

A ABORDAGEM TELESCÓPICA COMO FERRAMENTA DA QUÍMICA VERDE

Vitor S. C. de Andrade^a e Marcio C. S. de Mattos^{a,*} ^aDepartamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-590 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

Recebido em 03/01/2021; aceito em 05/02/2021; publicado na web em 26/02/2021

THE TELESCOPIC APPROACH AS A TOOL FOR GREEN CHEMISTRY. One-pot reactions have become a powerful tool for the development of sustainable protocols in organic synthesis. In particular, the telescoping of multi-step reactions, *i.e.*, the execution of sequential reactions without isolating and purifying intermediates, reduces the number of steps while preventing waste generation. Additionally, the processes become more sustainable through time, reagents/solvents, energy and cost savings. Therefore, the aim of this work is to summarize and discuss representative one-pot telescoped strategies involving heterocyclic construction, cross-coupling and continuous-flow reactions.

Keywords: heterocycles; continuous flow process; pot-economy; organic synthesis; tandem reactions.

INTRODUÇÃO

A preocupação com os problemas ambientais se intensificou mundialmente na década de 1990. Em 1992, o Brasil sediou a Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente e o Desenvolvimento, também conhecida como ECO-92, onde foi produzido um documento chamado Agenda 21 com objetivo de atingir o desenvolvimento sustentável.¹ Desde então, apesar dos avanços alcançados, ainda estamos distantes desse objetivo. Frequentemente, um dos maiores problemas em nível ambiental e industrial é lidar com rejeitos gerados em um processo químico. Uma prova disso é que, em sua história recente, o Brasil enfrentou dois desastres consecutivos com o rompimento de barragens de rejeitos de mineração, nas cidades de Mariana (2015) e Brumadinho (2019), causando significativo impacto social, ambiental e econômico. Nesse propósito, a Química Verde se apresenta como uma alternativa para nortear o desenvolvimento de processos sustentáveis.^{2,3}

A filosofia da Química Verde é composta por um conjunto de doze princípios inicialmente estabelecidos em 1998 por Paul Anastas e John Warner² e que logo foram ampliados por Neil Winterton. O novo conjunto de princípios proposto por Winterton, que ficou conhecido como os “segundos doze princípios da Química Verde”, é essencialmente voltado para a implementação de processos industriais sustentáveis.⁴ Particularmente, esse novo conjunto de princípios vem estabelecer uma fronteira entre químicos laboratoriais e engenheiros químicos/químicos industriais. Dos químicos laboratoriais é pedido que apresentem dados adicionais para quantificar a veracidade de uma reação desenvolvida, de modo a facilitar o escalonamento de processos por parte dos engenheiros/químicos industriais e evitar a perda das características “verdes”.⁵

Um dos principais pilares da Química Verde, especialmente visando a implementação de uma nova Indústria Química Verde, é a minimização na geração de rejeitos e de produtos nocivos à saúde humana. Inserida nesse contexto, a abordagem *pot*-econômica em síntese orgânica, também conhecida como síntese *one-pot*, é uma importante ferramenta rumo ao desenvolvimento sustentável e a uma química “mais verde”.⁶ De uma forma geral, o uso dessa estratégia garante um aumento significativo da complexidade molecular através

da formação de um maior número de ligações químicas por operação sintética.

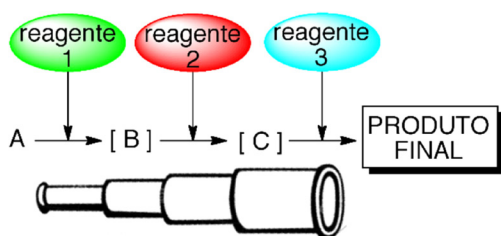
Do ponto de vista sintético, é vantajosa a condução de reações em um único vaso, especialmente se algum intermediário formado apresenta riscos à saúde e/ou características indesejáveis, tais como mal cheiro, elevada toxicidade, lacrimante, potencial explosivo, entre outras. Frequentemente, a instabilidade de alguns intermediários é também uma limitação que causa redução do rendimento, em função da decomposição e do surgimento de subprodutos no processo de isolamento.

Existem diversos termos para definir uma síntese *one-pot*, tais como reações multicomponentes, *tandem*, cascata, dominó e telescópica. Em 1996, Tietze definiu uma reação dominó como uma sucessão de transformações resolvidas no tempo, que envolvem a formação de duas ou mais ligações sob as mesmas condições, sendo a etapa subsequente uma consequência da funcionalidade formada na etapa anterior. Ele também utiliza o termo *tandem* para expressar duas ou mais reações ocorrendo ao mesmo tempo, porém sem resolução temporal.⁷ No mesmo ano, Denmark e Thorarensen sugeriram utilizar o termo *tandem* de modo a agrupar todas as transformações que ocorrem uma após a outra e usar modificadores (*e.g.* dominó, sequencial) para especificar a ordem das reações.⁸ Por outro lado, reações multicomponentes são processos convergentes em que três ou mais substratos reagem em um único vaso para formar um produto que contém parte de todos os reagentes.⁹

Uma abordagem bastante interessante é a execução de múltiplas transformações (incluindo *work-up* e *quenches*) através da adição sequencial de reagentes sem o isolamento de intermediários. Essa abordagem tem sido chamada de *telescope* (ou variações como *telescoping*, dentre outras) e vem se destacando por minimizar a produção de rejeitos químicos, reduzir custos operacionais e evitar o contato com intermediários tóxicos e/ou instáveis.¹⁰ A palavra “telescópica” na língua portuguesa remete a objetos cujos segmentos, em geral cilíndricos e ocultos, se encaixam uns nos outros, em analogia ao instrumento de observação astronômica.¹¹ Assim, no sentido conotativo, ela expressa a redução ou compressão de algo. Em termos químicos, o conceito de síntese telescópica vem expressar a redução no número de vasos de reação a apenas um. Logo, em contraste a uma síntese multi-etapas convencional (*i.e.*, onde há isolamento e purificação dos intermediários), uma síntese multi-etapas telescópica é conduzida de forma *one-pot* através da

*e-mail: mmattos@iq.ufrj.br

geração e consumo *in situ* dos intermediários, conforme apresentado no Esquema 1.



Esquema 1. Síntese telescópica

O emprego da abordagem telescópica em síntese orgânica vem crescendo nos últimos anos e exemplos encontram-se aplicados, principalmente, na preparação de compostos heterocíclicos, reações de acoplamento e fluxo-contínuo. Assim, o objetivo desse trabalho é divulgar o conceito de síntese telescópica por meio de exemplos representativos, visando incentivar o desenvolvimento de novas reações e processos mais sustentáveis através da redução de tempo reacional, número de etapas e de custo além de economia de reagentes e solventes.

A ABORDAGEM TELESCÓPICA EM SÍNTESE ORGÂNICA

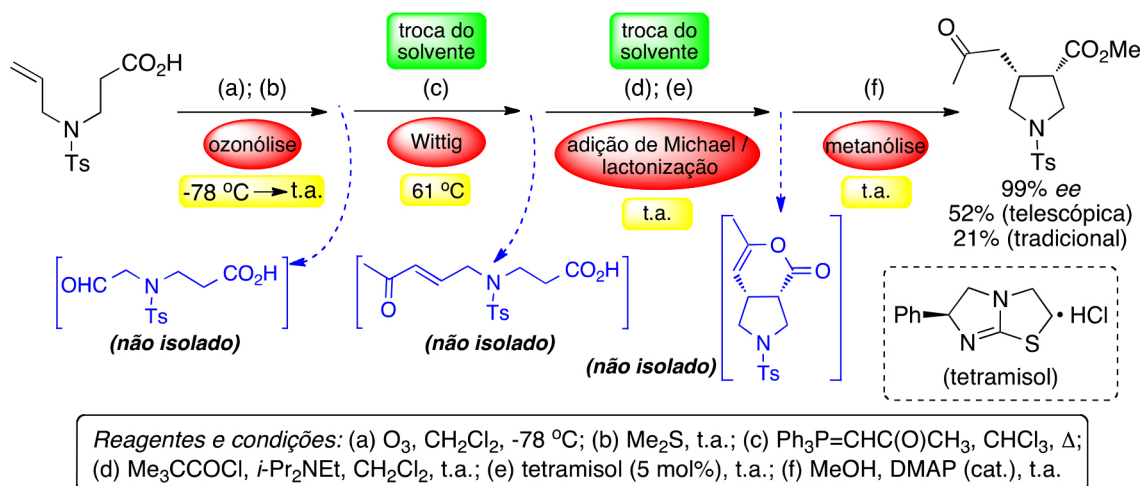
Em 2013, Smith e colaboradores descreveram um elegante protocolo para a síntese de pirrolidinas 3,4-dissubstituídas a partir de derivados *N*-alil- β -amino ácidos.¹² Essa transformação envolve uma série de reações sequenciais feitas *one-pot* e sem as purificações dos intermediários: ozonólise, olefinação de Wittig, adição de Michael assimétrica/lactonização e abertura de anel lactônico via metanólise (Esquema 2). O processo se inicia com a ozonólise do substrato a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ em diclorometano e *quenche* do ozonídeo com sulfeto de dimetila à temperatura ambiente. Em seguida, o solvente é evaporado e trocado por clorofórmio para a reação de Wittig, que é realizada sob refluxo. Ao final dessa, mais uma vez, o solvente é evaporado e trocado por diclorometano para a adição de Michael assimétrica catalisada por tetramisol como organocatalisador, seguida de lactonização e metanólise à temperatura ambiente. O protocolo levou à pirrolidina desejada em 52% de rendimento total (99% *ee*) após a cromatografia em coluna, a única purificação realizada durante todo o processo. Esse rendimento global contrasta bem com os 21% obtido no caso da reação multi-etapas convencional (*i.e.*, onde cada intermediário

foi isolado), o que demonstra a vantagem de se utilizar a abordagem telescópica. Ademais, os autores ressaltam que a lactona intermediária é instável e se decompõe facilmente durante o processo de isolamento e purificação. Como pode ser percebido, o protocolo é todo realizado no mesmo vaso reacional, onde ocorrem duas trocas de solventes e etapas conduzidas em diferentes temperaturas.

Estratégias telescópicas também foram estudadas para acessar o núcleo piperidínico. Partindo de 6-acilciclo-hex-2-enonas, Cuthbertson e Taylor utilizaram uma série de reações sequenciais para preparar piperidinas 2,6-*sin*-dissubstituídas (Esquema 3).¹³ Foi demonstrado que o tratamento de β -dicetonas com excesso de amônia em metanol resultou na formação de 2,3,4,5-tetra-hidropiridinas através de um processo *tandem* de três etapas envolvendo aminação de Michael, iminação intramolecular para a formação do núcleo isoquinuclidinona e metanólise (retro-Dieckmann). Uma posterior hidrogenação catalítica diastereosseletiva telescópica leva às piperidinas 2,6-*sin*-dissubstituídas correspondentes em bons rendimentos, após a única purificação realizada durante todo o processo. Mais uma vez, o protocolo é todo realizado no mesmo vaso reacional, o que evita a purificação das tetra-hidropiridinas, visto que elas se decompõem durante o processo de isolamento/purificação. A metodologia desenvolvida foi aplicada pelos autores na síntese racêmica do produto natural *cis*-2-(6-pentilpiperidin-2-il)acetato de metila em 90% de rendimento a partir da 6-hexanoilciclo-hexen-2-ona (Esquema 3).

Dentre o vasto número de compostos heterocíclicos, os tiazóis e as quinoxalinas aparecem com destaque devido às suas múltiplas aplicações em variados ramos da química (agroquímica, materiais, química medicinal, indústria, etc).¹⁴ A metodologia tradicional para a síntese de tiazóis e quinoxalinas consiste na condensação de α -halocetonas com tioureias (síntese de Hantzsch),¹⁵ e *o*-fenilenodiaminas, respectivamente.¹⁴

Recentemente, relatamos sínteses telescópicas eficientes desses heterocíclicos a partir de compostos β -dicarbonilados e estirenos mediada pelo ácido tribromoisocianúrico (TBCA) a partir de reações sequenciais realizadas no mesmo vaso (Esquema 4).^{16,17} Inicialmente, foi preparado um composto α -bromo- β -dicarbonilado pela halogenação seletiva de β -ceto-ésteres e β -dicetonas com ácido tribromoisocianúrico¹⁸ e seguiu-se a adição de tioureias ou *o*-fenilenodiamina ao meio reacional, o que levou aos 2-amino-5-carboxi-tiazóis e quinoxalinas, respectivamente.¹⁶ Por outro lado, a transformação de estirenos substituídos em 4-*aril*-2-aminotiazóis foi realizada a partir da co-halogenação com excesso de ácido tribromoisocianúrico em água para formação regioseletiva da



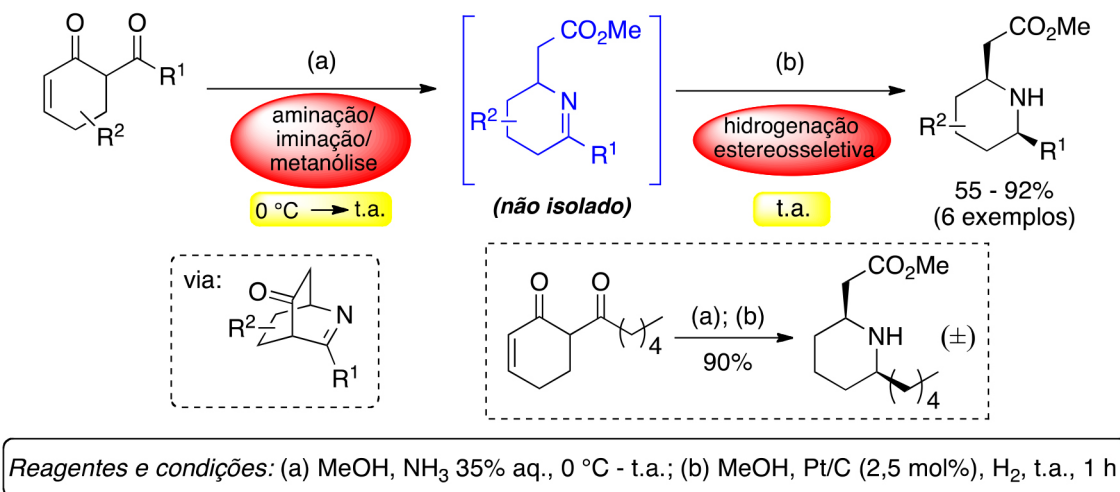
Esquema 2. Síntese telescópica estereodefínida de pirrolidinas

bromoidrina¹⁹ e sua posterior oxidação ao brometo de fenacila. Em seguida, foram adicionadas tioureias e o meio reacional foi ajustado para uma mistura de acetonitrila/água (1:1), sendo os tiazóis isolados por filtração simples.¹⁷ Esse protocolo consiste em uma reação *tandem* (formação do brometo de fenacila), seguida de telescópica, tendo o TBCA um papel duplo, como fonte de halogênio eletrofílico para a reação de co-halogenação e de oxidante da bromoidrina. Em um estudo comparativo, a 4-fenil-tiazol-2-amina foi preparada de modo convencional em 61% a partir do estireno, um rendimento menor do que o obtido na reação telescópica realizada em um único vaso (70%).

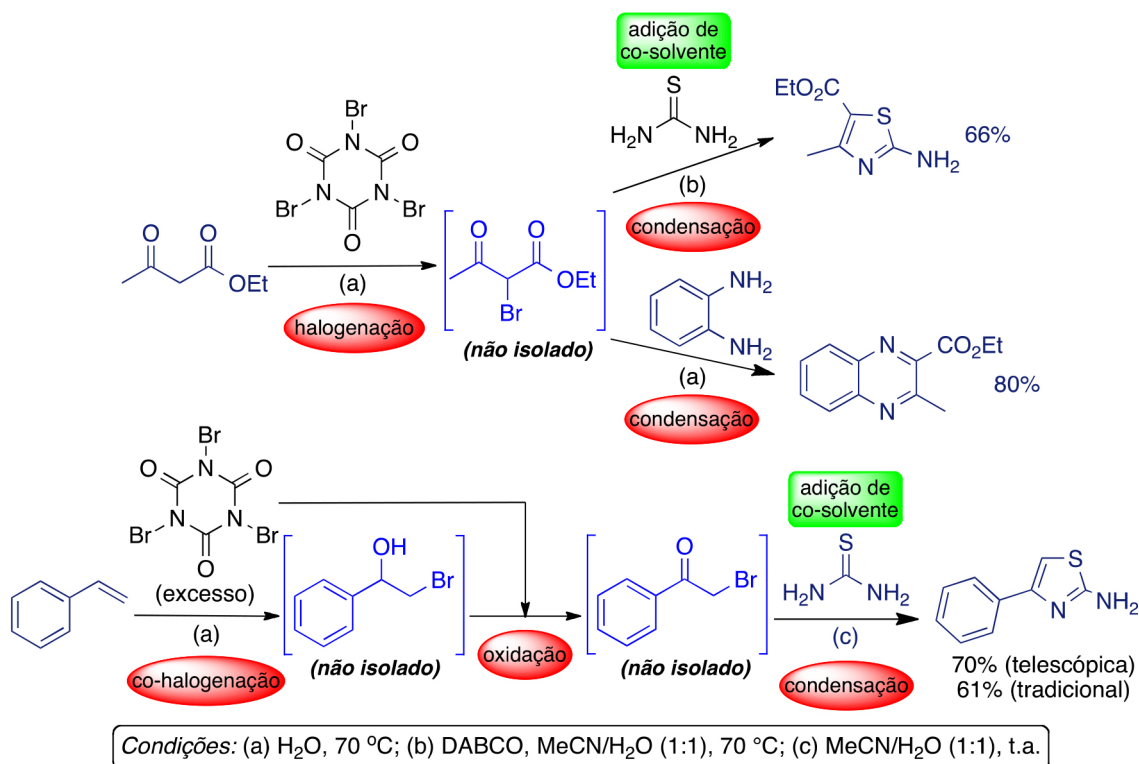
É bem conhecido que os organo-halogenados, normalmente, possuem efeitos nocivos à saúde e ao meio ambiente.²⁰ Em particular, a abordagem *pot*-econômica desenvolvida evitou o contato direto com compostos α -bromocarbonilados, que são tóxicos e lacrimogênicos. Além disso, houve uma minimização do custo operacional, do tempo e da geração de rejeitos com a ausência de etapas de isolamento

e purificação dos intermediários. Cabe ressaltar que as reações envolvendo o ácido tribromoisocianúrico resultam em ácido cianúrico como subproduto, que é inerte nas condições empregadas e facilmente removido por filtração ou mantido em solução no meio reacional. Além disso, é importante destacar que o ácido cianúrico é substrato de partida para a preparação do ácido tribromoisocianúrico.²¹ Esse fato é vantajoso do ponto de vista da Química Verde, pois permite a regeneração do reagente de halogenação.

A síntese telescópica *one-pot* de derivados tiofênicos polifuncionalizados foi estudada por Ila e colaboradores. O processo é baseado na condensação de cetonas com ditioésteres, seguida de *S*-alquilação com compostos α -halo-metilênicos contendo grupos retiradores elétrons e uma nova condensação aldólica intramolecular (Esquema 5).²² O interessante é que toda a síntese foi efetuada no mesmo vaso, com etapas de resfriamento e aquecimento, e a base (NaH) foi empregada em excesso, servindo tanto para a etapa de



Esquema 3. Síntese telescópica de piperidinas 2,6-sin-dissubstituídas



Esquema 4. Exemplos de sínteses telescópicas *one-pot* de tiazóis e quinoxalinas

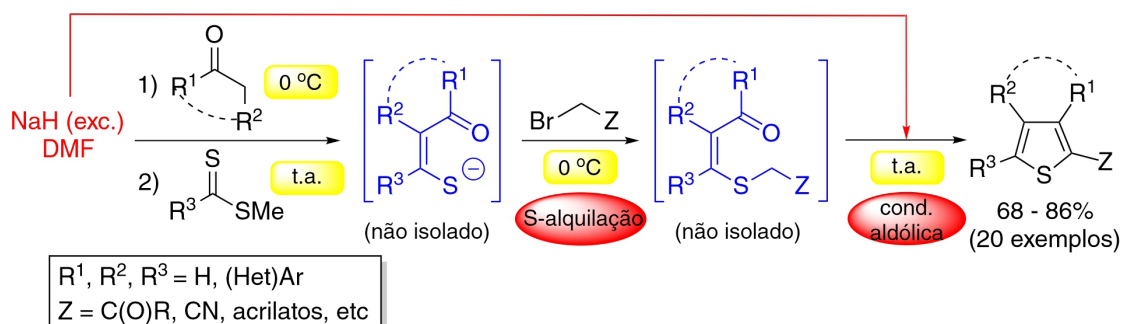
condensação inicial quanto para a condensação aldólica. Nessas condições, tiofenos tri- e tetrassubstituídos foram preparados em bons rendimentos.

Compostos *N*-heterocíclicos de seis membros de interesse biológico podem ser preparados em excelentes rendimentos através de um processo telescópico *one-pot* quimiosseletivo de duas etapas descrito por Padmaja, Balamurali e Chanda.²³ A reação envolve uma sulfonilação de 2-aminopiridinas/-pirazinas/-piridazinas na presença de cloreto de 2-clorobenzenossulfonila à temperatura ambiente e posterior aquecimento do vaso reacional para o acoplamento *C-N* do tipo Ullmann catalisado por Cu(I), como apresentado no Esquema 6.

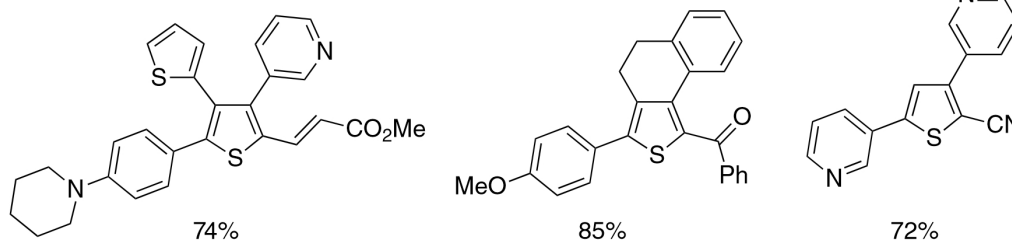
A utilização de processos telescópicos em fluxo contínuo na obtenção de heterociclos é explorada por diversos grupos de pesquisa e tem aplicações na indústria farmacêutica.²⁴ Em 2017, Pastre *et al.* desenvolveram um protocolo para a síntese de 3-tio-1,2,4-triazóis a partir de hidrazidas e isotiocianatos.²⁵ Os resultados obtidos revelaram uma considerável redução nos tempos de reação e um aumento nos

rendimentos em comparação com a reação multi-etapas convencional. A metodologia consiste na geração *in situ* de tiossemicarbazidas através da condensação de hidrazidas com isotiocianatos, seguida da ciclização em meio básico e, por fim, uma *S*-alquilação com haletos de benzila/ alquila (Esquema 7). Em extensão a esse trabalho, o mesmo grupo utilizou a metodologia desenvolvida para a preparação do fármaco lesinurad (Zurampic®, AstraZeneca),²⁶ um inibidor da proteína transportadora de ácido úrico URAT1 e indicado no tratamento de doentes com gota.

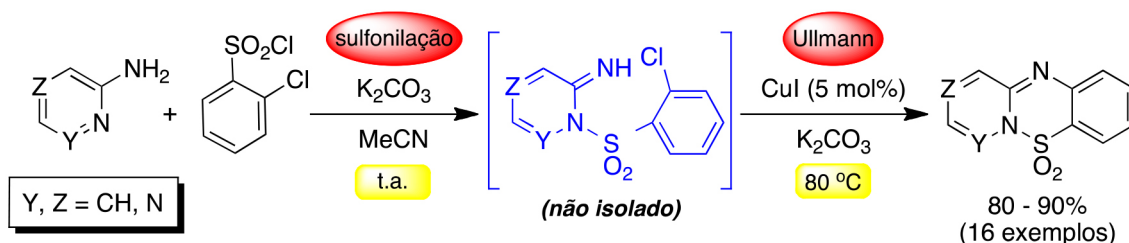
Nesse mesmo contexto, Baumann, Garcia e Baxendale estudaram a síntese telescópica em fluxo contínuo de 1,2,4-triazóis através da geração *in situ* de isocianoacetato de etila a partir de *N*-formilglicina e trifosgênio, e posterior reação com sais de arildiazônio (Esquema 8).²⁷ O isocianoacetato de etila e seus derivados são blocos de construção amplamente utilizados na síntese de heterociclos, especialmente em reações *one-pot*. No entanto, eles normalmente exibem odor pungente e são sensíveis a luz e umidade. Além disso, são tradicionalmente



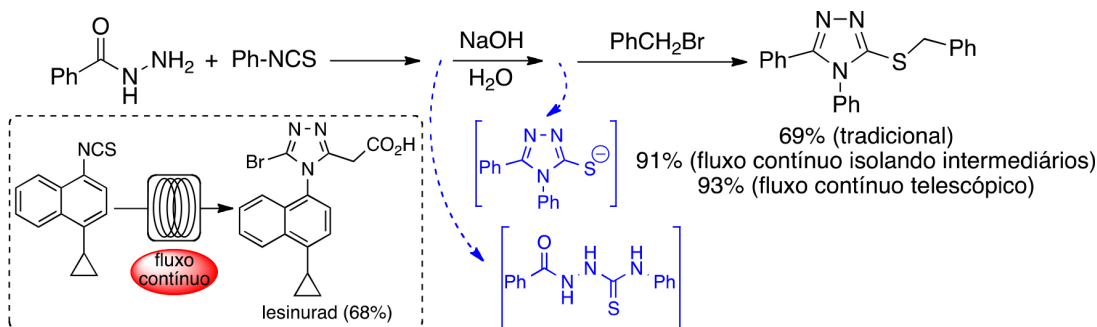
Exemplos selecionados:



Esquema 5. Exemplos de sínteses telescópicas *one-pot* de tiofenos



Esquema 6. Síntese telescópica *one-pot* de *N*-heterociclos



Esquema 7. Exemplo de preparação telescópica de triazóis

preparados pela desidratação de formamidas primárias utilizando reagentes tóxicos e corrosivos como fosgênio, trifosgênio, cloreto de fosforila e cloreto de oxalila.²⁸ Assim, a abordagem telescópica em condições de fluxo contínuo garante uma segurança inerente ao método, minimizando a exposição e manipulação dessas substâncias.

Em se tratando de processos telescópicos envolvendo reações catalisadas por metais de transição, Organ e colaboradores desenvolveram uma metodologia em fluxo contínuo de três etapas (diazotação de anilinas substituídas, iodação e acoplamento) para a síntese de bifenilas e diarilacetilenos partindo de anilinas.²⁹ Em particular, a utilização direta de anilinas como substratos de partida é vantajosa por serem facilmente acessíveis e apresentarem baixo custo. A versatilidade dessa estratégia consiste em promover a formação de ligação carbono-carbono através de reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura e Sonogashira com iodetos de arila, gerados *in situ* via diazotação de anilinas com nitrito de *tert*-butila e iodação com iodeto de tetrabutilamônio (Esquema 9).

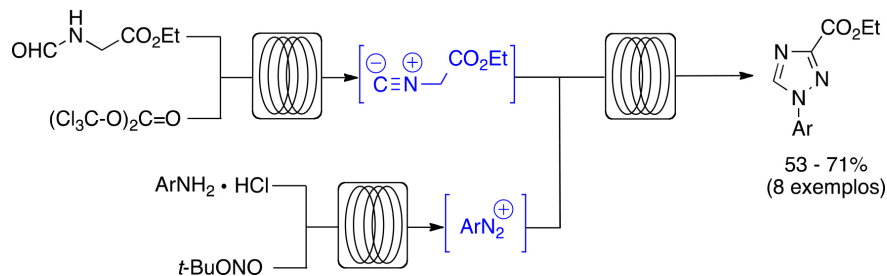
Ainda no contexto de formação de ligação carbono-carbono, Taylor *et al.* publicaram uma conversão telescópica *one-pot* de ceto-fosfonatos derivados de hidróxi-ciclo-alquenonas em α -metileno- γ -butirolactonas em bons rendimentos (Esquema 10). A metodologia envolve uma adição de Michael intramolecular seguida de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) e foi utilizada pelos autores para a preparação do produto natural (+)-paeonilactone B.³⁰

Recentemente, Lipshutz *et al.* publicaram uma síntese telescópica *one-pot* de boscalida, um ingrediente ativo do grupo das carboxamidas encontrado em vários fungicidas (Emerald®, Endura®, Pristine®, BASF). A síntese foi feita em água a partir do *o*-cloro-nitrobenzeno e se inicia com um acoplamento Suzuki-Miyaura, seguido da redução do grupo nitro e acilação da bifenilamina formada com um derivado

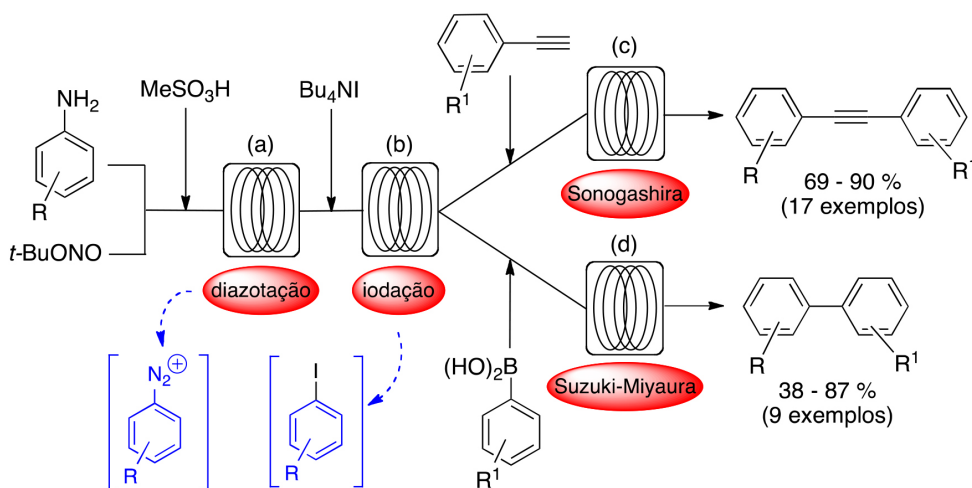
do cloreto do ácido nicotínico (Esquema 11).³¹ Curiosamente, foram obtidos resultados semelhantes entre a reação telescópica e a multi-etapas convencional.

Recentemente, nosso grupo relatou uma nova metodologia para síntese de 1,3-diinos não simétricos baseada nas reações de Hunsdiecker (halo-descarboxilação de ácidos carboxílicos)³² e Cadiot-Chodkiewics (reação entre um alquino terminal e um haleto de alquínila em presença de Cu(I), uma base orgânica e um agente redutor para formar um 1,3-diino).³³ A metodologia consiste na bromo-descarboxilação do ácido fenilpropiólico mediada pelo ácido tribromoisocianúrico para gerar 1-bromo-1-fenilacetileno *in situ* seguida do acoplamento cruzado com um alquino terminal catalisado por Cu(I) (Esquema 12).³⁴

A fixação de CO₂ através da inserção em organometálicos para formar ligação carbono-carbono é uma abordagem valiosa em síntese orgânica. Um exemplo muito interessante de síntese multi-etapas telescópica envolvendo a aplicação dessa estratégia na preparação de β -lactonas foi descrito por Vellalath e Romo em 2017 (Esquema 13).³⁵ A metodologia envolve três etapas realizadas em dois vasos reacionais: (1) formação de organozinco alílico a partir de brometos de alila e zinco em pó (excesso) na presença de LiCl (processo de Knochen), (2) carboxilação com CO₂ e *quenche* com ácido aquoso e (3) bromo-lactonização do ácido insaturado formado. Experimentalmente, a formação do organometálico ocorre em presença de Ar e então o balão reacional é evacuado e preenchido com CO₂ através de uma bexiga com o gás. Ademais, após a reação de carboxilação e *quenche*, o meio reacional é filtrado para a retirada do excesso do zinco, o solvente é evaporado e o ácido insaturado bruto é utilizado na etapa de bromo-lactonização. Como esperado, a única purificação em todo o processo foi realizada no produto final.

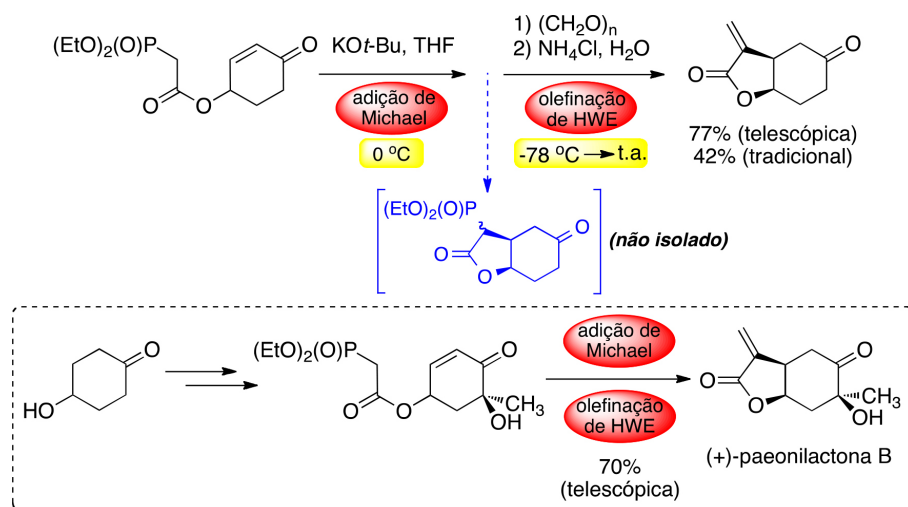
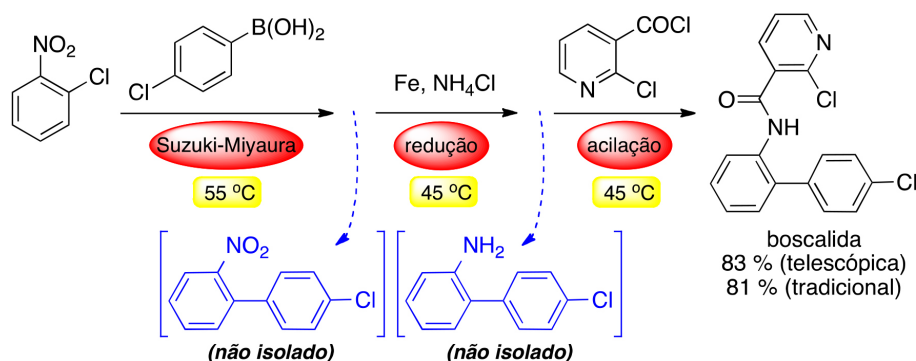


Esquema 8. Síntese telescópica em fluxo de 1,2,4-triazóis

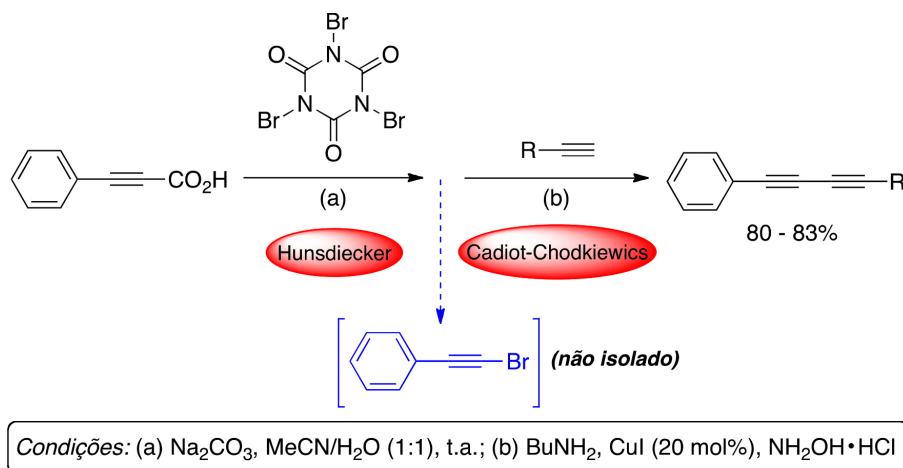


Reagentes e condições: (a) MeCN, t.a., 2,7 min; (b) sonicação, 20 min; (c) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, *i*-Pr₂NH, 70 °C, 26 min; (d) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, *i*-Pr₂NH, MeCN/MeOH (3:1), 60 °C, 45 min

Esquema 9. Sínteses telescópicas envolvendo acoplamentos de Suzuki-Miyaura e Sonogashira

Esquema 10. Síntese telescópica one-pot de α -metileno- γ -butirolactonas

Esquema 11. Síntese telescópica one-pot do fungicida boscalida



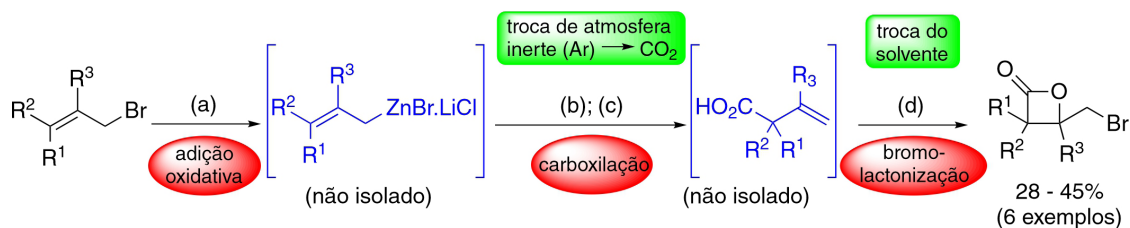
Esquema 12. Síntese telescópica one-pot de 1,3-diínicos via reação de Hunsdiecker/ Cadiot-Chodkiewics

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese telescópica não só está diretamente relacionada com a prevenção na geração de resíduos (*i.e.*, primeiro princípio da Química Verde), mas também com a realização de uma química segura. A geração *in situ* seguida do consumo de intermediários tóxicos e/ou instáveis garante uma segurança inerente à síntese telescópica. Assim, essa estratégia evita que o operador tenha contato direto e manipule essas substâncias. Ainda, a manutenção de intermediários instáveis no meio reacional para o consumo subsequente evita a degradação desses compostos nos processos de isolamento e purificação.

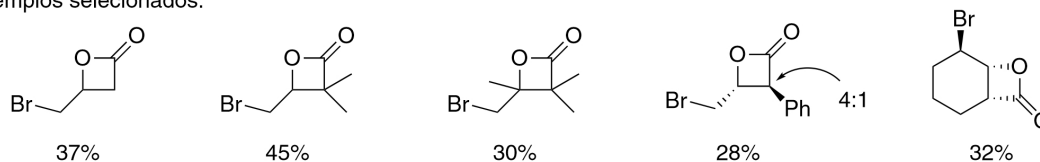
Cabe ressaltar que para a execução de múltiplas transformações

em um único vaso de reação, alguns critérios devem ser observados, especialmente em relação à compatibilidade de todos os componentes (*i.e.*, reagentes, produtos e subprodutos) e condições. Idealmente, em uma síntese do tipo telescópica, as etapas individuais devem produzir os respectivos intermediários-chave quantitativamente ou em bons rendimentos. Além disso, a escolha e, por sua vez, a compatibilidade do solvente, é fundamental para o sucesso do processo. Preferencialmente, todas as etapas individuais devem ser conduzidas em um único solvente. No entanto, é possível a mudança de solvente através da realização de misturas. Outro ponto significativo envolve o uso de reagentes em excesso. Nesse caso, é importante que eles sejam inertes em etapas posteriores ou que



Reagentes e condições: (a) Zn, LiCl, THF, Ar, 2 h; (b) CO₂, 24 h; (c) HCl 3 N; (d) Br₂, Et₂O, NaHCO₃

Exemplos selecionados:



Esquema 13. Síntese telescópica de γ -bromo- β -lactonas

o excesso seja utilizado em uma etapa subsequente para formar o produto desejado. Ainda, o acúmulo de subprodutos e/ ou produtos colaterais, em função das múltiplas etapas, pode, eventualmente, ser uma limitação para uma síntese telescópica.

Assim, com o exposto acima, espera-se que esse trabalho sirva de inspiração para o desenvolvimento de novas transformações telescópicas em direção a uma química sustentável e segura.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq e à CAPES pelos apoios financeiros recebidos.

REFERÊNCIAS

- Da Silva, F. M.; De Lacerda, P. S. B.; Jones Jr, J.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 103.
- Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: Nova York, 1998.
- Anastas, P.; Eghbali, N.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301; Ferreira, V. F.; Da Rocha, D. R.; Da Silva, F. D. C.; *Rev. Virtual Quim.* **2014**, *6*, 85.
- Winterton, N.; *Green Chem.* **2001**, *3*, G73.
- Machado, A. A. S. C.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 1250.
- Hayashi, Y.; *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866; Sydnese, M. O.; *Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 216.
- Tietze, L. F.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- Denmark, S. E.; Thorarensen, A.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137.
- Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A.; *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958.
- Zhao, W.; Chen, F.-E.; *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 873.
- Ferreira, A. B. H.; *Novo Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa*, 2ª ed., Nova Fronteira: Rio de Janeiro, 2006.
- Belmessieri, D.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3472.
- Cuthbertson, J. D.; Taylor, R. J. K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *52*, 1490.
- de Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S.; *Curr. Green Chem.* **2018**, *5*, 68.
- Hantzsch, A.; Weber, J. H.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 3118.
- de Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S.; *Synthesis* **2018**, *50*, 4867.
- de Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S.; *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152164.
- Mendonça, G. F.; Sindra, H. C.; de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 473.
- de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *Synlett* **2006**, 1515.
- Mariussen, E.; Fonnum, F.; *Crit. Rev. Toxicol.* **2006**, *36*, 253.
- Tozetti, S. D. F.; de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 675.
- Acharya, A.; Parameshwarappa, G.; Saraiah, B.; Ila, H.; *J. Org. Chem.* **2014**, *80*, 414.
- Padmaja, R. D.; Balamurali, M. M.; Chanda, K.; *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11382.
- Hughes D. L.; *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1850.
- Damião, M. C. F. C. B.; Galaverna, R.; Kozikowski, A. P.; Eubanks, J.; Pastre, J. C.; *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 896.
- Damião, M. C. F. C. B.; Marçon, H.; Pastre, J. C.; *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 865.
- Baumann, M.; Garcia, A. M. R.; Baxendale, I. R.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4231.
- Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235.
- Teci, M.; Tilley, M.; McGuire, M. A.; Organ, M. G.; *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17407.
- Edwards, M. G.; Kenworthy, M. N.; Kitson, R. R. A.; Scott, M. S.; Taylor, R. J. K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1935.
- Takale, B. S.; Thakore, R. R.; Mallarapu, R.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H.; *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 101.
- Hunsdiecker, H.; Hunsdiecker, C.; *Chem. Ber.* **1942**, *75*, 291.
- Chodkiewicz, W.; Cadiot, C.; *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1955**, *241*, 1055; Radhika, S.; Harry, N. A.; Neetha, M.; Anilkumar, G.; *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9081.
- de Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S.; *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 1403.
- Vellalath, S.; Romo, D.; *Isr. J. Chem.* **2017**, *57*, 335.