C}$):** 56.7- 58.4. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.73 (dd, $J = 23.4, 7.6$ Hz, 3H), 5.88 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.02 (qd, $J = 9.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J =$

17.4, 10.9 Hz, 1H), 2.77 (ddd, $J = 17.5, 9.5, 5.8$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 170.9, 157.9, 148.0, 144.6, 131.7, 130.8, 129.7, 129.3, 128.9, 128.7, 127.0, 122.6, 109.3, 108.4, 101.4, 66.8, 58.4, 40.9, 40.5, 21.7. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1732 (C=O), 1447, 1358, 1169 (S=O), 1038, 676. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 493.1444. **Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}^+$:** 493.1428.

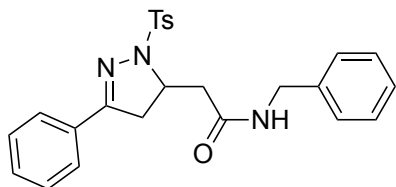
6.6 - Procedimentos gerais para derivações do composto 2a



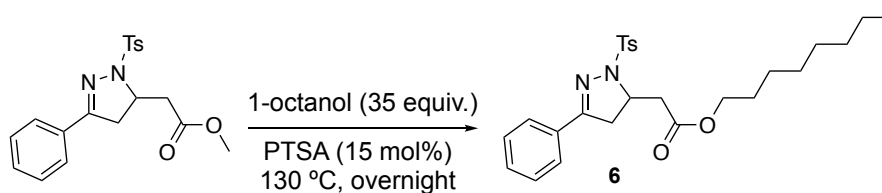
Procedimento geral 10:¹⁹³ Um balão de fundo redondo de 25 mL seco em estufa foi carregado com composto **2a** (100.4 mg, 0.27 mmol), KOH (30.2 mg, 2.0 equiv.) e THF (5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 70 °C e mantida em agitação rigorosa até mostrar total consumo do material de partida por CCD. Em seguida, uma solução de HCl aquosa (2 M) foi adicionada a mistura até que o pH alcançasse 4. O produto foi extraído com Et₂O (3 x 5 mL) e seco com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado sob vácuo, e o composto **4** foi obtido como um sólido branco (90.1 mg, 93% rendimento). O produto correspondente derivado de ácido carboxílico (80.1 mg, 0.22 mmol) foi usada na próxima etapa sem necessitar de purificação. Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado o produto **4** com Et₂O (1 mL), a mistura resultante foi resfriada em um banho de gelo e isobutilclorofornato (IBCF) (28 μL, 1.0 equiv.) foi adicionado. Após agitação por 5 minutos à 0 °C, *N*-metilmorfolina (NMO) (24 μL, 1.0 equiv.) foi adicionada gota-à-gota e agitada por 15 minutos. O precipitado foi removido por filtração com Celite, e o filtrado foi lavado com 5 mL de Et₂O. A solução do anidrido bruto foi lavada em Et₂O e adicionada gota-à-gota a uma solução resfriada a 0 °C benzilamina (24 μL, 1.0 equiv.) em Et₂O (1 mL). A mistura foi aquecida até temperatura ambiente, agitada por 1h e concentrada em vácuo. O bruto reacional foi purificado com mistura hexano/acetato de etila com gradiente (20% - 50% Hex/EtOAc) fornecendo o composto **5** como um sólido branco (66.3 mg, 67% rendimento).



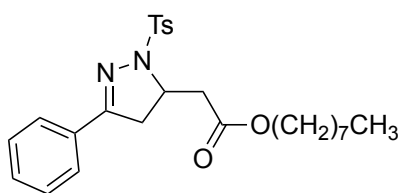
Ácido 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acético (4) P.F. (°C): 185.9-186.8. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.10 (qtd, $J = 10.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 17.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 17.3, 10.8$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 19.9, 17.3, 9.9$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 175.4, 158.0, 144.7, 131.6, 130.9, 130.7, 129.8, 128.9, 128.8, 127.1, 58.2, 40.5, 21.7. IR (KBr, cm^{-1}): 2922, 1711 (C=O), 1354, 1172 (S=O), 676. HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 359.1075. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$: 359.1060.



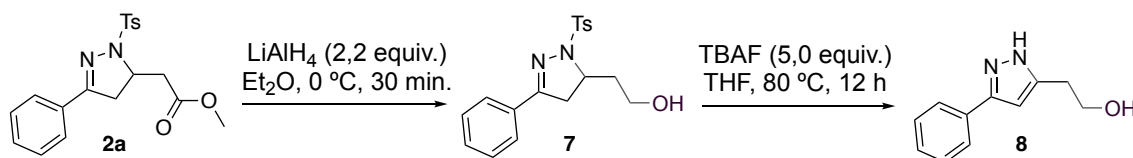
N-benzil-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetamida (5) M.P. (°C): 67.2-68.4. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.39 – 7.18 (m, 10H), 6.33 (s, 1H), 4.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.04 - 4.02 (m, 1H), 3.33 – 2.98 (m, 3H), 2.81 (dd, $J = 15.1, 8.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.7, 158.6, 144.7, 138.1, 131.3, 130.8, 129.8, 128.9, 128.8, 128.7, 127.9, 127.6, 127.1, 59.3, 43.8, 41.7, 40.0, 21.7. IR (KBr, cm^{-1}): 3349 (NH), 1655 (C=O), 1540, 1354, 1165 (S=O), 1004, 676. HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 448.1689. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$: 448.1715.



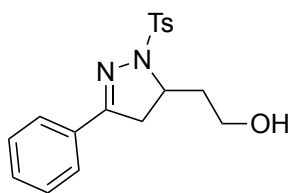
Procedimento geral 9:¹⁹⁴ Um tubo de pressão Ace 5 mL foi carregado com composto **2a** (74.4 mg, 0.20 mmol), 1-octanol (1 mL, 35 equiv.), e ácido *p*-toluenosulfônico (PTSA) (6.0 mg, 15 mol%). A mistura resultante foi aquecida a 130°C e mantida sob agitação vigorosa. O resíduo foi purificado por cromatografia utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila com um gradiente (16%-26% Hex/EtOAc) fornecendo o composto **6** como um sólido branco (78.4 mg, 80% rendimento).



Octil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il) acetato (6) P.F. (°C): 59.4-60.5. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 3H), 3.48 (dd, $J = 17.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, 1H), 2.85 (ddd, $J = 36.1, 17.2, 9.9$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.64 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.40 – 1.22 (m, 10H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171.3, 157.9, 144.5, 131.8, 130.8, 129.7, 128.9, 128.7, 127.0, 65.3, 58.5, 41.0, 40.6, 31.9, 29.3, 28.7, 26.1, 22.8, 21.7, 14.2. **IR (KBr, cm^{-1}):** 2925, 1732 (C=O), 1358, 1169 (S=O), 1004, 763, 679. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 471.2312. **Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 471.2331.



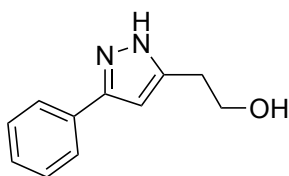
Procedimento geral 11: Um balão de fundo Redondo de 50 mL foi carregado com o composto **2a** (74.4 mg, 0.20 mmol) e Et_2O seco (25 mL), sob atmosfera de N_2 . A mistura resultante foi resfriada em um banho de gelo e mantida sob agitação vigorosa, e LiAlH_4 (16.7 mg, 2.2 equiv.) foi adicionado. A mistura foi deixada sob agitação até mostrar total consumo do material de partida acompanhando por CCD. Em seguida, uma solução aquosa de HCl (1M, 10 mL) foi adicionada a mistura e a agitação continuou por 5 minutos. A fase orgânica foi separada, lavada com H_2O (30 mL), e seca com Na_2SO_4 . O solvente foi evaporado sob vacuo, e o composto **7** foi obtido puro como cristais esbranquiçados (68.1 mg, 99% rendimento).



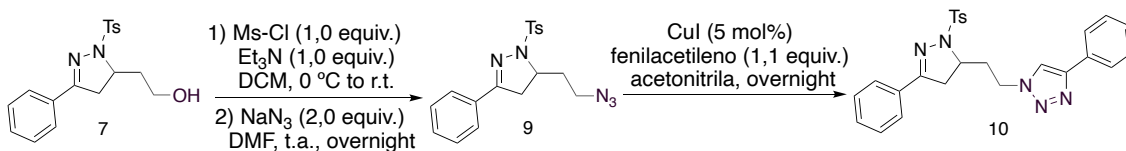
2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ol (7) P.F. (°C): 163.2-163.8. **RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ :** 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 5H), 4.60 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.87 (qd, $J = 9.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.64 – 3.47 (m, 2H), 3.20 (dd, $J = 17.6, 10.7$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 17.7, 9.6$ Hz, 1H), 2.33-2.27 (m, 4H), 1.90 – 1.73 (m, 1H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ :** 159.0, 144.2, 131.5,

130.6, 129.7, 128.8, 128.3, 126.8, 60.2, 57.8, 38.8, 38.3, 21.0. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3374 (OH), 1354, 1165 (S=O), 1004, 763, 682. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 345.1296. **Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$:** 345.1267.

Procedimento geral 12: Um tubo de PFA de 5 mL foi carregado com o composto **7** (68.8 mg, 0.20 mmol), TBAF (261.5 mg, 5.0 equiv.) e THF seco (2 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C sob agitação vigorosa por 12h. Em seguida, o THF foi removido sob vácuo, e EtOAc (20 mL) foi adicionado ao resíduo. A fase orgânica foi extraída com H_2O (30 mL) e seca com Na_2SO_4 . O solvente foi evaporado sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia usando uma mistura de hexano/acetato de etila gradiente (70% Hex/EtOAc / 100%EtOAc) fornecendo o composto **8** como um sólido branco (33.5 mg, 89% rendimento).

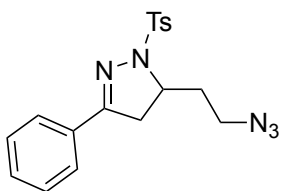


2-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)ethan-1-ol (8) P.F. (°C): 153.1-153.7. **RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ :** 12.59 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.68 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ :** 150.3, 142.1, 134.2, 128.7, 127.2, 125.0, 100.8, 60.5, 29.2. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3196 (OH), 1045, 763, 701. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 189.1033. **Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2^+$:** 189.1022.



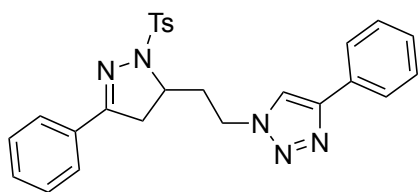
Procedimento geral 13: Um balão de fundo redonda seco foi carregado com o composto **7** (137.6 mg, 0.4 mmol), cloreto de metanosulfonila (31 μL , 1 equiv.) e diclorometano seco (10 mL), a mistura resultante foi resfriada em banho de gelo e mantida sob agitação vigorosa. Em seguida, Et_3N (56 μL , 1 equiv.) foi adicionado, e a mistura foi deixada sob agitação *overnight*. Uma solução aquosa de HCl (1 M, 10 mL) foi adicionada a mistura e agitada por

5 minutos. A fase orgânica foi separada, lavada com H₂O (30 mL), e seca com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado sob vácuo, e o correspondente mesilato foi usado sem necessidade de purificação. O produto bruto foi carregado em um balão de fundo redondo de 10 mL juntamente com DMF (2 mL) e NaN₃ (52 mg, 2.0 equiv.) e mistura foi agitada *overnight*. O DMF foi removido sob vácuo, e EtOAc (20 mL) foi adicionado ao bruto reacional. A fase orgânica foi extraída com H₂O (30 mL) e seca com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado sob vácuo, e o bruto reacional foi purificado por cromatografia usando uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (30% - 50% Hex/EtOAc) fornecendo o composto **9** como um óleo incolor (119.6 mg, 81% rendimento).



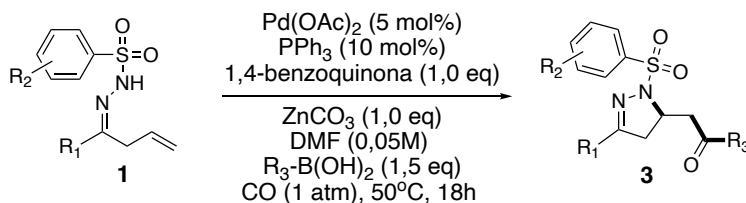
5-(2-azidoetil)-3-fenil-1-tosil-4,5-dihidro-1H-pirazol (9): RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.02 – 3.87 (m, 1H), 3.64 (dt, *J* = 12.9, 6.6 Hz, 1H), 3.51 (dt, *J* = 12.9, 6.7 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 17.2, 10.9 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 17.2, 8.7 Hz, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (td, *J* = 14.1, 6.4 Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 158.6, 144.5, 131.9, 130.9, 130.7, 129.7, 128.8, 127.1, 123.9, 59.7, 48.4, 39.8, 35.0, 21.7. IR (KBr, cm⁻¹): 2922, 2098 (N₃), 1596, 1354, 1165 (S=O), 1091, 1020, 679. HRMS [M+H]⁺: 370.1356. Calcd. for C₁₈H₂₀N₅O₂S⁺: 370.1332.

Procedimento geral 14: Um balão de fundo redondo de 25 mL foi carregado com composto azida **7** (73.8 mg, 0.20 mmol), fenilacetileno (24 μL, 1.1 equiv.), CuI (1.90 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) e CH₃CN seca (5 mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação vigorosa *overnight* a temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi removido sob vácuo, e o bruto reacional foi purificado por cromatografia usando uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (80% Hex/EtOAc a puro EtOAc) fornecendo o composto **10** como um sólido branco (90.5 mg, 96% rendimento).



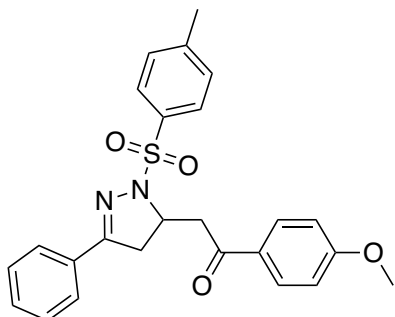
4-fenil-1-(2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etil)-1H-1,2,3-triazol (10) P.F. (°C): 191.1-192.0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ : 8.65 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 5H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.69 – 4.50 (m, 2H), 3.65 (qd, $J = 9.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 17.5, 10.6$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 17.6, 9.9$ Hz, 1H), 2.72 (dtd, $J = 12.0, 8.1, 3.8$ Hz, 1H), 2.25 (dtd, $J = 13.5, 7.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6) δ : 159.2, 146.6, 144.4, 130.9, 130.8, 130.8, 130.4, 129.7, 129.0, 128.9, 128.3, 128.0, 126.9, 126.3, 125.2, 124.1, 121.7, 59.7, 46.7, 38.6, 35.4, 21.0. IR (KBr, cm^{-1}): 1358, 1172 (S=O), 763, 698. HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 472.1830. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: 472.1802.

6.7 - Procedimento geral para a síntese de pirazolinas com porção cetona



Procedimento geral 15: Um balão de fundo redondo de 10 mL seco em estufa foi carregado com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.2 mg, 0.01 mmol, 5 mol%), PPh_3 (5.2 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) e 1,4-benzoquinona (21,6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). Em seguida, DMF seco (2 mL) foi adicionado ao frasco, e a mistura foi deixada sob agitação por 5 minutos. Foi observada uma mudança de coloração (amarelo para marrom), e o carbonato de zinco (25 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) foi individualmente adicionado ao frasco, juntamente com a correspondente benzenosulfonil hidrazona (0.2 mmol), o respectivo ácido borônico (1.5 eq) e mais 2 mL de DMF seco lavando cuidadosamente as paredes do balão. O frasco foi selado com septo, submetido a agitação vigorosa e purgado com monóxido de carbono por aproximadamente 5 minutos. Depois desse tempo, a mistura foi agitada, e mantida sob atmosfera de CO com um balão por 18h. Em seguida, DMF foi removido sob vácuo e

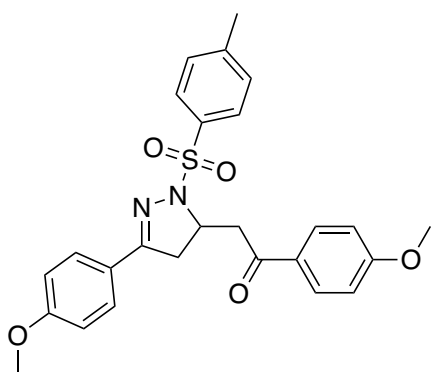
o bruto foi purificado via coluna cromatográfica, usando uma mistura de hexanos/acetato de etila como gradiente.



1-(4-metóxfenil)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3a):

Benzenesulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetate de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3a** como

cristais off-white (63.8 mg, 71% rendimento). **P.F. (°C):** 146.3-149.0. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1673.4 (C=O), 1597.3, 1351.3, 1163.2 (S=O), 991.6, 827.2, 595.1. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.31 – 4.15 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.47 (ddd, *J* = 37.5, 17.8, 10.6 Hz, 2H), 2.79 (dd, *J* = 17.7, 9.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 196.6, 164.1, 158.4, 144.5, 131.5, 130.9, 130.7, 130.5, 129.7, 129.5, 128.9, 128.7, 127.0, 114.0, 58.9, 55.6, 45.8, 41.0, 21.7. **HRMS [M+H]⁺:** 449.1528. **Calcd. for C₂₅H₂₅N₂O₄S⁺:** 449.1529.

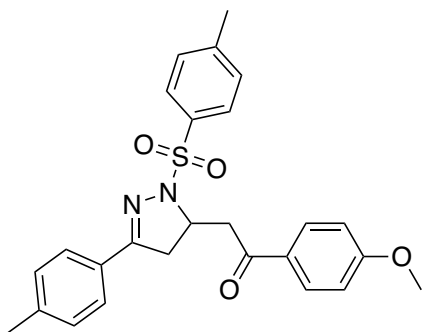


1-(4-metóxfenil)-2-(3-(4-metóxfenil)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3b):

Benzenesulfonil hidrazona **1b** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetate de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o

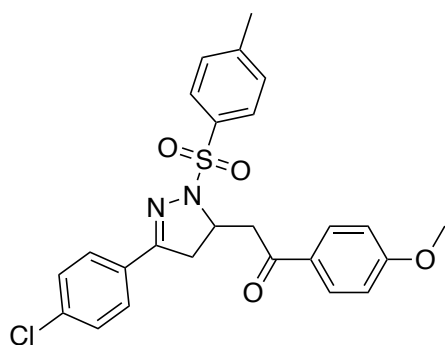
composto **3b** como cristal off-white (63.4 mg, 66% rendimento). **P.F. (°C):** 162.8-164.1. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1668.7 (C=O), 1599.6, 1355.6, 1167.4 (S=O), 1018.6, 834.1, 592.2. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.24 – 4.13 (m, 2H),

3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (ddd, $J = 23.6, 17.5, 10.5$ Hz, 2H), 2.75 (dd, $J = 17.6, 9.8$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.7, 164.0, 161.6, 158.2, 144.4, 131.4, 130.5, 129.6, 129.4, 128.9, 128.6, 123.5, 114.1, 114.0, 58.7, 55.6, 55.5, 45.8, 41.1, 21.7. HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.1633. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$: 479.1635.



1-(4-metóxfenil)-2-(3-(*p*-tolil)-1-tosil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)etan-1-ona (3c): Benzenesulfonil hidrazona **1c** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetate de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc)

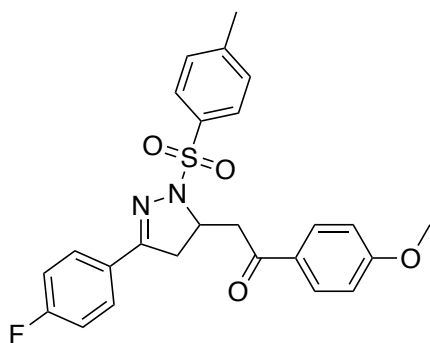
forneceu o composto **3c** como cristal branco (44.7 mg, 48% rendimento). **P.F.** (°C): 166.8-168.5. **IR** (KBr, cm^{-1}): 1671.4 (C=O), 1347.4, 1166.2 (S=O), 817.8, 666.7, 596.7. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.27 – 4.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (ddd, $J = 28.5, 17.8, 10.4$ Hz, 2H), 2.76 (dd, $J = 17.7, 9.8$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 144.5, 141.1, 131.5, 130.6, 129.7, 129.5, 129.4, 128.9, 128.1, 127.0, 114.1, 58.8, 55.7, 45.9, 41.1, 21.7, 21.6. HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 463.1684. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$: 463.1686.



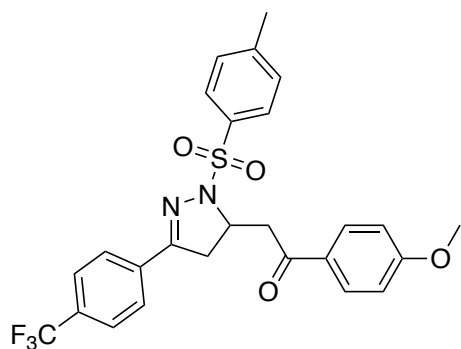
2-(3-(4-clorofenil)-1-tosil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)-1-(4-metóxfenil)etan-1-ona (3d): Benzenesulfonil hidrazona **1d** (69.6 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de tolueno/acetato de etila como um gradiente

(15% a 30% Tol/EtOAc) forneceu composto **3d** como um sólido branco (56.5 mg, 59% rendimento). **P.F.** (°C): 177.6-179.9. **IR** (KBr, cm^{-1}): 1668.5 (C=O), 1360.4, 1168.3 (S=O), 820.1, 596.4. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 8.4$ Hz,

4H), 7.46 – 7.32 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.31 – 4.12 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.46 (ddd, $J = 29.2, 18.0, 10.7$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 17.7, 9.7$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 196.4, 164.1, 158.9, 133.5, 132.4, 130.9, 130.5, 130.3, 129.3, 128.9, 128.8, 127.0, 114.0, 58.9, 55.7, 45.7, 41.1. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 483.1139. **Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 483.1140.

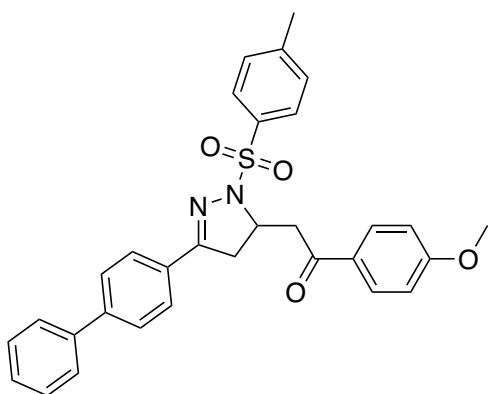


2-(3-(4-fluorofenil)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)-1-(4-metóxfenil)etan-1-ona (3e): Benzenesulfonyl hidrazona **1e** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3e** como cristal branco (51.6 mg, 55 % rendimento). **P.F. ($^{\circ}\text{C}$):** 186.2-187.5. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1669.6 (C=O), 1357.6, 1166.4 (S=O), 831.4, 595.5. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.28 – 4.16 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.46 (ddd, $J = 28.5, 17.7, 10.5$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J = 17.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 196.6, 164.1 (d, $J = 252.5$ Hz), 157.5, 144.6, 131.4, 130.6, 129.7, 129.4, 129.1 (d, $J = 22.0$ Hz), 128.9, 127.2 (d, $J = 8.6$ Hz), 116.0, 114.0, 59.0, 55.7, 45.7, 41.1, 21.7. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 467.1438. **Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 467.1435.



1-(4-metóxfenil)-2-(1-tosil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3f): Benzenesulfonyl hidrazona **1f** (76.4 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3f** como sólido off-white (74.4 mg, 72% rendimento). **P.F. ($^{\circ}\text{C}$):** 126.2-128.3. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1671.6 (C=O), 1598.6, 1325.4, 1165.3 (S=O), 830.4, 595.2. **RMN de ^1H**

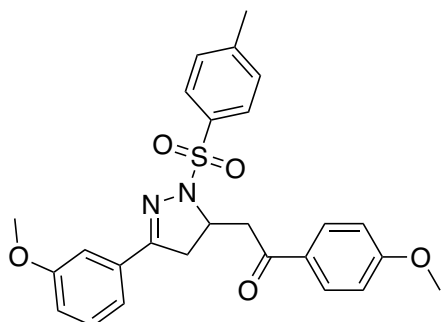
(400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.32 – 4.16 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 18.4, 10.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 17.8, 10.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ** : 196.4, 164.1, 157.0, 144.8, 134.1, 132.3 (q, J = 32.5 Hz), 131.4, 130.5, 129.8, 129.3, 128.8, 127.2, 125.7 (q, J = 262.9 Hz), 114.1, 59.2, 55.7, 45.7, 40.9, 21.7. **HRMS [M+H]⁺**: 517.1403. **Calcd. for C₂₆H₂₄F₃N₂O₄S⁺**: 517.1403.



2-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-1-tosil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)-1-(4-metóxfenil)etan-1-ona (3g):

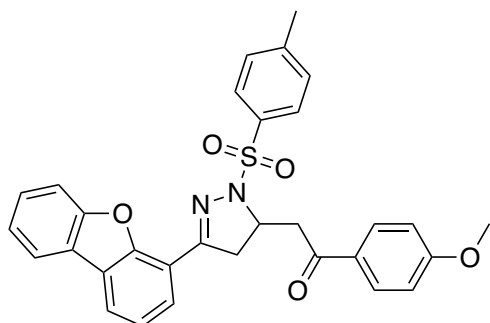
Benzenesulfonil hidrazona (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30%

Hex/EtOAc) forneceu o composto **3g** como um sólido branco (59.7 mg, 57% rendimento). **P.F. (°C)**: 188.1-190.1. **IR (KBr, cm⁻¹)**: 1668.5 (C=O), 1596.4, 1353.4, 1164.2 (S=O), 823.8, 597.3. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ** : 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 3H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.50 (ddd, J = 43.2, 17.8, 10.7 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 17.6, 9.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ** : 196.6, 164.1, 158.2, 144.6, 143.4, 140.1, 131.5, 130.6, 129.8, 129.4, 129.0, 128.9, 128.0, 127.5, 127.3, 127.2, 114.1, 58.9, 55.7, 45.8, 41.1, 21.7. **HRMS [M+H]⁺**: 525.1843. **Calcd. for C₃₁H₂₉N₂O₄S⁺**: 525.1842.



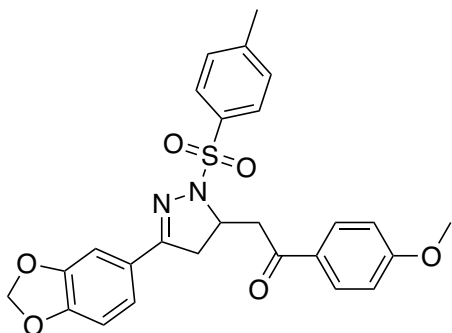
1-(4-metóxfenil)-2-(3-(3-metóxfenil)-1-tosil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)etan-1-ona (3h): Benzenesulfonil hidrazona **1h** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi

realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3h** como um sólido branco (52.6 mg, 55% rendimento). **P.F. (°C):** 168.4-170.4. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1661.8 (C=O), 1597.7, 1167.6 (S=O), 870.5, 574.2. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 3H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (ddd, $J = 28.2, 17.4, 10.8$ Hz, 2H), 2.79 (dd, $J = 17.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 196.6, 164.1, 159.7, 158.4, 144.6, 132.1, 131.4, 130.5, 129.7, 129.4, 128.9, 119.7, 117.0, 114.0, 111.6, 58.9, 55.7, 55.5, 45.8, 41.1, 21.7. **HRMS [M+H]⁺:** 479.1634. **Calcd. for C₂₆H₂₇N₂O₅S⁺:** 479.1635.



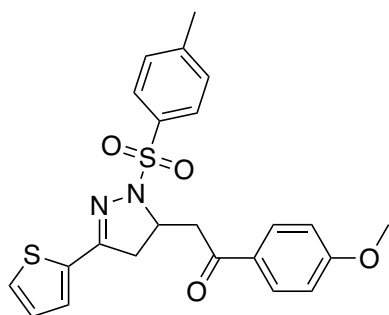
2-(3-(dibenzo[*b,d*]furan-4-yl)-1-tosil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)-1-(4-metóxifenil)etan-1-ona (3i): Benzenesulfonil hidrazona **1i** (75.0 mg, 0.18 mmol) e ácido (4-metóxifenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados.

Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3i** como um sólido branco (59.5 mg, 60% rendimento). **M.P. (°C):** 217.4-219.1. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1668.5 (C=O), 1596.5, 1353.5, 1165.28 (S=O), 759.5, 579.4. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.97 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 7.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.40 – 4.23 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 17.9, 10.2$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 18.2, 10.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 196.6, 164.0, 156.1, 153.9, 144.5, 131.4, 130.6, 129.7, 129.5, 129.0, 127.8, 126.0, 125.5, 123.5, 123.3, 123.0, 122.8, 120.8, 115.9, 114.0, 112.0, 58.9, 55.7, 45.9, 43.2, 21.7. **HRMS [M+H]⁺:** 539.1638. **Calcd. for C₃₁H₂₇N₂O₅S⁺:** 539.1635.



2-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-1-tosil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)-1-(4-metóxifenil)etan-1-ona (3j):

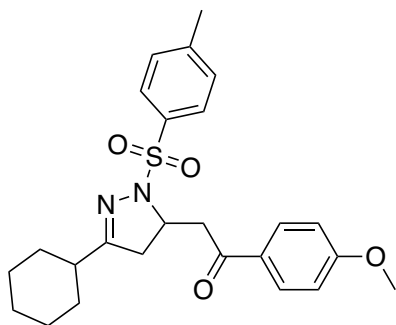
Benzenesulfonil hidrazona **1j** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxifenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3j** como um sólido branco (42.9 mg, 43% rendimento). **P.F. (°C):** 156.2-157.3. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1660.6 (C=O), 1595.5, 1164.3 (S=O), 829.2, 593.2. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.00 – 6.93 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.24 – 4.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (ddd, *J* = 18.5, 15.2, 10.6 Hz, 2H), 2.72 (dd, *J* = 17.6, 9.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 196.7, 164.1, 158.1, 149.9, 148.2, 144.5, 131.4, 130.6, 129.7, 128.9, 125.2, 122.2, 114.0, 108.1, 106.6, 101.7, 58.9, 55.7, 45.8, 41.1, 21.7. **HRMS [M+H]⁺:** 493.1429. **Calcd. for C₂₆H₂₅N₂O₆S⁺:** 493.1428.



1-(4-metóxifenil)-2-(3-(tiofen-2-il)-1-tosil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)etan-1-ona (3k):

Benzenesulfonil hidrazona **1k** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxifenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3k** como um sólido branco (46.4 mg, 51% rendimento). **P.F. (°C):** 152.5-154.2. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1670.6 (C=O), 1596.6, 1353.5, 1165.4 (S=O), 817.6, 597.3. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 3H), 4.20 – 4.13 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (ddd, *J* = 28.1, 17.4, 10.3 Hz, 2H), 2.79 (dd, *J* = 17.5, 9.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 196.6, 164.1, 154.1, 144.5, 134.4, 131.2, 130.5, 129.7, 129.5, 129.3, 129.3, 129.0, 127.5, 116.2, 114.0,

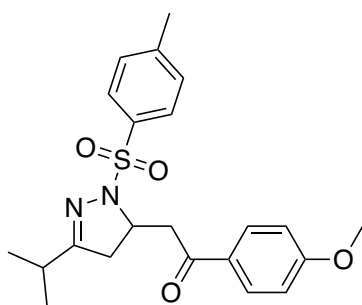
59.0, 55.6, 45.7, 41.7, 21.7. **HRMS** $[M+H]^+$: 455.1093. **Calcd. for** $C_{26}H_{24}N_2O_5S^+$: 455.1094.



2-(3-ciclohexil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)-1-(4-metóxfenil)etan-1-ona

(31): Benzenesulfonil hidrazona **1l** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o

composto **31** como um cristal branco (35 mg, 38% rendimento). **P.F.** (°C): 137.7-138.9. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2834.7, 1671.6 (C=O), 1351.5, 1165.3 (S=O), 828.5, 588.9. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.09 (dd, $J = 17.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.96 (qd, $J = 10.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (dd, $J = 17.8, 10.4$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 17.9, 10.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (dd, $J = 17.9, 9.9$ Hz, 1H), 2.27 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 5H), 1.32 – 1.07 (m, 5H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 196.7, 167.7, 164.0, 144.3, 131.1, 130.5, 129.5, 129.4, 129.1, 114.0, 58.0, 55.7, 45.7, 41.5, 39.3, 30.4, 30.0, 25.9, 25.8, 25.7, 21.8. **HRMS** $[M+H]^+$: 455.1996. **Calcd. for** $C_{25}H_{30}N_2O_4S^+$: 455.1999.

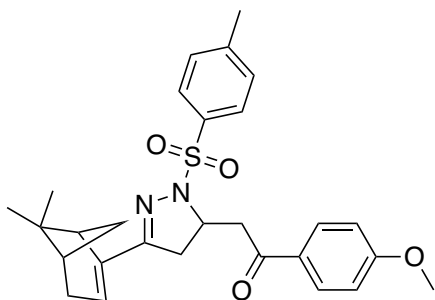


2-(3-isopropil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)-1-(4-metóxfenil)etan-1-ona (**3m**):

Benzenesulfonil hidrazona **1m** (56.0 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30%

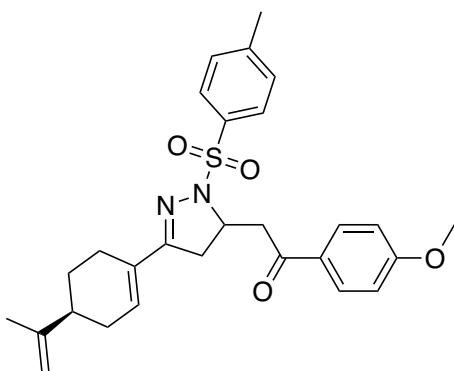
Hex/EtOAc) forneceu o composto **3m** como um cristal branco (20.1 mg, 24% rendimento). **P.F.** (°C): 125.2-126.1. **IR** (KBr, cm^{-1}): 1672.5 (C=O), 1347.5, 1166.3 (S=O), 810.1, 592.6. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (d, $J = 8.9$, 2H), 7.73 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$, 2H), 6.95 (d, $J = 8.9$, 2H), 4.11 (dd, $J = 17.8, 3.1$, 1H), 3.98 (qd, $J = 10.2, 2.9$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (dd, $J = 17.9, 10.4$, 1H), 3.00 (dd, $J = 17.9, 10.5$, 1H), 2.57 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.43

(s, 3H), 2.36 (dd, $J=17.9, 9.9$, 1H), 1.02 (t, $J=6.9$, 6H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ** : 186.7, 158.3, 152.2, 147.1, 144.6, 131.4, 130.7, 129.7, 128.9, 128.7, 127.0, 118.2, 112.6, 58.2, 45.5, 40.7, 21.7. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$** : 415.1684. **Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$** : 415.1686.



2-(3-((1R,5S)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)-1-(4-metóxfenil)etan-1-ona (3n):

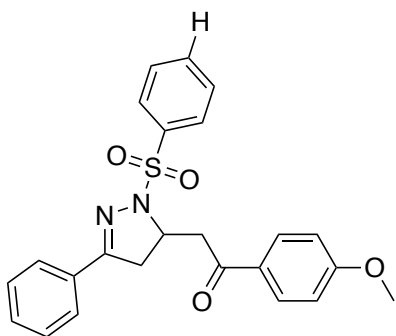
Benzenesulfonil hidrazona **1n** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3n** como um cristal branco (67.4 mg, 73% rendimento, d.r.=2.3:1). **P.F. ($^{\circ}\text{C}$)**: 88.0-89.2. **IR (KBr, cm^{-1})**: 2918.8, 1598.5 (C=O), 1165.3 (S=O), 665.1, 587.2. **NMR reportado como uma mistura de diastereoisômero em uma razão 2.3:1**: **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ** : (**Majoritário**) 7.97 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.13 (ddd, $J=17.7, 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.34 (ddd, $J=17.8, 10.3, 3.8$ Hz, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 3.05 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.58 – 2.24 (m, 10H), 2.12 (s, 1H), 1.34 (d, $J=5.3$ Hz, 4H), 1.25 (s, 1H), 1.09 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 1.00 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 0.75 (s, 1H), 0.61 (s, 3H). (**Minoritário**): 7.79 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.13 (ddd, $J=17.7, 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.34 (ddd, $J=17.8, 10.3, 3.8$ Hz, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 3.05 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.58 – 2.24 (m, 10H), 2.12 (s, 1H), 1.34 (d, $J=5.3$ Hz, 4H), 1.25 (s, 1H), 1.09 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 1.00 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 0.75 (s, 1H), 0.61 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ** : (**Majoritário**) 196.7, 164.0, 159.1, 144.4, 141.4, 132.4, 131.1, 130.6, 129.5, 129.4, 129.0, 114.0, 113.6, 59.1, 55.7, 45.8, 41.7, 40.4, 39.7, 37.6, 32.6, 31.1, 26.2, 21.7, 21.0. (**Minoritário**): 196.7, 164.0, 159.1, 144.4, 141.4, 132.4, 131.1, 130.6, 129.5, 129.4, 129.0, 114.0, 113.6, 58.7, 55.6, 45.8, 41.3, 40.7, 39.9, 37.8, 32.5 31.1, 26.0, 21.8, 21.0. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$** : 493.2158. **Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$** : 493.2155.



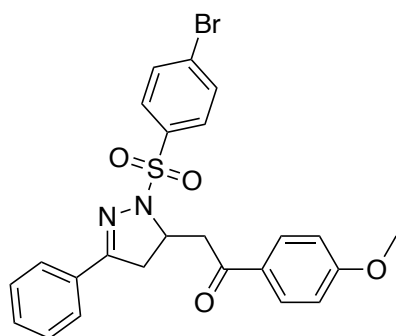
1-(4-metóxi-fenil)-2-(3-((S)-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-en-1-il)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3o):

Benzenesulfonil hidrazona **1o** (71.7 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxi-fenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como

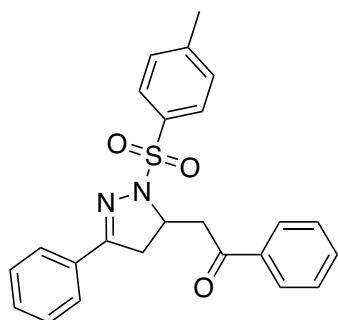
um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3o** como um sólido branco (77.3 mg, 78% rendimento, d.r.=1.3:1). **P.F. (°C):** 178.0-179.5 **IR (KBr, cm⁻¹):** 1673.7 (C=O), 1597.7, 1354.7, 1165.4 (S=O), 827.1, 597.7. *NMR reportado como uma mistura de diastereoisômero em uma razão 1.3:1:* **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: (Major):** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.99-5.93 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.39 – 3.17 (ddd, *J* = 27.8, 17.6, 10.3 Hz, 2H), 2.55 – 2.05 (m, 9H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.54 – 1.36 (ddp, *J* = 17.7, 12.8, 6.0 Hz, 1H). **(Minor):** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.99-5.93 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.39 – 3.17 (ddd, *J* = 27.8, 17.6, 10.3 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.05 (m, 8H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.54 – 1.36 (ddp, *J* = 17.7, 12.8, 6.0 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: (Major)** ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 196.7, 164.0, 160.1, 149.2, 144.4, 134.0, 132.4, 131.3, 130.5, 129.6, 129.0, 114.0, 113.6, 109.3, 58.8, 55.7, 45.8, 40.6, 40.2, 40.2, 31.5, 27.1, 25.1, 21.8, 20.8. **(Minor):** 196.7, 164.0, 160.0, 149.1, 144.4, 133.9, 132.4, 131.3, 131.4, 130.5, 129.5, 129.0, 114.0, 113.6, 109.2, 58.6, 55.6, 45.8, 40.6, 40.2, 31.4, 27.0, 24.8, 21.8, 20.8. **HRMS [M+H]⁺: . Calcd. for C₂₆H₂₇N₂O₄S⁺: 463.1686.**



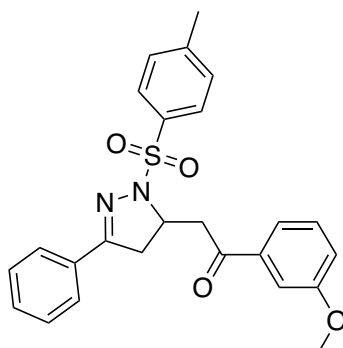
1-(4-metóxfenil)-2-(3-fenil-1-(fenilsulfonil)-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3p): Benzenesulfonil hidrazona **1p** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3p** como um sólido branco (44.4 mg, 51 % rendimento). **P.F. (°C):** 178.2-179.4. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1666.4 (C=O), 1601.39, 1353.3, 1172.2 (S=O), 760.3, 586.8. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 3H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.31 – 4.18 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (ddd, *J* = 34.2, 17.9, 10.5 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 17.9, 9.7 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 196.6, 164.1, 158.6, 134.5, 133.6, 130.8, 130.8, 130.6, 129.4, 129.1, 128.9, 128.8, 127.1, 114.1, 58.9, 55.7, 45.8, 41.1. **HRMS [M+H]⁺:** 435.1371. **Calcd. for C₂₄H₂₃N₂O₄S⁺:** 435.1373.



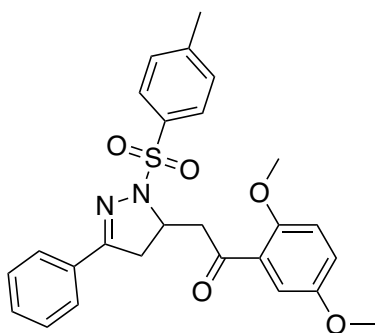
2-(1-((4-bromofenil)sulfonil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)-1-(4-metóxfenil)etan-1-ona (3q): Benzenesulfonil hidrazona **1q** (75.6 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxfenil)borônico (45.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3q** como um sólido branco (58.3 mg, 57% rendimento). **P.F. (°C):** 175.2-176.6. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1675.5 (C=O), 1350.3, 1164.2 (S=O), 827.3, 594.7. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7.99 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.65 (t, *J*=8.4 Hz, 4H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 6.97 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (dd, *J*=17.6, 10.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J*=17.9, 10.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J*=17.7, 9.7 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 196.4, 164.1, 158.9, 133.5, 132.4, 130.9, 130.5, 130.3, 129.3, 128.9, 128.8, 127.0, 114.0, 58.9, 55.7, 45.7, 41.1. **HRMS [M+H]⁺:** 513.0480. **Calcd. for C₂₄H₂₂BrN₂O₄S⁺:** 513.0478.



1-fenil-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-on (3ab): Benzenesulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido fenilborônico (37 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu composto **3ab** como um sólido off-white (42.5 mg, 51% rendimento) **P.F. (°C):** 156.6-158.8. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1680.9 (C=O), 1597.9, 1341.3, 1161.9 (S=O), 1008.8, 668.3. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8.02 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.79 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J*=7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.62 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.32 – 4.18 (m, 2H), 3.51 (ddd, *J*=21.0, 17.6, 10.3 Hz, 2H), 2.78 (dd, *J*=17.5, 10.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 198.1, 158.4, 144.6, 136.2, 133.9, 131.4, 130.8, 130.7, 129.7, 128.9, 128.9, 128.7, 128.2, 127.0, 58.7, 46.2, 41.0, 21.7. **HRMS [M+H]⁺:** 419.1423. **Calcd. for C₂₄H₂₃N₂O₃S⁺:** 419.1424.

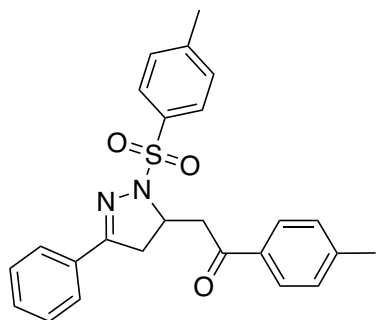


1-(3-metóxfenil)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3ac): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (3-metóxfenil) borônico (45.6 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de tolueno/acetato de etila como um gradiente (1% a 10% Tol/EtOAc) forneceu composto **3ac** como um cristal off-white (33.4 mg, 37% rendimento). **P.F. (°C):** 145.4-147.0. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1678.6 (C=O), 1583.6, 1355.4, 1166.4 (S=O), 988.4, 765.4, 586.8. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 4H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J*=8.2, 2.7 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (ddd, *J*=22.4, 18.3, 10.9 Hz, 2H), 2.79 (dd, *J*=17.7, 10.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 198.0, 160.0, 158.4, 144.6, 137.5, 131.4, 130.7, 130.7, 129.9, 129.7, 128.9, 128.7, 127.0, 121.0, 120.4, 112.1, 58.7, 55.6, 46.2, 40.9, 21.7. **HRMS [M+H]⁺:** 449.1528. **Calcd. for C₂₅H₂₅N₂O₄S⁺:** 449.1529.



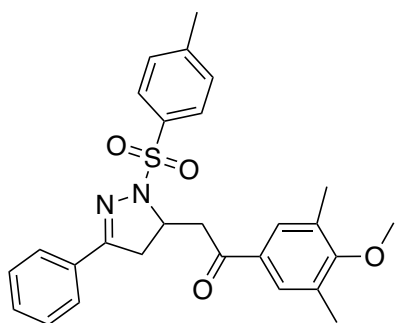
1-(2,5-dimetóxyfenil)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)etan-1-ona (3ad): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (2,5-dimetóxyfenil)borônico (54.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto

3ad como um sólido esbranquiçado (70.2 mg, 73% rendimento). **P.F. (°C):** 118.0-120.0. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1662.6 (C=O), 1494.6, 1353.5, 1163.4 (S=O), 1006.5, 814.9, 589.4. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J*=7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 4H), 7.28 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J*=9.0, 3.3 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (dd, *J*=19.0, 10.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J*=17.6, 10.7 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J*=17.6, 9.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 199.01, 158.55, 154.14, 153.46, 144.41, 131.68, 130.99, 130.64, 129.69, 128.87, 128.7, 127.0, 126.8, 121.3, 113.7, 113.3, 58.7, 56.1, 55.9, 51.5, 41.1, 21.7. **HRMS [M+H]⁺:** 479.1636. **Calcd. for C₂₆H₂₇N₂O₅S⁺:** 479.1635.



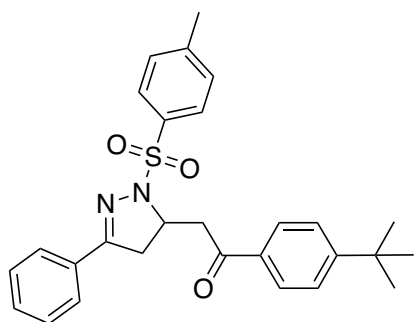
2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)-1-(*p*-tolil)etan-1-ona (3ae): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e *p*-ácido toliborônico (40.8 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 24% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3ae** como um cristal esbranquiçado (53.6 mg, 62% rendimento). **P.F. (°C):** 161.5-163.4. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1678.4 (C=O), 1605.9, 1352.9, 1169.5 (S=O), 1006.1, 594.9. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 7.38 (dt, *J*=6.2 Hz, 3H), 7.29 (t, *J*=7.5 Hz, 4H), 4.23 (ddd, *J*=16.7, 12.8, 2.5 Hz, 2H), 3.49 (ddd, *J*=28.7, 18.1, 10.8 Hz, 2H), 2.78 (dd, *J*=17.7, 10.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 197.7, 158.4, 144.8, 144.5, 133.8, 131.4, 130.8, 130.7, 129.7, 129.6, 128.9,

128.7, 128.3, 127.0, 58.7, 46.0, 41.0, 21.8, 21.7. **HRMS** $[M+H]^+$: 433.1581. **Calcd. for** $C_{25}H_{25}N_2O_3S^+$: 433.1580.



1-(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3af): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-metóxi-3,5-dimetilfenil)borônico (54 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila

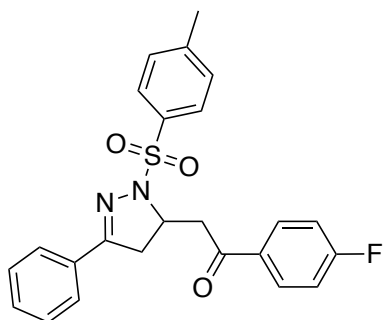
como um gradiente (15% to 28% Hex/EtOAc) forneceu o composto **2af** um cristal esbranquiçado (52.8 mg, 55% yield). **M.P.** (°C): 184.0-186.4. **IR** (KBr, cm^{-1}): 1671.5 (C=O), 1594.6, 1352.5, 1166.3 (S=O), 1006.5, 763.2, 589.4. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.79 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.66 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 2H), 7.38 (dt, $J=22.8, 15.6, 7.4$ Hz, 3H), 7.28 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (dd, $J=17.6, 10.7$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J=18.5, 10.8$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J=17.7, 10.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.5, 161.8, 158.4, 144.5, 131.9, 131.6, 131.4, 130.8, 130.7, 129.7, 129.3, 128.9, 128.7, 127.0, 59.8, 58.8, 46.0, 40.9, 21.7, 16.4. **HRMS** $[M+H]^+$: 477.1840. **Calcd. for** $C_{27}H_{29}N_2O_4S^+$: 477.1842.



1-(4-(*tert*-butil)fenil)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3ag): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-(*tert*-butil)fenil) borônico (53 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila

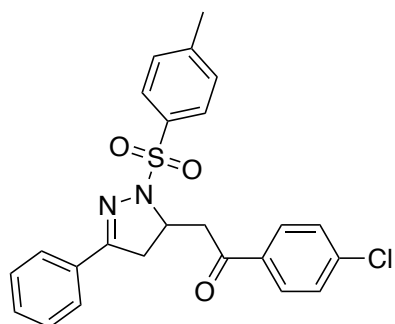
como um gradiente (15% a 24% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3ag** como um sólido off-white (45.4 mg, 48% rendimento). **P.F.** (°C): 150.7-152.6. **IR** (KBr, cm^{-1}): 1675.6 (C=O), 1606.7, 1356.5, 1168.4 (S=O), 989.6, 593.9. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 3.49 (ddd, $J=27.8, 18.3, 10.9$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J=17.6, 10.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.8, 158.4, 157.7, 144.5, 133.7,

131.4, 130.8, 130.7, 129.7, 128.9, 128.7, 128.2, 127.0, 125.8, 58.8, 46.0, 41.0, 35.3, 31.1, 21.7. **HRMS** $[M+H]^+$: 475.2049. **Calcd. for** $C_{28}H_{31}N_2O_3S^+$: 475.20550.



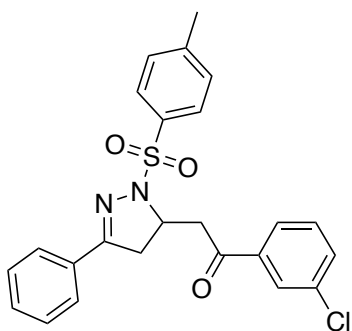
metil 2-(3-(p-tolil)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (3ah): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-fluorofenil)borônico (42 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 24% Hex/EtOAc)

forneceu o composto **3ah** como um cristal off-white (63.1 mg, 72% yield). **P.F. (°C)**: 155.5-158.0. **IR (KBr, cm^{-1})**: 1682.5 (C=O), 1596.5, 1354.7, 1169.4 (S=O), 989.4, 586.4. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : 8.05 (dd, $J=8.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.49 (ddd, $J=28.8, 17.4, 10.9$ Hz, 2H), 2.78 (dd, $J=17.6, 10.1$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 196.5, 167.5, 164.9 (d, $J=255.8$ Hz), 158.4, 154.0, 144.6, 132.7, 131.3, 130.7 (d, $J=9.5$ Hz), 129.7, 128.9, 127.0, 116.2, 115.9 (d, $J=22.3$ Hz), 58.6, 46.0, 40.9, 21.7. **HRMS** $[M+H]^+$: 437.1329. **Calcd. for** $C_{24}H_{22}FN_2O_3S^+$: 437.1329.

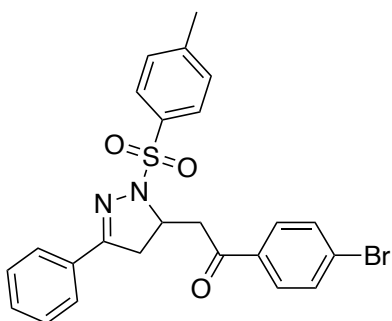


1-(4-clorofenil)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3ai)¹⁹⁵:

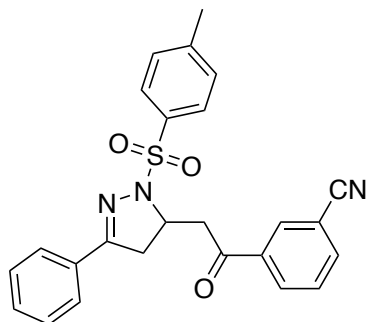
Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-clorofenil) (46.8 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 28% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3ai** como um sólido off-white (38.4 mg, 42% rendimento). **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : 7.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.30 – 4.15 (m, 2H), 3.49 (ddd, $J=32.4, 18.4, 10.8$ Hz, 2H), 2.78 (dd, $J=17.7, 10.0$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 197.0, 158.4, 144.7, 140.4, 134.6, 131.4, 130.8, 129.8, 129.7, 129.3, 128.9, 128.8, 127.0, 58.6, 46.1, 41.0, 21.8.



1-(3-clorofenil)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3aj): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (3-clorofenil)borônico (46.9 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de tolueno/acetato de etila como um gradiente (1% a 10% Tol/EtOAc) forneceu o composto **3aj** como um cristal off-white (29.6 mg, 33% rendimento). **P.F. (°C):** 176.3-177.9. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1682.5 (C=O), 1572.7, 1356.5, 1169.4 (S=O), 989.4, 799.4, 585.3. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7.98 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 3.49 (ddd, *J* = 28.7, 17.7, 2.8 Hz, 2H), 2.78 (dd, *J* = 17.6, 10.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 197.7, 158.4, 144.8, 144.5, 133.8, 131.4, 130.8, 130.7, 129.7, 129.6, 128.9, 128.7, 128.3, 127.0, 58.7, 46.0, 41.0, 21.8, 21.7. **HRMS [M+H]⁺:** 453.1034. **Calcd. for C₂₄H₂₂ClN₂O₃S⁺:** 453.1034.

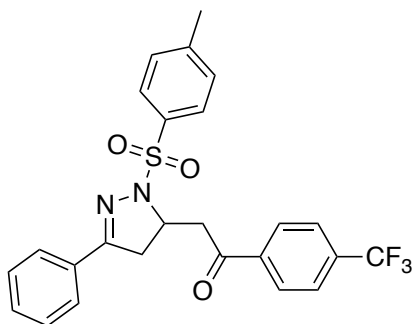


1-(4-bromofenil)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-one (3ak)¹⁹⁵: Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-bromofenil) borônico (60.2 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de tolueno/acetato de etila como um gradiente (15% a 28% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3ak** como um cristal off-white (30.5 mg, 31% rendimento). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 6.98 (m, *J* = 8.2 Hz, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.09 (ddd, *J* = 28.14, 17.5, 10.6 Hz, 2H), 2.38 (dd, *J* = 17.6, 9.8 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 197.2, 158.4, 144.7, 135.0, 132.3, 131.4, 130.8, 130.8, 129.8, 129.2, 128.9, 128.8, 127.0, 58.6, 46.1, 41.0, 21.8.



3-(2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetil)benzonitrila (3al): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (3-cianofenil)borônico (44.1 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 28% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3al** como um sólido off-

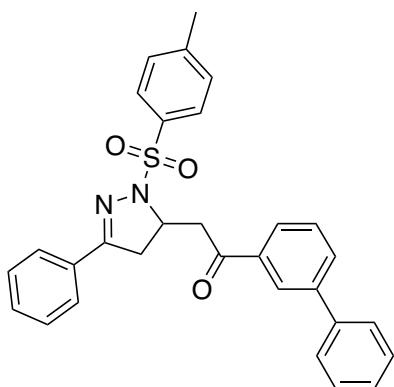
white (10 mg, 11 % rendimento). **P.F. (°C):** 197.6-199.8. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1687.84 (C=O), 1353.6, 1167.6 (S=O), 808.6, 589.5. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.40 (m, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.32 – 4.18 (m, 2H), 3.51 (ddd, *J* = 27.5, 17.8, 10.7 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 17.4, 9.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 196.2, 158.3, 144.8, 137.0, 136.7, 132.3, 131.9, 131.3, 130.9, 130.7, 130.0, 129.8, 128.9, 128.8, 127.1, 117.9, 113.6, 58.3, 46.2, 40.9, 21.8. **HRMS [M+H]⁺:** 444.1375. **Calcd. for C₂₅H₂₂N₃O₃S⁺:** 444.1380.



2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (3am): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (4-(trifluorometil)fenil)borônico (56.9 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente

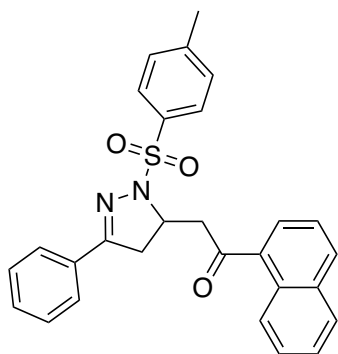
(15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3am** como um cristal rosa claro (16.0 mg, 16% rendimento). **P.F. (°C):** 155.5-158.0. **IR (KBr, cm⁻¹):** 1680.6 (C=O), 1559.8, 1326.4, 1124.4 (S=O), 1087.5, 832.5, 590.3. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (dd, *J* = 8.3, 3.2 Hz, 4H), 7.66 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.34 – 4.18 (m, 2H), 3.53 (ddd, *J* = 26.7, 16.8, 8.3, 10.6 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 17.4, 10.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 197.2, 158.3, 144.7, 138.8, 135.2, 134.9, 131.3, 130.8, 130.7, 129.8, 128.9, 128.7, 128.6 (q, *J* = 263.9 Hz), 127.0, 126.0 (q, *J* = 3.9 Hz), 58.4, 46.4,

40.9, 21.7. **HRMS** $[M+H]^+$: 487.1295 . **Calcd. for** $C_{25}H_{22}F_3N_2O_3S^+$: 487.1297.



1-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3an):

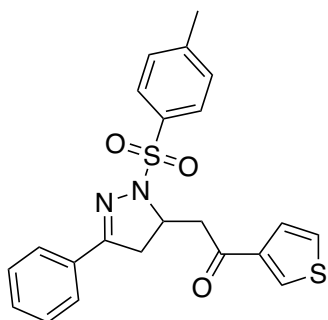
Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido [1,1'-bifenil]-3-il borônico (59.4 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 28% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3an** como um sólido off-white (40.1 mg, 41% rendimento). **P.F. (°C):** 173.4-175.4. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1669.6 (C=O), 1597.7, 1362.4, 1168.4 (S=O), 997.8, 582.5. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, $J=7.9$, 1H), 7.85 (d, $J=7.3$, 1H), 7.80 (d, $J=7.9$, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 4H), 7.59 (t, $J=7.7$, 1H), 7.49 (t, $J=7.5$, 2H), 7.39 (dt, $J=12.6$, 6.1, 5H), 7.28 (d, $J=8.1$, 2H), 4.39 – 4.21 (m, 2H), 3.62 – 3.48 (ddd, $J=15.1, 10.8, 4.7$ 2H), 2.81 (dd, $J=17.4, 10.0$, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 198.1, 158.4, 144.6, 142.0, 140.0, 136.7, 132.4, 131.4, 130.8, 130.7, 129.7, 129.4, 129.1, 128.9, 128.7, 128.0, 127.3, 127.0, 126.8, 58.7, 46.3, 40.9, 21.7. **HRMS** $[M+H]^+$: 495.1735. **Calcd. for** $C_{30}H_{26}N_2O_3S^+$: 495.1737.



1-(naftalen-1-il)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3ao)¹⁹⁵:

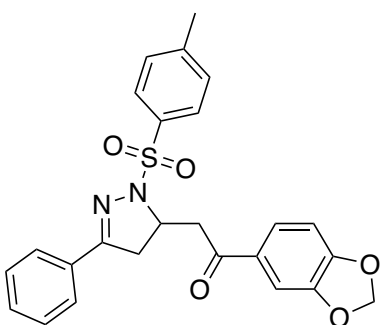
Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido naftalen-1-ilborônico (51.6 mg, 0.3 mol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de tolueno/acetato de etila como um gradiente (1% a 10% Tol/EtOAc) forneceu o composto **3ao** como um cristal branco (53.1 mg, 57% rendimento). **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8.79 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=18.3, 7.8$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.69 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.63 (ddd, $J=8.5, 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.41 (dd, $J=17.9, 3.2$ Hz, 1H), 4.32 (qd, $J=10.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J=18.0, 13.7, 10.4$ Hz, 2H), 2.89 (dd, $J=17.5, 10.0$ Hz, 1H), 2.40 (s,

3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 201.7, 158.4, 144.6, 134.2, 134.1, 133.9, 131.5, 130.9, 130.8, 130.3, 129.8, 129.4, 128.9, 128.8, 128.5, 127.1, 126.7, 125.8, 124.6, 58.9, 48.8, 41.0, 21.8.



2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)-1-(tiofen-3-il)etan-1-ona (3ap): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido tiofen-3-ilborônico (38.4 mg, 0.3 mol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de tolueno/acetato de etila como um gradiente (1% a 10% Tol/EtOAc) forneceu o composto **3am** como

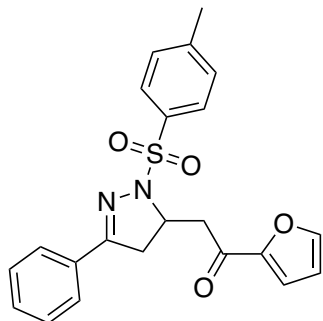
um sólido amarelo claro (55.3 mg, 62% rendimento). **P.F. ($^{\circ}\text{C}$):** 167.6-169.1. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1665.3 (C=O), 1599.5, 1361.4, 1170.9 (S=O), 1004.3, 588.3. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8.19 (dd, $J = 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.25 – 4.14 (m, 2H), 3.50 (dd, $J = 17.5, 10.6$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 18.3, 10.8$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 17.6, 9.9$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 192.3, 158.4, 144.6, 141.7, 133.0, 131.4, 130.7, 129.7, 128.9, 128.7, 127.0, 126.9, 126.7, 58.4, 47.0, 40.8, 21.7. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 425.0986. **Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2^+$:** 425.0988.



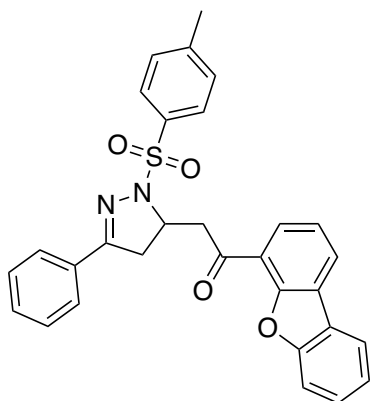
1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)ethan-1-ona (3aq): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilborônico (50 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3aq**

como um cristal off-white (55.5 mg, 59% rendimento). **P.F. ($^{\circ}\text{C}$):** 185.5-187.5. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1673.6 (C=O), 1616.7, 1349.4, 1187.4 (S=O), 1038.4, 590.3. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.51 (dd, $J = 17.6, 10.6$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 18.4, 10.7$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 17.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 196.1,

158.4, 152.4, 148.4, 144.5, 131.4, 131.2, 130.8, 130.7, 129.7, 128.9, 128.7, 127.0, 124.9, 108.2, 107.7, 102.1, 58.8, 45.9, 41.0, 21.7. **HRMS** $[M+H]^+$: 463.1322. **Calcd. for** $C_{25}H_{23}N_2O_5S^+$: 463.1322.

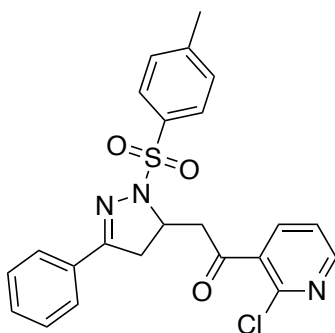


1-(furan-2-yl)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3ar): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido furan-2-ilborônico (33.6 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3ar** como um cristal off-white (9.0 mg, 11% rendimento). **P.F.** (°C): 152.5-154.4. **IR** (KBr, cm^{-1}): 1663.5 (C=O), 1361.5, 1162.4 (S=O), 1005.5, 677.5. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 6.59 (dd, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H), 4.20 (qd, $J=10.3, 3.4$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J=17.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J=17.5, 10.7$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J=17.9, 10.2$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=17.5, 10.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 186.7, 158.3, 152.2, 147.1, 144.6, 131.4, 130.7, 129.7, 128.9, 128.7, 127.0, 118.2, 112.6, 58.2, 45.5, 40.7, 21.7. **HRMS** $[M+H]^+$: 409.1215. **Calcd. for** $C_{22}H_{21}N_2O_4S^+$: 409.1216.



1-(dibenzo[*b,d*]furan-4-il)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3as): Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido dibenzo[*b,d*]furan-4-ilborônico (63.6 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de tolueno/acetato de etila como um gradiente (1% a 10% Tol/EtOAc) forneceu o composto **3as** como um cristal off-white (49.9 mg, 50% rendimento). **P.F.** (°C): 171.3-173.3. **IR** (KBr, cm^{-1}): 1675.5 (C=O), 1356.5, 1168.5 (S=O), 752.9, 591.6. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.19 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=7.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 5H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.57 (dd, $J=19.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.39 (dq, $J=12.7$,

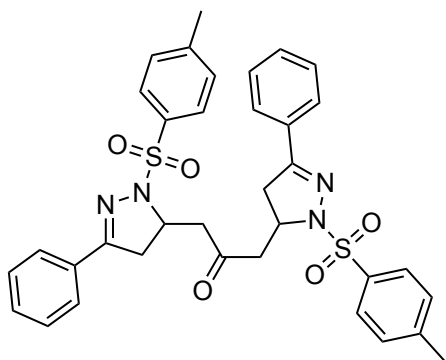
3.10 Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 19.0, 10.3$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 17.7, 9.7$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 196.4, 158.6, 156.3, 154.8, 144.5, 131.6, 130.9, 130.7, 129.7, 128.9, 128.7, 128.3, 127.5, 127.1, 126.3, 123.7, 123.1, 123.0, 121.6, 120.8, 112.4, 58.5, 50.6, 41.2, 21.7. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 509.1531. **Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 509.1529.



1-(2-cloropiridin-3-il)-2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (3at):

Benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácido (2-chloropyridin-3-yl)borônico (47.1 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) foram usados. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15-60% Hex/EtOAc)

forneceu o composto **3at** como um sólido branco (50.8 mg, 56% rendimento). **P.F. ($^{\circ}\text{C}$):** 86.9-89.1. **IR (KBr, cm^{-1}):** 1700.7 (C=O), 1559.8, 1354.5, 1166.3 (S=O), 876.2, 592.4. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8.53 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.24 (qd, $J = 13.13, 3.3$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 18.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J = 25.4, 18.0, 9.9$ Hz, 2H), 2.90 (dd, $J = 17.5, 10.2$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 199.3, 158.1, 151.9, 147.7, 144.8, 138.6, 134.5, 131.3, 130.9, 130.7, 129.8, 128.9, 128.8, 127.1, 122.8, 58.1, 49.5, 40.7, 21.8. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 454.0984. **Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}^+$:** 454.0987.



1,3-bis(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)propan-2-ona (2o): Composto **2o** foi obtido como um subproduto da reação entre benzenosulfonil hidrazona **1a** (62.8 mg, 0.2 mmol) e ácidos borônicos não reativos. Purificação foi realizada com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 40% Hex/EtOAc) forneceu o composto **3au** como um sólido

off-white. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.67

– 7.63 (m, 4H), 7.44 – 7.35 (m, 6H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 4.17 (qd, $J = 10.3, 4.0$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J = 18.0, 4.1$ Hz, 2H), 3.39 (dd, $J = 17.3, 10.8$ Hz, 2H), 3.06 (dd, $J = 18.1, 8.5$ Hz, 2H), 2.87 (dd, $J = 17.4, 10.3$ Hz, 2H), 2.39 (s, 6H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 206.4, 158.2, 144.6, 131.5, 130.8, 130.7, 129.7, 128.9, 128.8, 127.1, 57.7, 49.6, 40.6, 21.8.

6.8 - Procedimento experimental para dados de RMN de ^{13}C

A caracterização de todos os ácidos borônicos foi feita a partir da preparação das amostras pesadas (15,0 mg), diluídas em DMSO (0,6 mL) e transferidas para um tubo de RMN. O espectro de RMN de ^{13}C (1K scans, 1K = 1024 transiente) após calibração do sinal residual de DMSO em 39,51 ppm mostrou sinais característicos da ligação C-B com valores na faixa de 100 - 160 ppm, consistindo em um sinal amplo de baixa intensidade.

TABELA S1 – Deslocamento químico experimental de ^{13}C dos ácidos borônicos (hetero)-aril

Composto	RMN_C1_exp
BA-1	125.9
BA-2	138.8
BA-3	136.1
BA-4	122.9
BA-5	131.2
BA-6	129.7
BA-7	131.4
BA-8	134.8
BA-9	141.4
BA-10	132.8
BA-11	106.1
BA-12	140.3
BA-13	140.2
BA-14	136.3
BA-15	139.6
BA-16	135.2
BA-17	135.5
BA-18	128.0
BA-19	112.1
BA-20	137.7

BA-21	154.5
BA-22	133.2
BA-23	137.0
BA-24	142.8
BA-25	135.02
BA-26	140.8
BA-27	123.9
BA-28	126.4
BA-29	155.7
BA-30	137.8
BA-31	150.7

6.9 - Detalhes computacionais

6.9.1 - Seleção de substratos da biblioteca virtual de ácidos arilborônicos para avaliação do escopo

Uma lista de substratos foi identificada de uma biblioteca virtual contendo SMILES (simplified molecular-input line-entry system) string de 5057 ácidos arilborônicos adquiridos de uma pesquisa na plataforma Reaxys e filtrados por disponibilidade comercial. Foram removidos grupos funcionais incompatíveis (amina livre primária ou secundária (R_2-NH or $R-NH_2$), hidroxila livre (OH) de álcoois, complexos metálicos, haletos de acila, aldeído e isonitrila) combinando com nossos interesses na catalise por paládio.¹⁹⁶ Com um script em Python¹⁹⁷ desenvolvido pelo grupo do Prof. Sigman que combina a biblioteca RDKit,¹⁹⁸ estruturas 3D foram gerada a partir SMILES strings usando o campo de força MMFF.¹⁹⁹ Dessas geometrias, 1089 descritores QSAR foram extraídos da biblioteca Mordred¹⁶⁴ e filtrados para remover colinearidade ($R^2 > 0.95$) permanecendo com 543 parâmetros. Esse conjunto foi usado para construir um mapa por UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction)⁴⁸ para visualização do espaço químico.

6.9.2 - Análises de reatividade

Busca conformacional

A busca conformacional por Mecânica Molecular foi realizada usando o campo de força OPLS4¹⁷⁹ usando o programa Schrödinger MacroModel¹⁸⁰. Os cálculos foram feitos em fase gasosa, permitindo a busca de um número máximo de 10 mil confôrmeros e um limiar de convergência em 0.001. Uma coleção de confôrmeros com 21 kJ.mol⁻¹ (5.02 kcal.mol⁻¹) de janela de energia em relação ao mínimo global foi selecionado, excluindo confôrmeros com imagens espelhadas.

Cálculos DFT

Cálculos de mecânica quântica (DFT) foram realizados para otimização de geometria e *single point* usando o programa Gaussian 16 (revision C.01).¹⁸¹ Essas geometrias iniciais foram otimizadas usando B3LYP funcional com correção de dispersão empírica D3 de Grimme com a palavra-chave `empiricaldispersion=GD3BJ`. Frequências vibracionais foram calculadas no mesmo nível de teoria. Todos os pontos estacionários foram verificados para serem o mínimo (zero frequências imaginárias). A fim de melhorar a obtenção das propriedades eletrônicas das geometrias moleculares, energias de *single point* foram calculadas usando o nível de teoria M06-2X/def2-TZVP.¹⁸³ Todos os cálculos foram realizados em fase gasosa.

Descritores moleculares

Descritores foram calculados usando nível de teoria M062X/def2-TZVP e extraído de arquivos de saída Gaussian ou calculados com o pacote python Morfeus.²⁰⁰

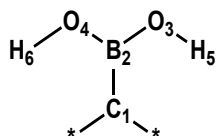


FIGURA 27 - Ordem numérica dos átomos usados na subestrutura SMART²⁰¹ para unificar e coletar descritores moleculares.

Descritores globais

Orbitais de fronteira: energias HOMO e LUMO

Moleza Molecular HOMO-LUMO gap: $\eta = E(\text{LUMO}) - E(\text{HOMO})$

Potencial químico /eletronegatividade molecular $\mu = (E(\text{LUMO}) + E(\text{HOMO})) / 2$

Eletrofilicidade Global : $\omega = \mu^2 / 2\eta$

Polarizabilidade: isotrópica e anisotrópica

Momento de dipolo

SASA, volume e esfericidade (Morfeus)

Parâmetros dos ácidos borônicos

NBO: cargas parciais naturais para C_1 , B_2 e $O_{3,4}$

RMN: descolamentos isotrópicos para C_1 , B_2 e $O_{3,4}$

IR frequência, ν_{C-B} , para C_1 e B_2

Percentual do volume ocupado (Morfeus) para C_1 and B_2 de 2 Å to 4 Å (variando de 0.5 Å)

Sterimol B_1 , B_5 e L entre a ligação $B_2 - C_1$ (Morfeus e DBSTEP)

Sterimol B_{\min} , B_{\max} entre a ligação $B_2 - C_1$ de 0 Å a 5 Å (variando de 1.0 Å)

Cálculo de propriedades do conjunto de confôrmeros

Descritores individuais de cada confôrmero coletados foram analisados para determinar propriedades representativas para o conjunto conformacional. Para cada propriedade em um conjunto (média ponderada de Boltzmann (Boltz), valor mínimo (min) da propriedade, valor máximo (max) da propriedade, o valor da propriedade para a energia mais baixa (low_E) e volume ocupado (valor mínimo (V_{bur_min}) da propriedade). A parametrização DFT desta biblioteca virtual proporcionou 260 descritores moleculares conformacionais.

6.9.3 - Análises de classificação

Análises univariadas foram conduzidas usando um script python via jupyter notebook^{202,203} com parâmetros DFT para verificar se substratos ativos e inativos poderiam ser quantitativamente classificados a partir da correlação com o rendimento. O conjunto de treino de substratos foi configurado em rendimento de corte = 20% para classificar como compostos “inativo” e “ativo”, quais resultados abaixo seriam denominados inativos e receberiam

o valor de 0 e resultados acima seriam classificados em ativos e denominados com o valor de 1. Um peso {0:1, 1:20} foi atribuído onde 1 (ativo) seria multiplicado de 20 e 0 (inativo) por 1, esse peso foi usado para suprimir falsos negativos (substratos que experimentalmente são observados como reativos mas ocupam o lado de inativos no limiar da análise) e para assegurar que o conjunto de dados que seria classificado como um substrato “ativo” não seja categorizado na região denominada inativa.

6.9.4 - Análises de regressão linear multivariada

A regressão linear multivariada do conjunto de dados experimentais foi realizada com parâmetros DFT calculados em um script python. O modelo foi construído com 26 pontos de dados e dividido em 80:20 (conjunto de treinamento: conjunto de teste) em modo definido. Para o conjunto de treinamento foram escolhidos exemplos com grupos haleto, doador, retirador e volumoso e os demais compuseram o conjunto de teste. Métricas estatísticas como R^2 , leave-one-out (LOO) e k-fold foram utilizadas para avaliar a lista de modelos potenciais. Para nosso melhor modelo, as técnicas de validação cruzada e validação externa indicaram $R^2= 0,892$, 3-fold= 0.785, LOO= 0.789 e $R^2_{pred}= 0.842$ (r-value= 1.63e-09 and MAE= 9.79) com parâmetros de porcentagem de volume ocupado (VBur%) e orbitais de ligação natural (NBO). A correlação negativa sugere que a diminuição destes valores beneficia os rendimentos.

6.10 - Experimentos controle: Identificação e Quantificação

A identificação dos compostos nos experimentos de controle foi realizada utilizando CG-MS (CGMS-QP2010SE, Shimadzu), equipado com coluna capilar (Rtx-5MS 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm) acoplada a um detector de massa e detector FID. O instrumento foi fixado a uma temperatura inicial de 50°C, mantido por 1 min, rampa de 25°C.min⁻¹ até 300°C, e mantido nesta temperatura por 2,4 min. A temperatura da porta de injeção foi assegurada a 250°C e a vazão total de hélio a 38,5 mL.min⁻¹. A tensão de ionização foi fixada em 0,70 kV. As amostras foram preparadas adicionando dodecano (0,1 mmol) no recipiente de reação, em seguida, 10 μL da mistura foram coletados e transferidos para um frasco com 1 mL de acetato de etila para

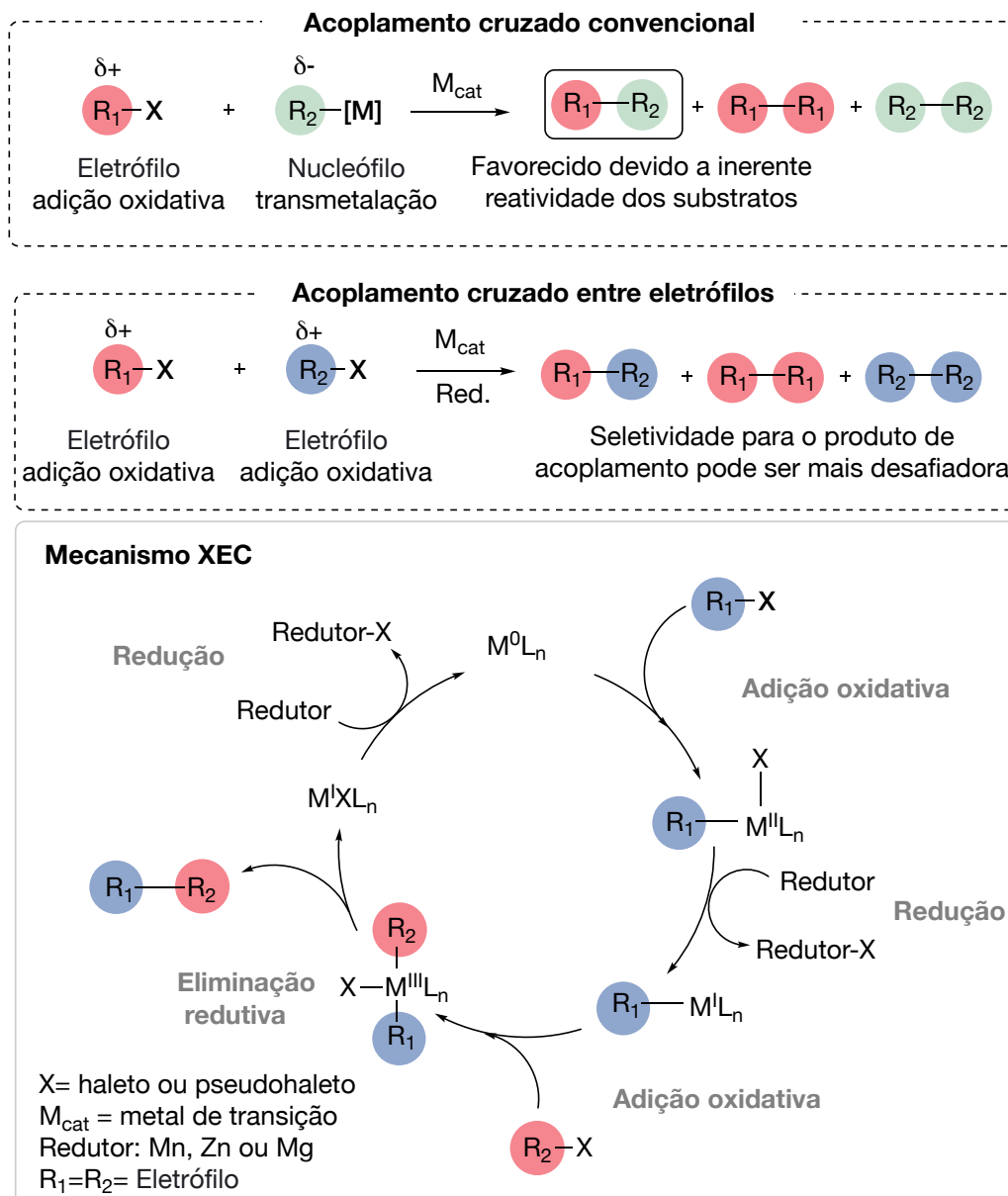
injetar em modo split na proporção de 20:1. A faixa de varredura espectral de massa foi definida em 33–315 (m/z). A temperatura da fonte de íons foi mantida em 260°C e a temperatura da interface em 300°C. O horário de início e término do MS foi definido entre 1,80 min e 2,60 min, para o primeiro grupo e o segundo grupo o horário de início do MS foi definido em 2,85 min, e o tempo final foi de 13,30 min com tempo de corte de solvente de 1,79 min. O espectro obtido dos compostos detectados através de GC-MS foi comparado e combinado com a biblioteca online do NIST 14 (do inglês, *National Institute of Standard and Technology*). A quantificação dos compostos foi realizada em um detector de ionização de chama, a temperatura do detector foi ajustada em 300 °C com fluxo de ar de 400 mL.min⁻¹, fluxo de H₂ de 40 mL/min e fluxo de reposição (He) de 30 mL.min⁻¹.

7 CAPÍTULO 2: Acoplamento cruzado entre eletrófilos C(sp²)-C(sp³) via redução química por Magnésio e redução eletroquímica

Acoplamento cruzado catalisado por metais de transição representam uma das mais sucedidas abordagens para formação de ligações C(sp²)-C(sp³), entretanto isso vem com inerentes limitações.²⁰⁴ Parceiros de acoplamento nucleofílicos assim como organomagnésio, organozinco ou organoboro podem ser sensíveis a presença de ar e água e/ou exibir certa intolerância a grupos funcionais. Uma alternativa que poderia atender a essas limitações é o acoplamento cruzado entre eletrófilos (cross-electrophile coupling - XEC), que envolve o acoplamento cruzado de dois carbonos eletrofílicos.²⁰⁵

7.1 - Acoplamento cruzado entre eletrófilos

Acoplamento cruzado entre eletrófilos é um método catalítico para acoplar dois eletrófilos de carbonos diferentes comumente utilizando metais transição como cobalto, níquel, ferro e paládio na presença de um redutor para recuperar a espécie catalítica (Mn, Zn ou Mg) [Esquema 30]. O desafio central enfrentado por esse método é a seletividade. Visto que, os dois materiais de partida eletrofílicos são quimicamente similares, e, portanto, ambos tendem a reagir com um catalisador como metal de transição através da adição oxidativa. Isso é um contraste ao acoplamento cruzado convencional²⁰⁶, onde seletividade é governada pela diferença de reatividade do nucleófilo e eletrófilo: nucleófilos reagindo com o catalisador por transmetalção e eletrófilos por adição oxidativa [Esquema 30]. Nos casos em que os eletrófilos são muito parecidos, isso resulta em misturas de produtos. Entretanto se um eletrófilo é muito mais reativo, o substrato mais reativo será rapidamente convertido primeiro no dímero simétrico, seguido pela conversão lenta do substrato menos reativo no seu dímero simétrico.²⁰⁷

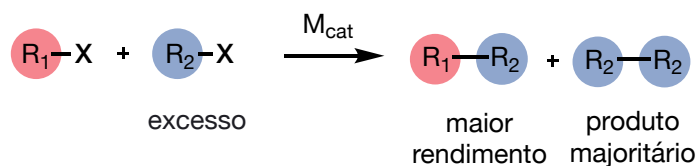
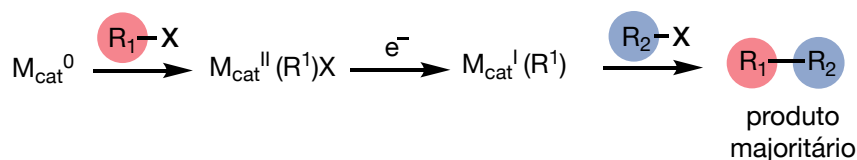
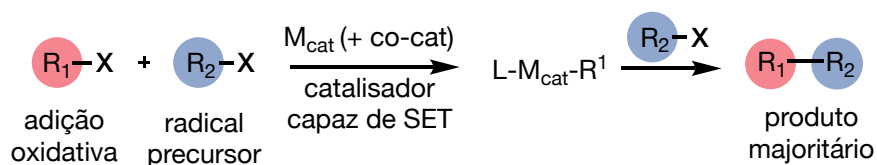


ESQUEMA 30 - Diferenças entre acoplamento cruzado convencional e entre eletrófilos.

O desafio da quimiosseletividade e reatividade associada com o acoplamento cruzado redutivo de eletrófilos alquílicos reside em contornar competitivas reações laterais de homoacoplamento e β -eliminação. Particularmente desafiadores são os eletrófilos desativados ou estéricamente impedidos como haleto de alquila terciários, quando não ativados por grupos de saída que direcionam a reatividade. Eletrófilos ativados são aqueles decorados com grupos funcionais perto da ligação C-X, por exemplo substratos metil, reagente de Togni's II e clorofornatos.²⁰⁸ Para garantir alta

quimiosseletividade, é vital ajustar as propriedades estéricas e eletrônicas dos catalisadores e selecionar substratos com reatividades correspondentes. Contudo, uma vantagem particular das reações XEC é a excelente compatibilidade a grupos funcionais, como por exemplo, aminas e álcoois protegidos/desprotegidos, carbonilas, enxofre de alta valência e grupos de saída em β .

O desenvolvimento de uma XEC seletiva pode ser alcançado a partir de algumas estratégias [Esquema 31]: **A)** Excesso de um dos reagentes. Ao se trabalhar com substratos de igual reatividade pode ser usado o excesso de um dos reagentes para fornecer rendimentos sinteticamente úteis de produto de acoplamento cruzado sem qualquer seletividade inerente, onde preferencialmente o reagente em excesso é de baixo custo ou os dímeros simétricos podem ser facilmente separados.²⁰⁹ Por exemplo, nos primeiros relatos do acoplamento cruzado de Ullman entre dois haletos de arila diferentes.²¹⁰ **B)** Diferenciação eletrônica do material de partida. Como exemplo, é possível efetuar o acoplamento entre um haleto de alquila desativado com um haleto de arila. Os mecanismos de adição oxidativa diferem para ligações Csp^2-X e Csp^3-X , utilizando por exemplo catalisadores Ni e Pd, ou a combinação dos dois em uma catálise dual. Diferentes estados do catalisador (como estados de oxidação e ligantes associados) podem diferenciar dois eletrófilos na adição oxidativa.²¹¹ **C)** Mecanismo por cadeia radicalar. É possível a diferenciação dos substratos baseado em tendência de reatividade heterolítica e homolítica, via $Co+Mg$ ²¹², $Pd+Zn$ ²¹³ e $Ni+Mn$ ²¹⁴.

A) Excesso de um dos reagentes**B) Materias de partida com diferenças eletrônicas****C) Mecanismo por cadeia radicalar**

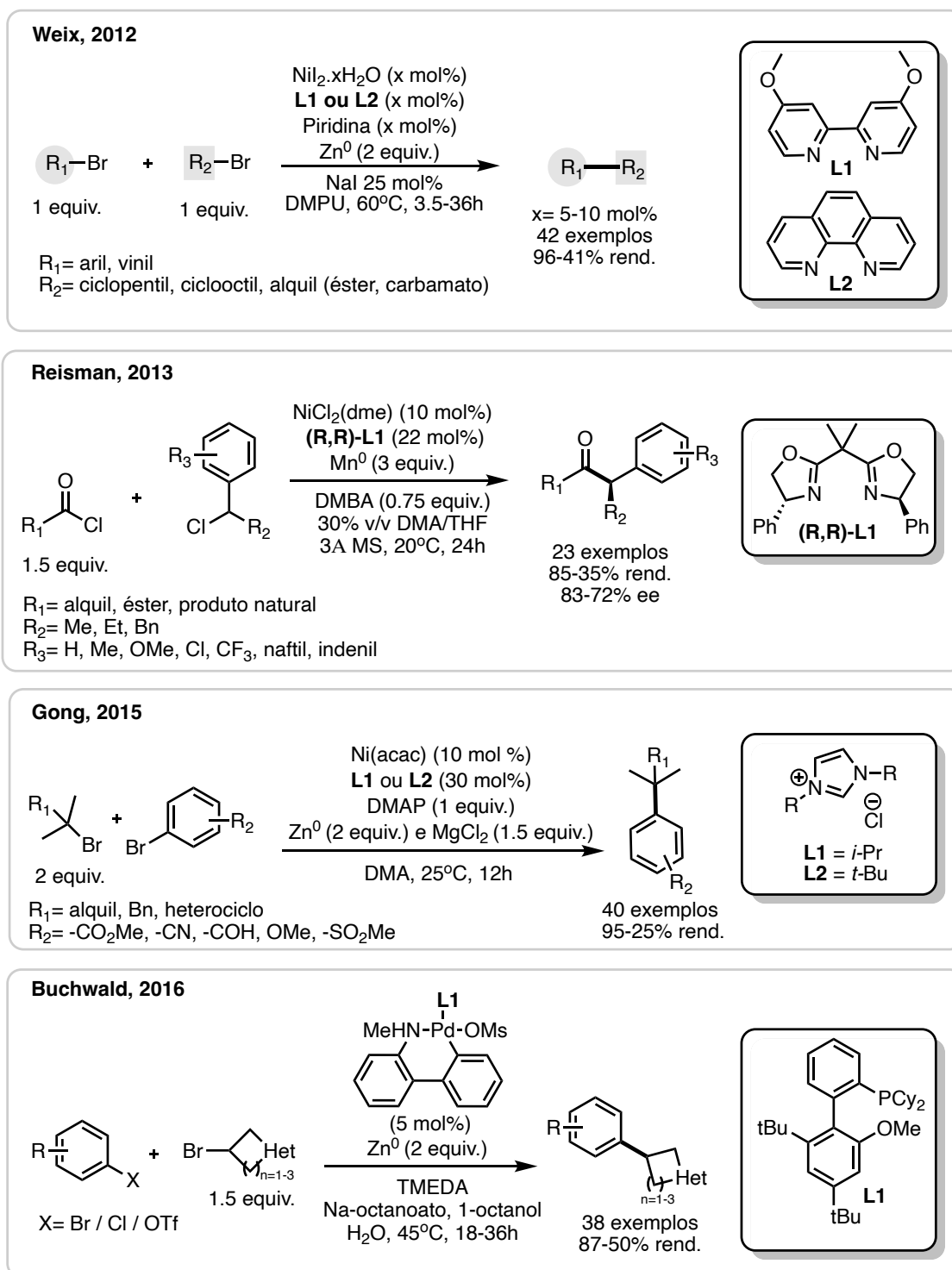
ESQUEMA 31 - Métodos para proporcionar seletividade na formação do produto cruzado frente ao homoacoplamento.

7.2 - Formação de ligação C(sp²)-C(sp³)

Formação de ligação carbono-carbono tem sido um tema central em química orgânica, visto que reações que promovam este tipo de acoplamento possuem enorme utilidade para construção e funcionalização molecular. Neste sentido, estratégias sintéticas que envolvam este tipo de desconexão continuam ganhando considerável atenção de químicos sintéticos que buscam o desenvolvimento de reações mais eficientes. Mais especificamente métodos sintéticos para construir ligações C(sp²)-C(sp³) são impactantes em muitas áreas da química desde a química de materiais à descoberta de novos fármacos.²¹⁵ O interesse em introduzir de forma confiável fragmentos baseados em carbono-sp³ vem crescendo nos últimos anos, visto a busca por estratégias para aumentar o carácter sp³ dos candidatos a medicamentos levando a maiores probabilidades de encontrar tratamentos novos e mais potentes à base de pequenas moléculas.²¹⁶

Os primeiros exemplos de acoplamento cruzado C(sp²)-C(sp³) entre eletrófilos foi publicado a mais de 100 anos por WURTZ²¹⁷ e TOLLENS, e FITTIG²¹⁸ utilizando sódio metálico estequiométrico em altas temperaturas como um redutor e mediador do acoplamento cruzado de haletos de arila com haletos de alquila. Em seguida, o pioneirismo de

PERICHON, WANGELIN e LIPSHUTZ tornaram a aplicação do acoplamento redutivo à formação da ligação C-C sinteticamente viável utilizando a diferenciação dos substratos por quebra heterolítica e homolítica. Posteriormente, artigos seminais de WEIX²¹⁹, GONG²²⁰, REISMAN²²¹, MOLANDER²²², e BUCHWALD²²³ demonstraram que o uso de um redutor metálico (isto é, Zn, Mn ou Mg) com um catalisador de níquel ou paládio pode de fato produzir uma variedade de ligações Csp³-Csp² a partir do correspondente haletos [Esquema 32].²²⁴

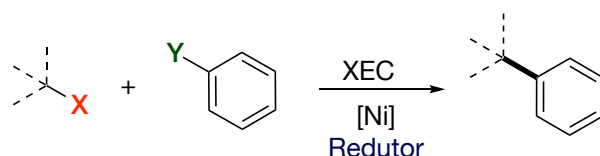


ESQUEMA 32 - Metodologias para formação de $C(sp^2)-C(sp^3)$ catalisadas por Ni e Pd.

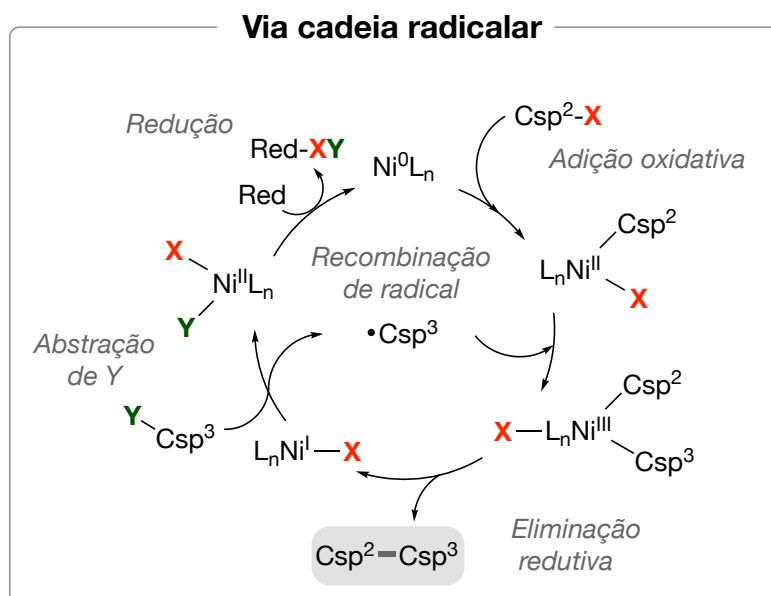
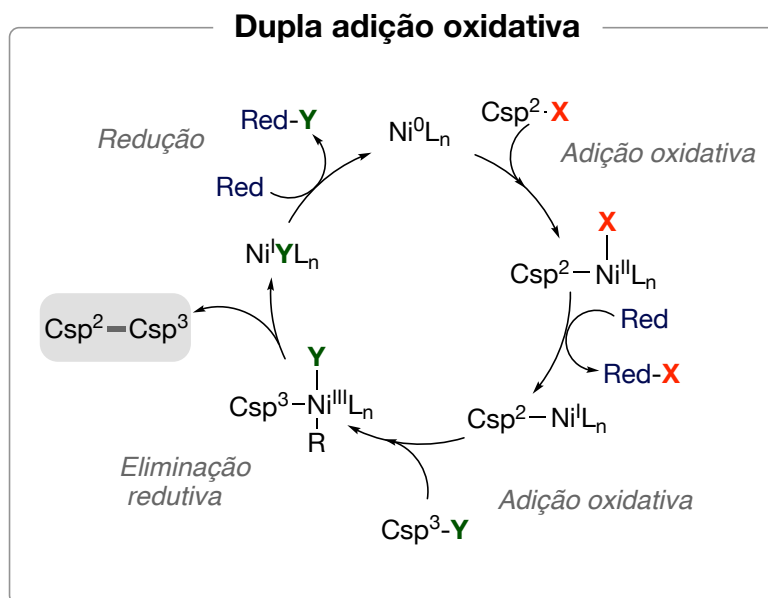
Avanços têm sido reportados em XEC empregando catalisadores de Níquel como a estratégia mais predominante.²²⁵ Alguns exemplos envolvem o uso de eletrófilos não ativados em acoplamento C-C deoxigenativo de álcoois e alquilação redutiva de alceno-OAc, podendo ser

incluído nessa categoria o acoplamento redutivo C-Si de clorosilanos.²²⁶ A devoção pela aplicação de outros eletrófilos para formação de ligação C-C se estendem a sais de Katritzky²²⁷ e redução decarbonilativa com acil fluoretos²²⁸.

Quanto aos mecanismos que sucedem essas transformações de acoplamento cruzado redutivo envolvendo eletrófilos alquila, podem seguir de forma clássica com processos de redução sequencial por uma dupla adição oxidativa (AO) ou por cadeia-radicalar. A etapa chave na dupla adição oxidativa envolve a AO do primeiro eletrófilo a um centro metálico como Ni^0 , para gerar espécies $\text{R-Ni}^{\text{II}}\text{-X}$, que são reduzidas a R-Ni^{I} por um redutor. Uma segunda adição oxidativa, de $\text{Csp}^3\text{-Y}$ ao resultante complexo de Ni^{I} , gera a formação da espécie $\text{R-Ni}^{\text{III}}(\text{Y})\text{-Csp}^3$. No mecanismo por cadeia radicalar, um radical é gerado via redução/abstração de haleto de um Y-Csp^3 de alquila por $\text{L}_n\text{-Ni}^{\text{I}}$. Esse radical se difunde numa solução de espécies volumosas, sendo interceptado por um intermediário $\text{R-Ni}^{\text{II}}\text{-X}$ para fornecer espécies $\text{R-Ni}^{\text{III}}(\text{Y})\text{-Csp}^3$ [Esquema 33].²²⁹



Redutor: Mn, Zn ou Mg
 $\text{X}=\text{Y}$ = haleto ou pseudoaleto



ESQUEMA 33 - Mecanismo para XEC descritos dupla adição oxidativa (clássica) e cadeia radicalar.

Recentemente, a fusão da catálise de níquel com fotocatalise e eletrocatalise tem ganhado destaque, permitindo criar novos modos de ativação e evitar o uso de redutores metálicos.²³⁰ MACMILLAN e colaboradores²³¹ iniciaram o campo da pesquisa com uma catálise dual

níquel/fotocatalisador para formação de $C(sp^2)-C(sp^3)$ radicalar mediada por compostos de silício. Visando os eletrófilos de alquila e destacando-se haletos de alquila terciários que podem passar por β -eliminação de hidreto, a reatividade no estado fotoexcitado do complexo metálico favoreceria a adição oxidativa e suprimiria esta eliminação indesejada.²³² Assim, uma variedade de haletos de alquila terciários, secundários e primários poderiam ser aplicados mediante irradiação de luz, o que ampliaria suas aplicações em síntese orgânica.

O mesmo pode ser dito do uso de eletroquímica para intermediar formação de ligações $C(sp^2)-C(sp^3)$,²³³ que pode oferecer uma alternativa econômica e eficiente para transformações clássicas com catalisadores de Níquel.²³⁴ Em geral, por esta estratégia espécies de sacrifício no eletrodo de trabalho fornecem elétrons para que o contraeletrodo possa atuar como redutores através da direta aplicação de um potencial elétrico. Dependendo de onde ocorre a reação com o substrato, um ânodo ou cátodo pode ser o eletrodo de trabalho, podendo ambos residirem numa mesma câmara (célula não dividida), ou quando reações indesejadas estão ocorrendo no ânodo ou cátodo faz-se o uso de célula dividida segregando as câmaras com membrana parcialmente permeável ou uma ponte salina.²³⁵ Um exemplo representativo está no trabalho seminal de HANSEN²³⁶ que uniu a catálise de Ni com eletroquímica em uma XEC via um ânodo de sacrifício como redutor em célula não dividida partindo de brometo de alquila e arila.

7.3 - Eletrossíntese indireta e direta

A síntese via catalisadores metálicos combinada a eletroquímica é denominada eletrossíntese mediada (ou indireta), onde um mediador redox (estequiométrico ou catalítico) com um potencial redox inferior ao dos substratos sofre transferência de elétrons no eletrodo para fornecer um reagente gerado eletroquimicamente que desencadeia a reação de interesse.²³⁷ Já a eletrossíntese direta, envolve uma transferência heterogênea de elétrons entre um eletrodo e um substrato de interesse para gerar um intermediário reativo. Isto é então seguido por uma reação química com outra molécula ou grupo funcional para obter o produto desejado.²³⁸ O uso de eletrólise direta em oposição à catálise por metais de transição permite rotas mecanísticas diferentes, o que poderia contornar rotas competitivas indesejadas,²³⁹ como no acoplamento cruzado entre eletrófilos de haletos de

alquila dirigidos, cuja redução não seletiva de haleto de alquila gera o homoacoplamento das espécies, assim como β -eliminação de hidreto.²⁴⁰

7.4 - Redução de haletos de alquila

A redução direta ou indireta de haletos de alquila (cloreto e brometo) terciários ainda apresenta desafios devido a sua baixa reatividade, em especial para os derivados cloretos. Cloretos terciários são espécies eletrofílicas não muito explorada,^{241,242} visto a alta energia de entalpia para dissociação da ligação *t*-Bu-Cl (84.1 kcal/mol) > *t*-Bu-Br (70 kcal/mol) > *t*-Bu-I (54.3 kcal/mol), sua alta estabilidade química e impedimento estérico.²⁴³ O uso de brometo/cloreto de alquila terciários são raros não somente em eletroquímica, mas em acoplamento cruzado entre eletrófilos em si sendo necessário acoplar este componente com espécies ativadas de aril iodetos/brometos [Figura 28].²⁴⁴ Corroborando com essa estatística, SEVOV e colaboradores reportou um levantamento de acoplamentos ainda inéditos na literatura entre haletos e pseudohaletos de alquila e arila.²⁴⁵

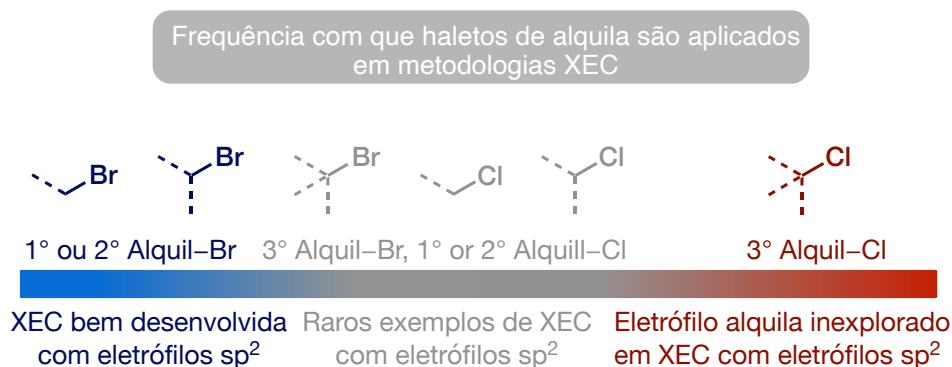


FIGURA 28 - Frequência com que haletos de alquila são aplicados em XEC.

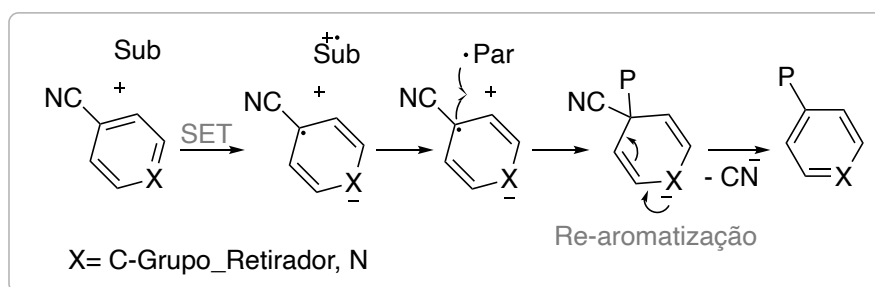
Apesar dos desafios enfrentados para ativação das espécies por redução direta, a eletrossíntese permite explorar *N*-heteroarenos eletrofílicos que seriam de difícil aplicação em catálise metálica devido a estes serem passíveis de coordenação com metais de transição propiciando a desativação do catalisador.²⁴⁶ Para contornar esse envenenamento, *N*-heterociclos como derivados de piridina²⁴⁷ são mais explorados quando há um volume apresentado pelos substituintes na posição 2 que geram um impedimento estérico para o compartilhamento de elétrons por parte do nitrogênio

vizinho.²⁴⁸ A facilitada aplicação de tais espécies na química de radicais é devido a estabilidade destes e, portanto, longo tempo de vida do radical.

7.5 - Radicais persistentes

Os acoplamentos radical-radical são processos controlados por difusão. Portanto, o acoplamento cruzado seletivo de dois radicais diferentes é um desafio. No entanto, se os radicais tiverem tempos de vida diferentes e forem gerados em taxas iguais, o acoplamento cruzado se tornará o processo dominante. Esta alta seletividade cruzada é baseada em um fenômeno cinético denominado efeito radical persistente. Esse efeito não é só restrito ao encontro de um radical transiente (tempo de vida $< 10^{-3}$ s) com um persistente, basta que um deles tenha um tempo maior de vida para a seletividade cruzada ser alcançada. A terminologia persistente ficou sendo referida à cinética de estabilidade de um radical enquanto estabilizado refere-se à sua estabilidade termodinâmica. Contudo, um radical considerado transiente e desestabilizado como fenil pode se tornar persistente se forem protegidos estericamente. Outra razão para mais altas taxas de seletividade é devido ao radical com tempo de meia vida mais longa, principalmente um radical persistente, é mais relutante a seguir homoacoplamento.^{249a,b,c}

Mais especificamente ciano-arenos, que são arenos eletrodeficientes podem ser reduzidos por processos de transferência de um elétron (do inglês, *SET- single electron transfer*) formando ânion radical persistente numa síntese orgânica livre de metais de transição. O mecanismo dessa transformação pode ser dito de forma geral iniciando por uma transferência de um elétron de um substrato S para um cianoareno, levando a duas espécies radicalares [Esquema 34]. O ânion radical persistente cianoaril que sofreu redução e uma espécie cátion radical que sofreu oxidação. Essa química pode ser no estado fundamental ou um processo induzido de SET (fotoquimicamente ou eletroquimicamente). As espécies reativas formadas concomitantemente podem envolver reações posteriores gerando um par radical, que se recombina com o ânion radical cianoaril. Finalmente, a re-aromatização pela eliminação do íon cianeto leva ao produto substituído.^{249b}

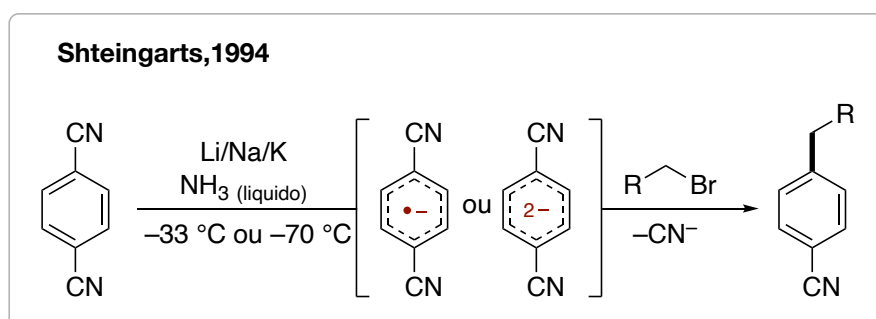


ESQUEMA 34 - Mecanismo de formação do ânion-radical.

Tal ânion radicalar cianoaril pode ser considerado um radical com caráter eletrofílico, possuindo um substituinte retirador de elétrons suficientemente forte. Fazendo com que o nível de energia do SOMO em um radical centrado no carbono mova-se para uma posição com energia mais baixa, e trazendo estabilidade. Quando isso ocorre a principal interação do orbital de fronteira é com uma espécie mais rica em elétrons, sendo a interação primária com um orbital HOMO.²⁵⁰

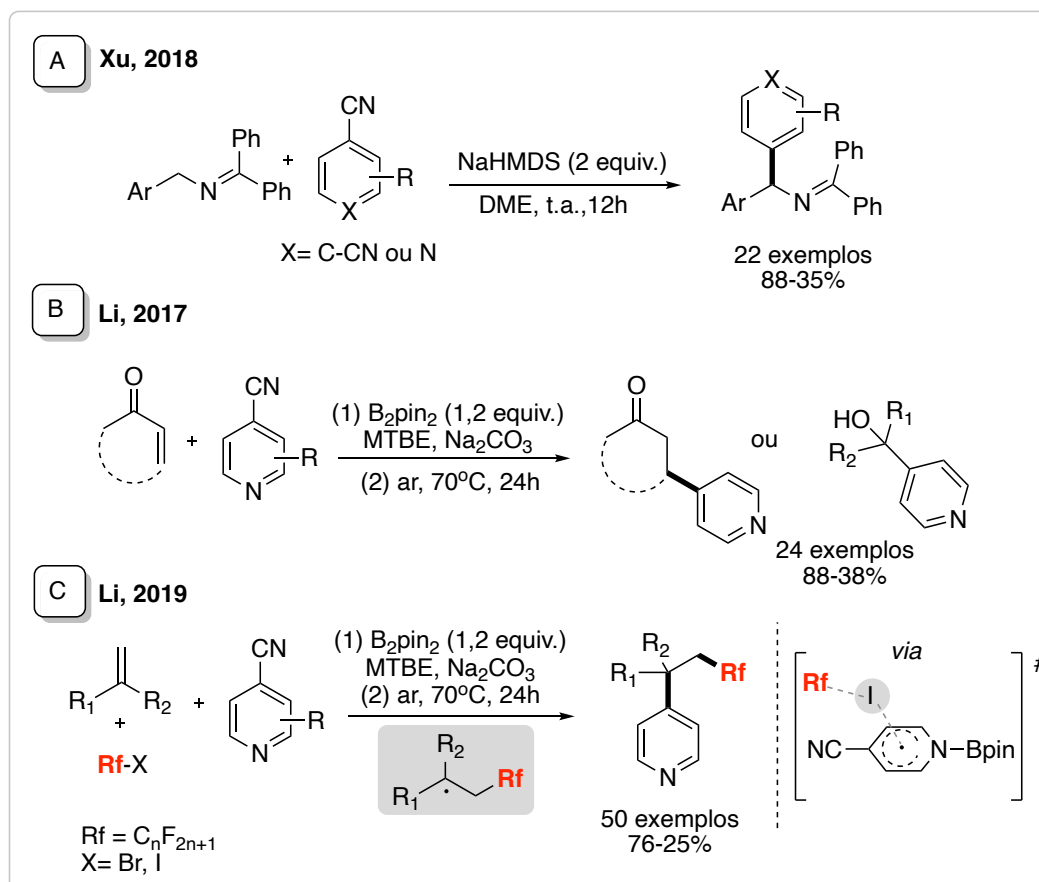
7.6 - Acoplamento cruzado entre cianoarenos e (Csp³) / (Csp²): redução química e eletroquímica

Um dos trabalhos pioneiros na investigação da XEC redutiva na química de C(sp²)-C(sp³) com o uso de radicais persistentes provenientes de 1,4-dicianobenzeno e transientes vindos de haletos (Br e I) de alquila primária foi de Shteingarts e colaboradores nos anos 90 [Esquema 35].²⁵¹ Esses relatos iniciais e alguns posteriores^{252,253} requeriam condições forçadas mediadas por metais alcalinos e amônia líquida em escopo limitado a poucos eletrófilos, no caso haletos de alquila primário.



ESQUEMA 35 - Trabalho pioneiro da formação do cianoareno ânion-radical

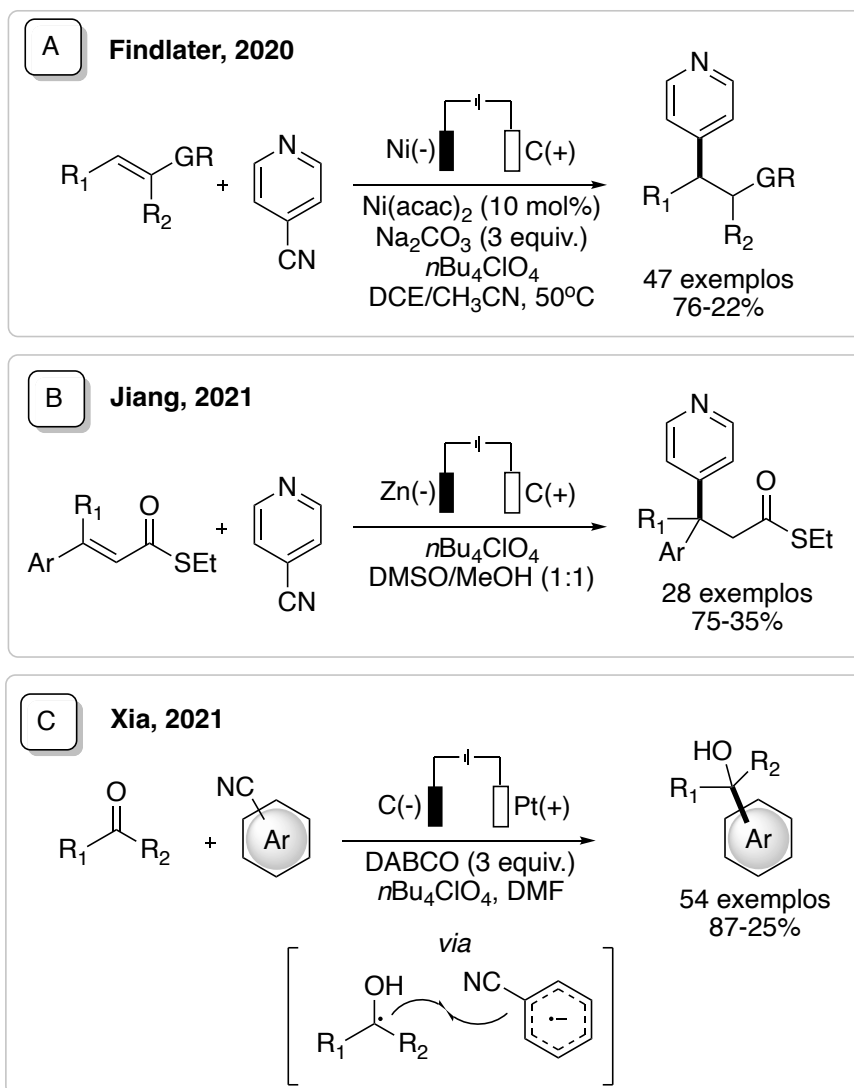
Exceto por esse relato, nenhum outro trabalho reportou o acoplamento cruzado eletrofílico direto entre as espécies reduzidas de cianoarenos e haletos de alquila via um agente redutor sem o uso de fotoquímica ou eletroquímica. Contudo, relatos recentes abordam a direta arilação via quebra de ligação C(sp³)-H ou C(sp²)-H.²⁵⁴ De maneira similar, XU e colaboradores²⁵⁵, relataram a arilação direta de benzilaminas via clivagem da ligação C(sp³)-H na presença de NaHMDS [Esquema 36A]. Já o grupo de LI demonstrou a aplicação na quebra de ligações C(sp²)-H de cetonas α,β -insaturadas promovida pela quebra homolítica da ligação B-B do composto bis(pinacolato)diboro e 4-cianopiridina [Esquema 36B].²⁵⁶ Dois anos mais tarde, LI e colaboradores²⁵⁷ descreveram uma dupla funcionalização de alcenos, em que a reação é promovida pela quebra homolítica de ligação B-B de B₂pin₂ que ativa a quebra radicalar da ligação C-I dos derivados de perfluoroalquilas para produzir radical C_nF_{2n+1} que se adiciona na olefina formando o radical alquil que acopla seletivamente via efeito do radical persistente. Após hidrólise tem-se formação do produto [Esquema 36C].



ESQUEMA 36 - Redução química de cianoarenos.

A redução de cianoarenos também tem sido relatada via transformações eletroquímicas. Entre os métodos existentes - eletrossíntese direta²⁵⁸, indireta (mediada ou catalisada)²⁵⁹ e pareada²⁶⁰ (modos: convergente, paralela, divergente e linear) - a grande distinção se faz entre a reação de interesse ocorrer apenas no cátodo, enquanto uma reação de oxidação de sacrifício deve ocorrer no ânodo para cumprir a neutralidade eletrônica ou quando pareadas, ambos os materiais do cátodo e do ânodo são eletrodos de trabalho, mas os produtos gerados não necessariamente reagem entre si.

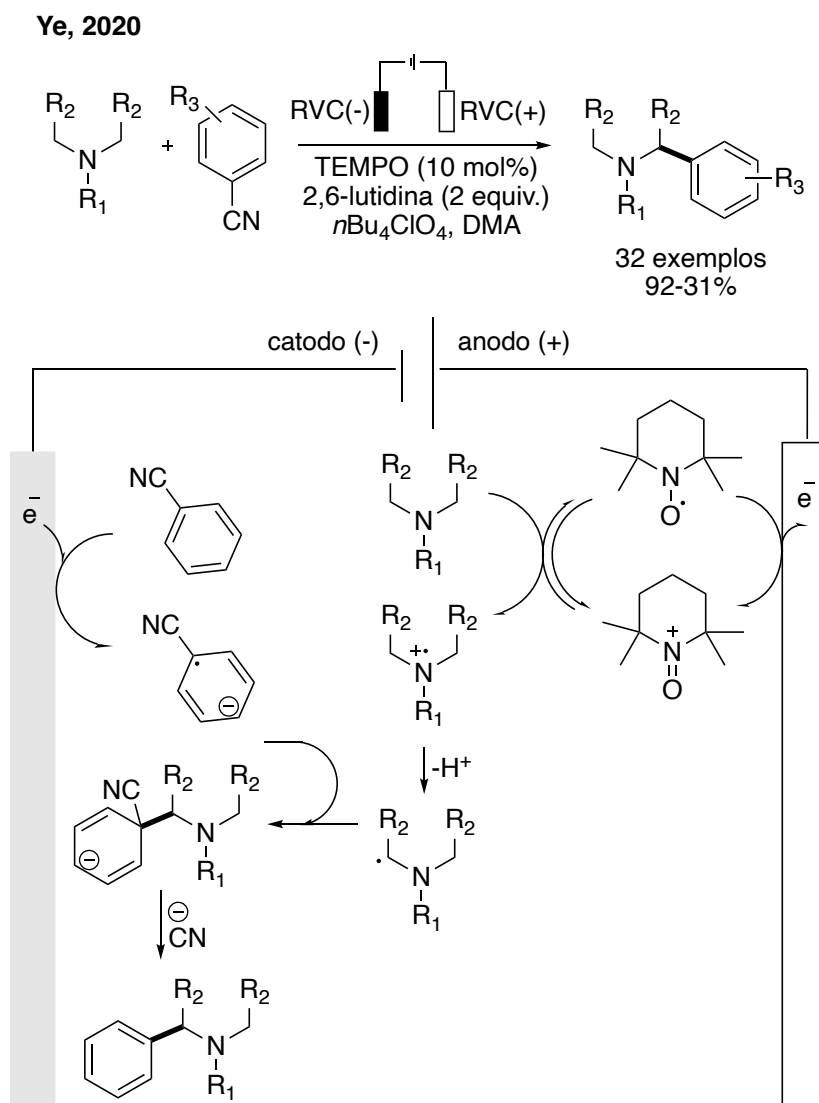
FINDLATER e colaboradores reportou o uso de cianopiridinas como parceiros de acoplamento radical-radical com alcenos elétron-deficientes, em que o mecanismo poderia envolver redução inicial do acceptor de Michael ao ânion radical correspondente seguido pela adição de radical à 4-cianopiridina ativada por Ni ou acoplamento cruzado radical com ânion radical 4-cianopiridil gerado *in situ* [Esquema 37A].²⁶¹ Empregando tioésteres α,β -insaturados como parceiros elétron-deficientes, JIANG e colaboradores propôs uma alternativa livre de metal de transição. Ao contrário do trabalho descrito anteriormente, os experimentos de voltametria cíclica corroboram com a redução catódica de ambos os parceiros de reação e posteriormente a combinação entre os radicais. A oxidação do dimetilsulfóxido (DMSO) foi sugerida como sendo a contra-reação que ocorre no ânodo [Esquema 37B].²⁶² Similarmente, XIA e colaboradores propôs o acoplamento eletroreduutivo entre ciano(hetero)arenos e compostos carbonílicos (aldeídos aromáticos e alifáticos, além de cetonas aromáticas). DABCO foi utilizado como redutor de sacrifício. O alto potencial de redução de compostos carbonílicos combinou com os ciano(hetero)arenos, e um acoplamento radical-radical entre os catódicamente gerados radical transiente cetil e o radical ânion persistente foi proposto [Esquema 37C].²⁶³



ESQUEMA 37 - Uso de cianoarenos em reações eletroquímicas.

Além do acoplamento com ligações π de olefinas ou carbonilas, arilação via quebra de ligações C-H, via saída de trifluoroborato ou descarboxilação para formação de ligação Csp^2 - Csp^3 também já foram descritas. Como na formação catódica do ânion-radical persistente combinado a eletrólise pareada convergente, isto é, com geração de intermediário reativo no ânodo, relatada por YE e colaboradores²⁶⁴ numa funcionalização da ligação Csp^3 -H a partir de aminas terciárias e benzonitrilas [Esquema 38]. Essa α -arilação contou com TEMPO como eletrocatalisador na presença de 2,6-lutidina. O mecanismo foi descrito com a oxidação anódica por SET do TEMPO, proporcionando $TEMPO^+$ que por sua vez oxidou as aminas terciárias para formar o radical α -amino na presença de 2,6-lutidina. Enquanto isso, o ânion radical persistente foi

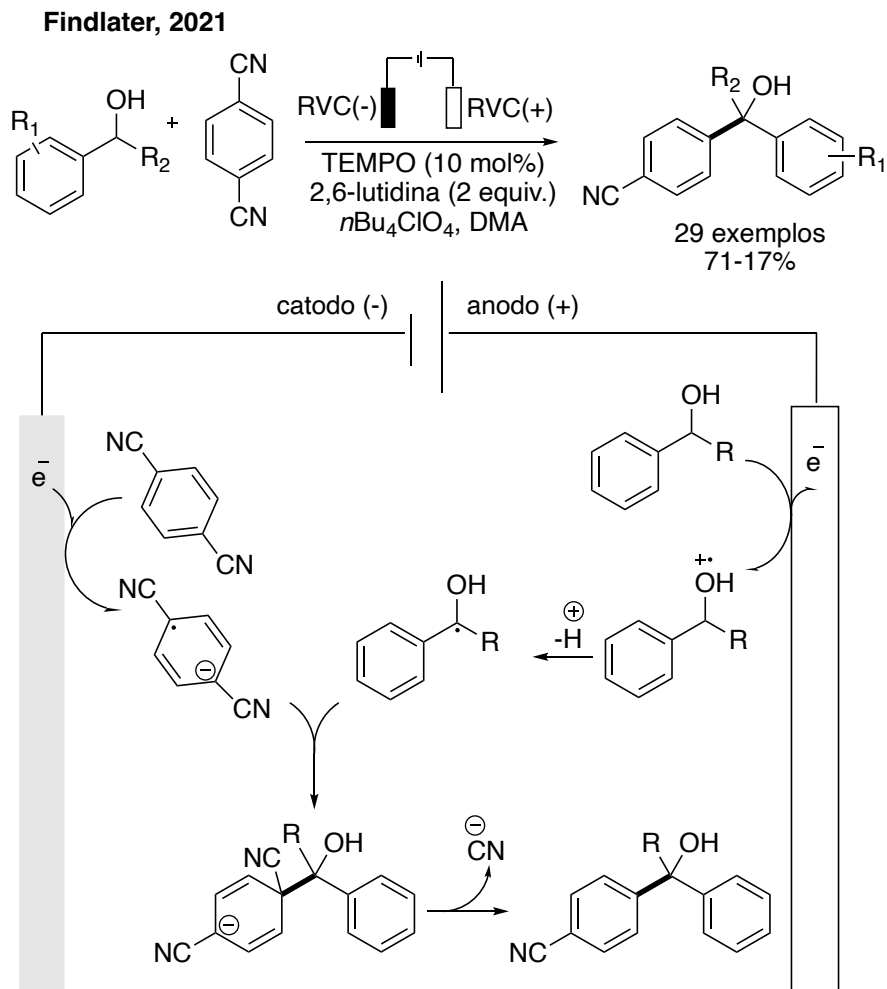
gerado no cátodo através da redução por SET do benzonitrila. O acoplamento cruzado radical subsequente forneceu o produto de substituição após a eliminação do ânion cianeto e aromatização.



ESQUEMA 38 - Redução eletroquímica de cianoareno em acoplamento C-H.

FINDLATER e colaboradores²⁶⁵ demonstrou uma α -arilação eletroquímica de álcoois benzílicos com 1,4-dicianobenzeno com eletrodos de grafite (ânodo) e níquel (cátodo). Álcoois primários e secundários também puderam ser empregados. Investigações mecanísticas por análises de voltametria cíclica forneceram evidências tanto da oxidação anódica do álcool benzílico quanto da redução catódica do 1,4-dicianobenzeno, levando aos radicais cetil e ao ânion radical, respectivamente. O acoplamento

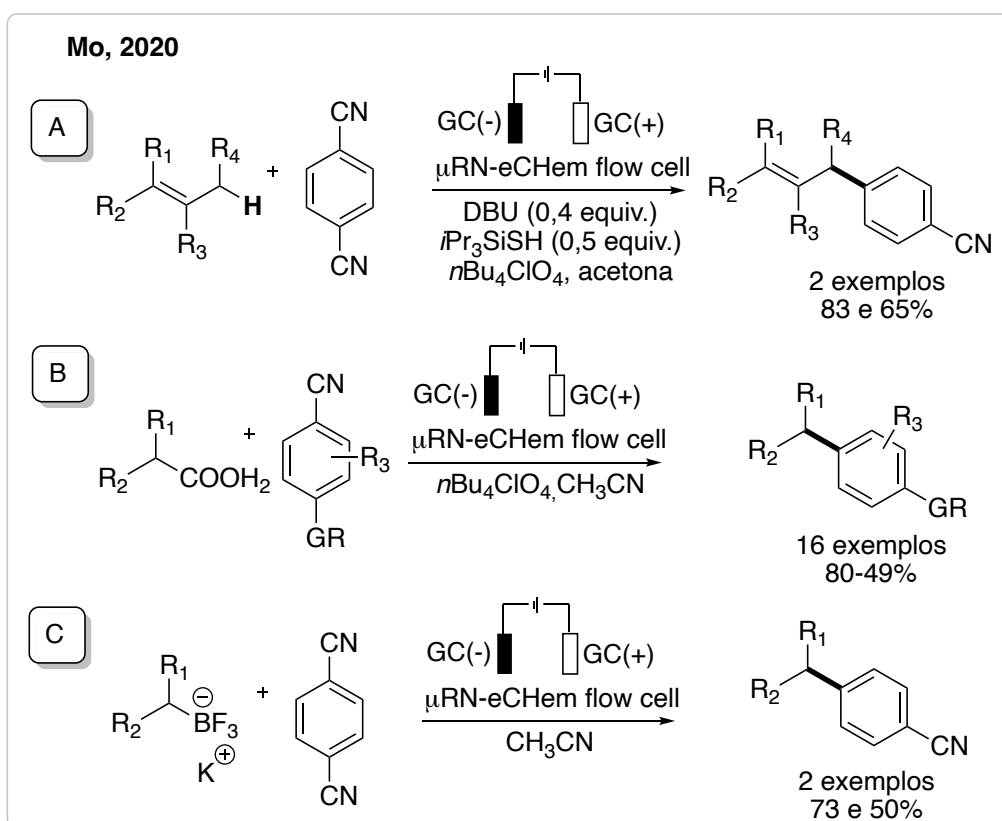
cruzado radicalar após decianação levou a formação do produto. A funcionalização da ligação C(sp³)-H foi realizada na presença de valeraldeído para capturar o ânion cianeto [Esquema 39].



ESQUEMA 39 - Redução eletroquímica de cianoareno em acoplamento C-H.

O uso de uma célula eletroquímica em fluxo foi descrito por MO e colaboradores²⁶⁶ para o desenvolvimento de três métodos. O primeiro relata uma arilação alílica C(sp³)-H com 1,4-dicianobenzeno via oxidação anódica do catalisador triisopropilsilanotiol, em que o radical alílico é formado após uma HAT (do inglês, *Hydrogen Atom Transfer*). Com o ânion radical persistente gerado catódicamente o acoplamento entre os dois radicais leva ao produto acoplado via construção de ligação C(sp²)-C(sp³) [Esquema 40A]. Esta célula de fluxo também foi aplicada ao acoplamento cruzado eletroquímico descarboxilativo e decianativo entre ácidos

carboxílicos. Seis equivalentes de ácidos carboxílicos foram necessários para obter altos rendimentos. A transformação envolveu a geração anódica concomitante de um radical alquil via descarboxilação oxidativa de sais carboxilato e geração catódica de um ânion radical aromático persistente via redução SET e combinação adicional de radicais. Os radicais alquil primários e secundários reagiram suavemente, mas nenhum exemplo foi relatado com os terciários [Esquema 40B]. Uma última aplicação desta célula de fluxo eletroquímica envolveu a arilação desboronativa de sais orgânicos de trifluoroborato com 1,4-dicicnanobenzeno. Um radical alquil foi gerado no ânodo após oxidação por SET e posterior desboronação terminando com o encontro dos dois radicais [Esquema 40C].

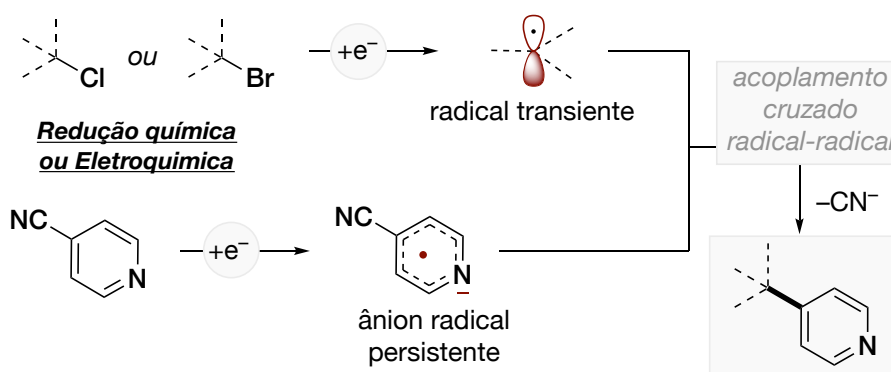


ESQUEMA 40 - Redução eletroquímica de cianoareno em acoplamento C-H e em acoplamento descarboxilativo ou desboronativo.

8 OBJETIVO

Visto que a redução direta ou mediada de haletos (brometo e cloreto) de alquila terciários ainda é pouco explorada na literatura e o acoplamento direto destes com cianoarenos ainda não foi descrito, este capítulo descreve uma colaboração via ciência de dados com o grupo do professor Song Ling que desenvolveu uma metodologia para englobar e fornecer uma alternativa ao uso desses substratos que teriam seu uso limitado por outras vias como metais de transição.

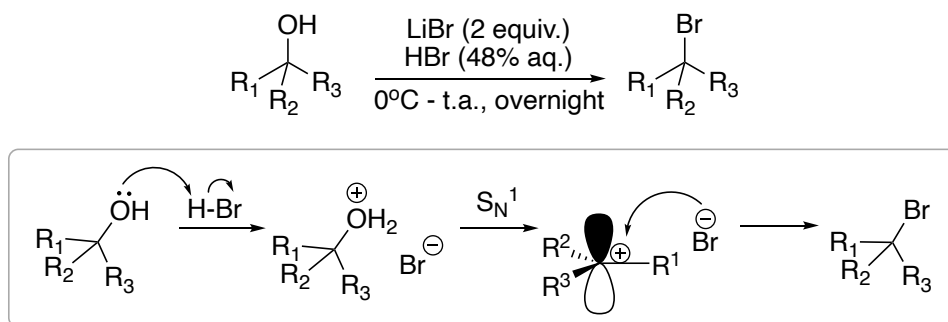
Nessa linha, o grupo do professor Song Lin propôs um acoplamento redutivo brando de eletrófilos alquílicos com cianoheteroarenos, classe facilmente obtida comercialmente (>1000 compostos). A redução direta via transferência de um elétron (single electron transfer- SET) dessas espécies fornece um intermediário ânion-radical persistente com tempo de vida suficiente o que permite um acoplamento radical-radical seletivo com um radical transiente proveniente do haleto de alquila. Foi observado pelo grupo deste que dependendo dos eletrófilos de alquila, a redução química (Magnésio como mediador) ou uso de eletroquímica é passível de ocorrer. Como aluna visitante no grupo do professor Matthew S. Sigman, nós investigamos quais propriedades estruturais dos cianoheteroarenos são responsáveis por conduzir efetivamente a reação utilizando ferramentas aplicadas a ciência de dados (biblioteca virtual e classificação da reatividade) fornecendo um guia para a aplicação desse protocolo nos estudos das limitações do escopo.



9 RESULTADOS

9.1 - Condições reacionais para redução química

Para facilitar a compreensão do leitor, transcrevemos a parte sintética (otimização, experimentos controle e escopo) do trabalho executado pelo grupo de Lin para discussão do estudo guiado por ciência de dados. As cianopiridinas foram obtidas comercialmente e os haletos (cloretos e brometos) foram preparados a partir dos respectivos álcoois terciários seguidos de etapas de bromação ou cloração via substituição nucleofílica de primeira ordem com formação de um intermediário catiônico estabilizado por hiperconjugação [Esquema 41].²⁶⁷



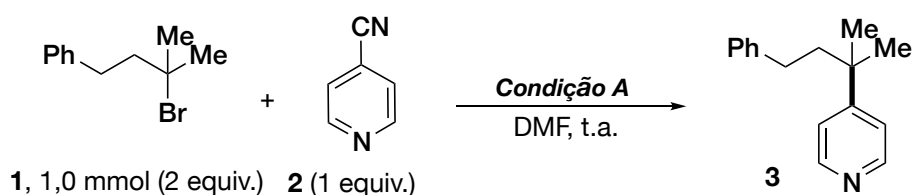
ESQUEMA 41 - Síntese do material de partida.

O desenvolvimento da reação iniciou via XEC eletroreduativa e observou-se que a eletrólise de uma mistura de brometo de alquila terciária e 4-cianopiridina em *N,N*-dimetilformamida (DMF) sob N_2 , usando magnésio como o ânodo de sacrifício e grafite como cátodo levaram à formação do produto desejado **3** com rendimento de 61% [Tabela 4, entrada 1]. Um experimento controle sem passagem de corrente pelo sistema [Tabela 4, entrada 2] resultou em nenhuma conversão dos materiais de partida, enquanto a aplicação de uma quantidade catalítica de carga (0,2 F/mol) no estágio inicial da reação [Tabela 4, entrada 3] permitiu a conversão total de **1** e a formação de **3** com rendimento de 63%. Esses resultados sugeriram que uma reação secundária promovida pelo eletrodo de Mg estaria ocorrendo sem a necessidade de aplicação de corrente.

A hipótese seria de que a eletrólise nesses experimentos [Tabela 4, entradas 1 e 3] serviu para ativar o ânodo de magnésio para redução química, removendo a camada superficial de óxido. De fato, a reação

química com Mg em pó [Tabela 4, entrada 4] resultou na formação do produto de acoplamento cruzado **3** com rendimento de 63%, indicando que o magnésio poderia atuar como o único redutor no acoplamento cruzado formando a ligação entre C(sp²)-C(sp³). O uso de pó de Mg armazenado sem proteção de atmosfera inerte não produziu conversão [Tabela 4, entrada 5].

TABELA 4 - Avaliação das condições na otimização da reação entre brometo terciário e cianopiridina.

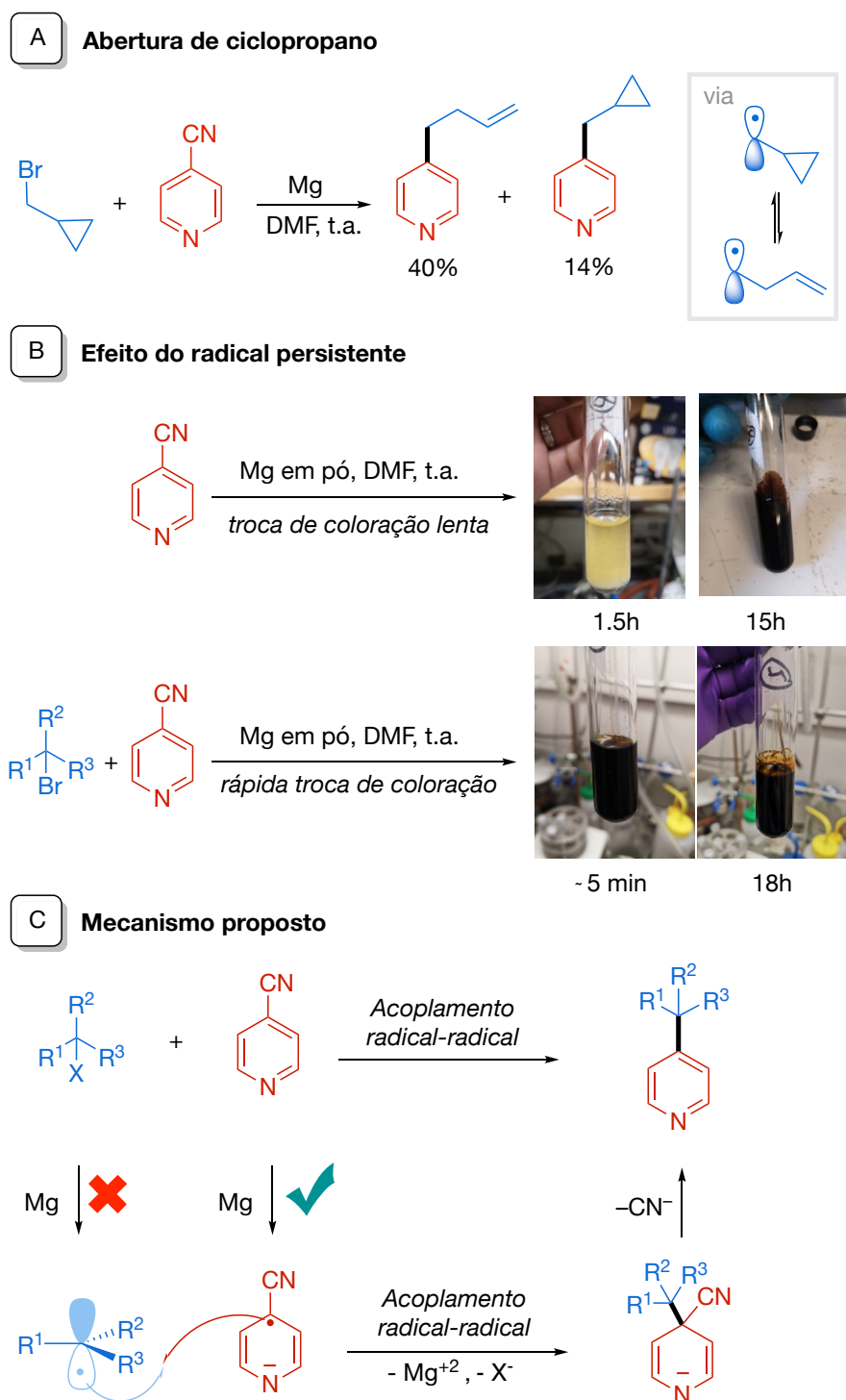


Entrada ^a	Condição	GC Rend. ^b
1	TBAClO ₄ , C (-) Mg (+), <i>i</i> = 10 mA, 2 F/mol	61%
2	TBAClO ₄ , C (-) Mg (+), <i>i</i> = 10 mA, sem eletricidade	0%
3	TBAClO ₄ , C (-) Mg (+), <i>i</i> = 10 mA, 0,2 F/mol	63%
4	Mg pó armazenado em glovebox (2 equiv.)	63%
5	Mg pó armazenado em atm aberta (2 equiv.)	0%

^aReações realizadas com DMF seco e desoxigenado. ^bRendimento por GC usando tetradecano como padrão interno

Para entendimento do caminho reacional, experimentos controle foram executados como a abertura de ciclopropano cuja formação de homoalil é frequentemente usada como “prova” mecanística para detectar a ocorrência de transferência de um único elétron (SET). A formação do derivado alílico foi observada em 40% de rendimento comprovando a propagação radicalar [Esquema 42A]. O efeito do radical persistente pode ser observado por alteração da coloração do meio reacional [Esquema 42B]. Cianopiridina na presença de magnésio apenas teve uma troca lenta de coloração. Visto que, o radical tem vida mais longa, principalmente como radical persistente, e devido a sua estabilidade, se mostra mais relutante em se submeter ao homoacoplamento. Já o cianoareno na presença do haleto de alquila a coloração muda rapidamente de cor, revelando alta seletividade de acoplamento cruzado na presença de um radical transiente em um curto período de tempo que são evidências do efeito. A partir desses experimentos e trabalhos publicados anteriormente um mecanismo foi proposto. Este iniciaria com a redução da 4-cianopiridina ($E_{red} = -2.29V$) via SET formando o ânion-radical que funcionaria como um agente de transferência de elétrons

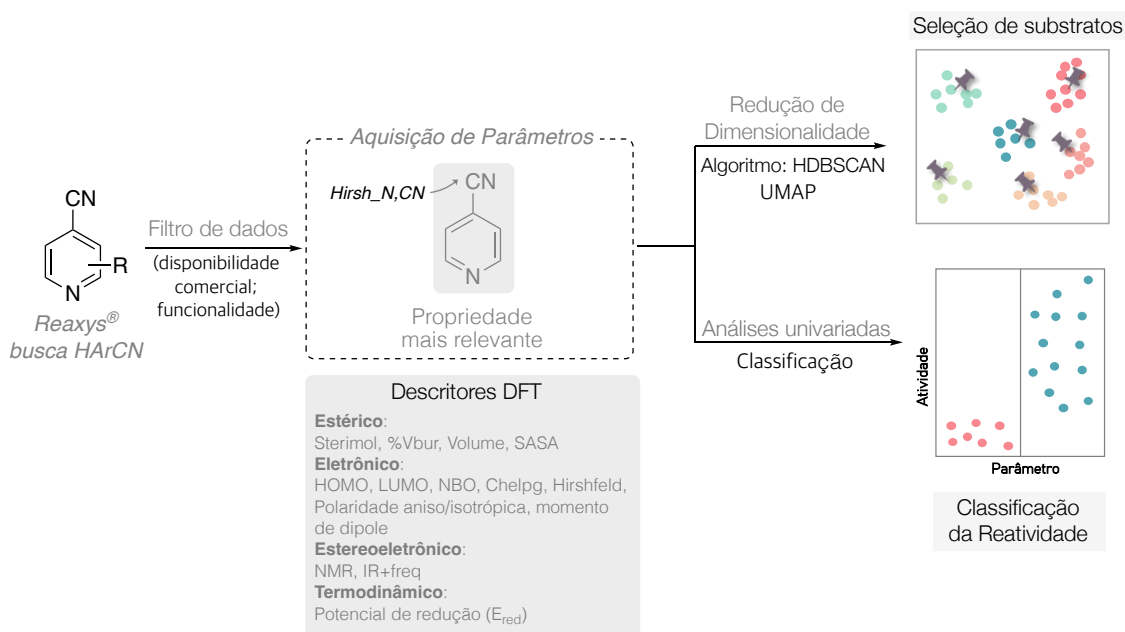
para o haleto de alquila ($E_{\text{red}} = -2.98\text{V}$) formando o radical alquila ou essa formação seria mediada novamente pelo Mg^{+1} remanescente. Levando a concomitante oxidação do Mg^0 a Mg^{+2} após transferência de $2e^-$. O acoplamento cruzado dos radicais levaria eliminação de ânion cianeto após re-aromatização do sistema e formação do produto desejado [Esquema 42C].



ESQUEMA 42 - Estudos controle da reação por redução química.

9.1.1 - Estudo do escopo reacional guiado por ciência de dados

Com a condição reacional ótima em mãos, a etapa de avaliação das limitações de escopo nos ofereceu a oportunidade de explorar dois objetivos orientados por dados: 1) diversidade estrutural de ciano(hetero)arenos comerciais e 2) investigar quais características estruturais dos ciano(hetero)arenos são responsáveis pela reatividade. Escolhemos para o estudo teórico o composto que gera o radical de maior tempo de vida via efeito do radical persistente, que poderia apresentar um desafio quanto a reatividade. Para realizar ambas as tarefas calculamos descritores em nível DFT para uma biblioteca de aproximadamente 830 ciano(hetero)arenos. Utilizando estes descritores, a redução da dimensionalidade por meio da aplicação de UMAP forneceu visualização do espaço químico e guiou o grupo de Lin na seleção de substratos. Relações univariadas foram fundamentais para classificação de atividade e predição de resultados fora do conjunto de treino [Esquema 43].



ESQUEMA 43 - Fluxograma para estudo guiado por ciência de dados.

Em busca de avaliação da tolerância a grupos funcionais na condição padrão de reação desenvolvida e, conseqüentemente, diversidade no escopo, uma seleção orientada por dados foi realizada com uma biblioteca virtual de cianoarenos. Para sua construção, uma lista de cianoarenos foi exportada do

banco de dados Reaxys® utilizando a subestrutura “heteroareno” conectado à nitrila para busca e filtragem de resultados. Os resultados totais desta pesquisa foram limitados a substâncias comercialmente disponíveis, peso molecular (limite a <500), número de fragmentos = 1 (para excluir sais) e classes de substâncias. Especificamente, a lista limitou-se a compostos contendo nitrilas; grupos funcionais adicionais foram excluídos com base na funcionalidade conhecida por ser incompatível com a via radicalar: ditióis, ácidos carboxílicos, nitro e derivados, alcinos, álcoois, oximas/*N*-óxidos, cianatos, isocianatos e isotiocianatos, organometálicos, piridínio, diazo, hidrazinas e azidas foram removidas. A busca filtrada gerou >20.000 moléculas.²⁶⁸ Os resultados dessa busca foram exportados como uma lista de strings SMILES com 1000 compostos, respectivamente. Duplicatas e outros ciclos que não (*N*-hetero)arenos de 6 membros foram excluídos para gerar a lista final com 486 compostos, dentre eles 350 são derivados de piridina com os quais o estudo foi inicialmente direcionado. A partir da lista de SMILES, os cálculos iniciaram com a busca conformacional (mecânica molecular) com o campo de força OPLS4¹⁸⁰ usando o programa Schrödinger MacroModel¹⁸¹, selecionando os confôrmeros de menor energia em uma janela de 5.02 kcal mol⁻¹. Em seguida, cálculos DFT foram realizados para todas estas geometrias usando o programa Gaussian 16 para otimização da geometria utilizando o funcional B3LYP¹⁸² com correção de dispersão empírica D3 de Grimme. Em seguida, cálculo das energias de single point usando o nível de teoria M06-2X/def2-TZVP¹⁸³ foram conduzidos a fim de melhorar as propriedades eletrônicas das geometrias moleculares. Todos os cálculos foram realizados em fase gasosa. Descritores físico-químicos estéricos e eletrônicos derivados de conjuntos representativos de confôrmeros (Boltzmann average, min-max, menor energia e confôrmero com menor V_{Bur}) foram adquiridos via Python Script. Os 235 descritores moleculares obtidos foram curados primeiramente manualmente para que permaneça apenas com as medidas dos confôrmeros Boltzmann average. Dos 26 descritores restantes, filtramos por colinearidade menor do que 0.95 permanecendo 19 descritores. Essa dimensionalidade foi reduzida utilizando UMAP, e os objetos clusterizados.

O espaço químico de 350 cianopiridinas foi projetado utilizando a técnica de UMAP. A técnica foi escolhida pela visualização definida dos clusters formados. A utilização de um algoritmo de agrupamento hierárquico não supervisionado, HDBSCAN, gerou 9 clusters distintos, muitas vezes

com subestruturas heterocíclicas conservadas. Os seguintes critérios de parâmetros foram selecionados intuitivamente: **(1)** `min_cluster_size=2`, para o menor tamanho de agrupamento de clusters; **(2)** `min_samples=3`, significando o valor limite em que pontos serão declarados como ruído; **(3)** `cluster_selection_epsilon=0.5` distância entre as “ilhas” ajudando a mesclar ou dividir clusters na mesma região.

O mapa foi claramente separado em 2-ciano-piridinas na porção avermelhada e 3- ou 4-ciano-piridinas na porção azulada. Para explorar o espaço químico gerado, 31 amostras foram escolhidas de todos os 9 clusters para garantir cobertura do mapa e diversidade [Figura 29].

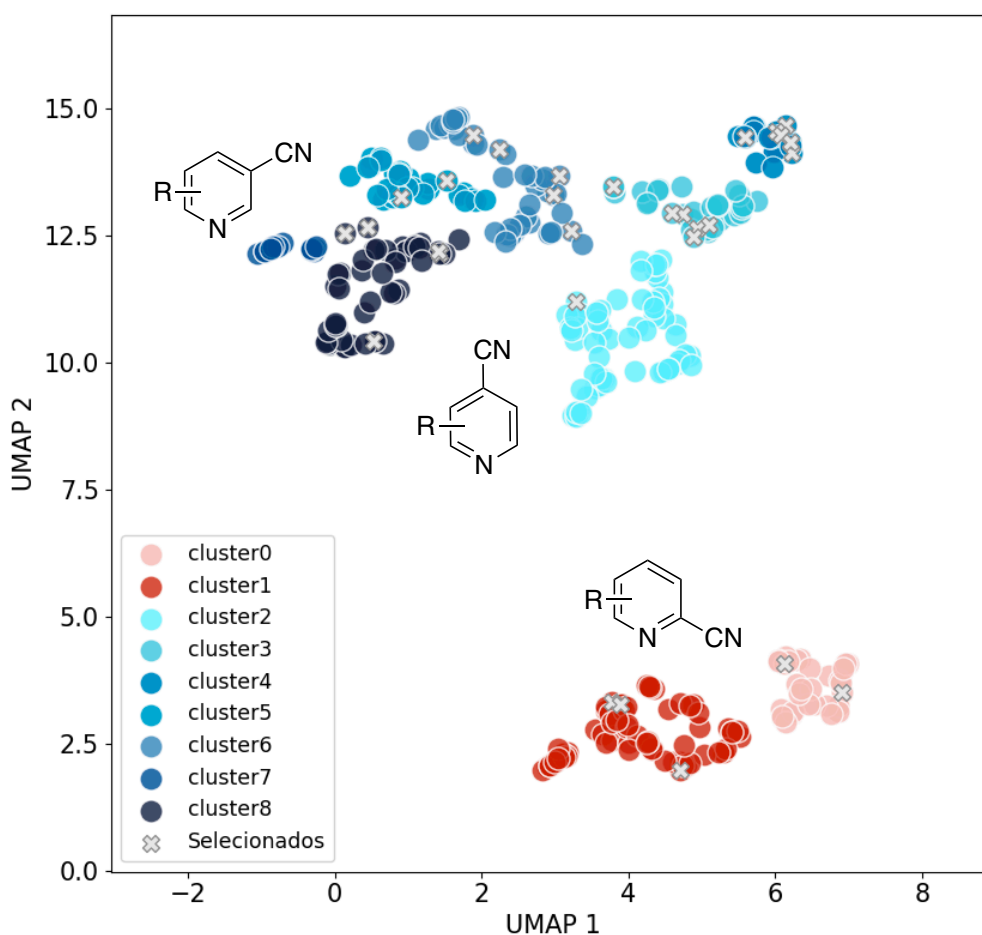
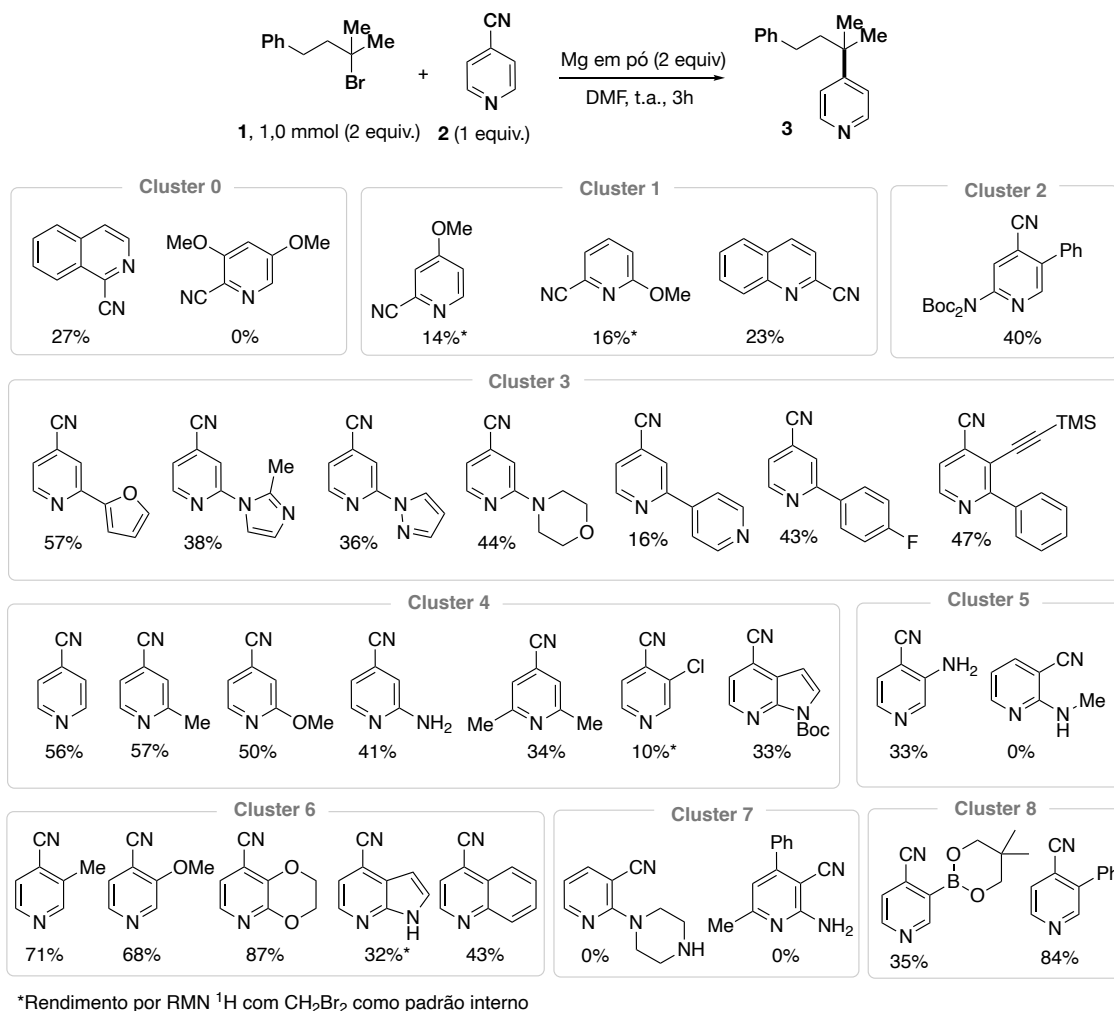


FIGURA 29 - Clusters gerados em UMAP da biblioteca virtual.

A mistura padrão utilizada para avaliar a porção do radical persistente partiu de (3-bromo-3-metilbutil)benzeno na presença de Mg em pó (2 equiv.) em DMF à temperatura ambiente. As 31 cianopiridinas *orto*, *meta* e *para* substituídas foram selecionadas com diversos padrões de substituição, dentre eles: doadores de elétrons, haletos, biciclos, aminas

primárias e secundárias (protegidas ou desprotegidas), aminas terciárias, grupo alcino e TMS, ácido borônico pinacol éster, quinolina e isoquinolina. No Esquema 44 é possível verificar os rendimentos obtidos em cada entrada.



ESQUEMA 44 - Substratos selecionados por clusters para teste na condição ótima e respectivos rendimentos.

O desenvolvimento de uma visualização UMAP também proporcionou a oportunidade de avaliar o rendimento em função do espaço químico, mapeando a reatividade por diferenciação de cor e tamanho da esfera de acordo com os rendimentos obtidos em cada cluster [Figura 30]. Observamos que os clusters 0, 1, 5 e 7 apresentam baixa reatividade (cor avermelha e círculos menores) com rendimentos entre 0% e 30% mostrando que 2-cianopiridina e 3-cianopiridina (inativa) são uma limitação da condição reacional. Os maiores rendimentos e, portanto, alta reatividade foram revelados nos clusters 8 e 6 (85-60% de rendimento, cores azuis e

círculos maiores) principalmente entre 4-cianopiridinas. Os demais clusters apresentaram rendimentos moderados pra as 4-cianopiridinas.

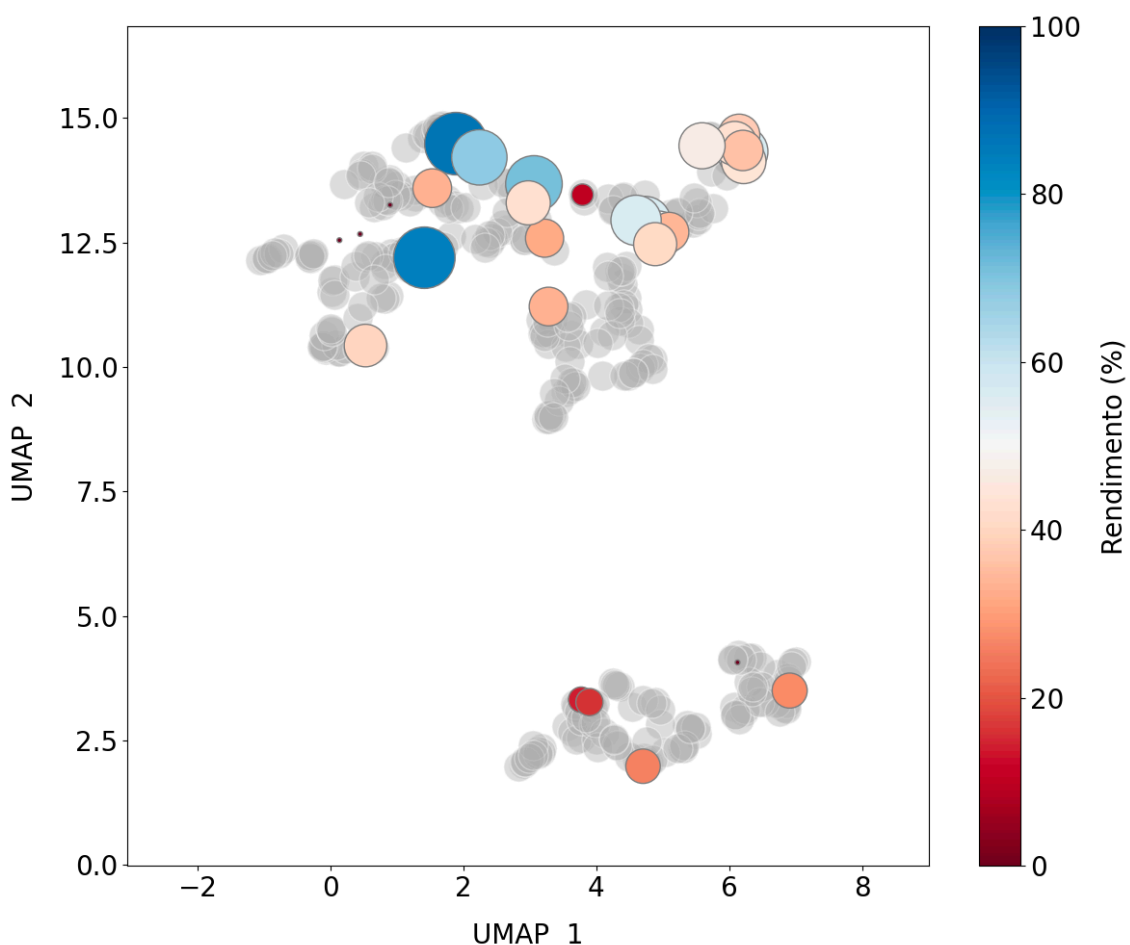


FIGURA 30 - Reatividade dos substratos representada por cor e tamanho frente ao espaço químico.

Algoritmo de classificação univariada foi utilizado por meio de uma árvore de decisão de nó único (do inglês, *single-node decision tree*)⁵⁹ para identificar descritores (estérico, eletrônico, estereoelétrônico e termodinâmico), que definem um “limiar” onde se prevê que uma reação ocorra. Aplicando esse protocolo e estabelecendo um limite de rendimento de 5%, a busca iniciou entre os descritores globais eletrônicos e estéricos. Foi observado a necessidade de parâmetros eletrônicos adicionais de deformação de densidade eletrônica e momento de dipolo (deslocalização eletrônica) como o parâmetro Hirshfeld, visto a presença de falsos positivos (inativos) na região ativa. Frente a isso, a carga mínima de Hirshfeld²⁸ do nitrogênio da nitrila foi encontrada para melhor classificar a atividade

[Figura 31]. Tal parâmetro eletrônico representa a deformação de densidade no nitrogênio do grupo ciano e interconecta todo o anel. Especificamente, descobriu-se que ciano(hetero)arenos com carga mínima de Hirshfeld menos negativa que $-0,21$ e eram uniformemente inativos nesta transformação, sugerindo que substratos com o grupo ciano em meta e orto (com substituintes em meta) não sofrem transferência efetiva de elétrons. Observamos que a região ativa é composta predominantemente por 4-ciano(hetero)arenos e 2-ciano(hetero)arenos com rendimento máximo de até 30% de rendimento. As espécies mais efetivas apresentam um grupo fortemente doador de elétrons ou que apresenta conjugação perto da nitrila na posição 4, compatível com estrutura de radicais persistentes que tem sua estabilidade garantida por adjacentes grupos volumosos (cineticamente estabilizados) ou que são estabilizados por ressonância (termodinamicamente estabilizados).

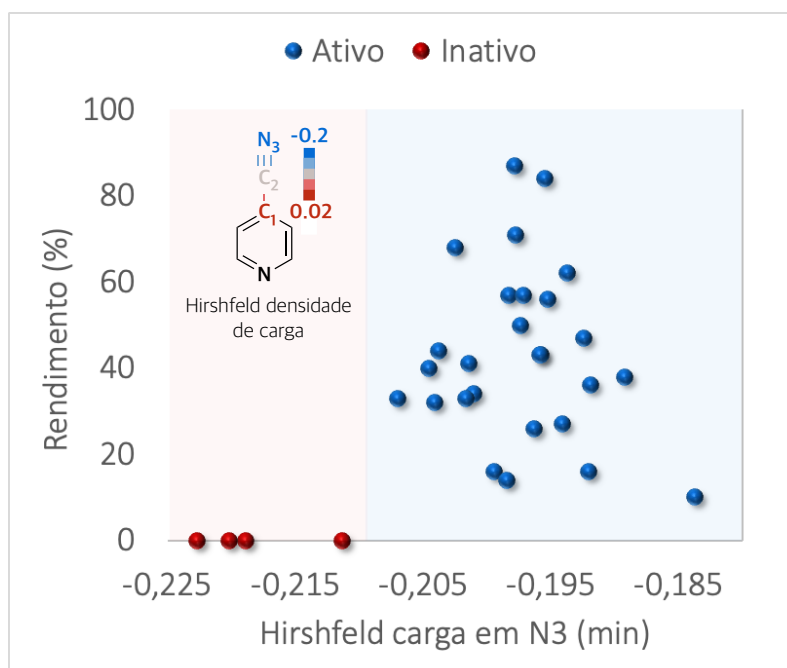


FIGURA 31 - Análise univariada com parâmetro eletrônico do confômero mínimo de Hirshfeld no N3 do grupo ciano. Threshold: $-0,21$, Acurácia: 0,95, f1-score: 0,97, Rendimento de corte: 5%.

Após o desenvolvimento deste modelo simples, a validação externa foi realizada com objetos fora desse conjunto de treino estabelecido, verificando a generalidade e a capacidade preditiva do modelo. Das 12

amostras testadas para o novo conjunto de teste, 8 foram previstas corretamente (7 na região ativa e 1 na região inativa). No limiar que separa as regiões ativa e inativa em $-0.21e$, 2 pontos de dados foram ativos e 2 inativos, demonstrando que para a seleção de objetos nessa interface seria necessário testar experimentalmente. Contudo o modelo se mostrou eficaz para guiar um novo conjunto de dados estruturalmente diverso e fora da amostragem. Os resultados corroboram com a estabilidade do ânion-radical persistente C-centrado quando protegido estericamente por grupos substituintes próximos, apresentando os maiores rendimentos 95% e 80% [Figura 32].

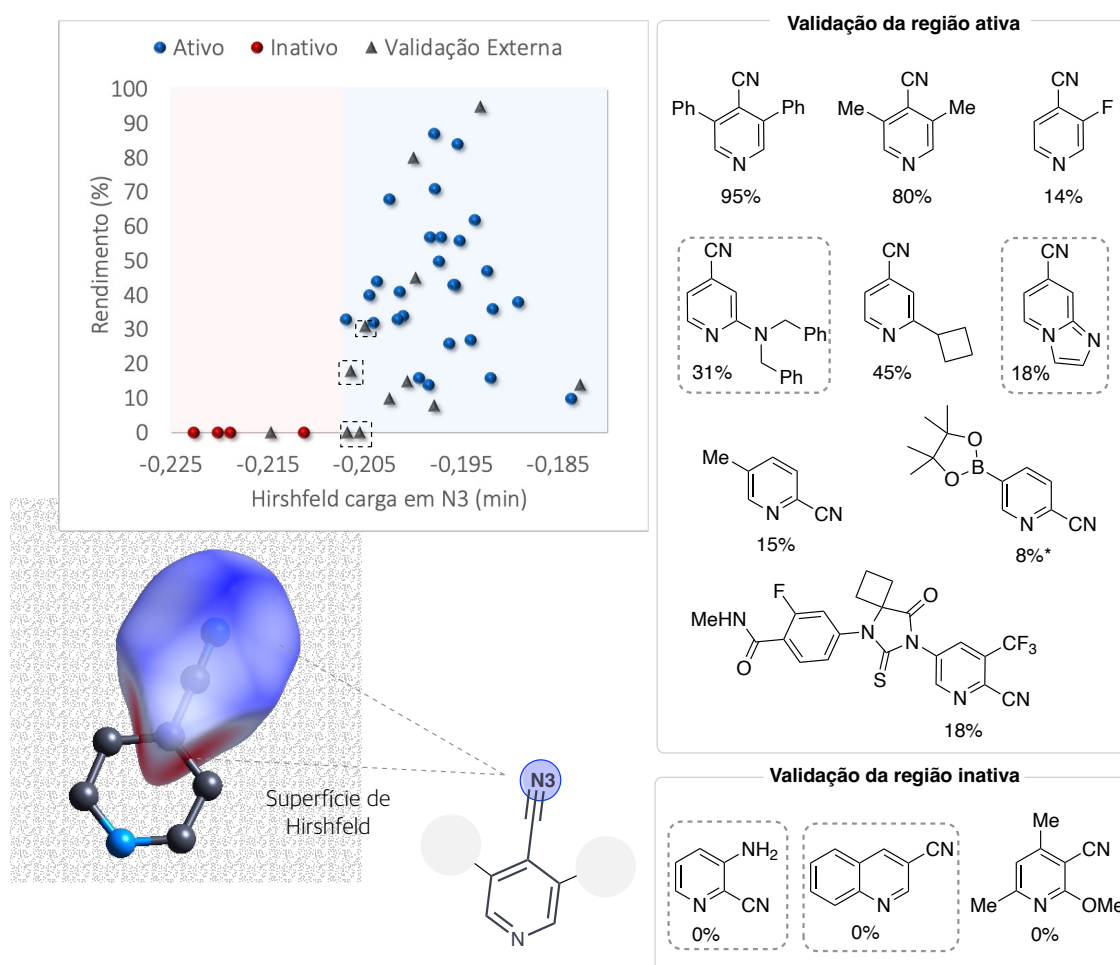


FIGURA 32 - Seleção de substratos para validação externa do modelo.

Uma nova projeção UMAP destacando o conjunto usado para validação externa mostrou que as regiões de hotspot (maiores rendimentos em azul e maiores esferas) foram confirmadas, assim como as

regiões de rendimentos moderados e baixa atividade. Conclui-se destes resultados que a técnica de UMAP também poderia nos guiar numa seleção por regiões seletivas de alta reatividade [Figura 33].

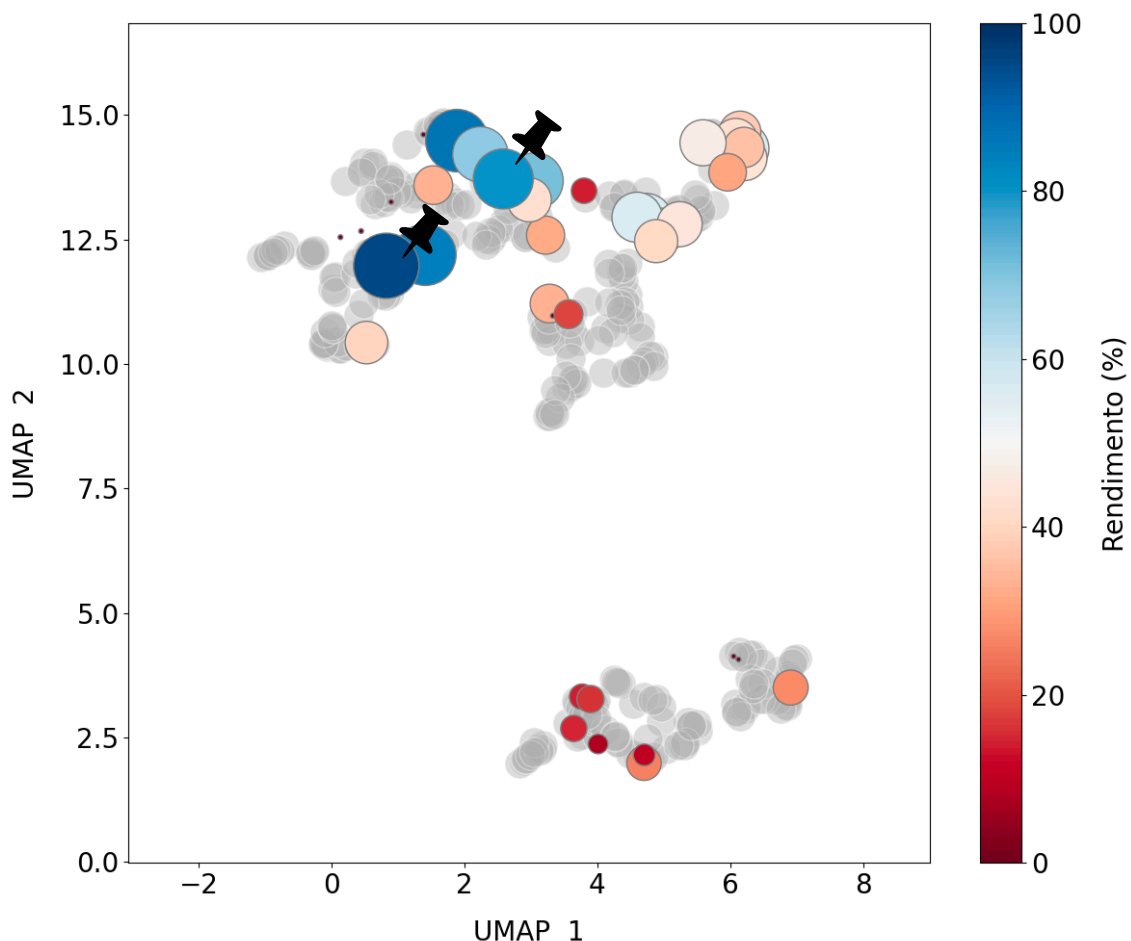
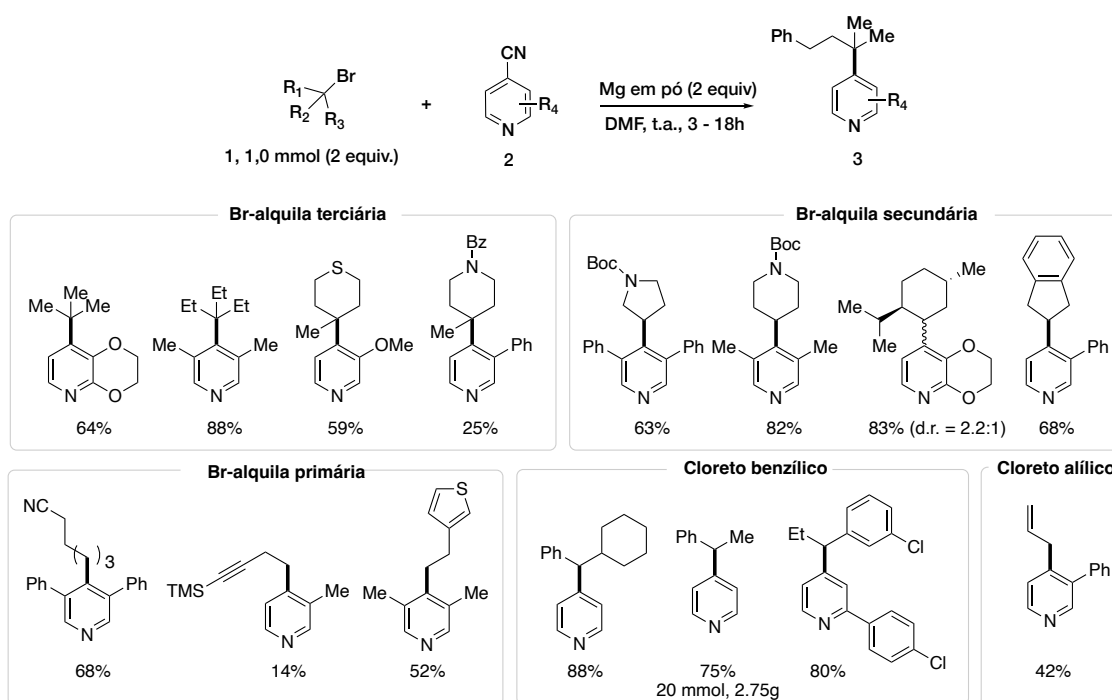


FIGURA 33 - UMAP destacando os conjuntos de treino e conjunto de teste.

Com esse guia da reatividade dos cianoarenos o grupo de Song Lin explorou outros parceiros alquílicos, e o escopo resumido foi transcrito abaixo [Esquema 45]. A metodologia permitiu explorar brometos de alquila terciárias, secundárias e primárias com uma rica diversidade estrutural em bons rendimentos, além de cloretos ativados como benzílicos e alílico. A metodologia apresentou limitação quanto a cloretos de alquila não-ativados como alquilas terciárias. Levando o grupo a investigar outras formas de ativação como por eletroquímica.

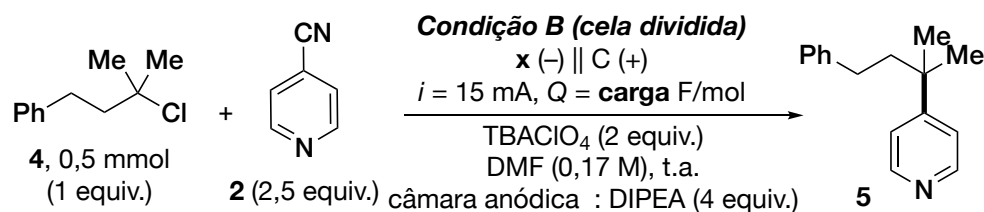


ESQUEMA 45 - Escopo reduzido dos diferentes haletos de alquila explorados.

9.2 - Condições reacionais para redução via eletroquímica

Para contornar a limitação anterior [Tabela 5, entrada 1], protocolo eletroquímica foi retomado e observaram inatividade para 4-cianopiridinas na célula não dividida [Tabela 5, entrada 2]. Estudos preliminares sugeriram que o ânion radical de 4-cianopiridina sofre oxidação no ânodo, levando assim a um ciclo redox improdutivo deste eletrófilos-sp² entre os dois eletrodos. O uso de uma célula dividida foi considerado pois impediria que reações anódicas indesejadas interferissem nos processos catódicos pretendidos, proporcionando assim um ambiente mais redutor para ativar cloretos de alquila, ao mesmo tempo em que evitava a circulação redox de cianopiridina [Tabela 5, entradas 3 e 4]. De fato, o uso de uma célula dividida abordou ambos os problemas de maneira eficaz. Liga de bronze com chumbo foi considerado como material ideal no cátodo e DIPEA foi usado na câmara anódica como o redutor de sacrifício [Tabela 5, entradas 5]. A reação realizada em atmosfera aberta e solvente não desoxigenado decresceu o rendimento para 47% [Tabela 5, entrada 6].

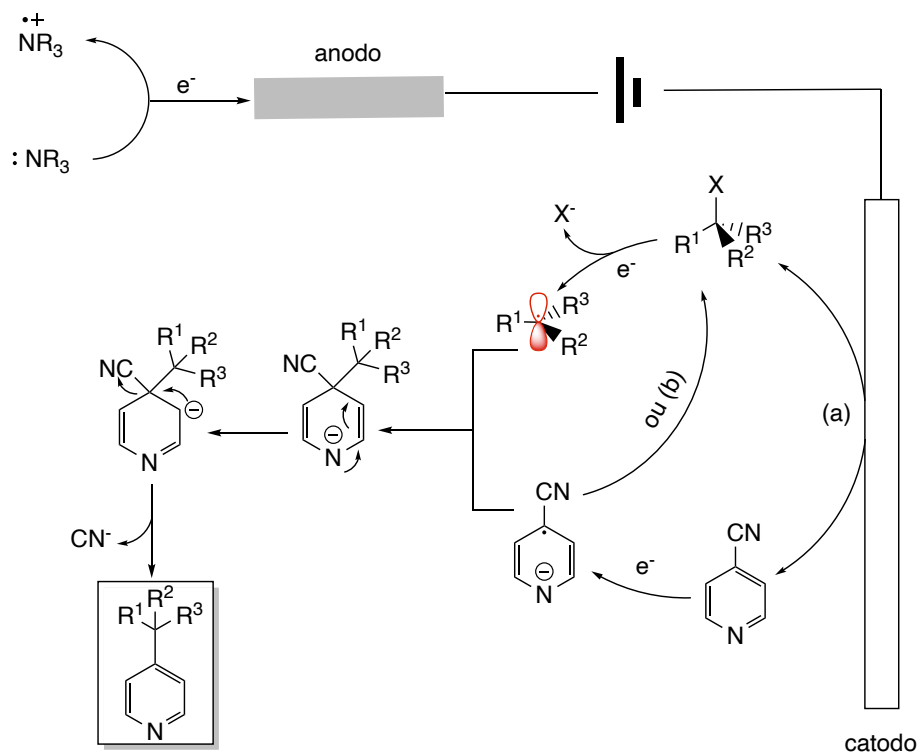
TABELA 5 - Otimização da reação eletroquímica com cloretos de alquila.



Entrada ^a	Condição	CG Rend. ^b
1	Mg pó (3 equiv) ao invés da eletroquímica	14%
2	célula não dividida, C (-), 3 F/mol	0%
3	célula dividida, C (-), 4 F/mol	30%
4	entrada 3, com RVC (-), Cu (-), Zn (-) ou Pt (-) como catodo	23%–40%
5	célula dividida, 4 F/mol, leaded bronze (-)	63% (58%)
6	entrada 5, realizado em atmosfera aberta com solvente não-desoxigenado	47%

^aReações realizadas com DMF seco e desoxigenado. ^bRendimento por CG usando tetradecano como padrão interno, rendimento isolado ()

O mecanismo pode ser descrito iniciando com a oxidação da DIPEA no ânodo fornecendo elétrons para o sistema e permitindo que no cátodo as espécies sejam reduzidas. Pelo caminho (a) O cátodo reduziria as duas espécies por transferência de um elétron, posteriormente acoplando o radical transiente e persistente levando ao intermediário aniônico que re-aromatiza o sistema e elimina ânion cianeto formando o produto acoplado. Ou (b) a redução inicia pelo menor potencial de redução que seria da cianopiridina. Em seguida, ativa uma quebra homolítica do cloreto de alquila via SET e o acoplamento entre os dois radicais sucede levando ao produto após re-aromatização. [Esquema 46].



ESQUEMA 46 - Mecanismo proposto para redução eletroquímica.

Da mesma forma descrita anteriormente, o método classificatório para os radicais persistentes cianoarenos guiará a avaliação de cloretos de alquila terciários como parceiros de acoplamento. O estudo está sendo realizado simultaneamente a escrita da tese.

10 CONCLUSÃO

A partir da metodologia de acoplamento cruzado eletrofilico otimizada pelo grupo de Song Lin, como aluna visitante no grupo do professor Sigman foi possível realizar o estudo para integrar ferramentas de ciência de dados e química computacional para orientar, prever e explicar a reatividade dos radicais persistentes gerados na redução de ciano-arenos descrita. Foi construído uma biblioteca virtual para seleção de cianopiridinas e um modelo que seja preditivo para um conjunto desconhecido de substratos, que puderam gerar insights sobre a atividade destes. O espaço químico foi visualizado pela técnica de UMAP, onde observamos regiões de alta reatividade da condição. O estudo foi guiado para uma seleção de espécies estruturalmente mais diversas e ativas, em sequência avaliou-se as limitações dos radicais transientes (haletos de alquila) como parceiros de acoplamento. Essa primeira condição traz pela primeira vez o uso de apenas redutor Mg em pó para conduzir a reação, sem que seja necessário um catalisador ou ser mediada por eletroquímica. Diversos brometos de alquila terciária desativados puderam ser aplicados mostrando a generalidade da reação e cobrindo uma falta na área por metodologias que permitam a aplicação seletiva destes. Em um segundo momento, o estudo realizado com cianoarenos poderá auxiliar nas escolhas para melhor avaliar cloretos de alquila terciários na metodologia desenvolvida por redução mediada apenas por eletroquímica cobrindo cloretos de alquila desativados numa segunda condição.

11 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

11.1 - Detalhes computacionais

11.1.1 - Seleção de substratos da biblioteca virtual de cianoarenos para avaliação do escopo

Uma lista de substratos ciano-arenos foi exportada do banco de dados Reaxys[®], a partir da busca pela subestrutura $\text{HAr} \equiv \text{N}$. HAr é definido como “qualquer heteroareno” conectado à nitrila. Os resultados totais desta pesquisa foram limitados a substâncias comercialmente disponíveis, peso molecular (limite a <500), número de fragmentos = 1 (para excluir sais) e classes de substâncias. Especificamente, a lista limitou-se a compostos contendo nitrilas; grupos funcionais adicionais foram excluídos com base na funcionalidade conhecida por ser incompatível com a via radical: ditióis, ácidos carboxílicos, nitro e derivados, alcinos, álcoois, oximas/*N*-óxidos, cianatos, isocianatos e isotiocianatos, organometálicos, íon piridínio, diazo, hidrazinas, azida e azidas de ácido carboxílico foram removidas. A busca filtrada gerou >20.000 moléculas (em 4 e 11 de novembro de 2022). Os resultados dessa busca foram exportados como uma lista de strings SMILES com 1000 compostos, respectivamente. Duplicatas e outros ciclos que não os (*N*-hetero)arenos de 6 membros foram excluídos para gerar a lista final com 486 compostos. As geometrias iniciais de cada ciano-heteroareno foram obtidas do RDKit (com Open Babel) com base nas estruturas SMILES das moléculas por meio de scripts em Python.

Busca conformacional

Busca conformacional por Mecânica Molecular foi realizada usando o campo de força OPLS4¹⁷⁹ via Schrödinger MacroModel software²⁰⁶. Os cálculos foram feitos em fase gasosa, com o confôrmero máximo de 10,000 interações e um limiar de convergência 0.001. Uma coleção de confôrmeros com 21 kJ/mol (5.02 kcal/mol) de janela de energia do mínimo foi selecionado, excluindo confôrmeros que são imagens espelhadas.

Cálculos DFT

Mecânica quântica (DFT) foi realizada para cálculos de otimização de geometria e single point usando Gaussian 16 (revision C.01).¹⁸¹ Essas geometrias iniciais foram otimizadas usando B3LYP funcional com correção de dispersão Grimme's D3 empirical (empiricaldispersion=GD3BJ). Frequências vibracionais foram calculadas no mesmo nível de teoria. Todos os pontos estacionários foram verificados para serem o mínimo (zero frequências imaginárias). Em ordem de melhorar a execução das propriedades eletrônicas das geometrias moleculares, energias de single point foram calculadas usando o nível de teoria M06-2X/def2-TZVP.¹⁸³ Todos os cálculos foram realizados em fase gasosa.

Descritores moleculares

Descritores foram calculados usando nível de teoria M062X/def2-TZVP e extraído de arquivos de saída Gaussian ou calculados com o pacote python Morfeus.²⁰⁰

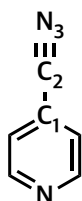


FIGURA 34 - Ordem numérica dos átomos usados na subestrutura SMART²⁰¹ para unificar e coletar descritores moleculares.

Descritores globais

Orbitais de fronteira: energias HOMO e LUMO

Moleza Molecular/HOMO-LUMO gap: $\eta = E(\text{LUMO}) - E(\text{HOMO})$

Potencial químico / eletronegatividade molecular $\mu = (E(\text{LUMO}) + E(\text{HOMO})) / 2$

Eletrofilicidade global: $\omega = \mu^2 / 2\eta$

Polarizabilidade: isotrópica and anisotrópica

Momento de dipolo

SASA, volume e esfericidade (Morfeus)

Parâmetros dos ciano(hetero)arenos

NBO: cargas parciais naturais para C₁, C₂ and N₃

RMN: descolamentos isotrópicos para C₁, C₂ and N₃

IR frequência, ν_{CN} , for C₂ and N₃

Percentual do volume ocupado (Morfeus) para C₁ and C₂ de 2 Å to 4 Å (variando de 0.5 Å)

Sterimol B₁, B₅ and L entre a ligação C₂ – C₁ (Morfeus e DBSTEP)

Sterimol B_{min}, B_{Max} entre a ligação C₂ – C₁ de 0 Å a 5 Å (variando de 1.0 Å)

Cálculo de propriedades do conjunto de confôrmeros

Descritores individuais de cada confôrmero coletados foram analisados para determinar propriedades representativas para o conjunto conformacional. Para cada propriedade em um conjunto (média ponderada de Boltzmann (Boltz), valor mínimo (min) da propriedade, valor máximo (max) da propriedade, o valor da propriedade para a energia mais baixa (low_E) e volume ocupado (valor mínimo (Vbur_min) da propriedade). A parametrização DFT desta biblioteca virtual proporcionou 260 descritores moleculares conformacionais.

11.1.2 - Análises do espaço químico

A projeção UMAP foi realizada com descritores Boltz curados manualmente para remover parâmetros altamente colineares e um raio do intervalo calculado foi escolhido. Seguido de um filtro para remoção de descritores no limite $R^2 = 0.95$. Esta representação do conjunto de dados da biblioteca mantém a estrutura topológica em uma natureza não-linear do algoritmo, o que permite a visualização do posicionamento relativo dos substratos fornecendo insights sobre os relacionamentos entre cada um deles. Esta organização significativa dos clusters de células é alcançada devido à preservação da estrutura de dados local e global. O algoritmo HDBSCAN (*Hierarchical Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise*) gerou 9 clusters com os seguintes parâmetros selecionados intuitivamente: min_cluster_size = 2, para o agrupamento de menor tamanho de clusters; min_samples = 3, o que significa que quanto maior o valor, mais pontos serão declarados como ruído; selecionar um valor para cluster_selection_epsilon=0.50 ajudou a fundir clusters na mesma região.

11.1.3 - Análises de classificação

Além dos parâmetros da biblioteca geral acima, foram coletados descritores adicionais:

- Chelpg²⁶⁹ para C₁, C₂ e N₃,
- Hirshfeld charges²⁸ para C₁, C₂ e N₃,
- Hirshfeld CM5²⁹ do N₃ localizado no grupo ciano
- Potencial de Redução²⁷⁰ (E_{red(sol)}) dos intermediários ativos ânion-radical e diânion considerados para redução dos ciano-heteroarenos); SCRF=(Solvent=n,n-dimethylformamide)

$$\Delta G_{R/O, \text{solv (anion-radical ou dianion)}} = \Delta G_{\text{solv}} - \Delta G_{\text{gas}}$$

$$E_{R/O} = -\Delta G_{R/O (\text{solv})} / n e F - E_{R/O} (\text{REF})$$

Análises univariadas foram conduzidas usando um script em Python via jupyter notebook^{210,211} com parâmetros DFT para verificar se substratos ativos e inativos poderiam ser quantitativamente classificados a partir da correlação com o rendimento. O conjunto de treino de substratos foi configurado em rendimento de corte = 5% para classificar como compostos “inativo” e “ativo”, quais resultados abaixo seriam denominados inativos e receberiam o valor de 0 e resultados acima seriam classificados em ativos e denominados com o valor de 1. Um peso {0:1, 1:20} foi atribuído onde 1 (ativo) seria multiplicado de 20 e 0 (inativo) por 1, esse peso foi usado para suprimir falsos negativos (substratos que experimentalmente são observados como reativos mas ocupam o lado de inativos no limiar da análise) e para assegurar que o conjunto de dados que seria classificado como um substrato “ativo” não seja categorizado na região denominada inativa

12 REFERÊNCIAS

1. TRUNSCHKE, A. “Prospects and challenges for autonomous catalyst discovery viewed from an experimental perspective” *Catal. Sci. Technol.*, **2022**, 12, 3650–3669.
2. HARPER, K. C.; SIGMAN, M. S. “Predicting and optimizing asymmetric catalyst performance using the principles of experimental design and steric parameters” *PNAS*, **2011**, 108 (6), 2179-2183.
3. GOODING, O. W. “Process optimization using combinatorial design principles: parallel synthesis and design of experiment methods”. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8 (3), 297–304.
4. LENDREM, D.; OWEN, M.; GODBERTt, S. “DOE (Design of Experiments) in development chemistry: Potential obstacles”. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, 5 (3), 324–327.
5. WELLS, P. R. “Linear Free Energy Relationships”. *Chem. Rev.* **1963**, 63 (2), 171–219.
6. SAEB, M; NAN, B.; HERR, J.E.; WAHLERS, J.; GUO, Z.; ZURANSKI, A.; KOGEJ, T.; NORRBY, P.-O.; DOYLE, A. G.; CHAWLA, N. V.; WIEST, O. “On the use of real-world datasets for reaction yield prediction”. *Chem. Sci.*, 2023, 14, 4997-5005.
7. COLEY, C. W.; EYKE, N. S.; JENSEN, K. F. “Autonomous discovery in the chemical sciences part II: Outlook”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 23414–23436.
8. ROSALES, A. R.; QUINN, T. R.; WAHLERS, J.; TOMBERG, A.; ZHANG, X.; HELQUIST, P.; WIEST, O.; NORRBY, P.-O. “Application of Q2MM to predictions in stereoselective synthesis” *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 8294–8311.
9. BENNETT, J. A.; ABOLHASANI, M., “Autonomous chemical science and engineering enabled by self-driving laboratories” *Curr. Opin. Chem. Eng.* **2022**, 36,100831.
10. SHEN, Y.; BOROWSKI, J. E.; HARDY, M. A.; SARPONG, R.; DOYLE, A. G.; CERNAK, T. “Automation and computer-assisted planning for chemical synthesis”. *Nat Rev Methods Primers* **2021**, 1, 23.
11. ZURANSKI, A. M.; GANDHI, S. S.; DOYLE, A. G. “A Machine Learning Approach to Model Interaction Effects: Development and Application to Alcohol Deoxyfluorination” *J. Am. Chem. Soc.* **2023** 145 (14), 7898-7909.

12. KEARNES, S. M.; MASER, M. R.; WLEKLINSKI, M.; KAST, A.; DOYLE, A. G., DREHER, S. D.; HAWKINS, J. M.; JENSEN, K; F.; COLEY, C. W. "The Open Reaction Database" *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 45, 18820–18826
13. BRONSTED, J.; PEDERSEN, K. "Die katalytische zersetzung des nitramids und ihre physikalisch-chemische bedeutung". *Z. Phys. Chem.* **1924**, 108U, 185–235.
14. HAMMETT, L. P. "Some relations between reaction rates and equilibrium constants". *Chem. Rev.* **1935**, 17 (1), 125–136.
15. DIPPY, J. F. J.; WATSON, H. B. "Relationships between reaction velocities and ionisation constants". *J. Chem. Soc.* **1936**, 436-440.
16. HAMMETT, L. P. "The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene Derivatives". *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, 59, 96–103.
17. SCHRECK, J. O. "Nonlinear Hammett relationships". *J. Chem. Educ.* **1971**, 48 (2), 103.
18. TAFT Jr., R. W., "Linear free energy relationships from rates of esterification and hydrolysis of aliphatic and ortho substituted benzoate esters". *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 2729-2732.
19. CHARTON, M., "Steric effects. I. Esterification and acid-catalyzed hydrolysis of esters". *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1552-1556.
20. VERLOOP, A., "The use of linear free energy parameters and other experimental constants in structure-activity studies". in *Drug Design*, Academic Press, New York, 1972, p. 133.
21. TOLMAN, C. A., "Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis". *Chem. Rev.*, **77**: 313-348, 1977.
22. HILLIER, A. C.; SOMMER, W. J.; YONG, B. S.; PETERSEN, J. L.; CAVALLO, L.; NOLAN, S. P., "A Combined Experimental and Theoretical Study Examining the Binding of *N* Heterocyclic Carbenes (NHC) to the Cp*RuCl (Cp* = η^5 -C₅Me₅) Moiety: Insight into Stereoelectronic Differences between Unsaturated and Saturated NHC Ligands". *Organometallics*, **22**: 4322, 2003.
23. MILLER, J. J; SIGMAN, M. S. "Quantitatively correlating the effect of ligand-substituent size in asymmetric catalysis using linear free energy relationships". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 771 –774.

24. GUO, J-Y.; MINKO, Y.; SANTIAGO, C. B.; SIGMAN, M. S. “Developing comprehensive computational parameter sets to describe the performance of pyridine-oxazoline and related ligands”. *ACS Catal.* **2017**, 7, 4144–4151.
25. SIGMAN, M. S.; Harper, K. C.; Bess, E. N.; Milo, A. “The development of multidimensional analysis tools for asymmetric catalysis and beyond”. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 6, 1292–1301.
26. SANTIAGO, C. B.; GUO, J-Y.; SIGMAN, M. S. “Predictive and mechanistic multivariate linear regression models for reaction development” *Chem. Sci.*, **2018**, 9, 2398–2412.
27. **NBO 7.0**. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, P. Karafiloglou, C. R. Landis, and F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison (**2018**).
28. HIRSHFELD, F.L. “Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities”. *Theoret. Chim. Acta*, **1977**, 44, 129–138.
29. MARENICH, A. V.; JEROME, S. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. “Charge Model 5: An Extension of Hirshfeld Population Analysis for the Accurate Description of Molecular Interactions in Gaseous and Condensed Phases” *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, 8, 527–541.
30. HARPER, K.; BESS, E.; SIGMAN, M. S. “Multidimensional steric parameters in the analysis of asymmetric catalytic reactions. *Nature Chem*, **2012**, 4, 366–374.
31. ZAHRT, A. F.; ATHAVALE, S.V.; DENMARK, S.E. “Quantitative Structure-Selectivity Relationships in Enantioselective Catalysis: Past, Present, and Future”. *Chem Rev.* **2020**, 120, 1620-1689.
32. TROPSHA, A.; GRAMATICA, P.; GOMBAR, V. K. “The Importance of Being Earnest: Validation Is the Absolute Essential for Successful Application and Interpretation of QSPR Models. *QSAR & Combinatorial Science* **2003**, 22 (1), 69–77.
33. GRAMATICA, P. “Principles of QSAR models validation: Internal and External. *QSAR & Combinatorial Science* **2007**, 26 (5), 694–701.
34. CONSONNI, V.; BALLABIO, D.; TODESCHINI, R. “Evaluation of model predictive ability by external validation techniques”. *J. Chemom.* **2010**, 24 (3–4), 194–201.

35. YOUNG, S. I.; BALBASTRE, Y.; DALCA, A. V.; WELLS, W. M.; IGLESIAS, J. E.; FISCHL, B. SuperWarp: Supervised learning and warping on U-Net for invariant subvoxel-precise registration. *arXiv* **2022**, arXiv.2205.07399.
36. CHEN, D.; AO, Y.; LIU, S. “Semi-supervised learning method of u-net deep learning network for blood vessel segmentation in retinal images”. *Symmetry*, **2020**, *12*, 1067.
37. DOU, B., ZHU, Z.; MERKURJEV, E.; KE, L.; CHEN, L.; JIANG, J.; ZHU, Y.; LIU, J.; ZHANG, B.; WEI, G.-W. “Machine learning methods for small data challenges in molecular science” *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 8736–8780
38. PROBST, D.; REYMOND, J-L. “Visualization of very large high-dimensional data sets as minimum spanning trees”. *J. Cheminf.*, **2020**, *12*, 12.
39. KHAN, Z.; YANG, J. “Bottom-up unsupervised image segmentation using FC-Dense u-net based deep representation clustering and multidimensional feature fusion based region merging” *Image Vision Comput.* **2020**, *94*, 103871.
40. SHEVLIN, M.; “Practical high-throughput experimentation for chemists”. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 601–607
41. REID, J.P., SIGMAN, M.S. “Holistic prediction of enantioselectivity in asymmetric catalysis”. *Nature*, **2019**, *571*, 343–348.
42. WILLIAMS, W. L.; ZENG, L.; GENSCH, T.; SIGMAN, M. S.; DOYLE, A. G.; ANSLYN, E. V.; “The Evolution of Data-Driven Modeling in Organic Chemistry”. *ACS Central Science*, **2021**, *7*, 1622-1637.
43. XU, Q.; ZHANG, Q.; LIU, J.; LUO, B. “Efficient synthetical clustering validity indexes for hierarchical clustering”. *Expert Syst. Appl.* **2020**, *151*, 113367.
44. UPPADA, S. K. “Centroid based clustering algorithms: A clarion study”. *Int. J. Comput. Sci. Inform. Technol.* **2014**, *5*, 7309–7313.
45. XU, X.; ESTER, M.; KRIEGEL, H.-P.; SANDER, J. “A distribution-based clustering algorithm for mining in large spatial databases”. *In Proceedings of the 14th International Conference on Data Engineering.* **1998**, 324– 331.
46. KRIEGEL, H.-P.; KROGER, P.; SANDER, J.; ZIMEK, A. “Density-based clustering”. *Wiley Interdiscip. Rev.: Data Min. Knowl. Discovery*, **2011**, *1*, 231–240.

47. DOKMANIC, I.; PARHIZKAR, R.; RANIERI, J.; VETTERLI, M. “Euclidean distance matrices: essential theory, algorithms and applications”, arXiv:1502.07541.
48. MCINNES, L., HEALY, J. “UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction”. ArXiv:1802.03426, **2018**.
49. (a) LAVINE, B. K.; BROWN, S. D.; KARL, S. B.; 40 Years of Chemometrics – From Bruce Kowalski to the Future, ACS Division of Computers in Chemistry, University of Delaware, Newark, Delaware (2015). DOI: 10.1021/bk-2015-1199. (b) Acessado em Julho de 2023: <https://towardsdatascience.com/principal-component-analysis-pca-explained-visually-with-zero-math-1cbf392b9e7d>.
50. MACQUEEN J. “Some methods for classification and analysis of multivariate observations”. *Fifth Berkeley Symposium on Mathematics, Statistics, and Probabilistics*, **1967**, v. 1, 281–297.
51. HARTIGAN, J. A.; WONG, M. A. "Algorithm AS 136: A K-Means clustering algorithm". *Journal of the Royal Statistical Society. Series C*, **1979**, 28 (1), 100–108.
52. THORNDIKE, R. L. “Who belongs in the family?” *Psychometrika*, **1953**, 18, 267–276.
53. Acessado em Julho de 2023: (a) https://umap-learn.readthedocs.io/en/latest/how_umap_works.html; (b) <https://pair-code.github.io/understanding-umap/>
54. MCINNES, L., HEALY, J., ASTELS, S. “HDBSCAN: Hierarchical density based clustering”. *Int. J. Open Source Softw.*, **2017**, 2 (11), 205.
55. ESTER, M.; KRIEGEL, H.-P.; SANDER, J.; XU, X. “A density-based algorithm for discovering clusters in large spatial databases with noise”. *Proceedings of the Second International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining (KDD-96)*, **1996**, AAAI Press, 226–231.
56. MITCHELL, J. B. “Machine Learning Methods in Chemoinformatics”. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, 4, 468–481.
57. MURTHY, S. K. “Automatic Construction of Decision Trees from Data: A Multi-Disciplinary Survey”. *Data Mining and Knowledge Discovery* 2, **1998**, 345–389.
58. Acessado em Setembro de 2023: <https://scikit-learn.org/stable/modules/tree.html>.

59. Acessado em Setembro de 2023: <https://github.com/daviddwlee84/MachineLearningPractice/blob/master/Algorithm/DecisionTree/DecisionTree.md>.
60. GENSCH, T.; GOMES, G. P.; FRIEDERICH, P.; PETERS, E.; GAUDIN, T.; POLLICE, R.; JORNER, K.; NIGAM, A.; LINDER-D'ADDARIO, M.; SIGMAN, M. S.; ASPURU-GUZI, A. "A Comprehensive Discovery Platform for Organophosphorus Ligands for Catalysis". *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144, 1205–1217.
61. FEY, N.; HOWELL, J. A. S.; LOVATT, J. D.; YATES, P. C.; CUNNINGHAM, D.; MCARDLE, P.; GOTTLIEB, H. E.; COLES, S. J. "A Molecular Mechanics Approach to Mapping the Conformational Space of Diaryl and Triarylphosphines". *Dalt. Trans.*, **2006**, 44, 5464.
62. CRAWFORD, J. M.; SIGMAN, M. S. "Conformational Dynamics in Asymmetric Catalysis: Is Catalyst Flexibility a Design Element?" *Synthesis*, **2019**, 51, 1021–1036.
63. BRETOME, A. V.; FLETCHER, S. P.; PATON, R. S. "Conformational Effects on Physical-Organic Descriptors: The Case of Sterimol Steric Parameters". *ACS Catal.*, **2019**, 9, 2313–2323.
64. ZELL, D.; KINGSTON, C.; JERMAKS, J.; SMITH, S.; SEEGER, N.; WASSMER, J.; SIROIS, L. F.; HAN, C.; ZHANG, H.; SIGMAN, M. S.; GOSSELIN, F.; "Stereoconvergent and -divergent Synthesis of Tetrasubstituted Alkenes by Nickel-Catalyzed Cross-Couplings". *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 19078–19090.
65. KARIOFILLIS, S. K.; JIANG, S.; ZURANSKI, A. M.; GANDHI, S. S.; ALVARADO, J. I. M.; DOYLE, A. G. "Using data science to guide aryl bromide substrate scope analysis in a Ni/photoredox-catalyzed cross-coupling with acetals as alcohol-derived radical sources". *J. Am. Chem. Soc.* **2022** 144 (2), 1045-1055.
66. MATIADIS, D. "Strategies and methods for the synthesis of 2-Pyrazolines: recent developments (2012–2022)". *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365, 1 – 37.
67. a) ALKORTA, I.; ELGUERO, J. "The tautomerism of pyrazolines (Dihydropyrazoles)" *J. Chil. Chem. Soc.*, **2015**, 60, 2. b) MOHAMED, R. S.; MAYHOUB, A. S.; FARAG, A. M. "Recent advances in the therapeutic applications of pyrazolines", *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2012, 22(3), 253-291.

68. DENG, H.; YU, Z.-Y.; SHI, G.-Y.; CHEN, M.-J.; TAO, K.; HOU, T.-P., "Synthesis and *in vitro* antifungal evaluation of 1,3,5-trisubstituted-2-Pyrazoline derivatives". *Chem. Biol. Drug Des*, **2012**, 79, 279-289.
69. NEHRA, B.; RULHANIA, S.; JASWAL, S.; KUMAR, B.; SINGH, G.; MONGA, V. "Recent advancements in the development of bioactive pyrazoline derivatives" *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 205, 112666.
70. GOKHAN-KELEKCI, N.; YABANOGLU, S.; KUPELI, E.; SALGIN, U.; OZGEN, O.; UCAR, G.; YESILADA, E.; KENDI, E.; YESILADA, A.; BILGIN, A. "A new therapeutic approach in Alzheimer disease: some novel pyrazole derivatives as dual MAO-B inhibitors and antiinflammatory analgesics". *Bioorg Med Chem*, **2007**, 15, 5775–5786.
71. POPOVA, S. A.; PAVLOVA, E. V.; SHEVCHENKO, O. G.; CHUKICHEVA, I. Y., KUTCHIN, A. V.; "Isobornylchalcones as scaffold for the synthesis of diarylpyrazolines with antioxidant activity". *Molecules*, **2021**, 26, 3579.
72. BABU, V. H.; SRIDEVI C.; JOSEPH A.; SRINIVASAN, K. "Synthesis and biological evaluation of some novel pyrazolines". *Indian J Pharm Sci*, **2007**, 69, 470-3.
73. SEBASTIAN, J. "Dihydropyrazole and dihydropyrrole structures-based design of Kif15 inhibitors as novel therapeutic agents for cancer". *Comput. Biol. Chem.*, **2017**, 68, 164–174.
74. MISHRA V. K.; MISHRA, M.; KASHAW, V.; KASHAW, S. K., "Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery". *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, 25, 1949–1962.
75. .KUMAR, S.; BAWA, S.; DRABU, S.; KUMA, R.; GUPTA, H. "Biological activities of Pyrazoline derivatives -A recent development". *Recent Adv. Anti-Infect. Drug Discov.*, **2009**, 4, 154-163
76. HADDA, T.B.; ALI, M. A.; MASAND, V. "Tautomeric origin of dual effects of N1-nicotinoyl-3-(4'-hydroxy-3'-methyl phenyl)-5-[(sub)phenyl]-2-pyrazolines on bacterial and viral strains: POM analyses as new efficient bioinformatics' platform to predict and optimize bioactivity of drugs". *Med Chem Res*, **2013**, 22, 1438–1449.
77. VARGHESE, B., AL-BUSAFI, S. N., SULIMAN, F. O., AL-KINDY, S. M. Z. "Unveiling a versatile heterocycle: pyrazoline – a review". *RSC Adv.*, **2017**, 7, 46999–47016.

78. VAHEDPOUR, T.; HAMZEH-MIVEHROUD, M.; HEMMATI, S.; DASTMALCHI, S.; "Synthesis of 2-Pyrazolines from Hydrazines: mechanisms explained". *ChemistrySelect*, **2021**, *6*, 6483 – 6506.
79. MULLER, S. ; LIST, B. "A Catalytic Asymmetric 6π electrocyclization: enantioselective synthesis of 2-pyrazolines" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9975–9978.
80. FERNANDEZ, M.; REYES, E.; VICARIO, J. L.; BADIA, D.; CARRILLO, L. "Organocatalytic enantioselective synthesis of pyrazolidines, pyrazolines and pyrazolidinones" *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 371–376.
81. CAMPBELL, N. R. ; SUN, B.; SINGH, R. P.; DENG, L. "Cinchona Alkaloid-Catalyzed Enantioselective Amination of α,β -Unsaturated Ketones: An Asymmetric Approach to Δ^2 -Pyrazolines" *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3123–3128.
82. ZHANG, D.-Y.; SHAO, L.; XU, J.; HU, X.-P. "Copper-catalyzed asymmetric formal [3 + 2] cycloaddition of propargylic acetates with hydrazines: Enantioselective synthesis of optically active 2-Pyrazolines" *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5026–5030.
83. REN, Y.; MA, R.; FENG, Y.; WANG, K.-H.; WANG, J.; HUANG, D.; LV, X.; HU, Y. "Synthesis of difluoromethyl Pyrazolines and Pyrazoles by [3+2] cycloaddition reaction of difluoroacetohydrazoneyl bromides with electron-deficient olefins" *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200438.
84. LIVINGSTONE, K.; LITTLE, G.; JAMIESON, C. "Recent advances in the generation of Nitrilium Betaine 1,3-dipoles" *Synthesis* **2021**, 53(14), 2395-2407.
85. SIBI, M. P.; SOETA, T.; JASPERSE, C. P. "Nitrile Ylides: Diastereoselective cycloadditions using chiral oxazolidinones without Lewis acid" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 23, 5366–5369
86. BERTRAND, G.; WENTRUP, C. "Nitrile Imines: From matrix characterization to stable compounds" *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 527.
87. BEGUE, D.; QIAO, G. G.; WENTRUP, C. "Nitrile Imines: Matrix isolation, IR spectra, structures, and rearrangement to carbodiimides" *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5339.
88. SIBI, M. P.; STANLEY, L. M.; JASPERSE, C. P. "An Entry to a Chiral Dihydropyrazole Scaffold: Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of Nitrile Imines". *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (23), 8276–8277.

89. CHEN, S.; CHEN, W.; CHEN, X.; CHEN, G.; ACKERMANN, L.; TIAN, X. "Copper(I)-catalyzed oxyamination of β,γ -unsaturated hydrazones: Synthesis of Dihydropyrazoles. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7787–7790.
90. HU, X.-Q.; CHEN, J.-R.; WEI, Q.; LIU, F.-L.; DENG, Q.-H.; BEAUCHEMIN, A. M.; XIAO, W.-J. "Photocatalytic generation of N-centered Hydrazonyl radicals: A strategy for Hydroamination of β,γ -unsaturated Hydrazones." *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 12163–12167.
91. BALKENHOHL, M.; KOLBL, S.; GEORGIEV, T.; CARREIRA, E. M. "Mn- and Co-catalyzed aminocyclizations of unsaturated Hydrazones providing a broad range of functionalized Pyrazolines" *JACS Au*, **2021**, 1, 919–924.
92. RUIZ-CASTILLO, P.; BUCHWALD, S. L. "Applications of Palladium-catalyzed C–N cross-coupling reactions" *Chem. Rev.* **2016**, 116, 12564–12649.
93. ZHANG, M.; WANG, Q.; PENG, Y.; ZHIYAN, C.; WAN, C.; CHEN, J.; ZHAO, Y.; ZHANG, R.; ZHANG, A. Q. "Transition metal-catalyzed sp³ C–H activation and intramolecular C–N coupling to construct nitrogen heterocyclic scaffolds". *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 13048-13065.
94. TROST, B.M., "Atom economy—A challenge for organic synthesis: homogeneous catalysis leads the way" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 259-281.
95. HOLMAN, K. R.; STANKI, A. M.; REISMAN, S. E. "Palladium-catalyzed cascade cyclizations involving C–C and C–X bond formation: strategic applications in natural product synthesis". *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, 50, 7891–7908.
96. BIFFIS, A.; CENTOMO, P.; DEL ZOTTO, A.; ZECCA, M. "Pd metal catalysts for cross-couplings and related reactions in the 21st Century: A critical review" *Chem. Rev.* **2018**, 118, 2249–2295.
97. RUSSEL, M. J. H. "An advantageous use of palladium compounds in organic synthesis" *Platinum Metals Rev.*, **1989**, 33, 186-193.
98. MIYAURA, N.; YAMADA, K.; SUZUKI, A. "A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides", *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20 (36), 3437-3440.
99. King, A. O.; OKUKADO, N.; NEGISHI, E.-i., "Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 683-684.

100. STILLE, J. K.; “The Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organotin reagents with organic electrophiles” *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 508–524.
101. TAMAOKI, K.; SUMITANI, K.; KUMADA, M. “Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes” *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94 (12), 4374-4376.
102. HATANAKA, Y.; HIYAMA, T. “Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate” *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4, 918–920.
103. SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. “A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines”, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16 (50), 4467-4470.
104. PAGETT, A. B.; LLOYD-JONES, G. C. “Suzuki–Miyaura cross-coupling. In Organic Reactions.” **2023**, <https://doi.org/10.1002/0471264180.or100.09>.
105. D'ALTERIO, M. C.; CASALS-CRUANAS, È.; TZOURAS, N. V.; TALARICO, G.; NOLAN, S. P.; POATER, A. “Mechanistic aspects of the palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction”. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 13481.
106. a) BRAGA, A. A. C.; MORGON, N. H.; UJAQUE, G.; MASERAS, F. “Computational characterization of the role of the base in the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction”. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 25, 9298–9307. b) SICRE, C.; BRAGA, A. A. C.; MASERAS, F.; CID, M. M. “Mechanistic insights into the transmetalation step of a Suzuki–Miyaura reaction of 2(4)-bromopyridines: characterization of an intermediate”. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7437–7443. c) BRAGA, A. A. C.; UJAQUE, G.; MASERAS, F. “A DFT study of the full catalytic cycle of the Suzuki–Miyaura cross-coupling on a model system” *Organometallics* **2006**, 25, 3647– 3658.
107. CARROW, B. P.; HARTWIG, J. F. “Distinguishing between pathways for transmetalation in Suzuki–Miyaura reactions” *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 2116–2119.
108. LIMA, C. F. R. A. C.; RODRIGUES, A. S. M. C.; SILVA, V. L. M.; SILVA, A. M. S.; SANTOS, L. M. N. B. F. “Role of the base and control of

selectivity in the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction” *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1291–1302.

109. ORTUNO, M. A.; LLEDOS, A.; MASERAS, F.; UJAQUE, G. “The transmetalation process in Suzuki–Miyaura reactions: calculations indicate lower barrier via boronate intermediate”. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3132–3138.

110. HECK, R. F., “Acylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by Group VIII metal derivatives” *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*: 5518-5526.

111. MIZOROKI, T.; MORI, K.; OZAKI, A. “Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by Palladium. *BCSJ* **1971**, *44* (2), 581–581.

112. OESTREICH, M., “The Mizoroki–Heck Reaction”, 1^a ed., Alemanha, Wiley & Sons, **2009**.

113. HARTWIG, J. F., “Organotransition Metal Chemistry- from bonding to catalysis”, Sausalito: University Science Books, **2010**.

114. SMIDT, J.; HAFNER, W.; JIRA, R.; SIEBER, R.; SEDLMEIER, J.; SABEL, A. “The oxidation of olefins with Palladium chloride catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1962**, *1* (2), 80–88.

115. KEITH, J. A.; HENRY, P. M. “The Mechanism of the Wacker reaction: A tale of two hydroxypalladations” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9038 – 9049.

116. JENSEN, K. H.; SIGMAN, M. S. “Mechanistic approaches to palladium-catalyzed alkene difunctionalization reactions” *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 4083–4088.

117. MCDONALD, R. I.; LIU, G.; STAHL, S. S. “Palladium(II)-catalyzed alkene functionalization via nucleopalladation: stereochemical pathways and enantioselective catalytic applications.” *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981–3019.

118. BALDWIN, J. E. “Rules for ring closure”. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, *18*, 734–736.

119. BALDWIN, J. E.; CUTTING, J.; DUPONT, W.; KRUSE, L.; SILBERMAN, L.; THOMAS, R. C. “5-Endo- trigonal reactions: A disfavoured ring closure”. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, *18*, 736–738.

120. ALABUGIN, I. V.; GILMORE, K. “Finding the right path: Baldwin “Rules for ring closure” and stereoelectronic control of cyclizations”. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (96), 11246– 11250.

121. KOTOV, V.; SCARBOROUGH, C. C.; STAHL, S. S. "Palladium-catalyzed aerobic oxidative amination of alkenes: Development of intra- and intermolecular Aza-Wacker reactions" *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1910–1923.
122. HEGEDUS, L. S.; ALLEN, G. F.; BOZELL, J. J.; WATERMAN, E. L. "Palladium-assisted intramolecular amination of olefins. Synthesis of nitrogen heterocycles". *J. Am. Chem. Soc.* **1978** 100 (18), 5800-5807.
123. LAROCK, R. C.; HIGHTOWER, T. R.; HASVOLD, L. A.; PETERSON, K. P. "Palladium(II)-catalyzed cyclization of olefinic tosylamides" *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3584-3585
124. HEGEDUS, L. S.; MCKEARIN, J. M. "Palladium-catalyzed cyclization of .omega.-olefinic tosamides. Synthesis of nonaromatic nitrogen heterocycles". *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (9), 2444-2451.
125. FIX, S. R.; BRICE, J. L.; STAHL, S. S. "Efficient Intramolecular Oxidative Amination of Olefins through Direct Dioxygen-Coupled Palladium Catalysis". *Angew. Chem.* **2002**, 114, 172-174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 164-166.
126. DONDAS, H. A.; RETAMOSA, M. D.; SANSANO, J. M. "Recent development in Palladium catalyzed domino reactions: Access to materials and biologically important Carbo- and Heterocycles". *Organometallics* **2019**, 38, 1828–1867.
127. KOU, X.; SHAO, Q.; YE, C.; YANG, G.; ZHANG, W. "Asymmetric aza-Wacker-type cyclization of N-Ts Hydrazine-tethered tetrasubstituted olefins: synthesis of pyrazolines bearing one quaternary or two vicinal stereocenters" *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 7587–7597.
128. YANG, M.-N.; YAN, D.-M.; ZHAO, Q.-Q.; CHEN, J.-R.; XIAO, WEN-J. "Synthesis of Dihydropyrazoles via ligand-free Pd-catalyzed alkene aminoarylation of unsaturated Hydrazones with Diaryliodonium salts". *Org. Lett.* **2017**, 19, 5208–5211.
129. CHEN, J.; YANG, M.-N.; CHEN, J.-R.; XIAO, W.-J. "Palladium-catalyzed ring-forming alkene aminoarylation of unsaturated hydrazones and sulfonamides" *Org. Lett.* **2018**, 20, 3314– 3318.
130. LABADIE, J. W.; STILLE, J. K. "Mechanisms of the palladium-catalyzed couplings of acid chlorides with organotin reagents". *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6129-6137.
131. HECK, R. F. "A synthesis of diaryl ketones from arylmercuric salts". *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5546–5548.

132. SCHOENBERG, A.; HECK, R. F. "Palladium-catalyzed amidation of aryl, heterocyclic, and vinylic halides". *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327–3331.

133. TAMARU, Y.; TANIGAWA, H.; ITOH, S.; KIMURA, M.; TANAKA, S.; FUGAMI, K.; SEKIYAMA, T.; YOSHIDA, Z. "Palladium(II)-catalyzed oxidative aminocarbonylation of unsaturated carbamates. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33* (5), 631–634.

134. HARAYAMA, H.; OKUNO, H.; TAKAHASHI, Y.; KIMURA, M.; FUGAMI, K.; TANAKA, S.; TAMARU, Y. "Chemoselective intramolecular aminocarbonylation of unsaturated amides under Wacker-type conditions. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (40), 7287–7290.

135. HARAYAMA, H.; ABE, A.; SAKADO, T.; KIMURA, M.; FUGAMI, K.; TANAKA, S.; TAMARU, Y. "Palladium(II)-catalyzed intramolecular aminocarbonylation of endo-carbamates under Wacker-type conditions". *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (7), 2113–2122.

136. TAMARU, Y.; HOJO, M.; HIGASHIMURA, H.; YOSHIDA, Z. "Urea as the most reactive and versatile nitrogen nucleophile for the palladium(2+)-catalyzed cyclization of unsaturated amines". *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (12), 3994–4002.

137. MIZUTANI, T.; UKAJI, Y.; INOMATA, K. "Palladium-catalyzed carbonylation of homoallylic amine derivatives in the presence of a copper co-catalyst". *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76* (6), 1251–1256.

138. SHINOHARA, T.; ARAI, M. A.; WAKITA, K.; ARAI, T.; SASAI, H. "The first enantioselective intramolecular aminocarbonylation of alkenes promoted by Pd(II)-spiro bis(isooxazoline) Catalyst". *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (4), 711–714.

139. CERNAK, T. A.; LAMBERT, T. H. "Multicatalytic synthesis of α -Pyrrolidinyl ketones via a tandem Palladium(II)/Indium(III)-catalyzed aminochlorocarbonylation/Friedel–Crafts acylation reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (9), 3124–3125.

140. ISHIYAMA, T.; KIZAKI, H.; MIYAURA, N.; SUZUKI, A. "Synthesis of unsymmetrical biaryl ketones via palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction of arylboronic acids with iodoarenes", *Tetrahedron Lett.*, **1993** *34* (47), 7595–7598.

141. PREDIGER, P.; MORO, A. V.; NOGUEIRA, C. W.; SAVEGNAGO, L.; MENEZES, P. H.; ROCHA, J. B. T.; ZENI, G. "Palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling of 2-haloselenophenes: Synthesis of 2-arylselenophenes, 2,5-

diarylselenophenes, and 2-arylselenophenyl ketones". *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3786-3792.

142. ZHAO, M.-N.; RAN, L.; CHEN, M.; REN, Z.-H.; WANG, Y.-Y.; GUAN, Z.-H. "Palladium-catalyzed carbonylation of Indoles for synthesis of indol-3-yl aryl ketones" *ACS Catal.* **2015**, 5, 1210–1213.

143. CARMONA, R. C.; KOSTER, O. D.; CORREIA, C. R. D. "Chiral N,N ligands enabling Palladium-Catalyzed enantioselective intramolecular Heck–Matsuda carbonylation reactions by sequential migratory and CO insertions". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12067 –12070.

144. ARTHUIS, M.; PONTIKIS, R.; FLORENT, J.-C. "Palladium-catalyzed domino C,N-coupling/carbonylation/Suzuki coupling reaction: An efficient synthesis of 2-aryl-/heteroarylindoles" *Org. Lett.* **2009**, 11, 20, 4608–4611.

145. (a) BARBIER, P. L. C. R. "Synthese du diethylheptenol." *CR Hebd Seances Acad Sc*, **1899**, 128,110. (b) LI, J. J. Barbier Reaction. In: Name Reactions. Springer, Cham, **2021**. https://doi.org/10.1007/978-3-030-50865-4_7

146. PETRIER, C.; LUCHE, J. L. "Allylzinc reagents additions in aqueous media" *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (6), 910-912.

147. PARIKH, J. R.; DOERING, W. E. "Sulfur trioxide in the oxidation of alcohols by dimethyl sulfoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89 (21), 5505–5507.

148. FRIGERIO, M.; SANTAGOSTINO, M.; SPATORE, S. A "User-Friendly Entry to 2 Iodoxybenzoic Acid (IBX)". *J. Org. Chem.* 1999, 64 (12), 4537–4538.

149. (a) HU, X.-Q.; CHEN, J.-R.; WEI, Q.; LIU, F.-L.; DENG, Q.-H.; BEAUCHEMIN, A. M.; XIAO, W. -J. "Photocatalytic Generation of N-Centered Hydrazonyl Radicals: A Strategy for Hydroamination of β,γ -Unsaturated Hydrazones". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 12163-12167. (b) CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. "Organic Chemistry", 2nd ed., Oxford University Press, **2012**.

150. BARBOZA, A. A.; DANTAS, J. A.; JARDIM, G. A. M.; NETO, A. C.; OLIVEIRA, W. X. C.; GENSCH, T.; FERREIRA, M. A. B. "Synthesis of dihydropyrazoles via Pd-catalyzed heterocyclization/carbonylation reaction: Development and parameterization studies" *ChemCatChem*, **2022**, 14, e202200894.

151. SCHULTZ, M. J.; ADLER, R. S.; ZIERKIEWICZ, W.; PRIVALOV, T.; SIGMAN, M. S. "Using Mechanistic and Computational Studies To Explain

Ligand Effects in the Palladium- Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols”. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (23), 8499– 8507.

152. ZHANG, Y.-H.; SHI, B.-F.; YU, J.-Q. “Pd(II)-Catalyzed Olefination of Electron-Deficient Arenes Using 2,6-Dialkylpyridine Ligands”. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (14), 5072– 5074.

153. ROSTOVTSSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V. SHARPLESS, K. B., “A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596-2599.

154. TORNOE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. “Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific Copper(I)-catalyzed 1,3-Dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides” *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (9), 3057– 3064.

155. CHINTAREDDY, R.; WADHWA, K.; VERKADE, J. G. “Tetrabutylammonium fluoride (TBAF)-catalyzed addition of substituted Trialkylsilylalkynes to Aldehydes, Ketones, and Trifluoromethyl Ketones” *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (11), 4482–4488.

156. ZHENG, X.; GANDOUR, R. D.; EDGAR, K. J. “Probing the Mechanism of TBAF-catalyzed deacylation of cellulose esters” *Biomacromolecules*, **2013**, *14*, 1388–1394.

157. a) SHARMA, P.; KUMAR, N. P.; KRISHNA, N. H.; PRASANNA, D.; SRIDHAR, B.; SHANKARAIHAH, N. “Silver(i)-catalysed domino alkyne-annulation/Diels–Alder reaction: a mild synthetic approach to tetrahydrospiro[carbazole-4,3'-indoline] scaffolds” *Org. Chem. Front.*, **2016**, *3*, 1503-1508. b) DUAN, S.; CHEN, Y.; MENG, H.; SHAN, L.; XU, Z.-F.; LI, C.-Y. “Synthesis of [1,2,3]-Triazolo[5,1-*a*]-isoquinolines through TBAF-Promoted Cascade Reactions” *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 224.

158. JANA, R., PATHAK, T. P., SIGMAN, M. S. “Advances in Transition Metal (Pd,Ni,Fe)-catalyzed cross-coupling reactions using alkyl-organometallics as reaction partners”. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492.

159. a) LENNOX, A. J. J.; LLOYD-JONES, G. C. “Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling”. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 412-443. b) COX, P. A.; REID, M.; LEACH, A. G.; CAMPBELL, A. D.; KING, E. J.; LLOYD-JONES, G. C. “Base-Catalyzed Aryl-B(OH)₂ Protodeboronation Revisited: From Concerted Proton Transfer to Liberation of a Transient Aryl Anion” *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13156–13165.

160. LENNOX, A. J. J., LLOYD-JONES G. C. “Transmetalation in the Suzuki–Miyaura Coupling: The Fork in the Trail”. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362–7370.
161. SUN, G.; LIU, H.; WANG, X.; ZHANG, W.; MIAO, W.; LUO, Q.; GAO, B.; HU, J. “Palladium-catalyzed defluorinative coupling of difluoroalkenes and aryl boronic acids for ketone synthesis”. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202213646
162. LENNOX, A. J. J.; LLOYD-JONES G. C. “The slow-release strategy in Suzuki–Miyaura coupling. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 664–674
163. DOTSON, J. J.; ANSLYN, E. V.; SIGMAN, M. S. “A data-driven approach to the development and understanding of chiroptical sensors for alcohols with remote γ -stereocenters” *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19187–19198.
164. MORIWAKI, H.; TIAN, Y.-S.; KAWASHITA, N.; TAKAGI, T. “Mordred: a molecular descriptor calculator”. *J. Cheminformatics*, **2018**, *10*, 4.
165. TODESCHINI R.; CONSONNI, V. “Molecular descriptors for chemoinformatics”. Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
166. WANG R.; FU, Y.; LAI, L. “A new atom-additive method for calculating partition coefficients”. *J Chem Inf Comput Sci*, **1997**, *37*(3), 615–621.
167. GHOSE, A. K.; CRIPPEN, G. M. “Atomic physicochemical parameters for three-dimensional-structure-directed quantitative structure-activity relationships. 2. Modeling dispersive and hydrophobic interactions”. *J Chem Inf Comput Sci*, **1987**, *27*(1), 21–35.
168. SHARMA, V.; GOSWAMI, R.; MADAN, A. K. “Eccentric connectivity index: a novel highly discriminating topological descriptor for structure–property and structure–activity studies”. *J Chem Inf Comput Sci*, **1997**, *37*(2), 273–282.
169. STANTON, D. T.; JURIS, P. C. “Development and use of charged partial surface area structural descriptors in computer-assisted quantitative structure–property relationship studies”. *Anal Chem*, **1990**, *62* (21):2323–2329.
170. FULLERTON, G. D.; CAMERON, I. L. “Water compartments in cells”. *Methods Enzymol*, **2007**, *428*, 1–28.
171. PROBST, D.; REYMOND, J.-L. “Visualization of very large High-Dimensional data sets as minimum spanning trees”. *J. Cheminf.*, **2020**, *12*, 12.
172. ZELL, D.; KINGSTON, C.; JERMARKS, J.; SMITH, S. R.; SEEGER, N.; WASSMER, J.; SIROIS, L. E.; HAN, C.; ZHANG, H.; SIGMAN, M. S.;

GOSSELIN, F. “Stereoconvergent and -divergent synthesis of tetrasubstituted alkenes by Nickel-catalyzed cross-couplings” *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 19078–19090.

173. CAMPELLO, R. J. G. B.; MOULAVI, D.; SANDER, J. “Density-based clustering based on Hierarchical Density estimates. *Advances in Knowledge Discovery and Data Mining. PAKDD*, Lecture Notes in Computer Science, Springer, Berlin, Heidelberg, **2013**, v. 7819.

174. DWIVEDI, S.; BARDHAN, S.; GHOSH, P.; DAS, S. “A green protocol for the Pd catalyzed ligand free homocoupling reaction of arylboronic acids under ambient conditions” *RSC Adv.*, 2014, 4, 41045-41050.

175. ZHAO, H.; HAN, W. “Ligand-Free Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylative Homocoupling of Arylboron Reagents at Ambient Pressure”. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2016 (25), 4279-4283.

176. KINZEL, T.; ZHANG, Y.; BUCHWALD, S. L. “A new palladium precatalyst allows for the fast Suzuki–Miyaura coupling reactions of unstable polyfluorophenyl and 2-heteroaryl boronic acids” *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14073–14075.

177. MIYAURA, N.; SUZUKI, A. “Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds” *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.

178. CARROW, B. P.; HARTWIG, J. F. “Distinguishing between pathways for transmetalation in Suzuki–Miyaura reactions”. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2116–2119.

179. LU, C.; WU, C.; GHOREISHI, D.; CHEN, W.; WANG, L.; DAMM, W.; ROSS, G. A.; DAHLGREN, M. K.; RUSSELL, E.; VON BARGEN, C. D.; ANEL, R.; FRIESNER, R. A.; HARDER, E. D. “OPLS4: Improving Force Field Accuracy on Challenging Regimes of Chemical Space”. *J. Chem. Theory Comput.* **2021**, 17, 4291–4300.

180. Schrödinger Release 2021-4: MacroModel, Schrödinger, LLC, New York, NY (**2021**).

181. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A. V., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., Izmaylov, A. F., Sonnenberg, J. L., Williams-Young, D., Ding, F., Lipparini, F., Egidi, F., Goings, J., Peng, B., Petrone, A., Henderson, T., Ranasinghe, D., Zakrzewski, V. G., Gao, J., Rega, N., Zheng, G., Liang, W., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa,

J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Throssell, K., Montgomery, J. A., Jr., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M. J., Heyd, J. J., Brothers, E. N., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Keith, T. A., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A. P., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Millam, J. M., Klene, M., Adamo, C., Cammi, R., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Farkas, O., Foresman, J. B., Fox, D. J. Gaussian 16 Revision C.01.

182. a) BECKE, D. “Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange”. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648–5652. b) LEE, W. Y.; PARR, R. G. “Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density”, *Phys. Rev. B*. **1988**, 37, 785. c) VOSKO, H.; WILK, L.; NUSAIR, M. “Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis”, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200–1211. d) STEPHENS, J.; DEVLIN, F. J.; CHABALOWSKI, C. F.; FRISCH, M. J. “Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields”, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623–11627.

183. WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. “Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy”. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3297–3305.

184. a) **NBO 7.0**. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, P. Karafiloglou, C. R. Landis, and F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, **2018**. b) JUPP, A. R.; JOHNSTONE, T. C.; STEPHAN, D. W. “The global electrophilicity index as a metric for Lewis acidity” *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 7029-7035.

185. GLENDENING, E. D.; WEIHHOLD, F; “Pauling’s conceptions of hybridization and resonance in modern quantum chemistry”. *Molecules*, **2021**, 26, 4110.

186. BALKENHOLD, M.; KOLBL, S.; GEORGIEV, T.; CARREIRA, E. M. “Mn- and Co-catalyzed aminocyclizations of unsaturated hydrazones providing a broad range of functionalized Pyrazolines”. *JACS Au* **2021**, 1 (7), 919–924.

187. MORE, J. D.; FINEEY, N. S. “A simple and advantageous protocol for the oxidation of alcohols with o-Iodoxybenzoic Acid (IBX)” *Org. Lett.* **2002**, 4, 3001-3003.

188. FELPIN, F.-X.; LEBRETON, J. “A highly stereoselective asymmetric synthesis of (–)-Lobeline and (–)-Sedamine”. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9192–9199.

189. MIKESELL, J.; MOPSHER, M. D. "Palladium(0)-mediated cyclization-coupling of β,γ -unsaturated oximes and aryl iodides" *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1011-1013.
190. KURONO, N.; NII, N.; SAKAGUCHI, Y.; UEMURA, M.; OHKUMA, T. "Asymmetric hydrocyanation of α,β -unsaturated ketones into β -cyano ketones with the [Ru(phgly)₂(binap)]/C₆H₅OLi catalyst system" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5541-5544.
191. HU, X.-Q.; CHEN, J.-R.; WEI, Q.; LIU, F.-L.; DENG, Q.-H.; BEAUCHEMIN, A. M.; XIAO, W. -J. "Photocatalytic Generation of N-Centered Hydrazonyl Radicals: A Strategy for Hydroamination of β,γ -Unsaturated Hydrazones". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 12163-12167.
192. SENAWEERAA, S.; WEAVER, J. D. "SNAr catalysis enhanced by an aromatic donor-acceptor interaction; facile access to chlorinated polyfluoroarenes" *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 7545-7548.
193. CAPICCIOTTI, C. J.; LECLERE, M.; PERRAS, F. A.; BRYCE, D. L.; PAULIN, H.; HARDEN, J.; LIU, Y.; BEN, R. N. "Potent inhibition of ice recrystallization by low molecular weight carbohydrate-based surfactants and hydrogelators" *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1408-1416.
194. REN, Y.-M.; WU, Z.-C.; YANG, R.-C.; TAO, T.-X.; SHAO, J.-J.; GAO, Y.-G.; ZHANG, S.; Li, L.; "A Simple Procedure for the Esterification and Transesterification Using p-Toluene Sulfonic Acid as Catalyst" *Adv. Mat. Res.* **2013**, 781, 259-262.
195. CHEN, J.; YANG, M.-N.; CHEN, J.-R.; XIAO, W.-J. "Palladium-catalyzed ring-forming alkene aminoarylation of unsaturated hydrazones and sulfonamides". *Org. Lett.* **2018**, 20, 3314-3318.
196. DOTSON, J. J.; ANSLYN, E. V.; SIGMAN, M. S. "A data-driven approach to the development and understanding of chiroptical sensors for alcohols with remote γ -stereocenters" *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 19187-19198.
197. Acessado em Abril de 2023: <https://github.com/SigmanGroup>
198. Acessado em Abril de 2023: RDKit: Open-source cheminformatics: [10.5281/zenodo.3732262](https://doi.org/10.5281/zenodo.3732262).
199. Acessado em Abril de 2023: Zuranski, A. **2020** <https://github.com/doyle-lab-ucla/auto-qchem/blob/7882a9e5606e4f447f0bbc4fef907398a23d4cc6/notebooks/Fast%20featurize%20with%20Mordred.ipynb>

200. JORNER, K. “MORFEUS”, Acessado em Abril de 2023. <https://github.com/kjelljorner/morfeus>.
201. WEININGER, D.; DELANY, J. J. “Daylight chemical information systems”. **2022** Acessado em Julho de 2023: [/https://www.daylight.com/dayhtml/doc/theory/theory.smarts.html](https://www.daylight.com/dayhtml/doc/theory/theory.smarts.html)
202. NEWMAN-STONEBRAKER, S. H.; SMITH, S. R.; BOROWSKI, J. R.; PETERS, E.; GENSCHE, T.; JOHNSON, H. C.; SIGMAN, M. S.; DOYLE, A. G. “Univariate classification of phosphine ligation state and reactivity in cross-coupling catalysis”. *Science*, **2021**, 374, 301–308.
203. Acessado em Abril de 2023: Peters, E. SigmanGroup/threshold: https://github.com/SigmanGroup/python-modeling/blob/master/Matlab_modeling_v5.1.3.ipynb.
204. JANA, R.; PATHAK, T. P.; SIGMAN, M. S. “Advances in transition metal (Pd,Ni,Fe)-catalyzed cross-coupling reactions using alkyl-organometallics as reaction partners”. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1417–1492.
205. EVERSON, D. A.; WEIX, D. J. “Cross-electrophile coupling: Principles of reactivity and selectivity”. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4793–4798.
206. WAN, T.; CAPALDO, L.; DJOSSOU, J.; STAFFA, A.; de ZWART, F.; de BRUIN, B.; NOEL, T. “Rapid and scalable photocatalytic C(sp²)–C(sp³) Suzuki–Miyaura cross-coupling of aryl bromides with alkyl boranes. ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage; **2023**.
207. WEIX, D. J. “Methods and mechanisms for cross-electrophile coupling of Csp² halides with alkyl electrophiles” *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1767–1775.
208. LIU, J.; YE, Y.; SESSLER, J. L.; GONG, H. “Cross-electrophile couplings of activated and sterically hindered halides and alcohol derivatives” *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 1833–1845.
209. EVERSON, D. A.; JONES, B. A.; WEIX, D. J. “Replacing conventional carbon nucleophiles with electrophiles: Nickel-catalyzed reductive alkylation of aryl bromides and chlorides” *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6146–6159.
210. AMATORE, M.; GOSMINI, C. “Efficient cobalt-catalyzed formation of unsymmetrical biaryl compounds and its application in the synthesis of a Sartan intermediate”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 2089–2092.
211. HUANG, L.; ACKERMAN, L. K. G.; KANG, K.; PARSONS, A. M.; WEIX, D. J. “LiCl-accelerated multimetallic cross-coupling of aryl chlorides with aryl triflates” *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 10978–10983.

212. CZAPLIK, W. M.; MAYER, M.; von WANGELIN, A. J. "Direct cobalt-catalyzed cross-coupling between aryl and alkyl halides". *Synlett*, **2009**, 2931-2934.
213. KRASOVSKIY, A DUPLAIS, C.; LIPSHUTZ, B. H. "Zn-Mediated, Pd-catalyzed cross-couplings in water at room temperature without prior formation of organozinc reagents" *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 15592-15593. t
214. DURANDETTI, M.; GOSMINI, C.; PERICHON, J., "Ni-catalyzed activation of α -chloroesters: a simple method for the synthesis of α -arylesters and β -hydroxyesters", *Tetrahedron*, **2007**, 63 (5), 1146-1153.
215. DOMBROWSKI, A W.; GESMUNDO, N. J.; AGUIRRE, A. L.; SARRIS, K. A.; YOUNG, J. M.; BOGDAN, A. R.; MARTIN, M. C.; GEDEON, S.; WANG, Y. "Expanding the medicinal chemist toolbox: comparing seven C(sp²)-C(sp³) cross-coupling methods by library synthesis" *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 597-604.
216. LOVERING, F.; BIKKER, J.; HUMBLET, C. "Escape from flatland: Increasing saturation as an approach to improving clinical success". *J. Med. Chem.* **2009**, 52 (21), 6752-6756.
217. WURTZ, A. "Ueber Eine Neue Klasse Organischer Radicale". *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1855**, 96, 364-375.
218. TOLLENS, B.; FITTIG, R. "Ueber die Synthese der Kohlen- wasserstoffe der Benzolreihe". *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, 131, 303-323.
219. EVERSON, D. A.; JONES, B. A.; WEIX, D. J. "Replacing conventional carbon nucleophiles with electrophiles: Nickel-catalyzed reductive alkylation of aryl bromides and chlorides" *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6146-6159.
220. WANG, X.; MA, G.; PENG, Y.; PITTSCH, C. E.; MOLL, B. J.; LY, T. D.; WANG, X.; GONG, X. "Ni-catalyzed reductive coupling of electron-rich aryl iodides with tertiary alkyl halides" *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11562-11565.
221. DELANO, T. J.; REISMAN, S. E. "Enantioselective electroreductive coupling of alkenyl and benzyl halides via Nickel catalysis" *ACS Catal.* **2019**, 9, 6751-6754.
222. MOLANDER, G. A.; TRAISTER, K. M.; O'NEILL, B. T. "Reductive cross-coupling of nonaromatic, heterocyclic bromides with aryl and heteroaryl bromides" *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 12, 5771-5780.

223. BHONDE, V. R.; O'NEILL, B. T.; BUCHWALD, S. L. "An improved system for the aqueous Lipshutz–Negishi cross-coupling of alkyl halides with aryl electrophiles" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1849–1853.
224. ZHANG, P.; CHI "Chip" L.; MACMILLAN, D. W. C. "Silyl radical activation of alkyl halides in metallaphotoredox catalysis: A unique pathway for cross-electrophile coupling" *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8084–8087.
225. MALAPAT, C. A.; PRATER, M. B.; CABRERA-PARDO, J. R.; LI, M.; PHAM, T. D.; MCFADDEN, T. P.; BLANK, S.; MINTEER, S. D. "Advances on the merger of electrochemistry and transition metal catalysis for organic synthesis" *Chem. Rev.* **2022**, 122, 3180–3218.
226. PANG, X.; SU, P.-F.; SHU, X.-Z. "Reductive cross-coupling of unreactive electrophiles" *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55, 2491–2509.
227. WANG, J.; HOERRNER, M. E.; WATSON, M. P.; WEIX, D. J. "Nickel-Catalyzed Synthesis of dialkyl ketones from the coupling of N-alkyl pyridinium salts with activated carboxylic acids", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 13484.
228. CHEN, Q.; YOU, J.; TIAN, T.; LI, Z.; KASHIHARA, M.; MORI, H.; NISHIHARA, Y. "Nickel-Catalyzed Decarbonylative Reductive Alkylation of Aryl Fluorides with Alkyl Bromides" *Org. Lett.* **2022**, 24, 9259–9263
229. LIU, J.; YE, Y.; Sessler, J. L.; GONG, H. "Cross-electrophile couplings of activated and sterically hindered halides and alcohol derivatives" *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 1833–1845.
230. YI, L.; JI, T.; CHEN, K.-Q., CHEN, X.-Y.; RUEPING, M. "Nickel-catalyzed reductive cross-couplings: New opportunities for carbon–carbon bond formations through photochemistry and electrochemistry" *CCS Chem.* **2022**, 4, 9–30.
231. ZHANG, P.; LE, C. C.; MACMILLAN, D. W. C. "Silyl radical activation of alkyl halides in metallaphotoredox catalysis: A unique pathway for cross-electrophile coupling". *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8084–8087.
232. YE, S.; XIANG, T.; LI, X.; WU, J. "Metal-catalyzed radical-type transformation of unactivated alkyl halides with C–C bond formation under photoinduced conditions" *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6, 2183–2199.
233. CLARAZ, A.; MASSON, G. "Recent advances in C(sp³)–C(sp³) and C(sp³)–C(sp²) bond formation through cathodic reactions: reductive and convergent paired electrolyses" *ACS Org. Inorg. Au* **2022**, 2, 126–147.

234. WESENBERG, L. J.; SIVO, A.; VILE, G.; NOEL, T. “Ni-catalyzed electro-reductive cross-electrophile couplings of alkyl amine-derived radical precursors with aryl iodide”, *J. Org. Chem.* **2023** DOI: 10.1021/acs.joc.3c00859
235. YAN, M.; KAWAMATA, Y.; BARAN, P. S. “Synthetic organic electrochemical methods since 2000: On the verge of a renaissance” *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13230–13319.
236. PERKINS, R. J.; PEDRO, D. J.; HANSEN, E. C. “Electrochemical nickel catalysis for Sp²-Sp³ cross-electrophile coupling reactions of unactivated alkyl halides” *Org. Lett.* **2017**, 19, 3755–3758.
237. CHENG, X.; LEI, A.; MEI, T.-S.; XU, H. C.; XU, K.; ZENG, C. “Recent applications of homogeneous catalysis in electrochemical organic synthesis” *CCS Chem.* **2022**, 4, 1120–1152.
238. MALAPIT, C. A.; PRATER, M. B.; CABRERA-PARDO, J. R.; LI, M.; PHAM, T. D.; MCFADDEN, T. P.; BLANK, S.; MINTEER, S. D. “Advances on the merger of electrochemistry and transition metal catalysis for organic synthesis” *Chem. Rev.* **2022**, 122, 3180–3218.
239. Zhang, W.; Lu, L.; Zhang, W.; WANG, Y.; WARE, S. D.; MONDRAGON, J.; REIN, J.; STROTMAN, N.; LEHNHERR, D.; SEE, K. A.; LIN, S. “Electrochemically driven cross-electrophile coupling of alkyl halides”. *Nature*, **2022**, 604, 292–297.
240. CHAUSSARD, J; FOLEST, J.-C.; NEDELEC, J.-Y.; PERICHON, J.; SIBILLE, S.; TROUPEL, M. “Use of sacrificial anodes in electrochemical functionalization of organic halides” *Synthesis*, **1990**, 5, 369-381.
241. KIM, S.; GOLDFOGEL, M. J.; GILBERT, M. M.; WEIX, D. J. “Use of sacrificial anodes in electrochemical functionalization of organic halides” *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 9902–9907.
242. LOU, S.; FU, G. C. “Enantioselective alkenylation via Nickel-catalyzed cross-coupling with organozirconium reagents”, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7442–7445.
243. As energias de ligação foram copiadas do banco de dados: <http://ibond.nankai.edu.cn/>
244. XUE, W.; JIA, X.; WANG, X.; TAO, X.; YIN, Z.; GONG, H. “Nickel-catalyzed formation of quaternary carbon centers using tertiary alkyl electrophiles” *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, 50, 4162–4184.

245. Hamby, T. B.; LaLama, M. J.; Sevov, C. S. “Controlling Ni redox states by dynamic ligand exchange for electroreductive Csp³–Csp² coupling”. *Science* **2022**, 376, 410–416.
246. Lin, Q.; Gong, H.; Wu, F. “Ni-Catalyzed reductive coupling of heteroaryl bromides with tertiary alkyl halides” *Org. Lett.* **2022**, 24, 8996–9000.
247. BLACKBURN, J. M.; ROIZEN, J. L. “Catalytic strategies to convert 2-halopyridines to 2-alkylpyridines” *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 920 – 930.
248. SAKAI, H. A.; LIU, W.; LE, C. “Chip”; MACMILLAN, D. W. C. “Cross-electrophile coupling of unactivated alkyl chlorides” *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 11691–11697.
249. a) FISCHER, H. “The persistent radical effect: A principle for selective radical reactions and living radical polymerizations” *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3581–3610. b) LEIFERT, D.; STUDER, A. “The persistent radical effect in organic synthesis”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 74 – 108. c) SOWNDARYA, S. S. V.; ST. JOHN, P. C.; PATON, R. S. “A quantitative metric for organic radical stability and persistence using thermodynamic and kinetic features” *Chem. Sci.*, **2021**, 12, 13158.
250. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. “Organic Chemistry”, 2nd ed., Oxford University Press, **2012**.
251. VAGANOVA, T. A.; PANTELEEVA, E.; TANANAKIN, A. P.; SHTEIGARTS, V. D.; BILKIS, I. I. “Reductive activation of arenes. VII. Alkylation of 9-cyanoanthracene two-electron reduction products in liquid ammonia.” *Tetrahedron* **1994**, 50, 10011–10020.
252. PESHKOV, R. Y.; PANTELLEVA, E.; CHUNYAN, W.; TRETYAKOV, E.; SHTEIGARTS, V. D. “One-pot synthesis of 4'-alkyl-4-cyanobiaryls on the basis of the terephthalonitrile dianion and neutral aromatic nitrile cross-coupling”. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 1577–1584.
253. PESHKOV, R. Y.; WANG, C.; PANTELLEVA, E.; TRETYAKOV E.; SHTEIGARTS, V. D. “Synthesis of 4-(ω-X-alkyl)benzonitriles (X = 1,3-Dioxan-2-Y1, CN, CO₂Et) by the reaction of terephthalonitrile dianion with ω-X-Alkyl Bromides in Liquid Ammonia”. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, 65, 2430–2436.
254. TONG, S.; LI, K.; OUYANG, X.; SONG, R.; LI, J. “Recent advances in the radical-mediated decyanative alkylation of cyano(hetero)arene”, *Green Synthesis and Catalysis*, **2021**, 2, 145–155.
255. LEI, Y.; YANG, J; QI, R.P.; WANG, S.; WANG, R.; XU, Z.Q. Arylation of benzyl amines with aromatic nitriles” *Chem. Commun.* **2018**, 54 11881–11884.

256. WANG, G.Q.; CAO, J.; GAO, L. Z.; CHEN, W.X.; HUANG, W.H.; CHENG, X.; LI, S.H. “Metal-free synthesis of C-4 substituted pyridine derivatives using pyridine-boryl radicals via a radical addition/coupling mechanism: A combined computational and experimental study” *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3904–3910.
257. CAO, J.; WANG, G.Q.; GAO, L.Z.; CHEN, H.; LIU, X.T.; CHENG, X.; LI, S.H. “Perfluoroalkylative pyridylation of alkenes via 4-cyanopyridine-boryl radicals” *Chem. Sci.* **2019**, 10, 2767–2772.
258. SBEI, N.; TITOV, A. A.; MARKOVA, E. B.; ELINSON, M. N.; VOSKRESSENSKY, L. G. “A Facile one-pot synthesis of 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline-1-carbonitriles via the electrogenerated cyanide anions from acetonitrile”. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 4493–4495.
259. HERSZMAN, J. D.; BERGER, M.; WALDVOGEL, S. R. “Fluorocyclization of N-propargylamides to oxazoles by electrochemically generated ArIF₂”. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7893–7896.
260. SBEI, N.; HARDWICK, T.; AHMED, N. “Green Chemistry: electrochemical organic transformations via paired electrolysis” *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, 9, 6148–6169.
261. ZHANG, S.; LI, L.; LI, X.; ZHANG, J.; XU, K.; LI, G.; FINDLATER, M. “Electroreductive 4-pyridylation of electron-deficient alkenes with assistance of Ni(acac)₂”. *Org. Lett.* **2020**, 22, 3570–3575.
262. XU, H.; LIU, J.; NIE, F.; ZHAO, X.; JIANG, Z. “Metal-free hydropyridylation of thioester-activated alkenes via electroreductive radical coupling”. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 16204.
263. ZHANG, X.; YANG, C.; GAO, H.; WANG, L.; GUO, L.; XIA, W. “Reductive arylation of aliphatic and aromatic aldehydes with cyanoarenes by electrolysis for the synthesis of alcohols”. *Org. Lett.* **2021**, 23, 3472–3476.
264. MA, Y.; YAO, X.; ZHANG, L.; NI, P.; CHENG R.; YE, J. “Direct arylation of α -amino C(sp³)-H bonds by convergent paired electrolysis”. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 16548–16552.
265. ZHANG, S.; LI, L.; LI, J.; SHI, J.; XU, K.; GAO, W.; ZONG, L.; LI, G.; FINDLATER, M. “Electrochemical arylation of aldehydes, ketones, and alcohols: from cathodic reduction to convergent paired electrolysis”. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 7275–7282.
266. MO, Y.; LU, Z.; RUGHOOBUR, G.; PATIL, P.; GERSHEFELD, N.; AKINWANDE, A. I.; BUCHWALD, S. L.; JENSEN, K. F. “Microfluidic

electrochemistry for single-electron transfer redox-neutral reactions”. *Science* **2020**, 368, 1352–1357.

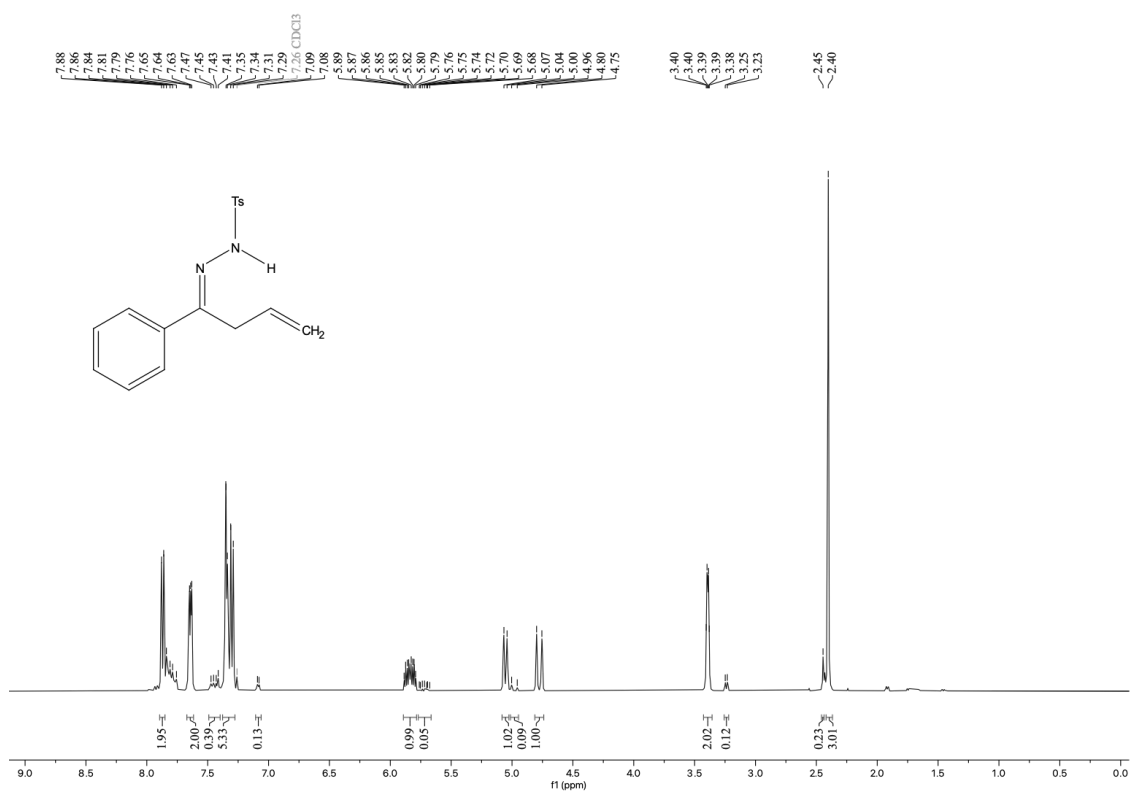
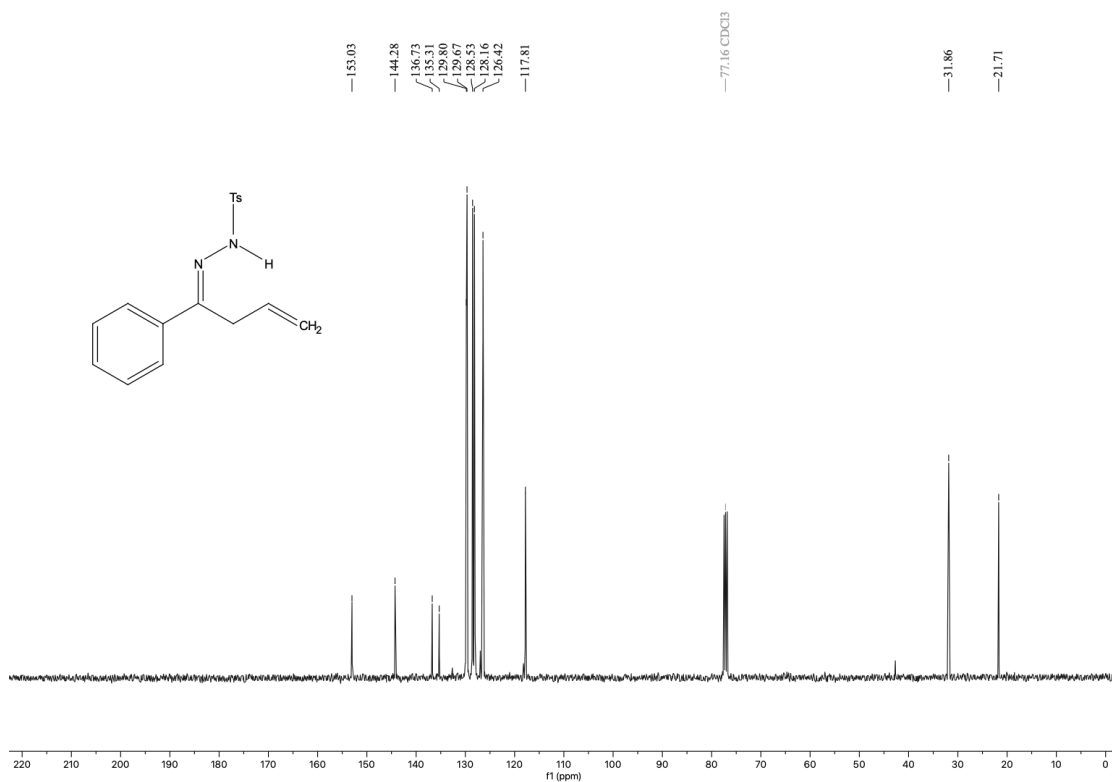
267. ZHANG, W.; LIN, L. “Electroreductive carbofunctionalization of alkenes with alkyl bromides via a radical-polar crossover mechanism” *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 49, 20661–20670.

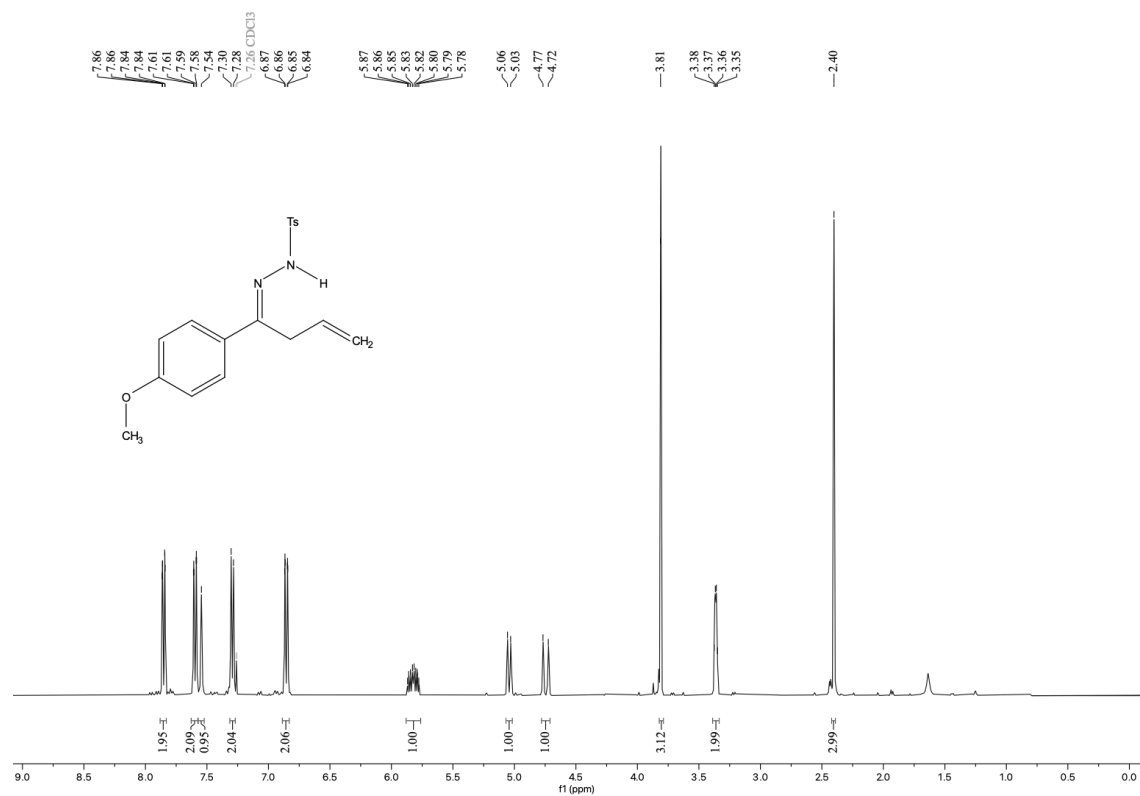
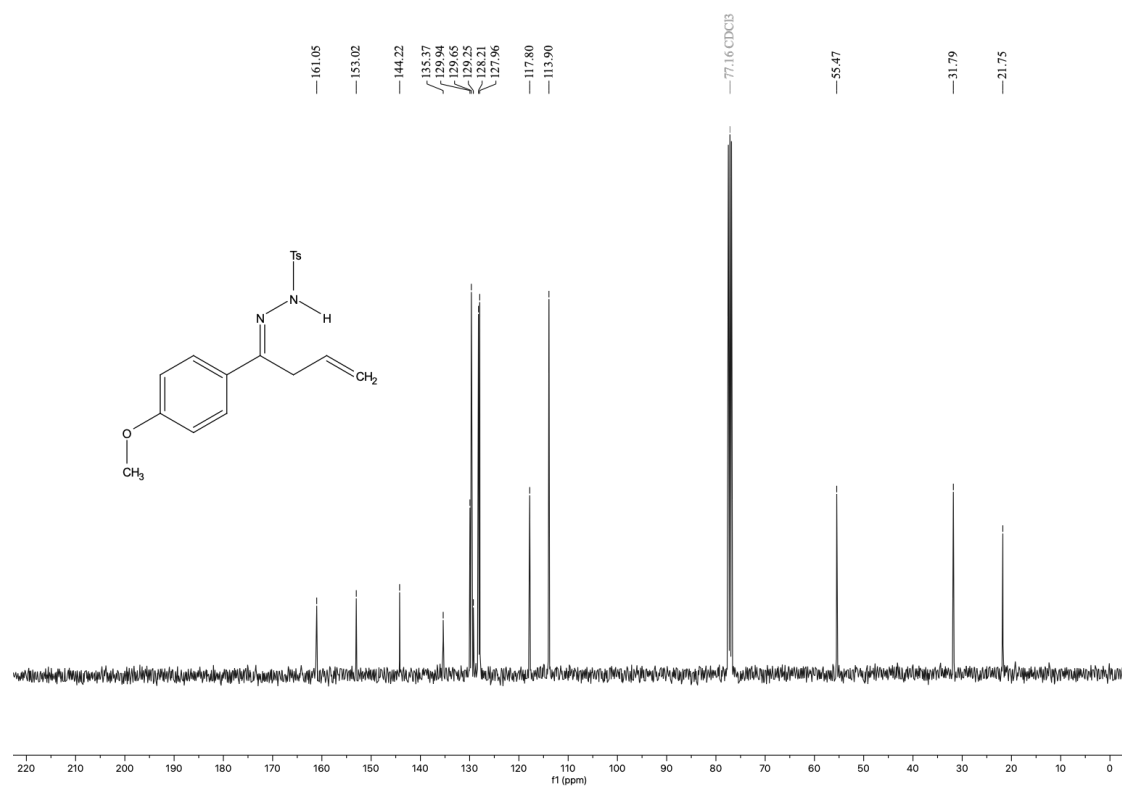
268. Pesquisa Reaxys realizada em 5 de novembro de 2022.

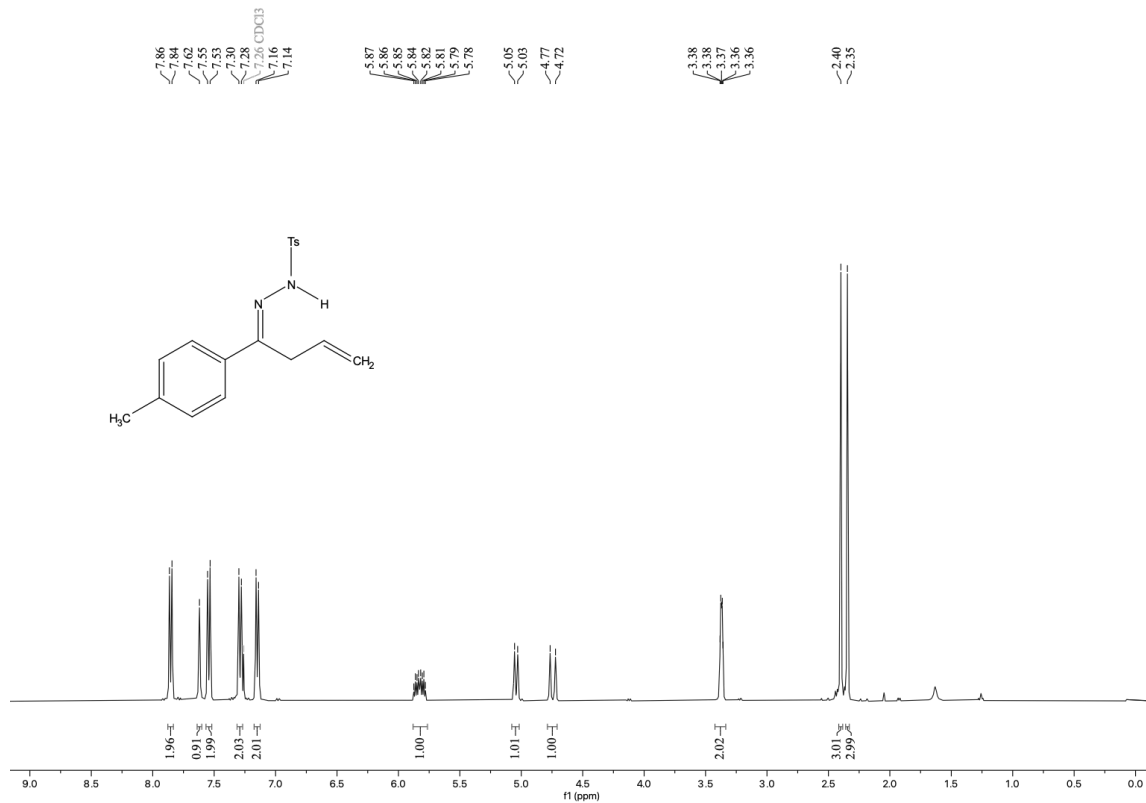
269. Breneman, C. M.; Wiberg, K. B. Determining Atom Centered Monopole from Molecular Electrostatic Potentials. The Need for High Sampling Density in Formamide Conformational Analysis. *J. Comput. Chem.* **1990**, 11, 361–373.

270. Vaid, T. P., Cook, M. E., Scott, J. D., Carazo, M. B., Ruchti, J., Minter, Z. D., Sigman, M. S., McNeil, A. J., Sanford, M. S. Theoretical and Experimental Investigation of Functionalized Cyanopyridines Yield an Anolyte with an Extremely Low Reduction Potential for Nonaqueous Redox Flow Batteries. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202202147

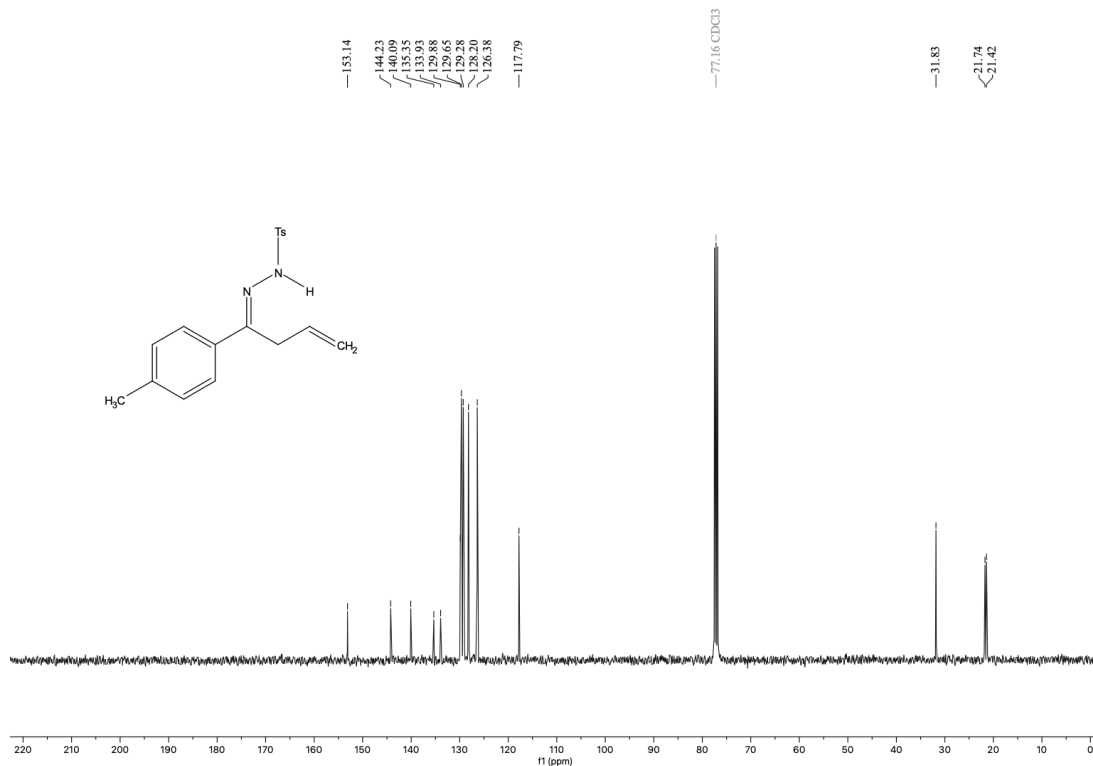
APÊNDICE

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1a**.Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1a**.

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1b**.Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1b**.



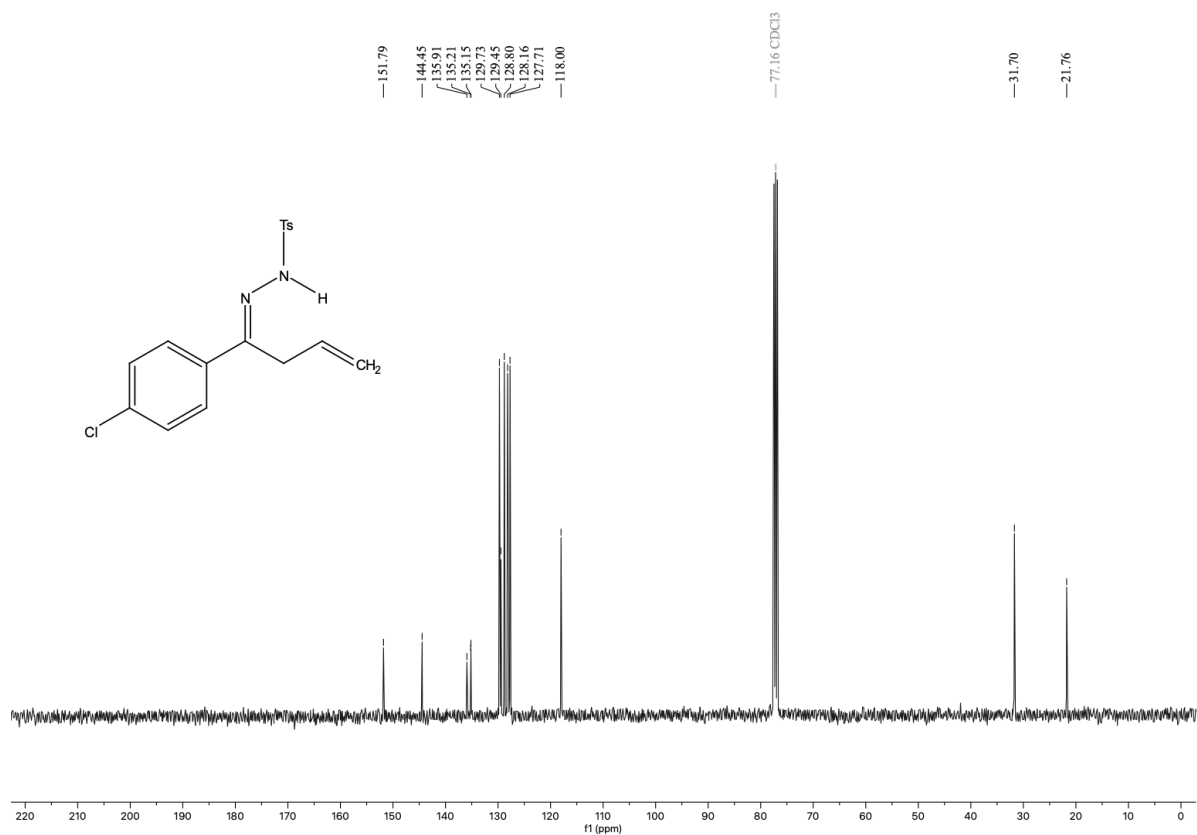
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1c**.



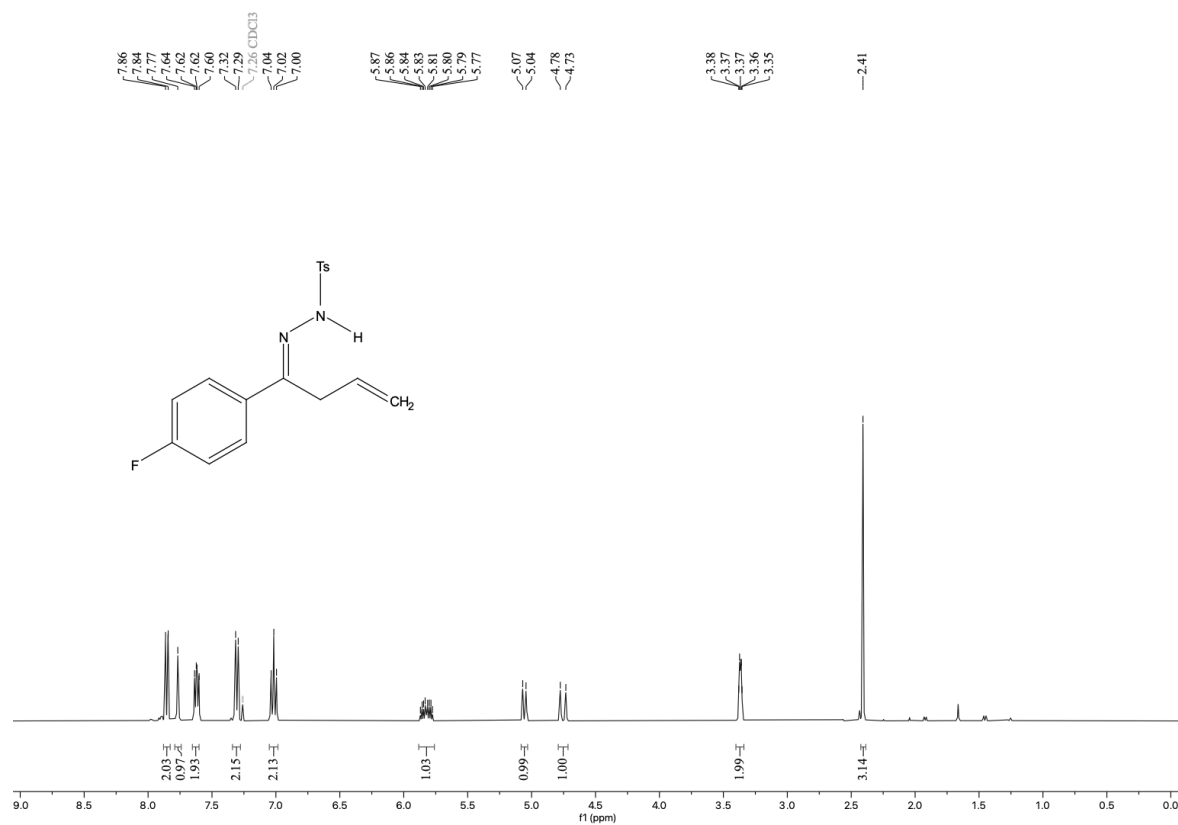
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1c**.



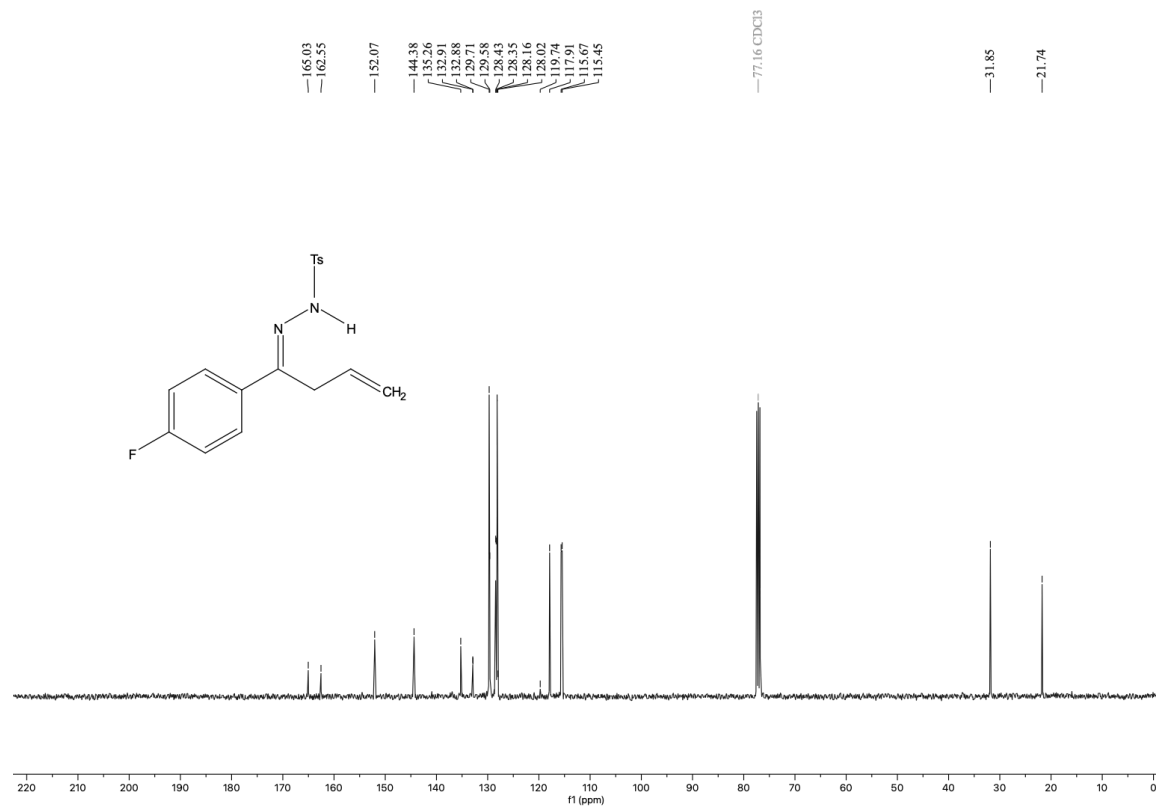
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1d**.



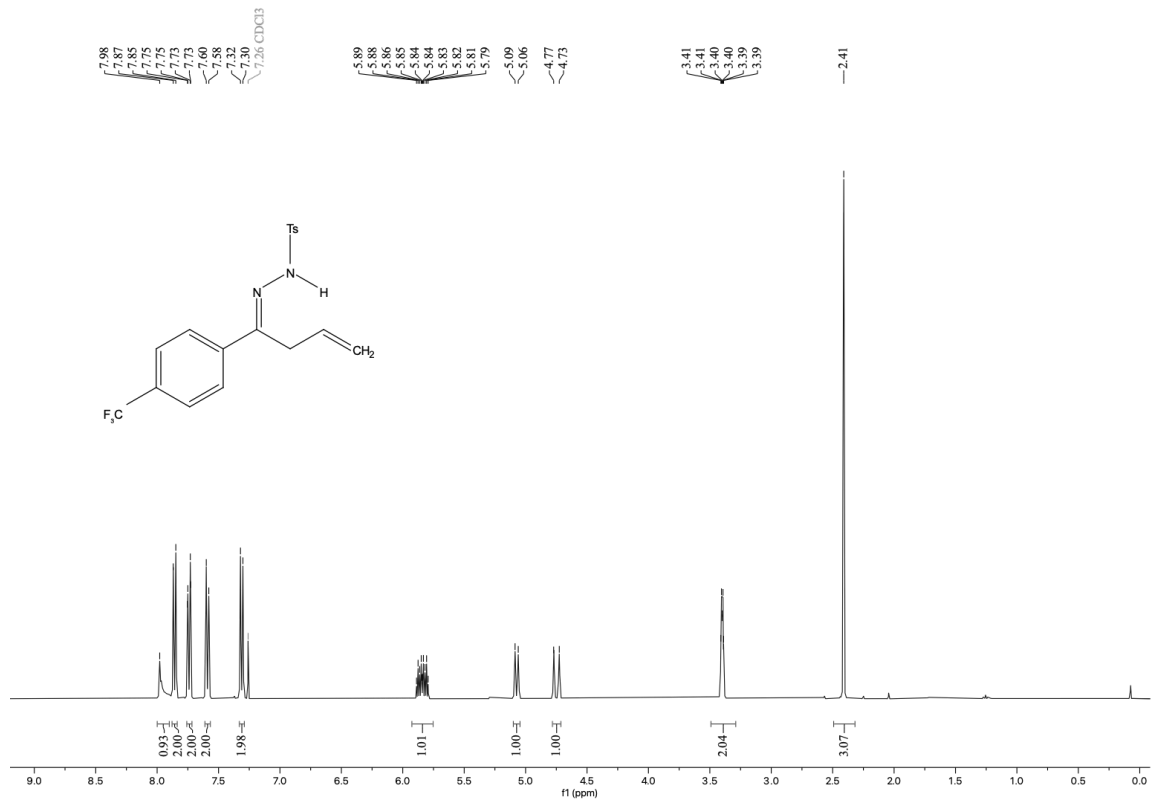
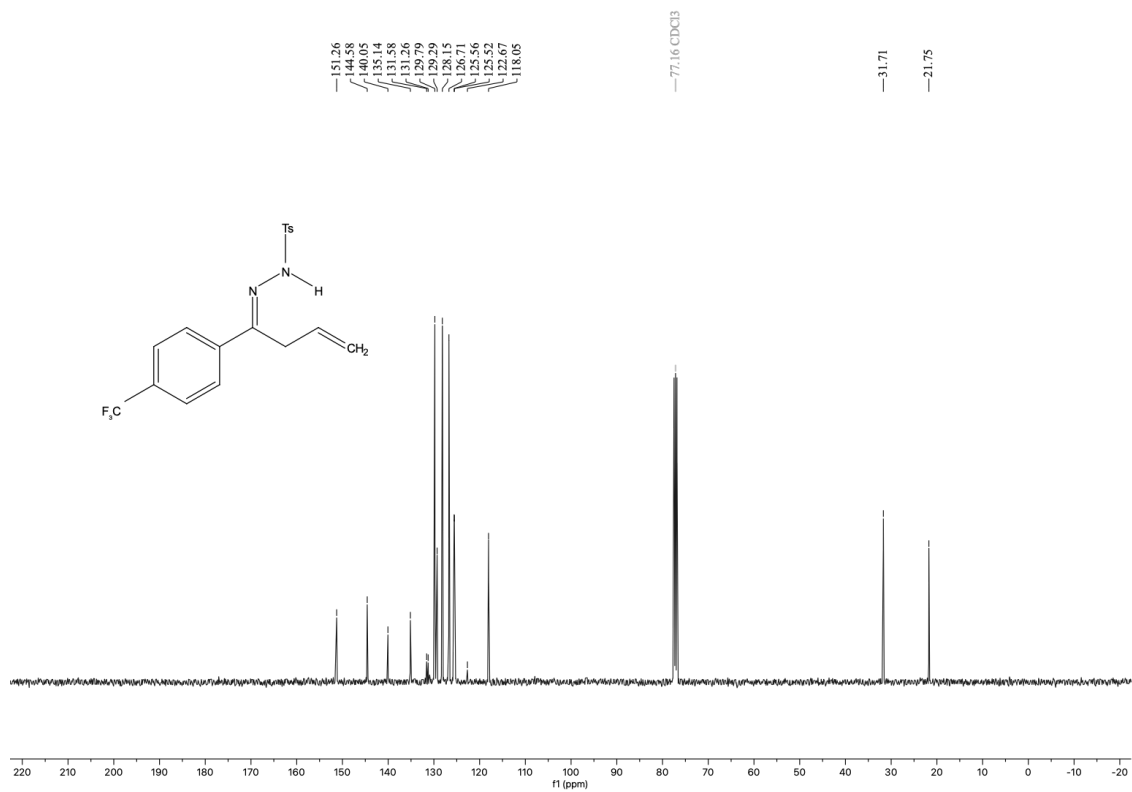
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1d**.

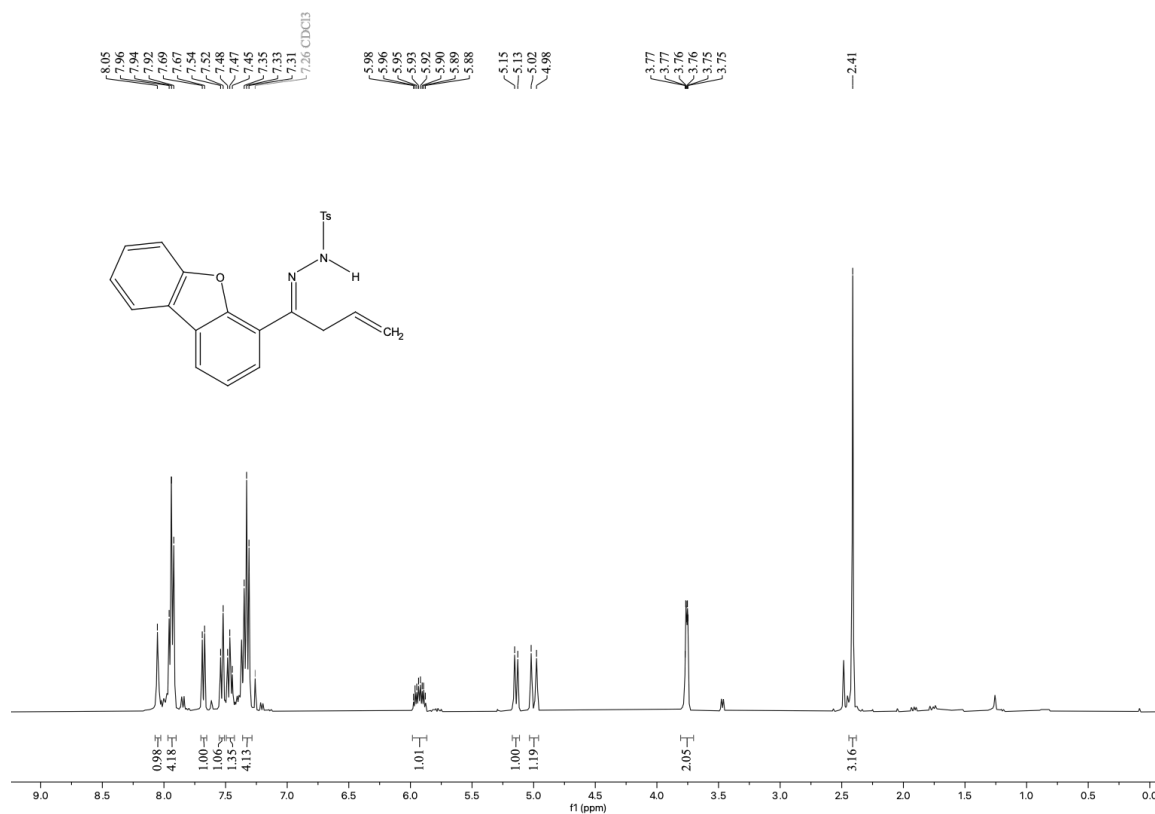
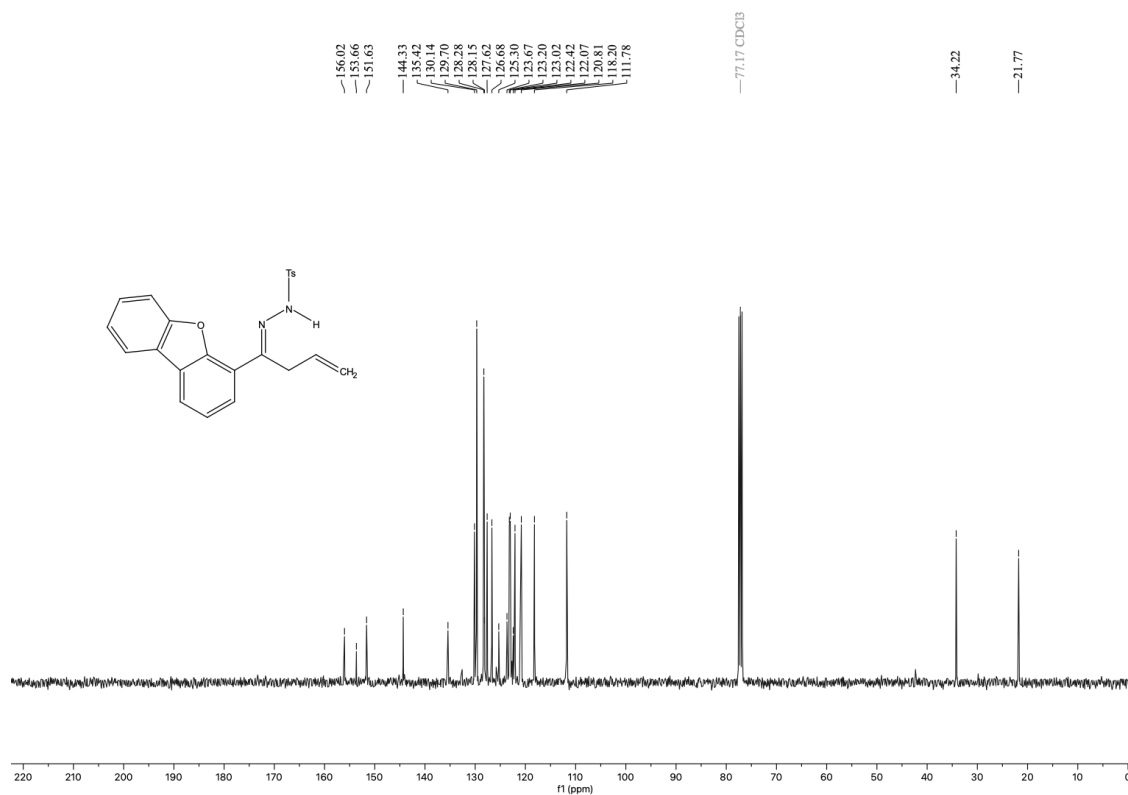


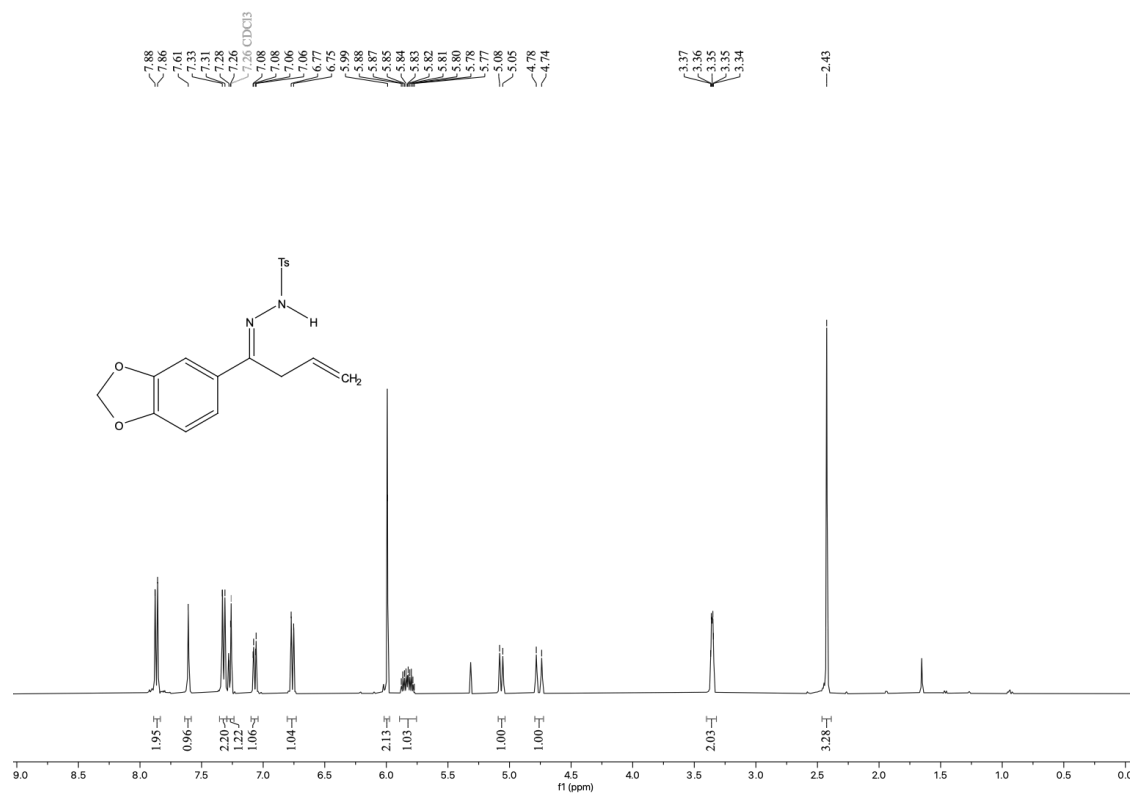
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1e**.



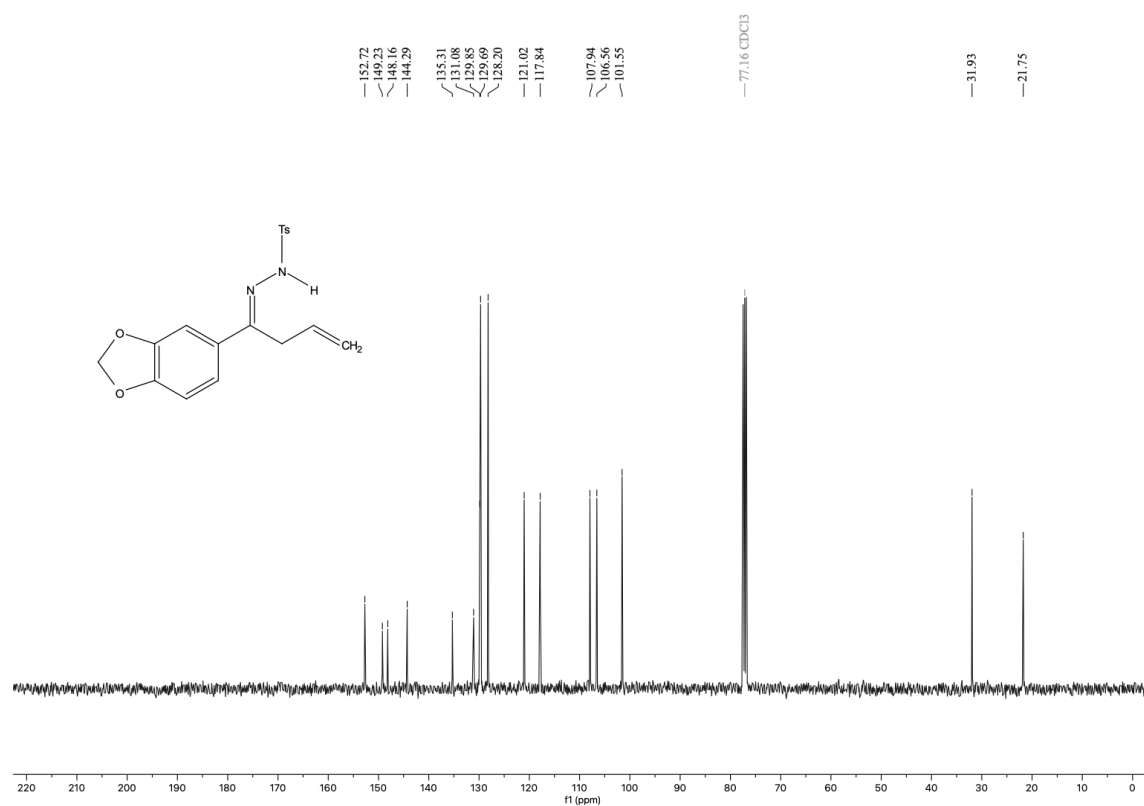
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1e**.

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1f**.Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1f**.

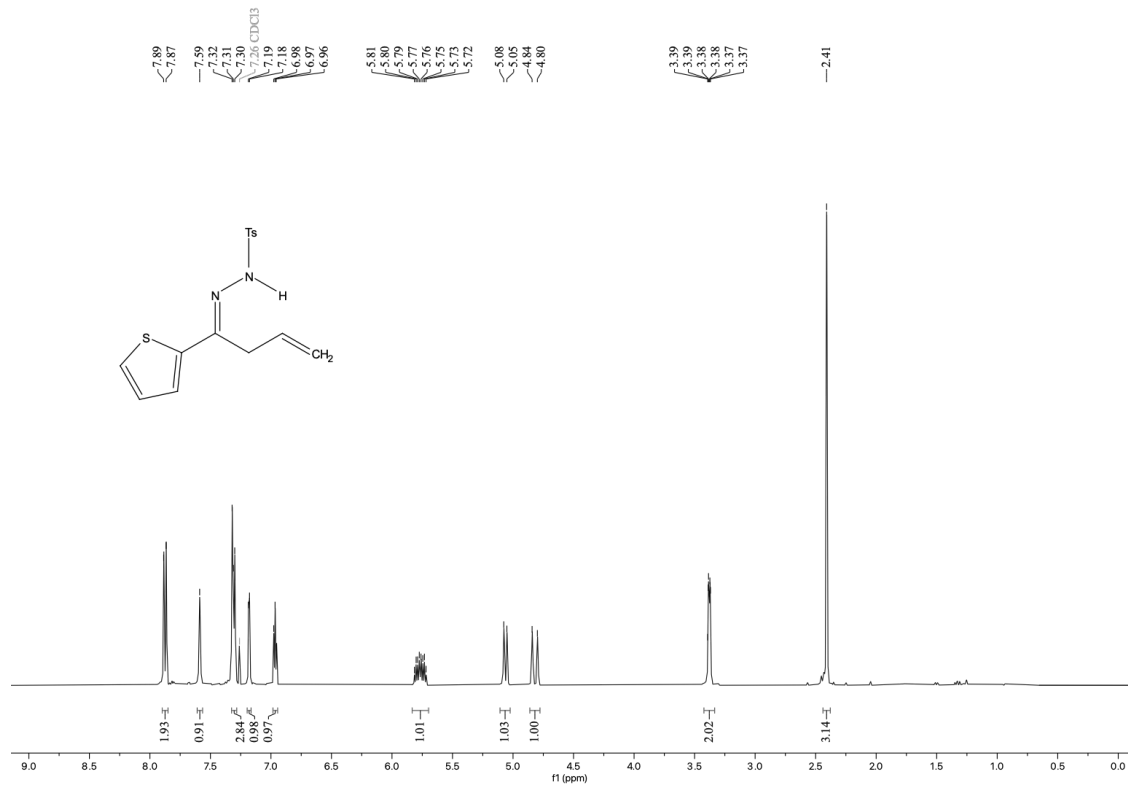
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1i**.Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **1i**.



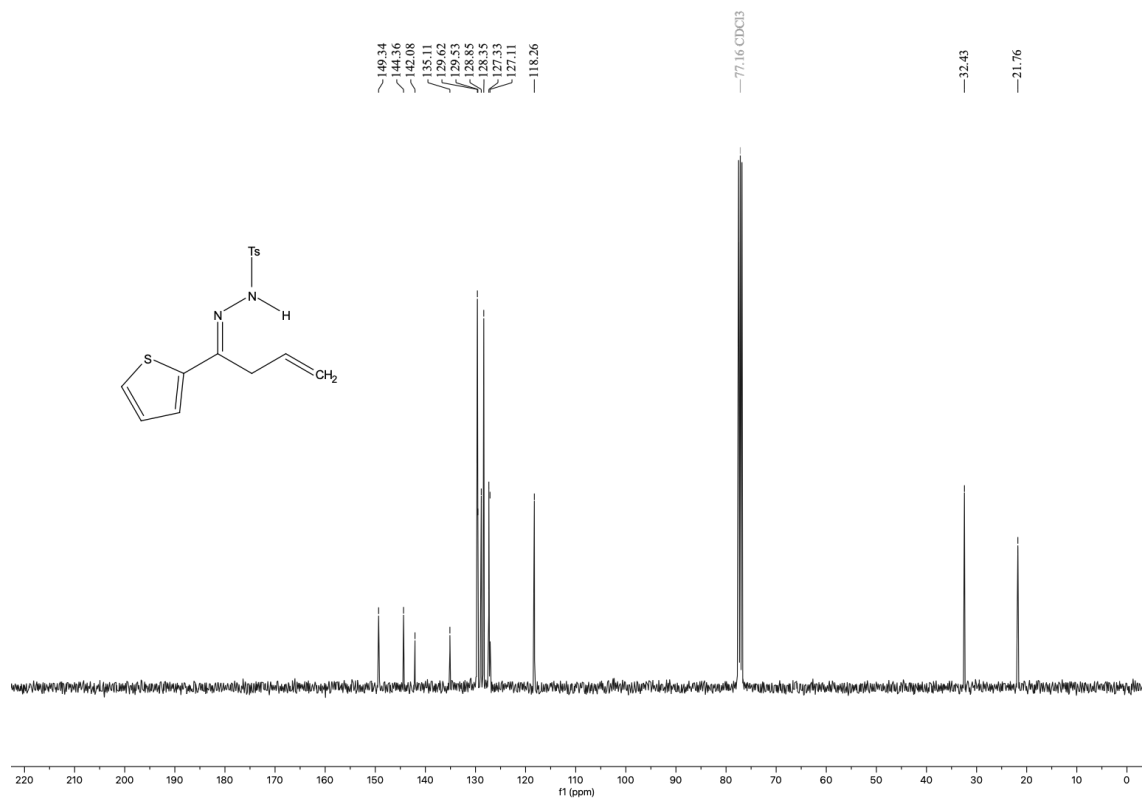
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1j**.



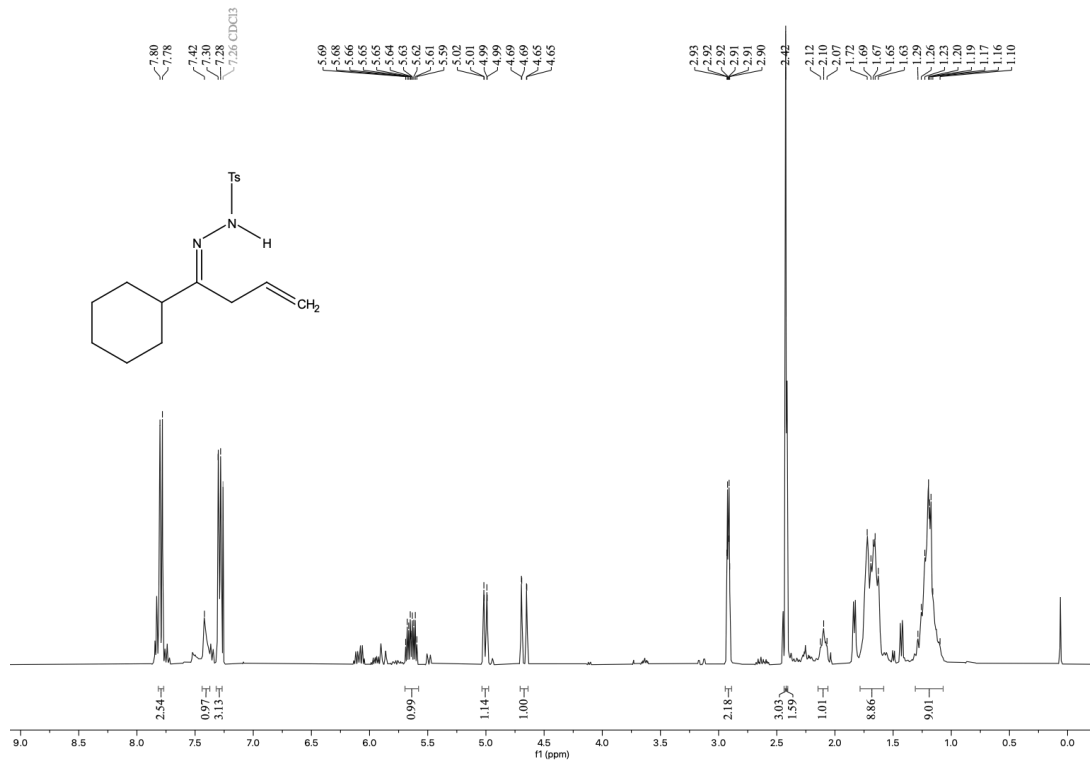
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **1j**.



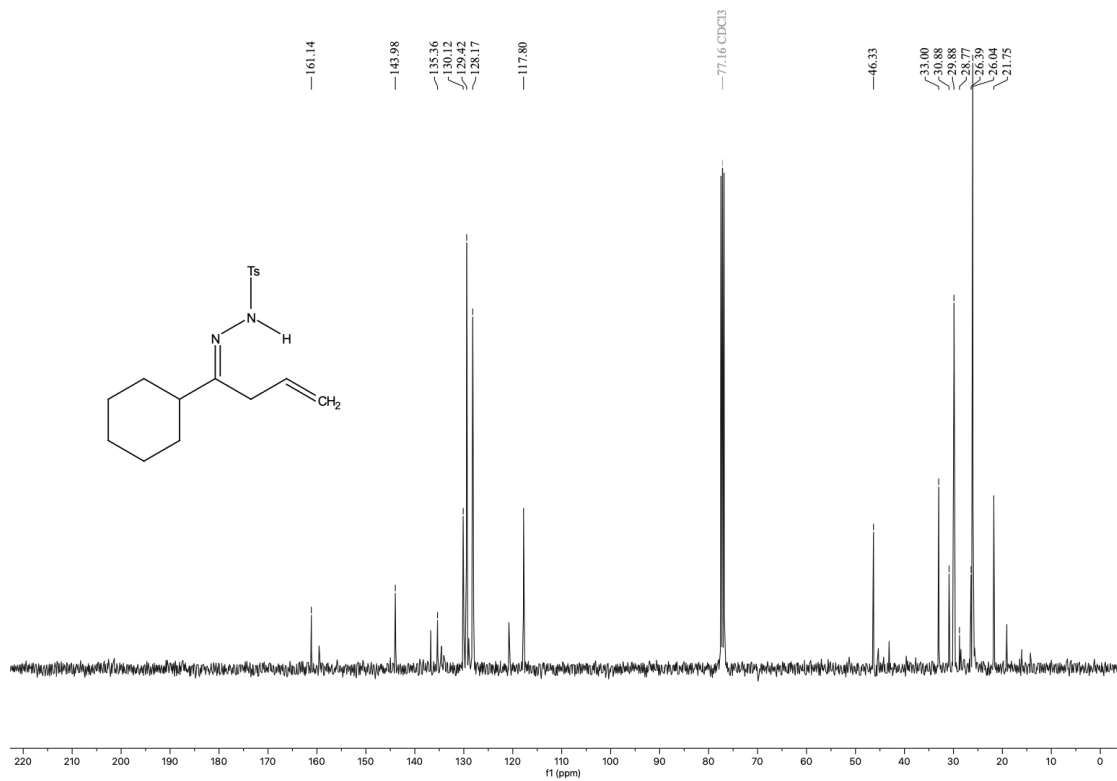
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1k**.



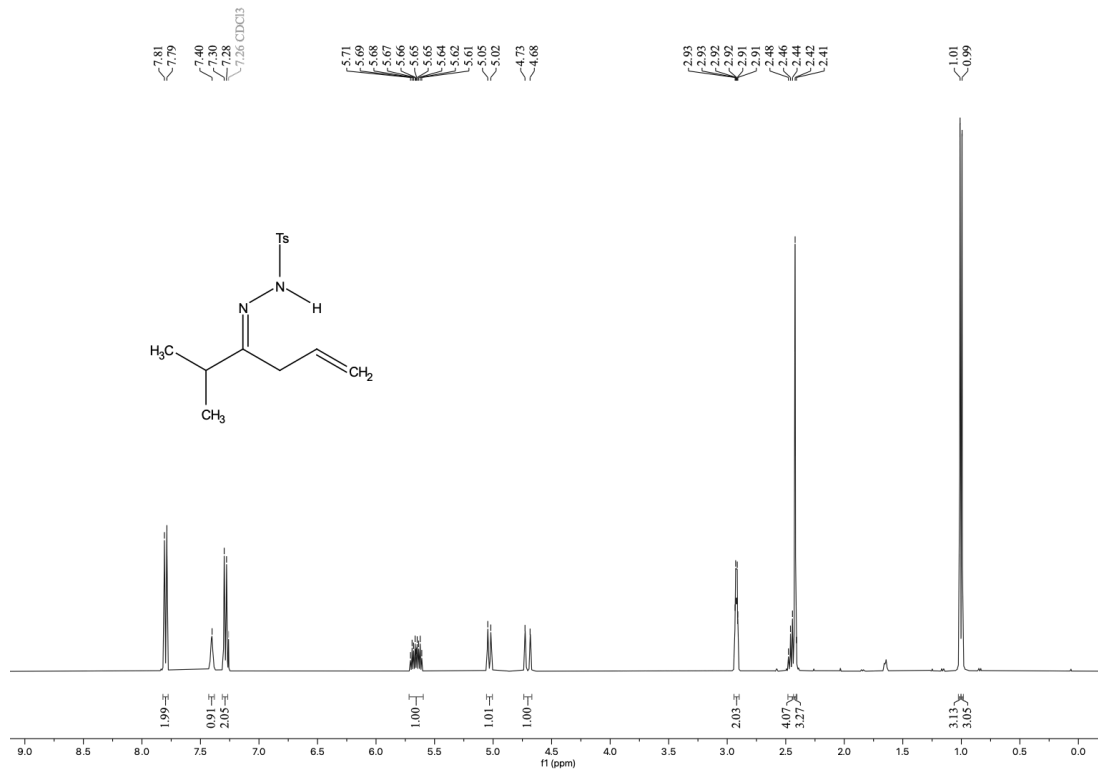
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1k**.



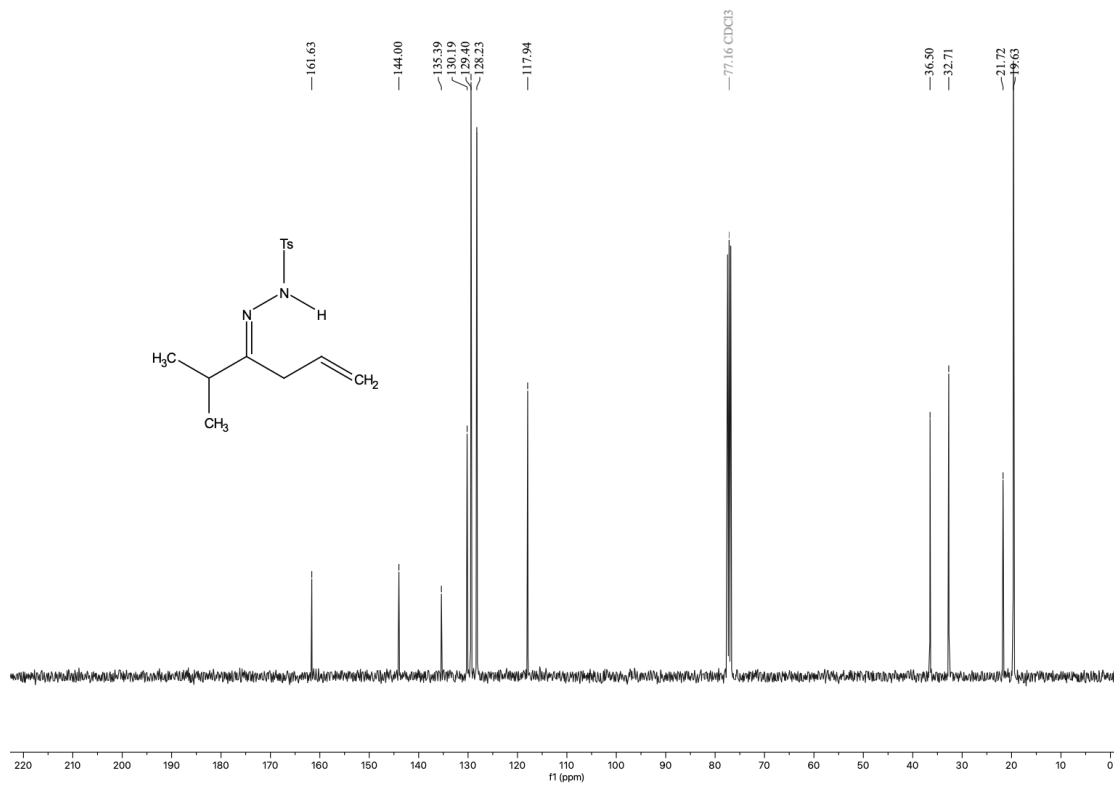
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **11**.



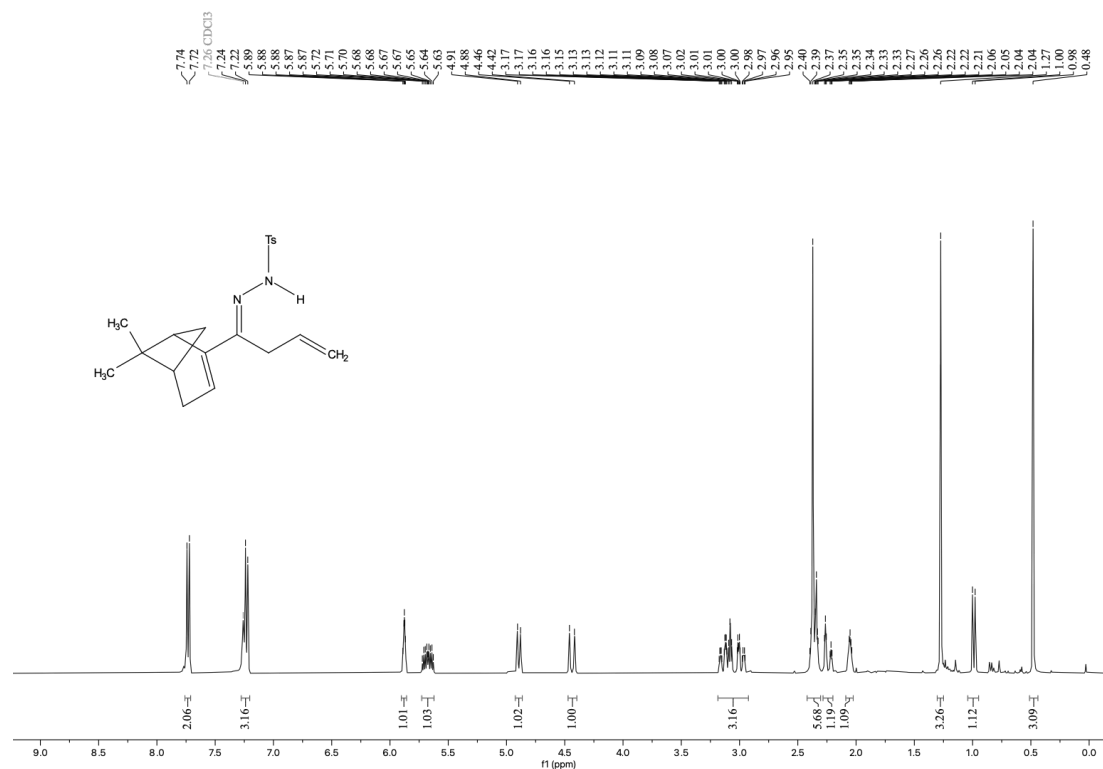
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **11**.



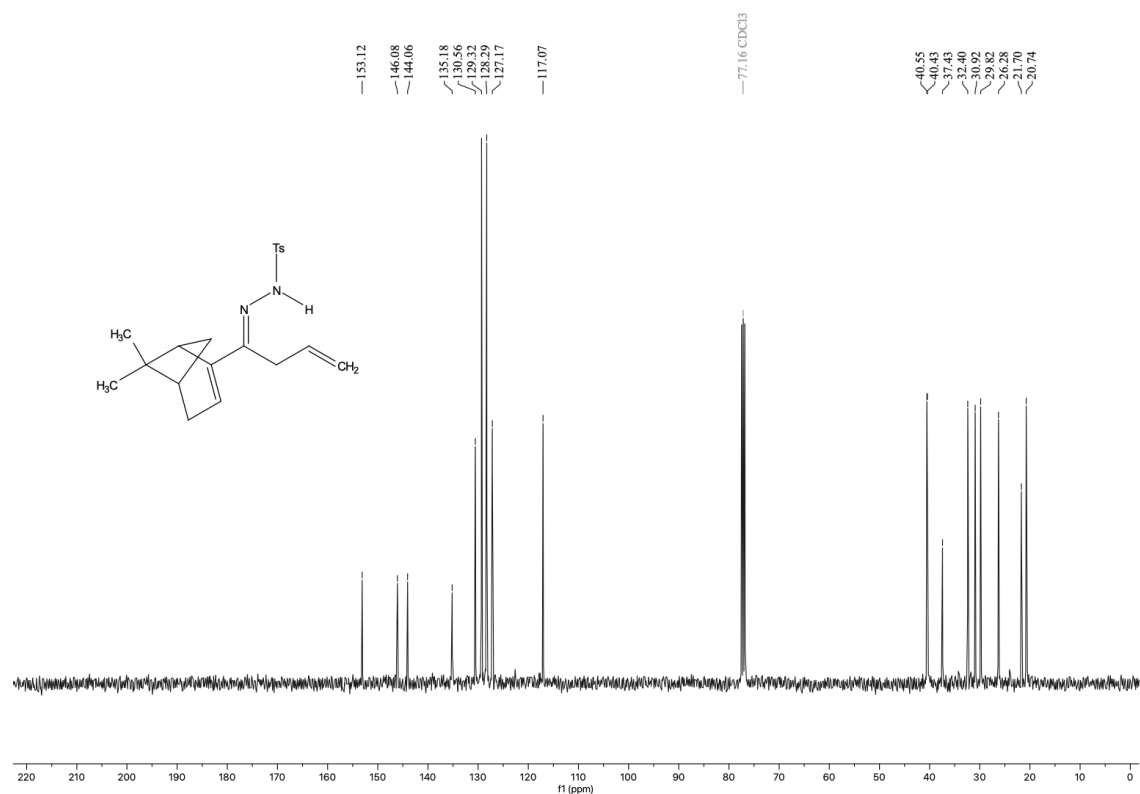
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1m**.



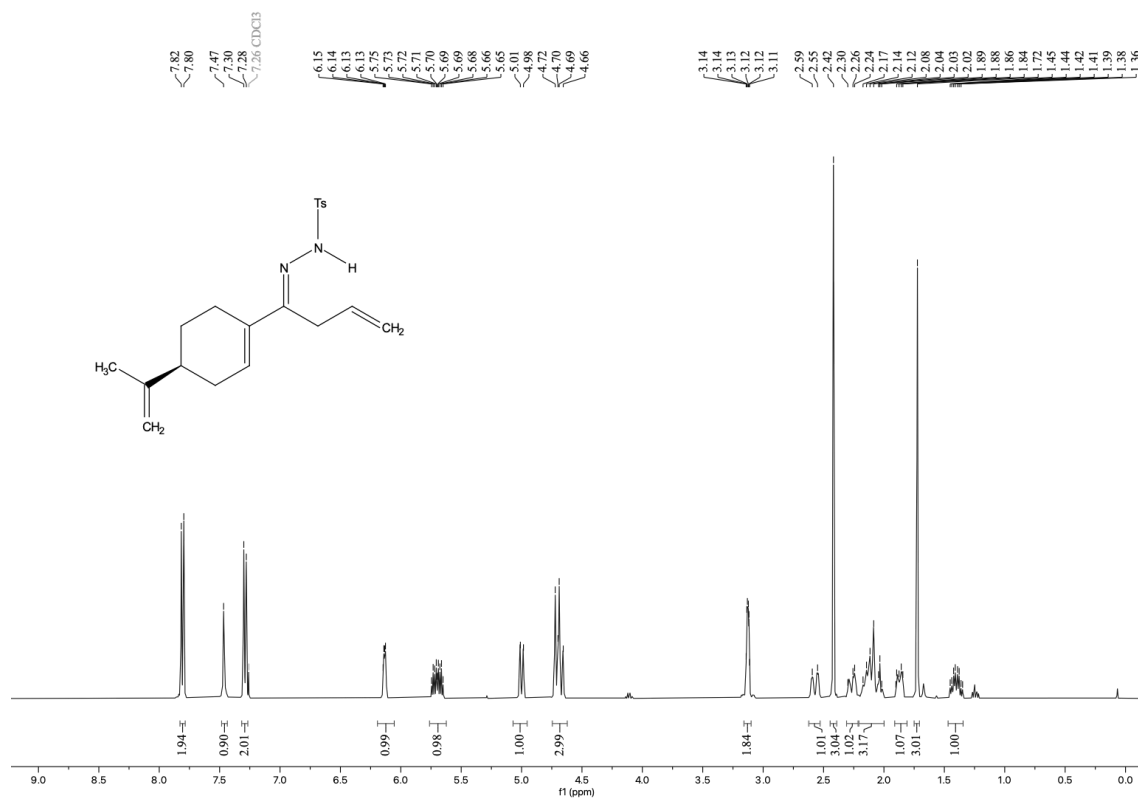
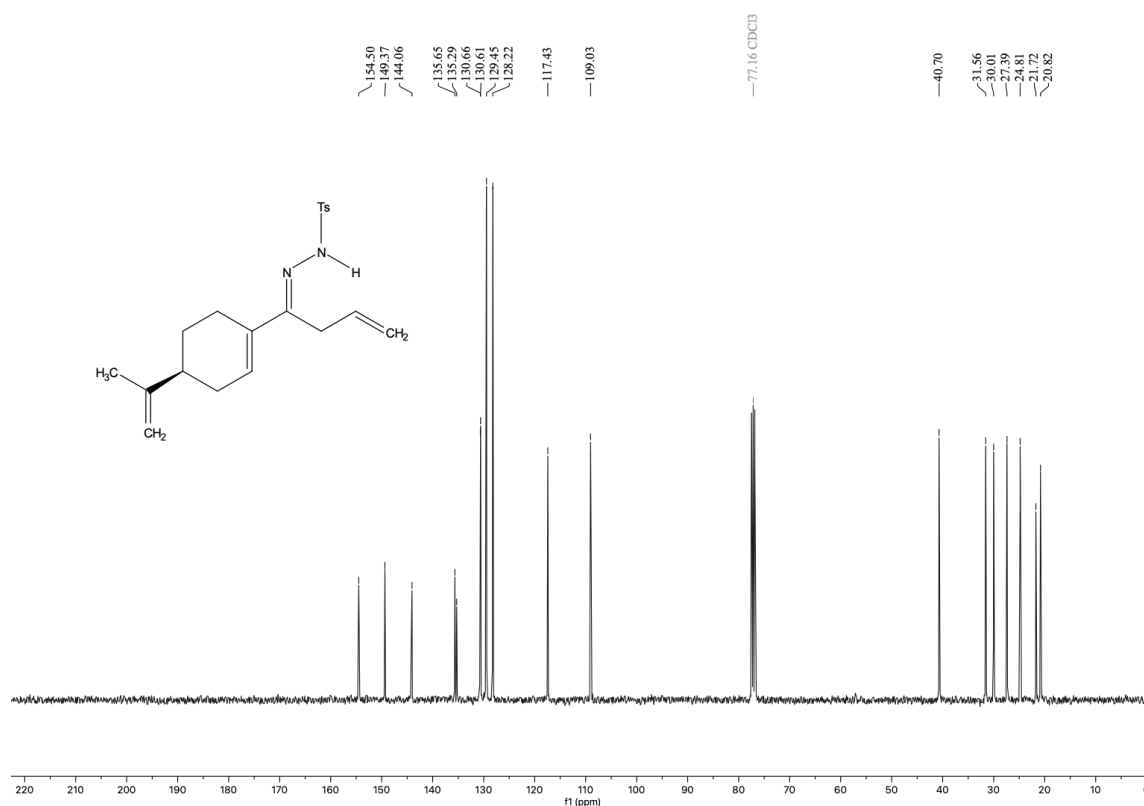
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **1m**.

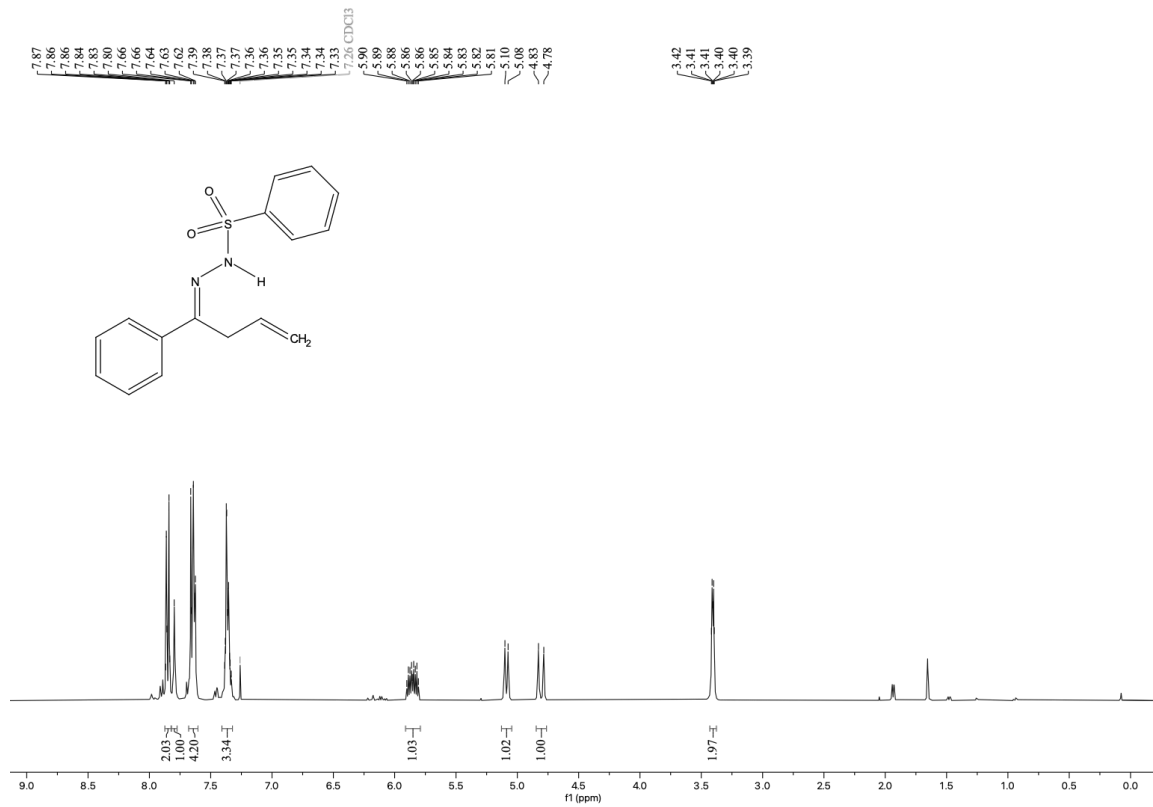


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1n**.

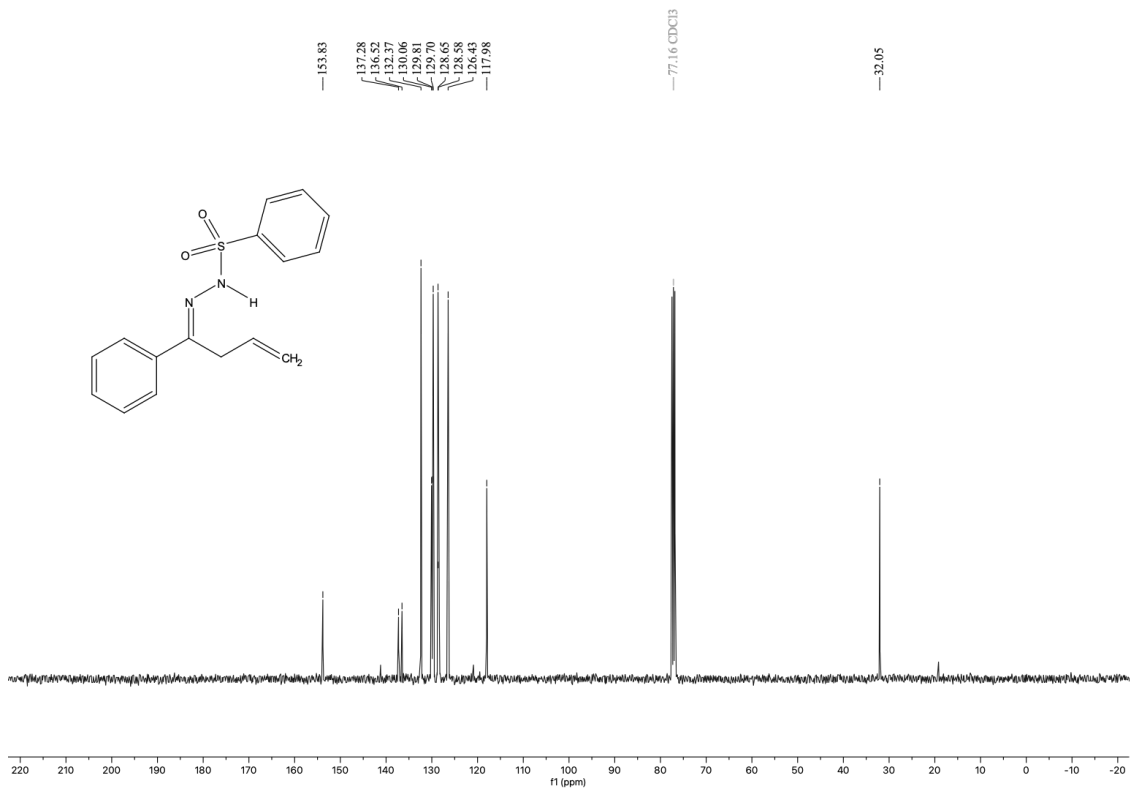


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **1n**.

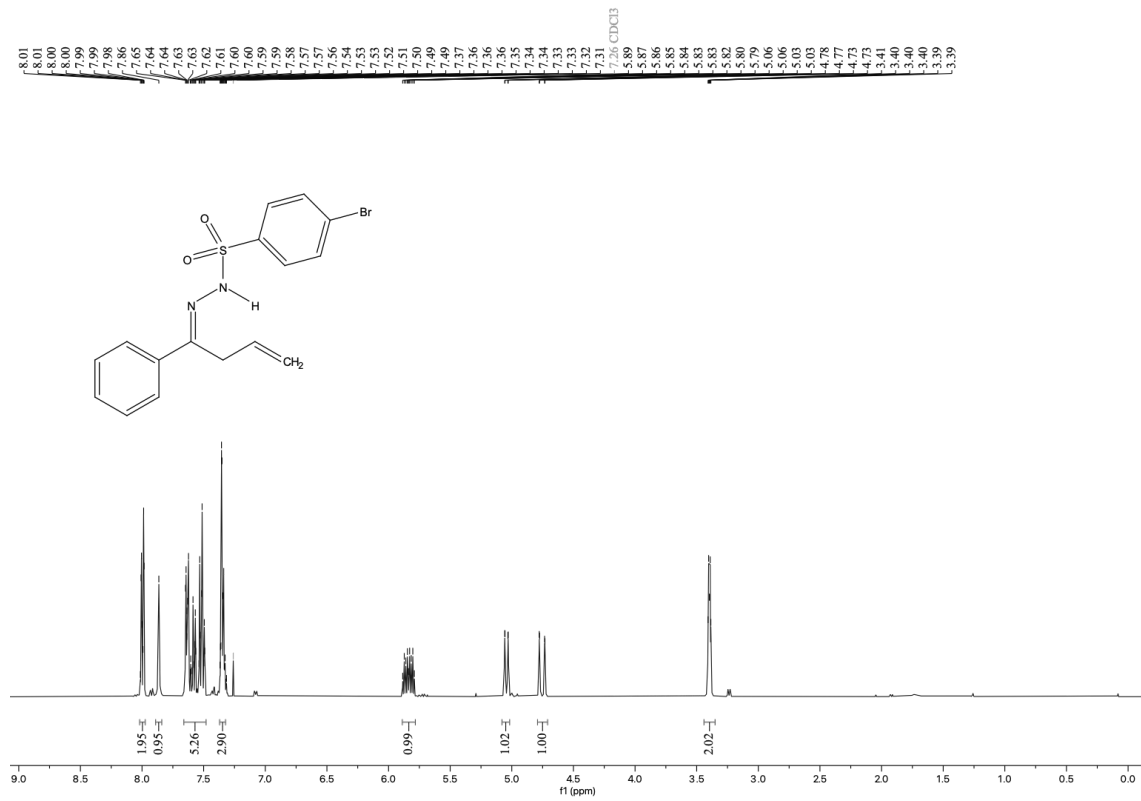
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10**.Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10**.



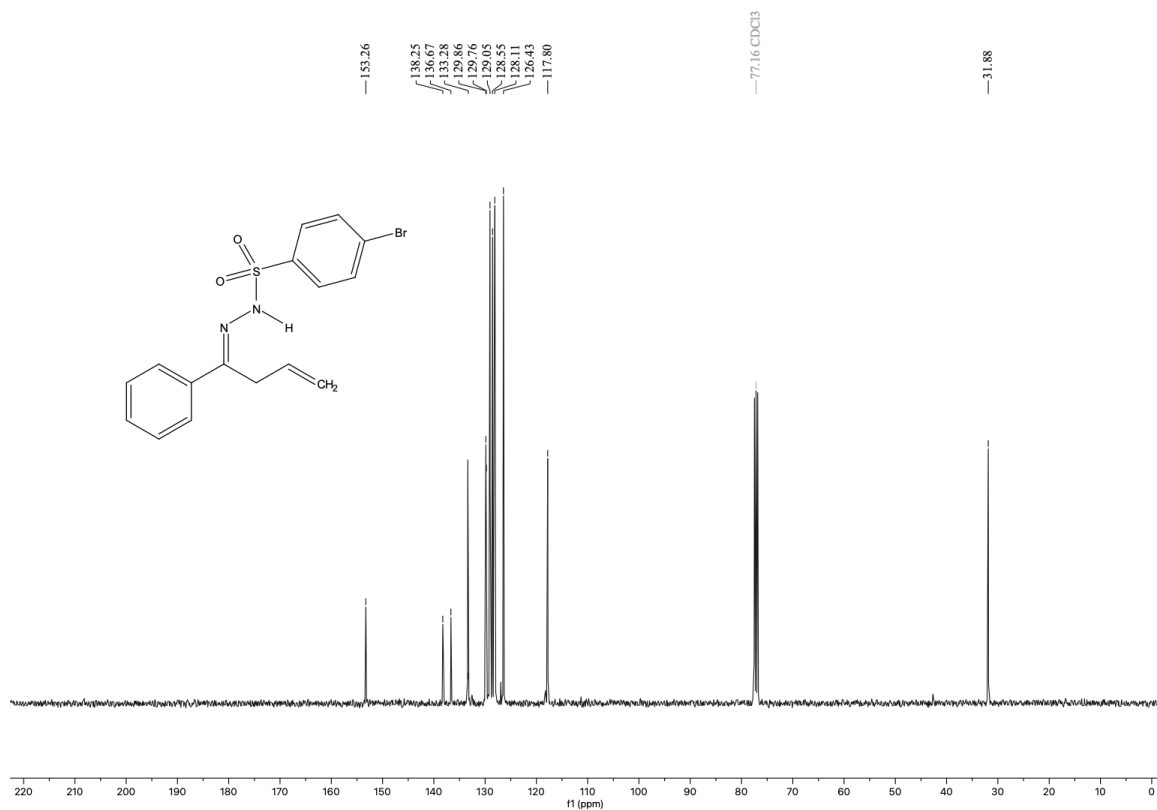
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1p**.



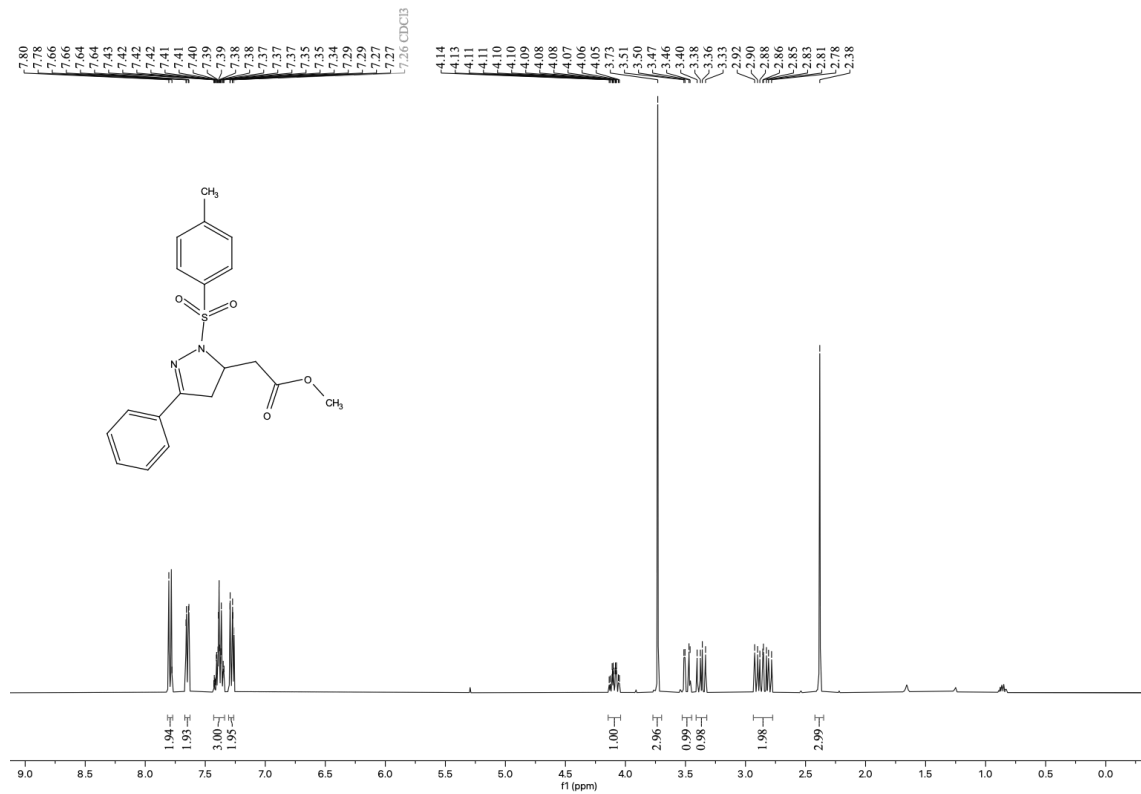
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1p**.



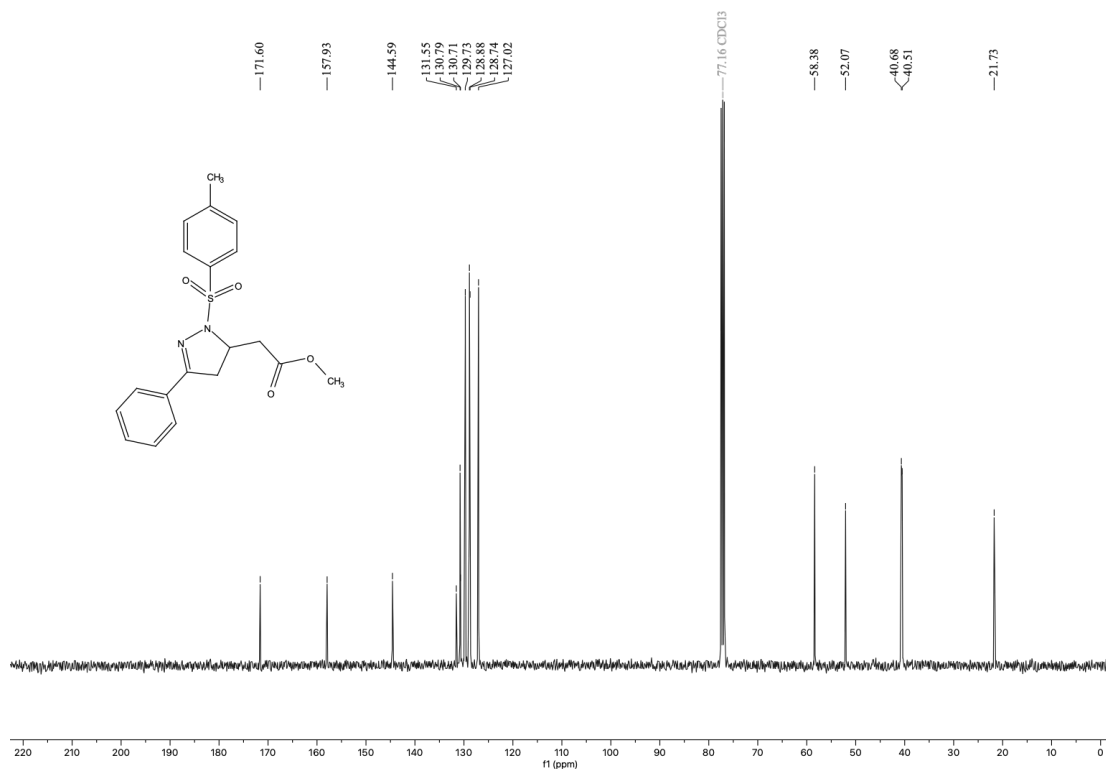
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1q**.



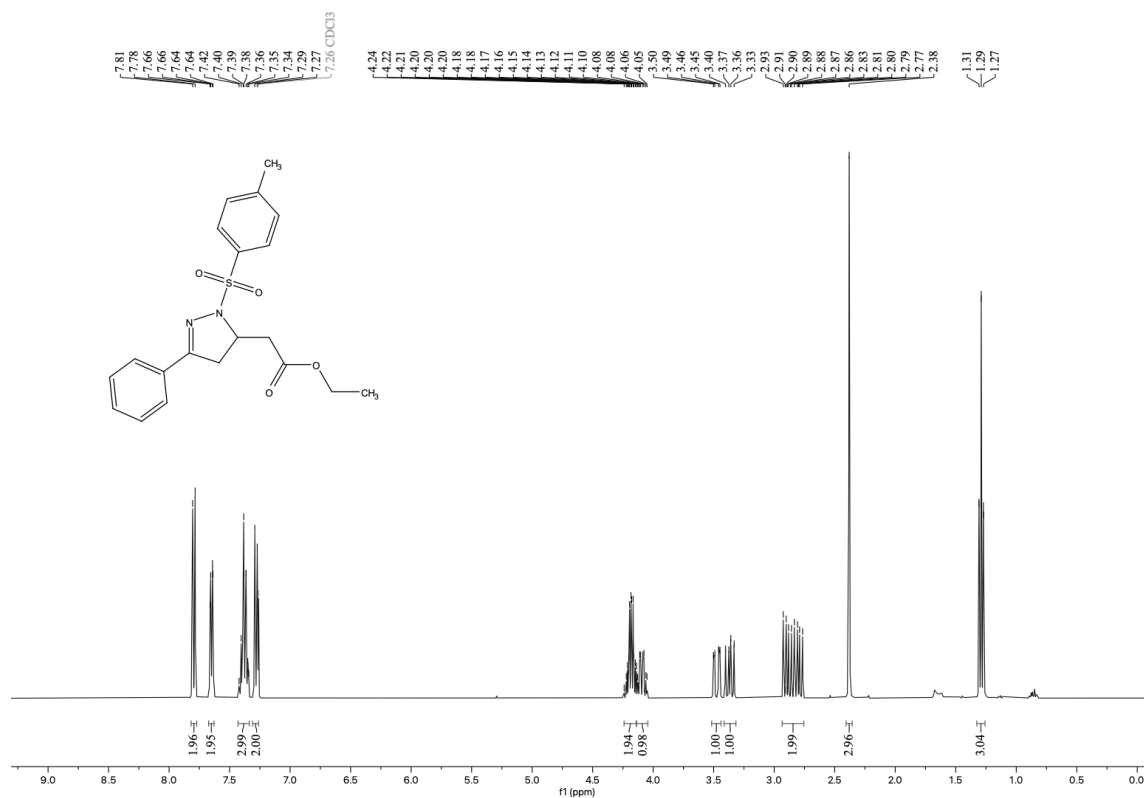
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **1q**.



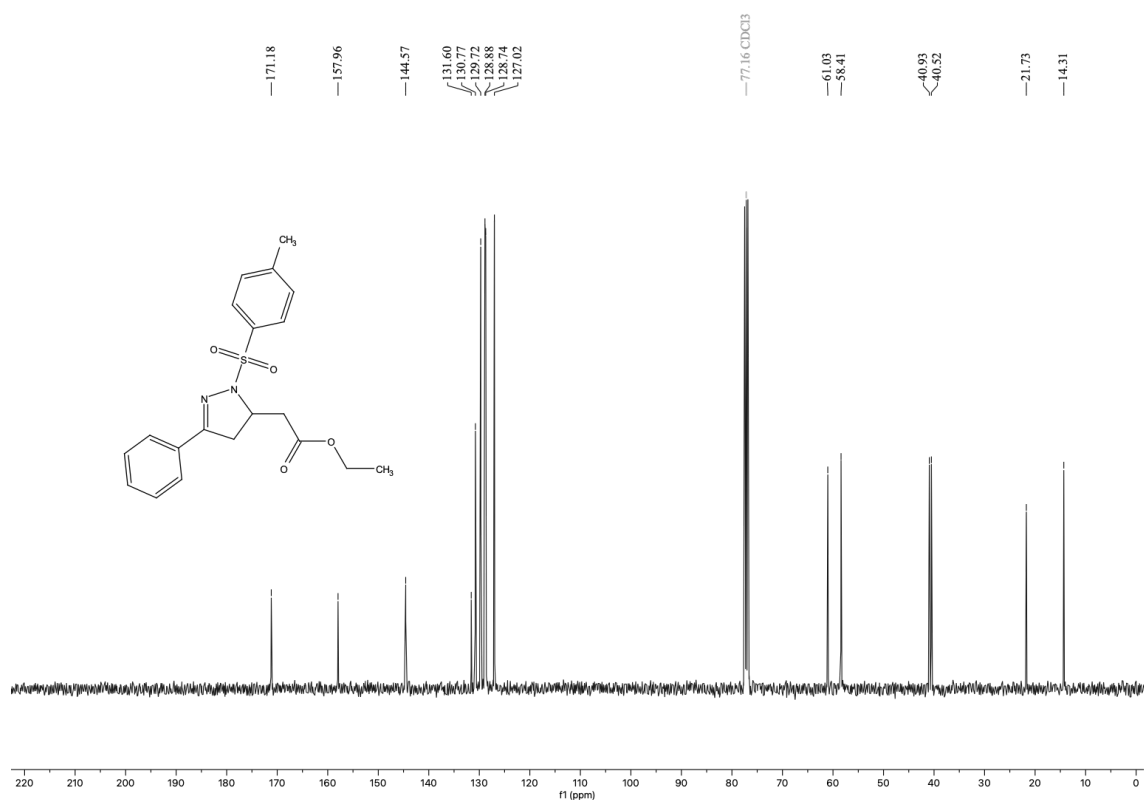
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2a**.



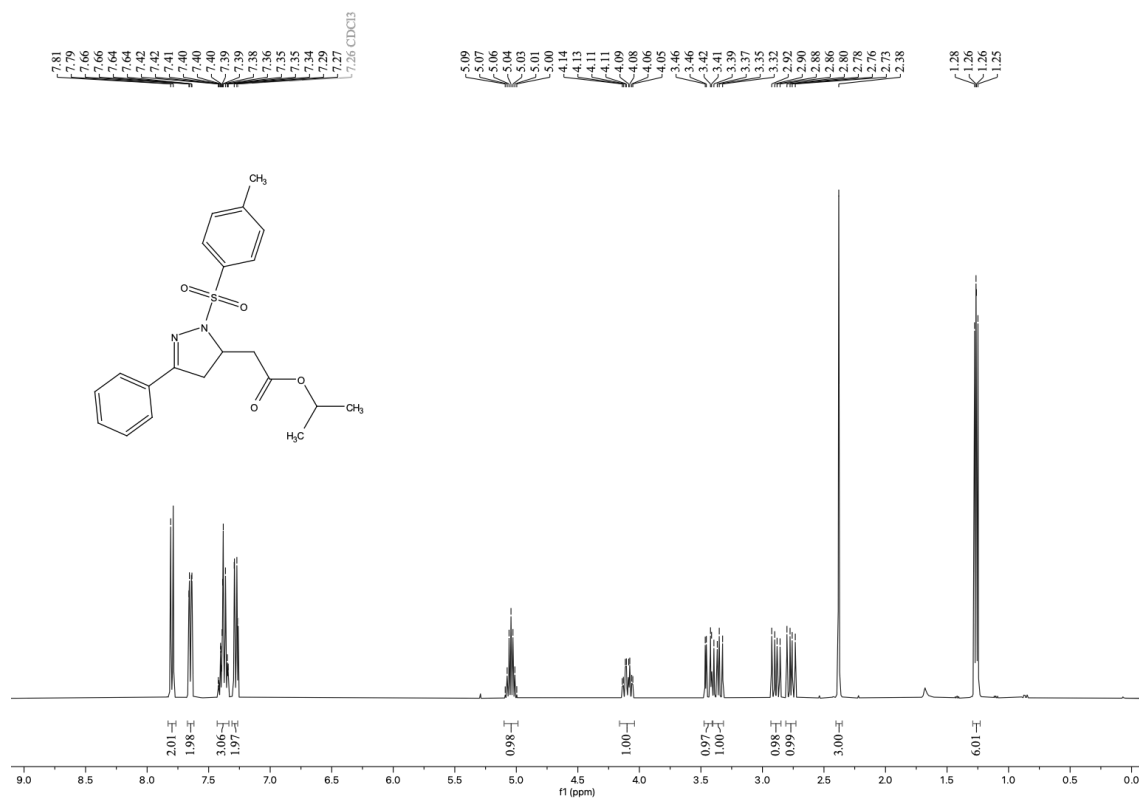
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **2a**.



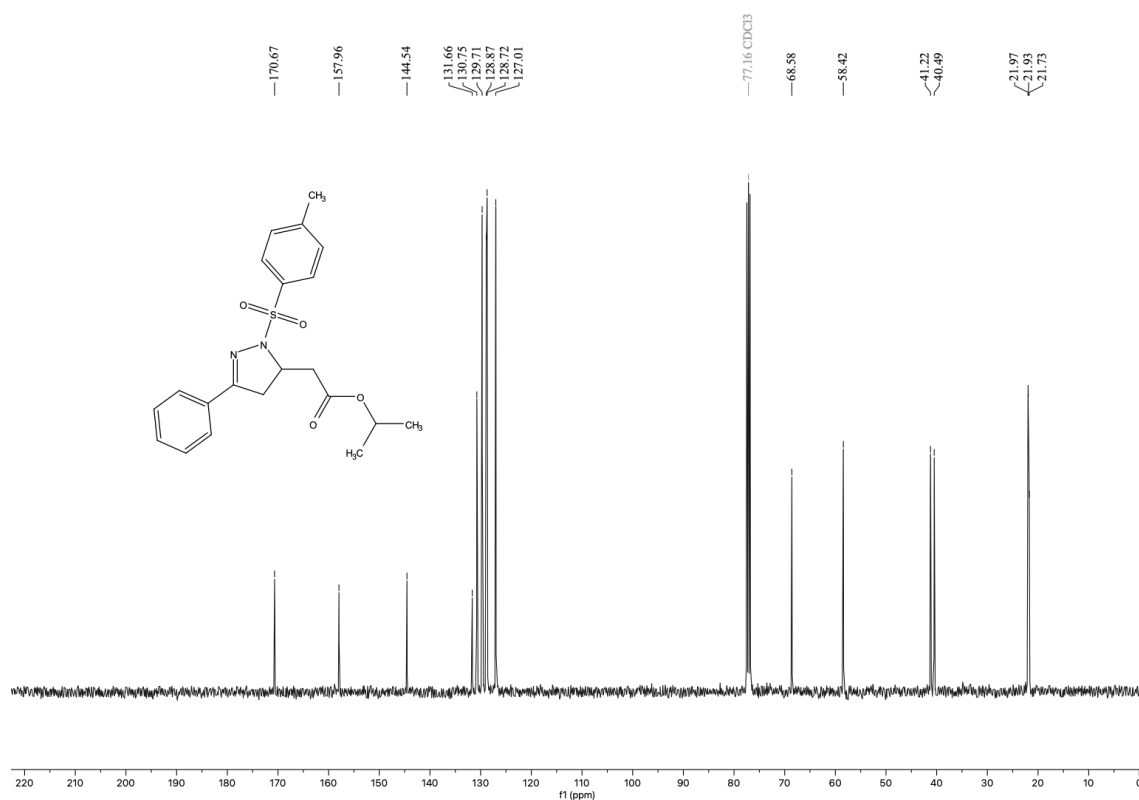
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2b**.



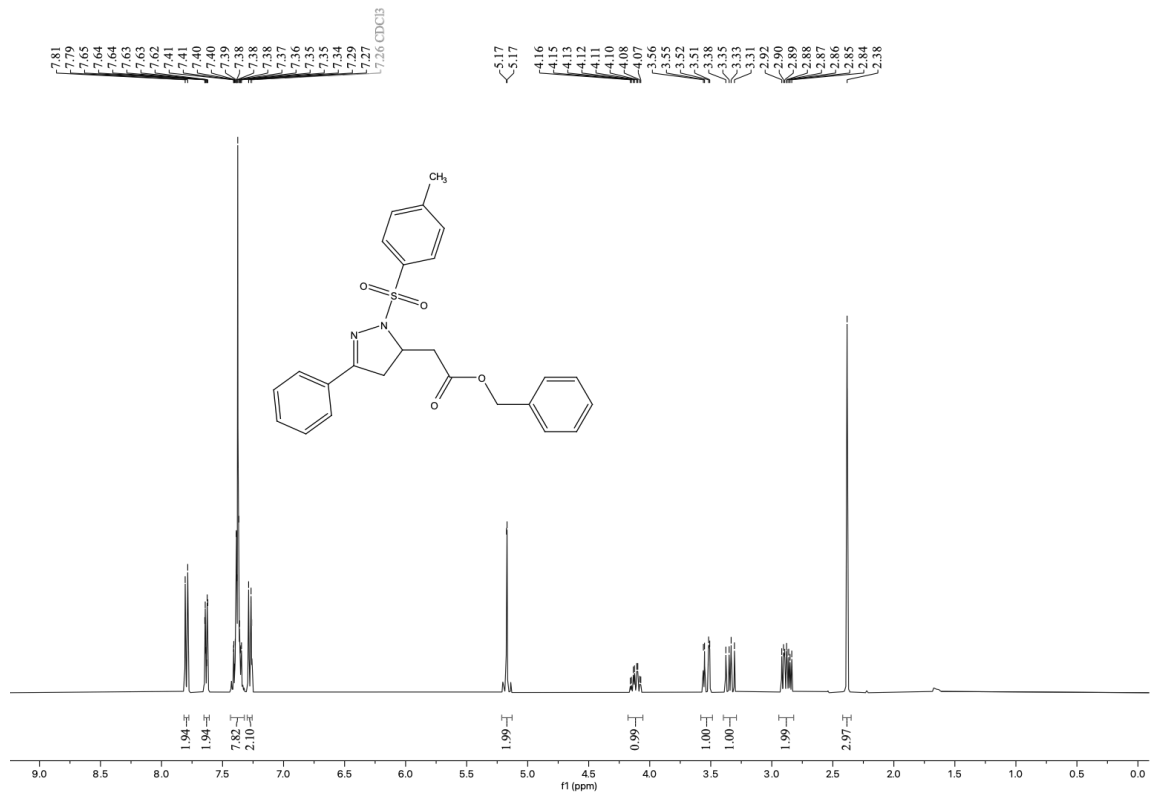
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2b**.



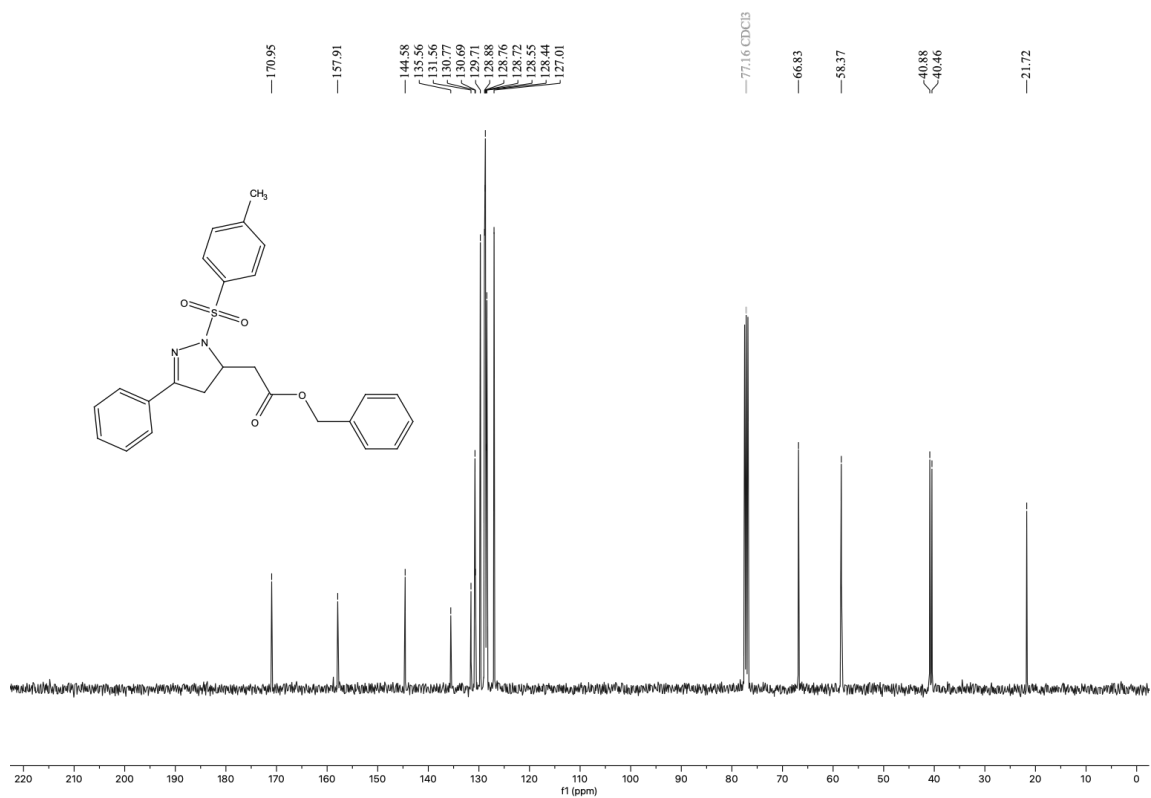
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2c**.



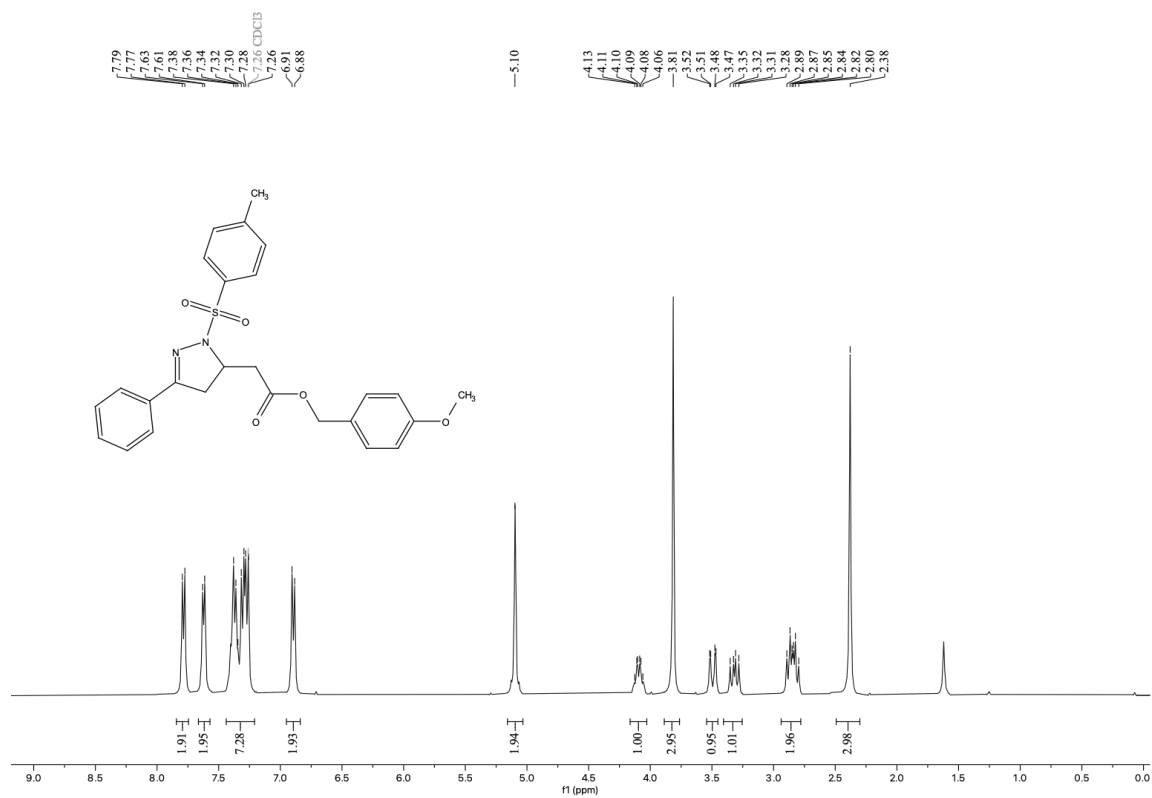
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **2c**.



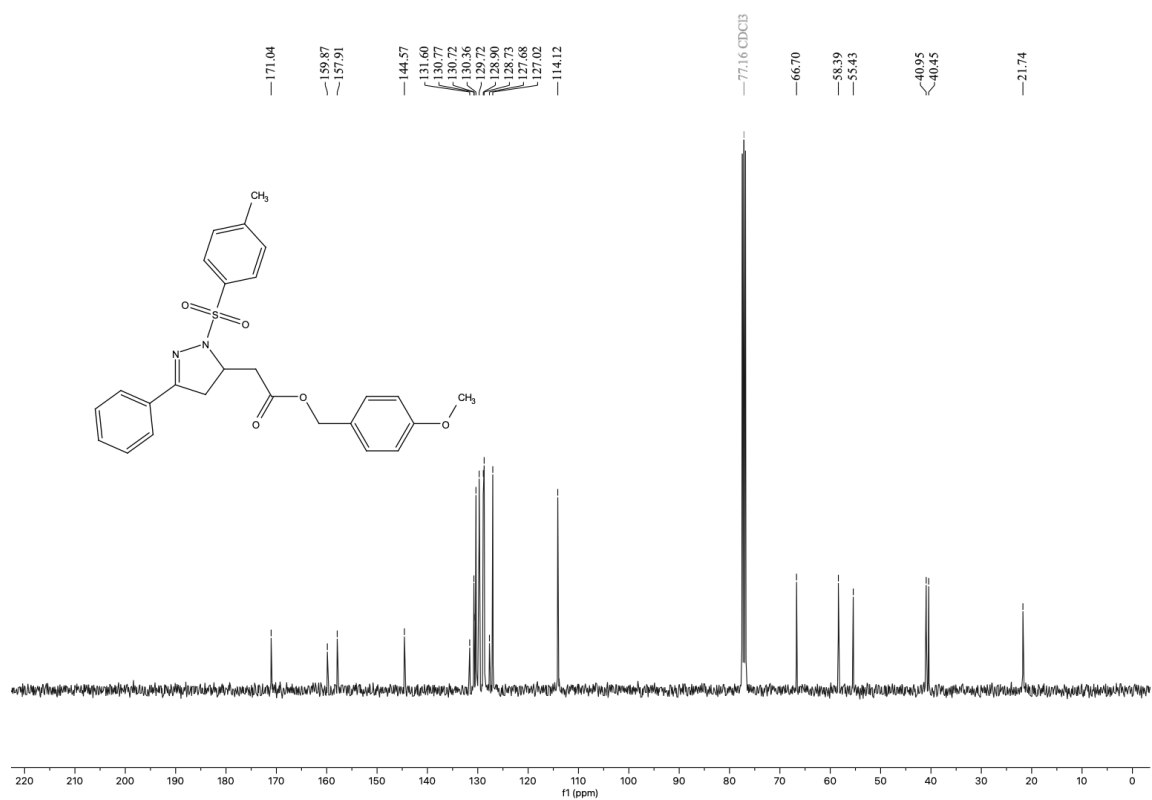
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2d**.



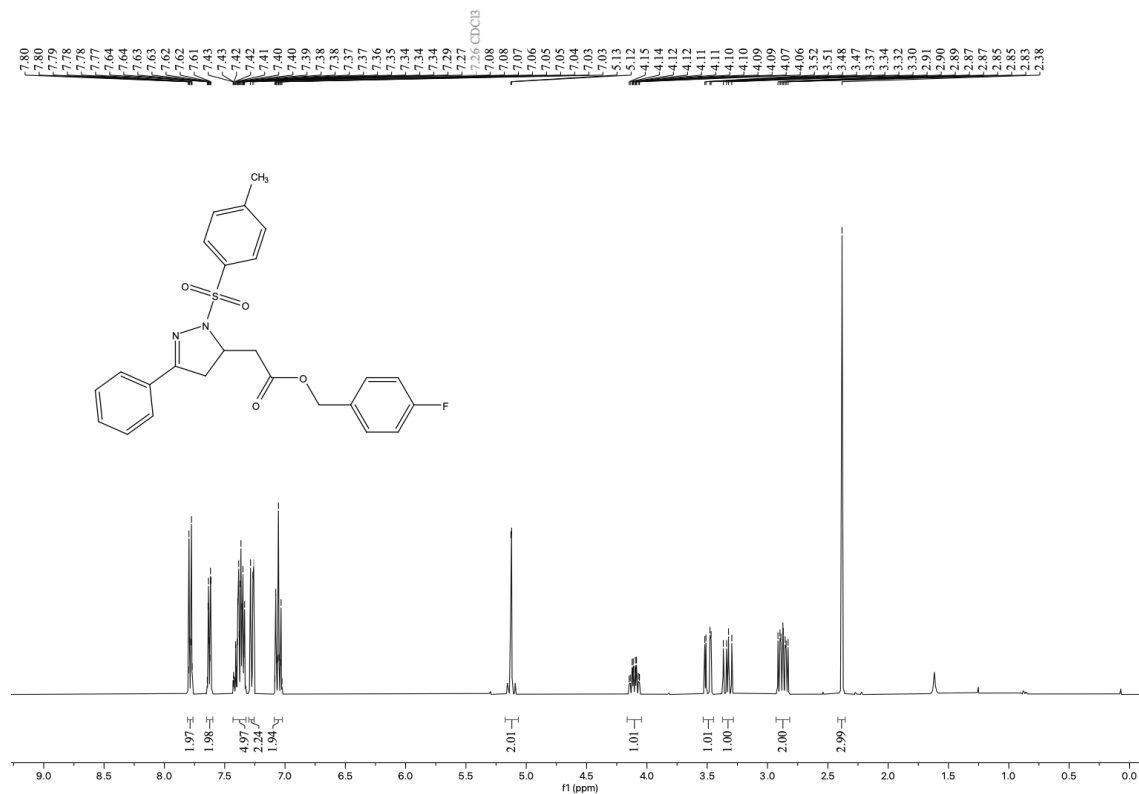
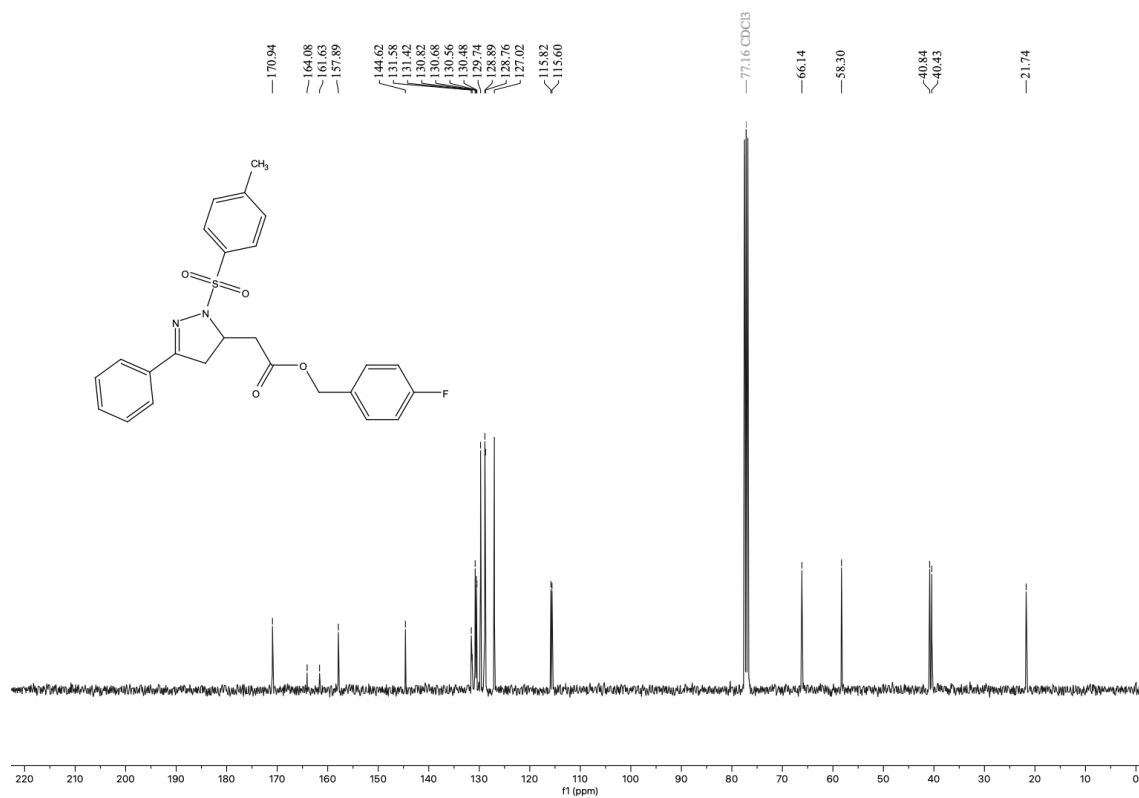
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2d**.

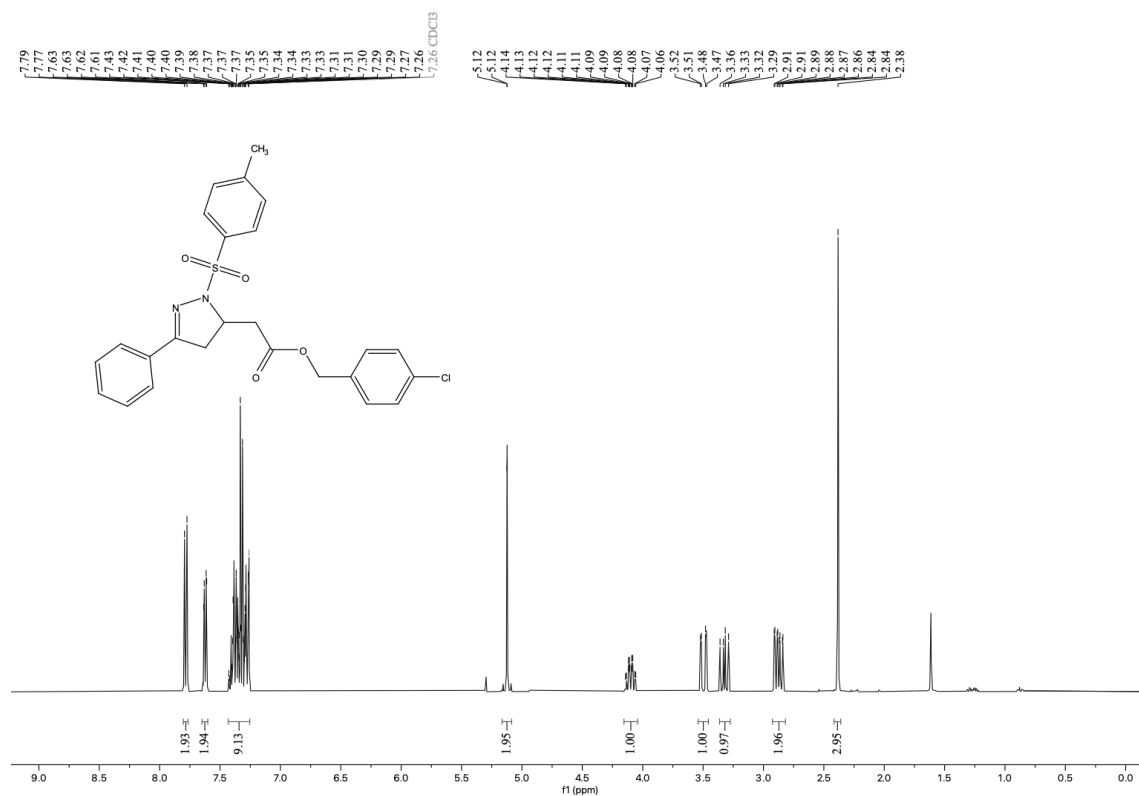


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2e**.

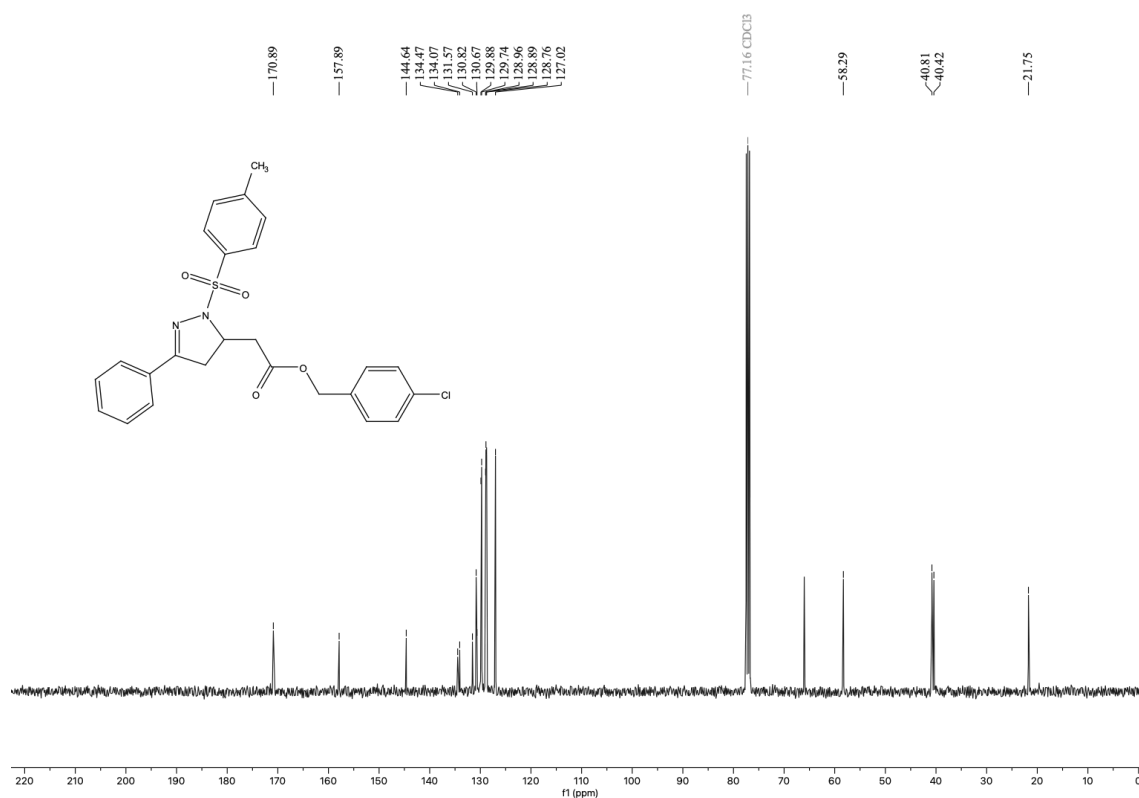


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2e**.

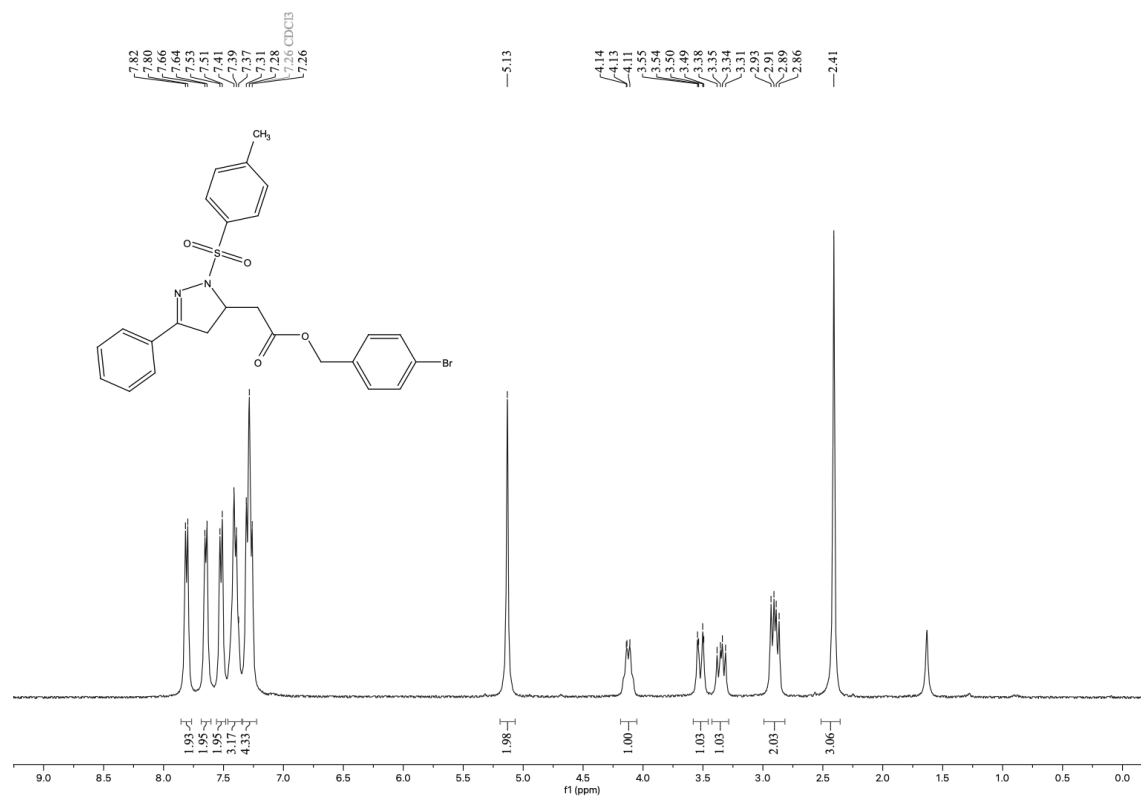
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2f**.Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2f**.



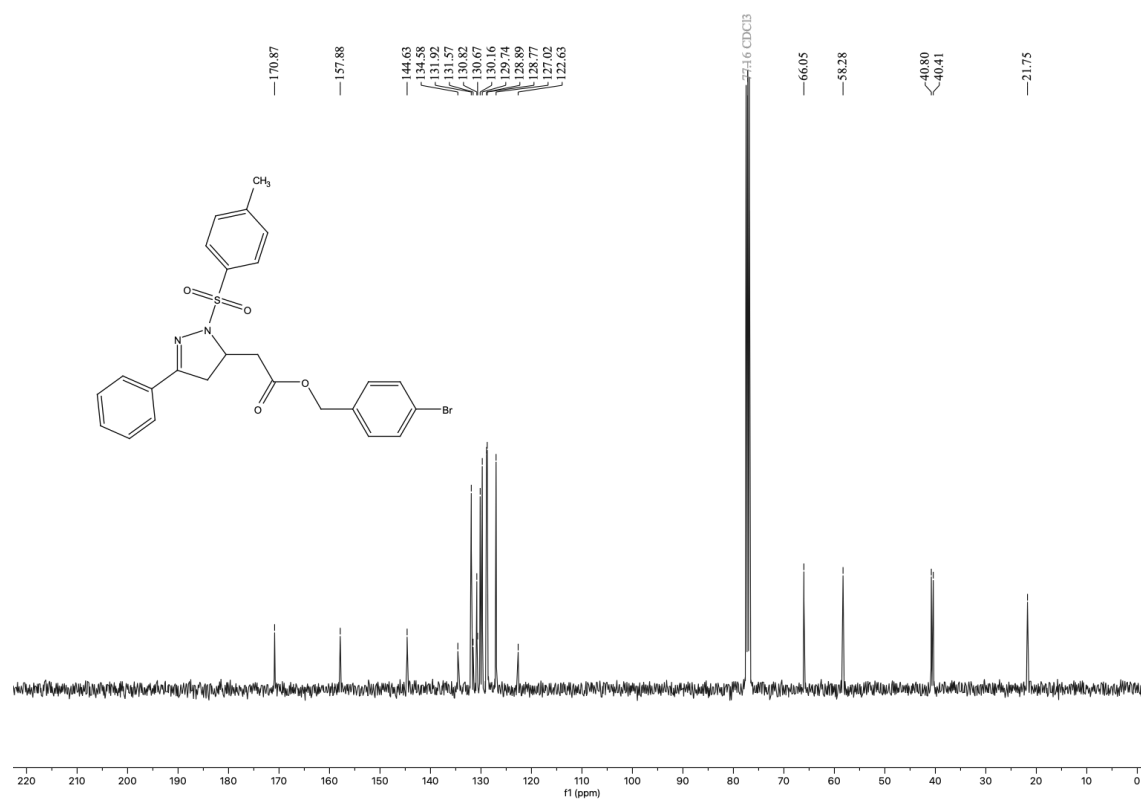
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2g**.



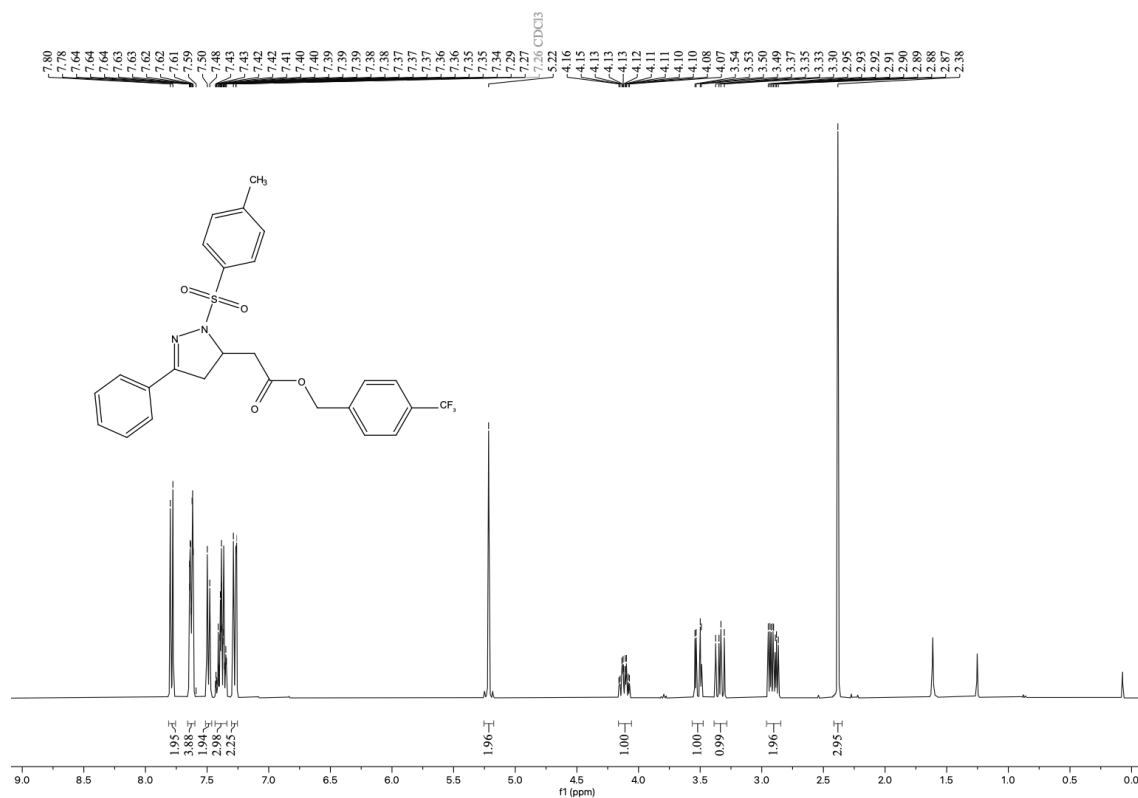
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2g**.



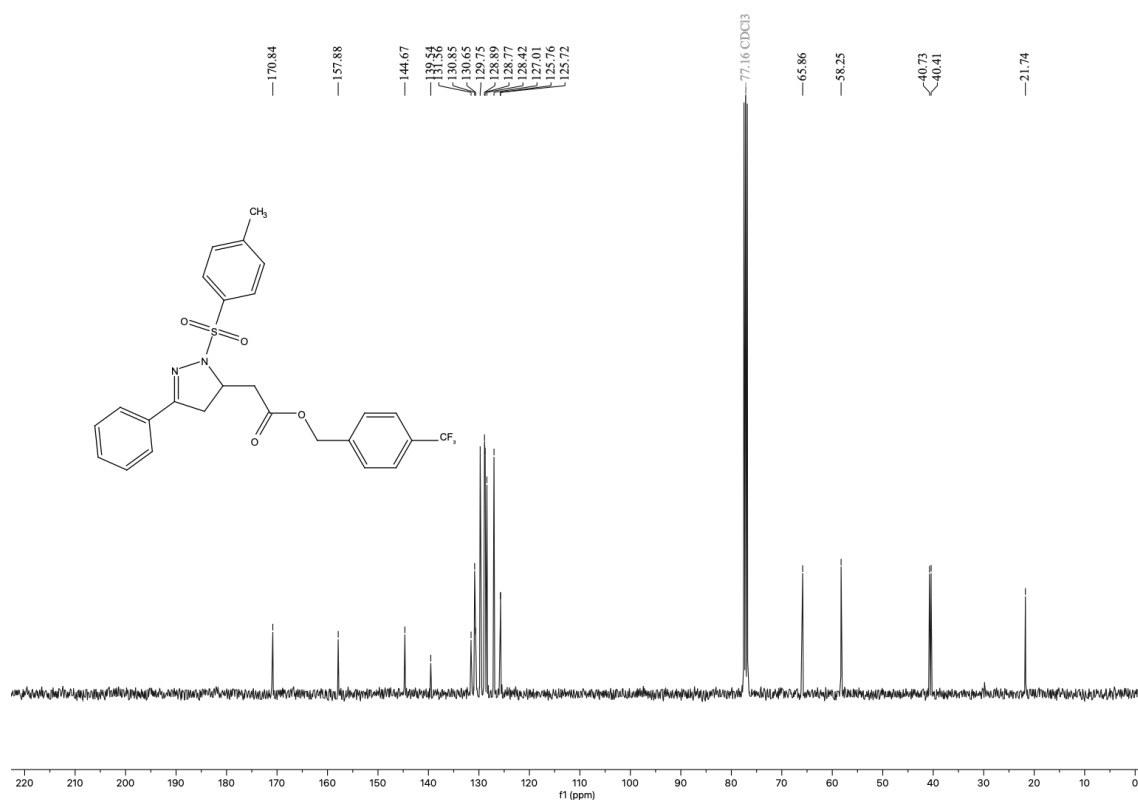
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2h**.



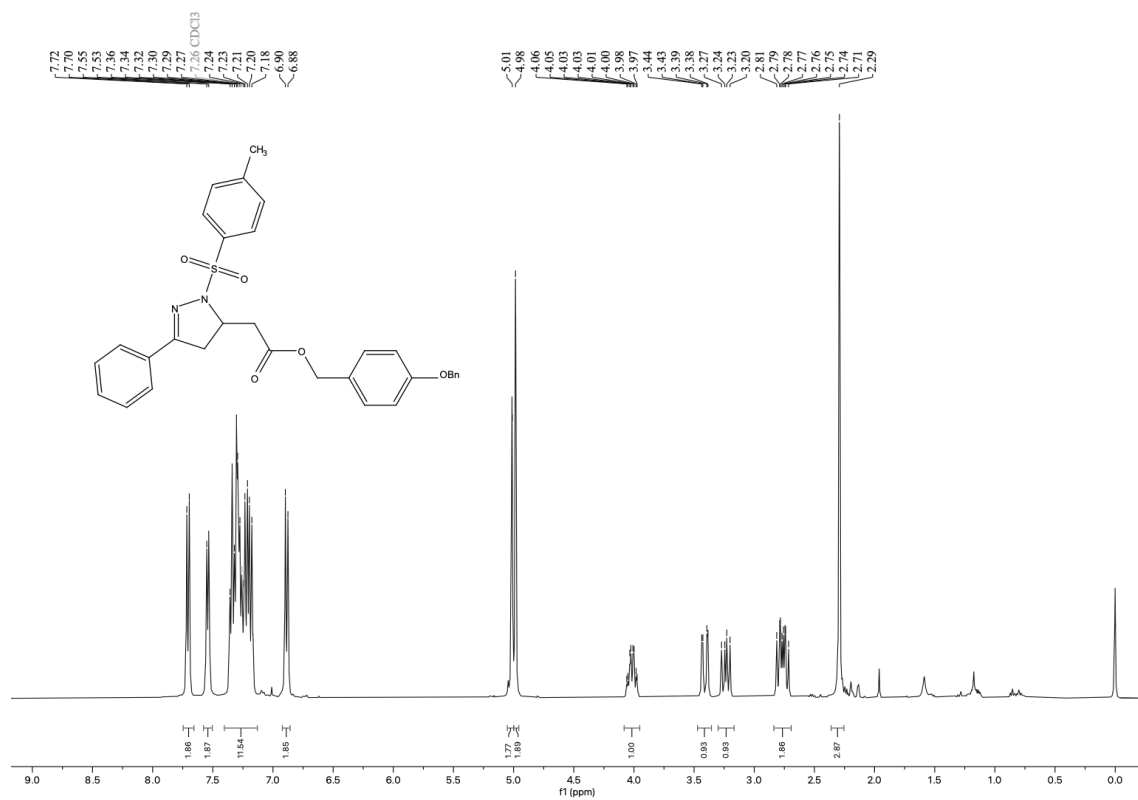
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **2h**.



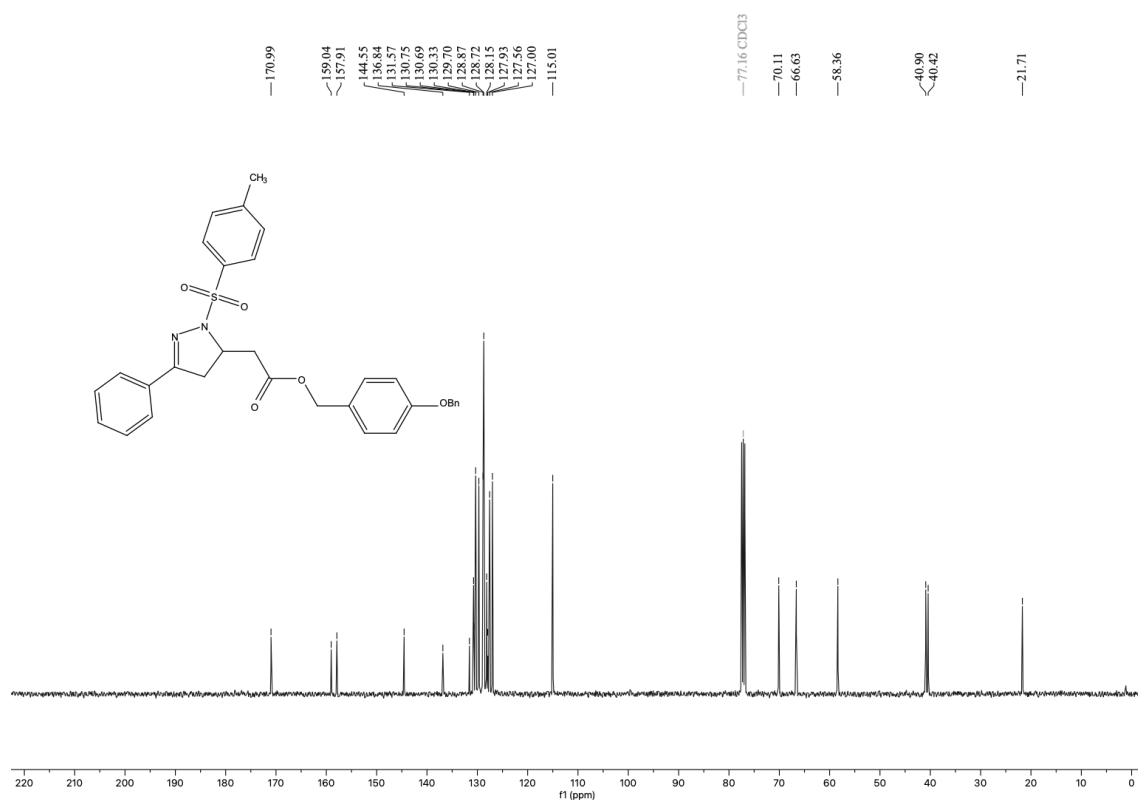
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2i**.



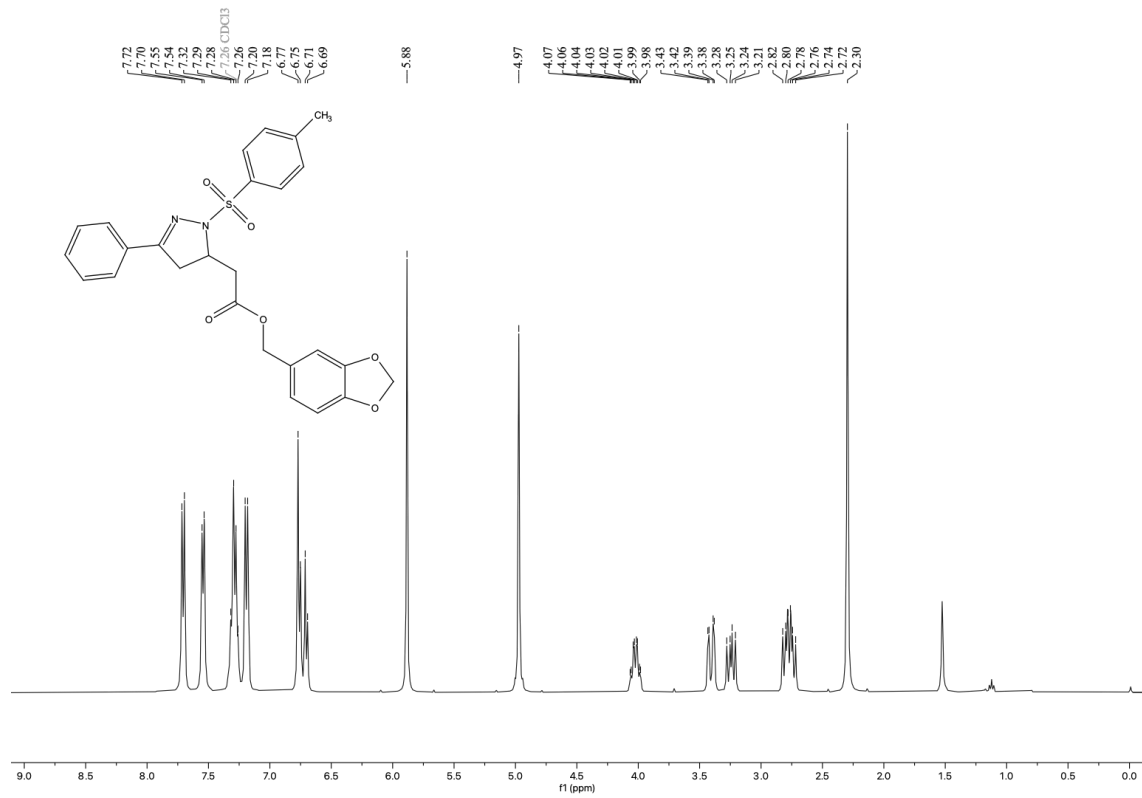
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **2i**.



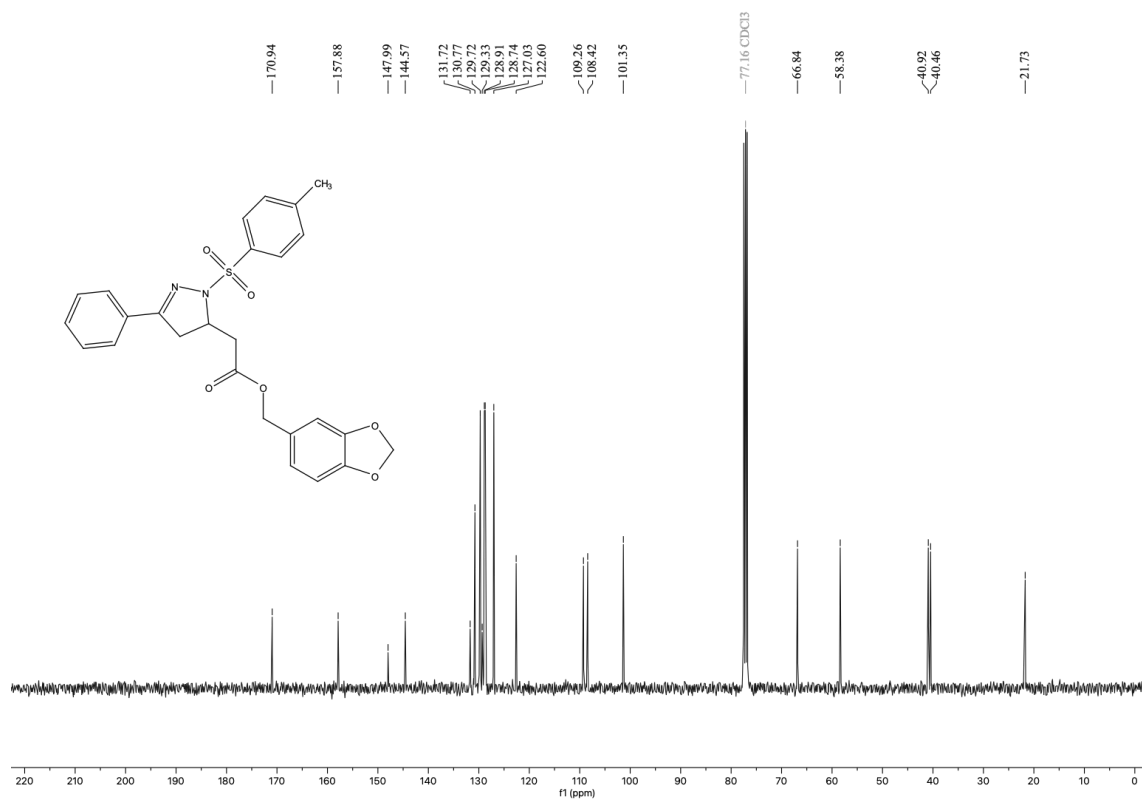
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2j**.



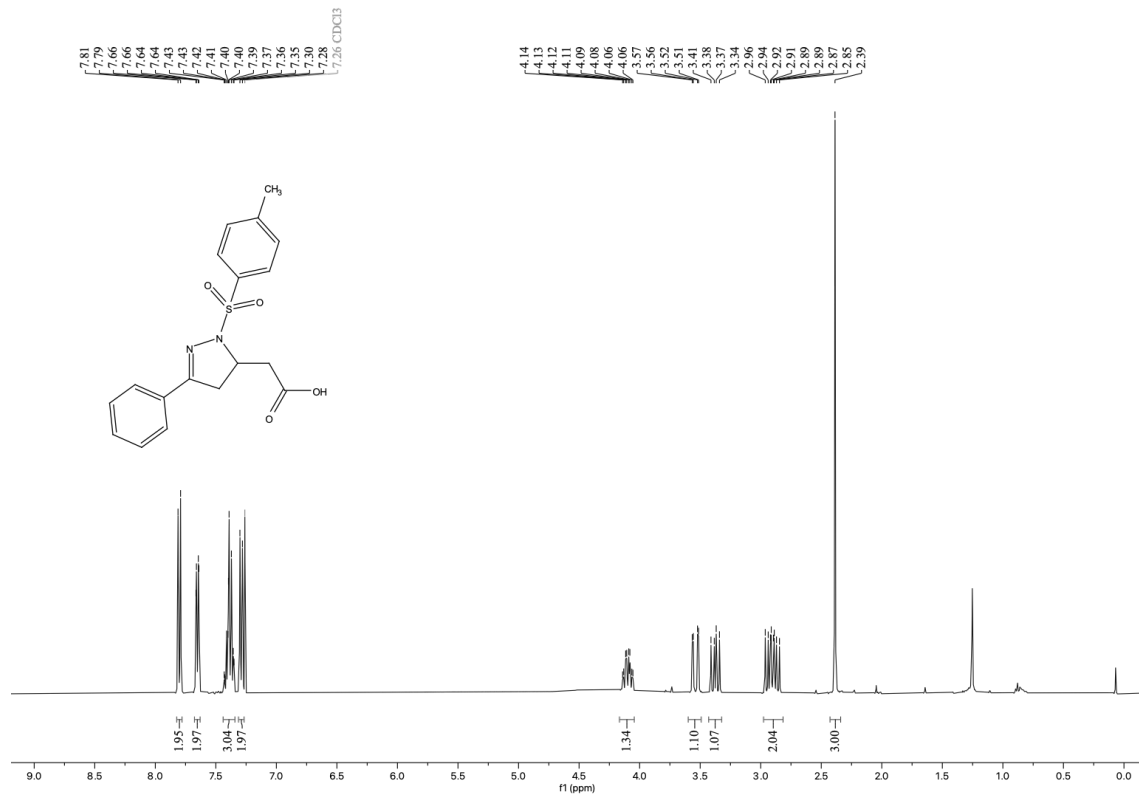
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2j**.



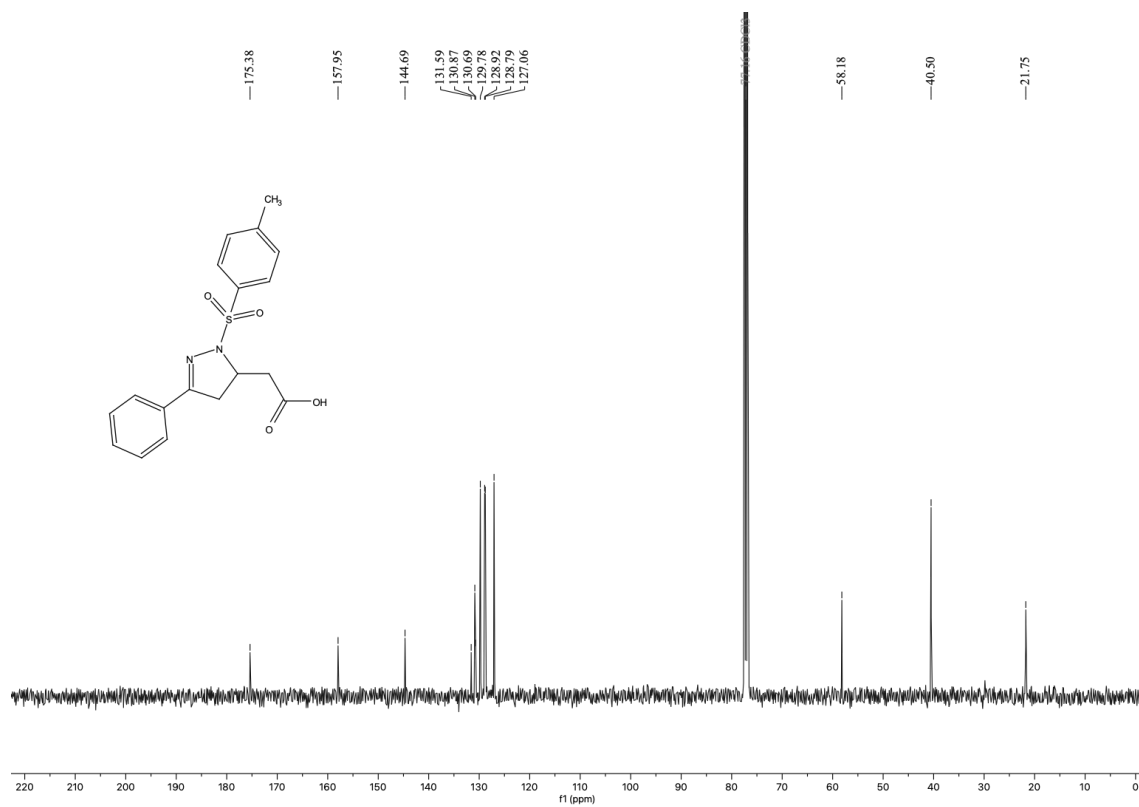
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2k**.



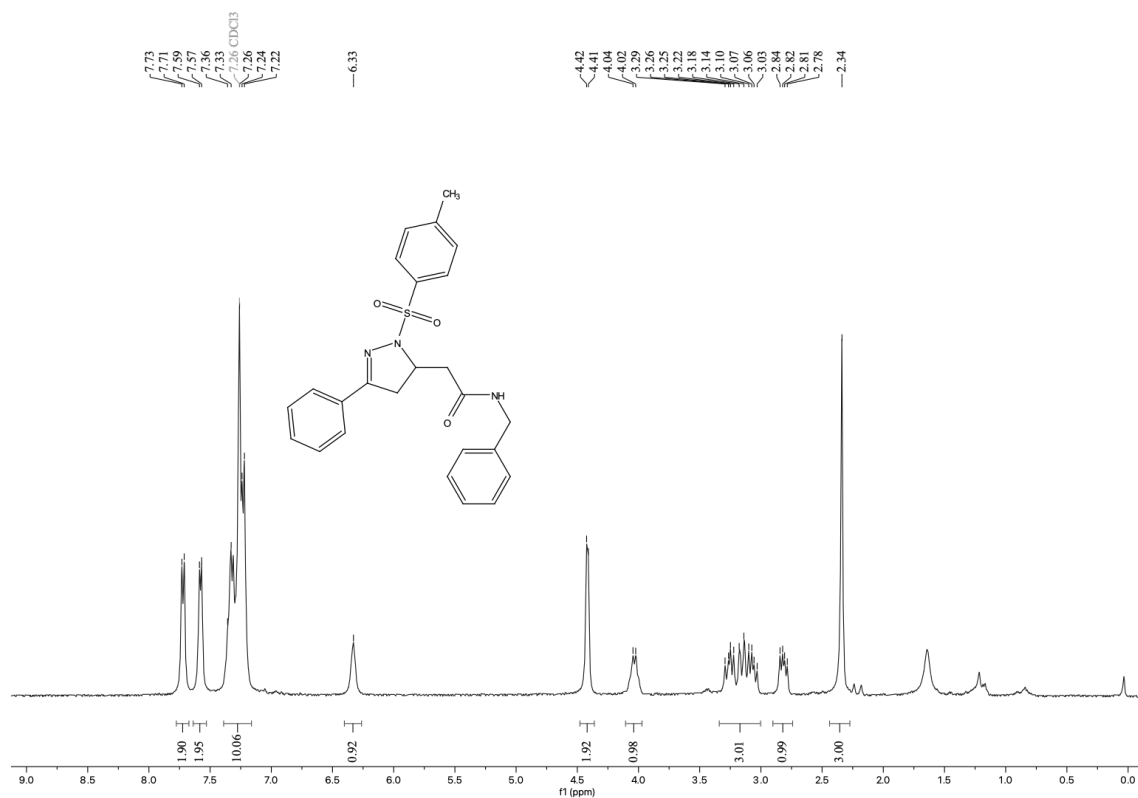
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2k**.



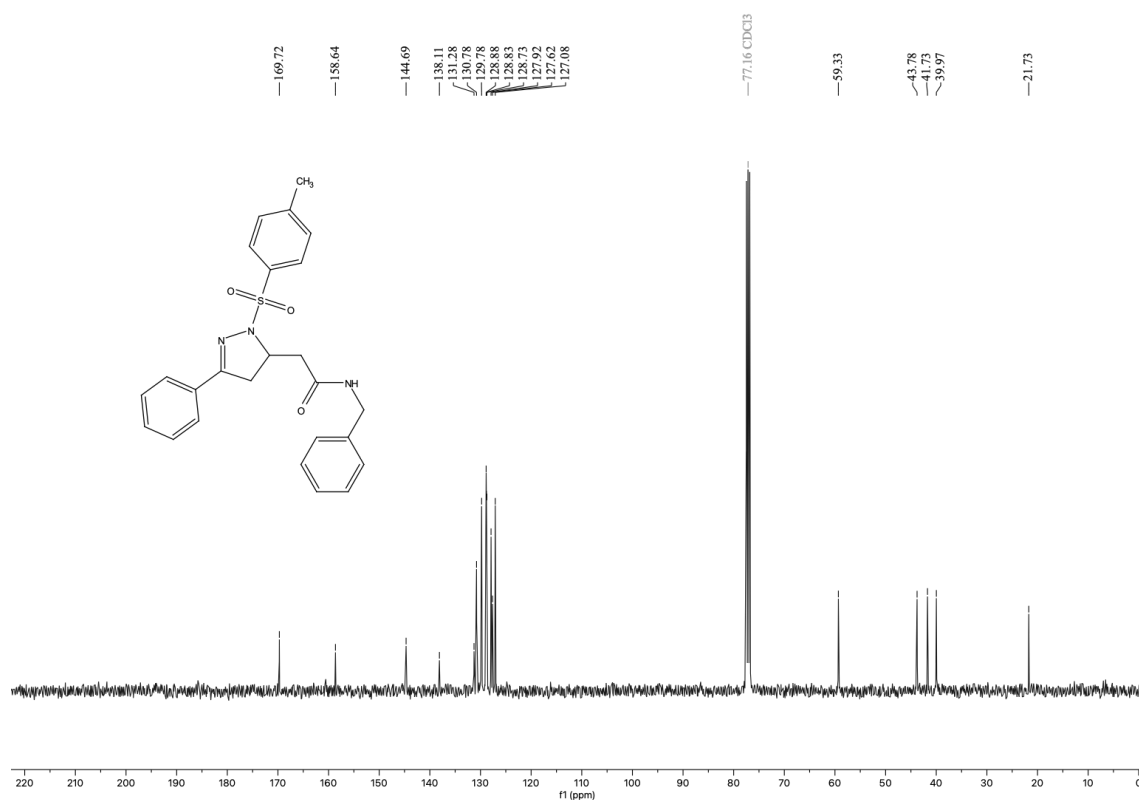
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 4.



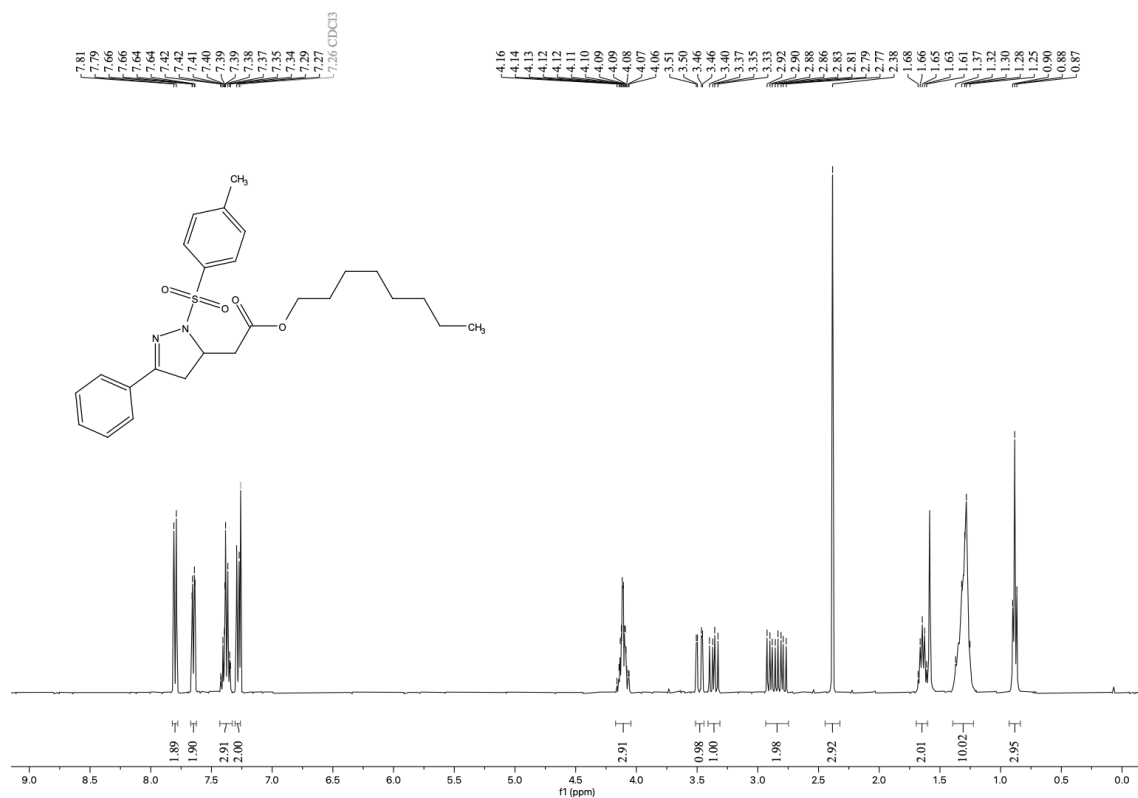
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 4.



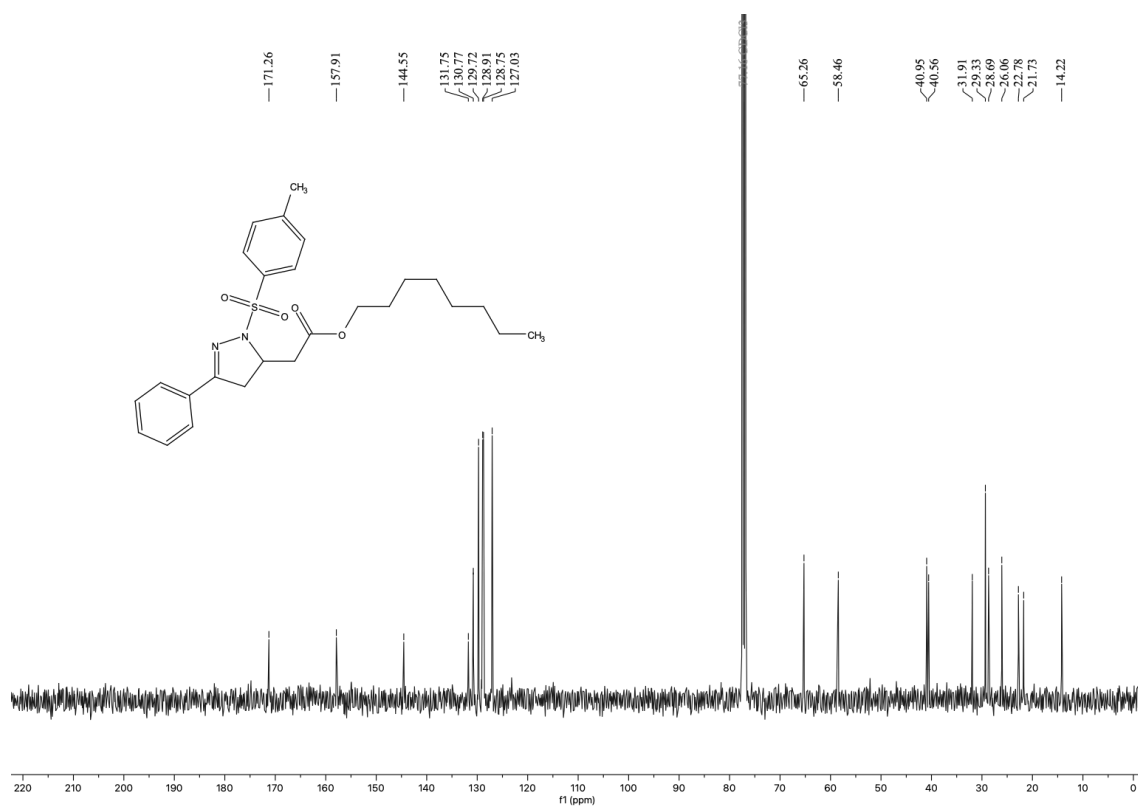
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5**.



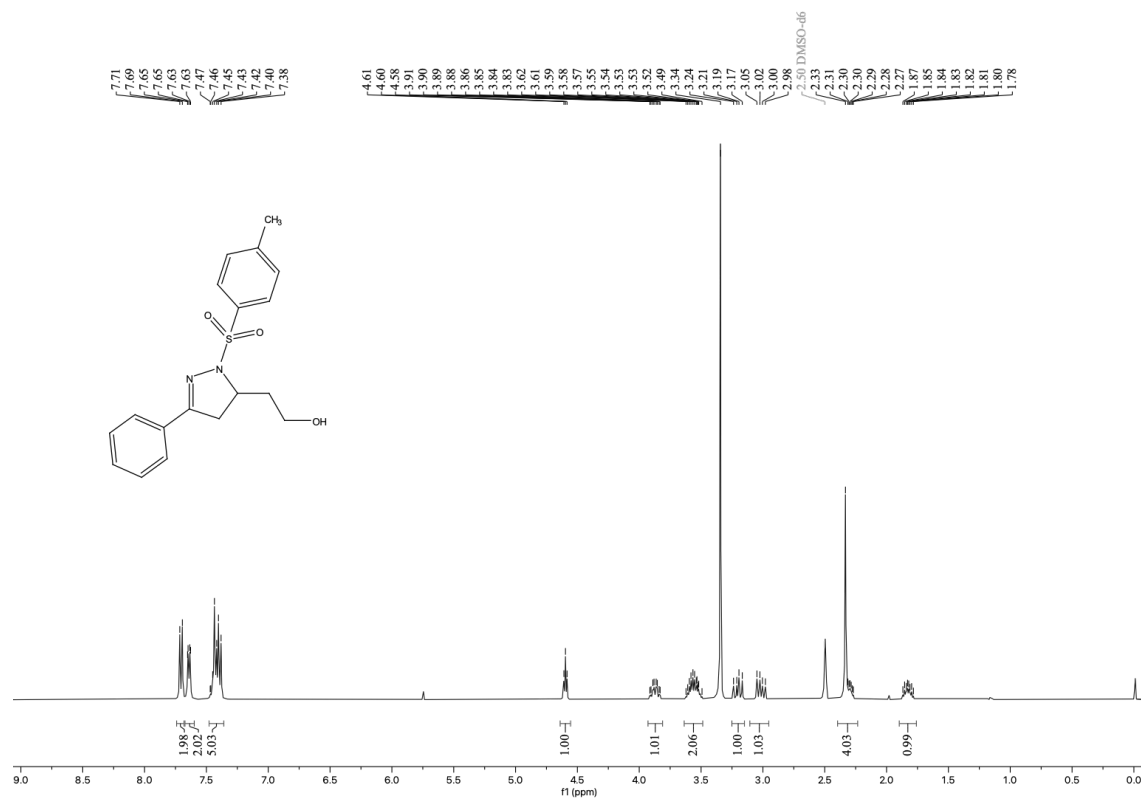
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5**.



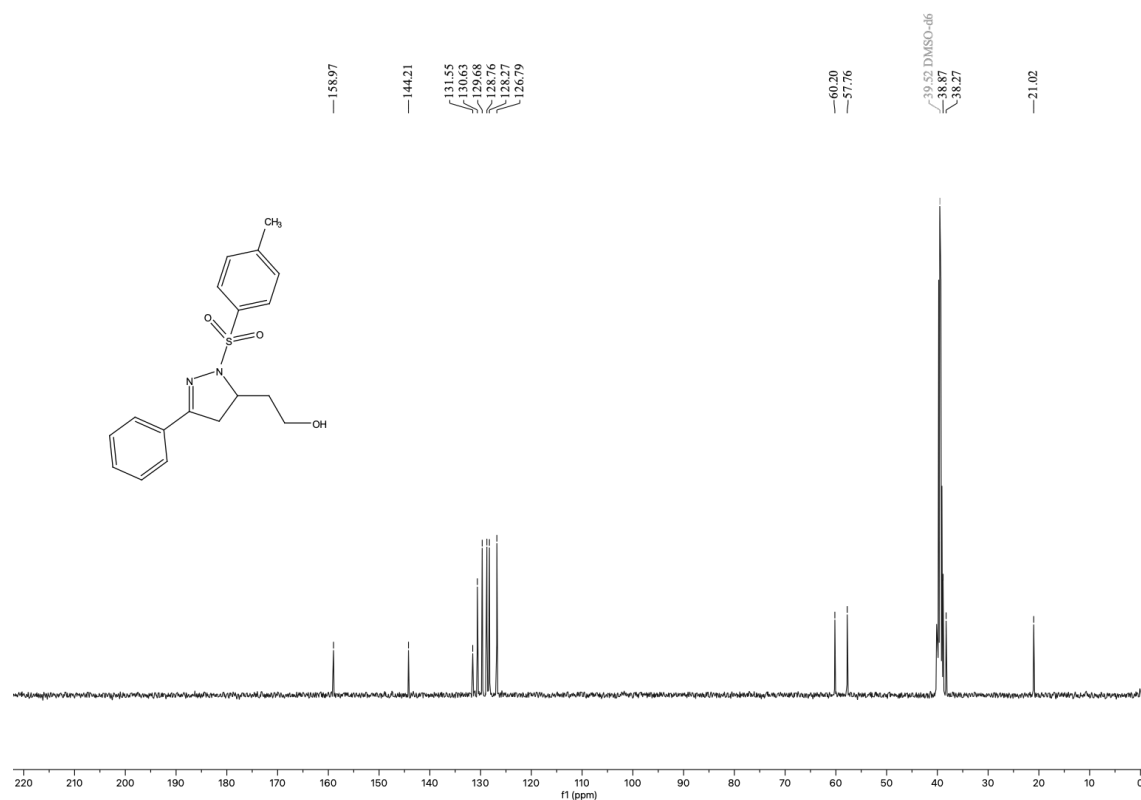
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 6.



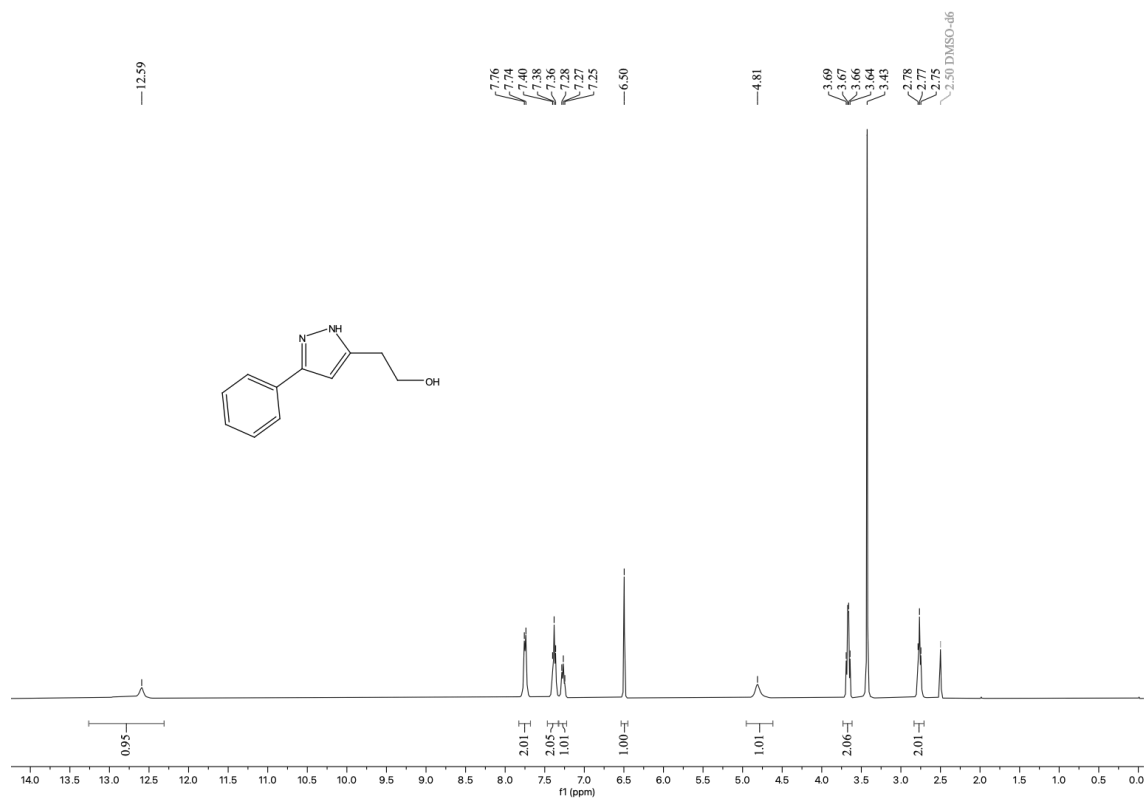
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 6.



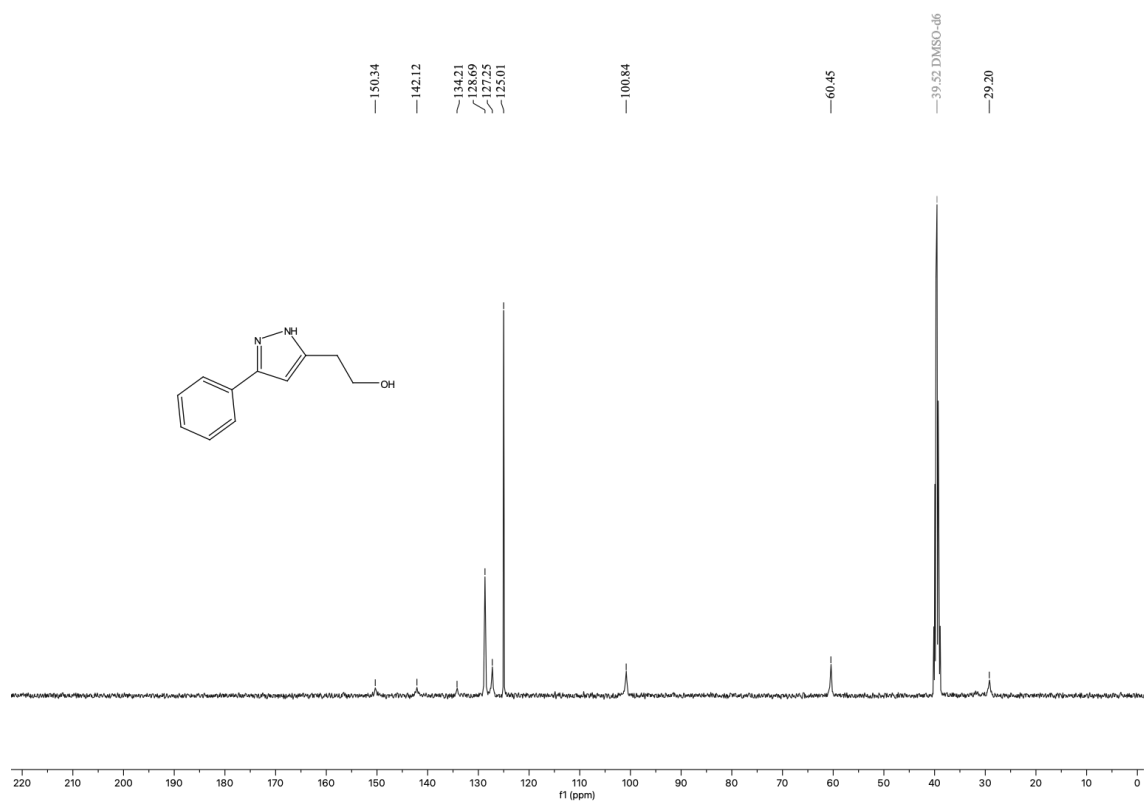
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 7.



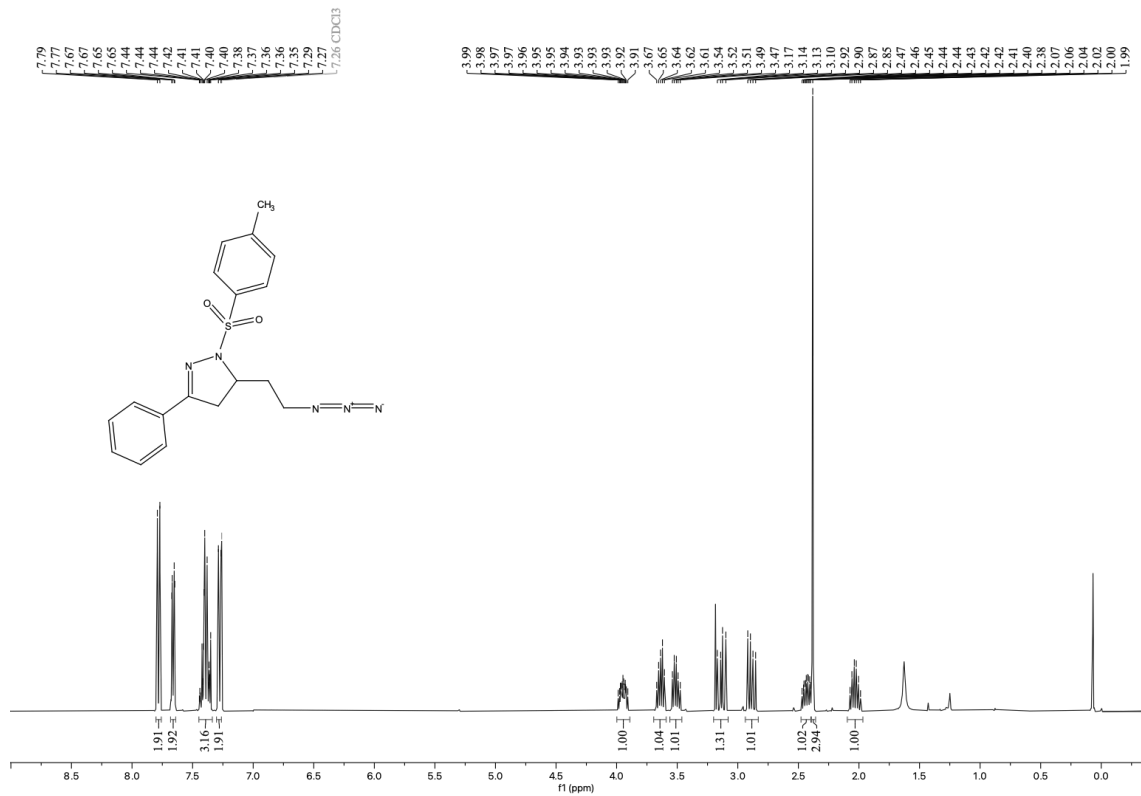
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 7.



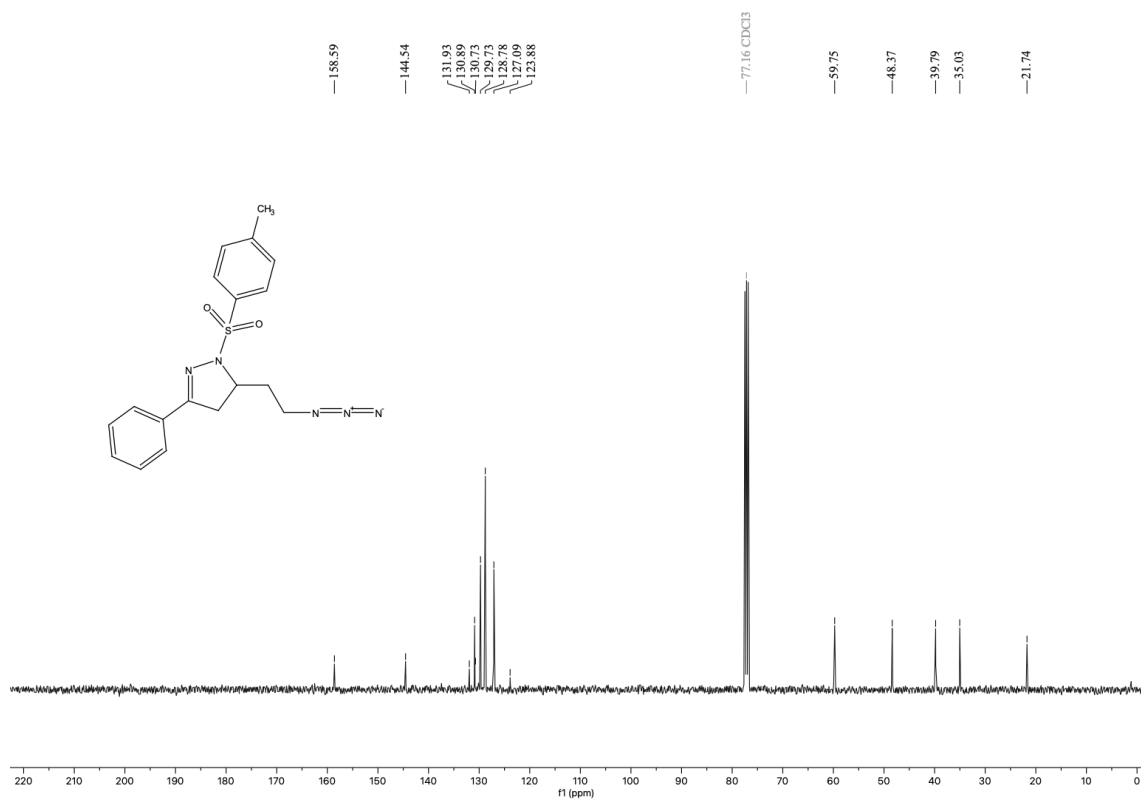
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8**.



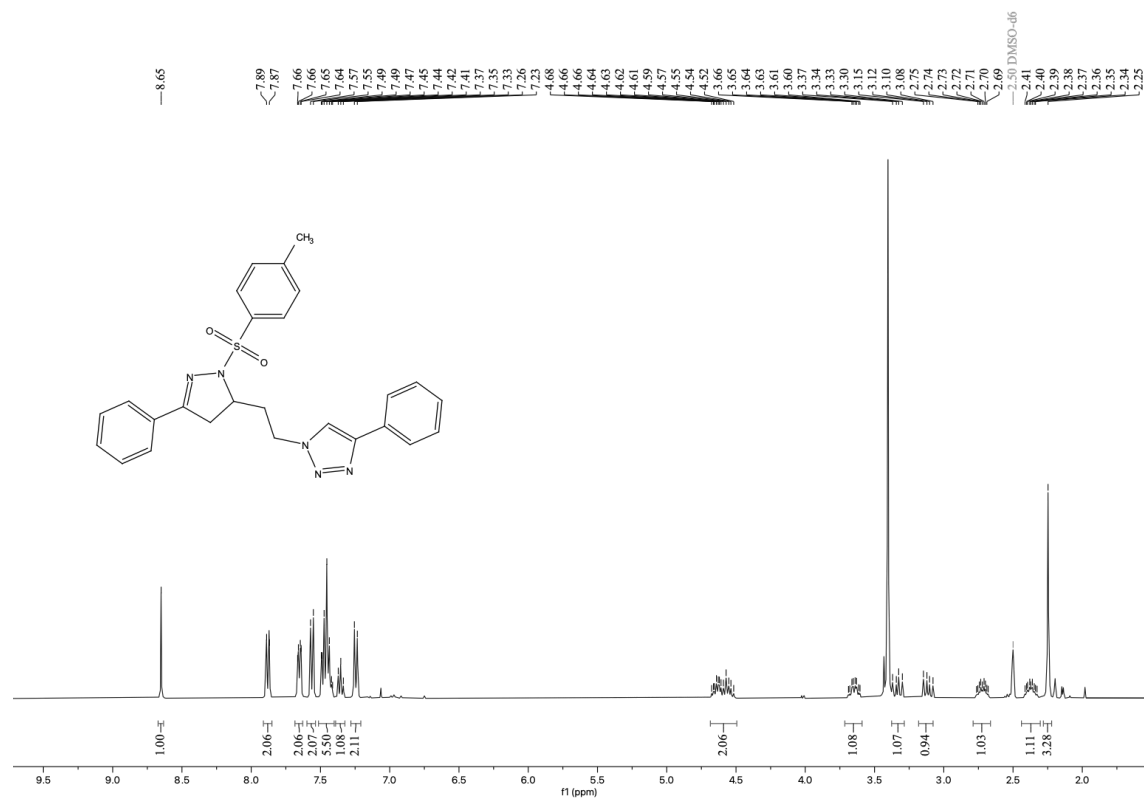
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8**.



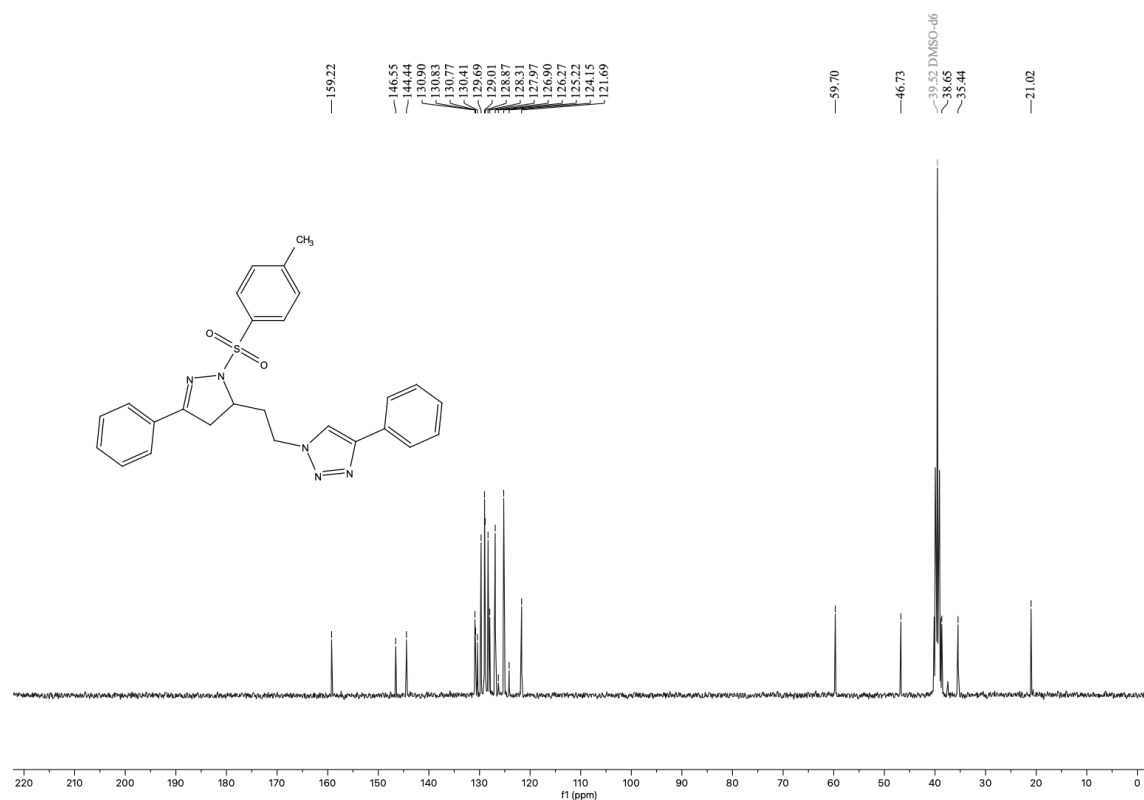
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **9**.



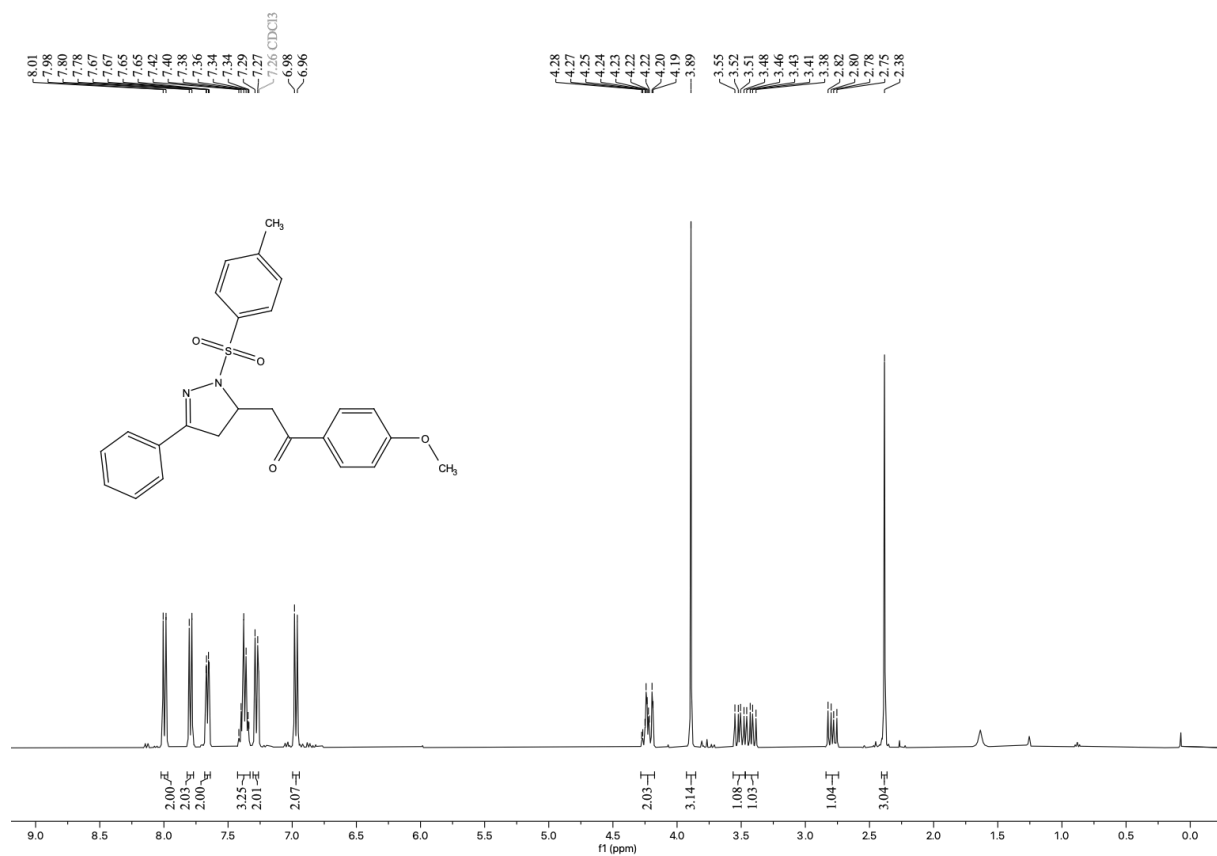
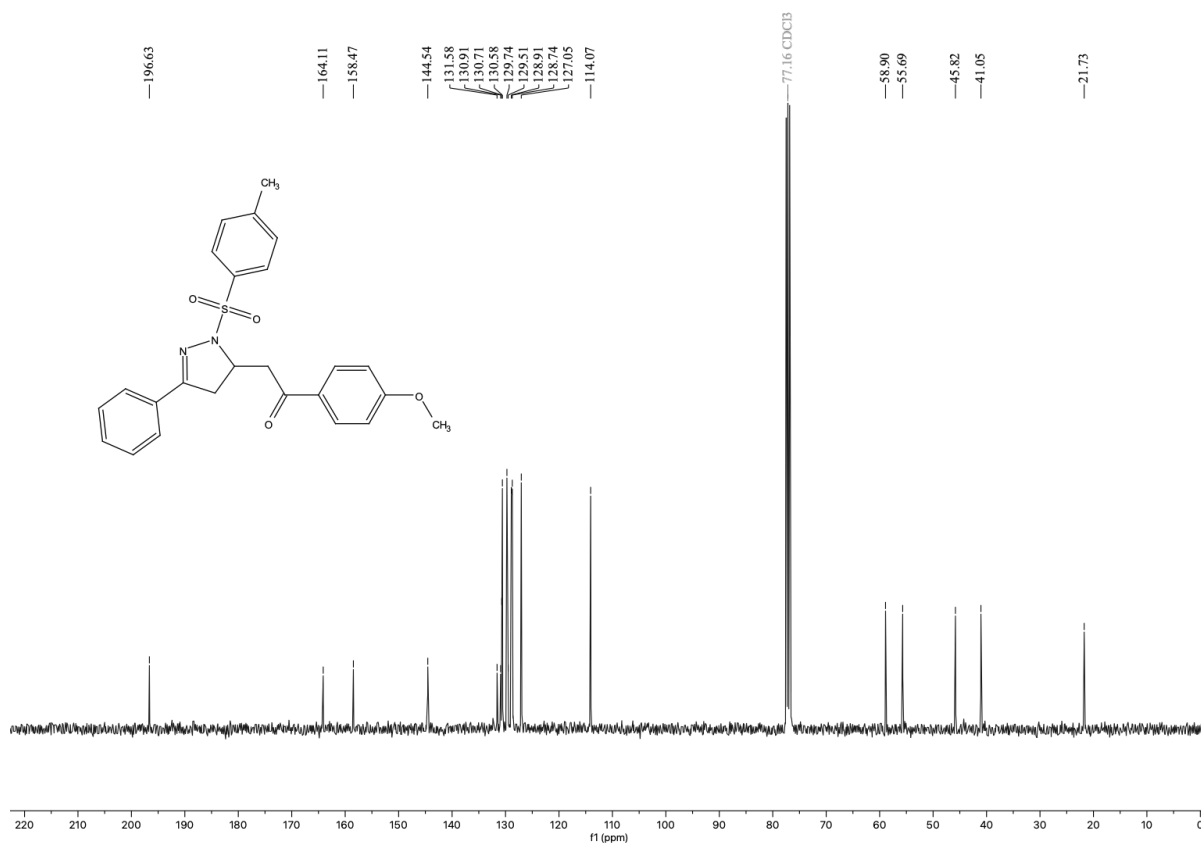
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **9**.

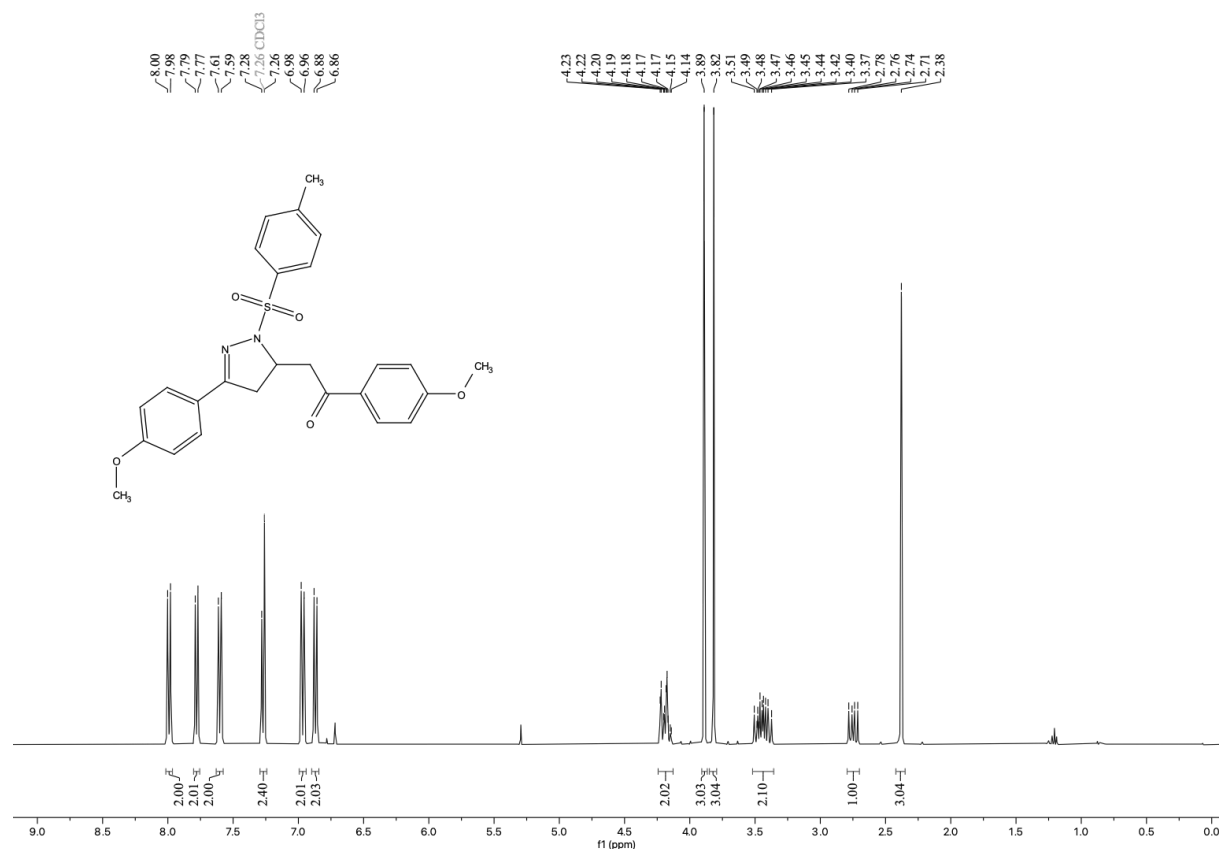


Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10**.

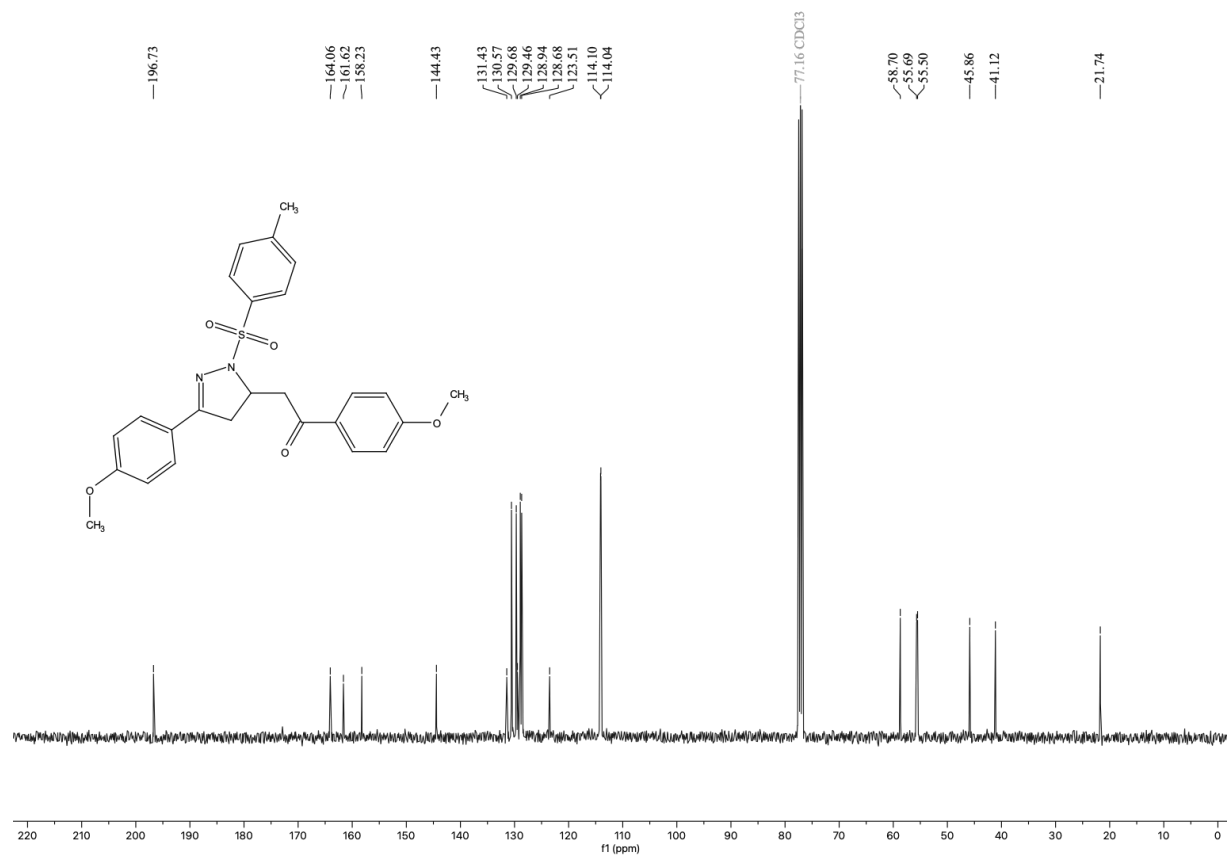


Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **10**.

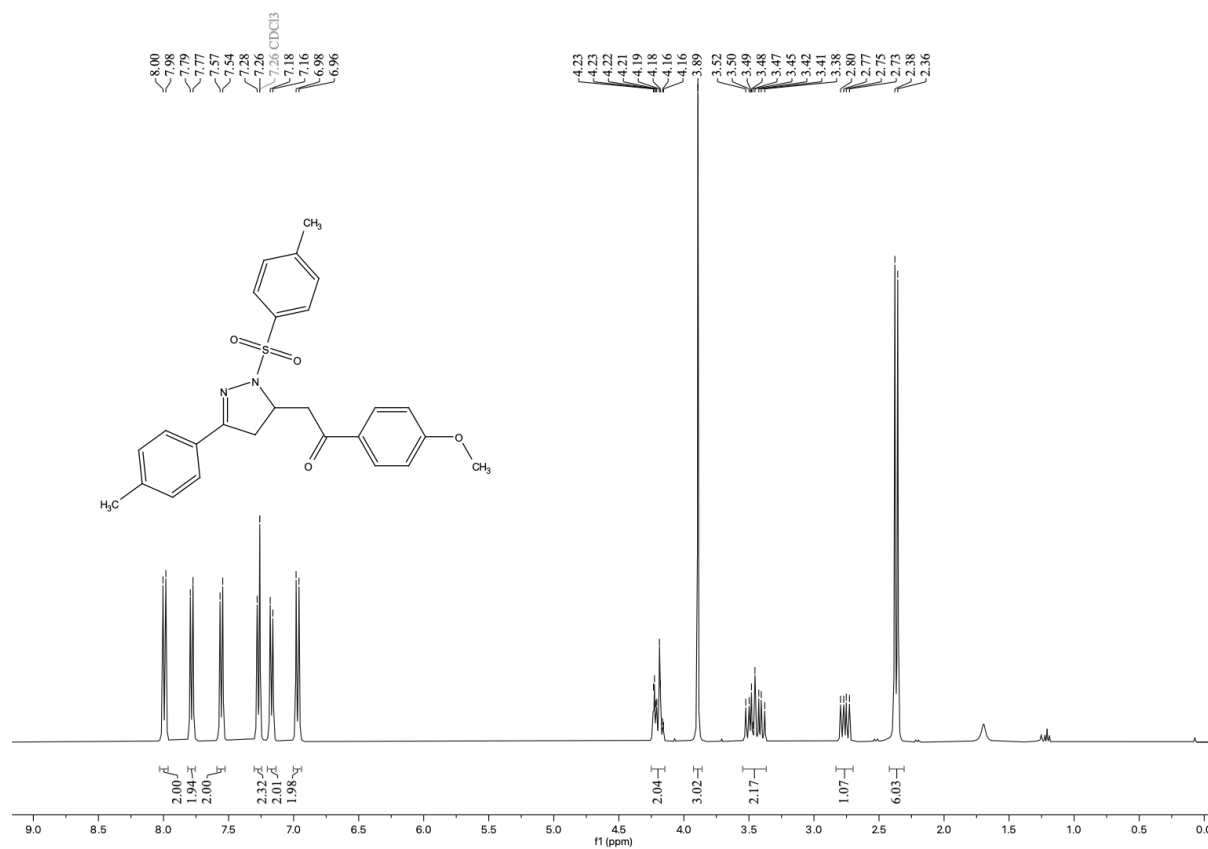
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.



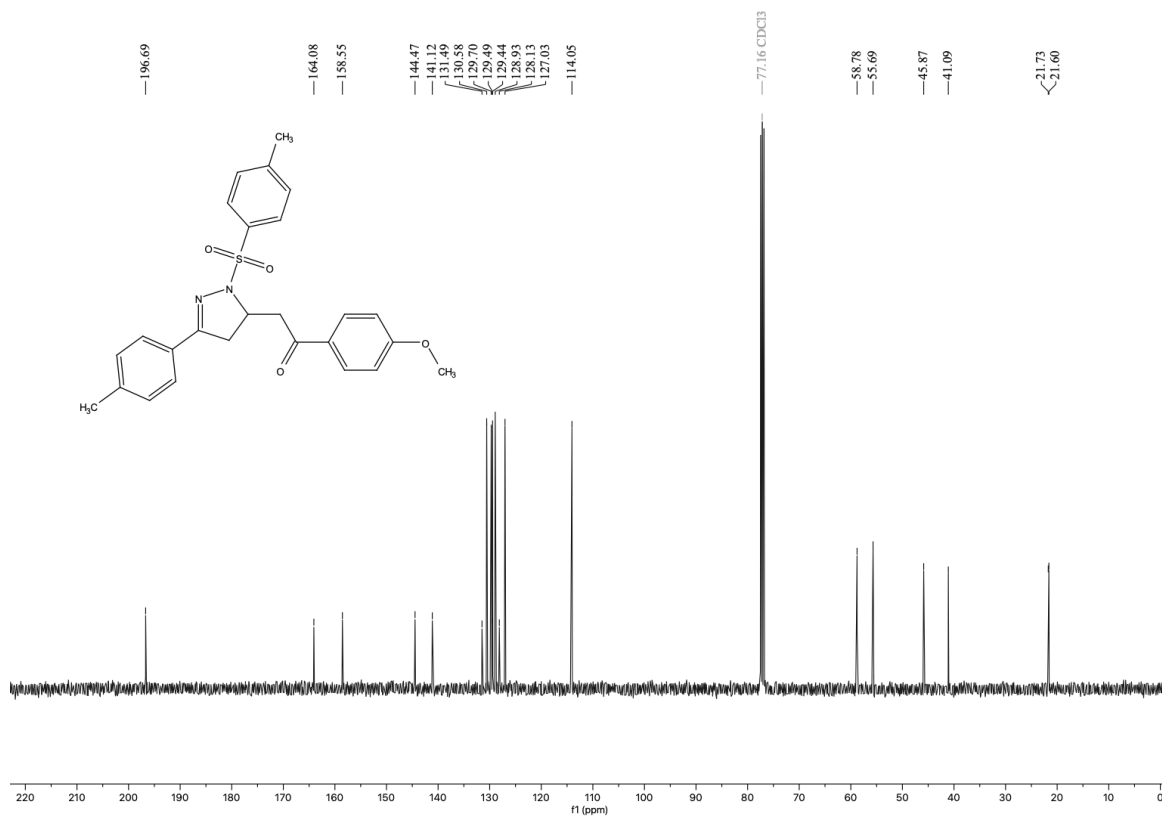
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.



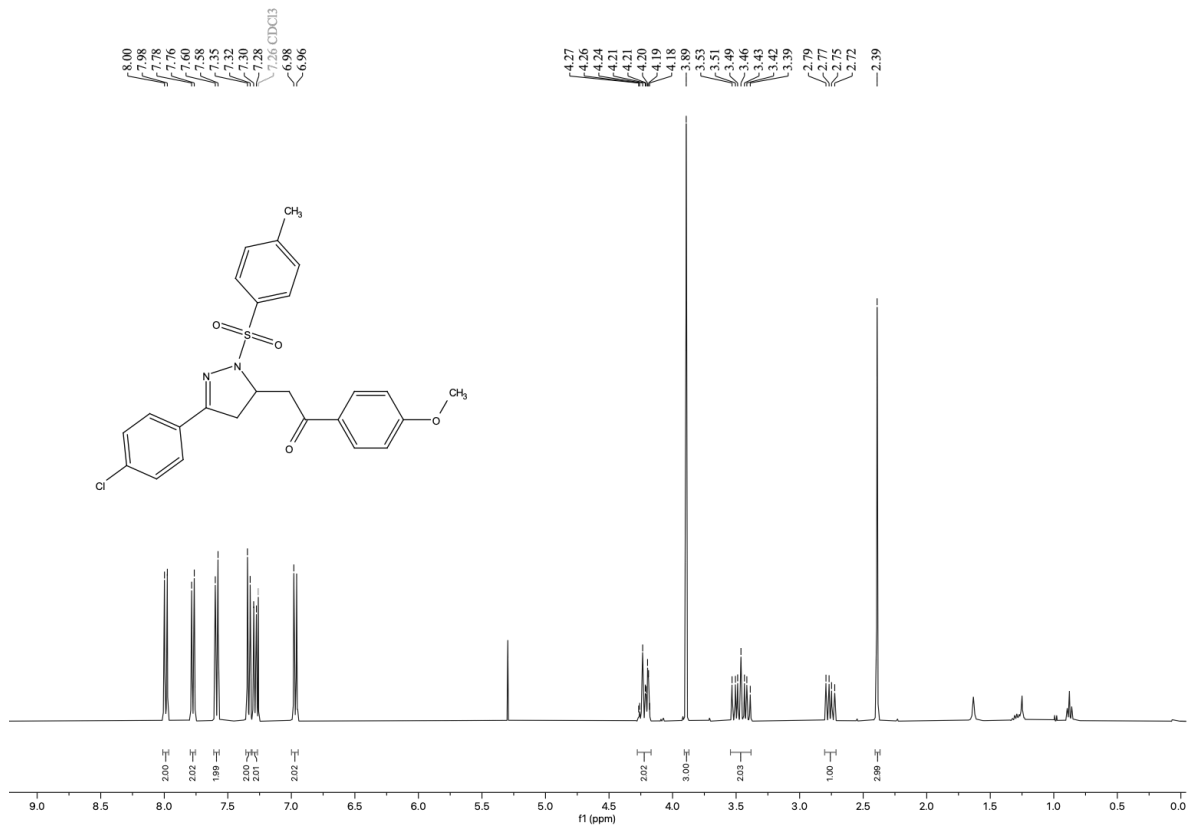
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.



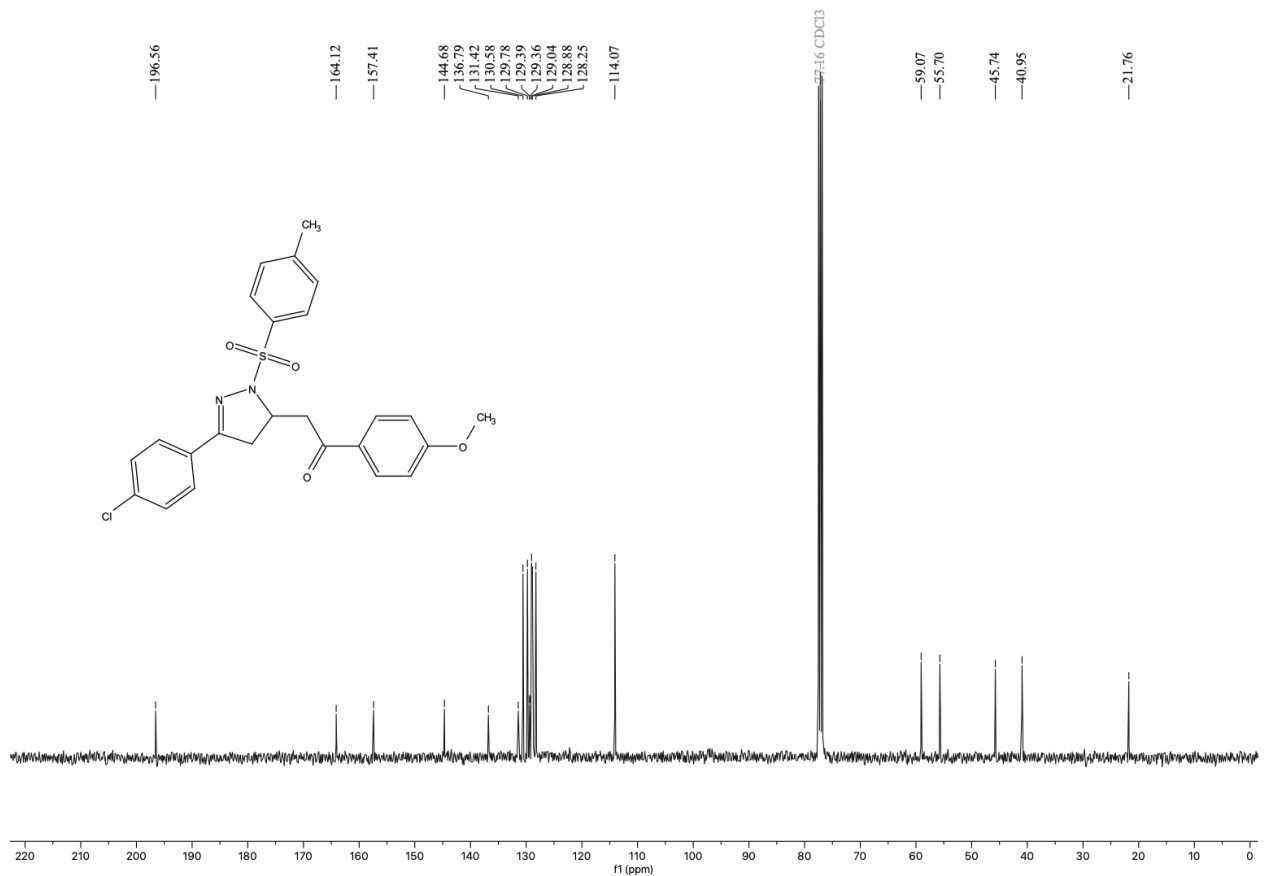
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.



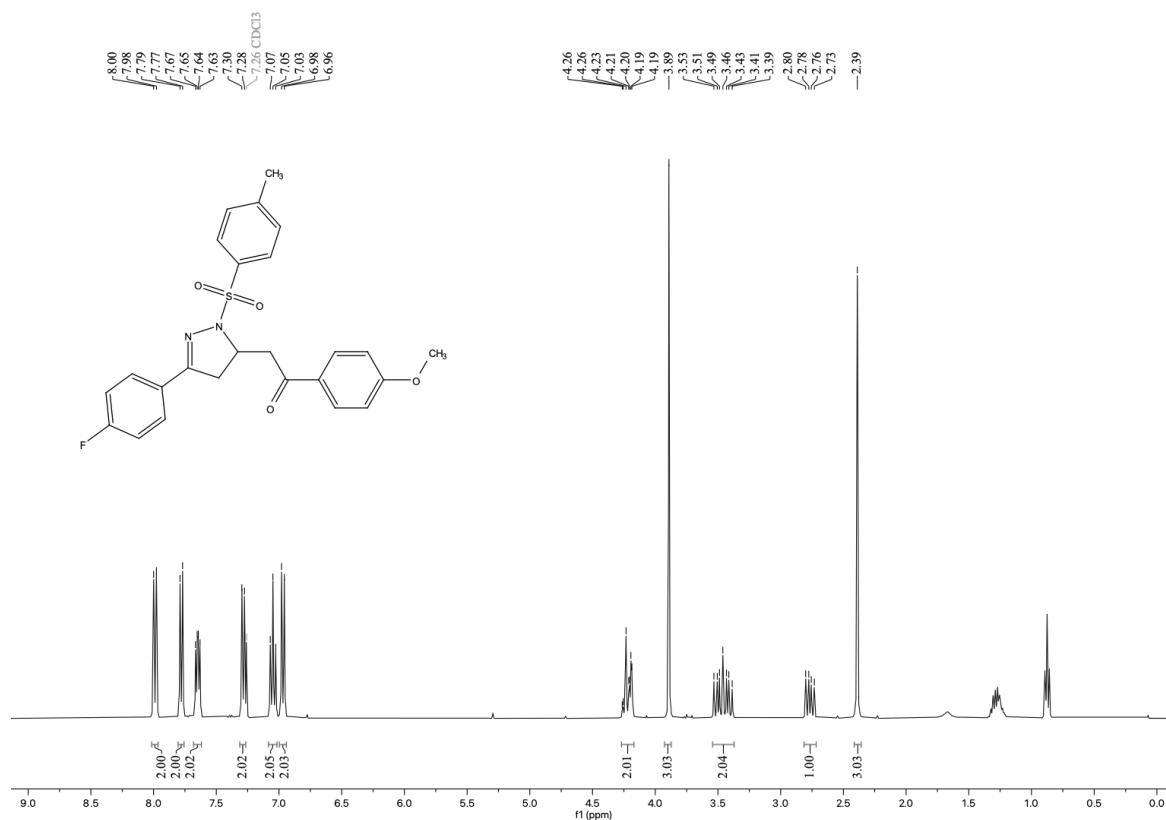
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.



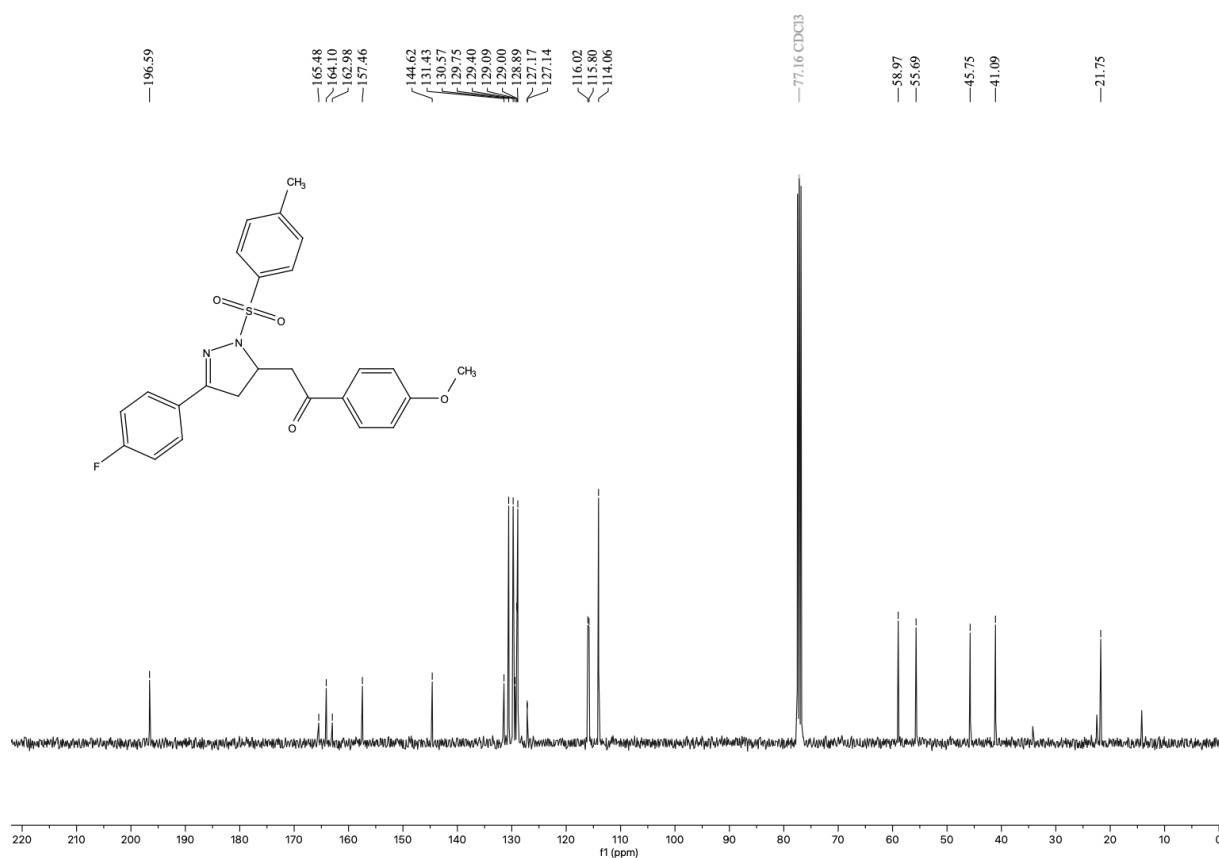
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3d**.



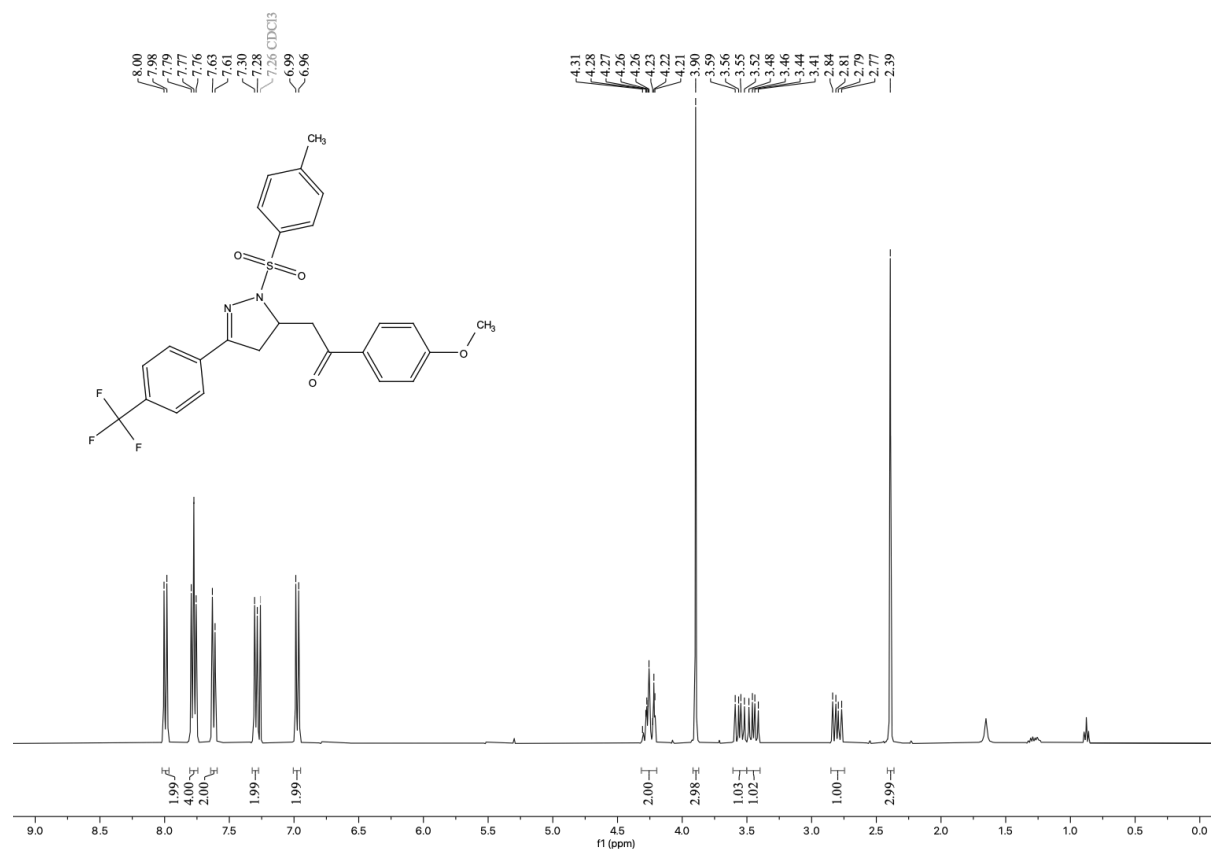
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3d**.



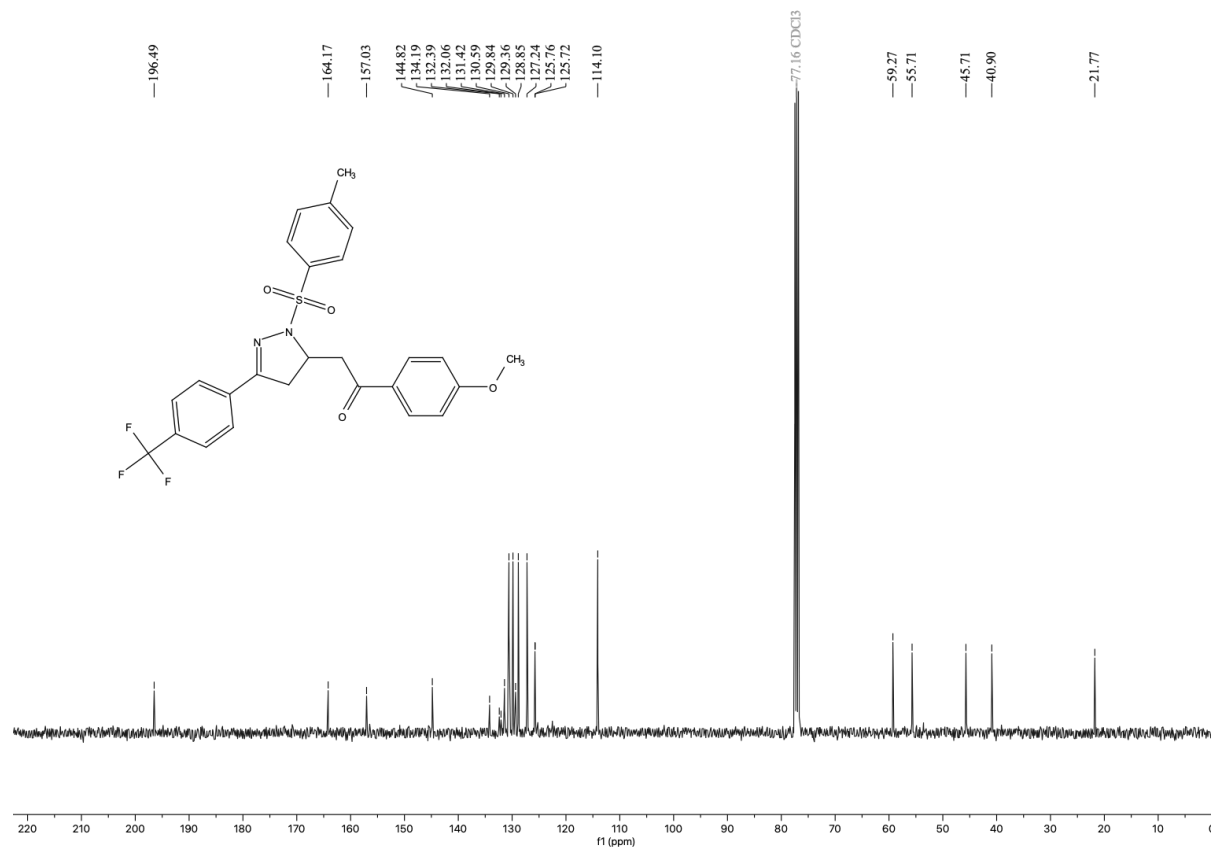
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.



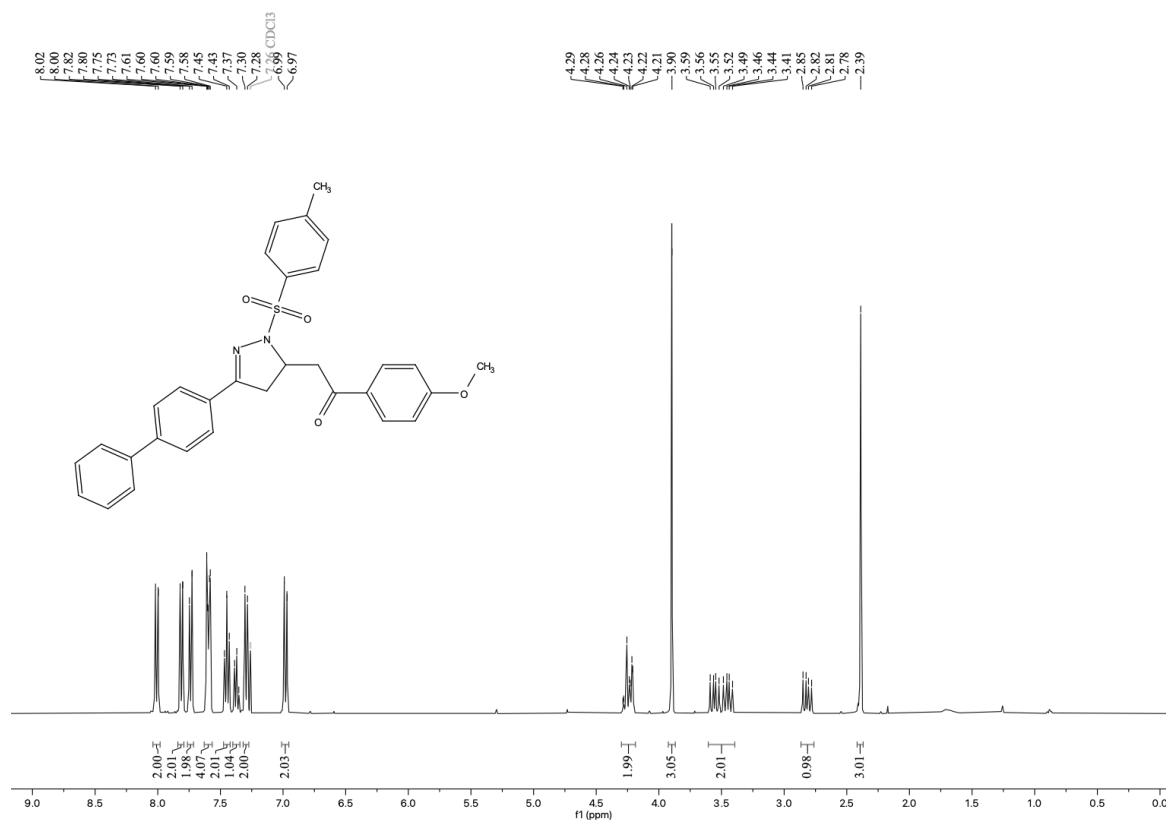
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.



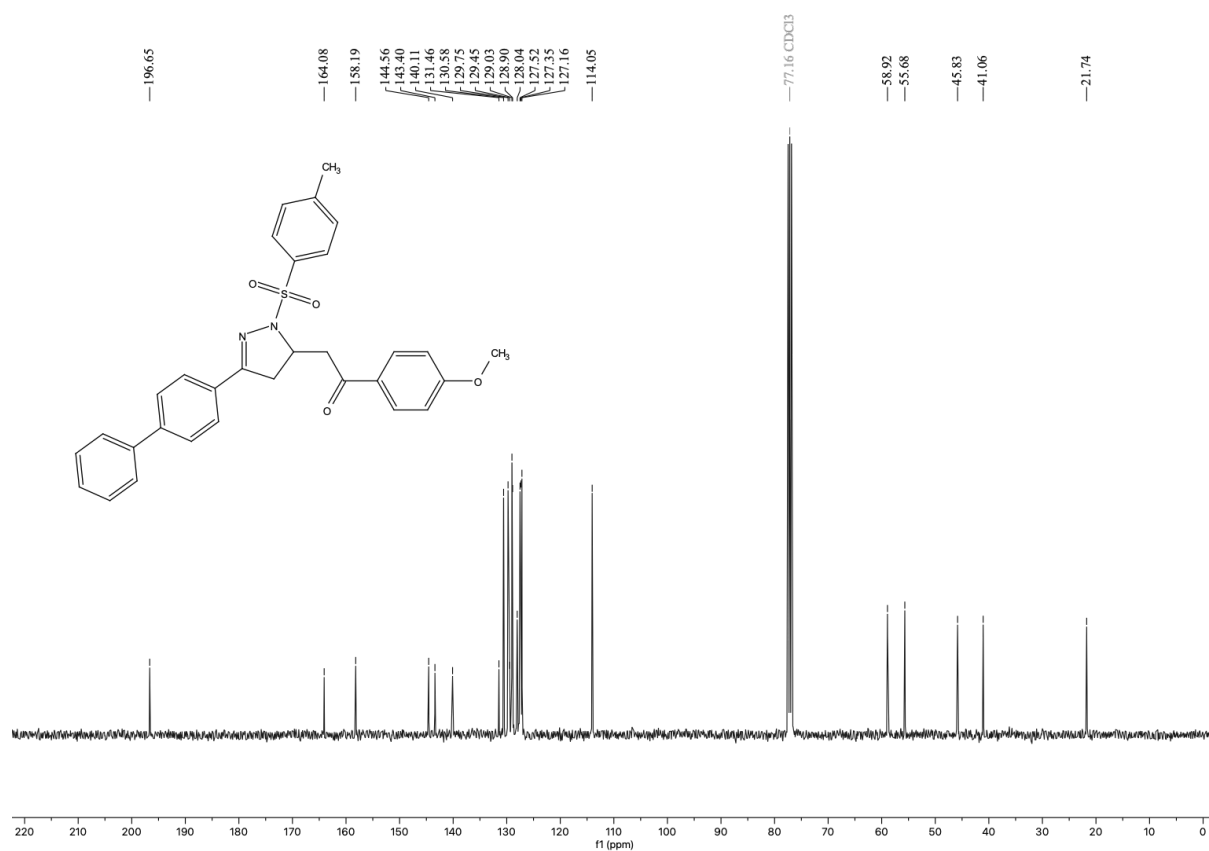
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.



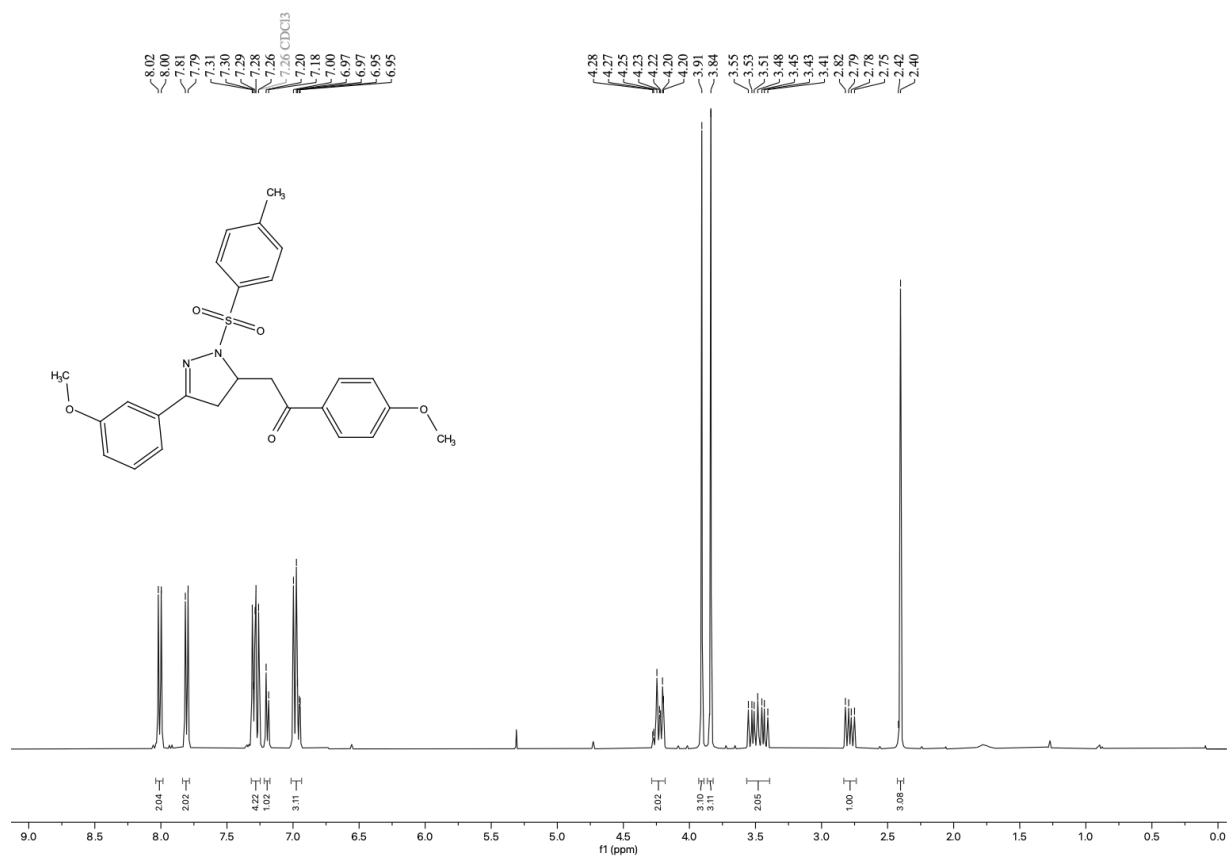
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.



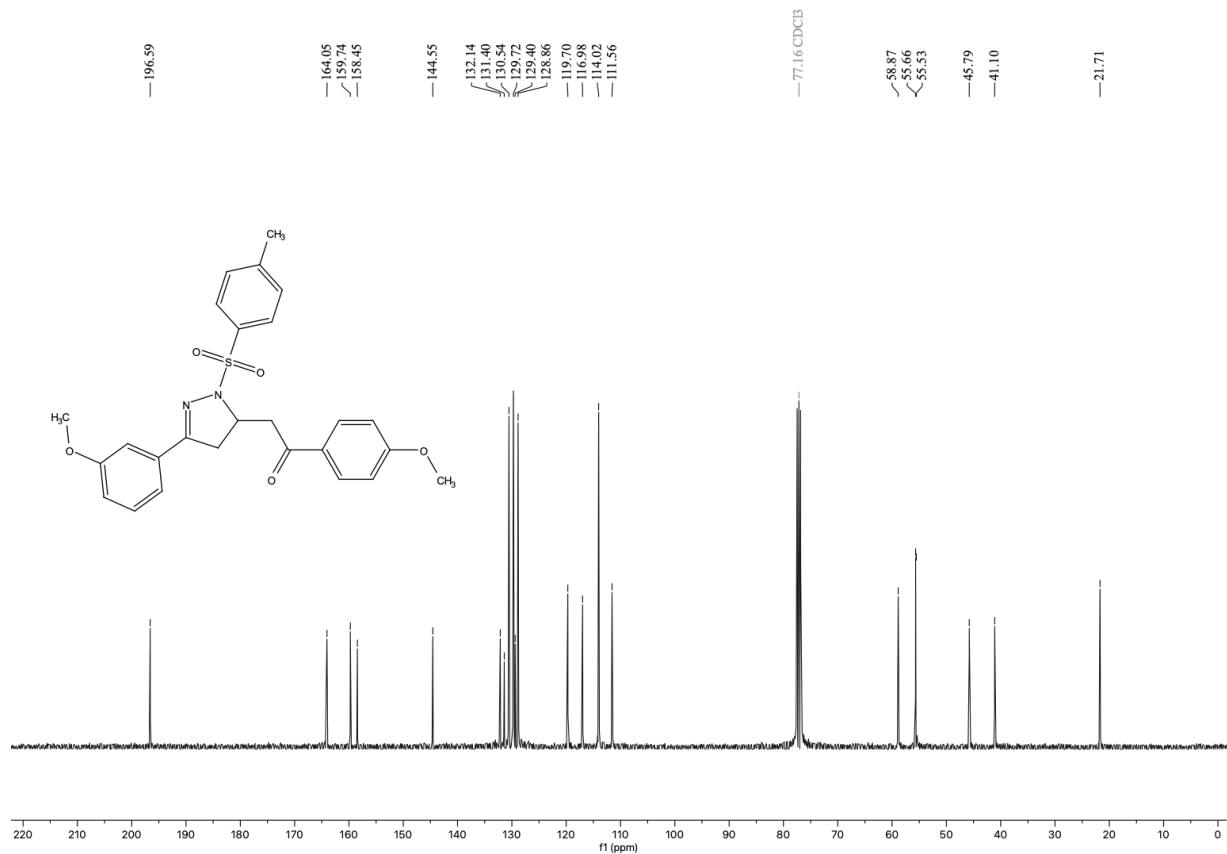
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3g**.



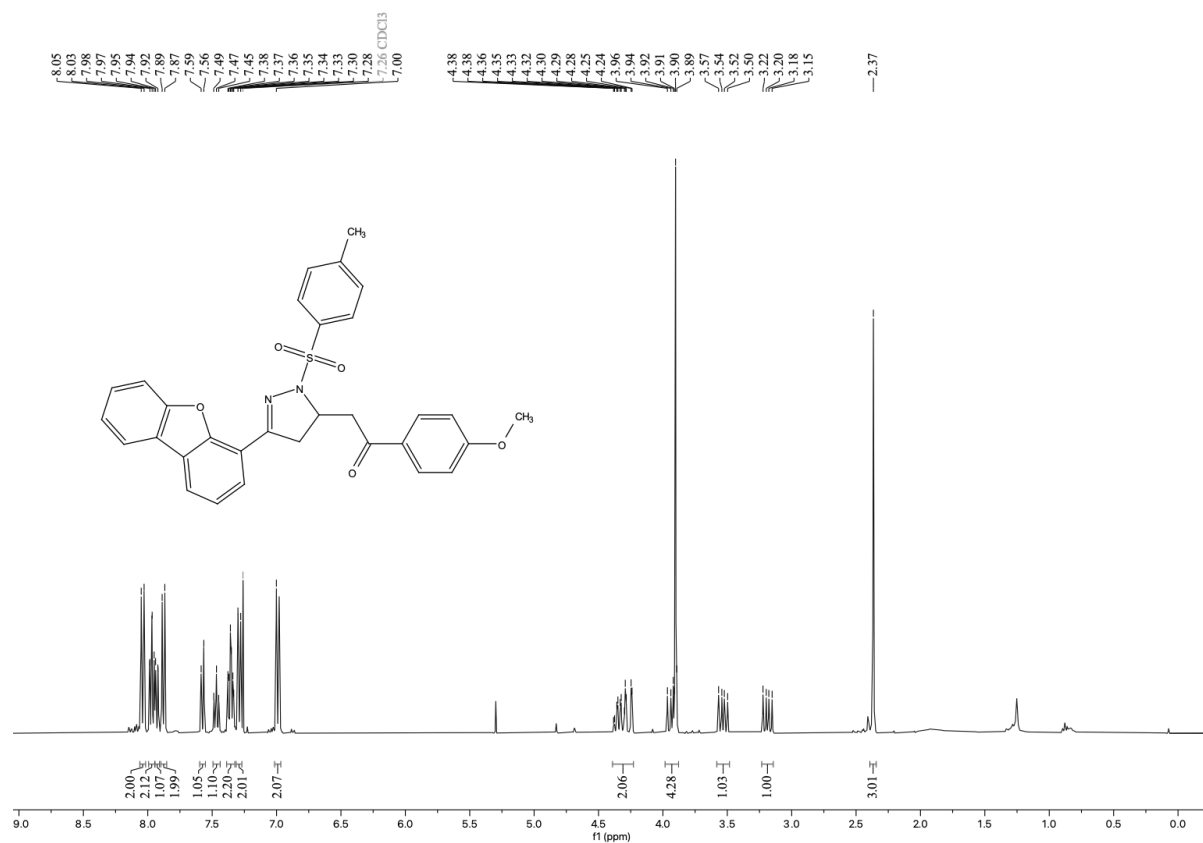
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3g**.



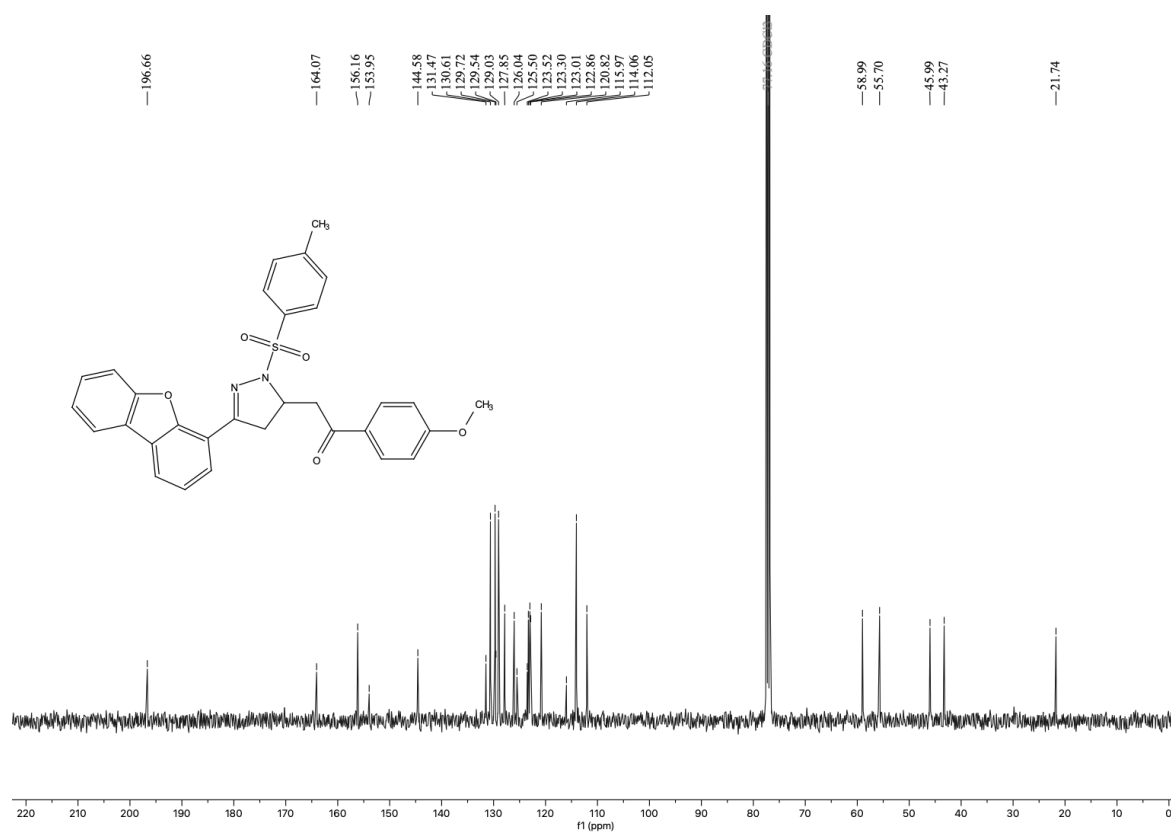
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3h**.



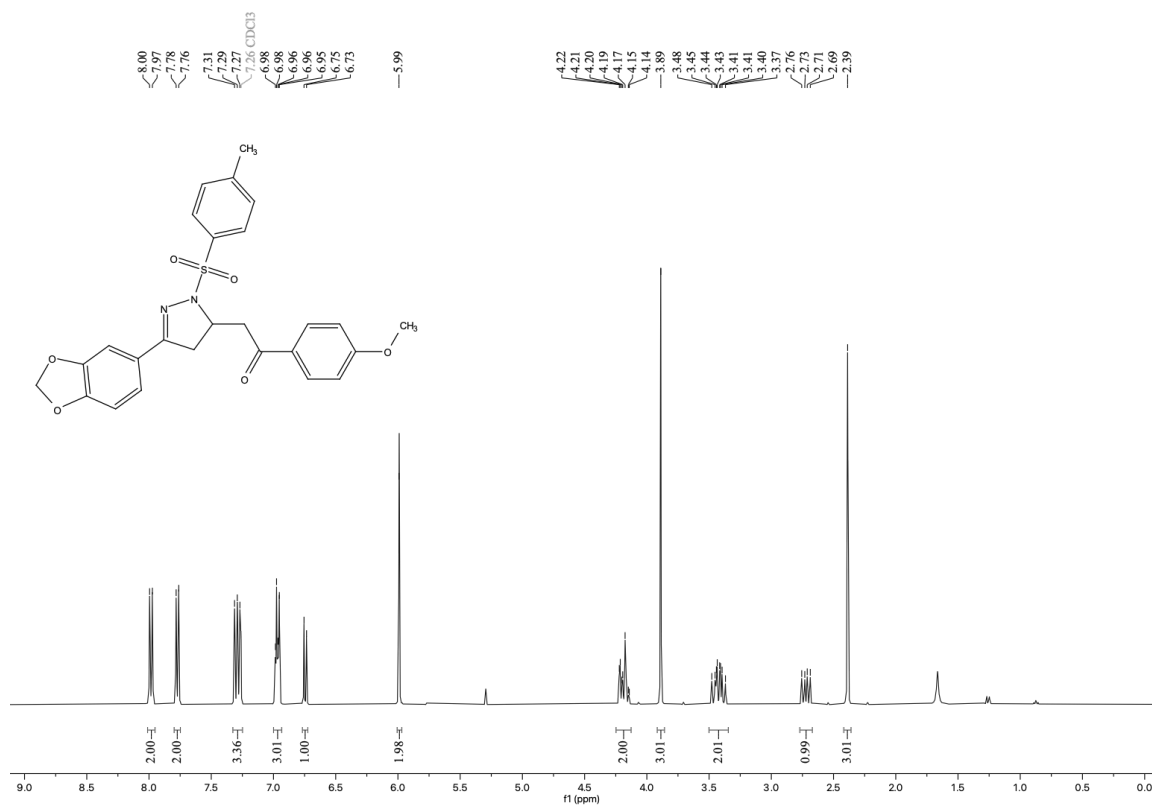
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3h**.



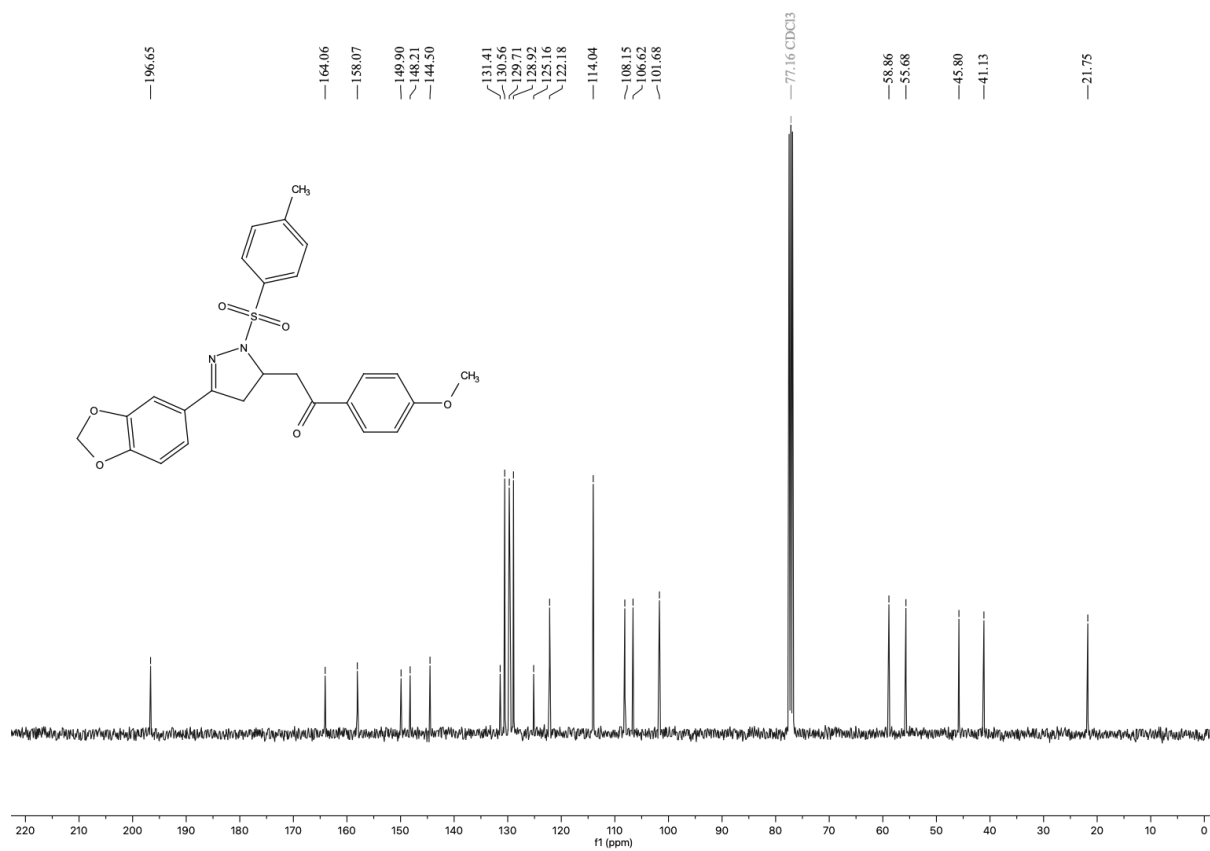
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.



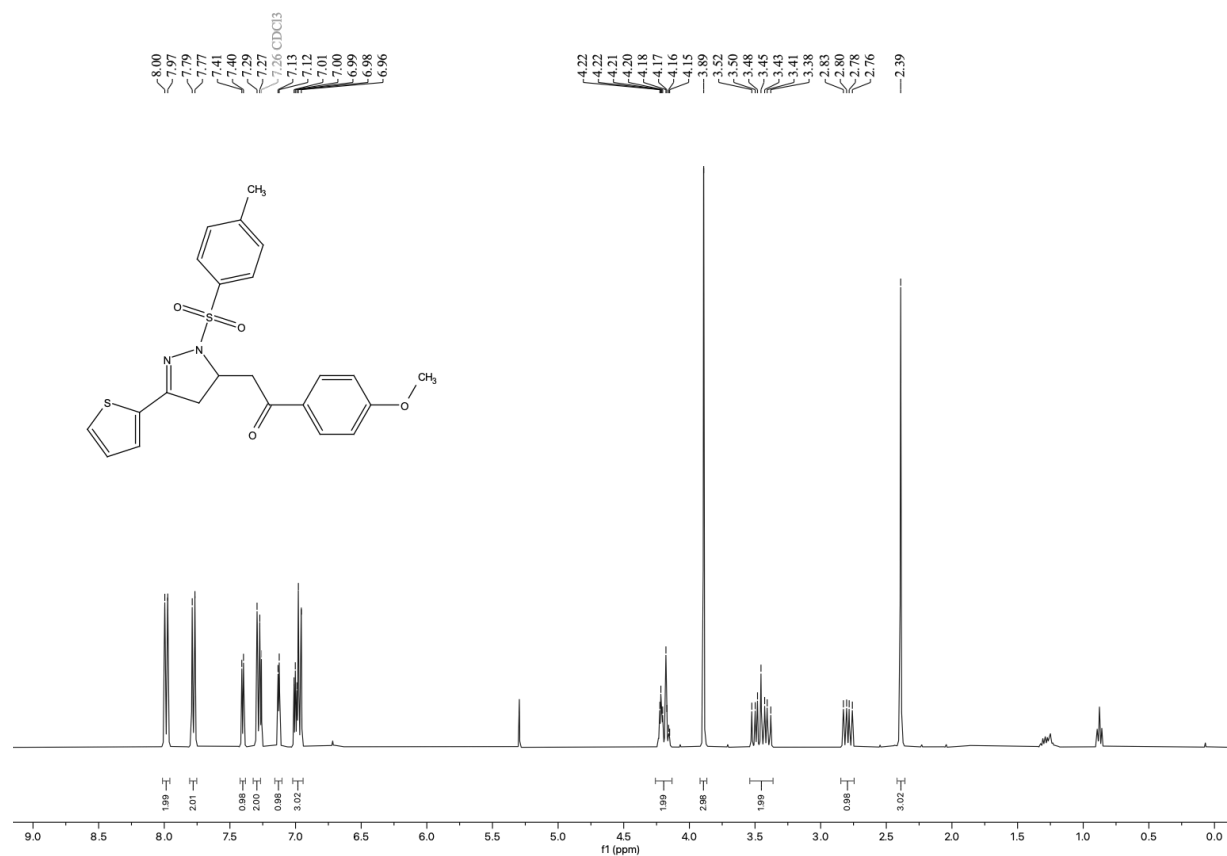
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.



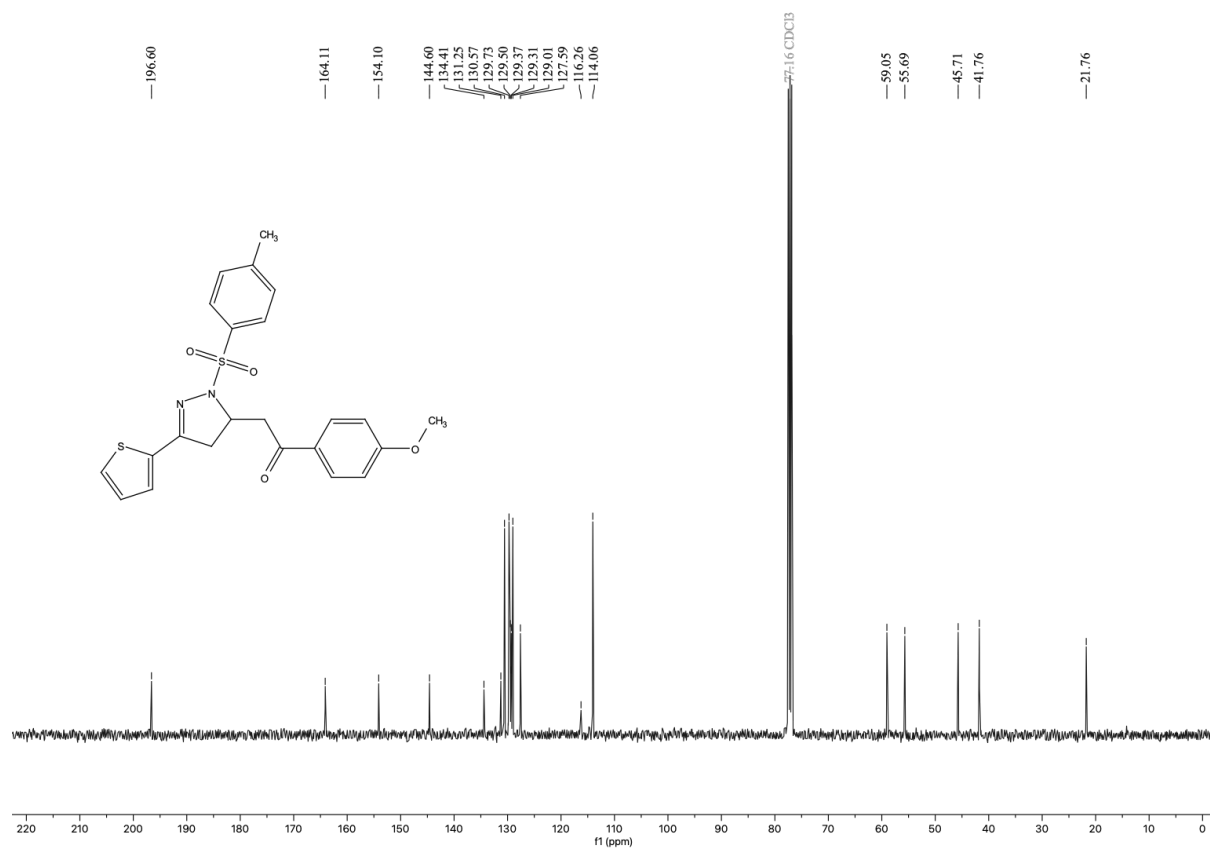
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3j**.



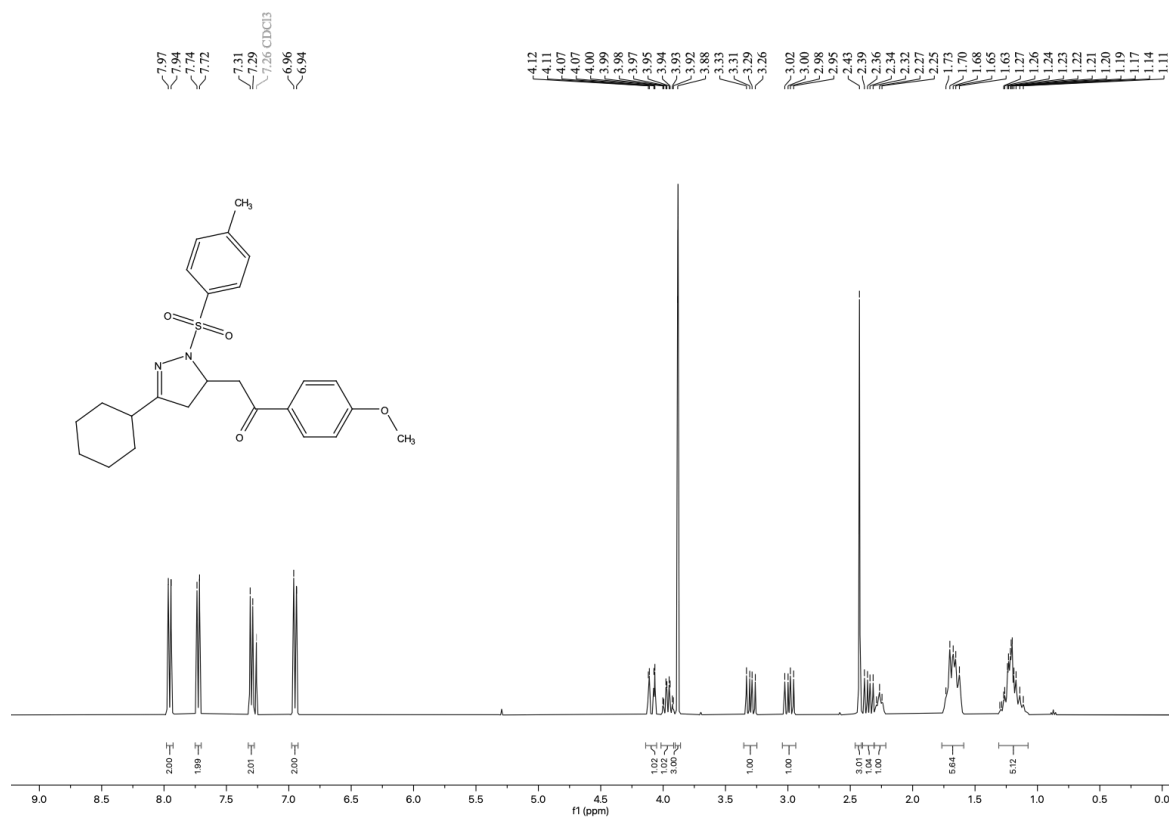
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3j**.



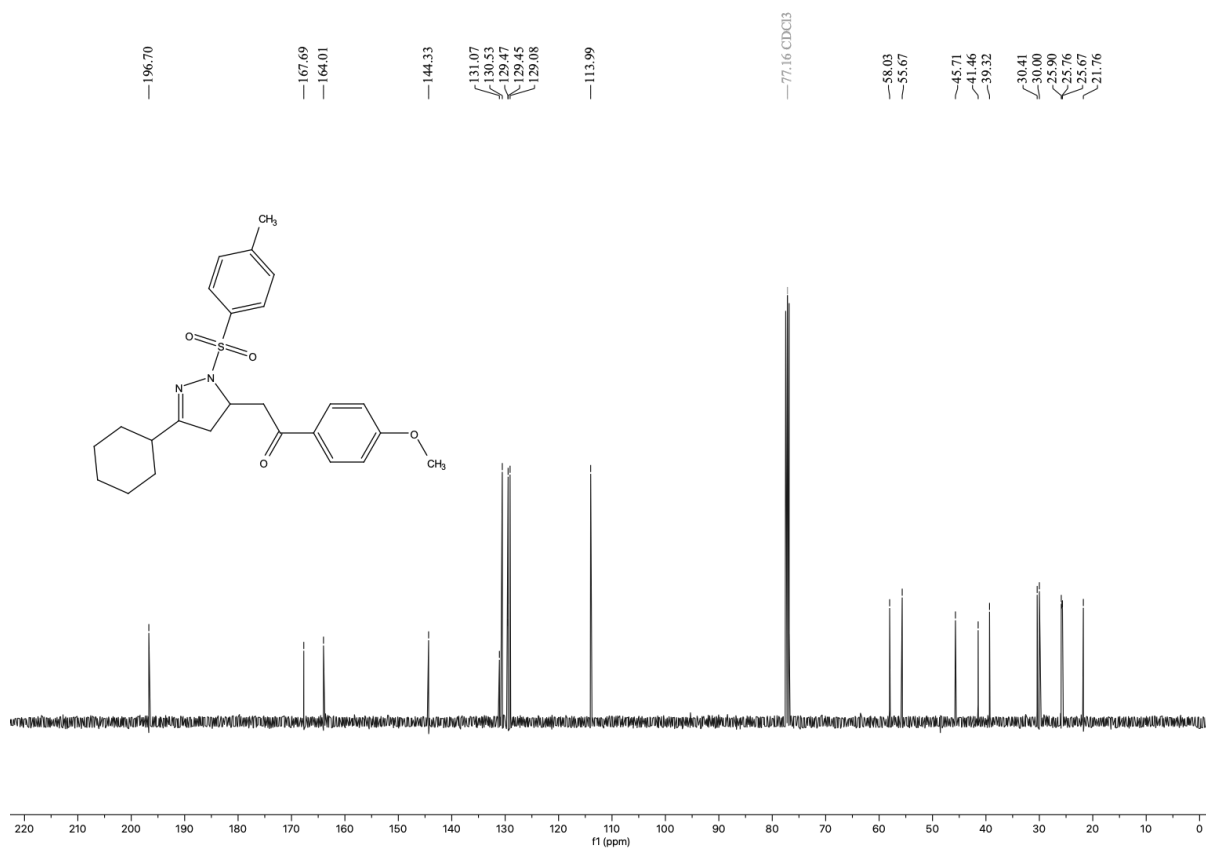
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3k**.



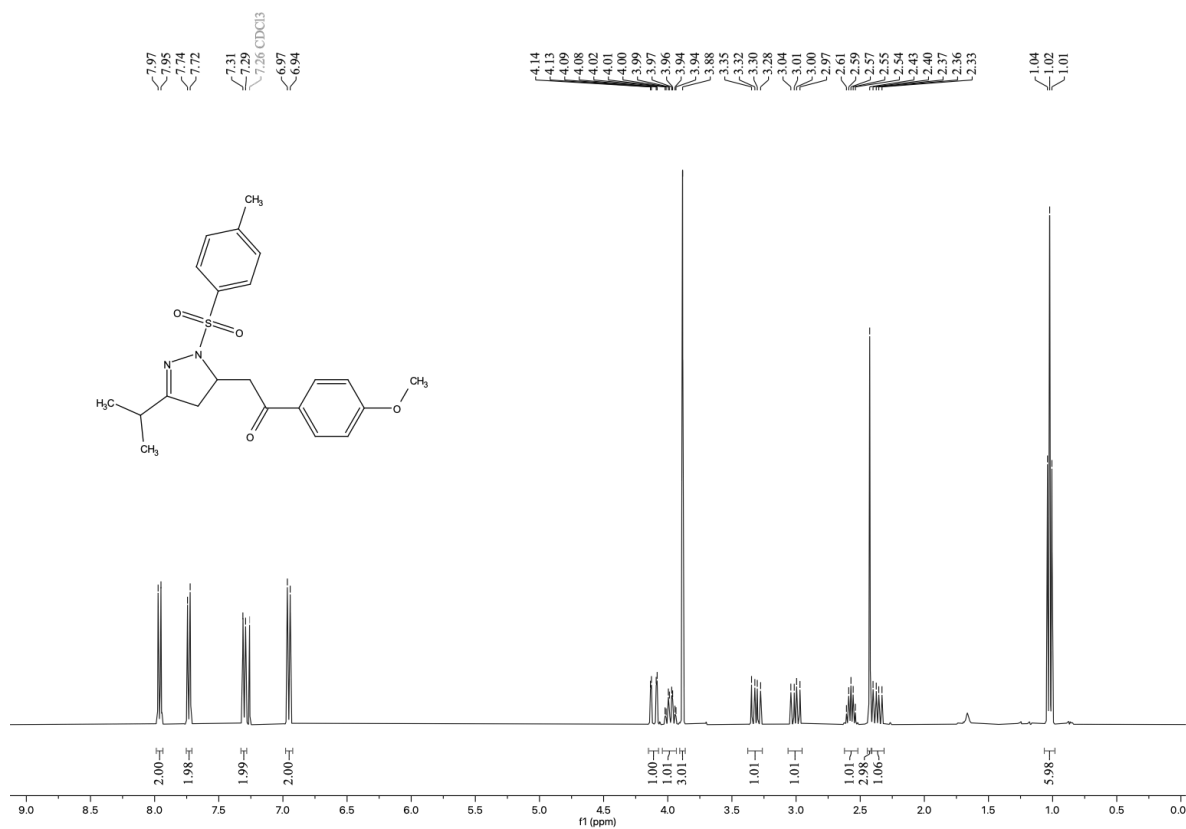
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3k**.



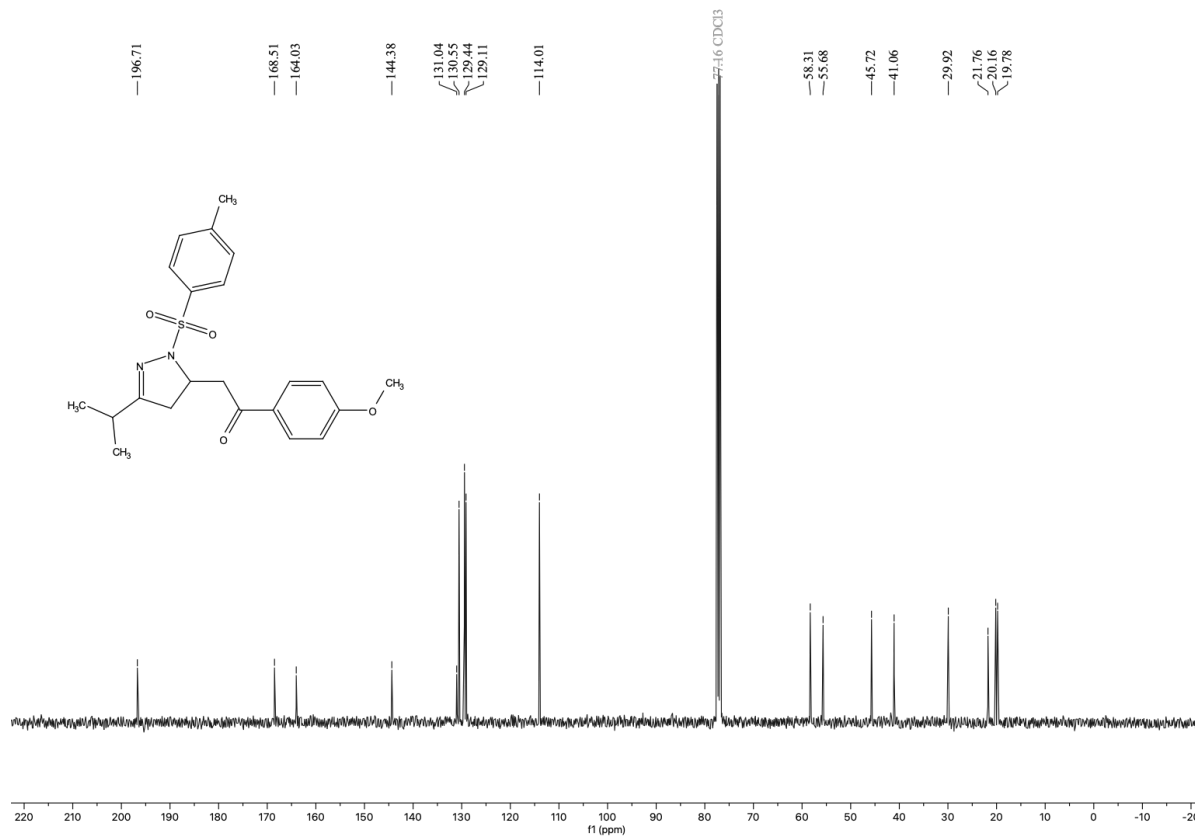
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **31**.



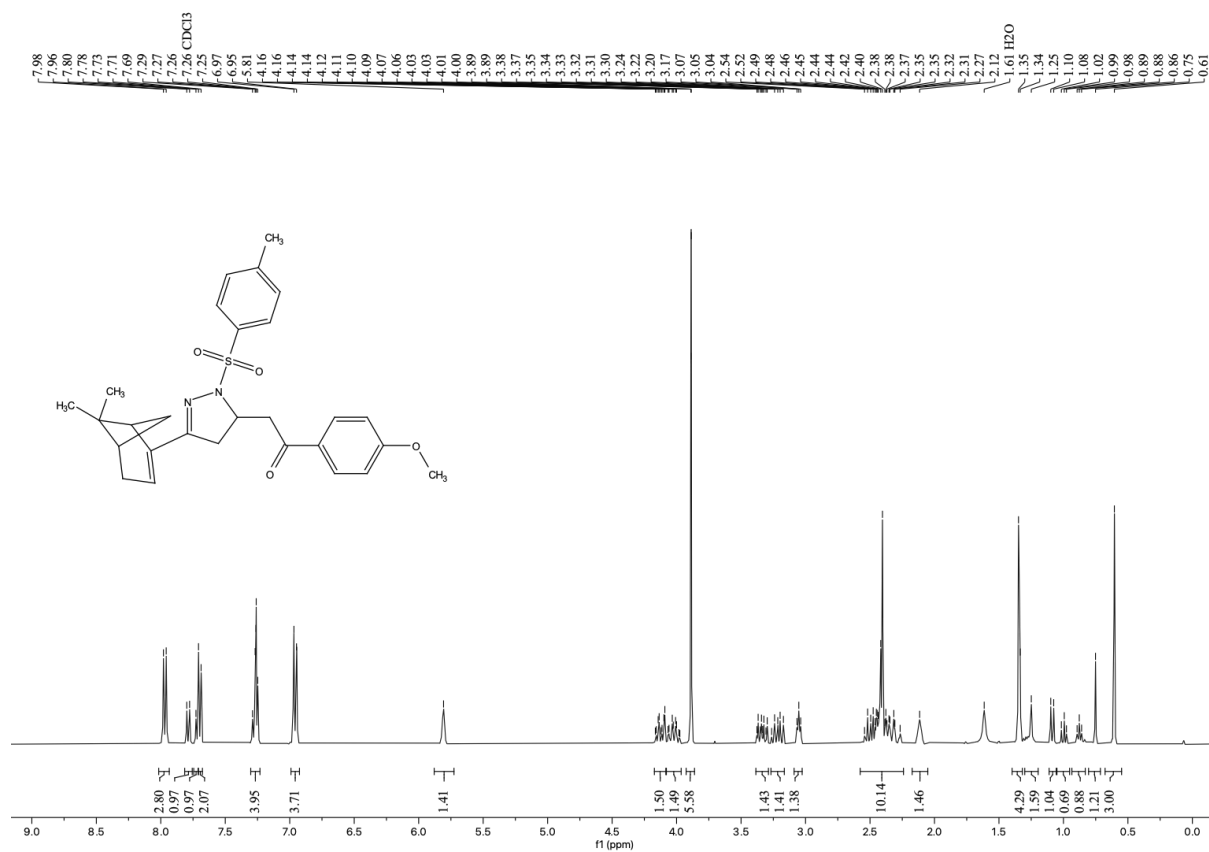
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **31**.



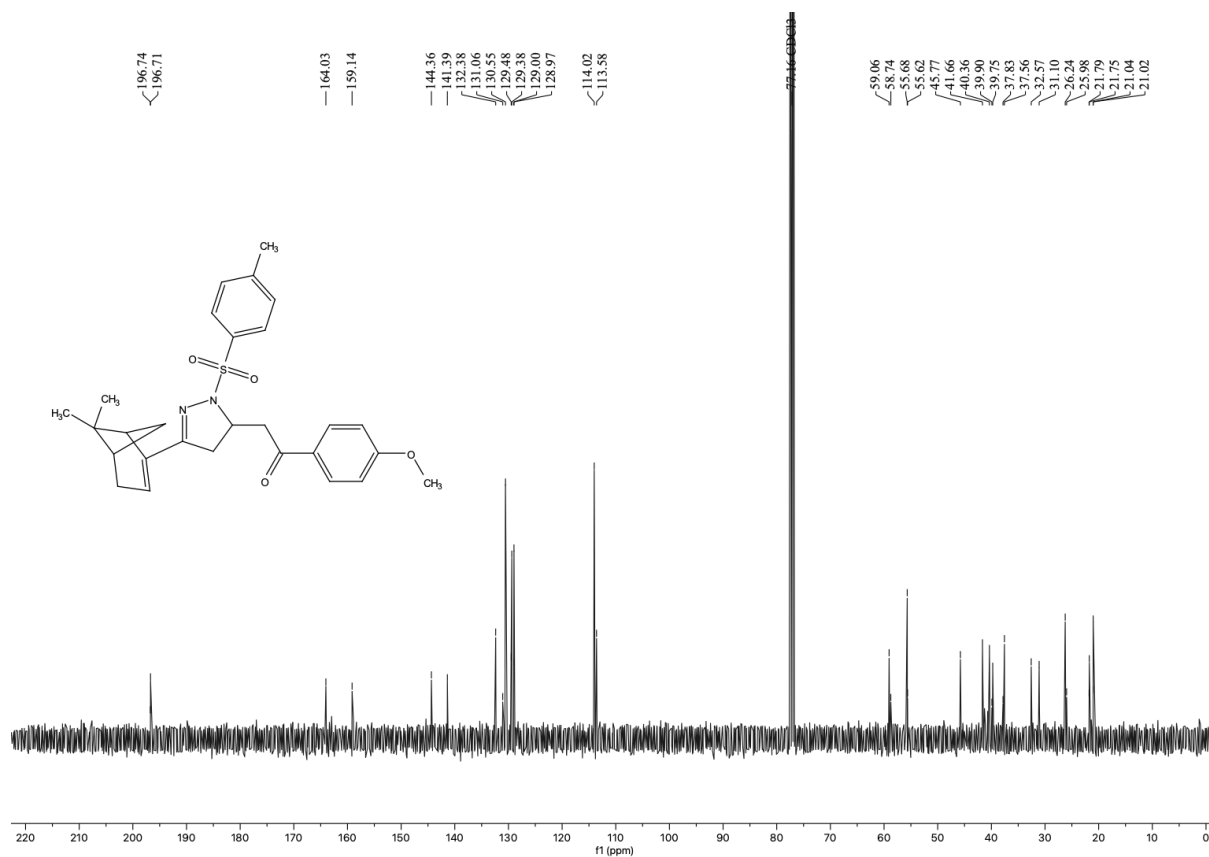
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3m**.



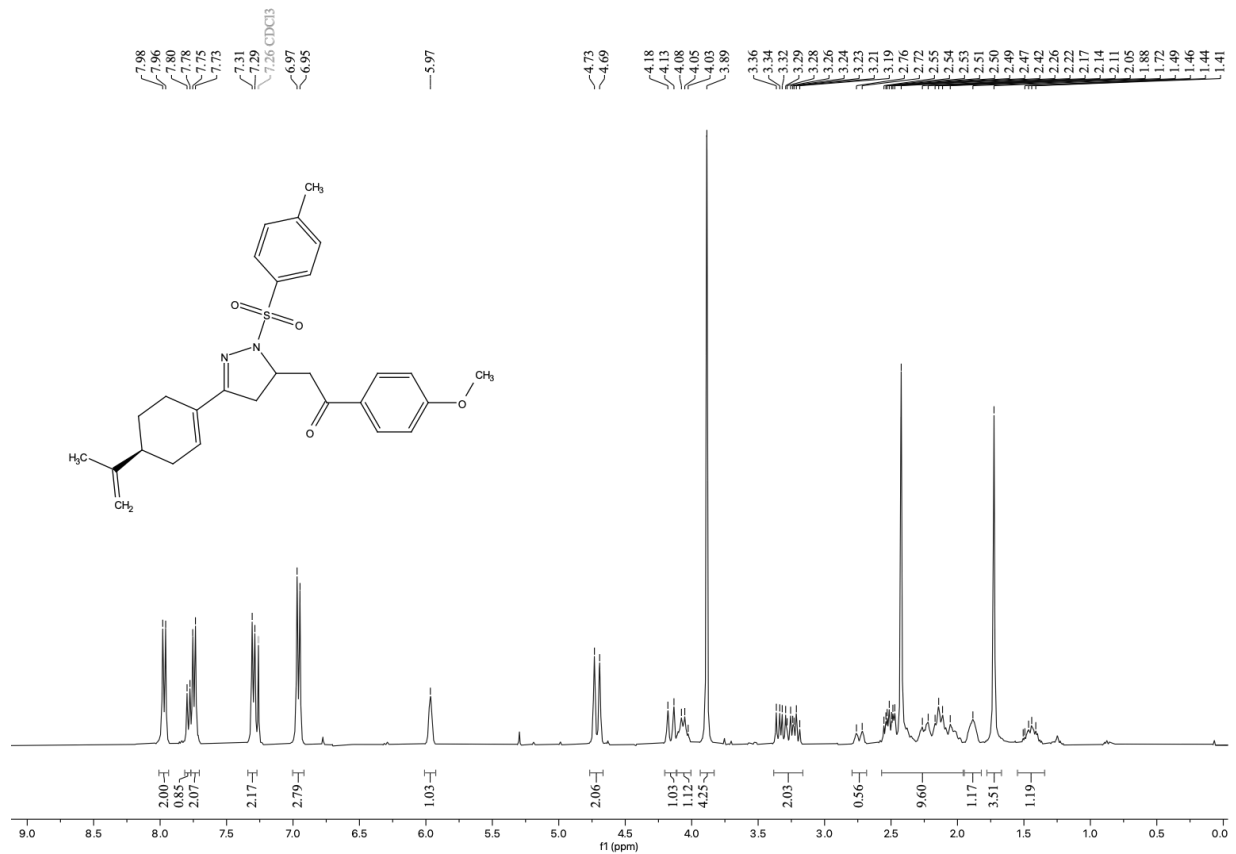
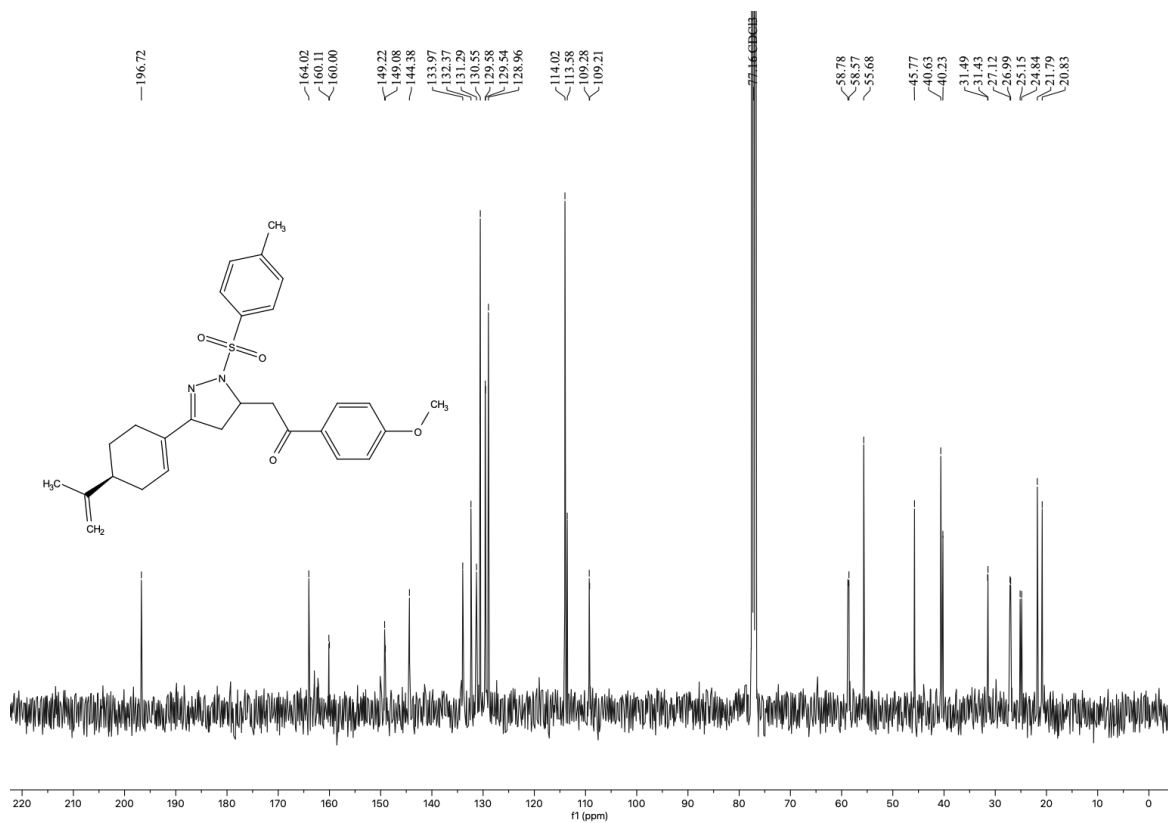
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3m**.

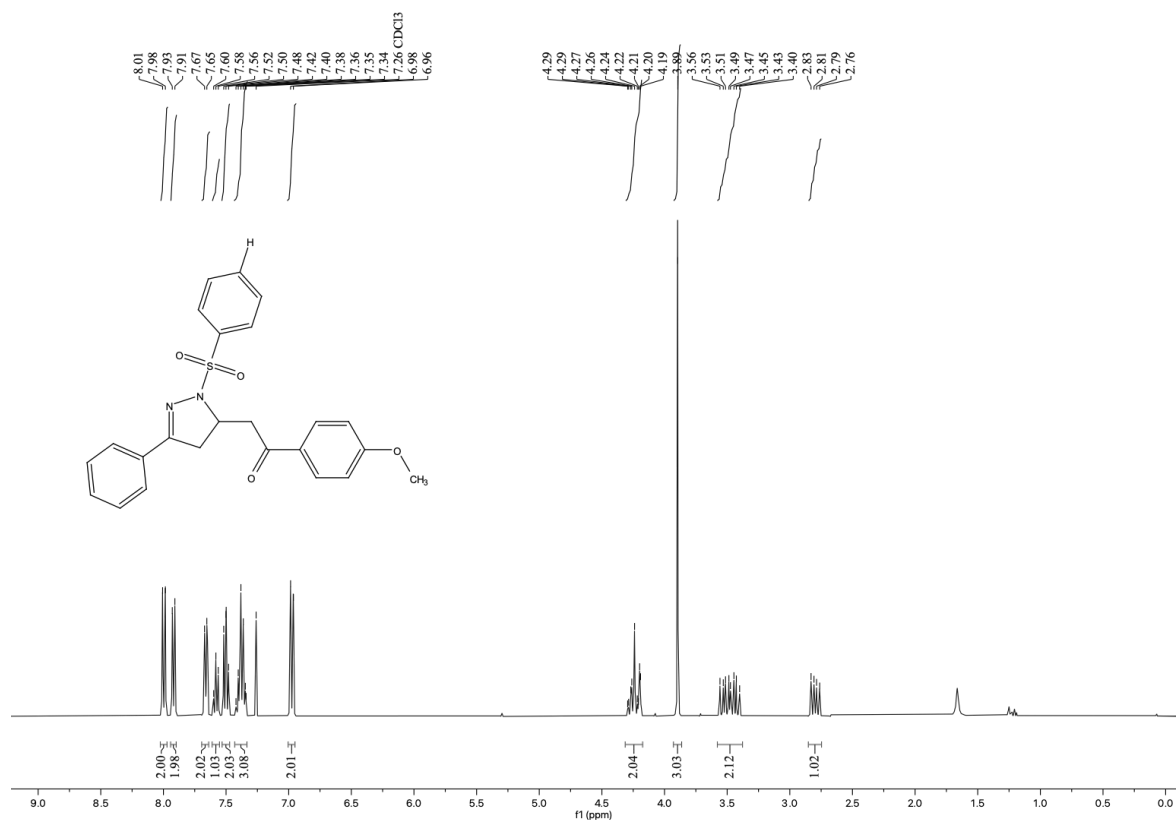


Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3n**.

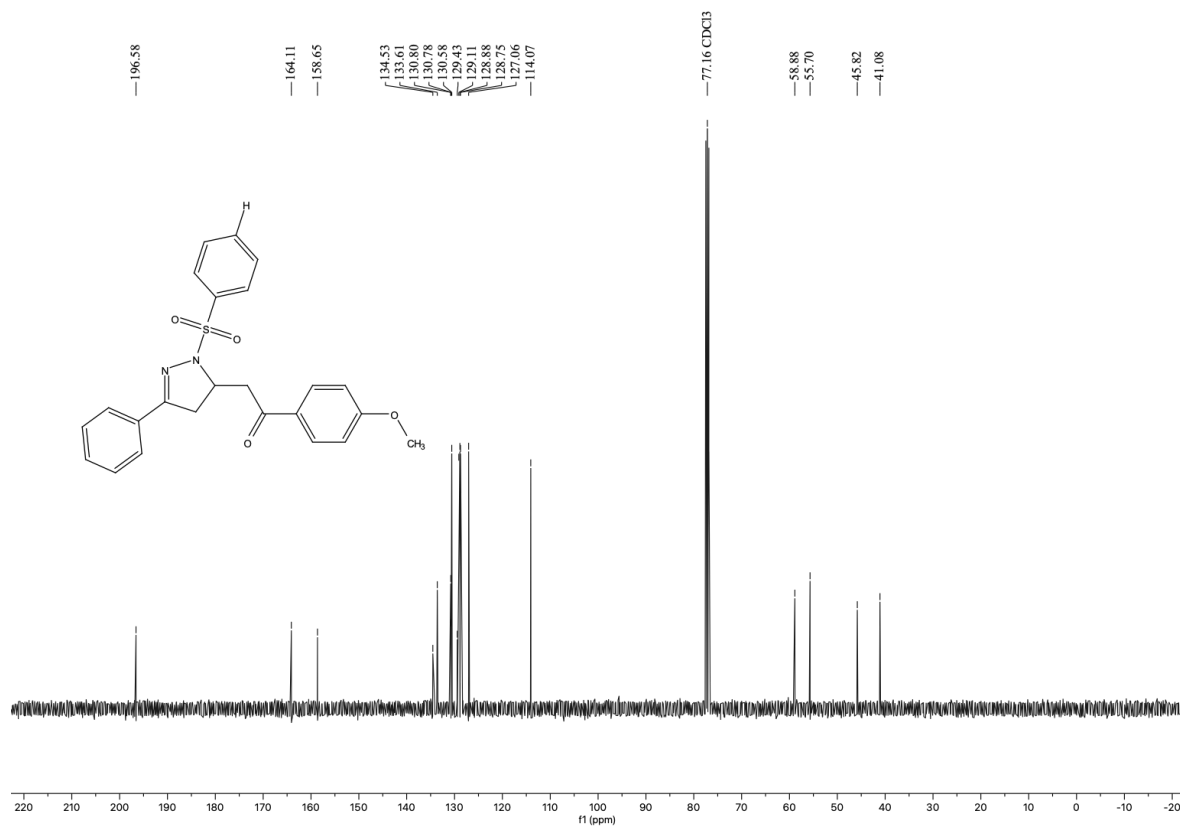


Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3n**.

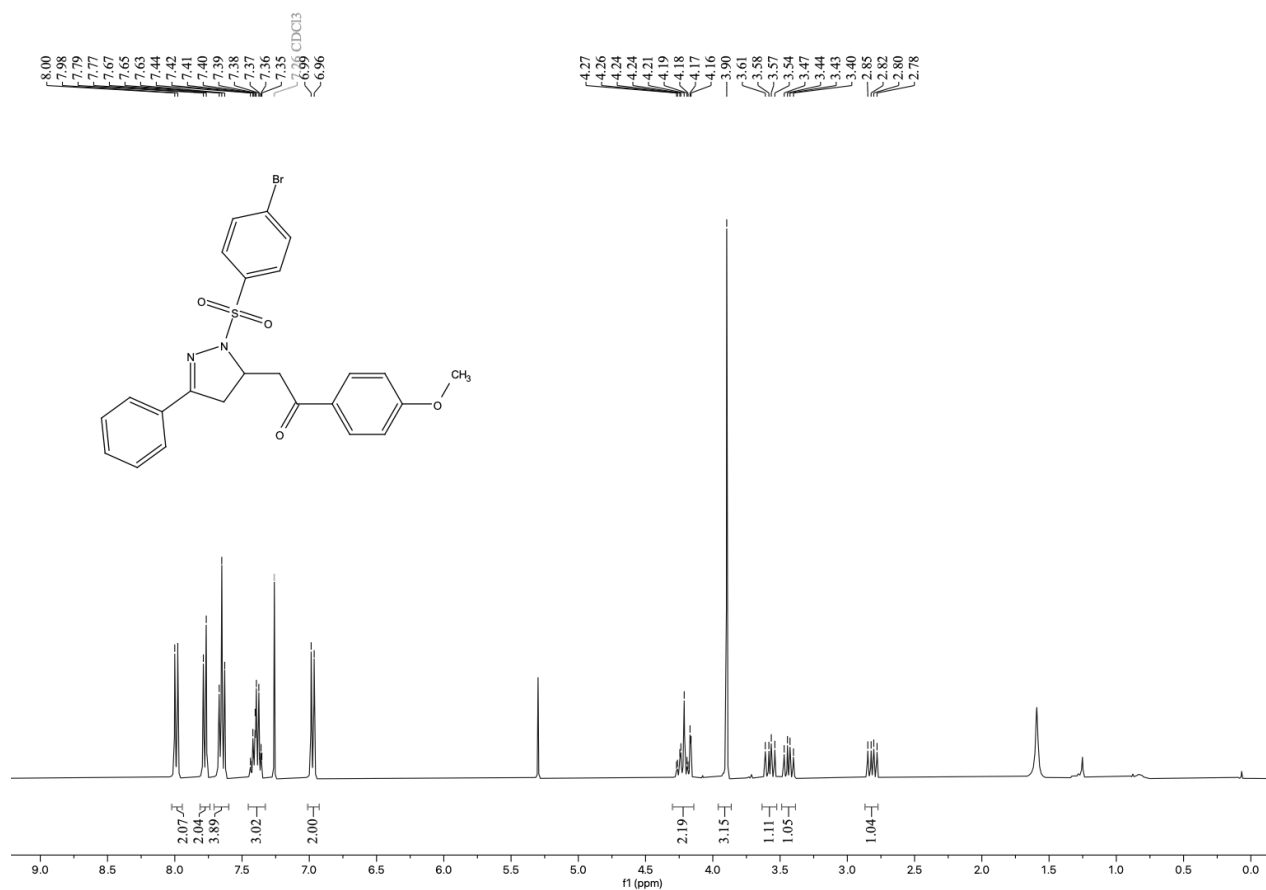
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **30**.Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **30**.



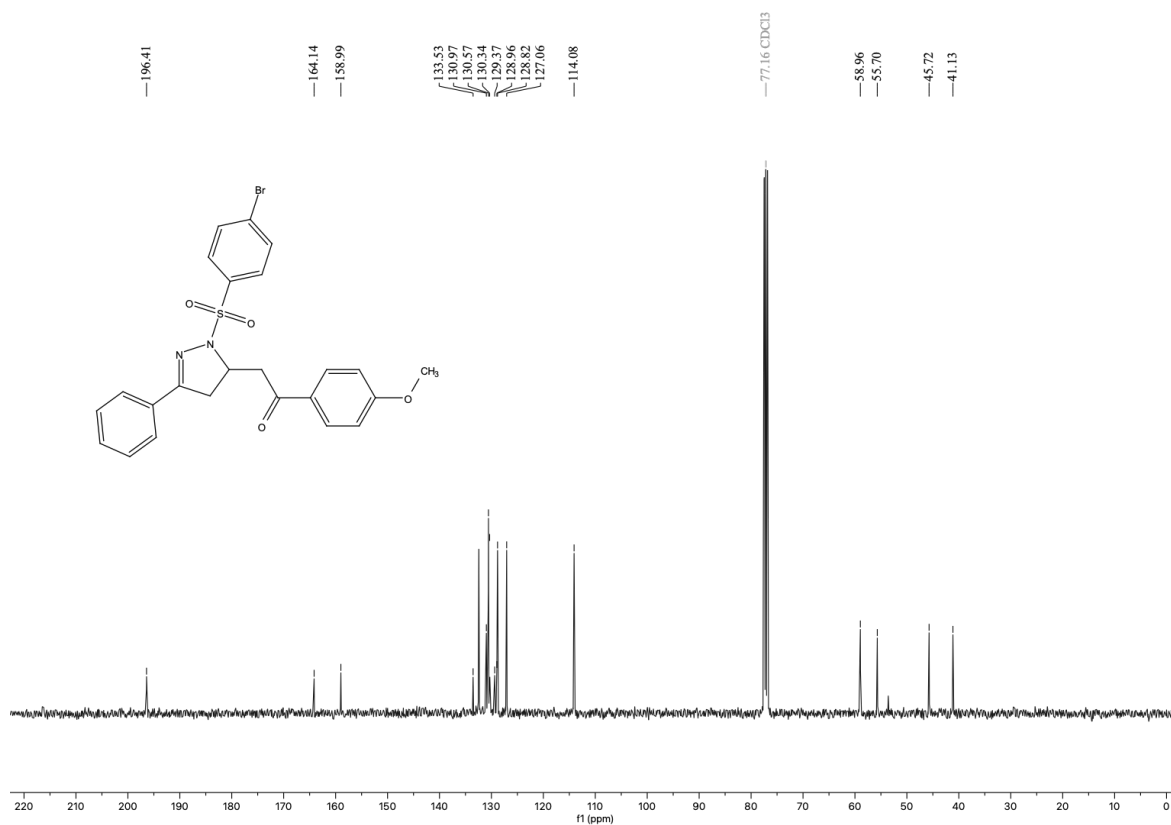
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3p**.



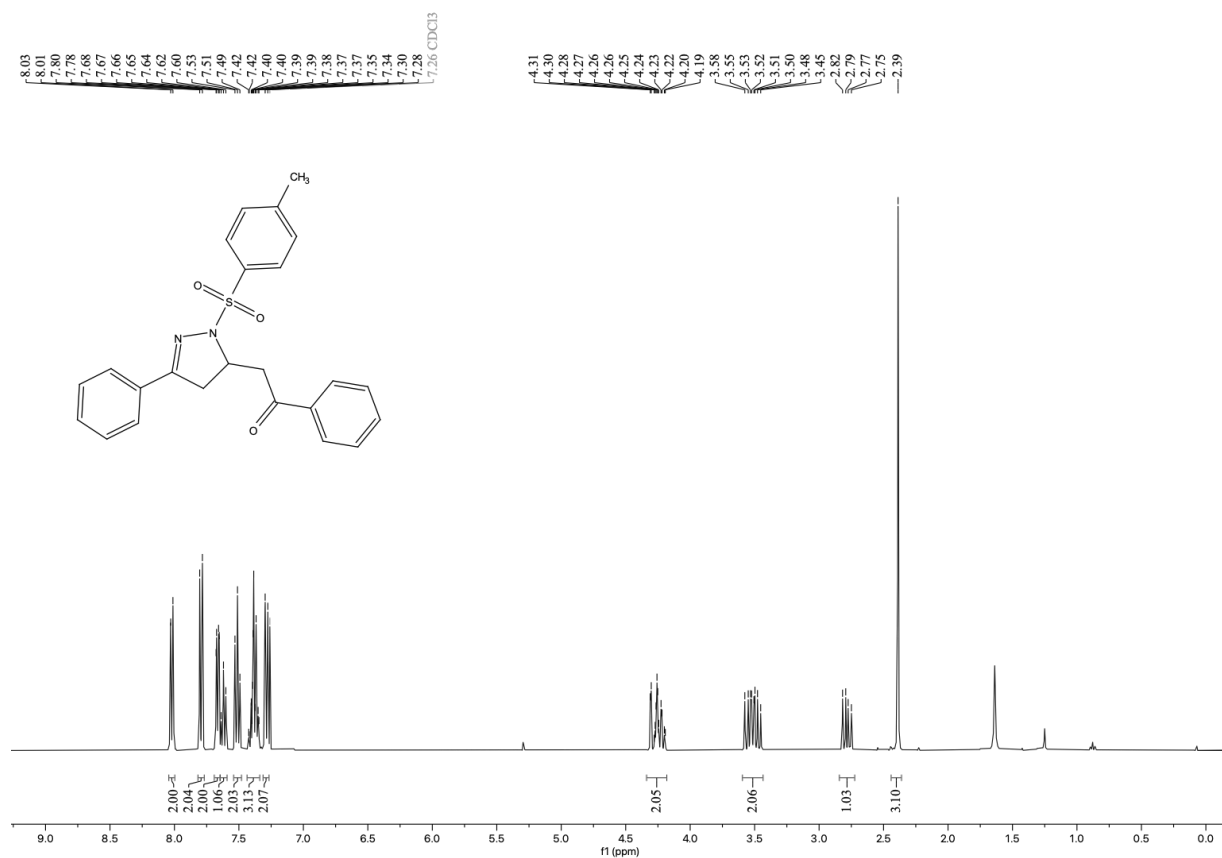
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3p**.



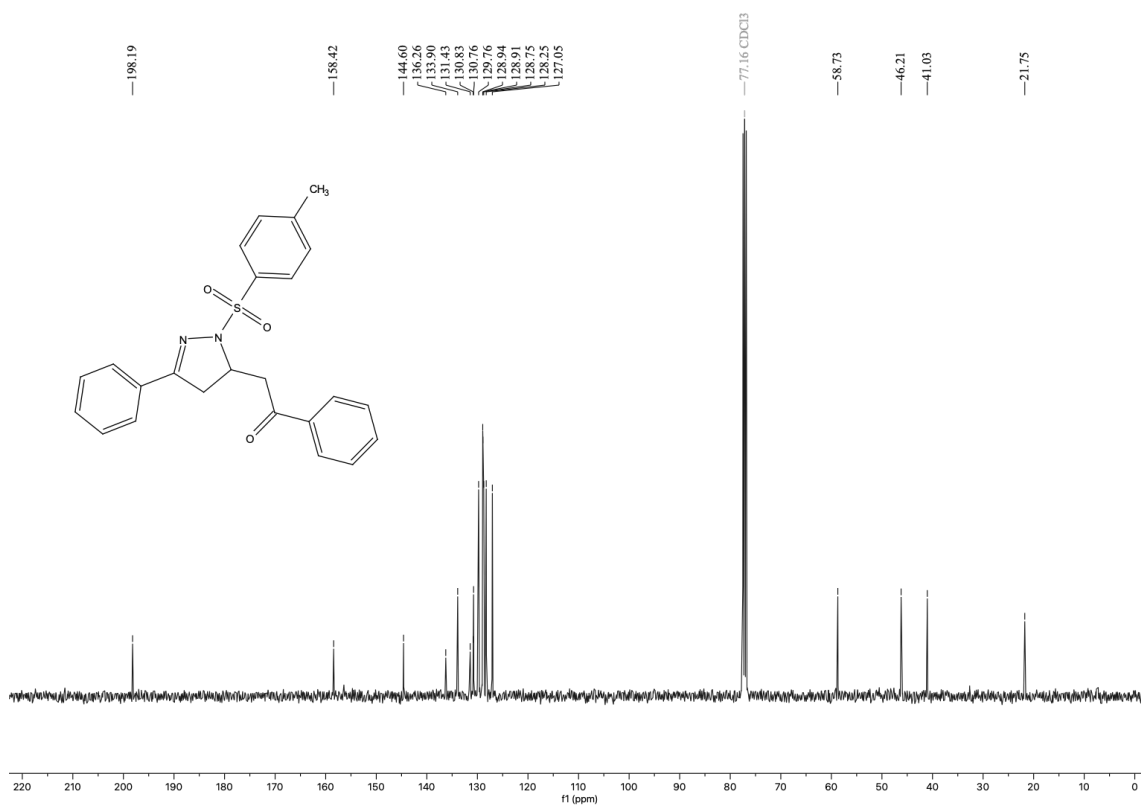
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3q**.



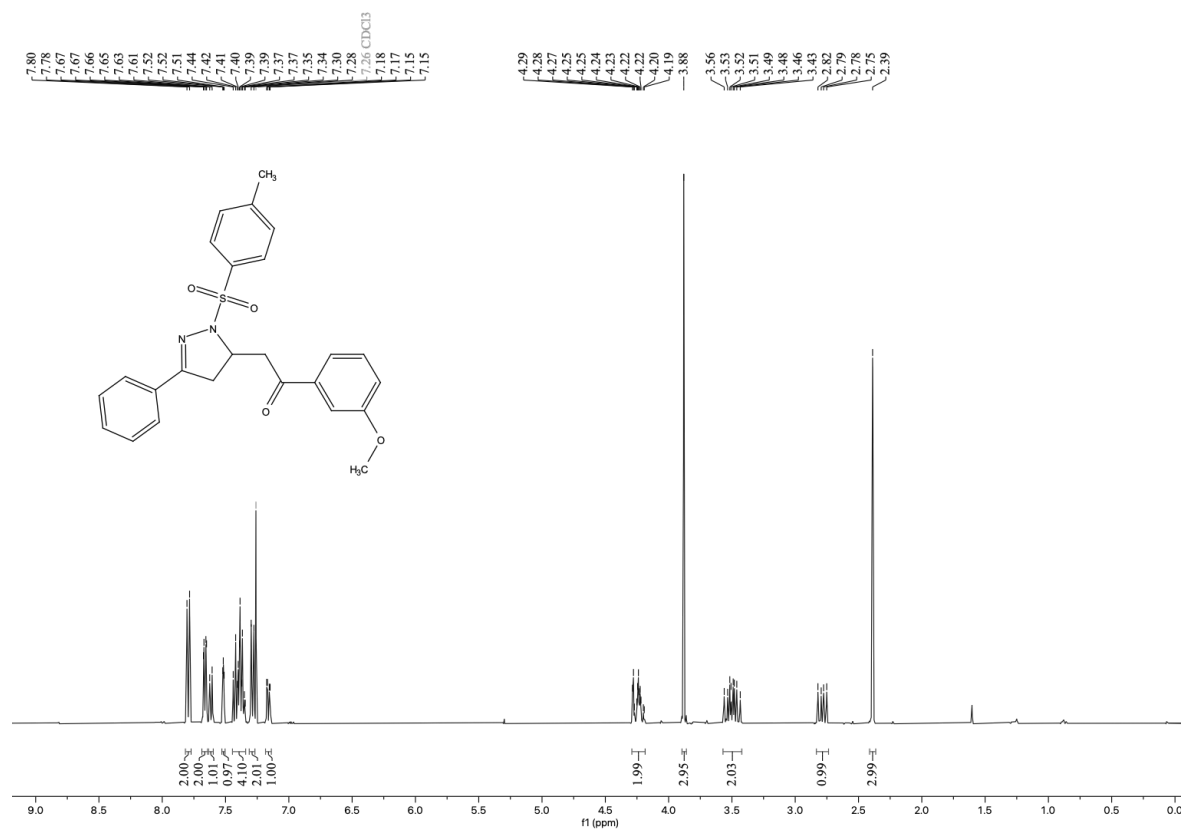
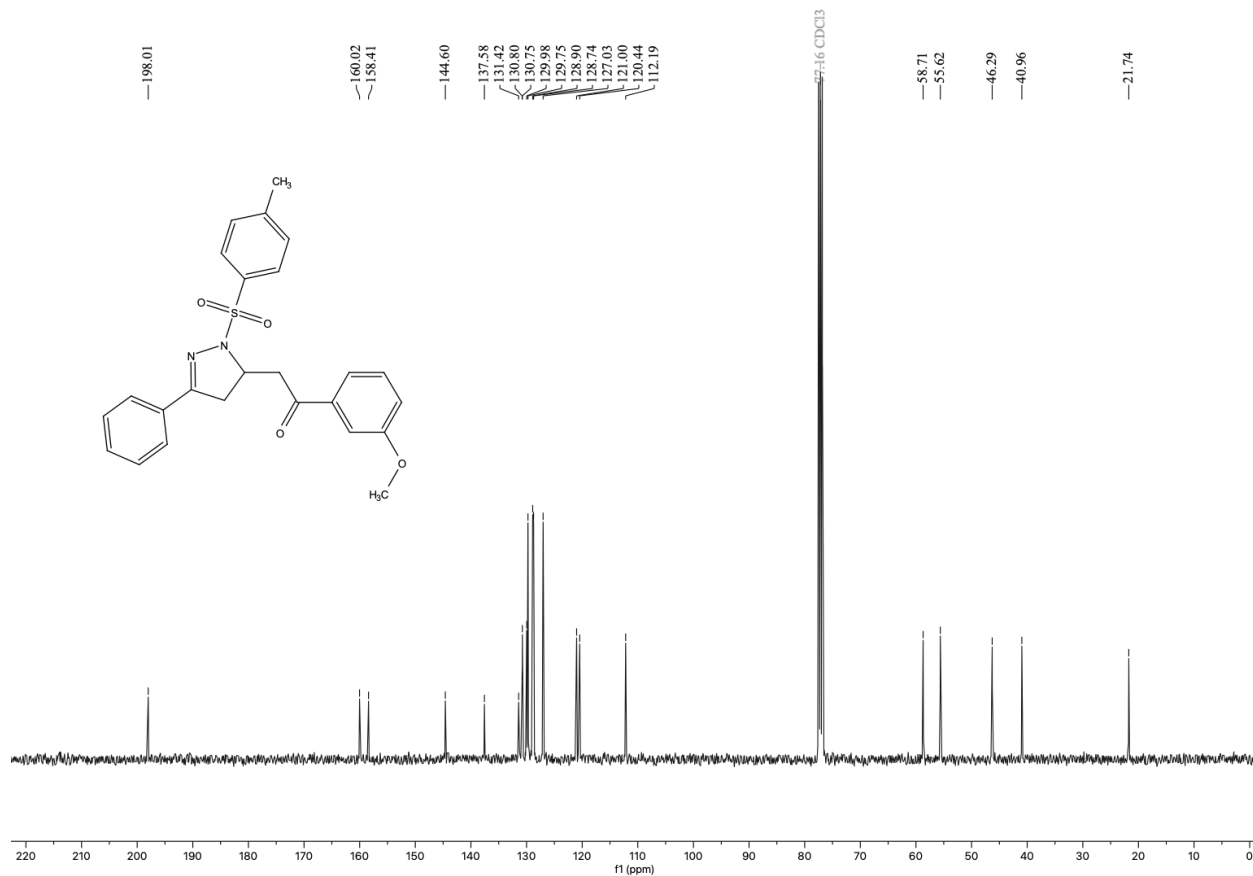
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3q**.

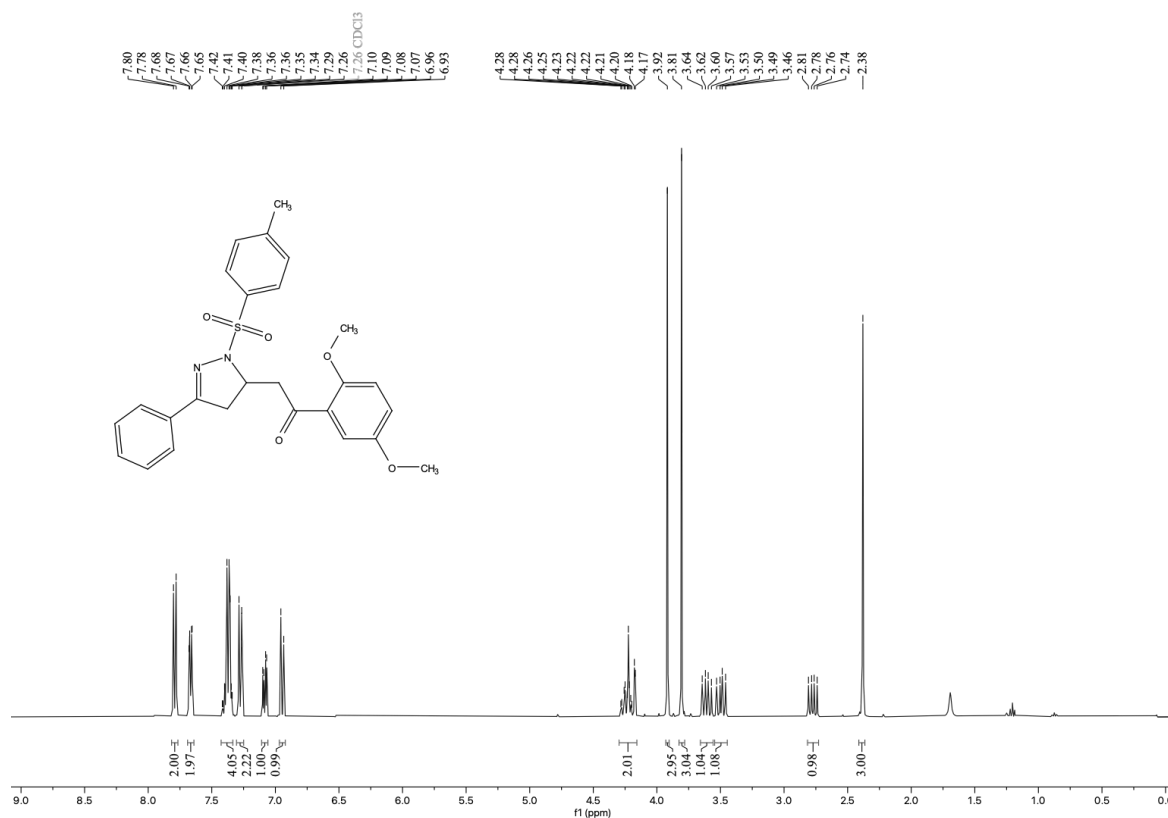


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3ab**.

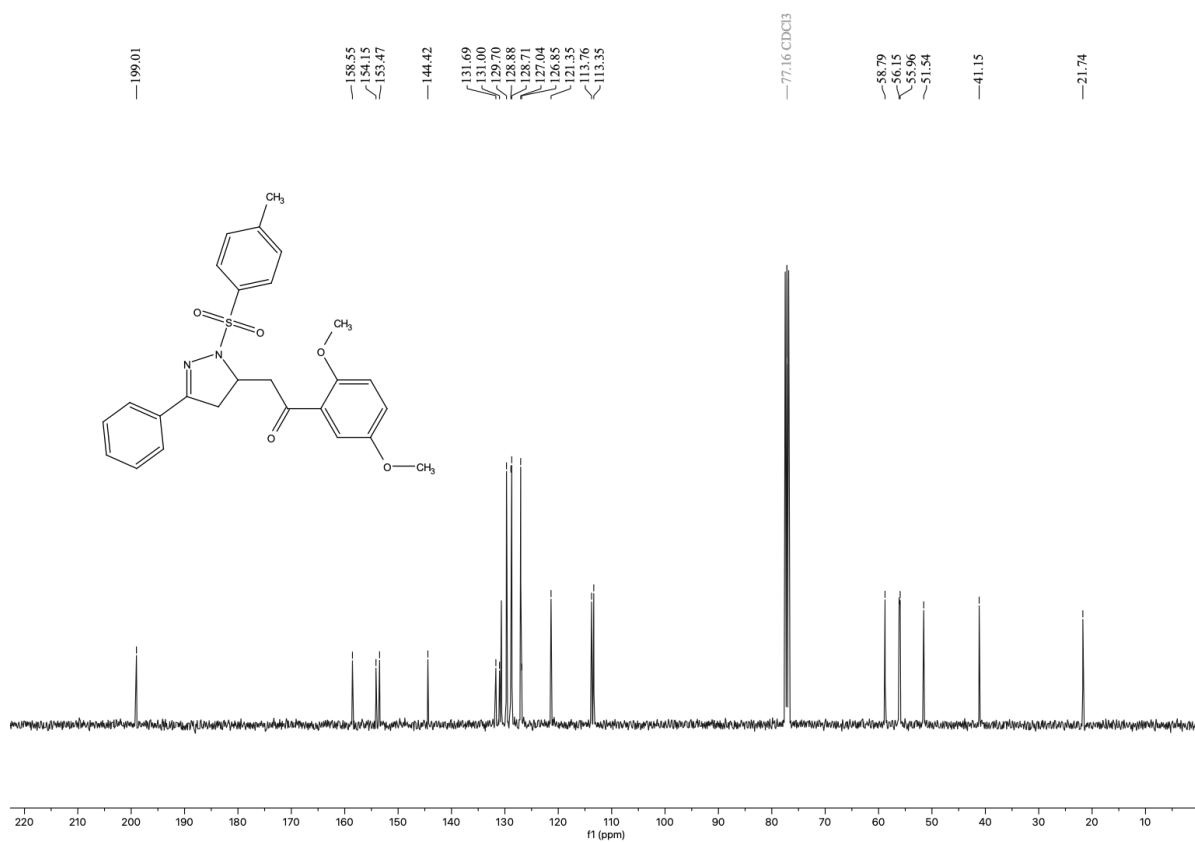


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3ab**.

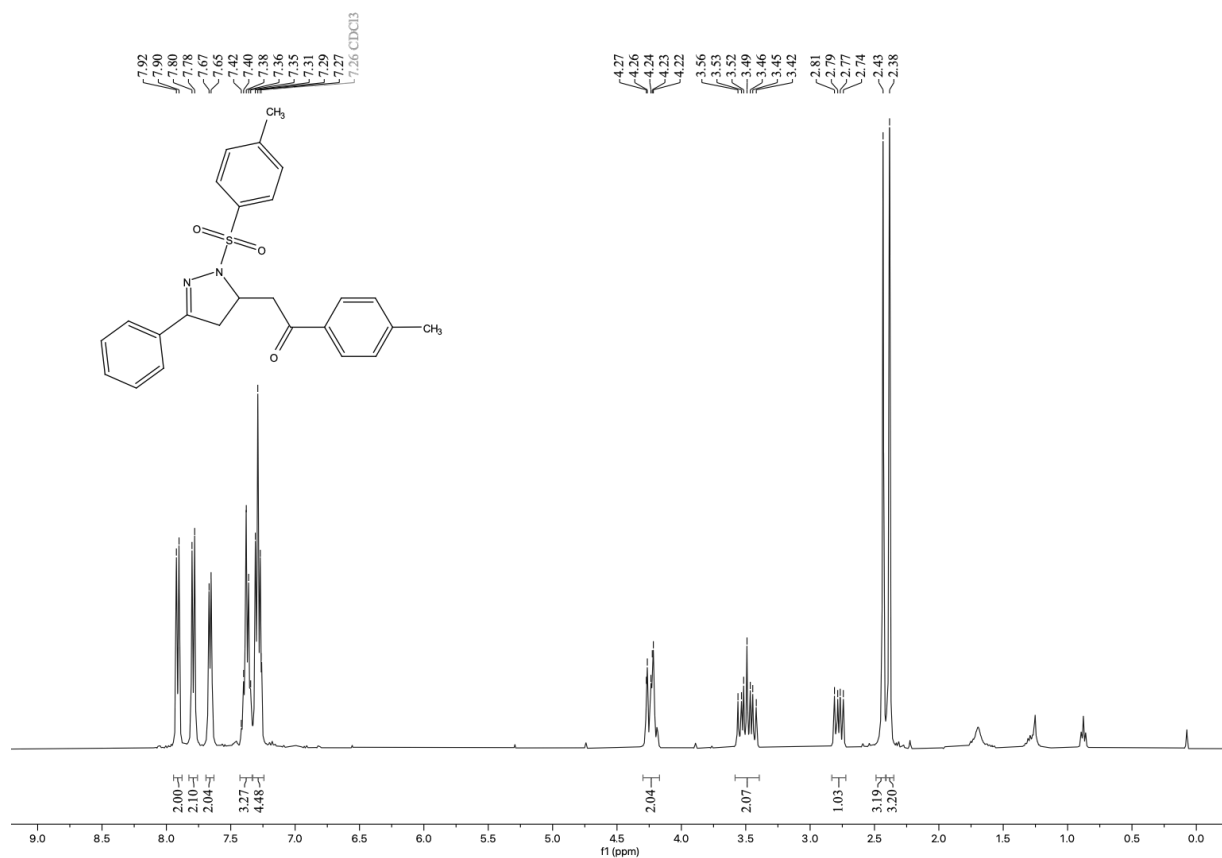
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3ac**.Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3ac**.



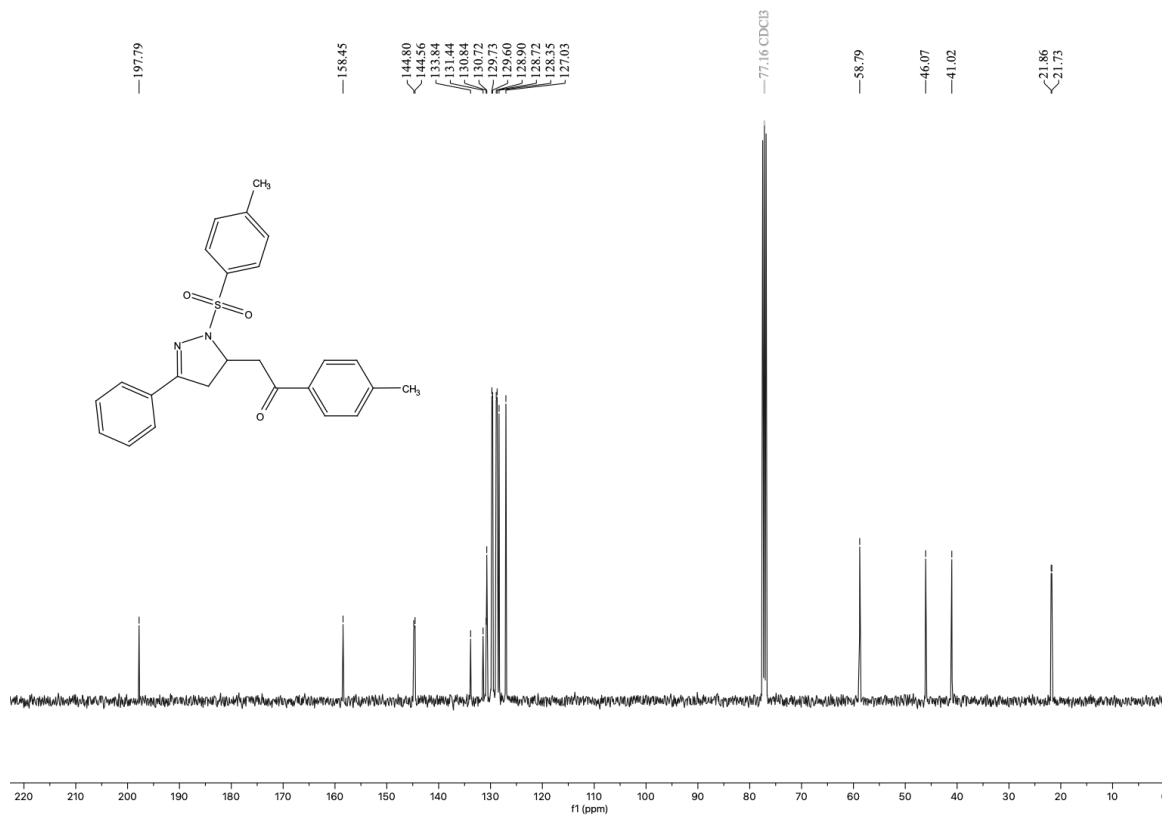
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3ad**.



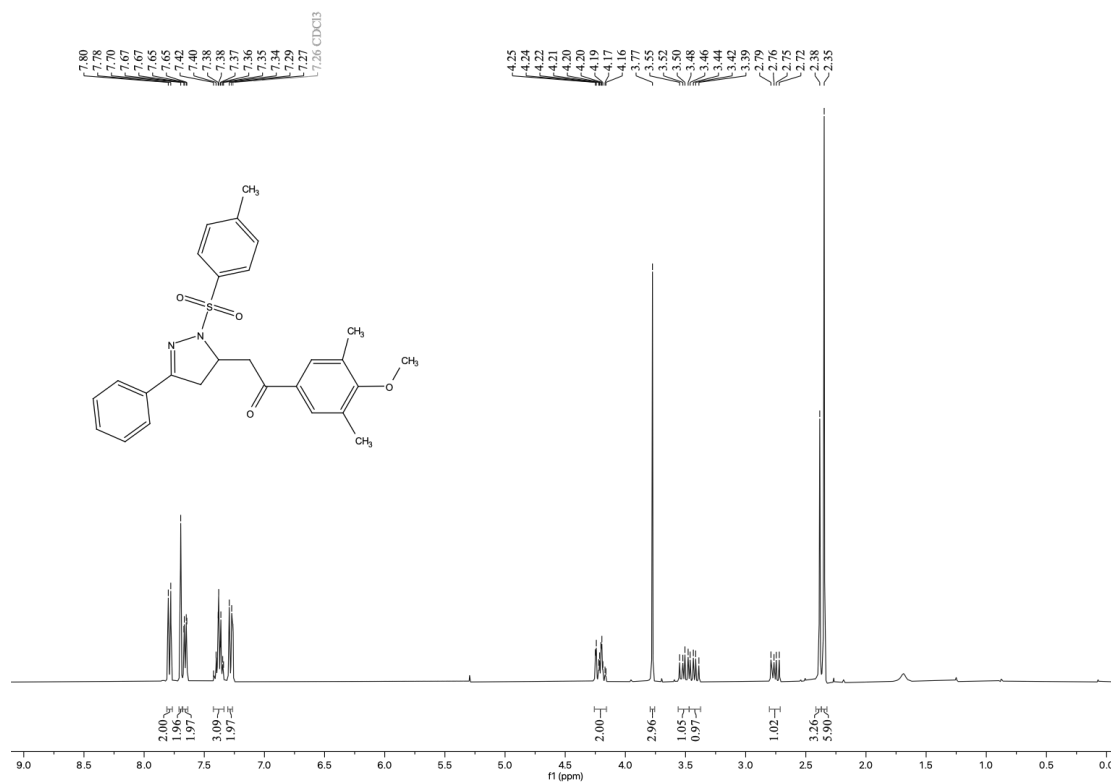
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3ad**.



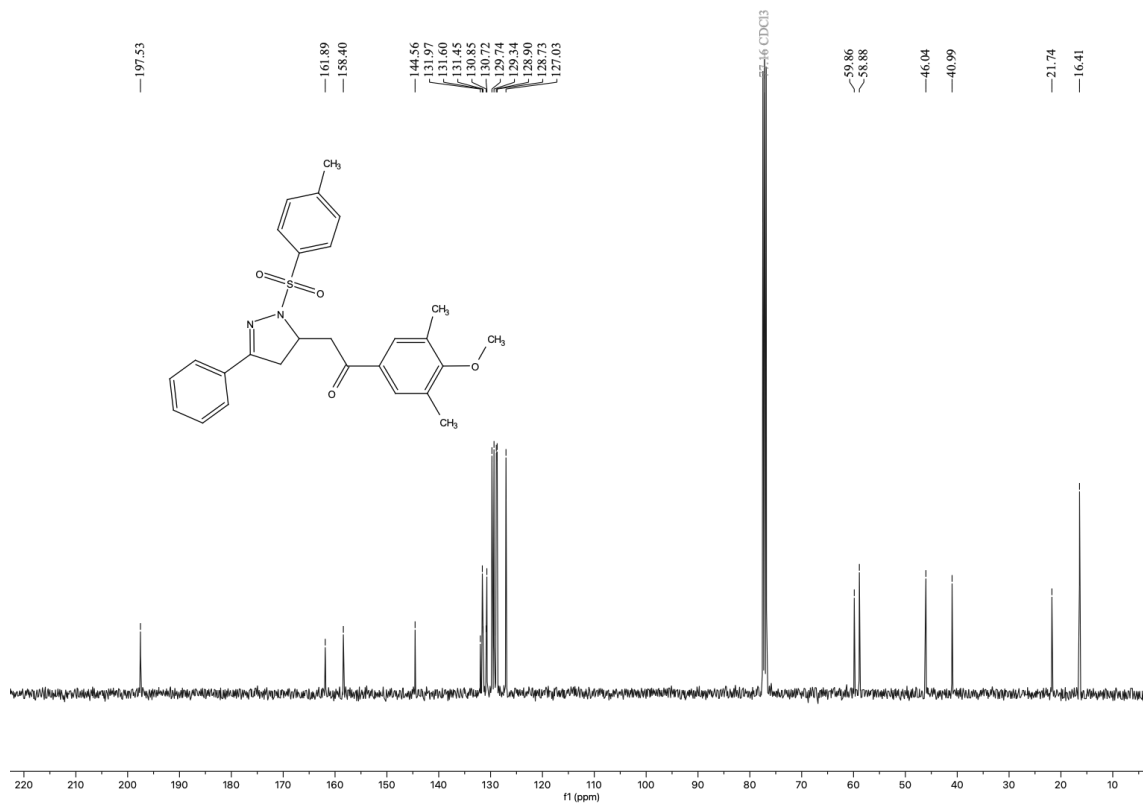
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3ae**.



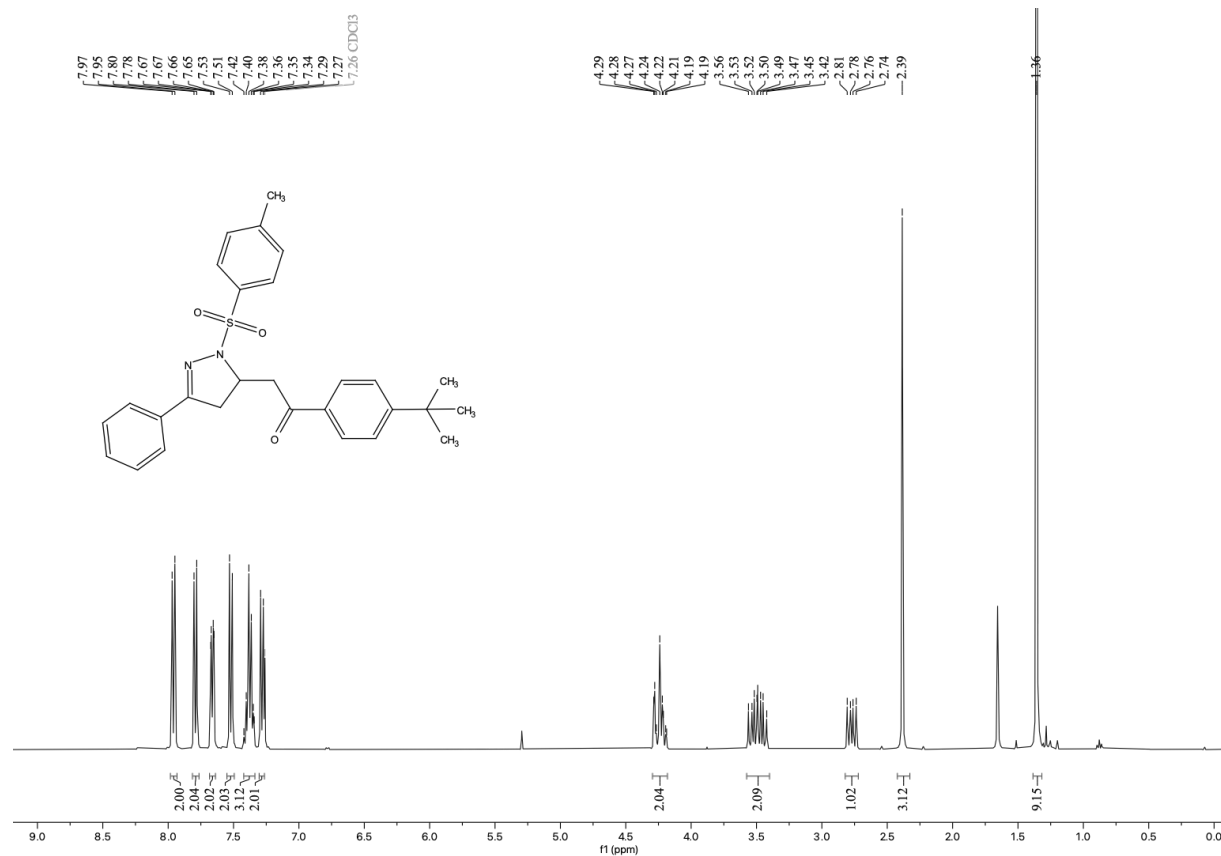
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3ae**.



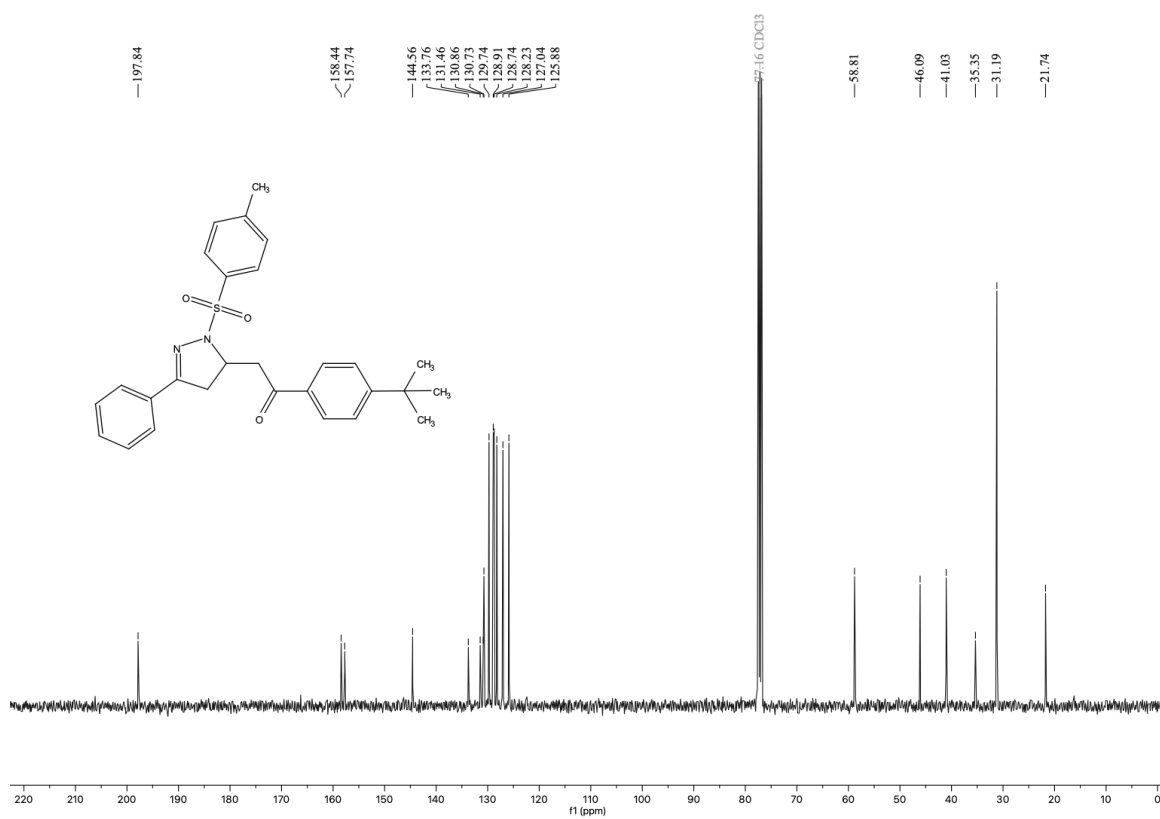
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3af**.



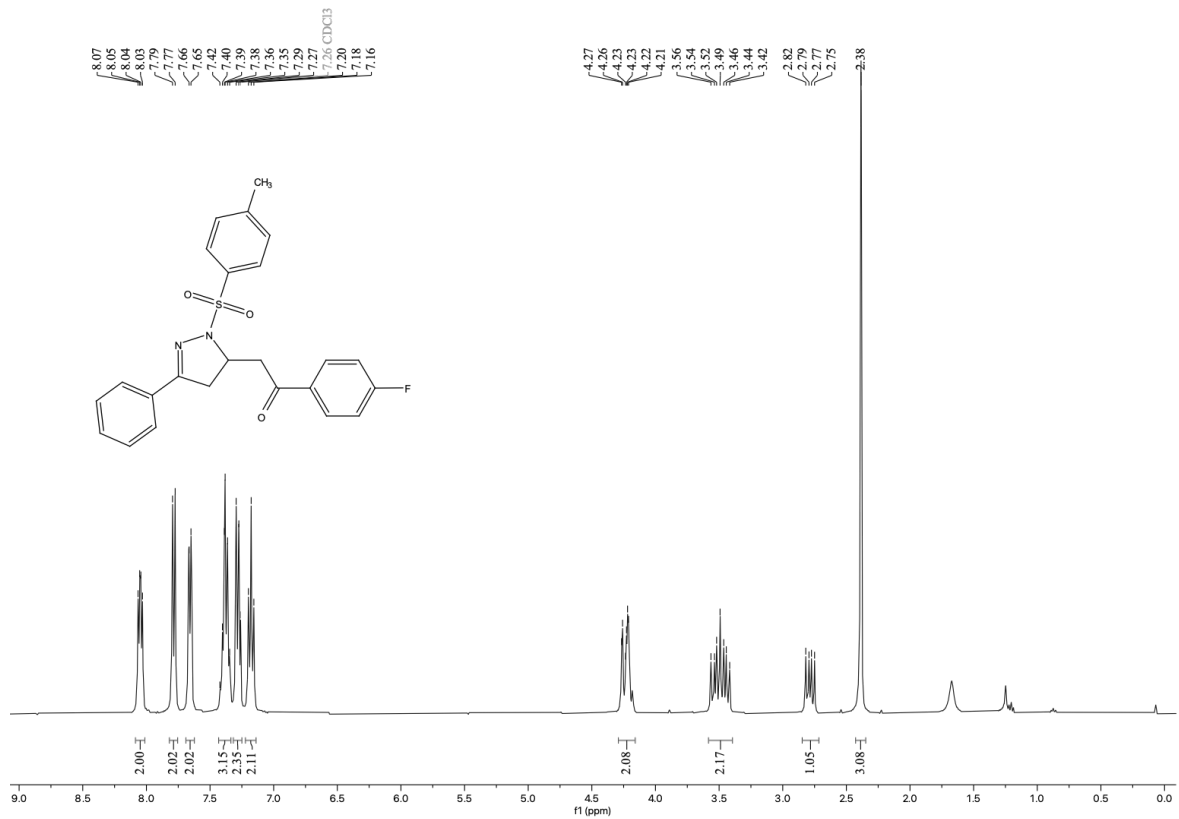
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3af**.



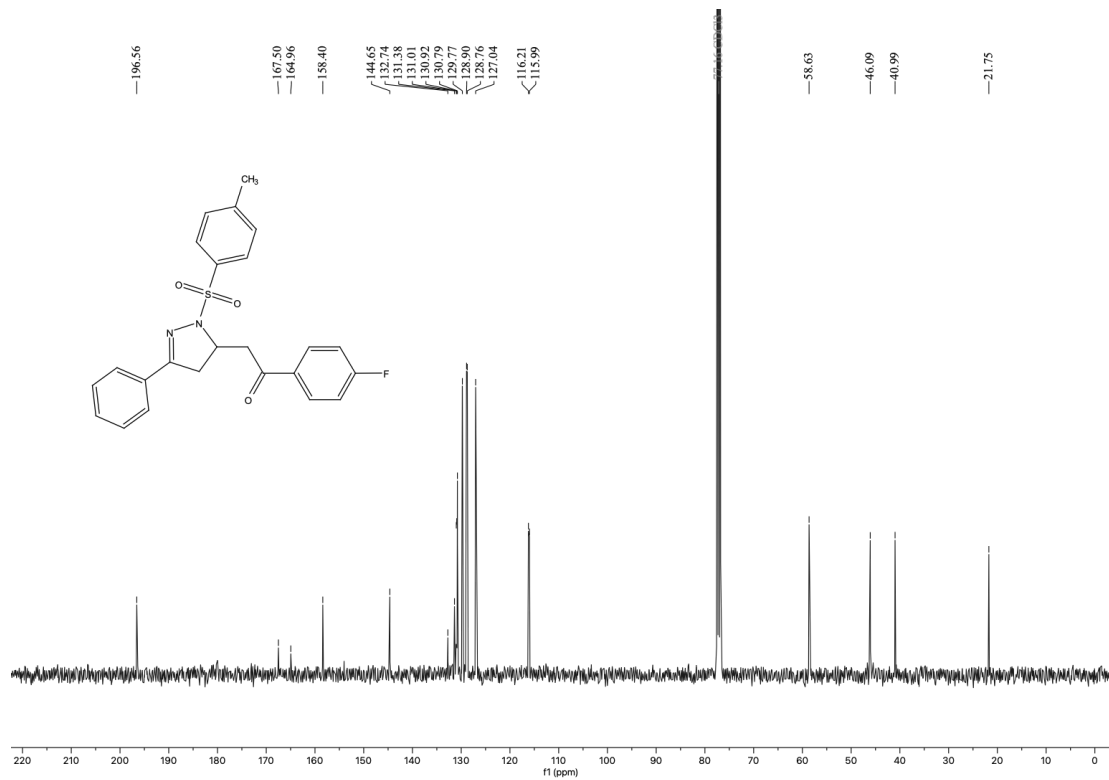
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3ag**.



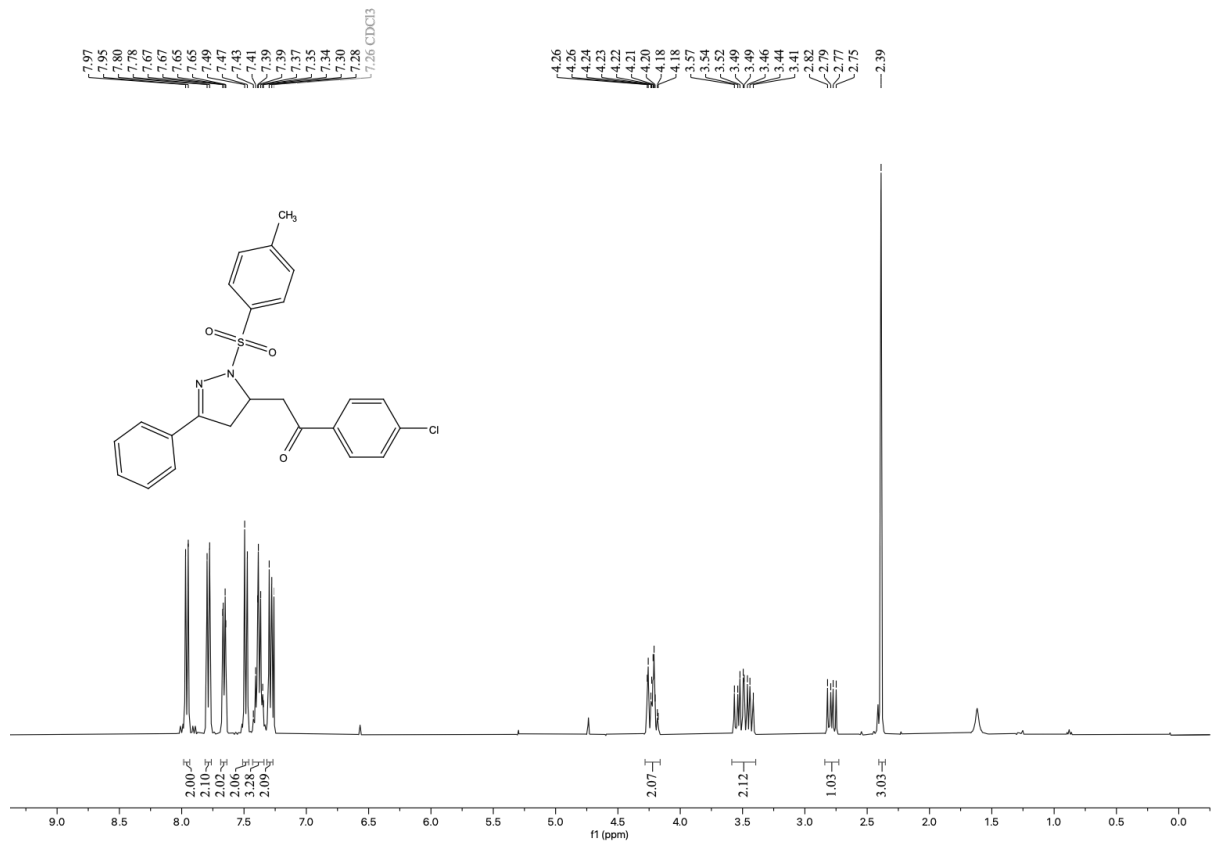
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3ag**.



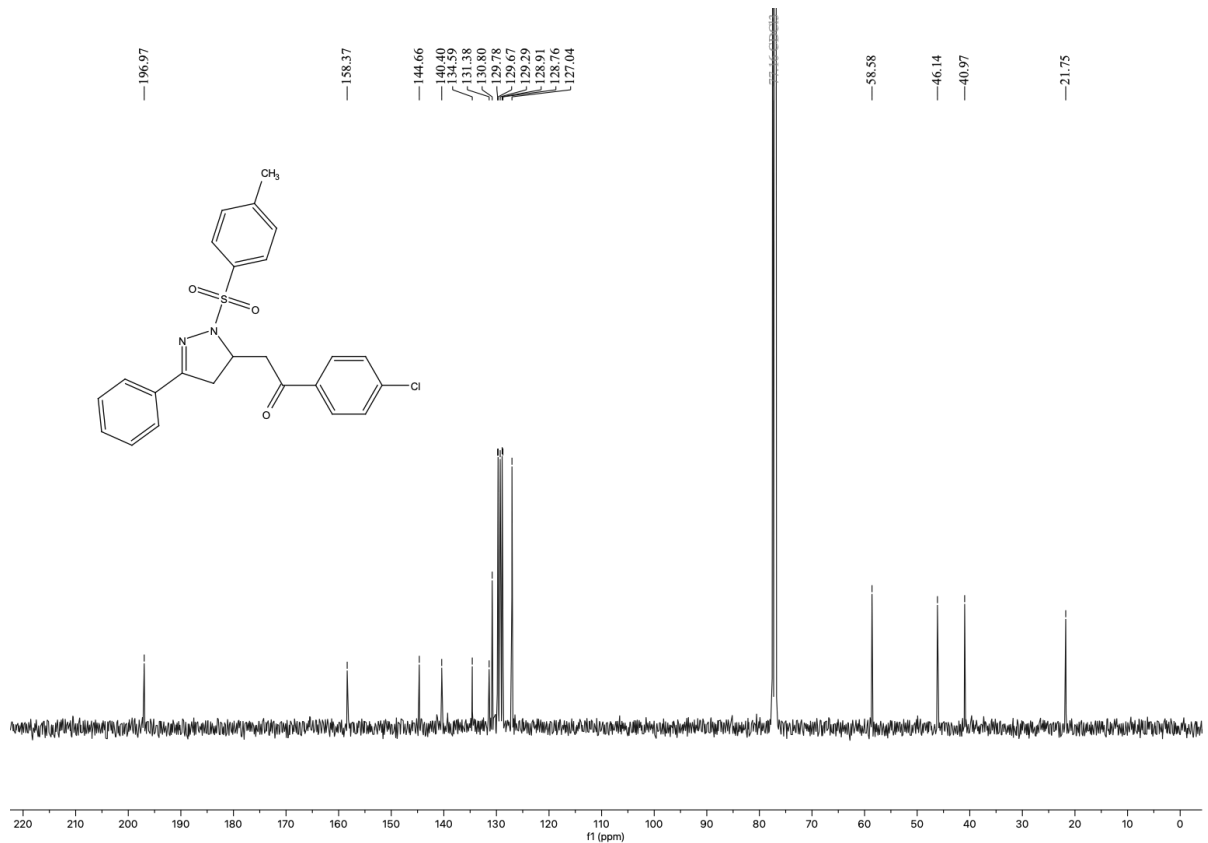
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3ah**.



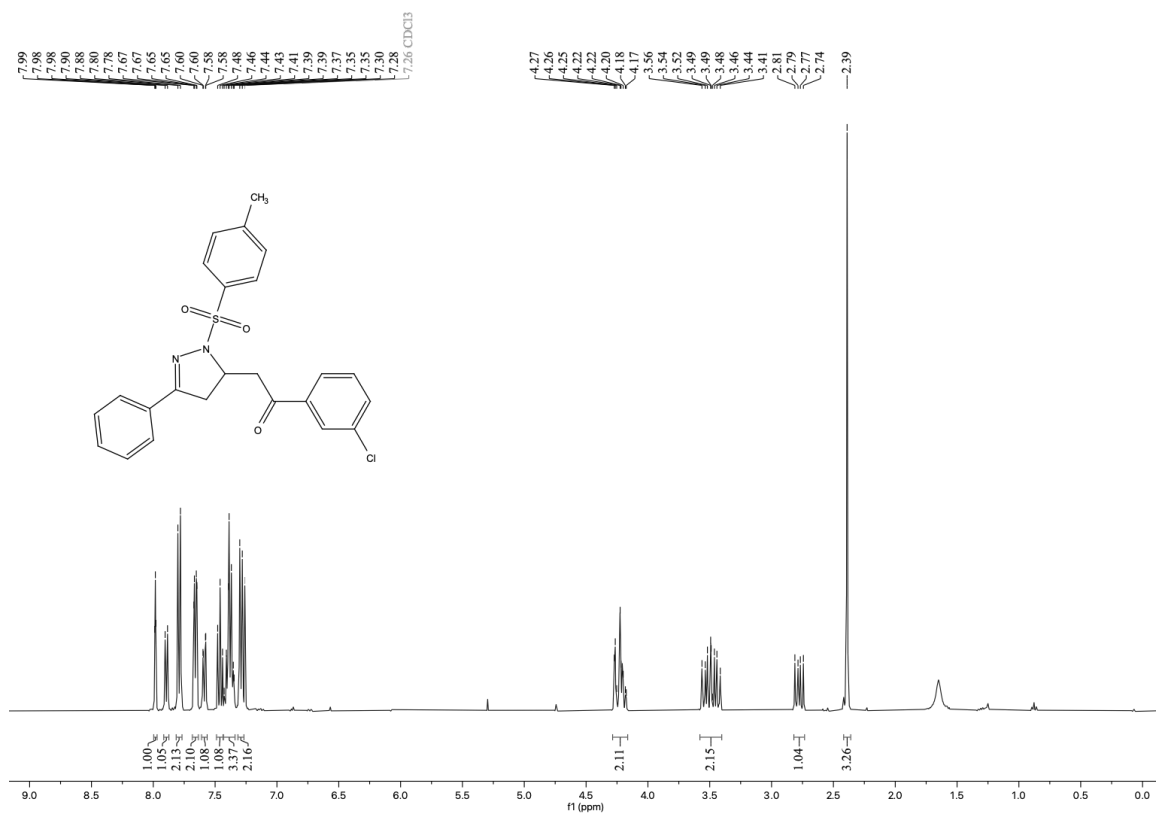
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3ah**.



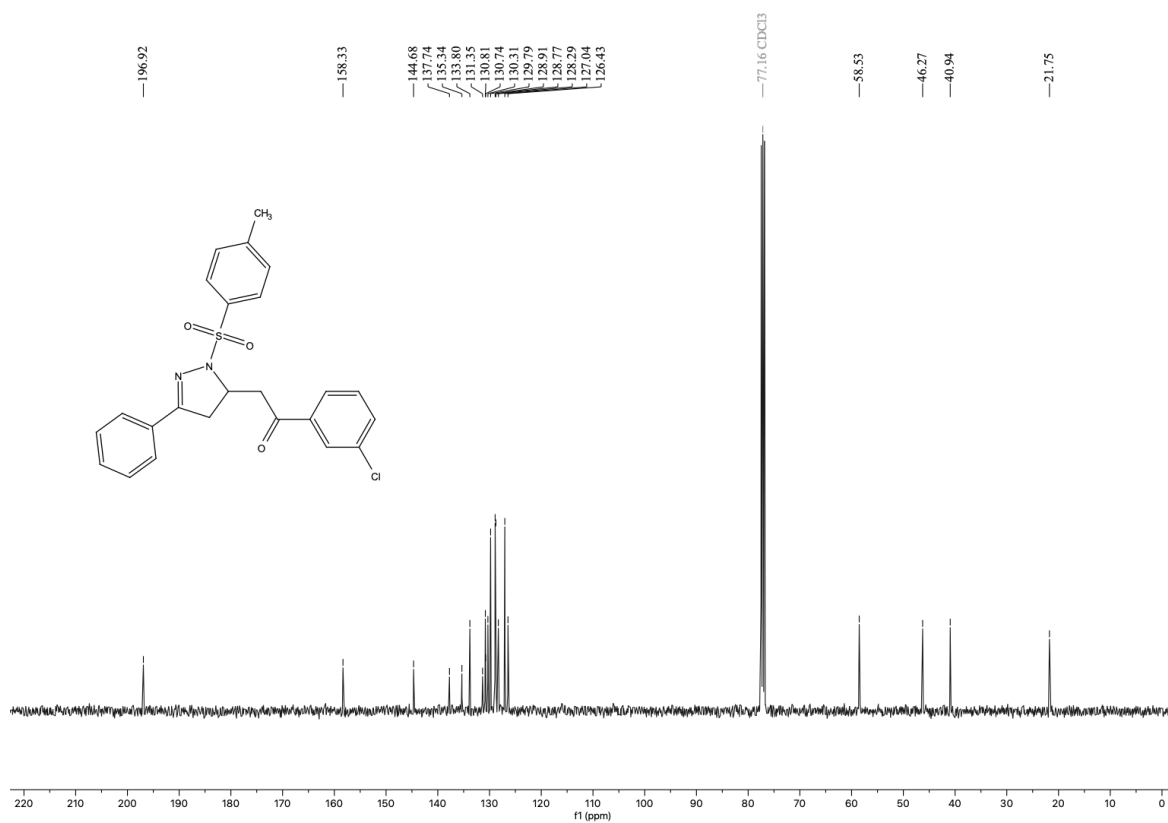
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3ai**.



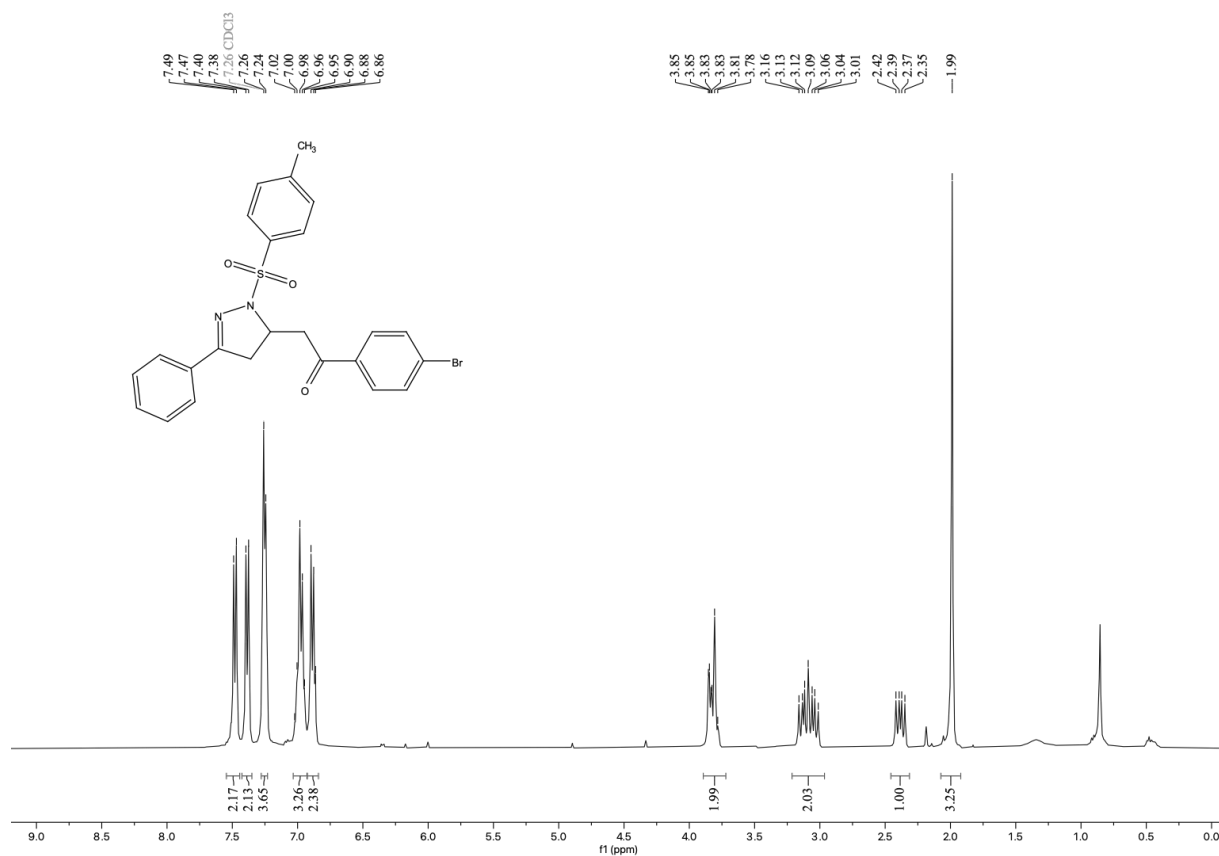
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3ai**.



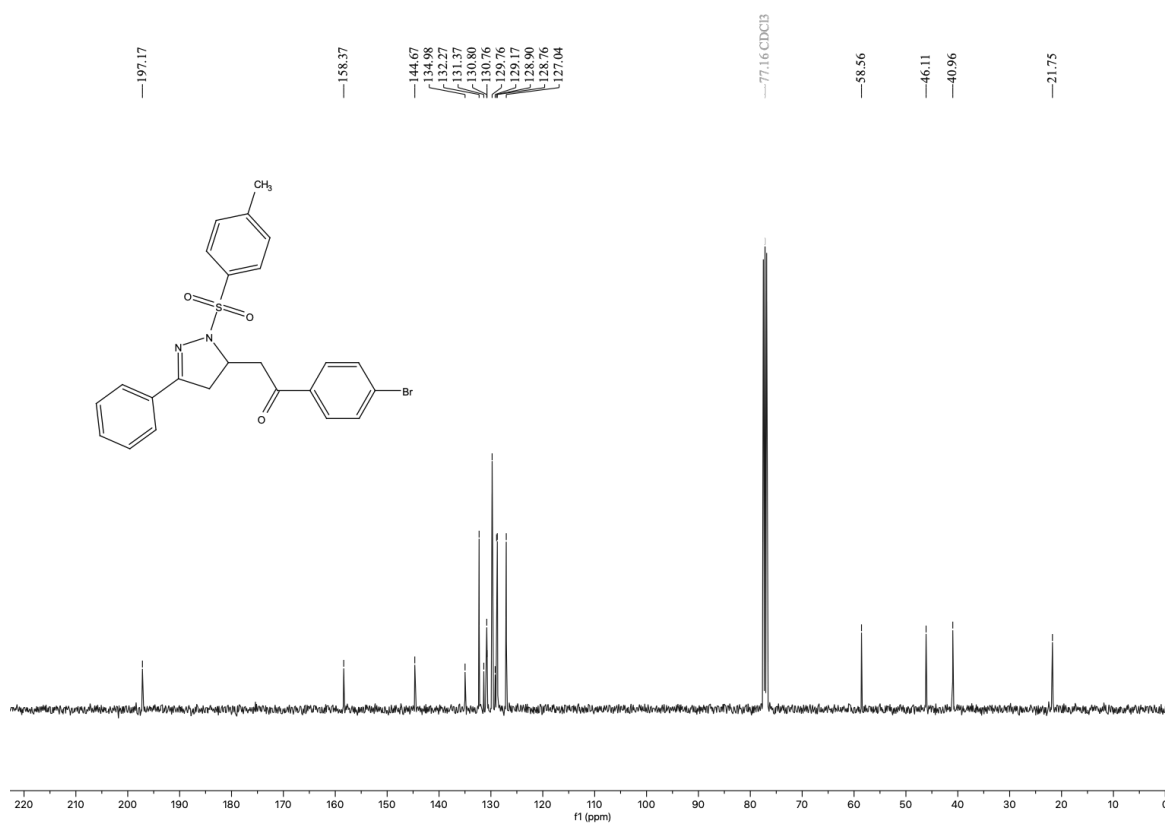
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3aj**.



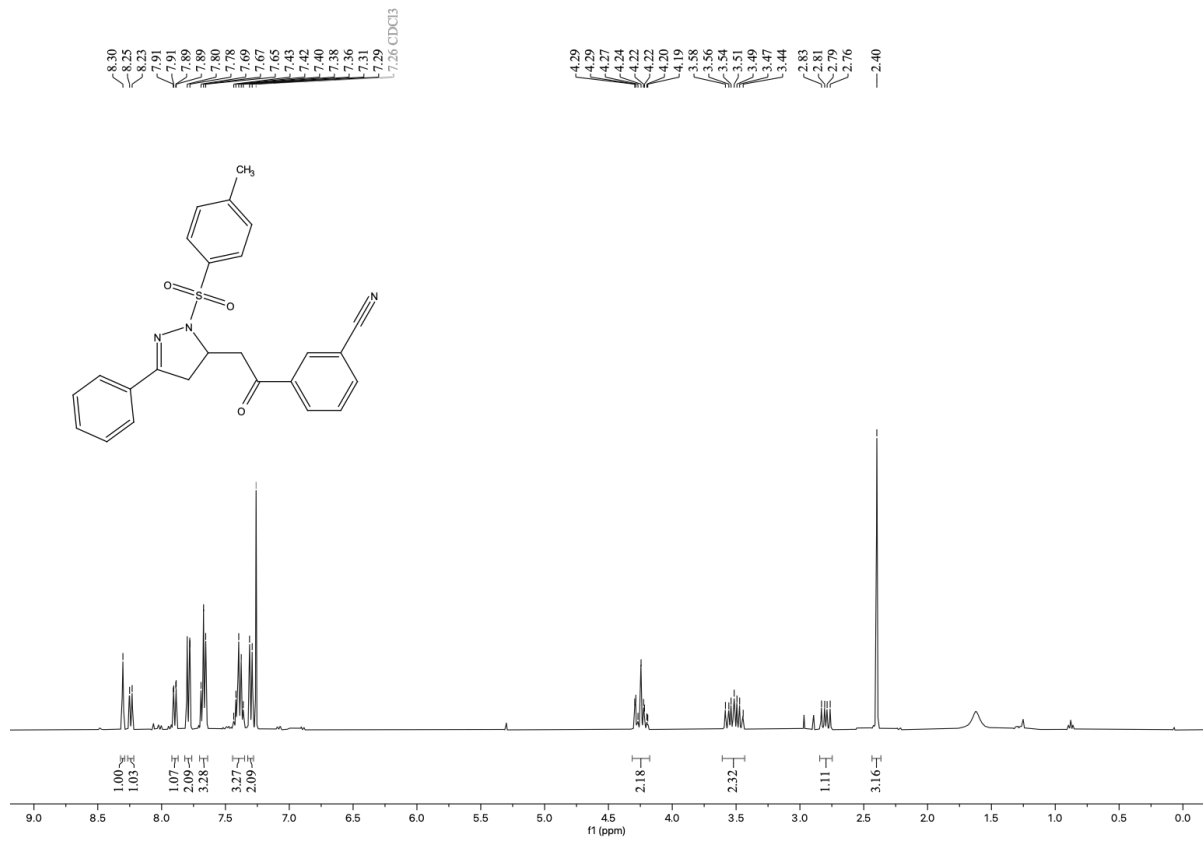
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3aj**.



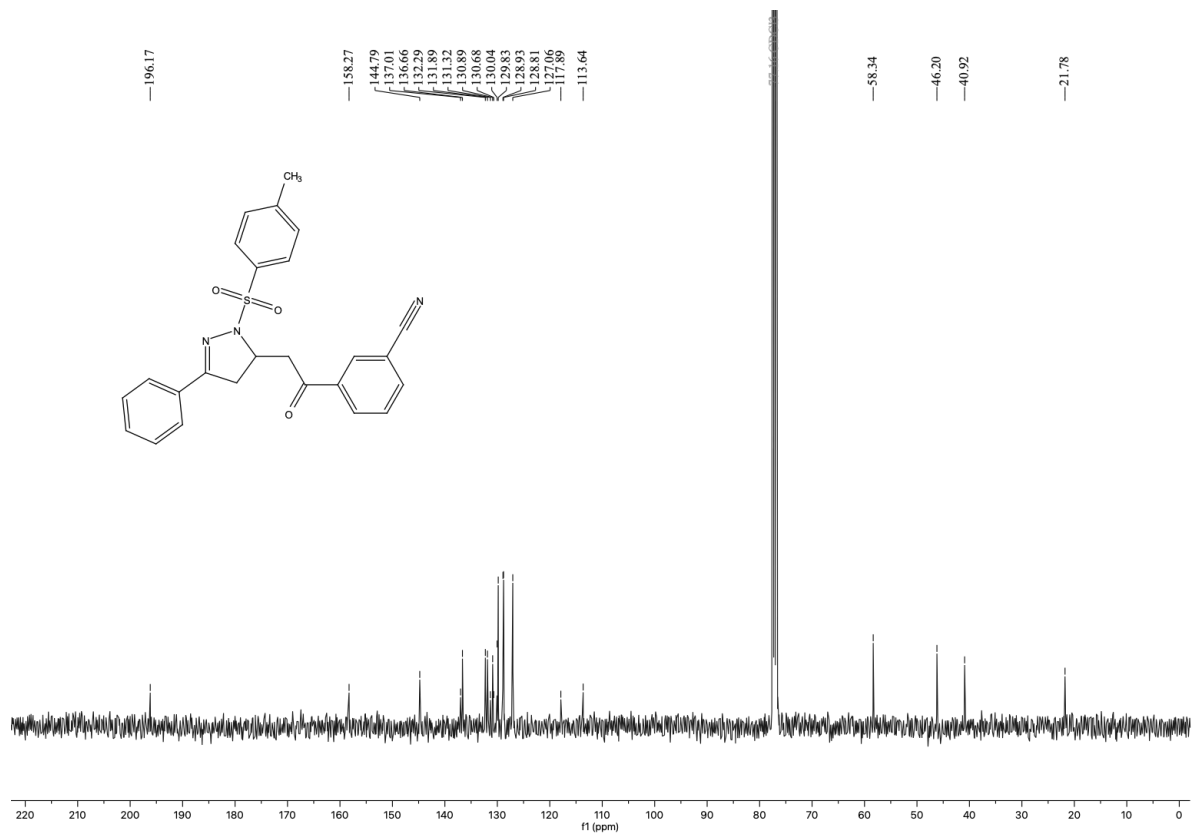
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3ak**.



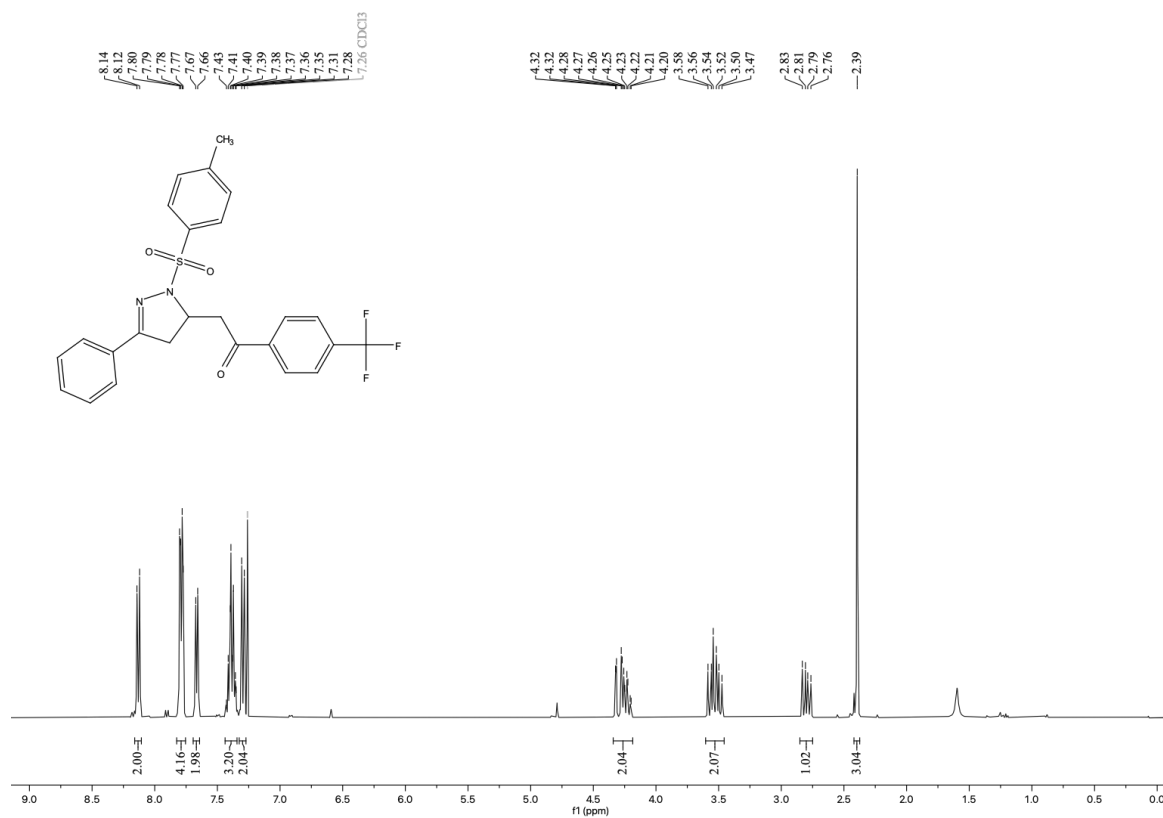
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3ak**.



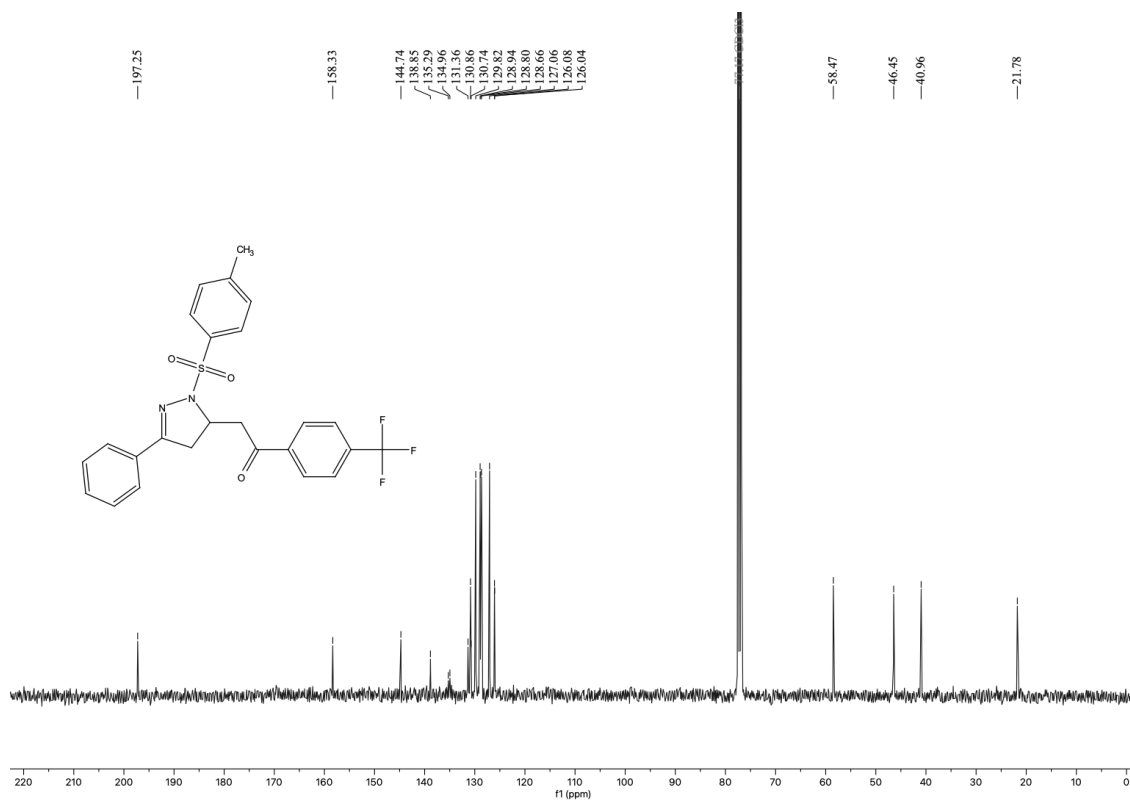
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3al**.



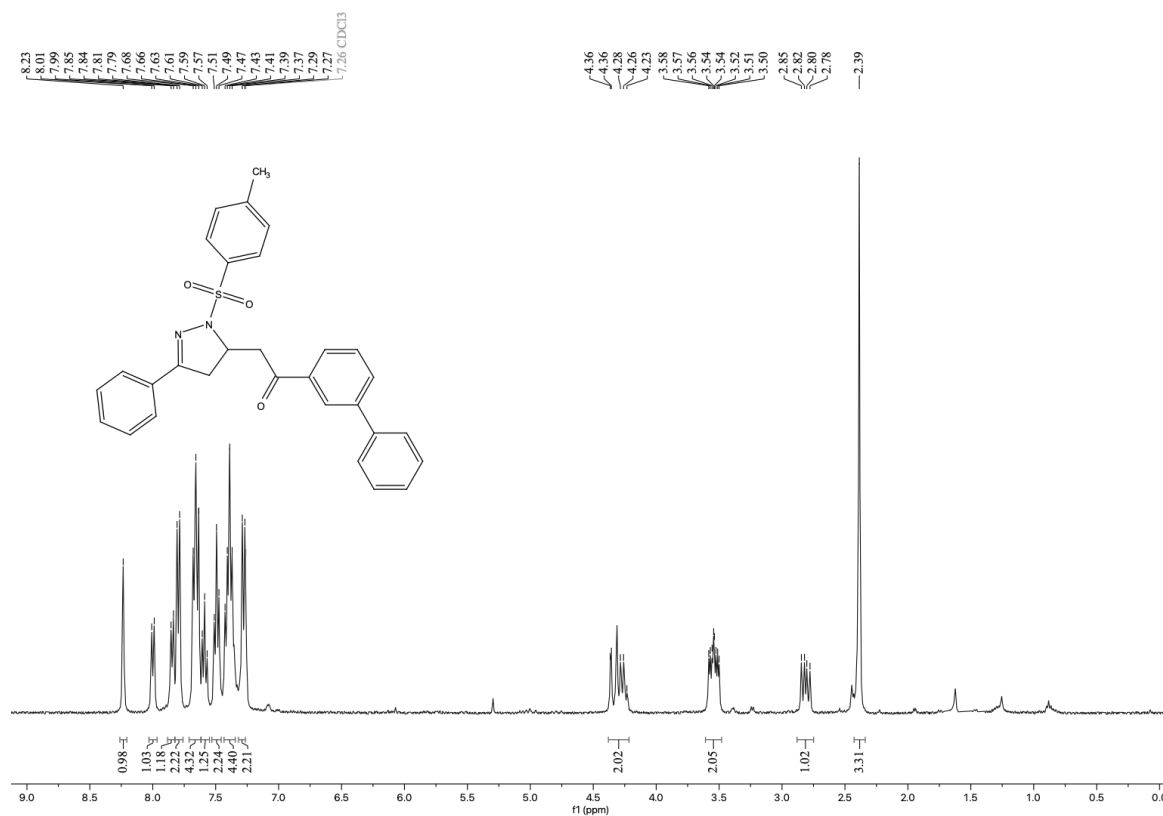
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3al**.



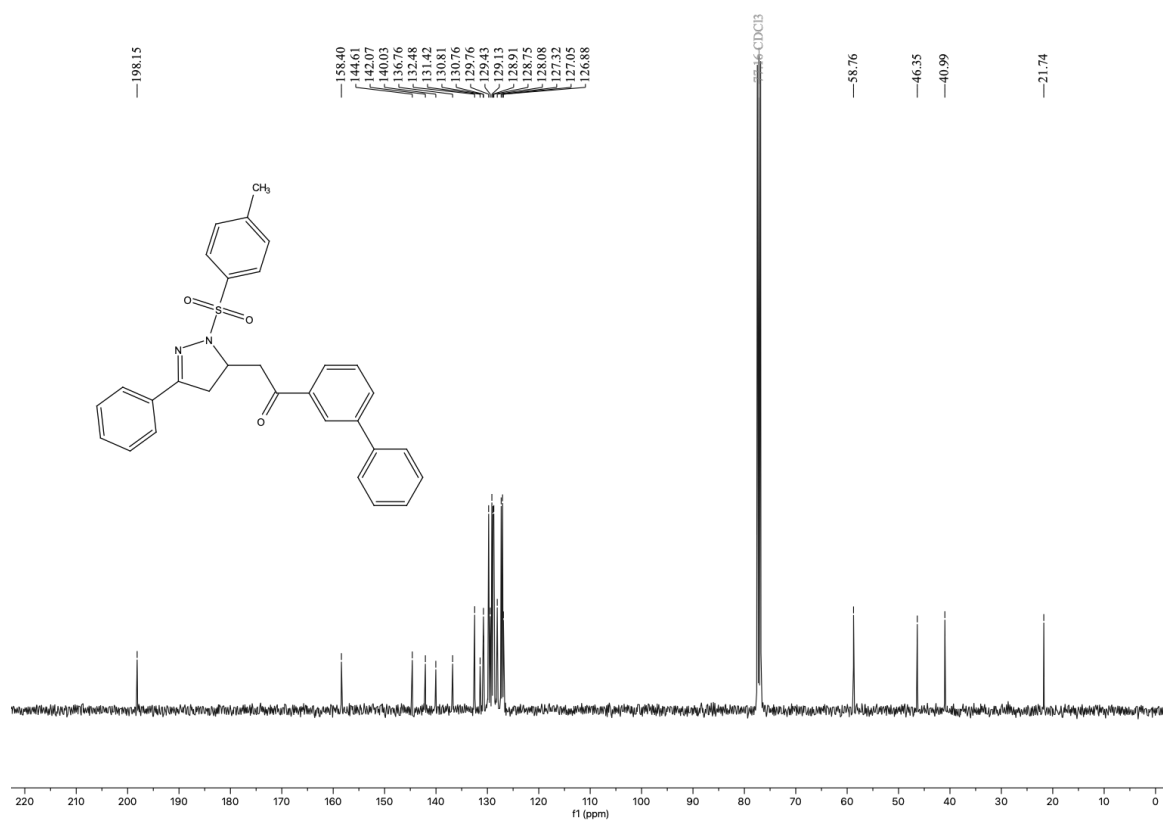
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3am**.



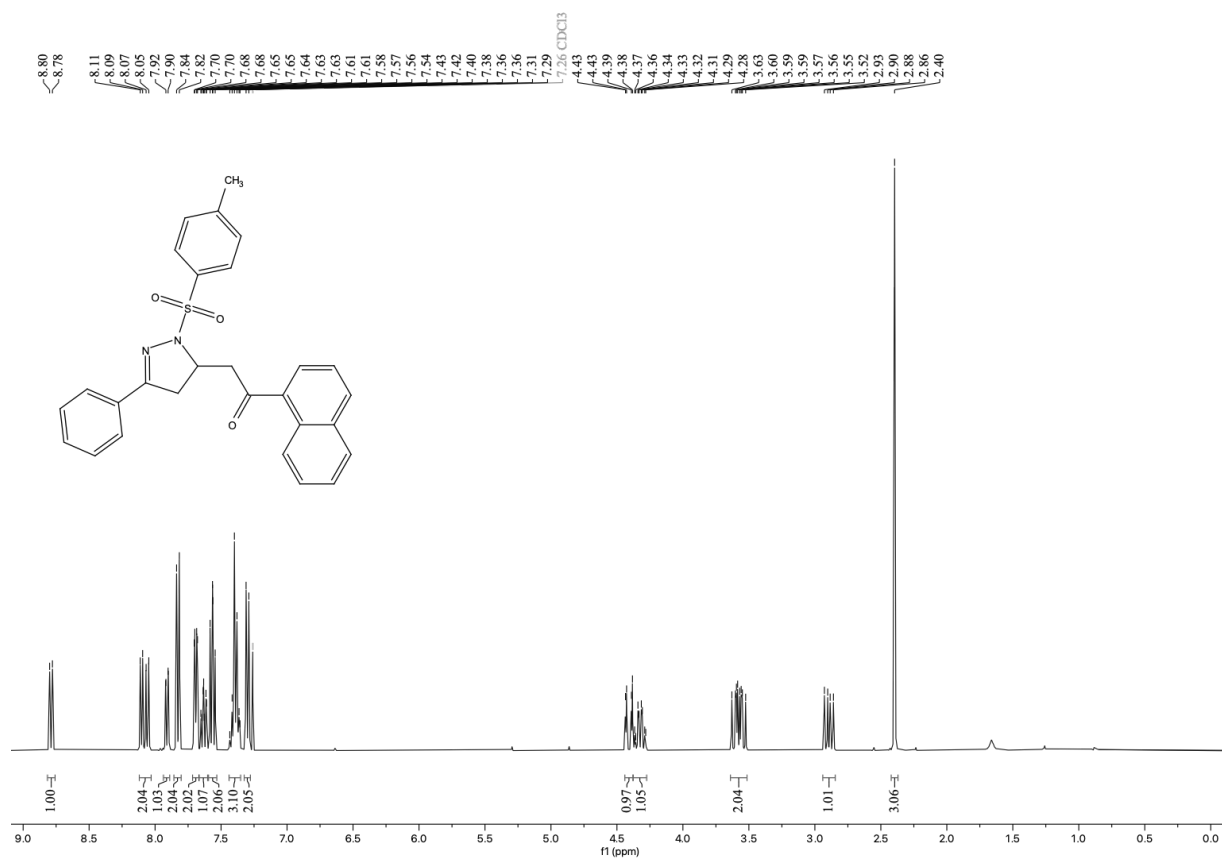
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3am**.



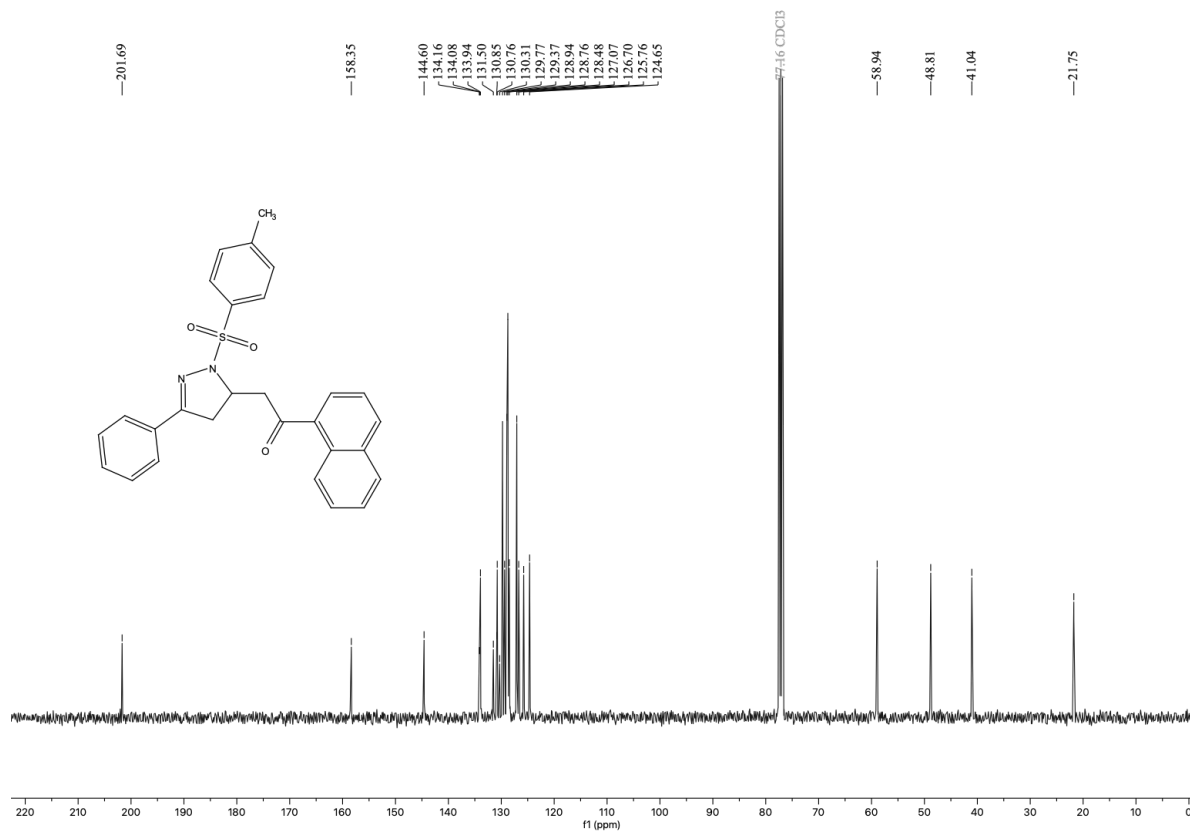
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3an**.



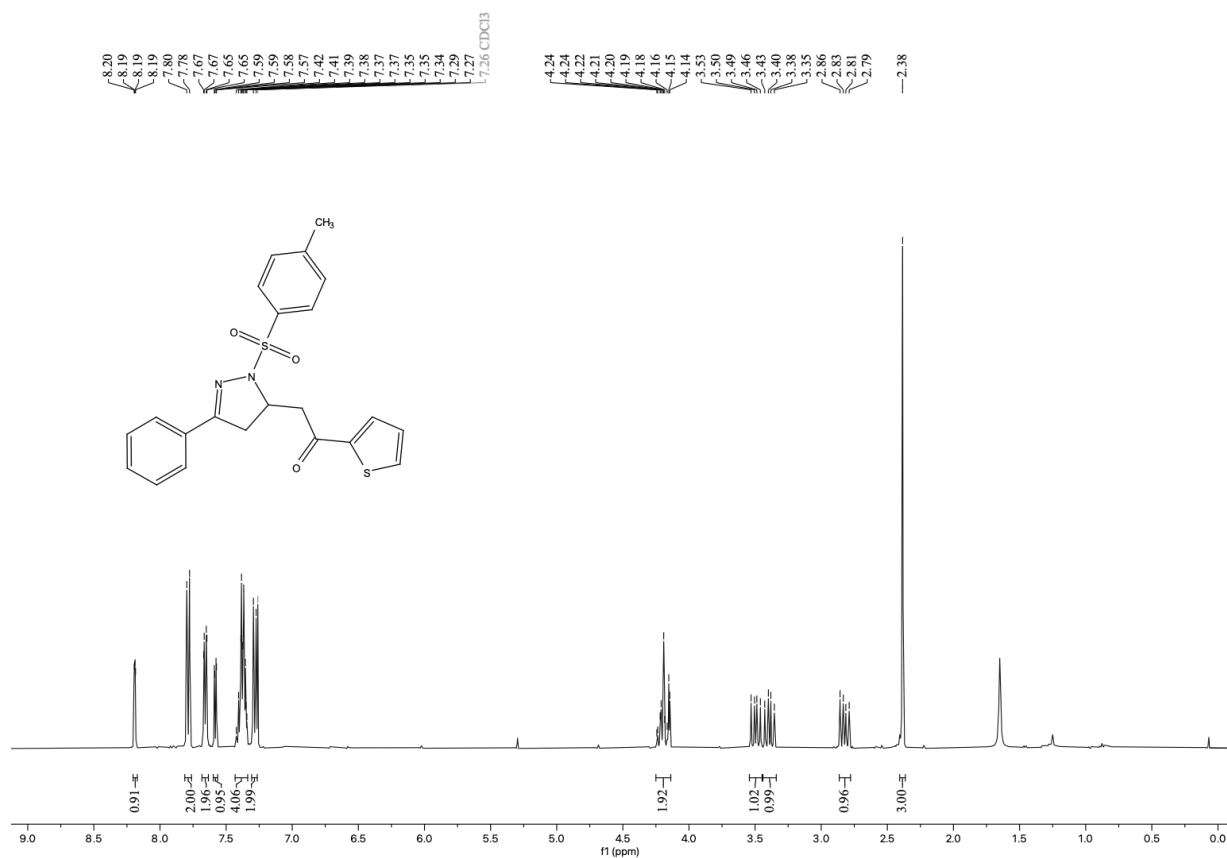
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3an**.



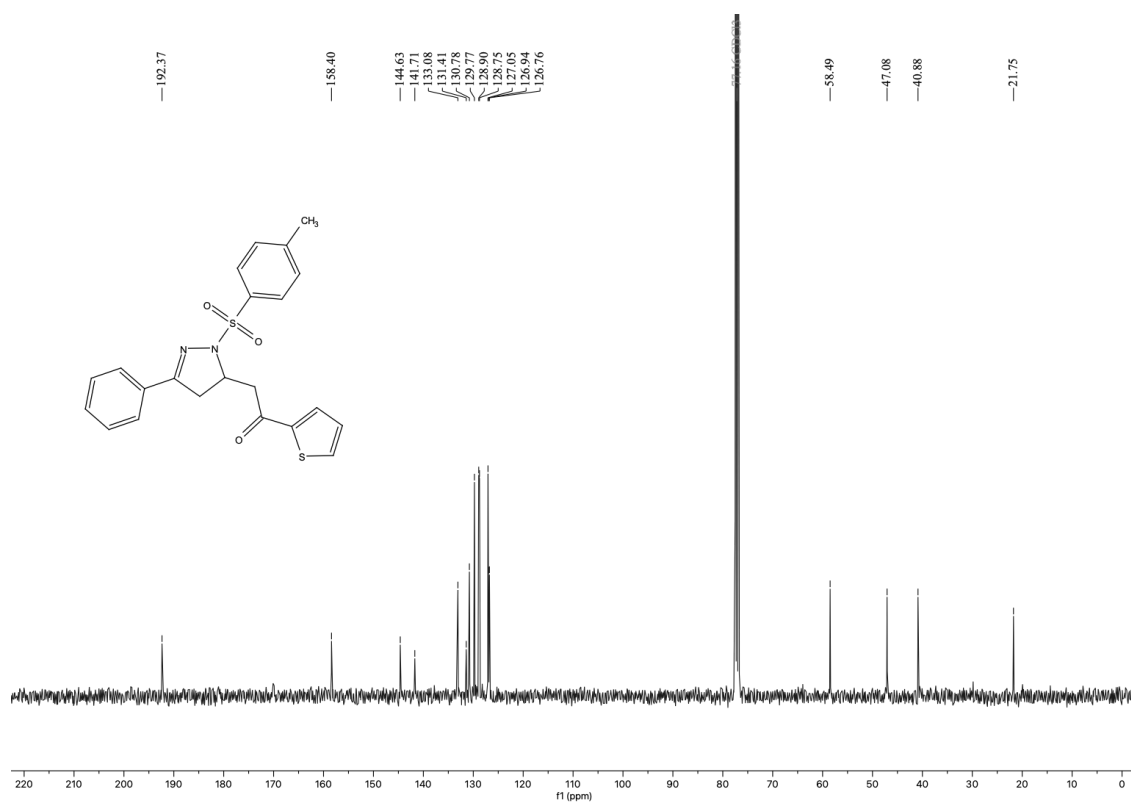
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3ao**.



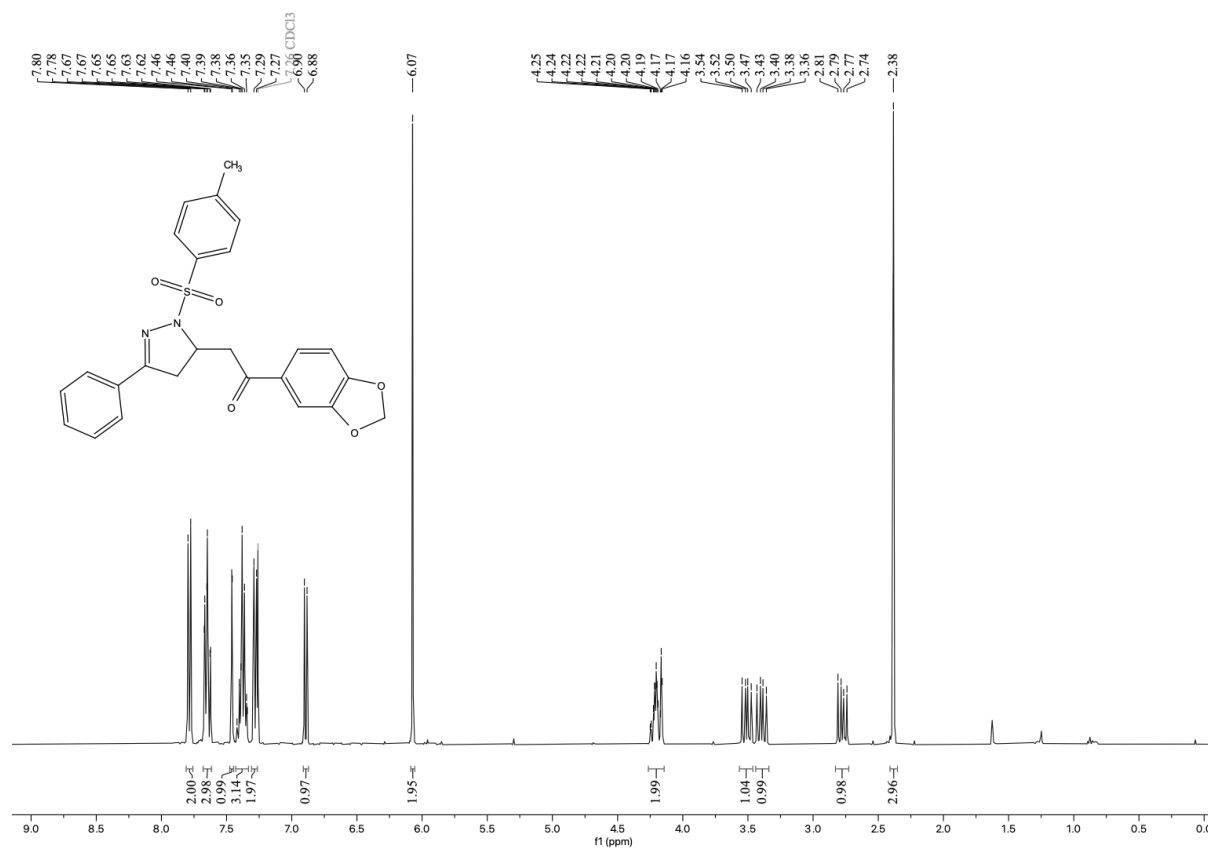
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3ao**.



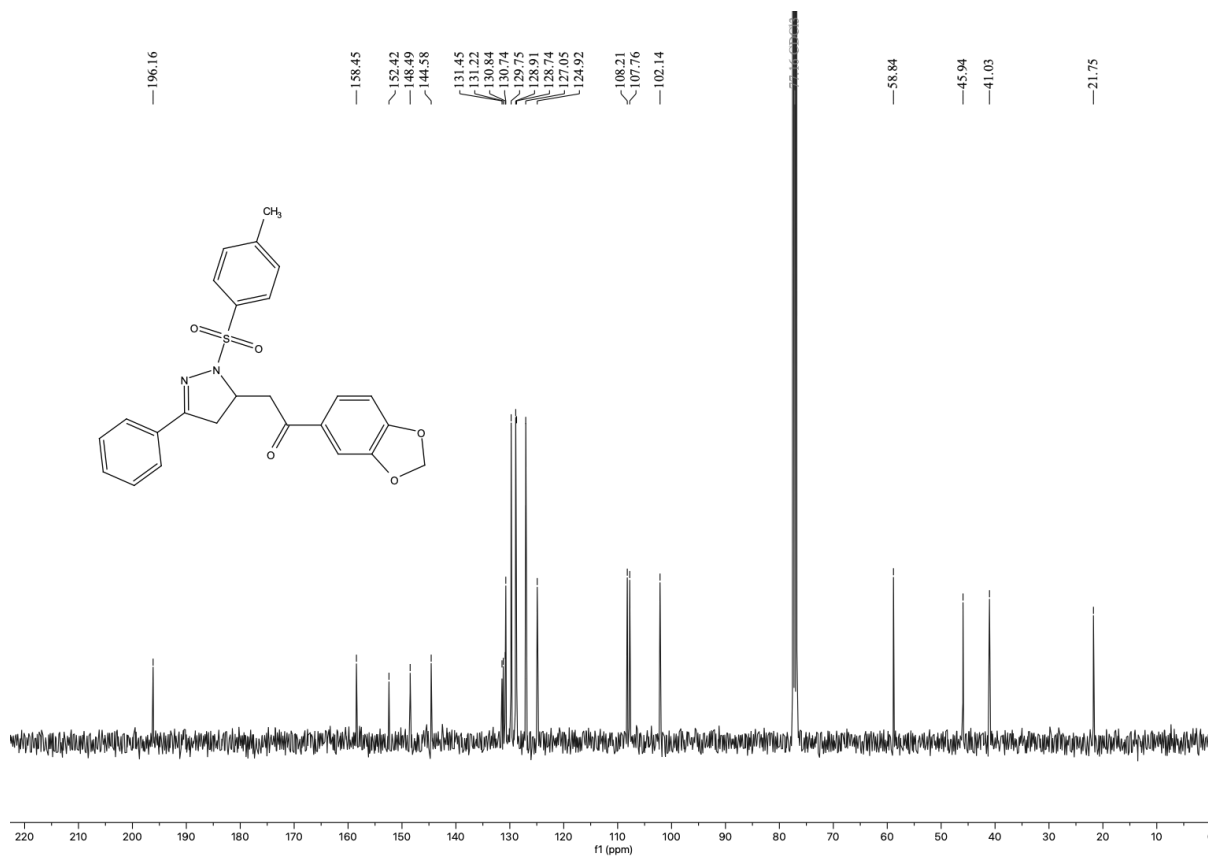
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3ap**.



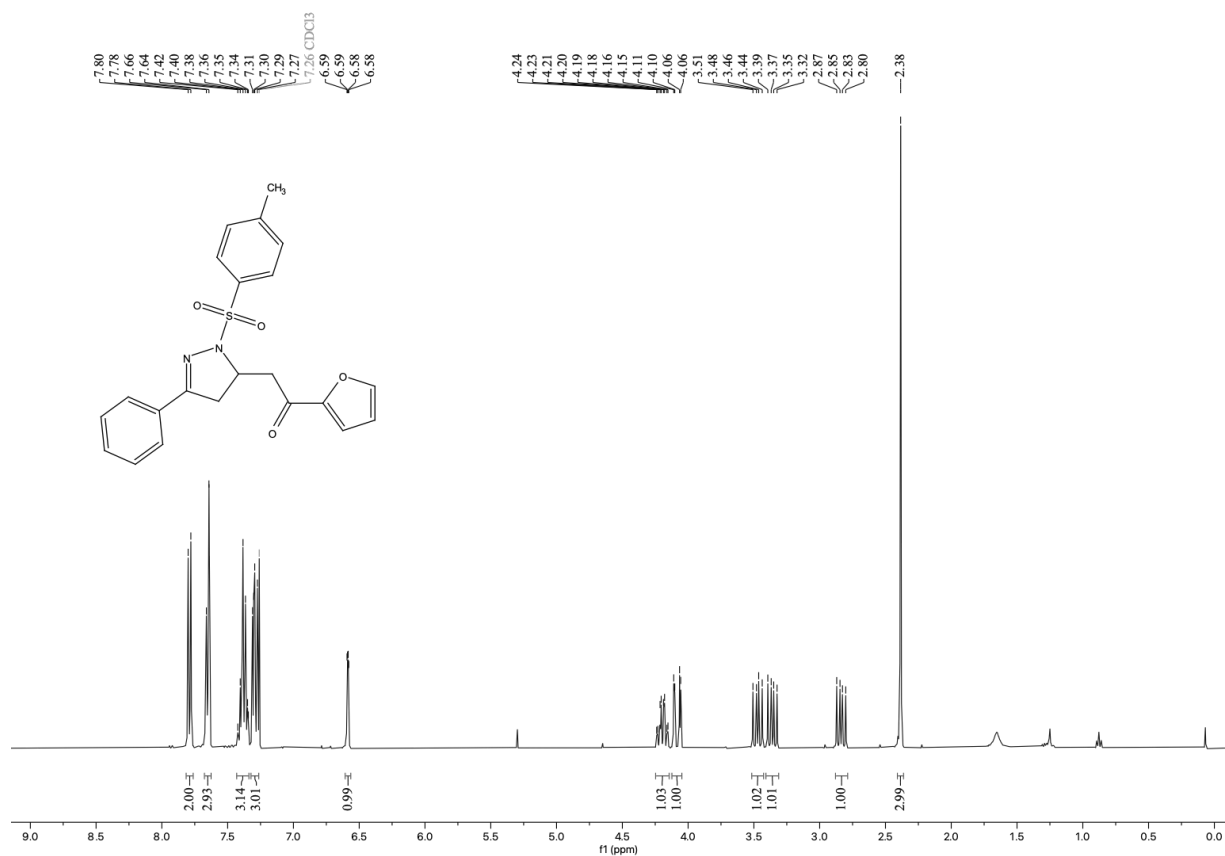
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3ap**.



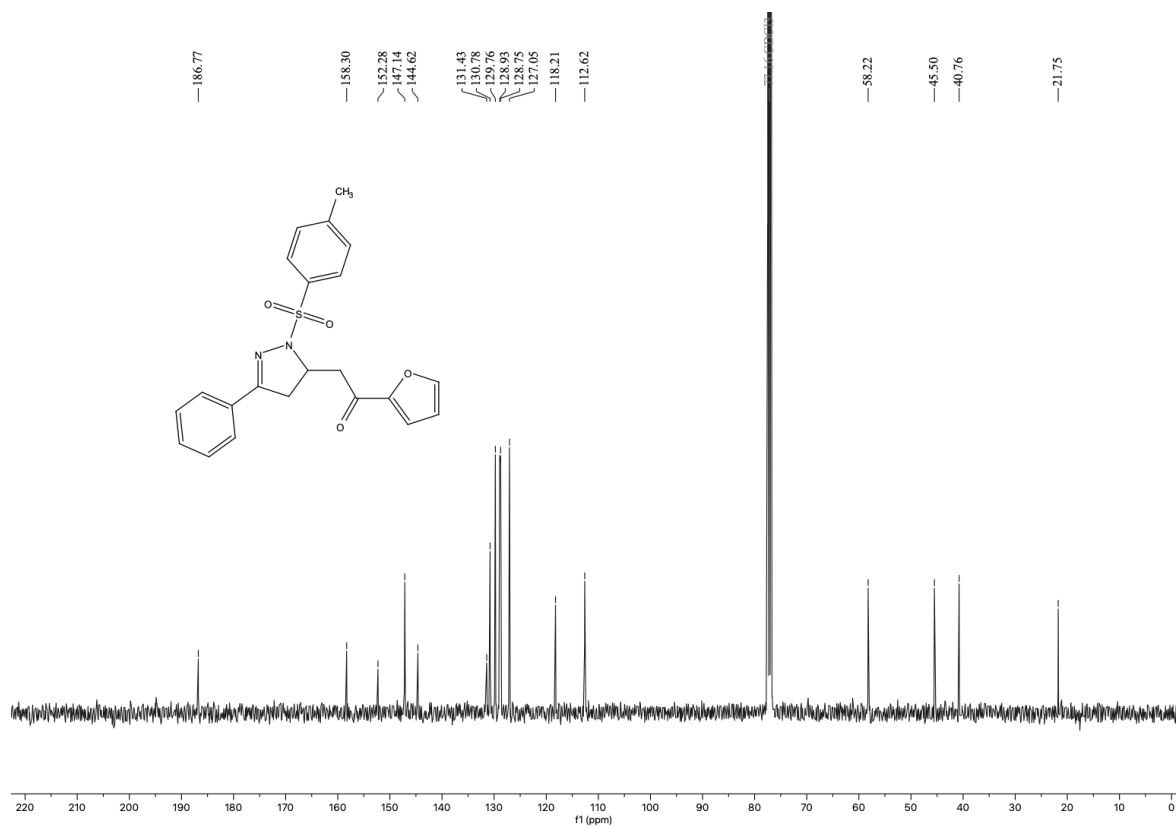
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3aq**.



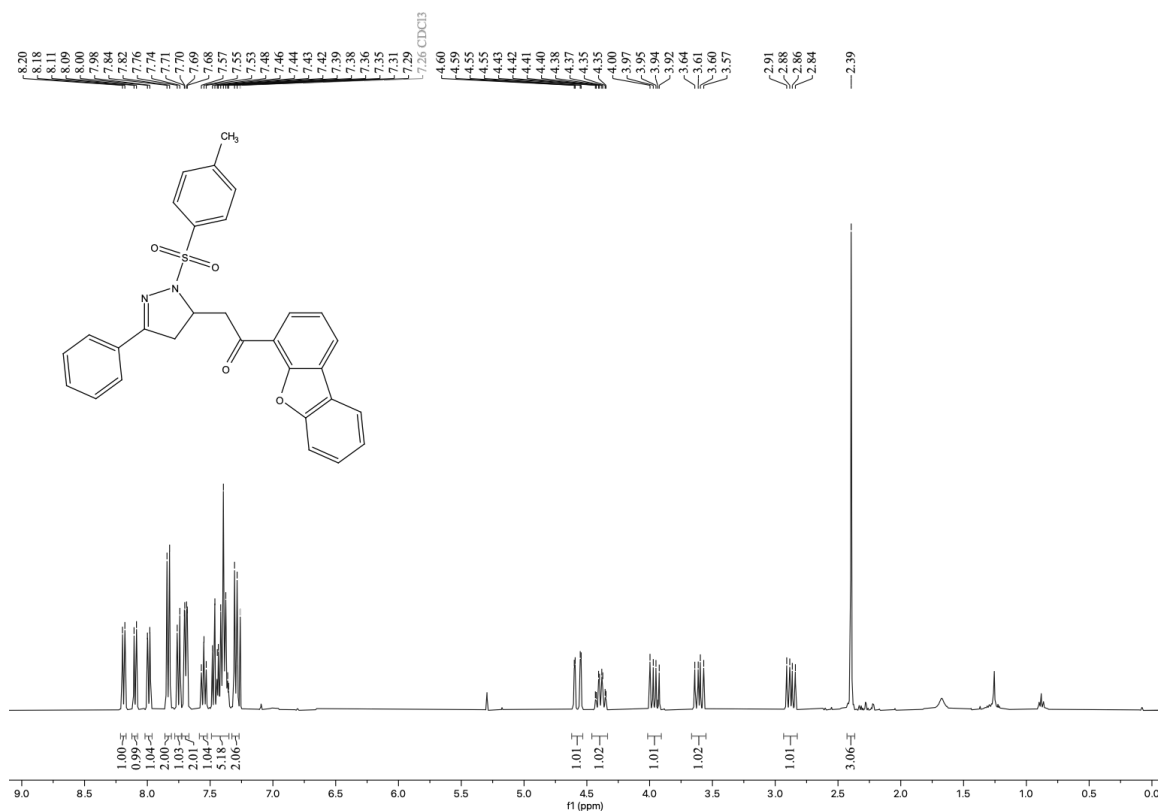
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3aq**.



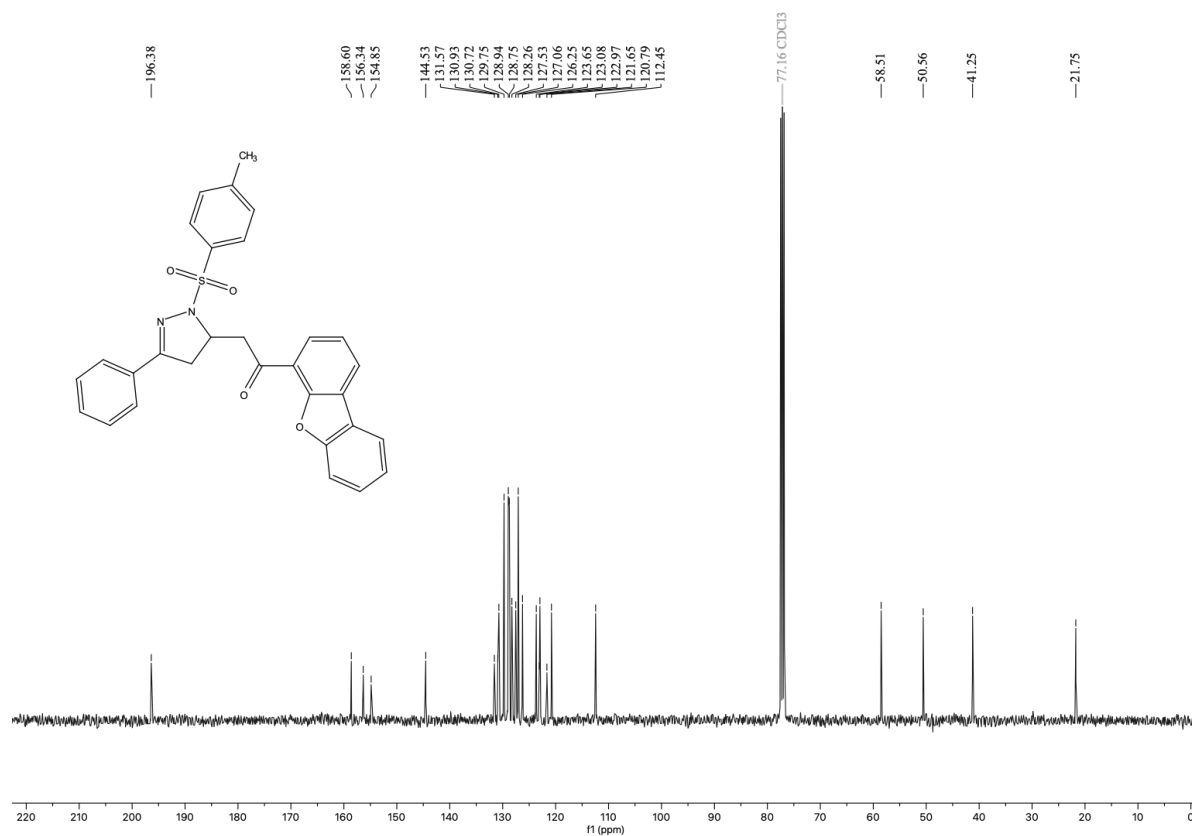
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3ar**.



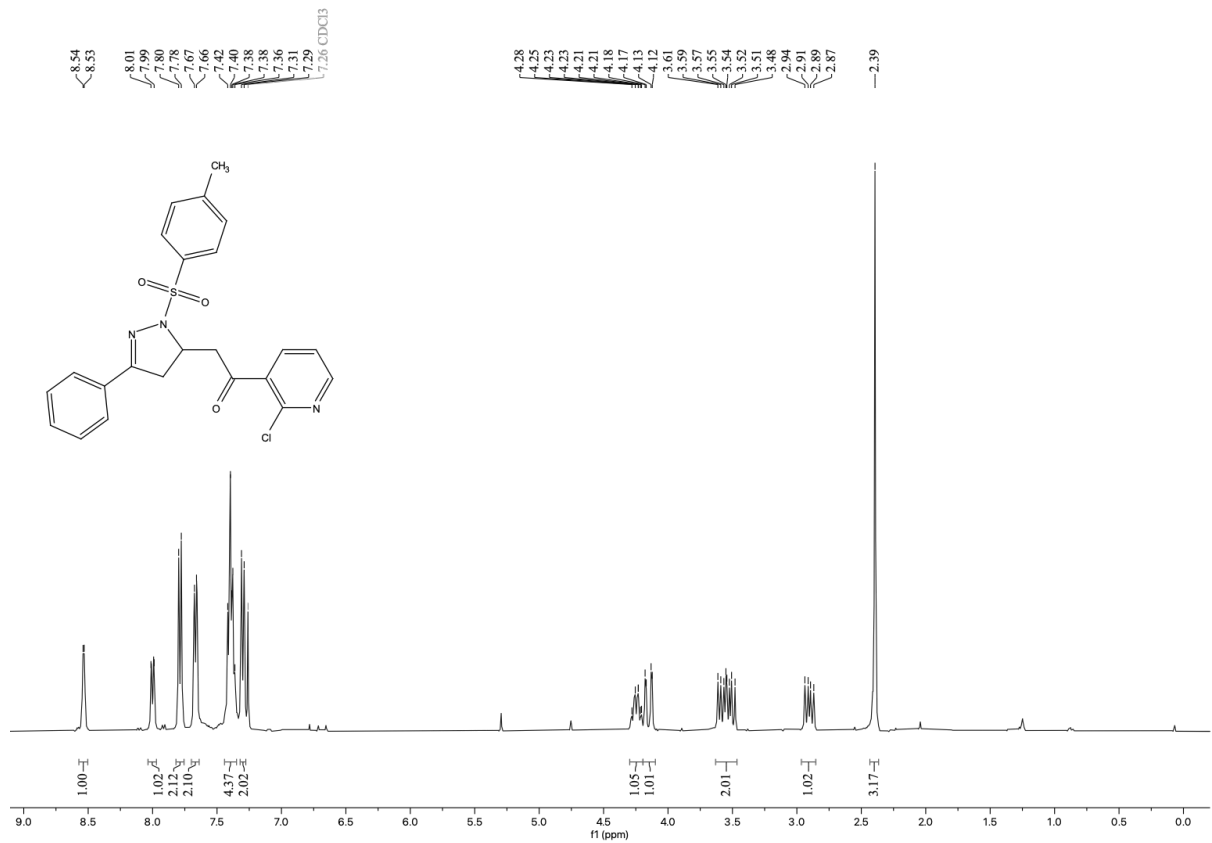
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3ar**.



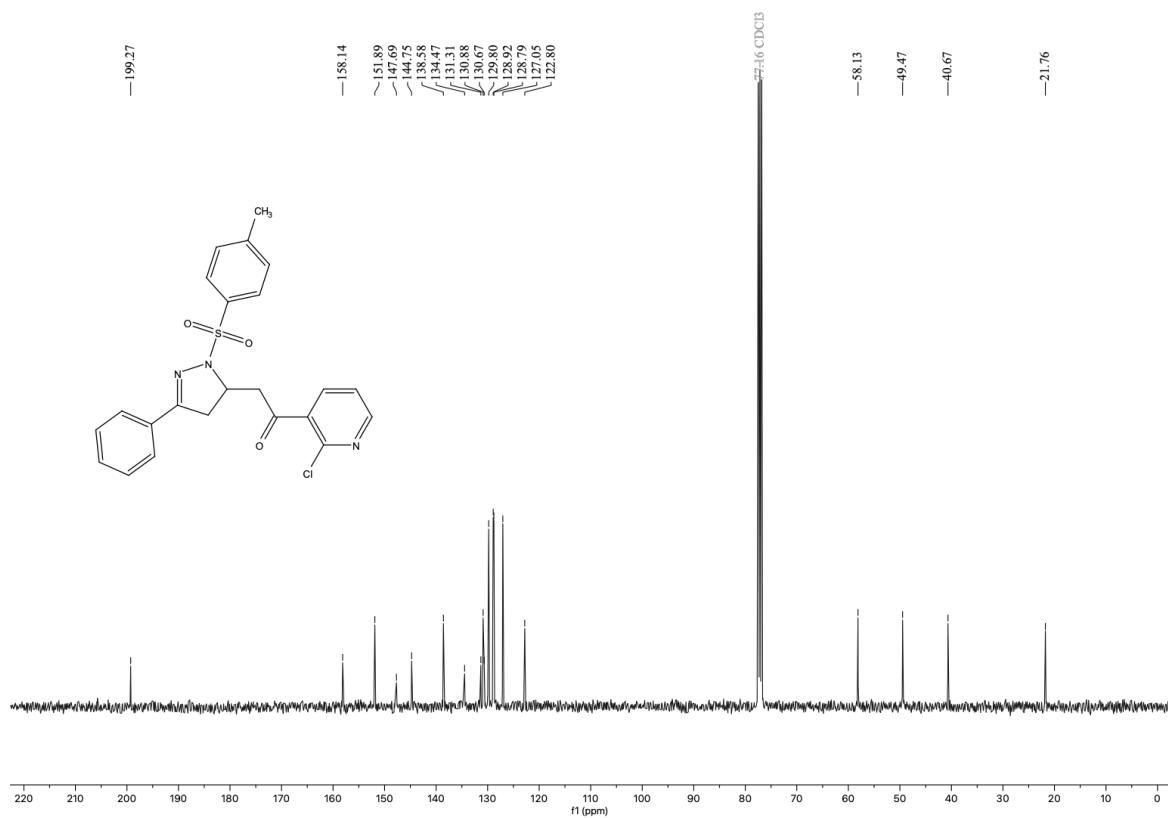
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3as**.



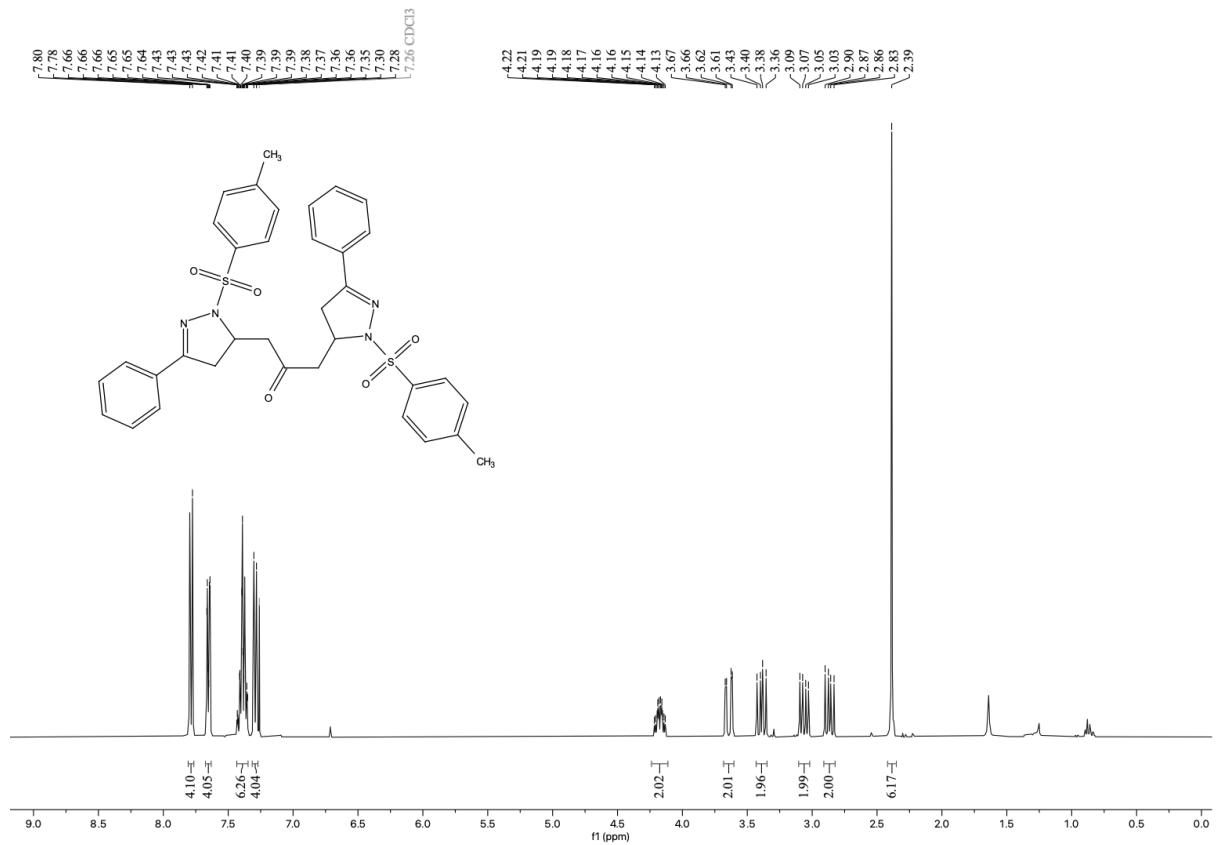
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3as**.



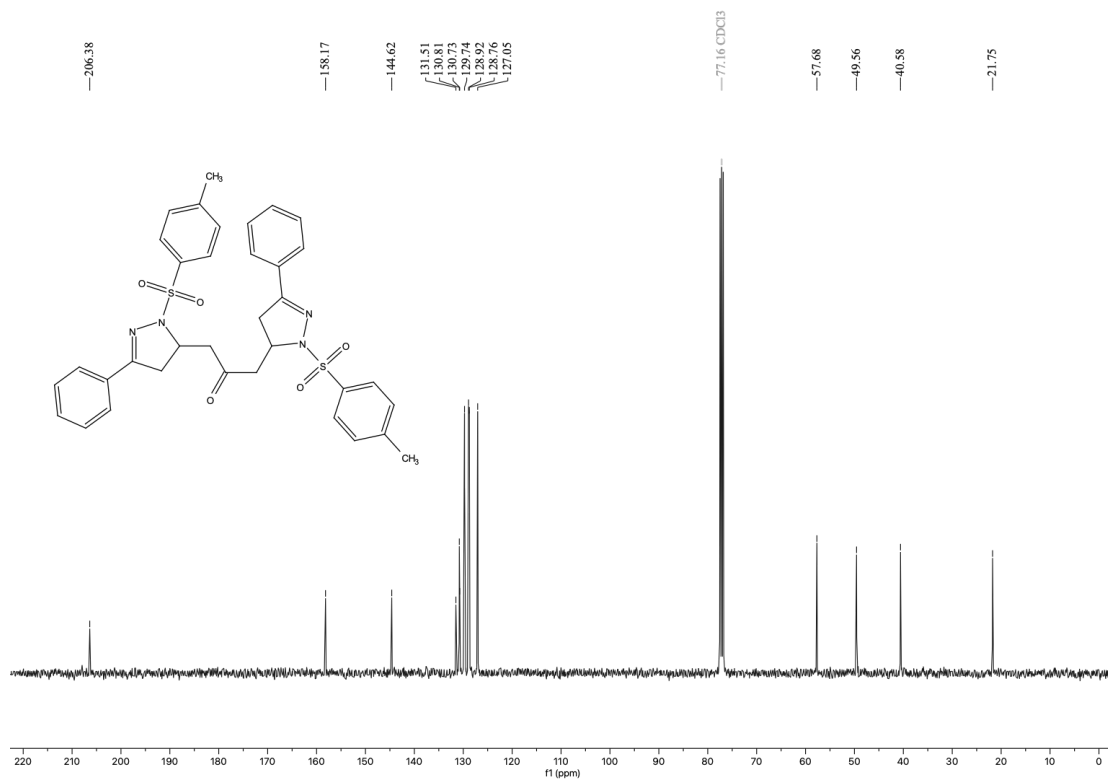
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3at**.



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

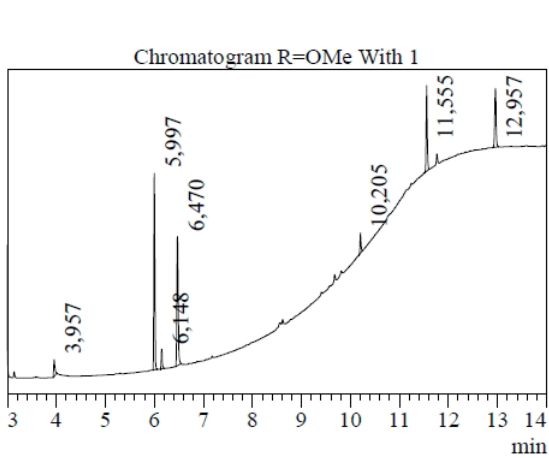


Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2o**.



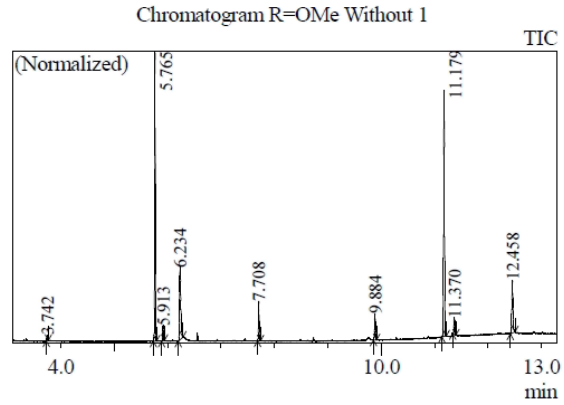
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **2o**.

Cromatogramas



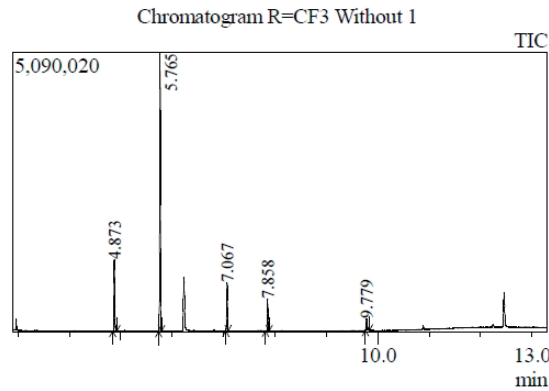
FID1

Peak#	R. Time	I. Time	F. Time	Area	Name
4	5,997	5,969	6,053	84680	Dodecane
5	6,148	6,118	6,197	9499	Phenol
8	11,555	11,508	11,611	46603	Biaryl
9	12,957	12,908	13,020	37715	Ketone
Total				178497	



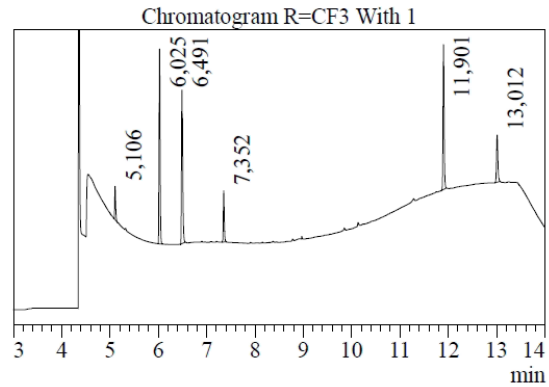
Peak Report

Peak#	R. Time	I. Time	F. Time	Area	Name
1	3.742	3.727	3.768	43123	PDB
2	5.765	5.735	5.795	2159885	Dodecane
3	5.913	5.885	5.942	140030	Phenol
4	6.234	6.198	6.288	1072279	
5	7.708	7.685	7.738	321395	
6	9.884	9.855	9.915	256506	Biaryl
7	11.179	11.138	11.218	2598434	Ketone
8	11.370	11.342	11.402	190427	
9	12.458	12.418	12.505	722479	
Total				7504558	



Peak Report

Peak#	R. Time	I. Time	F. Time	Area	Name
1	1.990	1.987	2.000	1064	
2	4.873	4.843	4.928	1367718	Phenol
3	5.765	5.738	5.792	4411113	Dodecane
4	7.067	7.043	7.088	832374	Biaryl
5	7.858	7.817	7.888	540127	Ketone
6	9.779	9.760	9.838	275564	
Total				7427960	



Peak Report

Peak#	R. Time	I. Time	F. Time	Area	Name
1	5.106	5.083	5.158	7462	Phenol
2	6.025	5.993	6.082	43756	Dodecane
4	7.352	7.319	7.403	12036	Biaryl
Total				63254	

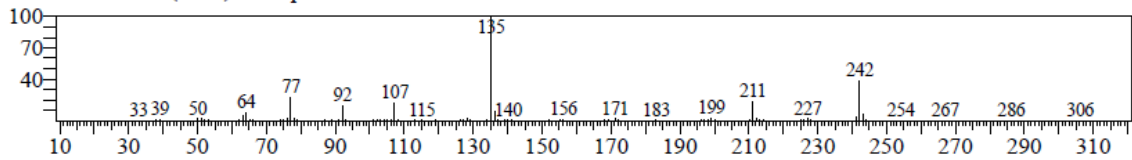
Espectro de massas e resultados da biblioteca

Ketone-OMe

R.Time:11.178(Scan#:4848) MassPeaks:214

RawMode:Averaged 11.177-11.180(4847-4849) BasePeak:135.10(720631)

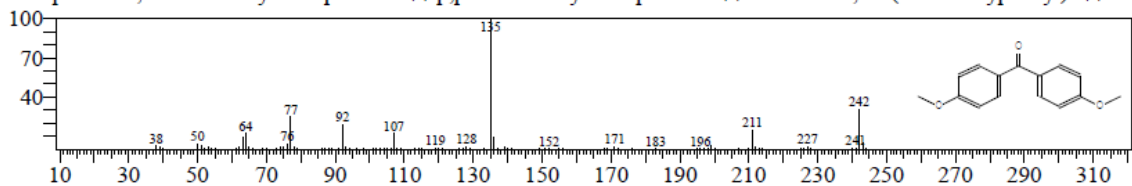
BG Mode:11.223(4875) Group 1 - Event 1 Scan



Hit#:1 Entry:23817 Library:NIST14s.lib

SI:95 Formula:C₁₅H₁₄O₃ CAS:90-96-0 MolWeight:242 RetIndex:1981

CompName:4,4'-Dimethoxybenzophenone \$\$ p,p'-Dimethoxybenzophenone \$\$ Methanone, bis(4-methoxyphenyl)- \$\$ Be

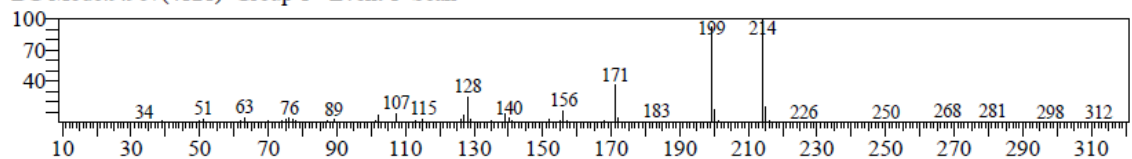


Biaryl-OMe

R.Time:9.885(Scan#:4072) MassPeaks:204

RawMode:Averaged 9.883-9.887(4071-4073) BasePeak:214.10(52374)

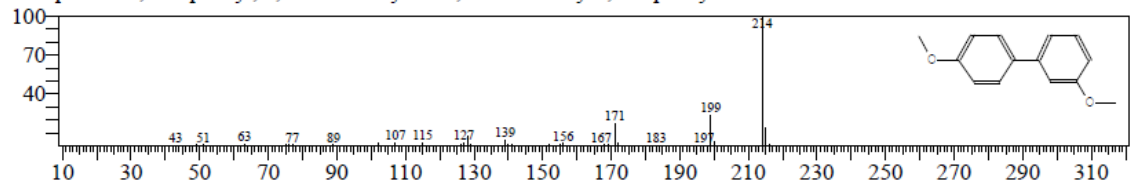
BG Mode:9.967(4121) Group 1 - Event 1 Scan



Hit#:1 Entry:57862 Library:NIST14.lib

SI:84 Formula:C₁₄H₁₄O₂ CAS:84591-12-8 MolWeight:214 RetIndex:1745

CompName:1,1'-Biphenyl, 3,4'-dimethoxy- \$\$ 3,4'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl # \$\$

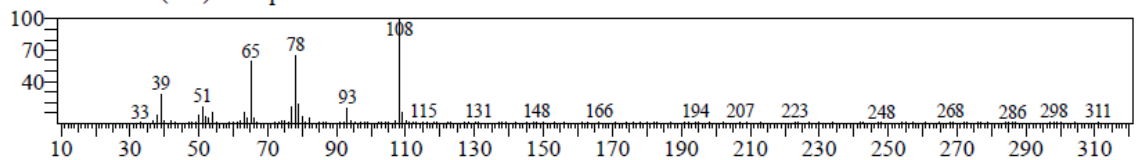


PDB-OMe

R.Time:3.742(Scan#:386) MassPeaks:174

RawMode:Averaged 3.740-3.743(385-387) BasePeak:108.05(10503)

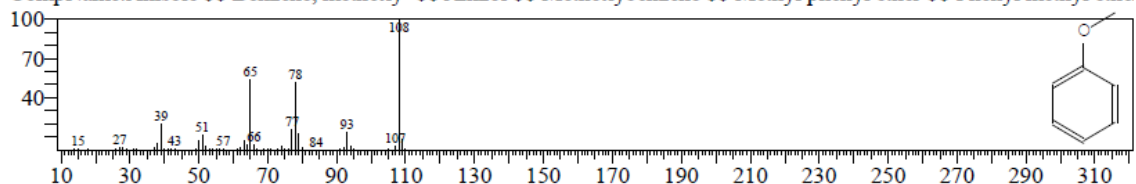
BG Mode:3.853(453) Group 1 - Event 1 Scan



Hit#:1 Entry:2601 Library:NIST14s.lib

SI:92 Formula:C₇H₈O CAS:100-66-3 MolWeight:108 RetIndex:870

CompName:Anisole \$\$ Benzene, methoxy- \$\$ Anizol \$\$ Methoxybenzene \$\$ Methyl phenyl ether \$\$ Phenyl methyl ethe

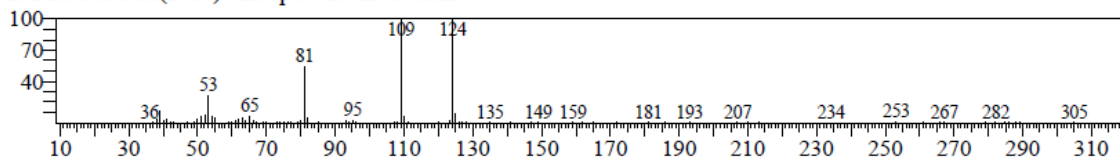


Phenol-OMe

R.Time:5.913(Scan#:1689) MassPeaks:196

RawMode:Averaged 5.912-5.915(1688-1690) BasePeak:124.10(33675)

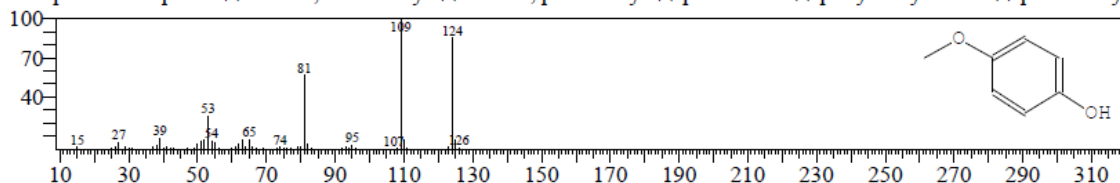
BG Mode:5.982(1730) Group 1 - Event 1 Scan



Hit#:1 Entry:5992 Library:NIST14.lib

SI:97 Formula:C7H8O2 CAS:150-76-5 MolWeight:124 RetIndex:1090

CompName:Mequinol \$\$ Phenol, 4-methoxy- \$\$ Phenol, p-methoxy- \$\$ p-Guaiacol \$\$ p-Hydroxyanisole \$\$ p-Methoxy

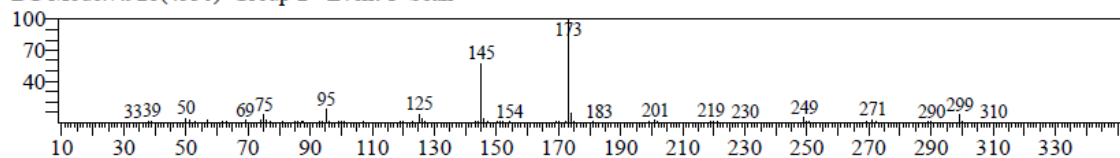


Ketone-CF3

R.Time:7.858(Scan#:4488) MassPeaks:228

RawMode:Averaged 7.857-7.860(4487-4489) BasePeak:173.05(221757)

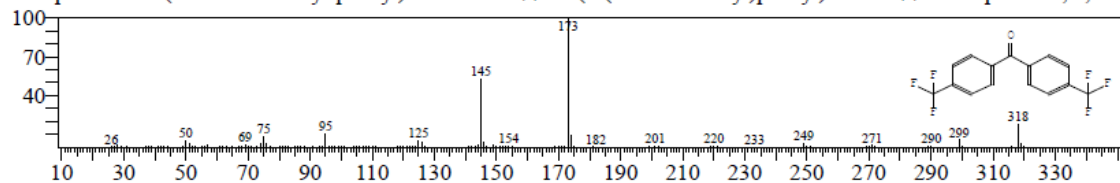
BG Mode:7.928(4530) Group 2 - Event 1 Scan



Hit#:1 Entry:147006 Library:NIST14.lib

SI:92 Formula:C15H8F6O CAS:21221-91-0 MolWeight:318 RetIndex:1497

CompName:Bis-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methanone \$\$ Bis(4-(trifluoromethyl)phenyl) ketone \$\$ Benzophenone, 4,4'-t

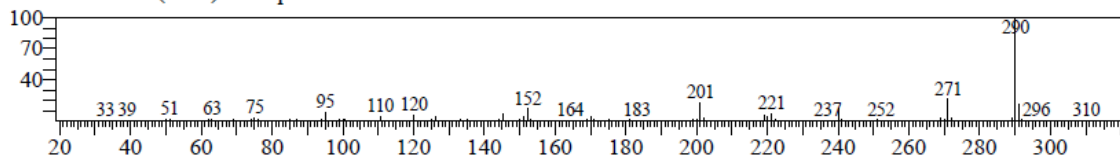


Biaryl-CF3

R.Time:7.067(Scan#:4013) MassPeaks:253

RawMode:Averaged 7.065-7.068(4012-4014) BasePeak:290.10(275151)

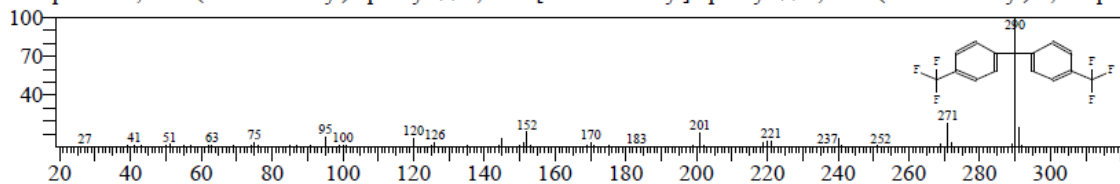
BG Mode:7.113(4041) Group 2 - Event 1 Scan



Hit#:1 Entry:121783 Library:NIST14.lib

SI:95 Formula:C14H8F6 CAS:581-80-6 MolWeight:290 RetIndex:1262

CompName:4,4'-Bis(trifluoromethyl)biphenyl \$\$ 4,4'-Bis(trifluoromethyl)biphenyl \$\$ 4,4'-Bis(trifluoromethyl)-1,1'-biphe

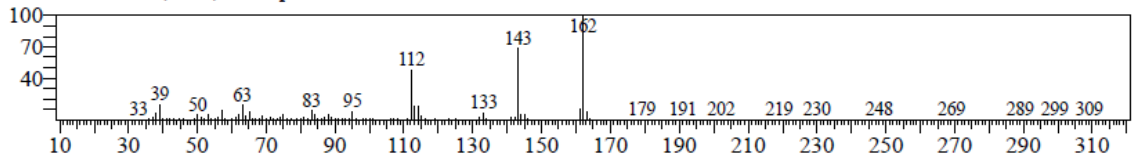


Phenol-CF3

R.Time:4.873(Scan#:2697) MassPeaks:213

RawMode:Averaged 4.872-4.875(2696-2698) BasePeak:162.00(295134)

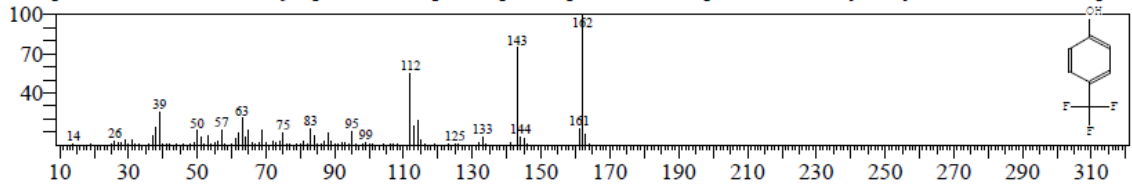
BG Mode:4.973(2757) Group 2 - Event 1 Scan



Hit#:2 Entry:11580 Library:NIST14s.lib

SI:92 Formula:C7H5F3O CAS:402-45-9 MolWeight:162 RefIndex:848

CompName:4-(Trifluoromethyl)-phenol \$\$.alpha.,.alpha.,.alpha.-Trifluoro-p-cresol \$\$ 4-Hydroxybenzotrifluoride \$\$ p-H

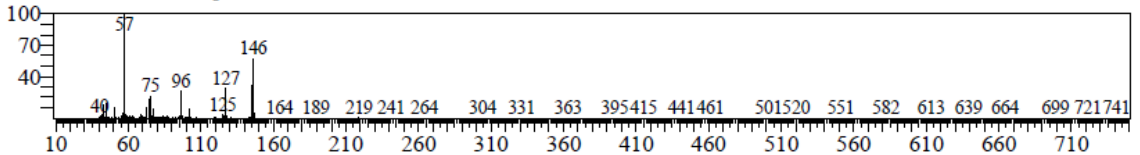


PDB-CF3

R.Time:1.990(Scan#:303) MassPeaks:631

RawMode:Single 1.990(303) BasePeak:57.05(337930)

BG Mode:None Group 2 - Event 1 Scan



Hit#:1 Entry:8434 Library:NIST14s.lib

SI:74 Formula:C7H5F3 CAS:98-08-8 MolWeight:146 RefIndex:628

CompName:Benzene, (trifluoromethyl)- \$\$ Toluene, .alpha.,.alpha.,.alpha.-trifluoro- \$\$.alpha.,.alpha.,.alpha.-Trifluorotol

