

Nitrato de Amônio Cérico (CAN): Considerações Gerais, Síntese e Aplicações em Reações Orgânicas

Ceric Ammonium Nitrate (CAN): General Considerations, Synthesis and Applications in Organic Reactions

Raphael S. Moratório de Moraes,^a Maria Tereza Miranda Martins,^a Karina D'Oliveira Goés,^a Searitha C. Rodrigues,^a Flaviana R. Fintelman Dias,^a Isabela de Oliveira e Silva,^a Anna Claudia Cunha^{a,*}

^aUniversidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, Programa de Pós-Graduação em Química, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

*E-mail: annacunha@id.uff.br

Recebido em: 18 de Agosto de 2021

Aceito em: 9 de Dezembro de 2021

Publicado online: 28 de Março de 2022

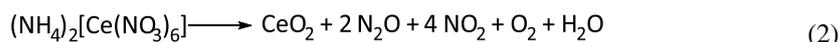
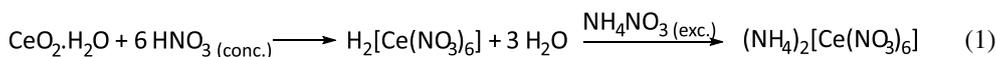
Ceric Ammonium Nitrate (CAN) has a wide applicability in organic reactions, mainly due to its low toxicity, low cost, easy for handling and good performance in the oxidation reactions of organic compounds. This work presents general characteristics of CAN, as well as representative examples of synthetic methods using this oxidizing agent. In addition, CAN-mediated chemical transformations that result in the formation of the C-O bond are described in this document, such as alkylation reactions of the hydroxyl group, esterification, and obtaining oxygenated heterocyclic rings.

Keywords: Ceric Ammonium Nitrate (CAN); organic reactions; antioxidant; catalyst.

1. Introdução

Nitrato cérico amoniacal (**1**) (Figura 1) ou nitrato de amônio cérico (IV), comumente conhecido como CAN (*ceric ammonium nitrate*), é um complexo resultante da coordenação do íon metálico Ce(IV) com seis ânions nitratos bidentados. Esse sal inorgânico de fórmula molecular $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ e de massa molecular igual a $548,22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ forma cristais monoclínicos de coloração laranja.¹ O coeficiente de solubilidade do CAN está na faixa de 919 a 1020 g em 1000 mL de água a 20 °C. Essa substância apresenta densidade igual a $2,49 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ e o ponto de fusão na faixa de 107-108 °C.^{1,2}

A síntese do CAN ocorre através da dissolução do óxido cérico hidratado ($\text{CeO}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$) em uma solução aquosa de ácido nítrico concentrado à quente (Equação 1). Subsequentemente, a solução obtida é tratada com excesso de nitrato de amônio, levando à formação do $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$, o qual é um sal insolúvel em meio de ácido nítrico. Esse produto pode ser obtido com grau de pureza entre 98,5 a 99%.³



O CAN é estável até a temperatura de 175 °C e, em temperaturas superiores, se decompõe violentamente dando origem a produtos perigosos, como óxidos de nitrogênio e óxido metálico (Equação 2).^{1,2,4} Na fórmula estrutural do CAN, o átomo central Ce(IV) encontra-se coordenado a seis íons nitrato bidentados (NO_3^-), conforme mencionado anteriormente, resultando na obtenção do diânion hexanitratocerato (IV) e do cátion amônio (NH_4^+) (Figura 1).⁵

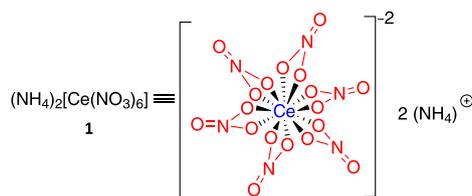


Figura 1. Representação estrutural do Nitrato de Amônio Cérico (**1**).

O átomo de cério é um metal maleável, dúctil e possui número atômico 58, massa atômica 140,1u e configuração eletrônica $[\text{Xe}]4f^1 5d^1 6s^2$. Esse átomo pertence à série dos Lantanídeos,

localizada na Família IIIB ou Grupo 3 da Tabela Periódica, mais especificamente no sexto período. Os 15 elementos lantanídeos juntamente com o escândio (Sc) e o ítrio (Y) constituem o grupo das Terras Raras. Dentre eles, o cério é o elemento químico mais abundante e de baixo custo.⁶⁻¹¹ A denominação “terras” foi designada em função do óxido metálico formado e “raras” por serem metais de difícil separação.¹⁰⁻¹¹ Uma importante característica dos elementos químicos que compõem a série dos lantanídeos é o fenômeno de contração lantanídica, caracterizado pela contração dos raios atômico e iônico com o aumento do número atômico (Z), devido à presença do orbital 4f. A baixa blindagem do orbital f ocasiona maior efeito de atração dos elétrons da camada de valência pelo núcleo à medida que se aumenta o número atômico (Z), ou seja, um aumento discrepante da carga nuclear efetiva (Z_{eff}), diferindo da tendência observada para outros elementos químicos.¹²

O átomo de cério apresenta dois estados de oxidação: trivalente (+3) e tetravalente (+4). Assim como os demais lantanídeos, o estado de oxidação mais estável deste elemento químico é o +3. Ainda, diferentemente dos demais elementos dessa família, o estado de oxidação +4 também é estável devido ao fato do átomo atingir a configuração eletrônica semelhante à de um gás nobre ($[\text{Xe}]4f^0$). O cério tetravalente é um agente oxidante forte, apresentando o potencial de redução (E°) $\text{Ce}^{+4} \rightarrow \text{Ce}^{+3}$ de aproximadamente 1,6 V, o qual poderá sofrer variação com o tipo de ligante e o meio reacional. Esse metal pode ser reduzido na presença de compostos inorgânicos, sais ferrosos e peróxido de hidrogênio, e orgânicos, como ácidos orgânicos.⁸

Outras características relacionadas ao metal cério incluem baixa toxicidade, facilidade de manuseio e elevada solubilidade em solventes orgânicos, como ácido acético, acetonitrila e diclorometano.¹³⁻¹⁵ Ainda em relação ao CAN, sua propriedade de oxirredução faz com que este reagente venha sendo utilizado com sucesso em inúmeras transformações químicas.^{14,16}

Na área da Química Orgânica, por exemplo, o CAN pode ser empregado nas reações de oxidação de álcoois primários e secundários aos correspondentes derivados carbonilados,¹⁷ oxidação de tio éteres a sulfóxidos,¹⁸ abertura de epóxidos e aziridinas,¹⁹ oxidação de alquilbenzenos,²⁰ clivagem oxidativa de alcenos,²¹ alquil e silil éteres,²²⁻²³ oxidação de Baeyer-Villiger,²⁴ oxidação de compostos contendo um grupo metileno ativo e transformação de fenóis em derivados de quinonas.²⁵⁻²⁹

Exemplos de reações catalisadas pelo CAN envolvem a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomos,^{14,30} dos tipos C-O, C-Se, C-N, C-S e C-Halogênio. Em contrapartida, em substâncias contendo éteres, aminas, derivados de acetonídeos e compostos a base de silício como matérias-primas, o CAN consegue promover a clivagem da ligação carbono-heteroátomo.³¹ Outra aplicação para o CAN está na síntese de compostos heterocíclicos de cinco e seis membros (*ex.* pirazol, cumarina, dihidropirimidina e tetrahydroquinolina) via reações convencionais ou multicomponentes (*ex.* Povarov e Bignelli).³²⁻³³

A seguir serão mostrados alguns exemplos das reações químicas supracitadas mediadas pelo CAN, especialmente aquelas que envolvem a construção de novas ligações C-O.

2. Reações de Oxidação Envolvendo CAN

2.1. Oxidação de metilbenzenos

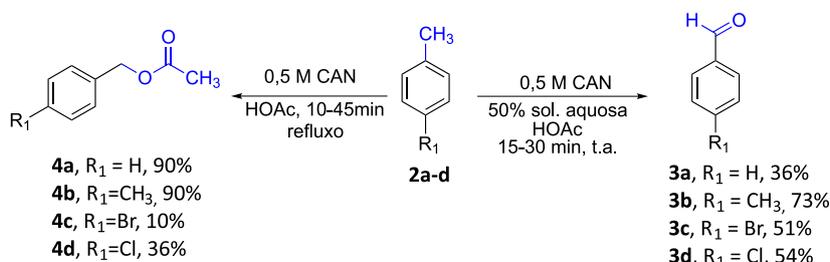
Trahanovsky e colaboradores foram os pioneiros no emprego do CAN para a oxidação de *p*-metilbenzenos **2a-d** em benzaldeídos **3a-d** e ésteres benzílicos **4a-d** (Esquema 1) em meio de ácido acético anidro ou em solução aquosa de ácido acético (50% vol./vol.).²⁵

Na sequência das reações mostradas no Esquema 2, os *p*-metilbenzenos **2a-d** foram submetidos a duas reações sucessivas de oxirredução com CAN para produzir os intermediários carbocátions benzílicos correspondentes **6a-d**, que subsequentemente reagem com água ou ácido acético, dando origem aos álcoois benzílicos **7a-d** (Rota I) e acetatos de benzila **4a-d** (Rota II), respectivamente. As substâncias **7a-d**, por sua vez, são transformadas *in situ* em derivados de benzaldeídos **3a-d** via oxidação dos radicais de alcóxi correspondentes **8a-d** com CAN.^{25,26}

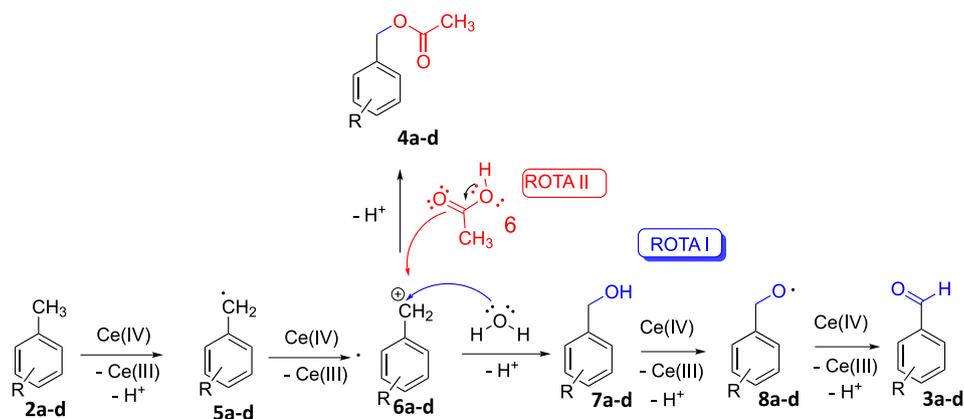
Recentemente, Zhang e colaboradores exploraram a metodologia descrita anteriormente com vistas à oxidação regioselectiva dos grupos metilas ligados nas posições C-2 e C-5 do anel pirrólico de **9**, levando à obtenção do derivado de dialdeído **10**, com bom rendimento (Esquema 3).³⁴

1.2 Oxidação de álcoois primários

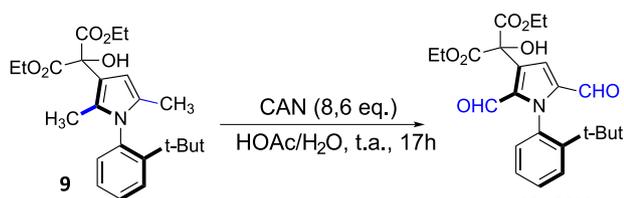
Álcoois primários **11a-d** foram submetidos à reação de oxidação com CAN na presença de uma solução aquosa de



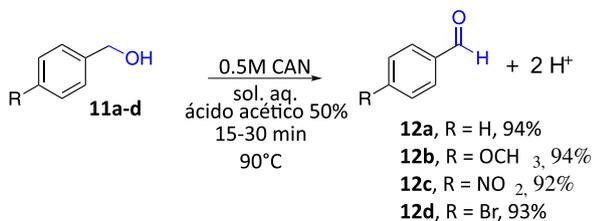
Esquema 1. Reações de oxidação de *p*-metilbenzenos **2a-d** com CAN



Esquema 2. Sequência da reação de oxidação de *p*-metilbenzenos **2a-d** com CAN (**1**) em meio de HOAc concentrado e diluído



Esquema 3. Reação de oxidação regioselectiva de grupos metílicos ligados ao sistema pirrólico **9** com CAN

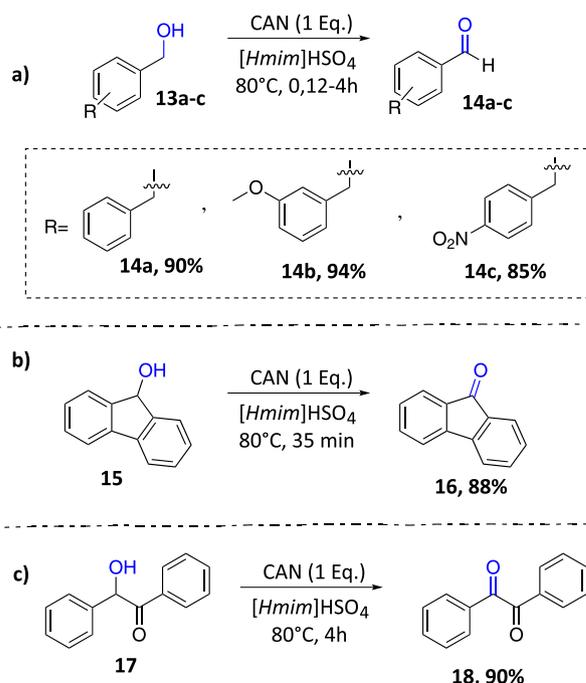


Esquema 4. Reação de oxidação de álcoois benzílicos **11a-d** com CAN

ácido acético, transformando-se em derivados carbonilados **12a-d**, respectivamente (Esquema 4).³⁵

O emprego do líquido iônico hidrogenossulfato de 3-metilimidazólio ([Hmim]HSO₄) nas reações de oxidação de álcoois primários **13a-c** e secundários **15** e **17**, mediadas com CAN permitiu que aldeídos **14a-c** e cetonas **16** e **18** correspondentes fossem preparados com bons rendimentos e baixo tempo reacional, conforme mostrado no Esquema 5.³⁶ A combinação do CAN (**1**) com líquido iônico torna a reação de oxidação de álcoois primários e secundários quimiosseletiva, não sendo, portanto, indicada para oxidar álcoois alifáticos, alílicos, propargílicos e composto orgânico contendo grupamento fenólico em álcool benzílico. Os líquidos iônicos são materiais não tóxicos, baratos e sua utilização como solventes normalmente propicia tempos de reações curtos e bons rendimentos dos produtos. Outras vantagens associadas aos líquidos iônicos incluem a estabilidade térmica, a reutilização ao término da reação e a baixa pressão de vapor.³⁶

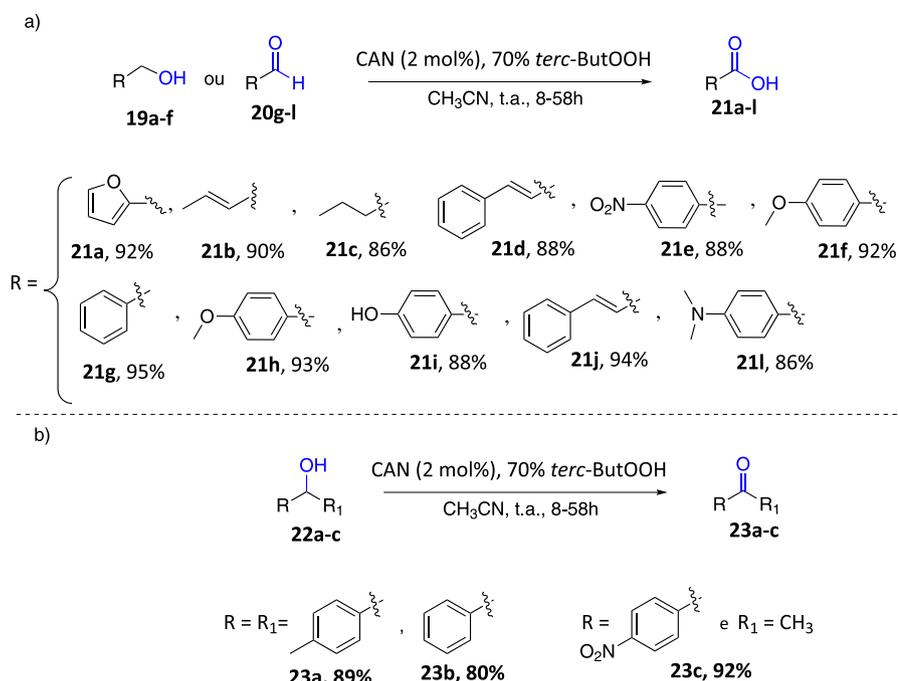
No exemplo a seguir, diferentes álcoois primários **19a-f**, aldeídos **20g-l** e álcoois terciários **22a-c** foram convertidos em ácidos carboxílicos **21a-l** (Esquema 6a) e cetonas **23a-c**



Esquema 5. Reação de oxidação de álcoois **13a-c**, **15** e **17** com CAN na presença de líquido iônico

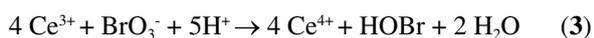
(Esquema 6b), respectivamente, via oxidação com uma solução aquosa de hidroperóxido de *tert*-butila 70% (v/v), na presença de quantidades catalíticas de CAN (2 mol%). Essa metodologia permitiu que uma ampla variedade de sistemas aromáticos e alifáticos fossem oxidados na presença de outros grupos funcionais sensíveis às condições oxidativas.¹⁷

Apesar das reações de oxidações de compostos orgânicos com Ce⁺⁴ serem extensivamente estudadas, seu emprego normalmente utiliza grandes quantidades do reagente oxidante, devido aos compostos à base de Ce⁺⁴ possuírem uma massa molecular relativamente alta (548 g mol⁻¹) e serem transferidores de somente um elétron.¹⁴ Por isso, a utilização de co-oxidantes (*ex.* NaBrO₃) reduz a quantidade de CAN a ser adicionada no meio reacional, uma vez que estes reagentes são responsáveis pela reoxidação do Ce⁺³ a Ce⁺⁴.^{14,37}



Esquema 6. (a) Método de obtenção de ácidos carboxílicos **21a-l** via oxidação de álcoois primários **19a-f** e aldeídos **20g-l** com CAN e *tert*-ButOOH. (b) Método de obtenção de cetonas **23a-c** via oxidação de álcoois terciários **22a-c** com CAN e *tert*-ButOOH

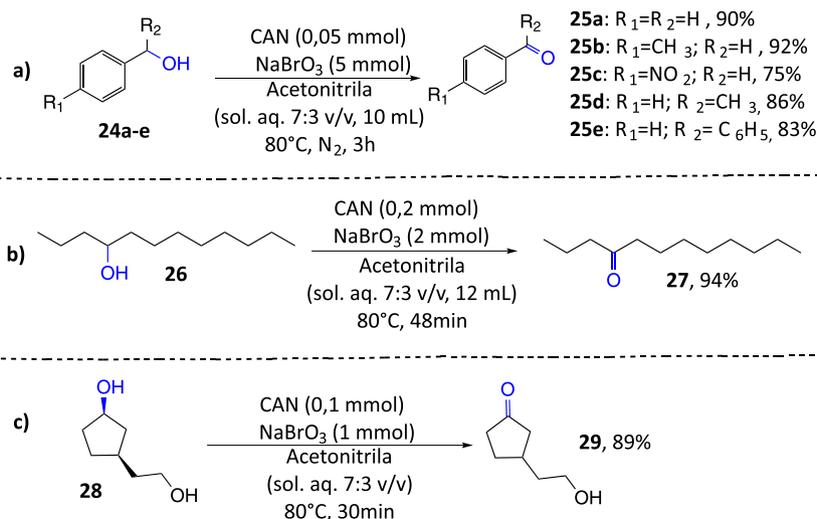
A utilização do CAN- NaBrO_3 mostrou-se eficiente na reação de oxidação de álcoois benzílicos **24a-e** e álcoois secundários **26** e **28** a compostos carbonilados correspondentes **25a-e**, **27** e **29** (Esquema 7). A re-oxidação¹⁴ do Ce^{3+} a Ce^{4+} induz o emprego de quantidade catalítica de CAN, conforme mostrado na **Equação 3**.³⁸⁻³⁹



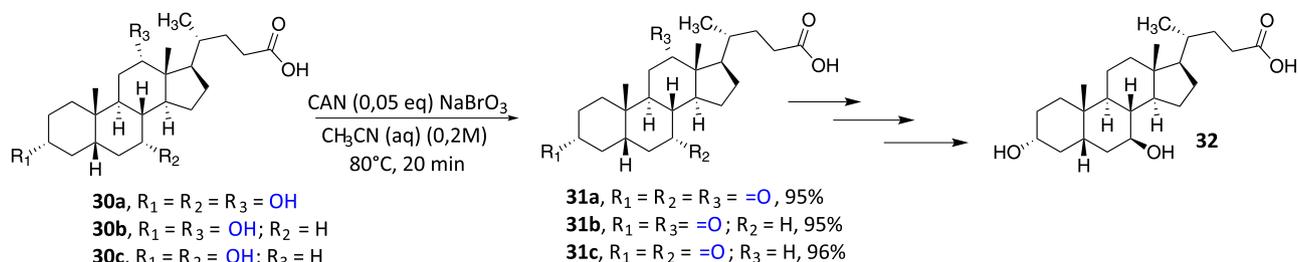
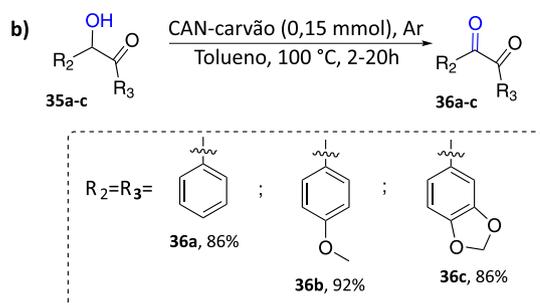
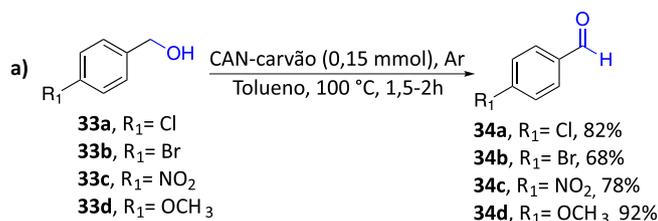
O método citado anteriormente foi investigado por Han e colaboradores na obtenção de ácidos oxo-biliares **31a-c** a partir da oxidação dos álcoois **30a-c** (Esquema 8), os quais são importantes precursores sintéticos do ácido ursodesoxicólico

32 (UDCA), um fármaco responsável pelo aumento da capacidade da bile solubilizar a molécula de colesterol, sendo, então, prescrito no tratamento da colangite esclerosante primária, uma doença inflamatória rara no fígado.⁴⁰

O sistema CAN/carvão/ar é um exemplo de método sustentável no âmbito da Química Verde.^{14,41} O CAN adsorvido em carvão vegetal ativado foi capaz de converter derivados de álcoois benzílicos **33a-d** (Esquema 9a) e α -hidroxi-cetonas (aciloinas) **35a-c** (Esquema 9b) em análogos de aldeídos **34a-d** e α -deicetonas **36a-c**, respectivamente, com bons rendimentos.⁴² O uso concomitante de ar atmosférico, como outra opção de agente co-oxidante foi utilizado durante todo processo sintético.¹⁴



Esquema 7. Oxidação de álcoois primários **24a-e** e secundários **26** e **28** com CAN- NaBrO_3

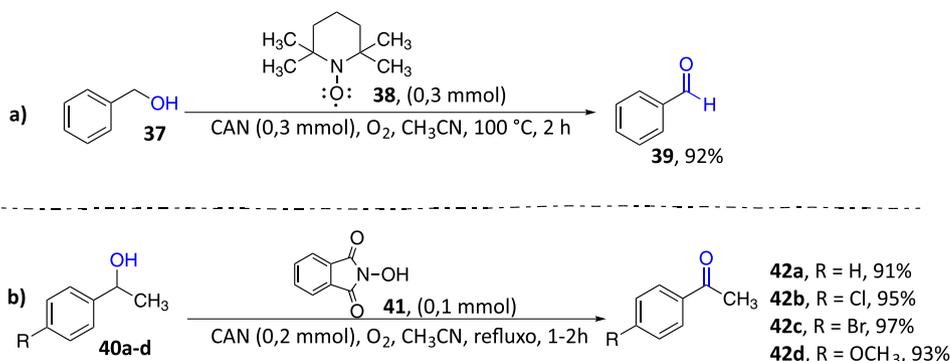

Esquema 8. Reação de oxidação de ácidos biliares **30a-c** com CAN-NaBrO₃

Esquema 9. Reação de oxidação de álcoois benzílicos **33a-d** e acilofinas **35a-c** com CAN/carvão/ar atmosférico

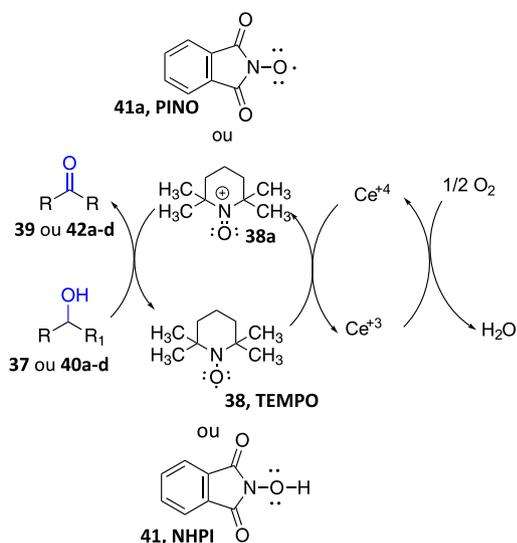
Outros exemplos que merecem destaque, conforme mostrado no Esquema 10, envolvem as oxidações do álcool benzílico (**37**), 1-feniletan-1-ol (**40a**) e seus análogos **40b-d** mediadas pelos sistemas bifásicos, como CAN/*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**38**) (TEMPO) e CAN/*N*-hidroxiftalimida (**41**) (NHPI).⁴³⁻⁴⁶ Em ambos os casos, a presença do CAN permitiu que os compostos carbonilados desejados **39** e **42a-d** fossem facilmente preparados, com ótimos rendimentos, empregando-se condições reacionais mais brandas e baixo tempo reacional.

Os mecanismos das reações mediadas por CAN/TEMPO

e CAN/NHPI são similares, conforme Esquema 11. Os álcoois **37** e **40a-d** são oxidados a compostos carbonilados **39** e **42a-d** com íon oxoamônio (**38a**) e ftalimido-*N*-oxil (**41a**) (PINO), respectivamente, os quais são formados *in situ* através da oxidação do TEMPO (**38**) e do NHPI (**41**) com CAN. Por fim, o oxigênio molecular é reduzido à água pelo cátion Ce⁺³ gerado neste processo sintético.^{14,44,45}

Aplicação do TEMPO (**38**) com líquido iônico mobilizado (*Imim*-PEG₁₀₀₀-TEMPO) e CAN (**1**) encontra-se ilustrada no Esquema 12.⁴⁷⁻⁴⁸ Segundo Wang e colaboradores, o sistema catalítico utilizado na oxidação dos álcoois primários **43a-g**


Esquema 10. (a) Reação de oxidação do álcool benzílico **37** com CAN/TEMPO/O₂. (b) Reação de oxidação de 1-feniletan-1-ol **40a** e seus análogos **40b-d** com CAN/NHPI/O₂

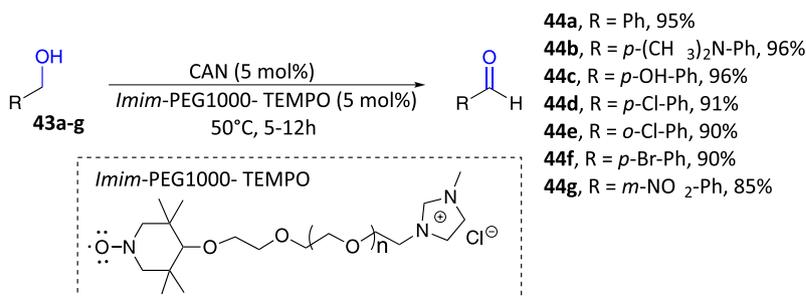


Esquema 11. Mecanismo de oxidação de álcoois **37** ou **40a-d** mediados por CAN/TEMPO e CAN/NHPI

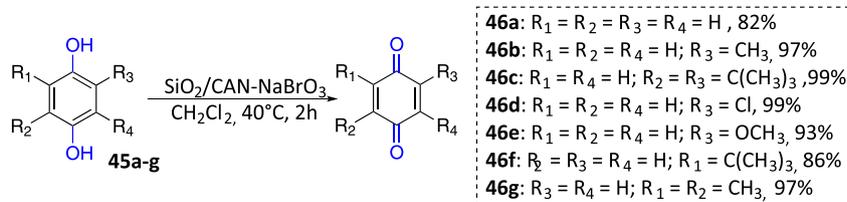
aos aldeídos correspondentes **44a-g** pode ser reciclado cerca de sete vezes e reutilizado, sem perda significativa de sua atividade catalítica. O polietilenoglicol (PEG) é um solvente de baixo custo e estável em ampla faixa de pH de 3 a 10. Além disso, o PEG não libera gases tóxicos ou nocivos ao meio ambiente devido a sua baixa pressão de vapor.⁴⁹

2.3 Oxidação de hidroquinonas

A reação de oxidação de hidroquinonas **45a-g** com sistema bifásico CAN/NaBrO₃ suportado em sílica gel foi realizada com sucesso, obtendo-se os derivados quinonoídicos **46a-g** com ótimos rendimentos



Esquema 12. Síntese de compostos carbonilados **44a-g** via sistema oxidativo CAN/[Imim-PEG₁₀₀₀-TEMPO]



Esquema 13. Reação de oxidação de hidroquinonas **45a-g** com CAN/NaBrO₃ suportado em sílica gel

(Esquema 13). Esse sistema catalítico apresenta inúmeras vantagens, tal como eficiência para a reação, além de permitir a utilização de solvente orgânico.²⁷⁻²⁹

O sistema de oxidação catalítico com SiO₂/CAN foi empregado eficientemente para oxidação das hidroquinonas **47a-b** aos derivados quinonoídicos correspondentes **48a-b**, com excelentes rendimentos (Esquema 14).⁵⁰⁻⁵¹ As substâncias **48a-b** são importantes precursores sintéticos das benzoquinonas halogenadas **49a-b**, as quais apresentam atividade antiparasitária contra o *Trypanosoma cruzi*, causador da doença negligenciada conhecida como Doença de Chagas.⁵⁰

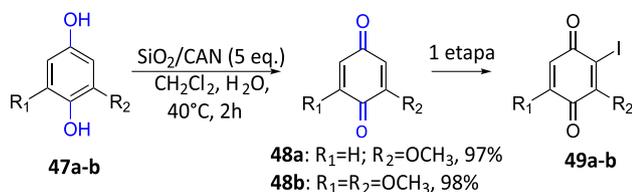
Hidroquinonas mono- **50a-d** e bicíclicas **52a-c** e monometil éter de hidroquinona **52d** foram oxidados às quinonas correspondentes **51a-d** e **53a-d**, com rendimentos entre 82-91%, usando nitrato de amônio cérico e *tert*-butil-hidroperóxido (TBHP) (Esquema 15).⁵²

A reação de oxidação das famílias **50a-d** e **52a-d** com CAN fornece os intermediários radicais cátions **54a-d**, que subsequentemente sofrem o ataque de uma molécula de água, transformando-se em compostos radiculares **55a-d**. Estes últimos, por sua vez, sofrem oxidação pelo CAN, dando origem aos intermediários catiônicos **56a-d**, que posteriormente reagem com uma molécula de água, dando origem aos derivados **57a-d**. Os derivados de quinonas **51a-d** e **53a-d** são obtidos a partir da eliminação de duas moléculas de água de **57a-d** (Esquema 16).⁵²

3. Reações de Alquilação do Grupo Hidroxila

Iranpoor e colaboradores desenvolveram duas metodologias sintéticas quimiosseletivas simples e eficientes para

- 44a**, R = Ph, 95%
- 44b**, R = *p*-(CH₃)₂N-Ph, 96%
- 44c**, R = *p*-OH-Ph, 96%
- 44d**, R = *p*-Cl-Ph, 91%
- 44e**, R = *o*-Cl-Ph, 90%
- 44f**, R = *p*-Br-Ph, 90%
- 44g**, R = *m*-NO₂-Ph, 85%



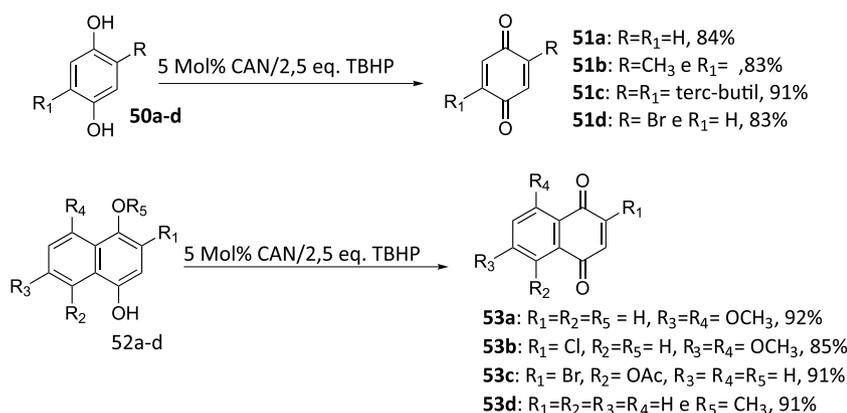
Esquema 14. Reação de oxidação de hidroquinonas **47a-b** com SiO_2/CAN

obtenção de análogos de éteres. Na primeira, álcoois alifáticos **58, 60** e derivado de álcool cinâmico **62** foram submetidos à reação de solvólise com diferentes álcoois dos tipos primário, secundário e terciário, empregando-se quantidades catalíticas de CAN, obtendo-se os éteres correspondentes **59a-c, 61a-c** e **63a-c**, com excelentes rendimentos (Esquema 17a-c).⁵³

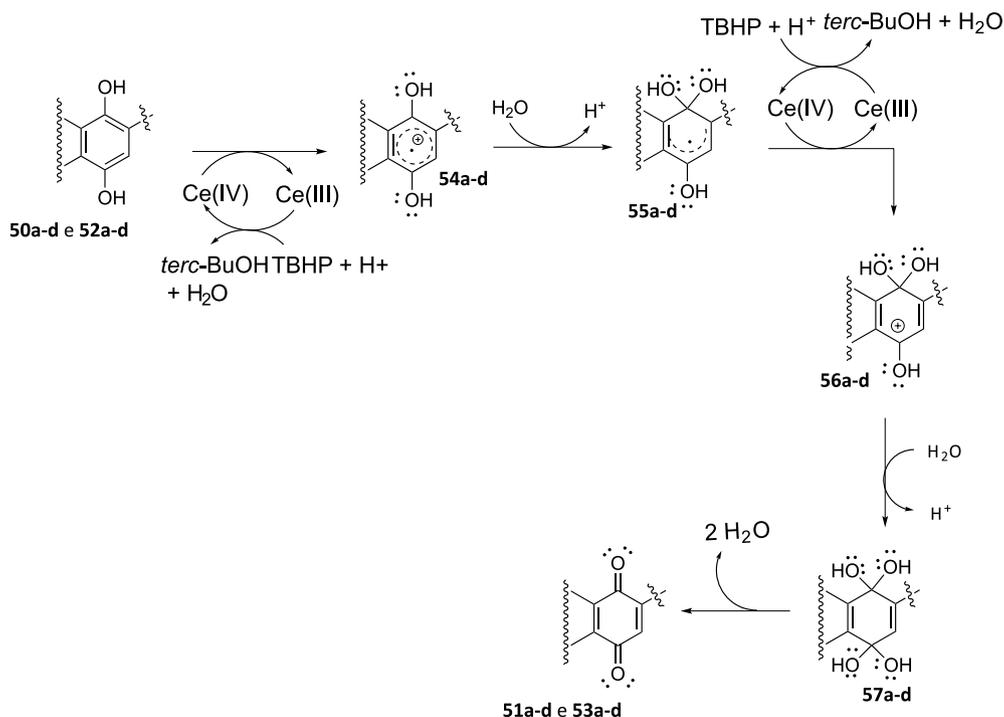
A segunda reação envolveu a transesterificação de éteres alifáticos **64, 66** e éter cinâmico **68** com álcoois na presença de CAN (Esquema 17d-f), levando à formação das substâncias **65a-c, 67a-b** e **69a-c** com ótimos rendimentos.⁵⁴

O 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP) **70** é frequentemente utilizado como grupo protetor de hidroxila de álcoois, uma vez que é resistente a condições oxidativas, redutivas e básicas fortes.⁵⁵ A tetrahidropiranição de álcoois **71a-g** contendo substituintes sensíveis em meio ácido (*ex.* acetal e epóxido) na presença de CAN resultou na preparação dos éteres de tetrahidropiraniol (THP) correspondentes **72a-g**, com bons rendimentos (Esquema 18).⁵⁶

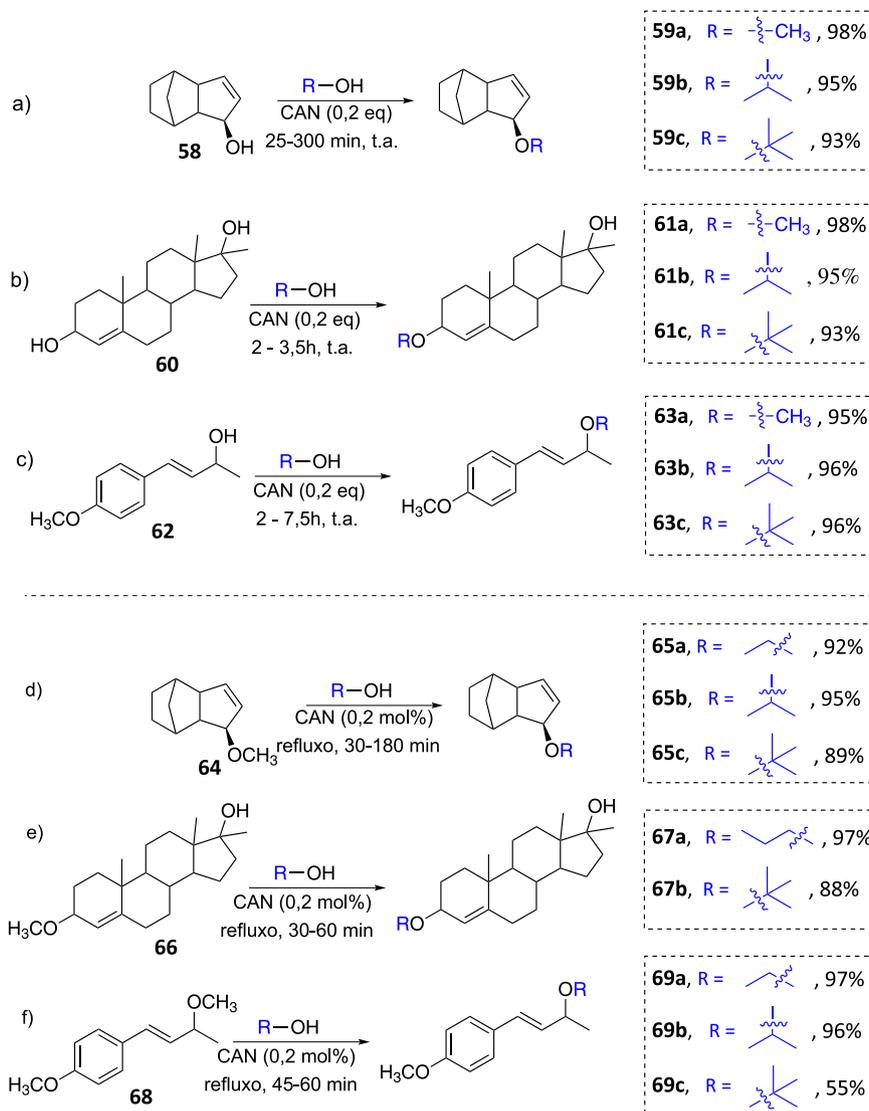
A reação conhecida como acetalização ou cetalização permite a síntese de éteres cíclicos através da reação de adição nucleofílica de diois à carbonila de aldeídos ou



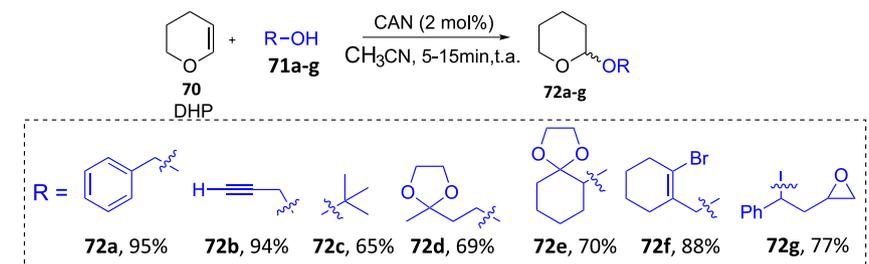
Esquema 15. Reação de oxidação de hidroquinonas **50a-d** e **52a-d** a quinonas **51a-d** e **53a-d** com CAN/TBHP



Esquema 16. Transformações químicas envolvidas no ciclo catalítico de oxidação de hidroquinona com CAN na presença de TBH



Esquema 17. a) Reação de solvólise de álcoois alílicos **58** e **60** e cinâmico **62** com álcoois alifáticos catalisada por CAN; b) reação de transesterificação de éteres alílicos **64** e **66** e éter cinâmico **68** com álcoois catalisada por CAN



Esquema 18. Tetrahydropiranição de álcoois **71a-g** na presença de CAN

conetões. Essa reação, amplamente utilizada em síntese orgânica, é catalisada por meio ácido (ex. HCl, H₂SO₄, CF₃COOH, ácido *p*-toluenosulfônico), gerando os respectivos acetais/cetais, os quais são estáveis em diversas condições reacionais, como, por exemplo, meio alcalino, meio oxidante, agente redutor, organometálicos e reagentes de Wittig.⁵⁷ O CAN surge como alternativa verde e menos agressiva para formação de acetais, tendo sua aplicabilidade

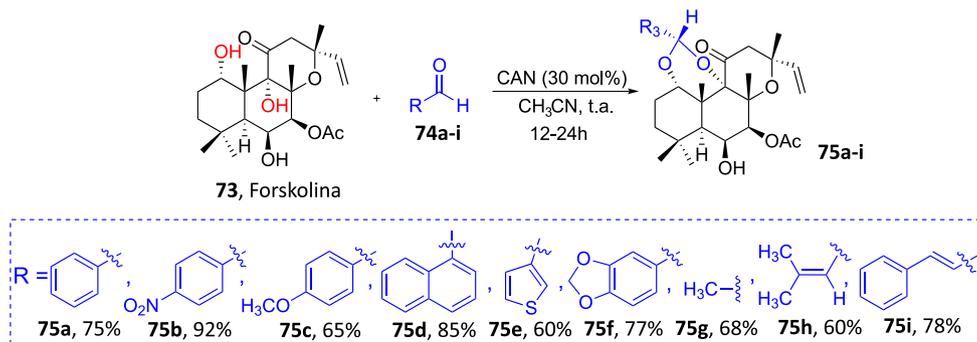
na química de compostos naturais. Dentro deste contexto, Ponnann e colaboradores prepararam uma série congênere de 1,9-acetais **75a-i** derivados da forskolina **73**, um diterpeno extraído da planta *Coleus forskohlii*, a partir da reação de adição nucleofílica dos dióis 1,3 de **73** à carbonila de aldeídos **74a-i**.⁵⁸ A introdução do grupo protetor na estrutura de **73** levou à formação das substâncias **75a-i** que exibem atividades antitumoral e anti-diabética (Esquema 19).

A metodologia citada anteriormente pode ser aplicada na síntese análogos do andrografólido **79a-e**, um diterpenóide labdane isolado do caule e folhas de *Andrographis paniculata*. Os compostos **79a-e** foram sintetizados em duas etapas sintéticas em um único pote (*one-pot*), conforme Esquema 20. Essas etapas consistiram na oxidação dos álcoois **76a-e** com CAN, seguida da formação dos acetais derivados do andrografólido **79a-e** por reação dos aldeídos **77a-e** com derivado terpênico **78**. As substâncias **79a-e** exibiram atividade antitumoral contra diferentes linhagens de células tumorais humanas.⁵⁹

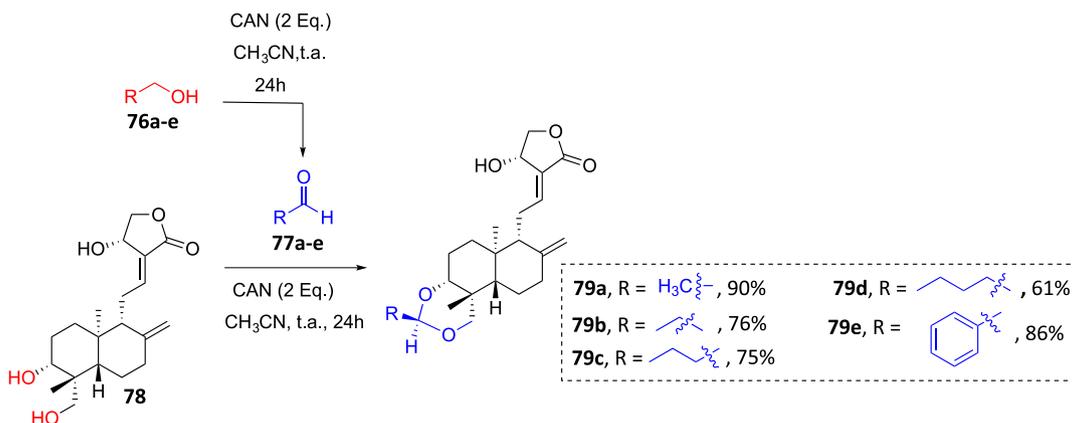
A reação de proteção regioselectiva do glicol **80**, contendo grupos hidroxila em posições alílica e homoalílica, com ortoformato de trimetila na presença de CAN,

levou à formação do ortoéster **81** (Esquema 21), que subsequentemente foi submetido à clivagem reductiva com hidreto de isobutil alumínio (DIBAL), transformando-se em composto **82** com rendimento moderado.⁶⁰ Esse último derivado foi utilizado em síntese assimétrica como substrato quiral com vistas à obtenção do análogo da (+)-neplanocina A (**83**), o qual exibe atividade contra o vírus do HIV (*human immunodeficiency virus*).⁶⁰⁻⁶¹

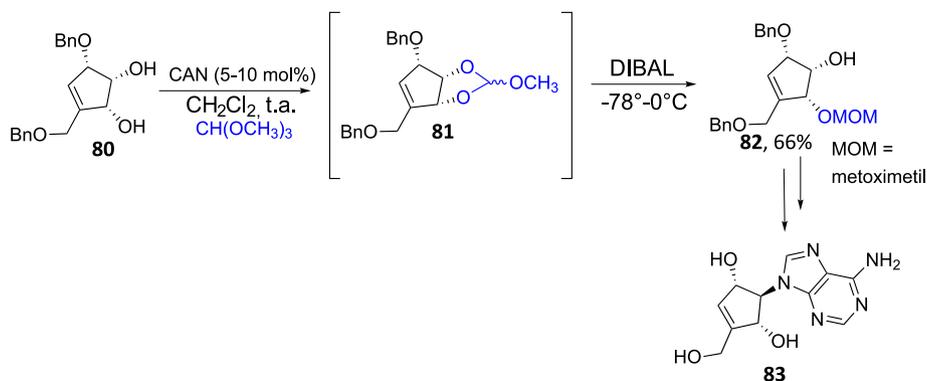
Cabe destacar que o uso CAN não se limita somente a promover a reação de proteção de compostos contendo grupamentos hidroxila, podendo ser empregado em transformações químicas que envolvam a desproteção quimiosseletiva do grupo protetor *p*-metoxibenzil (PMB) presente nas estruturas dos compostos **84a-c**, na presença



Esquema 19. Síntese de acetais derivados da Forskolina **75a-i**



Esquema 20. Preparação de uma família de substâncias derivadas do andrografólido **79a-e**



Esquema 21. Síntese do derivado da (+)-neplanocina F (**83**)

de outros grupos protetores, incluindo benzil (Bn), *p*-metilbenzeno (MBn) e acetonídeos, conforme proposto por Yamada *et. al* (Esquema 22).^{20,62-65}

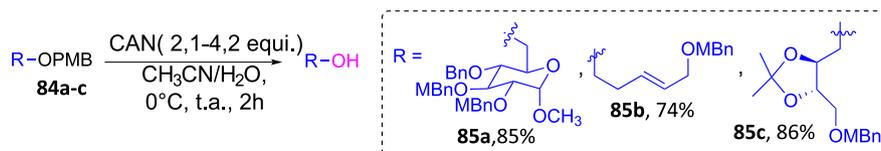
4. Aplicação do CAN na Síntese de Ésteres

No exemplo a seguir, o nitrato de amônio cérico (**1**) é empregado como catalisador para obtenção de ésteres esteroidais **88a-e**, sob condição reacional simples, branda e com excelentes rendimentos (Esquema 23a).⁶⁶ A coordenação do CAN com o oxigênio mais básico de **87a-e** deixa o carbono carbonílico mais suscetível ao

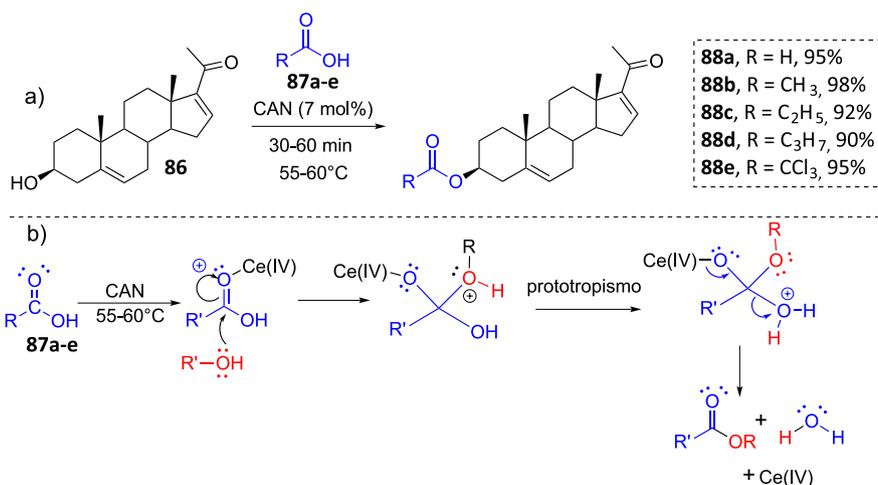
ataque nucleofílico do grupo hidroxila do esteroide **86** (Esquema 23b).

A reação de transesterificação de diferentes classes de substâncias **89a-d** com álcoois alifáticos mediada pelo CAN foi descrita por Štefane e colaboradores (Esquema 24). Os produtos **91a-e** foram preparados com ótimos rendimentos, empregando-se condições brandas. Esse método não pode ser aplicado a substratos contendo grupos tiol e sulfeto ou 1,3-cetoésteres devido à oxidação dos mesmos.⁶⁷

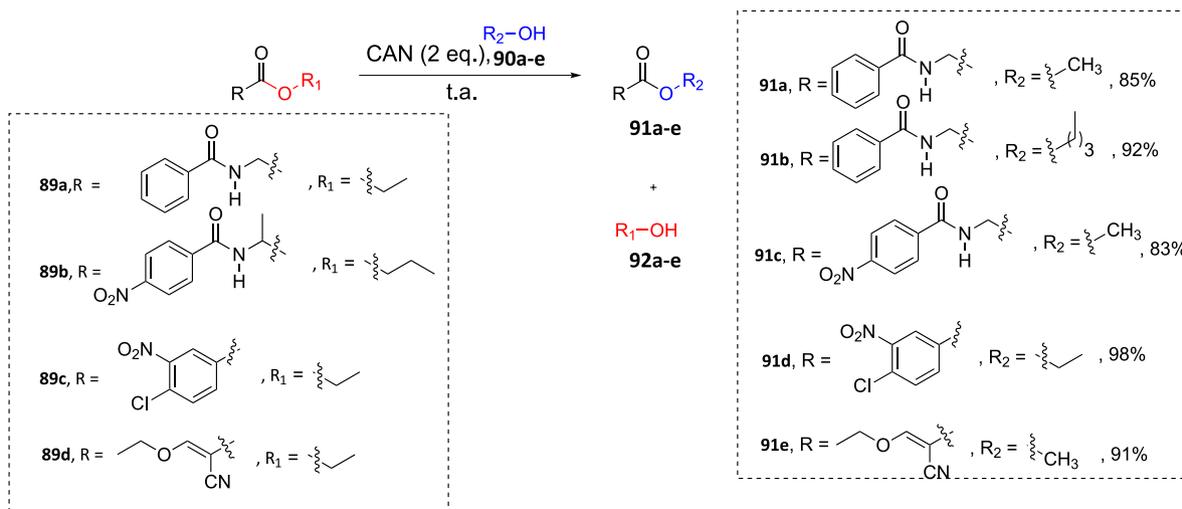
No exemplo mostrado a seguir, o nitrato de amônio cérico permitiu que fenóis **93a-c**, álcoois primários **93d-e**, secundário **93f** e terciário **93g** fossem acetilados com anidrido acético com altos rendimentos (Esquema 25).⁶⁸⁻⁶⁹



Esquema 22. Reação de desproteção seletiva do grupo PMB de **85a-c** com CAN



Esquema 23. a) Reação de esterificação mediada pelo CAN; b) Sequências reacionais para a formação de ésteres derivados de esteroide



Esquema 24. Reação de transesterificação mediada pelo CAN

Benzaldeído **95a** e seus derivados **95b-c**, cinamaldeído **95d**, furfuraldeído **95e** e aldeídos alifáticos **95f-g** reagem com anidrido acético na presença de CAN para fornecer derivados de 1,1-diacetatos geminais correspondentes **96a-g**, com ótimos rendimentos, conforme mostrado no Esquema 26. Essa modificação estrutural é um método de proteção de carbonila de aldeídos, gerando 1,1-diacetatos que são estáveis em condições básicas e neutras.⁷⁰

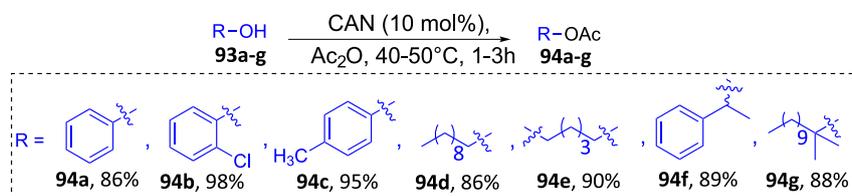
Aplicação do CAN na reação de esterificação de derivados de carboidratos **97a-c** com anidrido acético foi investigada por Seepersaud e colaboradores, conforme Esquema 27.⁷¹ Essa metodologia levou à formação dos produtos *O*-acetilados **98a-c** e de seus subprodutos nitrados correspondentes **99a-c**. A reação de acetilação é influenciada pelas reatividades diferenciadas dos grupos hidroxila de **97a-c**. Dentre os exemplos, a matéria-prima que possui uma hidroxila primária **97a** levou à obtenção do produto acetilado **98a** com maior rendimento quando comparado aos demais membros da família **98b-c**.⁷¹

Segundo os pesquisadores, o nitrato de acetila **100** (Esquema 28), formado *in situ* por reação do CAN com anidrido acético, reage via substituição nucleofílica no grupo acila com derivados de carboidratos **97a-c**, transformando-se em produtos acetilados correspondentes **98a-c**. Por outro lado, a decomposição do nitrato de acetila fornece os íons acetato (**103**) e nitrônio ($^+\text{NO}_2$, **104**), sendo este último capaz de reagir com os carboidratos dando origem aos compostos nitrados **99a-c**.⁷¹

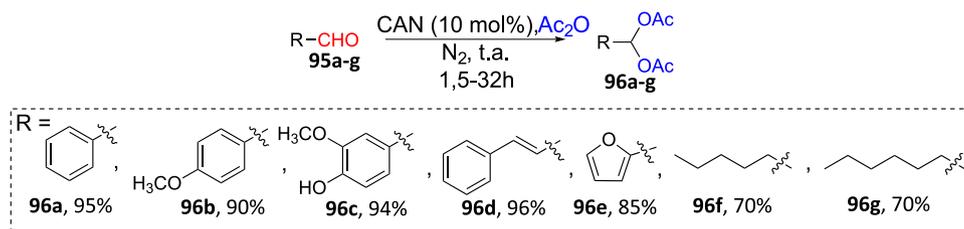
5. Formação de Anel Heterocíclico Oxigenado Mediada por CAN

OCAN foi utilizado com sucesso por Yokoe e colaboradores em uma das principais etapas sintéticas da síntese total da Breviona C (Esquema 29), substância spiro-diterpênica isolada do fungo *Penicillium brevicompactum* Dierckx.⁷² O acoplamento oxidativo diastereosseletivo entre o dieno tricíclico **114** e a α -pirona **115**, empregando-se o sistema CAN/Cu(OAc)₂ em meio de uma mistura do líquido iônico 1-butil-3-metilimidazólio tetrafluoroborato ([bmin]BF₄) e diclorometano, levou à obtenção da substância **118** contendo um anel spiro (Esquema 29). Segundo os autores, a formação diastereosseletiva deste anel pode ser explicada com base na conformação do intermediário carbocátion **117**, o qual foi gerado *in situ* a partir da reação de oxidação da espécie radicalar alílica **116** com CAN. O ataque nucleofílico intramolecular pelo par de elétrons não-ligantes do oxigênio ao carbono eletrodeficiente de **117** ocorre pela face menos estericamente impedida da subunidade terpênica, fornecendo o produto diastereoisomérico **118**, com a configuração absoluta (*S*) e com 81% de rendimento.⁷² A reação de oxidação de **118** com ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) em DMSO forneceu a Breviona C **119**, com 44% de rendimento.⁷²⁻⁷⁴

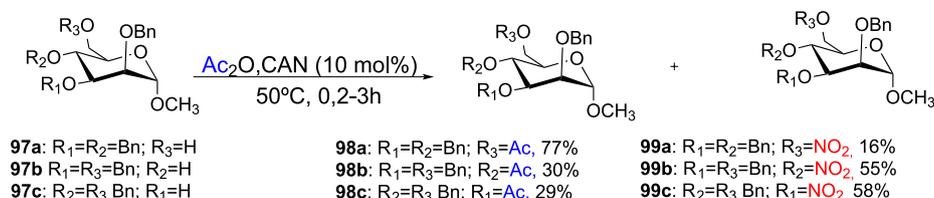
O dieno tricíclico **114** foi sintetizado via ciclização radicalar 7-*endo-trig* do intermediário **107**, gerado *in situ*



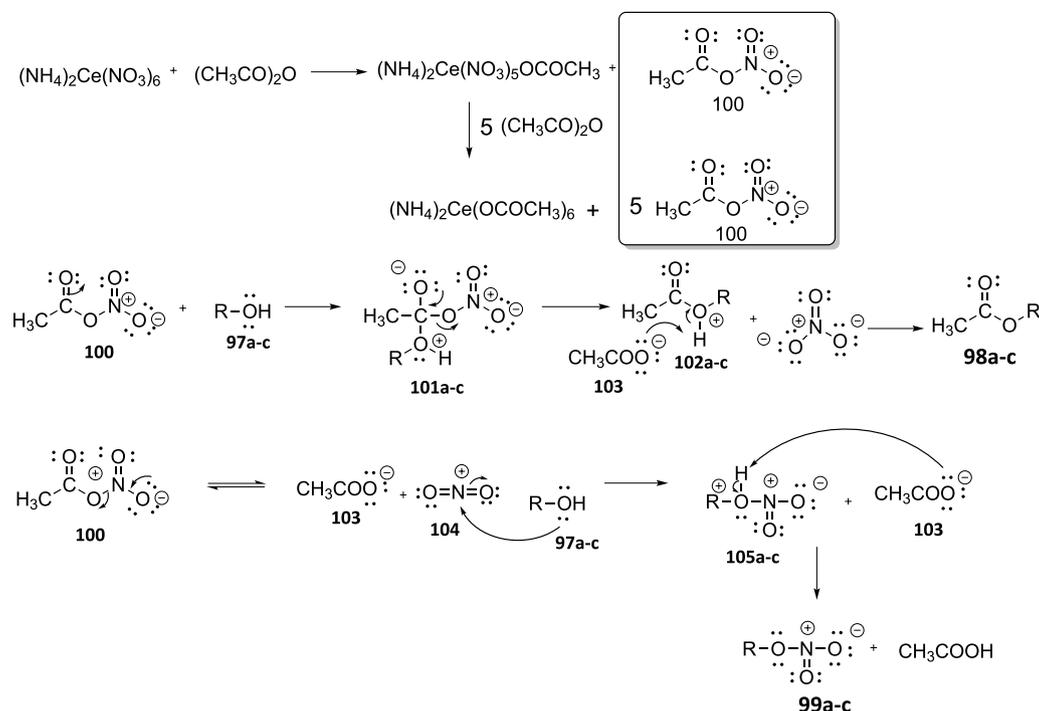
Esquema 25. Reação de acetilação de álcoois **93a-g** mediadas pelo CAN



Esquema 26. Preparação de derivados de 1,1-diacetatos **96a-g**



Esquema 27. Formação de ésteres de carboidratos **98a-c** e de nitro-derivados **99a-c** via reação de esterificação mediada com CAN



Esquema 28. Sequências reacionais para a formação dos produtos acetilados **98a-c** e nitrados **99a-c** via reação dos derivados de carboidratos **97a-c** com anidrido acético na presença de CAN

por reação de **106** com agentes iniciador e de transferência de cadeia 1,1'-azobis(ciclohexano-1-carbonitrila) e *terc*-dodecanotiol, respectivamente.⁷⁵ Na próxima etapa, a reação de formação do derivado de cetil cíclico **109** com etileno glicol na presença de *p*-toluenosulfonato de piridina (PPTS) foi realizada com sucesso. O tratamento de **109** com I_2 na presença de azidotrimetilsilano gerou o intermediário **112**, que subsequentemente sofre eliminação do grupo azido, transformando-se em **113**.⁷⁵ A substância **113** foi tratada com metil-lítio, seguido da desidratação do álcool terciário sob condição térmica deu origem ao dieno tricíclico **114**.

No exemplo a seguir, a reação multicomponente catalisada por CAN entre aldeídos substituídos **121a-e**, 1,3-ciclohexanodiona **120a** e 5-hidroxi-2-metilpiran-4-ona **120b** foi utilizada na preparação de 10-fenil-substituído-7,8-di-hidropirano[3,2-*b*]cromeno-4,9(6*H*,10*H*)-dionas **125a-f** (Esquema 30).⁷⁶

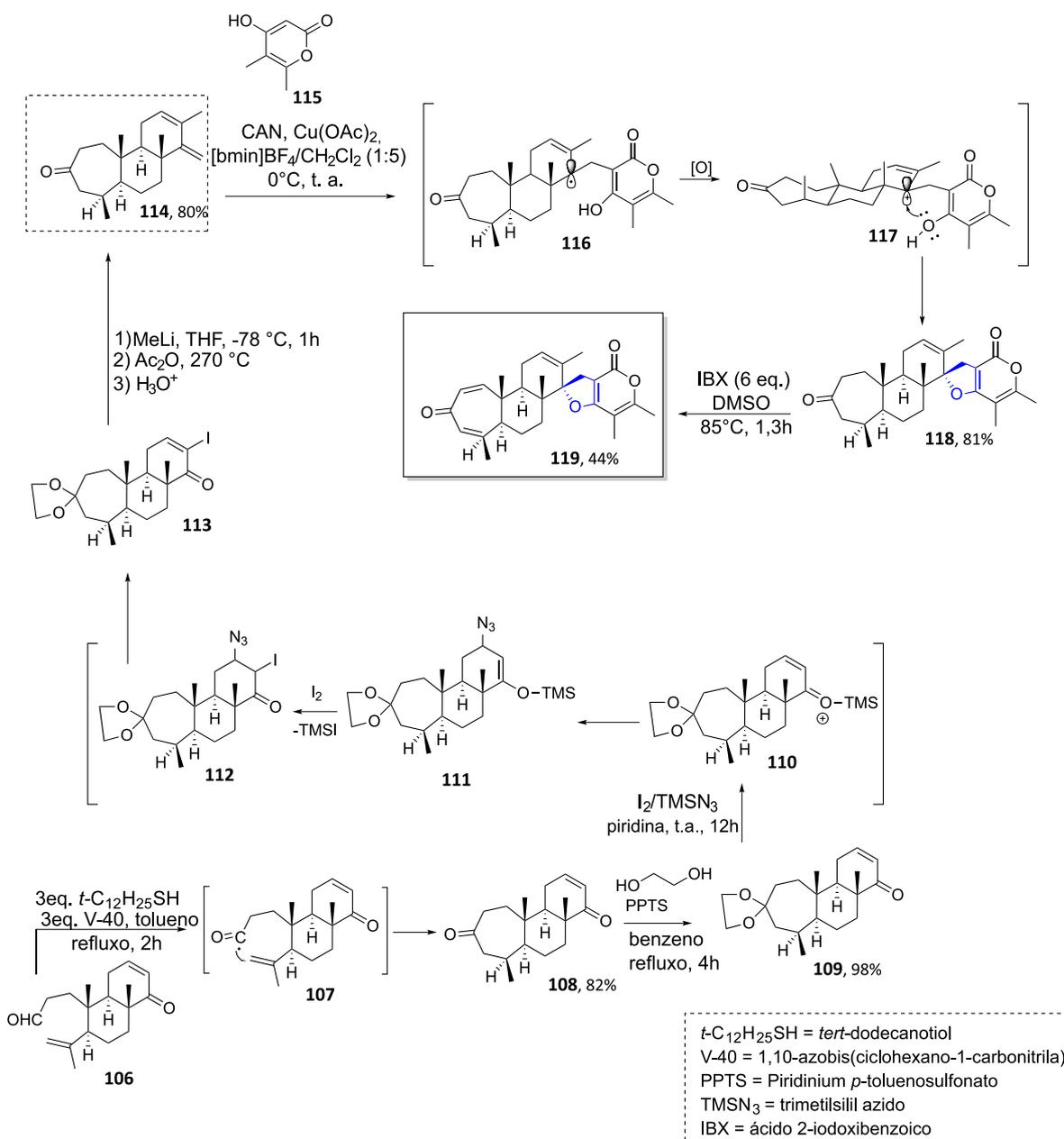
Esses compostos foram preparados mediante duas sequências de reações consecutivas efetuadas em um único vaso reacional, onde as substâncias **122a-e** resultantes da condensação de Knoevenagel entre os compostos **121a-e** e as 1,3-ciclohexanodionas **120a-b** foram convertidas em produtos desejados **125a-f** via reação de cicloadição [4+2] com a 5-hidroxi-2-metilpiran-4-ona (**123**) seguida de eliminação de água.⁷⁶

No outro exemplo de síntese multicomponente catalisada pelo CAN, dibenzoxantenos **134a-f** e benzocromenos **138a-f** foram sintetizados com bons rendimentos através da reação entre o 2-naftol **126** e aldeídos substituídos **127a-f** (Esquema 31). As sequências reacionais catalisadas pelo CAN

passam inicialmente pela ativação do grupo carbonílico de **127a-f** através da coordenação do átomo de oxigênio com o metal de transição. Especula-se que a formação de **134a-f** e **138a-f** ocorre, respectivamente, via adição de Michael do 2-naftol (ROTA I) e de compostos contendo metileno ativados (ROTA II), como malononitrila **135a** e cianoacetato de etila **135b**, a ligação C=C dos intermediários *orto*-quinonas metídes **131a-f**, os quais são gerados no meio reacional através do ataque nucleofílico do grupo hidroxila do 2-naftol (**126**) ao carbono carbonílico das substâncias **127a-f**.⁷⁷⁻⁷⁸

A reação de ciclização oxidativa de derivados do 2-propargil-1,3-cetoésteres **139a-h** utilizando quantidades catalíticas de cloreto de *bis*(trifenilfosfina)paládio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) e CAN promoveu a síntese de uma série congênere de furanos apropriadamente substituídos **140a-h** com bons rendimentos (Esquema 32).⁷⁹

A síntese destas substâncias envolve inicialmente a formação das espécies radiculares **141** via reação de oxidação dos compostos **139a-h** com CAN. Subsequentemente, os intermediários **141** são convertidos em radicais enóis correspondentes **142** via reação de isomerização. Esses últimos, por sua vez, são submetidos a reação de ciclização intramolecular do tipo 5-*exo-trig* mediada por Pd(II), transformando-se em intermediários radiculares **143**. A reação de **143** com oxigênio atmosférico resulta na formação das espécies radiculares correspondentes **144**, que posteriormente sofrem clivagem do radical peróxil pela ação do CAN, transformando-se em derivados diidrofuranos **145** (Esquema 33).⁷⁵ Por fim, a aromatização oxidativa de **145** permitiu à obtenção dos compostos desejados **140a-h** com rendimentos moderados.⁷⁹⁻⁸⁰



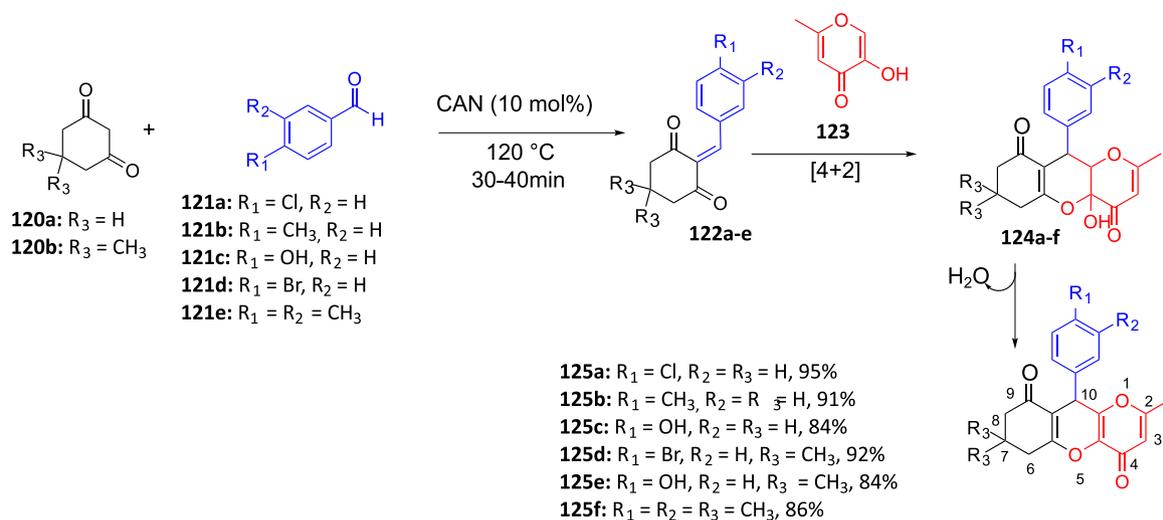
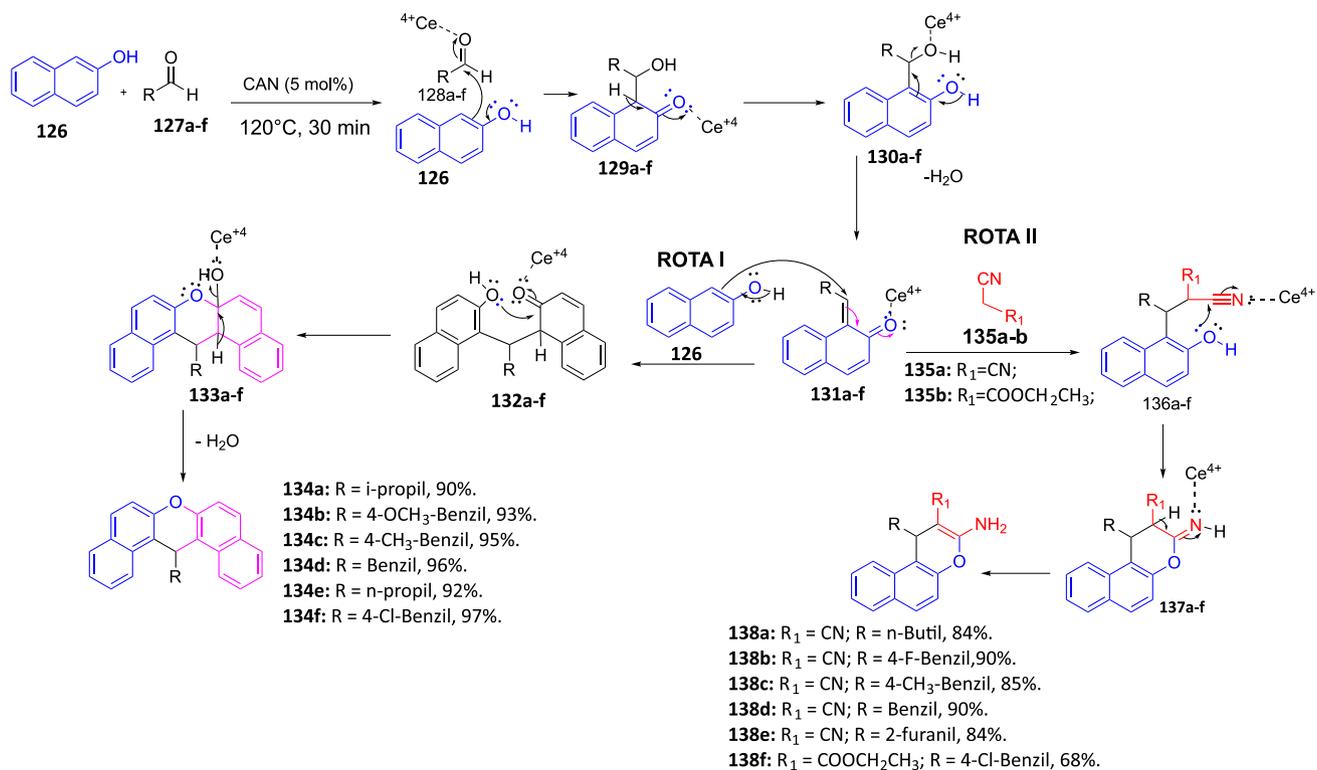
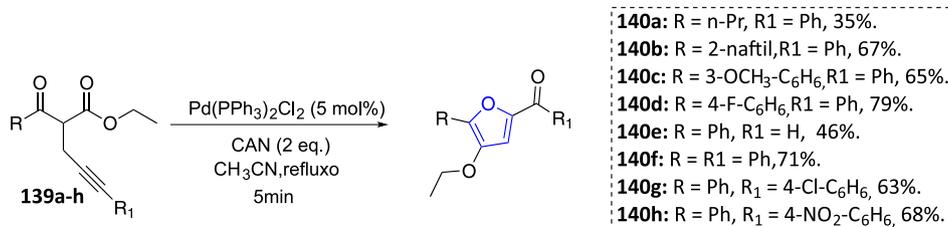
Esquema 29. Síntese da Breviona C

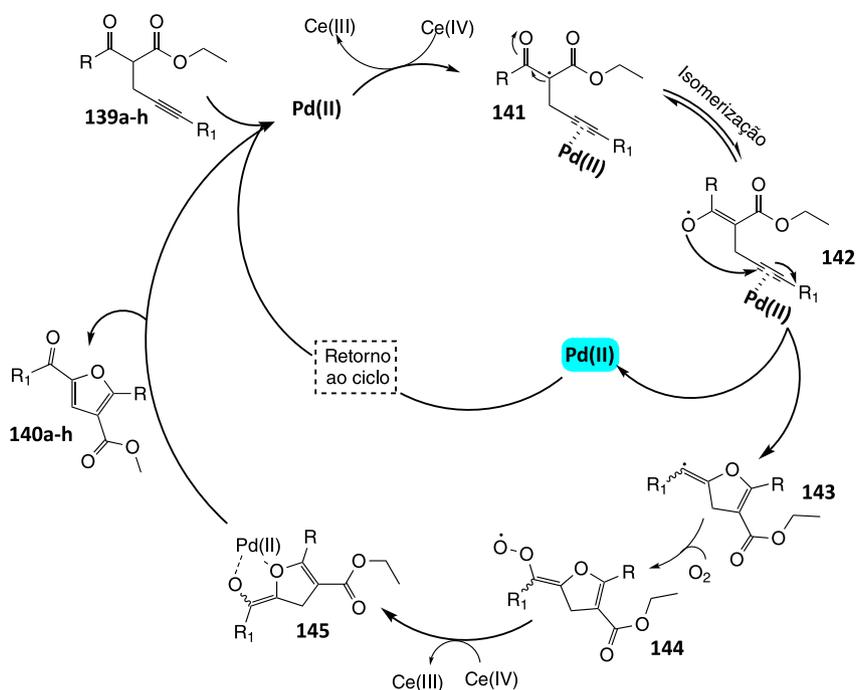
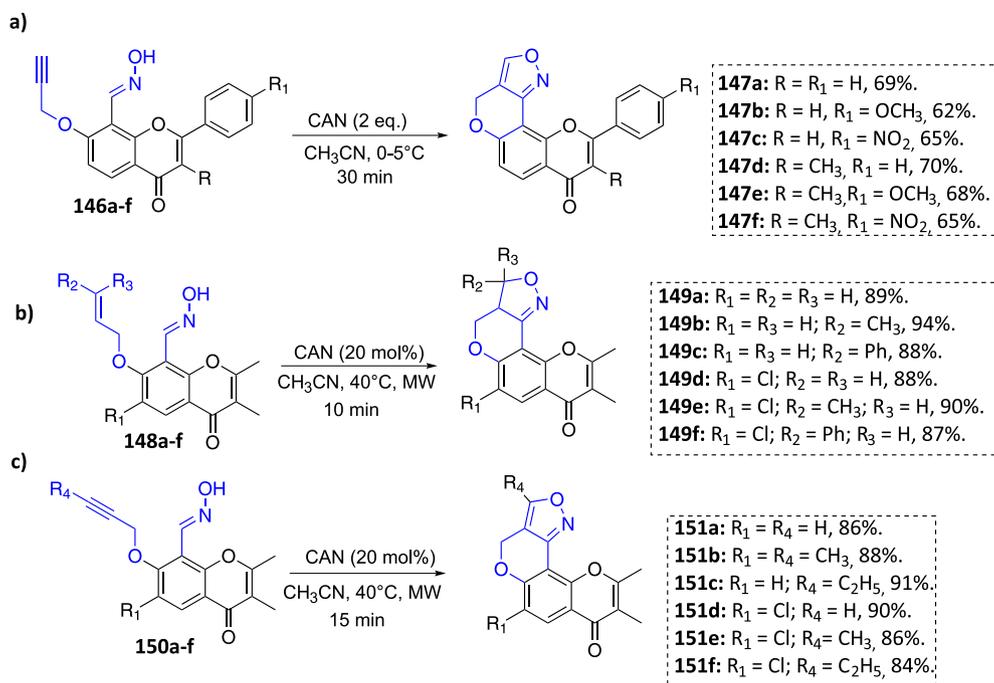
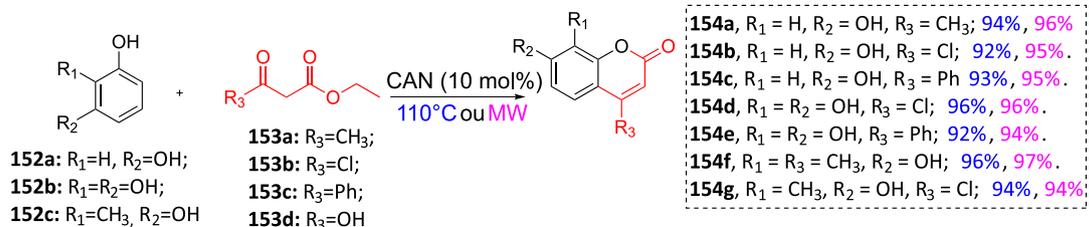
A síntese assistida por ultrassom de compostos heterocíclicos contendo anéis da flavona e do isoxazol fundidos **147a-f** foi efetuada com sucesso, empregando-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar intramolecular de alcinos funcionalizados com anel da 1-benzopirano-4-ona **146a-f**, usando CAN como agente oxidante e acetonitrila como solvente (Esquema 34a). Dentre os compostos sintetizados, destaca-se o derivado **147d** que exibiu atividade contra *Mycobacterium bovis*,⁸¹ uma bactéria responsável pela transmissão da tuberculose bovina, sendo um agente patogênico para praticamente todos os mamíferos, inclusive também infecta o homem.

Outro exemplo de aplicação de reação cicloadição 1,3-dipolar intramolecular, sob irradiação assistida

por micro-ondas, empregando-se CAN como agente oxidante, envolveu a preparação de duas famílias de compostos tetracíclicos contendo anéis pirano/isoxazolina **149a-f** e pirano/isoxazol **151a-f** fundidos ao anel cromona, tendo como matérias-primas alcenos e alcinos funcionalizados com aldoximas derivadas de cromonas **148a-f** (Esquema 34b) e **150a-f** (Esquema 34c), respectivamente.⁸²

A reação de Pechmann, que consiste na condensação de fenóis **152a-c** com β -cetoésteres **153a-d**, quando investigada na presença de CAN, sob aquecimento convencional ou irradiação de micro-ondas, levou à obtenção de uma família de derivados cumarínicos **154a-g**, com altos rendimentos, conforme Esquema 35.⁸³

Esquema 30. Síntese das 10-fenil-substituído-7,8-di-hidropirano[3,2-*b*]cromeno-4,9(6*H*,10*H*)-dionas **125a-f**Esquema 31. Síntese dos benzoxantenos **134a-f** e benzocromenos **138a-f**Esquema 32. Preparação de derivados furânicos **140a-h** mediada com CAN


 Esquema 33. Mecanismo da ciclização oxidativa para síntese de cetofuranos **140a-h**

 Esquema 34. Preparação de derivados heterocíclicos **147a-f**, **149a-f** e **150a-f** via reação de ciclização 1,3-dipolar intramolecular de derivados de alcinos **148a-f** e **149a-f** e alceno **151a-f** mediadas por CAN


Esquema 35. Síntese de cumarinas via condensação de Pechmann catalisada pelo CAN

6. Conclusão

Neste trabalho apresentamos o nitrato de amônio cérico (CAN) como um composto inorgânico multifuncional de ampla aplicação na área de química orgânica, incluindo a síntese de moléculas bioativas. Foi mostrada sua eficiência como agente oxidante e catalisador em reações envolvendo alquilação de grupamentos hidroxila, formação de ésteres e de compostos heterocíclicos. Além disso, sua aplicação em diversas reações sintéticas permite condições reacionais brandas e formação de produtos com altos rendimentos. Por fim, as diferenciadas aplicações do CAN, associadas ao seu baixo custo, estabilidade térmica, dentre outras vantagens, tornaram este reagente extremamente versátil difundido no meio acadêmico.

Referências Bibliográficas

- MERCK (Darmstadt, Alemanha). Nitrato de amônio cérico(IV) : Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos - FISPQ. **2018**. Disponível em: <https://www.merckmillipore.com/BR/pt/product/msds/MDA_CHEM-102276?Origin=PDP>. Acesso em: 10 abril 2021.
- Material Safety Data Sheet Ceric Ammonium Nitrate, ACS. Disponível em: <<http://www.labchem.com/tools/msds/msds/75526.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2020.
- Smith, G. F. An improved preparation of ammonium hexanitrocerate(IV) and routine analytical testing procedure to prove primary reference standard purity. *Talanta* **1963**, 10, 709. [CrossRef]
- Kang, W.; Ozgur, D. O.; Varma, A. Solution combustion synthesis of high surface area CeO₂ nanopowders for catalytic applications: reaction mechanism and properties. *ACS Applied Nano Materials* **2018**, 1, 675. [CrossRef]
- Karraker, D. G. Raman and infrared spectra of (NH₄)₂Ce(NO₃)₆. *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters* **1968**, 4, 309. [CrossRef]
- Galvão, R.; Menezes, J. F. S. Breve discussão histórica sobre a “descoberta” dos lantanídeos e sua relação com as teorias de luz e cores de Maxwell e Einstein. *Química Nova na Escola* **2016**, 38, 25. [CrossRef]
- Sousa Filho, P. C.; Serra, O. A. Terras raras no Brasil: histórico, produção e perspectivas. *Química Nova* **2014**, 37, 753. [CrossRef]
- Martins, T. S.; Hewer, T. L. R.; Freire, R. S. Cério: propriedades catalíticas, aplicações tecnológicas e ambientais. *Química Nova* **2007**, 30, 2007. [CrossRef]
- Martins, T. S.; Isolani, P. C. Terras raras: aplicações industriais e biológicas. *Química Nova* **2005**, 28, 111. [CrossRef]
- Van Gosen, B. S.; Verplanck, P. L.; Seal II, R. R.; Long, K. R.; Gambogi, Joseph. *Critical mineral resources of the United States—Economic and environmental geology and prospects for future supply*; Schulz, K. J.; DeYoung Jr., J. H.; Seal II, R. R., Bradley, D. C., eds.; U.S. Geological Survey: Reston, 2017, cap. O. [CrossRef]
- a) Haxel, G. B.; Hedrick, J. B.; Orris, G. J. Rare earth elements: Critical resources for high technology. *USGS FactSheet*, **2002**, 087-02. [CrossRef] b) Haque, N.; Hughes, A.; Lim, S.; Vernon, C. Rare earth elements: overview of mining, mineralogy, uses, sustainability and environmental impact. *Resources* **2014**, 3, 614. [CrossRef]
- a) Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G. *Inorganic Chemistry*, 2^a ed. Prentice-Hall, London, 2004. b) Tatewaki, H.; Yamamoto, S.; Hatano, Y. Relativistic Effects in the Electronic Structure of Atoms. *ACS Omega* **2017**, 2, 6072. [CrossRef]
- Haque, N.; Hughes, A.; Lim, S.; Vernon, C. Rare earth elements: overview of mining, mineralogy, uses, sustainability and environmental impact. *Resources* **2014**, 3, 614. [CrossRef]
- Krylov, I. B.; Paveliev, S. A.; Matveeva, O. K.; Terent’ev, A. O. Cerium(IV) ammonium nitrate: Reagent for the versatile oxidative functionalization of styrenes using *N*-hydroxyphthalimide. *Tetrahedron* **2019**, 75, 2529. [CrossRef]
- Sridharan, V.; Menéndez, J. C. Cerium(IV) Ammonium Nitrate as a catalyst in organic synthesis. *Chemical Reviews* **2010**, 110, 3805. [CrossRef] [PubMed]
- Voskresenskaya, O. O.; Skorik, N. A. Relative kinetic stability towards redox decomposition of cerium(IV) complexes with some organic compounds. *Monatshfte Für Chemie – Chemical Monthly* **2020**, 151, 533. [CrossRef]
- Carrijo, R. M. C.; Romero, J. R. Oxidações catalíticas e eletrocatalíticas de substratos orgânicos. O cério como oxidante. *Química Nova* **2000**, 23, 331. [CrossRef]
- Gowda, R. R.; Chakraborty, D. Ceric ammonium nitrate catalyzed oxidation of aldehydes and alcohols. *Chinese Journal of Chemistry* **2011**, 29, 2379. [CrossRef]
- Ali, M. H.; Kriedelbaugh, D.; Wenczewicz, T. Ceric ammonium nitrate catalyzed oxidation of sulfides to sulfoxides. *Synthesis* **2007**, 22, 3507. [CrossRef]
- Samimi, H. A.; Salehi, E.; Dadvar, F. *N*-bromosuccinimide/cerium ammonium nitrate: an efficient reagent for stereo-controlled deamination of ketoaziridines. *Journal of Chemical Research* **2014**, 38, 731. [CrossRef]
- Ikeuchi, K.; Murasawa, K.; Ohara, K.; Yamada, H. *p*-Methylbenzyl Group: Oxidative Removal and Orthogonal Alcohol Deprotection, *Organic Letters* **2019**, 21, 6638 [CrossRef]
- Rao, A. S.; Chary, J. S.; Rao, M. A. Ceric ammonium nitrate oxidation of cinnamic ester derivatives for the synthesis of benzaldehydes. *Asian Journal of Chemistry* **2013**, 25, 10182. [CrossRef]
- Lu, Y.-C.; Jordan, H. M.; West, J. G. Rapid and scalable synthesis of fluoroketones via cerium-mediated C–C bond cleavage. *Chemical Communications* **2021**, 57, 1871 [CrossRef]
- Dhanju, S.; Caravana, A. C.; Thomson, R. J. Access to α -Pyrazole and α -Triazole Derivatives of Ketones from Oxidative Heteroarylation of Silyl Enoethers. *Organic Letters* **2020**, 22, 8055. [CrossRef]
- Du, R.; Yuan, H.; Zhao, C.; Wang, Y.; Yao, J.; Li, H. ϵ -Caprolactone manufacture via efficient coupling Baeyer-Villiger oxidation with aerobic oxidation of alcohols. *Molecular Catalysis* **2020**, 490, 110947, [CrossRef].

26. Trahanovsky, W. S.; Young, L. B. Controlled oxidation of organic compounds with cerium(IV). II. The oxidation of toluenes. *The Journal of Organic Chemistry* **1966**, 31, 2033. [CrossRef]
27. Ganin, E.; Amer, I. Selective cerium-catalyzed oxidation of alkyl benzenes to benzyl esters by bromate salts. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1997**, 116, 323. [CrossRef]
28. Ali, M. H.; Niedbalski, M.; Bohnert, G.; Bryant, D. Silica-gel-supported ceric ammonium nitrate (CAN): a simple and efficient solid-supported reagent for oxidation of oxygenated aromatic compounds to quinones. *Synthetic Communications* **2006**, 36, 1751 [CrossRef]
29. Fischer, A.; Henderson, G. N. Oxidation of hydroquinones, catechols, and phenols using ceric ammonium nitrate and ammonium dichromate coated on silica: an efficient and convenient preparation of quinones. *Synthesis* **1985**, 6/7, 641. [CrossRef]
30. Kidwai, M.; Bhatnagar, D. Ceric ammonium nitrate (CAN) catalyzed synthesis of *N*-substituted decahydroacridine-1,8-diones in PEG. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 2700. [CrossRef]
31. Kalhor, M.; Seyedzade, Z.; Zarnegar, Z. $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6/\text{HNO}_3$ as a high-performance oxidation catalyst for the one-step, solvent-free synthesis of dicyano imidazoles. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2021**, 41, 1506. [CrossRef]
32. Undeela, S.; Ramchandra, J. P.; Menon, R. S. A sequential synthesis of substituted furans from aryl alkynes and ketones involving a cerium(IV) ammonium nitrate (CAN)-mediated oxidative cyclization. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 5667. [CrossRef]
33. Suryavanshi, P. A.; Sridharan, V.; Maiti, S.; Menéndez, J. C. Fully diastereoselective synthesis of polysubstituted, functionalized piperidines and decahydroquinolines based on multicomponent reactions catalyzed by Cerium(IV) Ammonium Nitrate. *Chemistry A European Journal* **2014**, 20, 8791. [CrossRef]
34. Ali, M. H.; Welker, A.; York, C. A facile and selective procedure for oxidation of hydroquinones using silica gel supported catalytic cerium(IV) ammonium nitrate. *Synthesis* **2015**, 47, 3207. [CrossRef]
35. Zhang, L.; Xiang, S.-H.; Wang, J.; Xiao, J.; Wang, J.-Q.; Tan, B. Phosphoric acid-catalyzed atroposelective construction of axially chiral arylpyrroles. *Nature Communications* **2019**, 10, 566. [CrossRef]
36. a) Trahanovsky, W.S.; Young, L.B. Controlled oxidations of organic compounds with cerium(IV). The oxidation of benzyl alcohols to benzaldehydes. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1965**, 5777. [CrossRef] b) Trahanovsky, W. S.; Young, L. B.; Brown, G. L. Oxidation of organic compounds with cerium(IV). IV. Oxidation of benzyl and related alcohols. *The Journal of Organic Chemistry* **1967**, 32, 3865. [CrossRef]
37. Hajipour, A. R.; Khazdooz, L.; Ruoho, A. E. Oxidation of benzylic alcohols to their corresponding carbonyl compounds using ceric ammonium nitrate (CAN)/Brønsted acidic ionic liquid. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2011**, 8, 382. [CrossRef]
38. Nair, V.; Deepthi, A. Cerium(IV) Ammonium Nitrate – A versatile single-electron oxidant. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 1862. [CrossRef]
39. Tomioka, H.; Oshima, K.; Nozaki, H. Cerium catalyzed selective oxidation of secondary alcohols in the presence of primary ones. *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 539. [CrossRef]
40. Ho, T.-L. Cerium(IV)-oxidation with a dual oxidant system; reaction of some arylmethanols. *Synthesis* **1978**, 12, 936. [CrossRef]
41. Han, Y. T.; Yun, H. A practical and eco-friendly synthesis of oxobile acids. *Organic Preparations and Procedures International* **2016**, 48, 55. [CrossRef]
42. Cannon, A. S.; Keirstead, A. E.; Hudson, R.; Levy, I. J.; MacKellar, J.; Enright, M.; Anderson, K. R.; Howson, E. M. Safe and sustainable chemistry activities: fostering a culture of safety in K-12 and community outreach programs. *Journal of Chemical Education* **2021**, 98, 71. [CrossRef]
43. Hatanaka, Y.; Imamoto, T.; Yokoyama, M. Cerium(IV) ammonium nitrate-charcoal system. An effective catalyst for the air oxidation of benzyl alcohols and acyloins. *Tetrahedron Letters* **1983**, 24, 2399. [CrossRef]
44. De Souza, M. V. N. Utilização do TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) na oxidação de álcoois primários e secundários. *Química Nova* **2004**, 27, 287. [CrossRef]
45. Kim, S. S.; Jung, H. C. An efficient aerobic oxidation of alcohols to aldehydes and ketones with TEMPO/Ceric ammonium nitrate as catalysts. *Synthesis* **2003**, 14, 2135. [CrossRef]
46. Kim, S. S.; Rajagopal, G. Efficient aerobic oxidation of alcohols to carbonyl compounds with NHPI/CAN catalytic system. *Synthetic Communications* **2004**, 34, 2237. [CrossRef]
47. Hosseinzadeh, R.; Mavvaji, M.; Tajbakhsh, M.; Lasemi, Z. Synthesis and characterization of *N*-hydroxyphthalimide immobilized on NaY nano-zeolite as a novel and efficient catalyst for the selective oxidation of hydrocarbons and benzyl alcohols. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis* **2018**, 124, 839. [CrossRef]
48. Wang, Z.-G.; Xia, Y.-G.; Jin, Y.; Lu, M. Green and reusable homogeneous oxidative system with ceric ammonium nitrate/[Imim-PEG₁₀₀₀-TEMPO] for efficient aerobic oxidation of alcohols and one-pot synthesis of benzimidazoles from alcohols under ambient conditions. *Applied Organometallic Chemistry* **2015**, 29, 109. [CrossRef]
49. Wang, Z.-G.; Jin, Y.; Cao, X.-H.; Lu, M. Bi-functionalized PEG₁₀₀₀ ionic liquid [Imim-PEG₁₀₀₀-TEMPO][CuCl₂]: an efficient and reusable catalytic system for solvent-free aerobic oxidation of alcohols. *New Journal of Chemistry* **2014**, 38, 4149. [CrossRef]
50. Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. Polyethylene glycol (PEG) as a Green solvent for carbon-carbon Bond formation reactions. *Journal of Molecular Liquids* **2015**, 207, 73. [CrossRef]
51. a) Jardim, G. A. M.; Silva, T. L.; Goulart, M. O. F.; de Simone, C. A.; Barbosa, J. M. C.; Salomão, K.; de Castro, S. L.; Bower, J. F.; Junior, E. N. S. Rhodium-catalyzed C-H bond activation for the synthesis of quinonoid compounds: significant anti-Trypanosoma cruzi activities and electrochemical studies of functionalized quinones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 136, 406. [CrossRef] b) Jardim, G. A. M.; Bower, J. F.; Junior, E. N. S. Rh-catalyzed reactions of 1,4-benzoquinones with electrophiles: C-H iodination,

- bromination, and phenylselenation. *Organic Letters* **2016**, *18*, 4454. [CrossRef]
52. Krohn, K.; Vitz, J. Oxidation of hydroquinones and hydroquinone monomethylethers to quinones with tert-butyl hydroperoxide and catalytic amounts of ceric ammonium nitrate (CAN). *Journal für praktische Chemie* **2000**, *342*, 825. [CrossRef]
 53. Iranpoor, N.; Mothaghineghad, E. Cerium(IV), as a selective and efficient catalyst for alcoholyses of allylic and tertiary benzylic alcohols. *Tetrahedron Letters* **1994**, *50*, 1859. [CrossRef]
 54. Iranpoor, N.; Mottaghinejad, E. Catalytic and efficient cleavage of allylic and tertiary benzylic ethers and esters with Ce(IV). *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7299. [CrossRef]
 55. Maity, G.; Roy, S. C. Ceric ammonium nitrate catalysed protection of alcohols by 3,4-dihydro-2H-pyran. *Synthetic Communications* **1993**, *23*, 1667. [CrossRef]
 56. Pachamuthu, K.; Vankar, Y. D. Ceric ammonium nitrate-catalyzed tetrahydropyranlation of alcohols and synthesis of 2-deoxy-O-glycosides. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 7511. [CrossRef]
 57. Dong, J. L.; Yu, L. S. H.; Xie, J. W. A simple and versatile method for the formation of acetals/ketals using trace conventional acids. *ACS Omega* **2018**, *3*, 5, 4974-4985. [CrossRef]
 58. Ponnamp, D.; Shilpi, S.; Srinivas, K. V. N. S.; Suiab, L.; Alam, S.; Amtul, Z.; Arigari, N. K.; Jonnala, K. K.; Siddiqui, L.; Dubey, V.; Tiwari, A. K.; Balasubramanian, S.; Khan, F. Synthesis of cyclic 1,9-acetal derivatives of forskolin and their bioactivity evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *87*, 735. [CrossRef]
 59. Devendar, P.; Nayak, V. L.; Yadav, D. K.; Kumar, A. N.; Kumar, J. K.; Srinivas, K. V. N. S.; Sridhar, B.; Khan, F.; Sastry, K. P.; Ramakrishna, S. Synthesis and evaluation of anticancer activity of novel and rographolide derivatives. *Medicinal Chemistry Communications* **2015**, *6*, 898. [CrossRef]
 60. Comin, M. J.; Elhalem, E.; Rodriguez, J. B. Cerium ammonium nitrate: a new catalyst for regioselective protection of glycols. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11851. [CrossRef]
 61. Douadi, A.; Brémond, P.; Lanez, T.; Pannecouque, C.; Audran, G. Stereo controlled synthesis and biological evaluation of novel carbocyclic nucleosides analogues of Neplanocin F and Abacavir. *Synlett* **2011**, *1*, 111. [CrossRef]
 62. Wuts, P. G. M.; Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley: Nova Jersey, 2007.
 63. Gupta, A. D.; Singh, R.; Singh, V. K. A mild efficient method for the cleavage of tert-butyltrimethylsilyl and tetrahydropyranyl ethers by ceric ammonium nitrate in methanol. *Synlett*, **1996**, 69-71. [CrossRef]
 64. Polyakova, S. M.; Nizovtsev, A. V.; Kunetskiy, R. A.; Bovin, N. V. New protecting groups in the synthesis of oligosaccharides. *Russian Chemical Bulletin* **2015**, *64*, 973. [CrossRef]
 65. Robertson, K.; Murphy, C. D.; Paradisi, F. The synthesis and biological testing of bacilylin analogues. *Amino Acids* **2013**, *45*, 1157. [CrossRef]
 66. Goswami, P.; Chowdhury, P. Ceric ammonium nitrate (CAN)-a useful catalyst for the rapid and high-yield esterification of carboxylic acids and alcohols with special reference to steroid and other multi-functional natural products. *New Journal of Chemistry* **2000**, *24*, 955. [CrossRef]
 67. Štefane, B.; Kočevar, M.; Polanc, S. Ceric(IV) ammonium nitrate mediated transesterification and esterification. *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 1703. [CrossRef]
 68. Khaja, S. D.; Xue, J. Ceric ammonium nitrate: novel and robust acetylating catalyst. *Letters in Organic Chemistry* **2006**, *3*, 554. [CrossRef]
 69. Cheong, C. B.; Frost, J. R.; Donohoe, T. J. Pentamethylphenyl (Ph*) and related derivatives as useful acyl protecting groups for organic synthesis: a preliminary study. *Synlett* **2020**, *31*, 1828. [CrossRef]
 70. Rezayati, S.; Ramazani, A. Metal-based Lewis acid catalysts for conversion of a variety of aldehydes with acetic anhydride to gem 1,1-diacetates. *Research on Chemical Intermediates* **2020**, *46*, 3757. [CrossRef]
 71. Seepersaud, M.; Seecharan, S.; Lalgee, L. J.; Jalsa, N. K. Ceric ammonium nitrate/acetic anhydride: a tunable system for the O-acetylation and mononitration of diversely protected carbohydrates. *Synthetic Communications* **2017**, *47*, 853. [CrossRef]
 72. Yokoe, H.; Mitsuhashi, C.; Matsuoka, Y.; Yoshimura, T.; Yoshida, M.; Shishido, K. Enantio controlled total syntheses of breviones A, B, and C. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 8854. [CrossRef]
 73. Li, J.; Li, F.; King-Smith, E.; Renata, H. Merging chemoenzymatic and radical-based retrosynthetic logic for rapid and modular synthesis of oxidized meroterpenoids. *Nature Chemistry* **2020**, *12*, 173. [CrossRef]
 74. Qiao, C.; Zhang, W.; Han, J.-C.; Li, C.-C. Catalytic enantioselective total synthesis of hypocroloide A. *Organic Letters* **2016**, *18*, 4932. [CrossRef]
 75. Gilmore, K.; Mohamed, R.K.; Alabugin, I.V. The Baldwin rules: revised and extended. *Computational Molecular Science* **2016**, *6*, 487. [CrossRef]
 76. Li, Y.; Meng, X.; Cai, G.; Du, B.; Zhao, B. CAN-catalyzed synthesis of 10-arylpyrano[3,2-b]chromene-4,9-diones under solvent-free conditions. *Research on Chemical Intermediates* **2013**, *40*, 699. [CrossRef]
 77. Chaudhary, A. Recent development in the synthesis of heterocycles by 2-naphthol-based multicomponent reactions. *Molecular Diversity* **2020**, *25*, 1211. [CrossRef]
 78. Kumar A.; Sharma S.; Maury R. A.; Sarkar, J. Diversity oriented synthesis of benzoxanthene and benzochromene libraries via one-pot, three-component reactions and their anti-proliferative activity. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2010**, *12*, 20. [CrossRef]
 79. Ruengsangtongkul, S.; Chaisan, N.; Thongsornkleeb, C.; Tummatorn, J.; Ruchirawat, S. Rate enhancement in CAN-promoted Pd(PPh₃)₂Cl₂-catalyzed oxidative cyclization: synthesis of 2-ketofuran-4-carboxylate esters. *Organic Letters* **2019**, *21*, 2514. [CrossRef]
 80. Nair, V.; Nair, L. G.; Mathew, J. Cerium(IV) mediated oxygenation of dialkyl malonates: a novel synthesis of tartronic acid derivatives. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 2801. [CrossRef]

81. Rao, Y. J.; Sowjanya, T.; Thirupathi, G.; Murthy, N.Y.S.; Kotapalli, S.S. Synthesis and biological evaluation of novel flavone/triazole/benzimidazole hybrids and flavone/isoxazole-annulated heterocycles as antiproliferative and antimycobacterial agents. *Molecular Diversity* **2018**, 22, 803. [[CrossRef](#)]
82. Yerrabelli, J. R.; Nuligonda, S.P.; Mokenapelli, S.; Chitneni, P.R. Microwave induced synthesis of a new class of pyrano isoxazoline and isoxazole annulated chromones - an intramolecular nitrile oxide cycloaddition with tethered olefins and alkynes. *Archive for Organic Chemistry* **2020**, 2020, 125. [[CrossRef](#)]
83. Reddy, Y. T.; Sonar, V. N.; Crooks, P. A.; Dasari, P. K.; Reddy, P. N.; Rajitha, B. Ceric ammonium nitrate (CAN): an efficient catalyst for the coumarin synthesis via Pechmann condensation using conventional heating and microwave irradiation. *Synthetic Communications* **2008**, 38, 2082. [[CrossRef](#)]